مقاله پژوهشی

اثرات مشتقات جدید دی هیدروپیردینی روی عضله صاف ایلئوم موش صحرایی در محیط In vitro

حمید سپهری* ، دکتر مظفر رضوانی‌پور**

چکیده

ترکیبات مختلفی تحت عنوان مسدودکننده‌های کانال کلسیمی شناسایی شده‌اند. قوی‌ترین گروه این ترکیبات ، مشتقات ۱ و ۴ دی هیدروپیریدین می‌باشند که معروف‌ترین آنها نیفیدپین است. رابطه ساختمان و اثرات این دسته از ترکیبات ، به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. ما در این مطالعه ، به بررسی توانایی مشتقات جدید دی هیدروپیریدین در مهار کانال‌های کلسیمی نوع L در مقایسه با نیفیدپین ، روی عضلهٔ صاف ایلئوم موش صحرایی پرداختیم. در این ترکیبات در موقعیت ۴ حلقهٔ پیریدین به جای گروه ۲ - نیتروفنیل ، ۱ - متیل - ۲ متیل سولفونیل یا متیل تیو - ۵ ایمدازول قرار گرفته است. آزمایش‌ها روی موش‌های صحرایی نژاد ویستار (با وزن ۲۵۰ تا ۳۵۰ گرم) انجام شد. در این بررسی ما قطعات ۲ سانتی‌متری ایلئوم را به داخل لولهٔ مرکزی حمام بافت که حاوی ۱۰ سی‌سی محلول کربس اکسیژن‌دار شده با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بود منتقل کردیم و انقباضات آن را با ترانسدیوسر ایزوتونیک به وسیلهٔ دستگاه فیزیوگراف ثبت نمودیم. با اضافه کردن ۰/۱ سی‌سی محلول کلرور پتاسیم ۸۰۰ میلی‌مولار به محلول کربس حمام بافت ، حداکثر انقباض در عضله صاف روده ایجاد می‌شد. سپس آنقدر نیفیدپین و یا ترکیبات مورد بررسی به محیط اضافه کردیم تا ۵۰ درصد انقباض ایجاد گردد (IC_{50}). آنگاه قدرت اثر ترکیبات مورد بررسی را با نیفیدپین مقایسه نمودیم. مقایسه نتایج به دست آمده نشان داد که استرهای قرینه با افزایش طول زنجیره استری، قدرت اثر آنها کاهش می‌یابد و در استرهای ناقرینه ، با افزایش طول زنجیره استری در یک‌طرف ، قدرت ترکیبات مربوطه افزایش پیدا می‌کند.

واژه‌های کلیدی : دی هیدروپیردین ، نیفیدپین ، آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی

* - کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

** - استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقدمه

اولین بار رینگر در دهۀ ۱۸۸۰ به اهمیت کلسیم در حفظ انقباض عضله قلبی پی برد. در طی دهۀ ۱۹۶۰ یک‌سری از داروها تحت عنوان مسدود کننده‌های کلسیم توسط گروه تحقیقاتی فلکنستین و گادفریند شناسایی شدند (۱).

در دهۀ اخیر مسدود کننده‌های کانال کلسیمی در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی نظیر افزایش فشار خون ، آنژین صدری ، آریتمی فوق بطنی و نارسایی احتقانی قلب ، جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده‌اند (۲).

وسیع الطیف بودن اثر داروهای مسدود کنندۀ کانال کلسیمی که خود ناشی از پراکندگی وسیع کانال‌های کلسیمی در بافت‌ها می‌باشد ، هر چند موجب کاربرد گسترده این داروها در بسیاری از بیماری‌ها گردیده ، اما از طرف دیگر این گستردگی گیرنده‌ها باعث بروز عوارض جانبی آنها نیز شده است. این مسأله محققین را بر آن داشته که با بررسی رابطه ساختمان و اثر ، داروهایی را سنتز نمایند که دارای اثرات اختصاصی روی بافت مورد نظر بوده ، از قدرت و طول اثر بیشتری برخوردار باشند ، حتی الامکان عوارض ناخواسته آنها کاهش یابد و از میزان و دخالت مصرف آنها کاسته شود.

گروه فلکنستین به این موضوع پی بردند که وراپامیل [1] و یکی از مشتقات آن بنام گالوپامیل [2] به عنوان آنتاگونیست کلسیم عمل می‌کنند. داروهای دیگری مثل نیفیدپین [3] و دیلتیازم [4] به همین عنوان شناسایی شدند و مشخص شد که اثرات این داروها با اضافه کردن کلسیم خارج سلولی و یا با استفاده از داروهایی که سبب بهبود دسترسی به کلسیم برای عناصر انقباضی می‌شوند ، مثل آگونیست‌های آدنورسپتوریتا [5] و یا گلیکوزیدهای قلبی از بین می‌رود (۳).

گروه گادفرند به اهمیت آنالوگ‌های دی فنیل پی پرازین [6] مثل سی‌فرنارزین به عنوان آنتاگونیست کلسیم پی برد. از سال ۱۹۸۲ به این موضوع پی برده شد که مکان اتصالی مختلفی روی زیرواحد کانال α_1 کلسیم برای این داروها وجود دارد. تفاوت در محل اثر داروها روی زیر واحد کانال‌های α_1 کلسیمی ، سبب تقسیم بندی آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیم به گروه‌های :

(الف) داروهای دی هیدروپیریدینی مثل نیفیدپین ، نیکاردیپین [7] ، نیزولدپین [8] ، (ب) داروهای بنزوتیازپین مثل دیلتیازم [9] و دیکلوفوریم [10] ، (ج) داروهای فنیل آلکیلامینی مثل وراپامیل [11] و گالوپامیل گردید (۴).

در میان گروه‌های مختلف مسدود کننده‌های کلسیم، دی‌هیدروپیریدین‌ها بیشترین آنالوگ را دارا می‌باشند و رابطه ساختمان و اثر آنها در این گروه بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه اثرات ۶ مشتق جدید دی هیدروپیریدینی که به وسیلۀ گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی کرمان سنتز گردیده است ، مورد بررسی قرار گرفت. در این ترکیبات در موقعیت ۴ حلقه پریدینی به جای گروه ۲- نیتروفنیل ، ۱-متیل-۲-متیل سولفونیل ، یا متیل تیو-۵-امیدازول قرار گرفته و در موقعیت ۳و۵- حلقه پیریدینی استرهای مختلف جایگزین گردیده است شکل (۱).

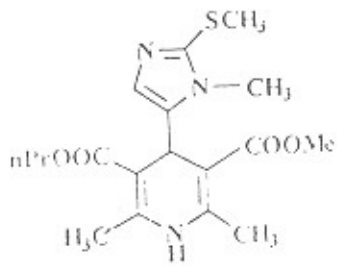
---

1 - Verapamil
2 - Galopamil
3 - Nifedipine
4 - Diltiazem
5 - β Adenoreceptor
6 - Diphenylpiperazine
7 - Nicardipine
8 - Nisoldipine
9 - Diltiazem
10 - Diclofurime
11 - Verapamil

وسایل و روش‌ها

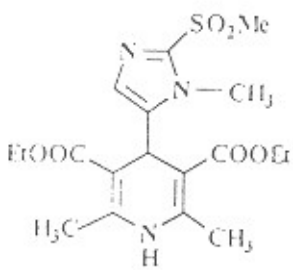
در تمامی آزمایش‌ها از موش صحرایی نژاد اسپراگ - دیولی با وزن بین ۳۵۰-۲۵۰ گرم که از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمان تهیه شده بود ، استفاده شد. موش‌ها به مدت ۴۸ ساعت به منظور عادت کردن با محیط و طبیعی شدن بازتاب‌های دستگاه گوارش ، در آزمایشگاه نگهداری شدند. قبل از انجام هر آزمایش حیوان به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته می‌شد تا روده از محتویات گوارشی خالی ، و فاقد تحریکات خودبه‌خودی شود ، ولی در طول این مدت از نظر نوشیدن آب محدودیتی برای حیوان وجود نداشت.

در روز آزمایش ، ابتدا حیوان را با زدن ضربه‌ای به پشت



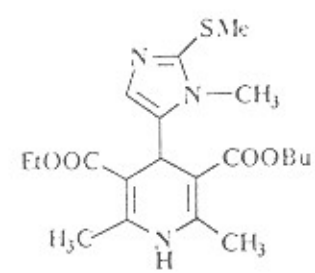
ترکیب شماره ۱۲ با فرمول شیمیایی

$C_{18}H_{25}N_3O_4S$ به وزن مولکولی ۳۷۹



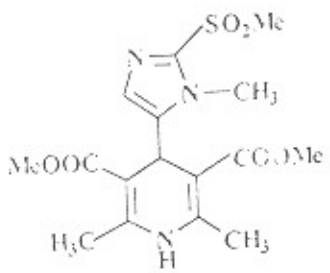
ترکیب شماره ۱۴ با فرمول شیمیایی

$C_{18}H_{25}N_3O_4S$ به وزن مولکولی ۴۱۱



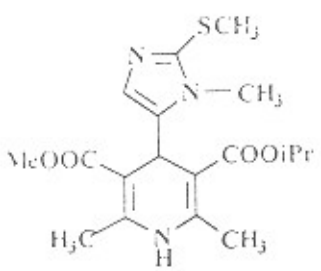
ترکیب شماره ۱۱ با فرمول شیمیایی

$C_{20}H_{29}N_3O_4S$ به وزن مولکولی ۴۰۷



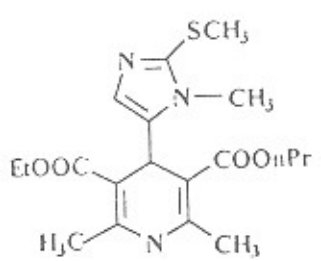
ترکیب شماره ۷ با فرمول شیمیایی

$C_{16}H_{21}N_3O_6S$ به وزن مولکولی ۳۸۳



ترکیب شماره ۴ با فرمول شیمیایی

$C_{18}H_{25}N_3O_4S$ به وزن مولکولی ۳۷۹



ترکیب شماره ۱۰ با فرمول شیمیایی

$C_{19}H_{27}N_3O_4S$ به وزن مولکولی ۳۹۳

شکل (۱)

سر آن بی‌هوش کرده ، پس از بریدن گردن ، حیوان در اثر خروج خون از بدن می‌مرد. سپس شکم حیوان را در امتداد خط سفید[1] ، برش داده ، پس از پیدا شدن محل اتصال ایلئوم به سکوم ، ۱۵ الی ۲۰ سانتی‌متر آخر ایلئوم را با فاصله ۲ سانتی‌متری از سکوم بریده و سپس آن را به قطعات ۱/۵ الی ۲ سانتی‌متری تقسیم کرده و در قالب‌های شیشه‌ای[2] حاوی محلول کربس اکسیژن‌دار شده با درجه حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار می‌دادیم (۵).

محلول کربس مورد استفاده بر حسب میلی گرم درلیتر شامل ، کلرور سدیم ۸۰۱۴/۵ ، کلرور پتاسیم ۱۹۹/۸ ، کلرور پتاسیم ۲۳۱/۳ ، سولفات منیزیم ۲۷۱/۱ ، فسفات دی هیدروژن سدیم ۶۲/۴ ، بیکربنات سدیم ۱۰۰۸ ، گلوکز ۹۹۰ میلی‌گرم بوده است (۶). کلیه ترکیبات متشکله محلول کربس از شرکت مرک آلمان تهیه شده بود.

ابتدا دو انتهای قطعهٔ ایلئوم را به وسیله سوزن و نخ گره زده و سپس گرهٔ یک انتهای آن را به قلاب میلهٔ شیشه‌ای که خود وسیله‌ای برای اکسیژن رسانی می‌باشد ، متصل می‌نمودیم و آن را به داخل لولهٔ مرکزی حمام بافت که حاوی ۱۰ سی‌سی محلول کربس اکسیژن‌دار شده با دمای ۳۷ درجه‌سانتی‌گراد بود ، متصل می‌کردیم. گرهٔ انتهایی دیگر که خود به قطعه نخ متصل بود به قلاب ترانسدیوسر نیرو[3] وصل می‌شد. وزنه‌ای به وزن ۵۰۰ میلی‌گرم ، در طرف مقابل اهرم آویزان می‌شد تا کشش بافتی معینی ایجاد شود. برای این که روده با شرایط محیط عادت پیدا کند ، به مدت یک ساعت در محلول کربس اکسیژن‌دار شده قرار داده می‌شد و هر پانزده دقیقه یک بار محلول کربس درون حمام بافت تخلیه و دوباره پُرشده تا هم از تجمع متابولیت‌های سمی جلوگیری شود و هم مواد غذایی تازه به میزان لازم به بافت برسد. سپس ۱/۱ سانتی‌مترمکعب کلرور پتاسیم ۸۰۰ میلی مولار به حمام بافت که حاوی ۱۰سی‌سی‌از محلول کربس بود اضافه می‌شد ، تا غلظت ۸۰ میلی‌مولار کلرور پتاسیم در محیط بافت پدید آید.

با افزایش غلظت پتاسیم خارج سلولی ، غشاء سلول ناقطبی ، و قطعهٔ ایلئوم روده منقبض می‌گردید. انقباض ایجاد شده به وسیلهٔ ترانسدیوسر نیرو به علامت الکتریکی تبدیل شده سپس با دستگاه فیزیوگراف چهارکاناله مدل *RGLL* کارخانه یک‌من تقویت و فیلتره شده و انقباضات به صورت گراف ثبت می‌گردید. بعد از انقباض روده آن قدر صبر می‌کردیم تا این که نمودار انقباضی ثبت شده به وسیله دستگاه فیزیوگراف به حالت پایدار و یکنواخت برسد. این مرحله ۲۰ الی ۴۰ دقیقه طول می‌کشید. بعد از این مرحله به وسیله نمونه‌گیر آن قدر محلول نیفیدپین به محیط اضافه می‌کردیم تا منحنی به اندازه نصف ارتفاع خود نزول نماید تا ۵۰ درصد رفع انقباض ایجاد گردد. آنگاه غلظت نیفیدپین مصرفی برای این میزان رفع انقباض (IC_{50}) را محاسبه می‌کردیم. همین کار را برای ترکیبات سنتز شده انجام دادیم، و IC_{50}های مربوطه را به دست آوردیم.

آزمایش‌ها برای هر ترکیب ، ۷ مرتبه روی ۷ قطعهٔ رودهٔ مختلف که هر کدام از قطعات مربوط به یک موش بود، انجام شد. از آن جا که ترکیب‌های مورد مطالعه در حلال‌های مختلف یعنی استن و اسیداستیک گلاسیال ۰/۱درصد حل شده بودند ، دو نمونه محلول نیفیدپین به عنوان گروه‌های

1 - *Linea alba*
2 - *Plate*
3 - *Transducer*

کنترل ترکیباتی که حلالشان استن بود انتخاب گردید. نتایج به دست آمده برای آن ترکیبات با نیفیدپین مربوطه مقایسه گردید ، ترکیباتی که حلالشان اسید استیک گلاسیان بود با نیفیدپین که حلال آن اسید استیک گلاسیان بود ، مقایسه گردید. حلال ترکیب شماره ۱۱ ، اسید استیک گلاسیال ۰/۱ درصد بود و حلال ترکیبات ۴ و ۷ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۴ ، استن بود.

پس از جمع آوری داده‌ها میانگین غلظت ترکیبات مورد نظر برای ایجاد ۵۰ درصد رفع انقباض به صورت $mean \pm SE$ محاسبه شد. برای مقایسه آماری IC_{50} میانگین ترکیبات مختلف از آزمون T استفاده شد و معنی‌دار بودن آن در سطوح اطمینان ۹۵درصد ، ۹۹ ، ۹۹/۹ درصد سنجیده شد.

یافته‌ها

IC_{50} میانگین به دست آمده برای نیفیدپین با حلال استن $(۱/۲۵۷ \pm ۰/۳۶۷) \times ۱۰^{-۹}$ مول در لیتر و برای نیفیدپین با حلال اسید استیک گلاسیال $(۷/۶ \pm ۰/۳۰۷) \times ۱۰^{-۱۰}$ مول در لیتر می‌باشد که اختلاف معنی‌داری بین نتایج به دست آمده از این دو گروه وجود ندارد.

IC_{50} میانگین به دست آمده برای ترکیب شماره ۱۲ $(۱/۰۳۱ \pm ۰/۱۲۲) \times ۱۰^{-۵}$ مول در لیتر بوده و اختلاف معنی‌داری بین IC_{50} این ترکیب و نیفیدپین با حلال استن وجود دارد ($p<۰/۰۰۰۱$) به طوری که ترکیب مربوطه حدود ۸۲۰۲ مرتبه نسبت به نیفیدپین ضعیف‌تر می‌باشد.

IC_{50} میانگین به دست آمده برای ترکیب شماره ۱۴ $(۲/۵۵۱ \pm ۰/۵) \times ۱۰^{-۶}$ مول در لیتر بوده و اختلاف معنی‌داری بین IC_{50} این ترکیب و نیفیدپین با حلال استن وجود دارد ($p<۰/۰۱$) به طوری که این ترکیب حدود ۲۰۲۹ مرتبه نسبت به نیفیدپین ضعیف‌تر می‌باشد.

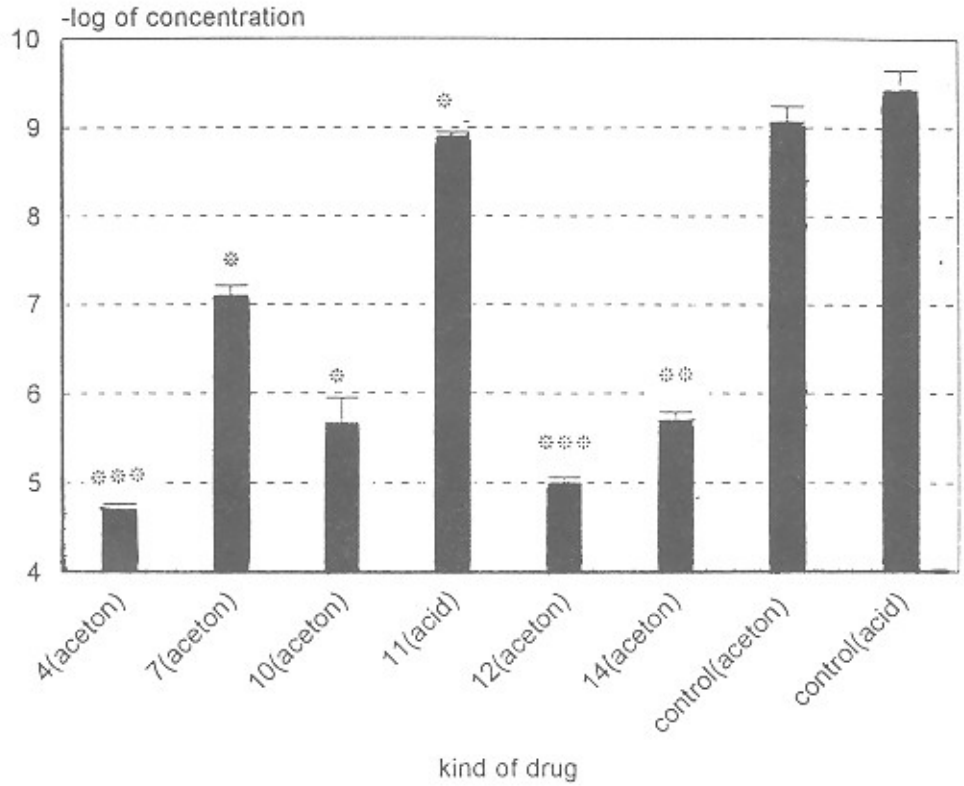
IC_{50} میانگین به دست آمده برای ترکیب شماره ۱۱ $(۱/۳۱۷ \pm ۰/۸) \times ۱۰^{-۹}$ مول در لیتر بوده و اختلاف معنی‌داری بین IC_{50} میانگین این ترکیب و نیفیدپین با حلال اسید استیک گلاسیان وجود دارد ($p<۰/۰۵$) به طوری که این ترکیب حدود ۱/۷ مرتبه نسبت به نیفیدپین ضعیف‌تر می‌باشد.

IC_{50} میانگین به دست آمده برای ترکیب شماره ۷، $(۱/۰۳۸ \pm ۰/۲۹۵) \times ۱۰^{-۷}$ مول در لیتر بوده و اختلاف معنی‌داری بین IC_{50} میانگین این ترکیب و نیفیدپین با حلال استن وجود دارد ($p<۰/۰۵$) به طوری که این ترکیب حدود ۸۱ مرتبه از نیفیدپین ضعیف‌تر می‌باشد.

IC_{50} میانگین به دست آمده برای ترکیب شماره ۴ $(۲/۰۷۶ \pm ۰/۲۷۹) \times ۱۰^{-۵}$ مول در لیتر بوده و اختلاف معنی‌داری بین IC_{50} میانگین این ترکیب و نیفیدپین با حلال استن وجود دارد ($p<۰/۰۰۰۱$) به طوری که این ترکیب حدود ۱۶۵۲۰ مرتبه نسبت به نیفیدپین ضعیف‌تر می‌باشد.

IC_{50} میانگین به دست آمده برای ترکیب شماره ۱۰ $(۳/۱۶۳ \pm ۰/۸۸) \times ۱۰^{-۶}$ مول در لیتر بوده و اختلاف معنی‌داری بین IC_{50} میانگین این ترکیب و نیفیدپین با حلال استن وجود دارد ($p<۰/۰۱$) به طوری که این ترکیب حدود ۲۵۱۶ مرتبه نسبت به نیفیدپین ضعیف‌تر می‌باشد.

شکل ۲ به بررسی مقایسه نمودار ستونی قدرت اثر نیفیدپین در مقایسه با هر شش ترکیب ، ۷ ، ۱۲ ، ۱۴ ، ۷ ، ۱۰ ، ۴ و ۱۱ می‌پردازد که قدرت اثر آنها بر حسب منفی



شکل (۲) : مقایسه نمودار ستونی منفی لگاریتم IC_{50} ترکیب ۴ و ۷ و ۱۰ ، ۱۲ و ۱۴ با نیفیدپین با حلال استن و ترکیب شماره ۱۱ با نیفیدپین با حلال اسید استیک گلاسیال

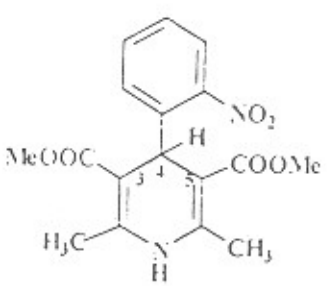
(P<۰/۰۵) ، ** (P<۰/۰۱) ، * (P<۰/۰۰۱)*

لگاریتم غلظت آمده است.

بحث

از آن جا که نیفیدپین مشخصات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک ایده آلی ندارد ، همواره سعی در ساخت مشتقات جدید دارویی بوده است. نتیجهٔ این کوشش‌ها سنتز ترکیبات جدیدی می‌باشد که دارای زمان اثر طولانی‌تر و عوارض جانبی کمترند و تنها بر روی بافت‌های اختصاصی اثر می‌نماید.

ساختمان مولکولی نیفیدپین که سردستهٔ داروهای دی‌هیدروپیریدنی می‌باشد در شکل ۳ ، نمایش داده شده است.



شکل (۳) : ساختمان شیمیایی نیفیدپین

اصول کلی راجع به مشخصات ساختمانی دی هیدروپیریدین‌ها عبارتند از :

۱) حلقهٔ ۱ و ۴ دی هیدروپریدین اساس فعالیت می‌باشد و گروه *NH* برای فعالیت آن ضروری است و تبدیل آن به فرم اکسید یا احیاء شده ، فعالیت آن را از بین می‌برد (۷).

۲) گروه‌های استری در موقعیت ۳ و ۵ برای وجود اثر ضروری است و هر دو باید وجود داشته باشد و اگر یکی از این استرها را برداریم اثر آنتاگونیستی از بین می‌رود.

۳) هنگامی که گروه‌های استری ۳ و ۵ با هم فرق داشته باشند ، کربن شمارهٔ ۴ نامتقارن شده و انتخابی بودن فضایی مشاهده می‌شود.

۴) مؤثرترین آنها دارای گروه متیل روی کربن شماره ۲ و ۶ می‌باشند و اگر چنانچه آنها را برداریم قدرت اثر آنها کاهش پیدا می‌یابد.

۵) معمولاً استرهای ناقرینه از استرهای قرینهٔ مشابه ، قوی‌تر می‌باشند.

۶) NO_2 در گروه نیتروفنیل با اهمیت می‌باشد و چنانچه در صفحهٔ دی‌هیدروپریدینی باشد اثر آگونیستی ، و اگر در پشت صفحه باشد اثر آنتاگونیستی ایجاد می‌شود.

۷) توالی استخلاف NO_2 در حلقهٔ نیتروفنیل حائز اهمیت است ، به طوری که اگر NO_2 در موقعیت متا باشد اثر آگونیستی ایجاد می‌شود و اگر NO_2 در موقعیت پارا قرار بگیرد ، اثر آنتاگونیستی ایجاد نمی‌شود.

۸) چنانچه NO_2 در موقعیت ۲ حلقهٔ نیتروفنیل قرار بگیرد ، بیشتر روی عروق محیطی اثر می‌کند و اگر در موقعیت ۳ حلقهٔ نیتروفنیل قرار بگیرد بیشتر روی عروق سیستم عصبی مرکزی اثر می‌گذارد (۷).

۹) در استرهای قرینه افزایش طول زنجیرهٔ استری موجب کاهش دی‌هیدروپیردین‌ها می‌گردد و در استرهای ناقرینه هنگامی که زنجیرهٔ استری در یک طرف کوچک باشد ، افزایش طول زنجیرهٔ استری در طرف دیگر موجب افزایش فعالیت آنها می‌شود (۸و۴).

ترکیب شمارهٔ ۷ که IC_{50} $\times 10^{-7}$ ۰/۲۹۵ ± ۱/۰۳۸ آن مول در لیتر می‌باشد ، در مقایسه با نیفیدپین حدود ۸۱ مرتبه ضعیف‌تر است. از آن جا که نیفیدپین از نظر ساختمانی مشابه این ترکیب بوده و فقط در موقعیت ۴ حلقه پیریدین به جای گروه ۲-نیتروفنیل ، در ترکیب شماره ۷ گروه متیل سولفونیل امیدازول قرار دارد ، می‌توان نتیجه گرفت که وجود حلقه نیتروفنیل در موقعیت ۴ حلقه پیردین، در مقایسه با هنگامی که گروه متیل سولفونیل امیدازول قرار دارد ، موجب افزایش قدرت دی هیدروپیریدین‌ها می‌گردد. با توجه به این که در ترکیبات ۷ و ۱۴ در موقعیت‌های ۳ و ۵ حلقه پیردین استرهای قرنیه وجود دارد و پاسخ ترکیب شماره ۱۴ که اتیل فرمات در موقعیت ۳ و ۵ حلقه پیردین قرار گرفته است و IC_{50} آن $\times 10^{-6}$ (۰/۵ ± ۲/۵۵۱) می‌باشد و حدود ۲/۴۵ مرتبه ضعیف‌تر از ترکیب شماره ۷ می‌باشد که دارای گروه متیل فرمات در موقعیت ۳ و ۵ حلقه پیردین می‌باشد پس می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً در استرهای قرینه هرچه طول زنجیره بلندتر شود ، قدرت اثر آنها کاهش می‌یابد. این نتیجه‌گیری با آنچه که شفیعی و همکارانش گزارش داده بودند مطابقت دارد (۸).

ترکیب شماره ۱۰ با IC_{50} $\times 10^{-6}$ (۰/۸۸۸±۳/۱۶۳) و ترکیب شماره ۱۱ با IC_{50} $\times 10^{-9}$ (۰/۱۸ ± ۱/۳۱۷) ، هر دو در موقعیت سه حلقه پیردینی دارای گروه اتیل فرمات می‌باشند و در موقعیت ۵ حلقه پیردینی در ترکیب شماره ۱۱ بوتیل فرمات و در ترکیب شماره ۱۰ ، N - پروپیل فرمات قرار گرفته است و ترکیب شماره ۱۱ ، ۲۰۰۰ مرتبه ضعیف‌تر از ترکیب شماره ۱۰ می‌باشد. با توجه به این که استخلاف بوتیل فرمات طویل‌تر از N پروپیل فرمات

می‌باشد ، می‌توان نتیجه گرفت احتمال دارد در استرهای ناقرینه ، با افزایش طول زنجیره استری در یک طرف قدرت اثر ترکیب افزایش پیدا می‌کند. این نتیجه با آنچه شفیعی و همکارانش گزارش داده بودند مطابقت دارد (۹).

ترکیب شماره ۴ با IC_{50} $(۲/۰۷۶ \pm ۰/۲۷۹)\times۱۰^{-۵}$ حدود ۱۶۵۰۰ مرتبه ضعیف‌تر از نیفیدپین است. این ترکیب ضعیف‌ترین ترکیب سنتز شده در این گروه دارویی بود. با توجه به این که در این ترکیب در موقعیت ۳ و ۵ استرهای ناقرینه قرار دارد و از تمامی ترکیباتی که دارای استرهای ناقرینه بوده‌اند (۱۱و۱۰و۷و۴) ضعیف‌تر بوده است ، بنابراین می‌توان گفت که احتمالاً وجود استرهای ناقرینه همیشه سبب افزایش قدرت اثر این ترکیبات نمی‌شود.

ترکیب شماره ۱۲ با IC_{50} $(۱/۰۳۱ \pm ۰/۱۲۲)\times۱۰^{-۵}$ در مقایسه با ترکیب شماره ۴ ، حدود ۲ مرتبه قوی‌تر می‌باشد. از آن جاکه تنها تفاوت ترکیب شماره ۱۲ با ترکیب شماره ۴ در استخلاف ۵ حلقه پیردینی است و در ترکیب شماره ۱۲ ، ان پروپیل فرمات قرار دارد اما در ترکیب شماره ۴ ایزوپروپیل فرمات قرار دارد ، به نظر می‌رسد قرارگیری زنجیره استری بدون شاخه ، باعث افزایش قدرت اثر در مقایسه با زنجیره استری شاخه‌دار می‌گردد.

ترکیب شماره ۱۱ قوی‌ترین ترکیب بود. در مجموع اثرات نیفیدپین در مهار کانال کلسیمی از تمام ترکیبات مورد مطالعه به طور معنی‌داری قوی‌تر بود. در نتیجه در سنتز مشتقات جدید دی هیدروپریدینی می‌توان نکات زیر را مورد توجه قرار داد :

الف) در دی هیدروپیریدین‌ها استخلاف ۳ ، ۴ ، ۵ حلقه پیردین برای قدرت اثر این ترکیبات از اهمیت اساسی برخوردار است.

ب) به نظر می‌رسد جایگزینی گروه ۲ - نیتروفنیل در موقعیت‌های حلقه پیردینی با گروه متیل تیوایمیدازول و یا متیل سولفونیل ایمیدازول سبب کاهش قدرت اثر دی هیدروپیردینی گردیده است.

ج) قرارگیری استرهای ناقرینه به جای استرهای قرینه روی کربن شمارهٔ ۳ و ۵ حلقه پیردین معمولاً سبب افزایش قدرت اثر دی هیدروپیریدین‌ها می‌گردد.

د) در استرهای ناقرینه هنگامی که طول زنجیره استری در یک طرف کوچک باشد با افزایش طول زنجیره استری در طرف دیگر موجب افزایش قدرت اثر می‌گردد.

ه) در استرهای قرینه باافزایش طول زنجیره استری قدرت آنها کاهش می‌یابد.

و) به نظر می‌رسد بکارگیری استرهای شاخه دار در موقعیت ۵ و ۳ حلقه پیردین موجب کاهش قدرت اثر می‌گردد.

قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از جناب آقای دکتر حمید نحفی‌پور ، آقای دکتر غلامرضا سپهری ، آقای دکتر علی‌رضا فرومدی سنتزکنندهٔ داروهای آزمایش شده و خانم دکتر مریم میرزائی ، به خاطر همکاری صمیمانه‌شان اعلام می‌دارند.

منابع

1- Katzang BG. Basic & Clinical pharmacology. 7th Ed. appelton & Lange, London, 1998; p: 53-58.

2- Hurwitz L. et al. Calcium channels : Their properties, function, regulation and clinical relevance, 1st.ed. NewYork. CR press Inc. 1991; pp: 70-90

3- Valdivelso JM, Macias JF. Cardivascular effects of - Diltiazem and nifedipine compared in anesthetized rats. Eur - J - Pharmacol 1997; 335 : 193-198.

4- Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the site of action of drug modifying channel function. Pharmacological reviews 1992; 4413: 363.

5- Olds R, Olds J. A colour atlas of the rat dissection guide. first Ed. London, wolf medical publications 1979; pp : 31-35

6- Shafiee A, Dehpour AR, et al. Synthesis and calcium channel antagonist acitibility of nifedipine anologues with methylsulfonyl substituent. Pharmaccutica Acta Helvetiae 1998; 73: 75-79.

7- Han S. Comprehensive medicinal chemistery. First st ed. Philadelphia, WB saunders, 1990; pp : 1053-1058

8- Shafiee A, Dehpour A, et al. Synthesis and calcium. channel antagonist activity of nifedipine analogues with methylsulfonyimidazolyl substituent. Pharmaceutica, ACTA Helvetiae 1998; 73: 75-79

9- Shafiee A, Miri R. Synthesis and calcium channel antagonist acitibility of nifedipine anologues contating nitroimidazolyl substituent. Pharmaco science, 1996 ; 2: 541-43