

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ NAFİMİDON OKSİM ESTER
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ
VE ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ECZ. MEHMET ABDULLAH ALAGÖZ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT**

MALATYA - 2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ NAFİMİDON OKSİM ESTER
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ
VE ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTELERİ**

ECZ. MEHMET ABDULLAH ALAGÖZ


Danışman Öğretim Üyesi: Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT


**Bu araştırma TÜBİTAK tarafından 110S270 proje numarası ve
İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi tarafından
2011/66 (Yüksek Lisans) proje numarası ile desteklenmiştir.**


MALATYA - 2011

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ünsal ÇALIŞ  İmza

Danışman Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT 

Üye Prof. Dr. Bülent ALICI 

ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../2011 tarih ve 2011/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali OTLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasındaki katkılarından dolayı danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT'a,

Tezimin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Sevim DALKARA'ya,

Antikonvülsan aktivite tarama testlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ünsal ÇALIŞ'a,

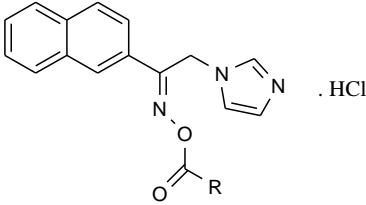
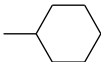


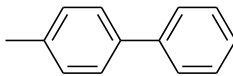
Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı doktora öğrencisi Sayın Uzm. Ecz. Zeynep ÖZDEMİR'e,

Bileşiklerin sentezi sırasında mikrodalga yöntem uygulamalarındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Bülent ALICI ve Sayın Kim. Gülnihan ONAR'a,

110S270 proje numarası ile destekleyen TÜBİTAK ve 2011/66 (Yüksek Lisans) proje numarası ile destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada, oksim ester türevi yeni 10 bileşiğin sentezi yapılmış, 9 bileşiğin antikonvülsan aktiviteleri değerlendirilmiştir.

			
Bileşik	R	Bileşik	R
1	-CH ₂ CH ₃	6	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	7	
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	8	-CH ₂ NHCO 
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	9	-CH=CH- 
5	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	10	

Hazırlanan 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksimin çeşitli açıl grupları ile süstitüsyon tepkimesi sonucu oksim ester türevleri elde edilmiştir. Sentezi yapılan ve saflaştırılan bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri ile ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, kütle spektral verileri ve eleman analizleri ile kanıtlanmıştır.

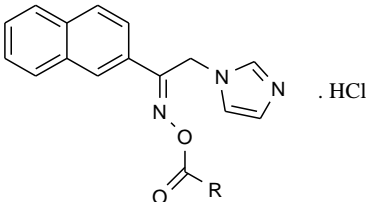

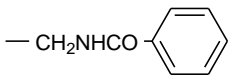
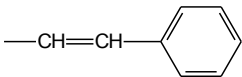
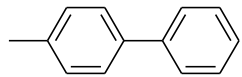
Bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri “National Institutes of Health” (NIH) Antiepileptik İlaç Geliştirme (ADD) programına uygun olarak yapılmış; antikonvülsan aktivite için maksimal elektroşok nöbet (MES) ve subkütan metrazol nöbet (ScM) testleri, nörolojik bozukluklar için ise rotorod toksisite testi uygulanmıştır. Antikonvülsan tarama testleri uygulanan 9 bileşikten 8’i (Bileşik **1-4**, **6**, **7**, **9**, **10**) MES ve/veya ScM testinde aktif bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Antikonvülsan aktivite, nafimidon, oksim ester, imidazol.

Destekleyen kurumlar: TÜBİTAK (110S270) ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi (2011/66, Yüksek Lisans).

ABSTRACT
SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITIES OF NEW
NAFIMIDON OXIME ESTER DERIVATIVES

In this study, 10 new oxime ester derivative compounds which are expected to show anticonvulsant activity have been synthesized.

			
Bileşik	R	Bileşik	R
1	-CH ₂ CH ₃	6	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	7	
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	8	
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	9	
5	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	10	

Oxime ester derivatives were synthesized by the reaction of the various acyl halides with 1-(naphthalene-2-yl)-2-(1*H*-imidazole-1-yl)ethanone oxime. Some physical and UV spectral properties of the compounds and their R_f values in thin-layer chromatography were determined. Their structures were confirmed by IR, ¹H-NMR, Mass spectral and the elemental analysis data.

Anticonvulsant activity of the compounds was determined according to the Antiepileptic Drug Development (ADD) program of National Institutes of Health (NIH) by maximal electroshock seizure (MES) and subcutaneous metrazol seizure (ScMet) tests. Rotorod test in mice was applied for neurological deficits. Eight of the nine compounds which anticonvulsant screening tests applied to were active in the MES and / or SCM test.

Key words: Anticonvulsant, nafimidone, oxime ester, imidazole.

Supported by: TUBITAK (110S270) and İnönü University Scientific Researches Unit. (Project no: 2011/66 master)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Oksimler ve Oksim Esterler	4
2.1.1. Genel Özellikleri	4
2.1.2. Teşhis Tepkimeleri	6
2.1.3. Stereokimyaları	6
2.1.4. Oksim Esterlerin Hazırlanması	10
2.1.4.1. Oksimlerin Karboksilik Asitler ile Tepkimesi	10
2.1.4.2. Oksimlerin Anhidritler ile Tepkimesi	13
2.1.4.3. Oksimlerin Açıl Halojenürler ile Tepkimesi	16
2.1.4.4. Oksimatların Açıl Klorürler ile Tepkimesi	19
2.1.4.5. Nitro Bileşiklerinin İzosiyanatlar ve Anhidritler ile Tepkimesi	20
2.1.4.6. Diğer Sentez Tepkimeleri	20
2.1.4.7. Mikrobiyolojik Sentez Yöntemleri	21
2.1.5. Oksim Esterlerin Kimyasal Tepkimeleri	21
2.1.5.1. Hidroliz Tepkimeleri	21
2.1.5.2. Redüksiyon Tepkimeleri	22
2.1.5.3. Katım Tepkimeleri	22
2.1.5.4. Çevrilme Tepkimeleri	23
2.1.5.5. Halka Kapanma Tepkimeleri	24
2.1.5.6. Radikalik Tepkimeler	25
2.1.5.7. Polimerizasyon Tepkimeleri	26

2.1.6. Oksim Esterlerinin Spektral Özellikleri	26
2.1.6.1. IR Spektral Özellikleri	26
2.1.6.2. NMR Spektral Özellikleri	27
2.1.6.3. Kütle Spektral Özellikleri	29
2.1.7. Oksim Ester Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	29
2.1.7.1. Antifungal-antibakteriyel Aktivite	29
2.1.7.2. Antikonvülsan Aktivite	31
2.1.7.3. Analjezik-antiinflamatuvar Aktivite	31
2.1.7.4. Antikanser Aktivite	32
2.1.7.5. Lokal Anestezik Aktivite	32
2.1.7.6. Herbisidal Aktivite	33
2.1.7.7. Diğer Etkileri	33
2.2. Epilepsi	33
2.2.1. Epilepsi Tiplerinin Sınıflandırılması	34
2.2.1.1. Parsiyal (Lokal, Fokal) Nöbetler	34
2.2.1.2. Jeneralize Nöbetler	36
2.2.2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	38
2.2.2.1. GABA Aracılı Sinaptik İnhibisyonun Artırılması	39
2.2.2.2. Eksitasyonun (uyarılanın) İnhibisyonu	41
2.2.2.3. Sodyum Kanallarının Blokajı	42
2.2.2.4. Kalsiyum Kanallarının Blokajı	43
2.2.3. Antiepileptik İlaçların Epilepsi Dışındaki Kullanımları	44
2.2.4. Arilalkilazol Grubu Antikonvülsan Bileşikler	45
2.2.5. Antikonvülsan Aktivite Tayin Yöntemleri	50
2.2.6. Antiepileptik İlaç Geliştirmede Antikonvülsan Tarama Programı (ADD-ASP)	50
2.2.6.1. Tarama I (Antikonvülsan Aktivite Belirleme)	51
2.2.6.2. Tarama II	54
2.2.6.3. Tarama III	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Kimyasal Çalışmalar	56
3.1.1. Materyal	56

3.1.2. Sentez Yöntemleri	56
3.1.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri	56
3.1.2.2. Bileşiklerin Sentezi	57
3.1.3. Analitik Yöntemler	58
3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri	58
3.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	59
3.1.3.3. Spektroskopik Kontroller	60
3.1.3.4. Eleman Analizleri	60
3.2. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları	61
3.2.1. Tarama I Testleri	61
3.2.1.1. MES Testi	61
3.2.1.2. ScM Testi	62
3.2.1.3. Toksikite Testi	62
4. BULGULAR	63
4.1. Kimyasal Çalışmalar	63
4.2. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları	75
5. TARTIŞMA	76
5.1. Kimyasal Çalışmalar	77
5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	79
5.1.1.1. Naftaçil Bromür Sentezi	79
5.1.1.2. Nafimidon Sentezi	79
5.1.1.3. Nafimidon Oksim Sentezi	80
5.1.2. Oksim Ester Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezi	81
5.1.2.1. Karboksilik Asitlerin Oksimlerle Tepkimesi	81
5.1.2.2. Anhidritlerin Oksimlerle Tepkimesi	82
5.1.2.3. Açıl Halojenürlerin Oksimlerle Tepkimesi	83
5.1.3. Bileşiklerin Saflaştırılması	83
5.1.4. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	84
5.1.4.1. IR Spektrumları	84
5.1.4.2. ¹H-NMR Spektrumları	87
5.1.4.3. Kütle Spektrumları	93
5.2. cLogP Hesaplamaları	93

5.3. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları	95
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	96
7. KAYNAKLAR	98
8. EKLER	115
EK. 1 : Etik Kurul Kararı	115
EK. 2 : Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	116
EK. 3 : IMPPS-3 Third International Meeting On Pharmacy&Pharmaceutical Sciences 9-12 Haziran 2010, İstanbul- Türkiye	117
EK. 4 : International Symposium on Drug Research and Development “From Chemistry to Medicine” DRD 2011 and New Horizons and Job Opportunities for Young Scientists, 27-29 May 2011, Antalya	118
ÖZGEÇMİŞ	119

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3D QSAR	3 Boyutlu kantitatif yapı aktivite ilişkileri
ADD	Antiepileptik ilaç geliştirme
AEİ	Antiepileptik ilaçlar
AIBN	Azobisisobütironitril
AMPA	3-Amino hidroksi-5-metil isozaksol propionik asit
API	Pozitif iyonlaştırma tekniği
ASP	Antikonvülsan tarama projesi
COX	Siklooksijenaz
CDI	<i>N,N'</i> -Karbonidiimidazol
CoMSIA	Comparative molecular similarity indices analizi
DAF	Dietilazodiformat
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCC	Disikloheksilkarbodiimid
DCU	Disikloheksilüre
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimetilamino)piridin
DMSO	Dimetilsülfoksit
EDC	<i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilkarbodiimid
ED ₅₀	Etkin dozun yarısı
EPSP	Eksitator postsinaptik membran potansiyelini
ES	Elektron sprey
GABA	γ -Amino bütanoik asit
cGMP	guanozin-3,5-monoposfat
HOBt	Hidroksibenzotriazol
ip	intra peritoneal
LD ₅₀	Letal dozun yarısı
MAP	4-Metoksiasetofenon
MES	Maksimal elektroşok
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NIH	National Institutes of Health
NMDA	<i>N</i> - metil-D-aspartat
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolin

PEG	Polietilen glikol
PTZ	Pentilentetrazol
RBBP9	Retinoblastoma-binding protein 9
SAR	Yapı aktivite ilişkileri
Sc	Sübkütan
ScM	Subkütan metrazol
SSS	Santral sinir sistemi
TEA	Trietilamin
TD ₅₀	Toksik dozun yarısı
THF	Tetrahidrofuran
TPP	Trifenilfosfin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No.
2.1. Antikonvülsan ilaçların etki mekanizmaları	39
2.2. Kalsiyum kanalları	43
5.1. Nafimidon oksimin ¹ H-NMR spektrumu	81
5.2. Bileşik 1 'in potasyum bromür içinde alınan IR spektrumu	85
5.3. Bileşik 8 'in potasyum bromür içinde alınan IR spektrumu	86
5.4. Bileşik 8 'in DMSO içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz)	88
5.5. Bileşik 6 'nın DMSO içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz)	91
5.6. Bileşik 7 'nin CDCl ₃ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz)	92

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No.
1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları	3
4.1. Bileşiklerin faz I antikonvülsan aktivite tarama sonuçları	75
5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, reaksiyon verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri	78
5.2. Bileşiklerin bazı ¹ H-NMR spektrumu verileri	90
5.3. Bileşiklerin clogP değerleri	94

1. GİRİŞ

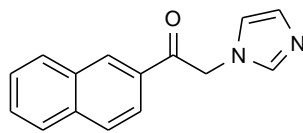
Epilepsi, dünyada 50 milyondan fazla kişiyi etkileyen, genellikle çocukluk çağında başlayan ve hayat boyunca devam eden, tekrarlayan nöbetler şeklinde kendini gösteren nörolojik bir bozukluktur (1, 2). Menenjit, ensefalit gibi SSS enfeksiyonları, SSS gelişimsel anomalileri, akut travma ya da metabolik rahatsızlıklar sonucu epilepsi meydana gelebilir. Epileptik nöbetler, nöronların ritmik ve senkronize deşarjı sonucu görülür. Bu deşarjlar hastanın hislerini ve davranışlarını değiştirmektedir (1).

Klasik epilepsi ilaçları olan fenobarbital, fenitoin, pirimidon, karbamazepin, etosüksinimid ve valproik asit istenmeyen yan etkilerine rağmen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar nöbetleri kontrol altına almak açısından tam olarak yeterli değildirler. Lamotrijin, topiramet, gabapentin, zonisamide, tiagabin, vigabatrin, felbamat ve levetirasetam 2. kuşak; rufinamid, lakosamid ve eslikarbazepin asetat ise 3. kuşak antiepileptik ilaçlar (AEİ) olarak tedavide kullanılmaktadır (3). Halen kullanılmakta olan AEİ ile parsiyal nöbet geçiren hastaların %50'si, jeneralize nöbet geçiren hastaların ise yaklaşık %30'unda nöbetler kontrol altına alınamamaktadır (4-7). Bunun yanı sıra AEİ hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilememektedir. Bu ilaçlar kronik yorgunluk, nörofizyolojik bozukluk ve kilo artışına neden olduğu gibi ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan bazı enzimleri harekete geçirerek, bazı ilaçların serum düzeyinde değişiklikler de meydana getirmektedir. Bu nedenlerle daha etkili, daha güvenli, yan etkisi daha az, daha spesifik etki gösteren ve bütün nöbetlerin kontrol altına alınabildiği yeni Antikonvülsan bileşiklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (8, 9). Son yıllarda migren, nöropatik ağrı gibi nörolojik hastalıklar yanı sıra; şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, alkol bağımlılığı gibi psikiyatrik hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılmaya başlanması antiepileptik ilaçların önemini daha da artırmıştır (10-15).

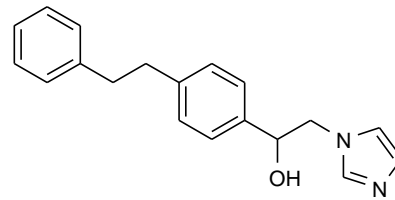
Antiepileptik bileşik geliştirme çalışmaları medisinal kimyada önemini devam ettiren araştırma konularındandır. Yeni bir antikonvülsan ilacın tasarlanması çeşitli yollarla yapılabilir (16-18). Bunlardan biri epilepsinin moleküler

mekanizmasının daha iyi anlaşılması ile yeni hedeflerin belirlenmesi, diğeri ise mevcut ilaç ve etkili moleküllerin modifikasyonudur.

Epilepsi tedavisinde ilk kullanılan ilaçlar genellikle üreit yapısında olmalarına rağmen, son yıllarda tedaviye giren antiepileptik ilaçlar ve antikonvülsan etki gösteren bileşiklerin yapıları incelendiğinde çok çeşitli fonksiyonel gruplar taşıdıkları görülmektedir. Antikonvülsan etkili üreit yapısından farklı olan bileşik gruplarından biri de (arilalkil)imidazollerdir. Nafimidon ve denzimol bu grup antikonvülsan bileşiklerin öncü molekülleridir (19-22).



Nafimidon



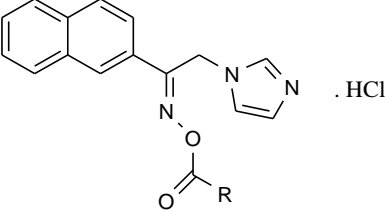
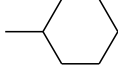
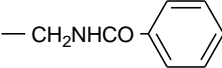
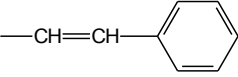
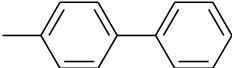
Denzimol

SAR çalışmaları sonucu lipofilik aril grubu olarak naftalen, azol halkası olarak da imidazol içerenlerin en etkili bileşikler olduğu, ayrıca alkil köprüsünde küçük, oksijenli bir fonksiyonel grup (karbonil, etilen dioksi, metoksi, açiloksi, hidroksi ve oksiimino süstitüentleri gibi) bulunan bileşiklerin önemli antikonvülsan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (20, 21, 23-30)

Nafimidon oksim antikonvülsan aktivite göstermemesine rağmen, nafimidon molekülü üzerinde yapılan modifikasyonlar sonucu elde edilen çeşitli alkil/arilalkil süstitüe oksim eter ve aril süstitüe oksim esterlerinde aktivite bulunmuştur (28, 30). Ayrıca nafimidon alkol esterlerinin aktif bulunması (27) ve valproik asit gibi çeşitli karboksilli asitlerin kendilerinin de antikonvülsan etkili olduğunun bilinmesi, bu tez çalışmasında nafimidon oksimin çeşitli zincir uzunluklarında düz zincirli, dallanmış veya siklik alkil grupları, çeşitli aril alkil ve aromatik gruplar içeren ester türevlerinin hazırlanması amaçlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları Tablo 1.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları

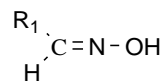
	
Bileşik	R
1	-CH ₂ CH ₃
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃
6	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
7	
8	
9	
10	

2. GENEL BİLGİLER

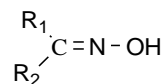
2.1. OKSİMLER VE OKSİM ESTERLER

2.1.1. Genel Özellikleri

Oksimler, yapılarında karbon azot çifte bağı içeren, azota bağlı hidroksil grubu bulunan, genellikle keton ve aldehitlerin hidroksilamin hidroklorür ile tepkimesi sonucu elde edilen bileşiklerdir. Oksim ismi oksi-imin kelimesinin kısaltılması sonucu oluşmuştur. Çeşitli tepkimeler sonucu aldehitlerden oluşan oksimlere aldoksim ketonlardan oluşanlara ise ketoksım adı verilmektedir (31, 32).

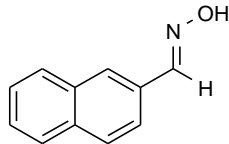


Aldoksım

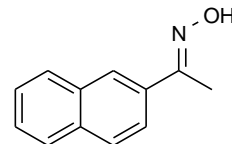


Ketoksım

Aldoksım ve ketoksımler türedikleri aldehit veya ketonun isminin sonuna oksım sözcüğü eklenmek suretiyle çeşitli şekillerde okunurlar:

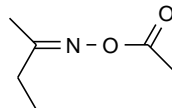


Naftaldehit oksım
Naftaldoksım



Naftofenon oksım
2-Naftilmetilketoksım
2-Naftilmetilketon oksım
1-(2-Naftil)-1-etanon oksım

Oksım esterler ise oksım bileşiklerinin taşıdığı hidroksil grubundaki hidrojen yerine herhangi bir açıl grubunun gelmesiyle oluşurlar.

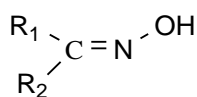


O-Asetil butanon oksım
Etilmetil keton *O*-asetil oksım

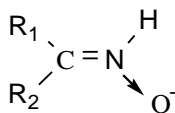
Oksimler amfoterik özellikte bileşiklerdir. Bunun nedeni taşıdıkları hidroksil grubu üzerindeki hidrojen atomunun asidik, buna karşılık azot atomunun zayıf bazik özellik göstermesidir. Bu özelliğinden dolayı çok kuvvetli asit ve bazlarla tuz oluştururlar (31-33). Oksimlerin asitliği bileşiklerin molekül yapılarına göre farklılık göstermektedir. Alifatik oksimlerde molekül ağırlığındaki artış asitliği azaltırken, oksim grubuna komşu bir karbonil grubunun gelmesi asitliği arttırmaktadır. Aromatik yapıli oksimlerde ise asitlik derecesi aromatik halkaya bağlı süstitüentlere göre değişmektedir (31). Oksimlerin asitlik derecelerini etkileyen diğer önemli bir faktör ise hidrojen bağı yapmalarıdır (34). Oksimler intermoleküler ve intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bileşiklerdir. Katı halde bulduklarında genellikle intermoleküler hidrojen bağı yaparlar. Bu hidrojen bağı çoğunlukla O-H...N arasında olmakta ayrıca N-O...H arasında da olabilmektedir. Oksimler yapılarında α -karbona bağlı hidroksil veya amin grupları bulunması durumunda intramoleküler hidrojen bağı yapabilirler (31, 32, 34). O-açiloksim yapısındaki oksim esterler hidroksil grubu taşımadıklarından hidrojen bağı yapamazlar ve asidik özellik göstermezler.

Oksimler yapılarında donör grupları taşımaktadırlar, bu nedenle çeşitli metallerle kompleks yapabilme özellikleri bulunmaktadır. Oksimler bu özellikleri nedeniyle eser miktarda metal iyonlarının tayininde kullanılırlar (32).

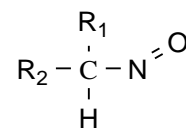
Oksimlerin yaygın olarak bilinen yapısal izomerleri nitron ve nitrozo bileşikleridir (32, 35).



Oksim

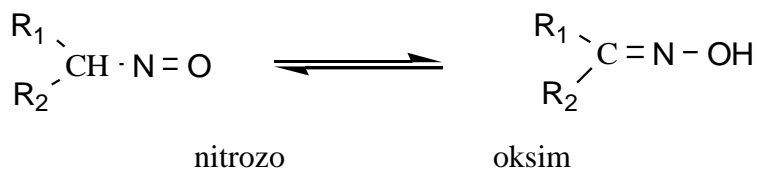


Nitron



Nitrozo

Nitrozo bileşikleri ancak yapılarında bulunan azota bağlı karbon atomuna üç alkil süstitüenti bağlı olduğu durumlarda kararlı halde bulunurlar. Karbon atomuna en az bir hidrojenin bağlı olması halinde oksimler kararsızdır; oksim-nitrozo tautomerizasyonu gerçekleşir ve tepkime geri döner (36).



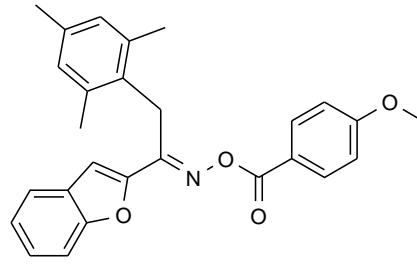
2.1.2. Teşhis Tepkimeleri

Oksimler; Griess reaktifi (sülfanilik asit, naftilamin ve asetik asitin sudaki çözeltisi) ile muamele edildiğinde nitroz asit açığa çıkarılır, bakır tuzları ile mavi-yeşil renk verirler; ayrıca iyotla muamele olunca oksidasyona uğrarlar. Oksimlerin klor ile tepkimesi sonucu klornitrozo bileşikleri oluşur ve bu bileşikler ferri klorür ile aldoksimlerde kırmızı renk verirken, ketoksimlerde ise maviden yeşile kadar değişen renkler verirler (31, 37). Oksim esterler oksimlerin verdiği bu teşhis tepkimelerini vermezler.

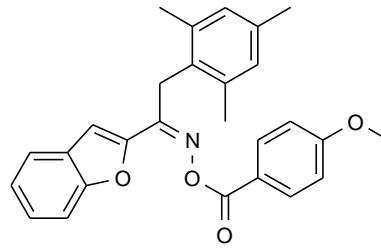
2.1.3. Stereokimyası

Oksimler geometrik izomerizm gösteren bileşiklerdir. Bunun nedeni ise yapılarında karbon azot çifte bağı taşımalarıdır. Oksimlerde izomerizm ilk olarak 1890 yılında *Werner* tarafından açıklanmıştır (38).

Oksimlerde çifte bağı uçlarında bulunan atomlara bağlı grupların birbirlerine göre konumlarını belirtmek amacıyla *cis/trans* ön eklerinin karşılığı olarak *E/Z* terminolojisi kullanılmaktadır. Bu isimlendirmede *Chan-Ingold-Prelog* sistemi esas alınarak, öncelikle karbon-azot atomları arasındaki çifte bağ (C=N) etrafındaki gruplar büyüklük önceliğine göre sıralanır. Karbon atomuna bağlı gruplardan büyük olan ile hidroksil grubunun farklı taraflarda bulunması durumunda *E*, aynı tarafta bulunması durumunda ise *Z* olarak isimlendirilir. Oksim esterlerde de isimlendirme aynı kural göz önüne alınarak yapılır. Ön ek olarak kullanılan *E* ve *Z* harfleri italik şekilde yazılarak ismin başına konur ve “-” işareti ile ayrılır (31, 32, 35, 39, 40).



E-1-(1-Benzofuran-2-il)-2-mesitiletanon-*O*-(4-metoksibenzoil)oksim

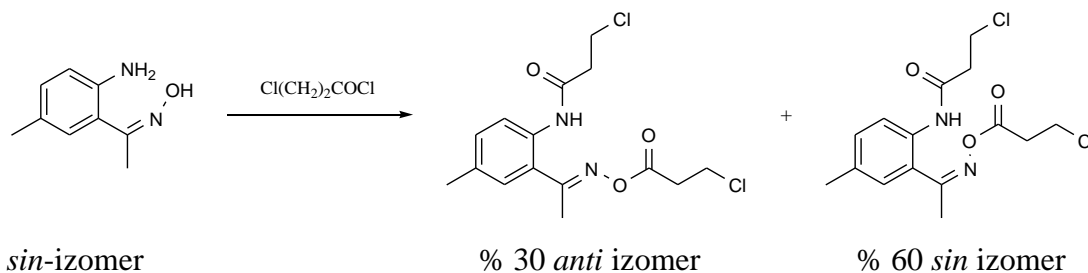


Z-1-(1-Benzofuran-2-il)-2-mesitiletanon-*O*-(4-metoksibenzoil)oksim

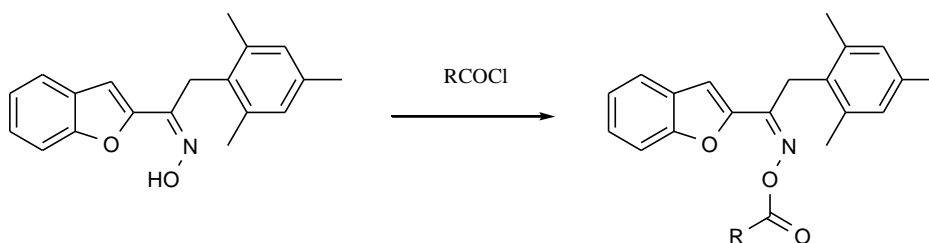
Geometrik izomerler olan *E* ve *Z* oksim ve oksim esterlerin fiziksel, kimyasal ve sterik özellikleri birbirinden farklı olduğu için izomerizm oksimlerde önemli bir konudur. İzomerler arasında aktivite farklılıkları da görülebilmektedir. Oksim izomerleri erime dereceleri, kaynama dereceleri, çözünürlükleri ve hidrojen bağı yapmaları gibi özellikleri birbirlerinden farklı olduğu için farklı iki madde gibi düşünülmelidir. Örneğin; *Z* izomerlerin erime derecesi, genellikle *E* izomerlerden daha düşüktür (34, 41-43).

İzomerler çözücü, sıcaklık ve asitlik gibi bazı faktörlerin etkisiyle birbirlerine dönüşebilirler (41, 42, 44, 45). Bileşiklerin saf izomerinin çözeltisinden hidroklorik asit gazı geçirilmesi veya tekrar kristallendirilmesi ile izomer dönüşümü gerçekleşebilir (41). 2-Furilketon oksim izomerlerinin gaz hidroklorik asit geçirilmesi sonucu bir çevrilme mekanizması ile birbirine dönüştüğü literatürde bildirilmektedir (46). Kromatografi işlemleri sırasında da izomerlerin oranında değişiklik olduğu bildirilmektedir. Örneğin, levonorgestrel asetat oksimin HPLC ile analizinde, oksim numunesinin metanoldeki çözeltisinin taze hazırlanması halinde *E/Z* izomer oranı 65:35 iken, çözelti birkaç saat bekledikten sonra bu oranın 40:60'a değiştiği gözlenmiştir (47).

Oksim ester sentezlerinde oksimin konfigürasyonu oluşan ürünlerinin konfigürasyonlarını etkilediği bildirilmiştir. *Andronati ve diğerlerinin* (48) yaptıkları çalışmada oksimin *anti*-izomerinin kullanıldığı tepkimede oluşan ürünün % 63'ü *anti*, % 32'si *sin*-izomer; oksimin *sin*-izomerinin kullanıldığı tepkimede ise ürünün % 60 *sin*-izomer, % 30 *anti*-izomer oluşmuştur.



Kırılmış ve diğerleri (49), (*E/Z*)-1-(1-benzofuran-2-il)-2-mesitiletanon oksimin aseton içerisinde, oda sıcaklığında, çeşitli açıl klorürlerle tepkimesi sonucunda farklı oranlarda oksim ester türevi izomerler sentezlediklerini bildirmişlerdir.



R	<i>E</i> izomer (%)	<i>Z</i> izomer (%)
CH_3	50	50
C_6H_5	100	-
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	64	36
$(p\text{-OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	62	38

İzomerlerin ayırımı:

Bileşiklerin bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin birbirinden farklı olması nedeniyle genellikle fraksiyonlu kristalizasyon, fraksiyonlu distilasyon, çöktürme ve çeşitli kromatografik yöntemlerle izomer ayırımları yapılmaktadır (42, 47, 50-52).

İzomerlerin şelat yapma yeteneklerinin farklı olması özelliğinden yola çıkılarak oksimlerin *E* ve *Z* izomerlerinin ayırımının yapıldığı çalışmalar bulunmaktadır (42, 53).

İzomerlerin konfigürasyonlarının teşhisi:

Kimyasal, spektroskopik, kromatografik yöntemler ile X-ışınları kristallografisi izomerlerin konfigürasyonlarının teşhisinde kullanılmaktadır.

Beckmann çevrilmesi bu amaçla kullanılan en eski yöntemlerden birisidir (35, 42, 50, 53). Oksimden amid elde edilen tepkimede genellikle göç eden grup hidroksil grubuna trans pozisyonda bulunan grup olduğundan oluşan amidin yapısı teşhis edilerek oksimin konfigürasyonu belirlenmektedir (35). Ancak bazı oksimlerde *cis* grubunun da göç ettiği tespit edildiğinden, bu tepkime sıklıkla oksimin konfigürasyonunun belirlenmesinde kullanılmış olmasına rağmen, güvenilir sonuçlar vermez. *Cis* grubunun göç ettiği ürünün elde edilme nedeninin aslında, oksimin göç etmeden önce tepkime ortamında izomerizasyona uğraması olduğu düşünülmektedir (35).

¹H-NMR spektroskopisi bileşiklerin *E* ve *Z* konfigürasyonlarının belirlenmesinde en çok kullanılan güvenilir bir yöntemdir (51, 52, 54-56). Karışım halinde bulunan izomerlerin oranı da NMR ile belirlenebilir. *E-Z* izomerlerinin ¹H-NMR spektrumlarında -C=N-O grubuna doğrudan bağlı ya da α -konumdaki karbon atomlarına bağlı protonların biri veya birkaçının kimyasal kayma değerleri farklıdır (42, 51, 54). Oksim ester oksijeni ile aynı yönde bulunan hidrojenler daha fazla kimyasal kaymaya uğrarlar. Bu kimyasal kayma değerlerini bileşikte aromatik grupların bulunması ve konformasyonel faktörler de etkilemektedir (55, 56). NMR spektrumlarının çekilmesi sırasında kimyasal kaydırma ajanlarının kullanılması izomerlerin teşhisine yardımcı olmaktadır (57, 58).

UV spektroskopisi oksim izomerlerinin teşhisine yardımcı olan diğer bir yöntemdir. Oksimlerin *E* izomerlerinin daha yüksek dalga boylarında absorpsiyon

gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca *E* izomerlerin molar absorptivite değerlerinin de *Z* izomerlerine kıyasla daha yüksek olduğu literatürde yer almaktadır (42).

HPLC ve GC yöntemleri karışımlardaki izomer oranlarının tayininde kullanılan diğer yöntemlerdir. İzomerlerin konfigürasyonlarının tayininde kromatografik yöntemler tek başına yeterli değildir. Bunun nedeni ise *E* veya *Z* izomerlerine spesifik bir retensiyon zamanı olmamasıdır (59). Öncelikle saf halde elde edilen *E* ve *Z* izomerlerinin retensiyon zamanlarının belirlenmesi gerekmektedir.

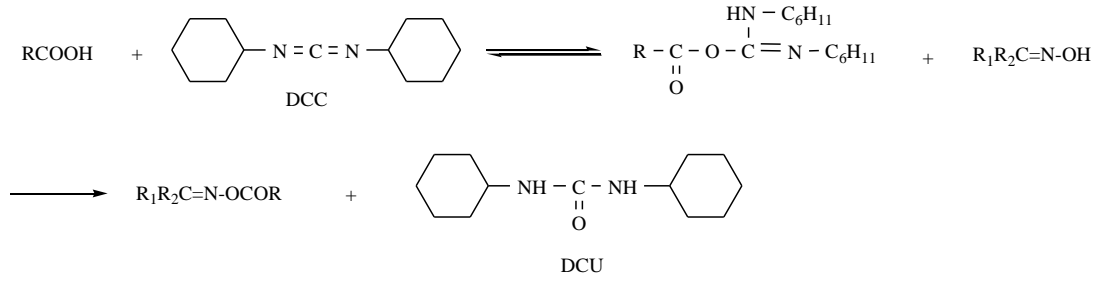
X-ışınları kristallografi tekniği *E* ve *Z* izomerlerinin tayininde kullanılan en önemli ve kesin sonuç veren yöntemdir (34, 60).

2.1.4. Oksim Esterlerin Hazırlanması

Oksim esterler, genellikle oksim üzerinden açıl halojenür, anhidrit ve karboksilik asitler gibi çeşitli reaktifler kullanılarak açılması sonucu elde edilmektedir. Oksim ester elde edilmesindeki farklı bir yöntem ise nitro bileşiklerinin izosiyanatlarla olan tepkimesidir (61-65).

2.1.4.1. Oksimlerin Karboksilik Asitler ile Tepkimesi

Oksim esterlerin hazırlanmasında karboksilli asitlerin açılasyon ajanı olarak tercih edildiği bu yöntemde tepkime verimini yükseltmek amacıyla dehidrasyon ajanlarının kullanılması gereklidir. Bu amaçla kullanılan en önemli dehidrasyon ajanlarından birisi disikloheksilkarbodiimid (DCC)'dir. DCC'nin karboksilli aside süstitüsüyonu ile karboksilli asit molekülüne kolay ayrılabilen bir grup eklenmiş olur ve DCC tepkime sonunda disikloheksilüre'ye (DCU) çevrilerek tepkime ortamında çöker (35, 66).

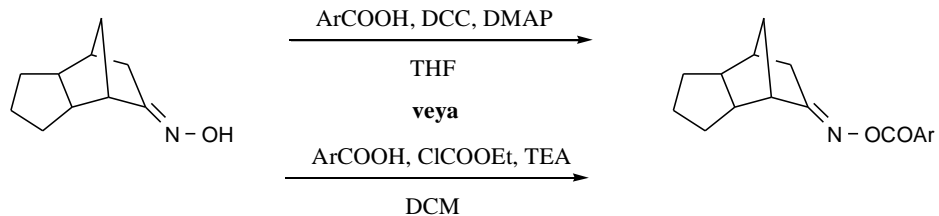


Verimin değişken olması ve yan ürün olarak N-açıl üre türevlerinin oluşması DCC kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle DCC ile birlikte 4-(*N,N*-dimetilamino)piridin (DMAP) (35, 67, 68) kullanımı yanı sıra *N,N'*-karbonildiimidazol (CDI) gibi değişik dehidrasyon ajanları da tercih edilmektedir (69).

Literatürde, eritromisin A oksimin diklorometan içerisindeki çözeltisine 0 °C'de, DCC varlığında çeşitli amino asit ve karboksilik asitlerin eklenmesi sonucu çeşitli eritromisin-9-oksim esterlerinin % 52-70 verimlerle elde edildiği yer almaktadır (70).

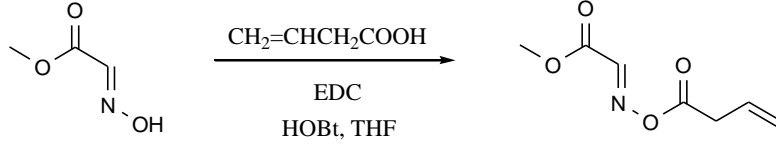
Hayashi ve diğerleri (71), *o*-hidroksibenzaldehit veya *o*-hidroksibenzofenon oksimlerin, çeşitli amino asitlerle DCC varlığında direkt kondenzasyonu sonucu oksim ester türevi bileşikleri elde etmişlerdir.

Aboul-Enein ve diğerleri de (72), oksim ester türevi bileşikleri karboksilli asitler kullanarak elde etmişler, ancak bu amaçla DCC/DMAP ile etilkloroformat/TEA gibi iki farklı dehidrasyon ajanı kullanmışlardır (68):

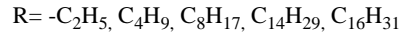
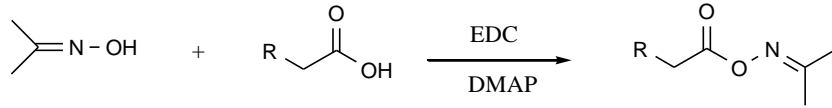


Ritson ve diğerleri (73), metil glioksilat oksim ile *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilkarbodiimid (EDC) ve vinilasetik asiti tetrahidrofuran'da (THF) çözerek

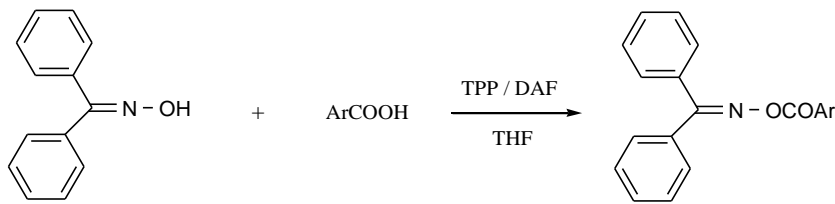
hidroksibenzotriazol (HOBt) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 4 saat karıştırarak oksim ester türevlerini elde etmişlerdir.



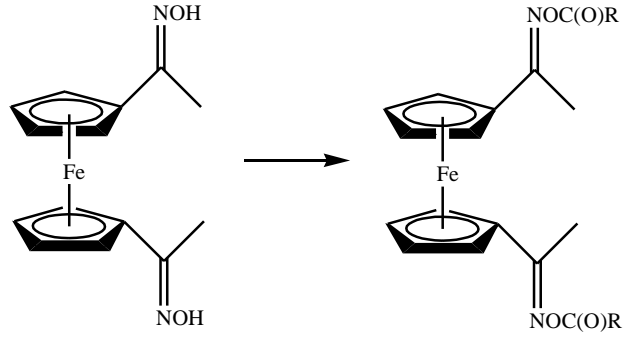
Stubs ve diğerleri (61), aseton oksimin çeşitli karboksilik asitlerle diklorometan içerisinde, DMAP katalizliğinde, EDC ile oda sıcaklığında, 2 saat tepkimesi sonucunda oksim ester bileşiklerini % 88-94 verimle sentezlediklerini bildirmişlerdir.



Literatürde oksimlerin trifenilfosfin-dietilazodiformat (TPP-DAF) ($Ph_3P/EtO_2CN=NCO_2Et$) varlığında aromatik karboksilik asitlerle tepkimeleri sonucunda *O*-açıl türevlerinin meydana geldiği bildirilmiştir (74).



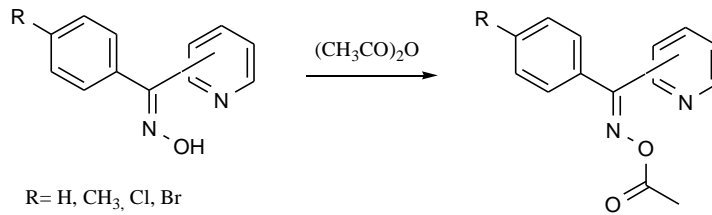
Zhukovskaya ve diğerleri (62), susuz eter içinde, susuz piridin varlığında 1,1'-diasetilferrosen dioksimin çeşitli süstitüe karboksilli asitlerle 24-36 saat süren tepkimesi sonucu dioksim ester türevi bileşiklerini % 78-85 verimle elde etmişlerdir.



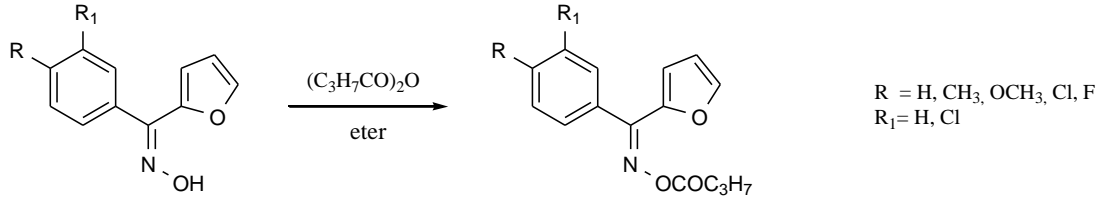
2.1.4.2. Oksimlerin Anhidritler ile Tepkimesi

Oksimlerin, aşırı miktardaki anhidritler ile tepkimesi sonucu oksim esterlerinin sentezlenmesi uygulanan en eski yöntemlerden biridir. Anhidritler karboksilli asit türevleri olmalarına rağmen karboksilli asitlerden daha reaktif oldukları için tepkime süresi daha kısadır. Tepkimede herhangi bir katalizör kullanılmasına gerek yoktur. Bazı yöntemlerde anhidritlerin aşırısı çözücü olarak kullanılmaktayken bazı yöntemlerde ise dietil eter, THF, etil asetat gibi inert çözücüler içinde tepkime yürütülmektedir (35).

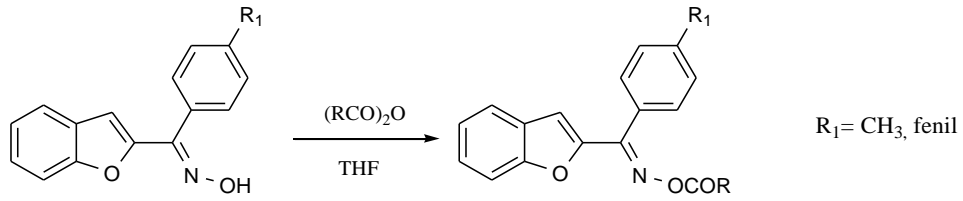
Massolini ve diğerleri (63), uygun oksimlerden hareketle çözücü olarak asetik anhidritin aşırısının kullanıldığı tepkime sonucu çeşitli fenilpiridilketoksim-*O*-asetil türevlerini sentez etmişlerdir.



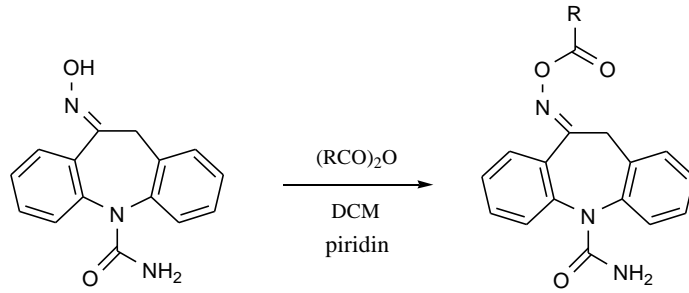
Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada oksim ile ekimolar miktardaki bütirik anhidritin dietil eter içerisinde tepkimesi sonucu arilfuriloksimlerin bütirik asit esterlerini elde etmişlerdir (75).



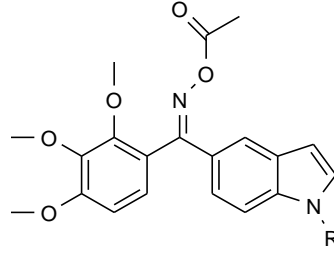
Demirayak ve diğ erleri de (76), çe şitli aril(2-benzofuril)ketoksimler üzerinden aç ilasyon ajanı olarak benzoik ve asetik anhidritin, ç özücü olarak ise THF'nin kullanıld ığı, 2 saat sü ren tepkimesi sonucu fenil ve metil oksim esterlerini elde etmişlerdir.



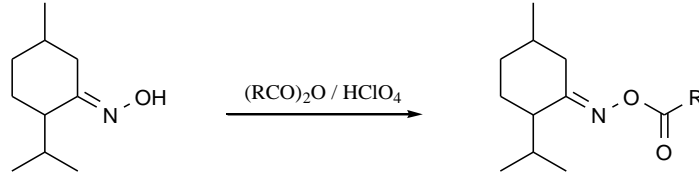
Learmont ve diğ erleri (77), oksakarbazepin oksimin çe şitli anhidritlerle tepkimesi piridin varlığında, diklorometan içinde ç özerek, oda sıcaklığında bir gece karıştı rarak yürü tmüşler ve hazırladıkları bileşiklerden metil esterini % 85 gibi yüksek bir verimle elde etmişlerdir.



Oksim ester sentezi için anhidrit ve piridin kullanan başka bir araştı rıcı grubu ise *Álvarez ve diğ erleridir* (78). Uygun oksimlerle asetik anhidritin susuz piridin varlığında, 2-4 saat sü ren tepkimesi sonucu (1*H*-indol-5-il)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon *O*-asetil oksim türevlerini % 62-94 verimle elde etmişlerdir.



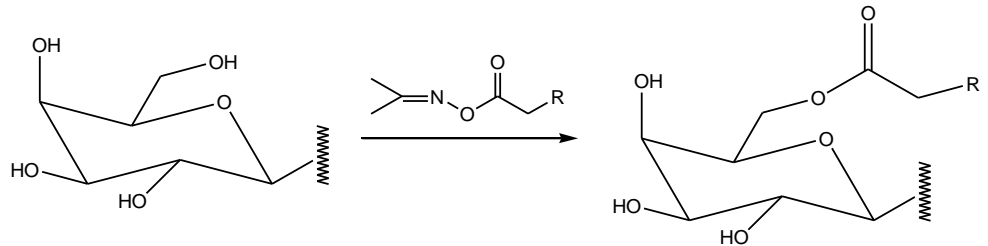
Zhukovskaya ve diğeri (79), menton oksimlerin susuz eter içerisindeki çözeltilerine asetik, propanoik, bütanoik veya izobütanoik asit anhidritleri ile 1-2 damla % 47 perklorik asit eklenmesi sonucu oda sıcaklığında 24-36 saat süre yürütülen tepkimler sonucu menton oksim esterlerinin sentez edildiğini bildirmişlerdir.



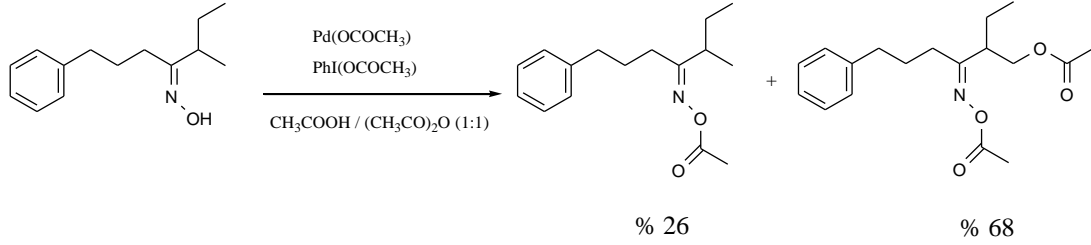
Dikisar ve diğeri de (80), verataldehit ya da sitral oksimin 20-23 °C'de, benzen içerisinde, perklorik asit varlığında çeşitli asit anhidritlerle 24-36 saat süren tepkimesi sonucu oksim ester türevi bileşikler sentezlediklerini belirtmişlerdir.

Ritson ve diğeri (73), *ter*-bütül gliksilat oksimin diklorometandaki çözeltisi üzerine piridin varlığında DMAP ve benzoik asit anhidritiyle tepkimesi sonucu *O*-benzoil *ter*-bütül gliksilat oksim esterlerini sentez etmişlerdir.

Stubs ve diğeri (61), kolesterol β -D-galaktopiranozid'in 6-hidroksil grubunun seçici olarak açilasyonunu karboksilli asitlerin aseton oksim ester türevleri ile gerçekleştirmişlerdir.

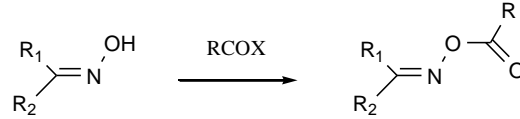


Neufeldt ve diğeri (81), çeşitli alifatik oksimlerin asetik asit / asetik anhidrit karışımı içerisinde, 100 °C'de, Pd(OAc)₂ ve PhI(OAc)₂ varlığında tepkimesi sonucu çeşitli oksim ester türevi bileşiklerin elde edildiğini bildirmişlerdir.



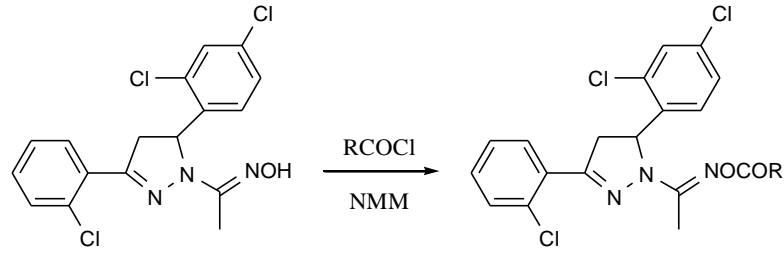
2.1.4.3. Oksimlerin Açıl Halojenürler ile Tepkimesi

Oksim esterlerin elde edilmesinde en çok tercih edilen yöntem oksimlerin açıl halojenürler ile tepkimesidir. Açıl halojenürler karboksilli asitlere göre daha reaktif ajanlardır. Bu yöntem bileşik üzerinde açıl halojenürler ile tepkime verecek başka bir fonksiyonel grup bulunmadığı durumlarda uygundur (82). Açıl klorürler oksim esterlerinin sentezi amacıyla en çok kullanılan bileşiklerdir; açıl bromürler de zaman zaman kullanılmaktadır (83).



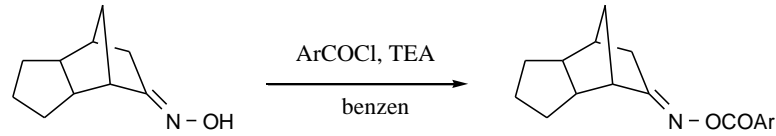
Bu tepkime genellikle aseton, asetonitril, eter, benzen, hekzan ve diklorometan gibi polar olmayan çözücü içerisinde, aromatik veya tersiyer aminler gibi bir nükleofilik katalizör varlığında gerçekleşen, nükleofilik süstitüsyon tepkimesidir (49, 84-87).

Literatürde oksim türevlerinin açıl klorürlerle olan tepkimelerinde piridin, TEA, sodyum karbonat, potasyum karbonat, NMM (*N*-metilmorfolin) ve DMAP'in baz olarak kullanıldığı ve tepkime hızını en çok NMM'nin arttırdığı bildirilmiştir (88, 89).

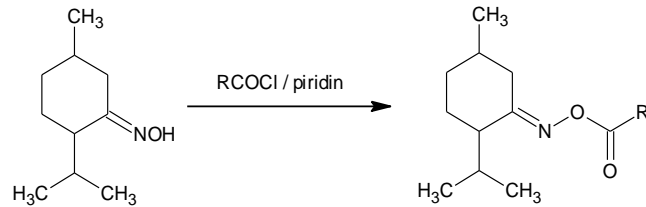


Tepkime de kullanılan piridin, TEA, DMAP gibi katalizörler tepkime ortamında oluşan halojenür asitleriyle birleşerek bu asitlerin ortamdaki uzaklaştırılmalarını sağlar ve dolayısıyla tepkimenin geri dönmesini engeller. Tepkime ısısı genellikle 0 °C'dir. Ancak uzun süren tepkimeler 0 °C'de başlatılır ve oda sıcaklığında devam ettirilir (35, 79, 80, 82, 90, 91).

Tepkimelerin süresi genellikle 0.5-1 saat sürmekle birlikte bazı trisiklik ketoksim ester türevi bileşiklerinin hazırlanmasında tepkimenin oda sıcaklığında, benzen içinde yürüdüğü ve 18 saate kadar uzadığı literatürde yer almaktadır (72, 82, 85, 87, 92, 93).

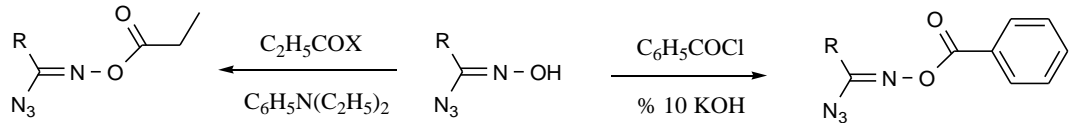


Piridin oksim ester sentezlerinde nükleofilik katalizör olarak kullanıldığı tepkimelere, menton oksimlerin çeşitli asit klorürlerle 20-23 °C'de, 24-36 saat süren tepkimesi sonucunda % 76-90 verimle menton oksim esterlerinin hazırlanması örnek olarak verilebilir (79).



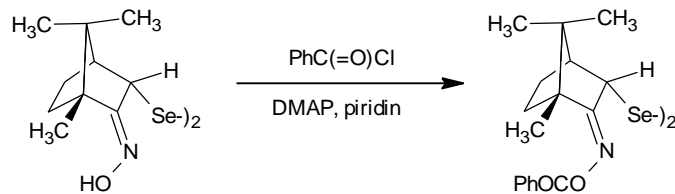
Oksim esterinin diklorometan içerisinde potasyum karbonat varlığında asit klorürlerle 0°C'de yürütülen tepkimesi sonucunda da hazırlandığı bildirilmektedir (84, 86).

Oksimlere de uygulanabilen klasik Schotten-Baumann yönteminde, aktif hidrojen atomu içeren amin, alkol, poliester, poliüre ve poliüretan grupları ile asit klorürlerin alkali ortamda tepkimesi sonucu esterler elde edilmektedir (94).



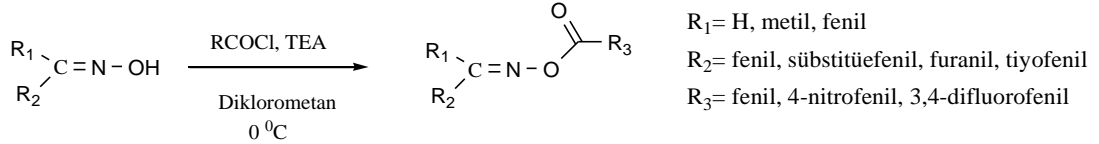
Oksimlerden hareketle açıl halojenürler ile gerçekleşen oksim ester sentez tepkimelerinde genellikle bir baz katalizör olarak kullanılmakla birlikte katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen tepkimeler de literatürde bulunmaktadır. Oksimin dioksan içinde kloropropiyonil klorür ile tepkimesi sonucu 5-metil-2-(kloropropiyonil)aminobenzofenonoksim-O-kloropropiyonil'in *sin*- ve *anti*-izomerleri elde edilmiştir (95).

Back ve diğerleri (96), di[(1R)-2-O-benzoiloksimo-endo-3-bornil]diselenid oksimin piridin içindeki çözeltisi üzerine, DMAP varlığında, benzoil klorür ilave ettikten sonra 9 saat oda sıcaklığında karıştırarak gerçekleştirdikleri tepkime sonucu % 88 verimle oksim ester türevi bileşikleri elde etmişlerdir. Tepkime başlangıcındaki oksimin 83:17 (*E/Z*) oranında olan geometrik izomer oranı elde edilen üründe de değişmemiştir.



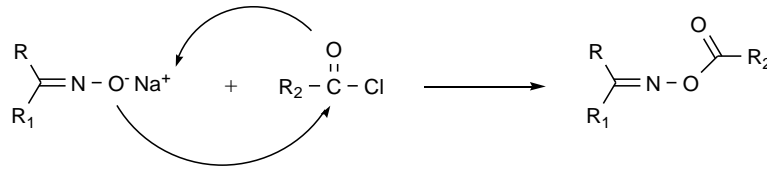
Tepkimede sentez hareket maddesi olan oksimin konfigürasyonu ile elde edilen oksim esterlerinin konfigürasyonu genellikle aynı (96) olmakla beraber TEA

katalizli tepkimelerde sadece *E* izomeri olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeninin *E/Z* izomer karışımı halinde bulunan oksim esterin *Z* izomerinin TEA varlığında *E* izomerine dönüşmesi olduğu düşünülmektedir (92, 97). TEA varlığında gerçekleşen tepkimelerde çözücü olarak çoğunlukla dietiler ve diklorometan kullanılmaktadır (82, 98, 99).

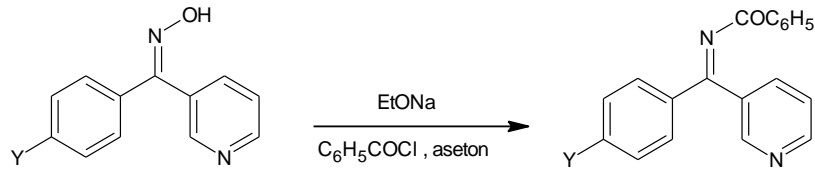


2.1.4.4. Oksimatların Açıl Klorürler ile Tepkimesi

Genellikle açıl halojenürlerle yürütülen oksim ester sentezlerinde oksim üzerinden hareket edilmekle birlikte oksimatların açıl klorürler ile sübtitüsyon tepkimeleri de kullanılan başka bir yöntemdir (100). Tepkimede öncelikle oksimatlar, metalik sodyum, sodyum hidrür veya lityum hidrür kullanılarak hazırlanır. Bu yöntemde amaç, oksimin hidroksil grubundaki hidrojenin metal iyonu ile yer değiştirmesi sonucu iyonik bağ oluşturmak ve açıl halojenürle olan tepkimelerini kolaylaştırmaktır.

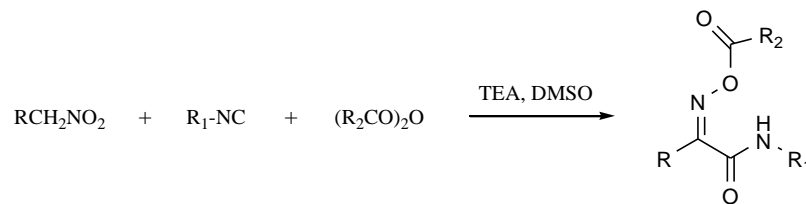


Massolini ve diğeri (91, 100), oksim ester türevi bileşiklerin sentezinde, oksimlerin etanoldeki çözeltileri üzerine metalik sodyum ekleyip geri çeviren soğutucu altında kaynatarak oksimlerin sodyum tuzuna geçmesini sağlamışlar, oluşan oksimatın asetondaki çözeltilisi üzerine ekimolar miktarda benzoil klorürün eklenmesi ile fenilpiridilketoksim ve benzofenon oksimlerin fenil esterlerinin sentezlerini kısa sürede gerçekleştirmişlerdir.



2.1.4.5. Nitro Bileşiklerinin İzosiyanatlar ve Anhidritler ile Tepkimesi

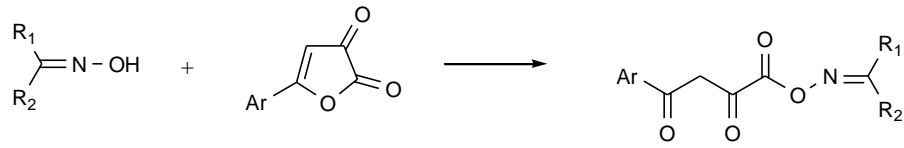
Dumestre ve diğerleri (64, 65), oksim esterlerin sentezini nitro bileşiklerinin, izosiyanatlar ve açılasyon ajanları ile tepkimesi sonucu gerçekleştirmişlerdir. Çok fazla tercih edilmeyen bu yöntemde nitro bileşikleri, izosiyanatlar ve anhidritlerle TEA varlığında tek ürün olarak α -oksiminoamitleri verirler. Bu yöntemde tepkime hızı giderek azaldığından tepkime diğer yöntemlere göre uzun sürmektedir.



Asetik anhidrit, nitropropan ve *t*-bütilizosiyanatın tepkimesinde toluen ve DBU'nun (1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en) eklenmesi sonucu tepkime veriminin arttığı, alifatik ve allilik nitro türevlerinin tepkimesinde ise dimetilsülfoksit (DMSO) gibi polar çözücülerin ve TEA yerine daha bazik DBU kullanılmasının tepkime süresini kısalttığı ve verimini arttırdığı bildirilmiştir (64, 65).

2.1.4.6. Diğer Sentez Tepkimeleri

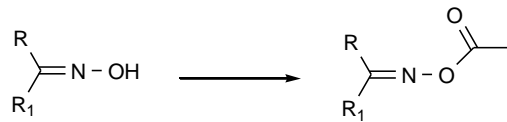
Nekrasov ve diğerleri (101), *O*-(arilpüruvoi)oksimlerin sentezini gerçekleştirmek için oksimlerin dihidrofurandion türevi bileşikler ile tepkimesini kullanmışlardır.



Ar = aril; R₁ = H, alkil, aril; R₂ = aril

2.1.4.7. Mikrobiyolojik Sentez Yöntemleri

Salunkhe ve diğerleri (102), O-asetil aldoksim ve ketoksim esterlerini, THF içerisinde seramik partiküllü *Pseudomonas cepacia* lipaz (lipaz PS-C) katalizliğinde ya da 1,4-dioksan içerisinde diatomid partiküllü *Pseudomonas cepacia* lipaz (lipaz PS-D) katalizliğinde, oda sıcaklığında, vinil asetat ile 10 saat süren tepkimesi sonucunda elde ettiklerini bildirmişlerdir.



R = -CH₃, -C₆H₅, p-H₃C-C₆H₅, p-O₂N-C₆H₄, -(CH₂)₅CH₃

R₁ = -CH₃, -C₆H₅, -(CH₂)₅CH₃

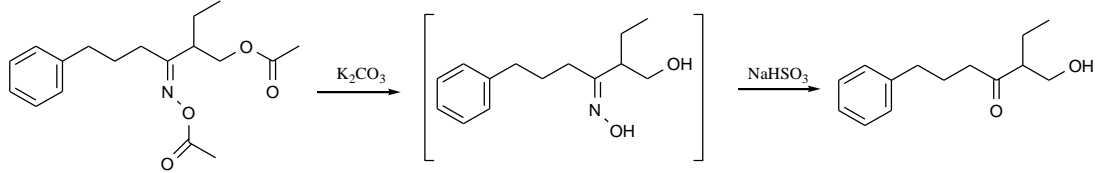
2.1.5. Oksim Esterlerin Kimyasal Tepkimeleri

Oksim esterler yapılarında karbon-azot çifte bağı (C=N) taşıdıkları için bu çifte bağ üzerinden yürüyen hidroliz, redüksiyon ve katım tepkimelerini verirler. Oksimlerden farklı olarak, oksim esterler N-OH grubu taşımadıklarından dolayı hidroksil grubu üzerinden yürüyen tepkimeleri vermezler.

2.1.5.1. Hidroliz Tepkimeleri

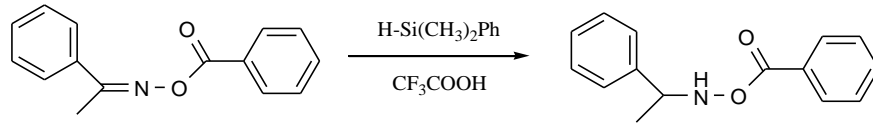
Açillenmiş ketoksimler, asit veya bazik çözeltilerde kolayca oksim ve asite hidroliz olurlar. Açillenmiş *anti* formu baz hidrolizi ile nitrile dönüşürken, *sin* formu oksimleri meydana getirir (31).

Neufeldt ve diğeri (81), *O*-asetil oksim türevi bileşiklerin metanol içerisinde potasyum karbonat ilavesinden sonra su ve sodyumbisülfid ile muamele edilerek tek basamak sentez sonucu % 80 verimle keton türevi bileşiklere hidrolizini gerçekleştirmişlerdir.

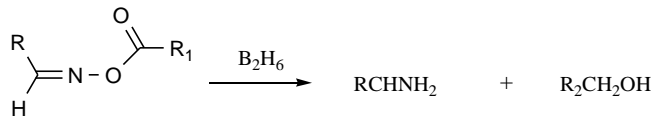


2.1.5.2. Redüksiyon Tepkimeleri

Oksim esterleri yapılarında bulunan karbon-azot çifte bağı üzerinden redüksiyona uğrarlar. *Fujita ve diğeri* (103), oksim ester grubundaki C=N bağının dimetilfenilsilan ile trifloroasetik asit karışımı içerisinde oda sıcaklığındaki tepkimesi sonucu amin grubuna redüklendiğini bildirmişlerdir.



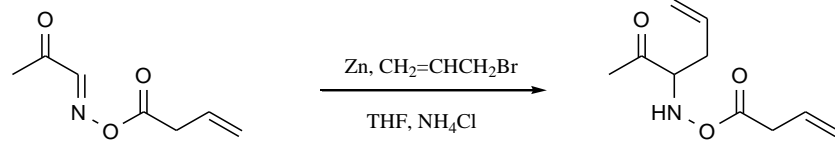
Feuer ve Braunstein (104) yaptıkları bir çalışmada oksim esterlerinin diboran ile THF içerisinde 25°C'de redüksiyonu ile amin ve alkol ürünlerinin oluştuğu bildirilmişlerdir.



2.1.5.3. Katım Tepkimeleri

Oksim ester molekülünün taşıdığı karbon azot çifte bağına çeşitli grupların katılması söz konusudur. *Ritson ve diğeri* (73), allilbromürün THF içindeki çözeltisinin, *O*-büt-3-enoil metil glioksilat oksim esterinin amonyum klorürdeki

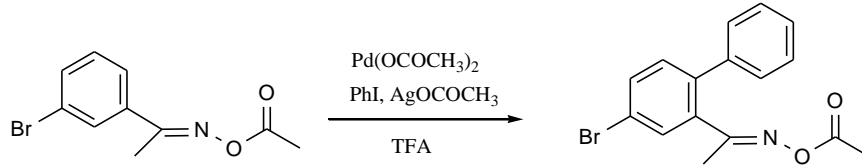
çözültisi ile karıştırılması sonucunda katım tepkimesinin gerçekleştiğini ve metil 2-[büt-3-enoiloksi-amino]-pent-4-enoat'ın sentezlendiğini bildirmişlerdir.



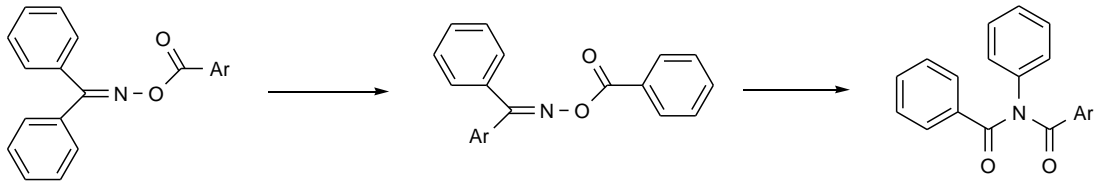
2.1.5.4. Çevrilme Tepkimeleri

Oksimler fosforpentaklorür, derişik sülfürik asit, asetik asit, asetik anhidrit, trimetilsilil polifosfat, fosforpentaklorür ve polifosforik asit gibi reaktiflerle muamele edildiğinde süstitüe amidlere çevrilir ve tepkime “Beckmann Çevrilmesi” olarak bilinir. Oksimler gibi oksim esterlerinin de Beckmann çevrilme tepkimesi sonucu amidleri oluşturduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (35).

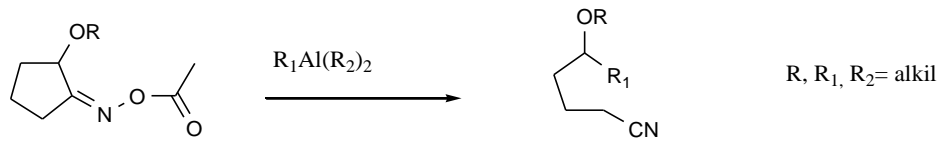
Neufeldt ve diğeri (81), aseton-*O*-asetiloksimin THF içerisinde, Pd(OAc)₂ katalizliğinde, AgOAc ve PhI ile tepkimesi sonucunda Beckmann çevrilmesine uğrayarak asetamid türevi bileşiklere dönüştüklerini bildirmişlerdir.



Başka bir çalışmada da oksimlerin karboksilik asitlerle TPP-DAF varlığında yürüyen tepkimeleri sonucunda elde edilen *O*-açıl türevlerinin kendiliğinden Beckmann çevrilmesi tepkimesine uğrayarak diaçilanilin bileşiklerinin oluşturduğu bildirilmiştir (74).



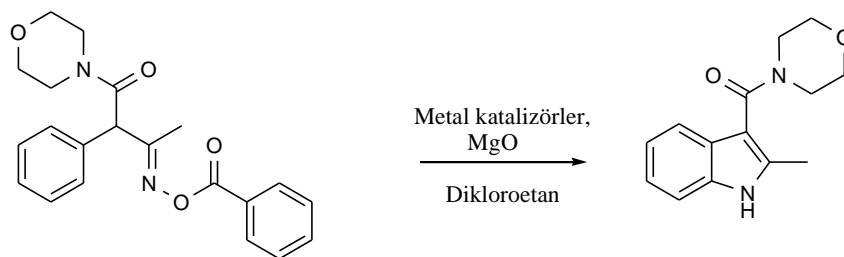
Literatürde α -alkoksisikloalkanon oksim asetat türevi bileşiklerin organoalüminyum reaktifleri ile diklorometan içinde 0 °C’de Beckman çevrilmesine uğrayarak siyano- α -alkil eter türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (105, 106).



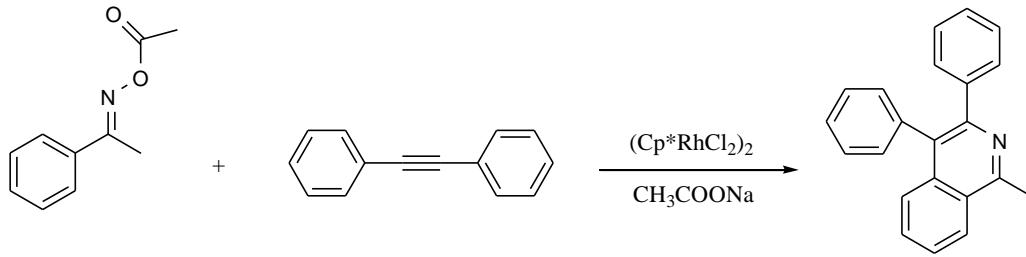
2.1.5.5. Halka Kapanma Tepkimeleri

Oksim türevleri, değişik heterosiklik halka sentezlerinde başlangıç maddesi olarak sıklıkla kullanılırlar ve tepkimelerin büyük bir kısmı çifte bağa katım tepkimesidir.

Chiba ve diğerleri (85), 1-morfolino-3-(perfluorobenzoiloksiimino)-2-fenilbütan-1-on türevi bileşiklerden halka kapanması ile (2-metil-1*H*-indol-3-il)morfolinil metanon türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Tepkimenin 1,2-dikloroetan içerisinde, MgO varlığında, $Rh_2(OCOCF_3)_4$, $Rh_2(OCOC_3F_7)_4$, $PdCl_2(MeCN)_2$, $PdBr_2$ gibi çeşitli metal katalizörler varlığında, 80-85 °C’de gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

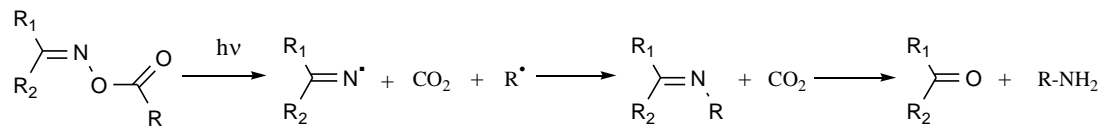


Too ve diğerleri de (107), asetofenon *O*-asetiloksimin çeşitli türevlerinin metanol içerisinde, rodyum tuzları $(Cp^*RhCl_2)_2$ katalizliğinde, 60 °C’de, difenilasetilen ya da fenilmetil asetilen ile halka kapanması sonucu izokinolin türevi bileşikleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.

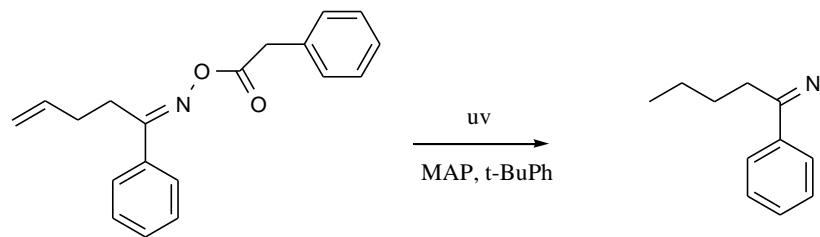


2.1.5.6. Radikalik Tepkimeler

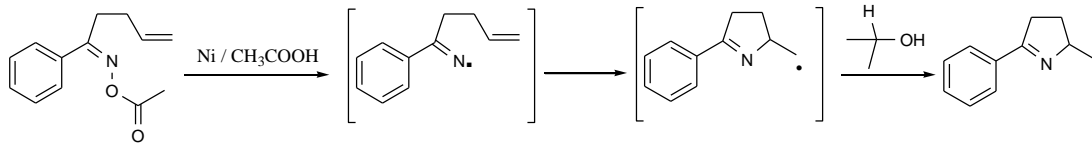
Oksim esterler fotokimyasal yolla UV ışınları kullanılarak N-süstitüe ketiminleri oluştururlar (108-110). Oluşan bu iminler üzerinden keton ve aminler elde edilmektedir (108).



Cubilo ve diğerleri (110), 1-fenil-4-penten-1-on *O*-asetiloksim ve dioksim okzalot analogunun *ter*-bütilbenzen içerisinde, 4-metoksiasetofenon (MAP) varlığında, UV ışınları ile fotolizi sonucunda fenilpentenil iminil radikaline dönüştüğünü bildirmişlerdir.

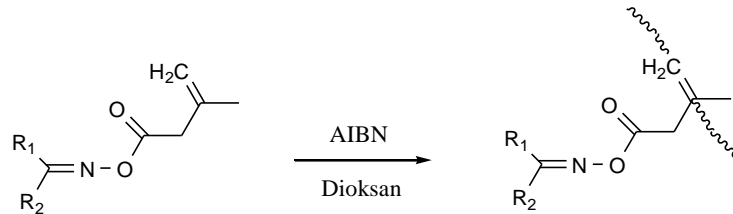


Oksim esterlerin nikel tozu ve asetik asit varlığında izopropanol içinde tepkimesi sonucu karbon radikali oluşmuş ve siklizasyon tepkimesi sonucu pirrolenin elde edilmiştir (111).



2.1.5.7. Polimerizasyon Tepkimeleri

Erol ve diğeri (86), (benzofuran-2-il)(3-mesitil-3-metilsiklobütül)-*O*-metakrilketoksimin dioksan içerisinde, N₂ gazı altında, 65 °C'de azobisisobütironitril (AIBN) katalizliğinde polimerizasyonun gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir.



Literatürde yapısında en az bir adet doymamış çifte bağ ve en az bir adet oksim ester grubu içeren çeşitli bileşiklerin fotopolimerizasyon başlatıcı olarak kullanıldığı bildirilmiştir (112).

2.1.6. Oksim Esterlerinin Spektral Özellikleri

2.1.6.1. IR Spektral Özellikleri

Oksim esterlerin IR spektrumları incelendiğinde C=N, C-O ve C=O gerilme titreşimlerine ait bantlar görülmektedir. Oksimlerde görülen en önemli piklerden olan O-H titreşimlerine ait band (3600-2700 cm⁻¹, yayvan), O-H grubundaki hidrojenin açıl grubu ile yer değiştirmesinden dolayı oksim ester türevlerinde görülmez. C=N gerilim titreşimleri 1690-1500 cm⁻¹'de gözlenir (113). C=N gerilme titreşimlerine ait bandın şiddeti C=C bandından genellikle daha fazladır (114). C-O gerilim titreşimlerine ait bantlar 1150-1000 cm⁻¹'de, C=O gerilim titreşimlerine ait bantlar da 1720-1800 cm⁻¹'de şiddetli bantlar olarak görülmektedirler (115). N-O gerilme titreşimlerine ait bantlar ise 1005-920 cm⁻¹ arasında gözlenir (113).

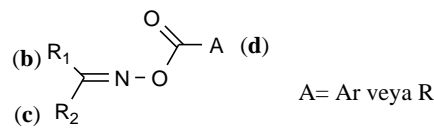
İzomerlerin IR spektrumlarında farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu durumun oluşmasındaki en önemli etken izomerlerin hidrojen bağı yapıları ve bazı farklı fiziksel özelliklere sahip olmalarıdır (41, 116).

2.1.6.2. NMR Spektral Özellikleri

NMR spektrumlarında oksimlerin hidroksil protonuna ait pik genellikle 7-13 ppm arasında görülmektedir. Ancak çözücü, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak görülmediği durumlar da olmaktadır (54, 113). Oksimlerden ester türevine geçildiğini gösteren en önemli spektral verilerden biri oksimlerde görülen hidroksil protonuna ait pikin kaybolmasıdır. Bunun yanı sıra oksim ester molekülünün açıl grubunu oluşturan yapının alifatik veya aromatik protonlarına ait pikler gözlenmektedir.

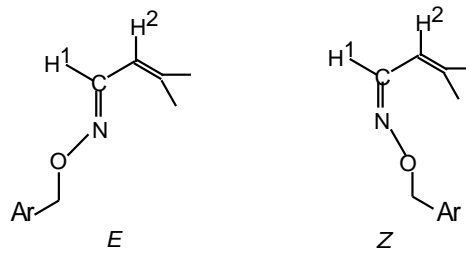
NMR spektroskopi verilerinin incelenmesi geometrik izomerlerin belirlenmesinde en çok kullanılan yöntemdir. *E* ya da *Z* izomerlerin kayma değerleri için bir genelleme yapılamamaktadır. Ancak molekülün yapısına bakılarak hangi izomerin (*E* veya *Z*) kimyasal kayma değerinin daha fazla olacağı söylenebilir (55, 56).

Oksim esterlerinde, *E* ve *Z* izomerlerinin tanımlanmasında (b), (c) ve (d) protonlarının kimyasal kaymalarındaki farklılıklardan yararlanır (113).



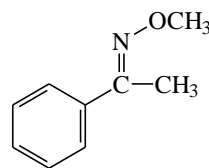
Oksim ester izomerlerinin b, c (CH-C=N) ve/veya d (N-O-CH) protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinde farklılık gözlenmesi nedeniyle bu protonlar konfigürasyon tayininde sıklıkla kullanılırlar. Örneğin, *Andronati* ve *diğerlerinin* (95), yaptıkları çalışmada oksimin *anti*-izomerinin kullanıldığı tepkimede oluşan ürünün % 63'ü *anti*- ve % 32'si *sin*-izomer elde edilirken oksimin *sin*-izomeri kullanıldığında ise % 60 *sin*-izomer, % 30 *anti*-izomer oluştuğu bildirilmektedir.

Aşağıda formülü yazılı bileşiklerde, uzaysal olarak oksim molekülünün tek bağlı oksijenine yakın olan H¹ veya H² protonların daha fazla kaymasının nedeni oksijenin paramagnetik etkisinden kaynaklanır. Bu etki nedeniyle *E* konfigürasyondaki H¹ protonu, karşı geldiği *Z* izomere göre daha düşük alanda gözlenirken (sırasıyla 7.79 ve 6.42), H² protonu oksim eter oksijeniyle aynı tarafta olduğu *Z* izomerinde *E* izomerinden daha fazla kayar (sırasıyla 7.07 ve 7.00) (117).



Literatürlerde, *Z* izomerlerin J değerlerinin *E* izomerlerine göre daha büyük olduğu bildirilmektedir. Bu durumun nedeninin çözücü ve konsantrasyon olduğu belirtilmiştir (56).

Aromatik oksim türevlerinde de oksijene bağlı protonlarda benzer bir durum söz konusudur. Aromatik grupla aynı tarafta olan proton, aromatik grubun elektronegativitesi (anizotropik etki) nedeniyle daha az gölgelenmekte ve daha düşük alana kaymaktadır (54).



Yukarıdaki anlatılan bilgilere göre *E* ya da *Z* izomerlere ait protonların daha fazla kayması gibi bir genelleme yapılamaz. *E/Z* izomerlerinde, molekülün konfigürasyonuna ve yapısına göre (C=N-O) grubuna bağlı olan protonlardan biri veya tamamı farklı kimyasal kaymaya uğrayabilir.

E/Z izomer oranı, piklerin kimyasal kayma değerlerinin farklı çıktığı durumlarda pik şiddetlerinden yararlanılarak hesaplanabilir. Literatürde, kompleks

spektrumlarında tris(dipi-valametano)europium ve tris-1,1,1,2,2,3,3-heptafloro-7,7-dimetil-3,5-oktandionato europium gibi kimyasal kaydırma reaktifleri kullanılarak izomerin tanımlanması ve de *E/Z* oranı tayininin daha kesin olarak yapıldığı örnekler bildirilmiştir (57, 58)

Oksim esterlerin ¹³C-NMR spektrumlarında oksimlerden farklı olarak karbonil bulunması nedeniyle bu gruba ait pik 180 ppm civarında gözlenmektedir.

2.1.6.3. Kütle Spektral Özellikleri

Oksimlerin kütle spektrumlarının incelemesinde görülen moleküler iyon pikinin şiddeti, oksimin taşıdığı gruplara ve bu grupların büyüklüğüne göre değişmektedir. Moleküler iyon pikleri genellikle düşük şiddette gözlenirler. Ancak bazı durumlarda moleküler iyon piki görülmemektedir (118). Oksim esterlerin moleküler iyon piklerinin şiddeti oksimlerine oranla daha yüksektir (96).

2.1.7. Oksim Ester Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Oksim ester fonksiyonel grubu taşıyan bileşikler, yapılarında bulunan diğer farmakofor gruplardan dolayı çok geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Oksim grubu, bileşiklerin çoğunda aktiviteyi modifiye edici grup olarak bulunmaktadır. Ayrıca bazı durumlarda da direkt aktiviteden sorumludur. Literatürde oksim esterlerin çeşitli biyolojik özellikler gösterdiği birçok çalışma yer almaktadır:

2.1.7.1. Antifungal-antibakteriyel Aktivite

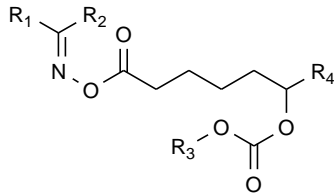
Selimoğlu ve diğerleri (28), 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(2-naftil)etanon oksimin çeşitli metil, metoksi, kloro, bromo ve nitro süstitüe fenil esterlerinin *S. aureus*, *E. faecalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. albicans*'a karşı etkili 4-128 µg/ml konsantrasyon aralığında etkili olduklarını bildirmişlerdir.

Erol ve diğeri (86), (benzofuran-2-il)(3-mesitil-3-metilsiklobütil)-*O*-metakroil ketoksimi ve bu bileşiğin polimerlerini sentezlemişlerdir. Yapılan aktivite çalışmalarında bileşiklerin *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. Aureus* 'a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir.

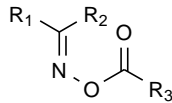
Telvekar ve diğeri (119), çeşitli arilbenzofuran-2-il ketoksim türevleri üzerinde 3D-QSAR ve moleküler docking çalışmaları yapmışlardır. Çalışmada bileşiklerin tahmin edilen etkileri ile gerçek etkilerinin yakın olduğu ve *C. albicans* 'a karşı antibakteriyel etki gösterdikleri bildirilmiştir.

Literatürde 2-metil-1-[[1-(4-[(4 nitrobenzil)oksi]fenil)etiliden)amino]oksi] prop-2-en-1-on bileşiğinin ve polimerinin sentezlendiği ve *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *S. enteridis* ve *K. neumoniae* 'ye karşı etkili olduğu belirtilmiştir (120).

Literatürde aşağıda yapıları verilen çeşitli karboksilik asitlerin oksim ester türevlerinin antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (121).



R₁, R₂, R₃, R₄= alkil, alkenil, sikloalkil, sikloalkenil, arilalkil



R₁, R₂= metil, etil, siklopentil, sikloheksil
R₃= sübstütie asetil

Liu ve diğeri (88), dihidropirazol oksim ester türevlerinin çeşitli gram negatif ve gram pozitif bakterilerde DNA giraz inhibisyonu yaparak hücre büyümesini engellediğini belirtmişlerdir.

Arilfuril ketoksim esterleri, fenil piridil ketoksim esterleri ve benzofenon oksim esterlerinin antifungal-antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (63, 75, 91).

Le Mahieu ve diğeri (122), 5-O-dezozaminileritronolid A oksim esterlerinin *in vitro* *S. aureus*, *B. subtilis* ve *in vivo* *S. pyogenes*'e karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmektedir.

Pandey ve diğeri (70), makrolid grubu eritromisin-A molekülünün oksim ester türevlerinin *S. aureus*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae* ve *E. coli*'ye karşı etkileri incelenmiş ve 9-oksimesterlerinin *E. coli*'ye karşı mevcut antibakteriyel ilaçlardan daha etkili olduğunu göstermişlerdir. *E. coli* eritromisine karşı tolerans geliştirmesi nedeniyle *E. coli*'ye karşı etkin eritromisin türevi bileşiklerin bulunması önemli bir gelişmedir.

2.1.7.2. Antikonvülsan Aktivite

Selimoğlu (28) yaptığı tez çalışmasında, 1-(2-naftil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanonun çeşitli aromatik oksimester türevlerini hazırlamış ve bileşiklerin çoğunun 100-300 mg/kg doz aralığında ½ veya 4 saat süre sonunda yapılan ScM ve MES testlerinde aktif bulunduğu ve bileşiklerin hiçbirinin toksisite göstermediği bildirmiştir.

Literatürde 10,11-dihidro-10-okso-5*H*-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid türevi oksimesterlerinin sentezleri yapılmış ve antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir. Karbamazepin türevi olan bu bileşiklerin metil esterinde antikonvülsan aktivitenin görüldüğü ancak etkinin hızla azaldığı, diğer bileşiklerde ise aktivitenin korunduğu bildirilmiştir (77).

2.1.7.3. Analjezik-antiinflamatuvar Aktivite

Kataoka ve diğeri, çeşitli asetil oksimester türevlerini sentezlemiş ve bunların hem COX-1 hem de COX-2 inhibitör özellik gösterdiklerini bildirmişlerdir (123)

Aboul-Enein ve diğeri (72), hazırladıkları çeşitli trisiklik ketoksim esterlerin analjezik aktivitelerini incelemişlerdir. Bu yeni bileşiklerin analjezik

aktivitelerinin aspirine göre daha yüksek, morfine göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Sentezini gerçekleştirdikleri bileşikler içerisinde analjezik aktivite açısından en güçlü bileşiğin 2-bromofenil esteri olduğu belirtilmektedir.

Nekrasov ve diğerleri (101), O-(aroilpruvoil) ve O-(aroilasetil) oksimlerin antibakteriyel ve antiinflamatuvar-analjezik etkiler gösterdiğini belirten bir çalışma yapmışlardır.

2.1.7.4. Antikanser Aktivite

Literatürde Z-(1-metil-1H-indol-5-il)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon O-asetiloksim'in HT-29 insan kolon adenokarsinomada etkili olduğu bildirilmiştir (78).

Álvarez ve diğerleri (124), (E+Z)-(2-Naftil)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon asetoksim bileşiklerini sentezlemişler E izomerinin tibulin polimerizasyonunu inhibe ettiğini ve kanserli hücrelere karşı sitotoksik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Dimmock ve diğerleri (93), çeşitli siklik ariliden ketonlarının oksim ester türevlerinin sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. 55 insan tümörüne karşı yapılan bu çalışma sonucunda bileşiklerin birçok neoplastik hastalıkta etkili olduğunu özellikle de lösemi hücrelerine karşı selektif toksisite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Bachovchin ve diğerleri (125), tiyazol süstitüe çeşitli oksim ester türevlerinin serin hidrolaz retinoblastoma-binding protein 9 (RBBP9)'u inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

2.1.7.5. Lokal Anestezik Aktivite

Literatürde 9-ekso-(dialkilaminometil) ve 9-endo-(aralkil)-trisiklo [5.2.1.0^{2,6}] dekan-8-ketoksim ester türevi bileşiklerde lokal anestezik aktivitenin bulunduğu bildirilmiştir. Fenil esterinin lokal anestezik etkisinin prokain, ksilokain ve stirokain kadar iyi olduğu açıklanmıştır (72).

2.1.7.6. Herbisidal Aktivite

Literatürde 2-metoksi-3,6-dikloro benzoik asitin oksim ester türevlerinin herbisidal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (126).

3,7-diklorokinolin-8-karboksilik asit aseton oksim esterlerinin de *Galium aparine* bitkisi üzerinde herbisidal aktivite gösterdiği ve yulaf gibi çeşitli tahıllara karşı zararlı etkiler meydana getirmediği bildirilmiştir (127) .

2.1.7.7. Diğer Etkileri

Xuan ve diğerleri (87), pirazol halkası içeren asetoksim türevi bileşiklerin, iskemi sonrasında ratların gözlerinde kan akımının tekrar oluşmasını ve bazı retinal fonksiyonların geri kazanılmasını sağladığını belirtmişlerdir.

Learmonth ve diğerleri (77), yaptıkları çalışmada 10,11-dihidro-10-okso-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid türevi bileşiklerin antikonvülsan aktivite dışında sodyum kanal blokörü aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Oresmaa ve diğerleri (82), 1-(H)-imidazol-5-nitrolik asit ve 1-metilimidazol-5-karboksamid oksim esterlerinin oküler etkilerinin olduğunu ve bu etkilerin endojen bir molekül olan nitrik oksit ve cGMP (guanozin-3,5-monoposfat) yolağı üzerinden ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

2.2. EPİLEPSİ

Epilepsi, düzensiz elektriksel deşarjlar sonucu oluşan tekrarlayan nöbetlerle karakterize ve beyin fonksiyonlarının kısa süreli paroksimal rahatsızlığıdır. Epilepsi, radikal tedavisi olmayan, ancak hastalarda konvülsiyon oluşumu önlenerek semptomatik tedavi uygulanabilen nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi tipleri, nöbetlerin fiziksel karakteristikleri veya elektroensefalografik özelliklere göre sınıflandırılır (17, 19, 128-131).

2.2.1. Epilepsi Tiplerinin Sınıflandırılması (130, 131)

I. Parsiyal (Lokal, Fokal) Nöbetler

A. Basit Nöbetler

1. Motor belirtiler gösterenler
2. Somatosensoriyal veya özel-duyusal belirtiler gösterenler
3. Otonom sinir sistemine ilişkin belirti gösterenler
4. Psişik belirtiler gösterenler

B. Karmaşık (Kompleks) Kısmi Nöbetler

1. Basit kısmi nöbetler şeklinde başlayan ve sonra bilinç bozulmasına yol açanlar
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olanlar
 - a) Sadece bilinç bozukluğu gösterenler
 - b) İlave olarak otomatizmalar gösterenler

C. Sekonder Olarak Jeneralize Olan Kısmi Nöbetler

1. Basit kısmi nöbetlere sekonder olanlar
2. Kompleks kısmi nöbetlere sekonder olanlar

II. Jeneralize Nöbetler

A. Absans nöbetler

1. Tipik (petit mal)
2. Atipik

B. Miyoklonik Nöbetler

C. Klonik Nöbetler

D. Tonik Nöbetler

E. Tonik-Klonik (Grand Mal) Nöbetler

F. Atonik Nöbetler

III.Sınıflandırılmamış Epileptik Nöbetler (bazı neonatal nöbetleri içerir)

2.2.1.1. Parsiyal (Lokal, Fokal) Nöbetler

Parsiyal nöbetler; basit parsiyal, kompleks parsiyal ve sekonder olarak jeneralize olan kısmi nöbetler olarak üç bölüme ayrılır. Bu nöbetlere lokal başlayan

nöbetler adı da verilir Basit parsiyal ve kompleks parsiyal nöbetler arasında en önemli fark nöbet sırasındaki bilinç kaybının derecesidir. Parsiyal nöbetlerde nöronal deşarj, “focus” olarak adlandırılan, kortikal bölgeyle sınırlı beyinin belirli bir bölgesinden başlar. Bu tip epilepsi nöbetlerinin oluşumunun kafa travmaları, hipoksi veya enfeksiyonlar sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu tip nöbetler her yaşta görülebilmekle birlikte genellikle ilerleyen yaşlarda görülmektedir (130).

A. Basit Nöbetler (Bilinç bozulmasına neden olmayan nöbetlerdir)

Basit parsiyal nöbetlerde görülen spesifik semptomlar beyinin hasar görmüş bir bölgesinden kaynaklanmaktadır. Odak noktası temporal loblar olan nöbetler; korku, endişe, panik, halüsinasyon gibi ruhsal semptomlar veya yüz kızarması, terleme, hoş olmayan tat ve koku alma gibi semptomlarla sonuçlanır. Frontal lob odaklı nöbetler ise motor semptomlar ile birlikte görülür.

Fokal motor ataklar bir elde, bir ayakta veya yüzün bir tarafında başlar. Ancak fokal nöbetlerin başlangıcı spesifik değildir. Basit parsiyal nöbetlerde bilinç zarar görmediğinden dolayı kişi basit uyarılara cevap verebilir, bilinçli basit hareketler yapabilir ve nöbet sırasında meydana gelen olayları hatırlayabilir.

B. Karmaşık (Kompleks) Kısmi Nöbetler (Bilinç bozulmasına neden olan nöbetlerdir, fizikomotor nöbetler olarak da adlandırılır)

Bilincin zarar görmesi durumunda, nöbetler kompleks parsiyal nöbetler olarak sınıflandırılır. Hasta nöbet sırasında, basit uyarılara cevap veremez veya olayları tam olarak hatırlayamaz. Çoğu kompleks parsiyal nöbetler beyinin bilateral hemisferleri ile ilgilidir ve çiğneme, yutma, elleri sıkma gibi tekrarlayan, isteksiz hareketler de gözlenir.

C. Sekonder Olarak Jeneralize Olan Kısmi Nöbetler

Beyin boyunca jeneralize olabilen her tip parsiyal nöbetten, normal olmayan elektriksel aktivite sorumludur. Bu normal olmayan elektriksel aktivite sonucunda

parsiyal olarak başlayan nöbet, jeneralize tonik-klonik nöbetlere doğru gelişebilmektedir (130).

2.2.1.2. Jeneralize Nöbetler

A. Absans Nöbetler

Bu tip epilepsi yaşa ve beyin gelişim safhalarına bağlı olarak gelişir ve daha çok minör miyoklonik kasılmalarla beraber kısa süreli bilinç kaybı ile kendini gösterir. Çocuklarda absans nöbetler günde birkaç kere kısa bilinç kayıplarıyla 5-10 saniye süreyle meydana gelir. Bu nöbetler başın geriye düşmesi, göz kürelerinin ileri hareketi gibi otonomik ve motor semptomlarla birlikte görülür (19). Majör jeneralize nöbetlere göre absans nöbetler, daha kısa sürmekte ve daha az motor aktivite göstermektedir. Nöbetler çoğunlukla bir uyarıcı olmadan meydana gelir. Hastalar çoğu zaman bu nöbetlerin farkında olamazlar. Nöbet sırasında hasta gözlerini bir noktaya diker, konuşmaz ve söylenenlere cevap vermez.

B. Miyoklonik Nöbetler

Miyoklonik nöbetler ani, çok kısa süreli kasılmalar şeklinde ortaya çıkarlar. Bu kasılmalar bütün bir vücudu kaplayabilir veya yüz, boyun gibi sınırlı bir alanda olabilir. Kasılmalar hem ekstansör hem de fleksör kasları etkilemektedir. Bu nöbetler tüm yaş gruplarında görülebilmekte ve nöbetlerin kısa sürmesi nedeniyle hastalarda bilinç kaybı olmamaktadır (130).

C. Klonik Nöbetler

Klonik nöbetler çoğunlukla bebekler ve küçük çocuklarda görülmektedir. Nöbet sırasında bilinç kaybı ya da bilinç bozukluğu görülür. Bu belirtilere kas tonusunda azalma ya da jeneralize tonik kasılma eşlik eder.

D. Tonik Nöbetler

Tonik nöbetler genellikle çocuklarda görülmektedir. Ekstensör kas tonusundaki artışla karakterizedir. Kısa sürelidir ancak miyoklonik nöbetlerden biraz daha uzun sürmektedir. Kasılmalar torasik kasları etkileyebilir ve larinksten hava geçişini zorlaştırabilir (130).

E. Tonik-Klonik (Grand Mal) Nöbetler

Grand mal epilepsi nöbetleri birkaç faz halinde görülmektedir. İlk belirtiler (prodromal semptomlar), çeşitli aralıklarla genellikle nöbetten önce gelir. Bu durumda baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, artan fiziksel aktivite veya nadiren sinirlilik gözlenebilir. Tonik-klonik nöbet fazı ise bir çığlıkla başlar, sonrasında hasta hareketlerini kontrol edemez ve bilinç kaybı meydana gelir. Bir süre sonra nöbet klonik faza döner. Kontrol tamamen kaybedilir ve hastanın ağızından sıklıkla köpük gelir. İdrar tutamama ve nadir olarak defekasyon meydana gelir. Daha sonra derin soluk alma, solgunluk ve miyozizle beraber derin ve kısa ya da uzun terminal uyku hali gözlenir. Hasta uyandığında, sersemlik, baş ve kas ağrıları görülür (19, 130).

F. Atonik Nöbetler

Atonik nöbetlerde kas tonusunda ani bir düşüş meydana gelir. Hasta vücut postürünün kontrolünü kaybeder. Ayakta ise yığılır, oturuyorsa gövde ve baş ileri düşer. Bu düşmelerden dolayı yaralanma riski oldukça yüksektir. Atonik nöbetler çocuklar arasında daha yaygındır (130). Doğum hasarı, metabolik hastalıklar ve gelişme eksikliği bebeklerde meydana gelen epilepsinin genel nedenleridir. Travma, tümörler ve diğer beyin rahatsızlıkları ise yetişkinlikte başlayan epilepsinin en bilinen nedenleridir (19).

2.2.2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Epilepsinin çeşitli türlerinin patojenezi hakkındaki bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça henüz ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel oluşturmaktadır (131).

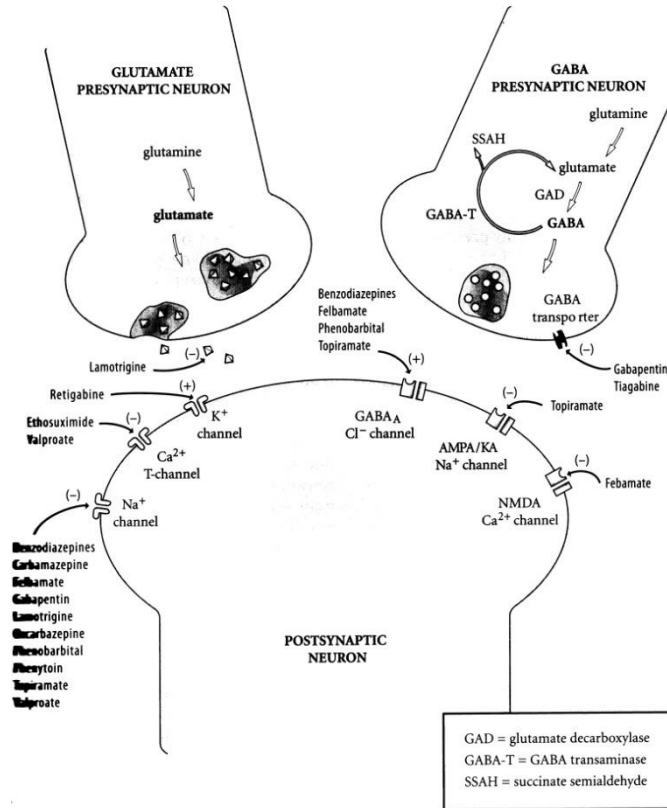
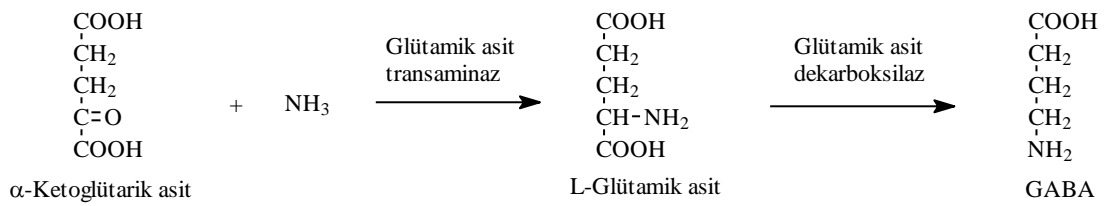
Nöbetler nöron ağlarındaki normal olmayan senkronize deşarjlar sonucunda meydana gelir. Nöbetlerin oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu anormal deşarjların meydana gelme sebebi genellikle nöronal iyon kanalları ve sinaptik bölgedeki eksitator ve inhibitör fonksiyonlardaki dengesizliklerdir. Birçok AEİ'nin farklı nöbet tiplerinde etkili olması onların farklı etki mekanizmalarına sahip olduklarını göstermektedir (130).

AEİ genellikle birden fazla etki mekanizmasına sahiptir (132-134):

1. Gamma amino bütirik asit (GABA) aracılı sinaptik inhibisyonun artırılması: Bu gruptaki bazı ilaçlar tüm nöbet tiplerinde (absans, jeneralize tonik-klonik ve parsiyal nöbetler) kullanılabilirler. Fenobarbital, benzodiazepin, vigabatrin, gabapentin bu gruba örneklerdir.
2. Eksitasyonun (uyarılanın) inhibisyonu: Fenitoin, karbamazepin, etosüksimid, felbamat bu grubun örnekleridir.
3. Sodyum kanallarının blokajı: Voltaja duyarlı sodyum ya da kalsiyum kanallarını bloke ederek etki gösteren ilaçlar jeneralize tonik-klonik ve parsiyal nöbetlere karşı etkilidir.
4. Kalsiyum kanallarının blokajı: Absans nöbetlerin tedavisinde etkili olan ilaçlar: Bu ilaçların mekanizmaları T akımı olarak da bilinen voltajla aktive olan Ca^{+2} kanallarının aktivasyonlarının kısıtlanmasıdır (134). Etosüksinimid bu grup içerisinde yer alan ender ilaçlardan bir tanesidir ve grubun öncülerindedir. Son yıllardaki çalışmalar zonisamidin de T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ettiğini belirtmektedir (133)

2.2.2.1. GABA Aracılı Sinaptik İnhibisyonun Artırılması

GABA beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Glutamatın değiştirilmiş bir formudur. Birkaç istisna dışında, beyindeki GABA nöronları nöral devre içindeki aktiviteyi sınırlayan küçük ara nöronlardır (internöron) (135). GABA salıveren (GABAerjik) nöronlar esas itibariyle beyinde, daha az olmak suretiyle de omurilikte yer alırlar. GABA, GABAerjik sinir uçlarında glutamik asitin, glutamik asit dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksillenmesi sonucu oluşur.

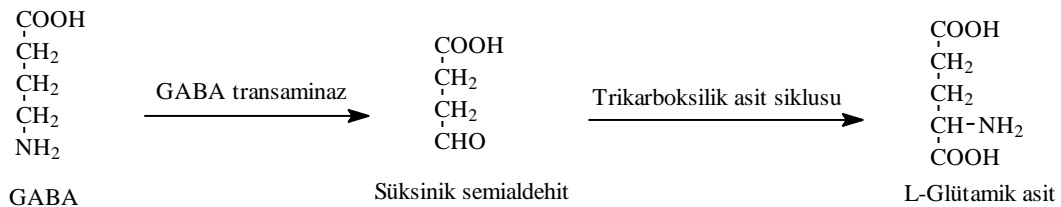


Şekil 2.1.: Antikonvülsan ilaçların etki mekanizmaları (130).

Oluşan GABA sitoplazma içerisinde kendine özgü veziküller içerisinde toplanır, sinir ucu depolarize edildiği zaman kısmi ekzositoz ile salıverilir (19).

GABA, postsinaptik olarak iyonotropik veya metabotropik reseptörlere bağlanabilir (135). GABA, postsinaptik membran üzerinde yer alan GABA reseptörlerini aktive eder. Postsinaptik membranın GABA veya GABA agonisti bileşikler tarafından aktive edilmesi sonucunda iyonotropik reseptör hücre içine klor girişini artırır ve postsinaptik membranın hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır. GABA bağlanma noktasına ilave olarak bu reseptörde steroidler, barbitüratlar, etanol ve benzodiazepinler gibi diğer bileşikler için de çeşitli ilave bağlanma bölgeleri vardır. Benzodiazepin ilaçları GABA reseptöründen klor girişini artırarak, anksiyeteyi azaltır, nöbetlere karşı korur ve uykuya neden olur (135). Beyin sapı ve omurilikte presinaptik inhibisyon yapan GABAerjik nöronların ağrı dışında kalan duyuşal impulşların iletimini modüle ettiği sanılmaktadır. Bir hipoteze göre şizofrenide aşırı etkinliğin oluşu GABAerjik baskının azalmasına bağlıdır (19).

Sinaps aralığına salınan GABA'nın inaktivasyonu esas itibariyle geri alım şeklinde olur. Sinir ucunda gerçekleşen geri alım yanı sıra glia hücreleri de geri alım yapar. Bu olaylar, hücre membranına yüksek ve düşük afiniteli iki aktif transport sistemi tarafından gerçekleştirilmektedir. Sitoplazmaya geçen GABA, GABA transaminaz enzimi tarafından süksinik semialdehide yıkılır, inaktif olan bu bileşik trikarboksilik asit siklusuna girerek GABA prokürsörü olan glutamik asite dönüşür (19).



GABAerjik reseptörlerin GABA_A (iyonotropik) ve GABA_B (metabotropik) olmak üzere iki farklı alt tipi vardır. GABA_A reseptörü klasik postsinaptik GABA reseptörüdür. İki α ve β olmak üzere dört alt birimden oluşan tetrametrik bir yapı

göstermektedir. GABA_A reseptörlerinin ortak özellikleri klor kanallarını taşımasıdır. GABA_A reseptörü üzerinde ayrıca benzodiazepin reseptörü ve barbitürat reseptörü de bulunmaktadır. GABA_B reseptörlerinin aktivasyonu adenilat siklazı ve kalsiyum kanallarını inhibe ederken potasyum kanallarını açar. Benzodiazepinler ve barbitüratlar GABA_B reseptörlerini etkilemezler (19, 130, 135).

2.2.2.2. Eksitasyonun (uyarılmanın) İnhibisyonu

Beyindeki eksitator nörotransmitter aktivitesi büyük oranda glutamat tarafından sağlanır. Presinaptik bölgeden salgılanan glutamat postsinaptik bölgede kendisine ait birçok reseptör tipinden birisine bağlanır. Basit olarak bu reseptörler NMDA (N- metil-D-aspartat) ve nonNMDA (kainat ve 3-amino hidroksi-5-metil izozaksol propiyonik asit (AMPA))'dır. Her ne kadar sinaps indüksiyonunun bloke olması NMDA reseptörleri üzerinde odaklanmışsa da bu reseptörler dışındaki aspartat reseptörleri (nonNMDA) üzerinde de çalışmalar yoğunudur (19, 130, 136-138).

NonNMDA reseptörleri eksitator postsinaptik membran potansiyelini (EPSP) dolayısıyla hızlı eksitator nörotransmisyonu sağlar. Glutamatın non-NMDA reseptörlerine bağlanması sodyum iyonu girişini sağlayarak hızlı EPSP ye neden olur.

NMDA reseptör aktivasyonu için 1) Glutamatın NMDA reseptörüne bağlanması 2) Glisin de NMDA reseptörüne bağlanması 3) NMDA reseptör iyon kanalını bloke eden magnezyum (Mg^{++}) iyonlarının ortadan kalkması gerekmektedir. Magnezyum iyonlarının NMDA reseptörlerinin çalışmasında kritik önemi vardır. Dinlenme durumunda bu iyonlar porlara oturarak diğer iyonların girişine engel olurlar. Non-NMDA aracılı hızlı EPSP sonucunda magnezyum iyonu ekstraselüler aralığa itilerek sodyum ve kalsiyum iyonlarının girişine olanak verir.

Glutamerjik sinapslarda aşırımın inhibe edilmesi antikonvülsan etkinliğe yol açar. NMDA ve glutamat reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarı blokajı antikonvülsan ilaç geliştirilmesinde önemlidir. Çünkü NMDA reseptörleri epilepsinin oluşum mekanizmasında rol oynamaktadır. NMDA reseptör kanal kompleksi üzerinde bulunan bazı bölgelerde ilaç antagonistleri, NMDA reseptör mediyatör cevabını inhibe ederler.

2.2.2.3. Sodyum Kanallarının Blokajı

Sodyum ve potasyum iyonları büyük miktarda hücre dışında toplanmıştır. Potasyum, organik katyonlar ve yüklü proteinler ise hücre içinde toplanmışlardır. Hücre membranından sadece küçük iyonlar geçebilmektedir. Büyük iyonlar ve proteinler hücre membranından geçemezler. Nöronal hücre membranı dinlenme potansiyeli -50 mV ile -80 mV arasındadır. Bu fark nöronal hücre membranının hücre dışındaki maddelere karşı seçicilik göstermesine neden olur.

Hücre içerisinde negatifliğin artması hiperpolarizasyon olarak adlandırılır ve membran istirahat potansiyelini azaltır (örneğin -90). Bu durumda nöron eşik değerine daha zor ulaşır. Hücre içerisindeki negatif yükün azalmasına depolarizasyon denir. Membran potansiyeli eşik değeri için gerekli olan potansiyele (yaklaşık olarak -40 mV) ulaşırsa bir aksiyon potansiyeli oluşabilir. Nöronal ateşleme hücre içine sodyum iyonlarının girişi ile başlamaktadır.

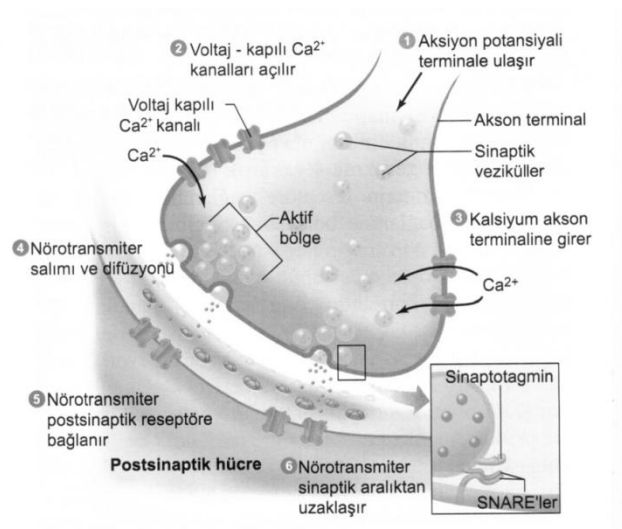
Depolarizasyondan sonra voltaj kapılı sodyum kanalları inaktif bir durumda bulunur ve yeniden açılmak üzere refrakter dönemde kalırlar. Bu dönemde nöronlardaki tekrarlayan ateşlemeler azalır ve elektriksel nöbetin beyinde yayılma etkisi baskılanmış olur (130).

Refrakter dönem yanıtız dönem olarak da bilinir. Bu voltaj kapılı sodyum kanallarının ya zaten açık olduğu ya da ilk aksiyon potansiyeli sırasında inaktive duruma geçmiş olduğu dönemde olur. Sodyum kanallarının ikinci bir uyararla yeniden açılması için bu kanalları bloke eden inaktivasyon kapısı, membranı

repolarize ederek ve kanalı kapatarak uzaklaştırılmalıdır. Yani membranın tekrar uyarılabilmesi için tekrar repolarize durumuna gelmesi gerekmektedir (135). Bu durumun sabit kalması ya da uzaması, fenitoin, karbamazepin ve lamotrijinin başlıca etki mekanizmasıdır. Ayrıca fenobarbital, oksakarbazepin, valproat, topiramet ve zonisamidin etki mekanizmasında da yeri olduğu söylenebilir. İyon kanallarının yapısındaki veya fonksiyonlarındaki değişimlerin nedeni, kanalın alt ünitesini kodlayan genin mutasyonudur (9, 139). Keşfedilmiş birçok kanal mutasyonunun idiyopatik jeneralize epilepsinin gelişmesi ile ilgili olduğu görülmektedir. Gen yapısındaki veya ekspresyonundaki küçük değişiklikler parsiyel nöbetlere predispozandır. Yetişkin ve çocuklarda görülen epilepsilerin % 40'nın nedeni genetik faktörlerdir (130).

2.2.2.4. Kalsiyum Kanallarının Blokajı

Kalsiyum kanalları birçok hücrel olayın gerçekleşmesinde önemli rol oynamaktadır. Bunlardan biri nörotransmitter içeren veziküllerin presinaptik membran terminalinde depolanmasını ve bunun sonucu nörotransmitterlerin salınmasını sağlamaktır (140).



Şekil 2.2.: Kalsiyum kanalları (135).

Şekil’de gösterildiği gibi çift tabakalı lipit membranlı küçük veziküllerde depolanır. Aktivasyon öncesinde birçok vezikül, presinaptik membranda aktif bölgeler (zon) olarak bilinen salınım alanlarında tutunmuş iken diğerleri terminal içinde dağılmıştır. Aksiyon potansiyeli presinaptik membran terminaline ulaştığı zaman nörotransmitter salınımı başlar. Aksiyon potansiyeli sırasındaki depolarizasyon kalsiyum kanallarını açar ve kalsiyum akson terminaline akar.

Kalsiyum tutunmuş veziküllerin membranla birleşmesine yol açan olayları aktive eder. Bu olay nörotransmitter içeren veziküllerin ekzositozuyla sonuçlanır. Kalsiyum ayrıca nörotransmitter ile dolu veziküllerin oluşmasını uyarır. Sinaptik veziküllerin tutunması, hem vezikül hem de plazma membranlarında bulunan, SNARE proteinlerini içeren, birkaç proteinin etkileşmesi aracılığı ile olur. Hücre içi kalsiyum artışının kesin olarak hangi mekanizma ile vezikül birleşmesindeki süreçleri başlattığı hala karışıktır ve araştırmaya açık bir alandır (135).

Kalsiyum kanallarını bloke eden bazı AEİ parsiyal ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkilidir. Lamotrijin yüksek voltaj aktiviteli kalsiyum kanallarını, etosüksinimid ve zonisamid ise T-tipi kalsiyum kanallarını bloke etmektedir (133, 140). Lamotrijin absans ve diğer nöbetlere karşı etkilidir (140). Absans nöbetler için kullanılan AEİ’lerin öncülerinden olan etosüksinimid, talamik nöronlardaki T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir (135).

2.2.3. Antiepileptik İlaçların Epilepsi Dışındaki Kullanımları

Nöbetleri kontrol etmek için kullanılan ilaçların çoğunun psikiyatrik hastalıklarda da etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin bromürler ve fenobarbital antikonvülsan olarak kullanılmalarından kısa bir süre sonra psikiyatrik hastaların tedavisi için de kullanılmaya başlanmıştır. Fenitoinin psikotrop aktivitesi antikonvülsan ajan olarak kullanılmasından sonra belirlenmiştir. Ayrıca 1960 yılından beri AEİ ağı kesici olarak kullanılmaktadırlar (3, 141, 142).

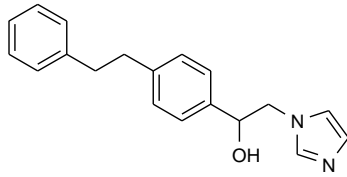
1990’larda FDA AEİ’ın epilepsi dışındaki endikasyonlarını onaylamaya başlamıştır (141). Günümüzde birçok AEİ epilepsi dışında nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanılmaktadır. Ayrıca AEİ tedavisinin migren ve bipolar bozukluk gibi epilepsi ile ilgili semptomların giderilmesinde etkili olduğu kanısına varılmıştır (14). AEİ’ın birden fazla endikasyonunun olması doktorların bu konuya ilgisi artmakta bu ilaçların reçetelenme oranı yükselmektedir (15). Bir ilaç epilepsi tedavisi için ruhsat aldığı anda, klinik araştırmalar süreci tamamlandığı için diğer etkileri nedeniyle tedaviye girmesi daha az masrafa neden olmaktadır. Bu açıdan AEİ ilaç pazarı ve sanayisi için cazip hale gelmektedir. Bu durum klinisyenler yanı sıra bilim adamları ve medisinal kimyacılar için de önemli bir çalışma konusu oluşturmaktadır (143). Son zamanlarda umut vadeden bileşiklerin aktivite çalışmaları sırasında nöropatik ağrı gibi diğer patofizyolojik konuların da çalışılması rutin hale gelmiştir (144). Literatürde bu popüler konu hakkında birçok derleme ve makale yer almaktadır (12, 13, 15, 145). AEİ’ın diğer endikasyonları arasında nöropatik ağrı, trigeminal nevralji, fibromiyalji, esansiyel tremor ve migren profilaksisi bulunmaktadır. Alzheimer, Parkinson ve ALS gibi nörodejeneratif bozukluklar da AEİ’ın kullanıldığı diğer ümit verici tedavi alanlarındandır. AEİ’dan çoğunun (valproat, karbamazepin, topiramet ve levetirasetam) nöroprotektif etkileri serebral iskemi de araştırılmaktadır (146). Bunların yanı sıra AEİ bipolar bozukluk, anksiyete, şizofreni, ajitasyon, demans, saldırganlık, beslenme bozuklukları, travma sonrası stres bozuklukları, alkol ve kokain bağımlılığı ve yoksunluğu gibi psikiyatrik sorunlarda da tedavi edici olarak kullanılmaktadır (11, 14, 15).

2.2.4. Arilalkilazol Grubu Antikonvülsan Bileşikler

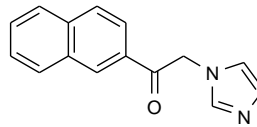
Geliştirilen ilk antiepileptik ilaçların çoğu fenobarbital veya fenitoine benzetilerek hazırlanmış üreit yapısı içeren bileşiklerdir (3, 130, 147). 1970’lerden sonra kullanılmaya başlanan valproik asit üreit yapısı içermeyen ve dipropilasetik asit yapısında olan ilk ilaçtır (148). Antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarıyla ilgili yeni yaklaşımlar sodyum valproatın kullanılmasıyla birlikte geliştirilmiştir. Klasik antikonvülsan yapıdan farklı kimyasal yapıya sahip sodyum valproat molekülünün

aktif bulunması da yeni antikonvülsan ilaç yapılarının araştırılmasında etkili olmuştur (17, 20, 21, 130).

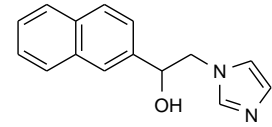
(Arilalkil)azol, üreit yapısı dışında farklı yapıda antikonvülsan etki gösteren bir gruptur. Yapısında azol grubu olarak triazole halkası içeren loreklazol bu grubun en iyi bilinen örneklerinden biridir. Bileşik etkisini GABA_A reseptörlerinin alt üniteleri olan $\beta 2$ ve $\beta 3$ ($\beta 1$ hariç) üzerinden GABA_A reseptör-aracılı Cl⁻ akımını arttırarak gösterir; grand mal ve petit mal epilepside etkilidir (149). *Walker ve diğerlerinin* (20), sentezini gerçekleştirdiği nafimidon ile *Nardi ve diğerlerinin* (21) yayınladığı denzimol (arilalkil)imidazollerin ilk öncülerindendir; fenitoin ve karbamazepin benzer etki profiline sahip olmakla birlikte barbitüratlardan ve valproik asitten farklı şekilde etki göstermektedirler (20-22). Nafimidonun majör metaboliti olan nafimidon alkolün de antikonvülsan etki gösterdiği bildirilmektedir (20, 150).



Denzimol



Nafimidon



Nafimidon alkol

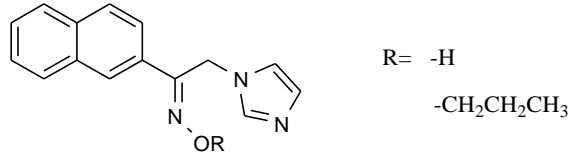
(Arilalkil)azol antikonvülsanları üzerinde yapılan SAR çalışmaları, bileşiklerin kan beyin engelini geçmesinde ve dolayısıyla antikonvülsan aktivite göstermesinde lipofilik grupların gerekli olduğunu göstermiştir. Farklı çalışma grupları tarafından çeşitli aril grupları denenmiş ve en yüksek aktivitenin naftalen, 4-fenilettilbenzen ve floren halkalarında görüldüğü belirtilmiştir (20, 21, 24). *Walker ve diğerleri* (20), 2-sübstitüe naftalen türevlerinin 1-sübstitüe türevlerine göre daha aktif olduğunu bildirmişlerdir. İmidazol halkası ile lipofilik aril grubu arasındaki alkilen zincirinin modifikasyonu ile aktivite açısından önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Bu grup bileşiklerin antikonvülsan etki göstermelerinin alkil köprüsü üzerinde oksijenli küçük bir fonksiyonel grubun (karbonil, etilendioksi, metoksi, açiloksi, hidroksi ve amid sübstitüentleri v.b.) bulunmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (20, 21, 23-26).

Nafimidon molekülü üzerindeki imidazol halkasının triazol, pirrolidin, amin veya dietilamin grupları ile değiştirilmesi sonucu elde edilen bileşiklerde de antikonvülsan etki gözlenmiştir (29, 151). İmidazol halkasının, diğer bir diazol halka olan pirazol ile değiştirilmesi sonucu aktivitenin azaldığı ve hatta kaybolduğu gözlenmiştir (29).

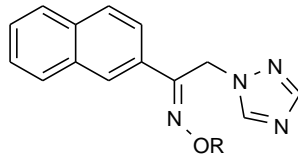
Çalışma grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada, ön ilaç olarak hazırlanan bir seri nafimidon alkol esterinin antikonvülsan aktiviteleri taranmış ve hemen hemen bileşiklerin tamamının MES'e karşı 30 ya da 100 mg/kg dozda 0.5 saatte etkili olduğu, ancak bileşiklerden hiçbirinin aktivite yönünden nafimidon alkole göre bir avantaj sağlamadığı gözlenmiştir. Bu bileşiklerde R grubunun büyüklük ya da dallanma açısından farklı sübstitüentler denenmiş, aktivite üzerinde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu bileşiklerden valproik asit ve GABA esterleri nafimidon alkolün hibrit molekülleri olarak tasarlanmıştır. Hazırlanan bileşiklerden izovalerik asit esteri en aktif molekül olarak bulunmuştur. Bu bileşiğin MES ED₅₀ ve TD₅₀ değerleri sırasıyla farelerde 38.46 ve 123,83 mg kg⁻¹; ratlarda 20.44 ve 56.36 mg kg⁻¹ olarak belirlenmiştir (27).

Yapılan başka bir çalışmada nafimidonun oksim ve oksim eter türevleri potansiyel antikonvülsan bileşik olarak hazırlanmıştır (30). Bu oksim eter türevlerinin tasarımında; farklı karbon uzunluğunda, siklik, doymamışlık yapı içeren veya alkil zincirine fenil halkası eklemiş alkil grupları getirilmiştir. Nafimidon oksim, nafimidon alkole benzer şekilde bir hidroksil grubu taşımasına rağmen antikonvülsan aktivite göstermemiştir. Buna rağmen oksim eter türevleri MES testinde aktivite göstermektedir. Bileşiklerde oksim eter grubunu oluşturan sübstitüentlerin büyüklüğü ve yapısının aktivite üzerinde önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Metil, etil, propil ve allil gibi küçük alkil grupları içeren bileşiklerin; sikloheksil, benzil ve sübstitüe benzil türevleri gibi büyük gruplar içeren bileşiklere göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin, bileşiğin reseptöre ulaşmasındaki sterik engel ya da molekülün lipofilikliğinden kaynaklanan durum olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra etil türevinin *E* ve *Z* izomerlerinde aktivite açısından önemli bir farklılık bulunmamaktadır, yani aktivite stereoselektif değildir. Sıçanlarda oral

uygulama sonucu tespit edilen ED₅₀ 17.95 ve TD₅₀ <150 değerlerine sahip olan propil türevi bu bileşikler içinden en aktif olanıdır.

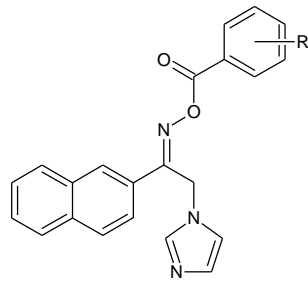


Başka bir çalışmada da nafimidon molekülündeki imidazol halkasının triazol halkası ile izosterik değişimi gerçekleştirilerek aktif yeni oksim eter türevlerine ulaşılmıştır (151).



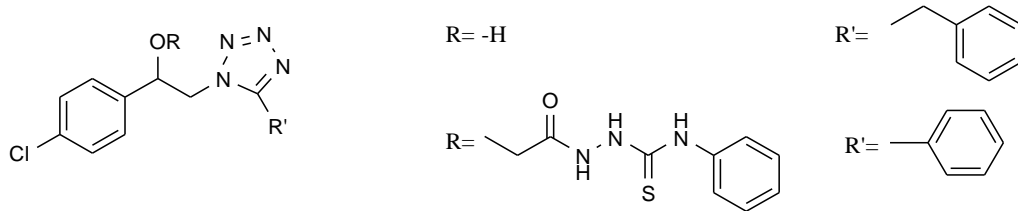
Bu çalışmada alkil zinciri üzerindeki dallanma ve doymamışlığın aktivite üzerine etkisi araştırılmış, hazırlanan bileşiklerin çoğu çeşitli derecelerde aktif bulunmuştur. propil ile allil türevleri arasında aktivitede önemli bir farkın bulunmaması doymamışlığın aktivite üzerindeki etkisinin önemsiz olduğunu göstermektedir. n-propil ve i-propil türevlerinin MES testi sonucuna göre dallanmanın aktiviteyi değiştirmedığı anlaşılmıştır. Aktif bileşiklerden metil, etil ve allil türevleri ileri değerlendirme testleri uygulanmak üzere seçilmişlerdir. Bu çalışma sonucu imidazol halkasının aktivite için şart olmadığı ancak triazol oksim eterlerinde de toksisitenin önemli bir problem olduğu kanısına varılmıştır.

Selimoğlu'nun (28) çalışmasında hazırlanan nafimidon oksimin çeşitli metil, metoksi, kloro, bromo, nitro sübtitüe benzoik asit esterinin çoğunun ScM ve MES testlerinde 100-300 mg/kg doz aralığında, yarım saat ve 4 saat sürelerde aktif olduğu ve toksisite göstermediği bildirilmiştir.

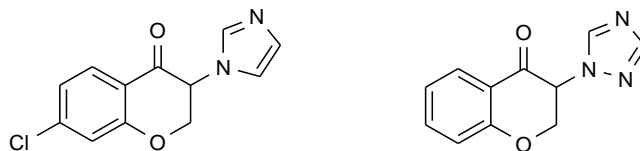


R= metil, metoksi, klor, brom, nitro

Rostom ve diğeri (152), bazı (arilalkil)tetrazol türevi bileşikleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin bazıları 100 mg/kg dozda MES ve ScM testlerinin her ikisinde antikonvülsan aktivite göstermişlerdir.



Emami ve diğeri (153), (arilalkil)azol grubu çeşitli azolilkroman türevi antikonvülsan etkili bileşikler sentezlemişlerdir. Hazırlanan bileşiklerden 7-kloro-3-(1H-imidazol-1-il)kroman-4-on ve 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)kroman-4-on'un PTZ ile oluşturulan nöbetlere karşı etkili koruma sağladığı bulunmuştur. PTZ ile oluşturulan nöbetlerin etosüksinimid gibi T-tipi Ca^{2+} kanallarını bloke eden ilaçlarla ya da benzodiazepinler ve fenobarbital gibi $GABA_A$ reseptör düzeyini arttıran ilaçlarla engellenebilmesi nedeniyle azolilkromanların etki mekanizmalarının Ca^{+2} kanalları ve $GABA_A$ reseptörlerinin modülasyonu ile olduğu düşünülmektedir.



Naftilalkilimidazollerin üç boyutlu kantitatif SAR (3D QSAR) çalışmalarında bir model elde edilmiştir. Bu model yeni (arilalkil)imidazol türevlerinin antiepileptik

ajan olarak geliştirilmesinde rehber olarak kullanılabilir. Yapısal ve fonksiyonel olarak farklı (arilalkil)imidazol yapısındaki antikonvülsan bileşikler comparative molecular similarity indices analiz (CoMSIA) kullanılarak değerlendirilmiştir (154).

2.2.5. Antikonvülsan Aktivite Tayin Yöntemleri

Antikonvülsan aktivitenin tayininde kullanılan deneysel yöntemlerin esası; deney hayvanlarında konvülsiyonlar oluşturulup, etkisi araştırılan bileşiklerle konvülsiyonların inhibisyonunun incelenmesine dayanır (155-157) Organizmada fleksör ve ekstansör kasların arasında bulunan uyumun, konvülsiyonlarda bozulması, tonik ve klonik kasılmalar olmak üzere iki nedene bağlıdır.

Bu kasılmaların deneysel olarak oluşturulmasında değişik yöntemler söz konusudur. Bu yöntemler arasında; elektriksel uyarı, kimyasal uyarı (striknin, metrazol, vb.), metal veya metal tuzlarının lokal uygulanması (alüminyum, kobalt, vb.), lokal dondurma, epileptojenik lezyon oluşturma gibi etkenler sayılabilir. Bu yöntemler içinde antikonvülsan aktivite tayininde en çok kullanılanlar MES ve ScM testleridir (20, 21, 24). MES testinde olumlu cevap veren bileşikler genellikle grand mal epilepside, ScM testine olumlu cevap veren bileşikler ise genellikle petit mal epilepside etkilidir (131). Son geliştirilen ilaçlardan biri olan levetirasetamın bu iki nöbet testlerine karşı koruyucu olmadığı bulunması üzerine 6 Hz nöbet modeli de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (158, 159).

2.2.6. Antiepileptik İlaç Geliştirmede Antikonvülsan Tarama Programı (ADD-ASP)

Antiepileptik İlaç Geliştirme (Antiepileptic Drug Development) (ADD) programı 1975’de National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS) tarafından geliştirilmiştir. Bu programın amacı yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesini ve dolayısıyla tedaviye girişini hızlandırmaktır (160). ADD programı kapsamında hem klinik hem de klinik öncesi çalışmalar yapmaktadır. Yapılan bu çalışmalar National Institutes of Health (NIH)’in kontrolü altında gelişmektedir. Son

yıllarda birçok yeni bileşik ‘‘Anticonvulsant Screening Project’’ (ASP) adıyla bilinen antikonvülsan ilaç geliştirme projesi ile tanımlanmış ve geliştirilmiştir (161). Antiepileptik ilaçların seçilmesinde ve geliştirilmesinde uygulanan işlemler üç kademeli tarama testinden oluşmaktadır (160).

2.2.6.1. Tarama I (Antikonvülsan Aktivite Belirleme)

Antikonvülsan aktivitenin araştırılmasındaki ilk aşama olan tarama I’in amacı, antikonvülsan aktivitesi bulunmayan ya da toksisite gösteren bileşikleri ileri çalışmalara almamaktır (160). Bu yaklaşımın avantajı kısa sürede, sınırlı materyal ve az miktarda deney hayvanı ile çok sayıda bileşiğin değerlendirilmesidir. ASP çerçevesinde bu basamakta iki konvülsan test (MES ve ScM) ve toksisite taraması testleri (farelerde rotorod, ratlarda pozisyonel algı ve yürüme testi) kullanılmaktadır (161). Bileşiklerin öncelikle tarama I testlerine alınması sonucu kullanılacak fare sayısı önemli ölçüde azalmaktadır (160).

Antikonvülsan aktivite tayininde erişkin, Swiss albino erkek fareler ve sıçanlar kullanılır. Bileşikler genellikle farelere intra peritoneal (ip), sıçanlara oral olarak tatbik edilir. Bileşiklerin metilselüloz, polietilen glikol (PEG), propilen glikol, akasya veya pektin çözeltilerindeki süspansiyonları kullanılır.

MES Testi

MES testi jeneralize tonik, klonik nöbet için geliştirilmiş bir modeldir. Bu modelde davranışsal ve elektrografik nöbetler oluşturulmuştur ve epilepsi nöbetinin yayılmasının önlenmesi saptanır. Bu modelde davranışsal ve elektrografik nöbet, insanlardaki hastalıkla uyumludur.

MES testinde bir elektriksel uyaran 0.2 saniye süresince (60 Hz de farelerde 50 mA ve ratlarda 150 mA) bir korneal elektrod aracılığı ile göze uygulanır. Bu akım, minimal elektroşok nöbetleri için gerekli olandan 5-7 kat daha fazladır. Bu esnada

anestezik madde içeren bir elektrolit solüsyon da kullanılır. Elektrotların takılmasından hemen önce damlatılan, % 0.9'luk izotonik sodyum klorür çözeltisi içeren bu solüsyon, yeterli elektrik iletimini sağlamakta ve hayvanın ölmesini önlemektedir (156, 157).

Maksimal nöbetler farelerde toplam 22 saniye kadar süren tipik nöbetlerdir ve 1.6 saniye gibi çok kısa süren tonik fleksiyon, 13.2 saniye süren tonik ekstensiyon ve 7.6 saniye süren terminal klonustan oluşur (156, 157). Farelere maddelerin 30, 100 ve 300 mg/kg dozları verilmesinden sonra 30 dakika ve 4 saat sonunda MES testi uygulanır (161). Sıçanlarda test intervalleri 15 dakika ile 4 saat arasında standart 30 mg/kg doz oral veya i.p. verilerek elde edilir. Arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90°'yi geçmemesi yani arka ekstremitelerde tonik ekstensiyonun görülmemesi, bileşiğin MES yoluyla oluşturulan nöbeti önlediğini gösterir (161, 162).

ScM Testi

Bu model aslında nöbetlerin eşik değerini arttıran bileşiklerin tanımlanmasında kullanılmaktadır. ScM nöbet modelinin farmakolojik profili insanlardaki epilepsi modeliyle uyumludur (163, 164).

Konvülsiyon oluşturmak üzere metrazolün (pentilentetrazol) kullanıldığı ScM testinde, test edilecek bileşiklerin 30, 100 ve 300 mg/kg dozda farelere ip, ratlara ise oral olarak uygulanmasından 30 dakika ve 4 saat sonra metrazol farelere 85 mg/kg, ratlara 70 mg/kg dozda sübkütan yolla verilir. Metrazolün bu dozu hemen hemen tüm hayvanlarda nöbete yol açtığından, deneyden önce kontrolüne gerek yoktur. Hayvanlar 30 dakika süresince gözlenir. Gözlem süresinde klonik spazmların olmayışı, bileşiğin pentilenmetrazolün nöbet eşikini arttırma etkisini durdurma özelliğine sahip olduğunu gösterir. Bu nöbetler hayvanlarda beş saniyeden daha kısa bir sürede tekrar etmektedir (163).

6 Hz Yöntemi

Minimal klonik nöbet (6 Hz) modeli, test edilen bileşiklerin klonik nöbetleri önleme kapasitelerini ölçmek için kullanılmaktadır. Bu yöntemde düşük frekanslı (6 Hz) elektriksel uyarıcılar 3 sn boyunca uygulanarak klonik nöbet oluşması sağlanır. Karbamazepin ve fenitoin gibi klinikte kullanılan antiepileptik ilaçlar bu modelde toksik olmayan dozlarda inaktif bulunmakla birlikte son yıllarda tedavide kullanılmaya başlanmış olan levetirasetam MES ve ScM testlerinde önemli bir etki göstermemiş, bu testte aktif bulunmuştur. Bundan dolayı 6 Hz minimal klonik nöbet modeli farklı etki mekanizmalarına sahip antiepileptik ilaç aday molekülleri tanımlamada yardımcı olacağı düşünülerek sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (158, 159).

Nörotoksisite Testleri

Bileşiklerin neden olduğu nörolojik bozukluğun tespiti için farelerde rotorod testi yapılır. Bu testte 2.54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönen bir disk kullanılır (160, 161). Bu cihaz Dunham ve Miya tarafından 1957 yılında tasarlanmış ve standardize edilmiştir.

Rotorod toksisite testi, tarama testlerinde önce tüm farelere uygulanır ve nörolojik bozukluk göstermeyen hayvanlar uygulanacak olan MES veya ScM testlerine alınır (160). Kontrol grubu fareler rotorod testinde dengelerini uzun bir süre sağlayabildikleri için bileşikten kaynaklanan nörolojik bir bozukluk rotorod testinde denge kaybına neden olmaktadır. Bu dönen disk üzerinde en az bir dakika düşmeden durabilen farelerde nörolojik bozukluk olmadığına, duramayanlarda ise ataksi, sedasyon, hipereksitabilite gibi nörolojik bir bozukluk olduğuna karar verilir (160-162).

Sıçanlara pozisyon duyu testi (positional sense testi) ve yürüme-durma testi ile davranışsal toksisite değerlendirilir. Pozisyon duyu testinde arka bacaklardan biri

sıçanın üzerinde durduğu masanın kenarından aşağıya doğru çekilir. Nörolojik etkilenme varsa fare bacağını normal pozisyona çekemez. Yürüme ve durma testinde ise yuvarlak, zikzak yürüme, ataksi, dengesizlik, anormal postür, tremor ve koma nörotoksisiteyi gösterir.

Ratlarda ve farelerde belirgin antikonvülsan etki gösteren, nörotoksisite göstermeyen ve ölüme neden olmayan bileşikler, farmakodinamik ve farmakokinetik profilini incelemek için ileri testlere alınırlar.

2.2.6.2. Tarama II

İlk aşamada aktif bulunan bileşiklerin antikonvülsan aktivite ve nörotoksisite değerleri, MES ve ScM ED₅₀ değerleri ile TD₅₀ değerlerinin hesaplanması ile nicelleştirilir. *In vivo* kantitatif antikonvülsan ve toksisite değerlendirmeleri bileşiklerin pik farmakodinamik aktivitesinin gözleendiği zamanda (TPE) yapılır. En az 8 adet fare veya sıçanın bulunduğu gruplara bileşiklerin çeşitli dozları verilir. % 100 koruma ile % 0 minimum toksisite arasında koruma ve toksisite noktaları saptanır. Her bir kantitatif tayin için % 95 güven aralığı, regresyon eğrisinin eğimi ve eğimin standart hataları hesaplanır (161, 162).

Tarama II testlerinde düşük dozda aktif olan ve toksik doz değeri yüksek bulunan yani terapötik indeksi yüksek bileşikler, ileri testlerin yapılması için Tarama III programına alınır (160, 161).

2.2.6.3. Tarama III

Bu aşamaya ulaşan öncü bileşikler birçok karmaşık değerlendirme sürecinden geçerler. *In vivo* testler uygulanarak bileşiklerin etki mekanizmaları ve terapötik kullanım alanları açıklanmaya çalışılır (163, 165). Oral uygulama sonrası antikonvülsan aktivitenin belirlenmesi; fare, sıçan, maymun ve tavuk gibi değişik hayvanlarda çalışılarak aktivitenin türe özgü olarak değerlendirilmesi, TD₅₀ ve LD₅₀

değerlerinin saptanması ve değerlendirilmesini; uygulamanın 7-14. günlerindeki antikonvülsan ve toksik etkilerinin araştırılmasını içerir (160).

Prokonvülsan Değerlendirme

Bileşiklerin prokonvülsan etkisi yani nöbet ortaya çıkma potansiyeli saptanır.

İn vitro Mekanistik Çalışmalar

Bileşiklerin eksitatör (glutamat) ve inhibitör (GABA) reseptör aracılı iyon kanallarıyla etkileşiminin değerlendirilmesi için iki mekanistik yöntem kullanılır. Çalışmaların sonuçları aday bileşiklerin etki mekanizmalarını açıklamamıza yarar. Bu çalışmalarda *in vitro* sonuçların hayvan tarama test sonuçları ile karşılaştırılması yapılır.

Tolerans ve Metabolizma Çalışmaları

Son olarak uzun süreli uygulamalar ile bileşiklerin tolerans oluşturabilmesi, karaciğer toksisitesi ve P-450 enzimlerine etkisi değerlendirilir (161, 162).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

3.1.1. Materyal

Bileşiklerimizin sentezinde kullanılan başlangıç maddelerinden 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon, 1-(naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon, 1-(naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim literatür yöntemlerine göre tarafımızdan sentezlenmiştir.

Sentez çalışmalarında kullanılan 2-asetilnaftalen, brom, hidrobromik asit, imidazol, hidroksilamin hidroklorür, DCC, DMAP, propanoik asit, bütanoik asit anhidriti, valerik asit, izovalerik asit, hekzanoik asit anhidriti, sikloheksan karboksilik asit, hippürik asit, valproik asit, sinnamoil klorür ve bifenil karboksilik asit Aldrich ve Merck firmalarının ürünleridir.

3.1.2. Sentez Yöntemleri

3.1.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

1-(Naftalen-2-il)-2-bromoetanon (166)

0.05 mol 2-Asetilnaftalenin 50 ml asetik asitteki çözeltisi hazırlanır ve buz banyosunda soğutulur. Çözeltiye bir-iki damla hidrobromik asit eklenir. Karışıma 0.05 mol bromun 2.5 ml asetik asitle seyreltilmiş çözeltisi sürekli karıştırılarak damla damla ilave edilir. Brom ilavesi tamamlandıktan sonra 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Tepkime ortamı buzlu suya dökülür; süzülerek alınan çökelek sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır ve karanlıkta kurutulur. Metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. E.d.= 81-82 °C.

1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon (17)

0.03 mol İmidazolün 2.5 ml dimetilformamitteki çözeltisi hazırlanır ve buz banyosunda soğutulur. Bunun üzerine 0.01 mol α -bromo-2-asetil naftalenin 2.5 ml dimetilformamitteki çözeltisi yavaş yavaş eklenir. Tepkime ortamı 2 saat buz banyosunda, 1 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Karışım buzlu suya dökülerek çöktürülür. Katı madde süzülür, kurutulur ve metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır.

1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim (17)

0.015 mol 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon ve 0.03 mol hidroksilamin hidroklorür 75 ml etanolde çözülür ve 15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile pH 14'e kadar alkalilendirilir. Karışım 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Etanol vakumda uçurulur. Kalan artık suda çözülür ve pH 5'e kadar derişik hidroklorik asit çözeltisi ilave edilir. pH=5 olduğu noktada madde çöker. Çökelek süzülerek ortamdaki alınıp ve metanol ile kristallendirilerek saflaştırılır. E.d.= 193-196 C°.

3.1.2.2. Bileşiklerin Sentezi

1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim esterler

Yöntem A (27) : 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksimin (1.5 mmol) kuru diklorometandaki süspansiyonu üzerine uygun karboksilli asit (3.5 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılır. Bu karışıma DCC (1.5 mmol) ve DMAP'in (0.17 mmol) kuru diklorometandaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilir. Karışım oda ısısında 18-36 saat arasında karıştırılır. Çökelek süzülerek uzaklaştırılır. Süzüntüye içerisinde çözünmüş HCl (gaz) olan kuru eter eklenip madde tuz olarak yağimsı bir halde çöktürülür. Çöken madde uygun çözücüler kullanılarak katılaştırılır veya kristallendirilir.

Yöntem B: Asit anhidrit (3.5 mmol) ve 1-(2-naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim (1.5 mmol) oda ısısında 6 saat karıştırılır. Karışım üzerine eter eklendiğinde oluşan çökelek süzülür. Süzüntü üzerine içerisinde çözünmüş HCl (gaz) olan eter eklenerek maddenin tuz hali çökelek halinde elde edilir. Bileşikler monograflarda belirtilen uygun yöntemlerle saflaştırılır.

Yöntem C: Asit halojenür (3.5 mmol) ve 1-(naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim (1.5 mmol) oda ısısında diklorometan içinde DMAP varlığında, 12 saat karıştırılır. Karışım üzerine eter eklendiğinde oluşan çökelek süzülür. Süzüntü üzerine içerisinde çözünmüş HCl (gaz) olan eter eklenerek maddenin tuz hali çökelek halinde elde edilir. Bileşikler monograflarda belirtilen uygun yöntemlerle saflaştırılır.

Mikrodalga sentez yöntemi: Asit (0.35 mmol) ve 1-(naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim (0.15 mmol) kuru diklorometandaki süspansiyonu karıştırılır. Bu karışımın üzerine DCC (1.5 mmol) ve DMAP'in (0.17 mmol) kuru diklorometandaki çözeltisi ilave edilir. Karışım mikrodalga cihazında 50 °C'de, 5 dk, 150 power'da bekletilir. Elde edilen süspansiyon süzülür çökelek uzaklaştırılır. Süzüntüye içerisinde çözünmüş HCl (gaz) olan eter eklenerek maddenin tuz hali çökelek halinde elde edilir.

3.1.3. Analitik Yöntemler

3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri

Erime derecesi tayinleri kapiller yöntemiyle yapılmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

3.1.3.2.İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal

Plaklar: Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) hazır plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemleri ve belirteçlerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck firmasının ürünleridir.

Çözücü Sistemi: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemi kullanılmıştır:

S-1: Kloroform- Metanol (90:10)

S-2: Kloroform- Metanol (95:5)

Yöntem

Sürüklenme şartları: Kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek tankların doygunlukları sağlanmıştır. Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) hazır alüminyum plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R_f değerleri oda sıcaklığında 10 cm'lik sürüklenme sağlandıktan sonra tayin edilmiştir.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı (254 ve 366 nm) ve aşağıda verilen belirteçlerden yararlanılmıştır:

İyot buharı (167)

İyot buharlarıyla doyurulmuş bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharıyla teması sağlanır.

Dragendorf belirteci (168)

Çözelti I: 0.86 g bizmut bazik nitratin 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II: 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi.

Stok çözelti: Çözelti I ve II'nin eşit hacimdeki karışımı.

Püskürtme çözeltisi: 1 ml stok çözelti üzerine 2 ml asetik asit ve 10 ml su eklenerek hemen püskürtülür.

3.1.3.3. Spektroskopik Kontroller

IR spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, potasyum bromür (Merck) ile 10 t/cm^2 basınçta hazırlanan yaklaşık % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak veya ATR yöntemi ile İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Perkin Elmer Spectrum One FTIR Spektrometre'sinde alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumları

Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları, kloroform veya dimetilsülfoksit- d_6 (Merck)'deki yaklaşık % 10'luk çözeltilerinden, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Bruker Avance 300 MHz UltrashieldTM NMR Spektrometre'sinde alınmış; δ skalasında değerlendirilmiştir.

LC-Kütle spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları Agilent 1100 spektrometresi ve ACE 5-C18 dedektör ile elektron sprej yöntemi uygulanarak İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.1.3.4. Eleman Analizleri

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri LECO 932 CHNS Eleman analiz cihazı ile İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.2. ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde, NINDS Preclinical Pharmacology Section Epilepsy Branch, ADD Programına göre Antiepileptik Tarama Projesi Tarama I testleri uygulanarak belirlenmiştir (Tarih: 24/05/2010, Sayı: 2010/31).

Aktivite ve toksisite tayinlerinde Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen 20 ± 2 g ağırlığındaki erkek fareler (Swiss albino) kullanılmıştır. MES testinde kullanılmak üzere bileşiklerin PEG 400 içerisinde süspansiyonları hazırlanmıştır. ScM testinde kullanılmak üzere de pentilentetrazolün serum fizyolojik içindeki % 0.85'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

3.2.1. Tarama I Testleri

Tarama 1 testinde antikonvülsan aktivite için Antikonvülsan Tarama Programının öngördüğü şekilde (ASP) MES ve ScM olmak üzere iki konvülsan test uygulanmıştır. Bileşiklerin toksisite taraması için rotorod testleri uygulanmıştır.

Testlerde bileşiklerin PEG 400 içerisinde 30, 100 ve 300 mg/kg'lık dozlardaki süspansiyonları kullanılmıştır. Bileşiklerin i.p. yolla uygulanmasını takiben 30 dakika ve 4 saat sonra testler uygulanmıştır. Maddelerin her doz seviyesinde, iki farklı süre için birer fare kullanılmıştır. Bu durumda her maddenin bir testi için $n=6$ fare kullanılmıştır.

3.2.1.1. MES Testi

Her bir madde, 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarda farelere ip olarak uygulanmıştır. Uygulamayı takiben 30 dakika ve 4 saat sonra farelere MES uygulaması yapılmıştır. Elektriksel uyarı uygulanmadan önce, gözlere elektrolit çözeltisi tatbik edilmiştir. Yöntemde korneal elektrotlar yardımı ile farelere 0.2

saniye süreyle, 50 mA akım uygulanmıştır. Arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90°'yi geçmemesi nöbetten korunma olarak kabul edilmiştir (156, 157, 160). Buna göre her maddenin MES testi için her doz seviyesinde iki zaman (30 dakika ve 4 saat) test edildiğinden 6 (3x2) fare kullanılmıştır.

3.2.1.2. ScM Testi

Maddelerin 30, 100 ve 300 mg/kg dozları farelere ip olarak uygulanıp, 30 dakika ve 4 saat sonra 85 mg/kg dozda metrazol farelerin kulak arkasındaki bölgeye sübkütan yolla verilmiştir. Metrazol enjeksiyonunu takiben 30 dakika süreyle fareler izlenmiştir. Bu süre içinde 5 saniyeden uzun süren klonik kasılmaların gözlenmemesi, maddenin metrazolün nöbet eşik üzerine etkisinden koruduğunu göstermektedir (156). Buna göre her maddenin ScM testi için her doz seviyesinde iki zaman (30 dakika ve 4 saat) test edildiğinden 6 (3x2) fare kullanılmıştır.

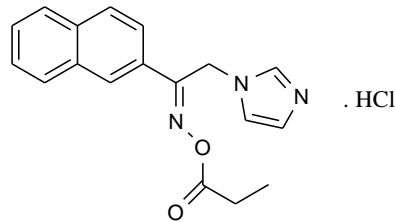
3.2.1.3. Toksikite Testi

Farelerdeki minimal nörolojik bozukluğun tespiti için rotorod testi uygulanmaktadır. Bu testte 2.54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönen bir disk kullanılmıştır. Kontrol gurubu farelere 6 rpm'de rotorod testi uygulandığında, fareler dengelerini uzun bir süre sağlayabilirler. Rotorod testi sırasında gözlenen denge kaybı farede bir nörolojik bozukluğun olduğuna işarettir (160). Toksikite testi her fareye nöbet testi uygulamasından önce yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-propanoil oksim hidroklorür (Bileşik 1)



500 mg (1.6 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.298 ml (4 mmol) propiyonik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde aseton ile katılaştırılır. Verim: 457.09 mg (% 66.80).

Açık sarı-krem renkli, kristalize maddedir. E.d.= 150 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, aseton, kloroform, THF, dioksan, n-hekzan, etilasetatta çözünmez. Metanolde soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1793 (C=O gerilim), 1602 (C=N gerilim), 1108 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 1.14 (3H; t; - CH_3), 2.59-2.66 (2H; q; - $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 5.92 (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.58 (1H; s; imidazol H^4), 7.75 (1H; s; imidazol H^5), 7.62-8.47 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar) ve 9.34 ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

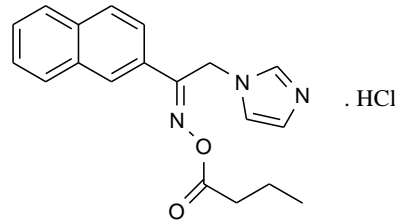
Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 307 (M⁺) piki görülür.

Analiz: C₁₈H₁₈ClN₃O₂ için M.A. 343.81 (I)

C₁₈H₁₈ClN₃O₂. 2H₂O için M.A. 379.83 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	62.88	5.28	12.22
Hesaplanan (II) :	56.92	5.84	11.06
Bulunan :	56.18	5.006	10.65

**1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-bütanoil oksim hidroklorür
(Bileşik 2)**



500 mg (1.6 mmol) 1-(2-Naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.660 ml (4 mmol) bütirik anhidritten hareketle yöntem B'ye göre sentez edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde aseton ile katılaştırılır. Verim: 422.16 mg (% 59.28).

Beyaz renkli parlak, kristalize maddedir. E.d.= 144-145 °C. Suda soğukta çözünür. Sikloheksan, eter, petrol eteri, metanol, etanol, aseton, kloroform, dioksan, tetrahidrofuran, n-hekzan, etil asetat ve diklorometanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1758 (C=O gerilim), 1570 (C=N gerilim), 1148 cm⁻¹'de (C-O) pikler görülür.

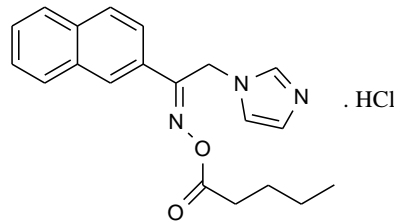
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 0.96 (3H; t; $-\text{CH}_3$), 1.62-1.69 (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.57 (2H; t; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.88 (2H; s; CH_2-N), 7.58 (1H; s; imidazol H^4), 7.72 (1H; s; imidazol H^5), 7.61-8.42 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar) ve 9.25 ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 321 (M^+) piki görülür.

Analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ için M.A. 357.83

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	63.77	5.63	11.74
Bulunan :	63.23	5.54	11.53

**1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-pentanoil oksim hidroklorür
(Bileşik 3)**



500 mg (1.6 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.600 ml (5.5 mmol) bütirik anhidritten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Madde hidroklorik asit tuzu halinde katı olarak elde edilmiştir. Verim: 713.69 mg (% 96.44).

Beyaz renkli parlak, kristalize maddedir. E.d.= 102-5 °C. Petrol eteri, sikloheksan, n-hekzan, etilasetat, dioksan, eter ve suda çözünmez; THF, etanol, aseton, metanol, asetonitril ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1770 (C=O gerilim), 1600 (C=N gerilim), 1091 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 0.91 (3H; t; $-\text{CH}_3$), 1.30-1.40 (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.56-1.66 (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.59 (2H; t; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.89 (2H; s; CH_2-N), 7.58 (1H; s; imidazol H^4), 7.73 (1H; s; imidazol H^5), 7.61-8.44 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), ve 9.28 ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

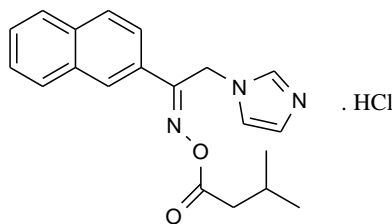
Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 335 (M^+) piki görülür.

Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ için M.A. 371.86 (I)

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ için M.A. 389.88 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	64.60	5.96	11.30
Hesaplanan (II):	61.61	6.20	10.78
Bulunan :	61.30	6.01	10.70

1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-3metilbütanoil oksim hidroklorür (Bileşik 4)



500 mg (1.6 mmol) 1-(2-Naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 1.104 ml (10 mmol) izovalerik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilip, edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde aseton/petrol eteri ile kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 395.69 mg (% 53.45).

Beyaz renkte, parlak kristalize maddedir. E.d.= 141-3 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, metanol, THF, dioksan, n-hekzan, etilasetatta çözünmez. Asetonda soğukta, dioksan ve suda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1766 (C=O gerilim), 1568 (C=N gerilim), 1151 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 0.98 (6H; d; $-\text{CH}_3$), 2.06-2.10 (1H; m; $-\text{CH}$), 2.46-2.48 (2H; d; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.88 (2H; s; CH_2-N), 7.57 (1H; s; imidazol H^4), 7.71 (1H; s; imidazol H^5), 7.58-8.43 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), ve 9.25 ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

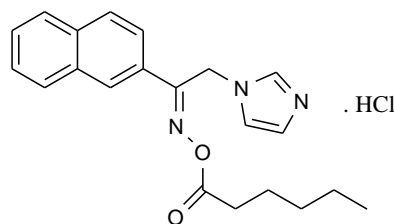
Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 335 (M^+) piki görülür.

Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ için M.A. 371.86 (I)

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ için M.A. 380.91 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	64.60	5.96	11.30
Hesaplanan (II) :	63.07	6.09	11.03
Bulunan :	63.01	6.08	11.35

1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-hekzanoil oksim hidroklorür (Bileşik 5)



500 mg (1.6 mmol) 1-(2-Naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 2.309 ml (10 mmol) hekzanoik asit anhidritinden hareketle yöntem B'ye göre sentez edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde aseton ile katılaştırılır. Verim: 435.49 mg (% 56.71).

Beyaz renkte, parlak kristalize maddedir. E.d.= 95-8 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, aseton, metanol, tetrahidrofuran, dioksan, n-hekzan, etilasetatta çözünmez. Dioksan ve suda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1765 (C=O gerilim), 1603 (C=N gerilim), 1134 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 0.88 (3H; t; $-\text{CH}_3$), 1.59-1.34 (4H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.60-1.65 (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.58 (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.90 (2H; s; CH_2-N), 7.58 (1H; s; imidazol H^4), 7.73 (1H; s; imidazol H^5), 7.59-8.44 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar) ve 9.30 ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

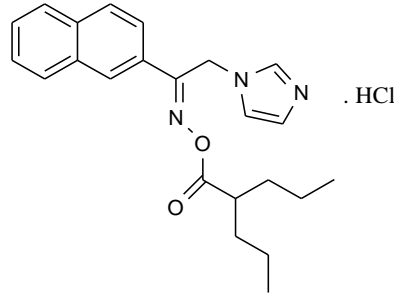
Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 349 (M^+) piki görülür.

Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ için M.A. 385.89 (I)

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ için M.A. 403.90 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	65.36	6.27	10.89
Hesaplanan (II) :	62.45	6.49	10.40
Bulunan :	61.96	6.36	10.16

(E/Z)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-2-propilpentanoil oksim hidroklorür (Bileşik 6)



500 mg (1.6 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 1.602 ml (10 mmol) valproik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde aseton ile katılaştırılır. Verim: 457.49 mg (% 55.54).

Beyaz renkte, parlak kristalize maddedir. E.d.= 105-8 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, aseton, metanol, tetrahidrofuran, dioksan, n-heksan, etilasetatta çözünmez. Dioksan ve suda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.88' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1758 (C=O gerilim), 1577 (C=N gerilim), 1089 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 0.66 (% 31) ve 0.88 (% 69) (6H; t; $-\text{CH}_3$), 1.02-1.09 (% 31) ve 1.43-1.62 (% 69) (4H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.19-1.38 (4H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.21-2.25 (% 31) ve 2.58-2.64 (% 69) (1H; m; $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 5.80 (% 31) ve 5.90 (% 69) (2H; s; CH_2-N), 7.58 (1H; s; imidazol H^4), 7.71 (1H; s; imidazol H^5), 7.59-8.45 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), 9.28 (% 31 E izomer) ve 9.35 (% 69 Z izomer) ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

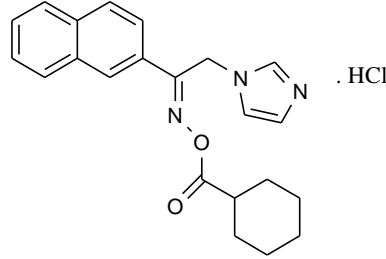
Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 349 (M⁺) piki görülür.

Analiz: C₂₃H₂₈ClN₃O₂ için M.A. 413.94 (I)

C₂₃H₂₈ClN₃O₂. 0.5 H₂O için M.A. 422.95 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	66.74	6.82	10.15
Hesaplanan (II) :	65.31	6.91	9.94
Bulunan :	65.18	6.71	9.90

(E/Z)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-sikloheksilkarbonil oksim hidroklorür (Bileşik 7)



500 mg (1.6 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 1.240 ml (10 mmol) bütirik anhidritten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde eter ile katılaştırılır. Verim: 664.97 mg (% 87.73).

Beyaz renkte, parlak kristalize maddedir. E.d.= 120-1 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, aseton, metanol, tetrahidrofuran, dioksan, n-hekzan, etilasetatta çözünmez. Dioksan ve suda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR (KBr, cm⁻¹): 1781 (C=O), 1682 (C=N), 1113 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*, 300 MHz), δ 1.18-2.66 (11H; m; -sikloheksil protonları), 5.92 (34%) ve 6.08 (66%) (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.09-8.04 (8H; m; naftalen H^{3-8} ve imidazol $\text{H}^{4,5}$), 8.33 (34%) ve 8.58 (66%) (1H; s; naftalen H^1), 10.01 (34%) ve 10.31 (66%) (1H; s; imidazol H^2) ve 15.88 (1H; s; $\text{N}^+\text{-H}$).

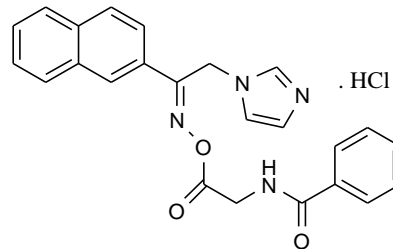
Mass (API-ES): m/e 361 (M^+).

Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ için M.A. 397.90 (I),

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ için M.A. 406.90 (II).

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	66.41	6.08	10.56
Hesaplanan (II) :	64.94	6.19	10.33
Bulunan :	64.43	5.99	9.98

1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-(2-benzamido)asetoil oksim hidroklorür (Bileşik 8)



500 mg (1.6 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 1.791 ml (10 mmol) hippürük asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde aseton ile katılaştırılır. Verim: 427.95 mg (% 47.90).

Beyaz renkte, parlak kristalize maddedir. E.d.= 117-8 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, aseton, metanol, THF, dioksan, n-heksan, etilasetatta çözünmez. Dioksan ve suda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot

buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1780 ve 1770 (C=O gerilim), 1650 (C=N gerilim), 1134 cm⁻¹'de (C-O) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 300 MHz), δ 4.38 (2H; d; -CH₂-C=O), 5.97 (2H; s; CH₂-N), 7.46-8.53 (15H; m; naftalen, benzen ve imidazol halkalarına ait protonlar), 9.35 (1H; t; -NH-C=O) ve 9.43 ppm'de (1H; s; imidazol H²) pikler görülür.

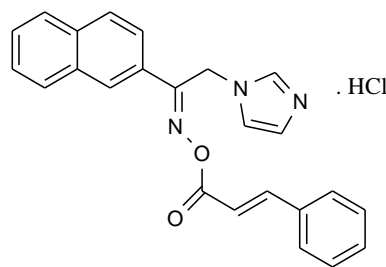
Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 412 (M⁺) piki görülür.

Analiz: C₂₄H₂₁ClN₄O₃ için M.A. 448.90 (I)

C₂₄H₂₁ClN₄O₃. H₂O için M.A. 466.92 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	64.21	4.72	12.48
Hesaplanan (II) :	61.74	4.97	12.00
Bulunan :	61.75	4.62	11.94

**1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-sinamoil oksim hidroklorür
(Bileşik 9)**



500 mg (1.6 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 1.666 ml (10 mmol) sinamoil klorürden hareketle yöntem C'ye göre sentez edilir. Madde hidroklorik asit tuzu halinde katı olarak elde edilmiştir. Verim: 516.80 mg (% 62.14).

Beyaz renkte, parlak kristalize maddedir. E.d.= 155-8 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, aseton, metanol, tetrahidrofuran, dioksan, n-heksan, etilasetatta çözünmez. Dioksan ve suda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1725 (C=O gerilim), 1634 (C=N gerilim), 1111 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 300 MHz), δ 6.02 (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.76 (1H; d; =CH-C=O) 7.28-7.45 (15H; m; =CH-fenil, naftalen, benzen halkalarına ait protonlar ve imidazol $\text{H}^{4,5}$), ve 9.55 ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

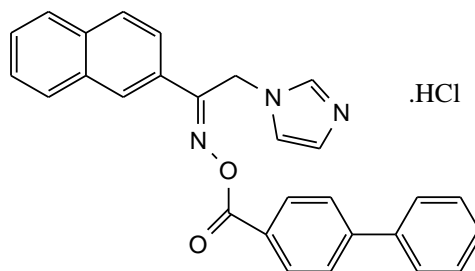
Kütle spektrumunda (API-ES): m/e 412 (M^+) piki görülür.

Analiz: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ için M.A. 417.89 (I)

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ için M.A. 423.89 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	68.98	4.82	10.06
Hesaplanan (II) :	68.00	4.91	9.91
Bulunan :	68.05	4.81	9.64

1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-(4-fenil)benzoil oksim hidroklorür (Bileşik 10)



500 mg (1.6 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 1.982 ml (10 mmol) bifenilkarboksilik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde metanol/petrol eteri ile kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 743.52 mg (% 79.84).

Beyaz renkte, parlak kristalize maddedir. E.d.= 153-154 °C. Sikloheksan, su, eter, petrol eteri, etanol, aseton, metanol, THF, dioksan, n-hekzan, etilasetatta çözünmez. Dioksan ve suda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.87' dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 1742 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1247 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 6.09 (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.97-8.43 (18H; m; naftalen, benzen halkalarına ait protonlar ve imidazol $\text{H}^{4,5}$), ve 9.08 ppm'de (1H; s; imidazol H^2) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$ için M.A. 467.95 (I)

: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$ için M.A. 494.15 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	71.87	4.74	8.98
Hesaplanan (II) :	67.94	5.09	8.49
Bulunan :	67.55	4.97	9.01

4.2. ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Antikonvülsan aktivite ve toksisite sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bileşiklerin faz I antikonvülsan aktivite tarama sonuçları

Bileşik	MES Testi						ScM Testi						Toksosite					
	1/ 2 saat			4 saat			1/ 2 saat			4 saat			1/ 2 saat			4 saat		
	mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg		
	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300
1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
2	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	4/4	0/2	0/2	0/2
3	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
4	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
5	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
6	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
7	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
9	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
10	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2

0/1: aktivite yok, **1/1:** aktivite var.

5. TARTIŞMA

Epilepsi, dünya nüfusunun 45-100 milyon kişi gibi büyük bir kısmını etkileyen en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Görülme sıklığı % 0,5-1 arasında ve tekrarlama olasılığı yaklaşık % 3 civarındadır (1). Epilepsi hastalarının yaklaşık üçte ikisi mevcut AEİ ile tedavi edilebilmekle beraber epilepsi hastalarının yaklaşık %30'unda nöbetler kontrol altına alınamamıştır (169). Ayrıca antiepileptik ilaçlarla sadece semptomatik tedavi uygulanmakta, hastalar uzun süreler hatta ömür boyu ilaç kullanmak zorunda kalmaktadır. Buna bağlı olarak ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Epilepsi nöbetlerin yok edilebilmesi, epilepsi hastalarının hayat kalitelerini arttıracaktır (170). Bu nedenlerle etkisi, spesifikliğı artırılmış, yan etkileri ve toksisitesi azaltılmış yeni bileşiklerin geliştirilmesi konusunda çalışmalar devam etmektedir (17). Ayrıca migren, nöropatik ağrı gibi nörolojik; şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, alkol bağımlılığı gibi psikiyatrik hastalıklarda tedavi amacıyla antiepileptik ilaçların kullanımı ve antikonvülsan etkili bileşiklerin bu amaçlarla taranmaya başlaması da bu ilaçların öneminin artmasına neden olmuştur.

Nafimidonun da dahil olduğu (arilalkil)imidazol grubu antikonvülsan bileşiklerde yapılan yapı-aktivite çalışmaları sonucunda, kan-beyin engelini geçmeyi kolaylaştıran aril grubunun 2-naftil, azol halkasının ise imidazol olması durumunda antikonvülsan etkinin arttığı görülmektedir. Aril grubu ile azol halkası arasında bulunan alkil zinciri üzerinde karbonil, hidroksil (sekonder veya tersiyer alkol), etilendioksit, metoksi, açiloksi, alkiloksiimin, açiloksiimin gibi oksijen taşıyan küçük hacimli sübstitüentler aktivite açısından önemlidir (20, 21, 24, 26, 29, 30). *Selimoğlu'nun* (28) tez çalışmasında sentezini gerçekleştirdiğı nafimidonun aromatik oksim ester türevlerinde antikonvülsan aktivite bulunmuştur. *Karakurt ve diğçerleri* (27), nafimidon alkolün bütanoik, valerik, izovalerik, valproik asit gibi uzun karbon zinciri taşıyan asitlerle oluşturduğu ester bileşiklerinin de yüksek antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

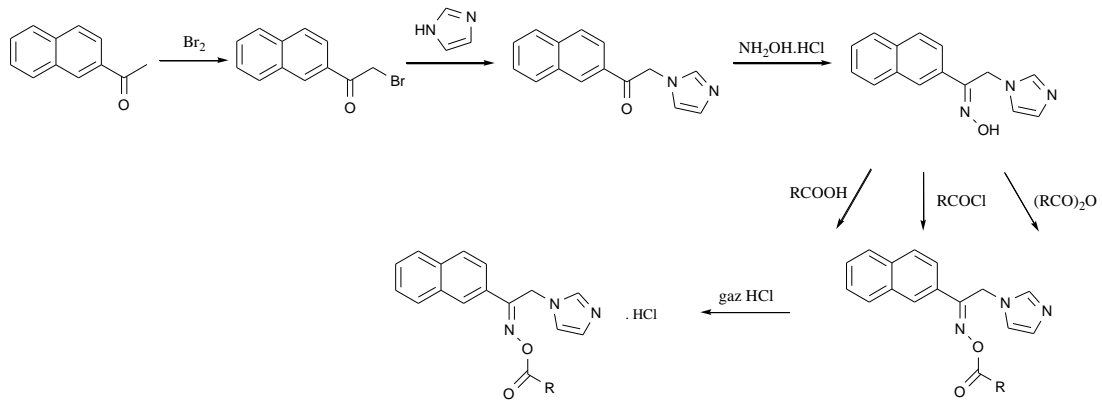
Oksim ester fonksiyonel grubu, yeni ilaç tasarımında moleküler modifikasyon amacıyla sık başvuru olan önemli bir gruptur, bu nedenle antimikrobiyal (28, 120),

antikonvülsan (28, 77), analjezik-antiinflamatuvar (72, 123), lokal anestezi, antikanser (72) ve herbisidal (126) etki gösteren pek çok bileşimin yapısında bulunmaktadır.

Bütün bu verilerden yola çıkarak bu çalışmada, nafimidon oksimin çeşitli zincirli 3-7 karbon uzunluğunda, siklik ve arilalkil karboksilli asitlerle oluşturduğu 10 yeni oksim ester türevi bileşimin sentezleri yapılmış ve bunlardan 9'unun antikonvülsan aktivitesi incelenmiştir (Bkz: Ek-1, Tarih: 24/05/2010, Sayı: 2010/31). Valproik asit, valerik asit gibi asitlerin kendilerinin de antikonvülsan etkilerinin olması, hatta valproik asitin ilaç olarak kullanılması nedeniyle ilaç tasarımında bu bileşikler ön ilaç olarak da düşünülmüştür.

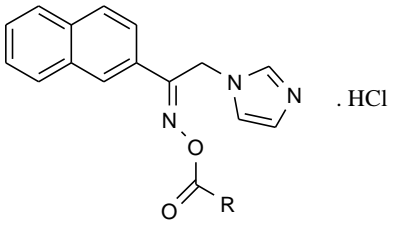
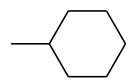

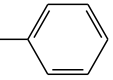
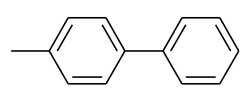
5.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada, 10 yeni 1-(naftalen-2-il)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ester türevi bileşimin sentezi için kullanılan tepkime şeması aşağıda verilmektedir:



Yukarıdaki tepkime şemasına göre elde edilen bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri Tablo 5.1. de verilmektedir.

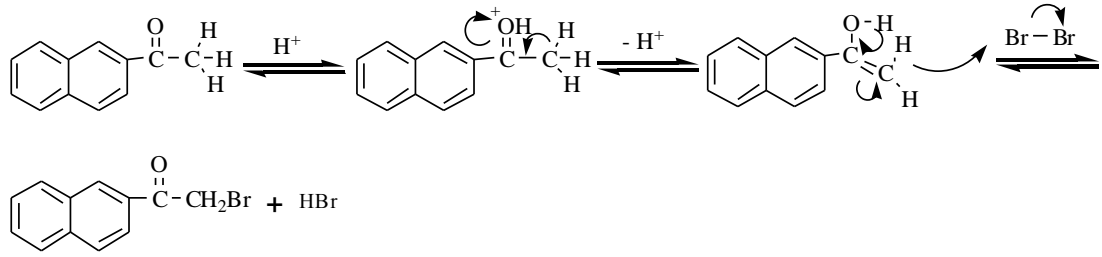
Tablo 5.1.: Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri.

					
Bileşik no.	R	Verim (%)	Erime derecesi (°C)	MA	Moleküler Formül
1	-CH ₂ CH ₃	66.80	150	343.81	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₂
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	59,28	144-5	357.83	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₂
3	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	96.44	102-5	371.86	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₂
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	53.45	141-3	371.86	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₂
5	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	46.71	95-8	385.89	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂
6	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	55.54	105-8	413.94	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₂
7		87.73	120-1	397.90	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₂
8	-CH ₂ NHCO- 	47.9	117-8	448.90	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₃
9	-CH=CH- 	62.14	155-8	417.12	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₂
10		79.84	175	467.95	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₃

5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

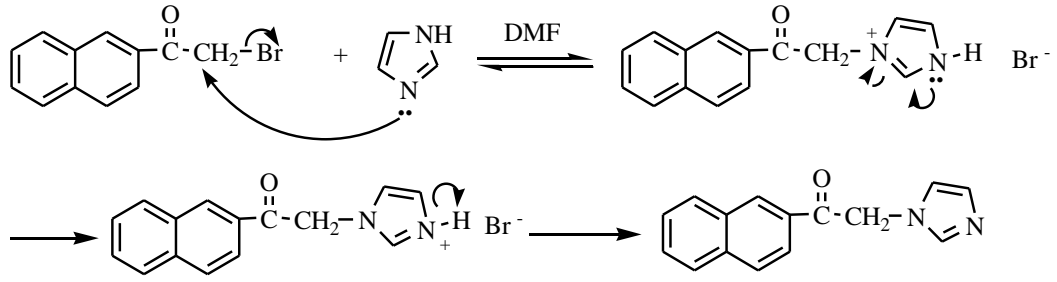
5.1.1.1. Naftačil Bromür Sentezi

Nafimidon sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan naftačil bromürün [1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon] sentezi, 2-asetilnaftalenden hareketle literatür yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (166). 2-asetilnaftalenin eser miktarda hidrojen bromür varlığında asetik asit içinde bromlanması sonucu açığa çıkan hidrobromik asit tepkime ortamından uzaklaştırılıp tepkimenin geri dönüşü önlenerek ürün % 98 verimle hazırlanmıştır. Elde edilen bileşiğin erime derecesi literatür verilerine (80-1 °C) uymaktadır. Tepkime mekanizması aşağıdaki şekilde öngörülmektedir:



5.1.1.2. Nafimidon Sentezi

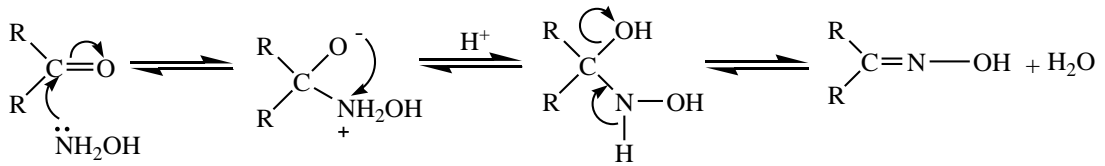
Nafimidon, 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon ile imidazolün N-alkilasyon tepkimesi sonucu elde edilmiştir. Tepkimede imidazolün 2 mol fazlası baz olarak kullanılmıştır. Literatürde bileşiğin saflaştırılması aşamasında benzende çözülüp gaz HCl geçirilerek tuzuna geçilmektedir (20). Toksik bir çözücü olan benzenin aşırı kullanımının engellenmesi nedeniyle bu aşamayı atlayarak tepkimeye saflaştırılmamış, baz haldeki ürün üzerinden devam edilmiştir. Tepkime S_N² mekanizmasının olduğu ve süstitüsyonun önce iyi bir nükleofil olan imidazolün tersiyer azot atomu üzerinden yürüdüğü, daha sonra çifte bağın diğer azot atomuna kayması ile ürünün oluştuğu öngörülmektedir (35):



5.1.1.3. Nafimidon Oksim Sentezi

Literatürde oksim sentezi için çeşitli yöntemler bulunmasına rağmen, nafimidon oksimin sentezinde, en sık rastlanılan ve bizim şartlarımız açısından da en uygun olan, ketonun hidroksilamin hidroklorür ile tepkimesine dayanan genel oksim sentez yöntemi kullanılmıştır (30).

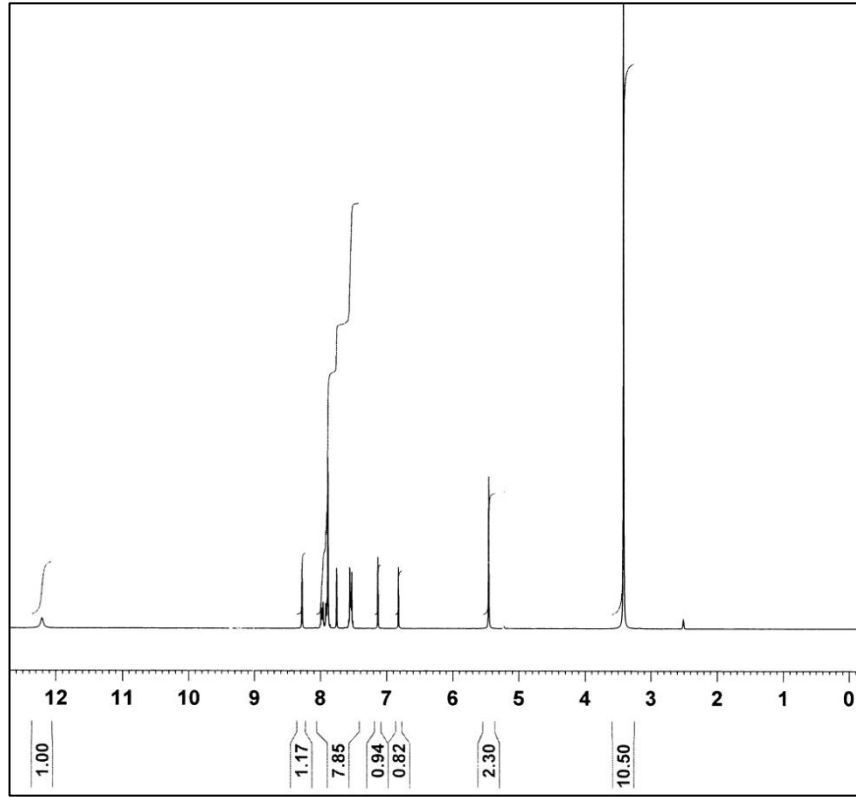
Bu tepkime için SN^2 mekanizması önerilmektedir:



15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile pH=14'e ayarlanan bazik ortamda nükleofil hale geçen hidroksilamin hidroklorür karbonil karbonuna hücum ederek katım tepkimesi meydana gelir. Hidroksilin protonlanması için tepkime ortamı optimum bir pH olan pH=5'e kadar asitlendirilir, molekülden su çıkışı sonucu karbon ile azot arasında çifte bağ oluşarak eliminasyon tepkimesi gerçekleşir. Oluşan oksim çöker. Asitlendirme sırasında pH'nın 4-5'in altına düşmesi halinde tepkime geri dönerek çöken ürün çözünür. Oksimlerin oluşum hızının, substratın yapısına bağlı olan bir pH'da (genellikle pH 5) en yüksek değere ulaştığı gösterilmiştir (35).

Tepkimenin süresi ince tabaka kromatografisinde ketona ait lekenin tamamen kaybolması ile saptanmıştır. Bileşik metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır

(E.d.: 193-6 °C). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alınarak baz nafimidon üzerinden de aynı ürünün elde edildiği ispatlanmıştır.



Şekil 5.1.: Nafimidon oksimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

5.1.2. Oksim Ester Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezi

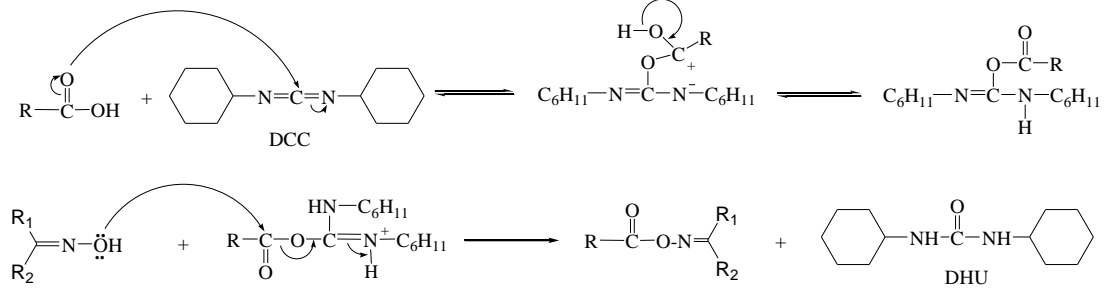
Oksim ester türevi bileşiklerin hazırlanmasında karboksilik asit ve asit anhidritler ve açıl halojenürlerin kullanıldığı üç farklı sentez yöntemi uygulanmıştır.

5.1.2.1. Karboksilik Asitlerin Oksimlerle Tepkimesi

Karboksilli asitlerle oksimlerin esterleştirme tepkimeleri DCC gibi bir reajan kullanımı sonucu gerçekleşebilmektedir. Tepkimede dehidrasyon ajanı olarak DCC

kullanılarak oksimle olan kondenzasyon tepkimeyi kolaylaştırılmıştır. DCC tepkime sonunda ortamda çöken DCU'ya çevrilir (27).

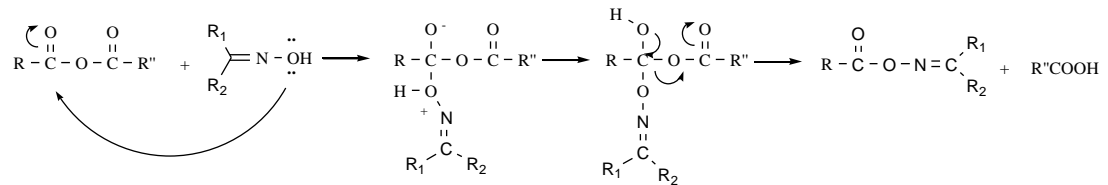
Tepkime SN^2 mekanizmasına göre yürümektedir.



Literatürde, tepkime sırasında DCC ile birlikte katalizör olarak DMAP'in kullanılmasının tepkime verimini artırdığı bildirildiğinden dolayı bu tepkimeler de tercih edilmiştir. Tepkime diklorometan içinde yürütülmüş, nafimidon oksimin diklorometanda çözünürlüğü olmamakla birlikte tepkimenin yürüdüğü gözlenmiştir. Tepkime 18-36 saat arasında, oda ısısında yürümektedir. Bileşik 1 ve 3 için yapılan ön çalışmalarda mikrodalga reaktör kullanılarak aynı tepkime ortamında $50\text{ }^{\circ}C$ 'de yapılan çalışmada tepkime süresinin 5 dakikaya kadar kısaldığı gözlenmiştir.

5.1.2.2. Anhidritlerin Oksimlerle Tepkimesi

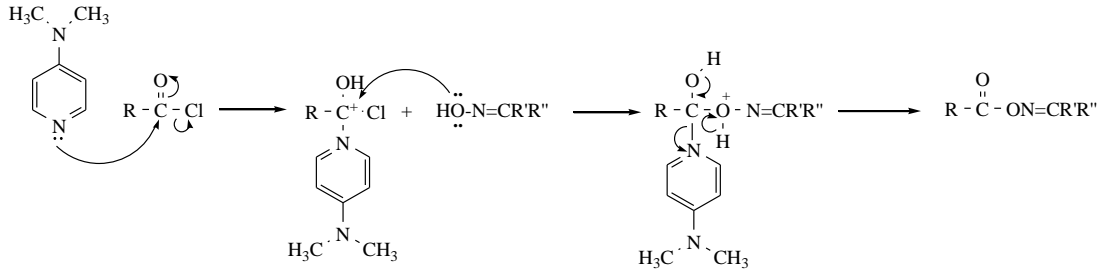
Bütirik asit ve hekzanoik asit anhidriti ile oksimin ekivalan oranda katalizör kullanılmadan eter içinde 6 saat karıştırılarak gerçekleştirilen bu tepkime de SN^2 mekanizmasına göre yürümektedir.



Bu tepkimenin verimi % 50 civarındadır.

5.1.2.3. Açıl halojenürlerin Oksimlerle Tepkimesi

Açıl halojenürlerin oksimle tepkimesi, katımı takiben eliminasyonla gerçekleşmekte ve tepkime SN^2 mekanizmasına göre yürümektedir.



Asit halojenürün alkole göre biraz fazlasının kullanıldığı sinnamoil türevinin hazırlanması için tepkime oda sıcaklığında 12 saat süresince karıştırılmış ve katalizör olarak DMAP kullanılmıştır.

5.1.3. Bileşiklerin Saflaştırılması

Hazırlanmasında yukarıdaki yöntemlerin kullanıldığı oksim esterler muhtemelen düşük erime derecelerine sahip olmaları nedeniyle baz halinde katılaştırmak mümkün olmamıştır. Bu nedenle imidazol taşımasından yararlanılarak eter içinde çözülmüş olan gaz hidroklorik asit ile tuzuna geçilerek katılaştırılmıştır. Tepkimenin bitişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiş, tepkimeler başlangıç maddesi olan oksim lekesinin tamamen kaybolmasıyla sonlandırılmıştır. Ancak buna rağmen saflaştırma işlemleri sırasında ürünün sıklıkla hidroliz olması bileşiklerin hazırlanması aşamasında karşılaştığımız en önemli sorun olarak karşımıza çıkmıştır.

Oksim ester türevleri yapılarında karbon azot çifte bağı taşımaları nedeniyle *E* ve *Z* izomerleri halinde bulunabilir. *E* ve *Z* izomerlerinin çeşitli faktörlere bağlı olarak birbirine dönüşebildiği bilinmektedir. Çözücünün polaritesi, çözelti halinde bekletme, ortamın pH'sı ve ısıtma gibi faktörlere bağlı olarak, izomerlerin birbirlerine dönüştüklerini gösteren çok sayıda örnek literatür mevcuttur (41, 42, 44, 46). Bizim de çalışmalarımız sırasında bu dönüşümlere bağlı olduğunu düşündüğümüz bazı

gözlemlerimiz olmuştur. İzomerler arası fiziksel özelliklerin farklı olması bileşiklerin birbirine göre safsızlık olarak davranmasına neden olmakta, bu nedenle bileşikleri katı halde elde etme çalışmalarında güçlüklerle karşılaşmıştır.

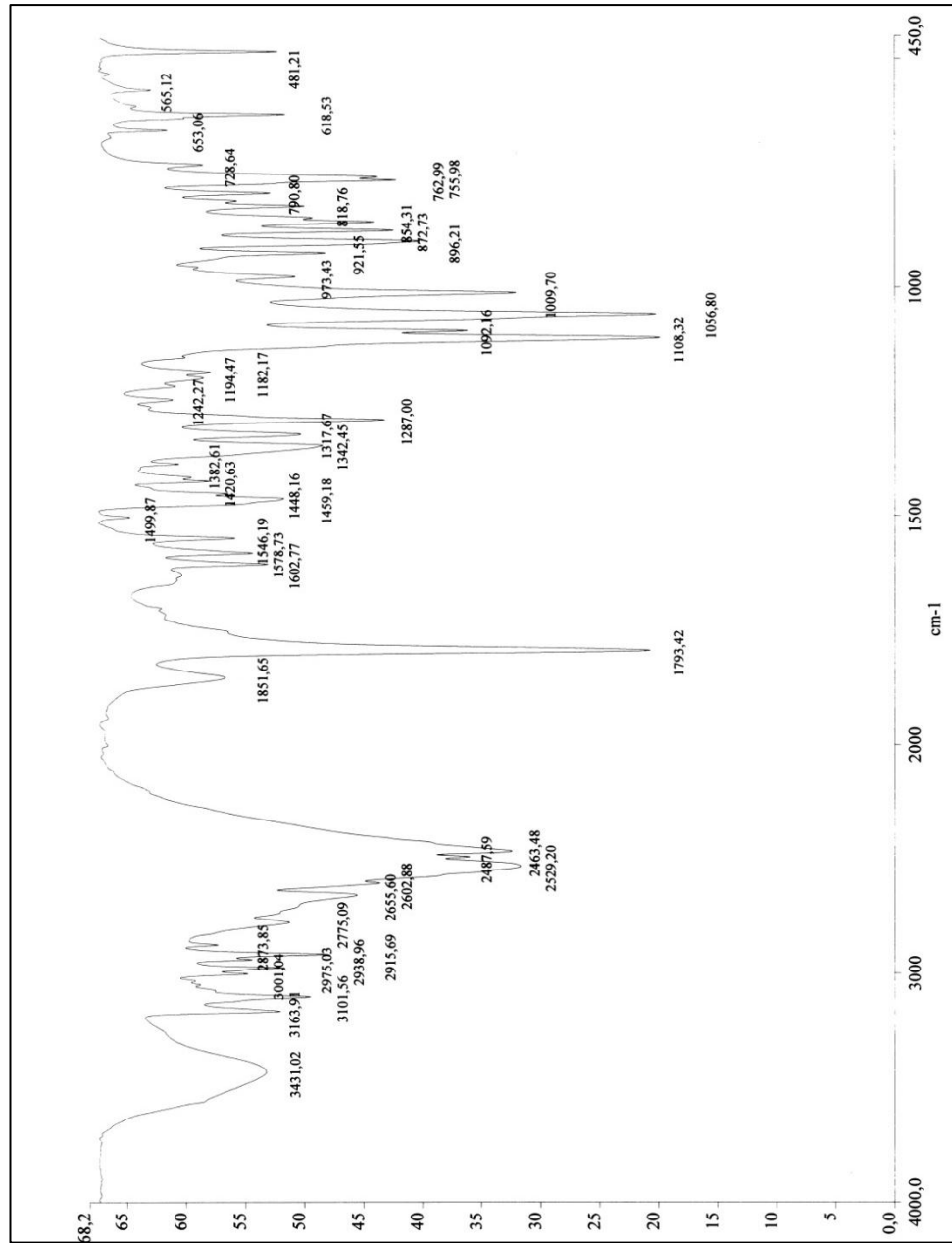
İnce tabaka kromatografisinde tepkime sırasında bazı bileşiklerde oksim eter lekesi çift leke halinde görülmüş, saflaştırılan ürün genellikle tek leke olarak izole edilmiştir. Bileşiklerin saf izomerler halinde saflaştırılması mümkün olmamıştır. Buna rağmen bileşiklerden 2 tanesinin *E* ve *Z* izomer karışımı halinde saflaştırıldığı ¹H-NMR spektrumlarından anlaşılmıştır. Kimyasal tepkimeler ve saflaştırma işlemleri sırasında farklı bir uygulama yapılmaması nedeniyle bileşiklerin nasıl izomer karışımı halinde elde edildiği bilinmemektedir.

5.1.4. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

Sentezi yapılan bileşikler saflaştırıldıktan sonra IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi gibi spektral yöntemler ile eleman analizi verileri kullanılarak yapıları kanıtlanmıştır.

5.1.4.1. IR Spektrumları

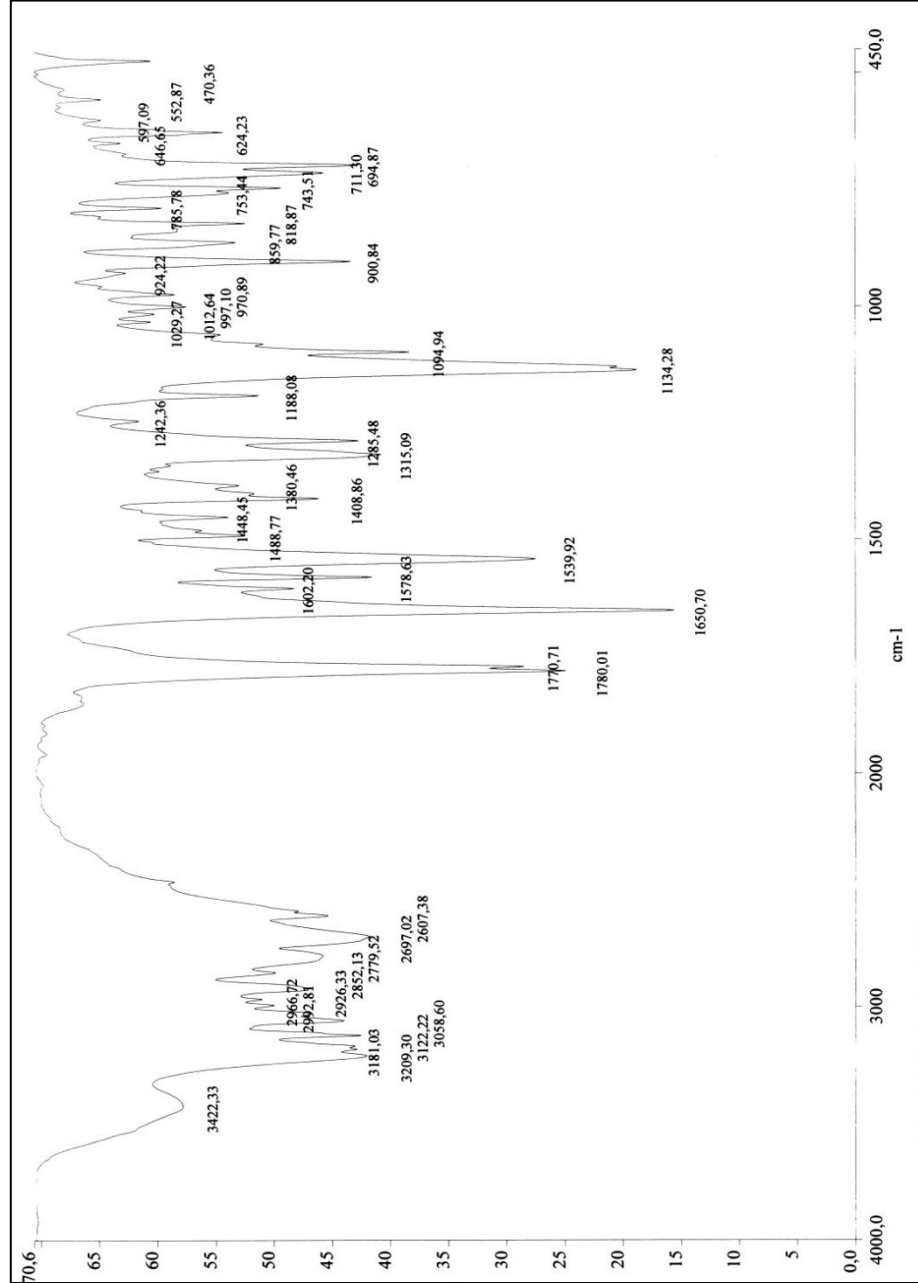
Oksim ester yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında, oksim yapısında görülmeyen C-O gerilim titreşimi 1151-1091 cm⁻¹ ve C=O gerilim titreşimi 1793-1758 cm⁻¹ arasında, ayrıca C=N gerilim titreşimi 1650-1570 cm⁻¹'de literatür verilerine uygun olarak gözlenmiştir (115). (Şekil 5.2) Oksim yapısında bulunmayan C-O gerilim ve C=O gerilim titreşimlerine ait piklerin gözlenmesi oksim ester yapısının oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.2.: Bileşik 1'in potasyum bromür içinde alınan IR spektrumu.

Sentezi yapılan bütün bileşikler yapılarında taşıdıkları alifatik gruplardan dolayı 2958-2915 cm^{-1} arasında, aromatik gruplar nedeniyle de 3161-3031 cm^{-1} arasında C-H gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir (113, 171)

Amid ve ester olmak üzere iki farklı C=O bağı taşıyan Bileşik 8'de amide ait C=O bandı 1780 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Şekil 5.3.).



Şekil 5.3. Bileşik 8'in potasyum bromür içinde alınan IR spektrumu.

Bileşiklerin hidroklorik asit tuzu halinde elde edilmesinden dolayı bulunan $\text{N}^+\text{-H}$ gerilim titreşim pikleri $3519\text{-}2430\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmiştir.

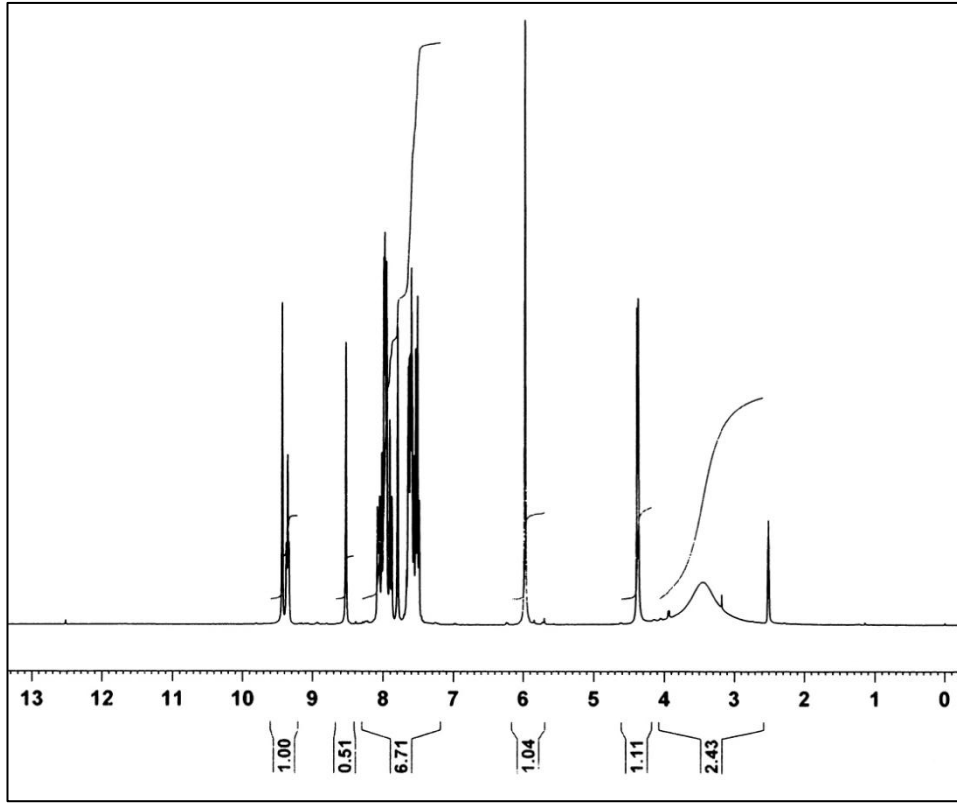
Eleman analizi sonuçları bileşiklerin su tutmuş hesaplamalarını doğruladığı ve ince tabaka kromatografisinde başlangıç maddesi olan oksime ait bir leke bulunmadığı için $3435-3422\text{ cm}^{-1}$ de yayvan olarak gözlenen O-H pikinin oksimden değil; bileşiklerin yapısında tutulan sudan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bileşiklerin IR spektral verileri literatürle uygunluk içindedir ^{195,196}.

5.1.4.2. ¹H-NMR Spektrumları

Başlangıç maddesi olan nafimidon oksim molekülünün ¹H-NMR spektrumunda oksim protonuna (N-OH) ait 12.15 ppm'de gözlenen pik, elde edilen oksim ester yapısındaki bileşiklerin NMR spektrumlarında görülmemektedir. Bunların yanı sıra alkil grubu protonlarının gözlenmesi bu hidrojenin alkil grubu ile yer değiştirdiğini, aromatik türevlerde de aromatik bölgedeki integral alanının artması tepkimenin gerçekleştiğini göstermektedir.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, alifatik protonlar komşularında bulunan hidrojen sayılarına göre uygun pik yarılmalarına sahip pikler halinde gözlenmiş; elektronik ve kimyasal çevrelerine göre kimyasal kaymaya uğradığı görülmüştür. Bileşiklerin oksim ester yapısındaki karbonil grubuna bağlı olan karbon üzerindeki hidrojenler komşusunda hidrojen olup olmasına ve hidrojen sayısına göre triplet, kuartet veya multipler pikler olarak 2.47-2.66 ppm arasında gözlenmiştir. İzomer karışımı olarak elde edildiği düşünülen bileşiklerde *E* izomere ait olan -CH₂-C=O pikleri 2.21-2.36 ppm'de bulunmaktadır. Bileşik **8**'de CH₂ protonları NH ve C=O arasında kaldığından kimyasal kaymaya uğrayarak 4.38 ppm'de dublet olarak görülürken N-H protonu da 9.35 ppm'de triplet pik olarak çıkmıştır.



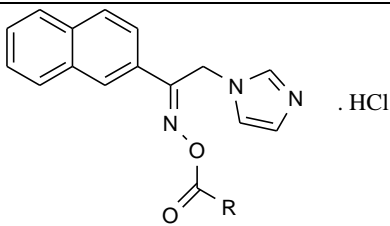
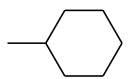


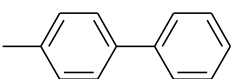
Şekil 5.4.: Bileşik 8'in DMSO içinde alınan ^1H -NMR spektrumu (300 MHz)

Bileşiklerden 2 tanesi *E/Z* izomer karışımı halinde elde edilmiştir (Bileşik 6 ve 7). Bunu kanıtlayan en önemli piklerden biri bu $\text{CH}_2\text{-N}$ protonlarıdır. Spektrumlardan da görüldüğü gibi bileşiklerin $\text{CH}_2\text{-N}$ protonları 5.80-6.09 ppm değerleri arasında gözlenmektedir. Bileşik 6 ve 7'de bu pikler çift olarak farklı integral alanına sahip olarak gözlenmiştir. Bu pikler Bileşik 6'da 5.80 ppm'de % 31, 5.90 ppm'de % 69 oranındayken, Bileşik 7'de 5.92 ppm'de % 34, 6.08 ppm'de % 66 oranındadır. Literatüre göre oksim oksijeni ile aynı tarafta olan $\text{CH}_2\text{-C=N-}$ protonları, oksijenin elektronegativitesi nedeniyle NMR spektrumunda daha düşük alana kaymaktadır (51). Nafimidon oksim eter türevlerinin ayrı ayrı elde edilen *E* ve *Z* izomerlerinde metilen ($\text{CH}_2\text{-C=N-}$) protonlarının kimyasal kayma değerlerinin sırasıyla 5.5 ppm ve 5.8 ppm olarak bulunduğu bildirilmiştir (30). Bu durumda oksim ester oksijeni ile aynı tarafta olan *Z* izomerine ait $\text{CH}_2\text{-C=N-}$ protonlarının *E* izomerlerine göre daha fazla kimyasal kaymaya uğradığını ve daha yüksek oranda elde edildiğini

düşünmekteyiz. Bu kimyasal kayma değerlerine göre saf izomer halinde elde edilen bileşiklerin *Z* izomer halinde elde edildiği düşünülmektedir. Buna gerekçe olarak Bileşik **6**'da bu pikin 5.80 ppm'de gözlenmesi, bütün bileşiklerin kimyasal kayma değerlerinin bu değere göre daha büyük olması gösterilebilir. Bileşiklerin konfigürasyonlarının kesin olarak belirlenebilmesi için bileşiklerin X-Ray analizlerinin yapılması gerekmektedir. Bunun için uygun kristaller çalışmalarımız sırasında elde edilememiştir.

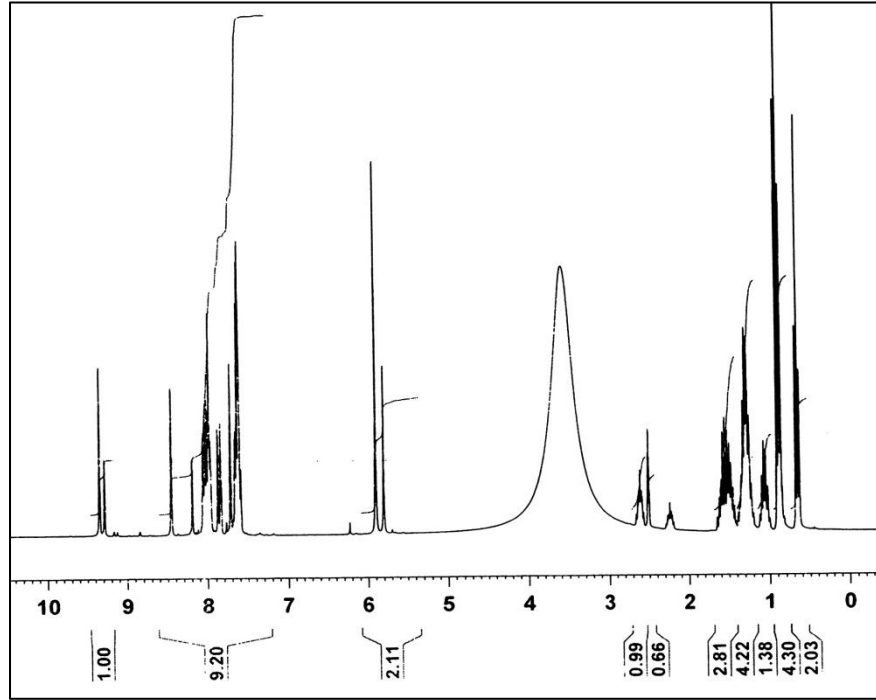
Bileşik **7**'de bazı pikler diğer bileşiklerde görülen standartlara göre daha fazla kaymıştır. İmidazolyum'a ait olan protonun dötoryum değişimine uğramayarak NMR spektrumunda gözleendiği tek bileşiktir. Bu nedenle de imidazol, naftalen ve imidazole bağlı CH₂ protonlarının kimyasal kayma değerinin artmış olduğu düşünülerek, *E* izomere ait olan 5.92 ppm değerinin diğer bileşiklere göre daha fazla kaymış olduğuna ve bu değeri standart olarak almamızın doğru olmadığına karar verdik.

Tablo 5.2.: Bileşiklerin bazı ¹H-NMR spektrumu verileri

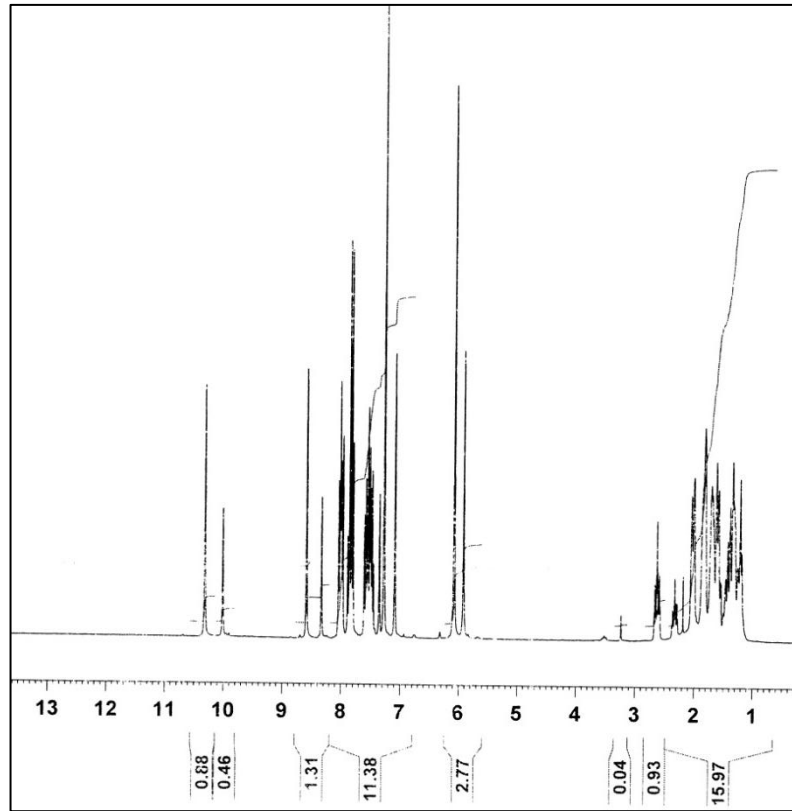
					
Bileşik no.	R	-CH ₂ -C=O	-CH ₂ -imidazol	İmidazol H ²	
1	-CH ₂ CH ₃	2.59-2.66	5.92	9.34	
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.57	5.88	9.25	
3	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	2.59	5.89	9.28	
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2.47	5.88	9.25	
5	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	2.58	5.90	9.30	
6	-CH(C ₃ H ₇) ₂	2.21-2.25	5.80	9.28	<i>E</i> izomer (%31)
		2.58-2.64	5.90	9.35	<i>Z</i> izomer (%69)
7		2.29-2.36	5.92	10.01	<i>E</i> izomer (%34)
		2.59-2.66	6.08	10.31	<i>Z</i> izomer (%66)
8	-CH ₂ NHCO- 	4.38	5.97	9.43	
9	-CH=CH- 	-	6.02	9.55	
10		-	6.09	9.08	

Bu protonların yanı sıra -CH₂-C=O protonlarının imidazol azotu ile aynı yönde olduğu *Z* izomerlerde daha fazla kayma gözlenmiştir. İzomer karışımı halinde elde edilen bileşiklerin NMR spektrumlarında imidazol H² protonuna ait piklerin de çift olarak çıktığı anlaşılmış, bu piklerin çift çıkan diğer piklerle aynı oranda integral alanına sahip olduğu ancak imidazol halkasının molekülde tek bağla bağlı olmasından

dolayı serbest rotasyon yapabilmesi nedeniyle kimyasal kayma değerlerine göre bir standart değer verilememektedir. Örneğin; bileşik **10**'da 9.08 ppm'de gözlenen bu pik nedeniyle bileşiğin *E* izomer olduğunu söylememiz mümkün olamamaktadır. Aynı zamanda izomer karışımı olarak elde edilen bileşiklerin bazı alifatik protonlarının da çift çıktığı gözlenmiştir.



Şekil 5.5.: Bileşik **6**'nın DMSO içinde alınan ^1H -NMR spektrumu (300 MHz)



Şekil 5.6.: Bileşik 7'nin CDCl_3 içinde alınan ^1H -NMR spektrumu (300 MHz)

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapısında bulunan aromatik halka protonları 6.97-10.31 arasında gözlenmektedir. Bütün bileşikler 2-naftil türevi olduğu için, üzerinde hidrojen bulunan naftalen halkasının 1, 3-8 numaralı protonlarına ait pikler, literatür verilerine uygun olarak 7.58-8.58 ppm değerleri arasında multiplet olarak gözlenmiştir (113, 171). İmidazol halkasının 4 numaralı protonu 7.57-7.59 ppm, 5 numaralı protonu 7.71-7.80 ppm, 2 numaralı protonu ise 9.08-10.31 ppm'e kadar kimyasal kaymaya uğramıştır. Literatüre göre imidazol H^2 protonunun 7.7, H^4 - H^5 protonlarının ise 7.1 ppm civarında gözlendiği; imidazolyum tuzu olan bileşiklerde imidazol H^2 protonunun 8.2 ppm ve üzerine kaydığı görülmektedir (113). Naftalen ve imidazol dışında aromatik yapı taşıyan bileşiklerin hidrojenleri ve $=\text{CH}$ protonlarından biri de (bileşik 9) diğer aromatik protonlarla birlikte bulunmaktadır.

Bileşiklerin tamamı hidroklorik asit tuzu olarak elde edilmiş olmasına rağmen yalnızca bileşik 7'de $\text{N}^+\text{-H}$ protonlara ait pik 15.88 ppm'de gözlenmiştir. Heteroatom

hidrojenlerinin solvan, konsantrasyon ve temperatüre göre proton NMR' da görülemeyebileceği bilinmektedir (Şekil 5.6.)

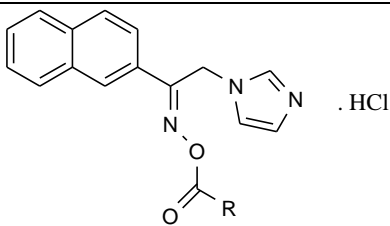
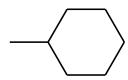


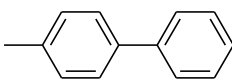
5.1.4.3. Kütle spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin kütle spektrumları elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği (API) ile alınmıştır. Bileşiklerin molekül ağırlıklarına eşit moleküler iyon pikleri gözlenmiştir.

5.2. cLogP HESAPLAMALARI

Nafimidonun yapılan yapı aktivite çalışmasında clogP değeri 2.35 olarak hesaplanmıştır (172). Bu tez kapsamında hazırlanan bileşiklerin hesaplanan clogP değerleri aşağıda tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.3. Bileşiklerin clogP değerleri

			
Bileşik no.	R	MA	clogP*
1	-CH ₂ CH ₃	343.81	3.61
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	357.83	4.14
3	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	371.86	4.67
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	371.86	4.54
5	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	385.89	5.20
6	-CH(C ₃ H ₇) ₂	413.94	6.04
7		397.90	5.12
8	-CH ₂ NHCO- 	448.90	3.59
9	-CH=CH- 	417.12	5.44
10		467.95	6.36

* Hesaplamalar Chem Draw 8 ile yapılmıştır.

5.3. ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Sentezi yapılan bileşiklerin, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde NINDS, ADD programına göre MES, ScM Tarama I testleri uygulanarak antikonvülsan aktiviteleri, rotorod toksisite testi uygulanarak nörotoksisite testleri araştırılmıştır (Etik Kurul No: 2010/31, Tarih: 24.05.2010).

Bileşik **8**'in tarama testleri sırasında hidroliz olarak başlangıç maddesine dönüştüğü anlaşıldığı için antikonvülsan aktivitesi incelenememiştir. Diğer 9 bileşiğin 30, 100 ve 300 mg/kg'lık dozlardaki çözeltileri kullanılarak, Swiss albino fareler üzerinde deneyler yapılmıştır.

Tarama I testleri olan MES ve ScM ile toksisite testleri sonuçlarına göre;

- Antikonvülsan tarama testleri uygulanan 9 bileşikten 8'i (Bileşik **1-5, 6, 7, 9, 10**) MES ve/veya ScM testinde herhangi bir test zamanında ve dozda aktif bulunmuştur.
- **1, 2, 6 ve 7** numaralı bileşikler hem MES hem de ScM testinde aktif bulunmuştur.
- MES testinde 5 bileşik (Bileşik **2, 3, 6, 7, 9**) yarım saatte 30 mg/kg dozda etkili bulunurken, bileşik **1** 100 mg/kg dozda, bileşik **10** ise 30 mg/kg dozda 4 saatte koruyucu bulunmuştur.
- ScM testinde yarım saatte bileşik **1** ve bileşik **6** 300 mg/kg dozda, bileşik **7** ise 100 mg/kg dozda, bileşik **2** ve **6** ise 4 saatte 300 mg/kg dozda koruyucu bulunmuşlardır.
- Bileşikler genellikle yarım saatte aktif olmakla birlikte 4 saatte aktivite gösterenler de bulunmaktadır.
- Bileşiklerden yalnız **2** numaralı türevde toksisite gözlenmiştir.
- Tarama test sonuçlarına göre en etkili ve toksik olmayan bileşikler MES testinde **3, 6 ve 9** numaralı; ScM testinde ise **7** numaralı türevlerdir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez kapsamında (arilalkil)imidazol grubu antikonvülsan bileşikler üzerinde aktiviteye katkısı incelenmek üzere, nafimidon oksimin çeşitli alifatik, düz, dallanmış, siklik, doymamış arilalkil ve aril karboksilli asitlerle oksim ester türevleri hazırlanmıştır.

Nafimidon türevi bileşiklerin aktivitelerinin MES'e spesifik olduğu literatürde bildirilmesine rağmen, oksim ester fonksiyonel grubu taşıyan bu bileşiklerde aktivitenin MES'e spesifik olmadığı görülmektedir. Bu sonuç nafimidonun oksim aromatik oksim esterlerini hazırlayan Selimoğlu (28), oksim eterleri üzerinde çalışan *Karakurt ve diğerleri* (30) ile amid türevleri üzerinde antikonvülsan aktivite taraması yapan *Özkanlı ve diğerlerinin* (26) bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Yapılan antikonvülsan aktivite çalışmalarına göre şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Dallanmış türev olan izovalerik asit esterinde aktivite valerik asite göre azalmakla beraber 4 saatte 100 mg/kg dozda aktif bulunması etki süresinin uzadığını göstermektedir.
- Sikloheksilkarboksilli asit türevinde aktivite varken, düz zincirli 6 karbon içeren hekzanoik asit esterinin aktif olmadığı gözlenmiştir.
- Aril grubu olarak seçilen bifenil türevinde aktivite alkil esterlere göre etkinin daha az olduğu gözlenmiştir.
- 4 karbon zincir uzunluğunda olan bütanoik asit türevi toksisite gösteren tek bileşiktir.
- *Selimoğlu*'nun hazırladığı nafimidonun aril oksim esterleri ile karşılaştırıldığında etkin dozun azalması alifatik türevlerin daha aktif olduğunu göstermektedir (28).
- *Karakurt ve diğerlerinin* (27) hazırladığı nafimidon alkolün alifatik esterlerinde de düşük dozda etkili bileşiklere ulaşılmış olması bizim sonuçlarımızla uyum içindedir.
- Bu bileşiklerin hepsinin clogP değerleri tablodan görüleceği gibi 3.50 değerinden fazladır.

- Hekzanoik asit esteri olan Bileşik 5’de clogP değeri 5.20 olmasına rağmen hiçbir dozda aktivite gözlenmemiştir.
- En yüksek clogP değerine sahip olan bifenil karboksilik asit esterinde aktivite azalmıştır.

Bileşiklerin çoğunda antikonvülsan aktivite bulunması nedeniyle ileri çalışmalarda nafimidon oksimin özellikle 4-5 karbon zincir uzunluğunda yeni alifatik esterlerinin hazırlanması ve aktivite tayinlerinin yapılması düşünülmektedir. Ayrıca bu grup bileşiklerde imidazol halkası yerine, aktif bileşiklerin yapılarında bulunan triazol ve pirrolidin halkalarının girdiği yeni oksim veya alkol ester türevleri sentezlenerek daha az toksik, daha aktif bileşikler elde etmek ve yapı etki ilişkileri kurmak üzere çalışmalara devam edilmesi planlanmaktadır.

Bileşiklerin sentez çalışmaları sırasında süre 24-36 saat arasında uzun bir zaman aralığında gerçekleşmektedir. Mikrodalga reaktör kullanılarak yapılan sentez denemelerinde sürenin 5 dakikaya kadar kısaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalara devam edilecektir.

Bu bileşikler üzerinde ileri çalışmalar olarak bileşiklerin Antikonvülsan etkilerini hangi mekanizma üzerinden gösterdiği GABA, glutamik asit gibi biyojenik aminlerin ve glutamat dekarboksilaz, GABA transaminaz, karbonik anhidraz gibi enzimlerin beyin dokusundaki düzeyinin ölçülmesi planlanmaktadır. Ayrıca antikonvülsan bileşiklerin diyabetik nöropatide etkili olduğu bilindiğinden bileşikler bu yönden de test edilecektir.

Ayrıca bu grup bileşiklerde imidazol halkası nedeniyle antimikrobiyal etki gözlenmektedir. Bileşikler gümüş şelatları oluşturabilecek yapıya sahip oldukları için gümüş şelatları hazırlanarak antimikrobiyal etki potansiyelinin de artacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 32 (4), 429-445.
2. Bell, G.S., Sander, J.W. (2002). The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*, 11 Suppl A, 306-314; quiz 315-306.
3. Shorvon, S.D. (2009). Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia*, 50 Suppl 3, 93-130.
4. Lopez-Rodriguez, M.L., Viso, A., Ortega-Gutierrez, S., Fowler, C.J., Tiger, G., de Lago, E., Fernandez-Ruiz, J., Ramos, J.A. (2003). Design, synthesis and biological evaluation of new endocannabinoid transporter inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (4), 403-412.
5. Perucca, E. (2002). Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit*, 24 (1), 74-80.
6. Berk, M., Segal, J., Janet, L., Vorster, M. (2001). Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs*, 61 (10), 1407-1414.
7. Duncan, J.S. (2002). The promise of new antiepileptic drugs. *Brit J Clin Pharmacol*, 53 (2), 123-131.
8. Mulley, J.C., Scheffer, I.E., Petrou, S., Berkovic, S.F. (2003). Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 16 (2), 171-176.
9. Lerche, H., Weber, Y.G., Jurkat-Rott, K., Lehmann-Horn, F. (2005). Ion channel defects in idiopathic epilepsies. *Curr Pharm Des*, 11 (21), 2737-2752.
10. Kanner, A.M. (2005). Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr*, 5 (1), 21-27.
11. Zullino, D.F., Khazaal, Y., Hattenschwiler, J., Borgeat, F., Besson, J. (2004). Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs Today (Barc)*, 40 (7), 603-619.
12. Vikelis, M., Rapoport, A.M. (2010). Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs*, 24 (1), 21-33.

13. Rogawski, M.A., Loscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*, 5 (7), 553-564.
14. Silberstein, S.D. (2001). Shared mechanisms and comorbidities in neurologic and psychiatric disorders. *Headache*, 41 Suppl 1, S11-17.
15. Cascade, E., Kalali, A.H., Weisler, R.H. (2008). Varying uses of anticonvulsant medications. *Psychiatry (Edgmont)*, 5 (6), 31-33.
16. Bruno-Blanch, L., Galvez, J., Garcia-Domenech, R. (2003). Topological virtual screening: a way to find new anticonvulsant drugs from chemical diversity. *Bioorg Med Chem Lett*, 13 (16), 2749-2754.
17. Malawska, B. (2005). New anticonvulsant agents. *Curr Top Med Chem*, 5 (1), 69-85.
18. Malawska, B., Scatturin, A. (2003). Application of pharmacophore models for the design and synthesis of new anticonvulsant drugs. *Mini Rev Med Chem*, 3 (4), 341-348.
19. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. , 2004, *Farmasötik Kimya*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara.
20. Walker, K.A.M., Wallach, M.B., Hirschfeld, D.R. (1981). 1-(Naphthylalkyl)-1h-Imidazole Derivatives, a New Class of Anticonvulsant Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 24 (1), 67-74.
21. Nardi, D., Tajana, A., Leonardi, A., Pennini, R., Portioli, F., Magistretti, M.J., Subissi, A. (1981). Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-(Benzoylalkyl)Imidazoles and N-(Omega-Phenyl-Omega-Hydroxyalkyl)Imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 24 (6), 727-731.
22. Meldrum B.S., P.R.J., 1986, *Current Problems in Epilepsy*. John Libbey, London.
23. Robertson, D.W., Beedle, E.E., Lawson, R., Leander, J.D. (1987). Imidazole anticonvulsants: structure-activity relationships of [(biphenyloxy)alkyl]imidazoles. *J Med Chem*, 30 (5), 939-943.

24. Robertson, D.W., Krushinski, J.H., Beedle, E.E., Leander, J.D., Wong, D.T., Rathbun, R.C. (1986). Structure-activity relationships of (arylalkyl)imidazole anticonvulsants: comparison of the (fluorenylalkyl)imidazoles with nafimidone and denzimol. *J Med Chem*, 29 (9), 1577-1586.
25. Graziani, G., Cazzulani, P., Luca, C., Nava, G., Testa, R. (1983). Denzimol, a new anticonvulsant drug. II. General pharmacological activities. *Arzneimittelforschung*, 33 (8), 1161-1168.
26. Özkanlı, F., Dalkara, S., Çalış, Ü., Willke, A. (1994). Synthesis of Some N-Arylazole Acetamide Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 44 (8), 920-924.
27. Karakurt, A., Ozalp, M., Isik, S., Stables, J.P., Dalkara, S. (2010). Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. *Bioorgan Med Chem*, 18 (8), 2902-2911.
28. Selimoğlu, B., 2006. Bazı Yeni Oksim Esterler Üzerinde Çalışmalar. Hacettepe, Ankara.
29. Çalış, Ü., Dalkara, S., Ertan, M., Sunal, R. (1988). Significance of the Imidazole Ring in Anticonvulsant Activity of (Arylalkyl)imidazoles. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 321, 841-846.
30. Karakurt, A., Dalkara, S., Ozalp, M., Ozbey, S., Kendi, E., Stables, J.P. (2001). Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (5), 421-433.
31. Migrdichian, V. (1957). Organic Synthesis, Open-Chain Saturated Compounds. *Reinhold Pub. Corp. New York*.
32. Singh, R.B., Garg, B.S., Singh, R.P. (1979). Oximes as spectrophotometric reagents-a review. *Talanta*, 26 (6), 425-444.
33. Karakurt, A., Dalkara, S. (1999). Oksim ve Oksim Eterler: I. Sentezleri ve Farmakolojik Özellikleri. *FABAD J Pharm Sci*, 24, 143-156.
34. Jerslev, B. (1957). Crystal Structure of Oximes. *Nature* 180, 1410-1412.

35. March, J., 1985, *Advanced Organic Chemistry*, In: Mc Graw-Hill Book Company, New York.
36. Dobashi, T.S., Parker, D. R., Grubbs, E. J. (1977). Rearrangements of Nitrones to O-Alkyl Oximes via Geometrically Isomerizing Iminoxy Radicals. *J Am Chem Soc.*, 99, 16.
37. Hranisavljevic-Jacovljevic, M., Pexjkovic-Tadic, I., Stojiljkovic, A. (1963). Thin-Layer Chromatography of Isomeric Oximes. *J.Chromatog*, 12, 70-75.
38. Werner, A. (1890). Ueber Zwei Stereochemisch Isomere Derivate des Furfuraldoxims. *Chem. Ber.*, 23, 2336-2339.
39. Solomons, T.W.G., 2002, *Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc., New York
40. Bilgin, A., 1995, *Organik Kimya Nomenklaturü*. Şafak Matbaası, Ankara.
41. Tegye, Z., Matkovics, B. (1968). Separation of Isomeric Aminoaryl Alkyl Ketoximes. *Magy. Kem. Foly.*, 74 (3), 116-119.
42. Haney, W.G., Brown, R.G., Isaacson, E.I., Delgado, J.N. (1977). Synthesis and structure-activity relationships of selected isomeric oxime O-ethers as anticholinergic agents. *J Pharm Sci*, 66 (11), 1602-1606.
43. Özkanlı, F., Akgün, H., Çalış, Ü., Dalkara, S. (1990). Syn- Anti Determination of Two New Ketoksimes by Beckmann Reaction. *Doğa-Tr. J. of Chemistry* 14, 119-124.
44. Simay, A., Prokai, L., Bodor, N. (1989). Oxidation of Aryloxyaminoalcohols with Activated Dimethylsulfoxide - a Novel C-N Oxidation Facilitated by Neighboring Group Effect. *Tetrahedron*, 45 (13), 4091-4102.
45. Holan, G., Johnson, W.M.P., Rihs, K., Virgona, C.T. (1984). Insecticidal Isosteres of Ddt-Pyrethroid Structures. *Pestic Sci*, 15 (4), 361-368.
46. Aydoğan, K., 1993. A Novel Enantioselective Synthesis of Furyl Aziridines as Amino acid Precursor. Master of Science in Chemistry.

47. Matlin, S.A., Jiang,L.X., Roshdy,S., Zhou,R.H. (1990). Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn and Anti Isomers by HPLC. *J. Liquid Chromatography* 13 (17), 3455-3463.
48. Andronati, S.A. (2000). Structure-functions relationships of the benzodiazepine and serotonin receptors ligands. *Supramol Chem*, 12 (2), 169-179.
49. Kirilmis, C., Ahmedzade, M., Servi, S., Koca, M., Kizirgil, A., Kazaz, C. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: Part 2. The synthesis and antimicrobial activity of some novel 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-mesitylethanone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2), 300-308.
50. Bodor, A., Barabas, A. (1979). Isomerism of the O-Substituted Oximes of Some Keto-Steroids. *Tetrahedron*, 35, 233-240.
51. Balsamo, A., Breschi, M.C., Chielini, G., Favero, L., Macchia, M., Martinelli, A., Martini, C., Rossello, A., Scatizzi, R. (1995). Synthesis and Beta-Adrenergic Properties of (E)-N-[3-(Alkylamino)-2-Hydroxypropylidene](Methoxy) Amines Substituted with an Aromatic Group on Their [(Methoxy)Imino] Methyl Moiety (Moimm) - an Investigation into the Biopharmacological Effects of an Aryl Substitution in the Class of Moim Beta-Blocking Drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30 (10), 743-755.
52. Cozzi, P., Giordani, A., Menichincheri, M., Pillan, A., Pinciroli, V., Rossi, A., Tonani, R., Volpi, D., Tamburin, M., Ferrario, R., Fusar, D., Salvati, P. (1994). Agents Combining Thromboxane Receptor Antagonism with Thromboxane Synthase Inhibition - [[2-(1h-Imidazol-1-Yl)Ethylidene]Amino]Oxy] Alkanoic Acids. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (21), 3588-3604.
53. Gnichtel, H., Moller, B. (1981). Ring Closures of Syn-(E)- and Anti-(E)-(2-Quinolylmethyl)- and -(1-Isoquinolylmethyl)Ketoximes to Pyrazolo[1,5-Alpha]Quinolines and Pyrazolo[5,1-Alpha]Lisoquinolines. *Liebigs Ann Chem*(10), 1751-1759.
54. Baji, H., Flammang, M., Kimny,T., Gasquez, F., Compagnon, P.L., Delcourt, A. (1995). Synthesis and Antifungal Activity of Novel (1-aryl-2-

heterocyclyl)ethylideneaminomethyl- Substituted Dioxalones. *Eur. J. Med Chem*, 30, 617-626.

55. Karabatsos, G.J., Taller, R.A., Vane, F.M. (1963). Structural Studies by Nuclear Magnetic Resonance. Syn-Anti Assignments from Solvent Effects. *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (15), 2326-2327.

56. Karabatsos, G.J., Taller, R.A., Vane, F.M. (1963). Structural Studies by Nuclear Magnetic Resonance. Conformations of Syn-Anti Isomers from Chemical Shifts and Spin-Spin Coupling Constants. *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (15), 2327-2328.

57. Laforest, J., Thuillier, G (1977). Etude de la Configuration d'oximes a Activité Cardiotrope. *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 793-796

58. Berlin, K.D., Rengaraju, S. (1971). A Study of Syn/Anti Oxime Ratios from the Paramagnetic-Induced Shifts in the Proton Magnetic Resonance Spectra Using Tris (dipivalomethanato)europium(III);
. *J. Org. Chem.* , 36 (19), 2912-2915.

59. Bovenkamp, J.W., Lacroix, B.V., Henshaw, P.F. (1984). The Retention Times of Oximes in Reversed-Phase High-Performance Liquid-Chromatography. *J Chromatogr*, 301 (2), 492-496.

60. Kendi, E., Ozbey, S., Karakurt, A., Dalkara, S. (1998). 2-(imidazol-1-yl)-1-(2-naphthyl)ethanone oxime. *Acta Crystallogr C*, 54, 1513-1515.

61. Stubs, G., Rupp, B., Schumann, R.R., Schroder, N.W.J., Rademann, J. (2010). Chemoenzymatic Synthesis of a Glycolipid Library and Elucidation of the Antigenic Epitope for Construction of a Vaccine Against Lyme Disease. *Chem-Eur J*, 16 (11), 3536-3544.

62. Zhukovskaya, N.A., Dikumar, E.A., Potkin, V.I., Shirokii, V.L., Petkevich, S.K. (2009). Synthesis of 1,1'-Diacetylferrocene Dioxime Esters. *Russ J Gen Chem*, 79 (8), 1660-1662.

63. Massolini, G., Kitsos, M., Gandini, C., Caccialanza, G. (1989). Fungicidal Activity of a Series of Phenyl Pyridyl Ketoximes and Their O-Acetyl Derivatives. *Pestic Sci*, 26 (2), 209-214.

64. Dumestre, P., El Kaim, L. (1999). Dramatic solvent effect in the multicomponent reaction of nitro compounds with isocyanides. *Tetrahedron Lett*, 40 (45), 7985-7986.
65. Dumestre, P., El Kaim, L., Gregoire, A. (1999). A new multicomponent reaction of nitro compounds with isocyanides. *Chem Commun*(9), 775-776.
66. Sheehan, J.C., Hess, G.P. (1955). A New Method of Forming Peptide Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1067-1068.
67. Zhang, Y., Sun, P. (1996). The Asymmetric Induction and Catalysis of Chiral Reverse Micelle: Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones. *Tetrahedron Asym*, 7 (11), 3055-3058.
68. Varma, R.S., Saini, R.K. (1997). Microwave-Assisted Reduction of Carbonyl Compounds in Solid State Using Sodium Borohydride Supported on Alumina. *Tetrahedron Lett.*, 38, 4337-4338.
69. Ans, J., Zimmer, H. (1952). The Effect of Catalysts upon the Course of the Fries Reaction. *Chem. Ber.*, 85, 585-590.
70. Pandey, D., Kati, S.B., Haq, W., Tripathi, C.K.M. (2004). Synthesis and antimicrobial activity of erythromycin-A oxime analogs *Bioorganic and medicinal chemistry*, 12, 3807-3813.
71. Hayashi, I., Ogihara, K., Shimizu, K. (1983). Reactivity of aromatic o-hydroxy oximes. I. Synthesis and aminolysis of acylglycine esters of aromatic o-hydroxy oximes *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 2432-2437.
72. M. Nabil Aboul-Enein, A.E.-A., Nevine A. Abdallah, Yousreya A. Maklad, Ola A. Saleh, M. Y. Ebeid (1998). Synthesis of certain unsubstituted, 9-exo-(dialkylaminomethyl)-, and 9-endo-(aralkyl)-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane-8-ketoxime esters and ethers with local anesthetic and analgesic activities. *il Farmaco*, 53, 197-208.
73. Ritson, D.J., Cox, R.J., Berge, J. (2004). Indium mediated allylation of glyoxylate oxime ethers, esters and cyanofomates. *Org Biomol Chem*, 2 (13), 1921-1933.

- 74.** Bittner, S., Grinberg, S. (1976). Alkylation, Acylation and Beckmann Rearrangement of Oximes in the Presence of an Oxidation-Reduction System. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 16, 1708-1711.
- 75.** Massolini, G., Carmellino, M.L., Baruffini, A. (1996). Fungicidal activity of arylfurylketoximes. *Farmaco*, 51 (4), 287-292.
- 76.** Demirayak, S., Ucucu, U., Benkli, K., Gundogdu-Karaburun, N., Karaburun, A.C., Akar, D., Karabacak, M., Kiraz, N. (2002). Synthesis and antifungal activities of some aryl(benzofuran-2-yl)ketoximes. *Farmaco*, 57 (7), 609-612.
- 77.** Learmonth, D.A., Benes, J., Parada, A., Hainzl, D., Beliaev, A., Bonifacio, M.J., Matias, P.M., Carrondo, M.A., Garrett, J., Soares-da-Silva, P. (2001). Synthesis, anticonvulsant properties and pharmacokinetic profile of novel 10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (3), 227-236.
- 78.** Alvarez, C., Alvarez, R., Corchete, P., Perez-Melero, C., Pelaez, R., Medarde, M. (2010). Exploring the effect of 2,3,4-trimethoxy-phenyl moiety as a component of indolephenstatins. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2), 588-597.
- 79.** Zhukovskaya, N.A., Dikumar, E.A., Moiseichuk, K.L., Vyglazov, O.G. (2006). Preparative synthesis of menthone oxime esters. *Russ J Appl Chem+*, 79 (4), 634-636.
- 80.** Dikumar, E.A., Zhukovskaya, N.A., Moiseichuk, K.L., Zalesskaya, E.G., Kurman, P.V., Vyglazov, O.G. (2008). Preparative synthesis of veratraldehyde and citral oxime esters. *Russ J Appl Chem+*, 81 (4), 643-646.
- 81.** Neufeldt, S.R., Sanford, M.S. (2010). O-Acetyl Oximes as Transformable Directing Groups for Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Org Lett*, 12 (3), 532-535.
- 82.** Oresmaa, L., Kotikoski, H., Haukka, M., Oksala, O., Pohjala, E., Vapaatalo, H., Vainiotalo, P., Aulaskari, P. (2006). Synthesis and ocular effects of imidazole nitrolic acid and amidoxime esters. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (8), 2144-2147.

- 83.** Plenkiewicz, J. (1978). Rearrangement of azidoximes to tetrazole derivatives. *Tetrahedron*, 34 (19), 2961-2966.
- 84.** Kirilmis, C., Koca, M., Servi, S., Gur, S. (2009). Synthesis and Antimicrobial Activity of Dinaphtho[2,1-b]furan-2-yl-methanone and Their Oxime Derivatives. *Turk J Chem*, 33 (3), 375-384.
- 85.** Chiba, S., Zhang, L.N., Sanjaya, S., Ang, G.Y. (2010). Pd(II)-catalyzed synthesis of indoles from alpha-aryloxime O-pentafluorobenzoates via intramolecular aromatic C-H amination. *Tetrahedron*, 66 (30), 5692-5700.
- 86.** Erol, I. (2009). Synthesis and Characterization of a New Methacrylate Polymer with Side Chain Benzofurane and Cyclobutane Ring: Thermal Properties and Antimicrobial Activity. *High Perform Polym*, 21 (4), 411-423.
- 87.** Xuan, B.W., T.; Chiou, G. C. Y.; Dalinger, I.; Shkineva, T. K.; Shevelev, S. A. (2001). Effects of N-nitropyrazoles on ocular blood flow of rabbits and retinal function recovery of rat eyes after ischemic insults *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 17 (6), 505-515.
- 88.** Liu, X.H., Cui, P., Song, B.A., Bhadury, P.S., Zhu, H.L., Wang, S.F. (2008). Synthesis, structure and antibacterial activity of novel 1-(5-substituted-3-substituted-4,5-dihydropyrazol-1-yl) ethanone oxime ester derivatives. *Bioorgan Med Chem*, 16 (7), 4075-4082.
- 89.** Liu, X.H., Song, B.A., Zhu, H.L., Zuo, R.B. (2008). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new 5-(o-chlorophenyl)-3-(o,p-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl oxime ester derivatives. *Chinese J Chem*, 26 (3), 505-509.
- 90.** Cho, B.R., Chung, H.S., Cho, N.S. (1998). Elimination reactions of (E)- and (Z)-benzaldehyde O-benzoyloximes. Transition state differences for the syn- and anti-eliminations forming nitriles. *J Org Chem*, 63 (14), 4685-4690.
- 91.** Massolini, G., Carmellino, M.L., Baruffini, A. (1994). Fungicidal Activity of O-Esters of Benzophenone Oximes. *Farmaco*, 49 (11), 747-749.
- 92.** Tae-Sook Jeong, M.J.K., Hana Yu, Kyung Soon Kim, Joong-Kwon Choi, Sung-Soo Kim, Woo Song Lee (2005). (E)-Phenyl- and -heteroaryl-substituted O-benzoyl-

(or acyl)oximes as lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 15 (5), 1525-1527.

93. Dimmock, J.R., Sidhu, K.K., Chen, M., Li, J., Quail, J.W., Allen, T.M., Kao, G.Y. (1994). Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some Cyclic Arylidene Ketones and Related Oximes, Oxime Esters, and Analogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83 (6), 852-858.

94. Tagawa, Y., Honjo, N., Goto, Y., Chiba, T., Kato, T. (1983). Neighboring Group Participation of the N-Oxide Group in the Reaction of Methyl 1-Oxido-2-Pyridyl Ketone Oxime with Tosyl Chloride. *Chem Pharm Bull*, 31 (7), 2269-2274.

95. Andronati, S.A., Pavlovskii, V.I., Kulivov, O.V., Simanov, Yu.A., Gdanets, M (2001). *Journal of Structural Chemistry*. 42 (5), 871-876.

96. Back, T.G., Moussa, Z., Parvez, M. (2002). Asymmetric methoxyselenenylations and cyclizations with 3-camphorseleno electrophiles containing oxime substituents at C-2. Formation of an unusual oxaselenazole from an oxime-substituted selenenyl bromide. *J Org Chem*, 67 (2), 499-509.

97. Vermillion, G.H., C.R. (1940). The Acylation of Aldoximes. V.I Isomerizations in the Benzoylation of syn- and anti-Aldoximes in Pyridine. *J. Am.Org.Chem.Soc.*, 62 (11), 2939-2942.

98. Avdeenko, A.P., Shishkina, S.V., Shishkin, O.V., Glinyanaya, N.M., Konovalova, S.A., Goncharova, S.A. (2002). Halogenation of N-Substituted p-Quinonimines and p-Quinone Oxime Esters: I. Chlorination and Bromination of 4-Aroyloxyimino- and Arylsulfonyloxyimino-2,5-cyclohexadienones *Russ J Org Chem+*, 38 (5), 683-691.

99. McCarroll, A.J.W., J.C. (2000). Exploitation of aldoxime esters as radical precursors in preparative and EPR spectroscopic roles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2399-2409.

100. Massolini, G., Carmellino, M.L., Kitsos, M., Baruffini, A. (1993). Fungicidal Activity of New O-Derivatives of Phenylpyridylketoximes. *Farmaco*, 48 (4), 503-514.

- 101.** Nekrasov, D.D., Chizh, V.G., Andreichikov, Yu.,S., Makhmudov, R.R. (1994). O-(Aroylpyruvoyl)- and O-(Aroylacetyl)oximes: Synthesis and Study of their Biological Activity. *Khim.-Farm. Zh.* , 28 (4), 30-34.
- 102.** Salunkhe, M.M., Nair, R.V. (2000). Mild and efficient enzymatic oximolysis by supported *Pseudomonas cepacia* lipases. *J Mol Catal B-Enzym*, 10 (5), 535-538.
- 103.** Fujita, M., Hiyama, T. (1988). Erythro-Directive Reduction of Alpha-Substituted Alkanones by Means of Hydrosilanes in Acidic Media. *J Org Chem*, 53 (23), 5415-5421.
- 104.** Feuer, H., Braunstein, D.M. (1969). The Reduction of Oximes, Oxime Ethers and Oxime Esters with Diborane A Novel Synthesis of Amines. *J Org Chem*, 34 (6).
- 105.** Abele, E., Lukevics, E. (2000). Recent advances in the chemistry of oximes. *Org Prep Proced Int*, 32 (3), 235-+.
- 106.** Fujioka, H., Yamanaka, T., Takuma, K., Miyazaki, M., Kita, Y. (1991). Organic-Synthesis Utilizing Beckmann Fragmentation - New Carbon Carbon Bond Formation by the Reaction of Alpha-Alkoxy-cycloalkanone Oxime Acetates with Organoaluminum Reagents. *J Chem Soc Chem Comm*(7), 533-534.
- 107.** Too, P.-C.W., Yi-Feng; Chiba, Shunsuke (2010). Rhodium(III)-Catalyzed Synthesis of Isoquinolines from Aryl Ketone O-Acyloxime Derivatives and Internal Alkynes *Organic Letters*, 12 (24), 5688-5691.
- 108.** Lalevee, J., Allonas, X., Fouassier, J.P., Tachi, H., Izumitani, A., Shirai, M., Tsunooka, M. (2002). Investigation of the photochemical properties of an important class of photobase generators: the O-acyloximes. *J Photoch Photobio A*, 151 (1-3), 27-37.
- 109.** Hwu, J.R., Tsay, S.C., Hong, S.C., Leu, Y.J., Liu, C.F., Chou, S.S.P. (2003). Oxime esters of anthraquinone as photo-induced DNA-cleaving agents for single- and double-strand scissions. *Tetrahedron Lett*, 44 (14), 2957-2960.
- 110.** Portela-Cubillo, F., Scoto, J.S., Walton, J.C. (2008). Microwave-assisted syntheses of n-heterocycles using alkenone-, alkynone- and aryl-carbonyl O-phenyl oximes: Formal synthesis of neocryptolepine. *J Org Chem*, 73 (14), 5558-5565.

- 111.** Boivin, J., Schiano, A.M., Zard, S.Z., Zhang, H.W. (1999). A new method for the generation and capture of iminyl radicals. *Tetrahedron Lett*, 40 (24), 4531-4534.
- 112.** Keon Woo Lee, R.K., Chang Ho Cho, Sung Hyun Kim, Sang Kyu Kwak, Dong Kung Oh, Chang Soon Lee 2010. Photopolymerization Initiator Containing Unsaturated Double Bond And Oxime Ester Group And Photosensitive Resin Composition Comprising The Same.
- 113.** Pretsch, E., Clerk, T., Seibl, J., Simon, W., 1983, Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds Springer- Verlag, Berlin.
- 114.** Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö., 1989, İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. Gençlik Basımevi, İstanbul.
- 115.** Smith, P.A.S., Robertson, J.E. (1962). Some Factors Affecting the Site of Alkylation of Oxime Salts. *J. Am. Chem. Soc.* , 84, 1197-1204
- 116.** Christensen, S.B., Larsen, P.K. (1975). Organic Hydroxylamine Derivatives. XIII: The Configuration of a Series of Stereoisomeric 3-Methoxy-5-acyl-isoxazole Ketoximes. *Acta Chem. Scand.*, 29, 65-69.
- 117.** Karakurt, A., Dalkara, S. (1999). Oksim ve Oksim Eterler: II. Kimyasal ve Spektral Özellikleri. *FABAD J Pharm Sci.*, 24, 157-169.
- 118.** Kallury, R.K.M.R., Rao, M.P.L.K.: (1977). Electron Impact Studies on Some Aryl Heteryl Ketoximes. *Org. Mass Spectrom.*, 12 (6), 411-415.
- 119.** Telvekar, V.N., Kundaikar, H.S., Patel, K.N., Chaudhari, H.K. (2008). 3-D QSAR and Molecular Docking Studies on Aryl Benzofuran-2-yl Ketoxime Derivatives as *Candida albicans* N-myristoyl transferase Inhibitors. *Qsar Comb Sci*, 27 (10), 1193-1203.
- 120.** Erol, I.K., Sait (2011). Copolymers of a new methacrylate monomer bearing oxime ester and ether with methyl methacrylate: Synthesis, characterization, monomer reactivity ratios, and biological activity *J Appl Polym Sci*, 120 (1), 279-290.
- 121.** Anderson, D.F., Georg 2000. Preparation of oxime carboxylic acid derivatives for delivery of organoleptic and antimicrobial compounds

- 122.** LeMahieu, R.A., Carson, M., Kierstead, R.W., Pestka, S. (1975). Aromatic esters of 5-O-desosaminylerythronolide A oxime. *J Med Chem*, 18 (8), 849-851.
- 123.** Kataoka, H., Horiyama, S., Yamaki, M., Oku, H., Ishiguro, K., Katagi, T., Takayama, M., Semma, M., Ito, Y. (2002). Anti-inflammatory and anti-allergic activities of hydroxylamine and related compounds. *Biol Pharm Bull*, 25 (11), 1436-1441.
- 124.** Alvarez, C., Alvarez, R., Corchete, P., Perez-Melero, C., Pelaez, R., Medarde, M. (2008). Naphthylphenstatins as tubulin ligands: Synthesis and biological evaluation. *Bioorgan Med Chem*, 16 (19), 8999-9008.
- 125.** Bachovchin, D.A., Wolfe, M.R., Masuda, K., Brown, S.J., Spicer, T.P., Fernandez-Vega, V., Chase, P., Hodder, P.S., Rosen, H., Cravatt, B.F. (2010). Oxime esters as selective, covalent inhibitors of the serine hydrolase retinoblastoma-binding protein 9 (RBBP9). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (7), 2254-2258.
- 126.** Stach, L.J. 1985. Herbicidal oxime esters of 2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid
- 127.** Plath, P.E., Karl; Zeeh, Bernd; Eichenauer, Ulrich; Hagen, Helmut; Kohler, Rolf Dieter; Meyer, Norbert; Wuerzer, Bruno 1987. Oxime esters of substituted 8-quinolinecarboxylic acids, their preparation, and their use as herbicides
- 128.** Browne, T.R., Holmes, G.L. (2001). Epilepsy. Reply. *New Engl J Med*, 345 (6), 468-469.
- 129.** Eadie, M.J. (2001). Can anticonvulsant drug therapy "cure" epilepsy? *CNS Drugs*, 15 (9), 679-690.
- 130.** Lemke, T.L. 2008. Foye's Principles of Medicinal Chemistry.
- 131.** Kayaalp, O., 2009, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık San., Ankara.
- 132.** Deckers, C.L.P., Czuczwar, S.J., Hekster, Y.A., Keyser, A., Kubova, H., Meinardi, H., Patsalos, P.N., Renier, W.O., Van Rijn, C.M. (2000). Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: The evidence reviewed. *Epilepsia*, 41 (11), 1364-1374.

- 133.** Sobieszek, G., Borowicz, K.K., Kimber-Trojnar, Z., Malek, R., Piskorska, B., Czuczwar, S.J. (2003). Zonisamide: A new antiepileptic drug. *Pol J Pharmacol*, 55 (5), 683-689.
- 134.** Brunton, L.L. 2006. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri (İstanbul, Nobel Matbaacılık).
- 135.** Widmaier Eric P, R.H., Strang K.T., 2010, Vander İnsan Fizyolojisi. İzmir Güven Kitabevi, İzmir.
- 136.** Stafstrom, C.E. (2010). Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*, 23 (2), 157-163.
- 137.** Kwan, P., Sills, G.J., Brodie, M.J. (2001). The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Therapeut*, 90 (1), 21-34.
- 138.** Treiman, D.M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, 8-12.
- 139.** Armijo, J.A., Shushtarian, M., Valdizan, E.M., Cuadrado, A., de las Cuevas, I., Adin, J. (2005). Ion channels and epilepsy. *Curr Pharm Des*, 11 (15), 1975-2003.
- 140.** Weiergraber, M., Matar, N., Jin, W., Wrubel, H., Hescheler, J., Schneider, T. (2009). Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels. *Epilepsy Res*, 83 (2-3), 224-234.
- 141.** Feiner, S.E. (1998). Course design: an integration of didactic and experiential approaches to graduate training of group therapy. *Int J Group Psychother*, 48 (4), 439-460.
- 142.** Shorvon, S.D. (2009). Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia*, 50 Suppl 3, 69-92.
- 143.** Landmark, C.J., Johannessen, S.I. (2008). Modifications of antiepileptic drugs for improved tolerability and efficacy. *Perspect Medicin Chem*, 2, 21-39.
- 144.** Stables, J.P.B., E.H.; White, H.S.; Coulter, D.A.; Dichter, M.A.; Jacobs, M.P.; Löscher, W.; Lowenstein, D.H.; Moshe, S.L.; Noebels, J.L.; Davis, M. (2002). Models for epilepsy and epileptogenesis: report from the NIH workshop, Bethesda, Maryland. . *Epilepsia*, 43 (11), 1410-1420.

- 145.** Mula, M., Pini, S., Cassano, G.B. (2007). The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol*, 27 (3), 263-272.
- 146.** Hanon, E., Klitgaard, H. (2001). Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure-Eur J Epilep*, 10 (4), 287-293.
- 147.** Cosford, N.D.P., McDonald, I. A. and Sweiger, E. J. (1998). Recent Progress in Antiepileptic Drug Research. *Annual Reports on Medicinal Chemistry*, 33, 61-70.
- 148.** Loscher, W., Esenwein, H. (1978). Pharmacokinetics of sodium valproate in dog and mouse. *Arzneimittelforschung*, 28 (5), 782-787.
- 149.** Wingrove, P.B.W., K.A.; Bain, C.; Whiting, P.J. (1994). The modulatory action of loreclezole at the aminobutyric acid type A receptor is determined by a single amino acid in the 2 and 3 subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 91, 4569-4573.
- 150.** Kapetanovic, I.M., Kupferberg, H.J. (1984). Nafimidone, an Imidazole Anticonvulsant, and Its Metabolite as Potent Inhibitors of Microsomal Metabolism of Phenytoin and Carbamazepine. *Drug Metab Dispos*, 12 (5), 560-564.
- 151.** Karakurt, A., Aytemir, M.D., Stables, J.P., Ozalp, M., Betul Kaynak, F., Ozbey, S., Dalkara, S. (2006). Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Arch Pharm (Weinheim)*, 339 (9), 513-520.
- 152.** Rostom, S.A.F., Ashour, H.M.A., El Razik, H.A.A., Abd El Fattah, A.E.F.H., El-Din, N.N. (2009). Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: Synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents. *Bioorgan Med Chem*, 17 (6), 2410-2422.
- 153.** Emami, S.K., A.; Zamanib, M.J.; Shafieec, A. (2006). Azolylchromans as a novel scaffold for anticonvulsant activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 1803-1806.
- 154.** Ganguly, S.M., R. J. (2010). Comparative molecular similarity indices analysis of 1-(naphthylalkyl)-1H-imidazole analogs with antiepileptic activity. *Young Pharm.*, 2, 388-393.

- 155.** Turner, R.A., 1969, Screening Methods in Pharmacology. Academic Press, New York.
- 156.** Swinyard, E.A., 1973, Assay of Antiepileptic Drug Activity in Experimental Animals: Standard Tests, Radouco, C., Quebee, T. Pergamon Press, New York.
- 157.** Swinyard, E.A., Castellion, A.W., Fink, G.B., Goodman, L.S. (1963). Some neurophysiological and neuropharmacological characteristics of audiogenic-seizure-susceptible mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 140, 375-384.
- 158.** White, H.S.W., J. H.; Wilcox, K. S.; Stables, J. P.; Kupferberg, H. J.; Wolf, H. H. General Principles: 5th ed.; Levy, R. H., Mattson, R. H., Meldrum, B. S., Perruca, E., 2002, General Principles: Discovery and Preclinical Development of Antiepileptic Drugs. In Antiepileptic Drugs. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.
- 159.** Bulaj, G.G., B.R.; Lee, H.K.; Robertson, C.R.; White, K.; Zhang, L.; Sochanska, M.; Flynn, S.P.; Scholl, E.A.; Pruess, T.H.; Smith, M.D.; White, H.S. (2008). Design, synthesis, and characterization of high-affinity, systemically-active galanin analogues with potent anticonvulsant activities. *J. Med. Chem.*, 51, 8038-8047.
- 160.** Krall, R.L., Penry, J.K., White, B.G., Kupferberg, H.J., Swinyard, E.A. (1978). Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia*, 19 (4), 409-428.
- 161.** Stables J.P., K.H.J., 1997, The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Preclinical Anticonvulsant Screening Project, Molecular and Cellular Targets for Antiepileptic Drugs, Avanzini G., Tanganelli P. Avoli M. John Libbey & Company Ltd., London.
- 162.** White, H.S., Wolf, H.H., Woodhead, J., Kupferberg H.J. , 1998, The National Institutes of Health Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Screening for Efficacy, French, J., Leppik, I., Dichter, M.A. Antiepileptic Drug Development. Advances in Neurology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
- 163.** Swinyard, E.A., White, H.S., Wolf, H.H. (1988). Mechanisms of Anticonvulsant Drugs. *Isi Atlas-Pharmacol*, 2 (1), 95-98.

- 164.** Snead, O.C., 3rd (1992). Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents. *J Neural Transm Suppl*, 35, 7-19.
- 165.** White, H.S., Johnson, M., Wolf, H.H., Kupferberg, H.J. (1995). The early identification of anticonvulsant activity: role of the maximal electroshock and subcutaneous pentylenetetrazol seizure models. *Ital J Neurol Sci*, 16 (1-2), 73-77.
- 166.** Immediata, T., Day, A.R. (1940). Naphtyl Derivatives of Ethanolamine and N-Substituted Ethanolamines. *J Org Chem*, 5, 512-527.
- 167.** Barrett, G.C. (1962). Iodine as a "Non-Destructive" Colour Reagent in Paper and Thin Layer Chromatography. *Nature*, 194, 1171-1172.
- 168.** Stahl, E., 1969, Thin-Layer Chromatography. Springer-Verlag, New York.
- 169.** Hauser, W.A., Annegers, J.F., Rocca, W.A. (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 71 (6), 576-586.
- 170.** Martin, R., Vogtle, L., Gilliam, F., Faught, E. (2005). What are the concerns of older adults living with epilepsy? *Epilepsy Behav*, 7 (2), 297-300.
- 171.** Silverstein, R.M., Bassler, C.G., Morrill, T.C., 1974, Spectrometric Identification of Organic Compound. John Wiley and Sons Inc., New York.
- 172.** Litina, D.H. (1998). Review, Reevaluation, and New Results in Quantitative Structure-Activity Studies of Anticonvulsants. *Med. Res. Rev.*, 18 (2).

8. EKLER

EK. 1 : Etik Kurul Kararı

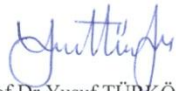
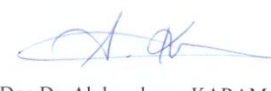
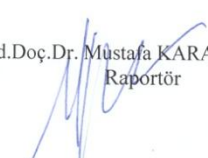

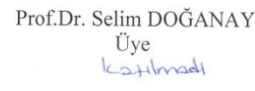

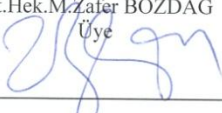




İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI


Toplantı Tarihi : 09-06-2011
 Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
 Araştırma Protokol no.su : 2011/A-56
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Fare
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyu : Balb-C
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 121 adet
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 20+2 gr

Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT'un yürütücüsü olduğu "Yeni Nafimidon Oksim Ester Türevi Bileşiklerin Sentezleri ve Antikonvülsan Aktiviteleri" isimli 2011/A-56 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ Başkan	 Doç. Dr. Abdurrahman KARAMAN Başkan Yard.	 Yrd. Doç. Dr. Mustafa KARAKAPLAN Raportör
 Prof. Dr. Ahmet KIZILAY Üye	 Prof. Dr. Selim DOĞANAY Üye katılmadı	 Yrd. Doç. Dr. M. Arif ALADAĞ Üye
 Vet. Hek. M. Zafer BOZDAĞ Üye	 Salih AVCI Sivil Üye katılmadı	 Yasın EROĞLU Sivil Üye

EK. 2 : Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası



DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI
CERTIFICATE OF ANIMAL USE IN EXPERIMENTAL RESEARCH

Mehmet Abdullah ALAGÖZ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun düzenlediği 80 saatlik Laboratuvar Hayvanları kursunu tamamlamış ve kurs sonunda başarılı olmuştur

Has completed the 80 hours course and passed the examination in Laboratory Animal Science organized by the Animal Research Ethic Committee of İnönü University Medical Faculty

Yusuf Türköz
Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
İnönü Üniversitesi / İnönü University
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı /
Animal Research Ethic Committee Head

Cemil Çelik
Prof. Dr. Cemil ÇELİK
İnönü Üniversitesi / İnönü University
Rektör

Belge/ Document No: 93

EK. 3 : IMPPS-3 Third International Meeting On Pharmacy&Pharmaceutical Sciences 9-12 Haziran 2010, İstanbul-Türkiye.

PP161

COMPARATIVE STUDY OF CONVENTIONAL AND MICROWAVE INDUCED SYNTHESIS OF SOME OXIME ESTERS

Mehmet A. ALAGÖZ, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

Gülrihan ONAR, Department of Organic Chemistry, Faculty of Science and Arts, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

Arzu KARAKURT, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

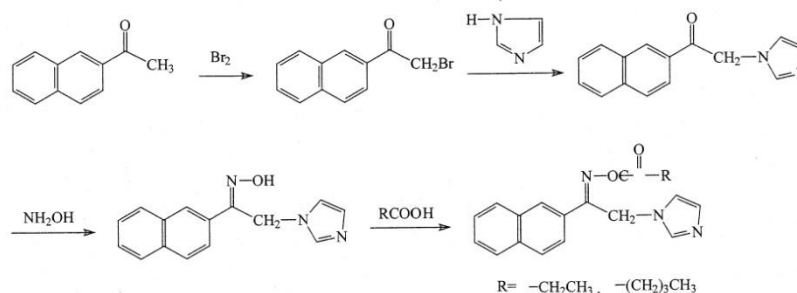
Bülent ALICI, Department of Organic Chemistry, Faculty of Science and Arts, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

Sevim DALKARA, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Ankara, Turkey

Nafimidone is the representative of (arylalkyl)azole anticonvulsant. Derivatives have anticonvulsant and antimicrobial activities [1-3]. The oxime ester derivatives of nafimidone have synthesized new potential anticonvulsant and antimicrobial compounds.

Microwave induced synthesis can reduce the time of chemical reaction from hours to minutes. In this study we synthesized some ester derivatives by both conventional and microwave methods[4]. We found that the reaction rate of microwave induced synthesis 10-50 times compared to that by the conventional methods.

The compounds have been synthesized according to the reaction pathways given below and chemical structure of the compounds were confirmed by spectral data.



1. Walker KAM, Wallach BM, Hirschfeld RD. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J Med Chem* 24: 67-74, 1981.
2. Karakurt A, Dalkara S, Özalp M, Özbey S, Kendi E, Stables JP. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur J Med Chem* 36: 421-433, 2001.
3. Karakurt A., Özalp M., Işık Ş., Stables J.P., Dalkara S.: Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives, *Biorg. Med Chem.*, 18, 2902-2911, 2010.
4. C.O. Kappe: Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 6250-6284, 2004.

EK. 4 : International Symposium on Drug Research and Development “From Chemistry to Medicine” DRD 2011 and New Horizons and Job Opportunities for Young Scientists, 27-29 May 2011, Antalya.

DRD 2011

P-091

POSTER PRESENTATIONS

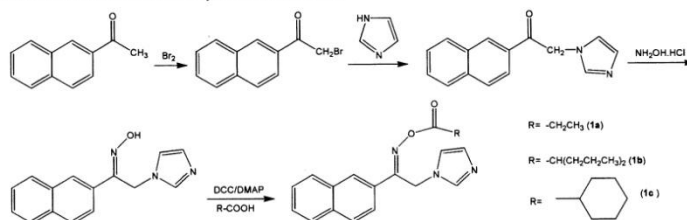
SYNTHESIS OF SOME NEW NAFIMIDONE OXIME ESTER DERIVATIVES AND THEIR ANTICONVULSANT ACTIVITIES

Mehmet Abdullah ALAGÖZ¹, Arzu KARAKURT¹, Ünsal ÇALIŞ², Sevim DALKARA²

¹Inönü University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 44280 Malatya, Türkiye
²Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06100 Ankara, Türkiye

Epilepsy is one of the most common neurological diseases and affects a large number of the world's population. Antiepileptic drug therapy is symptomatic and none of the antiepileptic drugs in the market is ideal since most of them have many undesirable side effects and moreover some type of the seizures cannot be controlled by these drugs¹. Therefore to develop new anticonvulsant agents is still popular. (Arylalkyl)imidazoles is a group of anticonvulsant drugs and nafimidone is one of the representatives of this

For this purpose three new oxime ester derivatives of nafimidone were synthesized by esterification of nafimidone oxime. Structures of these compounds were confirmed by IR, ¹H-NMR MASS and elementary analysis data. Their anticonvulsant activities were determined by maximal electroshock seizure (MES) and subcutaneous metrazole seizure (ScM) tests in mice ip and neurotoxicity of the compounds was evaluated by rotrod test according to ASP⁴.



group². There are many articles in the literature about the SARs of this group and the structural requirements for the activity. In the recent years, it has been reported that nafimidone oxime ethers also showed remarkable anticonvulsant activity³.

Therefore, in this study, we aimed to prepare some oxime esters and to test their anticonvulsant activities to establish new SARs and to obtain new anticonvulsant compounds.

REFERENCES

1. Malawska B. New anticonvulsant agents. *Curr Top Med Chem* 5: 69-85, 2005
2. Walker KAM, Wallach MB, Hirschfeld DR. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J Med Chem* 24: 67-74, 1981.
3. Karakurt A, Dalkara S, Özalp M, Kendi E, Stables JP. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1yl)ethanon oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant

We found that all of the oxime ester derivatives of nafimidone have anticonvulsant activities against MES and/or ScM seizures and none of the compounds showed neurotoxicity in rotrod test. These activities were found to be comparable to the oxime ethers³.

Acknowledgement: This Project was supported by TUBITAK (Project No: 11S270).

and antimicrobial activities. *Eur J Med Chem.* 36: 421-433, 2001.

4. Stables JP, Kupferberg HJ. The NIH anticonvulsant drug development (ADD) program: preclinical anticonvulsant screening project, in: molecular and cellular targets for antiepileptic drugs, Avanzini G, Tanganelli P, Avoli M. (Eds.), London, England: John Libbey & Company Ltd; 1997.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Malatya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Malatya'da tamamladı. 2004 yılında İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesine başladı. 2008 yılında mezun oldu. 2008 yılında İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.