



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BAZI 2-PİRAZOLO-ARİL-ETANON VE PİRAZOLO-İZOKİNOLİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKONVÜLSAN  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Eczacı Nurettin BİLDİRİCİ  
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ

İKİNCİ DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-PİRAZOLO-ARİL-ETANON VE PİRAZOLO-İZOKİROLİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKONVÜLSAN  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Eczacı Nurettin BİLDİRİCİ  
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ

İKİNCİ DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV

VAN-2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2017-5844 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalında Nurettin BİLDİRİCİ tarafından hazırlanan “*Bazı 2-Pirazolo-Aril-Etanon ve Pirazolo-İzokinolin Türevlerinin Sentezi ve Antikonvülsan Aktivitelerinin İncelenmesi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.06.2019.

  
**Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ**  
Van YYÜ Eczacılık Fakültesi

Jüri Başkanı

  
**Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ**  
Van YYÜ Eczacılık Fakültesi  
Jüri Üyesi

  
**Dr. Öğrt. Üyesi Mehmet Abdullah ALAGÖZ**  
İnönü Üniv. Eczacılık Fakültesi  
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

  
**Prof. Dr. Semiha DEDE**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Bazı 2-Pirazolo-Aril-Etanon ve Pirazolo-İzokinolin Türevlerinin Sentezi ve Antikonvülsan Aktivitelerinin İncelenmesi*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ecz. Nurettin BİLDİRİCİ

Tarih:

İmza:

## TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında değerli katkılarını, ilgisini ve her türlü yardımını benden esirgemeyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ'ye, çalışmalarına yön vererek bana birçok konuda yardımcı olan değerli hocalarım Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN'a, antikonvülsan aktivite tarama testlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ikinci danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV'e, bu çalışmanın finansal desteğini sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na ve desteklerini benden esirgemeyen değerli eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ecz. Nurettin BİLDİRİCİ

## ÖZET

**Bildirici N, Bazı 2-Pirazolo-Aril-Etanon ve Pirazolo-İzokinolin Türevlerinin Sentezi ve Antikonvülsan Aktivitelerinin İncelenmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Dünyada 50 milyondan fazla kişiyi etkileyen ve nöronların aşırı aktivasyonu sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan nöbetler ve bilinç kaybıyla karakterize bir nörolojik bozukluk olarak tanımlanan epilepsinin reel bir tedavisi bilinmemektedir. Günümüzde epilepsi tedavisinde kabul gören temel strateji, anormal elektriksel deşarjların önlenmesi üzerine kurulmuş olmasıdır. Bu amaçla ticarileşmiş birçok ilaç bulunmaktadır. Çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkilere sahip olan pirazol ve izokinolin halka sistemine sahip bileşiklerin ayrı ayrı bu deşarjları önleyerek antikonvülsan aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Bu çalışmayla muhtemel antikonvülsan etkili ve bu her iki aktif halkadan biri ya da her ikisini de içinde bulunduracak yeni heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi ve bunların antikonvülsan aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Başlangıç maddesi olarak sentezlenen 3,5-difenil-pirazol bileşiği ile farklı 2-bromo-aril-etanon türevlerinin reaksiyonu sonucu ilk aşamada 3 yeni 2-pirazolo-aril-etanon türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin kuvvetli asidik ortamda dehidratasyonu sonucu halka kapanmasıyla 3 yeni pirazolo-izokinolin türevi sentezlenmiştir. Spektral olarak karakterize edilerek yapısı aydınlatılan bu bileşiklerin akut epilepsi modeline uygun davranışsal etkilerinin araştırıldığı in vivo antikonvülsan aktivitelerinin incelenmesi çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin uygulanan akut PTZ modelinde davranışsal olarak antikonvülsan etkilerinin olmadığı görülmüştür. Fakat gerekirse bu maddelerin, kronik epilepsi modelinde veya başka deneysel epilepsi modellerinde denenmesi uygun olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** antikonvülsan aktivite, epilepsi, izokinolin, pirazol, pirazolo-izokinolin.

## ABSTRACT

**Bildirici N, Synthesis of Some 2-Pyrazolo-Aryl-Ethanone and Pyrazolo-Isoquinoline Derivatives and Investigation of Anticonvulsant Activities, Y.Y.Ü. Institute of Health Sciences, Department of Pharmacy Professional Sciences, Master Sciences Thesis, Van, 2019.** There is no rational treatment of epilepsy, which affects more than 50 million people in the world and is defined as a neurological disorder characterized by recurrent seizures and loss of consciousness as a result of excessive activation of neurons. The main strategy in the treatment of epilepsy is the prevention of abnormal electrical discharges. There are many commercialized drugs for this purpose. Compounds including pyrazole and isoquinoline ring having a wide variety of biological and pharmacological effects are known to exhibit anticonvulsant activity by inhibiting these discharges separately. In this study, it is aimed to synthesize new heterocyclic compounds which will contain one or both of these two active rings and to investigate the anticonvulsant activities. For this purpose, the reaction of the 3,5-diphenyl-pyrazole compound synthesized as starting material with different 2-bromo-aryl-ethanone derivatives resulted in the synthesis of 3 new 2-pyrazolo-aryl-ethanone derivatives. 3 new pyrazolo-isoquinoline derivatives were synthesized by ring closure due to dehydration of these synthesized compounds in a strongly acidic medium. Studies of the in vivo anticonvulsant activities of these compounds, whose structure was illuminated by spectral data, were investigated by the behavioral effects of akut epilepsy model. It is seen that the synthesized compounds have no behavioral anticonvulsant effects in the acute PTZ model. However, if necessary, these substances may be tested in the chronic epilepsy model or in other experimental epilepsy models.

**Keywords:** anticonvulsant activity, epilepsy, isoquinoline, pyrazole, pyrazolo-isoquinoline.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Epilepsi tiplerinin sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları.....	9
2.1.3. Antikonvülsan aktivite tayin yöntemleri.....	15
2.2. Pirazol Halka Sistemi.....	21
2.2.1. Pirazol kimyası.....	21
2.2.2. Pirazol türevlerinin sentezi.....	22
2.2.3. Pirazollerin biyolojik etkileri.....	29
2.3. İzokinolin ve İzokinolin Alkaloidleri.....	33
2.3.1. İzokinolin kimyası.....	34
2.3.2. İzokinolinlerin biyolojik etkileri.....	34
2.3.3. İzokinolin sentez yöntemleri.....	36
2.3.4. İzokinolin sentez mekanizmaları.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Kimyasal Çalışmalar.....	42
3.1.1. Sentez yöntemleri.....	42
3.2. Kullanılan Gereçler.....	45
3.3. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları.....	45
3.3.1. Tarama I testleri.....	45



4. BULGULAR.....	49
4.1. Bileşiklerin Sentezi.....	50
4.1.1. 3,5-difenil-pirazol bileşiğinin sentezi ve yapı tayini.....	50
4.1.2. 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini.....	50
4.1.3. 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini.....	51
4.1.4. 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-3) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini.....	52
4.1.5. 6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini.....	53
4.1.6. 6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-5) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini.....	54
4.1.7. 6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini.....	55
4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Spektrumları.....	57
4.3. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları.....	63
4.3.1. PTZ'ye bağlı olarak gelişen nöbet üzerine valproatın ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.....	64
4.3.2. PTZ'ye bağlı olarak gelişen nöbet skoru üzerine valproat ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.....	65
4.3.3. PTZ'ye bağlı olarak gelişen miyoklonik nöbet süresi üzerine valproat ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.....	65
4.3.4. PTZ'ye bağlı olarak gelişen lokomotor aktivite üzerine valproat ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.....	66
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	68
5.1. Bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu.....	70
5.2. Bileşiklerin antikonvülsan aktivite çalışmaları.....	72
KAYNAKLAR.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	85
EKLER.....	86

EK 1. YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (YUHADYEK) Araştırma

Başvuru Onay Belgesi .....	86
EK 2. YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (YUHADYEK) İkinci Danışman Kabul Belgesi .....	87
EK 3. YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (YUHADYEK) Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi.....	88
EK 4. Tez Orjinallik Raporu.....	89



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ADD</b>	: Antiepileptik ilaç geliştirme
<b>AEİ</b>	: Antiepileptik ilaç
<b>AMPA</b>	: 3-Amino hidroksi-5-metil izozaksol propionik asit
<b>ASP</b>	: Antikonvülsan tarama projesi
<b>B-N</b>	: Bischler-Napieralski
<b>DMF</b>	: Dimetilformamit
<b>ED<sub>50</sub></b>	: Etkin dozun yarısı
<b>EPSP</b>	: Eksitator postsinaptik membran potansiyeli
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GABA</b>	: $\gamma$ -Amino bütanoik asit
<b>GABAerjik</b>	: GABA salıveren
<b>İ.p.</b>	: İntra peritoneal
<b>MES</b>	: Maksimal elektroşok
<b>NIH</b>	: National intitütes of health
<b>NINDS</b>	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
<b>NMDA</b>	: N-metil-d-aspartat
<b>PEG</b>	: Polietilen glikol
<b>PPA</b>	: Polifosforik asit
<b>PTZ</b>	: Pentilentetrazol
<b>SF</b>	: % 0,9'luk serum fizyolojik
<b>TD<sub>50</sub></b>	: Toksik dozun yarısı
<b>TLC</b>	: İnce tabaka kromatografisi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları.....	10
Şekil 2.	GABA'dan L-Glutamik asit oluşumu.....	11
Şekil 3.	Kalsiyum kanalları.....	14
Şekil 4.	Pirazol halkası.....	21
Şekil 5.	Sübstitüe pirazol eldesi.....	22
Şekil 6.	N-Arilpirazol eldesi.....	23
Şekil 7.	Tetrasübstitüe pirazol eldesi.....	24
Şekil 8.	3,5-disübstitüe pirazol eldesi.....	24
Şekil 9.	Trisübstitüe pirazol eldesi.....	25
Şekil 10.	3,5-disübstitüe pirazol eldesi.....	26
Şekil 11.	Tetrasübstitüe pirazol eldesi.....	27
Şekil 12.	Flor içeren pirazol eldesi.....	28
Şekil 13.	Pirazol-3(5)-karboksilik asit eldesi.....	29
Şekil 14.	Bazı önemli sentetik pirazol yapıları.....	32
Şekil 15.	3,4-dihidroizokinolin türevlerinin sentezi.....	37
Şekil 16.	İzokinolin sentez mekanizması 1.....	38
Şekil 17.	İzokinolin sentez mekanizması 2.....	39
Şekil 18.	İzokinolin sentez mekanizması 3.....	39
Şekil 19.	İzokinolin sentez mekanizması 4.....	39
Şekil 20.	İzokinolin sentez mekanizması 5.....	40
Şekil 21.	İzokinolin sentez mekanizması 6.....	41
Şekil 22.	İzokinolin sentez mekanizması 7.....	41
Şekil 23.	Sentezlenen moleküllerin reaksiyon denklemi.....	43
Şekil 24.	3,5-difenil-pirazol bileşiğinin sentezi.....	50
Şekil 25.	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin sentezi.....	50
Şekil 26.	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin sentezi.....	51
Şekil 27.	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-3) bileşiğinin sentezi.....	52

<b>Şekil 28.</b>	6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin sentezi.....	53
<b>Şekil 29.</b>	6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-5) bileşiğinin sentezi.....	54
<b>Şekil 30.</b>	6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşiğinin sentezi.....	55
<b>Şekil 31.</b>	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin <sup>1</sup> H-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	57
<b>Şekil 32.</b>	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin <sup>13</sup> C-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	57
<b>Şekil 33.</b>	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin <sup>1</sup> H-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	58
<b>Şekil 34.</b>	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin <sup>13</sup> C-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	58
<b>Şekil 35.</b>	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-5) bileşiğinin <sup>1</sup> H-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	59
<b>Şekil 36.</b>	2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-5) bileşiğinin <sup>13</sup> C-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	59
<b>Şekil 37.</b>	6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin <sup>1</sup> H-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	60
<b>Şekil 38.</b>	6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin <sup>13</sup> C-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	60
<b>Şekil 39.</b>	6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-3) bileşiğinin <sup>1</sup> H-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	61
<b>Şekil 40.</b>	6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-3) bileşiğinin <sup>13</sup> C-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	61
<b>Şekil 41.</b>	6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşiğinin <sup>1</sup> H-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	62
<b>Şekil 42.</b>	6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşiğinin <sup>13</sup> C-Nmr spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	62
<b>Şekil 43.</b>	Deney gruplarında nöbet sayısının ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.....	64

<b>Şekil 44.</b>	Deney gruplarında nöbet şiddetinin ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.....	65
<b>Şekil 45.</b>	Deney gruplarında miyoklonik nöbet sürelerinin ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.....	66
<b>Şekil 46.</b>	Kare geçiş testinde deney gruplarında kare geçiş sayısının ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.....	67
<b>Şekil 47.</b>	Sentezlenen 2-pirazolo-aril-etanon türevlerinin genel reaksiyon denklemi.....	70
<b>Şekil 48.</b>	Sentezlenen pirazolo-izokinolin türevlerinin genel reaksiyon denklemi.....	71



## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Elde edilen bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri.....	49
-----------------	---	----



## 1. GİRİŞ

Epilepsi, nöronların aşırı aktivitesi nedeniyle meydana gelen bilinç kaybı ile karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi nöbetleri, nöronlarda gerçekleşen ritmik ve senkronize deşarjlar sonucu ortaya çıkar. Bu deşarjlar bireyin duyu ve davranışlarını değiştirmektedir. Hâl-i hazırda fenobarbital, fenitoin, pirimidon, karbamazepin, etosüksinimid ve valproik asit gibi antiepileptik ilaçlar yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçların istenmeyen birçok yan etkilerinin olduğu da şüphe götürmez bir gerçektir. Aynı zamanda mutlak bir tedavisi olmayan epilepsi hastalığında kullanılan tüm yöntemler ise semptomatik ve palyatif karakterlidir.

Günümüz epilepsi tedavi yöntemlerinde izlenen temel strateji; nöronlarda gerçekleşen anormal elektriksel deşarjlar sonucu ortaya çıkan konvülsiyonların farklı türde antiepileptik ilaçlar ile ortaya çıkmasının ve yayılmasının önlenmesi veya minimum seviyeye düşürülerek etkisinin azaltılmasıdır. Bu yöntem de istenmeyen yan etkiler, etki spektrumunun dar olması gibi birçok olumsuzluğu beraberinde getirmektedir. Antiepileptik olarak kullanılacak olan bir ilacın, yan etkisi mümkün olduğunca azaltılmış, hasta tarafından ulaşılabilirliği, kullanılabilirliği ve tolere edilebilirliği kolay, direk ve hızlı etkili olması ve epilepsi türlerinin çoğunda etkili olması oldukça önem arz etmektedir. Tüm bunlar da yeni nesil antiepileptik ilaçların geliştirilmesinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Çeşitli farmakolojik aktivitelerinden dolayı ilaç endüstrisinde sıkça kullanılan pirazol halkası içeren bileşikler aynı zamanda biyolojik etkilerinden dolayı tarım endüstrisinde de geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Antidepresan ve antikonvülsan (Abdel-Aziz ve ark., 2009) özellikleri başta olmak üzere anti-mikrobiyal (Bildirici ve ark., 2009), anti-bakteriyel (Sridhar ve ark., 2004), anti-tümör (Lin ve ark., 2007), sitotoksik aktivite (Budzisz ve ark., 2009), agonist özelliği (Skinner ve ark., 2009), anti-kanser (Nitulescu ve ark., 2010) gibi aktiviteler bunlara örnek olarak verilebilir.

Öte taraftan haşhaş alkaloitlerinden morfin, papaverin ve altıncökü (ipecac root) olarak bilinen bitkiden elde edilen emetin gibi geniş spektrumlu farmakolojik



özelliklere sahip alkaloidlerin ana iskeletini oluşturan izokinolin halkası da çok geniş medikal kullanıma sahiptir (Dzierszinski ve ark., 2002).

Bu tez çalışmasıyla ayrı ayrı, oldukça biyo-aktif bu iki halka sistemini içeren ve tek bir yapıda barındıran yeni potansiyel aktif bileşikler sentezlenerek bunların *in vivo* antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epilepsi

Epilepsi; beyinde bulunan sinir hücrelerinin düzensiz elektriksel boşalmaları sonucu oluşan, tekrarlayan nöbetler şeklinde kendini gösteren ve beyin fonksiyonlarının ani ve kısa süreli rahatsızlığı olarak bilinen bir hastalıktır. Nöronların aşırı aktivitesi nedeniyle meydana gelen, bilinç kaybı ile karakterize bir beyin hastalığı olarak da tanımlanmaktadır. Epilepsi, kesin bir tedavisi olmayan fakat hastalarda nöbet ve kasılmaların oluşumu önlenerek semptomatik tedavi sağlanabilen nörolojik bir rahatsızlıktır (Browne ve Holmes, 2001; Akgün ve ark., 2004; Kayaalp, 2009; Malawska, 2013).

Epilepsi, çocukluk çağında daha çok görülmektedir. Doğum anomalileri, metabolizmaya bağlı hastalıklar ve gelişme geriliği bebeklerde meydana gelen veya görülen epilepsinin genel nedenlerindedir. Nöron hasarları, travmalar, tümörler ve/ya diğer beyinsel hastalıklar ise yetişkinlikte başlayan/görülen epilepsilerin en bilinen nedenlerindedir (Akgün ve ark., 2004).

#### 2.1.1. Epilepsi tiplerinin sınıflandırılması

Epilepsi çeşitleri, nöbetlerin fiziksel özelliklerine göre veya elektroensefalografik sonuçların değerlendirilmesine göre sınıflandırılır (Lemke, 2008). Nöbetler üç ana başlık altında incelenir:

##### A. Lokal (parsiyel) nöbetler

###### i. Basit parsiyel nöbetler

- Motor belirtiler gösterenler
- Somatosensoriyal veya özel-duyusal belirtiler gösterenler
- Otonom sinir sistemine ilişkin belirtiler gösterenler
- Psikik belirtiler gösterenler

###### ii. Karmaşık (kompleks) kısmi nöbetler

- Basit kısmi nöbetler şeklinde başlayan ve sonra bilinç bozulmasına yol açanlar
- Başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olanlar
- iii.** Sekonder jeneralize olan kısmi nöbetler
  - Basit kısmi nöbetlere sekonder olanlar
  - Kompleks kısmi nöbetlere sekonder olanlar

## **B. Jeneralize nöbetler**

### **i. Absans nöbetler**

- Tipik (petit mal)
- Atipik

### **ii. Miyoklonik nöbetler**

### **iii. Klonik nöbetler**

### **iv. Tonik nöbetler**

### **v. Tonik-klonik (grand mal) nöbetler**

### **vi. Atonik nöbetler**

## **C. Sınıflandırılmamış nöbetler**

### **A. Lokal (parsiyel) nöbetler**

Parsiyel (lokal) nöbetler; basit parsiyal nöbetler, kompleks parsiyal nöbetler ve sekonder olarak jeneralize olan kısmi nöbetler olmak üzere üç başlıkta incelenir. Basit parsiyal nöbeti kompleks parsiyal nöbetlerden ayıran en önemli fark nöbet sırasında hastanın bilinç kaybının ne derecede gerçekleştiğidir. Basit parsiyel nöbetlerde hastanın bilinci tamamen açıktır. Ancak kişi nöbeti durduramaz veya kontrol altına alamaz.

Parsiyel nöbetlere yol açan nöronal deşarj, beynin kortikal bölgesiyle sınırlı, “focus” olarak adlandırılan bir bölgeden başlar. Parsiyel epilepsi nöbetlerinin kafa-beyin travmaları, hipoksi veya enfeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu tür nöbetlere çoğunlukla yetişkinlerde rastlanmakla birlikte çocukluk döneminde de görülebilmektedir (Lemke, 2008).

## **i. Basit parsiyal nöbetler**

Basit parsiyal nöbetlerde bilinç bozulması gözlenmez. Meydana gelen spesifik belirtilerin kaynağı beynin hasar görmüş belli bir bölgesinde meydana gelen nöronal deşarjlardır. Bunlardan odak noktası temporal loblar olan nöbetlerde panik, endişe hissi, korku, halüsinasyon görme gibi ruhsal ve/ya terleme, yüz bölgesinde kızarma, ağızda kuruluk ve kötü bir tat veya koku alma gibi fiziksel belirtiler gözlenir. Odak noktası Frontal lob olan nöbetlerde ise motor belirtiler de gözlenir. Fokal motor nöbetler; vücudun belirli bölgelerinde -sağ veya sol elde, ayakta, yüzün sağ veya solunda- başlar. Nöbetler atak şeklinde belirir fakat; başlangıç aşaması spesifik değildir.

Basit parsiyal epilepsi nöbetlerinde hastanın bilinci kaybolmaz. Bilinç kapalı olmadığından dolayı hasta, basit uyarılara cevap verebilir, bilinçli basit hareketler yapabilir ve nöbet sırasında meydana gelen olayları hatırlayabilir.

## **ii. Karmaşık (kompleks) kısmi nöbetler**

Fizikomotor nöbetler olarak da adlandırılan bu nöbetler bilinç bozulmasına neden olan nöbetlerdir. Bir nöbetin kompleks parsiyal nöbet olarak tanımlanabilmesi için hastanın bilincinin etkilenmesi gerekmektedir. Bilinç etkilenmesi (veya kaybı) kişinin nöbeti hatırlayamamasına veya geçici hafıza kaybına neden olur. Bilinci etkilenen hastanın her nöbette yere düşmesi beklenmez. Hatta dikkatli bakılmayınca hastanın bilincinin açık ve olayların farkında olduğu düşünülebilir.

Kompleks parsiyal nöbetlerin odak noktası beynin herhangi bir bölgesi olabileceği gibi çoğunlukla kaynağı temporal lobdur.

Kompleks parsiyel nöbetlerde otomatizm denilen bilinç dışı hareketler gözlenebilir. Bu hareketler genellikle şaşkınlık, etrafa bakınma, bir şeyler arama, çiğneme, yutkunma gibi istem dışı hareketlerdir. Bazen hasta elbiselerini, nesnelere çekeştirebilir, etrafta dolaşabilir. Kişi nöbet sırasında basit uyarılara cevap veremez, bilinçli hareketler yapamaz veya saatler sonra kendine gelse bile olayları tam olarak hatırlayamaz (Erdinç, 2018).

### **iii. Sekonder jeneralize olan kısmi nöbetler**

Beynin herhangi bir bölgesinde meydana gelen elektriksel deşarj sonucu meydana gelen her tip nöbet parsiyel nöbet olarak sınıflandırılır. Bazen bir nöbet basit parsiyel veya kompleks parsiyel olarak başlar ve sonradan bütün beyne yayılarak tonik-klonik nöbete dönüşür. Bu durum sekonder jeneralizasyon olarak bilinmektedir. Bu şekilde gerçekleşen nöbetlere de sekonder jeneralize olan kısmi nöbetler denir (Lemke 2008; Erdinç 2018).

## **B. Jeneralize nöbetler**

### **i. Absans nöbetler (Petit mal)**

Bu tip epilepsi yaşa ve beyin gelişim safhalarına bağlı olarak gelişir ve daha çok kısa süreli bilinç kaybının eşlik ettiği minör miyoklonik nöbetlerle karakterizedir.

Çocukluk çağında daha sık karşılaşılan nöbet türü olan absans nöbetler üç yaşından daha büyük çocuklarda görülmeye başlar, çoğunlukla puberte döneminde sona erer ya da nöbet sıklığında azalma olur. Bazen de jeneralize tonik-klonik nöbetlere (grand mal) dönüşebilir. Nöbet süreleri çok kısa olup skala birkaç saniye ile bir dakika aralığındadır. Çoğunlukla 5-20 saniye süren nöbetler gözlenir. Nöbet süresi az olmasına karşın, bir gün içinde çok sayıda tekrarlayan nöbetler gözlenebilir.

Absans nöbetler aniden başlar. Yapılmakta olan aktivitenin aniden durması, hastanın boş bakışlı hareketsiz hale gelmesi, gözlerinin yukarı doğru kayması ve bu sırada sorulan sorulara cevap verememesi gibi otonomik ve motor semptomlarla birlikte görülür. Uzun süren nöbetlerde hastanın bilinci tamamen kaybolmaz fakat bilinçli hareketler de yapamaz. Sadece konfüzyona giren hasta az çok otomatik bir davranışı sürdürebilir. Bu tür basit absanslar sırasında vücudun postural tonusu korunduğu için hasta yere düşmez (Akgün ve ark., 2004; Terlemez, 2018).

Petit mal nöbetler Grand mal nöbetlere göre daha kısa sürer ve bu nöbetlerde motor aktivite daha az görülür. Nöbetlerin çoğunlukla herhangi bir uyarıcıya ihtiyaçları

yoktur. Kişi çoğu zaman kasılmaların farkına varamaz. Nöbet esnasında sabit bir noktaya bakar, konuşamaz, bilinçli hareket edemez ve tepkilere cevap veremez.

## **ii. Miyoklonik nöbetler**

Miyoklonik nöbetler, miyokloni kas gruplarının ekstremiteelerde özellikle üst ekstremitede hâkim olacak şekilde istem dışı, ani, hızlı, çok kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon kasılmaları şeklinde karakterize nöbetleridir. Senkron veya asenkron olabilirler. Kasılmalar vücudun tamamına yayılabilir veya yüz, kol gibi belli bir bölgeyle de sınırlı kalabilir. Uyku geçişlerinde (uykuya dalma ve uykudan uyanma aşamasında) daha sık görülürler (Terlemez, 2018).

Miyoklonik nöbetlere yaş gruplarının tamamında rastlamak mümkündür. Nöbet süresi kısadır ve hastanın nöbet esnasında bilinci tamamen kaybolmaz (Lemke, 2008).

## **iii. Klonik nöbetler**

Klonik nöbetler tekrarlayan klonik irkilme, sızramalarla karakterize bir nöbet olup hastanın bilinci nöbet esnasında ya tamamen kaybolur ya da bilinç bozukluğu gözlenir. Kasılmalar bazen vücudun bir yarısında, bir-iki ekstremitede gözlenir. Bazen de ardı sıra fokal sızramalar halinde de gözlenebilir (Terlemez, 2018).

## **iv. Tonik nöbetler**

Klonik faz olmadan ekstensör kas tonusundaki artış sonucu hastanın opistotonus postürü (yay şeklinde) alması ile karakterize nöbet şeklidir. Gözler yukarı kayar ve siyanoz (morarma) gözlenebilir. Tonik nöbetler kısa süreli nöbetler olup miyoklonik nöbetlere göre biraz daha uzun sürer. Kasılmalar esnasında hastanın torasik kasları etkilenebilir ve larinksten hava akışı azaldığı için hastanın nefes alması zorlaşabilir. Tonik nöbetler genellikle çocuklarda ve uyku halinde görülen nadir bir nöbet tipidir (Lemke, 2008; Terlemez, 2018).

## **v. Tonik-klonik (Grand mal) nöbetler**

Grand mal nöbetler olarak da bilinen Jeneralize tonik-klonik nöbetler en yaygın nöbet türü olup konvülsiyonları çok şiddetlidir. Tonik-klonik nöbetler primer jeneralize nöbet olarak başlayabileceği gibi sekonder jeneralize nöbetlerin vücuda yayılmasıyla da oluşabilir.

Tonik-klonik nöbetlerde birkaç faz gözlemek mümkündür. İlk fazda belirtiler genel olarak nöbetten önce görülmeye başlanır. Bunlara *prodromal semptomlar* denir. Yorgunluk hissi, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, fiziksel aktivitede artış ve kısmen de sinirlilik gibi belirtiler gözlenebilir. Daha sonra genellikle bir çığlıkla tonik-klonik faza geçiş yapılır. Bu aşamadan sonra hasta, hareketlerinin kontrolünü kaybeder ve bilinç kaybı gerçekleşir. Hastanın tüm çizgili kaslarında ani, tonik kasılmalar başlar ve kişi vücut postürünün kontrolünü kaybederek yere düşer. Nöbet anındaki yaralanmaların çoğu bu aşamada meydana gelir. Daha sonra kol ve bacaklarda gerilmeler başlar, gözler devrilir, baş ve boyun da kasılmanın etkisiyle bir tarafa dönebilir. Yaklaşık 10-20 saniye süren bu fazda kişi çoğu zaman dişlerini sıkar, dil ve dudaklarında ısırma sonucu yaralanmalar gözlenebilir. Bu fazdan sonra hasta klonik faza girer ve hırıltılı solunumla başlayan klonik hareketler gözlenir. Bu fazda kontrol tamamen kaybedilmiştir ve hasta için birbirini takip eden klonik kasılmaların gözlendiği süreç başlar. Hastanın ağzından sıklıkla köpük gelir. Hastanın klonik hareketleri kasılmaların azalıp gevşeme döneminin uzamasıyla azalmaya başlar. Ortalama 40-60 saniye süren klonik fazda bazen defakasyon veya idrar tutamama gözlenebilir. En son fazda ise kasılmalar iyice azalır ve derin soluk alma, vücutta yorgun bir gevşeme hali, solgunluk ile birlikte hastanın bilinci açılmaya başlar. Derin ve kısa bir uyku halinden sonra yoğun kas ve baş ağrısı, halsizlik ve sersemlikle birlikte hasta kendine gelir (Akgün ve ark., 2004; Lemke, 2008; Terlemez, 2018).

## **vi. Atonik nöbetler**

Bu tür nöbetlerde kas tonusundaki ani düşüş neticesinde kişi vücut postürünün kontrolünü kaybederek yere düşer. Ayakta ise yığılır, oturuyorsa gövde ve baş ileri

düŒer. Bu yüzden nöbetlerin yaralanmalarla sonuçlanma ihtimali oldukça yüksektir. Atonik nöbetler de daha çok çocukluk çağında gözlenir (Lemke, 2008).

### **C. Sınıflandırılmamış nöbetler**

Gerekli çalışmaların az olması ve/ya eksik bilgi nedeniyle herhangi bir kategoriye dâhil edilemeyen nöbetlerdir. Çiğneme, ritmik göz hareketleri gibi bazı yenidoğan dönemi nöbetleri bunlardandır.

#### **2.1.2. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları**

Epilepsinin çeşitli türlerinin kaynağı ve gelişimi hakkında günümüzde hâlâ yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bir hastalığın altında yatan temel bozukluğun açıkça bilinmemesi o hastalıkta kullanılan ilaçların etki mekanizmasının belirlenmesinde de önemli bir engel teşkil etmektedir. Bu nedenle antiepileptik ilaçların nöbetleri nasıl engellediği konusunda da farklı görüşler bulunmaktadır. Birçok antiepileptik ilacın farklı nöbet tiplerinde etkili olması onların farklı etki mekanizmalarına sahip olduklarını göstermektedir (Kayaalp, 2009).

Beyindeki nöronların eksitabilite düzeyi eksitator ve inhibitör etkiler arasındaki dengeye bağlıdır. Eksitabilitenin artması, eksitator etkinliğin artmasına veya inhibitör etkinliğin azalmasına bağlıdır. Nöron düzeyinde eksitabilitenin ayarlanmasında temel olay  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $K^+$  ve  $Cl^-$  iyonlarına karşı permeabilitenin değiştirilmesidir. Nöron düzeyinde eksitasyon membranın  $Na^+$ 'a ve bazı nöronlarda (hipokampustaki piramidal hücreler)  $Ca^{+2}$ 'a permeabilitesinin artmasına; inhibisyon ise  $Cl^-$  veya  $K^+$ 'a permeabilitenin artmasına bağlı olarak ortaya çıkar (Aydos, 2018).

Nöbetlerin oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nöron ağlarındaki normal olmayan senkronize deşarjlar sonucunda meydana geldiği de bilinmektedir. Bu anormal deşarjların meydana gelme sebebi genellikle nöronal iyon kanalları ve sinaptik bölgedeki eksitator ve inhibitör fonksiyonlardaki dengesizliklerdir (Lemke, 2008).

Antiepileptiklerin ise genellikle sinapslardaki iletimi engellemek suretiyle bu düzensiz deşarjların primer odaklarından yayılmasını bloke ederek nöbet oluşumunu

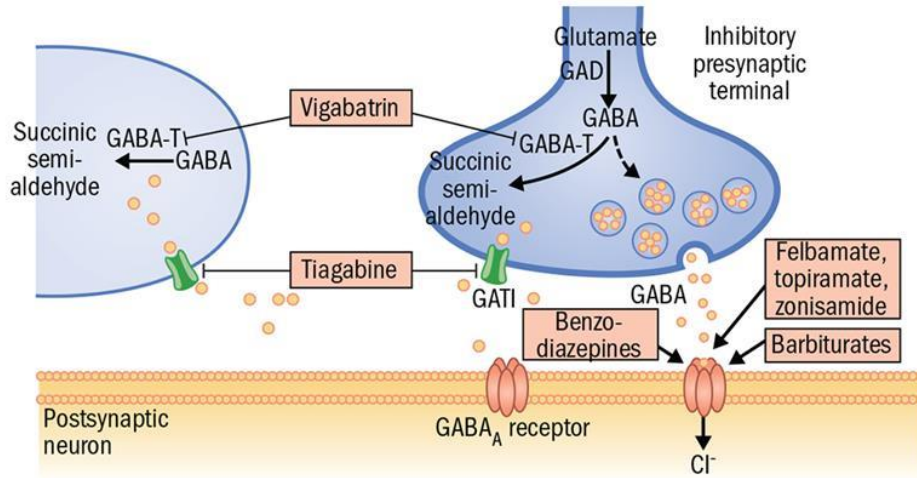


engelledikleri sanılmaktadır. Antiepileptik ilaçların bu nöronal etkinlikleri eksitasyon eşliğini yükselterek, refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu potansiyalize ederek yaptıkları düşünülmektedir (Çalış, 2018).

Antiepileptiklerin genellikle birden fazla etki mekanizmasına sahip oldukları görüşü savunulmuştur (Deckers ve ark., 2000; Brunton, 2006).

### a. GABA aracılı sinaptik inhibisyonun artırılması

GABA (gamma amino bütirik asit), beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. GABAerjik (GABA salıveren) nöronlar temel olarak beyinde yer alırlar. Beynekinden daha az olacak bir şekilde de omurilikte bulunurlar. Şekil 1'de de belirtildiği gibi glutamik asitin glutamik asit dekarboksilaz enzimi tarafından GABAerjik sinir uçlarında dekarboksillenmesi sonucu GABA meydana gelir (Widmaier Eric ve ark., 2010).

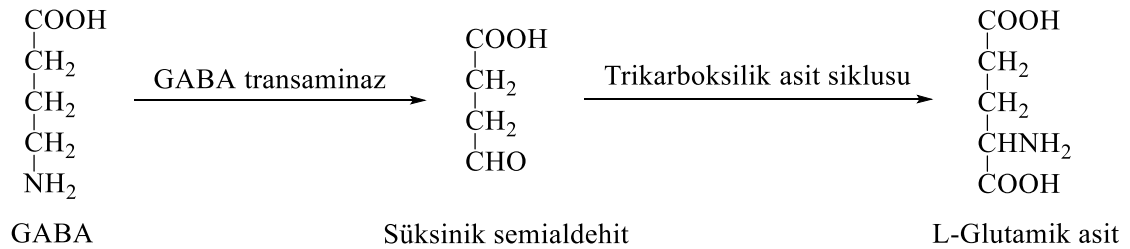


Şekil 1. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları.

Dekarboksilasyon sonucu oluşan GABA, sitoplazmada bulunan kendine özgü veziküller içerisinde toplanır. Nöronlarda depolarizasyon gerçekleştiği zaman da kısmi ekzositoz ile sitoplazmaya salıverilir (Akgün ve ark., 2004). GABA, postsinaptik olarak iyonotropik veya metabotropik reseptörlere bağlanabilir (Widmaier Eric ve ark., 2010).

GABA, postsinaptik membranda bulunan GABA reseptörlerine bağlanır ve reseptörleri aktifleştirir. GABA veya GABA agonisti bileşikler tarandan aktive olan postsinaptik membranda bulunan iyonotropik reseptörler tarafından hücre içine klor girişi artar. Böylece postsinaptik membran hiperpolarize olur. Bu reseptörlerde GABA bağlanma bölgesi haricinde steroidler, barbitüratlar, etanol, benzodiazepinler gibi bileşiklerin de bağlanabileceği çeşitli bağlanma bölgeleri de bulunmaktadır. Örneğin benzodiazepin; bu bölgeye bağlanarak GABA reseptöründen klor girişinin artmasına neden olur. Bu da anksiyeteyi azaltır, nöbetlere karşı korur ve uyku oluşumuna neden olur (Widmaier ve ark., 2010).

Sinaps boşluğundaki GABA'nın inaktivasyonu postsinaptik reuptake (geri alım) şeklinde gerçekleşir. Postsinaptik reuptake haricinde kısmen Glia hücreleri tarafından da geri alınır. Bu olaylar, hücre membranına yüksek ve düşük afiniteli iki aktif transport sistemi tarafından gerçekleştirilmektedir. Sitoplâzmaya geçen GABA, GABA transaminaz enzimi tarafından inaktif bir madde olan süksinik semialdehide parçalanır. Burdan da trikarboksilik asit siklusuna girerek GABA prekürsörü olan glutamik asite dönüşmüş olur (Akgün ve ark., 2004).



**Şekil 2.** GABA'dan L-Glutamik asit oluşumu.

### **b. Eksitasyonun (uyarılmanın) inhibisyonu**

Glutamat, beyinde bulunan ana eksitator nörotransmitterdir. Presinaptik bölgeden salgılanan glutamat postsinaptik bölgede kendisine ait birçok reseptörden birine bağlanarak etki gösterir. Basit olarak bu reseptörler NMDA (n-metil-d-aspartat), nonNMDA ve AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionik asit)'dir. Eksitator postsinaptik membran potansiyeli (EPSP), nonNMDA reseptörleri tarafından

sağlanır. Bu da hızlı (erken) eksitatör nörotransmisyonu sağlar. Glutamatın nonNMDA reseptörlerine bağlanması sodyum iyonu girişini sağlayarak hızlı EPSP'ye neden olur.

NMDA reseptörlerinin aktif hale gelmesi için gerekli olan şeyler şunlardır:

- i. Glutamatın NMDA reseptörüne bağlanması.
- ii. Glisin de NMDA reseptörüne bağlanması.
- iii. NMDA reseptör iyon kanalını bloke eden magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) iyonlarının ortadan kalkması.

Magnezyum iyonları NMDA reseptörlerinin çalışabilmesi için oldukça önemlidir. Bu iyonlar hücre dışında bulunurlar ve istirahat membran potansiyelinde açık hâlde bulunan iyon kanalını bir tıkaç gibi tıkararak iyon akışına engel olurlar. Fakat glutamat gibi bir nörotransmitterle nonNMDA reseptörlerinin aktivasyonunda olduğu gibi membran depolarize hâle geldiğinde magnezyum iyonları elektrostatik etkiyle kanaldan uzaklaştırılır ve  $Na^+$  ile  $Ca^{+2}$  iyonlarının geçişine izin verilir.

Antikonvülsan aktivite glutamerjik sinapslarda aşırının inhibe edilmesi sonucu gerçekleşir. NMDA ve glutamat reseptörlerinin inhibe edilmesi sonucu sinaptik uyarının bloke edilmesi antikonvülsan ilaç geliştirilmesinde temel stratejidir. Çünkü NMDA reseptörleri epilepsinin oluşum mekanizmasında rol oynamaktadır. İlaç antagonistleri NMDA reseptör kanal kompleksinin bazı bölgelerinde bulunan NMDA reseptörlerini inhibe ederek NMDA reseptör mediyatör cevabını bloke ederler. Bu şekilde antikonvülsan etki gösterirler (Akgün ve ark., 2004).

### **c. Sodyum kanallarının blokajı**

$Na^+$  (sodyum) ve  $K^+$  (potasyum) iyonları çoğunlukla hücre dışında bulunurlar.  $Ca^{+2}$  (kalsiyum) iyonu, organik katyonlar ve yüklü proteinler ise hücre içinde toplanmışlardır. Hücre duvarından sadece küçük iyonların geçmesi mümkündür. Büyük iyonlar ve proteinler geçemezler. Nöronal hücre membranının hücre dışındaki maddelere karşı seçici olmasının nedeni; nöronal hücre membranı dinlenme potansiyelinin -50 mV ile -80 mV arasında olmasıdır.

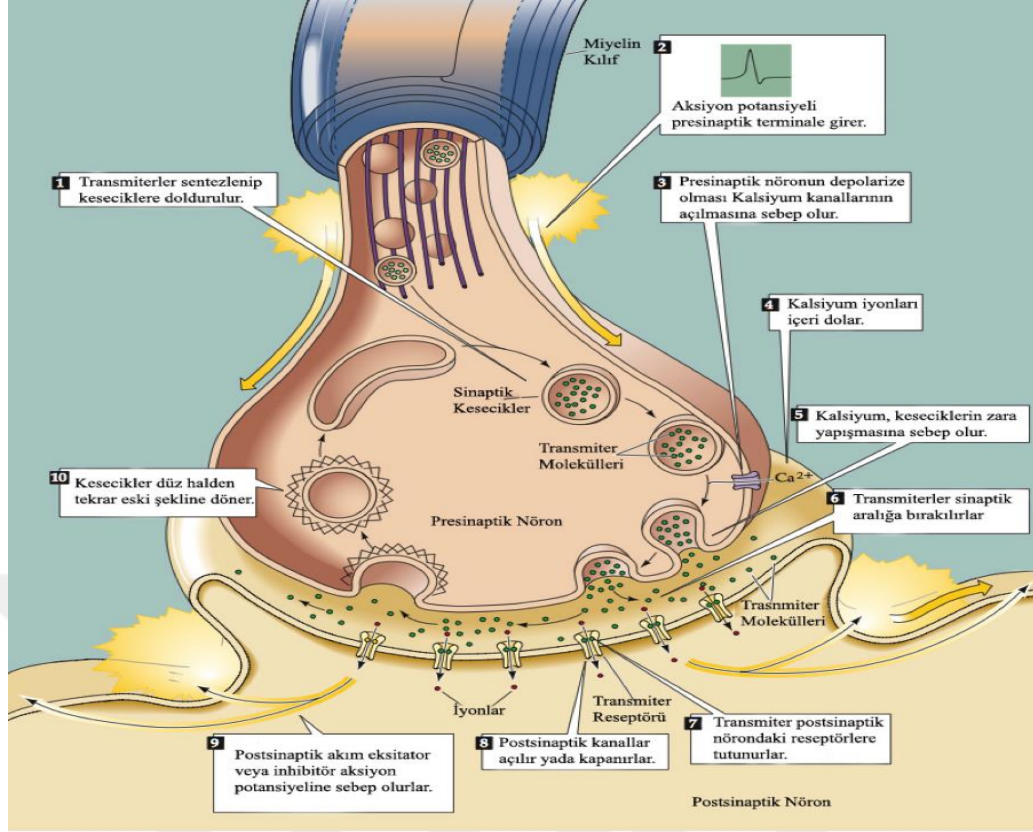
Membran dinlenme potansiyelinin azalması durumunda (-80 mV'nin altına düşmesi) hücre içi negatiflik artar. Bu duruma *hiperpolarizasyon* denir. Hücre içindeki negatif yükün azalması ise *depolarizasyon* olarak adlandırılır. Hiperpolarize durumda olan bir membranın eşik durumuna ulaşması zordur. Çünkü bir aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için yaklaşık olarak -40 mV'lik bir potansiyele ihtiyaç vardır. Nöronal ateşleme ise hücre içine sodyum iyonlarının girişi ile başlamaktadır.

Depolarizesyon gerçekleştikten sonra voltaj bağımlı sodyum kanalları yeniden aktive olabilecek şekilde inaktif halde bulunurlar. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının açık olduğu veya ilk aksiyon potansiyeli sırasında inaktif duruma geçtiği dönem refrakter (yanıtsız) dönem olarak adlandırılır. Bu dönemde nöronlardaki tekrarlayan ateşlemeler azalır ve elektriksel nöbetin beyinde yayılma etkisi baskılanmış olur (Lemke, 2008). Sodyum kanallarının yeniden açılabilmesi için membranın tekrar uyarılabilmesi yani tekrar repolarize duruma gelmesi gerekmektedir. Bu durumda sodyum kanallarını bloke eden inaktivasyon kapısı ikinci bir uyararla membranı repolarize ederek ve kapıyı kapatarak uzaklaştırılmalıdır (Widmaier ve ark., 2010).

Fenitoin, karbamazepin ve lamotrijinin etki bölgesi de burasıdır. Bu aşamada sodyum kanallarını bloke ederek membrandan sodyum iyonu geçişini önlerler ve refraktör dönemin sabit kalmasına veya uzamasına neden olurlar. Ayrıca fenobarbital, oksakarbazepin, valproat, topiramet ve zonisamidin etki mekanizmasında da yeri olduğu söylenebilir (Lerche ve ark., 2005).

#### **d. Kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) kanallarının blokajı**

Kalsiyum kanalları, organizmada enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi, uyarılabilir hücrelerin aktivasyonu, kas kasılmalarının kontrolü gibi birçok hücresel olayın gerçekleşmesinde önemli rol oynamaktadır. Bunlardan biri de nörotransmitter içeren veziküllerin presinaptik membran terminalinde depolanmasını ve bunun sonucu nörotransmitterlerin salınmasını sağlamaktır (Weiergraber ve ark., 2009).



**Şekil 3.** Kalsiyum kanalları.

Şekilde 3'te görüldüğü gibi nörotransmitterler çift tabakalı lipit membranlı küçük veziküllerde depolanırlar. Aktivasyon öncesinde birçok vezikül presinaptik membranın aktif bölgelerinde (zon) salınım alanlarına tutunmuş halde bulunur. Diğer veziküller ise terminal içerisinde dağılmıştır. Kalsiyum aracılı uyarılma şu şekilde gerçekleşir:

1. Aksiyon potansiyeli presinaptik membran terminaline ulaşır.
2. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aksiyon potansiyeli sırasındaki depolarizasyon ile açılır.
3. Kalsiyum akson terminaline akar.
4. Nörotransmitter salınımı ve difüzyonu gerçekleşir
5. Nörotransmitter postsinaptik reseptöre bağlanır.
6. Nörotransmitter sinaptik aralıktan uzaklaşır.

Kalsiyum iyonu tutunmuş veziküllerin hücre membranına birleşmesine neden olan olayların aktivasyonu için gereklidir. 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 hâlâ karışıktır ve araştırmaya açık bir alandır (Widmaier ve ark., 2010).

Kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi epileptik nöronal olayların ilk basamağı olarak kabul edilir. Bir nöronun depolarizasyonu kalsiyum iyonları hücre içerisine girmeye başlar. Hücre içerisinde artan kalsiyum eksitator nörotransmitterlerin salınımına neden olur. Bu nörotransmitterler kimyasal kapılı iyon kanallarını uyararak hücre içerisine sodyum ve kalsiyum iyonunun girmesine neden olurlar. Sodyuma bağlı depolarizasyonla voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içerisine aşırı miktarda kalsiyum iyonunun girmesine neden olur. Hücre içerisine giren bu fazla miktardaki kalsiyum iyonunun nöbet esnasında oluşan nöron deşarjını başlatan tetik olduğu düşünülmektedir. Çünkü nöbet esnasında ekstraselüler kalsiyumun azaldığı, intraselüler kalsiyumun ise arttığı görülmüştür (Bağırıcı ve Bostancı, 2001).

Kalsiyum kanallarını bloke eden bazı antiepileptik ilaçlar, parsiyal ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkilidir. Lamotrijin yüksek voltaj aktiviteli kalsiyum kanallarını, etosüksinimid ve zonisamid ise T-tipi kalsiyum kanallarını bloke etmektedir (Sobieszek ve ark., 2003; Weiergraber ve ark., 2009). Lamotrijin absans ve diğer nöbetlere karşı etkilidir (Weiergraber ve ark., 2009). Absans nöbetler için kullanılan AEİ'lerin öncü bileşiklerinden olan etosüksinimid, talamik nöronlardaki T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir (Widmaier ve ark., 2010).

### **2.1.3. Antikonvülsan aktivite tayin yöntemleri**

Antikonvülsan aktivitenin belirlenmesinde temel esas; deney hayvanlarında, bilinen bileşiklerle veya yöntemlerle konvülsiyon oluşturulması ve etkisi araştırılacak bileşiklerin bu konvülsiyonları inhibe edip etmediğinin araştırılmasıdır. (Swinyard ve ark., 1963; Turner, 1969).

Organizmada fleksör ve ekstansör kasların arasında bulunan uyumun konvülsiyonlarda bozulmasının nedeni tonik ve klonik kasılmalardır. Bu tonik ve klonik kasılmaların farklı deneysel yöntemlerle oluşturulabilmesi mümkündür. Bu yöntemlere; elektriksel uyarı, kimyasal uyarı (striknin, metrazol, vb.), metal veya metal tuzlarının lokal uygulanması (alüminyum, kobalt vb.), lokal dondurma, epileptojenik lezyon oluşturma gibi etkenler örnek gösterilebilir. Bunlar içerisinde MES ve PTZ testleri antikonvülsan aktivite tayininde en fazla kullanılan yöntemlerdir (Walker ve ark., 1981; Nardi ve ark., 1981; Robertson ve ark., 1986). MES testine yanıt alınan bileşiklerin çoğunlukla grand mal epilepside, PTZ testine olumlu cevap alınan bileşiklerin ise genellikle petit mal epilepside etkili oldukları görülmüştür (Kayaalp, 2009). Ayrıca 6Hz nöbet modeli de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (White ve ark., 2002; Bulaj ve ark., 2008).

#### **a. Antiepileptik ilaç geliştirmede antikonvülsan tarama programı (ADDASP)**

Antiepileptik ilaç geliştirme (Antiepileptic Drug Development-ADD) programı 1975’de National Institute of Neurological Disorders And Stroke (NINDS) tarafından geliştirilmiştir. Bu programın amacı yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve bunların tedavide kullanılabilirliğinin hızlandırılmasıdır (Krall ve ark., 1978). ADD programı kapsamında hem prelinik hem de klinik çalışmalar yapılmaktadır. 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 (Stables ve ark., 1997). Antiepileptik ilaçların seçilmesi ve geliştirilmesinde uygulanan işlemler üç basamak halinde tarama testinden oluşmaktadır (Krall ve ark., 1978).

#### **b. Tarama I (antikonvülsan aktivitenin belirlenmesi)**

Antikonvülsan aktivite araştırılmasının birinci basamağı tarama I testidir. Bu basamağın amacı araştırılan bileşiklerden antikonvülsan aktivite göstermeyen veya toksik etkili olan bileşiklerin tespit edilip bir sonraki basamaklara alınmamasıdır. (Krall ve ark., 1978). Bu çalışmalar daha kısa zaman dilimi içerisinde, daha az materyal ve

daha az miktarda deney hayvanına ihtiyaç duyularak daha çok bileşimin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bileşiklerin ilk olarak tarama I testlerine tabi tutulması özellikle deneylerde kullanılacak olan fare sayısının azalması açısından oldukça önem arz etmektedir (Krall ve ark., 1978). ASP kapsamında bu basamakta iki antikonvülsan test (MES ve PTZ) ve toksisite taraması testleri (farelerde rotarod, ratlarda pozisyon duyu ve yürüme testleri) uygulanmaktadır (Stables ve ark., 1997).

Antikonvülsan aktivite tayininde erişkin, swiss albino erkek fareler ve sıçanlar kullanılır. Test edilecek bileşikler genellikle farelere intra peritoneal (i.p.) yolla, sıçanlara ise oral (çoğunlukla gavaj yoluyla) tatbik edilir. Bileşiklerin metilselüloz, polietilen glikol (PEG), propilen glikol, akasya veya pektin çözeltilerindeki süspansiyonları kullanılır.

### **MES testi**

MES testinde jeneralize tonik-klonik nöbetlere etkili bileşiklerin saptanması amaçlanmıştır. Bunun için insanlardaki epilepsi nöbetleriyle davranışsal ve elektrografik olarak uyumlu nöbetler oluşturularak bu bileşiklerin oluşturulan nöbetlerin yayılmasını ne derecede önlediği araştırılmaktadır.

Nöbetlerin oluşturulması için bir korneal elektrod kullanılarak 0,2 saniye boyunca bir elektriksel uyarı (60 Hz de farelerde 50 mA ve ratlarda 150 mA) hayvanların gözüne uygulanır. Bu akım, minimal elektroşok nöbetleri için gerekli olan akımdan 5-7 kat daha fazladır. Bu korneal elektrotlar göze takılmadan hemen önce anestezi madde içeren % 0,9' luk izotonik sodyum klorür çözeltisi farelerin gözüne damlatılır. Bu sayede hem farelerde anestezi etki elde edilmiş olur hem de yeterli elektriksel ileti sağlanarak farelerin ölmesi önlenmiş olur (Swinyard, 1963; Swinyard, 1973).

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 (Swinyard, 1963; Swinyard, 1973).



## **Pentilentetrazol testi**

PTZ (1.5- pentamethylene; 6, 7, 8, 9 tetrahidro- 5 azetpotetrazol) bir tetrazol türevidir ve Merkezi Sinir Sistemini etkileyen konvülsif bir ajandır (Onat, 2008). Deney hayvanlarında PTZ düşük dozlarda absans tipi nöbetler, orta dozlarda klonik nöbetler, yüksek dozlarda ise tonik klonik nöbetler oluşturup status epileptikus ve ölüme de neden olabilmektedir (Andre ve ark., 1998).

PTZ, konvülsan ve antikonvülsan ilaçların nöbet eşiğine etkilerini gözlemek için en etkin yöntemlerden biridir (White ve ark., 1995; Paaladiensh ve ark., 2000). PTZ, antikonvülsan olduğu varsayılan ilaçların değerlendirilmesinde kullanılan, sinir fibrillerinin tekrarlayan şekilde uyarılmasını sağlayan ve refraktör periyodu kısalttığı kabul edilen bir ajandır (Eyzaguirre ve Lilienthal, 1949). PTZ'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak pikrotoksinin bağlanma bölgesi olan postsinaptik klor kanalları ile bağlantılı GABAA reseptörlerine bağlanarak reseptör blokajı yaparak etkili olduğu bilinmektedir. GABA ve diğer inhibitör nörotransmitterlerin etkisini azaltarak nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırmaktadır (Racine, 1972a).

## **6Hz yöntemi**

6Hz modeli olarak da adlandırılan Minimal klonik nöbet modelinde test edilecek bileşiklerin klonik nöbetlerin önlenmesindeki etkileri değerlendirilmektedir. Bu modelde deneklere yaklaşık 3 saniye süresince 6Hz gibi düşük frekansta elektriksel uyarı uygulanır ve klonik nöbet oluşturulur. Bileşiklerin antikonvülsan etkileri bu nöbetleri etkileme derecelerine göre belirlenir.

Antiepileptik tedavide kullanılan bazı AEİ'ler (karbamazepin ve fenitoin gibi) toksik olmayan dozlarda bu testte inaktif olabilmektedir. Bununla birlikte bazı yeni nesil AEİ'ler ise (levetiresetam gibi) MES ve PTZ testlerinde inaktif bulunmalarına rağmen bu testte aktif bulunmuşlardır. Bu da farklı etki mekanizmasına sahip olabilecek antikonvülsan veya antiepileptik aday bileşiklerin tüm bu testlerde ayrı ayrı değerlendirilebileceği konusunda önemli bilgi sunarak 6Hz modelinin daha sık kullanılmasına neden olmuştur (White ve ark., 2002; Bulaj ve ark., 2008).

## **Nörotoksisite testleri**

Test edilen bileşiklerin deney hayvanlarında sebebiyet verdikleri nörolojik bozuklukları tespit edebilmek için farelere rotorod testi uygulanmaktadır. Bu nörotoksisite testini uygulayabilmek için Dunham ve Miya 1957 yılında 2,54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönmekte olan bir disk kullanarak yeni bir cihaz tasarlayıp standardize etmişlerdir (Krall ve ark., 1978; Stables ve ark., 1997).

MES ve PTZ testlerine tabi tutulacak olan hayvanlar bu testlerden önce rotorod toksisite testine tabi tutulur ve nörolojik bozukluk tespit edilmeyen fareler bu testlere alınırlar (Krall ve ark., 1978). Kontrol grubunda bulunan sağlıklı fareler bahsi geçen disk üzerinde en az bir dakika boyunca dengelerini kaybetmeden durabilmektedirler. Bileşiklerden kaynaklanan nörolojik bir bozukluğun olması rotorod testinde denge kaybına neden olur. Dolayısıyla disk üzerinde en az bir dakika dengesini kaybetmeden durabilen farelerin nörolojik herhangi bir kusurunun olmadığı ve duramayan farelerin ise ataksi, sedasyon, hipereksitabilite gibi nörolojik bir bozukluğun olduğu kolaylıkla söylenebilir (Krall ve ark., 1978; White ve ark., 2002).

Sıçanlara pozisyon duyu testi (positional sense test) ve yürüme-durma testi uygulanarak davranışsal toksisite değerlendirilir. Pozisyon duyu testinde sıçanın arka bacaklarından biri testin uygulandığı masanın yan tarafından aşağıya doğru çekilerek bırakılır ve sıçanın ayağını geriye çekmesi beklenir. Nörolojik bozukluğun olması halinde sıçan bacağını geri çekemez. Yürüme ve durma testinde ise daire çizerek, zikzak yürüme, ataksi, dengesizlik, anormal postür, tremor ve koma nörotoksisiteyi gösterir.

Tüm bu testler uygulandıktan sonra rat ve farelerde herhangi bir nörotoksik etki göstermeyip ölümlere neden olmayan, daha da önemlisi testler neticesinde antikonvülsan etkisi belirginleşmiş olan bileşikler farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin incelenmesi için sonraki testlere tabi tutulurlar.

### **c. Tarama II**

Tarama I testleri sonucunda antiepileptik olarak aktif bulunan bileşiklerin antikonvülsan aktivite ve nörotoksisite değerleri, MES ve PTZ ED<sub>50</sub> değerleri ile TD<sub>50</sub>

değerlerinin hesaplanması ile nicelleştirilir. *In vivo* kantitatif antikonvülsan ve toksisite değerlendirmeleri bileşiklerin pik farmakodinamik aktivitesinin gözleendiği zamanda (TPE) yapılır. Gruplar en az 8 adet fare veya sıçan bulunduracak şekilde ayarlanır ve bileşiklerin farklı dozları hayvanlara uygulanır. % 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 (Stables ve ark., 1997; White ve ark., 2002).

Tarama II teslerinde bileşiklerin düşük dozlarda aktif olması ve toksik etkili oldukları dozun da yüksek olması başka bir tabirle terapötik indekslerinin yüksek olması istenir. Bu tanıma uyan bileşikler daha ileri testlerin uygulandığı tarama III aşamasına alınırlar (Krall ve ark., 1978; Stables ve ark., 1997).

#### **d. Tarama III**

Tarama I ve Tarama II testlerini geçen bileşikler bu basamakta farklı birkaç teste tabi tutulurlar. Öncelikle *in vivo* testler uygulanan bu bileşiklerin etki mekanizmaları aydınlatılmaya ve kullanım alanları tespit edilmeye çalışılır (Swinyard ve ark., 1988; White ve ark., 1995). Daha sonra oral uygulamayla antikonvülsan aktivitenin değerlendirilmesi; fare, sıçan, maymun ve tavuk gibi değişik hayvanlarda çalışılarak antikonvülsan etkinin her türde etki farklılığının gözlenmesi; TD<sub>50</sub> ve LD<sub>50</sub> değerlerinin saptanması ve değerlendirilmesi; uygulamanın 7.-14. günlerindeki antikonvülsan ve toksik etkilerinin araştırılması gibi basamaklar halinde testler uygulanarak bir sonraki testlere geçilir (Krall ve ark., 1978).

#### **Prokonvülsan değerlendirme**

Bu değerlendirmeyle öncü bileşiğin prokonvülsan etkisi (nöbet oluşturma potansiyeli) araştırılır.

#### **İn vitro mekanistik çalışmalar**

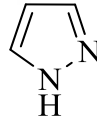
Bileşiklerin eksitatör (glutamat) ve inhibitör (GABA) reseptör aracılı iyon kanallarıyla etkileşiminin değerlendirilmesi için iki mekanistik yöntem kullanılır.

Çalışmaların sonuçları aday bileşiklerin etki mekanizmalarını açıklamamıza yardımcı olur. Bu çalışmalarda *in vitro* sonuçların hayvan tarama test sonuçları ile karşılaştırılması yapılır.

## 2.2. Pirazol Halka Sistemi

### 2.2.1. Pirazol kimyası

Pirazol, birbirine komşu konumda bulunan iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan, beş üyeli halka yapısı ile karakterize edilen heterosiklik serinin basit aromatik halkalı organik bileşikler sınıfına dahildir (Eicher ve Hauptmann, 2003). Pirazol kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipiretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesindeki antipirin adı günümüzde de kullanılmaktadır (Sener ve ark., 2002). Pirazol çekirdeği termal ve hidrolitik olarak çok kararlıdır. Ligand olarak iki konumundaki azot atomu ile metallere bağlanabilirler. Pirazolun deprotonasyonu ile oluşan pirazolid iyonu ise iki azot atomu ile beraber koordinasyona katılabilirler (Şekil 4).



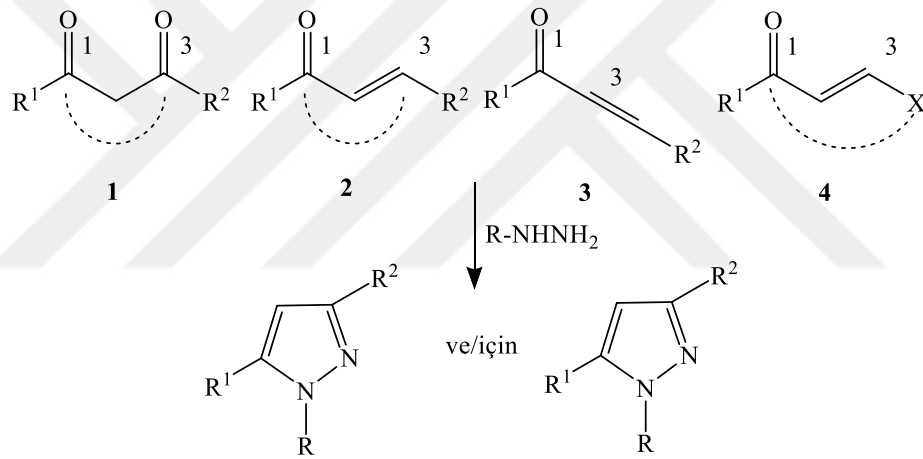
Şekil 4. Pirazol halkası.

Pirazoller heterohalkada  $\pi$ -elektronlarına sahiptir. N atomu elektronegativitesinden dolayı halka elektronlarını çeker, böylece C(3) ve C(5) kısmen elektropozitif olur ve nükleofilik katımlara uygun hale gelir (Eicher ve Hauptmann, 2003). Tüm 1,2-azoller, piridin azotu ve C(4) atomu üzerinde yoğunlaşmış  $\pi$ -elektronlarına sahiptirler. Bunun yanında diğer heteroatom pozitif yük taşır. C(3) ve C(5) atomlarının  $\pi$ -elektron yükleri heterohalkaya bağlı olarak pozitif ya da negatif olabilirler. En yüksek bağ derecesi C(3)-N ve C(4)- C(5) atomları arasında bulunmuştur. En düşük bağ derecesi ise heteroatomlar arasındadır. Azotların nükleofilliği ve sterik ulaşılabilirlikleri, uygun halka sübstitüsyonu yoluyla çeşitlendirilebilir. Bu ilgi çekici özelliklerine ve genel anlamda pirazol kimyasında güçlü gelişmeler olmasına rağmen pirazol ve pirazol türevi bileşiklere gösterilen ilgi 70'li yıllara kadar sınırlı kalmıştır

(Halcrow, 2005). Arilpirazoller, önemli biyolojik ve farmakolojik özellikleri olması nedeniyle çok yaygın olarak birçok bileşiğin çıkış maddesi olarak kullanılırlar (Kurtaran ve ark., 2010).

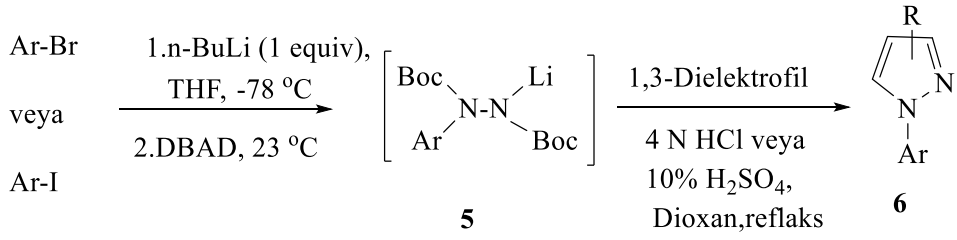
### 2.2.2. Pirazol türevlerinin sentezi

C-3 ve C-5 fonksiyonlu pirazollerin hazırlanmasında; 3- ve 5- konumunda çeşitli alkil/aril sübstitüentler taşıyan 1,3-dikarbonil (**1**),  $\alpha,\beta$ -doymamış karboniller (**2**, **3**),  $\beta$ -enaminonlar veya ilişkili bileşikler (**4**) gibi 1,3 pozisyonunda iki elektrofilik karbon özelliğine sahip üçlü bir karbon ünitesiyle bir çift nükleofil olarak hareket eden uygun bir hidrazinin siklokondensasyonu (Şekil 5) oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdir (Fusterove ark., 2011).

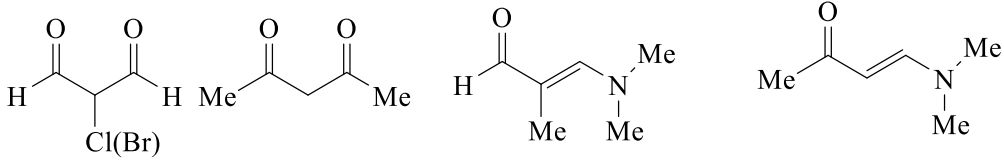


Şekil 5. Sübstitüe pirazol eldesi.

Zor elde edilen bazı N-arilpirazollerin (**5**) sentezi için bis-Boc korumalı arilhidrazinlerle (**6**), 1,3-dielektrofilik bileşiklerin siklokondensasyonuna (Şekil 6) dayanan tek-pota yaklaşımının uygun, alternatif bir yöntem olduğu yakın zamanda bildirilmiştir (Gerstenberger ve ark., 2009).



1,3-Dielektrofil:



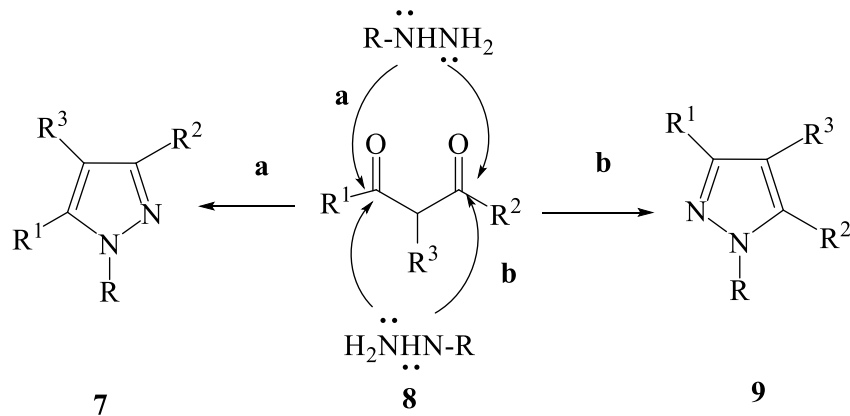
Ar-Br=2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CCH<sub>4</sub>, 2,3,5-MeC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, 2-(6-Me)piridil, 3-(6-Cl)piridil

Ar-I= 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,3-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

### Şekil 6. N-Arilpirazol eldesi.

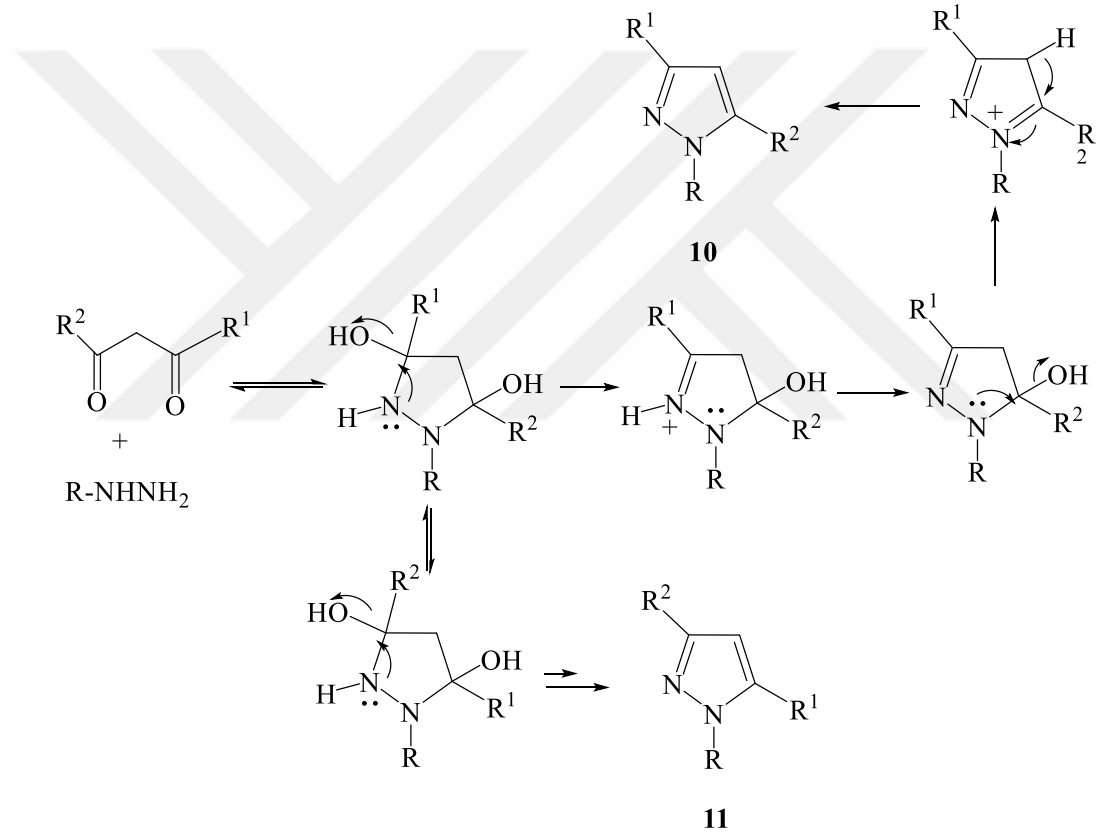
1,3-diketonların, β-ketoesterlerin ve 2,4-diketoesterlerin hidrazinlerle kondensasyonu sırasıyla N-sübstitüe ve N-sübstitüe olmayan 3,5- ve 3,4,5-alkil/(het)arilpirazoller, alkoksipirazoller ve pirazol karboksilik esterlerin hazırlanmasında geniş bir şekilde kullanılmıştır.

1,3-diketonlar (7) ile hidrazinlerin etkili bir şekilde kondanse olmasıyla 3- ve 5-pozisyonunda çeşitli alkil (8) ve aril (9) sübtütentler taşıyan basit pirazoller oluşabilir. Ayrıca simetrik olmayan 1,3-dikarbonil bileşiklerle (R<sub>1</sub>≠R<sub>2</sub>) sübtütüe hidrazinlerin reaksiyonlarından (R≠H) iki regioizomer karışım sık sık elde edilmiştir. R=H için pirazollerin prototopik tautomerleşmesi nedeniyle regioizomer oluşmadığı (Şekil 7) gözlenmiştir (Elguero, 1984; Stanovnikve ark., 2002; Levaive ark., 2006).



**Şekil 7.** Tetrasübstitüe pirazol eldesi.

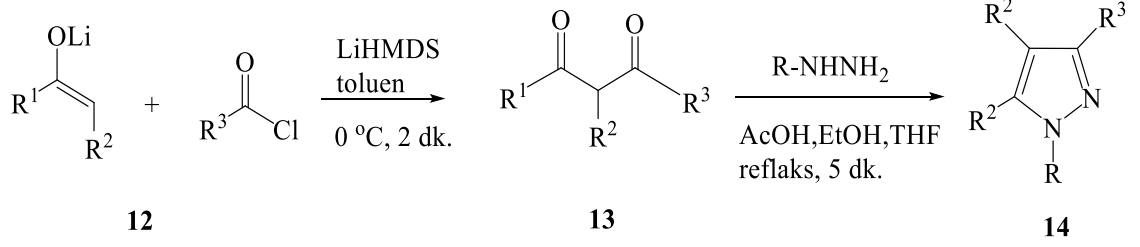
Elguero ve grubu, asimetrik 1,3-diketonlarla monosübstitüe hidrazinin reaksiyonunda, başlangıçta 3,5-dihidroksipirazolidin oluşmasını içeren ara basamakta da art arda iki su molekül kaybını izleyen genel bir mekanizma önermişlerdir. Bu durumda karbonilaminin iki N-C bağının oluşumu tersinir düşünülür. Fakat dehidratasyon kısmı kinetik kontrollü basamakta olan dehidratasyonun tersinir olmadığı gözlenmiştir. İki 3,5-dihidroksipirazolidinin dengede olduğu ve daha sonra iki adet farklı pirazol (**10-11**) ürünü oluştuğunu (Şekil 8) göstermişlerdir (Singhve ark., 2000).



**Şekil 8.** 3,5-disübstitüe pirazol eldesi.

Heller ve Natarajan (2006) tarafından asit klorür (**12**) ve enolleşebilen ketonlardan (**13**) çoğunlukla tek basamakta, etkili ve hızlı bir şekilde 3,5-, 1,3,5-, 3,4,5-sübstitüe (**14**) farklı halkalı pirazoller sentezlenmiştir. 1,3-diketonlar izole edilememiş olsa da uygun hidrazinin ortama ilavesiyle pirazollere dönüştürülmüştür. Enolleşebilen  $\alpha$ -

protonlarla elektrofiller, alkil halojenürler ve nitriller gibi bir dizi geniş fonksiyonel grup çalışılmıştır (Şekil 9).



R=H R<sup>2</sup>=H R<sup>1</sup> veya R<sup>3</sup> = n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 4-Br/MeO/H<sub>2</sub>N/NC/EtO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

2,6-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,4-pridil,2-tionil

R<sup>2</sup>=n-Pr veya Ph, R<sup>1</sup>=4ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,R<sup>3</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

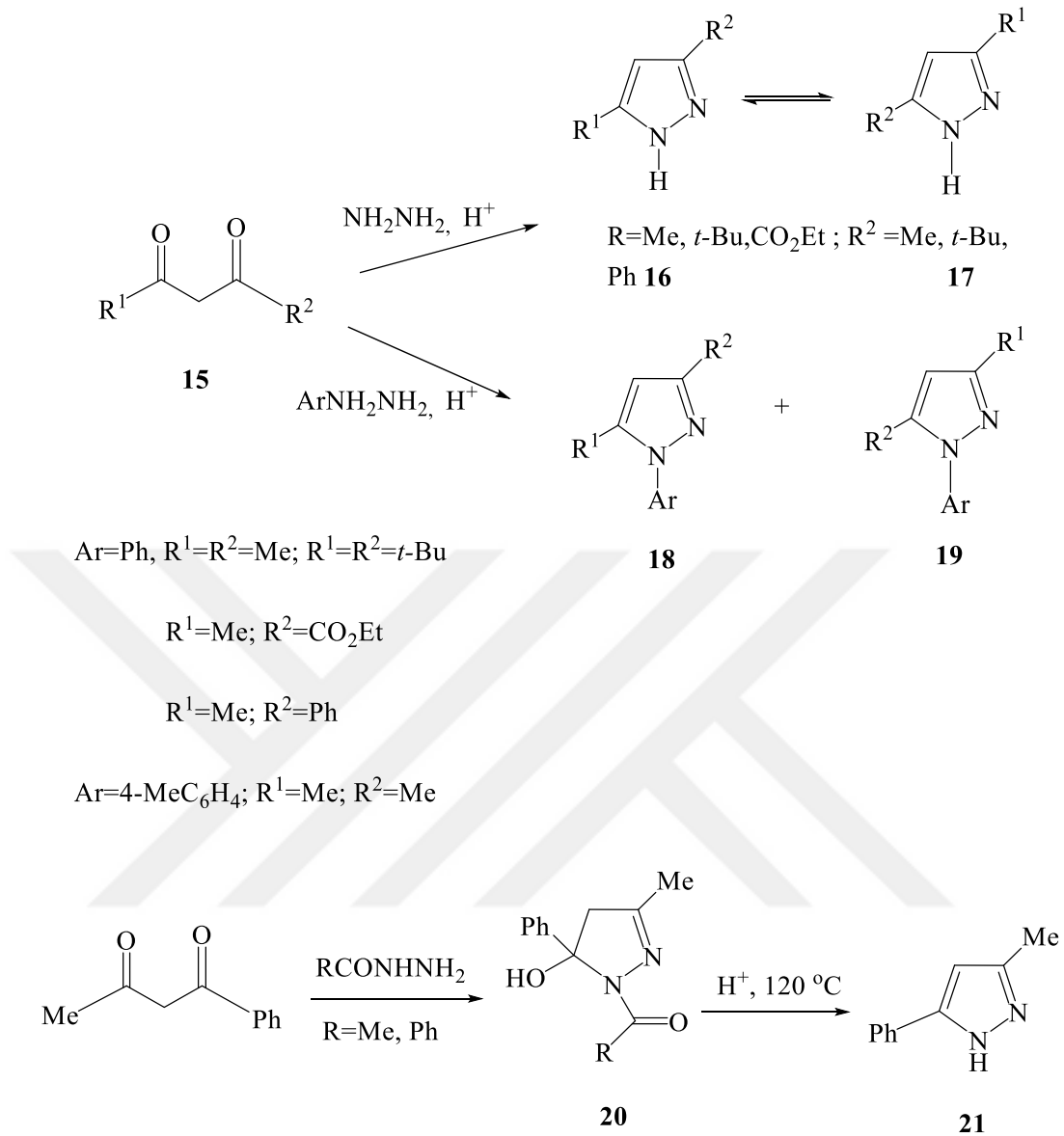
R<sup>1</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R=Ph, R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### Şekil 9. Trisüstitüe pirazol eldesi.

1,3-diketonların (15), hidrazinle çözücüsüz ortamda katalitik miktarda asit ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi sonucu 3,5-disüstitüe pirazoller (16, 17, 18, 19) yüksek verimde sentezlenmiştir. Simetrik olmayan 1,3-diketonlarla tek bir ürün (21) ya da tautomer karışımları (20) elde edilmiştir (Şekil 10) (Wang ve ark., 2004).

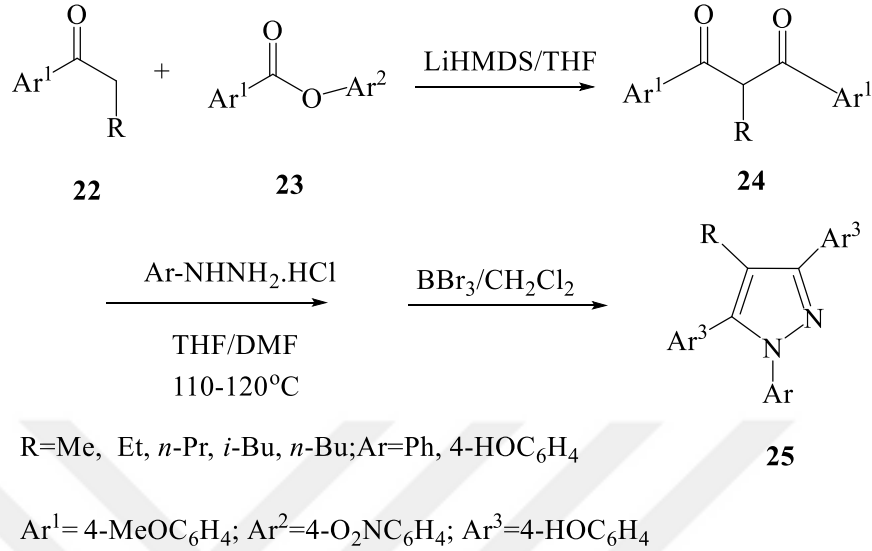




**Şekil 10.** 3,5-disübstitüe pirazol eldesi

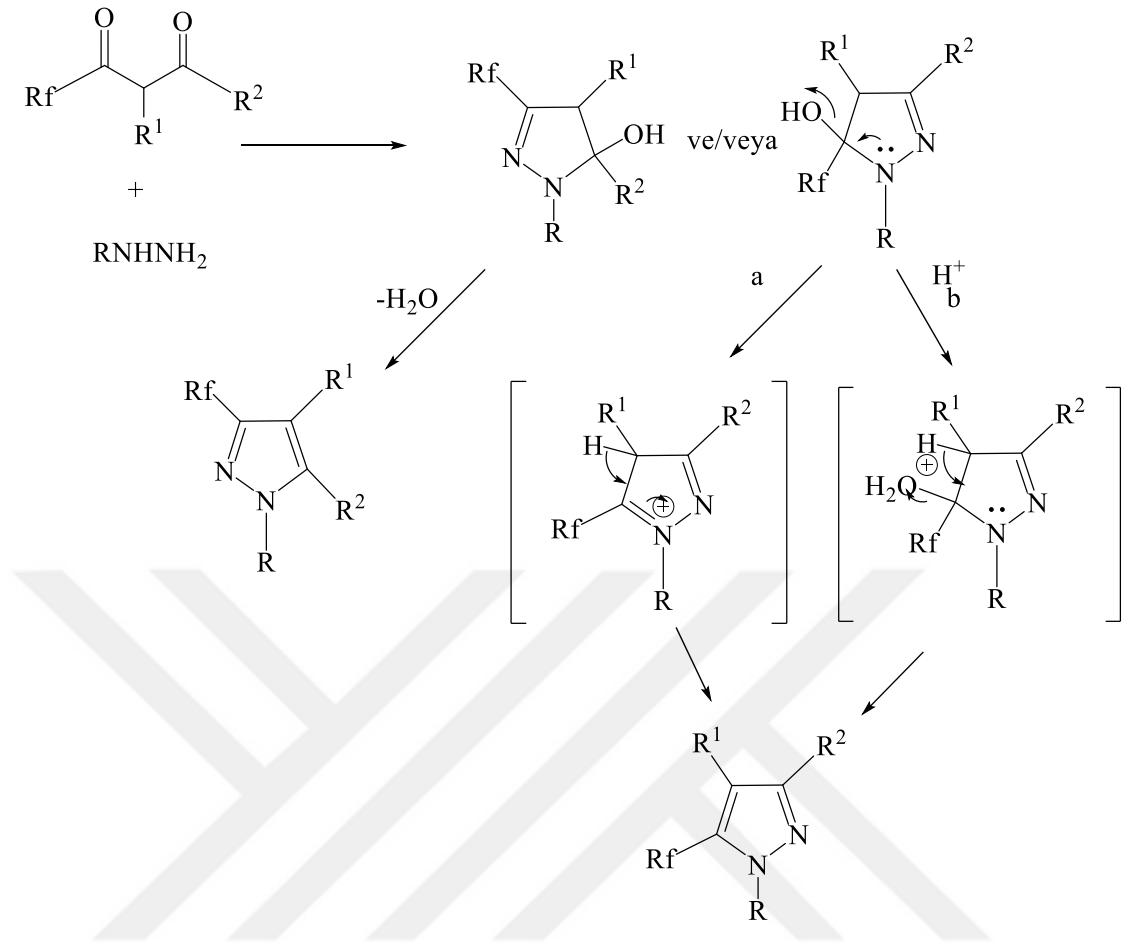
Sübstitüe pirazoller endüstriyel sanayi ve ilaç sanayiinde kimyasal olarak kullanıldığından beri onlara olan ilgi gittikçe artmaktadır. Keton türevi (**22**) ile ester türevi (**23**) etkileştirildiğinde 1,3-diketon yapısında ürün (**24**) oluştuğu gözlenmektedir. Çeşitli reaktiflerle tepkimeye konulduğunda ise istenilen pirazoller elde edilmiştir. Özellikle 4-alkil-1,3,5-triaril (**25**) ve 5-alkil-1,3,4-triaril pirazoller östrojen reseptör için ligand olarak geniş bir şekilde araştırılmıştır (Fink ve ark., 1999; Stauffer ve ark., 2001a; Stauffer ve ark., 2001b; Stauffer ve ark., 2001c). Hem katı fazda hem de

çözültide sentezleri kapsayan bu bileşikler için metodolojiler (Şekil 11) geliştirilmiştir (Marzinzik ve ark., 1996; Huang ve Katzenellenbogen, 2000).



**Şekil 11.** Tetrasüstitüe pirazol eldesi

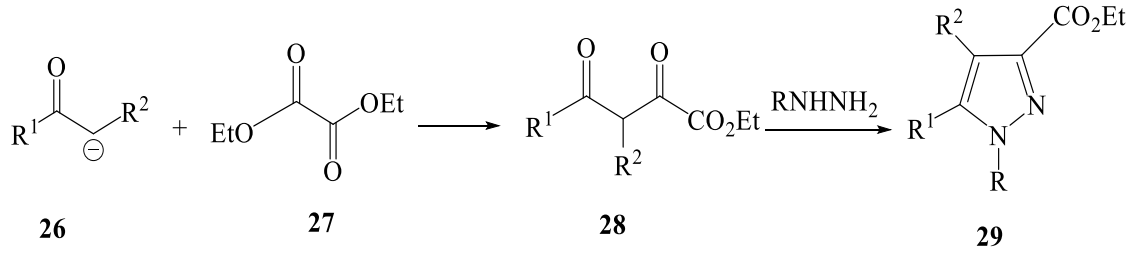
Flor veya florokarbon içeren pirazollerin çoğu endüstriyel kimya ve tıp alanında aktif kullanılmalarından dolayı güzel bir araştırma ve inceleme alanı oluştururlar. Flor içeren pirazollerden olan triflorometil türevleri biyolojik aktifliklerinden dolayı literatürde en çok bahsedilen pirazollerdir. Flor içeren 1,3-diketonlar ve mono süstitüe hidrazinlerin stereoseçici kondensasyon reaksiyonundaki reaksiyon şartları ve reaktiflere bağlı etkileri (Şekil 12) geniş bir şekilde araştırılmıştır (Cheng ve ark., 2006; Humphries ve Finefield, 2006; Montoya ve ark., 2007; Dai ve ark., 2009; Wang ve ark., 2010).



**Şekil 12.** Flor içeren pirazol eldesi.

Pirazol-3(5)-Karboksilik asit esterlerinin sentezlenmesi için 1,3-diketoesterler ve hidrazinler arasındaki [3+2] halka kapanması reaksiyonu sıklıkla kullanılmıştır. Bu konuyu tam olarak gözden geçiren ve son 120 yılda bu konuda yapılan çalışmalarını kapsayan mini bir derleme yayınlanmıştır (Janin ve ark., 2010).

Pirazol-3(5)-karboksilik asit türevlerinin yapı taşı olan 1,3-diketoesterlerin (28) hazırlanmasında genel bir metod olarak dietil okzalat (27) ile keto enolatların (26) Claisen kondensasyonunun kullanıldığı literatürde bildirilmiştir. Madde (28) ile uygun hidrazinin tepkimeye konulmasıyla istenilen pirazol-3(5)-karboksilik asit esteri (29) sentezlenmiştir (Şekil 13). Bu bileşiklerin bazıları farmokolojide önemli aktiflikler göstermiştir (Penning ve ark., 1999; Varano ve ark., 2002; Finn ve ark., 2003; Katoch-Rouse ve ark., 2003; Schmidt ve ark., 2003; Van Herk ve ark., 2003).



$\text{R}^1$ =Alkil, Het(Aril)

$\text{R}^2$ =H, Alkil, Het(Aril), heteroatom

R=H, Alkil, Het(Aril)

### Şekil 13. Pirazol-3(5)-karboksilik asit eldesi

#### 2.2.3. Pirazollerin biyolojik etkileri

Fonksiyonel pirazol halkası, doğada çok sık bulunmamasına karşın sentetik bileşiklerde bol miktarda bulunan bir gruptur (Katritzky ve ark., 2006; Stanovnik ve ark., 2006). Bu gruba sahip moleküller, biyolojik olarak aktif bir dizi bileşiklerle ligandlar oluştururlar ve koordineli bir şekilde hareket ederler (Muruganantham ve ark., 2008).

Literatürde pirazol halkası içeren bileşiklerin sentezlenmeleri, biyolojik aktiviteleri ve uygulama alanlarıyla ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır (Varvounis ve ark., 2001; Jung ve ark., 2002; Varvounis ve ark., 2004; Varvounis ve ark., 2008).

Pirazol bileşikleri tarım ve eczacılık kimyasında çok geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bunlardan bazıları önemli ilaç ajanları olarak (antipirin ve kongener) kullanılır (Merk indeks, 2001).

Pirazol halkası içeren sentetik heterosiklik bileşiklerin birçoğu hem endüstriyel kimyanın hem de tıbbi kimyanın ilgi alanına giren önemli bileşiklerdendir. Çünkü Celecoxib, Pyrazofurine ve bunlar gibi birçok ilaç molekülü, sayısız biyolojik aktif bileşikler arasında önemli bir pay sahibidirler (Elguero ve ark., 1984; Terrett ve ark., 1996; Singh ve ark., 2004).

Son yıllarda yapılan çalışmalar bazı aromatik bileşiklerdeki azot atomunun varlığının, süstitüsyon pozisyonuna bağı olarak biyolojik aktiviteyi artırdığı veya azalttığını göstermiştir. Azo-aromatik bileşiklerin yüksek tansiyonu, alerjiyi, astımı, histamini önleyici, bronş genişletici, idrar söktürücü ve tüberküloza yönelik mikroplara karşı aktivite gösterdiği literatürde bildirilmiştir. Ayrıca kas gevşetme aktivitesi gösterdiği, kan pıhtı, hücre kümelerini inhibe ettiği ve diyabetik hastalıklarının tedavisinde aktif oldukları belirtilmiştir. Bu bileşiklerin ayrıca çalışmamız açısından önem arz eden antikonvülsan etki gösterdikleri ve bu nedenle antiepileptik olarak kullanıldıkları da bildirilmiştir (Bülbül ve ark., 2002; Kasımoğulları ve ark., 2010).

Literatürde pirazol halkasına sahip yapıların değışik biyolojik aktivelere üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu aktiviteler; antimikrobiyal, antidepresan, nöroprotektif, antikonvülsan, antienflamatuvar, analjezik, antiartrit, lokal anestezi, hipoglisemik, hipotansif, insektisit, herbisit ve mollusidal olarak sıralanabilir.

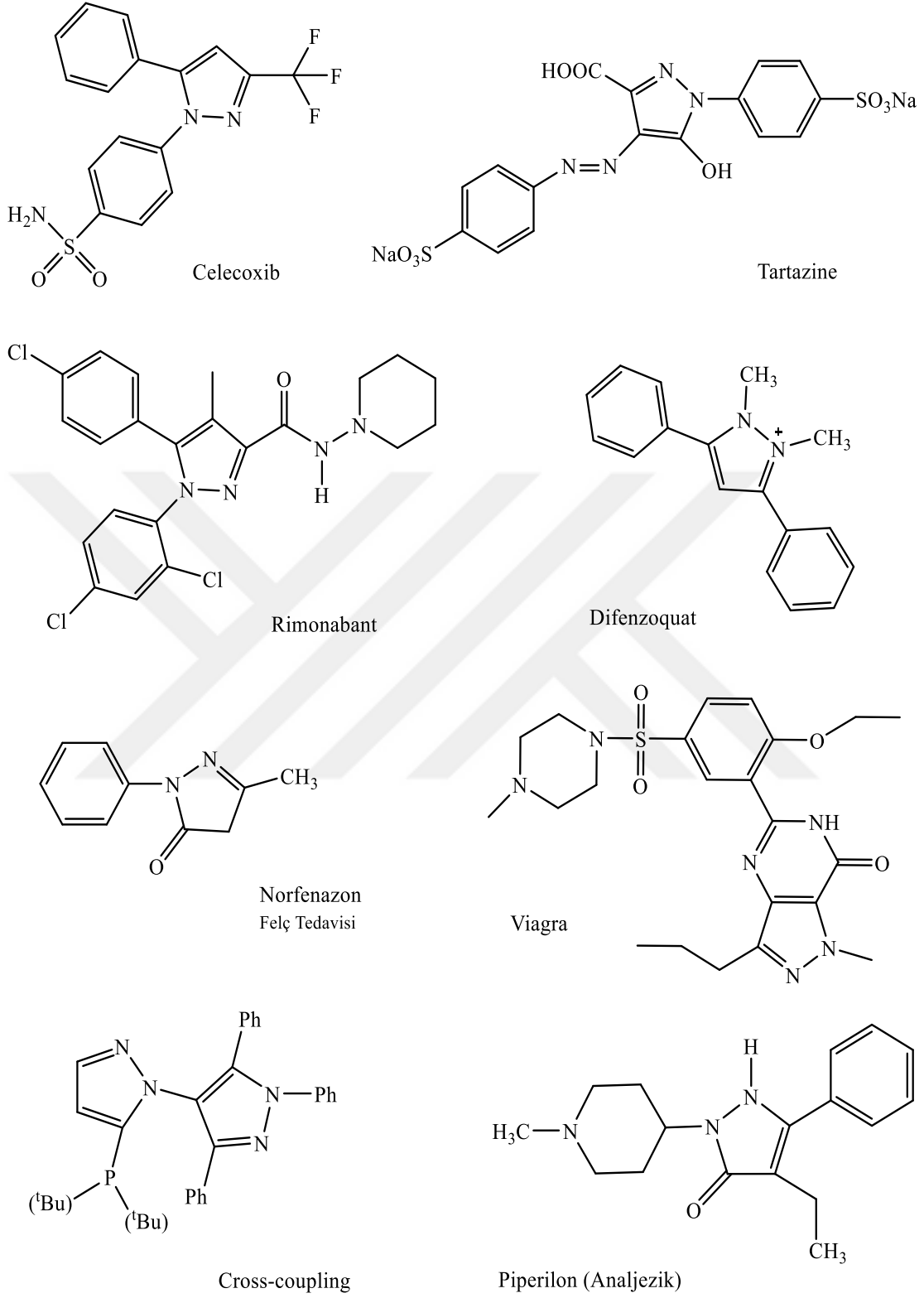
Doğal ürünlerde pirazol grubuyla çok nadir karşılaşılmasına rağmen sentetik uygulamalarda bu halkaya çok sık rastlanır. Sahip oldukları çeşitli biyolojik aktivitelerden dolayı bu bileşikler zirai ürünlerin geliştirilmesinde ve ilaç araştırmalarında sıkça kullanılmaktadır (Lévai ve ark., 2006; Saikia ve ark., 2006). Pirazol halka sistemini yapısında bulunduran ve farmakolojik, zirai, biyolojik aktiviteye sahip bu bileşiklerin bilinen bazı aktiviteleri şöyle sıralanabilir: Yüksek şekeri önleyici (antidiyabetik) (Kees ve ark., 1996), ağrı kesici (analjezik) (Katoch-Rouse ve ark., 2003), iltihap giderici (antibiyotik) (Bekhita ve abdel Aziemb, 2004), ateş düşürücü (antipiretik) (Wiley ve ark., 1964; Behr ve ark., 1967), anti-bakteriyel (Tanitame ve ark., 2004), antidepresan (Bailey ve ark., 1985) gibi aktiviteler gösterdikleri için farmakolojide kullanılırken, bitki zararlılarına karşı koruma sağladıklarından (pestisit) (Siddall ve ark., 2002), böcek öldürücü (insektisit) etkilerinden (Londershausen, 1996) ve mantarlara karşı (antifungal) (Chen ve ark., 1998) aktivite gösterdikleri için de tarım endüstrisinde giderek artan bir öneme sahiptirler (Martins ve ark., 2003).

Ayrıca kan basıncını düşüren (antihipertansif) (Rosiere ve ark., 1951) ve kansere karşı (antikanser) etki gösteren (Stauffer ve ark., 2000; Park ve ark., 2005) pirazollerin

yanında koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan pirazoller de literatürde yer almaktadır (Röder ve ark., 2002; Singer ve ark., 2006).

Sentetik pirazollere; antibiyotik ve analjezik olarak kullanılan antiromatizmal özelliğe sahip Celecoxib (Penning ve ark., 1997; Blay ve ark., 2006; Sakya ve ark., 2008), obezite tedavisi için geliştirilen Rimonabant (Gilchrist, 1997), pestisit etkiye sahip Difenzoquat (Gilchrist, 1997; Martins ve ark., 2003) İngiltere ve ABD’de yiyecekleri renklendirmede yaygın olarak kullanılan limon sarısı boyası Tartazine (Joule ve Mills, 2007) örnek olarak verilebilir (Şekil 14).





**Şekil 14.** Bazı önemli sentetik pirazol yapıları.

İlaç adayı olan bazı bileşiklerin içerisine heterosiklik halka sistemlerinin eklenmesi biyolojik etki açısından önemli faydalar sağlayan güvenli ve oldukça aktif

kullanılan bir yöntemdir (Cvetovich ve ark., 2003). Doğada güçlükle bulunmalarına rağmen sentetik pirazollerin teknolojik açıdan güçlü, ısıya dayanıklı ve oldukça etkili insektisit, herbisit olarak kullanıldıkları bir gerçektir. Farmakolojik ve teknolojik uygulamaların geniş ürün yelpazesinde bulunmaları nedeniyle, pirazoller geçtiğimiz yıllarda çoğu sentetik çalışmaların odağına oturmuştur (Olivera ve ark., 2000; Gupton ve ark., 2002).

### 2.3. İzokinolin ve İzokinolin Alkaloitleri

İnsanlar ve hayvanlar tarafından alındığında belirli bir biyolojik aktiviteye sahip olan, yapısında azot içeren, çoğunlukla bitkisel kaynaklı, zayıf bazik karakterde bileşikler genel olarak alkaloit olarak adlandırılırlar. Bugün bin dolayında alkaloit çeşidi bilinmektedir. İhtiva ettikleri kimyasal halkalara göre kinolin, izokinolin, piridin alkaloitleri olarak sınıflandırılırlar (İzokinolinler [İnternet], 2018).

İzokinolin alkaloitlerini oluşturanlardan 25 kadar alkaloit, haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin olmamış (ham) kapsüllerindeki sütsü öz suyunda bulunur. Bu nedenle bunlara afyon (opium) alkaloitleri adı verilir.

İzokinolin tipi alkaloitler kimyasal yapılarına göre papaverin, berberin, morfin ve kürar alt gruplarına ayrılırlar. Papaverin ( $C_{20}H_{21}NO_4$ ) ile aynı gruba giren laudanosin ( $C_{21}H_{19}NO_4$ ) ve narkotin ( $C_{22}H_{23}NO_7$ ) afyonda, hidrastin ( $C_{21}H_{21}NO_6$ ) ise Hydrastis canadensis bitkisinin köklerinde bulunur. Berberin ( $C_{29}H_{19}NO_5$ ) Berberis vulgaris bitkisinin köklerinde bulunan başlıca alkaloittir. Sıtmaya ve morfin alışkanlığına karşı kullanılır. Morfin ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) kristalize olarak elde edilen ilk alkaloittir (Sertürner, 1806). Bununla birlikte kapalı formülü doğru olarak ancak 1848'de saptanabilmiş ve yapısının aydınlatılabilmesi için bir 75 yıl daha geçmiştir (Hamilton ve Baskett, 2000). Sentezi ise elde edilişinden 150 yıl sonra 1952'de Gates ve Tschudi tarafından gerçekleştirilmiştir. Morfinin tuzları ve özellikle hidroklorürü tıpta kuvvetli ağrı kesici olarak yaygın biçimde kullanılır. Bu uyuşturucu maddenin tekrarlanan kullanılışı alışkanlık (morfinizm) yapar ve bunun sonucunda hızlı bir fiziksel çöküntü ortaya çıkar (İzokinolinler [İnternet], 2018).



### 2.3.1. İzokinolin kimyası

İzokinolinler, piridin halkasının azotunun 2 konumunda duracağı şekilde bir piridin halkasına kaynaşmış bir benzen halkasından oluşan benzopiridinlerdir. Daha geniş anlamda, izokinolinler terimi izokinolin türevlerine işaret etmek için kullanılır.

İzokinolin halka sisteminin, temel bir amino asit olan tirozinden (4-hidroksifenilalanin) doğal olarak, iskeletini tamamlamak için o-konumunda ek bir karbon atomunun asimilasyonu ile oluşturulduğu düşünülmektedir. B-N (Bischler-Napieralski) yöntemi de dâhil olmak üzere klasik laboratuvar sentezlerinin çoğu, olağan başlangıç materyali olan tirozine benzeyen bir  $\beta$ -feniletılamin'den başlayarak aynı yaklaşımı kullanır (Kametani ve Fukumoto, 1981).

İzokinolin çekirdeği, birçok biyolojik ve fizyolojik aktiviteye sahip alkaloid ailelerde yaygın ve iyi bilinmektedir (Judeh ve ark., 2002). Bu izokinolin alkaloidlerin tirozinden biosentezlendiğine inanılmaktadır (Carmichael ve ark., 1999; Fisher ve ark., 1999; Herrmann ve Bohm, 1999; Bohm ve Herrmann, 2000; Xu ve ark., 2000).

### 2.3.2. İzokinolinlerin biyolojik etkileri

Heterosiklik bileşikler; organik sentez, doğal biyoaktif bileşikler ve gelişmiş materyaller açısından oldukça önemli yapılardır. İzokinolin halkası ise organik kimyada önemli roller üstlenen çok önemli bir heterosiklik yapıdır. Bu halka sistemi birçok doğal ürünün anahtar yapı taşı birimi olmakla beraber aynı zamanda bazı önemli ilaçların da yapısında kullanılır.

Örneğin; narciclasine, ökaryotik protein sentezini ribozomal düzeyde inhibe eden güçlü bir antitümör ajandır. Papaverin, esas olarak viseral spazm ve vazospazm tedavisinde kullanılan, iyi bilinen bir ilaçtır. Berberin ise 1950'lerden beri Çin'de antibakteriyel bir ilaç olarak kullanılmış ve 2004'te iyi bir hipolipidemik ilaç olarak tanımlanmıştır (Yenidede ve ark., 2016).

İnsanlar çok uzun yıllardan beri izokinolin alkaloidlerini iksir, ilaç, sıcak içkiler, yara lapası, zehir olarak kullanmaktadır. 1803'de Deresna, afyondan morfini elde etti.

Bugün birçok alkaloid, laboratuvarlarda sentetik olarak elde edilmektedir (İzokinolinler [İnternet], 2018).

Schachter (2009), epilepsi tedavisinde yüzyıllar boyunca bitkisel tedavi yöntemlerinden bahsederek modern bilimsel yöntemlerin kullanılması açısından prelinik değerlendirmelerde bu bilgilerin baz alınarak sistematik olarak ilerlemesinde temel teşkil etmiştir.

Berberin, hem Ayurvedik tıpta hem de Çin tıbbında uzun bir tıbbi kullanım öyküsü olan izokinolin tabanlı bir alkaloiddir. Berberinin birçok farmakolojik etkiye sahip olduğu ve kalp-damar hastalıkları, diyabet, hiperlipidemi, kanser, diyare, alzheimer, vb. için bir ilaç olarak vaat eden özellikleri bulundurduğu bildirilmiştir (Imanshahidi ve Hosseinzadeh, 2008). Buna ek olarak anti platelet, antiviral, antibakteriyel ve immünoestimulan aktiviteye de sahiptir. Yakın geçmişteki çalışmalar, berberinin anksiyolitik, analjezik, antidepresan, anti-amnezik olarak kullanılabilir potansiyel bir ilaç adayı olduğunu göstermiştir (Küpeli ve ark., 2002; Peng ve ark., 2004; Wang ve ark., 2004; Zhu ve ark., 2006; Peng ve ark., 2007; Kulkarni ve Dhir, 2007; Kulkarni ve Dhir, 2008; Kulkarni ve Dhir, 2010). Berberinin bu etkileri birçok nörotransmitteri (N-metil-D-aspartat (NMDA), serotonin, nitrik oksit (NO)) modüle etme kapasitesiyle açıklanabilir (Kong ve ark., 2001; Castillo ve ark., 2005; Yoo ve ark., 2006). Bu nörotransmitter modülatörlerinin antikonvülsan etkinlikle ilişkili olduğu da bilinen bir gerçektir.

Aynı zamanda berberis vulgaris bitkisinden ekstraksiyonla alınan ve bir izokinolin alkaloidi olan berberinin, Shanbhag ve arkadaşları tarafından epilepsi tedavisinde yararlı olabileceği ve antikonvülsan olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar berberinin terapötik potansiyelinin çok farklı dozlarda çalışılarak görülebileceğini göstermiştir. Bu da izokinolin halkası içeren bileşiklerin uygun terapötik dozda antikonvülsan etkili olabileceğini göstermektedir (Kohl ve ark., 2001; Wojtal ve ark., 2003; Bagdy ve ark., 2007). Tüm bu literatür verileri dikkati izokinolin halkası üzerine çevirmiş ve izokinolin halkası içeren bileşiklerin antikonvülsan, antidepresan, anksiyolitik, analjezik etkilerinin araştırılması konusunda önemli bir etken olmuştur (Schachter, 2009). Dolayısıyla, yukarıdaki literatür verilerine dayandılarak,

farklı izokinolin türevi bileşiklerin farklı terapötik dozlarda antikonvülsan etkili olmaları savı kuvvetle muhtemeldir denilebilir (Erdoğan, 2010).

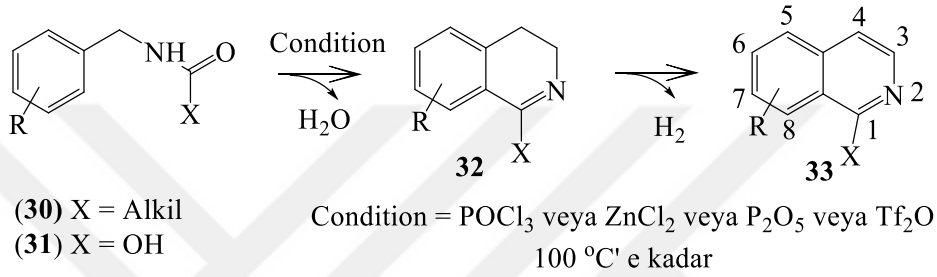
### 2.3.3. İzokinolin sentez yöntemleri

İzokinolin halkası, alkaloidler sınıfından birçok alkaloid gibi farklı birçok biyolojik ve fizyolojik aktiviteye sahip olması bakımından sıklıkla göze çarpar. İzokinolinlerin sentezinde literatürde birçok yöntemle rastlamak mümkündür. Bunlardan biri de Bischler-Napieralski reaksiyonudur. Bischler-Napieralski reaksiyonu, izokinollerin sentezi için önemli bir yöntemdir. Bu yöntem ilk olarak 1893'te, August Bischler ve Bernard Napieralski tarafından, fosfor oksiklorür ( $\text{POCl}_3$ ) gibi yoğunlaştırıcı bir ajan kullanılarak, p-aril-etilamidlerin veya p-arilettilkarbamatların molekül içi elektrofilik aromatik süstitüe reaksiyonuyla, siklizasyona dayanılarak gerçekleştirilmiştir.

1893'te Bischler-Napieralski (B-N) reaksiyonu başlangıçta August Bischler ve Bernard Napieralski tarafından sırasıyla BASEL kimyasal çalışmaları ve İsviçre, Zürih Üniversitesi tarafından rapor edilmiştir. Fosfor oksiklorür ( $\text{POCl}_3$ ), fosfor pentoksit ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) veya çinko klorür ( $\text{ZnCl}_2$ ) gibi yoğunlaştırıcı ajanlar kullanarak  $\beta$ -aril-etilamidlerin (**30**) veya  $\beta$ -arilettilkarbamatların (**31**) molekül içi elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonu ile siklizasyonunun 3,4-dihidroizokinolin türevlerini (**32**) verdiğini bulmuşlardır. Günümüzde, izokinolin bileşiklerinin sentezi için en önemli ve en sık kullanılan yöntem B-N reaksiyonudur (Whaley ve ark., 1951). B-N reaksiyonu, asidik koşullarda ve genel olarak  $\text{POCl}_3$  veya  $\text{Tf}_2\text{O}$  ve polifosforik asit gibi çeşitli dehidrate edici ajanlarla; fenetilamidlerden  $\text{SnCl}_4$  ve  $\text{BF}_3$  eterat eşliğinde başlanarak fenetilkarbamatların öncü bileşikler olarak (prekürsor) kullanılmasıyla reaksiyona sokularak gerçekleştirilmiştir (Bischler ve ark., 1903; Fodor ve Naugubandi, 1980; Doi ve ark., 1997; Wang ve ark., 1998; Ishikawa ve ark., 2000; Capilla ve ark., 2001; Kitson, 2007). B-N reaksiyonunun benzen halkasında elektrone edici grupların mevcudiyetinde  $\text{POCl}_3$ 'in kullanılması ve su çekici olarak da  $\text{P}_2\text{O}_5$ 'in kullanılmasıyla reaksiyonun en etkili olduğu bulunmuştur (Kitson, 2007; Ishikawa ve ark., 2000; Doi ve ark., 1997). Bu reaksiyon, seçilen dehidrate edici ajana bağlı olarak oda sıcaklığından  $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar iyi çalışır (Capilla ve ark., 2001; Wang ve ark., 1988). Sonuç olarak, bu

türevler izokinolin (**33**)'lerle aromatize edilerek kolayca dehidrojene (Şekil 15) edilebilir (Kametani ve Fukumoto, 1981).

İzokinolin (**33**) ilk kez 1885 yılında Hoogewerff ve Van Dorp tarafından keşfedilmiştir (Hoogewerff ve Böhm, 1885; Brownel ve Westan 1951). Bu bazın küçük bir miktarını kömür katranının ham kinolin parçasından fraksiyonel damıtmayla izole etmeyi başarmışlardır. Birçok başka izokinolin türü, kömür katranı, petrol ve bitkiler olmak üzere üç ana doğal kaynaktan elde edilmiştir.



**Şekil 15.** 3,4-dihidroizokinolin türevlerinin sentezi.

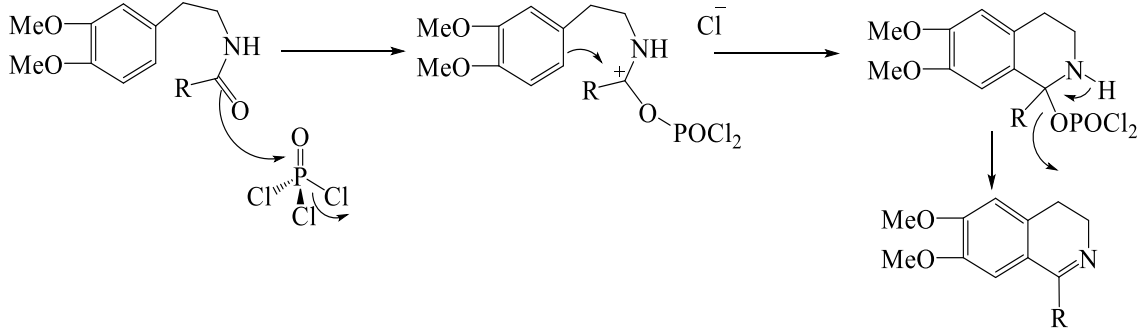
B-N reaksiyonunun yanı sıra, izokinolin çekirdeğinin sentezlenmesinde bilinen diğer önemli yöntemler Pictet-Spengler (Whaley ve ark., 1951) Pomeranz-Fritsch (Gender ve ark., 1951) ve Schlittler-Müller (Schlittler ve ark., 1948) sentezleridir. Bu yöntemlerin her birinin ayrı ayrı avantajları ve dezavantajları vardır (Bischler ve Napieralski, 1893; Razwadowski, 1944; Whaley ve ark., 1951; Czerwinski ve Cook, 1996; Bringmann, 1999; Suna ve ark., 2000; Judeh ve ark., 2002).

Özellikle şunu da belirtmek gerekir ki; son gelişmeler ve kromatografi ve yeni spektroskopik araçların keşfi gibi ilerleyen izolasyon teknikleri özellikle izokinollerin sentezi için yukarıda adı geçen reaksiyonların pek çok değişikliğine ve gelişmesine yol açmıştır (Kametani ve Fukumoto, 1981).

### 2.3.4. İzokinolin sentez mekanizmaları

B-N reaksiyon mekanizması, aminoetil kalıntısının amid karbonil karbon atomunun, benzen halkasına orto konumundan bir elektrophilik saldırısını (Şekil 16) içerir (Kametani ve Fukumoto, 1981). Bu nedenle, reaksiyonun tamamlanması genelde

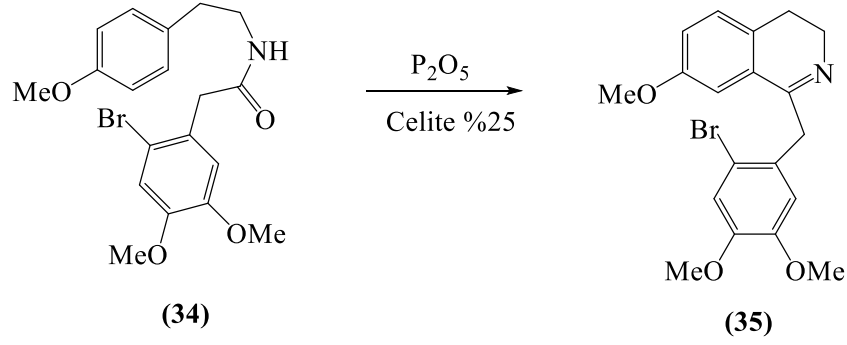
siklizasyona giren benzenoid karbondaki elektron yoğunluğuna bağlıdır. Dolayısıyla benzen halkasındaki sübstütüentlerin yapısı ve konumu, siklizasyon işleminde çok büyük etkiye sahiptir.



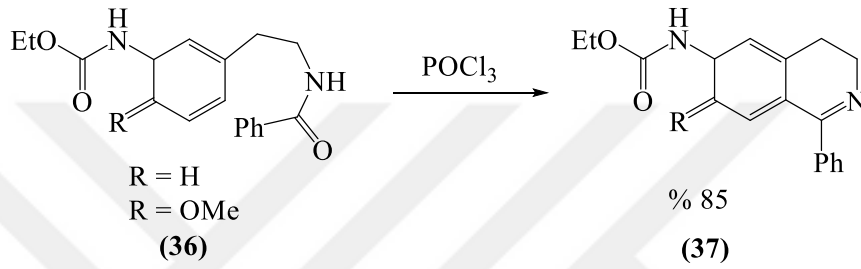
**Şekil 16.** İzokinolin sentez mekanizması 1.

*m*-Pozisyonunda bir alkoksil grubuna sahip *o*-fenetilaminler çok kolayca siklize olurken, *p*-sübstitüe olan türev (**34**), zorluklarla sadece (**35**)'i verir (Şekil 17). Örneğin 3,4-dihidroizokinolin (**35**), Celite üzerinde absorbe edilen  $P_2O_5$ 'in kullanımından sonra düşük verimle (**34**)'ten elde edilmiştir (Kametani ve Fukumoto, 1972; Kametani ve Fukumoto, 1981).

*m*-Pozisyonundaki alkoksilin dışındaki elektronegatif grupların da (**36-37**)'nin siklizasyonu üzerinde yararlı bir etkisi vardır (Ishiwata ve Itakura, 1968; Ishiwata ve Itakura, 1969). Buna karşın benzen halkasında herhangi bir aktive edici grubun bulunmaması durumunda verimler önemli ölçüde azalır (Şekil 18). Bu, aynı koşullar altında hazırlanan 3,4-dihidro-1-metilizokinolinin 3,4-dihidro-6,7-metilendioksi izokinoline kıyasla yüksek verimle gerçekleştiğini göstermiştir (Dey ve Govindachari, 1940; Dey ve ark., 1943). Açıkçası, bir nitro grubu gibi elektron çeken gruplar, siklizasyonu daha yavaş yapacaktır.

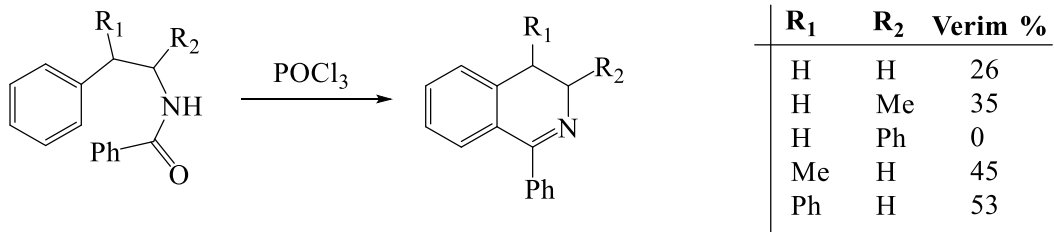


Şekil 17. İzokinolin sentez mekanizması 2.



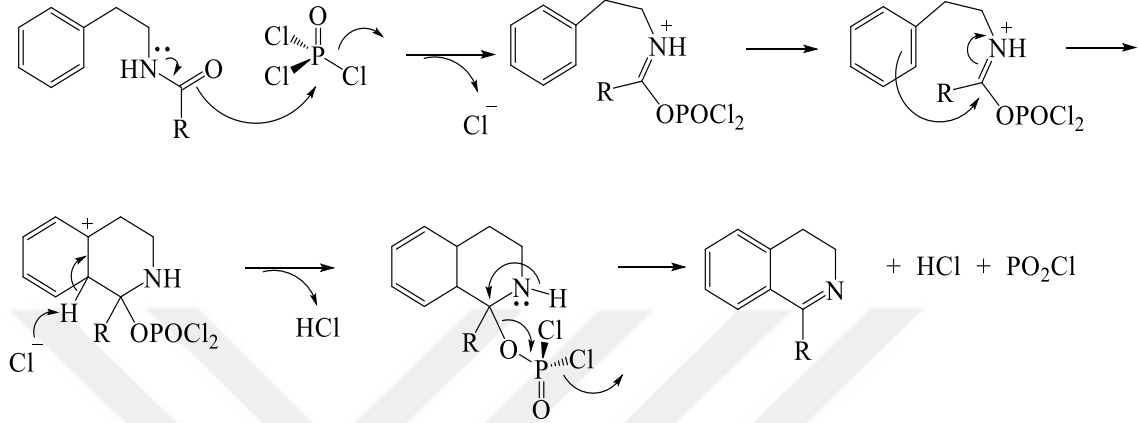
Şekil 18. İzokinolin sentez mekanizması 3.

Açıl türevleri, siklizasyonun kolaylığı üzerinde çok az bir etkiye sahiptir. Aril ve alkilamidler, siklizasyon reaksiyonlarında başarıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, C-1'de ansüstitüe olan 1-alkilizokinolinler ya da izokinolinlerin verimleri benzer koşullar altında biraz daha düşük olma eğilimindedir. Etilamin yan zincirindeki süstitüentlerin etkisi genellikle önemlidir. C-3'te alkil, aralkil veya aril gruplarına sahip olan izokinolinler genellikle 3-unsüstitüe izokinolinlerden daha düşük verimlerde (Şekil 19) elde edilmiştir (Dey ve Govindachari, 1940; Dey ve Govindachari, 1943; Kametani ve Fukumoto, 1981).



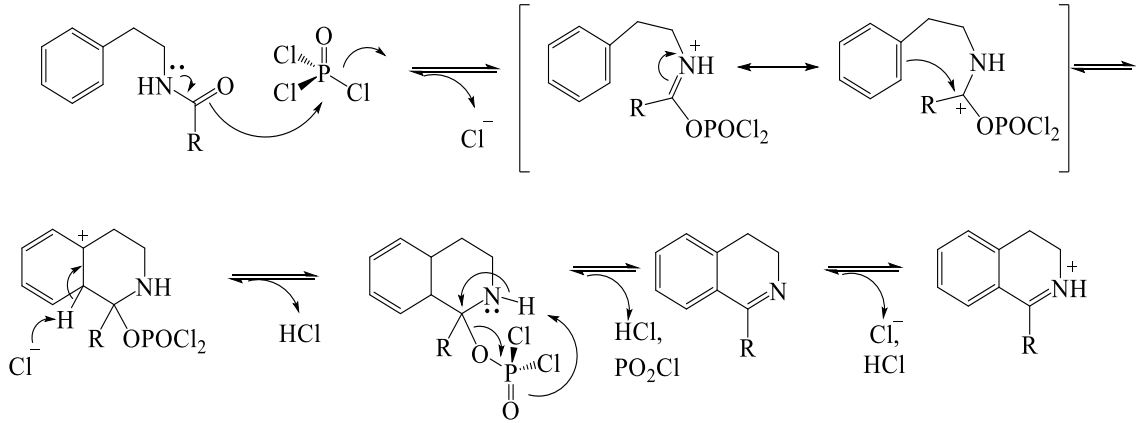
Şekil 19. İzokinolinlerin sentez mekanizması 4.

Şekil 20'de gösterildiği gibi dihidroizokinolinlerin  $\text{POCl}_3$  kullanılarak  $\beta$ -fenetilamidlerden oluşması gibi alternatif bir mekanizma da düşünülebilir (Bischler ve ark., 1903; Fodor ve ark., 1981; Sotomayor ve ark., 1996; Doi ve ark., 1997; Sanchez-Sancho ve ark., 2000; Miyatani ve ark., 2001; Nicoletti ve ark., 2002; Wolfe, 2005).

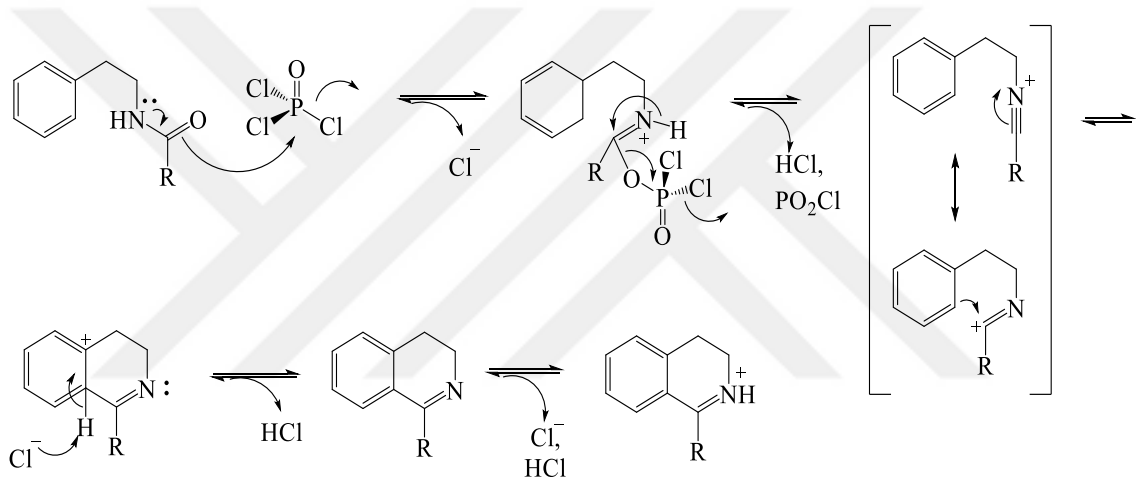


**Şekil 20.** İzokinolinlerin sentez mekanizması 5.

B-N reaksiyonu, iki tane daha alternatif mekanik yollara sahip olabilir. Yol (a), siklizasyon üzerine imin oluşumu ile eliminasyona yol açan bir diklorofosforil imin-ester ara maddesinin üretilmesini (Şekil 21) içerir (Kitson, 2007). Yol (b), bir nitrilium iyonu ara maddesinin oluşmasını ve ardından dihidroizokinolin'e siklizasyonu (Şekil 22) içerir (Doi ve ark., 1997). Bu mekanik sapma, amid öncüsündeki karbonil oksijenin eliminasyonu esnasında meydana gelen zamanlama farkından kaynaklanmaktadır. Halen farklı koşulların, bir mekanizmanın diğerine göre üstünlüğünü etkilediği varsayılmaktadır. Belirli koşullar altında, mekanizma b yükseltgenir ve bu olay nitril iyonunun oluşumunun hemen öncesinde Lewis asit grubu için klorür süstitüe edilerek bir imidoil klorür ara maddesinin oluşması nedeniyle tercih edilir. Dehidroizokinolin azotu baz olduğundan, protonuz ürünü elde etmek için nötrleştirme gerekir (Doi ve ark., 1997).



Şekil 21. İzokinolinlerin sentez mekanizması 6.



Şekil 22. İzokinolinlerin sentez mekanizması 7.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

Bileşiklerimizin sentezinde birinci basamakta kullanılan başlangıç maddesi olan 3,5-difenil-1*H*-pirazol literatür verileri doğrultusunda tarafımızca sentezlenmiştir. Bu bileşikten yola çıkarak çeşitli fenaçıl-bromür (2-pirazolo-aril-etanon) türevleriyle 2-(3,5-difenil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on, 2-(3,5-difenil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on, 2-(3,5-difenil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on bileşikleri sentezlenmiştir. Bu ilk basamak bileşiklerimizden de sülfürik asit eşliğinde dehidratasyonla ilgili çıkış maddesinin pirazolo-izokinolin türevinin sentezi başarılmıştır.

Deneylerimizde kullanılan başlıca kimyasal maddeler [(2-bromo-1-(4-metilfenil)etan-1-on), (2-bromo-1-(naftalen-2-il)etan-1-on), (2-bromo-1-(4-florofenil)etan-1-on), (2-bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on), hidrazinhidrat, 1,3-difenilpropan-1,3-dion vs.] Merck, Sigma-Aldrich, Fluka ve Alfa Easer gibi firmalardan ithal edilen özel reaktifler olup analitik saflıkta kullanılmışlardır. Yaptığımız çalışmada sentezleri gerçekleştirilmiş bileşiklerinin tümü yeni olduklarından, bunlar için gerekli sentez yöntemleri çeşitli denemeler sonucunda ortaya çıkarılmış olup, preparatif çalışma metotları dahilinde kimyasal reaksiyonların verimi ve hızı üzerinde etkili olan sıcaklık, zaman, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yapısı gibi etkenler de göz önünde bulundurularak, en uygun reaksiyon şartları tespit edilerek rapor edilmiştir.

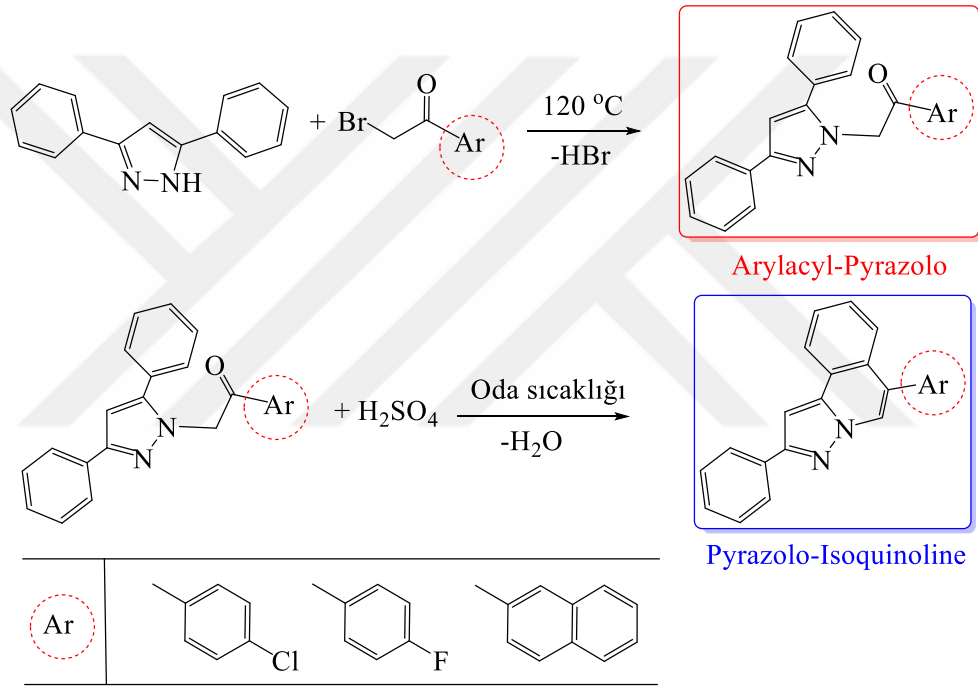
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden ikisi fenaçıl-pirazol diğer ikisi pirazolo-izokinolin türevi olmak üzere toplam 4 farklı bileşik ile Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde etik program dâhilinde *in vivo* antikonvulsan aktivite testleri yapılmıştır.

##### 3.1.1. Sentez yöntemleri

Yapılan çalışmalarda ilk olarak daha önceden sentezlenmiş olan 3,5-difenil pirazolden yola çıkılarak çeşitli 2-pirazolo-aril-etanon bileşikleri sentezlenmiştir. Bunun

için 3,5-difenil-pirazol bileşiği çeşitli 2-bromo-aril-etanon türevlerinin brom atomu substitüsyonu ile sonuçlanan reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Reaksiyonlar sonucu elde edilen 2-pirazolo-aril-etanon türevlerinden de bunların dehidratasyonu sonucu çeşitli pirazolo-izokinolin türevleri sentezlenmiştir (Şekil 23).

Yukarıda değinildiği gibi bu çalışmalarda 3 yeni 2-pirazolo-aril-etanon türevi sentezinin yanısıra sentezlenen bu 3 bileşiklerden yola çıkılarak da 3 yeni pirazolo-izokinolin türevi sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin oluşum reaksiyon denklemleri aşağıda gösterilmiştir.



**Şekil 23.** Sentezlenen moleküllerin reaksiyon denklemi.

Reaksiyonların tamamlanması aşamasında daha çok kristallendirme, ekstraksiyon gibi saflaştırma yöntemleri kullanılmıştır. Saflaştırılan bileşiklerin yapı karakterizasyonu için; fonksiyonel grupların belirlenmesinde İnfared Spektroskopisi (IR), molekülün gerçek kütesinin belirlenmesinde kütle spektroskopisi (MS), proton ve karbon atomlarının niteliği ve yapılarının belirlenmesinde Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi kullanılmıştır.

### **3.1.1.1. 3,5-difenil-pirazol bileşiminin sentezi**

Çeşitli 2-pirazolo-aril-etanon bileşiklerinin elde edilmesinde kullanılan 3,5-difenil-pirazol'ün sentezi literatür verilerine dayanılarak kendi yorumumuzla gerçekleştirilmiştir (Lee ve ark.; 2013). Bunun için; 30 ml dietil eter içinde çözüldürülen 0.022 mol (5 g) 1,3-difenilpropan-1,3-dion üzerine oda sıcaklığında 0.022 mol (1,3 ml) hidrazinhidrat damla damla eklenerek reaksiyon başlatıldı. Çözücü ilavesi ile sürekli reaksiyon hacmi kontrol edilerek bir saat sonra da başlangıçtaki miktar hidrazinin yarısı kadar daha ilave edildi. Sürekli karıştırılmak şartıyla gün aşırı devam edilen reaksiyon, TLC yardımıyla başlangıç maddelerinin tamamen bittiği sonucuna göre sonlandırıldı. Süzülerek kurutulan ham ürün etil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

### **3.1.1.2. Hedeflenen bileşiklerin sentezi**

İlk basamakta sentezlenen çeşitli aril-açıl-pirazol türevleri, başlangıç maddesi olarak sentezlenen 3,5-difenil-pirazol bileşiminin çeşitli 2-bromo-aril-etanon türevleriyle reaksiyonu sonucunda sentezlenmişlerdir. Birinci basamakta sentezlenen bu aril-açıl-pirazol türevleri aşırı  $H_2SO_4$  ortamında dehidratasyon reaksiyonuna tabi tutularak halka kapanmasıyla çeşitli pirazolo-izokinolin türevleri sentezlenmiştir.

### **2-pirazolo-aril-etanontürevlerinin sentezi için genel metod:**

Daha önce hazırlanıp kurutulan saf 3,5-difenil-pirazol bileşiği yaklaşık 15 ml kuru DMF içerisinde çözülür.  $120^{\circ}C$ 'ye ayarlanmış yağ banyosu üzerine sabitlenir. Yaklaşık 1,3 mmol 2-bromo-ariletanon türevi de 15 ml DMF'de çözüldürülerek yavaşça balona eklenir. 2-3 gün devam ettirilen reaksiyonun sonlandığı TLC yardımıyla tesbit edilir. Reaksiyon karışımı buzlu suya dökülür. Oluşan ham ürün etil asetat ile ekstrakte edilir.  $MgSO_4$  ile kurutulur. Evaporatör ile ayrıştırılan etil asetatın artı kalan ham ürün, uygun (1/5 Etiaseat/n.hekzan) ile kolon kromatografisi veya etil alkolden kristalizasyon ile yeterli saflıkta elde edilir.

### **Pirazolo-izokinolin türevlerinin sentezi için genel metod:**

Birinci basamakta elde edilen 2-pirazolo-ariletanon türevleri bu basamakta başlangıç maddesi olarak kullanılır. Balona alınan bileşiğin üzerine tüm katı maddeyi kaplayacak kadar (yaklaşık 5-6 ml) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> damla damla ilave edilir. Koyu siyah renkte çözelti gözlenir. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 gün kadar karıştırılarak devam ettirilir. Reaksiyon kabına buzlu su ilave edilir. Oluşan beyaz renkli ham ürün üzerine 1M NaOH çözeltisinden 30 ml eklenerek ardından etil asetat ile ekstraksiyon yapılır. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulan etil asetat fazı vakumlu evaporatörden atılır. Kalan kısım etil alkol yardımıyla kristallendirilerek saflaştırılır. Süzülerek alınan saf ürün kurutulur alınır.

### **3.2. Kullanılan Gereçler**

- Manyetik karıştırıcı ısıtıcı
- Etüv
- pH metre
- Evaporatör
- Erime noktası tayin cihazı
- El türü UV lambası-kabini
- Vakum pompası
- NMR spektroskopisi
- Denek Fareler
- İn Vivo Çalışmalar

### **3.3. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları**

#### **3.3.1. Tarama I testleri**

Testler için bileşiklerin PEG 400 içerisinde 30 mg/kg, 100 mg/kg ve 300 mg/kg'lık dozlardaki süspansiyonları kullanılmıştır. Bu dozlardan uygun olan iki tanesi seçilerek madde grupları oluşturulmuştur. Numuneler gavaj yoluyla 7 gün süreyle uygulanmıştır. Son gün madde uygulanmasını takiben 2 saat sonra testler uygulanmıştır.

Maddelerin her doz seviyesinde her bir grup için yedi fare kullanılmıştır. Bu durumda her maddenin bir testi için n=7 fare kullanılmıştır.

### **Toksisite Testi**

Çalışmamızda öncelikle söz konusu maddelerimizin fare için akut toksisite testi daha önce araştırılmadığından dolayı bu maddelerin toksisite testi için her grupta 3 fare olacak şekilde 3 farklı dozda (30 mg/kg, 100 mg/kg ve 300 mg/kg) 9 adet fareye verilerek tespit edilmiştir. Toplamda 4 farklı maddeyle çalışıldığında da  $4 \times 9 = 36$  fareye uygulama yapılmıştır.

Farelerdeki minimal nörolojik bozukluğun tespiti için rotorod testi uygulanmıştır. 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 (Vitali ve ark., 2006). Toksisite testi her fareye nöbet testi uygulamasından önce yapılmıştır.

Uygun dozlar belirlendikten sonra her maddenin 2 dozu çalışılmıştır. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturulmuş ve deneyler yürütülmüştür.

Farelere 7 gün boyunca gavaj yoluyla madde çözeltisi uygulanmıştır (Vitali ve ark. 2006; Bhosle, 2013). Test günü PTZ (Pentilentetrazol) uygulamasından (65 mg/kg, i.p.) 120 dakika önce hayvanlara madde çözeltisi uygulanmıştır. Bu doz, konvülsiyon (klonik ve tonik), status epileptikus ve letalite dozudur. 15 dakika boyunca davranışsal belirtiler izlenmiştir (Vitali ve ark. 2006; Bhosle, 2013). Valproat (100 mg/kg i.p.) uygulamasından 45 dakika sonra PTZ, her bir fare için 0,5 ml % 0,9'luk serum fizyolojik (SF) çözeltisinde çözülerek i.p. yolla uygulanmıştır. Her grupta latens periyot ve nöbet skorları PTZ enjeksiyonundan hemen sonra 15 dakika boyunca izlenmiş ve kayıt altına alınmıştır. Kontrol grubundaki her bir fareye 0,5 ml SF uygulanmıştır. PTZ enjeksiyonundan sonra 15 dakika boyunca nöbetlerin olup olmadığı ve letalite değerlendirilmiş ve kayıt altına alınarak skorlanmıştır. Çalışmamızda toksisite için 36 adet ve aktivite için 84 adet olmak üzere toplam 120 adet erkek fare (Swiss Albino) kullanılmıştır.

PTZ enjeksiyonu sonrasında hayvanlar tek tek 50x40x40 büyüklüğündeki üstü açık dikdörtgen bir cam fanus içerisine konulmuş ve 15 dakikalık gözlem süresince nöbet skorlaması Racine skalası kriter alınarak aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir (İlhan ve ark. 2005; Kiasalari ve ark. 2013). Değerlendirmeler şu evrelere göre kayıt altına alınmıştır:

Evre 0: Yanıt yok

Evre 1: Kulaklar ve yüzde seyirmeler

Evre 2: Vücuda yayılan konvülsif dalga

Evre 3: Myoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde şaha kalkma

Evre 4: Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler

Evre 5: Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik, status epileptikus ya da ölümcül nöbetler

#### **Deney grupları:**

Deneyde kullanılan hayvanlar randomize olarak her grupta 7 hayvan olmak üzere 12 gruba ayrılmıştır. Her maddenin farklı 2 dozu (30 mg/kg ve 100 mg/kg) farklı gruplar halinde çalışılmıştır. Farelere PTZ uygulamasıyla maddelerin antikonvülsan aktivitelerinin olup olmadığı incelenmiştir.

GRUP 1: Kontrol grubu: SF uygulanmıştır.

GRUP 2: PTZ grubu: SF + PTZ uygulanmıştır.

GRUP 3: Valproat grubu: Valproat uygulanmıştır.

GRUP 4: Valproat + PTZ grubu: Valproat + PTZ uygulanmıştır.

GRUP 5: NB-1-30 + PTZ (Naftilpirazol 30 mg/kg): 30 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

GRUP 6: NB-1-100 + PTZ (Naftilpirazol 100 mg/kg): 100 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

GRUP 7: NB-2-30 + PTZ (Kloropirazol 30 mg/kg): 30 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

GRUP 8: NB-2-100 + PTZ (Kloropirazol 100 mg/kg): 100 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

GRUP 9: NB-3-30 + PTZ (Kloroizokinolin 30 mg/kg): 30 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltilisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

GRUP 10: NB-3-100 + PTZ (Kloroizokinolin 100 mg/kg): 100 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltilisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

GRUP 11: NB-4-30 + PTZ (Naftilizokinolin 30 mg/kg): 30 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltilisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

GRUP 12: NB-4-100 + PTZ (Naftilizokinolin 100 mg/kg). 100 mg/kg gavaj yoluyla madde çözeltilisi ve 120 dakika sonra PTZ uygulanmıştır.

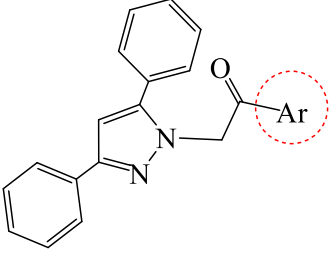
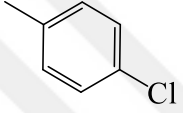
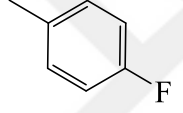
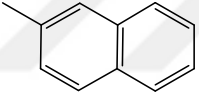
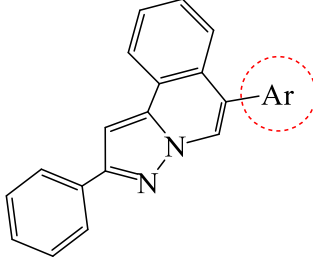
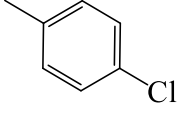
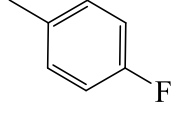
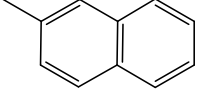
### **Nörolojik kusurların değerlendirilmesi**

Farelerin nörolojik kusurlarının olup olmadığı önce Lokomotor aktivite cihazı ve hemen arkasından da Rota Rot cihazı kullanılarak tespit edilerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

Lokomotor aktivite cihazında 15 dakika, farelerin şahlanma, katettikleri mesafe, gezinme, stereotipik hareketleri ve total lokomotor aktiviteleri ölçülmüştür. Rota Rot aletinin hızı 10 rpm'e ayarlanarak ölçüm yapılmıştır. Farelerin Rota Rot aletine alışabilmeleri için 1 ön deneme yapılmıştır. Rota Rot aletinde kaldıkları süre kaydedilmiş ve aletten hiç düşmeyen fare en yüksek değer olan 300 saniye kaldıkları kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 1.** Elde edilen bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri.

No	Aril	Verim	E.N. ( <sup>0</sup> C)	M.A. (g/mol)	Molekül Formülü
					
1		%75	200-202	372,85	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O
2		%72	157-158	356,40	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O
3		%65	185	388,47	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
					
No	Aril	Verim	E.N. ( <sup>0</sup> C)	M.A. (g/mol)	Molekül Formülü
1		%68	>300 <sup>0</sup> C	354,81	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub>
2		%74	>300 <sup>0</sup> C	338,39	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub>
3		%69	>300 <sup>0</sup> C	370,46	C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>

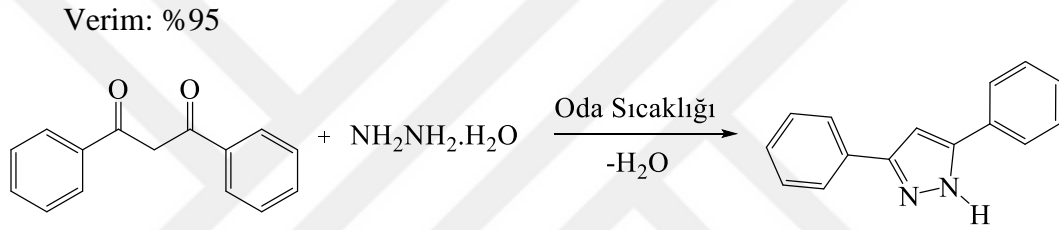


Tepkime şemasına göre elde edilen bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri yukarıdaki tabloda verilmektedir.

#### 4.1. Bileşiklerin Sentezi

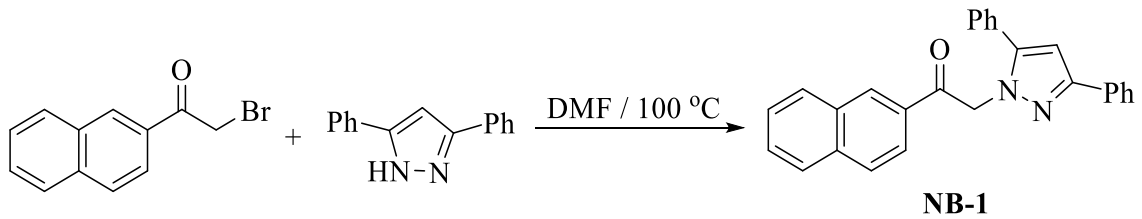
##### 4.1.1. 3,5-difenil-pirazol bileşiğinin sentezi ve yapı tayini

30 ml dietil eter içinde çözündürülen 0.022 mol (5 g) 1,3-difenilpropan-1,3-dion üzerine oda sıcaklığında 0.022 mol (1,3 ml) hidrazinhidrat ilave edilerek reaksiyon gerçekleştirildi. Beyaz renkli kristal elde edildi.



Şekil 24. 3,5-difenil-pirazol bileşiğinin sentezi.

##### 4.1.2. 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini



Şekil 25. 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin sentezi.

250 mg 2-bromo-2-asetonafton ve 220 mg 3,5-difenil-pirazol'den hareketle gerçekleştirilen süstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edildi. Bunun için daha önceden hazırlanıp kurutulmuş saf 3,5-difenil-pirazol bileşiği yaklaşık 15 ml kuru DMF içerisinde çözüldü. Balona alınan çözelti 120 °C'ye ayarlanmış yağ banyosu üzerine sabitlendi. Tartılan miktarda 2-bromo-2-asetonafton da 15 ml DMF'de çözündürülerek yavaşça

balona eklendi. 2-3 gün devam ettirilen reaksiyonun sonlandığı TLC yardımıyla tesbit edildi. Reaksiyon karışımı buzlu suya dökülerek oluşan ham ürün etil asetat ile ekstrakte edildi. MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Evaporatör ile atırılan etil asetatın artı kalan ürün etil alkolden kristallendirmeyle saflaştırıldı.

Verim: %65

Renk: Beyaz

Erime derecesi: 185 °C

Molekül formülü: C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O

MA: 388,47 g/mol

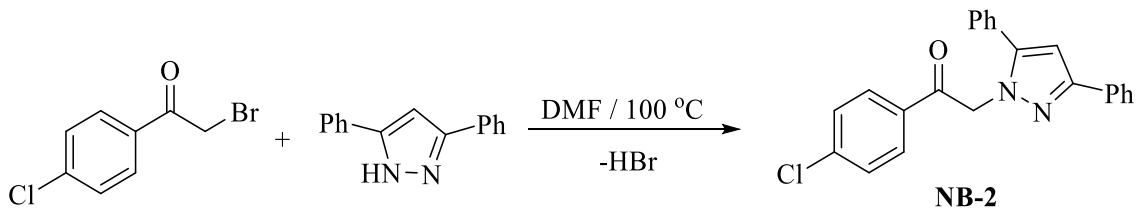
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.75 (s, 1H, Ar-H), 8.09-7.94 (m, 4H, Ar-H), 7.86-7.83 (m, 2H, Ar-H), 7.70-7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.50-7.28 (m, 8H, Ar-H), 6.98 (s, 1H, Ar-H), 6.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 194.15, 150.40, 146.21, 135.83, 133.45, 132.48, 131.99, 130.93, 130.44, 130.09, 129.56, 129.35, 129.17, 129.13, 129.03, 128.62, 128.22, 128.12, 127.63, 125.56, 123.73, 104.12, 57.01.

Elementel Analiz; Hesaplanan: C, 83.48; H, 5.19; N, 7.21.

Bulunan: C, 83.39; H, 5.19; N, 7.21.

#### 4.1.3. 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini



**Şekil 26.** 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin sentezi.

230 mg 2-bromo-4-kloroasetofenon ve 220 mg 3,5-difenil-pirazol'den hareketle gerçekleştirilen süstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edildi. Bunun için daha önceden hazırlanıp kurutulmuş saf 3,5-difenil-pirazol bileşiği yaklaşık 15 ml kuru DMF içerisinde çözüldü. Balona alınan çözelti 120 °C'ye ayarlanmış yağ banyosu üzerine sabitlendi.

Tartılan miktarda 2-bromo-4-kloroasetofenon da 15 ml DMF'de çözüldürülerek yavaşça balona eklendi. 2-3 gün devam ettirilen reaksiyonun sonlandığı TLC yardımıyla tesbit edildi. Reaksiyon karışımı buzlu suya dökülerek oluşan ham ürün etil asetat ile ekstre edildi. MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Evaporatör ile atırılan etil asetatın artı kalan ürün öncelikle atıl olkol ile yıkandı. Daha sonra tekrar etil alkolden kristallendirmeyeyle saflaştırıldı.

Verim: %75

Renk: Beyaz.

Erime derecesi: 200-202<sup>0</sup>C

Molekül formülü: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O

MA: 372,85g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.85-7.82 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.38 (m, 9H, Ar-H), 7.33-7.30 (m, 1H, Ar-H), 6.70 (s, 1H, Ar-H), 5.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

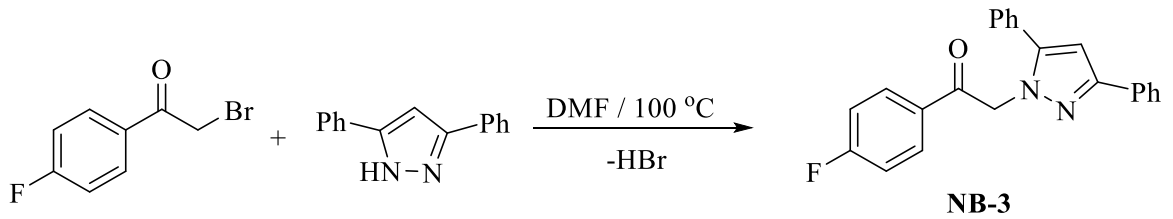
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.89, 151.75,146.42, 140.45, 133.11, 132.93, 130.26, 129.46, 129.21, 128.96, 128.84, 128.69, 128.57, 127.85, 125.77, 104.03, 56.08.

Elementel Analiz; Hesaplanan: C, 74.09; H, 4.60; Cl, 9.51; N,7.51

Bulunan: C, 74.13; H, 4.60; Cl, 9.50; N, 7.51

#### 4.1.4. 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-3)

bileşiğinin sentezi ve yapı tayini



**Şekil 27.** 2-(3,5-difenil-1-H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-3) bileşiğinin sentezi.

220 mg 2-bromo-4-floroasetofenon ve 220 mg 3,5-difenil-pirazol'den hareketle gerçekleştirilen süstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edildi. Bunun için daha önceden hazırlanıp kurutulan saf 3,5-difenil-pirazol bileşiği yaklaşık 15 ml kuru DMF içerisinde çözüldü. Balona alınan çözelti 120 <sup>0</sup>C'ye ayarlanmış yağ banyosu üzerine sabitlendi.

Tartılan miktarda 2-bromo-4-floroasetofenon da 15 ml DMF'de çözüldürülerek yavaşça balona eklendi. 2-3 gün devam ettirilen reaksiyonun sonlandığı TLC yardımıyla tesbit edildi. Reaksiyon karışımı buzlu suya dökülerek oluşan ham ürün etil asetat ile ekstre edildi. MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Evaporatör ile atırılan etil asetatın arta kalan ürün etil alkolden kristallendirmeye saflaştırıldı.

Verim: %72

Renk: Parlak sarımsı beyaz

Erime derecesi: 157-158 °C

Molekül formülü: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O

MA: 356,40 g/mol

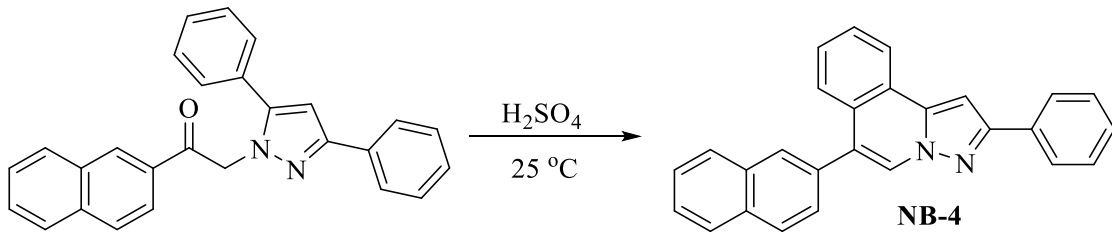
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.95-7.91 (m, 2H, Ar-H), 7.85-7.83 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.38 (m, 7H, Ar-H), 7.34-7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.11 (m, 2H, Ar-H), 6.71 (s, 1H, Ar-H), 5.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.48, 166.13 (d, *J*: 256.2 Hz), 151.72, 146.43, 133.16, 131.06 (d, *J*: 3.0 Hz), 130.80 (d, *J*: 9.4 Hz), 130.31, 128.94, 128.84, 128.69, 128.58, 127.84, 125.77, 116.09 (d, *J*: 21.9 Hz), 103.99, 56.01.

Elementel Analiz; Hesaplanan: C, 77.51; H, 4.81; F, 5.33; N, 7.86.

Bulunan: C, 77.46; H, 4.81; F, 5.33; N, 7.87.

#### 4.1.5. 6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini



**Şekil 28.** 6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin sentezi.

Birinci basamakta süstitüsyon reaksiyonuyla sentezlenen 2-(3,5-difenil-1-*H*-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on bileşiğinin H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile dehidratasyon reaksiyonuna tabi tutularak elde edildi. Balona alınan bileşiğin üzerine ıslaklığa kadar (yaklaşık 5-6 ml) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> damla damla ilave edildi. Koyu siyah renkte çözelti gözlemlendi. Reaksiyon oda

sıcaklığında 1 gün kadar karıştırılarak devam ettirildi. Alınan tepkime ortamı tuz-buz karışımına döküldü. Oluşan ham ürüne 1M NaOH eklenerek etil asetat ile ekstraksiyona tabi tutuldu. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulan etil asetat fazı vakumlu evaporatörden attırıldı. Kalan kısım etil alkol yardımıyla kristallendirildi. Süzülerek alınan saf ürün kurutulularak alındı.

Verim: %88

Renk: Sarımsı beyaz.

Erime derecesi: >300<sup>0</sup>C.

Molekül formülü: C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

MA: 370,46g/mol

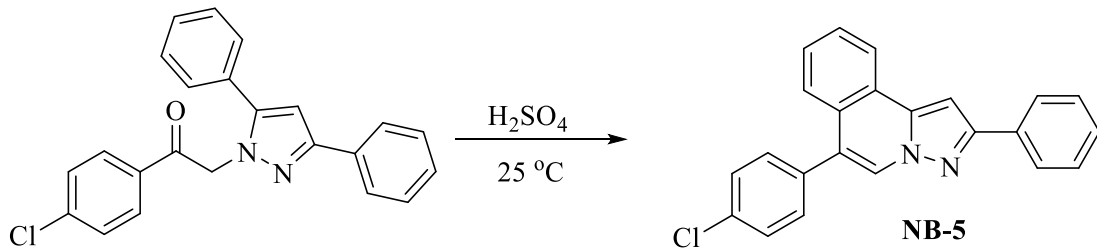
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.02 (d, 1H, Ar-H, *J*: 8.8 Hz), 8.54 (s, 1H, Ar-H), 8.42 (dd, 1H, Ar-H, *J*: 7.7, 1.6 Hz), 8.12 (d, 1H, Ar-H, *J*: 1.9 Hz), 8.06-8.04 (m, 3H, Ar-H), 8.00 (dd, 1H, Ar-H, *J*: 7.5, 0.7 Hz), 7.84 (d, 1H, Ar-H, *J*:0.7 Hz), 7.73-7.47 (m, 8H, Ar-H), 7.41-7.36 (m, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152.71, 144.37,139.24, 134.14, 133.35, 133.20, 130.21, 129.35, 129.28, 128.95, 128.90, 128.88, 128.57, 128.38, 128.35, 128.29, 126.36, 125.97, 125.93, 125.57, 125.26, 125.13, 124.81, 124.40, 95.85.

Elementel Analiz; Hesaplanan: C, 87.54 H, 4.90 N, 7.56

Bulunan: C,87.61 H, 4.90 N, 7.57

#### 4.1.6. 6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-5) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini



**Şekil 29.** 6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-5) bileşiğinin sentezi.

Birinci basamakta süstitüsyon reaksiyonuyla sentezlenen 1-(4-kloro-fenil)-2-(3,5-difenil-1-*H*-pirazol-1-il)etan-1-on bileşiğinin H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile dehidratasyon reaksiyonuna tabi tutularak elde edildi. Balona alınan bileşiğin üzerine ıslaklığa kadar (yaklaşık 5-6

ml) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> damla damla ilave edildi. Koyu siyah renkte çözelti gözlemlendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 gün kadar karıştırılarak devam ettirildi. Alınan tepkime ortamı tuz-buz karışımına döküldü. Oluşan ham ürüne 1M NaOH eklenerek etil asetat ile ekstraksiyona tabi tutuldu. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulan etil asetat fazı vakumlu evaporatörden atırıldı. Kalan kısım etil alkolden kristallendirildi. Süzülerek alınan saf ürün kurutulmuş olarak alındı.

Verim: %92.

Renk: Beyaz

Erime derecesi: >300<sup>0</sup>C.

Molekül formülü: C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>

MA: 354,81 g/mol

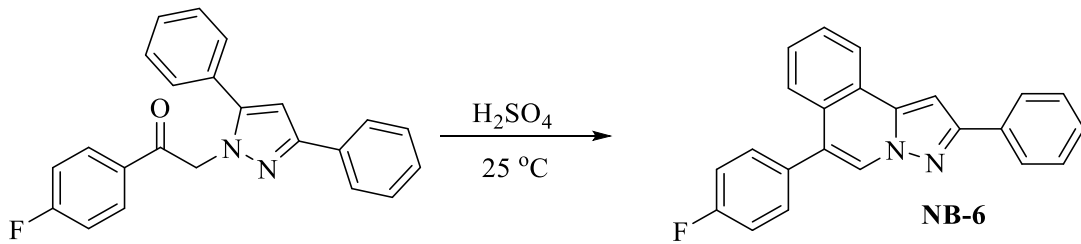
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.43 (d, 1H, Ar-H, *J*: 0.5 Hz), 8.37 (dt, 1H, Ar-H, *J*: 7.9, 1.0 Hz), 8.03-8.01 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (d, 1H, Ar-H, *J*: 0.7 Hz), 7.69-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.60-7.54 (m, 6H, Ar-H), 7.50-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.38 (ddt, 1H, Ar-H, *J*: 7.3, 6.3, 3.0 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152.76, 139.22, 134.99, 133.36, 133.13, 132.38, 129.32, 129.16, 128.91, 128.86, 128.58, 128.00, 126.33, 125.89, 125.60, 124.77, 124.34, 123.93, 95.81.

Elementel Analiz; Hesaplanan: C, 77.85; H, 4.26; Cl, 9.99; N, 7.89

Bulunan: C, 77.89; H, 4.26; Cl, 10.00; N, 7.89.

#### 4.1.7. 6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini



**Şekil 30.** 6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşiğinin sentezi.

Birinci basamakta süstitüsyon reaksiyonuyla sentezlenen 1-(4-floro-fenil)-2-(3,5-difenil-1-*H*-pirazol-1-il)etan-1-on bileşiğinin H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile dehidratasyon reaksiyonuna tabi tutularak elde edildi. Balona alınan bileşiğin üzerine ıslaklığa kadar (yaklaşık 5-6

ml) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> damla damla ilave edildi. Koyu siyah renkte çözelti gözlemlendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 gün kadar karıştırılarak devam ettirildi. Alınan tepkime ortamı tuz-buz karışımına döküldü. Oluşan ham ürüne 1M NaOH eklenerek etil asetat ile ekstraksiyona tabi tutuldu. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulan etil asetat fazı vakumlu evaporatörden atırıldı. Kalan kısım etil alkol geçirilerek yıkandı. Daha sonra tekrar etil alkolden kristallendirildi. Süzülerek alınan saf ürün kurutulmuş olarak alındı.

Verim: %91

Renk: Beyaz.

Erime derecesi: >300<sup>0</sup>C

Molekül formülü: C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>

MA: 338,39g/mol

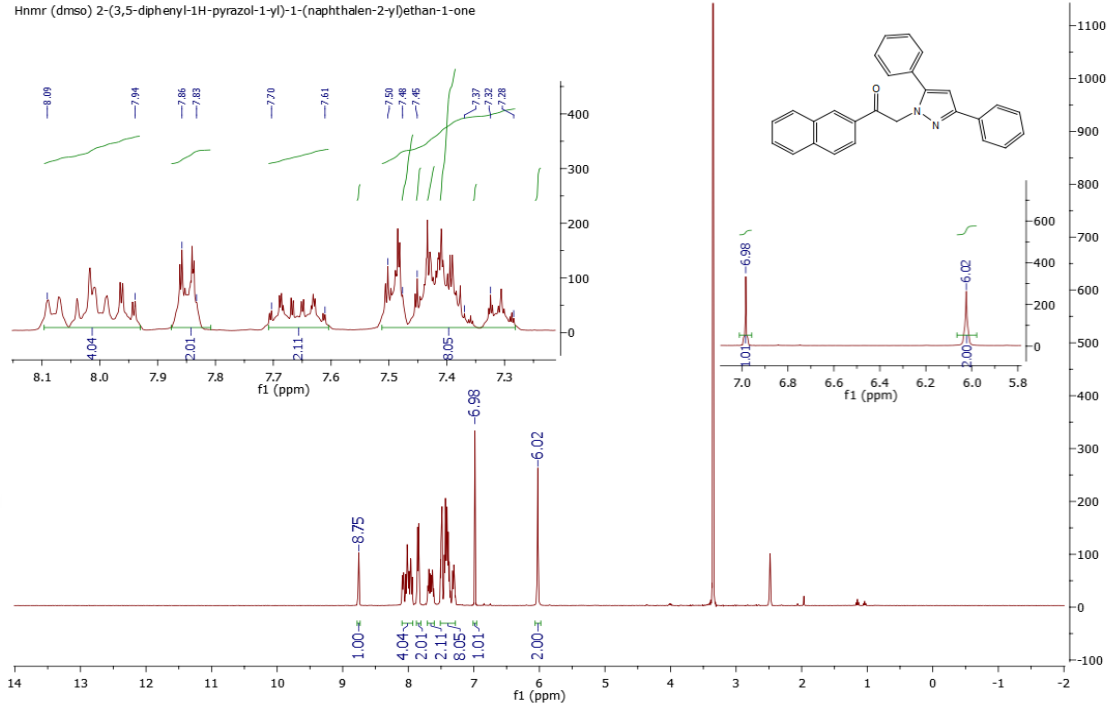
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.42 (d, 1H, Ar-H, *J*: 0.4 Hz), 8.39 (dt, 1H, Ar-H, *J*: 7.9, 0.9 Hz), 8.03-8.01 (m, 2H, Ar-H), 7.80 (d, 1H, Ar-H, *J*: 0.7 Hz), 7.71-7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.62-7.57 (m, 4H, Ar-H), 7.51-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.34 (m, 3H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.45 (d, *J*: 244.8 Hz), 152.68, 139.20, 133.13, 132.64 (d, *J*: 8.2 Hz), 132.41 (d, *J*: 3.2 Hz), 129.34, 128.91, 128.87, 128.57, 128.29, 126.32, 125.83, 125.70, 124.76, 124.32, 124.16, 116.05 (d, *J*: 21.5 Hz), 95.77.

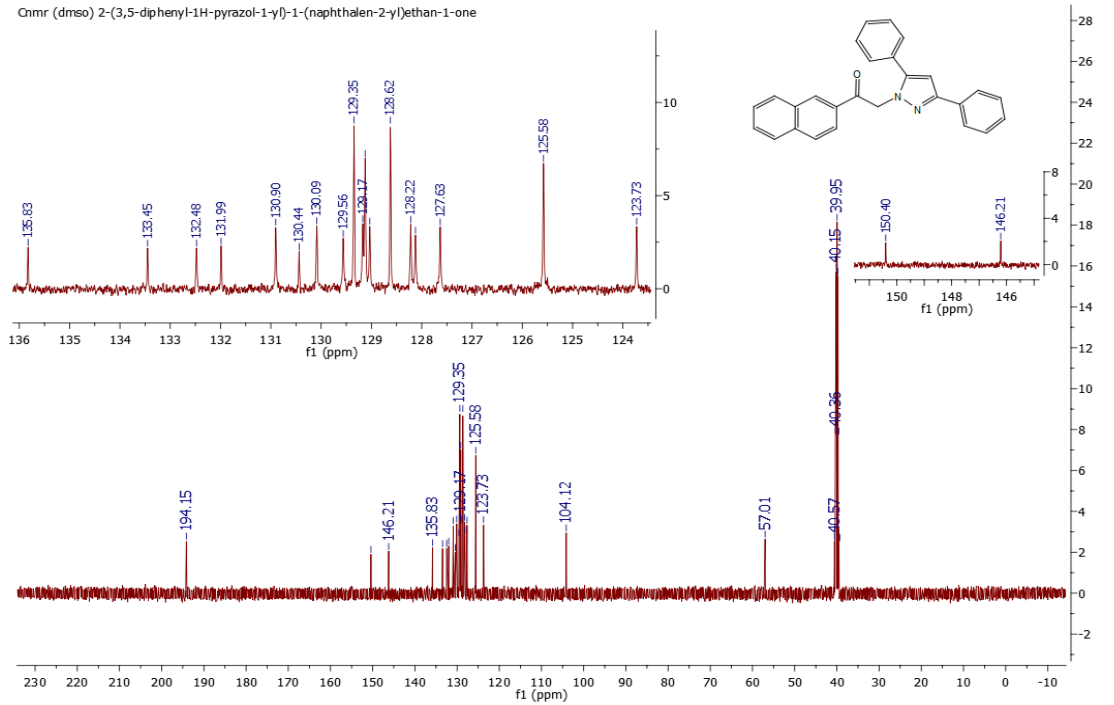
Elementel Analiz; Hesaplanan: C, 81.64; H, 4.47; F, 5.61; N, 8.28

Bulunan: C, 81.69; H, 4.47; F, 5.61; N, 8.29.

## 4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Spektrumları

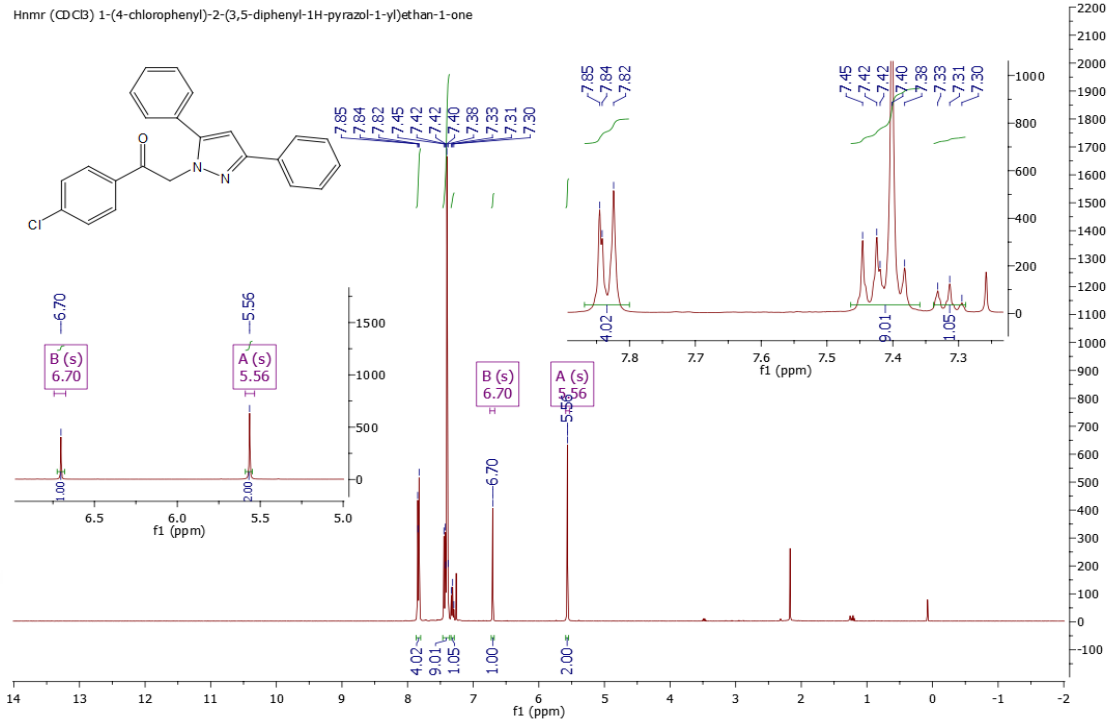


Şekil 31. 2-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin  $^1\text{H-Nmr}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

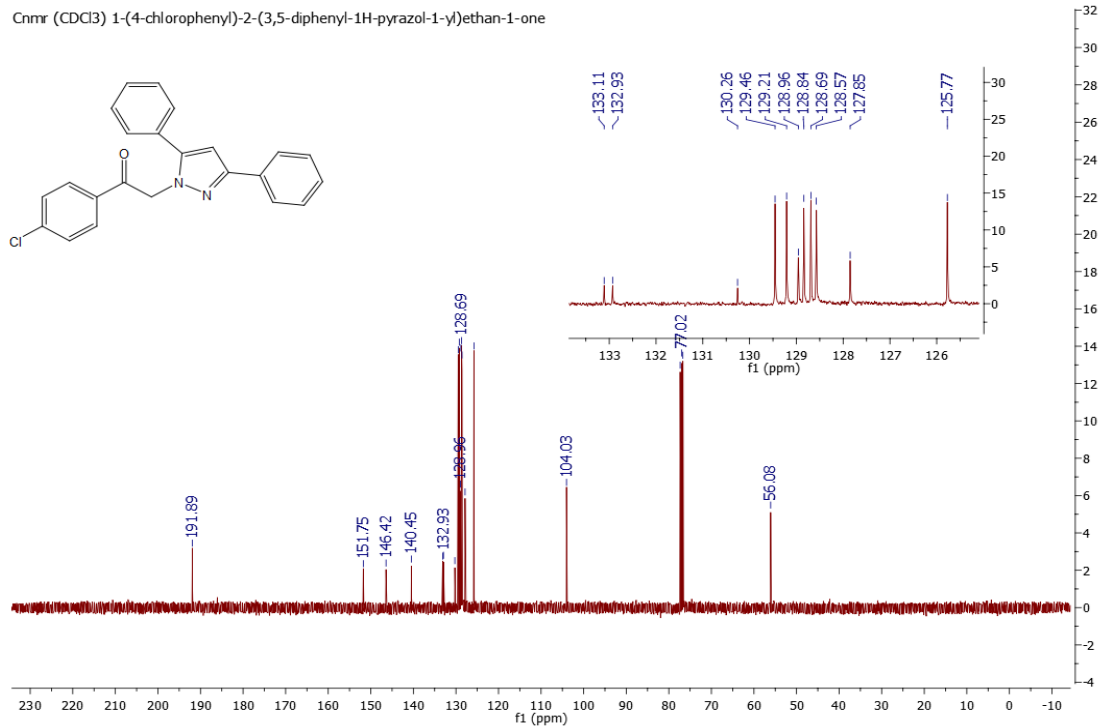


Şekil 32. 2-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (NB-1) bileşiğinin  $^{13}\text{C-Nmr}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

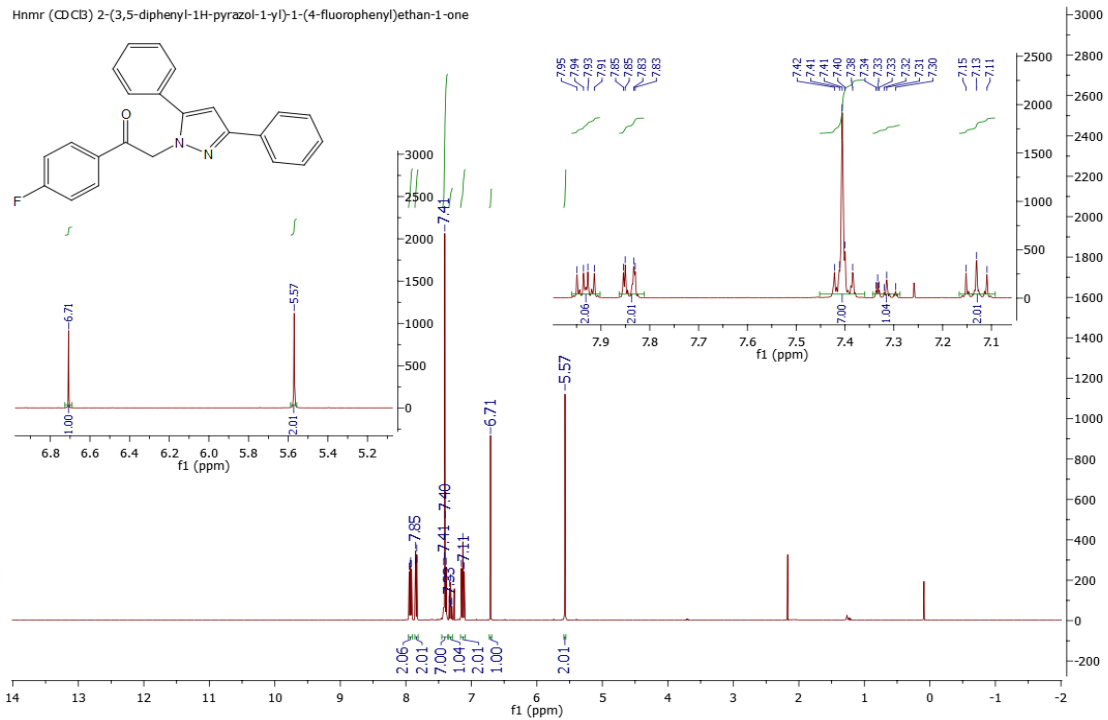




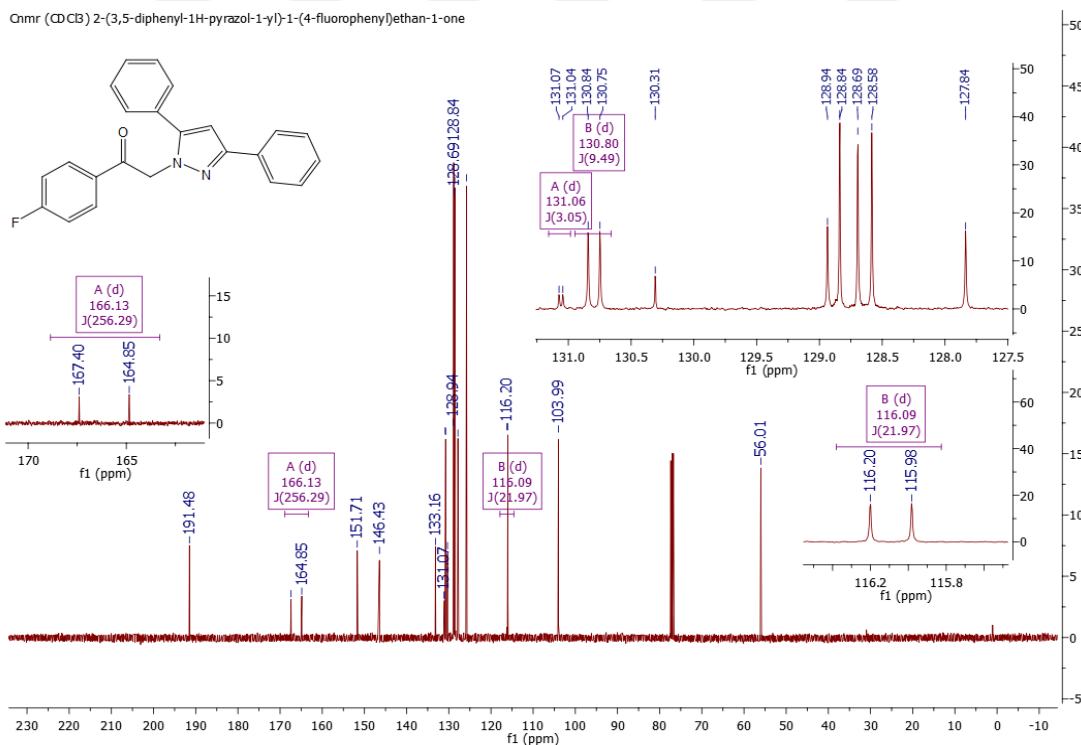
**Şekil 33.** 2-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin <sup>1</sup>H-Nmr spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



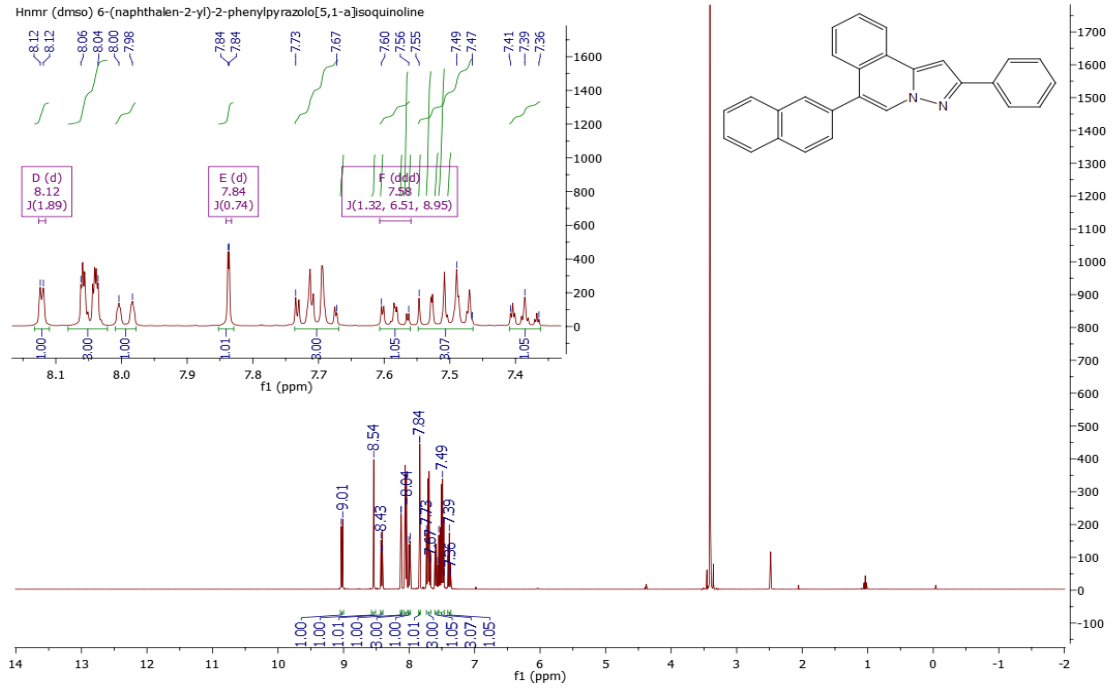
**Şekil 34.** 2-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (NB-2) bileşiğinin <sup>13</sup>C-Nmr spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



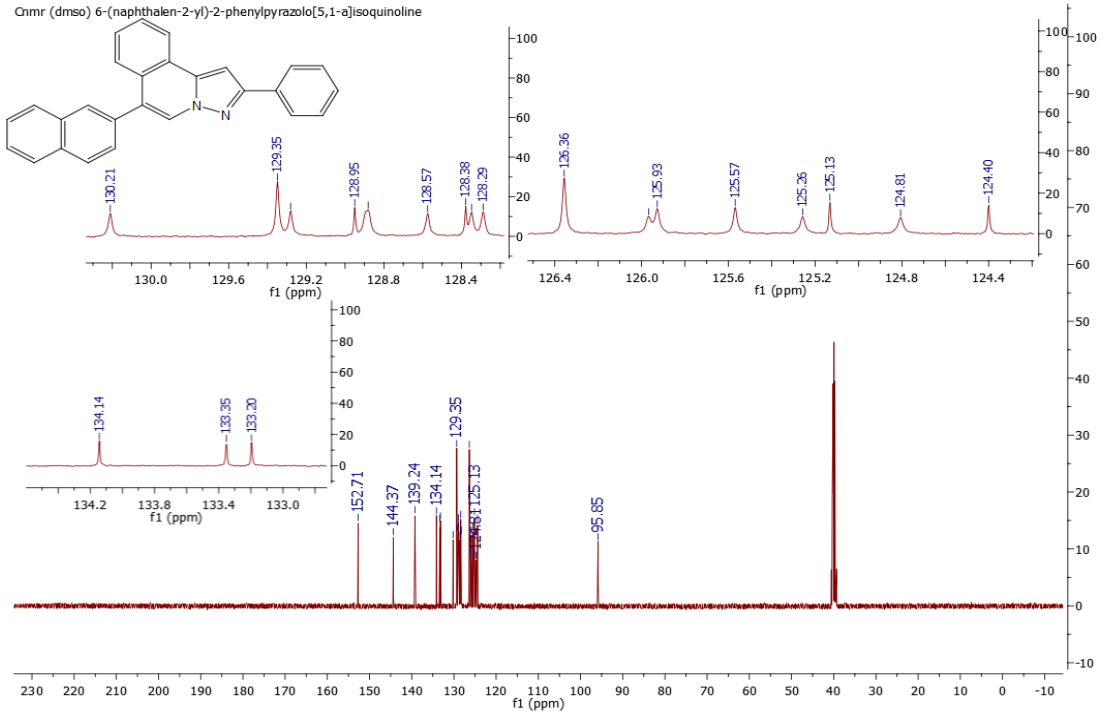
**Şekil 35.** 2-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-5) bileşiğinin <sup>1</sup>H-Nmr spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



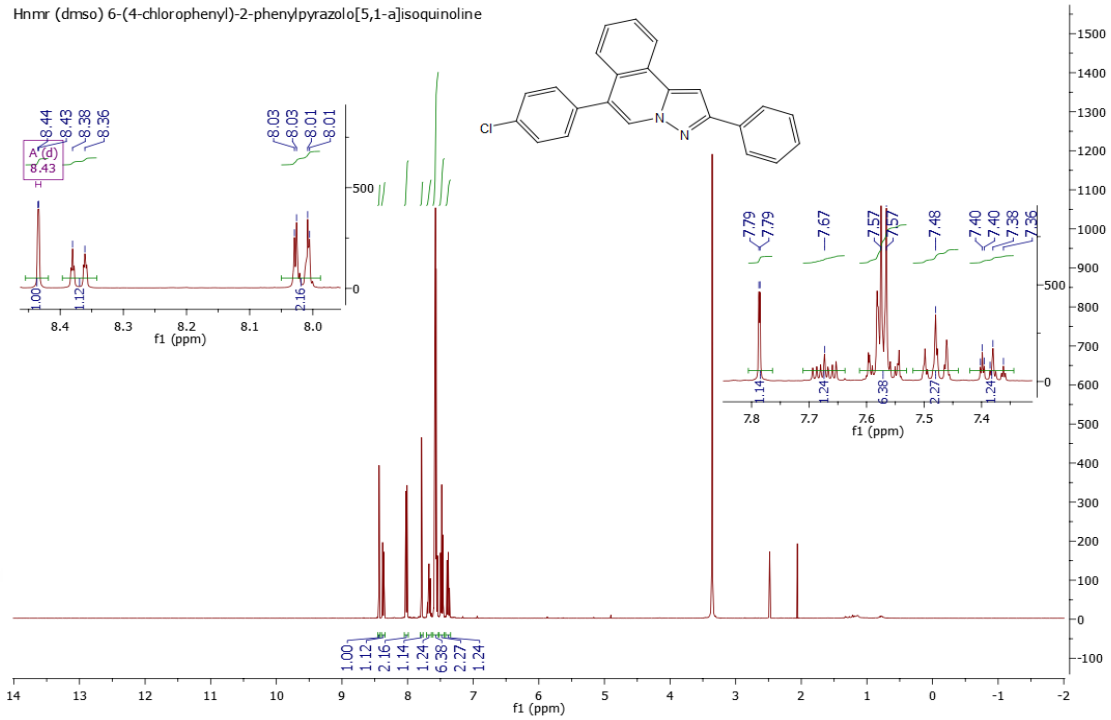
**Şekil 36.** 2-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)-1-(4-florofenil)etan-1-on (NB-5) bileşiğinin <sup>13</sup>C-Nmr spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



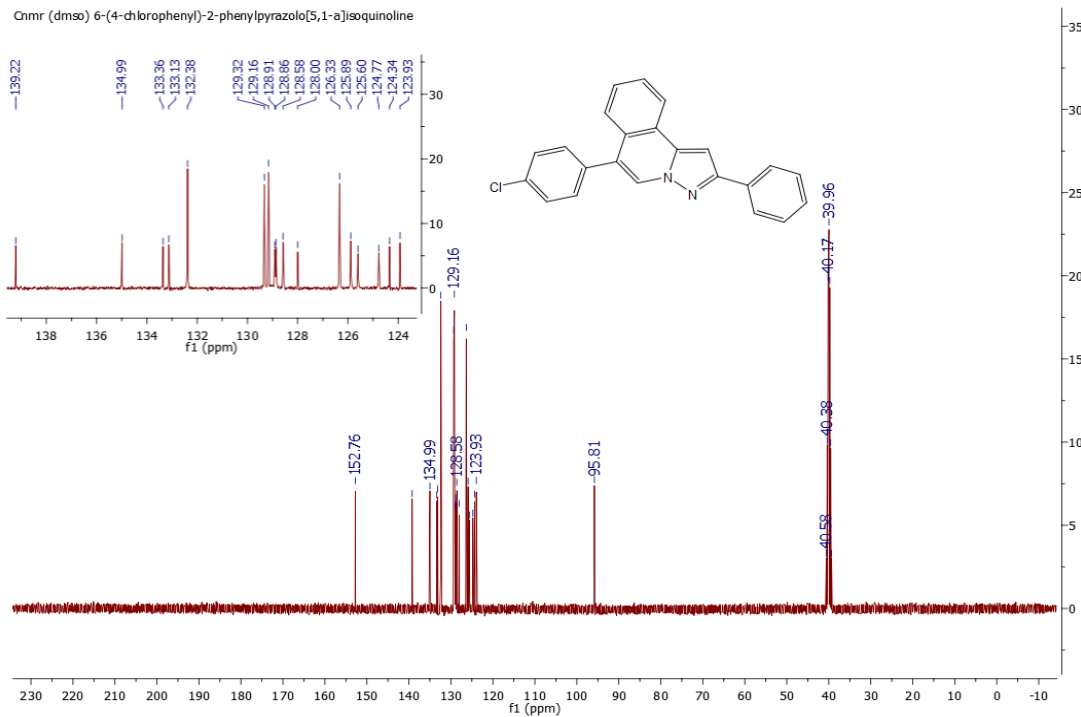
**Şekil 37.** 6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin  $^1\text{H}$ -Nmr spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



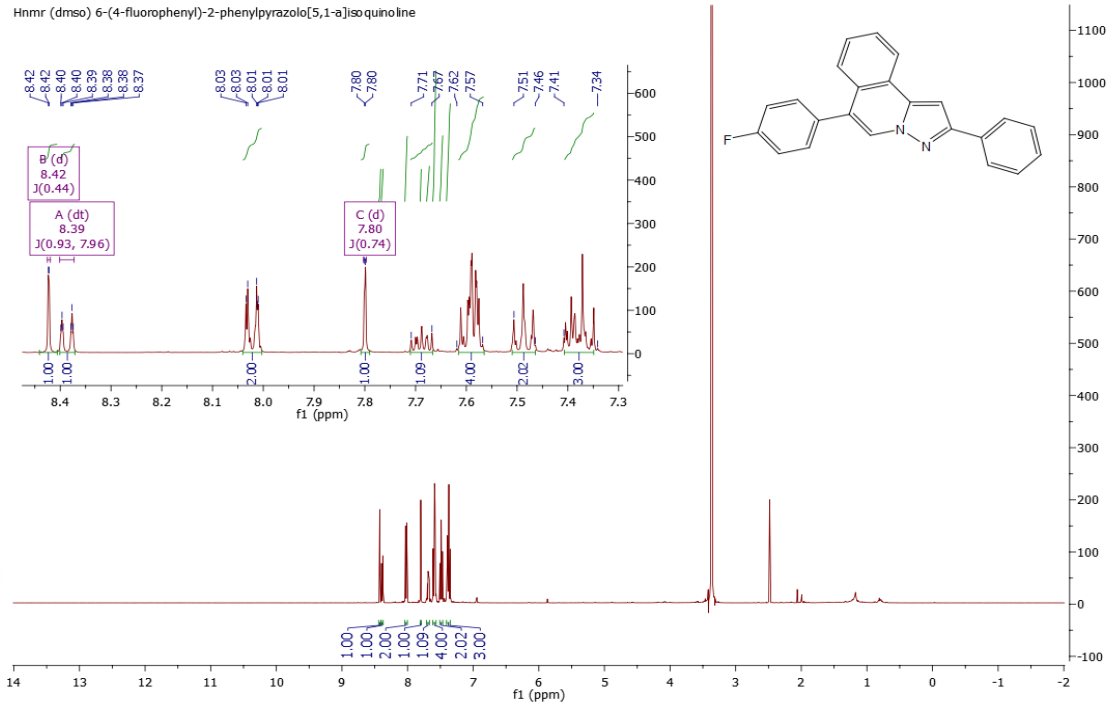
**Şekil 38.** 6-(naftalen-2-il)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-4) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -Nmr spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



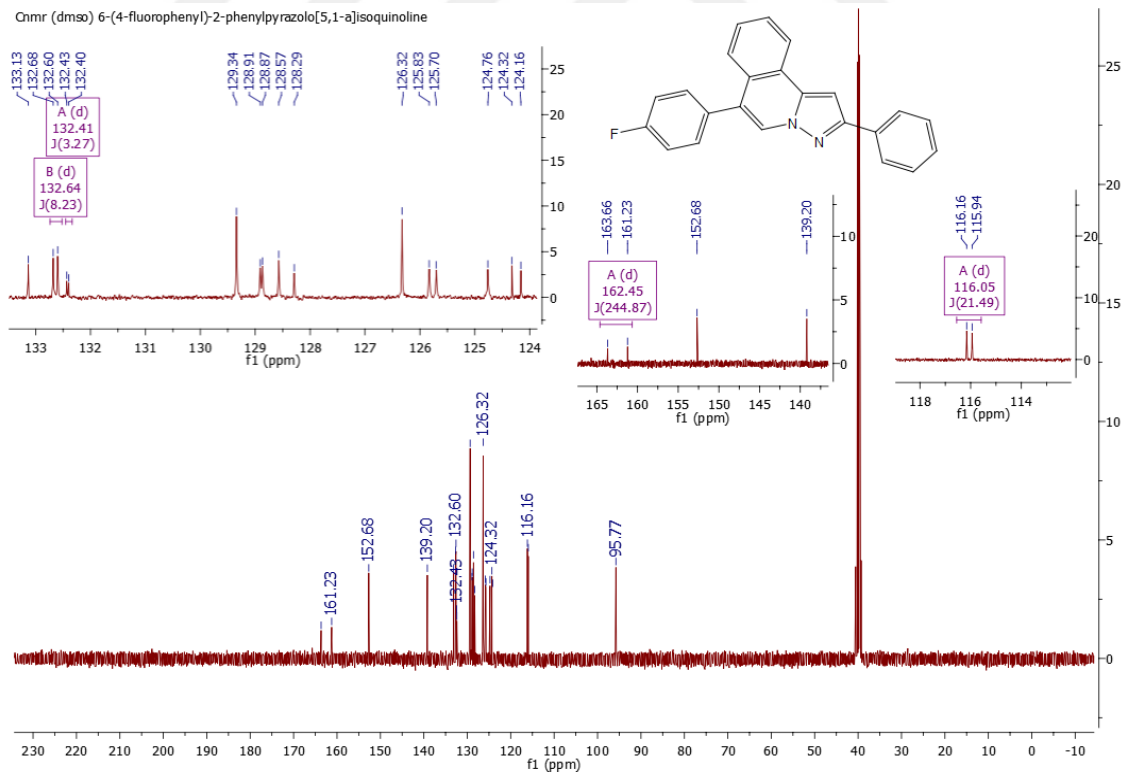
Şekil 39. 6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-3) bileşiğinin  $^1\text{H}$ -Nmr spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 40. 6-(4-klorofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-3) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -Nmr spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 41. 6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşğinin  $^1\text{H}$ -Nmr spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 42. 6-(4-florofenil)-2-fenilpirazolo[5,1- $\alpha$ ]izokinolin (NB-6) bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -Nmr spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

### 4.3. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları

Deneyde kullanılan hayvanlar her grupta 7 hayvan olmak üzere toplam 12 gruba ayrıldı. Grupları şöyle sıralayabiliriz.

GRUP 1: Kontrol (gözlem yapıldı)

GRUP 2: Valproat (gözlem yapıldı)

GRUP 3: SF + PTZ

GRUP 4: Valproat + PTZ

GRUP 5: NB-1-30 + PTZ (Naftilpirazol 30 mg/kg)

GRUP 6: NB-1-100 + PTZ (Naftilpirazol 100 mg/kg)

GRUP 7: NB-2-30 + PTZ (Kloropirazol 30 mg/kg)

GRUP 8: NB-2-100 + PTZ (Kloropirazol 100 mg/kg)

GRUP 9: NB-3-30 + PTZ (Kloroizokinolin 30 mg/kg)

GRUP 10: NB-3-100 + PTZ (Kloroizokinolin 100 mg/kg)

GRUP 11: NB-4-30 + PTZ (Naftilizokinolin 30 mg/kg)

GRUP 12: NB-4-100 + PTZ (Naftilizokinolin 100 mg/kg)

Her grubun nöbet skorları ve davranışsal değişiklikler PTZ enjeksiyonundan sonra 15 dakika boyunca izlendi ve kayıt altına alındı. Kayıt altına alınan parametreler şunlardır:

- Nöbet başlama süresi
- Nöbet devam süresi
- Nöbet tarzı (evreler)
- Geçilen kare sayısı
- Rotarotta kalma süresi

Farelerin geçirmiş oldukları nöbet tarzı da aşağıdaki evreler halinde değerlendirildi:

Evre 0: Yanıt yok.

Evre 1: Kulaklar ve yüzde seyirmeler.

Evre 2: Vücuda yayılan konvülsif dalga.

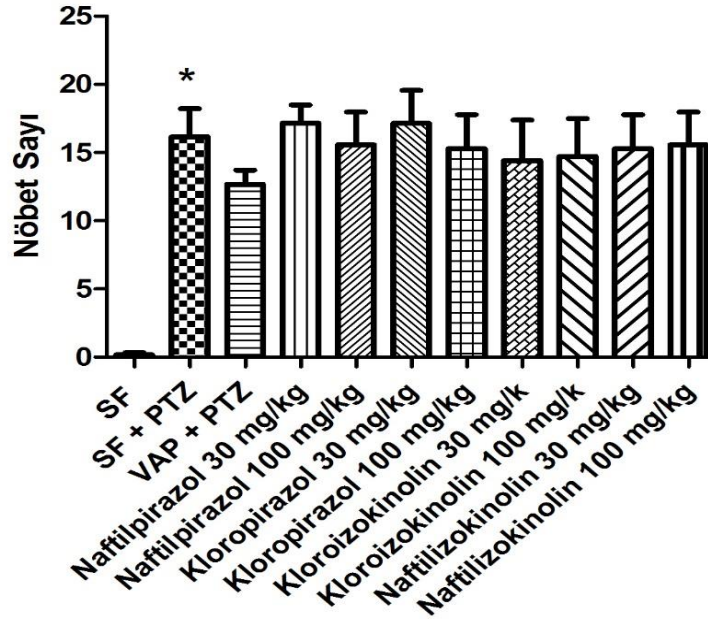
Evre 3: Myoklonik jenerik ya da arka ayaklar üzerinde şaha kalkma.

Evre 4: Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler.

Evre 5: Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik, status epileptikus ya da ölümcül nöbetler.

#### 4.3.1. PTZ'ye bağlı olarak gelişen nöbet üzerine valproatın ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.

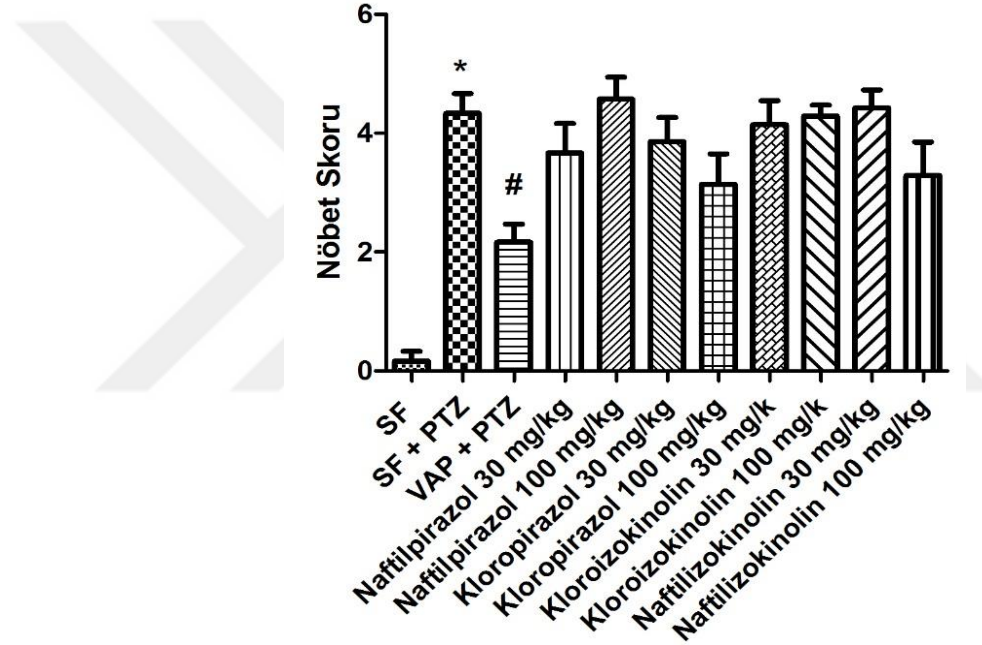
Farelere 7 gün boyunca, serum fizyolojik, valproat ve sentezlenen kimyasal maddeler gavaj yolu ile uygulandı. Test günü PTZ uygulamasından (65 mg/kg, i.p.) 45 dakika önce hayvanlara sentezlenen kimyasal maddeler ve valproat (100 mg/kg, i.p.) verildi ve 30 dakika boyunca davranışsal belirtiler izlendi. Hayvanlar, PTZ uygulamasından hemen sonra şeffaf pleksiglas kafeslere yerleştirilerek 30 dakika boyunca nöbet olup olmadığı değerlendirildi (Şekil 43). İstatistiksel olarak değerlendirildiği zaman, kontrol grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında, anlamlı olarak PTZ grubunda nöbet sayısının fazla olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Diğer gruplar ile karşılatırıldığı zaman ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).



Şekil 43. Deney gruplarında nöbet sayısının ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.

#### 4.3.2. PTZ'ye bağlı olarak gelişen nöbet skoru üzerine valproat ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.

Deney günü PTZ uygulamasından (65 mg/kg, i.p.) 45 dakika önce hayvanlara sentezlenen kimyasal maddeler ve valproat (100 mg/kg, i.p.) verildi ve 30 dakika boyunca ortaya çıkan nöbet şiddetleri, modifiye edilmiş Racine skalasına göre belirlendi (Şekil 44). İstatistiksel olarak değerlendirildiği zaman, PTZ ve kontrol gruplarında anlamlı bir sonuç tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Ayrıca kontrol grubu ile valproat grubu karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptandı ( $p < 0,05$ ).



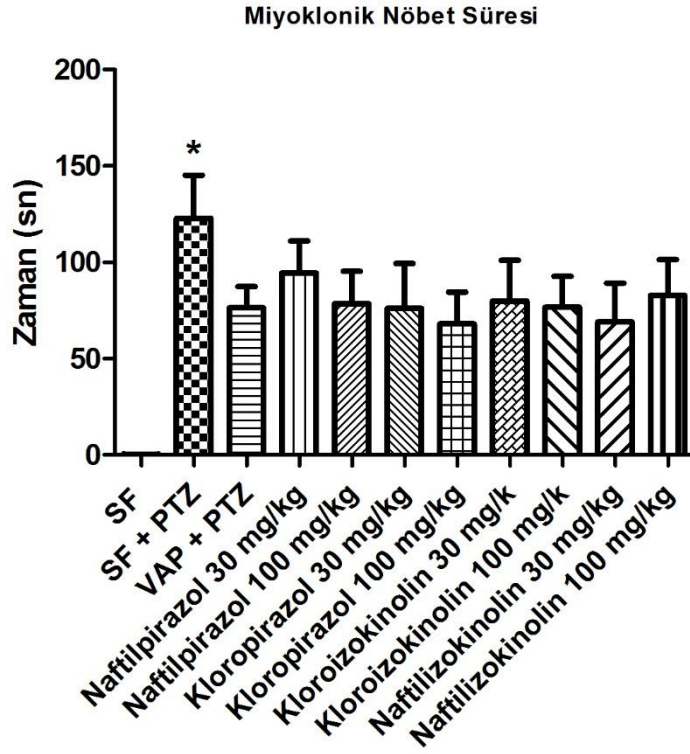
Şekil 44. Deney gruplarında nöbet şiddetinin ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.

#### 4.3.3. PTZ'ye bağlı olarak gelişen miyoklonik nöbet süresi üzerine valproat ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.

Test günü PTZ uygulamasından (65 mg/kg, i.p.) 45 dakika önce hayvanlara sentezlenen kimyasal maddeler ve valproat (100 mg/kg, i.p.) verildi ve 30 dakika boyunca miyoklonik nöbet süresi izlendi. Hayvanlar PTZ uygulamasından hemen sonra şeffaf pleksiglas kafeslere yerleştirilerek 30 dakika boyunca modifiye edilmiş Racine skalasına göre değerlendirildi (Şekil 45). İstatistiksel olarak değerlendirildiği zaman,



kontrol grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında, anlamlı olarak PTZ grubunda miyoklonik nöbet süresi fazla saptandı ( $p<0,05$ ). Miyoklonik nöbet süresi açısından kontrol grubu ile diğer deney grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

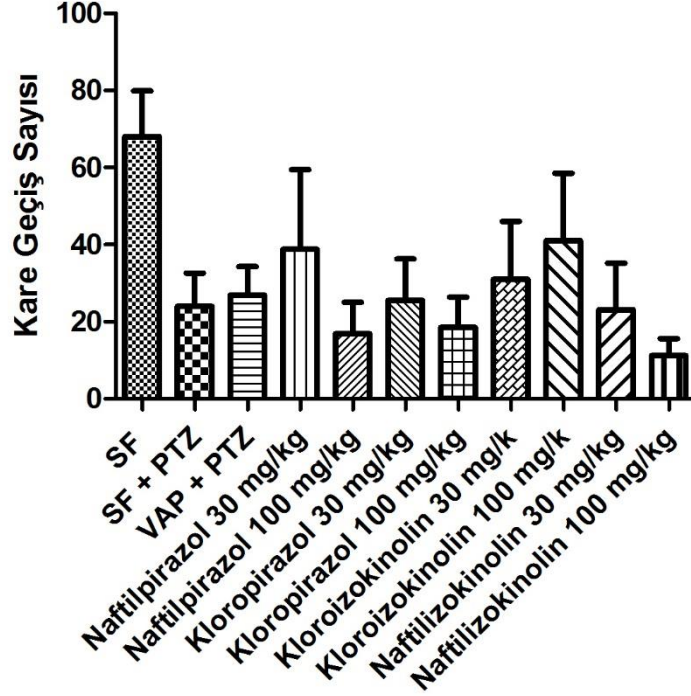


**Şekil 45.** Deney gruplarındamiyoklonik nöbet sürelerinin ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.

#### **4.3.4. PTZ'ye bağlı olarak gelişen lokomotor aktivite üzerine valproat ve sentezlenen kimyasal maddelerin etkileri.**

Test günü PTZ uygulamasından (65 mg/kg, i.p.) 45 dakika önce hayvanlara sentezlenen kimyasal maddeler ve valproat (100 mg/kg, i.p.) verildi ve 30 dakika boyunca lokomotor aktiviteleri değerlendirildi. Kare geçiş sayısı, epilepsi izleme kafesinin zemini 16 eşit kareye bölünerek değerlendirildi. Kare geçiş sayısı, denekler tek tek kafese bırakıldıktan sonra 15 dakikalık deney süresince 4 ayağı ile bir kareden diğer kareye geçiş sayısı göz önüne alınarak hesaplandı (Şekil 46). Kontrol grubu ile

diğer gruplar karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).



Şekil 46. Kare geçiş testinde deney gruplarında kare geçiş sayısının ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi, nöronların aşırı aktivitesi nedeniyle oluşan, tekrarlayan nöbetlerle ve normal nörolojik fonksiyonların bozulması sonucu ortaya çıkan ve gerçekleşen nöbetler sırasında genellikle bilinç kaybı ile karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Dünyada epilepsi “inme”den sonra en yaygın olarak gözlemlenen nörolojik hastalıklardan biridir ve yaklaşık 70 milyon insan epilepsi hastalığından acı çekmektedir (Morimoto ve ark., 2004; Murray ve ark., 2010; Ngugi ve ark., 2010). Türkiyede yapılan araştırmada epilepsi hastalarının prevalansı her 1000 kişiden 6,1 ile 10,2 arasında olduğu tespit edilmiştir (Guvener ve ark., 1997; Calısır ve ark., 2006).

Günümüzde epilepsinin rasyonel bir tedavisi olmamakla beraber uygulanan mevcut tedaviler palyatif karakterlidir. Epilepsi tedavisinde temel strateji bazı antiepileptik ilaçlar ile merkezi sinir sisteminde epilepsiye sebep olan normal olmayan elektriksel deşarjların meydana gelmesini veya yayılmasını önlemek üzerine inşa edilmiştir.

Kronik olarak kullanılan bu ilaçların tedaviyi aksatacak birçok yan etkileri; nörolojik, kognitif bozukluklar, gingiva hiperplazisi, hormonal bozukluklar ve aplastik anemi gibi ciddi sayılabilecek yan etkileri ortaya çıkabilmektedir (Toledano ve Gil-Nagel 2008; Svalheim ve Sveberg 2015). İlâveten antiepileptik ilaçlar kronik olarak uzun süre kullanılmak zorunda olduğundan, bu hastaların kullandıkları diğer ilaçlarla; kardiyovasküler ilaçlar, antikoagulanlar, antibiyotikler, oral kontraseptifler, proton pompa inhibitörleri, tüberküloz ilaçları ve antidepresanlar gibi bazı önemli ilaç veya ilaç grupları ile etkileşmeleri epilepsi tedavisinde önemli problemler ortaya çıkarmaktadır (Patsalos ve Perucca, 2005). Bu ilaçların uzun süre kullanımına bağlı beyinde yeni hemostazlar, nöral adaptasyonlar ve tolerans farmakorezistansa neden olmaktadır (Doeser ve ark., 2015). Öte taraftan tedavi sırasında antiepileptik ilaçların uygun şekilde kullanılmamasına bağlı olarak zamanla, özellikle yaşlı, çocuk ve boşaltım organlarında sorunları olan hastalarda daha belirgin ortaya çıkmakla beraber, hasta uyuncunun azalması gözlemlenmektedir (Stafstrom ve Carmant, 2015). Ayrıca epilepsi hastalarının sürekli ilaç kullanmak mecburiyetinde olmaları ülke ekonomisine önemli mali yük oluşturabilmektedir.

Epilepsi hastalarının nöbetleri veya nöbet sıklığı genellikle modern antiepileptik ilaçlarla ile kısmen kontrol edilebilmektedir. Bununla birlikte, bu hastaların %30'unun daha fazlasında gerçekleşen nöbetler, günümüzdeki modern epilepsi ilaçları ile kontrol edilememektedir (Abdollahi Fard ve Shojaii, 2013). Tüm bunlar dikkatleri yeni nesil veya alternatif antiepileptik ilaçlar üzerine çekmek için yeterli bir neden teşkil etmektedir.

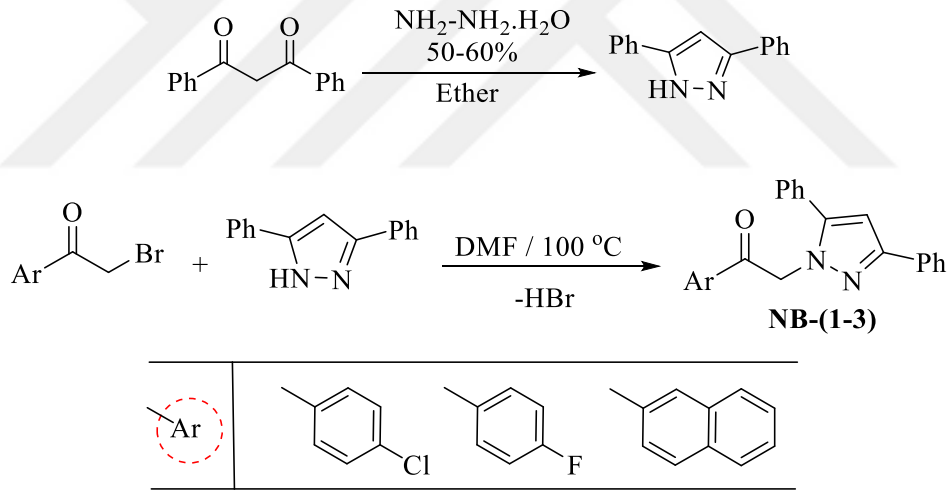
Süstitüe pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirken, hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Son yıllarda, pirazol halkası içeren birçok bileşik başarılı bir şekilde patentlenmiş ve/veya ticarileştirilmiştir. Viagra (Sildenafil) fosfodiesteraz inhibitörü ve erektil disfonksiyon, Celebrex (Celecoxib) (Mengeş ve ark., 2013) anti-inflamatör ve COX-2 inhibitörü, Rimonabant kannabinoid reseptörü ve obezite tedavisinde, Fomepizole (alkol dehidrogenaz inhibitörü) metil alkol antidotu, Ceftolozane 5. nesil antibiotik (Cephalosporin) FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2014'te onaylanmıştır, WAY-VNA-932 oksitosin agonisti, Pyrazomycin antiviral ajan gibi birçok ticari marka ve/veya etken madde bu bileşiklere örnek olarak verilebilir. Bunlara ilave olarak bitki zararlılarını öldürücü etkiye sahip Difenzoquat (Martins ve ark., 2003), yiyecekleri renklendirmede yaygın olarak kullanılan limon sarısı boyası Tartazine (Joule ve Mills, 2007) yine önemli pirazol türevlerindedir. Ayrıca bazı süstitüe pirazol-4-karboksilik asitlerin hipoglisemik aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Cottineau ve ark.,2002). Bunlara ilaveten pirazol türevinin anti-mikrobiyal (Bildirici ve ark., 2009), anti-bakteriyal (Sridhar ve ark., 2004), anti-tümör (Lin ve ark., 2007), sitotoksite (Budzisz ve ark., 2009), anti-depresan, anti-konvülsan (Abdel-Aziz ve ark., 2009), agonist özelliği (Skinner ve ark., 2009), anti-kanser (Nitulescu ve ark., 2010) gibi aktiflikleri rapor edilmiştir.

Haşhaş alkaloitlerinden morfin, papaverin ve altınkökü (ipecac root) olarak bilinen bitkiden elde edilen emetin gibi geniş spektrumlu farmakolojik özelliklere sahip alkaloitlerin ana iskeletini oluşturan izokinolin halkası da çok geniş medikal kullanıma sahiptir (Dzierszinski ve ark., 2002).

Hem pirazol hem de izokinolin halkası içeren bileşiklerin ayrı ayrı antikonvülsan aktivite gösterdiğine örnek ajanlar bulunmaktadır. Bu her iki aktif halkadan biri ya da her ikisini de içinde bulunduracak yeni heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesine ilaveten bunların potansiyel antikonvülsan etkili olması kuvvetle muhtemel düşüncesiyle bu çalışmayla iki halka sisteminiden birini ve/veya her ikisini tek bir yapıda barındıran yeni potansiyel aktif bileşiklerin sentezlenmesi ve bunların *in vivo* antikonvülsan aktivitelerinin araştırılması başarılmıştır.

### 5.1. Bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu

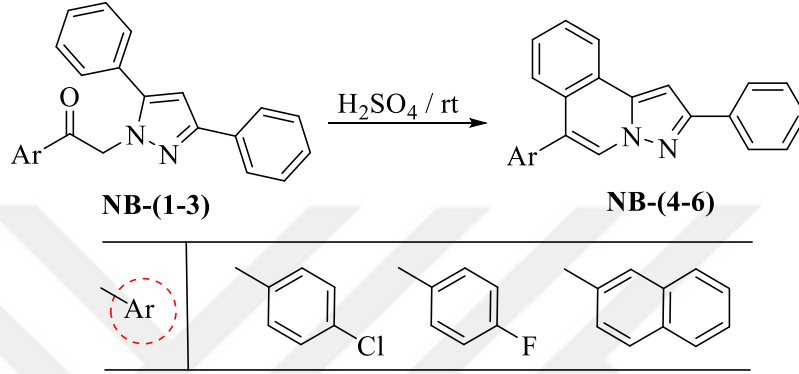
Yapılan çalışmalarda ilk olarak 3,5-difenil-pirazol bileşiği çeşitli 2-bromo-aril-etanon türevleri ile reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Reaksiyonlar sonucu 2-pirazolo-aril-etanon türevlerinde edilmiştir (Şekil 47). Aril grubu 4-kloro-fenil, 4-floro-fenil ve naft-2-il olmak üzere 3 farklı türevi temsil etmektedir.



Şekil 47. Sentezlenen 2-pirazolo-aril-etanon türevlerinin genel reaksiyon denklemi.

Çalışmamızda elde edilen tüm bileşiklerin yapısı elementel analiz,  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları yardımı ile aydınlatılıp tezin bulgular kısmında verilmiştir. 2-Pirazolo-aril-etanon (NB-1-3) türevlerinin  $-\text{CH}_2-$  ve pirazol halkası  $-\text{CH}-$  gruplarının proton NMR spektrumlarında sırasıyla 6.98-6.70 ve 6.02-5.56 ppm aralığında sinyal verdikleri gözlenmiştir. Aynı bileşiklerin karbon NMR spektrumlarında ise karbonil,  $-\text{CH}_2-$  ve pirazol halkası  $-\text{CH}-$  gruplarının karbon sinyalleri ise sırasıyla 191-194, 56-57 ve 103-104 ppm aralığında sinyal verdikleri tespit edilmiştir.

2-Pirazolo-aril-etanon (**NB-1-3**) türevlerinin dehidratasyonu sonucu yapının halkalandırılması amacıyla  $H_2SO_4$  eşliğinde gerçekleştirilen denemeler pirazolo-izokinolin (**NB-4-6**) halka sisteminin oluşumuyla sonuçlanmıştır (Şekil 48). Literatürde benzer reaksiyonun süper asitler katalizörlüğünde gerçekleştirilmiş olduğu örneğe rastlamak mümkün iken aynı amaçla kullanmış olduğumuz  $H_2SO_4$  yöntem itibariyle farklılık ortaya koymaktadır. Reaksiyon verimi %88-92 olarak tespit edilmiştir.



**Şekil 48.** Sentezlenen pirazolo-izokinolin türevlerinin genel reaksiyon denklemi.

Elde edilen pirazolo-izokinolin bileşiklerinin proton NMR spektrumlarında aromatik saha haricinde sinyal gözlenmemiş olması 2-pirazolo-aril-etanon türevlerinde bulunan  $-CH_2-$  grubunun kaybolduğuna ve hedeflenen bileşiklerin oluşmuş olduğuna işaret etmektedir. Yine aynı bileşiklerin  $^{13}C$ -NMR spektrumları incelendiğinde karbonil ve  $-CH_2-$  grubu karbon atomlarının sinyallerinin de gözlenmediği görülmüştür. Yaklaşık 95 ppm civarı ortaya çıkan sinyal ise pirazol halkası  $-CH-$  grubu karbon sinyali şeklinde yorumlanmıştır.

Flor atomu içeren **1c** ve **2c** bileşiklerinin  $^{13}C$ -NMR spektrumları incelendiğinde her iki yapıda da florun bağlı olduğu benzen halkası carbon sinyallerinin dublete yarıldıkları görülmüştür. **1c** bileşiği için 166.13 (d,  $J$ : 256.2 Hz), 131.06 (d,  $J$ : 3.0 Hz), 130.80 (d,  $J$ : 9.4 Hz), 116.09 (d,  $J$ : 21.9 Hz) ve **2c** bileşiği için 162.45 (d,  $J$ : 244.8 Hz), 132.64 (d,  $J$ : 8.2 Hz), 132.41 (d,  $J$ : 3.2 Hz), 116.05 (d,  $J$ : 21.5 Hz) değerleri tespit edilmiştir.

## 5.2. Bileşiklerin antikonvülsan aktivite çalışmaları

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 27.04.2017, Sayı: 2017 / 04).

Araştırmada PTZ modeli kullanıldı. PTZ'nin, GABA<sub>A</sub> reseptörlerini bloke ederek etkisini gösterdiği yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir (Corda ve ark., 1991). PTZ ile indüklenen kimyasal kindling nöbetleri, insan absans epilepsisi ve miyoklonik, jeneralize tonik klonik epilepsi nöbetlerinin (Rossi, 1996) bir hayvan modelidir (Wu ve ark., 2006). Bu model ilaç geliştirmek için sık kullanılan bir epilepsi modelidir (Ali ve ark., 2005).

Çalışmamızda öncelikle söz konusu maddelerimizin fare için akut toksisite testi daha önce araştırılmadığından dolayı bu maddelerin toksisite testi için her grupta 3 fare olacak şekilde 3 farklı dozda (30 mg/kg, 100 mg/kg ve 300 mg/kg) 9 adet fareye verilerek tespit edildi. Toksikite testinin sonucuna dayanılarak, sentezlenen maddelerimizin 30 mg/kg, 100 mg/kg dozlarında toksik olmadığını tespit edildi. Bu sonuçlara dayanılarak deney grupları oluşturuldu ve çalışmalar başlatıldı.

Araştırmamızda farelere 7 gün boyunca, serum fizyolojik, valproik asit ve sentezlenen kimyasal maddeler (30 mg/kg, 100 mg/kg) uygulandı. Test günü PTZ uygulamasından (65 mg/kg, i.p) 120 dakika önce hayvanlara sentezlenen kimyasal maddeler verilerek 15 dakika boyunca davranışsal belirtiler izlendi. İstatistiksel olarak değerlendirildiği zaman, kontrol grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında, anlamlı olarak PTZ grubunda nöbet sayısı fazla olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Ayrıca PTZ grubu ile karşılaştırıldığında valproik asit ve diğer deney gruplarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Sonuçlarımız 65 mg/kg PTZ enjeksiyonunun 15 dk ve üzerinde süren nöbetler oluşturduğunu göstermektedir.

PTZ enjeksiyonu sonrasında hayvanlar tek tek 50x40x40 büyüklüğündeki üstü açık dikdörtgen bir cam fanus içerisine konulmuş ve 1533 dakikalık gözlem süresince nöbet skorlaması Racine skalası kriter alınarak değerlendirildi (İlhan ve ark. 2005; Kiasalari ve ark. 2013).

Farelerdeki nörolojik bozukluğun olup olmadığını tespiti için lokomotor aktiviteye bakıldı. PTZ grubu ile karşılaştırıldığında valproik asit ve diğer deney gruplarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak; bu çalışmayla 3 tane 2-pirazolo-aril-etanon bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerden de yine 3 tane pirazolo-izokinolin türevinin sentezi başarılmıştır. Her bir gruptan 2'şer tane olmak üzere toplam 4 bileşiğin antikonvülsan aktivitesi in vivo denemelerle incelenmiştir. Toksikite çalışmalarımızda maddelerin toksik olmadığı görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin kullandığımız akut PTZ modelinde davranışsal olarak antikonvülsan etkilerinin olmadığı görülmektedir. Fakat gerekirse bu maddelerin, PTZ'ye bağlı kronik epilepsi modelinde veya başka deneysel epilepsi modellerinde denenmesi uygun olacaktır.

Bu bileşikler için in vitro glutamik asit gibi biyogenik aminlerin ve glutamat dekarboksilaz, GABA transaminaz, karbonik anhidraz gibi enzimlerin beyin dokusundaki düzeyinin ölçülmesi gibi antikonvülsan aktivite belirleme çalışmalarımız da devam etmektedir.



## KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz M, El-Din A, Abuo-Rahma G, Hassan AA. Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *Eur J Med Chem.* 2009;44:3480–87.
- Abdollahi Fard M ve Shojaii A. Efficacy of Iranian traditional medicine in the treatment of epilepsy. *BioMed research international.* 2013.
- Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Gökhan N, Dalkara S ve ark. *Farmasötik Kimya.* Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2004.
- Ali A, Ahmad FJ, Pillai KK, Vohora D. Amiloride protects against pentylenetetrazole induced kindling in mice. *Br J Pharmacol.* 2005;145 (7):880-84.
- Andre V, Pineau N, Motte JE, Marescaux C, Nehlig A. Mapping of neuronal networks underlying generalized seizures induced by increasing doses of pentylenetetrazol in the immature and adult rat: a c-Fos immunohistochemical study. *Eur J Neurosci.* 1998;10(6):2094-106.
- Aydos, TR. Antikonvülsanlar ve Antiepileptikler [İnternet]. 2018 [Erişim tarihi:10 Temmuz 2108]. Erişim adresi: <https://www.google.com.tr/search?q=aydos+antikonv%C3%BClsan&oq=aydos+antikonv%C3%BClsan&aqs=chrome..69i57.9447j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
- Bağırıcı F ve Bostancı M. Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Deneysel Epilepsi. *J Exp Clin Med.* 2001;18(2).
- Bailey DM, Hansen PE, Hlavac AG, Baizman E R, DeFelice AF, Feigenson ME. et all. 3, 4-Diphenyl-1H-pyrazole-1-propanamine antidepressants. *J Med Chem.* 1985; 28(2), 256-60.
- Behr LC, Fusco R ve Jarboe CH. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings.* Ed. Weissberger A, Interscience Publishers. NewYork:1967.
- Bekhita AA ve Abdel-Aziemb T. Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-inflammatory antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem.* 2004;12:1935–45.
- Bildirici İ, Şener A, Atalan E, Battal AH, Genç H. Synthesis and Antibacterial Activity of 4-Benzoyl-1-(4-Carboxy-Phenyl)-5-Phenyl-1H-Pyrazole-3-Carboxylic Acid and Derivatives. *Med Chem Res.* 2009;18:327–40.
- Bischler A ve Napieralski B. *Ber. Dtsch Chem Ges.* 1893;26.2:1903-08.
- Blay G, Fernandez I, Molina E, Munoz MC, Pedroa JR, Vilaa C. Diastereoselective Michael addition of (S)-mandelic acid enolate to 2-arylidene-1,3 diketones: enantioselective diversity-oriented synthesis of densely substituted pyrazoles. *Tetrahedron.* 2006;62:8069-79.
- Bohm VPW and Herrmann WA. Nonaqueous ionic liquids: superior reaction media for the catalytic Heck-vinylation of chloroarenes. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany).* 2000;6(6):1017-25.

- Bringmann G, Wenzel M, Kelly TR, Boyd MR, Gulakowski RJ, Kaminsky R et al. Octadehydromichellamine, a structural analog of the anti-HIV michellamines without centrochirality. *Tetrahedron*. 1999;55(6):1731-40
- Browne TR, Holmes GL. *Epilepsy*. Reply. *New Engl J Med*. 2001;345(6):468-69.
- Brownell WB ve Weston AW. A new synthesis of croweacin aldehyde. *J Am Chem Soc*. 1951;73(10):4971-72.
- Brunton LL. Goodman Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2006.
- Budzisz E, Miernicka M, Lorenz I, Mayer P, Krajewska U, Rozalski M. *Polyhedron*. 2009;28:637-45.
- Bulaj G, Green BR, Lee HK, Robertson CR, White K, Smith MD. et al. Design, synthesis, and characterization of high-affinity, systemically-active galanin analogues with potent anticonvulsant activities. *J Med Chem*. 2008;51(24):8038-47.
- Bülbül M, Saraçoğlu N, Küfrevioğlu Öİ, Çiftçi M. *Bioorg Med Chem*. 2002;10:2561-67.
- Calışır N, Bora I, Irgil E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa City center, an urban area of Turkey. *Epilepsia*. 2006;47(10):1691-99.
- Capilla AS, Romera M, Pujol MD, Caignard DH, Renard P. *Tetrahedron*. 2001;57(39):8297-03.
- Carmichael AJ, Earle MJ, Holbrey JD, McCormac PB, Seddon KR. The Heck reaction in ionic liquids: a multiphasic catalyst system. *Org Lett*. 1999;1(7):997-1000.
- Castillo J, Hung J, Rodriguez M, Bastidas E, Laboren I, Jaimes, A. LED fluorescence spectroscopy for direct determination of monoamine oxidase B inactivation. *Anal Biochem*. 2005;343(2):293-98.
- Chang EM, Chen TH, Wong FF, Chang EC, Yeh MY. Convenient and efficient synthesis of pyrazole-based DHODase inhibitors from 3-aryl-4-cyanosydnone. *Synlett*. 2006;06:901-04.
- Chen C, Wilcoxon K, McCarthy JR. A Convenient One-Pot Synthesis of 4-Amino-3-arylpyrazoles from a-Phthaloyla minoacetophenones. *Tetrahedron Lett*. 1998;39:8229-32.
- Corda MG, Orlandi M, Lecca D, Carboni G, Frau V, Giorgi O. Pentylenetetrazolinduced kindling in rats: effect of GABA function inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40(2):329-33.
- Cottineau B, Toto P, Marot C, Pipaud A, Chenault J. Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids. *ACS Med Chem Lett*. 2002;12(16):2105-2108.
- Cvetovich RJ, Pipik B, Hartner FW and Grabowski EJ. Rapid synthesis of tetrahydro-4H-pyrazolo [1, 5-a] diazepine-2-carboxylate. *Tetrahedron Lett*. 2003;44(31):5867-70.
- Czerwinski KM, Cook JM. Stereochemical control of the Pictet-Spengler reaction in the synthesis of natural products. *Adv Heterocycl Nat Prod Synth*. 1996;3:217-77.

- Çalış Ü, Antiepileptik ilaçlar [İnternet]. 2018 [Erişim tarihi:19 Haziran 2018]. Erişim adresi: [http://yunus.hacettepe.edu.tr/~ucalis/PDF/C13\\_old.pdf](http://yunus.hacettepe.edu.tr/~ucalis/PDF/C13_old.pdf).
- Dai H, Yu HB, Liu JB, Li YQ, Qin X, Zhang X, Fang JX et al. Synthesis and bioactivities of novel trifluoromethylated pyrazole oxime ether derivatives containing a pyridyl moiety. *J Org Chem. Arkivoc*: 2009; 126.
- Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action. The evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41(11):1364-74.
- Dey BB ve Govindachari TR, *Proc. Nat Inst Sci India*. 1940;6:219.
- Dey BB, Ramanathan VS, *Proc. Nat Inst Sci India*. 1943;9:193.
- Doeser A, Dickhof G, Reitze M, Uebachs M, Schaub C, Pires NM, Bonifácio MJ, Soares-da-Silva P, Beck H. Targeting pharmacoresistant epilepsy and epileptogenesis with a dual-purpose antiepileptic drug. *Brain*. 2015;138(Pt 2):371-87.
- Doi S, Shirai N, Sato Y. *J Chem. Soc. Perkin Trans*. 1997;1:2217.
- Dzierszynski F, Coppin A, Mortuaire M, Dewally E, Slomianny C, Ameisen JC, DeBels F, Tomavo S. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002;46:3197-07.
- Eicher T, Hauptmann S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*. Wiley-VCH. Weinheim. 2003;p.179.
- Elguero J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K. 1984. Vol. 5, p 167.
- Erdinç OO. Epilepsiyi sınıflandırma [İnternet]. 2010. [Erişim tarihi: 27 Temmuz 2018]. Erişim adresi: <http://www.oguzerdinc.com/tr/article/category/epilepsi-1671.html>.
- Eyzaguirre C, Lilienthal JL. Veratric Effects of Pentamethylenetetrazol(metrazol) and 2,2-bis(p-chlorophenyl) 1, 1, 1 trichloroethane (DDT) on mammalian neuromuscular function, *Proceedings of the society of experimental biology and medicine*. 1949: 70, 272.
- Fink BE, Mortensen DS, Stauffer SR, Aron ZD, Katzenellenbogen JA. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens. *Chemistry and biology*. 1999;6(4):205-19.
- Finn J, Mattia K, Morytko M, Ram S, Yang Y, Wu X et al. Discovery of a potent and selective series of pyrazole bacterial methionyl-tRNA synthetase inhibitors. *ACS Med Chem Lett*. 2003;13(13):2231-34.
- Fischer T, Sethi A, Welton T, Woolf J. Diels-Alder reactions in room-temperature ionic liquids. *Tetrahedron Lett*. 1999;40(4):793-96.
- Fodor G, Nagubandi S. Correlation of the von Braun, Ritter, Bischler-Napieralski, Beckmann and Schmidt reactions via nitrilium salt intermediates. *Tetrahedron*. 1980;36(10):1279-1300.
- Fodor G, Nagubandi S. Novel condensing agents for bischler-napieralski type cyclodehydration. *Chemischer Informationsdienst*. 1981;15:165.
- Fustero S, Sánchez-Roselló M, Barrio P ve Simón-Fuentes A. From 2000 to Mid-2010: a fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chem Rev*. 2011;111(11):6984-7034.

- Gender WJ, In R. Adams, editor: Organic Reactions. New York: Wiley; vol. 6, (1951), p 191.
- Gerstenberger BS, Rauckhorst MR, Starr JT. One-pot synthesis of N-arylpyrazoles from arylhalides. *Organic letters*. 2009;11(10):2097-2100.
- Gilchrist TL. *Heterocyclic Chemistry*. University of Liverpool. Longman. New York. 1997.
- Gupton JT, Clough SC, Miller RB, Norwood BK, Hickenboth CR, Chertudi IB et al. The application of vinylogous iminium salt derivatives to the regiocontrolled preparation of heterocyclic appended pyrazoles. *Tetrahedron*. 2002;58(27):5467-74.
- Guvener HA, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population based studies using identical protocols. *Epilepsia*. 1997;38:716-22.
- Halcrow MA. The synthesis and coordination chemistry of 2,6-bis(pyrazolyl)pyridines and related ligands-Versatile terpyridine analogues. *Coord Chem Rev*. 2005;249(24):2880-08.
- Hamilton GR and Baskett TF. In the arms of Morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth*. 2000;47(4):367-74.
- Heler ST ve Natarajan SR. 1,3-Diketones from Acid Chlorides and Ketones: A Rapid and General One-Pot Synthesis of Pyrazoles. *Org Lett*. 2006;8:2675-78.
- Herrmann WA ve Böhm VP. Heck reaction catalyzed by phosphapalladacycles in non-aqueous ionic liquids. *J Organomet Chem*. 1999;572(1):141-45.
- Hoogewerff S and VanDorp WA. Sur les produits de l'oxydation de l'isoquinoléine par le permanganate de potassium. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1885;4(8):285-93.
- Huang Q, Hunter JA, Larock RC. Synthesis of substituted isoquinolines by electrophilic cyclization of iminoalkynes. *J Org Chem*. 2002; 67(10): 3437-44.
- Huang YR ve Katzenellenbogen JA. Regioselective synthesis of 1, 3, 5-triaryl-4-alkylpyrazoles: novel ligands for the estrogen receptor. *Org Lett*. 2000;2(18):2833-36.
- Humphries PS ve Finefield JM. Microwave-assisted synthesis utilizing supported reagents: a rapid and versatile synthesis of 1, 5-diarylpyrazoles. *Tetrahedron Lett*. 2006;47(14):2443-46.
- Ishiwata S and Itakura K. Syntheses of 6-amino-1-phenylisoquinolines by bischler-napieralski reaction. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1968;16(5):778-83.
- Ishiwata S ve Itakura K. Synthesis of Aminoisoquinolines and Related Compounds. II. Syntheses of 6-Amino-1-benzylisoquinolines by the Bischler-Napieralski Reaction. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1969;17(11):2256-60.
- Ishikawa T, Shimooka K, Narioka T, Noguchi S, Saito T, Ishikawa A ve ark. Anomalous Substituent Effects in the Bischler– Napieralski Reaction of 2-Aryl Aromatic Formamides. *J Org Chem*. 2000;65(26):9143-51.
- İzokinolinler [İnternet]. 2018 [Erişim tarihi: 5 Haziran 2018]. Erişim adresi: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI>.

- Janin Y. Synthetic Accesses to 3/5-pyrazole Carboxylic Acids. *Mini Rev Org Chem.* 2010;7(4):314-23.
- Joule JA and Mills K. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, Blackwell Publishing, Oxford. 2007.
- Judeh ZM, Ching CB, Bu J, McCluskey A. The first Bischler–Napieralski cyclization in a room temperature ionic liquid. *Tetrahedron Lett.* 2002;43(29):5089-91.
- Jung JC, Watkins EB, Avery MA. Synthesis of 3-substituted and 3, 4-disubstituted pyrazolin-5-ones. *Tetrahedron.* 2002;58(18):3639-46.
- Kametani TJ, Fukumoto K, In G. Grethe, editor: *Isoquinolines*. New York: Wiley-Interscience; 1981, p 139.
- Kametani T, Fukumoto K, Fujihara M. *J Chem Soc. Perkin Trans.* 11972; 1394
- Kasımoğulları R, Bülbül M, Arslan BS, Gökçe B. Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-sulfonamide. *Chem Heterocycl Compd.* 2010;45(11):4769-73.
- Katoch-Rouse R, Pavlova OA, Caulder T, Hoffman AF, Mukhin AG, Horti AG. Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Evaluation of SR141716 Analogues: Development of Central Cannabinoid Receptor Ligands with Lower Lipophilicity. *J Med Chem.* 2003;46: 642 – 45.
- Katritzky AR, Vakulenko AV, Akue-Gedu R, Gromova AV, Witek R. and Rogers, JW, Regiospecific preparation of 1,4,5- trisubstituted pyrazoles from 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-aryl)-2- propenals. *Arkivoc.* 2007;9-21.
- Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Feryal Matbaacılık San; 2009.
- Kees KL, Fitzgerald JJ, JrSteiner KE, Mattes JF, Mihan B, Tosi T et al. New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure- Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and – pyrazolones. *J Med Chem.* 1996;39(20):3920 -28.
- Kitson SL, J. *Labelled Compd. Radiopharm.* 2007;50:290.
- Kohl BK, Dannhardt G. The NMDA receptor complex: a promising target for novel antiepileptic strategies. *Curr Med Chem.* 2001;8:1275–89.
- Kong LD, Cheng CH, Tan RX. Monoamineoxidase inhibitors from rhizome of *Coptis chinensis*. *Planta Med.* 2001;67:74–6.
- Krall RL, Penry JK, White BG, Kupferberg HJ, Swinyard EA. Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia* 1978);19(4):409-28.
- Kulkarni SK, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. *Phytother Res.* 2010;24:317–24.
- Kulkarni SK, Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. *Eur J Pharmacol.* 2008;589:163–72.
- Kulkarni SK, Dhir A. Possible involvement of l-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberine chloride. *Eur J Pharmacol.* 2007;569:77–83.

- Kupeli E, Kosar M, Yesilada E, Baser HC. A comparative study on the antiinflammatory, anti-nociceptive and anti-pyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish Berberis species. *Life Sci.* 2002;72:645–57.
- Kurtaran R, Hopa Ç, Alkan M, Kara H. 3,4,5-trimetilpirazolün Sentezi. 100K'de Tek Kristal X-Işınları Yapısı ve Termal Özellikleri, *SDU Journal of Science (E-Journal)*. 2010;5(2):200-210.
- Lee B, Kang P, Lee KH, Cho J, Nam W, Lee WK, Hur NH. Solid-state and solvent-free synthesis of azines, pyrazoles, and pyridazinones using solid hydrazine. *Tetrahedron Lett.* 2013;54(11):1384-88.
- Lemke TL (Eds), Williams DA Foye WO. Foye's principles of medicinal chemistry. Lippincott Williams and Wilkins. 2002;131.
- Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channel defects in idiopathic epilepsies, *Curr Pharm Des.* 2005;11(21):2737-52.
- Lévai A, Silva AMS, Cavaleiro JAS, Alkorta I, Elguero J and Jeko J. Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3- Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine. *Eur J Org Chem.* 2006;2825–32.
- Lin R, Chiu G, Yu Y, Connolly PJ, Li S, Lu Y et al. *ACS Med Chem Lett.* 2007;17:4557-61.
- Londershausen M. Approaches to new parasiticides. *Pesticide science.* 1996;48(4):269-92.
- Malawska B. New anticonvulsant agents. *Curr Top Med Chem.* 2005;5(1): 69-85.
- Marinnzik AL, Felder ER. Solid support synthesis of highly functionalized pyrazoles and isoxazoles; scaffolds for molecular diversity. *Tetrahedron Lett.* 1996; 37(7):1003-06.
- Martins MA, Pereira CM, Beck P, Machado P, Moura S, Zanatta N et al. Microwave-assisted synthesis of 5-trichloromethyl substituted 1-phenyl-1H-pyrazoles and 1, 2-dimethylpyrazolium chlorides. *Tetrahedron Lett.* 2003; 44(35):6669-72.
- Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 13th ed.; Merck: Whitehouse Station, NJ. 2001, p 121.
- Miyatani K, Ohno M, Tatsumi K. Bischler-Napieralski Cyclization of N-[2-(2-Bromo-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethyl]-N-[(S)-1-phenylethyl] 2-(2-bromo-4, 5-dimethoxyphenyl) acetamide Accompanied by Elimination of Chiral Auxiliary. *Heterocycles.* 2001;55(3):589-95.
- Montoya V, Pons J, García-Antón J, Solans X, Font-Bardia M, Ros J. Reaction of 2-hydroxyethylhydrazine with a trifluoromethyl- $\beta$ -diketone: Study and structural characterization of a new 5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4, 5-dihydropyrazole intermediate. *J Fluor Chem.* 2007;128(9):1007-11.
- Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* 2004; 73(1): 1-60.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Aboyans V et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012; 380(9859): 2197-23.

- Muruganantham R, Mobin SM, Namboothiri IN. Base-mediated reaction of the Bestmann– Ohira Reagent with nitroalkenes for the regioselective synthesis of phosphonylpyrazoles. *Org Lett.* 2002; 9(6): 1125-28.
- Nardi D, Tajana A, Leonardi A, Pennini R, Portioli F, Subissi A. Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl) imidazoles and N-( $\omega$ -phenyl- $\omega$ -hydroxyalkyl) imidazoles. *J Med Chem.* 1981; 24(6): 727-31.
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia.* 2010; 51(5): 883-90.
- Nicoletti M, O'Hagan D, Slawin AM. The asymmetric Bischler–Napieralski reaction: preparation of 1, 3, 4-trisubstituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines. *J Chem Soc Perkin 1.* 2002; 1, (1): 116-21.
- Nitulescu G M, Draghici C, Missir A V. Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation. *Eur J Med Chem.* 2010; 45(11): 4914-19.
- Olivera R, SanMartin R, Dominguez E. A combination of tandem amine-exchange/heterocyclization and biaryl coupling reactions for the straightforward preparation of phenanthro [9, 10-d] pyrazoles. *J Org Chem.* 2000; 65(21): 7010-19.
- Onat F. Epilepsinin deneysel modelleri. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri;* 2008;4:37-43.
- Paaladiensh T, Antonio M, Cythia D, Sergei S, Kathy M, Costa I. The MCT ketogenic diet. Effects on animal seizure models, *Exp Neurol.* 2000: 161, 696-703.
- Park HJ, Lee K, Park SJ, Ahn B, Lee JC, Lee KI et al. Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers. *ACS Med Chem Lett.* 2005; 15(13): 3307-12.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet Neurology.* 2003; 2(8): 473-81.
- Peng WH, Lo KL, Lee YH, Hung TH, Lin YC. Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. *Life Sci.* 2007; 81(11): 933-38.
- Peng WH, Wu CR, Chen CS, Chen CF, Leu ZC, Hsieh MT. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors. *Life Sci.* 2004; 75(20): 2451-62.
- Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Rogers RS et al. Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1 H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem.* 1997; 40(9): 1347-65.
- Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation, I. Afterdischarge threshold, Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1972a: 32, 269-279.
- Robertson DW, Krushinski JH, Beedle EE, Leander JD, Wong DT, Rathbun RC. Structure-activity relationships of (arylalkyl) imidazole anticonvulsants: comparison of the (fluorenylalkyl) imidazoles with nafimidone and denzimol. *J Med Chem.* 1986; 29(9): 1577-86.

- Rosiere CE, Grossman MI. An analog of histamine that stimulates gastric acid secretion without other actions of histamine. *Science*. 1951; 113(2945): 651.
- Rossi J. Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology*. 1996;111(1):87-100.
- Röder JC, Meyer F, Pritzkow H. A Homoleptic Zirconium Complex with Four Bulky  $\eta^2$ -Pyrazolato Ligands. *Z Naturforsch C*. 2002; 57(7): 773-76.
- Saikia A, Barthakur MG, Borthakur M, Saikia CJ, Bora U, Boruah RC. Conjugate base catalysed one-pot synthesis of pyrazoles from  $\beta$ -formyl enamides. *Tetrahedron Lett*. 2006; 47(1): 43-46.
- Sakya SM, Abrams B, Snow SL, Rast B. Facile microwave assisted decarbonylation of 4-formyl group in 5-alkyl amino substituted pyrazoles. *Tetrahedron Lett*. 2008; 49(14): 2280-82.
- Sánchez-Sancho F, Mann E, Herradon B. Efficient syntheses of polyannular heterocycles featuring microwave-accelerated Bischler-Napieralski reaction, stereoselective Heck cyclization, and Claisen rearrangement. *Synlett*. 2000; (04): 509-13.A
- Schachter SC. Botanicals and herbs: a traditional approach to treating epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(2): 415-20.
- Schlittler E, Müller J. Eine neue Modifikation der Isochinolinsynthese nach Pomeraz-Fritsch. *Helv Chim Acta*. 1948; 31(3): 914-24.
- Schmidt A, Habeck T, Kindermann MK, Nieger M. New pyrazolium-carboxylates as structural analogues of the pseudo-cross-conjugated betainic alkaloid nigellicine. *J Org Chem*. 2003; 68(15): 5977-82.
- Shi YW, Min FL, Qin B, Zou X, Liu XR, Gao Liao WP et al. Association between HLA and Stevens–Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B\* 1502?. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. (2012); 111(1): 58-64.
- Siddall TL, Ouse DG, Benko ZL, Garvin GM, Jackson JL, Weimer MR et al. Synthesis and herbicidal activity of phenyl-substituted benzoylpyrazoles. *Pest Manag Sci*. 2002; 58(12): 1175-86.
- Singer RA, Doré M, Sieser JE, Berliner MA. Development of nonproprietary phosphine ligands for the Pd-catalyzed amination reaction. *Tetrahedron Lett*. 2006; 47(22): 3727-31.
- Singh SK, Reddy MS, Shivaramakrishna S, Kavitha D, Vasudev R, Babu JM, Rao YK et al. Modified reaction conditions to achieve high regioselectivity in the two component synthesis of 1, 5-diarylpyrazoles. *Tetrahedron Lett*. 2004; 45(41): 7679-82.
- Singh SP, Kumar D, Batra H, Naithani R, Rozas I, Elguero J. The reaction between hydrazines and  $\beta$ -dicarbonyl compounds: proposal for a mechanism. *Can J Chem*. 2000; 78(8): 1109-20.
- Skinner PJ, Webb PJ, Sage CR, Dang HT, Pride CC, Semple G et al. 5-N, N-Disubstituted 5-aminopyrazole-3-carboxylic acids are highly potent agonists of GPR109b. *ACS Med Chem Lett*, 19(15), 4207-09.



- Snead OC, Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents. *J Neural Transm Suppl.* 2009; 35: 7-19.
- Sobieszek G, Borowicz KK, Kimber-Trojnar Z, Malek R, Piskorska, Czuczwar SJ. Zonisamide: A new antiepileptic drug. *Pol J Pharmacol.* 2003; 55 (5): 683-89.
- Sotomayor N, Domínguez E, Lete E. Bischler– Napieralski Cyclization– N/C-Alkylation Sequences for the Construction of Isoquinoline Alkaloids. Synthesis of Protoberberines and Benzo [c] phenanthridines via C-2 ‘-Functionalized 3-Arylisoquinolines<sup>1</sup>. *J Org Chem.* 1996; 61(12): 4062-72.
- Sridhar R, Perumal PT, Etti S, Shanmugam G, Ponnuswamy MN, Mathivanan N et al. Design, synthesis and anti-microbial activity of 1H-pyrazole carboxylates. *ACS Med Chem Lett.* 2004; 14(24): 6035-40.
- Stables JP and Kupferberg HJ, Mechanisms of action revisited: drug discovery, testing and clinical prediction, *Challenge Epilepsy - New Anticonvulsant Drugs*, Blackwell Science Ltd., Boston, 1998, pp. 7-27.
- Stables JP and Kupferberg HJ. The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: preclinical anticonvulsant screening project, in: G.T.P. Avanzini, M. Avoli (Eds.), *Molecular and Cellular Targets for Antiepileptic Drugs*, John Libbey and Company Ltd. London, 1997, pp. 191-98.
- Stables JP, Kupferberg HJ. The NIH anticonvulsant drug development (ADD) program: preclinical anticonvulsant. *Molecular and cellular targets for antiepileptic drugs.* 1997; 12, 191.
- Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(6): a022426.
- Stanovnik B, Bevk D, Grošelj U, Meden A, Svete J, Synthesis of substituted 2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahydropyrazolo [4, 3-d][1, 2] diazepine-8-carboxylates. *Tetrahedron.* 2006; 62(34): 8126-32.
- Stauffer SR, Coletta CJ, Tedesco R, Nishiguchi G, Carlson K, Katzenellenbogen JA et al. Pyrazole ligands: structure– affinity/activity relationships and estrogen receptor- $\alpha$ -selective agonists. *J Med Chem.* 2000; 43(26): 4934-47.
- Stauffer SR, Huang Y, Coletta CJ, Tedesco R, Katzenellenbogen JA. Estrogen pyrazoles: defining the pyrazole core structure and the orientation of substituents in the ligand binding pocket of the estrogen receptor. *Bioorganic and medicinal chemistry.* 2001; 9(1): 141-50.
- Suna E, Trapencieris P. Synthesis of racemic 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines and their resolution. *Chem Heterocycl Compd (N Y).* 2000; 36(3): 287-300.
- Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure.* 2015; 28: 12-17.
- Swinyard EA, Castellion AW, Fink GB, Goodman LS. Some neurophysiological and neuropharmacological characteristics of audiogenic-seizure-susceptible mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1963;140(3): 375-84.
- Şener A, Kasim Şener M, Bildirici I, Kasimogullari R, Akcamur Y. Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones: Synthesis and

reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. *J Heterocycl Chem.* 2002; 39(5): 869-75.

Tanitime A, Oyamada Y, Ofuji K, Fujimoto M, Suzuki K, Yamagishi JI et al. Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ring. *Bioorganic and medicinal chemistry.* 2004; 12(21): 5515-24.

Terlemez İ. Jeneralize nöbetler [İnternet]. 2018. [Erişim tarihi: 2 Şubat 2018]. Erişim adresi: <http://noroloji.blogspot.com/2007/04/jeneralize-nbetler.html>

Terrett NK, Bell AS, Brown D, Ellis P. Sildenafil (VIAGRATM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorganic and medicinal chemistry letters.* 1996; 6(15): 1819-24.

Turner RA. *Screening Methods in Pharmacology.* Academic Press, New York. 1969.

Van Herk T, Brussee J, Van den Nieuwendijk AMCH, Van Der Klein PAM, IJzerman AP, Lorenzen A et al. Pyrazole derivatives as partial agonists for the nicotinic acid receptor. *J Med Chem.* 2003; 46(18): 3945-51.

Varano F, Catarzi D, Colotta V, Filacchioni G, Galli A, Carlà V et al. Synthesis and biological evaluation of a new set of pyrazolo [1, 5-c] quinazoline-2-carboxylates as novel excitatory amino acid antagonists. *J Med Chem.* 2002; 45(5): 1035-44.

Varvounis G, Flamegos Y, Pilidis G. Pyrazol-3-ones part 1: Synthesis and applications. 2001; 80: 73–156.

Varvounis G, Fiamegos Y, Pilidis G. Pyrazol-3-ones. Part 2. Reactions of the Ring Atoms. *Chem Inform.* 2005; 36(18): 141–272.

Varvounis G, Fiamegos Y, Pilidis G. Pyrazol-3-ones. Part III: reactivity of the ring substituents. *Adv Heterocycl Chem.* 2008; 95: 27-141.

Walker KA, Wallach MB, Hirschfeld DR. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J Med Chem.* 1981; 24(1): 67-74.

Wang DJ, Fan L, Zheng CY, Fang ZD. Synthesis and anti-microbial activity of some new fluorinated 1H-pyrazoles. *J Fluor Chem.* 2010; 131(5): 584-86.

Wang F, Zhao G, Cheng L, Zhou HY, Yao WX et al. Effects of berberine on potassium currents in acutely isolated CA1 pyramidal neurons of rat hippocampus. *Brain research.* (2004); 999(1): 91-97.

Wang XJ, Tan J, Grozinger K. A significantly improved condition for cyclization of phenethylcarbamates to N-alkylated 3, 4-dihydroisoquinolones. *Tetrahedron lett.* 1998; 39(37): 6609-12.

Wang ZX, Qin HL. Solventless syntheses of pyrazole derivatives. *Green Chemistry.* (2004); 6(2): 90-92.

Weiergräber M, Matar N, Jin W, Wrubel H, Hescheler J, Schneider T. Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels. *Epilepsy Res.* 2009; 83(2-3): 224-34.

White HS, Johnson M, Wolf HH, Kupferberg HJ. The early identification of anticonvulsant activity: role of the maximal electroshock and subcutaneous pentylenetetrazol seizure models. *Ital J Neurol Sci.* 1995; 16(1-2): 73-77.

White HS. General principles: discover and preclinical development of antiepileptic drugs. *Antiepileptic drugs*. 2002.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Demirgören S. *Vander insan fizyolojisi*. Güven Kitabevi. 2010.

Wiley RH, Wiley P. *Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives*, John Wiley and Sons, New York. 1964.

Wojtal K, Gniatkowska-Nowakowska A, Czuczwar SJ. Is nitric oxide involved in the anticonvulsant action of antiepileptic drugs. *Pol J Pharmacol*. 2003; (55): 535-42.

Wu XH, Ding MP, Zhu-Ge ZB, Zhu YY, Jin CL, Chen Z. Carnosine, a precursor of histidine, ameliorates pentylene-tetrazole-induced kindled seizures in rat. *Neurosci Lett*. 2006;400(1):146-49.

Xu L, Chen W, Xiao J. Heck reaction in ionic liquids and the in situ identification of N-heterocyclic carbene complexes of palladium. *Organometallics*. 2000; 19(6): 1123-27.

Yenidede D, Gümüş S, Gümüş A. Isoquinoline-substituted triazole and pyran derivatives: synthesis and computational studies. *Turk J Chem*. 2016; 40(4): 655-66.

Yoo JH, Yang EM, Cho JH, Lee JH, Jeong SM, Jang CG et al. Inhibitory effects of berberine against morphine-induced locomotor sensitization and analgesic tolerance in mice. *Neuroscience*. 2006; 142(4): 953-61.

Zhu F, Qian C. Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease. *BMC neuroscience*. (2006); 7(1): 78.


## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Van/Merkez'de dünyaya geldi. İlköğretimi Van Gazi İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra 2002 yılında Van Milli Piyango Anadolu Lisesi'ne başladı. 2006 yılında bu okuldan da mezun oldu ve bir yıl sonra İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni kazandı. 2007-2012 yılları arasında bu fakültede eğitim gördü ve mezun olduktan sonra eczane eczacılığı yapmaya başladı. 2014 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı.



## EKLER

### EK 1. YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (YUHADYEK) Araştırma Başvuru Onay Belgesi

T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ		
Araştırmanın Adı	Bazı 2-Pirazolo-Aril-Etanon ve Pirazolo-İzokinolin Türevlerinin Sentezi ve Antionvülsan Aktivitelerinin İncelenmesi	
Araştırmanın Yürütücüsü	Yrd. Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ	
Yardımcı Araştırmacılar	Yrd. Doç. Dr. Oruc ALLAHVERDİYEY	
Yardımcı Personeller	Yük. Lis. Öğr. Nurettin BİLDİRİCİ Ecz. Mehmet Abdullah ALAGÖZ	
Kurumu	Eczacılık Fakültesi	
Araştırmanın Tahmini Süresi	24 Ay	
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Fare 200 Adet	
Destekleyecek Kuruluş (lar)	Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı	
Başvuru Tarihi	28.06.2016	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/04	Tarih:27.04.2017
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Yrd. Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen yüksek lisans projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	
	<b>BAŞKAN/CHAİR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE	ÜYE	ÜYE
Prof. Dr. Fazıl ŞEN	Prof. Dr. Sıddık KESKİN	Prof. Dr. Suphi DENİZ
ÜYE	ÜYE	ÜYE
Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	Doç. Dr. Nalan ÖZDAL
ÜYE	ÜYE	ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	Yrd. Doç. Dr. Özer ALKAN	Yrd. Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR
ÜYE	ÜYE	ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN	Yrd. Doç. Dr. Oruc ALLAHVERDİYEY	Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
ÜYE		
Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

\*Bu form YUHADYEK tarafından doldurulacaktır.

**EK 2. YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (YUHADYEK) İkinci Danışman  
Kabul Belgesi**

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/05/2017-E.30957



T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 27552122-604.01.02-E.30957  
Konu : Yrd. Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ'ye  
ait dilekçe hk.

03/05/2017

Sayın Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 27.04.2017 tarih ve 04 sayılı kararı gereğince; Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "

Bazı 2- Pirazolo-Aril-Etanon ve Pirazolo-İzokinolin Türevlerinin Sentezi ve Antikonvülsan Aktivitelerinin İncelenmesi" adlı proje ile ilgili 27.04.2017 tarih ve 29713 sayılı dilekçede, 28.07.2016 tarih ve 2016/07 sayılı karar numarası ile kurulumuzdan alınan Araştırma Başvuru Onay Belgesi'nin içeriğinde yer alan;


1. Destekleyen Kuruluş(lar) kısmına TÜBİTAK ibaresi yerine Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı olarak değiştirilmesi,
  2. Araştırma tahmini süresinin yaşanan gecikmelerden dolayı 24 ay olarak revize edilmesi,
  3. Çalışma kapsamında hayvan deneylerini yürütecek araştırmacı olarak Yrd. Doç. Dr. OrucALLAHCERDİYEV'in ikinci danışman olarak atanması, taleplerinizin kabulüne karar verilmiştir.
- Gereğini bilgilerinize rica ederim.

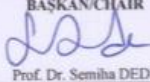
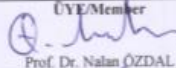




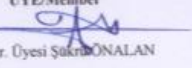


**e-imzalıdır**

Prof. Dr. Semiha DEDE  
Etik Kurulu Başkanı

Ek: Yrd. Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ (1 sayfa)


**EK 3. YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (YUHADYEK) Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi**

	<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu</b>
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b>	
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE	

<b>Araştırmanın Adı</b> <i>Research Title</i>	Bazı 2-Pirazolo-Aril-Etanon ve Pirazolo-Izokinolin Türevlerinin Sentezi ve Antikonvülsan Aktivitelerinin İncelenmesi ( <i>Synthesis and Anticonvulsant Activities of Some 2-Pyrazolo-Aryl-Ethanone and Pyrazolo-Isoquinoline Derivatives</i> )	
<b>Araştırmacı(lar)</b> <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief Investigator</i> : Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-Investigator(s)</i> : Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV, Doç. Dr. Nurettin BİLDİRİCİ	
<b>Araştırmanın Başlama Tarihi</b> / <i>Research Starting Date</i> :	14.06.2017	
<b>Araştırmanın Bitiş Tarihi</b> / <i>Research Completion Date</i> :	30.04.2019	
<b>Proje Süresi</b> / <i>Total Time of Project</i> :	24 Ay (24 Month)	
<b>Proje No</b> / <i>Project Number</i> :	TYL-2017-5844	
<b>Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa)</b> / <i>Funding institution(s) (if available)</i> :	Van YYÜ BAP Başkanlığı (Scientific Research Projects Chairmanship of Van Yuzuncu Yil University)	
<b>Destek Şekli ve Miktarı</b> / <i>Type and amount of funding</i> :	6500 TL	
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 02/05/2019 tarih ve 2019/04 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 02/05/2019 (decision number 2019/04)		
	<b>BASKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE <b>ÜYE/Member</b>	
<b>ÜYE/Member</b> Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL <b>ÜYE</b>	<b>ÜYE/Member</b> Prof. Dr. Sıddık KESKİN <b>ÜYE/Member</b>	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL <b>ÜYE/Member</b>
 Prof. Dr. Atilla DÜRMÜŞ <b>ÜYE/Member</b>	 Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ <b>ÜYE/Member</b>	 Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN <b>ÜYE/Member</b>
<b>Dr. Öğr. Üyesi</b> Oruc ALLAHVERDİYEV <b>ÜYE/Member</b>	 Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR <b>ÜYE/Member</b>	<b>Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN</b> AYDINYURT <b>ÜYE/Member</b>
 Dr. Öğr. Üyesi Şükriye ONALAN <b>ÜYE/Member</b>	 Vet. Hek. Kerem OĞRAK <b>ÜYE/Member</b>	<b>Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET</b> <b>ÜYE/Member</b>
 Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU <b>ÜYE/Member</b>		

#### EK 4. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

<b>Tarih:</b> 13/05/2019
<b>Tez Başlığı / Konusu:</b>
<b>BAZI 2-PİRAZOLO-ARİL-ETANON VE PİRAZOLO-İZOKİNOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ</b>
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam ...80... sayfalık kısmına ilişkin, 09/05/2019.. tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından <b>TURNİTİN</b> intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 16 (ONALTI) dir.</p>
<u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayınlar hariç,</li><li>- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
Gereğini bilgilerinize arz ederim.
<b>NURETTİN BİLDİRİCİ</b> 

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	NURETTİN BİLDİRİCİ
<b>Anabilim Dalı</b>	: ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ
<b>Öğrenci No</b>	149306002
<b>Programı</b>	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR (Prof.Dr. Ashak BİLDİRİCİ) 	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza) 