

124032

**BAZI 6-[4-(SÜBSTİTÜE PİROL-1-İL)FENİL]-  
4,5-DİHİDRO-3(2H)-PİRİDAZİNON VE  
1(2H)-FTALAZİNON TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE ANTİHİPERTANSİF  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

124032

**Uzm. Ecz. Ahmet Çağrı KARABURUN**

**Doktora Tezi**

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**





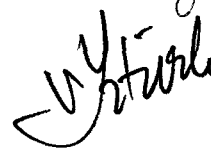
**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Ekim - 2003**

**“Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenen 319 numaralı projenin bir kısmıdır”**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ahmet Çağrı KARABURUN'un "Bazı 6-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ve 1(2H)-ftalazinon türevlerinin sentezi ve antihipertansif etkilerinin araştırılması" başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki, Doktora tezi 10.10.2003 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	
Üye : Prof. Dr. Nesrin CESUR	
Üye : Prof. Dr. Zafer CESUR	
Üye : Prof. Dr. Gülhan ZİTOUNİ	
Üye : Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 24.09.2003 tarih ve 24/1 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Müdürü

## ÖZET

Doktora Tezi

### BAZI 6-[4-(SÜBSTİTÜE PİROL-1-İL)FENİL]-4,5-DİHİDRO-3(2H)- PİRİDAZİNON VE 1(2H)-FTALAZİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİHİPERTANSİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ahmet Çağrı KARABURUN

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

2003

Piridazinon türevlerinin kardiyovasküler sistem üzerinde antihipertansif, pozitif inotropik, platelet agregasyon inhibisyonu ve antiastmatik etkilerinin olduğu literatür araştırmaları sonunda gözlenmiştir. 6-Aril-3(2H)-piridazinon kalıntısının, söz konusu etkiler için bir farmakoforik grup olarak davrandığı göz önüne alınarak, bu çalışmada, antihipertansif etki elde edebilmek amacıyla, bazı türevleri sentezlenmiştir.

Çalışmada, 6-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon, 2-metil-6-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ve 2-(2-asetiloksietil)-6-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonlar ile 4-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon ve 2-metil-4-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon türevi bileşiklerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Hedeflenen bileşiklere ulaşabilmek için öncelikle iki grup başlangıç maddelerinin, yani, 2-süstitüe/non süstitüe 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ve 2-süstitüe/non süstitüe 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon türevleri ve 1-aril-3-karbetoksi-1,4-pentadion türevlerinin hazırlanması sağlanmıştır.

Söz konusu aminofenil türevleri ile uygun 1,4-diketonların asetik asid içinde Paal-Knorr pirol sentezi koşullarında reaksiyona sokularak, amaçlanan bileşiklerin hazırlanması sağlanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde  $R_f$  değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış; yapıları IR,  $^1\text{H-NMR}$ , kütle spektroskopisi ve elementel analiz verileri ile kanıtlanmıştır.

Elde edilen bileşiklerimizin arasından prototip olarak seçilen on dört adet bileşiğin antihipertansif etkileri, fenilefrin (Phe) ile elde edilen kasılmaya karşı oluşturdukları gevşeme cevapları ölçülerek araştırılmıştır ve kayda değer etki değerleri elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Piridazinon, Ftalazinon, Pirol, Antihipertansif aktivite

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**ABSTRACT**

**PhD. Thesis**

**SYNTHESIS OF SOME 6-[4-(SUBSTITUTED PYRROL-1-YL)PHENYL]-  
4,5-DIHYDRO-3(2H)-PYRIDAZINONE AND 1(2H)-PHTHALAZINONE  
DERIVATIVES AND THEIR ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITIES**

**Ahmet Çağrı KARABURUN**

**Anadolu University  
Institute of Health Sciences  
Department of Pharmaceutical Chemistry**

**Supervisor: Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK**

**2003**

During our literature research it was observed that pyridazinone derivatives possess antihypertensive, positive inotropic, platelet aggregation inhibitor and antiasthmatic effects on cardiovascular system. Considering the 6-aryl-3(2H)-pyridazinone residue as the pharmacophoric group for the above mentioned activities, in this thesis; some novel derivatives of this class were synthesised.

The syntheses of 6-[4-(substituted pyrrol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone, 2-methyl-6-[4-(substituted pyrrol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone, 2-(2-acetyloxyethyl)-6-[4-(substituted pyrrol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone derivatives along with 4-[4-(substituted pyrrol-1-yl)phenyl]-1(2H)-phthalazinone and 2-methyl-4-[4-(substituted pyrrol-1-yl)phenyl]-1(2H)-phthalazinone derivatives were aimed in this work. To accomplish this primarily the starting materials were obtained in two groups as 2-substituted/non substituted 6-(4-aminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones or 2-substituted/non substituted 4-(4-aminophenyl)-1(2H)-phthalazinones and 1-aryl-3-carbethoxy-1,4-pentadiones.

Above mentioned aminophenyl derivatives were reacted with suitable 1,4-diketon compound in acetic acid under Paal-Knorr pyrrole synthesis conditions to obtain the aimed compounds.

Physical properties,  $R_f$  values on thin layer chromatography and UV absorption properties of the synthesised compounds were determined and their structures were elucidated by IR,  $^1\text{H-NMR}$ , MS spectra and elemental analysis results.

Antihypertensive activities of fourteen compounds, which were selected as prototypes, were investigated as their relaxation responses to phenylephrine (Phe) contractions and remarkable activity was obtained.

Keywords: Pyridazinone, Phthalazinone, Pyrrole, Antihypertensive activity

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO VE ŞEKİLLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	5
2.1. Kardiyovasküler Sistem.....	5
2.2. Bileşiklerin Sentez Yöntemleri.....	8
2.2.1. 6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi.....	10
2.3. Piridazinon ve Ftalazinon Türevleri Üzerinde Yapılmış Çalışmalar.....	11
2.4. Pirol Türevleri Hakkında Bilgi.....	34
2.4.1. Pirolün genel sentez yöntemleri.....	35
2.4.2. Pirol türevleri ve antihipertansif aktivite.....	40
3. DENEYSEL BÖLÜM.....	44
3.1. Materyal ve Yöntemler.....	44
3.1.1. Kullanılan aletler.....	44
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	44
3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizi.....	45
Erime noktası tayini.....	45
Rf değerinin saptanması.....	45
C,H,N, tayini.....	46
UV spektrumlarının alınması.....	46
IR spektrumlarının alınması.....	46
NMR spektrumlarının alınması.....	46
MS spektrumlarının alınması.....	46
3.2. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmeleri.....	47
3.2.1. 2-Bromoasetofenon türevleri genel yöntem.....	47

3.2.2. 1-Fenil-2-karbetoksi-1,4-pentadion türevleri genel yöntem	48
3.2.3. 3-(4-Asetilaminobenzoil)propanoik asid eldesi.....	50
3.2.4 3-(4-Aminobenzoil)propanoik asid eldesi.....	51
3.2.5. 6-(4-Aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon eldesi	51
3.2.6. 2-Metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon eldesi	51
3.2.7. 2-(2-Hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)- piridazinon eldesi.....	52
3.2.8. 2-(4-Asetilaminobenzoil)benzoik asid eldesi.....	52
3.2.9. 2-(4-Aminobenzoil)benzoik asid eldesi.....	53
3.2.10. 4-(4-Aminofenil)-1(2H)-ftalazinon eldesi.....	53
3.2.11. 2-Metil-4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon eldesi.....	53
3.3. 6-[4-(Süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Türevlerinin Eldesi Genel Yöntem A Grubu maddeler.....	54
3.4. 2-Metil-6-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Türevlerinin Eldesi Genel Yöntem B Grubu maddeler.....	61
3.5. 2-(2-Asetiloksietil)-6-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)- piridazinon Türevlerinin Eldesi Genel Yöntem C Grubu maddeler	64
3.6. 4-[4-(Süstitüe pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon Türevlerinin Eldesi Genel Yöntem D Grubu Maddeler.....	70
3.7. 2-Metil-4-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon Türevlerinin Eldesi Genel Yöntem E Grubu Maddeler.....	77
3.8. Farmakolojik Etki Çalışmaları.....	81
4. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	82
4.1. Bileşiklerin Eldesi.....	82
4.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	90
4.3. Farmakolojik Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	100
5. KAYNAKLAR.....	103
6. EKLER.....	116
Ek.1 Bileşik A-1'e ait IR spektrumu.....	116
Ek.2 Bileşik A-2'ye ait IR spektrumu.....	116
Ek.3 Bileşik A-3'e ait IR spektrumu.....	117
Ek.4 Bileşik A-4'e ait IR spektrumu.....	117



Ek.5 Bileşik A-5'e ait IR spektrumu.....	118
Ek.6 Bileşik A-6'ya ait IR spektrumu.....	118
Ek.7 Bileşik B-1'e ait IR spektrumu.....	119
Ek.8 Bileşik B-2'ye ait IR spektrumu.....	119
Ek.9 Bileşik B-3'e ait IR spektrumu.....	120
Ek.10 Bileşik C-1'e ait IR spektrumu.....	120
Ek.11 Bileşik C-2'ye ait IR spektrumu.....	121
Ek.12 Bileşik C-3'e ait IR spektrumu.....	121
Ek.13 Bileşik C-4'e ait IR spektrumu.....	122
Ek.14 Bileşik C-5'e ait IR spektrumu.....	122
Ek.15 Bileşik D-1'e ait IR spektrumu.....	123
Ek.16 Bileşik D-2'ye ait IR spektrumu.....	123
Ek.17 Bileşik D-3'e ait IR spektrumu.....	124
Ek.18 Bileşik D-4'e ait IR spektrumu.....	124
Ek.19 Bileşik D-5'e ait IR spektrumu.....	125
Ek.20 Bileşik D-6'ya ait IR spektrumu.....	125
Ek.21 Bileşik E-1'e ait IR spektrumu.....	126
Ek.22 Bileşik E-2'ye ait IR spektrumu.....	126
Ek.23 Bileşik E-3'e ait IR spektrumu.....	127
Ek.24 Bileşik A-2'ye ait NMR spektrumu.....	128
Ek.25 Bileşik A-3'e ait NMR spektrumu.....	129
Ek.26 Bileşik A-5'e ait NMR spektrumu.....	130
Ek.27 Bileşik A-6'ya ait NMR spektrumu.....	131
Ek.28 Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu.....	132
Ek.29 Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu.....	133
Ek.30 Bileşik C-4'e ait NMR spektrumu.....	134
Ek.31 Bileşik C-5'e ait NMR spektrumu.....	135
Ek.32 Bileşik D-1'e ait NMR spektrumu.....	136
Ek.33 Bileşik D-2'ye ait NMR spektrumu.....	137
Ek.34 Bileşik D-4'e ait NMR spektrumu.....	138
Ek.35 Bileşik D-5'e ait NMR spektrumu.....	139
Ek.36 Bileşik E-1'e ait NMR spektrumu.....	140

Ek.37 Bileşik E-2'ye ait NMR spektrumu.....	141
Ek.38 Bileşik A-2'ye ait EI-MS spektrumu.....	142
Ek.39 Bileşik A-5'e ait EI-MS spektrumu.....	143
Ek.40 Bileşik B-3'e ait EI-MS spektrumu.....	144
Ek.41 Bileşik C-4'e ait EI-MS spektrumu.....	145
Ek.42 Bileşik D-1'e ait EI-MS spektrumu.....	146
Ek.43 Bileşik D-4'e ait EI-MS spektrumu.....	147
Ek.44 Bileşik D-53'e ait EI-MS spektrumu.....	148
Ek.45 Bileşik E-2'ye ait EI-MS spektrumu.....	149

### TABLO VE ŞEKİLLER

Şema.1 Sonuç bileşiklerinin eldesi için önerilen mekanizma	89
Şema.2 Bileşik A-2'ye ait önerilen MASS parçalanma şeması	95
Şema.3 Bileşik A-5'e ait önerilen MASS parçalanma şeması	96
Şema.4 Bileşik B-3'e ait önerilen MASS parçalanma şeması	97
Şema.5 Bileşik C-4'e ait önerilen MASS parçalanma şeması	98
Şema.6 Bileşik D-1'e ait önerilen MASS parçalanma şeması	99
Tablo.1 Fenilefrin (Phe) Kasılmasının % İnhibisyonu	100
Şekil.1 A Grubu Bileşiklere Ait Fenilefrin % İnhibisyon Değerleri	101
Şekil.2 B, D ve E Grubu Bileşiklere Ait Fenilefrin % İnhibisyon Değerleri	101
Şekil.3 C Grubu Bileşiklere Ait Fenilefrin % İnhibisyon Değerleri	102

### SİMGELER VE KISALTMALAR

mmHg : Milimetre Cıva (Basınç ölçüsü)

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

ADP : Adenozin difosfat

PDE : Fosfodiesteraz (enzim)

ED<sub>50</sub> : İstenen etkiyi %50 oranında veya deneklerin %50'sinde sağlayan doz

IC<sub>50</sub> : %50 oranında inhibisyon sağlayan doz

*in situ* : Deney ortamında (Latince asıl yerinde anlamında)

TxA<sub>2</sub> : Tromboksan A<sub>2</sub>

DMSO: Dimetilsülfoksid

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

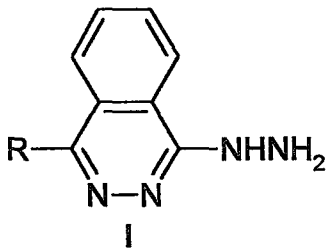
Kardiyovasküler sisteme bağlı hastalıkların ölüm oranının en yüksek olduğu hastalıklar grubunu oluşturduğu bilinmektedir [1-4].

Hipertansiyon tedavisi, klinikte diüretik, kalsiyum kanal blokasyonu, anjiyotensin konverting enzim inhibisyonu, anjiyotensin reseptör blokasyonu,  $\beta$ -adrenerjik reseptör blokasyonu,  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokasyonu, santral etkiyle kan basıncının düşürülmesi, direkt etkiyle vazodilasyon gibi etkilerle palyatif olarak yapılabilmektedir [1-3,5-7].

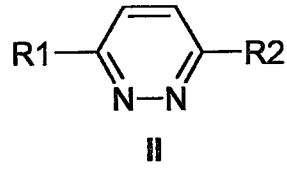
Tedavide kullanılan ftalazin çekirdeği içeren hidralazin ve benzeri bileşikler üzerinde yapılan araştırmalar sonunda piridazinon ve ftalazinon türevlerine ulaşılmıştır. Böylece daha basit bir yapıya ulaşılması yanında hidralazin grubu ilaçlardaki klasik antihipertansif farmakoforik grup olan hidrazinden de kurtulunmuştur.

Piridazin halka sistemini taşıyan pek çok bileşiğin kardiyovasküler sistem üzerinde bazı önemli farmakolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir [8,9]. Söz konusu halka sistemini içeren bileşikler üç grupta incelemek mümkündür. İlk grupta, hidrazino süstitüe piridazinler düşünülebilir. Bu bileşiklerin en tanınmış prototipleri birer ftalazin türevi, I, olan hidralazin ve dihidralazindir. Bu bileşiklerdeki hidrazino grubu farmakoforik grup olarak kabul edilmiştir. Bu grupta ilaç olarak geliştirilmiş ve klinik kullanımı olan piridazin türevleri, II, oksadralazin, pildralazin, kadralazin ve mopidralazin olarak sayılabilir.

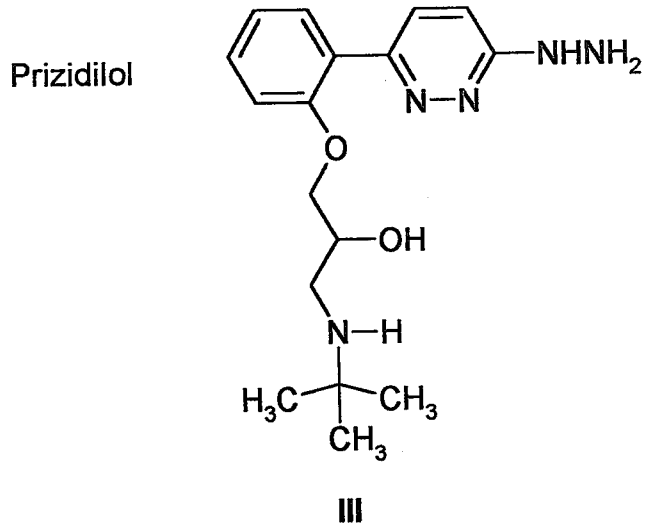
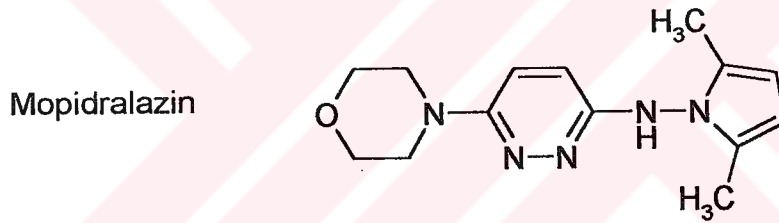
İkinci grubu,  $\beta$ -bloke edici farmakoforik grup olarak bilinen 3-süstitüe amino-2-hidroksipropiloksi kalıntısı içeren bileşikler oluşturmaktadır [10]. Prizidilol, III, dramedilol, IV, ve TZC-1370, V'te hidrazino-piridazin kalıntısı yer alırken hidrazino grubu içermeyen piridazinon grubu türevler de, VI, geliştirilmiştir.

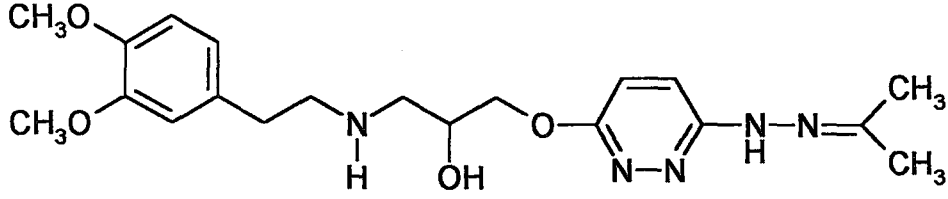


	<u>R</u>
Hidralazin	H
Dihidralazin	NHNH <sub>2</sub>



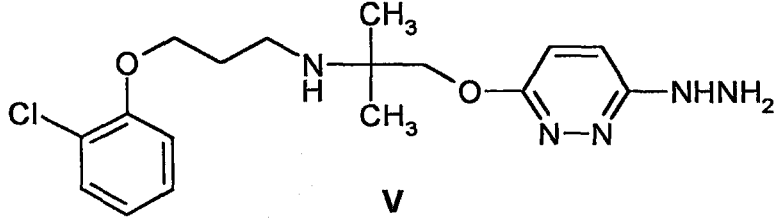
	<u>R1</u>	<u>R2</u>
Oksadralazin		$\text{—NHNH}_2$
Pildralazin		$\text{—NHNH}_2$
Kadralazin		$\text{—NHNHCOCH}_3$





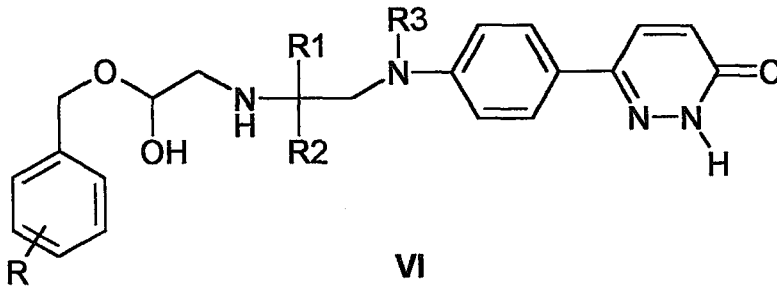
Dramedilol

IV

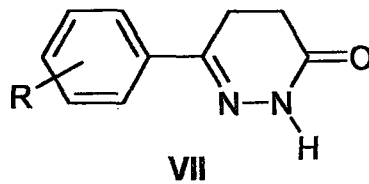


V

Son grupta, 4,5-dihidropiridazinon türevi bileşikler, VII, bulunmaktadır. Bu bileşikler daha önceki iki grupta olduğu gibi klasik hipotansif farmakoforik grup olan hidrazino grubunu içermezler. Çalışma konumuzu da bu grup bileşikler, yani; 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ve bunun analogu sayabileceğimiz 4-aril-1(2H)-ftalazinon türevleri oluşturmaktadır. 6-Aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin kardiyovasküler sistem üzerinde pozitif inotropik, antihipertansif, platelet agregasyon inhibasyonu ve antiastmatik etkilerinin olduğu bilinmektedir [8,11].



VI



VII

Bunun dışında, analjezik, antiinflamatuar, antiülser, antidepresan, anksiyolitik, trankilizan, antikonvülzan, miyorölaksan, antitümör, immünoşüpresan, antiviral, antibakteriyel, antifungal ve antialerjik etkiler gösteren bileşikler sentezlenmiştir [10-19].

Bir bakıma, bu bileşikler, ilk sözü edilen gruptaki hidrazino türevlerinin ve ikinci grubu oluşturan  $\beta$ -blokör farmakoforik grubu taşıyan türevlerin başlangıç maddeleridirler. Sentez kolaylığı nedeniyle ve 6-süstitüe fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon yapısının hipotansif etki için bir farmakoforik kalıntı olduğu görüşünün ağırlık kazanmasıyla piridazinon türevlerinin, hem kimyasal hem de farmakolojik açıdan önemi artmıştır [10].

Bu çalışmada, 2-süstitüe ve non-süstitüe 6-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile 2-süstitüe ve non-süstitüe 4-[4-(süstitüe pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon türevlerinin sentezlenmesi ve antihipertansif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. KAYNAK BİLGİSİ

### 2.1. Kardiyovasküler Sistem

Genelde kabul edildiği şekliyle hipertansiyon, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile ortaya çıkan bir kardiyovasküler hastalıktır. Hipertansiyon zamanla arterlerde geridönüşümsüz zedelenmelere neden olarak ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar. Hipertansiyon, primer (esansiyel) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Temel nedenleri belli olmayan primer hipertansiyon, olguların yaklaşık %95'ini oluşturur. Geri kalan %5 olayda hipertansiyon, böbrek rahatsızlıkları, renovasküler hastalıklar ve bazı endokrin hastalıklar (tiroid, adrenal, paratroid ve ön hipofiz hastalıkları gibi) olmak üzere arteriyel kan basıncını yükselttiği bilinen primer patolojik bozukluklara bağlıdır. Kullanılan bazı ilaçlar da hipertansiyona yol açabilir [3].

Kanın arter duvarına uyguladığı güç olarak tanımlanan kan basıncı, sistolik ve diyastolik olmak üzere iki rakam ile ölçülür. Sistolik kan basıncı kalbin atımı, diyastolik kan basıncı atımları arasındaki gevşemeyi yansıtır [1-3].

Normal kan basıncı, sistolik kan basıncının 130 mmHg, diyastolik kan basıncının 85 mmHg'dan düşük olması olup kan basıncı ölçümlerinin ortalamasının 140/90 mmHg'nın üzerinde olması yüksek kan basıncı ya da diğer adıyla hipertansiyon olarak isimlendirilir. Sebebi pek çok faktöre bağlı olan ve henüz nedenleri tam olarak aydınlatılamamış ve çok yaygın bir şekilde görülen bir hastalıktır. Hipertansiyonun vücut dokuları ve bunların ait oldukları sistemler üzerindeki etkileri oldukça ağır ve hayati olmaktadır.

Hipertansiyonun toplumda görülme sıklığı % 15-20 kadardır. Ancak bu oran kırk yaşın üstünde yaşın ilerlemesiyle artmaktadır. 60 yaşın üstünde bu oran % 50 yi geçmektedir [3].

Ülkemizde ise hipertansiyon profili Türk Kardiyoloji Derneğinin 2003 yılı rakamlarına göre şöyle özetlenmektedir [4]:

- Türkiye'de 10 milyon hipertansiyon hastası bulunduğu kabul edilmektedir.
- Yetişkinlerde görülme sıklığı, %33.7.

- Kadınlarda daha sık görülür.
- Yaşla birlikte her iki cinste de sıklık artar.
- Kırsal ve kentsel kesimde görülme sıklığı eşittir.
- Erkek nüfusuna göre en çok Marmara ve Karadeniz, en az İç ve Doğu Anadolu; kadın nüfusuna göre ise en çok Karadeniz ve Doğu Anadolu, en az Akdeniz ve Güneydoğu bölgelerinde görülmektedir.
- Her 3 erişkinden biri ilaç kullanmaktadır.
- Tedavi altındakilerin ancak yarısı kontrol altına alınabilmektedir.
- Ülkemizde 5 milyon erkek, 6 milyon kadın hipertansif fert bulunmaktadır.

Tromboksan  $A_2$  ( $TxA_2$ ), etkin bir platelet agrege edici ve vazokonstriktör ajandır. İntravasküler sistemde platelet agregasyonun oluşumu, miyokardial ve serebral sirkülasyon düzensizlikleri, venöz trombozları, kardiyak ve serebral enfarktüsler ve arteriyoskleroz gibi yaygın olan kardiyovasküler hastalıklarda önemli patojenik bir faktördür. Bu nedenle,  $TxA_2$ 'nin aktivitesini ve/veya sentezini baskılayan bileşikler platelet agregasyon inhibitörü ve güçlü antitrombotik ajanlar olarak geliştirilmişlerdir [2].

Platelet agregasyonunun indirekt etkilerle hipertansiyona neden olduğu göz önüne alınırsa, 6-amil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin; hem antihipertansif etkiyi hem de platelet agregasyon inhibitörü etkiyi bir arada hibrit drog olarak gösterebilmesi konunun önemini vurgulamak açısından ayrıca önem taşımaktadır [6].

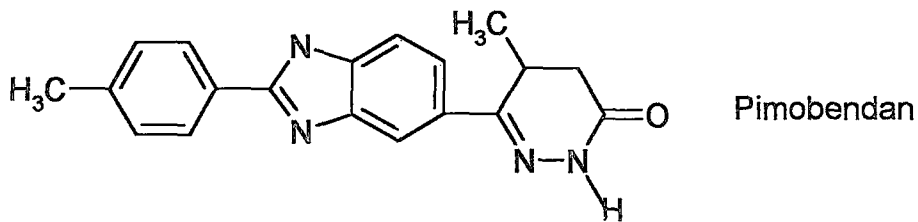
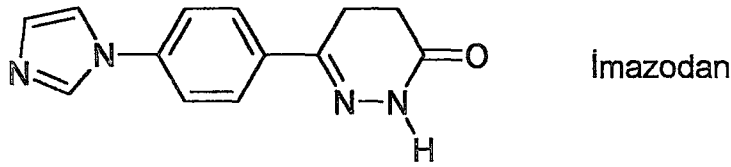
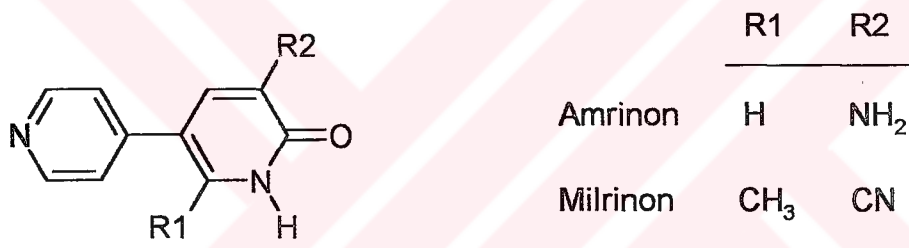
Bu bileşiklerin yüksek ve uzun etki süreli hipotansif etki göstermeleri nedeniyle, bu etkinin  $\alpha_1$ -reseptör bloke edici etkiden kaynaklandığı düşünülmüş ve araştırmalar sonunda bileşiklerin  $\alpha_1$ -bloke etme ve hipotansif aktiviteleri arasında iyi bir korelasyonun bulunduğu gösterilmiştir [1-3,5-7].

Sonuç olarak ister  $\alpha_1$ -bloke edici etkinin, ister  $\beta$ -bloke edici etkinin isterse platelet agregasyonu inhibitör etkinin tezahürü ile olsun, antihipertansif etki bu bileşiklerin en önemli özelliğini oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin kardiyovasküler sistem ile ilgili bir diğer önemli etkisi de bronkodilatör etkidir. Bu etkinin,  $TxA_2$  sentetaz inhibisyonu ve  $\beta$ -bloke edici etkinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir [3].



Konjestif kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklarının belki de en önemlisidir. Zira kardiyovasküler hastalıklarla ilgili ölüm olaylarının çoğu bundan kaynaklanmaktadır. Bu hastalığın tanınması ve tedavisi için 200 yıldır çaba gösterilmektedir [3].

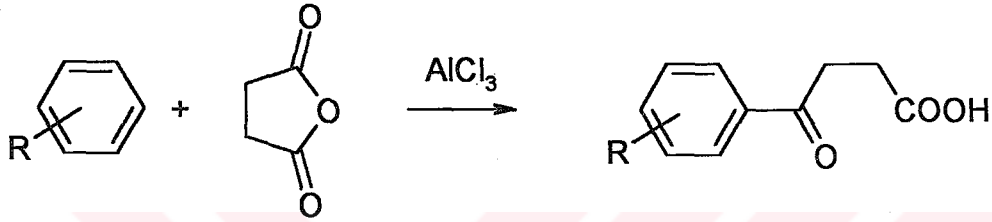
Bir bileşimin pozitif inotrop etkisinin belirlenebilmesi için değişik mekanizmalar üzerinde çalışılmıştır. Bunlardan en önemlileri, kalp hücrelerinde bulunan siklik adenozinmonofosfat (cAMP) ve fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonudur. cAMP ve PDE inhibitörü olarak geliştirilen amrinon ve milrinon gibi türevlerin biyoizosterleri olarak, piridazinon yapısı düşünölmüş ve pimobendan'a ulaşılmıştır. Pimobendanın etkili bir pozitif inotrop ajan olduğu göröldükten sonra, piridazinon yapısı üzerinde önemle durulmaya başlanmıştır [1-3,5-7].



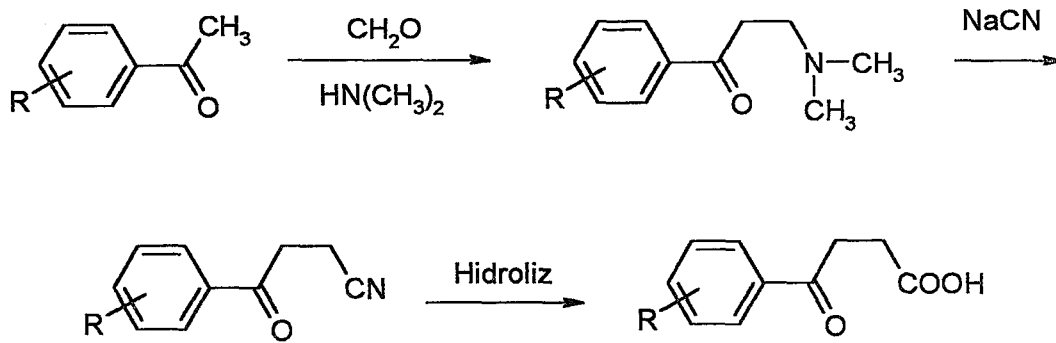
## 2.2. Bileşiklerin Sentez Yöntemleri

6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların başlangıç maddeleri, birer ariloilpropanoik asid türevleridirler. Aroilpropanoik asidler, başlıca altı değişik yöntemle elde edilebilirler [20-22].

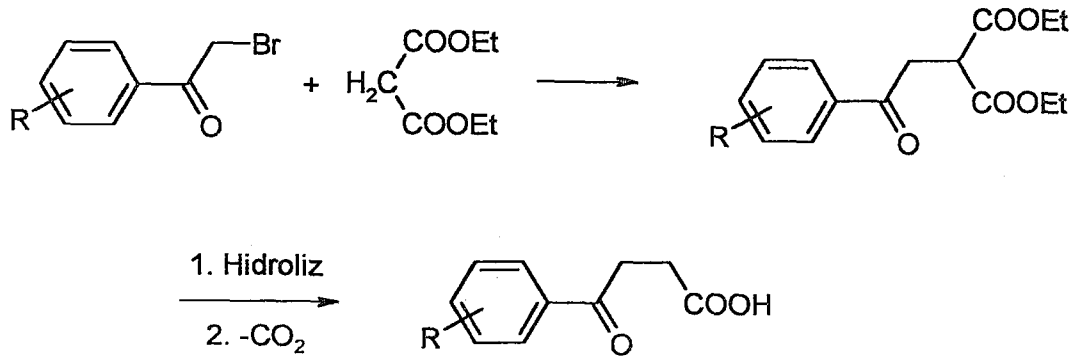
1. Yöntem: Aromatik bir bileşiğin süksinik anhidrid veya türevlerinin alüminyum klorür ile Friedel-Crafts reaksiyonu şartlarında reaksiyona sokulmasıyla, ariloilpropanoik asid türevleri elde edilebilir [23,24].



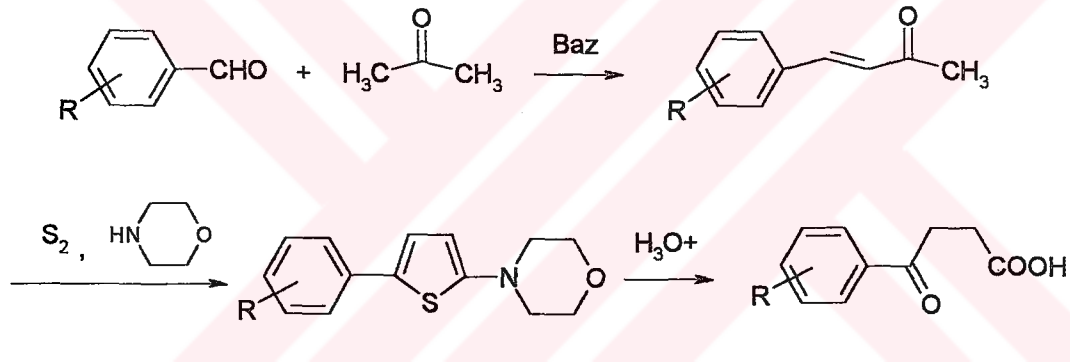
2. Yöntem: Asetofenon türevleri, önce dimetilamin ve formaldehit kullanılarak Mannich reaksiyonu şartlarının uygulanmasıyla  $\beta$ -dimetilaminopropiyofenon türevlerine çevrilir, daha sonra NaCN ile reaksiyona sokularak elde edilen  $\beta$ -siyanopropiyofenon türevi hidroliz edilerek ariloilpropanoik asid türevine ulaşılır [25].



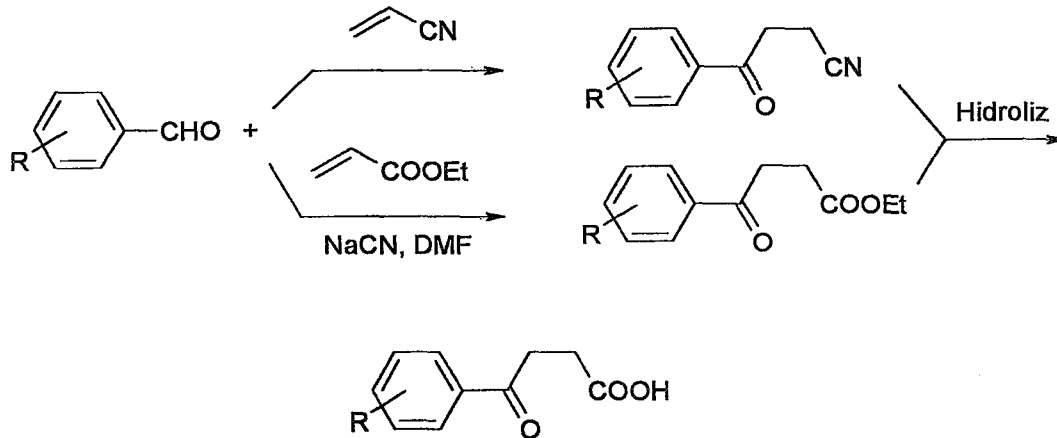
3. Yöntem: 2-Bromoasetofenon türevlerinin, dietil malonat ile kondanse edilmesiyle elde edilen ürünün hidrolizi ve dekarboksilasyonu ile yine ariloilpropanoik asid türevleri elde edilebilir [26].



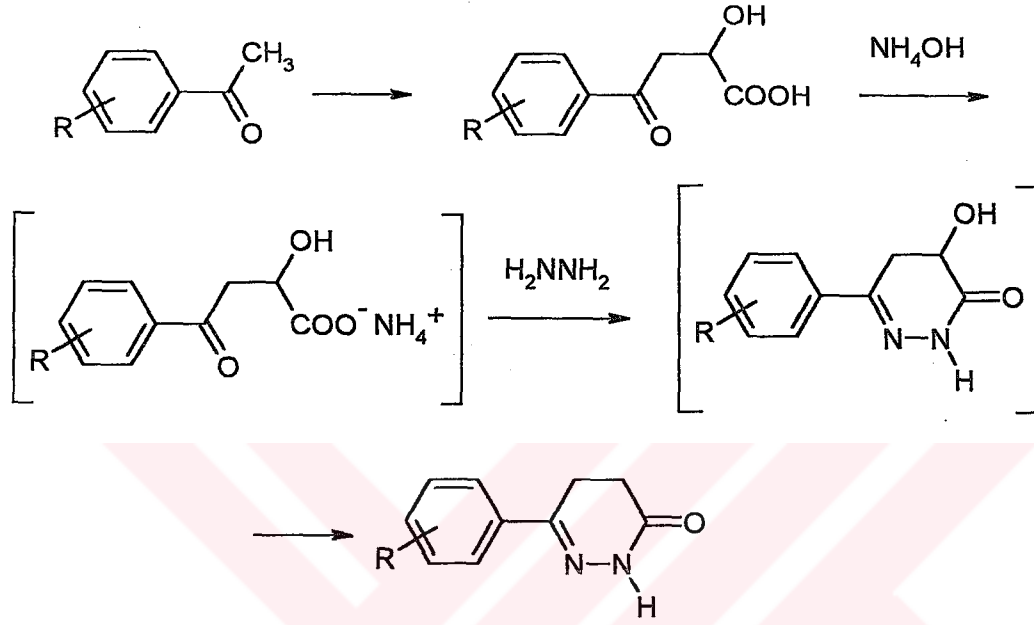
4. Yöntem: Benzaldehit türevleri aseton içinde bazik ortamda benzalasetonu verir. Benzalasetonun Willgerodt reaksiyonu şartlarında morfolin ile verdiği 2-(4-morfolinil)-5-ariltiyofen bileşiklerinin asid ortamda hidrolizi ile ariloilpropanoik asid türevleri elde edilebilir [27].



5. Yöntem: Aromatik aldehitlerin Stetter reaksiyonu şartlarında, akrilonitril veya etil akrilat ile verdikleri β-siyanopropiyofenon türevi veya etil ariloilpropanoatın hidrolizi ile ariloilpropanoik asidler elde edilebilir [28,29].

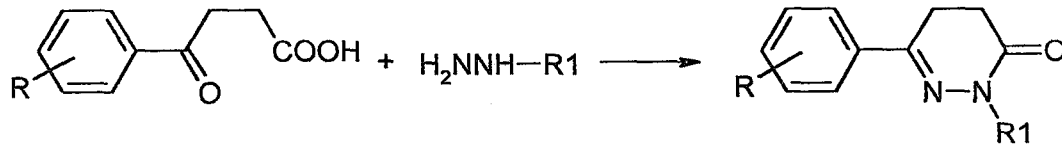


6. Yöntem: Bu yöntemde ariloilpropanoik asid bir ara ürün olarak görülmektedir. Asetofenon türevlerinin gliyoksilik asid ile kondanse edilmesi ile elde edilen aldol ana ürünü, amonyum hidroksidli ortamda hidrazin ile siklizasyon sonucu piridazinonu verir [30].

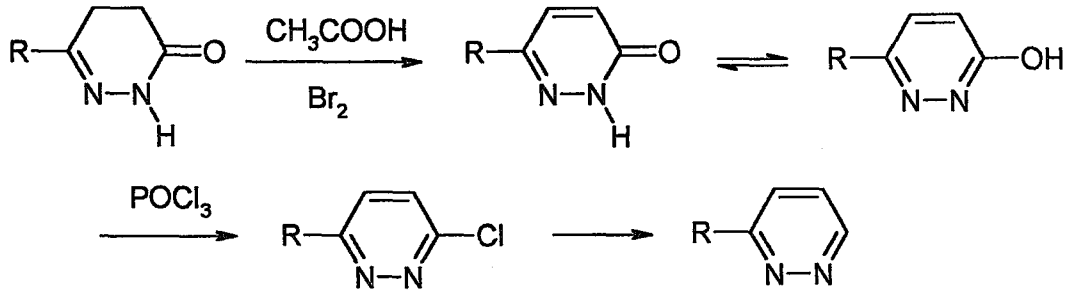


### 2.2.1. 6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi

Ariloilpropanoik asidin kendisi ya da esterinin, hidrazin veya mono substitüe hidrazin türevleriyle etanol içinde reaksiyona sokulmasıyla 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri elde edilebilir [31,32].



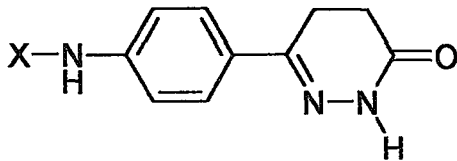
Bu yöntem piridazin türevlerinin sentezi için uygulanan en yaygın yöntemdir. Elde edilen 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonlar dehidrojenasyonla 3(2H)-piridazinonlara çevrilebilirler. Bu reaksiyon da, 4,5-dihidro türevinin asetik asid içinde bromla reaksiyona sokulması ile kolayca uygulanabilir [20-22].



### 2.3. Piridazinon ve Ftalazinon Türevleri Üzerinde Yapılmış Çalışmalar

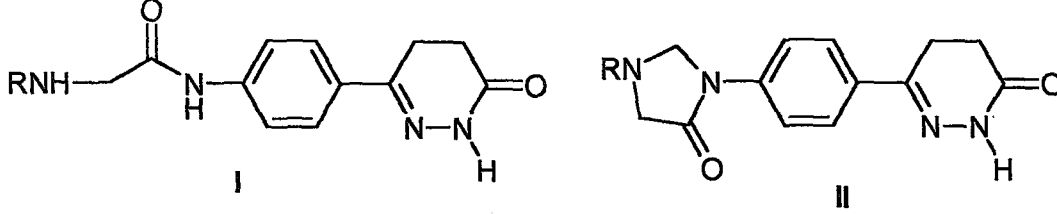
Piridazinon ve ftalazinon türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, elde edilen türevlerin, taşıdıkları fonksiyonel grup ve süstitüentlerle doğrudan ilişkilendirilemeyen çok çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilemekte olduğu görülmektedir [8,9]. Bu nedenle piridazinon halkasının gösterdiği çeşitli aktivite türleri arasından konumuzla ilgisi dolayısıyla, kardiyovasküler sistem üzerinde olan etkileri esas alınarak yapılan çalışmalar incelenmiş ve aşağıda verilmiştir. Ftalazinon türevleri de çoğu zaman piridazinon yapısının benzo-kondanse analogu olarak çalışmalar içerisinde yer almıştır.

Lebkuecher ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 25 adet yeni bileşik sentezlemişlerdir. R=H ya da Me; R1=H, Me, Et; R2=C<sub>1-4</sub> normal ve dallanmış alkiler, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>, sikloheksil, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CHMeC=CH, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, ya da süstitüe fenil; NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 1-pirolidinil, morfolin, 4-metil-1-piperazinil, ya da perhidro-1-azepinil amino türevi, ClCH<sub>2</sub>COCl ile reaksiyona sokulmuş, elde edilen kloroasetamid, değişik sekonder aminlerle reaksiyona tabi tutularak amino asetamid türevlerine ulaşılmıştır. Elde edilen bileşiklerin antihipertansif etkileri araştırılmıştır [33,34].

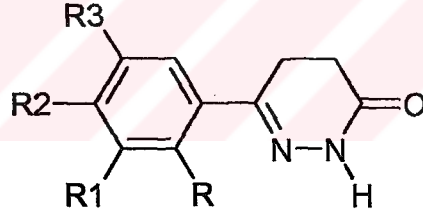


- I X = COHRNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>
- II X = H
- III X = COHRCI

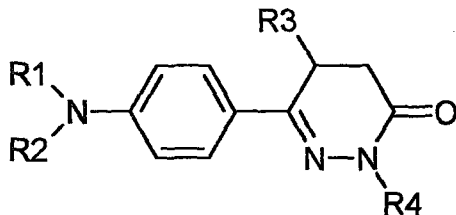
Aynı çalışma grubu, aminoasetamido aril türevinden hareketle imidazolidin türevlerini hazırlamışlardır. (I; R=CHMeEt, Ph, CH<sub>2</sub>Ph, ya da CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph) Bunun için aminoasetamid türevi formaldehid ile reaksiyona sokulmuştur [35].



Hakim ve Bysouth, yaptıkları bir çalışmada, 58 adet bileşiğin sentezini (R= H, PrO, EtO; R1=H, OH, MeO, NH<sub>2</sub>, AcNH, HOCH<sub>2</sub>; R2=H, siklopentil, PhO, HO, BuO, Me, piperidon, morfolin, PrO, 1-pirolidinil, süstitüe feniller; R3= H ya da OH) süstitüe ariloilpropanoik asidlerle hidrazini reaksiyona sokarak, 6-(hidroksifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerini elde etmişlerdir. Elde edilen bileşikler kayda değer antihipertansif etki göstermişlerdir [36].

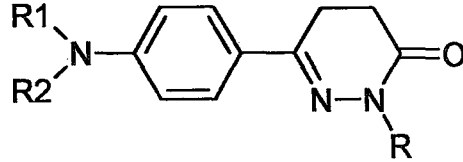


Mc Evoy ve Allen, 5-süstitüe 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, 6-alkilaminofenil türevlerinin yüksek antihipertansif aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu türevlerin açillenmeleriyle aktivitenin ya aynı kaldığı ya da daha da arttığı saptanmıştır [37].

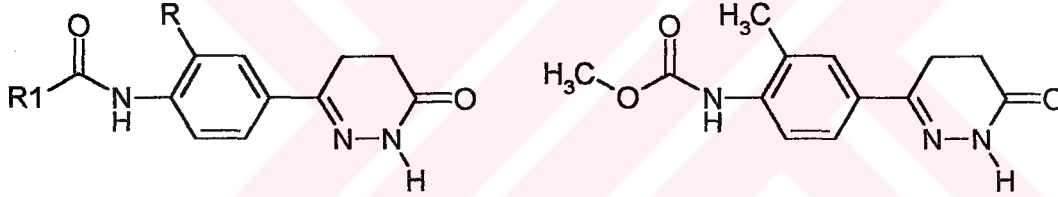


R1 = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
R2 = H, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COCF<sub>3</sub>  
R3 = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
R4 = H, CH<sub>3</sub>

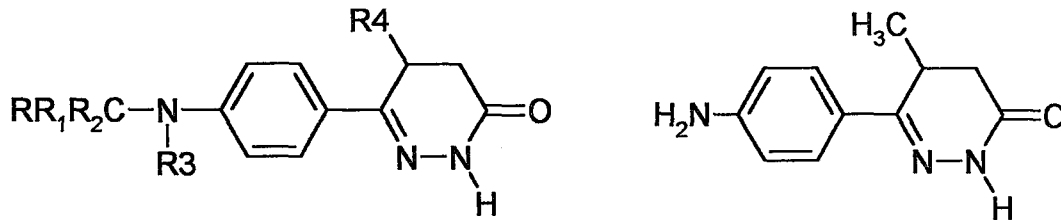
Aynı araştırmacılar bir patent çalışmasında, 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevi bileşik sentezlemişler ve memelilerde kan basıncını dūřüren etkilerini araştırmışlardır. Bileřiđin oral yoldan tablet, şurup, kapsül veya süspansiyon olarak alınabileceğini belirtmişlerdir. Vücutta, kilogram başına 100 mg dozunda verilen bileşiğin, kan basıncını 123 mm'den 68-106 mm'ye dūřürdüđünü göstermişlerdir [38].



Thyes ve çalışma gurubunun aldıkları pek çok patentte, aminoaril kalıntısı üzerinden değişik yapılar da amid fonksiyonu oluşturulmuştur. Elde edilen bileşiklerin antihipertansif etkileri fareler üzerinde denenmiş ve bazı bileşiklerin 4 mg/ kg dozda etkili oldukları bulunmuştur [39-42].

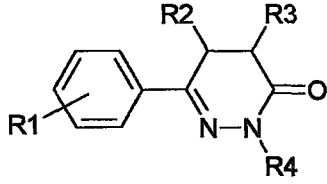


Toatsu da, aminofenil kalıntısını esas alarak amino grubu üzerinden önce aldehid ve ketonlarla Schiff bazları oluşturmuş, daha sonra bunları indirgeyerek alkil fonksiyonlarına dönüştürmüştür. Elde ettiği bileşiklerin antihipertansif etkilerini fareler üzerinde yaptığı deneylerle kanıtlamıştır [43,44].



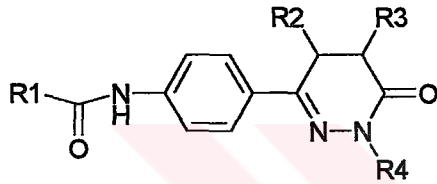
Curan ve Ross, genel sentez yöntemlerini kullanarak 6-sübtitüe fenil veya sübtitüe tiyofenil piridazinon türevlerini sentezleyerek, normotansif tavşanlarda

arteriyel kan basıncına olan etkilerini incelemişler ve hipotansif etkilerini saptamışlardır [45].



R1 = Halojen, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOH, CN, CH<sub>3</sub>CONH, Aril  
R2, R3 = H, CH<sub>3</sub>  
R4 = H, Alkil, Aril

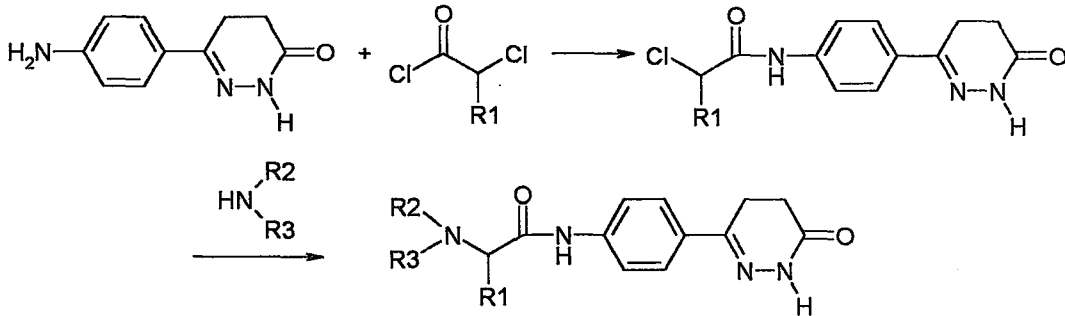
Thyes ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, asetanilid ve uygun süksinik anhidrid türevleri kullanılarak 6-(4-arilaminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin platelet agregasyon inhibitörü ve hipotansif aktiviteleri incelenmiştir [46].



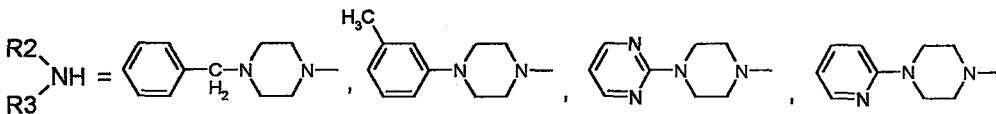
R1 = H, CHO, CHCO, ClCH<sub>2</sub>CO, Cl(Br)- $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R} \end{matrix}$ -CO  
R2, R3, R4 = H, CH<sub>3</sub>

Elde edilen türevlerin, kollajen-indüklenmiş ve ADP-indüklenmiş platelet agregasyonu, *in vivo* olarak incelenmiş ve 0.63-47.5 mg/kg dozda ED<sub>50</sub>'lerinin kan basıncına olan etkileri, anestezi yapılmış tavşanlarda araştırılmış ve hidralazinin etkisine göre 0.34-5.63 oranında kan basıncını değiştirdiği gözlenmiştir.

Abu-Zeid'in yaptığı iki araştırmada, 6-(4-aminofenil)-5,6-dihidro-3(2H)-piridazinon'un amino grubu kullanılarak bazı amid ve imid yapısında bileşikler sentezlenmiş, elde edilen bileşiklerin kardiyak cAMP ve PDE inhibitörü etkileri araştırılmıştır. İlk çalışma aşağıda şematize edilmiştir [47,48].

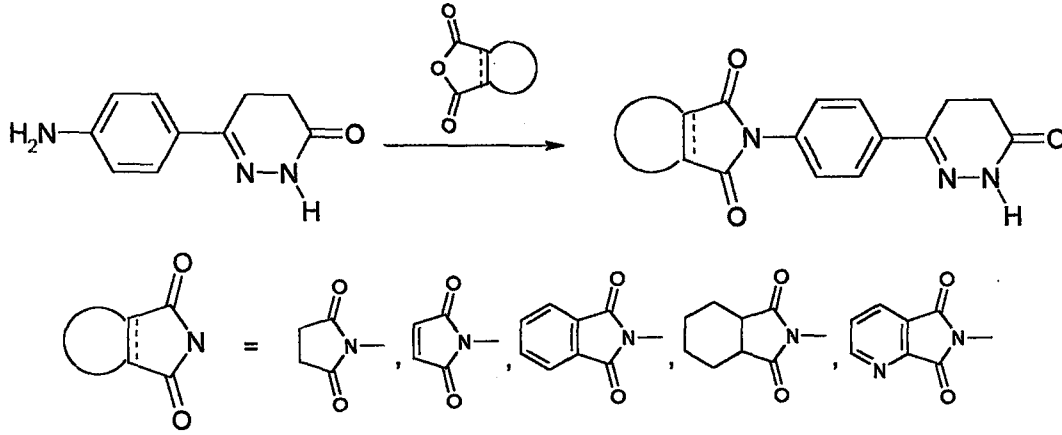


R1 = H, CH<sub>3</sub>

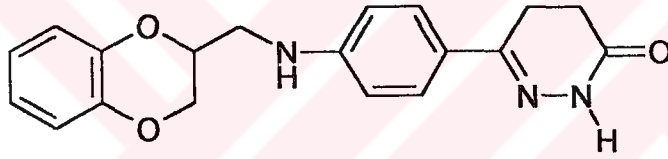




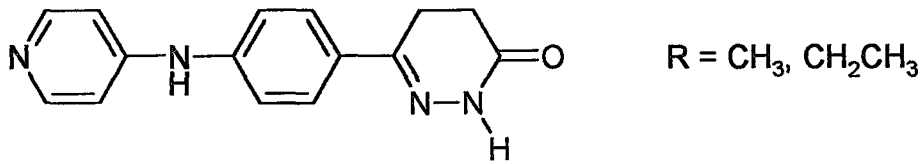
2. Çalışma şu şekilde özetlenebilir.



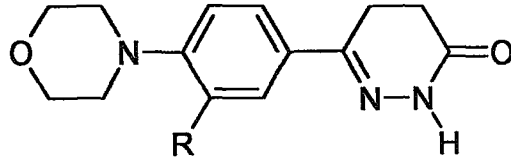
Corsano ve arkadaşlarının 6-(alkilaminofenil)piridazinon türevleri üzerinde yaptığı çalışmada, elde edilen 6-[4-(metil-1,4-benzodioksan)aminofenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon'un anesteziye edilmiş kedilerde arteriyel basınç üzerine olan etkileri araştırılmıştır [49,50].



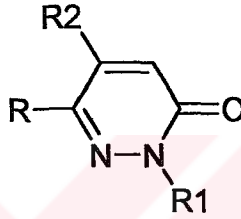
Okushima ve arkadaşları, bir seri 6-[4-(süstitüe metil)aminofenil]piridazinon türevi bileşik sentezleyerek, elde ettikleri bileşiklerin *in vitro* olarak inotropik etkilerini, *in vivo* olarak kardiyohemodinamik etkilerini araştırmışlar ve bazı türevlerin, vazodilatör etki ile birlikte kuvvetli pozitif inotropik aktivite gösterdiklerini saptamışlardır [51].



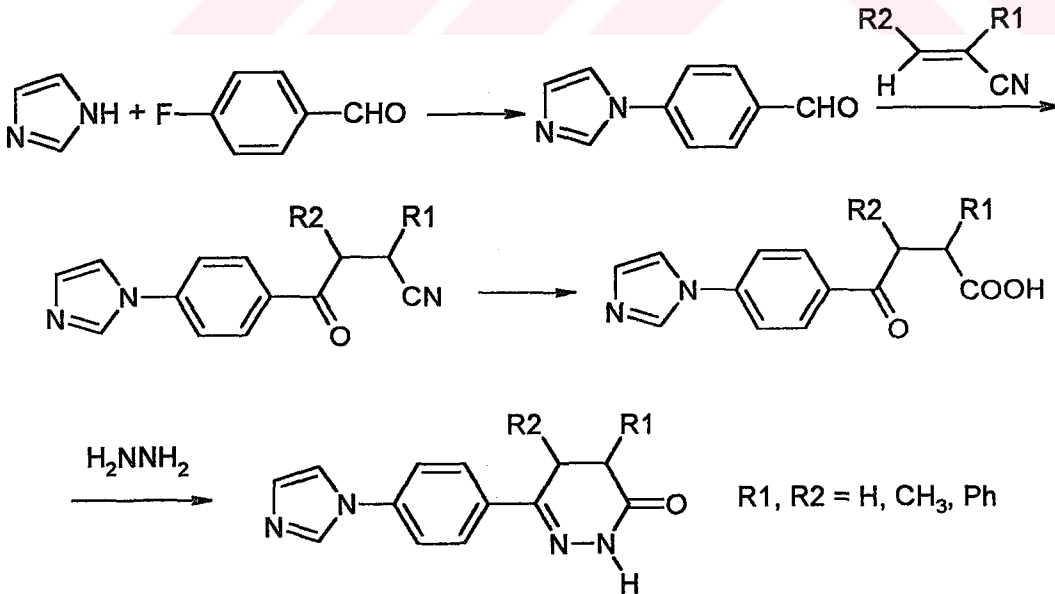
Goeschke, yaptığı çalışmasında, 6-aril üzerindeki amino fonksiyonunu morfolin halka sistemi içinde oluşturmuştur. Hazırladığı bileşiklerin, trombozis tedavisi için kullanılabileceğini önermiştir [52].



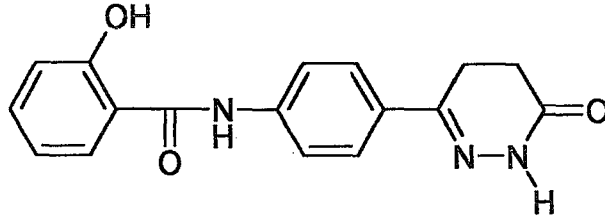
Sircar ve Bristol, yaptıkları değişik çalışmalarda, 6-aril grubu üzerine imidazol türevi kalıntıları bağlamışlardır. İmidazol kalıntısı, birinci ve ikinci konumlardan bağlanmıştır. Bileşiklerin kalp ve damar sistemi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin bazıları antihipertansif olarak etkili iken bazılarının, fosfodiesteraz inhibitör etki ile kalp üzerinde pozitif inotropik etki sergiledikleri gözlenmiştir [53,54].



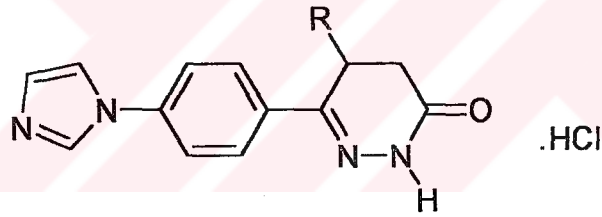
Hilboll da Sircar ve grubunun çalışmasına benzer bir şekilde, aminofenil grubunun amino fonksiyonunu imidazol halka sistemi içine taşımıştır. Reaksiyon şeması aşağıdaki gibi gösterilebilir [55].



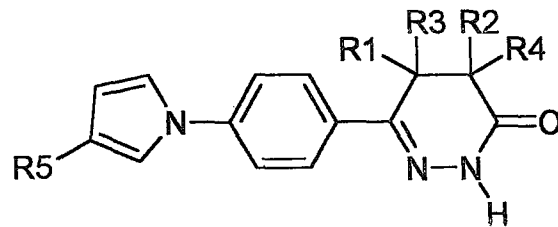
Katakami ve çalışma grubu, yine amino fenil fonksiyonunu kullanmışlar ve salisiloil klorür ile reaksiyona sokarak salisiloilamid fonksiyonu oluşturmuşlardır [56].



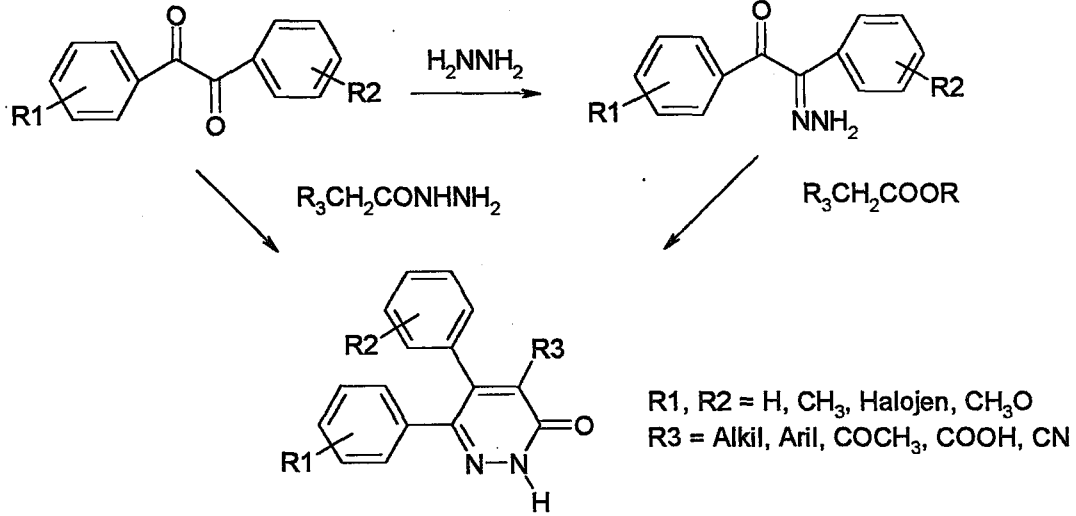
Aynı ekip yeni bir seri 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinonlar ve ilişkili bileşikleri pozitif inotropik aktivite için değerlendirmiş ve sentez etmiştir. Sentez edilen bu serilerin, çoğunun ilişkilendirilmiş dozları myokardial kasılmalarda önemsiz oranlarda artışa neden olurken, sistematik arteriyel kan basınçlarını azaltmıştır. Piridazinonun 5. konumunda metil olduğunda elde edilen yapı bu seride ki en etkili bileşik olarak tanımlanmıştır [56].



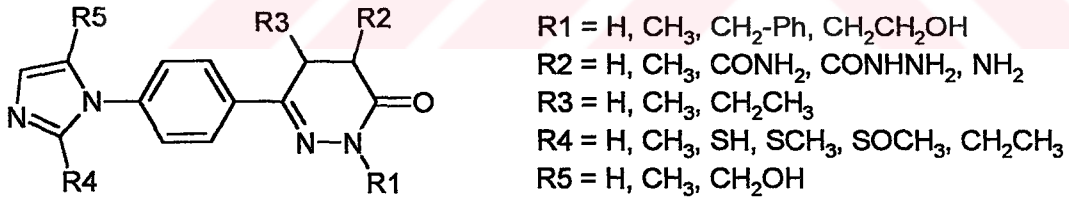
Geiss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise fenil halkası üzerine imidazol yerine pirol halkası oluşturulmuştur. Bunun için 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon ile 2,5-dimetoksitetrahydrofuran-3-karboksaldehid reaksiyona sokulmuştur. Bileşikler antihipertansif etki vermesi beklenerek hazırlanmışlardır [57].



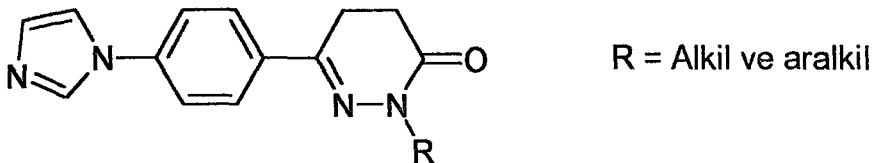
Buchman ve arkadaşları, genel sentez yöntemleri dışında bir yöntemle elde ettikleri 5,6-diarilpiridazin-3-on türevlerinin de spontane hipertansif tavşanlarda kan basıncını düşürdüğünü gözlemişlerdir [10].



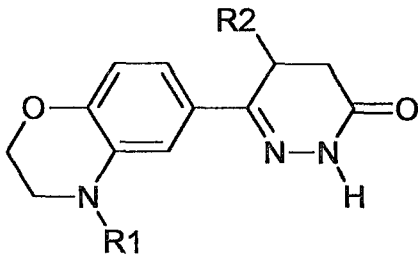
Sircar ve çalışma grubu, bir seri 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinon türevi bileşiğin, guinea pig ventriküler kaslarından izole ettikleri PDE'nin değişik formlarının *in vitro* inhibisyonunu incelemişler ve bileşiklerin tamamına yakınının potent kardiyak tip III fosfodiesteraz inhibitörü olduklarını göstermişlerdir [58,59].



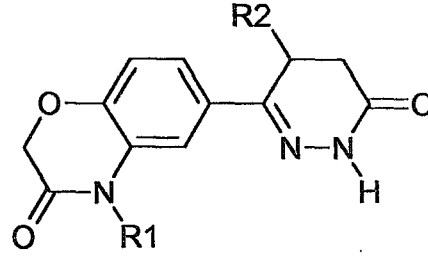
Corsano ve grubu bir başka çalışmalarında, 6-(1H-imidazol-1-il)-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler hazırlayarak, piridazinon halkasında N-alkilasyonla yeni türevler sentezlemişlerdir. Elde edilen türevlerin platelet agregasyon inhibitörü etkilerini araştırmışlardır [60].



Combs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 6-aril grubu, oksazin veya oksazinon halka sistemiyle kondanse edilmiş ve elde edilen benzoksazin-piridazinon birleşiklerinin, pozitif inotrop ve periferik vazodilatör etkileri incelenmiş ve uzun etki süreli ve oral etkili olarak kullanabilecek kardiyotonik ajanlar oldukları görülmüştür. Piridazin halkasının 5 konumuna metil grubu getirildiği zaman daha etkili bileşiklerin elde edildiği saptanmıştır [61].



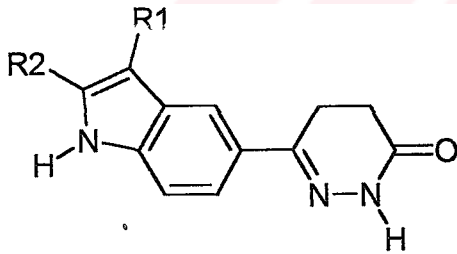
R1 = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>  
R2 = X, H, CH<sub>3</sub>, COOH



R1 = H, CH<sub>3</sub>  
R2 = H, CH<sub>3</sub>, COOH

Oksazinon yapısı yerine, daha dar halka sistemleri olan furan veya pirol yapılarının getirildiği etkili bileşikler de sentezlenmiş ve etkileri kanıtlanmıştır.

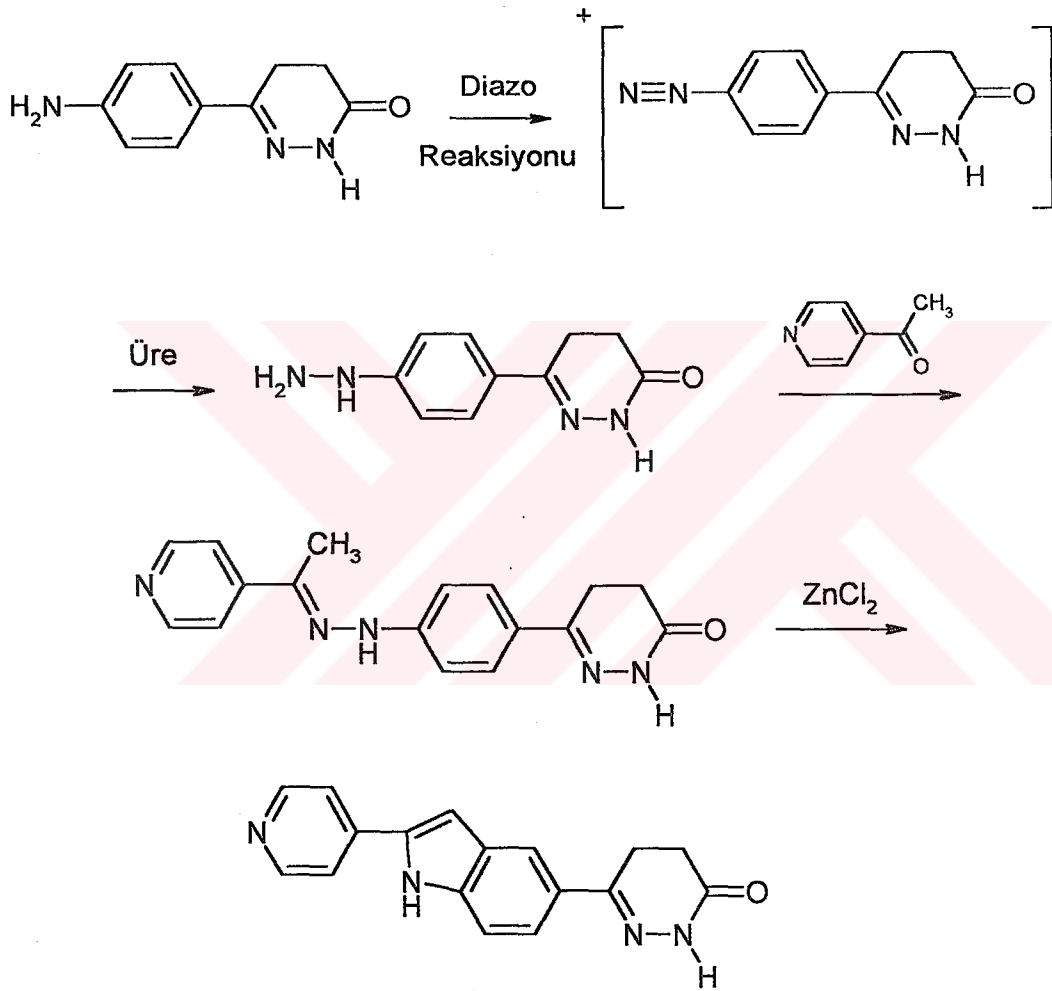
Mertens ve arkadaşları bir seri indolildihidropiridazinon türevi bileşik hazırlayarak, pozitif inotropik aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerin çoğu sıçanlarda doza bağlı olarak miyokardiyal kontraktileti artırmışlardır [62].



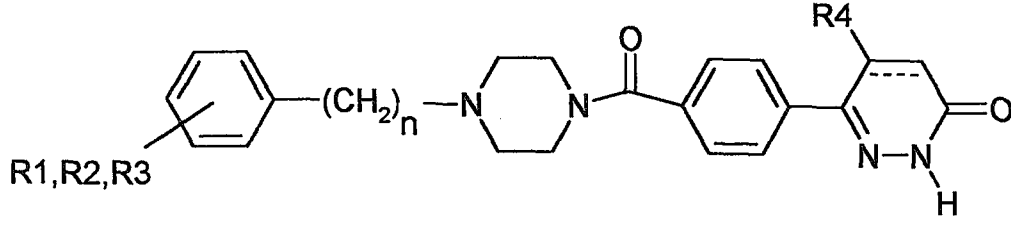
R1 = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Aril, 3-Piridil, 4-Piridil,  
4-Piridazinil, 4-Tiyazolil  
R2 = H, CH<sub>3</sub>

Aynı ekibin almış olduğu bir patente göre, aril halkası üzerinden indol kalıntısı oluşturmak üzere şu işlem yapılmıştır: 6-(4-Aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-3-piridazinon'a diazolama işlemi yapılmış, sonuçta ortaya çıkan diazonyum tuzu, üre ile hidrazine indirgenmiş, daha sonra 4-asetilpiridin ilave edilerek, oluşan hidrazon izole edilmiştir. Son olarak da, fosforik asid içerisinde 120°C'de ısıtılarak sonuç bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen türevler, pozitif

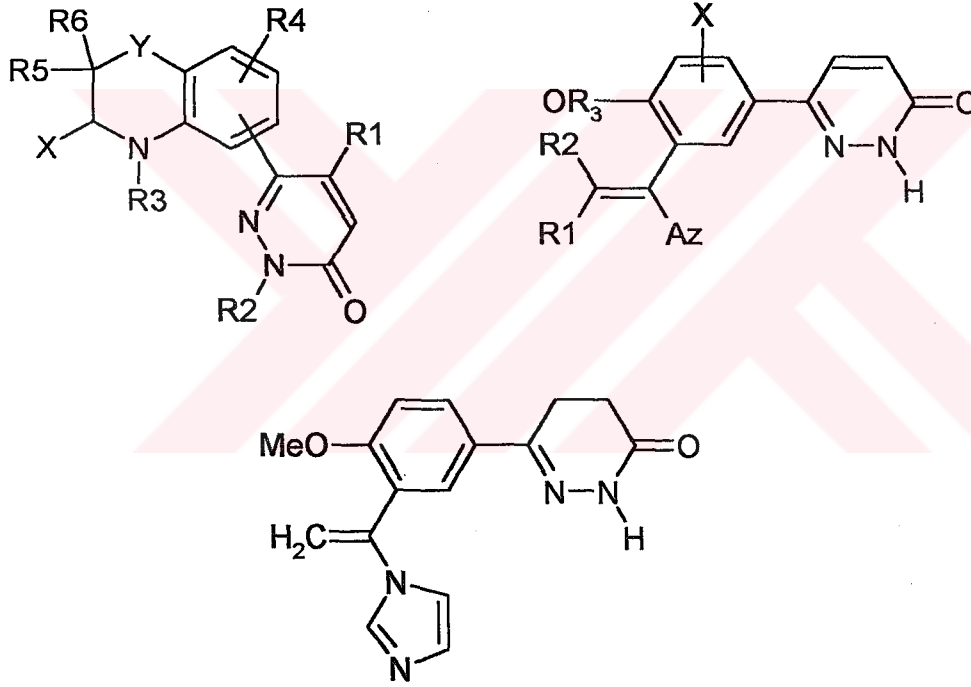
inotropik aktivite için değerlendirilmişlerdir. Farelerde bu gibi türevler, kalp üzerindeki myokardial kasılmaları çok az etkilerlerken kan basıncı üzerinde önemli rol oynarlar. Kediler üzerinde yapılan araştırmalar halen devam etmektedir. Ağır hastalık şartları için hayvanlar model olarak kullanılmakta ve ilaçların  $\beta$  adrenerjik reseptörlere etkisi araştırılmaktadır. Köpekler üzerinde yapılan araştırmalarda, 1 mg/kg dozda uygulanan türevler 6,5 saatten sonra bile hala aktifliğini korumaktadır [63].



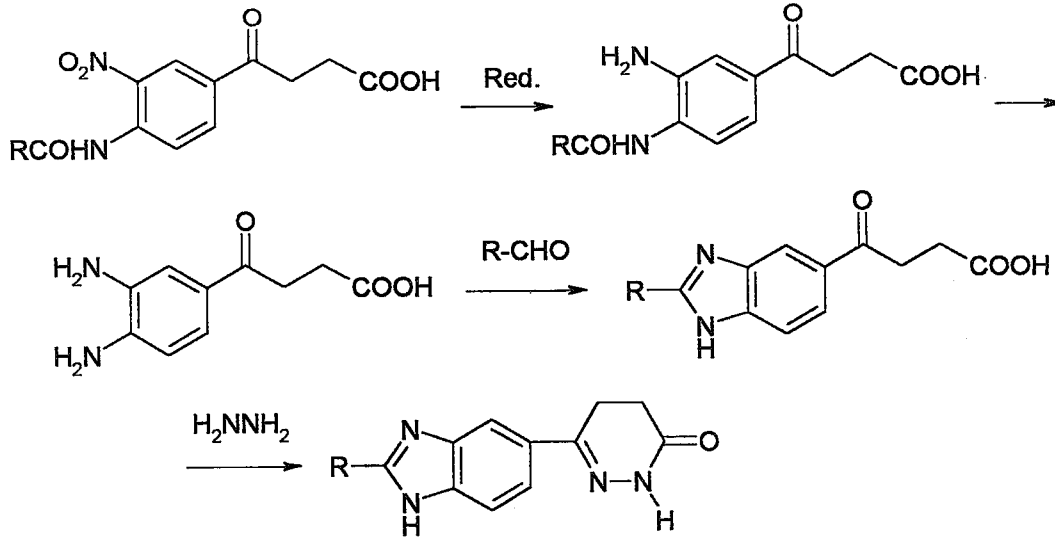
Okujima ve arkadaşlarının aldıkları bir Japon patentinde, kardiyotonic ve antihipertansif olarak etki gösteren iki farklı yapı, bir tek yapıda birleştirilmiştir [64-66].



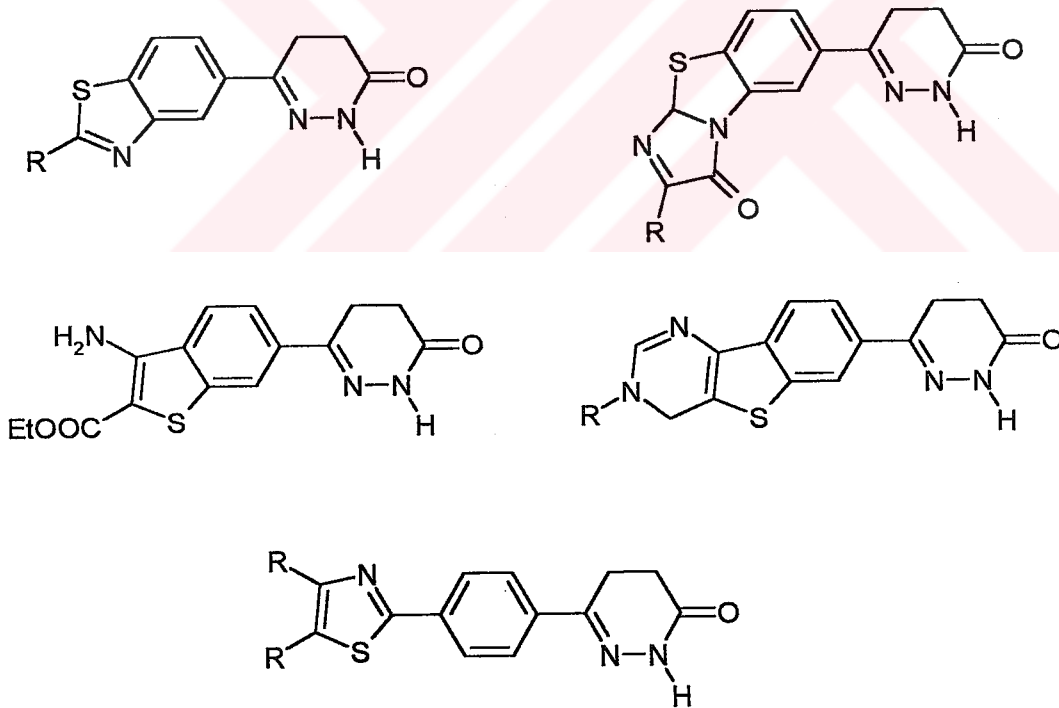
Combs, aldığı bir Avrupa patentinde, Mertens'in çalışmasına benzer şekilde, indol yerine benzoksazin ve benzotiyazin yapılarının getirilmesini sağlamıştır. Elde edilen bileşiklerin fosfodiesteraz inhibisyonu etkileri ile platelet agregasyon inhibisyonu etkileri araştırılmıştır. Kardiyotonic etki yönünden değerlendirilebilecekleri düşünülmüştür [67].



Thomae, bir çalışmada, bir grup piridazinil-benzimidazolü (R = H, alkil, süstitüe fenil, CF<sub>3</sub>, SH, alkiltiyo, Ph; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, Me) aşağıdaki şemada gösterildiği gibi sentezlemiştir. Elde edilen bileşiklerin, platelet agregasyon inhibitörü, antihipertansif ve pozitif inotropik etkilerini araştırmıştır [68].



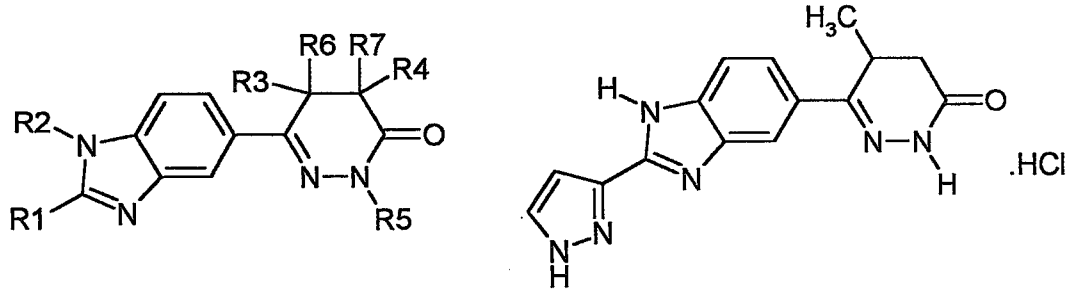
Nomoto ve arkadaşları da, aril kalıntısı üzerinden benzotiyazol ve benzotiyofen yapılarını oluşturmuş, daha sonra bu halka sistemlerini kullanarak imidazobenzotiyazol ve pirimidobenzotiyofenin kondanse sistemlerini oluşturmuşlardır [69].



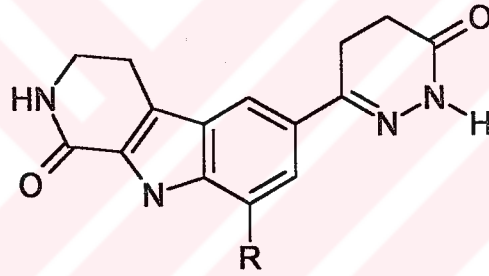
Pruecher ve çalışma grubu, aril kalıntısı üzerinde benzimidazol yapısını oluşturmuştur. Bunun için, 5-metil-6-(3,4-diaminofenil)-4,5-dihidropiridazin, 3-pirazolilkarboksaldehit ile reaksiyona sokularak benzimidazolil-piridazinon



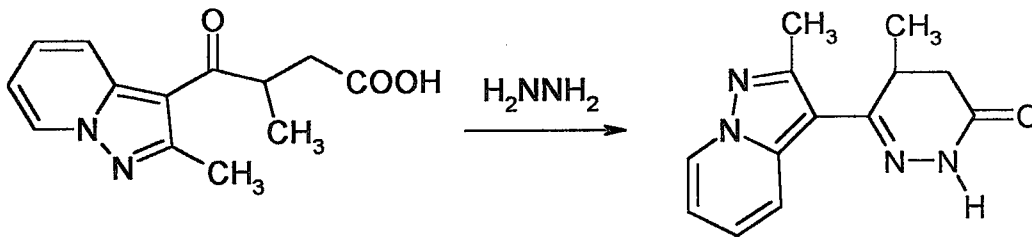
yapısına ulaşılmıştır. Elde edilen bileşiklerin, kobay hayvanları üzerinde pozitif inotropik aktiviteleri incelenmiştir [70].



Lee ve arkadaşları, yine önemli biyolojik etkileri olan 1,2,3,4-tetrahidro-1-okso- $\beta$ -karbolin yapısını piridazinon ile kondanse etmeyi başarmıştır. Elde edilen bileşiklerin, fosfodiesteraz inhibisyonu etkileri ile pozitif inotropik bir ilaç olarak kullanılabilirleri belirtilmiştir. Bunun dışında, bileşiklerin hipotansif etkilerinin de olduğu gösterilmiştir [71].

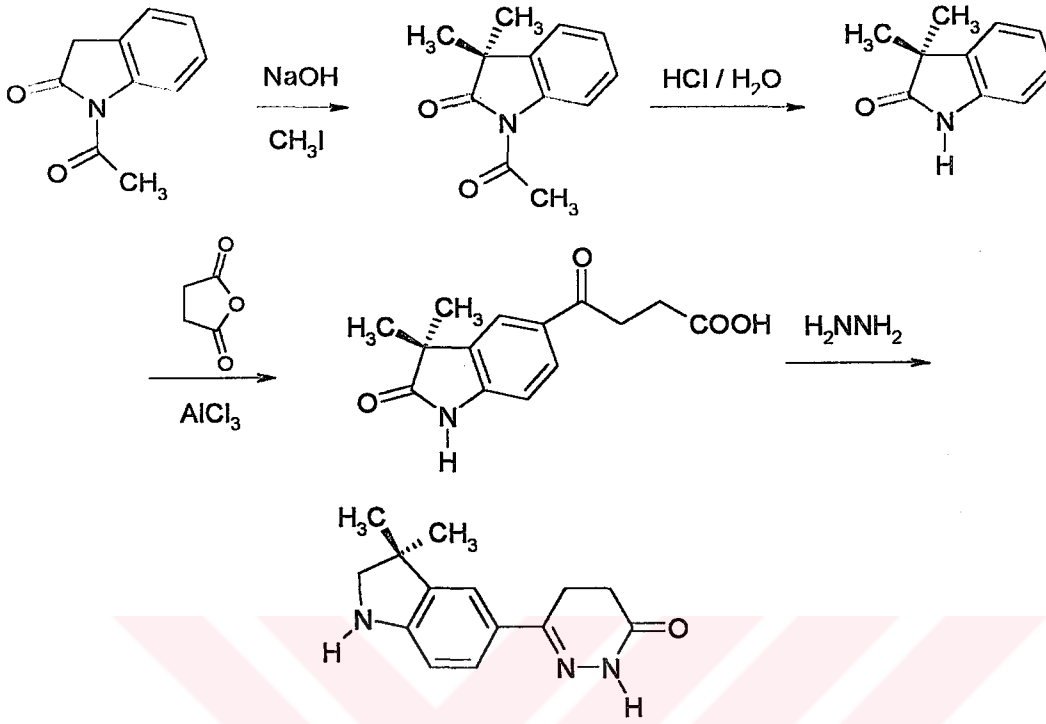


Kouno ve arkadaşları, piridazinon farmakoforik grubunu, pirazolo-piridin sistemi üzerine oturtarak, yeni bazı bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir [72].

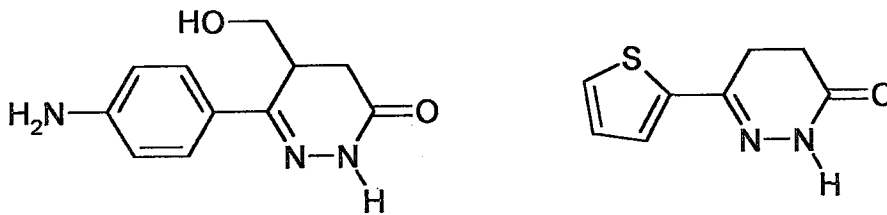


Robertson ve arkadaşları, 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-(2,4,5,6-tetrahidro-6-okso-3-piridazinil)-2H-indol-2-on'un oldukça etkili ve uzun etki süreli bir

kardiyotonik olduğunu saptamıştır. Bu bileşik klinik değerlendirmede de başarılı bulunmuştur [73,74].

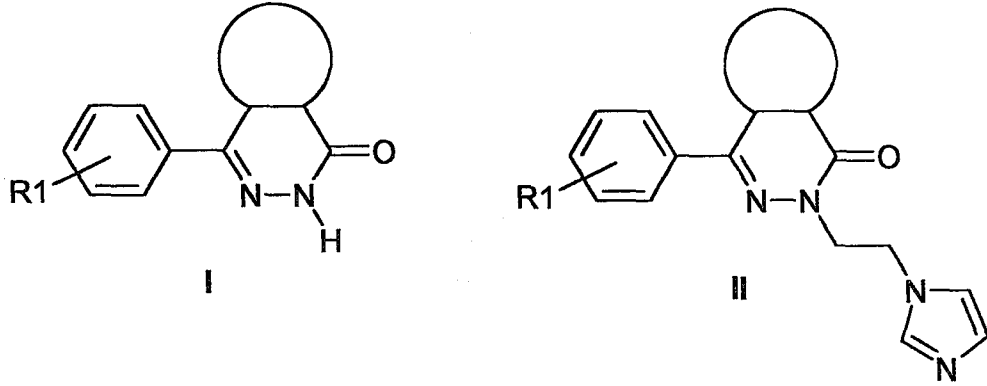


6-Fenil grubu yerine biyoizoster grup olarak tienil kalıntısının getirilmesi de düşünülmüştür. Montero-Lastres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fenil ve 2-tienil gruplarının yer aldığı iki bileşiğin platelet agregasyonu üzerine olan etkilerini incelenmiştir. İki bileşiğin etki düzeylerinin yaklaşık olarak aynı olduğu saptanmıştır [75].

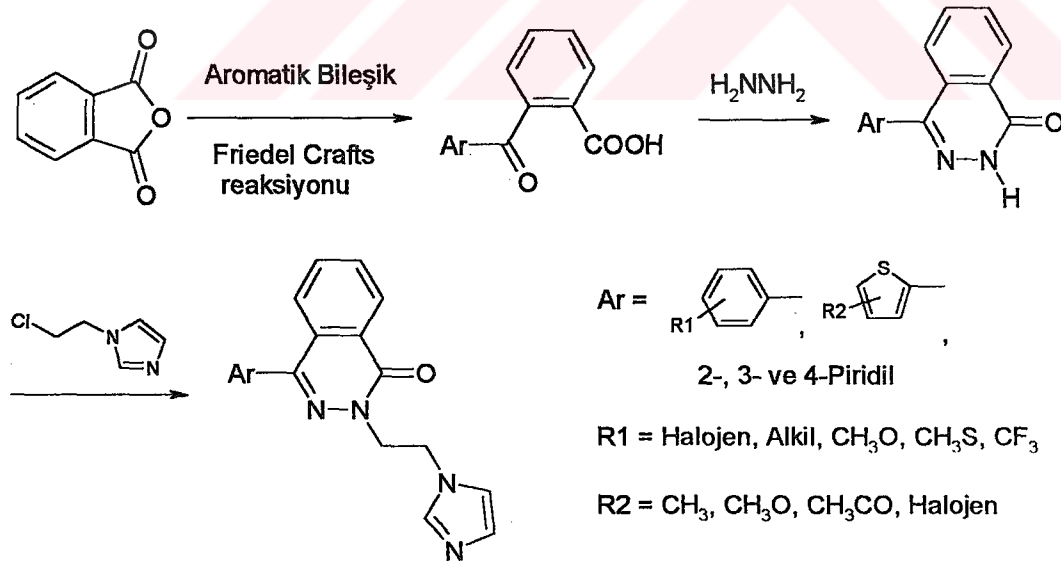


Hidralazin temel alınarak, 4,5-kondanse piridazinon türevleri üzerinde de geniş bir şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda, benzoftalazinon türevlerinin yanında, benzen halkasının biyoizoseteri olan tiyofen, izoksazol ve pirazol gibi heterosiklik yapılarla kondanse piridazinon türevleri de çalışılmıştır. Bu yapıların TxA<sub>2</sub> sentetaz inhibisyonu etkisi yanında, bronkodilasyon etki de gösterdikleri

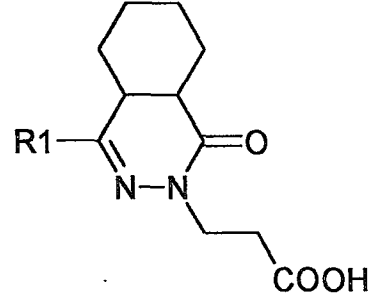
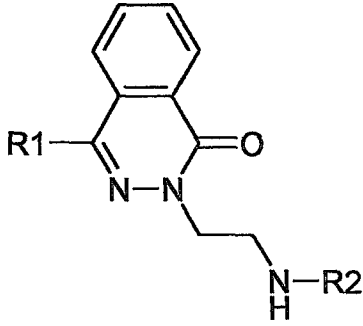
belirtilmiştir. Özellikle bronkodilasyon için, 2 konumunun 2-(imidazol-1-il)etil (II) ile süstitüe edilmesiyle etkinin maksimum olduğu gösterilmiştir [76-80].



Yamaguchi ve çalışma grubu, araştırmalarını bu yönde yoğunlaştırmışlardır. Ftalazinon türevlerinin ele alındığı çalışmalarda ftalazinon halkasının 4 konumuna süstitüe fenil ve onun biyoizosteri olan tienil ve piridil gruplarını getirmişlerdir. Bunun yanında bronkodilasyon için farmakoforik grup olarak nitelenebilecek alkil(imidazol-1-il) gruplarıyla süstitüe edilmiştir. Çalışmaların ana hatları aşağıdaki şemada özetlenmiştir [76-80].

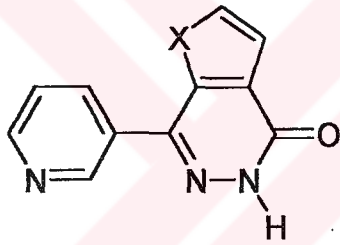


Araştırmacılar bir diğer çalışmalarında, ftalazinon halkasının 4. konumundaki heterosiklik bileşiklerin çeşitlemelerini artırmış ve 2 konumundaki imidazolil-alkil grubu yerine başka yapılar getirmişlerdir [77].



R1 = Fenil, Piridil, İmidazol-1-il, Triazol-2-il, Tiyazol-2-il, Pirimidin-5-il  
R2 = SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COR<sub>4</sub>

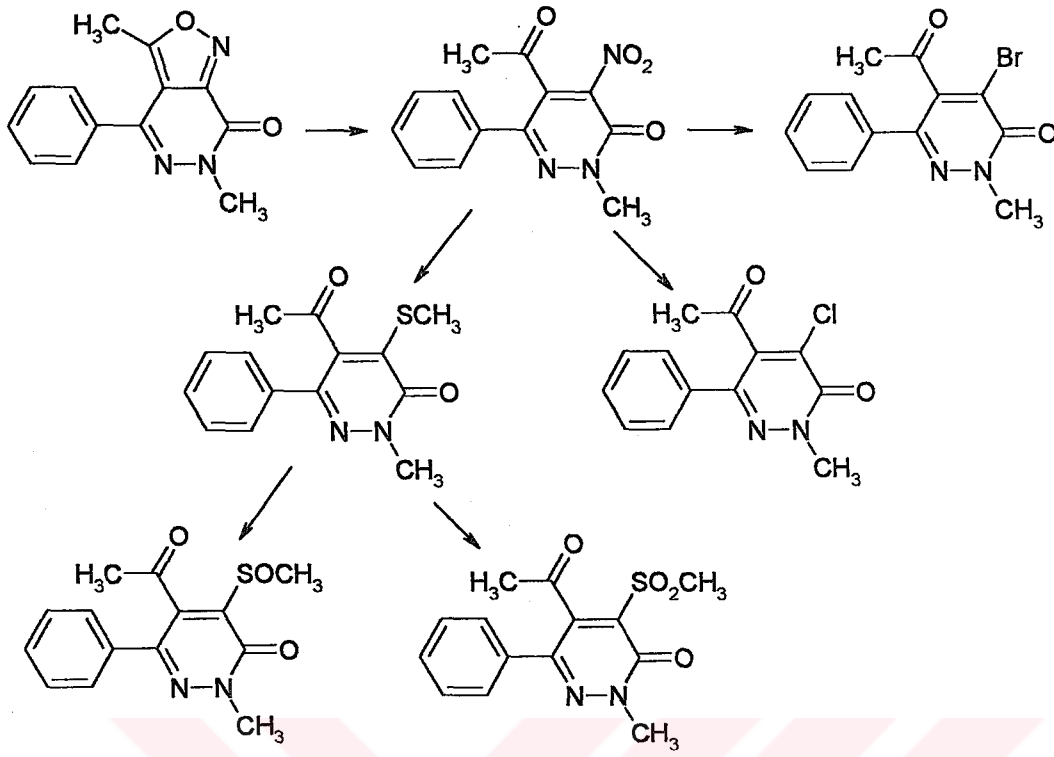
Aynı çalışma grubu, bir diğer çalışmada ise ftalazinon yapısındaki benzo kalıntısını, biyoizosteri olan furan ve tiyofen ile yer değiştirmişlerdir [80].



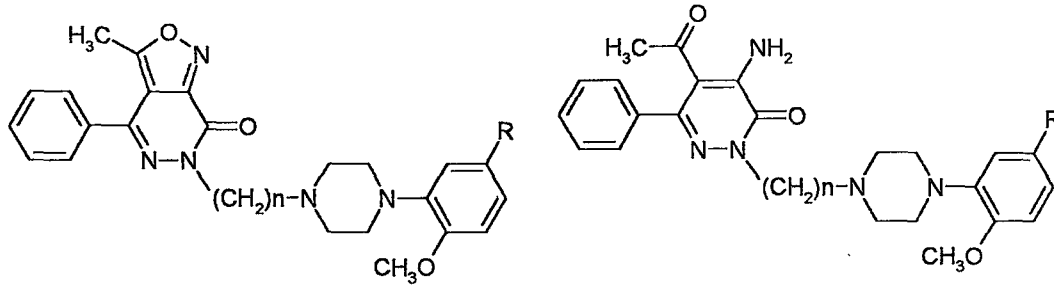
X = O, S

R = H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

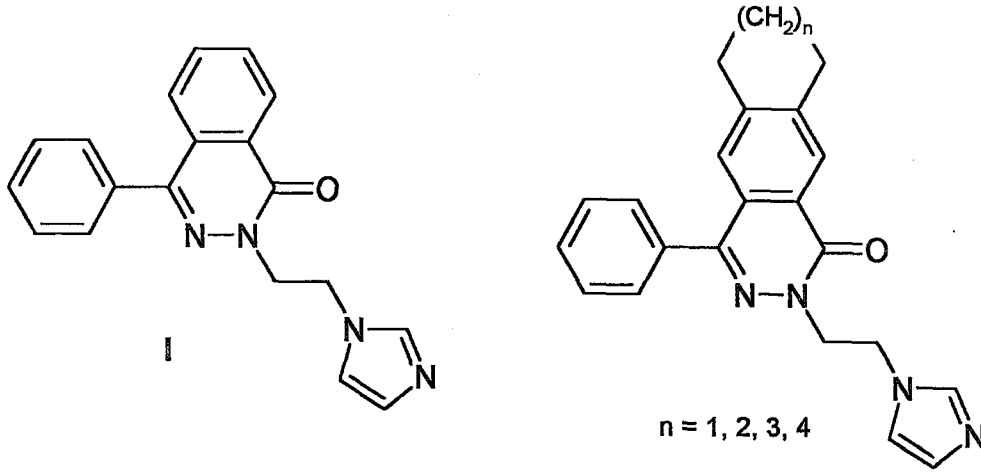
Dal Piaç ve arkadaşları, ftalazinon halka sistemindeki benzo kalıntısı yerine biyoizoster olarak izoksazol ve pirazol kalıntılarının getirilmesi üzerine yoğunlaşmışlardır. Çalışmada, izoksazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6H)-on türevlerinden hareketle, izoksazol halka kalıntısının açılmasıyla 4,5-disübstitüe piridazinon türevleri hazırlanmış ve hipotansif etkileri incelenmiştir [81-83].



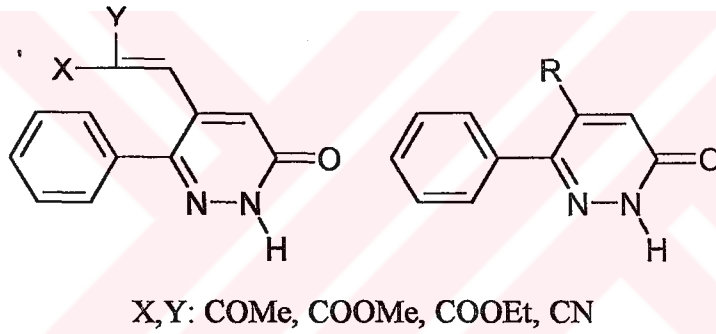
Montesano ve arkadaşları, isoksazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6H)-on türevleri ve bunların yapılarındaki izoksazol halka kalıntısının yerine, halkasız analoglarını hazırlayarak,  $\alpha$ -adrenoseptör selektif antagonist etkilerini incelemişlerdir. Bazı türevlerin önemli derecede  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$  ve  $\alpha_{1d}$  reseptörleri üzerinde etkiye sahip oldukları gösterilmiştir [84].



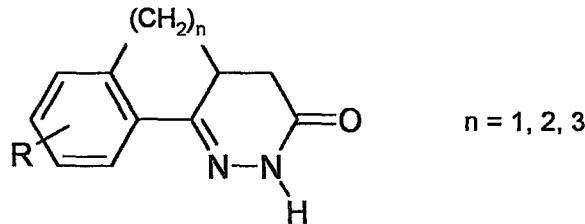
Haider ve grubu, ftalazinon yapısını biraz daha genişletmiş ve bronkodilasyon ve  $\text{TxA}_2$  sentetaz inhibitör etki için farmakoforik yapı olan (I)'in çeşitlendirilmesine katkıda bulunmuşlardır. Elde edilen bileşiklerin *in vitro* olarak  $\text{TxA}_2$  sentetaz inhibitör aktivitesi araştırılmış ve etkili oldukları gösterilmiştir [85,86].



Sotelo ve çalışma arkadaşlarıncı, 6-fenil-3(2H)-piridazinon ana yapısı üzerine 5. konumundan eklenen alkil, aril ve alkiliden yapılarının platelet agregasyon inhibitörü etkilerine dikkat çekilmektedir [87,88].



Birçok çalışmada, piridazinon halkası ile fenil kalıntısı bir ara zincir ile bağlanarak trisiklik piridazinon türevleri elde edilmiştir.

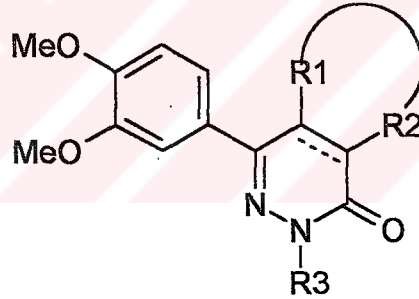


Burada  $n = 1, 2$  ve  $3$  olduğu duruma göre elde edilen yapılar, sırasıyla, indeno[1,2-*c*]piridazinon, benzo[*h*]sinnolin ve benzo[6,7]siklohepta[1,2-*c*]piridazinon türevleridir. İndeno[1,2-*c*]piridazinon yapısında gergin bir halka sistemi söz konusudur. Ancak, asıl dikkat çekici özelliğin trisiklik moleküllerde aril halkası ile piridazinon halkasını birleştiren bağda serbest dönmelerin

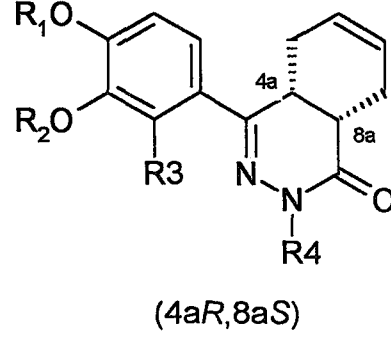
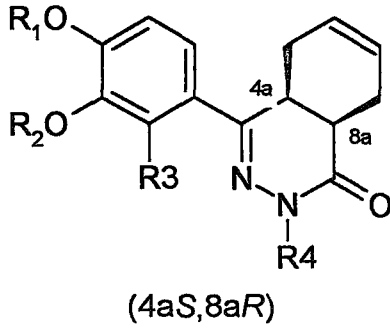
engellenmesi olduğu söylenebilir. Aslında bu durumun, yani serbest dönmenin engellenmesi, piridazinon halkasının 5. konumuna bir süstitüent getirildiği zaman da sağlanmaktadır. Böylece ilk yapı ile kıyaslandığında molekülün konformasyonunun değiştii görölmektedir. Bu tip yapılarda etki şiddetinin arttığı da gözlenmiştir. Bu süstitüentin CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CHO, COOH, Br, Cl ve dialkilamino gibi gruplar olduğu bileşikler sentezlenmiştir [89-90].

Van der Mey ve çalışma grubunca, yeni bazı selektif fosfodiesteraz (PDE4) inhibitörlerinin eldesine yönelik bir seri çalışmada, 6-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-on, *cis*-heksahidroftalazinon ve bunların 4a,5,8,8a-tetrahidro analogları olan çok sayıda bileşik sentezlenmiş ve pek çok türevde, oldukça yüksek inhibisyon olduğu gözlemlenerek, yapı etki ilişkileri üzerinde durulmuştur [91,92].

İlk çalışmada eldesi hedeflenen yapının genel formülü şu şekildedir:

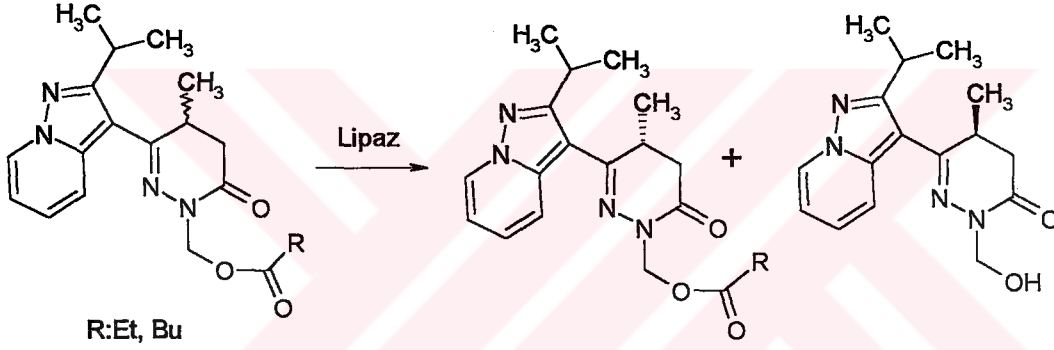


Bu çalışmaların bir kısmında, [92]  $\gamma$ -keto asidlerden hareketle, enantioselektif bir şekilde elde edilen optikçe aktif ftalazinonların tam konfigürasyonları, X-ışını kristallografisi yöntemi ile aydınlatılarak 4a ve 8a konumlarındaki karbonların sırasıyla, *S* ve *R* konfigürasyonunda olduğu gösterilmiş ve en aktif bileşiklerin *cis*-(+)-ftalazinonlar olduğu tesbit edilmiştir.



*cis*-hekza- ve *cis*-tetrahydroftalazinon enantiyomerlerinin genel yapıları

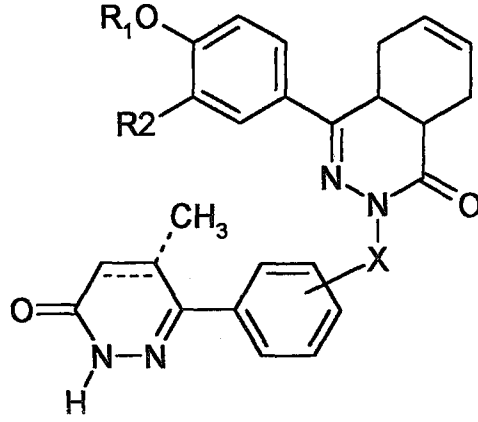
Yukarıda bahsedilen enantioselektif sentez konusuyla ilgili olarak bahsedilebilecek diğer bir çalışma ise şöyledir:



Kobayashi ve ekibince yapılan fosfodiesteraz inhibitörü pirazolopiridin halkası taşıyan şiral piridazinonların lipaz enzimi katalizörlüğünde, 2-(açiloksimetil)-4,5-dihidro-5-metilpiridazin-3(2H)-on'dan hareketle sentezlenmiştir [93].

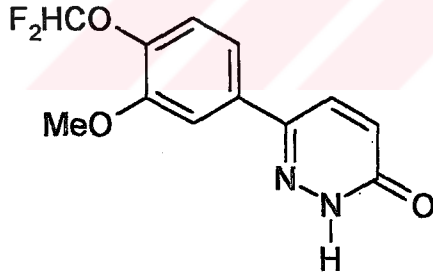
Van der Mey ve araştırma grubunun başka bir çalışmasında ise, hibrit molekül olarak tanımlanan bir dizi fosfodiesteraz 3 ve fosfodiesteraz 4 (PDE3/PDE4) çift etkili *cis*-tetrahydroftalazinon piridazinon kombinasyonunun eldesi ve yapı etki ilişkileri üzerinde durulmaktadır [94].





Eldesi hedeflenen bileşiklerin, tetrahydroftalazinon kısmı PDE4, piridazinon kısmı PDE3 inhibisyonundan sorumlu yapılar olarak tanımlanmakta ve en etkin türevlerin, fenil halkasının p-konumundan bağlı 5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonlar olduğu vurgulanmaktadır.

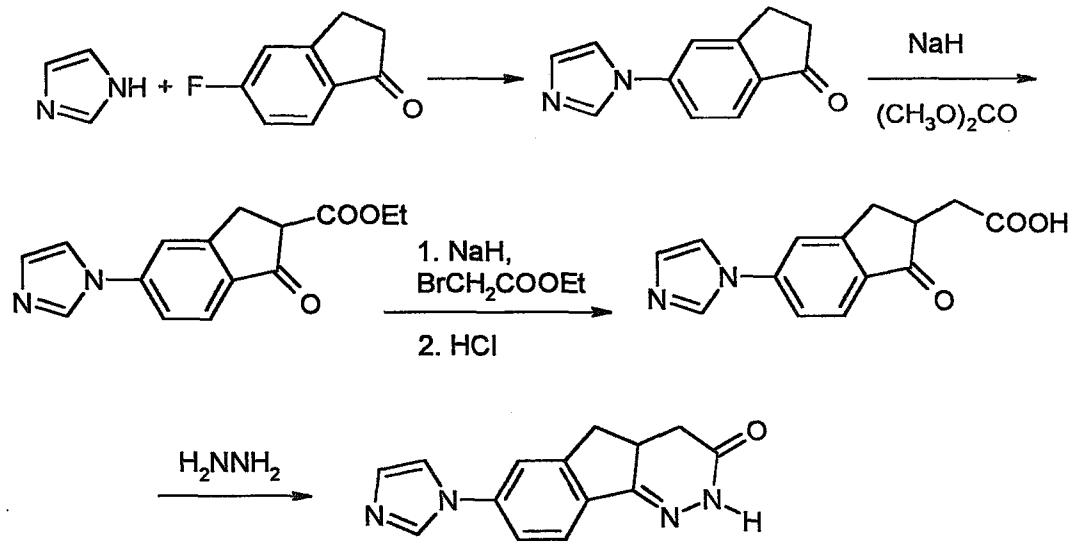
Yukarıda değinilen çalışmalarda da görüldüğü üzere, pek çok araştırmada referans fosfodiesteraz inhibitörü olarak yararlanılan zardaverin molekülü de, 6-fenil-3(2H)-piridazinon yapısı için etkinliği kanıtlanmış bir örnek teşkil etmektedir [95].



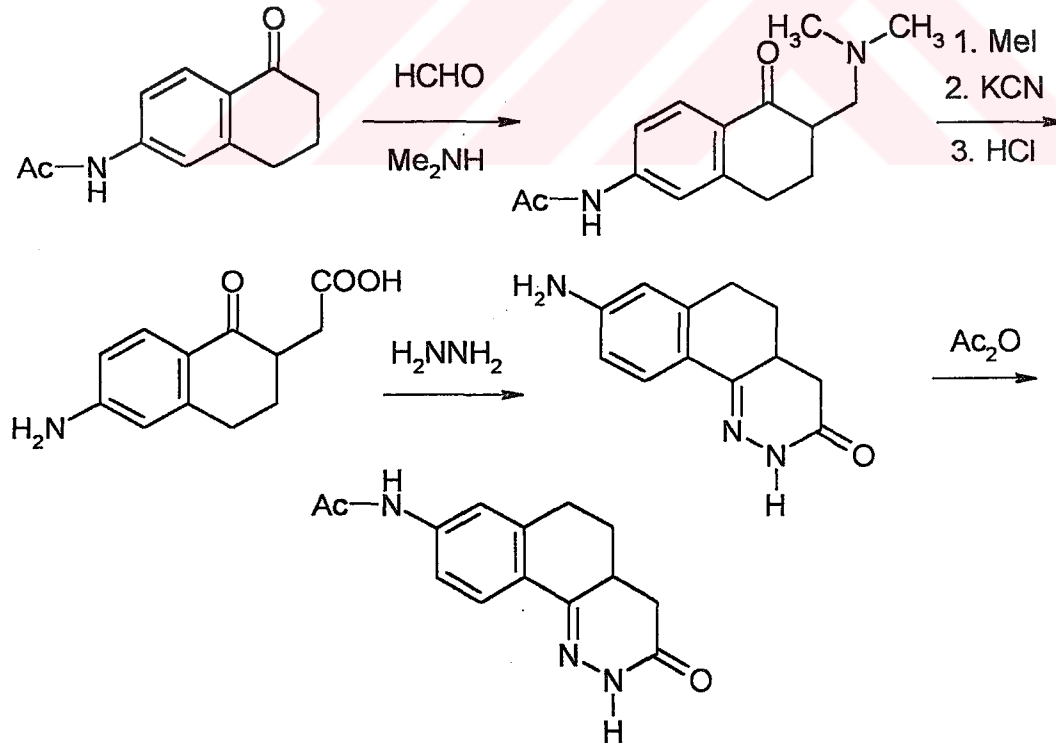
PDE4: pIC = 6.80

PDE3: pIC = 6.24

Sircar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2,3-dihidro-6-floro-1H-inden-1-on, imidazol ile nükleofilik bir süstitüsyon reaksiyonu ile kondanse edilmiş ve elde edilen 2,3-dihidro-6-(1H-imidazol-1-il)-1H-inden-1-on, sodyum hidrür ve dimetil karbonat ile  $\beta$ -keto ester türevini vermiştir. Bunun da, etil bromoasetat ile alkilasyonu sonucu  $\gamma$ -keto estere ulaşılmıştır.  $\gamma$ -Keto esterin de hidrazin ile reaksiyonu piridazinon türevini vermiştir [96].

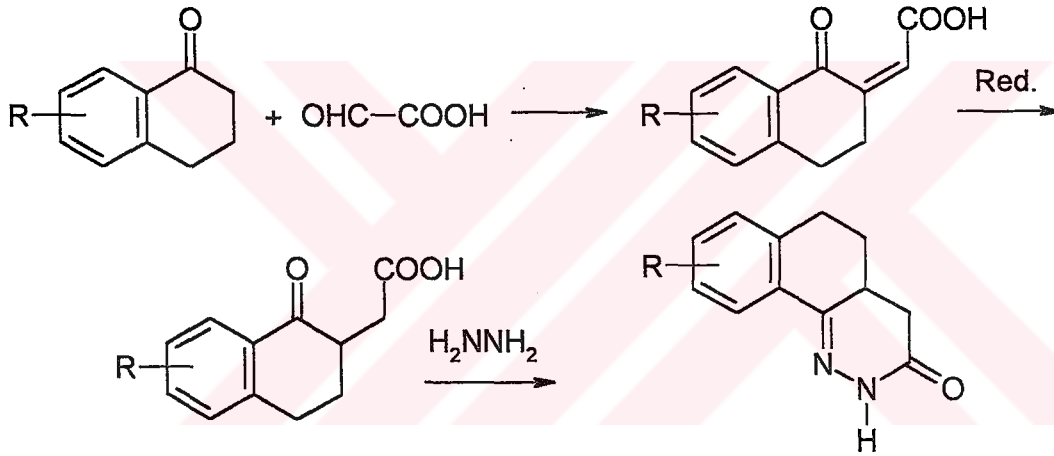


Aynı çalışmada, tetralon türevleri kullanılarak benzo[h]sinnolin türevleri de elde edilmiştir. Bunun için tetralon türevi, önce dimetil amin ile Mannich reaksiyonuna sokulmuş ve elde edilen amin, metil iyodür ile katernize edilmiştir. Sonra katerner amonyum türevi, potasyum siyanür ile  $\gamma$ -oksonitrile dönüştürülmüş ve bunun hidrolizi ile oluşan  $\gamma$ -okso asid, piridazinon türevlerinin sentezinde kullanılmıştır.

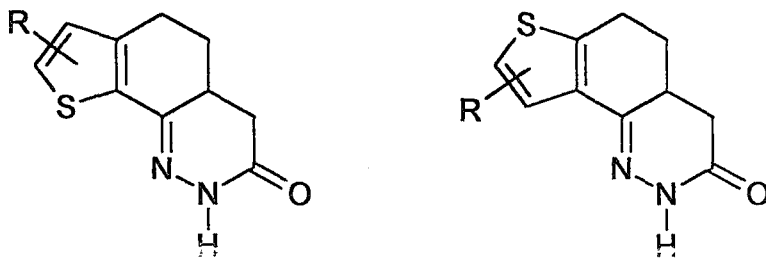


Elde edilen bu bileşiklerin, fosfodiesteraz (PDE) inhibitör aktivitesiyle pozitif inotropik etki verdikleri saptanmıştır.

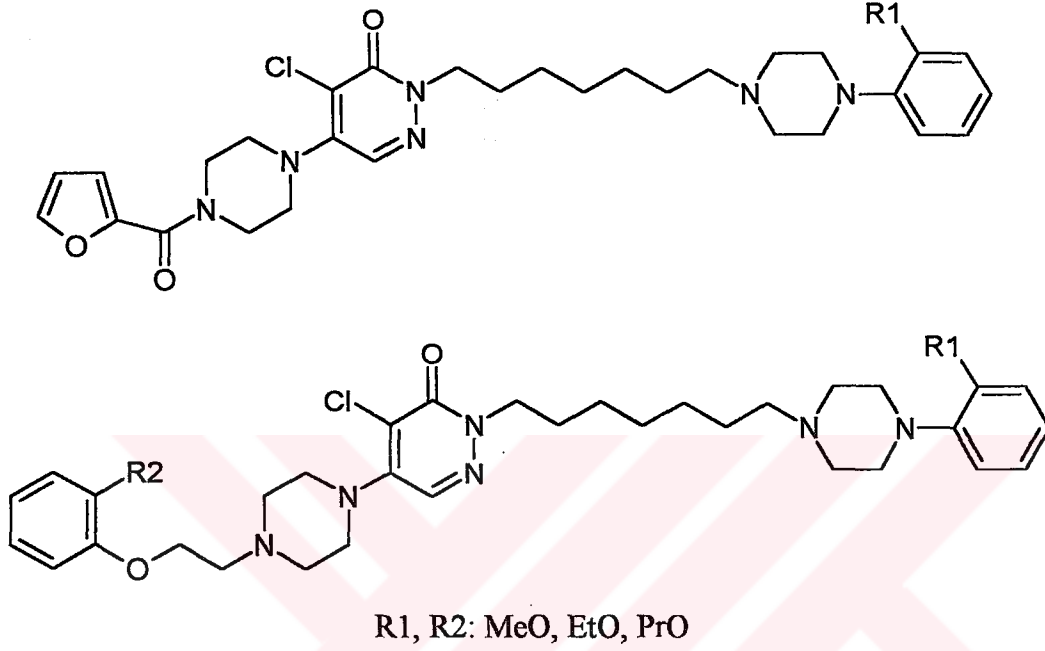
Yukarıda belirtilen yöntemin kullanılmasıyla yapılmış ve benzo[h]sinnolin türevlerinin sentezlendiği pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında,  $\gamma$ -okso asid türevinin sentezi değişik bir yöntemle yapılmıştır. Bunun için tetralon türevi gliyoksilik asid ile kondanse edilmiş ve elde edilen türev, hidrazin hidrat ile muamele edilerek 5,6-dihidrobzeno[h]sinnolin-3(2H)-on türevlerine ulaşılmıştır. Asetik asid içinde çinko ile indirgenmesiyle elde edilen türevin, hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda ise 4,4a,5,6-tetrahidrobzeno[h]sinnolin-3(2H)-on türevlerine ulaşılmıştır [97-105].



Benzo[h]sinnolin türevlerinde, benzen kalıntısı yerine biyoizosteri olan tiyofen kalıntısı getirilerek yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda elde edilen tiyenosinnolin-3-on türevleri, antitrombotik ve antihipertansif olarak değerlendirilmişlerdir [99-102].

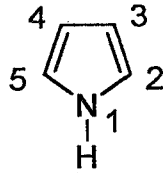


Bahsedilen türevlerden biraz farklı olmakla beraber, selektif  $\alpha_1$ -adrenoseptör antagonisti alkoksifenilpiperazinilheptilpiridazinonların elde edildiği bir çalışmadan bahsedilmesinden hipertansiyon tedavisinde taşıdığı önem açısından fayda görülmektedir [106].



#### 2.4. Pirol Türevleri Hakkında Bilgi:

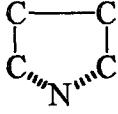
Pirol beş üyeli heterosiklik halkaların en basit üç üyesinden birisidir. Diğer iki üye furan ve tiyofendir. Pirolü diğer iki üyeden ayıran en önemli fark, elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarına çok daha yatkın olmasıdır [107,108]. Bu özellik de, yapıda yer alan azotun özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Pirolün numaralandırılması aşağıdaki gibidir:



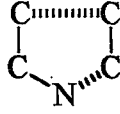
## 2.4.1. Pirolün genel sentez yöntemleri

Pirol halka sisteminin oluşturulmasına yönelik, başlıca beş yöntemden söz edilebilir.

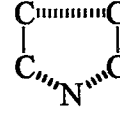
Bunlar, kullanılan reaktiflere ve bağların oluşum durumuna göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:



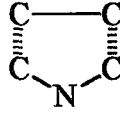
Tip A



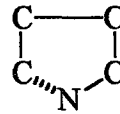
Tip B



Tip C



Tip D



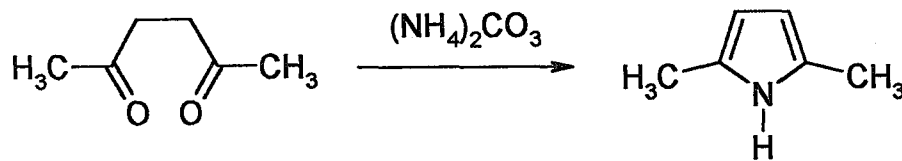
Tip E

### Tip A sentezi

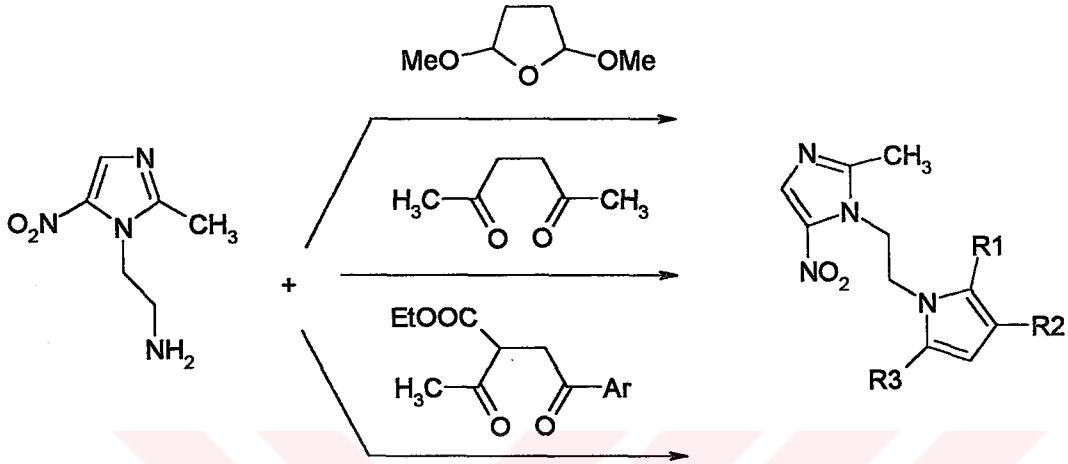
Bu çalışmada, bileşiklerimizin sentezinde de kullandığımız Tip A yöntemi, en basit pirol halkası kapatma yöntemidir. Bu yöntem, ilk uygulayıcılarının ismiyle; Paal-Knorr Sentezi olarak da bilinir. Sentezlerde, uygun bir 1,4-dikarbonil bileşiği, bir amonyak prekürsörüyle veya bir primer amin ile reaksiyona sokulur. Yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlayan en önemli zorluk, 1,4-dikarbonil bileşiğinin hazırlanmasındadır. Amonyak prekürsörü olarak, amonyum karbonat veya amonyum asetat kullanılabilir.

Bu tez çalışmasında da kullanmış olduğumuz Tip A'nın uygulanmasına, pirolün bir yan grup olarak değişik yapıların üzerinde oluşturulmasında sık sık rastlanmaktadır. Buna ait birkaç değişik örnek aşağıda verilmiştir.

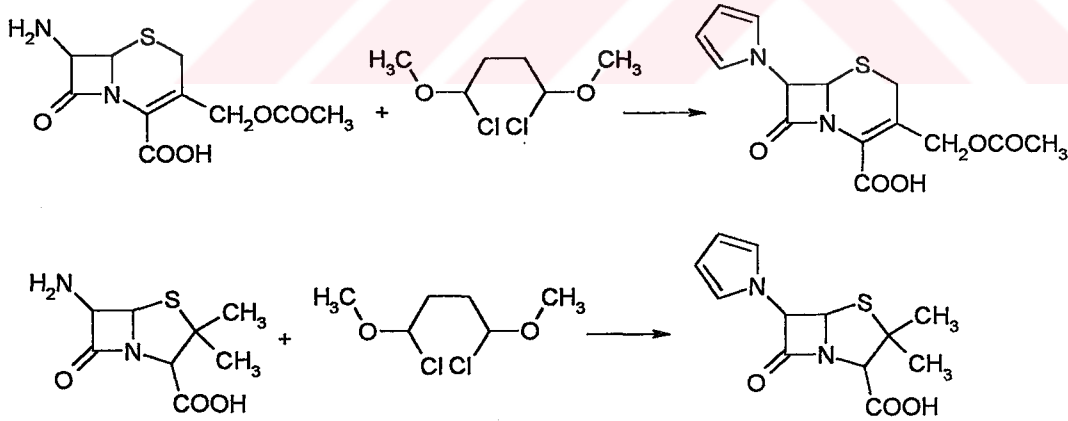
2,5-Hekzadion, amonyum karbonatla ısıtılarak 2,5-dimetilpirol elde edilmiştir [109].



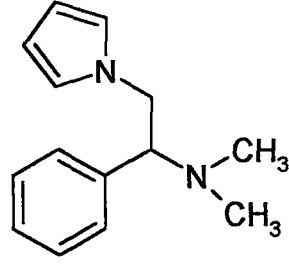
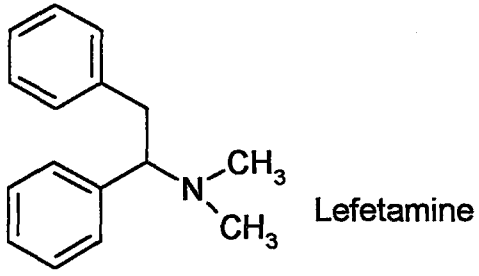
Metronidazol bileşiginden hareketle hazırlanan 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)-etilamin, sırasıyla uygun 1,4-dikarbonil bileşigi veya prekürsörüyle etkileştirilerek antibakteriyel etkili pirol süstitüe nitroimidazoller elde edilmiştir [110].



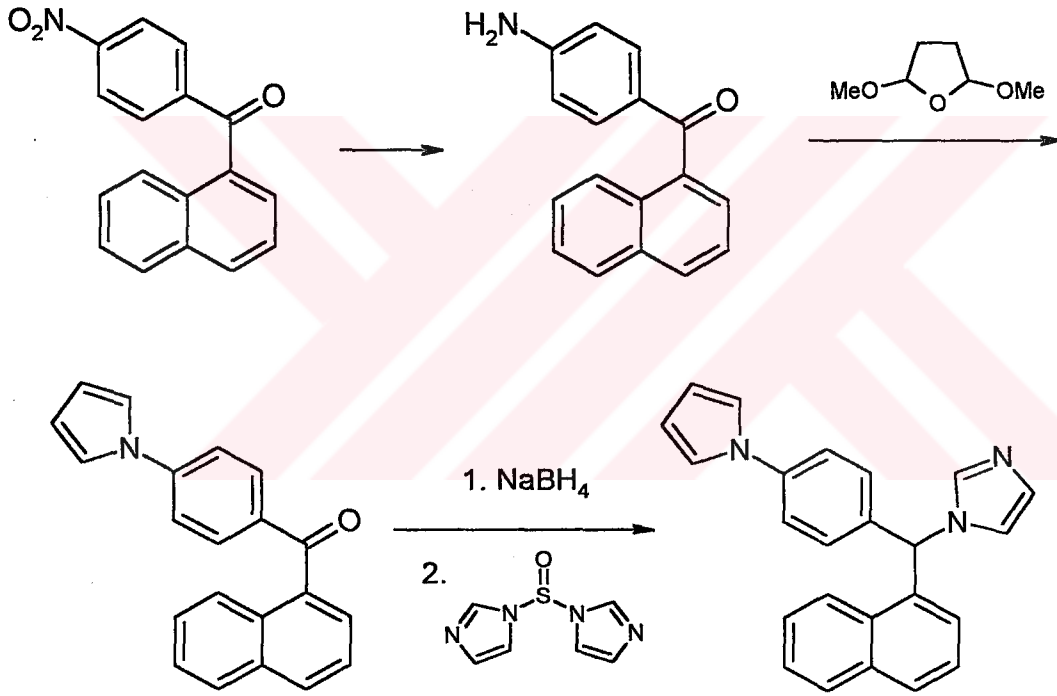
6-Aminopenisilanik asid ve 7-aminosefalosporanik asid, 1,4-dikloro-1,4-dimetoksibutan ile reaksiyona sokularak, 6-(1-pirolil)penisilanik asid ve 7-(1-pirolil)sefalosporanik asid elde edilmiştir [111].



Mai ve arkadaşlarınca [112] yapılan bir çalışmada, yapı-etki ilişkileri çerçevesinde, morfinden hareketle tasarlanarak sentezlenmiş ve etkisi kanıtlanmış olan lefetamine'de, bir fenil halkası yerine, biyoizoster olarak pirol halkası düşünülmüş ve yeni antinosiseptif aktiviteye sahip bileşikler sentezlenmiştir.

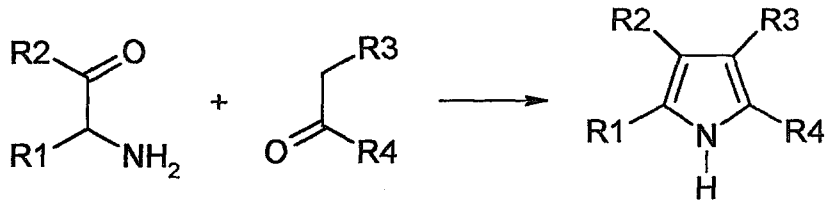


Benzer bir biyoizoster ilişkisi de, antifungal etkili bileşikler üzerinde düşünülmüştür. 1-İmidazolil kalıntısı taşıyan antifungal bileşikler üzerinde yapılan çalışmalarda, bir aril grubu yerine pirolil grubu getirilerek, yine etkili bileşiklere ulaşıldığı bildirilmiştir [113].



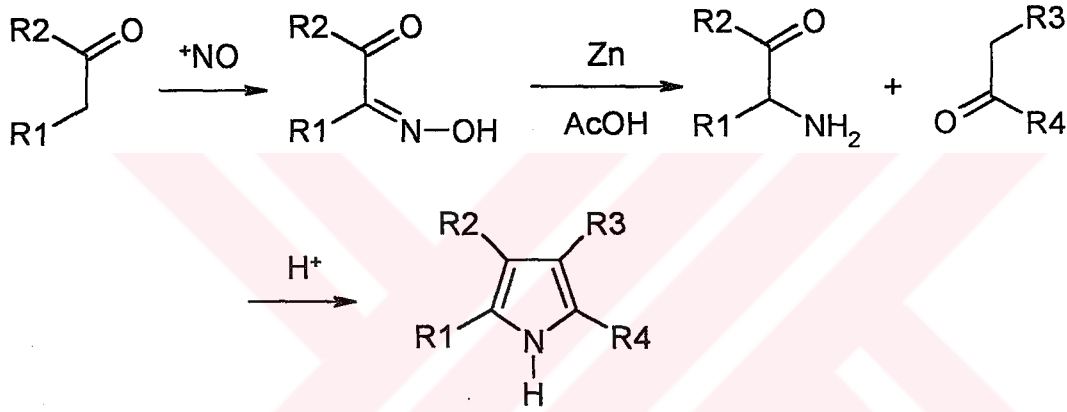
### Tip B sentezi

Bir  $\alpha$ -aminoketon ile aktif metilen grubu taşıyan bir ketonun (Ör:  $\beta$ -diketon,  $\beta$ -ketoester) kondenzasyonu ile süstitüe pirol türevleri elde edilmiştir [114].



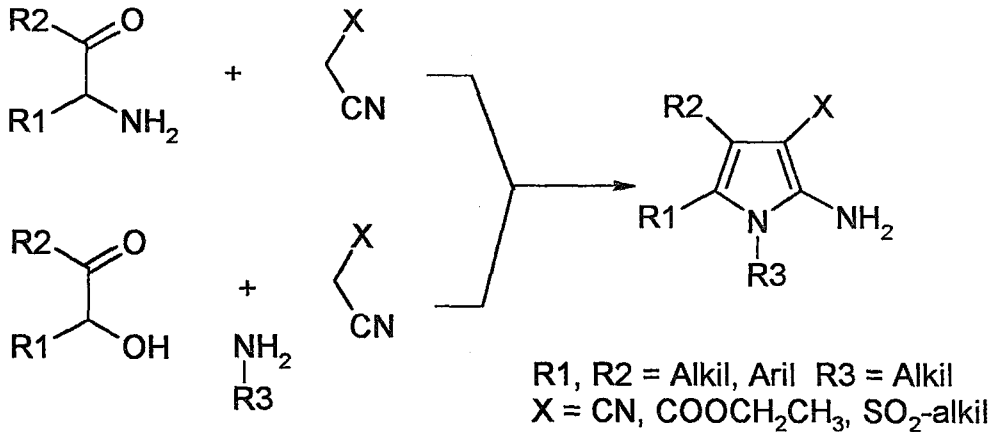
Ilıman kondenzasyon şartları altında, iki reaktifin etkileşmesi sonucu oluşan aminokrotonik esteri izole etmek mümkün olabilir.

$\alpha$ -Aminoketon, çoğunlukla karbonil bileşiğinin nitrozasyonu ve bunu takiben indirgenmesi suretiyle, *in situ* olarak da hazırlanabilir [107].



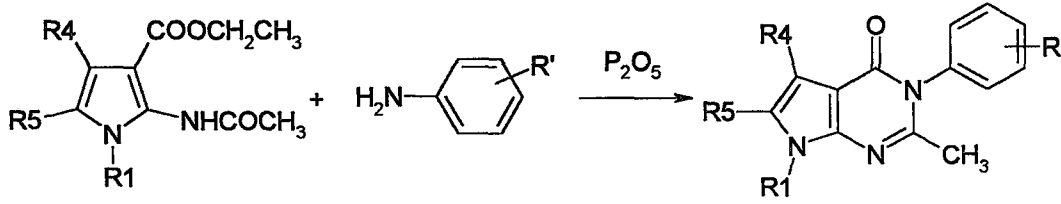
Bu yöntem 2-amino-3-siyano (veya karbetoksi) pirol türevlerinin sentezinde yaygın olarak kullanılmıştır.

Başlangıç maddesi olarak  $\alpha$ -aminoketon türevleriyle,  $\alpha$ -konumunda elektron çekici bir sübtitüent bulunduran asetonitril türevleri kullanılmıştır [114].



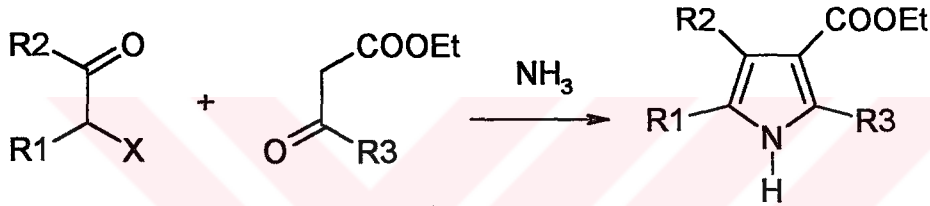


4-Kinoksalin grubu hipnotiklerdeki benzen halkasının yerine, biyoizosteri olarak pirol halka sistemi getirilebilir [115].



### Tip C sentezi

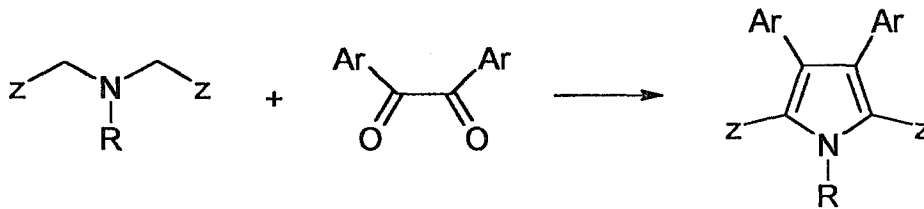
Özellikle, 2-alkil-3-karboksilik ester süstitüe pirol türevlerinin sentezi için uygun bir yöntemdir. Bir  $\alpha$ -haloketon veya aldehid ile bir  $\beta$ -ketoester, amonyak ile ya da bir primer amin ile reaksiyona sokulur.



Reaksiyon ara ürünü,  $\alpha$ -halo'nun amonyağa atağı ile oluşması beklenen,  $\alpha$ -aminoketon ürünü değildir [107].

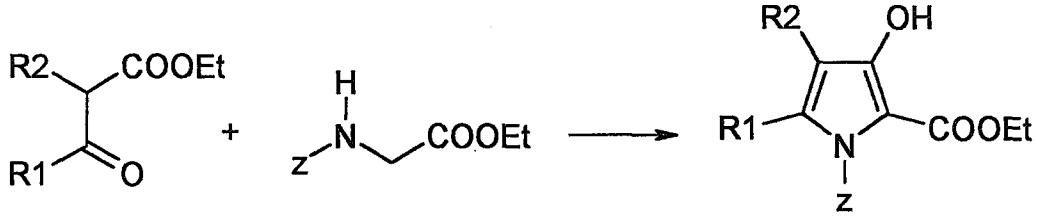
### Tip D sentezi

Bir iminodiasetat veya dinitril, bir aromatik  $\alpha$ -diketon bileşiği ile bazik şartlarda etkileştirilirse; 3,4-diaril-2,5-dikarboksilik asid türevleri elde edilir. Reaksiyon alifatik  $\alpha$ -diketonlarla başarısız iken, dietil okzalat ile 3,4-dihidroksipirolleri verir [116].



### Tip E sentezi

Bu yöntemde etil glisinatlarla bir  $\beta$ -keto ester veya  $\beta$ -dikarbonil bileşikleri kullanılır [117].

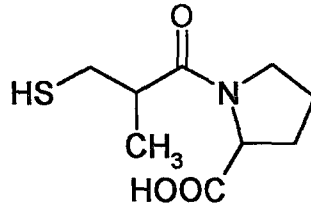


### 2.4.2. Pirel çekirdeği içeren antihipertansif etkili bileşikler

Çalışma konumuz olan antihipertansif aktivite ile pirol halka sistemi arasındaki ilişkiye yönelik kaynak araştırmalarımızda ise; pirolün veya onun indirgenmiş şekli olan pirolidinin bazı çalışmalarda kardiyovasküler aktivite gösteren bileşiklerin yapısında bulunmasına rağmen, pirol yapısının kardiyovasküler sisteme doğrudan etki ettiğini gösteren bir çalışma tesbit edilememiştir.

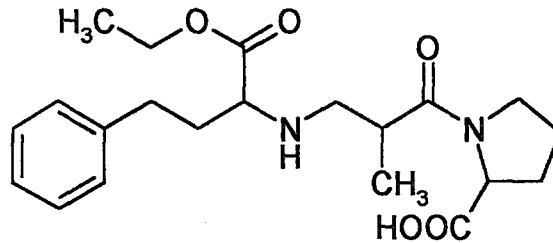
Antihipertansif aktivite sergileyen en kayda değer yapılar;

Pirolidin kalıntısı taşıyan, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri olan sühidril grubu: kaptopril ve analogları [118-119],



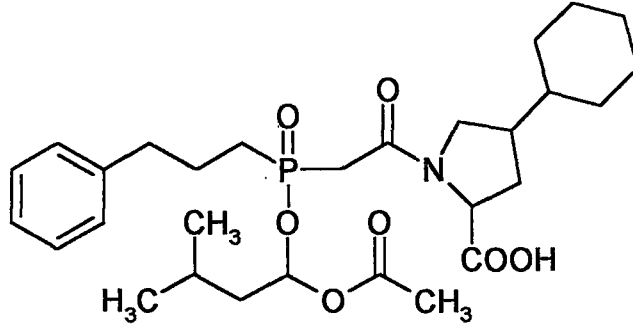
Kaptopril

karboksil grubu: enalapril ve analogları



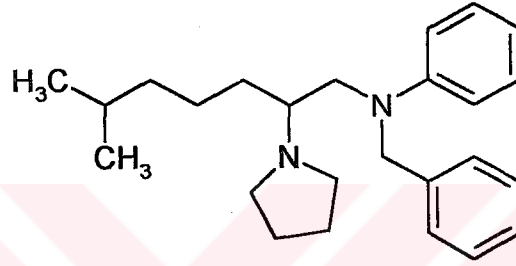
Enalapril

ile fosfor grubu: fosinopril ve analoglarıdır.

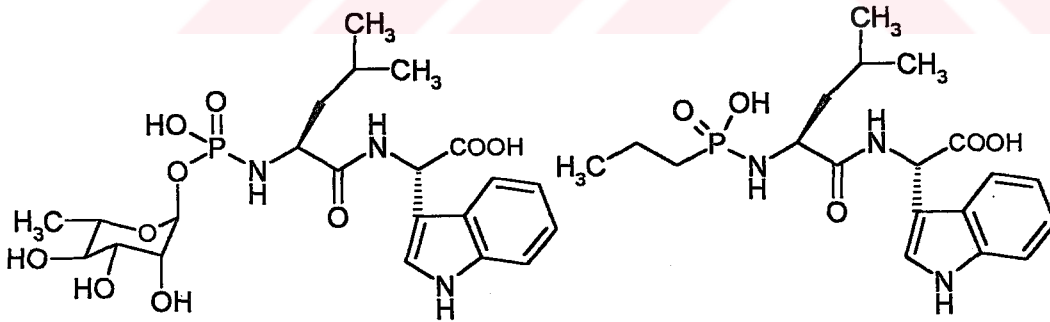


Fosinopril

Ayrıca kalsiyum antagonisti ve vazodilatör bepridil [120] ile

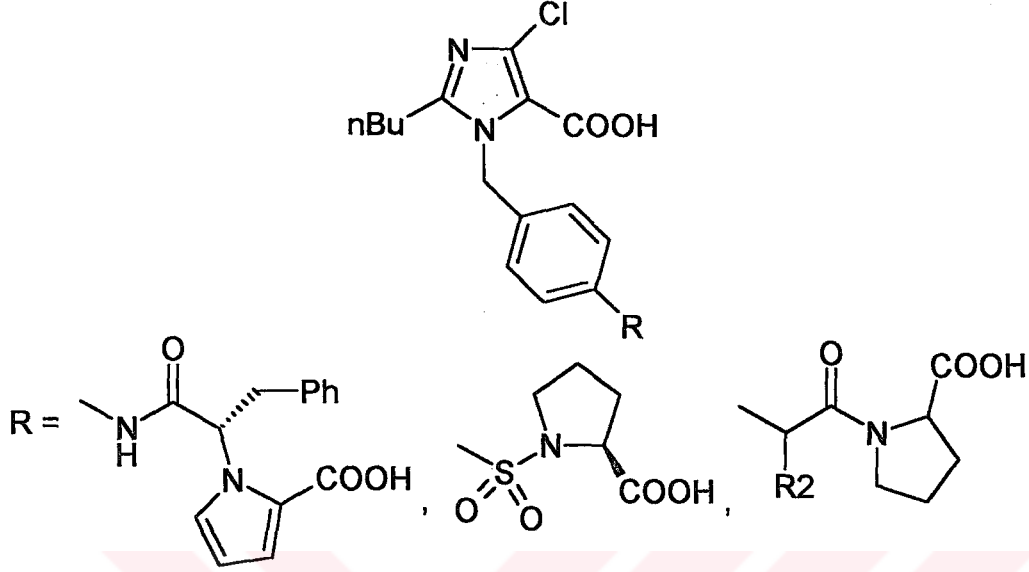


indol kalıntısı taşıyan endotelin konverting enzim inhibitörü olan phosphoramidon ve analogu n-propilfosfonamid türevi yapılar [121], örnek verilebilir.

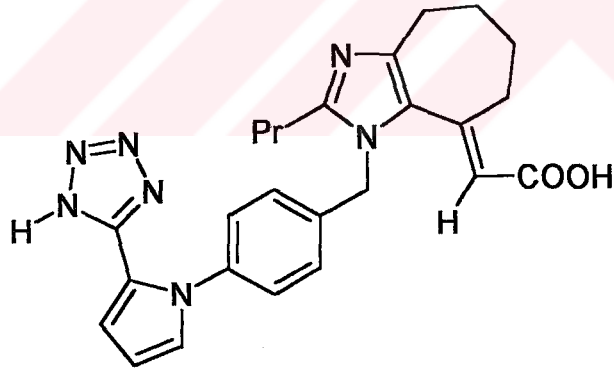


Bu türevlerde pirol, pirolidin veya benzen ile kondanse pirol türevi olan indol yapıları şeklinde, aktiviteden doğrudan sorumlu sayılmayan fakat, istenen etki için molekül yapısı üzerinde tercih edilen bir grup olarak yer almaktadır.

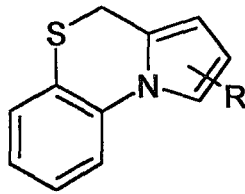
Bunların ve bölüm 2.3'te bahsedilen çalışmalarda yer alan bazı pirol süstitüe türevlerin yanı sıra losartan analoğu bazı türevlerin incelendiği heterobiaril analogları içeren [122,123] çalışma,



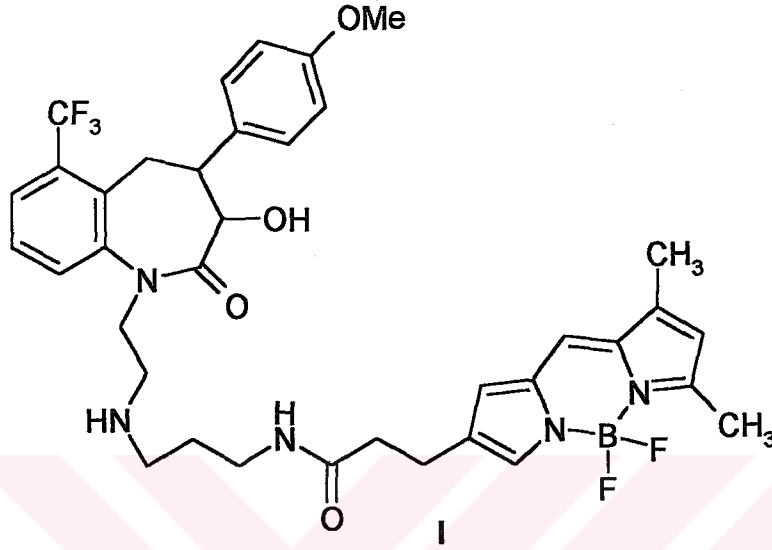
pirolofenil analoğu olan kompetitif inhibitör bir yapıya ulaşılan Ueyama ve ekibinin çalışması [124] ve



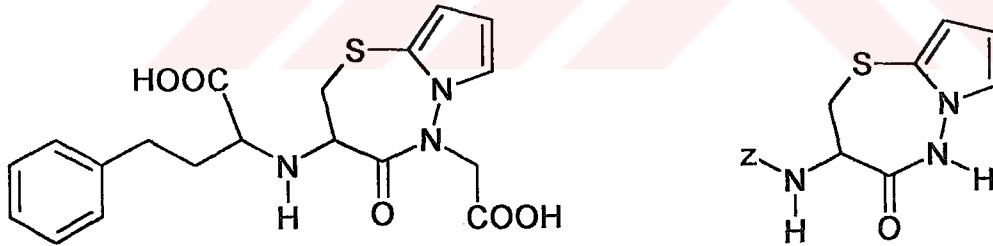
Campiani ve ekibinin [125] pirolo[1,4]benzotiazin yapısı taşıyan bir seri bileşiğin diltiazeme kıyasla oldukça etkin  $Ca^{+2}$  kanal antagonistleri olduğunu gösterdikleri çalışma,



Ca<sup>+2</sup> Kanal agonisti olarak bildirilen FPL64176 (metil 2,5-dimetil-4-[2-(fenilmetil)benzoil]-1H-pirol-3-karboksilat) ve diltiazem analogu olarak düşünülen ve L tipi Ca<sup>+2</sup> kanalın ayırımında faydalanılan fotoreaktif ve floresan özellik gösteren DMBODIPY-BAZ (I), L tipi Ca<sup>+2</sup> kanalları üzerine yapılan bir derlemede konu edilmekte olan pirol bileşikleri [126] ve



Bolos ve arkadaşlarının pirolo[1,3,4]tiadiazepinlerin asetilkolin inhibitör aktivitelerini inceleyen [127]



çalışmaları, pirolün diğer halka sistemleriyle bir arada kardiyovasküler sistem üzerine etkisini inceleyen bazı önemli çalışmalar olarak belirtmek mümkündür.

### 3. DENEYSEL BÖLÜM

#### 3.1. Materyal ve Yöntemler

##### 3.1.1. Kullanılan aletler

Erime Derecesi Tayini Cihazı: Electrothermal 9100 Digital Melting Point Apparatus

Elementel Analiz Aleti: Leco CHNS Elementel Analiz Aleti

Ultraviyole ve Görünür Alan Spektrofotometresi: Shimadzu UV-Vis-1700 Spektrofotometre

Infrared Spektrofotometresi: Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre

NMR Spektrometresi: Bruker DPX 400 NMR Spektrometresi

Kütle Spektrometresi: VG Platform Kütle Spektrometresi

##### 3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Alüminyum klorür	(Merck)
Asetanilid	(Merck)
Asetik asid	(Riedel-de Haen)
Asetik anhidrid	(Merck)
Asetofenon	(Merck)
Brom	(Merck)
Dieterler	(Merck)
Dimetilformamid	(Merck)
Dimetilsülfoksid	(Merck)
Etil alkol	(Yerli-Tekel)
Etil asetat	(Riedel-de Haen)
Etil asetoasetat	(Merck)
Ftalik anhidrid	(Merck)
Hidrazin hidrat	(Fluka)
2-Hidrazinoetanol	(Merck)

Hidrobromik asid	(Merck)
Hidroklorik asid	(Carlo Erba)
2,5-Hekzadion	(Aldrich)
Karbondisülfür	(Merck)
4-Kloroasetofenon	(Merck)
Kloroform	(Merck)
Metanol	(Merck)
4-Metilasetofenon	(Merck)
Metilhidrazin	(Merck)
4-Metoksiasetofenon	(Aldrich)
4-Nitroasetofenon	(Aldrich)
Petrol eteri (40-60°)	(Merck)
Silikajel 60 GF <sub>254</sub>	(Merck)
Silikajel 60 G	(Merck)
Sodyum	(Merck)
Sodyum bikarbonat	(Merck)
Susuz Sodyum asetat	(Merck)
Süksinik anhidrid	(Merck)
Toluen	(Merck)

### 3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizi

#### Erime noktası tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilmiş maddenin bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Electrothermal erime noktası tayini cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

#### R<sub>f</sub> değerinin saptanması

Elde edilen bileşiklerin iki farklı solvan sistemindeki R<sub>f</sub> değerleri hesaplanarak bulunmuş ve değerleri verilmiştir. Solvan sistemleri S<sub>1</sub>:Etil asetat:Petrol eteri (50:50) ve S<sub>2</sub>: Kloroform:Metanol (98:2) olarak seçilmişlerdir.

Çalışmalarda adsorban olarak Silikajel 60GF<sub>254</sub> ve Silikajel 60G (15:25) kullanılmıştır. 20x20 ebadındaki cam plaklar 0.25 mm kalınlığında çekilip 110 °C de bir saat etüvde bekletilerek aktive edilmiş ve adı geçen solvan sistemleri ile doyurularak işleme sokulmuşlardır. Lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır.

### **C, H, N tayini**

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelerinin analizi bir Leco CHNS Elementel Analiz Aleti kullanılarak alınmıştır.

### **UV spektrumlarının alınması**

Elde edilen bileşiklerin UV spektrumları, maddenin etanoldeki 10<sup>-5</sup> molar civarındaki çözeltileri kullanılarak bir Shimadzu UV.-Vis. 1700 Spektrofotometre de alınmıştır.

### **IR spektrumlarının alınması**

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık %1 oranında KBr içine karıştırılarak hazırlanan tabletleri kullanılarak Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre’de alınmıştır.

### **NMR spektrumlarının alınması**

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-*d*<sub>6</sub> veya CDCl<sub>3</sub> içindeki çözeltisinde TMS’e karşı Bruker DPX 400 FT NMR Spektrometre’de alınmıştır.

### **MS spektrumlarının alınması**

Elde edilen bileşiklerin MS spektrumları, maddenin asetonitril’deki çözeltisi kullanılarak “Electron Impact” tekniği kullanılarak VG Platform Kütle Spektrometre’de alınmıştır.



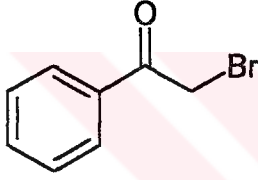
## 3.2. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmeleri

### 3.2.1. 2-Bromoasetofenonlar

#### Genel yöntem

Asetofenon türevi (0,1 mol) 100 ml asetik asidde çözüldü. 1 ml hidrobromik asid ilave edildi. Elde edilen çözeltinin üzerine, brom (0,1 mol, 16 g) soğuk su banyosunda karıştırılarak damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra karışım 1 litre buzlu suya döküldü. Çöken madde emilerek süzüldü. Kağıtlar arasında sıkıştırılarak kurutuldu. Etanolden kristallendirildi.

#### 2-Bromoasetofenon

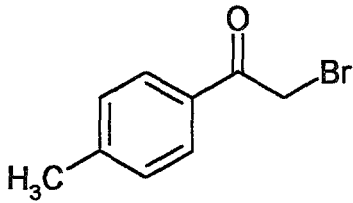


Asetofenon (0.1 mol, 12 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.:49-51°C

Lit. [128] E.n.:50°C

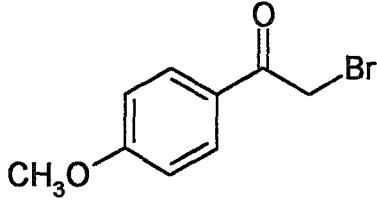
#### 4'-Metil-2-bromoasetofenon



4'-Metilasetofenon (0.1 mol, 13.4 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 49-51°C Lit. [129] E.n.:50-51°C

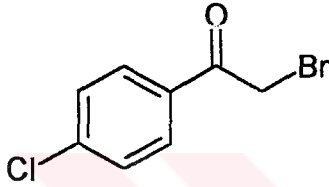
#### 4'-Metoksi-2-bromoasetofenon



4'-Metoksiasetofenon (0.1 mol, 15.0 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 69-71°C Lit. [130] E.n.:70-71°C

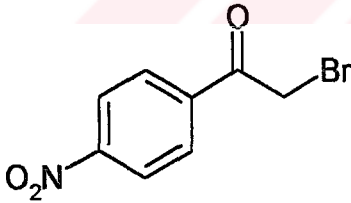
#### 4'-Kloro-2-bromoasetofenon



4'-Kloroasetofenon (0.1 mol, 15.45 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.:95-97°C Lit. [131] E.n.:96-97°C

#### 4'-Nitro-2-bromoasetofenon



4'-Nitroasetofenon (0.1 mol, 16.5 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.:97-98°C Lit. [132] E.n.:98°C

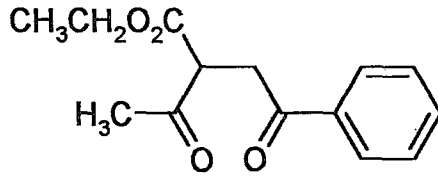
### 3.2.2. 1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion türevlerinin eldesi

#### Genel Yöntem

Etil asetoasetat (44 mmol) toluen içerisinde çözüldü. Sodyum (44 mmol, 4.72 g) ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı. Karışım buz

banyosunda soğutularak uygun 2-bromoasetofenon türevi (30 mmol) ilave edildi. Karışım bir saat daha karıştırıldıktan sonra oluşan süspansiyon oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Toluen düşük basınç altında uçuruldu. Su ilave edilerek etil asetat ile ekstrakte edilip, düşük basınç altında çözücü uçuruldu. Elde edilen bileşik daha ileri bir temizleme işlemine tabi tutulmadan daha sonraki basamakta kullanıldı.

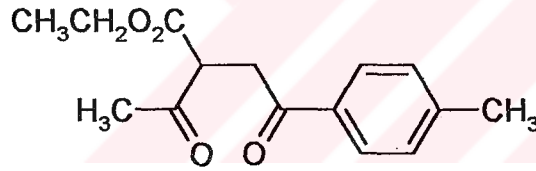
### 1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion



Etil asetoasetat (44 mmol, 5.72 g) ve 2-bromoasetofenon (30 mmol, 5.97 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

Sıvı madde Lit. [133] K.n.:120°C/0.2 mmHg

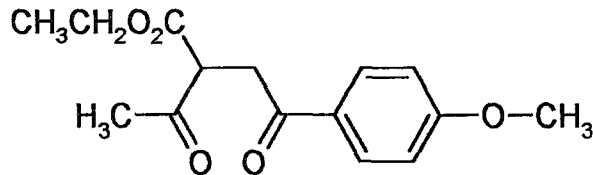
### 1-(4'-Metilfenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion



Etil asetoasetat (44 mmol, 5.72 g) ve 4'-metil-2-bromoasetofenon (30 mmol, 6.39 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n.:30-32°C Lit. [110] E.n.:30-32°C

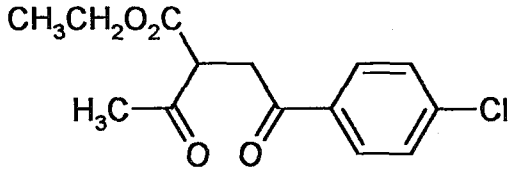
### 1-(4'-Metoksifenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion



Etil asetoasetat (44 mmol, 5.72 g) ve 4'-metoksi-2-bromoasetofenon (30 mmol, 6.87 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n.: 25-26°C Lit. [110] E.n.:25-26°C

### 1-(4'-Klorofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion

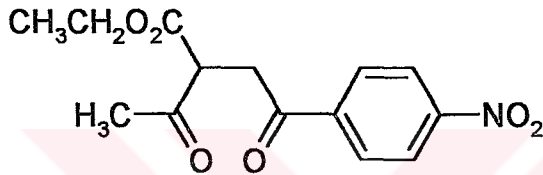


Etil asetoasetat (44 mmol, 5.72 g) ve 4'-kloro-2-bromoasetofenon (30 mmol, 7 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.:32-33°C

Lit. [134] E.n.:34°C

### 1-(4'-Nitrofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion

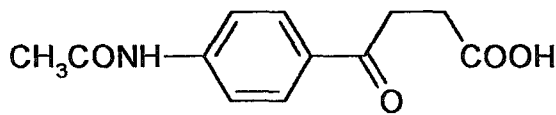


Etil asetoasetat (44 mmol, 5.72 g) ve 4'-nitro-2-bromoasetofenon (30 mmol, 7.32 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.:45-46°C

Lit. [135] E.n.:47-48°C

### 3.2.3. 3-(4-Asetilaminobenzoil)propanoik asid eldesi

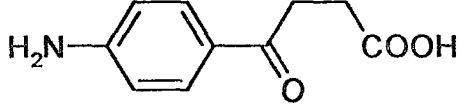


Asetanilid (0.1 mol, 13.5 gr) ve süksinik anhidrid (0.1 mol, 10 gr) 100 ml karbondisülfür içinde süspanse edildi. İyice karıştırılarak alüminyum klorür (1 mol, 133.5 gr) ilave edilerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Karbondisülfür distile edildi. Kalıntı bir buz banyosuna yerleştirilerek buzlu seyreltik hidroklorik asid ile dekompoze edildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisiyle muamele edilerek süzüldü. Süzüntü seyreltik hidroklorik asid ile asidik olana kadar asitlendirildi. Çökelek süzülerek alındı ve dimetilformamid-su karışımından kristallendirildi.

E.n.:201-202°C

Lit. [46] E.n.:202-203°C

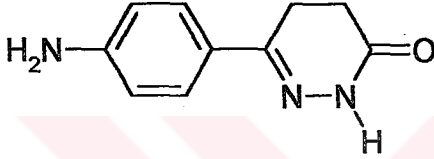
### 3.2.4. 3-(4-Aminobenzoyl)propanoik asid eldesi



3-(4-Asetilaminobenzoyl)propanoik asid (0.1 mol, 23.5 gr) 100 ml konsantre hidroklorik asid ile geri çeviren soğutucu altında 30 dakika kaynatıldı. Çözelti soğutularak hacmi kadar suyla seyreltildi ve sodyum bikarbonat ile nötrale edildi. Çöken ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi.

E.n.:188-189°C Lit. [46] E.n.:186-188°C

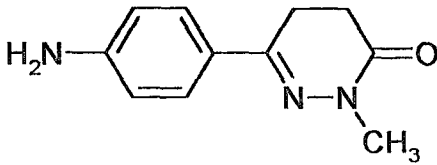
### 3.2.5. 6-(4-Aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon eldesi



3-(4-Aminobenzoyl)propanoik asid (0.1 mol, 19.3 gr) ve hidrazin hidrat (0.12 mol, 6 gr) 200 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışım soğutuldu, oluşan ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi.

E.n.:236-238°C Lit. [46] E.n.:237-238°C

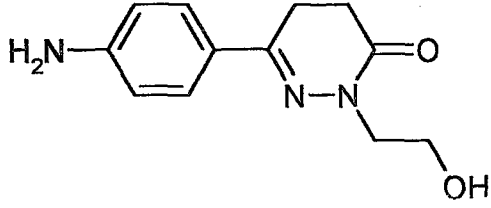
### 3.2.6. 2-Metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon eldesi



3-(4-Aminobenzoyl)propanoik asid ((0.1 mol, 19.3 gr) ve metilhidrazin (0.12 mol, 5.5 gr) susuz sodyum asetat (0.1 mol, 8.2 gr) eşliğinde 200 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışım soğutuldu, oluşan ürün süzülerek alınıp su ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi.

E.n.:216-217°C Lit. [37] E.n.:216-218°C

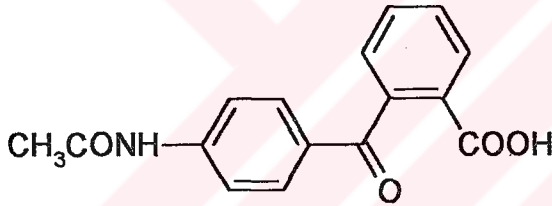
### 3.2.7. 2-(2-Hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon eldesi



3-(4-Aminobenzoil)propanoik asid ((0.1 mol, 19.3 gr) ve 2-hidrazinoetanol (0.12 mol, 9.12 gr) susuz sodyum asetat (0.1 mol, 8.2 gr) eşliğinde 200 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışım soğutuldu, oluşan ürün süzülerek alınıp su ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi.

E.n.:147-149°C

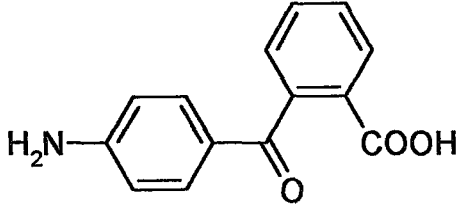
### 3.2.8. 2-(4-Asetilaminobenzoil)benzoik asid eldesi



Asetanilid (0.1 mol 13.5 gr) ve ftalik anhidrid (0.1 mol, 14.8 gr) 100 ml karbondisülfür içinde süspansiyon edildi. İyiye karıştırılarak alüminyum klorür (1 mol, 133.5 gr) ilave edilerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Karbondisülfür distile edildi. Kalıntı bir buz banyosuna yerleştirilerek buzlu seyreltik hidroklorik asid ile dekompoze edildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisiyle muamele edilerek süzüldü. Süzüntü seyreltik hidroklorik asid ile asidik olana kadar asitlendirildi. Çökelek süzülerek alındı.

E.n.:275-278°C Lit. [136] E.n.:277°C

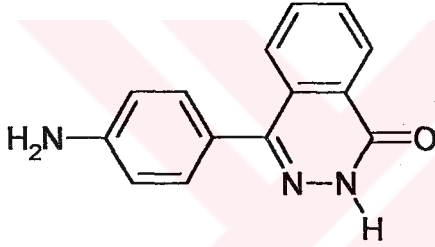
### 3.2.9. 2-(4-Aminobenzoil)benzoik asid eldesi



3-(4-Asetilaminobenzoil)benzoik asid (0.1 mol, 28.3 gr) 100 ml konsantre hidroklorik asid ile geri çeviren soğutucu altında 30 dakika kaynatıldı. Çözelti soğutulularak hacmi kadar suyla seyreltildi ve sodyum bikarbonat ile nötralize edildi. Çöken ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi.

E.n.:198-201°C Lit. [137] E.n.:200°C

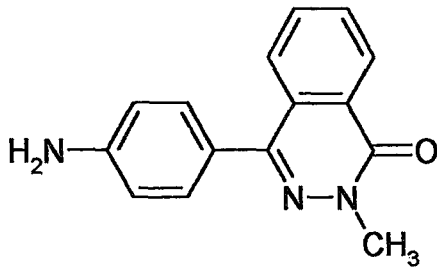
### 3.2.10. 4-(4-Aminofenil)-1(2H)-ftalazinon eldesi



3-(4-Aminobenzoil)benzoik asid ((0.1 mol, 24.1 gr) ve hidrazin hidrat (0.12 mol, 6 gr) 200 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışım soğutuldu, oluşan ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi.

E.n.: 245-247°C Lit. [138] E.n.:246-248°C

### 3.2.11. 2-Metil-4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon eldesi



3-(4-Aminobenzoil)benzoik asid (0.1 mol, 24.1 gr) ve metilhidrazin (0.12 mol, 5.5 gr) susuz sodyum asetat (0.1 mol, 8.2 gr) eşliğinde 200 ml etanol içinde

geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışım soğutuldu, oluşan ürün süzülerek alınıp su ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi.

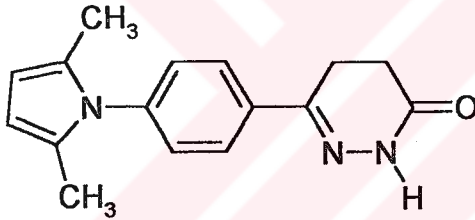
E.n.:219-220°C Lit. [139] E.n.: 220°C

### 3.3. 6-[4-(Süstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Türevlerinin Eldesi A

#### Genel yöntem

Uygun bir 1,4-diketon türevi (1 mmol), 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (1mmol) ve 30 ml asetik asid karışımı, geri çeviren soğutucu altında yarım saat kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü, çöken ürün süzülerek alındı. Ham ürün uygun solvandan kristallendirildi.

#### 6-[4-(2,5-Dimetilpirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon A1



2,5-Hekzadion (5 mmol, 0.5g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 0.945g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dietileterden kristallendirildi.

Verim: %22 E.n. 290°C Dekompozisyon

Rf: S<sub>1</sub>: 0.33 S<sub>2</sub>: 0.36

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O

Hesaplanan : C: 71.89 H: 6.41 N: 15.72

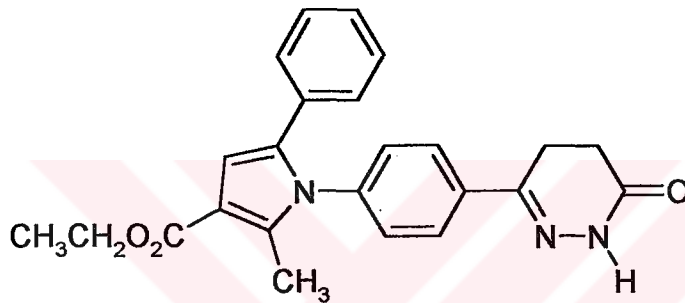
Bulunan : C: 71.84 H: 6.38 N: 15.68



UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 218.5 (3.89), 299.5 (4.00).

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3274(N-H gerilim bandı), 3116, 3064, 3031(Aromatik C-H gerilim bandı), 2918(Alifatik C-H gerilim bandı), 1681(piridazinon C=O gerilim bandı), 1614-1540(C=N, C=C gerilim bandı), 1417, 1338(piridazinon), 842 (1,4 Disübstitüe benzen).

**6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-fenilpirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon A2**



1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.24g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 0.945g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %66

E.n. 169-170°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.31

S<sub>2</sub>: 0.34

Analiz

: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan

: C: 71.80 H: 5.77 N: 10.47

Bulunan

: C: 71.68 H: 5.69 N: 10.44

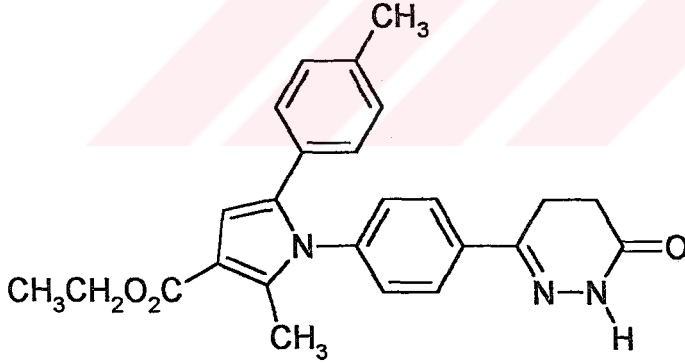
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 222.5 (4.43), 284.5 (4.50).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3217(N-H gerilim bandı), 3101(Aromatik C-H gerilim bandı), 2975, 2952, 2935(Alifatik C-H gerilim bandı), 1703(Ester C=O gerilim bandı), 1681(piridazinon C=O gerilim bandı), 1618-1558(C=N, C=C gerilim bandı), 1417, 1342(piridazinon), 1238, 1095, 1072(C-O gerilim bandı), 835(1,4 Disüstitüe benzen), 694, 759(Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.54 (3H, t, j:7.12 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.58 (3H, s, Pirol  $\text{CH}_3$ ), 2.80 (2H, t, j:8.23 Hz, Piridazinon  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.16 (2H, t, j:8.23 Hz, Piridazinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.49 (2H, q, j:7.12 Hz,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 6.97 (1H, s, Pirol-H), 7.22 (2H, d, j:7.92 Hz, Piridazinon-fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 7.30-7.36 (5H, m, Pirol-fenil-H), 7.92 (2H, d, j:8.57 Hz, Piridazinon-fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 9.03 (1H, s, N-H).

EI-MS: m/z: 401.80  $\text{M}^+$ , 401.16, 371.50, 115.09, 43.38 (%100).

### 6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-(4-metilfenil)pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon A3



1-(4-Metilfenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.31g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 0.945g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %59

E.n. 233-234°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.33

S<sub>2</sub>: 0.37

**Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan : C: 72.27 H: 6.06 N: 10.11

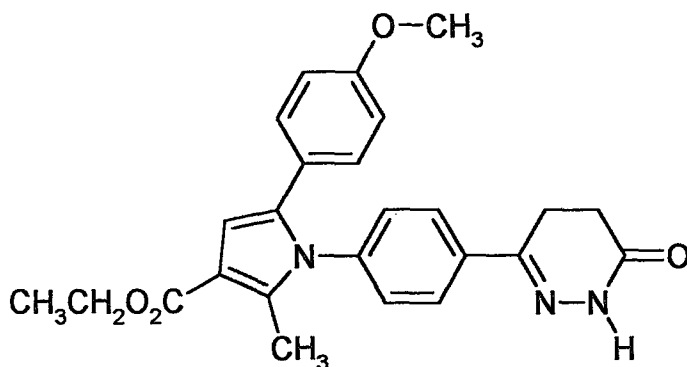
Bulunan : C: 72.73 H: 5.85 N: 10.24

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 225.5 (4.49), 283.5 (4.56).

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3222(N-H gerilim bandı), 3112(Aromatik C-H gerilim bandı), 2974(Alifatik C-H gerilim bandı), 1703(Ester C=O gerilim bandı), 1681(piridazinon C=O gerilim bandı), 1612-1558(C=N, C=C gerilim bandı), 1488, 1340(piridazinon), 1240, 1093, 1076(C-O gerilim bandı), 856, 813(1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.54 (3H, t, j:7.11 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.42 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.58 (3H, s, PiroI CH<sub>3</sub>), 2.81 (2H, t, j:8.21 Hz, Piridazinon C<sub>4</sub>-H), 3.17 (2H, t, j:8.23 Hz, Piridazinon C<sub>5</sub>-H), 4.49 (2H, q, j:7.12 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 6.93 (1H, s, PiroI-H), 7.11 (2H, d, j:8.64 Hz, PiroI-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.13 (2H, d, j:8.57 Hz, PiroI-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.35 (2H, d, j:8.52, Piridazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.92 (2H, d, j:8.53 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.93 (1H, bs, N-H).

**6-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-(4-metoksifenil)pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon A4**



1-(4-Metoksifenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.39g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 0.945g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanol-dimetilformamid karışımından kristallendirildi.

Verim: %83 E.n. 210-212°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.24 S<sub>2</sub>: 0.28

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

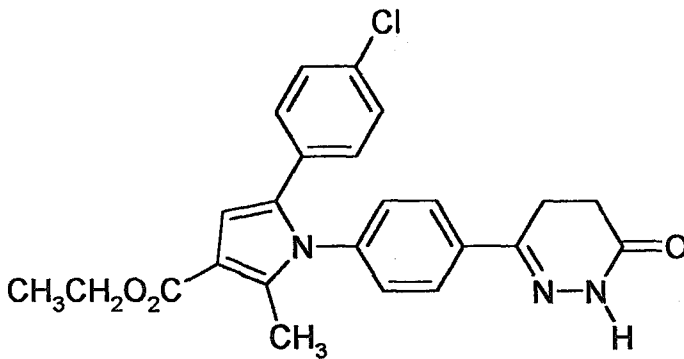
Hesaplanan : C: 69.59 H: 5.84 N: 9.74

Bulunan : C: 69.31 H: 5.78 N: 9.68

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 222 (4.33), 283 (4.39).

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3211(N-H gerilim bandı), 3109(Aromatik C-H gerilim bandı), 2997, 2974, 2939(Alifatik C-H gerilim bandı), 1693(Ester C=O gerilim bandı), 1670(piridazinon C=O gerilim bandı), 1614-1533(C=N, C=C gerilim bandı), 1496, 1344(piridazinon), 1240, 1095, 1076, 1031(C-O gerilim bandı), 835, 810(1,4 Disüstitüe benzen).

**6-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-(4-klorofenil)pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon A5**



1-(4-Klorofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.41g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 0.945g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %95 E.n. 261-263°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.34 S<sub>2</sub>: 0.38

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan : C: 66.13 H: 5.09 N: 9.64

Bulunan : C: 66.35 H: 5.16 N: 9.78

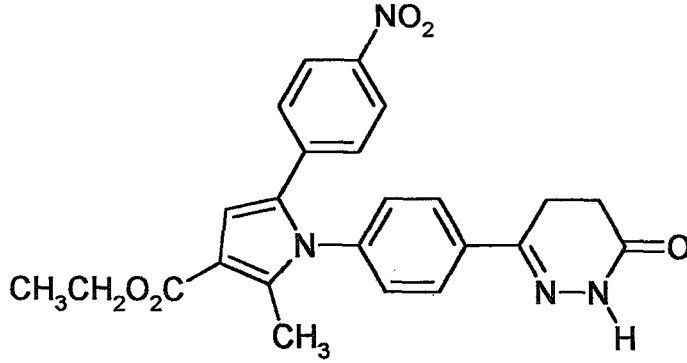
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 223 (4.40), 287.5 (4.50).

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3205(N-H gerilim bandı), 3095(Aromatik C-H gerilim bandı), 2970, 2945(Alifatik C-H gerilim bandı), 1693(Ester C=O gerilim bandı), 1670(piridazinon C=O gerilim bandı), 1622-1556(C=N, C=C gerilim bandı), 1477, 1346(piridazinon), 1228, 1087, 1072(C-O gerilim bandı), 835, 804(1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.54 (3H, t, j:7.11 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.58 (3H, s, PiroL CH<sub>3</sub>), 2.82 (2H, t, j:8.21 Hz, Piridazinon C<sub>4</sub>-H), 3.18 (2H, t, j:8.23 Hz, Piridazinon C<sub>5</sub>-H), 4.49 (2H, q, j:7.12 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 6.96 (1H, s, PiroL-H), 7.14 (2H, d, j:8.59 Hz, PiroL-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.29 (2H, d, j:8.59 Hz, PiroL-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.34 (2H, d, j:8.57, Piridazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.94 (2H, d, j:8.56 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.80 (1H, s, N-H).

EI-MS: m/z: 435.59 M<sup>+</sup>, 408.70, 409.89, 408.70, 406.06 (%100), 364.23, 115.34.

**6-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-(4-nitrofenil)pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon A6**



1-(4-Nitrofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.46g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 0.945g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %55

E.n. 303-305°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.27

S<sub>2</sub>: 0.32

Analiz

: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Hesaplanan : C: 64.57 H: 4.97 N: 12.55

Bulunan : C: 64.97 H: 5.24 N: 12.74

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 221 (4.17), 294.5 (4.14), 363.5 (3.81).

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3199(N-H gerilim bandı), 3103(Aromatik C-H gerilim bandı), 2974, 2923(Alifatik C-H gerilim bandı), 1697(Ester C=O gerilim bandı), 1672(piridazinon C=O gerilim bandı), 1595-1558(C=N, C=C gerilim bandı), 1515(N=O Asimetrik gerilim bandı), 1423, 1386(piridazinon), 1342(N=O Simetrik gerilim bandı), 1286, 1091, 1072(C-O gerilim bandı), 837, 817(1,4 Disübstitüe benzen).

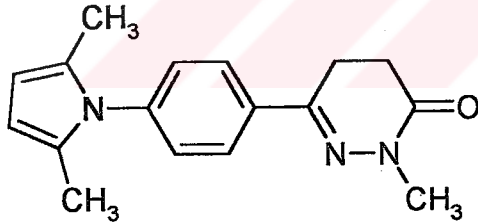
<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.53 (3H, t, j:7.08 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.58 (3H, s, Pırol CH<sub>3</sub>), 2.69 (2H, t, j:8.14 Hz, Pıridazinon C<sub>4</sub>-H), 3.21 (2H, t, j:8.25 Hz, Pıridazinon C<sub>5</sub>-H), 4.49 (2H, q, j:7.08 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 6.96 (1H, s, Pırol-H), 7.27 (2H, d, j:8.84 Hz, Pırol-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.33 (2H, d, j:8.50 Hz, Pıridazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.83 (2H, d, j:8.50, Pıridazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.99 (2H, d, j:8.84 Hz, Pırol-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 10.96 (1H, s, N-H).

### 3.4. 2-Metil-6-[4-(süstitüe pırol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-pıridazinon Türevlerinin Eldesi B

#### Genel yöntem

Uygun bir 1,4-diketon türevi (1 mmol), 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-pıridazinon (1mmol) ve 30 ml asetik asid karışımı, geri çeviren soğutucu altında yarım saat kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü, çöken ürün süzülerek alındı. Ham ürün uygun solvandan kristallendirildi.

#### 2-Metil-6-[4-(2,5-dimetilpırol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-pıridazinon B1



2,5-Hekzadion (5 mmol, 0.5g) 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-pıridazinon (5 mmol, 1.015g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %25

E.n. 110-111°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.53

S<sub>2</sub>: 0.55

Analiz

: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O

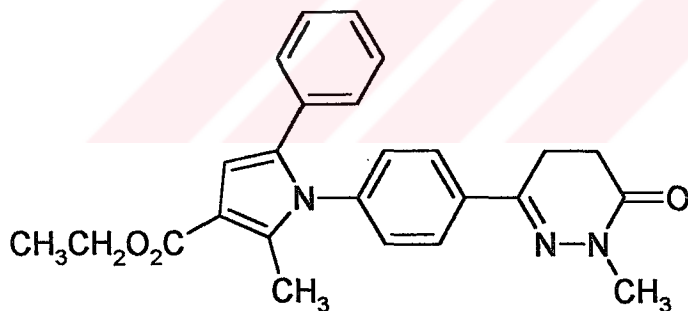
Hesaplanan	: C: 72.57	H: 6.81	N: 14.93
Bulunan	: C: 72.10	H: 6.70	N: 14.54

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 217.5 (4.00), 301 (4.12).

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3055(Aromatik C-H gerilim bandı), 2974, 2920(Alifatik C-H gerilim bandı), 1662(piridazinon C=O gerilim bandı), 1614-1515(C=N, C=C gerilim bandı), 1429, 1338(piridazinon), 844 (1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.14 (6H, s, Pırol CH<sub>3</sub>), 2.69 (2H, t, j:8.22 Hz, Piridazinon C<sub>4</sub>-H), 3.19 (2H, t, j:8.22 Hz, Piridazinon C<sub>5</sub>-H), 3.49 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 5.97 (2H, s, Pırol-H), 7.48 (2H, d, j:8.54 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 8.05 (2H, d, j:8.54 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H).

**2-Metil-6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-fenilpirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon B2**



1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.24g) 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 1.015g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamidden kristallendirildi.

Verim: %45 E.n. 146-147°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.44 S<sub>2</sub>: 0.45

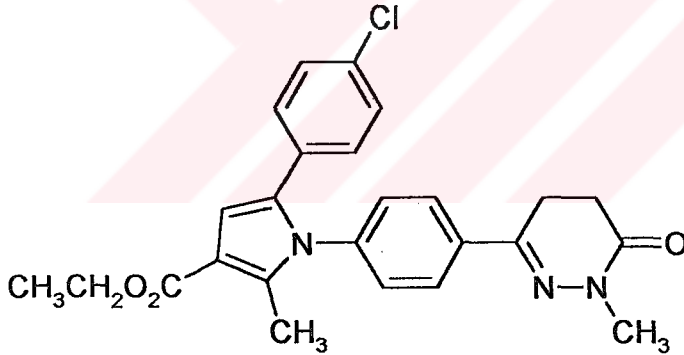


Analiz	: C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		
Hesaplanan	: C: 72.27	H: 6.06	N: 10.11
Bulunan	: C: 72.46	H: 5.92	N: 10.17

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 222 (4.44), 287.5 (4.47).

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3110, 3074, 3062, 3033(Aromatik C-H gerilim bandı), 2975, 2931, 2902(Alifatik C-H gerilim bandı), 1693(Ester C=O gerilim bandı), 1658(piridazinon C=O gerilim bandı), 1606-1558(C=N, C=C gerilim bandı), 1483, 1338(piridazinon), 1226, 1168, 1093(C-O gerilim bandı), 860(1,4 Disübstitüe benzen), 696, 761(Monosübstitüe benzen).

**2-Metil-6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-(4-klorofenil)pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon B3**



1-(4-Klorofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.41g) 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 1.015g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %45 E.n. 201-203°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.47 S<sub>2</sub>: 0.50

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan : C: 66.74 H: 5.38 N: 9.34

Bulunan : C: 66.91 H: 5.18 N: 9.39

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 223 (4.22), 290 (4.30).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3109, 3062(Aromatik C-H gerilim bandı), 2979, 2948, 2933(Alifatik C-H gerilim bandı), 1697(Ester C=O gerilim bandı), 1672(piridazinon C=O gerilim bandı), 1606-1552(C=N, C=C gerilim bandı), 1477, 1336(piridazinon), 1226, 1164, 1097(C-O gerilim bandı), 854, 823(1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.54 (3H, t, j:7.11 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.58 (3H, s, Pirol CH<sub>3</sub>), 2.79 (2H, t, j:8.23 Hz, Piridazinon C<sub>4</sub>-H), 3.14 (2H, t, j:8.17 Hz, Piridazinon C<sub>5</sub>-H), 3.64 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4.49 (2H, q, j:7.11 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 6.96 (1H, s, Pirol-H), 7.15 (2H, d, j:8.53 Hz, Pirol-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.30 (2H, d, j:8.45 Hz, Pirol-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.34 (2H, d, j:8.47 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.96 (2H, d, j:8.50 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H).

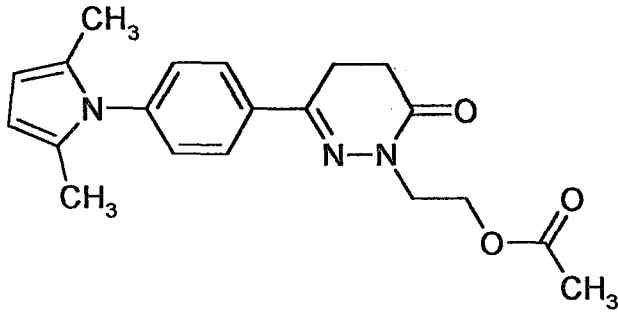
EI-MS: m/z: 449.86 M+1, 448.95 M<sup>+</sup>, 420.46, 101.21, 41.91 (%100).

### 3.5. 2-(2-Asetiloksietil)-6-[4-(sübstitüe pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Türevlerinin Eldesi C

#### Genel Yöntem

Uygun bir 1,4-diketon türevi (1 mmol), 2-(2-hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (1mmol) ve 30 ml asetik asid karışımı, geri çeviren soğutucu altında yarım saat kaynatıldı. Ortama asetik anhidrid eklenerek onbeş dakika daha kaynaması sağlandı. Soğutulan karışım buzlu suya döküldü, çöken ürün süzülerek alındı. Ham ürün uygun solvandan kristallendirildi

**2-(2-Asetiloksietil)-6-[4-(2,5-dimetilpirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Cl**



2,5-Hekzadion (5 mmol, 0.5g) 2-(2-hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 1.165g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, petroleteri-dietileter karışımından kristallendirildi.

Verim: %21

E.n. 78-80°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.43

S<sub>2</sub>: 0.46

Analiz

: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan

: C: 67.97 H: 6.56 N: 11.89

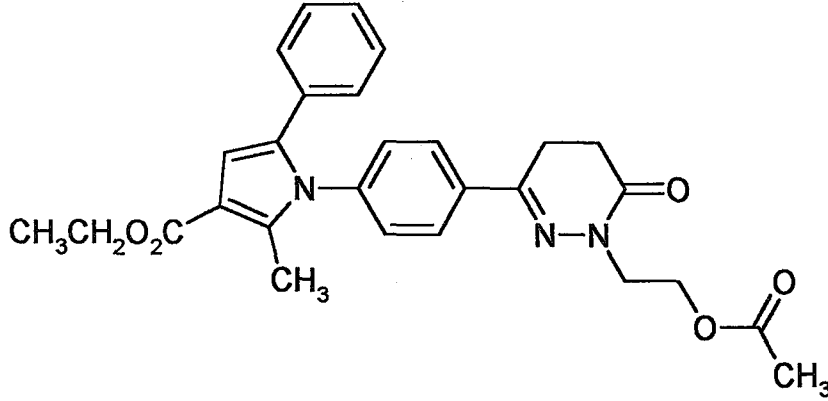
Bulunan

: C: 67.83 H: 6.42 N: 11.86

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 221 (4.35), 302 (4.48).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3097, 3055(Aromatik C-H gerilim bandı), 2952, 2920(Alifatik C-H gerilim bandı), 1739(Asetil C=O gerilim bandı), 1670(piridazinon C=O gerilim bandı), 1541-1516(C=N, C=C gerilim bandı), 1417, 1346(piridazinon), 1230, 1172, 1049(C-O gerilim bandı), 848(1,4 Disübstitüe benzen).

**2-(2-Asetiloksietil)-6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-fenilpirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon C2**



1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.24g) 2-(2-hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 1.165g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dietileterden kristallendirildi.

Verim: %37

E.n. 92-94°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.35

S<sub>2</sub>: 0.39

Analiz

: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Hesaplanan

: C: 68.98 H: 6.00 N: 8.62

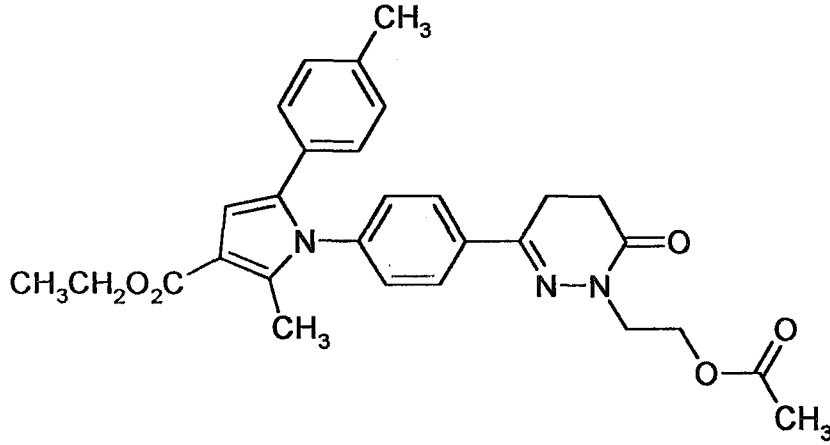
Bulunan

: C: 68.86 H: 5.95 N: 8.58

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 222 (4.31), 286.5 (4.32).

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3093, 3056, 3031(Aromatik C-H gerilim bandı), 2970, 2925, 2904(Alifatik C-H gerilim bandı), 1741(Asetil C=O gerilim bandı), 1695(Ester C=O gerilim bandı), 1672(piridazinon C=O gerilim bandı), 1604-1558(C=N, C=C gerilim bandı), 1481, 1344(piridazinon), 1234, 1180, 1097, 1080(C-O gerilim bandı), 860(1,4 Disübstitüe benzen), 696, 777(Monosübstitüe benzen).

**2-(2-Asetiloksietil)-6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-(4-metilfenil)pirol-1-il)fenil]-  
4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon C3**



1-(4-Metilfenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.31g) 2-(2-hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 1.165g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %41

E.n. 103-105°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.38

S<sub>2</sub>: 0.40

Analiz

: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Hesaplanan

: C: 69.44 H: 6.23 N: 8.38

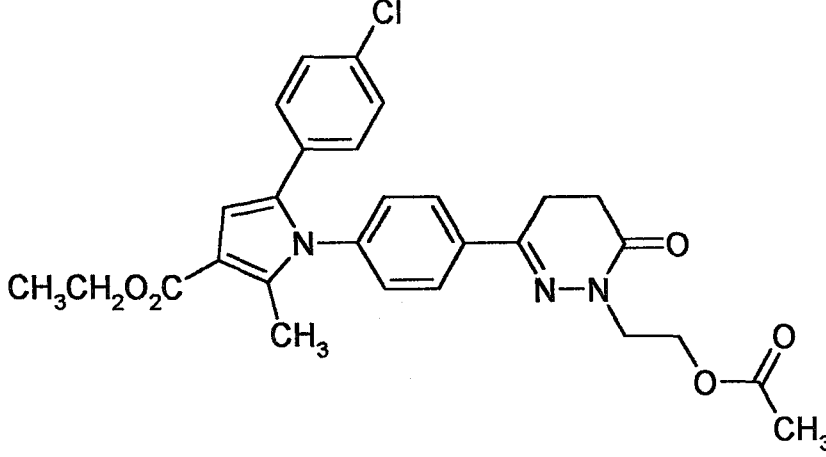
Bulunan

: C: 68.50 H: 6.02 N: 8.34

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 222 (4.34), 285 (4.35).

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3107, 3076, 3049, 3020(Aromatik C-H gerilim bandı), 2974, 2952, 2931(Alifatik C-H gerilim bandı), 1735(Asetil C=O gerilim bandı), 1699(Ester C=O gerilim bandı), 1672(piridazinon C=O gerilim bandı), 1575-1533(C=N, C=C gerilim bandı), 1490, 1342(piridazinon), 1222, 1172, 1093, 1047(C-O gerilim bandı), 854, 810(1,4 Disübstitüe benzen).

**2-(2-Asetiloksietil)-6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-(4-klorofenil)pirol-1-il)fenil]-  
4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon C4**



1-(4-Klorofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.41g) 2-(2-hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 1.165g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %57

E.n. 157-158°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.39

S<sub>2</sub>: 0.41

Analiz

: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Hesaplanan

: C: 64.43 H: 5.41 N: 8.05

Bulunan

: C: 64.37 H: 5.28 N: 7.97

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 223 (4.42), 289.5 (4.50).

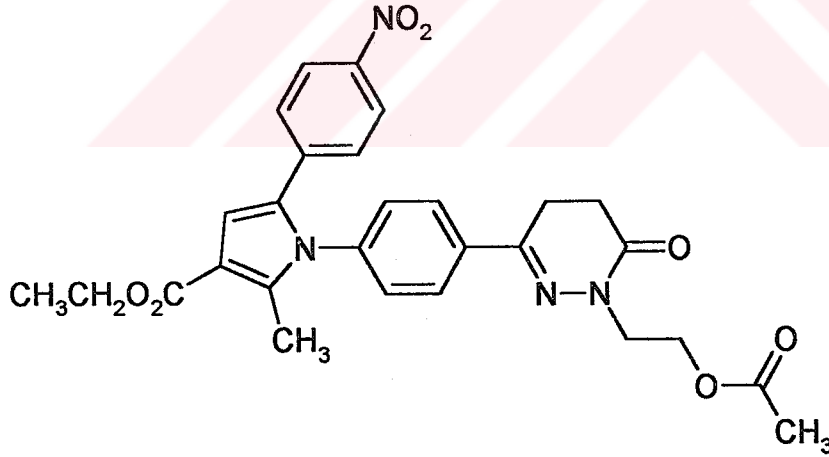
IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3122, 3062(Aromatik C-H gerilim bandı), 2983, 2904(Alifatik C-H gerilim bandı), 1739(Asetil C=O gerilim bandı), 1690-1677(Ester C=O ve piridazinon C=O gerilim bandı), 1602-1558(C=N, C=C

gerilim bandı), 1490, 1342(piridazinon), 1238, 1164, 1091, 1078(C-O gerilim bandı), 858, 836(1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.44 (3H, t, j:7.08 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08 (3H, s, O=C-CH<sub>3</sub>), 2.48 (3H, s, Pirol CH<sub>3</sub>), 2.69 (2H, t, j:8.23 Hz, Piridazinon C<sub>4</sub>-H), 3.15 (2H, t, j:8.21 Hz, Piridazinon C<sub>5</sub>-H), 4.14 (2H, t, j: 5.45 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 4.38 (2H, q, j:7.09 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O), 4.42 (2H, t, j:5.49 Hz, -CH<sub>2</sub>-O), 6.89 (1H, s, Pirol-H), 7.23 (2H, d, j:8.55 Hz, Pirol-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.42 (2H, d, j:8.55 Hz, Pirol-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.49 (2H, d, j:8.55 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 8.03 (2H, d, j:8.53 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H).

EI-MS: m/z: 521.83 M+1, 521.07M<sup>+</sup>, 432.68, 431.54, 334.76, 73.28, 55.38, 43.38 (%100).

**2-(2-Asetiloksietil)-6-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-(4-nitrofenil)pirol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon C5**



1-(4-Nitrofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.46g) 2-(2-hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (5 mmol, 1.165g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanol-dimetilformamid karışımından kristallendirildi.

Verim: %43

E.n. 139-140°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.30 S<sub>2</sub>: 0.31

Analiz : C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Hesaplanan : C: 63.15 H: 5.30 N: 10.52

Bulunan : C: 63.30 H: 5.16 N: 10.45

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 221.5 (4.47), 301 (4.43), 364.5 (4.12).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3114, 3070, 3045(Aromatik C-H gerilim bandı), 2977, 2962, 2947, 2918, 2904(Alifatik C-H gerilim bandı), 1735(Asetil C=O gerilim bandı), 1690-1680(Ester C=O ve piridazinon C=O gerilim bandı), 1595-1560(C=N, C=C gerilim bandı), 1514(Asimetrik N=O gerilim bandı), 1427, 1386(piridazinon), 1342(N=O Simetrik gerilim bandı), 1255, 1238, 1161, 1080(C-O gerilim bandı), 858, 844(1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.45 (3H, t, j:7.08 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08 (3H, s, O=C-CH<sub>3</sub>), 2.51 (3H, s, Pirol CH<sub>3</sub>), 2.70 (2H, t, j:8.23 Hz, Piridazinon C<sub>4</sub>-H), 3.15 (2H, t, j:8.50 Hz, Piridazinon C<sub>5</sub>-H), 4.14 (2H, t, j: 5.45 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 4.40 (2H, q, j:7.15 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O), 4.42 (2H, t, j:5.42 Hz, -CH<sub>2</sub>-O), 7.17 (1H, s, Pirol-H), 7.47 (2H, d, j:8.91 Hz, Pirol-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.56 (2H, d, j:8.55 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 8.06 (2H, d, j:8.54 Hz, Piridazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.19 (2H, d, j:8.92 Hz, Pirol-fenil C<sub>3,5</sub>-H).

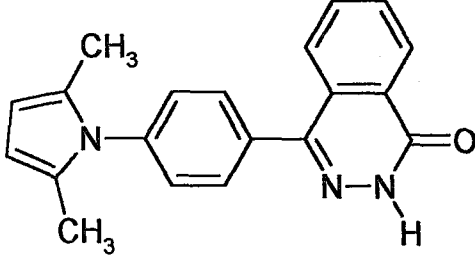
### 3.6. 4-[4-(Sübstitüe pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon Türevlerinin Eldesi D

#### Genel yöntem

Uygun bir 1,4-diketon türevi (1 mmol), 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (1mmol) ve 30 ml asetik asid karışımı, geri çeviren soğutucu altında yarım saat kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü, çöken ürün süzülerek alındı. Ham ürün uygun solvandan kristallendirildi.



#### 4-[4-(2,5-Dimetilpirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon D1



2,5-Hekzadion (5 mmol, 0.5g) 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.185g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %15

E.n. 310°C Dekompozisyon

Rf: S<sub>1</sub>: 0.61

S<sub>2</sub>: 0.67

Analiz

: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O

Hesaplanan

: C: 76.17 H: 5.43 N: 13.32

Bulunan

: C: 75.66 H: 4.91 N: 13.24

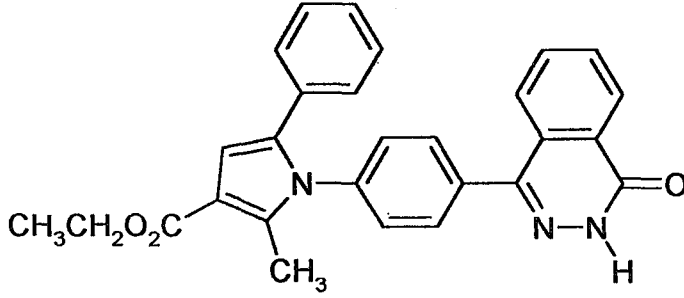
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 257 (3.58), 293 (3.43).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3295(N-H gerilim bandı), 3159, 3043(Aromatik C-H gerilim bandı), 2999, 2988(Alifatik C-H gerilim bandı), 1664(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1606-1519(C=N, C=C gerilim bandı), 856(1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.26 (6H, s, PiroL CH<sub>3</sub>), 6.18 (2H, s, PiroL-H), 7.61 (2H, d, j:8.30 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.94 (2H, d, j:8.29 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.09-8.06 (3H, m, Ftalazinon C<sub>5,6,7</sub>-H), 8.78 (1H, dt, j:4.23 Hz, 1.41 Hz, Ftalazinon C<sub>8</sub>-H), 11.26 (1H, s, N-H).

EI-MS: m/z: 315.65 M<sup>+</sup>, 314.75 M-1, 189.54, 162.85, 43.41, 41.42 (%100).

#### 4-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-fenilpirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon D2



1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.24g) 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.185g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanol-dimetilformamid karışımından kristallendirildi.

Verim: %38 E.n. 242-245°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.53 S<sub>2</sub>: 0.57

Analiz : C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan : C: 74.82 H: 5.16 N: 9.35

Bulunan : C: 74.27 H: 5.01 N: 9.65

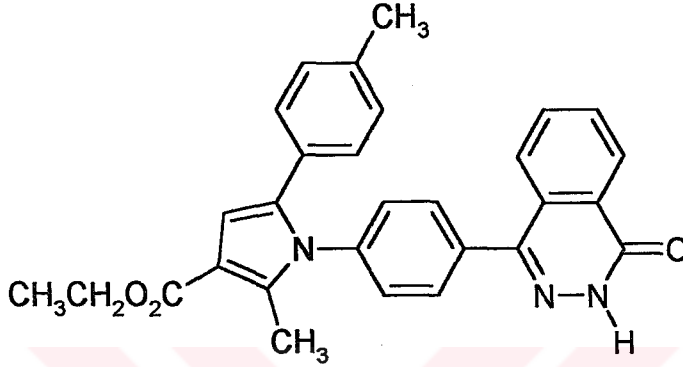
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 222.5 (4.48), 253 (4.33), 282 (4.18).

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3294(N-H gerilim bandı), 3153, 3093, 3028(Aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2970, 2941, 2900(Alifatik C-H gerilim bandı), 1693(Ester C=O gerilim bandı), 1654(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1600-1556(C=N, C=C gerilim bandı), 1265, 1097, 1072(C-O gerilim bandı), 856(1,4 Disübstitüe benzen), 767, 792(Monosübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.46 (3H, t, j:7.09 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (3H, s, PiroL CH<sub>3</sub>), 4.40 (2H, q, j:7.10 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 6.89 (1H, s, PiroL-H), 7.27-

7.41 (5H, m, Pırol-fenil-H), 7.59 (2H, d, j:8.39 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.78 (1H, dd, j:7.65 Hz, 1.21 Hz, Ftalazinon C<sub>5</sub>-H), 7.83 (2H, d, j:8.38 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.08 (2H, dp, 8.3 Hz, 1.52 Hz, Ftalazinon C<sub>6,7</sub>-H) 8.50 (1H, dd, j:7.67 Hz, j:1.42 Hz, Ftalazinon C<sub>8</sub>-H), 13.07 (1H, s, N-H).

**4-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-(4-metilfenil)pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon D3**



1-(4-Metilfenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.31g) 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.185g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamidden kristallendirildi.

Verim: %18

E.n. 247-248°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.57

S<sub>2</sub>: 0.62

Analiz

: C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan

: C: 75.14 H: 5.44 N: 9.07

Bulunan

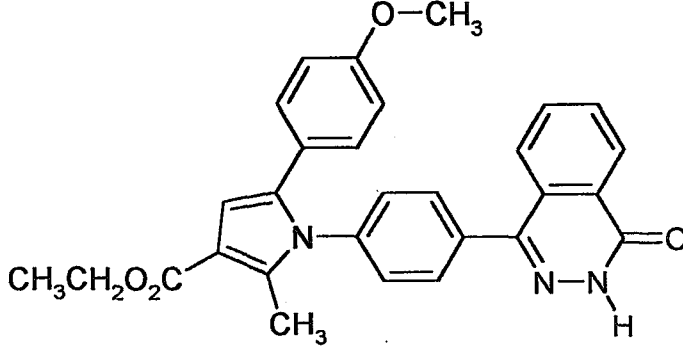
: C: 75.21 H: 5.33 N: 9.10

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 228 (4.44), 254 (4.26), 284 (4.16).

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3248(N-H gerilim bandı), 3165, 3014(Aromatik C-H gerilim bandı), 2897(Alifatik C-H gerilim bandı), 1680-1660(Ester C=O ve Ftalazinon

C=O gerilim bandı), 1602-1556(C=N, C=C gerilim bandı), 1238, 1097, 1074(C-O gerilim bandı), 852, 825(1,4 Disübstitüe benzen).

**4-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-(4-metoksifenil)pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon D4**



1-(4-Metoksifenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.39g) 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.185g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %95

E.n. 249-250°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.46

S<sub>2</sub>: 0.50

Analiz : C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Hesaplanan : C: 72.64 H: 5.25 N: 8.76

Bulunan : C: 72.63 H: 5.05 N: 9.00

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 224 (4.17), 253 (4.11), 286.5 (3.92).

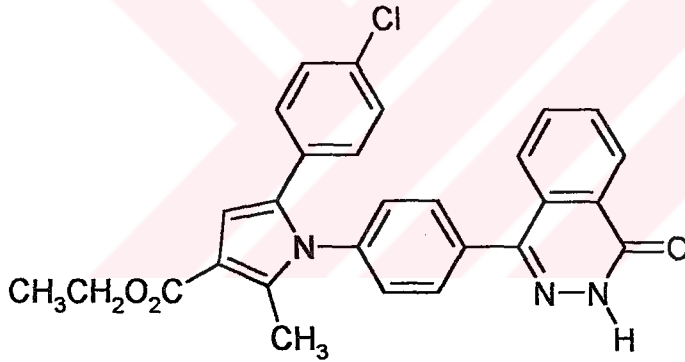
IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3202(N-H gerilim bandı), 3157, 3103, 3064, 3043(Aromatik C-H gerilim bandı), 2999, 2974, 2900(Alifatik C-H gerilim bandı), 1687(Ester C=O gerilim bandı), 1658(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1606-1558(C=N, C=C

gerilim bandı), 1247, 1180, 1097, 1072(C-O gerilim bandı), 837, 821(1,4 Disübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.45 (3H, t, j:7.09 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.55 (3H, s, Pirol CH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 4.40 (2H, q, j:7.09 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 6.77 (1H, s, Pirol-H), 6.96 (2H, d, j:8.79 Hz, Pirol-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.20 (2H, d, j:8.67 Hz, Pirol-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.57 (2H, d, j:8.32 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.78 (1H, dd, j:8.01 Hz, 1.3 Hz, Ftalazinon C<sub>5</sub>-H), 7.83 (2H, d, j:8.31 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.08 (2H, dp, j: 8.06 Hz, 1.66 Hz, Ftalazinon C<sub>6,7</sub>-H), 8.51 (1H, dd, j: 8.27 Hz, 1.77 Hz, Ftalazinon C<sub>8</sub>-H), 13.07 (1H, s, N-H).

EI-MS: m/z: 456.91, 455.85, 454.60, 451.86, 449.29 (%100), 190.09.

**4-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-(4-klorofenil)pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon D5**



1-(4-Klorofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.41g) 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.185g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %90      Rf: 0.88      E.n. 272-274°C

Analiz	: C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		
Hesaplanan	: C: 69.49	H: 4.58	N: 8.68
Bulunan	: C: 69.08	H: 4.40	N: 8.94

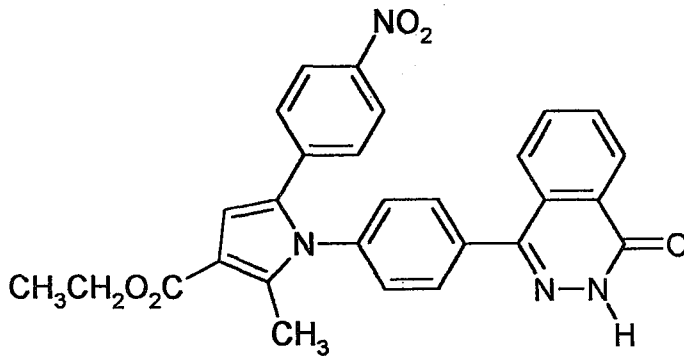
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 220 (4.28), 254 (4.10), 284.5 (4.03).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3249(N-H gerilim bandı), 3157, 3097, 3047(Aromatik C-H gerilim bandı), 2993, 2962, 2925(Alifatik C-H gerilim bandı), 1672(Ester C=O gerilim bandı), 1654(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1606-1556(C=N, C=C gerilim bandı), 1261, 1180, 1085, 1068(C-O gerilim bandı), 840, 815(1,4 Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.46 (3H, t, j:7.08 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.57 (3H, s, Pirol  $\text{CH}_3$ ), 4.40 (2H, q, j:7.04 Hz,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 6.93 (1H, s, Pirol-H), 7.28 (2H, d, j:8.53 Hz, Pirol-fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 7.46 (2H, d, j:8.50 Hz, Pirol-fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.60 (2H, d, j:8.23 Hz, Ftalazinon-fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 7.80 (1H, d, j:7.70 Hz, Ftalazinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.85 (2H, d, j:8.22 Hz, Ftalazinon-fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 8.08 (2H, dp, j: 7.19 Hz, 1.75 Hz, Ftalazinon  $\text{C}_{6,7}\text{-H}$ ), 8.51 (1H, dd, j: 8.18 Hz, 1.62 Hz, Ftalazinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 13.08 (1H, s, N-H).

EI-MS: m/z: 458.65, 457.02, 455.04, 453.13 (%100), 189.28.

**4-[4-(2-Metil-3-karbetoksi-5-(4-nitrofenil)pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon D6**



1-(4-Nitrofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.46g) 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.185g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %42 E.n. 288-290°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.36 S<sub>2</sub>: 0.40

Analiz : C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Hesaplanan : C: 68.01 H: 4.48 N: 11.33

Bulunan : C: 67.95 H: 4.44 N: 11.38

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 216.5 (4.54), 247 (4.38), 291 (4.03), 357 (3.91).

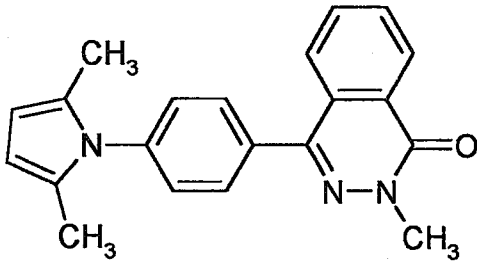
IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3205(N-H gerilim bandı), 3157, 3099, 3043(Aromatik C-H gerilim bandı), 2974, 2933(Alifatik C-H gerilim bandı), 1693(Ester C=O gerilim bandı), 1650(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1606-1556(C=N, C=C gerilim bandı), 1508(N=O Asimetrik gerilim bandı), 1338(N=O Simetrik gerilim bandı), 1288, 1108, 1091, 1066(C-O gerilim bandı), 854, 779(1,4 Disübstitüe benzen).

### 3.7. 2-Metil-4-[4-(sübstitüe pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon Türevlerinin Eldesi E

#### Genel yöntem

Uygun bir 1,4-diketon türevi (1 mmol), 2-metil-4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (1mmol) ve 30 ml asetik asid karışımı, geri çeviren soğutucu altında yarım saat kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü, çöken ürün süzülerek alındı. Ham ürün uygun solvandan kristallendirildi.

#### 2-Metil-4-[4-(2,5-dimetilpirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon E1



2,5-Hekzadion (5 mmol, 0.5g) 2-metil-4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.255g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %32 E.n. 240-243°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.78 S<sub>2</sub>: 0.83

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O

Hesaplanan : C: 76.57 H: 5.81 N: 12.76

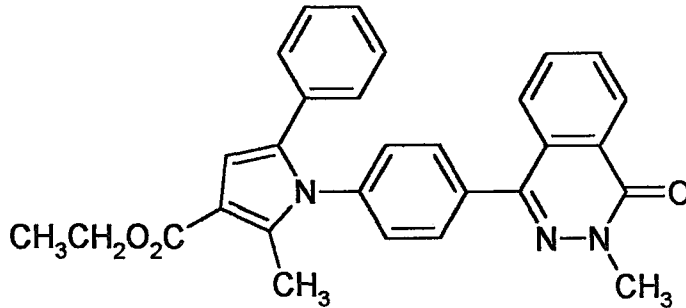
Bulunan : C: 76.12 H: 5.90 N: 12.84

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 257 (3.98), 298 (3.89).

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3060(Aromatik C-H gerilim bandı), 2941, 2916(Alifatik C-H gerilim bandı), 1643(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1581-1577(C=N, C=C gerilim bandı), 846 (1,4 Disüstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.30 (6H, s, Pirol CH<sub>3</sub>), 4.11 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 6.12 (2H, s, Pirol H), 7.56 (2H, d, j:8.44 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.88 (2H, d, j:8.45 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.94-8.00 (3H, m, Ftalazinon C<sub>5,6,7</sub>-H), 8.72-8.75 (1H, m, Ftalazinon C<sub>8</sub>-H).

**2-Metil-4-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-fenilpirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon E2**





1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.24g) 2-metil-4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.255g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamidden kristallendirildi.

Verim: %31 E.n. 219-220°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.70 S<sub>2</sub>: 0.74

Analiz : C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan : C: 75.14 H: 5.44 N: 9.07

Bulunan : C: 74.73 H: 5.50 N: 9.21

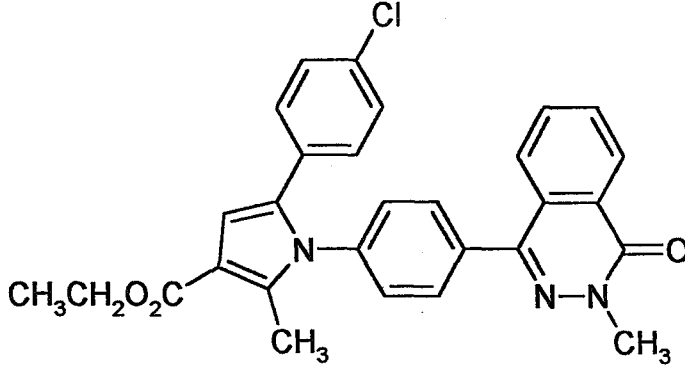
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 252.5 (4.58), 281 (4.42).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3058, 3047(Aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2970, 2950(Alifatik C-H gerilim bandı), 1699(Ester C=O gerilim bandı), 1645(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1585-1519(C=N, C=C gerilim bandı), 1218, 1064(C-O gerilim bandı), 855(1,4 Disübstitüe benzen), 692, 763(Monosübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.59 (3H, t, j:7.12 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.70 (3H, s, Pirol CH<sub>3</sub>), 4.14 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4.55 (2H, q, j:7.12 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 7.04 (1H, s, Pirol-H), 7.32-7.41 (5H, m, Pirol-fenil-H), 7.52 (2H, d, j:8.37 Hz, Ftalazinon-fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.84 (3H, dd, j:8.61 Hz, 1.85 Hz, Ftalazinon C<sub>5</sub>-H ve Ftalazinon-fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.00 (2H, dp, 8.65 Hz, 1.66 Hz, Ftalazinon C<sub>6,7</sub>-H) 8.75 (1H, dd, j:7.72 Hz, j:1.45 Hz, Ftalazinon C<sub>8</sub>-H).

EI-MS: m/z: 463.32 M<sup>+</sup>, 434.11 (%100), 233.17, 189.80, 42.88.

**2-Metil-4-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-(4-klorofenil)pirol-1-il)fenil]-1(2H)-ftalazinon E3**



1-(4-Klorofenil)-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.41g) 2-metil-4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon (5 mmol, 1.255g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, dimetilformamiddan kristallendirildi.

Verim: %48

E.n. 198-199°C

Rf: S<sub>1</sub>: 0.76

S<sub>2</sub>: 0.81

Analiz

: C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan

: C: 69.94 H: 4.85 N: 8.43

Bulunan

: C: 69.99 H: 5.03 N: 8.43

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 224 (4.59), 253 (4.43), 288 (4.35).

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3051(Aromatik C-H gerilim bandı), 2979, 2904(Alifatik C-H gerilim bandı), 1697(Ester C=O gerilim bandı), 1641(Ftalazinon C=O gerilim bandı), 1583-1556(C=N, C=C gerilim bandı), 1224, 1157, 1072(C-O gerilim bandı), 848, 773(1,4 Disübstitüe benzen).

### 3.8. Farmakolojik Etki Çalışmaları\*

Servikal dislokasyonla öldürülen 200-300 g ağırlığındaki erkek wistar ratlarından alınan 3-5mm boyda kesilmiş thoraks aortası segmentleri endoteliumu dikkatle sıyrılarak endotelinden arındırıldı. 1g'lık Dinlendirme gerilimi uygulanarak dokular 10ml Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 37°C'lik organ banyolarında %95 O<sub>2</sub> - %5 CO<sub>2</sub> 'li ortamda bekletildi. Dokuların fenilefrin tarafından (10<sup>-6</sup> M) (Sigma, St. Louis, MO) indüklenen kasılmalarını değerlendirmek amacıyla organ yanıtlarının kaydı için Isometric transducers ve Gemini records (Ugo Basile, Varese, İtalya) kullanıldı [140].

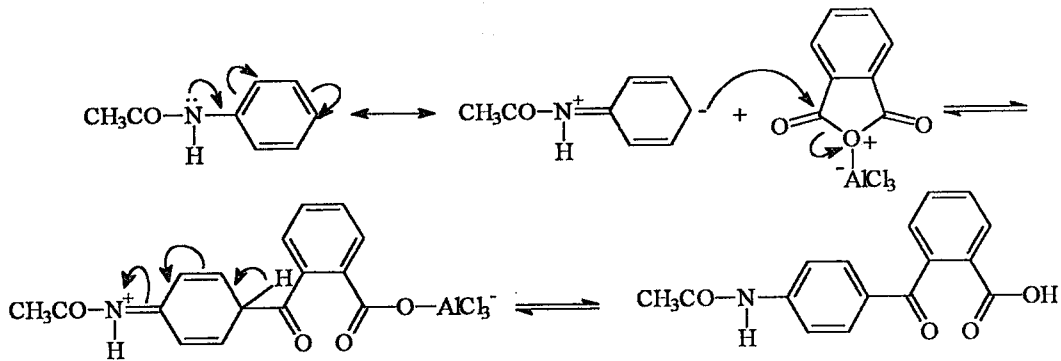
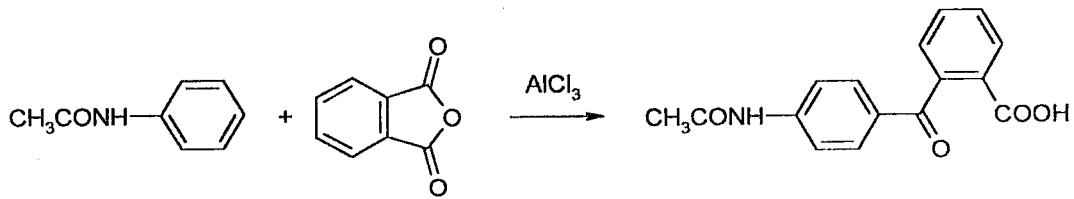
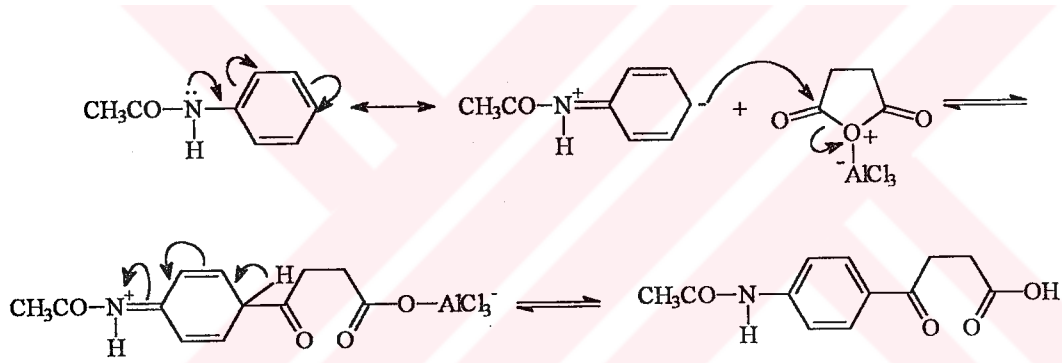
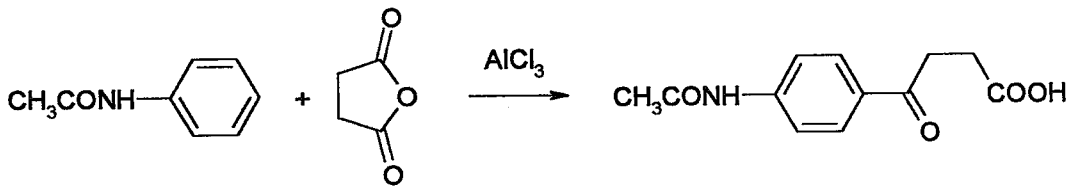
Aorta segmentleri, endotele bağımlı rölaksasyonların (EDR) test edilebilmesi için, fenilefrin (Phe) ile (10<sup>-6</sup> M) kontrakte edildikten sonra asetilkolin (ACh) ile (10<sup>-6</sup> M) muamele edildi [141]. Test bileşikleri dimetilsülfoksizde (DMSO) çözündürüldü ve organ banyolarına 10<sup>-4</sup> M konsantrasyonunda uygulandı.

\* : Farmakolojik testler Yard. Doç. Dr. Rana Beis (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji A.B.D.) tarafından yapılmıştır.

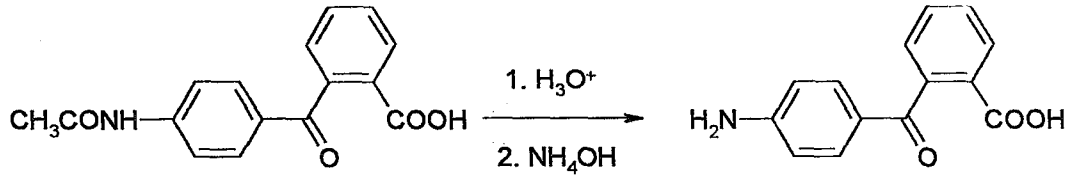
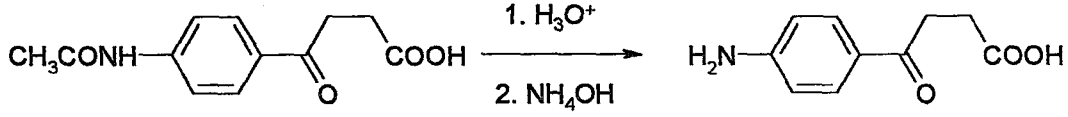
## 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 4.1. Bileşiklerin Eldesi

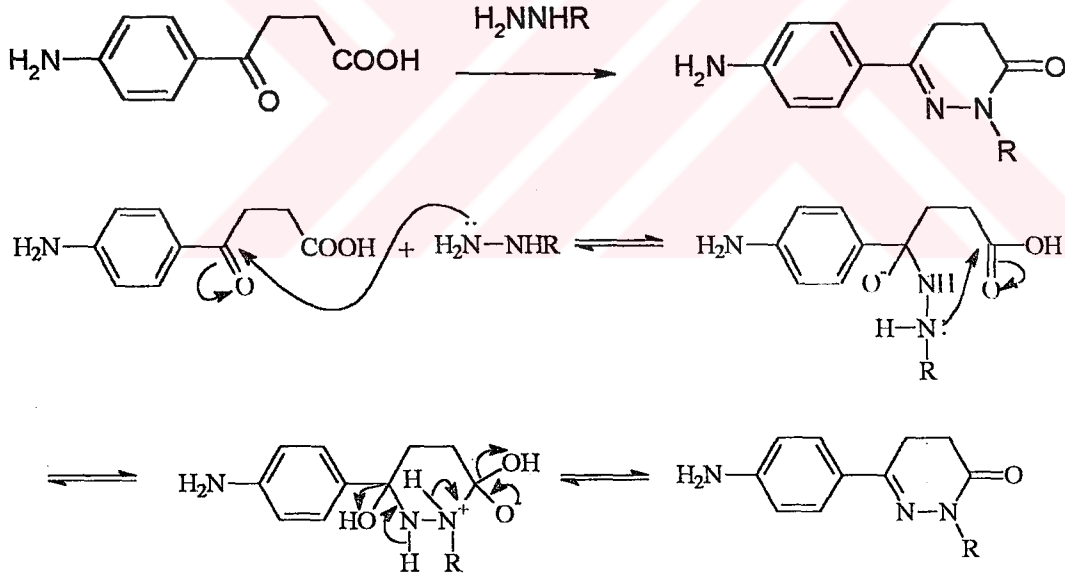
İlkel madde olarak kullanılan 3-(4-asetilaminobenzoil)propanoik asid ve 2-(4-asetilbenzoil)benzoik asid, sırasıyla asetanilid ile süksinik ve ftalik anhidridden hareketle alüminyum klorür katalizörlüğünde Friedel-Crafts reaksiyonu şartlarında elde edilmiştir [23].



Daha sonra elde edilen bileşik asid ortamda hidroliz edilerek 3-(4-aminobenzoil)-propanoik asid ve 2-(4-aminobenzoil)benzoik asid elde edildi [23].

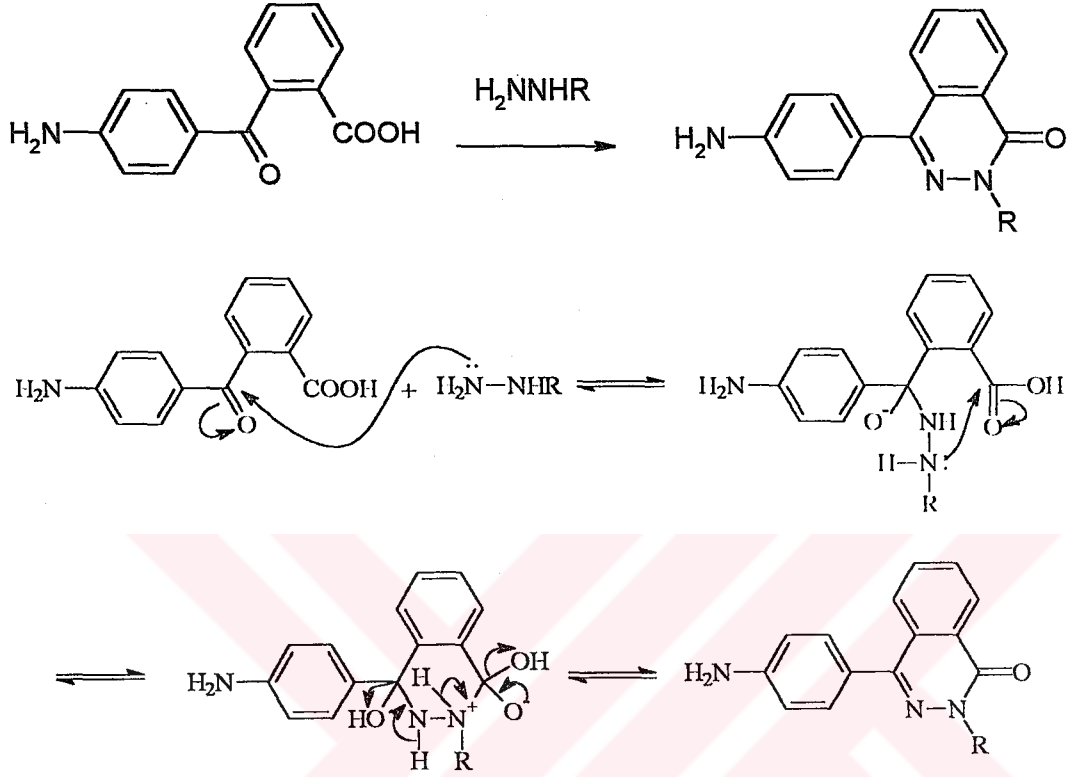


Piridazinon halkasının oluşturulması için 3-(4-aminobenzoil)propanoik asid, etanol içinde hidrazinler ile reaksiyona sokuldu [46].



Böylece, başlangıç maddelerimizden 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon, 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon ve 2-(2-hidroksietil)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon elde edilmiş oldu.

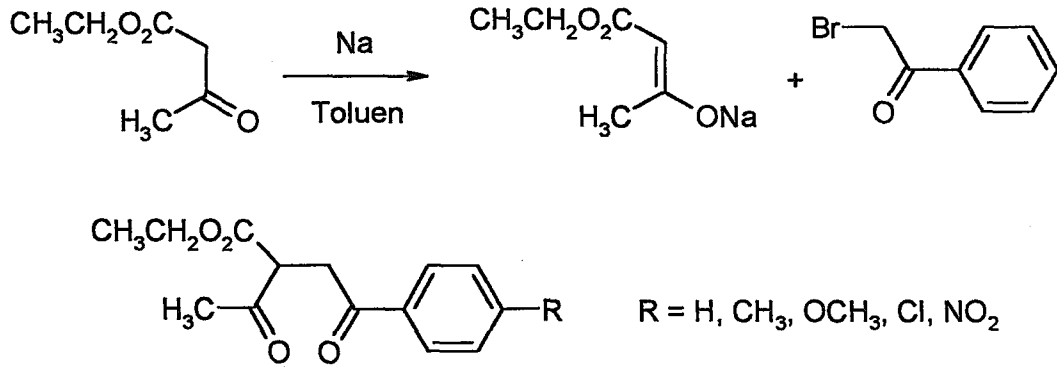
Ftalazinon halkasının oluşturulması için 2-(4-aminobenzoil)benzoik asid etanol içinde hidrazinler ile reaksiyona sokuldu.



Aynı yöntem kullanılarak, ftalazin grubu bileşiklerin başlangıç maddeleri olan 4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon ve 2-metil-4-(4-aminofenil)-1(2H)-ftalazinon elde edilmiş oldu.

Pirol türevlerine geçişte kullanılan diğer reaktif grubu, 1,4-dikarbonil türevi bileşiklerdir. 1,4-Dikarbonil bileşiği olarak, 2,5-hekzadion (asetonilaseton) ve 1-aril-3-karbetoksi-1,4-pentadion türevleri kullanılmıştır. Bunlardan 2,5-hekzadion bileşiği ticari olarak temin edilmiş, toplam beş adet 1-aril-3-karbetoksi-1,4-pentadion türevi ise çalışmalarımız sırasında elde edilerek kullanılmıştır.

Bunun için; susuz toluen içinde, etil asetoasetat'ın sodyum metaliyle muamele edilmesiyle oluşturulan enolat ara ürünü,  $\alpha$ -bromo-4'-süstitüe asetofenon türevleriyle reaksiyona sokulmuştur.

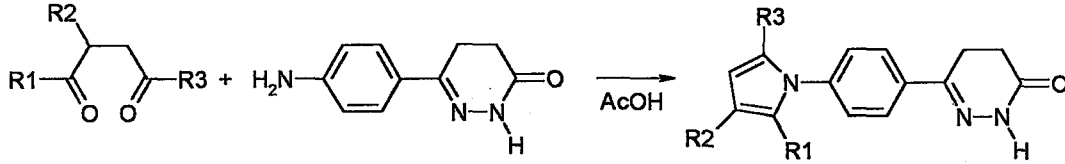


1,4-Diketon bileşiklerinin hazırlanmasında literatürde verilen yöntemler kullanılmıştır [110,133-135]. Sıvı halde bulunan bileşik, 1-fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion, dışındaki tüm bileşikler katı kristalize halde bulunmaktadır ve deneysel olarak bulunan erime noktaları ile literatür verileri arasında uyum gözlenmiştir.

Araştırma konumuzu oluşturan 2-süstitüe/non süstitüe 6-[4-(süstitüe pirol-1-il)]fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ve 2-süstitüe/non süstitüe 4-[4-(süstitüe pirol-1-il)]fenil-1(2)-ftalazinon türevlerine ulaşmak için 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ile 1,4-diketon türevleri, Paal-Knor pirol sentezi koşullarında, asetik asid içerisinde ısıtılmıştır. Diğer türevlerden farklı olarak 2-(2-asetiloksietil)-6-[4-(süstitüe pirol-1-il)]fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesinde ise; ortamda ısının ve asetik asidin etkisiyle, piridazinon halkasının 2. konumundaki 2-hidroksietil üzerinden esterleşme reaksiyonu vermekte ve bunun sonucunda 2-(2-hidroksietil)-6-[4-(süstitüe pirol-1-il)]fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon yanında, bunun asetilli türevi olan 2-(2-asetiloksietil)-6-[4-(süstitüe pirol-1-il)]fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevi de elde edilmektedir. Reaksiyon ortamında çift ürün açığa çıkmasından dolayı ortama asetik anhidrid ilave edilerek reaksiyona devam edilmiş ve sadece asetilli türevin eldesi sağlanmıştır. Hidroksilli türevin kromatografik yöntemlerle izolasyonu, oluşan iki bileşiğin birbirlerine çok yakın gelmeleri nedeniyle sağlanamamıştır. Bunun üzerine asetilli türevin hidroliziyle istenen maddeye ulaşılmaya çalışılmış ancak, hidroliz sırasında molekülün başka yerlerinden de parçalanmasından dolayı deney başarıya ulaşamamıştır.

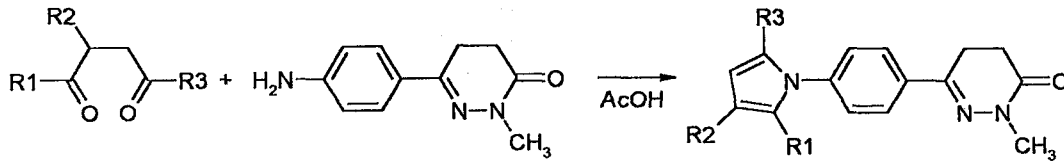
Bileşiklerimizin eldesine yönelik reaksiyon denklemleri ve bunlar için önerilen mekanizma aşağıda sıralanmıştır.

### A Grubu Bileşikler:



Bileşik	R1	R2	R3
A-1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
A-2	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
A-3	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-CH <sub>3</sub>
A-4	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OCH <sub>3</sub>
A-5	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl
A-6	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-NO <sub>2</sub>

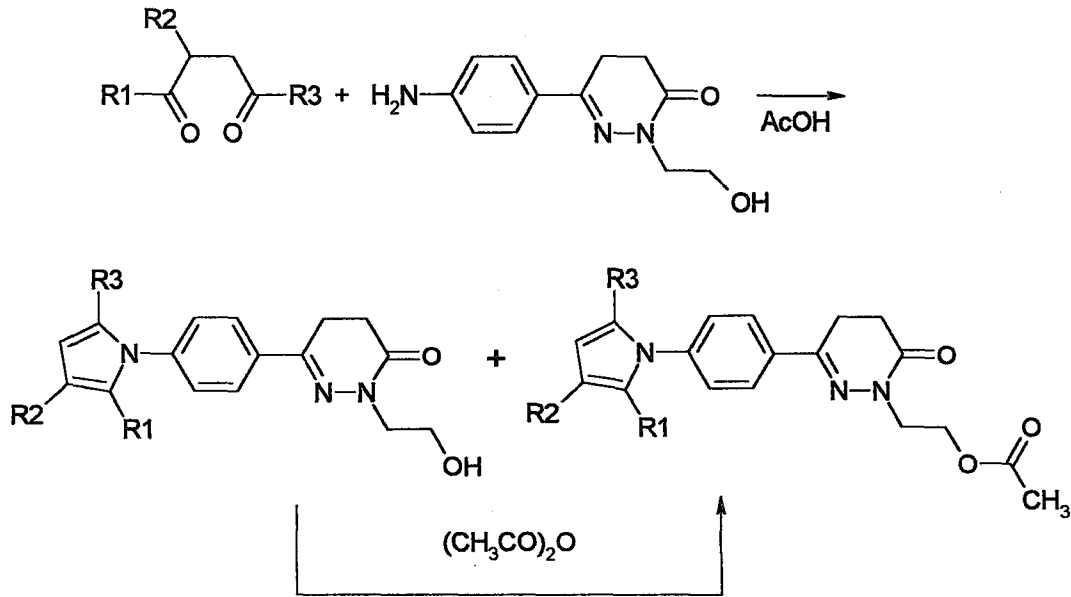
### B Grubu Bileşikler:



Bileşik	R1	R2	R3
B-1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
B-2	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
B-3	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl

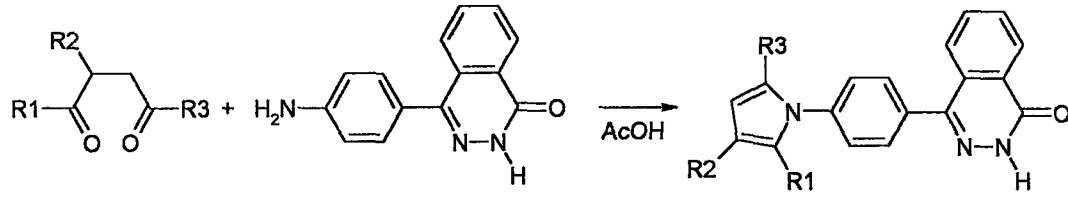


**C Grubu Bileşikler:**



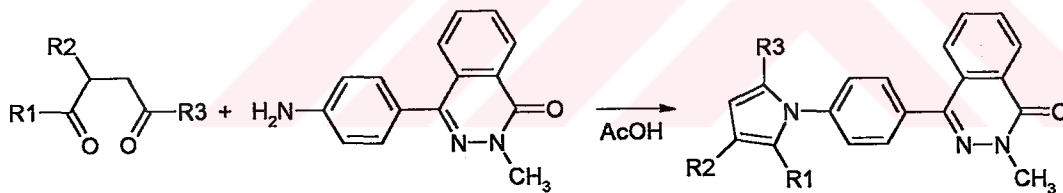
Bileşik	R1	R2	R3
C-1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
C-2	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C-3	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-CH <sub>3</sub>
C-4	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl
C-5	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-NO <sub>2</sub>

### D Grubu Bileşikler:



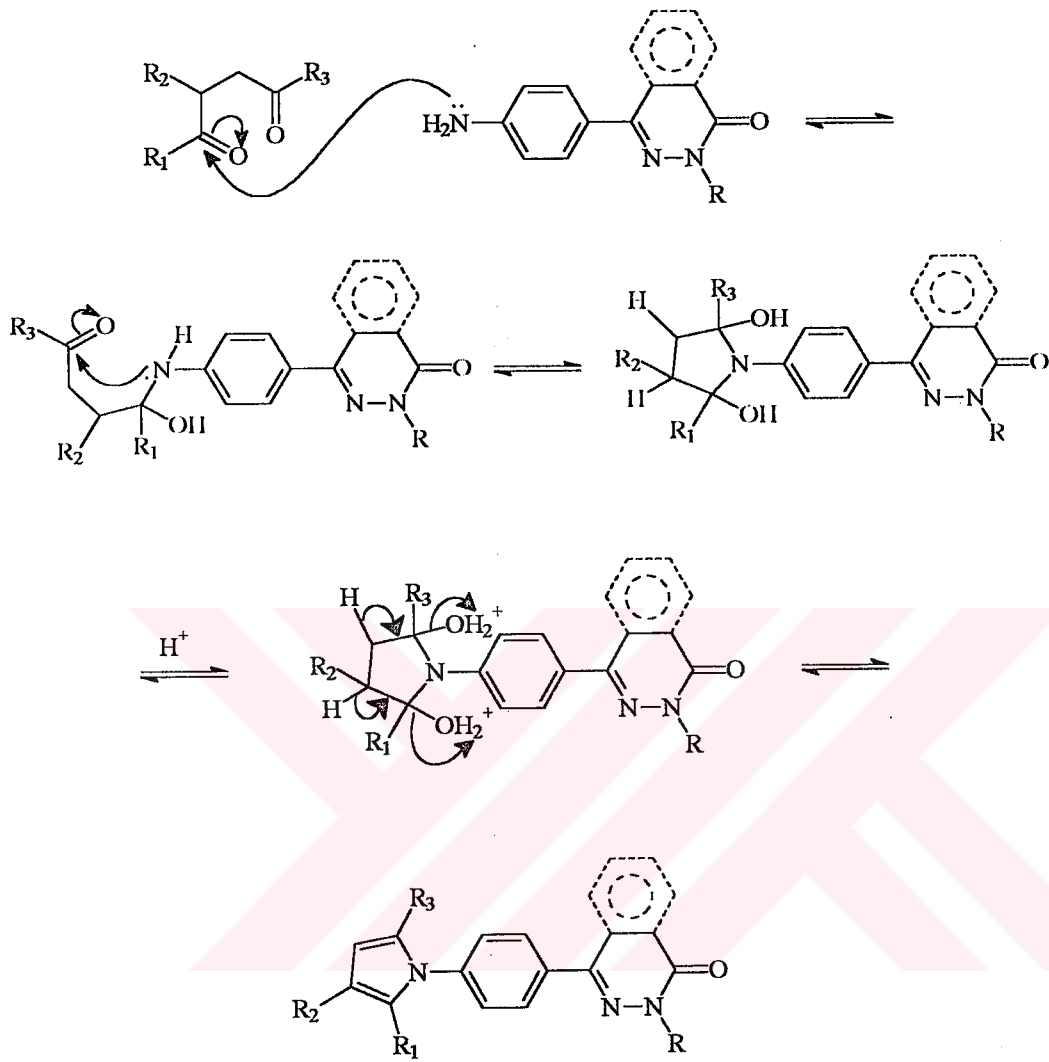
Bileşik	R1	R2	R3
D-1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
D-2	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
D-3	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-CH <sub>3</sub>
D-4	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OCH <sub>3</sub>
D-5	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl
D-6	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-NO <sub>2</sub>

### E Grubu Bileşikler:



Bileşik	R1	R2	R3
E-1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
E-2	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
E-3	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl

**Şekil.1** Sonuç bileşiklerinin eldesi için önerilen mekanizma



## 4.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

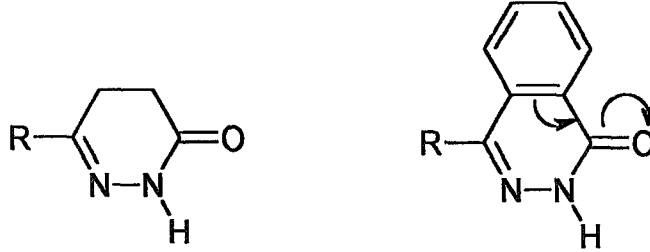
### 4.2.1. UV Spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiği zaman elde edilen spektrumlar maddelerin yapılarına bağlı olarak değişmesine rağmen genelde birbirleriyle benzerlik içerisindedirler. Buna göre bileşiklerimizi iki grupta inceleyebiliriz. Birinci grup, 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon çekirdeği içeren bileşiklerden oluşmaktadır. Bunlar yaklaşık olarak 280-300 nm civarında bir band ve 220 nm civarında bir omuz şeklinde band göstermektedirler. İkinci grup 1(2H)-ftalazinon çekirdeği içeren bileşiklerden oluşmaktadır. Bunlar da 280-290 nm ve 250 nm civarında iki band ve bazı bileşikler için 220 nm civarında bir omuz şeklinde bandlar göstermektedirler. Nitro grubu içeren bileşikler ise 360 nm civarında ek bir band göstermişlerdir. Bu da nitro grubu içeren bileşikler için beklenen bir durumdur [142].

### 4.2.2. IR Spektrumlarının değerlendirilmesi

IR Spektrumlarının incelenmesi sonucu, bileşiklerimizi karakterize edebilecek band gruplarının saptanması mümkün olmuştur. Bütün bileşiklerimizin ana yapısı süstitüent grupları dışında benzerdir. Bu nedenle de spektrumlar birbirine benzemektedir. Bileşiklerimizi belirgin bir şekilde karakterize eden bandlar piridazinon veya ftalazinon kalıntısı üzerindeki amid fonksiyonunun C=O gruplarına ait bandlardır. Bunlar da, piridazinon ve ftalazinon kalıntılarına ve amid azotunun non-süstitüe ve süstitüe olmalarına göre farklılıklar göstermektedir. Genel olarak ftalazinon çekirdeği içeren bileşiklere ait C=O gerilim bandları, piridazinon çekirdeği içerenlerinkine göre daha aşağı frekanslarda gözlenmektedir. Benzer şekilde, her iki grupta da N-süstitüe türevlerin C=O gerilim bandları, non-süstitüe olanlardan daha düşük frekanslarda görülmüşlerdir. Buna göre piridazinon çekirdeği içeren N-nonsüstitüe türevlerin C=O gerilim bandı 1680-1670  $\text{cm}^{-1}$ , N-süstitüe türevlerinki 1670-1660  $\text{cm}^{-1}$ ; ftalazinon çekirdeği içeren N-nonsüstitüe türevlerin

C=O gerilim bandı 1660-1650  $\text{cm}^{-1}$ , N-sübstitüe türevlerinki 1650-1640  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenmişlerdir. Piridazinonun karbonil grubunun gerilim bandının ftalazinonunkine göre daha düşük frekanslarda görülmesinin nedeni rezonans etkiyle açıklanabilir.



N-nonsübstitüe piridazinon ve ftalazinon türevlerindeki amid N-H gerilim bandları beklendiği gibi 3280-3200  $\text{cm}^{-1}$  civarında elde edilmiştir. N-Sübstitüe bileşiklerde bu band gözlenememiştir.

Bileşiklerimize ait diğer karakterize edici gruplar, bileşiklerimizin çoğunda bulunan pirol kalıntısı üzerindeki karbetoksi ve C grubu bileşiklerimizde bulunan asetiloksi gruplarıdır. Asetiloksi kalıntısına ait karbonil grubunun gerilim bandı 1740  $\text{cm}^{-1}$  civarında görülürken karbetoksi grubununki 1700-1690  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenmişlerdir. Karbetoksi grubundaki karbonilin, pirol çekirdeğine direkt bağlı olmasından kaynaklanan rezonans etki nedeniyle, asetiloksi grubundaki karbonil titreşim bandından daha düşük frekansta görülmesi beklenen bir durumdur [142,143].

Bazı bileşiklerde karbetoksi kalıntısının karbonil gerilim titreşimi ile piridazinon amid karbonilinin gerilim titreşimine ait bandlar çakışmışlar ve daha geniş bir band şeklinde gözlenmişlerdir.

Spektrumlarda dikkati çeken diğer iki band grubu da 1420 ve 1340  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenen bandlardır. Bu bandlar, piridazinon halka sistemi için karakteristik bandlardır [20-22].

#### 4.2.3. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşiklerimiz için elde edilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiği zaman spektrumların birbirine benzerlikleri açısından iki gruba ayrılacakları görülmektedir. Bunlar piridazinon ve ftalazinon çekirdeği içeren bileşiklerdir.

Piridazinon çekirdeği içeren bileşiklerde ortak olan yapılar, piridazinon kalıntısının C<sub>4</sub> ve C<sub>5</sub> konumlarındaki metilen grupları ve piridazinon ile pirol çekirdekleri arasında kalan 1,4-disüstitüe benzen kalıntısıdır. Piridazinonun C<sub>4</sub> ve C<sub>5</sub> metilen grubuna ait pikler alifatik alanda 2.7 ve 3.2 ppm civarında beklendiği gibi iki ayrı triplet halinde gözlenmiştir. 2-Nonsüstitüe piridazinon türevlerinde N-H piki genelde 9 ppm civarında yayvan bir pik halinde gözlenmiştir.

1,4-Disüstitüe benzen kalıntısında C<sub>2,6</sub>-H ve C<sub>3,5</sub>-H protonları beklendiği gibi AB yarıma kalıplarına göre iki dublet halinde gözlenirler. Bu protonlar diğer aromatik protonlarla çakışmadıkları sürece sırasıyla 7.2 ve 7.9 ppm civarında gözlenirlerken 2-süstitüe piridazinonlarda bu değerler 0.1 ppm civarında aşağı alana kaymıştır. Bu durum piridazinon halkasında totomerik dengenin ortadan kalkmasıyla daha elektron çekici özellik kazanmasından ileri geldiği söylenebilir.

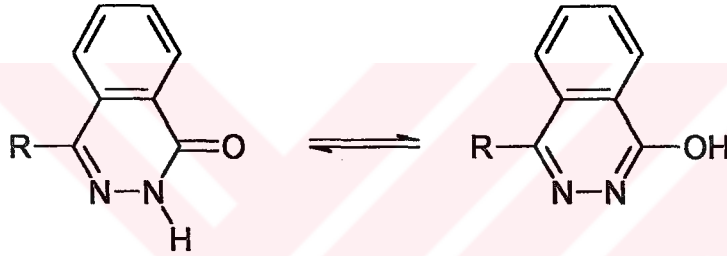
Tetra süstitüe pirol kalıntılarındaki metil grupları 2.58 ppm ve pirol C<sub>4</sub>-H protonları 6.9-7 ppm civarında singletler olarak rezonans verirken, karbetoksi grubunun metil ve metilen protonları 1.5 ve 4.5 ppm civarında beklendiği şekilde bir triplet ve bir kuartet şeklinde gözlenmiştir. Pirolün 5. konumundaki aril kalıntılarında ait protonların rezonansları da beklendiği şekilde gözlenmişlerdir.

B Grubu bileşiklerdeki piridazinon-N-metil protonları 3.5-3.6 ppm civarında singlet olarak gözlenmişlerdir.

C Grubu bileşiklerdeki asetiloksietil kalıntısına ait metil ve metilen protonları da bu grup için karakteristiktir. Asetil grubunun metil protonları 2 ppm civarında singlet ve etilen kalıntısındaki metilen protonları 4.14 ve 4.4 ppm civarında iki AB sistemi şartlarında iki triplet olarak gözlenmiştir.

Ftalazinon türevlerini karakterize eden yapı piridazinon türevlerine göre kondanse olmuş benzen kalıntısıdır. Bu nedenle ftalazinon kalıntısı taşıyan türevlerin spektrumlarında piridazinon türevleri için gözlenen iki metilen

kalıntısına ait tripletler artık gözlenmemektedir. Ftalazinin kalıntısını karakterize eden pikler ftalazinin C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H ve C<sub>8</sub>-H protonlarına aittir. C<sub>5</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H Protonları sırasıyla 7.8 ve 8.5 ppm civarında ya dublet ya da double dublet halinde gözlenmiştir. C<sub>6,7</sub>-H Protonları multipler olarak gelmesi beklenirken düzgün bir double pentet şeklinde 8 ppm civarında rezonans vermiştir. Yukarıda 2-nonsüstitüe piridazinin türevlerinde N-H pikinin 9 ppm civarında yayvan bir pik halinde gözlendiği belirtilmiştir. Bu pik ftalazinin türevlerinde 13 ppm civarında rezonans vermiştir. Bu kayma, ftalazinin kalıntısının tamamen aromatikleşebilmesi dolayısıyla, söz konusu protonun daha asidik bir proton karakteri kazanmasına bağlı olabilir. Piridazinin kalıntısında amid yapısı daha baskın iken, ftalazinde tautomerik etki ile ftalazin-1-ol yapısının daha baskın duruma geçtiği düşünülebilir.



E Grubu bileşiklerde ftalazinin-N-metil protonları daha önce bahsedilen piridazinin-N-metil protonlarına göre daha aşağı alana kayarak 4.1 ppm civarında gözlenmiştir. Ftalazinin ve pirol kalıntıları arasındaki 1,4-disüstitüe benzen kalıntısının C<sub>2,6</sub>-H ve C<sub>3,5</sub>-H protonları ise 7.6 ve 7.9 ppm civarında rezonansa uğramışlardır. C<sub>3,5</sub>-H Protonları, piridazinin türevlerinininkine göre ftalazinin kalıntısının daha çok elektron çekmesi nedeniyle daha düşük alanda görülmüştür.

Pirol kalıntısı üzerindeki gruplara ait protonlar daha önce piridazinin türevlerinde izah edilmiş olduğu gibi beklenen alanlarda rezonans vermişlerdir.

#### 4.2.4. MS Spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşik A-2, A-5, B-3, C-4, D-1, D-4, D-5 ve E-2 için elde edilen EI-MS spektrumlarında iki türev D-4 ve D-5 dışında tüm bileşikler için moleküler iyon piki elde edilebilmiştir. Ancak, elde edilen moleküler iyon pikleri D-1 ve E-2 bileşiklerinde dışında %5'in altındadır. D-1 Bileşiğinin moleküler iyon piki %10'dur.

**TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU**  
**DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

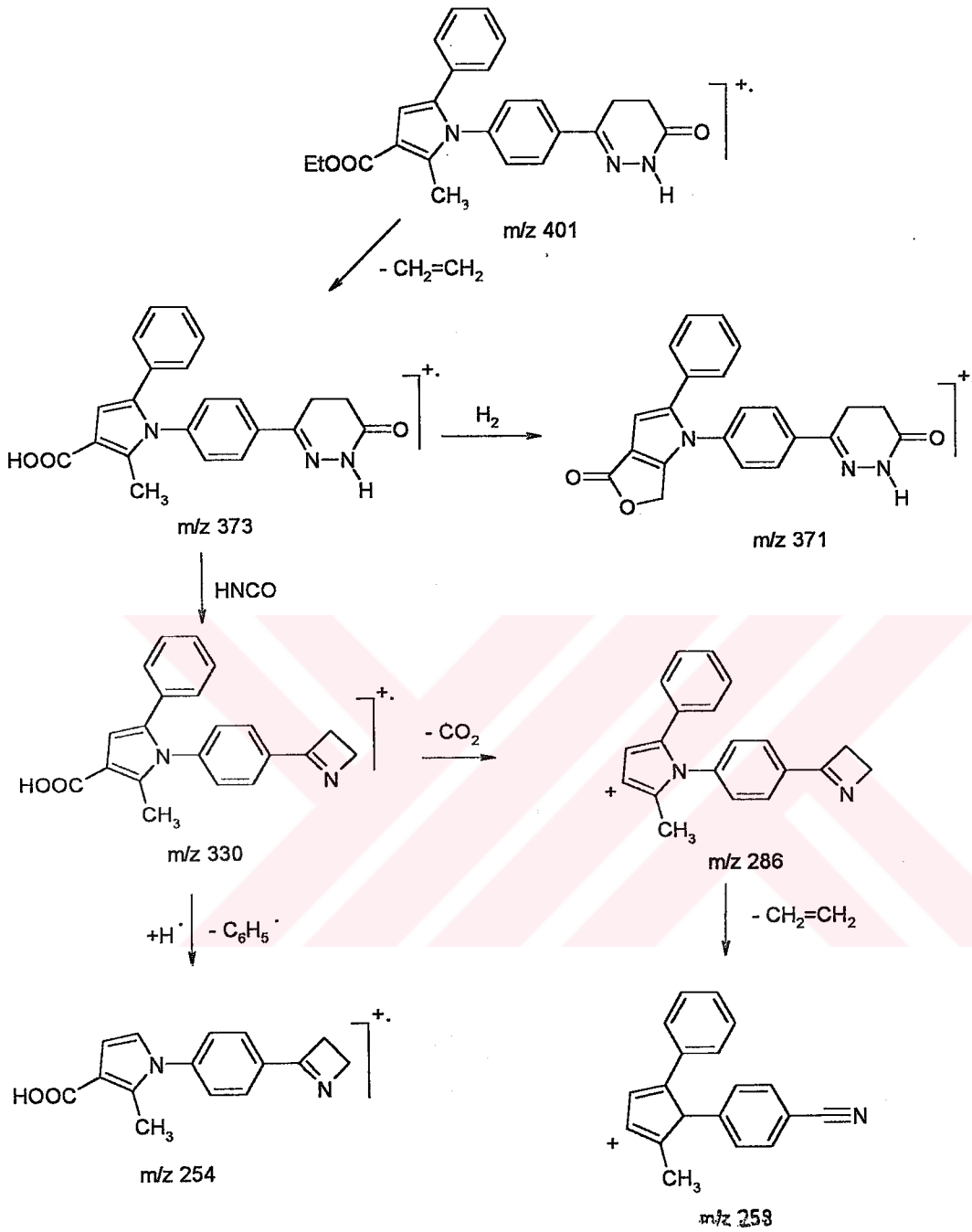
Bu da, D-1 bileşigi dışındaki bütün bileşiklerin ester grubu içermesinden dolayı beklenen bir durumdur. Muhtemelen D-4 ve D-5 bileşikleri için moleküler iyon pikinin elde edilememesinin nedeni budur. Ester grubunun parçalanmasıyla elde edilen pik bütün ester grubu içeren bileşik spektrumlarında en kayda değer pik olmuştur. Bu pik A-5, D-4, D-5 ve E-2'de %100 bağıl bolluğa sahiptir.

Seçilen bazı moleküller için MS parçalanma şemaları Şema 2-6'da gösterildiği gibi önerilebilir.

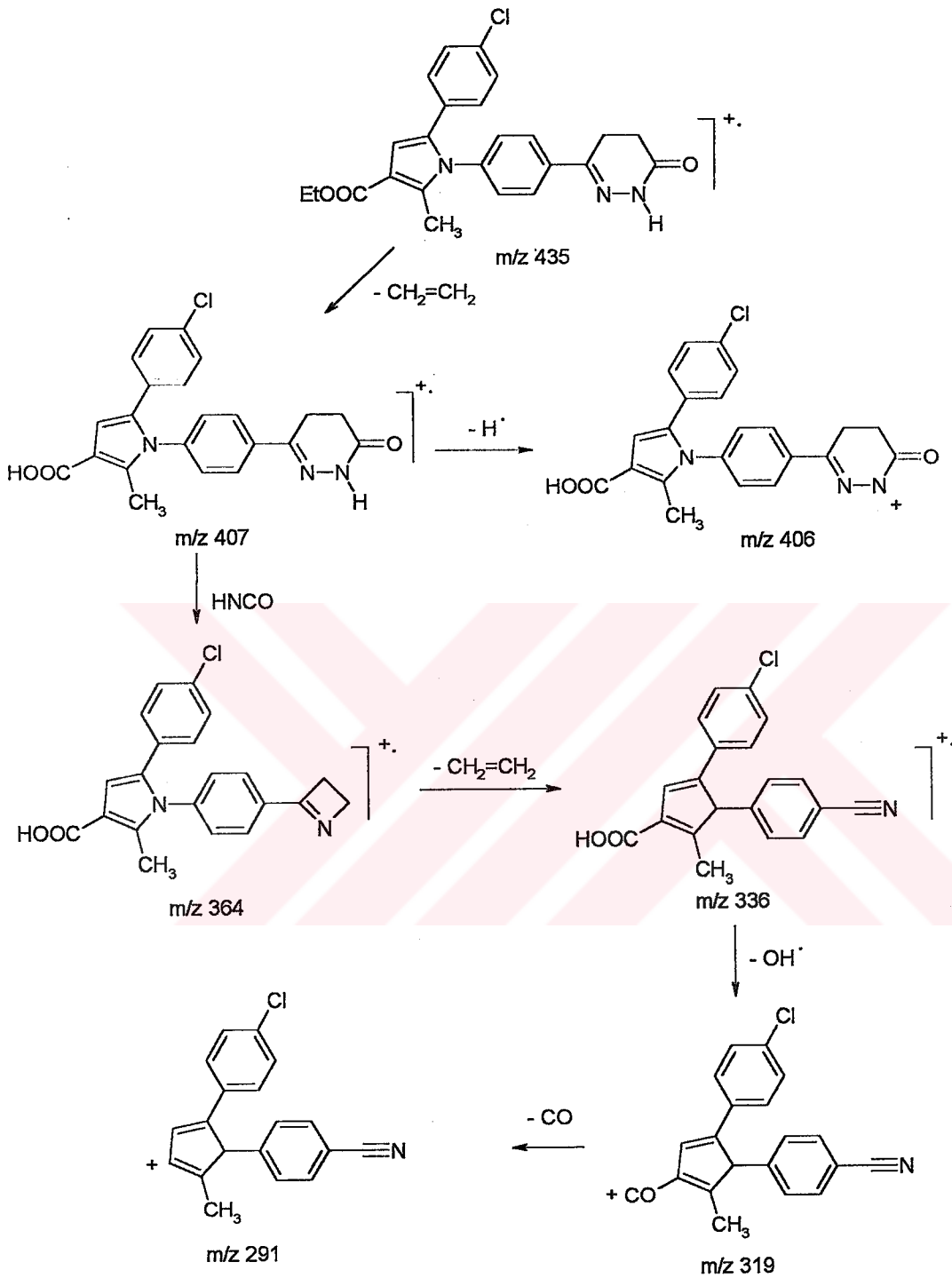




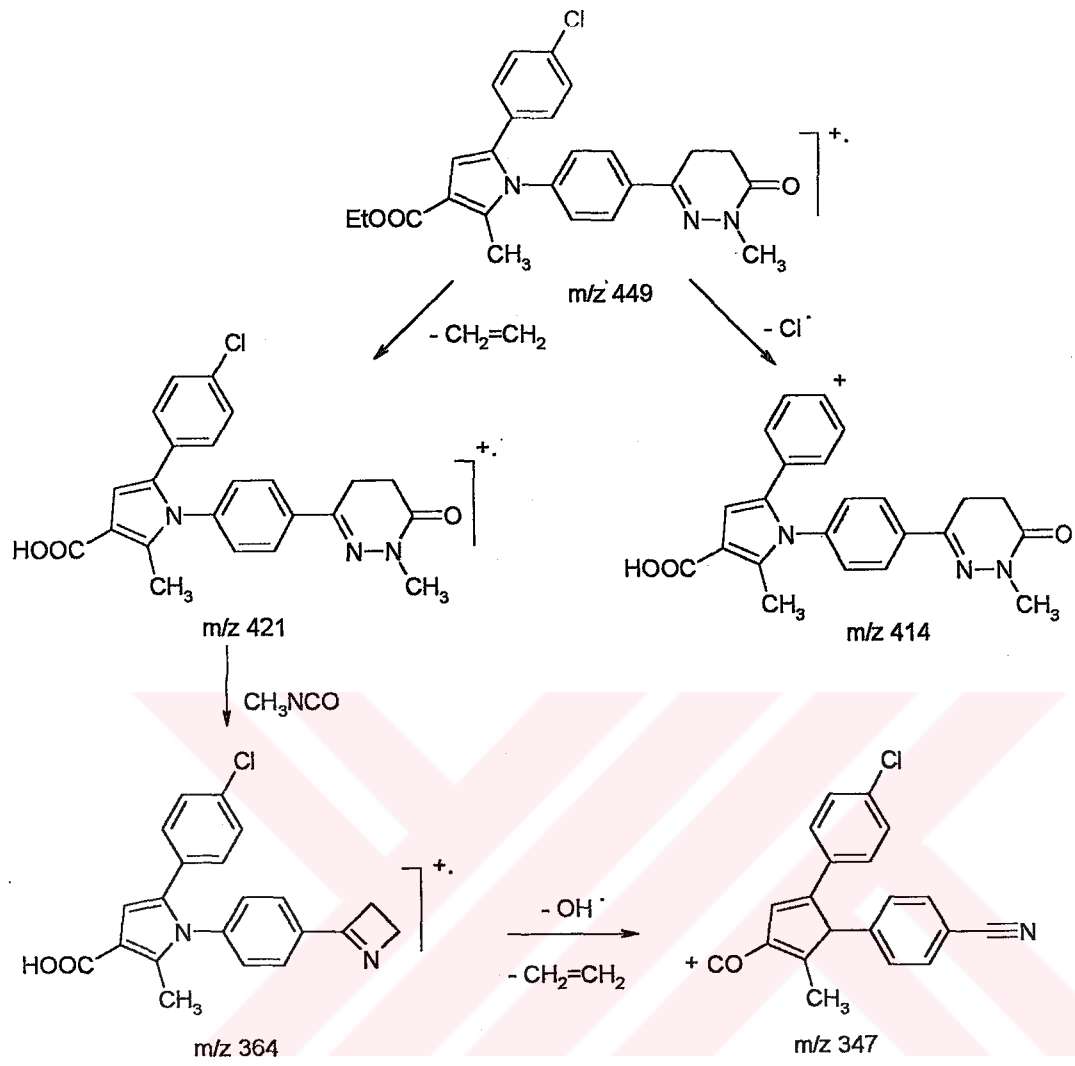
Şema.2 Bileşik A-2'ye ait önerilen MS parçalanma şeması



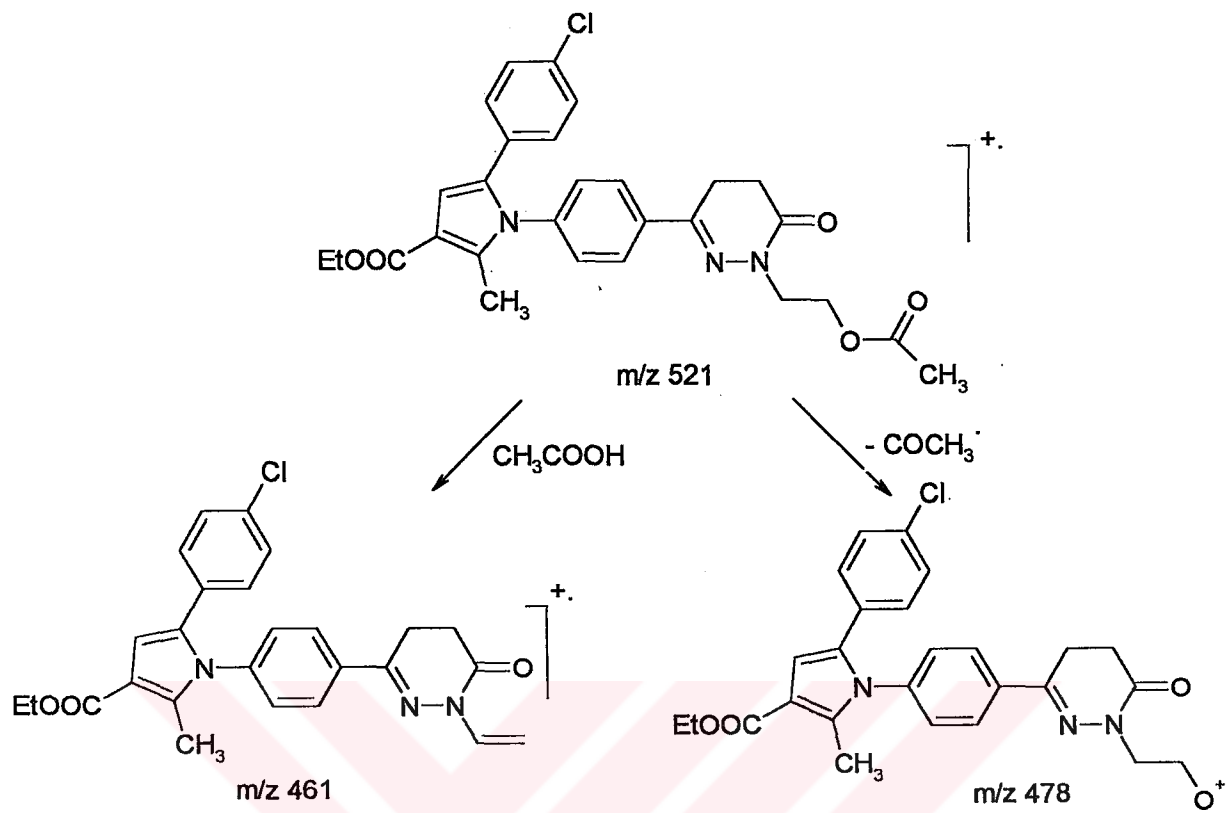
Şema.3 Bileşik A-5'e ait önerilen MS parçalanma şeması



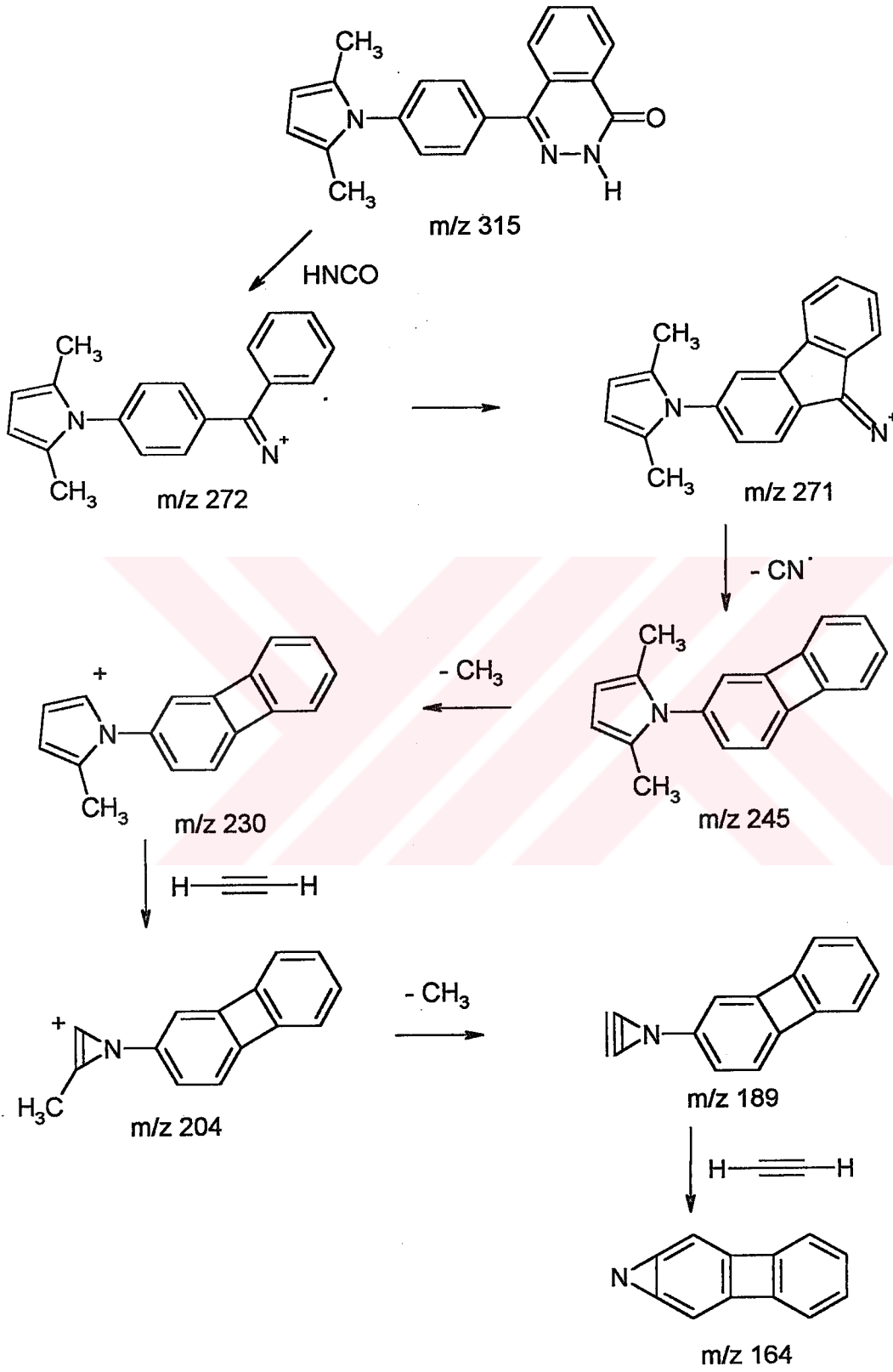
Şema.4 Bileşik B-3'e ait önerilen MS parçalanma şeması



Şema.5 Bileşik C-4'e ait önerilen MS parçalanma şeması



Şema.6 Bileşik D-1'e ait önerilen MS parçalanma şeması



### 4.3. Farmakolojik Etki Testi Bulguları

Bölüm 3.8’de bahsedilen yöntem kullanılarak bileşiklerimiz arasından seçilen prototiplerin fenilefrin (Phe) ile elde edilen kasılmaya karşı oluşturdukları gevşeme cevapları ölçülmüş ve % inhibisyon değerleri olarak Tablo 1’de verilmiştir.

Sonuçlar ortalama değer±standart sapma olarak verilmekte ve istatistiksel olarak Student’s *t* testi ile değerlendirilmektedir. *p* Değerinin < 0.05 olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.

Deneylerde, aorta segmentlerinin endotel tabakası alınmış olduğundan doğal olarak bileşiklerin etkileri endotelden bağımsız olarak tesbit edilmiştir.

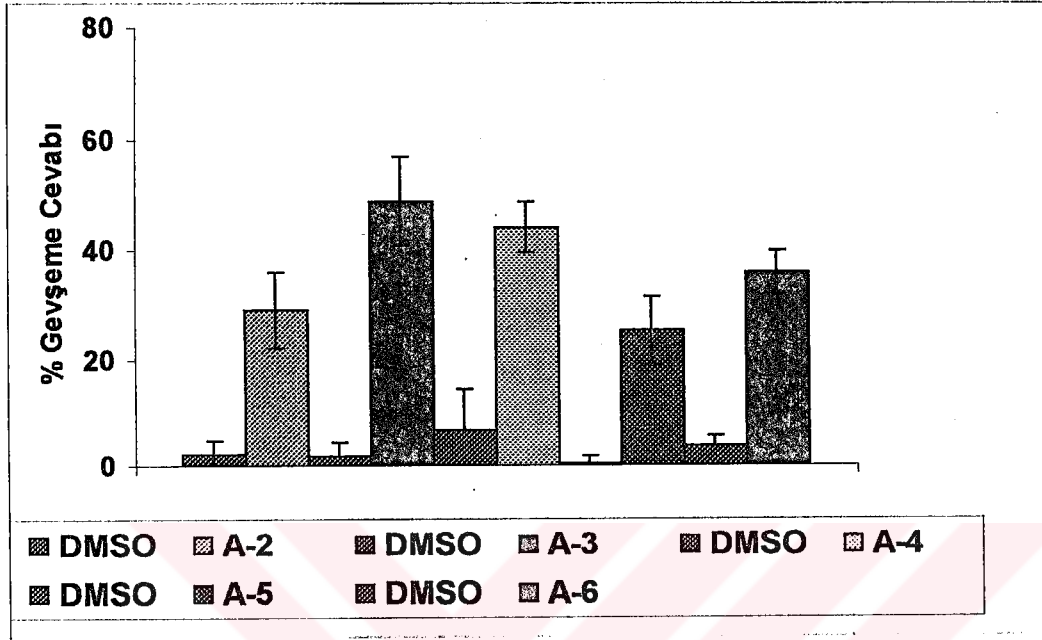
Test edilen bileşikleri, elde edilen sonuçlara bakarak, etki mekanizmalarına göre sınıflandırmak mümkün görünmemektedir.

**Tablo. 1 Fenilefrin (Phe) Kasılmasının % İnhibisyonu**

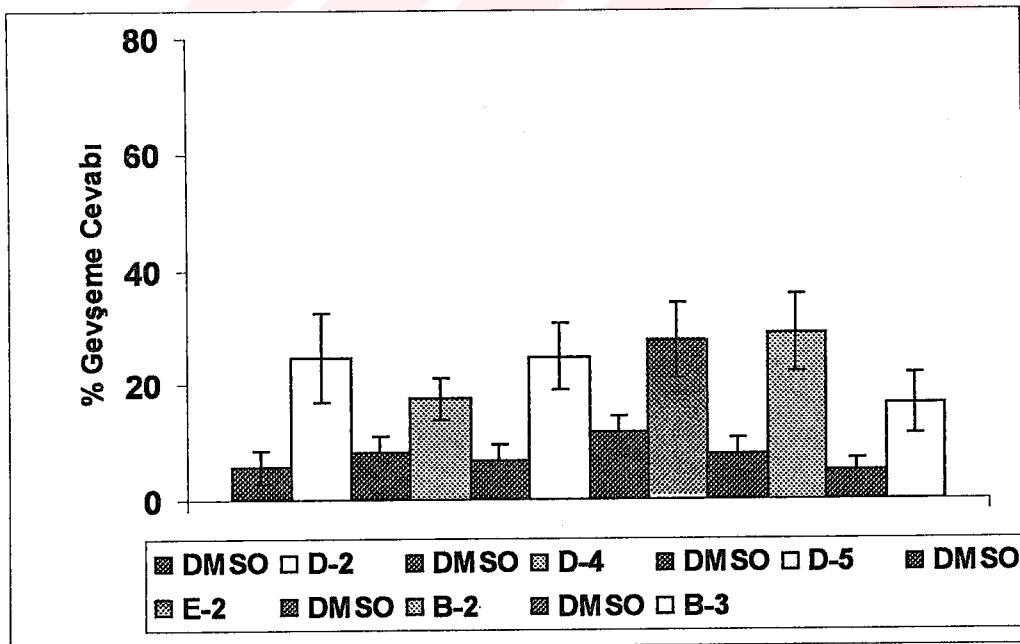
Bileşik ( $10^{-4}$ M)	Phe Kasılmasının % İnhibisyonu ( $\pm$ st.sapma)
A-2	29 $\pm$ 6.8*
A-3	48.8 $\pm$ 7.9*
A-4	44.2 $\pm$ 4.5*
A-5	25.2 $\pm$ 6.5*
A-6	36 $\pm$ 3.9*
B-2	28.8 $\pm$ 6.7*
B-3	16.5 $\pm$ 5.3
C-2	33.9 $\pm$ 8.3
C-3	24.1 $\pm$ 4.7
C-4	28.9 $\pm$ 4.5
D-2	24.6 $\pm$ 7.7*
D-4	17.45 $\pm$ 3.6
D-5	24.8 $\pm$ 5.9
E-2	27.6 $\pm$ 6.5

(\*  $p < 0.05$ )

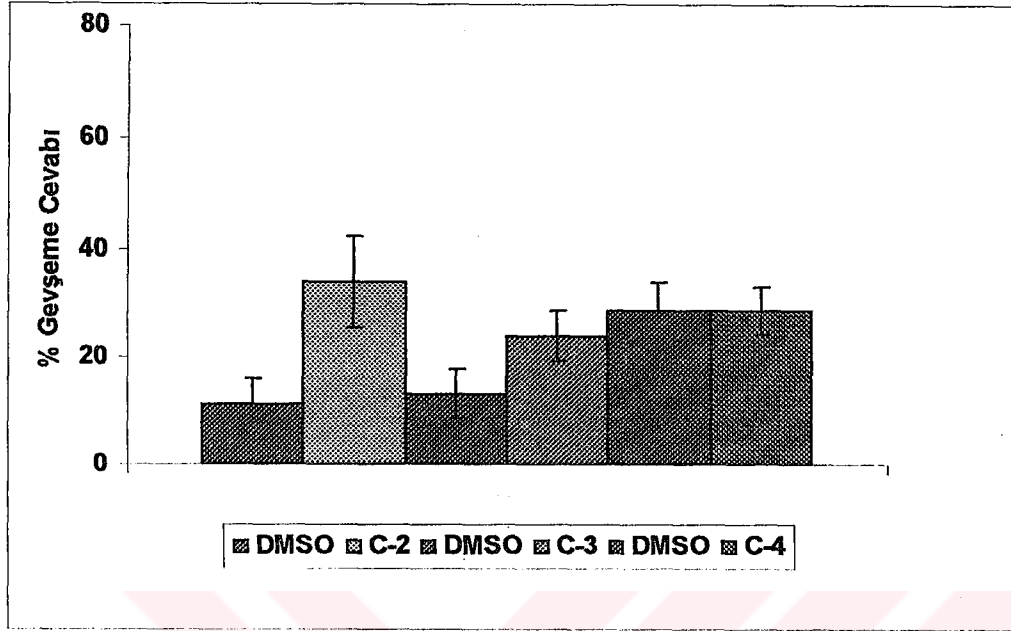
Şekil.1 A Grubu Bileşiklere Ait Fenilefrin (Phe) Kasılması % İnhibisyon Değerleri



Şekil.2 B, D ve E Grubu Bileşiklere Ait Fenilefrin (Phe) Kasılması % İnhibisyon Değerleri



**Şekil.3** C Grubu Bileşiklere Ait Fenilefrin (Phe) Kasılması % İnhibisyon Değerleri



Elde edilen inhibisyon değerlerine göre, en etkili bileşiklerin A grubunda yer alan 2-non-sübstitüe piridazinon türevleri oldukları görülmektedir. En etkili bileşik % 48.8 inhibisyon değeri ile A-3 bileşiğidir. Genel olarak süstitüent gruplarına göre etki şiddeti büyük farklılıklar göstermemektedir. Bu nedenle kalitatif olarak bir yapı etki ilişkileri temeli oluşturmak mümkün olamamıştır. Ancak piridazinon kalıntısının 2-non-sübstitüe olan türevlerinin en etkili bileşikler olduğu söylenebilir. Kaynak Bilgileri kısmında da belirtildiği gibi, piridazinon türevi bileşiklerin kardiyovasküler sistem üzerinde antihipertansif etki yanında platelet agregasyon inhibisyonu, pozitif inotropik ve antiastmatik etkiler de gösterdikleri bilinmektedir [8,9]. Genel olarak literatür bilgileri göz önüne alınarak, 2-non sübstitüe piridazinonların antihipertansif etki gösterdikleri, sübstitüe piridazinonların ise süstitüentün özelliğine göre sözü edilen diğer etkileri de gösterdikleri söylenebilir. Bu görüşten hareketle elde ettiğimiz sonuçların literatür bilgileri ile uyum içinde oldukları söylenebilir.



## KAYNAKLAR

1. Van ZWIETEN, P. A., GREENLEE, W. J., *Antihypertensive Drugs*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1-528 (1997).
2. SZASZ, G., BUDVAVI-BAVAUY, Z., *Pharmaceutical Chemistry of Antihypertensive Agents*, CRC press, Boca Raton, 3-265 (1991).
3. KAYAALP, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Hacettepe-Taş Yayınları Cilt 1, dokuzuncu baskı, 421-580 (2000).
4. Türk Kardiyoloji Derneği (tkd@ixir.com), Haber Bülteni: <http://www.ntvmsnbc.com/news/223940.asp?0m=-2HU>
5. FOYE, W. O., LEMKE, T. L., WILLIAMS, D. A., *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th Ed., Williams and Wilkins, London, 345-387, 499-534 (1995).
6. WOLF, M. E., *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th Ed., Vol-2. John Wiley and Sons, New York, 152-462 (1997).
7. *Farmasötik Kimya*, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 773-944 (2000).
8. HEINISCH, G., KOPELENT-FRANK, H., *Pharmacologically active pyridazine derivatives, Part I*, Prog. Med. Chem., **27**, 1-49 (1990).
9. HEINISCH, G., KOPELENT-FRANK, H., *Pharmacologically active pyridazine derivatives, Part II*, Prog. Med. Chem., **29**, 141-183 (1992).
10. BUCHMAN, R., SCOZZIE, J. A., ARIYAN, Z. S., HEILMAN, R. D., RIPPIN, D. J., PYNE, W. J., POWERS, L. J., MATTHEWS, R. J., *Antihypertensive 5,6-Diarlypyridazin-3-ones*, J. Med. Chem., **23**, 1398-1405 (1980).
11. PINZA, M., PIFFERI, G., *Synthesis and biotransformation of 3-hydrazinopyridazine drugs*, Farmaco, **49**, 683-692 (1994).
12. STECK, E. A., BRUNDAGE, R. P., FLETCHER, L. T., *Pyridazine dravatives. I. Some amebicidal 3-pyridazones*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1117-1118 (1953).
13. TAKAYA, M., SATO, M., TERASHIMA, K., TANIZAWA, H., *A new nonsteroidal analgesic-antiinflammatory agent, Synthesis and activity of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone and related compounds*, J. Med. Chem., **22**, 53-58 (1979).

14. YAMADA, T., NOBUHARA, Y., YAMAGUCHI, A., OHKI, M., *Pyridazinones. 1. Synthesis and antisecretory and antiulcer activities of thioamide derivatives*, J. Med. Chem., **25**, 975-982 (1982).
15. YAMADA, T., NOBUHARA, Y., SHIMAMURA, H., TSUKAMOTO, Y., TOSHIHARA, K., YAMAGUCHI, A., OHKI, M., *Pyridazinones. 2. Synthesis and antisecretory and antiulcer activities of thiourea and 2-cyanoguanidine derivatives*, J. Med. Chem., **26**, 373-381 (1983).
16. YAMADA, T., SHIMAMURA, H., TSUKAMOTO, Y., YAMAGUCHI, A., OHKI, M., *Pyridazinones. 3. Synthesis, antisecretory, and antiulcer activities of 2-cyanoguanidine derivatives*, J. Med. Chem., **26**, 1144-1149 (1983).
17. KANNE, J. M., HUBER, E. W., MILLER, F. P., KEHNE, J. H., *Synthesis and pharmacology of 3-aryl-5,6-dihydro-6-oxo-1(4H)-pyridazine acetic acid derivatives*, Pharmazie, **47**, 249-250 (1992).
18. TANAKA, H., KIRIHARA, S., YASUMATSU, H., YAKUSHIJI, T., NAKAO, T., *Synthesis and evaluation of novel 2-aryl-2,5,6,7-tetrahydro-3H-thieno[2',3':6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazin-3-ones and 2-aryl-5,6-dihydrothieno[2,3-h]cinnolin-3(2H)-ones as anxiolytics*, Eur. J. Med. Chem., **32**, 607-615 (1997).
19. KORNET, M. J., SHACKLEFORD, G., *Microwave synthesis and anticonvulsant activity of 2-benzyl-1(2H)-phthalazinones*, J. Heterocyclic Chem., **36**, 1095-1096 (1999).
20. TISHLER, M., STANOVNIK, B., *Pyridazines*, Adv. Heterocyclic Chem., **9**, 121 (1968)
21. TISHLER, M., STANOVNIK, B., *Recent advances in pyridazine chemistry*, Adv. Heterocyclic Chem., **24**, 363 (1979)
22. TISHLER, M., STANOVNIK, B., *Advances in pyridazine chemistry*, Adv. Heterocyclic Chem., **49**, 385 (1990)
23. ENGLISH, J. P., CLAPP, R. C., COLE, Q. P., KRAPCHO, J., *An improved synthesis of  $\gamma$ -(3,4-ureylene-cyclohexyl)-butyric acid*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2264-2265 (1945).
24. BUU-HOI, N. P., HOAN, N., KHOI, N. H., XUONG, N. D., *7-methylmercapto-1-tetralone, and its use in preparing sulfur-containing carbazoles and acridines*, J. Org. Chem., **15**, 511-515 (1950).
25. KNOTT, E. B.,  *$\beta$ -Cyclopropionitriles. Part I. A general synthesis and conversion into pyrrole dyes*, J. Chem. Soc., **67**, 1190-1195 (1947).

26. MacDWELL, D. W. H., GREENWOOD, T. D., *A synthesis of 7-substituted benzo[b]thiophene derivatives*, J. Heterocyclic Chem., **2**, 44-48 (1965).
27. SLATER, C. D., HEYWOOD, D. L., *2-(4-morpholino)-5-phenylthene, a 2-aminothiophene derivative*, J. Heterocyclic Chem., **2**, 315-316 (1965).
28. STETTER, H., KUHLMANN, H., *The catalyzed nucleophilic addition of aldehydes to electrophilic double bonds*, Org. Reactions, **40**, 407-493 (1991).
29. BRADLEY, D., WILLIAM, G., BLANN, K., HOLZAPFEL, C. W., *Aryl  $\gamma$ -ketoesters as precursors for  $\gamma$ -butyrolactones in samarium (II) iodide-mediated reactions*, Synthetic Com., **31**, 203-209 (2001).
30. COATED, W. J., MCKILLIP, A., *One-Pot preparation of 6-substituted 3(2H)-pyridazinones from ketones*, Synthesis, 334-342 (1993).
31. McEVOY, F. J., ALLEN, Jr, G. R., *A general synthesis of 3-(substituted benzoyl)-3-substituted alkanolic acids*, J. Org. Chem., **38**, 4044-4048 (1973).
32. STECK, E. A., BRUNDAGE, R. P., FLETCHER, L. T., *Pyridazines VI. Some 6-substituted 3(2H) pyridazinones*, J. Am. Chem. Soc., **11**, 755-761 (1974).
33. LEBKUECHER, M., THYES, J., GRIES, H., *6-[p-(Aminoacylamino)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones*. Ger. Offen. 2,123,246. C.A. 78, 58445 (1973).
34. LEBKUECHER, M., THYES, J., GRIES, H., *3-[p-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)phenyl]-4-imidazolidine*. Ger. Offen. 2,151,216. C.A. 79, 32076 (1973).
35. LEBKUECHER, M., THYES, J., GRIES, H., *Dihydropyridazinones*. Ger. Offen. 2,727,481. C. A. 90, 137849 (1979).
36. HAKIM, E. A., *6-(phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones*. Ger. Offen. 78, 58446 (1973).
37. McEVOY, F. J., ALLEN, Jr., G. R., *6-(substituted phenyl)-5-substituted-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones*, J. Med. Chem., **17**, 281-286 (1974).
38. McEVOY, F. J., ALLEN, Jr., G. R., *Lowering blood pressure in mammals* U.S. 3,876,787 C. A. 83, 48225 (1975).
39. LEHMANN, H. D., THYES, M., GRIES, J., KONIG, H., KRETZSCHMAR, R., KUNZE, J., *Dihydropyridazinones and their therapeutic use*. Ger. Offen. 2,854,191 C. A. 93, 239443 (1980).

40. THYES, M., LEHMANN, H. D., GRIES, J., KONIG, H., KRETZSCHMAR, R., KUNZE, J., *Dihydropyridazinones and pharmaceutical compositions containing them*. Eur. Pat. Appl. EP 42,513 C. A. 96, 162721 (1982).
41. THYES, M., LEHMANN, H. D., GRIES, J., KONIG, H., KRETZSCHMAR, R., KUNZE, J., *Dihydropyridazinones and pharmaceutical compositions containing them*. Ger. Offen. DE 3,022,177 C. A. 96, 142875 (1982).
42. THYES, M., LEHMANN, H. D., GRIES, J., KONIG, H., KRETZSCHMAR, R., KUNZE, J., *Dihydropyridazinones and pharmaceutical compositions containing them*. Ger. Offen. DE 3,022,176 C. A. 96, 104272 (1982).
43. Toatsu Chemicals, Inc. *Pyridazinone derivatives*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 82,46,966 C. A. 97, 55827 (1982).
44. Toatsu Chemicals, Inc. *Pyridazinones*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 58 69,869 [83 69,869] C. A. 99, 88221 (1983).
45. CURRAN, W. V., ROSS, A., *6-Phenyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinones, A series of hypotensive agents*, J. Med. Chem., **17**, 273-281 (1974).
46. THYES, M., LEHMANN, H. D., GRIES, J., KONIG, H., KRETZSCHMAR, R., KUNZE, J., LENKUCHER, R., LENKE, D., *6-Phenyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinones*, J. Med. Chem., **26**, 800-807 (1983).
47. ABOU-ZEID, K., YOUSSEF, K. M., SHAABAN, M. A., EI-TELBANY, F. A., AL-ZANFALY, S.H., *Synthesis and phosphodiesterase inhibiting activity of some 6-substituted-4,5-dihydro-pyridazin-3(2H)-one*, Bull. Fac. Pharm. Cairo. Univ., **33**, 25-27 (1995).
48. ABOU-ZEID, K., YOUSSEF, K. M., SHAABAN, M. A., EI-TELBANY, F. A., AL-ZANFALY, S.H., *6-[4-(substituted-amino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones as cardiotonic agents*, Bull. Fac. Pharm. Cairo. Univ., **33**, 28-34 (1995).
49. CORSANO, S., STRAPPAGHETTI, G., CODAGNONE, A., *Synthesis and antihypertensive properties of benzodioxane-pyridazinones and benzodioxane-dihydropyridazinones*, Arch. Pharm., **322**, 833-835 (1989).
50. CORSANO, S., STRAPPAGHETTI, G., CODAGNONE, A., SCAPICCHI, R., MARUCCI, G., *Synthesis and pharmacological activity of some new pyridazinones*, Eur. J. Med. Chem., **27**, 545-549 (1992).
51. OKUSHIMA, H., NARIMATSU, A., KOBAYASHI, M., FURUYA, R., TSUDA, K., KITADA, Y., *A novel class of cardiotonics, Synthesis and pharmacological properties of [4-(substituted-amino)phenyl]pyridazinones and related derivatives*, J. Med. Chem., **30**, 1157-1161 (1987).

52. GOESCHKE, H., *Pyridazinones, their pharmaceutical compositions and their use*. Eur. Pat. Appl. EP 59,688 C. A. 98, 53923 (1983).
53. SIRCAR, I., WEISHAAR, R. E., KOBYLARZ, D., MOOS, W. H., BRISTOL, J. A., *Substituted 4,5-dihydro-6-(substituted)phenyl-3(2H)-pyridazinones ve 6-(substituted)phenyl-3(2H)-pyridazinones*. Eur. Pat. Appl. EP 75,436 C. A. 99, 88218 (1983).
54. SIRCAR, I., WEISHAAR, R. E., KOBYLARZ, D., MOOS, W. H., BRISTOL, J. A., *Preparation, testing and formulation of cardiotoxic 4,5-dihydro-6-(substituted)phenyl-5-methyl-3-(2H)-pyridazinones*. US 4,717,730 C. A. 109, (1988).
55. HILLBOLL, W. D., *Imidazolyl tetrahydropyridazinones and pharmaceutical preparations containing them*. Ger. Offen. DE 3,212,304 C. A. 100, 51595 (1984).
56. KATAKAMI, O., *Pyridazinone derivatives*. PCT Int. Appl. WO 83 01,447 C. A. 99, 88219 (1983).
57. GEISS, M., *(Pyrrol-1-ylphenyl)dihydropyridazinones*. Ger. Offen. DE 3,425,632 C. A. 105, 42828 (1986).
58. SIRCAR, I., DOELL, B. L., BOBWSKI, G., BRISTOL, J. A., EVANS, D. B., *Cardiotonic agents, 2. Synthesis and structure-activity relationships of 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones*, J. Med. Chem., **28**, 1405-1413 (1985).
59. SIRCAR, I., WEISHAAR, R. E., KOBYLARZ, D., MOOS, W. H., BRISTOL, J. A., *Cardiotonic agents, 7. Inhibition of separated forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase from guinea pig cardiac muscle by 4,5-dihydro-6-[4-(1H)-imidazol-1-yl]phenyl]-3(2H)-pyridazinones and related compounds, structure-activity relationships and correlation with in vivo positive inotropic activity*, J. Med. Chem., **30**, 1955-1962 (1987).
60. CORSANO, S., VEZZA, R., SCAPICCHI, R., FORESI, S., STRAPPAGHETTI, G., NENCI, G.G., GRESELE, P., *New pyridazinone derivatives as inhibitors of platelet aggregation*, Eur. J. Med. Chem., **30**, 627-631 (1995).
61. COMBS, D. W., RAMPULLA, M. S., BELL, S. C., KLAUBERT, D. H., TOBIA, A. J., FALOTICO, R., HAERTLEIN, B., LAKAS-WEISS, C., MOORE, J. B., *6-Benzoxazinylpyridazin-3-ones, potent, long-acting positive inotrope and peripheral vasodilator agent*, J. Med. Chem., **33**, 380-386 (1990).
62. MERTENS, A., FRIEBE, W. G., MULLER-BECKMANN, B., KAMPE, W., KLING, L., VON DER SAAL, W., *Nonsteroidal cardiotonics, 3. New 4,5-*

- dihydro-6-(1H-indol-5-yl)pyridazin-3(2H)-ones and related compounds with positive inotropic activities*, J. Med. Chem., **33**, 2870-2875 (1990).
63. MERTENS, A., et.al., *Heterocyclindoles as cardiovascular agents*. Ger. Offen. DE 3,531,658 C. A. 106, 196452 (1987).
64. OKUJIMA, K., et.al., *Pyridazinones*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 44,873 [86 44,873] C. A. 105, 42832 (1985).
65. OKUJIMA, K., et.al., *Cardiac Pyridazinone derivatives*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,289,032 [86,289,032] C. A. 106, 149477 (1987).
66. OKUJIMA, K., et.al., *Preparation of pyridazinone derivatives and their salts as cardiotonics*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,154,670 [88,154,670] C. A. 109, 190437 (1988).
67. COMBS, D. W., RAMPULLA, M. S., BELL, S. C., KLAUBERT, D. H., TOBIA, A. J., FALOTICO, R., HAERTLEIN, B., *Preparation and testing of -benzoxazinyl- and 6-benzothiazinyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-ones as cardiotonics and bronchodilators*. Eur. Pat. Appl. EP 272,914 C. A. 109, 190436 (1988).
68. THOMAE, A., *Benzimidazoles*. Fr. Demande 2,273,545. C. A. 85, 192752 (1979).
69. NOMOTO, K., *4,5-dihydro-6-(benzoheterocyclyl or thiazolylphenyl)-3(2H)-pyridazinone derivatives as cardiotonics*. Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 02,193,994 [90, 193,994] C. A. 114, 6530 (1991).
70. PREUCHER, M., *Preparation of benzimidazolylpyridazinones as cardiovascular agents*. U.S. US 5,026,705 C. A. 115, 183363 (1991).
71. LEE, W., *Synthesis of 6-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxopyridazin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo- $\beta$ -carboline and its 8-methyl derivatives as potential antihypertensive agents*. Sch. Pharm., Natl. Def. Med. Cent. C. A. 120, 270286 (1994).
72. KOUNO, K., *Preparation of pyrazolopyridylpyridazinone derivatives as phosphodiesterase inhibitors*. PCT Int. Appl. WO 98 14,448 C. A. 128, 230381 (1998).
73. ROBERTSON, D. W., KRUSHINSKI, J. H., BEEDLE, E. E., WYSS, V., POLLACK, G. D., WILSON, H., KAUFFMANN, R. F., HAYES, J. S., *Dihydropyridazinone cardiotonics, The discovery and inotropic activity of 2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-(2,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2H-indol-2-one*, J. Med. Chem., **29**, 1832-1840 (1986).

74. ROBERTSON, D. W., JONES, N. D., KRUSHINSKI, J. H., POLLACK, G. D., SWARTZENDRUBER, J. K., HAYES, J. S., *Molecular structure of the dihydropyridazinone cardiotoxic 1,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-(2,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2H-indol-2-one, A potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase*, J. Med. Chem., **30**, 623-627 (1987).
75. MONTERO-LASTERS, A., FRAIZ, N., LAGUNA, R., CANO, E., ESTEVES, I., RAVINA, E., *Pyridazines XVIII. 6-Aryl-3(2H)-pyridazinones inhibit calcium influx in stimulated platelets*, Biol. Pharm. Bull., **22**, 1376-1379 (1999).
76. YAMAGUCHI, M., KAMEI, K., KOGA, T., AKIMA, M., KUROKKI, T., OHI, N., *Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. 1. 2-[2-(1-Imidazolyl)]-1(2H)-phthalazinones*, J. Med. Chem., **36**, 4052-4060 (1993).
77. YAMAGUCHI, M., KAMEI, K., KOGA, T., AKIMA, M., MARUYAMA, N., KUROKKI, T., OHI, N., *Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. 2. 4-(3-Pyridyl)-1(2H)-phthalazinones*, J. Med. Chem., **36**, 4061-4068 (1993).
78. YAMAGUCHI, M., KOGA, T., KAMEI, K., AKIMA, M., KUROKKI, T., HAMANA, M., OHI, N., *Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. III. 4-[2-(5-Ethyl-2-thienyl)-2'-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-1(2H)-phthalazinones*, Chem. Pharm. Bull., **42**, 1601-1604 (1994).
79. YAMAGUCHI, M., KOGA, T., KAMEI, K., AKIMA, M., MARUYAMA, N., KUROKKI, T., HAMANA, M., OHI, N., *Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. IV. 2-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-4-(3-pyridyl)-1(2H)-phthalazinones*, Chem. Pharm. Bull., **42**, 1850-1853 (1994).
80. YAMAGUCHI, M., MARUYAMA, N., KOGA, T., KAMEI, K., AKIMA, M., KUROKKI, T., HAMANA, M., OHI, N., *Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. V. Thienopyridazinone derivatives*, Chem. Pharm. Bull., **43**, 236-240 (1995).
81. PIAZ, V. D., CICIANI, G., TURCO, G., GIOVANNONI, M. P., MICELI, M., PIRISINO, R., PERRETTI, M., *5-Acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H)-pyridazinones and related 4-amino compounds, synthesis and pharmacological evaluation*, J. Pharm. Soc., **80**, 341-348 (1991).
82. PIAZ, V. D., GIOVANNONI, M. P., LANGUNA, R., CANO, E., *Synthesis and evaluation of some 4,5-disubstituted 6-phenyl-3(2H)-pyridazinones as hypotensive agents*, Eur. J. Med. Chem., **29**, 249-252 (1994).

83. PIAZ, V. D., CICIANI, G., GIOVANNONI, M. P., *Synthesis of 4,5-functionalized-2-methyl-6-(substituted aryl)-3(2H)-pyridazinones, a new group of potent platelet aggregation inhibitors*, *Farmaco*, **52**, 173-178 (1997).
84. MONTESANO, F., BARLOCCO, D., PIAZ, V. D., LEONARDI, A., POGGESI, E., FANELLI, F., BENEDETTI, P. G. D., *Isoxazolo-[3,4-d]-pyridazin-7-(6H)-ones and their corresponding 4,5-disubstituted-3-(2H)-pyridazinone analogues as new substrates for  $\alpha_1$ -adrenoceptor selective antagonists: synthesis, modeling, and binding studies*, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 925-935 (1998).
85. HAIDER, N., HARTMANN, R. W., STEINWENDER, A., *Synthesis of 2-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-4-phenylcycloalka[g]phthalazin-1(2H)-ones as thromboxane  $A_2$  synthetase inhibitors*, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **332**, 408-409 (1999).
86. HAIDER, N., STEINWENDER, A., *Synthesis of g-annelated phthalazines as potential blood platelet aggregation inhibitors*, *Sci. Pharm.*, **64**, 399-405 (1996).
87. SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., TERRADES, V., LAGUNA, R., CANO, E., RAVINA, E., *Pyridazines. Part XXIX. Synthesis and platelet aggregation inhibition activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. Novel aspects of their biological actions*, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2873-2882 (2002).
88. SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., LAGUNA, R., CANO, E., BREA, J., RAVINA, E., *Pyridazines. Part28: 5-Alkylidene-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones, a newfamily of platelet aggregation inhibitors*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1575-1577 (2002).
89. LAGUNA, R., RODRIGUES-LINARS, B., CANO, E., ESTEVES, I., RAVINA, E., SOTELO, E., *Pyridazines. XIII. Synthesis of 6-aryl-5-oxygenated substituted-3(2H)-pyridazinones and evaluation as platelet aggregation inhibitors*, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1151-1155 (1997).
90. ESTEVES, I., RAVINA, E., SOTELO, E., *Pyridazines. XV. Synthesis of 6-Aryl-5-amino-3(2H)-pyridazinones as potential platelet aggregation inhibitors*, *J. Heterocyclic Chem.*, **35**, 1421 (1998).
91. Van Der MEY, M., HATZELMANN, A., Van Der LAAN, I. J., STERK, G. J., THIBAUT, U., TIMMERMAN, H., *Novel selective PDE4 inhibitors. Synthesis, structure-activity relationships, and molecular modeling of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2H-phthalazin-1-ones and analogues*, *J. Med. Chem.*, **44**, 2511-2522 (2001).
92. Van Der MEY, M., BOSS, H., COUWENBERG, D., HATZELMANN, A., STERK, G. J., GOUBITZ, K., SCHENK, H., TIMMERMAN, H., *Novel*



- selective phosphodiesterase (PDE4) inhibitors. 4. Resolution, absolute configuration, and PDE4 inhibitor activity of cis-tetra- and cis-hexahydrophthalazinones*, J. Med. Chem., **45**, 2526-2533 (2002).
93. YOSHIDA, N., AONO, M., TSUBUKI, T., AWANO, K., KOBAYASHI, T., *Enantioselective synthesis of a chiral pyridazinone derivative by lipase-catalyzed hydrolysis*, Tetrahedron: Asymmetry, **14**, 529-535 (2003).
94. Van Der MEY, M., BOMMELE, K. M., BOSS, H., HATZELMANN, A., Van SLINGERLAND, M., STERK, G. J., TIMMERMAN, H., *Synthesis, structure-activity relationships of cis-tetrahydrophthalazinone/pyridazinone hybrids: A novel series of potent dual PDE3/PDE4 inhibitory agents*, J. Med. Chem., **46**, 2008-2016 (2003).
95. SCHUDT, C., WINDER, S., MULLER, B., UKENA, D., *Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes*, Biochem. Pharmacol., **42**, 153-162 (1991).
96. SIRCAR, I., DUELL, B. L., CAIN, M. H., BURKE, S. E., BRISTOL, J. A., *Cardiotonic agents. 4. Synthesis and biological evaluation of N-substituted 2,4,4a,5-tetrahydro-3H-indeno[1,2-c]pyridazin-3-ones, rigid structures derived from CI-930 and analogues*, J. Med. Chem., **29**, 2142-2148 (1986).
97. CIGNARELLA, G., BARLOCCO, D., PINNA, G. A., LORIGA, M., CURZU, M. M., TOFANETTI, O., GERMINI, M., CAZZULANI, P., CAVALETTI, E., *Synthesis and biological evaluation of substituted benzo[h]cinnolinones and 3-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazinones: higher homologues of the antihypertensive and antithrombotic 5H-indeno[1,2-c]pyridazinones*, J. Med. Chem., **32**, 2277-2282 (1989).
98. PINNA, G. A., BARLOCCO, D., *Synthesis and pharmacological evaluation of 4,4a,5,5-tetrahydro-2H-thieno[2,3-h]cinnolin-3-ones, bioisosters of antihypertensive and antithrombotic benzo[h]cinnolinones*, Eur. J. Med. Chem., **26**, 787-790 (1991).
99. PINNA, G. A., CURZU, M. M., CIGNARELLA, G., BARLOCCO, D., D'AMICO, M., FILIPELLI, A., NOVELLIS, V. D., ROSSI, F., *Synthesis and pharmacological evaluation of thienocinnolin-3(2H)-ones*, Eur. J. Med. Chem., **29**, 447-454 (1994).
100. PINNA, G. A., CURZU, M. M., FRAGHI, P., GAVINI, E., *Synthesis and pharmacological evaluation of 5,6-dihydrobenzo[f]cinnolin-2(3H)ones, analogues of antihypertensive and antiaggregating benzo[h]cinnolinones*, Farmaco, **51**, 653-658 (1996).
101. PINNA, G. A., SALIS, E., BERTA, D., GAVINI, E., *Synthesis and pharmacological evaluation of 4a-methyl-4,4a,5,6-tetrahydrothieno[2,3-h]cinnolin-3(2H)-ones*, Farmaco, **52**, 29-33 (1997).

102. PINNA, G. A., LORIGA, M., CURZU, M. M., *Synthesis and pharmacological evaluation of 4,4a,5,6-tetrahydro-7-8-disubstituted-benzo[h]cinnolin-3(2H)-ones*, *Farmaco*, **52**, 25-28 (1997).
103. CURZU, M. M., PINNA, G. A., *Behaviour of 5,6-Dihydrobenzo[h]cinnolinones towards hydrazin. Synthesis of benzo[h]cinnolinones and of 4-aminobenzo[h]cinnolinones*, *J.Heterocyclic Chem.*, **36**, 485 (1999).
104. PINNA, G. A., CURZU, M. M., MURINEDDU, G., CHLUCCI, G., CIGNARELLA, G., MENTE, E., KRELL, H. W., RASTELLI, G., FERRARI, A. M., *Preparation of thieno[3,2-h]cinnolinones as matrix metalloproteinase inhibitors*, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **333**, 37-47 (2000).
105. COSTANTINO, L., RASTELLI, G., CIGNARELLA, G., BARLOCCO, D., *Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of a new series of benzo[h]cinnolinone derivatives*, *Farmaco*, **55**, 544-552 (2000).
106. BETTI, L., FLORIDI, M., GIANNACINI, G., MANETTI, F., STRAPPAGHETTI, G., TAFI, A., BOTTA, M.,  *$\alpha_1$ -Adrenoceptor antagonists. 5. Pyridazinone-arylpiperazines. Probing the influence on affinity and selectivity of both ortho-alkoxy groups at the arylpiperazine moiety and cyclic substituents at the pyridazinone nucleus*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 171-173 (2003).
107. JONES, R. A., BEAN, G. P., *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press, London, (1977).
108. JONES, R. A., *Pyrroles Part II, The Chemistry of Heterocyclic Comp.*, John Wiley and Sons, N.Y., (1992).
109. FURNISS, B. S., HANNAFORD, A. J., SMITH, P. W. G., TATCHELL, A. R., *Vogel's Textbook of Practical Org.Chem*, Fifth Ed., John Wiley and Sons Inc., N.Y., 1148, (1989).
110. DEMIRAYAK, Ş., KARABURUN, A. Ç., KIRAZ, N., *Synthesis and antibacterial activities of some 1-[2-(substituted pyrrol-1-yl)ethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole derivatives*, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 275-278 (1999).
111. CHAN, T. H., LEE, S. D., *1,4-Dichloro-1,4-dimethoxybutane as a mild reagent for the conversion of primary amines to pyrroles. Synthesis of a pyrrole compound from tobacco*, *J.Org.Chem.*, **48**, 3059-3061 (1983).
112. MAI, A., Di SANTO, R., MASSA, S., ARTICO, M., PANTALEONI, G. C., GIORGI, R., COPPOLINO, M. F., BARRACHINI, A.,

*Pyrrolobenzodiazepines with antinociceptive activity: Synthesis and pharmacological activities*, Eur.J.Med.Chem., **30**, 593-601 (1995).

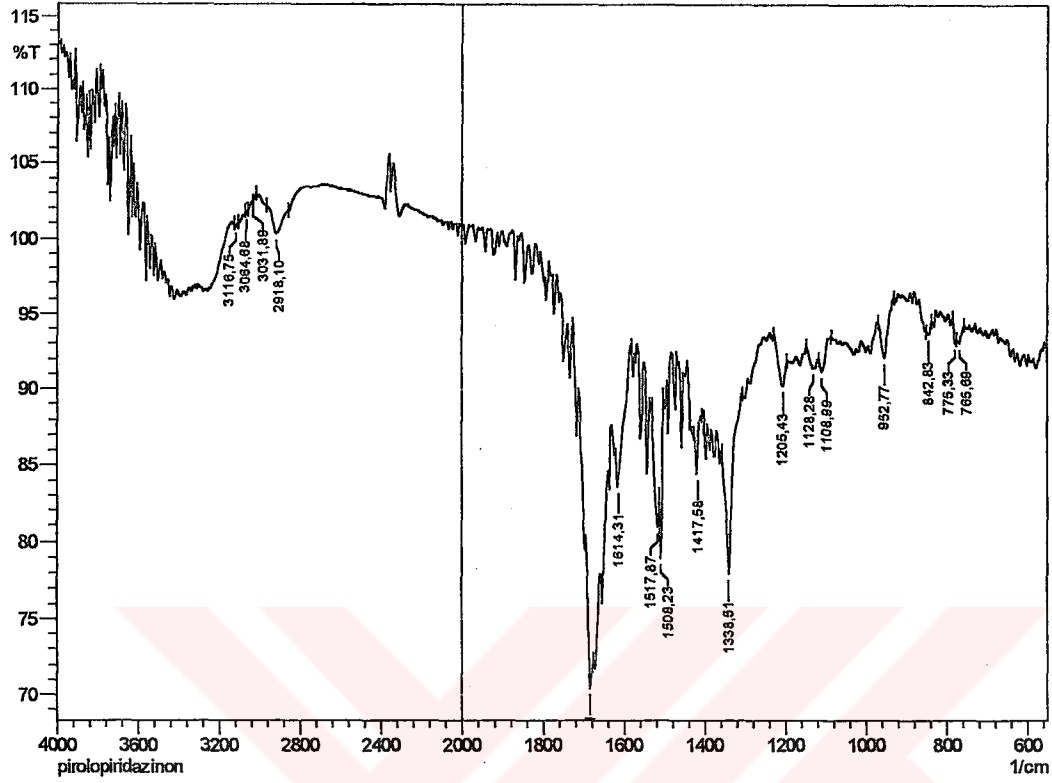
113. ARTICO, M., STEFANCICH, G., SILVESTRI, R., MASSA, S., APUZZO, G., ARTICO, M., SOMONETTI, G., *Research on antibacterial and antifungal agents. 16. Synthesis and antifungal activities of 1-[ $\alpha$ -(1-naphthyl)benzyl]imidazole derivatives and related 2-naphthyl isomers*, Eur.J.Med.Chem., **27**, 693-699 (1992).
114. BAYOMI, S. M., HADDAD, D. Y., SOWELL, J. W., *One step synthesis of 6,7-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a][1,3]pyrimidines*, J.Heterocyclic Chem., **21**, 1367-1368, (1984).
115. JORGENSEN, A., *Synthesis of 3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ones*, Heterocycles, **24**, 997-1006 (1986).
116. MERZ, A., SCHROPP, R. R., DOTTERL, E., *3,4-Dialkoxypyrroles and 2,3,7,8,12,13,17,18-octaalkoxyphyrins*, Synthesis, 795-800 (1995).
117. MATAKA, S., TAKAHASHI, K., TSUDA, Y., TASHIRO, M., *Preparation of ethyl 3,5-disubstituted pyrrole-2-carboxylates from 1,3-diketones and ethyl glycinate hydrochloride*, Synthesis, 157-159 (1982).
118. UNGER, T., GOHLKE, P., *Converting enzyme inhibitors in cardiovascular therapy: current status and future potential*, Cardiovasc Res., **28**, 146-158 (1994).
119. GIUDICELLI, J. F., BERDEAUX, A., RICHER, C., PUSSARD, E., DEMOLIS, P., *Basic cardiovascular pharmacology of ACE inhibitors in ACE inhibitors; current use and future prospects*, SCHACHTER, M., (Ed.), London, 43-45 (1995).
120. GODFRAIND, T., *Vasodilators and calcium antagonists. Antihypertensive Drugs*, Van ZWIETEN, P. A., GREENLEE, W. J., (Ed.), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 314-375 (1997).
121. IKEGAWA, R., MATSUMURA, Y., TSUKAHARA, Y., TAKAOKA, M., MORIMOTO, S., *Phosphoramidon, a metalloproteinase inhibitor, suppresses the secretion of endothelin-1 from cultured endothelial cells by inhibiting a big endothelin-1 converting enzyme*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **171**, 669-675 (1990).
122. HANKO, R., DRESSEL, J., FEY, P., HUBSCH, W., KRAMER, T., MULLER, U., MULLER-GLIEMANN, M., BEUCK, M., KAZDA, S., HIRTH-DIETRICH, C., KNORR, A., STASCH, J.-P., WOHEIL, S., YALKINOGLU, O., *Sulfonylbenzyl substituted imidazopyridines as A II antagonists*, Eur. Pat. Appl. 557,842 (1993).

123. MULLER-GLIEMANN, M., DRESSEL, J., FEY, P., HANKO, R., HUBSCH, W., KRAMER, T., MULLER, U., BEUCK, M., KAZDA, S., WOHEIL, S., KNORR, A., STASCH, J.-P., ZAISS, S., *New imidazolyl-substituted phenylacetic acid prolinamid derivatives*, German Patent Appl., 4,302,957 (1994).
124. UHEYAMA, N., YANAGISAWA, T., BABA, H., KUROIWA, K., HIYASHI, H., SONEGAWA, M., TOMIYAMA, T., *Cycloheptimidazole based angiotensin II receptor antagonists. 4,5,6,7-Tetrahydro-8-carboxymethylidene cycloheptimidazoles*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 4, 1637-1642 (1994).
125. CAMPANI, G., GAROFALO, A., FIORINI, I., BETTA, M., NACCI, V., TAFI, A., CHIARINI, A., BUDRIESI, R., BRUNI, G., ROMEO, M. R., *Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzothiazines synthesis, structure-activity relationships, molecular modeling studies, and cardiovascular activity*, J. Med. Chem., **38**, 4393-4410 (1995).
126. STRIESSNIG, J., GRABNER, M., MITTERDORFER, J., HERING, S., SINNEGGER, M. J., GLOSSMANN, H., *Structural basis of drug binding to L Ca<sup>2+</sup> channels*, Trend. Pharmacol. Sci., **19**, 108-115 (1998).
127. BOLOS, J., PEREZ-BEROY, A., GUBERT, S., ANGLADA, L., SACRISTAN, A., ORTIZ, J. A., *Asymmetric synthesis of pyrrolo[2,1-b][1,3,4]thiadiazepine derivatives*, Tetrahedron, **48**, 9567-9576 (1992).
128. CAWPER, R. N., DAVIDSON, L. H.,  *$\alpha$ -Bromoacetophenone*, Org.Syn.Coll.Vol., 2, 480 (1943).
129. SHEVCHUK, M. I., DOMBROVSKII, A. V., *Preparation of  $\alpha$ -monobromomethyl aryl ketones by bromination of methyl aryl ketones in dioxane*, Zhur.Obshchei-Khim., **33**, 1135-1136 (1963). C.A. 59, 9921.
130. MAKSIMOV, V. I., PRYAKHINA, Z. A., *Analogs of steroid hormones. I. Preparation of 3-(4-oxocyclohexyl)-2-methylcyclopentanol*, Zhur.Obshchei-Khim., **28**, 246-253 (1958). C.A. 52, 12816.
131. KROHNKE, F., *Theory and practice of the halogenation of active methyl and methylene groups*, Chem.Ber., **69B**, 921-935, (1936).
132. ENGLER, C., ZIELKE, O., *Einige weitere derivate des acetophenons*, Chem.Ber., **22**, 203-207, 1889.
133. SCALZO, M., PORRETTA, G. C., CHIMENTI, F., CASANOVA, M. C., PANICO, S., SIMONETTI, N., *Ricerche su sostanze ad attivita antibatterica ed antifungina; Nota VI- Sintesi ed attivita microbiologica di nuovi derivati 1,5-diarilpirrolici*, Farmaco, **43**, 665-676 (1988).

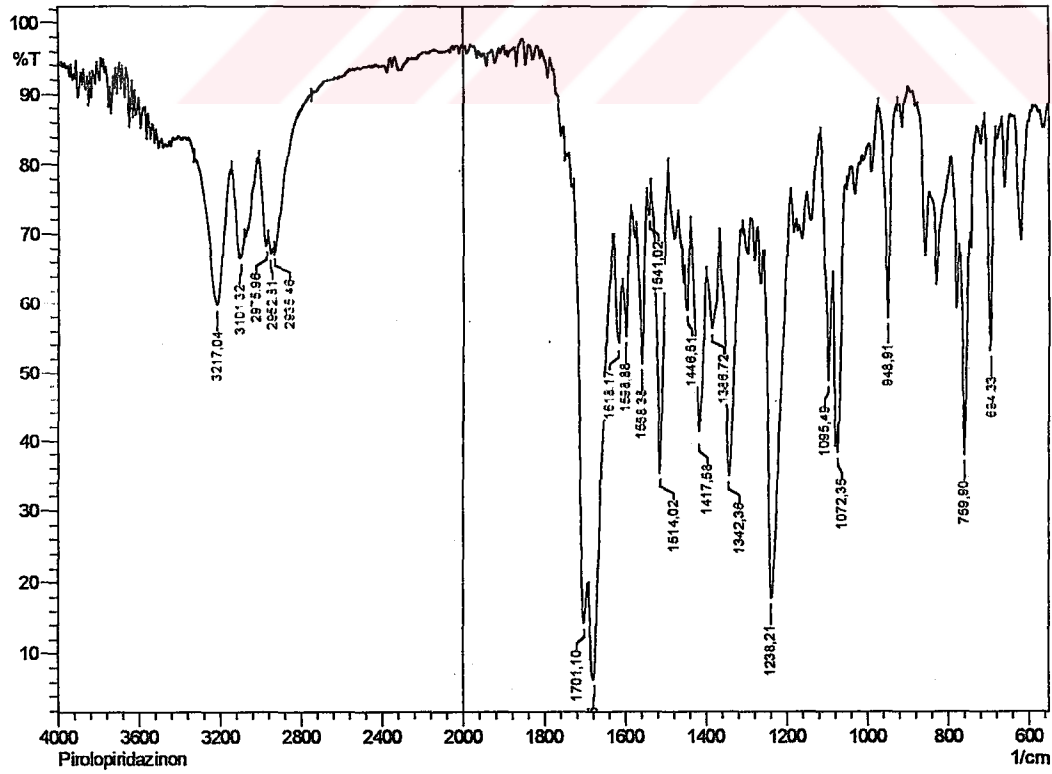
134. SCALZO, M., PORRETTA, G. C., CHIMENTI, F., BOLASCO, A., CASANOVA, M. C., SIMONETTI, N., VILLA, A., *Ricerche su sostanze ad attivita antibatterica ed antifungina; Nota V-Sintesi ed attivita microbiologica di nuovi derivati 1,5-diarilpirrolici*, Farmaco, **43**, 677-691 (1988).
135. FLACCHIONI, G., PORRETTA, G. C., SCALZO, M., *Pyrrrolnitrin analogues, VI- Unusual pathway in the Knorr synthesis between N-(4-nitrophenacyl)dimethylanilines and ethyl acetoacetate*, Farmaco, **34**, 987-1004 (1979).
136. HOWELL, E. T., GUBELMANN, I., *N-Substituted p'-aminobenzoyl-o-benzoic acid derivatives*, U.S. 1,892,890. C.A. 27, 2161 (1933).
137. GUBELMANN, I., *p'-Amino-o-benzoylbenzoic acid*, U.S. 1,654,290. C.A. 22, 788 (1928).
138. HAIKALA, H. O., HONKANEN, E. J., LONNBERG, K. K., NORE, P. T., PYSTYNEN, J. J., LUIRO, A. M., PIPPURI, A. K., *Preparation of arylazinones for treatment of congestive hearth failure*, Brit. UK Pat. Appl. GB 2,228,004. C.A. 114,228967 (1991).
139. JOHNSON, R. E., SCHLEGEL, D. C., EZRIN, A. M., *Aryl-fused and heteroaryl-fused 2,4-diazocine antiarrhythmic agents*, Eur. Pat. Appl. EP 597,540. C.A. 121, 280683 (1994).
140. ÖZTÜRK, Y., AYDIN, S., KOŞAR, M., BAŞER, K. H. C., *Endothelium-dependent and independent effects of garlic on the rat aorta*, J. Ethnopharmacol., **44**, 109-116, (1994).
141. ABOUD, R., SHAFII, M., DOCHERTY, J. R., *Investigation of the subtypes of  $\alpha_1$ -adrenoceptor mediating contractions of rat aorta, vas deferens and spleen*, Br. J. Pharmacol., **109**, 80-87, (1993).
142. SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRILL, T. C., *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley & Sons, New York, (1991).
143. ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., *İlaçların tanınması ve kantitatif tayini*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 4.Baskı, İstanbul, (1989).

## EKLER

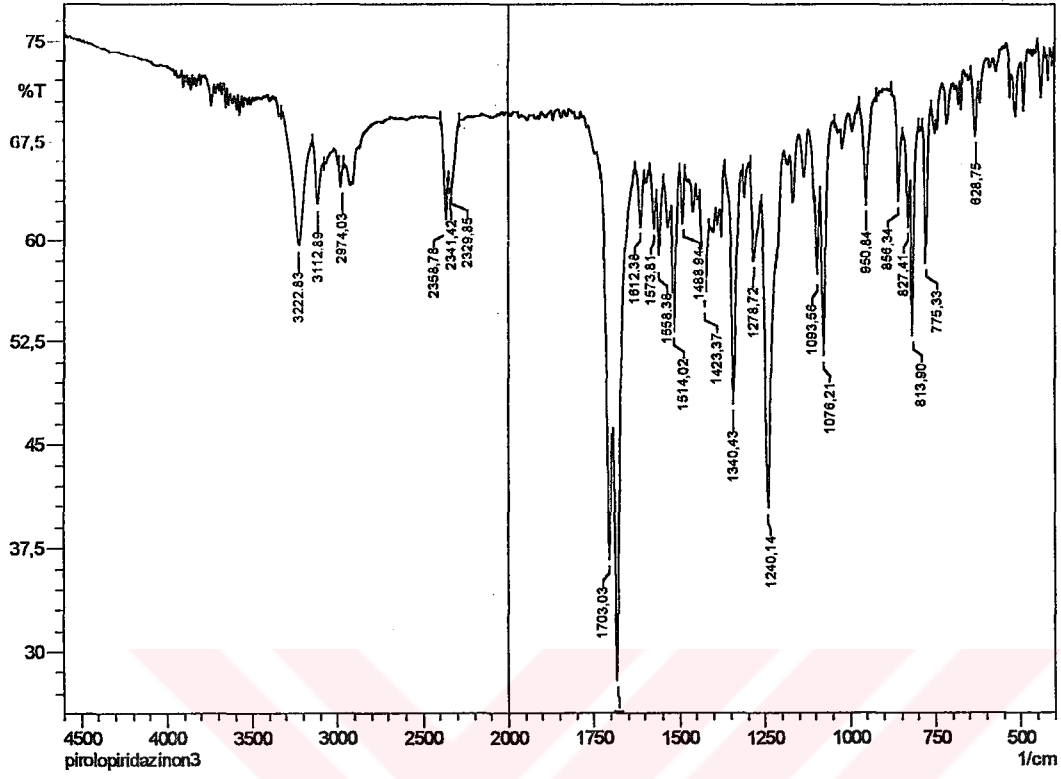
Ek.1 Bileşik A-1'e ait IR Spektrumu



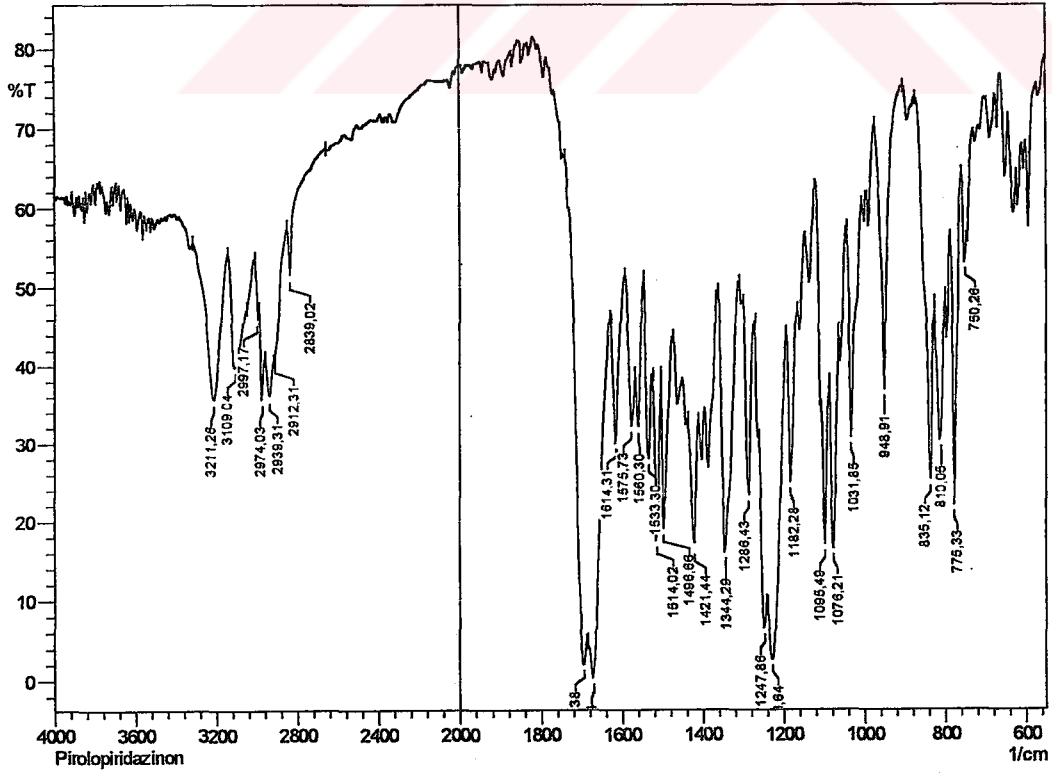
Ek.2 Bileşik A-2'ye ait IR Spektrumu



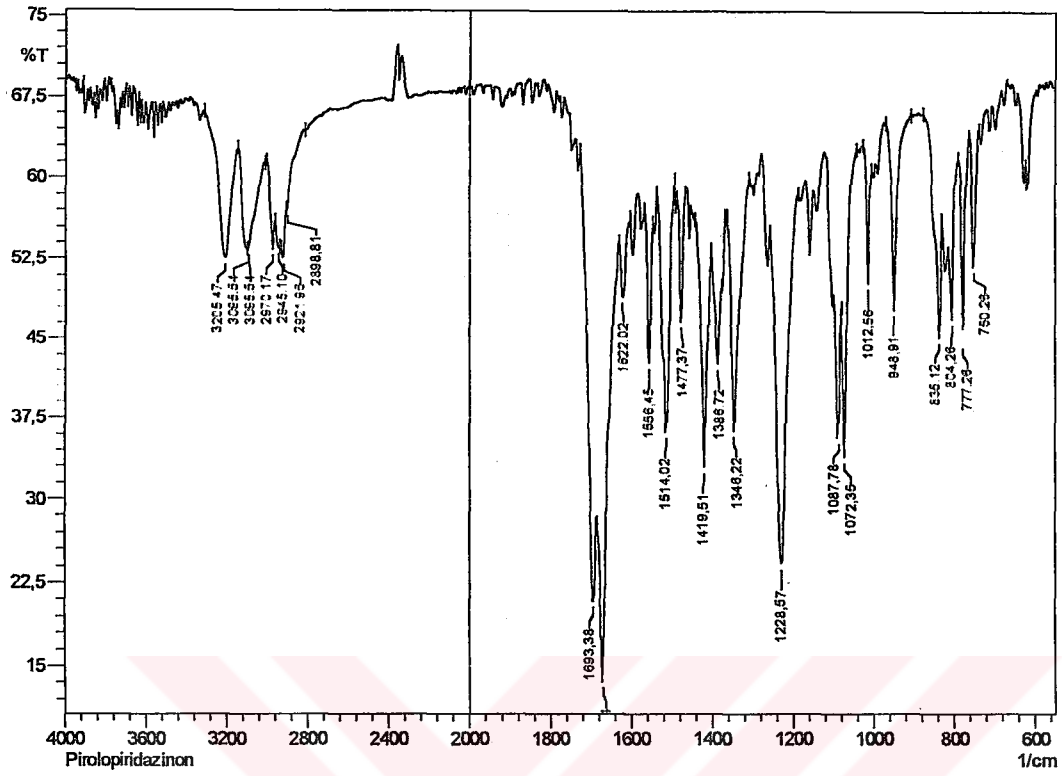
Ek.3 Bileşik A-3'e ait IR Spektrumu



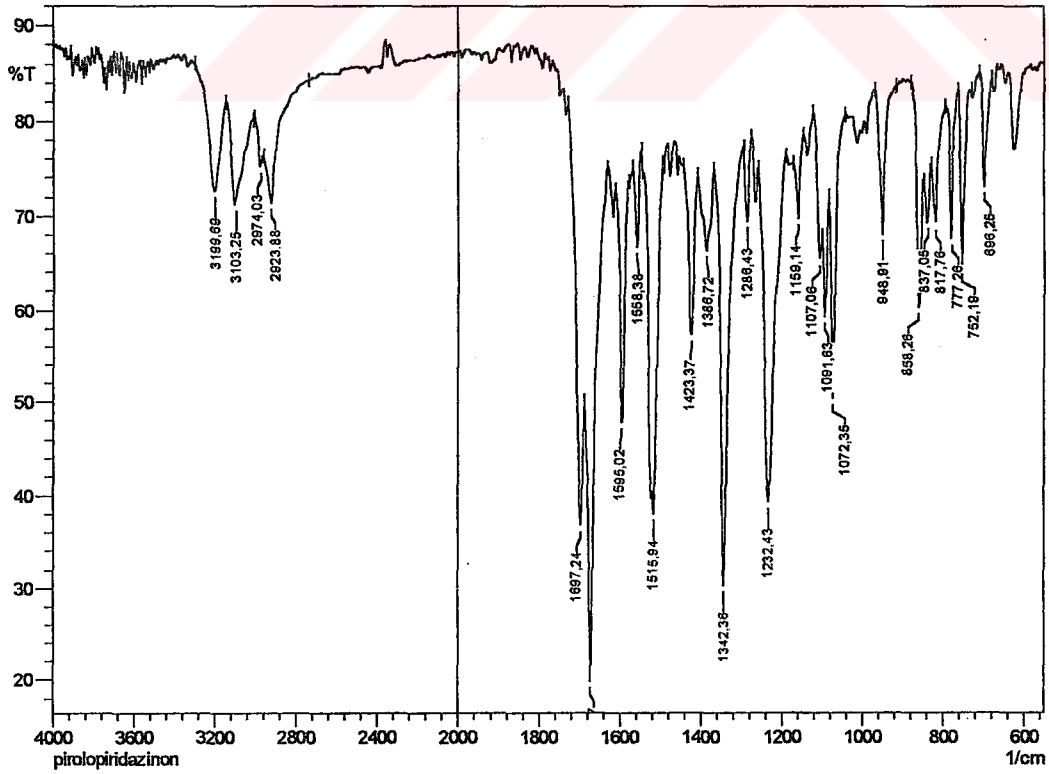
Ek.4 Bileşik A-4'e ait IR Spektrumu



Ek.5 Bileşik A-5'e ait IR Spektrumu

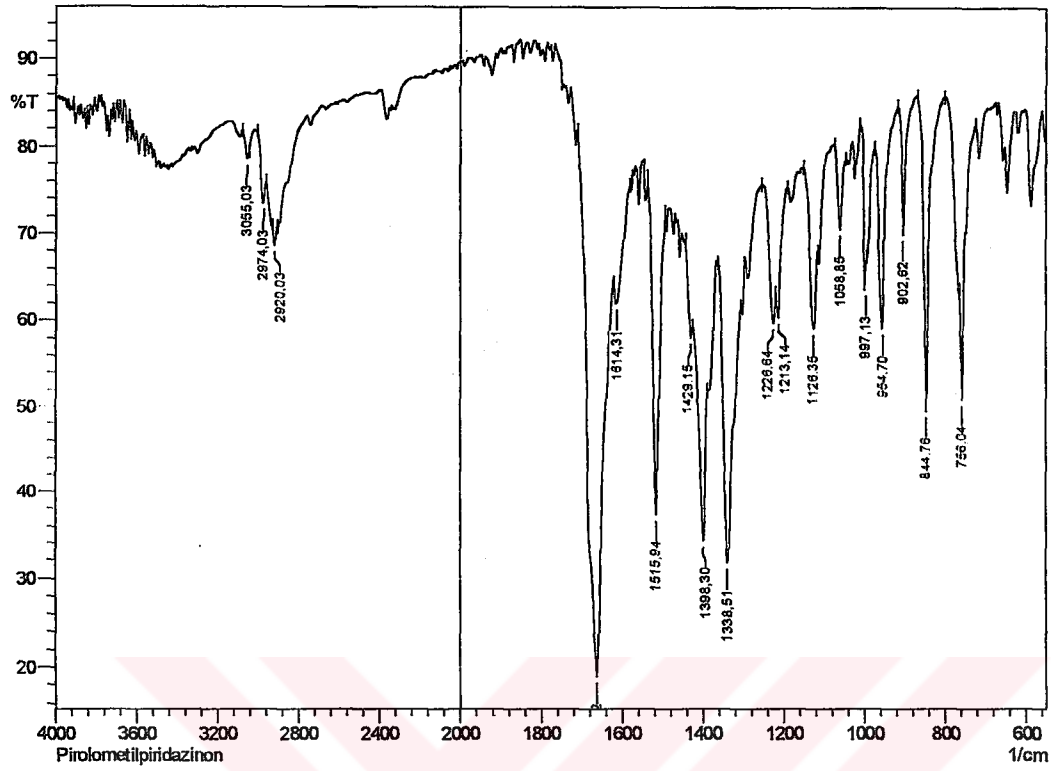


Ek.6 Bileşik A-6'ya ait IR Spektrumu

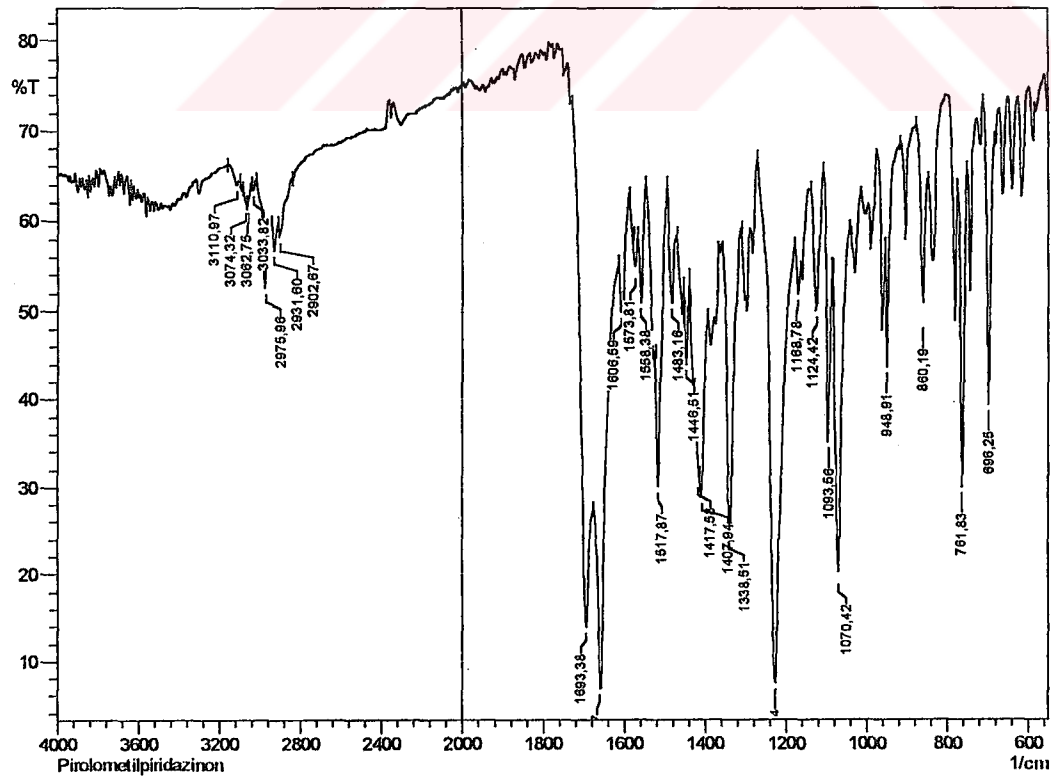




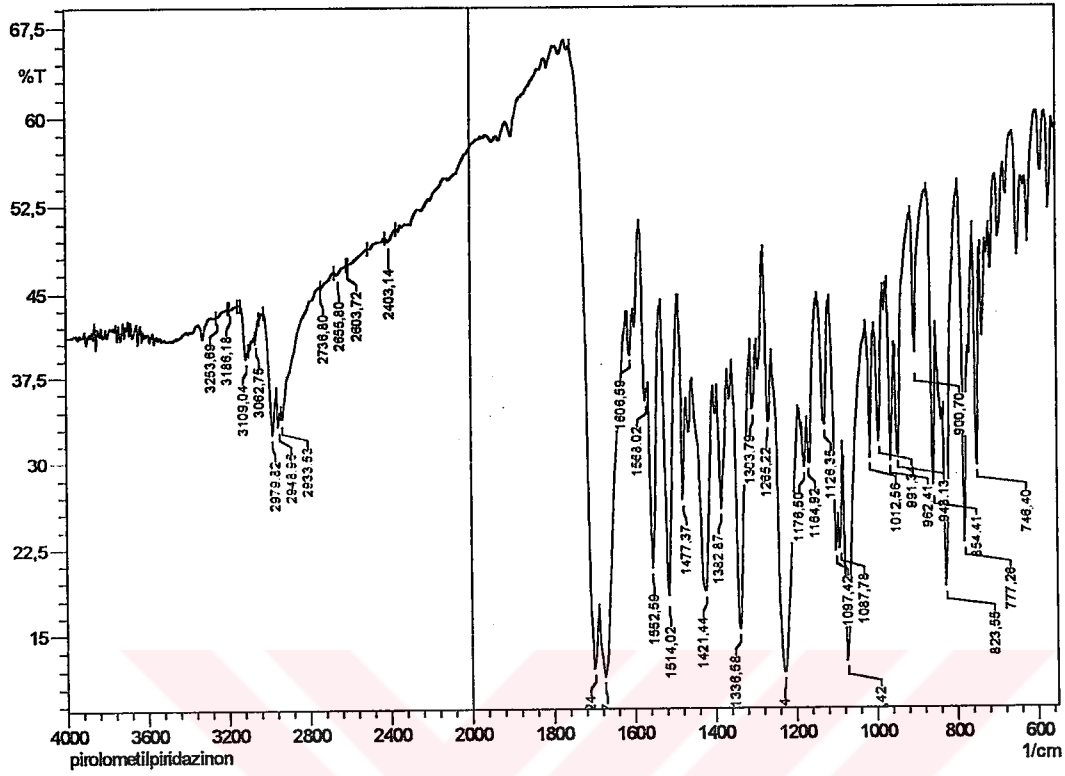
Ek.7 Bileşik B-1'e ait IR Spektrumu



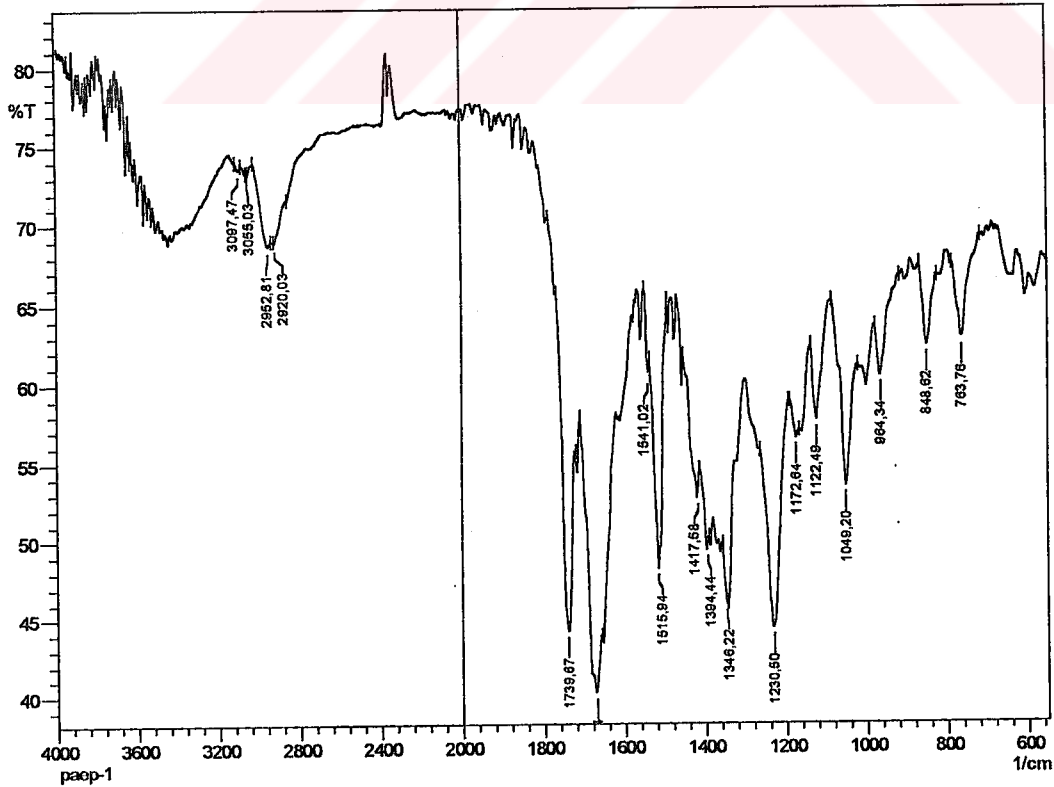
Ek.8 Bileşik B-2'ye ait IR Spektrumu



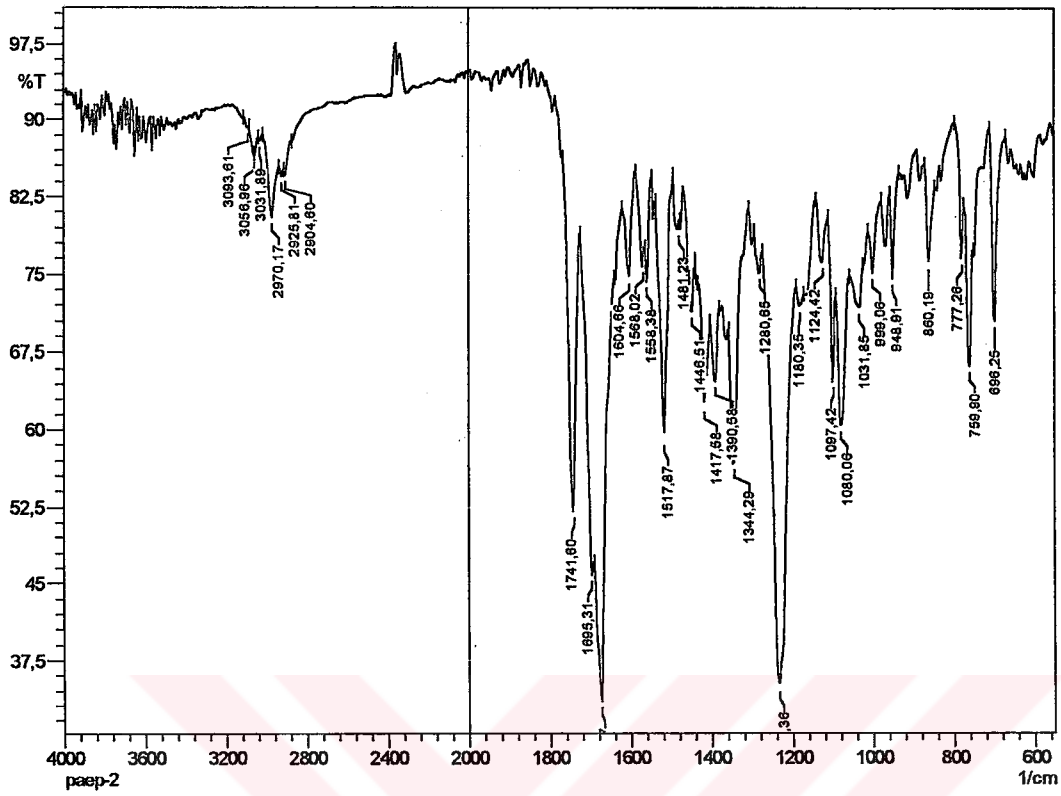
Ek.9 Bileşik B-3'e ait IR Spektrumu



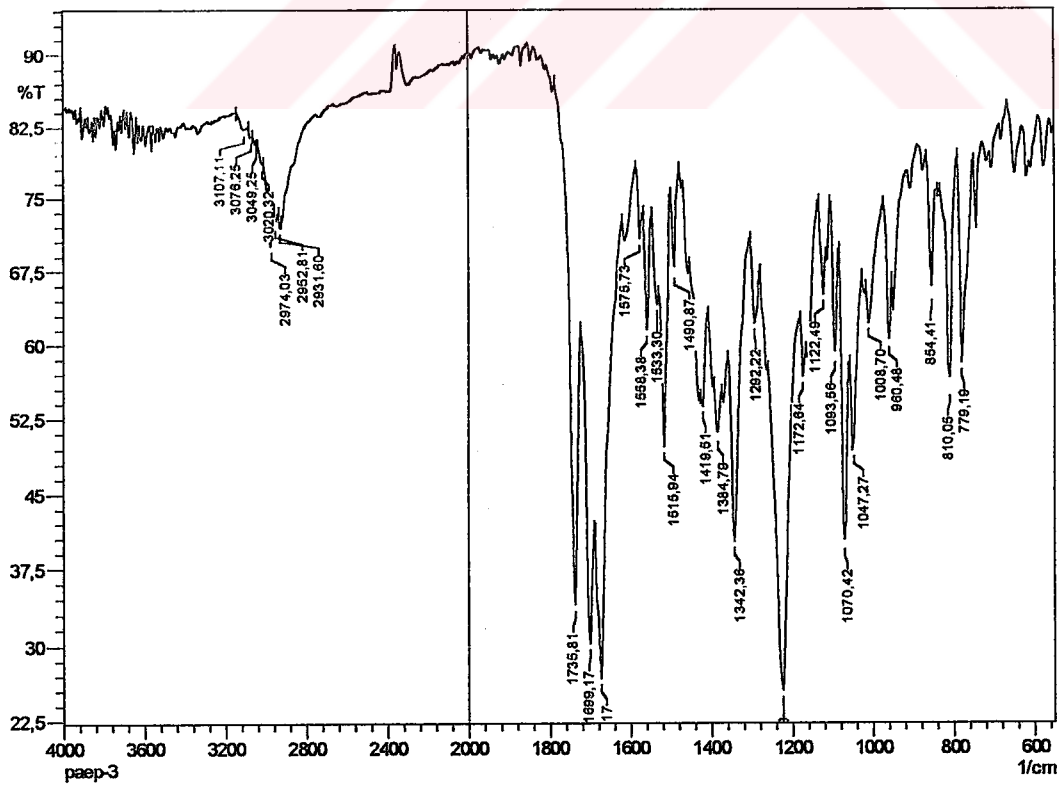
Ek.10 Bileşik C-1'e ait IR Spektrumu



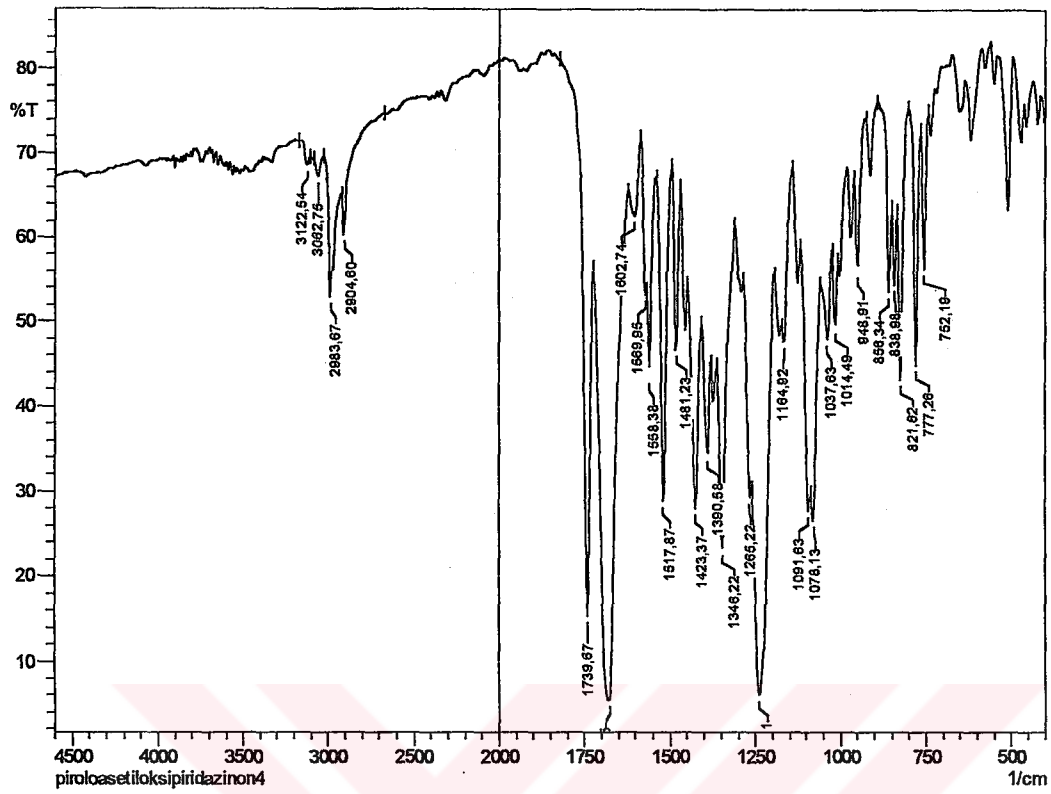
Ek.11 Bileşik C-2'ye ait IR Spektrumu



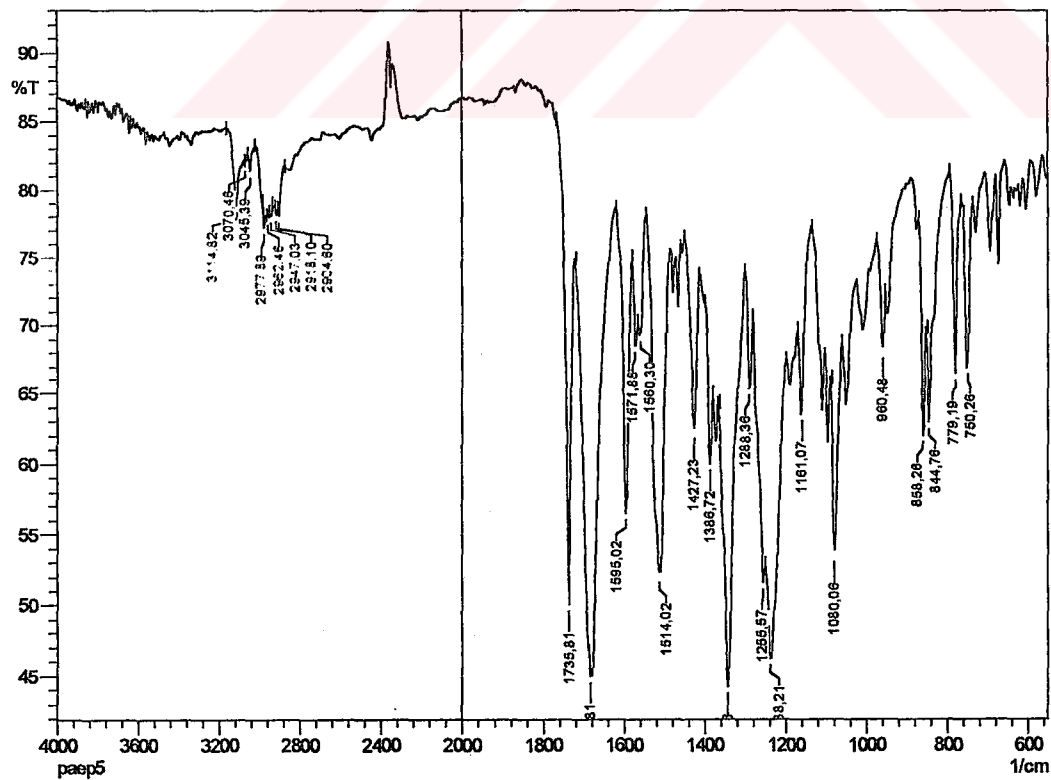
Ek.12 Bileşik C-3'e ait IR Spektrumu



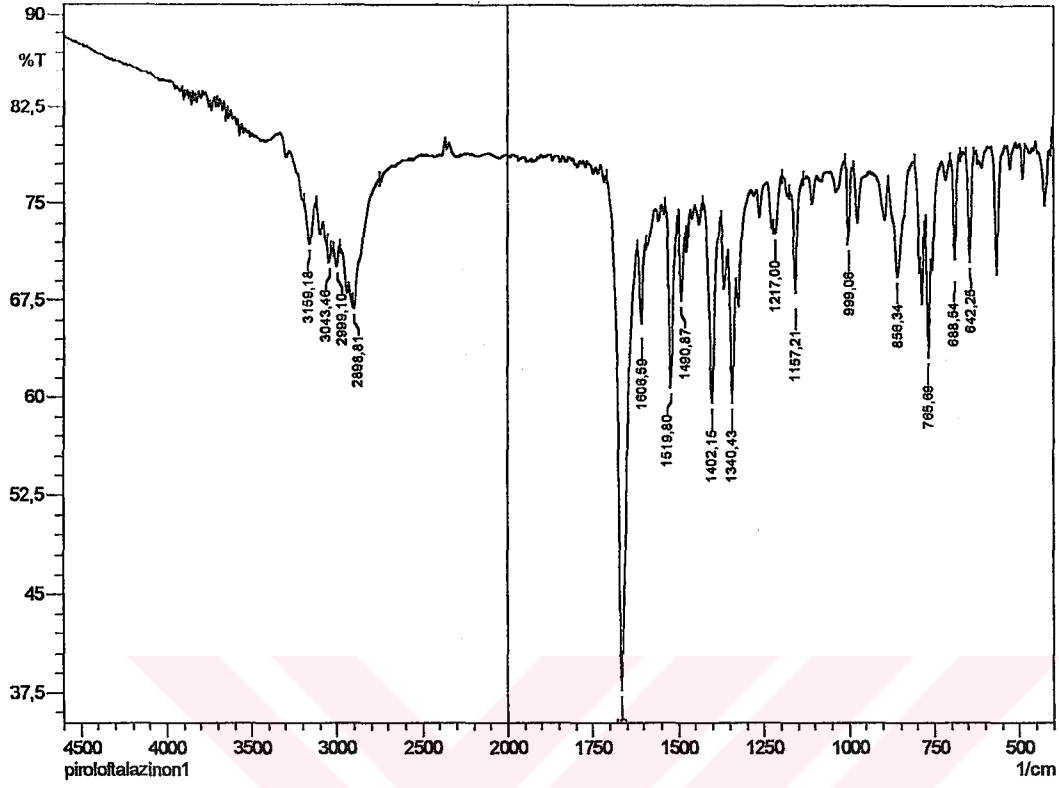
Ek.13 Bileşik C-4'e ait IR Spektrumu



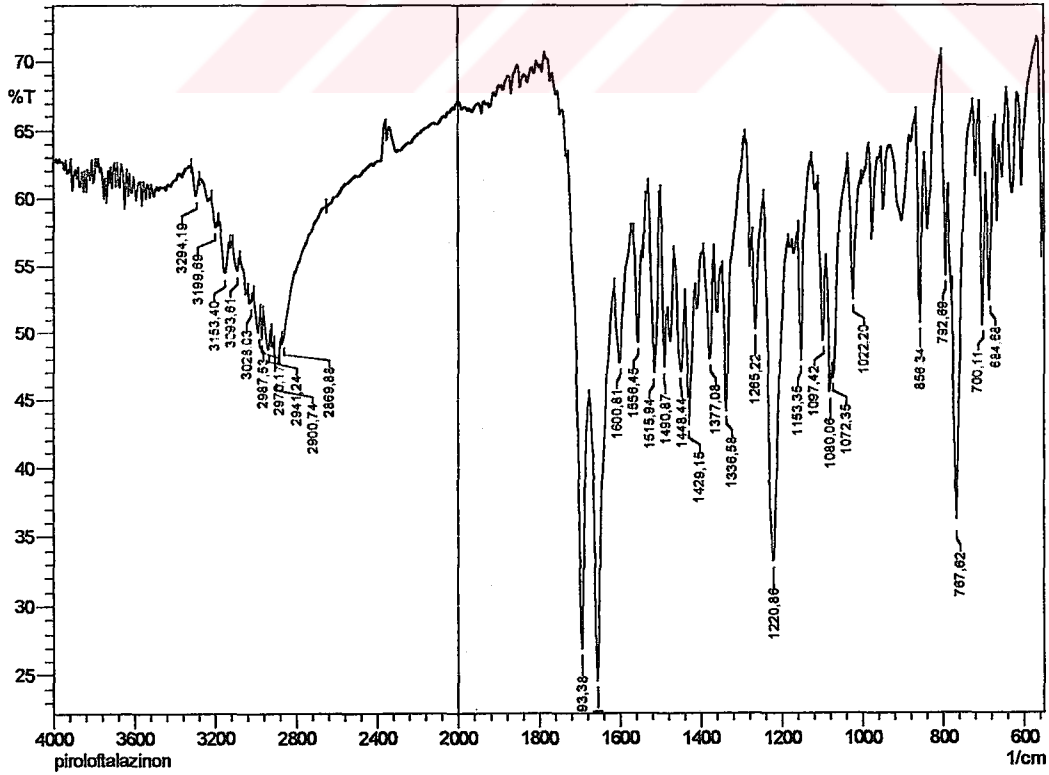
Ek.14 Bileşik C-5'e ait IR Spektrumu



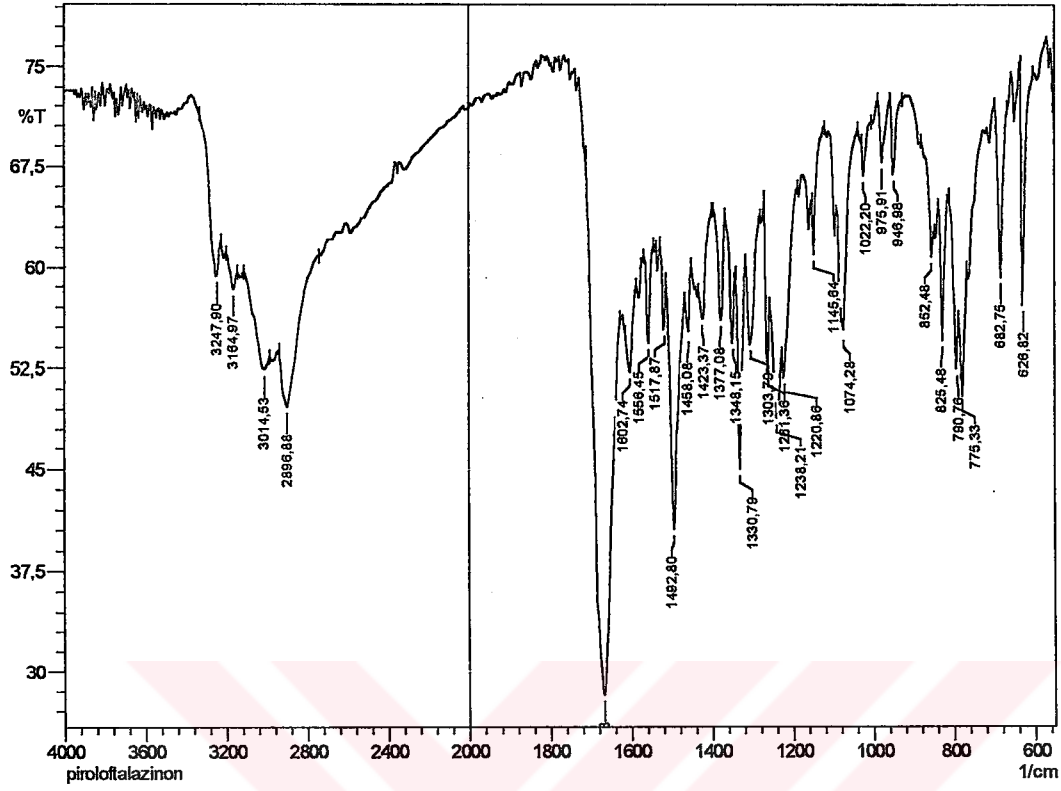
Ek.15 Bileşik D-1'e ait IR Spektrumu



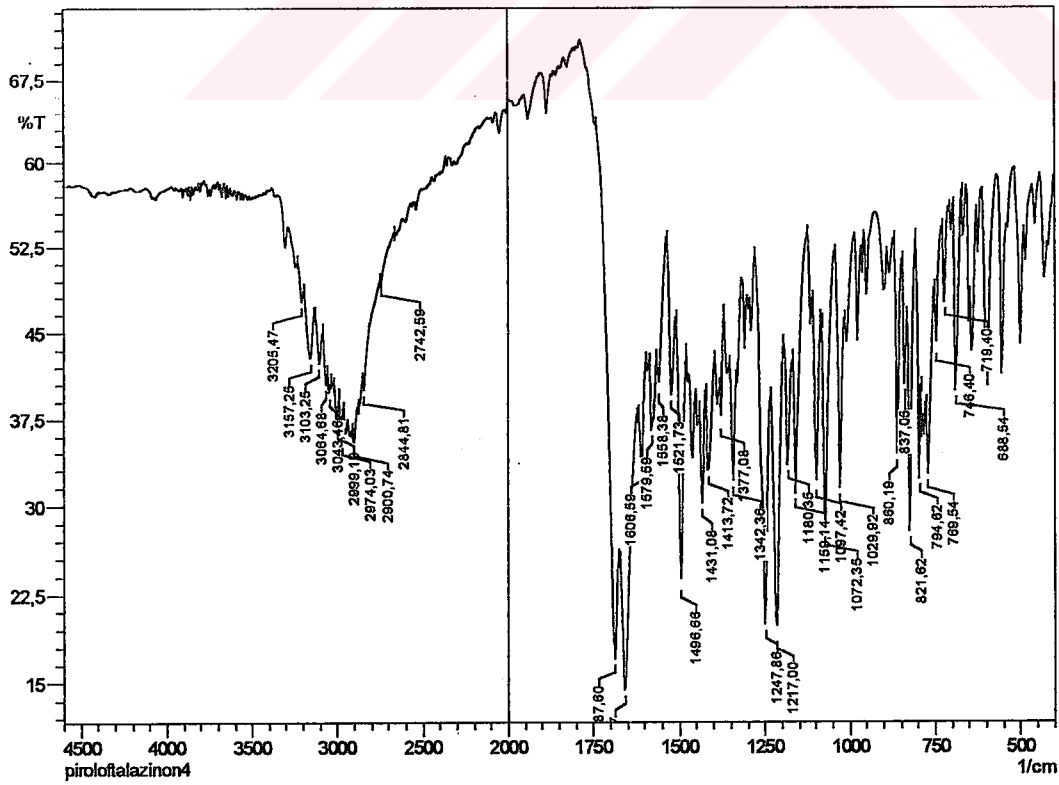
Ek.16 Bileşik D-2'ye ait IR Spektrumu



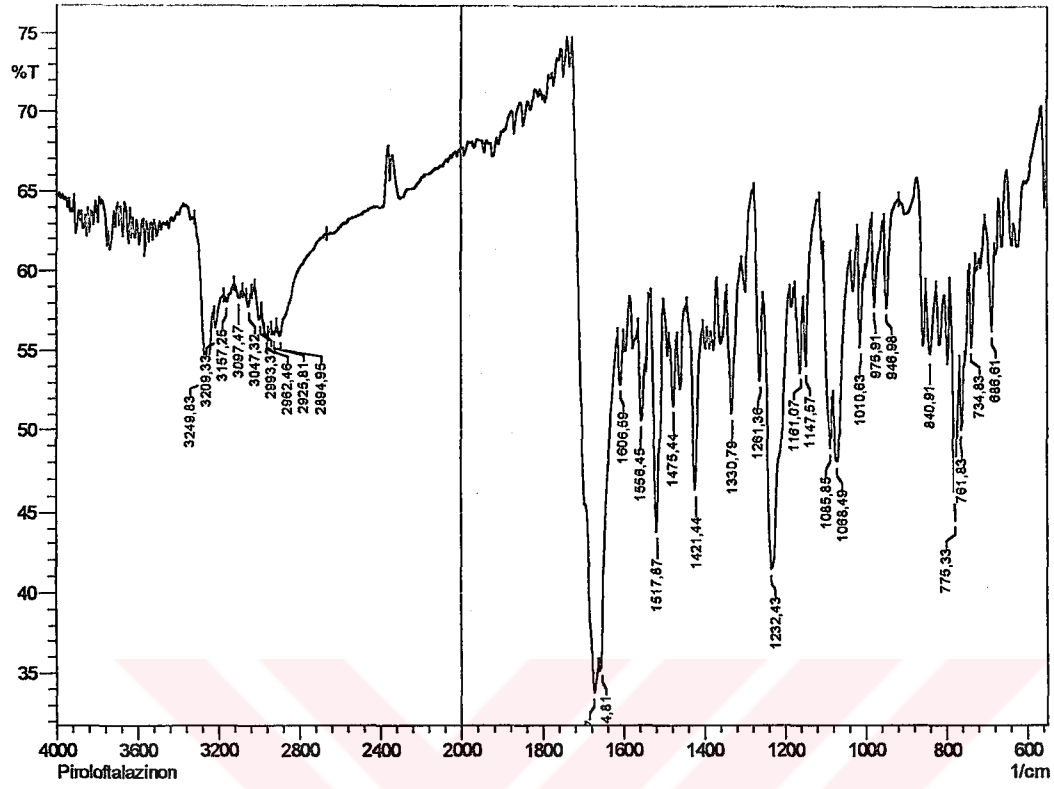
Ek.17 Bileşik D-3'e ait IR Spektrumu



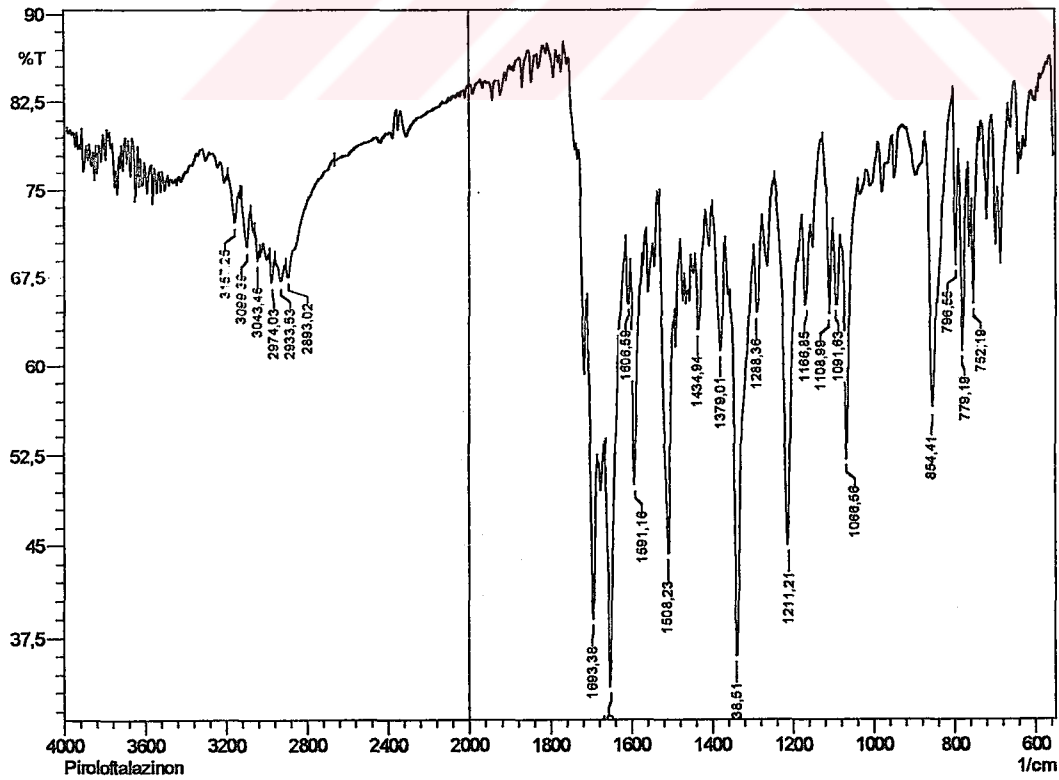
Ek.18 Bileşik D-4'e ait IR Spektrumu



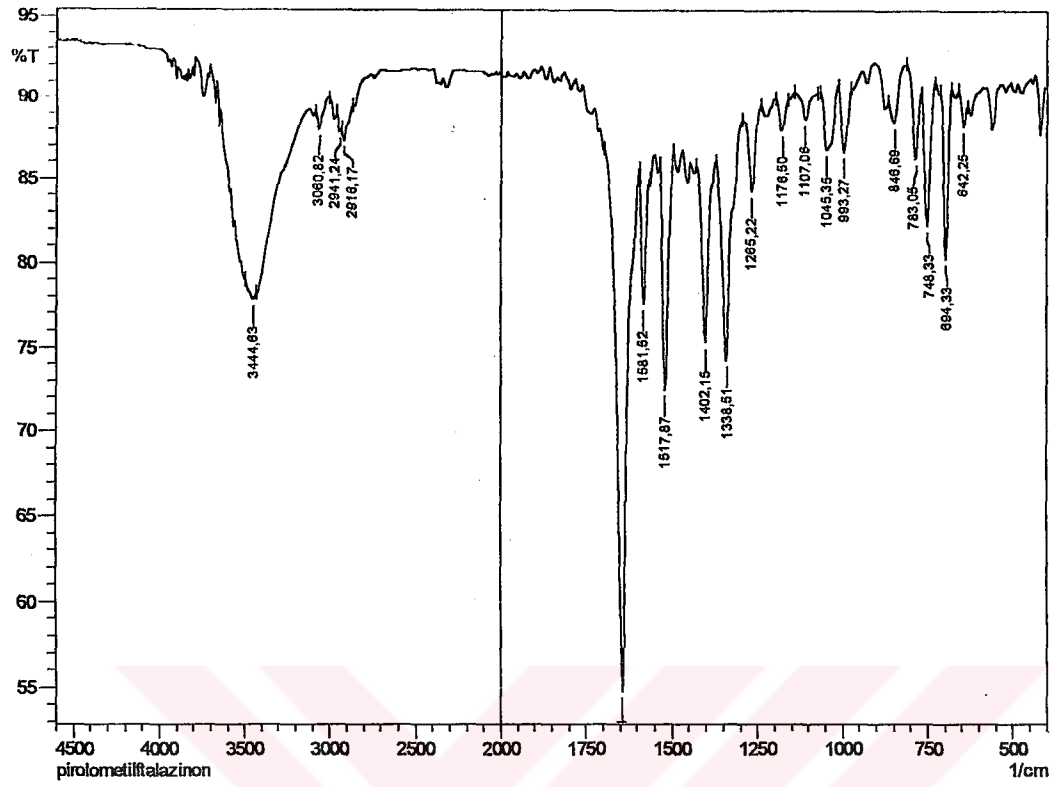
Ek.19 Bileşik D-5'e ait IR Spektrumu



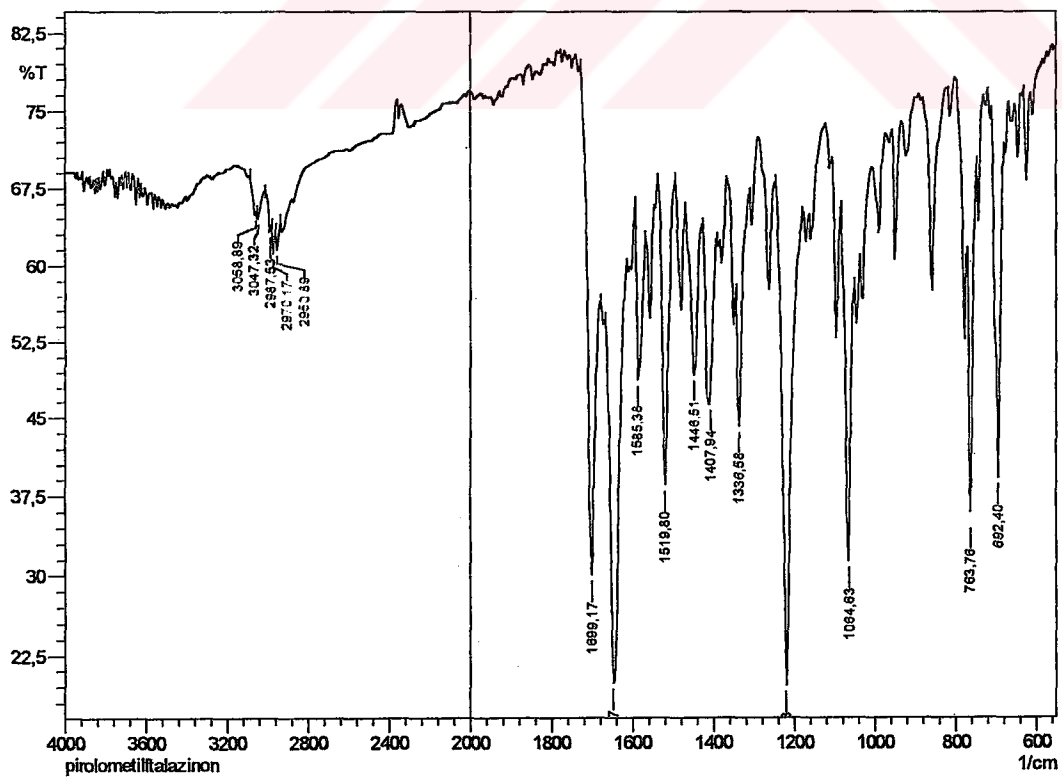
Ek.20 Bileşik D-6'ya ait IR Spektrumu



Ek.21 Bileşik E-1'e ait IR Spektrumu

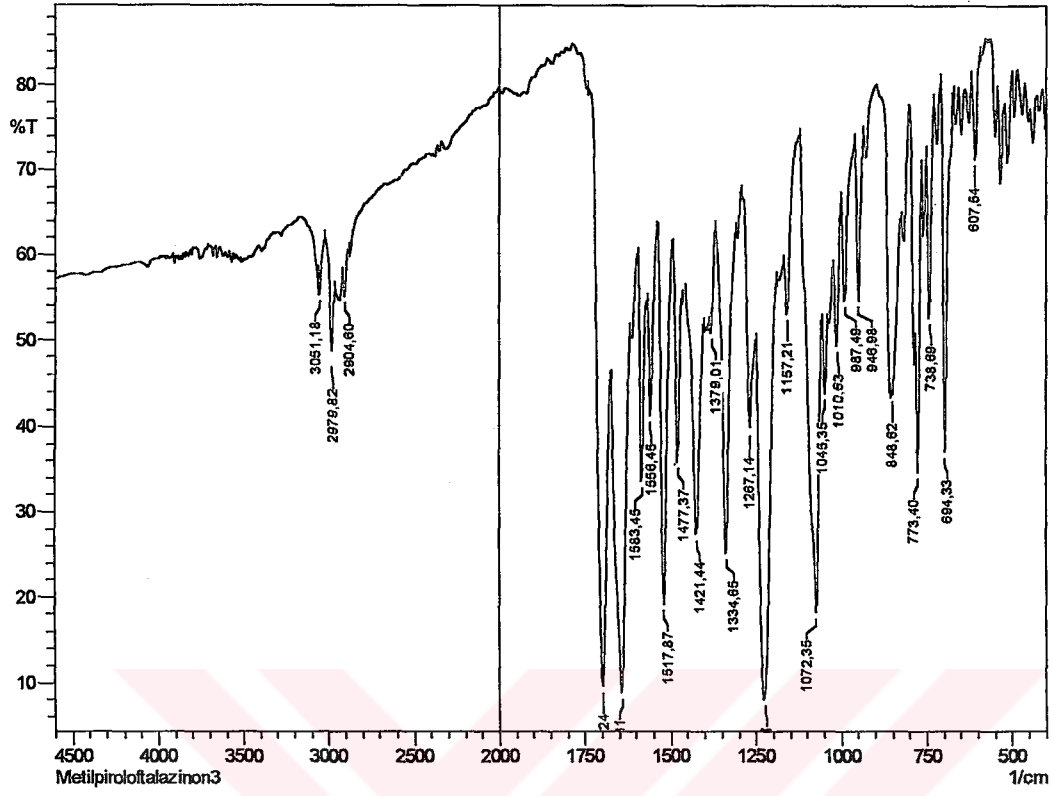


Ek.22 Bileşik E-2'ye ait IR Spektrumu



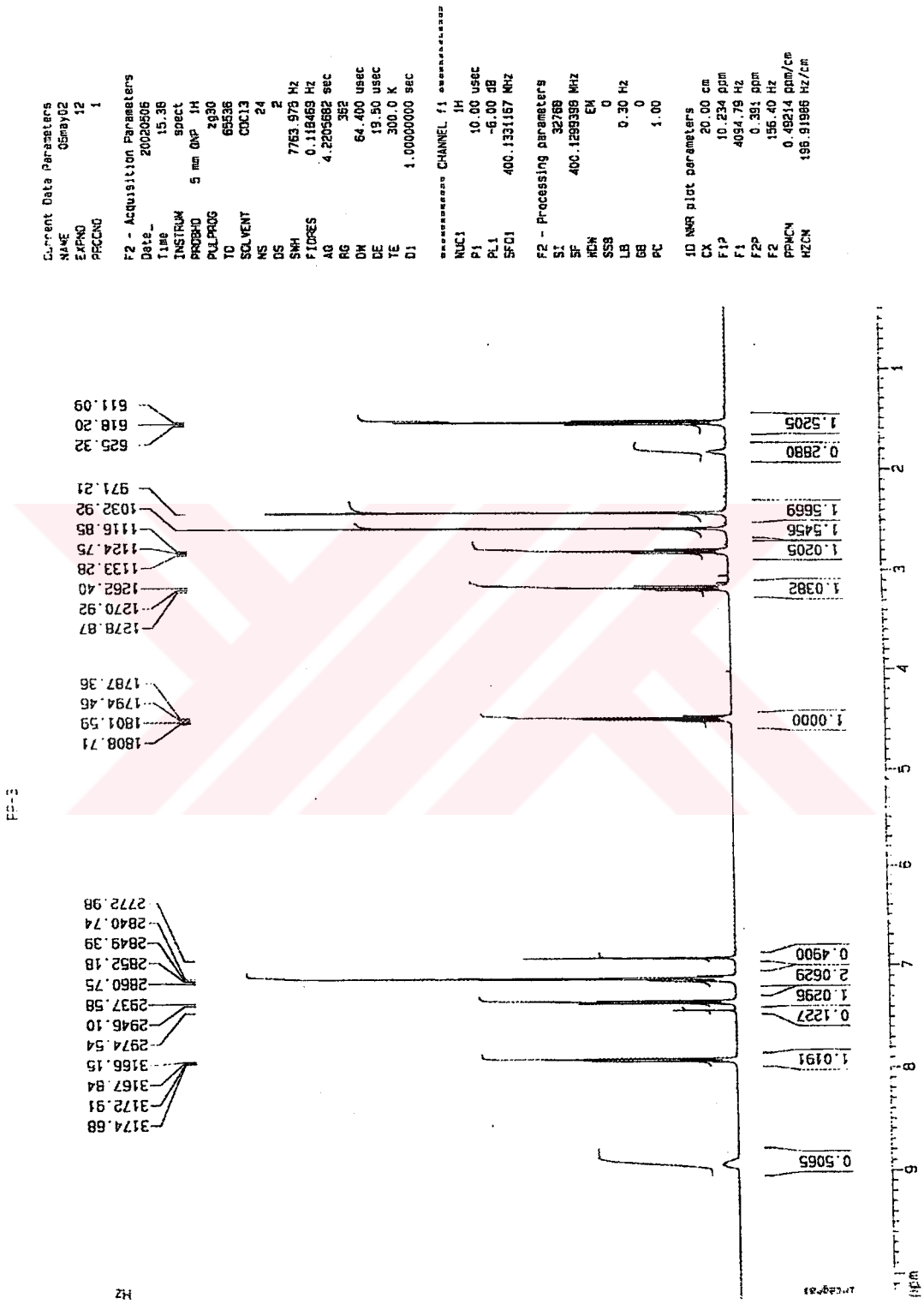


Ek.23 Bileşik E-3'e ait IR Spektrumu

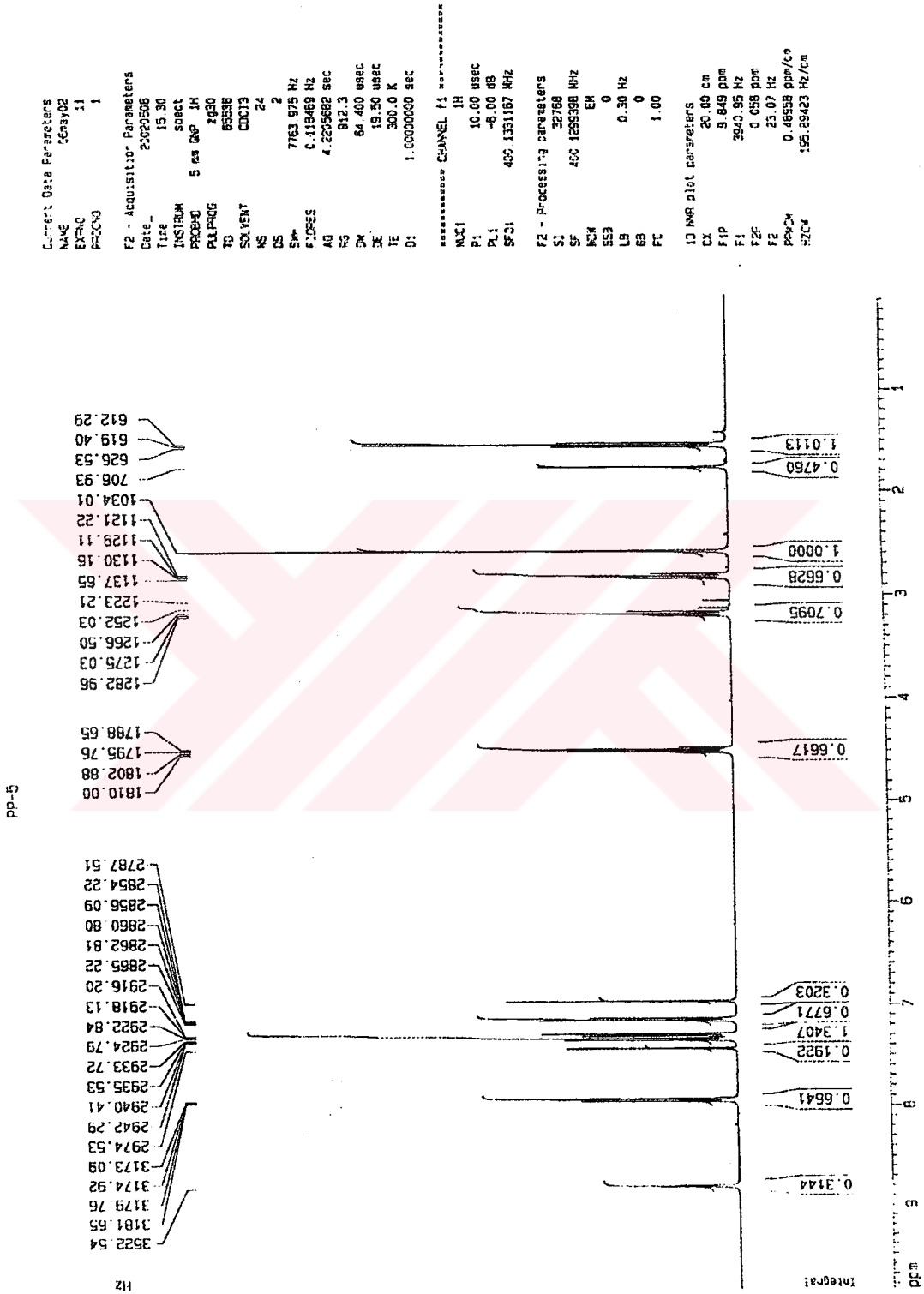




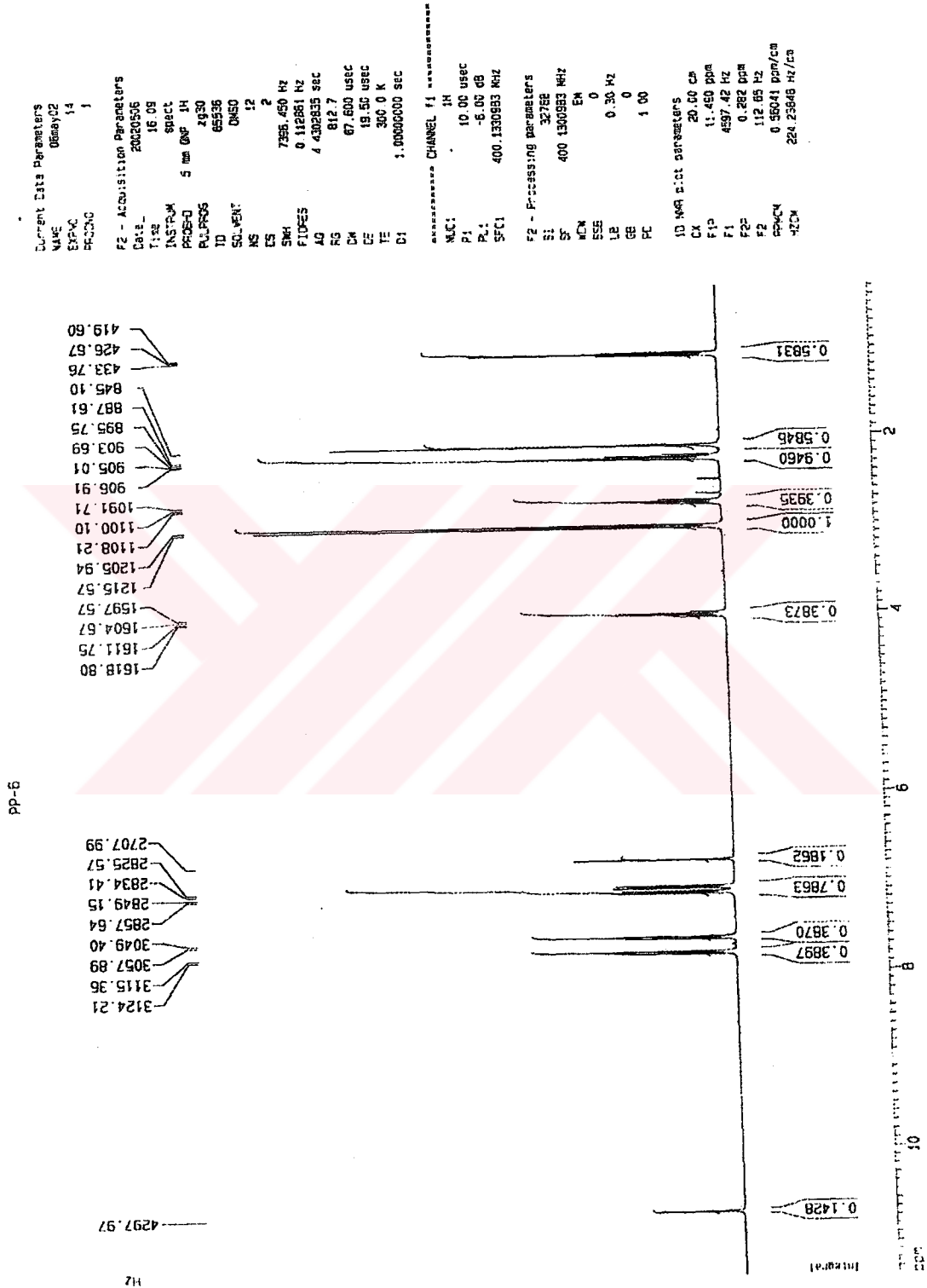
Ek.25 Bileşik A-3'e ait NMR spektrumu



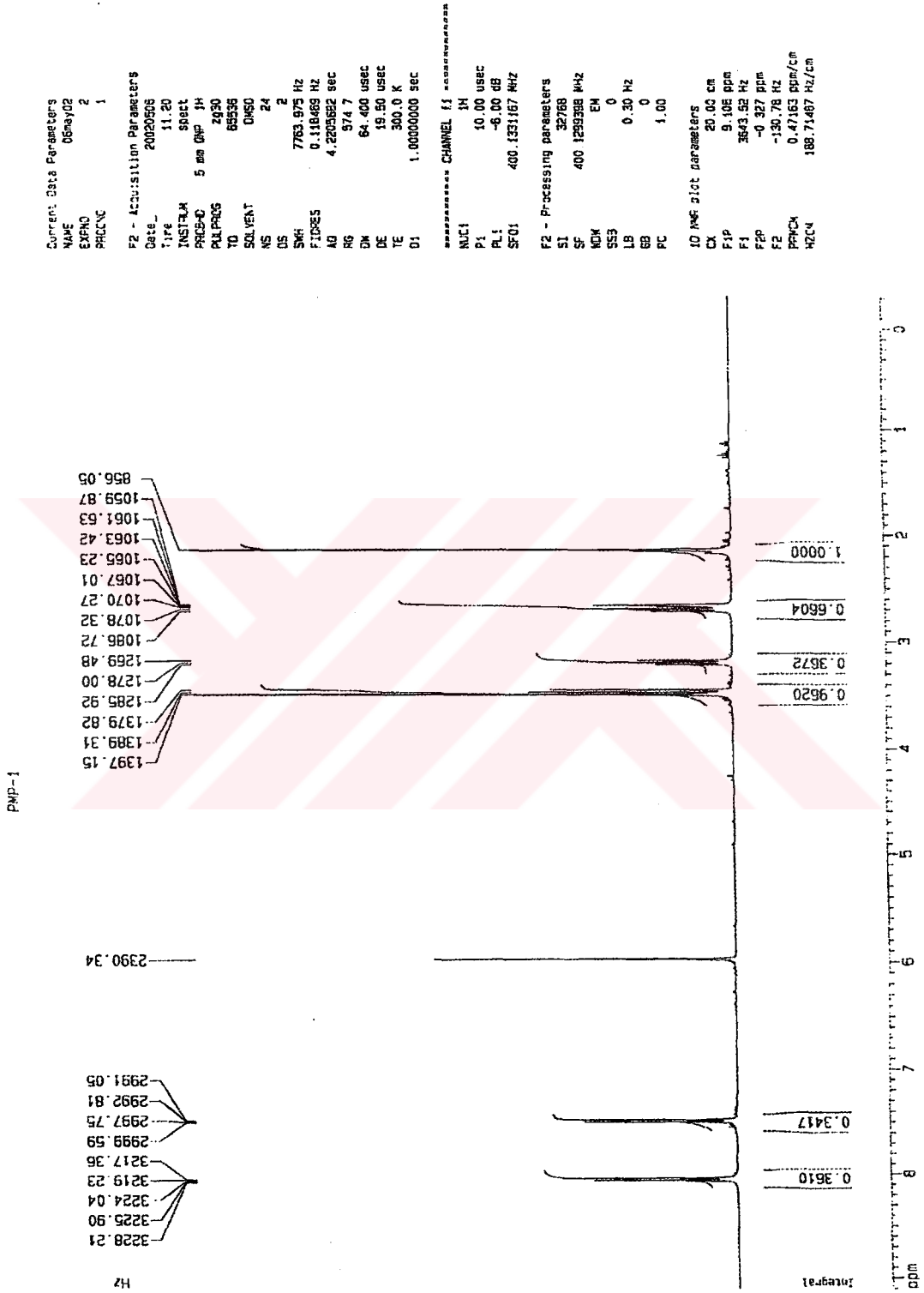
Ek.26 Bileşik A-5'e ait NMR spektrumu



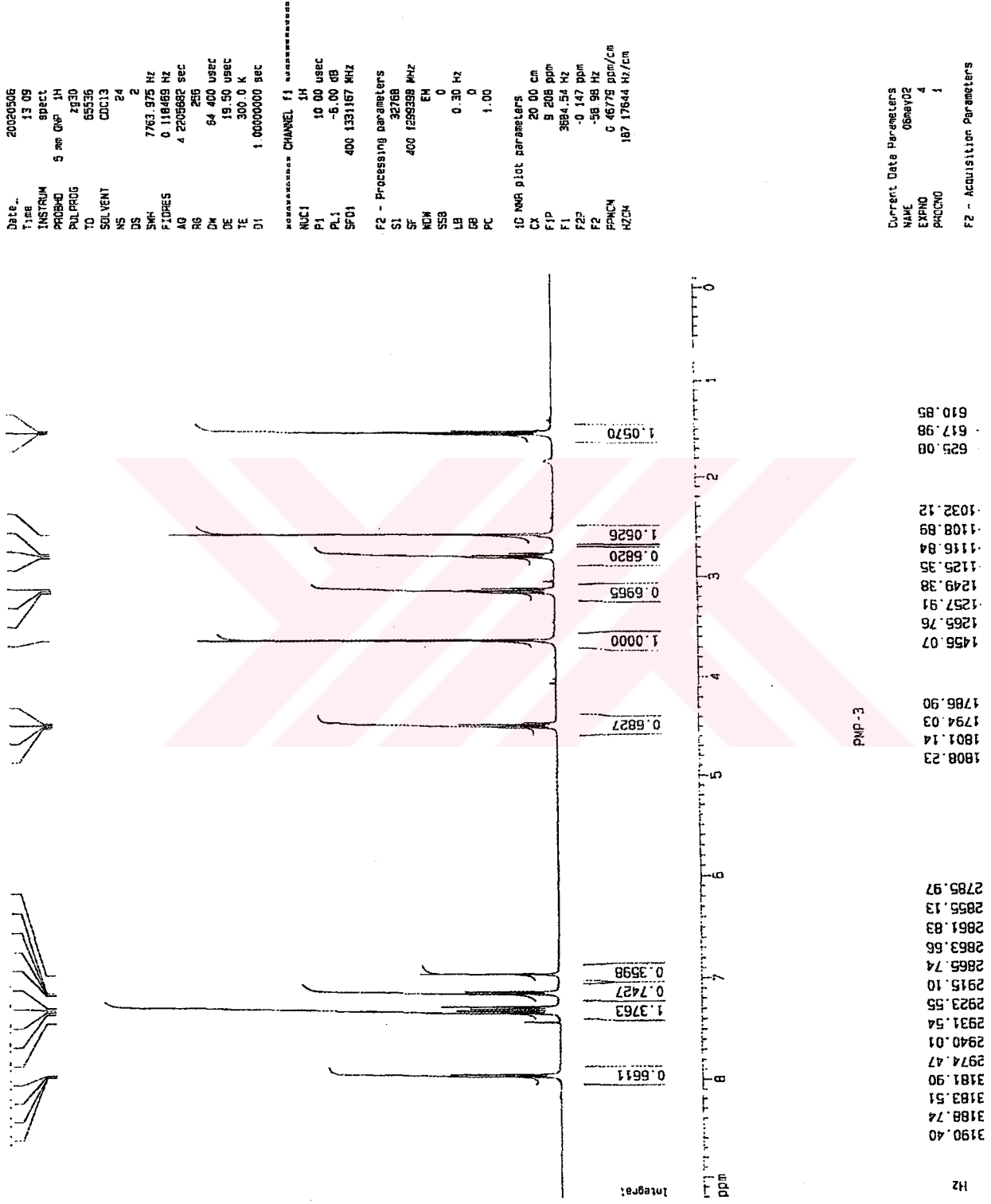
Ek.27 Bileşik A-6'ya ait NMR spektrumu



Ek.28 Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu



# Ek.29 Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu



Ek.30 Bileşik C-4'e ait NMR spektrumu

```

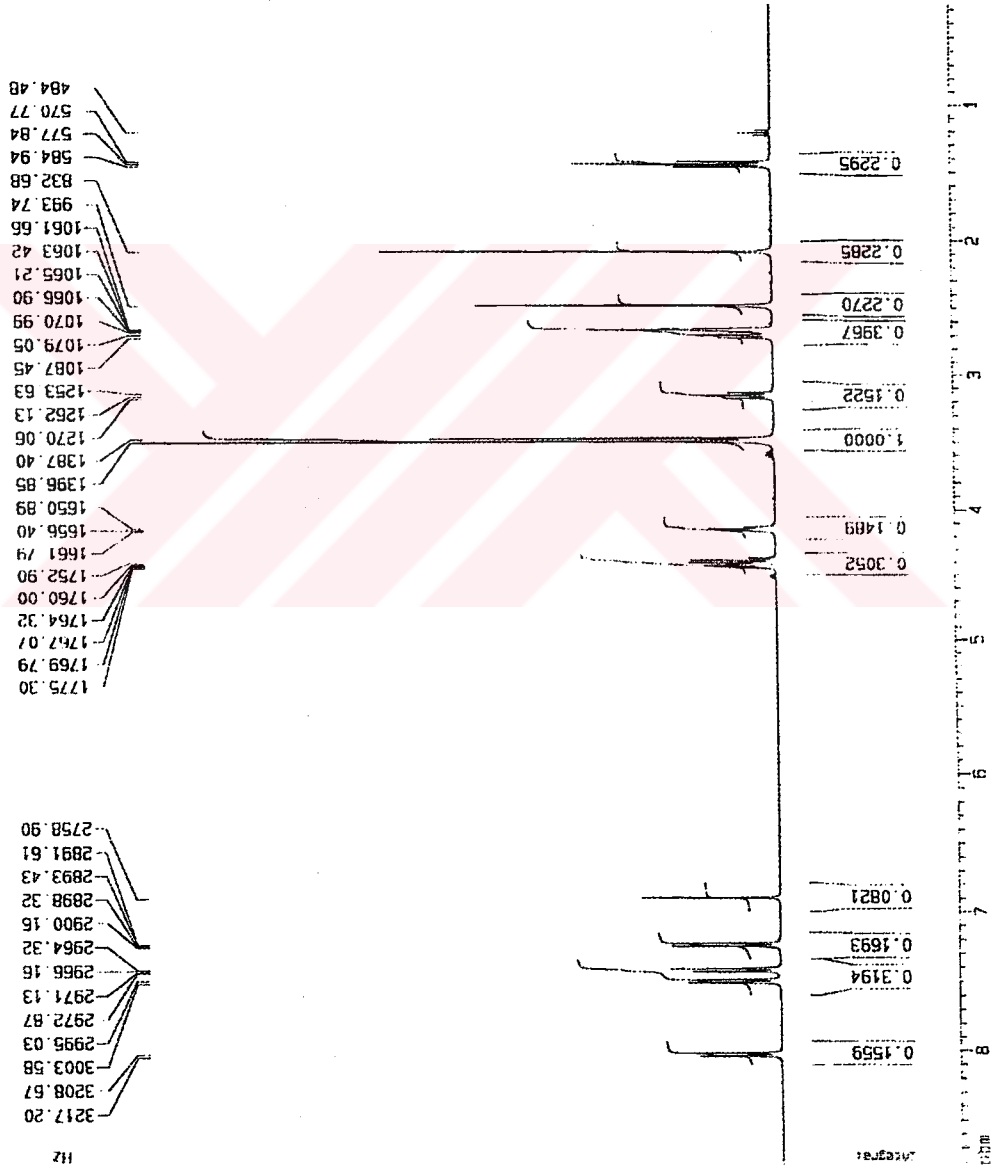
Current Data Parameters
NAME      00may02
EXPNO    1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20020508
Time      14.09
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         24
DS         2
SWH        7763.975 Hz
FIDRES     0.118469 Hz
AQ         4.2205682 sec
RG         574.7
DK         64.400 usec
DE         19.50 usec
TE         300.0 K
D1         1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         10.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1      400.1331167 MHz

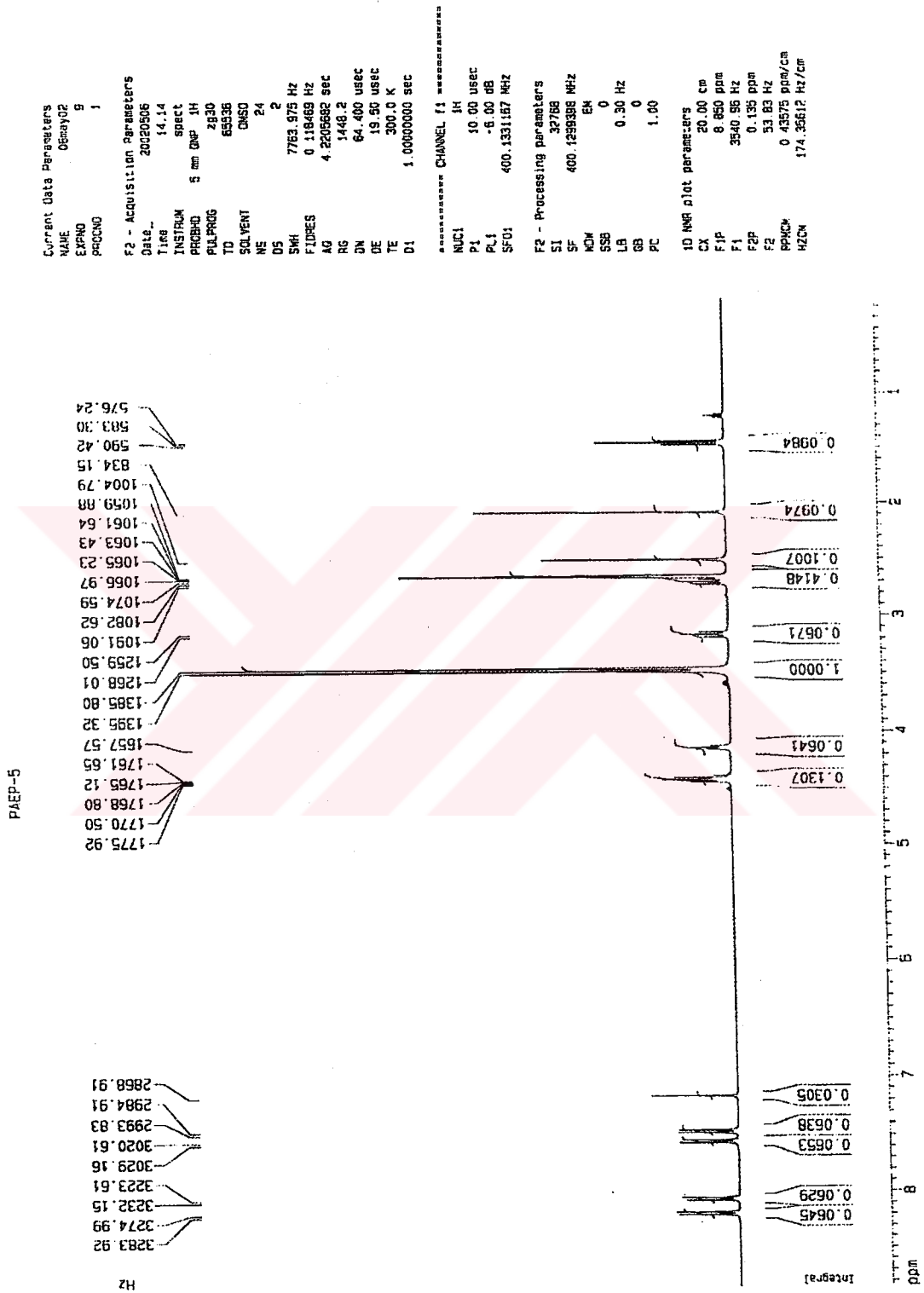
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1259398 MHz
RG         0
WDW         EM
SSB         0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

ID NMR plot parameters
CX         20.00 cm
F1P        8.824 ppm
F1         3530.70 Hz
F2P        0.263 ppm
F2         105.12 Hz
PPHMC      0.42806 ppm/cm
HZCM       171.27825 Hz/cm
    
```

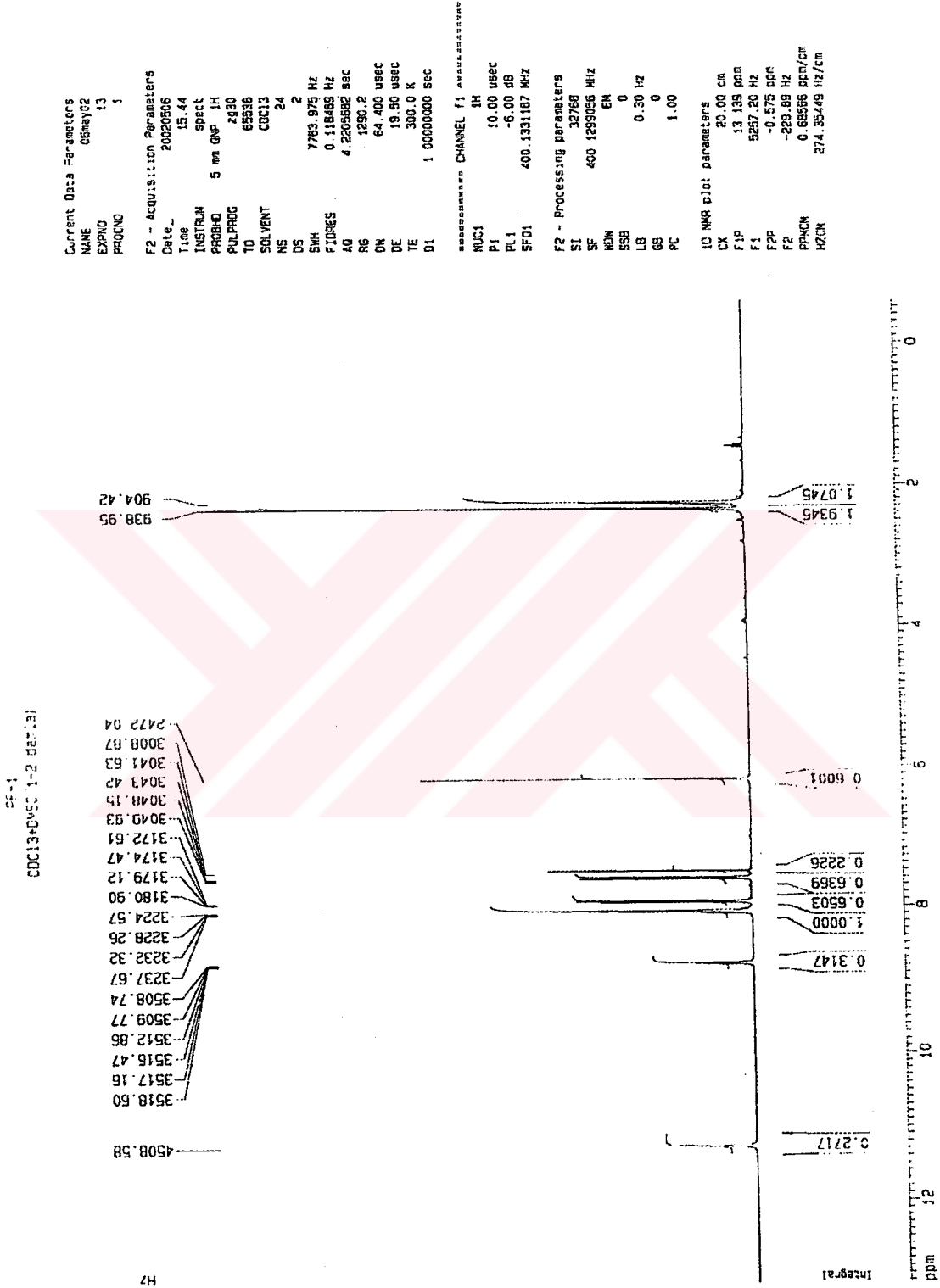




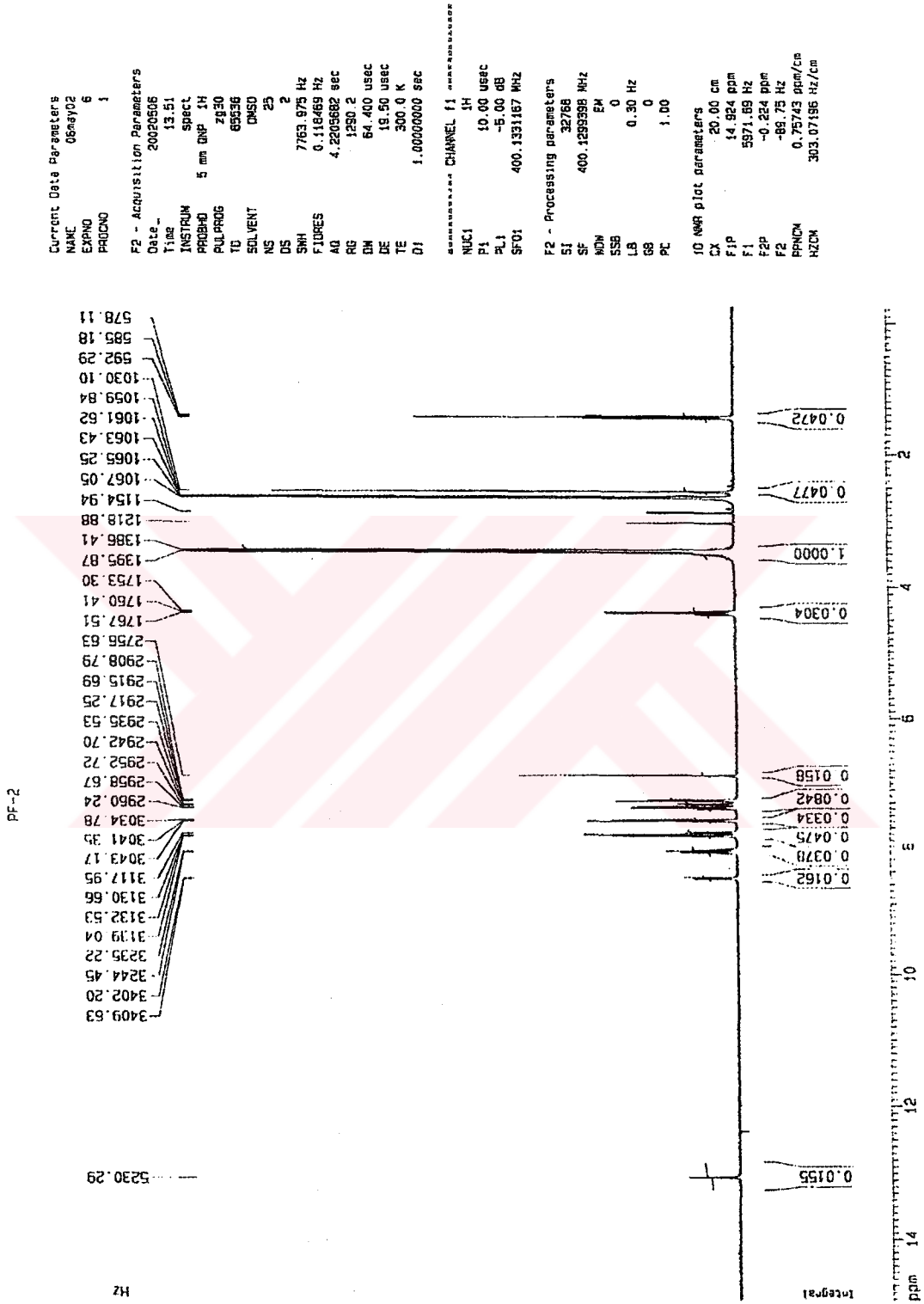
# Ek.31 Bileşik C-5'e ait NMR spektrumu



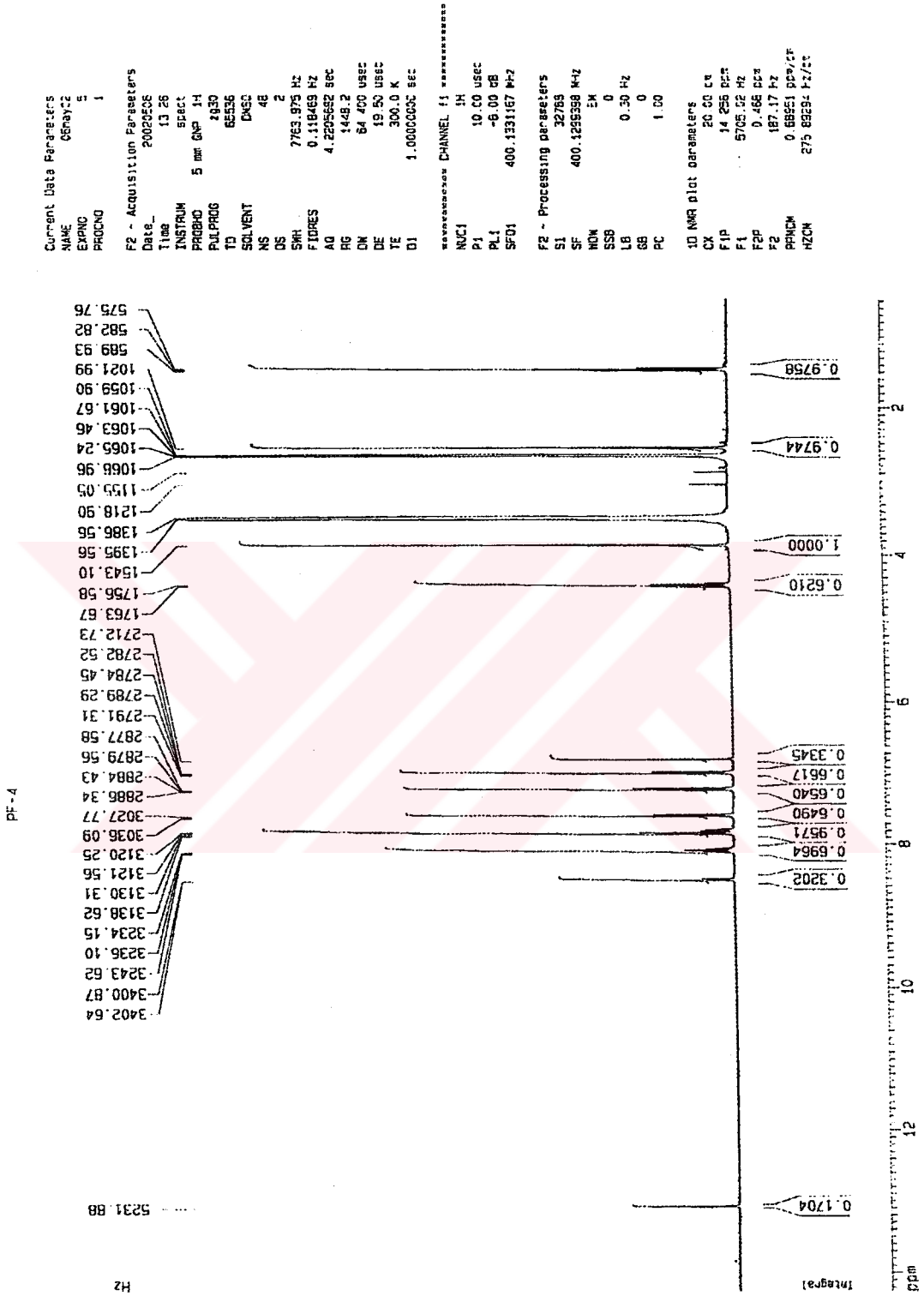
# Ek.32 Bileşik D-1'e ait NMR spektrumu



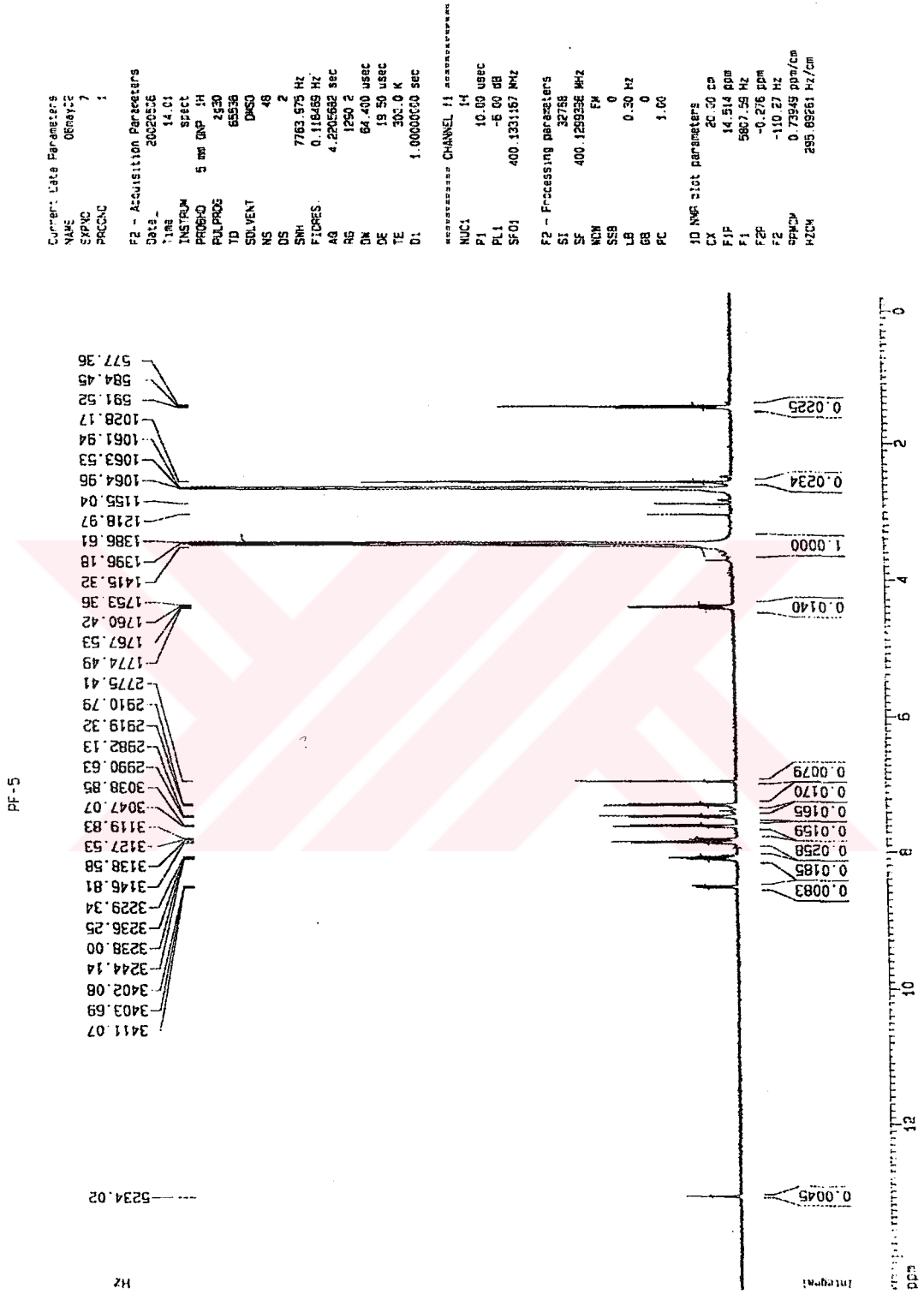
Ek.33 Bileşik D-2'ye ait NMR spektrumu



Ek.34 Bileşik D-4'e ait NMR spektrumu



# Ek.35 Bileşik D-5'e ait NMR spektrumu



# Ek.36 Bileşik E-1'e ait NMR spektrumu

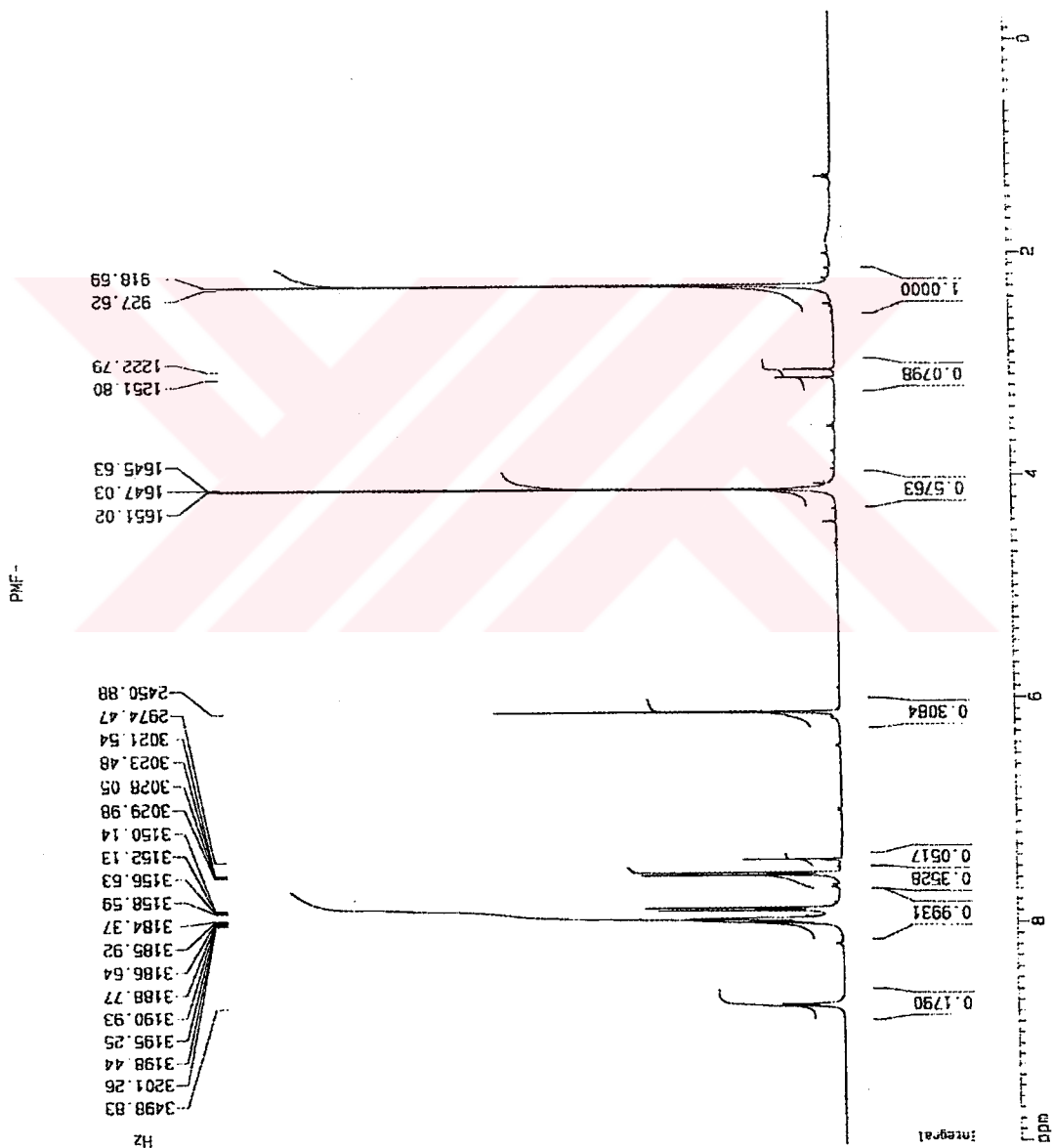
Current Data Parameters  
 NAME Demay02  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20020506  
 Time 11.28  
 INSTRUM spect  
 PROBO 5 mm GNP IH  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 24  
 DS 2  
 SWH 7763.975 Hz  
 FIDRES 0.116469 Hz  
 AQ 4.2205682 sec  
 RG 574.7  
 DH 64.400 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 Df 1.00000000 sec

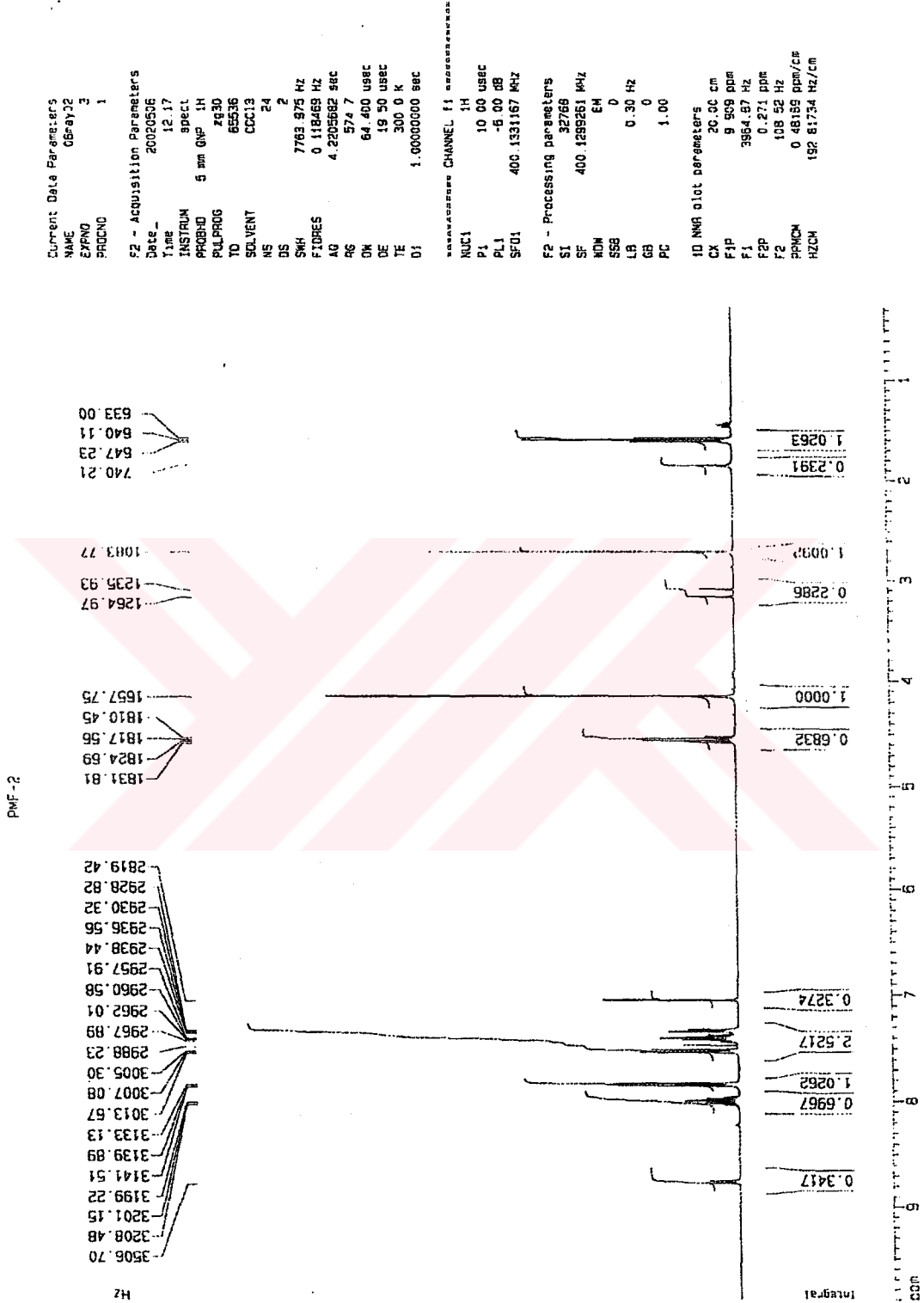
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 IH  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.60 dB  
 SFO1 400.133187 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299388 MHz  
 MDW EN  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 FIP 10.029 ppm  
 F1 4012.74 Hz  
 F2 -0.276 ppm  
 F2 -110.27 Hz  
 PPMCH 0.51521 ppm/cm  
 HZCH 206.15048 Hz/cm



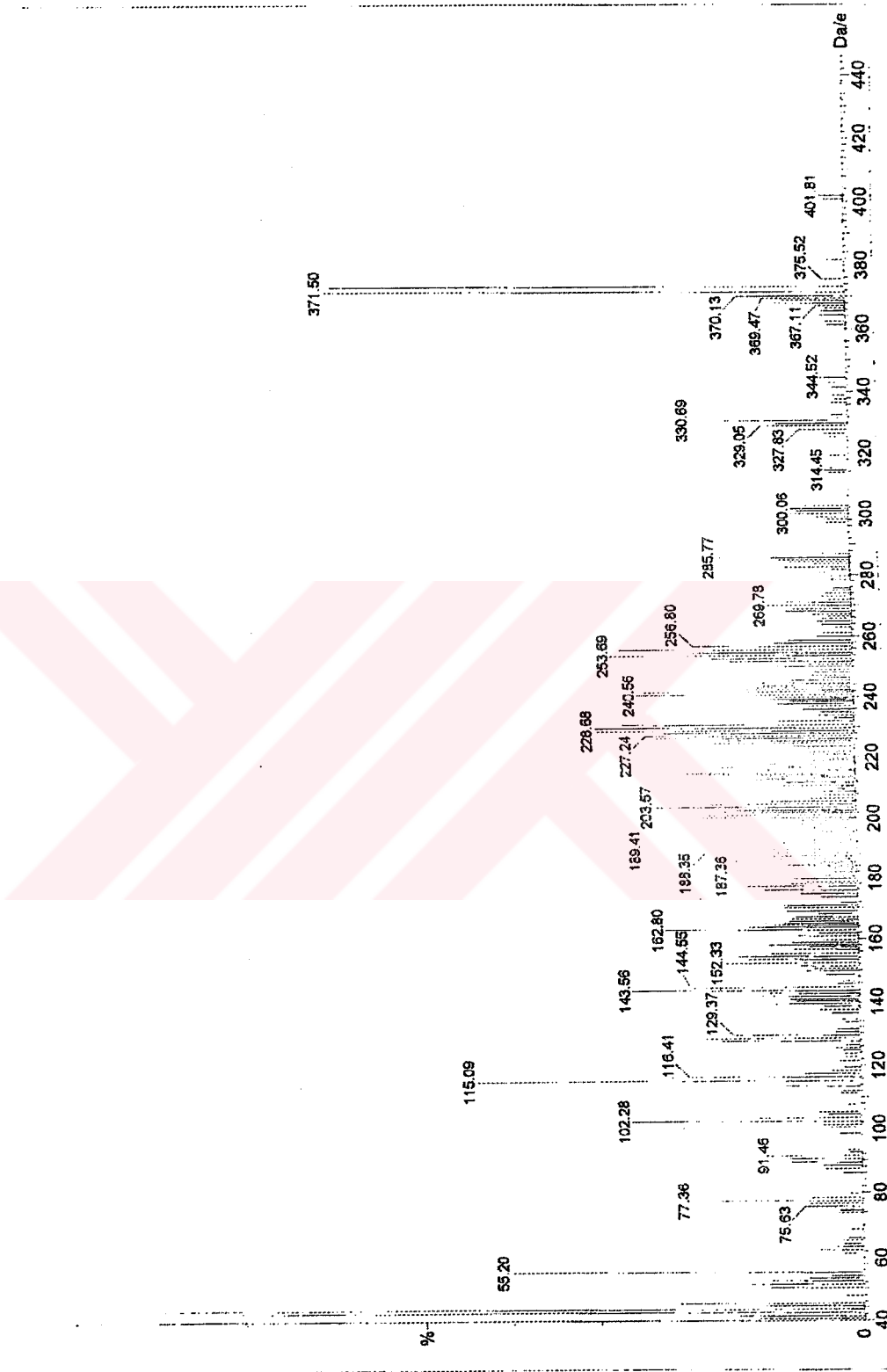
Ek.37 Bileşik E-2'ye ait NMR spektrumu



**Ek.38 Bileşik A-2'ye ait EI-MS spektrumu**

Seref Demireyak PP-2  
05-Apr-2002  
Scan E1+  
2.34e3

Tubitak-EAL Inst. Platform II  
PP2 142 (2.634)  
100. 43.38

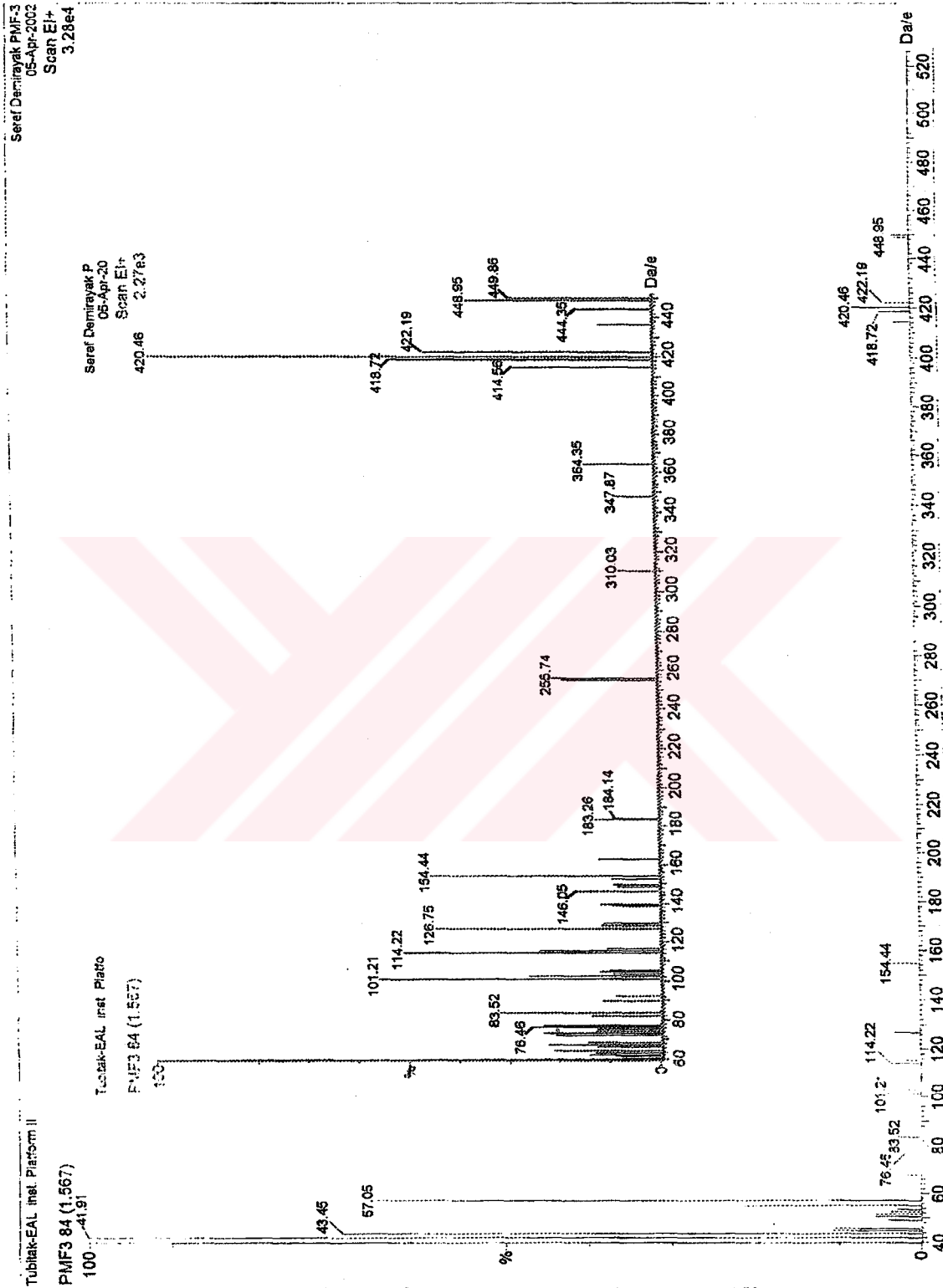




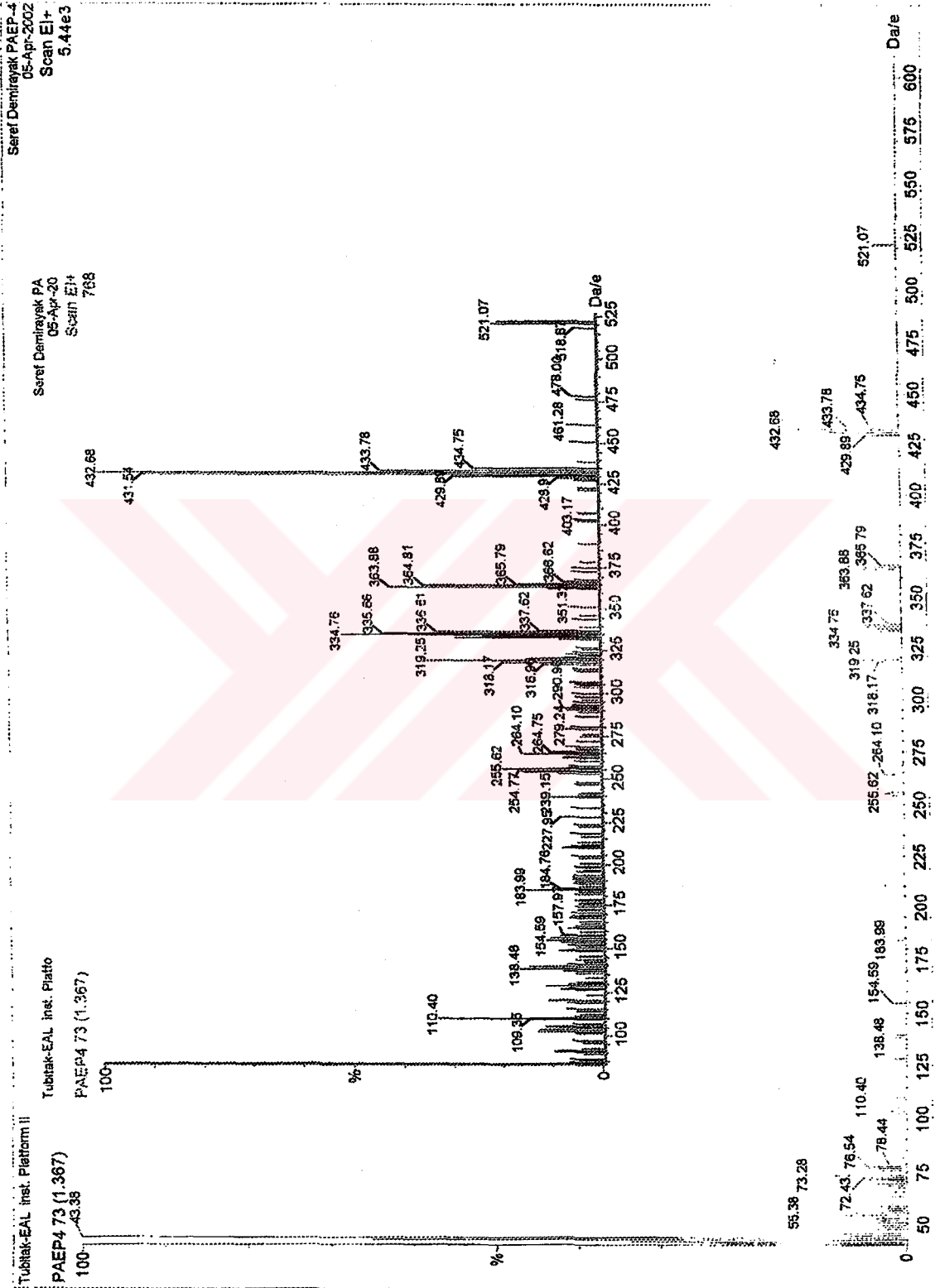
Ek.39 Bileşik A-5'e ait EI-MS spektrumu



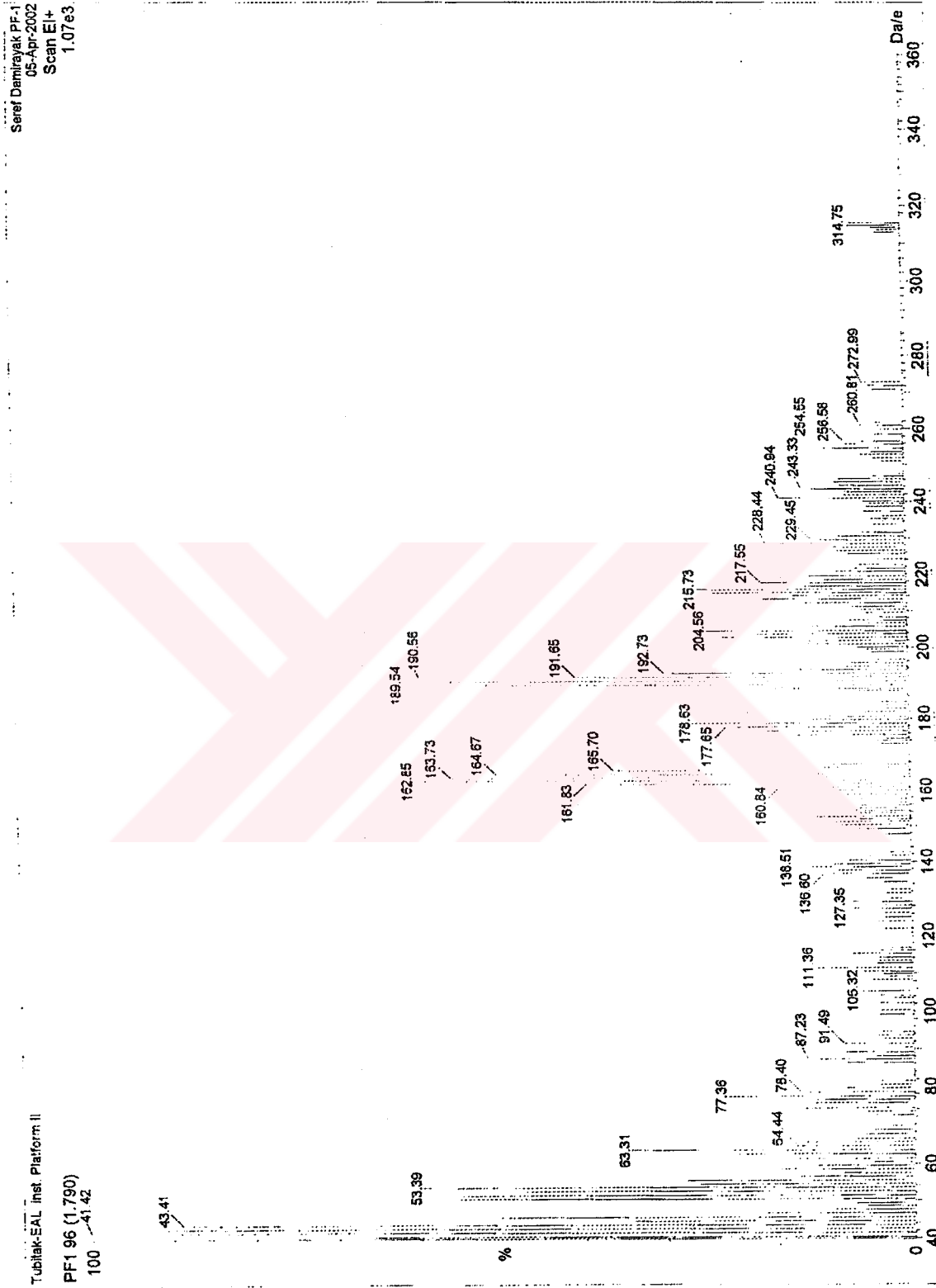
Ek.40 Bileşik B-3'e ait EI-MS spektrumu



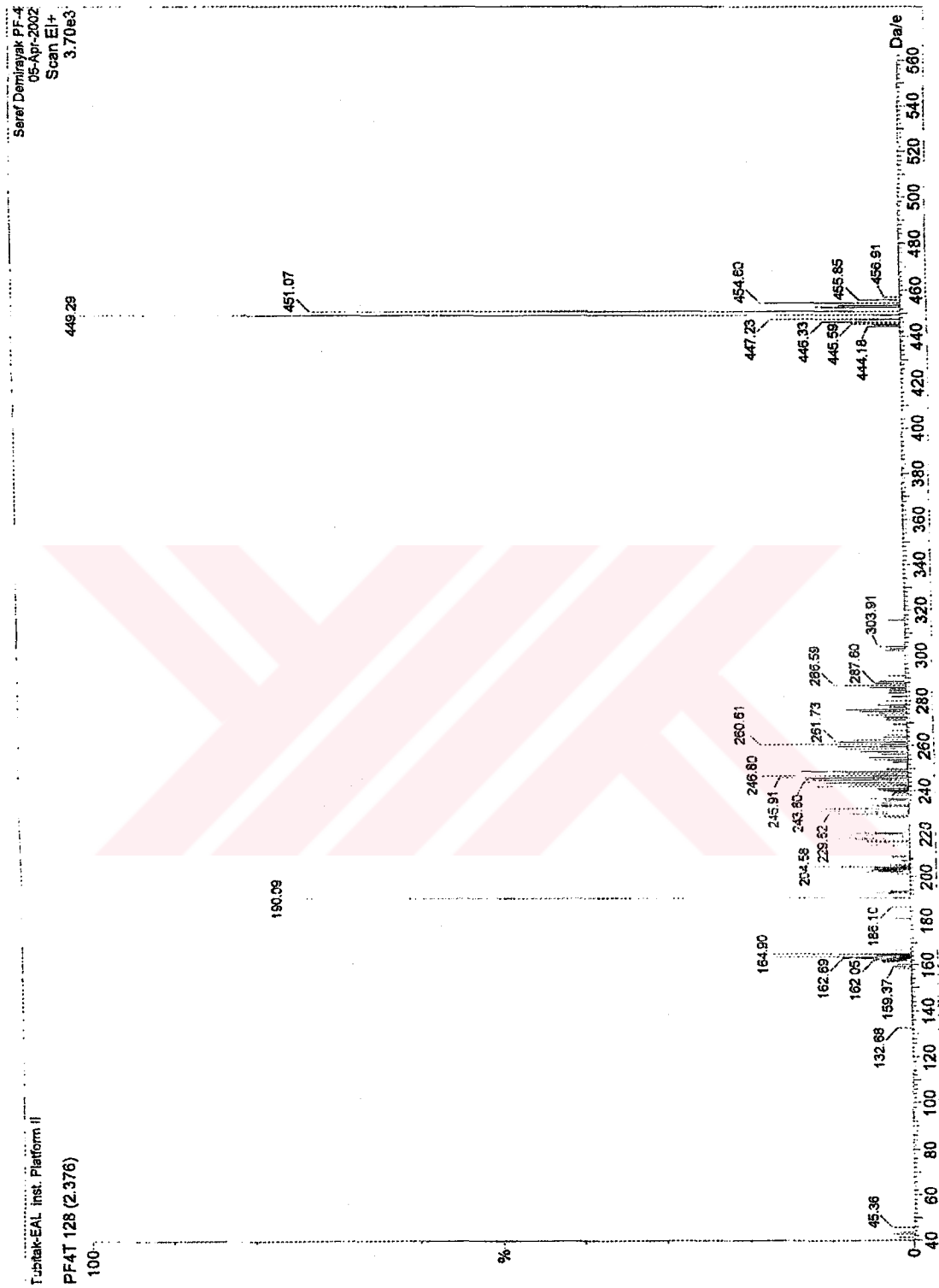
Ek.41 Bileşik C-4'e ait EI-MS spektrumu



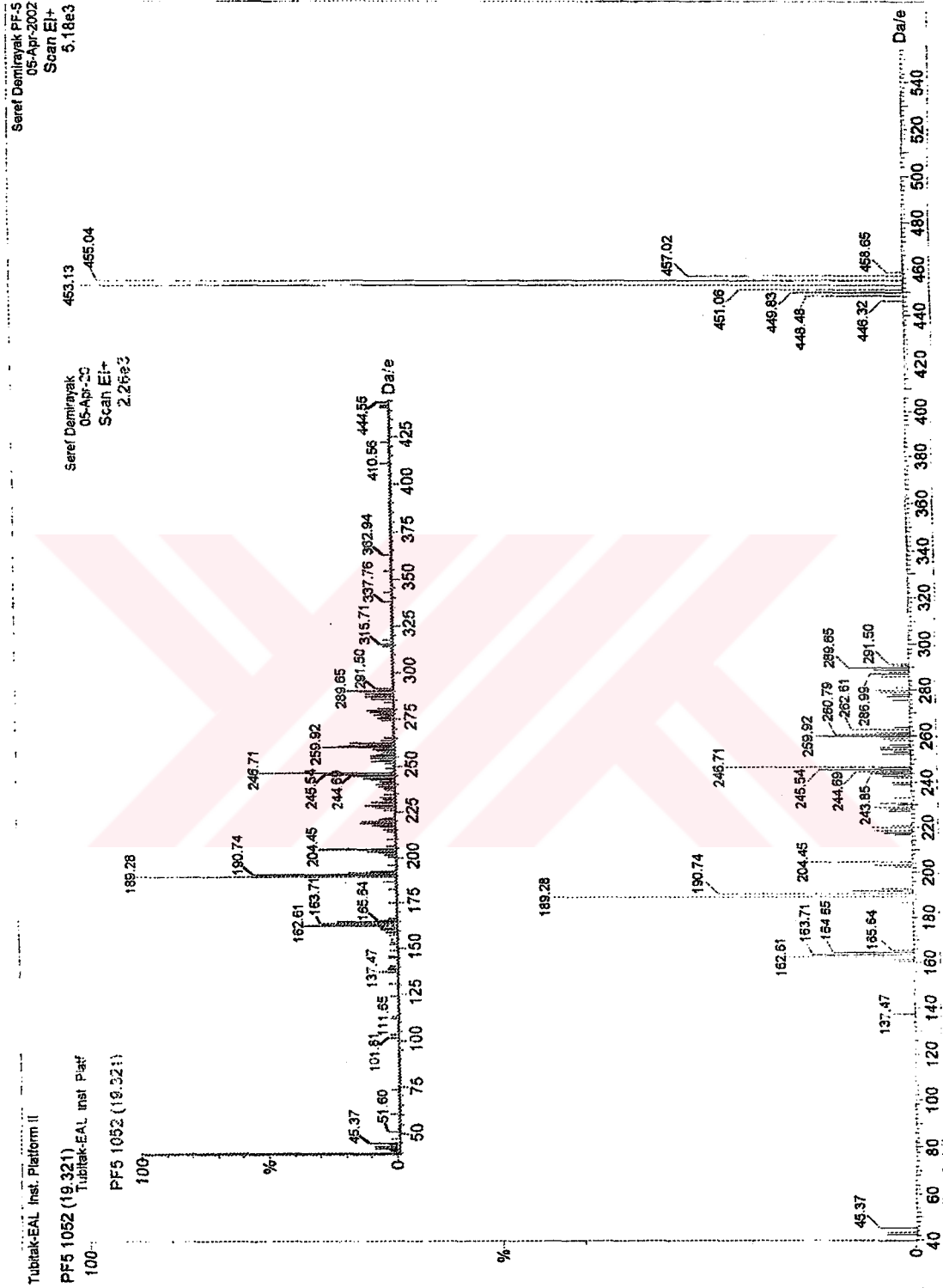
Ek.42 Bileşik D-1'e ait EI-MS spektrumu



Ek.43 Bileşik D-4'e ait EI-MS spektrumu



Ek.44 Bileşik D-5'e ait EI-MS spektrumu



**Z.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
 DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Ek.45 Bileşik E-2'ye ait EI-MS spektrumu

