

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI**

***PIRIDAZİNON TÜREVİ ANTIPLATELET ETKİLİ OLABİLECEK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ  
VE AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ***

***DOKTORA TEZİ***

***Uzm. Ecz. Berna Ökçelik ERDOĞAN***

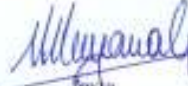
***Tez Danışmanı  
Prof. Dr. M. Fethi ŞAHİN***

***ANKARA  
Aralık 2008***

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Doktora Programı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 16.01/2009

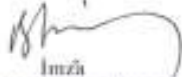


İmza  
Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gaz. Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nergiz Noyanoglu



İmza  
Ünvanı Adı ve Soyadı  
Ankara Üniversitesi  
Prof. Dr. Dapuz Nebiraglu



İmza  
Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gaz. Üniversitesi  
Prof. Dr. Baskan Simsek

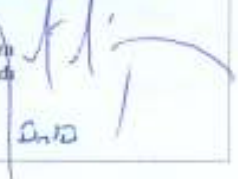
İmza  
Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gaz. Üniversitesi

Prof. Dr. M. Fethi Saben



İmza  
Ünvanı Adı ve Soyadı  
Gaz. Üniversitesi

Prof. Dr. Serdar Dündar



*Tez çalışmalarım sırasında ve sosyal yaşamımda ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın **Prof. Dr. M. Fethi Şahin'e,***

*Beni her zaman dinleyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili hocam Sayın **Prof. Dr. Serdar Ünlü'ye,***

*Anabilim Dalı olanağlarından yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Ningur Noyanalpan'a,***

*Çalışmalarım sırasında göstermiş olduğu anlayışdan dolayı **Uzm.Ecz. Abdullah Uslu'ya,***

*Doktora çalışmalarım için izin veren, çalışmalarımda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen **Fargem A.Ş'ye,***

*Daima yanımda olan, dostlukları ile güç veren **Dr. Ecz. Eda Aypar, Bilinç Örnek ve Tuğba Kutucu'ya,***

*Enstrümental analizlerimin yapılmasındaki katkılarından dolayı hocalarım **Prof. Dr. Hakan Göker ve Doç Dr. Tuncer Aslan'a,***

*Antiplatelet aktivite çalışmalarımındaki yardımlarından dolayı **Doç. Dr. Yeşim Özkan'a,***

*Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen **Prof. Dr. Anatoli Dimoglo, Doç Dr. Tijen Önkol, Doç Dr. Deniz Doğruer, Dr. Ecz. H. Ozan Gülcan, Dr. Ecz. Seval Korkmaz, Meral Şirin Çolak ve Yasemin Şahin'e,***

*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,*

*Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme ve sevgili eşime,*

*en içten duygularıyla teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER

<b>Şekiller</b>	<b>i</b>
<b>Tablolar</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>6</b>
2.1. Piridazin Halka Sistemi	6
2.1.1. Sentez Yöntemleri	8
2.1.1.1. Doymamış 1,4-Diketonlardan Hareketle Piridazin Sentezi	9
2.1.1.2. 3(2H)-Piridazinonlardan Hareketle Piridazin Sentezi	9
2.1.1.3. Furan Türevlerinden Hareketle Piridazin Sentezi	11
2.1.1.4. Diels-Alders Tepkimesiyle Piridazin Sentezi	12
2.1.2. Piridazinin Tepkimeleri	12
2.2. 3(2H)-Piridazinon Halka Sistemi	18
2.2.1. Sentez yöntemleri	20
2.2.1.1. Asiklik Bileşiklerin Halka Kapanması Tepkimeleri İle 3(2H)-Piridazinon Sentezi	20
2.2.1.1.1. 4-Keto Asit Türevlerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi	20
2.2.1.1.2. 1,4-Dikarboksilik Asitlerden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi	26
2.2.1.1.3. 1,2-Dikarbonil Bileşiklerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi	27
2.2.1.1.4. Asiklik Bileşiklerin Kullanıldığı Diğer Sentez Yöntemleri	29
2.2.1.2. Çeşitli Heterosiklik Halka Sistemlerinden 3(2H)-Piridazinon Sentezi	31
2.2.1.3. Piridazin Türevlerinden 3(2H)-Piridazinon Sentezi	32
2.2.2. Kimyasal tepkimeleri	37
2.2.2.1. 3(2H)-Piridazinon N-2 Azotunun Yer Değiştirme Tepkimeleri	37
2.2.2.1.1. Alkilleme Tepkimeleri	37
2.2.2.1.2. Açılma Tepkimeleri	42
2.2.2.2. Totomerik Yapı Üzerinden Halojen İle Yer Değiştirme Tepkimeleri	43
2.2.2.3. Piridazinon Halkasına Elektrofilik ve Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri	45
2.2.2.4. Piridazinonların İndirgenme Tepkimeleri	47
2.2.2.5. Piridazinon Halkasının Diğer Tepkimeleri	49
2.2.3. Spektral özellikleri	51
2.2.3.1. IR Spektroskopisi	51
2.2.3.2. <sup>1</sup> H-NMR Spektroskopisi	51
2.2.4. Piridazinon Türevlerinin Biyolojik Etkinlikleri	52
2.3. Antiplatelet Etki Hakkında Genel Bilgi	66

2.3.1. Antitrombotik İlaçlar: Antikoagülan İlaçlar, Antitrombotik İlaçlar ve Trombolitik İlaçlar	66
2.3.2. Platelet Fonksiyon Testleri	77
2.3.2.1. Genel Platelet Fonksiyon Testleri	78
2.3.2.1.1. Kanama Zamanı	78
2.3.2.1.2. PFA-100 in vitro Platelet Fonksiyon Analiz Cihazı	78
2.3.2.1.3. Xylum Pıhtı İmza Analiz Cihazı	78
2.3.2.2. Platelet Agregasyon Testleri	79
2.3.2.2.1. Agregometre ile Platelet Agregasyonunun Belirlenmesi	79
2.3.2.2.2. Spontan platelet Agregasyonu	79
2.3.2.2.3. Agonist ile İndüklenen Platelet Agregasyonu	80
2.3.2.2.4. Ristosetin ile Oluşan Platelet Aglütinasyonu	80
2.3.2.2.5. Tam Kan Platelet Agregasyonu	80
2.3.2.2.6. Hızlı Platelet Fonksiyon Testi	81
2.3.2.2.7. Shear-Induced Platelet Agregasyon Ölçümü	81
2.3.2.2.8. Platelet Fonksiyonlarının Akım Altında Değerlendirilmesi	82
2.3.2.3. Diğer Yöntemler	82
2.3.2.3.1. Çözünabilir Platelet Aktivasyon Belirleyicilerinin Ölçülmesi	82
2.3.2.3.2. Akış Sitometrisi	83
2.4. PASS(Prediction of Activity Spectra for Substances) Programı Hakkında Genel Bilgi	84
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	93
3.1. Kimyasal Çalışmalar	93
3.1.1. Materyal ve Yöntem	93
3.1.1.1. Kimyasal Bileşikler	93
3.1.1.2. Sentez Yöntemleri	94
3.1.1.3. Analitik Kontroller	99
3.2. Biyolojik Etkinlik Tayini Çalışmaları	101
3.2.1. Antiplatelet Etkinlik Tayini	101
3.2.1.1. Materyal	101
3.2.1.2. Yöntem	101
<b>4. BULGULAR</b>	103
4.1. Kimyasal Çalışmalar	103
4.1.1. 2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 1)	103
4.1.2. 2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 2)	104
4.1.3. 2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 3)	106
4.1.4. 2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 4)	107

4.1.5. 2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 5)	109
4.1.6. 2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 6)	110
4.1.7. 2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 7)	111
4.1.8. 2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 8)	113
4.1.9. 2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 9)	114
4.1.10.2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 10)	116
4.1.11.2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon(Bileşik 11)	117
4.1.12.2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon(Bileşik 12)	119
4.1.13. 2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 13)	120
4.1.14.2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon(Bileşik 14)	122
4.1.15.2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon(Bileşik 15)	123
4.1.16.2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 16)	125
4.1.17.2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon(Bileşik 17)	126
4.1.18.2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 18)	128
4.1.19. 2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 19)	129
4.1.20.2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon(Bileşik 20)	131
4.1.21.2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon(Bileşik 21)	132
4.1.22.2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 22)	134
4.1.23. 2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 23)	135
4.1.24.2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 24)	137
4.1.25. Etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il) asetat (Bileşik 25)	138
4.1.26. 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il) asetik asit (Bileşik 26)	139
4.2. Biyolojik Etkinlik Tayini Çalışmaları	141
<b>5. SONUÇ ve TARTIŞMA</b>	142
<b>6. ÖZET</b>	155
<b>7. SUMMARY</b>	157
<b>8. KAYNAKLAR</b>	158
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	174

## Şekiller

Şekil 1 Nakao ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	2
Şekil 2 Katakami ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	2
Şekil 3 Nakashimo ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	3
Şekil 4 Mochizuki ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	3
Şekil 5 Kagawa ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	3
Şekil 6 Taikawa ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	4
Şekil 7 Alfanso ve arkadaşları tarafından sentezlenen 6-aril-3(2H)-piridazinon türevleri	4
Şekil 8 Sotelo ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	5
Şekil 9 Sentezlenmesi amaçlanan 3(2H)-piridazinon türevleri	5
Şekil 10 Piridazomisin	6
Şekil 11 Piridazin halkasının Kekule yapıları	7
Şekil 12 Diese tarafından fenilhidrazon ile 2,3-diasetilsüksinik asit dietil esterinin tepkimesinden sentez edildiği bildirilen bileşik	8
Şekil 13 Levulinik asit fenilhidrazondan hareketle piridazin sentezi	8
Şekil 14 Benzo[c]sinnolinden hareketle piridazin sentezi	9
Şekil 15 Dibenzoiletilen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi	9
Şekil 16 3(2H)-piridazinondan hareketle piridazin sentezi	10
Şekil 17 Maleik anhidritten hareketle piridazin eldesi	10
Şekil 18 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile Grignard bileşiklerinin tepkimesinden piridazin türevlerinin sentezi	10
Şekil 19 Grignard bileşikleri ile 3(2H)-piridazinon türevlerinin tepkimesinden piridazin sentezi	11
Şekil 20 Furandan hareketle piridazin sentezi	11
Şekil 21 Diels-Alder tepkimesiyle piridazin sentezi	12
Şekil 22 Piridazin halkasının asit katalizör ve sıcaklık etkisiyle yeniden düzenlenme tepkimeleri	12
Şekil 23 3,6-Dialkoksipiridazinin metil iyodür veya dimetil sülfat varlığında yeniden düzenlenme tepkimesi	13
Şekil 24 Piridazin türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesi	13
Şekil 25 3,6-Dimetoksipiridazinin katım tepkimeleri	14
Şekil 26 3,6-Dikloropiridazinin lityum tetrametilpiperidin ile tepkimesi	14
Şekil 27 Piridazin halkasının Reissert tepkimesi	15
Şekil 28 3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Craft alkillenmesi	15
Şekil 29 3,6-Dikloropiridazinin nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri	16
Şekil 30 Piridazin halkası üzerindeki sübstitüentlerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine etkileri	16
Şekil 31 3-Kloro-5-aminopiridazinden hareketle 3-alkoksi türevinin elde edilmesi	17
Şekil 32 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-metoksi-3,6-dikloropiridazinin hazırlanışı	17

Şekil 33 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-amino-3,6-dikloropiridazin elde edilmesi	17
Şekil 34 Piridazin N-oksit elde edilmesi	18
Şekil 35 Etil 4-piridazinkarboksilatın radikalik açılma tepkimesi ile aril veya alkil 4-piridazinil ketonların elde edilmesi	18
Şekil 36 3(2H)-Piridazinon numaralandırılması	18
Şekil 37 3(2H)-piridazinon totomerleri	19
Şekil 38 Bazı piridazinon türevlerinin pKa değerleri	19
Şekil 39 Levulinik asit fenil hidrazondan 2-fenil-6-metil-3(2H)-piridazinon sentezi	20
Şekil 40 Benzaldehit ve levulinik asitten hareketle 5-sübstitüe benziliden-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi	21
Şekil 41 4-keto asit türevinden hareketle piridazinon sentezi	21
Şekil 42 4-Keto asitlerin semikarbazit ile tepkimesi	22
Şekil 43 Mukoklorik asitten hareketle 6-aril-4,5-dikloro- 3(2H)-piridazinon türevleri	23
Şekil 44 Fenaçil klorür ve dietilmalonattan hareketle 4-etoksikarbonil-6-fenil-3(2H)-piridazinon sentezi	23
Şekil 45 Kalkonlardan hareketle 4,6-difenil-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi	24
Şekil 46 4-Fenil-1,4-keto asitlerden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi	25
Şekil 47 Benzaldehit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinonların sentezi	25
Şekil 48 Maleik anhidritten hareketle 2,4,5-trisübstitüe maleik hidrazit elde edilişi	26
Şekil 49 3-Sübstitüe maleik anhidritin hidrazin ile tepkimesi	26
Şekil 50 Diklorosüksinik anhidrit ve hidrazinden hareketle 4-kloromaleik hidrazit sentezi	27
Şekil 51 Dietil 2-açilsüksinattan hareketle 4-etoksikarbonilpirazolon ve 4-etoksikarbonil 3(2H)-piridazinon sentezi	27
Şekil 52 2-Dikarbonil bileşiklerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi	28
Şekil 53 1,2-Dikarbonil bileşiklerinin monohidrazonlarından hareketle 2-fenil-4-asetil-3(2H)-piridazinon sentezi	29
Şekil 54 1,2-Difenil-1,2-etandion türevlerinden hareketle sübstitüe 3(2H)-piridazinon sentezi	29
Şekil 55 Keten diasetalden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi	30
Şekil 56 İzoksazol türevlerinden hareketle CAN veya katalitik hidrojenasyon varlığında yükseltgenmiş ve redüklenmiş 3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilmesi.	30
Şekil 57 6-Aril-5-kloro-3(2H)-piridazinon sentezi	31
Şekil 58 5-Etoksi-2,5-dihidrofuran-2-on ve hidrazin türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi	31
Şekil 59 4-Asetil-5-sübstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ile hidrazin hidratın tepkimesinden elde edildiği bildirilen 5-sübstitüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri	32
Şekil 60 3-Halopiridazin türevlerinin asit ortamda 3(2H)-piridazinon türevlerine hidrolizi	32
Şekil 61 3,4,6-trikloropiridazinin sulu NaOH ile hidrolizi	33



Şekil 62 6-Kloro-3-metoksi-4-metilpiridazinden derişik amonyakla aminopiridazinin türevinin eldesi	33
Şekil 63 3-Metoksi-6-kloropiridazinin asidik ve bazik ortamda 3(2H)-piridazinin türevlerine hidrolizi	34
Şekil 64 3-Hidroksimetil-6-metoksi-4-piridazinden hareketle 6-karboksi-3(2H)-piridazinin eldesi	34
Şekil 65 Piridazin-O-glikozitlerin civa bromür katalizörlüğünde N-glikozitleri oluşturması	34
Şekil 66 3,6-Dialliloksi-4-piridazinin Claisen tipi reorganizasyonu	35
Şekil 67 3,6-Dialkoksipiridazinin N-alkilleme tepkimesi	35
Şekil 68 3,6-Dimetoksi-4-piridazin N-oksit tepkimeleri	36
Şekil 69 3,6-Dialkoksipiridazin N-oksitin alkil halojenürlerle tepkimesi	36
Şekil 70 6-Aril-3(2H)-piridazinin alkilleme tepkimeleri	37
Şekil 71 Diazometan varlığında 6-metil-3(2H)-piridazinin alkilleme tepkimesi	38
Şekil 72 Dimetil sülfat varlığında 3(2H)-piridazinin alkilleme tepkimesi	38
Şekil 73 Dimetilformamid dimetilasetalin 3(2H)-piridazinin için metilasyon ajanı olarak kullanıldığı tepkime	38
Şekil 74 3(2H)-piridazinin türevlerinin alkilleme tepkimeleri	39
Şekil 75 Gümüş tuzu varlığında 3(2H)-piridazinin türevlerinin alkilleme tepkimeleri	39
Şekil 76 Maleik hidrazitin dimetil sülfat ile alkillenmesi	40
Şekil 77 Maleik hidrazitin diazometan ile alkillenmesi	40
Şekil 78 Maleik hidrazitin etil kloroasetat ile pH bağımlı tepkimesi	41
Şekil 79 6-Fenil-3(2H)-piridazinin akrilonitril ile Michael tepkimesi	42
Şekil 80 Maleik hidrazitten hareketle N-piridazonilpiridazinin eldesi	43
Şekil 81 3(2H)-Piridazinin fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi	43
Şekil 82 Süksinik hidrazitin fosfor oksibromür ile tepkimesi	44
Şekil 83 3(2H)-piridazinin türevlerinin aromatik Grignard reaktifleri ile tepkimeleri	44
Şekil 84 Aromatik piridazinin türevlerinin aromatik Grignard reaktifleri ile tepkimeleri	44
Şekil 85 2-Metil-3(2H)-piridazinin formilhidrazin ile tepkimesi	45
Şekil 86 3(2H)-Piridazinin türevlerinin elektrofilik yer değiştirme tepkimesi	45
Şekil 87 Dihidropiridazinin türevlerinin fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür karışımı ile yükseltgenme ve elektrofilik yer değiştirme tepkimesi	46
Şekil 88 Halojen sübtitüe piridazinin nitrolama tepkimesi	46
Şekil 89 3(2H)-Piridazinin türevlerinin sodyum metoksit ile nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri	47
Şekil 90 Maleik hidrazitlerin hidrojen ile Raney nikeli varlığında indirgenme tepkimeleri	48
Şekil 91 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinin türevlerinin Wolff-Kishner indirgenmesi şartlarında halka açılma tepkimesi	48
Şekil 92 3(2H)-piridazinin türevlerinden pirazol türevlerinin elde edilmesi tepkimesi	49
Şekil 93 6-Benziloksi-3(2H)-piridazinden formaldehit ile 2-benzil-3,6-piridazindion eldesi	49

Şekil 94 3(2H)-Piridazinonun Mannich tepkimesi	50
Şekil 95 2-Aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin Mannich tepkimesi	50
Şekil 96 3(2H)-piridazinon-1-oksit ve 5(2H)-piridazinon-1-oksitin Mannich tepkimesi	50
Şekil 97 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların aromatik aldehitler ile kondenzasyon tepkimesi	51
Şekil 98 5-Metil-3(2H)-piridazinon	52
Şekil 99 6-Fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon	52
Şekil 100 Emorfazon	52
Şekil 101 4-Amino-2-fenil-6-metil-3(2H)-piridazinon	53
Şekil 102 4-Amino-6-fenil-2-metil-5-vinil-3(2H)-piridazinon	53
Şekil 103 2-Sübstitüe-4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon türevi	53
Şekil 104 6-Metil-5-fenil-3(2H)-piridazinon-4-karboksilik asit türevinden p-trifloroanilin ile elde edilen amit türevi	54
Şekil 105 4,6-Diaril-3(2H)-piridazinon türevleri	54
Şekil 106 4,6-Diaril-3(2H)-piridazinon türevleri	55
Şekil 107 N-sübstitüe 4,6-diaril-3(2H)-piridazinon türevleri	55
Şekil 108 N-Sübstitüe-5-ariliden-6-metil-3(4H)-piridazinon türevi	55
Şekil 109 5-Ariliden-2-(arilpiperazinoalkil)-3(2H)-piridazinon türevleri	56
Şekil 110 Thyas ve arkadaşları tarafından sentezlenen 6-aril-4,5-dihidro 3(2H)-piridazinon türevleri	56
Şekil 111 Slater ve arkadaşları tarafından sentezlenen dihidropiridazinon türevleri	57
Şekil 112 5-Açıl-6-aril-4-nitro-3(2H)-piridazinon türevleri	57
Şekil 113 2-metil-4-sübstitüe-5-asetil-6-(sübstitüearil)-3(2H)-piridazinon	57
Şekil 114 Sircar ve arkadaşları tarafından sentezlenen 3(2H)-piridazinon türevi	58
Şekil 115 Corsano ve arkadaşları tarafından sentezlenen imidazol ve piridazinon halkası taşıyan türevler	58
Şekil 116 6-aril-3(2H)-piridazinon	59
Şekil 117 HCL-31D	59
Şekil 118 PC-09	59
Şekil 119 Amrinon, milrinon, CI-914 ve CI-930 kodlu bileşiklerin kimyasal yapıları	60
Şekil 120 6-[4-(4'-Piridil)aminofenil]-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon hidroklorür	60
Şekil 121 Pimobendan	61
Şekil 122 N-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-6-okso-3-piridazinil)fenil]asetamit ve laktam analogu	61
Şekil 123 5,6-Diaril-3(2H)-piridazinon türevleri	62
Şekil 124 Bemoradan ve zardaverin kimyasal yapıları	62
Şekil 125 Leshar ve arkadaşları tarafından sentezlenen 3(2H)-piridazinon türevleri	62
Şekil 126 2-[[[2-(2-siyano-3-metil-1-guanidino)etil]tiyo]metil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon	63
Şekil 127 Redpath tarafından sentezlenen piridazinon türevleri	63

Şekil 128 2-(2-floro-5-triflorometilfenil)-4-kloro-5-(1-metilhidrazino) -3(2H)-piridazinon	63
Şekil 129 Nitelea ve arkadaşları tarafından sentezlenen 6-aril-3(2H)-piridazinon türevleri	64
Şekil 130 6-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri	64
Şekil 131 5-aminometil-2-sübstitüe-6-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri	64
Şekil 132 2-fenil-5-floro-6-hidroksi-3(2H)-piridazinon	65
Şekil 133 Coudert ve arkadaşları tarafından çalışılan 4,6-diaril-3(2H)-piridazinon türevleri	65
Şekil-134 Arter çeperinin yırtılması sonucu meydana gelen trombosit agregasyonuna yol açan olaylar zinciri ve antitrombotik ilaçların etki yerleri	72
Şekil 135 17 <sup>th</sup> International Symposium on Medicinal Chemistry Barcelona, İspanya, Eylül 2002'de sunulan bileşiğin yapısı ve tahmin edilen biyolojik aktivite spektrumu	90
Şekil 136 Gleevec'in PASS tahminleri	91
Şekil 137 Antitüberküloz aktivite gösteren kimyasal bir bileşiğin PASS tahmini	92
Şekil 138 Gliksalik asit ve asetofenon türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi	142
Şekil 139 Etil 2-(6-(4-sübstitüefenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat türevlerinin sentezi	143
Şekil 140 2-(6-(4-sübstitüefenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit türevlerinin sentezi	143
Şekil 141 [6-(4-sübstitüefenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]asetamit türevlerinin sentezi	144

## Tablolar

Tablo 1 ChemSketch'de oluşturulan benzenin MOLfile içeriği	86
Tablo 2 Fenol için; MNA/0, MNA/1, MNA/2- sıfır, birinci ve ikinci derece MNA tanımlayıcıları	87
Tablo 3 Bileşiklerin antiplatelet etkinlik sonuçları	141
Tablo 4 PASS programında çıkan olası etkinliklerinden platelet antagonist etki, antitrombotik etki ve platelet agregasyon inhibitörü etkisinin $P_a$ ve $P_i$ değerleri	146
Tablo 5 Bileşiklerin PASS programındaki etki, etki mekanizması ve metabolizması ile ilgili veriler	147
Tablo 6 Sentezi yapılan bileşiklerin kimyasal yapıları	156

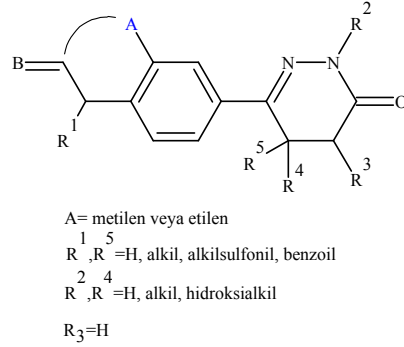
## 1. GİRİŞ

Gelişmiş batı ülkelerinde, tromboembolik hastalıklar ölüm ve engellilik durumlarının birinci sebebidir. Bu nedenle, yeni, güvenli, yüksek etkinliğe sahip platelet agregasyon inhibitörlerinin geliştirilmesi, medisinal kimyanın başlıca araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır<sup>1</sup>.

Homeostatik sistem fizyolojik koşullar altında sıvı kan akışını korumak ve vasküler hasar bölgesinde bir pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde reaksiyon göstermek görevini üstlenmiştir. Tromboz (damar içinde pıhtı veya trombus oluşumu), normal hemostatik sürecin patolojik yayılmasıdır ve damar duvarının hasar görmesini takiben ortaya çıkan kan kaybını engellemek için gereklidir. Fizyolojik koşullar altında, plateletlerin hasarlı damar çeperlerinin subendotelyumuna yapışması ve izleyen platelet agregasyonu homeostazda rol oynayan olaylardır. Bununla birlikte, platelet agregatlarının damar içindeki oluşumu, miyokardiyal ve serebral sirkülasyon düzensizlikleri, venöz ve arteriyel trombozlar, kardiyak ve serebral enfarktüs ve ateroskleroz gibi bir çok kardiyovasküler hastalığın ve kalp-damar cerrahisinde emboli riskinin oluşmasında önemli bir faktördür. Bu klinik durumlarda, agregasyonu inhibe eden ilaçların geliştirilmesi koruyucu ve tedavi edici olarak yeni yaklaşımlar getirmiştir. Şimdiye kadar kullanıma sunulmuş etkin bileşikler, (asetil salisilik asit, sulfinpirazon ve dipiridamol gibi) göreceli olarak düşük bir etkinliğe sahiptirler, dolayısıyla elde edilen sağıltım sonuçları tatmin edici değildir ve bu alanda yeni bileşiklerin geliştirilmesi büyük ilgi çekmektedir. Ayrıca, bu ilaçların aspirin direnci, nötropeni riski, kanama ve trombositopeni gibi dezavantajları saptanmıştır. Bundan dolayı, daha güvenli ve etkili antiplatelet ajanların geliştirilmesinin, aterotrombozdan korunmada ve tedavi etmede yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. Kapsamlı bir etki mekanizmasına sahip olan yeni ajanlar sadece ilaç olarak değil,

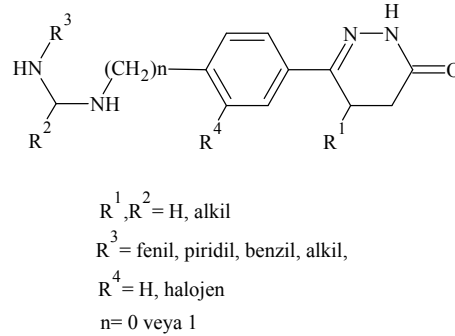
platelet işlevi ile ilgili olarak önemli bilgi sağlayan farmakolojik araçlar oldukları için de büyük ilgi çekmektedirler<sup>2-10</sup>.

1981'de Nakao ve arkadaşları antitrombotik ve antihipertansif etkili piridazinon türevlerini sentezlemiştir<sup>11</sup> (Şekil 1).



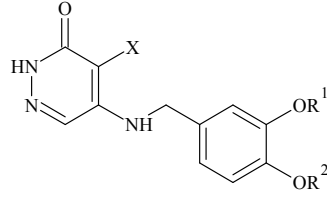
Şekil 1: Nakao ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

1985 yılında Katakami ve arkadaşları 6-(süstitüe fenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerini sentezlemişler ve bunların güçlü platelet agregasyon inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir<sup>12</sup> (Şekil 2).



Şekil 2: Katakami ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

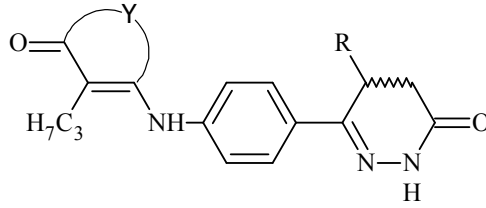
1992 yılında Nakashimo ve arkadaşları sentezledikleri piridazinon türevlerinin platelet sayısında azalmaya yol açtığını belirtmiştir<sup>13</sup> (Şekil 3).



$R^1, R^2 = H, C_{1-4}$  alkil  $X = Cl, Br$

Şekil 3: Nakashimo ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

1997 yılında Mochizuki ve arkadaşları sentezledikleri piridazinon türevlerinin platelet agregasyonunu önlediğini bildirmiştir<sup>14</sup> (Şekil 4).

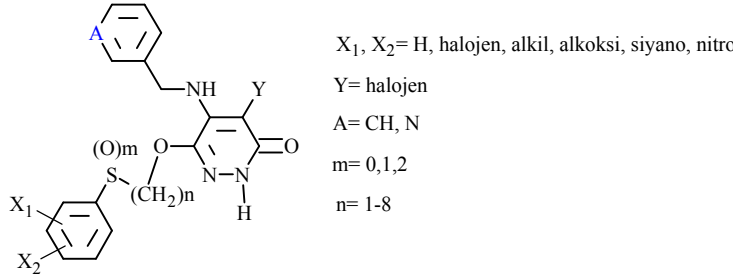


$Y = (CH_2)_2$  veya  $(CH_2)_3$

$R = H, \text{metil}$

Şekil 4: Mochizuki ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

Kagawa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada antiplatelet etki gösterdiklerini belirledikleri Şekil 5'deki yapıya sahip piridazinon türevlerini sentezlemiştir<sup>4</sup> (Şekil 5).



$X_1, X_2 = H, \text{halojen, alkil, alkoksi, siyano, nitro}$

$Y = \text{halojen}$

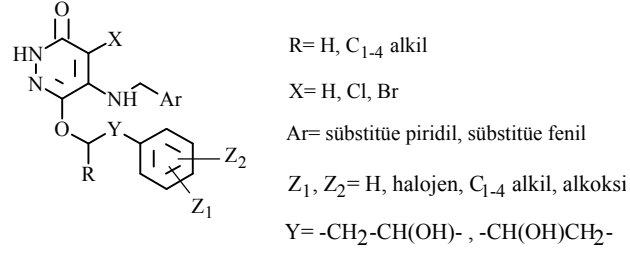
$A = CH, N$

$m = 0, 1, 2$

$n = 1-8$

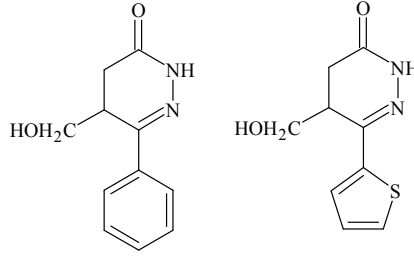
Şekil 5: Kagawa ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

1998 yılında Tanikawa ve arkadaşları Şekil 6'daki yapıya sahip bileşikler sentezlemiş ve bu bileşiklerin güçlü antiplatelet etki gösterdiklerini bildirmiştir<sup>15</sup>(Şekil 6).



Şekil 6: Taikawa ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

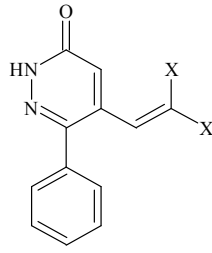
1999 yılında Alfanso ve arkadaşları Şekil 7'de genel yapısı verilen 6-aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin antiplatelet etki gösterdiklerini bildirmiştir<sup>16</sup>.



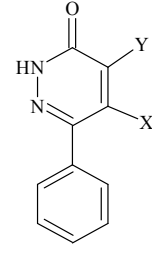
Şekil 7: Alfanso ve arkadaşları tarafından sentezlenen 6-aril-3(2H)-piridazinon türevleri

2002 yılında Sotelo ve arkadaşları 5-süstitüe-6-fenil-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler sentezlemişler ve bunlardan bazılarının platelet agregasyonunu inhibe ettiğini saptamışlardır<sup>2,5,7,8</sup>. Aynı araştırmacılar, 4,5-disüstitüe-6-fenil-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerden bazılarının doza bağımlı etkinlik gösterdiklerini ve 5-süstitüe analoglarından daha etkin oldukları bulmuşlardır<sup>10</sup> (Şekil 8).





X= COOMe, CN, COOEt, COMe

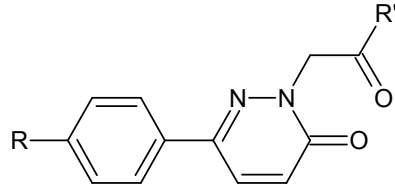


X=COOH,COOMe,NH<sub>2</sub>,COOEt

Y= CN, NO,NH<sub>2</sub>, halojen

Şekil 8: Sotelo ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

Biz de yukarıda belirtilen nedenlerle piridazinon türevi antiplatelet etkili olabilecek Şekil 9'da genel kimyasal formülleri verilen bileşikleri sentez etmeyi ve sentezlenen bileşiklerin antiplatelet etki gösterip göstermediklerini incelemeyi amaçladık.



R= H, CH<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

R'= fenil piperazinil, 3-klorofenil piperazinil, 4-florofenil piperazinil, 3-(triflorometil)fenil piperazinil, 4-klorofenil piperazinil, 2-piridinil piperazinil

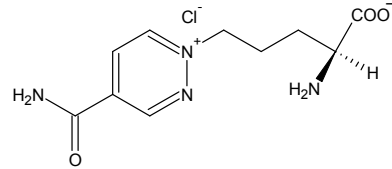
Şekil 9: Sentezlenmesi amaçlanan 3(2H)-piridazinon türevleri

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Piridazin Halka Sistemi

Piridazin, 1,2-diazin veya 1,2-diazabenzen yapısına sahip bir halka sistemidir. Üç izomerik diazinden (piridazin, pirimidin, pirazin) biri olan piridazin, halka içi bir hidrazon olarak da kabul edilmektedir<sup>17,18</sup>.

Piridazin türevi bir bileşik ilk kez 1886 yılında Fischer tarafından levulinik asit ve fenilhidrazinden hareketle sentez edilmiştir. Piridazin halkası doğada yaygın olmamakla birlikte, ilk kez 1988 yılında, aromatik piridazin yapısına sahip ilk doğal kökenli bileşik olan piridazomisin izole edilmiştir. *Streptomyces violaceoniger* sp. *griseofuscus*' un kültüründen izole edilen piridazomisinin (Şekil 10) *Mucor hiemalis*'e karşı etkili antifungal bir antibiyotik olduğu bildirilmiştir<sup>19</sup>.



Şekil 10: Piridazomisin

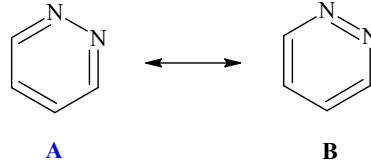
Piridazin, elektrofilik yer değiştirme tepkimelerine dirençli bir heteroaromatik bileşiktir<sup>17,18</sup>.

Oda sıcaklığında renksiz, yüksek kaynama noktasına sahip bir sıvı (208 °C) (e.d. -8 °C) olan piridazin, piridine benzer kokulu bir maddedir. Yüksek kaynama noktasına sahip olması yüksek dipol momenti (3.95 D) ile açıklanabilir. Azot atomları üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri nedeniyle suyla hidrojen bağı yapabildiği ve bu nedenle, sudaki çözünürlüğünün iyi olduğu, alkol ve su ile tamamen karıştığı, benzen ve

eterde de çözüldüğü ancak ligroin ve sikloheksanda çözünmediği bildirilmiştir<sup>18</sup>.

Piridazin diazinler arasında en yüksek pKa değerine sahiptir (piridazin pKa 2.33; pirimidin pKa; 1.30; pirazin pKa; 0.6 ). Piridinden( pKa; 5.33) zayıf, fakat pirimidin ve pirazinden kuvvetli bazdır<sup>17, 18</sup>.

Piridazin iki Kekule yapısı ile gösterilebilen aromatik bir halka sistemidir<sup>17,18</sup> (Şekil 11).



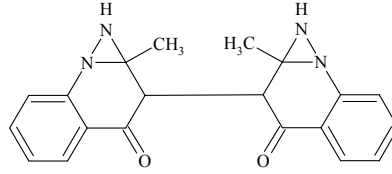
Şekil 11: Piridazin halkasının Kekule yapıları

Çeşitli sübstitüe piridazinlerin X-ışınları kristallografisi ile deneysel olarak saptanan kristal yapılarında; Kekule formlarının eşdeğer olmadığı ve iki azot atomu arasındaki bağın daha çok tek bağ karakterinde olduğu saptanmıştır, dolayısıyla A formu daha baskın olarak kabul edilmektedir. Daha dayanıklı form için rezonans enerjisi Maccola tarafından 22 kcal/mol, Davis tarafından 36.8-39.9 kcal/mol olarak hesaplanmıştır<sup>18</sup>.

Piridazin yapısı için konjügasyon enerjisi, teorik formasyon enerjisi ve deneysel formasyon enerjisi arasındaki farktan hesaplanmış ve Tjebbes tarafından 12.3 kcal/mol, Cox tarafından 10 kcal/mol olarak bulunmuştur<sup>18</sup>.Teorik ve pratik konjügasyon değerleri arasındaki bu fark, iki Kekule formundan birinin rezonans hibrite daha az katkısı olduğunu göstermektedir.

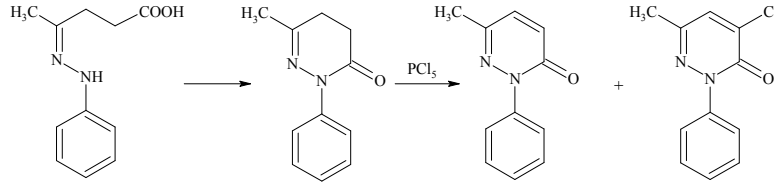
### 2.1.1. Sentez Yöntemleri

Diese, fenilhidrazon ile 2,3-diasetilsüksinik asit dietil esterinin tepkimesinden Şekil-12'de açık formülü verilen dimetiloksikinizin adını verdiği bileşiği elde ettiğini düşünmüştür. Knorr, bu bileşiğin piridazin-3,4-dietil karboksilat türevi olduğunu öne sürerek ilk kez piridazin adını kullanmıştır<sup>20</sup> (Şekil 12).



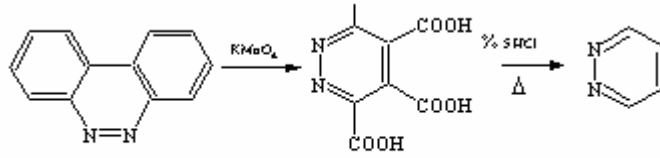
Şekil 12: Diese tarafından fenilhidrazon ile 2,3-diasetilsüksinik asit dietil esterinin tepkimesinden sentez edildiği bildirilen bileşik

İlk sübtitüe piridazin, 1886 yılında Fischer tarafından levülinik asit fenilhidrazonun siklizasyonu ve daha sonra fosfor pentaklorürle oksidasyonu ile hazırlanmıştır<sup>17,18</sup> (Şekil 13).



Şekil 13: Levülinik asit fenilhidrazondan hareketle piridazin sentezi

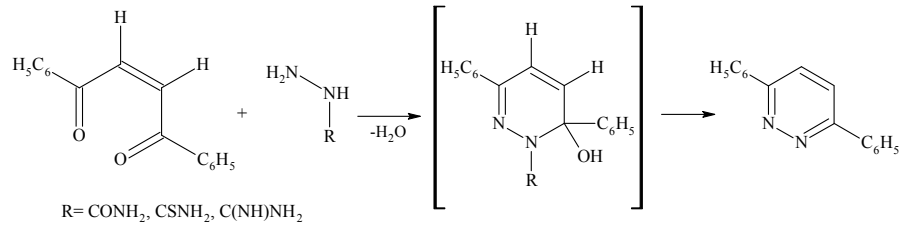
Sübtitüent taşımayan piridazin ise ilk kez 1895 yılında Tauber tarafından sentez edilmiştir. Tauber, benzo[c]sinnolinin potasyum permanganat ile oksidasyonundan elde ettiği, piridazin-3,4,5,6-tetrakarboksilik asidi % 5'lik hidroklorik asit ile 200 ° C'de dekarboksile ederek piridazini elde etmiştir<sup>21</sup> (Şekil 14).



Şekil 14: Benzo[c]sinnolinden hareketle piridazin sentezi

### 2.1.1.1. Doymamış 1,4-Diketonlardan Hareketle Piridazin Sentezi

Birçok alkil veya aril süstitüe piridazin türevinin, doymamış 1,4-diketon ve hidrazinden tek basamakta elde edildiği ve tepkimede hidrazin yerine semikarbazit, tiyosemikarbazit ve aminoguanidin gibi bileşiklerin de kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>17,22,23</sup> (Şekil 15).

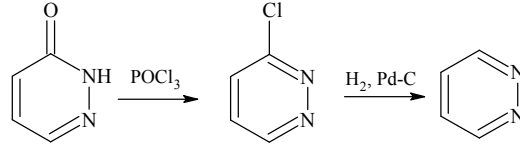


Şekil 15: Dibenzoiletilen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi

Bu tepkimede, doymamış 1,4-diketonların *cis* izomerlerinin yeğlendiği, *trans* izomerler ile piridazinlerin genellikle oluşmadığı, fakat bazı *trans* izomer hidrazonların glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılmasıyla düşük verimle de olsa piridazinlerin elde edilebileceği bildirilmiştir<sup>23,24</sup>.

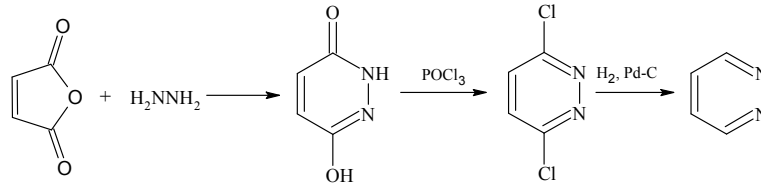
### 2.1.1.2. 3(2H)-Piridazinonlardan Hareketle Piridazin Sentezi

3(2H)-Piridazinonun fosfor oksiklorür ile 3-kloropiridazin türevine dönüştürülmesi ve daha sonra halkaya bağlı klor atomunun uzaklaştırılması ile piridazin hazırlanmıştır<sup>25</sup> (Şekil 16).



Şekil 16: 3(2H)-piridazinondan hareketle piridazin sentezi

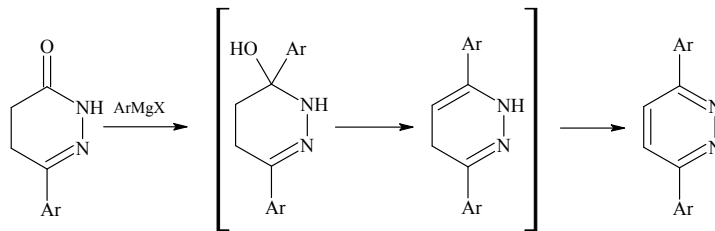
Piridazinin elde edilmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntem, de maleik anhidridin hidrazin hidratla halka kapanması tepkimesidir. Bu tepkime sonucunda elde edilen piridazin-3,6-dion, fosfor oksiklorür ile tepkimeye sokularak 3,6-dikloropiridazin ve bunu izleyen basamakta, klor uzaklaştırılması ile piridazin elde edilmiştir<sup>26</sup> (Şekil 17).



Şekil 17: Maleik anhidritten hareketle piridazin eldesi

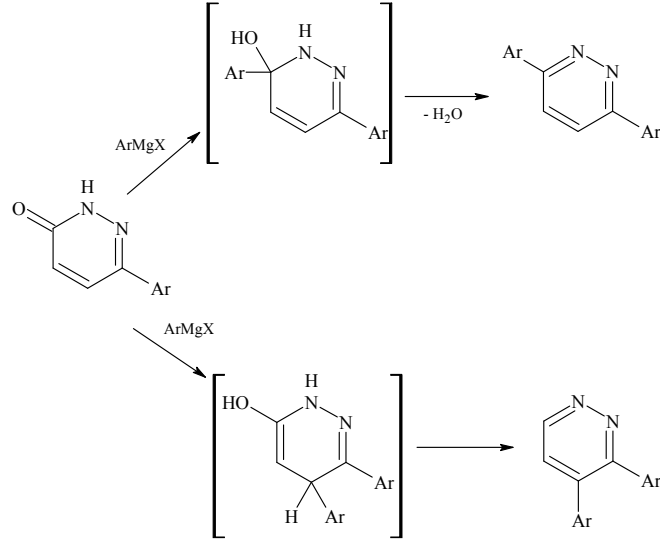
İndirgenmiş aromatik piridazinonların, aromatik Grignard bileşikleri ile tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir.

a) İndirgenmiş piridazinonlara Grignard bileşiklerinin 1,2-katımı ile piridazinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>27-29</sup> (Şekil 18).



Şekil 18: 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile Grignard bileşiklerinin tepkimesinden piridazin türevlerinin sentezi

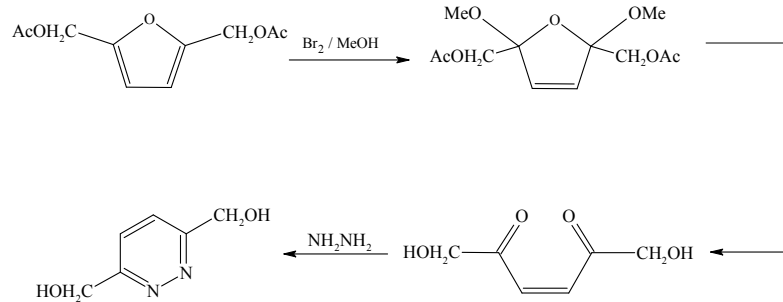
b) 3(2H)-Piridazinon türevlerine Grignard bileşiklerinin 1,4-katımı: Grignard bileşiklerinin 3(2H)-piridazinonlar ile 1,2- ve 1,4-katım tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir<sup>18,27</sup> (Şekil 19).



Şekil 19: Grignard bileşikleri ile 3(2H)-piridazinon türevlerinin tepkimesinden piridazin sentezi

### 2.1.1.3. Furan Türevlerinden Hareketle Piridazin Sentezi

Piridazinin elde edilmesinde kullanılan yöntemlerden bir diğeri ise furan türevlerinden hareketle piridazin yapısına sahip bileşiklerin elde edilmesidir. 2,5-Disübstitüe furan türevinin metanol içinde brom ile tepkimesinden 2,5-dihidrofuran türevi hazırlanmış ve daha sonra dihidrofuran türevinin asit hidrolizinden elde edilen ara ürünün hidrazin ile muamelesi ile piridazin türevi sentez edilmiştir<sup>18,30</sup> (Şekil 20).

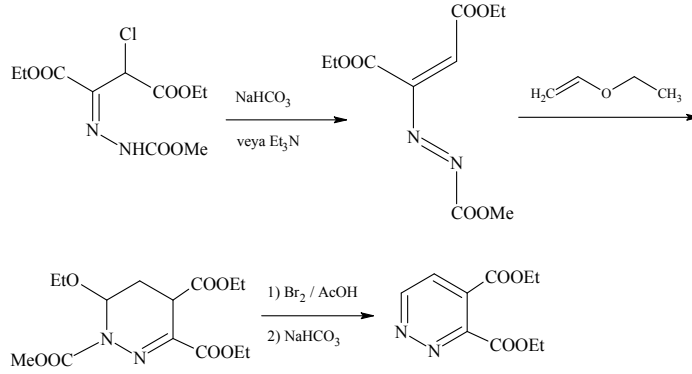


Şekil 20: Furandan hareketle piridazin sentezi

#### 2.1.1.4. Diels-Alders Tepkimesiyle Piridazin Sentezi

Değişik alkil ve aril sübtitüe tetrahidropiridazinlerin elde edilmesinde kullanılan uygun bir sentez yoludur. Tetrahidropiridazinin eldesinde dienofil olarak çoğu zaman bir dialkilazo dikarboksilat türevi kullanılmaktadır.

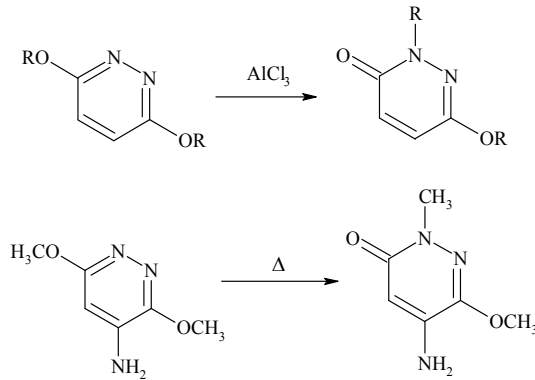
1,2-Diaza-1,3-dien türevinin etil vinil eter ile tepkimesinden elde edilen 1,4,5,6-tetrahidropiridazin türevinin yükseltgenmesinden piridazin türevi hazırlanmıştır<sup>31</sup> (Şekil 21).



Şekil 21: Diels-Alder tepkimesiyle piridazin sentezi

#### 2.1.2. Piridazinin Tepkimeleri

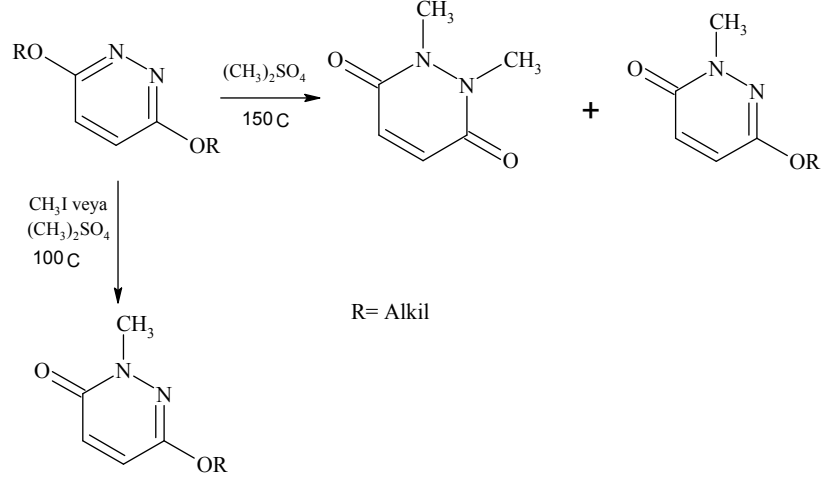
3,6-Dialkoksipiridazinlerden yüksek sıcaklıkta veya organik asitlerin Lewis asitlerinin katalitik etkisiyle, 6-alkoksi-2-alkil-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>32,33</sup> (Şekil 22).



Şekil 22: Piridazin halkasının asit katalizör ve sıcaklık etkisiyle yeniden düzenlenme tepkimeleri

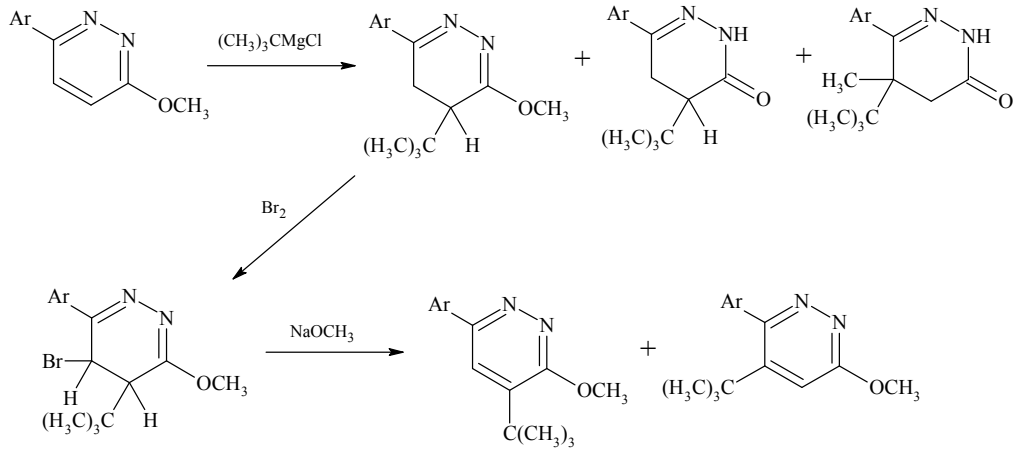


3,6-Dialkiloksipridazinlerin metil iyodür veya dimetil sülfat ile de benzer bir tepkime verdikleri belirtilmiştir<sup>32</sup> (Şekil 23).



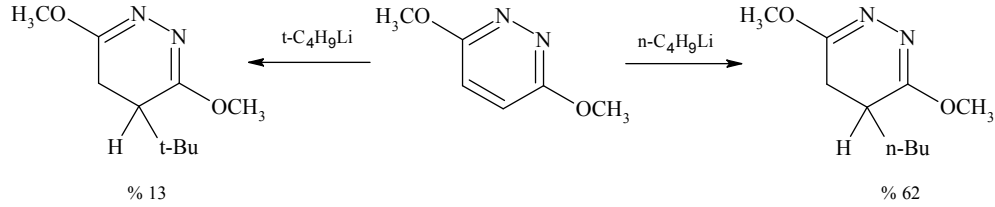
Şekil 23: 3,6-Dialkoksipridazinin metil iyodür veya dimetil sülfat varlığında yeniden düzenlenme tepkimesi

Piridazin türevlerinin alkil Grignard bileşikleri ile verdikleri tepkime çalışılmış ve tersiyer butilmagnezyum klorürün 3-metoksi-6-fenilpiridazin'e 1,2-katım tepkimesinden, ana ürün olarak metoksidihidropiridazinin 4-butil türevi elde edilmiştir. Bu ana ürünün bromlanmasıyla oluşan yapıdan hidrojen bromür ayrılmasıyla, 4- ve 5-butil-3-metoksi-6-fenilpiridazin türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>34</sup> (Şekil 24).



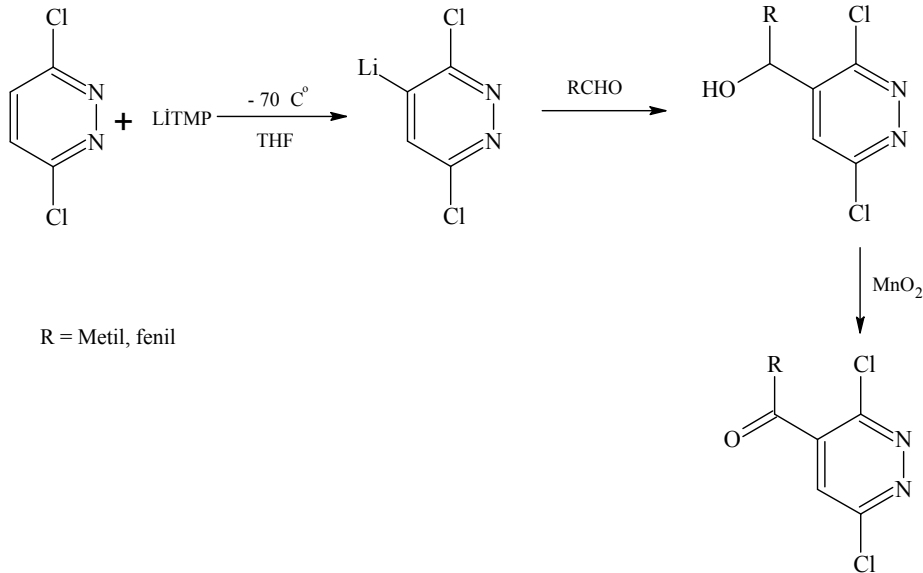
Şekil 24: Piridazin türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesi

3,6-Dimetoksipiridazinin n-butil ve tersiyerbutil lityum ile katım tepkimeleri incelendiğinde, n-butil katım ürünü veriminin tersiyer analoguna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir<sup>35</sup> (Şekil 25).



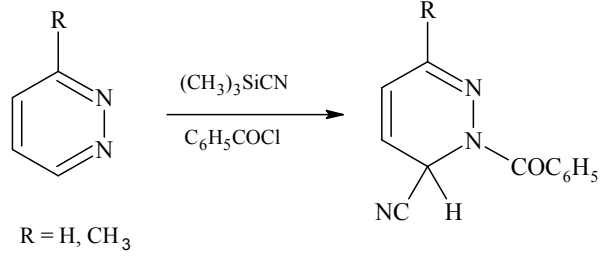
Şekil 25: 3,6-Dimetoksipiridazinin katım tepkimeleri

3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (LITMP) ile tepkimesinden elde edilen lityum türevinin, çeşitli aldehitler ile tepkimesinden ikincil alkol türevleri elde edilmiş ve daha sonra bu alkollerin yükseltgenmesinden dikloropiridazil ketonlar hazırlanmıştır<sup>36,37</sup> (Şekil 26).



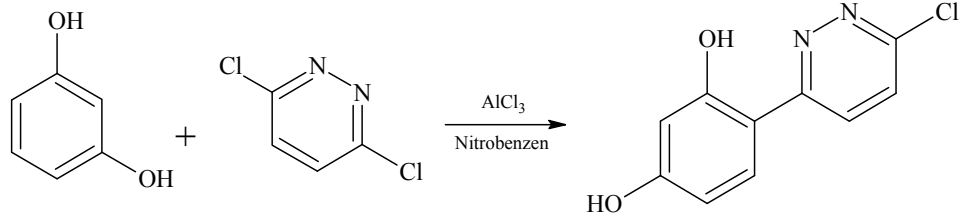
Şekil 26: 3,6-Dikloropiridazinin lityum tetrametilpiperidin ile tepkimesi

Piridazin türevlerinin trimetilsilil siyanür ve benzoil klorür ile tepkimesinden Reissert bileşiği elde edilmiştir<sup>38</sup> (Şekil 27).



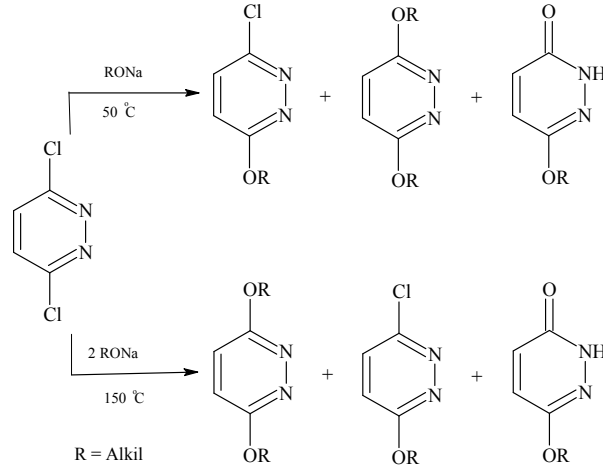
Şekil 27: Piridazin halkasının Reissert tepkimesi

3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Crafts tepkimesi koşullarında alkilleme ajanı olarak davrandığı bildirilmiştir<sup>39</sup> (Şekil 28).



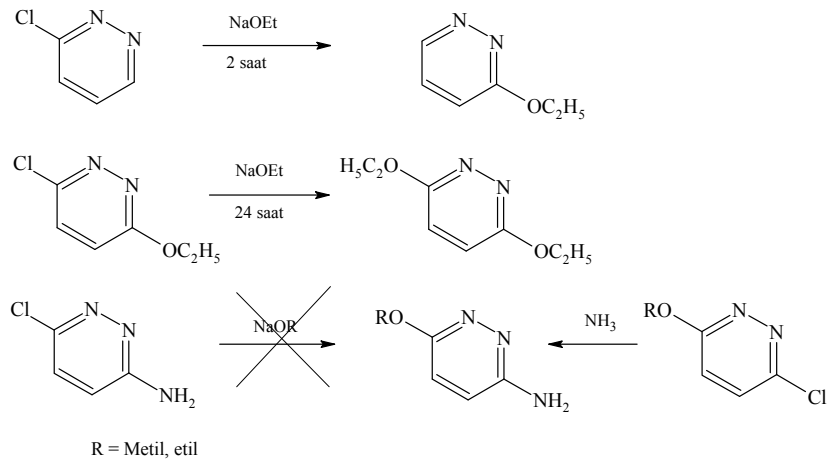
Şekil 28: 3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Craft alkilenmesi

3,6-Dikloropiridazinin sodyum alkoksit varlığında nükleofilik yer değiştirme tepkimesi incelenmiş, düşük sıcaklıklarda ana ürün olarak 3-alkoksi-6-kloropiridazinin olduğu, yan ürün olarak bisalkoksipiridazin, 6-alkoksi-3(2H)-piridazinon ve tepkimeye girmemiş başlangıç bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir. Yüksek sıcaklıkta ve aşırı miktar alkoksit kullanıldığında ise bisalkoksipiridazinin ana ürün olarak meydana geldiği, bunun yanısıra monoalkoksipiridazin ve piridazinon türevleri de elde edilmiştir<sup>18,40,41</sup> (Şekil 29).



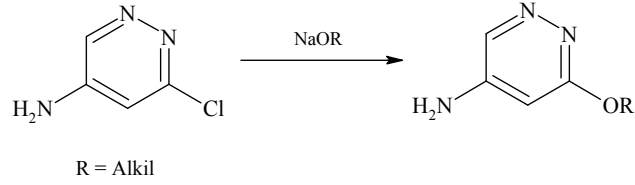
Şekil 29: 3,6-Dikloropiridazin nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri

Piridazin halkası üzerinde elektron salıcı süstitüentlerin bulunuşunun halojenin nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesini zorlaştırdığı veya engellediği bildirilmiştir. 3-Kloro-6-etoksipiridazindeki klor atomunun ayrılmasının, 3-kloropiridazindeki klor atomunun ayrılmasından daha zor olduğu, ayrıca amino grubunun güçlü elektron salıcı etkisi nedeniyle aminopiridazinden halojen süstitüentlerinin ayrılmasının da zor olduğu bildirilmiştir<sup>18, 42-45</sup>. Örneğin, 3-kloro-6-aminopiridazin, sodyum alkoksit veya potasyum alkoksit ile tepkime vermezken 3-amino-6-alkoksipiridazin, 3-kloro-6-alkoksipiridazinin amonyak ile tepkimesinden hazırlanmıştır<sup>18</sup> (Şekil 30).



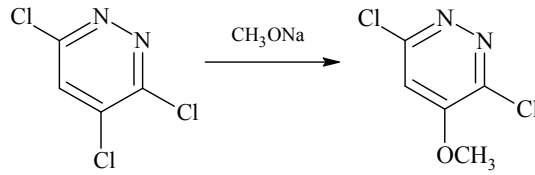
Şekil 30: Piridazin halkası üzerindeki süstitüentlerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine etkileri

Amin süstitüenti beta konumunda ise halojen veya diğer grupların halkadan ayrılması daha az etkilenmektedir<sup>18</sup> (Şekil 31).



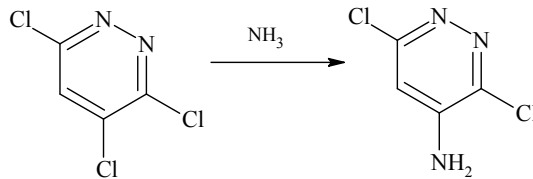
Şekil 31: 3-Kloro-5-aminopiridazinden hareketle 3-alkoksi türevinin elde edilmesi

Piridazin halkasının 4. ve 5. konumundaki halojenlerin, 3. ve 6. konumundaki halojenlere göre alkoksitler ve fenoksitler ile yer değiştirme tepkimelerine daha yatkın oldukları bildirmiştir<sup>43,46,47</sup> (Şekil 32).



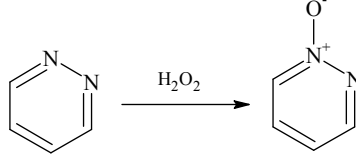
Şekil 32: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-metoksi-3,6-dikloropiridazinin hazırlanışı

3,4,6-Trikloropiridazinin amonyak ile tepkimesinden 4-amino-3,6-dikloro-piridazin elde edilmiştir<sup>42</sup> (Şekil 33).



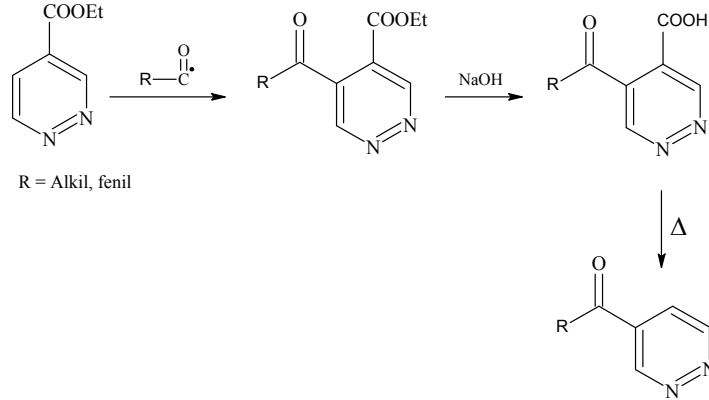
Şekil 33: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-amino-3,6-dikloropiridazin elde edilmesi

Piridazinin glasiyel asetik asit içinde hidrojen peroksit ile tepkimesinden piridazin N-oksit elde edilmiştir<sup>48</sup> (Şekil 34).



Şekil 34: Piridazin N-oksit elde edilmesi

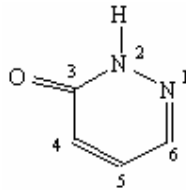
Etil 4-piridazinkarboksilatın açıl radikali ile tepkimesinden 5-açıl-4-piridazinkarboksilat türevlerinin hazırlandığı, daha sonra etoksikarbonil grubunun hidrolizi ve karboksil grubunun karbondioksit kaybetmesiyle aril veya alkil 4-piridazinil keton türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>49</sup> (Şekil 35).



Şekil 35: Etil 4-piridazinkarboksilatın radikalik açılme tepkimesi ile aril veya alkil 4-piridazinil ketonların elde edilmesi

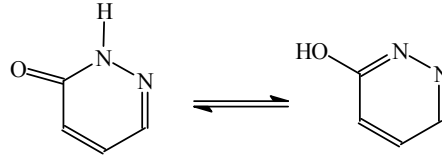
## 2.2. 3(2H)-Piridazinon Halka Sistemi

3(2H)-Piridazinon ve türevleri isimlendirilirken aşağıdaki numaralandırma kullanılmaktadır<sup>18</sup> (Şekil 36).



Şekil 36: 3(2H)-Piridazinon numaralandırılması

İki numaralı konumda süstitüent içermeyen 3(2H)-piridazinon türevlerinde azot atomundaki serbest hidrojeninden dolayı totomer dengesinin söz konusu olduğu belirtilmektedir<sup>50,51</sup> (Şekil 37).

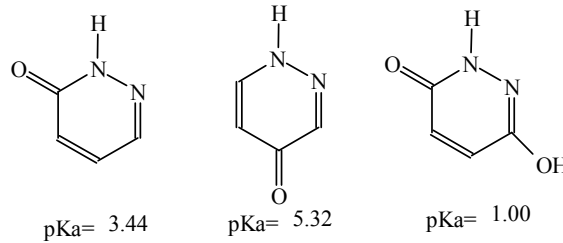


Şekil 37: 3(2H)-piridazinon totomerleri

3(2H)-Piridazinonların spektral bulgularının değerlendirilmesi sonucunda IR ve UV verileri ile baskın olarak okso formunda buldukları belirtilmiştir<sup>18,51,52</sup>.

1,6-dihidro-3-karboksamido-6(1H)-piridazinonun kristal yapısı X-ışını difraksiyon yöntemi ile incelenmiş, bileşiğin okso formunda bulunduğu bildirilmiştir. 4(1H)-piridazinonlara ait spektral veriler de bu yapıların okso formunda olduğunu göstermektedir<sup>17,18</sup>.

Halka içi laktam azotu süstitüe olmayan piridazinonların zayıf asit oldukları, kuvvetli bazlarla ve bazı durumlarda amonyak ve daha bazik aminlerle bile tuz oluşturdukları belirtilmiştir<sup>17,18,53</sup> (Şekil 38).



Şekil 38: Bazı piridazinon türevlerinin pKa değerleri

### 2.2.1. Sentez yöntemleri

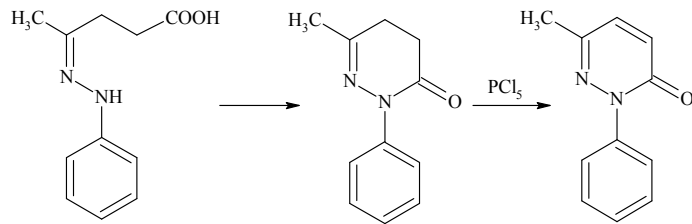
Piridazinon türevlerinin, asiklik bileşiklerden halka kapanması, başka heterosiklik bileşiklerden çevrilme, piridazin ve piridazin türevlerinden yer değiştirme ve ayrılma tepkimeleri ile sentezlenebildikleri bildirilmiştir<sup>18</sup>.

#### 2.2.1.1. Asiklik Bileşiklerin Halka Kapanması Tepkimeleri İle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

Halka kapanması tepkimesi ile piridazinon sentezlemek için en az dört karbonlu bir zincir, uygun bir doymamışlık derecesi, 1 ve 4 numaralı karbon atomları üzerinde hidrazinler veya diazo grupları ile kondenzasyona uğrayabilecek fonksiyonel yapıların bulunması gerektiği bildirilmiştir<sup>18</sup>.

##### 2.2.1.1.1. 4-Keto Asit Türevlerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

Piridazinon ilk kez levulinik asit fenil hidrazondan halka kapanması tepkimesini takiben 2-fenil-6-metil-3(2H)-piridazinona oksidasyon ile sentezlenmiştir<sup>18</sup> (Şekil 39).

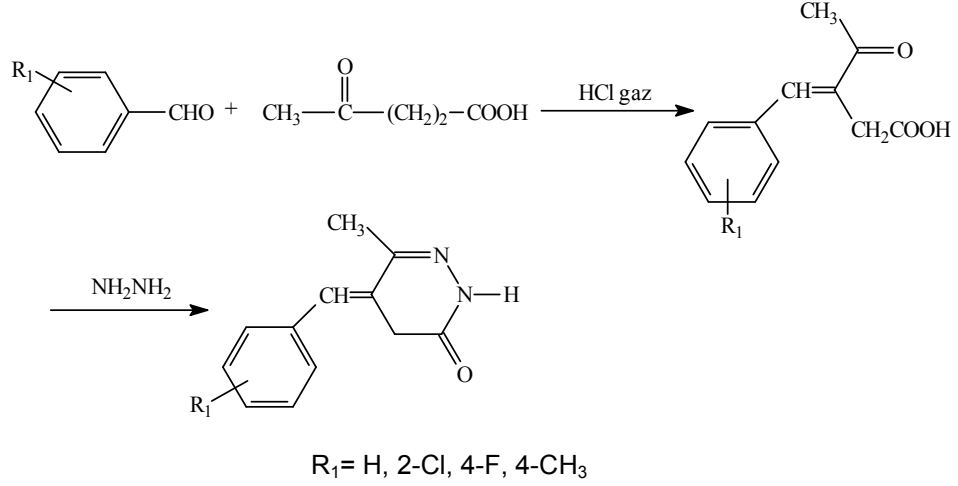


Şekil 39: Levulinik asit fenil hidrazondan 2-fenil-6-metil-3(2H)-piridazinon sentezi

Süstitüe benzaldehit ve levulinik asit karışımının soğukta kuru hidrojen klorür ile doyurulması ve daha sonra oda sıcaklığında 24 saat karıştırılması ile 4-okso-3-süstitüe benzilidenpentanoik asitler hazırlanmış ve bunların hidrazin hidrat ile etanol içinde kaynatılmasıyla,

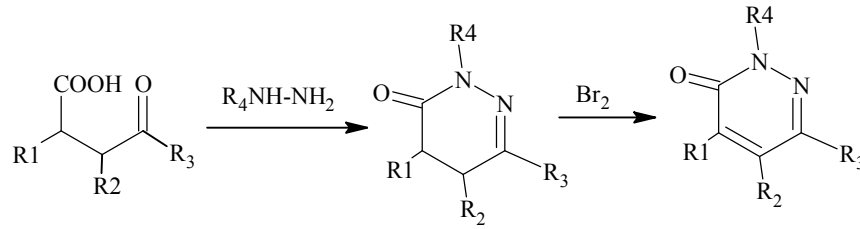


5-sübstitübenziliden-6-metil-(4H)-piridazin-3-on türevleri elde edilmiştir<sup>50,54</sup> (Şekil 40).



Şekil 40: Benzaldehit ve levulinik asitten hareketle 5-sübstitü benziliden-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

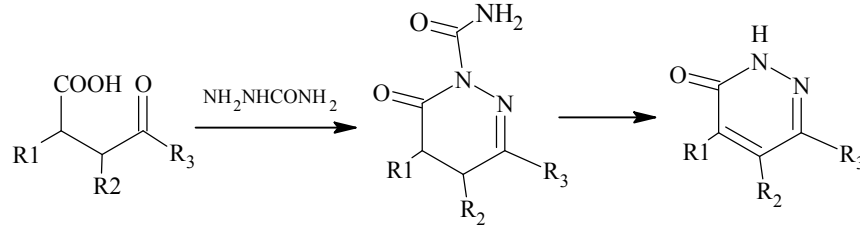
Piridazinon sentezinde birçok 4-keto asit türevinden hareketle kullanılan 4-keto asitin yapısına göre dihidropiridazinon türevleri elde edilebilmektedir. Bu dihidropiridazinon türevlerinden asetik asit içinde brom ile oksidasyon sonucunda piridazinonlara ulaşılabilirdiği bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 41).



Şekil 41: 4-keto asit türevinden hareketle piridazinon sentezi

Hidrazin parçasına bağlı sübstitüentlerin ise genellikle alkil veya aril grupları olduğu, ancak bunlarla sınırlı kalmayarak, semikarbazit ve semikarbazon gibi yapıların da kullanıldığı bildirilmiştir. Tepkime sırasında oluşan N-karboksamido grubunun tepkime koşullarına bağlı olarak hidroliz edilebileceği veya korunabileceği belirtilmiştir. Tepkimenin

genel olarak bir basamakta yürüdüğü ancak araştırmacıların hidrazon ara ürünleri de izole ettikleri ve bu ürünlerinde kolayca halkalı yapılara dönüştükleri, ayrıca aynı tepkimenin esterler kullanıldığında yavaş ve düşük verimle yürüdüğü ve asitlerin esterlerinden daha kullanışlı oldukları gösterilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 42).



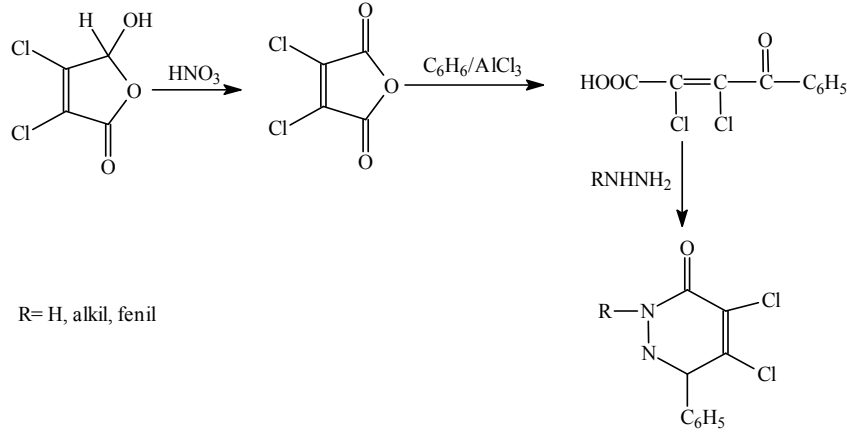
Şekil 42: 4-Keto asitlerin semikarbazit ile tepkimesi

4-keto asitlerin Wolff-Kishner redüksiyonu ile rastlantı sonucu bazı indirgenmiş piridazinonları oluşturduğu, keto asite bağlı aril grubunun yapısına bağlı olarak halka kapanması ve indirgenme tepkimelerinin yarışmalı olarak yürüdüğü öne sürülmüştür<sup>18,55</sup>. Bu tepkimede asit yerine ester kullanılırsa piridazinon oluşumunun baskılandığı belirtilmiştir<sup>17</sup>.

$\alpha,\beta$ -Doymamış 4-keto asitlerin hidrazin veya türevleriyle tepkimesinden doğrudan 3(2H)-piridazinonların elde edildiği ancak doymamış asitlerinin sentezinin zor olması nedeniyle bu tepkimenin uygulanışının sınırlı olduğu belirtilmiştir<sup>17,18</sup>.

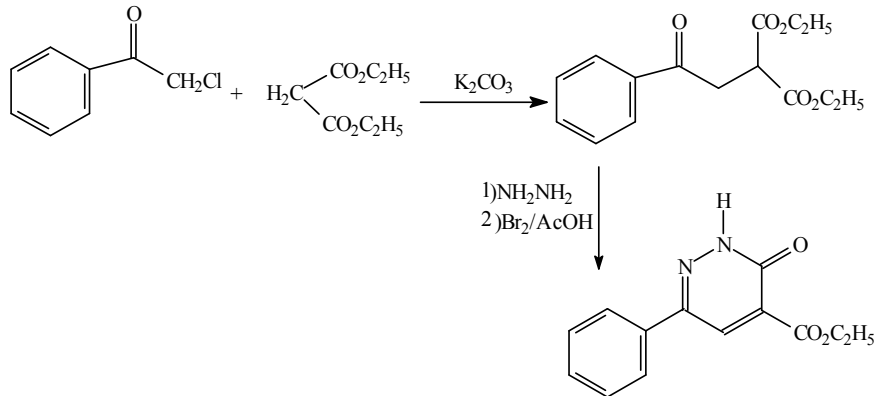
$\alpha,\beta$ -Doymamış 4-aldehido asitlerin halojenli türevlerinin hidrazin türevleri ile tepkimesinden 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinonların elde edildiği ve halojen sübstitüentlerinin nükleofiller ile kolayca yer değiştirebildiği belirtilmiştir<sup>56-61</sup>.

Mukoklorik asidin nitrik asitle oksidasyonu sonucunda elde edilen dikloromaleik asit anhidriti ile benzenin Friedel-Crafts açillenmesi sonunda elde edilen bileşğin hidrazin ve sübtitüe hidrazinler ile tepkimesinden 4,5-dikloro-6-fenil-2-sübtitüe- 3(2H)-piridazinon türevleri elde edilmiştir<sup>59</sup> (Şekil 43).



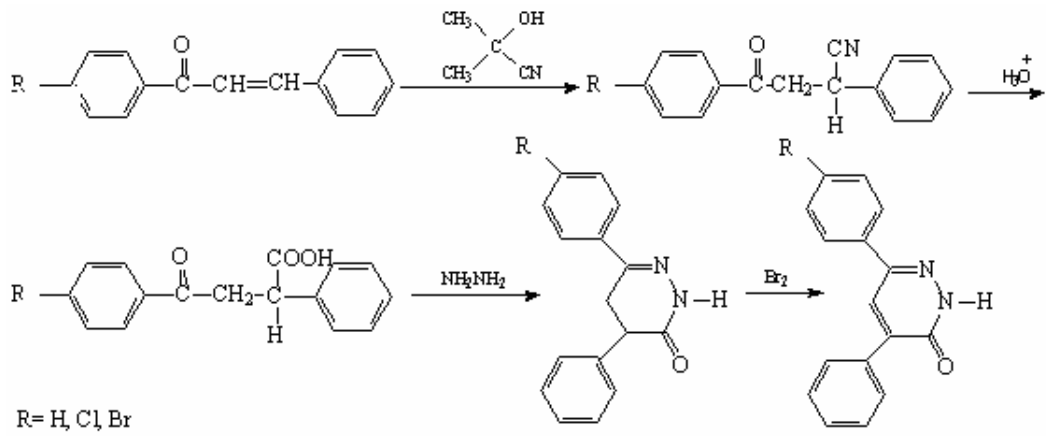
Şekil 43: Mukoklorik asitten hareketle 6-aril-4,5-dikloro- 3(2H)-piridazinon türevleri

Fenaçil klorür ve dietilmalonattan bazik ortamda hazırlanan etil 2-karbetoksi-3-benzoilpropanoatın hidrazin ile tepkimesinden elde edilen 4,5-dihidropiridazinon türevi brom ile oksitlendiğinde 4-(etoksikarbonil)-6-fenil-3(2H)-piridazinon elde edilmiştir<sup>62</sup> (Şekil 44).



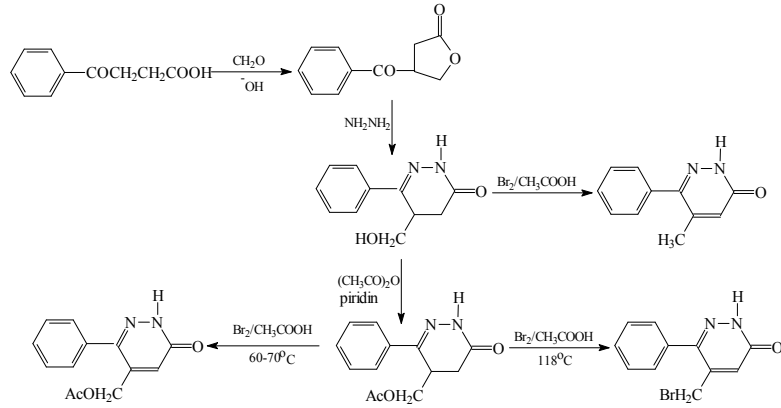
Şekil 44: Fenaçil klorür ve dietilmalonattan hareketle 4-etoksikarbonil-6-fenil-3(2H)-piridazinon sentezi

Süstitüe kalkonlara hidrojen siyanür katımıyla sentez edilen  $\gamma$ -ketonitrillerin, 10 N hidroklorik asit ile hidrolizinden oluşan 2,4-diaril-4-oksobutanoik asitlerin hidrazin hidrat ile kondenzasyonundan, 4,6-diaril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların elde edildiği, dihidropiridazinon türevlerinin asetik asit içinde brom ile yükseltgenmesinden 4,6-diaril-3(2H)-piridazinonların elde edildiği bildirilmiştir<sup>63</sup> (Şekil 45).



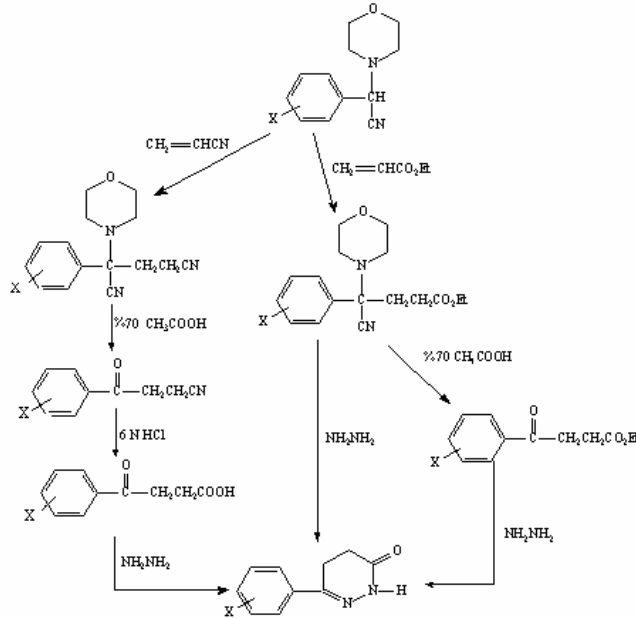
Şekil 45: Kalkonlardan hareketle 4,6-difenil-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

3-Benzoilpropanoik asitin bazik ortamda formaldehit ile tepkimesinden elde edilen  $\beta$ -benzoyl- $\gamma$ -butirolaktonun aşırı hidrazin ile verdiği 6-fenil-5-hidroksimetil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon yapısındaki bileşiğin, asetik asitli ortamda brom ile oksidasyonundan 6-fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon elde edilirken, aynı bileşiğin asetik asit anhidriti ile asetilasyonu takiben brom ile düşük sıcaklıkta tepkimesi ile sadece halka oksidasyonu gerçekleştiği, yüksek sıcaklıkta ise yan zincirden bromlanma ile birlikte halkanın da oksitlendiği bildirilmiştir<sup>64</sup> (Şekil 46).



Şekil 46: 4-Fenil-1,4-keto asitlerden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

$\alpha$ -Süstitüefenil- $\alpha$ -morfolinoasetonitril türevlerinin akrilonitril veya etil akrilat ile Michael tipi katım tepkimesi şartlarında verdikleri ürünlerden hareketle, 6-süstitüe fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edildiği gösterilmiştir<sup>65</sup> (Şekil 47).

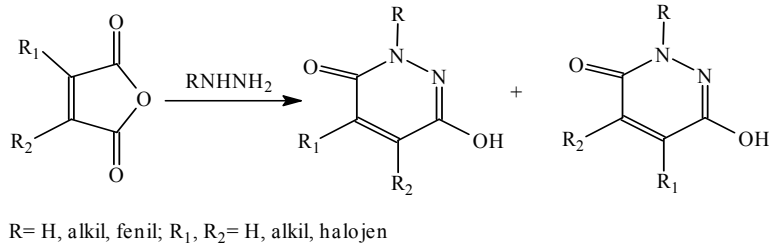


X= 3-Klorofenil, 3-florofenil, 3-triflorometilfenil, 4-klorofenil, 4-florofenil, 4-triflorometilfenil

Şekil 47: Benzaldehit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinonların sentezi

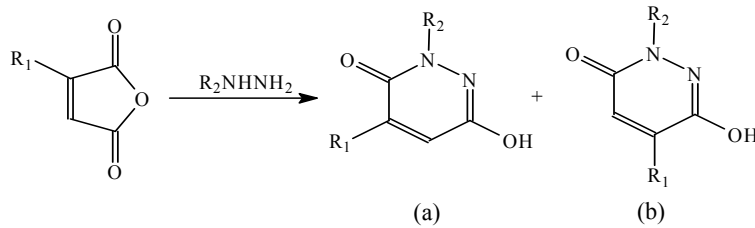
### 2.2.1.1.2. 1,4-Dikarboksilik Asitlerden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

Maleik asit ve türevleri ve bunların mono ve disübstitüe analoglarının hidrazinlerle tepkimesinden piridazinonlar sentez edilmektedir. Bu tepkimelerde maleik anhidritlerin tercih edilmesine rağmen asitler ve diğer fonksiyonel yapıların (esterler, asit halojenürler, imidler vb.) da kullanıldığı bildirilmiştir<sup>17,18,66,67</sup>. Tepkimenin hemen hemen maleik anhidritin tüm türevlerine uygulanabilir olduğu ve genel olarak uygun koşullar sağlandığında yüksek verimlerle yürüdüğü ancak, farklı ürünlerin ve ayrılması zor karışımların oluşabileceği belirtilmiştir<sup>18,68,69</sup> (Şekil 48).



Şekil 48: Maleik anhidritten hareketle 2,4,5-trisübstitüe maleik hidrazit elde edilişi

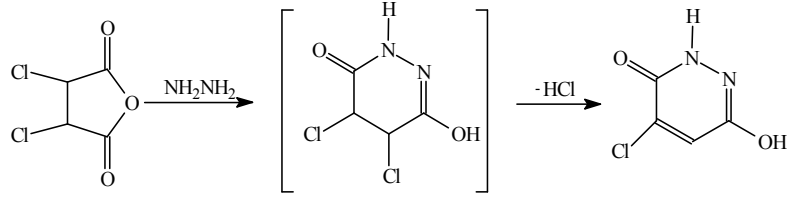
Monosübstitüe maleik anhidrit ve monosübstitüe hidrazinin tepkimesi sonucunda iki izomer (a,b) olduğu, tepkime koşullarının izomerlerin oranlarında çok az etkili olduğu görülmüştür<sup>18</sup> (Şekil 49).



Şekil 49: 3-Sübstitüe maleik anhidritin hidrazin ile tepkimesi

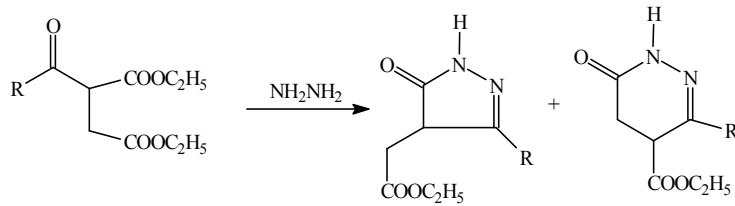
Maleik asit türevlerinin doymuş analogu olan süksinik asit türevlerinin hidrazinlerle her zaman dihidropiridazinonları oluşturmadıkları değişik koşullar altında gösterilmiştir<sup>18</sup>.

Süksinik anhidriti ve hidrazinin değişen oranlarda farklı tepkime koşullarında çoğu zaman halkalı yapıya sahip olmayan ürünler verdiği, ancak diklorosüksinik anhidritin hidrazin ile tepkimesi sonucu tamamen 4-kloromaleik hidrazitin oluştuğu, oluşan diklorosüksinhidrazit ara ürününün izole edilemediği bildirilmiştir<sup>18,69,70</sup> (Şekil 50).



Şekil 50: Diklorosüksinik anhidrit ve hidrazinden hareketle 4-kloromaleik hidrazit sentezi

Dietil süksinat ve monoaçil türevlerinin hidrazinlerle tepkimesi sonunda oluşan ürünler konusunda birçok araştırma yapılmış ve bazı araştırmacılar halkalı ürünlerin pirazolonlar olduğunu iddia ederken, diğerleri dihidropiridazinonların oluştuğunu ileri sürmüşler, ancak bileşiklerin hiçbirinin yapısı aydınlatılamamış, McMillan ve King, ürünün aşağıdaki iki bileşiğin karışımı olduğunu her iki yapıyı da izole edip ispatlamışlardır<sup>18,71</sup> (Şekil 51).

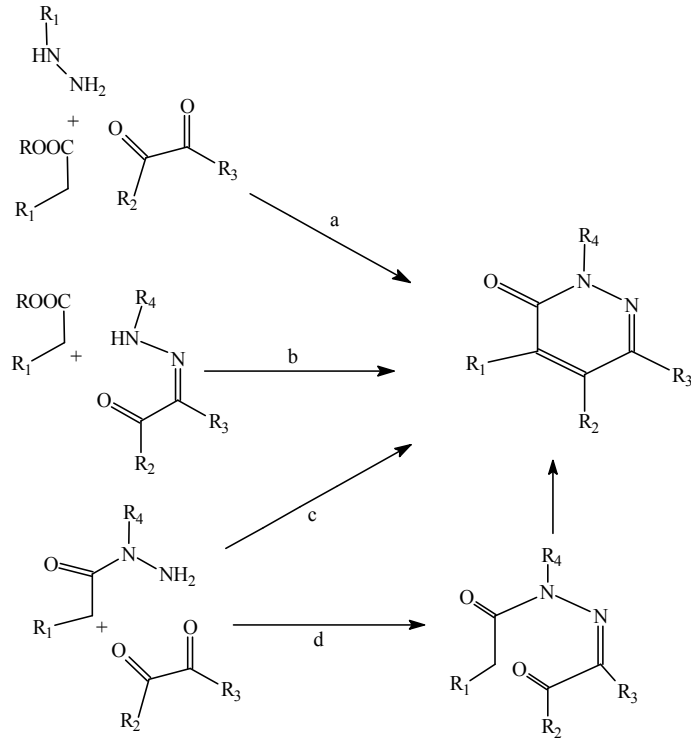


Şekil 51: Dietil 2-açilsüksinattan hareketle 4-etoksikarbonilpirazolon ve 4-etoksikarbonil 3(2H)-piridazinon sentezi

### 2.2.1.1.3. 1,2-Dikarbonil Bileşiklerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

1954 yılında Schmidt ve Druey 3(2H)-piridazinonların sentezi için kullanışlı ve uygulaması kolay bir yöntem geliştirmişlerdir<sup>72,73</sup>. Bu yöntemde 1,2-dikarbonil bileşiği, aktif metilen grubu taşıyan karboksilik

asit türevi ve hidrazin türevi tepkimeye sokularak çeşitli 4,5,6-sübstitüe-3(2H)-piridazinon türevleri elde edilmiştir<sup>17,74</sup>. Araştırmacılar tepkimenin üç bileşiğin tek basamaklı kondenzasyonu şeklinde (a) gerçekleştiğini belirtmekle birlikte, sadece iki komponent ile halkayı kapatmanın genellikle daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Bu durumda diketonun monohidrazonu (b) veya asitin hidraziti (c) önce oluşturulmakta ve üçüncü komponent ile halka kapatılmaktadır. Halka kapatılmasında genel olarak bazik katalizörler kullanıldığı ancak glasiyel asetik asit-amonyum asetat ortamının da kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca asit hidrazit ve diketon komponentlerinin bir katalizör olmaksızın tepkimeye girmesinden hidrazidohidrazon (d) ara ürününün oluştuğu ve bu bileşiğin katalizör varlığında 3(2H)-piridazinon türevini verdiğini bildirilmiştir<sup>17,18, 72-74</sup> (Şekil 52).

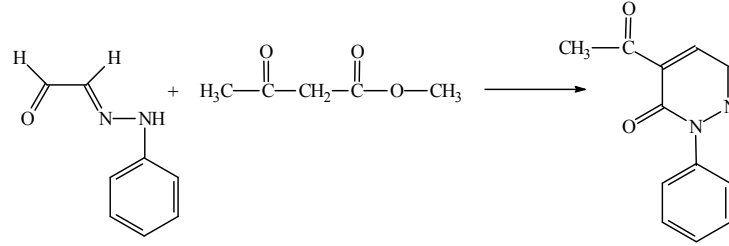


R= H, alkil; R<sub>1</sub>= alkil, COOEt, CN, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>= H, fenil, sübstitüe fenil, alkil; R<sub>4</sub>= H, alkil, fenil

Şekil 52: ,2-Dikarbonil bileşiklerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi

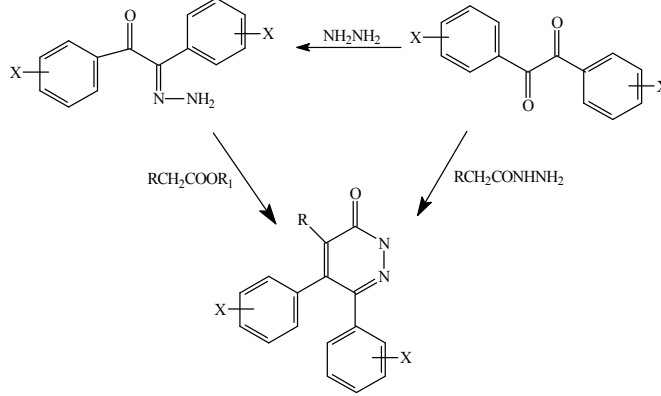


Glioksal monofenilhidrazon ve metil asetoasetatın, katalitik miktarda piperidin varlığında, çözücü kullanılmadan yapılan tepkimesinden 2-fenil-4-asetil-3(2H)-piridazinon elde edilmiştir<sup>75</sup> (Şekil 53).



Şekil 53: 1,2-Dikarbonil bileşiklerinin monohidrazonlarından hareketle 2-fenil-4-asetil-3(2H)-piridazinon sentezi

Süstitüeasetik asit esteri ile benzil monohidrazon türevinin veya benzil türevi ile süstitüeasetik asit hidrazinin kondenzasyonundan 4-süstitüe-5,6-diaril-3(2H)-piridazinonlar hazırlanmıştır<sup>76</sup> (Şekil 54).

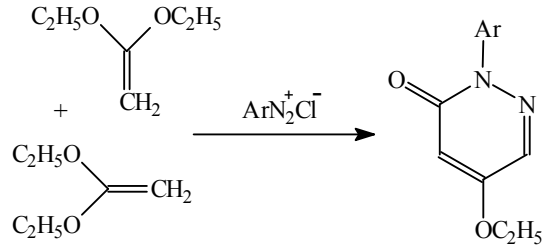


R= CN, COOEt, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>= H, alkil; X= H, 4-Cl, 4-F

Şekil 54: 1,2-Difenil-1,2-etandion türevlerinden hareketle süstitüe 3(2H)-piridazinon sentezi

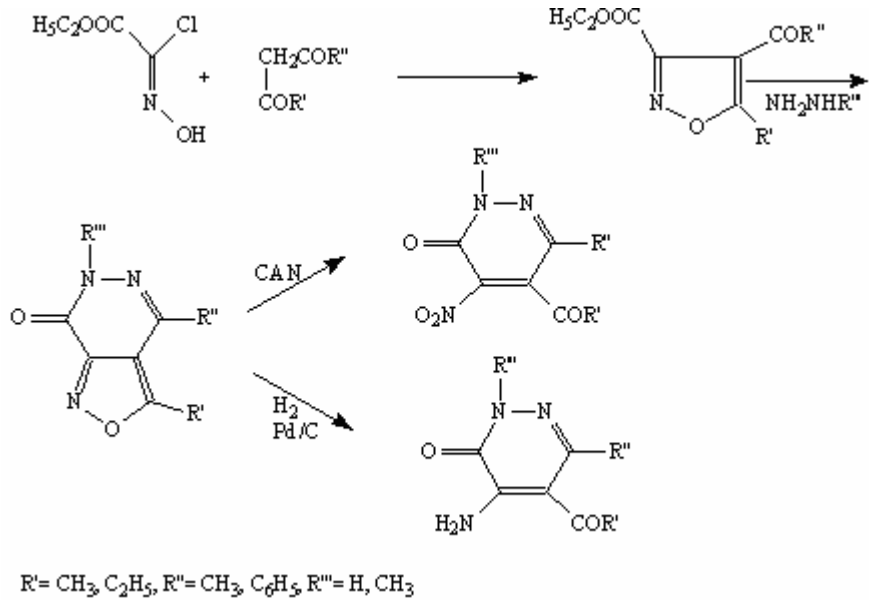
#### 2.2.1.1.4. Asiklik Bileşiklerin Kullanıldığı Diğer Sentez Yöntemleri

2-Fenilpiridazinonların sentezinde aromatik diazonyum tuzlarının keten dietilasetal ile tepkimesinin en kullanışlı sentez yöntemi olduğu öne sürülmüştür<sup>77</sup> (Şekil 55).



Şekil 55: Keten diasetalden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

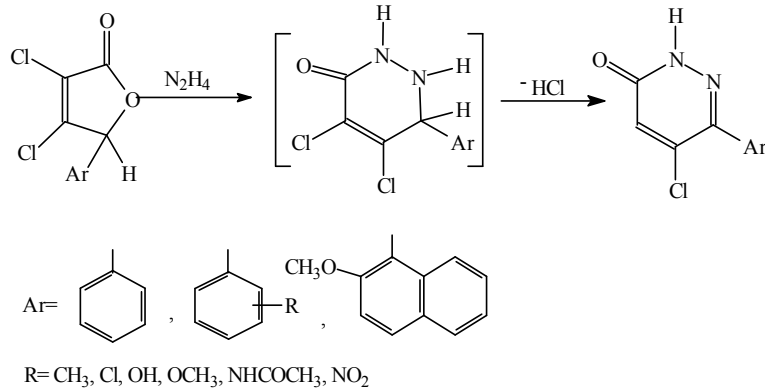
Etil kloro(hidroksiimino)asetat ve uygun 1,3-diketonun tepkimesinden hazırlanan izoksazol türevlerinin hidrazin veya türevleri ile tepkimesinden 7-okso-6,7-dihidroizoksazolo[3,4-d]piridazin türevleri sentez edilmiş, bu bileşiklerin serik(IV) diamonyum nitrat (CAN) ile yükseltgenmesinden 5-açıl-4-nitro-3(2H)-piridazinon türevleri elde edildiği, palladyum karbon varlığında katalitik hidrojenasyonu ile ise 5-açıl-4-amino-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler oluştuğu belirtilmiştir<sup>78-80</sup> (Şekil 56).



Şekil 56: İzoksazol türevlerinden hareketle CAN veya katalitik hidrojenasyonu varlığında yükseltgenmiş ve redüklenmiş 3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilmesi.

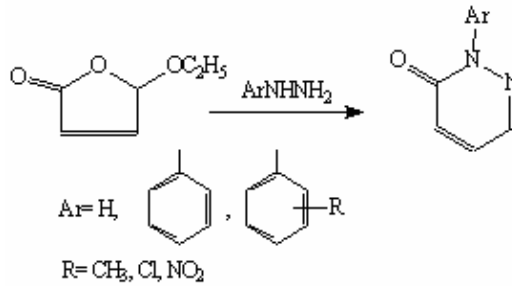
### 2.2.1.2. Çeşitli Heterosiklik Halka Sistemlerinden 3(2H)-Piridazinon Sentezi

$\alpha,\beta$ -Dihalosinnamik asitlerin aromatik  $\gamma$ -laktonlarının hidrazin ile tepkimesinden 3(2H)-piridazinon elde edildiği bildirilmiştir. Tepkimede karbonil grubuna komşu klor atomunun ayrılması ile her zaman tek ürün olduğu bildirilmiştir<sup>18,59</sup> (Şekil 57).



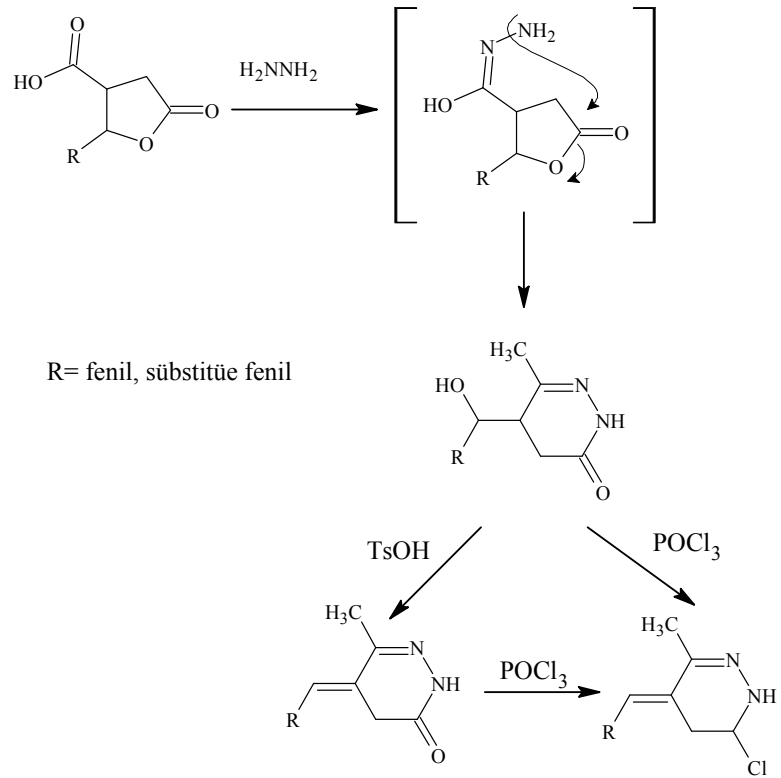
Şekil 57: 6-Aril-5-kloro-3(2H)-piridazinon sentezi

5-Etoksi-2,5-dihidrofuran-2-on yapısı ve hidrazin türevlerinden hareketle de yüksek verimle 3(2H)-piridazinon elde edildiği bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 58).



Şekil 58: 5-Etoksi-2,5-dihidrofuran-2-on ve hidrazin türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi

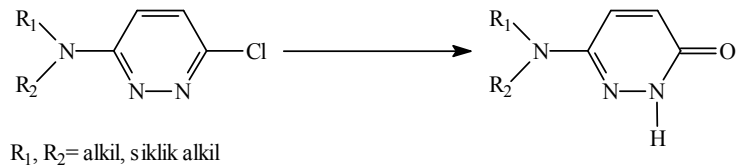
4-Asetil-5-süstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ile hidrazin hidratın tepkimesinden 5-süstitüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilmiştir<sup>81,82</sup> (Şekil 59).



Şekil 59: 4-Asetil-5-sübstütüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ile hidrazin hidratin tepkimesinden elde edildiği bildirilen 5-sübstütüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri

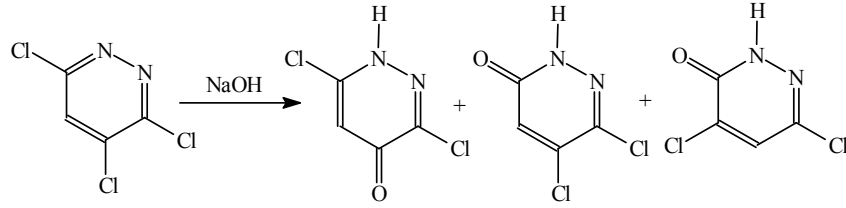
### 2.2.1.3. Piridazin Türevlerinden 3(2H)-Piridazinon Sentezi

Piridazin halkasındaki halojen veya alkoksil gruplarının hidrolizi ile 3(2H)-piridazinon yapısına ulaşılabilceği, halojenlerin hidroliz yolu ile halkadan uzaklaştırılması için asetik asit, asetik asit-sodyum asetat karışımının kullanıldığı etanol içerisinde hidroklorik asit veya sülfürik asitin de kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>18,83</sup> (Şekil 60).



Şekil 60: 3-Halopiridazin türevlerinin asit ortamda 3(2H)-piridazinon türevlerine hidrolizi

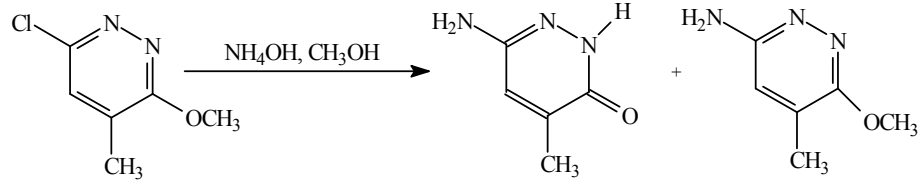
Halojen sübstitüenti seyreltik sulu baz ile de uzaklaştırılmış ancak duyarlı gruplar varlığında asidik koşulların tercih edilmesi gerektiği, ayrıca 3,4,6-trikloropiridazinin sulu NaOH ile hidrolizinde ana ürün olarak 3,6-dikloro-4(1H)-piridazinon ve az miktarda izomerik dikloro-3(2H)-piridazinonların oluştuğu görülmüştür<sup>18</sup> (Şekil 61).



Şekil 61: 3,4,6-trikloropiridazinin sulu NaOH ile hidrolizi

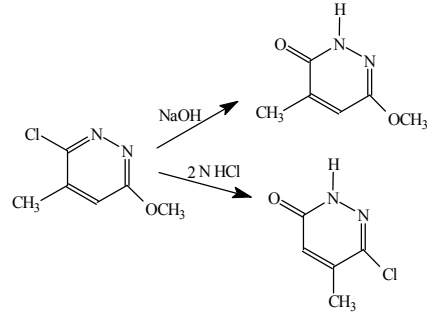
Alkoksi sübstitüentlerinin seyreltik sulu halojen asitleri ile hidroliz olabildikleri bildirilmiştir<sup>18,84</sup>. Ayrıca anhidr sodyum hidroksit, derişik amonyum hidroksit, asetik anhidrit ve sodyum etoksit de alkoksi gruplarının hidrolizinde kullanılmıştır<sup>18</sup>.

6-Kloro-3-metoksi-4-metilpiridazinin derişik amonyakla, 150°C'de, tepkimesi sonucunda beklenen aminometoksipiridazinden daha baskın olarak aminopiridazinon türevi elde edildiği görülmüştür<sup>18</sup> (Şekil 62).



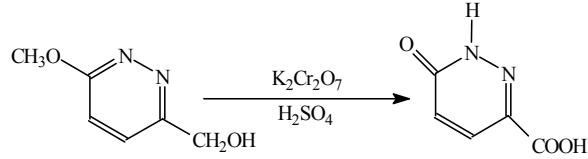
Şekil 62: 6-Kloro-3-metoksi-4-metilpiridazinden derişik amonyakla aminopiridazinon türevinin eldesi

Alkoksi ve halojeno sübstitüentlerini birlikte taşıyan piridazinlerden hareketle seçici olarak metoksi veya halojenli piridazinon türevlerine ulaşılabilirdiği bildirilmektedir<sup>18</sup> (Şekil 63).



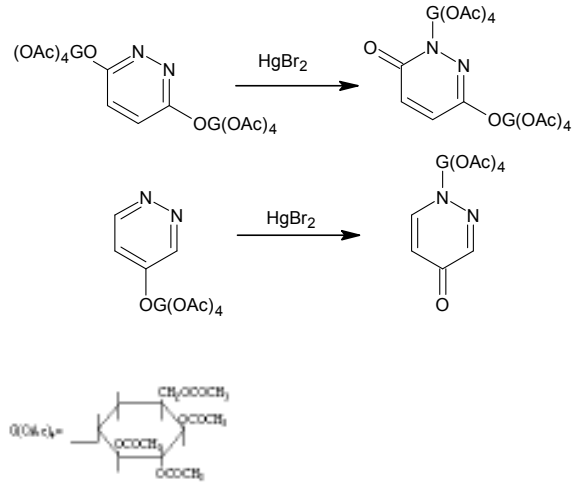
Şekil 63: 3-Metoksi-6-kloropiridazinin asidik ve bazik ortamda 3(2H)-piridazinon türevlerine hidrolizi

3-Hidroksimetil-6-metoksipiridazinin, sülfürik asit varlığında potasyum dikromat ile tepkimesinden 6-karboksi-3(2H)-piridazinonun oluştuğu bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 64).



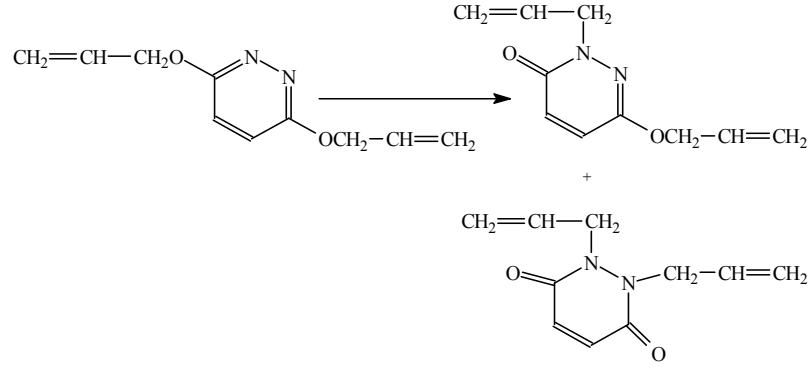
Şekil 64: 3-Hidroksimetil-6-metoksipiridazinden hareketle 6-karboksi-3(2H)-piridazinon eldesi

Piridazin-O-glikozitlerin civa bromür katalizörlüğünde N-glikozitlerine dönüştüğü bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 65).



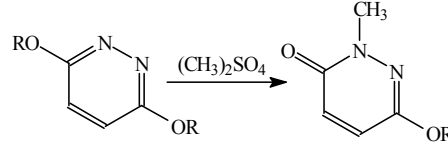
Şekil 65: Piridazin-O-glikozitlerin civa bromür katalizörlüğünde N-glikozitleri oluşturması

3,6-Dialliloksipiridazin Claisen tipi rearanjmanla, baskın olarak 2-allil-6-alliloksi-3(2H)-piridazinonla birlikte 1,2-diallil-3,6-piridazindionu oluşturmaktadır<sup>17,32</sup> (Şekil 66).



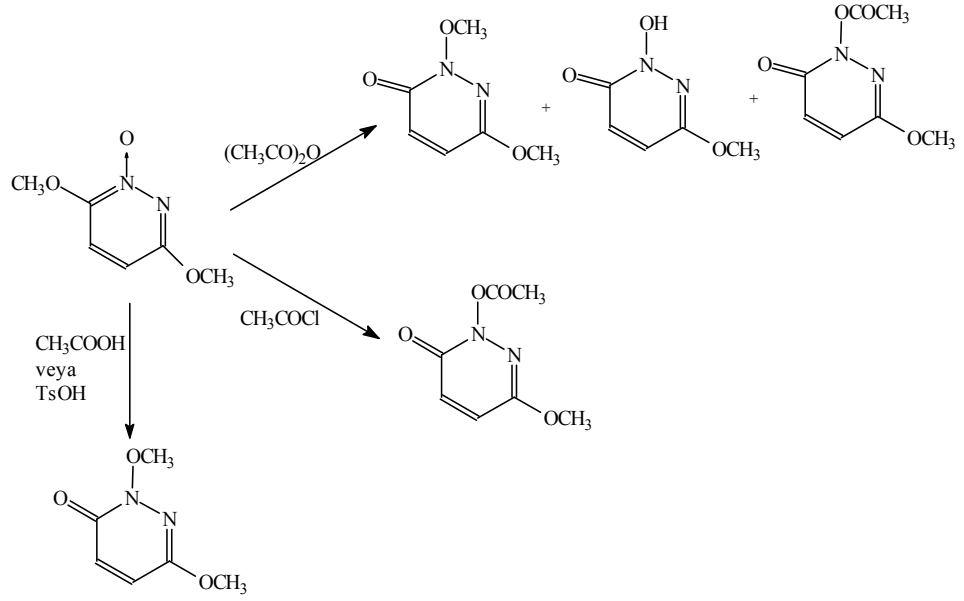
Şekil 66: 3,6-Dialliloksipiridazinin Claisen tipi rearanjmanı

3,6-Dialkoksipiridazinlerin N-alkilleme ile bir veya her iki O-alkil grubu üzerinden piridazinonları oluşturdıkları belirtilmiştir<sup>17,32</sup> (Şekil 67).



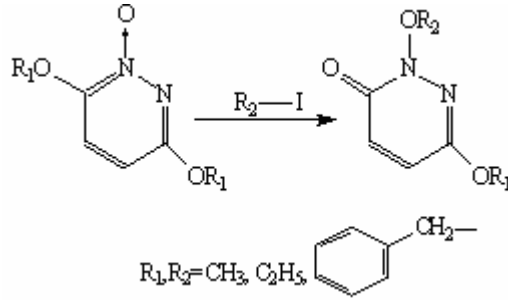
Şekil 67: 3,6-Dialkoksipiridazinlerin N-alkilleme tepkimesi

3,6-Dimetoksi piridazin N-oksit, asetik asit veya nötral bir çözücü içerisinde p-toluen sülfonik asitle (TsOH) tepkimesi sonucunda 2,6-dimetoksi-3(2H)-piridazinon elde edildiği bildirilmiştir. Katalizör olarak asetik anhidrit kullanıldığında 2-hidroksi- ve 2-asetoksipiridazinon yan ürünlerinin oluştuğu ve N-oksit türevinin asetil klorürle N-asetoksipiridazinonu oluşturduğu bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 68).



Şekil 68: 3,6-Dimetoksi piridazin N-oksit tepkimeleri

3,6-Dialkoksipiridazin N-oksitin alkil halojenürlerle tepkimesi sonucu çevrilmeye uğradıkları, sonuç ürünün alkoksi grubunun alkil kalıntısını değil alkil halojenürün alkil grubunu taşıdığı bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 69).



Şekil 69: 3,6-Dialkoksipiridazin N-oksitin alkil halojenürlerle tepkimesi



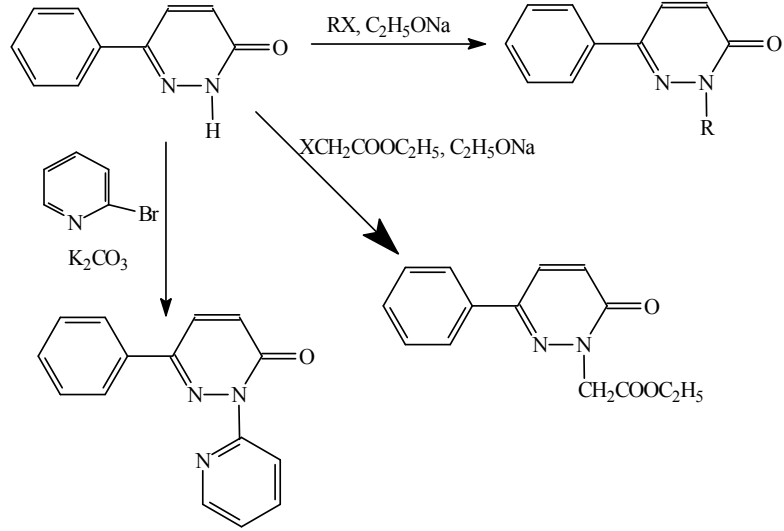
## 2.2.2. Kimyasal tepkimeleri

### 2.2.2.1. 3(2H)-Piridazinon N-2 Azotunun Yer Değiştirme Tepkimeleri

3(2H)-Piridazinonların taşıdıkları amit fonksiyonel yapısı nedeniyle alkilme, açılma, halojenlenme ve çok çeşitli yer değiştirme tepkimelerine girebilmektedirler.

#### 2.2.2.1.1. Alkilme Tepkimeleri

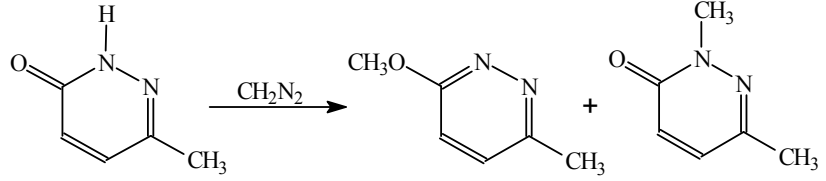
3(2H)-Piridazinonlarda alkilme tepkimelerinin azot veya oksijen üzerinden yürüdüğü, baz varlığında alkil halojenür veya dialkil sülfat kullanıldığında genellikle N-alkilme ürününün oluştuğu bildirilmiştir<sup>17,18, 85-88</sup>. Aminoalkil halojenürler,  $\alpha$ -halo asit ve esterler, 2-bromopiridin gibi alkilme ajanları ile de genellikle N-süstitüe türevler elde edilmiştir<sup>17,18,89</sup> (Şekil 70).



R= Alkil, aminoalkil; X= Cl

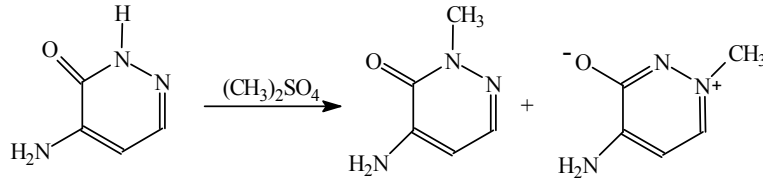
Şekil 70: 6-Aril-3(2H)-piridazinon alkilme tepkimeleri

6-Metil-3(2H)-piridazinonun diazometan ile alkillenmesi sonucunda 6-metil-3-metoksi piridazin oluştuğu aynı tepkimede N-metil türevinin de elde edildiği bildirilmiştir<sup>17,18,52</sup> (Şekil 71).



Şekil 71: Diazometan varlığında 6-metil-3(2H)-piridazinonun alkillleme tepkimesi

Süstitüe piridazinonlarda alkillleme ürünleri çeşitlilik gösterebilmektedir. 4-Amino-3(2H)-piridazinon türevlerinin dimetil sülfat ile alkilenmesinde, 6. konum süstitüe değil ise 2-metilpiridazinon ve 1-metilbetain oluşurken, 6. konumda metil, metoksi, klor gibi hacimli gruplar varsa betain oluşumunun baskılanarak %80 oranında 2-metil piridazinon hazırlandığı gösterilmiştir<sup>17,18,90</sup> (Şekil 72).



Şekil 72: Dimetil sülfat varlığında 3(2H)-piridazinonun alkillleme tepkimesi

Sotelo ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada dimetilformamid dimetilasetalin farklı serilerdeki 3(2H)-piridazinonlar için iyi bir metilasyon ajanı olduğunu bildirmişlerdir<sup>91</sup> (Şekil 73).



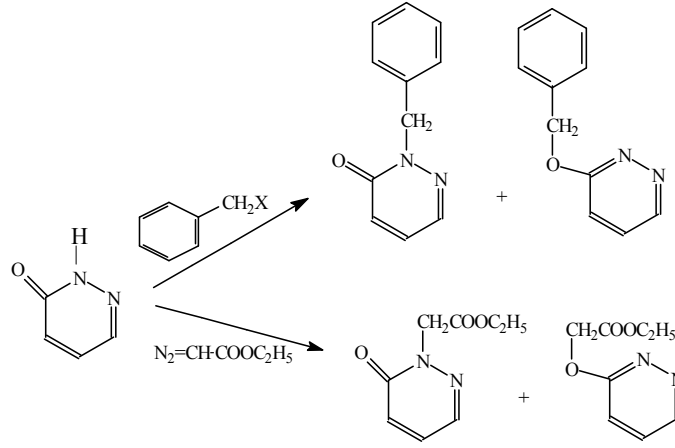
$$R^4 = \text{H, CN, Br}$$

$$R^5 = \text{H, Cl, Br, Me, OMe, COOMe, NH}_2$$

$$R^6 = \text{H, Ph}$$

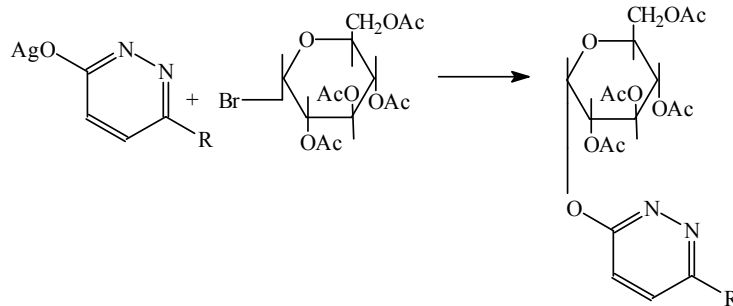
Şekil 73: Dimetilformamid dimetilasetalin 3(2H)-piridazinonlar için metilasyon ajanı olarak kullanıldığı tepkime

Büyük moleküllü alkil halojenürler ile alkilleme de ise N- ve O- süstitüe ürünlerinin birlikte oluştuğu belirtilmiştir. Örneğin, 3(2H)-piridazinonun benzil halojenür ve bazla benzilasyonu ile N- ve O-benzil türevlerinin 2:1 oranında oluştuğu ancak diazoasetik asit esteri kullanılırsa oranın tersine döndüğü ve N- ve O- karbetoksimetil türevlerinin 1:10 oranında karışımı oluştuğu, dolayısıyla her yeni durumda N- veya O-süstitüentlerin hangisinin baskın olacağını incelemek gerektiği bildirilmiştir<sup>17,18</sup> (Şekil 74).



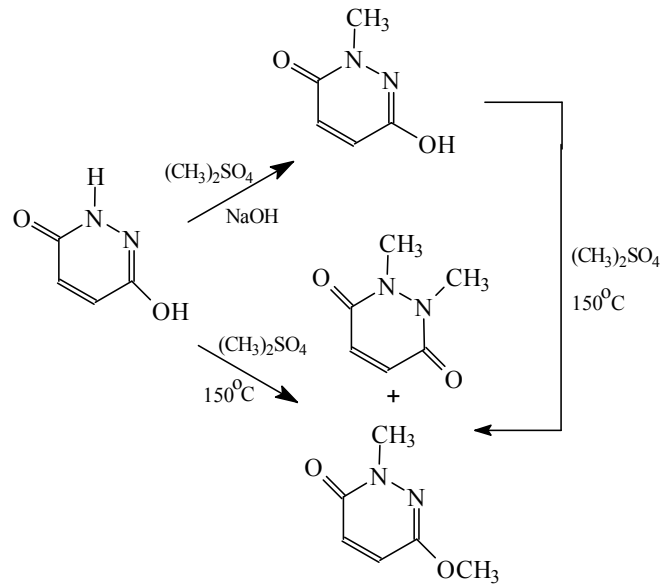
Şekil 74: 3(2H)-piridazinon türevlerinin alkilleme tepkimeleri

Belirli koşullar altında O-alkillemenin gerçekleştirildiği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada piridazinonun gümüş tuzu bromotetraasetilglikozit ile tepkimeye sokulduğunda yüksek verimle glikozilokspiridazin oluştuğu, gümüş tuzu kullanılmadığı takdirde N-süstitüe türevinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 75).



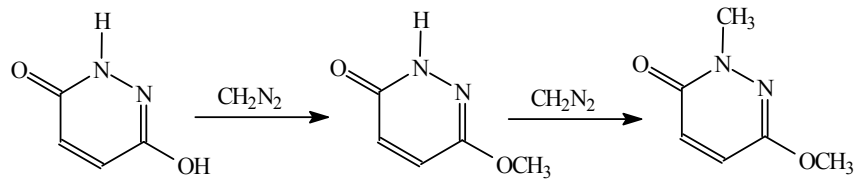
Şekil 75: Gümüş tuzu varlığında 3(2H)-piridazinon türevlerinin alkilleme tepkimeleri

Tepkime koşullarına bağlı olarak maleik hidrazitin dimetil sülfat ile metilasyonunda üç farklı ürün oluşmaktadır. Sulu baz varlığında yalnızca N-metilasyon gerçekleşirken, maleik hidrazit ve dimetil sülfat 150°C'de ısıtıldığında 1,2-dimetil ve 2-metil-6-metoksi türevlerinin oluştuğu, monosüstitüe türevin (2-metilmaleik hidrazit) 150°C'de ısıtılması ile yine aynı ürün karışımının elde edildiği bildirilmiştir<sup>17,18,90</sup> (Şekil 76).



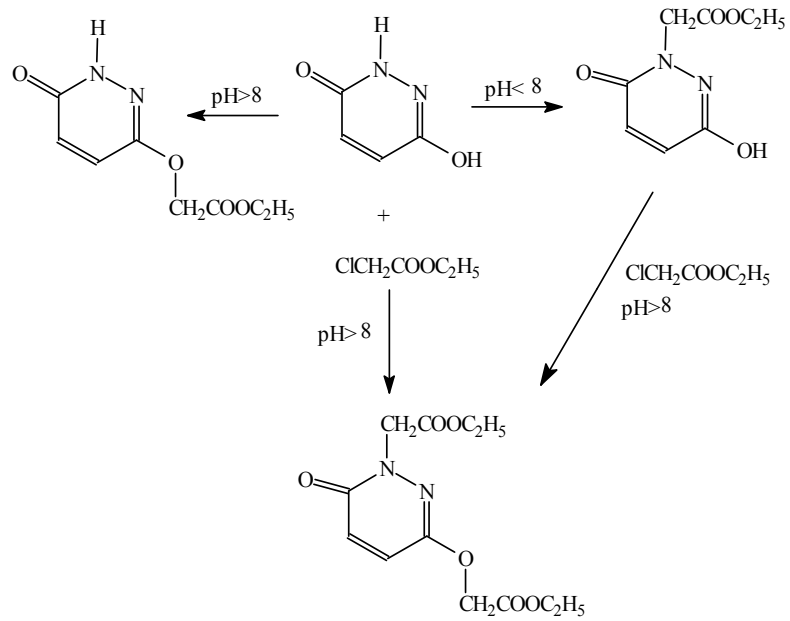
Şekil 76: Maleik hidrazitin dimetil sülfat ile alkilenmesi

Maleik hidrazitin diazometanla metillenmesi dimetil sülfat ve bazla elde edilen sonucun tersine O-alkilleme ürününü oluşturmuştur. Elde edilen monometokspiridazinonun metilasyonuna diazometan veya diğer metilleyici ajanlar (metil iyodür, dimetil sülfat) ile devam edildiğinde ise N-metilasyon ürünü de elde edildiği gösterilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 77).



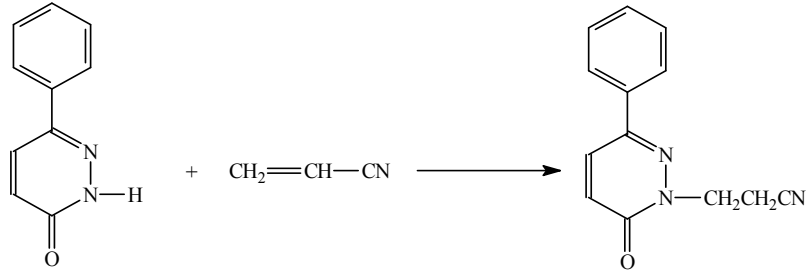
Şekil 77: Maleik hidrazitin diazometan ile alkilenmesi

Maleik hidrazitlerin bir alkil halojenürle monoalkillenmesi ile genellikle N- ve O- alkillenmiş ürünlerin karışımının oluştuğu ancak ortamın pH'sı ayarlanarak ürünlerden birinin baskın hale getirilebileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada maleik hidrazitin etil kloroasetatla tepkimesinden farklı pH'larda farklı ürünler elde edildiği, bu tepkimeden sekizin üstündeki pH'larda O-alkilleme ürünleri oluşurken, sekizden küçük pH'larda N-alkilleme ürünlerinin elde edildiği, eğer iki ekivalan etil kloroasetat kullanılırsa (pH>8) N-, O- alkilleme ürünlerinin elde edileceği, nötral ve asidik koşullarda ise sadece N-alkilleme ürünlerinin oluştuğu bildirilmiştir<sup>17,92</sup> (Şekil 78).



Şekil 78: Maleik hidrazitin etil kloroasetat ile pH bağımlı tepkimesi

3(2H)-Piridazinonların ve maleik hidrazit türevlerinin aktif olefinler ile Michael benzeri katım tepkimesi verdikleri ve tepkimede sadece N- sübtitüe ürünlerin elde edildiği bildirilmiştir<sup>18,93,94</sup> (Şekil 79).

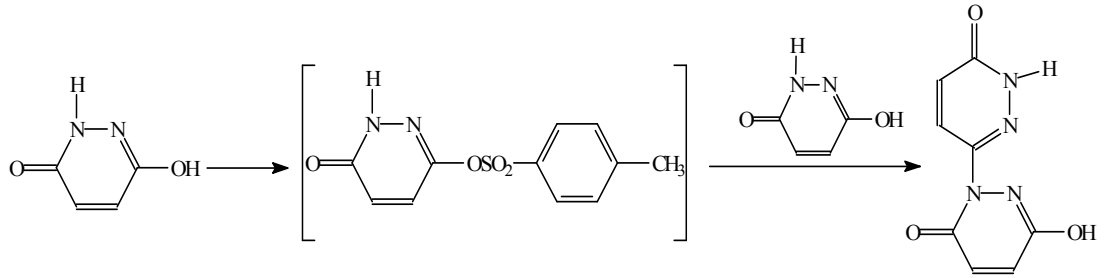


Şekil 79: 6-Fenil-3(2H)-piridazinonun akrilonitril ile Michael tepkimesi

#### 2.2.2.1.2. Açılme Tepkimeleri

Piridazinonların siklik amit gruplarının doğrudan açılmesi ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır ve bu nedenle N- ve O-yer değiştirme tepkimeleri ile ilgili genel sonuçlar çıkarmakta zorluk çekilmektedir. Ancak kontrollü tepkime koşullarında hem N- hem de O-sübstitüe ürünlerin oluştuğu belirtilmektedir. Schotten-Boumann reaksiyonu gibi kuvvetli bazik şartlarda O-açılme ürünlerinin, piridin veya sodyum asetat gibi zayıf baz katalizörlerle ise N-sübstitüe ürünlerinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>18,44,52</sup>.

Stefonye ve Howard, maleik hidrazit ile yapılan açılmelemlerde O-açılmenin baskın olduğunu bildirmişlerdir. Feuer ve Rubinstein ise halkalı yapıya sahip olmayan N-açil maleik hidrazitlerden hareketle elde edilen ve N üzerinde açil grubu taşıyan halkalı yapıların Stefonye ve Howard'ın elde ettiği O-açil türevlerinden farklı ürünler olduğunu kanıtlayarak bu araştırmacılara destek olmuşlardır. Açılme ajanı olarak, asetik anhidrit, açil halojenürler, çeşitli sulfonil halojenürler, fosforil halojenürler ve trimetilsilil klorür kullanılmasıyla O-açılme yapılabildiği gösterilmiştir. Maleik hidrazitin O-tosilat türevini hazırlamak için yapılan bir çalışmada, ara ürün olarak oluşan O-tosilat türevinin reaktivitesinin yüksek olması nedeniyle N-piridazonilpiridazon yapısında bir ürün oluştuğu belirtilmiştir.<sup>18,70</sup> (Şekil 80).



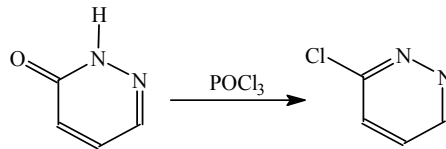
Şekil 80: Maleik hidrazitden hareketle N-piridazonilpiridazon eldesi

Yapılan çalışmalarda, maleik hidrazitin asit halojenürler ile piridin içerisinde tepkimesinden genellikle N-açıl türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir<sup>18</sup>.

### 2.2.2.2. Totomerik Yapı Üzerinden Halojen İle Yer Değiştirme Tepkimeleri

Çeşitli halopiridazinler özellikle 4- ve/veya 5- halopiridazinler açık zincirli halojenli bileşiklerden hareketle hazırlanırken, 3- ve/veya 6- halopiridazinlerin kendilerine karşılık gelen piridazinonlardan elde edildikleri bildirilmiştir<sup>17,18</sup>.

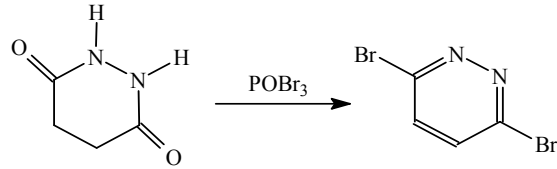
Halojenlenme ajanı olarak fosfor oksiklorürün genellikle tek başına veya fosfor triklorür veya fosfor pentaklorür ile birlikte de kullanılabildiği bildirilmiştir<sup>96,97</sup> (Şekil 81).



Şekil 81: 3(2H)-Piridazinonun fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi

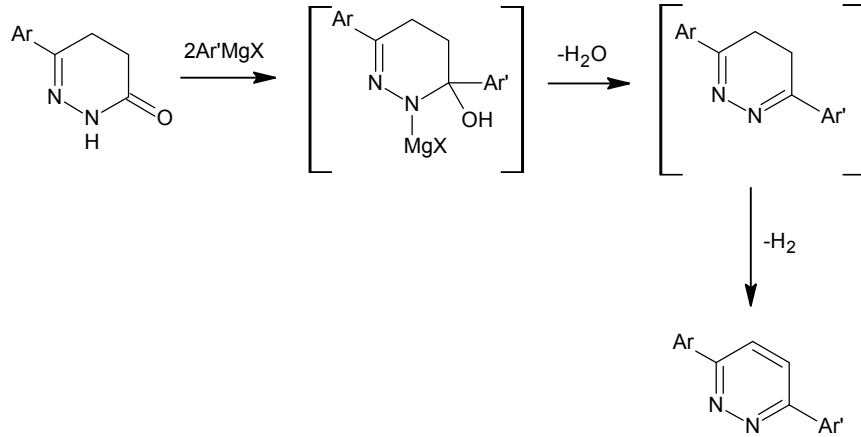
Piridazinonlardan hareketle bromopiridazinlerin hazırlanmasında fosfor oksibromür kullanıldığı bildirilmiştir<sup>96,97</sup>.

Süksinik hidrazit fosfor oksibromür ile halojenlenirken, tepkime koşullarında halkanın yükseltgenmesiyle 3,6-dibromopiridazin oluştuğu belirtilmiştir<sup>98</sup> (Şekil 82).



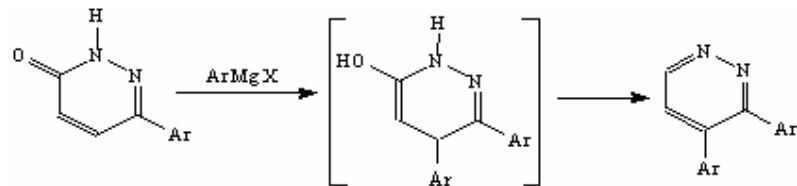
Şekil 82: Süksinik hidrazitin fosfor oksibromür ile tepkimesi

6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların, aromatik Grignard reaktifleri ile 1,2 katım tepkimesini takiben su ayrılmasıyla, 3,6-diaril-4,5-dihidropiridazinlerin oluştuğu bildirilmiştir<sup>28,29,99</sup> (Şekil 83).



Şekil 83: 3(2H)-piridazinon türevlerinin aromatik Grignard reaktifleri ile tepkimeleri

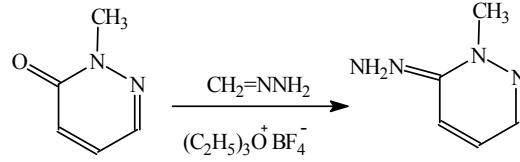
Aromatik piridazinonların aynı koşullarda 1,4-katımına maruz kaldıkları ve karşılık gelen 4-arilpiridazinleri oluşturdukları bildirilmiştir<sup>28</sup> (Şekil 84).



Şekil 84: Aromatik piridazinon türevlerinin aromatik Grignard reaktifleri ile tepkimeleri



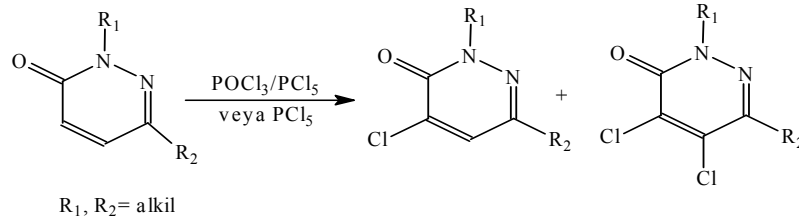
2-Metil-3(2H)-piridazinonun formilhidrazin ile trietiloksonyum floroborat varlığında tepkimesinden hidrazon türevinin oluştuğu bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 85).



Şekil 85: 2-Metil-3(2H)-piridazinonun formilhidrazin ile tepkimesi

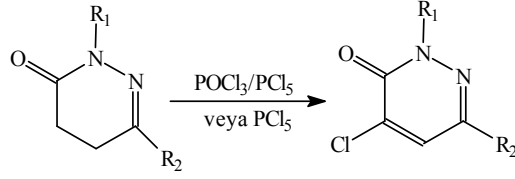
### 2.2.2.3. Piridazinon Halkasına Elektrofilik ve Nükleofilik Yer Değişirme Tepkimeleri

Piridazinon halkasına elektrofilik yer değiştirme tepkimesinin kolay olmadığı, en fazla uygulanan elektrofilik yer değiştirme tepkimelerinin halojenasyon tepkimeleri olduğu belirtilmektedir. Birçok 2,6-disübstitüe-3(2H)-piridazinon türevlerinin fosfor pentaklorür veya fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür karışımı ile tepkimesinden 4-kloro türevlerinin oluştuğu, yan ürün olarak ise 4,5-dikloro-türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>18,52,100</sup> (Şekil 86).



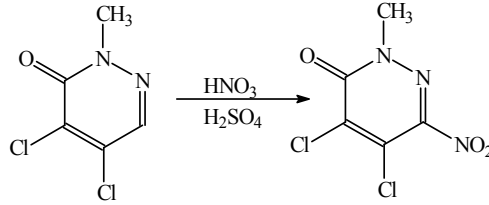
Şekil 86: 3(2H)-Piridazinon türevlerinin elektrofilik yer değiştirme tepkimesi

N-Sübstitüe dihidropiridazinon türevlerinin fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür karışımı veya sadece fosfor penta klorür ile tepkimesi sonucunda karbonil grubuna komşu olan konumdan halojenli türevi oluşurken halkanın da yükseltgendiği bildirilmiştir<sup>18,52</sup> (Şekil 87).



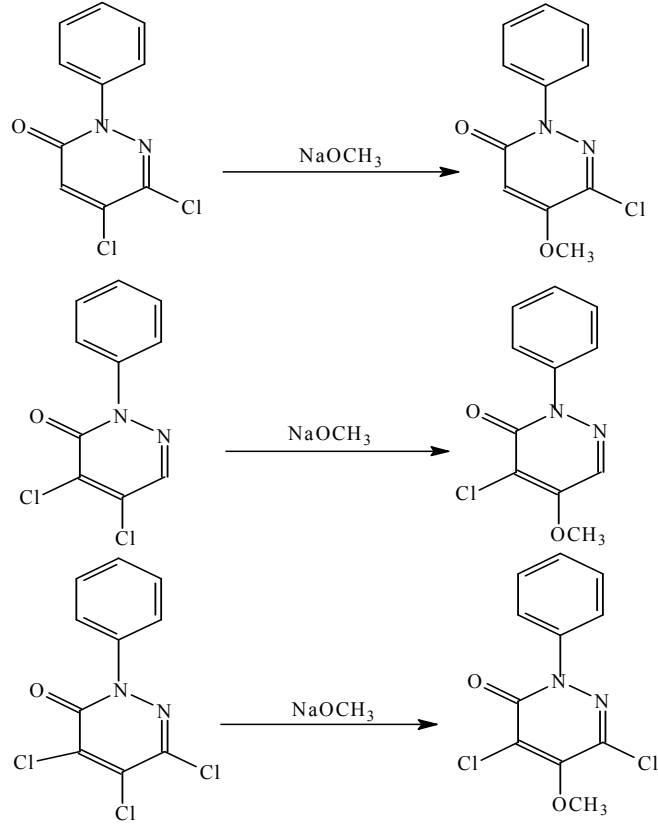
Şekil 87: Dihidropiridazinon türevlerinin fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür karışımı ile yükseltgenme ve elektrofilik yer değiştirme tepkimesi

Halojen süstitüe piridazinonların yüksek verimlerle nitrolanabildiği bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 88).



Şekil 88: Halojen süstitüe piridazinonların nitrolama tepkimesi

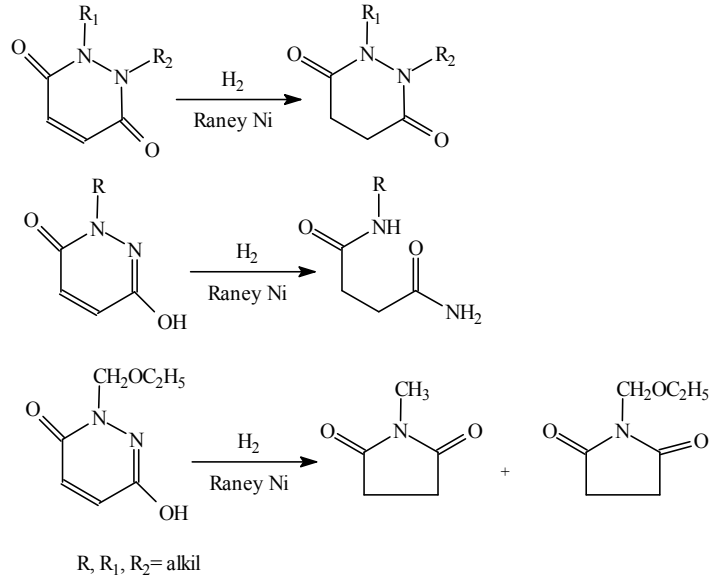
Piridazinon yapısındaki bileşiklerin, özellikle elektron çekici süstitüent taşıyanların, nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri yönünden reaktif oldukları belirtilmektedir. Piridazinonlardaki bu reaktivitenin karbonil grubunun elektron çekici etkisi nedeniyle karbonil grubuna  $\beta$  konumunda daha güçlü olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, çeşitli konumlardan birden fazla halojen süstitüe edilmiş piridazinonların sadece 5 numaralı konumdaki halojenin ayrılmasıyla yer değiştirme reaksiyonuna girdikleri bildirilmiştir<sup>17,18,101,102</sup> (Şekil 89).



Şekil 89: 3(2H)-Piridazinon türevlerinin sodyum metoksit ile nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri

#### 2.2.2.4. Piridazinonların İndirgenme Tepkimeleri

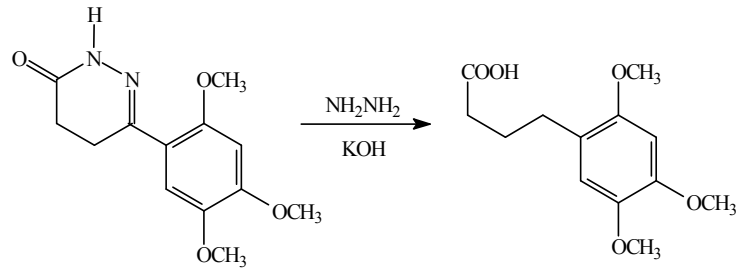
Maleik hidrazitlerin hidrojen ile çeşitli katalizörler varlığında indirgendiği ve Raney nikelinin bu tepkimelerde sıklıkla kullanıldığı bildirilmiştir. 1,2-disübstitüe maleik hidrazitlerin indirgenme tepkimesinden süksinik hidrazit türevleri elde edilirken, monosübstitüe maleik hidrazit türevlerinde halkanın açıldığı veya halka küçülmesi ile süksinimit türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir<sup>18,32,94,103</sup> (Şekil 90).



Şekil 90: Maleik hidrazitlerin hidrojen ile Raney nikel varlığında indirgenme tepkimeleri

3(2H)-Piridazinonların indirgenmesiyle ilgili çalışmalara rastlanmamakla birlikte 4,5-dihidropiridazinonların karşılık gelen tetrahidro analoglarına indirgendikleri belirtilmiştir<sup>17,18</sup>.

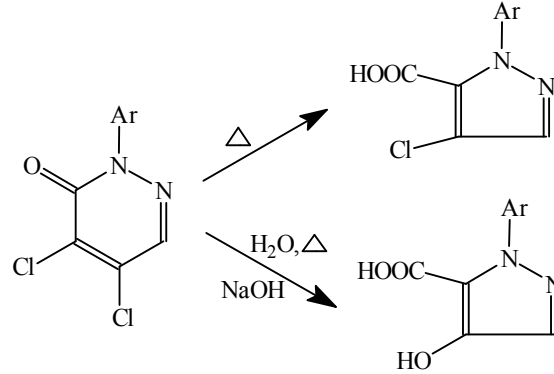
4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinde Wolff-Kishner indirgenmesi şartlarında halkanın açıldığı bildirilmiştir<sup>18,104</sup> (Şekil 91).



Şekil 91: 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevinin Wolff-Kishner indirgenmesi şartlarında halka açılma tepkimesi

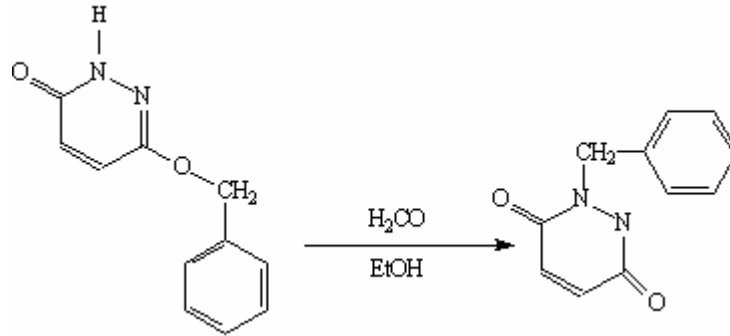
### 2.2.2.5. Piridazinon Halkasının Diğer Tepkimeleri

4,5-Dikloro-2-fenil-3(2H)-piridazinonun doğrudan veya sulu baz içerisinde ısıtılmasıyla pirazol türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 92).



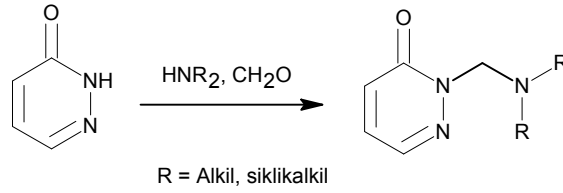
Şekil 92: 3(2H)-piridazinon türevlerinden pirazol türevlerinin elde edilmesi tepkimesi

6-Benziloksi-3(2H)-piridazinonun alkol içerisinde formaldehit ile 100°C'de 2-benzil-3,6-piridazindionu verdiği bildirilmiştir<sup>18</sup> (Şekil 93).



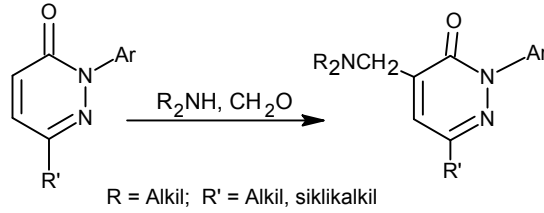
Şekil 93: 6-Benziloksi-3(2H)-piridazinondan formaldehit ile 2-benzil-3,6-piridazindionun elde edilmesi

3(2H)-piridazinon ve maleik hidrazit türevlerinin hidrosimetilleme ve Mannich tepkimesini verecek kadar asidik karakterde oldukları bildirilmiştir. Bu tepkimeler sonucu hem maleik hidrazitin hem de 3(2H)-piridazinon türevlerinin N-sübstitüe ürünlerinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>103,105,106</sup> (Şekil 94).



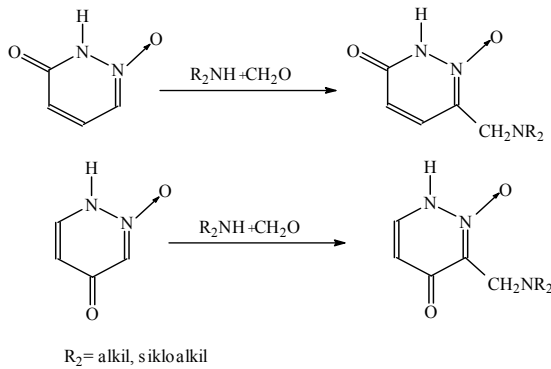
Şekil 94: 3(2H)-Piridazinonun Mannich tepkimesi

2-Arilsüstitüe-3(2H)-piridazinon türevleri ile yapılan Mannich tepkimesinde halkaya amin grubu girişinin karbonil grubuna komşu konumdan yürüdüğü saptanmıştır<sup>18</sup> (Şekil 95).



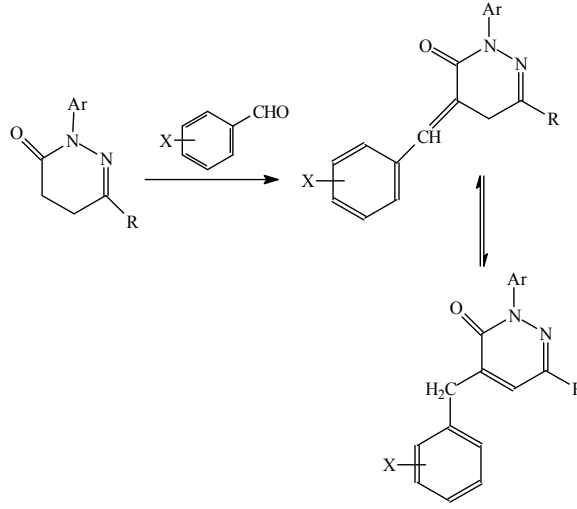
Şekil 95: 2-Aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin Mannich tepkimesi

3(2H)-Piridazinon ve 5(2H)-piridazinon yapılarının 1-oksit türevlerinin formaldehit varlığında sekonder aminler ile Mannich bazlarını oluşturdukları ve her iki yapıda da tepkimenin 6. konumdan gerçekleştiği belirtilmiştir<sup>107,108</sup> (Şekil 96).



Şekil 96: 3(2H)-piridazinon-1-oksit ve 5(2H)-piridazinon-1-oksitin Mannich tepkimesi

2-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların aromatik aldehitler ile karbonil grubuna komşu aktif metilen üzerinden kondenzasyon ürünlerini oluşturduğu gösterilmiştir<sup>99</sup> (Şekil 97).



Şekil 97: 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların aromatik aldehitler ile kondenzasyon tepkimesi

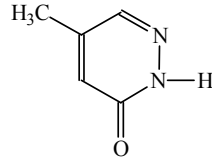
### 2.2.3. Spektral özellikleri

#### 2.2.3.1. IR Spektroskopisi

3(2H)-Piridazinon yapısına ait karakteristik absorpsiyon bandlarının, 2-(hidroksimetil)-6-fenil-3(2H)-piridazinon türevi için  $1650\text{ cm}^{-1}$ 'de (C=O gerilim)<sup>109</sup>, 6-fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon türevi için  $3150\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$  (NH gerilim) ve  $1650\text{ cm}^{-1}$ 'de (C=O gerilim)<sup>64</sup>, 4,6-difenil-2-aril-piperazinilalkil-3(2H)-piridazinon türevlerinde  $1650\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$  arasında (C=O gerilim)<sup>85</sup>, 4,6-difenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon için  $3240$  (NH gerilim) ve  $1670\text{ cm}^{-1}$ 'de (C=O gerilim)<sup>63</sup> pik verdikleri bildirilmiştir.

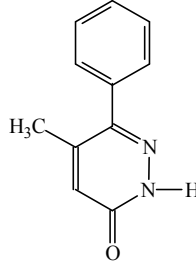
#### 2.2.3.2. <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopisi

5-Metil-3(2H)-piridazinonun(Şekil 98) DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda NH protonunun  $\delta\ 12,6$  , piridazinon halkasının 4 ve 5 numaralı konumlarındaki hidrojenlerin ise sırasıyla  $\delta\ 6,58$  ve  $\delta\ 7,66$  ppm'de sinyal verdikleri belirtilmiştir<sup>110</sup>.



Şekil 98: 5-Metil-3(2H)-piridazinon

6-Fenil-5-metil-3(2H)-piridazinonun(Şekil 99)  $CDCl_3$  içinde alınan  $^1H$ -NMR spektrumunda NH protonunun  $\delta$  8,40, piridazinon halkasına ait protonun ise 6,86 ppm'de pik verdikleri bildirilmiştir<sup>64</sup>.

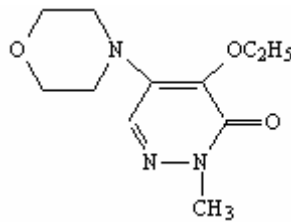


Şekil 99: 6-Fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon

#### 2.2.4. Piridazinon Türevlerinin Biyolojik Etkinlikleri:

3(2H)-Piridazinon türevi bileşiklerin; analjezik<sup>57,85,106,109, 111-118</sup>, antienflamatuvar<sup>56,106,112,117,118</sup>, antipiretik<sup>106,113,116</sup>, antihipertansif<sup>76</sup>, antiülser<sup>109</sup>, antioksidan<sup>119</sup>, antiallerjik<sup>120,121</sup>, bronkospazmolitik<sup>122</sup>, antibakteriyel<sup>123-126</sup>, antifungal<sup>125,126</sup>, antitüberküler<sup>127</sup>, antitümör<sup>128,129</sup>, antihelmentik<sup>130</sup> etki gösterdikleri bildirilmiştir.

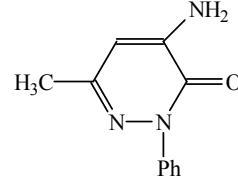
3(2H)-Piridazinon yapısına sahip olan ve Emorfazon(Şekil 100) adıyla bilinen bileşik 1990 yılından önce analjezik ve antienflamatuvar olarak Japonya'da klinik kullanıma sunulmuştur<sup>111-114,131</sup>.



Şekil 100: Emorfazon

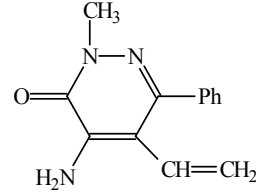


4-Amino-2-fenil-6-metil-3(2H)-piridazinonun (Şekil 101) fenazona göre yüksek analjezik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir<sup>132</sup>.



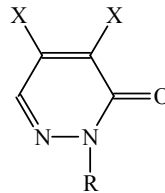
Şekil 101: 4-Amino-2-fenil-6-metil-3(2H)-piridazinon

4-Amino-6-fenil-2-metil-5-vinil-3(2H)-piridazinonun(Şekil 102) emorfazon ve parasetamolden daha küçük dozlarda daha etkin olduğu bildirilmiştir<sup>114</sup>.



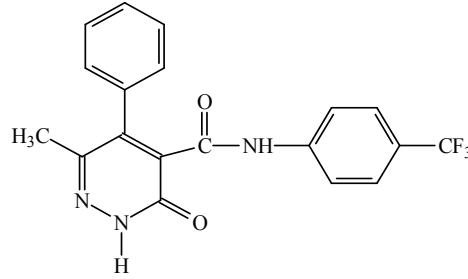
Şekil 102: 4-Amino-6-fenil-2-metil-5-vinil-3(2H)-piridazinon

2-Sübstitüe-4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon türevi (Şekil 103) bileşiklerin analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik etkilerinin incelendiği bir çalışmada bileşiklerin analjezik aktiviteleri fenilbutazondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca , bileşiklerin ülserojenik etki göstermedikleri antienflamatuvar ve antipiretik etkilerinin fenilbutazondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>56</sup>.



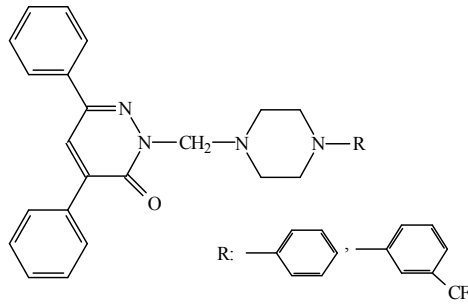
Şekil 103: 2-Sübstitüe-4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon türevi

6-Metil-5-fenil-3(2H)-piridazinon-4-karboksilik asit türevlerinin çeşitli aromatik aminlerle oluşturdukları amit türevlerinin de analjezik etki gösterdikleri, p-trifloroanilin ile oluşan amit türevinin (Şekil 104) formik asit ile oluşturulan Writhing Testi'nde indometasinden daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>133</sup>.



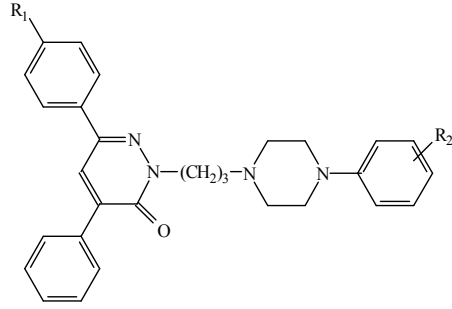
Şekil 104: 6-Metil-5-fenil-3(2H)-piridazinon-4-karboksilik asit türevinden p-trifloroanilin ile elde edilen amit türevi

4,6-Diaril-3(2H)-piridazinon yapısının ikinci konumunda 4-fenilpiperazinometil veya 4-(3-triflorometilfenil)piperazinometil sübstitüent taşıyan bileşiklerin(Şekil 105) oldukça iyi analjezik etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir<sup>106</sup>.



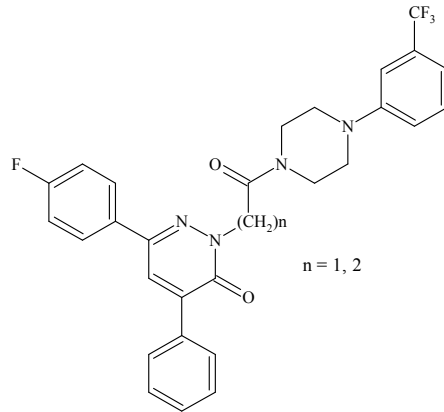
Şekil 105: 4,6-Diaril-3(2H)-piridazinon türevleri

4,6-Diaril-3(2H)-piridazinon yapısındaki bileşiklerin iki numaralı konumunda 4-arilpiperazinopropil bulunan türevlerin asetaminofenden daha yüksek analjezik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir<sup>85</sup> (Şekil 106).



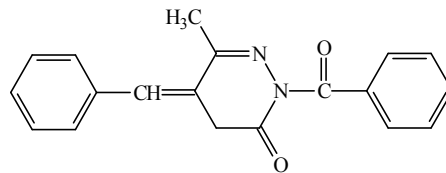
Şekil 106: 4,6-Diaril-3(2H)-piridazinon türevleri

2000 Yılında yapılan bir çalışmada, bir seri N-sübstitüe 4,6-diaril-3(2H)-piridazin türevi bileşik sentezlenerek analjezik etkileri araştırılmış ve Şekil 107’de formülleri verilen iki türevin, en etkin bileşikler oldukları ve bu bileşiklerin aynı zamanda zayıf nörosedatif etkinliğe de sahip oldukları belirtilmiştir<sup>134</sup>.



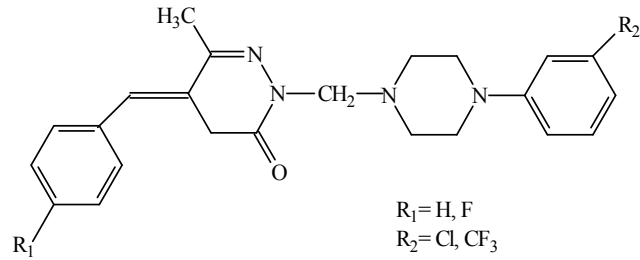
Şekil 107: N-sübstitüe 4,6-diaril-3(2H)-piridazin türevleri

N-Sübstitüe-5-ariliden-6-metil-3(4H)-piridazinon türevlerinden 2. konumda benzoil sübstitüenti taşıyan bileşiğin (Şekil 108) güçlü analjezik aktivite gösterdiği bildirilmiştir<sup>115</sup>.



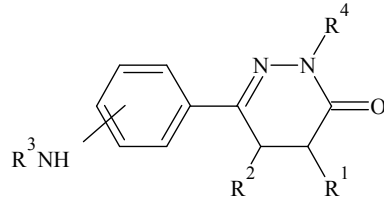
Şekil 108: N-Sübstitüe-5-ariliden-6-metil-3(4H)-piridazinon türevi

5-Ariliden-2-(arilpiperazinoalkil)-3(2H)-piridazinon yapısındaki bileşikler (Şekil 109) üzerinde yapılan çalışmalarda, bu yapıya sahip bileşiklerden bazılarının analjezik ve antipiretik etkilerinin aspirin ve noramidopirininkinden daha yüksek, antienflamatuvar etkilerinin aspirin ve noramidopirininkine eşdeğer olduğu bildirilmiştir<sup>116</sup>.



Şekil 109: 5-Ariliden-2-(arilpiperazinoalkil)-3(2H)-piridazinon türevleri

Thyes ve arkadaşları 6-aril-4,5-dihidro 3(2H)-piridazinon türevlerini (Şekil 110) sentezlemişler ve platelet agregasyonunu inhibe ettiklerini ve hipotansif etkinliğe sahip olduklarını bildirmişlerdir<sup>3</sup>.

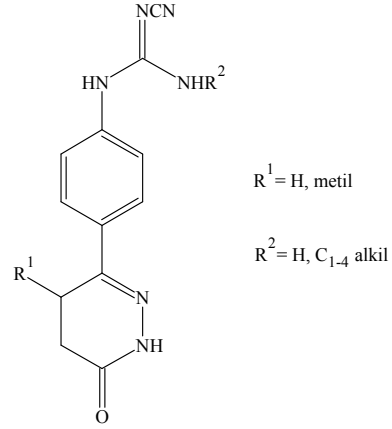


$$R^1 = R^2 = R^4 = H$$

$$R^3NH = p-H_2N, p-CH_3CONH, p-CH_3CH_2CONH, m-H_2N, m-CH_3CONH$$

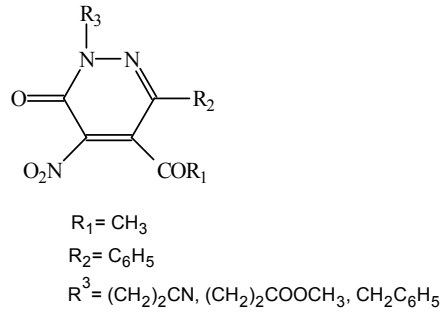
Şekil 110: Thyes ve arkadaşları tarafından sentezlenen 6-aril-4,5-dihidro 3(2H)-piridazinon türevleri

Slater ve arkadaşlarının sentezlediği dihidropiridazinon türevlerinin (Şekil 111) fosfodiesteraz III'ü inhibe ederek platelet agregasyonunu inhibe ettiği ve böylece antitrombotik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir<sup>135</sup>.



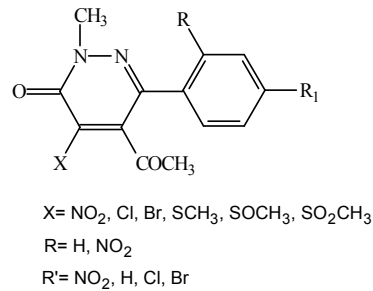
Şekil 111: Slater ve arkadaşları tarafından sentezlenen dihidropiridazinon türevleri

5-Açıl-6-aril-4-nitro-3(2H)-piridazinon yapısındaki bileşiklerin (Şekil 112) araşidonik asitle indüklenen insan kanında antiplatelet etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>79</sup>.



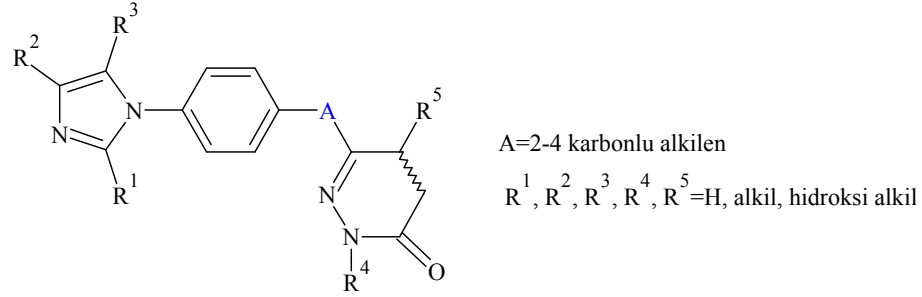
Şekil 112: 5-Açıl-6-aril-4-nitro-3(2H)-piridazinon türevleri

4 numaralı konumda Cl, Br, SOCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sübstitüentleri taşıyan 2-metil-5-asetil-6-(sübstitüearil)-3(2H)-piridazinonların (Şekil 113) platelet agregasyonunu inhibe ettikleri bildirilmiştir<sup>13</sup>.



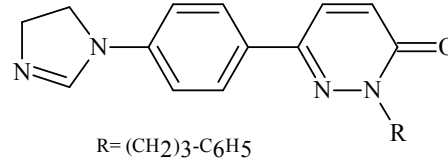
Şekil 113: 2-metil-4-sübstitüe-5-asetil-6-(sübstitüearil)-3(2H)-piridazinon

Sircar ve arkadaşları 4,5-dihidro-6-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)alkilenil ve alkilen 3(2H)-piridazinon türevlerini (Şekil 114) sentezlemişler ve bunların kardiyotonik, antihipertansif ve antitrombotik etkinliğe sahip olduklarını bildirmişlerdir<sup>136</sup>.



Şekil 114: Sircar ve arkadaşları tarafından sentezlenen 3(2H)-piridazinon türevi

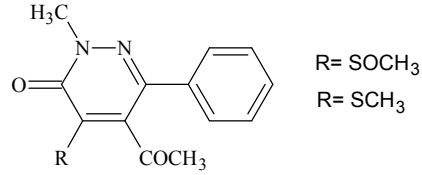
Corsano ve arkadaşları imidazol halkası ve piridazinon halkasının antiplatelet etkinlik göstermelerinden yola çıkarak hem imidazol hem de piridazinon halkası taşıyan yeni türevler (Şekil 115) sentezlemişler ve bunların platelet agregasyonunu inhibe ettiklerini göstermişlerdir<sup>137</sup>.



Şekil 115: Corsano ve arkadaşları tarafından sentezlenen imidazol ve piridazinon halkası taşıyan türevler

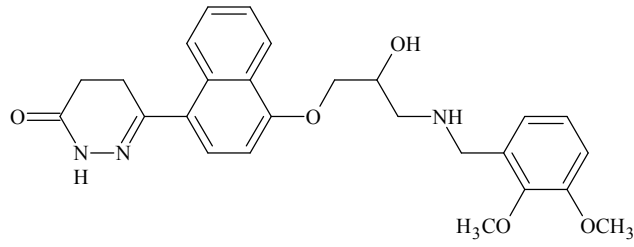
Azzolina ve arkadaşları glikozit içermeyen ve semptomimetik olmayan kardiyovasküler ilaç sınıflarından birinin prototipleri olan, milrinon ve imazodana yapısal olarak benzerlik gösteren 6-aril-3(2H)-piridazinonlar (Şekil 116) üzerinde yapılmış geçmişteki araştırmalar esnasında 4-metilsülfinil türevini rasemat şeklinde sentezlemişler ve bu bileşiğin çok yüksek hipotansif etkinliğe sahip olduğunu ve potent in vitro platelet agregasyon inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Karşılık gelen metil sülfid türevinin ise hem platelet

agregasyon inhibitörü aktiviteden hem de hipotansif etkiden tamamen yoksun olduğunu bildirilmişlerdir.<sup>1</sup>



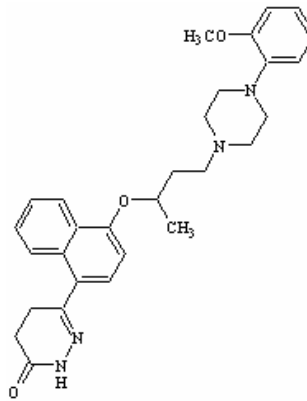
Şekil 116: 6-aryl-3(2H)-piridazinon

Chang Chau ve arkadaşları piridazinon analogu 4,5-dihidro-6-[4-[2-hidroksi-3-(3,4-dimetoksi-betilamino)propoksi]naft-1-il]-3-(2H)-piridazinon (HCL-31D)'un (Şekil 117) potent bir platelet fonksiyonu inhibitörü olduğunu göstermişlerdir<sup>6</sup>.



Şekil 117: HCL-31D

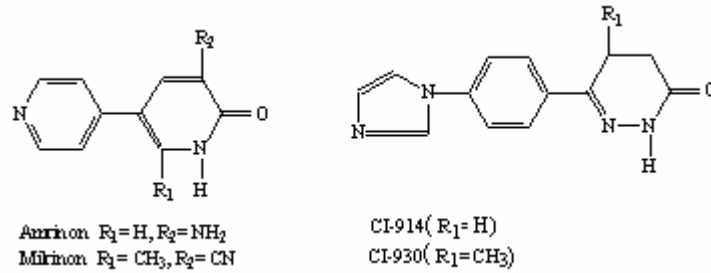
Cherng ve arkadaşları PC-09'un (Şekil 118) güçlü platelet inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir<sup>9</sup>.



Şekil 118: PC-09

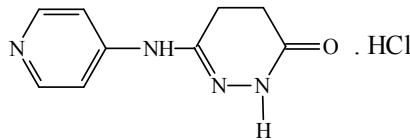
Son yıllarda, 6-fenil-3(2H)-piridazinon sistemi, pozitif inotrop etkili milrinon ve amrinonla yapısal ilişkisi nedeniyle çok fazla dikkat çekmektedir<sup>2</sup>.

3(2H)-Piridazinon yapısı taşıyan ve pozitif inotrop etkili ilaçlar olan amrinon ve milrinon'dan esinlenerek hazırlanan 6-fenil-3(2H)-piridazinonun zayıf pozitif inotrop etkisinin belirlenmesi, yeni ve daha güçlü pozitif inotrop etkili türevlerin araştırılmasına neden olmuş, hazırlanan 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinon yapısındaki bileşiklerden CI-914 kodlu bileşiğin amrinondan, CI-930 kodlu bileşiğin ise hem amrinon hem de milrinondan daha güçlü pozitif inotrop etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>79, 138-144</sup> (Şekil 119).



Şekil 119: Amrinon, milrinon, CI-914 ve CI-930 kodlu bileşiklerin kimyasal yapıları

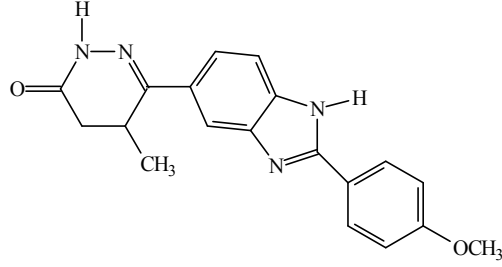
6-[4-(4'-Piridil)aminofenil]-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon hidroklorür (Şekil 120) yapısındaki bileşiğin miyokardın gevşemesini kolaylaştırdığı, amrinon ve milrinondan daha güçlü pozitif inotropik etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>141,142</sup>.



Şekil 120: 6-[4-(4'-Piridil)aminofenil]-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon hidroklorür

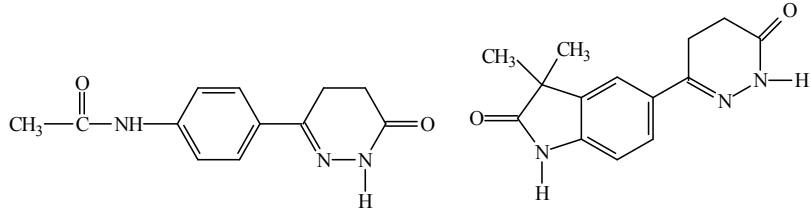


Yapısında benzimidazol ve piridazinon halkası içeren 4,5-dihidro-6-[2-(4-metoksifenil)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazinonun (pimobendan) (Şekil 121) pozitif inotrop aktivite göstermekle birlikte vazodilatör etkili de olduğu bildirilmiştir<sup>138,140,143</sup>.



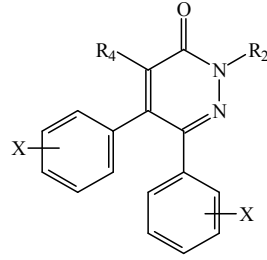
Şekil 121: Pimobendan

N-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-6-okso-3-piridazinil)fenil]asetamit ve bu bileşiğin laktam analogu olan 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-(1,4,5,6-tetrahidro-6-okso-3-piridazinil)-2H-indol-2-on'un hem pozitif inotrop etkili hem de vazodilatör etkili oldukları gösterilmiştir<sup>144</sup> (Şekil 122).



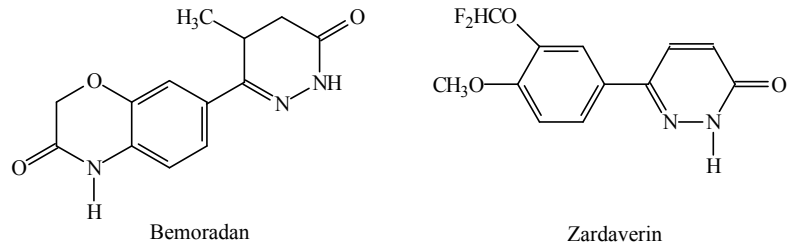
Şekil 122: N-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-6-okso-3-piridazinil)fenil]asetamit ve laktam analogu

5,6-Diaril-3(2H)-piridazinon türevlerinin antihipertansif etkileri değerlendirilmiş ve 2 nolu konumda  $\beta$ -süstitüe alkil grubu, 4 nolu konumda asetil veya siyano grubu ve 5,6-difenil halkalarında halojen süstitüenti olduğu zaman en güçlü antihipertansif etki gözlemlendiği belirtilmiştir<sup>76</sup> (Şekil 123).



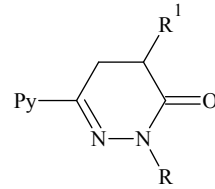
Şekil 123: 5,6-Diaril-3(2H)-piridazinon türevleri

Ayrıca bemoradan ve zardaverin gibi 3(2H)-piridazinon yapısında ve kardiyotonik etkinliğe sahip bileşiklerin konjestif kalp yetmezliği tedavisi için önemli ajanlar olduğu bildirilmektedir<sup>143</sup> (Şekil 124).



Şekil 124: Bemoradan ve zardaverin kimyasal yapıları

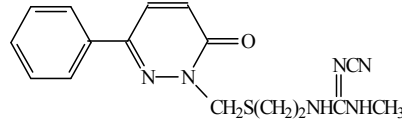
Leshner ve arkadaşları 4,5-dihidro-2-metil-6-(4-piridinil)-3(2H)-piridazinon ve 3-hidrazino-(6-piridinil)piridazinon türevlerini sentezlemişler ve bunların kardiyotonik kullanımlarını bildirmişlerdir<sup>145, 146</sup> (Şekil 125).



R' = H, metil ve R = alkil

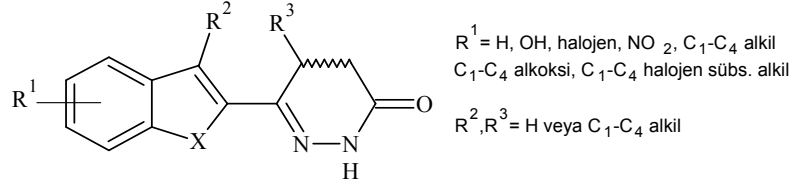
Şekil 125: Leshner ve arkadaşları tarafından sentezlenen 3(2H)-piridazinon türevleri

3(2H)-Piridazinon türevi, siyanoguanidin yapısındaki bir seri bileşik üzerinde yapılan bir araştırmada, 2-[[[2-(2-siyano-3-metil-1-guanidino)etil]tiyo]metil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Şekil 126) yapısındaki bileşiğin en güçlü antisekretuar ve antiülser etkiye sahip olduğu, bu grup bileşiklerin H<sub>2</sub>-reseptör antagonist etki göstermediği bildirilmektedir<sup>109</sup>.



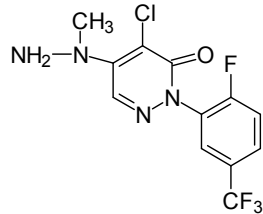
Şekil 126: 2-[[[2-(2-siyano-3-metil-1-guanidino)etil]tiyo]metil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon

Redpath sentezlediği piridazinon türevlerinin (Şekil 127) pulmoner vazodilatör, bronkodilatör, sistemik vazodilatör, platelet agregasyon inhibitörü ve kardiyotonic etkinliğe sahip olduğunu bildirmiştir<sup>147</sup>.



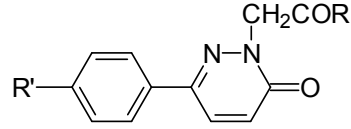
Şekil 127: Redpath tarafından sentezlenen piridazinon türevleri

Linder, 2-(2-floro-5-triflorometilfenil)-4-kloro-5-(1-metilhidrazino)-3(2H)-piridazinonun (Şekil 128) fareler üzerinde antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmiştir<sup>148</sup>.



Şekil 128: 2-(2-floro-5-triflorometilfenil)-4-kloro-5-(1-metilhidrazino)-3(2H)-piridazinon

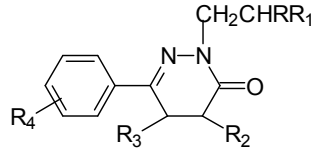
Nitelea ve arkadaşları, 2 numaralı konumda asetohidrazit ve asetik asit etil esterleri taşıyan bazı 6-aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin antikonvülsan etkinliğe sahip olduklarını belirtmişlerdir<sup>149,150</sup> (Şekil 129).



R: OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHNH<sub>2</sub> R': 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Şekil 129: Nitelea ve arkadaşları tarafından sentezlenen 6-aril-3(2H)-piridazinon türevleri

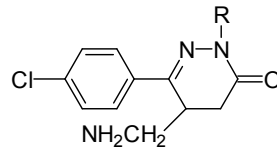
Bennet, 6-(süstitüefenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptığı çalışmada bileşiklerin antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmiştir<sup>151</sup> (Şekil 130).



R: Alkil R<sub>1</sub>: H, OH R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: H, R<sub>4</sub>: H, alkil

Şekil 130: 6-(süstitüefenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri

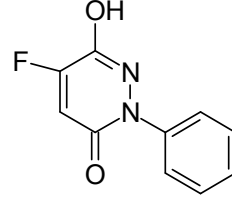
Zabska ve Jakobiec, bir seri 5-aminometil-2-süstitüe-6-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, 2 numaralı konumunda siyanoetil ve hidroksimetil grubu taşıyan türevlerin konvülsif krizin görülmesini %40-90 arasında engellediklerini bildirmişlerdir<sup>152</sup> (Şekil 131).



R: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>OH

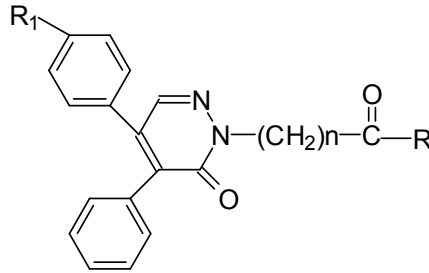
Şekil 131: 5-aminometil-2-süstitüe-6-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri

Tian ve Lin, 2-fenil-5-floro-6-hidroksi-3(2H)-piridazinonun antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>153</sup> (Şekil 132).



Şekil 132: 2-fenil-5-floro-6-hidroksi-3(2H)-piridazinon

Coudert ve arkadaşları, 2 numaralı konumda ester, amit ve hidrazit grubu taşıyan çeşitli 4,6-diaril-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin antikonvülsan etkilerini değerlendirmiş ve hidrazit yapısı içeren türevlerin antikonvülsan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir<sup>154</sup> (Şekil 133).



R: OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHNH<sub>2</sub> R<sub>1</sub>: H, F, Cl

Şekil 133: Coudert ve arkadaşları tarafından çalışılan 4,6-diaril-3(2H)-piridazinon türevleri

4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin anksiyolitik aktiviteleri incelenmiş ve iki numaralı konumunda hidroksialkil grubu taşıyan türevlerin aktivite gösterdiği bildirilmiştir<sup>74</sup>.

## 2.3. Antiplatelet Etki Hakkında Genel Bilgi

### 2.3.1. Antitrombotik İlaçlar: Antikoagülan İlaçlar, Antitrombositik İlaçlar ve Trombolitik İlaçlar

Arter ve venlerin çeperinde ve içinden kan dolaşan yapay yüzeylerde trombus (damar içi pıhtı) oluşmasını ve gelişmesini inhibe eden ilaçlara (antikoagülan ve antitrombositik ilaçlar) ve oluşmuş pıhtıyı çözünür hale getiren ilaçlara (fibrinolitik ilaçlar) antitrombotik ilaçlar denilir. Patalojik olan trombus oluşumu ve fizyolojik olan kanama durması (hemostaz) olayları arasındaki yakın benzerlikten dolayı, bu ilaçların aşırı dozda verilmeleri veya etkinliklerini artıran ilaçlarla birlikte verilmeleri anormal kendiliğinden kanamalara (antihemostatik etkinliğe) neden olur; kazanılmış veya kalıtsal hemostaz bozuklukları olanlarda bu olasılık daha da artar. İyi bir antitrombotik ilacın antitrombotik etkinlik/antihemostatik etkinlik oranı yeterli derecede yüksek olmalıdır<sup>155</sup>.

Hemostaz (kanamanın durması) ve tromboz (damar içinde pıhtı veya trombus oluşumu) oluş şekli bakımından birbirine yakından benzer; ancak ilki fizyolojik bir olaydır, ikincisi ise patalojik bir olaydır, başka bir deyişle yanlış yer veya zamanda olan koagülasyondur.

Hemostaz olayında primer hemostaz ve sekonder hemostaz olarak iki ayrı aşama ayırt edilir. Primer hemostaz, zedelenen damar çeperinde trombositlerin lokal aktivasyonu ve kümeleşmesi sonucu trombosit tıkaçı oluşumudur. Bu komponent endotelin zedelenmesini izleyen saniyeler içinde kısa zamanda meydana gelir; kapillerler, arteriyoller ve venüller gibi ufak damarlardan olan kanamanın durdurulmasında baş rolü oynar. Sekonder hemostaz plazma koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile başlar ve bir dizi pıhtılaşma faktörünün belirli bir sıraya göre aktive edilmesi ile sürer ve fibrin oluşumu ile sonlanır; fibrin,

primer hemostatik tıkaçı sağlamlaştırır ve damar çeperindeki defektin tekrar açılarak yeniden kanama oluşturmamasını önler. Sekonder hemostaz daha büyük damarlardan olan kanamanın durdurulmasında önemli rol oynar. Bu ayırım gerçekte sanaldır ve primer ve sekonder hemostaz birbirine sıkıca kenetlenmiştir. Şöyle ki; aktive edilmiş trombositler, plazmanın lokal koagülasyonunu hızlandırırlar ve belirli koagülasyon faktörleri, başta trombin olmak üzere trombosit agregasyonunu stimüle ederler.

#### Pıhtılaşma(koagülasyon)<sup>155</sup>:

Pıhtılaşma; kanamanın durması (hemostaz) sırasında damar dışında ve tromboz sırasında damar içinde meydana gelir. Pıhtılaşma; trombositlerin aktive edilmesine ve onlar ile çoğu plazmada bulunan pıhtılaşma faktörleri adlı özel proteinlerin etkileşmesine ve ayrıca pıhtılaşma faktörlerinin kendi aralarında belirli bir düzene göre etkileşmelerine bağlı kompleks bir olaylar zinciridir. Hemostaz sırasında; zedelen damar çeperinde, aktive edilen trombositler, primer tıkaçı oluştururken, aynı zamanda koagülasyon faktörlerini o bölgede aktive ederek lokal pıhtılaşma olayını başlatırlar.

#### **Antitrombotik İlaçlar**<sup>155</sup> :

Trombositlerin trombus oluşumu ile ilgili iki önemli fonksiyonu, aktive edildikleri zaman, endotel lezyonu olan damar bölgesine yapışmaları (adezyon) ve birbirlerine yapışıp kümelenmeleri (agregasyon)'dir.

Trombositlerin agregasyonu in vitro olarak trombosit agregometresi ile ölçülür; bu alet trombositten zenginleştirilmiş plazmadan geçirilen ışığın şiddetindeki değişikliği ölçer. Agregasyon olduğunda geçen ışığın şiddeti artar. Trombositlerin çepere yapışması ise cam üzerinde

veya subendotelial doku üzerinde in vitro olarak değerlendirilir. Ancak bu olayı agregasyondan soyutlanmış olarak incelemek zordur. Antitrombotik ilaçlar kanama süresini artırırlar, fakat antikoagülan ilaçların aksine tam kanla yapılan pıhtılaşma testlerini bozmazlar.

*Trombositlerin in vivo etkinleştirilmesi*<sup>155</sup>:

Antitrombotik ilaçlar, çeşitli mekanizmalarla trombosit aktivasyonunu inhibe ederek antitrombotik etki yaptıkları için burada trombosit aktivasyonu ve ona eşlik eden trombosit adezyonu (yapışması) ve agregasyonu (kümelenmesi) olaylarından kısaca söz edilecektir.

Trombositler arter çeperinde endotel zedelendiği veya yırtıldığı zaman (atenom plağının yırtılması durumunda olduğu gibi), kan ile temasa gelen subendotelial yapılara yapışırlar ve bunun sonucu aktive edilirler. Yapışma trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib/IX'in dokudaki von Willebrand faktörü ile etkileşmesi ve kan akımının yavaş (sürtünmenin az) olduğu durumlarda trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ia/IIb'nin dokudaki kolajene bağlanması suretiyle olur. Yapışan trombositler, çevrelerindeki diğer trombositleri üç mekanizma ile aktive ederek kendilerine bağlarlar ve böylece damar çeperindeki pıhtı (trombus) büyümeye başlar: (i) Aktive trombositler, pıhtılaşma faktörlerinin kendi yüzeyleri üzerinde toplanmasını sağlayarak orada trombin oluşumunu hızlandırır. Trombin bir taraftan diğer trombositleri aktive eder, diğer taraftan da pıhtılaşma faktörleri ile etkileşerek pıhtılaşmaya neden olur. (ii) Aktive edilen trombositlerin içindeki depo granüllerinden adenosin difosfat (ADP) salıverilir ve çevredeki trombositleri ADP reseptörleri üzerinden aktive eder. (iii) Aktive edilmiş trombositler membranlarında fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin aktivasyonu sonucu membran fosfolipidlerinden üretilen araşidonik asitten güçlü bir trombosit uyarıcısı olan tromboksan A<sub>2</sub> sentez ederler ve salıverirler.



Saliverilen bütün bu agonistler trombosit yüzeyinde en fazla bulunan reseptör türü olan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri'nin konformasyonunu değiştirerek aktive ederler. Bu reseptörler fibrinojeni ve von Willebrand faktörünü bağlayan reseptörlerdir. Uzun fibrinojen molekülleri bir ucuyla bir trombositin yüzeyindeki, diğer ucuyla öbür trombositin yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanır ve böylece trombositler arasında, çapraz bağlar oluşturarak agregasyona neden olurlar.

### **Aspirin<sup>155</sup>:**

Analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. Düşük dozlarda (günde 75-320mg p.o.) alındığında trombositlerin yapısal bir enzimi olan siklooksijenaz I (prostaglandin G/H sentaz I) enzimini selektif ve güçlü bir şekilde inhibe eder. Damar endotelinde antiagregant etkili prostasiklinin sentezini yapan siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi zayıftır. Trombosit siklooksijenazının aspirin tarafından inhibisyonu, enzimin geri dönüşümsüz bir şekilde asetillenmesine bağlıdır. Bu inhibisyon sonucu trombositlerde tromboksan (TxA<sub>2</sub>) sentezi azalır veya tamamen durur. Normal gönüllülerde ve aterosklerotik hastalarda, serum tromboksan B<sub>2</sub> (tromboksan A<sub>2</sub>'nin inaktif metaboliti) düzeyindeki ve idrarda tromboksan metabolitlerinin itrahındaki azalma üzerinden yapılan ölçümlerle, ağızdan tek doz olarak 5-100 mg doz aralığında verilen aspirinin trombositlerin siklooksijenaz etkinliğini doza bağımlı bir biçimde inhibe ettiği saptanmıştır; normal gönüllülerde 100 mg aspirin söz konusu etkinliği hemen hemen tamamıyla inhibe etmiştir. Enzimin inhibisyonu aspirin yeterli dozda verilmiş ise çabuk olur ve trombositler çekirdeksiz olduklarından yeni protein sentez edemezler. Bu nedenle tek doz aspirinin yaptığı geri dönüşümsüz inhibisyon, yeni yapılan trombositler, inhibe edilenlerin yerini alana kadar trombosit ömrü boyunca(yaklaşık 8-10 gün) tam olarak ortadan kalkmaz. Bu durum aspirin gibi sistemik dolaşımdaki yarılanma ömrü 20 dakika olan bir ilacın neden günde tek doz verilmesi ile

bile, terapötik etki yaptığını ve günde bir verilen düşük aspirin dozlarının neden kümülatif etki oluşturduğunu açıklar.

Aspirin dozu artırılırsa (günde 3 gram gibi) damar endotelindeki siklooksijenaz I enzimi de inhibe edilir ve aspirinin antitrombotik etkinliği azalır. Yüksek dozda aspirin kullanan romatoid artritli hastalarda yapılan kontrollü incelemeler bu dozlarda aspirinin tromboz insidensini artırmadığını göstermiştir. Ancak günde 10 g veya daha yukarı olan çok yüksek dozlarda trombozu artırabileceğine inanılmaktadır. Aspirin'in damar endotelindeki enzim üzerinde yaptığı inhibisyon geri dönüşümsüz değildir; çünkü buradaki enzim yeni protein sentezi ile rejenere olabilir.

Aspirin trombositlerin agregasyonunu önlediği halde, çepere yapışmalarını önleyemez. Aspirin tarafından tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunun güçlü bir şekilde bloke edilmesi, onun trombosit üzerinde güçlü bir etki yaptığı anlamına gelmez. Çünkü trombositlerin agregasyonunda tromboksan A<sub>2</sub>'nin önemi kısıtlıdır ve bu olayda daha başka faktörlerde rol oynarlar.

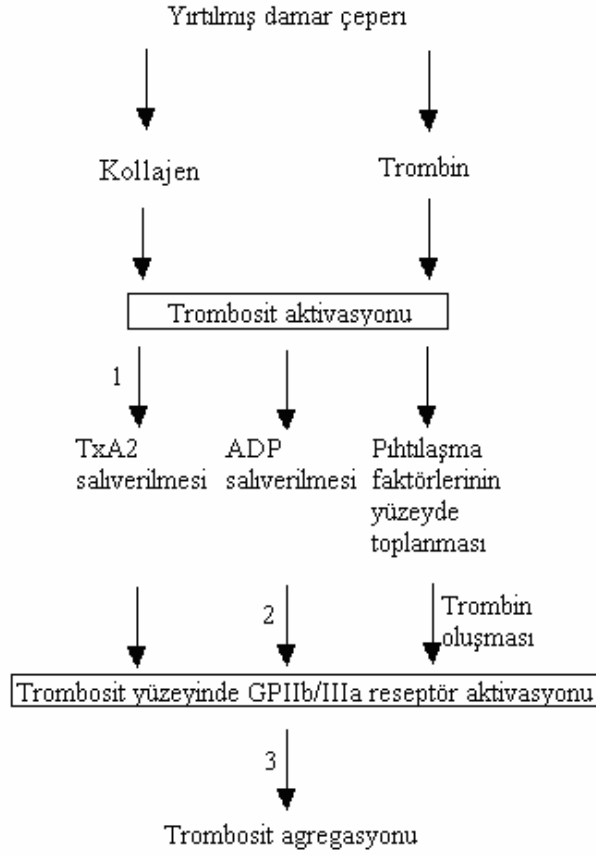
Aspirin'in trombositlerde tam bir siklooksijenaz inhibisyonu yapması, agregasyonun inhibisyonu sonucu kanama süresinde uzamaya neden olur. İndometasin ve diğer aspirin-benzeri ilaçlar (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) da trombositlerde tromboksan A<sub>2</sub> sentezini inhibe ederler; fakat klinik etkinlikleri daha düşüktür, antitrombotik olarak kullanılmazlar. Aspirinle birlikte verildiklerinde onun antitrombotik etkinliğini azaltırlar.

**Tiklopidin ve Klopidoğrel<sup>155</sup>:**

Tienopiridin türevidirler. Damar çeperindeki zedelenme sonucu aktive edilen trombositlerin salıverdikleri adenozin difosfatın (ADP) çevredeki diğer trombositlerin yüzeyindeki ADP reseptörlerini stimüle ederek onları aktive etmesi bu maddelerce engellenir. Bu reseptörlerin geri dönüşümsüz blokörleridir. Ön-ilaçtırlar; etkileri vücutta oluşan metabolitlerine bağlıdır. Bu nedenle in vitro testlerde etkisizdirler. Trombositler yukarıda açıklanan başlangıçtaki aktivasyonu, diğer paralel yollar üzerinden de (TxA<sub>2</sub> saliverilmesi ve trombin) sürdürdüklerinden, bu ilaçlarla bir aktivasyon yolağının bloke edilmesi kısıtlı ölçekte antitrombotik etki oluşturur. Ancak, TxA<sub>2</sub> yolağını bloke eden aspirin ile birlikte verilirse sinerjistik etkileşme gösterirler ve daha güçlü antitrombotik etki yaparlar. Tek başlarına antitrombotik etkinlikleri, aspirininkinden biraz daha fazladır; ancak daha yüksek fiyatlı ilaçlardır.

**Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör Antagonistleri<sup>155</sup>:**

Arter çeperinde trombus oluşumunda önemli rolü olan trombosit agregasyonunun son basamağını inhibe ederler(Şekil-134). Bu nedenle agregasyonda kısmi inhibisyon yapan aspirin ve tiklopidinden daha fazla etkilidirler.



Şekil-134: Arter çeperinin yırtılması sonucu meydana gelen trombosit agregasyonuna yol açan olaylar zinciri ve antitrombotik ilaçların etki yerleri. 1; Aspirinin, 2; tiklopidin ve klopidoğrelin, 3; Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin etki yerleri

Bu reseptör antagonisti ilaçların 3 tipi vardır: anti-reseptör antikorlar (absiksimab), fibrinojenin RGD bölgesine yapıcı benzeyen siklik heptapeptid RGD analogları (eptifibatid) ve peptid olmayan RGD analogları (tirofiban ve lamifiban). Bunların hepsi glikoprotein IIb/IIIa reseptörlere bağlanmak için fibrinojen ve von Willebrand faktörü molekülleri ile yarışır ve onların bağlanmasını önlerler.

Absiksimab, rekombinant DNA teknolojisi ile fare hücrelerinde reseptöre karşı oluşturulan monoklonal antikorun Fab parçasının asıl antikor işlevine sahip değişken kısmının insan immun globulinin özgül-olmayan sabit kısmına monte edilmesi ile elde edilen

kimerik(humanize) bir antikordur. Sadece trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörü değil, damar endotel hücrelerinde trombositlerde ve damar düz kaslarında bulunan vitronektin reseptörlerini bloke eder; vitronektin reseptörü bir integrin türüdür.

Absiksimab, reseptörü irreversibl olarak kapatır. Tek doz halinde i.v. verilir ve antiagregant etkisi 15 gün kadar devam eder. Antikor oluşturması nedeniyle bir kezden fazla kullanılmaz.

#### **Dipiridamol<sup>155</sup>:**

Koroner vazodilatör olarak çıkarılmış, fakat bu bakımdan etkisiz bulunmuş bir ilaçtır. Trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi, trombositlerde fosfodiesterazı inhibe etmesi sonucu siklik AMP düzeyini artırmaya bağlı olabilir; ayrıca alyuvarların ve diğer hücrelerin adenosin uptake'inin dipiridamol tarafından inhibe edilmesi sonucu kanda adenosin etkinliğinin artması ve bu endojen maddenin trombosit adenilat siklazını aktive etmesi de sAMP düzeyinin artırılmasında rol oynayabilir. Trombositlerin adenilat siklazını aktive eden prostasiklinin antiagregant etkisini potansiyalize eder.

#### **Diğerleri<sup>155</sup>:**

*Epoprostonal (prostasiklin)*: Güçlü bir antitrombotik ve vazodilatör prostaglandindir. Böbrek hastalarında diyaliz sırasında diyaliz boruları içinde trombositlerin çepere yapışmasını önlemek için i.v. infüzyon şeklinde kullanılır.

#### **Eikozanoidler (Araşidonik Asid Metabolitleri) ve Diğer Otakoidler<sup>155</sup>:**

Eikozanoidler yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Eikozanoid adı Yunanca yirmi anlamına gelen "eicosa"dan gelir. Yirmi karbonlu yağ asidi

iskeleti üzerinde varolan yapı değişikliklerine göre, doğrudan biyolojik etkinliği olan primer eikozanoidler değişik alt gruplarda toplanırlar. Bu alt gruplardaki maddeler dokularda araşidonik asid ve diğer öncü yağ asidleri üzerine belirli enzimlerin etkimesi sonucu oluşurlar. Bu enzimler siklooksijenaz, lipoksijenazlar ve sitokrom P450 monooksijenaz enzimleridir.

Eikozanoidler, öncü yağ asidlerinden oluşmalarında rol oynayan enzim türüne göre siklooksijenaz ürünleri, lipoksijenaz ürünleri ve 450 monooksijenaz ürünleri şeklinde üç ana gruba ayrılırlar. Bu grupların fizyolojik ve patolojik olaylara katkıları ve çeşitli sistem ve organlara etkileri bakımından aralarında belirgin farklar vardır.

### **Siklooksijenaz Ürünleri<sup>155</sup>**

#### *Prostaglandinler, Prostaglandin İ'ler ve Tromboksanlar*

Prostanoidler diye de adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) araşidonik asidin, adı geçen prostanoidlerin öncüleri olan prostaglandin G ve H'ye dönüşümünü katalize eder. Bu enzimlerin diğer adı prostaglandin G/H sentazdır.

Prostaglandinler (PG'ler), karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Halka üzerinde ve ona bağlı iki yan zincir üzerinde keto(okso) ve/veya hidroksil grubu içerirler; ayrıca alifatik zincir üzerinde bir, iki veya üç çift bağ bulunur. Hepsinde bulunan ortak bir çift bağ C-13 ve C14 arasındaki *trans* çift bağıdır.

Siklopentan halkasındaki E, F, D, A, B ve C diye gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E'ler, F'ler ve D'ler doğrudan doğruya siklik

endoperoksit ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer (veya stabil) prostaglandinler adı verilir. Primer prostaglandinlerin çeşitli hücre tiplerinde yaygın şekilde dağılmış ve biyolojik yönden önemli olanları, E ve F grubu prostaglandinlerdir. PGD'ler insanda sadece trombositlerde ve mast hücrelerinde bulunmuşlardır; kemiricilerde SSS'de de bulunurlar. Prostaglandin A'lar, B'ler ve C'ler E grubu prostaglandinlerden türerler ve biyolojik önemleri yoktur; dokulardan ekstraksiyon sırasında artifekt olarak oluşan sekonder ürünlerdir.

Prostaglandin I'lar (PGI'ler), yapıca prostaglandinlere çok benzerler ve bazı kaynaklarda prostaglandin olarak kabul edilirler. Prostaglandinlerden kimyaca farkı, siklopentan halkasına ilave olarak, C-6 ve C-9 arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil bisiklik olmalarıdır. Diğer prostaglandinlerin aksine bütün hücrelerde değil, esas olarak damar çeperindeki hücrelerde (endotelde ve az miktarda olmak üzere damar düz kas hücrelerinde) yapılmaları ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Vücuttaki ana prostaglandin I, prostasiklin adı verilen  $PGI_2$  (prostaglandin  $I_2$ )'dir; bunun büyük kısmı damar endotel hücrelerinde yapılır.

Yukarıda belirtilen E ve F grubu prostaglandinlerden farklı olarak,  $PGI_2$  kanın akciğerlerden geçişi sırasında fazla yıkılmaz; hatta önemli ölçüde akciğer damar yatağından kana salıverilir. Prostasiklinler, damar içinde trombus oluşmasını engelleyen en önemli etkenlerdir. Stabil olmayan çok kısa etkili bileşiklerdir.

Tromboksanların yapıca prostaglandinlerden farkı, beşli siklopentan halkası yerine, biri oksijen diğerleri karbon olan altı üyeli bir halka içermeleridir. Esas olarak trombositler tarafından sentez edilmeleri ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Lökositlerde de sentez edilebilirler.

Vücutta oluşan tromboksan A<sub>2</sub> direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adezyonuna neden olur; bu bakımdan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>)'ye zıt etki yapar. Tromboksanlar belirli hücrelerde oluşmaları ve stabil olmamaları bakımından prostasiklinlere benzerler. Tromboksanlar ve prostasiklinler, trombositleri zıt yönde etkileyen ve onların agregasyon ve adezyonunu düzenleyen bir sistem oluştururlar.

### **Saliverilme ve Metabolizma (İnaktivasyon) <sup>155</sup>**

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın saliverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, saliverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise saliverilmeyi azaltır. Aspirin, indometasin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan prostaglandin saliverilmesini azaltırlar.

Prostaglandin E ve F'ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerlerden ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Bu prostaglandinlerin inaktivasyonunda en önemli organ akciğerdir; akciğerden ilk geçişleri sırasında %95'e kadar varan bir oranda inaktive edilirler.

Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) akciğerdeki prostaglandin uptake sistemi tarafından alınmaz ve bu organda parçalanmaz; fakat karaciğer ve böbrek gibi yapılardaki hücreler tarafından alınıp etkin veya etkin olmayan metabolitlere dönüştürülür. PGI<sub>2</sub> plazmada enzimatik olmayan bir olayla hızlı bir şekilde, ana metaboliti olan 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub>'ya yıkılır; PGI'nin dolaşımdaki yarılanma ömrü bir dolaşım zamanından daha kısadır. 6-keto- PGF<sub>1α</sub>'nın biyolojik etkinliği zayıftır veya yoktur.



Tromboksan A<sub>2</sub>'nin metabolik inaktivasyonunun oldukça karmaşık olduğu sanılmaktadır. TxA<sub>2</sub>, enzimatik olmayan hidrolizle TxB<sub>2</sub> adlı etkin olmayan metabolite dönüşür. Yakın zamana kadar bu maddenin vücutta TxA<sub>2</sub> oluşumunun iyi bir göstergesi olduğuna inanılırdı. Ancak adı geçen metabolit kan numunesi damardan alındıktan sonra da (ex vivo) oluşmaya devam ettiği için, bu yapay ek değer, ölçümlerin gerçekten daha fazla olmasına yol açar. Bu nedenle TxB<sub>2</sub> ölçümü tromboksan A<sub>2</sub> üretiminin iyi bir göstergesi değildir. TxB<sub>2</sub> karaciğerde 11-dehidro tromboksan B<sub>2</sub>'ye dönüşür ve bu metabolit onun plazmada en fazla bulunan metabolidir. Adı geçen metabolitin alınan kan numunesi içinde oluşması söz konusu olmadığından plazmadaki düzeyinin ölçümü, TxA<sub>2</sub> üretiminin ve plazma düzeyinin en iyi göstergesidir. TxB<sub>2</sub> kısmen 2,3-dinor-tromboksan B<sub>2</sub>'ye dönüştürülür ve bu metabolit böbrekten itrah edilir; idrardaki düzeyinin ölçümü vücutta TxA<sub>2</sub>'ye biyosentez hızının diğer bir göstergesidir. Tromboksan A<sub>2</sub> bütün damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon yapar.

### 2.3.2. Platelet Fonksiyon Testleri

Anormal platelet fonksiyonu kendini kanama bozukluğu veya trombotik bozukluk şeklinde gösterebilmektedir. Kanama bozukluğu genellikle düşük platelet sayısına (trombositopeni), nonfonksiyonel plateletlere veya platelet inhibitörlerine bağlı olarak gelişebilmektedir. Trombotik bozukluk ise, plateletlerin artmış aktiviteleri ile ilişkilidir<sup>156</sup>

Platelet fonksiyonunun belirlenmesi amacıyla kullanılan pek çok cihaz mevcuttur. Örneğin agregometre ve bedside/point-of-care' cihazı (yatakbaşı cihazı) gibi laboratuvara özgü sistemler sayılabilir. Platelet sayısının ve fonksiyonunun belirlenmesi için kullanılan metodlar ise akış sitometrisi ve mikroskopi olarak sayılabilir<sup>156</sup>

### **2.3.2.1. Genel Platelet Fonksiyon Testleri<sup>156</sup>:**

#### **2.3.2.1.1. Kanama Zamanı:**

Platelet fonksiyonlarını ölçmede kullanılan en eski ve en yaygın olarak kullanılan testtir. Parmağın uç kısmının 10 mm uzunluğunda ve 1mm derinliğinde bir cihaz ile delinir ve kanama her 30 saniyede bir silinerek süre tutulur. Kanamanın 10 dakikadan az olması gerekir. Bu test çok duyarlı değildir ve ancak çok ciddi düzeydeki platelet disfonksiyonu belirlenebilmektedir. Yanı sıra, ağrı oluşturan ve yara izi bırakabilen bir yöntem olması nedeniyle hastalar tarafından genellikle istenmemektedir.

#### **2.3.2.1.2. PFA-100 in vitro Platelet Fonksiyon Analiz Cihazı:**

Platelet cevaplılığını görüntülemek için kullanılan otomatik bir sistemdir. Bu sistem, kollajen-adrenalin veya kollajen-ADP ile kaplı bir membrandan oluşur. Tam kan membran üzerindeki bir delik yoluyla, yüksek ayırma (shear) altında uygulanır. Platelet tıkaçı oluşmasıyla meydana gelen kapanma zamanı platelet fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Bu otomatik cihaz sitratlı kan örneğini kollajen/ADP ya da kollajen/adrenalin ile muamele ederek, platelet agregasyonu süresi hakkında bilgi verir.

#### **2.3.2.1.3. Xylum Pıhtı İmza Analiz Cihazı:**

Xylum pıhtı imza analiz cihazı primer hemostazı test etmek için kullanılan otomatik bir testtir. Bir lümende kan akışını taklit eden sisteme taze kan örneği ile birlikte platelet agonistlerinden biri (genellikle tip I kollajen) verilmesi esasına dayanır. Fizyolojik koşullar sağlandığından diğer cihazlara oranla gerçeğe daha yakın sonuçlar verir.

### **2.3.2.2. Platelet Agregasyon Testleri<sup>156</sup>**

#### **2.3.2.2.1. Agregometre ile Platelet Agregasyonunun Belirlenmesi:**

Platelet agregometri 1962 yılında Born tarafından bulunan ve turbidimetrik teknik esasına dayanan bir metoddur. Bu metod, bir süspansiyonun absorbandsının, o süspansiyonu oluşturan partiküllerin büyüklüğünden çok sayısına bağlı olması prensibine dayanır. Agregasyon gerçekleştiğinde, partikül sayısı düşer ve ışık transmisyonu artar. Bu metod uygulanırken, kan genellikle sodyum sitrat içine alınır ve düşük hızda santrifüj edilerek ( 850 g de 3 dakika veya 100 g de 10 dakika) plateletçe zengin plazma hazırlanır. Hazırlanan plateletçe zengin plazma karıştırıcı küvete konur ve agonist eklenirken karıştırılır (900-1200 rpm). Plateletçe zengin plazma agregometre için kör olarak kullanılır. Platelet fonksiyonları için, sitratlı kandan elde edilmiş PZP (plateletçe zengin plazma) kullanılır. Bir platelet agonistinin varlığında ya da yokluğunda agregasyon ışık iletimi prensibine bağımlı olarak ölçülür.

#### **2.3.2.2.2. Spontan platelet Agregasyonu:**

Bazı kişilerden elde edilen PZP, herhangi bir agonist ile uyarılmaksızın sadece karıştırılınca platelet agregatları oluşturmaktadır. Bu fenomen spontan platelet agregasyonu (SPA) olarak adlandırılmaktadır. SPA, plateletlerdeki hiperaktivitenin göstergesidir ve miyokard infarktüsü ve iskemik inme geçirmiş kişilerde daha sık gözlenmektedir. SPA'sı olan kişilerin daha yüksek miyokard infarktüsü riski taşıdıklarını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

#### 2.3.2.2.3. Agonist ile İndüklenen Platelet Agregasyonu:

0,2-2 uM ADP bifazik platelet agregasyonuna sebep olur. Düşük doz ADP ile oluşan agregasyonun ikinci fazında, TxA<sub>2</sub> sentezi gereklidir. Yüksek dozda uygulanan ADP'nin oluşturduğu agregasyon tek bir eğri halinde görülür. Adrenalin 0,5- 7 uM konsantrasyonda bifazik agregasyona sebep olur. Trombus riski taşıyan kişilerde plateletlerin agregasyon yetenekleri yüksektir ve minimum konsantrasyonda maksimum agregasyon gösterirler. Normal kişilerde yukarıdaki konsantrasyonlarda verilen agonistler bifazik etki gösterirken, trombus riski oluşan kişilerde plateletlerin hiperaktivitesi sebebi ile, tek bir eğri gözlenir.

#### 2.3.2.2.4. Ristosetin ile Oluşan Platelet Aglutinasyonu:

Shear stres altında, vWF ve Gp Ib-IX-V arasındaki etkileşme platelet aktivasyonunu indüklemektedir. İn vivo olarak meydana gelen bu olayın aksine in vitro olarak statik koşullarda çözünebilir vWF'nin GP Ib-IX-V kompleksine bağlanması, ristosetin gibi modülatörlerin varlığını gerektirir. Vankomisin benzeri bir antibiyotik olan ristosetin, vWF'deki proline zengin bölgeye bağlanarak, Gp-Ib-IX-V kompleksine bağlanmasını kolaylaştırır. Bu bağlanma agregasyondan çok platelet aglutinasyonu olarak adlandırılır. Platelet aglutinasyon defekti von Willebrand Hastalığı ve Bernard Soulier Sendromunda görülür. Bu test platelet hiperaktivasyonu için genetik yatkınlığın test edilmesinde önemlidir.

#### 2.3.2.2.5. Tam Kan Platelet Agregasyonu:

Tam kan platelet agregometresi ile PZP'den farklı olarak lipidemik kan ile de çalışma imkanı verir. Bu test total kan içine batırılmış elektrotlar ile elektriksel ölçüm esasına dayanır. Bu metotta elektrotlar arasında bir iletkenlik sabiti vardır. Agonist ilavesi ile plateletlerin elektrotlara yapışması ile iletkenlik sabitinde meydana gelen değişiklik

ölçülür. Bu tekniğin avantajları örnek hazırlanmasına gerek duyulmaması nedeniyle daha hızlı bir teknik olması ve tüm kan komponentlerini içermesi nedeniyle fizyolojik koşullara daha uygun olmasıdır.

#### 2.3.2.2.6. Hızlı Platelet Fonksiyon Testi:

Tam kan kullanılmak suretiyle uygulanan bir metod olup, platelet GPIIb-IIIa blokajının derecesini ölçmek amacıyla ticari olarak geliştirilmiştir. Bu yöntem temel olarak aktive olan plateletlerin fibrinojene bağlanma yeteneklerine dayanır. Fibrinojen bağlı mikropartiküller tam kanla karıştırılır. Mikropartikül aglütinasyonunun derecesi platelet üzerindeki bloke edilmemiş GPIIb-IIIa miktarı ile orantılıdır. Aktive olmuş plateletler fibrinojen kaplı boncuklara bağlanıp aglütine olunca, ışık geçirgenliğinde artış gözlenir.

#### 2.3.2.2.7. Shear-Induced Platelet Agregasyon Ölçümü:

Dolaşım sistemi statik olmaması nedeniyle plateletler damarlarda dolaştıkları sürece shear koşullarına maruz kalırlar. Aslında plateletler, venlerde düşük, stenozlu arterlerde yüksek olan farklı derecelerdeki shear koşullarına maruz kalırlar. Plateletlerin bazı fonksiyonları sadece bu shear koşullarında gerçekleşir. Plateletler üzerindeki GPIb'nin immobilize vonWillebrand faktör ile etkileşimi ise sadece shear altında mümkündür. Tüm bunlardan yola çıkılarak platelet fonksiyonunun belirlenmesinde shear'a dayalı sistemler geliştirilmiştir. Daralmış arterlerin aterosklerotik kısımlarında görülür. Kırmızı kan hücrelerinden ve plateletlerden, ADP salınımı shear induced agregasyon için gereklidir. *Shear-induced* agregasyon rotasyonel vizkometre ile ölçülür. Bir platelette shear-induced agregasyonu ölçmek için son zamanlarda akış sitometresi (flow-cytometry) kullanılmaktadır. Shear-induced agregasyon myokardiyal infarktüs ve özellikle kalp krizinden sonra artan agregasyonu görüntülemek için kullanılmaktadır.

#### 2.3.2.2.8. Platelet Fonksiyonlarının Akım Altında Değerlendirilmesi:

Bu yöntemler plateletlerin uygun bir yüzeyden belli bir shear hızıyla bir akış çemberi içerisinde perfüze edilmesi esasına dayanmaktadır. Bu metodlar klinikten ziyade araştırma laboratuvarında kendine yer bulmaktadırlar. Bu sistem için yüzeyi çeşitli subendotelial proteinler ya da adhezif moleküller ile kaplı sistemlere antikoagülanlı kan ya da sitratlı PZP uygulanması esasına dayanır. Platelet agregasyonu ya da platelet-platelet ilişkisini göstermek için kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu sistemler, paralel akış perfüzyon odacıklarının epifloresan mikroskopisi ile görüntülenmesi ile yapılmaktadır. Bu sistem platelet agregasyonu ya da trombusun üç boyutlu görüntülenmesini sağlamaktadır. Ancak bu sistem klinikte değil sadece araştırma laboratuvarlarında kullanılabilir.

#### **2.3.2.3. Diğer Yöntemler<sup>156</sup>:**

##### 2.3.2.3.1. Çözünbilir Platelet Aktivasyon Belirleyicilerinin Ölçülmesi:

İn vivo olarak salıverilen çeşitli moleküller de platelet aktivasyonunun bir göstergesi olabilmektedir. Bu moleküllerin kandaki veya diğer vücut sıvılarındaki düzeylerini belirlemek için kullanılacak testler bulunmaktadır ve bu moleküller plateletlere özgüdür. Belirleyici olarak belirlenen moleküller, beta-tromboglobin ( $\beta$  TG), Platelet Faktör 4 (PF4), üriner TxA2 metabolitleri, çözünen P-selektin, Gplb'in fragmenti olan glikokalisindir.

$\beta$  TG ve PF4 megakaryositlerde sentezlenmektedir ve olgun plateletlerin  $\alpha$  granüllerinde depolanmaktadır. Bu moleküller platelet spesifik olmaları ve ekstraselüler bölgeye sadece platelet aktivasyonu sonrasında salgılandıkları için, plazma düzeyleri in vivo plazma aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır.

TXA<sub>2</sub>'nin yarı ömrü çok kısadır ve hızlı bir şekilde stabil inaktif metaboliti TXB<sub>2</sub>'ye dönüştürülür. TXB<sub>2</sub> ise daha sonra 2,3-dinor-tromboksan B<sub>2</sub> ve 11-dehidrotromboksan B<sub>2</sub>' ye metabolize edilir ve idrarla atılır. 11-dehidrotromboksan B<sub>2</sub>'nin plazma konsantrasyonu oldukça düşüktür ve bu nedenle güvenilir bir şekilde ölçülememektedir. Ancak, idrar 11-dehidrotromboksan B<sub>2</sub> düzeyleri radyoimmunoassay ve enzim immunoassay ile belirlenebilmektedir. 2,3-dinor-tromboksan B<sub>2</sub>'nin ölçülmesi de yararlı olmuştur ancak gaz kromatografisi ve mass spektrometrisini gerektirmesi yaygın kullanımını engellemiştir. Üriner 11-dehidrotromboksan B<sub>2</sub> platelet aktivasyonunun markırı olarak gösterilmiştir ve β TG düzeyleri ile de korelasyonu gösterilmiştir. Ancak, TXA<sub>2</sub> aynı zamanda aktive monositlerde de sentezlenmektedir bu nedenle platelet aktivasyonunun monospesifik markırı olarak düşünölememektedir.

P-selektin plateletlerin granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade kısmında bulunur. Plazma çözünebilir P-selektin'i (sP-selektin) platelet aktivasyonunun bir markırı olarak düşünölmüş olmakla beraber sP-selektin plateletlere spesifik değildir, aynı zamanda aktive olmuş endotel hücrelerinden de kaynaklanabilmektedir.

Glikokalisin GpIb'nin karbohidrat-zengin amino terminal proteolitik fragmanıdır. Glikokalisin platelet aktivasyonu veya yıkımı esnasında kalpainerce kesilir ve plazmada sirköle olur. Plazma glikokalisin düzeyleri platelet sayısına ve platelet turnover'ına bağlıdır. Plazma glikokalisin düzeyleri enzim immunoassay ile ölçölmektedir.

#### 2.3.2.3.2. Akış Sitometrisi:

Son zamanlarda platelet testlerinde akış sitometresi (Flow Cytometer) kullanılmaktadır. Bu sistemde markır olarak belirlenen ya da antikoru olan adezyon molekülleri, proteinler kantitatif olarak

belirlenebilmektedir. Platelet prokoagülan aktivitesinin belirlenmesi ve platelet gen polimorfizminin araştırılması da mümkün olmaktadır.

#### **2.4. PASS(Prediction of Activity Spectra for Substances) Programı Hakkında Genel Bilgi**

İlaç araştırma geliştirme çalışmalarındaki temel başarısızlıklar; düşük etkinlik, güvenli olmayan farmakolojik özellik ve toksisite, uygun olmayan farmakokinetik özellikler olarak sıralanabilir. Maliyet yüksekliği ve zaman kısıtlaması, test olanaklarının yetersizliği ve molekülün hedef aldığı makromolekül hakkındaki yetersiz bilgi nedeniyle genellikle tek bir hedefe ya da özel bir hastalığa yönelilerek çalışmalar yapılmaktadır. Bu durumda çeşitli yan etkiler ve toksisitenin geç keşfedilmesine bağlı olarak birçok proje başarısız olmakta ve bazen beklenen aktivitenin görülmediği durumlarla da karşılaşılabilir<sup>158</sup>.

Bilinen bir ilacın klinik çalışmalar ve kullanımı süresince yeni etkileri gözlenebilir ve ilaç yeni endikasyon için de kullanıma sunulabilir. Örneğin asetazolamidin ilk kullanımı diüretik iken daha sonra antiepileptik ilaç olarak kullanıma sunulmuştur. Sildenafil antihipertansif etkili bileşik olarak geliştirilirken şimdi erkeklerde impotens tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun tersine piyasaya sürülen ilaçların kullanım sırasında görülen ciddi yan etkileri nedeniyle piyasadaki çekildiği de görülmektedir. Bu da hem şirketlerin başarısızlıklarına neden olmakta hem de piyasadaki paylarını azaltmaktadır<sup>158</sup>.

Öncü bileşiklerin farmakolojik, toksikolojik ve farmakokinetik özelliklerinin detaylı olarak incelenmiş olması araştırmacı ilaç şirketlerine önemli avantajlar sağlamaktadır<sup>158</sup>

Günümüzde çalışılmakta olan bileşiklerin genel biyolojik potansiyellerinin tahmin edilmesine yönelik araştırmalar bilgisayar destekli



olarak gerçekleştirilmektedir. Bu sayede istenen özellikleri gösteren ve istenmeyen özellikleri göstermeyen ilacın daha hızlı bir şekilde seçilmesi kolaylaşmaktadır<sup>158</sup>.

Moleküllerin biyolojik potansiyellerinin hesaplanmasında PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) bilgisayar programı kullanılabilir<sup>158</sup>. Bir bilgisayar programı olan PASS, Rusya'da 1972 yılında oluşturulan "Yeni Kimyasal Bileşiklerin Ulusal Kayıt Sistemi" çerçevesinde oluşmuş fikirlerin bir ürünüdür. V.Avidon birçok biyolojik aktivitenin, kimyasal bileşiklerin formüllerine dayanılarak tahmin edilebileceği fikrini ortaya koymuştur. Benzer bir yaklaşım üzerinde V. Golender ve A. Rozenblit tarafından halen çalışılmaktadır.<sup>159</sup>

PASS uygulamalarını içeren veri tabanı, farklı kimyacılar tarafından tanımlanmış ve sentez edilmiş maddenin, binlerce bileşik örnekleri içinde aynı anda yüzlerce bileşiği tarayabilecek şekilde muhtemel etkilerini saptamak için tasarlanmıştır. PASS bilgisayar programında Prestwick kimya kütüphanesinde sunulan 880 bileşiğin farklı farmakolojik özellikleri baz alınmıştır. PASS programı sayesinde bileşiğin yeni aktiviteleri, beklenen ve istenmeyen etkileri öngörülmektedir. PASS yeni aktiviteleri tahmin edemediği durumda istenmeyen etkiler hakkında fikir verebilmekte ve bu da ilaç araştırma çalışmalarının etkinliğini arttırabilmektedir<sup>158</sup>.

Bu program bileşiklerin kimyasal yapılarını göz önüne alarak 780'den fazla farmakolojik etkiyi, bileşiklerin etki mekanizmasını, mutajenik özelliklerini, kanserojen ve/veya teratojenik olup olmadıklarını %85 doğrulukla tahmin edebilmektedir.<sup>158</sup>

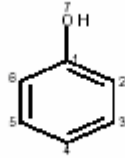
Biyolojik aktivite spektrumu, bir bileşiğin sadece yapısına ve fizikokimyasal karakteristiklerine bağlı olan intrinsik özelliği olarak tanımlanabilmektedir<sup>159</sup>. PASS ile bu spektrumun tahmin edilmesi, eğitim setinin (training set) içerdiği, 500 den fazla farklı biyolojik etkinliğe sahip, 35.000'den fazla bileşiğin SAR analizine dayanmaktadır. Yani, PASS birkez yüklendikten sonra, bu sete eklenmiş olan tüm biyolojik aktiviteleri aynı anda tarayabilmektedir<sup>159,160</sup>. Bu programda bileşiklerin yapıları MOLfile olarak bilgisayara tanımlanır. Molfile molekülün koordinatları, komşulukları, bağları ve atomları hakkında bilgi veren, MDL tarafından oluşturulan ancak şu anda Symyx'in sahip olduğu bir dosya formatıdır. Tablo-1'de ChemSketch'de oluşturulan benzenin MOLfile içeriği örnek olarak verilmektedir<sup>161</sup>.

Tablo-1: ChemSketch'de oluşturulan benzenin MOLfile içeriği

```
benzene
ACD/Labs0812062058
6 6 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 V2000
  1.9050 -0.7932 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
  1.9050 -2.1232 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
  0.7531 -0.1282 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
  0.7531 -2.7882 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
 -0.3987 -0.7932 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
 -0.3987 -2.1232 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2 1 1 0 0 0 0
3 1 2 0 0 0 0
4 2 2 0 0 0 0
5 3 1 0 0 0 0
6 4 1 0 0 0 0
6 5 2 0 0 0 0
```

Atomların çok düzeyli komşulukları (*Multilevel neighborhood= MNA*), PASS analizinde kullanılan kimyasal tanımlayıcılar olarak bilinmektedirler ve molekülün MOLfile'ına dayanılarak otomatik olarak oluşturulurlar<sup>159</sup>. Tablo-2'de örnek olarak fenol molekülünün MNA tanımlayıcıları verilmektedir<sup>162</sup>.

Tablo-2: Fenol için; MNA/0, MNA/1, MNA/2- sıfır, birinci ve ikinci derece MNA tanımlayıcıları



Atom	MNA/0	MNA/1	MNA/2
1	C	C(C-C-O)	C(C(C-C-H)C(C-C-H)-O(C-H))
2	C	C(C-C-H)	C(C(C-C-H)C(C-C-O)-H(C))
3	C	C(C-C-H)	C(C(C-C-H)C(C-C-H)-H(C))
4	C	C(C-C-H)	C(C(C-C-H)C(C-C-H)-H(C))
5	C	C(C-C-H)	C(C(C-C-H)C(C-C-H)-H(C))
6	C	C(C-C-H)	C(C(C-C-H)C(C-C-O)-H(C))
7	-O	-O(C-H)	-O(C(C-C-O)-H(-O))
8	-H	-H(C)	-H(C(C-C-H))
9	-H	-H(C)	-H(C(C-C-H))
10	-H	-H(C)	-H(C(C-C-H))
11	-H	-H(C)	-H(C(C-C-H))
12	-H	-H(C)	-H(C(C-C-H))
13	-H	-H(-O)	-H(-O(C-H))

MNA tanımlayıcılarının listesi şu an için 35.700 farklı maddeden oluşmaktadır ve yeni bulunanlar bu listeye eklenmeye devam etmektedir. MNA tanımlayıcıları SAR, QSAR, ve benzerlik analizlerinde etkin bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca, kimyasal bileşiklerin kütüphanelerinin oluşturulmasında anahtar veya parmak izi gibi de kullanılabilirler<sup>159</sup>.

MNA tanımlayıcıları, bağ tiplerini belirtmeyen bir yapı ifadesine dayanırlar, atomların değerlik ve kısmi yüküne bağlı olarak hidrojen atomlarını içerirler<sup>160,163</sup>.

Tahmin, SAR tabanı kullanılarak gerçekleştirilir. SAR tabanı, aktivite tiplerini ve MNA tanımlayıcı sözlükleri, madde yapısı ve aktivite tanımlayıcı örnek ve SAR bilgisini içerir<sup>160</sup>.

PASS algoritması, tahminin yüksek doğrulukta olmasını ve hesaplanan tahminlerin güçlülüğünü sağlamak adına birçok farklı matematiksel metodun teorik ve ampirik karşılaştırılması sonucu seçilmiştir<sup>159</sup>. PASS kullanılarak yapılan tahminlerin ortalama doğruluğunun yaklaşık %85-86 olduğu LOQ-çapraz validasyonunda gösterilmiştir<sup>159,164</sup>.

PASS;

- İstenen özelliklere sahip, istenmeyen yan etkileri oluşturmayan bileşiklerin bulunmasında,
- Çeşitli veri tabanlarındaki bilinen bileşiklerin farklı etkilerinin ve etki mekanizmalarının bulunmasında,
- Bir seri örnek içerisinde en çok ümit vaad eden bileşiğin seçilmesinde,
- Belirli bir bileşik için daha isabetli taramanın yapılabilmesi için kullanılabilir<sup>159</sup>.

$P_a$  ve  $P_i$ , sırasıyla etkin olma ve etkin olmama olasılıklarının tahminidir.  $P_a$  ve  $P_i$ ' nin değerleri 0-1 arasında değişmektedir<sup>159</sup>.

Eğer  $P_a > 0,7$  ise, bileşiğin deneyde aktivite gösterme olasılığı yüksektir ancak bileşiğin bilinen bir farmasötik ajanın analogu olma ihtimali de yüksektir.

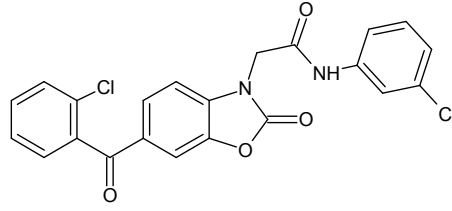
Eğer  $0,5 < Pa < 0,7$  ise, bileşiğin deneyde aktivite göstermesi beklenir ancak olasılık daha azdır ve bileşik bilinen farmasötik ajanlara benzememektedir.

Eğer  $Pa < 0,5$  ise, bileşiğin deneyde aktive göstermesi beklenmez. Ancak deneyde aktivitenin varlığı gösterilirse, yeni bir kimyasal bileşik olabilir<sup>163</sup>.

Araştırmacılar tarafından sentezlenmesi için tasarlanan ya da sentezlenen bileşiklerin düşük Pa değerleri için bile PASS tahmini bu moleküllerin biyolojik potansiyelleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır<sup>158</sup>.

Aşağıda tahmin sonuçlarını nasıl kullanacağımızı saptamak için birkaç örnek incelenecektir<sup>158</sup>.

17. ISMC (17th International Symposium on Medicinal Chemistry Barcelona, İspanya Eylül 2002)'de sunulan bileşiğin yapısı ve tahmin edilen biyolojik aktivite spektrumu Şekil 135'de verilmiştir. Literatürde bilinen aktiviteler koyu renkle yazılmıştır. Şekil 135'deki sonuçta da görüldüğü gibi PASS bilinen biyolojik aktiviteleri iyi bir şekilde tahmin etmektedir. Ayrıca yeni beklenen aktiviteler de programda verilmiştir. Bunlardan bazıları psiko ve nörofarmakolojik uygulamalarla (Bunlar: nöroprotektör, antiepileptik, nootropik, antikonvulsan) ilişkilendirilirken, "akarisit" gibi diğerleri, bu kimyasal serinin farklı kullanımlarına dikkat çekmektedir. Şunu belirtmek gerekirse PASS tarafından tahmin edilen 783 aktivitenin sadece 13'ü  $Pa > 0.5$  olduğu aralıkta tahmin edilmiştir. Böylece PASS tahminleri önemli derecede daha sonraki testlerde farmakolojik alanı azaltmaktadır ve bu molekülün seçici bir özellik göstereceği beklenmektedir<sup>158</sup>.



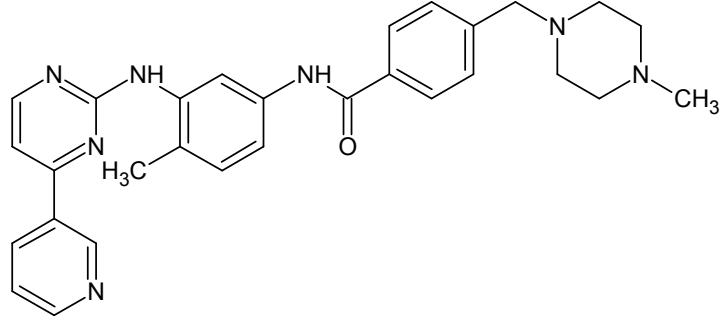
43 temel tanımlayıcı; 0 yeni

783 mümkün aktiviteden Pa>0.5 olan 13 tanesi

Pa	Pi	Aktivite
<b>0.880</b>	<b>0.007</b>	<b>Analjezik, non opioid</b>
0.783	0.016	Antiepileptik
0.753	0.036	Nöroprotektör
<b>0.693</b>	<b>0.010</b>	<b>Analjezik</b>
0.664	0.037	Nootropik
0.630	0.019	Antikonvulsan
0.618	0.012	Alzheimer hastalığı tedavisinde
0.578	0.013	Akarisit
<b>0.586</b>	<b>0.030</b>	<b>Antiinflamatuvar</b>
0.555	0.010	Prostaglandin antagonisti
0.547	0.032	Sedatif
0.512	0.015	Ürikozürük
0.502	0.021	Kas gevşetici

Şekil 135: 17th International Symposium on Medicinal Chemistry Barcelona, İspanya Eylül 2002'de sunulan bileşiğin yapısı ve tahmin edilen biyolojik aktivite spektrumu

Novartis tarafından piyasaya sunulan ve antitümör bir ilaç olan Gleevec'in PASS tahminleri Şekil 136'da verilmiştir. Etki mekanizması (tirosin kinaz inhibitörü) Pa=0,326% ile tahmin edilmektedir. Bu düşük tahminin nedeni bu molekülün iki tane MNA tanımlayıcısına sahip olması ve bu tanımlayıcıların setteki 45466 bileşikten hiçbirinde bulunmamasıdır. Ancak interlekin antagonisti, multiple skleroz gibi yeni aktiviteler deneylerle teyit edilirse Gleevec için yeni yaklaşımlar getirebilir<sup>158</sup>.



52 temel tanımlayıcı; 2 yeni

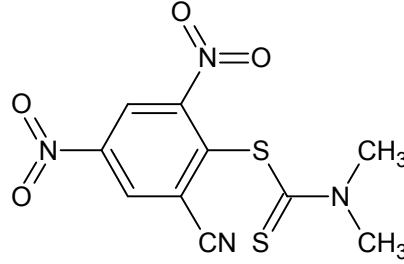
783 mümkün aktiviteden Pa>Pi olan 52 tanesi

Pa	Pi	Aktivite
0.558	0.031	İnterlökin 1 antagonisti
0.552	0.042	İnterlökin antagonisti
0.542	0.032	Stenoz tedavisinde
0.496	0.007	Protein kinaz inhibitörü
0.548	0.087	Miyokardiyal iskemi tedavisinde
0.468	0.0007	P38 MAP kinaz inhibitörü
0.557	0.100	Multiple skleroz tedavisinde
0.457	0.035	Antihelmentik
0.472	0.083	Anjiyogenez inhibitörü
0.441	0.118	Sitokin modülatörü
<b>0.326</b>	<b>0.008</b>	<b>Tirozin kinaz inhibitörü</b>
0.379	0.077	Rinit tedavisinde

Şekil 136: Gleevec'in PASS tahminleri

Bazen de molekülün tanımlayıcıları setteki bileşikler içerisinde olmasına rağmen aktivitesi PASS tarafından tahmin edilemeyebilir. Bu duruma ait bir örnek Şekil 137'de verilmiştir. Aşağıda formülü verilen bileşik, deneylerde güçlü bir antitüberkuloz aktivite göstermesine rağmen PASS tahmininde zayıf olup  $Pa \approx Pi$ 'dir. Bunun sebebi bir antitüberkuloz temsilci olarak bu molekülün oldukça yeni

olmasıdır. Ancak PASS bu bileşik için  $P_a = 0,684$  ile toksik etki,  $P_a = 0,619$  embriyotoksik etki,  $P_a = 0,586$  ile mutajenik etki tahmini yapmıştır<sup>158</sup>.



31 temel tanımlayıcı; 0 yeni

783 mümkün aktiviteden  $P_a > P_i$  olan 100 tanesi

<b><math>P_a</math></b>	<b><math>P_i</math></b>	<b>Aktivite</b>
0.807	0.005	Hepatoprotektan
0.804	0.006	Karaciğer hastalıklarının tedavisinde
0.799	0.006	Mediyatör salım inhibitörü
0.684	0.020	Toksik
0.619	0.018	Ebriyotoksik
0.604	0.011	Akarisit
0.586	0.007	Mutajenik
.....	.....	.....
<b>0.200</b>	<b>0.148</b>	<b>Antitüberküloz</b>
.....	.....	.....

Şekil 137: Antitüberküloz aktivite gösteren kimyasal bir bileşiğin PASS tahmini

Böylece PASS'ın gerekli farmakoterapik etkileri tahmin edemediği zamanlarda bile, istenmeyen etkiler konusunda yol göstermesi bakımından ilaç araştırma geliştirme çalışmalarında katkısı büyüktür<sup>158</sup>.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal ve Yöntem

###### 3.1.1.1. Kimyasal Bileşikler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler teknik ve analitik niteliktedir. Bileşiklerin sentezinde ve yapılan analizlerde kullanılan potasyum bromür, dimetilsülfoksit-d<sub>6</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>), tetrametilsilan (TMS), silikajel 60 F254 (Katalog No 5554) plakları ve asetofenon Merck firmasının, glioksalik asit, hidrazin hidrat, p-metilasetofenon, p-kloroasetofenon, p-nitroasetofenon, 3-klorofenilpiperazin, etilkloroformat ve potasyum karbonat Acros Organics firmasının, amonyum hidroksit, HCl, trietilamin ve diklorometan J.T. Baker firmasının, benzil piperazin, 4-florofenilpiperazin, triflorotolilpiperazin ve 2-piridilpiperazin Aldrich firmasının, etilbromo asetat ve 4-klorofenilpiperazin Fluka firmasının, DMF Lab-Scan firmasının, NaHCO<sub>3</sub> ise Soda Sanayi A.Ş. firmasının ürünleridir.

Sentez hareket maddesi olarak kullanılan 6-fenil-3(2*H*)-piridazinon, 6-(4-metilfenil)-3(2*H*)-piridazinon, 6-(4-klorofenil)-3(2*H*)-piridazinon, 6-(4-nitrofenil)-3(2*H*)-piridazinon literatürde kayıtlı yöntemlere göre tarafımızdan sentezlenmiştir<sup>165</sup>.

Sentez etmeyi amaçladığımız 3(2*H*)-piridazinon türevlerine ulaşmak için gerekli etil 2-(6-fenil-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetat, 2-(6-fenil-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, etil 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetat, 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, etil 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetat, 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, literatürde kayıtlı olmakla birlikte tarafımızdan sentezlenmiştir. Etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetat

SciFinder Scholar 2006'da 922973-21-5 numarası ile kayıtlı olmakla birlikte sentezi, yapı tayini ve aktivitesi ile ilgili bir kayıt bulunamamıştır. 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit literatürde kayıtlı değildir.

### 3.1.1.2. Sentez Yöntemleri

#### 6-fenil-3(2H)-piridazinon

0,05 mol (4,6 g) glioksalik asit ve 0,15 mol (17,5 ml) asetofenon yağ banyosunda 100-105°C de 2 saat ısıtıldı. 40°C ye soğutulduktan sonra 20 ml su ve 4 ml % 25 NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ilave edildi. pH kontrol edildi ve NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ile pH 8'e ayarlandı. Diklorometanla ekstre edildi (4x25 ml). Sulu faz üzerine 0,05 mol hidrazin (2,5 ml) eklendi ve 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Süre sonunda oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol-su'dan kristallendirildi. Verim 6,75 g'dır (%78,40). Erime derecesi 201,4°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 202-203°C'dir<sup>165</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

#### 6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon

0,05 mol (4,6 g) glioksalik asit ve 0,15 mol (20 ml) p-metilasetofenon yağ banyosunda 100-105°C de 2 saat ısıtıldı. 40°C ye soğutulduktan sonra 20 ml su ve 4 ml % 25 NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ilave edildi. pH kontrol edildi ve NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ile pH 8'e ayarlandı. Diklorometanla ekstre edildi (4x25 ml). Sulu faz üzerine 0,05 mol hidrazin (2,5 ml) eklendi ve 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Süre sonunda oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Verim 6,89 g'dır (%74,00). Erime derecesi 228,9°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 223-225°C'dir<sup>165</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

### **6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon**

0,05 mol (4,6 g) glioksalik asit ve 0,15 mol (19,5 ml) p-kloroasetofenon yağ banyosunda 100-105°C de 2 saat ısıtıldı. 40°C ye soğutulduktan sonra 20 ml su ve 4 ml % 25 NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ilave edildi. pH kontrol edildi ve NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ile pH 8'e ayarlandı. Diklorometanla ekstre edildi (4x25 ml). Sulu faz üzerine 0,05 mol hidrazin (2,5 ml) eklendi ve 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Süre sonunda oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Verim 7,86 g'dır (%76,09). Erime derecesi 270,1°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 271-272°C'dir<sup>165</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

### **6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon**

0,115 mol (15,9 g) potasyum karbonat içeren 0,057 mol (5,3 g) glioksalik asitin 100 ml sudaki çözeltisi üzerine 0,057 mol (9,5 g) p-nitroasetofenonun 100 ml etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım 3,5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan katı 100 ml su ilavesi ile çözüldü ve 100 ml diklorometanla ekstre edildi. Sulu faz 30 ml asetik asit ile pH 4-5'e sonrasında 30 ml amonyum asetat ile pH 8-9'a ayarlandı ve 0,03 mol (3 ml) hidrazin eklendi. 2,5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Süre sonunda oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı ve 2-propanolden kristallendirildi. Verim 8,08 g'dır (%74,40). Erime derecesi 284,23°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 278-283°C'dir<sup>165</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

### **Etil 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat**

6-fenil-3(2H)-piridazinon (0,04 mol) ve potasyum karbonat (0,016 mol) 40 ml DMF içine alındı ve etil bromoasetat eklendi (0,06 mol). Oda sıcaklığında 24 saat karıştıktan sonra balon içeriği buzlu suya döküldü, çöken madde süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol-su'dan

kristallendirildi. Verim 6.54 g'dır (%63,31). Erime derecesi 92°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 89-92°C'dir<sup>166</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

#### **Etil 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat**

6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (0,04 mol) ve potasyum karbonat (0,016 mol) 40 ml DMF içine alındı ve etil bromoasetat eklendi (0,06 mol). Oda sıcaklığında 24 saat karıştıktan sonra balon içeriği buzlu suya döküldü, çöken madde süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol-su'dan kristallendirildi. Verim 5,64 g'dır (%51,8). Erime derecesi 139,2°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 139-140°C<sup>93</sup> ve 141°C<sup>167</sup>,dir.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

#### **Etil 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat**

6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (0,04 mol) ve potasyum karbonat (0,016 mol) 40 ml DMF içine alındı ve etil bromoasetat eklendi (0,06 mol). Oda sıcaklığında 24 saat karıştıktan sonra balon içeriği buzlu suya döküldü, çöken madde süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol'den kristallendirildi. Verim 10,9 g'dır (%93,16). Erime derecesi 166,65°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 154-155°C'dir<sup>93</sup> ve 163°C<sup>167</sup>,dir.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

#### **Etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat**

6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (0,04 mol) ve potasyum karbonat (0,016 mol) 40 ml DMF içine alındı ve etil bromoasetat eklendi (0,06 mol). Oda sıcaklığında 24 saat karıştıktan sonra balon içeriği buzlu suya döküldü, çöken madde süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol-

su'dan kristallendirildi. Verim 11,04 g'dır (%91,01). Erime derecesi 164,57°C'dir. (Bileşik SciFinder Scholar 2006'da 922973-21-5 numarası ile kayıtlıdır ancak sentezi, yapı tayini ve aktivitesi ile ilgili bir kayıt bulunamamıştır) Bileşik bulgular kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir.

### **2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit**

0,01 mol Etil 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat 50 ml HCl çözeltisi (%37) içine alındı ve geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Süre sonunda soğutuldu, buzlu su içerisine boşaltıldı. Oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Verim 2,00 g'dır (%86,95). Erime derecesi 238,98°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 230°C(dec)'dir<sup>166</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

### **2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit**

0,01 mol Etil 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat 50 ml HCl çözeltisi (%37) içine alındı ve geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Süre sonunda soğutuldu, buzlu su içerisine boşaltıldı. Oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Verim 2,12 g'dır (%86,88). Erime derecesi 221,7°C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 219°C'dir<sup>105</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

### **2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit**

0,01 mol Etil 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat 50 ml HCl çözeltisi (%37) içine alındı ve geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Süre sonunda soğutuldu, buzlu su içerisine boşaltıldı. Oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Verim 1,80 g'dır (%67,92). Erime derecesi 208,03°C'dir.

(Literatürde kayıtlı erime derecesi 225-226°C'dir<sup>93</sup>.) Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

### **2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit**

0,01 mol etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat 50 ml HCl çözeltisi (%37) içine alındı ve geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Süre sonunda soğutuldu, buzlu su içerisine boşaltıldı. Oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol-su'dan kristallendirildi. Verim 1,89 g'dır (%68,72). Bileşiğin erime derecesi 238,12°C'dir. Bileşik literatürde kayıtlı değildir, bulgular kısmında ayrıntılı olarak tekrar verilmiştir.

### **2-[6-fenil-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit türevleri**

0,005 mol 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit 40 ml diklorometan içine alındı, buz banyosunda 0°C de 1,5 ml trietilamin ve 0,005 mol etilkloroformat eklendi. 15 dakika karıştıktan sonra çözeltiye 0,0055 mol uygun amin türevi eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda diklorometan uçuruldu, 30 ml dietileterle oda sıcaklığında karıştırılarak katılaşması sağlandı, süzüldü, kurutuldu, uygun çözücünden kristallendirildi.

### **2-[6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit türevleri**

0,005 mol 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit 40 ml diklorometan içine alındı, buz banyosunda 0°C de 1,5 ml trietilamin ve 0,005 mol etilkloroformat eklendi. 15 dakika karıştıktan sonra çözeltiye 0,0055 mol uygun amin türevi eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda diklorometan uçuruldu, 30 ml dietileterle oda sıcaklığında karıştırılarak katılaşması sağlandı, süzüldü, kurutuldu, uygun çözücünden kristallendirildi.

### **2-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit türevleri**

0,005 mol 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit 40 ml diklorometan içine alındı, buz banyosunda 0°C de 1,5 ml trietilamin ve 0,005 mol etilkloroformat eklendi. 15 dakika karıştıktan sonra çözeltiye 0,0055 mol uygun amin türevi eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda diklorometan uçuruldu, 30 ml dietileterle oda sıcaklığında karıştırılarak katılaşması sağlandı, süzüldü, kurutuldu, uygun çözücünden kristallendirildi.

### **2-[6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit türevleri**

0,005 mol 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit 40 ml diklorometan içine alındı, buz banyosunda 0°C de 1,5 ml trietilamin ve 0,005 mol etilkloroformat eklendi. 15 dakika karıştıktan sonra çözeltiye 0,0055 mol uygun amin türevi eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda diklorometan uçuruldu, 30 ml dietileterle oda sıcaklığında karıştırılarak katılaşması sağlandı, süzüldü, kurutuldu, uygun çözücünden kristallendirildi.

### **3.1.1.3. Analitik Kontroller**

#### ***Erime Derecesi Tayini***

Bileşiklerin erime dereceleri "Electrothermal 9200" erime derecesi tayin cihazında saptandı.

#### ***İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller***

#### **Materyal**

Plaklar: Çalışmamızda Silikajel 60 F<sub>254</sub> hazır plakları kullanılmıştır.

Çözücü sistemi: Bileşiklerin kromatografik özelliklerini saptadığımız çözücü sistemi Toluen:Metanol (90:10)'dır.

## **Yöntem**

Sürükleme Şartları: Kromatografi kuvvetlerine çözücü sistemleri konulduktan sonra oda sıcaklığında 24 saat doygunluk sağlandı. Hazır plaklara sentezlenen bileşikler ile başlangıç maddelerinin uygun çözücüdeki çözeltileri tatbik edilip, oda sıcaklığında bildirilen çözücü sisteminde sürüklenerek  $R_f$  değerleri belirlendi.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve sentez başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm ve 366 nm) yararlanılmıştır.

## ***Spektroskopik Yöntemler***

### ***IR Spektrumları***

Spektrumlar, potasyum bromür ile 10 ton/cm<sup>2</sup> basınçta hazırlanan, yaklaşık %1 oranında madde içeren diskler kullanılarak, Shimadzu IR Prestige-21 Fourier Transform (Software: Shimadzu IR solution 1.30) spektrometresinde alındı ve dalga sayısı (cm<sup>-1</sup>) cinsinden değerlendirildi.

### ***<sup>1</sup>H-NMR Spektrumları***

Spektrumlar, bileşiklerin dimetilsülfoksit-d<sub>6</sub> içerisindeki çözeltilerinden Ulkar Kimya Sanayii ve Ticaret A.Ş.'de Varian-300 FT-NMR ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarındaki Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde alınıp  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

### ***Elementel Analizler***

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri Tubitak-Savunma Sanayii Araştırma ve Geliştirme Enstitüsü(SAGE) ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında LECO 932 CHNS elementel analiz tayin cihazında yaptırılmıştır.



## **3.2. Biyolojik Etkinlik Tayini Çalışmaları**

### **3.2.1. Antiplatelet Etkinlik Tayini**

#### **3.2.1.1. Materyal**

Bileşiklerin antiplatelet etkinlik analizlerinde kullanılan araşidonik asit ve albumin, Crono-log firmasının , dimetilsülfoksit (DMSO) Merck firmasının ürünleridir.

Platelet fonksiyonlarını etkilememesi için çalışmaya başlamadan 10 gün önce ilaç alımını bırakmış sağlıklı gönüllüden alınan kan örnekleri ile çalışılmıştır.

#### **3.2.1.2. Yöntem**

Bileşiklerin antiplatelet etkinlik tayininde türbidimetrik esaslı agregometre yöntemi kullanılmıştır .

**Referans Madde:** Deney sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla, standart antiplatelet ilaç olarak 100 µM dozda asetilsalisilik asit kullanıldı.

**İndükleyici Madde:** Platelet agregasyonunun başlatılmasında indükleyici madde olarak 500 µM dozda araşidonik asit kullanıldı.

#### **Plateletce Zengin Plazma (PZP) ve Plateletce Fakir Plazma(PFP)' nin Hazırlanışı:**

*PZP hazırlamak amacıyla* 10 gün önce ilaç alımını bırakmış sağlıklı gönüllüden alınan venöz kan örnekleri antikoagülan olarak %3.8 trisodyumsitrat içeren tüplere kan:antikoagülan oranı 1:9 olacak şekilde alındı. Oda sıcaklığında 800xg'de 10 dak. santrifüjlenerek PZP ayrıldı, kalan pellet 3500xg'de tekrar santrifüjlenerek plateletce fakir plazma (PFP) elde edildi. Platelet sayıcıda PZP'deki platelet sayısı  $350 \times 10^6$ /ml olacak

şekilde PFP ile seyreltme yapıp elde edilen yeni PZP antiplatelet aktivite tayininde kullanıldı.

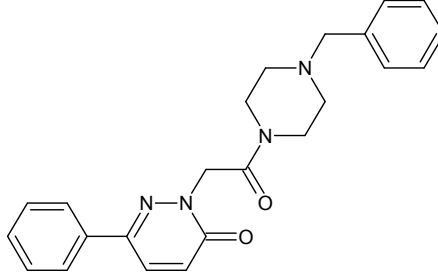
***Deneyin yapılışı:***

Aktivitesi tayin edilecek bileşikler, çözünlüklerine bağlı olarak 50-400 µM konsantrasyon aralıklarında olacak şekilde DMSO'da çözüldü. Bu çözeltinin 5µL'si 500 µL PZP üzerine ilave edilerek 37 °C de 3 dak. inkübe edildikten sonra 5µL indükleyici ilave edilerek agregasyon başlatıldı. İndükleyici ilavesinden 5 dak. sonra agregasyon derecesi, ışık transmittans eğrisinden hesaplandı. Antiplatelet aktivitesi tayin edilecek her bir bileşik için elde edilen % agregasyon derecesi referans madde ile karşılaştırılarak % inhibisyon derecesi hesaplandı..

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 1)



1,15 g (0,005 mol) 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,96 ml (0,0055 mol) 1-benzilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, 2-propanolden kristallendirildi. Verim 1,58 g (%81,44)'dır.

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 276,2°C'dir. Su ve eterde çözünmez, 2-propanol'de az çözünür, metanol, etanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.33'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3071-3035(C-H gerilim, aromatik), 2995-2922(C-H gerilim, alifatik), 1668, 1654(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1593.20(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

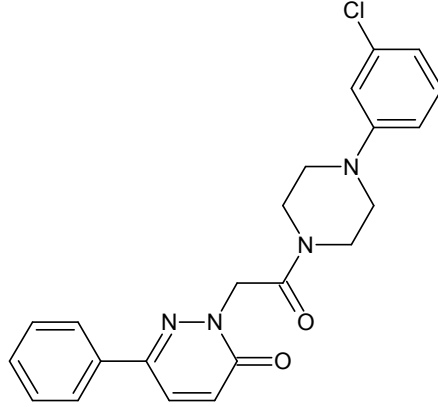
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.87(d, 2H, fenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.49(m, 3H, fenil H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>), 7.31(m, 5H, piperazin fenil H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 7.09(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 5.06(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.50(d, 6H, benzil CH<sub>2</sub>, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 2.40(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>)

Elementel analiz

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71,11	6,23	14,42
Bulunan	70.91	6.08	14.39

**2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 2)**



1,15 g (0,005 mol) 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(3-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,68 g (%82,27)'dir.

Beyaz, iğne kristallerdir. Erime derecesi 128,9°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol, etil asetat ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.39'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir

IR spektrumunda, 3071-3044(C-H gerilim, aromatik), 2987-2854(C-H gerilim, alifatik), 1678, 1662(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1595(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

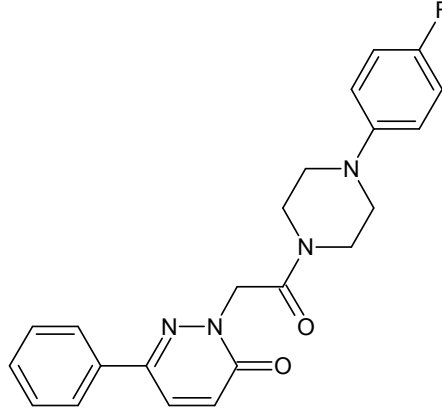
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.86(d, 2H, fenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.49(m, 3H, fenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.21(t, 1H, klorofenil  $\text{H}^5$ ), 7.07(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 6.97(s, 1H, klorofenil  $\text{H}^2$ ), 6.91(d, 1H, klorofenil  $\text{H}^4$ ), 6.80(d, 1H, klorofenil  $\text{H}^6$ ), 5.10(s, 2H, - $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.61(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.21(d, 4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ )

#### Elementel analiz

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	64,62	5,18	13,70
Bulunan	64,77	5,077	13,75

**2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon  
(Bileşik 3)**



1,15 g (0,005 mol) 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,99 g (0,0055 mol) 1-(4-florofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,57 g (%80,10)'dır.

Sarımsı, iğne kristallerdir. Erime derecesi 197,40°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.36'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3054-3004(C-H gerilim, aromatik), 2950-2846(C-H gerilim, alifatik), 1670, 1648(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1594(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

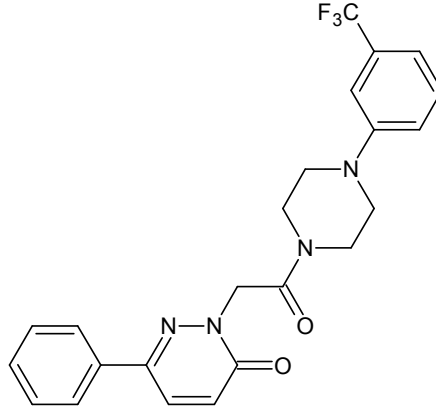
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.86(d, 2H, fenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.47(d, 3H, fenil H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>), 7.03(m, 5H, piridazinon H<sup>4</sup>, florofenil H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 5.17(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.64(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.11(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>)

Elementel analiz

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,33	5,39	14,28
Bulunan	67,41	5,182	14,59

**2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon (Bileşik 4)**



1,15 g (0,005 mol) 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1 ml (0,0055 mol) 1-[3-(triflorometil)fenil]piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-su'dan kristallendirildi. Verim 1,70 g (%76,92)'dir.

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 82,25°C'dir. Su, eter ve n-hekzan'da çözünmez, etanolde az çözünür, metanol, 2-propanol, etil asetat, aseton, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.38'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3069-3029(C-H gerilim, aromatik), 2998-2918(C-H gerilim, alifatik), 1662, 1652(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1590(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.89(d, 2H, fenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.49(m, 4H, fenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ , piridazinon  $\text{H}^4$ ), 7.26(t, 2H, triflorometilfenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,12(m, 2H, triflorometilfenil  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ) 5.16(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.68(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.31(4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ )

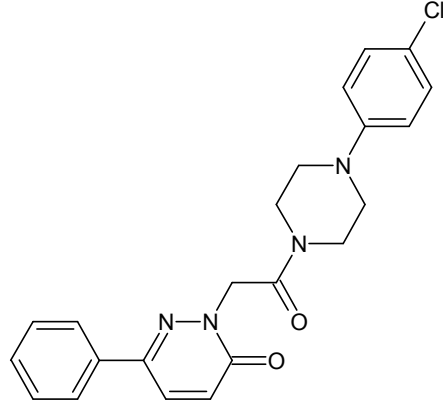
#### Elementel analiz

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,44	4,78	12,66
Bulunan	61,95	4,683	12,55



**2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-  
piridazinon(Bileşik 5)**



1,15 g (0,005 mol) 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(4-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,39 g (%68,08)'dir.

Sarımsı, kübik kristallerdir. Erime derecesi 196,25°C'dir. Su ve eterde çözünmez, metanol ve etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.38'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3043-3008(C-H gerilim, aromatik), 2941-2852(C-H gerilim, alifatik), 1662, 1645(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1593(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.85(dd, 2H, fenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.47(m, 3H, fenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.25(m, 2H, piridazinon  $\text{H}^4$ , klorofenil  $\text{H}^2$ ), 7.06(d, 1H, klorofenil  $\text{H}^6$ ),

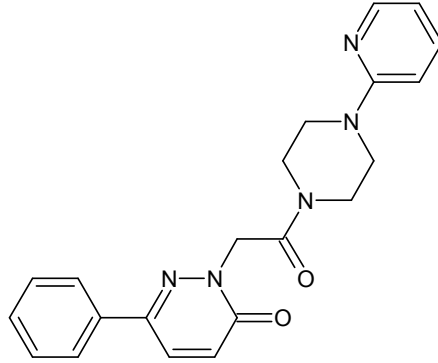
6.98(dd, 2H, klorofenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 5.10(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.65(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.20(4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>) DMSO+su

Elementel analiz

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	64,62	5,18	13,70
Bulunan	64,34	5,18	13,79

**2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-fenil-3(2H)-piridazinon  
(Bileşik 6)**



1,15 g (0,005 mol) 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,8 ml (0,0055 mol) 2-piridinilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,44 g (%76,89)'dır.

Sarı, kübik kristallerdir. Erime derecesi 174,6°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0.31'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3070-3048(C-H gerilim, aromatik), 2987-2850(C-H gerilim, alifatik), 1662, 1654(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1593(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

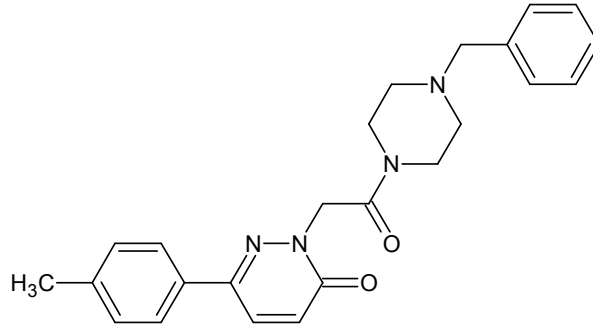
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.12(dd, 1H, piridin  $\text{H}^6$ ), 8.05(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.85(dd, 2H, fenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.50(m, 4H, piridin  $\text{H}^4$ , piridazinon  $\text{H}^4$ , fenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.06(d, 1H, piridin  $\text{H}^3$ ), 6.84(d, 1H, piridin  $\text{H}^5$ ), 6.66(m, 1H, fenil  $\text{H}^4$ ), 5.11(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.58(q, 8H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ )

Elementel analiz

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,68	5,64	18,65
Bulunan	67,67	5,333	18,76

**2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 7)**



Bileşik SciFinder Scholar 2006'da 951610-64-3 numarası ile kayıtlıdır.

1,22 g (0,005 mol) 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,96 ml (0,0055 mol) 1-benzilpiperazinden hareketle genel

sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-su'dan kristallendirildi. Verim 1,34 g (%66,66)'dır.

Beyaz, iğne kristallerdir. Erime derecesi 170,03°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0.33'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3069-3030(C-H gerilim, aromatik), 2997-2918(C-H gerilim, alifatik), 1666, 1653(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1589(C=C gerilim, aromatik) cm<sup>-1</sup> de bandlar görülür.

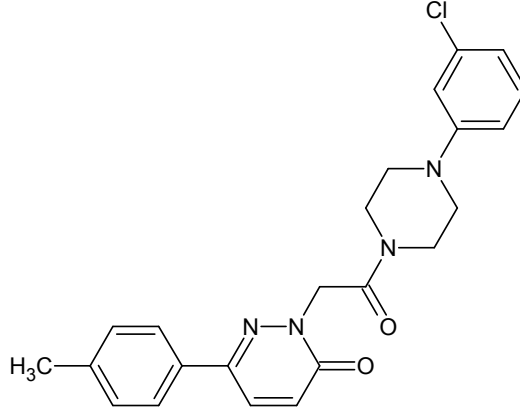
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.74(d, 2H, metilfenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.28(m, 7H, metilfenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, fenil H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 7.03(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 5.01(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.37-3.55(6H, benzil CH<sub>2</sub>, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 2.45(4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>) 2.33(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)

#### Elementel analiz

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71,62	6,51	13,92
Bulunan	71,62	6,47	13,94

**2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 8)**



1,22 g (0,005 mol) 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(3-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,87 g (%88,62)'dir.

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 187,85°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.41'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3100-3066(C-H gerilim, aromatik), 2985-2854(C-H gerilim, alifatik), 1668, 1645(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1595(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.04(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.74(d, 2H, metilfenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.26(t, 2H, metilfenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 7.20(d, 1H, klorofenil H<sup>4</sup>), 7.04(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 6.97(s, 1H, klorofenil

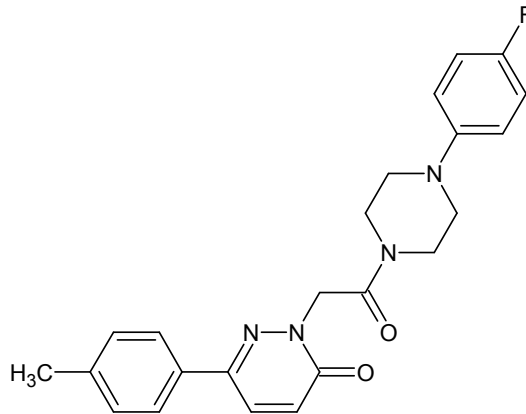
H<sup>2</sup>), 6.91(d, 1H, klorofenil H<sup>5</sup>), 6.80(d, 1H, klorofenil H<sup>6</sup>), 5.09(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.61(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.21(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2.32(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)

Elementel analiz

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,32	5,48	13,25
Bulunan	64,91	5,677	13,37

**2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 9)**



1,22 g (0,005 mol) 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,99 g (0,0055 mol) 1-(4-florofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,62 g (%76,06)'dir.

Sarı, iğne kristallerdir. Erime derecesi 183,10°C'dir. Su eterde çözünmez, metanol ve etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.37'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3049-3006(C-H gerilim, aromatik), 2953-2806(C-H gerilim, alifatik), 1670, 1656(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1593(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

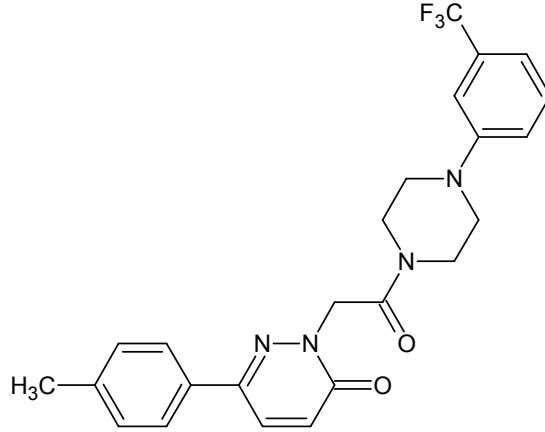
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.75(d, 2H, metilfenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.28(d, 2H, metilfenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.03(m, 5H, piridazinon  $\text{H}^4$ , florofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ ), 5.10(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.66(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.10(d, 4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 2.33(s, 3H,  $-\text{CH}_3$ )

#### Elementel analiz

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,97	5,70	13,78
Bulunan	68,01	5,593	14,13

**2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 10)**



1,22 g (0,005 mol) 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1 ml (0,0055 mol) 1-[3-(triflorometil)fenil]piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,70 g (%69,10)'dır.

Beyaz, iğne kristallerdir. Erime derecesi 166,55°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.39'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3101-3066(C-H gerilim, aromatik), 2987-2837(C-H gerilim, alifatik), 1670, 1647(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1597(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.73(d, 2H, metilfenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.42(t, 1H, triflorometilfenil



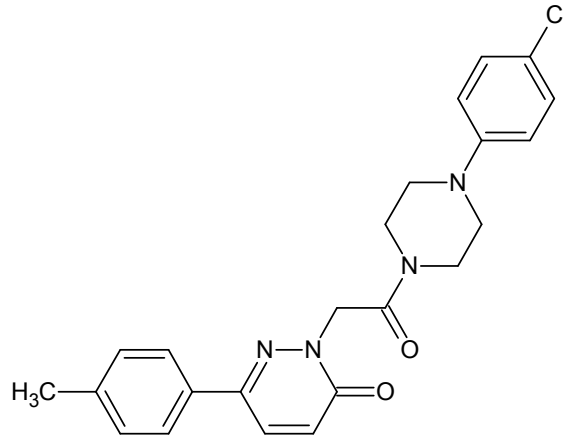
H<sup>5</sup>), 7.15(m, 6H, piridazinon H<sup>4</sup>, triflorometilfenil H<sup>2</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6</sup>, metilfenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 5.09(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.63(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.30(4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2.31(s, 3H, -CH<sub>3</sub>) DMSO+su

Elementel analiz

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	63,15	5,08	12,27
Bulunan	63,25	5,04	12,58

**2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 11)**



1,22 g (0,005 mol) 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(4-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,44 g (%68,25)'dir.

Krem, iğne kristallerdir. Erime derecesi 192,4°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.39'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir

IR spektrumunda, 3020-3000(C-H gerilim, aromatik), 2945-2811(C-H gerilim, alifatik), 1674, 1663(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1598(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

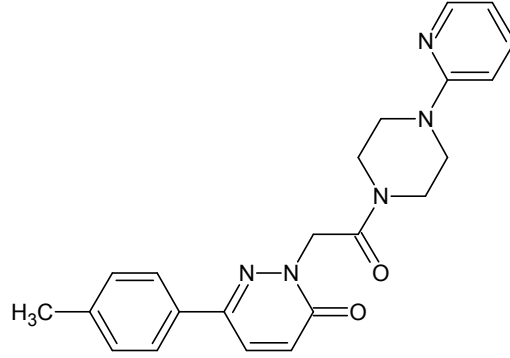
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (400 MHz,DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.03(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.75(d, 2H, metilfenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.27(q, 4H, klorofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.04(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 6.98(d, 2H, metilfenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 5.09(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.64(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.17(4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 2.34(s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) DMSO+su

#### Elementel analiz

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,32	5,48	13,25
Bulunan	65,65	5,217	13,25

**2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 12)**



Bileşik SciFinder Scholar 2006'da 898221-08-4 numarası ile kayıtlıdır.

1,22 g (0,005 mol) 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,8 ml (0,0055 mol) 2-piridinilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,68 g (%86,49)'dür.

Sarı, kübik kristallerdir. Erime derecesi 193,5°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.32'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3093-3066(C-H gerilim, aromatik), 2999-2841(C-H gerilim, alifatik), 1660(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1593(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

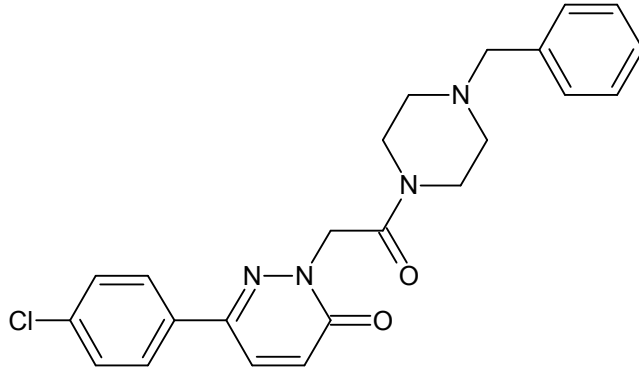
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14(d, 1H, piridin H<sup>6</sup>), 8.03(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.75(d, 2H, metilfenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.55(m, 1H, piridin H<sup>5</sup>), 7.29(d, 2H, metilfenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 7.04(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 6.85(d, 1H, piridin H<sup>3</sup>), 6.66(m, 1H, piridin H<sup>4</sup>), 5.10(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.59(q, 8H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 2.34(s, 3H, -CH<sub>3</sub>) DMSO+su

Elementel analiz

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,85	5,95	17,98
Bulunan	67,92	5,821	18,04

**2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 13)**



Bileşik SciFinder Scholar 2006'da 898202-02-3 numarası ile kayıtlıdır.

1,32 g (0,005 mol) 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,96 ml (0,0055 mol) 1-benzilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, 2-propanolden kristallendirildi. Verim 1,75 g (%82,93)'dir.

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 153,65°C'dir. Su, sikloheksan ve eterde çözünmez, 2-propanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0.33'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3057-3024(C-H gerilim, aromatik), 2997-2858(C-H gerilim, alifatik), 1668, 1647(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1595(C=C gerilim, aromatik) cm<sup>-1</sup> de bandlar görülür.

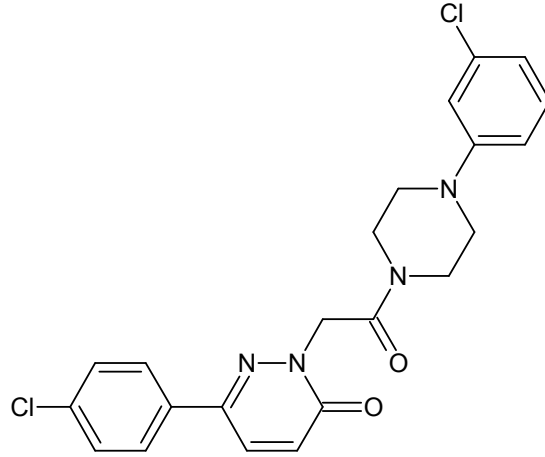
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.88(d, 2H, klorofenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 7.56(d, 2H, klorofenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.31(m, 5H, fenil H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 7.09(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 5.04(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.47(d, 6H, benzil CH<sub>2</sub>, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 2.38(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>)

#### Elementel analiz

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,32	5,48	13,25
Bulunan	65,26	5,222	13,12

**2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 14)**



1,32 g (0,005 mol) 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(3-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,80 g (%81,08)'dir.

Beyaz, iğne kristallerdir. Erime derecesi 142,80°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.41'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3064(C-H gerilim, aromatik), 2987-2835(C-H gerilim, alifatik), 1662,1647(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1595(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.87(d, 2H, p-klorofenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 7.53(d, 2H, p-klorofenil H<sup>2</sup>,

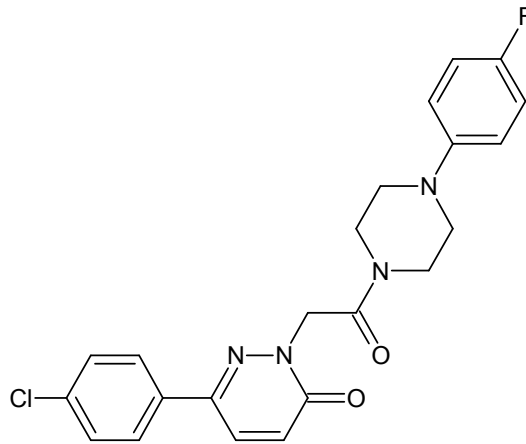
H<sup>6</sup>), 7.22(t, 1H, 3-klorofenil H<sup>5</sup>), 7.14(d, 1H, 3-klorofenil H<sup>4</sup>), 6.96(s, 1H, 3-klorofenil H<sup>2</sup>), 6.91(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 6.79(d, 1H, 3-klorofenil H<sup>6</sup>), 5.10(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.60(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.21(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>)

Elementel analiz

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,60	4,55	12,64
Bulunan	59,55	4,22	12,63

**2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 15)**



1,32 g (0,005 mol) 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,99 g (0,0055 mol) 1-(4-florofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,92 g (%90,14)'dir.

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 186,70°C'dir. Su ve eterde çözünmez, metanol ve etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.37'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3056-3049(C-H gerilim, aromatik), 2985-2918(C-H gerilim, alifatik), 1673, 1647(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1587(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.89(d, 2H, klorofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.55(d, 2H, klorofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.06(m, 5H, piridazinon  $\text{H}^4$ , florofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ ), 5.12(s, 2H, - $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.63(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.10(d, 4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ )

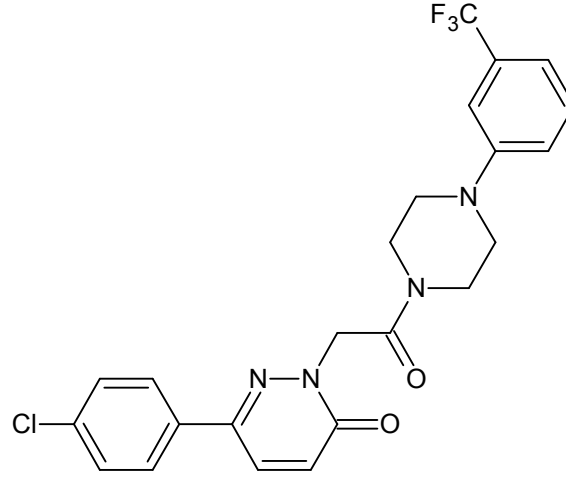
#### Elementel analiz

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_2$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	61,90	4,72	13,12
Bulunan	61,79	4,41	13,18



**2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 16)**



1,32 g (0,005 mol) 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1 ml (0,0055 mol) 1-[3-(triflorometil)fenil]piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,47 g (%61,76)'dır.

Beyaz, kübik kristallerdir. Erime derecesi 157,35°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.40'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3111-3051(C-H gerilim, aromatik), 2954-2829(C-H gerilim, alifatik), 1676, 1654(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1593(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

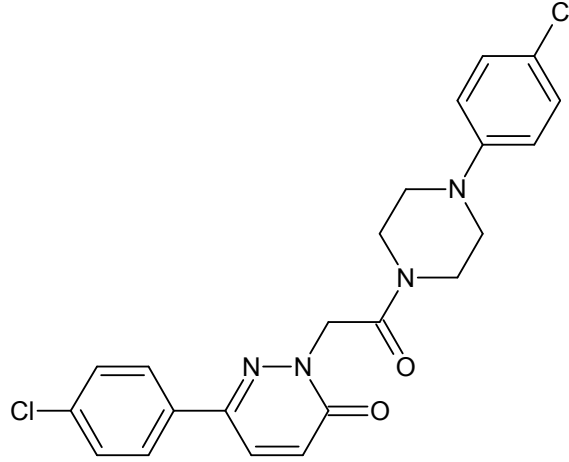
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.64(m, 3H, piridazinon H<sup>5</sup>, klorofenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 7.33(m, 3H, piridazinon H<sup>4</sup>, klorofenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.09(m, 4H, triflorometilfenil H<sup>2</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 5.04(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.72(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.24(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>)

Elementel analiz

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	57,93	4,23	11,75
Bulunan	57,80	4,249	11,92

**2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 17)**



1,32 g (0,005 mol) 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(4-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,29 g (%57,97)'dir.

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 223,07°C'dir. Su ve eterde çözünmez, metanol ve etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.40'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3057(C-H gerilim, aromatik), 2985-2860(C-H gerilim, alifatik), 1658(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1591(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

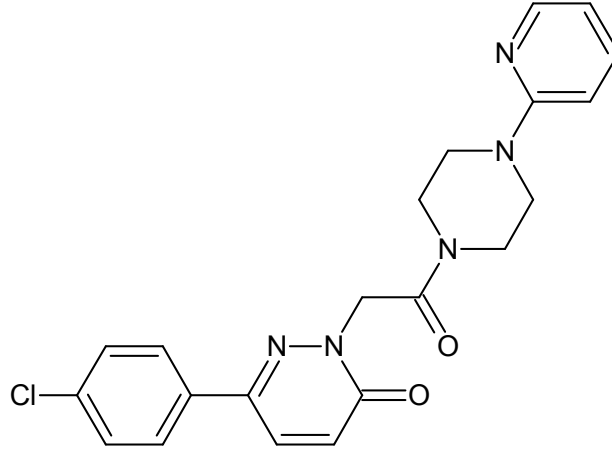
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 7.88(m, 2H, klorofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.54(m, 2H, piperazin klorofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.25(m, 2H, klorofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.07(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 6.98(m, 2H, piperazin klorofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 5.11(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.64(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.17(4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ) DMSO+su

#### Elementel analiz

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,60	4,55	12,64
Bulunan	59,49	4,552	12,78

**2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 18)**



Bileşik SciFinder Scholar 2006'da 898201-98-4 numarası ile kayıtlıdır.

1,32 g (0,005 mol) 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,8 ml (0,0055 mol) 2-piridinilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,86 g (%91,37)'dir.

Sarı, kübik kristallerdir. Erime derecesi 201,63°C'dir. Su ve eterde çözünmez, metanol ve etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.31'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3086-3049(C-H gerilim, aromatik), 2995-2846(C-H gerilim, alifatik), 1670, 1658(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1591(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

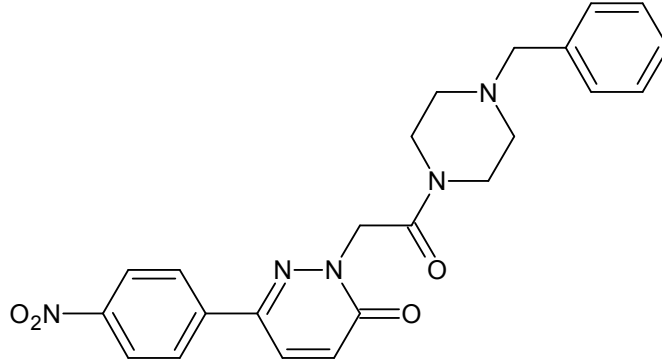
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12(dd, 1H, piridin H<sup>6</sup>), 8.06(d, 1H, piridazinon H<sup>5</sup>), 7.87(d, 2H, klorofenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 7.54(m, 3H, piridin H<sup>5</sup>, klorofenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.07(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 6.84(d, 1H, piridin H<sup>3</sup>), 6.65(m, 1H, piridin H<sup>4</sup>), 5.11(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.63(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.54(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>)

#### Elementel analiz

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	61,54	4,92	17,09
Bulunan	61,53	4,639	17,22

#### 2-[2-[4-benzilpiperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 19)



1,38 g (0,005 mol) 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,96 ml (0,0055 mol) 1-benzilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, 2-propanolden kristallendirildi. Verim 1,85 g (%85,25)'dir.

Sarı, iğne kristallerdir. Erime derecesi 225,02°C'dir. Su ve eterde çözünmez, metanol ve etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.30'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3053(C-H gerilim, aromatik), 2945-2814(C-H gerilim, alifatik), 1680,1647(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1597(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

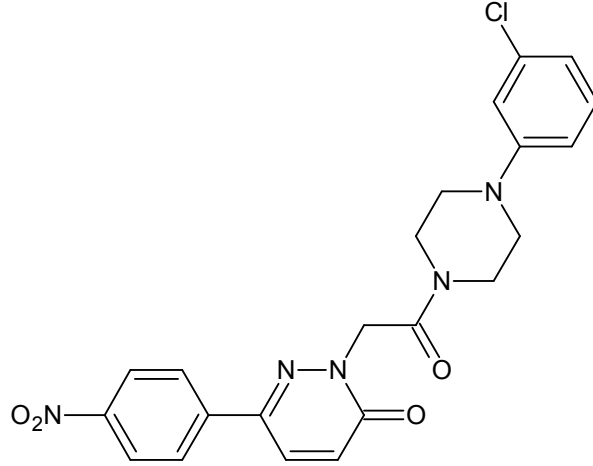
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 8.22(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 8.15(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.31(m, 5H, fenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.16(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 5.11(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.50(d, 6H, benzil  $\text{CH}_2$ , piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 2.40(d, 4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ )

#### Elementel analiz

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	63,73	5,35	16,16
Bulunan	63,66	5,45	16,14

**2-[2-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 20)**



1,38 g (0,005 mol) 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(3-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,73 g (%76,21)'dir.

Sarı renkli kristallerdir. Erime derecesi 191,20°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.38'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3088-3060(C-H gerilim, aromatik), 2915-2835(C-H gerilim, alifatik), 1681, 1662(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1590(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32(d, 2H, nitrofenil H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 8.16(m, 3H, piridazinon H<sup>5</sup>, nitrofenil H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 7.21(t, 1H,

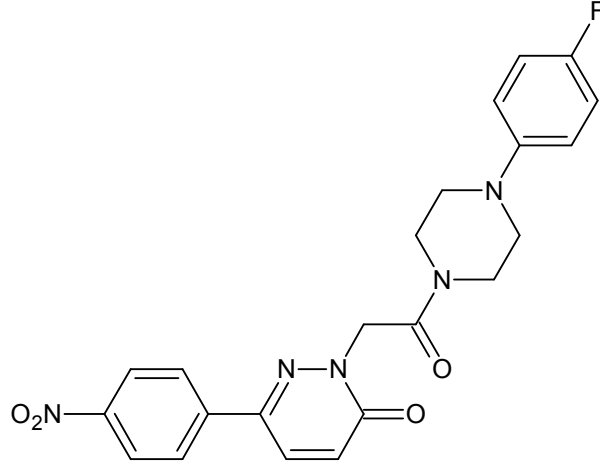
klorofenil H<sup>5</sup>), 7.14(d, 1H, klorofenil H<sup>6</sup>), 6.97(s, 1H, klorofenil H<sup>2</sup>), 6.91(d, 1H, klorofenil H<sup>4</sup>), 6.80(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 5.16(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.60(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.28(4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>) DMSO+su

Elementel analiz

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	58,22	4,44	15,43
Bulunan	58,15	4,42	15,14

**2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 21)**



1,38 g (0,005 mol) 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,99 g (0,0055 mol) 1-(4-florofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,47 g (%67,43)'dır.

Sarı renkli kristallerdir. Erime derecesi 179,25°C'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.



İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.34'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3029-3012(C-H gerilim, aromatik), 2916-2861(C-H gerilim, alifatik), 1683, 1654(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1597(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

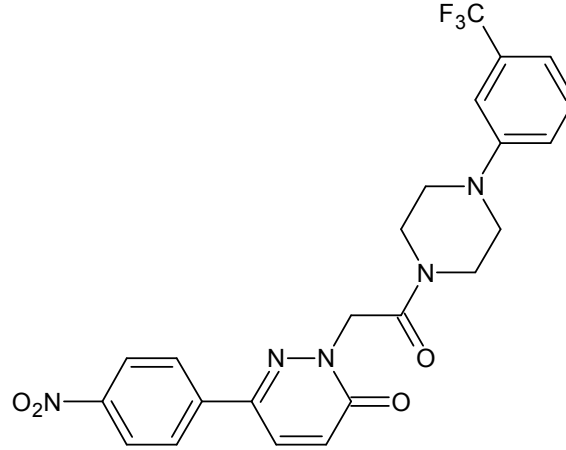
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 8.18(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 8.13(d, 2H, florofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.13(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 7.02(m, 4H, nitrofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ , florofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 5.16(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.62(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.09(d, 4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ )

#### Elementel analiz

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	60,41	4,61	16,01
Bulunan	60,68	4,573	15,98

**2-[2-[4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 22)**



1,38 g (0,005 mol) 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1 ml (0,0055 mol) 1-[3-(triflorometil)fenil]piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,64 g (%67,21)'dir.

Sarı, iğne kristallerdir. Erime derecesi 170,88°C'dir. Su ve eterde çözünmez, metanol ve etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.37'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3070-3054(C-H gerilim, aromatik), 2920-2846(C-H gerilim, alifatik), 1676, 1662(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1590(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 8.20(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 8.13(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ),

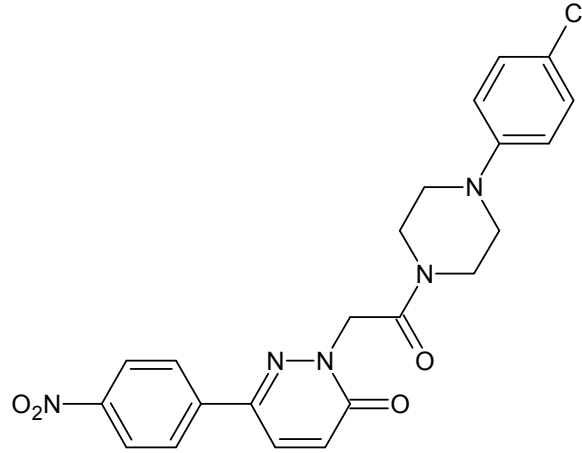
7.44(t, 1H, triflorometilfenil H<sup>5</sup>), 7.17(m, 4H, piridazinon H<sup>4</sup>, triflorometilfenil H<sup>2</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6</sup>), 5.18(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.65(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.29(4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>) DMSO+su

Elementel analiz

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	56,67	4,14	14,37
Bulunan	56,42	4,24	14,37

**2-[2-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 23)**



1,38 g (0,005 mol) 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 1-(4-klorofenil)piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,9 g (%83,70)'dır.

Turuncu, iğne kristallerdir. Erime derecesi 227.5°C'dir. Su, metanol ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.35'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3080-3051(C-H gerilim, aromatik), 2920-2831(C-H gerilim, alifatik), 1681, 1647(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1595(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

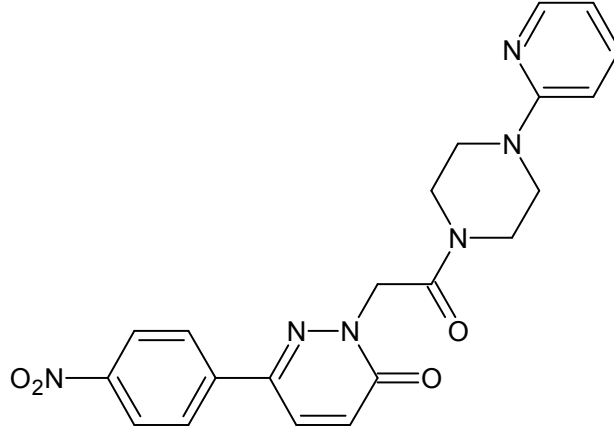
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31(dd, 2H, nitrofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 8.17(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 8.13(dd, 2H, nitrofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.24(dd, 2H, klorofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.13(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 6.97(dd, 2H, klorofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ) 5.15(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.64(d, 4H, piperazin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.17(4H, piperazin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ) DMSO+su

#### Elementel analiz

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	58,22	4,44	15,43
Bulunan	57,92	4,566	15,50

**2-[2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil]-6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon (Bileşik 24)**



1,38 g (0,005 mol) 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit ve 0,8 ml (0,0055 mol) 2-piridinilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,5 g (%71,42)'dir.

Sarı, iğne kristallerdir. Erime derecesi 220,8°C'dir. Su, metanol ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0.36'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3029-3005(C-H gerilim, aromatik), 2933-2858(C-H gerilim, alifatik), 1674, 1647(C=O gerilim, piridazinon, amit), 1591(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31(d, 2H, piridin  $\text{H}^6$ , piridazinon  $\text{H}^5$ ), 8.15(m, 4H, nitrofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.54(t,

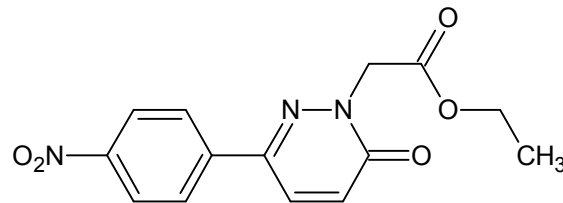
1H, piridin H<sup>5</sup>), 7.13(d, 1H, piridazinon H<sup>4</sup>), 6.84(d, 1H, piridin H<sup>3</sup>), 6.66(q, 1H, piridin H<sup>4</sup>), 5.16(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO), 3.64(d, 4H, piperazin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.50(d, 4H, piperazin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>)

Elementel analiz

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,99	4,79	19,99
Bulunan	59,96	4,726	20,01

#### Etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il) asetat (Bileşik 25)



Bileşik SciFinder Scholar 2006'da 922973-21-5 numarası ile kayıtlıdır.

8,69 g (0,04 mol) 6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon, 6,64 ml(0,06 mol) etil bromoasetat 2,16 g(0,016 mol) potasyum karbonatdan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-su'dan kristallendirildi. Verim 11,04g (%91,01)'dir.

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 164,57°C'dir. Su, eter ve metanolde çözünmez, etanolde az çözünür, diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0,90'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3074(C-H gerilim, aromatik), 2962(C-H gerilim, alifatik), 1734(C=O gerilim, ester), 1674(C=O gerilim, piridazinon), 1591(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

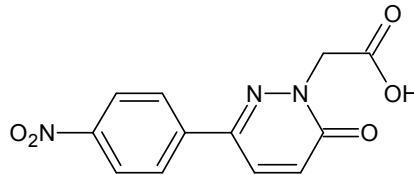
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.35(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 8.26(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 8.18(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.21(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 5.00(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.18(q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.22(t, 3H,  $\text{CH}_3$ )

Elementel analiz

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	55,45	4,32	13,86
Bulunan	54,98	4,42	13,74

## 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il) asetik asit (Bileşik 26)



3,03 g (0,01 mol) etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il) asetatdan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-su'dan kristallendirildi. Verim 1,89g (%68,72)'dir.

Beyaz, iğne kristallerdir. Erime derecesi  $238,12^\circ\text{C}$ 'dir. Su ve eterde çözünmez, etanolde az çözünür, metanol ve diklorometanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde Toluen:Metanol (90:10) çözücü sisteminde  $R_f$  değeri 0,04'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor lekeler halinde gözlenir.

IR spektrumunda, 3446(O-H gerilim, hidroksi), 3093-3016(C-H gerilim, aromatik), 2964-2812(C-H gerilim, alifatik), 1739(C=O gerilim, asit), 1635(C=O gerilim, piridazinon), 1606(C=C gerilim, aromatik)  $\text{cm}^{-1}$  de bandlar görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.34(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 8.21(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^5$ ), 8.15(d, 2H, nitrofenil  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.17(d, 1H, piridazinon  $\text{H}^4$ ), 4.88(s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ )

#### Elementel analiz

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$  için:

	%C	%H	%N
Hesaplanan	52,37	3,30	15,27
Bulunan	52,16	3,379	15,01



## 4.2. BİYOLOJİK ETKİNLİK TAYİNİ ÇALIŞMALARI

### Antiplatelet Aktivite Sonuçları:

Bileşiklerin antiplatelet etkisi aspirin referans alınarak türbidometrik esaslı agregometre yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo-3'de verilmiştir.

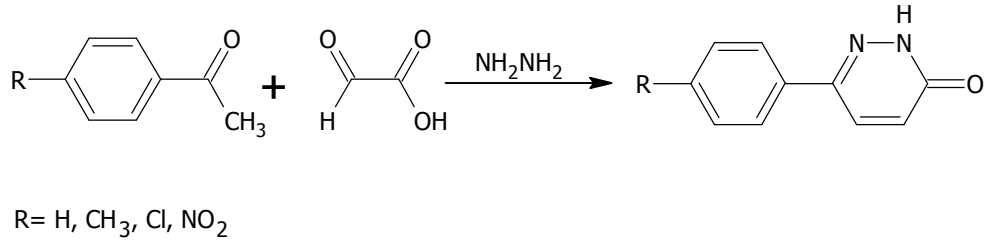
Tablo-3: Bileşiklerin antiplatelet etkinlik sonuçları:

Bileşik	Konsantrasyon (µM)	% İnhibisyon	Bileşik	Konsantrasyon (µM)	% İnhibisyon
ASA	100	100	14	200	7,1
1	200	0	15	400	8,9
2	200	5,6	16	200	1,8
3	400	3,8	17	200	7,1
4	100	1,8	18	200	5,3
5	400	1,8	19	50	7,1
6	200	0	20	200	8,9
7	200	7,1	21	400	10,7
8	200	5,3	22	200	10,7
9	200	5,3	23	100	3,3
10	200	3,6	24	50	16,1
11	200	10,7	25	200	10,7
12	200	12,5	26	400	8,9
13	200	10,7			

## 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Çalışmamızda, 2-[6-fenil-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit, 2-[6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit, 2-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit ve 2-[6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit türevleri ile Etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat ve 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit bileşikleri olmak üzere yirmi altı yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır.

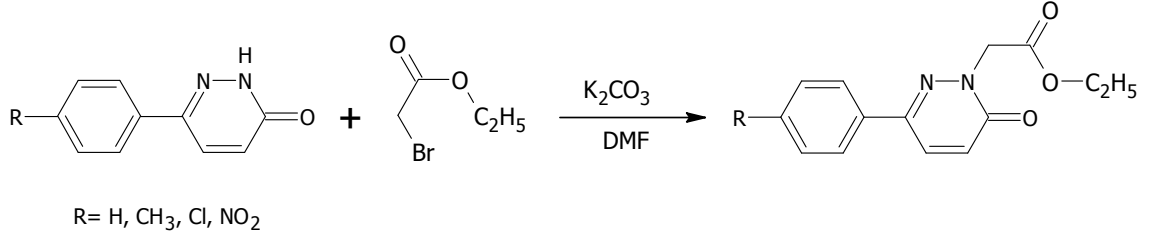
Bileşiklerin sentezi gliksalik asit ve asetofenon türevlerinden hareketle sentezlenen 3(2H)-piridazinon türevlerinden hareketle yapılmıştır. Gliksalik asit ve asetofenon türevinden elde edilen kalkon yapısı izole edilmeden hidrazin ile muamele edilmiş ve 3(2H)-piridazinon türevleri elde edilmiştir<sup>165</sup> (Şekil 138). Elde edilen 3(2H)-piridazinon türevlerinin elemental analiz sonuçları uygun bulunmuş ve daha sonraki sentez aşamasında kullanılmıştır.



Şekil 138: Gliksalik asit ve asetofenon türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi

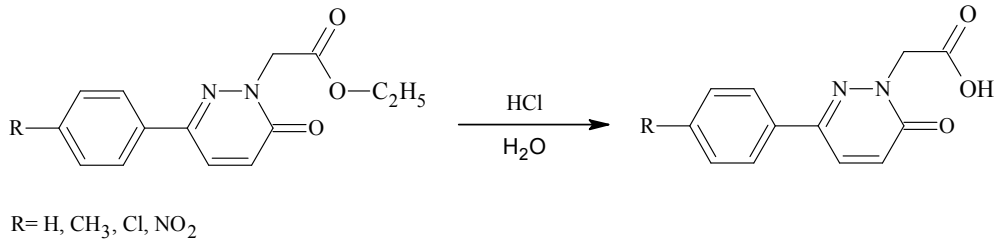
3(2H)-piridazinon türevleri DMF içinde potasyum karbonat varlığında etil bromoasetat ile tepkimeye sokularak etil 2-(6-fenil-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat, etil 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat, etil 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat ve etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat sentez edilmiştir (Şekil 139). Bu tepkime basamağı 3(2H)-piridazinon halkasının iki numaralı konumundaki azotun, etil bromoasetatın  $\alpha$  karbon atomuna nükleofilik yer değiştirme tepkimesi ile açıklanabilir<sup>167</sup>. Sentezlenen bu bileşiklerden etil 2-(6-(4-

nitrofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetat SciFinder Scholar 2006'da 922973-21-5 numarası ile kayıtlıdır ancak sentezi, yapı tayini ve aktivitesi ile ilgili bir kayıt bulunamamıştır.



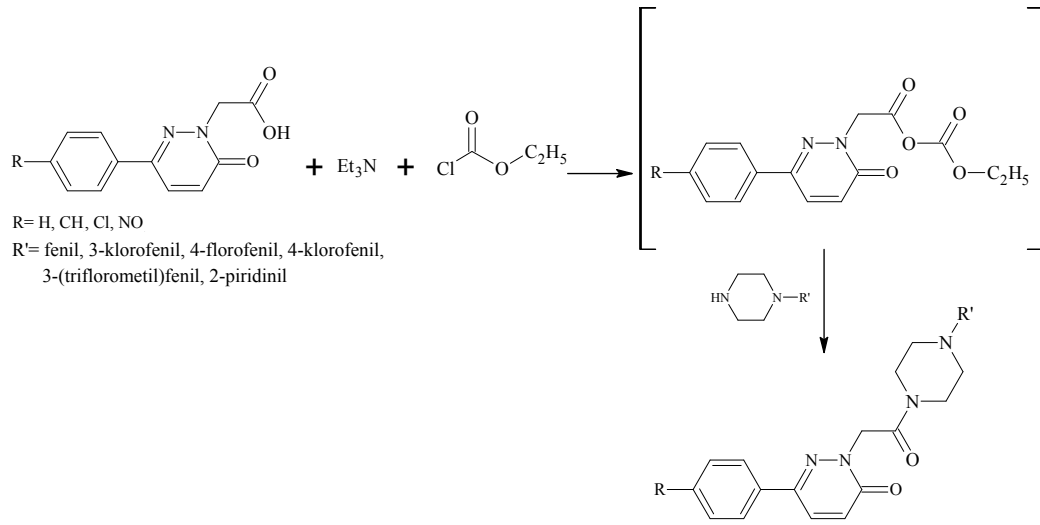
Şekil 139: Etil 2-(6-(4-sübstitüefenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetat türevlerinin sentezi

Elde edilen ester türevleri HCl çözeltisi (%37) içerisinde kaynatılarak 2-(6-fenil-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit türevlerine hidroliz edilmiştir<sup>93,105,166</sup> (Şekil 140). Elde edilen bu türevlerden 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit literatürde kayıtlı değildir.



Şekil 140: 2-(6-(4-sübstitüefenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit türevlerinin sentezi

Diklorometan içerisinde 2-(6-fenil-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, 2-(6-(4-metilfenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, 2-(6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit, 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2*H*)-on-2-il)asetik asit türevleri, trietilamin ve etil kloroformatın tepkimesinden oluşan karışık anhidrit yapısı ayrıştırılıp saflaştırılmadan aynı tepkime kabında uygun amin türevleri ile tepkimeye sokularak etanamit yapısı içeren 24 adet bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 141).



Şekil 141: [6-(4-süstitüefenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]asetamit türevlerinin sentezi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral verilerinden yararlanılarak kanıtlanmıştır.

Asetamit türevi bileşiklerin IR spektrumunda piridazinon karboniline ait pik  $1678-1660\text{ cm}^{-1}$  arasında, asetamide ait amid I bandı ise  $1665-1645\text{ cm}^{-1}$  arasında gözlenirken Bileşik 12 ve Bileşik 17'de halka ve asetamide ait amid I bandı  $1660-1658\text{ cm}^{-1}$  arasında yayvan tek pik olarak gözlenmiştir.

Bileşiklerde piridazinon halkasına ait 4 numaralı proton  $\delta 6.80-7.50$  ppm arasında dublet şeklinde görülürken 5 numaralı proton  $\delta 7.64-8.32$  ppm arasında yine dublet şeklinde pik vermiştir. Asetamit türevi bileşiklerde, asetamit artığının metilen grubu protonları  $\delta 5.18-5.01$  ppm arasında singlet şeklinde görülmüştür.

Literatür verilerine göre antiplatelet etki göstereceği düşünülerek tasarlanan bileşiklerin antiplatelet etkinlik tayinlerinde bu aktivite görülmemiştir. Bu sonuçların değerlendirilmesi amacı ile yapılan

araştırmalar sonucunda bulunan PASS programına veriler girildiğinde biyolojik sonuçlarla uyumlu sonuçlar alınmıştır.

Bileşik 1-Bileşik 24 arası tüm bileşikler PASS programına MOLfile olarak tanımlanmış ve olası etkinliklerinden platelet antagonist etki, antitrombotik etki ve platelet agregasyon inhibitörü etkisinin  $P_a$  ve  $P_i$  değerleri Tablo-4'de verilmiştir.

Bileşiklerin PASS programındaki etki, etki mekanizması ve metabolizması ile ilgili veriler Tablo-5'de verilmiştir (her biri için ilk 10 sonuç alınmıştır.)

Literatür bilgileri işığında tasarlanarak sentezi gerçekleştirilen ve biyolojik testler ile antiplatelet etki göstermediği belirlenen bileşiklerin, PASS programından elde edilen verilere göre, multiple skleroz tedavisinde kullanımıyla ilgili olarak araştırılmalarının uygun olacağı değerlendirilmiştir.

**Tablo-4:** PASS programında çıkan olası etkinliklerinden platelet antagonist etki, antitrombotik etki ve platelet agregasyon inhibitörü etkisinin  $P_a$  ve  $P_i$  değerleri

Bileşik No	Platelet antagonist etki		Antitrombotik etki		Platalet agregasyon inhibitörü etki		Bileşik No	Platelet antagonist etki		Antitrombotik etki		Platalet agregasyon inhibitörü etki	
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$		$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$
<b>Bileşik 1</b>	0.228	0.163	0.26	0.172	0.284	0.084	<b>Bileşik 13</b>	0.228	0.164	0.251	0.184	0.268	0.094
<b>Bileşik 2</b>	-	-	0.226	0.221	0.265	0.096	<b>Bileşik 14</b>	-	-	0.226	0.221	0.265	0.096
<b>Bileşik 3</b>	-	-	-	-	0.258	0.102	<b>Bileşik 15</b>	-	-	-	-	0.253	0.107
<b>Bileşik 4</b>	-	-	0.228	0.218	0.234	0.13	<b>Bileşik 16</b>	-	-	-	-	0.23	0.137
<b>Bileşik 5</b>	0.223	0.182	0.249	0.188	0.288	0.082	<b>Bileşik 17</b>	0.219	0.195	0.251	0.184	0.296	0.078
<b>Bileşik 6</b>	0.227	0.168	-	-	0.289	0.081	<b>Bileşik 18</b>	0.227	0.168	-	-	0.274	0.09
<b>Bileşik 7</b>	0.217	0.204	0.247	0.19	0.251	0.109	<b>Bileşik 19</b>	-	-	-	-	0.226	0.142
<b>Bileşik 8</b>	-	-	-	-	0.243	0.119	<b>Bileşik 20</b>	-	-	-	-	0.218	0.152
<b>Bileşik 9</b>	-	-	-	-	0.24	0.122	<b>Bileşik 21</b>	-	-	-	-	0.214	0.157
<b>Bileşik 10</b>	-	-	-	-	0.214	0.157	<b>Bileşik 22</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Bileşik 11</b>	-	-	0.244	0.195	0.261	0.099	<b>Bileşik 23</b>	-	-	-	-	0.234	0.13
<b>Bileşik 12</b>	0.217	0.202	-	-	0.259	0.101	<b>Bileşik 24</b>	-	-	-	-	0.235	0.129

**Tablo-5: Bileşiklerin PASS programındaki etki, etki mekanizması ve metabolizması ile ilgili veriler**

Bileşik No	Etki	Etki Mekanizması	Metabolizma
1	<p><u>Pa</u> 0,791 0,006 Multipl skleroz tedavisi</p> <p><u>Pi</u> 0,705 0,007 Antinefritik</p> <p>0,705 0,013 Otoimmün hastalıklarının tedavisi</p> <p>0,681 0,032 Nootropik</p> <p>0,648 0,016 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi</p> <p>0,599 0,073 İştah artırıcı</p> <p>0,543 0,037 Böbrek bozukluklarının tedavisi</p> <p>0,529 0,036 Anti-astmatik</p> <p>0,509 0,022 Antiülseratif</p> <p>0,501 0,030 Antihipertansif</p>	<p><u>Pa</u> 0,697 0,025 GABA A reseptör antagonisti</p> <p>0,579 0,006 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti</p> <p>0,601 0,071 Glutasyon tiyolesteraz inhibitörü</p> <p>0,568 0,062 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü</p> <p>0,522 0,057 Ferredoksin-NAD+ redüktaz inhibitörü</p> <p>0,522 0,057 Naftalin 1,2-dioksijenaz inhibitörü</p> <p>0,463 0,032 Dopamin D4 agonisti</p> <p>0,511 0,092 Muramoyltetrapeptide karboksipeptidaz inhibitörü</p> <p>0,490 0,071 Gama-guanidinobutiraldehide dehidrojenaz inhibitörü</p> <p>0,425 0,008 Gastrin inhibitörü</p>	<p><u>Pa</u> 0,335 0,137 CYP2A8 substrat</p> <p>0,305 0,198 CYP11B1 inhibitörü</p> <p>0,074 0,048 CYP51 inhibitörü</p> <p>0,355 0,339 CYP2C8 inhibitörü</p>
	<p>0,763 0,009 Multipl skleroz tedavisi</p> <p>0,674 0,018 Otoimmün hastalıklarının tedavisi</p> <p>0,670 0,015 Antinefritik</p> <p>0,654 0,023 Pisikotrop</p> <p>0,624 0,051 Nootropik</p> <p>0,552 0,002 Antinosisseptif</p> <p>0,567 0,041 Analjezik, non-opioid</p> <p>0,553 0,033 Böbrek bozukluklarının tedavisi</p> <p>0,595 0,076 İştah artırıcı</p> <p>0,543 0,036 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi</p>	<p>0,744 0,013 GABA A reseptör antagonisti</p> <p>0,716 0,021 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü</p> <p>0,536 0,012 Sitalon dehidrat az inhibitörü</p> <p>0,531 0,016 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti</p> <p>0,547 0,088 2-Hidroksikinolin 8-monooksijenaz inhibitörü</p> <p>0,489 0,043 Siklik AMP antagonisti</p> <p>0,516 0,074 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti</p> <p>0,500 0,081 Kalmodulin antagonisti</p> <p>0,453 0,035 Dopamin D4 agonisti</p> <p>0,459 0,085 Spermidin dehidrojenaz inhibitörü</p>	<p>0,536 0,051 CYP2A8 substrat</p> <p>0,379 0,071 CYP17 inhibitörü</p> <p>0,371 0,095 CYP11B1 inhibitörü</p> <p>0,161 0,013 CYP51 inhibitörü</p> <p>0,283 0,147 CYP2C19 substrat</p> <p>0,279 0,172 CYP3A3 substrat</p> <p>0,240 0,212 CYP2C18 substrat</p> <p>0,123 0,105 CYP3C substrat</p> <p>0,245 0,232 CYP2C9 substrat</p>
3	<p>0,774 0,008 Multipl skleroz tedavisi</p> <p>0,707 0,026 Nootropik</p> <p>0,696 0,018 Pisikotrop</p> <p>0,682 0,012 Antinefritik</p> <p>0,682 0,017 Otoimmün hastalıklarının tedavisi</p> <p>0,630 0,049 Antinörotik</p> <p>0,594 0,024 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi</p> <p>0,565 0,042 Analjezik, non-opioid</p> <p>0,619 0,118 Miyokardial iskemi tedavisi</p> <p>0,490 0,003 Antinosisseptif</p>	<p>0,753 0,011 GABA A reseptör antagonisti</p> <p>0,594 0,028 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti</p> <p>0,573 0,007 Siklik AMP antagonisti</p> <p>0,565 0,012 Dopamin D4 agonisti</p> <p>0,566 0,041 Arimalonat dekarboksilaz inhibitörü</p> <p>0,556 0,067 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü</p> <p>0,536 0,052 Nörotransmitter agonisti</p> <p>0,505 0,027 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti</p> <p>0,400 0,007 Alfa 1 adrenoreseptör antagonisti</p> <p>0,405 0,022 Alfa 1 adrenoreseptör antagonisti</p>	<p>0,375 0,091 CYP11B1 inhibitörü</p> <p>0,133 0,017 CYP51 inhibitörü</p> <p>0,230 0,191 CYP17 inhibitörü</p> <p>0,243 0,211 CYP2A8 substrat</p> <p>0,358 0,335 CYP2C8 inhibitörü</p>

<p><b>4</b></p>	<p>0,776 0,008 Multipl skleroz tedavisi 0,719 0,014 Analjezik, non-opioid 0,693 0,015 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,667 0,017 Antinefritik 0,662 0,027 İştah artırıcı 0,651 0,024 Psikotrop 0,656 0,039 Nootropik 0,621 0,051 Antinörotik 0,614 0,062 Amitropik lateral skleroz tedavisi 0,561 0,032 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi</p>	<p>0,724 0,018 GABA A reseptör antagonisti 0,599 0,027 Sitokin modülatör 0,591 0,023 Kalmmodulin antagonisti 0,575 0,063 [piruvat dehidrojenaz(lipoamid)]-fosfataz inhibitörü 0,507 0,026 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,492 0,041 Siklik AMP antagonisti 0,474 0,029 Dopamin D4 agonisti 0,513 0,089 27-Hidroksikolesterol 7alpha-monooksijenaz inhibitörü 0,571 0,170 Nootropik faktör çoğaltıcı 0,486 0,101 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti</p>	<p>0,284 0,133 CYP17 inhibitörü 0,087 0,035 CYP51 inhibitörü 0,255 0,225 CYP2C19 inhibitörü 0,278 0,252 CYP11B1 inhibitörü</p>
<p><b>5</b></p>	<p>0,769 0,008 Multipl skleroz tedavisi 0,680 0,013 Antinefritik 0,677 0,018 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,638 0,025 Pisikotrop 0,632 0,047 Nootropik 0,620 0,054 İştah artırıcı 0,531 0,003 Antinosiseptif 0,553 0,034 Cognition düzensizlikleri tedavisi 0,552 0,034 Böbrek bozukluklarının tedavisi 0,555 0,068 Antinörotik</p>	<p>0,754 0,011 GABA A reseptör antagonisti 0,750 0,016 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü 0,601 0,008 Sitalon dehidrataz inhibitörü 0,541 0,013 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,509 0,030 Siklik AMP antagonisti 0,535 0,060 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti 0,469 0,030 Dopamin D4 agonisti 0,510 0,106 2-Hidroksikimolin 8-monooksijenaz inhibitörü 0,491 0,091 Kalmmodulin antagonisti 0,395 0,012 Gastrin inhibitörü</p>	<p>0,577 0,041 CYP2A8 substrat 0,396 0,064 CYP17 inhibitörü 0,390 0,075 CYP11B1 inhibitörü 0,314 0,136 CYP3A3 substrat 0,171 0,012 CYP51 inhibitörü 0,391 0,302 CYP2C8 inhibitörü 0,258 0,178 CYP2C19 substrat 0,135 0,084 CYP3C substrat</p>
<p><b>6</b></p>	<p>0,710 0,017 Multipl skleroz tedavisi 0,712 0,025 Nootropik 0,693 0,009 Antinefritik 0,633 0,027 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,606 0,030 Pisikotrop 0,598 0,024 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi 0,591 0,036 Analjezik, non-opioid 0,553 0,034 Böbrek bozukluklarının tedavisi 0,555 0,041 Asetilkolin salımını uyandırıcı 0,527 0,020 Mediyatör salım inhibitörü</p>	<p>0,730 0,016 GABA A reseptör antagonisti 0,653 0,011 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti 0,634 0,061 Glutasyon tiyolesteraz inhibitörü 0,577 0,006 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,592 0,043 Transaktivatör transkripsiyon inhibitörü 0,583 0,041 Ferredoksin-NAD+ redüktaz inhibitörü 0,583 0,041 Naftalen 1,2-dioksijenaz inhibitörü 0,573 0,048 Gamma-guanidinobutiraldehide dehidrojenaz inhibitörü 0,505 0,032 Siklik AMP antagonisti 0,508 0,039 Metanol dehidrojenaz inhibitörü</p>	<p>0,390 0,106 CYP2A8 substrat 0,298 0,122 CYP17 inhibitörü 0,313 0,182 CYP11B1 inhibitörü 0,066 0,064 CYP51 inhibitörü</p>



7	<p>0,779 0,007 Multipl skleroz tedavisi  0,695 0,009 Antinefritik  0,685 0,016 Otoimmün hastalıklarının tedavisi  0,637 0,045 Nootropik  0,596 0,024 Cognition düzensizlikleri tedavisi  0,618 0,055 İştah artırıcı  0,622 0,116 Miyokardial iskemi tedavisi  0,526 0,044 Böbrek bozukluklarının tedavisi  0,500 0,023 Antiulseratif  0,470 0,009 Prostatik (iyi huylu) hiperplazi tedavisi</p>	<p>0,679 0,031 GABA A reseptör antagonisti  0,647 0,072 CC kemokin 2 reseptör antagonisti  0,554 0,010 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,493 0,025 Dopamin D4 agonisti  0,430 0,008 Gastrin inhibitörü  0,500 0,097 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü  0,484 0,101 Muramiltetrapeptid karboksipeptidaz inhibitörü  0,397 0,021 Histamin antagonisti  0,458 0,121 Glutatin tiyolesteraz inhibitörü  0,346 0,021 Benzodiazepin omega reseptör agonisti</p>	<p>0,286 0,172 CYP2A8 substrat</p>
8	<p>0,750 0,010 Multipl skleroz tedavisi  0,664 0,018 Antinefritik  0,653 0,023 Otoimmün hastalıklarının tedavisi  0,617 0,057 İştah artırıcı  0,558 0,002 Antinosiseptif  0,570 0,037 Pisikotrop  0,573 0,071 Nootropik  0,547 0,046 Analjezik, non-opioid  0,535 0,040 Böbrek bozukluklarının tedavisi  0,503 0,048 Antikonvulsan</p>	<p>0,723 0,018 GABA A reseptör antagonisti  0,634 0,041 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü  0,504 0,028 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,485 0,027 Dopamin D4 agonisti  0,588 0,145 Nootropik faktör çoğaltıcı  0,515 0,075 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti  0,476 0,055 Siklik AMP antagonisti  0,411 0,022 Sitalon dehidrataz inhibitörü  0,485 0,097 Kalmodulin antagonisti  0,389 0,013 Gastrin inhibitörü</p>	<p>0,433 0,086 CYP2A8 substrat  0,358 0,082 CYP17 inhibitörü  0,329 0,154 CYP11B1 inhibitörü  0,286 0,143 CYP2C19 substrat  0,135 0,016 CYP51 inhibitörü  0,273 0,184 CYP2C18 substrat  0,260 0,212 CYP2C9 substrat  0,246 0,222 CYP3A3 substrat  0,228 0,214 CYP2C29 substrat  0,209 0,195 CYP2C10 substrat</p>
9	<p>0,764 0,009 Multipl skleroz tedavisi  0,676 0,013 Antinefritik  0,662 0,021 Otoimmün hastalıklarının tedavisi  0,663 0,037 Nootropik  0,629 0,049 Antinörotik  0,608 0,030 Pisikotrop  0,647 0,093 Miyokardial iskemi tedavisi  0,541 0,036 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi  0,539 0,048 Analjezik, non-opioid  0,580 0,091 İştah uyarıcı</p>	<p>0,733 0,016 GABA A reseptör antagonisti  0,577 0,010 Dopamin D4 agonisti  0,568 0,008 Siklik AMP antagonisti  0,586 0,032 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti  0,474 0,048 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,390 0,013 Gastrin inhibitör  0,449 0,073 Arılmalonat dekarboksilaz inhibitörü  0,478 0,112 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü  0,450 0,118 Nörotransmitter agonisti  0,342 0,011 Alfa 1 adrenoreseptör antagonisti</p>	<p>0,339 0,138 CYP11B1 inhibitörü  0,119 0,020 CYP51 inhibitörü  0,226 0,197 CYP17 inhibitörü</p>

<p><b>10</b></p>	<p>0,765 0,009 Multipl skleroz tedavisi 0,692 0,017 Analjezik, non-opioid 0,679 0,020 İştah artırıcı 0,675 0,018 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,661 0,019 Antinefritik 0,626 0,050 Antinörotik 0,622 0,052 Nootropik 0,582 0,034 Pisikotrop 0,565 0,087 Amitropik lateral skleroz tedavisi 0,521 0,044 Hipotermik</p>	<p>0,708 0,022 GABA A reseptör antagonisti 0,667 0,064 CC kemokin 2 reseptör antagonisti 0,584 0,031 Sitokin modulator 0,569 0,032 Kalmodulin antagonisti 0,619 0,103 Nootropik faktör çoğaltıcı 0,499 0,024 Dopamin D4 agonisti 0,483 0,041 Acetylcholine M1 reseptör antagonisti 0,484 0,047 Siklik AMP antagonisti 0,471 0,061 İnsülin etkisini artırıcı 0,490 0,097 Tümör nekrosis faktör alfa antagonisti</p>	<p>0,274 0,142 CYP17 inhibitörü 0,075 0,048 CYP51 inhibitörü</p>
<p><b>11</b></p>	<p>0,760 0,009 Multipl skleroz tedavisi 0,674 0,014 Antinefritik 0,657 0,022 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,634 0,044 İştah artırıcı 0,530 0,003 Antinosisseptif 0,589 0,065 Nootropik 0,556 0,040 Pisikotrop 0,562 0,066 Antinörotik 0,535 0,040 Böbrek bozukluklarının tedavisi 0,514 0,055 Analjezik, non-opioid</p>	<p>0,734 0,015 GABA A reseptör antagonisti 0,667 0,032 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü 0,512 0,024 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,498 0,024 Dopamin D4 agonisti 0,503 0,033 Siklik AMP antagonisti 0,531 0,063 Tümör nekrosis faktör alfa antagonisti 0,441 0,019 Sitalon dehidratöz inhibitörü 0,401 0,011 Gastrin inhibitör 0,563 0,182 Nootropik faktör çoğaltıcı 0,466 0,091 Sitokin modülatör</p>	<p>0,468 0,073 CYP2A8 substrat 0,378 0,071 CYP17 inhibitörü 0,354 0,117 CYP11B1 inhibitörü 0,151 0,014 CYP51 inhibitörü 0,257 0,180 CYP2C19 substrat 0,261 0,197 CYP3A3 substrat 0,236 0,197 CYP2C29 substrat 0,364 0,329 CYP2C8 inhibitörü</p>
<p><b>12</b></p>	<p>0,698 0,019 Multipl skleroz tedavisi 0,685 0,011 Antinefritik 0,666 0,036 Nootropik 0,609 0,033 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,571 0,040 Analjezik, non-opioid 0,546 0,035 Cognition düzensizlikleri tedavisi 0,519 0,021 Mediyatör salım inhibitörü 0,536 0,040 Böbrek bozukluklarının tedavisi 0,534 0,044 Pisikotrop 0,612 0,126 Miyokardial iskemi tedavisi</p>	<p>0,709 0,022 GABA A reseptör antagonisti 0,643 0,013 Tümör nekrosis faktör alfa antagonisti 0,596 0,041 Transaktivatör transkripsiyon inhibitörü 0,551 0,010 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,491 0,042 Siklik AMP antagonisti 0,432 0,014 5 Hidroksitriptamin 3 agonisti 0,509 0,102 Glutasyon tiyolesteraz inhibitörü 0,465 0,075 Ferredoksin-NAD+ redüktaz inhibitörü 0,465 0,075 Naftalen 1,2-dioksijenaz inhibitörü 0,457 0,083 Gama-guanidinobütraldehid dehidrojenaz inhibitörü</p>	<p>0,284 0,133 CYP17 inhibitörü 0,302 0,159 CYP2A8 substrat 0,274 0,261 CYP11B1 inhibitörü</p>

<p><b>13</b></p>	<p>0,771 0,008 Multipl skleroz tedavisi 0,695 0,009 Antinefritik 0,683 0,016 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,631 0,048 Nootropik 0,590 0,025 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi 0,604 0,068 İştah artırıcı 0,532 0,041 Böbrek bozukluklarının tedavisi 0,525 0,037 Antiastımatic 0,517 0,048 Psikotropik 0,467 0,010 Prostatik (iyi huylu) hiperplazi tedavisi</p>	<p>0,701 0,024 GABA A reseptör antagonisti 0,562 0,009 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,575 0,059 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü 0,427 0,017 Histamin antagonisti 0,493 0,088 Kalmodulin antagonisti 0,401 0,011 Gastrin inhibitör 0,497 0,126 CC kemokin 2 reseptör antagonisti 0,388 0,025 Sitalon dehidratiz inhibitörü 0,471 0,115 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti 0,363 0,015 Benzodiazepin omega reseptör agonisti</p>	<p>0,494 0,064 CYP2A8 substrat 0,326 0,159 CYP11B1 inhibitörü 0,290 0,129 CYP17 inhibitörü 0,121 0,019 CYP51 inhibitörü 0,360 0,333 CYP2C8 inhibitörü 0,120 0,110 CYP3C substrat</p>
<p><b>14</b></p>	<p>0,763 0,009 Multipl skleroz tedavisi 0,674 0,018 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,670 0,015 Antinefritik 0,654 0,023 Psikotrop 0,624 0,051 Nootropik 0,552 0,002 Antinosisseptif 0,567 0,041 Analjezik, non-opioid 0,553 0,033 Böbrek bozukluklarının tedavisi 0,595 0,076 İştah artırıcı 0,543 0,036 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi</p>	<p>0,744 0,013 GABA A reseptör antagonisti 0,716 0,021 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü 0,536 0,012 Sitalon dehidratiz inhibitörü 0,531 0,016 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,547 0,088 2-Hidroksikinolin 8-monooksijenaz inhibitörü 0,489 0,043 Siklik AMP antagonisti 0,516 0,074 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti 0,500 0,081 Kalmodulin antagonisti 0,453 0,035 Dopamin D4 agonisti 0,459 0,085 Spermidin dehidrojenaz inhibitörü</p>	<p>0,536 0,051 CYP2A8 substrat 0,379 0,071 CYP17 inhibitörü 0,371 0,095 CYP11B1 inhibitörü 0,161 0,013 CYP51 inhibitörü 0,283 0,147 CYP2C19 substrat 0,279 0,172 CYP3A3 substrat 0,240 0,212 CYP2C18 substrat 0,123 0,105 CYP3C substrat 0,245 0,232 CYP2C9 substrat</p>
<p><b>15</b></p>	<p>0,760 0,009 Multipl skleroz tedavisi 0,700 0,018 Psikotropik 0,677 0,013 Antinefritik 0,685 0,036 Antinörotik 0,661 0,021 Otoimmün hastalıklarının tedavisi 0,662 0,037 Nootropik 0,590 0,029 Anticonvulsant 0,579 0,038 Analjezik, non-opioid 0,576 0,043 Antiepileptik 0,517 0,003 Antinosisseptif</p>	<p>0,751 0,012 GABA A reseptör antagonisti 0,602 0,025 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti 0,529 0,019 Siklik AMP antagonisti 0,558 0,066 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü 0,500 0,023 Dopamin D4 agonisti 0,492 0,036 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,463 0,097 Interleukin 1 antagonisti 0,364 0,019 Gastrin inhibitör 0,367 0,036 GABA reseptör agonisti 0,417 0,087 GABA reseptör antagonisti</p>	<p>0,404 0,061 CYP11B1 inhibitörü 0,369 0,117 CYP2A8 substrat 0,320 0,106 CYP17 inhibitörü 0,193 0,010 CYP51 inhibitörü 0,364 0,328 CYP2C8 inhibitörü 0,226 0,221 CYP2C19 substrat</p>

<p><b>16</b></p>	<p>0,758 0,009 Multipl skleroz tedavisi  0,715 0,014 Analjezik, non-opioid  0,674 0,018 Otoimmun hastalıklarının tedavisi  0,661 0,019 Antinefritik  0,667 0,025 İştah artırıcı  0,675 0,038 Antinörotik  0,657 0,023 Pisikotropik  0,659 0,025 Antiepileptik  0,640 0,023 Antikonvulsan  0,617 0,055 Nootropik</p>	<p>0,724 0,018 GABA A reseptör antagonisti  0,614 0,017 Kalmodulin antagonisti  0,584 0,031 Sitokin modülatör  [piruvat dehidrojenaz(lipoamid)]-fosfataz inhibitörü  0,611 0,114 Nootropik faktör çoğaltıcı  0,496 0,033 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,549 0,106 CC kemokin 2 reseptör antagonisti  0,512 0,077 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti  0,519 0,086 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü  0,469 0,042 Polarizasyon stimülanı</p>	<p>0,355 0,084 CYP17 inhibitörü  0,305 0,158 CYP2A8 substrat  0,129 0,017 CYP51 inhibitörü  0,299 0,209 CYP11B1 inhibitörü  0,270 0,206 CYP2C19 inhibitörü</p>
<p><b>17</b></p>	<p>0,774 0,008 Multipl skleroz tedavisi  0,682 0,012 Antinefritik  0,679 0,017 Otoimmun hastalıklarının tedavisi  0,641 0,025 Fizikotropik  0,637 0,046 Nootropik  0,613 0,060 İştah artırıcı  0,558 0,032 Zihinsel düzenliliklerin tedavisi  0,524 0,003 Antinosiseptif  0,554 0,033 Böbrek bozukluklarının tedavisi  0,556 0,068 Antinörotik</p>	<p>0,756 0,011 GABA A reseptör antagonisti  0,746 0,016 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü  0,566 0,010 Sitalon dehidrataz inhibitörü  0,541 0,013 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,517 0,025 Siklik AMP antagonisti  0,534 0,061 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti  0,555 0,085 2-Hidroksikinolin 8-monooksijenaz inhibitörü  0,468 0,031 Dopamin D4 agonisti  0,488 0,094 Kalmodulin antagonisti  0,396 0,012 Gastrin inhibitörü</p>	<p>0,571 0,042 CYP2A8 substrat  0,402 0,061 CYP17 inhibitör  0,396 0,069 CYP11B1 inhibitörü  0,182 0,011 CYP51 inhibitörü  0,299 0,150 CYP3A3 substrat  0,392 0,301 CYP2C8 inhibitörü  0,254 0,184 CYP2C19 substrat  0,131 0,091 CYP3C substrat</p>
<p><b>18</b></p>	<p>0,685 0,011 Antinefritik  0,690 0,021 Multipl skleroz tedavisi  0,665 0,036 Nootropik  0,616 0,029 Fizikotropik  0,607 0,033 Otoimmun hastalıklarının tedavisi  0,605 0,033 Analjezik, non-opioid  0,545 0,031 Anksiyolitik  0,548 0,035 Zihinsel düzenliliklerin tedavisi  0,517 0,006 Kaşeksi tedavisi  0,543 0,037 Böbrek bozukluklarının tedavisi</p>	<p>0,729 0,016 GABA A reseptör antagonisti  0,652 0,011 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti  0,638 0,025 Transaktivatör transkripsiyon inhibitörü  0,562 0,009 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,503 0,077 Kalmodulin antagonisti  0,438 0,013 5 Hidroksitriptamin 3 agonisti  0,452 0,047 Polarizasyon stimülanı  0,411 0,022 GABA reseptör agonisti  0,497 0,112 2-Hidroksikinolin 8-monooksijenaz inhibitörü  0,479 0,100 (-)-limonen 3-monooksijenaz inhibitörü</p>	<p>0,558 0,045 CYP2A8 substrat  0,364 0,079 CYP17 inhibitörü  0,335 0,145 CYP11B1 inhibitörü  0,104 0,025 CYP51 inhibitörü</p>

<p><b>19</b></p>	<p>0,758 0,009 Multipl skleroz tedavisi 0,689 0,010 Antinefritik 0,650 0,023 Otoimmun hastalıklarının tedavisi 0,629 0,055 Amitropik lateral skleroz tedavisi 0,604 0,059 Nootropik 0,545 0,036 Cognition düzensizlikleri tedavisi 0,482 0,034 Antihipertansiv 0,451 0,013 Prostatik (iyi huylu) hiperplazi tedavisi 0,443 0,034 Antiülseratif 0,459 0,073 Böbrek bozukluklarının tedavisi</p>	<p>0,593 0,066 GABA A reseptör antagonisti 0,523 0,019 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,520 0,027 Polarizasyon stimülanı 0,513 0,067 Bisfosfoliserat fosfataz inhibitörü 0,531 0,094 [piruvat dehidrojenaz(lipoamid)]-fosfataz inhibitörü 0,400 0,022 Kolinerjik 0,386 0,014 Gastrin inhibitör 0,457 0,085 Spermidin dehidrojenaz inhibitörü 0,381 0,010 Benzodiazepin omega reseptör agonisti 0,421 0,058 Aldehit dehidrojenaz (priloquinolin-quinon) inhibitörü</p>	<p>0,275 0,177 CYP3A3 substrat 0,258 0,220 CYP2C19 inhibitörü 0,185 0,185 CYP2A3 substrat</p>
<p><b>20</b></p>	<p>0,731 0,013 Multipl skleroz tedavisi 0,659 0,020 Antinefritik 0,608 0,033 Otoimmun hastalıklarının tedavisi 0,614 0,062 Amitropik lateral skleroz tedavisi 0,577 0,087 Nöroprotektör 0,507 0,047 Antikonvulsan 0,541 0,085 Nootropik 0,481 0,063 Böbrek bozukluklarının tedavisi 0,417 0,005 Antinosiseptif 0,480 0,074 Antiepileptik</p>	<p>0,679 0,031 GABA A reseptör antagonisti 0,606 0,041 Spermidin dehidrojenaz inhibitörü 0,608 0,044 [piruvat dehidrojenaz(lipoamid)]-fosfataz inhibitörü 0,548 0,021 Polarizasyon stimülanı 0,474 0,049 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,490 0,091 Kalmodulin antagonisti 0,492 0,102 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü 0,398 0,047 CDP-4-dehidro-6-deoksiglukoz redüktaz inhibitörü 0,360 0,010 Glutamat reseptör antagonisti 0,429 0,083 4-Hidroksipirolin epimeraz inhibitörü</p>	<p>0,447 0,066 CYP3A3 substrat 0,343 0,086 CYP2C19 substrat 0,306 0,115 CYP17 inhibitörü 0,311 0,161 CYP2C9 substrat 0,305 0,158 CYP2A8 substrat 0,121 0,019 CYP51 inhibitörü 0,236 0,161 CYP2A6 substrat 0,240 0,186 CYP1A2 substrat 0,261 0,225 CYP2A1 substrat</p>
<p><b>21</b></p>	<p>0,747 0,010 Multipl skleroz tedavisi 0,671 0,015 Antinefritik 0,639 0,045 Nootropik 0,620 0,030 Otoimmun hastalıklarının tedavisi 0,495 0,049 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi 0,498 0,053 Psikotrop 0,447 0,014 Prostatik (iyi huylu) hiperplazi tedavisi 0,540 0,121 Nöroprotektör 0,566 0,174 Miyokardial iskemik tedavisi 0,429 0,072 Antikonvulsan</p>	<p>0,691 0,027 GABA A reseptör antagonisti 0,486 0,026 Dopamin D4 agonisti 0,504 0,083 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti 0,466 0,064 Siklik AMP antagonisti 0,433 0,054 Polarizasyon stimülanı 0,421 0,046 Alkilgliseron-fosfat sentaz inhibitörü 0,435 0,083 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti 0,384 0,036 Lombrisin kinaz inhibitörü 0,335 0,004 Alfa 1a adrenoreseptör antagonisti 0,339 0,011 Alfa 1 adrenoreseptör antagonisti</p>	<p>0,293 0,156 CYP3A3 substrat 0,105 0,025 CYP51 inhibitörü 0,237 0,208 CYP2C19 substrat 0,274 0,261 CYP11B1 inhibitörü</p>

<p><b>22</b></p>	<p>0,746 0,011 Multipl skleroz tedavisi  0,672 0,034 Amitropik lateral skleroz tedavisi  0,655 0,022 Antinefritik  0,641 0,025 Otoimmun hastalıklarının tedavisi  0,597 0,034 Analjezik, non-opioid  0,588 0,065 Nootropik  0,547 0,113 Nöroprotektör  0,474 0,057 Antikonvulsan  0,433 0,019 Prostatik (iyi huylu) hiperplazi tedavisi  0,482 0,073 Antiepileptik</p>	<p>0,675 0,017 [piruvat dehidrojenaz(lipoamid)]-fosfataz inhibitörü  0,651 0,041 GABA A reseptör antagonisti  0,571 0,031 Kalmmodulin antagonisti  0,548 0,020 Polarizasyon stimülanı  0,536 0,050 Sitokin modülatör  0,463 0,069 Platelet türevi büyüme faktör reseptör kinaz inhibitörü  0,445 0,073 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,380 0,058 Dopamin D4 agonisti  0,321 0,022 Kaisiyum kanal antagonisti  0,319 0,037 Gastrin inhibitör</p>	<p>0,301 0,176 CYP2C19 inhibitörü  0,218 0,209 CYP17 inhibitörü  0,068 0,060 CYP51 inhibitörü</p>
<p><b>23</b></p>	<p>0,742 0,011 Multipl skleroz tedavisi  0,669 0,016 Antinefritik  0,612 0,032 Otoimmun hastalıklarının tedavisi  0,591 0,074 Amitropik lateral skleroz tedavisi  0,554 0,079 Nootropik  0,545 0,115 Nöroprotektör  0,502 0,076 Antialkolik  0,478 0,064 Böbrek bozukluklarının tedavisi  0,429 0,020 Prostatik (iyi huylu) hiperplazi tedavisi  0,455 0,065 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi</p>	<p>0,692 0,026 GABA A reseptör antagonisti  0,584 0,058 [piruvat dehidrojenaz(lipoamid)]-fosfataz inhibitörü  0,534 0,024 Polarizasyon stimülanı  0,551 0,054 Spermidin dehidrojenaz inhibitörü  0,500 0,030 CDP-4-dehidro-6-deoksiglukoz redüktaz inhibitörü  0,482 0,043 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,522 0,084 27-Hidroksikolesterol 7alfa-monooksijenaz inhibitörü  0,479 0,104 Kalmmodulin antagonisti  0,441 0,079 4-Hidroksipirolin epimeraz inhibitörü  0,457 0,100 L-glutamamat oksidaz inhibitörü</p>	<p>0,477 0,055 CYP3A3 substrat  0,326 0,101 CYP17 inhibitörü  0,312 0,115 CYP2C19 substrat  0,333 0,138 CYP2A8 substrat  0,134 0,016 CYP51 inhibitörü  0,266 0,205 CYP2C9 substrat  0,287 0,233 CYP11B1 inhibitörü  0,206 0,192 CYP2A6 substrat</p>
<p><b>24</b></p>	<p>0,680 0,013 Antinefritik  0,669 0,026 Multipl skleroz tedavisi  0,643 0,043 Nootropik  0,556 0,047 Otoimmun hastalıklarının tedavisi  0,504 0,046 Zihinsel düzensizliklerin tedavisi  0,480 0,044 Radyosensitizör  0,458 0,031 Antiülseratif  0,484 0,061 Böbrek bozukluklarının tedavisi  0,452 0,039 Mediyatör salım inhibitörü  0,415 0,032 Antiürolitik</p>	<p>0,663 0,037 GABA A reseptör antagonisti  0,597 0,027 Tümör nekrozis faktör alfa antagonisti  0,536 0,023 Polarizasyon stimülanı  0,529 0,017 Asetilkolin M1 reseptör antagonisti  0,537 0,061 (R)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü  0,514 0,085 Transaktivatör transkripsiyon inhibitörü  0,466 0,046 Aldehit dehidrojenaz (priloquinolin-quinon) inhibitörü  0,368 0,026 5 Hidroksitriptamin 3 agonisti  0,376 0,038 Atrialkil açılamidaz inhibitörü  0,346 0,008 Klorür kanal agonisti</p>	<p>0,301 0,149 CYP3A3 substrate  0,231 0,190 CYP17 inhibitör</p>

## 6. ÖZET

### PIRIDAZİNON TÜREVİ ANTIPLATELET ETKİLİ OLABİLECEK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Çalışmamızda, 2-[6-fenil-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit, 2-[6-(4-metilfenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit, 2-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit ve 2-[6-(4-nitrofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]etanamit türevleri ile etil 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetat ve 2-(6-(4-nitrofenil)-piridazin-3(2H)-on-2-il)asetik asit bileşikleri olmak üzere yirmi altı yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları Tablo-5'de gösterilmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları elementel analiz ve IR, <sup>1</sup>H-NMR spektral sonuçları ile kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin antiplatelet etkisi aspirin referans alınarak türbidometrik esaslı agregometre yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Literatür verilerine göre antiplatelet etki göstereceği düşünülerek tasarlanan bileşiklerin antiplatelet etkinlik tayinlerinde bu aktivite görülmemiş ve daha sonrasında yapılan araştırmalar sonucunda bulunan PASS programına veriler girildiğinde biyolojik sonuçlarla uyumlu sonuçlar alınmıştır.

Biyolojik testler ile antiplatelet etki göstermediği belirlenen bileşiklerin, PASS programından elde edilen verilere göre, multiple skleroz tedavisinde kullanımıyla ilgili olarak araştırılmalarının uygun olacağı değerlendirilmiştir.

**Tablo-6:** Sentezi yapılan bileşiklerin kimyasal yapıları

Bileşik No		Bileşik No		Bileşik No		Bileşik No	
1		8		15		22	
2		9		16		23	
3		10		17		24	
4		11		18		25	
5		12		19		26	
6		13		20			
7		14		21			



## 7. SUMMARY

### SYNTHESIS OF PYRIDAZINONE DERIVED COMPOUNDS WITH PROMISING ANTIPLATELET EFFECTS AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

In our study, 26 original compounds have been synthesized including 2-[6-phenyl-3(2H)-pyridazinone-2-yl]etanamide, 2-[6-(4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinone-2-yl]etanamide, 2-[6-(4-chlorophenyl)-3(2H)-pyridazinone-2-yl]etanamide and 2-[6-(4-nitrophenyl)-3(2H)-pyridazinone-2-yl]etanamide derivatives and ethyl 2-(6-(4-nitrophenyl)-pyridazine-3(2H)-one-2-yl)acetate and 2-(6-(4-nitrophenyl)-pyridazine-3(2H)-one-2-yl)acetic acid derivatives. The chemical structures of the compounds are shown in Scheme-5.

The structures of the synthesized compounds have been elucidated by elemental analyses and their IR, <sup>1</sup>H-NMR spectral data.

The antiplatelet effect of the compounds were screened by turbidimetric based aggregation method using aspirin as reference. The compounds considered to have antiplatelet effects according to the literature data, were found inactive in our experimental studies, and this was in correlation with the PASS program.

According to the data originated from the PASS program, the compounds, lacking to have antiplatelet effects in biological tests, were found convenient to make research and development studies for the use of multiple-sclerosis therapies.

## 8. KAYNAKLAR

1 Azzolina O, Dal Piaz V, Collina S, Giovannoni MP, Tadini C, et al. Chiral Resolution and Absolute Configuration of the Enantiomers of 5-Acetyl-2-Methyl-4-Methylsulfinyl-6-Phenyl-3(2H)-Pyridazinone and Evaluation of Their Platelet Aggregation Inhibitory Activity. *Chirality*, 1997; 9 : 681-685.

2 Sotelo E, Fraiz N, Yanez M, Terrades V, Laguna R, Cano E, Ravina E, et al. Pyridazines. Part XXIX: Synthesis and platelet aggregation inhibition activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. Novel aspects of their biological actions. *Bioorganic&Medicinal Chemistry* 2002; 10, 2873-2882.

3 Thyges M, Lehmann HD, Gries J, König H, Kretzschmar R, Kunze J, Lebkucher R, Lenke D, et al. 6-Aryl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones A new class of compounds with platelet aggregation inhibiting and hypotensive activities. *J.Med.Chem.* 1983; 26, 800-807.

4 Kagawa T, Motokawa T, Yoshida M, Oshita Y, Kanai K, et al. Pyridazinone derivatives, processes for production thereof and use thereof, US Patent, US 5604226, 1997.

5 Sotelo E, Coelho A. and Ravina E, et al. Pyridazines. Part 32<sup>1</sup>:Stille-Based Approaches in the synthesis of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. *Chem Pharm. Bull* 2003; 51(4), 427-430.

6 Chou TC, Li CY, Lee AR, Wu TM, et al. Mechanism of inhibition of platelet aggregation by HCL-31D. *Eur. Journal of Pharmacology* 2000; 387, 125-131.

7 Sotelo E, Fraiz N, Yanez M, Laguna R, Cano E, Brea J, Ravina E, et al. Pyridazines. Part 28: 5-Alkylidene-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones, a New Family of Platelet Aggregation Inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 2002; 12, 1575-1577.

8 Coelho A, Sotelo E, Fraiz N, Yanez M, Laguna R, Cano E, Ravina E, et al. Pyridazines. Part 36: Synthesis and antiplatelet activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 2004; 14, 321-324.

9 Cherng SC, Huang WH, Shiau CY, Lee AR, Chou TC, et al. Mechanisms of antiplatelet activity of PC-09, a newly synthesized pyridazinone derivative. Eur. Journal of Pharmacology 2006; 532, 32-37.

10 Sotelo E, Fraiz N., Yanez M., Laguna R, Cano E, Ravina E, et al. Pyridazines. Part 31<sup>1</sup>:Synthesis and antiplatelet activity of 4,5-disubstituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. Chem Pharm. Bull 2002; 50(12), 1574-1577.

11 Toru Nakao N, Setoguchi S, Yaoka O, et al. Pyridazinone compounds. US Patent, US4258185, 1981.

12 Katakami T, Fukazawa N, Iizuka H, Nishina T, Kamiya J, Nakano T, et al. 6-(substituted phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone compounds. US Patent, US 4521415, 1985.

13 Nakashima M, Use of 3-pyridazinone compounds to reduce blood platelet count. EP Patent, EP0521381A1, 1992.

14 Mochizuki N, Souma S, Sasaki T, Kanaguchi Y, Umeda N, et al. Preventive Agent for platelet Aggregation. US Patent, US 5663172, 1997.

15 Tanikawa K, Matsumoto T, Matsumoto H, Tsuruzoe N, Nakabeppu H, et al Pyridazinone Derivatives. US Patent, US5750523, 1995.

16 Montero-Lastres A, Fraiz N, Laguna R, Cano E, Estevez I, Ravina E, et al. Pyridazines XVIII. 6-Aryl-3(2H)-Pyridazinones Inhibit Calcium Influx in Stimulated Platelets. Biol.Pharm.Bull. 1999; 22(12) 1376-1379.

17 Boulton AJ, Tisler M, Stanovnik B, Katritzky AR, editors. Advances in Heterocyclic Chemistry vol 9, New York: Academic Press; 1968.

18 Castle RN, Weissberger A, Taylor EC, editors. The Chemistry of Heterocyclic Compounds vol. 28, New York: John Wiley and Sons; 1973.

19 Grote R, Chen Y, Zeeck A, Chen Z, Zanher H, Mischnick-Lubbecke P, Konig WA, et al. Pyridazomycin, A new Antifungal Antibiotic Produced by *Streptomyces vialaceoniger*. J. Antibiot. 1988; 41, 595-601.

- 20 Knorr L. Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen. *Chem. Ber.* 1885; 18, 299-311.
- 21 Tauber E. Pyridazin (o-Pyridazin). *Chem. Ber.* 1895; 28, 451-55.
- 22 Beyer H, Pyl T, Völckert CE, et al. Umsetzungen von 1,4-Diketonen mit hydrazinderivaten der Kohlensäure. *Ann. Chem.* 1960; 638, 150-58.
- 23 Campell N, Khanna NM, et al. Preparation of the Substituted 1,2 Dibenzoylethylenes, *J. Chem. Soc.* 1949; Suppl. No 1, S33-36.
- 24 Lutz RE, King SM. The Configurations of the Alkoxy-1,2-Dibenzoylethylenes and Related Compounds. *J. Org. Chem.* 1952; 17, 1519-27.
- 25 Evans RC, Wiselogle FY. Studies in the Pyridazine Series. The Absorbtion Spectrum of Pyridazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1945; 67, 60-62.
- 26 Mizzoni RH, Spoerri PE. Synthesis in the Pyridazine Series I. Pyridazine and 3,6-Dikloropyridazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73, 1873-74.
- 27 Mustafa A, Asker W, Harhash AH, Foda K. M, Jahine H. H, Kassab NA, et al. Reaction with 1(2H)-Phtalazinones, 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones and 3-pyrazolin-5-ones. *Tetrahedron* 1964; 20, 531-44.
- 28 Baddar FG, El-Habashi A, Fateen AK et al. Pyridazines. Part II. The Action of Grignard Reagents on 6-Aryl-2,3,4,5-terahydro and -2,3-dihydropyridazin-3-ones. *J. Chem. Soc.* 1965; 3342-3348.
- 29 Baddar FG, Latif N, Nada AA, et al. Pyridazines. Part III. Synthesis of 6-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro and 2,3-dihydro-pyridazin-3-ones and 3,6-Diarylpyridazines. *J. Chem. Soc.* 1965; 7005-7008.
- 30 Mernari B, Lagrenee M. Synthesis of 3,6-Disubstituted Pyridazine derivatives, *J. Het. Chem.* 1996; 33, 2059-61.
- 31 Vors JP. A Convenient Synthesis of pyridazine-3,4-dicarboxylic Acid by a Hetero Diels-Alder Reaction. *J. Het. Chem.* 1990; 27, 579-82.

- 32 Einchenberger K, Staehelin A, Druey J, et al. Heilmittelchemische Studien in er Heterocyclischen Reihe, Pyridazine V. Alkylierungen und Umlagerungen in der Reihe des cyclischen Maleinsaeurehydrazids. *Helv. Chim. Acta.* 1954 ; 37, 837-848.
- 33 Nakagome T, Misaki A, Komatsu T, et al. Synthesis of N<sup>1</sup>-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl)sulfanilamide Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1966; 14(10), 1082-90.
- 34 Crossland I, Rasmussen L, et al. The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, IV. T-Butylmagnesium Chloride and, 3-Methoxy-6-phenylpyridazine. *Acta Chem. Scand.* 1965; 19, 1652-60.
- 35 Crossland A. The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, III. A Comparison with Butyl-and t-Butyllithium. *Acta Chem. Scand.* 1964; 18, 1653-55.
- 36 Turck A, Ple N, Mojovic L, Queguiner G, et al. Metallation of Diazines II. First Metallation of Pyridazine, Metallation of 2,4-Dichloropyrimidine. *J. Het. Chem.* 1990; 27, 1377-81.
- 37 Trecourt F, Turck A, Ple N, Paris A, Quguiner G, et al. A New Route to 5,6-Diarylpyridazine-3-ones by Metallation and Cross-Copyling of Pyridazines, *J. Het. Chem.*, 32, 1057-62 (1995).
- 38 Dostal W, Heinisch G, etl al. Pyridazines. XXV[1]. Formation of 2-Benzoyl-2,5-dihydro-3-pyridazinecarbonitrile Derivatives in the Reissert Reaction of Pyridazines. *J. Het. Chem.* 1985; 22, 1543-46.
- 39 Pollak A, Stanovnik B, Tissler M, et al. Synthesis of Pyridazine derivatives. XII. Friedel-Crafts Reaction with 3,6-Dichloropyridazine. *J. Org. Chem.* 1998; 31(12), 4297-98.
- 40 Coad P, Coad RA, et al. Synthesis and Pharmacological Study of Pyridazines. I. Alkoxy-pyridazines. *J. Med. Chem.* 1965; 8, 129-31.
- 41 Steck EA, Brundage P, Fletcher LT, et al. Some 3,6-Disubstituted Pyridazines Having Neuromuscular Blocking Activity. *J. Am. Chem. Soc.* 1954; 76, 4454-57.
- 42 Kuraishi T. Synthesis of 4-Aminopyridazine. *Chem. Pharm. Bull.* 1956; 4, 137-38.

- 43 Eichenberger K, Rometsch R, Druey J, et al. Substitutionsreaktionen am 3,4,6-Trichlor-pyridazine. *Helv. Chim. Acta.* 1956; 39, 1755-64.
- 44 Steck EA, Brundage P, Fletcher LT, et al. Pyridazine Derivatives. II. An Improved Synthesis of 3-Aminopyridazines. *J. Amer. Chem. Soc.* 1954; 76, 3225-3228.
- 45 Druey J, Meier KD, Eichenberger K, et al. Derivate des Cyclischen Maleinsäure und Citraconsäure-hydrazids. *Helv. Chim. Acta.* 1954; 37(14), 121-33.
- 46 Kuraishi T. 4,5-Substituted Pyridazines II. *Chem. Pharm. Bull.* 1957; 5, 376-78.
- 47 Yoneda F, Ohtaka T, Nitta Y, et al. Pyridazine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1966; 14(7), 698-706.
- 48 Koelsch CF, Gumprecht WH, et al. Some Diazine-N-oxides. *J. Org. Chem.* 1958; 23, 1603-06.
- 49 Heinisch G. Advances in the Synthesis of Substituted Pyridazines via Introduction of Carbon Functional Groups into the Parent Heterocycle. *Heterocycle.* 1987; 26(2), 481-96.
- 50 Rubat C, Coudert P, Refouveler B, Tronche P, Bastide P, Bastide J, et al. Anticonvulsant Activity of 3-oxo-5-substituted Benzylidene-6-methyl-(4H)-2-pyridazinylacetamides and 2-pyridazinylacetylhydrazides. *Chem. Pharm. Bull.* 1990; 38(11), 3009-3013.
- 51 Matrai E. Infrared Spectroscopic Studies on Polarity and Tautomerism of 3(2H)-pyridazinone Derivatives. *J. Mol. Struct.* 1997; 408/409, 467-472.
- 52 Overend WG, Turton LM, Wiggins LF, et al. The Conversion of sucrose into Pyridazine Derivatives. Part X. The Properties and Structure of 3-Methyl-6-pyridazinone, 1:3-Dimethyl-6-pyridazinone and Some Derivatives of Pyridazine. *J. Chem. Soc.* 1950; 3500-3505.
- 53 Albert A, Phillips JN, et al. Ionization Constants of Heterocyclic Substances. Part II. Hydroxy-derivatives of Nitrogenous Six-membered Ring-compounds. *J. Chem. Soc.* 1956; 1294-1304.

54 Moreau S, Coudert P, Rubat C, Gardette D, Vallee-Goyet D, Couquelet J, Bastide P, Tronche P, et al. Synthesis and Anticonvulsant Properties of New Benzylpyridazine Derivatives. *J. Med. Chem.* 1994; 37, 2153-2160.

55 Buu-Hoi P, Saint-Ruf G, et al. Une Modification a la methode de Huang-Minlon pour la reduction des Acides  $\beta$ -Aroylpropioniques; quelques Applications. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966; 624-627.

56 Santagati NA, Duro F, Caruso A, Trombadore S, Amico-Roxas M, et al. Synthesis and Pharmacological Study of A Series of 3(2H)-pyridazinones as Analgesic and Antiinflammatory Agents. *Il Farmaco.* 1985; 40(12), 921-929.

57 Homer RF, Gregory H, Wiggins LF, et al. The Conversion of Sucrose into Pyridazine Derivatives. Part III. Constitutional Studies on the Products of Chlorination of 2:6-Dimethyl-3-pyridazone. *J. Chem. Soc.* 1948; 2191-2194.

58 Mowry DT. Mocochloric Acid II. Reactions of the Aldehyde Group. *J. Am. Chem. Soc.* 1953; 75, 1909-1910.

59 Dury K. Neue Wege in der Chemie der Pyridazone. *Angew., Chem.* 1965; 77, 282-290.

60 Kuraishi T. 4,5-Disubstituted Pyridazines I. *Pharm. Bull.* 1956; 4, 497-499.

61 Cho, SD, Chung JW, Choi WY, Kim SY, Yoon YJ, et al. Synthesis of Novel Pyridazine Acylnucleosides. *J. Het. Chem.* 1994; 31, 1199-1208.

62 Wermuth CG., Schilewer G, Bourguignon JJ, Maghioros G, Bouchet MJ, Moire C, Kan JP, Worms P, Biziere K, et al. 3-Aminopyridazine Derivatives with Atypical Antidepressant, Serotonergic and Dopaminergic Activities. *J. Med. Chem.* 1989; 32, 528-537.

63 Coudert P, Couquelet J, Tronche P, et al. A New Synthesis Route to 4,6-Diarylpyridazinones and Some for Their Derivatives. *J. Het. Chem.* 1988; 25, 799-802.

- 64 Ravina E, Teran C, Santana L, Garcia N, Estevez I, et al. Pyridazine Derivatives, IX. Synthesis of 2H-Pyridazin-3-ones with Arylpiperazinyl Groups. *Heterocycles*. 1990; 31(11), 1967-1974.
- 65 Albright JD, McEvoy FJ, Moran DB, et al. The Use of  $\alpha$ -(Aryl)-4-morpholinoactonitriles (Masked Acyl Anion Equivalents) in 1,4-Additions to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Esters and Nitrils. A Versatile Synthetic Route to 6-Aryl-3(2H)-pyridazinones. *J. Het. Chem.* 1978; 15, 881-892.
- 66 Mizzoni RH, Spoerri PE, et al. Synthesis in the Pyridazine Series. I. Pyridazine and 3,6-Dichloropyridazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73, 1873-1874.
- 67 Feuer H, Rubinstein H, et al. Maleic Hydrazine I. Reactions with Selected elektrophilic Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80, 5873-5877.
- 68 Jones RG. Reactions of Hydrazine with Heterocyclic 1,2-Dicarboxylic Acid Esters. *J. Amer. Chem. Soc.* 1956; 78, 159-163.
- 69 Feuer H, Bachman GB, White EH, et al. The Reaction of Succinic Anhydride with Hydrazine Hydrate. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73, 4716-4719.
- 70 Feuer H, Rubinstein H, et al. Preparation of 1-(3',1'H, 6'-pyridazinedione. Attempts to Prepare Bicyclic Dimalix Hydrazide. *J. Org. Chem.* 1959; 24, 811-813.
- 71 Mc Millian FH, King JA, et al. The Reaction of  $\alpha$ -Acylsuccinic Esters with Hydrazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1955; 77, 3376-3378.
- 72 Schmidt P, Druey J, et al. Heilmittlehemische Studien in der Heterocyclischen Reihe. Pyridazine VII. Zur neunten Pyridazine-Synthese. Methylpyridazine. *Helv. Chim. Acta.* 1954; 37,1467-1471.
- 73 Schmidt P, Druey J, et al. Pyridazine II. Eine neue Pyridazinsynthese. *Helv. Chim. Acta.* 1954; 37, 134-140.
- 74 Jucker E, Suess R, et al. Darstellung Basisch Substituierter Pyridaz-6-one. *Helv. Chim. Acta.* 1959; 42,2509-2514.



75 Jolivet S, Toupet L, Texier-Boullet F, Hamelin J, et al. Unusual and Stereoselective Ring Closure of Unsaturated Monohydrazones with  $\beta$ -Ketoesters in a Solvent-Free Reaction. *Tetrahedron*. 1996; 52(16), 5819-5832.

76 Buchman R, Scozzie JA, Ariyan ZS, Heilman RD, Rippin DJ, Pyne WJ, Powers LJ et al. Antihypertensive 5,6-Diarilpyridazine-3-ones. *J. Med. Chem.* 1980; 23(12), 1398-1405.

77 Steck E, Brundage RP, Fletcher LT, et al. Pyridazine Derivatives. I. Some Amebocidal 3-Pyridazones. *J. Amer. Chem. Soc.* 1953; 75, 1117-1119.

78 Dalpiaz V, Ciciani G, Turco G, et al. Oxidative Cleavage of 7-oxo-6,7-dihydroisoxazolo [3,4-d]pyridazines by Cerium (IV) Diammonium Nitrate. A Synthetic Approach to New 5-Acyl-4-nitro-3-oxo-2,3-dihydropyridazines. *Synthesis*. 1989; 213-214.

79 Dalpiaz V, Ciciani G, Turco G, Giovannoni MP, Miceli M, Pirisino R, Perretti M, et al. 5-Acyl-6-Aryl-4-nitro-3(2H)-pyridazinones and Related 4-Amino Compounds: Synthesis and Pharmacological Evaluation. *J. Pharm. Sci.* 1991; 80(4), 341-348.

80 Dal Piaz V, Ciciani G, et al. Pyrazolo[1',5':1,6]Pyrimido[4,5-d]pyridazin-7(8H)-one: A New Heterocyclic Ring System From Isoxazolopyridazinones. *Heterocycles*. 1986; 24(11), 3143-3148.

81 Taoufik J, Couqelet JD, Couqelet JM, et al. Stereospecific Synthesis of New 5-Substituted 6-Methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-ones. X-Ray Assignment. Study. *J. Het. Chem.* 1984; 21, 305-309.

82 Taoufik J, Couqelet JM, Couqelet JD, Tronche P, et al. Arylidene-5-methyl-6(4H)pyridazines Substituteés en 3 et systémes a noyaux condenées. *J. Het. Chem.* 1985; 22, 1615-1620.

83 Croosland I. The Conjugate Addition of tert-Butylmagnesium Chloride to 3,6-Disubstituted Pyridazines. *Acta. Chem. Scand.* 1962; 16(8), 1877-1881.

84 Lintholter S, Kristensen AA, Rosenorn R, Nielsen SE, Kaaber H, et al. The Preparation of some 3,6-Disubstituted 4-methylpyridazine. *Acta. Chem. Scand.* 1961; 15, 1660-1666.

- 85 Rohet F, Rubat C, Coudert P, Albuisson E, Couquelet J, et al. Synthesis and Trazodone-like Analgesic Activity of 4-Phenyl-6-Aryl-2[3-(4-arylpiperazin-1-yl)pyridazin-3-ones. *Chem. Pharm. Bull.* 1996; 44(5), 980-986.
- 86 King JA, McMillan FH, et al. The Preparation of Some Pyridazonyl Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1952; 74, 3222-3224.
- 87 Matyus P, Kasztreiner E, Makk N, Diesler E, Czako K, Rabloczky G, Jaszlist L, Horvath E, Cseh G, Horvath E, Aranyi P, et al. Synthesis, Antihypertensive and  $\alpha$ -Adrenoreceptor Activity of Novel 2-aminoalkyl-3(2H)-pyridazinones. *Eur. J. Med. Chem.* 1992; 27, 107-114.
- 88 Castanier L, Rubat C, Coudert P, Albuisson E, Chopineau J, Couquelet J, et al. Synthesis of New Serotonergic 2-Substituted 4,6-diaryl Pyridazin-3-ones. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1995; 45(II), Nr 9, 947-951.
- 89 Nitta Y, Yoneda F, Ohtaka T, Kato T, et al. Synthese der Derivative des 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinons. *Chem. Pharm. Bull.* 1964; 12(1), 69-73.
- 90 Nakagome T, Misaki A, Murano A, et al. Synthesis of Pyridazine Derivatives. XIV. On the Methylation of 4-Amino-3(2H)-pyridazinone Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1966; 14, 1090.
- 91 Sotelo E, Ravina E, et al. Pyridazine Derivatives. XXIV. Efficient N-Methylation of Diversely Substituted 3(2H)-Pyridazinones Using N,N-Dimethylformamide Dimethylacetal. *Synthetic Communications.* 2002; 32 (11), 1675-1680.
- 92 Schonbeek R. Uber einige Neuartige Pyridazinabkömmlinge. *Monatsh. Chem.* 1959; 90, 284-296.
- 93 Ismail MF, Shams NA, Rahman SE, et al. 3-Pyridazonyl acids and some derivatives. *Revue Roumaine de Chimie.* 1979; 24(6), 899-905.
- 94 Feuer H, Harmertz R, et al. The Chemistry of Maleic Hyrazide. II. The Course of the Michael-type Addition. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80, 5877-5880.

- 96 Nannini G, Biasoli G, Perrone E, Forgione A, Buttinoni A, Ferrari M, et al. Synthesis and Pharmacological Activity of Some 5,6-Diphenyl-pyridazines. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* 1979; 14(1), 53-60.
- 97 Steiner G, Gries J, Lenke D, et al. Synthesis and Antihypertensive Activity of New 6-Heteroaryl-3-hydrazinopyridazine Derivatives. *J. Med. Chem.* 1981; 24, 59-63.
- 98 Pedrali C, Mantegani A, et al. A New Synthesis of 3,6-Dibromopyridazine. *J. Org. Chem.* 1958; 23, 778.
- 99 Mustafa A, Asker W, Harhash AH, Foda KM, Jahine HH, Kassab NA, et al. Reaction with 1(2H)-Phthalazinones, 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones and 3-pyrazolin-5-ones. *Tetrahedron.* 1964; 20, 531-544.
- 100 Overend WG, Wiggins LF, et al. The Conversion of Sucrose into Pyridazine Derivatives. Part II. 4-Amino-2-phenyl-6-methyl-3-pyridazinone, 4-Amino-2-(p-nitrophenyl)-6-methyl-3-pyridazine and their Sulphanilamido Derivatives. *J. Chem. Soc.* 1947; 549-554.
- 101 Castle RN, Kaji K, et al. The Synthesis of Substituted Pyridazines. *J. Het. Chem.* 1965; 2, 463-472.
- 102 Mason JW, Salisbury RG, et al. Studies in the Diazine System II. A New Synthesis of 1-Alkyl-6(1H)-pyridazinones. *J. Het. Chem.* 1968; 5, 555-557.
- 103 Feuer H, Harmertz R, et al. The Reaction of Maleic Hyrazide with Formaldeyde and Alcohols in Acidic Medium. *J. Org. Chem.* 1959; 24, 1501-1504.
- 104 Brunner O, Hanke P, et al. Synthesen in der Naphtalinreihe; Methoxylierte Tetralone und Napthole. *Monatsh. Chem.* 1954; 85, 88-91.
- 105 Sayde AA, Jahine H, Zaher HA, Sherif O, et al. Reactions of 3(2H)-pyridazinones. *Indian Journal of Chemistry.* 1975; 13(11), 1142-4.
- 106 Rubat C, Coudert P, Tronche P, Bastide J, Bastide P, Privat AM, et al. Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-Substituted 4,6-Diaryl-3-pyridazinones as Analgesic, Antiinflammatory and Antipyretic Agents. *Chem. Pharm. Bull.* 1989; 37(10), 2832-2835.

- 107 Okusa G, Kamiya S, Itai T, et al. The C-Alkyl-aminomethylation of 3-Pyridazinol 1-oxide Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1967; 15(8), 1172-1177.
- 108 Kamiya S, Okusa G, Osada M, Kumagai M, Nakamura A, Koshinuma K, et al. The C-Alkyl-aminomethylation of Pyridazinol N-oxides. IV The Mannich Reaction of 3- and 5-Pyridazinol 1-oxide using Primary Amines. *Chem. Pharm. Bull.* 1968; 16(5), 939-943.
- 109 Yamada T, Shimamura H, Tsukamoto Y, Yamaguchi A, Ohki M, et al. Pyridazinones, 3.Synthesis, Antisecretory and Antiulcer Activities of 2-Cyanoguanidine Derivatives. *J. Med. Chem.* 1983; 26, 1144-1149.
- 110 Yanai M, Takeda S, Nishikawa M, et al. A New Alkylation of Pyridazines with Nitromethane and Nitroethane. *Chem. Pharm. Bull.* 1977; 25(8), 1856-1861.
- 111 Satoda K, Takaya M, Maki T, et al. 2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinones. *Japan* 72 24, 030 (Cl.C07c, A61k), 03 Sep 1972; *Appl.* 70 32, 754, 16 Apr 1970; 5pp, C.A., 77, 164723f.
- 112 Takaya M, Sato M, Terashima K, Tanizawa H, et al. A New Nonsteroidal Analgesic-Anti-inflammatory Agent. Synthesis and Activity of 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone and Related Compunds. *J. Med. Chem.* 1979; 22(1), 53-58.
- 113 Takaya M, Sato M, et al. Studies on Pyridazinone Derivatives. XVI. Analgesic-Anti-inflammatory Activities of 3(2H)-Pyridazinone Derivatives. *Yukagaku Zasshi.* 1994; 114(2), 94-110.
- 114 Dalpiaz V, Giovannoni MP, Ciciani G, Barlocco D, Giardina G, Petrone G, Clarke GD, et al. 4,5-Functionalized 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinones: Synthesis and Evaluation of Antinociceptive Activity. *Eur. J. Med. Chem.* 1996; 31, 65-70.
- 115 Rubat C, Coudert P, Couquelet J, Bastide P, Bastide J, et al. Synthesis and Analgesic Effect of N-Substituted 5-Arylidene-6-methyl-3(4H)-pyridazinones. *Chem. Pharm. Bull.* 1998; 36(4), 1558-1561.

- 116 Rubat C, Coudert P, Albuissou E, Bastide J, Couquelet J, Tronche P, et al. Synthesis of Mannich Bases of Arylidene-pyridazinones as Analgesic Agents. *J. Pharm. Sciences.* 1992; 81(11), 1084-1087.
- 117 Pitarch L, Coronas R, Mallol J, et al. Chemical and Pharmacologic Study of a Series of Substituted Pyridazinones. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* 1974; 9(6), 644-650.
- 118 Jaunin R. New Rearrangement in the Pyridazine Series. *Chim. Ther.* 1968; 2(5), 317-322 (1967) *C. A.*, 69, 36054j.
- 119 Coudert P, Albuissou E, Boire JY, Duroux E, Bastide P, Couquelet J, et al. Synthesis of Pyridazine Acetic Acid Derivatives Possessing Aldose Reductase Inhibitory Activity and Antioxidant Properties. *Eur. J. Med. Chem.* 1994; 29, 471-477.
- 120 Matsukado M, Tanikawa K, Shikada K, Sakoda R, et al. 5-(Benzylamino)-4-halo-3(2H)-pyridazinones, Their Preparation and Antiallergic Pharmaceuticals Containing Them. EP patent, EP 201,765, 1986.
- 121 Mutsuto M, Tanigawa K, Shikada K, Sakota R, et al. Preparation of Pyridazinone Derivatives and Their use as Antiallergics. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp* 61, 260,018 [86,260,018] (Cl. A61K31/50), 18 Nov 1986; Appl 85/102,059, 14 May 1985; 11 pp. *C.A.*, 107, 77822e.
- 122 Corsano S, Strappaghetti G, Scapicchi R, Scalise O, et al. Synthesis and Bronchospasmolytic Properties of Some Pyridazinone Derivatives. *Bioorganic&Med. Chem. Lett.* 1993; 3(12), 2713-2716.
- 123 Sumitomo Chemical Co. Ltd. 4-Sulfanilamido-3(2H)-pyridazinones. Belg. 649,968, Nov. Japan Appl. July 1 and 3, 1963; 26pp, *C. A.*, 63, 11581f.
- 124 Shozo K, Akitada N, Takanobu, Kimie K, Genzo O, et al. The Mannich Reaction of Maleic Hydrazide and Related Compounds. *Yakugaku Zasshi.* 1966; 86(11), 1099-1104.
- 125 Kandi NG, Mohamed MI, Zaky HT, Mohamed MS, et al. A New Pyridazine Derivatives. Effects on a Biological System. *Tinctoria.* 1996; 93(3), 4049.

126 Purohit DM, Shah VH, et al. Novel Method of Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 2-Aryl-6-hydroxy/chloro/hydrazino/carboxymethoxy-3(2H)-pyridazinones. *Heterocycl. Commun.* 1997; 3(3), 267-271.

127 Kaji K. 2-Phenyl-4,5-bis(dihalobenzylthio)-3-pyridazinones as Antitubercular Drugs. *Japan* 69 08,858 (Cl. 16E 463), 24 Apr 1969; *Appl.* 21 Oct 1966 2pp, C.A., 71, 30486w.

128 Zikan V, Semonsky M, et al. Compounds with Antineoplastic Action. XVIII. Some 4-Substituted 3-(p-methoxyphenyl)-6-pyridazinones. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1967; 32(6), 2374-2377.

129 Marui S, Aso K, Yamaoka M, Ikeyama S, et al. Antitumor agents, Novel 3(2H)-pyridazinone Derivatives and Their Preparation. EP patent, EP 665,223, 1995.

130 Zikan V, Vosatka V, et al. Method of Preparing 5-Amino-6-(4-pentyloxyphenyl)-3(2H)-Pyridazinone as an Anthelmintic. *Czech.CS* 255,244 (Cl. C07DC237/22), 15 Nov 1988; *Appl.* 86/7, 56518 Oct 1986; C. A., 111, 97260f.

131 Wermuth CG, Leclere G, Schreiber J, et al. Pyridazine Derivatives of Therapeutic Interest. VII. Synthesis of 2-Morpholinoethyl-4-methyl-6-phenyl-3-pyridazine Analogs Modified on Carbon Atoms 4 and 5. *Chim Ther.* 1971; 6(2), 109-115.

132 Gregory H, Wiggins LF, et al. Some Basic Derivatives of 2-Phenyl-6-methyl-3-pyridazinone. *J. Chem. Soc.* 1949; 2546-2549.

133 Pinna GA, Sardu F, Curzu MM, Satita M, Peana A, Cignarella G, Barlocco D et al. Synthesis and Pharmacological Activity of 4-Karbamoyl-5-aryl-6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)ones. *Il Farmaco.* 1992; 47(4), 449-463.

134 Coudert P, Rubat C, Rohet F, Leal F, Fialip J, Couzelet J, et al. Synthesis of New Pyridazinones Substituted by 4-Arylpiperazin-1-yl-carbonylalkyl Moieties and their Analgesic Properties in Mice. *Pharm. Pharmacol. Commun.* 2000; 6, 387-96.

135 Slater RA. Dihydropyridazinones. WO 85/03076, 1985.

136 Sircar I. 4,5-dihydro-6-[2-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]ethenyl]-3(2H)-pyridazinones and related compounds. US Patent, US 4599332, 1986.

137 Corsano S, Vezza R, Scapicchi R, Foresi S, Strappaghetti G, Nenci GG, Gresele P, et al. New pyridazinone derivatives as inhibitors of platelet aggregation. *Eur. J. Med. Chem.* 1995; 30, 627-631.

138 Dal Piaz V, Ciciani G, Giovannoni MP, et al. Synthesis of 4,5-Functionalized-2-Methyl-6-(Substituted Aryl)-3(2H)-Pyridazinones: A New Group of Potent Platelet Aggregation Inhibitors. *Il Farmaco.* 1997; 52(3), 173-178.

139 Duel BL, Bobowsky G, Bristol JA, Evans DB, et al. Cardiotonic Agents. 2. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: A New Class of Positive Inotropic Agents. *J. Med. Chem.* 1985; 28, 1405-1413.

140 Nomoto Y, Takai H, Ohino T, Kubo K, et al. Studies on Cardiotonic Agents. VI. Synthesis of Novel 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone Derivatives Carrying Some Benzoheterocycles at the 6-Position. *Chem. Pharm. Bull.* 1991; 39(2), 352-357.

141 Narimatsu A, Kitada Y, Satoh N, Suzuki R, Okushima H, et al. Cardiovascular Pharmacology of 6-[4-(4'-pyridyl)aminophenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone Hydrochloride, A Novel and Potent Cardiotonic Agent With Vasodilator Properties. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 1987; 37(4), 398-406.

142 Sellin LC, Alajoutsijarvi K, Tornquist K, Fraser M, Pippuri A, Ojala I, et al. Inhibition of Cardiac Phosphodiesterase III By the Novel Cardiotonic Agent 6-[4-(4'-Pyridyl)aminophenyl]4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone Hydrochloride. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1998; 38(II), Nr.12.

143 Laguna R, Rodriguez-Linares B, Cano E, Estevez I, Ravina E, Sotelo E, et al. Pyridazines. XIII. Synthesis of 6-Aryl-5-Oxygenated Substituted-3(2H)-Pyridazinones and Evaluation as Platelet aggregation Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.* 1997; 45(7), 1151-1155.

144 Robertson DW, Krushinski JH, Beedle EE, Wyss V, Pollock GD, Wildon H, Kauffmann RF, Hayes JS, et al. Dihydropyridazinone Cardiotonics: The Discovery and Inotropic Activity of 1,3-Dihydro-3,3-dimethyl-5-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2H-indol-2-one. *J. Med. Chem.* 1986; 29, 1832-1840.

- 145 Leshner GY, Dickinson WB, et al. 3-Hydrazino-6-(pyridinyl)pyridazines and cardiotoxic use thereof, US Patent, US 4304775, 1981.
- 146 Leshner GY, Dickinson WB, et al. 4,5-Dihydro-2-methyl-6-(4-pyridinyl)-3(2H)-pyridazinone and its use as a cardiotoxic. US Patent, US 4337253, 1982.
- 147 Redpath J. Pyridazinone derivatives, EP Patent, EP 0350990, 1989.
- 148 Linder J. Pyridazine Derivative. FR 2, 222,089, 1974.
- 149 Nitelea I, Petrovanu M, Rucinschi E, Caprosu M, Cicoiu A, Stefanescu E, Carstea A, Mihalcea A, et al. 6-(1H)-Oxo-3-aryl-1-pyridazinacetohydrazides. RO 75,836, 1981.
- 150 Nitelea I, Petrovanu M, Rucinschi E, Caprosu M, Cicoiu I, Stefanescu E, Carstea A, Mihalcea A, et al. 6-(1H)-Oxo-3-aryl-1-pyridazinacetohydrazides. RO 75,837, 1981.
- 151 Bennet GB. 6-(Substitutedphenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones. US 4, 177,273, 1979.
- 152 Zabska R, Jakobiec T, et al. New 2-Substituted Derivatives of 5-Aminomethyl-6-(p-chlorophenyl)-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one. Arch. Immunol. Ther. Exp. 1984; 32(3), 263.
- 153 Tian G, Lin C, et al. Synthesis of 4-Fluoro-1,2-dihydro-3,6-pyridazinone and its Derivatives. Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao. 1984; 5(3), 350
- 154 Coudert P, Rubat C, Couquelet J, Fialip J, Bastide P, et al. Synthèse et Recherche D'une Activité Anticonvulsivante dans une Nouvelle Série de 4,6-Diaril-3-pyridazinon-N-substituées. Eur. J. Med. Chem. 1989; 24, 551.
- 155 Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 6. Baskı, Ankara Feryal Matbaacılık; 1992.
- 156 Gresele P, Page C, Fuster V, Vermeylen J. Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders, New York, Cambridge University Press; 2002.
- 158 Poroikov V, Filimonov DA, et al. How to new biological activities in old compounds by computer prediction. Journal of Computer-Aided Molecular Design. 2002; 16, 819-824.



159 Poroikov V, Filimonov D, et al. Computer-Aided Prediction of Biological Activity Spectra. Application For Finding And Optimization of New Leads. Rational Approaches to Drug Design. 2001; 403-407.

160 Poroikov V, Akimov D, Shabelkinova E, Filimonov D, et al. Top 200 Medicines: Can New Actions Be Discovered Through Computer-Aided Prediction. SAR and QSAR in Environmental Research. 2001; Vol 12, 327-344.

161 [en.wikipedia.org/wiki/Chemical\\_table\\_file](http://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_table_file)

162 Filimonov D, Poroikov V, Borodina Y, Glorizova T, et al. Chemical Similarity Assessment through Multilevel Neighborhoods of Atoms: Definition and Comparison with the Other Descriptors. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1999; 39, 666-670.

163 Lagunin A, Stepanchikova A, Filimonov D, Poroikov V, et al. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. Bioinformatics Application Note. 2000; Vol. 16, No:8, 747-748.

164 Stepanchikova AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov V, et al. Prediction of Biological Activity Spectra for Substances: Evaluation on the Diverse Sets of Drug-Like Structures. Current Medicinal Chemistry. 2003; 10, 225-233.

165 Coates WJ, Mckilop A, et al. One-Pot Preparation of 6-Substituted 3(2H)-Pyridazinones from Ketones. Synthesis. 1993; 3, 334-341.

166 Yoshihiro N, Fumio Y, Takayuki O, Toshio K, Pyridazines V. Derivatives of 6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. Chemical&Pharmaceutical Bulletin. 1964; 12(1), 69-73.

167 Nitelea I, Petrovanu M, Rucinschi E, Caprosu M, Cliocoiu I, Stefanescu E, Carstea A, Mihalcea A, et al. Alchil-(3-Aril)-piridazonil-1-acetati și procedeu pentru prepararea lor. 1981; 12, 47, 75836.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Uyruğu : T.C.  
Doğum Tarihi : 26.04.1979  
Medeni Durum : Evli

### Eğitim Durumu

2002-2000 Yüksek Lisans, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya  
2000-1996 Lisans, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

### Meslekte Deneyim

Devam Ediyor-2008 Farmasötik Arge Proje Şefi Fargem A.Ş.  
2008-2006 Sentez Uzmanı Fargem A.Ş.  
2006-2005 Sorumlu Eczacı Malatya Beydağı Devlet Hastanesi  
2005-2004 Uzman Eczacı Malatya SSK Hastanesi  
2004-2001 Araştırma Görevlisi Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

### Üyelikler

Devam Ediyor-2001 Üye Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği  
Devam Ediyor-2000 Üye Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mezunları Derneği

### Ödüller

Tübitak Uluslararası Bilimsel Yayınları Teşvik Ödülü Tübitak 2004 (3 yayın için)  
Bilimsel Yayın Teşvik Ödülü Gazi Üniversitesi 2004

### Yayınlar

#### SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

1- Ünlü S., Önkol T., Dündar Y., **Ökçelik B.**, Küpeli E., Yeşilada E., Noyanalpan N., Şahin M.F.: "Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activity of some new 6-acyl-2-benzoxazolinone and 6-acyl-2-benzothiazolinone derivatives with acetic acid and propanoic acid residues" Archiv der Pharmazie, 336, 353-361, 2003.

2- Banoğlu E., **Ökçelik B.**, Kùpeli E., Ünlü S., Yeşilada E., Amat M., Caturla J.F., Şahin M.F.: " Amide derivatives of 5-chloro-6-(2-chloro/fluorobenzoyl)-2-benzoxazolinon-3-yl acetic acids as potential analgesic and anti-inflammatory compounds" Archiv der Pharmazie, 336, 251-257, 2003.

3- **Berna Ökçelik**, Serdar Ünlü, Erden Banoglu, Esra Kùpeli, Erdem Yaşilada, M. Fethi Şahin; Investigations on new pyridazinone derivatives for the synthesis of potent analgesic and anti-inflammatory compounds with cyclooxygenase inhibitory activity;; Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 336, 406-412, 2003.

#### **Diğer dergilerde yayınlanan makaleler**

1- Nacak S., **Ökçelik B.**, Ünlü S., Şahin MF., Özkan S., Abbasoğlu U.: "Synthesis and antimicrobial activity of some new mannich bases of 7-acyl-5-chloro-2-oxo-3H-benzoxazole derivatives"Turkish J. Pharm. Sci., 2(1),25-33, 2005.

2- **Berna Ökçelik**, Okan Atay;;Quantitative determination of disulfiram-containing pharmaceuticals by IR spectroscopy and high pressure liquid chromatography methods, Fabad J.Pharm.Sci 28, 193-200, 2003.

3- Ünlü S., Önkol T., **Ökçelik B.**, Kùpeli E., Yeşilada E., Şahin M.F.: "Synthesis and antinociceptive activity of 1-(3-methyl-2-benzoxazolinone-6-yl)-2-aminoethanones and ethanols", J.Fac.Pharm.Gazi 19(2),79-85, 2002.

#### **Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar**

1- **Berna Ökçelik**, Okan Atay; Quantitative determination of disulfiram-containing pharmaceuticals by high performance liquid chromatography; (Poster), 7th International Symposium on Pharmaceuticals Sciences, June 24-27, 2003 Ankara, Turkey.

2- Sultan Nacak, **Berna Ökçelik**, Serdar Ünlü, M.Fethi Şahin;;Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Mannich Bases of 7-Acyl-5-chloro-2-oxo-3H-Benzoxazole Derivatives; (Poster), 7th International Symposium on Pharmaceuticals Sciences, June 24-27, 2003 Ankara, Turkey.

3- **Berna Ökçelik**, Okan Atay;;Quantitative determination of disulfiram-containing pharmaceuticals by Infrared Spectrophotometry; (Poster), 1st International Meeting on Medicinal and Phamaceutical Chemistry, September 25-28, 2002, Ankara, Turkey.

4- **Ökçelik B.**, Ünlü S., Küpeli E., Yeşilada E., Şahin M.F.: "Two Novel 6-(5-chloro-2-benzoxazolinone-7-yl)-4-phenyl-3(2H)-pyridazinone Derivatives as potential analgesic and anti inflammatory compounds" (Poster) XVIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, September 1-5, 2002, Barcelona, Spain.

5- Banoğlu E., **Ökçelik B.**, Küpeli E., Ünlü S., Yeşilada E., Şahin M.F.: "Amide derivatives of 5-chloro -6-(2-chloro or fluorobenzoyl)-2-benzoxazolinon-3-yl acetic acids as potential analgesic and anti-inflammatory compounds" (Poster) XVIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, September 1-5, 2002, Barcelona, Spain.

6- Ünlü S., Önkol T., **Ökçelik B.**, Küpeli E., Yeşilada E., Şahin M.F.: "Synthesis and antinociceptive activity of 1-(3-methyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-2-cyclicaminoethanones and ethanols" (Poster) 1st International Meeting on Medicinal and Phamaceutical Chemistry, September 25-28, 2002, Ankara, Turkey.

7- **Ökçelik B.**, Ünlü S., Küpeli E., Yeşilada E., Şahin M.F.: "Two Novel 6-(5-chloro-2-benzoxazolinone-7-yl)-4-phenyl-3(2H)-pyridazinone Derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory compounds" (Poster) 1st International Meeting on Medicinal and Phamaceutical Chemistry, September 25-28, 2002, Ankara, Turkey.