

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALKANAMİT TÜREVLERİ ÜZERİNDE
SENTEZ, BİYOLOJİK AKTİVİTE VE
YAPI-ETKİ ÇALIŞMALARI**

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Programı

Doktora Tezi

Uzm. Ecz. Ayşe Hande TARIKOĞULLARI

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU

İZMİR
2007

Bu çalışmamı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten danışman hocam **Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU'** na,

Biyolojik aktivite çalışmalarımıza verdikleri destekten dolayı Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Kevser EROL'** a ve **Doç. Dr. Fatma KILIÇ'** a,

Her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım **Prof. Dr. Belkıs GÖZLER**, **Prof. Dr. Erçin ERCİYAS** ve **Prof. Dr. Semih GÜNEŞ'** e,

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan **Yrd.Doç.Dr. Vildan ALPTÜZÜN'** e ve **Yrd.Doç.Dr. Zeynep SOYER'** e,

Çalışmalarıma mali destek sağlayan **E. Ü. Araştırma Fonu'** na,

Çalışmalarım esnasında beni sonsuz sabır ve sevgiyle destekleyen mutluluk ve neşe kaynağım olan **ailem**, **çalışma arkadaşlarım** ve **tüm dostlarıma** en içten teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzm. Ecz. Ayşe Hande Tarikoğulları

İZMİR - 2007

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
TEORİK BÖLÜM	5
I. Epilepsi	5
A. Fizyolojik Tanım	5
B. Epilepsinin Sınıflandırılması	6
1. Kısmi Tutarıklar	7
2. Jeneralize Tutarıklar	8
II. Antiepileptik İlaçlar	10
A. Tarihçe	10
B. Günümüzde Kullanılan Antiepileptik İlaçlar	12
C. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	18
1. Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren İlaçlar	18
a. Sodyum Kanalları	19
b. Kalsiyum Kanalları	21
c. Potasyum Kanalları	21
2. Eksitasyonu İnhibe Eden Antiepileptik İlaçlar	22
a. NMDA Reseptörleri	23
b. AMPA Reseptörleri	25
3. İnhibisyonu Arttıran Antiepileptik İlaçlar	26
D. Yeni Antikonvülzan İlaçların Geliştirilmesine	
Dönük Çalışmalar	31
1. Karabersat Türevi Bileşikler	31

2. Sülfonamit Grubu Taşıyan Bileşikler	32
3. Amino Asit Türevleri	34
4. γ -vinil GABA Analogları	38
5. γ -Hidroksibutirik Asidin <i>N</i> -Benzilamit Türevleri	39
6. Hidroksiamit Türevi Bileşikler	40
7. Alkanolamit Türevi Bileşikler	40
8. (Arilalkil)imidazol Türevi Bileşikler	40
9. Pirolidin-2,5-dion Türevi Bileşikler	41
10. Laktam Türevleri	42
11. Semi- ve Tiyokarbazon Türevi Bileşikler	43
12. Tiyadiazol ve kinazolin-4(3H)-on Türevi Bileşikler	44
13. İzatin Türevi Bileşikler	44
14. Enaminon Türevi Bileşikler	45
E. Antikonvülzan Aktivitenin Tayini Amacıyla Kullanılan	
Biyolojik Testler	45
1. Maksimal Elektroşok Testi (MES Testi)	46
2. Pentilentetrazol Testi (Met Testi)	46
F. Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı	47
1. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı Klinik	
Öncesi Bölümü	49
a. Antikonvülzan Tarama Projesi	49
b. Toksikoloji Protokolü	51
2. Kontrollü Klinik Denemeler	51
DENEYSEL BÖLÜM	53
I. Sentezler ve Spektral Bulgular	53
A. Materyal	53
B. Yöntemler	53
1. Kromatografik Analizler	53
2. Spektral Analizler	54
3. Erime Noktası Tayinleri	55

C. Bileşiklerin Sentezi ve Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	55
1. Ara Ürünlerin (A1-A16) Sentezi ve Spektral Bulguları	55
a. A0 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	58
b. A1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	61
c. A2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	64
d. A3 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	67
e. A4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	70
f. A5 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	73
g. A6 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	76
h. A7 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	79
i. A8 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	82
j. A9 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	85
k. B1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	88
l. B2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	91
2. Pirazol Türevi Bileşiklerin (P0-P11) Sentezi ve Spektral Bulguları	94
a. P0 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	96
b. P1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	100
c. P2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	104
d. P3 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	108
e. P4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	113
f. P5 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	118
g. P6 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	122
h. P7 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	126
i. P8 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	130
j. P9 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	134
k. P10 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	139
l. P11 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	145
3. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin (T1-T8) Sentezi ve Spektral Bulguları	151
a. T1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları	154

b. T2 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları157
c. T3 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları161
d. T4 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları165
e. T5 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları170
f. T6 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları174
g. T7 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları180
h. T8 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları184
4. İmidazol Türevi I1 Kodlu Bileşimin Sentezi ve Spektrel Bulguları190
a. I1 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları191
II. Final Bileşiklerinin Antikonvülzan Aktivitelerinin Tayin Edilmesi195
A. Materyal195
B. Yöntem195
TARTIŞMA197
I. Spektrel Bulguların Değerlendirilmesi201
A. UV Bulguları ve Tartışma202
B. IR Bulguları ve Tartışma203
C. ¹ H NMR Bulguları ve Tartışma204
D. Kütle Bulguları ve Tartışma218
II. Bileşiklerin Antikonvülzan Aktivitelerinin ve Yapı-Aktivite İlişkilerinin Değerlendirilmesi219
SONUÇ224
ÖZET227
SUMMARY229
KAYNAKLAR231
ÖZGEÇMİŞ239

TABLO, ŞEKİL, ŞEMA VE SPEKTRUMLAR

TABLULAR

Tablo 1. Epilepsi Türlerinin Sınıflandırılması	9
Tablo 2. Epilepsi Türlerine Göre Antepileptik İlaçların Genel Tercih Sıraları	15
Tablo 3. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar	16-17
Tablo 4. Eski ve Yeni Jenerasyon Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	30
Tablo 5. Ara Ürünlerin % Verim ve Erime Dereceleri	57
Tablo 6. Ara Ürünlerin % Verim ve Erime Dereceleri	57
Tablo 7. Pirazol Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, %Verim ve Erime Dereceleri	94
Tablo 8. Pirazol Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, %Verim ve Erime Dereceleri	95
Tablo 9. 1,2,4-TriazolTürevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, %Verim ve Erime Dereceleri	151
Tablo 10. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, %Verim ve Erime Dereceleri	152
Tablo 11. İmidazol Türevi II Kodlu Bileşiğin Reaksiyon Süresi, %Verim ve Erime Derecesi	190
Tablo 12. Hedef Bileşiklerin MES Testiyle Tayin Edilen Antikonvülzan Aktivite Sonuçları	196

ŞEKİLLER

Şekil 1.	32
Şekil 2.	33
Şekil 3.	34
Şekil 4.	34
Şekil 5.	35

Şekil 6.	36
Şekil 7.	36
Şekil 8.	37
Şekil 9.	38
Şekil 10.	38
Şekil 11.	39
Şekil 12.	40
Şekil 13.	40
Şekil 14.	41
Şekil 15.	42
Şekil 16.	42-43
Şekil 17.	43
Şekil 18.	44
Şekil 19.	44
Şekil 20.	45

ŞEMALAR

Şema 1.	199-200
----------------	-------	---------

SPEKTRUMLAR

Spektrum No 1. A0 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	59
Spektrum No 2. A0 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	60
Spektrum No 3. A1 Kodlu Bileşiğın IR NMR Spektrumu	62
Spektrum No 4. A1 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	63
Spektrum No 5. A2 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	65
Spektrum No 6. A2 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	66
Spektrum No 7. A3 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	68
Spektrum No 8. A3 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	69
Spektrum No 9. A4 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	71
Spektrum No 10. A4 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	72

Spektrum No 11. A5 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	74
Spektrum No 12. A5 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	75
Spektrum No 13. A6 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	77
Spektrum No 14. A6 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	78
Spektrum No 15. A7 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	80
Spektrum No 16. A7 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	81
Spektrum No 17. A8 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	83
Spektrum No 18. A8 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	84
Spektrum No 19. A9 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	86
Spektrum No 20. A9 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	87
Spektrum No 21. B1 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	89
Spektrum No 22. B1 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	90
Spektrum No 23. B2 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	92
Spektrum No 24. B2 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	93
Spektrum No 25. P0 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	97
Spektrum No 26. P0 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	98
Spektrum No 27. P0 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	99
Spektrum No 28. P1 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	101
Spektrum No 29. P1 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	102
Spektrum No 30. P1 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	103
Spektrum No 31. P2 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	105
Spektrum No 32. P2 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	106
Spektrum No 33. P2 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	107
Spektrum No 34. P3 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	110
Spektrum No 35. P3 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	111
Spektrum No 36. P3 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	112
Spektrum No 37. P4 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	115
Spektrum No 38. P4 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	116
Spektrum No 39. P4 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	117
Spektrum No 40. P5 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	119
Spektrum No 41. P5 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	120
Spektrum No 42. P5 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	121

Spektrum No 43. P6 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	123
Spektrum No 44. P6 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	124
Spektrum No 45. P6 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	125
Spektrum No 46. P7 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	127
Spektrum No 47. P7 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	128
Spektrum No 48. P7 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	129
Spektrum No 49. P8 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	131
Spektrum No 50. P8 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	132
Spektrum No 51. P8 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	133
Spektrum No 52. P9 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	136
Spektrum No 53. P9 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	137
Spektrum No 54. P9 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	138
Spektrum No 55. P10 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	141
Spektrum No 56. P10 Kodlu Bileşimin CDCl ₃ 'de çekilen ¹ H NMR Spektrumu	142
Spektrum No 57. P10 Kodlu Bileşimin DMSO-d ₆ 'da çekilen ¹ H NMR Spektrum	143
Spektrum No 58. P10 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	144
Spektrum No 59. P11 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	147
Spektrum No 60. P11 Kodlu Bileşimin CDCl ₃ 'de çekilen ¹ H NMR Spektrumu	148
Spektrum No 61. P11 Kodlu Bileşimin DMSO-d ₆ 'da çekilen ¹ H NMR Spektrum	149
Spektrum No 62. P11 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	150
Spektrum No 63. T1 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	154
Spektrum No 64. T1 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	155
Spektrum No 65. T1 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	156
Spektrum No 66. T2 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	158
Spektrum No 67. T2 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	159
Spektrum No 68. T2 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu	160
Spektrum No 69. T3 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu	162
Spektrum No 70. T3 Kodlu Bileşimin ¹ H NMR Spektrumu	163

Spektrum No 71. T3 Kodlu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	164
Spektrum No 72. T4 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	167
Spektrum No 73. T4 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	168
Spektrum No 74. T4 Kodlu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	169
Spektrum No 75. T5 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	171
Spektrum No 76. T5 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	172
Spektrum No 77. T5 Kodlu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	173
Spektrum No 78. T6 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	176
Spektrum No 79. T6 Kodlu Bileşiğın CDCl ₃ 'de çekilen ¹ H NMR Spektrumu	177
Spektrum No 80. T6 Kodlu Bileşiğın DMSO-d ₆ 'da çekilen ¹ H NMR Spektrumu	178
Spektrum No 81. T6 Kodlu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	179
Spektrum No 82. T7 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	181
Spektrum No 83. T7 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	182
Spektrum No 84. T7 Kodlu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	183
Spektrum No 85. T8 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	186
Spektrum No 86. T8 Kodlu Bileşiğın CDCl ₃ 'de çekilen ¹ H NMR Spektrumu	187
Spektrum No 87. T8 Kodlu Bileşiğın DMSO-d ₆ 'da çekilen ¹ H NMR Spektrumu	188
Spektrum No 88. T8 Kodlu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	189
Spektrum No 89. I1 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu	192
Spektrum No 90. I1 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu	193
Spektrum No 91. I1 Kodlu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	194

GİRİŞ

Epilepsi, santral sinir sisteminin farklı hastalıklarının ortaya çıkardığı bir sendromdur. Epidemiyolojik veriler, epilepsinin nörolojik bozukluklar arasında felçten sonra ikinci sırada yer aldığını ve dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1'ini etkilediğini göstermektedir (24, 44). Epilepsi, paroksizmal olarak başlayan ve kendiliğinden geçen genel ya da yerel kasılmalar ve bu kasılmalara duyuşal bozuklukların eşlik ettiğı nöbetler şeklinde seyreder (35). Antiepileptik ilaçlar, epileptik nöbetlerin önlenmesinde ve kontrol edilmesinde kullanılırlar. Son yıllarda birçok yeni ilacın eklenmesine karşın, tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların, nöbetlerin engellenmesinde ve kontrol edilmesinde çok başarılı olmadığı bilinmektedir (11, 21, 24, 42, 44). Bazı epilepsi tiplerinde, mevcut antiepileptik ilaçlara dirençli hastaların oranının %30'lara kadar ulaştığı da bildirilmektedir (45). Antiepileptik ilaç tedavisinin diğere bir problemi de, uzun süren tedavinin katkıda bulunduğu istenmeyen birçok yan etki ve diğere bazı ilaçlarla ortaya çıkan farmakokinetik etkileşimlerdir (11, 21, 24, 42, 44). Nöbetlerin engellenmesinde daha başarılı olan, yan etki profili uzun soluklu tedavilerde daha arzu edilir boyutta olan, daha güvenli yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi, farmasötik kimya alanında önemli bir hedef olarak görölmektedir (10, 11, 24, 35, 39, 42, 44).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesine yönelik üç stratejinin izlendiğı görölmektedir (44). Bunlar;

(a) Tutarıkların ortaya çıkmasına yol açan nörokimyasal ve nörofarmakolojik mekanizmalara dayanılarak gerçekleştirilen rasyonel molekül tasarımları

(b) Antikonvülzan aktivite taşıdığı bilinen ilaç ya da moleküllerin üzerinde yapılan moleküler modifikasyon çalışmaları

(c) Rasgele tarama olarak adlandırılabilen farklı kimyasal yapı taşıyan doğal ya da sentetik bileşiklerin deneysel hayvan modellerinde aktivite taşıyıp taşımadığının saptanması olarak sayılabilir.

Değinilen her üç yöntemin de etkin antikonvülzan bileşiklerin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu bilinmekteyse de, moleküler modifikasyon yöntemi;

(a) ilaca farmakolojik etkisini kazandıran farmakoforun saptanması,

(b) üzerinde moleküler modifikasyon gerçekleştirilen moleküle göre, etkinlik, toksisite, etki süresi ve benzer diğer özellikler açısından daha arzu edilir özelliklere sahip moleküllerin elde edilmesi avantajlarına sahip görünmektedir (37).

Moleküler modifikasyon yönteminin uygulandığı çalışmalarda antikonvülzan etkinliği saptanmış olan farmakofor yapılardan biri anilit işlevsel grubudur. Anilit türevleriyle ilgili ilk çalışmalar Clark ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (14, 15, 16, 17, 18). Clark ve arkadaşlarının araştırmaları, ameltolit jenerik adıyla bilinen 4-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamid türevi bileşiği yaratmış, söz konusu bileşik klinik araştırma aşamasına kadar ulaşmayı başarmıştır. Ho ve arkadaşları da benzer bir yaklaşımla anilit türevleri üzerinde çalışmalar yapmış, en etkin antikonvülzan molekül olarak *N*-(2,6-dimetilfenil)piperidin-2-karboksamid bileşiği daha ileri çalışmalar için seçilmiştir (14). Clark'ın benzanilit çalışmalarından yola çıkan diğer bir araştırma grubu da Vamecq ve arkadaşlarıdır (4, 5, 6, 8, 22, 60). Bu

grup, ameltolit bileşiğinin taşıdığı çekirdek yapı olan 4-aminobenzanilit çekirdeğine sahip *N*-fenilftalimit türevleri üzerinde detaylı yapı-etki çalışmaları yapmışlardır. Vamecq ve arkadaşlarının ulaştığı sonuçlar, *N*-fenilftalimit türevlerinde en yüksek antikonvülzan aktivitenin *N*-fenil halkasının 2 veya 2,6 konumlarında metil, triflorometil ya da kloro gibi küçük lipofilik sübstitüentlerin bulunduğu durumlarda elde edildiğini göstermiştir (5). Bu araştırma grubunun çalışmaları sonucunda 4-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)ftalimit bileşiği Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri, Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı (NIH-ADD) protokülüne göre daha ileri incelemelere alınmıştır (3).

Antikonvülzan aktivite açısından çalışılmış diğer bir grup anilit türevi de ω karbonunda (1*H*-imidazol-1-il) ya da ftalimido gruplarını taşıyan *N*-fenilasetamit ve propanamit bileşikleridir. Soyer ve arkadaşları tarafından çalışılan bu seri bileşiklerde, *N*-fenil halkasında, 2-izopropil ya da 2,6-dimetil sübstitüenti taşıyan türevlerin en aktif türevler olduğu, ω karbondaki ise imidazol halkasının bulunduğu durumlarda en iyi sonucun alındığı belirtilmektedir (53, 54).

Çalışmamız iki bölüm halinde düşünülebilir. Çalışmamızın birinci bölümünde Soyer ve arkadaşlarının bulgularından yola çıkılarak, *N*-fenil halkasının 2 ya da 2,6 konumlarında alkil sübstitüentlerinin bulunduğu *N*-fenilasetamit ve propanamit yapısı sabit tutularak, ω karbonunda imidazol dışında kalan azotlu 5 üyeli halkalardan 1,2,4-triazol ve pirazol halkalarının antikonvülzan aktiviteye katkısının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde, söz konusu türevlerde imidazol dışında kalan bazı azotlu 5 üyeli halkaların antikonvülzan aktivite açısından önemi ortaya konulabilecektir. Çalışmamızın ikinci bölümünde ise tasarladığımız bileşiklerde anilit grubunun farmakofor olarak önem taşıyıp taşımadığını saptamak için, *N*-fenil

grubu benzil ile yer değiştirilmiş ve amit azotu ile aromatik halka arasına alifatik karbon yerleştirilmiştir.

Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada tasarlanan bileşiklerin sentez metodları, yapı doğrulamaları ve antikonvülzan aktiviteleri rapor edilmektedir.

TEORİK BÖLÜM

I. EPİLEPSİ

A. Fizyolojik Tanım

Dünya nüfusunun % 1' ini etkileyen ve en yaygın görülen nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsi, santral sinir sistemde bulunan çok sayıdaki nöronun paroksizmal, ekssif ve hiperkronik deşarjları sonucunda ortaya çıkan, etiyojik ve semptomolojik açıdan çeşitli nörofizyolojik rahatsızlıklarla karakterize, serebral hastalık grubudur. Epilepside görülen aşırı deşarjlar, beyin elektrokimyasal dengesinde değişiklikler meydana getirerek normal beyin fonksiyonlarını bozar (24, 25). Tüm alt grupları da dahil olmak üzere epilepsinin belirtileri ve dışavurumu, paroksizmal olarak başlayan ve kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan fokal ve/veya jeneralize kasılmaların ve duyuusal bozuklukların eşlik ettiği nöbetler şeklindedir (35). Epilepsi nöbetlerine tutarık adı verilir. Tutarıklar ani olup psişik, otonomik, senkronize, duyuusal ve motor kaynaklı geçici nöbetler şeklinde görülür. Motor nöbetler konvülziyon adını alır (24, 35, 25). Tutarıklar elektroensefalograf (EEG) ile kaydedilebilme özeliğine sahiptir (24, 42).

Epilepside tutarıkların oluşma nedeni, nöronların aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkan aşırı deşarja bağlı olarak beyin korteksinin belirli bir bölgesinde veya korteksin genelinde eksitabilitenin artmasıdır (35, 42).

Beyindeki nöronlarda eksitabilitenin artmasının iki temel sebebi vardır. İlki, komşu hücrelerin sinaptik girişinde kimyasal iletim ile çok hızlı seyreden elektriksel iletim sürecindeki denge; ikincisi ise her nöronun kendi içindeki elektronik özellikleridir. Tüm bu değişkenler de hücre membranında bulunan voltaja bağlı iyon kanallarının lokalizasyonu ve tamamlayıcılık görevi ile ilişkilendirilebilir (25).

Kabul edilen bir teoriye göre, epilepsi nöbetlerinin oluşmasına yol açan primer bir odak mevcuttur. Bu odak, nöbetler arasında kalan dönemde aralıklı veya sürekli olarak yüksek frekanslı elektriksel deşarjı sürdürür. Bu odağın fokal veya jeneralize tutarıkları başlatabilmesi için, elektriksel uyarının korteksin bir kısmına veya tamamına yayılması gereklidir (35). Primer odaktan gelen uyarının yayılmasını kolaylaştıran etkenler arasında fiziksel yorgunluk, aşırı mental aktivite, emosyonel stres, kanın şeker ve elektrolit düzeyi ile pH' sının değişmesi sayılabilir (24, 35, 42).

B. Epilepsinin Sınıflandırılması

“International League Against Epilepsy”, epilepsi ve ilgili hastalıklar üzerinde çalışan hekim ve diğer sağlık meslek mensuplarının oluşturduğu uluslararası bir birliktir. Bu birlik, epilepsi tiplerini birleştirmek amacıyla, sınıflandırma ve terminoloji komisyonu kurmuştur. Bu komisyonun tutarık deşarjlarının yaygınlığı ve bilinci bozup bozmamaları esasına dayanarak 1981 yılında yaptığı uluslararası sınıflandırma Tablo 1’de verilmiştir (35).

Bu tabloya göre veri yetersizliği nedeniyle sınıflandırılmamış tutarıklar dışında kalan epilepsi tutarıkları, kısmi tutarıklar ve jeneralize tutarıklar olarak iki ana gruba ayrılmaktadır.

Epilepsinin alt gruplarını daha detaylı olarak sınıflandırabilmek için tutarık modeli, etiyojisi, hastalık yaşı ve elektroensefelograf (EEG) verileri önem taşır. Epilepsi, ya genetik kaynaklı yani idiyopatik (kaynağı belirsiz) veya sonradan kazanılmış olmaktadır. Epilepsinin potansiyel oluşma nedenleri arasında beyin tümörü, kafa içi basıncını arttıran beyin ödemi, lokal dolaşım ve metabolizma bozuklukları, infeksiyonlar, travma, gebelik ve doğum travması ve anoksi, gelişim bozuklukları, serebrovasküler hastalıklar, ateşli hastalılar ve status epileptikus sayılabilir (32, 35).

1. Kısmi Tutarıklar

Kısmi tutarıklar aşırı nöronal deşarjın beynin fokal alanı içinde lokalize kaldığı epileptik nöbetlerdir (46). Bu tutarıklara bilinç kaybı eşlik edebilir veya etmeyebilir. Kısmi tutarıklar, bölgesel, duyuşal rahatsızlıklar veya bir kas grubu ya da tek bir ekstremitede sınırlı konvülziyonlarla karakterizedir (24). Anormal elektrik deşarjından beynin etkilenme derecesine göre basit kısmi, kompleks kısmi ve jeneralize şekle dönüşebilen kısmi tutarıklar olmak üzere üç alt sınıfa ayrılır (44).

2. Jeneralize Tutarıklar

Jeneralize tutarıkların kısmi tutarıklardan farkı bilinç kaybının da görülmesidir (46). Bu sınıf tutarıklar, tonik-klonik (Grand-mal), absens (petit-mal), myoklonik ve atonik tutarıklar olarak bilinen tutarıkları kapsamaktadır.

En sık görülen jeneralize tip tutarıklar tonik-klonik tutarıklarıdır. Tonik-klonik (Grand-mal) tutarıklar major konvülziyonlarla karakterizedir. Genellikle vücuttaki tüm kaslarda sıralı tonik spazmlar görülür. Bunları klonik boşalmalar ve uzun santral sinir sistemi depresyonu izler **(24)**.

Petite-mal (absens) tutarıklar, kısa ve ani bilinç kaybı ve genellikle göz kapağının kırılmasından tüm vücudun boşalmasına kadar varan simetrik klonik motor aktiviteyle karakterizedir. Bu tutarık tipi motor aktivite olmaksızın da meydana gelebilir **(24)**.

I. KISMİ TUTARIKLAR

A. Basit Kısmi Tutarıklar

1. Motor Belirtiler Gösterenler (Janksoniyen Tutarıklar bu gruptandır)
2. Somatoduyusal veya Özel-Duyusal Belirtiler Gösterenler
3. Otonom Sinir Sistemine İlişkin Belirtiler Gösterenler
4. Psişik Semptomlar Gösterenler

B. Karmaşık Kısmi Tutarıklar

1. Basit Kısmi Tutarıklar Şeklinde Başlayan ve Sonra Bilinç Bozulmasına Yol Açanlar
2. Başlangıçtan İtibaren Bilinç Bozukluğu Gösterenler
3. Sadece Bilinç Bozukluğu Gösterenler
4. İlave Olarak Otomatizmalar Gösterenler

C. Sekonder Olarak Jeneralize Olan Kısmi Tutarıklar

1. Basit Kısmi Tutarıklara Sekonder Olanlar
2. Kompleks Kısmi Tutarıklara Sekonder Olanlar

II. JENERALİZE TUTARIKLAR

A. 1. Absens Tutarıklar (Eski adıyla Petite-Mal)

2. Atipik Absens Tutarıkları (Lennox-Gastut Sendromu dahil)

B. Myoklonik Tutarıklar

C. Klonik Tutarıklar

D. Tonik Tutarıklar

E. Tonik-Klonik Tutarıklar (Eski adıyla Grand-mal)

F. Atonik Tutarıklar

III. SINIFLANDIRILMAMIŞ EPİLEPTİK TUTARIKLAR

(Veriler tam değil veya yetersiz)

Tablo 1. Epilepsi Türlerinin Sınıflandırılması

II. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

A. TARİHÇE

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilk ilaç, 1858 yılında İngiliz hekim Charles Locock tarafından kullanılmaya başlanan potasyum bromürdür. (49, 61, 63). Bu bileşiğin toksisitesi, antiepileptik olarak kullanılabilen yeni ilaçların araştırılmasını hızlandırmıştır (50). Bu araştırmalardan alınan ilk olumlu sonuç, 1912 yılında Hauptman tarafından fenobarbital'in antiepileptik etkinliğinin bildirilmesiyle elde edilmiştir (61). O tarihlerde antikonvülzan aktivite tayininde kullanılabilen herhangi bir deneysel tutarık modeli bulunmadığından, gerek potasyum bromür'ün gerekse fenobarbital'in antikonvülzan etkinliğinin keşfedilmesi tamamen tesadüfi olmuştur (50).

Antikonvülzan ilaç geliştirme çalışmalarında 1937 önemli bir yıldır. Bunun da nedeni, Meritt ve Putnam'ın elektroşok tekniğine dayanan bir deneysel epilepsi modelini geliştirmeleridir. Bu araştırmacılar, geliştirdikleri elektroşok tekniğine dayanan epilepsi modelini kullanarak, Parke-Davis firmasına ait bir grup bileşiği antikonvülzan aktivite açısından taramışlardır. Bu çalışmada en başarılı sonucu veren bileşik, 1938 yılında fenitoin adıyla antiepileptik olarak tedaviye giren difenilhidantoin'dir. Fenitoin'in tutarık kontrolünde başarılı olması, sedatif etkisinin bulunmaması gibi avantajları yanında, ilaçların ruhsatlandırılabilmesi için o yıllarda gerekli yasal zorunlulukların sınırlı olması da tedaviye hızlı girişinde rol oynamıştır (50). Fenitoin'in keşfedilmesi, antikonvülzan aktivite için sedasyonun bir gereklilik olmadığını göstermesi açısından da önem taşımaktadır (34, 61).

Meritt'in geliştirmiş olduğu elektroşok tekniğine dayanan deneysel modelin güvenilir olması ve kantitatif sonuç vermesi, yeni sentezlenen bileşiklerin antikonvülzan aktivite açısından rasyonel olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Fenitoin'in geliştirilme sürecinde gerçekleştirilen ortak çalışma, farmasötik endüstri ile akademik araştırmacıların birlikte gerçekleştirecekleri araştırmaların başarılı sonuçlar verebileceğini göstermiş ve bundan sonraki 20 yılda farmasötik endüstri ile akademik araştırmacıların ortak çalışmaları hız kazanmıştır. Bu tarihten sonra ilaç firmaları fenitoin üzerinde yaptıkları çeşitli moleküler modifikasyonlarla birçok hidantoin türevini antikonvülzan aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Bunlardan bazıları yeni antiepileptik ilaç olarak tedaviye de girmiştir. Bu çalışmalarla birlikte, akademik araştırmacılar yanında, farmasötik endüstride görev yapan araştırmacılar da yeni ve başarılı deneysel tutarık modelleri geliştirmeye başlamışlardır (50).

1944 yılında Richard ve Event adlı araştırmacıların, analjezik etkinliğe sahip olan trimetadion'un deney hayvanlarında pentilentetrazol ile oluşturulan eşik tutarıkları engellediğini saptamalarının ardından, trimetadion absens tutarıklara karşı kullanılan ilk ilaç olmuştur. Aynı araştırmacılar fenobarbital'in pentilentetrazol ile oluşturulan tutarıkları engellediğini, ancak fenitoin'in etkisiz kaldığını saptamışlardır. Goodman ve arkadaşları ise trimetadion'un elektroşok ile oluşturulan tutarıklara karşı etki göstermediğini bulmuşlardır (50).

1951 yılında Chen ve arkadaşlarının sksinimit türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda, absens tutarıkların tedavisinde kullanılacak yeni ilaçlar olan fensksimit ve metsksimit tedaviye girmiştir (50).

Süksinimit türevlerinin tedaviye girmesinden günümüze kadar geçen süreçte, çok sayıda bileşik antikonvülzan aktivite açısından değerlendirilmiştir. Bunlardan bazıları antiepileptik ilaç olarak tedavide yerlerini almışlardır.

B. GÜNÜMÜZDE KULLANILAN İLAÇLAR

Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde üç farklı stratejinin izlendiği görülmektedir (44). Bu stratejiler kısaca aşağıda özetlenmiştir:

- Rastgele Tarama: Farklı kimyasal yapılara sahip bileşiklerin sentezlenerek, deneysel epilepsi modelleri ile antikonvülzan aktivite açısından taranması
- Moleküler Modifikasyon: Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların yapısal modifikasyonları ile yeni antiepileptik ilaçların elde edilmesi
- Rasyonel Tasarım: Epilepsi ve tutarık patofizyolojisiyle ilişkili mekanizmaya dayalı rasyonel ilaç geliştirilmesi

Her üç strateji ile elde edilmiş klinikte kullanılan antiepileptik ilaçlar bulunmaktadır.

Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar (7, 26, 35, 61, 63).

1. Barbitürik Asit Türevleri
2. Hidantoin Türevleri
3. Oksazolidindion Türevleri
4. Süksinimit Türevleri
5. Açilüre Türevleri
6. Propandiol Türevleri

7. Nipekotik Asit Türevleri
8. 1,2,4-Triazin Türevleri
9. Sülfonamid Türevleri
10. Pirolidin-2-on Türevleri
11. Asetik Asit Türevleri
12. Dibenzazepin Türevleri
13. Benzodiazepin Türevleri
14. GABA Türevleri

Antiepileptik olarak kullanılan ilaçların formülleri Tablo 3' de verilmiştir.

Halen klinikte kullanılan, fenitoin, karbamazepin, valproik asit, benzodiazepinler, etosüksimit, fenobarbital ve primidon gibi ilaçlar, 1910 ile 1970 yılları arasında tedaviye girmiştir. Bu ilaçlar, “eski ilaçlar” ya da “ilk kuşak ilaçlar” olarak adlandırılırlar. Bu ilk kuşak ilaçlar sayesinde epilepsi hastalarının yaklaşık %75-80'inin tutarıkları kontrol altına alınmıştır. Fakat hastaların %20-25' ini etkileyen terapötik başarısızlık yeni antiepileptik ilaçların keşfine sebep olmuştur. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda 9 molekül konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen epilepsi hastalarında etkili olmuş ve ruhsat alıp ilaç olarak piyasaya çıkmıştır (19). Bu ilaçlar vigabatrin, gabapentin, felbamat, lamotrijin, okskarbazepin, levetirasetam, zonisamit, tiyagabin ve topiramet'tir ve “yeni ilaçlar” ya da “ikinci kuşak ilaçlar” olarak bilinir (19, 7, 44). Halen klinik deneme aşamasında bulunan, farklı yapılar taşıyan yeni antiepileptik ilaç adayı moleküller ise “üçüncü kuşak ilaçlar” olarak kabul edilmektedir (7, 44). Burada sayılan ilaçların pek çoğu rastgele tarama ve moleküler modifikasyon yaklaşımlarıyla geliştirilmiş moleküllerdir. Epilepsi ve tutarık patofizyolojisiyle ilişkili mekanizmaya dayalı rasyonel tasarım ile

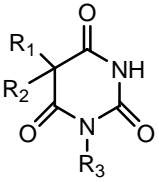
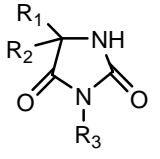
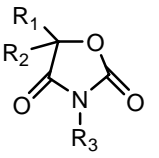
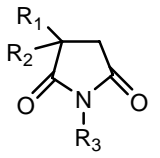
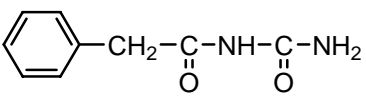
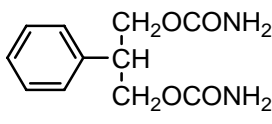
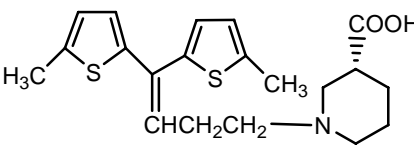
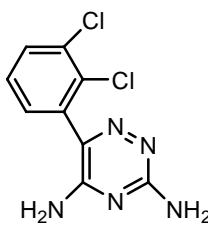
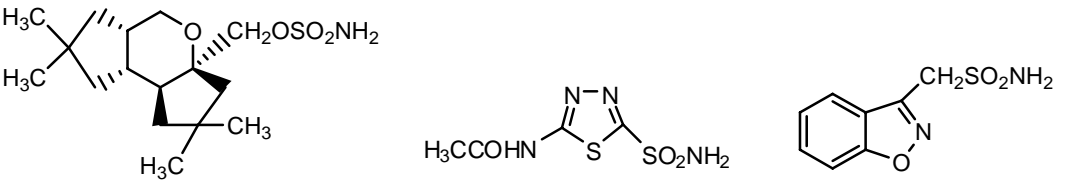
geliştirilerek tedaviye giren ilaçlar, ikinci kuşaktan vigabatrin, tiyagabin ve gabapentin ile sınırlıdır. Bu üç bileşik de, santral sinir sisteminde GABA etkinliğini arttıracak mekanizmalar hedeflenerek tasarlanmıştır (44).

Günümüzde kullanılan tüm bu ilaçlar, hastalığın etiyojisi bilinmediğinden dolayı, epilepsinin rasyonel tedavisini sağlayamayıp sadece nöbetlerin önlenmesi ve baskılanmasında kullanılmaktadır (35, 46, 32). Başka bir deyişle, günümüzde kullanılan ilaçların, hastalığın temeline dayanan doğal ilerleme sürecini durduramıyor olması en önemli sorundur (32).

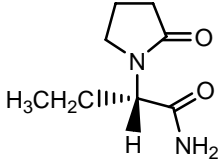
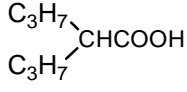
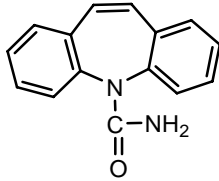
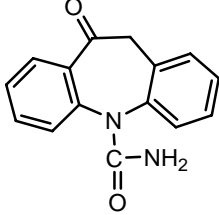
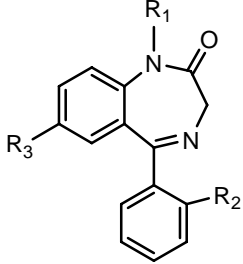
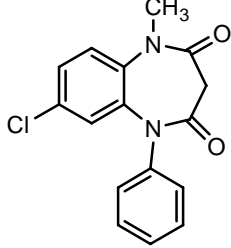
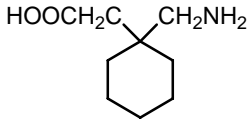
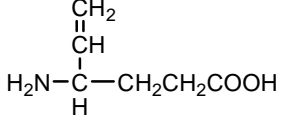
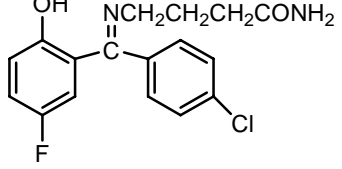
Antiepileptik ilaçlar, epilepsi türlerinden yalnızca bir kısmına karşı etkili oldukları için, tedaviye başlamadan önce hastada hangi tür epilepsinin bulunduğunu ve karma tutarıkların olup olmadığını tespit etmek gerekir. Kısmi tutarıklarda kullanılan ilaçlar az veya çok bu gruptaki bütün tutarık tiplerine karşı kullanılır. Buna karşılık jeneralize tutarıklarda kullanılan ilaçlar her tutarık tipine göre farklılık gösterir. Sık görülen epilepsi türlerine göre ilaçların tercih sıraları detaylı şekilde Tablo 2’de verilmektedir (35).

Epilepsi Türü	En Çok Tercih Edilenler	Seyrek Kullanılanlar
1. Kısmi Tutarıklar A. Basit Kısmi Tutarıklar B. Karmaşık Kısmi Tutarıklar C. Sekonder Olarak Jeneralize Olan Kısmi Tutarıklar	Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon	Mefenitoin Gabapentin Vigabatrin Mefobarbital Lamotrigin Felbamat Fenasetamit Asetazolamit Valproik Asit
2. Jeneralize Tutarıklar A. Absens Tutarıklar (Petit-Mal)	Etosüksimit Valproik Asit Klonazepam	Klorazepat Diazepam Metsüksimit Fensüksimit Trimetadion Asetazolamit
B. Tonik-Klonik Tutarıklar (Grand-Mal)	Fenitoin Valproik Asit Klonazepam	Primidon Etotoin Mefenitoin Mefobarbital Metarbital Asetazolamit
C. Myoklonik Tutarıklar a. İnfantil Spazm b. Diğerleri (Postanoksik myoklonus Dahil)	Kortikotropin (ACTH) Kortikosteroidler Klonazepam Valproik Asit Klonazepam L-5 Hidroksitriptofan	Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital Primidon Karbamazepin Fenobarbital Diazepam Metarbital
D. Atonik Tutarıklar	Valproik Asit Klonazepam	Etosüksimit Trimetadion

Tablo 2. Epilepsi Türlerine Göre Antiepileptik İlaçların Tercih Sıraları

<p>1. Barbitürik Asit Türevleri</p>  <p>Fenobarbital ($R_1=C_2H_5, R_2=C_6H_5, R_3=H$) Mefobarbital ($R_1=C_2H_5, R_2=C_6H_5, R_3=CH_3$) Metabarbital ($R_1, R_2=C_2H_5, R_3=CH_3$)</p>	<p>2. Hidantoin Türevleri</p>  <p>Fenitoin ($R_1, R_2=C_6H_5, R_3=H$) Mefenitoin ($R_1=C_2H_5, R_2=C_6H_5, R_3=CH_3$) Etotoin ($R_1=C_6H_5, R_2=H, R_3=C_2H_5$) Fosfenitoin ($R_1, R_2=C_6H_5, R_3=CH_2OPO_3Na_2$)</p>
<p>3. Oksazolindion Türevleri</p>  <p>Trimetadion ($R_1, R_2, R_3=CH_3$) Parametadion ($R_1=CH_3, R_2=C_2H_5, R_3=CH_3$)</p>	<p>4. Süksinimit Türevleri</p>  <p>Etosüksinimit ($R_1=C_2H_5, R_2=CH_3, R_3=H$) Metsüksinimit ($R_1=C_6H_5, R_2, R_3=CH_3$) Fensüksinimit ($R_1=C_6H_5, R_2=H, R_3=CH_3$)</p>
<p>5. Açilüre Türevleri</p>  <p>Fenasetamit</p>	<p>6. Propandiol Dikarbamat Türevleri</p>  <p>Felbamat</p>
<p>7. Nipekotik Asit Türevleri</p>  <p>Tiyagabin</p>	<p>8. 1,2,4-Triazin Türevleri</p>  <p>Lamotrijin</p>
<p>9. Sülfonamit Türevleri</p>  <p>Topiramat Asetazolamit Zonisamit</p>	

Tablo 3. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

<p>10. Pirolidin-2-on Türevleri</p>  <p>Levetirasetam</p>	<p>11. Asetik asit Türevleri</p>  <p>Valproik asit</p>
<p>12. Dibenzazepin Türevleri</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="304 701 523 880">  <p>Karbamazepin</p> </div> <div data-bbox="863 667 1082 880">  <p>Okskarbamazepin</p> </div> </div>	
<p>13. Benzodiazepin Türevleri</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="288 1025 778 1440"> <p>a. 1,4-Benzodiazepin Türevleri</p>  <p>Diazepam (R₁=CH₃, R₂=H, R₃=Cl) Klonozepam (R₁=H, R₂=Cl, R₃=NO₂)</p> </div> <div data-bbox="927 1025 1361 1395"> <p>b. 1,5-Benzodiazepin Türevleri</p>  <p>Klobazam</p> </div> </div>	
<p>14. GABA Türevleri</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="304 1585 555 1753">  <p>Gabapentin</p> </div> <div data-bbox="671 1585 954 1753">  <p>Vigabatin</p> </div> <div data-bbox="1042 1541 1385 1753">  <p>Progabit</p> </div> </div>	

Tablo 3. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

C. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Epilepsi patofizyolojisinde, santral sinir sistemine ait çok sayıdaki nöron paroksizmal, eksefif ve hiperkronik deşarjlarla beynin elektrokimyasal dengesinde değişiklikler meydana getirerek normal beyin fonksiyonlarını bozar (24). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların da nihai olarak nöron eksitasyonu ile nöron inhibisyonu arasındaki dengeyi değiştirerek etki ettikleri bilinmektedir (39). Bu etki, hücreseel düzeyde 3 farklı mekanizma ile sağlanabilmektedir:

- Voltaja duyarlı iyon kanallarının modülasyonu
- İnhibitör iletimin kuvvetlendirilmesi
- Eksitator iletimin azaltılması

Buna göre antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları da,

- (1) Doğrudan veya dolaylı olarak nöron boşalmalarına aracılık eden voltaja duyarlı iyon kanallarının aktivitesini etkilemek suretiyle hücre uyarılabilirliğini değiştiren antiepileptik ilaçlar
- (2) Eksitasyonu inhibe eden antiepileptik ilaçlar
- (3) İnhibisyonu arttıran antiepileptik ilaçlar

olmak üzere 3 farklı başlık altında incelenecektir (26, 39, 44).

1. Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren İlaçlar

Nöronların normal dinlenme membran potansiyeli, hücre içi elektrolit konsantrasyonunun sürdürülmesiyle sağlanır. Bu durumda hücreler arası sıvıya göre hücre içinde potasyum iyonu konsantrasyonu fazla, sodyum iyonu konsantrasyonu azdır. Aksiyon potansiyeli oluşturacak düzeyde bir eksitator postsinaptik

depolarizasyon gerçekleştiğinde sodyum iyonu hücre içine yönelir, repolarizasyon sırasında ise bu olayın tam tersi gerçekleşir. Epilepside hipersenkronik boşalmaların başlangıcında ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu azalır, hemen ardından ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu ise artar **(33)**.

Hücre uyarılabilirliğini değiştiren ilaçlar, antikonvülzan etkilerini sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarının voltaj aktivitesini doğrudan veya dolaylı olarak değiştirme suretiyle gösterirler **(39)**.

a. Sodyum Kanalları

Voltaja duyarlı sodyum kanalları, sinir sistemindeki hücre ve hücre ağında, hareket sisteminden kavrama ve bilince kadar birçok durumla ilgili impulsları iletme işleminde önemli rol oynayan yapılardır. Bu kanallar protein yapısında olup sodyum iyonunun iletimini düzenlemek için değişik safhalarda değişik konformasyonlarda bulunur **(25)**.

Hodgkin ve Huxley, 1950' li yıllarda geliştirdikleri voltaj kısıkcı tekniği sayesinde hücreler arası iletim döngüsünde uyarılma fazından sodyum akımının sorumlu olduğunu ortaya çıkarımlardır. Fakat o tarihte bu akımı açıklamak için gerekli moleküler korelasyon teknikleri olmadığından voltaja duyarlı sodyum kanalları 3 durum ile karakterize edilmiştir. Bunlar voltaja duyarlı aktivasyon, hızlı inaktivasyon ve seçici iyon geçirgenliğinin sağlandığı dinlenme halidir **(25)**. Normal membran potansiyelinde çoğu sodyum kanalı, iyon iletiminin olmadığı dinlenme durumundadır. Kanallar kapalı ve yalıtkan durumdadır. Membran potansiyeli artmaya başlayınca sodyum akışını sağlayan kanal konformasyonel değişiklikle açılarak sodyum iyonlarının hücre içine girişini sağlar. Bu durum membran potansiyelinin daha da artmasına, kanalların daha çok açılmasına ve aksiyon

potansiyelinin oluşmasına neden olur. Açık olan bu kanallar, milisaniyeler kadar kısa bir sürede kapanarak sodyum iyonu akımını durdurur. Buna “inaktivasyon fazı” denir ve inaktif kanalların tekrar aktivasyonu ile membran potansiyeline de bağımlı olarak dinlenme fazına geçerler **(25)**. Membranın repolarizasyonu ile tekrar dinlenme durumuna geçen voltaja duyarlı sodyum kanalları, yeni bir depolarizasyon dalgasına kadar bu halde kalırlar. Beyin sodyum kanalları, kimyasal yapıları farklı olan birçok önemli antiepileptik ilacın moleküler hedefidir **(51)**.

Günümüzde kullanılan antikonvülzan ilaçlardan, voltaja duyarlı sodyum kanallarını etkileyen moleküller bildirilmiştir. Bu grubun ilk örneği fenitondur. 1938’deki keşfinden bu yana fenitoin, parsiyel ve jeneralize tonik-klonik tutarıkların sedasyon oluşturmadan baskılamasında kullanılmıştır. Karbamazepin de jeneralize (tonik-klonik) ve parsiyel (fokal motor veya kompleks parsiyel) tutarıkları fenitoin benzeri mekanizma ile sodyum kanallarını bloke etmek suretiyle antikonvülzan etki göstermektedir. Yeni jenerasyon ilaçlardan olan lamotrijinin de temel etki mekanizması sodyum kanal blokajıdır.

Fenitoin, karbamazepin, lamotrijin ve voltaja duyarlı sodyum kanallarını modüle eden diğer grup ilaçların iyonların iletim boşluğunda reseptöre bağlanarak aynı zamanda da lokal anestezi etki gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, yapısal farklılıklarına rağmen, lokal anestezi ile antikonvülzan etkili bu ilaçların benzer şekilde blokaja neden olmaları, sodyum kanalı ve altünitelerinde aynı veya çok benzer reseptör bölgelerine bağlandıklarını göstermektedir **(25)**.

Ayrıca birçok anilid türevi ilaç adayı bileşik, antikonvülzan etkilerini voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek göstermektedir **(2, 12, 13, 26, 39, 44, 51)**.

b. Kalsiyum Kanalları

Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları, merkezi sinir sisteminde uyarılabilen hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için kritik unsurlardandır (25).

Bu kalsiyum kanalları, beraber oldukları sodyum kanalları ile ortak yapısal elemanlar ve benzerlikler taşır. Aktive oldukları membran potansiyeline göre yüksek ve düşük eşikli olarak sınıflandırılmaktadır. Düşük eşikli T-tip kalsiyum kanalları jeneralize absens tutarıklardan sorumlu olduğu düşünülen beyin bölgesindeki nöronlarda yer alır (39). Klordiazepoksit ve etosüksimit'in antikonvülzan profillerinin kısmen T-tip kalsiyum kanallarını bloke etmelerine bağlı olabileceği vurgulanmaktadır (42).

Yüksek eşikli kalsiyum kanalları ise farmakolojik özelliklerine bağlı olarak L, N, P, Q ve R tiplere sahiptir. N, P, Q tipi kanallar sinapslardaki nörotransmitter salınımından sorumlu olarak kabul edilir (24).

c. Potasyum Kanalları

Potasyum kanalları membran potansiyelindeki değişikliklere duyarlı olan, yapısal ve fonksiyonel olarak membran dinlenme potansiyelinin düzenlenmesi, hücre uyarısı eşiğinin belirlenmesi, aksiyon potansiyeli repolarizasyonu ve postsinaptik eksitabilitenin belirlenmesi gibi hayati önemi olan görevlere sahip iyon kanalları topluluğudur (25).

Potasyum kanalları sodyum kanallarının aktivasyonunu takiben membranın repolarizasyonundan sorumludur. Voltaja duyarlı potasyum kanallarının doğrudan aktive olması, nöron membranını hiperpolarize ederek aksiyon potansiyelinin ateşlenmesini sınırlar (39). Potasyum kanal aktivatörlerinin bazı deneysel epilepsi

modellerinde antikonvülzan aktivite gösterdiği, buna karşın kanal blokörlerinin ise tutarıklara yol açtığı bildirilmektedir (39, 44).

Potasyum kanalları antiepileptik ilaç geliştirilmesinde üzerinde en az çalışılan hedeftir (25).

Antiepileptik ilaç adayı olarak klinik deneme aşamasında bulunan retigabin'in, membran stabilizasyonunu gerçekleştiren potasyum kanallarını, etkin ve selektif bir şekilde açan ilk antiepileptik ilaç olduğu rapor edilmektedir (7). Voltaja duyarlı potasyum kanalları, antiepileptik ilaç geliştirilmesi çalışmalarında önemli bir rasyonel hedef haline gelmiştir (44).

2. Eksitasyonu İnhibe Eden İlaçlar

Glutamat, santral sinir sisteminin, en önemli ve en hızlı etki eden eksitatör aminoasididir (39, 41, 42). Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun epilepsinin de dahil olduğu, farklı birçok nörolojik rahatsızlığın patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir (33, 42). Nörofarmakolojik olarak, eksitatör karakterli glutamaterjik iletim ile inhibitör karakterli GABAerjik iletim arasında ortaya çıkan dengesizliğin, epileptik tutarıkları oluşturan ana faktör olduğu da bildirilmektedir (36, 42). Rasyonel strateji ile planlanan antiepileptik ve nöroprotektif ilaç geliştirme programlarında, glutamaterjik iletimin inhibe edilmesi ana moleküler hedeflerden biri haline gelmiştir (33, 36, 41, 44).

Glutamat reseptörleri, metabotropik (mGluR) ve iyonotropik (iGluR) olarak iki ana büyük gruba ayrılmaktadır (39, 42). Metabotropik glutamat reseptörleri de, Grup I, Grup II ve Grup III olmak üzere üç farklı alt gruba ayrılmış olup, bunların G-protein bağlantılı, büyük ölçüde presinaptik olduğuna ve nörotransmitter salınmasını

kontrol ettiklerine inanılmaktadır. Buna karşın, iyonotropik glutamat reseptörleri, selektif agonistlerine göre AMPA [α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit], kayinat [3-karboksimetil-4-(1-metiletenil)pirolidin-2-karboksilik asit] ve NMDA [*N*-metil-*D*-aspartat] reseptörleri olmak üzere üç alt gruba ayrılır. İyonotropik glutamat reseptörlerinden AMPA ve kayinat alt tiplerinin, hızlı eksitator iletimde görev aldığı, NMDA reseptörlerinin ise, membran dinlenme potansiyelinde hareketsiz olduğu, uzun depolarizasyon süreçlerinde ise aktive olduğu bilinmektedir (39). NMDA reseptörleri aktive olduklarında, iyon kanalları üzerindeki etkilerine bağlı olarak, monovalan (esas olarak sodyum) ve divalan (esas olarak kalsiyum) katyonların hücre içine girişine yol açarlar (41). NMDA reseptörleri ile birlikte bulunan katyon kanallarının, epilepsi tutarıklarının ortaya çıkışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Deneysel hayvan modellerinde, NMDA reseptör antagonistlerinin antikonvülzan yanıt oluşturduğu bilinmektedir (49).

a. NMDA Reseptörleri: Potansiyel olarak çeşitli ilaç bağlama bölgeleri taşımaktadır. Bu bölgeler eğer özetlenecek olursa;

- *L*-glutamat tanıma bölgesi (sentetik kompetitif antagonist ilaçlar için hedef bölge)
- Katyon kanalları ile birleşmiş bir bölge olan, fensiklidin ve ketimin gibi nonkompetitif antagonist tanıma bölgesi
- Mg^{+2} , Zn^{+2} ve poliamin türevler için (spermin ve spermidin) tanıma bölgeleri
- Mikromolar düzeyin çok altındaki konsantrasyonlarda dahi glisin'i tanıyan glisin tanıma bölgesidir (41, 42).

Santral sinir sisteminin önemli inhibitör amino asitlerinden biri olan glisin, postsinaptik glisin reseptörleri (striknine duyarlı Glisin_A reseptörleri) dışında,

NMDA reseptörleri üzerinde de kendine özgü, modülatör bir yöre (striknine duyarsız Glisin_B reseptörleri) taşır **(33, 41, 42)**. NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bu modülatör bölgede ancak glisin varlığında, glutamat ve dolayısıyla NMDA reseptörleri tarafından iyon kanal aktivasyonu gerçekleştirilebilmektedir. Glisin'in bu reseptör yöredeki etkisi o ölçüde önem taşımaktadır ki, bazı araştırmacılar glisin'in bu fonksiyonu için "NMDA reseptör modülatörü" yerine "glutamat koagonisti" terimini kullanmayı tercih etmektedir **(41, 42)**. Glisin'in, NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bu reseptör bölgesinde antagonist etki gösteren bileşiklerin (Glisin_B reseptör antagonistleri), epilepsinin de dahil olduğu birçok farklı akut ve kronik santral sinir sistemi hastalığında terapötik olarak yararlı olacakları düşünülmektedir **(33, 36, 41)**.

Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde NMDA reseptörleri oldukça önemli bir hedefi oluşturmakta ve kompetitif ya da nonkompetitif NMDA reseptör antagonistleri geniş bir antikonvülzan aktivite spektrumu göstermektedir **(24, 36)**. Ancak glutamaterjik iletimin bazı çok önemli fizyolojik olaylarda (öğrenme ve bellek üzerinde) ve patofizyolojik olaylarda (akut ve kronik nörodegradasyonda) karmaşık işlevleri, bu sisteme dönük ilaç tasarımında problemler yaratmaktadır. NMDA reseptör blokörlerinin yan etkileri arasında nörodegradasyon, psikomimetik etkiler ve öğrenme yeteneğinde bozulmalar özellikler öne çıkmaktadır **(36, 42)**. NMDA reseptörlerinin glisin yöresinde antagonist etki gösteren NMDA reseptör antagonist bileşiklerin (Glisin_B reseptör antagonistleri) ise, klasik NMDA reseptör blokörlerinin yan etkileri arasında öne çıkan nörodegradasyon, psikomimetik etkiler ve öğrenme yeteneğinde bozulmalar gibi istenmeyen etkiler taşımadıkları ve bu nedenle de daha iyi terapötik indekse sahip oldukları düşünülmektedir **(33, 36)**.

Sayılan nedenlerden ötürü, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde Glisin_B reseptör antagonizması rasyonel bir moleküler hedef olarak görülmektedir **(33, 36, 41, 44)**.

Tedavide kullanılan ilaçlar arasında felbamat'ın diğer mekanizmalar yanında NMDA reseptörleriyle etkileştiği ve aktivitesinin bu etkiye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür **(36)**.

b. AMPA reseptörleri: NMDA reseptörlerine benzer denebilecek şekilde liganda duyarlı katyon kanallarından Ca⁺² akışına aracılık eder **(42)**. Bu reseptörlerin ligandların bağlanıp reseptör fonksiyonlarını yönetebilecekleri çoklu bağlanma bölgeleri vardır. Presinaptik nörondan glutamat salınımı ile onun postsinaptik nörondaki AMPA reseptörlerine bağlanması hücre içine katyon akışına neden olurken, bir yandan da eksitotoksik olayları engellemek için reseptörün duyarsızlaşmasına sebep olur **(20)**.

AMPA glutamat reseptörlerinin serebral korteks, talamus, amigdala, hipokampus ve basal ganglia gibi önemli epileptojenetik bölgelerinde bulunduğu bilinmektedir **(20)**.

AMPA reseptör ligandları benzodiazepinler ve sodyum kanal blokörleri gibi ilaçlara kıyasla yeni oldukları için epilepsi tutarıklarını engelleme potansiyelleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Talampanel adlı AMPA reseptör antagonisti epilepsi tutarıklarının engellenmesinde faz II klinik deneyleri süren yegane bileşiktir **(20)**.

AMPA reseptör antagonistleri kompetitif ve non-kompetitif olmak üzere ikiye ayrılır. Hem kompetitif hem de non-kompetitif antagonistler MES testi ve hayvan epilepsi modellerinde kullanılan kimyasal konvülzanlara karşı tutarıkları

engellemektedir. Fakat AMPA reseptör antagonistlerinin kullanılması ile ilgili varolacağı düşünülen potansiyel problem MES testine karşı yapılan testlerde terapötik dozun hareket sisteminde sakatlığa yol açacak toksik doza yakın olmasıdır. Bütün bu verilere rağmen AMPA reseptör antagonistleri ile ilgili çalışmalar sürmekte olup, bu antagonistlerin epilepsinin semptomatik tedavisinde ve uzun süreli tutarlıkların ardından meydana gelen beyin hasarını önlemekte etkili olacağı düşünülmektedir (20).

3. İnhibisyonu Arttıran İlaçlar

Santral sinir sisteminin majör inhibitör transmitterleri GABA ve glisin'dir. Gerek deneysel hayvan epilepsi modellerinde gerekse epilepsili hastalarda beyin GABA fonksiyonlarında değişiklikler meydana geldiği, GABA'nın etkinliğinin arttırılmasının antikonvülzan yanıt oluşturduğu bilinmektedir (10). İlerleyen bölümlerde de bahsedileceği gibi, bazı antiepileptik ilaçlar santral sinir sisteminde GABA düzeyini arttırmaktadır (9, 39, 44, 59). Günümüzde etkin, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde en başarılı rasyonel strateji, GABAerjik iletimin güçlendirilmesi olmuştur (44). GABA, SSS de yer alan ve sinaptik geçişi ve nöron uyarılmasını kontrol eden majör inhibitör transmitter olarak, postsinaptik iyon kanallarını aktive ederek klorür iyonlarının hücre içine girişini arttırır ve nöronları hiperpolarize ederek eksitabilitelerini azaltır. Bu nedenle GABA aşırı senkronize deşarjları lokalize ederek yayılmalarını engeller (49). GABA, GABAerjik nöronlarda *L*-glutamik asitten glutamat dekarboksilaz (GAD) enziminin katalizlediği dekarboksilasyon tepkimesiyle oluşur. GABA'nın yıkılması ise, GABA transaminaz (GABA-T) enzimiyle süksinil semialdehite dönüşmesi sonucunda gerçekleşir.

GABA'nın GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere üç alt reseptörü bulunmaktadır (42).

Yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü, GABAerjik sistemde, GABA'nın metabolizması, salınması, taşınması ve spesifik reseptörlerinin aktivasyonu, yeni antiepileptik ilaçların hedefini oluşturmaktadır. (10). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında, GABA anabolizmasını stimüle eden bir ilaç bulunmamakla beraber, GABA'nın lipofil siklik analogu olarak sentez edilen gabapentin'in ve valproik asit'in GAD'ın aktivitesini arttırdığı yolunda bulgular saptanmıştır (10). Sinaptik aralığa salınan GABA'nın inaktivasyon yollarından biri sinir uçlarına ve glial hücrelere geri emilimidir. Bu emilimin inhibe edilmesi sinaptik aralıktaki GABA konsantrasyonu artırır (24). Nipekotik asit, GABA geri emilim inhibitörü olarak aktivite göstermesine karşın kan-beyin engelini aşmadığı için tedavide lipofil bir analogu olan antiepileptik ilaç tiyagabin geliştirilmiştir (7, 39). GABA'nın, GABA-T enzimi tarafından yıkılmasının engellenmesi diğer bir rasyonel ilaç tasarım hedefi olmuştur. Son yıllarda tedaviye giren vigabatrin, geri dönüşümsüz bir şekilde GABA-T'yi inhibe eden ilk antiepileptik ilaçtır (10, 39, 63). Bir ön ilaç olan vigabatrin, GABA-T enzimiyle aktif metabolitine dönüşür. Bu aktif metabolit, enzimin aktif yoresine Michael katım tepkimesiyle irreversibl bağlanarak enzimi inaktive eder (10, 63). GABA, hızlı inhibitör etkilerinin çoğunu iyonotropik GABA_A reseptörleriyle gerçekleştirir. Bunlar, klorür kanallarına bağlı olan majör GABA reseptörleridir (10). GABA_A reseptör kompleksinin antikonvülzan ilaçların farmakolojisinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (24, 26, 42). GABA'nın ön ilacı gibi davranarak kan-beyin engelini kolaylıkla aşabilen lipofil bir GABA türevi olan progabit, GABA_A reseptörleri düzeyinde agonist etki oluşturan bir antiepileptiktir

(49). GABA_A reseptör kompleksi çeşitli allosterik modülatör yöreler taşır. Bu allosterik yöreler, GABA agonist/antagonist yöresi, benzodiazepin yöresi, barbitürat yöresi, pikrotoksin yöresi, steroid yöresi ve diğer modülatör yöreler olarak sınıflandırılabilir (10, 42).

1,4-Benzodiazepin ve 1,5-benzodiazepin türevleri, benzodiazepin reseptör yörede GABA'nın etkisini modüle etmektedir (24, 63). Bu yöre ile etkileşen ligandlar, GABA_A reseptörlerinin aracılık ettiği inhibisyonu kuvvetlendirmektedir. Bu inhibisyon, reseptör aktivasyonunu takip eden klorür kanallarının açılma hızının değiştirilmesiyle ortaya çıkmaktadır (24, 42). Barbitürat yöre ise, barbitürat analoglarının anestezik ve antikonvülzan etkilerine aracılık etmektedir (42).

GABA'dan sonra santral sinir sisteminin en yoğun inhibitör amino asidi glisin'dir. Glisin geniş bir grup motor ve duyuşal fonksiyonu kontrol etmekte ve muhtemelen GABA ile birlikte faaliyet göstermekte ve bazı hücrelerde de birlikte bulunmaktadır (9, 10). Glisin'in postsinaptik reseptörleri striknin'e duyarlı Glisin_A reseptörleridir. Bu reseptörler, GABA_A reseptörlerine benzemekte, aktivasyonları klorür kanallarını açarak, hücre içine klorür girişine yol açmakta, bunun sonucunda da nöron membran potansiyelini hiperpolarize etmektedirler. Ayrıca, hatırlanacağı gibi glisin'in glutamat koagonisti olarak NMDA reseptörleri üzerindeki modülatör reseptör yöresine (striknin'e duyarsız Glisin_B reseptörleri) daha önce değinilmişti. Glisin_A reseptörleri üzerinde agonist etki gösteren bileşiklerin potansiyel antikonvülzan olduğu, spastisite tedavisi yanı sıra kas gevşetici ve ağrı dindirici etki potansiyeli taşıyacakları bildirilmektedir (9, 10, 40). Bu reseptörler üzerine, glisin dışında β -alanin ve taurin de agonist etki göstermektedir. Ancak bu bileşikler, özgünlükten ve yüksek afiniteden yoksundurlar (10, 28, 64). Tedavide kullanılan

antiepileptik ilaçlar arasında glisin reseptörleri ile etkileşerek etkisini gösteren bir ilaç bulunmamaktadır **(10)**. Glisin, GABA'nın aksine, proteinlerin yapısına katılmakta ve nörotransmitter olması yanında bazı önemli metabolik yollarda metabolit olarak yer almaktadır. Bu nedenle glisin hemen hemen tüm dokularda bulunmaktadır. Glisinerjik sistemin inhibitör etkinliğini hedefleyen ilaçların, glisin'in sözü edilen farklı metabolik yollarına bir şekilde müdahale ederek ciddi yan etkiler oluşturma riski bulunmaktadır **(10)**.

Günümüzde kullanılan bazı antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları Tablo 4'de verilmiştir **(19)**.

Antiepileptik İlaç	GABA aracılığı ile eksitasyonun arttırılması	Na kanal blokajı	Ca kanal blokajı	Glutamat inhibisyonu	Diğer
Benzodiazepinler	+	+			
Karbamazepin		+			
Etosüksimit			+ (T tip)		
Fenobarbital	+	+		+	
Fenitoin		+			
Valproat	+	+			+
Gabapentin			+ (L tip)		
Felbamat	+	+		+	
Lamotrijin		+	+ (L tip)		
Levatirasetam					+
Okskarbazepin		+	+ (L tip)		
Tiyagabin	+				
Topiramet	+	+	+ (L tip)	+	+
Vigabatrin	+				
Zonisamit		+	+ (T tip)	+	+

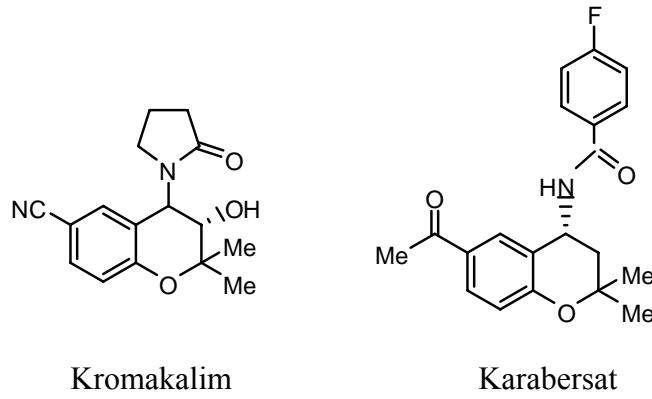
Tablo 4. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

D. YENİ ANTİKONVÜLZAN İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİNE DÖNÜK ÇALIŞMALAR

Yeni antikonvülzan ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar, farklı kimyasal yapı taşıyan antikonvülzan etkili birçok molekülün ortaya çıkmasına yol açmıştır. Son 5 yıl içinde dörtbinin üzerinde bileşiğin Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı (ADD) çerçevesinde çalışıldığı bilinmektedir (45). Farklı kimyasal yapı taşıyan bu bileşiklerle ilgili bir özet aşağıda sunulmaktadır.

1. Karabersat Türevi Bileşikler

Karabersat, kromakalim bileşiğinin yapısal modifikasyonu ile elde edilmiştir (Şekil 1). Kromakalim antihipertansif ajanlardan biri olup ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açılması sonucu vasküler düz kaslarda relaksasyon meydana getirir. Santral sinir sistemine hızlıca penetre olabilen potasyum kanalı aktivatörleri, epilepsi tedavisinde terapötik potansiyele sahiptir. Kimyasal olarak yeni bir antikonvülzan bileşik olan karabersat, santral sinir sisteminde stereospesifik bir bağlanma bölgesinde etkisini göstermektedir. Karabersat, karbamazepin ve limotrijine oranla sıçandaki tutarık modellerinde oral antikonvülzan etki açısından eşit veya daha fazla etki göstermektedir. Karabersat günümüzde epilepsi tedavisi ve migren profilaksisi için kullanılmaya başlanmıştır.



Şekil 1

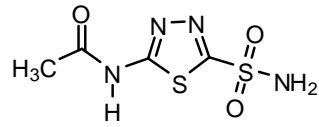
2. Sülfonamit Grubu Taşıyan Bileşikler

Antikonvülzan etkili asetazolamit ve metazolamit bu grubun eski üyelerindedir. Bu ilaçlar beş üyeli heterosiklik halkaya sahip olup sülfonamit grubu, karboksamit grubu ve 1,3,4-triazol çekirdeği taşıyan karbonik anhidraz inhibitörleridir. Topirammat ve zonisamit gibi bazı yeni sülfonamit türevi karbonik anhidraz inhibitörü ilaçlar da epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Karbonik anhidraz enzim inhibitörü olan bu ilaçlar eritrositlerde ve beyinde gerçekleştirdikleri enzim inhibisyonuyla CO₂ birikmesine yol açarlar. Bu etkinin yanı sıra, sodyum kanalları ve AMPA/kainat reseptör blokajı, GABAerjik iletimin artırılması gibi muhtelif başka etki mekanizmaları da bu gruptaki bazı ilaçlar için öngörölmüş ve kanıtlanmış mekanizmalardır. Asetozolamit ve metazolamit klinikte bazı epilepsi türlerinde hala kullanılmasına rağmen, antiepileptik ajanlar içinde küçük bir sınıfı oluşturmaktadır.

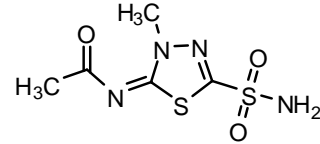
Bir grup araştırmacı, karbonik anhidraz inhibitörü özellik gösteren bir grup sülfonamit türevi bileşik geliştirmiştir. Valproil ve başka lipofilik gruplar içeren aromatik/heteroaromatik sülfonamitlerin potansiyel karbonik anhidraz özelliklerinin

yanı sıra antikonvülzan etkileri de saptanmıştır. Asetazolamitin valproil türevi 5-valproilamido-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiği farelerde MES testine karşı güçlü antikonvülzan özellikler göstermiştir (Şekil 2).

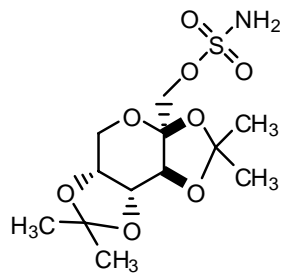
Bir başka çalışmada, potansiyel karbonik anhidraz inhibitörü olan 1,3,4-tiyadiazol-sülfonamid türevi bileşik grubu, 5 konumuna çeşitli alkil/arilkarboksamido ve sülfonamido gruplarının süstitüsüyonuyla hazırlanmış ve antikonvülzan aktivite açısından değerlendirilmiştir. Buna göre, 5-benzoilamido-, 5-toluensülfonamido-, 5-adamantilkarboksamido- ve 5-pivaloilamido-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid gibi lipofilik türevlerin antikonvülzan özellikleri konusunda ümit verici etkilerinin olduğu saptanmış; hem antikonvülzan hem de seçici serebrovasküler ilaçların geliştirilmesinde hedef olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (45).



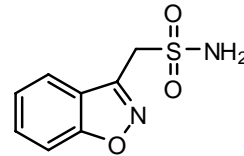
Asetazolamit



Metazolamit



Topiramamat



Zonisamit

Şekil 2

3. Amino Asit Türevleri

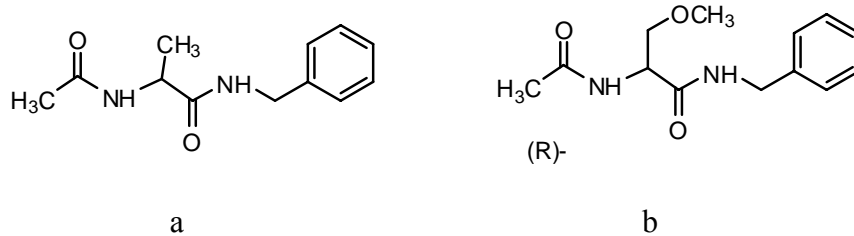
Amino asitlerin terminal azot ve α -karbondan hazırlanan türevlerinin potansiyel antikonvülzan etki gösterdiği bilinmektedir. Son yıllarda Kohn ve arkadaşları bir grup antikonvülzan etkili fonksiyonalize amino asit (FAA) türevi bileşik rapor etmiştir (Şekil 3).



Fonksiyonalize Amino Asitler

Şekil 3

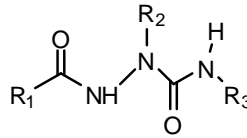
Yaklaşık 250 bileşik üzerinde yapılan yapı-etki çalışmaları sonucunda 12 bileşikte MES testine karşı fenitoine eşdeğer veya daha yüksek oranda antikonvülzan etki saptanmıştır. *N*-benzil-2-asetamidopropiyonamit (Şekil 4a) bu seride çekirdek yapı olarak alınmış olup yapılan araştırmalar sonucunda (*R*)-*N*-benzil-2-asetamido-3-metoksipropiyonamit bileşiği en etkin bileşik olarak belirlenmiştir (Şekil 4b). Bu bileşik nöropatik ağrı ve epilepsi tedavisi için Faz II klinik çalışma aşamasındadır.



Şekil 4

Fonksiyonize amino asitler üzerinde yapılan detaylı yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları N- terminal yapısının aktivite için önemini ortaya çıkarmıştır (Şekil 3). İlk FAA tasarımında N- terminal amin grubu lipofilitenin artırılması için amit grubu olarak korunmuştur. Detaylı çalışmalar, potansiyel antikonvülzan aktivite açısından asetamido grubunun önemini ortaya çıkarmıştır ve bu grubun büyütülmesinin etkiyi azalttığını göstermiştir. Bununla beraber FAA türevlerinde asetamido grubunun metil, metoksi, hidroksil, asetoksi veya halojenle yer değiştirdiği durumlarda aktivitenin azaldığı saptanmıştır.

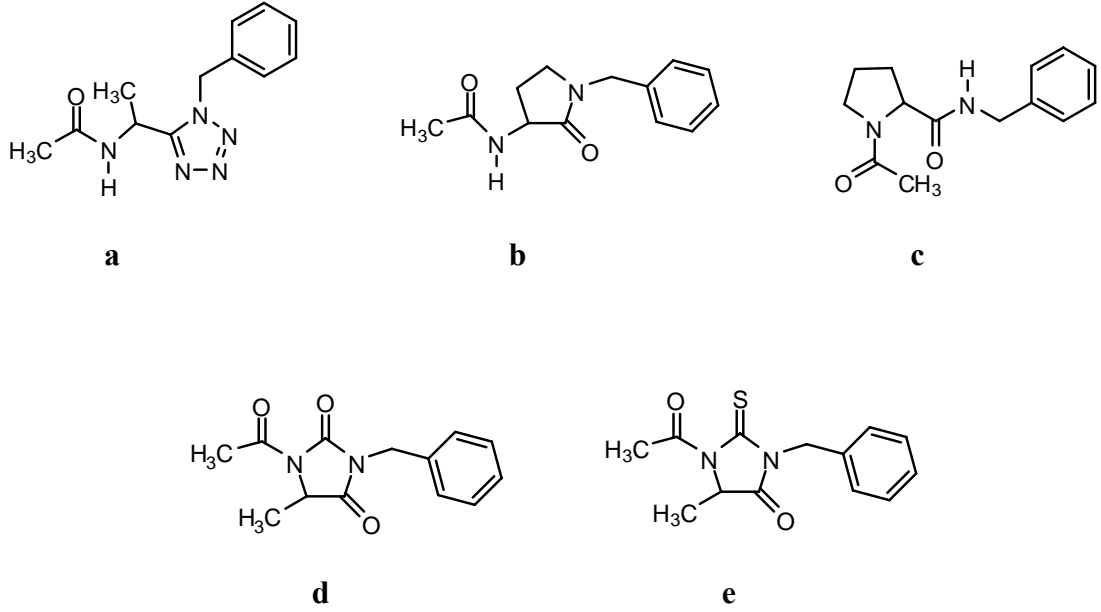
Yine yapısal modifikasyonlar sonucunda FAA bileşiklerinde 2 konumundaki karbon azotla değiştirilmiş ve semikarbazit türevleri elde edilmiştir (Şekil 5). Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar bu bileşiklerin de belirgin antikonvülzan etki gösterdiğini fakat karşılık geldikleri amino asit türevleri kadar etkili olmadıklarını ortaya koymuştur.



Şekil 5

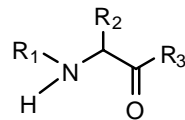
Antikonvülzan etkili FAA türevlerinin konformasyonel olarak sınırlandırılmış türevleri de incelenmiştir. Şekil 4'de görülen *N*-benzil-2-asetamidopropiyonamid bileşiğinde yola çıkarak 1,5-disüstitüe tetrazol (Şekil 6a), 3-süstitüe-1-benzilpirolidin-2-on (Şekil 6b), pirolin (Şekil 6c) ve tiyohidantoinler (Şekil 6d-6e) gibi peptidomimetik FAA türevleri de hazırlanmıştır. Konformasyonel kısıtlamanın farmakolojik aktiviteye katkısı saptanamamakla beraber yeni yapı etki ilişkileri de

geliştirilmiştir. Hidantoin (Şekil 6d) ve tiyohidantoin (Şekil 6e) türevlerinin MES testine karşı fareler ve sıçanlarda fenitoin ile karşılaştırılabilecek ölçüde aktivite taşıdığı saptanmıştır.



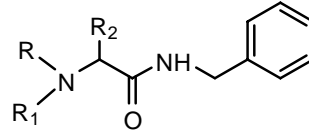
Şekil 6

Fonksiyonize amino asit yapısında terminal azotun dahil olduğu amit grubunun feniletıl, stırl ve feniletınıl gibi gruplarla değiştirilmesiyle fonksiyonize amino ketonlar (FAK) elde edilmiştir (Şekil 7). Bu bileşiklerin karşılık geldikleri FAA bileşiklerine nazaran daha iyi antikonvülzan etki gösterdikleri saptanmıştır.



Şekil 7

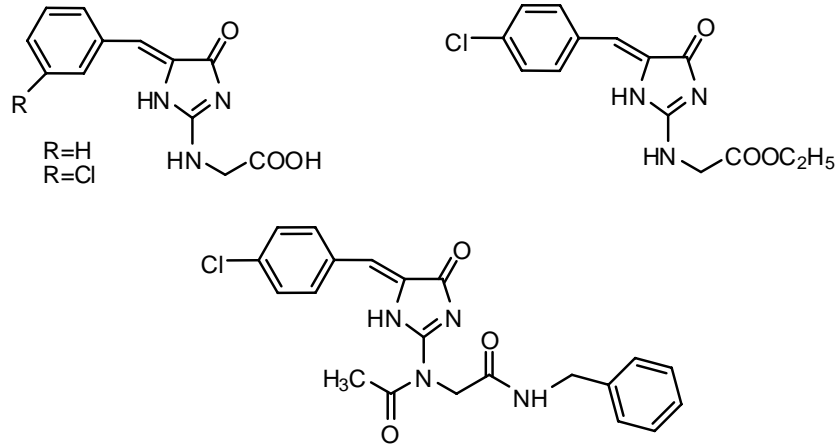
Şekil 3’de ana yapısı gösterilen fonksiyonalize amino asit fenil yapısında asetamido grubunun aminle değiştirilmesiyle amino asit amitleri (AAA) elde edilir (Şekil 8). Bu bileşiklerin karşılık geldikleri FAA bileşiklerine oranla sudaki çözünürlükleri daha fazladır.



Şekil 8

Amino asit amitleri de potansiyel antikonvülzanlar olmakla beraber terminal amino grubu metabolik değişime açıktır.

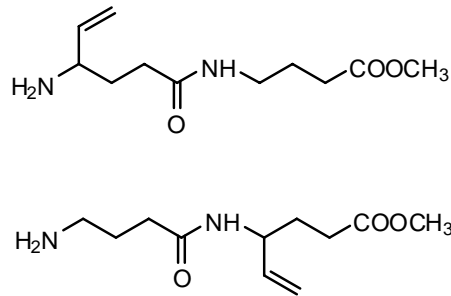
Bir grup araştırmacı, ariliden imidazolin-4-on amino asit türevleri üzerinde çalışmıştır. Glisin, modifiye glisin veya α -alanin ve modifiye α -alanin gruplarını içine alan bazı ariliden(aril)-imidazolidin-4-on türevlerinin yeni ligandlar olarak glisin-NMDA bağlanma bölgesine ilgileri ve antikonvülzan özellikleri araştırılmıştır. Şekil 9’ da gösterilen üç bileşiğin MES testine karşı belirgin bir aktivite gösterdikleri saptanmıştır (45).



Şekil 9

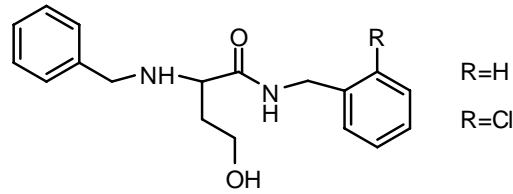
4. γ -vinil GABA Analogları

Bir grup araştırmacı, γ -vinil GABA yapısındaki vigabatrinin sentezini gerçekleştirmiştir. Bu bileşikler vigabatrinin azot atomunun, GABA mimetik özellik gösteren GABA, γ -vinil GABA, valproik asit, izonipekotik asit ve nipekotik asit ile aillenmesiyle hazırlanmıştır. Bu bileşikler antikonvulzan etki göstermişlerdir. şekil 10’da rapor edilen iki vigabatrin türevi, vigabatrine göre daha aktif bulunmuştur (45).

Şekil 10. γ -vinil GABA analogları

5. γ -Hidroksibütirik Asidin *N*-Benzilamit Türevleri

Bütirik asidin γ -amino, γ -ftalimido, γ -asetoksi, γ -hidroksi süstitüe türevleri de yeni bir grup potansiyel antikonvülzan bileşik olarak görülmektedir. γ -Hidroksibütirik asidin α -süstitüentleri taşıyan *N*-benzilamit türevlerinin MES testine karşı en yüksek antikonvülzan etkiyi gösterdiği bilinmektedir. En yüksek aktivite gösteren iki bileşik α -(benzilamino)-*N*-benzil- γ -hidroksibütirik asit amidi ve α -(benzilamino)-*N*-(2-klorobenzilamit)- γ -hidroksibütirik asit türevidir (Şekil 11). Bu bileşikler MES testine karşı bu bileşiklerin karbamazepin ve fenitoine kıyasla daha az etkili iken, sodyum valproata kıyasla daha etkili antikonvülzan aktivite göstermiştir. Yapılan *in vivo* çalışmalarda da bu bileşiklerin farelerin merkezi sinir sistemini çeşitli şekilde etkiledikleri sonucu ortaya çıkmıştır.

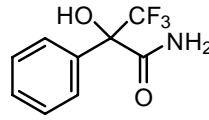


Şekil 11

Bu bileşik serilerinin yapı etki çalışmaları bazı yapısal elemanların antikonvülzan aktiviteden sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu yapısal elemanlar, *N*-benzilamit grubu, aril halkası gibi hidrofobik bir grup ve H-bağı donörü görevini yapabilecek bir grup olarak belirlenmiştir. Ayrıca MES aktivitesi için hidroksil grubunun gerekli olduğu, lipofilik grupların artması ile de antikonvülzan etkinin arttığı rapor edilmiştir (45).

6. Hidroksiamit Türevi Bileşikler

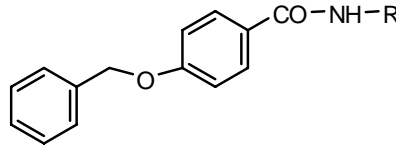
Broen ve arkadaşları bir grup yeni hidroksiamit türevi bileşik üzerinde çalışmış ve antikonvülzan aktivite testleri sonucunda 3,3,3-trifloro-2-hidroksi-2-fenilpropionamid bileşiğini (Şekil 12) lider molekül olarak belirlemişlerdir. Bu bileşik hem MES testine hemde scPTZ testine karşı aktivite göstermiş, fenitoine benzer antikonvülzan etkiye sahip ve oral olarak da etkili bir bileşik olarak rapor edilmiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda etki mekanizmasının, T-tipi Ca^{+2} akımının inhibisyonu olduğunu göstermiştir (45).



Şekil 12

7. Alkanolamit Türevi Bileşikler

Bir grup alkanolamit üzerinde çalışılmış en etkili bileşiğin *N*-(2-hidroksietil)-*N*-metilamit türevi olduğu sonucuna varılmıştır (Şekil 13) (45).

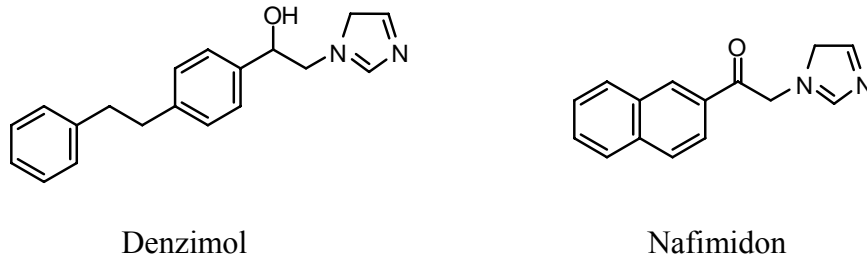


Şekil 13

8. (Arilalkil)imidazol Türevi Bileşikler

(Arilalkil)imidazol Türevi Bileşikler yapı olarak farklı gruplardandır. Bu grup antikonvülzanlara örnek olarak denzimol isimli (+/-)-*N*-[β-[4(β-feniletıl)fenil]-β-

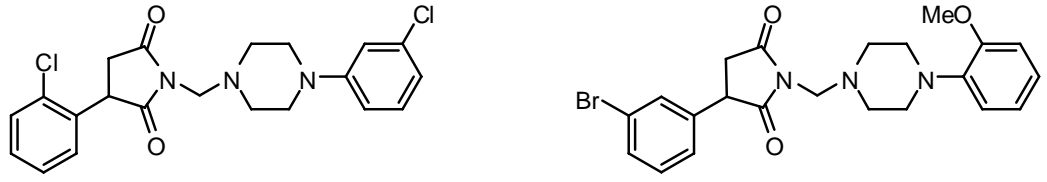
hidroksietil]imidazol molekülü ve nafimidon isimli 1-(2-naftoilmetil)imidazol molekülü verilebilir (Şekil 14). Yapı etki çalışmaları imidazol halkasına bağlı alkilen zincirinde karbonil, etilendioksi, metoksi, açiloksi ve hidroksil gibi oksijenli küçük fonksiyonel grupların varlığının antikonvülzan aktiviteyi arttırdığını ayrıca lipofilik aril grubunun varlığının da kan-beyin engelini geçiş için olumlu etki yarattığını göstermiştir. Alkilen zincirinde oksim ve eter oksim gruplarının oksijenli küçük gruplar olarak eklenmesi yeni bileşiklerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu bileşikler arasında da aktif türevler rapor edilmiştir (45).



Şekil 14

9. Pirolidin-2,5-dion Türevi Bileşikler

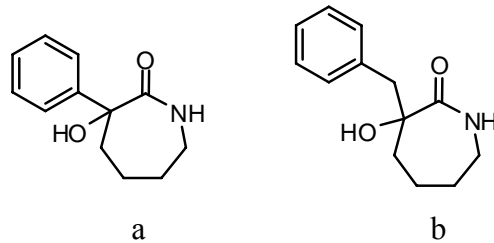
Etosüksimit, pirolidin-2,5-dion türevi bir bileşik olup halen epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. 3-Fenilpirolidin-2,5-dion türevi birçok bileşik azot atomuna çeşitli süstitüentler eklenmek suretiyle sentezlenmiş ve bir çoğunda antikonvülzan aktivite saptanmıştır. Şekil 15’de aktif olan iki bileşiğin formülü verilmiştir. Yapılan yapı etki çalışmaları sonucunda, pirolidin-2,5-dion çekirdeğinin 3 konumunda aromatik halkanın varlığı ve 4-(süstitüearil)piperazin grubunun gerekli olduğu saptanmıştır (45).



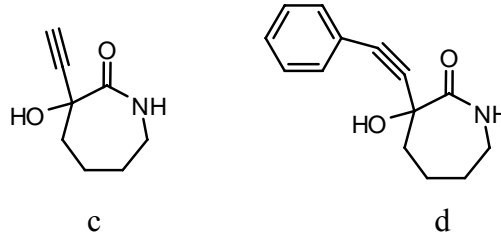
Şekil 15

10. Laktam Türevleri

Bir grup laktam türevi sentezlenip antikonvülzan aktiviteleri tayin edilmiştir. İçlerinden α -hidroksi- α -fenilkaprolaktam (Şekil 16a) MES testine karşı aktivite göstermiştir. Bu bilgi ışığında α -benzil- α -hidroksikaprolaktam (Şekil 16b), α -etininil- α -hidroksikaprolaktam (Şekil 16c), α -hidroksi- α -(feniletinil)kaprolaktam (Şekil 16d) türevleri sentezlenmiş; MES ve Rotarod testleri sonucunda α -benzil- α -hidroksikaprolaktam'ın karmaşık tutarıklarda etkili olduğu, α -etininil- α -hidroksikaprolaktam'ın ise petit-mal tutarıklarda aktif olduğu tespit edilmiştir. α -Hidroksi- α -(feniletinil)kaprolaktam türevinin etkin bir antikonvülzan olması ve Log P değerinin de arzu edilen bir düzeyde bulunması nedeniyle süstitüe alkinilkaprolaktamlar yeni bir antikonvülzan bileşik grubu olarak kabul edilmiştir (45).



Şekil 16

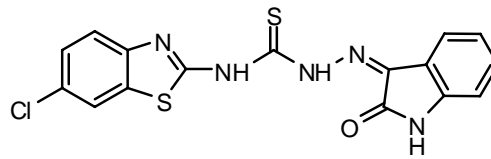


Şekil 16'nın devamı

11. Semikarbazon ve Tiyokarbazon Türevi Bileşikler

Dimmock ve arkadaşları bir grup semikarbazon, tiyosemikarbazon, bis-karbonhidrazon, aril, ariliden ve ariloksiarilsemikarbazon, asetilhidrazon ve oksamoihidrazon türevi bileşiği sentezlemiş ve antikonvülzan aktivitelerini tayin etmiştir. Yapı-etki çalışmaları semikarbazonların özel bir bağlanma bölgesine sahip oldukları sonucunu ortaya çıkarmıştır. Önerilen farmakoforik gereklilikler; hidrofobik grup olarak aril, -NHCO- grubuyla simgelenen hidrojen bağı oluşturucusu ve iki elektron donör sistem olarak sayılabilir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, [4-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-1-(3-izatinimino) tiyosemikarbazon] bileşiği MES ve scPTZ taramalarında olumlu sonuç vermiştir (Şekil 17). İzatin türevinin antikonvülzan aktivitesi bilindiği için bu molekül hem tiyosemikarbazon hem de izatin gruplarını içerecek şekilde tasarlanmıştır. Bu bileşik MES ve scPTZ testlerine karşı valproat'tan daha etkin bulunmuştur (45).

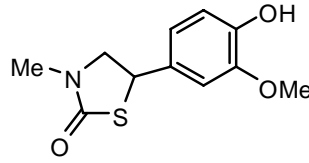


Şekil 17

12. Tiyadiazol ve kinazolin-4(3*H*)-on Türevi Bileşikler

Bir grup yeni tiyadiazolil ve tiyazolidinonil kinazolin-4(3*H*)-on türevi bileşik sentezlenmiş ve aktiviteleri diğer antiepileptik ilaçlarla kıyaslanarak saptanmıştır.

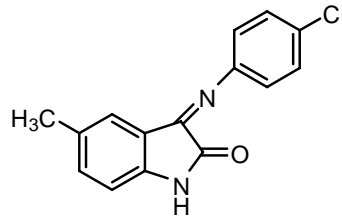
Şekil 18' de gösterilen ise etkili bileşik olarak bildirilmiştir (45).



Şekil 18

13. İzatin Türevi Bileşikler

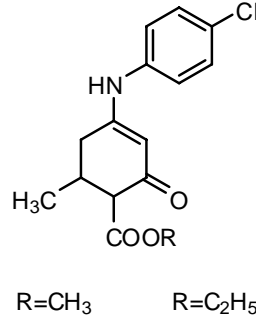
İzatin (1,3-dihidro-indol-2-on) türevlerinin antikonvülzan aktivite gösterdiği bilinmektedir. İzatinin hidrazonları, Schiff bazları ve Mannich tepkimesiyle hazırlanan bazları da önemli aktiviteler göstermiştir. Bu türevler içinde [3-(4-kloro-fenilimino)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-on] bileşiği, fenitoin'den daha az nörotoksik olup, sodyum valproattan daha fazla koruma sağlamıştır (Şekil 19) (45).



Şekil 19

14. Enaminon Türevi Bileşikler

Scott ve arkadaşları anilin ve benzilamin grubu ile piridin, fenotiyazin gibi çeşitli heterosiklik halkalar taşıyan bir grup enaminon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Enaminon türevi olarak anilin serisinin prototipi olarak metil 4-[(4-klorofenil)amino]-6-metil-2-okso-3-siklohekzen-1-karboksilat bileşiği hazırlanmıştır. Bu bileşiğin etil analogu aktivite açısından ümit verici sonuçlar vermiştir (Şekil 20) (45).



Şekil 20

E. ANTİKONVÜLZAN AKTİVİTENİN TAYİNİ AMACIYLA

KULLANILAN BİYOLOJİK TESTLER

İlaçların ve ilaç olarak tasarlanan potansiyel antikonvülzan bileşiklerin, antikonvülzan aktivite taşıyıp taşımadığı ve hangi epilepsi tiplerinde etkili olabileceğini saptamada kullanılan çeşitli deneysel hayvan modelleri vardır. Bu hayvan modelleri antikonvülzan bileşiklerin klinik öncesi değerlendirilmesinde büyük önem taşır. Deneysel modeller 3 ana başlık altında toplanabilir (19, 34, 67).

1. Elektrik Uyarısıyla Oluşturulan Tutarık Modelleri
2. Kimyasal Uyarıyla Oluşturulan Tutarık Modelleri

3. Genetik Modeller

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan iki deneysel model, elektriksel uyarıyla oluşturulan maksimal elektroşok (MES) testi ve kimyasal uyarıyla oluşturulan Pentilentetrazol (Met) testidir **(49, 50)**. Eğer bir bileşik bu iki testten birine karşı önemli antikonvülzan aktivite gösterirse ve en az nörotoksositeye sahipse daha ileri testler için incelemeye alınır **(50)**.

1. Maksimal Elektroşok Testi (MES Testi)

MES testi, bir bileşiğin jeneralize tonik-klonik tutarıklar ile kısmi tutarıklara karşı aktivite taşıyıp taşımadığını tayin eder. Bu deney modelinde etkili bileşikler epileptik boşalmaların yayılmasını önleme yeteneğine sahiptir **(49)**. MES testinde fareler veya sıçanlarda, dış kulağa veya kornea üzerine konulan bir çift elektrot aracılığıyla belli bir maksimum şiddette elektriksel uyarı yapılır. Bu şekilde stimülasyon, arka ekstremitelerde 1-2 saniye süren fleksiyondan sonra 10-15 saniye kadar devam eden tonik ekstansiyona neden olur. Bunu klonik kasılmalar ve diğer belirtiler izler. Aktivitesi tayin edilen bileşiğin etkinliği başlangıçtaki fleksiyon süresini uzatması veya tonik ekstansiyon süresini kısaltması ya da önlemesi üzerinden değerlendirilir **(35)**.

2. Pentilentetrazol Testi (Met Testi)

Bir bileşiğin Met testinde aktivite göstermesi absans tutarıklara karşı aktivite taşıdığını gösterir. Bu deneysel modelde aktif bulunan bileşikler epileptik boşalma eşliğini yükseltme yeteneğine sahiptirler **(49)**. Pentilentetrazol, deney hayvanlarında başlangıçta tonik tipte ve sonra klonik tipte kasılmalar oluşturur. Aktivitesi tayin edilen bileşiğin etkinliği, pentilentetrazol'un konvülziyon oluşturan eşik dozunu

yükseltmesi ya da sabit dozda verilen pentilentetrazol'e bağlı tonik-klonik kasılmaları önlemesi üzerinden değerlendirilir (35).

F. ANTİEPİLEPTİK İLAÇ GELİŞTİRME PROGRAMI

Amerika Birleşik Devletlerinde 1961 yılı öncesinde oldukça verimli bir dönem geçirmiş olan antiepileptik ilaç geliştirme çalışmaları, 1961 ile 1973 yılları arasında durağan bir sürece girmiştir. Bu tarihler arasında tedaviye giren tek ilaç diazepam olup, büyük oranda status epileptikus'da yardımcı ilaç olarak kullanılmıştır. Bu durağan dönemin birçok nedeni vardır. Bu nedenler arasında aşağıda sayılan etkenler özellikle öne çıkmaktadır (50):

(1) Klinisyenlerin o dönemde mevcut olan ilaçların, daha rasyonel kullanılmasıyla daha iyi sonuçlar alınabileceğine olan inançları, yeni antiepileptik ilaçlara gereksinim olmadığı yönünde bir kanaat uyandırıyordu.

(2) Bu dönemde farmasötik endüstri, trankilizan ve sedatif-hipnotik ilaçlarla önemli bir ticari başarıya ulaşmıştı. Bu da endüstriyel araştırma-geliştirme çalışmalarını, antiepileptiklerin yer almadığı diğer santral sinir sistemi ilaçlarına kaydırdı.

(3) Farmasötik endüstri yeni geliştirilecek bir antiepileptik ilacın, geliştirme maliyetini karşılayabilecek şekilde geniş bir pazarı yakalayabileceği konusunda kuşklar taşıyordu. İlaç otoritesi tarafından yeni bir ilaçta aranan özelliklerin detaylandırılması, ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarındaki maliyetleri gittikçe arttırıyordu. Bu durum, özellikle epilepsi gibi kısmen daha az sayıda nüfusu

etkileyen hastalıkların tedavisi amacıyla yapılacak araştırma-geliştirme çalışmalarını engellemektedir.

(4) Klinikte yapılacak ön çalışmalarla ilgili sorunlar ve özellikle akademik medisinal kimyacılar tarafından sentezlenen potansiyel antikonvülzan bileşiklerin, antikonvülzan taramalarının yapılacağı laboratuvarların bulunmamasıydı.

Amerika Nörolojik ve İletişim Hastalıkları ve Felç Ulusal Enstitüsü Epilepsi Bölümü, antiepileptik ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında yaşanan durağan dönemi aşmak amacıyla 1975 yılında bir program başlattı. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı (ADD, Anticonvulsant Drug Development Program) adıyla bilinen bu programın iki amacı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, ilaç endüstrisinin ilgisini çekebilecek, potansiyel antikonvülzan bileşiklerde aktivite taramalarının yapılması, ikincisi de yeni ilaç adayları bileşiklerin klinik denemelerinin gerçekleştirilmesidir. 1993 yılında USA’da felbamate adlı bileşik ruhsat almıştır. Felbamate’nin geliştirilmesi ADD programı ve farmasötik sponsorların ortak çabasıyla gerçekleşmiştir. Losigamon, retigabin, soretolid ve rufinamide hala erken klinik geliştirme safhasında olan bileşiklerdir (45).

Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm, Antikonvülzan Tarama Projesi (ASP, Anticonvulsant Screening Project) ile Toksikoloji Projesi’nden, ikinci bölüm de Kontrollü Klinik Çalışmalar’dan oluşmaktadır (50).

Antikonvülzan Tarama Projesi 7 fazdan oluşur. Bu fazlar Arap rakamlarıyla ifade edilir. Eğer bir bileşik bu 7 fazın sonucunda istisnai bir antikonvülzan aktivite gösterirse, Toksikoloji Projesi çerçevesinde toksikolojik incelemelere alınır. Bu aşamayı geçen bir molekül ilaç adayları olarak 3 fazlı bir çalışma modeli içerisinde

Kontrollü Klinik Denemeler aşamasına geçer. Kontrollü Klinik Denemelerinin üç fazı, Antikonvülzan Tarama Projesi fazlarının aksine, Romen rakamları ile ifade edilir. Klinik denemeleri başarıyla aşan molekül, artık tedaviye girmeye hazır hale gelmiştir.

Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı, gerçekte Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç pazarına yeni antiepileptik ilaçların girişini sağlamak üzere tasarlanmış bir destek programı olarak ortaya çıkmasına karşın, günümüzde özellikle Antikonvülzan Tarama Projesine dünyanın farklı ülkelerinden gerek Akademik Farmasötik Kimyacılar, gerekse İlaç Sanayi, potansiyel antikonvülzan bileşiklerin taramaları için başvurabilmektedir. Ayrıca yeni antikonvülzan bileşiklerin geliştirilmesi amacıyla yapılan sentetik çalışmalarda, bileşiklerin antikonvülzan aktivite tayinleri Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı Antikonvülzan Tarama Projesi protokolüne göre yapılmaktadır. Bu nedenle Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı bu bölümde detaylandırılarak anlatılacaktır.

1. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı Klinik Öncesi Bölümü

a. Antikonvülzan Tarama Projesi

7 fazdan oluşan bir sıralama izler:

Faz 1: Bileşiğin maksimal elektroşok ve/veya subkutan pentilentetrazol testine karşı antikonvülzan aktivite taşıyıp, taşımadığını ve rotarod testine karşı bir nörotoksisite gösterip göstermediği saptanır. Bu amaçla bileşik 600, 300, 100 ve 30 mg/kg dozlarda intraperitoneal olarak deney hayvanlarına uygulanır ve aktivite tayini, uygulamanın 0.5 ve 4. saatlerinde gerçekleştirilir. Elde edilen sonuçlara göre, bileşik aşağıdaki 4 gruptan birine dahil edilir.

- (a) 300 mg/kg doza kadar antikonvülzan aktivite göstermeyenler, daha ileri fazlara geçemezler.
- (b) 100 mg/kg dozda aktivite gösterenler daha ileri fazlara geçebilirler.
- (c) 300 mg/kg dozda aktivite gösterenler, eğer kimyasal yapıları yeni ise daha ileri fazlara geçebilirler.
- (d) 30 mg/kg dozda aktivite ve/veya toksisite gösterenler, yeniden test edilerek daha ileri fazlara geçebilirler.

Faz 2: Maksimal elektroşok ve subkutan pentilentetrazol testleri kullanılarak farelerde intraperitoneal yoldan antikonvülzan aktivite ve rotarod testinin kullanılmasıyla nörotoksosite, ED₅₀, TD₅₀ ve koruyucu indeks değerlerinin saptanmasıyla nicel olarak bulunur. Çalışılan seri içinde en ümit verici bileşiklerle bir sonraki faza geçilir.

Faz 3: Farelerde intraperitoneal yoldan uygulama ile HD₅₀ (ortalama hipnotik doz) ve KD₅₀ saptanır.

Faz 4: Maksimal elektroşok ve subkutan pentilentetrazol testleri kullanılarak farelerde oral yoldan antikonvülzan aktivitenin, rotarod testinin kullanılmasıyla nörotoksitenin nasıl yönlendiği saptanır. Bu aşama ilacın absorpsiyon ve metabolizma özellikleri konusunda bilgi verir. Bu fazı aşabilen bileşikler, tatminkar bir antikonvülzan aktivite göstermeleri yanında tatminkar bir güvenlik sınırına ve yeterli absorpsiyon özelliklerine sahip olarak kabul edilir.

Faz 5: Bu fazda bileşik, intraperitoneal olarak uygulamanın ertesinde farelerde farklı şekillerde oluşturulan çeşitli tutarık tiplerine karşı denenir ve bilinen antiepileptik ilaçlarla karşılaştırılır. Bu faz bileşiğin antiepileptik potansiyelini ayrıntısıyla tanımlar.

Faz 6: Sıçanlarda antikonvülzan etkinlik, nörotoksisite ve koruyucu indeks oral yoldan tayin edilir. Bu fazda ulaşılan sonuçlar, aday bileşiğin toksisite çalışmalarına geçebilmesi için yeterince ümit verici olup olmadığını belirler.

Faz 7: Bu fazda sıçanlarda oral yoldan minimal letal doz (LD₃) ve antikonvülzan aktivite üzerine uzun süreli kullanımın etkileri araştırılır.

b. Toksikoloji Projesi

Antikonvülzan Tarama Projesindeki 7 fazı da geçen bir bileşik için toksisite çalışmalarını kapsar. Toksisite çalışmaları için seçilecek bir bileşikte 4 önemli özellik aranır. Bunlar aşağıda belirtilmiştir.

- (a) Bileşik fare ve sıçanlarda oral uygulamadan sonra yeterli absorpsiyon özellikleri göstermelidir.
- (b) Fare ve sıçanlarda oral ve intraperitoneal uygulamalardan sonra yeterli koruyucu indekse sahip olmalıdır.
- (c) Mevcut antiepileptik ilaçların kimyasal yapıları dışında yeni bir kimyasal yapıya sahip olmalıdır.
- (d) Antikonvülzan etkilerine karşı tolerans gelişmemelidir.

2. Kontrollü Klinik Denemeler

Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programında klinik öncesi bölümünü aşan bir aday molekül, potansiyel olarak insanlarda kullanılmaya hazır hale gelmiştir. İlaç metabolizmasında ve antikonvülzan etkide türe bağlı farklılıkların önem taşıması nedeniyle, herhangi bir ilaç adayı molekülün değeri, klinik olarak da teyit edilmelidir. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programının ikinci bölümünü oluşturan kontrollü klinik denemeler, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA,

Food and Drug Administration) düzenlemeleri çerçevesinde 3 fazda gerçekleştirilmektedir. Bu fazlar kısaca aşağıda açıklanmaktadır.

Faz I: Genellikle sağlıklı gönüllüler de olmak üzere insanlar üzerinde ilaç güvenilirliliğinin tayin edilmesine dönük çalışmalardan oluşmaktadır.

Faz II: Bu faz çalışmalarında ilacın klinik açıdan güvenilirliliğinin ve etkinliğinin saptanması yanında, hedeflenen hastalıkta tedavi edici ya da koruyucu etkinliğini gösteren klinik çalışmalardan oluşmaktadır.

Faz III: Son faz olan bu aşamada ilacın genişletilmiş klinik denemelerle ilacın uzun süreli etkinlik ve güvenilirliliği saptanır.

DENEYSEL BÖLÜM

I. SENTEZLER VE SPEKTRAL BULGULAR

A. MATERYAL

Sentez çalışmalarında kullanılan anilin, 2,6-dimetilanilin, 2-kloroasetil klorür, 3-kloropropiyonil klorür, pirazol, 1,2,4-triazol, anhidr sodyum sülfat Merck firmasından; 2-toluidin, 2-etilanilin Fluka firmasından; 2-izopropilanilin Aldrich firmasından temin edildi. Çalışmalar esnasında kullanılan solvanların hepsi analitik saflıkta olup Riedel-de Haen firmasına aittir. IR analizleri için kullanılan potasyum bromür ile NMR spektrumları için kullanılan dötörodimetilsülfoksit (DMSO-d₆) ve dötörokloroform (CDCl₃) Merck firmasından; UV analizleri için kullanılan metanol ise Riedel-de Haen firmasından sağlanmıştır.

B. YÖNTEMLER

1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) faydalanıldı. İnce tabaka kromatografisi için silika jel 60 F₂₅₄ (Merck Art 5715) ile kaplı 0.25 mm kalınlıktaki hazır kromatografi plakları kullanıldı. Çalışmalar oda

sıcaklığında yapıldı ve sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığı kullanıldı. Çözücü sistemi olarak ara ürünlerden A0-A9 kodlu bileşiklerin tepkimelerinin izlenmesinde kloroform:aseton (10:1); B1 ve B2 kodlu bileşiklerin, imidazol türevi hedef bileşiğinin ve pirazol türevi hedef bileşiklerinin tepkimelerinin izlenmesinde kloroform:metanol (9:1); triazol türevi hedef bileşiklerin tepkimelerinin izlenmesinde kloroform:metanol (9.5:0.5) kullanıldı.

2. Spektral Analizler

Sentezi gerçekleştirilen ara ürünlerin yapıları UV, IR ve ^1H NMR spektral analiz yöntemleri ile saptanmış olup hedef bileşiklerinin yapılarının doğrulanması ise UV, IR, ^1H NMR yöntemlerine ilave olarak kütle spektroskopisi yöntemi ile de desteklenmiştir.

Bileşiklerin UV spektrumları, metanoldeki çözeltileri halinde 1 cm'lik kuvarz küvetlerde Shimadzu 160-A spektrofotometresinde alınmıştır.

IR spektrumları, analitik saflıktaki KBr (Merck) içerisindeki pelletleri halinde Jasco FT/IR-400 spektrofotometresinde kaydedilmiştir.

^1H NMR spektrumları, Varian AS 400 Mercury Plus NMR spektrofotometre cihazında CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde alınmıştır.

Kütle spektrumları, APCI-MS (Atmospheric Pressure Chemical Ionization-Mass) tekniği kullanılarak AGILENT 1100 MSD cihazında yapılmıştır.

3. Erime Noktası Tayinleri

Gerek ara ürünler gerekse hedef bileşiklerinin erime dereceleri, Buchi 510 marka erime derecesi tayini cihazında tespit edilmiştir. Erime dereceleri düzeltilmeden verilmiştir.

C. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Ara Ürünlerin (A0-A9, B1, B2) Sentezi ve Spektral Bulguları

Son bileşiklerin sentezi için gerekli olan ara ürünler 3 ayrı yöntemle sentezlenmiştir. 2-kloro-*N*-fenilasetamid [A0], 2-kloro-*N*-(2-metilfenil)asetamid [A1], 2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid [A2], 2-kloro-*N*-(2-etilfenil)asetamid [A3], 2-kloro-*N*-fenilpropiyonamid [A5], 2-kloro-*N*-(2-metilfenil)propiyonamid [A6], 2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)propiyonamid [A7], 2-kloro-*N*-(2-etilfenil)propiyonamid [A8] bileşikleri 1. yöntem ile sentezlenmiş olup; 2-kloro-*N*-(2-izopropilfenil)asetamid [A4] ve 2-kloro-*N*-(2-izopropil)propiyonamid [A9] bileşikleri 2. yöntem ile sentezlenmiştir. 2-kloro-*N*-benzilasetamid [B1] ve 2-kloro-*N*-benzilpropiyonamid [B2] bileşikleri ise 3. yöntem ile sentezlenmiştir. Elde edilen A0-A9 bileşiklerinin % verim ve erime dereceleri Tablo 5’de B1 ve B2 bileşiklerinin % verim ve erime dereceleri ise Tablo 6’da belirtilmektedir.

Yöntem 1

Anilin ya da süstitüe anilinler (0.066 mol) 25 ml glasiyel asetik asit ile karıştırıldı. Çözelti buz banyosu içerisine alındı ve manyetik karıştırıcı ile

karıştırılırken üzerine ayırma hunisi yardımıyla (0.074 mol) 2-kloroasetil klorür veya 2-kloropropiyonil klorür damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 15 dakika buz banyosunda, 45 dakika da oda temperaturünde karıştırıldı. Ardından karışım doymuş sodyum asetat çözeltisi içerisine boşaltıldı ve oluşan çökelek vakum altında süzüldü. Ham ürün su ile yıkanıp kurutulduktan sonra etanol:su çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

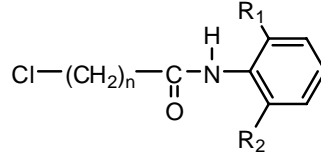
Yöntem 2

2-izopropilanilin (12 mmol) 80 ml eterdeki çözeltisine, 8.5 ml %10' luk sodyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Bu karışıma 2-kloroasetil klorür veya 2-kloropropiyonil klorürün (18 mmol) 20 ml eterdeki çözeltisi 30 dakikada ilave edildi ve karışım 3 saat oda temperaturünde karıştırıldı. Eterli faz ayrıldıktan sonra bir kez 50 ml su ile yıkandı. Eterli kısım susuz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu ve alçak basınç altında eter uzaklaştırıldı. Ham ürün etanol:su çözücü karışımından kristallendirilip saflaştırıldı.

Yöntem 3

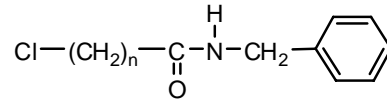
Benzilaminin (0.04 mol) 100 ml kloroformdaki çözeltisine buz banyosu içerisinde 2-kloroasetil klorür veya 2-kloropropiyonil klorür (0.04 mol) eklendi. Karışıma 3 ml trietilamin ilave edildikten sonra oda temperaturünde 1 gece karıştırıldı. Ardından 2 saat kaynatılıp, alçak basınç altında çözücü uçuruldu. Bakiye 100 ml kloroformda çözüldü. Bu çözelti 2 defa 50 ml su, 2 defa da 50 ml %5'lik hidroklorik asit çözeltisi ile yıkandı. Bakiye susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulup alçak basınç altında çözücü uçuruldu. B1 kodlu 2-kloro-*N*-benzilasetamit bileşiği su:

metanol (10:1) karışımından, B2 kodlu 2-kloro-*N*-benzilpropiyonamid bileşiği ise etil asetat'tan kristallendirilip saflaştırıldı.



Bileşik No	n	R ₁	R ₂	% Verim	Erime Derecesi (°C)
A0	1	H	H	76	134
A1	1	CH ₃	H	70	106
A2	1	CH ₃	CH ₃	80	145
A3	1	C ₂ H ₅	H	83	102
A4	1	CH(CH ₃) ₂	H	87	78
A5	2	H	H	60	112
A6	2	CH ₃	H	57	74
A7	2	CH ₃	CH ₃	60	126
A8	2	C ₂ H ₅	H	79	79
A9	2	CH(CH ₃) ₂	H	94	66

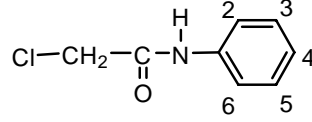
Tablo 5. Ara Ürünlerin % Verim ve Erime Dereceleri



Bileşik No	n	% Verim	Erime Derecesi (°C)
B1	1	63	99
B2	2	43	95

Tablo 6. Ara Ürünlerin % Verim ve Erime Dereceleri

a. A0 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



2-kloro-*N*-fenilasetamit

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 246 (4.18), 203 (4.40) nm.

IR (Spektrum No 1)

ν_{maks} (KBr) 3266 (N-H gerilme), 1672 (C=O, Amit I bandı), 1558 (Amit II bandı) cm^{-1} .

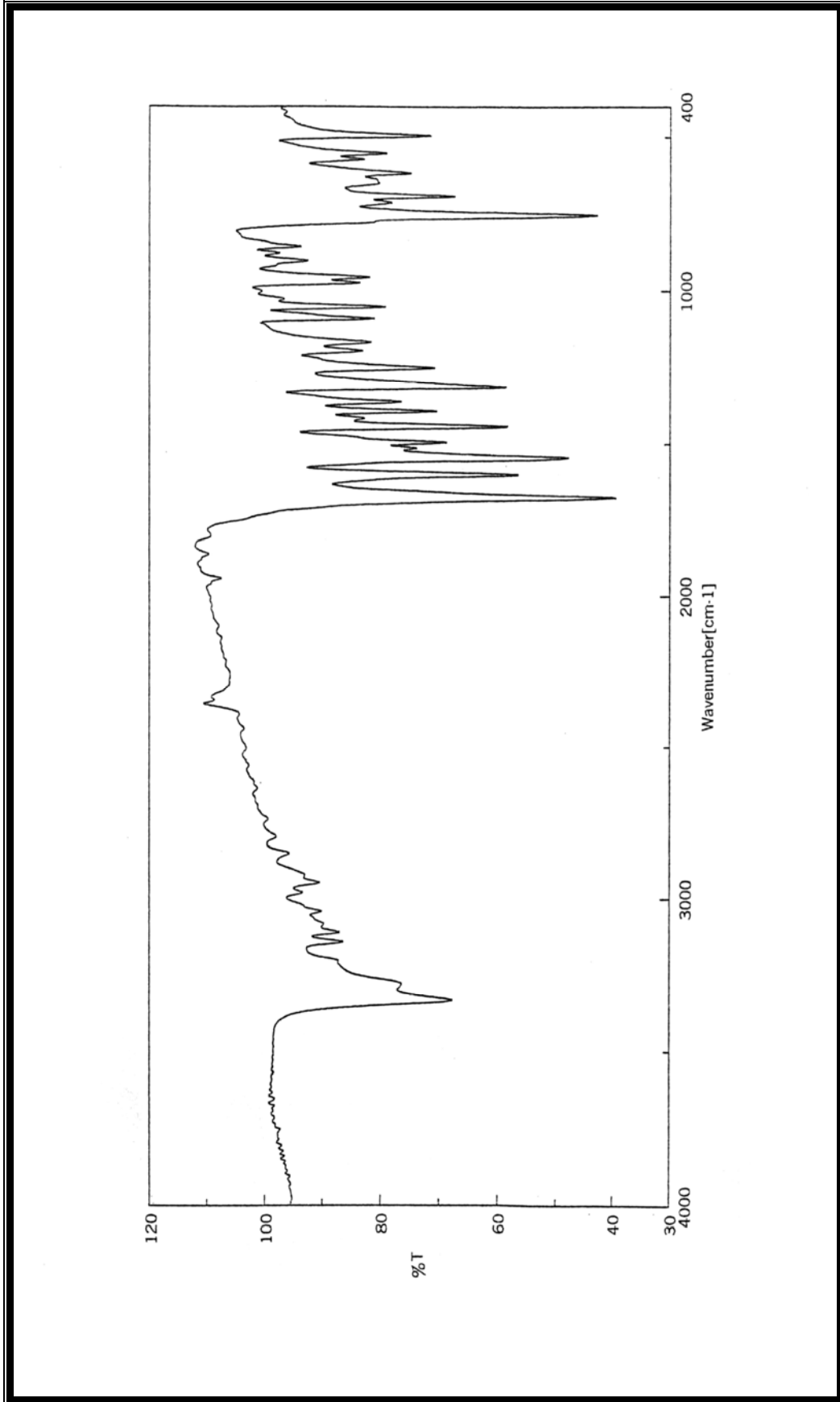
^1H NMR (Spektrum No 2)

400 MHz, CDCl_3

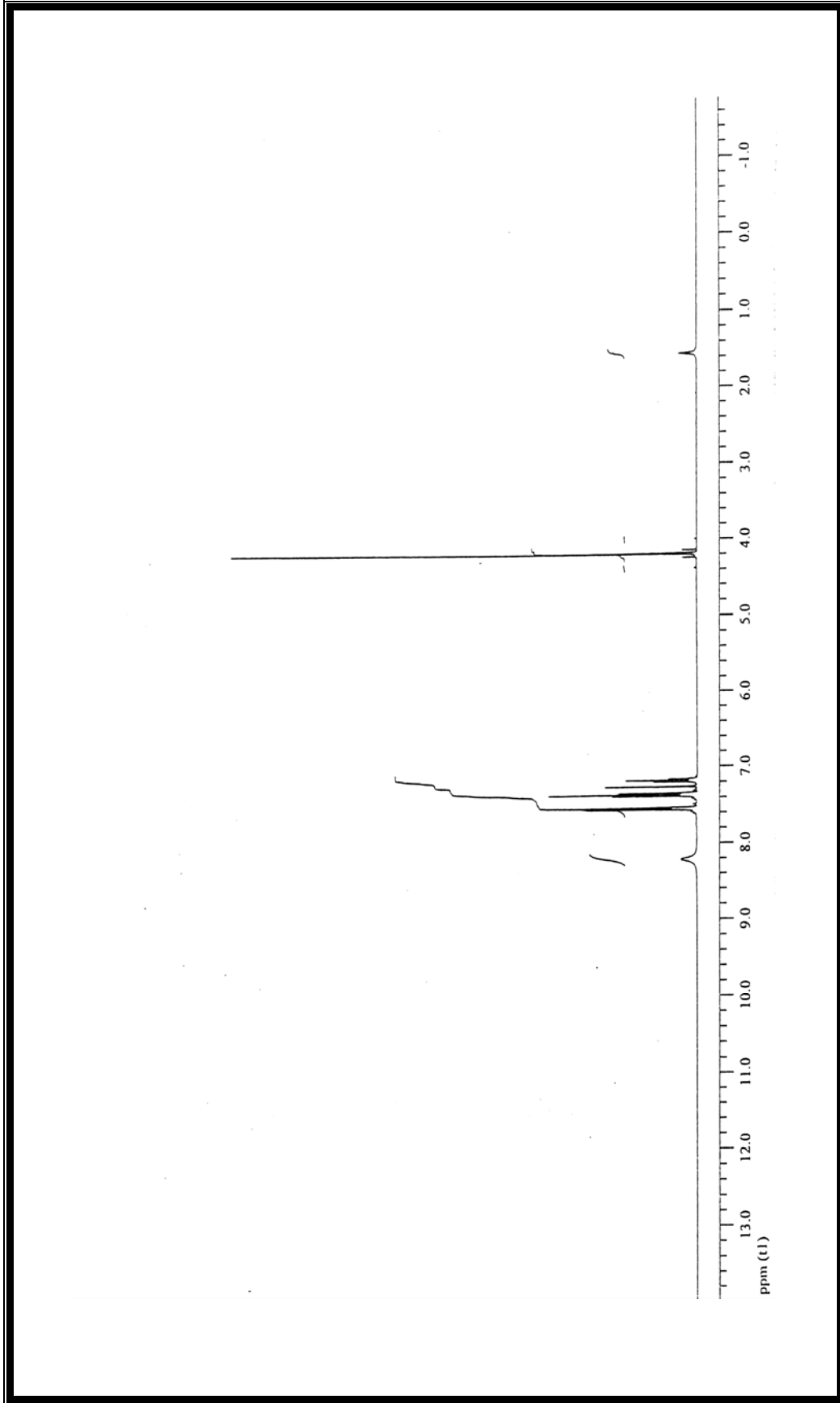
δ 8.21 (*brs*, NH), 7.55 (2H, *d*, *J* 7.9, [H-2, H-6][#]), 7.37 (2H, *t*, *J* 7.9, [H-3, H-5][#]),

7.17 (1H, *t*, *J* 7.4, H-4), 4.19 (2H, *s*, CH_2).

*, **, # : Birbiri içinde değişebilir değerler

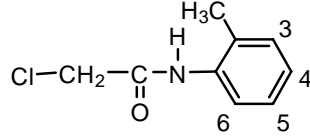


Spektrum No 1. A0 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 2. A0 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

b. A1 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



2-kloro-*N*-(2-metilfenil)asetamit

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 227 (3.93), 205 (4.48) nm.

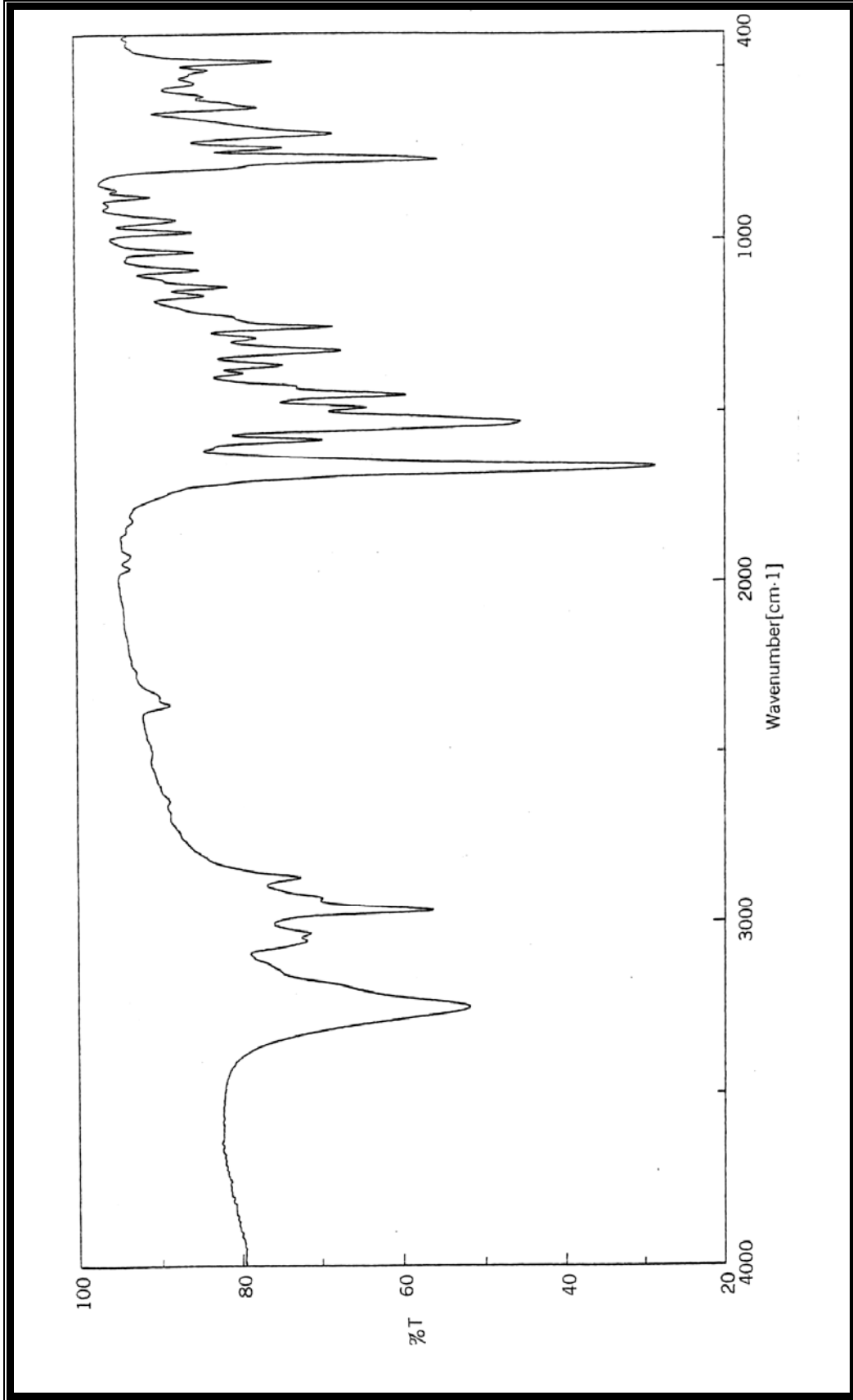
IR (Spektrum No 3)

ν_{maks} (KBr) 3249 (N-H gerilme), 1662 (C=O, Amit I bandı), 1527 (Amit II bandı) cm^{-1} .

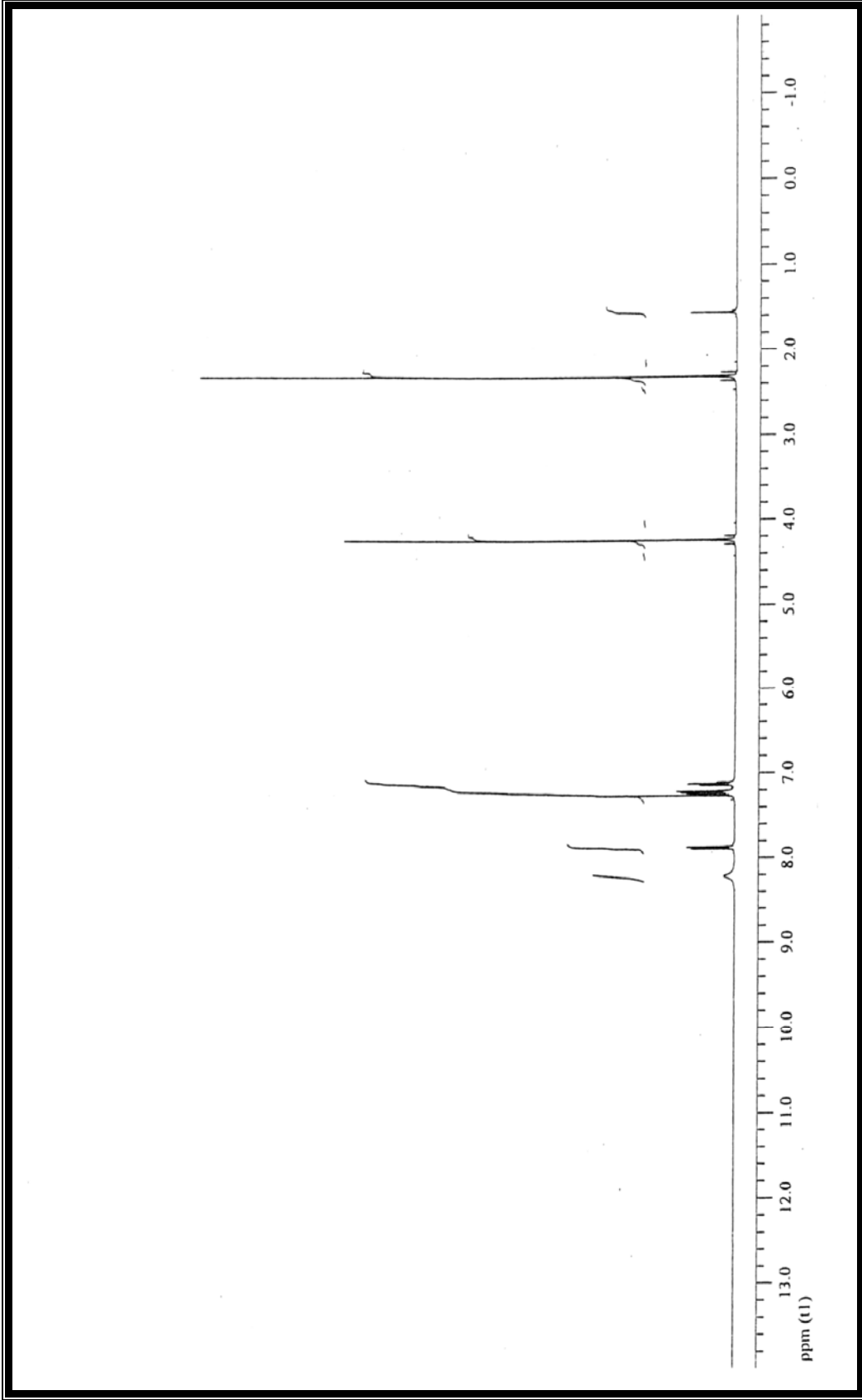
^1H NMR (Spektrum No 4)

400 MHz, CDCl_3

δ 8.21 (*brs*, NH), 7.88 (1H, *d*, *J* 7.8, H-6*), 7.26-7.21 (2H, *m*, H-3*, H-5#), 7.12 (1H, *t*, *J* 7, H-4#), 4.24 (2H, *s*, CH_2), 2.31 (3H, *s*, CH_3).

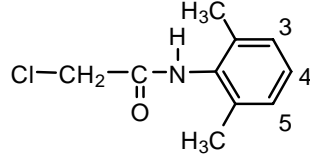


Spektrum No 3. A1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 4. A1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

c. A2 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.46) nm.

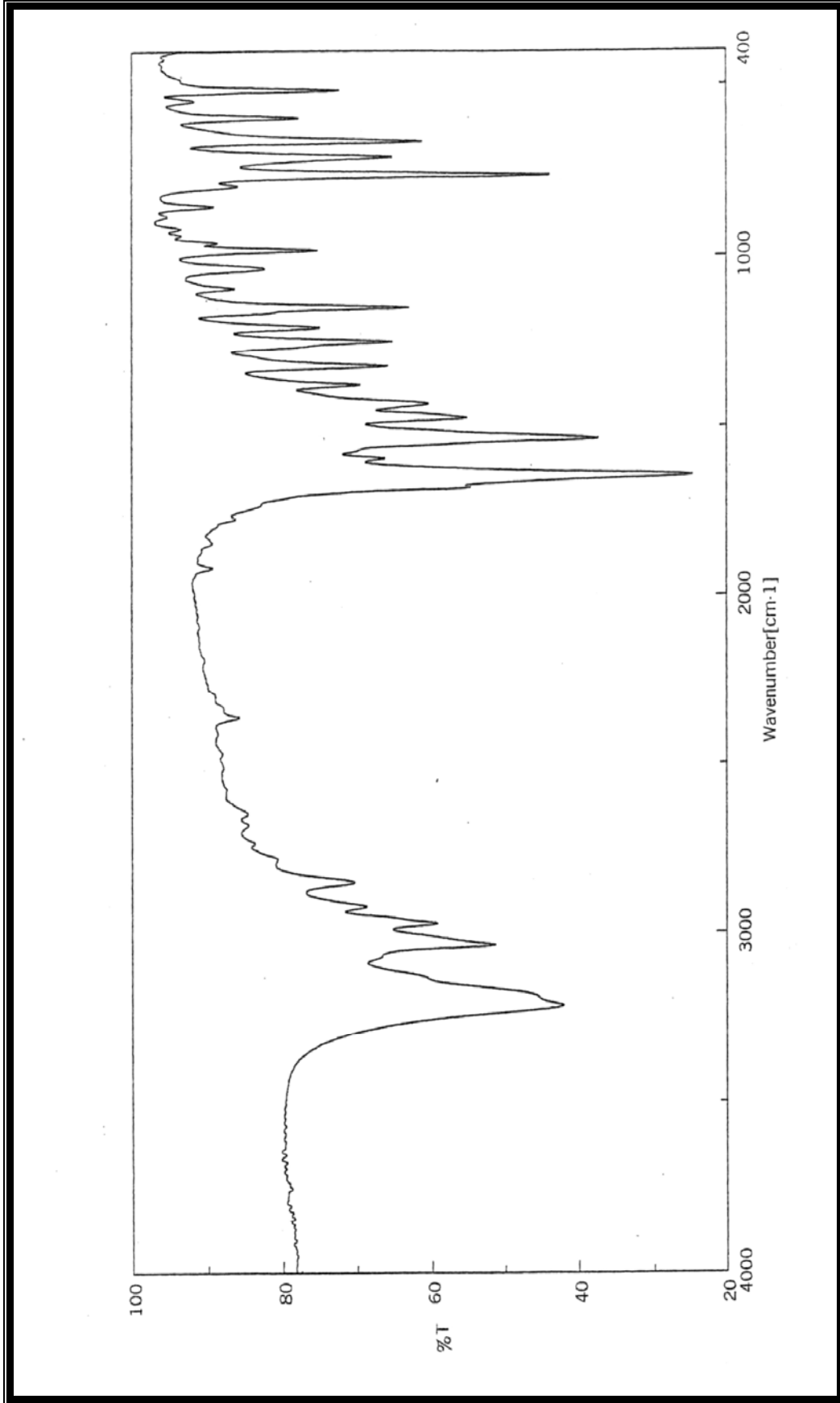
IR (Spektrum No 5)

ν_{maks} (KBr) 3215 (N-H gerilme), 1645 (C=O, Amit I bandı), 1535 (Amit II bandı) cm^{-1} .

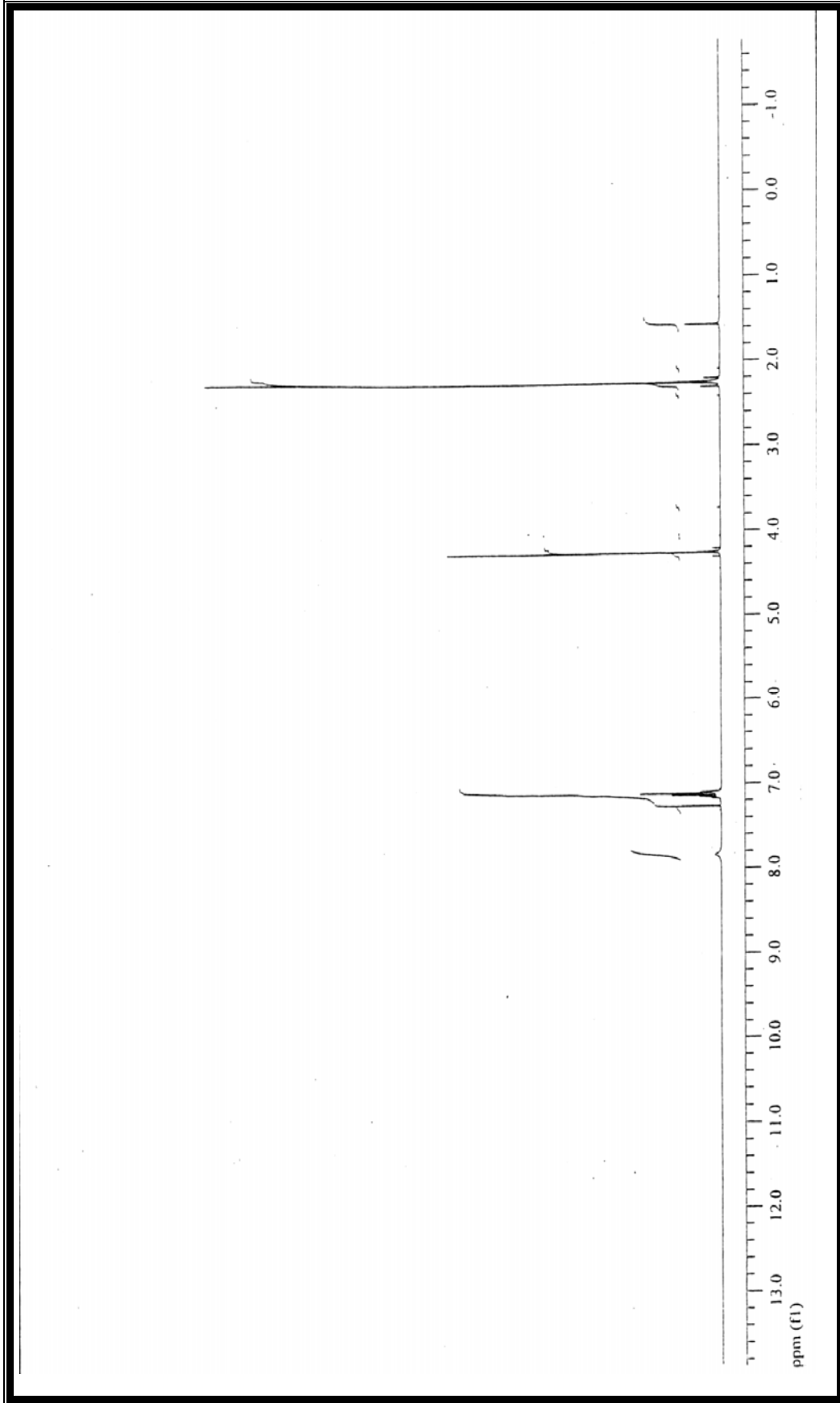
^1H NMR (Spektrum No 6)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.85 (*brs*, NH), 7.17-7.09 (3H, *m*, Ar-H), 4.26 (2H, *s*, CH_2), 2.53 (6H, *s*, 2x CH_3).

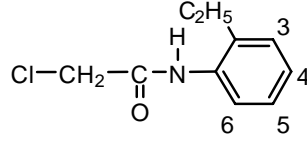


Spektrum No 5. A2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 6. A2 Kodlu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu

d. A3 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



2-kloro-*N*-(2-etilfenil)asetamid

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 230 (3.81), 205 (4.36) nm.

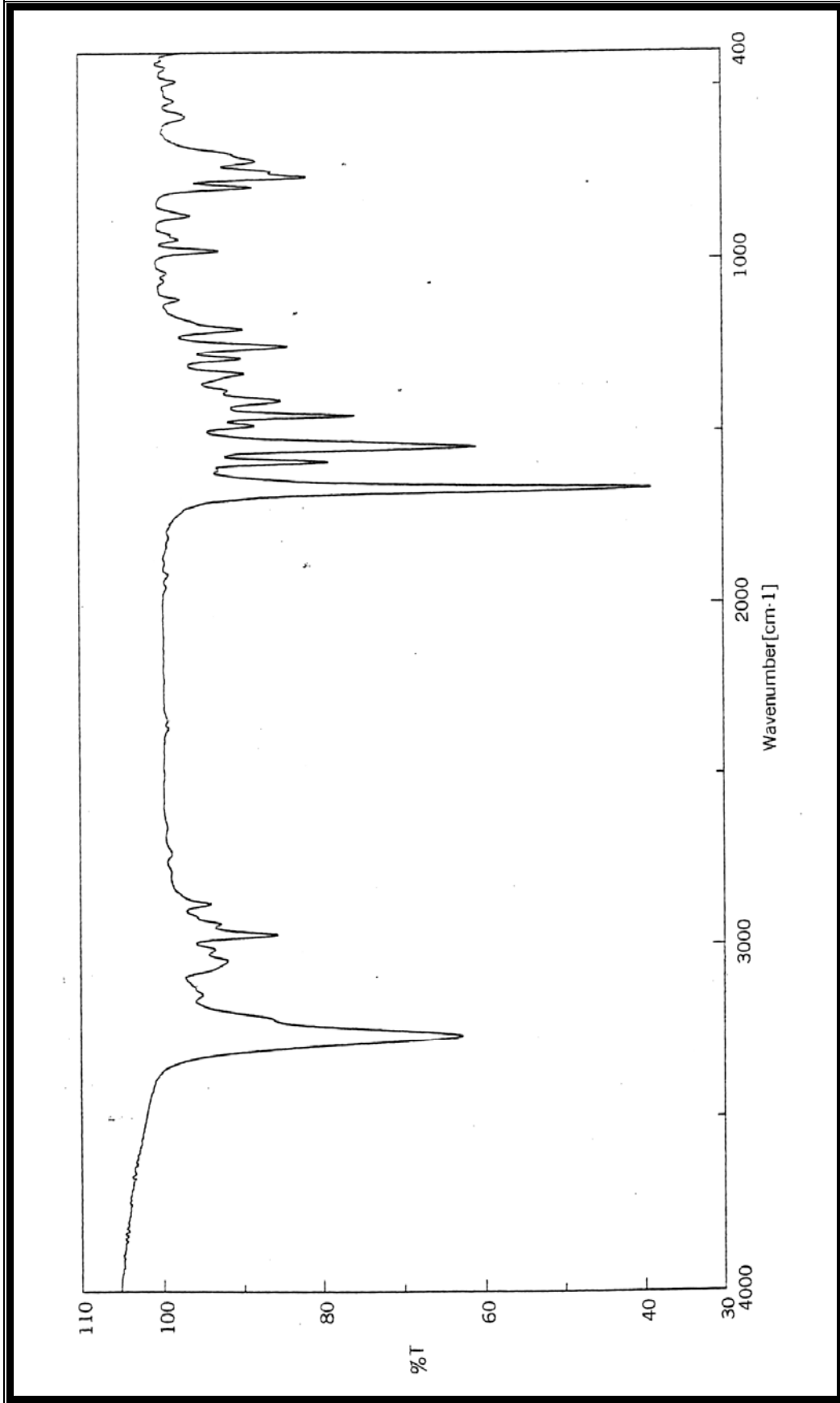
IR (Spektrum No 7)

ν_{maks} (KBr) 3265 (N-H gerilme), 1666 (C=O, Amit I bandı), 1541 (Amit II bandı) cm^{-1} .

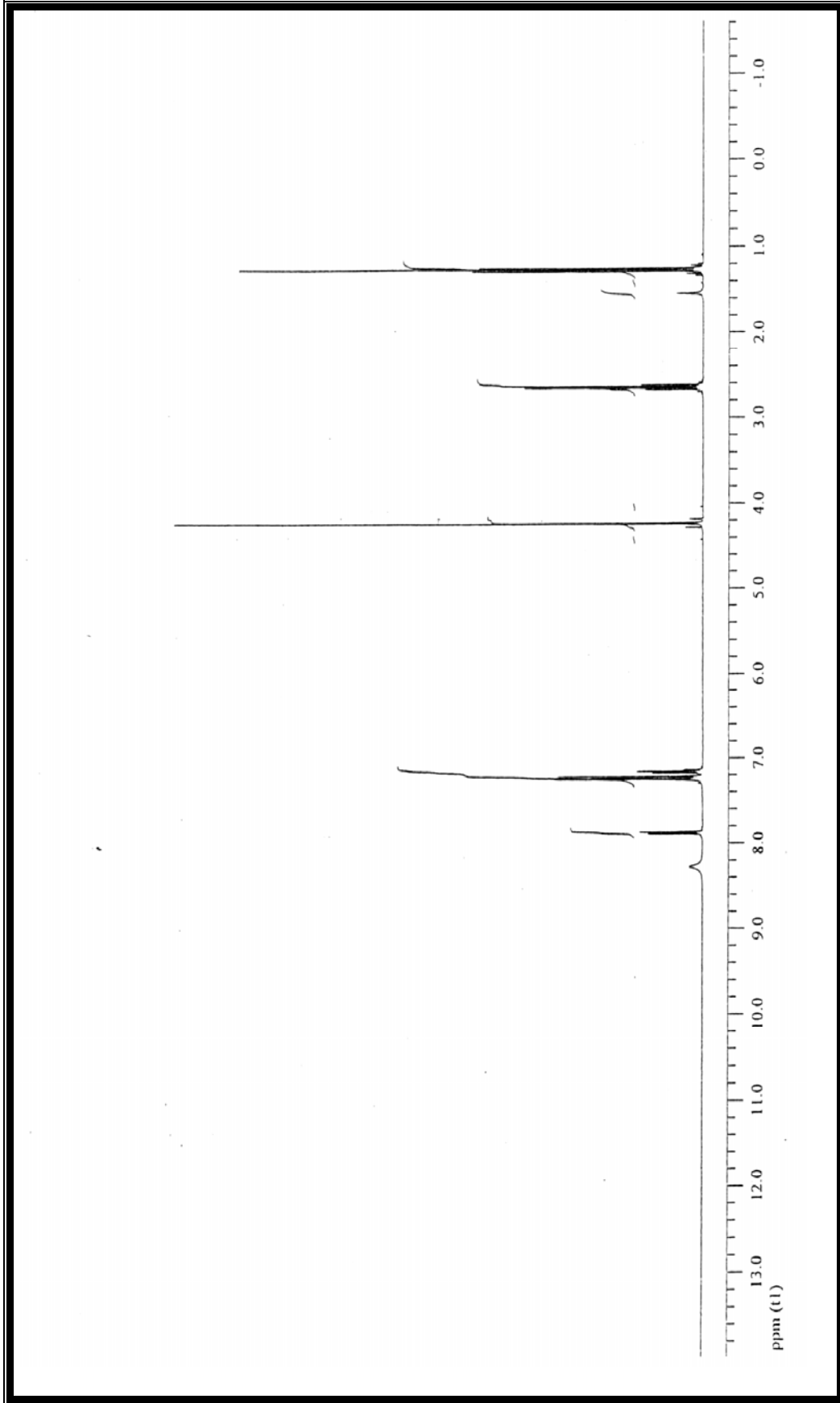
^1H NMR (Spektrum No 8)

400 MHz, CDCl_3

δ 8.28 (*brs*, NH), 7.88 (1H, *d*, J 8, H-6[#]), 7.26-7.22 (2H, *m*, H-3[#], H-5^{*}), 7.16 (1H, *td*, J 7.4, 1.5, H-4^{*}), 4.23 (2H, *s*, CH_2), 2.64 (2H, *q*, J 7.6, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 1.26 (3H, *t*, J 7.5, CH_3).

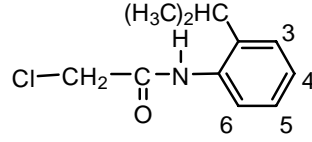


Spektrum No 7. A3 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 8. A3 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

e. A4 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



2-kloro-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.34) nm.

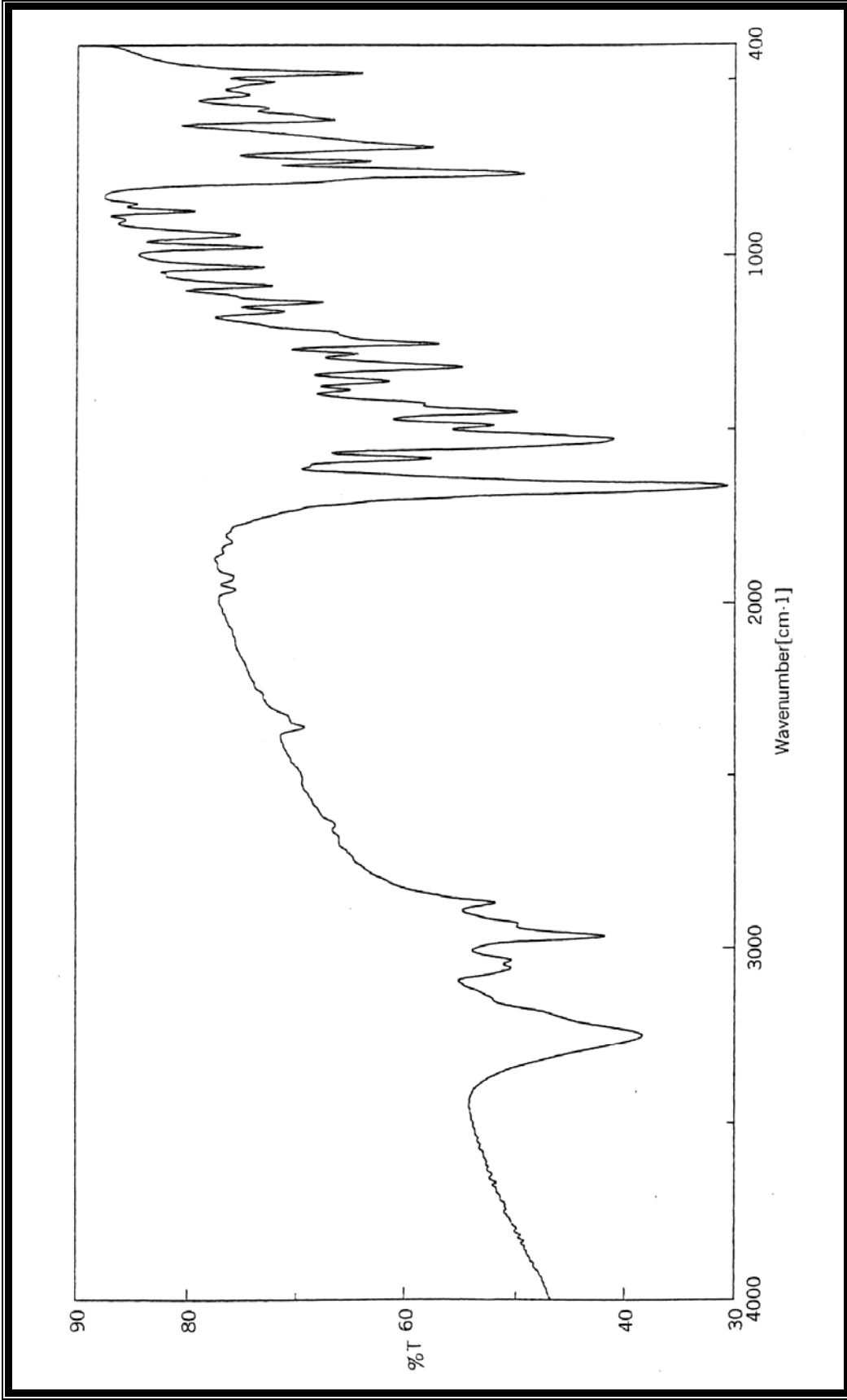
IR (Spektrum No 9)

ν_{maks} (KBr) 3249 (N-H gerilme), 1664 (C=O, Amit I bandı), 1527 (Amit II bandı) cm^{-1} .

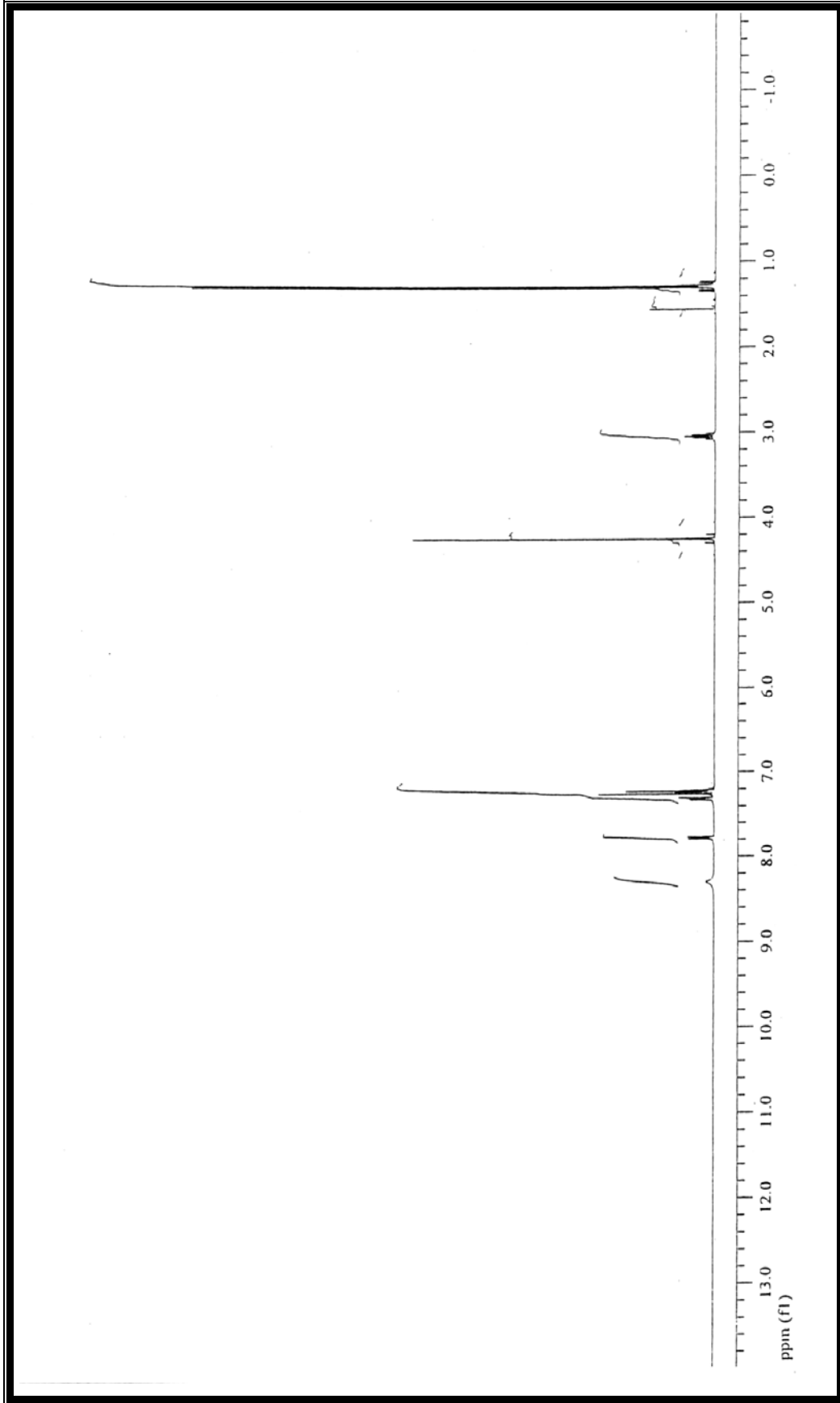
^1H NMR (Spektrum No 10)

400 MHz, CDCl_3

δ 8.31 (*brs*, NH), 7.80-7.78 (1H, *m*, H-6*), 7.33-7.22 (3H, *m*, H-3*, H-4*, H-5*), 4.25 (2H, *s*, CH_2), 3.05 (1H, *m*, CH), 1.29 (6H, *d*, *J* 6.8, $2 \times \text{CH}_3$).

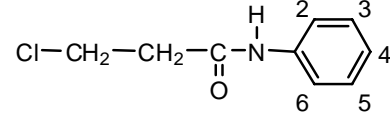


Spektrum No 9. A4 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 10. A4 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

f. A5 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



3-kloro-*N*-fenilpropiyonamid

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 244 (4.26), 204 (4.45) nm.

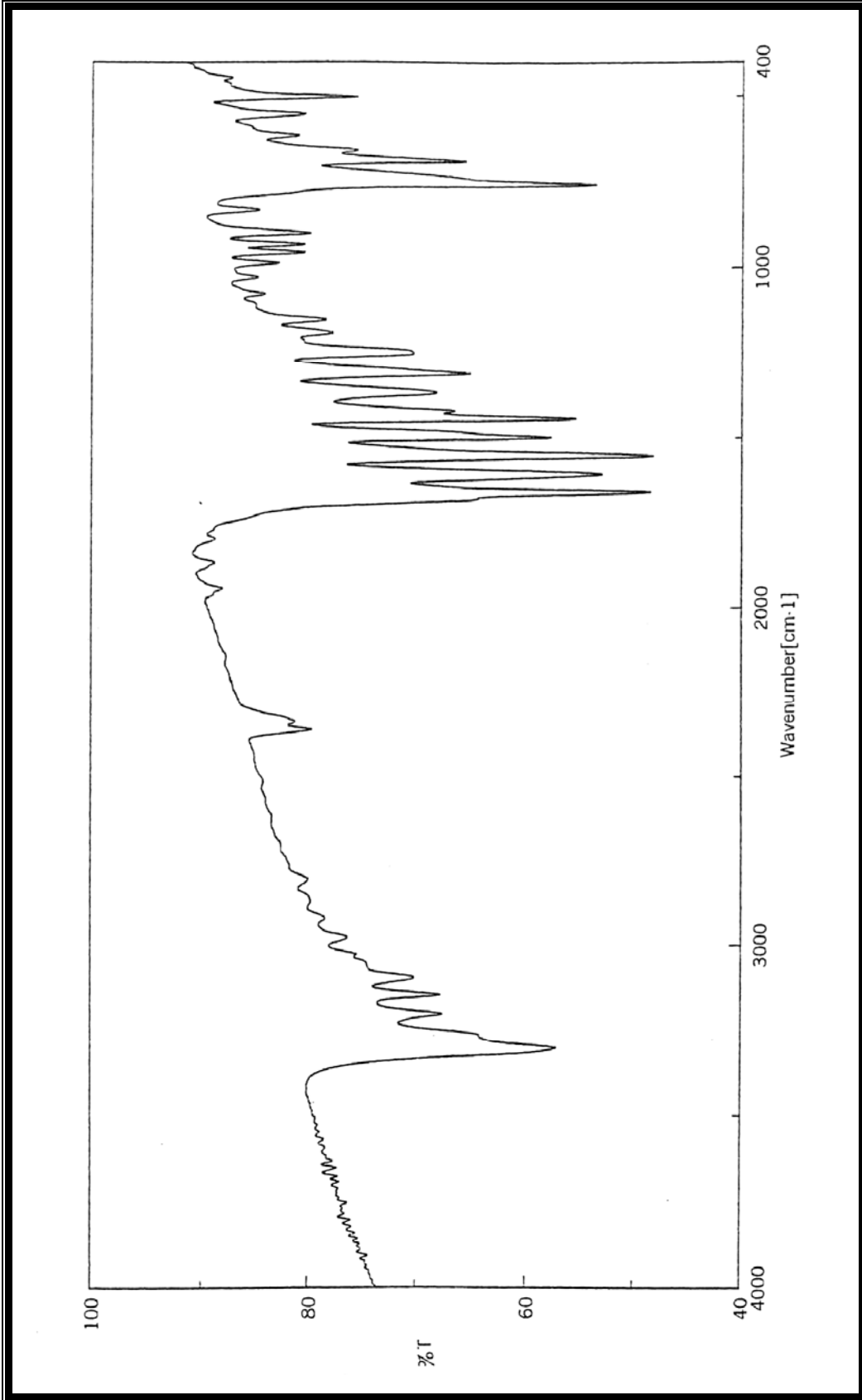
IR (Spektrum No 11)

ν_{maks} (KBr) 3303, 3145 (N-H gerilme), 1658 (C=O, Amit I bandı), 1552 (Amit II bandı) cm^{-1} .

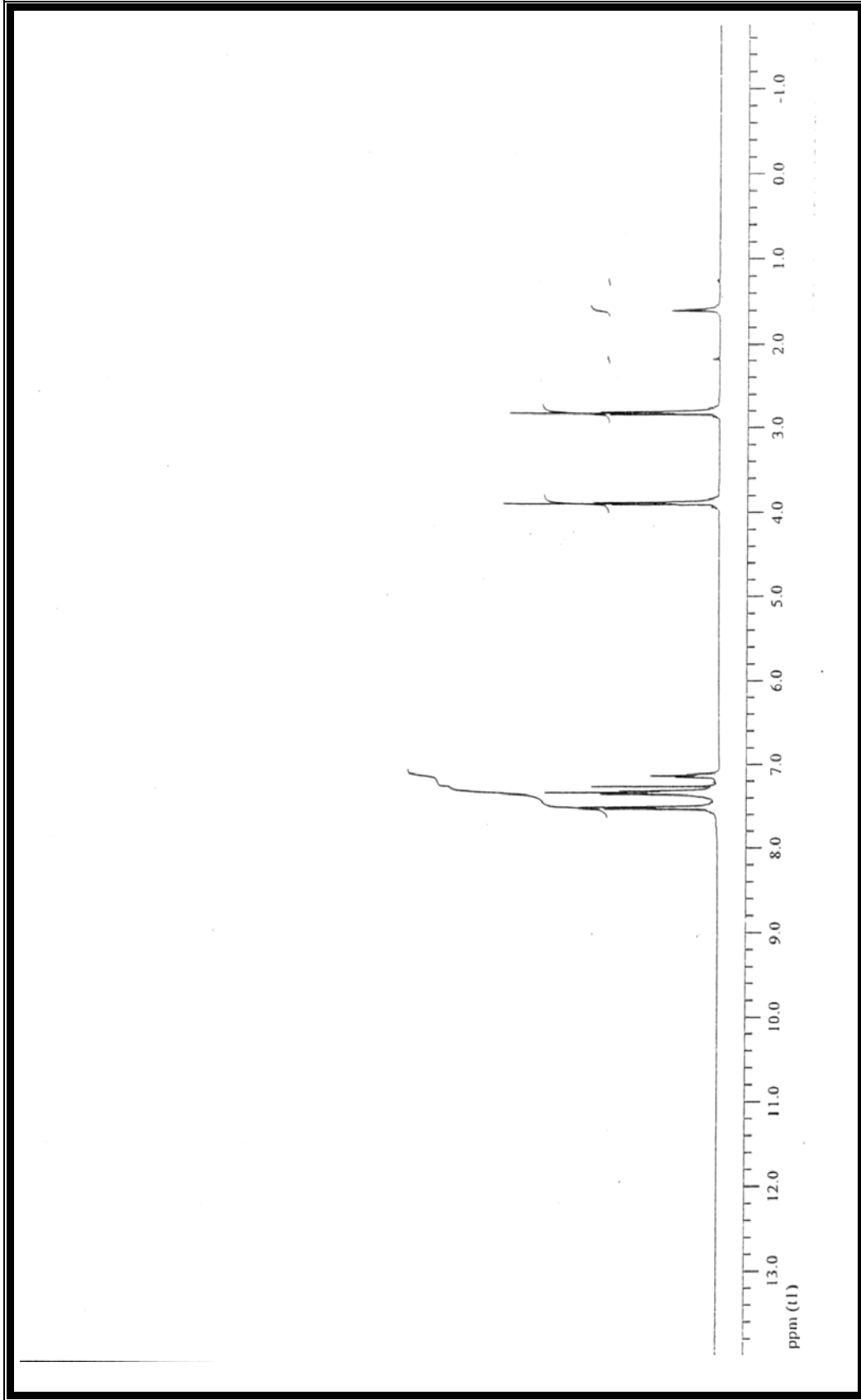
^1H NMR (Spektrum No 12)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.51 (2H, *d*, *J* 7.9, H-2, H-6), 7.33 (3H, *t*, *J* 7.8, NH, H-3, H-5), 7.13 (1H, *t*, *J* 7.3, H-4), 3.88 (2H, *t*, *J* 6.4, ClCH₂), 2.81 (2H, *t*, *J* 6.4, CH₂CO).

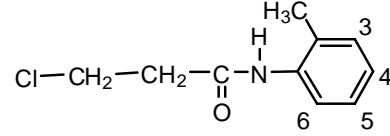


Spektrum No 11. A5 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 12. A5 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

g. A6 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



3-kloro-*N*-(2-metilfenil)propiyonamid

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 230 (3.85) nm.

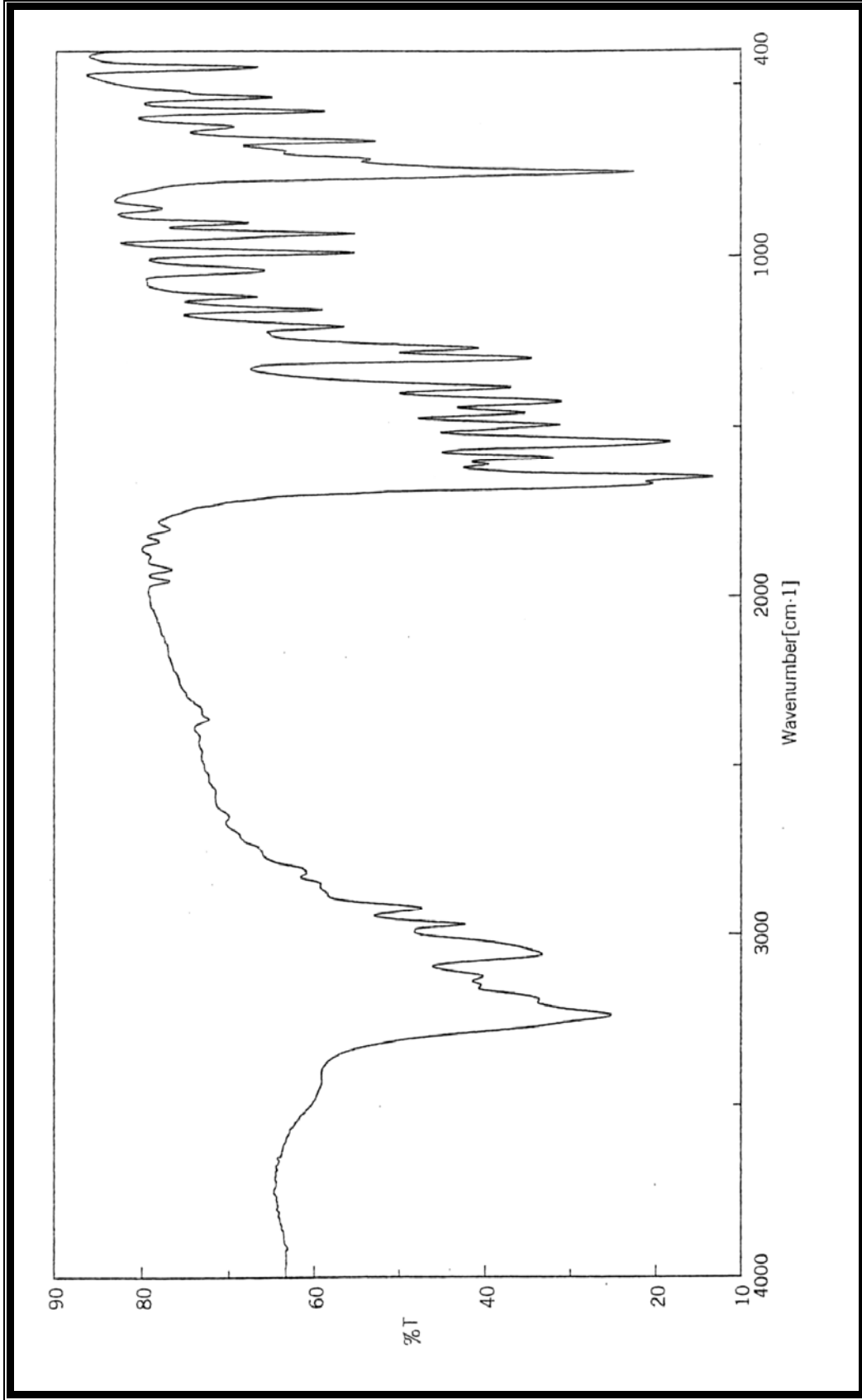
IR (Spektrum No 13)

ν_{maks} (KBr) 3236 (N-H gerilme), 1649 (C=O, Amit I bandı), 1543 (Amit II bandı) cm^{-1} .

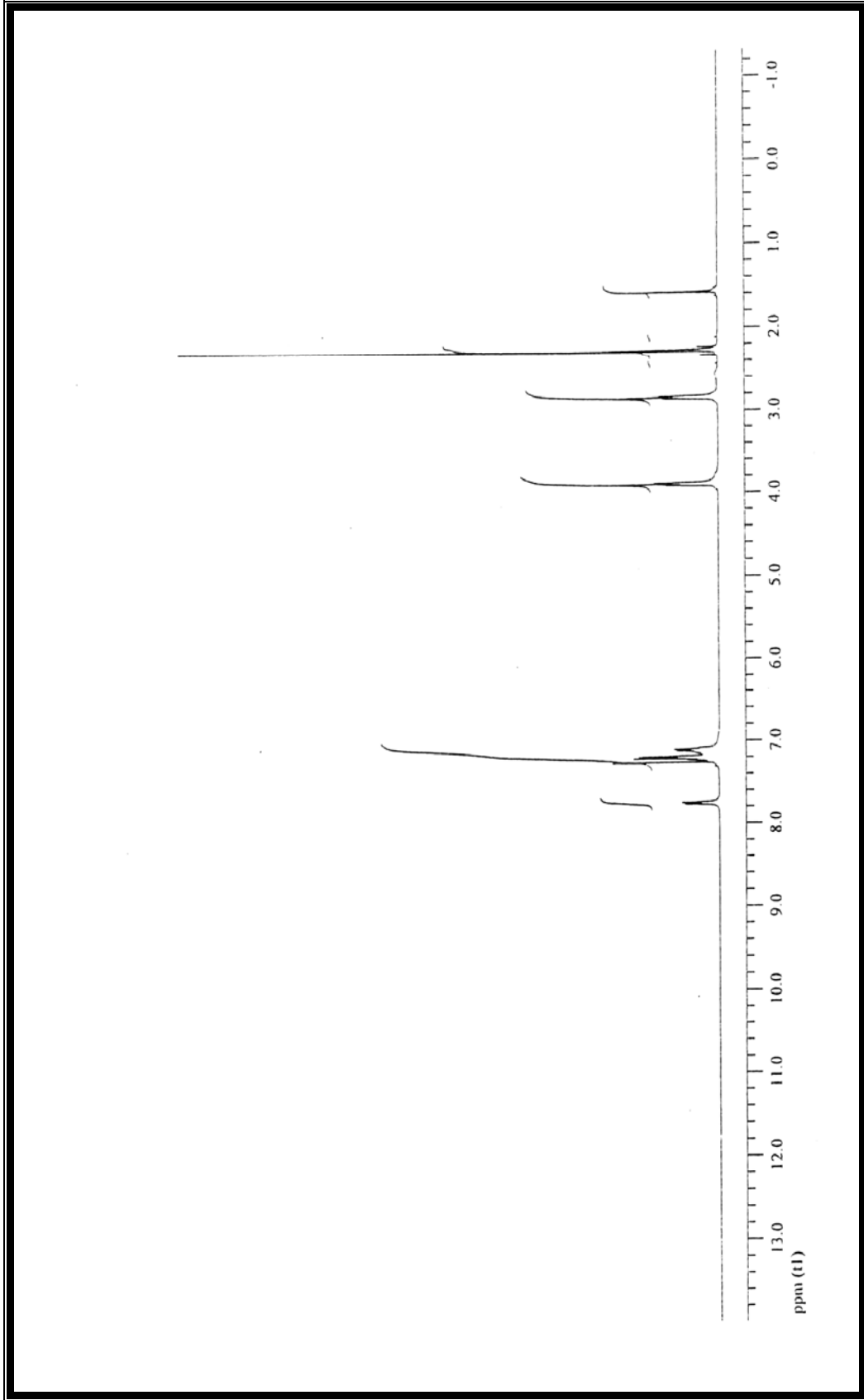
^1H NMR (Spektrum No 14)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.76 (1H, *d*, *J* 7.8, H-6*), 7.75-7.08 (4H, *m*, H-3*, H-4, H-5, NH), 3.90 (2H, *t*, *J* 6.2, ClCH₂), 2.84 (2H, *t*, *J* 6.2, CH₂CO), 2.28 (3H, *s*, CH₃).

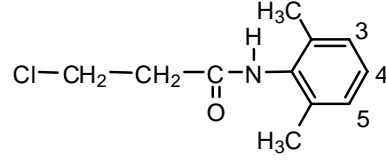


Spektrum No 13. A6 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 14. A6 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

h. A7 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



3-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)propiyonamit

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.51) nm.

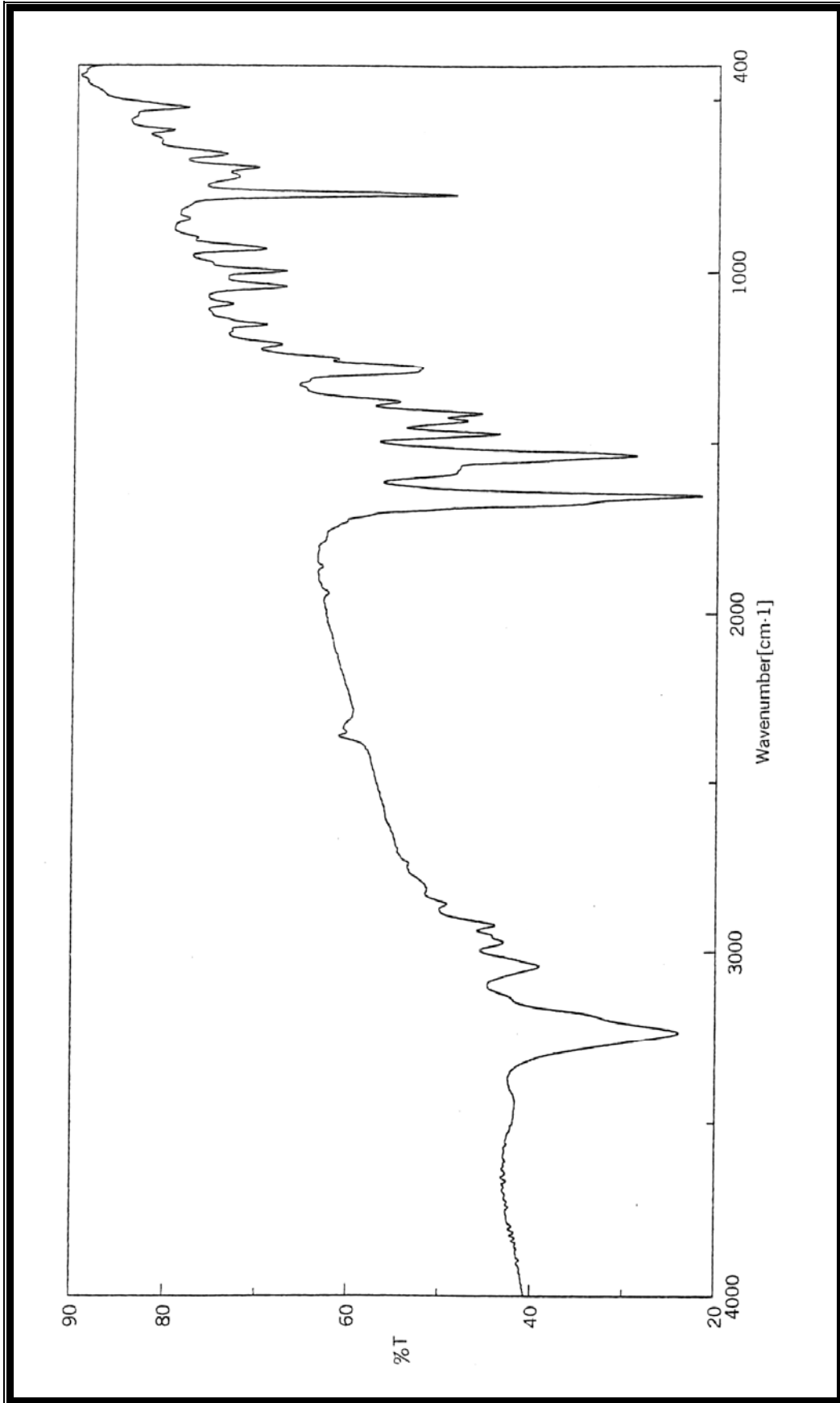
IR (Spektrum No 15)

ν_{maks} (KBr) 3238 (N-H gerilme), 1655 (C=O, Amit I bandı), 1537 (Amit II bandı) cm^{-1} .

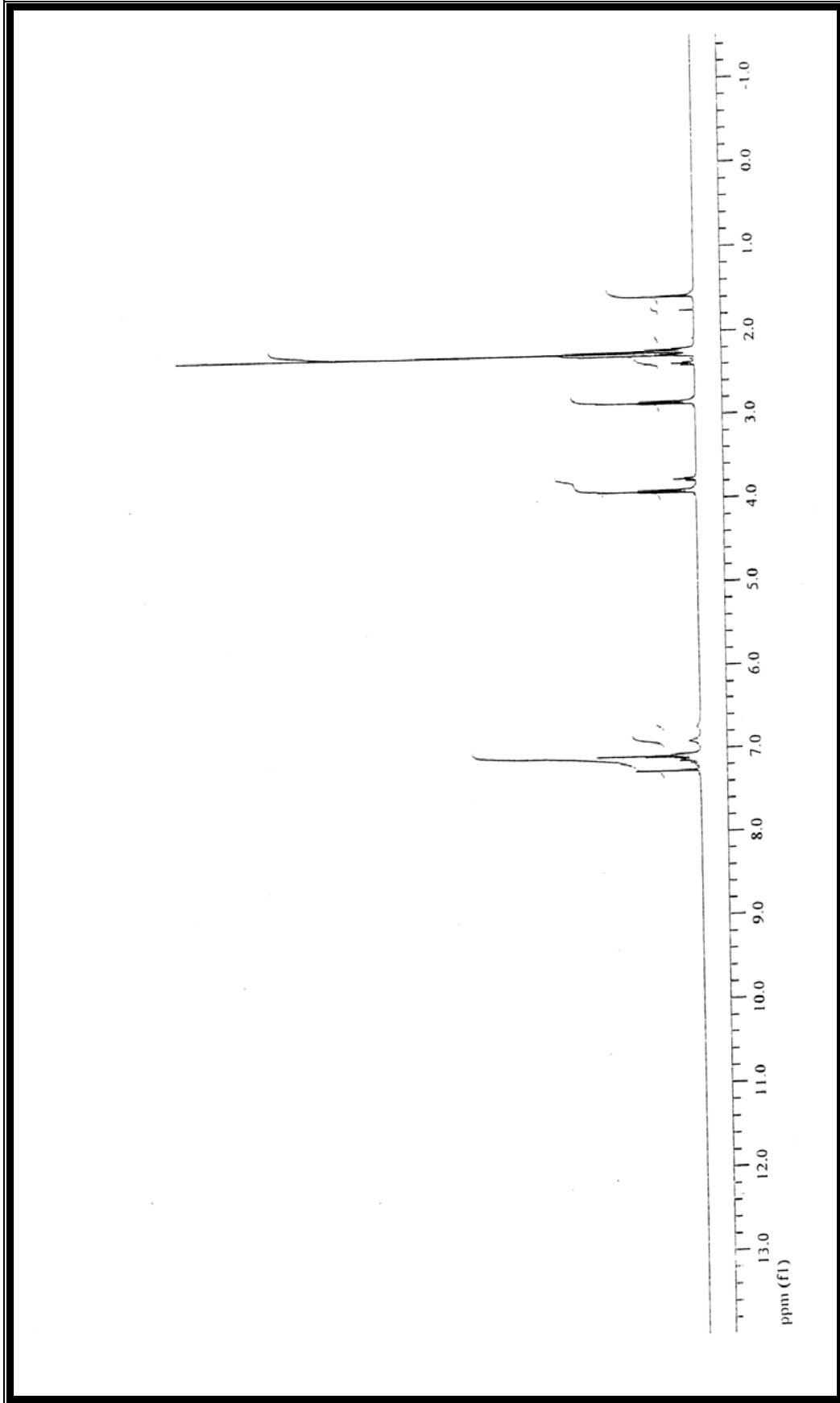
^1H NMR (Spektrum No 16)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.14-7.06 (3H, *m*, Ar-H), 6.91 (*brs*, NH), 3.91 (2H, *t*, *J* 6.2, ClCH_2), 2.85 (2H, *t*, *J* 6.2, CH_2CO), 2.24 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$).

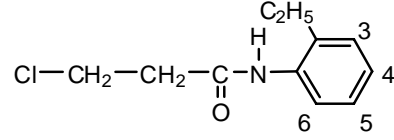


Spektrum No 15. A7 Kodlu Bileşin IR Spektrumu



Spektrum No 16. A7 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

i. A8 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



3-kloro-*N*-(2-etilfenil)propiyonamid

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 229 (3.94) nm.

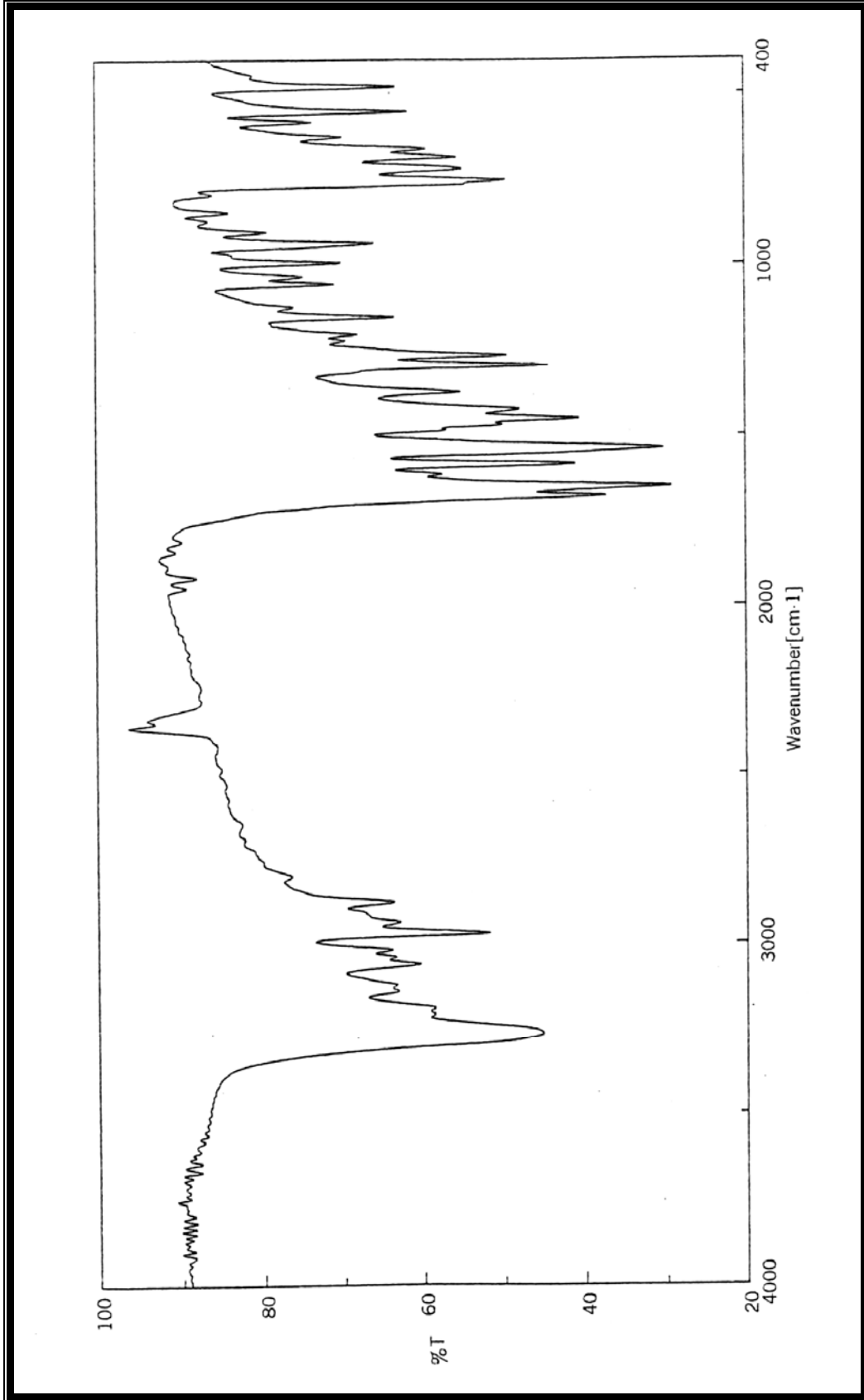
IR (Spektrum No 17)

ν_{maks} (KBr) 3267 (N-H gerilme), 1651 (C=O, Amit I bandı), 1538 (Amit II bandı) cm^{-1} .

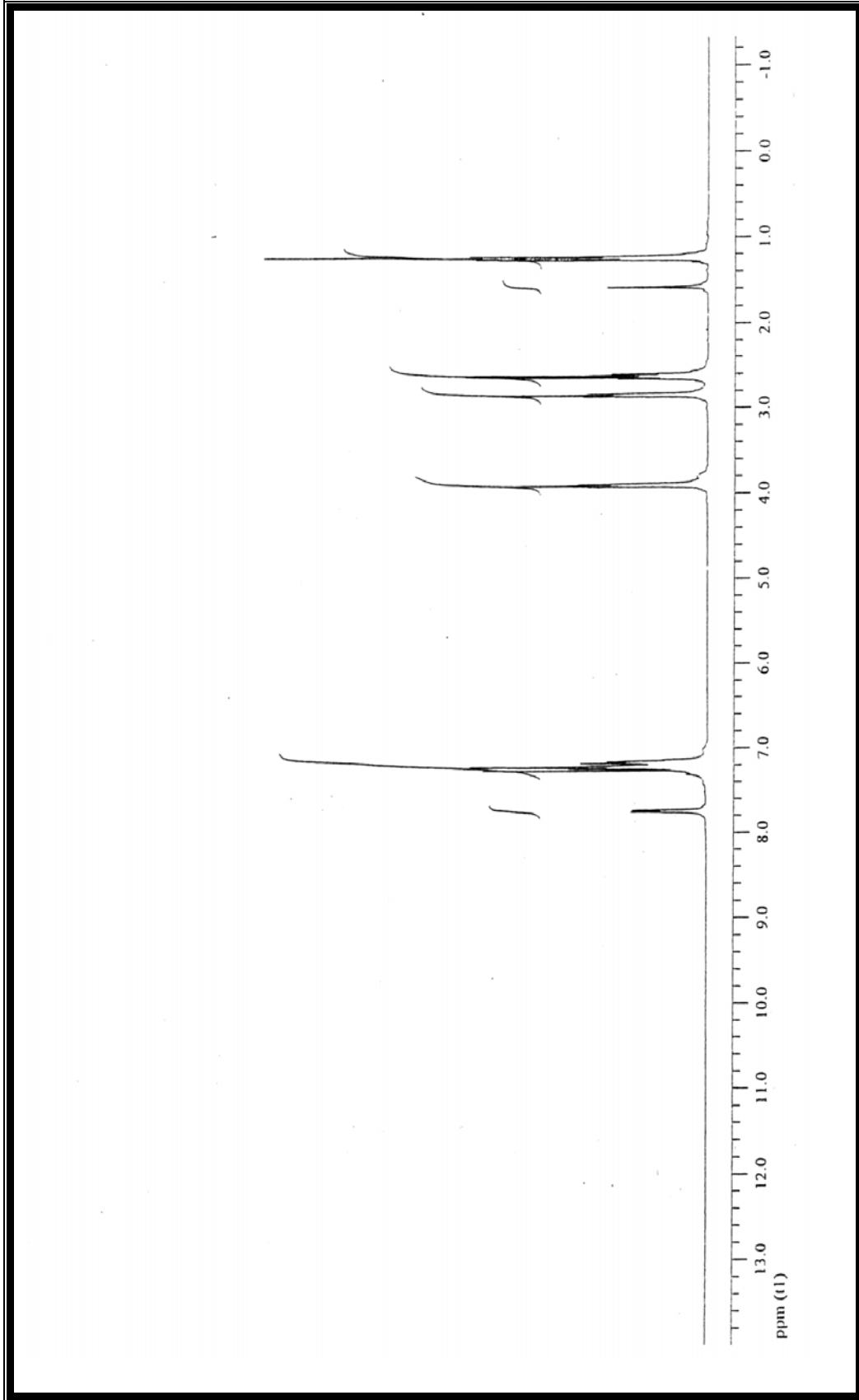
^1H NMR (Spektrum No 18)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.75 (1H, *d*, *J* 7.7, H-6*), 7.24-7.14 (4H, *m*, H-3*, H-4, H-5, NH), 3.90 (2H, *t*, *J* 6.2, ClCH_2), 2.85 (2H, *t*, *J* 6.1, CH_2CO), 2.62 (2H, *q*, *J* 7.5, CH_2CH_3), 1.24 (3H, *t*, *J* 7.5, CH_3).

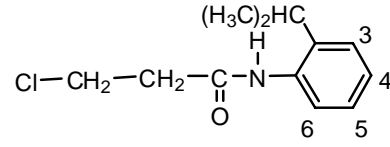


Spektrum No 17. A8 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 18. A8 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

j. A9 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



3-kloro-*N*-(2-izopropilfenil)propiyonamid

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.38) nm.

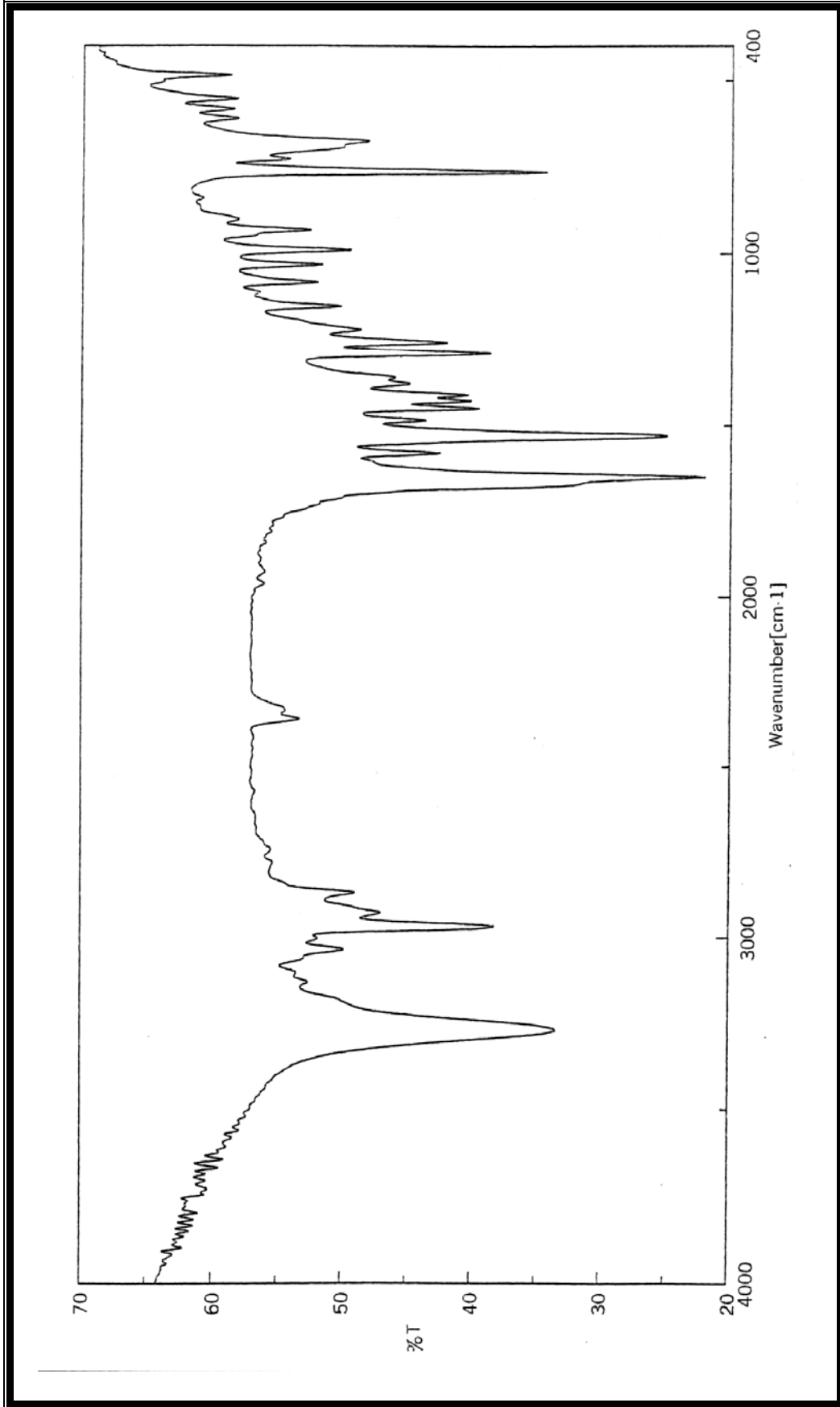
IR (Spektrum No 19)

ν_{maks} (KBr) 3271 (N-H gerilme), 1651 (C=O, Amit I bandı), 1531 (Amit II bandı) cm^{-1} .

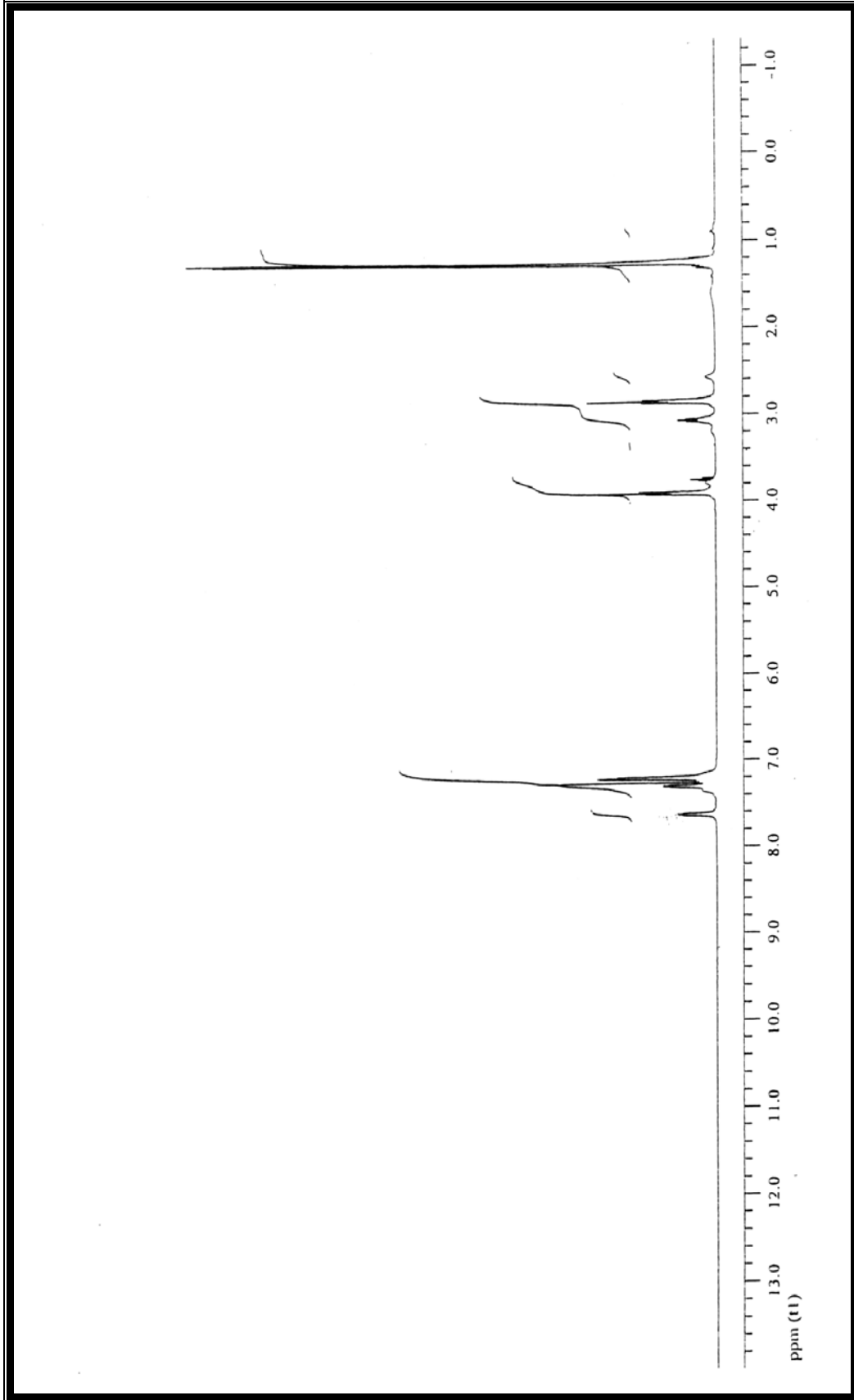
^1H NMR (Spektrum No 20)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.63 (1H, *m*, H-6*), 7.32-7.19 (4H, *m*, H-3*, H-4*, H-5*, NH), 3.91 (2H, *t*, *J* 6.2, ClCH_2), 3.06 (1H, *m*, CH), 2.85 (2H, *t*, *J* 6.2, CH_2CO), 1.25 (6H, *d*, *J* 6.8, 2x CH_3).

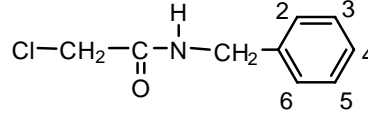


Spektrum No 19. A9 Kodlu Bileşin IR Spektrumu



Spektrum No 20. A9 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

k. B1 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



2-kloro-*N*-benzilasetamit

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.28) nm.

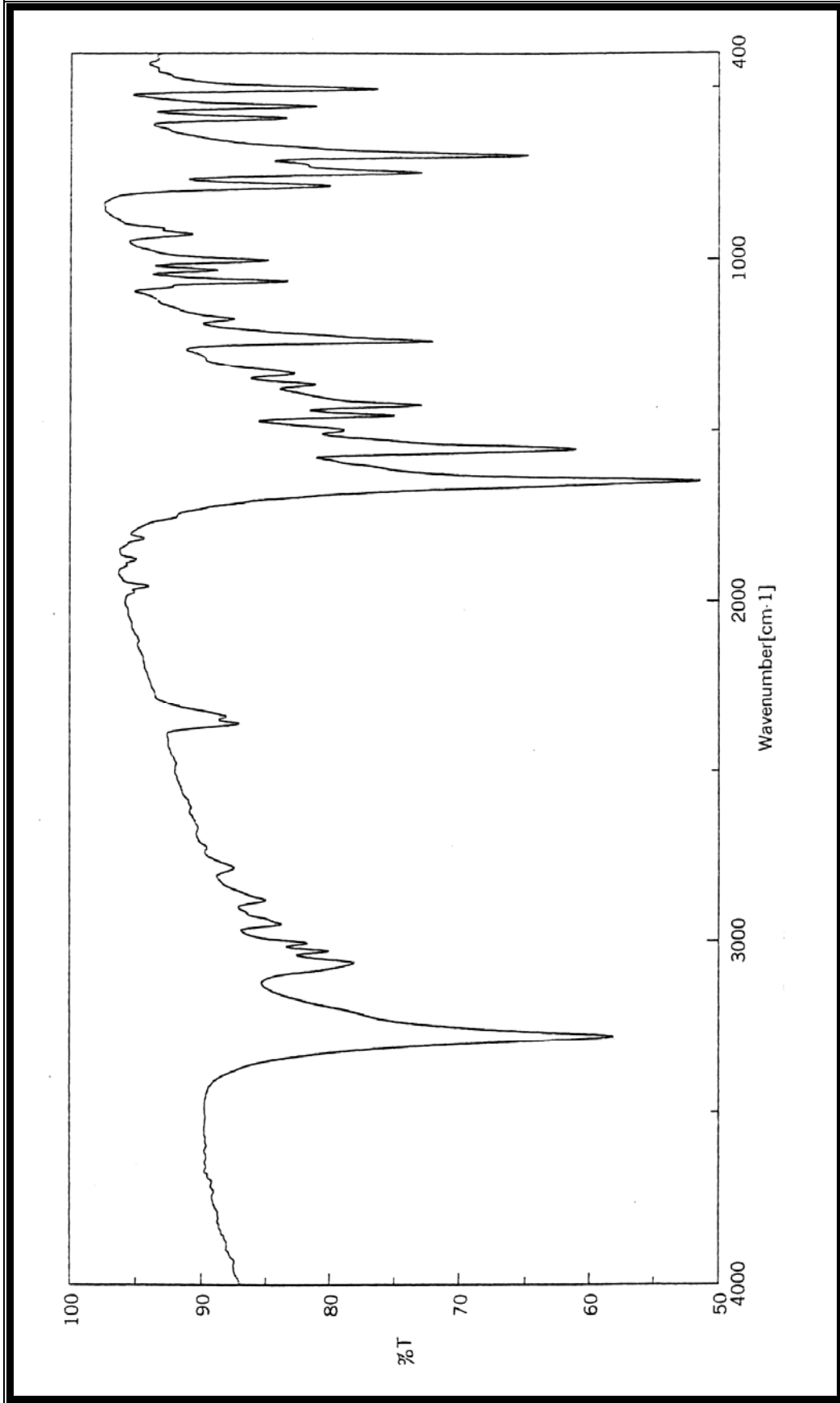
IR (Spektrum No 21)

ν_{maks} (KBr) 3280 (N-H gerilme), 1645 (C=O, Amit I bandı), 1554 (Amit II bandı) cm^{-1} .

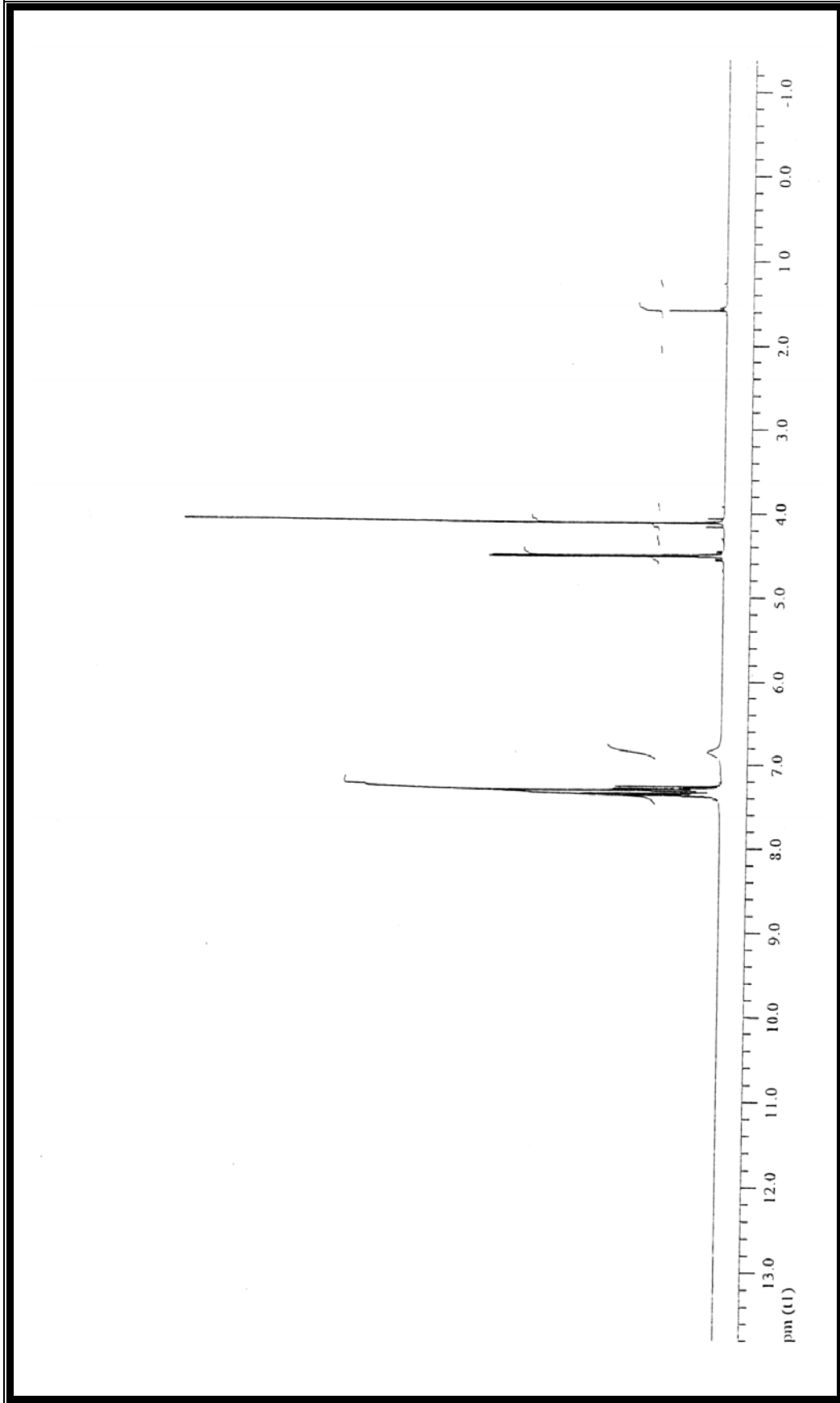
^1H NMR (Spektrum No 22)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.36-7.29 (5H, *m*, Ar-H), 6.85 (*brs*, NH), 4.50 (2H, *d*, J 5.8, NHCH_2), 4.11 (2H, *s*, ClCH_2).

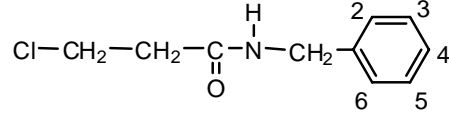


Spektrum No 21. B1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 22. B1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

I. B2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



3-kloro-*N*-benzilpropiyonamit

UV (MeOH)

λ_{maks} (log ϵ) 259 (2.38), 204 (3.68) nm.

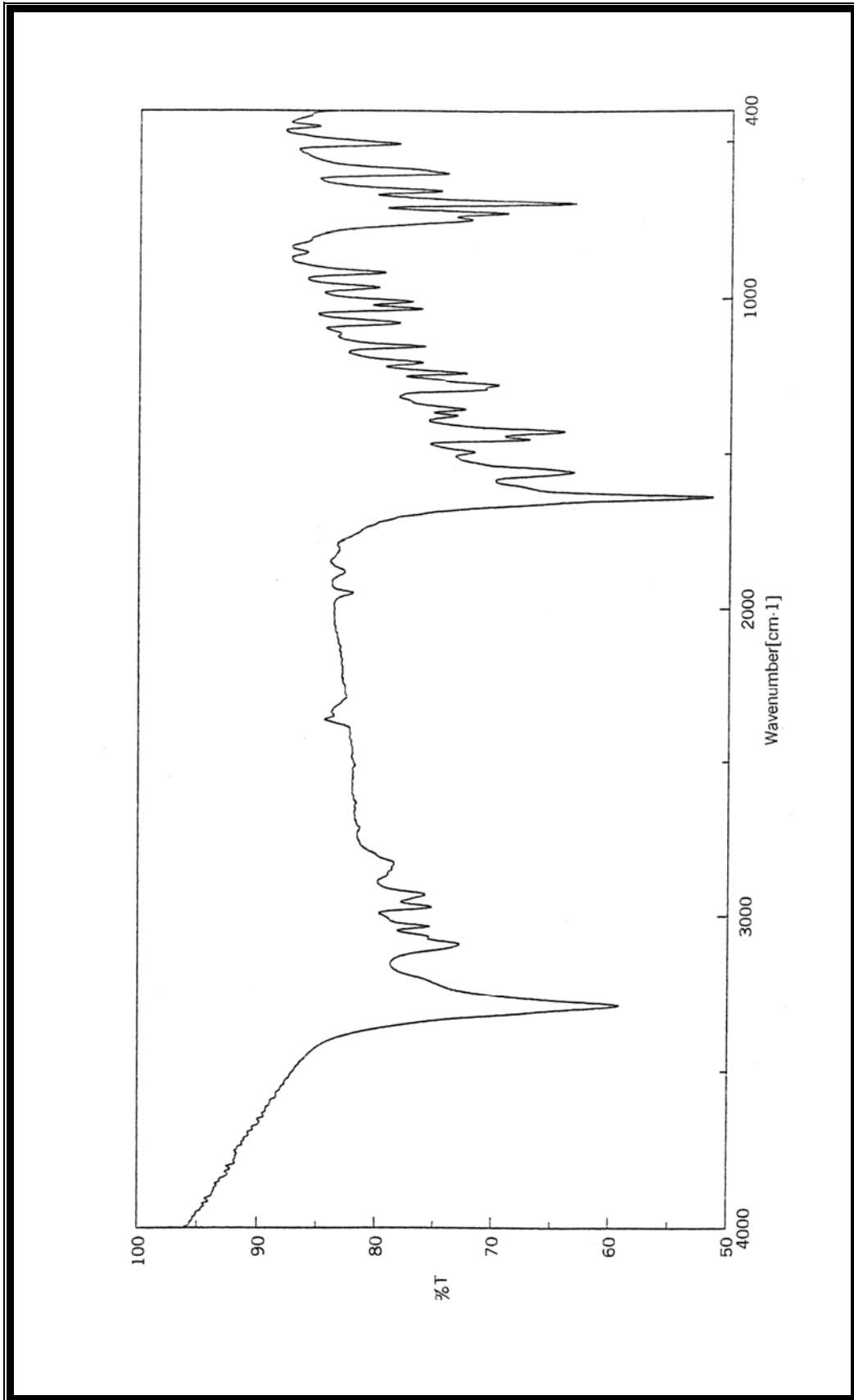
IR (Spektrum No 23)

ν_{maks} (KBr) 3290 (N-H gerilme), 1641 (C=O, Amit I bandı), 1558 (Amit II bandı) cm^{-1} .

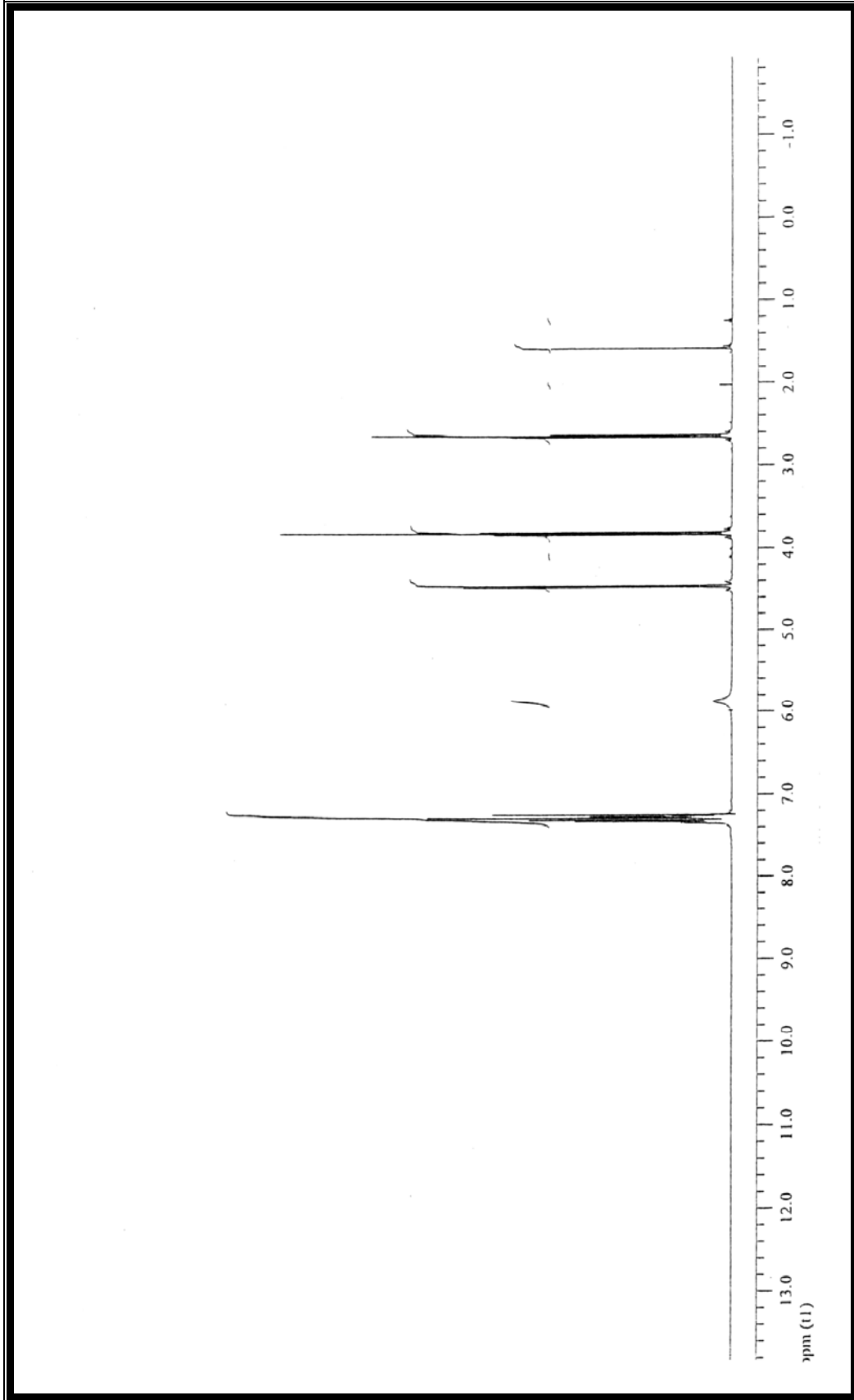
^1H NMR (Spektrum No 24)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.37-7.27 (5H, *m*, Ar-H), 5.90 (*brs*, NH), 4.48 (2H, *d*, *J* 5.7, NHCH_2), 3.84 (2H, *t*, *J* 6.4, ClCH_2), 2.67 (2H, *t*, *J* 6.4, CH_2CO).



Spektrum No 23. B2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

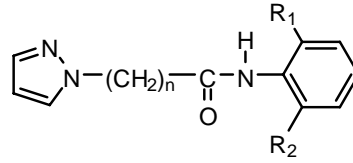


Spektrum No 24. B2 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

2. Pirazol Türevi Bileşiklerin (P0-P11) Sentezi ve Spektral Bulguları

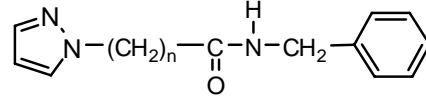
ω -kloro-*N*-fenilalkanamit (2.5 mmol) ve pirazol (12.5 mmol), 8-10 ml toluen içerisinde geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimeler İ.T.K. ile izlenerek reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra reaksiyon içeriği kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye yeterli miktar kloroformda (30-50 ml) çözüldü ve 2 kez su ile yıkandı. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra kloroform alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün su ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Reaksiyon süreleri, % verim ve erime dereceleri Tablo 7 ve Tablo 8'de belirtilmektedir.



Bileşik No	R ₁	R ₂	n	Reaksiyon süresi (saat)	% verim	Erime Derecesi (°C)
P0	H	H	1	16	74	122
P1	CH ₃	H	1	27	37	140
P2	CH ₃	CH ₃	1	23	12	168
P3	C ₂ H ₅	H	1	18	50	123
P4	CH(CH ₃) ₂	H	1	21	92	95
P5	H	H	2	48	52	155
P6	CH ₃	H	2	31	18	86
P7	CH ₃	CH ₃	2	30	10	92
P8	C ₂ H ₅	H	2	62	8	93
P9	CH(CH ₃) ₂	H	2	27	72	79

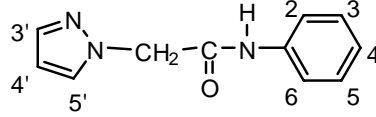
Tablo 7. Pirazol Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, % Verim ve Erime Dereceleri



Bileşik No	n	Reaksiyon süresi (saat)	% verim	Erime Derecesi ($^{\circ}C$)
P10	1	10	43	100
P11	2	54	21	72

Tablo 8. Pirazol Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, % verim ve Erime Dereceleri

a. P0 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 243 (4.23), 204 (4.38) nm.

IR (Spektrum No 25)

ν_{maks} (KBr) 3330, 3141 (N-H gerilme), 1678 (C=O, Amit I bandı), 1545 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 26)

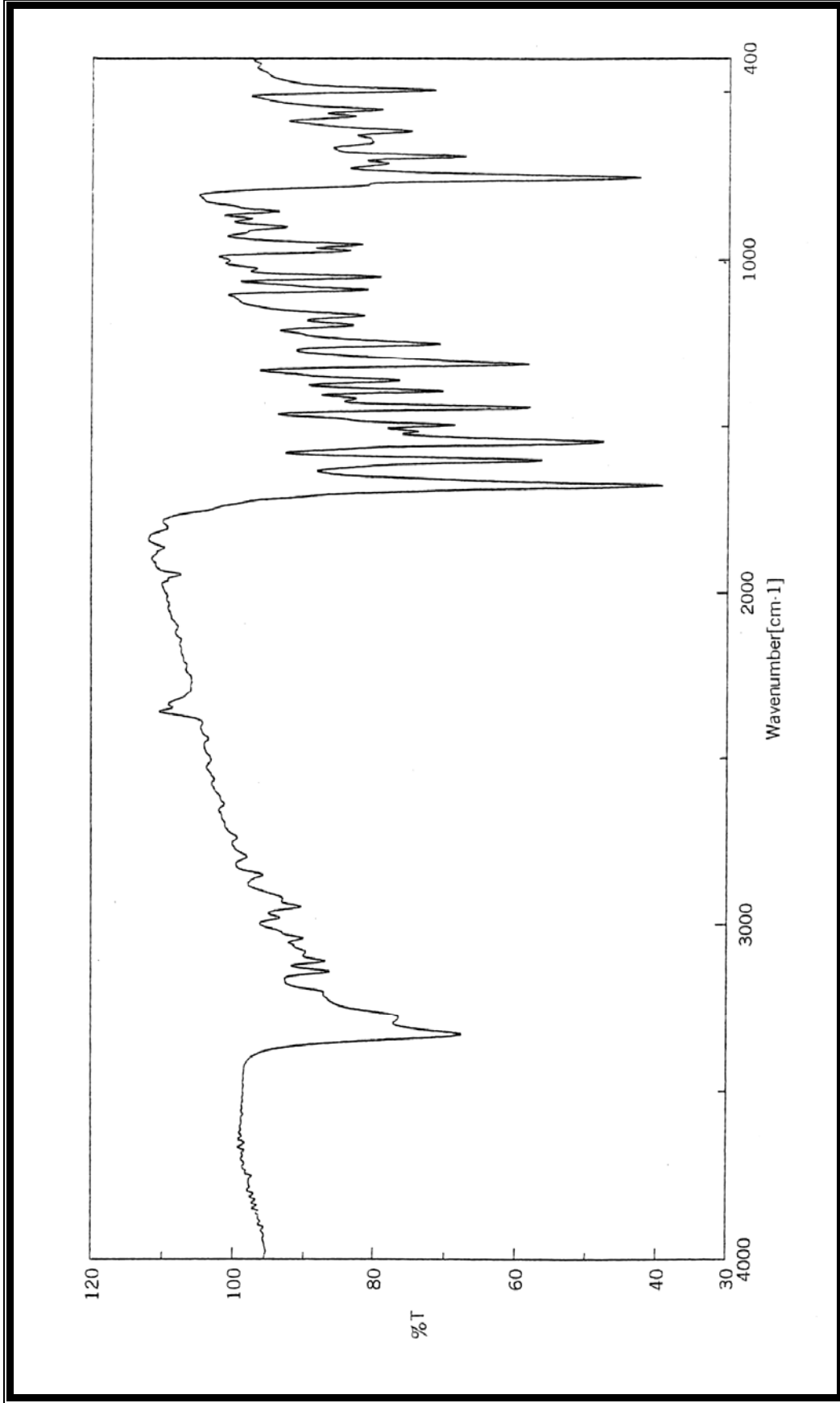
400 MHz, CDCl_3

δ 8.45 (*brs*, NH), 7.72 (1H, *d*, *J* 1.6 Hz, H-5^{*}), 7.55 (1H, *d*, *J* 2.4 Hz, H-3^{*}), 7.44 (2H, *d*, *J* 7.6 Hz, [H-2, H-6][#]), 7.29 (2H, *t*, *J* 8 Hz, [H-3, H-5][#]), 7.10 (1H, *t*, *J* 7.6 Hz, H-4), 6.40 (1H, *t*, *J* 2.2 Hz, H-4'), 4.96 (2H, *s*, CH_2) ppm.

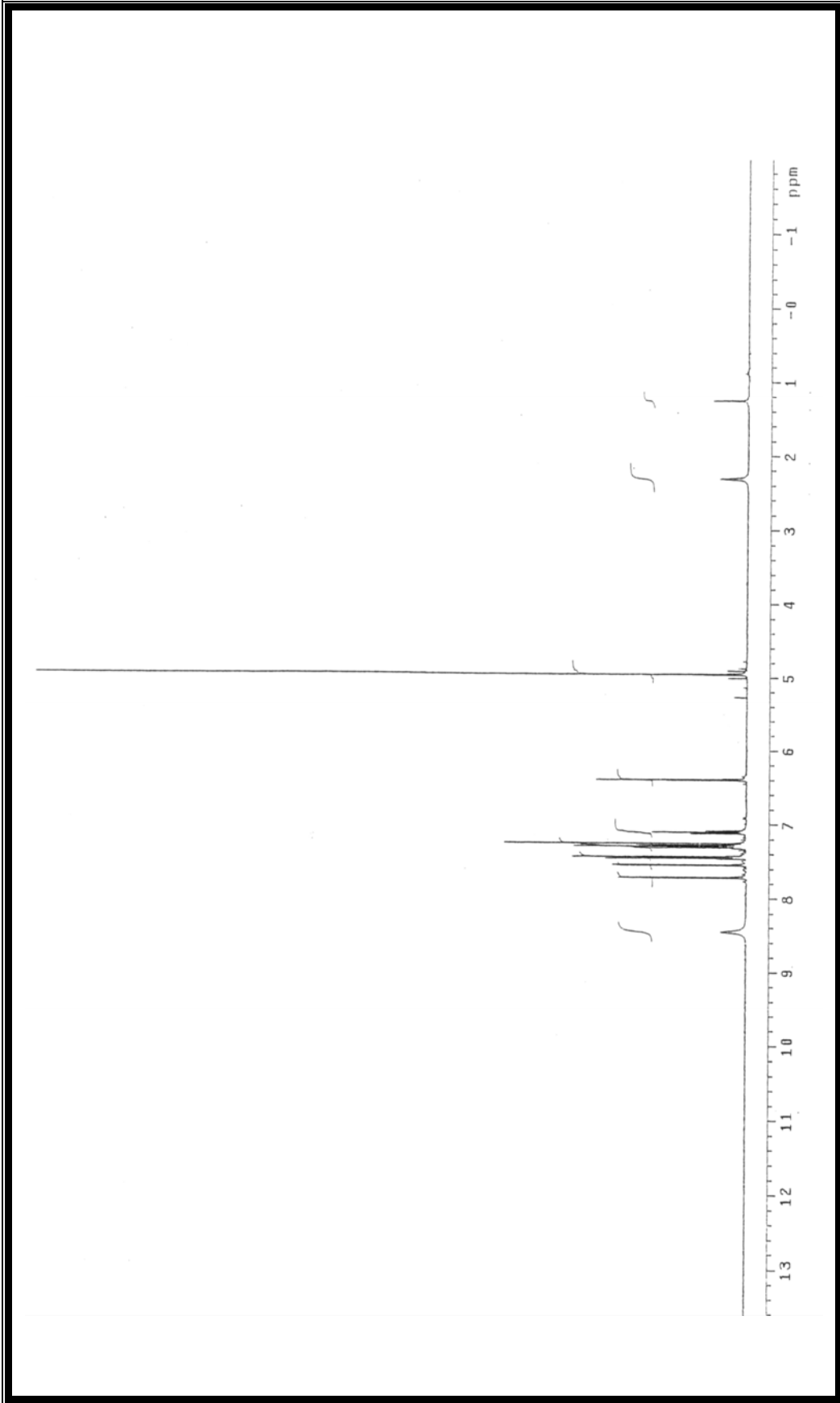
MS (APCI) (Spektrum No 27)

m/z (% bağıl bolluk)

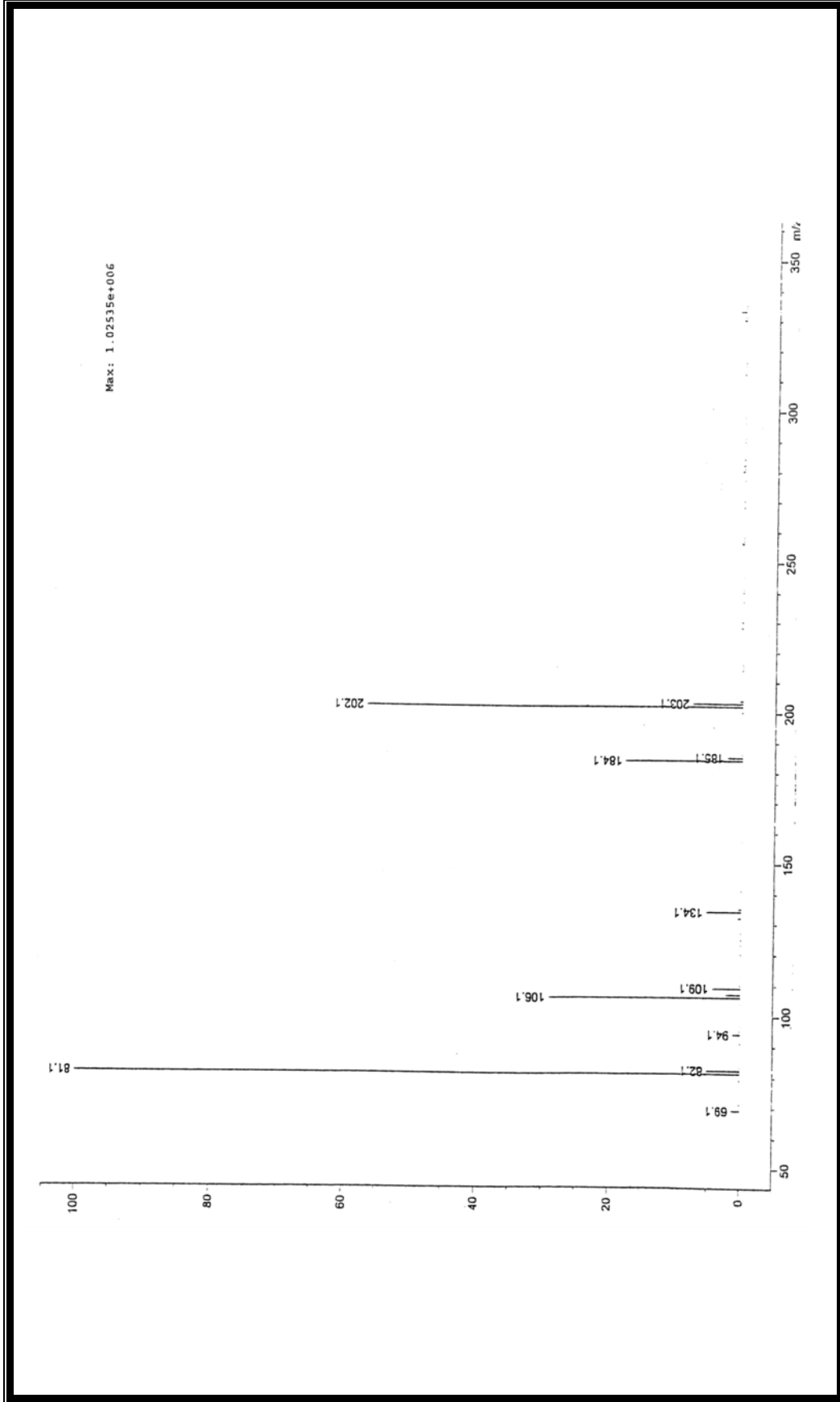
203 (7.6, M+2), 202 (56.5, M+1), 185 (2.3), 184 (17.7), 134 (5.4), 109 (4.4), 106 (29), 94 (1.2), 82 (5.1), 81 (100), 69 (1.3).



Spektrum No 25. P0 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

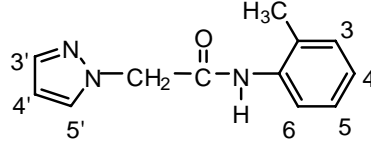


Spektrum No 26. P0 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 27. P0 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

b. P1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)asetamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.43) nm.

IR (Spektrum No 28)

ν_{maks} (KBr) 3263, 3113 (N-H gerilme), 1666 (C=O, Amit I bandı), 1543 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 29)

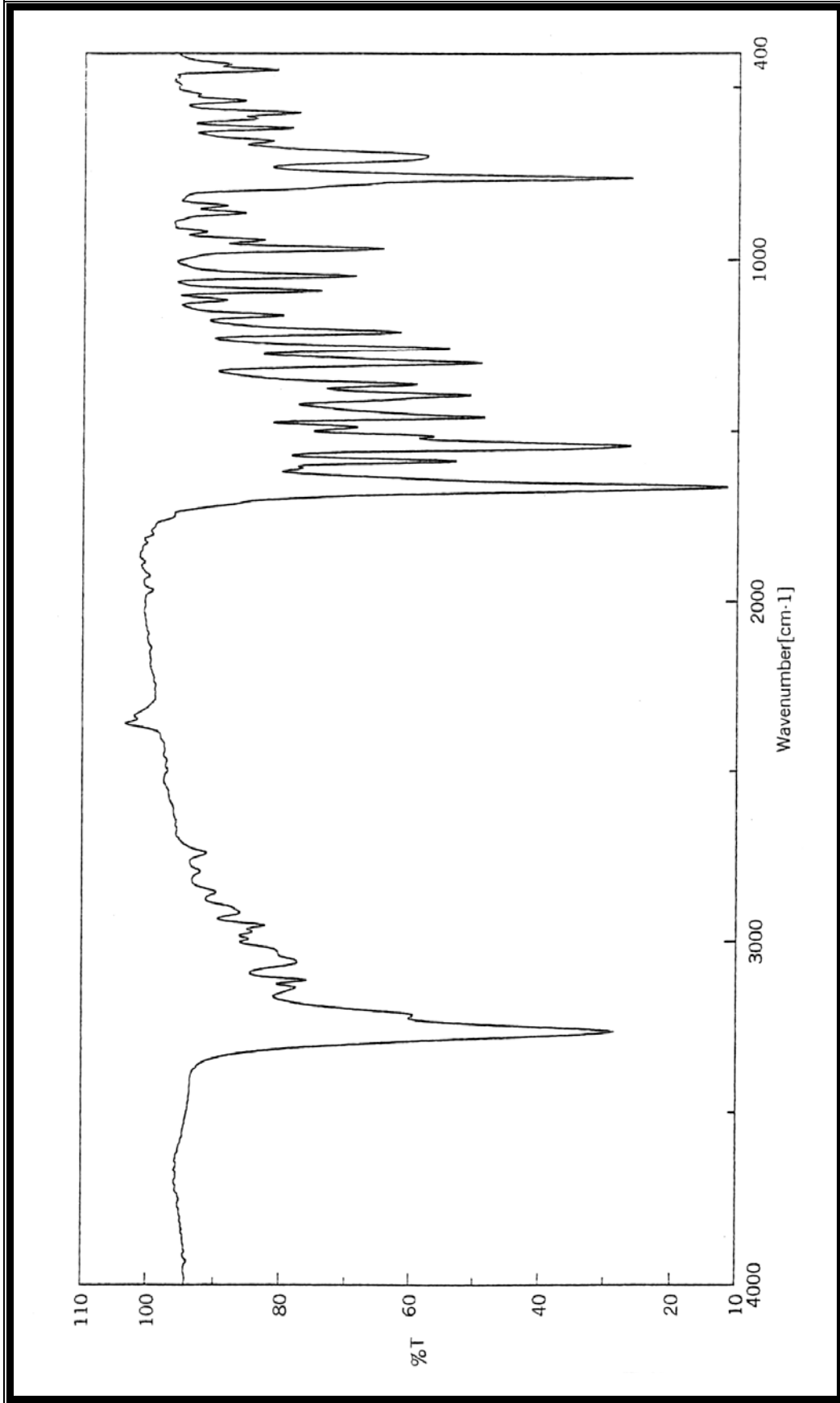
400 MHz, CDCl_3

δ 8.26 (*brs*, NH), 7.95 (1H, *d*, *J* 7.6, H-6*), 7.72 (1H, *d*, *J* 2, H-5'#+), 7.56 (1H, *d*, *J* 2, H-3'#+), 7.19 (1H, *t*, *J* 7.25, H-5**), 7.13 (1H, *d*, *J* 7.2, H-3*), 7.04 (1H, *t*, *J* 7.4, H-4**), 6.40 (1H, *t*, *J* 2.2, H-4'), 4.99 (2H, *s*, CH_2), 2.09 (3H, *s*, CH_3).

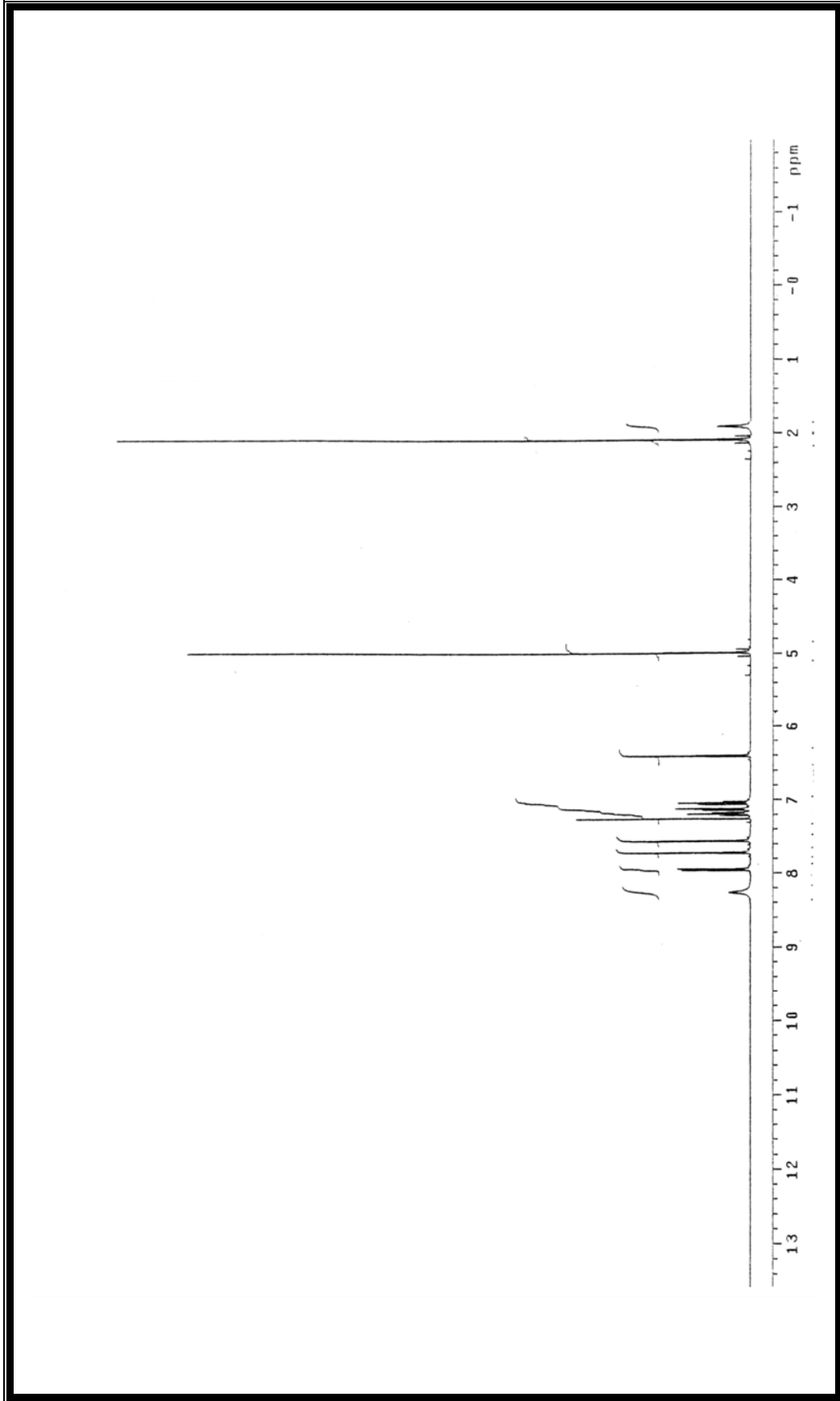
MS (APCI) (Spektrum No 30)

m/z (% bağıl bolluk)

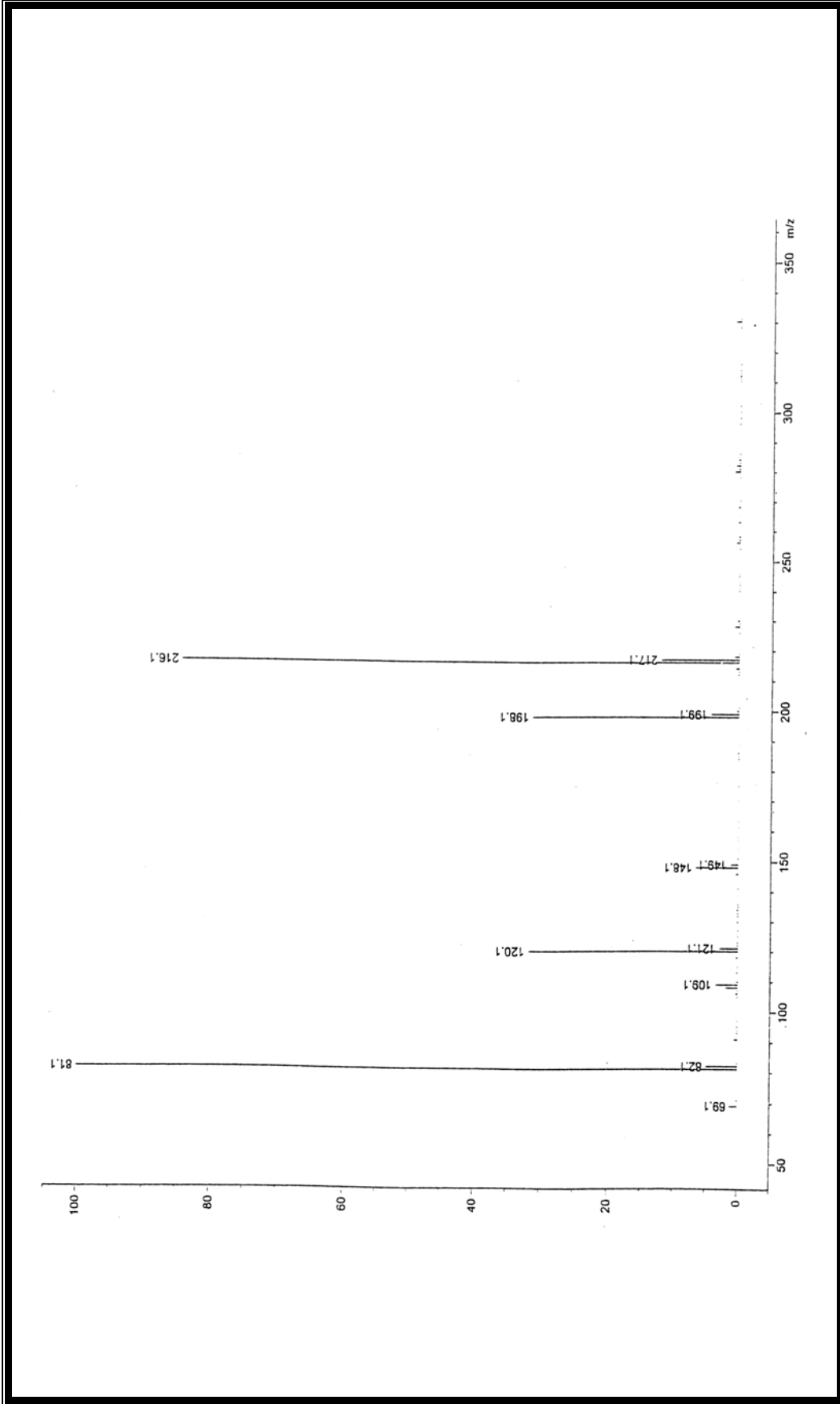
217 (12.1, M+2), 216 (84.3, M+1), 199 (4.3), 149 (1.3), 148 (6.6), 121 (2.9), 120 (31.7), 109 (3.5), 82 (4.9), 81 (100), 69 (1.2).



Spektrum No 28. P1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

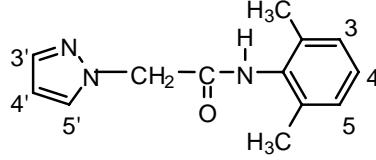


Spektrum No 29. P1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 30. P1 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

c. P2 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.39) nm.

IR (Spektrum No 31)

ν_{maks} (KBr) 3242 (N-H gerilme), 1666 (C=O, Amit I bandı), 1535 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 32)

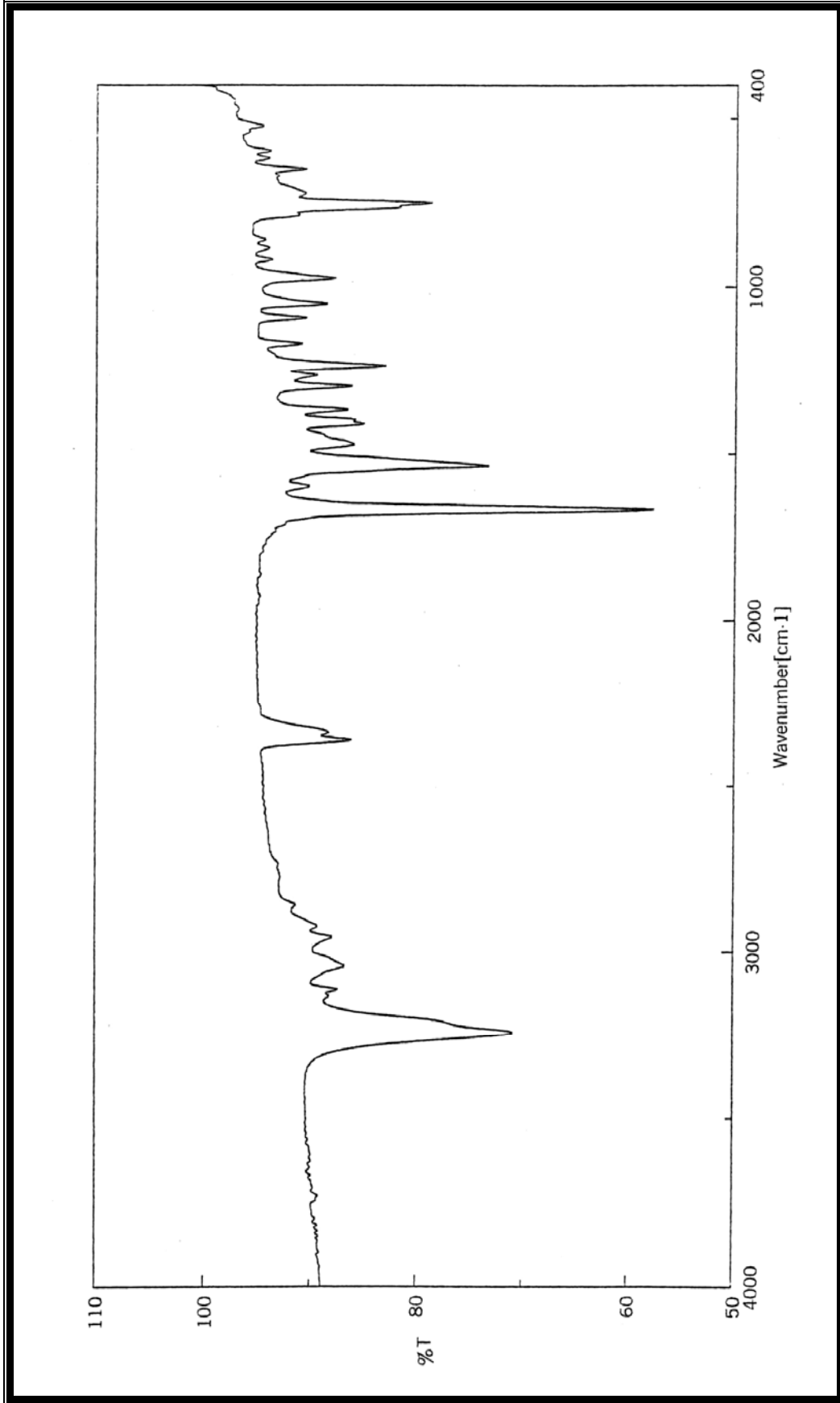
400 MHz, CDCl_3

δ 7.69 (*brs*, NH), 7.69 (1H, *d*, *J* 2, H-5'[#]), 7.59 (1H, *d*, *J* 2.4, H-3'[#]), 7.09-7.03 (3H, *m*, Ar-H), 6.41 (1H, *t*, *J* 2, H-4'), 5.02 (2H, *s*, CH₂), 2.12 (6H, *s*, 2xCH₃).

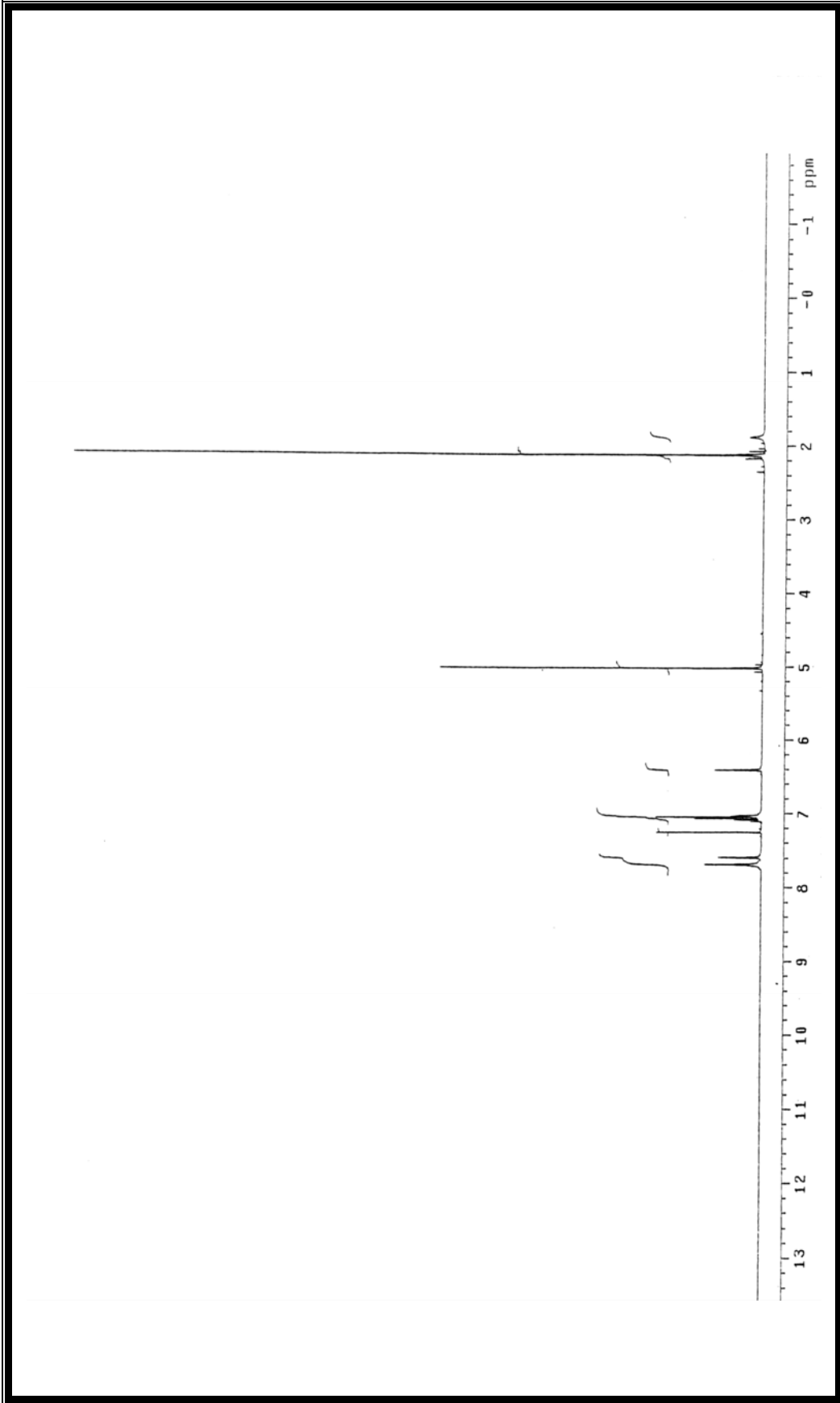
MS (APCI) (Spektrum No 33)

m/z (% bağıl bolluk)

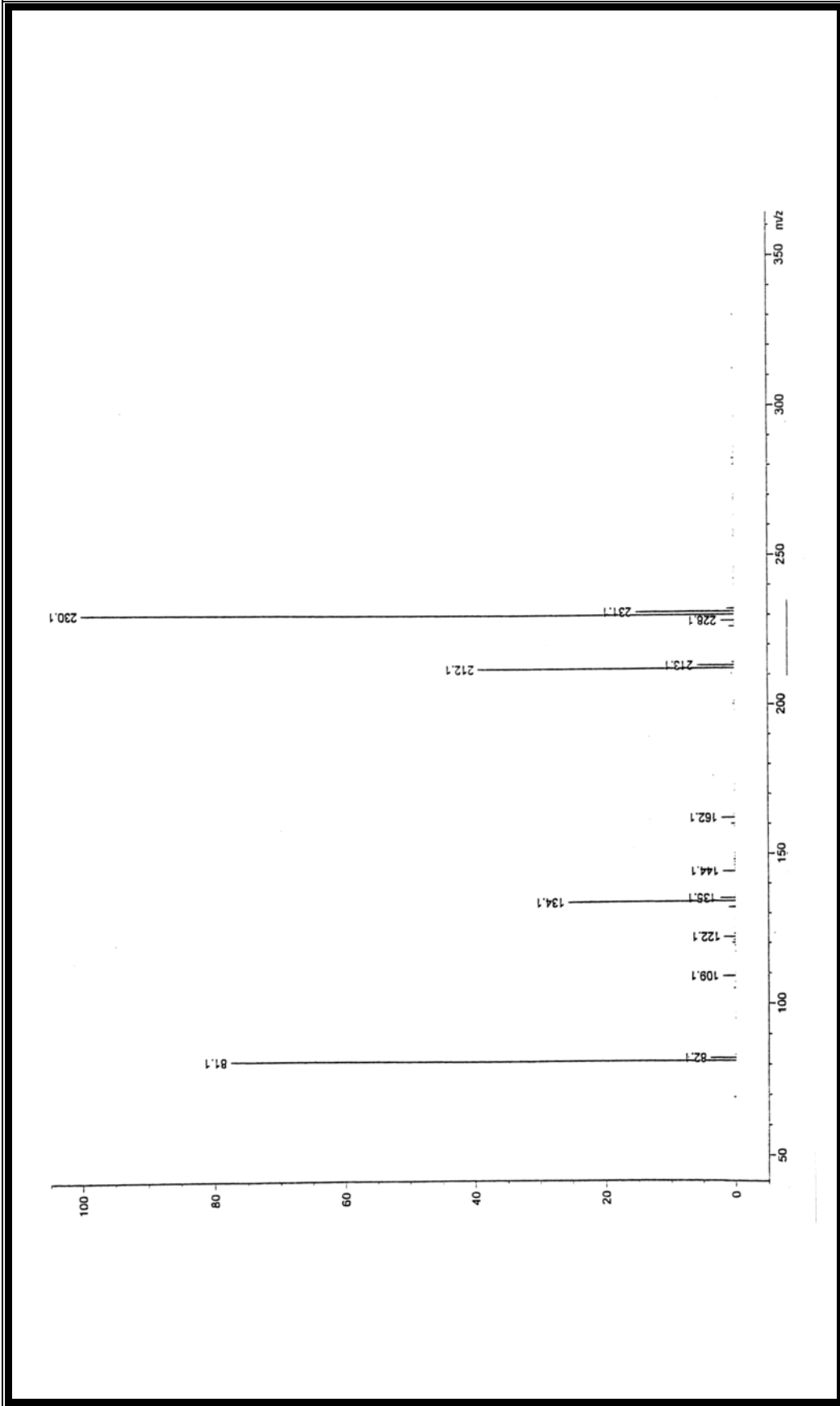
231 (15.3, M+2), 230 (100, M+1), 228 (2.2), 213 (5.8), 212 (39.4), 162 (2.2), 144 (2), 135 (2.4), 134(25.6), 122 (1.8), 109 (2.1), 82 (4), 81 (77.7).



Spektrum No 31. P2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

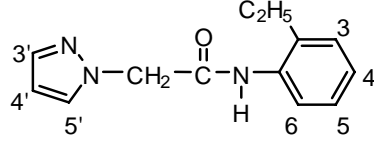


Spektrum No 32. P2 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 33. P2 Kodlu Bileşin Kütlesi Spektrumu

d. P3 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)asetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.39) nm.

IR (Spektrum No 34)

ν_{maks} (KBr) 3249, 3136 (N-H gerilme), 1668 (C=O, Amit I bandı), 1541 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 35)

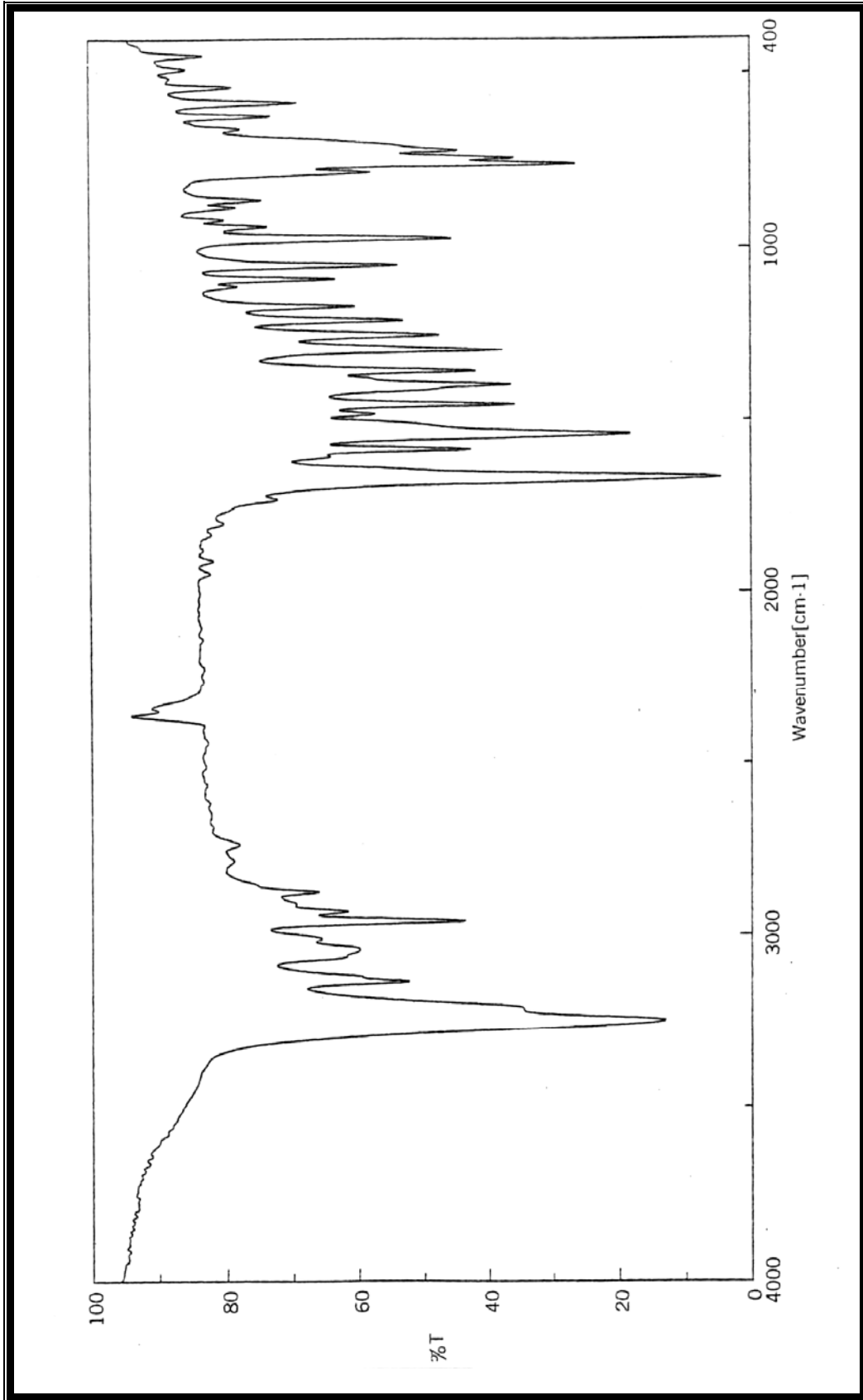
400 MHz, CDCl_3

δ 8.30 (*brs*, NH), 7.95 (1H, *d*, *J* 8, H-6^{*}), 7.72 (1H, *s*, H-5'[#]), 7.56 (1H, *d*, *J* 1.6, H-3'[#]), 7.20 (1H, *td*, *J* 1.6, 7.6, H-5^{**}), 7.14 (1H, *d*, *J* 6.6, H-3^{*}), 7.08 (1H, *t*, *J* 7.4, H-4^{**}), 6.41 (1H, *t*, *J* 2, H-4'), 4.99 (2H, *s*, CH_2), 2.41 (2H, *q*, *J* 8, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 1.07 (3H, *t*, *J* 7.4, CH_3).

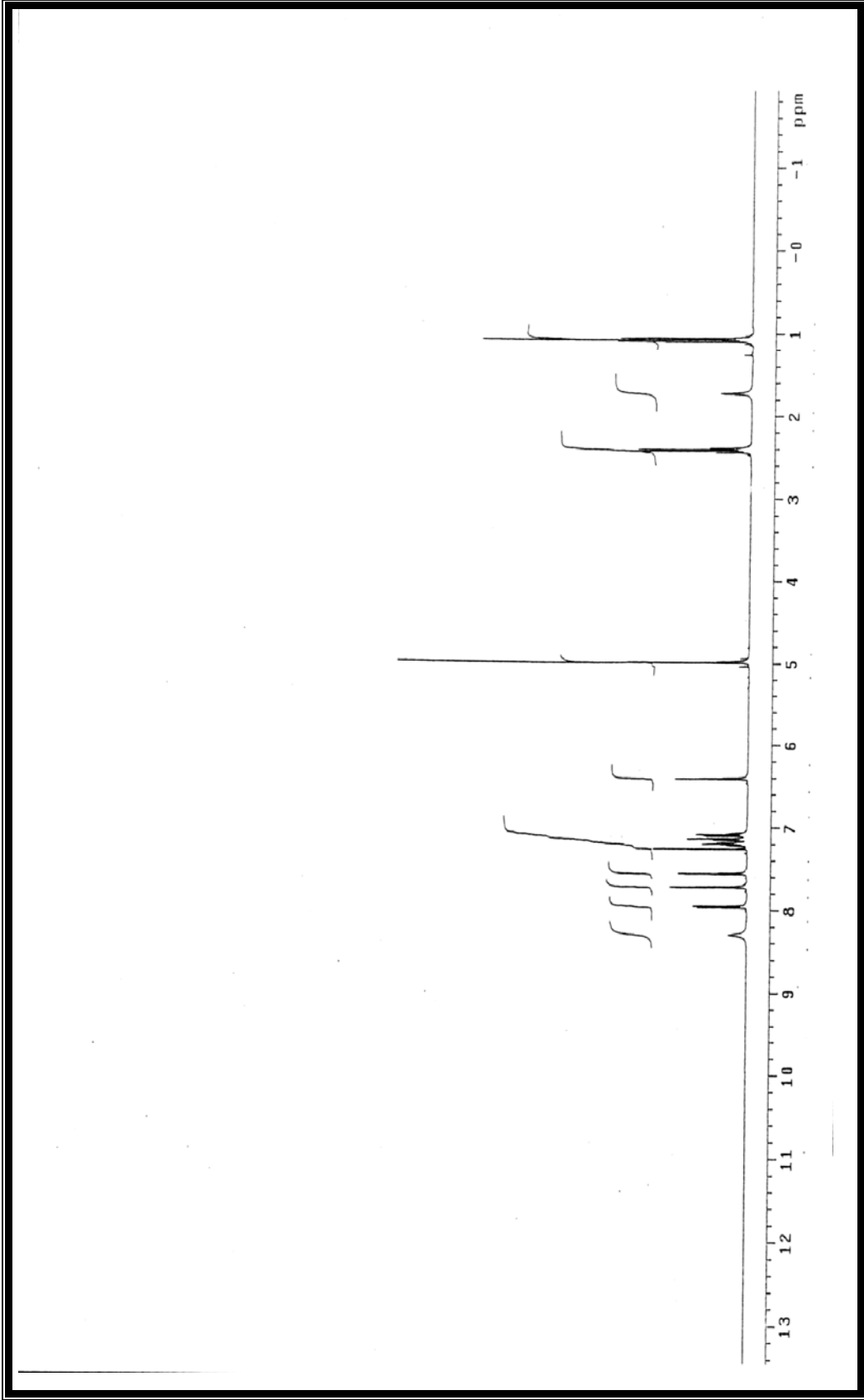
MS (APCI) (Spektrum No 36)

m/z (% bağıl bolluk)

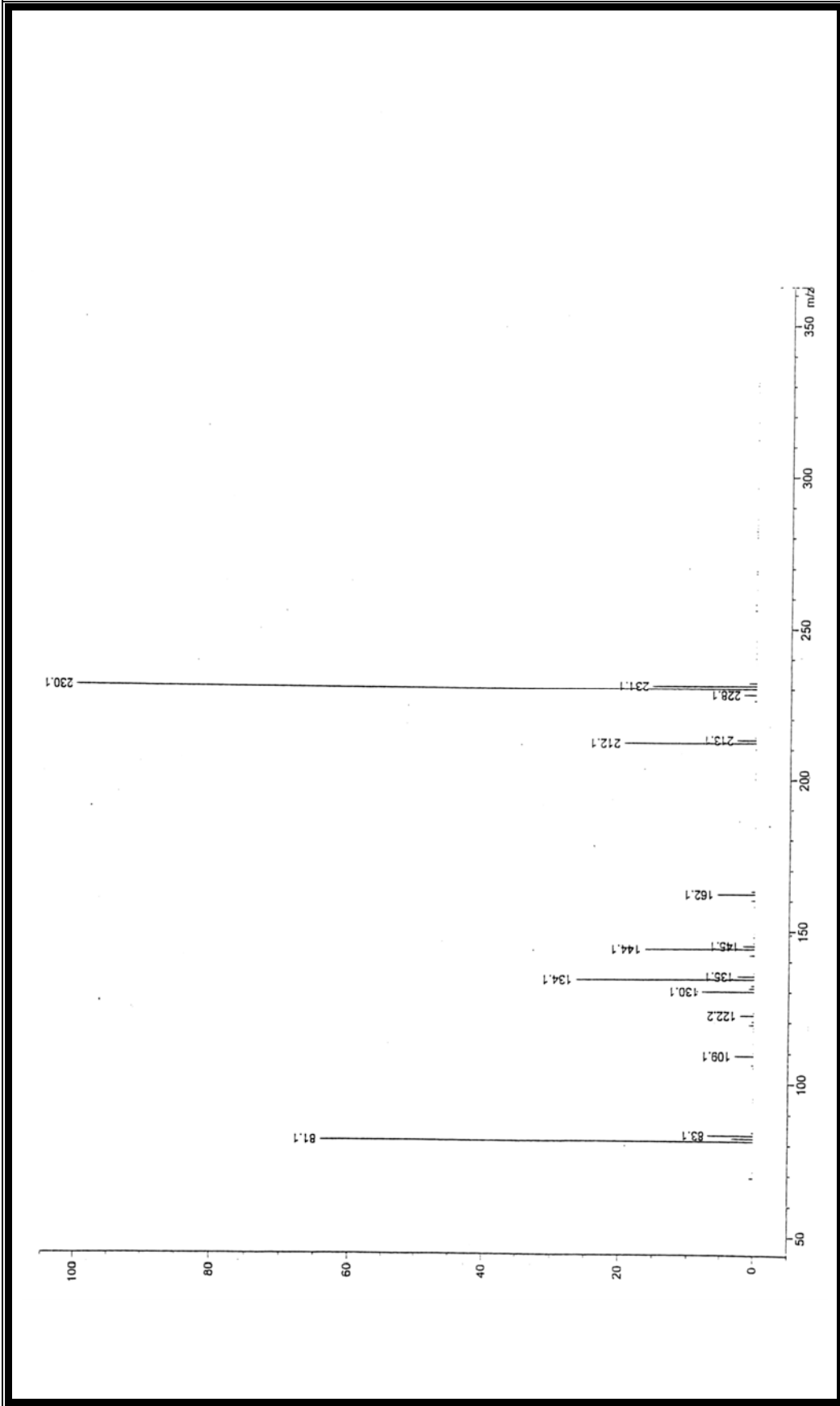
231 (15.6, M+2), 230 (100, M+1), 228 (1.9), 213 (2.9), 212 (19.6), 162 (5.7), 145 (1.8), 144 (16.4), 135 (2.6), 134 (26.4), 130 (7.9), 122 (2.2), 109 (2.9), 83 (6.9), 82 (3.4), 81 (64.1).



Spektrum No 34. P3 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

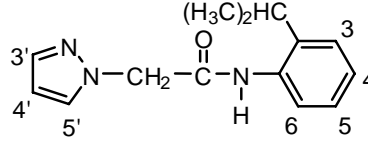


Spektrum No 35. P3 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 36. P3 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

e. P4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.39) nm.

IR (Spektrum No 37)

ν_{maks} (KBr) 3253 (N-H gerilme), 1668 (C=O, Amit I bandı), 1525 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 38)

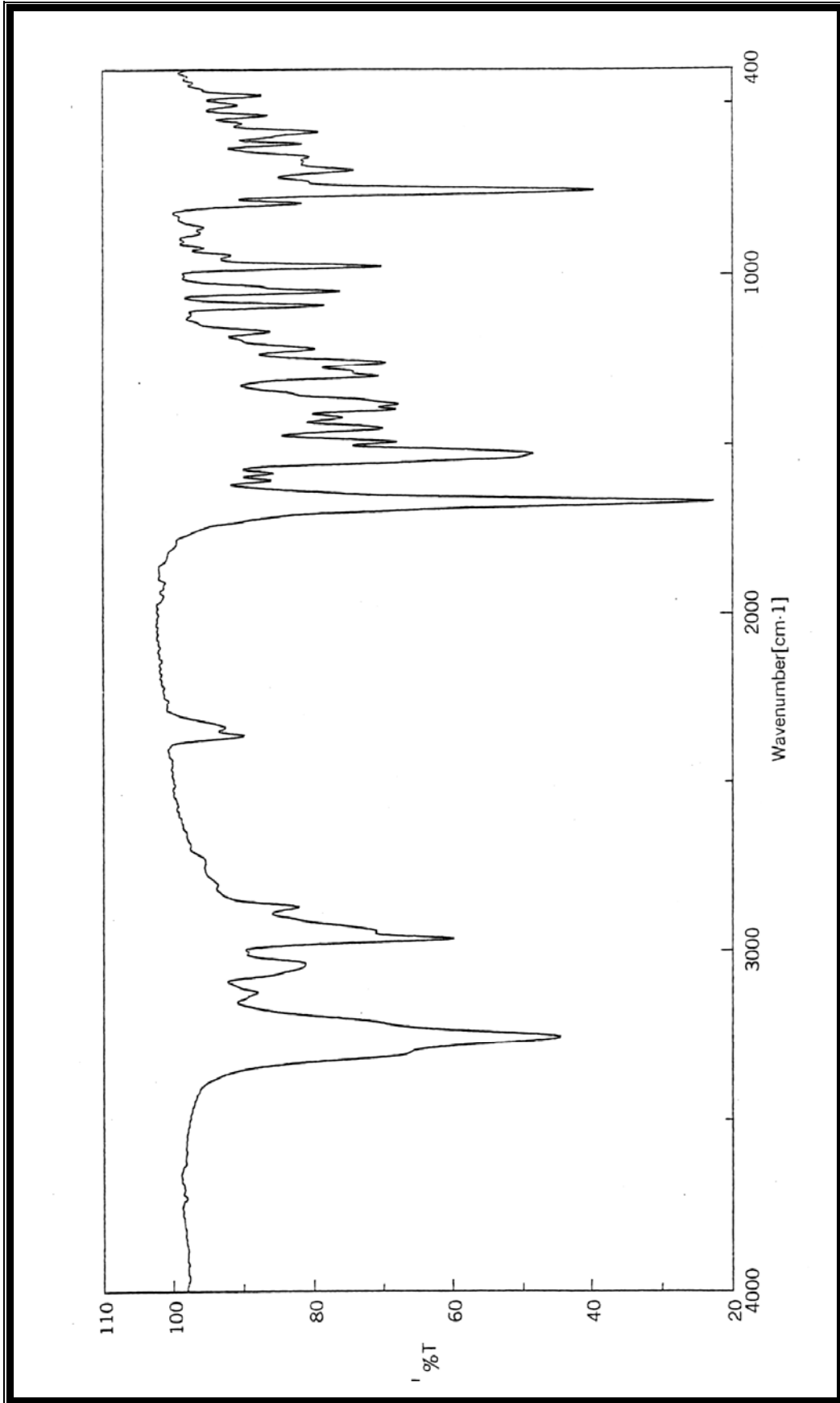
400 MHz, CDCl_3

δ 8.37 (*brs*, NH), 7.82 (1H, *dd*, *J* 1.6, 7.8, H-6^{*}), 7.73 (1H, *d*, *J* 1.9, H-5'[#]), 7.60 (1H, *d*, *J* 2.3, H-3'[#]), 7.24 (1H, *dd*, *J* 1.9, 7.4, H-3^{*}), 7.19 (1H, *td*, *J* 1.9, 7.6, H-5^{**}), 7.14 (1H, *td*, *J* 1.6, 7.4, H-4^{**}), 6.42 (1H, *t*, *J* 2.2, H-4'), 5.04 (2H, *s*, CH_2), 2.81-2.77 (1H, *m*, CH), 1.13 (6H, *d*, *J* 6.8, 2x CH_3).

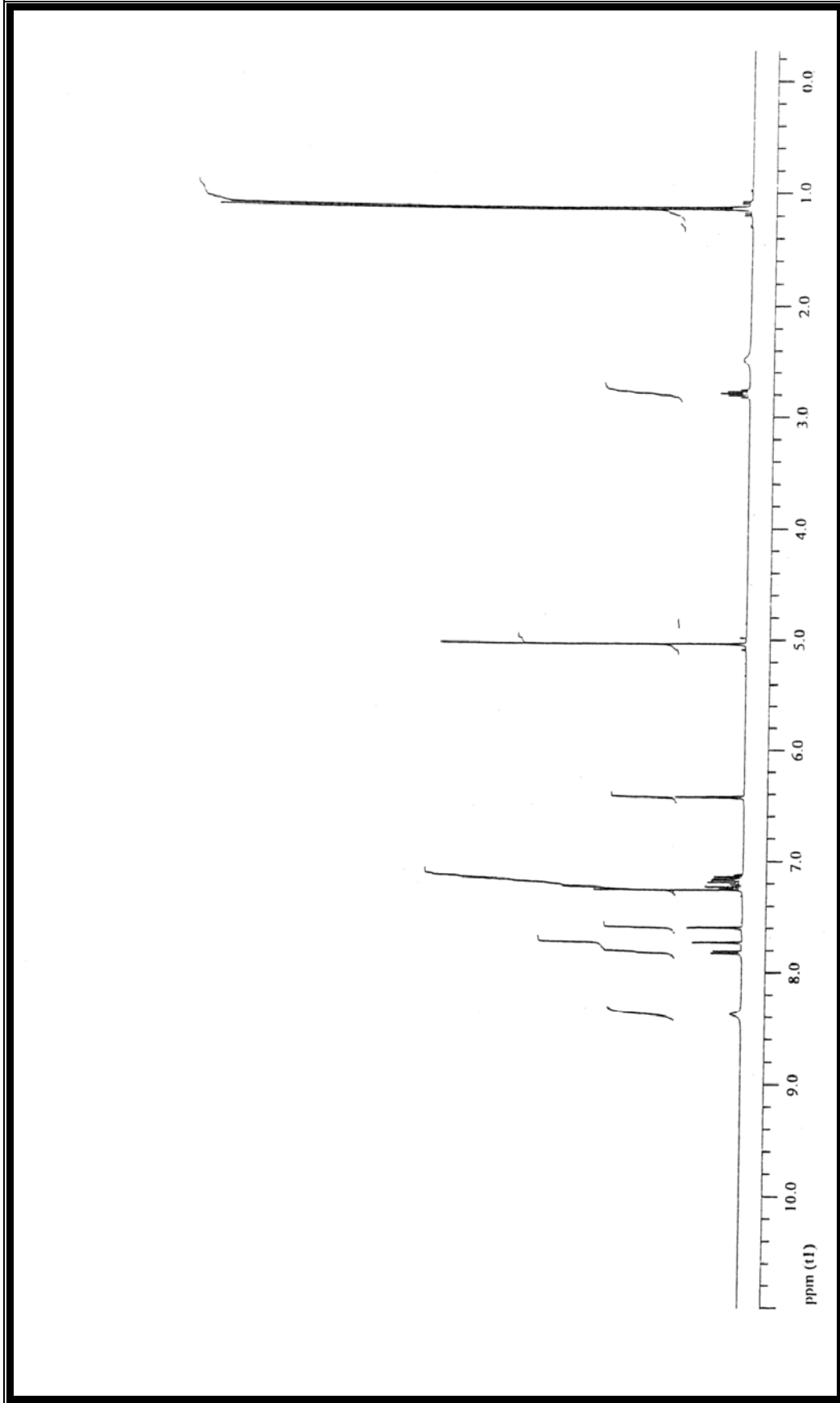
MS (APCI) (Spektrum No 39)

m/z (% bağıl bolluk)

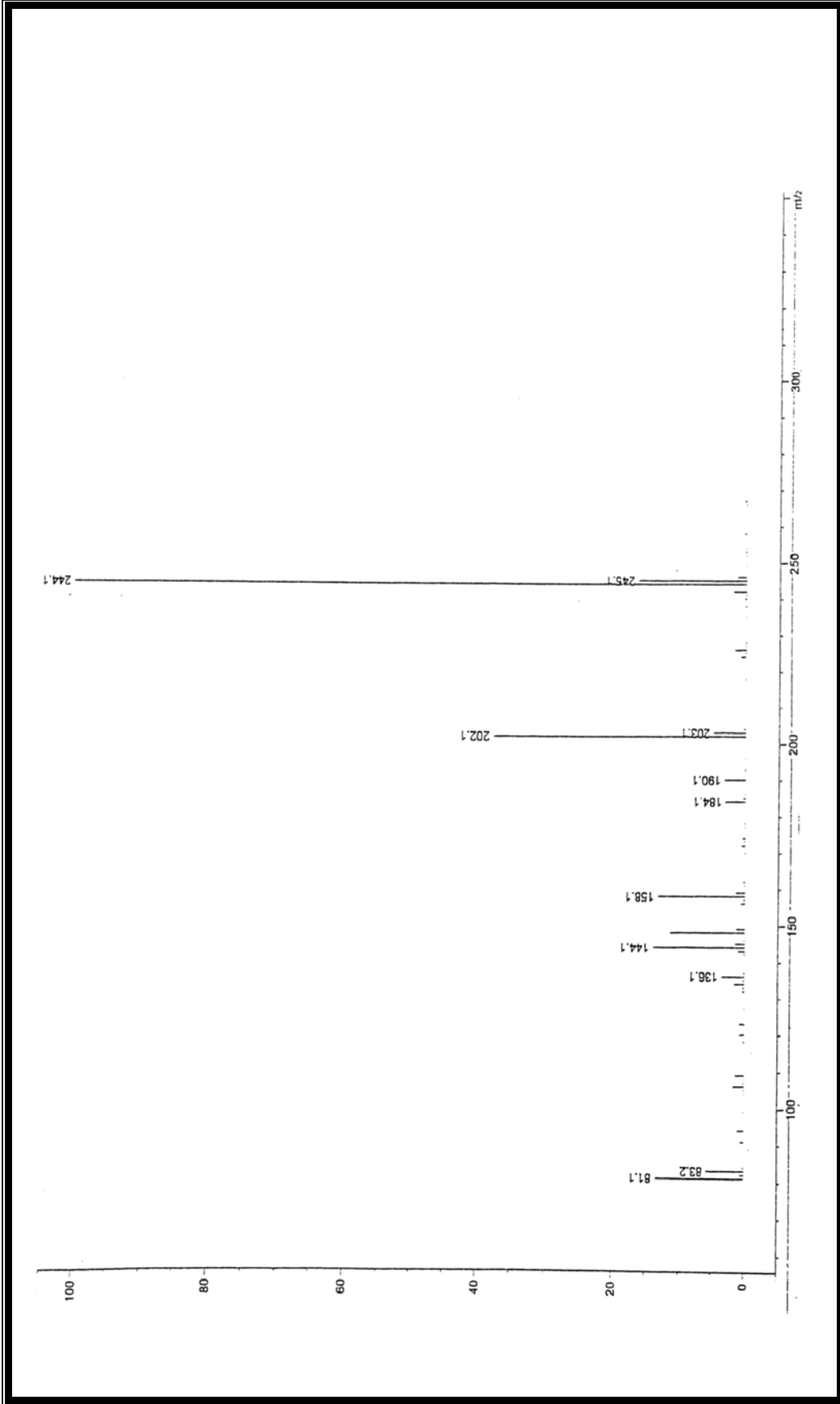
245 (16.5, M+2), 244 (100, M+1), 242 (2.1, M-1), 226 (1.8), 203 (5.1), 202 (37.7),
190 (3.3), 184 (3.2), 159 (1.5), 158 (13.3), 149 (1.5), 148 (11.5), 144 (14), 143 (1.1),
136 (3.6), 134 (1.6), 109 (1.4), 106 (1.7), 94 (1), 83 (5.8), 81 (13.5).



Spektrum No 37. P4 Kodlu Bileşin IR Spektrumu

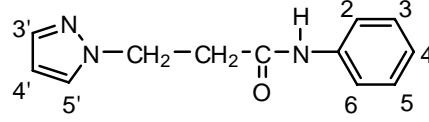


Spektrum No 38. P4 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 39. P4 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

f. P5 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilpropiyonamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 243 sh (4.19), 204 (4.49) nm.

IR (Spektrum No 40)

ν_{maks} (KBr) 3246-3118 (N-H gerilme), 1684 (C=O, Amit I bandı), 1550 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 41)

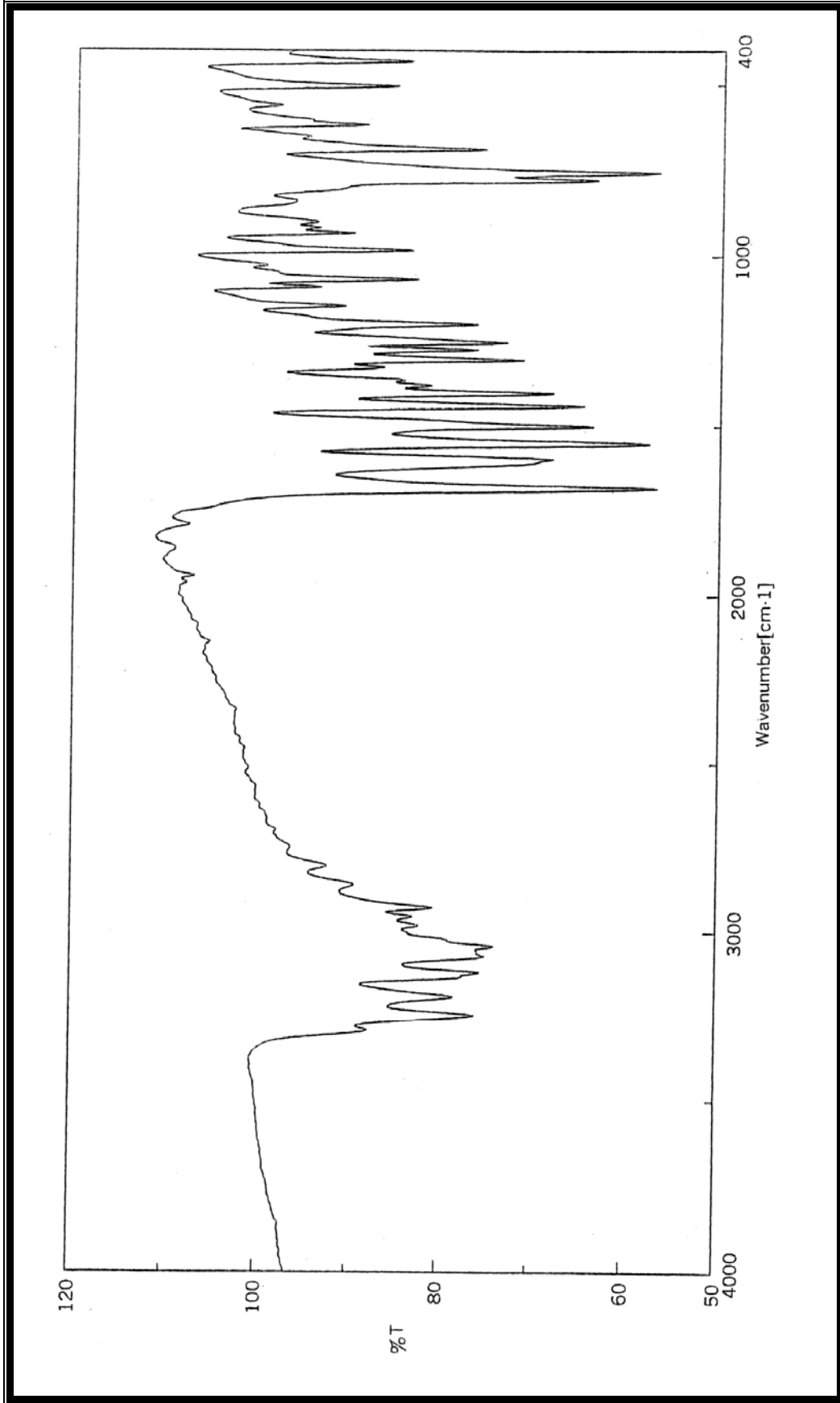
400 MHz, CDCl_3

δ 8.16 (*brs*, NH), 7.58 (1H, *s*, H-5'[#]), 7.49 (1H, *d*, *J* 2.4, H-3'[#]), 7.43 (2H, *d*, *J* 7.6, [H-2, H-6]^{*}), 7.28 (2H, *d*, *J* 7.6, [H-3, H-5]^{*}), 7.08 (1H, *t*, *J* 7.4, H-4), 6.25 (1H, *d*, *J* 2, H-4'), 4.54 (2H, *t*, *J* 6.2, CH₂CH₂), 2.97 (2H, *t*, *J* 6, CH₂CH₂).

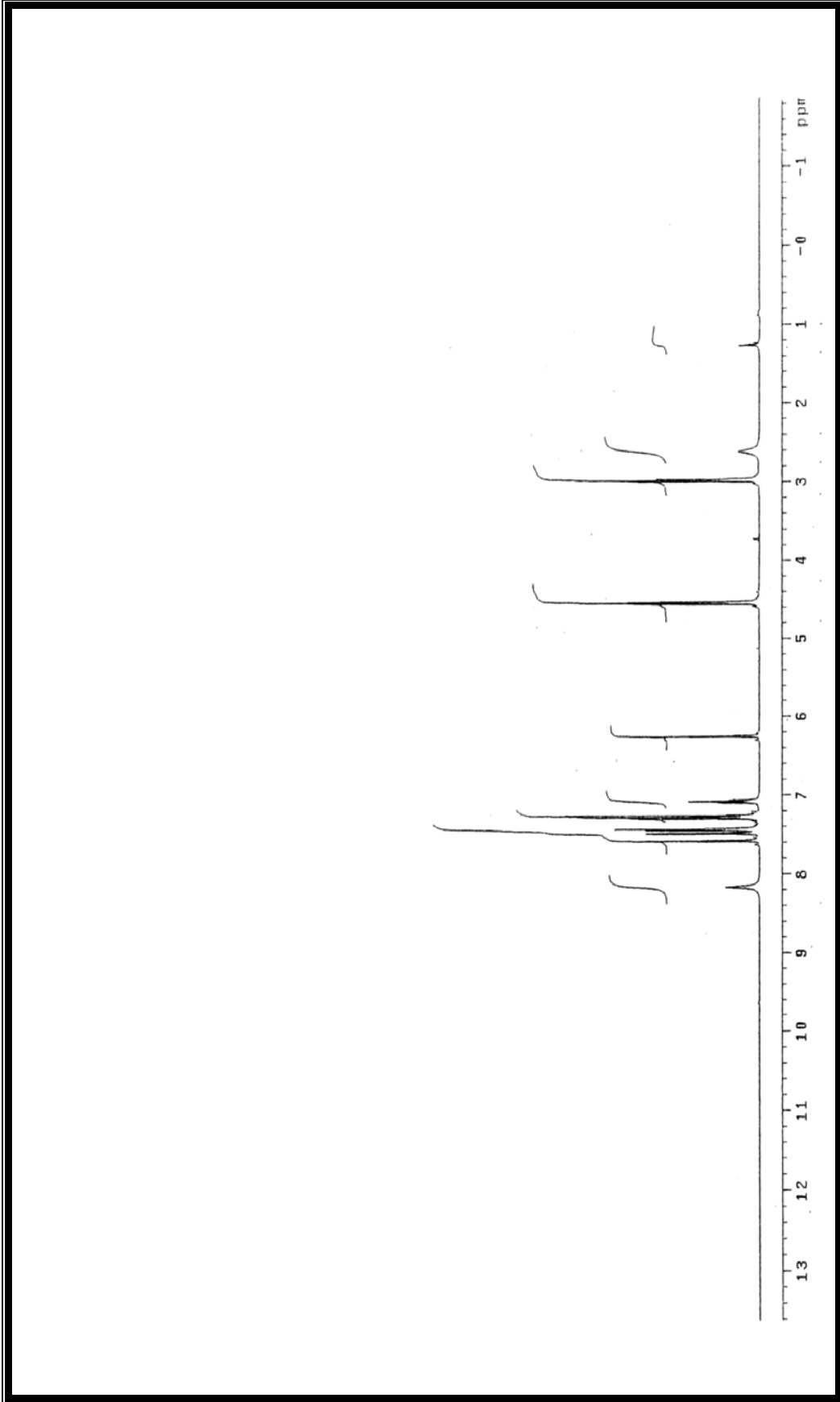
MS (APCI) (Spektrum No 42)

m/z (% bağıl bolluk)

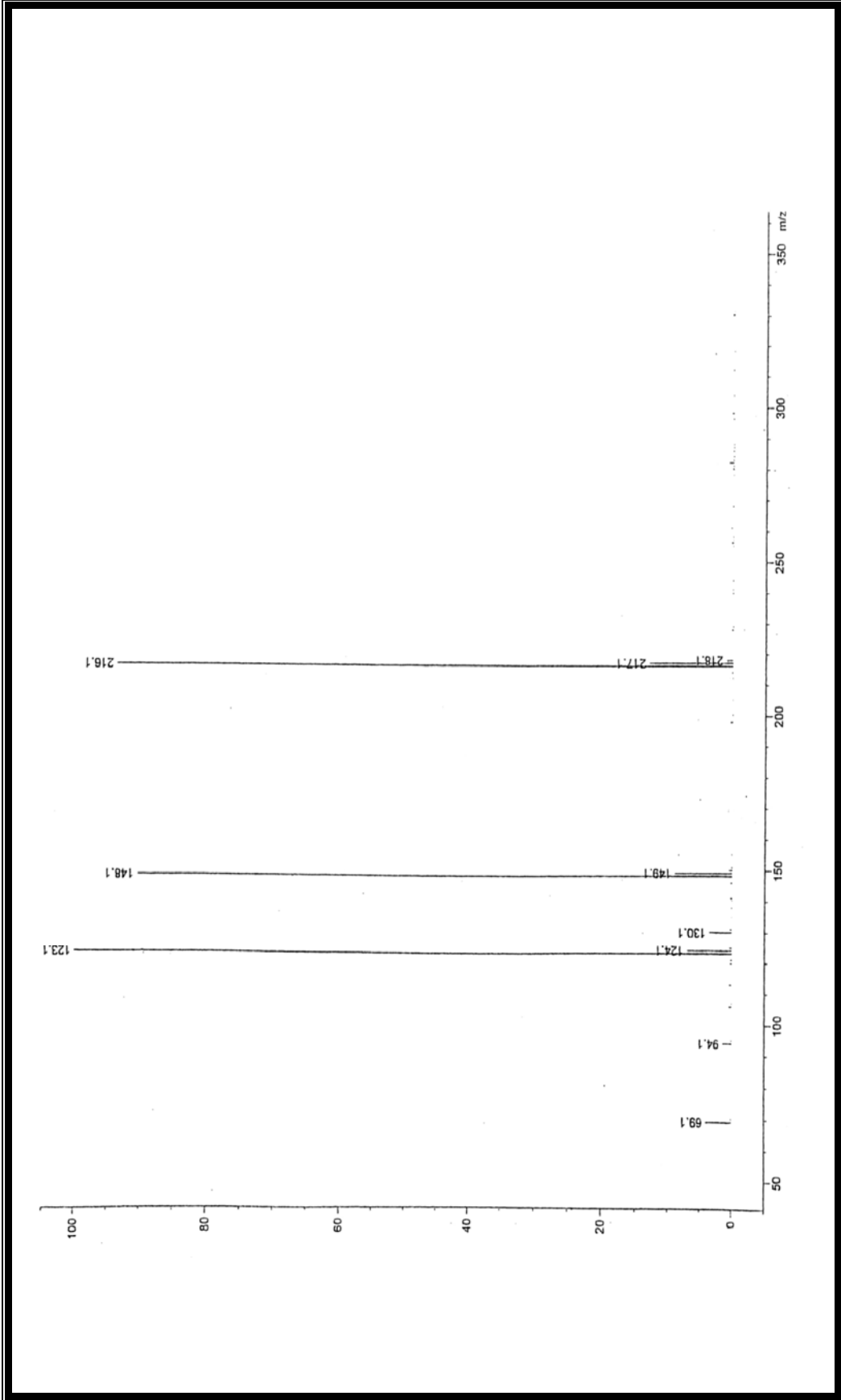
218 (1.1), 217 (13.1, M+2), 216 (93.6, M+1), 149 (9), 148 (90.4), 130 (3.6), 124 (7.1), 123 (100), 94 (1.4), 69 (4.1).



Spektrum No 40. P5 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

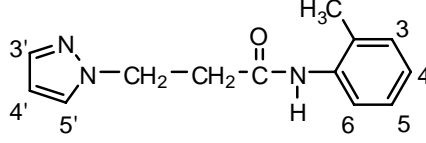


Spektrum No 41. P5 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 42. P5 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

g. P6 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)propionamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.42) nm.

IR (Spektrum No 43)

ν_{maks} (KBr) 3294 (N-H gerilme), 1655 (C=O, Amit I bandı), 1535 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 44)

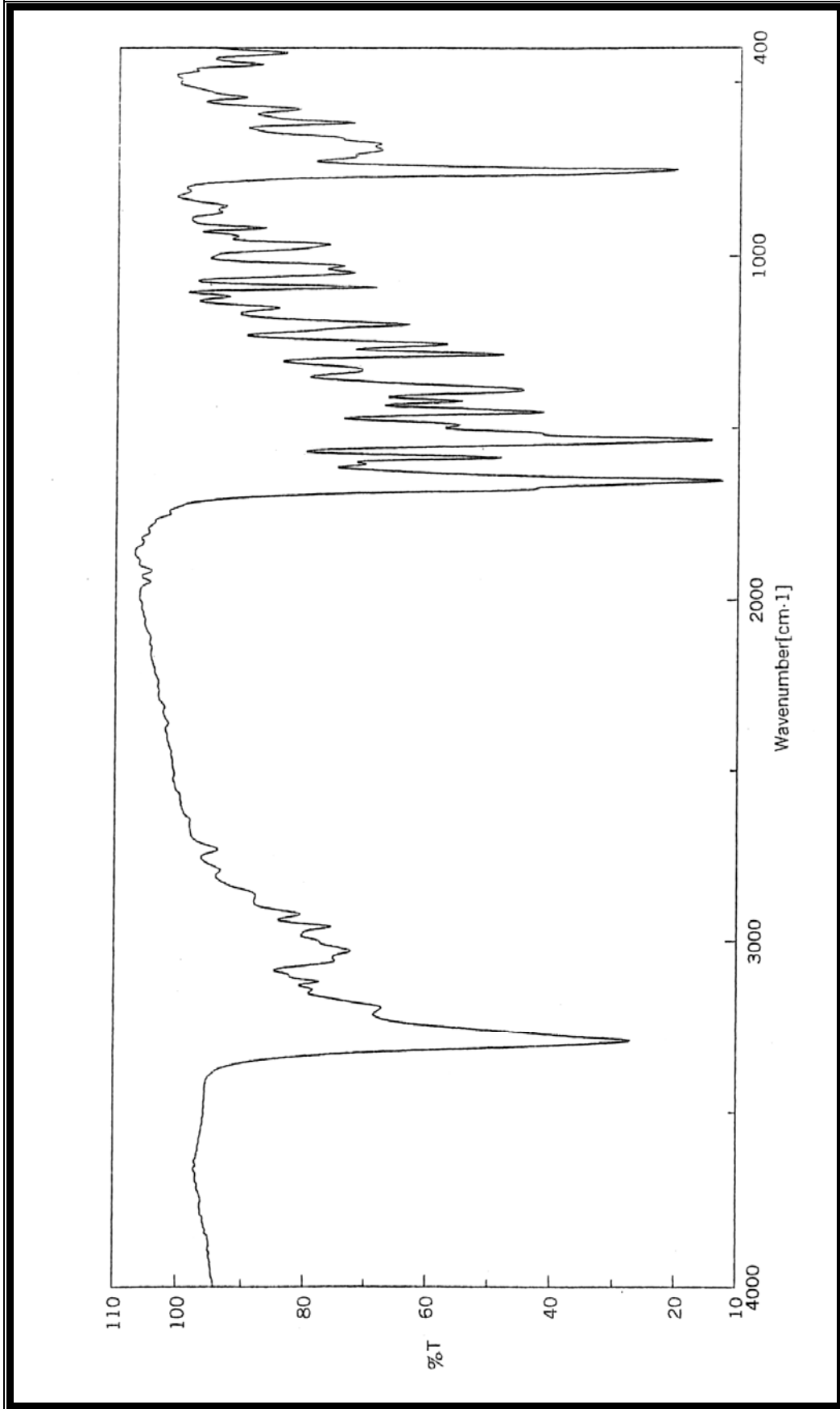
400 MHz, CDCl_3

δ 7.66 (1H, *d*, *J* 7.8, H-6^{*}), 7.61 (*brs*, NH), 7.56 (1H, *s*, H-3[#]), 7.47 (1H, *d*, *J* 2.3, H-5[#]), 7.19-7.14 (2H, *m*, H-3^{*}, H-5^{**}), 7.06 (1H, *t*, *J* 7.4, H-4^{**}), 6.25 (1H, *s*, H-4'), 4.55 (2H, *t*, *J* 6.1, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 3.03 (2H, *t*, *J* 6.1, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 2.14 (3H, *s*, CH_3).

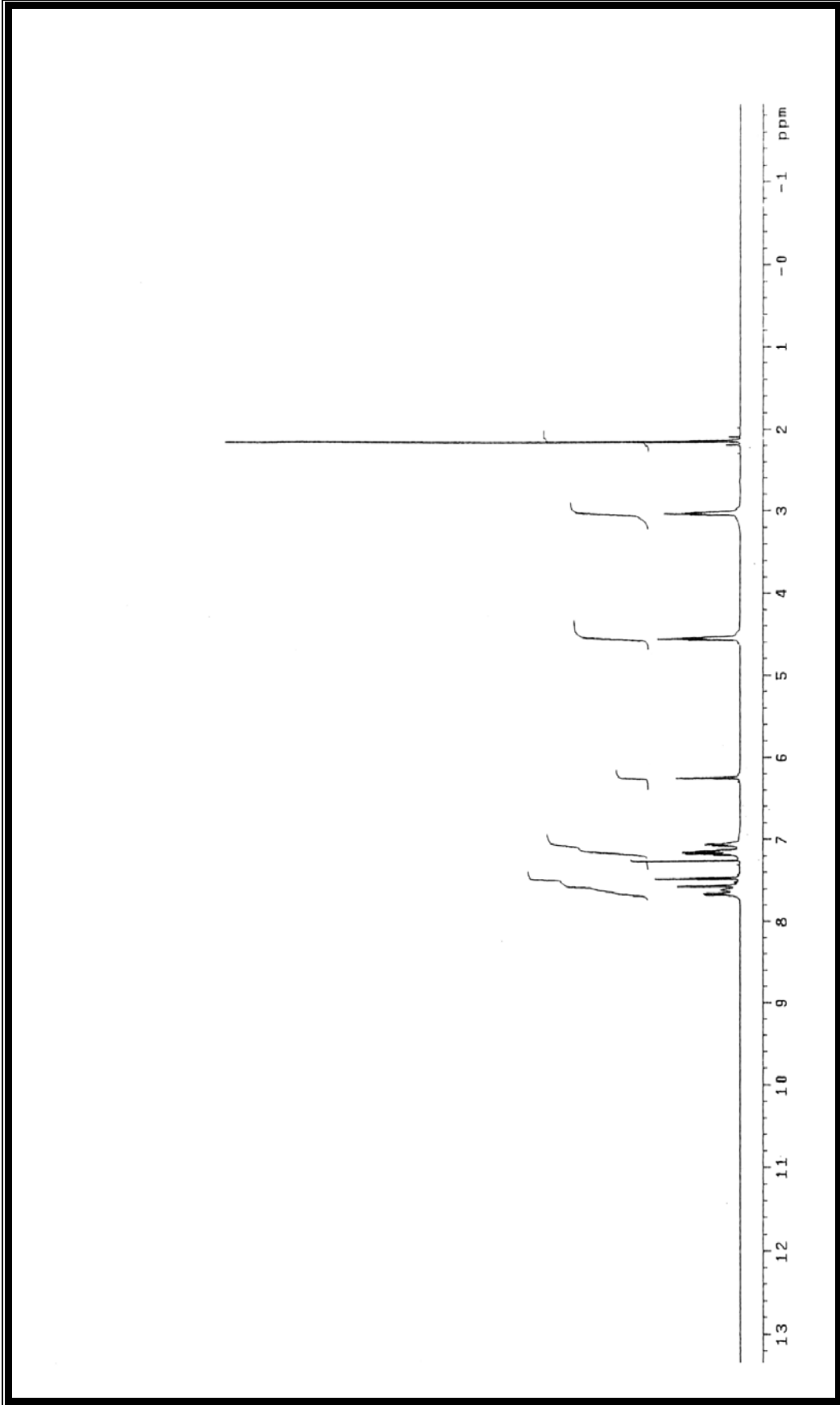
MS (APCI) (Spektrum No 45)

m/z (% bağıl bolluk)

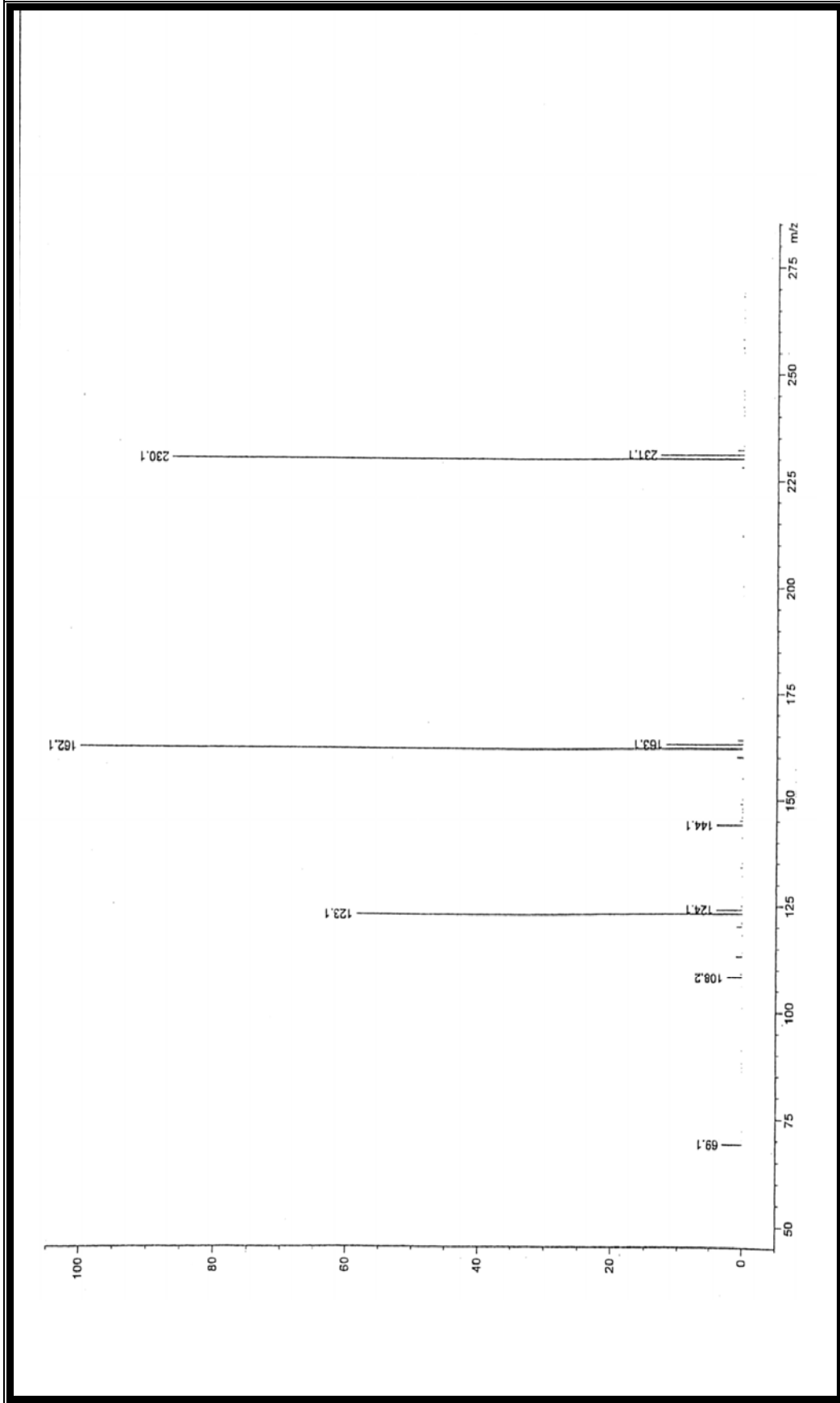
231 (12.9, M+2), 230 (86.5, M+1), 163 (11.9), 162 (100), 144 (4), 124 (3.9), 123 (58.4), 108 (2.4), 69 (3.1).



Spektrum No 43. P6 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

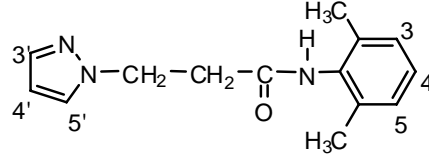


Spektrum No 44. P6 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 45. P6 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

h. P7 Kodlu Bileşimin Spektral Bulguları



3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)propiyonamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.45) nm.

IR (Spektrum No 46)

ν_{maks} (KBr) 3255 (N-H gerilme), 1653 (C=O, Amit I bandı), 1525 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 47)

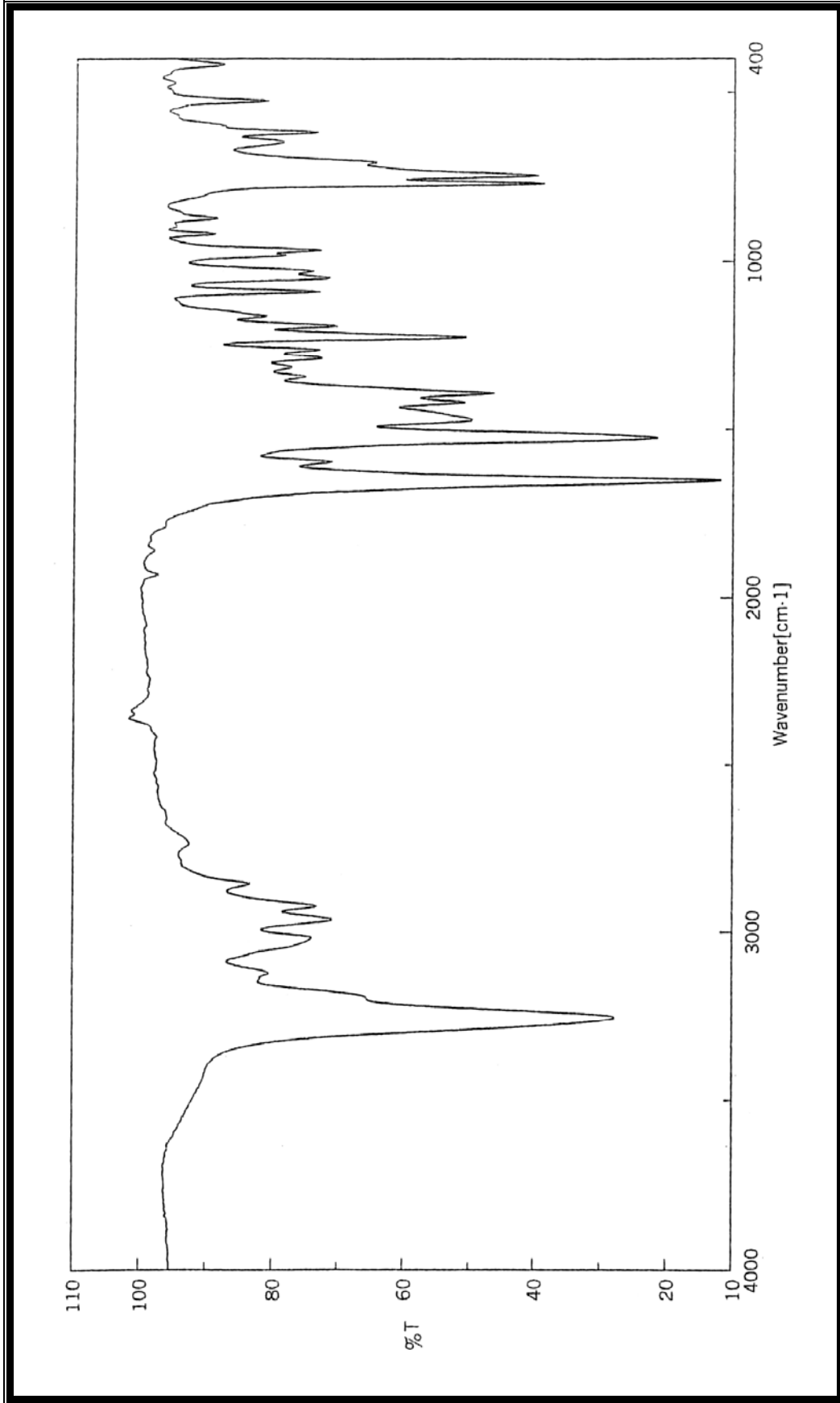
400 MHz, DMSO- d_6

δ 9.27 (*brs*, NH), 7.66 (1H, *d*, *J* 2.2, H-5'[#]), 7.44 (1H, *d*, *J* 1.8, H-3'[#]), 7.03-7.01 (3H, *m*, Ar-H), 6.20 (1H, *t*, *J* 2, H-4'), 4.41 (2H, *t*, *J* 6.7, CH₂CH₂), 2.89 (2H, *t*, *J* 6.7, CH₂CH₂), 2.01 (6H, *s*, 2xCH₃).

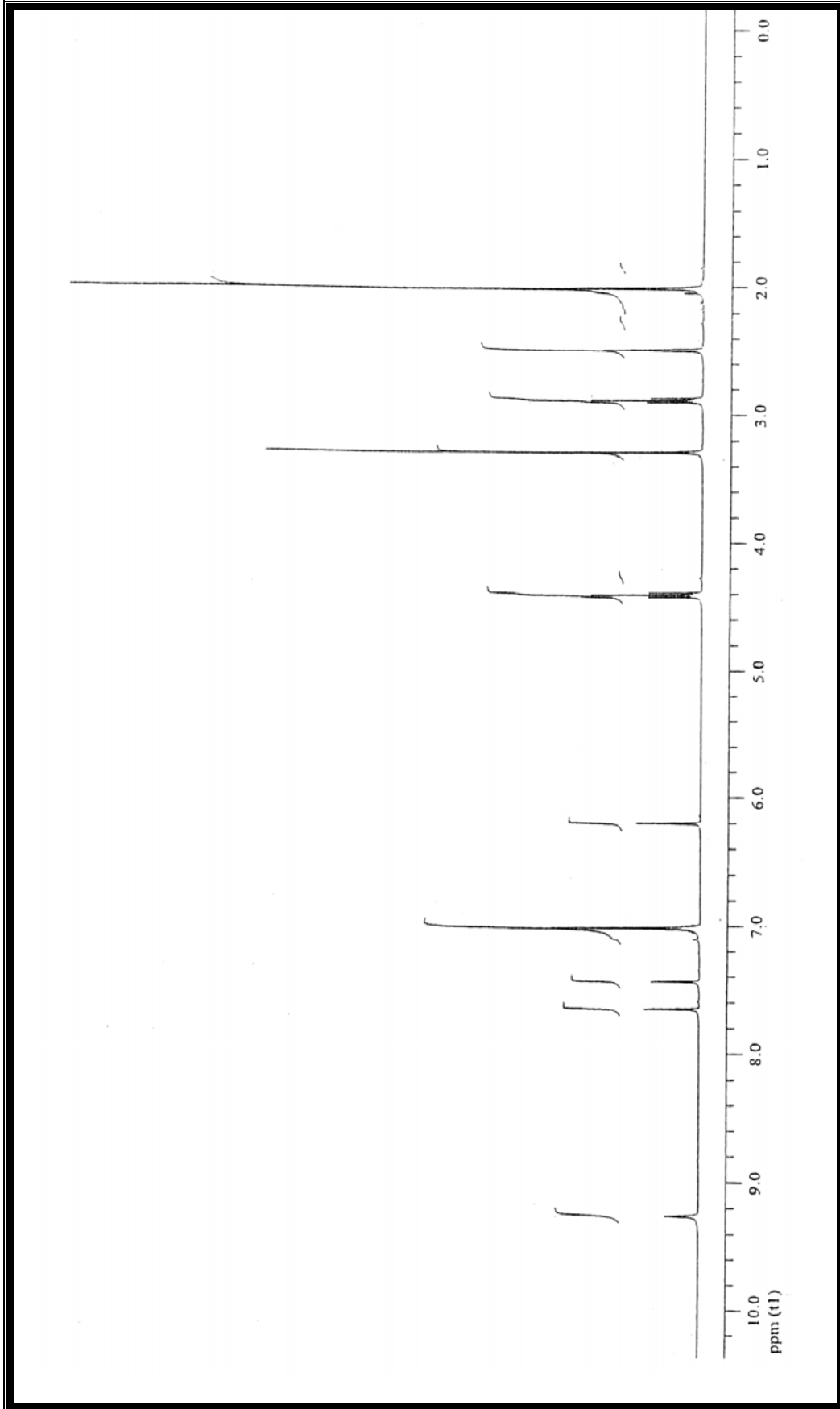
MS (APCI) (Spektrum No 48)

m/z (% bağıl bolluk)

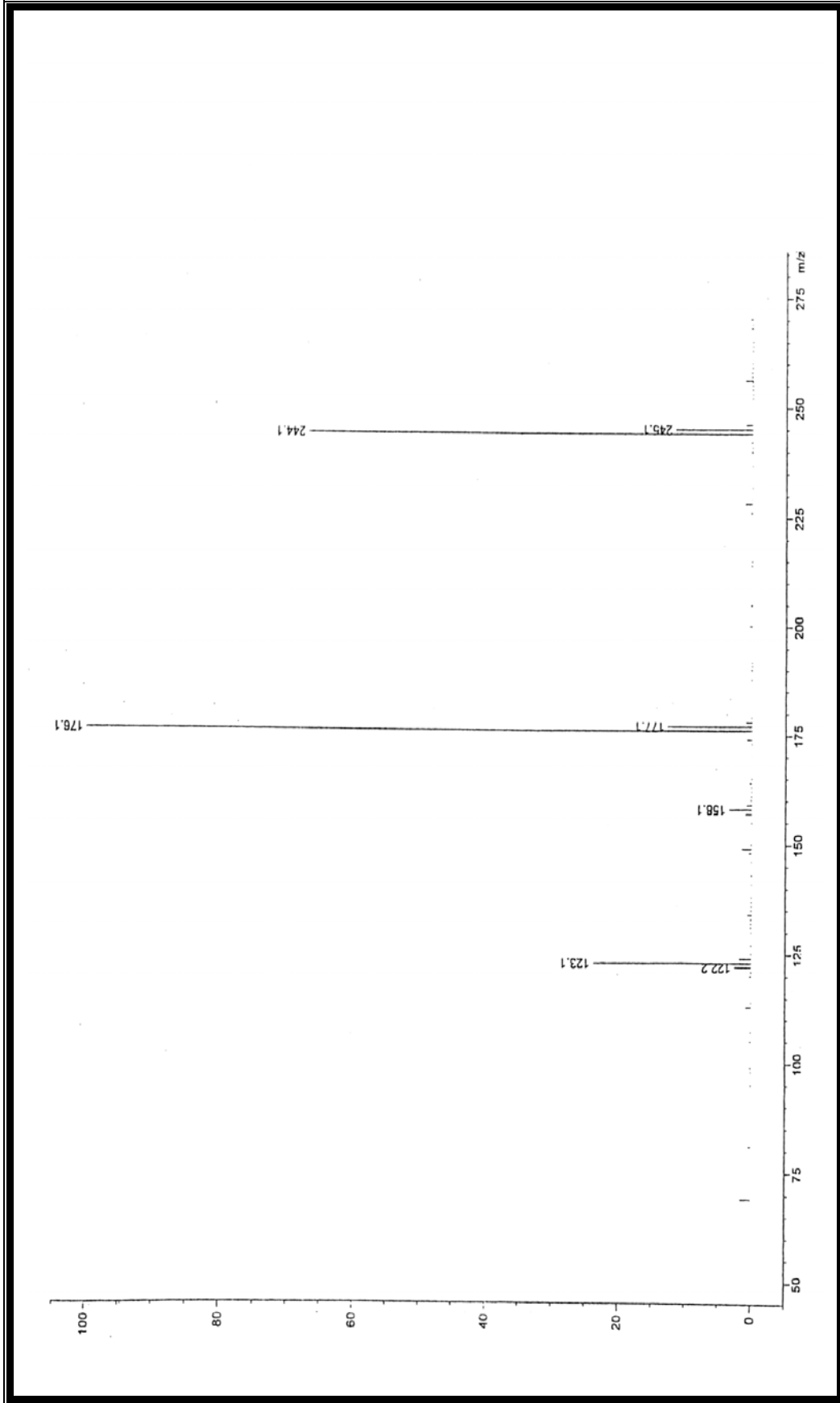
245 (11.7, M+2), 244 (67, M+1), 177 (12.7), 176 (100), 158 (3.4), 123 (23.7), 122 (2.5).



Spektrum No 46. P7 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

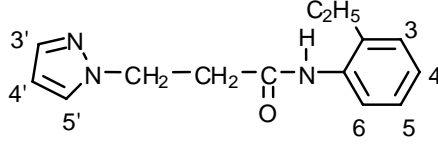


Spektrum No 47. P7 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 48. P7 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

i. P8 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)propiyonamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.40) nm.

IR (Spektrum No 49)

ν_{maks} (KBr) 3280 (N-H gerilme), 1649 (C=O, Amit I bandı), 1535 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 50)

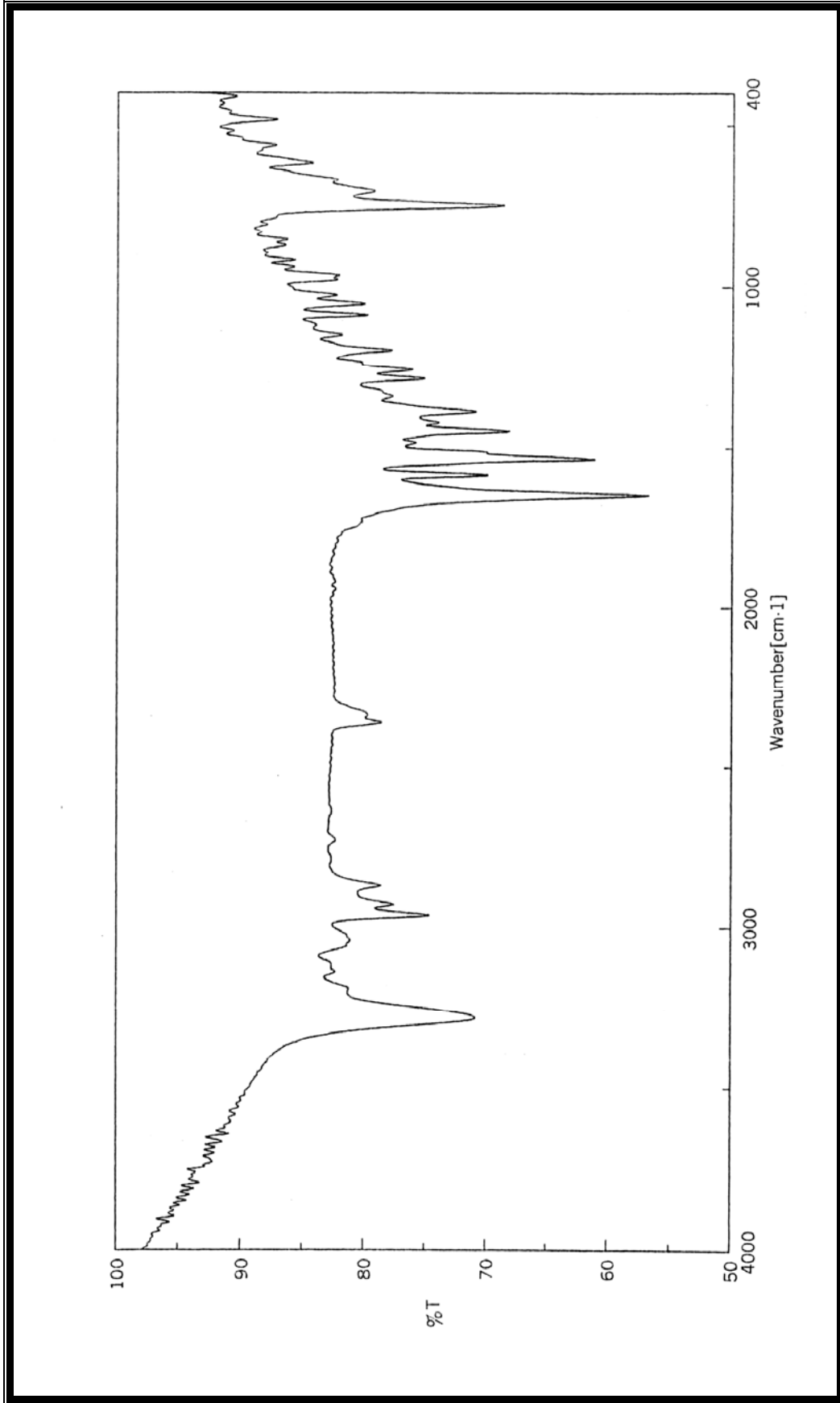
400 MHz, CDCl_3

δ 7.67 (*brs*, NH), 7.62 (1H, *d*, J 7.6, H-6^{*}), 7.56 (1H, *s*, H-5'[#]), 7.47 (1H, *d*, J 2.4, H-3'[#]), 7.20-7.11 (3H, *m*, [H-3, H-4, H-5]^{*}), 6.24 (1H, *s*, H-4'), 4.54 (2H, *t*, J 6.2, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 3.02 (2H, *t*, J 6, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 2.47 (2H, *q*, J 7.5, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.14 (3H, *t*, J 7.6, CH_3).

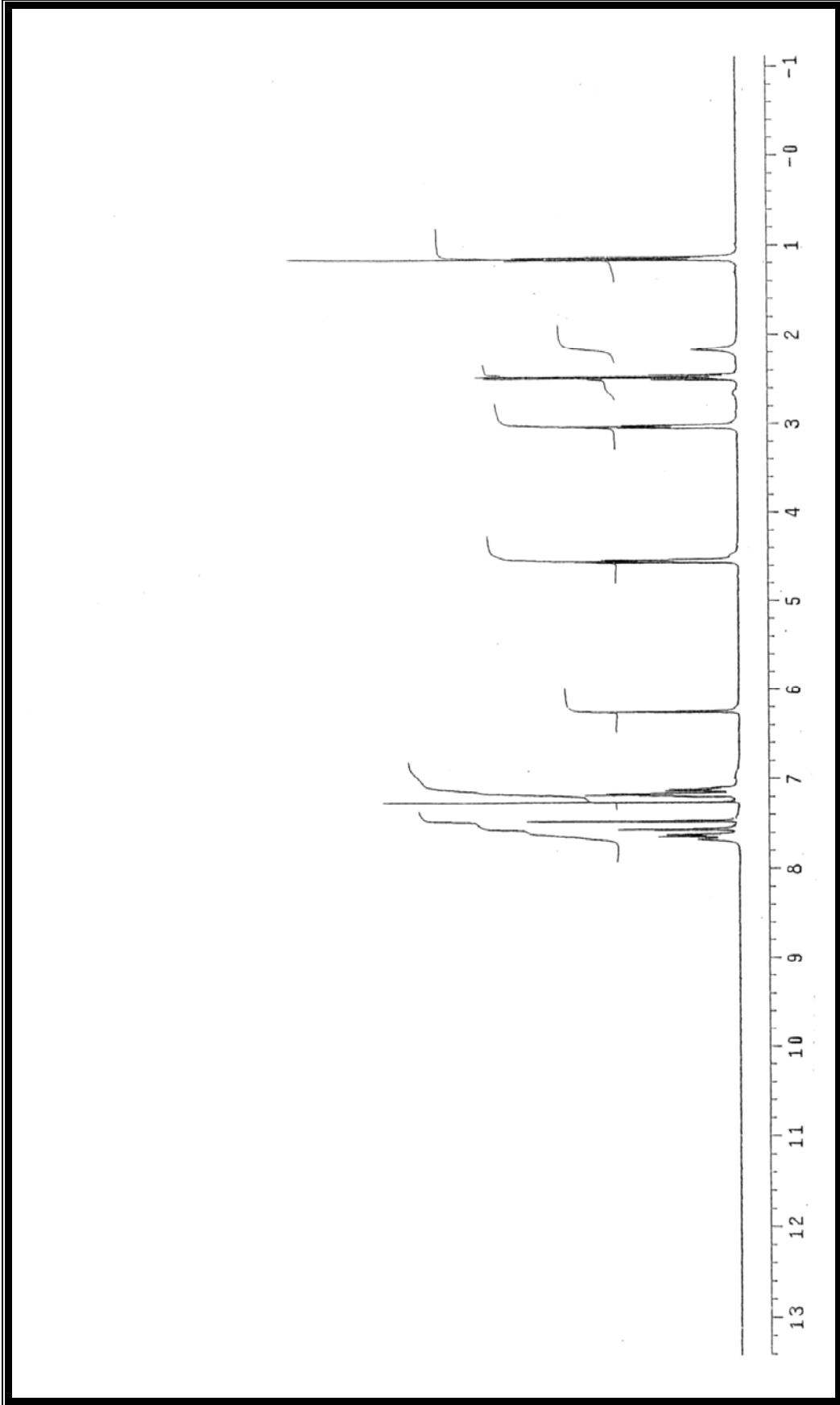
MS (APCI) (Spektrum No 51)

m/z (% bağıl bolluk)

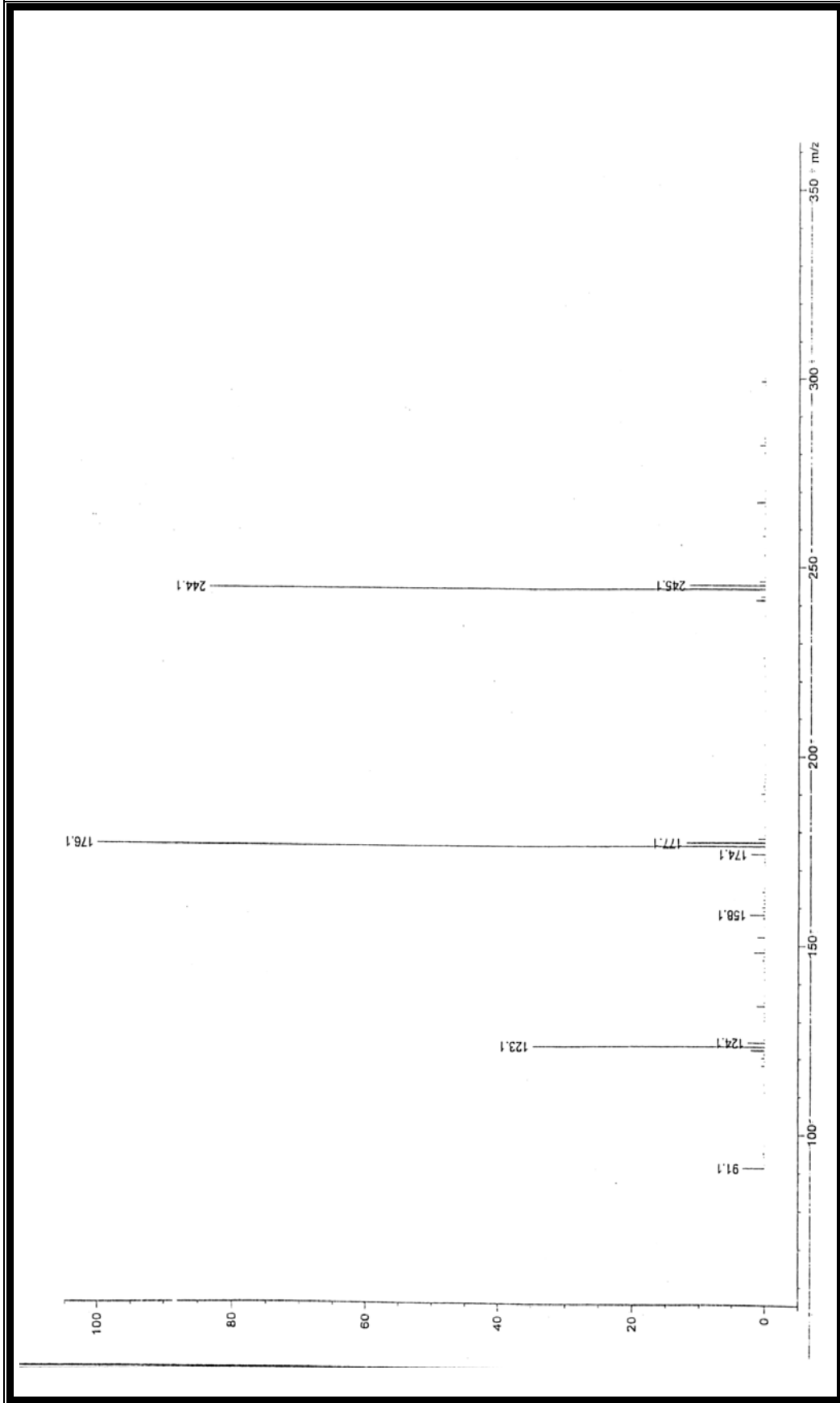
245 (11.6, M+2), 244 (83.3, M+1), 241 (1.4), 177 (12.1), 176 (100), 174 (2.2), 158 (2.4), 152 (1.2), 148 (1.7), 134 (1.3), 124 (2.6), 123 (34.8), 122 (2.2), 91 (3.4).



Spektrum No 49. P8 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

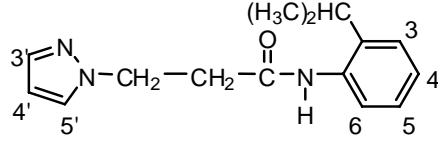


Spektrum No 50. P8 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 51. P8 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

j. P9 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)propiyonamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.40) nm.

IR (Spektrum No 52)

ν_{maks} (KBr) 3238, 3107 (N-H gerilme), 1676 (C=O, Amit I bandı), 1518 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 53)

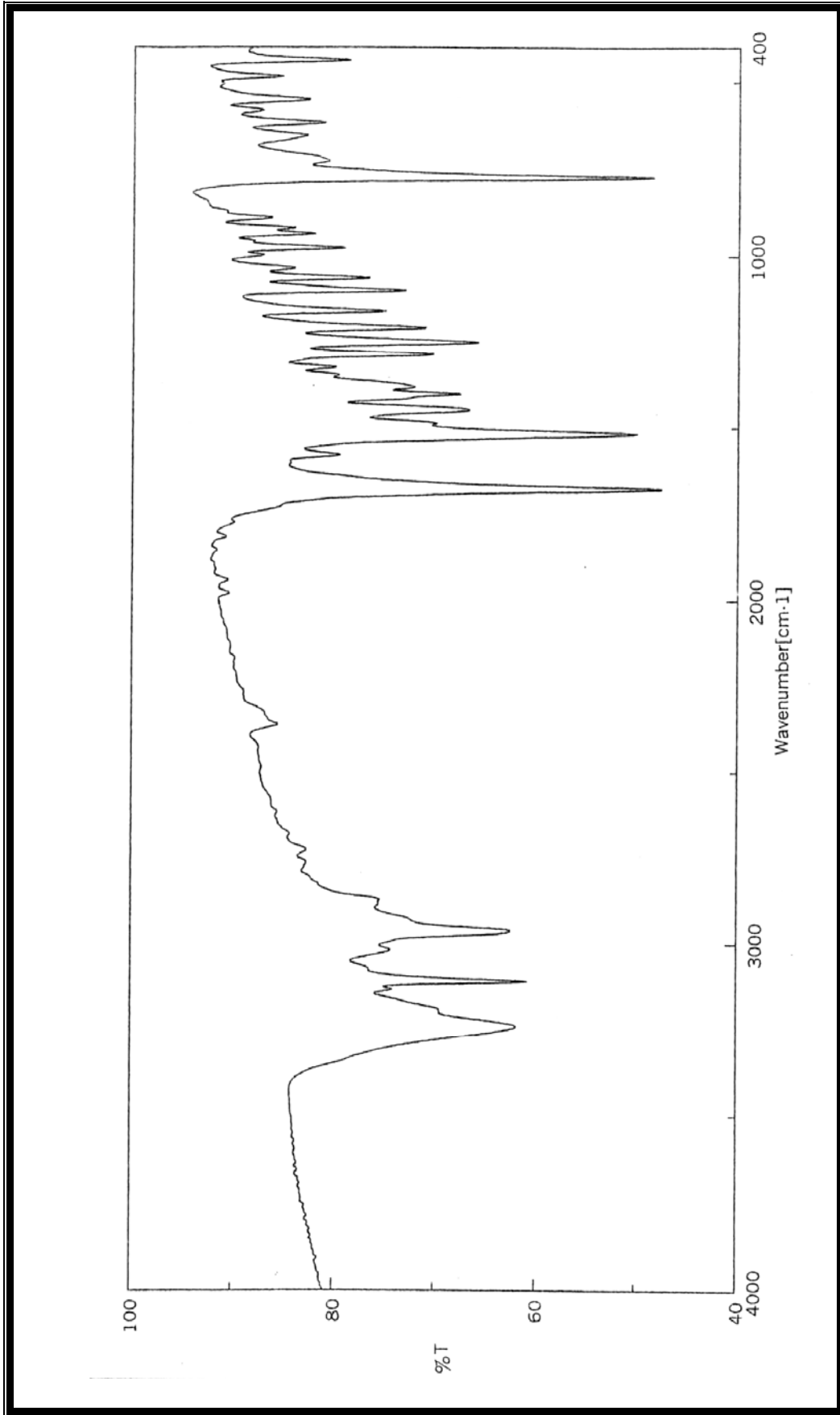
400 MHz, CDCl_3

δ 7.68 (*brs*, NH), 7.58 (1H, *s*, H-5'[#]), 7.51 (1H, *d*, *J* 5.5, H-3'[#]), 7.49 (1H, *d*, *J* 2.2, H-6*), 7.27-7.17 (3H, *m*, [H-3, H-4, H-5]^{*}), 6.27 (1H, *s*, H-4'), 4.56 (2H, *t*, *J* 6, CH₂CH₂), 3.04 (2H, *t*, *J* 6, CH₂CH₂), 2.86-2.81 (1H, *m*, CH), 1.17 (6H, *d*, *J* 6.8, 2xCH₃).

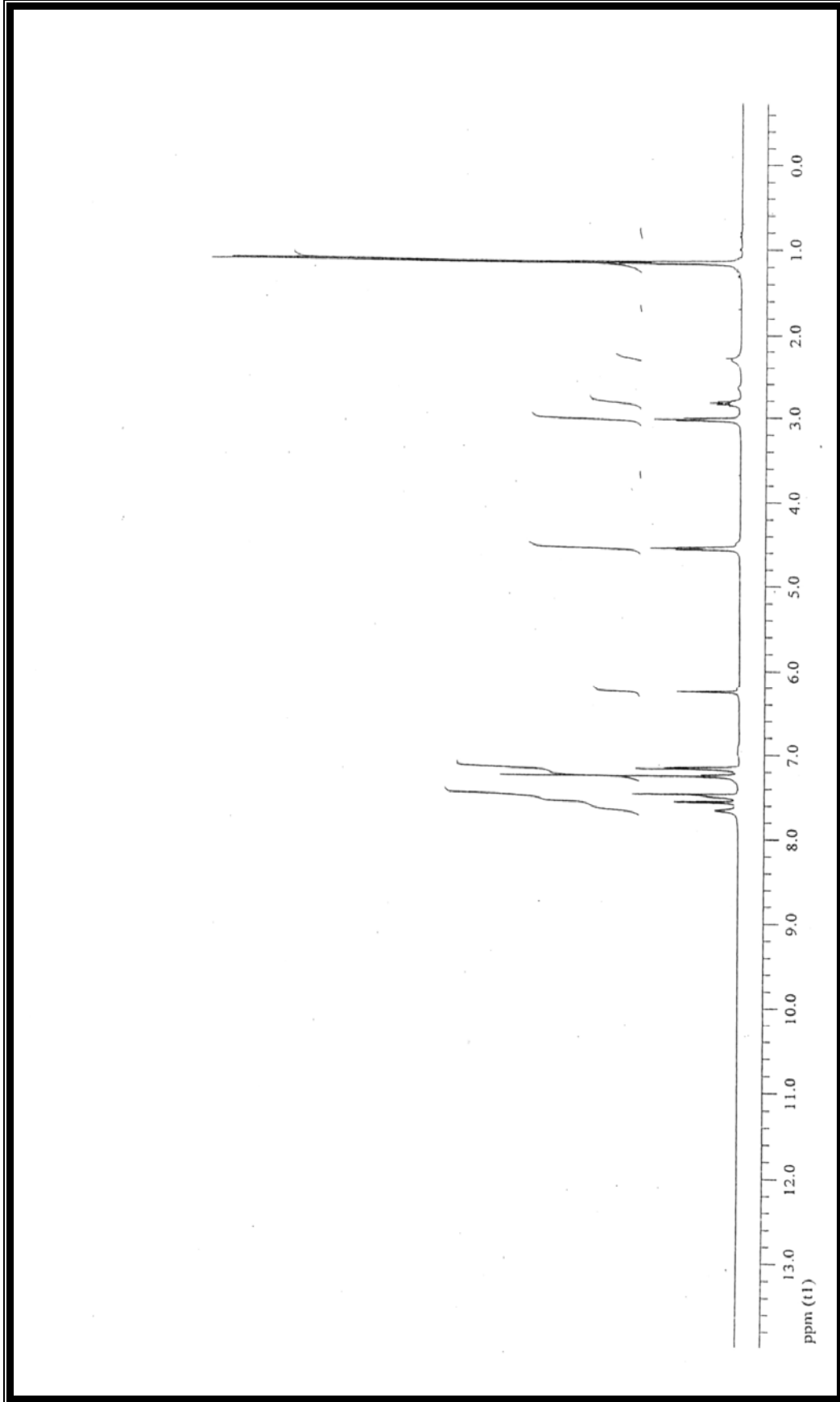
MS (APCI) (Spektrum No 54)

m/z (% bağıl bolluk)

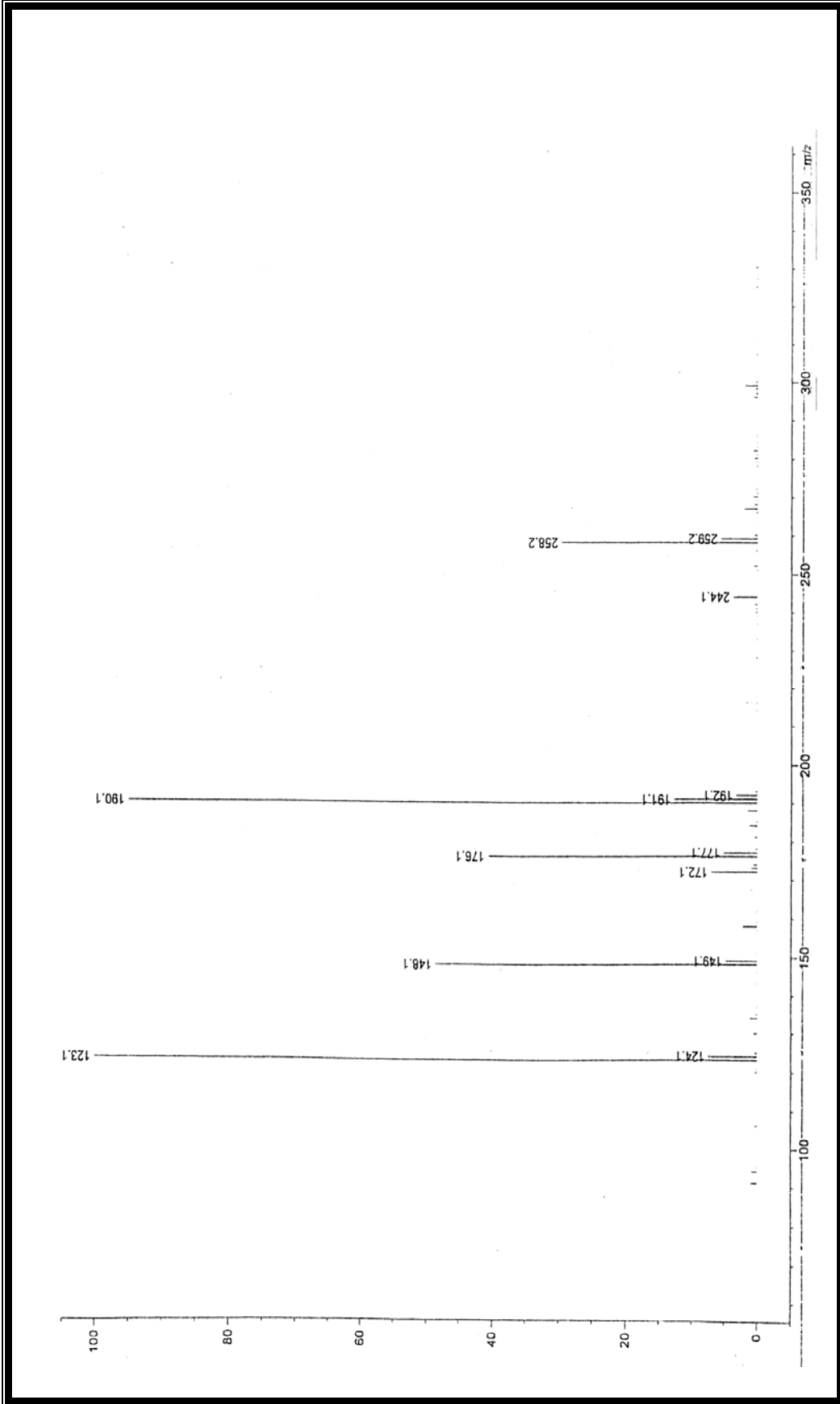
267 (2), 258 (29.6, M+1), 244 (3.7), 192 (3.2), 191 (12.7), 190 (94.9), 188 (1.5), 184 (1.2), 177 (5.1), 176 (40.6), 173 (1), 172 (7), 158 (2.2), 149 (4.8), 148 (48.6), 134 (1.1), 124 (7.4), 123 (100).



Spektrum No 52. P9 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

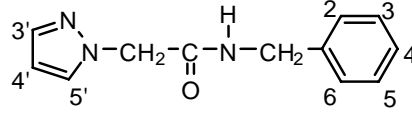


Spektrum No 53. P9 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 54. P9 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

k. P10 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilasetamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.31) nm.

IR (Spektrum No 55)

ν_{maks} (KBr) 3286 (N-H gerilme), 1662 (C=O, Amit I bandı), 1566 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 56)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.63 (1H, *d*, *J* 2, H-5'[#]), 7.53 (1H, *d*, *J* 2.7, H-3'[#]), 7.32-7.20 (5H, *m*, Ar-H), 6.83 (*brs*, NH), 6.37 (1H, *t*, *J* 2.2, H-4'), 4.93 (2H, *s*, CH₂CO), 4.43 (2H, *d*, *J* 5.9, NHCH₂).

^1H NMR (Spektrum No 57)

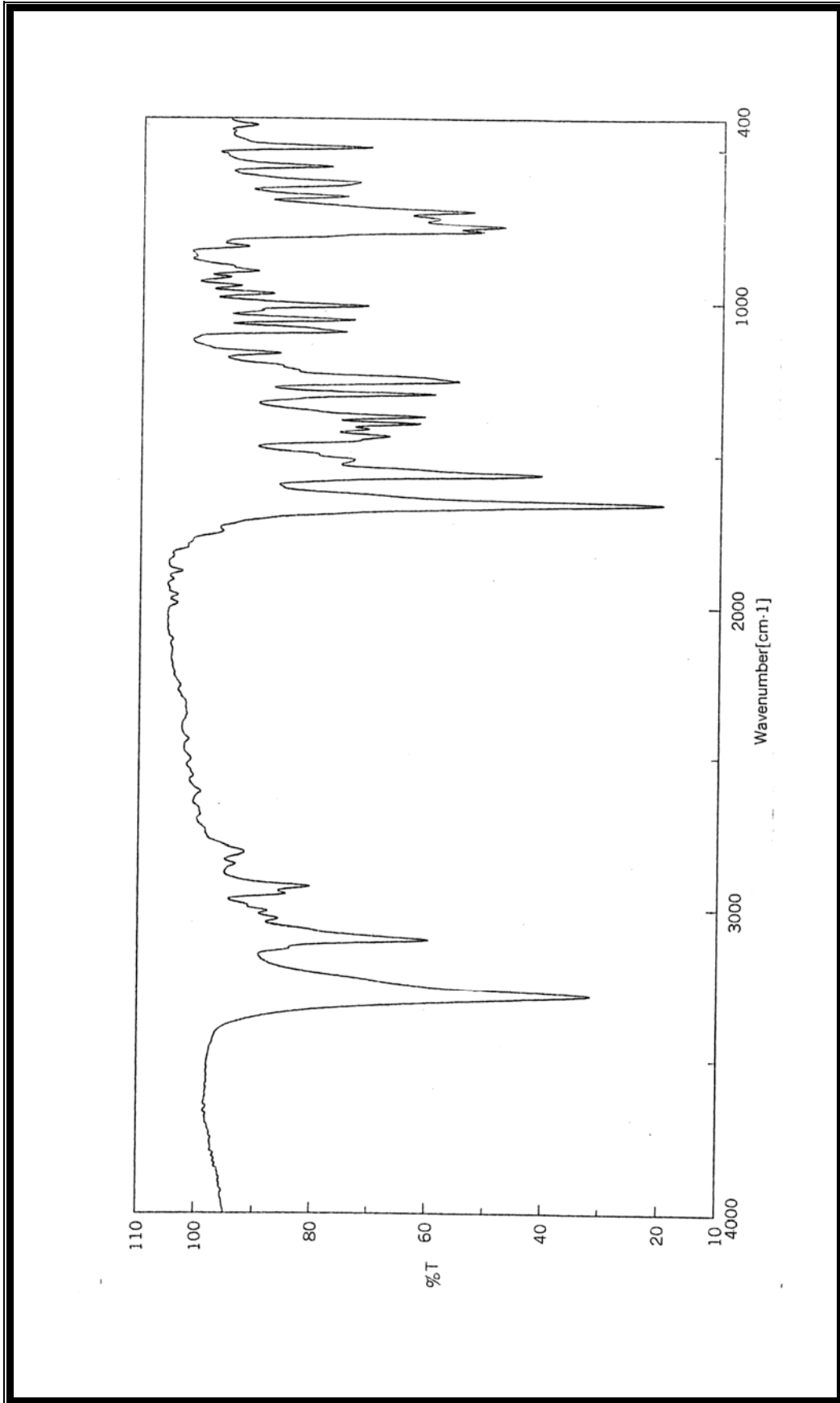
400 MHz, DMSO-d_6

δ 8.53 (*brs*, NH), 7.73 (1H, *d*, *J* 2, H-5'[#]), 7.45 (1H, *d*, *J* 2, H-3'[#]), 7.35- 7.26 (5H, *m*, Ar-H), 6.26 (1H, *t*, *J* 2, H-4'), 4.85 (2H, *s*, CH₂CO), 4.30 (2H, *d*, *J* 5.9, NHCH₂).

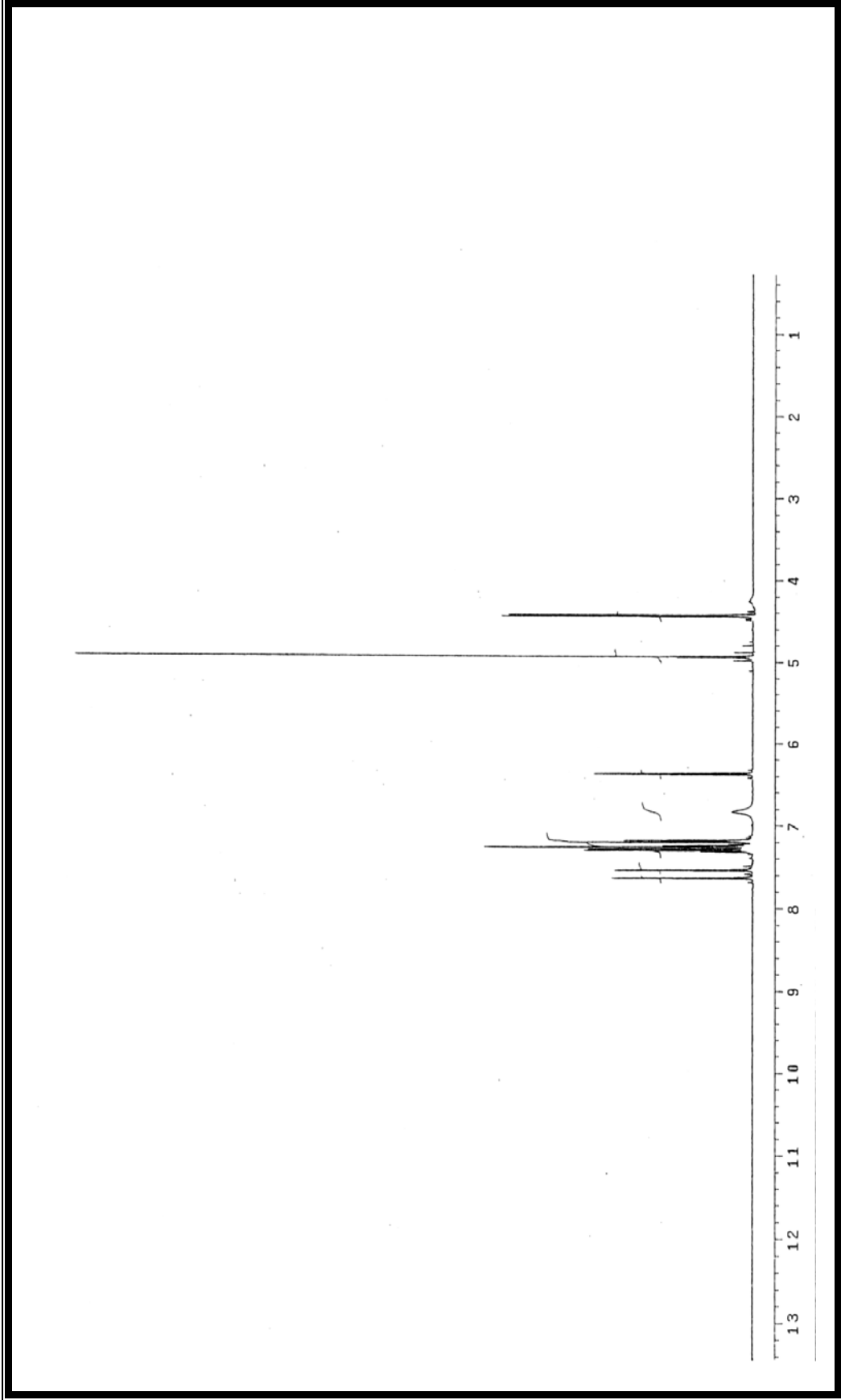
MS (APCI) (Spektrum No 58)

m/z (% bağıl bolluk)

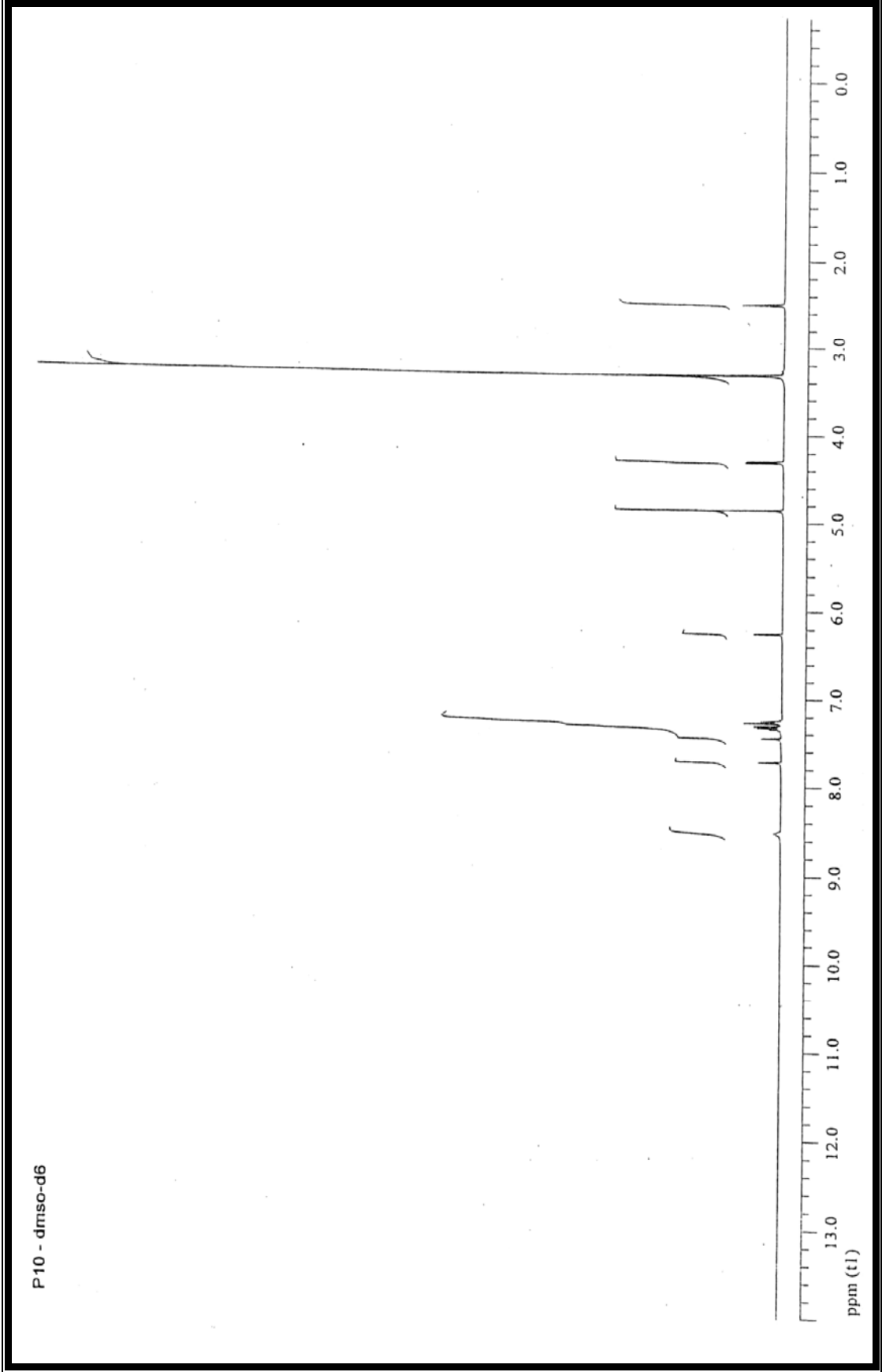
217 (14.1, M+2), 216 (100, M+1), 171 (2.1), 92 (3.5), 91 (46.8).



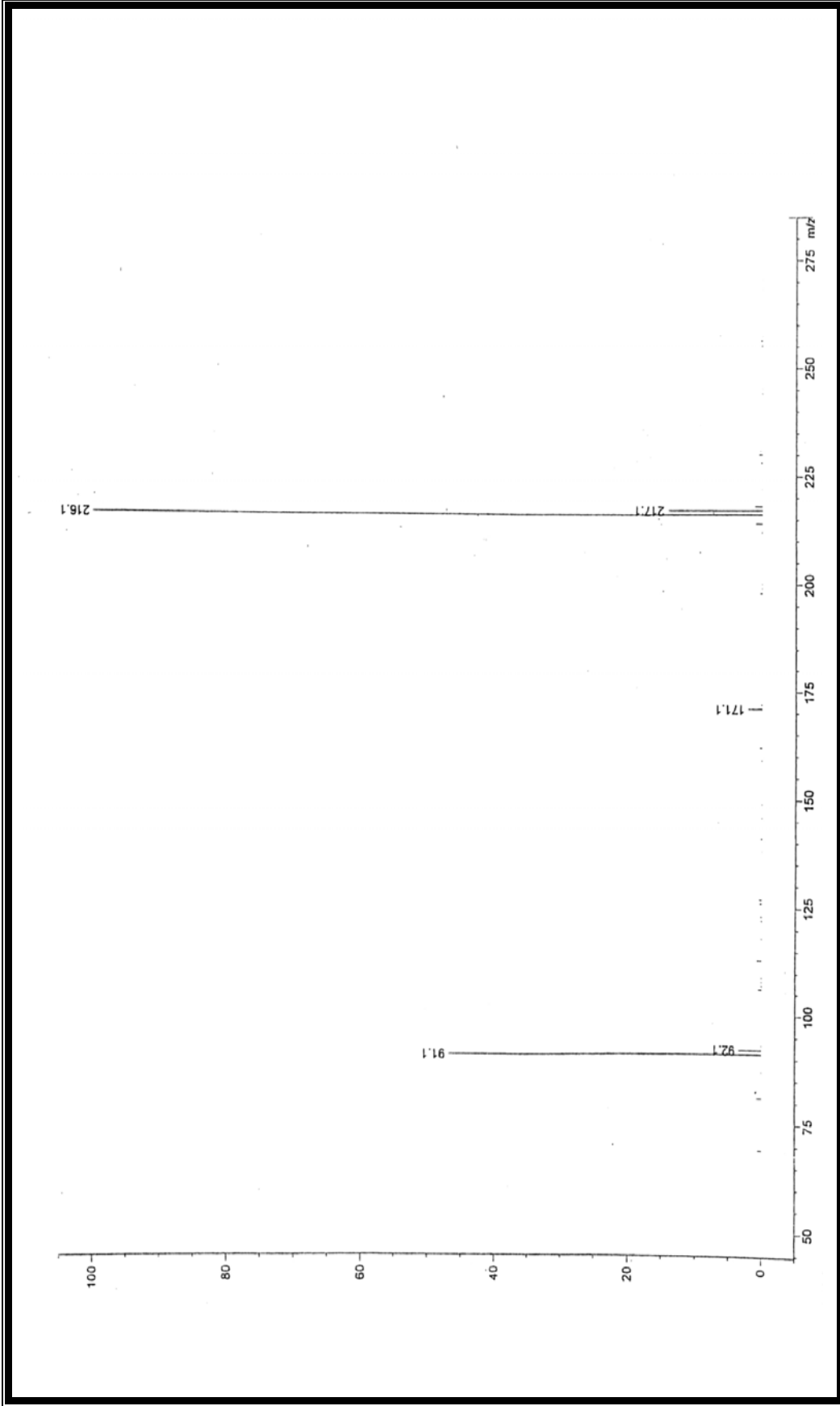
Spektrum No 55. P10 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 56. P10 Kodlu Bileşğin CDCl_3 ' da çekilen ^1H NMR Spektrumu

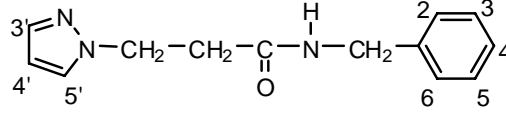


Spektrum No 57. P10 Kodlu Bileşğin DMSO-d6' da çekilen ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 58. P10 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

I. P11 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilpropiyonamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.23) nm.

IR (Spektrum No 59)

ν_{maks} (KBr) 3305, 3109 (N-H gerilme), 1647 (C=O, Amit I bandı), 1543 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 60)

400 MHz, CDCl_3

δ 7.52 (1H, *d*, *J* 1.5, H-5'[#]), 7.47 (1H, *d*, *J* 2.3, H-3'[#]), 7.30-7.23 (3H, *m*, H-4, [H-3, H-5]^{*}), 7.14-7.12 (2H, *m*, [H-2, H-6]^{*}), 6.23 (1H, *t*, *J* 2.3, H-4'), 6.22 (*brs*, NH), 4.51 (2H, *t*, *J* 6.3, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 4.35 (2H, *d*, *J* 6.9, NHCH₂), 2.83 (2H, *t*, *J* 6.3, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$).

^1H NMR (Spektrum No 61)

400 MHz, DMSO- d_6

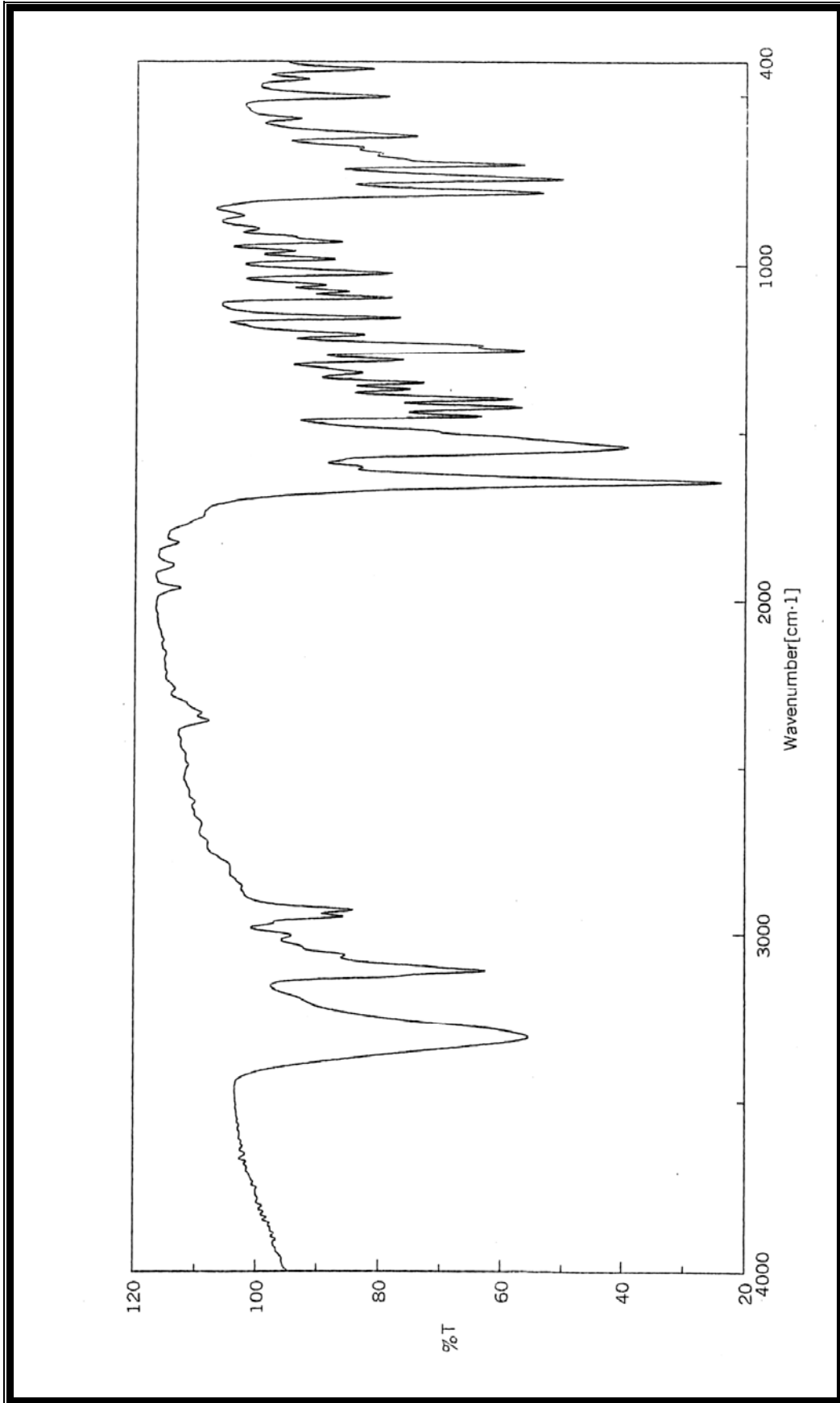
δ 8.40 (*brs*, NH), 7.63 (1H, *d*, *J* 2.2, H-3'[#]), 7.43 (1H, *d*, *J* 1.8, H-5'[#]), 7.29 (2H, *t*, *J* 7.6, [H-2, H-6]^{*}), 7.21 (1H, *t*, *J* 7, H-4), 7.15 (2H, *d*, *J* 7.4, [H-3, H-5]^{*}), 6.20 (1H, *t*,

J 2, H-4'), 4.36 (2H, *t*, *J* 6.9, CH₂CH₂), 4.25 (2H, *d*, *J* 6.9, NHCH₂), 2.70 (2H, *t*, *J* 6.9, CH₂CH₂).

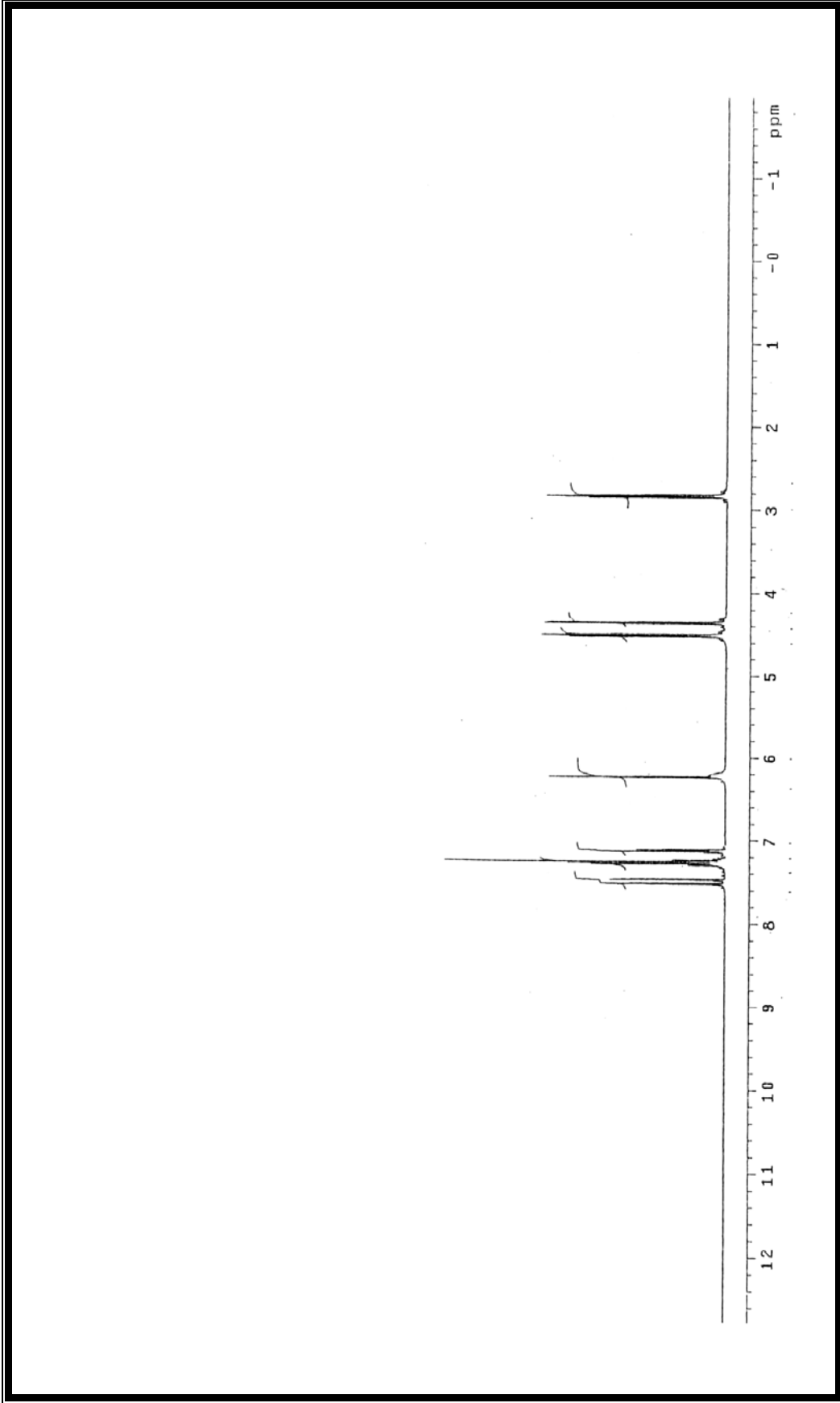
MS (APCI) (Spektrum No 62)

m/z (% bağıl bolluk)

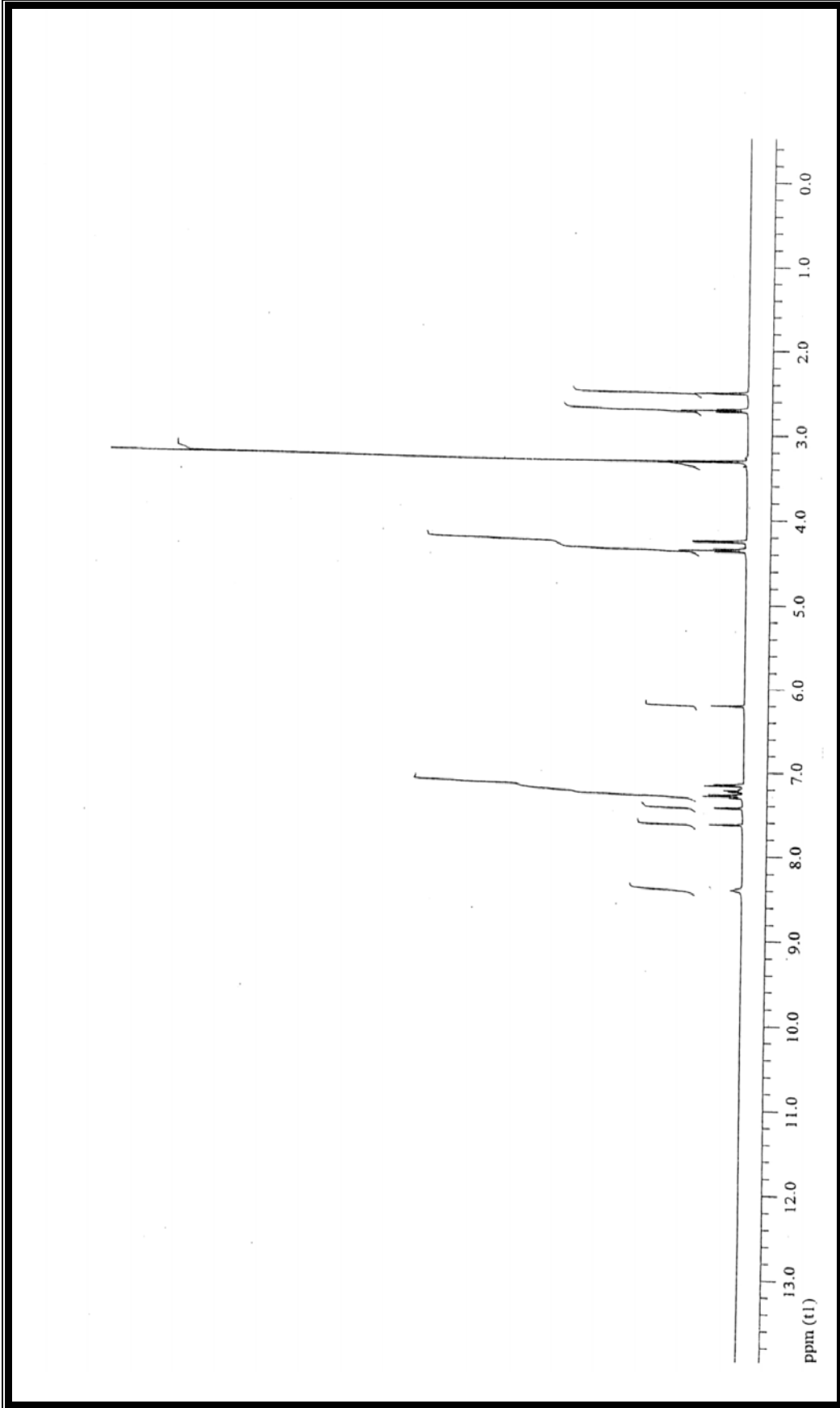
231 (15.6, M+2), 230 (100, M+1), 163 (5.8), 162 (51.2), 124 (3), 123 (43.1), 91.1 (8.5).



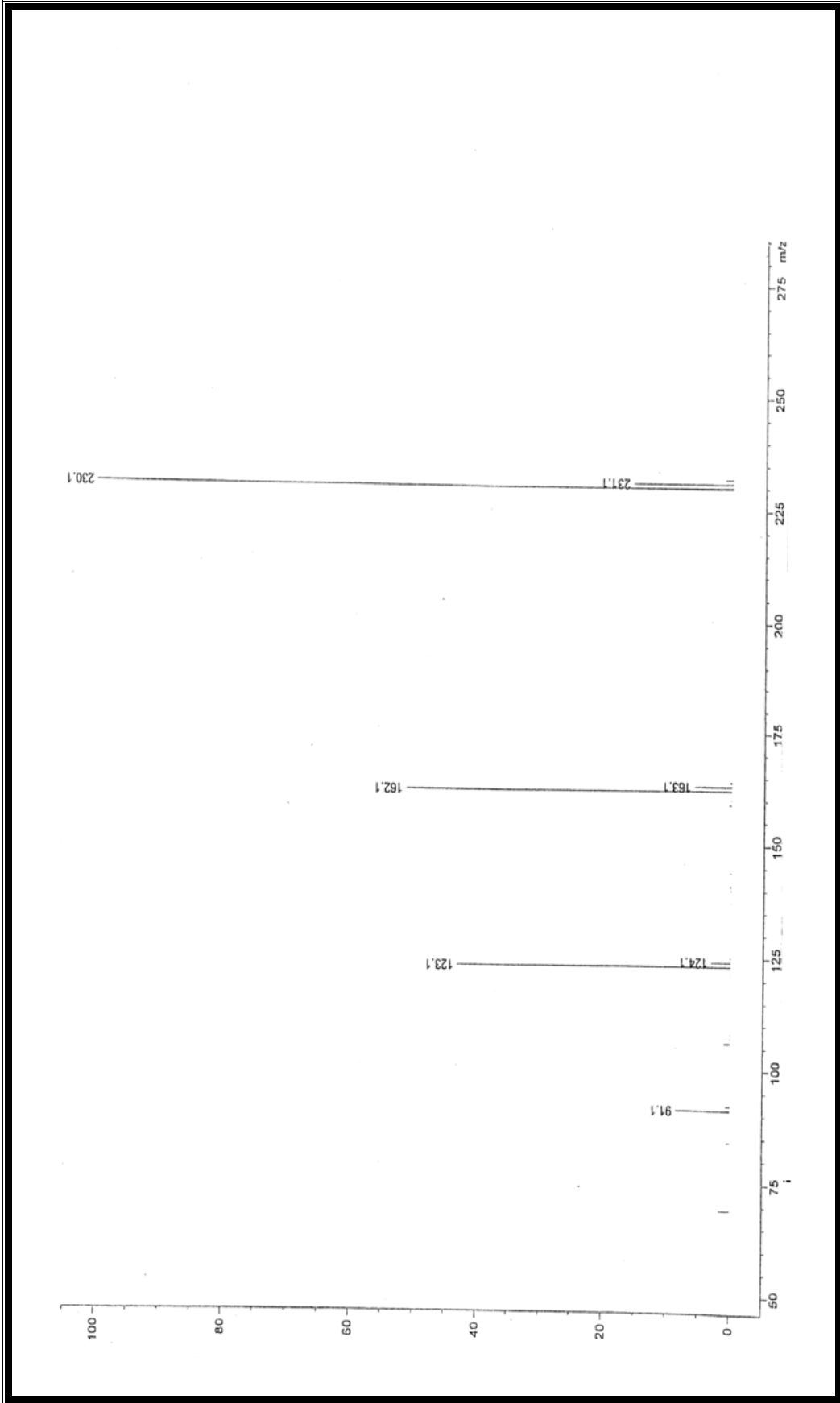
Spektrum No 59. P11 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 60. P11 Kodlu Bileşğin CDCl_3 ' da çekilen ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 61. P11 Kodlu Bileşğin DMSO-d₆' da çekilen ^1H NMR Spektrumu

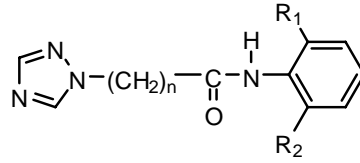


Spektrum No 62. P11 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

3. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin (T1-T8) Sentezi ve Spektral Bulguları

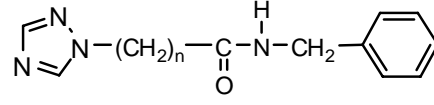
ω -kloro-*N*-fenilalkanamit (2.5 mmol) ve triazol (12.5 mmol), 8-10 ml toluen içerisinde geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimeler İ.T.K. ile izlenerek reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra reaksiyon içeriği kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye yeterli miktar kloroformda çözüldükten sonra iki kez su ile yıkandı. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu ve kloroform alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün sudan kristallendirilerek saflaştırıldı.

Reaksiyon süreleri, % verim ve erime dereceleri Tablo 9 ve Tablo 10'da belirtilmektedir.



Bileşik No	R ₁	R ₂	n	Reaksiyon süresi (saat)	% verim	Erime Derecesi (°C)
T1	CH ₃	H	1	4	13	164
T2	CH ₃	CH ₃	1	3	16	167
T3	C ₂ H ₅	H	1	5	16	108
T4	CH(CH ₃) ₂	H	1	4	8	102
T5	H	H	2	12	16	122
T6	CH ₃	H	2	10	16	126

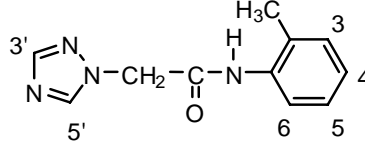
Tablo 9. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, % Verim ve Erime Dereceleri



Bileşik No	n	Reaksiyon süresi (saat)	% verim	Erime Derecesi (°C)
T ₇	1	5	12	139
T ₈	2	6	21	67

Tablo 10. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, % Verim ve Erime Dereceleri

a. T1 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-metilfenil)asetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 231 sh (3.86), 204 (4.39) nm.

IR (Spektrum No 63)

ν_{maks} (KBr) 3259, 3124 (N-H gerilme), 1672 (C=O, Amit I bandı), 1550 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 64)

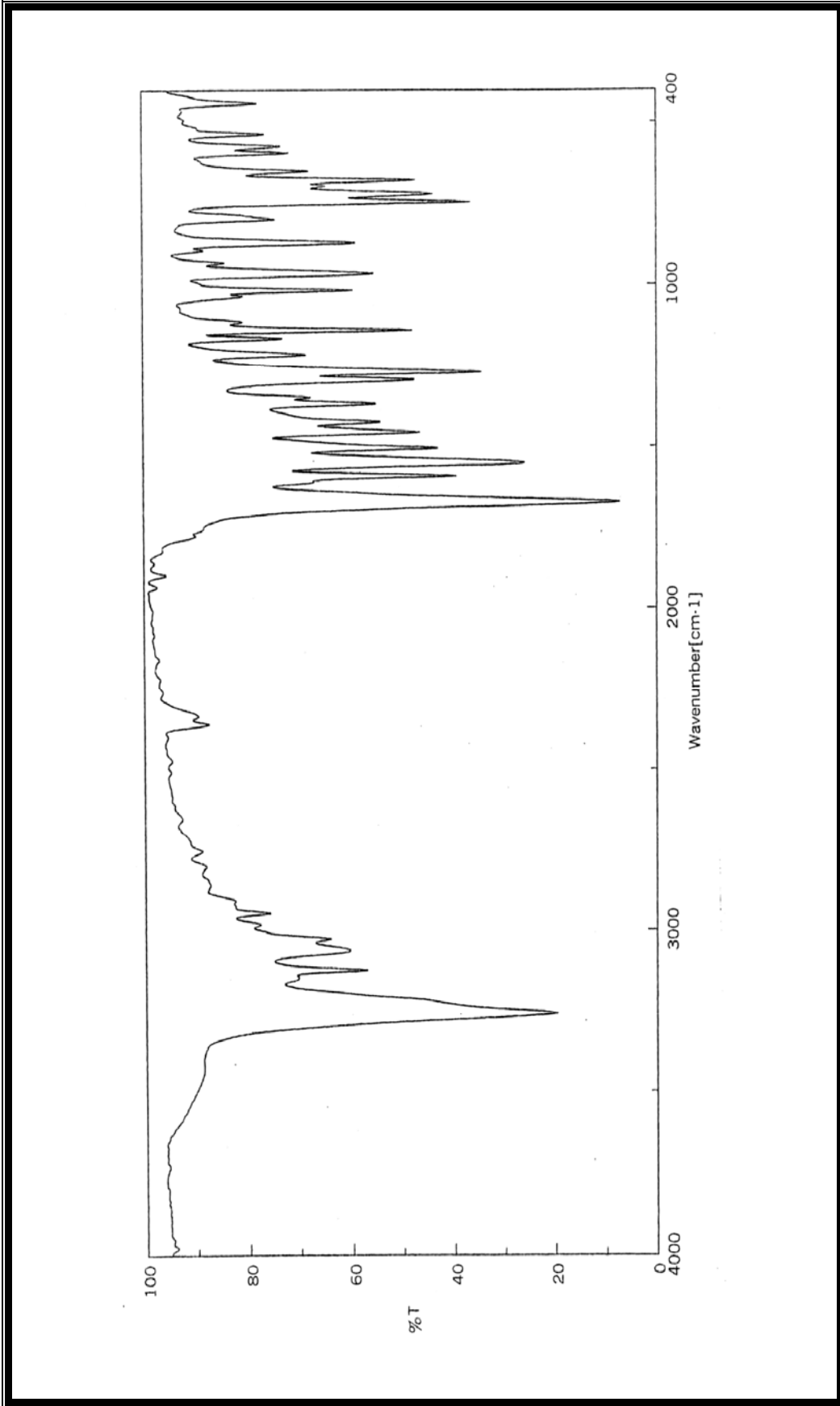
400 MHz, CDCl_3

δ 8.26 (1H, s, H-5'[#]), 8.22 (*brs*, NH), 8.14 (1H, s, H-3'[#]), 7.89 (1H, d, J 8, H-6^{*}), 7.21 (1H, t, J 7.7, H-5^{**}), 7.17 (1H, d, J 7.3, H-3^{*}), 7.08 (1H, t, J 7.4, H-4^{**}), 5.04 (2H, s, CH_2), 2.16 (3H, s, CH_3).

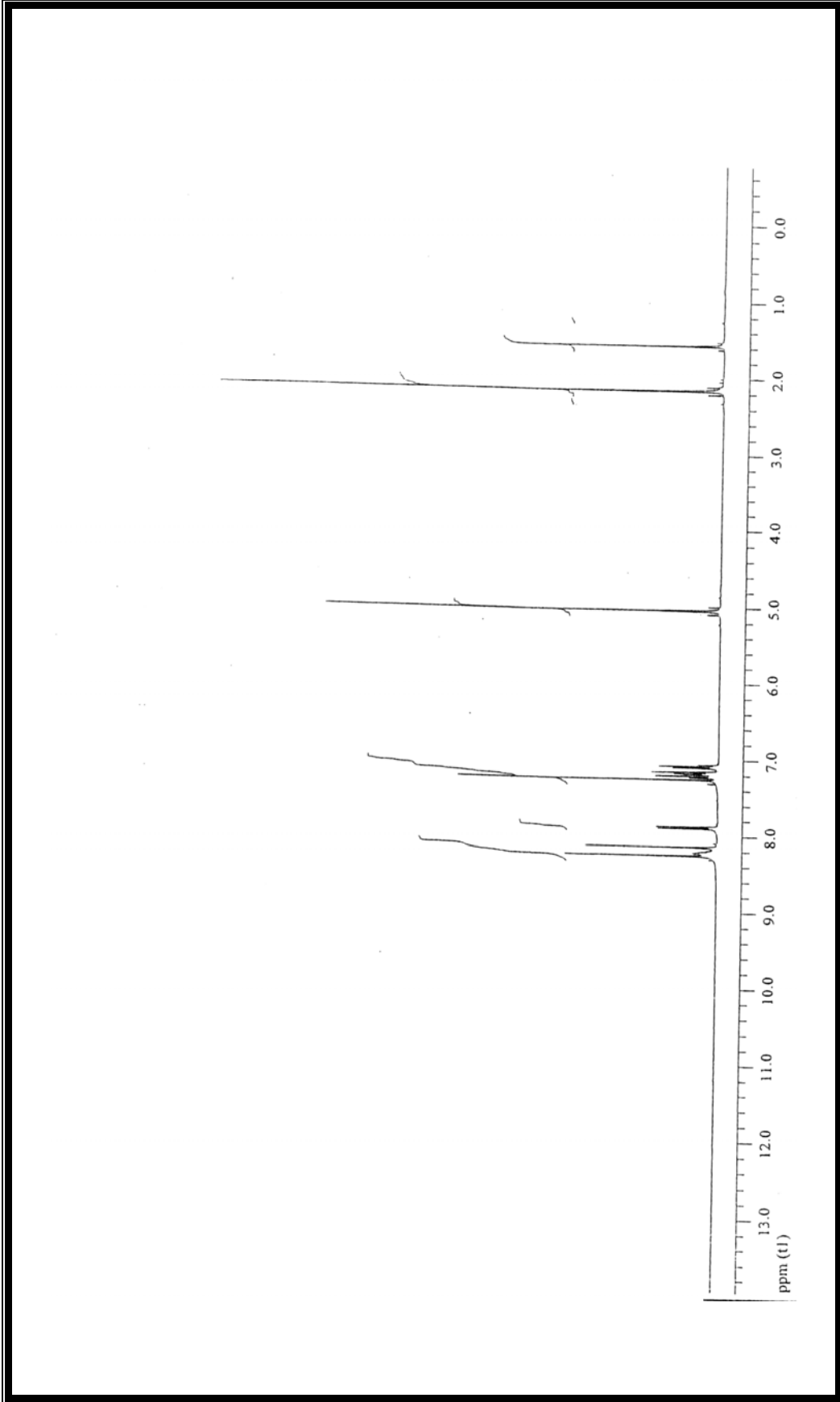
MS (APCI) (Spektrum No 65)

m/z (% bağıl bolluk)

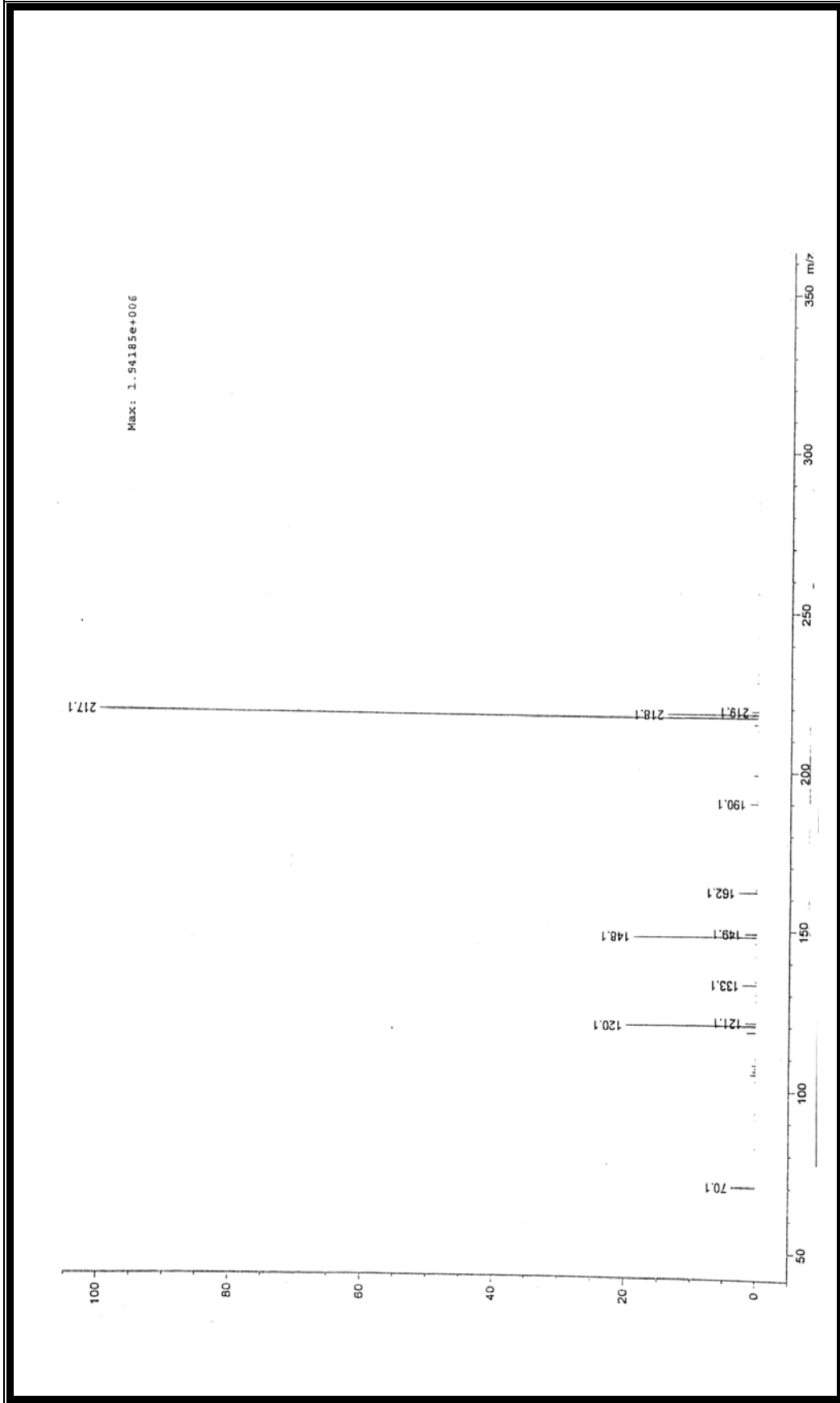
219 (1), 218 (14, M+2), 217 (100, M+1), 190 (1.3), 162 (3), 149 (1.9), 148 (18.8), 133 (2.2), 121 (1.7), 120 (19.9), 70 (3.8).



Spektrum No 63. T1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

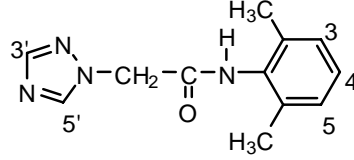


Spektrum No 64. T1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 65. T1 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

b. T2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.41) nm.

IR (Spektrum No 66)

ν_{maks} (KBr) 3257, 3118 (N-H gerilme), 1668 (C=O, Amit I bandı), 1543 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 67)

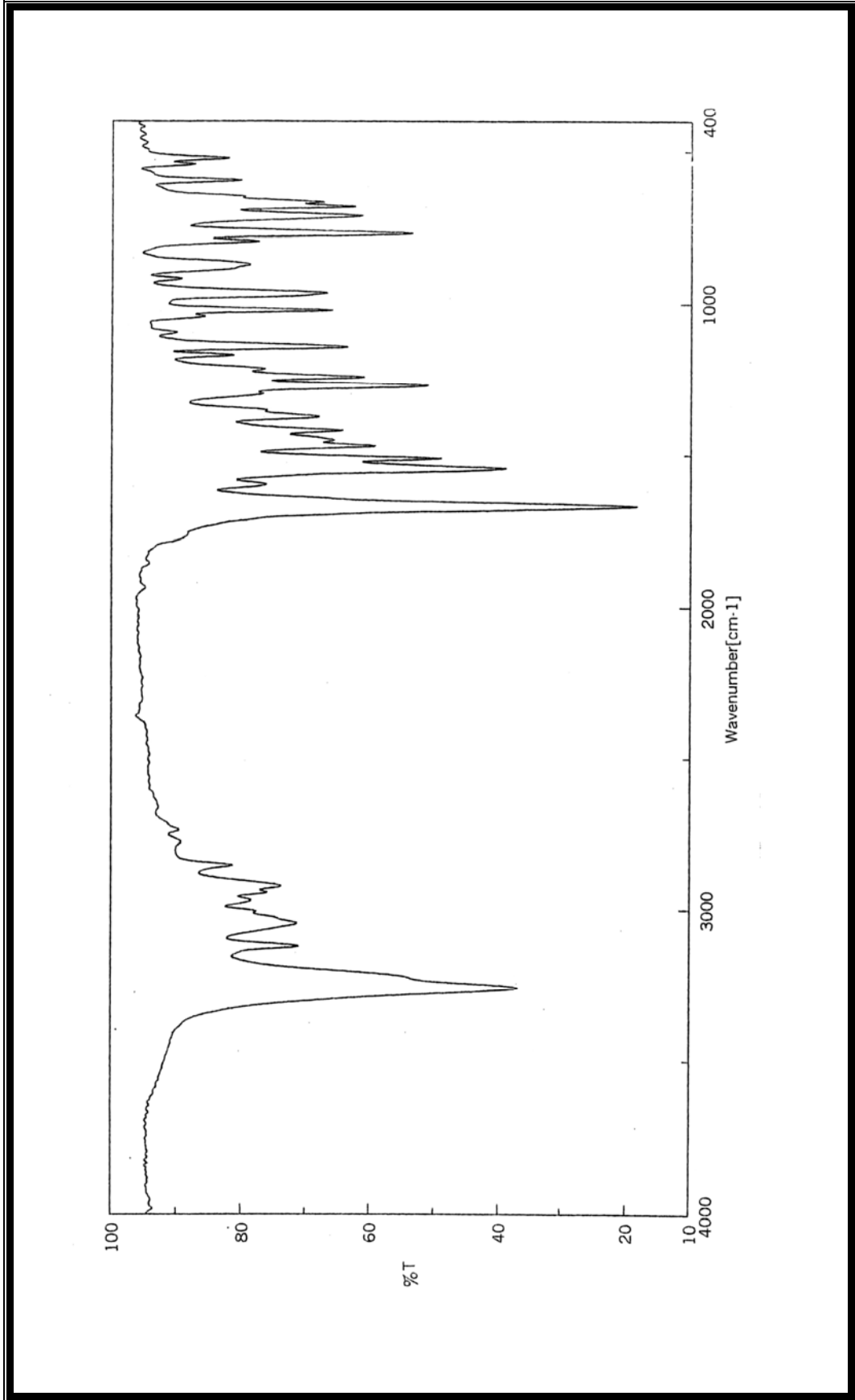
400 MHz, CDCl_3

δ 8.28 (1H, *s*, H-5'[#]), 8.11 (1H, *s*, H-3'[#]), 7.70 (*brs*, NH), 7.13-7.05 (3H, *m*, H-3, H-4, H-5), 5.06 (2H, *s*, CH_2), 2.14 (6H, *s*, 2x CH_3).

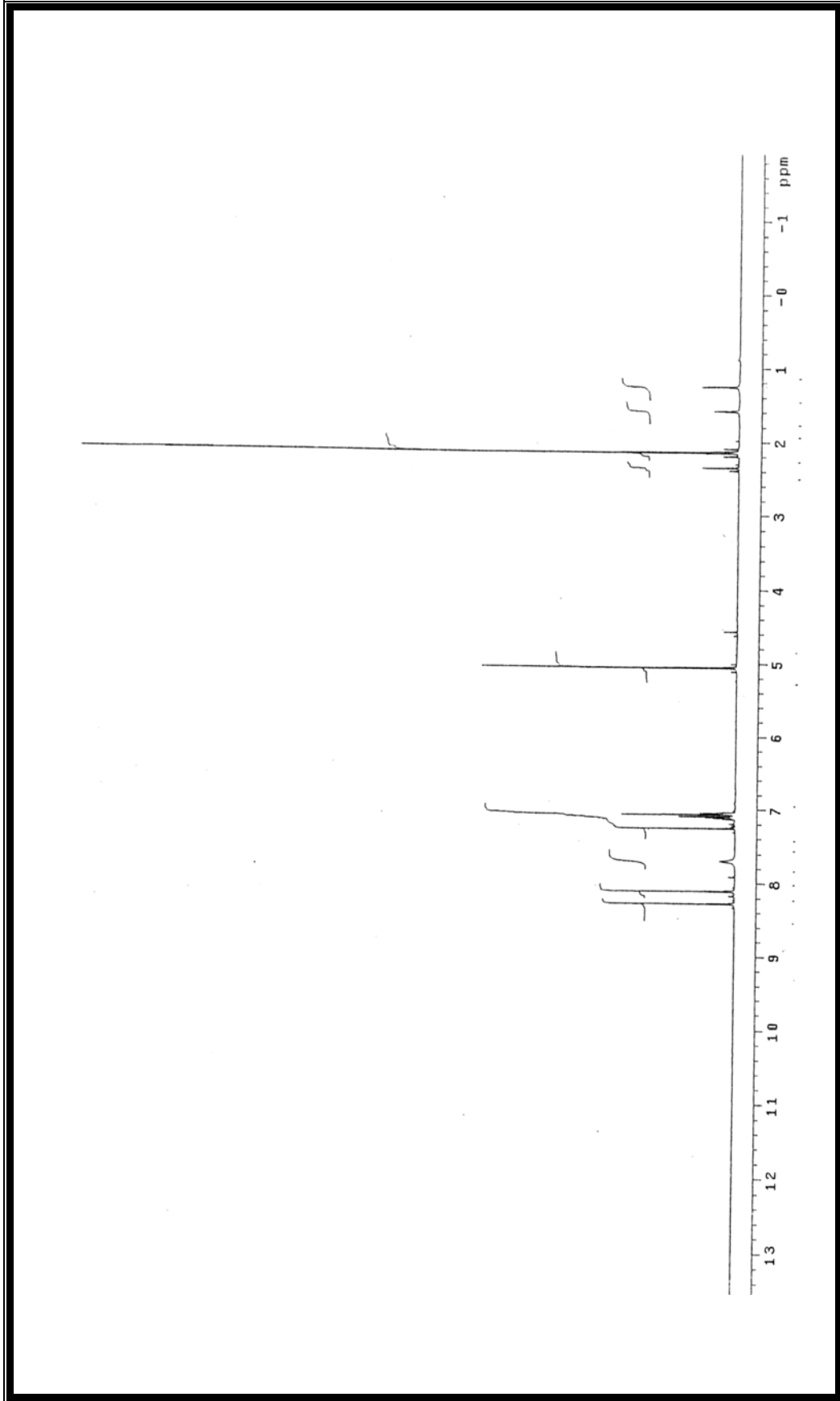
MS (APCI) (Spektrum No 68)

m/z (% bağıl bolluk)

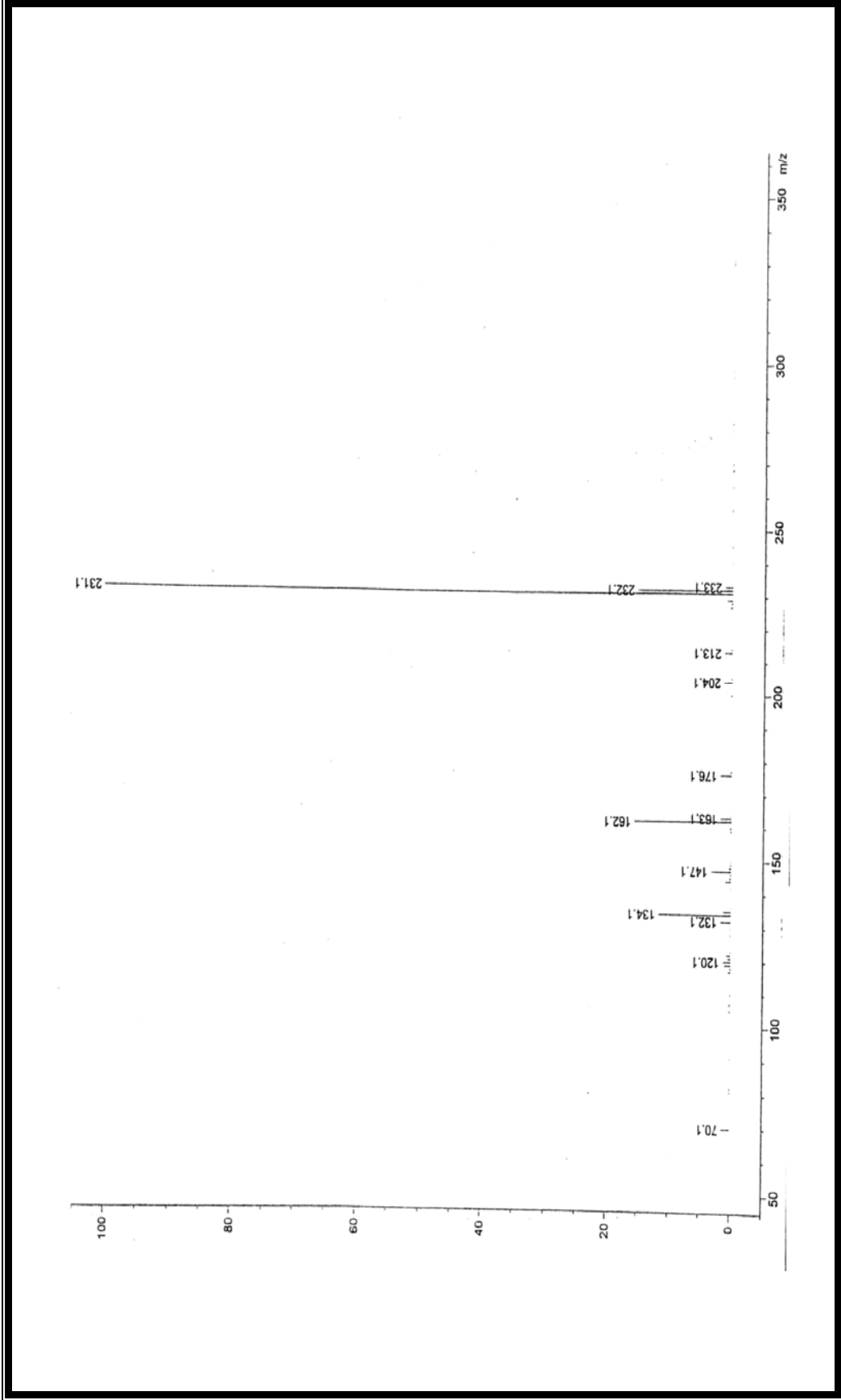
233 (1.2), 232 (15.2, M+2), 231 (100, M+1), 213 (1.3), 204 (1.4), 176 (1.8), 163 (1.7), 162 (15.6), 147 (3.2), 134 (11.7), 132 (1.7), 120 (1.2), 70 (1.4).



Spektrum No 66. T2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

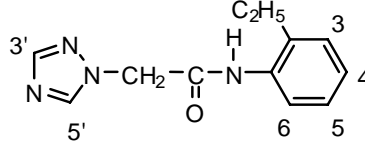


Spektrum No 67. T2 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 68. T2 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

c. T3 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-etilfenil)asetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 231 sh (3.86), 205 (4.43) nm.

IR (Spektrum No 69)

ν_{maks} (KBr) 3261, 3126 (N-H gerilme), 1668 (C=O, Amit I bandı), 1547 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 70)

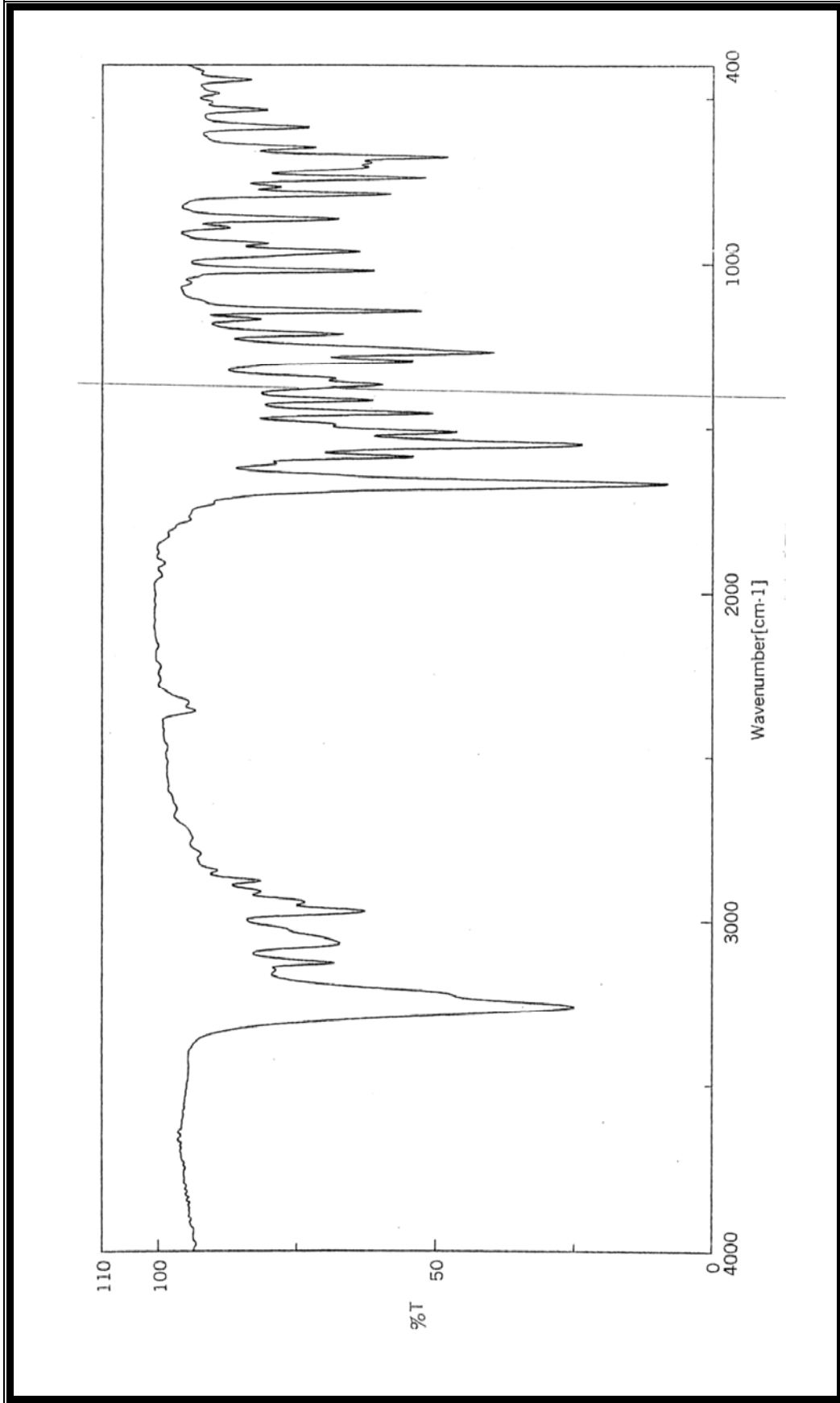
400 MHz, CDCl_3

δ 8.27 (*brs*, NH), 8.26 (1H, *s*, H-5'[#]), 8.18 (1H, *s*, H-3'[#]), 7.88 (1H, *d*, *J* 7.8, H-6^{*}), 7.23-7.10 (3H, *m*, [H-3, H-4, H-5]^{*}), 5.04 (2H, *s*, CH_2), 2.47 (2H, *q*, *J* 7.6, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 1.12 (3H, *t*, *J* 7.6, CH_3).

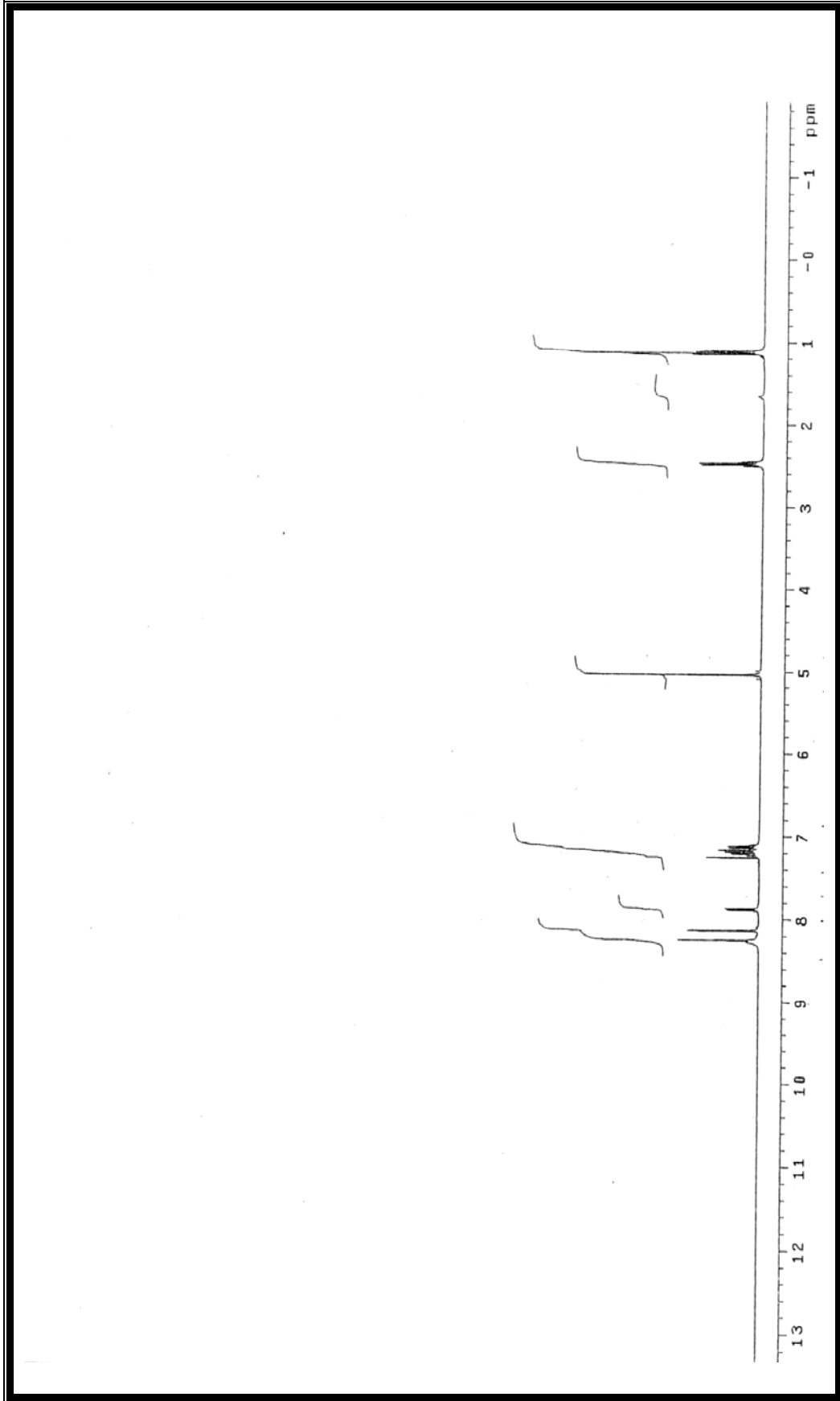
MS (APCI) (Spektrum No 71)

m/z (% bağıl bolluk)

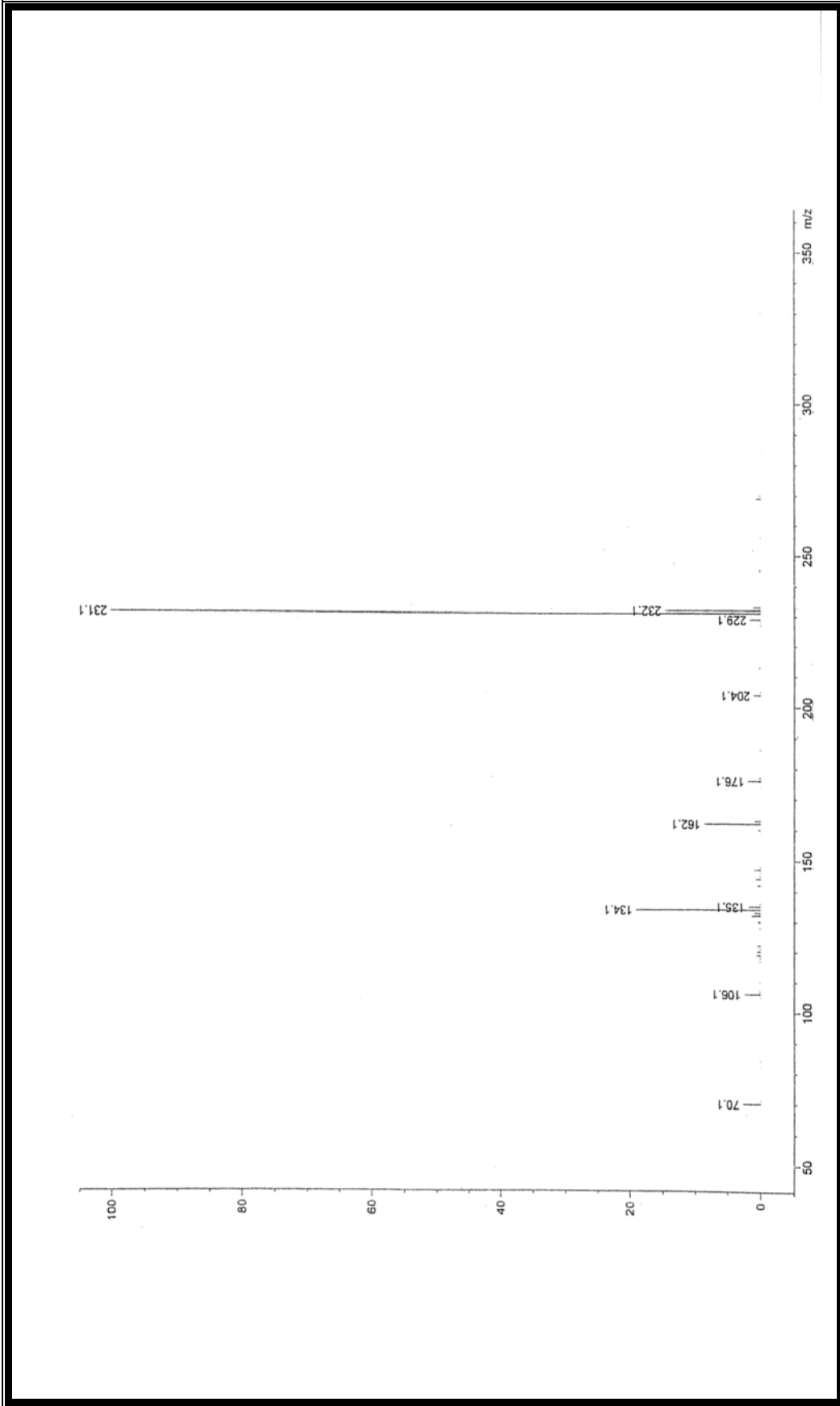
232 (14.7, M+2), 231 (100, M+1), 229 (M-1, 1.7), 204 (1.1), 176 (2), 162 (8.7), 135 (1.9), 134 (19.1), 106 (2.5), 70 (2.8).



Spektrum No 69. T3 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

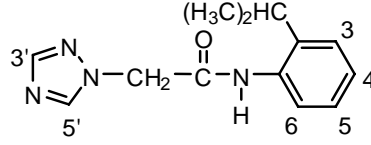


Spektrum No 70. T3 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 71. T3 Kodlu Bileşin Kütlespektrumu

d. T4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-izopropilfenil)asetamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 226 sh (3.77), 204 (4.37) nm.

IR (Spektrum No 72)

ν_{maks} (KBr) 3309, 3149 (N-H gerilme), 1687 (C=O, Amit I bandı), 1539 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 73)

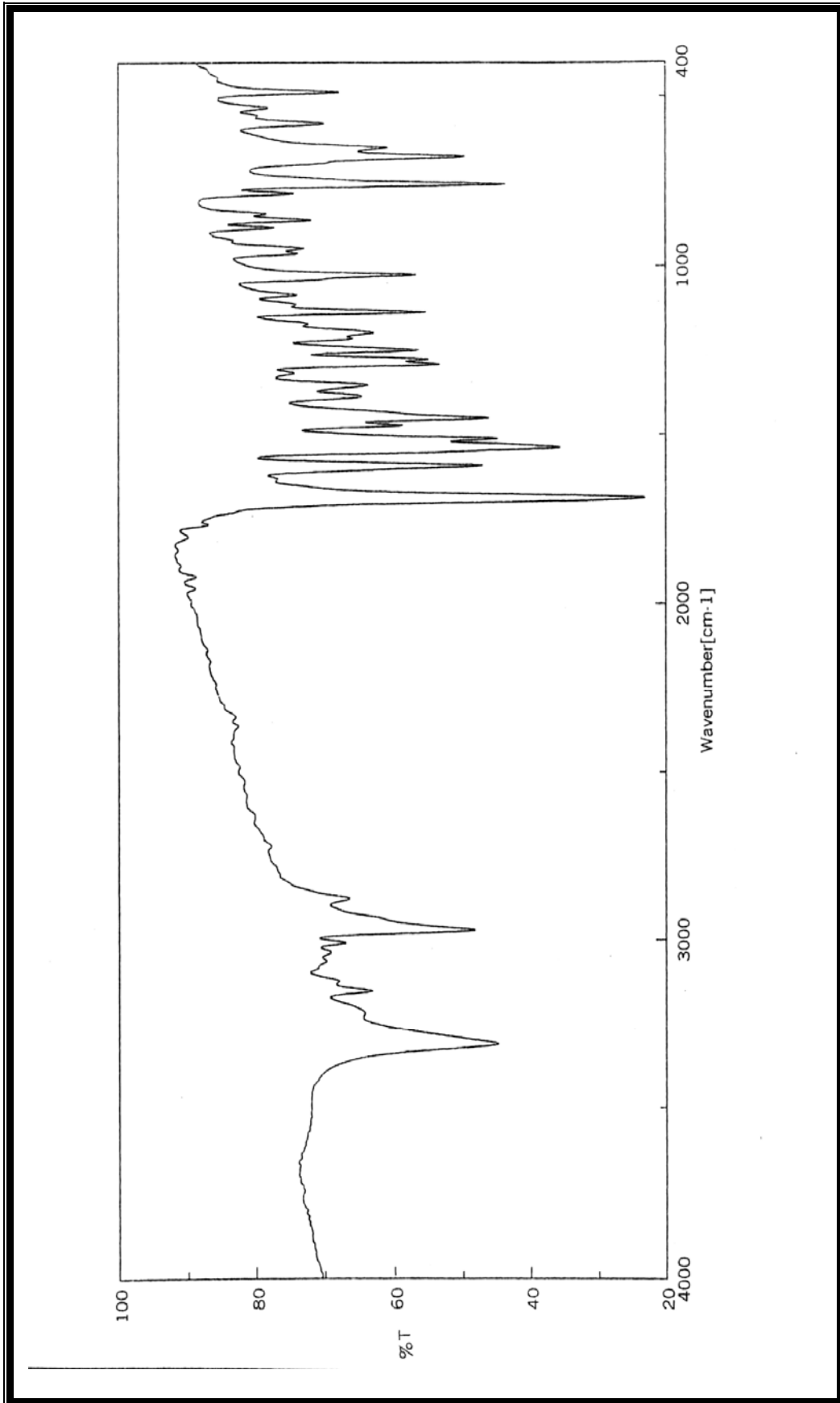
400 MHz, CDCl_3

δ 8.29 (2H, *s*, H-5'[#], NH), 8.14 (1H, *s*, H-3'[#]), 7.76 (1H, *d*, *J* 8.1, H-6^{*}), 7.28 (1H, *d*, *J* 2, H-3^{*}), 7.21-7.18 (2H, *m*, H-4, H-5), 5.05 (2H, *s*, CH_2), 2.83 (1H, *m*, CH), 1.17 (6H, *d*, *J* 6.8, 2x CH_3).

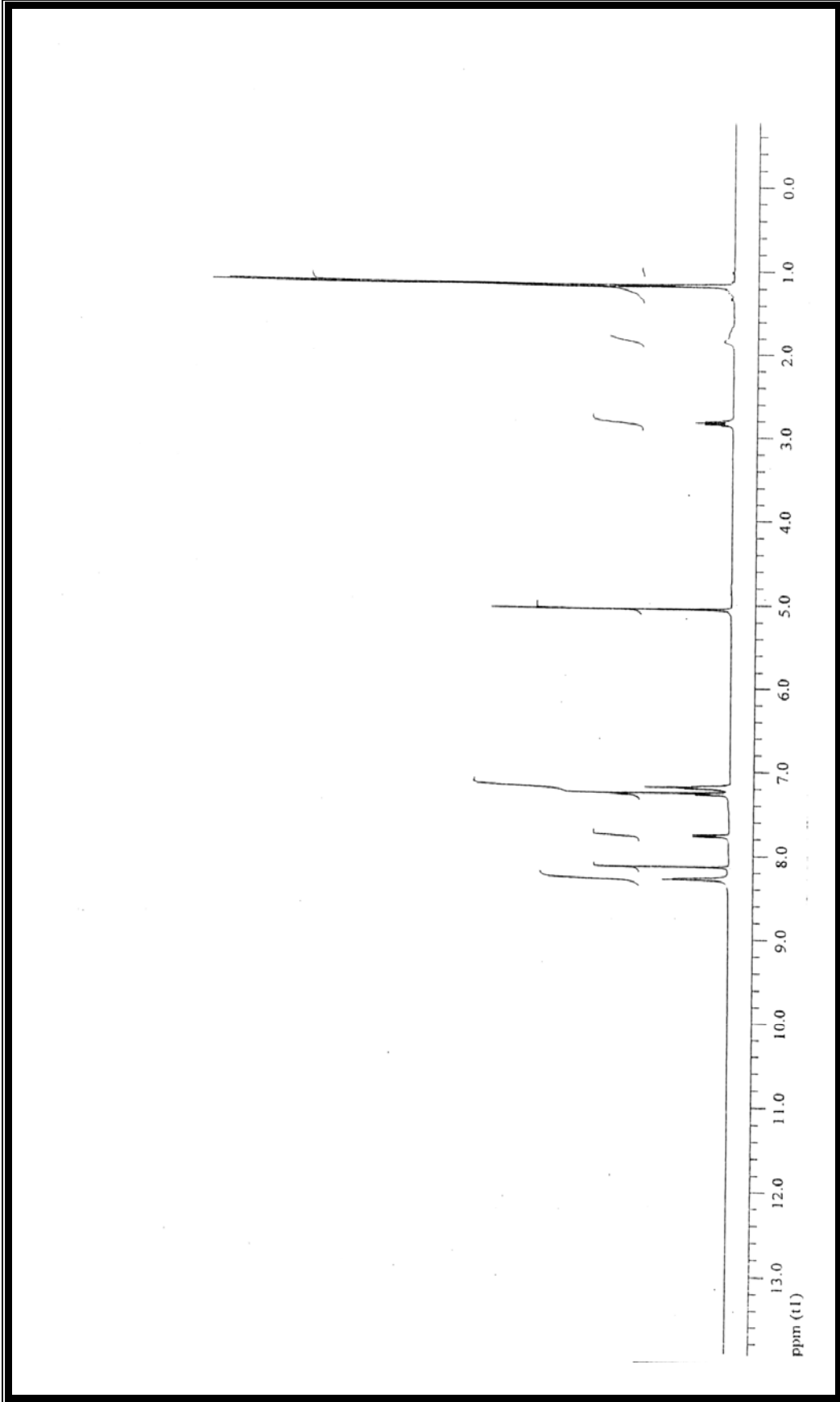
MS (APCI) (Spektrum No 74)

m/z (% bağıl bolluk)

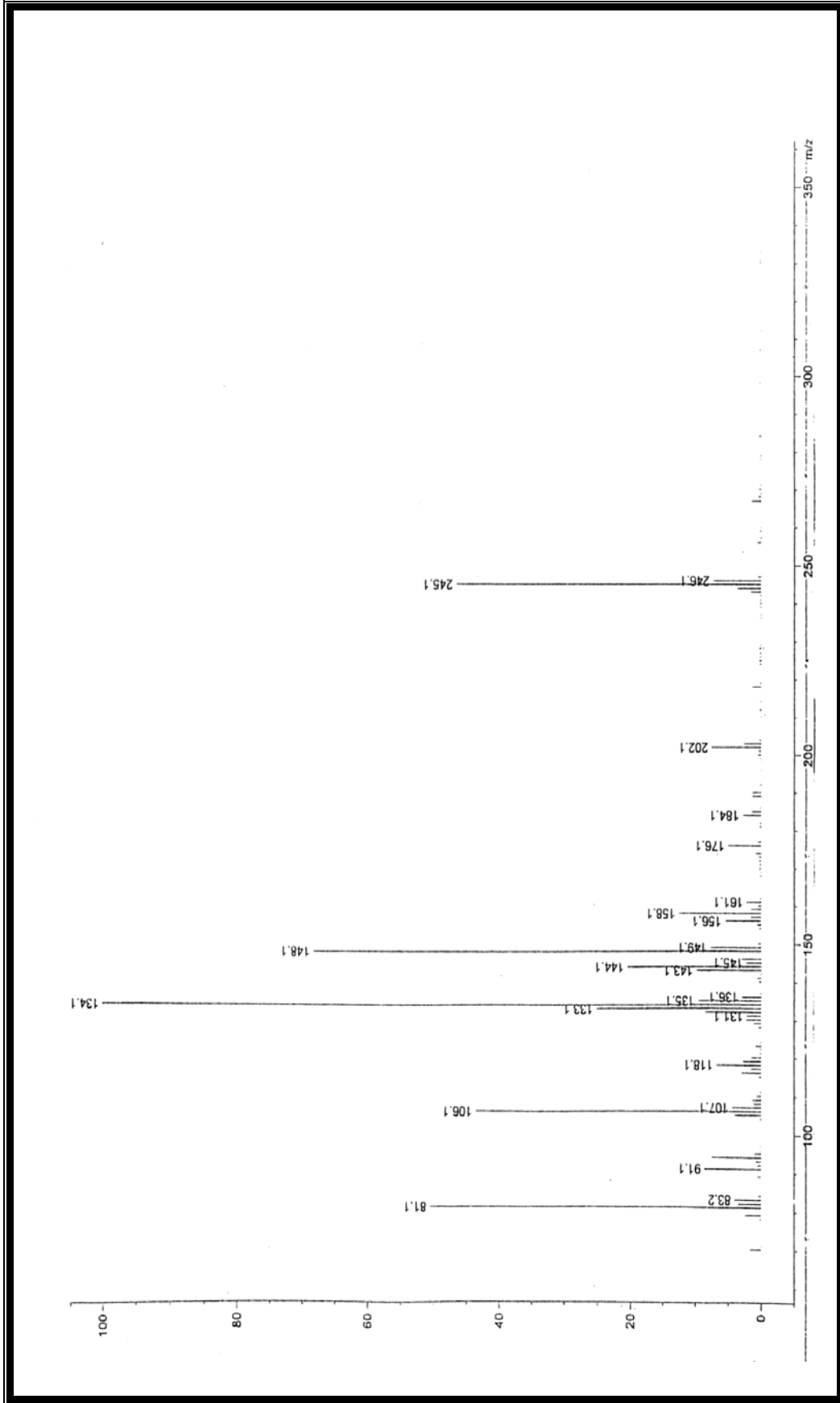
246 (7.3, M+2), 245 (46.4, M+1), 244 (3.7, **M**), 243 (1.6, M-1), 218 (1.4), 203 (2.7),
202 (7.5), 185 (1.5), 184 (2.8), 176 (5), 158 (12.5), 157 (1.6), 156 (5.5), 149 (7.7),
148 (68.2), 146 (3), 145 (2.3), 144 (20.4), 143 (9.8), 136 (3), 135 (9.6), 134 (100),
133 (25.1), 132 (8.5), 131 (2.3), 130 (2.3), 129 (1.1), 120 (1.6), 119 (2.8), 118 (6.8),
117 (1.6), 116 (3), 109 (1.4), 108 (1.2), 107 (4.5), 106 (43.6), 105 (4.1), 95 (1.1), 94
(7.5), 93 (1), 91 (8.7), 83 (4.1), 82 (3.5), 81 (50.5), 79 (2.6), 70 (1.7).



Spektrum No 72. T4 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

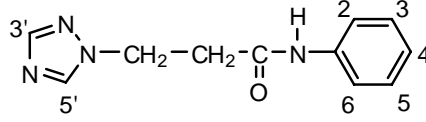


Spektrum No 73. T4 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 74. T4 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

e. T5 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilpropiyonamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 243 sh (4.16), 204 (4.37) nm.

IR (Spektrum No 75)

ν_{maks} (KBr) 3259-3124 (N-H gerilme), 1691 (C=O, Amit I bandı), 1556 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 76)

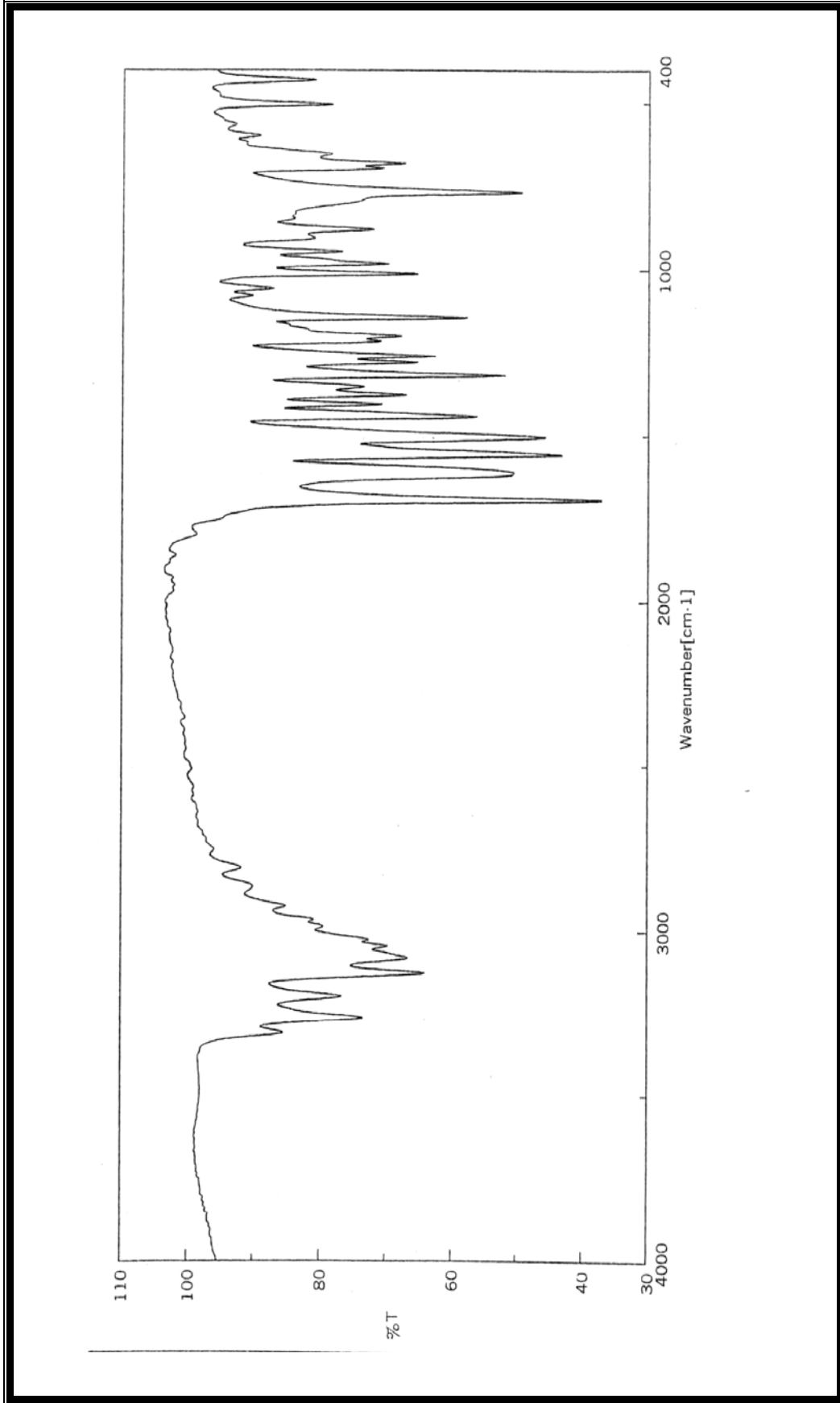
400 MHz, CDCl_3

δ 8.19 (1H, *s*, H-5'[#]), 7.96 (1H, *s*, H-3'[#]), 7.51 (*brs*, NH), 7.42 (2H, *d*, *J* 7.8, H-2, H-6), 7.30 (2H, *t*, *J* 7.8, H-3, H-5), 7.11 (1H, *t*, *J* 7.4, H-4), 4.59 (2H, *t*, *J* 6.1, CH₂CH₂), 2.96 (2H, *t*, *J* 6.2, CH₂CH₂).

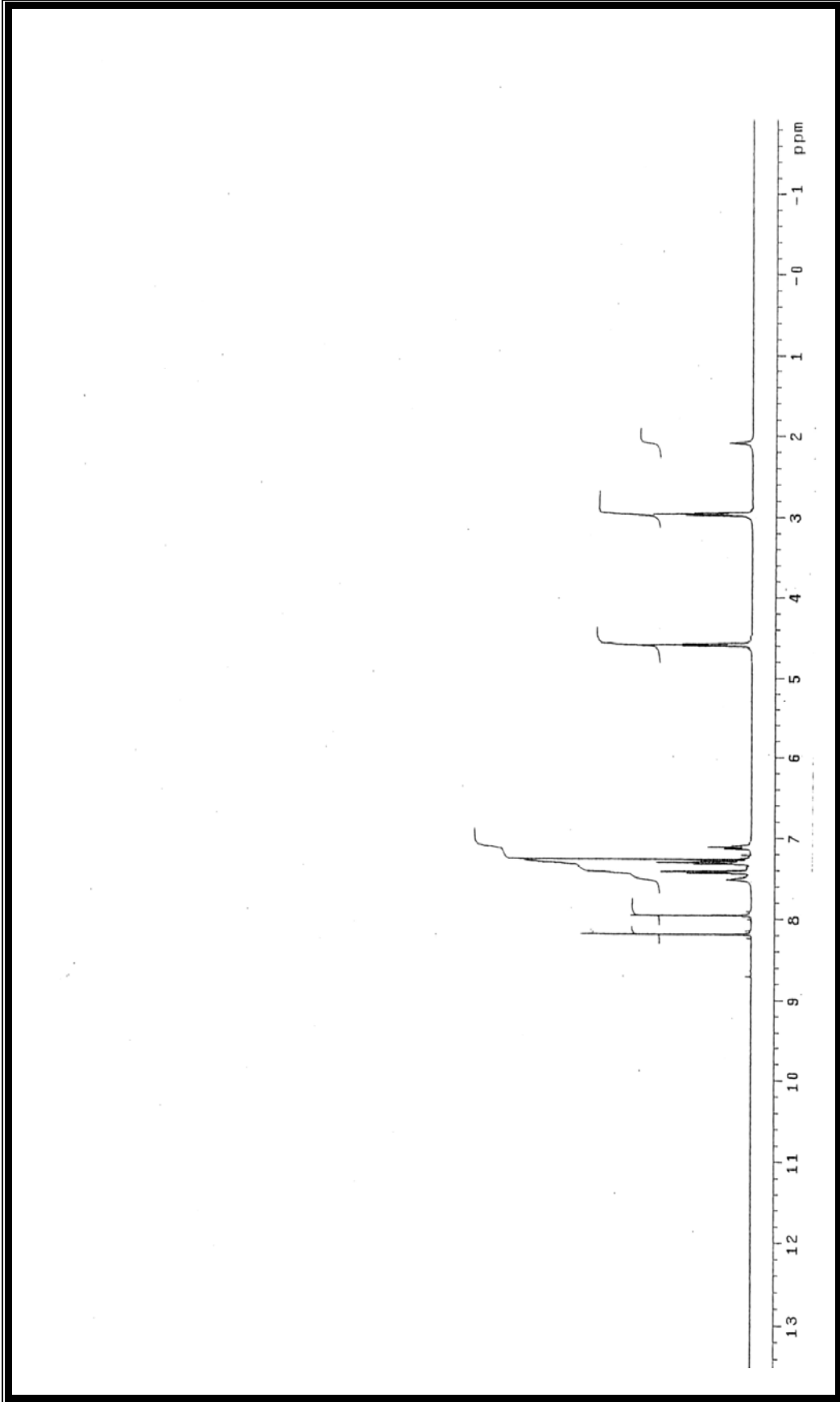
MS (APCI) (Spektrum No 77)

m/z (% bağıl bolluk)

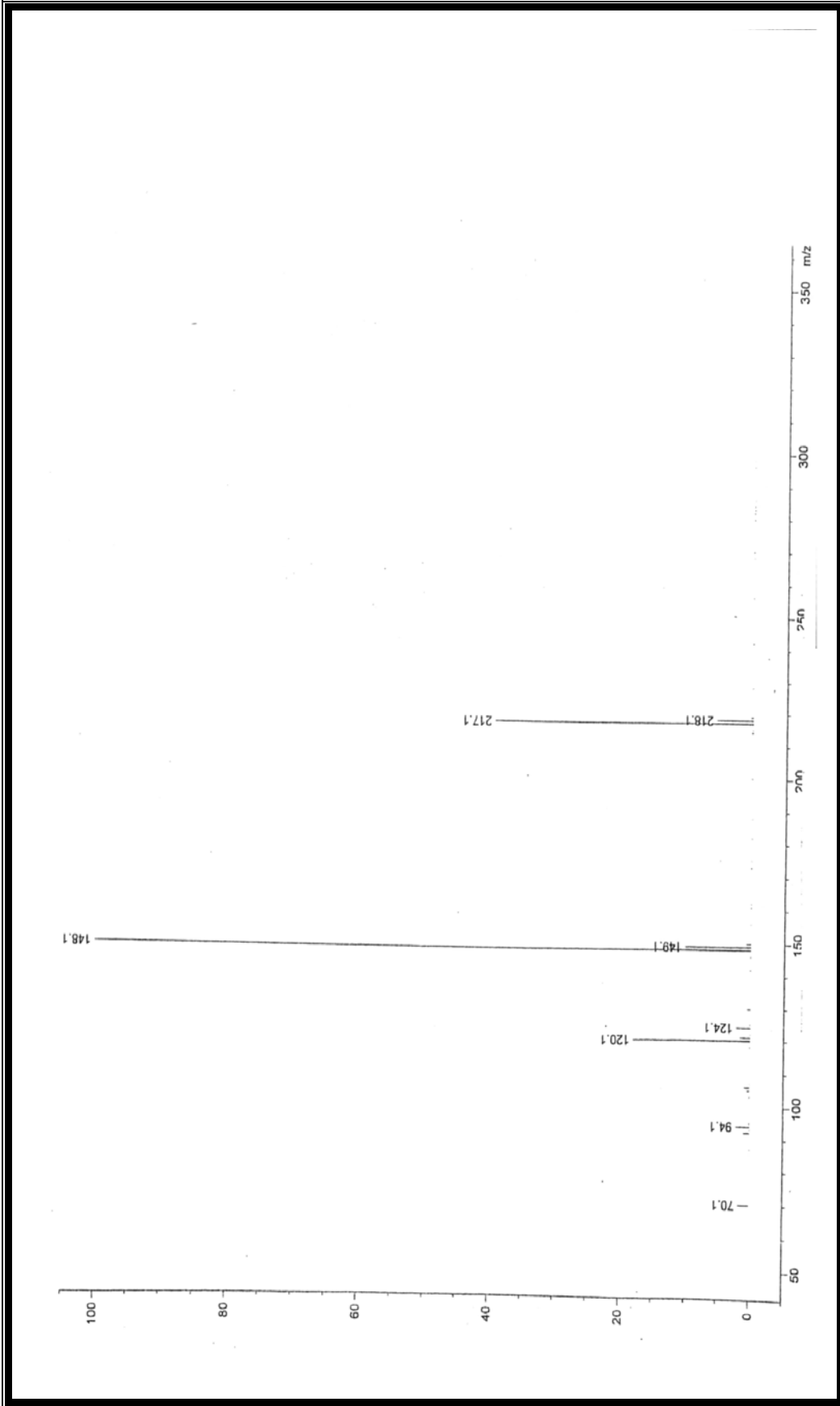
218 (5.6, M+2), 217 (39.3, M+1), 149 (10.1), 148 (100), 124 (2.2), 120 (18), 94 (2.2), 70 (1.8).



Spektrum No 75. T5 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

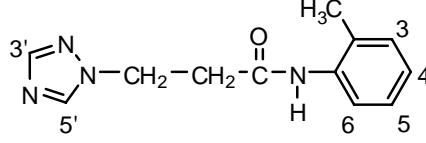


Spektrum No 76. T5 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 77. T5 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

f. T6 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-metilfenil)propionamid

UV

λ_{maks} (log ϵ) 231 sh (3.88), 204 (4.43) nm.

IR (Spektrum No 78)

ν_{maks} (KBr) 3257, 3124 (N-H gerilme), 1682 (C=O, Amit I bandı), 1527 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 79)

400 MHz, CDCl_3

δ 8.17 (1H, s, H-5'^{*}), 7.96 (1H, s, H-3'^{*}), 7.60 (1H, d, J 7.8, H-6^{*}), 7.19-7.08 (4H, m, NH, [H-3, H-4, H-5]^{*}), 4.59 (2H, t, J 5.9, CH₂CH₂), 2.99 (2H, t, J 5.9, CH₂CH₂), 2.13 (3H, s, CH₃).

^1H NMR (Spektrum No 80)

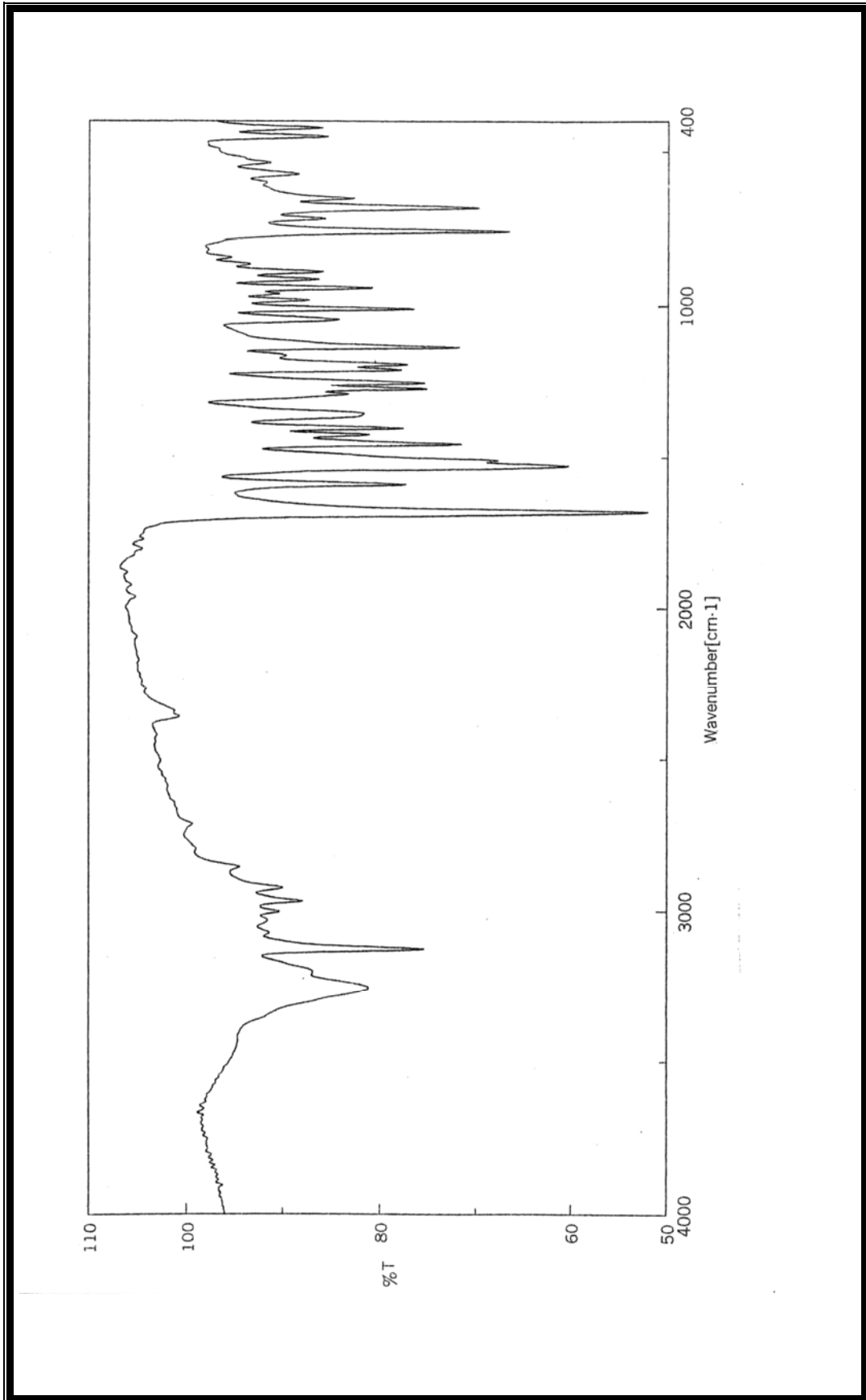
400 MHz, DMSO- d_6

δ 9.37 (brs, NH), 8.47 (1H, s, H-5'[#]), 7.98 (1H, s, H-3'[#]), 7.31 (1H, d, J 7.8, H-6^{*}), 7.19-7.08 (3H, m, [H-3, H-4, H-5]^{*}), 4.49 (2H, t, J 6.6, CH₂CH₂), 2.94 (2H, t, J 6.6, CH₂CH₂), 2.1 (3H, s, CH₃).

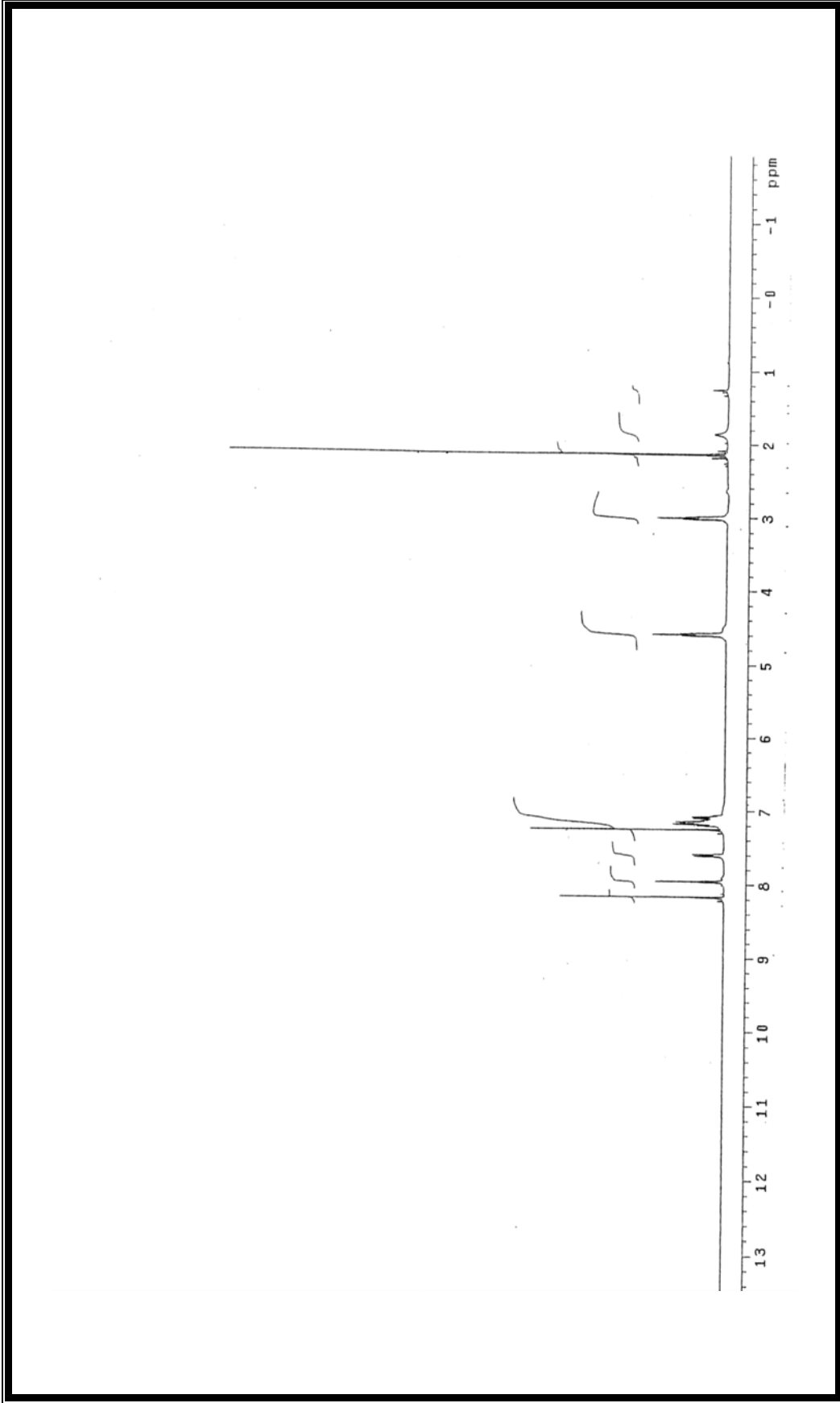
MS (APCI) (Spektrum No 81)

m/z (% bağıl bolluk)

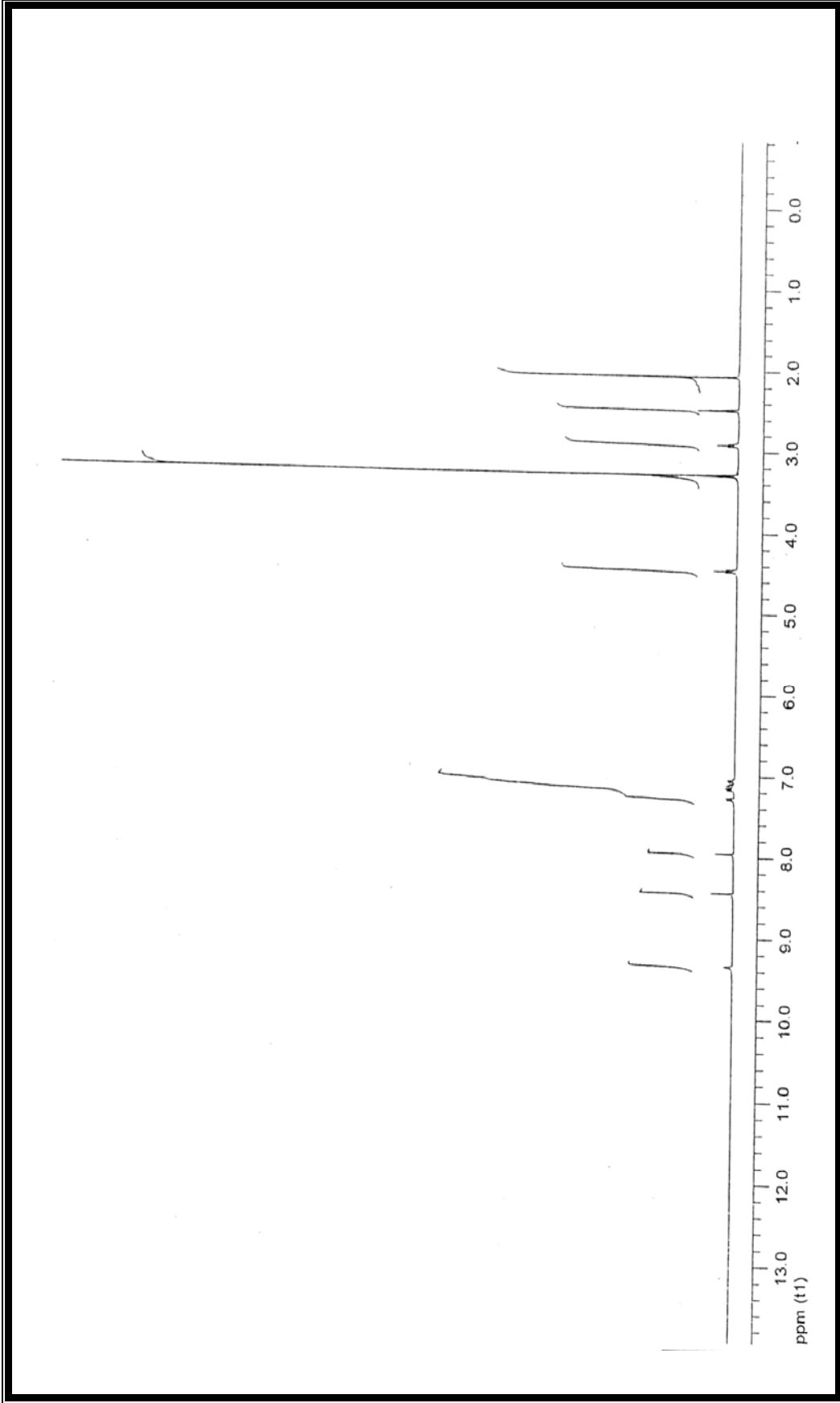
232 (7.2, M+2), 231 (48.9, M+1), 163 (11.3), 162 (100), 144 (1.3), 135 (1.4), 134 (14.7), 124 (3), 108 (5.1), 70.2 (1.6).



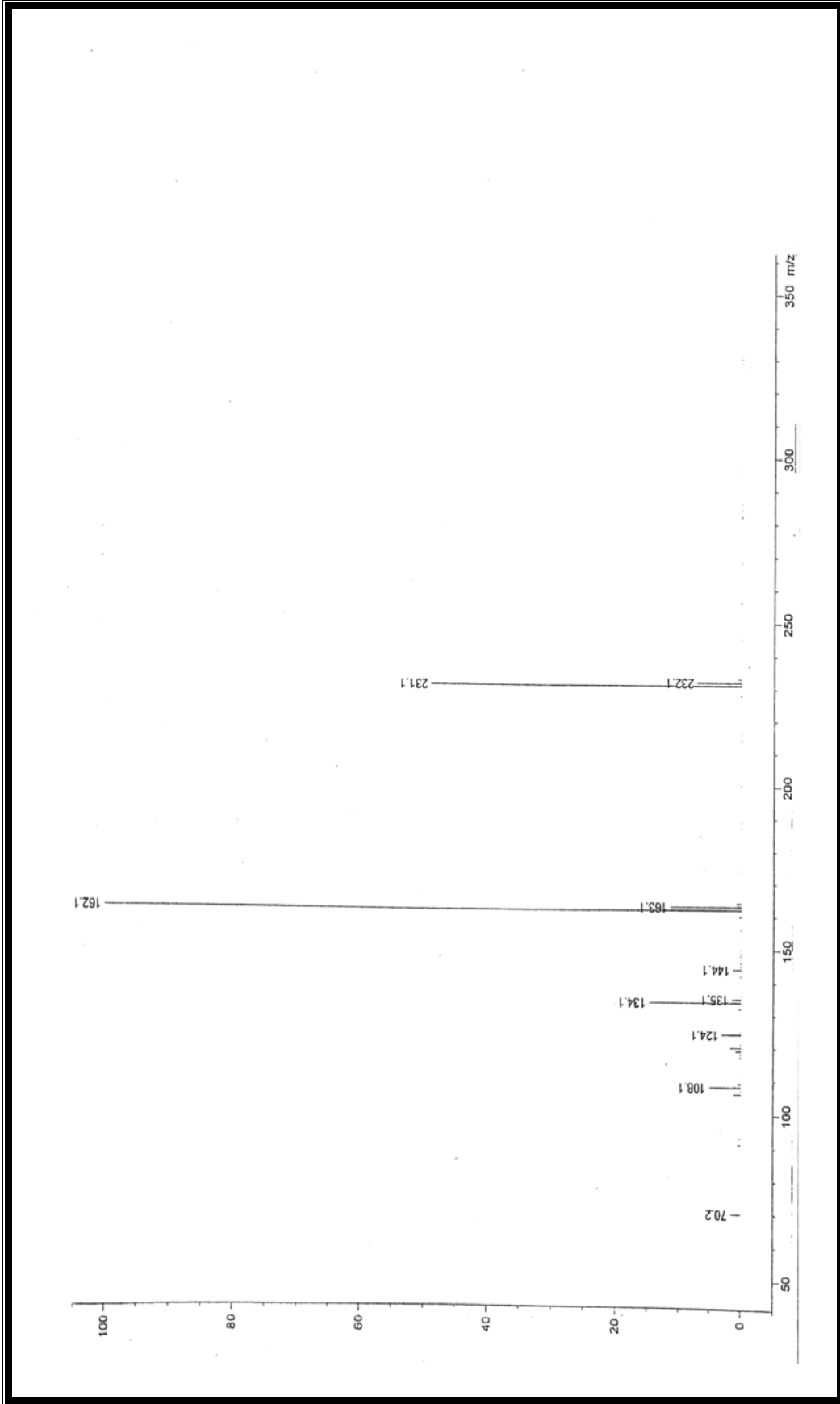
Spektrum No 78. T6 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 79. T6 Kodlu Bileşğin CDCl_3 ' da çekilen ^1H NMR Spektrumu

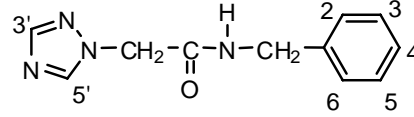


Spektrum No 80. T6 Kodlu Bileşğin DMSO-d₆' da çekilen ¹H NMR Spektrumu



Spektrum No 81. T6 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

g. T7 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilasetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 203 (4.26) nm.

IR (Spektrum No 82)

ν_{maks} (KBr) 3282-3120 (N-H gerilme), 1657 (C=O, Amit I bandı), 1558 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 83)

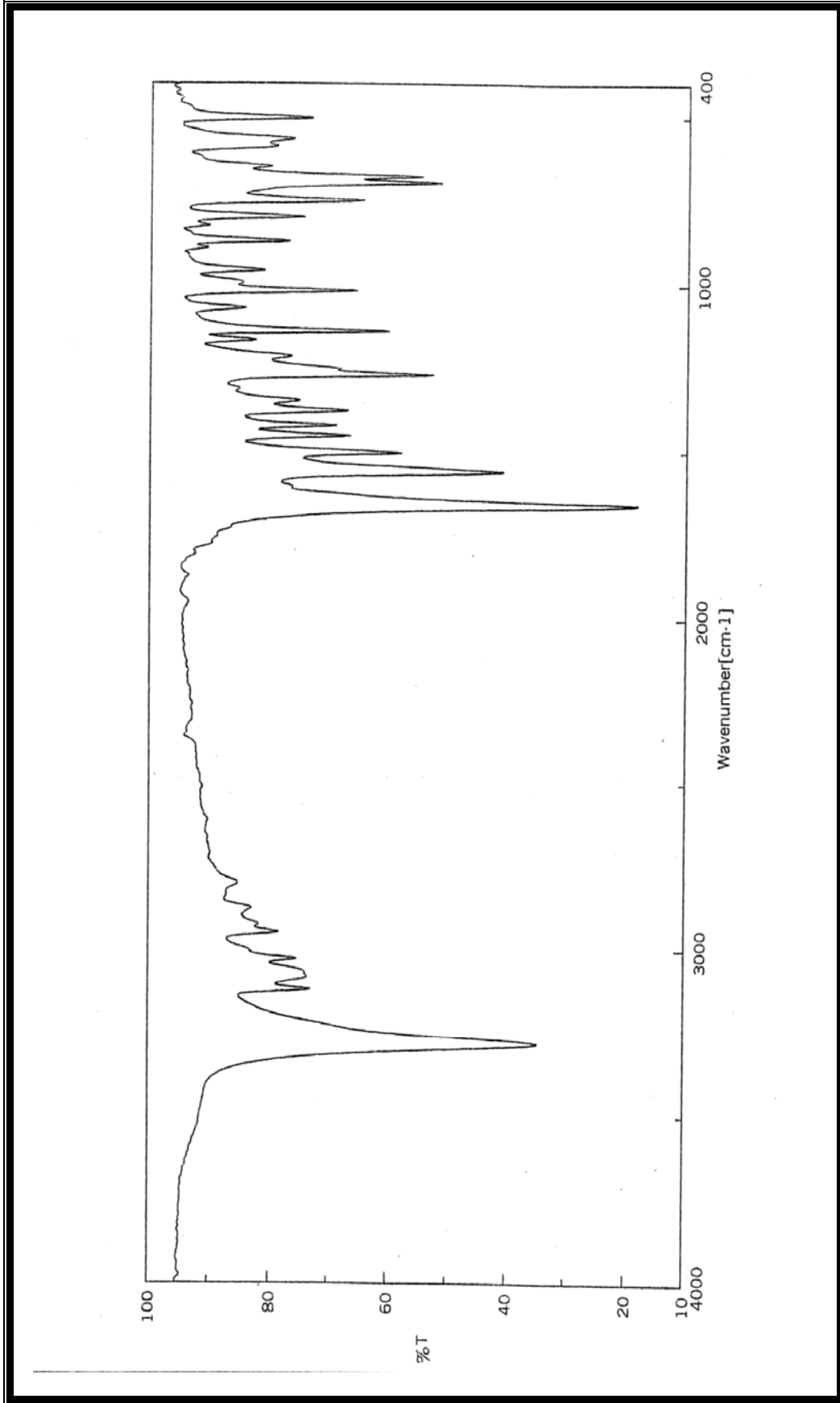
400 MHz, CDCl_3

δ 8.18 (1H, *s*, H-5[#]), 8.01 (1H, *s*, H-3[#]), 7.34-7.27 (3H, *m*, H-4, [H-3, H-5]^{*}), 7.22-7.20 (2H, *d*, *J* 6.6, [H-2, H-6]^{*}), 6.62 (*brs*, NH), 4.90 (2H, *s*, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.45 (2H, *d*, *J* 5.6, $\text{NH}\underline{\text{CH}_2}$).

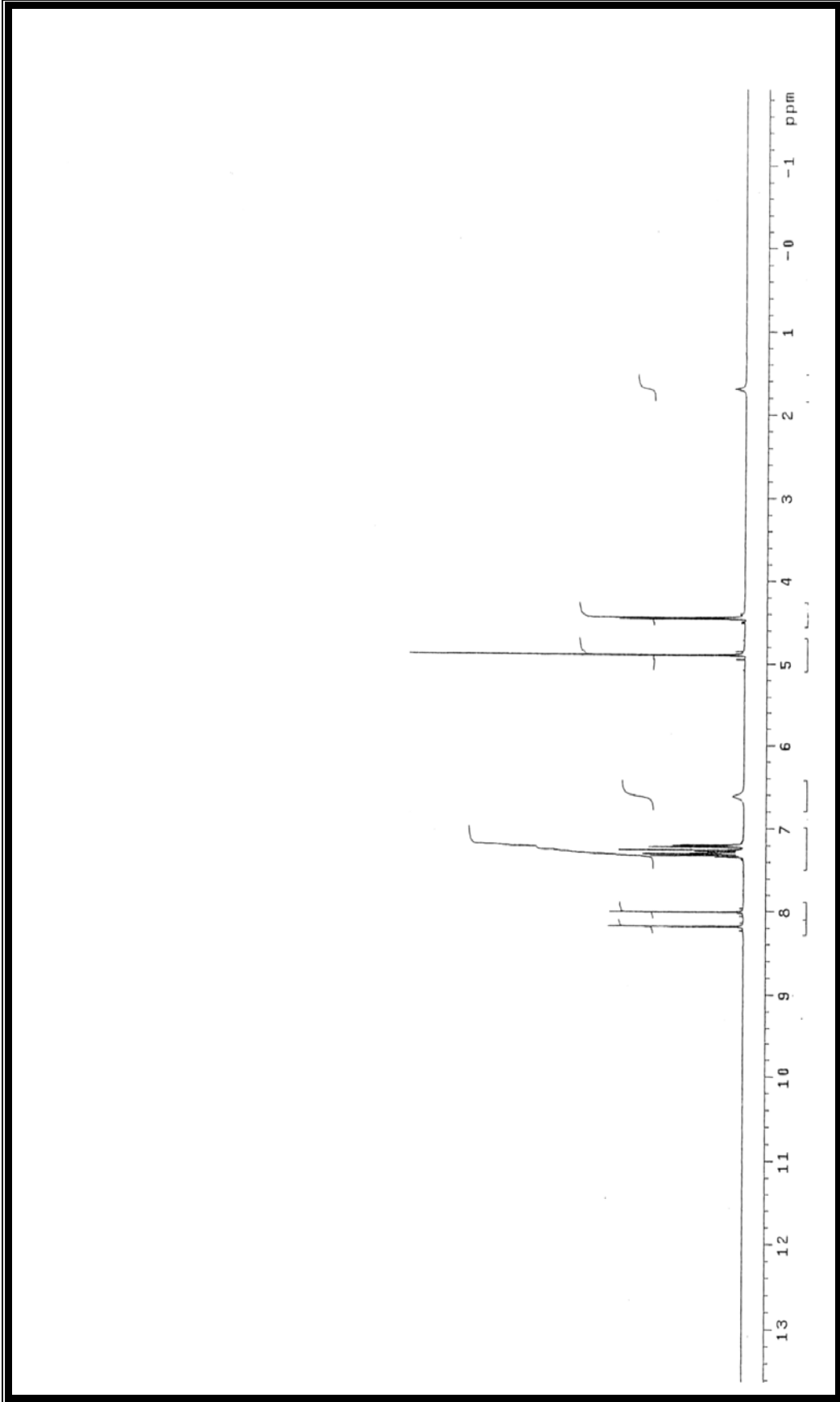
MS (APCI) (Spektrum No 84)

m/z (% bağıl bolluk)

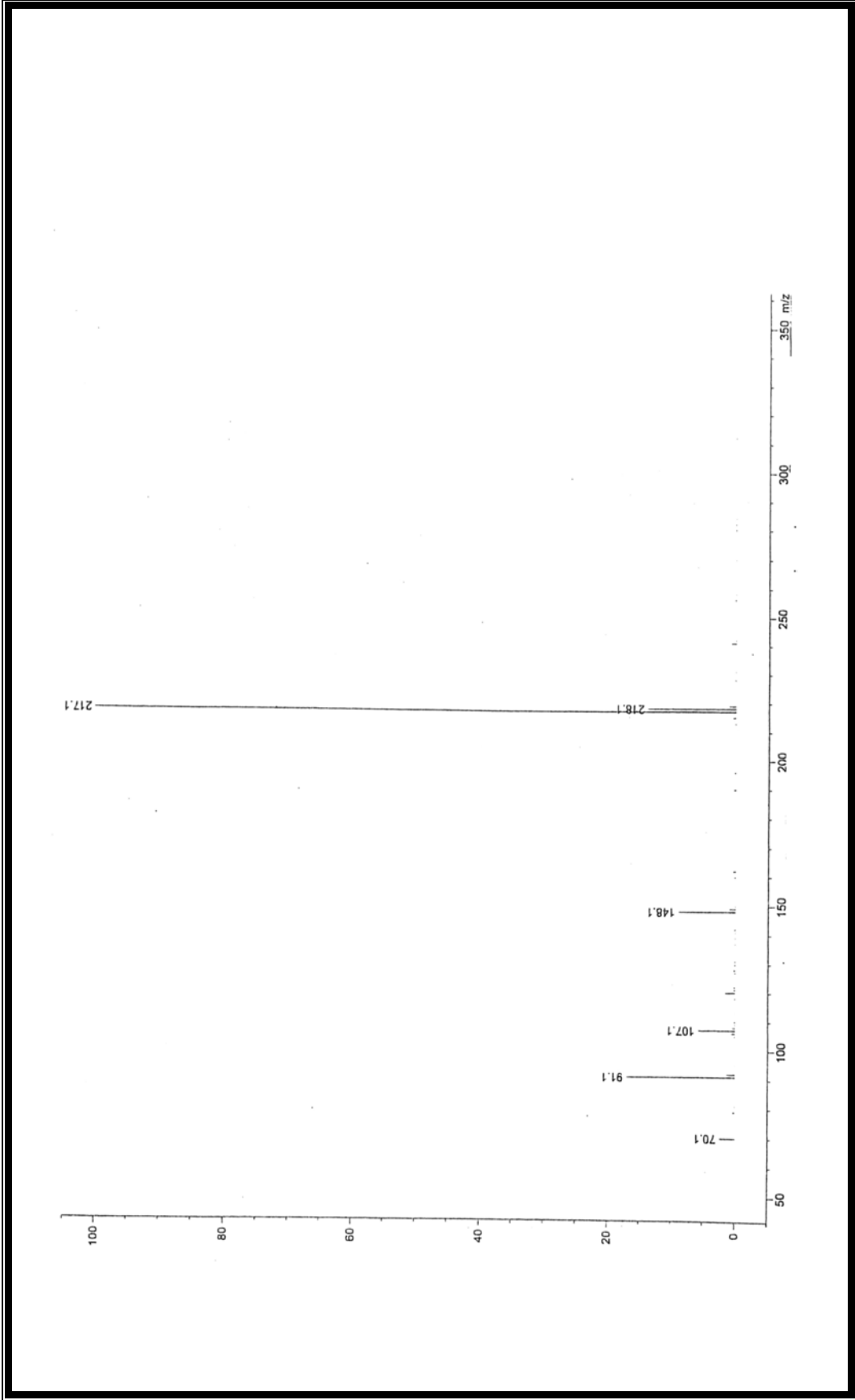
218 (13.8, M+2), 217 (100, M+1), 148 (8.9), 107 (5.7), 91 (16.9), 70 (2.4).



Spektrum No 82. T7 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

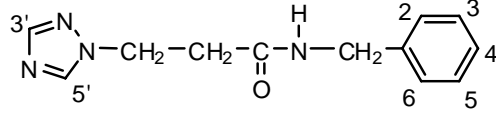


Spektrum No 83. T7 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 84. T7 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

h. T8 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilpropiyonamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 203 (4.21) nm.

IR (Spektrum No 85)

ν_{maks} (KBr) 3307, 3103 (N-H gerilme), 1647 (C=O, Amit I bandı), 1543 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 86)

400 MHz, CDCl_3

δ 8.19 (1H, *s*, H-5'[#]), 7.92 (1H, *s*, H-3'[#]), 7.32-7.28 (3H, *m*, H-4, [H-3, H-5]^{*}), 7.13 (2H, *d*, *J* 7, [H-2, H-6]^{*}), 5.90 (*brs*, NH), 4.53 (2H, *t*, *J* 6.2, CH₂CH₂), 4.37 (2H, *d*, *J* 5.5, NHCH₂), 2.79 (2H, *t*, *J* 6.2, CH₂CH₂).

^1H NMR (Spektrum No 87)

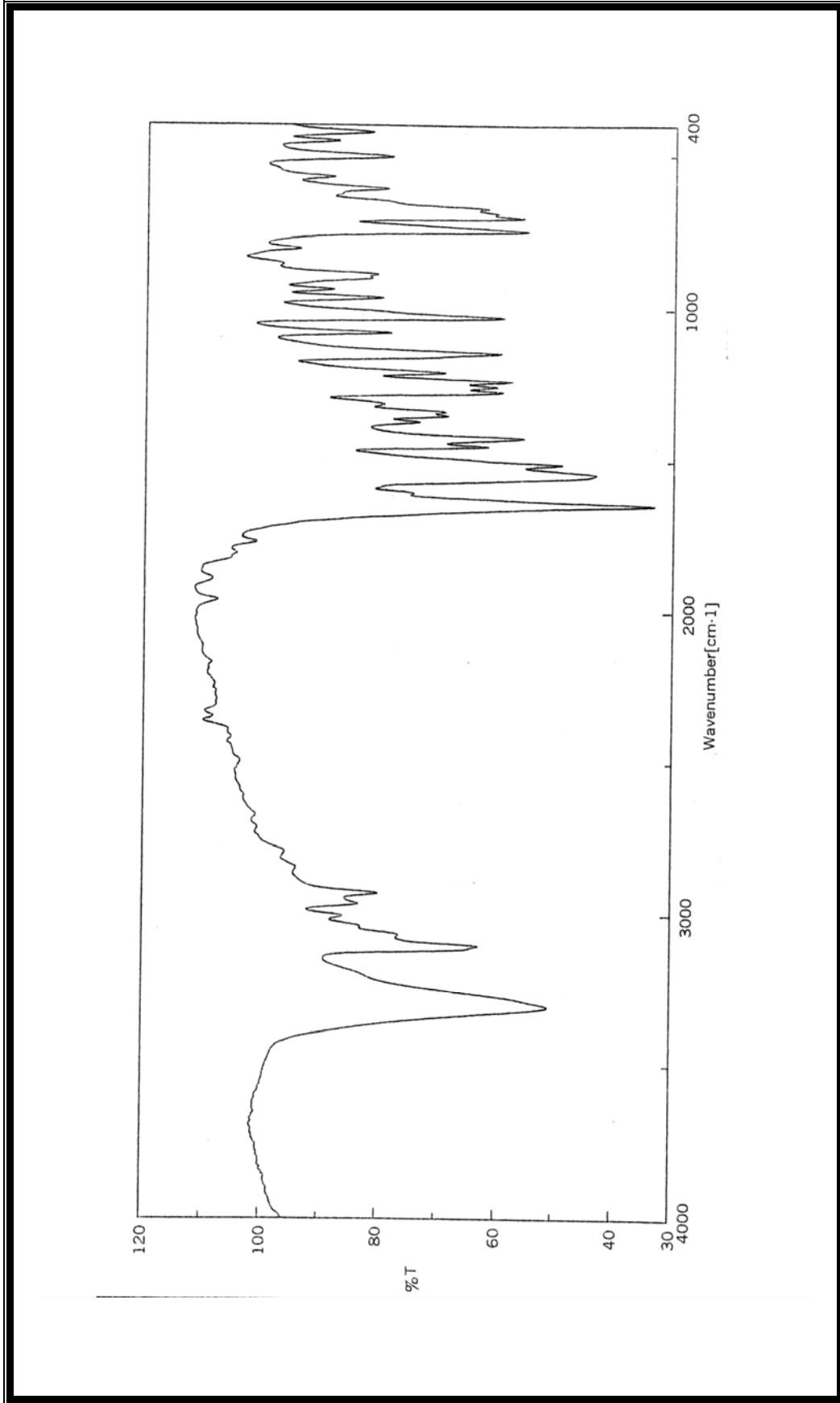
400 MHz, DMSO-d_6

δ 8.43 (*brs*, NH), 8.42 (1H, *s*, H-5'[#]), 7.96 (1H, *s*, H-3'[#]), 7.32- 7.28 (2H, *m*, [H-2, H-6]^{*}), 7.24-7.23 (1H, *m*, H-4), 7.15 (2H, *d*, *J* 6.9, [H-3, H-5]^{*}), 4.43 (2H, *t*, *J* 6.7, CH₂CH₂), 4.25 (2H, *d*, *J* 5.9, NHCH₂), 2.75 (2H, *t*, *J* 6.7, CH₂CH₂).

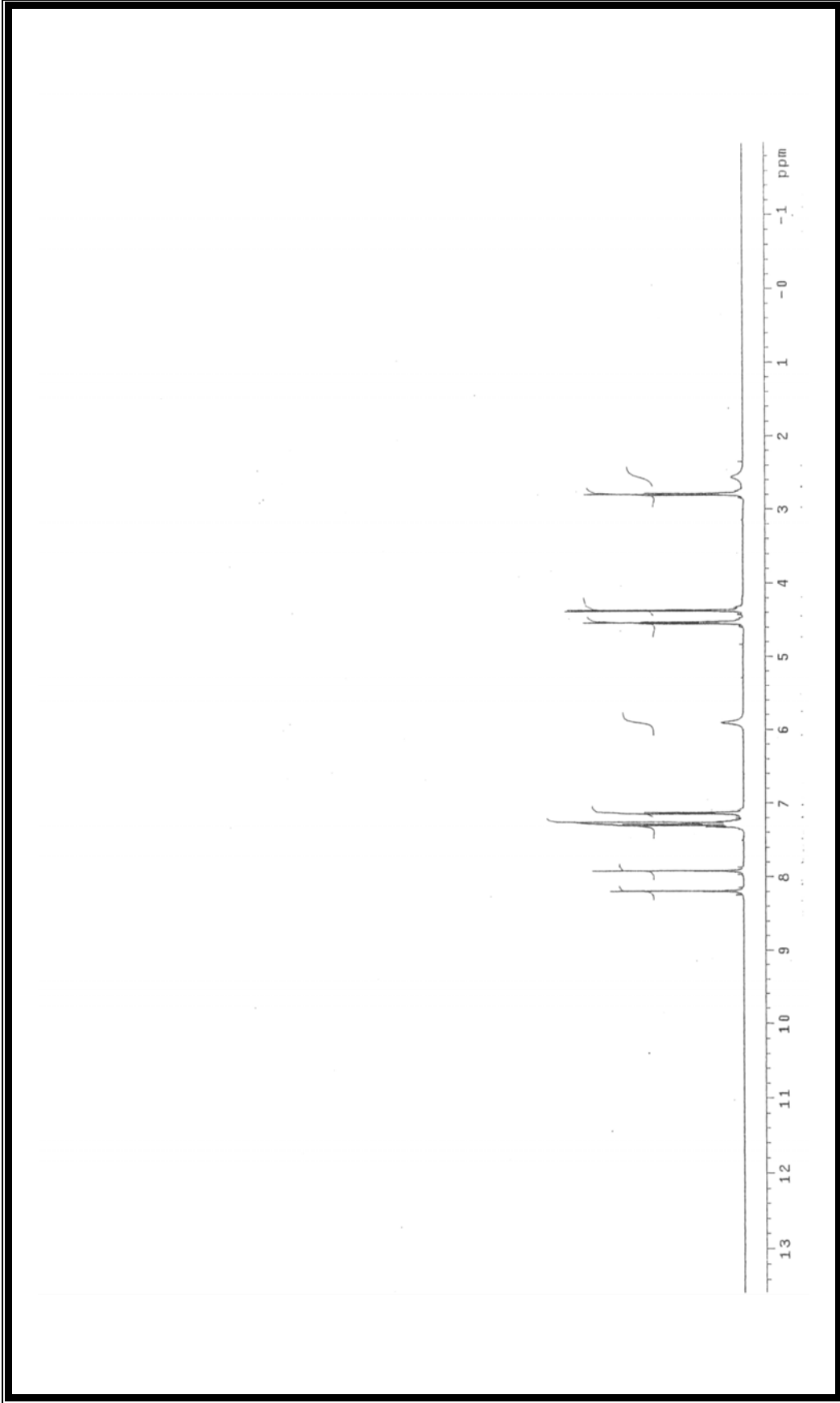
MS (APCI) (Spektrum No 88)

m/z (% bağıl bolluk)

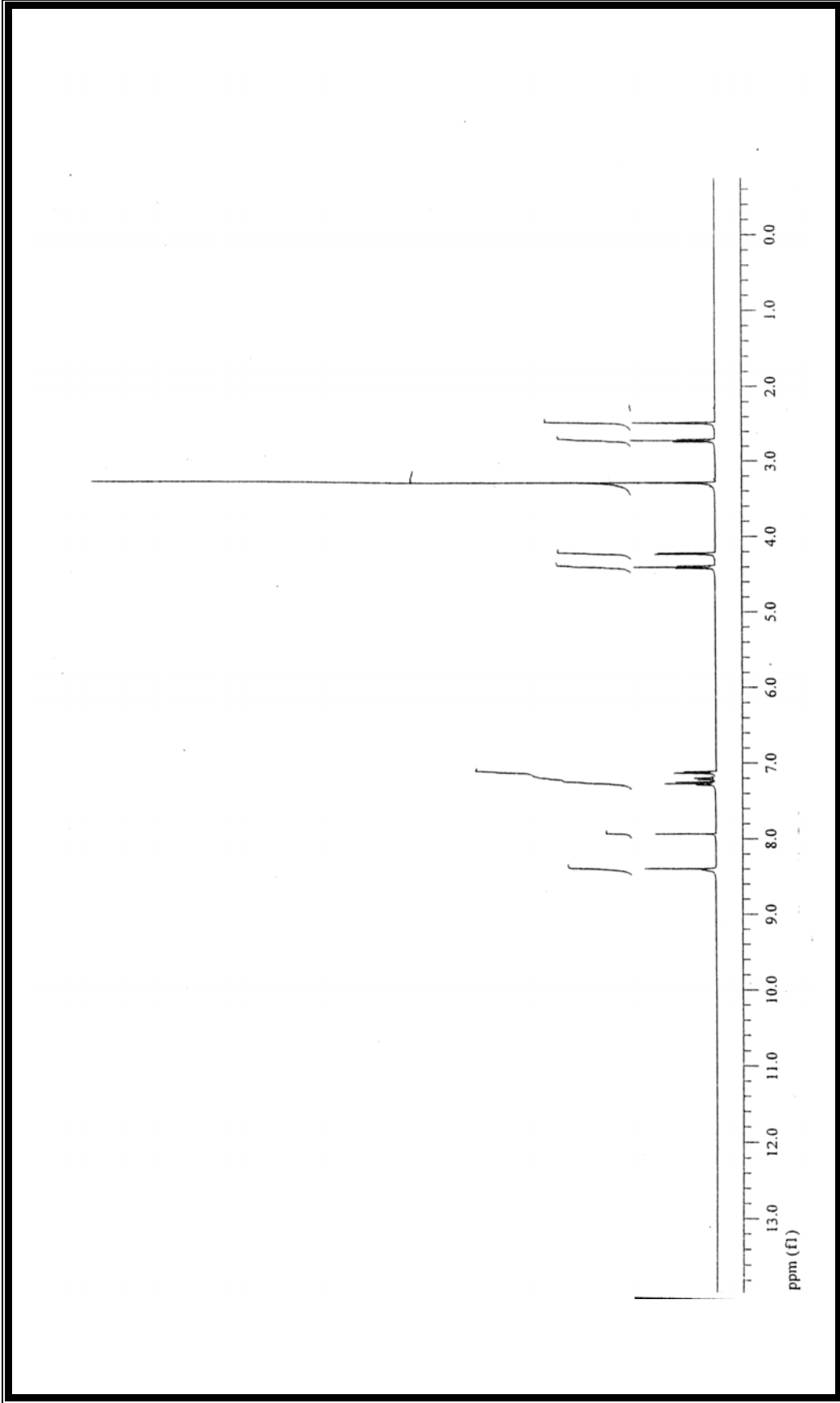
232 (9.4, M+2), 231 (64, M+1), 163 (11.5), 162 (100), 124 (2.3), 92 (2.9), 91 (37.1).



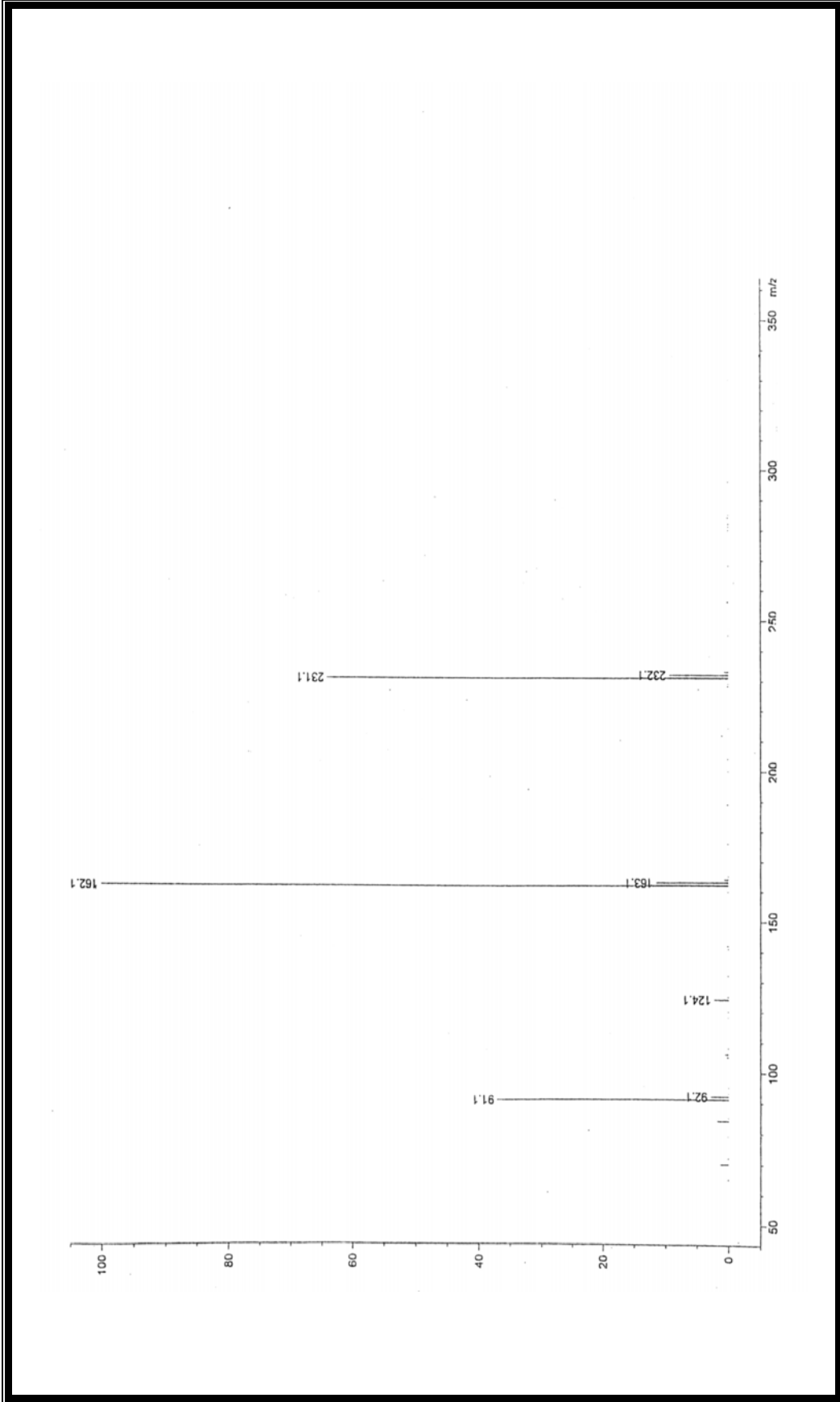
Spektrum No 85. T8 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 86. T8 Kodlu Bileşğin CDCl_3 ' da çekilen ^1H NMR Spektrumu



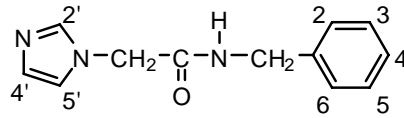
Spektrum No 87. T8 Kodlu Bileşğin DMSO-d₆' da çekilen ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 88. T8 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

4. İmidazol Türevi I1 Kodlu Bileşiğin Sentezi ve Spektral Bulguları

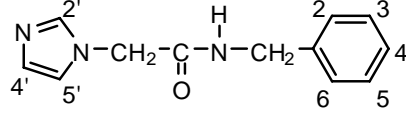
2-kloro-*N*-benzilasetamid (2.5 mmol), imidazol (12.5 mmol) ile 8-10 ml toluen içerisinde geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimeler İ.T.K. ile izlenerek reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra reaksiyon içeriği kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye yeterli miktar kloroformda çözüldükten sonra iki kez su ile yıkandı. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu ve kloroform alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etanol:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (Tablo 11).



Bileşik No	Reaksiyon süresi (saat)	% verim	Erime Derecesi (°C)
I1	10	13	116

Tablo 11. İmidazol Türevi I1 Kodlu Bileşiğin Reaksiyon Süresi, % Verim ve Erime Derecesi

a. II Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



2-(1*H*-1-imidazolil)-*N*-benzilasetamit

UV

λ_{maks} (log ϵ) 204 (4.39) nm.

IR (Spektrum No 89)

ν_{maks} (KBr) 3211, 3126 (N-H gerilme), 1684 (C=O, Amit I bandı), 1550 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 90)

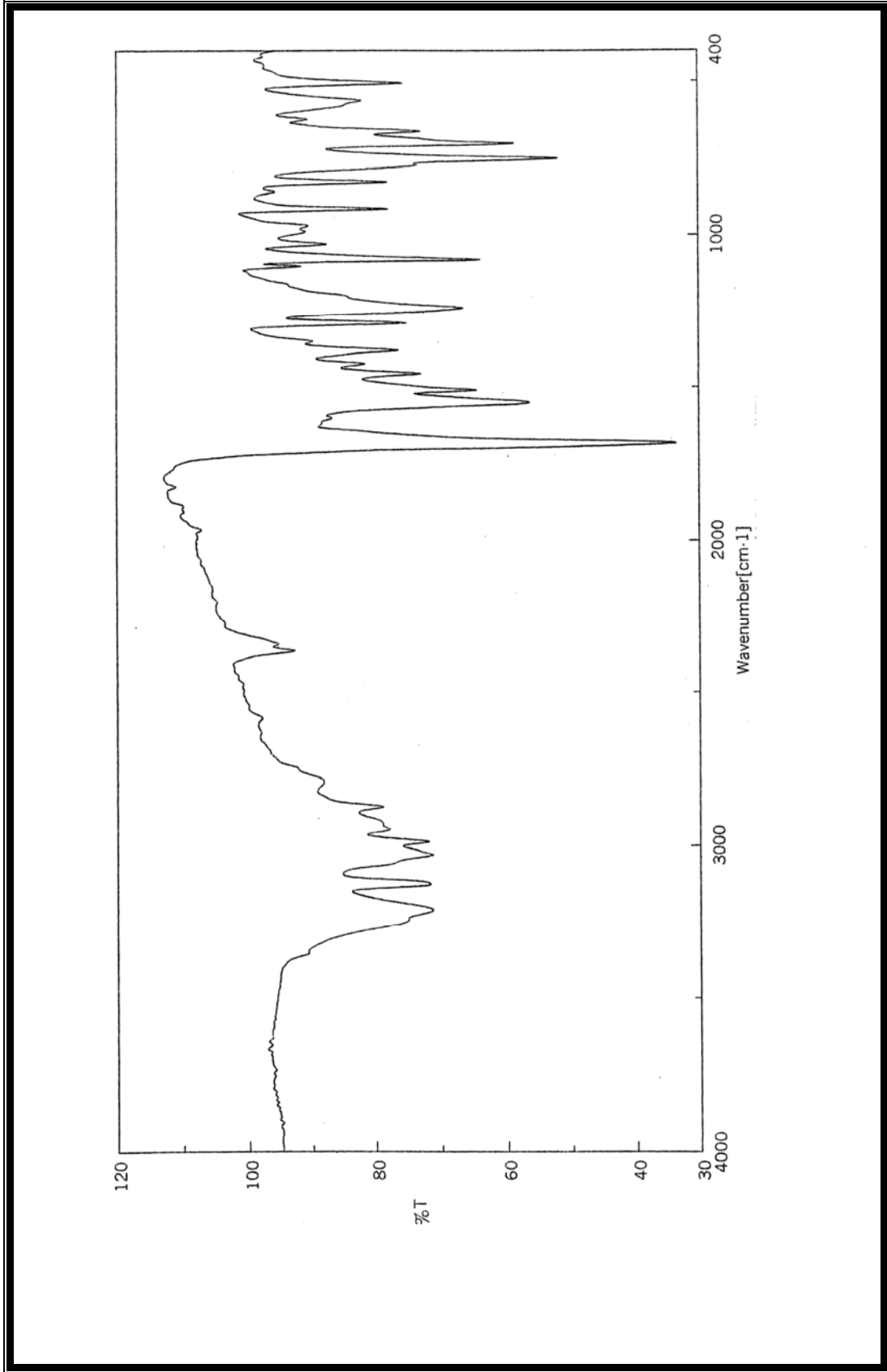
400 MHz, CDCl_3

δ 7.63 (1H, *s*, H-5[#]), 7.32-7.27 (3H, *m*, H-4, [H-4,H-5]^{*}), 7.20-7.18 (2H, *m*, [H-2, H-6]^{*}), 7.10 (1H, *s*, H-4[#]), 6.99 (1H, *s*, H-2[#]), 6.38 (*brs*, NH), 4.76 (2H, *s*, CH₂CO), 4.41 (2H, *d*, *J* 6, NHCH₂).

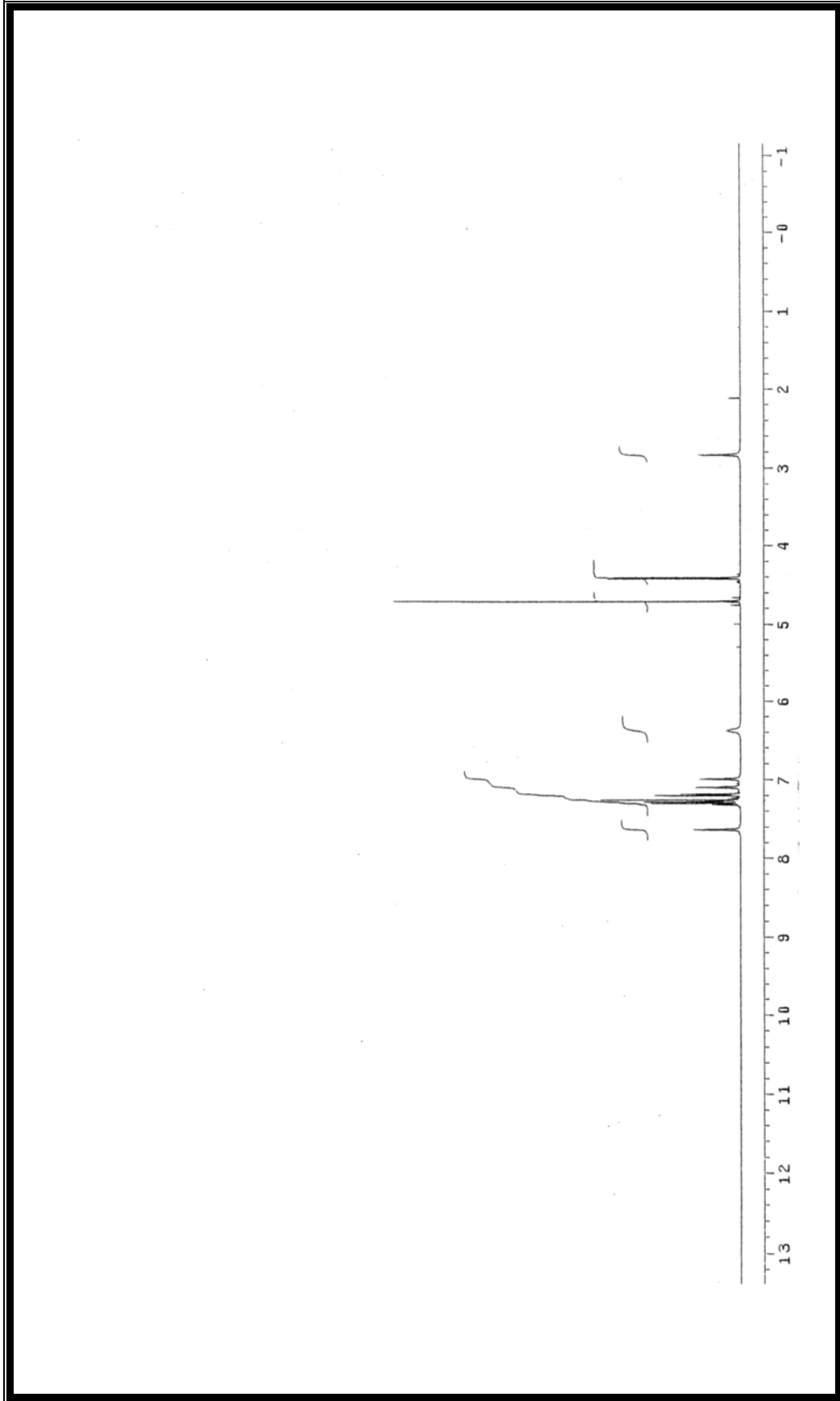
MS (APCI) (Spektrum No 91)

m/z (% bağıl bolluk)

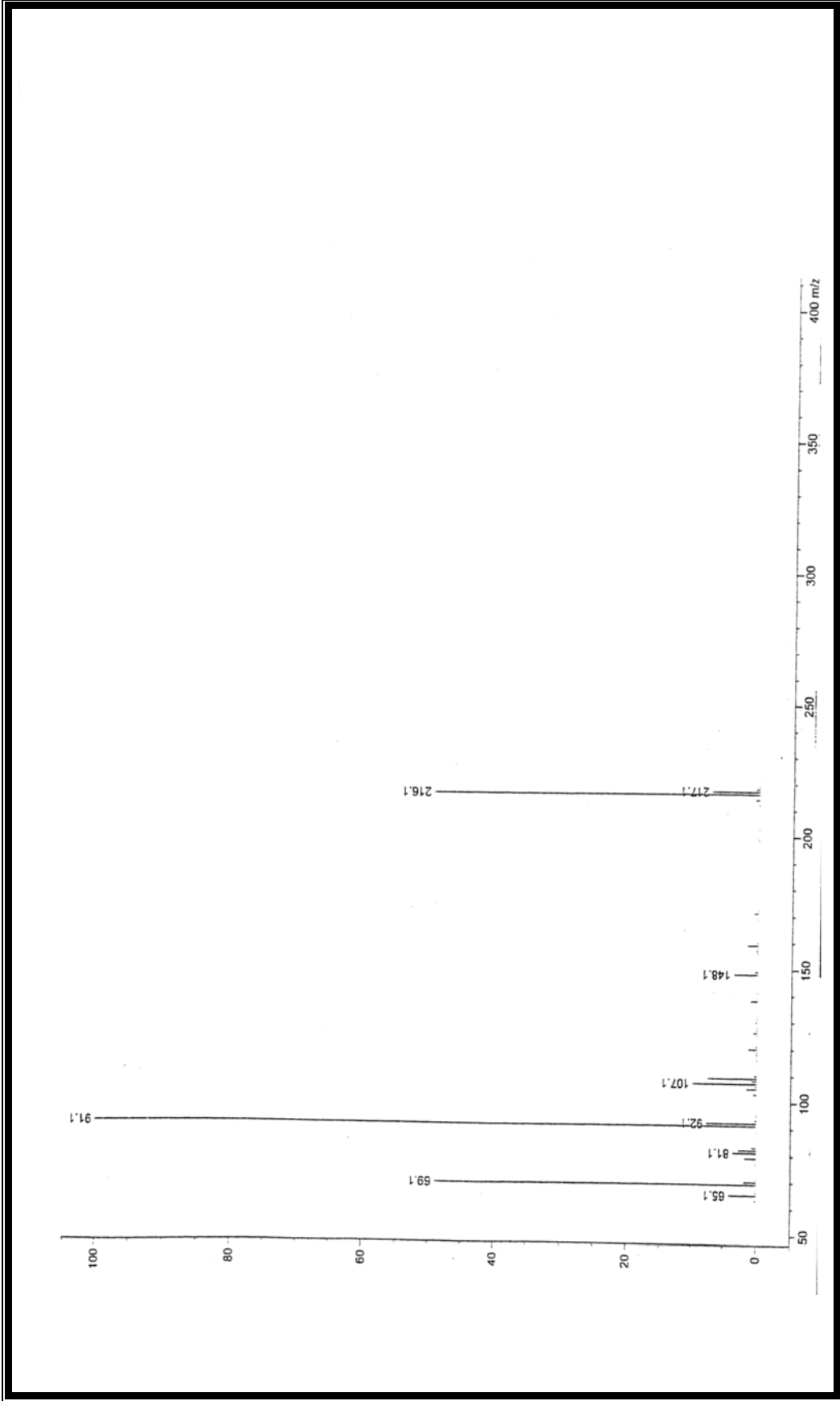
217 (7.2, M+2), 216 (49.3, M+1), 148 (3.6), 107 (9.9), 92 (7.7), 91 (100), 81(3.6), 69 (48.9), 65 (4.2).



Spektrum No 89. I1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 90. 11 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 91. I1 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

II. BİLEŞİKLERİN ANTİKONVÜLZAN AKTİVİTELERİNİN TAYİN EDİLMESİ

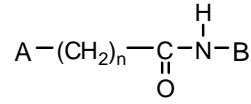
A. MATERYAL

Sentezini gerçekleştirdiğimiz 21 adet hedef bileşiğimizin antikonvülzan aktiviteleri maksimal elektroşok testiyle (MES) saptandı. Çalışmalarda 25-35 g. Ağırlığında erkek Swiss Albino fareler kullanıldı. Bileşiklerin anti-MES aktivitelerinin tayini için her grupta 4 fare kullanıldı. Sadece kontrol grubu ve T2 kodlu madde için yapılan aktivite çalışmalarında sekiz fare kullanıldı.

B. YÖNTEM

Anti-MES aktivitesi tayin edilecek bileşiklerimizin hepsi %0.5'lik metil selüloz içinde süspande edilerek 100 mg/kg dozda intraperitoneal (i.p.) yolla verildikten 30 dakika sonra ve dört saat sonra elektroşok uygulandı. Sonuçlar Tablo 12'de verilmiştir.

Çalışmalar her gün sabah 12⁰⁰-17⁰⁰ saatleri arasında yapıldı. Elektrokonvülsif şok Ugo Basile cihazı ile 60 Hz frekans 0.4 puls genişliği 0.2 sn süreli 60 mA akım kulak elektrodu aracılığıyla uygulanarak oluşturuldu. Hayvanlar deneye alınmadan önce minimal toksisiteyi değerlendirmek için rotarod testi uygulandı. Maddelerin antikonvülzan aktivitesi hayvanların arka ayaklarında tonik ekstansiyon olup olmamasına göre değerlendirildi. İstatiksel analiz için Fischer Exact X² testi uygulandı.



Bileşik No	A	B	n	MES		Rota-Rod	
				30 dakika ^Δ	4 saat ^Δ	30 dakika [□]	4 saat [□]
				Kontrol			
P0	pirazol	fenil	1	3/4	2/4	1/4	1/4
P1	pirazol	2-metilfenil	1	3/4	3/4	0/4	1/4
P2	pirazol	2,6-dimetilfenil	1	4/4	0/4	1/4	0/4
P3	pirazol	2-etilfenil	1	1/4	0/4	1/4	0/4
P4	pirazol	2-izopropilfenil	1	4/4	3/4	0/4	0/4
P5	pirazol	fenil	2	2/4	2/4	0/4	4/4*
P6	pirazol	2-metilfenil	2	0/4	3/4	1/4	0/4
P7	pirazol	2,6-dimetilfenil	2	1/4	3/4	0/4	2/4*
P8	pirazol	2-etilfenil	2	2/4	2/4	1/4	0/4
P9	pirazol	2-izopropilfenil	2	3/4	3/4	2/4	1/4
P10	pirazol	benzil	1	4/4	3/4	0/4	1/4
P11	pirazol	benzil	2	3/4	2/4	1/4	2/4*
T1	1,2,4-triazol	2-metilfenil	1	4/4	3/4	0/4	3/4*
T2	1,2,4-triazol	2,6-dimetilfenil	1	7/8*	7/8*	1/4	2/4*
T3	1,2,4-triazol	2-etilfenil	1	4/4	2/4	1/4	2/4*
T4	1,2,4-triazol	2-izopropilfenil	1	4/4	3/4	1/4	0/4
T5	1,2,4-triazol	fenil	2	3/4	2/4	1/4	1/4
T6	1,2,4-triazol	2-metilfenil	2	3/4	3/4	0/4	1/4
T7	1,2,4-triazol	benzil	1	4/4	3/4	2/4	1/4
T8	1,2,4-triazol	benzil	2	4/4	1/4	3/4*	0/4
I1	imidazol	benzil	1	4/4	1/4	1/4	0/4

Tablo 12. Hedef Bleşiklerin MES Testiyle Tayin Edilen Antikonvülzan Aktivite Sonuçları

Δ Korunan hayvan sayısı/toplam hayvan sayısı

□ Nörotoksosite gösteren hayvan sayısı/toplam hayvan sayısı

*p<0.05

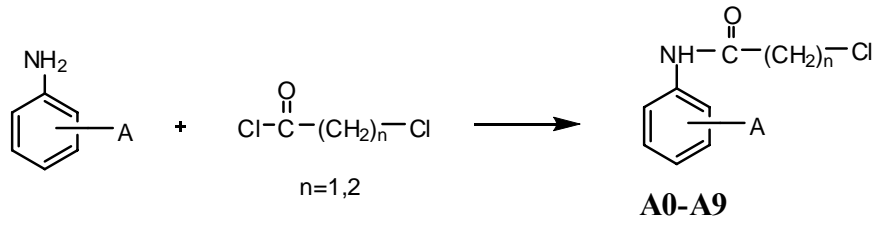
TARTIŞMA

Bu çalışmada daha güvenli ve daha etkili yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesine duyulan gereksinim dikkate alınarak, antiepileptik etkinliği MES testine karşı daha önce kanıtlanmış olan, ω karbonunda (1*H*-imidazol-1-il) ya da ftalimido gruplarını ve *N*-fenil halkasında, 2-izopropil ya da 2,6-dimetil sübstitüentini taşıyan *N*-fenilasetamit ve propanamit bileşikleri moleküler modifikasyon amacıyla seçilmiştir (53, 54).

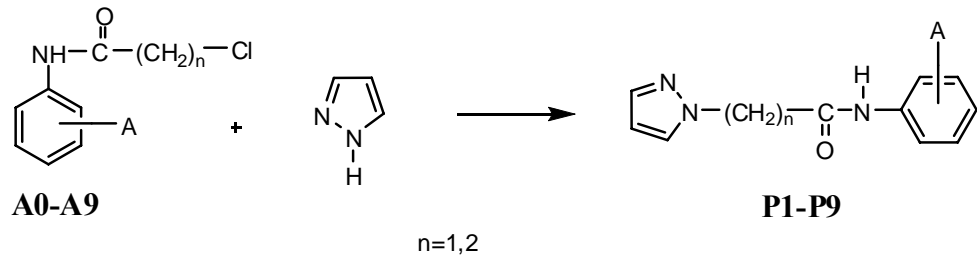
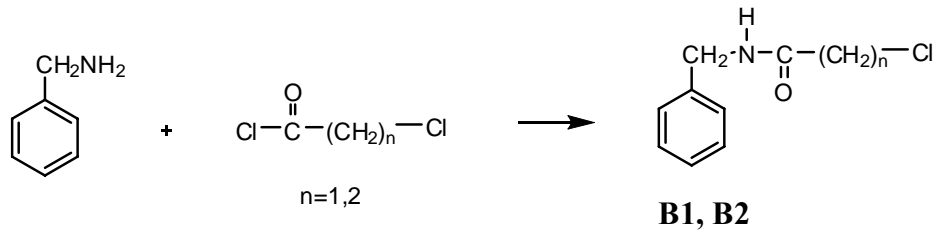
Çalışmamızın birinci bölümünde *N*-fenil halkasının 2 ya da 2,6 konumlarında alkil sübstitüentlerinin bulunduğu *N*-fenilasetamit ve propanamit yapısı sabit tutularak, ω karbonunda imidazol dışında kalan azotlu 5 üyeli halkalardan 1,2,4-triazol ve pirazol halkalarının antikonvülzan aktiviteye katkısının incelenmesi amaçlanmıştır. İkinci bölümde ise tasarladığımız bileşiklerde anilit grubunun farmakofor olarak önem taşıyıp taşımadığını saptamak için, *N*-fenil grubu benzil ile yer değiştirilmiş ve amit azotu ile aromatik halka arasına alifatik karbon yerleştirilmiştir. *N*-benzilasetamit ve *N*-benzilpropanamit türevleri olan bu bileşiklerde ω karbona pirazol, 1,2,4-triazol ve imidazol halkaları yerleştirilerek antikonvülzan aktivitenin bu değişikliklerle nasıl yönlendiği araştırılmıştır.

Bileşiklerimiz iki basamakta sentez edilmiştir. Birinci basamakta 43 ve 53 no'lu literatürlerde bildirilen yöntemlere göre anilin, sübstitüeanilinler ya da benzilamin, 2-kloroasetil klorür ya da 3-kloropropiyonil klorür ile tepkimeye sokularak sırasıyla

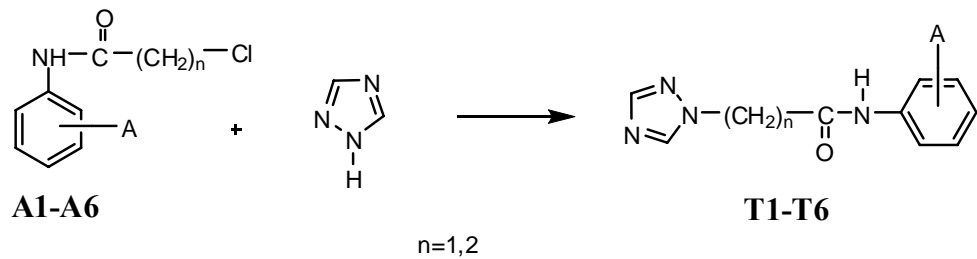
2-kloro-*N*-fenilasetamit (A0), 2-kloro-*N*-(2-metilfenil)asetamit (A1), 2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (A2), 2-kloro-*N*-(2-etilfenil)asetamit (A3), 2-kloro-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit (A4), 2-kloro-*N*-fenilpropiyonamit (A5), 2-kloro-*N*-(2-metilfenil)propiyonamit (A6), 2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)propiyonamit (A7), 2-kloro-*N*-(2-etilfenil)propiyonamit (A8) ve 2-kloro-*N*-(2-izopropil)propiyonamit (A9) bileşikleri ile 2-kloro-*N*-benzilasetamit (B1) ve 2-kloro-*N*-benzilpropiyonamit (B2) bileşikleri sentezlenmiştir. İkinci basamakta ise bu ara ürünler, imidazol, pirazol ya da 1,2,4-triazol halkaları ile tepkimeye sokularak 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamit (P0), 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)asetamit (P1), 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (P2), 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)asetamit (P3), 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit (P4), 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilpropiyonamit (P5), 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)propiyonamit (P6), 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)propiyonamit (P7), 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)propiyonamit (P8), 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)propiyonamit (P9), 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilasetamit (P10), 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilpropiyonamit (P11), 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-metilfenil)asetamit (T1), 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (T2), 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-etilfenil)asetamit (T3), 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit (T4), 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilpropiyonamit (T5), 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-metilfenil)propiyonamit (T6), 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilasetamit (T7), 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilpropiyonamit (T8), 2-(1*H*-1-imidazolil)-*N*-benzilasetamit (I1) hedef bileşikleri sentezlenmiştir (Şema 1).



A=H, 2-CH₃, 2,6-CH₃, 2-C₂H₅, 2-CH(CH₃)₂

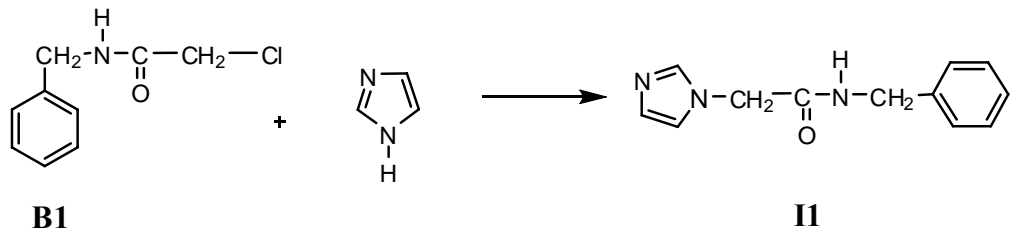
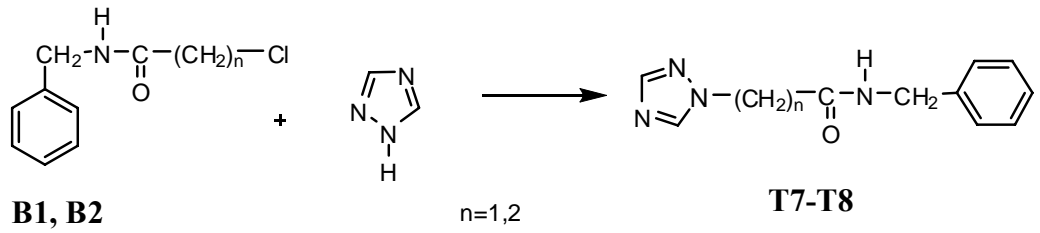
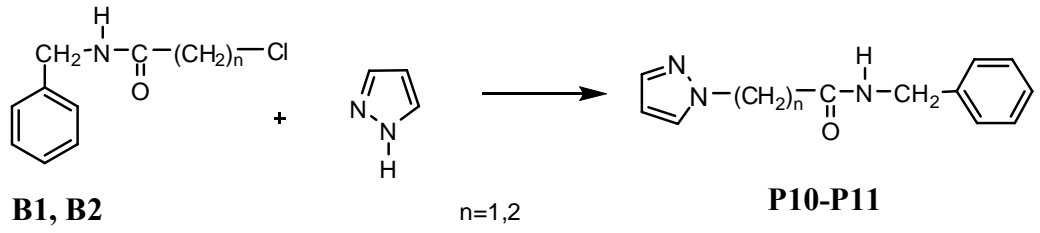


A=H, 2-CH₃, 2,6-CH₃, 2-C₂H₅, 2-CH(CH₃)₂



A=H, 2-CH₃, 2,6-CH₃, 2-C₂H₅, 2-CH(CH₃)₂

Şema 1



Şema 1' in devamı

Ara ürünlerin yapı tayinleri UV, IR ve ^1H NMR spektroskopik yöntemlerinin kullanılmasıyla, hedef bileşiklerinin yapı tayini ise UV, IR, ^1H NMR ve Kütle spektroskopik yöntemlerinden elde edilen sonuçlarla sağlanmıştır.

Çalışmamızda sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerimizden pirazol türevleri olan P3, P4, P7, P9, P10 ve P11 kodlu bileşikler ilk kez bu çalışmada rapor edilmektedir. Buna karşın P0, P1 ve P2 bileşikleri literatürde bilinen bileşiklerdir (**48**, **30**, **31**). Pirazol türevi olarak sentezini gerçekleştirdiğimiz P5, P6 ve P8 bileşikleri ise literatürde kayıtlı olmalarına rağmen (P5 için CAS no 895250-80-3, P6

için CAS no895249-67-9, P8 için CAS no 895249-34-0) bu bileşikleri içeren bir bilimsel makale tespit edilememiştir. P0 bileşiğinin antikonvülzan aktivite çalışması daha önce yapılmıştır (48). 1,2,4-Triazol türevi hedef bileşiklerimizden T7 kodlu madde dışındaki (23) tüm bileşikler (T1-T8) ilk kez bu çalışmada bildirilmiştir. İmidazol türevi I1 kodlu bileşik ise literatürde kayıtlı olmasına rağmen erime derecesi yanında UV, IR, ¹H NMR ve kütle analizleri ilk kez bu çalışmada bildirilmiştir (57).

Hedef bileşiklerimizin antikonvülzan aktiviteleri, MES yöntemiyle oluşturulan tutarıklara karşı değerlendirilmiştir. Bileşiklerin spektral bulguları ve biyolojik aktivite sonuçları ayrı ayrı tartışılacaktır.

I. SPEKTRAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Spektral bulgular değerlendirilirken ara ürünlerde amit işlevsel grubunun oluştuğunun ve ara ürünlerin pirazol, 1,2,4-triazol ve imidazol halkaları ile tepkimesi sırasında bu amit yapısının etkilenmediğinin kanıtlanmasına çalışılmıştır. Ayrıca son ürünlere ait spektrumlarında imidazol, pirazol ve 1,2,4-triazol halkalarına ait bulguların ortaya konması; aynı zamanda da bileşiklerdeki değişen alkilen zinciri ve aromatik süstitüsyona ait spektral verilerin tespit edilmesi, sentezlenen maddelerin amaçlandığı şekilde elde edildiğini göstermiştir. Bileşiklerimizin UV, IR, ¹H NMR ve Kütle bulguları ayrı ayrı tartışılacaktır.

A. UV Bulguları ve Tartışma

Çalışmamızda ara ürünler olarak sentezlenen 2-kloro-*N*-fenilasetamit, 2-kloro-*N*-fenilpropiyonamit genel yapısına sahip bileşikler ile (A0-A9) 2-kloro-*N*-benzilasetamit (B1) 2-kloro-*N*-benzilpropiyonamit (B2) bileşikleri, bir benzen kromoforu ile izole karbonil kromoforu taşımaktadır. Ara ürünlerimizin UV maksimumları incelendiğinde benzen kromoforuna ait E₂ bantları, beklendiği gibi 203-205 nm arasında gözlenmiştir (52). 2-kloro-*N*-benzilpropiyonamit (B2) bileşiğinde benzen kromoforuna ait B bantı beklendiği gibi 259 nm'de gözlenmiştir (52). 2-kloro-*N*-benzilasetamit (B1) bileşiğinde ise B bantı E₂ bandının altında kalmış olup gözlenememiştir. Bunun yanında benzen kromoforuna ait B bantlarının oksokromik süstitüsyonla batokromik kaymaya uğradıkları bilinmektedir (29). Batokromik kaymaya yol açan rezonans ve hiperkonjugasyon etkilerinin, *orto* süstitüe bileşiklerde sterik faktörler nedeniyle engellenebileceği de bilinmektedir (29, 52). Anilin kromoforunda B bantlarının 280 nm civarında çıktığı görülmektedir (52). Anilit kromoforu taşıyan ara ürünlerimizde B bantlarının karbonil grubunun da rezonans faaliyetine katılarak fenil halkası ile yarışacağı düşünüldüğünde, B bantlarında belirgin bir hipsokromik kayma beklenmelidir. Fenil halkasında süstitüent taşımayan A0 ve A5 bileşiklerinde B bantları, beklenen hipsokromik kaymayı göstererek sırasıyla 246 ve 244 nm' de gözlenmiştir. *N*-fenil halkasında 2 konumunda metil ve etil süstitüenti taşıyan bileşiklerde B bantları, sterik faktörlerin, rezonans ve hiperkonjugasyon üzerine olumsuz etkileri sonucu daha fazla hipsokromik kayma göstermişlerdir. *N*-fenil halkasında 2,6-dimetil ve 2-izopropil süstitüenti taşıyan bileşiklerde ise B bantları E₂ bantlarının altında kalmış olup gözlenememiştir.

Hedef bileşiklerimizden *N*-fenil halkasında süstitüent taşımayan 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamit (P0), 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilpropiyonamit (P5) ve 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilasetamit (T5) bileşiklerine ait B bantları da kendilerine ait ara ürünlerindeki gibi hipsokromik kayma meydana getirerek 243 nm'de görülmüştür. Bunun yanında, T2 kodlu bileşik dışındaki triazol halkasına sahip hedef bileşikleri (T1, T3, T4, T6), sterik faktörlerin, rezonans ve hiperkonjugasyon üzerine olumsuz etkileri sonucu daha fazla hipsokromik kayma göstermişlerdir (231-226 nm arası).

N-fenil halkasında süstitüent taşıyan tüm 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamit ve 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilpropiyonamit türevlerinde (P1, P2, P3, P4, P6, P7, P8, P9) ve *N*-benzil türevlerinin hepsinde (P10, P11, T7, T8, I11) E2 bantları kuvvetli olduğundan B bantları baskılanmış olup gözlenememiştir.

B. IR Bulguları ve Tartışma

Bu çalışmada açıl klorür ile anilin ve benzilamin bileşiklerinin tepkimesiyle hazırlanan anilit ve amit türevi ürünlerin yapı teyitlerinde IR spektrumları karbonil grubunun varlığını göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ara ürünlerimiz sekonder amit yapısına sahiptir. Sekonder amitler, IR spektrumunda karakteristik iki önemli bant sunmaktadırlar. Bunlar N-H gerilme bantı ile karbonil gerilme bantıdır. Sekonder amitlerde, katı fazda alınan spektrumlarda N-H gerilme bantları 3460-3060 cm^{-1} bölgesinde çoklu bantlar halinde görülür. Sekonder amitlerin karbonil gerilmeleri ise, katı fazda 1640 cm^{-1} civarında izlenir (29, 47, 52).

Gerek ara ürünlerin gerekse hedef bileşiklerinin katı fazda alınan IR spektrumları incelendiğinde N-H gerilme bantları 3330-3103 cm^{-1} bölgesinde,

karbonil gerilme bantları ise 1691-1641 cm^{-1} arasında izlenmiştir. Bu IR bulguları, çalışmamızda arzu edilen amit işlevsel grubunun oluştuğunu teyit etmiştir.

C. ^1H NMR Bulguları ve Tartışma

Sentezini gerçekleştirdiğimiz gerek ara ürünlerin, gerekse son ürünlerin oluştuğuna dair en önemli destekleyici bulgular bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarından sağlanmıştır.

Çalışmamızda ara ürünler olarak sentezi gerçekleştirilen 2-kloro-*N*-fenilasetamit (A0-A4), 3-kloro-*N*-fenilpropiyonamit (A5-A9) türevleri ile, 2-kloro-*N*-benzilasetamit (B1) ve 3-kloro-*N*-benzilpropiyonamit (B2) bileşiklerine ait ^1H NMR bulguları, alifatik alandaki sinyaller ile aromatik alandaki sinyaller olarak iki aşamada değerlendirilecektir.

Asetamit türevlerinde metilen protonlarına ait sinyallerin iki proton değerinde bir singlet olarak izlenmesi gerekmektedir. Klor atomuyla anilit karbonil grubunun gölgelememe değişmezleri dikkate alındığında, metilen protonlarının alifatik alanın kısmen aşağı alanında δ 4 civarında bir kimyasal kaymaya sahip olması beklenmelidir. Propiyonamit türevlerinde ise karbonile komşu olan metilen protonlarının, anilit karbonilinin gölgelememe değişmezi dikkate alındığında, klora komşu olan metilen protonlarına göre daha fazla gölgelenecekleri ve daha yukarı alanda çıkacakları öngörülebilir. Bunun yanında propiyonamit türevi ara ürünlerde metilen sinyallerinin, her biri iki proton değerinde iki triplet sinyali halinde izlenmesi gerekmektedir (29, 52). Bu bilgiler doğrultusunda ara ürünlerimizin spektrumları incelendiğinde, asetamit türevlerinin spektrumunda metilen sinyali beklendiği üzere δ 4.26-4.11 alanında bir kimyasal kaymayla iki proton değerinde singlet olarak

izlenmişlerdir. Propiyonamid türevlerinde ise karbonile komşu metilen protonları δ 2.85-2.67 arasında, klora komşu metilen protonları ise δ 3.91-3.84 arasında ikişer proton değerinde iki adet triplet olarak saptanmışlardır. Ayrıca B1 ve B2 bileşiklerinde, benzen halkasına bağlı bir metilen grubu bulunmaktadır. Metilen grubu diğer komşusu olan NH grubundan dolayı δ 4.50 civarında $J \sim 5.8$ olan iki proton değerinde bir dublet şeklinde gözlenmektedir.

Ara ürünlerin ^1H NMR spektrumlarında alifatik alanda izlenebilecek olası diğer sinyaller ise *N*-fenil veya *N*-benzil halkasında protonlu süstitüent taşıyan türevlerde (A1-A4, A6-A9 bileşikleri), süstitüentten kaynaklanan sinyallerdir. *N*-fenil halkasında 2-metil süstitüenti taşıyan A1 ve A6 bileşiklerinde metil sinyali üç proton değerinde bir singlet olarak, 2,6-dimetil süstitüenti taşıyan A2 ve A7 bileşiklerinde ise altı proton değerinde singlet olarak δ 2.53-2.24 arasında bir kimyasal kayma değerinde izlenmiştir. A3 ve A8 bileşiklerinde *N*-fenil halkasının 2 konumunda etil grubu bulunmaktadır. Her iki bileşikte de etil grubuna ait metilen protonları iki proton değerinde quartet olarak δ 2.6 civarında; etil grubuna ait metil protonları ise üç proton değerinde triplet olarak δ 1.2 civarında izlenmiştir. *N*-fenil halkasında izopropil süstitüenti taşıyan A4 ve A9 bileşiklerinde ise alifatik alanda δ 3.06-3.05 de bir proton değerinde metin protonuna ait multipler sinyali ile, δ 1.29-1.25 arasında altı protona karşılık gelen metil gruplarına ait bir dublet gözlenmiştir.

Ara ürünlerin ^1H NMR spektrumlarında aromatik alanda izlenen sinyaller, *N*-fenil halkasının taşıdığı süstitüentin cinsine ve süstitüsyon biçimine göre farklılık göstermektedir. *N*-fenil halkasında süstitüent taşımayan A0, A5, B1 ve B2 bileşiklerimizde, beş komşu aromatik protondan beklenen spektrum karakteristiği olan iki protonluk bir dublet-dublet, iki protonluk bir triplet-dublet ile bir protonluk

bir triplet-dublet yerine; A0 ve A5 bileşiklerinde en aşağı alanda δ 7.55-7.51 arasında iki proton değerinde bir dublet, δ 7.37-7.33 arasında iki proton değerinde bir dublet ve δ 7.17-7.13 arasında bir proton değerinde bir triplet izlenmiştir. Sinyallerin etkileşme değişmezlerinin incelenmesiyle; en aşağı alanda izlenen dubletin kimyasal olarak eşdeğer olan 2 ve 6 konumundaki protonlardan, iki protonluk tripletin yine kimyasal olarak eşdeğer olan 3 ve 5 konumlarındaki protonlardan kaynaklandığı söylenebilir. En yukarı alanda triplet şeklinde gözlemlenen aromatik proton ise H-4 protonudur. B1 ve B2 bileşiklerinde ise aromatik sahada 5H değerinde multipler gözlemlenmiştir.

N-fenil halkasında 1,2-disübstitüsüyonu taşıyan A1,A3, A4, A6, A8, A9 bileşiklerinde dört komşu aromatik proton, *N*-fenil halkasının 2 konumunda bulunan sübstitüentin elektronik özelliklerine bağlı olarak farklı kimyasal kayma değerlerinde ancak aynı etkileşme biçimiyle izlenmeleri gerekir. *N*-fenil halkasının 2 konumunda izopropil grubu taşıyan A4 ve A9 bileşiklerinin spektrumunda δ 7.80-7.63 arasında bir proton değerinde multipler; δ 7.33-7.19 arasında ise diğer aromatik protonlara ait bir multipler gözlenmiştir. Sübstitüentlerin gölgelememe değişmezleri dikkate alındığında, aşağı alanda izlenen bir proton değerindeki sinyalin 6 konumunda bulunan protona ait olduğu söylenebilir. *N*-fenil halkasının 2 konumunda metil ve etil sübstitüenti taşıyan A6 ve A8 bileşiklerinde de δ 7.8 de H-6 protonuna ait olduğu belirlenen bir proton değerinde bir dublet ve δ 7.75-7.14 arasında da diğer aromatik protonlara ait bir multipler gözlenmiştir. Benzer şekilde *N*-fenil halkasının 2 ve 6 konumunda metil grubu taşıyan A2 ve A7 bileşiklerinde de aromatik protonlar δ 7.17-7.06 arasında üç proton değerinde multipler şeklinde görülmektedir.

Bu bileşiklerden farklı olarak 2 konumunda etil sübstütüenti taşıyan A3 kodlu bileşik ile 2 konumunda metil grubu taşıyan A1 kodlu bileşiğin her ikisinde de δ 7.88 de H-6 protonuna ait etkileşme değışmezi $J \sim 8$ Hz olan bir dublet ve δ 7.26-7.21 arasında H-5 ve H-3 protonlarına ait iki proton değerinde bir multiplet saptanmıştır. A3 bileşiği δ 7.16 da bir proton değerinde etkileşme değışmezleri $J \sim 7.4$ ve 1.5 Hz olan bir triplet-dublet sinyali vermiş olup bu sinyalin H-4 protonuna ait olduğu ve H-5 protonuyla değışebilir olduğu da söylenebilir. Benzer durum H-3 ve H-6 protonu için de geçerli olup kendi içlerinde değışebilir olduğu belirtilmelidir. A1 kodlu bileşiğin H-4 proton sinyali ise δ 7.12 de tek protonluk bir triplet şeklinde gözlenmiştir.

^1H NMR spektrumunda ara ürünlerin yapı teyitlerini sağlayacak görölmesi gereken diğer bir karakteristik unsur, δ 8.5-5.0 da geniş bir absorbsiyon sinyali halinde izlenmesi gereken amit protonudur (**29**). *N*-fenilasetamit türevi ara ürünlerde amit protonlarının sinyalleri δ 8.28-7.85 arasında bir kimyasal kayma değeriyle geniş singlet olarak görölmüştür. *N*-fenilpropiyonamit türevlerinde ise amit protonlarının sinyalleri daha yukarı alana kayarak δ 7.75-6.91 arasında bir kimyasal kayma değerinde saptanmış olup A7 bileşiği haricindeki *N*-fenilpropiyonamit türevlerinde aromatik proton sinyallerinin altında kalmıştır. B1 ve B2 kodlu *N*-benzil türevi ara ürünlerde ise amit protonlar daha yukarı alanda δ 6.85 ve δ 5.90 da belirlenmiştir.

Pirazol halkası taşıyan hedef ürünlerinin (P0-P9) ^1H NMR spektrumları, ara ürünlerde saptadığımız sinyallere ek olarak aromatik alanda gözlenecek pirazol halkasına ait protonların sinyalleri ile farklılaşacaktır. Pirazol halkasına ait protonlardan H-4' nün δ 6.10 da, H-3' ve H-5' nün ise birlikte δ 7.74 de izlendiği bilinmektedir (**62**). 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamit ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-

fenilpropiyonamid genel yapısına sahip hedef bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, *N*-fenilasetamid türevlerinin H-4' protonları beklenenden daha aşağı alanda δ 6.42-6.40 arasında bir proton değerinde bir triplet olarak; *N*-fenilpropiyonamid türevlerinin H-4' protonu ise δ 6.27-6.20 arasında çeşitli bölünme şekilleriyle gözlemlenmiştir. H-3' ve H-5' protonları ise beklenenden farklı olarak ayrı ayrı kimyasal kayma değerleri göstermiştir. *N*-fenilasetamid türevlerinde δ 7.60-7.55 arasında bir proton değerinde bir sinyal, δ 7.73-7.69 arasında da yine bir protonluk başka bir sinyal şeklinde gözlenmiştir. *N*-fenilpropiyonamid türevlerinde ise δ 7.51-7.44 arasında bir proton değerinde bir sinyal, δ 7.66-7.56 arasında bir proton değerinde başka bir sinyal vermiştir. 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilasetamid ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilpropiyonamid hedef bileşiklerinde ise pirazol halkasının H-4' protonları δ 6.26-6.20 de triplet şeklinde, H-3' ve H-5' protonları ise ayrı ayrı δ 7.45-7.43 ve δ 7.73-7.63 te dublet olarak izlenmiştir.

2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamid ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilpropiyonamid genel yapısına sahip hedef bileşiklerinde alifatik alanda beklenen sinyaller, metilen protonları ile *N*-fenil halkasında proton taşıyan süstitüentlere ait sinyallerden oluşacaktır. *N*-fenilasetamid türevlerinde metilen grubu δ 5.04-4.96 arasında bir singlet olarak izlenmiştir. *N*-fenilpropiyonamid türevlerinde ise pirazol halkasının gölgelememe değişiminin karbonil grubunun gölgelememe değişiminden daha fazla olduğu literatür verilerinden yola çıkılarak hesaplanmıştır (**29**). Buna göre propiyonamid türevi bileşiklere ait spektrumlarda iki metilen grubundan daha aşağı alanda izlenecek olan protonlar, δ 4.56-4.54 arasında pirazol halkası taşıyan karbona bağlı protonları temsil eden iki proton değerinde bir triplettir. δ 3.07-3.04 arasında ise yine 2 proton değerinde karbonil grubuna bağlı metilen grubu protonlarını temsil

eden bir triplet sinyal izlenmiştir. Sadece DMSO-d₆ da spektrumu alınan P7 kodlu 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)propiyonamid bileşiğinin komşu metilen grubu protonları ayrı ayrı iki proton değerinde tripletler şeklinde gözlenmiştir. Pirazol halkasına bağlı karbon üzerindeki protonlar δ 4.41 de izlenirken karbonil grubuna bağlı karbon üzerindeki protonlar δ 2.89 da izlenmiştir.

2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamid ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilpropiyonamid genel yapısına sahip hedef bileşiklerinin *N*-fenil halkasına ait protonlar ve *N*-fenil halkasındaki sübstitüentlerin protonlarını inceleyecek olursak; P0 ve P5 kodlu *N*-fenil halkasında sübstitüsyon taşımayan bileşikler aromatik sahada δ 7.1 de H-4 e ait bir proton değerinde bir triplet, δ 7.29-7.28 te H-3 ve H-5 protonlarına ait multipler bir sinyal ve δ 7.44-7.43 te H-2 ve H-6 protonlarına ait iki proton değerinde bir dublet izlenmiştir. 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamid bileşiğine ait amit protonu δ 8.45 te, 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilpropiyonamid bileşiğine ait amit protonu ise δ 8.16 da geniş bir singlet halinde izlenmiştir.

2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)asetamid (P1) ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)propiyonamid (P6) bileşiklerinin *N*-fenil halkasının 2 konumundaki metil grubuna ait sinyaller üç proton değerinde δ 2.14-2.09 da singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik sahada önceden açıklanan pirazol halkasına ait sinyaller dışında *N*-fenil halkasına ait protonların sinyalleri bulunmaktadır. 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)asetamid bileşiğine ait spektrumda δ 7.04 de H-4 protonuna ait bir triplet, δ 7.13 te H-3 protonuna ait bir dublet, δ 7.19 da H-5 e ait bir triplet ve δ 7.95 te H-6 protonuna ait bir dublet sinyal izlenmiştir. Amit protonu δ 8.26 da geniş bir singlet olarak görülmüştür. 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-metilfenil)propiyonamid bileşiğinde de δ 7.06 da H-4 protonuna ait bir triplet, δ 7.19-7.14 arasında H-3 ve H-5

protonlarına karşılık gelen iki proton değerinde bir multipler ve δ 7.66 da H-6 protonuna ait bir dublet izlenmektedir. Amit protonu ise δ 7.61 de geniş bir singlet şeklinde gözlemlenmiştir. *N*-fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri süstituentlerin gölgelememe değışmezlerinin kullanılmasıyla atanmıştır (**29**).

2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)propiyonamit bileşiklerinin (P2, P7) ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, önceden bahsedilen pirazol halkasına ait protonlar ve metilen protonlarının dışında alifatik sahada *N*-fenil halkasındaki 2,6-dimetil süstitüsyonundan kaynaklanan δ 2.12-2.01 de altı proton değerinde bir singlet izlenmiştir. Bunun yanında her iki bileşğin de, fenil halkasına ait 3 protonu aromatik sahada δ 7.09-7.00 arasında multipler olarak görülmüştür. Amit protonu ise asetamit türevinde δ 7.69 da gözlenirken, propiyonamit türevinin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan spektrumunda δ 9.27 de geniş bir singlet halinde görülmüştür.

2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)asetamit ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)propiyonamit bileşiklerinin (P3, P8) ¹H NMR spektrumlarında, *N*-fenil halkasının *orto* konumunda varolan etil grubuna ait proton sinyalleri alifatik alanda izlenmektedir. Etil grubunun metilen grubu δ 2.47-2.41 de iki proton değerinde bir quartet şeklinde, metil grubu ise δ 1.14-1.07 üç proton değerinde bir triplet olarak izlenmiştir. P3 kodlu 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)asetamit bileşğinin fenil halkasına ait protonlarından H-4 protonu aromatik sahada δ 7.08 de triplet olarak; H-3 protonu δ 7.14 de dublet olarak; H-5 protonu δ 7.20 de triplet-dublet olarak ve H-6 protonu δ 7.95 te dublet olarak izlenmiştir. Amit protonu δ 8.30 da geniş bir singlet olarak görülmektedir. P8 kodlu 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-etilfenil)propiyonamit bileşğinin fenil halkasına ait protonlarından H-6 protonu δ 7.62 de dublet olarak

izlenirken, diğer protonlar (H-3, H-4, H-5) δ 7.20-7.11 arasında üç proton değerinde multipler olarak görülmüştür. Amit protonu ise δ 7.67 de izlenmiştir.

N-fenil halkasının *orto* konumunda izopropil süstitüenti taşıyan P4 ve P9 kodlu 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)propiyonamit hedef bileşiklerini incelersek, tüm pirazol hedef bileşikleriyle ortak olan metilen protonlarının sinyalleri ve pirazol halkasına ait protonların sinyalleri dışında, alifatik sahada izopropil grubuna ait protonların sinyalleri ile aromatik sahada *N*-fenil halkasının protonları ve amit protonu izlenmektedir. Her iki bileşikte de, izopropil grubunun iki adet metil grubuna ait protonlar altı proton değerinde bir singlet olarak δ 1.17-1.13 te, metin grubunun protonu ise tek proton değerinde multipler olarak δ 2.86-2.77 de izlenmiştir. 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit bileşiğinin *N*-fenil grubuna ait protonları ise δ 7.14 de H-4 protonuna ait bir triplet-dublet, δ 7.19 da H-5 protonuna ait bir triplet-dublet; δ 7.24 de H-3 protonuna ait bir dublet-dublet ve H-6 protonuna ait bir dublet-dublet şeklinde izlenmiştir. Amit protonu δ 8.37 de geniş bir singlet olarak görülmektedir. 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-(2-izopropilfenil)propiyonamit bileşinde ise *N*-fenil halkasına ait protonlardan H-6 δ 7.49 da bir dublet olarak görülürken, diğer protonlar (H-3, H-4, H-5) δ 7.27-7.17 arasında üç proton değerinde bir multipler şeklinde izlenmiştir. Amit protonu δ 7.68 de geniş bir singlet olarak görülmüştür.

2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilasetamit ve 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilpropiyonamit hedef bileşiklerinin (P10 ve P11) DMSO- d_6 da çekilen 1H NMR spektrumları incelendiğinde; daha önce bahsedilen pirazol halkasına ait protonların dışında her iki bileşikte de alifatik sahada δ 4.30-4.25 te *N*-benzil grubuna ait metilen protonları iki proton değerinde bir dublet şeklinde görülmektedir. 2-(1*H*-1-pirazolil)-

N-benzilasetamit bileşiğinde pirazol halkasını taşıyan metilen grubunun protonları da alifatik sahada δ 4.85 te iki proton değerinde bir singlet şeklinde gözlenmiştir. Fenil halkasındaki protonlar ise δ 7.35-7.26 arasında beş proton değerinde bir multiplet şeklinde izlenmiş olup amit protonu δ 8.53 te geniş bir singlet şeklinde gözlenmiştir. 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilpropiyonamit bileşiğinde ise; daha önce bahsedilen pirazol halkasına ait protonlar ve *N*-benzil grubuna ait metilen protonlarının dışında δ 4.36 da pirazol halkasına komşu metilen grubuna ait sinyaller iki proton değerinde bir triplet olarak, δ 2.70 de de karbonile komşu olan metilen grubuna ait sinyal iki proton değerinde bir triplet olarak izlenmiştir. Aromatik sahada fenil halkasının H-3 ve H-5 protonlarının sinyalleri δ 7.15 te iki proton değerinde bir dublet, H-4 δ 7.21 de tek proton değerinde bir triplet ve H-2 ile H-6 δ 7.29 da iki proton değerinde bir triplet şeklinde izlenmiştir. Amit protonu da δ 8.40 da geniş bir singlet olarak görülmektedir.

1,2,4-triazol türevi hedef bileşiklerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, ara ürünlerde saptanan sinyallere ilave olarak aromatik alanda gözlenecek 1,2,4-triazol halkasına ait protonların sinyalleri ile farklılaşacaktır. 1,2,4-triazol halkasının 2 protonunun δ 8.42 de iki protonluk bir singlet şeklinde izleneceği bildirilmiştir (55). Ayrıca, aromatik alanda *N*-fenil halkasına ait protonlar fenil halkasının süstitüsyon biçimine ve süstitüent(ler)in elektronik özelliklerine bağlı olarak farklı kimyasal kayma ve etkileşme değişmezleri göstereceklerdir.

Alifatik sahada ise asetamit ve propiyonamit türevlerinin metilen gruplarından kaynaklanan sinyaller ile *N*-fenil halkasında proton taşıyan süstitüentlere ait sinyaller görülmelidir. Propiyonamit türevlerinde ara zincir olarak varolan komşu metilen gruplarından 1,2,4-triazol halkasına bağlı olan metilen protonlarının

kimyasal kayma değeri, halkanın gölgelememe değışmezleri göz önünde bulundurularak hesaplandığında, karbonil grubuna bağı metilen protonlarına nazaran daha aşığı alanda sinyal vermektedir. Ayrıca, *N*-benzil türevlerinde de fenil halkasına bağı metilen grubu alifatik alanda sinyal verecektir.

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilasetamit genel yapısına sahip final ürünlerin ¹H NMR spektrumlarında (T1, T2, T3, T4) alifatik alanda görülen metilen grubuna ait protonların sinyali δ 5.06-5.04 aralığında iki proton değerinde bir singlet şeklinde izlenmektedir. Benzer şekilde, bu türevlerde triazol halkasının 3 ve 5 konumundaki protonları beklenenden farklı olarak ayrı ayrı tek protonluk singlet sinyaller şeklinde δ 8.22-8.18 ve δ 8.29-8.26 da izlenmiştir.

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-metilfenil)asetamit bileşğinin (T1) ¹H NMR spektrumu, metilen protonları ve triazol halkasına ait protonlar haricinde alifatik alanda *N*-fenil halkasının *orto* konumunda bulunan metil grubuna ait protonların sinyali, aromatik alanda ise *N*-fenil halkasına ait protonların sinyalleri ile amit protonuna ait sinyalden ibarettir. δ 2.16 da fenil halkası üzerindeki metil grubunun protonlarının verdiğı üç proton değerinde bir singlet, δ 5.04 de metilen protonlarının neden olduğı iki proton değerinde bir singlet izlenmiştir. *N*-fenil halkasının protonları δ 7.08 de H-4 protonuna ait bir triplet, δ 7.17 de H-3 protonuna ait bir dublet, δ 7.21 de H-5 protonuna ait bir triplet ve δ 7.89 da H-6 protonuna ait bir dublet olarak izlenmiştir. Triazol halkasına ait H-3' ve H-5' protonları δ 8.14 ve δ 8.26 da birer proton değerinde iki singlet şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca, δ 8.26 da ise amit protonuna ait geniş bir singlet görülmektedir.

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit bileşğinin (T2) ¹H NMR spektrumunda, en yukarı alanda, *N*-fenil halkasının 2,6 konumunda bulunan metil

gruplarına ait protonlar δ 2.14 de altı proton değerinde bir singlet olarak izlenmektedir. Metilen protonları daha önce de bahsedildiği gibi δ 5.06 da iki proton değerinde bir singlet olarak görülmektedir. *N*-fenil halkasına ait protonlar aromatik alanda δ 7.13-7.05 arasında üç proton değerinde bir multipler sinyali vermiş olup, triazol halkasına ait protonların sinyalleri (H-3', H5') δ 8.11 ve δ 8.28 de ayrı ayrı birer singlet olarak izlenmektedir. Amit protonu ise δ 7.70 de geniş bir singlet olarak saptanmıştır.

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-etilfenil)asetamit bileşiğinin (T3) ^1H NMR spektrumunda alifatik saha, *N*-fenil halkasının *orto* konumunda bulunan etil grubuna ait protonların verdiği sinyaller ile metilen grubunun verdiği sinyalden ibaret olup, aromatik saha fenil halkasının protonlarının verdiği sinyallerin yanı sıra triazol halkasının protonlarının verdiği sinyaller ve amit protonunun sinyalinden oluşmaktadır. En yukarı alandan başlayarak δ 1.12 de etil süstitüsyonunun metil grubuna ait üç proton değerinde bir triplet, δ 2.47 de yine etil süstitüsyonunun metilen grubuna ait iki proton değerinde bir quartet ve δ 5.04 de metilen grubuna ait iki proton değerinde bir singlet gözlemlenmektedir. Aromatik alanda ise, δ 7.23-7.10 arasında üç proton değerinde fenil halkasına ait H-3, H-4, H-5 protonlarının verdiği multipler bir sinyal, δ 7.88 de fenil halkasının H-6 protonuna ait bir dublet sinyal ile 1,2,4-triazol halkasına ait H-3' ve H-5' protonlarına ait δ 8.18 ve δ 8.26 da ayrı ayrı singlet şeklinde görülen birer sinyal izlenmektedir. Amit protonu da δ 8.27 de geniş bir singlet olarak saptanmıştır.

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-izopropilfenil)asetamit hedef bileşiğinin (T4) ^1H NMR spektrumu alifatik sahada metilen grubuna ait sinyalin yanı sıra *N*-fenil halkasındaki *o*-izopropil süstitüsyonundan kaynaklanan metin ve metil gruplarının

sinyallerini içermektedir. Spektrumun aromatik sahasında ise fenil halkasının protonlarının sinyalleri, triazol halkasının protonlarının sinyalleri ve amit protonunun sinyali izlenmektedir. *N*-fenil halkasındaki izopropil grubunun metil grupları δ 1.17 de altı proton değerinde bir dublet sinyal; metin grubu ise bir proton değerinde multipler sinyal göstermiştir. Bileşiğin metilen grubuna ait sinyali iki proton değerinde singlet olarak δ 5.05 te izlenmektedir. Aromatik sahada δ 7.21-7.18 arasında fenil halkasına ait protonlardan H-4 ve H-5 protonlarının sinyalleri multipler şeklinde izlenmiş olup, H-3 ve H-6 protonlarının sinyali ayrı ayrı dubletler şeklinde δ 7.28 ve δ 7.76 da saptanmıştır. Triazol halkasına ait protonlar da ayrı ayrı birer singlet şeklinde δ 8.14 ve δ 8.29 da gözlemlenmiştir. Amit protonu δ 8.29 da triazol protonuyla birlikte izlenmiştir.

T5 kodlu 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilpropiyonamid bileşiğinin alifatik alanında birbirine komşu metilen protonları; triazol halkasını taşıyan karbona bağlı protonların daha aşağı alanda olduğu bilgisi de göz önünde bulundurularak, bölünmeyi teyit eden bir etkileşme değişmeziyle δ 2.96 ve δ 4.59 da triplet sinyaller vermiştir. Aromatik alanda δ 7.11 de fenil halkasının H-4 protonuna ait bir triplet sinyal, δ 7.32-7.28 arasında H-3 ve H-5 protonlarına ait iki proton değerinde multipler sinyal ve δ 7.42 de H-2 ve H-6 protonlarına ait yine iki proton değerinde bir dublet sinyal izlenmiştir. Ayrıca δ 7.51 de amit protonuna ait geniş bir singlet ile δ 7.96 ve δ 8.19 da triazol halkasına ait protonların singlet sinyalleri gözlenmiştir.

3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-metilfenil)propiyonamid kodlu T6 bileşiğinin DMSO- d_6 da alınmış 1H NMR spektrumu incelendiğinde, alifatik alanda δ 2.10 da *N*-fenil halkasının *orto* konumundaki metil grubuna ait üç proton değerinde bir singlet, δ 2.94 ve δ 4.49 da komşu metilen gruplarının protonları bölünmeyi teyit eden bir

etkileşme değişmeziyle triplet sinyaller göstermiştir. Fenil halkasına ait protonlardan H-3, H-4 ve H-5, aromatik sahada δ 7.19-7.08 arasında üç proton değerinde bir multiplerle izlenmiş olup H-6 protonu δ 7.31 de dublet sinyal şeklinde izlenmiştir. δ 7.98 ve δ 8.47 de triazol halkasının protonları iki ayrı singlet şeklinde gözlenmiştir. Amit protonu ise δ 9.37 de geniş bir singlet şeklinde görülmüştür.

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilasetamit (T7) ve 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilpropiyonamit (T8) bileşiklerinin spektrumlarında, 1,2-4-triazol türevi diğer hedef bileşiklerinden farklı olarak benzil grubunun α protonlarına ait sinyal görülecektir. T7 bileşiği bu metilen grubunu δ 4.45 te iki proton değerinde dublet sinyali olarak göstermiştir. δ 4.90 da triazol halkasını taşıyan metilene ait protonlar singlet olarak görülmüştür. Amit protonu δ 6.62 de geniş bir singlet olarak izlenmektedir. Fenil halkasına ait H-2 ve H-6 protonları beklendiği gibi δ 7.20 de iki proton değerinde bir dublet olarak görülürken, diğer fenil protonları olan H-3, H-4 ve H-5 δ 7.34-7.27 arasında üç proton değerinde bir multiplerle olarak görülmektedir. Triazol protonları ise δ 8.01 ve δ 8.18 de iki ayrı singlet vermiştir. T8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu DMSO- d_6 solvanında kaydedilmiş olup en yukarı alanda, δ 2.75 te, karbonile komşu olan karbona bağlı iki proton triplet sinyal vermiştir. Bu gruba komşu metilen grubunun protonları, bölünmeyi teyit eden etkileşme değişmeziyle δ 4.43 te bir triplet sinyali vermiştir. δ 4.25 te ise, fenil halkasını taşıyan metilen grubuna ait iki protonun verdiği dublet sinyal görülebilir. Aromatik alanda, fenil halkasına ait protonlar, triazol halkasının protonları ve amit protonları görülmektedir. δ 7.15 te H-2 ve H-6 protonlarına ait iki proton değerinde bir dublet, δ 7.24-7.23 arasında H-4 protonuna ait multiplerle ve δ 7.32-7.28 arasında H-3 ve H-5 protonlarına ait başka bir multiplerle izlenmektedir. Triazol halkasına ait protonlar yine iki ayrı

singlet olarak δ 7.96 ve 8.42 de, amit protonu ise 8.43 te geniş bir singlet olarak gözlenmiştir.

Son olarak imidazol türevi olarak sentezlenen tek bileşğimiz olan I1 kodlu 2-(1*H*-1-imidazolil)-*N*-benzilasetamid bileşğinin ^1H NMR spektrumunu incelersek, alifatik alanda δ 4.41 de benzil grubunun α -hidrojenleri dublet sinyal vermiştir. İmidazol halkasını taşıyan metilen grubu ise δ 4.76 da iki proton değerinde singlet vermiştir. Aromatik alanda fenil halkasının protonlarının yanı sıra, imidazol halkasına ait protonları ve amit protonunu da görebiliriz. Bilindiği gibi imidazol halkasına ait protonlardan H-2'nin δ 7.47 de, H-4 ün δ 7.08 de H-5 in ise δ 6.88 de izlendiği bilinmektedir. (27). I1 spektrumunda ise imidazol halkasının protonları H-2' δ 6.99 da, H-4' 7.10 da ve H-5' 7.63 te olmak üzere üç ayrı singlet şeklinde görülmüştür. Fenil halkasına ait protonlardan H-2 ve H-6, δ 7.20-7.18 arasında iki proton değerinde multipler, H-3, H-4 ve H-5 te δ 7.32-7.27 arasında üç proton değerinde bir multipler vermiştir. Amit protonu δ 6.38 de geniş bir singlet olarak gözlenmiştir.

Bahsettiğimiz tüm bileşiklerde, fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri, gölgelememe değişmezleri göz önünde bulundurularak hesaplanmıştır. *Orto* süstitüe türevlerde H-3 ile H-6 protonları, H-3 ile de H-5 protonları benzer bölünmelere sahip oldukları için birbirleri ile değişebilir olabilecekleri unutulmamalıdır.

D. Kütle Bulguları ve Tartışma

Hedef bileşiklerimizin kütle spektrumları APCI tekniğine göre alınmış ve pozitif iyonizasyon spektrum verileri deneysel bölümde özetlenmiştir. Kütle spektrumları pirazol, 1,2,4-triazol ve imidazol türevleri olmak üzere üç ayrı bölümde incelenecektir.

Pirazol türevlerinde, her bir bileşik için hesaplanan molekül ağırlıklarına karşılık gelen moleküler iyon pikleri değişen bağıl bolluklarla izlenmekle birlikte spektrumlarında m/z değeri $[M+H]^+$ ve $[M+2H]^+$ iyonlarına karşılık gelen piklerde izlenmiştir. P2, P3, P4, P10 ve P11 kodlu bileşiklerimizde $[M+H]^+$ iyonuna karşılık gelen sinyaller aynı zamanda baz tepedir. P0 ve P1 bileşiklerinde baz tepe m/z değeri 81 olan $[C_4N_2H_5]^+$ iyonu olarak saptanmıştır. P5 ve P9 bileşiklerinde de baz tepe m/z değeri 123 olan $[C_6N_2OH_7]^+$ iyonudur. P6, P7, P8 kodlu bileşiklerde de pirazol grubunun ayrılmasıyla oluşan iyon, üç bileşik için ortak fragmentasyon yolağıdır.

Triazol türevi hedef bileşiklerinde de benzer şekilde fragmentasyonlar görülmektedir. T1, T2, T3 ve T7 kodlu bileşiklerin $[M+H]^+$ iyonuna karşılık gelen sinyaller aynı zamanda baz tepedir. T5, T6 ve T8 bileşiklerinde de ortak fragmentasyon yolağı görülmekte olup, triazol halkasının ayrılmasıyla oluşan iyon baz tepe olarak izlenmiştir. T4 kodlu bileşikte ise baz tepe değeri 134 olan $[C_9H_{12}N]^+$ iyonu saptanmıştır.

İmidazol türevi olan hedef bileşikimiz ise spektrumunda m/z değeri $[M+H]^+$ ve $[M+2H]^+$ iyonlarına karşılık gelen pikleri vermiş olup, 91 değerine karşılık gelen $[C_7H_7]^+$ iyonu baz tepe olarak gözlenmiştir.

II. BİLEŞİKLERİN ANTİKONVÜLZAN AKTİVİTELERİNİN VE YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Antiepileptik ilaçların klinik yararlılığı ve etki profilleri, deneysel olarak oluşturulan tutarıkların yayılmasını engellemeleri ve/veya minimal tutarık eşiğini yükseltme yetenekleri ile tayin edilmektedir. Günümüzde en çok kullanılan antikonvülzan aktivite tarama testleri “Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı Antikonvülzan İlaç Tarama Projesi” nin de uyguladığı, maksimal elektroşok testi (MES) ve pentilentetrazol eşik (Met) testidir (38, 50, 56). MES testi, jeneralize tonik-klonik ve kısmi tutarıklara karşı aktivite taşıyan bileşiklerin olumlu yanıt verdiği bir modeldir. Fenitoin ile örneklenebilecek bu bileşikler, tutarıkların yayılmasını engellerler. Met testi ise, absens tutarıklara karşı aktivite gösteren bileşiklerin tayininde kullanılır. Met testine olumlu yanıt veren etosüksimit ile örneklenebilecek bileşikler, epileptik tutarık eşiğini yükseltirler. Bu teste olumlu yanıt veren bileşiklerin, tutarıkların yayılması üzerine bir etkileri bulunmamaktadır (38, 49, 50, 58). Her iki test ile gerçekleştirilen aktivite tayini çalışmalarında bileşiklerin nörotoksisite gösterip göstermedikleri rotarod testiyle saptanır (50).

Çalışmamızda tasarlanan bileşiklerin taşıdığı farmakofor yapılarla sahip bileşiklerin MES testine karşı yüksek aktivite göstermesi nedeniyle, antikonvülzan aktivite tarama testi olarak MES testi kullanılmıştır (1, 54). Bileşiklerimiz 100 mg/kg dozda, uygulamayı takip eden 30. ve 4.saatte Swiss Albino erkek fareler üzerinde oluşturulan maksimal elektroşok tutarıklarına karşı değerlendirilmiştir. Ayrıca her bir bileşiğin nörotoksisitesi, 100 mg/kg dozda uygulamayı takip eden 30. dakikada ve 4. saatlerde rotarod testi ile araştırılmıştır (Tablo 12).

Çalışmamızda sentez edilen, ω karbonda 5 üyeli azotlu aromatikleri taşıyan *N*-fenilasetamit ve *N*-fenilpropanamit türevi hedef bileşiklerin antikonvülzan aktivite tarama sonuçları, ω karbonda bulunan heterosiklik yapıya ve *N*-fenil halkasında taşıdıkları sübstitüentlere göre tartışılacaktır.

N-(*o*-tolil)asetamit türevi olan P1 ve T1 bileşikleri 2 no' lu karbonlarında sırasıyla pirazol ve 1,2,4-triazol halkası taşımaktadırlar. Bu bileşiklerin MES aktivite tayinin de gerek 30. dakikada gerekse 4. saatte belirgin bir antikonvülzan aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Tablo 12). 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(*o*-tolil)asetamit yapısındaki T1 bileşiği, 30. dakikada pirazol analoguna göre daha yüksek aktivite göstermiş, 4. saatte ise aktivitesinde azalma izlenmiştir. *N*-(*o*-tolil)propanamit türevi olan P6 ve T6 bileşikleri ise, asetamit analoglarına göre daha düşük antikonvülzan aktivite göstermiş, ancak bu iki bileşik arasında yine 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(*o*-tolil)propanamit türevi olan T6 bileşiği, asetamit analoguna benzer şekilde 30. dakikada P6 bileşiğine göre daha yüksek antikonvülzan aktivite oluşturmuştur (Tablo 12).

N-(2,6-dimetilfenil)asetamit yapısı taşıyan P2 ve T2 bileşiklerinde pirazol ve triazol halkalarının antikonvülzan aktiviteye katkıları farklılıklar göstermiştir. 2-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit yapısındaki P2 bileşiği, 30. dakikada gösterdiği yüksek antikonvülzan aktiviteyi 4. saatte tamamıyla yitirmiştir. Buna karşın 1,2,4-triazol analogu olan T2 bileşiği ise gerek 30. dakikada gerekse 4. saatte serinin en aktif bileşiğini oluşturmuştur. P2 bileşiğinin propanamit homologu olan P7 bileşiği ise, P2 bileşiğine göre 30. dakikada oldukça düşük aktivite göstermiş, 4. saatte aktivitesinde artış olmuştur (Tablo 12).

N-(2-etilfenil)asetamid türevleri olan P3 ve T3 bileşiklerinin antikonvülzan aktivite tarama testi sonuçları, triazol halkasının aktiviteye pirazol halkasına göre daha olumlu katkı yaptığını göstermiştir. T3 bileşiğinin gerek 30. dakikada gerekse 4. saatte gösterdiği aktivite P3 analoguna göre çok daha yüksek olmuştur. T3 bileşiğinin 4. saatte aktivitesinin azalmasına karşın, P3 bileşiği 4. saatte hiç aktivite göstermemiştir. P3 bileşiğinin propanamid homologu olan P8 kodlu 3-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(*o*-etilfenil)propanamid bileşiği ise gerek 30. dakikada gerekse 4. saatte, P3 bileşiğinden daha yüksek aktivite göstermiştir.

Hacimli alkil süstitüenti olarak *N*-fenil halkasının *orto* konumunda izopropil taşıyan P4 ve T4 bileşikler ise asetamid serisi içinde en güçlü antikonvülzan aktivite gösteren bileşikler arasında yer almıştır. Gerek pirazol analogu olan P4, gerekse triazol analogu olan T4 bileşiği benzer aktivite sonuçları vermişler, 30. dakikada gösterdikleri yüksek koruma 4. saatte azalmıştır. P4 bileşiğinin propanamid homologu olan P9 bileşiğinde de yüksek antikonvülzan aktivite izlenmiştir (Tablo 12).

Daha önce değinildiği gibi tasarladığımız bileşiklerde anilit grubunun antikonvülzan aktiviteye katkısının saptanabilmesi amacıyla, *N*-fenil grubu benzil ile yer değiştirilmiş ve amit azotu ile aromatik halka arasına alifatik karbon yerleştirilmiştir. *N*-benzilasetamid ve *N*-benzilpropanamid türevleri olan bu bileşiklerde ω karbona pirazol, 1,2,4-triazol ve imidazol halkaları yerleştirilerek antikonvülzan aktivitenin bu değişikliklerle nasıl yönlendiği de araştırılmıştır. *N*-benzilasetamid türevi olan P10, T7 ve I1 bileşikler, 30. dakikada yüksek koruma göstermiş, 4. saatte ise aktivitelerinde azalma izlenmiştir. Bu üç bileşik arasında 4. saatte en yüksek aktivite kaybı I1 bileşiği olarak kodlanan 2-(1*H*-1-imidazolil)-*N*-

benzilasetamit bileşiğinde görülmüştür. 3-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-benzilpropanamit türevi olan P11 ile 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilpropanamit yapısına sahip T8 bileşiklerinde ise aktivite sonuçları 30. dakikada 1,2,4-triazol halkasının aktiviteye daha olumlu katkı yaptığını göstermektedir. Çalışmamızda *N*-benzilasetamit ve *N*-benzilpropanamit türevi olarak sentez edilen bileşiklerin antikonvülzan tarama testi sonuçları, bu bileşiklerde ilk 30 dakikada daha yüksek antikonvülzan aktivite izlendiğini, 4. saatte ise aktivitelerinde önemli ölçüde düşme kaydedildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda antikonvülzan aktiviteleri MES testine göre tayin edilen bileşiklerin minimal nörotoksiteleri, rotarod toksisite testi ile tayin edilmiştir. Minimal nörotoksisite sonuçları Tablo 12’de özetlenmiştir. Asetamit türevleri içerisinde rotarod testinde en yüksek nörotoksisite gösteren bileşikler, 1,2,4-triazol halkası taşıyan T1, T2 ve T3 bileşikleri olmuştur. Her üç bileşikte 4. saatte deneyde kullanılan hayvanların en az yarısında nörotoksisite belirtileri göstermiştir. Propanamit türevlerinin nörotoksisite test sonuçları ise, nörotoksik etkisi en yüksek olan propanamit türevinin P5 kodlu 3-(1*H*-1-pirazol-1-il)-*N*-fenilpropanamit türevi olduğunu göstermektedir. Bu bileşik 4. saatte deneyde kullanılan hayvanların tümünde nörotoksik etki yaratmıştır. Bu bileşiği triazol türevi olan 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilpropanamit yapısındaki T8 bileşiği izlemiştir. Bu bileşik 30. dakikada yüksek nörotoksisite gösterirken, ilginç bir şekilde bu etkisini 4. saatte yitirmiştir.

Çalışmamızda MES testiyle oluşturulan tutarıklara karşı aktiviteleri, rotarod testiyle nörotoksiteleri tayin edilen bileşiklerin oluşturdukları biyolojik yanıtların genel değerlendirilmesi yapıldığında, bileşiklerde belirgin bir antikonvülzan

etkinliğin bulunmasına karşın nörotoksik bir eğiliminde bulunduğu değerlendirilmesi yapılabilir.

N-fenilasetamid türevlerinin genel olarak 30. dakikada daha yüksek koruma gösterdiği, 4. saatte değişen düzeylerde aktivite kaybına uğradıkları görülmektedir. 1,2,4-Triazol halkasının, pirazol halkasına göre antikonvülzan aktiviteye daha olumlu katkı yaptığı da görülmektedir. *N*-fenil halkasının *orto* konumunda bulunan alkil süstituentlerinin aktiviteye olumlu katkı yaptığı, bu katkının en az olduğu süstitüentin de etil grubu olduğu görülmektedir. *N*-fenilasetamid türevi bileşikler arasında en ilginç sonuç, *N*-fenil halkasının 2 ve 6 konumlarında metil süstitüsyonuna sahip olan P2 bileşiğinde izlenmiştir. Bu bileşik 4. saatte koruma etkisini tamamıyla yitirmiştir. *N*-fenilasetamid bileşikleri içerisinde gerek 30. dakikada gerekse 4. saatte en aktif bileşik T2 kodlu 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid türevi olmuştur. Bu bileşiğin 4. saatte artan bir nörotoksisite gösterdiği de belirtilmelidir.

N-fenilpropanamid türevlerinde ise genel olarak 30. dakikaya göre 4. saatte aktivitede belirgin bir azalma olmadığı hatta bazı türevlerde aktivite de bir miktar artış olduğu değerlendirilmesi yapılabilir. Bu seri bileşiklerde de *orto* süstitüent olarak etil aktiviteye en az olumlu katkı yapan süstitüent olarak görülmektedir.

N-benzilasetamid ve *N*-benzilpropanamid türevlerinin Tablo 12'de özetlenen aktivite sonuçları bu bileşiklerde de belirgin bir antikonvülzan aktivite bulunduğunu göstermektedir. *N*-benzil grubuna sahip bu bileşiklerde 30. dakikada daha yüksek antikonvülzan aktivite izlendiği, 4. saatte aktivitelerinde belirgin bir azalma olduğu görülmektedir. Bu azalma asetamid türevlerinde I1 bileşiğinde, propanamid türevlerinde ise T8 bileşiğinde en fazla olarak izlenmiştir.

SONUÇ

Çalışmamız, Farmasötik Kimya alanında önemli bir hedef olarak görülen uzun soluklu tedavilerde daha arzu edilir boyutta olan, daha güvenli yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi hedefine yönelmiş bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmamız iki farklı hedefe yönelmiştir. Birinci hedef antikonvülzan etkinlikleri daha önce saptanmış olan *N*-fenil halkasının *orto* konumunda alkil grupları taşıyan ω -(1*H*-1-imidazolil)-*N*-fenilasetamit ve propanamit türevlerinin etkinlikleri üzerinde diğer azotlu beş üyeli halkaların katkısının saptanması, ikinci hedef ise bu bileşiklerde *N*-fenil halkasının aktiviteye katkısının değerlendirilmesidir.

Birinci hedefe yönelik olarak imidazol halkası yerine 5 üyeli azotlu halkalardan izomerik pirazol halkası ile üç azot taşıyan 1,2,4-triazol halkası seçilmiş ve ω -(1*H*-1-pirazolil)/(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilasetamit ve propanamit türevi 16 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin *N*-fenil halkasının *orto* konumunda antikonvülzan etkinliği arttırdığı bilinen metil, etil ve izopropil süstituentleri de kullanılmıştır.

İkinci hedefe yönelik olarak ω -(1*H*-1-imidazolil)/(1*H*-1-pirazolil)/(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetamit ve propanamit yapısında amit azotu üzerinde *N*-fenil yerine *N*-benzil taşıyan toplam 5 bileşiğin de sentezi gerçekleştirilmiştir.

Tasarlanan bileşiklerin sentezinde iki basamaklı bir yöntem izlenmiş, öncelikle ω -kloro-*N*-fenil/*N*-benzilasetamit ve propanamit türevleri hazırlanmış daha

sonra bu ara ürünler, 5 üyeli heterosikliklerle tepkimeye sokularak hedef bileşikler elde edilmiştir.

Sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin yapı doğrulamaları UV, IR, ¹H NMR ve Kütle bulgularının değerlendirilmesiyle sağlanmıştır.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerimizin antikonvülzan aktiviteleri Swiss albino erkek fareler üzerinde MES testi ile tayin edilmiş, nörotoksisiteleri ise rotarod testi ile saptanmıştır. Tartışma bölümünde de değinildiği gibi, tasarlanan bileşiklerde beklendiği üzere antikonvülzan etkinlik belirgin bir şekilde izlenmiştir.

Çalışmamızda sentezi yapılan P0 kodlu bileşik olan 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamit türevinin MES testine karşı antikonvülzan etkinliği Özkanlı ve arkadaşları tarafından 1994 yılında çalışılmıştır. Özkanlı ve arkadaşları, söz konusu bileşiğin antikonvülzan etkinlik taşımadığını belirtmektedirler. Aynı araştırmacılar benzer şekilde 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilasetamit yapısı taşıyan bileşiğinde MES testine karşı aktivite taşımadığını rapor etmişlerdir (48). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, P0 kodlu bileşik olan 2-(1*H*-1-pirazolil)-*N*-fenilasetamit türevinin MES testine karşı antikonvülzan etkinlik taşıdığını, gerek bu bileşikte gerekse 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilasetamit yapısındaki türevlerde *N*-fenil halkasının *orto* konumuna yerleştirilen alkil sübstitüentlerinin aktiviteye de olumlu katkılar yaptığını göstermektedir.

Çalışmamızda ulaşmayı planladığımız ilk hedefe dönük olarak yapılabilecek değerlendirme ω -(1*H*-1-pirazolil)/(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-fenilasetamit ve propanamit türevlerinde triazol halkasının pirazol halkasına göre antikonvülzan aktiviteye daha olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Bileşiklerimizde *N*-fenil halkasının aktiviteye katkısı, *N*-fenil grubunun *N*-benzil grubuyla yer değiştirdiği ω -(1*H*-1-imidazolil)/(1*H*-1-pirazolil)/(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-benzilasetamit ve propanamit yapısı taşıyan bileşiklerin antikonvülzan aktivite tarama sonuçlarıyla ortaya çıkmıştır. *N*-benzil grubuna sahip bu bileşiklerde 30. dakikada daha yüksek antikonvülzan aktivite izlendiği, 4. saatte aktivitelerinde belirgin bir azalma olduğu görülmektedir. Bu durum özellikle I1 kodlu 2-(1*H*-1-imidazolil)-*N*-benzilasetamit bileşiğinde izlenmektedir. Sınırlı sayıda bileşiklerle yapılan bu çalışmada elde edilen veriler, *N*-fenil grubu yerine *N*-benzil grubunun bulunduğu ω -(1*H*-1-imidazolil)/(1*H*-1-pirazolil)/(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) asetamit ve propanamit türevlerin de antikonvülzan etkinliğin devam ettiğini göstermektedir.

Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen toplam 21 hedef bileşik arasında en etkin türev T2 kodlu 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit bileşiği olmuştur.

ÖZET

ALKANAMİT TÜREVLERİ ÜZERİNDE SENTEZ, BİYOLOJİK AKTİVİTE VE YAPI-ETKİ ÇALIŞMALARI

Epilepsi serebral nöronların anormal boşalmalarıyla ortaya çıkan geçici ataklarla karakterize kronik bir nörolojik hastalıktır. Mevcut antiepileptik ilaçların optimal kullanılmasına ve son yıllarda birçok yeni ilacın eklenmesine karşın, tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların, nöbetlerin engellenmesinde ve kontrol edilmesinde çok başarılı olmadığı bilinmektedir. Gerek mevcut ilaçlara hastaların gösterdiği direnç, gerekse uzun süren tedavinin sebep olduğu istenmeyen birçok yan etki ve diğer bazı ilaçlarla ortaya çıkan farmakokinetik etkileşmeler, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde en üretken yöntemlerden biri, ümit verici antikonvülzan aktivite gösteren bir lider molekül üzerinde moleküler modifikasyon gerçekleştirmektir. Anilit işlevsel grubu, moleküler modifikasyon yönteminin uygulandığı çalışmalarda antikonvülzan etkinliği saptanmış olan farmakofor yapılardan biridir. ω Karbonunda (1*H*-imidazol-1-il) ya da ftalimido gruplarını taşıyan *N*-fenilasetamit ve propanamit bileşikleri de aktivite açısından çalışılmış bir grup anilit türevidir.

Çalışmamız iki bölüm halinde sunulmuştur. Birinci bölümünde Soyer ve arkadaşlarının bulgularından yola çıkılarak, *N*-fenil halkasının 2 ya da 2,6

konumlarında alkil süstitüentlerinin bulunduğu *N*-fenilasetamit ve propanamit yapısı sabit tutularak, ω karbonunda imidazol dışında kalan azotlu 5 üyeli halkalardan 1,2,4-triazol ve pirazol halkalarının antikonvülzan aktiviteye katkısı incelenmiştir. İkinci bölümünde ise sentezlediğimiz bileşiklerde anilit grubunun farmakofor olarak önem taşıyıp taşımadığını saptamak için, *N*-fenil grubu benzil ile yer değiştirilerek bir grup bileşik sentezlenmiştir.

Bileşiklerin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta ω -kloroaçil klorürler; süstitüe anilinler, anilin ya da benzilamin ile tepkimeye sokularak ω -kloroanilitler ve ω -kloro-*N*-benzilamitler elde edilmiştir. İkinci basamakta hedef bileşikleri vermek üzere ω -kloroanilitler ve ω -kloro-*N*-benzilamitler; pirazol, 1,2,4-triazol ve imidazol halkaları ile tepkimeye sokulmuştur.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları ^1H NMR, APCI kütle, IR, UV bulgularıyla teyit edilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antikonvülzan aktiviteleri intraperitoneal uygulamadan sonra 30. dakika ve 4. saatte oluşturulan maksimal elektroşok tutarıklarına (MES) karşı farelerde test edilmiş olup olası bir nörotoksisite varlığının saptanması için rotarod testi kullanılmıştır.

MES testinden elde edilen sonuçlar en aktif bileşiğin T2 kodlu 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit olduğunu göstermiştir.

SUMMARY

THE SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACTIVITY AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF ALKANAMIDE DERIVATIVES

Epilepsy is a chronic and often progressive disorder characterized by recurrent transient attacks which are caused by an abnormal discharge of cerebral neurons. It's one of the most common neurological diseases. Despite the new developed antiepileptic drugs and optimal use of available antiepileptic drugs the treatment is not satisfactory in preventing and controlling seizures. Also, the adverse effects of antiepileptic drugs, patients' resistance to antiepileptic drugs, pharmacokinetic interactions with other drugs makes it necessary for developing new antiepileptic drugs.

In developing new antiepileptic drugs, one of the most fruitful methods is the molecular modification of a lead molecule with promising anticonvulsant activity. As a result of molecular modification studies, anilide derivatives seem to be a special pharmacophore possessing anticonvulsant activity. *N*-phenylacetamide and propanamide compounds having (1*H*-imidazole-1-yl) or phthalimido substitutions at ω carbon were also studied for their activities.

The study is presented in two parts. In the first part, according to the results of Soyer and coworkers' studies, we synthesized *N*-phenyl acetamide and propionamide derivatives having 2 or 2,6 alkyl substitutions as well as pyrazole and 1,2,4-triazole

as 5 membered heterocyclic rings at the ω carbon and explored the possible effects for anticonvulsant activity. In the second part, to determine the importance of the anilide pharmacophore, we synthesized another group of compounds by changing the *N*-phenyl ring to *N*-benzyl ring.

The target compounds were prepared by a two-step synthesis. In the first step, ω -chloroanilides and ω -chloro-*N*-benzylamides were prepared by reacting ω -chloroacyl chloride with substituted anilines, aniline or benzylamine. In the second step, ω -chloroanilides and ω -chloro-*N*-benzylamides were condensed with pyrazole, 1,2,4-triazole and imidazole to furnish the target compounds.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by ^1H NMR, IR, UV, APCI MS data.

The target compounds were tested in mice against maximal electroshock seizures (MES), induced 0.5 and 4 hours after intraperitoneal administration. The rotarod test was used for determining possible neurotoxicity.

The results obtained from the MES test indicate that 2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide (T2) is the most active compound.

KAYNAKLAR

1. Aktürk, Z., Kılıç, F., Erol, K., Pabuççuoğlu, V., (2002). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some ω -(1-H-imidazolyl)-N-phenylalkanoic Acid Amide Derivatives, *Farmaco*, 57: 201-206
2. Anger, T., Madge, D. J., Mulla, M., Riddall, D., (2001). Medicinal Chemistry of Neuronal Voltage-Gated Sodium Channel Blockers, *J. Med. Chem.*, 44(2): 115-137
3. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Hamoir, G., Poupaert, J. H., Stables, J. P., Vamecq, J., (1995). Comparative Anticonvulsant Activity and Neurotoxicity of 4-Amino-N-(2,6-dimethylphenyl)phthalimide and Prototype Antiepileptic Drugs in Mice and Rats, *Epilepsia*, 36(6): 559-565
4. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Hamoir, G., Poupaert, J. H., Stables, J. P., Vamecq, J., (1995). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some 4-Nitro-N-phenylbenzamides, *Eur. J. Med. Chem.*, 30: 439-444
5. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Vamecq, J., (1994). Anticonvulsant Activity of Some 4-Amino-N-phenylphthalimides and N-(3-amino-2-methylphenyl)phthalimides, *Biomed. Phar.*, 48: 95-101
6. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Vamecq, J., (1994). Synthesis Anticonvulsant Activity of Some N-Phenylphthalimides, *Chem. Pharm. Bull.*, 42(9): 1817-1821

7. Bialer, M., Johannesen, S. I., Kupferberg, H., Levy, R. H., Loiseau, P., Perucca, E., (2001). Progress Report on New Antiepileptic Drugs: A Summary of The Fifth Eilat Conference (EILAT V), *Epilepsy R.*, 43: 11-58
8. Bourhim, M., Poupaert, J. H., Stables, J. P., Vallée, L., Vamecq, J., (1999). Design, Anticonvulsive and Neurotoxic Properties of Retrobenzamides, *Arzneim-Forch./Drug Res.*, 49(1): 81-87
9. Bowery, N. G., Smart, T. G., (2006). GABA and Glycine as Neurotransmitters: a Brief History, *Br. J. Pharmacol.*, 147: 109-119
10. Böhme, I., and Lüddens, H., (2001). The Inhibitory Neural Circuitry as Target of Antiepileptic Drugs, *Curr. Med. Chem.*, 8: 1257-1274
11. Brodie, M. J., (2001). Do We Need Any More New Antiepileptic Drugs?, *Epilepsy R.*, 45: 3-6
12. Catteral, W. A., (1987). Common Modes of Action on Na⁺ Channels: Local Anesthetics, Antiarrhythmics and Anticonvulsants, *Tips*, 8: 57-65
13. Clark, C. R., (1988). Comparative Anticonvulsant Activity and Neurotoxicity of 4-Amino-N-(2,6-dimethylphenyl)benzamide and Prototype Antiepileptic Drugs in Mice and Rats, *Epilepsia*, 29(2): 198-203
14. Clark, C. R., (1988). Comparative Anticonvulsant Activity and Neurotoxicity of 4-Amino-N-(2,6-dimethylphenyl)benzamide and Prototype Antiepileptic Drugs in Mice and Rats, *Epilepsia*, 29(2): 198-203
15. Clark, C. R., Davenport, T. W., (1987). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Analogues of 4-Amino-N-(1-phenylethyl)benzamide, *J. Med. Chem.*, 30: 1214-1218

16. Clark, C. R., Lin, C. M., Sansom, R. T., (1986). Anticonvulsant Activity of 2- and 3-Aminobenzanilides, *J. Med. Chem.*, 29: 1534-1537
17. Clark, C. R., Sansom, R. T., Lin, C. M., Norris, N., (1985). Anticonvulsant Activity of Some 4-Aminobenzanilides, *J. Med. Chem.*, 28: 1259-1262
18. Clark, C. R., Wells, M. J. M., Sansom, R. T., Norris, G. N., (1984). Anticonvulsant Activity of 4-Aminobenzamides, *J. Med. Chem.*, 27: 779-782
19. Czapinski, P., Blaszczyk, B., Czuczwar, S. J., (2005). Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs, *Current Topics in Med. Chem.*, 5: 3-14
20. De Sarro, G., Gitto, R., Russo, E., Ibbadu, G. F., Barreca, M. L., De Luca, L., Chimirri, A., (2005). AMPA Receptor Antagonists as Potential Anticonvulsant Drugs, *Current Topics in Med. Chem.*, 5: 31-42
21. Deckers, C. L. P., Genton, P., Sills, G. J., Schmidt, (2003). Current Limitations of Antiepileptic Drug Therapy: A Conference Review, *Epilepsy Res.*, 53: 1-17
22. Diouf, O., Bourhim, M., Lambert, D. M., Poupaert, J. H., Stables, J. P., Vamecq, J., (1997). Anticonvulsant and Neurotoxicological Properties of 4-Amino-N-(2-ethylphenyl)benzamide, A Potent Ameltolide Analogue, *Biomed Phar.*, 51: 131-136
23. Dobosz, M., Pachuta- Stec, A. (1993). Synthesis of 1- and 4- β -acetylaminoethyl Derivatives of 1,2,4-triazole, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 50(4-5): 369-372
24. Edafiohgo, I. O., Scott, K. R., (1996). Anticonvulsants in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery-3, Wolf, M. E. (Ed.), Newyork: John Wiley and Sons Inc., 5th Ed., 175-260
25. Errington, A. C., Stöhr, T., Lees, G., (2005). Voltage Gated Ion Channels: Targets for Anticonvulsant Drugs, *Current Topics in Med. Chem.*, 5: 15-30

26. Fraser, A. D., (1996). New Drugs for The Treatment of Epilepsy, *Clin. Bioch.*, 29: 97-110
27. Grimmett, R. M., (1970). Advances in Imidazol Chemistry, *Adv. Hetero.*, 12: 103-183
28. Gupta, R. C., Win, T., Bittner, S., (2005). Taurine Analogues; A New Class of Therapeutics: Retrospect and Prospects, *Curr. Med. Chem.*, 12: 2021-2039
29. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., (1997). Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, Enders, D., Noyori, R., Trost, B. M., (Series Ed.), New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart
30. Iovu, M., Zalaru, C., Dumitrascu, F., Draghici, C., Cristea, E. (2000). New Sunstituted 2-(pyrazol-1-yl) *o*-, *m*-, *p*-methylacetanilides with Potential Local Anaesthetic and Antiarrhythmic Action. Part I, *Il Farmaco*, 55: 362-368
31. Iovu, M., Zalaru, C., Dumitrascu, F., Draghici, C., Cristea, E. (2003). New Sunstituted 2-(pyrazol-1-yl)-dialkylacetanilides with Potential Local Anaesthetic and Antiarrhythmic Action. Part II, *Il Farmaco*, 58: 301-307
32. Isaac, M., (2005). Seratnergic 5-HT_{2C} Receptors as a Potential Therapeutic Target fort he Design Antiepileptic Drugs, *Current Topics in Med. Chem.*, 5: 59-67
33. Jansen, M., Dannhardt, G., (2003). Antagonists and Agonists at The Glycine Site of The NMDA Receptor for Therapeutic Interventions, *Eur. J. Med. Chem.*, 38(7-8): 661-670
34. Jones, G. L., Woodbury, D. M., (1982). "General Principles" in Antiepileptic Drugs: Principles of Drug Action: Structure Activity Relationship and

- Mechanisms, Woodbury, D. M., Penry, J. K., Pippenger, C. E. (Ed.), *New York: Raven Pres, 83-109*
35. Kayaalp, O., (2000). Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji-2, Ankara:Hacettepe-Taş, 9. Basım, *1070-1087*
 36. Kohl, B., K., Dannhardt, G., (2001). The NMDA Receptor Complex: A Promising Target for Novel Antiepileptic Strategies, *Curr. Med. Chem.*, 8: *1275-1289*
 37. Korolkovas, A., (1988). Essentials of Medicinal Chemistry, John Wiley and Sons Inc., 2nd Ed
 38. Kral, R. L., Penry, J. K., White, B. G., Kupferberg, H. J., Swinyard, E. A., (!978). Antiepileptic Drug Development: II. Anticonvulsant Drug Screening, *Epilepsia*, 19: *409-428*
 39. Kwan, P., Sills, G., J., Brodie, M., J., (2001). The Mechanisms of Action of Commonly Used Antiepileptic Drugs, *Pharm. Thera.*, 90: *21-34*
 40. Laube, B., Maksay, G., Schemm, R., Betz, H., (2002). Modulation of Glycine Receptor Function: A Novel Approach for Therapeutic Intervention at Inhibitory Synapses, *Trends Pharmacol. Sci.*, 23(11): *519-527*
 41. Lesson, P. D., Iversen, L. L., (1994). The Glycine Site on The NMDA Receptor: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential, *J. Med. Chem.*, 37(24): *4054-4065*
 42. Lin, Z., Kabada, P. K., (1997). Molecular Targets for The Rational Design of Antiepileptic Drugs and Related Neuroprotective Agents, *Med. Res. Rev.*, 17(6): *537-572*

43. Liu S., Pietryka J., Ellars, C. E., Edwards, D. S. (2002). Comparison of Yttrium and Indium Complexes of DOTA-BA and DOTA-MBA: Models for ^{90}Y - and ^{111}In -Labeled DOTA-Biomolecule Conjugates, *Bioconjugate Chem*, 13: 902-913
44. Löscher, W., (1998). New Visions in the Pharmacology of Anticonvulsions, *Eur. J. Pharm.*, 342: 1-13
45. Malawska, B. (2005). New Anticonvulsant Agents, *Current Topics in Med. Chem.*, 5:69-85
46. McNamara, J. O., (1996). "Drugs Effective in thr Therapy of the Epilepsies" in Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapotics, *International Edition, 9th Edition*, 461-487
47. Nakanishi, K., Solomon, P. H., (1977). Infrared Absorption Spectroscopy, San Francisco: Holden-Day Inc., 2nd Ed
48. Özkanlı, F., Dalkara, S., Çalış, Ü., Willke, A. (1994). Synthesis of Some N-Arylazole Acetamide Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities, *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 44(11): 920-924
49. Porter, R. J., (1993). New Developments in The Search for Improved Antiepileptic Drugs, *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, 47(2): 145-162
50. Porter, R. J., Cereghino, J. J. Gladding, D.G., Hessie, B. J., Kupferberg, H. J., Scoville, B., White, B. G., (!984). Antiepileptic Drug Dvelopment Program, *Clevelend Clinic Quarterly*, 51(2): 283-305
51. Ragsdale, D. S., Avoli, M., (1998). Sodium Channels as Molecular Targets for Antiepileptic Drugs, *Brain Res. R.*, 26: 16-28

52. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., (1974). Spectrometric Identification of Organic Compounds, New York: John Wiley and Sons Inc., 3rd Ed
53. Soyer, Z., Kılıç, F., Erol, K., Pabuççuoğlu, V., (2003). The Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some ω -(1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-phenylacetamide and Propionamide Derivatives, *Il Farmaco*, 59: 595-600
54. Soyer, Z., Kılıç, F., Erol, K., Pabuççuoğlu, V., (2004). The Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some ω -Phthalimido-*N*-phenylacetamide and Propionamide Derivatives, *Arch. Pharm, Pharm. Med. Chem.*, 337: 105-111
55. Spectral Database for Organic Compounds (SDBS) organized by National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), SDBS No 3852HPM-00-659
56. Stables, J. P., Kupferberg, H. J., (1997). The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Preclinical Anticonvulsant Screening Project. In Molecular and Cellular Targets for Antiepileptic Drugs, Avazini G., Tangelli, P., Avoli, M., (Eds), London: John Libbey, 191-8
57. Sun, S., Saltmarsh, J., Malik, S., Thomasson, K. (1998). Molecular Recognition of a Tris(histidine) Ligand, *Chem. Commun*, 519-520
58. Tasso, C. M., Bruno-Blanch, L. E., Moon, S. C., Estiù, G.L., (2000). Pharmacophore Searching and Qsar Analysis in the Design of Anticonvulsant Drugs, *J. Mol. Struc. (Theochem)*, 504: 229-240
59. Treiman, D. M., (2001). GABAergic Mechanisms in Epilepsy, *Epilepsia*, 42(suppl. 3): 8-12

60. Vamecq, J., Bac, P., Herrenknecht, C., Maurois, P., Delcourt, P., Stables, J. P., (2000). Synthesis and Anticonvulsant and Neurotoxic Properties of Substitued *N*-Phenyl Derivates of the Phthalimide Pharmacophore, *J. Med. Chem.*, 43: 1311-1319
61. Vida, J. A., (1989). "Anticonvulsants" in Principles of Medicinal Chemistry, Foye, W. O. (Ed.), Philadelphia, London:Lea&Febiger, 3th Ed., 173-188
62. Williams, J. K. (1964). *J.Org.Chem.*, 29: 1377
63. Wolfe, J. F., Greenwood, T. D., Mulheron, J. M., (1998). Recent Trends in The Development of New Antiepileptic Drugs, *Exp, Opin. Ther. Patents*, 8(4): 361-381
64. Xu, H., Zhou, K., Huang, Y., Chen, L., Xu, T., (2004). Taurine Activates Strychnine-Sensitive Glycine Receptors in Neurons of the Rat Inferior Colliculus, *Brain Res.*, 1021: 232-240

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında İzmir’de doğdum. İlköğrenimimi Alsancak Melih Özakat İlkokulu’nda, ortaöğrenimimi Özel İzmir Amerikan Lisesi’nde tamamladım. 1999 yılında E.Ü.Eczacılık Fakültesi’nden mezun oldum. Aynı yılın Eylül ayında E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün açtığı Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans sınavını kazandım. 2001 yılı Eylül ayında Yüksek Lisansımı tamamladım ve Ekim ayında E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı Farmasötik Kimya Doktora sınavını kazandım. Aynı zamanda Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda açılan sınavı kazanarak Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. Halen Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda görev yapmaktayım.