

49167

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**N-SÜBSTİTÜE İNDOL-2-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ,  
ANTİSPAZMODİK VE ANALJEZİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Ecz. Süreyya ÖLGEN**

49167

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

**Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU**

ANKARA-1996

Doktora tez çalışmalarımı yakından izleyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli danışmanım Prof.Dr.Doğu Nebioğlu'ya içten teşekkürlerimle...



Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm A..Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seğkin zden ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Rahmiye Ertan başta olmak üzere tüm Anabilim Dalımız ğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında bana her zaman destek olan Dr.Glgn Ayhan'a ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında ilgi ve desteğini gördüğüm Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı ğretim yesi Sayın Prof. Dr. Tuncel zden'e teşekkürlerimi sunarım.

Farmakolojik Aktivite tayin çalışmalarım sırasında yardım ve desteğini gördüğüm Farmakoloji Anabilim Dalı ğretim yelerimiz Sayın Prof. Dr. Nuray Arı, Sayın Prof. Dr. Melih Altan'a ve araştırma görevlisi arkadaşım Arzu Onay'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Projemi maddi yönden destekleyen A..Araştırma Fon Müdürlüğüne ve Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER .....	6
II.1. Antikolinergik-Antispazmodik Etki .....	6
II.1.1. Asetilkolin Oluşumu ve Kolinerjik Reseptörler .....	6
II.1.2. Antikolinergik (Parasempatolitik) İlaçlar .....	7
II.1.2.1. Antikolinergik İlaç Tanımı .....	7
II.1.2.2. Etki Mekanizmaları .....	8
II.1.3. Antikolinergik Bileşiklerin Tasarımı ve Sınıflandırılması .....	9
II.1.4. Sentetik Aminoalkol Esterlerinin Gelişimi (tarihçesi) ve Önemi .....	12
II.1.5. Antikolinergik Bileşiklerin Yapı-Aktivite İlişkileri .....	16
II.1.5.1. Katyonik kafa .....	17
II.1.5.2. Siklik süstitüsyon .....	18
II.1.5.3. Siklik gruplar ve katyonik kafa arasındaki zincir .....	19
II.1.5.4. Esteratik grup .....	20
II.1.5.5. Hidroksil grubu.....	20
II.6. Stereoizomerizm ve Antikolinergik Aktivite .....	21
II.1.6.1. Optik izomerizm .....	21
II.1.6.2. Stereokimyasal konfigürasyon.....	22
II.2. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Etkili Bileşikler .....	23
II.2.1. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Etkili Bileşiklerin Tanımı ve Gelişimi (Tarihçe).....	23
II.2.2. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Bileşiklerin Sınıflandırılması.....	23
II.2.3. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Bileşiklerin Etki .....	
Mekanizmaları .....	25
II.2.3.1. Analjezik Etki Mekanizması .....	25
II.2.3.2. Antipiretik Etki Mekanizmaları .....	27
II.2.3.3. Antiinflamatuvar Etki Mekanizmaları.....	27

II.2.4. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Bileşiklerin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	31
II.2.5. İndometasin ve Benzeri İndolTürevi Bileşikler Hakkında Bilgi.....	32
II.2.5.1. Tarihçesi .....	32
II.2.5.2. İndometasin'in Stereokimyası ve Etki Mekanizması .....	32
II.2.5.3. İndometasin ve Benzeri Bileşiklerin Yapı-Etki İlişkileri, Reseptörle Etkileşimleri.....	33
II.2.5.4. İndometasin'in Metabolizması .....	41
II.3. N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevlerinin Biyolojik Etkileri .....	42
II.3.1. Analjezik, Antiinflamatuvar, Antipiretik Etkili İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	42
II.3.2. Antihipertansif Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	44
II.3.3. Antiaritmik Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri.....	48
II.3.4. Tromboksan Sentetaz İnhibitörü Aktivitesi Olan N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri.....	48
II.3.5. Antihistaminik Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	49
II.3.6. Gastrik Sekresyon İnhibitörü Aktivitesi Olan N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri.....	50
II.3.7. Antimikrobiyal ve Antifungal Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri.....	51
II.3.8. Mono Amin Oksidaz (MAO) İnhibitör Aktivitesi Olan N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri.....	52
II.3.9. Kas Gevşetici Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	53
II.3.10. Antiviral Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri.....	53
II.3.11. Antitümör Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	54
II.3.12. Antikanserojen Aktivitesi Olan N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asitler .....	55

II.3.13.HIV (İnsan İmmun Yetersizlik Virüsü) Revers Transkriptaz İnhibitör Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	57
II.3.14. İnsektisit ve Akarisit Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	58
II.3.15. Herbisit Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri .....	59
II.4. N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi.....	60
II.4.1.N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asitlerin Sentezi .....	60
II.4.2.N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Üzerinden Hazırlanan Türevlerin Sentezi .....	65
III. TEORİK BÖLÜM VE BULGULAR.....	67
III.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri .....	67
III.2. Elde Edilen Türevlere Ait Bulgular .....	69
III.2.1. Sentezlenen Türevlerin Bazı Fizikokimyasal Özellikleri .....	69
III.2.2. Sentezlenen Türevlerin Spektral İncelemesi .....	72
IV. PRATİK BÖLÜM.....	80
IV.1.Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler.....	80
IV.1.1. Kromatografik Analizler .....	80
IV.1.2. Erime Noktası Tayinleri .....	81
IV.1.3. Elemanter Analizler .....	81
IV.2. Spektral Analizler.....	81
IV.2.1. UV Spektrumları .....	81
IV.2.2. IR Spektrumları.....	82
IV.2.3. <sup>1</sup> H-NMR Spektrumları .....	82
IV.2.4. Kütle (Mass) Spektrumları .....	82
IV.3. Materyal, Yöntem ve Bulgular.....	83
IV.3.1. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	83

IV.3.2. Başlangıç Maddelerinin Sentezi .....	83
IV.3.3. N-H, N-Benzil ve N-Fenil İndol-2-Karboksilik Asitlerin Dialkilaminoalkil Esterlerinin Sentezi .....	84
IV.3.4. N-H, N-Benzil ve N-Fenil İndol-2-Karboksilik Asitlerin Dialkilaminoalkil Metil Kuaternize Tuzlarının Hazırlanışı .....	85
IV.3.5. Sentezlenen Sonuç Ürünlerine Ait Bulgular .....	86
IV.3.5.1. 1-Benzil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>a1</sub> ) .....	86
IV.3.5.2. 1-Benzil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>1a</sub> ) .....	88
IV.3.5.3. 1-Benzil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>a2</sub> ).....	91
IV.3.5.4. 1-Benzil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>2a</sub> ).....	94
IV.3.5.5. 1-Benzil-2-(2-pirolidinoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>a3</sub> ) .....	97
IV.3.5.6. 1-Benzil-2-(pirolidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>3a</sub> ).....	99
IV.3.5.7. 1-Benzil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>a4</sub> ) .....	102
IV.3.5.8. 1-Benzil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>4a</sub> ) .....	104
IV.3.5.9. 1-Benzil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol metil karboksilat.HCl (S <sub>a5</sub> ) .....	107
IV.3.5.10. 1-Benzil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol metil iyodür (S <sub>5a</sub> ) .....	109
IV.3.5.11. 1-Fenil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>b1</sub> ) ....	112
IV.3.5.12. 1-Fenil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>1b</sub> ) .....	114
IV.3.5.13. 1-Fenil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>b2</sub> ).....	117
IV.3.5.14. 1-Fenil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>2b</sub> ) .....	119
IV.3.5.15. 1-Fenil-2-(2-pirolidinoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>b3</sub> ) .....	122
IV.3.5.16. 1-Fenil-2-(2-pirolidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>3b</sub> ) .....	124

IV.3.5.17. 1-Fenil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>b4</sub> ) .....	127
IV.3.5.18. 1-Fenil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>4b</sub> ) .....	129
IV.3.5.19. 1-Fenil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>b5</sub> ).....	132
IV.3.5.20. 1-Fenil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S <sub>5b</sub> ).....	134
IV.3.5.21. 1-Fenil-2-(2-piperazinoetil) indol karboksilat.HCl (S <sub>b6</sub> ) .....	136
IV.3.5.22. 1H-İndol-2-dietilaminoetil karboksilat.HCl (S <sub>1</sub> ) .....	138
IV.3.5.23. 1H-İndol-2-dietilaminoetil karboksilat metil iyodür (S <sub>2</sub> ).....	140

## V. SENTEZLENEN TÜREVLERİN FARMAKOLOJİK AKTİVİTE

ÇALIŞMALAR.....	142
V.1. Materyal Yöntem.....	142
V.1.1. Kullanılan Madde, Malzeme ve Deney Hayvanları .....	142
V.1.2. Kullanılan Yöntemler .....	143
V.1.2.1. Antikolinergik-Antispazmodik Aktivite Tayini .....	143
V.1.2.2. Analjezik Aktivite Tayini.....	144
V.2. Bulgular .....	146
V.2.1. Antispazmodik Etki Sonuçları .....	146
V.2.2. Analjezik Etki Sonuçları .....	147
VI. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	148
VII. ÖZET.....	152
VIII. SUMMARY .....	153
KAYNAKLAR.....	155



## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Bilindiği gibi eklemleri tutarak insanların hareketlerini kısıtlayan, günlük aktivitelerini sınırlandıran eklem hastalıkları ve romatizmal hastalıklara dünya genelinde çok yaygın olarak rastlanmakta ve bunların tedavisine yönelik ilaçlar da çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu anlamda, non-steroidal antiinflamatuar yapıdaki ilaçları da çok yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında görmekteyiz (1). Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde, 60 yaşın üzerindeki Amerikalıların %97'sinden fazlasında romatizmal sorunlara rastlanılmaktadır. Bu ülkede 50 milyon kadar çeşitli tipte artritli hasta mevcuttur ve bunların 20 milyon kadarının, sözü edilen ilaçlarla tıbbi tedaviye ihtiyacı vardır (2). Bu gruptaki ilaçlar, temel etki olarak inflamasyonu gidermek ve aynı zamanda inflamasyonla birlikte seyreden, ya da romatizmanın ayrılmaz bir parçası olan, ağrıyı da ortadan kaldırmayı hedeflemektedirler. Aslında hastanın yaşantısına öncelikle yansıyan ve belki de hastayı büyük ölçüde rahatlatan etkileri de, ağrı kesici etki olmaktadır (3).

Spazm ve ağrı ile birlikte seyreden bazı hastalıklarda (renal ve safra koliği, spastik kolon vb) ise, ağrı kesiciler ile birlikte çok yaygın olarak spazm giderici etkiye sahip bileşiklerin kombine kullanıldığı görülmektedir. Bu tip kullanılan bileşiklere en güzel örnek, güçlü bir ağrı kesici olarak Metamizol/Dipiron ve spazm giderici olarak da Fenpiverinium-bromürün birlikte kullanıldığı bir preparattır (4). Yine bu ilaçların benzeri olan ve çift etkinin sağlandığı diğer bir preparatta ise, spazm giderici olarak Hyosin-N-butil-bromür ve ağrı giderici olarak da yine Dipiron kullanılmaktadır (4,5).

Bu kombinasyonlar, bir süre öncesine kadar ülkemizde olduğu gibi, Güney Afrika Cumhuriyeti, İtalya, İspanya, Fransa, İsviçre gibi ülkelerde de aynı amaçla ilaç olarak kullanılmaktaydı (6). Ancak son yıllarda Türkiye'nin de aralarında bulunduğu bazı ülkelerde, kombinasyonu oluşturan etken maddelerin birarada bulunmasının ciddi sorunlar yaratması nedeniyle bu tür ilaçların ruhsatları iptal edilmiştir \*

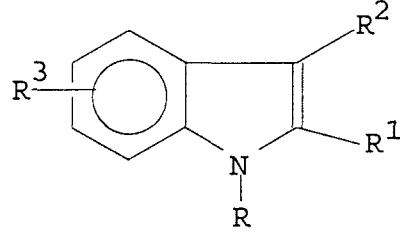
---

\*TC Sağlık Bakanlığı onay grubunun almış olduğu bu konudaki prensip kararı herhangi bir sayı ve yazı ile bildirilmesinde sakınca olması nedeniyle, bilgi olarak tarafımıza iletilmiştir.

Diğer taraftan nonsteroidal-antiinflamatuvar bileşiklerin de son zamanlarda, özellikle renal kolik gibi, ağrı ve spazmın birlikte seyrettiği rahatsızlıklarda ağrıyı (7,8) gidermek amacıyla, spazmolitik bileşiklerle kombine kullanıldığını görüyoruz. Örneğin; Diklofenak Sodyum, Fenpiverinium bromür ile birlikte kullanılmış ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu kombinasyon, narkotik/spazmolitik ilaç kombinasyonuna tercih edilmektedir. Çünkü belirli yan etkilerin bu kombinasyonda daha az olduğu bildirilmektedir (9,10).

İnflamasyonun mekanizması incelendiğinde, organizmanın bir ürünü olan Serotonin'in indol çekirdeği içerdiği ve inflamasyonun potent bir mediatörü olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca yine indol yapısı içeren ve bir aminoasit olan triptofan'ın çeşitli metabolitlerinin romatoid artritli hastalarda varlığı saptanmıştır. Aynı konuda çalışma yapan araştırmacılar da bu durumu dikkate alarak, indol çekirdeği içeren antiromatizmal ilaçları sentezlemeyi amaçlamışlardır. İndometasin de bu araştırmalar sırasında Shen tarafından Merck ilaç firmasının laboratuvarında sentezlenmiş, 1965 yılında A.B.D'de piyasaya sürülmüş ve en potent non-steroidal antiinflamatuvar bileşikler arasında yer almıştır (11). İndometasin; (1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-asetik asit), N-arilindol-3-asetik asit ana yapısı ile, hipotetik reseptör yöresi ile iyi uyum sağlamaktadır ve bu nedenle de antiinflamatuvar bir bileşik olarak, tedavide önemli bir yeri vardır (12).

İndometasin'in etkili bir antiinflamatuvar ilaç olarak kullanımından sonra, N-sübstitüe indol-2-karboksilik asitler üzerinde de çalışmalar yoğunlaştırılmış ve sentezlenen yapılarda, başta analjezik-antiinflamatuvar aktivite olmak üzere, birçok farmakolojik aktivite gözlenmiştir. Değişik çalışmalarda indol-2-karboksilik asit yapısında 1 no'lu konumdaki azot üzerinden N-fenil ve N-benzil sübstitüsyonları yapılmıştır. Bu bileşiklerde analjezik-antiinflamatuvar, antidepresan, antiülser, diüretik, spazmolitik, bronkodilatör etkiler gözlenmiştir (13-17), (Formül I.1).



Formül I.1

İkili kombinasyonların yanında, üçlü kombinasyonların da aynı amaçla kullanıma sunulduğu gözlenmiştir. Analjezik etkili Ketobemidon Hidroklorür, spazmolitik bir bileşik olan A 29 (Ketogan) ve Morfin Hidroklorür'ün üçlü kombinasyonu, akut miyokard infarktüsünde klinik denemelerde etkin bulunmuştur (18).

Ancak bileşiminde, bu şekilde birden fazla etken madde içeren ilaçların gerek miktar tayinleri ve dolayısıyla saflık kontrollerinde, gerekse emilim, gerekli plazma konsantrasyonuna ulaşım ve atılımlarıyla, yarılanma ömürlerinin belirlenmesinde güçlükler vardır. Tabii bütün bu güçlükler, bu tür ilaçların hastada takibini ve buna bağlı olarakta yeterli efikasite sağlanmasını güçleştirmektedir. Ayrıca, yukarıda da değinmeye çalıştığımız gibi, bu tür kombinasyonları oluşturan bileşiklerin bir arada bulunmasının ciddi sorunlar çıkarması nedeniyle tez çalışmalarını sırasında, tek bir etken maddede hem antispazmodik, hem de analjezik etkiler bir araya getirmek ve böylece yukarıda sözünü ettiğimiz sorunları daha aza indirmeyi hedefleyen ve orjinal bileşikler sentezlemeyi amaçlayan bir çalışma yapmak istedik. Böylece, araştırmamızda hem sorunlara farklı bir boyutla yaklaşım getirmek, hem de yeni etken madde tasarımı yapmak açısından bu çalışmayı planladık.

Tez çalışmamız ile aynı zamanda, belirli bir farmakolojik etkiye sahip bileşikleri esas alarak, bunların temel farmakolojik etkileri yanında, ikincil bir etkilerinin olup, olmadığını ve birbirini tamamlayabilecek farmakolojik etkilerin kimyasal yapı değişikliğiyle tek bir etken maddede toplanabilme olasılığını da araştırmayı amaçladık.

Günümüzde temel etkilerinin yanında ikincil etki gösteren bileşiklerin, bazı yapısal değişiklikler ile, ikincil etkilerinin geliştirilerek böylece farklı amaçlarla, yine

ilaç olarak kullanıldığını görmekteyiz. Bunlara ait tipik örneklerden birisi de sülfonamidlerdir. Antibakteriyel etkili sülfonamidlerin ikincil etkileri olan diüretik ve antidiyabetik etkileri geliştirilerek, bu amaçla ilaç olarak kullanıma sunulmuşlardır(19).

Ayrıca bizim amaçladığımız doğrultuda, kimyasal yapıları çok farklı olan birçok bileşikte hem analjezik, hem de antispazmodik etkiye birlikte rastlanılmaktadır. Analjezik-antiinflamatuvar etkili Ketorolakta orta derecede antispazmodik etki bulunmuştur (20).

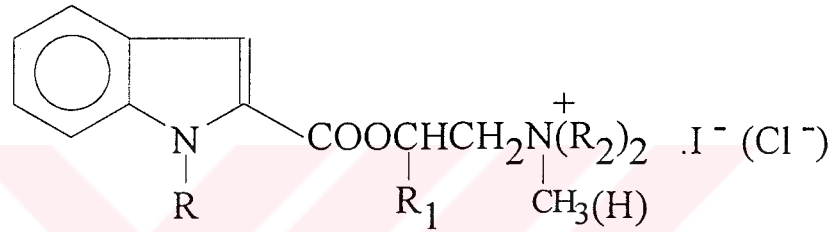
Daha önceden analjezik etkili bileşikler olarak kullanıma sunulan 3-benzil, 3-benzilaza ve 3-benzildiaza kinoksalinonların tersiyer aminoalkil türevlerinin antispazmodik aktiviteleri incelenmiş ve zayıf da olsa, etkili oldukları görülmüştür(21).

Setnikar ve arkadaşları, 1960 yılında piperidinoetil-3-metilflavon-8-karboksilat hidroklorürlerin farmakolojik özellikleri üzerinde çalışma yapmışlar ve bu bileşiklerde antispazmodik etki yanında analjezik etki de gözlemişlerdir (22).

Sprung ve arkadaşları tarafından ise p-süstitüe DL-2-fenilglisin'in oktil esterleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerde hem potent antiinflamatuvar-analjezik etki, hem de antispazmodik etki birlikte bulunmuştur (23).

İşte bütün bu bulguların sonucu olarak, bizim tez çalışmamız sırasındaki hedef ve amacımız ise; non-steroidal antiinflamatuvar bir bileşiğin ana iskeletinden yararlanarak, bu yapıyı spazm giderici (antikolinerjik/antispazmodik) etki için öngörülen, diğer gruplar ile biraraya getirmektir. Bu yapısal oluşum ile, non-steroidal antiinflamatuvar bileşiğin ana iskeleti korunmak suretiyle, hem ağrı kesici etkinin yeni yapıya aktarılmasının mümkün olabileceğini (2), hem de ana iskeletin sahip olduğu hacimli (5'li, 6'lı ve/veya aromatik) halkalı yapının, antikolinerjik ya da spazm giderici etki için öngörülen ve (kuaternize kafa + iki karbondan oluşan ara zincir + ester'e-bağlı hacimli/halkalı yapı)'nın oluşumunu sağlayabileceğini düşündük (24). Böylece gerçekleştirilecek bu kimyasal yapı değişikliğiyle, non-steroidal antiinflamatuvar bileşiklerin sahip oldukları ağrı kesici etkilerinin yanına, bir de antispazmodik etkinin katılmasının sağlanması gerçekleşecektir.

Amacımız doğrultusunda ve ilerde vereceğimiz literatür bilgisinden de yararlanarak bu çalışmada, hazırlayacağımız bileşiklerin yapısını günümüzde non-steroidal antiinflamatuvar bir ilaç olarak kullanılan İndometasin'in ana yapısına benzetmeyi esas aldık. Bileşiğin karboksil grubu üzerinden dialkilaminoalkol yapısıyla ester bağı oluşturarak spazm giderici etki için gerekli olan ana iskeleti de bu yapıda biraraya getirmeyi planladık. Böylece, aşağıda genel formülü verilen bileşiklerde hem analjezik, hem de antispazmodik etkiyi tek bir etken maddede toplamayı ve böylece yeni bir hibrid bileşik tasarlamayı amaçladık.



R : -benzil, -fenil, -H

R<sub>1</sub> : -H, -CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> : -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> : -pirrolidinil, -piperidinil, -piperazinil

Formül I.2

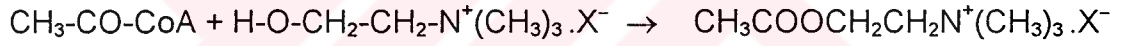
## II. GENEL BİLGİLER

### II.1. Antikolinergik-Antispazmodik Etki

#### II.1.1. Asetilkolin Oluşumu ve Kolinerjik Reseptörler

Kolinerjik sistem, sempatik ve parasempatik sistemin birinci sıra nöronlarından ve parasempatik sistemin ikinci sıra nöronlarından oluşur. Bu nöronların ganglionlardaki ve nöroefektör kavşaklardaki akson uçlarından salıverilen ve sinaptik aşırımdan sorumlu olan nörotransmitter; Asetilkolindir (4,24,25).

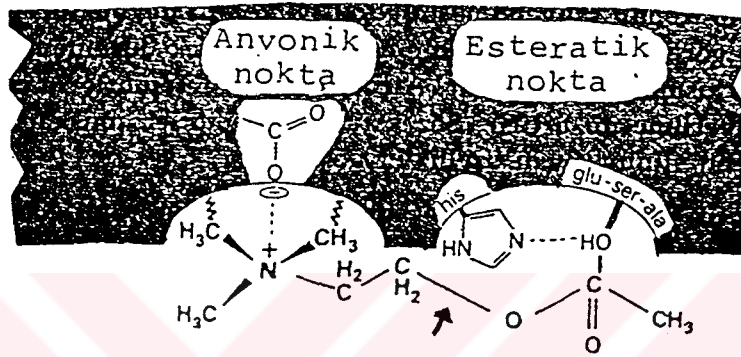
Asetilkolin, kolinerjik sinir uçlarında Kolin'in enzimatik asetilasyonu ile sentez edilir. Bu olayı katalize eden enzim, kolinasetiltransferaz (kolinasetilaz) enzimidir. Asetil kaynağı, sinir ucundaki mitokondrilerde sentez edilen Asetil koenzim A'dır (4,26).



Şema II.1 Asetilkolin'in Sentezi

Kolinerjik sinir sisteminde, iki tip reseptör vardır. Bunlardan muskarin tarafından spesifik olarak uyarılana, muskarinik ve nikotin tarafından uyarılana da, nikotinik reseptör denilmektedir. Muskarinik reseptörler düz kaslarda, nikotinik reseptörler ise, çizgili kaslarda bulunmaktadır (24,27,28). Muskarinik reseptörlerin yapısı, elektroforus ve torpedo türü elektrik balıkları ve memelilerin sinir sisteminden elde edilen Asetilkolinesteraz enzimini saflaştırıp, kristalize etmek suretiyle aydınlatılmıştır. Reseptörün protein yapısında dört alt birimden oluştuğu saptanmıştır (25,27,29,30). Bu alt birimlerin aktif merkezi, anyonik ve esteratik bölge yada nokta diye adlandırılan iki konuma sahiptir. Negatif elektrikle yüklü olan anyonik noktanın, bir dikarboksilik amino asitin serbest karboksil grubu olması olasılığı vardır. Esteratik nokta ise, gerçek iki ayrı noktadan oluşmaktadır. Bunlardan biri anyonik noktadan 0.25 nm uzaklıkta olup, yapıda yer alan Histidin'in bazik imidazol azotudur. Diğer

ise, anyonik noktadan 0.5nm uzaklıktadır ve yine yapıda yer alan Serin'in asidik hidroksil grubudur. Asetilkolin'in elektrofil karbonil karbonuna bağlanan grup, Serin üzerindeki bu OH grubudur. Diğer yandan Histidin'in imidazol grubu, hidrojen bağları ile bağlanarak Serin'in nükleofilik etkinliğini pekiştirir. Anyonik noktaya ise, Asetilkolin'in katyonik özellikteki kolin grubu, içerdiği metil grupları üzerinden Van-der-Walls bağlarıyla bağlanmaktadır. Kuaterner azot atomu ise, anyonik bölgedeki karboksil oksijenine elektrostatik bağla bağlanmaktadır (4,25,27,31), (Şekil II.1).



Şekil II.1: Asetilkolinesteraz'ın aktif yöresi, muskarinik reseptörün yüzeysel şekli ve asetilkolin molekülünün bu reseptöre tutunma şekli

## II.1.2. Antikolinergik (Parasempatolitik) İlaçlar

### II.1.2.1. Antikolinergik İlaç Tanımı

Düz kas, dış salgı bezi ve kalp hücreleri gibi efektör hücrelerin muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerini bloke eden ilaçlara antikolinergik ya da parasempatolitik ilaçlar denilmektedir. Bu ilaçlar, kolinerjik reseptörlerin nikotinik tipte olanlarını esas olarak bloke etmezler ; amma, kuaterner amin türevi olanlar bu kuralın dışında kalırlar. Bu türevler, yukarda sayılan yerlerdeki nikotinik reseptörleri de bloke ederler ve böylece efektör hücreye yönelik parasempatik impuls aşırımını iki farklı düzeyde (parasempatik gangliyon ve nöroefektör kavşak düzeyinde) bloke ederler (4,25,27,28,31). Parasempatolitik ilaçlar damar düz kasları gibi,



parasempatik inervasyonu olmayan yerlerdeki muskarinik reseptörleri de bloke ederler. Bu blokajı yapan bileşikler, yine antikolinergikler, parasempatolitikler, ya da kolinolitikler olarak bilinmektedir. Bu grubun bir üyesi olan ve spesifik olarak Muskarin'in etkisini bloke eden ilaçlara da antimuskarinik ilaçlar denir. Bütün antikolinergik bileşikler, etki düzeyleri farklı derecelerde olsa da antispazmodik bileşikler olarak düşünülebilirler (24,27,28).

### II.1.2.2. Etki Mekanizmaları

Parasempatolitik ilaçlar, periferde nöroefektör kavşaklarda ve santral sinir sistemine girebilenler de oradaki muskarinik sinapslarda, salıverilen Asetilkolin ile muskarinik reseptörlere karşı yarışır. Bu ilaçlar, Asetilkolin'in ve parasempatomimetik ilaçların görünüşe göre kompetitif antagonistlerdir (27,28). İlk klasik antispazmodik ilaç olarak tanımlanan Atropin'in aktif şeklinin, sulu ortamda protonlanması ve böylece iyonizasyonu sonucu oluşan ve kuaterner amin (katyon) içeren şekli olduğu sanılmaktadır. Atropin molekülü, katyonik kısmı ile muskarinik reseptörün hipotetik anyonik noktasına tutunur. Ester ve karbonil grubu ile de, reseptörün esteratik noktası ile ilişkiye girer ve burayı bloke eder. Reseptörle bu tür bir ilişki ve bağlanma için, katyonik kafa ile karbonil grubu arasında belirli bir uzaklığın bulunması gereklidir. Atropin molekülünde katyonik azot ile karbonil grubu arasındaki uzaklık, Asetilkolin molekülünde olduğu gibi yaklaşık 0.6 nm'dir. Ancak Atropin'in reseptöre bağlanması, Asetilkolin'e oranla daha güçlü olur (4,24,28,31).

Ariens, Clark ve Stephenson, ilaç-reseptör ilişkisi ve biyolojik cevap oluşması arasındaki ilişkileri açıklayan çalışmalar yapmışlar ve bir teori geliştirmişlerdir. Bu teori, ilaç-reseptör kompleksinin şeklini kantitatif olarak açıklamaktadır (32). Ariens'in geliştirdiği bir başka teori ise, kompetitif reversibl antagonistlerin, reseptör yüzeyine bağlanmada daha etkin olduklarını ve bu kapsamda en potent antikolinergik ilaçların genellikle yapılarında bir yada daha fazla sayıda hacimli grup içerdiklerini ileri sürmektedir. Ariens, ayrıca kompetitif reversibl antagonistlerin reseptörün aktif yöresine bağlanma yeteneklerinin yüksek olduğunu ve bu tür bileşiklerin reseptör afinitesini artırıcı bir bağlanma yöresine sahip olduklarını, fakat içerisinde yer aldığı



ilacın intrinsik aktivitesine yeterince olumlu katkı sağlamadığını ortaya koymuştur (32). Bu hipoteze uygunluk gösteren diğer bir bulgu Bebbington ve Brimblecombe tarafından ortaya konulmuştur.

Bu araştırmacılar, agonist ile reseptör arasında bir yerde Van-der-Walls güçleriyle agonist-reseptör etkileşimi için, bu bağlantının gerçekleştiği geniş bir alana ihtiyaç olduğunu düşünmektedirler (31).

Van Rosum ve Ariens, yine bu konudaki diğer bazı çalışmalarıyla kolinerjik ilaç etkileşiminde, hidrofobik güçlerin önemli olduğunu kanıtlamışlar ve yan zincirde 5C'luk bir alkil grubunun bulunmasıyla potent antagonistik etkinin ortaya çıktığını saptamışlardır. Reseptör ile antagonist ilaçların etkileşmesinin belli oranda bu alkil gruplarıyla sağlandığı belirtilmektedir (32).

Yukarda açıklananların özelliklerin yanında, antikolinerjik bileşiklerin Asetilkolini antagonize etme mekanizması aşağıda açıklanan sonuçları da beraberinde getirmektedir;

1-Antikolinerjikler Asetilkolinden daha hacimli moleküllerdir ve mekanik veya elektrostatik olarak daha önce reseptöre tutunmaktadırlar. Katyonik kafadaki düzlemsel siklik grupların oluşturduğu hidrofobik veya Van-der-Walls bağları, Asetilkolinin reseptöre yaklaşımını önlemektedir.

2-Diğer yandan Asetilkolin potasyum akışını artırır ve membran polarizasyonuna neden olur. Bu her iki etki de , antikolinerjikler tarafından bloke edilir.

3-Asetilkolin, kolinerjik reseptörlerle etkileşirken, membranlardaki reseptör proteinlerinde düzensizliğe yönelen bazı değişikliklere yol açabilir. Proteinlerdeki bu değişiklik yine antikolinerjiklerle bloke edilebilir (32,33,34).

### **II.1.3. Antikolinerjik Bileşiklerin Tasarımı ve Sınıflandırılması**

Oldukça geniş bir ilaç grubu antikolinerjik aktiviteye sahiptir. Bu ilaçların gelişim evresi oldukça basittir ve prototip olarak Atropin molekülünü esas almışlardır. Bunun yanında yapısal değişimle, antikolinerjik aktiviteye sahip çok değişik bileşikler ortaya çıkarılmıştır (31,32). Çünkü parasempatik postgangliyonik sinir uçlarında oluşan

antikolinerjik etki oldukça karmaşıktır. Gelişim evreleri oldukça yalın olmakla birlikte, bu grupta yer alan bileşiklerin kimyasal sınıflandırılmaları oldukça zordur (24).

Sentetik antikolinerjik ilaçlar, Asetilkolin antagonistleri veya Atropin analogları olarak düşünülebilirler. Bu bileşiklerin birçoğu, antikolinerjik etki için gerekli olan ve bu gerekliliği kanıtlanan bazı moleküler düzenlemeler yapılarak tasarlanmışlardır. Bu amaçla yapılan tasarımlar bazen çok değişik yapıları hedeflemiş olsada, bu konuda yapılan değişiklikleri aşağıdaki şekilde genellemek ve sıralamak olasıdır ;

- 1-Atropin molekülünün, temel farmakodinamik grupları içeren, daha basit moleküllere bölünmesi ile tasarlanan bileşikler,
- 2-Özellikle kolinerjik reseptörün yapısı ve bağlanma yoresinin özelliklerinin göz önüne alınarak, buna uygun moleküler değişimle tasarlanan bileşikler,
- 3-Biyoisostereizm kurallarını kullanarak ve bilinen antikolinerjik yapılarda değişiklik yapılarak tasarlanan bileşikler.

Böylece amino alkoller ve değişik karboksilik asit esterleri antikolinerjik etkili bileşikler olarak tasarlanmış ve sentez edilmişlerdir (24,28,31,32). Asetilkolin antagonistleri, kimyasal yapı olarak çoğunlukla Asetilkolin'e benzemektedirler. Asetilkolinden farkları daha kompleks yapıda olmaları ve molekül ağırlıklarının daha büyük olmasıdır. Bilindiği gibi; Asetilkolin, bir kuaterner amonyum bileşimidir. Aynı şekilde Atropin yapısındaki tropin halkasında tersiyer bir azot içerir ve bu azot tuz oluşturarak kuaternize olabilmektedir. Bundan dolayı, sentezlenen türevlerin bir grubunda mutlaka kuaterner N atomu vardır. Bazı bileşiklerde Asetilkolin'in asetil grubu değişik gruplarla yer değiştirmiş (örneğin;  $\alpha$ -sikloheksil mandelik asit,  $\alpha$ -sikloheksil- $\alpha$ -fenilglikolik asit ve difenilasetik asit vb.) olsada, bütün antikolinerjik bileşikler genelde aynı yapısal özelliklere sahiptirler. Özellikle molekülde çoğunlukla, siklik radikallerin oluşturduğu hacimli bir blokaj yöresi vardır. Yine bu yöre hemen tüm bileşiklerde, pozitif yüklü amin azotuna belirli bir uzaklıktadır ve bu uzaklık belirli sayıdaki karbon atomlarının oluşturduğu bir zincirle sağlanmaktadır. Burada sözü edilen yapısal niteliklerin tümü Asetilkolin'in reseptörle olan ilişkisi, dolayısıyla reseptörün özellikleri göz önüne alınarak belirlenmiş ve bileşiklerin tasarımına uyarlanmıştır.

Antikolinergic bileşiklerin sınıflandırılmaları, değişik şekillerde olmakla birlikte, esas olarak kimyasal yapılarına göre yapılmaktadır (24,28). Bunlar;

- A) Solanaceae alkaloidlerinin türevleri ve yarısentetik analogları,
- B) Sentetik aminoalkol esterleri,
- C) Aminoalkol eterleri,
- D) Aminoalkoller,
- E) Aminoamidler,
- F) Papaverin alkaloidleri ve sentetik analogları,
- G) Değişik yapıdaki bileşikler.

Tablo II.1. Antikolinergic İlaçların Sınıflandırılması ve Formülleri

A) Solanaceae Alkaloidlerinin Türevleri ve Yarısentetik Analogları ;

- Atropin, Atropin Sülfat, Atropin Tannat, Atropin-N-oksit Hidroklorür,
- Hiyosiyamin Hidrobromür, Hiyosiyamin Sülfat
- Skopolamin Hidrobromür, Geneskopolamin Hidrobromür,
- Metskopolamin Bromür, Metskopolamin Nitrat,
- Homatropin Hidrobromür, Homatropin Metilbromür,
- Metilatropin Bromür, Metilatropin Nitrat,
- Anisotropin Metilbromür, İpatropiyum Bromür,

B) Sentetik Aminoalkol Esterleri ;

- Klidinyum Bromür,
- Siklopentolat Hidroklorür,
- Disiklomin Hidroklorür,
- Ökatropin Hidroklorür,
- Mepenzolat Bromür,
- Metantelin Bromür,
- Oksifensiklimin Hidroklorür,
- Propantelin Bromür,

C) Aminoalkol Eterleri ;

- Benzotropin Mesilat,
- Klorfenoksamin Hidroklorür,
- Orfenadrin Sitrat,

D) Aminoalkoller ;

- Biperiden Hidroklorür,
- Triheksilfenidil Hidroklorür,
- Prosiklidin Hidroklorür,
- Tridihexetil Klorür,

E) Aminoamidler ;

- İsopropamid İyodür,
- Tropikamid,

F) Papaverin Alkaloidleri ve Sentetik Analogları ;

- Papaverin Hidroklorür,
- Etaverin Hidroklorür,
- Doksisiklin,

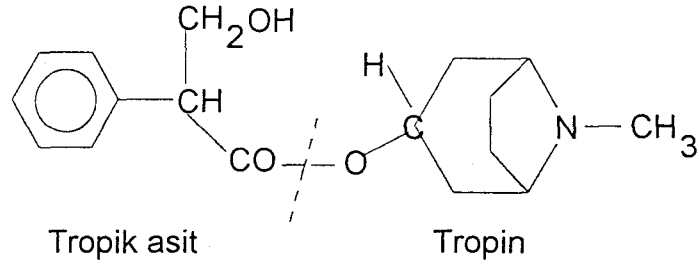
G) Değişik Yapıdaki Bileşikler ;

- Difemanil Metilsülfat,
- Etopropazin Hidroklorür.

#### **II.1.4. Sentetik Aminoalkol Esterlerinin Gelişimi (tarihçesi) ve Önemi**

Solanaceae alkaloidlerinin eskidenberi potent parasempatolitik bileşikler oldukları bilinmektedir. Ancak, otonom sistemdeki fonksiyonların blokajı sırasında oldukça geniş bir etki çeşitliliğine sahip olmaları, istenmeyen özellikleridir. Bu nedenle, araştırmacılar daha spesifik parasempatolitik etki sağlayacak bileşiklerin sentezlenmesi için çalışmalara başlamışlardır (28).

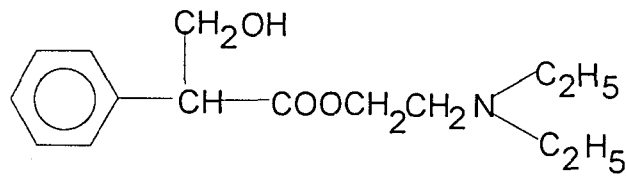
Sentez çalışmaları, Atropin molekülünden türetilen daha küçük türevlerin elde çalışmalarıyla başladı (Formül II.1).



Formül II.1

Sonuçta bugün kullanılan ilaçların çoğunluğu, tropik asit kalıntısı taşıyan ve tropan aminoalkollerinden türetilmiş bileşiklerdir (35-39). Doğal antispazmodikler üzerinde yapılan çalışmalar, hem aminoalkol yapısı ve hemde asit kalıntısının birlikte değişime uğradığı çalışmalar şeklinde olmuştur (40-45). Aminoalkol esterleri üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen en olumlu sonuçlardan birisi tersiyer aminler yanında, kuaterner amonyum bileşiklerinin de etkin bileşikler olarak kullanıma sunulmasıdır (46-60).

Yapısı sadece basit bir nonsiklik aminoalkolden yararlanılarak türetilen, başarılı bir başka bileşik, Amprotropin'dir (Formül II.2). Bu bileşik, 1933 yılında Fromherz tarafından sentezlenmiş ve gastrointestinal sistem antispazmodiği olarak uzun yıllar kullanılmıştır (61).



Formül II.2 : Amprotropin'in Formülü

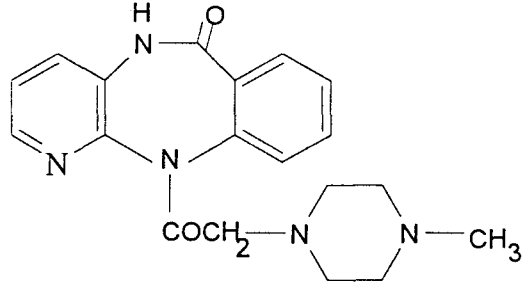
Bu kapsamda, sentetik olarak geliştirilen bileşikler hacimli ve siklik bir yapı oluşturmak açısından, genellikle tropik yada fenilasetik asitlere benzemektedirler

(62-69). Bu tür bileşiklerde hacimli ve tercihen siklik bir asidik yapının oluşması yanında, yapıda özellikle ilk karbondaki hidroksil fonksiyonunun(örneğin; mandelik asit) aktivitesi yüksek bileşiklerin geliştirilmesinde önemli katkı sağladığı saptanmıştır (49,50,56,69,70,71). Yine çeşitli asitlerden türetilen aminoalkol esterlerinin spazmolitik potenslerinin de son derece yüksek olduğu bulunmuştur. Bunlar arasında süstitüe asetik asit esterleri (46,47,51,60,62,64,72-77), benzoik asit esterleri (51,55,57,78,79), karboksilik asit esterleri (80-82), glikolat esterleri (46,56,63,72,73,83-85), çeşitli heterosiklik ve aromatik halkaların aminoalkol esterleri (48,53,60,82,86-90), oksim esterleri (53,54,91), kükürt köprüsü ile sağlanan esterler (92-94), sinnamik asit esterleri (95) sayılabilir.

Aminoalkol ester yapısı içeren bu bileşikler özellikle antispazmodik, midriatik ve antiparkinsonian özellikleri ile tedavide kullanılmaktadırlar (28).

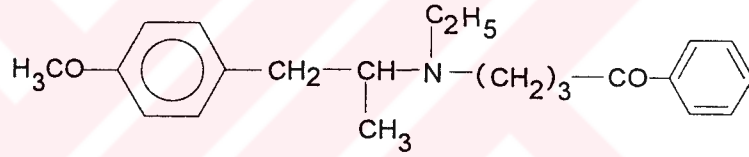
Muskarinik reseptörlerin alt sınıfları, selektif antimuskarinik bileşiklerin karşılaştırılması sırasında tanımlanmışlardır. Bunlar  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  ve  $M_4$  reseptörleridir. Son zamanlarda bu reseptör alt tiplerinin de daha başka alt tiplerinin varlığından söz edilmektedir (27,96-99). Yapılan değişik çalışmalar ile bu reseptörlere etkili yeni ilaçların etki mekanizmaları ve reseptör seçicilikleri de açıklanmıştır (98-107). Bu arada önceki klasik antimuskarinik bileşiklerin birçoğunun  $M_1$  ve  $M_2$  reseptörlerini etkileme açısından bir seçiciliğe sahip olmadıkları da ortaya çıkmıştır. Buna karşılık Atropinin her iki reseptörde bloke ettiği saptanmıştır (25,28).

Yapılan son çalışmalar  $M_1$  ve  $M_2$  reseptörleri için ayrı ayrı seçimli etkiye sahip yeni bileşikler ortaya çıkarılması açısından önem taşımaktadır. Geliştirilen yeni bileşikler ile bu konuda başarılı sonuçlar alınmıştır. Örneğin; Pirenzepin (Formül II.3), düz kaslardaki otonom ganglionlarda yer alan muskarinik reseptörler için oldukça büyük bir afiniteye sahiptir. Bu bileşik, gastrointestinal motiliteyi etkilemeksizin gastrik asit sekresyonunu inhibe edebilmektedir (108-111).



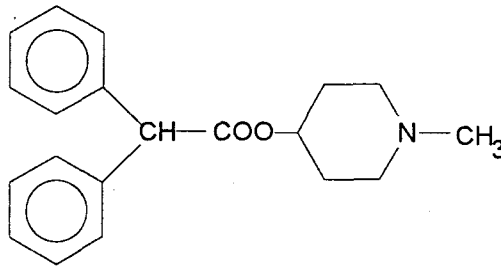
Formül II.3 : Pirenzepin'in Formülü

Diğer yandan Sekoverinin (Formül II.4), (1-sikloheksil-4-[etil(p-metoksi- $\alpha$ -metilfenetil) amino]-1-butanon), çeşitli düz kasalardaki muskarinik reseptörler ve bu reseptörlerin alt tipleri üzerine etkileri incelenmiş ve kompetitif antagonizma gösterdiği saptanmıştır (112,113).



Formül II.4 : Sekoverin'in Formülü

Bunlara ek olarak, 4-difenil-asetoksi-N-metilpiperidin metilyodür (4-DAMP), sıçan üst servikal ganglionları, kalp üzerindeki muskarinik reseptörler ve ileum düz-kas muskarinik reseptörleri için büyük bir afiniteye sahiptir (114,115,116), (Formül II.5).



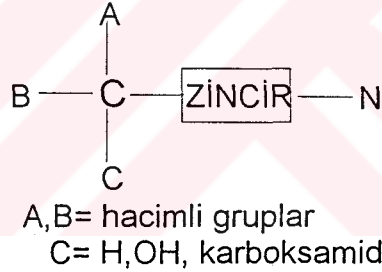
Formül II.5 : 4-DAMP'ın Formülü

## II.1.5. Antikolinerjik Bileşiklerin Yapı-Aktivite İlişkileri

Sentezlenen ve farmakolojik olarak değerlendirilen birçok antikolinerjik bileşikte yapısal özellikler genelde aynıdır. Bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi için çeşitli yollar önerilmiştir. Long ve arkadaşları, en etkili antikolinerjiklerden biri olan l-hiyosiyamin molekülü üzerindeki değerlendirmeleri esas almışlardır (117,118).

Diğer bazı değerlendirmeler ise Atropin benzeri yapısal özellikleri olan moleküller üzerinde yapılmış ve en optimum yapı aktivite sonuçları böyle elde edilmiştir (31,118).

Yapılan çok çeşitli yapı-aktivite çalışmasının sonucunda, tipik bir Atropin benzeri antikolinerjik bileşiğin etkin olabilmesi için mutlaka, hacimli bir bağlanma yörenesi (siklik gruplar) ve katyonik bir kafaya sahip olması ve bunlar arasında karbon atomlarından oluşan ve belirli bir uzunluk sağlayan bir zincirin oluşmasının gerekli olduğu ortaya konmuştur (25,28,118).



Şekil II.2 : Genel bir antikolinerjik ilacın yapısı

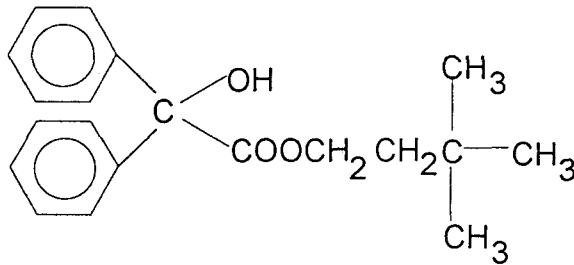
Yapı aktivite ilişkileri değerlendirilirken, antikolinerjiklerin genel yapısı birkaç gruba ayrılarak incelenmiştir (25,28). Bunlar;

- Katyonik kafa
- Esteratik grup
- Hidroksil grubu
- Siklik süstitüsyon
- Siklik gruplar va katyonik kafa arasındaki zincir



### II.1.5.1.Katyonik kafa

Katyonik kafa, hemen tüm antikolinerjik ve kolinerjik bileşikler için vazgeçilmez bir yapıdır. Bu yapı, sübstitüe amonyum grubu veya daha az sıklıkla bir sülfonyum veya fosfonyum grubundan oluşmaktadır. Katyonik kafa, fizyolojik pH'da ise, amin'in proton iyonizasyonu ile oluşmaktadır. Bileşiklerin kolinerjik veya antikolinerjik etki mekanizmaları, katyonik kafayla çok yakından ilişkilidir (47,57,59,60,119,120). Katyonik kafadaki pozitif yükün, muskarinik reseptörün anyonik (negatif yüklü) yöresi tarafından çekildiği varsayılmaktadır. Böylece katyonik kafanın, reseptörle ilişki ve iletişimi başlattığı düşünülmektedir (31). Ancak bütün bu bulguların yanında, reseptörle ilişki açısından sadece katyonik kafanın yükü önemli değildir. Katyonik kafanın büyüklüğü ve şekli de son derece önemlidir (121,122). Ancak buna rağmen, katyonik kafa olmaksızın da kompetitif bir blokaj sağlanabileceği Ariens ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (32). Bu amaçla sentezledikleri ve Asetilkolinle kompetitif olarak reseptörle etkileşebilen tipik bir bileşik, Benzil Karbakolindir (Formül II.6). Bu bileşiğin yapısında katyonik kafa bulunmamasına karşın, etki görülmekte fakat, bu etkinin katyonik kafaya sahip bileşiklerden daha az olduğu da bildirilmektedir. Bu bileşik azot atomu içermediğinden böyle bir merkez üzerinden iyonize olamamaktadır. Ancak, bunun yerine tersiyer butil radikali içerir ki, bu radikal sterik olarak trimetilamonyum grubunu taklit etmektedir (123).



Formül II.6 : Benzilkarbakolin'in Formülü

Öte yandan, farklı amino grubu içeren türevlerin bazisitesi ve fizyolojik pH'lardaki iyonizasyon derecesi, geniş bir çeşitlilik yaratmaktadır. Yüksek

bazisitenin, bileşimin antikolinerjik aktivitesinde katkısı olacağı düşünülmektedir (38). Fakat kanıtlanması zordur. Tersiyer aminlerin oksidasyonu sırasında oluşan N-oksitlerin düşük bazisiteye ve hatta düşük antikolinerjik aktiviteye sahip olması, bu düşünceyi doğrulamaktadır (36,118). Ayrıca, N-oksitlerin alkilasyonu sonucu oluşan kuaterner amonyum bileşiklerinin bazisitesi ve antikolinerjik aktivitesinde belirgin bir artış gözlenmiştir (124).

Yapılan bazı değişik çalışmalarda ise, antikolinerjik bileşiklerde katyonik kafadaki sterik faktörlerin etkisi, dolayısıyla azot atomu üzerindeki süstituentlerin büyüklüğünün rolü incelenmiştir (25,69,72,118,124,125). N-metil grupları yerine artan sayıda N-etil, N-propil gibi grupların yerleştirilmesi ile aktivitede artış olduğu gözlenmiştir. Butil veya daha büyük grupların ise, aktiviteyi ortadan kaldırdıkları saptanmıştır (31,46,47,88,93,118,124,126,127). Böylece, katyonik kafa üzerindeki süstitüsyonun, reseptörün yapısal şekline uygun olması ve reseptörün anyonik yöresinin yüküne uyum sağlayacak gruplardan oluşması gereği anlaşılmıştır. Dolayısıyla, antikolinerjik aktivite yalnızca azot atomu ile bağ yapan alkil radikallerinin molekül ağırlığına veya sayısına bağlı olmayıp, onların yapılarına da bağlıdır. Tipik birer örnek olarak ; di-n-propilamino ve diizopropilamino türevleri, dietilamino türevlerinden daha fazla veya onlara yakın bir antikolinerjik aktivite göstermektedirler (37,49,128,129). Dietil ve diizopropil türevlerinin arasındaki bu aktivite benzerliğinin, radikallerin eşit lineer uzunlukları ve azot atomundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Genel bir kurala göre alkil grubunun kuaternizasyonu, birkaç aykırı örnek olmasına karşın, aktiviteyi artırmaktadır (31,46,49-52,55,57,59,60, 93,118,121,128,130-132).

#### **II.1.5.2. Siklik süstitüsyon**

Antikolinerjikler en genel nitelik olarak, fenil gruplarının da bulunduğu çeşitli siklik yapılar içerirler. Bu tür bileşiklerin yapılarında sıklıkla, sikloheksil ve siklopentil gruplarıyla karşılaşılır (50,56,62,68,69,71,73-75,78,80,125,127). Yine bu grupta  $\alpha$  veya daha az sıklıkla rastlanan  $\beta$ -tienil radikalleri içeren bileşikler, yüksek

antikolinerjik aktiviteye sahiptirler (37,46,47,72,76). Alifatik radikaller için bileşiklerdeki antikolinerjik aktivite, siklik süstitüent içerenlerden daha düşüktür. Siklik yapılı türevlerde ise, fenil halkalarının predominant olduğu görülmektedir (24,25,28,62,72,80,118,125). Ancak aromatik halkalarda yapılacak süstitüsyonun, molekülün aktivitesine ne derece yardımcı olacağı bilinmemektedir (49,80,130). Genelde en aktif antikolinerjikler, aynı karbon atomunda iki siklik süstitüent içerirler, fakat üçüncü bir siklik süstitüent antikolinerjik aktiviteyi düşürmektedir (73,77). Yine bu siklik gruplar bifenil ve naftil gibi çok hacimli gruplar oldukları zaman, bileşikler daha düşük antikolinerjik aktivite göstermektedirler (72,127). Etkin antikolinerjik bileşikler, karbon zincirinin ucunda yalnızca tek bir bir siklik grup içermekte ve bunun yanında genellikle bir alifatik radikal veya daha iyisi, bir hidroksil grubu içermektedirler (24,25,28). Bu gibi bileşiklere örnek tropik asidin esterleridir (41,51,56,72,118). Son zamanlarda geliştirilen ve oldukça etkin olan antikolinerjik bileşiklerde, bir fenil halkası yanında ikinci bir fenil halkası yerine genellikle bir sikloheksil, veya siklopentil halkası olması tercih edilmektedir. Simetrik olmayan bu şekildeki bir süstitüsyonla, daha yüksek antikolinerjik aktivite ve daha düşük toksisite oluşmaktadır (24,28,47,76,117,124).

Siklik gruplar antikolinerjik aktiviteyi reseptör düzeyinde etkilemektedir. Siklik grupların hidrofobik veya Van-der-Waals güçleriyle hem muskarinik reseptörlerle etkileşmesi mümkün olmakta, hem de böylece yarışmaya girdiği Asetilkolin'in muskarinik reseptöre yaklaşması önlenmektedir. Bu engellemenin sterik olarak oluştuğu düşünülmektedir (24,28,52,63,132).

### **II.1.5.3. Siklik gruplar ve katyonik kafa arasındaki zincir**

Katyonik kafa ve siklik grupların yer aldığı yöre arasında yer alan karbon atomlarının oluşturduğu zincirin şekli, uzunluğu ve zincirdeki fonksiyoner gruplar, antikolinerjik aktivite üzerinde önemli rol oynar (24,25,28,47,88,127). Yapı-aktivite çalışmaları sonucunda azot ve ester grubu arasındaki mesafenin yaklaşık iki karbon atomu olması (5-7A°) gerektiği ve ester grubunun hiçbir zaman hidrojen ile yer

değiştiremeyeceği ortaya konulmuştur (53,93,118,126). Karbon zincirinin uzunluğunun artması ve zincirdeki dallanma aktiviteyi azaltmaktadır (24,28,31,46).

#### **II.1.5.4. Esteratik grup**

Antikolinerjik bileşiklerdeki ester grubunun önemi ve rolünün ne olduğuna ilişkin henüz bir açıklama yoktur. Diğer yandan biyolojik etki için ester grubunun zorunlu olmadığı açıklanmıştır (53,117). Ancak oldukça potent olan birçok antikolinerjik bileşikte, bir ester grubu mevcuttur (24,25,28,118). Bu bakımdan ester grubunun reseptöre bağlanmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni agonist özellikteki bileşikler ve örneğin ; Asetilkolin, aynı yöreye bağlanmaktadır ve benzer fonksiyonlara sahiptir (24,28,31,53,54,58,127).

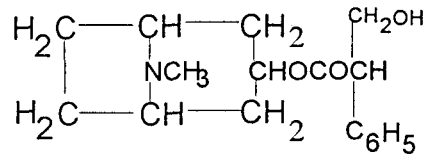
#### **II.1.5.5. Hidroksil grubu**

Yapısında OH grubu içeren antikolinerjik bileşikler, hidroksil içermeyen benzer bileşiklerden daha yüksek aktiviteye sahiptirler (31,47,52,73,117,119,132).  $\beta$ -hidroksilli ester yapısı ile maksimum aktivite gözlenmektedir. Bunun yanında,  $\alpha$ -hidroksilli bir esterde de önemli ölçüde antikolinerjik aktivite sağlanmaktadır (28,37,49). Hidroksil grubu,  $\text{CONH}_2$  ve CN grupları ile yer değiştirilebilir. Fenil, asetoksi veya metoksi grubu ile hidroksilin yer değiştirmesi ise aktiviteyi düşürmektedir (49,65,73). Reseptör yöresinin uzunluğu 2-3 Å kadardır. Bu bakımdan hidroksil grubunun bu yöreye bağlanabilmesi için ilk yapısını koruması uygun bir uzunluk oluşturmaktadır. Hidroksil grubu, reseptörün elektronca zengin yöresine hidrojen bağlarıyla bağlanmaktadır (24,28,31,117).

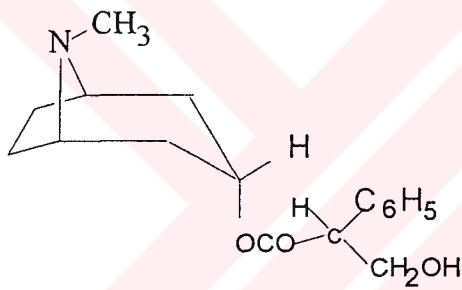
## II.1.6. Stereoizomerizm ve Antikolinergik Aktivite

### II.1.6.1. Optik izomerizm

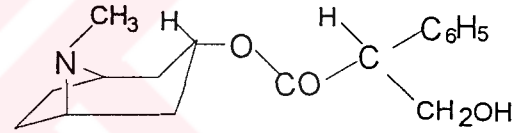
Atropin, Hiyosiyamin'in rasemik şeklidir. Karbonil grubuna komşu  $\alpha$  C'u, asimetriktir. S(-)-hiyosiyamin, yine antikolinergik aktivite gösteren R(-)-hiyosiyaminden daha aktiftir (28,31,118,125). Atropin'in yapısı (formül II.7), tropan halka sisteminin konformasyonuna göre iki şekilde daha gösterilebilir (formül II.8 ve II.9). En çok kabul edilen gösterimi Formül II.8'de yer alanıdır.



Formül II.7

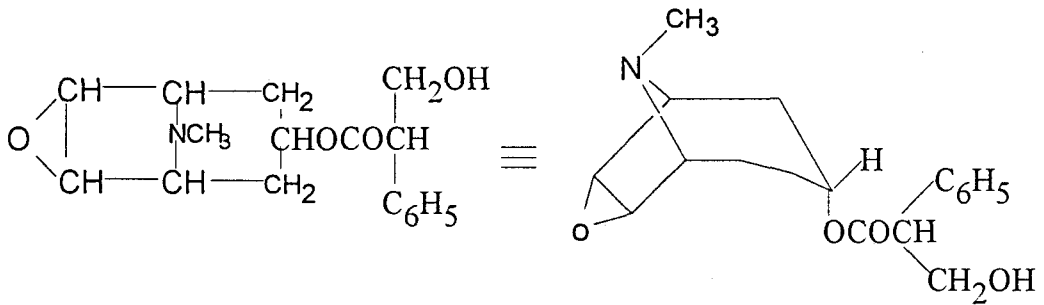


Formül II.8



Formül II.9

Skopolamin'in s(-) izomeri de, R(+) izomerinden daha etkilidir (Formül II.10).



Formül II.10

Sentetik antikolinergik bileşiklerin birçoğu, asimetric karbon atomu içeren Atropin yapısından türetilmiştir. Ancak bütün bu yapıların absöü konfigürasyonları bilinmemekte ve bu nedenle bu konuda kesin bilgi verilememektedir. Buna karşın, genellikle (-) izomerler, (+) izomerlerden daha aktif bulunmuştur (28,31,38,41,43,58).

#### **II.1.6.2. Stereokimyasal konfigürasyon**

Asetilkolin benzeri kolinerjikler ve Atropin benzeri antikolinergiklerin benzer farmakodinamik grupları vardır. Çeşitli bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar, her iki gruptaki bileşiklerin temel farmakodinamik gruplarının muskarinik reseptörle etkileştiğini ortaya koymaktadır (28,31). Bu bileşikler arasında yer alan sentetik birçok aminoalkol esterinin stereoizomerik konfigürasyonunun bulunduğu saptanmış ve bunlar arasındaki biyolojik aktivite farklılıkları araştırılmıştır. Sonuçta trans izomerlerin, cis izomerlerden daha potent olduğu bulunmuştur (28,32,59,117,118,127,131,133). Atropin'in tropik asit kısmı, asimetric bir karbon içerir ve muskarinik reseptör, antikolinergiklerdeki bu karbonil grubunun asimetric karbonu için spesifiktir. Buna karşılık Asetilkolin, benzer bir asimetric karbon içermemektedir (28,32,118).

## **II.2. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Etkili Bileşikler**

### **II.2.1. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Bileşiklerin Tanımı ve Gelişimi (Tarihçe)**

Steroid yapısında olmayan, inflamasyona karşı kullanılan ve aynı zamanda farmakolojik yönden analjezik etki profili gösteren bileşikleri içeren ilaçlara genel olarak; analjezik-nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar denilmektedir. Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmında analjezik etkiye ilave olarak antipiretik etki de bulunur. Bu nedenle bu gruptaki ilaçlara antipiretik-analjezik ilaçlar da denilir (134).

Antiinflamatuvar ilaçların gelişimi, 19.yüzyıl sonlarında salisilatların bulunuşu ve kullanımı ile başlamıştır (2). Bunu izleyen en önemli gelişme, sentetik bir ilaç olan ve günümüzde çok yaygın kullanılan Aspirin'in yaklaşık yüz yıl önce tedaviye sunulmasıdır. 1940'larda başlayan pirazolon ve türevleriyle ilgili çalışmalar sonucunda, 1952 yılında Fenilbutazon adlı bileşik ortaya çıkarılmıştır (1,12). 1950'li yıllarda önce kortikosteroidler geliştirilmiş ve daha sonraki yıllarda da kortikosteroidlerin osteoporoz, ülserojenisite ve tuz retansiyonu gibi yan etkilerinin giderilip, daha potent bileşiklerin geliştirilmesi amacıyla yeni çalışmalar başlamıştır (135). Bunun sonucu olarak, 1960'larda İndometasin ve diğer arilasetik asit türevleri sentezlenmiştir (11). 1970'lerde aril asitlerin yeni bir kuşak türevi geliştirilmiştir. Şimdi birçok laboratuvar, aynı amaçla kullanılacak ve asidik olmayan değişik birçok bileşiğin tasarımı ve senteziyle uğraşmaktadır (2,136).

### **II.2.2. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Bileşiklerin Sınıflandırılması**

Klinik olarak etkili bulunan non-steroidal antiinflamatuvar bileşikler farklı kimyasal yapılara sahiptirler. Bazı temel biyokimyasal özellikler benzer olan bu bileşiklerin sınıflandırılmaları ise kimyasal yapılarına ve etki tipine göre olmaktadır (2,3).

Tablo II.2'de Analjezik-nonsteroidal antiinflamatuvar bileşiklerin genel bir sınıflandırması yer almaktadır.

Tablo II.2 : Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçların Sınıflandırılması

I- Analjezik-Antiinflamatuvar İlaçlar

1) Salisilik asit türevleri :

- |                   |                  |             |
|-------------------|------------------|-------------|
| -Aspirin          | -Benorilat       | -Diflunisal |
| -Sodyum salisilat | -3-metilaspirin  |             |
| -Salisilamid      | -Kolin salisilat |             |

2) Anilin ve p-aminofenol türevleri :

a) 5-pirazolon türevleri

- Antipirin
- Aminopirin
- Dipiron

b) 3,5-pirazolidindion türevleri

- Fenilbutazon
- Oksifenbutazon
- Sülfipirazon

3) N-arilantranilik asitler(fenamatlara) :

- |                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| -Mefenamik asit   | -Meklofenamik asit |
| - Flufenamik asit | -Diklofenak        |

4) Aril ve heteroaril asetik asit türevleri :

a) İndolasetikasit türevleri

- İndometasin
- Sulindak

b) Pirrolasetikasit türevleri

- Tolmetin
- Zomepirak

c) Fenil- $\alpha$ -metil asetik asit türevleri

- |             |             |
|-------------|-------------|
| - İbuprofen | -Ketoprofen |
| - Fenprofen | -Suprofen   |



d) Naftelen asetikasit türevleri

- Naproksen

e) Enolik asitler- Oksikamlar

- Tenoksikam

- Piroksikam

II- Antiromatizmal ilaçlar :

a) Altın bileşikleri

- Gold sodyum tiomalat

- Aurotioglukoz

- Auronofin

b) Penisillamin

c) Antimalaryal ilaçlar

III-Gut tedavidinde kullanılan ilaçlar

- Kolsişin

- Ürikosürik bileşikler

- Probenesid

-Ürat sentez inhibitörleri

-Allopurinol

-Sülfipirazon

### II.2.3. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Bileşiklerin Etki Mekanizmaları

#### II.2.3.1. Analjezik Etki Mekanizması

Analjezik-nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların ağrı kesici etkileri, genellikle periferik etkilerine bağlanabilir (134,137,138). Buna rağmen, son yıllarda nonsteroidal antiinflamatuvar bileşiklerin bakır komplekslerinin analjezik etkilerinin opioid reseptörlerine etkiyerek geliştiği ortaya konulmuştur (139,140). Bu konudaki

diğer bir ilginç çalışma, Aspirin'in inflamasyona bağlı olmayan analjezik etkisinin bulunmasıyla, santral analjezik etkisinin araştırılması üzerinde yapılmıştır (141).

Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini artırdığı bilinmektedir. Prostaglandinler, araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi aracılığı ile oluşmaktadır (142-147). Prostaglandinler, ağrı (nosiseptif) reseptörleri ve ağrının kontrolünde rol oynayan merkezi elemanlar üzerinde etkilidirler. Prostaglandin ve prostaglandin (özellikle pGE<sub>2</sub>) özellikle hiperaljezi yapıcı mediyatörler olarak bilinmektedirler (138,143-153). Narkotik olmayan analjeziklerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda araşidonik asitten nöromediyatör fonksiyonu gören prostaglandinlerin ve diğer bazı prostanooidlerin oluşmasını katalize eden, siklooksijenaz enzimini inhibe etmeleridir (142,144,151,153-165). Ancak bu ilaçların analjezik etkilerinin siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı olmadığına dair de bulgular vardır (134). Aljezik bir etken olan bradikinin ve histamin ise dokuda prostaglandin sentezini stimüle edip, indirekt olarak hiperaljezi yaparlar (134,142,163,166). Bradikinin, asetilkolin, anafatoksin ve diğer birçok mediyatör de ağrı reseptörlerini uyararak aljezik etki yaparlar (162,163,167). Narkotik olmayan analjezikler işte bu hiperaljezik komponentleri baskı altına alarak, ağrı kesici etki gösterirler (166,168,169).

Araşidonik asitten lipooksijenaz enzimlerinin aracılığı ile oluşan hidroperoksi ve hidroksi yağ asitleri ve lökotrienler, siklooksijenaz ürünleri kadar olmasa da, hiperaljezik etki yaparlar. Narkotik olmayan analjeziklerin çoğu bu bileşiklerin sentezine etkilemezler (134,153,161).

Hiperaljezik etkenlerin duysal sinir uçlarında, adenilat siklazı aktive ederek cAMP düzeyini yükselttikleri ve sinir ucunda kalsiyum girişini artırdıkları saptanmış ve hiperaljezik etkinin hücresele düzeyde bu temele dayandığı ileri sürülmüştür (134,151,153,160).

### II.2.3.2. Antipiretik Etki Mekanizmaları

NSAİ, infeksiyon hastalıklarında olduğu gibi, pirojen maddelerin vücut sıcaklığında yaptığı yükselmeyi(pirezis) ortadan kaldırırlar ve normal düzeye döndürürler (134,146,164). Pirojenlerin vücut sıcaklığını yükseltmesinin, termoregülatör merkezde veya çevresinde bir mediyatör maddeyi açığa çıkarmaları sonucu olduğu düşünülmektedir. Mediyatör olarak serotonin ve son zamanlarda prostaglandinler üzerinde durulmaktadır (143,145, 147,153,160,161). Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların hipotalamusta sentezlenen prostaglandin inhibisyonu ile antipiretik etki gösterdikleri ileri sürülmektedir (144,156,159,162,164,170,171).

### II.2.3.3. Antiinflamatuvar Etki Mekanizmaları

İnflamasyon, metabolik uyarı veya çeşitli enfeksiyonlara cevap olan bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon ilk kez Celsus tarafından milattan sonra birinci yüzyılda tanımlandı. Celsus, color (yanma), dolor (acı), rubor (kızarıklık) ve tumor (şişme) ifadeleriyle hastalık tablosunu tanımlamıştır. En son olarak da, fonksiyon kaybı bunlara ilave edilmiş ve günümüz araştırmacıları tarafından bu durum önemle vurgulanmaktadır (136,153).

İnflamasyon sırasında gelişen olayların oluşum sırası aşağıdaki gibi özetlenebilir;

- 1-Temel hasar ve inflamasyon mediatörlerinin salınımı,
- 2-Vazodilatasyon,
- 3-Vasküler permeabilitede artma, eksüdasyon,
- 4-Lökosit göçü, kemotaksi ve fagositozun uyarılması

Bunları inatçı uyarılar, kronik ve dejeneratif inflamasyon izler (136,142,143,145-147,152,172).

Fosfolipidlerden araşidonik asit ve bu bileşikten de enzimatik yolla prostaglandinlerin oluşumuna ait yolak şekil II.3'de görülmektedir.

Fosfolipidlerden araşidonik asid salınmasının olası iki mekanizması vardır (144,145,173-175). Bunlar ;

Fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin katalizlenmesi sonucu, fosfolipidlerden direk olarak araşidonik asid salınımı,

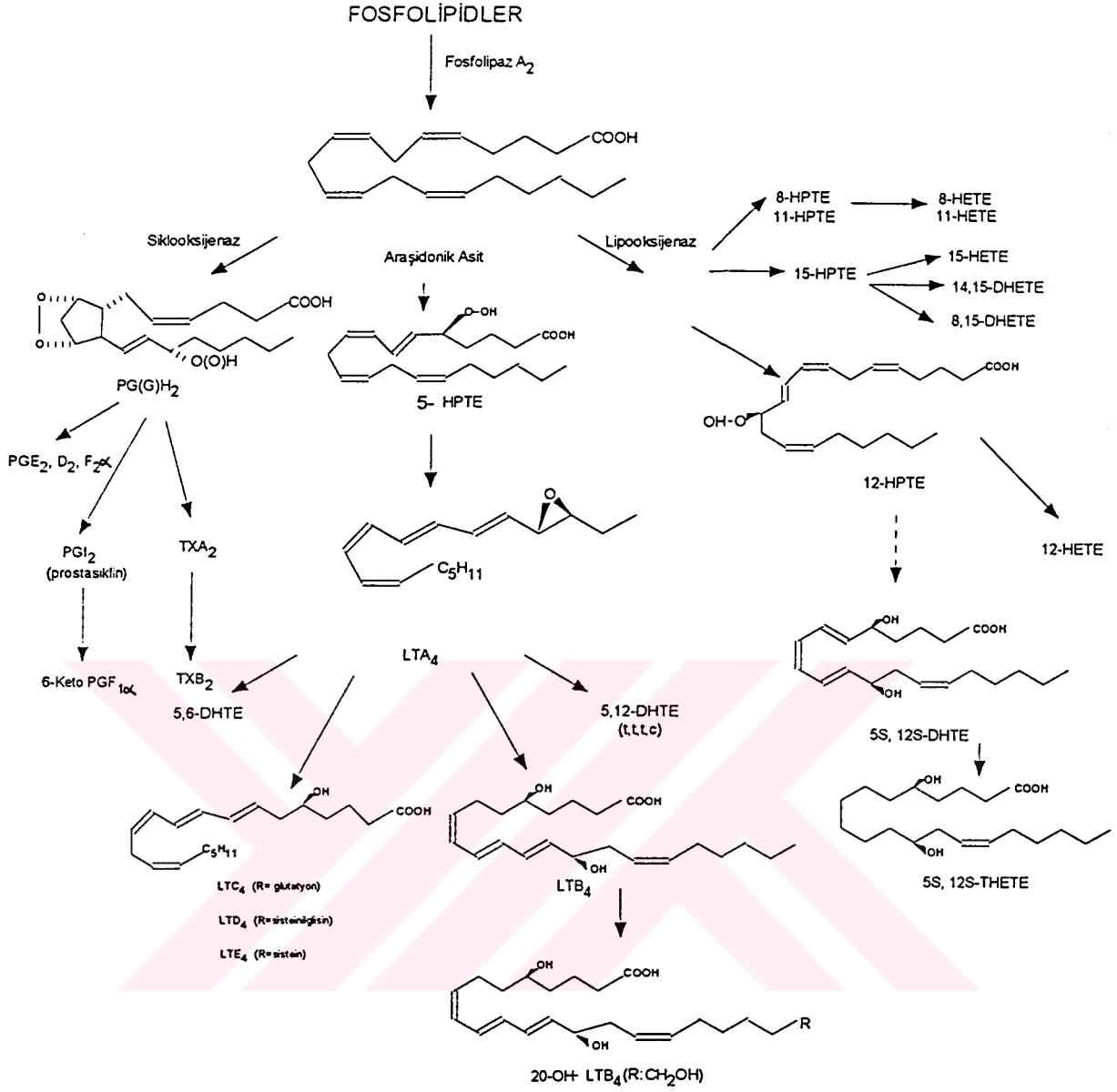
Fosfolipaz C ile oluşan digliseridlerin, diğer lipazlarla hidrolize olmasıyla serbest araşidonik asidin oluşması.

Serbest haldeki araşidonik asid ise, iki farklı enzimatik yol ile metabolize olmaktadır (143-146,160,173,175-180).

Siklooksijenaz enziminin etkisiyle prostaglandin E,F,D, tromboksan (TxA<sub>2</sub>) ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) oluşması,

Lipooksijenaz enzimlerinin etkisiyle lökotrienlerin oluşması.

İnflamasyon durumunda, prostaglandinlerin sentezi sırasında oluşan ara ürünlerden (şekil II.3) PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> ve TxB<sub>2</sub>'inin saptanmasına karşın, predominant ürün olarak PGE<sub>2</sub>'nin oluştuğu bildirilmektedir (142,143,145,150,175-177). Sonuçta inflamasyon oluşumunda en önemli rolü oynayan maddeler PGE<sub>2</sub> ve prostasiklidir (144,147,151). Lipooksijenaz enziminin inhibisyonu ile oluşan lökotrienler, güçlü inflamasyon mediyatörleridir (144,145,147,150,178).



Şekil II.3: Araşidonik Asitten Prostaglandinlerin ve Diğer İnflamasyon Mediyatörlerinin oluşumuna ait yollar

Son yıllarda üzerinde yoğun bir şekilde araştırma yapılan nitrik oksit ise, inflamasyon ve ağrı gelişimi sırasında çok miktarda oluşmaktadır (181). Ayrıca Closa ve arkadaşları tarafından bradikinin'in nitrik oksit sentezini artırabileceği ortaya konulmuştur. Aynı araştırmacılar, bradikinin antagonisti bileşiklerin nitrik oksit oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentazı inhibe edebileceğini de ifade etmişlerdir(182).

Siklooksijenaz oluşumunun klasik nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile bloke edildiği ve bu yolla prostaglandin biyosentezinin inhibe edildiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur (151,156,157,161,164,170, 173,176,181,183-188).

Siklooksijenaz enziminin sentezi NSAİ'lar tarafından aşağıda sıralanan üç değişik şekilde bloke edilmektedir ;

Fosfolipidlerin prekürsörlerinden oluşan doymamış yağ asitlerinin miktarının sınırlı düzeyde tutulmasıyla (fosfolipaz A<sub>2</sub> inhibisyonu), (174),

Araşidonik asit yerine kompetitör maddelerin (NSAI) geçmesiyle (146,179,189,190),

Peroksidazlarla ya da serbest radikal tutucularla reaksiyonu aktive eden peroksitlerin konsantrasyonunun azaltılmasıyla (prostaglandin endoperoksidaz sentaz-siklooksijenaz izozimlerinin inhibisyonu), (146,191,192).

Bütün bu mekanizmaların açıklanmasından sonra, NSAİ'lar için de bilinenlere ek olarak şu özelliklerden söz edilebilir ;

- NSAİ'lar bradikinin ile oluşan inflamasyonu önleyerek bronkokonstriktör etkiyi antagonize ederler (193),
- NSAİ'lar prostaglandinin inhibisyonundan bağımsız olarak ayrıca proteoglikanları inhibe ederek te etki gösterirler (194),
- NSAİ'lar siklooksijenaz inhibisyonunun ötesinde, araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz yolağının inhibisyonuna cevap olan, O<sub>2</sub> artışına sebep olurlar (195).

Diğer taraftan prostaglandinlerin, gastrik mukozanın irritasyonu ve ülserasyonuna karşı koruyucu etki yaptığı bilinmektedir (145,147,149). Oysa, NSAİ'lar midede prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, gastrik asit salgılanmasını artırıcı ve dolayısıyla gastro intestinal irritasyon yapıcı etkilere

sahiptirler (160,164,181,196,197). Bu etkileri, potent bir ülserojenik bileşik olan Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)'ın varlığının saptanmasıyla daha iyi anlaşılmiştir (198). NSAİ'ların istenmeyen bu etkilerini ortadan kaldırmak için birçok NSAİ'nin dialkilaminoalkil esterleri hazırlanmış ve gastrointestinal yan etkilerin azaldığı saptanmıştır (199,200). İndometasin'in gastrointestinal yan etkilerini inhibe etmek için İndometasin'in esterlerinin hazırlanması yoluna gidilmiştir (201). Son yıllarda midedeki siklooksijenaz enziminin COX<sub>1</sub> olduğu ve potent piretik ve hiperaljezik bileşik olan pGE<sub>2</sub>'nin COX<sub>2</sub> aracılığı ile sentezlendiği bulunmuştur. COX<sub>2</sub>'nin inhibisyonu ile gastrik erozyonun daha az olabileceği ortaya konulmuştur (181).

Lipooksijenaz yolak ise, bazı kimyasal maddeler (birkaç NSAİ) ve araşidonik asit türevlerinin kompetitif antagonistleri tarafından kısmen bloke edilmektedir (161,164,184,188).

Son yıllarda nonsteroidal antiinflamatuvar-analjezik ilaçların nötrofillerin migrasyonunu yavaşlattıkları ve hücre membranına zarar verdikleri de bildirilmektedir. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı mukopolisakkaritlerden oluşan hücre membranının sentezi, nonsteroidal antiinflamatuvar-analjezik ilaçlar tarafından inhibe edilmektedir (202).

#### **II.2.4. Analjezik-Nonsteroidal Antiinflamatuvar Bileşiklerin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri**

Non-steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaçların büyük bir kısmı aril asidik moleküllerdir veya onların metabolik ürünleridir. Birçoğu iki, üç aromatik halkaya veya heteroaromatik halkaya sahiptirler. Lineer ve tercihen planer olmayan bir şekilde bu halkalar birleşmiştir (3,12,136). Bu hidrofobik yapıya zayıf bir asit fonksiyonu (karboksilik asit veya enolik grup) takılmıştır ve pKa'ları 3-6 arasındadır (170,203). Klorür, florür ve diğer halojen ekivalanı fonksiyoner gruplar hemen her zaman aktiviteyi artırmaktadır (2,3). Molekül ağırlıkları 250-350 arasındadır ve sulu ortamda oldukça iyi çözünürler. Bu ilaçlar genellikle iyi absorbe edilirler ve oldukça yüksek oranda (>%95) serum proteinlerine bağlanırlar (3,12,136).

Serum albümin moleküllerinin bu ilaçlar için iki veya daha fazla sayıda yüksek afiniteli bağlanma yöreni olduğu düşünölmektedir. Albümin yapısındaki lizin'in  $\epsilon$ -amino kalıntısı ile asidik antiinflamatuvar bileşiklerin bağlanması arasında benzerlikler vardır (136).

Moleküllerdeki asidik fonksiyon ne in-vivo antiinflamatuvar aktivite ve ne de in-vitro siklooksijenaz inhibisyonu için vazgeçilmez değildir. Asidik olmayan veya bu şekilde fonksiyonu olmayan çeşitli heteroaril grupları da potent aktivite göstermektedirler (136,139).

## **II.2.5. İndometasin ve Benzeri İndol Türevi Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler**

### **II.2.5.1. Tarihçesi**

İndometasin, 1965'de A.B.D'de kullanıma sunulan en potent nonsteroidal antiinflamatuvar bileşiklerden birisidir. Çeşitli hayvan deneylerinde, kortizondan 5 kez daha potent olduğu ve fenilbutazondan 25 kez daha aktif olduğu bulunmuştur (2,3,204).

Serotonin (5-hidroksitriptamin) inflamasyonun önemli mediyatörü olarak araştırılıyorken, bazı indol türevlerinin antiserotonin aktivitesi olduğu gözlemlendi. İndometasin, bu araştırmaların derinleştirilmesi ile, 1961 yılında Shen tarafından indol türevleri üzerindeki çalışmalar sırasında sentezlendi (2,136,11,204).

### **II.2.5.2. İndometasin'in Stereokimyası ve Etki Mekanizması**

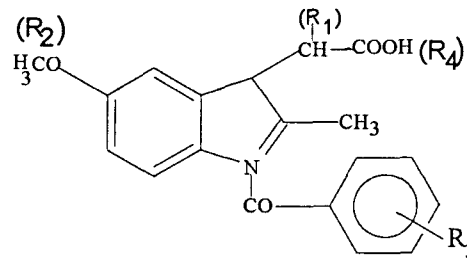
İndometasin ve analogları üzerinde yapılan çalışmalarda, stereokimyasal yapı ile optimum biyolojik aktivite arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. İlk önce  $\alpha$ -propiyonik asit yan zincirinde değişiklik yapılarak, bir kiral merkez yaratılmış ve biyolojik aktivite genellikle S(+) enantiomerde gözlenmiştir (203-206). İkinci adım olarak ta, İndometasin ve onun oldukça katı bir yapılanma gösteren inden izosterinde, x-ray kristallografisi yardımıyla, İndometasin ve analoglarındaki iki fenil grubunun koplanaer durumda değil, cis formunda oldukları saptanmıştır (203,204).



İndometasin analjezik-antiinflamatuvar ve antipiretik etkilere sahiptir (164,207-210). İndometasin, diğer nonsteroidal antiinflamatuvarlar gibi, tek bir biyokimyasal mekanizma ile antiinflamatuvar-analjezik etki göstermez (176,204). Analjezik etkisini santral inhibitör mekanizmalarla(narkotik analjezik etki) gösterdiği ortaya konulmuştur (211-214). İndometasinin araşidonik asit salınımını sağlayan fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi inhibe ettiği saptanmış (136,215,216) ve böylece, prostaglandinlerin de potent bir inhibitörü olduğu anlaşılmıştır (217-223). Bu etkisi esas olarak, siklooksijenaz enziminin bloke edilmesi ve böylece prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi ve aynı zamanda bradikininin de inhibisyonuyla ortaya çıkmaktadır (205,206,224,225). İndometasinin bu şekilde etki göstermesinin, prostaglandin H sentazların cAMP düzeyini yükseltmesini inhibe etmek suretiyle olduğu bildirilmektedir (226-228). İndometasinin siklooksijenaz inhibisyonundan farklı bir etkiyle, interlökin-1 tarafından PGE<sub>2</sub> salınımını engelleyerek te aynı etkisini göstermektedir (229). İndometasin aynı zamanda polimorfonükleer lökositleri de inhibe eder (221,230-233). Roch-Arveiller ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmalarda, İndometasin bakır kompleksinin, diğer NSAİ'lar gibi, polimorfonükleer lökositlerin oksidatif metabolizmasını etkileyerek aktivite gösterdiği bulunmuştur (234).

### II.2.5.3. İndometasin ve Benzeri Bileşiklerin Yapı-Etki İlişkileri, Reseptörle Etkileşimleri

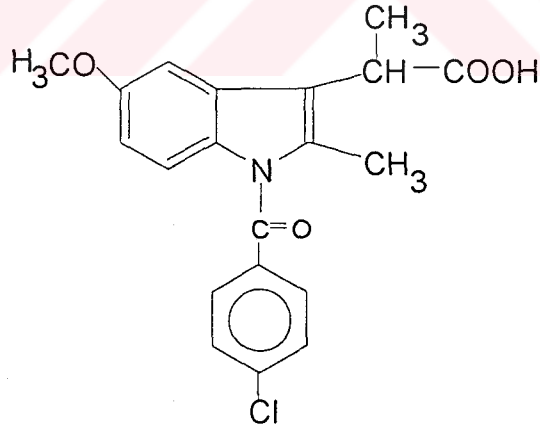
İndometasin'in indol halkası üzerindeki sübstitüentlerin sistematik bir şekilde değiştirilmesi, optimum yapısal özelliklerinin ortaya çıkarılmasını sağlamıştır (Formül II.11).



Formül II.11 : İndometasinin Formülü

Buradan çıkan sonuçlara göre ; karboksil grubu antiinflamatuvar etki için gereklidir. Çünkü diğer fonksiyonel gruplarla yer değiştirilmesi aktiviteyi azaltmaktadır. 1-arilalkil fonksiyonları, 1-arilaçil grupları ile yer değiştirirse, aktivite azalmaktadır. 1-benzoil grubunun para hidrojeni ( $R_3$ ), bir halojen veya halojen ekivalanı  $CF_3$  veya  $SCH_3$  ile sübtitüe edilirse, en yüksek aktiviteye ulaşılmaktadır (2,12,136,204). İkinci konumdaki  $CH_3$  grubunun aktiviteye katkısı, aril grubundan daha iyidir. Yan zincirde,  $\alpha$ -pozisyonundaki ( $R_1$ ), bir hidrojen veya bir metil grubu olduğunda aktivite yaklaşık olarak birbirine eşdeğerdir. Fakat OH fonksiyonu veya  $\alpha,\alpha$  dimetil yapılanmasının potensi azalttığı saptanmıştır. Halkadaki 5 no'lu pozisyon ( $R_2$ ) sübtitüentlerin yerleştirilmesi için en uygun konumdur. Bu konuma metoksi, alkoksi, dimetilamino, asetil, metil ve floro fonksiyonları yerleştirilmesi, hidrojen veya klordan daha uygun olmakta va daha etkili bileşiklerin hazırlanmasını sağlamaktadır (2,12,136,204,235).

İndometasin molekülündeki 3-asetik asit yan zinciri değişik konformasyonların oluşmasını sağlamak için serbest dönüşe sahiptir.  $\alpha$ -Metil asetik asit analogları üzerinde yapılan bir çalışmada, bunların sadece sinister absolü konfigürasyona sahip oldukları gösterilmiştir (2,12,204), (Formül II.12).

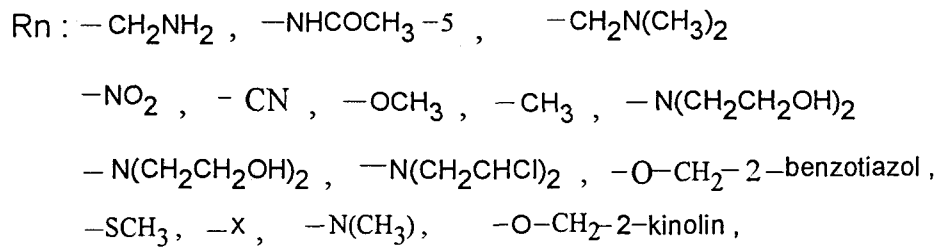
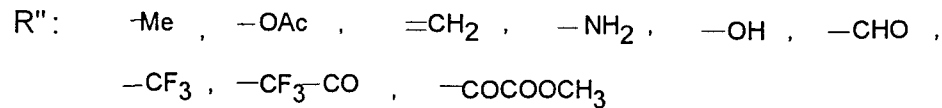
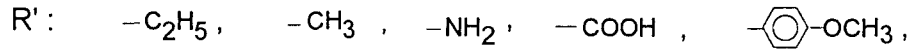
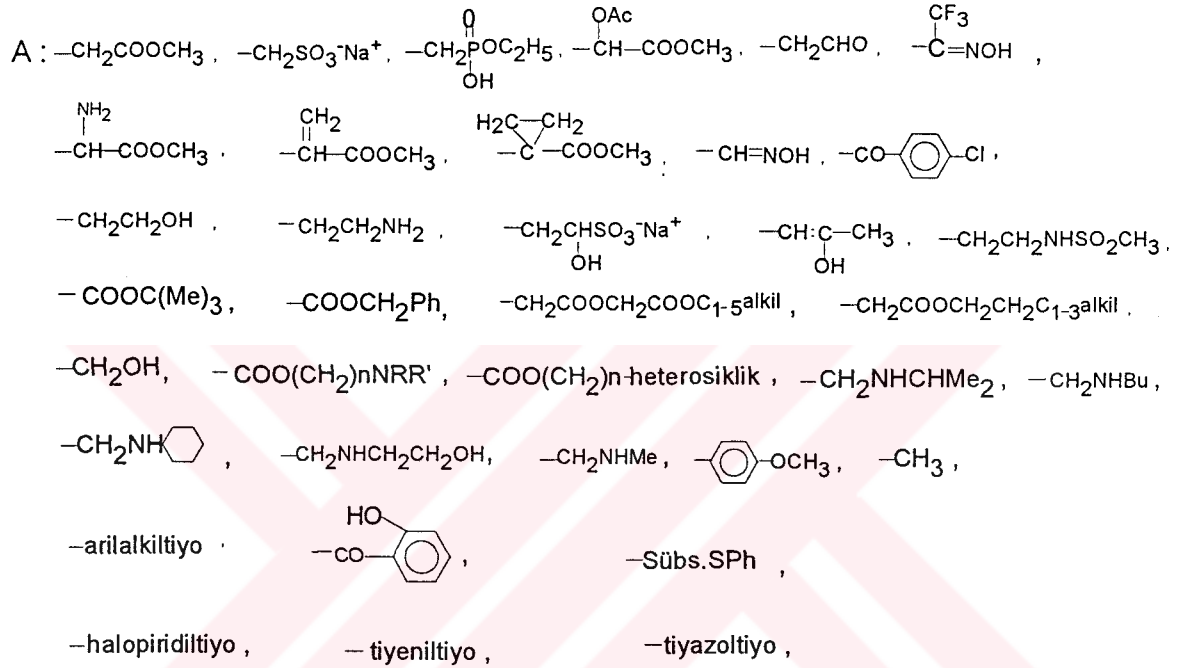
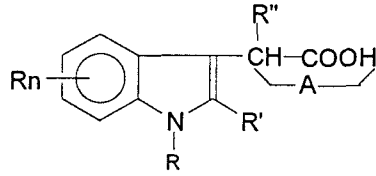


Formül II.12: İndometasinin  $\alpha$ -metil asetik asit analogu

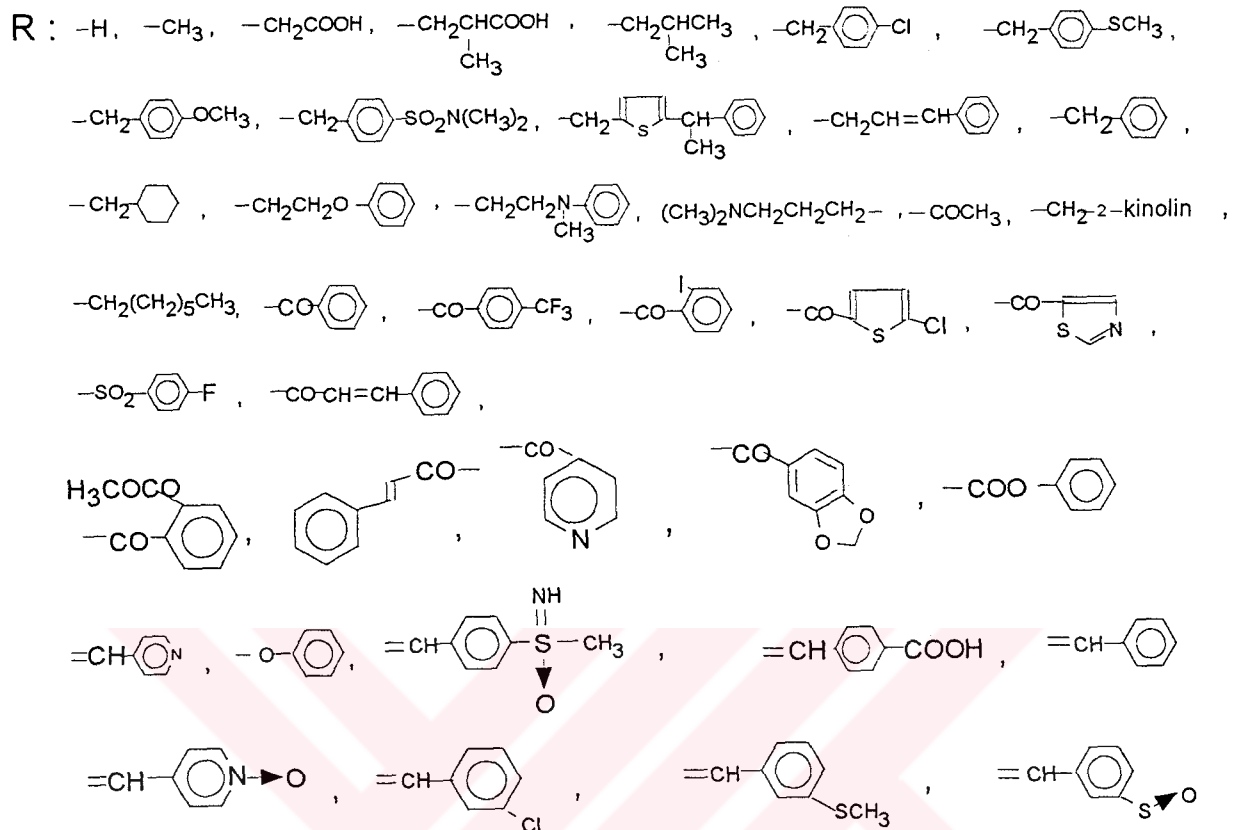
Bu konuda yapılan diğer bazı çalışmalarda, İndometasin ve benzeri bileşiklerin (sulindak) 500 adet indol ve inden türevi hazırlanmış ve yapı aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu türevlerin hemen hemen tamamı tablo II.3'de yer almaktadır. N-benzilindol asetik asitler, N-benzoil indol asetik asitler ve benziliden indol asetik asitler üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında paralellik görülmüştür (203,204,215). Tablo II.3'de yer alan (236-250) bu bileşiklerin bazıları İndometasine yakın veya eşdeğer aktivite gösterirken, diğer bazılarında ise, daha yüksek antiinflamatuvar analjezik aktivite bulunmuştur. 5. konumda -CH<sub>2</sub>-kinolin sübstitüenti ve 1.konumda para kloro karboksilik asit yapısı taşıyan İndol-3-asetik asit, fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi İndometasinden daha güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (215).



Tablo II.3: Analjezik-Antiinflamatuvar Aktivite Açısından Değerlendirilen İndometasin Benzeri Bileşikler

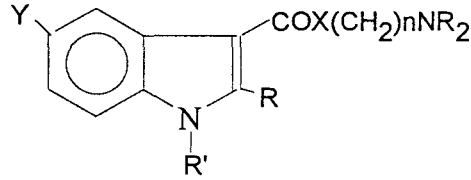


Tablo II.3'ün devamı :



İndometasine benzer bileşiklerin antiinflamatuvar, analjezik etkileri dışında diğer bazı farmakolojik aktiviteleri de incelenmiştir.

Byk-Gulden tarafından sentezlenen indol türevi bileşikler, lokal anestezik amaçla hazırlanmışlar ve etkili oldukları görülmüştür (251), (Formül II.13).



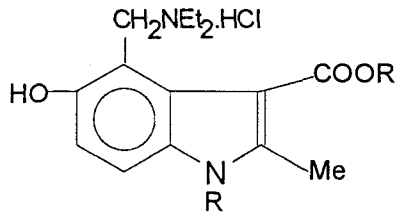
X : O , n : 3 , Y : OCH<sub>2</sub>Ph ,

NR<sub>2</sub> : Me, Et, H, piperidino, piperazino

R : R' : Me, H, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-CHCH<sub>2</sub>O,  
OCH<sub>2</sub>Ph, Ph, ButO, MeO

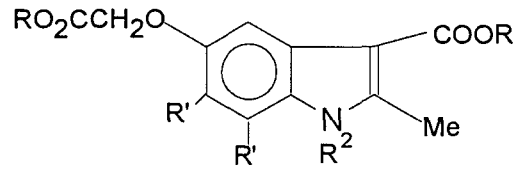
Formül II.13

Grinev ve arkadaşları tarafından antihistaminik etkinin araştırılması için benzer yapıda bileşikler hazırlanmıştır. Aşağıda formüle edilmiş olan (I) genel yapısındaki bileşikler oldukça potent antihistaminik özellik gösterirken (252), (II) genel yapısındaki bileşikler, zayıf antihistaminik özellik göstermişlerdir (253), (Formül II.14).



R : Me, p-tolil, p-anisil

I



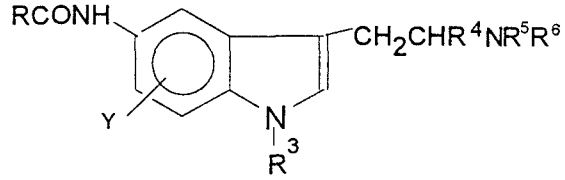
R<sup>1</sup>, R, R<sup>2</sup> : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>

R : H, R<sup>2</sup> : Me, Ph, O-tolil, R<sup>1</sup> : H, Cl

II

Formül II.14

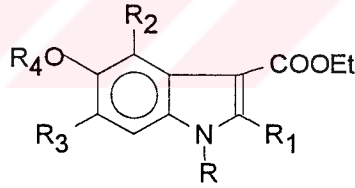
Antihipertansif amaçla sentezlenen ve İndometasin ana iskeletine sahip olan aşağıda genel formülü görülen bileşikler ise (Formül II.15), 30 mg/kg ağırlığındaki sıçanlarda 15 saat süresince arteriyel kan basıncını 48 mm-Hg azaltmıştır (254).



R : NH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> : Y : H

Formül II.15

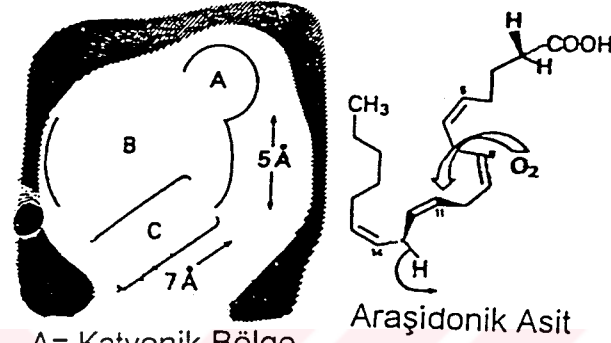
İndometasin yapısı taşıyan bileşikler üzerinde araştırılan bir diğer aktivite, antiviral aktivitedir. Grinev ve Panisheva tarafından İndometasin yapısına benzer yapıda, antiviral etkili bileşikler tasarlanmış ve genel formülü aşağıda gösterilen bu bileşiklerde (Formül II.16), etkin antiviral aktivite bulunmuştur (255,256).



R : Me, Et, CH<sub>2</sub>Ph, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>p-Me, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>p-OMe, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>p-X  
R<sub>1</sub> : CH<sub>2</sub>SPh, CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Et)<sub>2</sub>  
R<sub>2</sub> : CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, H, CH<sub>2</sub>-morfolino, CH<sub>2</sub>Ph  
R<sub>3</sub> : H, Br . R<sub>4</sub> : H, CH<sub>3</sub>

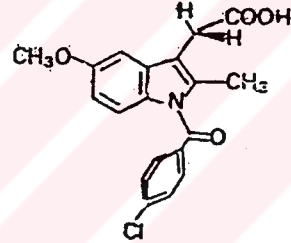
Formül II.16

Gund ve Shen çalışmalarında antiinflamatuvar etkili ve karboksilik asit yapısı içeren birçok bileşiğin üç boyutlu modellerini göstermişler ve genel uzaysal şekillerini çizmişlerdir (12,204,205). Yukarda da değinildiği gibi, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların birçoğunun siklooksijenazı inhibe etmesi, onların terapötik etkinliklerini de yakından ilgilendirmektedir. Gund ve Shen çalışmalarında öncelikle, konuya bu açıdan yaklaşmışlar ve siklooksijenaza aralarında İndometasinin de bulunduğu substranın bağlandığı temel basamağı göstermişlerdir (şekil II.4), (204,205).



A= Katyonik Bölge  
B= Hidrofobik Yüzey  
C= Hidrofobik Cep

Araşidonik Asit

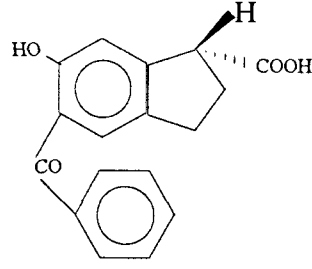


İndometasin

Şekil II.4 : NSAİ'ların Etkileştiği Reseptör Yöresinin Üç boyutlu Modeli

İndometasin'in konformasyonunda karboksi grubu altta ve benzoil grubu yukardadır. Bu haliyle hipotetik reseptör yöresi ile iyi uyum sağlamaktadır (12,203,204). Reseptör modeli, oldukça yüksek aktiviteli ve bazı yapısal nitelikleriyle İndometasini çağrıştıran CPG 6258 bileşiği (Formül II.17) için de oldukça uygundur (şekil II.5). Bu bileşik oldukça etkili bulunduğundan, üzerinde yoğun klinik çalışmalar yapılmaktadır (12,204).





Formül II.17 : CPG 6258

#### II.2.5.4. İndometasinin Metabolizması

İndometasin kolayca absorbe edilir ve oral alınımından iki saat sonra uygun kan konsantrasyonuna ulaşır. İnsandaki major metaboliti açıl glukuronitidir. Hayvanlarda ise, 1.konumdaki azotta debenzilasyon ve 5 no'lu C'da demetilasyon major metabolik reaksiyonlardır (164,257). Fenilbutazon'un biyotransformasyon ürünlerinin aksine, İndometasinin bütün metabolitlerinin antiinflamatuvar aktiviteleri yoktur. Bu çalışmalar İndometasinin aktif yöresinin, molekülün tamamının olduğunu ortaya koymaktadır (2,164).

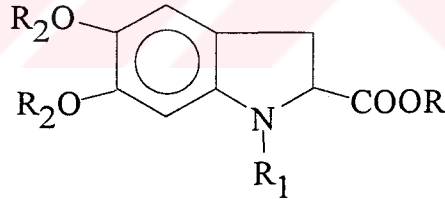
## II.3. N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevlerinin Biyolojik Etkileri

### II.3.1. Analjezik, Antiinflamatuvar, Antipiretik Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Güçlü analjezik-antiinflamatuvar bir ajan olan İndol-3-asetik asit yapısındaki İndometasin ve benzeri bileşikler, bölüm II.2.5'de de sözedildiği gibi İndol halkası üzerindeki yoğun çalışmalar sonucu ortaya çıkmışlardır. İndol halkası üzerinde yapılan bu yöndeki çalışmalardan bir kısmı da, 2.konumdaki karboksil grubu üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalara ilk kez 1970'li yıllarda rastlanmaktadır.

Kaiser ve arkadaşları tarafından sentezlenen L-2-İndolin karboksilik Asitler, antipiretik etki açısından incelenmişler ve bu bileşiklerin antipiretik etkileri yanında hipotansif ve Antiparkinsonian etkileri olduğu da saptanmıştır (258,259). Tablo II.4'de antipiretik aktivite açısından incelenen L-indolin-2-karboksilik asit türevleri yer almaktadır.

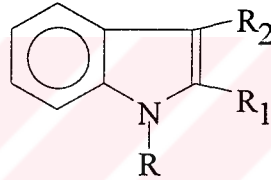
Tablo II.4: Antipiretik Etkili N-Sübstitüe İndolin-2-Karboksilik Asit Türevleri



Bil.Grup No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Lit.No
1	H,	COOCH <sub>2</sub> Ph, COCH <sub>2</sub> Ph, COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(o), H,	H,	258
2	H,	H,	H,	259
3	H, Me, allil,	COOCH <sub>2</sub> Ph,	Ac, allil,	259
4	H, Me, allil,	COCH <sub>2</sub> Ph,	Ac, allil,	259
5	H, Me, allil	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(p)	Ac, allil	259

Analjezik-antiinflamatuvar aktivite gözlemek amacıyla Fauran ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1-fenil-2-aminokarbonil-indol türevlerinde, beklenen bu aktiviteler yanında diüretik, sedatif, antiülser, koroner vazodilatör etkiler de saptanmıştır (260). Analjezik-antiinflamatuvar aktiviteleri oldukça fazla olan 3-benzilindol-2-karboksilik asit türevleri arasında en etkili olan bileşik, N-metil 3-(o-klorobenzilindol)-2-karboksilik asittir (17). Tablo II.5'de analjezik ve antiinflamatuvar aktivite açısından incelenen N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri yer almaktadır.

Tablo II.5 : Analjezik ve antiinflamatuvar etkili N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri



Bil.Grup No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Lit.No
1	Ph	CO-N	H, CH <sub>2</sub> COONH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> COONHMe	260
2	Me	COOH	 X : Cl, Br	17

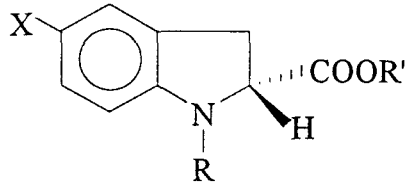
### II.3.2. Antihipertansif Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit yapısı içeren birçok bileşik antihipertansif amaçla sentezlenmiştir. Bunlardan bir grup, potent Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü aktivitesi olan N-sübstitüe-indolin-2-karboksilik asit türevleri olarak tablo II.6'da yer almaktadır (261-268). Kim ve Mc Caully N-(2-sübstitüe-1-oksoalkil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboksilik asit türevlerini antihipertansif amaçlı olarak hazırlamışlardır. Bu bileşiklerden 7-(S)-1-[(2S)-2[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenilpropil-amino]-1-oksopropil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboksilik asit maleat, spontan hipertansif sıçanlarda, kan basıncını diğerlerine göre daha etkin bir şekilde azaltmıştır (262).

Aynı araştırmacı grubu tarafından çalışılan, merkaptopropanoil indolin-2-karboksilik asitler, potent ACE inhibitörü olan Kaptoprile eşdeğer veya 3-30 kez daha aktif bulunmuşlardır (263,264). Genel olarak bu tür bileşiklerde, ACE inhibisyonu için temel yapısal gereksinimler şunlardır ; a) karboksilik asit grubu veya molekülün bir ucundaki karboksil isosterleri, b) tercihen amidik yapıda bir karbonil grubu, c) karbonille bağ yapan bir  $\alpha$ -metil grubu, d) enzimin yapısındaki Zn ile şelat yapan sülfidril veya fosforil gibi bir grup, e) her iki şiral merkezdeki S,S-konfigürasyonu. İlave olarak da; yüksek inhibitör potens için gerekli olan en önemli olgunun, molekülün karboksil ucundaki pirolidin'in etkisi olduğu söylenebilir (263). Ksander ve arkadaşları tarafından N-sübstitüe  $\gamma$ -D-glutamil indolin-2(S)-karboksilik asit dipeptidler sentezlenmiş ve ACE inhibitör aktivitelerine bakılmıştır. Yapı aktivite değerlendirmeleri sonucunda N-Cbz-glutamil yan zinciri ve çeşitli terminal amino asitler içeren 2-karboksi indolin bileşikleri oldukça aktif bulunmuşlardır (266).

Kim ve arkadaşları tarafından çalışılan ve ACE inhibitör aktivitesine bakılan  $\alpha$ -hidroksi ketometilen dipeptid isosterlerinin hipertansiyon tedavisinde büyük öneme sahip oldukları bulunmuştur. Bunlar arasında, (2R, 5S)-2-hidroksi-5-benzamido-4-okso-6-fenil-hekzanoil-(S)-(-)-indolin-2-karboksilik asit, ACE inhibitör aktivitesi en yüksek olanıdır (268).

Tablo II.6 : ACE İnhibitörü Aktivitesi Olan N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri



Bil. Grup No	R	R'	X	Lit.No
1	L-ala-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	H	261
2	COCR'R <sup>2</sup> (CHR <sup>3</sup> ) <sub>n</sub> R <sup>4</sup> n= 0-1, R' = H,alkil, aril, arilalkil, R <sup>2</sup> = H,alkil, R <sup>3</sup> = H,alkil, aroil, R <sup>4</sup> = SH, XP(O)(OR <sup>8</sup> )OR <sup>9</sup> X=O,S,NH, R <sup>8</sup> ,R <sup>9</sup> = H,alkil, aril NR <sup>10</sup> CH(COR <sup>11</sup> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> R <sup>12</sup> m=0-3, R <sup>10</sup> =H,alkil, R <sup>11</sup> =OH,alkoksi, R <sup>12</sup> =H, aril, SC(X')R <sup>13</sup> X=O,S,alkilamino, R <sup>13</sup> =R <sup>14</sup> , OR <sup>14</sup> , SR <sup>14</sup> , R <sup>14</sup> = H,alkil, aril, arilalkil, amino	H, OH, alkoksi	H, OH, alkil, alkoksi, halojen	262
3	COCH(R')CH <sub>2</sub> SY R' = H, Me Y =COPh, OCH <sub>3</sub> , Me	H	H, OMe, Et	263, 264
4		H	H	265
5		H	H	265
6		H	H	266
7		H	H	267
8		H	H	267
9		H	H	268

ACE inhibitör aktivitesi araştırılan bir diğer grup bileşik N-sübstitüe oktahidro indol-2-karboksilik asitlerdir (269-278). Tablo II.7'de yer alan bu bileşikler üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmaları sonucunda, N-Cbz-glutamil yan zincirine sahip bileşik enzimle etkileşimde (enzimin S<sub>1</sub>' yöresiyle etkileşmektedir) en etkin uzaysal yapılanmayı göstermektedir. Bu nedenle oldukça potent bir bileşiktir (266).

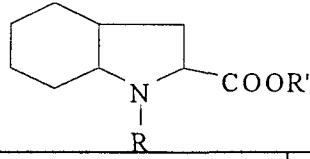
Oktahidroindol-2-karboksilik asitlerin sülfidril serileri ise, Kaptopril ve Enalapril'den 2-3 kez daha fazla aktivite artışı göstermişlerdir (269,270,271-273). İndolapril (CI-907) ve Trandolapril (RU-44570) sülfidril içermeyen yeni ACE inhibitörü potent bileşiklerdir ve klinik olarak araştırılma aşamasındadırlar (273,274). Çalışmalar sırasında,Trandolapril'in inhibitör aktivitesi Enalapril'e karşılaştırılmış ve 10 kez daha aktif olduğu bulunmuştur (274).

Gold ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1-[N-[1(R)-(etoksikarbonil)-2-(4-metilbenziltiyo)etil]-(R,S)-alanil]-cis,syn-perhidro indol-2(S)-karboksilik asit ACE inhibitör aktivitesi test edilmiş ve Kaptoprille karşılaştırılabilir derecede önemli bir aktivitesi olduğu saptanmıştır (275).

Waga ve arkadaşları tarafından uzun etkili ACE inhibitörü olarak tasarlanan bileşikler arasında, 1-[N-[(1(S)- karboksi -6- (4-piperidil) heksil ] -L- alanil ]-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha\beta$ , 7 $\alpha\beta$ )-oktahidro-1H-indol-2-karboksilik asit, en potent olanıdır (276).

Perindopril ve Perindoprilatin yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde, enzime bağlanmak için metil grubuna ihtiyaç olmadığı, fakat bu grubun inhibitör potensine katkı sağladığı görülmüştür. Bu yapıların, sadece pirol yapısı içeren Kaptopril ve Enalapril'den farklı olarak; bitişik halka içermeleri, enzimle etkileşimde bu yapının onlara en uygun uzaysal pozisyonu sağladığı saptanmıştır (277).

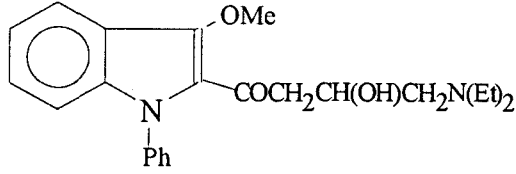
Tablo II.7 : ACE İnhibitörü Etkili N-Süstitüe Oktahidro-İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri



Bil. Grup No	R	R'	IC <sub>50</sub>	Lit. No
1	COCHMeCH <sub>2</sub> SH	H	7.0x10 <sup>-9</sup> M	269
2	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>3</sub>	Et	3.8x10 <sup>-6</sup> M	270
3	ala-(S)-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H		271
4		H	2.7x10 <sup>-9</sup> M	266
5		H		272
6	CO-CH(CH <sub>3</sub> (H))-CH <sub>2</sub> SAc(H)	H	0.0064-0.56 µm	273
7 İndolapril	CO-CH(CH <sub>3</sub> )-NH-CH(COOEt)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	0.0024µm	273
8 Trandolapril		H		274
9	CO-CH(R <sup>3</sup> )-NH-CH(R <sup>2</sup> )-CHCOR <sup>4</sup> R <sup>2</sup> : SCH <sub>2</sub> Ph, CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph R <sup>3</sup> : H, aminoalkil R <sup>4</sup> : OH, alkoksi	H, alkil		275
10		H		267
11	 n : 4,5 R : H,Et	H		276
12	CO-CH <sub>2</sub> -NH-CH(COOH)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H		277
13 Perindoprilat		H		277, 278
14 Perindopril		H		277, 278

### II.3.3. Antiaritmik Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Ohlendorf ve arkadaşları tarafından bir seri 1-fenil-2-aminokarbonil indol türevi hazırlanmış ve bunlar arasında 1-fenil-3-metoksi-2-dietilamino-2-hidroksi propanoilkarbonil indol yapısındaki bileşiğin (formül II.18) farelerde kloroformla oluşturulan aritmiye karşı %100 olumlu etki sağladığı gözlenmiştir (279).



Formül II.18

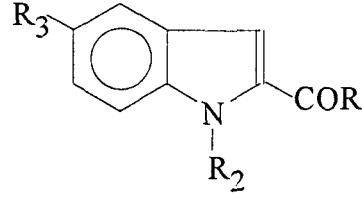
### II.3.4. Tromboksan Sentetaz İnhibitörü Aktivitesi olan N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Monge ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-indol karbohidrazidlerin ise, tromboksan sentetazı inhibe ederek PGE<sub>2</sub> ve platelet tromboksan B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) seviyesini düşürdükleri ve böylece antiagregant aktivite gösterdikleri ortaya konulmuştur. Yapı aktivite sonuçları, bu bileşiklerin 5 no'lu pozisyonda O atomu olan (OH ve OCH<sub>2</sub>Ph) türevlerinde en fazla aktivite olduğunu göstermiştir (280).

Tromboksan A<sub>2</sub> sentetazı inhibe etmek amacıyla sentezlenen imidazoil ve imidazoil alkil indol türevleri arasında, tablo II.8'de yer alan, 2 no'lu bileşiğin in vitro olarak 10<sup>-5</sup>M konsantrasyonda kobay ciğerinde histamin tarafından oluşturulan kontraksiyonu %100 ve lökotrien D<sub>4</sub>'ün kobay solunum yollarında oluşturduğu kontraksiyonu %75-100 arasında inhibe ettiği saptanmıştır. Bu bileşiğin böylece lökotrien, tromboksan A<sub>2</sub> ve histamin'in oluşturduğu örneğin, astım ve allerji gibi hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde faydalı olabileceği ortaya konulmuştur(281).



Tablo II.8 : Tromboksan Sentetaz İnhibitörü Aktivitesİ İncelenen N-sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asitler

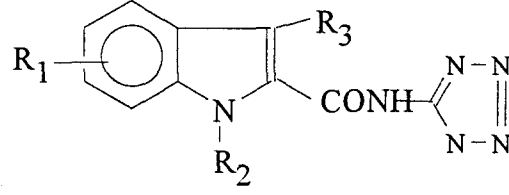


Bil.Grup No	R	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Lit.No
1	NHNHR <sub>1</sub> R <sub>1</sub> : H, Me	H, siklopentil, iso-pr, CH <sub>2</sub> Ph, CHMe <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> = Me, OH, OCH <sub>2</sub> Ph	280
2	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N NCHPh <sub>2</sub>		281

### II.3.5. Antihistaminik Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Unangst ve arkadaşları tarafından sentezlenen indolkarboksamido tetrazollerin potent antiallerjik aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri esas olarak, immunoglobulin E (IgE) tarafından stimüle edilen, insan lökositlerinden histamin salınımının inhibisyonuyla ortaya çıkmaktadır. Yapı aktivite ilişkileri incelendiğinde, 3.konumda alkoksi sübstitüenti olan bileşiklerde önemli bir aktivite gözlenmiştir. Yine 3.konumda O yerine S getirilmesi ile aktif bileşikler elde edilmiştir. Birinci konumda fenil olan türevler H ve metil olanlardan daha büyük inhibisyon özelliği göstermişlerdir. İndol halkasının 2.konumundaki tetrazoilkarbonil fonksiyonu direk tetrazolle yer değiştirdiğinde ise aktivite azalmıştır (282). Tablo II.9'da antihistaminik aktivite açısından incelenen N-sübstitüe indolkarboksamidotetrazoller yer almaktadır.

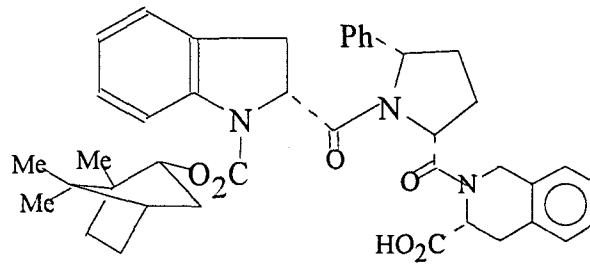
Tablo II.9 : Antihistaminik Etki Yönünden İncelenen İndolkarboksamido tetrazol Türevleri



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Lit .No
5-MeO, 4-MeO, H,	Ph, H, Me,	OH, OMe, OEt, SMe,	282
6-MeO, 5-OH, 5-Me,	CH <sub>2</sub> Ph,	OCH(Me) <sub>2</sub> , OCH <sub>2</sub> Ph,	
5-OCH <sub>2</sub> Ph, 5-Br, 5,6-Cl <sub>2</sub>	4-MeOPh	OC <sub>9</sub> H <sub>19</sub> , O(4-NO <sub>2</sub> Ph), SO <sub>2</sub> Me, SCH(Me) <sub>2</sub> , CH(Me) <sub>2</sub> , S-Ph, H	

### II.3.6. Gastrik Sekresyon İnhibitörü Aktivitesi Olan N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Hamish ve arkadaşları tarafından gastrik sekresyonu azaltıcı olarak tasarlanan ve Formül II.19'da görülen, N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevi bileşik, selektif kolesistokinin B reseptör antagonistidir ve pentagastrin ile uyarılan gastrik sekresyonu inhibe edici potent bir aktiviteye sahiptir (283).



Formül II.19

### II.3.7. Antimikrobiyal ve Antifungal Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

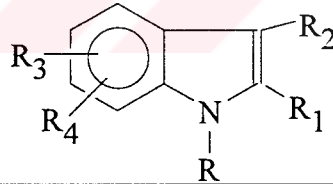
Curtze ve Guido tarafından sentezlenen N-sübstitüe-fenil-indol-2-karboksamidler fungusid aktivite yönünden değerlendirilmişler ve asma küfü ve domates mantarına karşı oldukça etkili bulunmuşlardır (284).

Fungusid açıdan değerlendirilen bir diğer grup bileşik, 3-arilazo indol'ün alkil ve aminoalkil türevleridir. Bu bileşiklerden en etkili olanı birinci konumda  $(CH_2)_3NMe_2$  olanıdır. Ancak, birinci konumda yer alan sübstitüentlerin lipofilitesinin biyolojik aktivitede önemli bir rol oynamadığı açıklanmıştır (285).

Aynı amaçla bir diğer araştırmacı grubu tarafından sentezlenen ve üçüncü konumda asetilamin yapısı içeren İndol-2-karboksilik asit türevlerinde, düşük antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir (286).

Tablo II.10'da antifungal ve antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilen N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri yer almaktadır

Tablo II.10 : Antimikrobiyal ve Antifungal Etki Açısından İncelenen N-sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

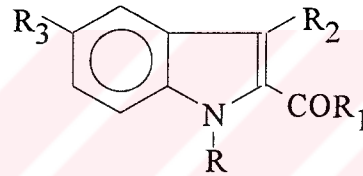


il. Grup o	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Lit. No
1	Sübs.Ph	CONH <sub>2</sub> , CON-Ph, CON-sübs.alkil, CON-sübs.alkoksi, CON-sikloalkil, CON-heterosiklik	H, alkil	H, PhO, halo, Ph, sübs.alkil, alkoksi, sikloalkil	H, PhO, halo, Ph, sübs.alkil, alkoksi, sikloalkil	284
2	Me, oktil, amino	COOEt	N=N-Ar Ar : Ph, 4-(Cl)Ph	H	H	285
3	H Me, Ac	COOEt	NHCOCH <sub>2</sub> A A = Me, Et, Piperidin	H	H	286

### II.3.8. Mono Amin Oksidaz(MAO) İnhibitör Aktivitesi Olan N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Aleman ve arkadaşları tarafından N<sup>1</sup>-2-sübstitüe indol karbohidrazid türevleri hazırlanmış ve buzağuların akciğerlerinden sağlanan mitokondriyal MAO'ı  $5 \times 10^{-4}$  -  $6.3 \times 10^{-7}$  M konsantrasyonlarda in vitro olarak güçlü bir şekilde inhibe ettikleri saptanmıştır (287,288). Tablo II.11'de N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri yer almaktadır.

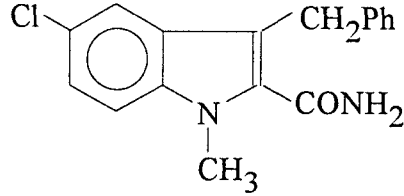
Tablo II.11 : MAO İnhibitörü Aktivitesi Yönünden İncelenen N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Lit.No
Me, CH <sub>2</sub> Ph,	NHNHA	H,	OCH <sub>2</sub> Ph,	287,
OCH <sub>2</sub> Ph, H	A : H, Et, Pr, CHMePr, CHEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph, CHMeCH <sub>2</sub> Ph, CHMePh, CHMeEt, sikloheksil, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me-4, 1-siklopentil	Me	OEt	288

### II.3.9. Kas Gevşetici Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Formül II.20'de görülen 1-metil-3-benzil-5-kloroindol-2-karboksilik amid yapısındaki bileşiğin etkin kas gevşetici aktivitesi olduğu Hirohashi ve arkadaşları tarafından saptanmıştır (289).



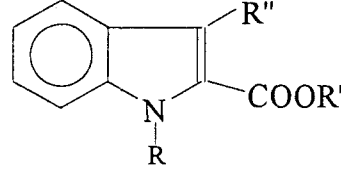
Formül II.20

### II.3.10. Antiviral Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Giovanninetti ve arkadaşları tarafından antiviral etkili olarak tasarlanan 1-sübstitüe - 3- formil -2 - etoksi - karbonil - indol - tiyosemikarbazonlar, 13-26 µM arasındaki konsantrasyonlarda, önemli ölçüde virüs aktivite göstermişlerdir. Bu bileşiklerden ikinci konumda karboksil grubu içeren türevlerde etki, diğerlerine oranla oldukça düşmüştür (290).

Bölüm II.3.7'de antimikrobal aktivitesinden söz edilen indolasetilaminlerde zayıf da olsa antiviral etki saptanmıştır (286). Tablo II.12'de antiviral etki yönünden incelenen N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri yer almaktadır.

Tablo II.12 : Antiviral Etki Yönünden İncelenen N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

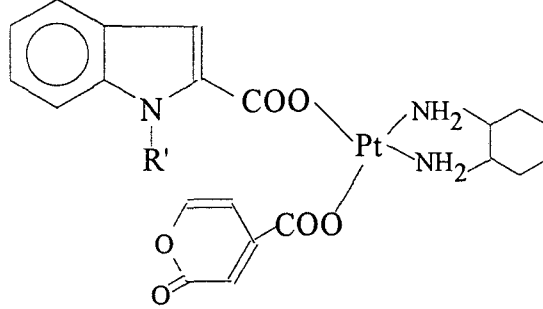


Bil. Grup No	R	R'	R''	Lit. No
1	açıl, Et, CHMe <sub>2</sub> , COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me(3,4), COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(3,4)	H, Et	CHX X : O, NNHCSNH <sub>2</sub>	290
2	H, Me, Ac	Et	NHCOCH <sub>2</sub> A A : Me, NEt <sub>2</sub> , piperidin	286

### II.3.11. Antitümör Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Mutoh ve arkadaşları tarafından malign tümörler için etkili bir terapötik bileşik olarak kullanılmak üzere N-sübstitüe indol-2-karboksilik asitlerin platin kompleksleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin oldukça güçlü antitümör aktiviteye ve aynı zamanda düşük toksisiteye sahip oldukları ortaya konulmuştur (291). Tablo II.13'de bu türevler yer almaktadır.

Tablo II.13 : Antitümör Aktivite Yönünden İncelenen N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

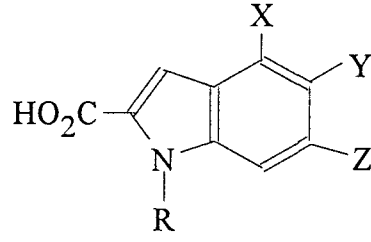


R'	Lit. No
H, Açıl	291

### II.3.12. Antikanserojen Aktivitesi Olan N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asitler

Tablo II.14'de yer alan ve Holt ve arkadaşları tarafından sentezlenen N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri, insan steroid  $5\alpha$ -redüktazın potent tip-2-spesifik inhibitörüdürler. Bu etkileri sonucunda, akne gibi çeşitli deri hastalıkları, prostat kanseri ve hirsutizm tedavisinde kullanılabilecekleri saptanmıştır. Yapı-aktivite değerlendirmeleri sonucunda, N-metil benziloksi türevinin aktivitede 8 kez gibi önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Buna karşılık 5.konumda metoksi ve 6.konumda benziloksi içeren bileşik (tablo II.14'de 3 no'lu bileşik) aktivitede 2-3 kez artış sağlamaktadır. Bu türevlerden sadece N'a bağlı metil içeren türevde önemli bir aktivite gözlenmemiştir (292).

Tablo II.14 : İnsan Steroit 5 $\alpha$ -Redüktazın Tip-2-Spesifik İnhibitörü Şeklinde Etki Gösteren N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri



Bileşik No	R	X	Y	Z	K <sub>i,app</sub> (nM)		Lit.No
					Tip-1	Tip-2	
1	H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	H	>2500	40	292
2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> Ph	H	>2500	310	292
3	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	460	20-30	292
4	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	500	10	292
5	H	OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	>2500	550	292
6	H	H	H	H	NI <sup>α</sup>	230	292
7	CH <sub>3</sub>	H	H	H	NI	NI <sup>α</sup>	292

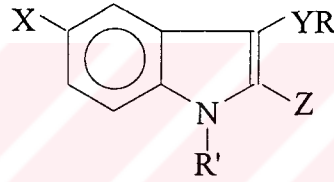
NI<sup>α</sup> : 10  $\mu$ M konsantrasyonda herhangi bir inhibisyon olmaması, K<sub>i,app</sub> : İnhibisyon katsayısı



### II.3.13. HIV(İnsan İmmun Yetersizlik Virüsü) Revers Transkriptaz İnhibitör Etkili N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

HIV tarafından oluşturulan infeksiyonların ve AIDS'in tedavisi veya önlenmesi için geliştirilen, HIV revers transkriptaz enzim inhibisyonu aktivitesi olan N-süstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri, Tablo II.15'de yer almaktadır. Bu bileşiklerin oldukça güçlü HIV revers transkriptaz enzim inhibitörü oldukları saptanmıştır (293).

Tablo II.15: HIV Revers Transkriptaz Enzimi Üzerinde İnhibisyonu Olan N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

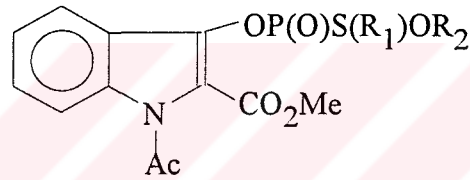


X	Y	Z	R	R'	Lit. No
H, Cl, Br,	S,	CONH <sub>2</sub> ,	alkil,	H,	293
NO <sub>2</sub> , siyano,	SO,	CSNH <sub>2</sub> ,	aril,	CHO,	
OH, alkoksi,	SO <sub>2</sub> ,	alkanoil,	heteroalkil,	açil,	
dialkilamino,	O	alkoksikarbonil,	dialkilamin,	CONH <sub>2</sub>	
alkilamido,		aminometil,	O		
alkilsülfamido		siyano			

### II.3.14. İsektisit ve Akarisit Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

Takayuki ve arkadaşları tarafından akarisit ve insektisit olarak, tütün, çay, lahana güvelerine karşı kullanılmak üzere metil-N-asetil-3-alkil oksitiyo alkil fosfiniloksi indol-2-karboksilat türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerden 1-asetil-2-metoksikarbonil-3-(etoksipropiltiyofosfiniloksi) indol, 3 gün içerisinde çaya zarar veren güveleri kontrol altına almıştır (294). Tablo II.16'da insektisit ve akarisit etkileri yönünden incelenen N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri yer almaktadır.

Tablo II.16 : İsektisit ve Akarisit Etkileri Yönünden İncelenen N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

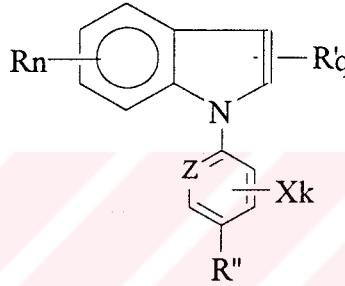


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Lit No
kısa zincirli alkil grupları	kısa zincirli alkil grupları	294

### II.3.15. Herbisit Etkili N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri

N-fenilindol ve N-pridil indol-2-karboksilik asit türevleri herbisit aktiviteleri için değerlendirilmişler ve çimlerde oluşan yabancı otlara karşı oldukça etkili oldukları saptanmıştır (295). Tablo II.17'de herbisit aktivite açısından incelenen N-sübstitüe indol-2-karboksilik asit türevleri gösterilmiştir.

Tablo II.17 : Herbisidal Aktivite Açısından İncelenen N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevleri



R <sub>n</sub>	R' <sub>q</sub>	R''	X	Z	Lit. No
H, CN, NO <sub>2</sub>	H, alkil,	H, CN,	halojen,	NCR'''	295
alkil,	halojen, CN,	haloalkil,	CN, NO <sub>2</sub> ,	R''' = H, CN	
alkoksi,	haloalkil,	haloalkoksi,	alkiltiyo,	halojen,	
alkeniloksi,	alkoksi,	halojen,	alkilsülfinil,	haloalkil,	
alkaniloksi,	COOH,	SO <sub>y</sub> R <sup>5</sup> , Y=0-2,	alkilsülfonil,	alkiltiyo,	
halojen,	tuzları ve	R <sup>5</sup> = alkil,	alkoksi,	alkoksi,	
n = 0-4	esterleri	haloalkil	k = 0-2	alkilsülfonil, N-alkilsülfinil	
	q = 0-2				

## II.4. N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi

### II.4.1. N-Sübstitüe İndol-2-Karboksilik Asitlerin Sentezi

İndol-2-karboksilik asitlerin 1 no'lu konumundan yapılan sübstitüsyonları sentezlediğimiz türevler açısından iki grupta incelemeyi uygun gördük.

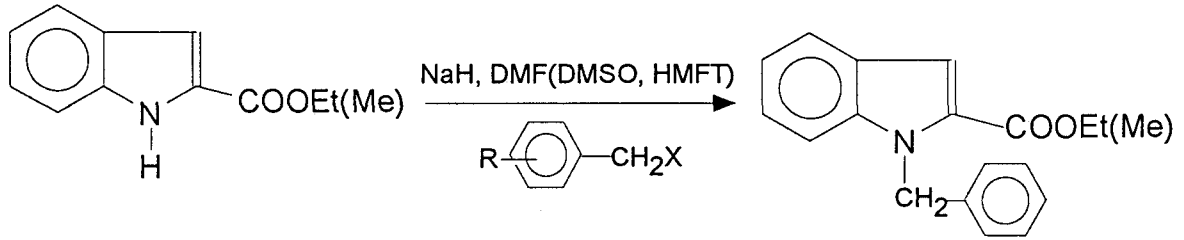
- 1) N-konumundan N-benzil ve N-fenil sübstitüsyonları
- 2) N-konumundan diğer sübstitüsyonlar

- 1) N-konumundan N-benzil ve N-fenil sübstitüsyonları

#### a-İndol Azotunun Direkt Sübstitüsyonu

##### N-benzil Sentezi :

İndol-2-karboksilik asit etil veya metil esteri direkt olarak N,N-Dimetil Formamid (DMF), Hekzametilfosfortriamid (HMFT) veya Dimetil Sülfoksit (DMSO)'li ortamda Sodyum Hidrürle (NaH) muamele edildikten sonra, ortama benzil halojenür ilave edilmiş ve benzil grubu indol N'a bağlanmıştır (282,296-299). Bu reaksiyonlar genel olarak Şema II.2'de gösterildiği gibi yürütülmüştür.

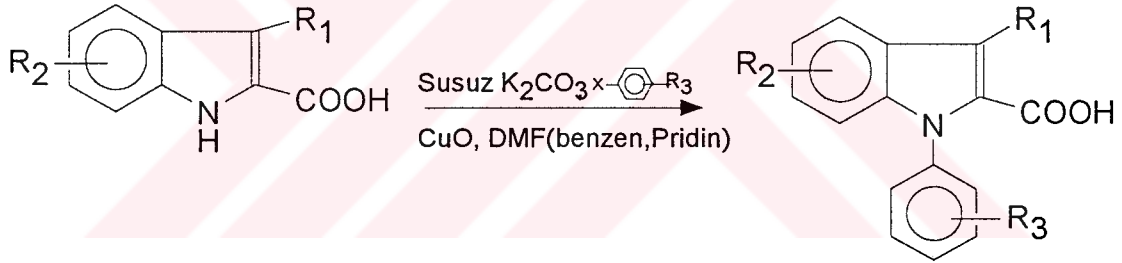


Şema II.2 N-benzil indol-2-karboksilik asit sentezi

### N-Fenil Sentezi :

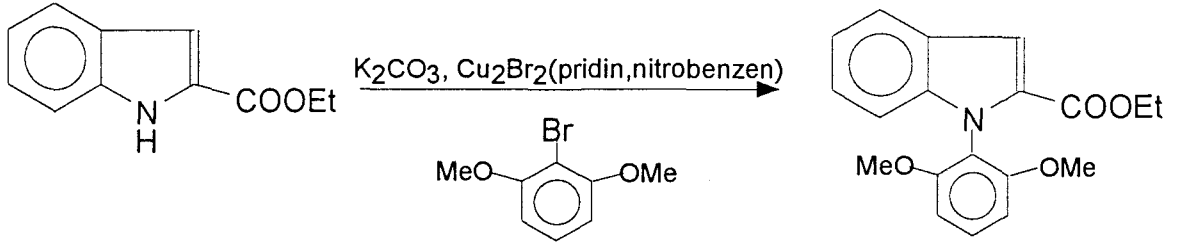
N-fenil indol-2-karboksilik asitlerin sentezi, direkt arilasyon ile gerçekleştirilmektedir. İlk kez Ullmann tarafından beş üyeli NH grubu içeren heteroaromatik bileşiklerle, aril halojenürler arasında, bakır katalizörlüğünde gerçekleştirilen bu reaksiyonlara, Ullmann Kondensasyonu adı verilmiştir. Bu kondensasyon daha sonraları çeşitli araştırmacı grupları tarafından nitrobenzen veya pridin içerisinde, çeşitli N-aril heteroaromatik bileşiklerin sentezi için kullanılmıştır (300,301).

1-fenil indol-2-karboksilik asit ve etil esteri için de farklı araştırmacılar tarafından Ullmann kondensasyonu uygulanmıştır. Bu reaksiyonlar, anhidr  $K_2CO_3$ , Cu (I) Br, KOH, CuO, susuz bakır asetat katalizörlüğünde, arilhalojenürlerle indol-2-karboksilik asitlerin, DMF, benzen, pridin ve nitrobenzen gibi solvanlar içerisinde ısıtılmasıyla gerçekleşmektedir (284,302-309), (Şema II.3).



Şema II.3 Ullmann Kondensasyonu ile N-fenil indol sentezi

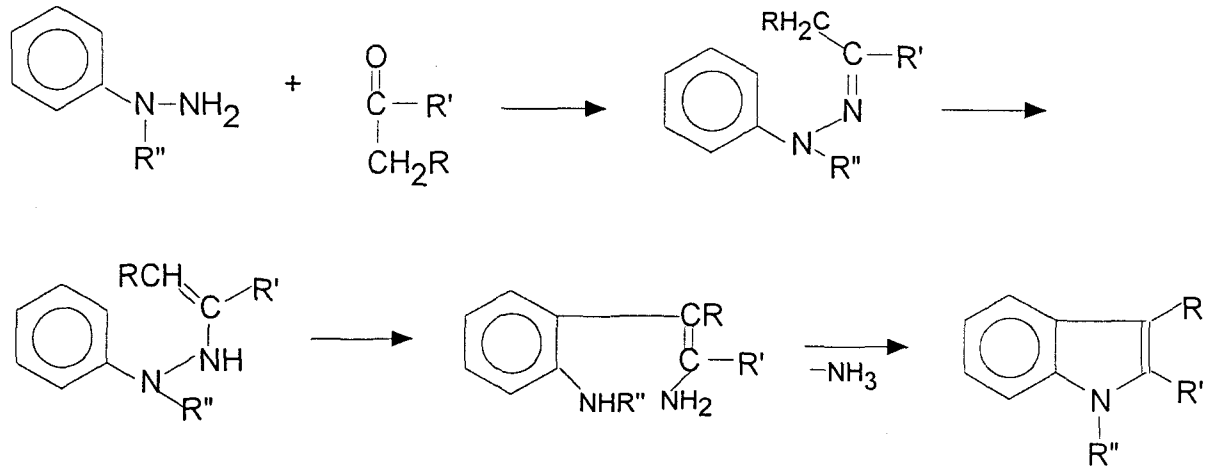
Direkt arilasyon yapılan bir diğer kondensasyon işhii ve arkadaşları tarafından uygulanan Ullmann-Goldberg Reaksiyonudur. Bu reaksiyonda Cu (I) Br yerine Cu (II) Br kullanılmıştır. Araştırmacılar etil indol karboksilat ile 2,6-dimetoksibromobenzeni, susuz  $K_2CO_3 + Cu_2Br_2$  karışımını pridin veya nitrobenzen ortamında reaksiyona sokarak etil-1-(2,6-dimetoksifenil) indol-2-karboksilat'ı sentezlemişlerdir (310), (Şema II.4).



Şema II.4 Ullmann-Goldberg reaksiyonu ile N-fenil sentezi

#### b) Fischer-İndol Kondensasyonu

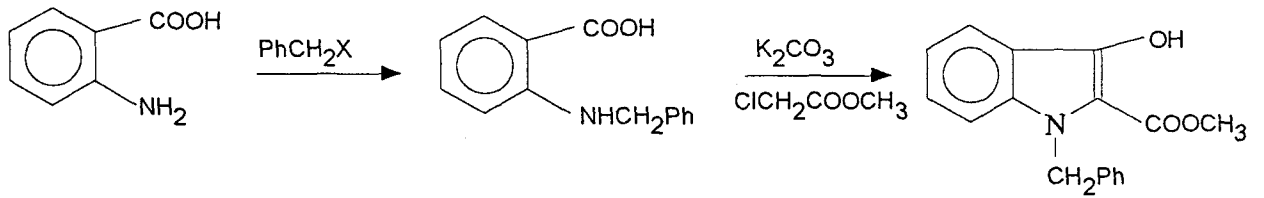
İlk kez Fischer ve Hess tarafından 1884 yılında uygulanan ve fenilhidrazinlerin keto asitlerle muamelesiyle oluşturulan hidrazonların kondensasyonu ile, N-sübstitüe indol-2-karboksilik asitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (311). Daha sonraki yıllarda çeşitli N-sübstitüe indol-2-karboksilik asitlerin sentezleri aynı yöntemle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar ketonfenilhidrazonların der.HCl, kuru HCl gazı, polifosforik asit ve  $ZnCl_2$ 'lü ortamda, yüksek kaynama noktalı solvanlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Fischer-indol kondensasyonu ile hem benzil (13, 312-314), hem de fenil (315-316) sübstitüyonları yapılmıştır. Şema II.5'de Fischer-indol kondensasyonunun genel reaksiyon şeması yer almaktadır.



Şema II.5 Fischer indol kondensasyon reaksiyonu

### c) Claisen-Tipi Siklizasyonla N-Benzil Sübstitüsyonu

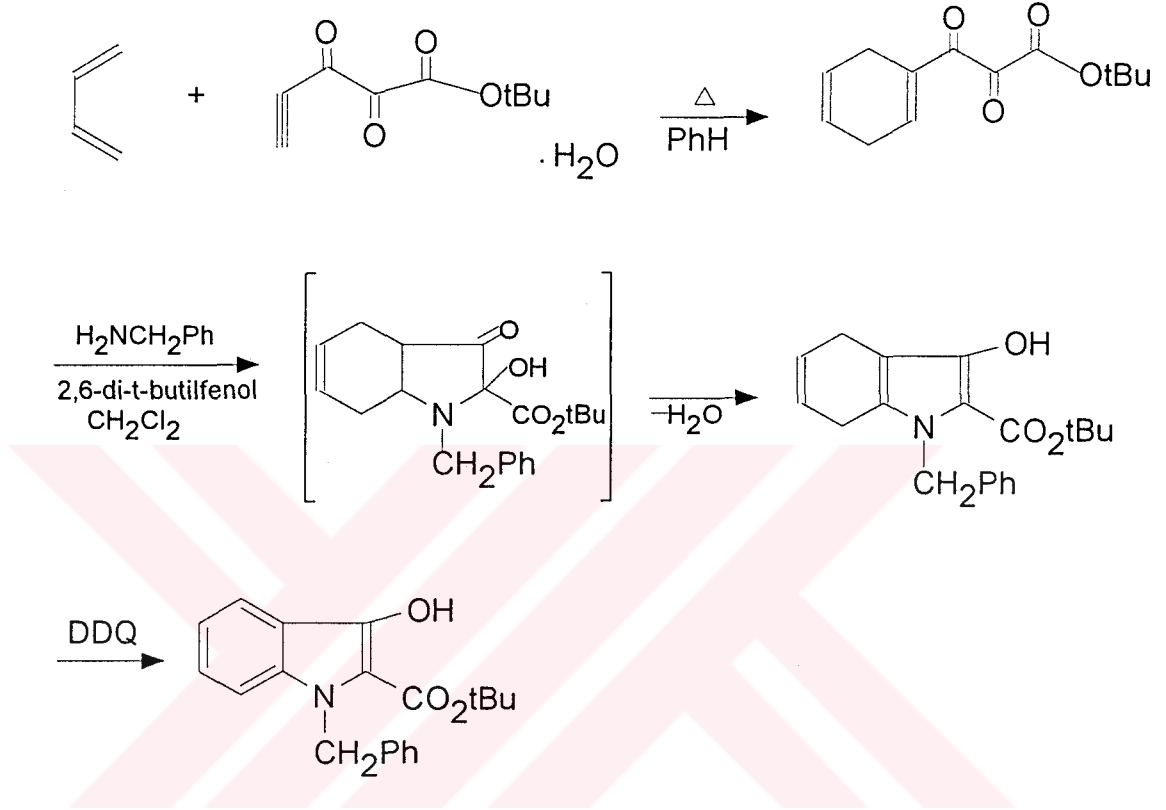
3-hidroksi N-benzil indol-2-karboksilik asit metil esterinin sentezi için, Unangst ve arkadaşları tarafından Claisen tipi siklizasyondan yararlanılarak N-benzil sübstitüsyonu sağlanmıştır. O-amino benzoik asidin amini üzerinden benzil sübstitüsyonu gerçekleştirildikten sonra,  $K_2CO_3$  ve kloroasetonla siklizasyon yapılmaktadır (317), (şema II.6).



Şema II.6 Claisen tipi siklizasyon

#### d) Diels-Alder Reaksiyonu İle N-Benzil Sübstitüsü

Wasserman ve Blum tarafından uygulanan Diels Alder reaksiyonu ile, N-benzil-3-hidroksi indol-2-karboksilik asit t-butil esteri sentezlenmiştir (318). Şema II.7'de bu reaksiyonun mekanizması yer almaktadır.



Şema II.7 Diels-Alder Reaksiyon Mekanizması

#### 2) N-konumunda Yapılan Diğer Sübstitüsyonlar

İndol-2-karboksilik asitlerin N-fenil ve N-benzil sübstitüsyonlarından başka alkil (319-325), sikloalkil (319), heteroalkil (281,326), aminoalkil (327), alkilsikloalkil, arilbenzoil (328,329,330), sübstitüe fenilsülfonil (331,332), alkilnaftil sülfonil (333), açıl (334), arilalkenil (335) ve halojenler (336) gibi çok çeşitli gruplar ile sübstitüsyonları yapılmıştır.



## II.4.2. N-Süstitüe İndol-2-Karboksilik Asit Üzerinden Hazırlanan Türevlerin Sentezi

N-süstitüe indol-2-karboksilik asidin karboksil grubu üzerinden yapılan ve tezin amacına yönelik olan türevlerin sentezini özellikle iki grupta incelemeyi uygun gördük :

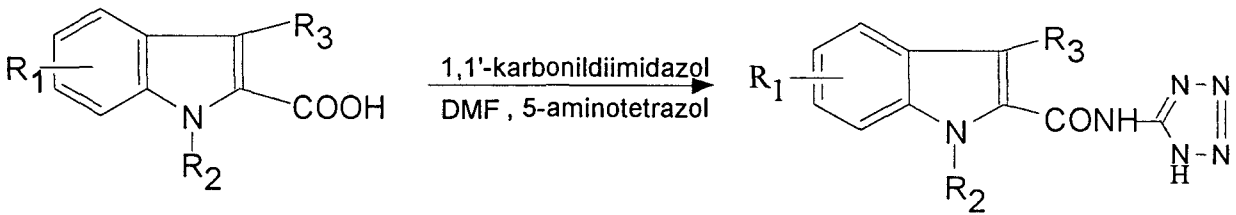
- 1-Amid türevlerinin sentezi
- 2-Ester türevlerinin sentezi

N-süstitüe indol-2-karboksilik asitlerin amid ve ester türevlerinin sentezleri incelendiğinde literatürlerde iki ayrı yöntemle rastlanmıştır.

- a) 1,1'-Karbonildiimidazol Reaktifi Kullanılarak Yürütülen Sentezler
- b) Asit Klorürlerden Hareketle Yürütülen Sentezler

a) 1,1'-Karbonildiimidazol Reaktifi Kullanılarak Yürütülen Sentezler :

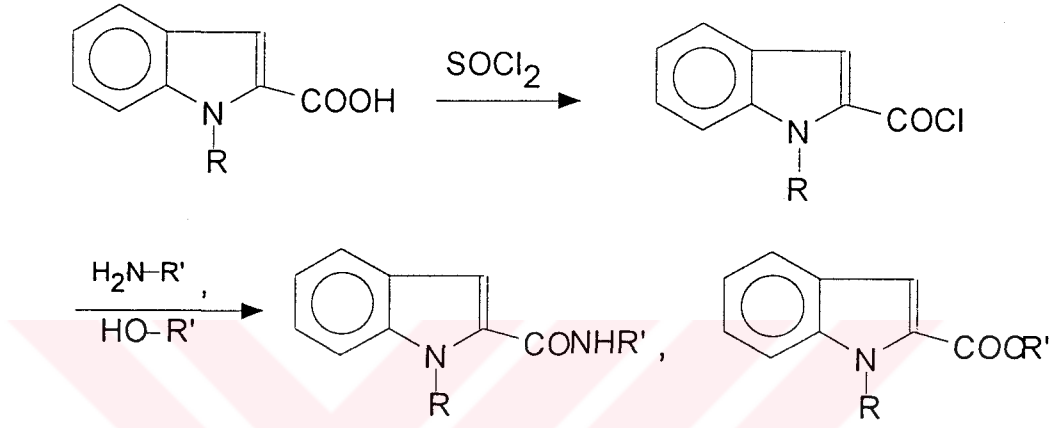
Conner ve Unangst tarafından N-fenil ve N-benzil indol-2-karboksilik asitler, N,N-Dimetil Formamid (DMF) içerisinde, 1,1'-karbonildiimidazol katalizörlüğünde, 5-aminotetrazol ile reaksiyona sokularak, amidleri hazırlanmıştır (282,337), (Şema II.8). Aynı yöntem kullanılarak diğer bazı amidler de hazırlanmıştır (284,288).



Şema II.8 1,1'-karbonildiimidazol yöntemi ile amid sentezi

b) Asit Klorürlerden Hareketle Yürütülen Sentezler :

Bu amaçla klasik kitaplarda rastlanılan yöntem kullanılmaktadır. N-sübstitüe indol-2-karboksilik asidin açil klorürü hazırlandıktan sonra, bazik ortamda amin veya alkollerin reaksiyonuyla istenen ürünler elde edilmektedir (260, 279, 285, 289, 323,338), (şema II.9).



Şema II.9 Asit klorürlerden hareketle amid ve ester sentezi

### III. TEORİK BÖLÜM VE BULGULAR

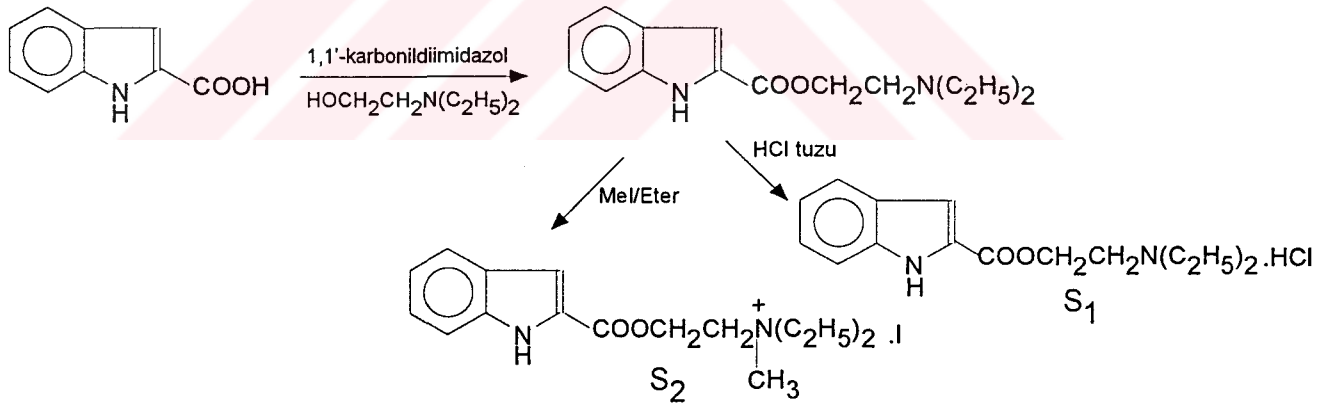
#### III.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri

Yapısında N-süstitüe indol-2-karboksilik asit ve indol-2-karboksilik asit içermesi tasarlanan bileşiklerin sentezleri üç ayrı grupta değerlendirilebilir ;

- 1) İndol-2-karboksilik asit esterlerinin sentezi
- 2) N-benzil indol-2-karboksilik asit esterlerinin sentezi
- 3) N-fenil indol-2-karboksilik asit esterlerinin sentezi

#### 1) İndol-2-karboksilik asit esterlerinin sentezi :

İndol-2-karboksilik asit, su çekici bileşik olarak 1,1'-karbonildiimidazol kullanılarak dietilaminoetanol ile reaksiyona sokulmuş ve tek bir ester türevi hazırlanmıştır (S<sub>1</sub>). Hazırlanan bu ester eter içerisinde ve karanlık ortamda MeI ile muamele edilerek kuarterner tuzu (S<sub>2</sub>) elde edilmiştir (199), (Şema III.1).



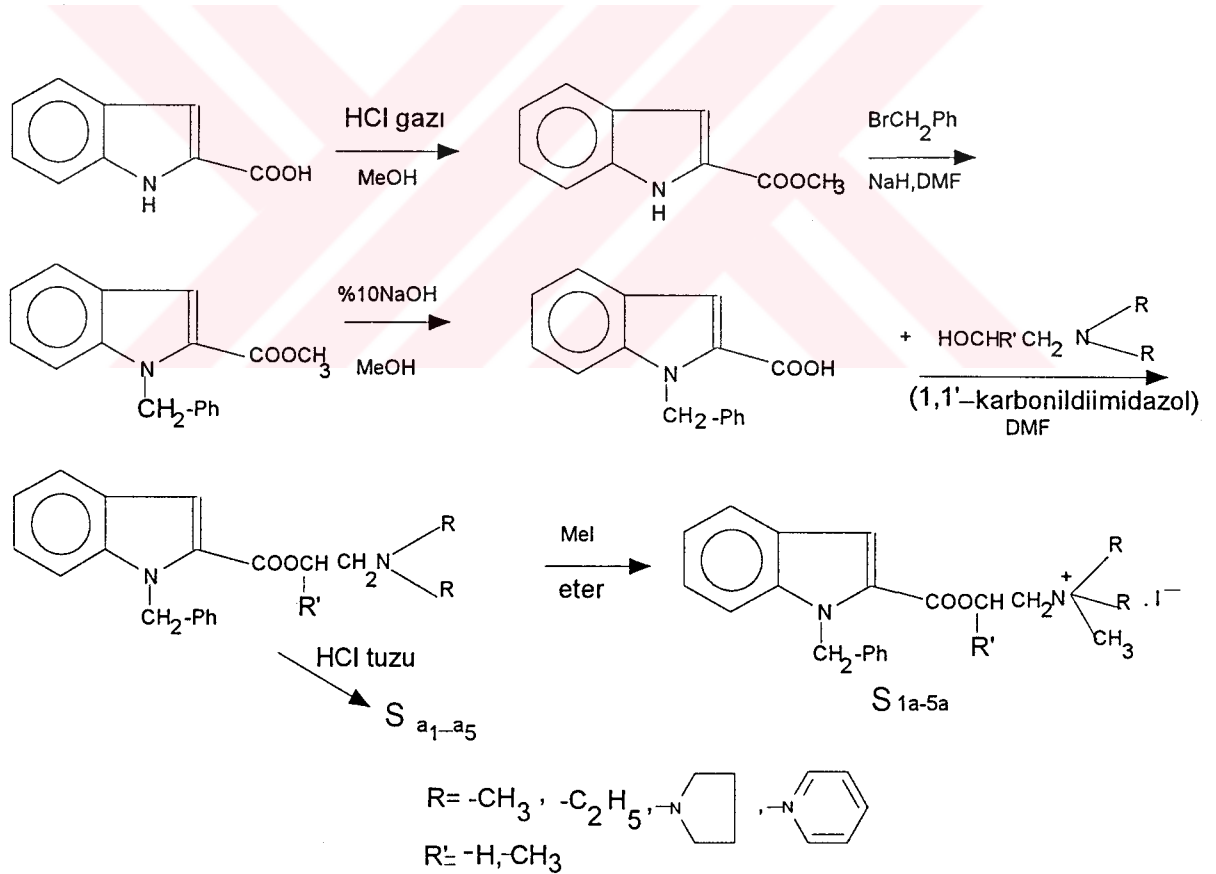
Şema III.1 2-(2-dietilaminoetil)indol-2-karboksilat HCl ve metil iyodür tuzlarının sentezi

## 2) N-benzil indol-2-karboksilik asit esterlerinin sentezi :

Adı geçen bileşiklerin sentezi bölüm II.4'de verilen literatürde sözü edilen yöntemlerden, direkt sübstitüsyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyonlar beş basamakta yürütülmüştür. İlk basamakta indol-2-karboksilik asitin metil esteri hazırlanmıştır. İkinci basamakta, metil indol-2-karboksilat DMF içerisinde NaH ve benzil bromürle muamele edilerek, indol azotuna benzil grubu takılmıştır (297). Alkali hidroliz ile ester grubu karboksile dönüştürüldükten sonra, 1,1'-karbonildiimidazol varlığında dialkilaminoalkol türevi bileşikler ilave edilmiş ve ester türevleri hazırlanmıştır. Ester türevlerinin kuaternizasyonu, eter içerisinde metil iyodür ilavesi ile ve karanlıkta gerçekleştirilmiştir.

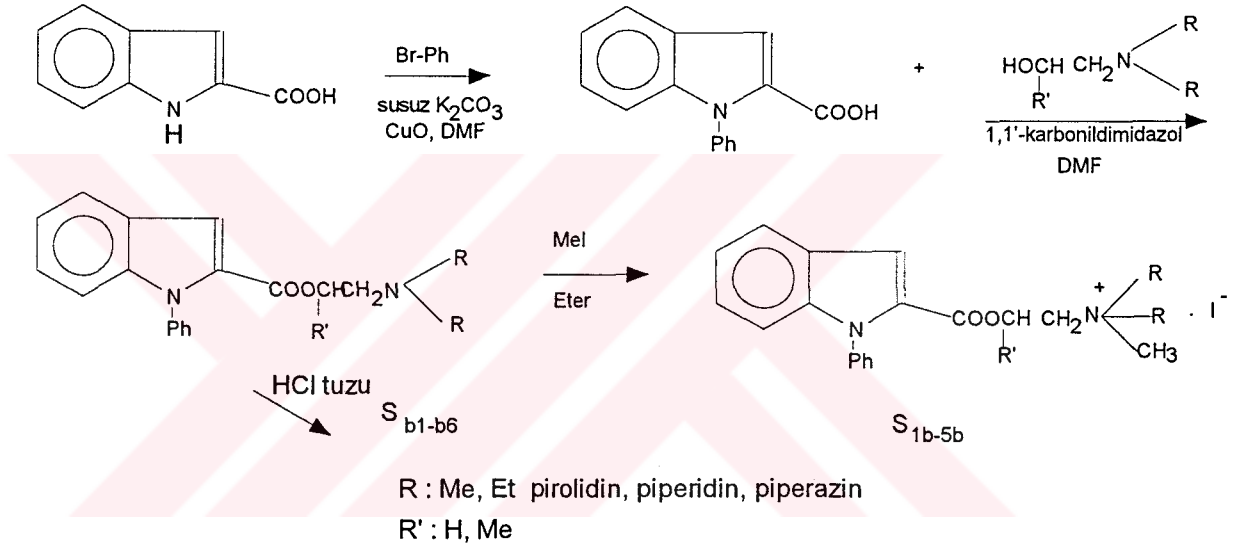
Uygulanan sentezlere ait reaksiyon basamakları şema III.2'de bir arada görülmektedir.



Şema III.2 N-benzil indol-2-karboksilik asit türevlerinin sentezi

### 3) N-fenil indol-2-karboksilik asit türevlerinin sentezi :

Bu bileşiklerin sentezi için N-arilasyon (Ullmann kondensasyonu) uygulanmıştır. İlk olarak, indol-2-karboksilik asidin N-arilasyonu, CuO ve susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> katalizörlüğünde, bromo benzen ile reaksiyona sokularak sağlanmıştır (303). İkinci aşamada, N-fenil indol-2-karboksilik asidin karboksil grubu üzerinden ester türevleri hazırlanmış ve daha sonra da kuaterner türevlerin hazırlanması için, N-benzil türevlerinin sentezinde uygulanan yöntem kullanılmıştır. Uygulanan sentezlere ait reaksiyon basamakları şema III.3'de yer almaktadır.



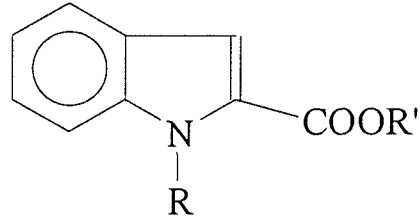
Şema III.3 N-fenil indol-2-karboksilik asit türevlerinin sentezi


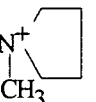

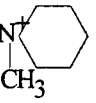
## III.2. Elde Edilen Türevlere Ait Bulgular

### III.2.1. Sentezlenen Türevlerin Bazı Fizikokimyasal Özellikleri

Sentezlenen türevlerin genel formülü ve bazı özellikleri Tablo III.1'de yer almaktadır.

Tablo III.1 : Sentezlenen N-benzil ve N-fenil indol-2-karboksilik asit türevlerine ait veriler



Bileşik	R	R'	E.N	% Verim
S <sub>a1</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .HCl	128	46.72
S <sub>1a</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> . I <sup>-</sup>	221	33.60
S <sub>a2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> .HCl	145	62.90
S <sub>2a</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> . I <sup>-</sup>	201	41.67
S <sub>a3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N  .HCl	138	26.10
S <sub>3a</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>  I <sup>-</sup>	231	33.79
S <sub>a4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N  .HCl	154	35.71
S <sub>4a</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>  I <sup>-</sup>	236	26.37
S <sub>a5</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .HCl	125	25.12
S <sub>5a</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> . I <sup>-</sup>	212	20.52

Tablo III.1'in devamı

Bileşik	R	R'	E.N	% verim
S <sub>b1</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .HCl	180	55.55
S <sub>1b</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> . I <sup>-</sup>	208	35.40
S <sub>b2</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> .HCl	167	38.22
S <sub>2b</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> . I <sup>-</sup>	198	26.54
S <sub>b3</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N  .HCl	175	37.60
S <sub>3b</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>  I <sup>-</sup>	203	39.77
S <sub>b4</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N  .HCl	184	41.06
S <sub>4b</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>  I <sup>-</sup>	215	38.00
S <sub>b5</sub>	Ph	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .HCl	187	35.62
S <sub>5b</sub>	Ph	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> . I <sup>-</sup>	225	27.26
S <sub>b6</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N  N .HCl	172	29.35
S <sub>1</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> .HCl	178	56.25
S <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> . I <sup>-</sup>	205	46.25

### III.2.2. Sentezlenen Türevlerin Spektral İncelemesi

#### a) Sonuç Türevlerin UV (Ultraviyole) Spektral Analizleri

Elde edilen türevlerin maksimum absorpsiyonları 291-301 nm dalga boylarında görülmektedir (Spektrum-III.1,2,3,4).

Spektrumlar, bileşiklerin  $10^{-5}$  M konsantrasyonlarında hazırlanan çözeltilerinde alınmış ve 200-400 nm dalga boylarında tarama yapılmıştır. Bileşiklerin absorpsiyon yaptıkları dalga boyları ve molar absorbtivite değerleri Tablo III.2'de verilmiştir.

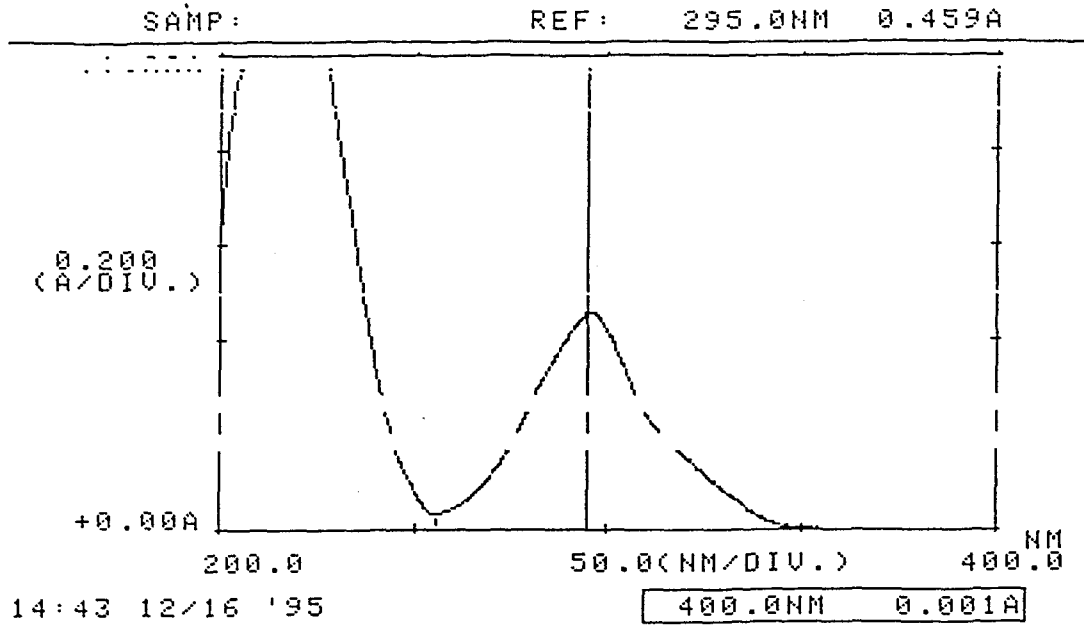
Tablo III.2 : Elde edilen türevlerin maksimum absorpsiyon yaptıkları dalga boyları ve molar absorbtivite değerleri

Bileşik kodu	$\lambda$ max(nm)	Molar abs.	log $\epsilon$	solvan
S <sub>a1</sub>	299.4	25800	4.41	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>1a</sub>	295.0	10674	4.02	MeOH
S <sub>a2</sub>	298.8	29961	4.48	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>2a</sub>	300.2	5640	3.75	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>a3</sub>	298.6	32153	4.51	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>3a</sub>	295.6	15836	4.20	MeOH
S <sub>a4</sub>	298.6	17685	4.25	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>4a</sub>	296.0	10303	4.03	MeOH
S <sub>a5</sub>	292.4	23433	4.37	MeOH
S <sub>5a</sub>	296.6	14931	4.17	MeOH

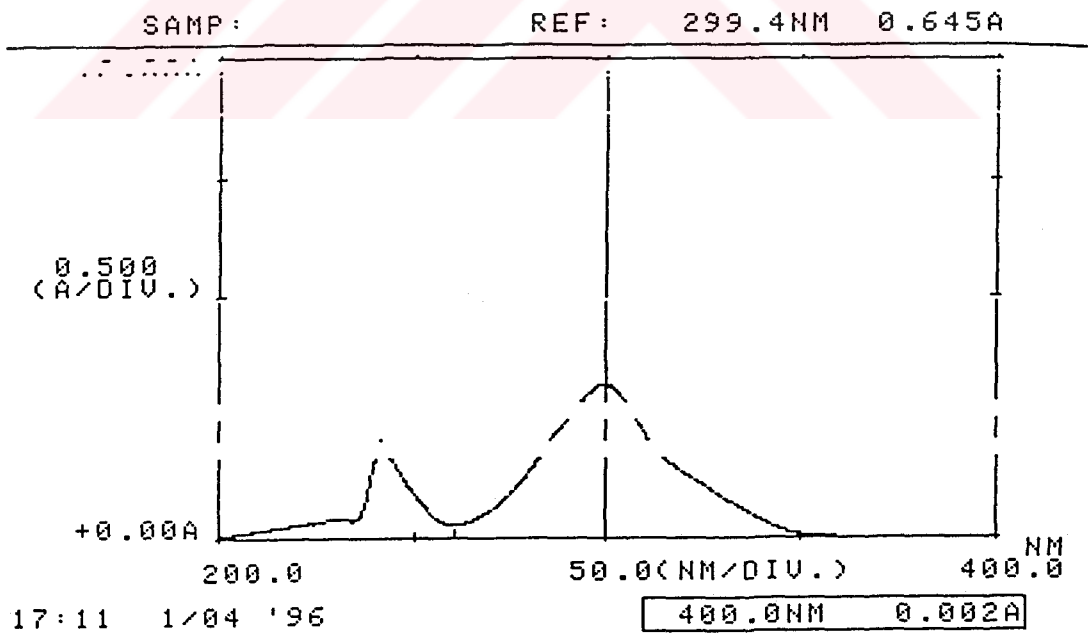


Tablo III.2'nin devamı :

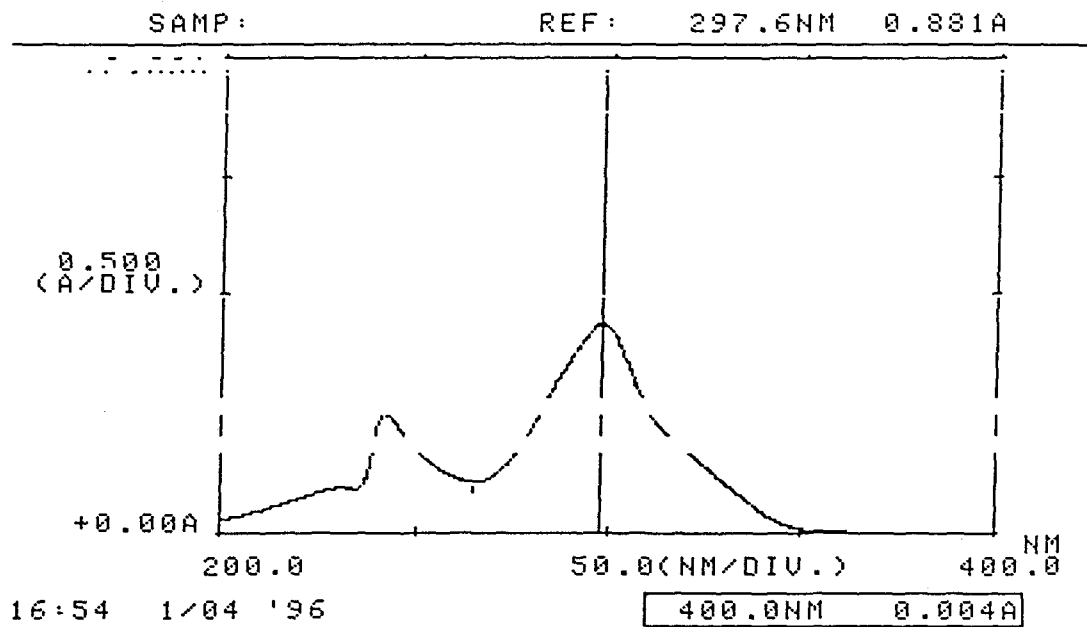
Bileşik kodu	$\lambda$ max(nm)	Molar abs.	log $\epsilon$	solvan
S <sub>b1</sub>	298.2	20431	4.31	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>1b</sub>	297.6	44050	4.64	MeOH
S <sub>b2</sub>	294.2	22312	4.35	MeOH
S <sub>2b</sub>	294.4	18133	4.26	MeOH
S <sub>b3</sub>	297.8	22937	4.36	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>3b</sub>	294.4	17857	4.25	MeOH
S <sub>b4</sub>	298.2	20423	4.31	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>4b</sub>	293.4	24367	4.39	MeOH
S <sub>b5</sub>	293.0	18746	4.27	MeOH
S <sub>5b</sub>	295.2	10639	4.03	MeOH
S <sub>b6</sub>	291.2	8385	3.92	MeOH
S <sub>1</sub>	301.2	3763	3.58	CHCl <sub>3</sub>
S <sub>2</sub>	294.6	24192	4.38	MeOH



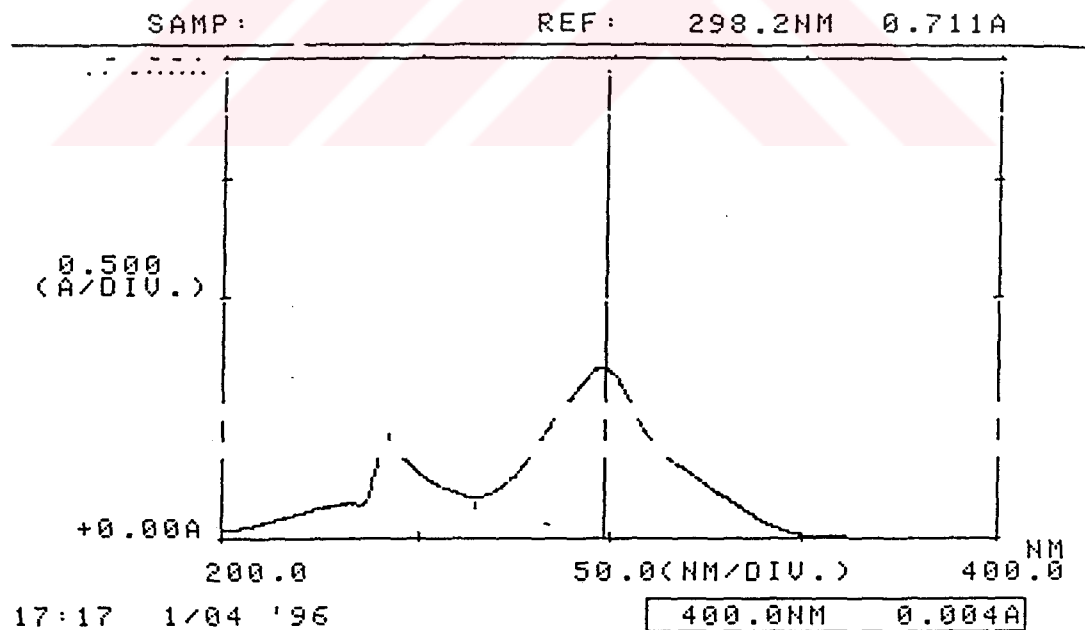
Spektrum-III.1 S<sub>1a</sub>'nin UV Spektrumu



Spektrum-III.2 S<sub>1</sub>'in UV Spektrumu



Spektrum-III.3 S<sub>16</sub>'in UV Spektrumu



Spektrum-III.4 S<sub>61</sub>'nin UV Spektrumu

b) Sonuç Türevlerin IR(İnfrared) Spektral Analizleri

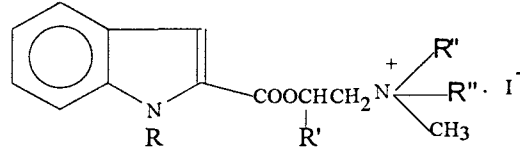
Hazırladığımız türevlerin temel fonksiyonlarından birisi olan, ester gruplarına ait karbonil gerilim bantı  $1705-1725\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. Sözü edilen bu titreşimlere ait değerler Tablo III.3'de yer almaktadır. Sentezlenen bileşiklere ait spektrumlar bulgular kısmında yer almaktadır.

Tablo III.3 : Sentezlenen türevlerin IR titreşim bantları

Bileşik kodu	Ester(CO, $\text{cm}^{-1}$ )	Bileşik kodu	Ester(CO, $\text{cm}^{-1}$ )
S <sub>a1</sub>	1715	S <sub>b1</sub>	1720
S <sub>1a</sub>	1715	S <sub>1b</sub>	1715
S <sub>a2</sub>	1715	S <sub>b2</sub>	1720
S <sub>2a</sub>	1710	S <sub>2b</sub>	1725
S <sub>a3</sub>	1725	S <sub>b3</sub>	1705
S <sub>3a</sub>	1710	S <sub>3b</sub>	1720
S <sub>a4</sub>	1720	S <sub>b4</sub>	1715
S <sub>4a</sub>	1710	S <sub>4b</sub>	1720
S <sub>a5</sub>	1715	S <sub>b5</sub>	1705
S <sub>5a</sub>	1710	S <sub>5b</sub>	1715
S <sub>2</sub>	1710	S <sub>b6</sub>	1725
S <sub>1</sub>	1720		

c) Sonuç Türevlerin NMR Spektral Analizleri :

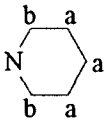
Sentezlenen türevlerin bir kısmı DMSO, diğer bir kısmı ise kloroform içinde çözülerek  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları alınmıştır. Spektrum iç standart bileşiği olarak TMS kullanılmıştır. DMSO'de alınan spektrumlarda 2.52  $\delta\text{ppm}$ 'de DMSO'in metil protonlarına ait pik ve 3.30-3.50  $\delta\text{ppm}$ 'de ise içerdiği suya ait pikler gözlenmiştir. Kloroforma ait protonlar ise 7.25  $\delta\text{ppm}$ 'de gözlenmektedirler.



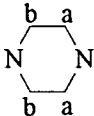
Sentezlenen türevlerde  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  protonları 2.7-3.3  $\delta\text{ppm}$ 'de singlet,  
 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 'in  $\text{CH}_2$  protonları 3.0-3.6  $\delta\text{ppm}$ 'de kuartet,  $\text{CH}_3$  protonları 1.1-1.5  $\delta\text{ppm}$ 'de triplet,  
Metil halojenür bileşiklerinde (bileşik  $\text{S}_2$ ,  $\text{S}_{1a-5a}$ ,  $\text{S}_{1b-5b}$ ) kuaterner metil protonları 2.9-3.2  $\delta\text{ppm}$ 'de singlet,  
 $\text{COOCH}_2$  protonları 4.6-5.1  $\delta\text{ppm}$ 'de triplet,  
 $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{R}'')_2\text{CH}_3$ 'de  $\text{CH}_2$  protonları 3.3-4.0  $\delta\text{ppm}$ 'de triplet,  
 $\text{COOCH}(\text{CH}_3)$ 'ün  $\text{CH}$  protonları 5.3-5.5  $\delta\text{ppm}$ 'de kuartet,  $\text{CH}_3$  protonları ise 1.2-1.35  $\delta\text{ppm}$ 'de dublet olarak gözlenmektedirler.



halkası içeren bileşiklerde, a protonları 2.0-2.5  $\delta\text{ppm}$ 'de triplet, b protonları ise 2.5-3.7  $\delta\text{ppm}$ 'de triplet,



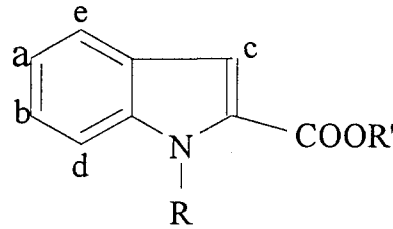
halkası içeren bileşiklerde b protonları 3.3-3.6  $\delta\text{ppm}$ , a protonları 0.7-2.1  $\delta\text{ppm}$ 'de multipler,



halkası içeren bileşiklerde a protonları 2.1  $\delta\text{ppm}$ 'de triplet, b protonları 3.1-3.3  $\delta\text{ppm}$ 'de triplet,

İndol halkasındaki benzil protonları ise 5.8-5.9  $\delta$ ppm'de singlet tarzında gözlenmektedirler.

Aromatik halka protonları ise 7.05-7.85 ppm arasında gözlenmektedir.



a veya b	7.05	$\delta$ ppm	dublet
b veya a	7.15-7.35	$\delta$ ppm	dublet
c	7.45-7.70	$\delta$ ppm	singlet
d	7.55-7.78	$\delta$ ppm	dublet
e	7.75-7.85	$\delta$ ppm	dublet
R(Ph, -CH <sub>2</sub> -Ph)	7.13-7.55	$\delta$ ppm	multiplet

Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ve çözümleri bulgular kısmında verilmiştir.

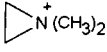






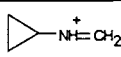
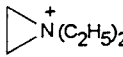


#### d) Sonuç Türevlerinin Mass Spektral Analizleri

Sentezlenen türevlerde görülen ortak yarımalar incelendiğinde alkil, N(alkil)<sub>2</sub>, OH, CO, dialkilaminoalkil, benzil, fenil gibi molekül veya grupların karakteristik iyonları olarak gözlenmiştir. Bu iyonları ve bağıl bollukları(m/e) tablo III.4'de yer almaktadır.

Sentezlenen maddelerin kütle spektrumları çoğunlukla Elektron İyonizasyonu yöntemi kullanılarak yapılmıştır ve spektrumların bazılarında moleküler iyon piki gözlenememiştir. Bunun nedeni bu yöntemde molekülün çok süratle parçalanmasıdır. Yine aynı nedenle ana pikler yerine daha çok kopan parçalara ait piklere rastlanmaktadır.

Sentezlenen türevlere ait kütle spektrumları ve çözümleri bulgular kısmında verilmiştir.

Tablo III.4 : Sentezlenen türevlerin kütle yarılımlarına ait m/e değerleri

	m/e	Sembol		m/e	Sembol
$\cdot\text{H}_2\text{C}-\text{N}^+\text{H}=\text{CH}_2$	43	A	$^+\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	72	M
$^+\text{N}(\text{CH}_3)_2$	44	B		72	N
$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}-\text{C} \\   \quad   \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array} \right]^+$	51	C		77	O
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\cdot$	55	D	$^+\text{N}$ 	84	P
$\text{H}_2\text{C}-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	57	E	$\cdot\text{CH}_2\text{N}$ 	84	R
$\text{H}_2\text{CCH}_2-\text{NH}^+=\text{CH}_2$	57	F	$\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	86	S
$\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$	58	G	$\cdot\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\quad\quad\quad\text{CH}_3$	86	T
$\overset{+}{\text{O}}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$	58	H	$\text{CH}_2\text{Ph}$	91	U
$\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$	58	I	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	97	V
	65	J	$\cdot\text{CH}_2\text{N}$ 	98	Y
	70	K		99	Z
$\cdot\text{N}$ 	70	L	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	112	Z'

## IV. PRATİK BÖLÜM

### IV.1 Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

#### IV.1.1. Kromatografik Analizler :

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflıklarını saptamak ve  $R_f$  değerlerini belirlemek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Yöntemin uygulanışında Camag plak kaplayıcısı ile cam plaklar 0.3 mm kalınlığında adsorbanla (Kieselgel 60 GF<sub>254</sub>) kaplanmış, 105°C'lik etüvde 1 saat tutularak aktive edildikten sonra kullanılmışlardır.

İTK çalışmaları sırasında şu solvan sistemleri kullanılmıştır :

Solvan-1 : Hekzan : Aseton (10:2)

Solvan-2 : Petrol eteri : Aseton : Asetik Asit (10 : 2 : 0.1)

Solvan-3 : Kloroform : İzopropanol (10 : 2)

Solvan-4 : Kloroform : İzopropanol (9.8 : 0.2)

Solvan-5 : Hekzan : Aseton (6 : 4)

Solvan-6 : Hekzan : Aseton ( 7 : 3)

Solvan-7 : Etilasetat : İzopropanol : Dimetilamin (5 : 3.8 :1.2)

Solvan-8 : Aseton : n-butanol : H<sub>2</sub>O : NH<sub>3</sub> (5 : 4 : 4 : 0.6)



Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklardaki lekeler, UV lambası altında 254 nm dalga boyunda incelenmiştir.

#### **IV.1.2. Erime Noktası Tayinleri :**

Erime noktası tayini Buchi SMP 20 cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

#### **IV.1.3. Elemanter Analizler :**

Elemanter analizler LECO-932 CHNS-O Elemanter Analiz aleti ve Perkin-Elmer 240 B aleti ile gerçekleştirilmiştir.

#### **IV.2. Spektral Analizler :**

##### **IV.2.1. UV Spektrumları**

UV spektral analizler Shimadzu 240 B spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir.

#### **IV.2.2. IR Spektrumları**

IR analizleri Perkin Elmer 1330 (200-4000  $\text{cm}^{-1}$ ), Pye Unicam 1025 (625-4000  $\text{cm}^{-1}$ ) spektrofotometrelerinde KBr diski hazırlanarak yapılmıştır.

#### **IV.2.3. $^1\text{H}$ -NMR Spektrumları**

$^1\text{H}$ -NMR spektrumları için üç ayrı spektrometre kullanılmıştır. Bruker AC 80, Bruker AC 200, Bruker GMBH-DPX 400.

#### **IV.2.4. Kütle(MASS) Spektrumları**

Mass analizleri FİSİONS-instruments, VG Platform II.LC MS spektrometresinde Elektron İyonizasyonu ve Kimyasal İyonizasyonu yöntemleri kullanılarak sağlanmıştır.

### IV.3. Materyal, Yöntem ve Bulgular

#### IV.3.1. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

İndol-2-karboksilik asit (Fluka), benzil bromür (Merck), bromobenzen (BDH), 1,1'-karbonildiimidazol (Fluka), dimetilaminoetanol (EGA-Chemie), dietilaminoetanol (JT- Baker), 2-hidroksietilpirolidin (EGA-Chemie), dimetilamino-2-propanol (EGA-Chemie), 2-hidroksietilpiperidin (EGA-Chemie), 2-hidroksietilpiperazin (Fluka), susuz  $K_2CO_3$  (Aldrich), CuO (Riedel), NaH (J.T.Baker), KBr (Aldrich), susuz  $CaCl_2$  (Merck), NaCl (GEHE Co A.G.),  $K_2CO_3$  (Merck), NaOH (Merck), DMF (Aldrich), izopropanol (Merck), hekzan (Merck), eter (Merck), metanol (Merck), dimetilamin (Aldrich), aseton (Merck), etilasetat (Merck), HCl (Merck), etanol (Teknik).

#### IV.3.2. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

##### 1) Metil indol-2- karboksilat sentezi

5 gram (0.03 mol) indol-2-karboksilik asit, 50 ml %10 HCl gazı geçirilmiş metanol içerisinde çözüldü ve 65°C'de geriçeviren soğutucu altında 1 saat ısıtıldı, soğutulduktan sonra, metanol uçuruldu. Suda çözülüp, potasyum karbonat ile alkali yapılarak çöktürüldü ve süzüldü. Çökelek etanol-su karışımından kristallendirildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK'da 1 no'lu solvan ile takip edildi. E.N : 152°C, verim %52, (lit. E.N.: 152°C, (339)).

## 2) Metil N-benzil indol-2-karboksilat sentezi

17.5 gram (0.11 mol) metil indol-2-karboksilat ve 4.4 gram (0.11 mol) %50'lik NaH 10 ml DMF içerisinde ve oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. 12.07 ml (0.101 mol) benzil bromür damla damla ilave edilerek, 48 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Süre sonunda karışım 50 ml suya döküldü ve birkaç damla asetik asit ilavesinden sonra, yağimsı bir madde elde edildi. Bu madde metanol içerisine alındığında oluşan çökelek, etanol:su karışımından kristallendirildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK'da 1 no'lu solvan ile takip edildi. E.N : 83°C, verim : %48, (lit. E.N : 84-86°C (296), 82-83°C (340)).

## 3) N-benzil indol-2-karboksilik asit sentezi

8 gram (0.05 mol) indol-2-karboksilik asit 10 ml DMF'de çözüldü. Üzerine 7 gram susuz potasyum karbonat, 0.25 gram CuO ve 5.23 ml (0.05 mol) bromobenzen ilave edildi. 16 saat 154°C'de geriçeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra, karışım soğutuldu ve 500 ml su ile dilüe edildi. Üç kez 100 ml kloroformla ekstre edildi ve kloroformlu faz atıldı. Sulu faz süzülüp, HCl ile asitlendirildi ve bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Oluşan çökelek, etanol : su karışımından kristallendirildi. E.N: 176°C, verim %42, (lit. E.N. : 176°C (311), ve 172-173°C (303)).

### **IV.3.3. N-H, N-benzil ve N-fenil indol-2-karboksilik asitlerin dialkilaminoalkil esterlerinin sentezi :**

İndol-2-karboksilik asit (0.005 mol) 1 ml DMF içinde çözülüp, üzerine 1,1'-karbonildiimidazol (0.0055 mol) porsiyonlar halinde ilave edildi. Oda sıcaklığında 1

saat karıştırıldıktan sonra, 0.005 mol dialkilaminoalkol bileşiği ilave edildi ve 50-60°C'de 4-8 saat ısıtıldı.

Reaksiyon sonunda karışım soğutuldu ve su ilave edildi. NaOH ile alkali yapıldıktan sonra, eter ile ekstre edilerek, madde eterli faza alındı. Eterli faz üç kez %5'lik NaCl çözeltisi ve üç kez de distile su ile yıkandı ve susuz CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutulup süzüldü. Eterli faz yoğunlaştırıldıktan sonra, HCl gazı geçirilerek, tuzları hazırlandı (S<sub>1</sub>, S<sub>a1-a5</sub>, S<sub>b1-b6</sub>). Reaksiyonun yürüyüşü İTK'da 3 no'lu solvanla takip edildi.

#### **IV.3.4. N-H, N-benzil, N-fenil indol-2- karboksilik asitlerin dialkilamino alkil metil kuaternize tuzlarının hazırlanışı**

Bölüm IV.3.3'deki yöntem kullanılarak hazırlanan N-H, N-benzil, N-fenil indol-2-karboksilik asit esterleri eterde çözüldü. Üzerine Mel (0.0015 mol) ilave edilip, karanlıkta 24-36 saat karıştırıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etanol-su karışımından kristallendirildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK'da 8 no'lu solvanla takip edildi (S<sub>2</sub>, S<sub>1a-5a</sub>, S<sub>1b-5b</sub>).

### IV.3.5. Sentezlenen Sonuç Ürünlerine Ait Bulgular

#### IV.3.5.1. 1-Benzil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>a1</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, ve 0.445 ml (0.005 mol) dimetilaminoetanol kullanıldı. E.N. : 128°C olan 292 mg (%46.72) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.45 (solvan-3), 0.35 (solvan-6)

Elemanter Analiz = C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. 3/2H<sub>2</sub>O

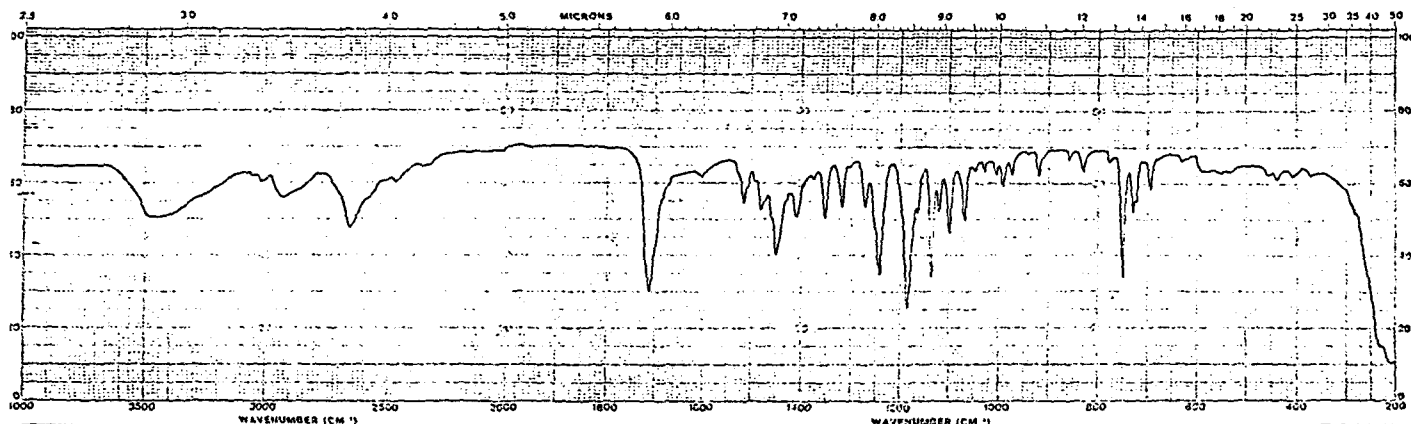
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62.25	6.74	7.26
Bulunan :	62.02	6.49	7.11

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.1): 1715 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

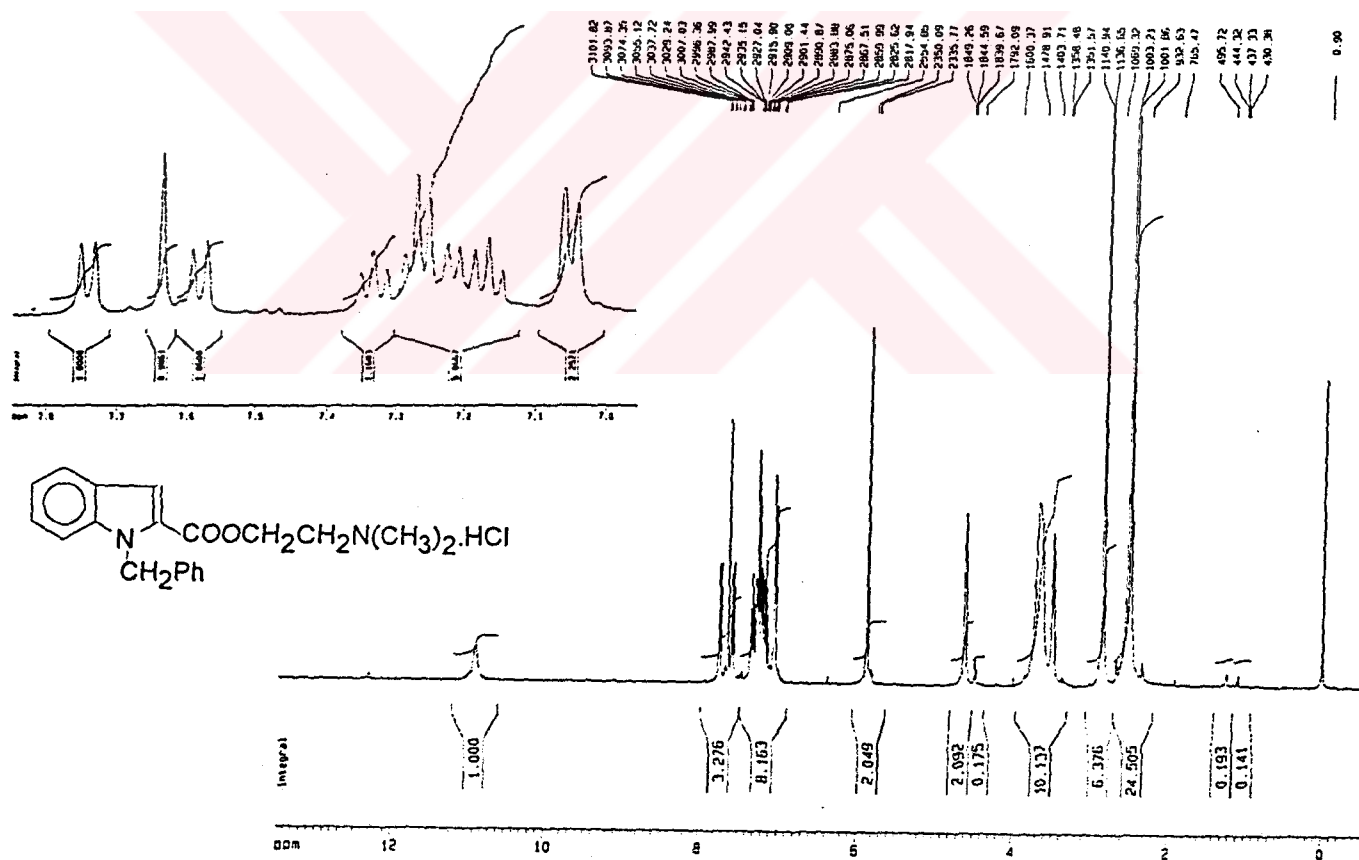
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 299.4 nm, (4.41)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.2) :

2.85 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.65 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.05 (d, 2H, a ve b), 7.13-7.35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.58 (d, 1H, d), 7.64 (s, 1H, c), 7.75 (d, 1H, e), 12.85 (s, 1H, \*NH).



Spektrum-IV.1 : S<sub>a1</sub> in IR spektrumu



Spektrum-IV.2 : S<sub>a1</sub> in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.2. 1-Benzil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>1a</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.445 ml (0.005 mol) dimetilaminoetanol ve 0.031 ml (0.0015 mol) Mel kullanıldı. E.N. : 221°C olan 210 mg (%33.60) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.48 (solvan-7), 0.44 (solvan-8)

Elementer Analiz = C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	54.31	5.39	6.03
Bulunan :	54.68	4.97	5.93

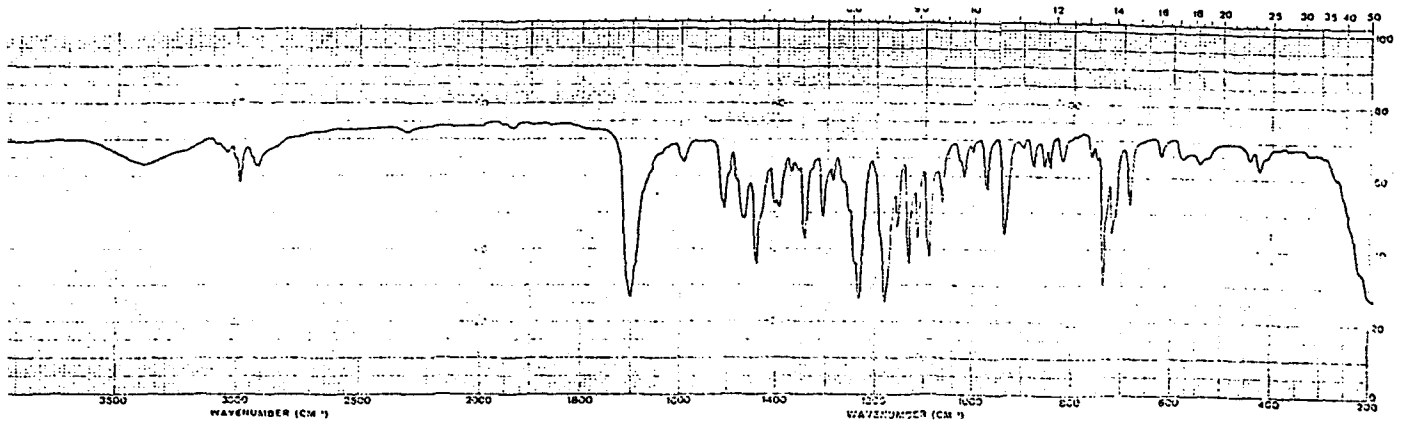
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.3): 1715 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 295 nm, (4.02)

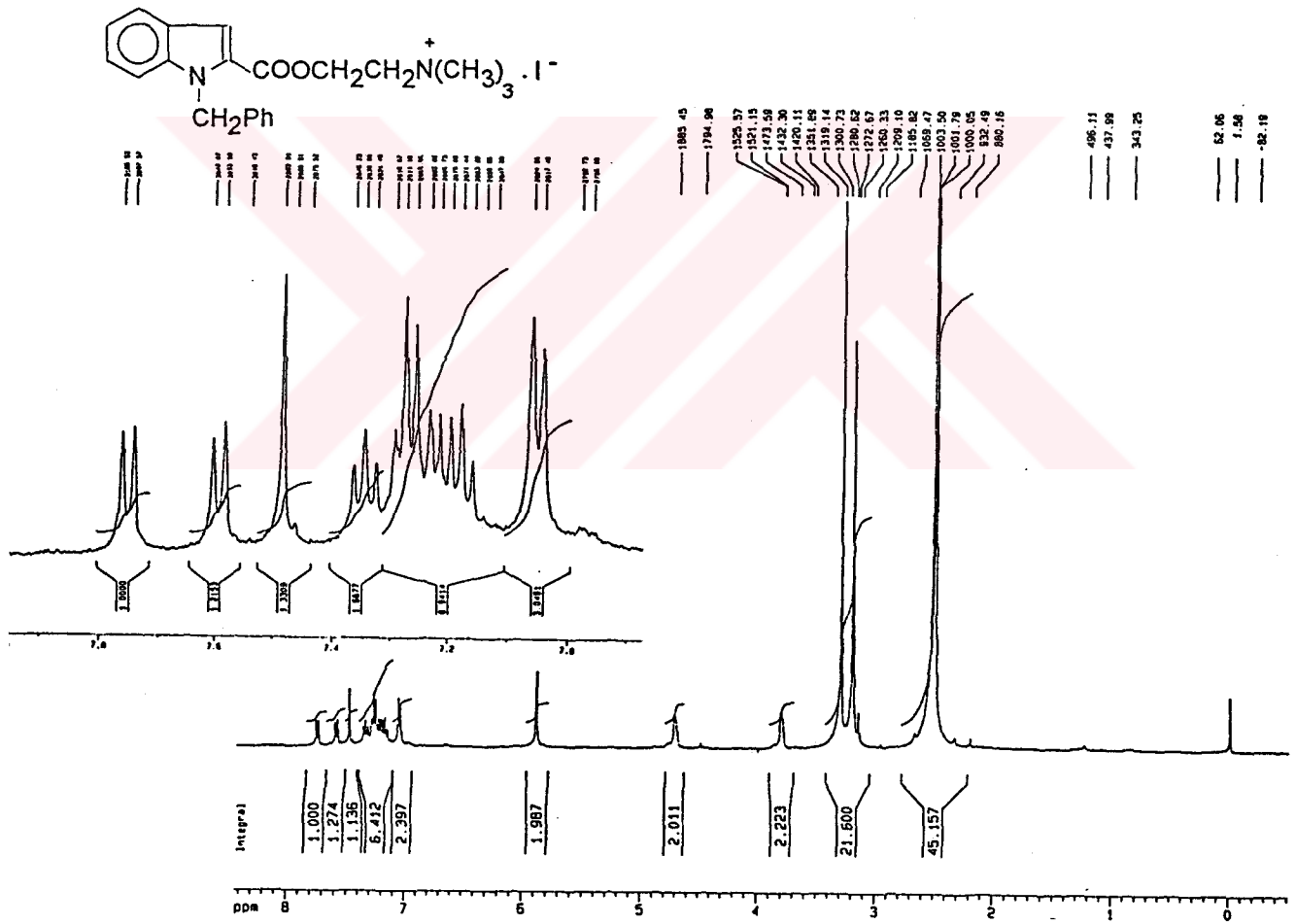
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.4) :

3.2 (s, 9H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.75 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.05 (d, 2H, a ve b), 7.15-7.35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.45 (s, 1H, c), 7.6 (d, 1H, d), 7.75 (d, 1H, e).





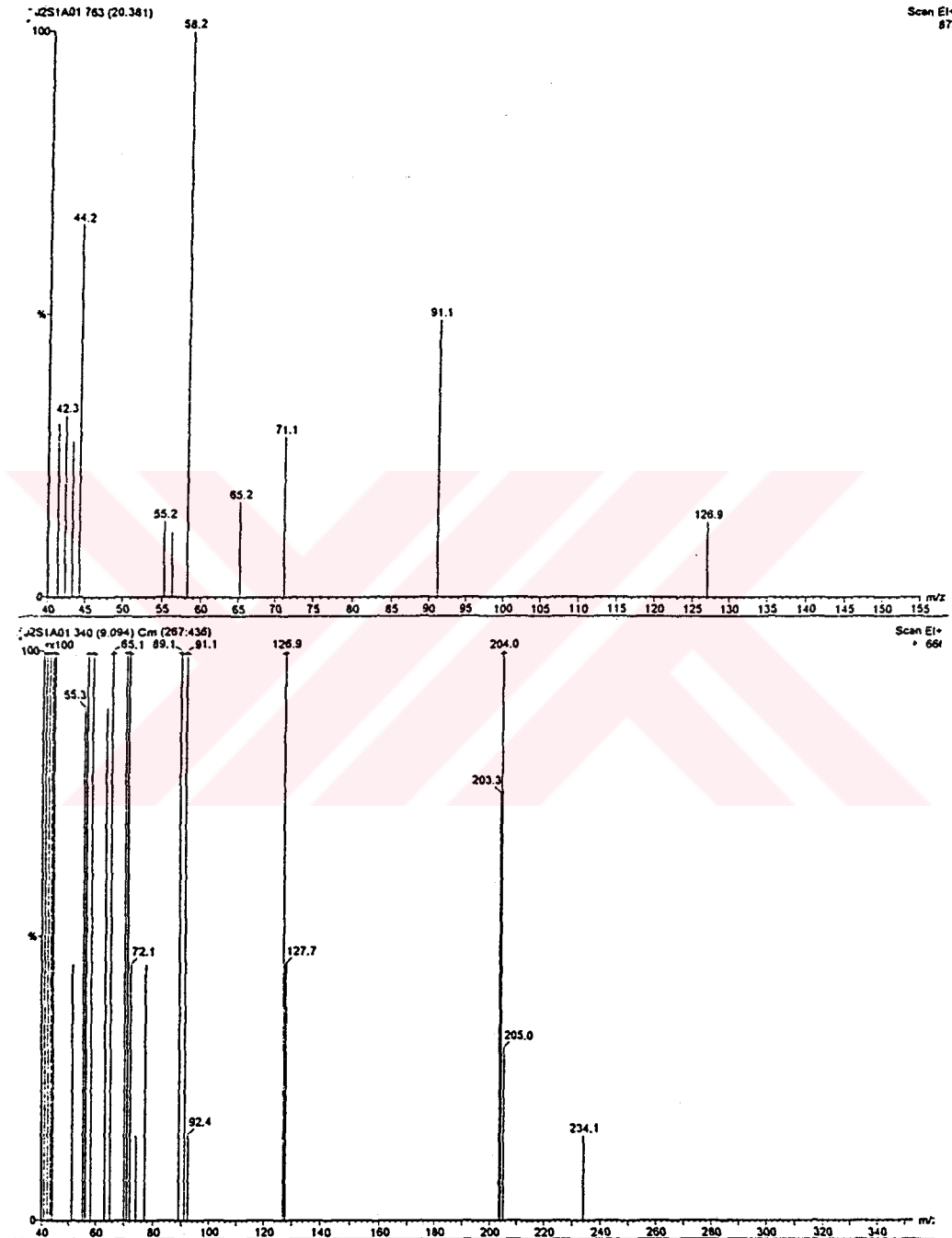
Spektrum-IV.3 : S<sub>1a</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.4: S<sub>1a</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (Spektrum-IV.5)

E.İ : 234, %15 ( $M^+-N$ )-17(OH); 205, %0.30 ( $M^+-N$ )-45(COOH); 127, %16 (lyot); 91 %52 (U); 72, %28 (N); 71, %28 (N)-1; 65, %16 (J); 58, %100 (G); 44 %65 (B).



Spektrum IV.5 : S<sub>1a</sub>'nın Kütle spektrumu

#### IV.3.5.3. 1-Benzil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>a2</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) dietilaminoetanol kullanıldı. E.N. : 145°C olan 390 mg (%62.90) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.54 (solvan-3), 0.35 (solvan-6)

Elementer Analiz = C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. 1/2H<sub>2</sub>O

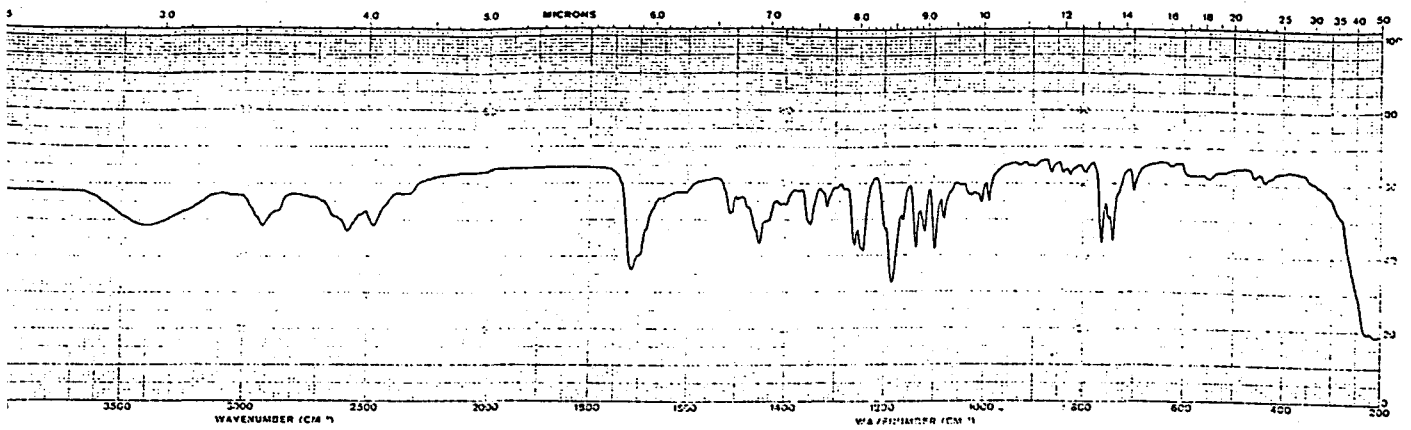
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.75	6.83	7.07
Bulunan :	66.75	7.54	6.77

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.6) : 1715 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

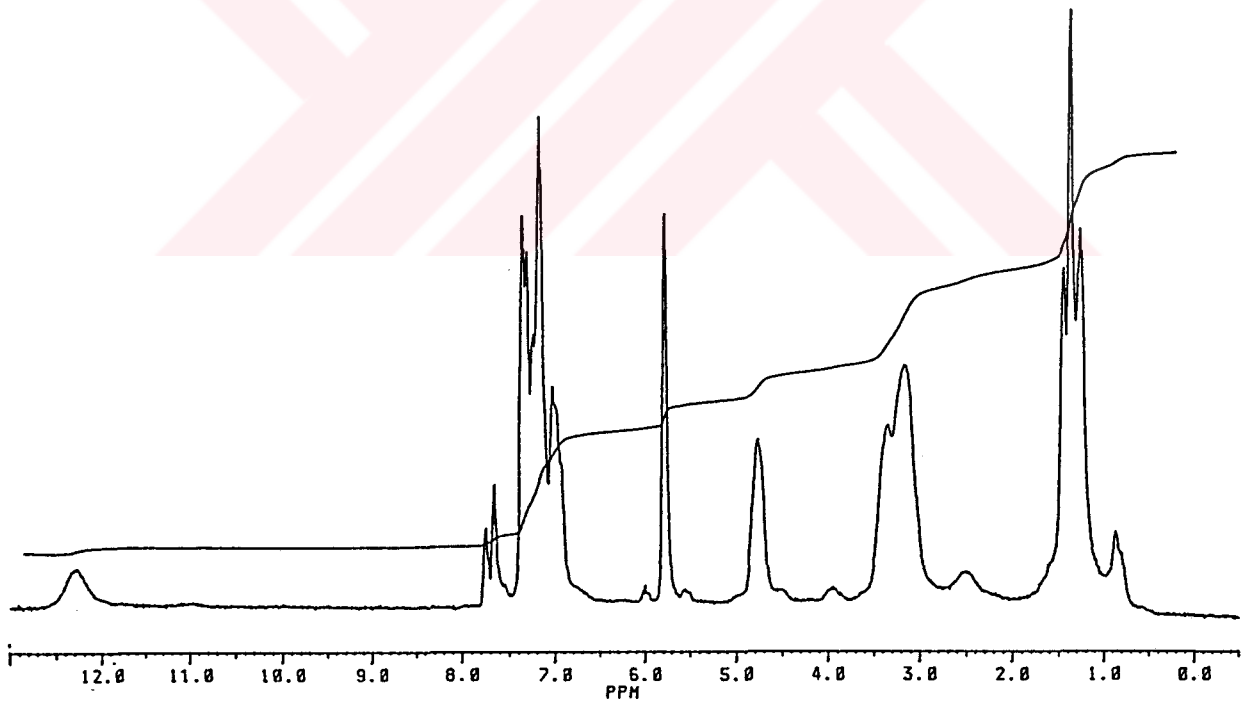
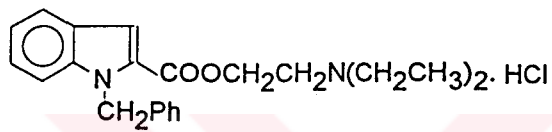
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 298.8 nm, (4.48)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS, DMSO), δ ppm (spektrum-IV.7) :

1.3 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.15 (q, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.75 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 5.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6.90-7.80 (m, 10H, aromatik protonlar), 12.3 (s, 1H, <sup>+</sup>NH).



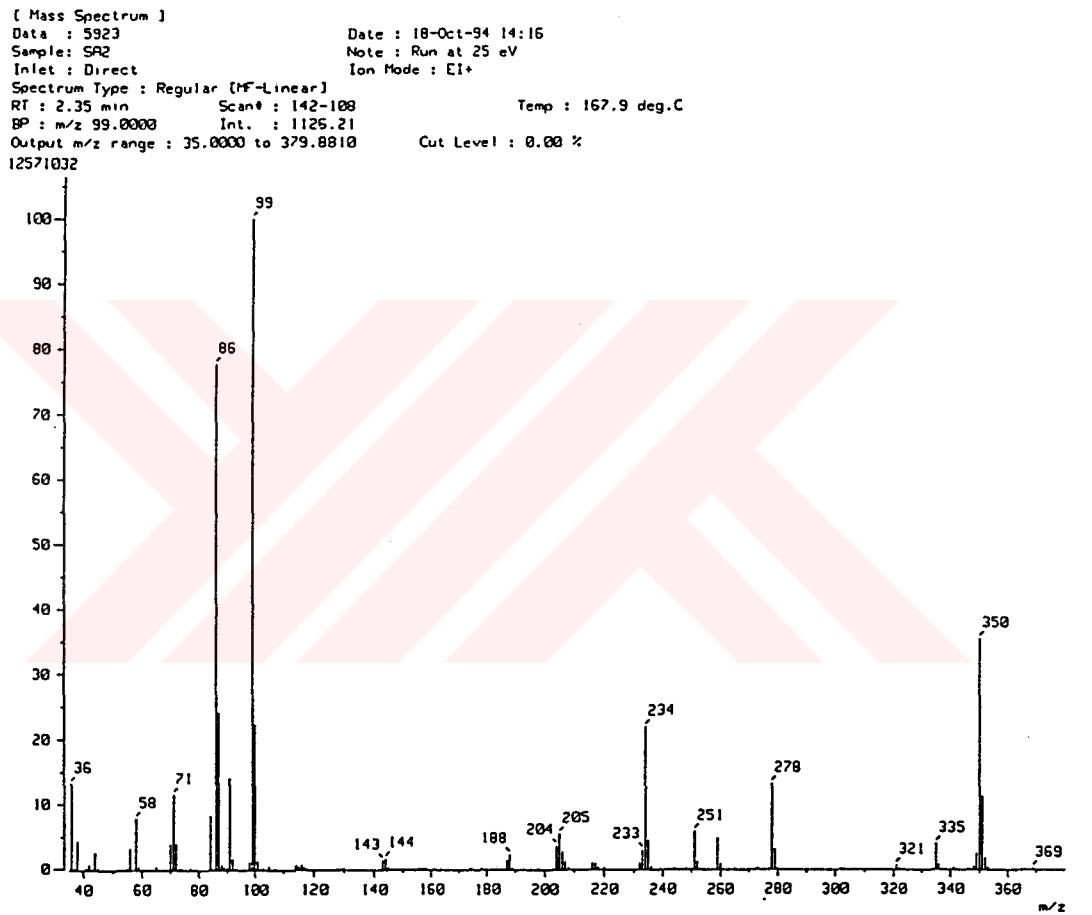
Spektrum-IV.6 : S<sub>a2</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.7 : S<sub>a2</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütile spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.8)

CI : 350, %35.48 (M<sup>+</sup>); 335, %3.88 (M<sup>+</sup>-15); 278, %13.2 (M<sup>+</sup>-M); 251, %5.79 (M<sup>+</sup>-Z); 234, %21.9 (M<sup>+</sup>-Z)-17(OH); 205, %5.43 (M<sup>+</sup>-Z)-45(COOH); 143, %5 (M<sup>+</sup>-Z-U)-17(OH); 99, %100 (Z); 86, %77.69 (S); 71, %11.5 (M-1)



Spektrum-IV.8 : S<sub>22</sub>'nin Kütile spektrumu

#### IV.3.5.4. 1-Benzil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>2a</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) dietilaminoetanol ve 0.031 ml (0.0015 mol) Mel kullanıldı. E.N. : 201°C olan 260 mg (%41.67) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.46 (solvan-7), 0.68 (solvan-8)

Elementer Analiz = C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

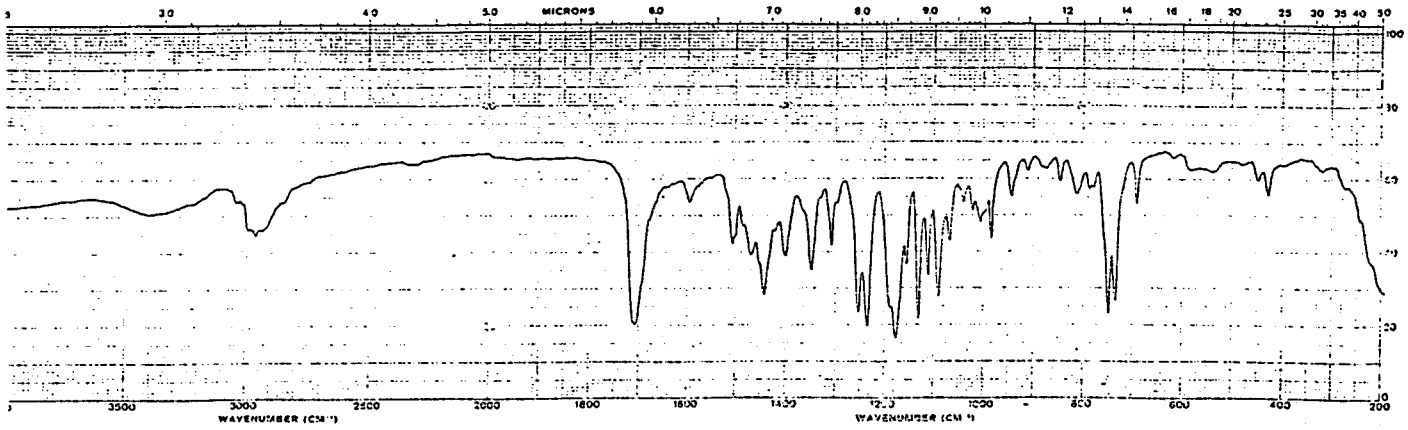
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	56.09	5.89	5.69
Bulunan :	55.99	5.67	5.95

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum IV.9): 1710 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

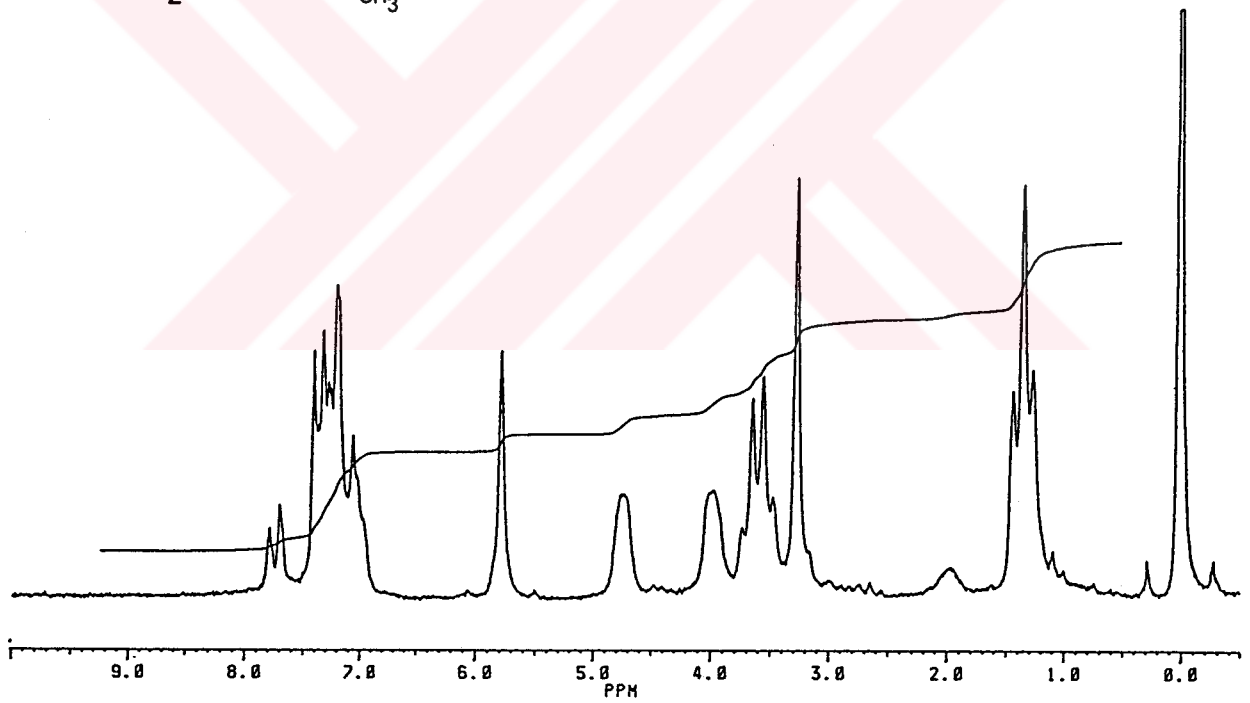
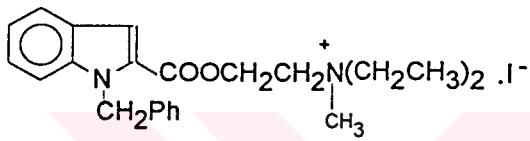
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 300.2 nm, (3.75)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm (spektrum-IV.10) :

1.3 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.2 (s, 3H, \*N-CH<sub>3</sub>), 3.6 (q, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.0 (2H, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.7 (2H, COOCH<sub>2</sub>), 5.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6.80-7.90 (m, 10H, aromatik protonlar).



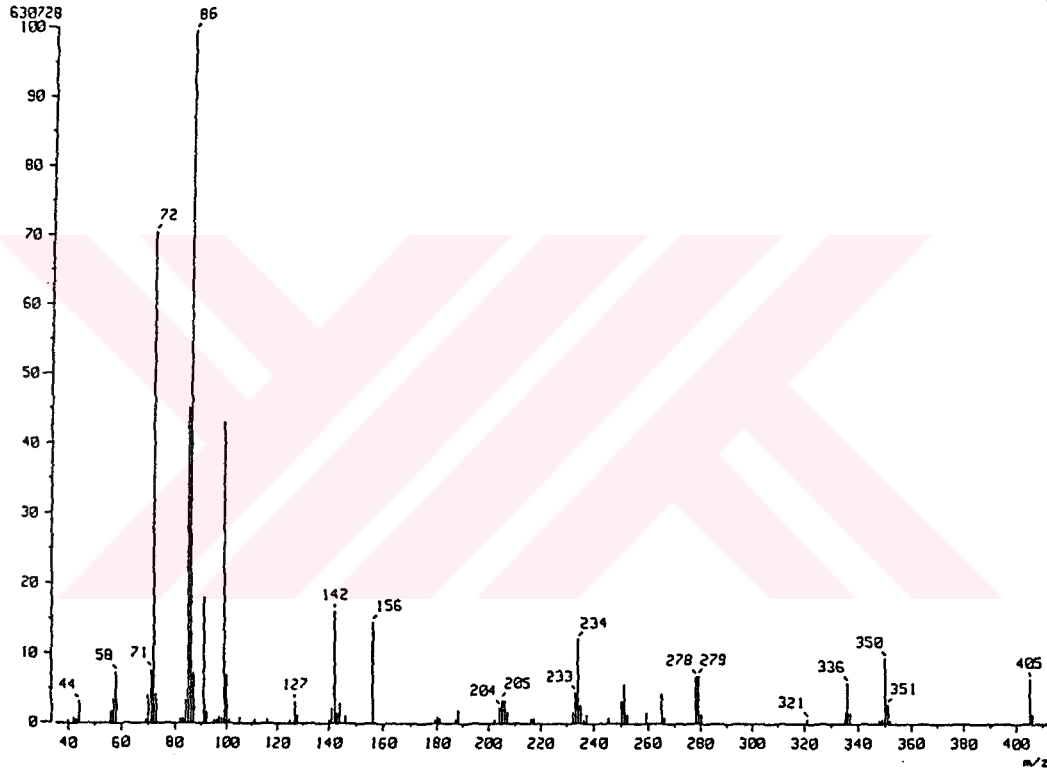
Spektrum-IV.9 : S<sub>2a</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.10 : S<sub>2a</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.11)

Cl : 351, %2.5 (M<sup>+</sup>)+1; 350, %9.35 (M<sup>+</sup>); 336, %5.83 (M<sup>+</sup>-15); 278, %6.72 (M<sup>+</sup>-M); 234, %12.00 (M<sup>+</sup>-Z)-17(OH); 205, %3.33 (M<sup>+</sup>-Z)-45(COOH); 142, %15.97 (M<sup>+</sup>-Z-U)-17(OH); 127, %3.08 (iyot); 86, %100 (S); 72, %70 (M); 71, %7.5 (M)-1; 58, %7.5 (I); 44, %5 (I)-15



Spektrum-IV.11 : S<sub>2a</sub>'nın Kütle spektrumu



#### IV.3.5.5. 1-Benzil-2-(2-pirolidinoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>a3</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.29 ml (0.005 mol) 2-pirolidinoetanol kullanıldı. E.N. : 138°C olan 163 mg (%26.10) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.54 (solvan-3), 0.46 (solvan-6)

Elementer Analiz = C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. 1/2H<sub>2</sub>O

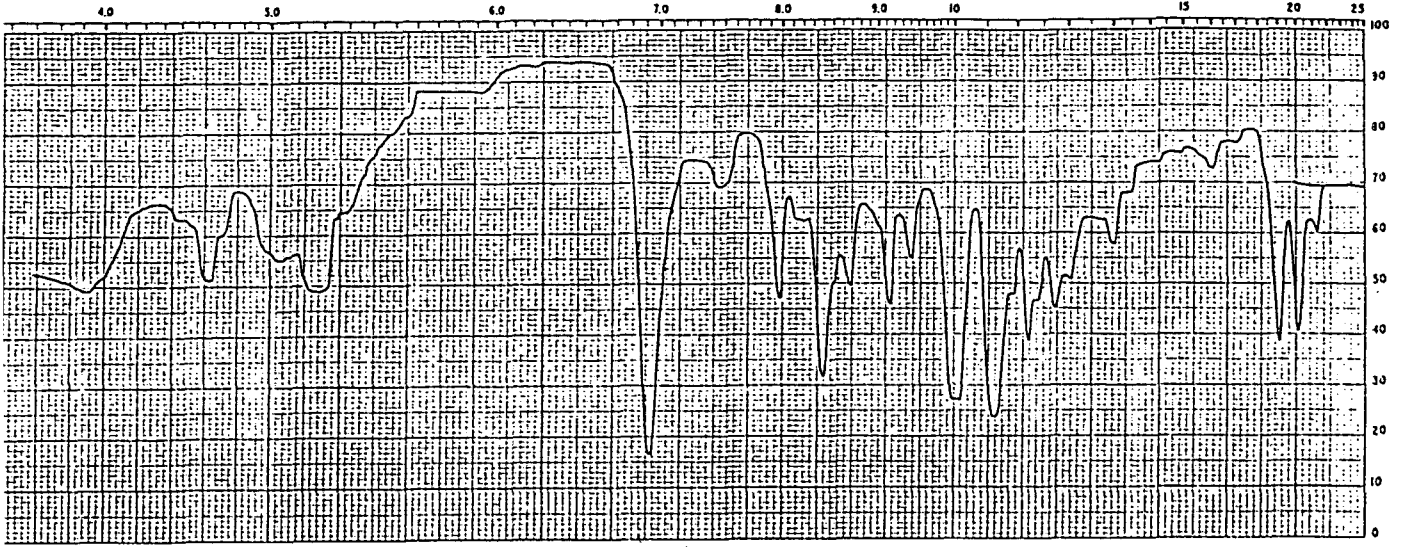
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.09	6.35	7.11
Bulunan :	66.59	7.05	6.71

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.12): 1725 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

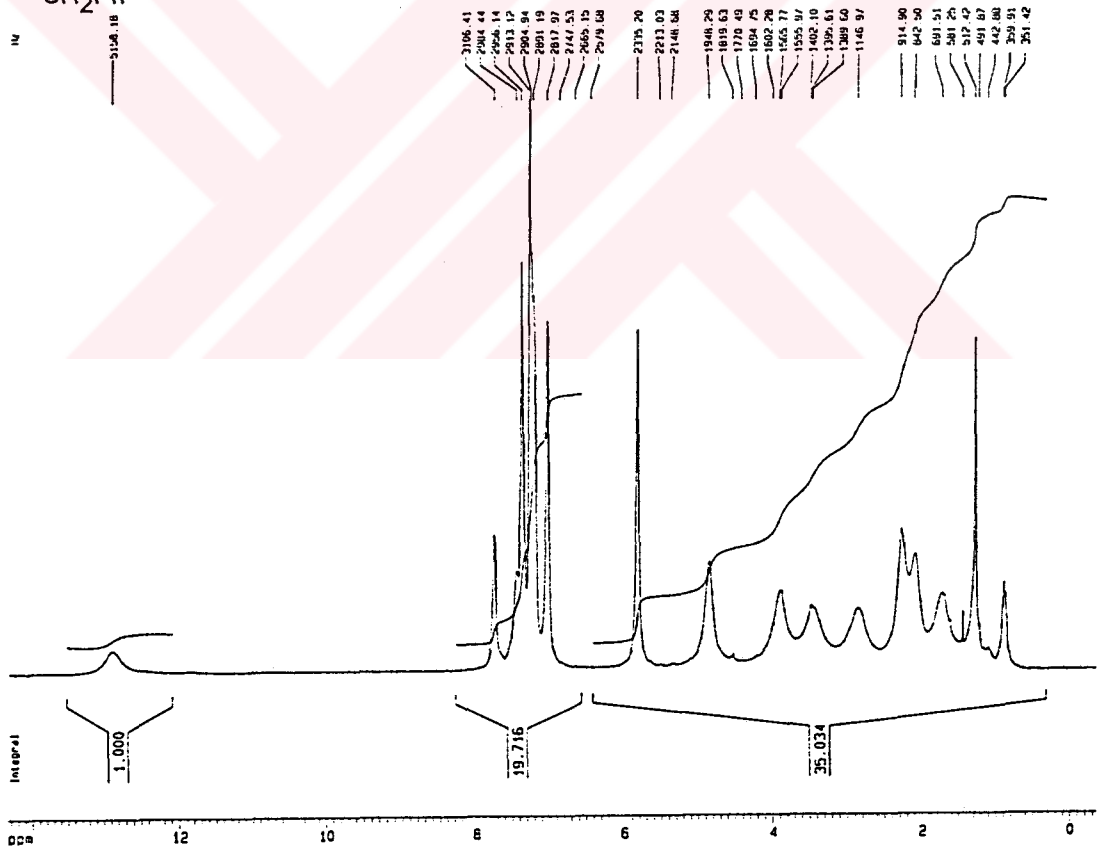
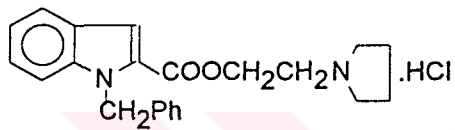
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 298.6 nm, (4.51)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm (spektrum-IV.13) :

0.7-5.1 (12H, ester kısmı protonları), 5.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6.90-7.80 (m, 10 H, aromatik protonlar), 12.45 (s, 1H, \*NH).



Spektrum-IV.12 : S<sub>a3</sub>'ün IR spektrumu



Spektrum-IV.13 : S<sub>a3</sub>'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.6. 1-Benzil-2-(2-pirolidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>3a</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yõteme göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.29 ml (0.005 mol) 2-pirolidinoetanol ve 0.031 ml (0.0015 mol) Mel kullanıldı. E.N. : 231°C olan 211 mg (%33.79) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.49 (solvan-7), 0.67 (solvan-8)

Elemanter Analiz = C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O

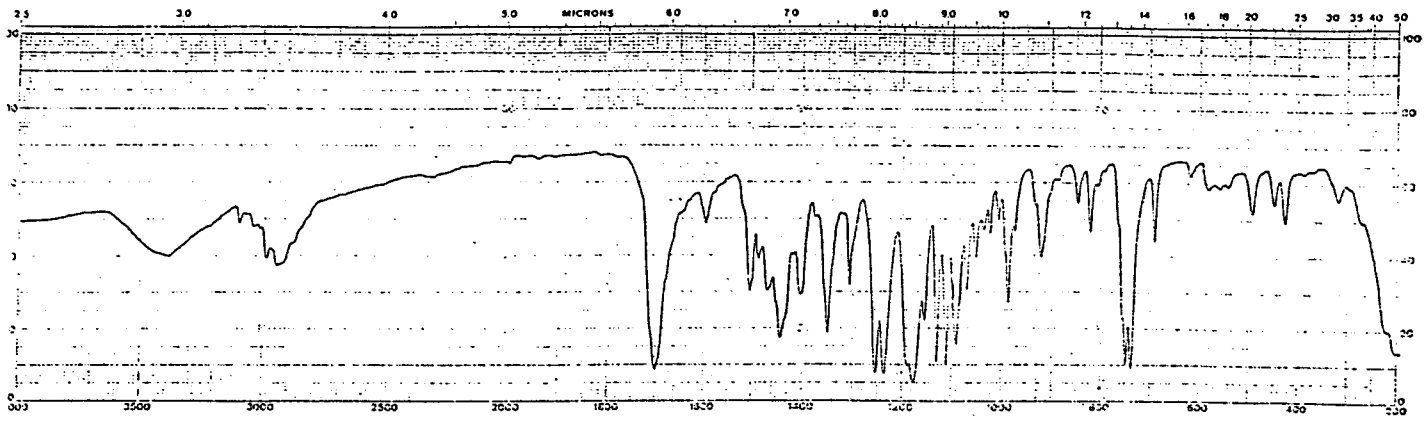
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.04	5.51	5.71
Bulunan :	52.49	5.57	5.90

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.14): 1710 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

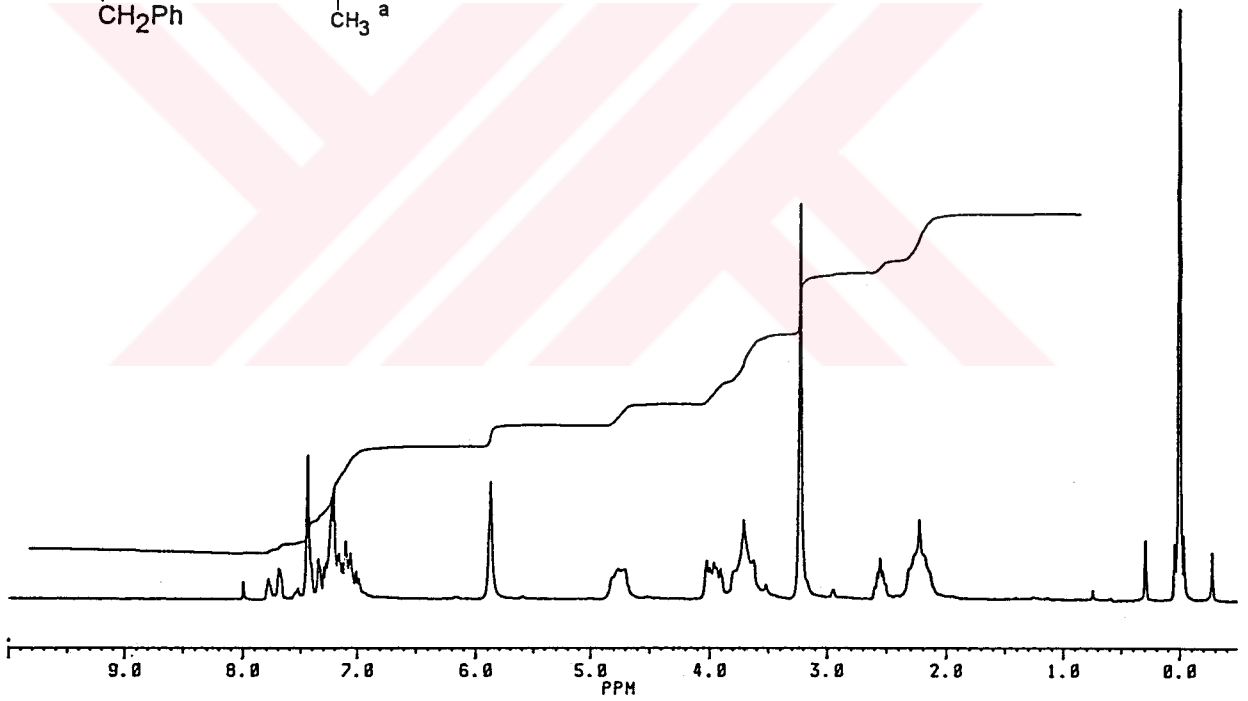
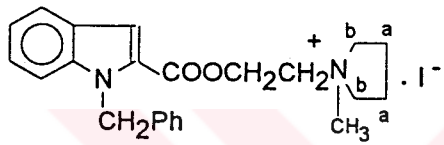
UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 295.6 nm, (4.20)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.15) :

2.2 (t, 4H, pirolidin-CH<sub>2</sub>(a)), 3.2 (s, 3H, <sup>+</sup>N-CH<sub>3</sub>), 3.6 (t, 4H, pirolidin-CH<sub>2</sub>(b)), 4.0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-pirolidin), 4.8 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 5.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6.90-7.80 (m, 10 H, aromatik protonlar).



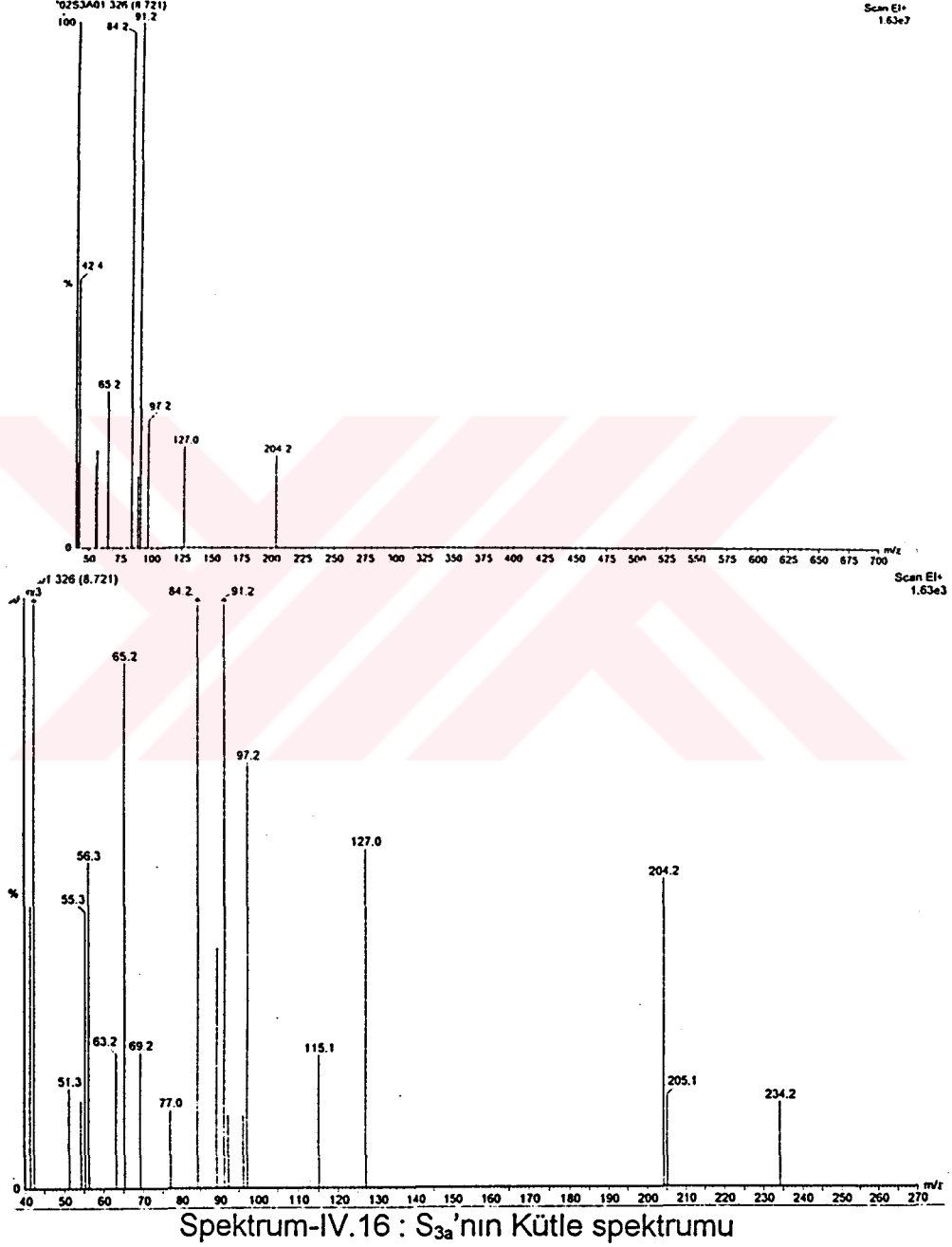
Spektrum-IV.14 : S<sub>3a</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.15 : S<sub>3a</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.16)

Eİ : 234, %5 (M<sup>+</sup>-V)-17(OH); 204, %16 (M<sup>+</sup>-V)-45(COOH); 115, %7.33 (M<sup>+</sup>-V-U)-45(COOH); 127, %18 (iyot); 97, %23 (V); 91, %100 (U); 84, %98 (R); 77, %4.33 (O); 69, %10.1 (L)-1; 65, %30 (J); 56, %18.33 (E)-1; 55.3, % 15 (D), 51, %6 (C); 42.4, %50 (A)+1.



#### IV.3.5.7. 1-Benzil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>a4</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) 2-piperidinoetanol kullanıldı. E.N. : 154°C olan 223 mg (%35.71) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.70 (solvan-3), 0.65 (solvan-6)

Elementer Analiz = C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. 1/2HCl. 5/2H<sub>2</sub>O

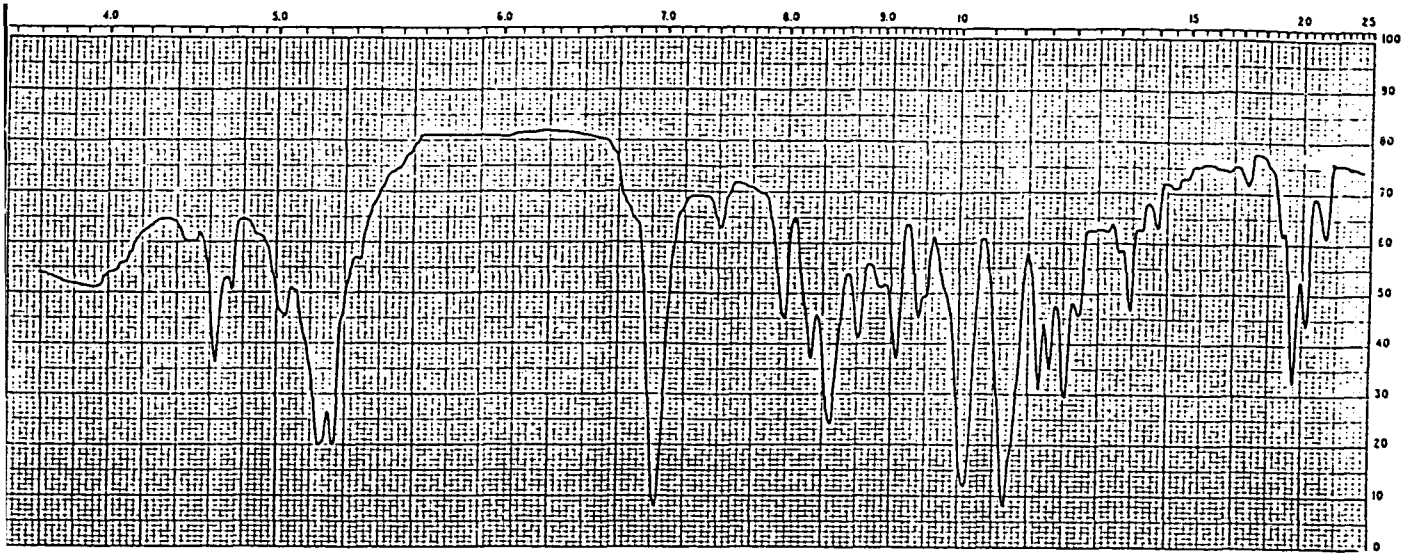
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	55.39	6.42	5.61
Bulunan :	55.35	6.26	6.43

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.17): 1720 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

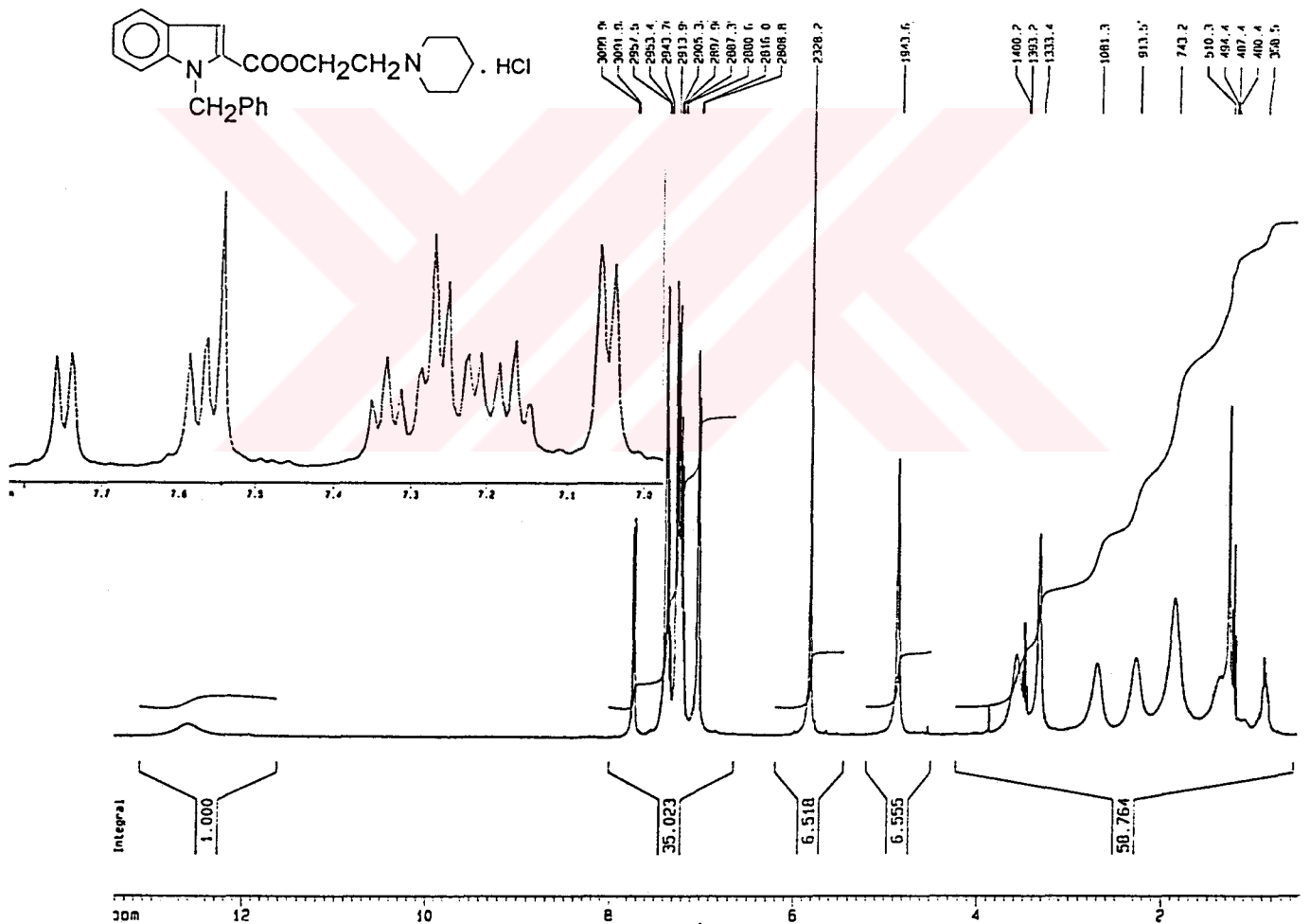
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 298.6 nm, (4.25)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,CDCl<sub>3</sub>), δ ppm (spektrum-IV.18) :

0.7-3.6 (12H, piperidin protonları ve CH<sub>2</sub>-piperidin), 4.9 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>) 5.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.05 (d, 2H, a ve b), 7.15-7.35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.58 (s, 1H, c), 7.5 (d, 1H, d), 7.75 (d, 1H, e), 12.2 (s, 1H, \*NH).



Spektrum-IV.17 : S<sub>a4</sub>'ün IR spektrumu



Spektrum-IV.18 : S<sub>a4</sub>'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.8. 1-Benzil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>4a</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) 2-piperidinoetanol ve 0.031 ml (0.0015 mol) MeI kullanıldı. E.N.: 236°C olan 165 mg (%26.37) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.52 (solvan-7), 0.69 (solvan-8)

Elementer Analiz = C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57.14	5.75	5.56
Bulunan :	57.34	5.66	5.86

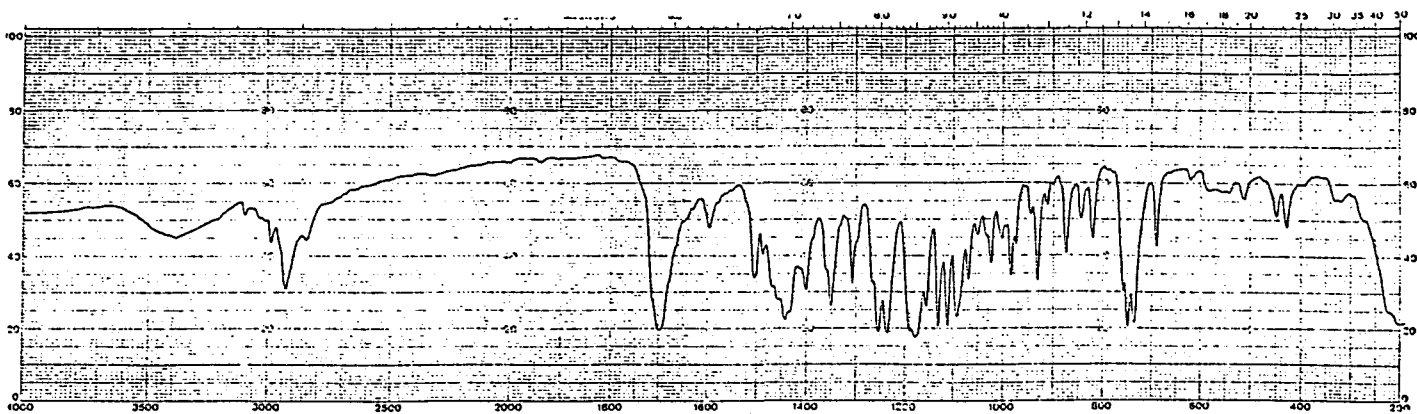
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (Spektrum-IV.19): 1710 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 296.0 nm, (4.03)

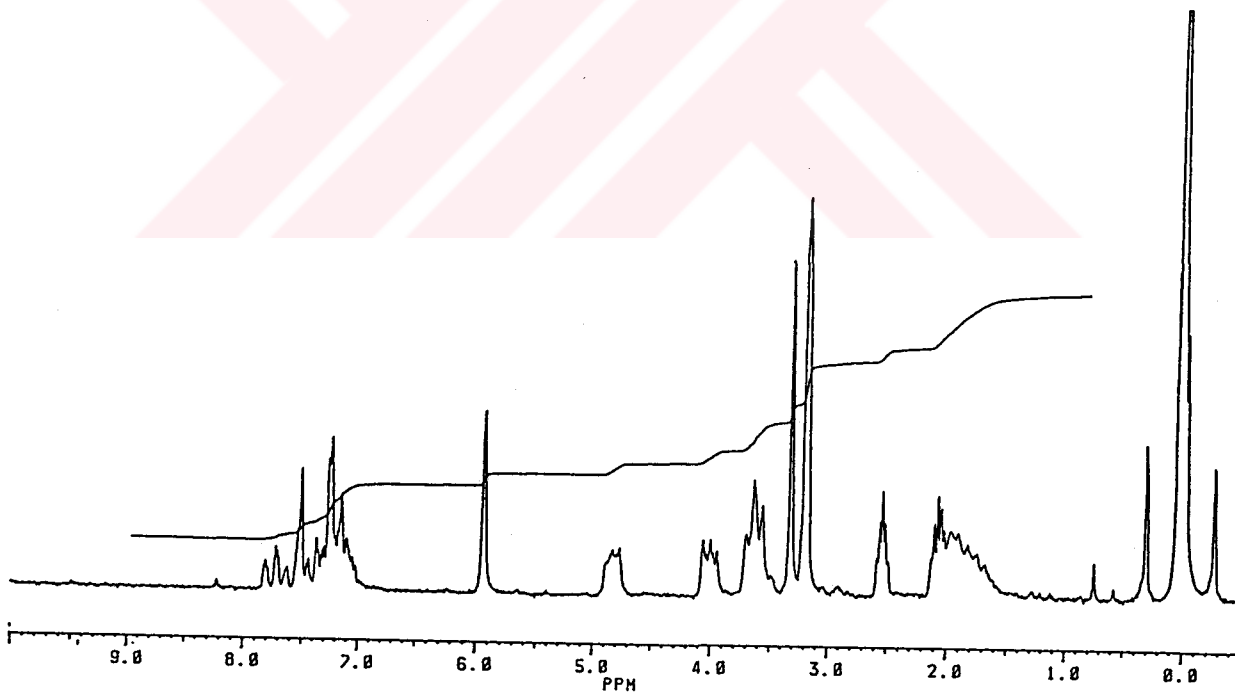
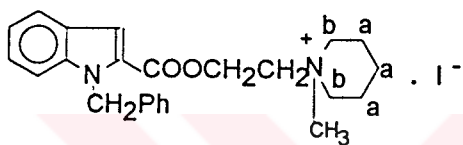
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS, DMSO), δ ppm (spektrum-IV.20) :

1.6-2.1 (m, 6H, piperidin CH<sub>2</sub> (a)), 3.2 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.6 (t, 4H, piperidin CH<sub>2</sub> (b)), 4.0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-piperidin), 4.8 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 5.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.05-7.75 (m, 10H, aromatik protonlar).





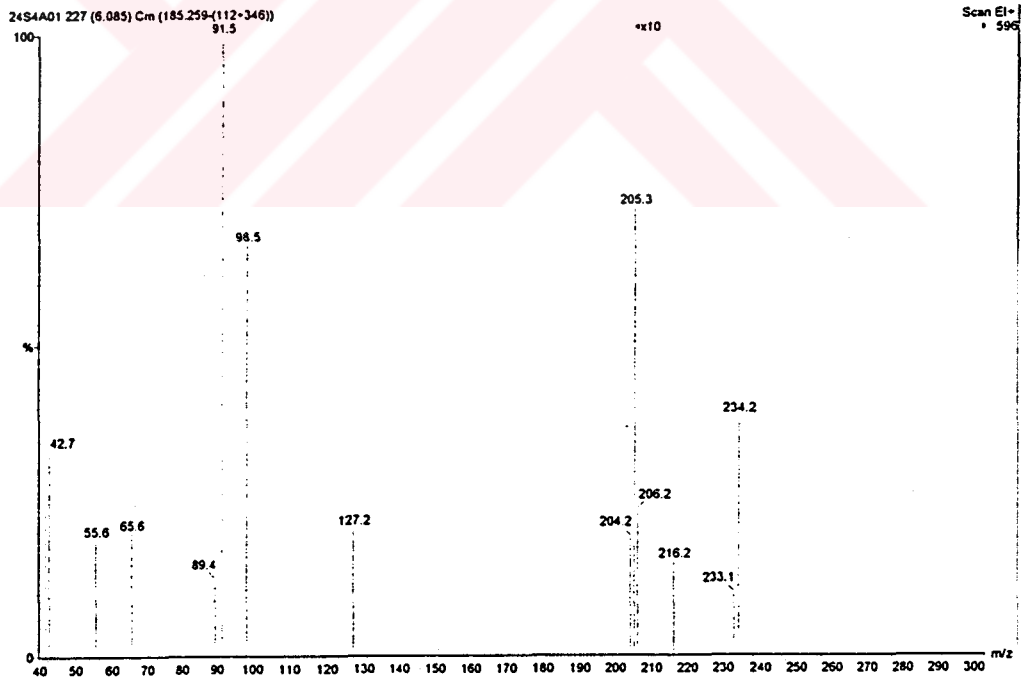
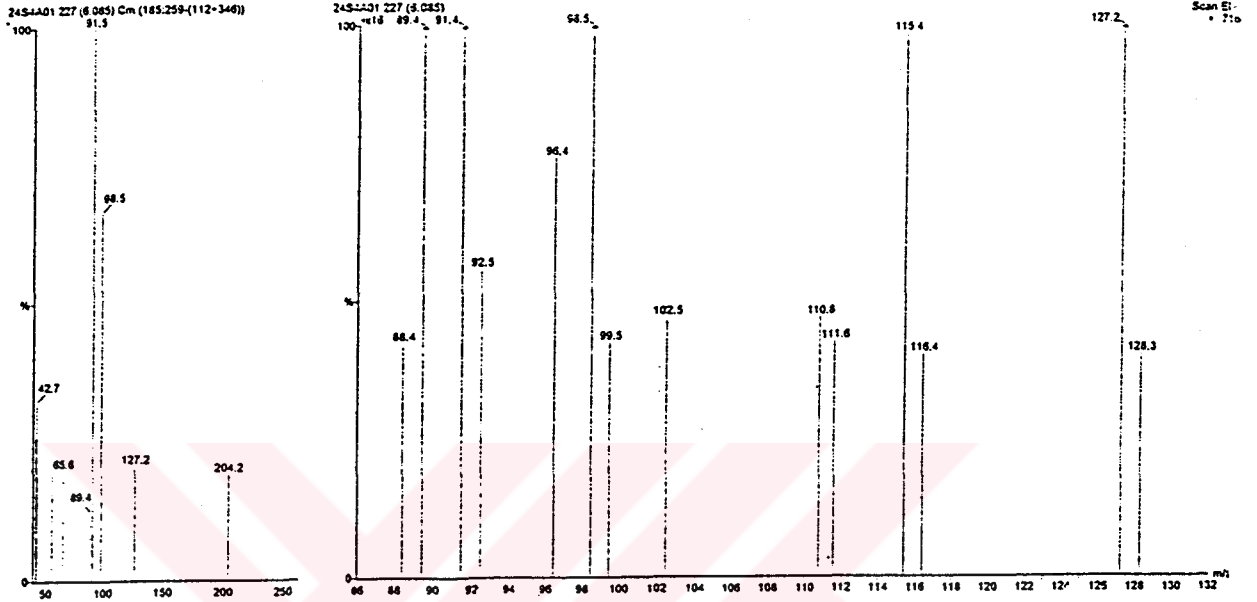
Spektrum-IV.19 : S<sub>4a</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.20 : S<sub>4a</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.21)

Eİ : 234, %3.08 (M<sup>+</sup>-Z')-17(OH); 205, %7.02 (M<sup>+</sup>-Z')-45(COOH); 144, %15.5 (M<sup>+</sup>-Z'-U)-17(OH); 127, %20.5 (iyot); 115.4, %6.25 (M<sup>+</sup>-Z'-U)-45(COOH); 111.6, %2.69 (Z'); 98, %66.5 (Y); 91.5, %100 (U); 65.6, %2 (J); 55.6, %1.8 (D); 42.7, %3.5 (A)



Spektrum-IV.21 : S<sub>4a</sub>'nın Kütle spektrumu

#### IV.3.5.9 1-Benzil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>a5</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.15 ml (0.005 mol) 1-metil-2-dimetilamino propanol kullanıldı. E.N.: 125°C olan 195 mg (%31.15) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.48 (solvan-3), 0.38 (solvan-6)

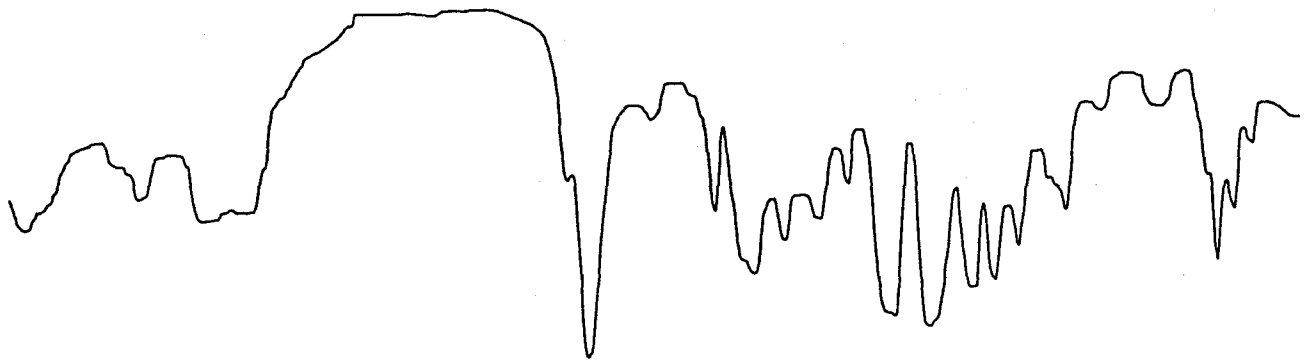
Elementer Analiz = C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. 3/2H<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.07	7.00	7.00
Bulunan :	63.06	6.82	7.68

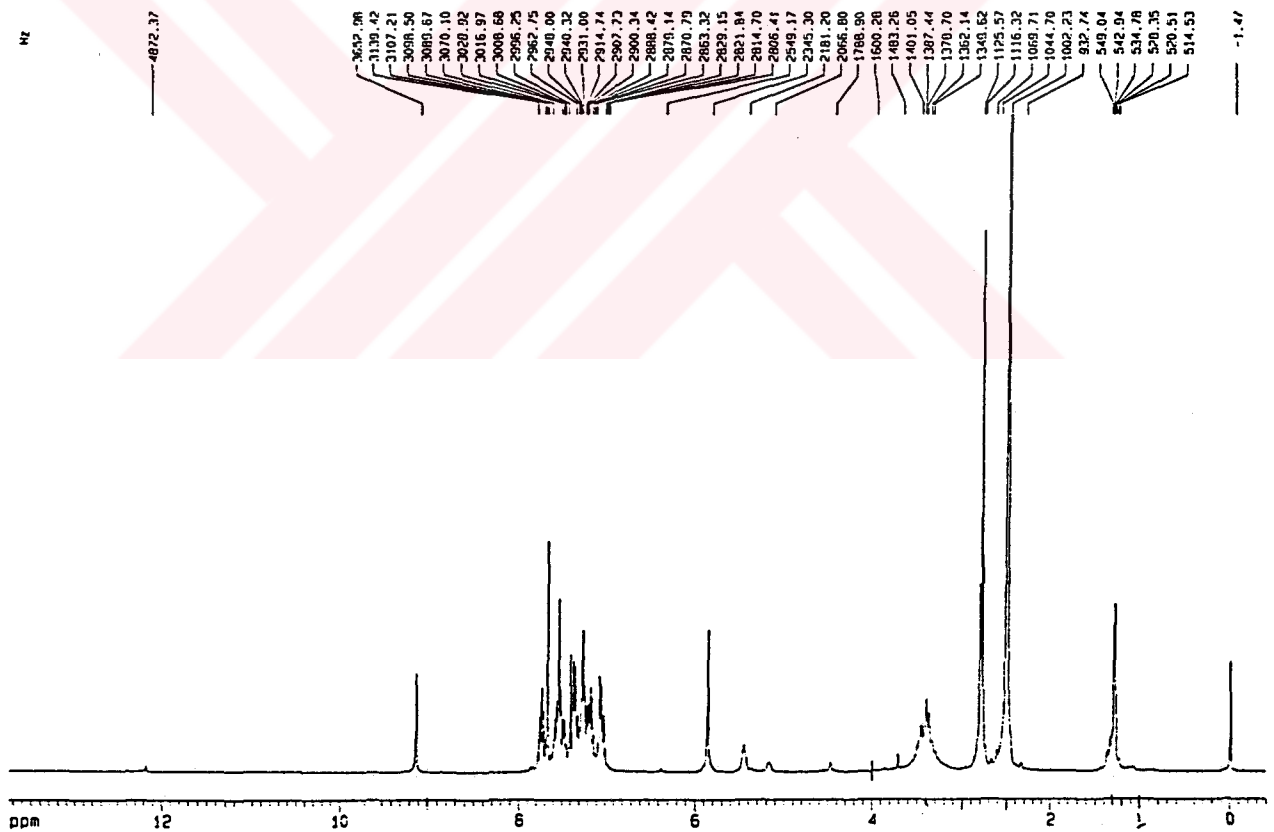
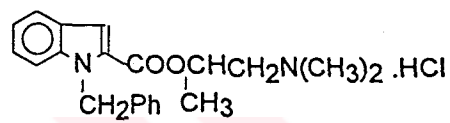
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.22): 1715 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 292.4 nm, (4.37)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO) δ ppm (spektrum-IV.23) :1.3 (d, 3H, COOCH(CH<sub>3</sub>)), 2.8 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.4 (m, 1H COOCH(CH<sub>3</sub>)), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.05-7.80 ( m, 10H, aromatik protonlar), 9.12 (s, 1H, <sup>+</sup>NH).



Spektrum-IV.22 : S<sub>a5</sub>'in IR spektrumu



Spektrum-IV.23 : S<sub>a5</sub>'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**IV.3.5.10. 1-Benzil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>5a</sub>):**

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.625 gram (0.005 mol) N-benzil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.15 ml (0.005 mol) 1-metil-2-dimetilamino propanol ve 0.031 ml (0.0015 mol) Mel kullanıldı. E.N. : 212°C olan 128 mg (%20.52) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.53 (solvan-7), 0.64 (solvan-8)

Elemanter Analiz = C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I

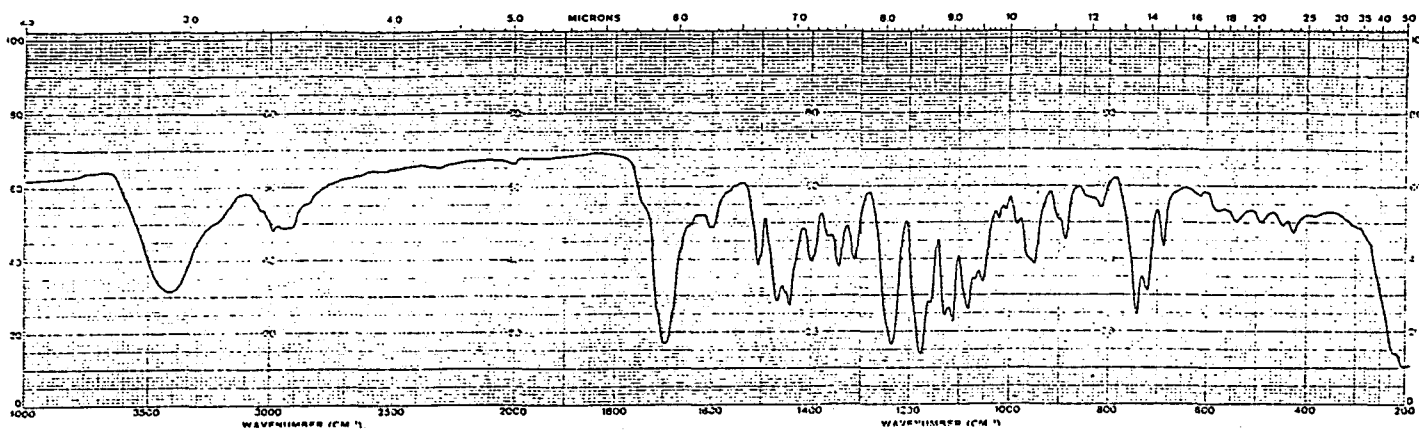
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	55.23	5.65	5.86
Bulunan :	55.94	5.63	5.99

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.24): 1710 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

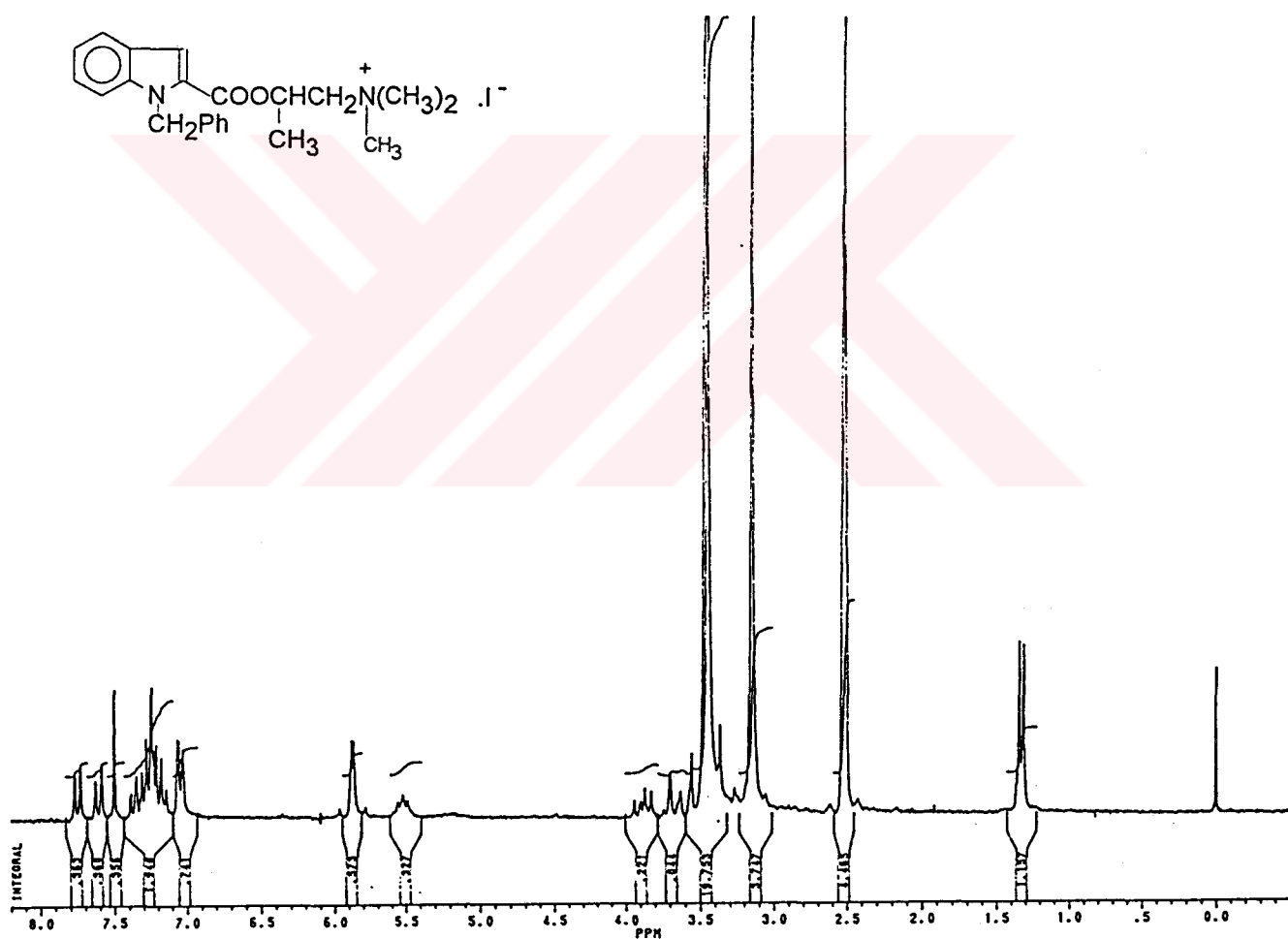
UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 296.6 nm, (4.17)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.25) :

1.35 (d, 3H, COOCH(CH<sub>3</sub>)), 3.15 (s, 9H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.5 (m, 1H, COOCH(CH<sub>3</sub>)), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.05 (d, 2H, a ve b), 7.15-7.4 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.5 (s, 1H, c), 7.65 (d, 1H, d), 7.75 (d, 1H, e).



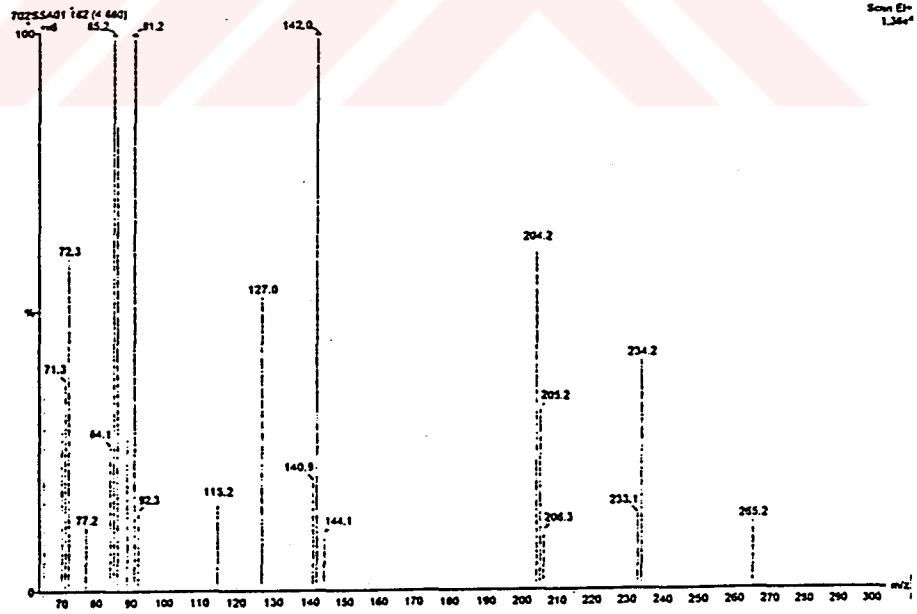
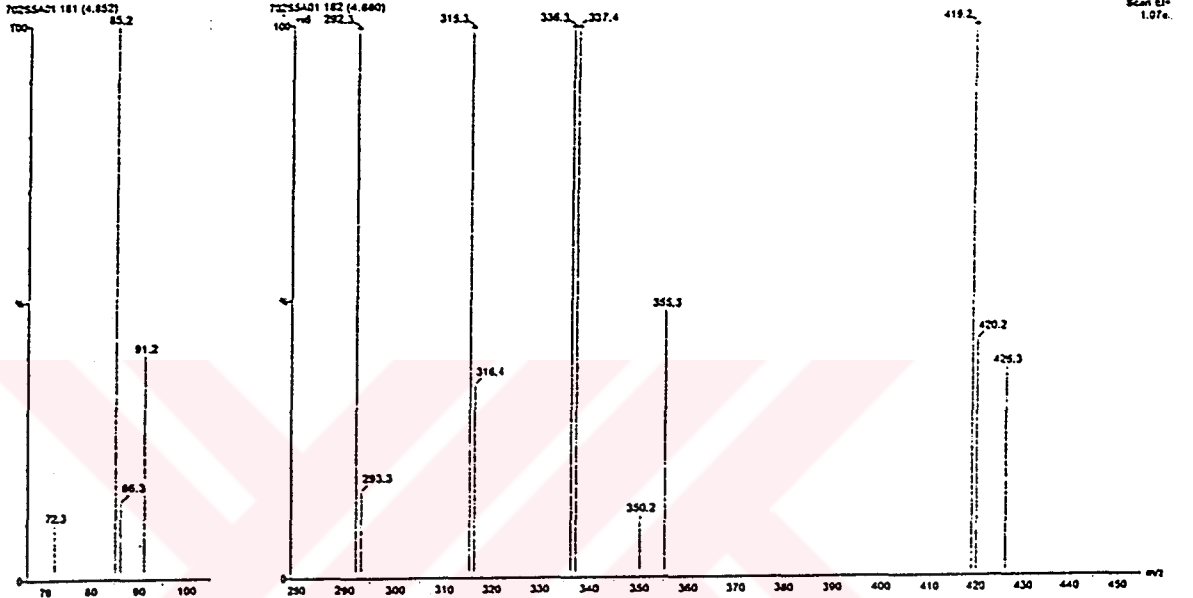
Spektrum-IV.24 : S<sub>5a</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.25 : S<sub>5a</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.26)

Ei : 426, %6.66 (M<sup>+</sup>+U); 419, %16.67 (M<sup>+</sup>+T); 355, %8 (M<sup>+</sup>)+17(OH); 350, %2 (M<sup>+</sup>)+15(CH<sub>3</sub>); 336, %16.67 (M<sup>+</sup>); 292, %15.80 (M<sup>+</sup>-B); 265, %2.16 (M<sup>+</sup>-K); 234, %6.00 (M<sup>+</sup>-T)-17(OH); 204, %10.34 (M<sup>+</sup>-T)-45(COOH); 142, %16.67 (M<sup>+</sup>-T-U)-17(OH); 127, %2.05 (iyot); 115, %3.00 (M<sup>+</sup>-T-U)-45(COOH); 91, %40 (U); 85, %100 (T)-1; 77, %2 (O); 72, %6 (T)-15(CH<sub>3</sub>)+1; 71, % 6.33 (T)-15(CH<sub>3</sub>).



Spektrum-IV.26 : S<sub>5a</sub>'nın Kütle spektrumu

#### IV.3.5.11. 1-Fenil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>B1</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.99 ml (0.005 mol) dimetilaminoetanol kullanıldı. E.N. : 180°C olan 330 mg (%55.55) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.55 (solvan-4), 0.49 (solvan-5)

Elementer Analiz = C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. 1/2H<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	64.49	5.94	7.92
Bulunan :	65.03	6.23	8.08

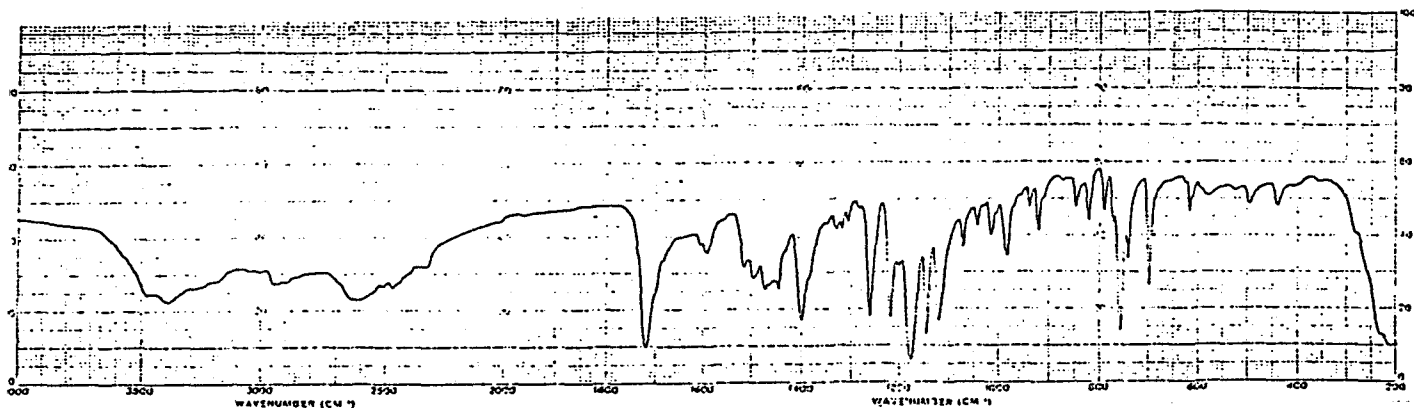
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.27) : 1720 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 298.2 nm, (4.31)

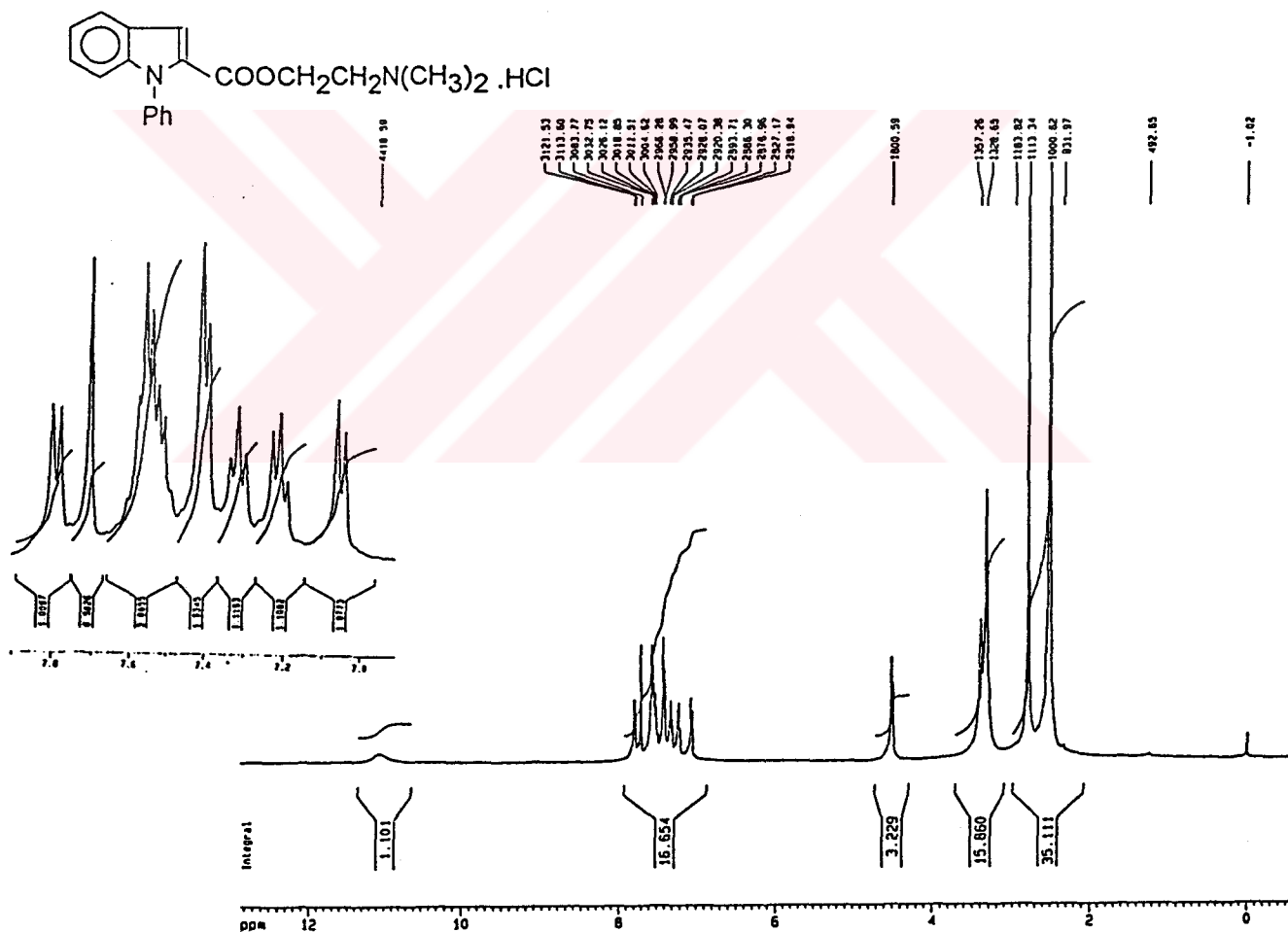
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.28) :

2.8 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.3 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.5 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (d, 1H, a veya b), 7.2 (t, 1H, b veya a), 7.3 (t, 1H, d), 7.4-7.6 (m, 5H, Ph), 7.7 (s, 1H, c), 7.8 (d, 1H, e).





Spektrum-IV.27 : S<sub>b1</sub>'in IR spektrumu



Spektrum-IV.28 : S<sub>b1</sub>'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.12. 1-Fenil-2-(2-dimetilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>1b</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.99 ml (0.005 mol) dimetilaminoetanol ve 0.031ml (0.0015 mol) MeI kullanıldı. E.N. : 208°C olan 210 mg (%35.40) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.52 (solvan-7), 0.42 (solvan-8)

Elementer Analiz = C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I

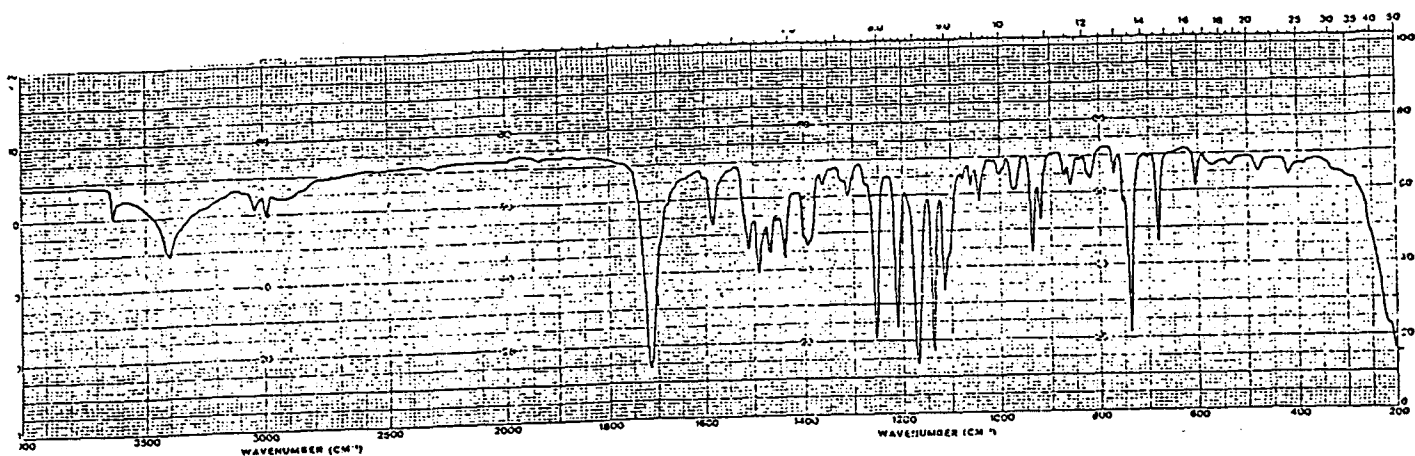
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	53.33	5.1	6.22
Bulunan :	52.84	5.0	6.42

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.29): 1715 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

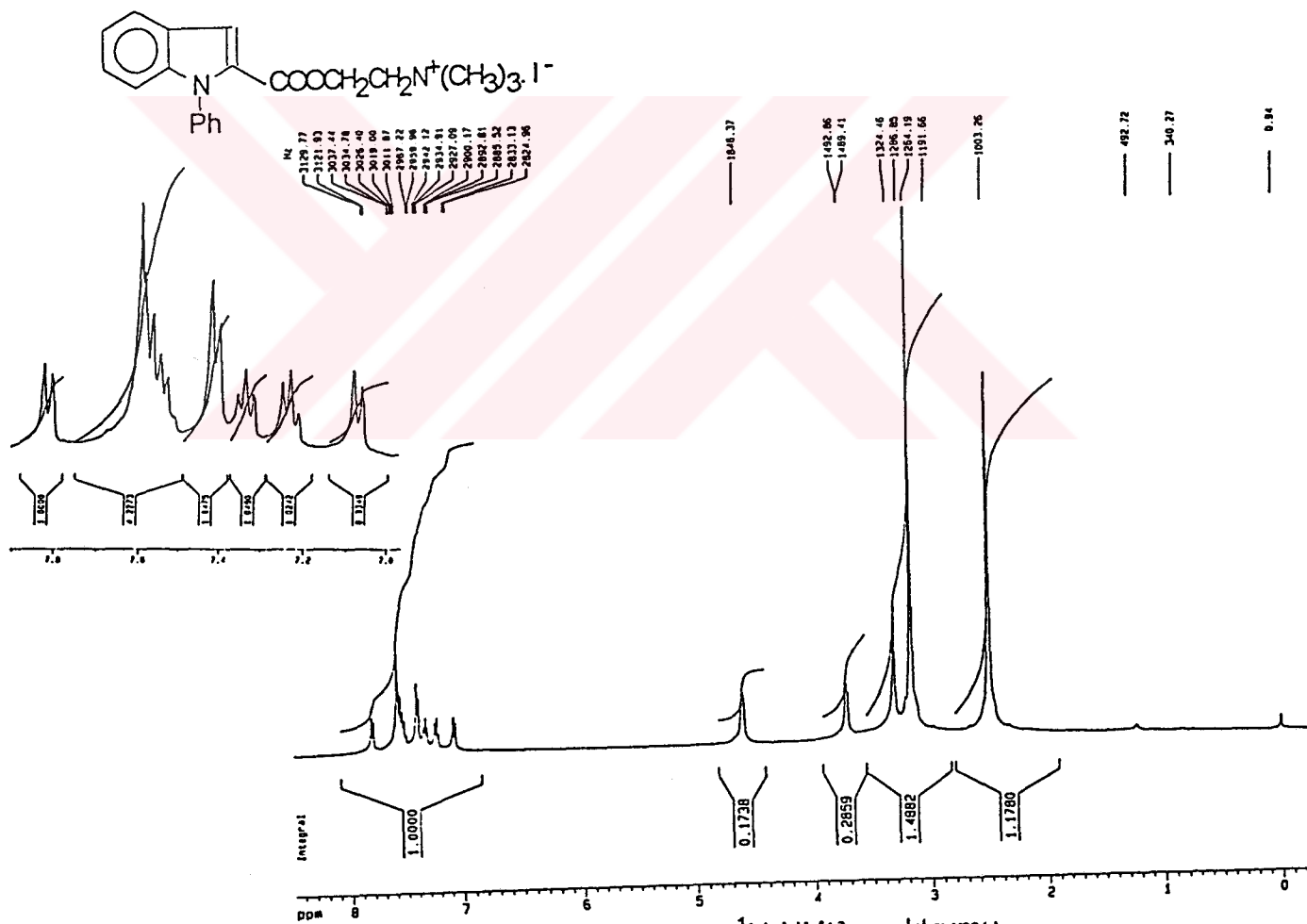
UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 297.6 nm, (4.64)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS, DMSO), δ ppm (spektrum-IV.30) :

3.1 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.3 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.7 ( 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.6 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (d, 1H, a veya b), 7.25 (t, 1H, b veya a), 7.35 (t, 1H, d), 7.4-7.5 (m, 5H, Ph), 7.6 (s, 1H, c), 7.8 (d, 1H, e).



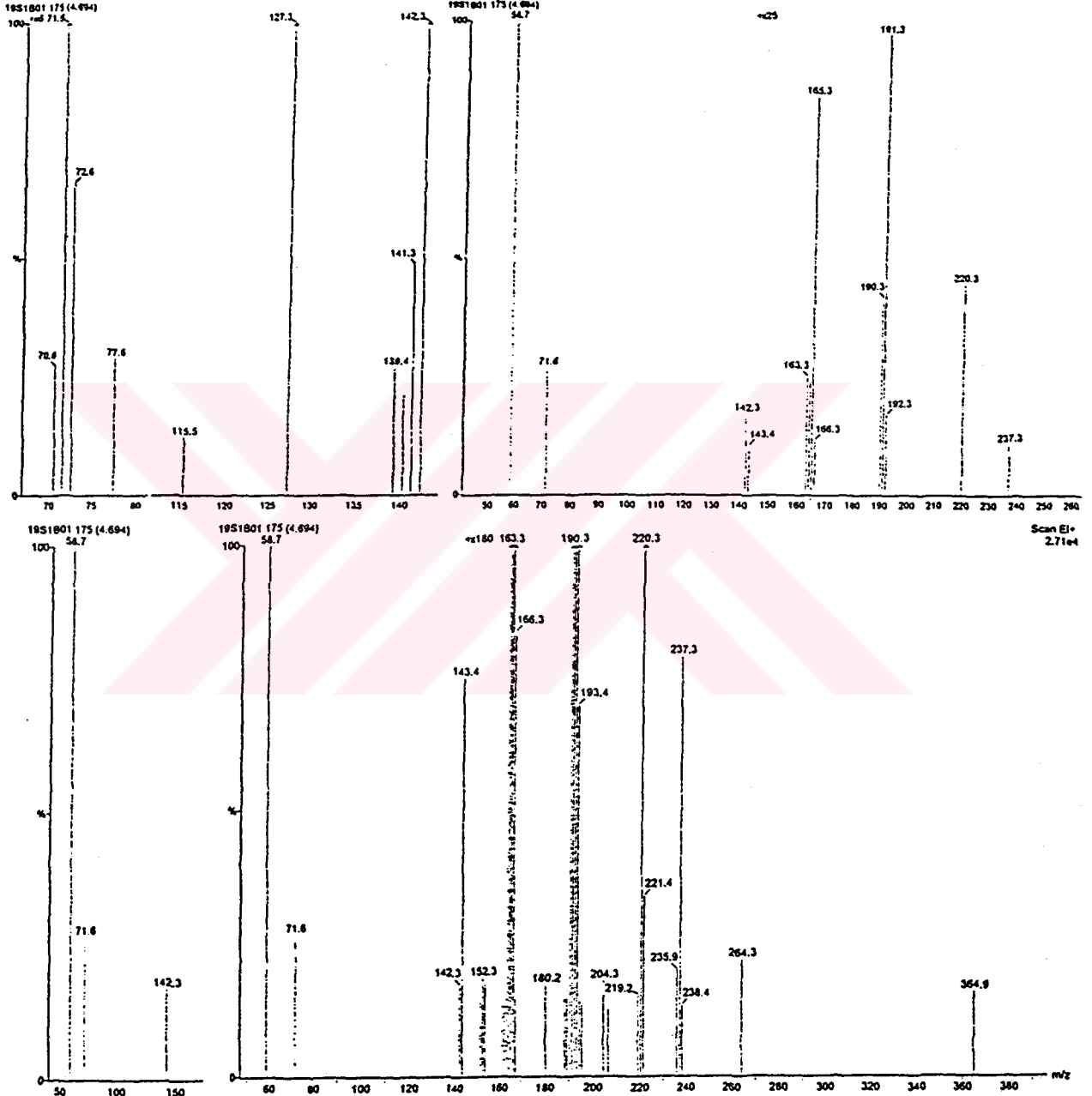
Spektrum-IV.29 : S<sub>1b</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.30 : S<sub>1b</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.31)

Ei : 364, %0.06 ( $M^+ + 58(G)$ ); 264, %0.12 ( $M^+ - B$ ); 237, %0.43 ( $M^+ - N$ )+1; 220 %0.55 ( $M^+ - N$ )-17(OH); 191.3, %4.0 ( $M^+ - N$ )-45(COOH); 143, % 7.5 ( $M^+ - N$ )-O)-17(OH); 127, %98 (iyot); 115, %15 ( $M^+ - N$ )-O)-45(COOH); 77, %38 (O); 71.6, %100 (N)-1; 58.7, %0.55 (G).



Spektrum-IV.31 : S<sub>16</sub>'nin Kütle spektrumu

#### IV.3.5.13. 1-Fenil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>b2</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) dietilaminoetanol kullanıldı. E.N. : 167°C olan 227 mg (%38.22) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.77 (solvan-4), 0.70 (solvan-5)

Elemanter Analiz = C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 2HCl. 2H<sub>2</sub>O

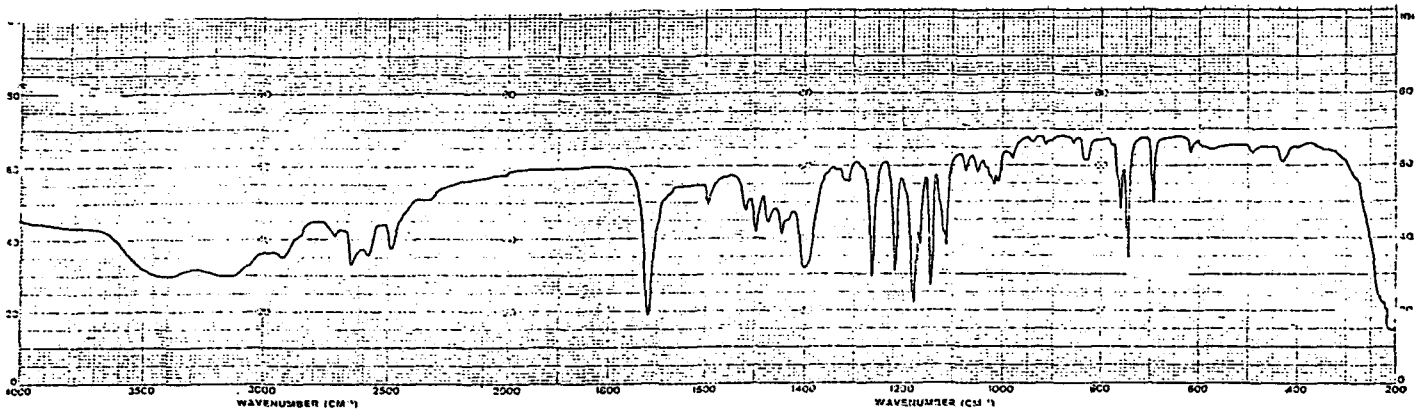
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	56.62	6.74	6.29
Bulunan :	56.59	6.35	6.69

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.32): 1720 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

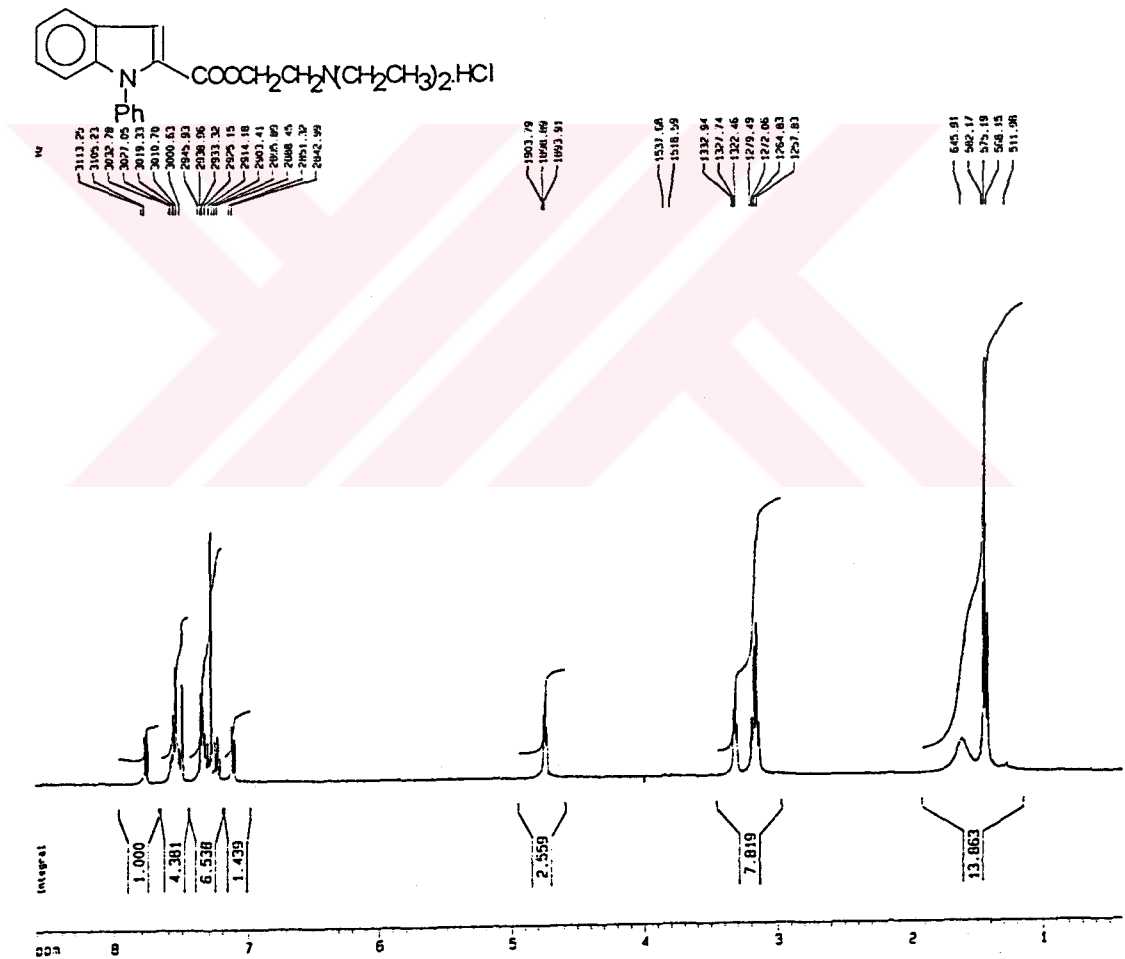
UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 294.2 nm, (4.35)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,CDCl<sub>3</sub>), δ ppm (spektrum-IV.33) :

1.45 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.2 (q, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.75 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05-7.8 (m, 10H, aromatik protonlar).



Spektrum-IV.32 : S<sub>b2</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.33 : S<sub>b2</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.14. 1-Fenil-2-(2-dietilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>2b</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) dietilaminoetanol ve 0.031 ml (0.0015 mol) Mel kullanıldı. E.N. : 198°C olan 158 mg (%26.54) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.49 (solvan-7), 0.50 (solvan-8)

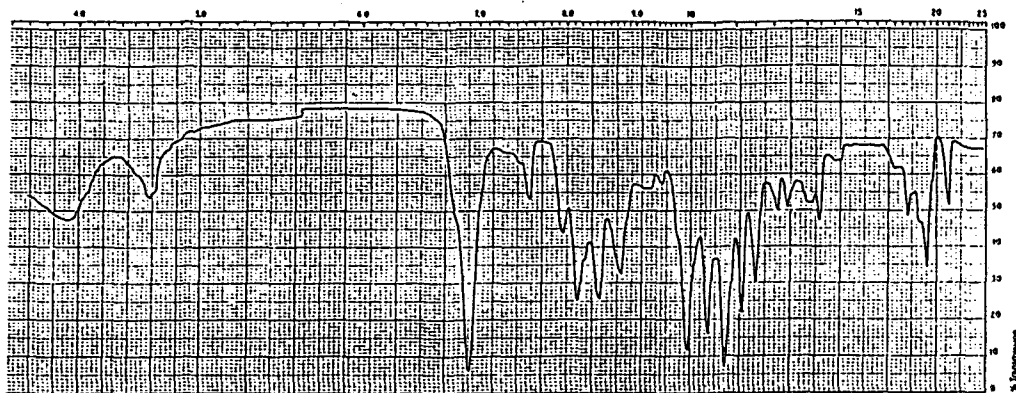
Elementer Analiz = C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>l. 3H<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	49.62	5.07	5.26
Bulunan :	48.94	5.04	5.63

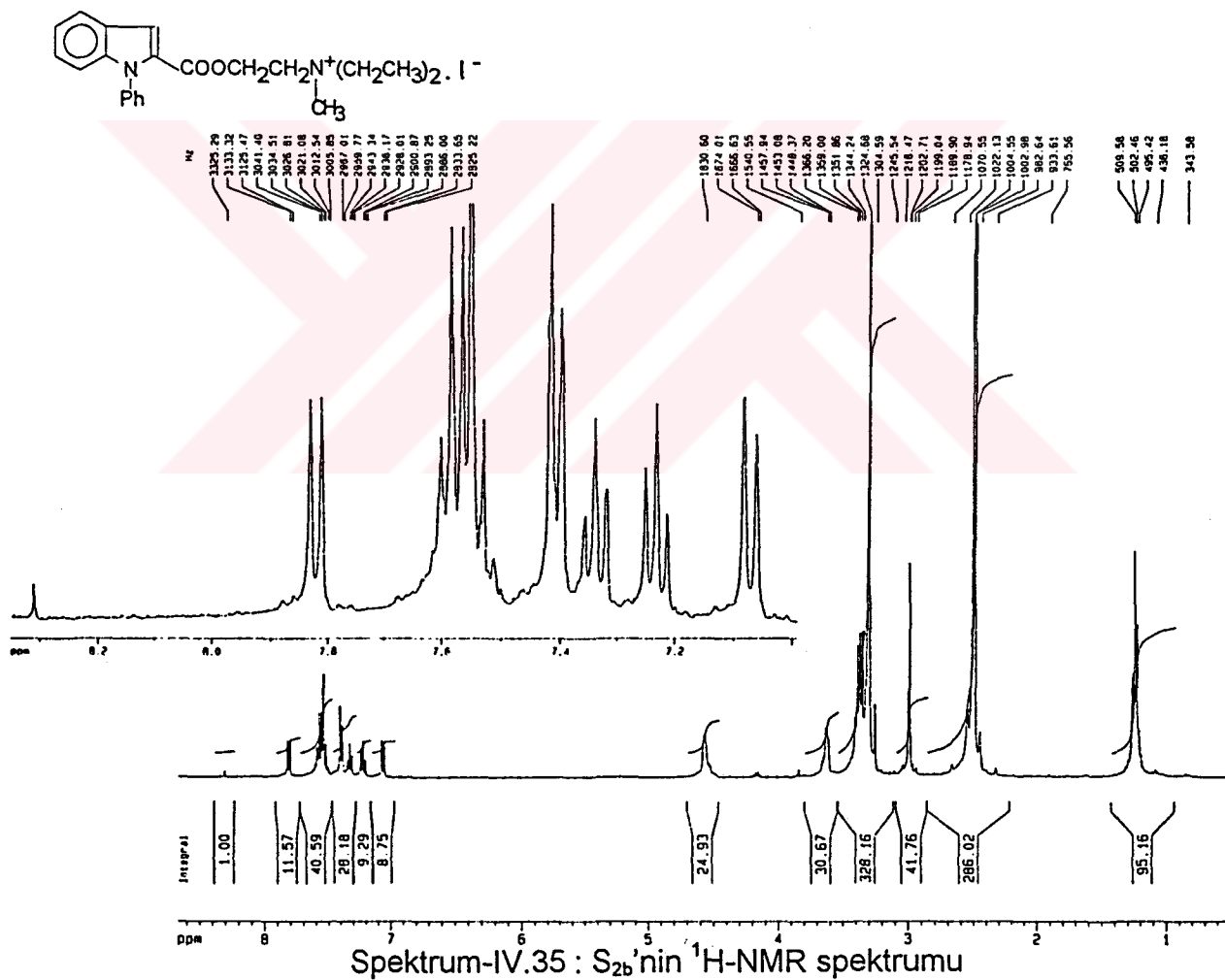
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.34) : 1725 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 294.4 nm, (4.26)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.35) :1.2 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.0 (s, 3H, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>), 3.35 (q, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.6 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.15 (d, 1H, d), 7.25 (dd, 1H, b veya a), 7.35 (dd, 1H, a veya b), 7.4-7.6 (m, 6H, c, Ph), 7.85 (d, 1H, e).



Spektrum-IV.34 : S<sub>2b'</sub>'nin IR spektrumu

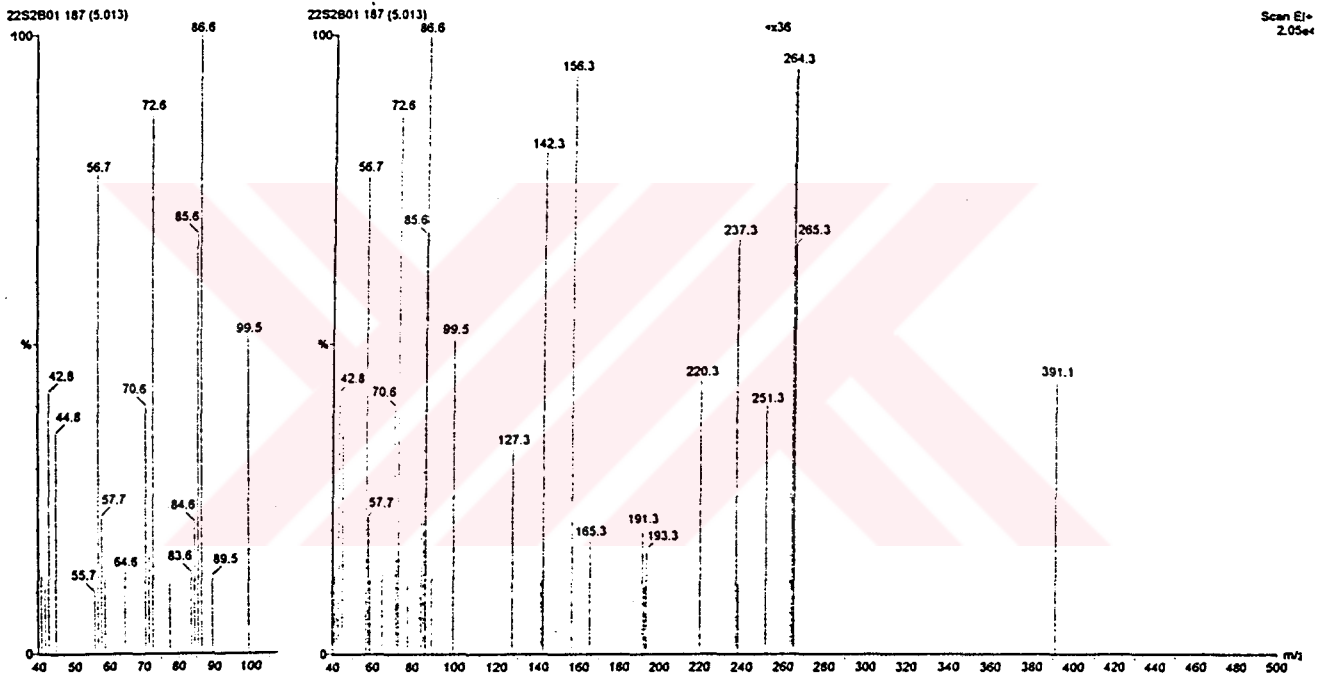


Spektrum-IV.35 : S<sub>2b'</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.36)

Eİ : 391.1, %1.28 (M<sup>+</sup> +I), 264 %2.64 (M<sup>+</sup>-M); 237.3, %67 (M<sup>+</sup>-Z)-1; 220.3, %45 (M<sup>+</sup>-Z)-17(OH); 191.3, %20 (M<sup>+</sup>-Z)-45(COOH); 142.3, %2.3 (M<sup>+</sup>-Z-O)-17(OH); 127.3, %33 (iyot); 99.5, %52 (Z); 86.6, %100 (S); 72.6, %2.44 (M); 70.6, %39 (M)-2; 57.7, %22 (I); 56.7, %77 (I)-1; 42.8, %42 (I)-15



Spektrum-IV.36 : S<sub>2b</sub>'nin Kütle spektrumu

#### IV.3.5.15. 1-Fenil-2-(2-pirolidinoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>b3</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.295 ml (0.005 mol) 2-pirolidinoetanol kullanıldı. E.N. : 175°C olan 223 mg (%37.60) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.77 (solvan-4), 0.70 (solvan-5)

Elementer Analiz = C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. 1/2H<sub>2</sub>O

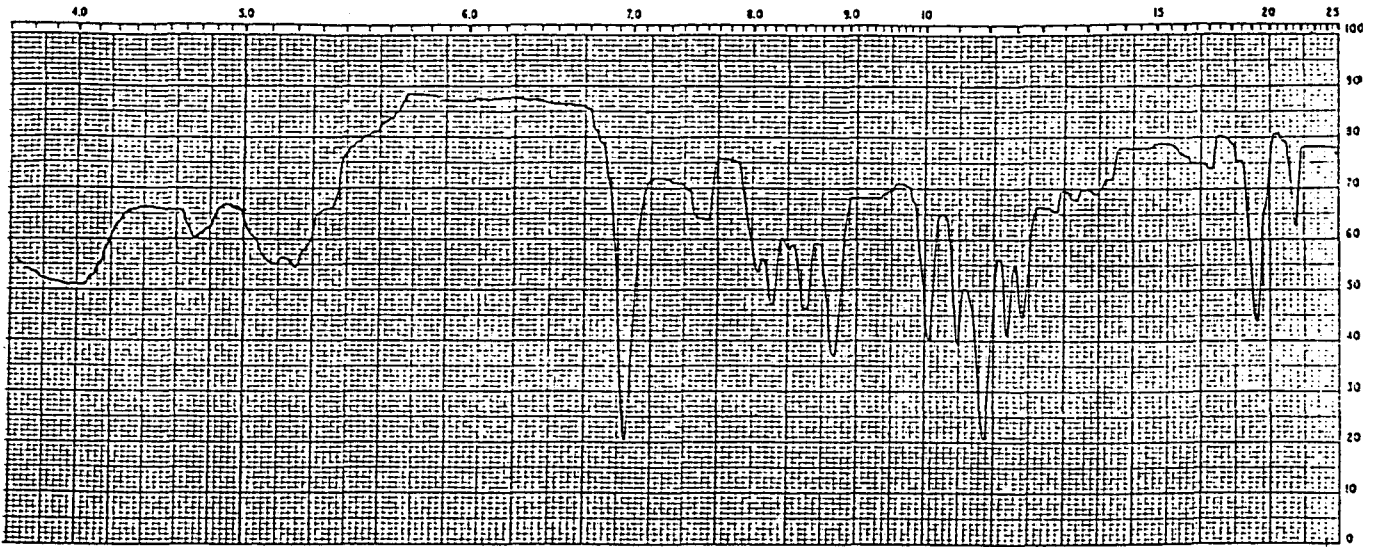
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.40	6.58	7.37
Bulunan :	66.74	6.00	7.67

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.37) : 1705 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

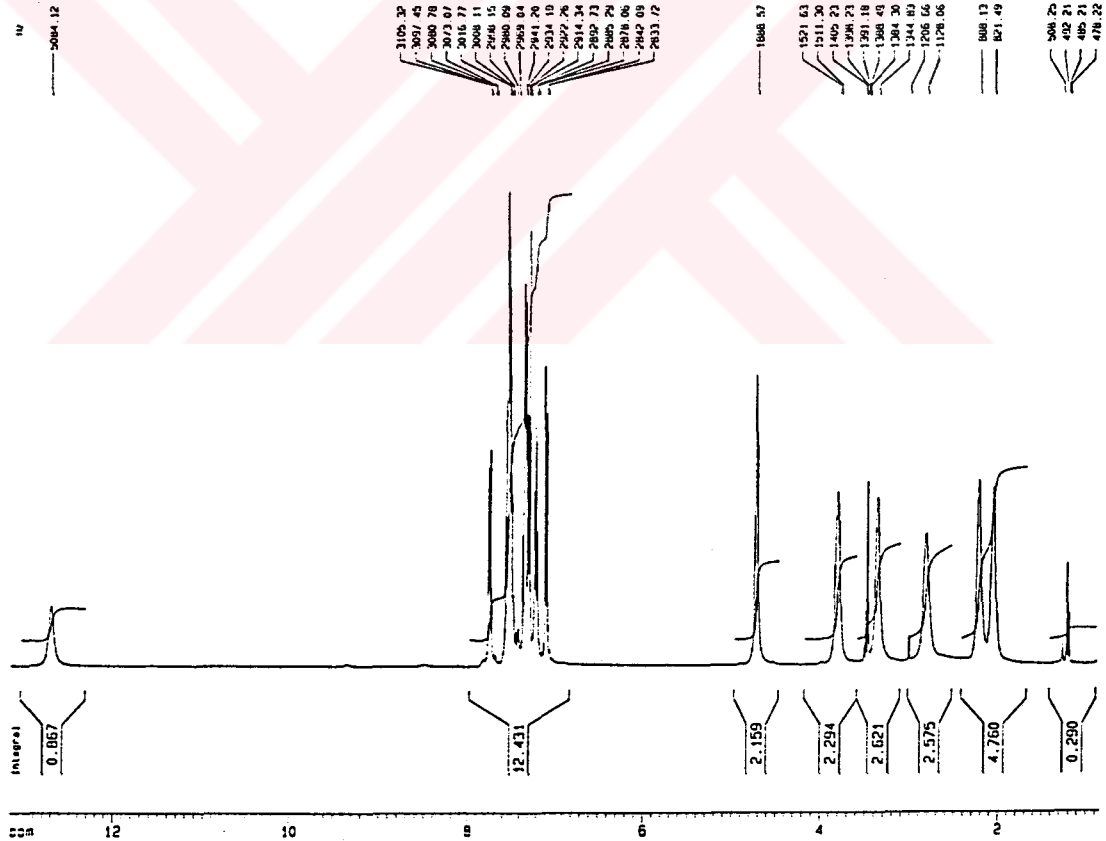
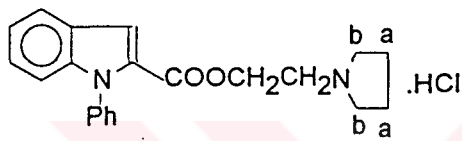
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 297.8 nm, (4.36)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm (spektrum-IV.38) :

2.1-2.2 (t, 4H, pirolidin (a) protonları), 2.8 ve 3.4 (t, 4H, pirolidin (b)protonları), 3.85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-pirolidin), 4.75 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (m, 10H, aromatik protonlar), 12.7 (s, 1H, \*NH).



Spektrum-IV.37 : S<sub>b3</sub>'ün IR spektrumu



Spektrum-IV.38: S<sub>b3</sub>'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.16. 1-Fenil-2-(2-pirolidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>3b</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.295 ml (0.005 mol) 2-pirolidinoetanol ve 0.031ml (0.0015mol) Mel kullanıldı. E.N. : 203°C olan 236 mg (%39.77) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.44 (solvan-7), 0.50 (solvan-8)

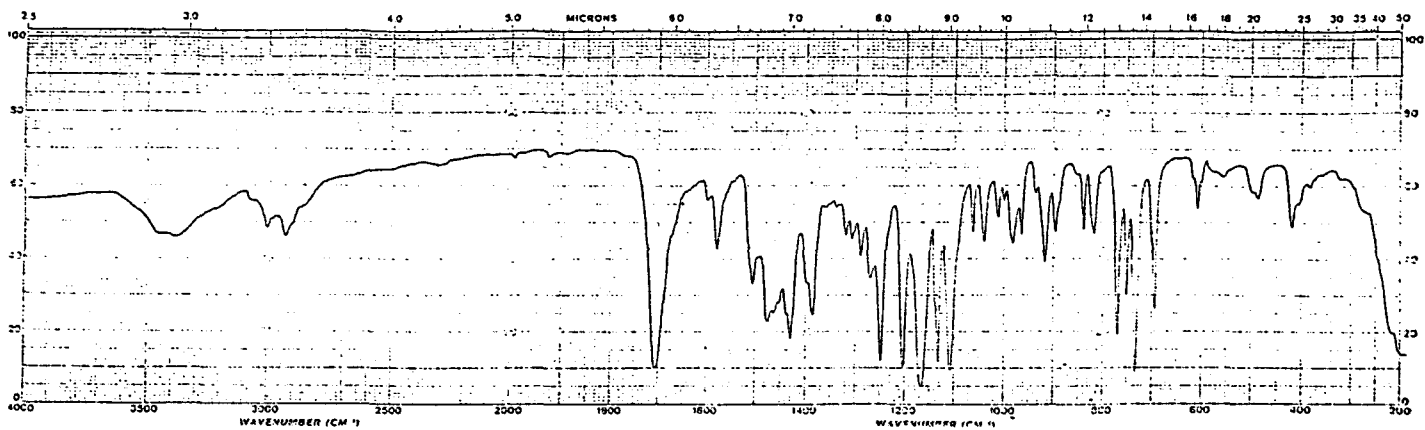
Elementer Analiz = C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>l. 1/2 H<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	54.43	5.15	5.77
Bulunan :	54.47	4.86	6.01

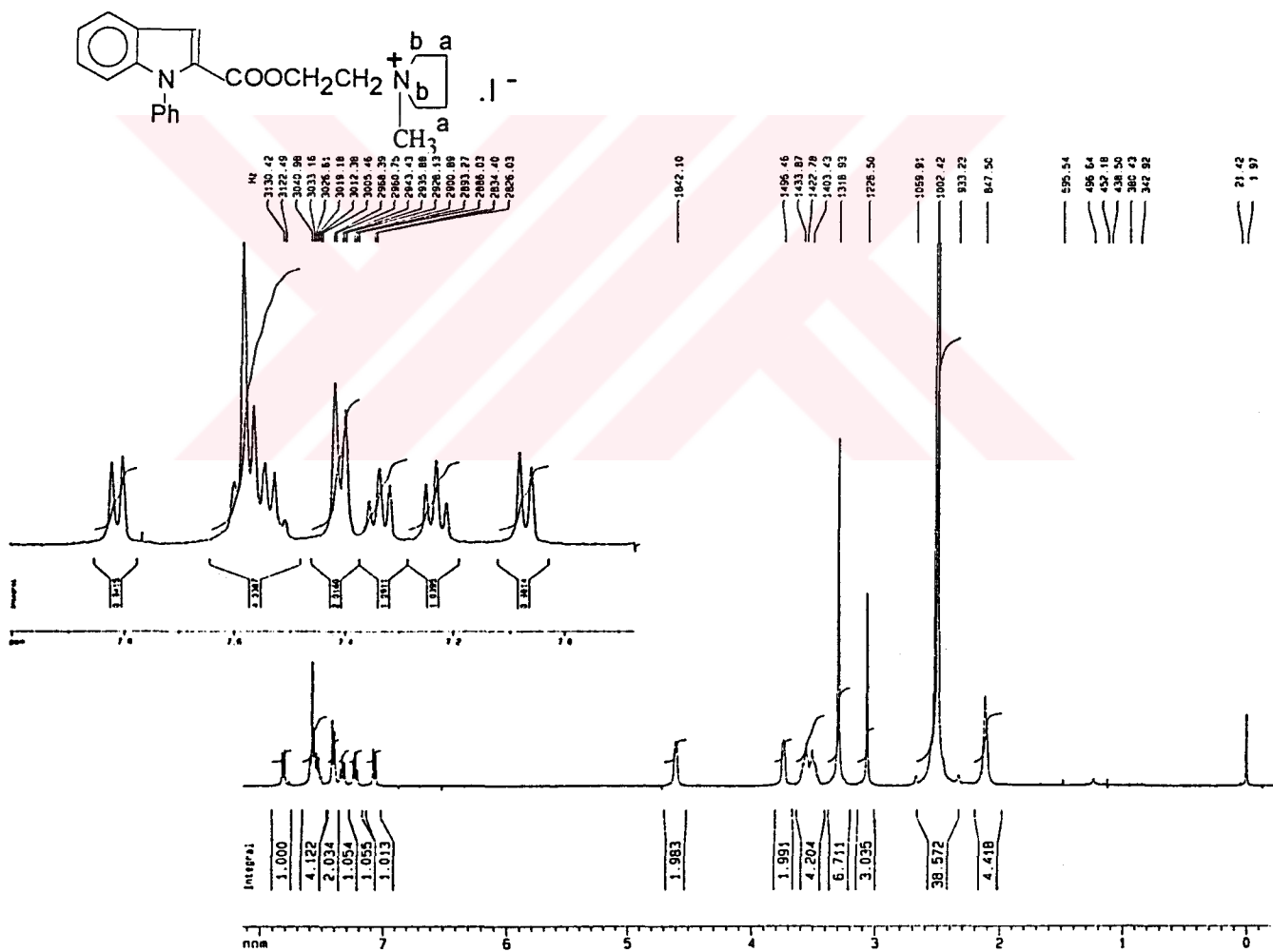
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.39): 1720 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 294.4 nm, (4.25)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.40) : 2.2 (m, 4H, pirolidin (a) protonları), 3.2 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.65 (t, 4H, pirolidin (b)protonları), 3.8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-pirolidin), 4.7 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (d, 1H, d), 7.2 (dd, 1H, b veya a), 7.35 (dd, 1H, a veya b), 7.40-7.60 (m, 6H, c, Ph), 7.85 (d, 1H, e).



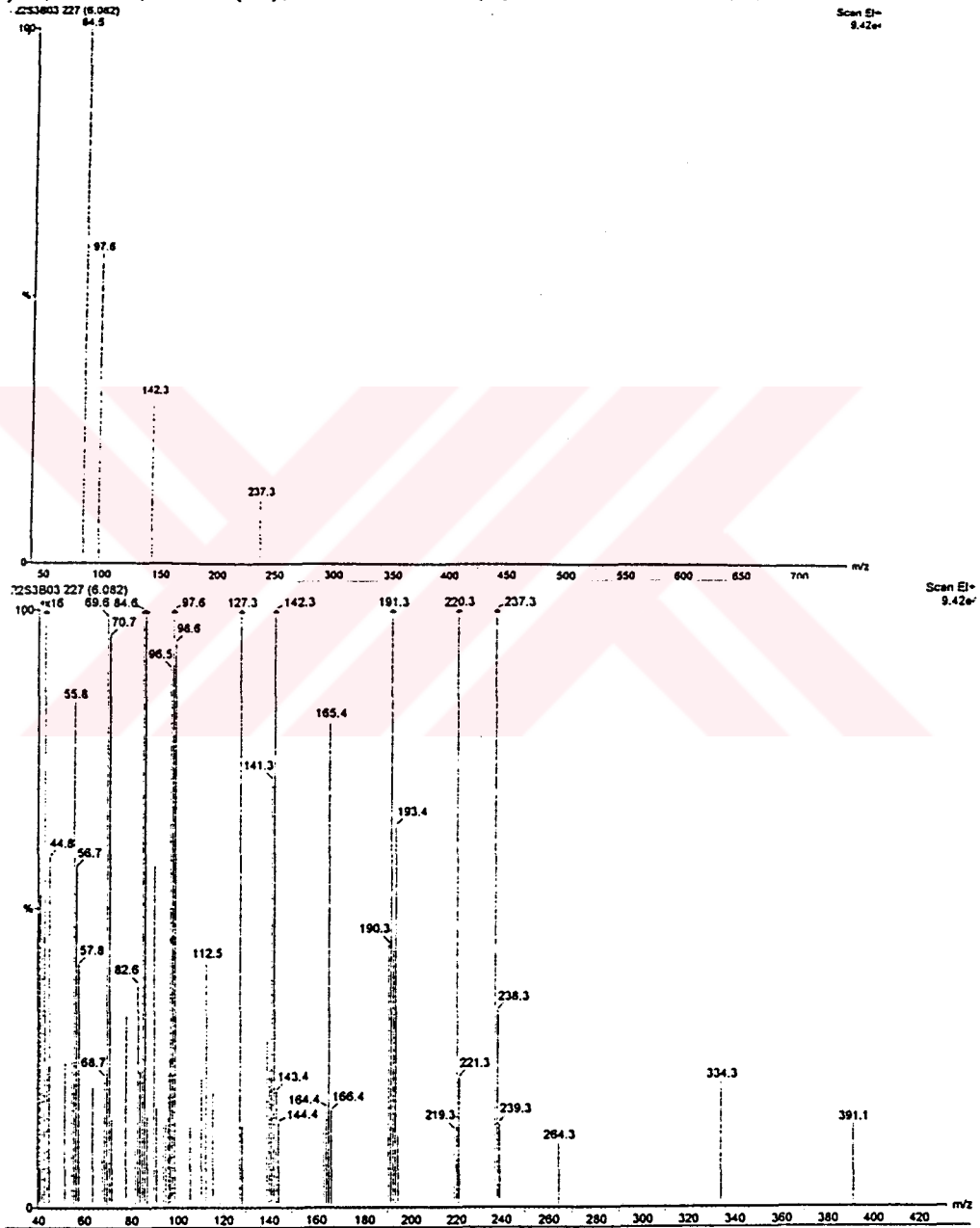
Spektrum-IV.39: S<sub>3b</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.40: S<sub>3b</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.41)

Eİ : 391, %0.75 ( $M^+ + 57(E)$ ); 334, %1.31 ( $M^+$ ); 264, %0.52 ( $M^+ - L$ ); 237, %6.25 ( $M^+ - V$ )-1; 220, %6.25 ( $M^+ - V$ )-17(OH); 191, %0.57 ( $M^+ - V$ )-45 (COOH); 142.3, %1.25 ( $M^+ - V - O$ )-17(OH); 127, %6.25 (iyot); 115, %2.06 ( $M^+ - V - O$ )-45(COOH); 97.6, %6.25 (V); 84.6, %100 (R);; 70.7,%6.13 (L)+1; 69.6, % 6.02 (L)-1, 57.8, %2.5 (H); 56.7, %3.63 (E); 55.8, %5.312 (D).



Spektrum-IV.41: S<sub>3b</sub>'nin Kütle spektrumu

#### IV.3.5.17. 1-Fenil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>b4</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) 2-piperidinoetanol kullanıldı. E.N. : 184°C olan 244 mg (%41.06) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.71(solvan-4), 0.42 (solvan-5)

Elementer Analiz = C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. HCl. H<sub>2</sub>O

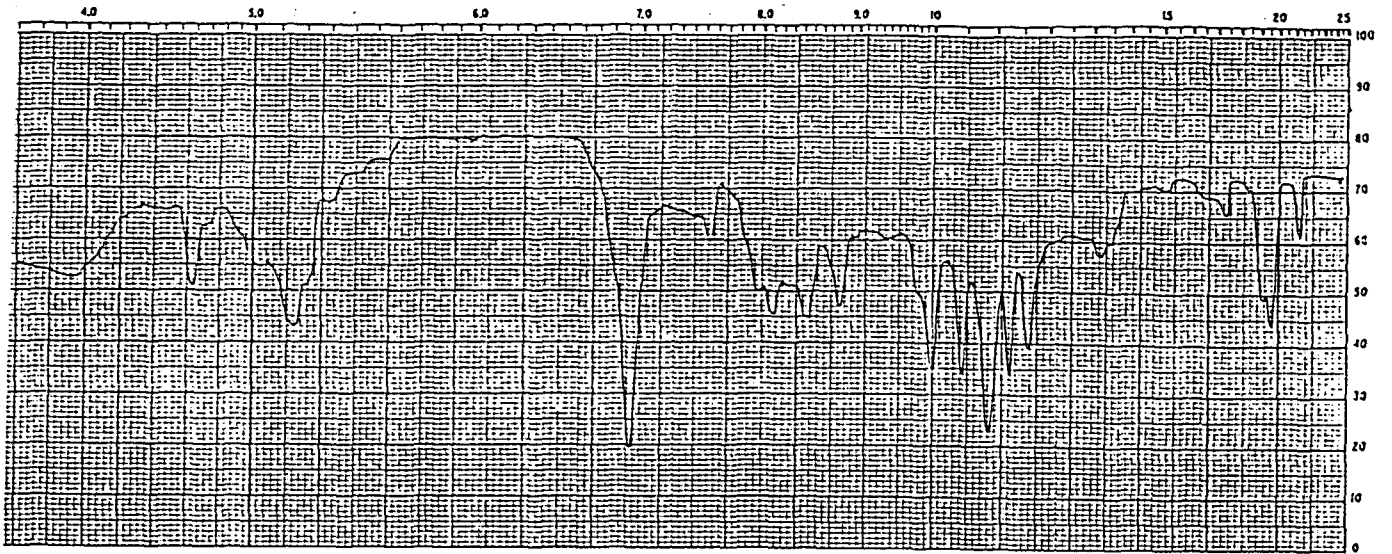
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.66	6.50	7.28
Bulunan :	68.15	7.28	6.99

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.42): 1715 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

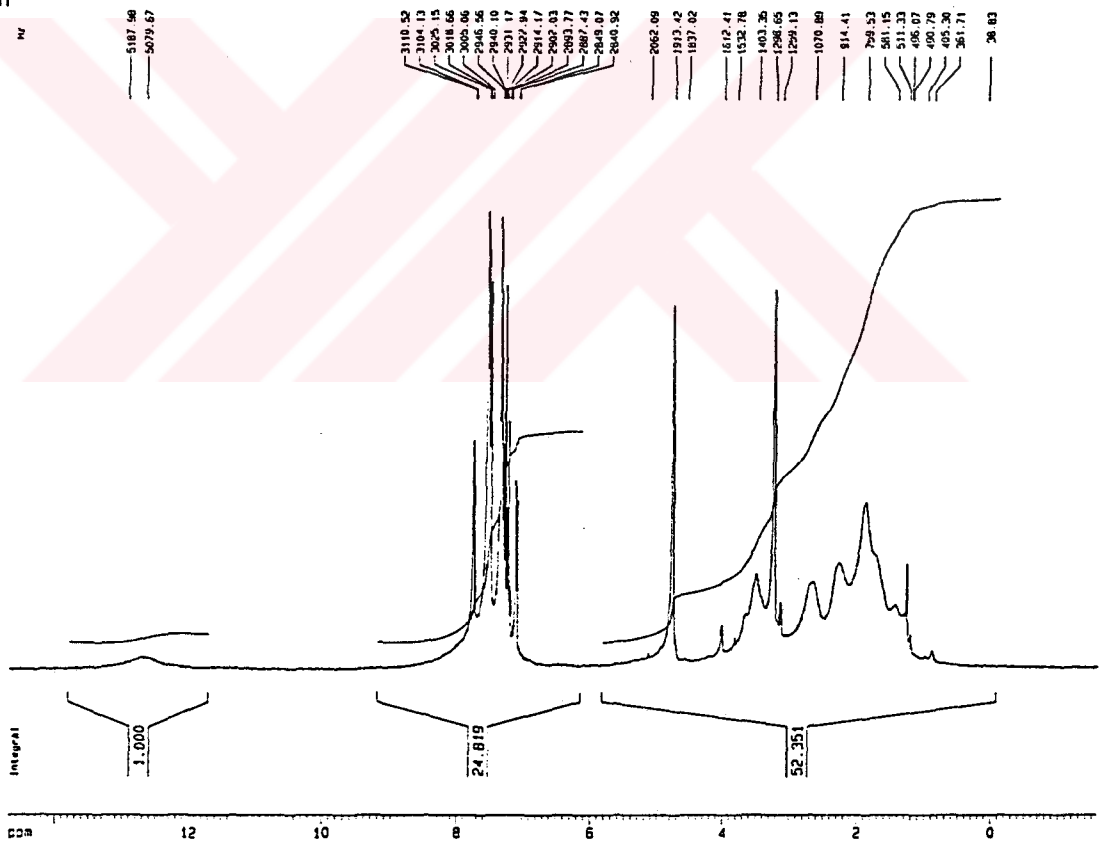
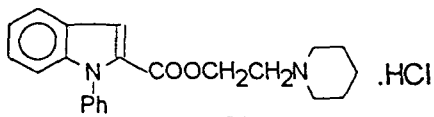
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 298.2 nm, (4.31)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,CDCl<sub>3</sub>), δ ppm (spektrum-IV.43) :

1.2-3.25 (10H, piperidin protonları), 3.45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-piperidin), 4.75 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.0-7.8 (m, 10 H, aromatik protonlar), 12.6 (s, 1H, \*NH)



Spektrum-IV.42: S<sub>b4</sub>'ün IR spektrumu



Spektrum-IV.43: S<sub>b4</sub>'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



#### IV.3.5.18. 1-Fenil-2-(2-piperidinoetil) indol karboksilat metil iyodür (S<sub>4b</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) 2-piperidinoetanol ve 0.031 ml (0.0015mol) Mel kullanıldı. E.N. : 215°C olan 185 mg (%31.15) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.50 (solvan-7), 0.49 (solvan-8)

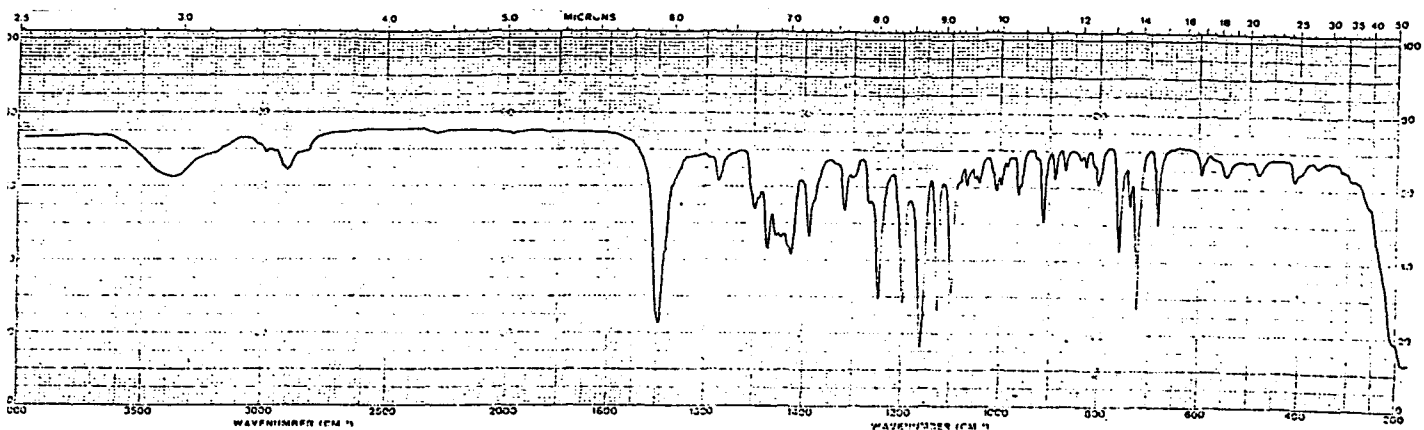
Elemanter Analiz = C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>l. H<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	54.33	5.31	5.51
Bulunan :	54.00	5.11	5.69

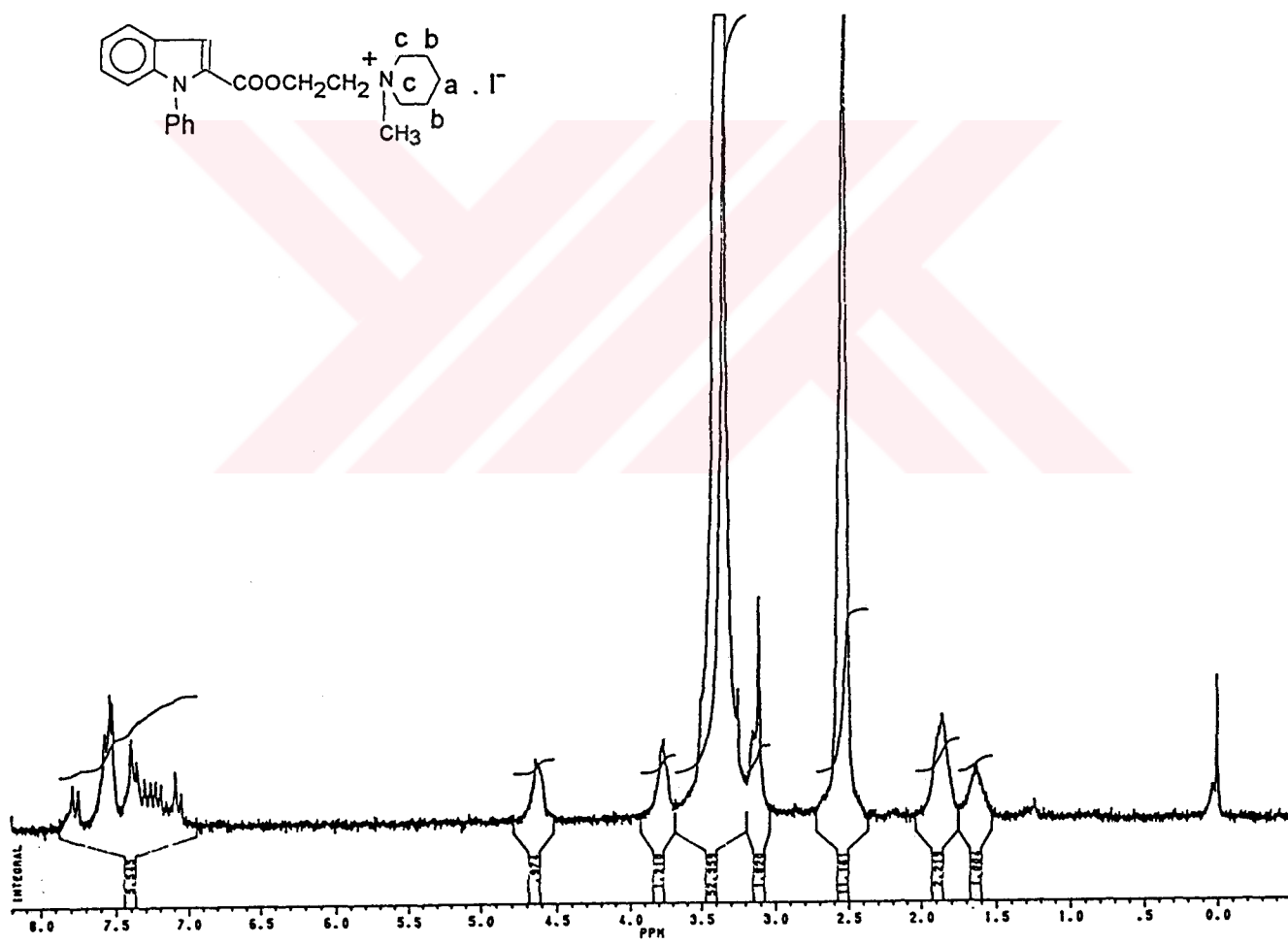
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.44): 1720 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 293.4 nm, (4.39)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.45) :1.65 (m, 2H, piperidin (a) protonları), 1.9 (m, 4H, piperidin (b) protonları), 3.25 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.4 (4H, piperidin (c) protonları), 3.8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-piperidin), 4.65 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.0-7.8 (m, 10 H, aromatik protonlar).



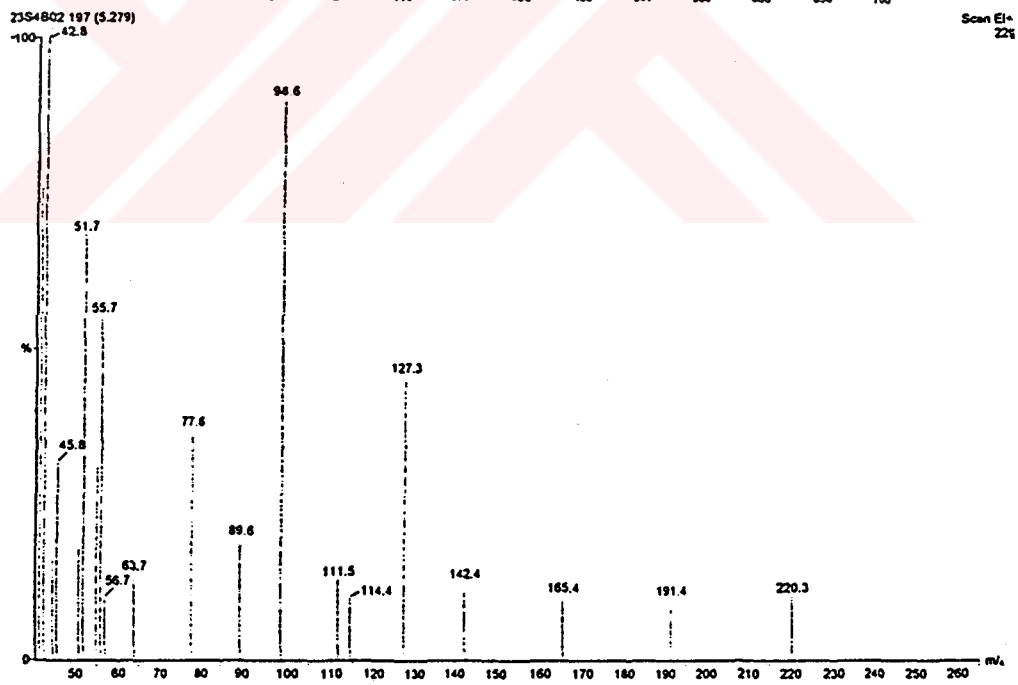
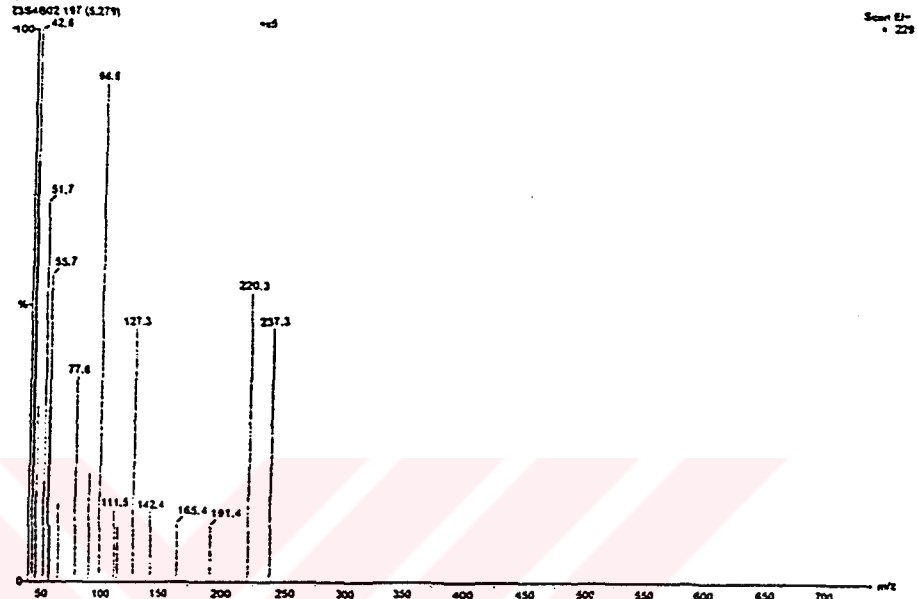
Spektrum-IV.44: S<sub>4b</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.45: S<sub>4b</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu = m/e (%X), (spektrum-IV.46)

Eİ : 237, %9.2 (M<sup>+</sup>-Z'); 220, %10.1 (M<sup>+</sup>-Z')-17(OH); 191, %10 (M<sup>+</sup>-Z')-45(COOH); 142, %12 (M<sup>+</sup>-Z'-O)-17(OH); 127, %48 (iyot); 114.4, %10 (M<sup>+</sup>-Z'-O)-45(COOH); 112, %12 (Z'); 98.6, %90 (Y); 77.6, %37.50 (O); 56.7, %10 (E); 55.7, %55 (D); 42.8, %100 (A).



Spektrum-IV.46 : S<sub>4b</sub>'nin Kütle spektrumu

#### IV.3.5.19. 1-Fenil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>b5</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.15 ml (0.005 mol) 1-metil-2-dimetilamino propanol kullanıldı. E.N. : 187°C olan 212 mg (%35.62) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.65 (solvan-4), 0.58 (solvan-5)

Elemanter Analiz = C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. H<sub>2</sub>O

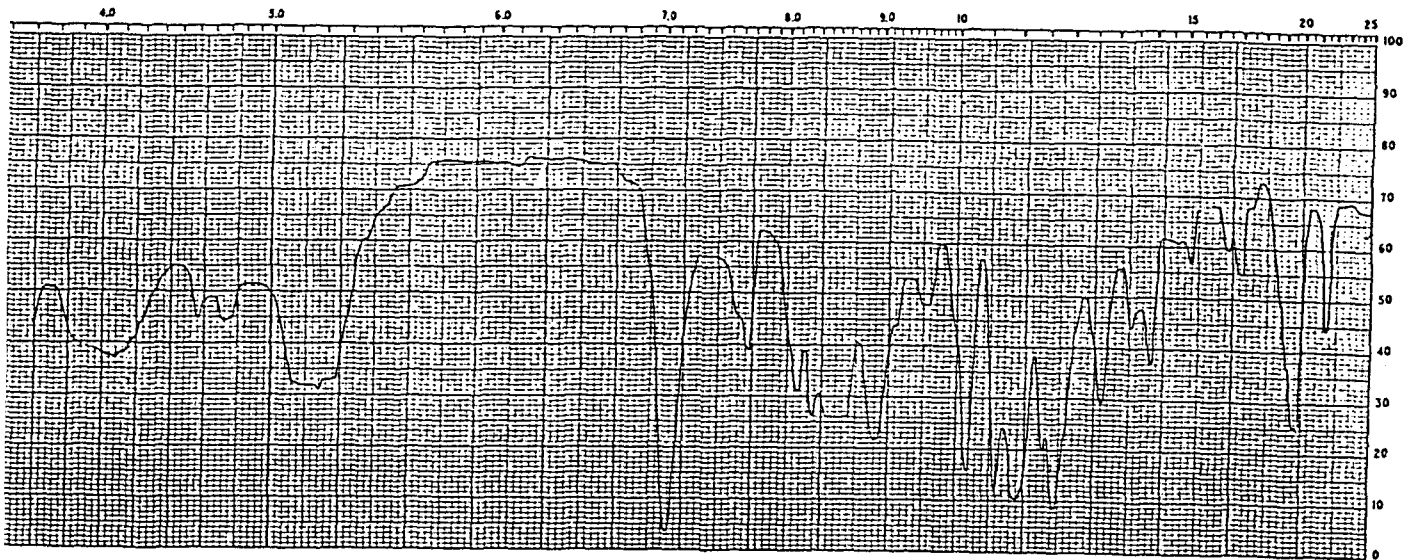
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.75	6.64	7.44
Bulunan :	64.64	6.23	7.53

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV:47): 1705 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

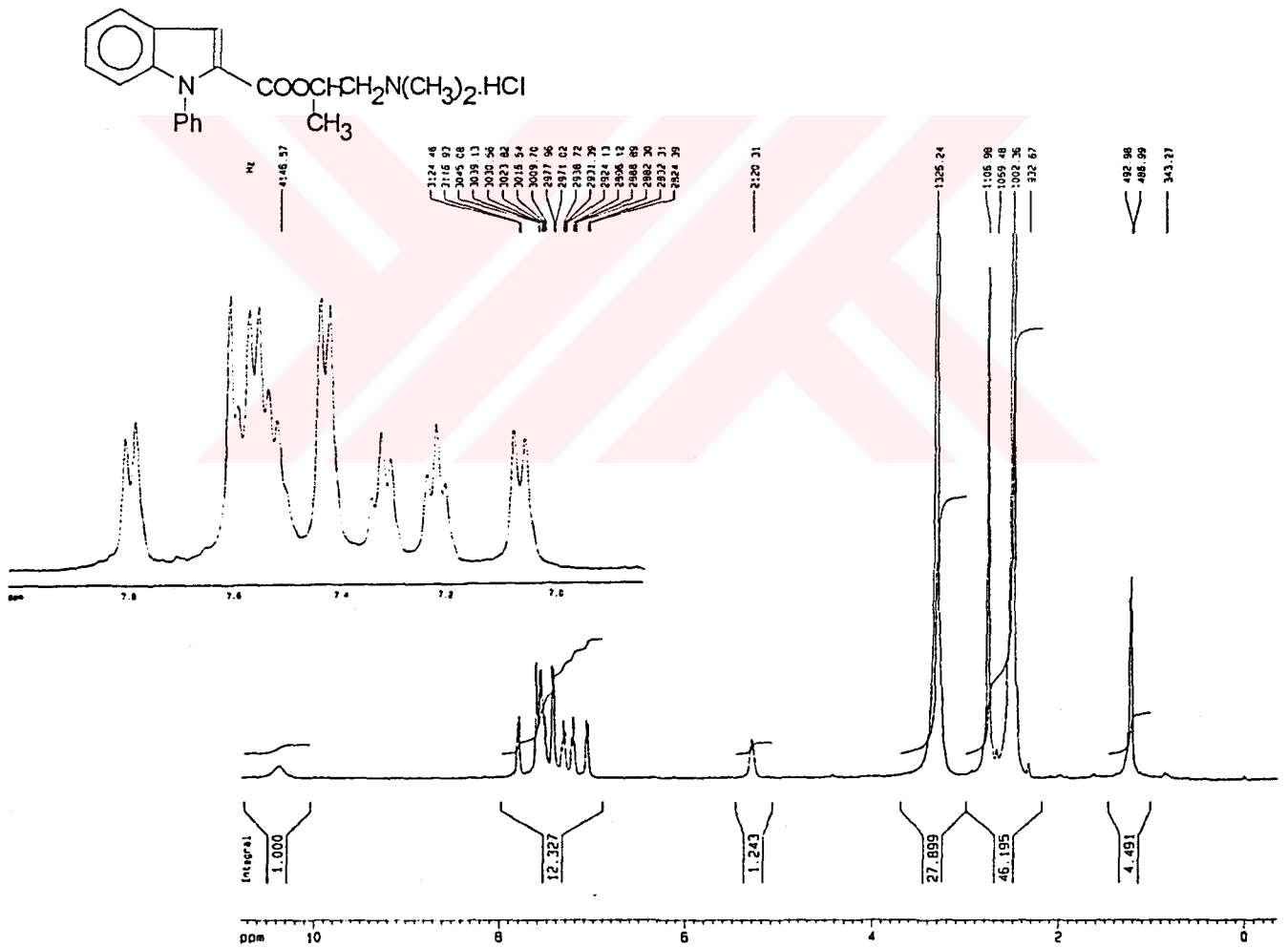
UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 293.0 nm, (4.27)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.48) :

1.2 (d, 3H, COOCH(CH<sub>3</sub>)), 2.75 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.35 (d, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.3 (m, 1H, COOCH(CH<sub>3</sub>)), 7.05 (d, 1H, d), 7.2 (dd, 1H, b veya a), 7.3 (dd, 1H, b veya a), 7.4-7.6 (m, 6H, Ph), 7.8 (d, 1H, e), 10.4 (s, 1H, \*NH).



Spektrum-IV.47: S<sub>b5'</sub> in IR spektrumu



Spektrum-IV.48: S<sub>b5'</sub> in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

IV.3.5.20. 1-Fenil-2-(1-metil-2-dimetilaminoetil) indol karboksilat metil iyodür  
(S<sub>5b</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.15 ml (0.005 mol) 1-metil-2-dimetilamino propanol ve 0.031ml (0.0015mol) Mel kullanıldı. E.N. : 225°C olan 162 mg (%27.26) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.45 (solvan-7), 0.46 (solvan-8)

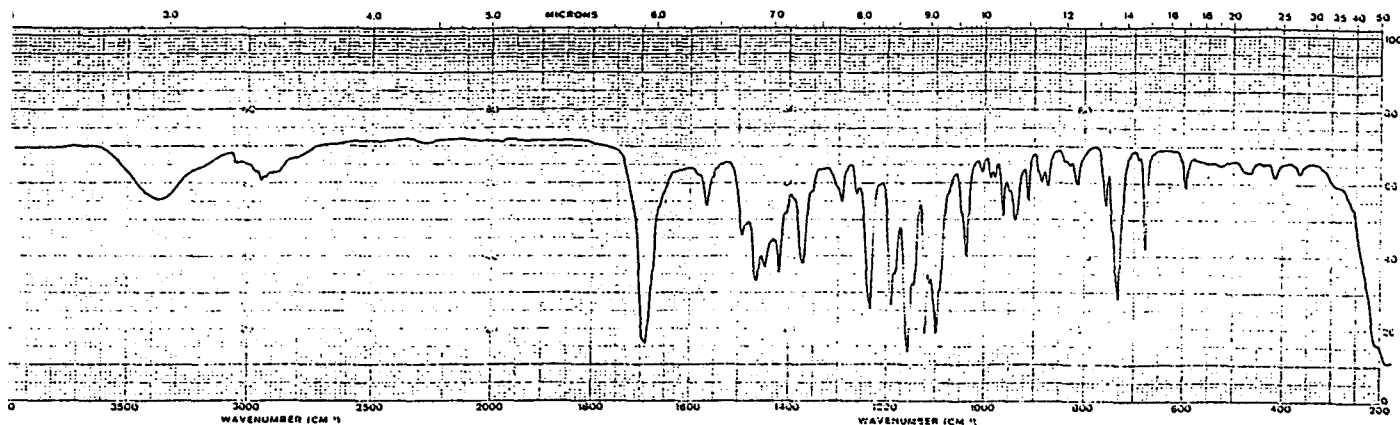
Elemanter Analiz = C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>l. H<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.28	5.18	5.81
Bulunan :	52.43	5.12	6.18

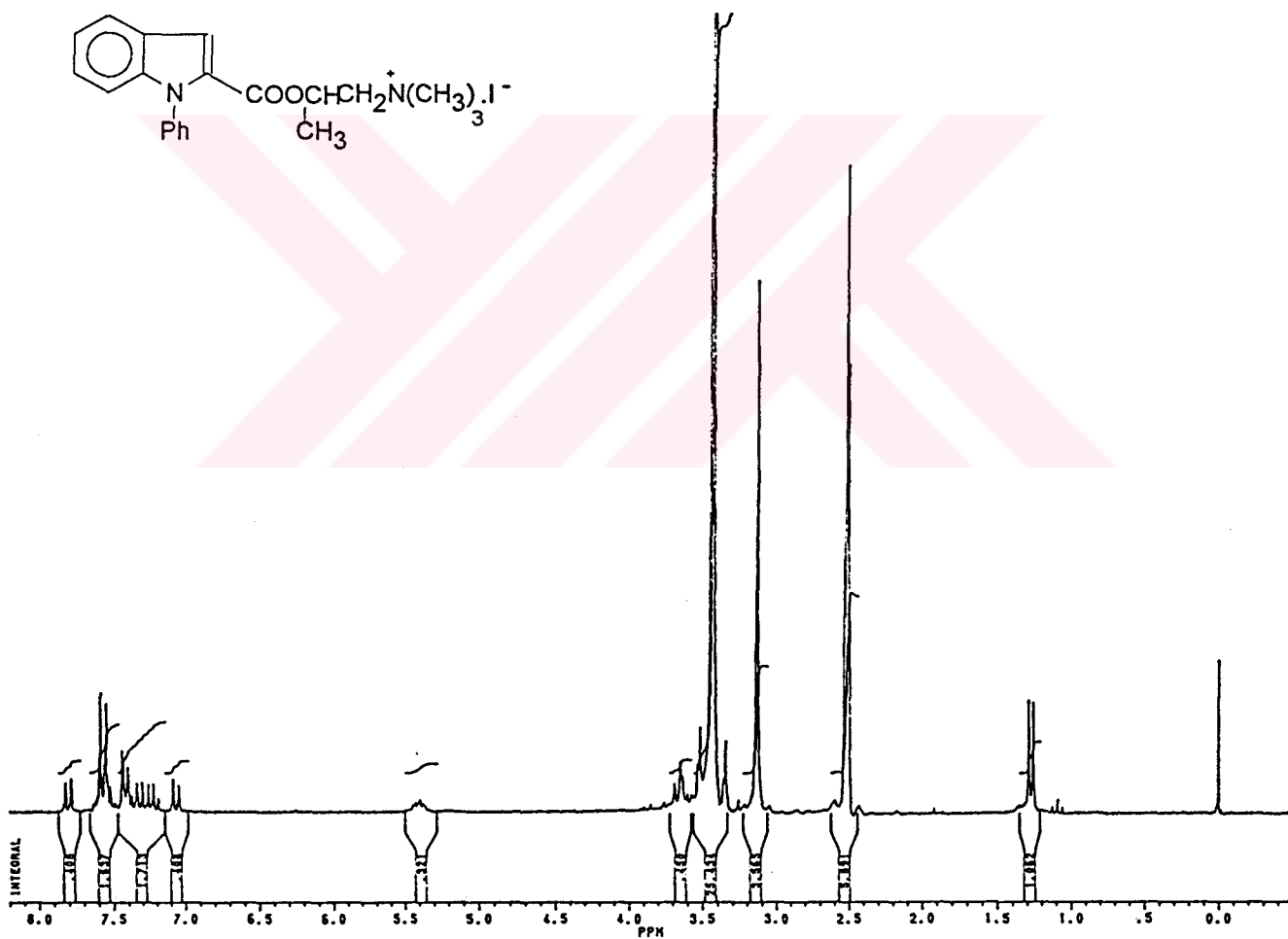
IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.49): 1715 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 295.2 nm, (4.03)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.50) : 1.30 (d, 3H, COOCH(CH<sub>3</sub>)), 3.15 (s, 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.5 (d, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.4 (m, 1H, COOCH(CH<sub>3</sub>)), 7.05 (d, 1H, d), 7.25 (dd, 1H, b veya a), 7.35 (dd, 1H, b veya a), 7.4-7.6 (m, 6H, c, Ph), 7.8 (d, 1H, e).



Spektrum-IV.49: S<sub>5b</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.50: S<sub>5b</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.21. 1-Fenil-2-(2-piperazinoetil) indol karboksilat.HCl (S<sub>b6</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.595 gram (0.005 mol) N-fenil indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) 2-piperazinoetanol kullanıldı. E.N. : 172°C olan 175 mg (%29.35) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.62 (solvan-4), 0.54 (solvan-5)

Elementer Analiz = C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

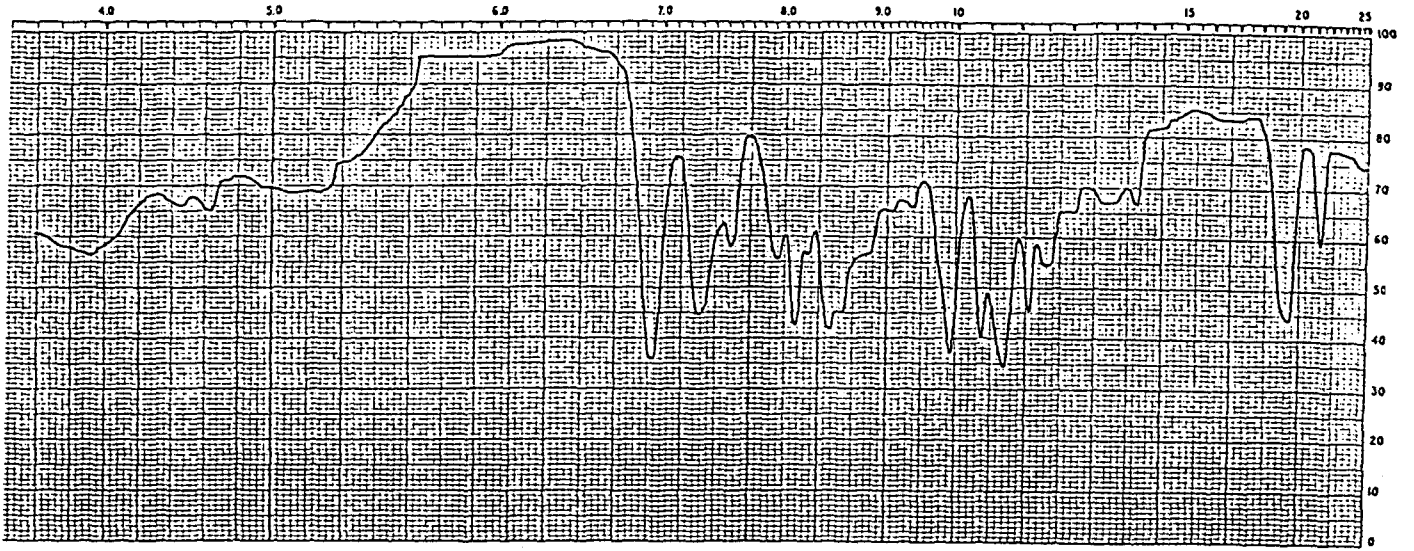
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	58.88	6.20	9.81
Bulunan :	58.45	6.28	9.42

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.51): 1725 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

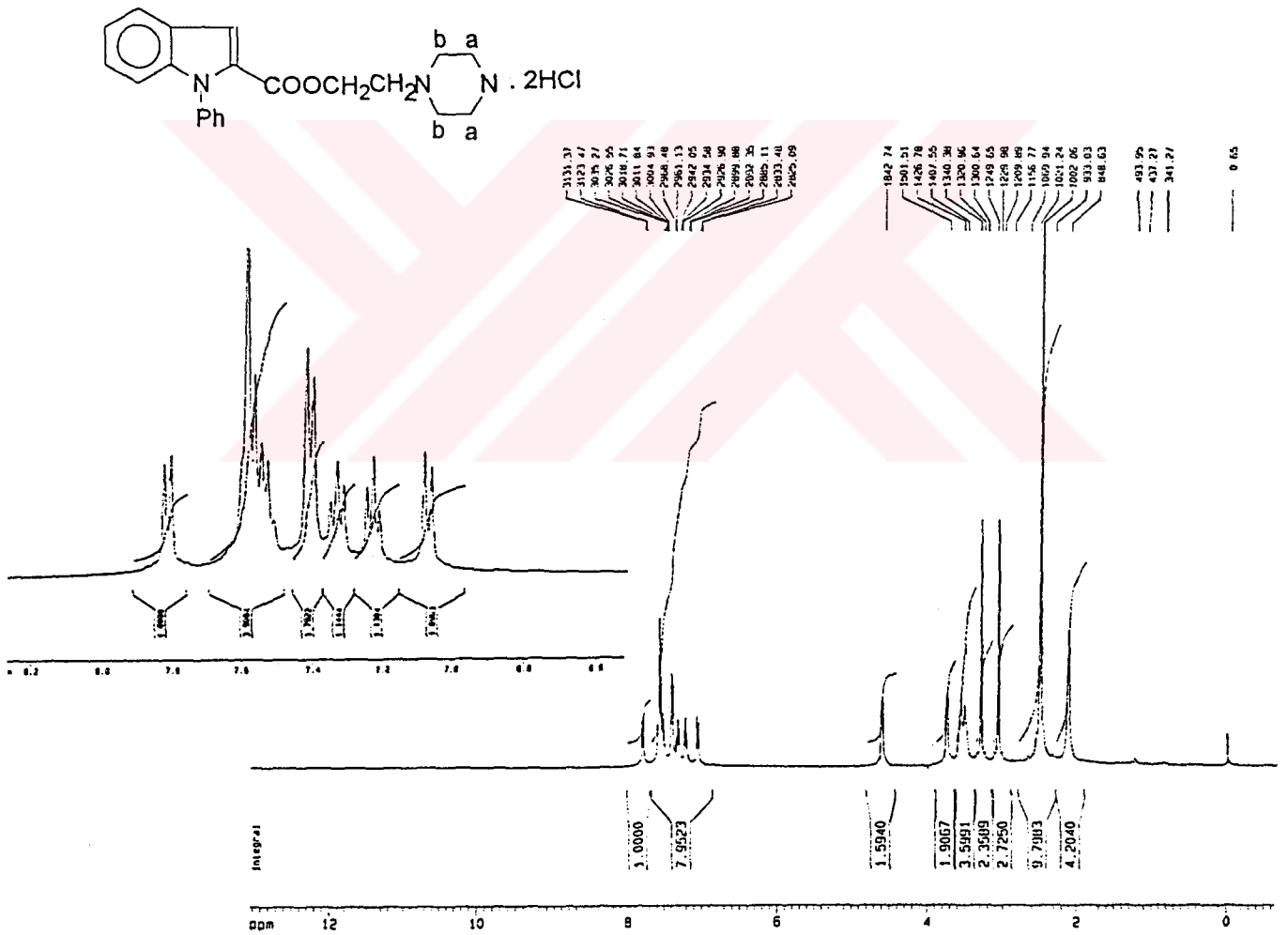
UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 291.2 nm, (3.92)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.52) : 2.1 (t, 4H, piperazin(a)), 3-3.3 (4H, piperazin(b)), 3.8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-piperazin), 4.65 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (d, 1H, d), 7.2 (dd, 1H, b veya a), 7.30 (dd, 1H, b veya a), 7.40-7.60 (m, 6H, c, Ph), 7.85 (d, 1H, e).





Spektrum-IV.51: S<sub>b6'</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.52: S<sub>b6'</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### IV.3.5.22. 1H-İndol-2-dietilaminoetil karboksilat.HCl (S<sub>1</sub>) :

Bölüm IV.3.3'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.4 gram (0.005 mol) indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) dietilaminoetanol kullanıldı. E.N.: 178°C (lit.E.N : 178-180, (338)) olan 262 mg (%56.25) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.40 (solvan-4)

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.53): 1720 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

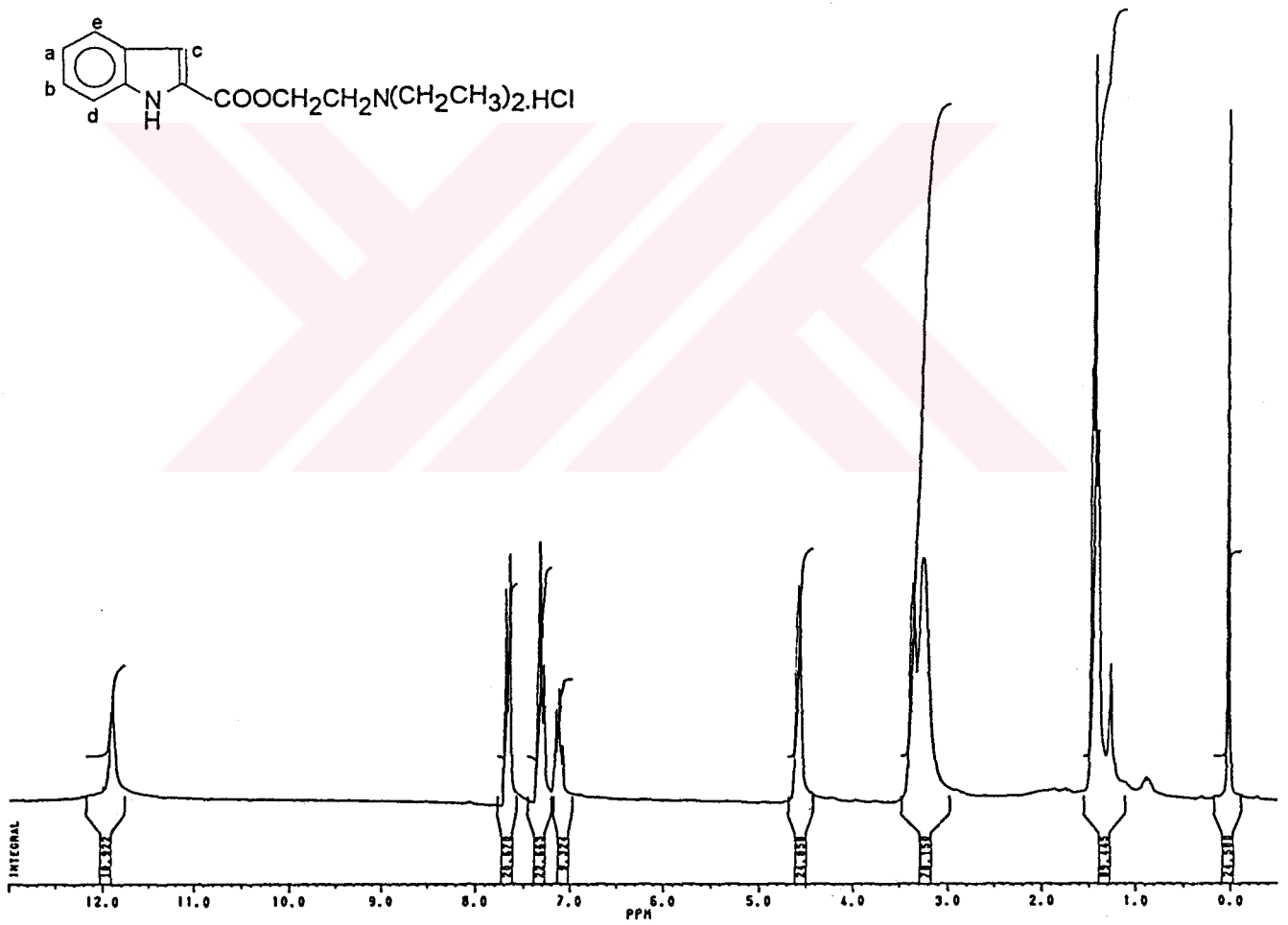
UV Spektrumu = λ max (CHCl<sub>3</sub>) nm, (log ε) : 301.2 nm, (3.58)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm (spektrum-IV.54) :

1.35 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.2 (q, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.55 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (dd, 1H, a veya b), 7.30 (m, 2H, b veya a, c), 7.60-7.70 (d, 2H, d ve e), 12 (s, 1H, \*NH).



Spektrum-IV.53: S<sub>1</sub>'in IR spektrum



Spektrum-IV.54: S<sub>1</sub>'in <sup>1</sup>H-NMR spektrum

#### IV.3.5.23 1H- İndol-2-dietilaminoetil karboksilat metil iyodür (S<sub>2</sub>) :

Bölüm IV.3.4'de belirtilen yöntemle göre, reaksiyon sırasında 0.4 gram (0.005 mol) indol-2-karboksilik asit, 0.89 gram (0.0055 mol) 1,1'-karbonildiimidazol, 0.33 ml (0.005 mol) dietilaminoetanol ve 0.031 ml (0.0015 mol) Mel kullanıldı. E.N. : 205°C olan 231 mg (%57.85) ürün elde edildi.

R<sub>f</sub> = 0.38 (solvan-8),

Elementel Analiz = C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	47.76	5.72	6.96
Bulunan :	47.68	5.52	7.42

IR Spektrumu = (KBr) cm<sup>-1</sup> (spektrum-IV.55) : 1710 cm<sup>-1</sup> (COOEt) gerilim bantı

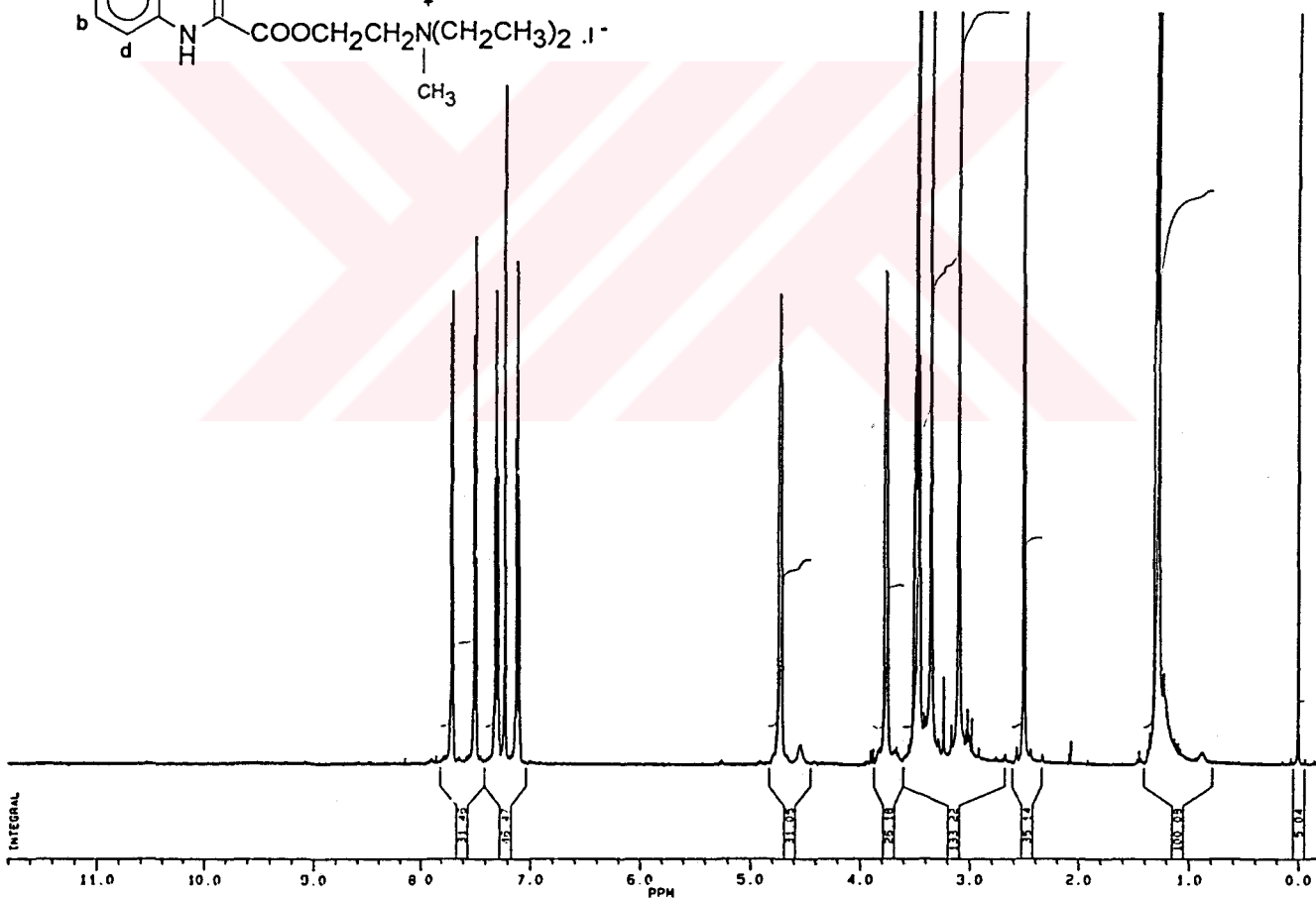
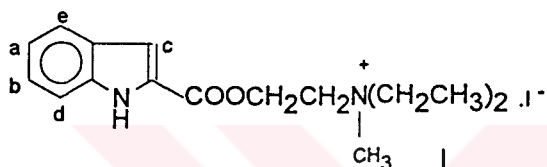
UV Spektrumu = λ max (MeOH) nm, (log ε) : 294.6 nm, (4.38)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu = (TMS,DMSO), δ ppm (spektrum-IV.56) :

1.1 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.14 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.5 (q, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.75 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.7 (t, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (d, 1H, a veya b), 7.12 (s, 1H, c), 7.15 (dd, 1H, b veya a), 7.25 (d, 1H, d), 7.30 (s, 1H, e).



Spektrum-IV.55: S<sub>2</sub>'nin IR spektrumu



Spektrum-IV.56: S<sub>2</sub>'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## V. SENTEZLENEN TÜREVLERİN FARMAKOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Tasarlanan ve sentezlenen türevler için hedeflenen amaç doğrultusunda, aşağıda sıralanan farmakolojik aktivite tayinleri yapılmıştır ;

- 1- Antispazmodik aktivite tayini,
- 2- Analjezik aktivite tayini

### V.1. Materyal ve Yöntem

#### V.1.1. Kullanılan Madde, Malzeme ve Deney Hayvanları

##### V.1.1.1. Kimyasal madde ve solvanlar :

Asetilkolin (Sigma), Atropin (Sigma), İndometasin (Sigma), Sodyum klorür (Merck), Potasyum klorür (JT Baker), Magnezyum klorür (Merck), Kalsiyum klorür (Merck), Sodyum bikarbonat (Merck), Glukoz (Merck), Kalsiyum oksit (Merck), Dimetilsülfoksit (Merck), Karboksimetilselüloz (yerli), Asetik asit (Merck)

##### V.1.1.2. Malzemeler :

İzotonik Transducer ( Ugo Basile-7006), Recording Microdynamometer (Ugo Basile-7050), izole organ banyosu (25 ml rezervuar hacimli, Ugo Basile), %95 O<sub>2</sub> - %5 CO<sub>2</sub> içeren gaz karışım tüpü, duyarlı terazi (Mettler H10), insülin injektörleri

(1 ml'lik), çeşitli operasyon alet ve gereçleri (makas ve pensler), kronometre, çeşitli cam malzeme (balon joje, mezür, beher), eldiven, oral ilaç injektörü, kafesler.

### **V.1.1.3. Deney Hayvanları :**

Antispazmodik aktivite deneylerinde kullanılan 300-350 gram ağırlığındaki Albino tipi erkek kobaylar, Şap Enstitüsünden sağlanmıştır.

Analjezik aktivite deneylerinde kullanılan 20 gram erkek Swiss-Febster fareler Şap Enstitüsünden ve Hıfsızsıhha Serum Çiftliğinden sağlanmıştır.

### **V.1.2. Kullanılan Yöntemler**

#### **V.1.2.1. Antikolinerjik-Antispazmodik Aktivite Tayini :**

Sentezlenen türevlerin antikolinerjik-antispazmodik aktivite tayinleri, izole kobay ileumunda, asetilkolin etkisinin inhibisyonunun ölçülmesiyle gerçekleştirilmiştir. Aktivite sonuçları, referans olarak kullanılan Atropin'e ait sonuçlarla birlikte, karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bunun için en çok kullanılan yöntemlerden biri olan Magnus Yöntemi uygulanmıştır (60,89,92). Bu yöntemde deneyler, 300-350 gram ağırlığındaki erkek kobaydan çıkarılan terminal ileum parçaları üzerinde yapılmıştır. Kobaylar deneyden bir gün önce aç bırakılmış ve kafalarına vurulup karotid arterleri kesilmek suretiyle öldürülmüşlerdir. Karınları makasla açıldıktan sonra, ileo-çekal sfinktere en yakın kısım çıkarılarak mezenteriumdan (ince barsak askısı) temizlenmiş ve 2-3 cm uzunluğundaki parçalar halinde kullanılmıştır. İleum 25 ml'lik bir haznede, 36.5 °C sıcaklıkta ve % 95 O<sub>2</sub>-% 5 CO<sub>2</sub> ile havalandırılan fizyolojik çözeltiliye yerleştirilmiştir.

Fizyolojik çözeltili (Tyrod Solüsyonu) : (mM) NaCl : 1.37, KCl: 2.7, CaO : 5.0, MgCl<sub>2</sub> : 1.0, CaCl<sub>2</sub> : 1.80, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> : 0.42, NaHCO<sub>3</sub> : 11.9, glukoz : 5.55.

Çalışmada ileum'un bir ucu izotonik transducer'a bağlanmış ve ileuma 1gram pasif gerilim uygulanmıştır. Deneylere bir saatlik inkübasyon süresinden sonra başlanmıştır. Kasılmalar recorder'da kaydedilmiştir.

Asetilkolin doz yanıt eğrisi  $3 \times 10^{-9}M$  ile  $10^{-6}M$  konsantrasyon aralığında çıkarılmıştır. Dozlar arasındaki bekleme süresi 5 dakika olarak sabit tutulmuştur. Antagonist olduğu düşünülen herbir bileşik,  $10^{-6}M$  konsantrasyonda ortama ilave edilmiş 15 dakika inkübasyona bırakılarak agonist ile yeniden doz yanıt eğrisi çıkarılmıştır. Bu şekilde aynı antagonist için 5 ayrı sonuç elde edilmiştir. Referans bileşik olarak kullanılan Atropin için  $4 \times 10^{-9}M$  konsantrasyonu kullanılarak aynı işlemler tekrarlanmıştır. Herbir konsantrasyonun inhibisyon yüzdeleri hesaplanarak grafiğe geçirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler Student t Testi uygulanarak yapılmış ve sonuçların anlamlılıkları  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar bulgular kısmında tek bir grafik halinde verilmiştir (şekil V.1). Grafik çizimi bilgisayarda Microsoft Excel Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

#### **V.1.2.2. Analjezik aktivite tayini :**

Sentezlenen türevlerde analjezik aktivite tayini, Asetik Asit Testi (Writhing Method) uygulanarak yapılmıştır (199,200). Referans olarak İndometasin kullanılmıştır.

Yöntemin uygulanışında, 18-22 gram ağırlığındaki erkek Swiss-Webster fareler kullanılmış ve referans bileşik ile, etkisi araştırılan bileşikler farelere, 20 mg/ml madde içerecek şekilde ve % 0.5'lik karboksimetilselüloz içerisindeki süspansiyonları halinde, 100 mg/kg dozlarda oral olarak ve bir defada verilmiştir.

Herbiri 10'ar fareden oluşan gruplara maddelerin verilışinden bir saat sonra, 300 mg/kg dozda %3 (a/h)'lük asetik asit çözeltisi intraperitoneal yolla verilerek, ağrı oluşturulmuştur.



Diğer taraftan, 10'ar fareden oluşan kontrol grubuna ise, aynı hacimde %0.5'lik karboksimetilselüloz verilmesinden bir saat sonra, aynı dozda %3'lük asetik asit uygulanmıştır. Daha sonra, özel kafeslere konan bütün hayvan gruplarında 10 dakika süresince (asetik asit injeksiyonundan sonra 5.dakika ile 15.dakika arasında) ortalama "Streching" (kasılma) sayısı ayrı ayrı belirlenmiş ve % analjezik etki aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

Sonuçlar arasındaki farklılıkların anlamlılıkları Student t Testi kullanılarak yapılmış ve anlamlılıkları  $p < 0.01$  düzeyinde saptanmıştır.

$$\% \text{ Analjezik etki} = \frac{n - n^1}{n} \times 100$$

$n$  = Kontrol grubunun ortalama "Streching" sayısı

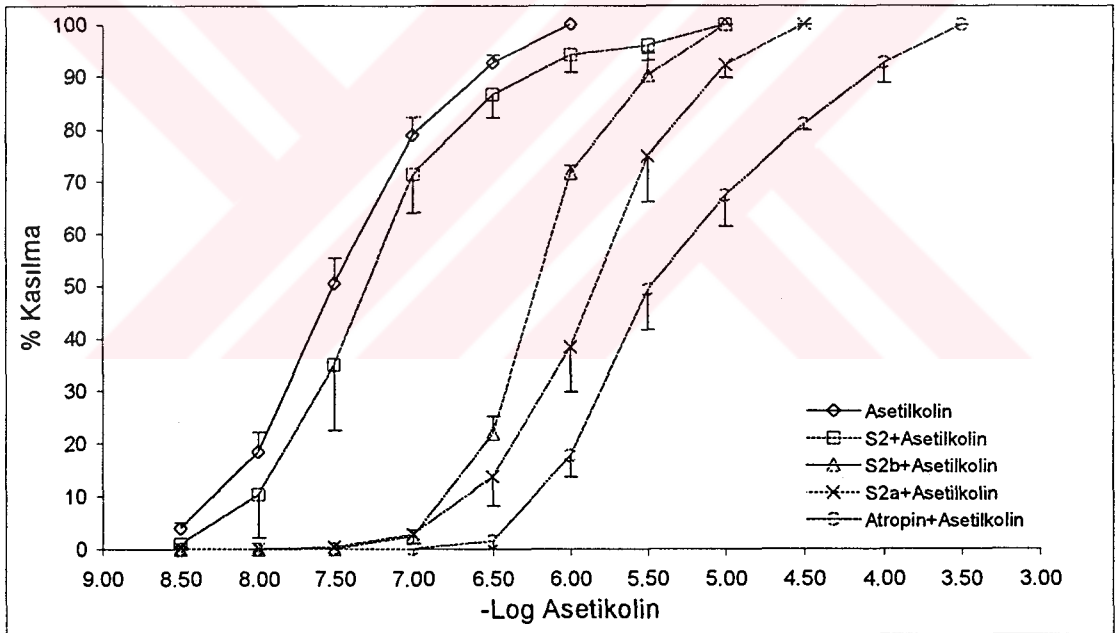
$n^1$  =Deneme grubunun ortalama "Streching "sayısı

Elde edilen sonuçlar bulgular kısmında tablolar halinde verilmiştir.

## V.2. BULGULAR

### V.2.1. Antispazmodik Etki Sonuçları

Antispazmodik etki tayini Asetilkolin'in inhibisyonunun ölçülmesiyle gerçekleştirilmiştir. Atropin referans alınarak aktiviteler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar doz yanıt eğrileri şeklinde ve aynı grafik üzerinde karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler Student t Testi ile yapılmış ve sonuçların anlamlılıkları test edilmiştir. Şekil V.1'de antispazmodik etki sonuçları yer almaktadır.



Şekil V.1 : Antispazmodik Etki Sonuçlarının Grafikle Karşılaştırılması

## V.2.2. Analjezik Etki Sonuçları

Analjezik aktivitesi tayin edilen bileşiklere ait % analjezik etki değerleri hesaplanmış ve tablo V.1'de gösterilmiştir.

Tablo V.1 : Sentezlenen bileşiklerden % analjezik etki sonuçları

Bileşik No	Doz (mg/kg)	% Analjezik Etki
S <sub>2a</sub>	100	38.71
S <sub>2b</sub>	100	41.94
S <sub>2</sub>	100	80.65
S <sub>a2</sub>	100	46.77
S <sub>b2</sub>	100	52.68
S <sub>1</sub>	100	83.87
İndometasin	100	77.42

## VI. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tez çalışmaları sırasında, NH, N-benzil ve N-fenil-indol-2-karboksilik asitlerin, dialkilaminoalkil esterlerinin HCl ve metil halojenür tuzları hazırlanmıştır. Sentezlenen bu türevlerin kimyasal yapıları tasarlanırken, hem analjezik, hem de antispazmodik etkinin bir arada görülebilmesi hedeflenmiştir. NH, N-benzil ve N-fenil indol-2-karboksilik asit yapılarının sentezi, analjezik-antiinflamatuvar etkili bir ilaç olan İndometasin yapısından esinlenerek seçilmiştir. NH, N-benzil ve N-fenil indol-2-karboksilik asitlerin özellikle analjezik antiinflamatuvar etkiye sahip oldukları literatürlerde kayıtlıdır (17, 260). Bileşiklerin tasarımları sırasında molekülde bu yapılar yer verilmesi ise, bunların antikolinergik bileşiklerde bulunması önemle vurgulanan, hacimli sübstitüentlerin yerini alması ve hepsinin sahip olduğu ikinci konumdaki karboksile bağlı indol karbonunun da, hacimli grupların bağlı olduğu merkezi karbon atomunu oluşturması nedeniyledir. Karboksile bağlı ester oluşturan dialkilaminoalkil yan zinciri ve tuz oluşturarak sağlanan kuaterner kafa ile de ayrıca kolinerjik reseptörlerle etkileşen antikolinergik yapı sağlanmaya çalışılmıştır.

Bu amaçla önce, N-benzil ve N-fenil indol-2-karboksilik asitler direkt arilasyon (303) ve alkilasyon (298) yöntemleriyle sentezlenmişlerdir. Bundan sonraki aşamada NH, N-benzil ve N-fenil indol-2-karboksilik asidin, karboksil grubu üzerinden dialkilaminoalkoller ile reaksiyonları gerçekleştirilerek, ester türevleri hazırlanmıştır (199), (Sayfa-67,68,69, Şema III.1, III.2 ve III.3).

Hazırlanan türevlerin formül ve bazı fiziko-kimyasal özellikleri, sayfa 70, 71'de Tablo III.1'de bir arada verilmiştir.

Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri E.N tayini ve İTK yöntemi ile yapıldıktan sonra, gerçekleştirilen UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve Kütle Spektrel analizlerinden elde edilen bulgularla, hazırlanan bileşiklerin beklenen yapıları kanıtlamıştır.

Türevlerin çoğunluğu için yapılan elementer analiz sonuçları da aynı yapıların varlığını kanıtlar niteliktedir.

Sentezlenen türevlerin IR spektrumları değerlendirildiğinde 1705-1725 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen ester karbolinine ait pik, karboksil grubu üzerinden yürütülen ester sentezlerinin gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

Elde edilen türevlerin NMR spektrumları incelendiğinde bütün yapılarda esas olarak şu bulgular tespit edilmiştir ;

1) N-benzil sübstitüentleri taşıyan yapılarda, benzil protonları 5.8-5.9 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.

2) Metil halojenür bileşiklerde ( $S_{1a-5a}$  ,  $S_{1b-5b}$ ), HCl tuzlarından ( $S_{a1-a5}$  ,  $S_{b1-b6}$  ), farklı olarak 2.9-3.2 ppm'de singlet tarzında metil protonlarına ait bir pik gözlenmiştir.

3) Ester karboniline komşu karbondaki, metil sübstitüenti olan türevler hidrojen içerenden farklı olarak, CH protonları 5.3-5.5 ppm'de kuartet,  $CH_3$  protonları ise 1.2-1.35 ppm'de dublet tarzında gözlenmektedir.

4) Prolidin, piperidin ve piperazine ait halka protonları, 2.5-4.0 ppm bölgesinde bazen belirgin bir ayırım olmaksızın bir arada gözlenmişlerdir.

5) Aromatik halka protonları 7-8 ppm arasında yer almış ve halkadaki bütün protonlar elektronik yapılarının farklılığından dolayı farklı ppm'lerde gözlenmişlerdir (Sayfa 78).

Hazırlanan türevlerin Kütle spektrumları değerlendirildiğinde ise (Sayfa 79'da Kütle spektral analizlerine ait yarımlar tablo halinde gösterilmiştir) ;

1) N-benzil ve N-fenil sübstitüe türevler arasında farklılık gözlenmiştir. N-benzil türevinde benzil veya tropilyum piki m/e 91'de gözlenirken, N-fenil türevinde fenil piki m/e 77'de gözlenmiştir.

2) Kütle spektral analizlerinin çoğunluğu Elektron İyonizasyon (EI) yöntemi kullanılarak alınmış ve bileşiklerin bazılarında moleküler iyon piki gözlenememiştir.

Tez kapsamında yapılan çalışmalar ile, hedeflenen amaç doğrultusunda üç değişik seride 22 adet özgün bileşiğin ve bunların HCl ve metil halojenür tuzlarının sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları fizikokimyasal ve enstrümental yöntemlerle aydınlatılmış ve kanıtlanmıştır.

Hazırlanan bileşiklerin farmakolojik aktivitelerinin saptanmasına gelince; Farmakolojik aktivite tayinlerinin özellikle bizim tarafımızdan yapılması zorunluğu ve bu konudaki olanakların son derece sınırlı olması nedeniyle, sentezlenen türevlerden sadece, N-konumundan yapılan sübstitüsyonların biyolojik aktivite üzerindeki etkileri incelenebilmiştir.

Elde edilen türevlerden NH, N-benzil ve N-fenil indol-2-karboksilik asitlerin N,N-dietilaminoetil esterlerinin metil iyodür şeklindeki kuaterner tuzlarının ( $S_2$ ,  $S_{2a}$ ,  $S_{2b}$ ) bölüm V'de belirtilen yöntemlere göre antispazmodik ve analjezik etkileri test edilmiştir.

Sentezlenen bu üç bileşiğin asetil kolin'in kastırıcı etkisi üzerindeki inhibitör etkileri doz-yanıt eğrileri şeklinde grafiğe geçirilmiş ve aynı zamanda referans olarak Atropinle karşılaştırılmışlardır. Test edilen türevlerden yapılarında 1 no'lu konumda N-benzil ve N-fenil içeren  $S_{2a}$  ve  $S_{2b}$  'nin  $10^{-6}$ M konsantrasyonlarda asetilkolin'in agonistik etkisini anlamlı bir şekilde antagonize ettiği saptanmıştır. 1 no'lu konumda hidrojen içeren  $S_2$  türevinin de Asetilkolin'in etkisini anlamlı bir şekilde inhibe ettiği ancak,  $S_{2a}$  ve  $S_{2b}$  türevleriyle karşılaştırıldığında, etkinin belirgin bir şekilde daha az olduğu saptanmıştır. Test edilen bileşiklerin  $10^{-6}$ M, Atropin'in ise  $4 \times 10^{-9}$ M konsantrasyonda antispazmodik etkileri karşılaştırıldığında, bu bileşiklerin aktivitelerinin, Atropin'in aktivitesinden anlamlı bir şekilde daha az olduğu ortaya çıkmıştır. Şekil V.1'de de açıkça görüldüğü gibi, antikolinergik aktivite, İndol halkasının 1.konumunda benzil grubu içeren türevde ( $S_{2a}$ ), fenil grubu olan türevden ( $S_{2b}$ ), daha fazladır. Bu konumda süstitüent olmadığı takdirde ise ( $S_2$ ), aktivitede oldukça anlamlı bir düşme gözlenmiştir.

Aktivite saptanmasına yönelik çalışmaların daha sonraki bölümünde, sentezlenen türevlerden denemek üzere seçilen ve antikolinergik aktivitesi olduğu saptanan üç bileşiğin ( $S_{2a}$ ,  $S_{2b}$ ,  $S_2$ ) ve bunların HCl tuzlarının ( $S_{a2}$ ,  $S_{b2}$ ,  $S_1$ ) analjezik etkileri araştırılmıştır. Bu bileşiklerin analjezik etkileri, benzer yapıya sahip olan İndometasin'le karşılaştırmalı olarak 100 mg/kg dozlarda denenmiş ve % analjezik etkileri hesaplanmıştır. Hesaplamalara göre bileşiklerden  $S_1$  ve  $S_2$ 'nin İndometasinden daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.  $S_{2a}$  ve  $S_{2b}$  'nin aktiviteleri İndometasin'e göre daha az olsada, bu bileşiklerde de analjezik etki gözlenmiştir.  $S_{a2}$  ve  $S_{b2}$  türevlerinin etkinliği, İndometasinden az olmakla birlikte, etkinliğin metil halojenür tuzlarından daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara bakılarak, İndol halkasının birinci konumundan yapılan süstitüsyonla elde edilen türevlerin, hepsinin yeterli analjezik etkiye sahip olmadığı söylenebilir. Ancak birinci konumdaki süstitüent aril grubu olduğunda, daha fazla analjezik aktivite gözlenmektedir.

Bununla birlikte türevlerdeki katyonik kafanın metil halojenür şeklinde olması durumunda, bu bileşiklerde saptanan aktivite, HCl tuzu olan türevlerden daha düşük olmaktadır.

Bütün bu bulgulardan hareketle, tez çalışmasının sonuçlarına yönelik olarak şu özellikleri dile getirmek olasıdır ;

Sentezlenen türevlerin sayısı 23 olmakla birlikte, sınırlı olanaklar nedeniyle, farmakolojik aktivite tayini için, denenen türevlerin sayısı, sınırlı tutulmuş ancak, sonuçta bu bileşiklerin belirli düzeyde ve hedeflenen amaç doğrultusunda hem antispazmodik/antikolinergik, hemde analjezik aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. Yine denenen türevlerin sayılarının sınırlılığına bağlı olarak, yapısal çeşitlilikleride sınırlı olmakla birlikte, bu türevlerde, yapısal farklılıkların ve tuz oluşumunun aktiviteye nasıl yansıdığı saptanmış ve bir anlamda, yapı ile etki arasındaki ilişki kurulmaya çalışılmıştır.

Sonuç olarak, tez çalışmaları sırasında sentezlenen türevler arasından seçilen bileşikler ile yürütülen aktivite deneylerinin sonuçları, türevlerin hem antikolinergik/antispazmodik hemde, belirli orandada olsa, analjezik aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymakta ve bu bağlamda tezin amacına ulaştığını göstermektedir.

Ayrıca ülkemizin de aralarında bulunduğu bir çok ülkede, özellikle ağrı kesicilerin (Metamizol/Novaljin) son günlerde, spazm gidericiler ile ayrı ayrı bileşikler olarak bile aynı kombinasyonda bulunmasının sakıncalı görüldüğü ve bu tür ruhsatların iptal edildiği göz önüne alındığında, sentezlediğimiz türevler özellikle bu sorunun çözümü açısından önemli ve gelecek için umut vericidir.

## VII. ÖZET

Birçok ülkede analjezik ve antispazmodik aktiviteyi aynı ilaç bileşiminde içeren farklı bileşikler kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda, Türkiyede dahil olmak üzere birçok ülkede, bu tür ilaçların birçoğunun lisansı, özellikle aynı kombinasyonda bulunan iki farklı maddenin beklenmedik ve ciddi yan etkilerinden dolayı iptal edilmiştir. Buna ek olarak, bu tür ilaçların analitik kontrolü için de bazı zorluklar vardır. Bu nedenlerden dolayı, biz tezde aynı bileşikte analjezik ve antispazmodik etki görülmesini sağlayan N-süstitüe-indol-2-karboksilik asit türevlerinin tasarım ve sentezini ve aynı zamanda bunların farmakolojik aktivitelerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızın sentez kısmında üç ayrı serideki 23 bileşiğin sentezini gerçekleştirdik. Bunlar ;

1-N-benzil türevleri

2-N-fenil türevleri

3-N-H türevleri

Bütün bileşiklerin yapısal aydınlatılması İTK, erime noktası, elementer analiz ve UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, Kütle spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin farmakolojik aktivitelerini araştırmak için; antispazmodik aktiviteleri, MAGNUS metodu kullanılarak kobaylarda gerçekleştirilmiştir ve bileşiklerin aktiviteleri Atropinle karşılaştırılmıştır. Test edilen bileşiklerin (S<sub>2</sub>, S<sub>2a</sub>, S<sub>2b</sub>) antispazmodik aktivite gösterdiği bulunmuş ve bunlar analjezik aktivite testleri için seçilmiştir. WRITHING metoduyla gerçekleştirilen analjezik aktivite test sonuçları göstermektedir ki indol halkasının birinci konumunda süstitüent içermeyen bileşikler (S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>), diğer serilerdeki bileşiklerden (S<sub>2a</sub>, S<sub>2a</sub>, S<sub>2b</sub>, S<sub>b2</sub>) daha iyi aktiviteye sahiptirler. Aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin metil halojenür tuzlarının, HCl tuzlarından daha az aktif olduğu bulunmuştur.

Son söz olarak söylenebilir ki ; sentezlenen bileşikler önemlidir ve analjezik ve antispazmodik aktiviteleri gelecek için umut vadetmektedir.

Anahtar kelimeler : İndol, Antispazmodik, Analjezik, Asetilkolin, Spektrum, İndometasin.



## VIII. SUMMARY

In many countries, different compounds are used in the same drug combination for their analgesic and antispasmodic activities. But in the recent years, in different countries including Turkey, most of the licenced of such drugs are being canceled, because of unexpected and severe side effects of their active ingredients which are appeared particularly when they are in the same combination. In addition to this, there are also some difficulties for analitical control of those drugs when they include more than one active compound.

For these reasons, in our thesis we have aimed to design and synthesis of N-substituted-indol-2-carboxylic acid derivatives, which would exhibite both analgesic and antispasmodic activities in the same compound The investigation of their pharmacological activities was also targeted to be done in the thesis' study.

In the synthesis part of our study, we have completed the synthesis of 23 compounds in three different series. Those are;

- 1-N-benzyl derivatives
- 2-N-phenyl derivatives
- 3-N-H derivatives

The structural elucidation of entire compounds were convinced by ITK, melting point and elementary analysis and UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, Mass spectroscopies were also used for this reason.

In order to search the pharmacological activities of synthetised compounds, the MAGNUS Method was performed for the antispasmodic activity by using guinea-pig ileum and the compounds were compared with Atropin.

The tested compounds ( $S_2$ ,  $S_{2a}$ ,  $S_{2b}$ ) were found promising for antispasmodic activity and they were also chosen for analgesic activity test. The results of analgesic activity tests, which was performed by WRITHING Method, indicate that; the compounds with no substituents at the first position of indole ring ( $S_1$ ,  $S_2$ ) have better activity than the other series of compounds ( $S_{2a}$ ,  $S_{a2}$ ,  $S_{2b}$ ,  $S_{b2}$ ), when they were

compared with Indomethacin. It was also determined that, the methyl halogenür salts of synthesised compounds were less active than the HCl salts.

For the last word, it can be said that ; the synthesised compounds are important and promising for the future with their analgesic and antispasmodic activities.

Keywords : Indole, Antispasmodic, Analgesic, Acetylcholine, Spectrum, Indomethacin.



## KAYNAKLAR

- 1) CALABRO, J.J., EHRILICH, G.E.: Introduction, Am.J.Med., 80, Suppl. 4B, 1-3, 1986.
- 2) HAMOR, G.H.: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Foye Principles of Medicinal Chemistry, Third Edition, Lea & Febiger, Pennsylvania, 1989.
- 3) WILLETTE, R.E. : The Anti-Inflammatory Analgesic, Wilson and Gisvold's Textbook of Organic and Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Ninth Edition, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 656-673,1991.
- 4) KAYAALP, O.: Parasempatolitik İlaçlar,Tıbbi Farmakoloji , Cilt 3, 6.Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1992.
- 5) OMMATY, R.: Vademecum'96, Modern İlaç Rehberi, 10.Baskı, Mıtsa Basımevi, Ankara, 1996.
- 6) REYNOLDS, J.E. : Martindale, the Extra Pharmacopeia, Thirtieth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1993.
- 7) LUNDSTAM, S., WAHLANDER, L., KRAL, J.G.: Treatment of Ureteral Colic by Prostaglandin Synthetase Inhibition with Diclofenac Sodium, Curr. Ther. Res., 28 (3), 355-358, 1980.
- 8) LUNDSTAM, S., IVARSSON, L., LINDBLAD, L., KRAL, J.G.: Treatment of Biliary Pain by Prostaglandin Synthetase Inhibition with Diclofenac Sodium, Curr.Ther.Res., 37 (3), 435-439, 1985.
- 9) LUNDSTAM, S.O.A., LEISSNER, K.H., WAHLANDER, L.A., KRAL, J.G.: Prostaglandin-Synthetase Inhibition with Diclofenac Sodium in Treatment of Renal Colic : Comparison with Use of A Narcotic Analgesic, The Lancet, May 15, 1096-1097, 1982.

- 10) MARTHAK, K.V., et al.: A Multi-Center Comparative Study of Diclofenac Sodium and Dipyrrone/Spasmolytic Combination and its Pharmacological Profiles, *Curr.Med.Res.Opin.*, 12 (6), 366-373, 1991.
- 11) SHEN, T.Y., et al.: Non-Steroid Antiinflammatory Agents, *J.Am.Chem.Soc.*, 85, 488-489, 1963.
- 12) SALLMANN, A.R.: The History of Diclofenac, *The American Journal of Medicine*, 80 (28,suppl 4B), 29-33, 1986.
- 13) SHEN, T.Y., SARETT, L.H.: Indolyl Aliphatic Acids, U.S. 3,271,416 (Cl.260-326.13), Sept.6, 1966, Ref : CA : 66 : 18668w, 1967.
- 14) SCHOEN, K., PACHTER, I.J.: Analgesic and Antitussive 1-amino-6-aryl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxoindoles, U.S., 3,503,990 (Cl.260-326.12, C07d), 31 Mar.1970, Ref : CA : 72, 132515t, 1970.
- 15) KURILO, G. N., et al.: Derivatives of 2-Carbethoxy -3-Aminoindole with Antiinflammatory Effect, *Otkrytiya, Izobret., Prom. Obratzsy, Tovarnye Znaki*, 1984, 23, 189, Ref : CA : 102, 24477m, 1985.
- 16) KING, F.D., et al.: Preparation of Heterocyclylcarboxylates and Analogs as 5-HT<sub>4</sub> Receptor Antagonists, *PCT.Int.Appl.WO 93 03,725*, (Cl. A61K, 31/445), 04 Mar 1993, Ref : CA : 119, 117124k, 1993.
- 17) KOGAN, N.A., et al.: Synthesis and Antiinflammatory Activity of 3-Benzylindole-2-Carboxylic Acid Derivatives, *Khim.-Farm.Zh.*, 1976, 10 (7), 41-44, Ref : CA : 86, 106289s, 1977.
- 18) WOLLF, T., et al.: Analgesic Treatment in Acute Myocardial Infarction, *Acta Med.Scand.*, 223, 423-430, 1988.
- 19) WERNER, L.H.: Diuretic and Uricosuric Agents, *Burger's Medicinal Chemistry*, Fourth Edition, Part III, John Wiley & Sons, San Francisco, 13-14, 1980.

- 20) BUCKLEY, M.M.T., BROGDEN, R.N. : Ketorolac A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential, *Drugs*, 39 (1), 86-109, 1990.
- 21) MANCA, P., et al. : Antispasmodic Activity of Tert-aminoalkyl derivatives of 3-Benzyl,3-Benzylaza and 3-Benzyl diazaquinoxalinones, *Il Farmaco*, 47 (4), 519-522, 1992.
- 22) SETNIKAR, I., RAVASI, M. T., DA RE, P.: Pharmacological Properties of Piperidinoethyl-3-Methylflavone-8-Carboxylate Hydrochloride, a Smooth-Muscle Relaxant, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 130, 356-362, 1960.
- 23) SPRUNG, W.D., KOBOW, M., SCHULZ, E.: Zur Synthese p-Substituierter DL-2-Phenylglycinoctylester, *Pharmazie*, 44 (8), 540-542, 1989.
- 24) COCOLAS, G.H. : Cholinergic-blocking Agents, Wilson and Giswold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Ninth Edition, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 465-505, 1991.
- 25) GEARIEN, J. E., MEDE, K. A.: Cholinergics, Anticholinesterases and Antispasmodics, Foye Principles of Medicinal Chemistry, Third Edition, Part III, Lea & Febiger, Pennsylvania, 322-347, 1989.
- 26) NACHMANSOHN, D., BERMAN, M.: Studies on Choline Acetylase III. on the Preparation of the Coenzyme and its Effect on the Enzyme, *J.Biol. Chem.*, 165, 551-563, 1946.
- 27) BROWN, J.H.: Atropin, Scopolamine, and Related Antimuscarinic Drugs, Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eighth Edition, Alfred Goodman Gilman, Pergamon Press, A.B.D., 150-165. 1990.
- 28) RAMA-SASTRY, B.V. : Anticholinergics : Antispasmodic and Antiülser Drugs, Burger's Medicinal Chemistry, Fourth Edition, Part III, John Wiley & Sons, San Francisco, 361-412, 1980.

- 29) WAELBROECK, M., et al.: Stereoselectivity of the Interaction of Muscarinic Antagonists with Their Receptors, TIPS, Dec.Suppl., 65-69, 1989.
- 30) DOODS, H.N., et al.: Selectivity of Muscarinic Antagonists in Radioligand and in Vivo Experiments for the Putative M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> and M<sub>3</sub> Receptors, J.Pharmacol.Exp.Ther., 242, 257, 1987.
- 31) BEBBINGTON, A., BRIMBLECOMBE, R.W.: Muscarinic Receptors in the Peripheral and Central Nervous Systems, Adv Drug Res., Cilt 2, 143-172, 1965.
- 32) ARIENS, E.J.: Receptor Theory and Structure-Action Relationships, Adv Drug Res., Cilt 3, 235-285, 1966.
- 33) CHIOU, C.Y., RAMA SASTRY, B.V.: Vascular Responses of Halogeno-Acetylcholines in the Dog, Arch.Int.Pharmacodyn., 181 (1), 94-108, 1969.
- 34) CHIOU, C.Y., RAMA SASTRY, B.V.: Cholinergic Activities of Halogeno-Acetylcholines, J.Pharmacol.and Exp.Ther., 172 (2), 351-366, 1970.
- 35) VON STOLL, A., JUCKER, E., LINDENMANN, A.: Über Synthesen Neuartiger Ester Aus Der 6-Alkoxy-Tropan-Reihe, Helv. Chim. Acta, 38(70), 571-584, 1955.
- 36) MOFFETT, R.B., ASPERGREN, B.D.: Antispasmodics. VIII. Scopolamine Derivatives, J.Am.Chem.Soc., 78, 3448-3453, 1956.
- 37) FOSTER, R., GOODFORD, P.J., ING, H.R.: Further New Tropine Derivatives, J.Chem. Soc. (London), 3575-3578, 1957.
- 38) SCARSELLI, V., CIGNARELLA, G., MAFFII, G.: Structural Changes and Anticholinergic Activity in a Class of Tropic and  $\alpha$ -Methyltropic Acid Derivatives, J.Med.Chem., 7, 237-238, 1964.
- 39) VON BERTHOLDT, H., PFLEGER, R., SCHULZ, W.: Über Azoniaspiro-Verbindungen, Arzneim.-Forsch. 17, 719-726, 1967.

- 40) VON BAUER, R., et al.: Über Wirkungsunterschiede von Atropin, Scopolamin und Einigen Ihrer Quartaren Derivate Nach Subcutaner und Enteraler Gabe Unter Besonderer Berücksichtigung des Scopolamin-n-butylbromides, *Arzneim.-Forsch.*, 18, 1132-1137, 1968.
- 41) ATKINSON, R.E., McRITCHIE, D.D., SHOER, L.F.: Parasympatholytic (Anticholinergic) Esters of the Isomeric 2-Tropanols. 1. Glycolates, *J. Med. Chem.*, 20 (12), 1612-1617, 1977.
- 42) ATKINSON, R.E., et al.: Parasympatholytic (Anticholinergic) Esters of the Isomeric 2-Tropanols. 2. Non-Glycolates, *J. Med. Chem.*, 26 (12), 1772-1775, 1983.
- 43) VON BANHOLZER, R., POOK, K.H.: Synthese von anticholinerg wirksamen N-Alkylnorscopolaminen und deren Quartarsalzen unter besonderer Berücksichtigung des Bronchospasmolytikums (-)-N-Ethylnorscopolamin-methobromid (Ba 253 BR), *Arzneim.-Forsch / Drug Res.* 35 (I), 217-228, 1985.
- 44) BANHOLZER, R., POOK, K.H., STIASNI, M.: Synthesis of the Bronchospasmolytic Agent Flutropium Bromide and of Some Homologous and Configuration Isomeric Compounds, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 36 (8), 1162-1166, 1986.
- 45) LU, M.C., et al.: Molecular Modification of Anticholinergics as Probes for Muscarinic Receptors. 2. Amino Esters of  $\alpha$ -Methyltropic Acid, *J. Med. Chem.*, 30 (2), 424-427, 1987.
- 46) FELDKAMP, R.F., FAUST, J.A.: Alkamine Esters of Phenyl-2-thienylacetic Acid and Phenyl-2-thienylglycolic Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 4012-4013, 1949.
- 47) LANDS, A.M.: An Investigation of the Molecular Configurations Favorable for Stimulation or Blockade of the Acetylcholine-esterative Receptors of Visceral Organs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 102, 219-236, 1951.

- 48) CUSIC, J.W., ROBINSON, R.A.: Autonomic Blocking Agents. II. Alkamine Esters and Their Quaternaries, *J.Org.Chem.*, 16, 1921-1930, 1951.
- 49) EHRENBERG, M.H., RAMP, J.A., BLANCHARD, E.W., TREVES, G.R.: Antispasmodic Activity of Basic Esters and Quaternary Derivatives of  $\beta$ -Hydroxy Acids, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 106, 141-156, 1952.
- 50) STERNBACH, L.H., KAISER, S.: Antispasmodics. III. Esters of Basic Bicyclic Alcohols and Their Quaternary Salts, *J.Am.Chem.Soc.*, 75, 6068-6069, 1953.
- 51) BIEL, J.H., et al.: Antispasmodics. II .Derivatives of N-Substituted-3-piperidols, *J.Am.Chem.Soc.*, 77, 2250-2255, 1955.
- 52) LANDS, A.M., LUDUENA, F.P.: An Experimental Investigation of the Cholinolytic Activity of Some New Synthetic Esters of Amino-Alcohols, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 117, 331-346, 1956.
- 53) KOCHHAR, M.M., BROWN, R.G., DELGADO, J.N.: Anticholinergic Heterocyclic Ketoximino-Ethers and -Esters, *J.Pharm.Sci.*, 54 (3), 393-398, 1965.
- 54) GROMER, S.K., et al.: Synthesis of Xanthoxime and Pyridine-3-aldoxime Esters and Ethers as Potential Anticholinergics, *J.Pharm.Sci.*, 57 (9), 1586-1590, 1968.
- 55) GHELARDONI, M., PESTELLINI, V.: Quaternary Salts of Substituted 2-Aminoethyl N-Benzoylaminobenzoate. A New Class of Smooth Muscle Relaxant Agents, *J.Med.Chem.*, 16 (9), 1063-1065, 1973.
- 56) FRIES, D.S., ANDRAKO, J.: Synthesis and Preliminary Pharmacological Activity of Aminoalkoxy Isosteres of Glycolate Ester Anticholinergics, *J.Med.Chem.*, 20 (10), 1250-1254, 1977.



- 57) EL SEBAI, A.I., SOLIMAN, R., GABR, M.: Synthesis of Substituted Aminobenzoate Quaternary Salts as Potent Antispasmodic Agents, *J.Pharm.Sci.*, 68 (3), 332-335, 1979.
- 58) BODOR, N.: Soft Drugs.3. A New Class of Anticholinergic Agents, *J.Med.Chem.*, 23 (5), 474-480, 1980.
- 59) SUGAI, S., HASEGAWA, Y., YOSHIDA, S., AKABOSHI, S.: Studies on Spasmolytics. II. Synthesis and Anticholinergic Activities of 4-Acyloxy-1-alkyl-1-(1,3-dioxolano-4-ylmethyl) piperidinium Compounds, *Chem.Pharm.Bull.*, 32 (3), 977-985, 1984.
- 60) NARUTO, S., et al.: Synthesis and Spasmolytic Activity of Aminoalkyl 2-Substituted 2-(1,2-benzisoxazol-3-yl) acetates, *Chem.Pharm.Bull.*, 35 (5), 2095-2100, 1987.
- 61) FROMHERZ, K.: Die Parasympathisch Hemmenden Nervenendwirkungen Atropinartig Gebauter Verbindungen, *Arch.Exp.Pathol.Pharmakol.*, 173, 86-128, 1933.
- 62) GRAHAM, J.D.P., LAZARUS, S.: The Action of the Synthetic Antispasmodics, "Trasentin" and "Trasentin-6H", *J.Pharm.Exp.Ther.*, 69, 331-340, 1940.
- 63) BLICKE, F.F., MAXWELL, C.E.: Synthetic Mydriatics. II., *J.Am.Chem.Soc.*, 431-433, 1942.
- 64) BURTNER, R.R.: Basic Esters of Some Arylacetics Acids, *J.Am.Chem.Soc.*, 65, 262-267, 1943.
- 65) FORD-MOORE, A.H., ING, H.R.: Synthetic Mydriatics, *J.Chem.Soc. (London)*, 55-60, 1947.
- 66) VON FLEICH, A., FORMANEK, K., HABICHT, E., WEIS, W.: Über Einige Spasmolytica vom Estertypus, *Arzneim.-Forsch.*, 11, 1119-1126, 1961.

- 67) KAMETANI, T., et al.: Antispasmodic Agents. 1. Syntheses and Pharmacological Activity of Aminoalkyl 3-Substituted Phenylacetates, *J.Med.Chem.*, 14 (1), 72-75, 1971.
- 68) OROSHNIK, W., SOLDATI, G.: Synthesis of Anticholinergic Agents : N-Methyl-4-piperidinyll  $\alpha$ -Benzoyloxy- $\alpha$ -cyclopentylphenylacetate Salts, *J.Pharm.Sci.*, 67 (5), 701-702, 1978.
- 69) LU, M.C., et al.: Molecular Modification of Anticholinergics as Probes for Muscarinic Receptors. 1. Amino Esters of  $\alpha$ -Substituted Phenylacetic Acid and Related Analogues., *J.Med.Chem.*, 30 (2), 273-278, 1987.
- 70) CARROLL, F.I., et al.: Synthesis and Muscarinic Receptor Activity of Ester Derivatives of 2-Substituted 2-Azabicyclo [2.2.1] heptan-5-ol and 6-ol, *J.Med.Chem.*, 35 (12), 2184-2191, 1992.
- 71) STERNBACH, D.D., ABOOD, L.G., HOSS, W.: A Benzylate Ester of Pyrrolizidine and its Stereochemical Relationship to Other Psychotomimetic Glycolates, *Life Sciences*, 14 (9), 1847-1856, 1974.
- 72) LANDS, A.M., NASH, V.L., HOOPER, K.Z.: The Relationship Between Chemical Structure and Spasmolytic Action of Some New Anticholinergic Esters, *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 86, 129-137, 1946.
- 73) LANDS, A.M., HOPPE, J.O., LEWIS, J.R., ANANENKO, E.: Pharmacologic Action of Basic Esters of p-Xenylacetic and p-Xenylglycolic Acid. New Antispasmodic Drugs, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 100,19-26, 1950.
- 74) BIEL, J.H., FRIEDMAN, H.L., LEISER, H.A., SPRENGELER, E.P.: Antispasmodics. I .Substituted Acetic Acid Esters of 1-Alkyl-3-hydroxypiperidine, *J.Am.Chem.Soc.*, 74, 1485-1488, 1952.
- 75) BLICKE, F.F., GRIER, N.: Antispasmodics. V. *J.Am.Chem.Soc.*, 65, 1725-1728, 1943.

- 76) BLICKE, F.F., TSAO, M.U.: Antispasmodics. VII. J.Am.Chem.Soc., 66, 1645-1648, 1944.
- 77) BLICKE, F.F., FAUST, J.A., RAFFELSON, H.: Antispasmodics. XVII.  $\beta$ -Diethylaminoethyl Esters of Substituted Acetic and Glycidic Acids, J.Am.Chem.Soc., 76, 3161-3163, 1954.
- 78) BLICKE, F.F., BIEL, J.H.: Antispasmodics. XVIII. Diphenylacetates and p-Aminobenzoates of Basic Alkoxyalkanols, J.Am.Chem.Soc., 76, 3163-3166, 1954.
- 79) BOUSQUET, E., et al.: Sali Quaternari Di Aminoetil-p-Aminobenzoati E Aminoetil-p-Aminobenzamidi Sintesi E Attivita Farmacologica, Il Farmaco (Ed.Sci.), 39 (1), 3-15, 1984.
- 80) TILFORD, C.H., VAN CAMPEN, M.G., SHELTON, R.S.: Aminoesters of Substituted Alicyclic Carboxylic Acids, J.Am.Chem.Soc., 69, 2902-2907, 1947.
- 81) VON STACH, K., DOLD, O.: Neue Zentral Wirksame, Basishe Ester, Arzneim.-Forsch., 15 (8), 856-857, 1965.
- 82) BURCH, A.H., WHITE, R.E., WRITH, G.C., GOLDENBERG, M.M.: Phenylfurans IV : Spasmolytic 3-Diethylamino-2,2-(dimethyl)propyl Esters of 5-Substituted Phenyl-2-furancarboxylic Acids, J.Pharm.Sci., 69 (1), 107-110, 1980.
- 83) RYAN, C.W., AINSWORTH, C.: Synthesis and Anticholinergic Activity of Ester Derivatives of Substituted 2-Pyrrolidinols, J.Org.Chem., 27, 2901-2905, 1962.
- 84) BUEHLER, C.A., THAMES, S.F.: Physiologically Active Compounds. VI. Cyclic Amino Thiolesters of Substituted Chloroacetic, Benzilic and Glycolic Acids, J.Med.Chem., 8, 643-647, 1965.
- 85) MAJEWSKI, R.F., et al.: Anticholinergic Agents. Esters of 4-Dialkyl-(or 4-Polymethylene-)amino-2-butynols, J.Med.Chem., 8, 719-720, 1965.

- 86) BLICKE, F.F., FELDKAMP, R.F.: Antispasmodics. VI, J.Am.Chem.Soc., 66, 1087-1091, 1944.
- 87) CHRISTOVA, K., DANTSCHEV, D., RAINOVA, L., STANEVA, D.: Aroylester des cis- und trans -2 -Dimethylamino -3- hydroxy -5,8- dimethoxy -1,2,3,4-tetrahydro naphthalins, Arch.Pharm. 315 (82), 797-801, 1981.
- 88) KANAO, M., et al.: Spasmolytic Agents. 2. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphtylamine Derivatives, J.Med.Chem., 25 (11), 1358-1363, 1982.
- 89) KANAO, M. et al.: Spasmolytic Agents. I. Aminoalcohol Esters having a Phenylethylamine-Like Moiety, Chem.Pharm.Bull., 30 (1), 180-188, 1982.
- 90) VITTORIO, F., et al.: Ricerche Su Derivati Alchilici ed Arilici Della Isochinolina, Il Farmaco(Ed.Sci.), 39 (3), 217-228, 1984.
- 91) VON SATZINGER, G., STOSS, P.: N-Dialkylaminoalkyl-S,S-diphenyl-sulfoximine, Eine Neue Verbindungsklasse mit Spasmolytischen Eigenschaften, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 20 (9), 1214-1217, 1970.
- 92) ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., ERTAN, M., SUNAL, R.: Synthesis of Some Substituted Carbamodithioic Acid Esters and Their Anticholinergic Properties, Arch.Pharm., 321, 859-861, 1988.
- 93) RUSSO, F., SANTAGATI, N.A., VENTURINI, R., SPAMPINATO, S.: Synthesis and Pharmacological Activity of 2-Alkylthio Substituted Thieno [2,3-d] pyrimidin-4-one and 5H-pyrimido [5,4-b] indol-4-on, Pharmazie 45 (7), 493-495, 1990.
- 94) ŞAFAK, C., et al.: Synthesis and Pharmacology of Some New Carbamodithioic Acid Esters, Arzneim.-Forsch (Drug Res.), 42 (2), 123-126, 1992.
- 95) SHAH, V.P., KETCHAM, R.: Synthesis and Biological Evaluation of Substituted  $\beta$ -Dimethylaminoethyl  $\alpha$ -Phenyl-cis- and -trans-cinnamates, J.Med.Chem., 7, 614-619, 1964.

- 96) BARLOW, R.B., BURSTON, K.N., VIS, A.: Three Types of Muscarinic Receptors, *Br.J.Pharmacol.*, 68, 141P-142P, 1980.
- 97) FUKUDA, K., et al.: Molecular Distinction Between Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtypes, *Nature*, 327 (18), 623-625, 1987.
- 98) SJÖ, P., AASEN, A.J.: Anticholinergic Agents 4. Stereocontrolled Synthesis of Fluorinated Acetylcholine Antagonists : Syntheses of the Two 1-Cyclohexyl-1-(4-fluorophenyl)-3-piperidyl-1-propanols and Their Methiodides, *Acta Chemica Scandinavica*, 47, 1019-1024, 1993.
- 99) CAPPELLO, B., et al.: Synthesis and Muscarinic Receptor Binding Profiles of Antagonist Benzotriazole Derivatives, *Il Farmaco*, 48 (7), 907-918, 1993.
- 100) DELMENDO, R.E., MICHEL, A.D., WHITING, R.L.: Affinity of Muscarinic Receptor Antagonists for Three Putative Muscarinic Receptor Binding Sites, *Br.J.Pharmacol.*, 96, 457-464, 1989.
- 101) BRUNNER, F.: Subclassification of Atrial and Intestinal Muscarinic Receptors of the Rat-Direct Binding Studies with Agonists and Antagonists, *Br.J.Pharmacol.*, 97, 572-578, 1989.
- 102) DÖRJE, F., et al.: Antagonists Binding Profiles of Five Cloned Human Muscarinic Receptor Subtypes, *J.Pharmacol.and Exp.Ther.*, 256 (2), 727-733, 1991.
- 103) VARGAS, H.M., PECHNICK, R.N.: Binding Affinity and Antimuscarinic Activity of  $\sigma$  and Phencyclidine Receptor Ligands, *Eur.J.Pharmacol.*, 195, 151-156, 1991.
- 104) QUAGLIA, W., et al.: Structure-Activity Relationships Among Methoctramine-Related Polymethylene Tetraamines, *Il Farmaco*, 46 (3), 417-434, 1991.

- 105) COHEN, V.I., GIBSON, R.E., REBA, R.C.: Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Muscarinic Antagonists, *J.Pharm.Sci.*, 76 (10), 848-850, 1987.
- 106) MELCHIORRE, C., et al.: Structure-Activity Relationships Among Methoctramine-Related Polymethylene Tetraamines. Chain-Length and Substituent Effects on M-2 Muscarinic Receptor Blocking Activity, *J.Med.Chem.*, 32 (1), 79-84, 1989.
- 107) ENGEL, W.W., EBERLEIN, W.G., MIHM, G., HAMMER, R., TRUMMLITZ, G.: Tricyclic Compounds as Selective Muscarinic Receptor Antagonists.3.Structure-Selectivity Relationships in a Series of Cardioselective ( $M_2$ ) Antimuscarinics, *J.Med.Chem.*, 32 (8), 1718-1724, 1989.
- 108) HIRSCHOWITZ, B.I., FONG, J., MOLINA, E.: Effects of Pirenzepine and Atropine on Vagal and Cholinergic Gastric Secretion and Gastrin Release and on Heart Rate in the Dog, *J.Pharmacol.and Exp.Ther.*, 225 (2), 263-268, 1983.
- 109) SCOTT, T., McMAHON, K.K.: Antagonists and Agonists Interactions with the Muscarinic Receptor of the Rat Large Airways, *J.Pharmacol.and Exp.Ther.*, 247 (1), 136-142, 1988.
- 110) EBERLEIN, W.G., ENGEL, W.W., TRUMMLITZ, G., SCHMIDT, G., HAMMER, R.: Tricyclic Compounds as Selective Antimuscarinics. 2. Structure-Activity Relationships of  $M_1$ -Selective Antimuscarinics Related to Pirenzepine, *J.Med.Chem.*, 31 (6), 1169-1174, 1988.
- 111) EBERLEIN, W.G., et al.: Structure-Activity Relationships and Pharmacological Profile of Selective Tricyclic Antimuscarinics, *TIPS, Suppl.1*, 50-54, 1989.
- 112) ZWAGEMAKERS, J.M.A., CLAASSEN, V.: Pharmacology of Secoverine, a New Spasmolytic Agent with Specific Antimuscarinic Properties, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 30 (9), 1517-1526, 1980.

- 113) DAVISON, J.S., GREENWOOD, B., NAJAFI-FARASHAH, A., READ, N.W.: The Effects of Atropine and Secoverine on Gastric Secretion and Motility in the Mouse Isolated Stomach, *Br.J.Pharmac.*, 79, 525-529, 1983.
- 114) BROWN, D.A., FORWARD, A., MARSH, S.: Antagonist Discrimination Between Ganglionic and Ileal Muscarinic Receptors, *Br.J.Pharmac.*, 71, 362-364, 1980.
- 115) NILVEBRANT, L., SPARF, B.: Receptor Binding Profiles of Some Selective Muscarinic Antagonists, *Eur.J.Pharmacol.*, 151, 83-96, 1988.
- 116) BARLOW, R.B., SHEPHERD, M.K., TYDEMAN, H., VEALE, M.A.: The Affinity of Some Acetylenic Analogues of 4-DAMP Methobromide for Muscarinic Receptors in Guinea-pig Ileum and Atria, *Br.J.Pharmacol.* 94, 947-951, 1988.
- 117) LONG, J.P., LUDUENA, F.P., TULLAR, B.F., LANDS, A.M.: Stereochemical Factors Involved in Cholinolytic Activity, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 117, 29-38, 1956.
- 118) COLEMAN, R.A.: Structure-Activity Relationships of Cholinergic Agonists and Antagonists, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol III, BPCC Hazell Books Ltd., England, 448-491, 1990.
- 119) PFEIFFER, C.C.: Nature and Spatial Relationship of the Prosthetic Chemical Groups Required for Maximal Muscarinic Action, *Science*, 107 (23), 94-96, 1948.
- 120) ING, H.R.: Comments and Communications, 109 (11), *Science*, 264-266, 1949.
- 121) LUDUENA, F.P., LANDS, A.M.: An Investigation of the Pharmacological Actions of Three Potent Antispasmodic Compounds and Their Corresponding Metho-Salts, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 110, 282-292, 1954.
- 122) SCHUELER, F.W.: The Statistical Nature of the Intramolecular Distance Factor of the Muscarinic Moiety, *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 93, 417-426, 1953.

- 123) MOUNTER, L.A., WHITTAKER, V.P.: The Esterases of Horse Blood, *Biochem. J.*, 47, 525-530, 1950.
- 124) LONG, J.P., LANDS, A.M.: The Influence of Various Spatial Groups on Cholinolytic Activity, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 120, 46-51, 1957.
- 125) NILSSON, B.J., VARGAS, H.M., RINGDAHL, B., HACKSELL, U.: Phenyl-Substituted Analogues of Oxotremorine as Muscarinic Antagonists, *J.Med.Chem.*, 35 (2), 285-294, 1992.
- 126) SUGAI, S., et al.: Studies Spasmolytics. I. Synthesis and Spasmolytic Activities of 4-Acyloxy-1-(1,3-dioxolan-4-ylmethyl)piperidines, *Chem.Pharm.Bull.*, 32 (3), 967-976, 1984.
- 127) BANERJEE, S., LIEN, E.J.: Quantitative Correlations and Reexamination of the Importance of Hydrofobic and Steric Factors in Anticholinergic Drug Receptor Interactions, *Pharm.Res.*, 7 (7), 746-750, 1990.
- 128) VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, E.G., JANSSEN, P., JONGH, D.K.: Substituted Phenylpropylamines III. Anticholinergic Activity of Quaternary Ammonium Bases Derived from R55 (2,2-diphenyl-4-diisopropylamino-butyramide), *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 103, 120-128, 1955.
- 129) KRAPCHO, J., TURK, C.F., PRIBYL, E.J.: Antispasmodics. I. Basic Amides of Benzilic Acid, *J.Am.Chem.Soc.*, 77 (5), 3632-3634, 1955.
- 130) MOFFETT, R.B., ASPERGEN, B.D.: Antispasmodics. X.  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl- $\gamma$ -amino Amides, *J.Am.Chem.Soc.*, 79, 4451-4457, 1957.
- 131) SUGAI, S., et al.: Studies on Spasmolytics. III. Synthesis and Anticholinergic Activity of 4-Acyloxy-1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)piperidines and Their Quaternary Salts, *Chem.Pharm.Bull.*, 32 (3), 1126-1134, 1984.



- 132) LANDS, A.M., LUDUENA, F.P.: The Cholinolytic Action of Substituted Dialkylaminoalkanes and Dialkylaminoalkanols, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 116, 177-190, 1956.
- 133) YOSHIDA, S., et al.: Structure-Activity Relationship of 3- and 4-Acyloxy-1-(1,3-dioxolan-4-ylmethyl)piperidine Derivatives, *Chem.Pharm.Bull.*, 33 (2), 818-822, 1985.
- 134) KAYAALP, O.: Narkotik Olmayan Analjezikler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 6.baskı, Feryal Matbaacılık, 2035-2097, 1992.
- 135) ROTHERMICH, N.O.: Antiinflammatory Therapy : Pre-Indomethacin, *Semin. Arth.and Rheum.*, 12 (2), 81-84, 1982.
- 136) SHEN, T.Y.: Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, *Burger's Medicinal Chemistry*, John Wiley and Sons, San Francisco, 1205-1316, 1980.
- 137) HUNSKAAR, S., HOLE, K.: The Formalin Test in Mice : Dissociation Between Inflammatory and Non-inflammatory Pain, *Pain*, 30, 103-114, 1987.
- 138) KRAL, J.G.: Analgesic Effects of Prostaglandin Synthesis Inhibition by Diclofenac Sodium., *Semin.Arth.and Rheum.*, 15 (2), 93-98, 1985.
- 139) OKUYAMA, S., AIHARA, H.: The Mode of Action of Analgesic Drugs in Adjuvant Arthritic Rats as an Experimental Model of Chronic Inflammatory Pain: Possible Central Analgesic Action of Acidic Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs., *Japan J.Pharmacol.*, 35, 95-103, 1984.
- 140) OKUYAMA, S. et al.: Copper Complexes of Non-steroidal Antiinflammatory Agents : Analgesic Activity and Possible Opioid Receptor Activation, *Agents and Actions*, 21 (1/2), 130-144, 1987.
- 141) BROMM, B., RUNDSHAGEN, B.I., SCHAREIN, E.: Central Analgesic Effects of Acetylsalicylic Acid in Healthy Men, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 41 (11), 1123-1129, 1991.

- 142) KUEHL, F.A.: Prostaglandin Research : Clinical Implications, Semin. Arth.and Rheum., 12 (2), 119-125, 1982.
- 143) HIGGS, G.A., MONCADA, S., VANE, J.R.: Eicosanoids in Inflammation, Annals of Clinical Research, 16, 287-299, 1984.
- 144) SALMON, J.A., HIGGS, G.A.: Prostaglandins and Leukotriens as Inflammatory Mediators, Br.Med.Bull., 43 (2), 285-296, 1987.
- 145) CAMPBELL, W.B.: Lipid-Derived Autacoids : Eicosanoids and Platelet-Activating Factor, Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eighth Edition, Alfred Goodman Gilman, Pergamon Press, USA, 600, 1990.
- 146) DÖKMECİ, İ.: Eikozanoidler, Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, Nobel tıp Kitabevi, İstanbul, 587, 1992.
- 147) KAYAALP, O.: Prostaglandinler ve Diğer Prostanoidler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 3, 6.baskı, Feryal Matbaacılık, 2586, 1993.
- 148) DERAEDT, R., JOUQUEY, S., DELEVALLEE, F., FLAHAUT, M.: Release of Prostaglandins E and F in An Allergic Reaction and its Inhibition, Eur.J.Pharmacol., 61, 17-24, 1980.
- 149) WHITTLE, B.J.R., MONCADA, S.: Pharmacological Interactions Between-Prostacyclin and Thromboxanes, 238, 1983.
- 150) WILLIAMS, T.J.: Interaction Between Prostaglandins, Leukotriens and Other Mediators of Inflammation, Br. Med.Bull., 39 (3), 239-242, 1983.
- 151) LEWIS, G.P.: Immunoregulatory Activity of Metabolites of Arachidonic Acid and Their Role in Inflammation, Br.Med.Bull., 39 (3), 243-248, 1983.

- 152) KU, E.C., LEE, W., KOTHARI, H.V., SCHOLER, D.W.: Effects of Diclofenac Sodium on the Arachidonic Acid Cascade, *The American Journal of Medicine*, 80 (suppl 4B), 18-22, 1986.
- 153) COLEMAN, R.A.: *Comprehensive Medicinal Chemistry, Pathophysiological Actions of Prostanoids*, Vol III, BPCCL Hazell Books Ltd, England, 695-714, 1990.
- 154) FERREIRA, S.H., MONCADA, S., VANE, J.R.: Prostaglandins and the Mechanism of Analgesia Produced by Aspirin-like Drugs, *Br.J.Pharmac.*, 49, 86-97, 1973.
- 155) MONCADA, S., FERREIRA, S.H., VANE, J.R.: Prostaglandins, Aspirin-Like Drugs and the Oedema of Inflammation, *Nature*, 246 (23), 217-219, 1973.
- 156) ZIEL, R., KRUPP, P.: The Significance of Inhibition of Prostaglandin Synthesis in the Selection of Non-Steroidal Anti-inflammatory Agents, *Int.J.Clin.Pharmacol.*, 12 (1/2), 186-191, 1975.
- 157) SAEED, S.A., et al.: Endogenous Inhibitor of Prostaglandin Synthetase, *Nature*, 270 (3), 32-36, 1977.
- 158) FERREIRA, S.H., NAKAMURO, M., DE ABREU CASTRO, M.S.: The Hyperalgesic Effects of Prostacyclin and Prostaglandin E<sub>2</sub>, *Prostaglandins*, 16 (1), 31-37, 1978.
- 159) NICKANDER, R., McMAHON, F.G., RIDOLFO, A.S.: Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents, *Ann.Rev.Pharmacol. Toxicol.*, 19, 469-490, 1979.
- 160) KOCH-WESER, J., SIMON, L.S., MILLS, J.A.: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, *The New England Journal of Medicine*, 302 (21), 1179-1185, 1980.
- 161) HIGGS, G.A., VANE, J.R.: Inhibition of Cyclo-oxygenase and Lipooxygenase, *Br.Med.Bull.*, 39 (3), 265-270, 1983.

- 162) BRUNE, K.: Prostaglandins and the Mode of Action of Antipyretic Analgesic Drugs, *The American Journal of Medicine*, 14, 19-23, 1983.
- 163) HORIGUCHI, S., UENO, R., HYODO, M., HAYAISHI, O.: Alterations in Nociception After Intracisternal Administration of Prostaglandin D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> or F<sub>2α</sub> to Conscious Mice, *Eur.J.Pharmacol.*, 122, 173-179, 1986.
- 164) INSEL, P.A.: Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Agents ; Drugs Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout, Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eight Edition, Pergamon Press, A.B.D., 638-681, 1990.
- 165) WEISSMANN, G.: The Actions of NSAIDs, *Hospital Practice*, 15, 60-76, 1991.
- 166) MIKAMI, T., MIYASAKI, K.: The Potentiating Effects of Prostaglandins on Bradykinin-induced Pain and the Effects of Various Analgesic Drugs on Prostaglandin E<sub>1</sub>-Potentiated Pain in Rats, *J.Pharm.Pharmacol.*, 31, 856-857, 1979.
- 167) JUAN, H., LEMBECK, F.: Prostaglandin F<sub>2α</sub> Reduced the Algesic Effect of Bradykinin By Antagonizing the Pain Enhancing Action of Endogenously Released Prostaglandin E, *Br.J.Pharmac.*, 59, 385-391, 1977.
- 168) BLANE, G.F.: Blockade of Bradykinin-Induced Nociception in the Rat as a Test for Analgesic Drugs with Particular Reference to Morphine Antagonists, *J.Pharm.Pharmacol.*, 19, 367-373, 1967.
- 169) JUAN, H., SEEWANN, S.: Selective Reduction by Some Vasodilators and the Prostaglandin Antagonist SC-19220 of a Response to the Algesic Effect of Bradykinin, *Eur.J.Pharmacol.*, 65, 267-278, 1980.
- 170) HERMANS, P.E.: Bacterial Infection and Antipyretic Therapy, *JAMA*, 253 : 3166, 1985.

- 171) DAY, R.O.: Mode of Action of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, *The Medical Journal of Australia*, 148 (15), 195-199, 1988.
- 172) VANE, J.R.: Prostaglandins as Potentiators of Increased Vascular Permeability in Inflammation, *Nature*, 246 (23), 215-216, 1973.
- 173) KUEHL, F.A., EGAN, R.W.: Prostaglandins, Arachidonic Acid, and Inflammation, *Science*, 210 (28), 978-984, 1980.
- 174) BLACKWELL, G.J., FLOWER, R.J.: Inhibition of Phospholipase, *Br.Med.Bull.*, 39(3), 260-264, 1983.
- 175) MALMSTEN, C.L.: Prostaglandins, Thromboxanes, and Leukotrienes in Inflammation, *Sem.Arth.and Rheum.*, 15 (2), 29-35, 1985.
- 176) FLOWER, R.J.: Drugs Which Inhibit Prostaglandin Biosynthesis, *Pharmacol. Reviews*, 26 (1), 33-66, 1974.
- 177) BAKHLE, Y.S.: Synthesis and Catabolism of Cyclo-Oxygenase Products, *Br.Med. Bull.*, 39 (3), 214-218, 1983.
- 178) TAYLOR, G.W., MORRIS, H.R.: Lipoxygenase Pathways, *Br.Med.Bull.*, 39 (3), 219-222, 1983.
- 179) AHNFELT-RØNNE, ARRIGONI-MARTELLI, E.: Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents on Arachidonic Acid Metabolism, *Advances in Inflammation Research*, 8, 83-112, 1984.
- 180) MALMSTEN, C.L.: Prostaglandins, Thromboxanes, and Leukotriens in Inflammation, *The American Journal of Medicine*, 80 (28), 11-17, 1986.
- 181) VANE, J.R., BOTTING, R.M.: New Insights into the Mode of Action of Anti-inflammatory Drugs, *Inflamm.Res.*, 44, 1-10, 1995.

- 182) CLOSA, D., et al.: A Bradykinin Antagonists Inhibited Nitric Oxide Generation and Thromboxane Biosynthesis in Acute Pancreatitis, *Prostaglandins*, 49, 285-294, 1995.
- 183) WINTER, C.A.: The Search for Antiinflammatory Activity, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 12 (2), 85-87, 1982.
- 184) BLACKHAM, A., NORRIS, A.A., WOODS, F.A.M.: Models for Evaluating the Anti-inflammatory Effects of Inhibitors of Arachidonic Acid Metabolism, *J.Pharm.Pharmacol*, 37, 787-793, 1985.
- 185) VANE, J.: The Evolution of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Their Mechanisms of Action, *Drugs*, 33 (Suppl.1), 18-27, 1987.
- 186) OATES, J.A., et al.: Clinical Implications of Prostaglandin and Thromboxane A<sub>2</sub> Formation, *The New England Journal of Medicine*, 319 (11), 689-698, 1988.
- 187) VANE, J.R., BOTTING, R.M.: The Mode of Action of Anti-Inflammatory Drugs, *Postgrad.Med.J.*, 66 (suppl.4), S2-S17, 1990.
- 188) PESKAR, B.M., TRAUTMANN, M., NOWAK, P., PESKAR, B.A.: Release of 15-Hydroxy-5,8,11,13-Eicosatetraenoic Acid and Cysteinyl-leukotrienes in Carregeenin-Induced Inflammation : Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, *Agents and Actions*, 33 (3/4), 240-246, 1991.
- 189) GOODWIN, J.S.: Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, *The American Journal of Medicine*, 13, 57-64, 1984.
- 190) LANDS, W.E.M.: Mechanisms of Action of Antiinflammatory Drugs, *Advances in Drug Research*, 14, 147-164, 1985.
- 191) MEADE, E.A., SMITH, W.L., DE WITT, D.L.: Differential Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase) Isozymes by Aspirin and Other Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs, *The Journal of Biol.Chem.*, 268 (9), 6610-6614, 1993.

- 192) LANEUVILLE, O., et al.: Differential Inhibition of Human Prostaglandin Endoperoxide H Synthases-1 and -2 by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, *The J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 271 : 927-934, 1994.
- 193) HUGHES, I.E., SALWAY, J.G.: Prostaglandins as Regulators of Bradykinin Responses, *J.Pharm.Pharmacol.*, 25, 747-748, 1973.
- 194) BRANDT, K.D.: The Mechanism of Action of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, *J.Rheum.*, 18 (Suppl.27), 120-121, 1991.
- 195) TWOMEY, B.M. DALE, M.M.: Cyclooxygenase-Independent Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Neutrophil Respiratory Burst, *Biochem.Pharmacol.*, 43 (3), 413-418, 1992.
- 196) FUTAKI, N., et al.: A New Test for Evaluating Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Vitro : Inhibition of Prostaglandin E<sub>2</sub> Production in Minced Intestinal Tissue, *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 316, 114-123, 1992.
- 197) CRYER, B., FELDMAN, M.: Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Endogenous Gastrointestinal Prostaglandins and Therapeutic Strategies for Prevention and Treatment of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Damage, *Arch.Intern.Med.*, 152, 1145-1155, 1992
- 198) MION, F., CUBER, J.C., MINAIRE, Y., CHAYVIALLE, J.A.: Short Term Effects of Indomethacin on Rat Small Intestinal Permeability. Role of Eicosanoids and Platelet Activating Factor, *Gut*, 35, 490-495, 1994.
- 199) VENUTI, M.C., et al.: Synthesis and Biological Evaluation of  $\Omega$ -(N,N,N,-Trialkylammonium) alkyl Esters and Thioesters of Carboxylic Acid Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, *Pharmaceutical Research*, 6 (10), 867-873, 1989.
- 200) SHANBHAG, V.R., et al.: Ester and Amide Prodrugs of Ibuprofen and Naproxen: Synthesis, Anti-inflammatory Activity, and Gastrointestinal Toxicity, *J.Pharm.Sci.*, 81 (2), 149-154, 1992.

- 201) UEDA, I., et al.: Design, Synthesis and Antiinflammatory Activity of a New Indomethacin Ester. 2-[N-[3,{3-(piperidinomethyl)phenoxy}propyl]carbamoyl methylthio]ethyl 1-(p-Chlorobenzoyl)- 5-methoxy-2-methyl- indole-3-acetate, Chem.Pharm.Bull., 39 (3), 679-684, 1991.
- 202) KETTLE, A.J., WINTERBOURN, C.C.: Mechanism of Inhibition of Myeloperoxidase by Anti-Inflammatory Drugs, Biochem.Pharmacol., 41 (10), 1485-1492, 1991.
- 203) GUND, P., JENSEN, N.P.: Nonsteroidal Antiinflammatory and Antiarthritic Drugs, Quantitative Structure Activity Relationships of Drugs, Academic Press, USA, 285-327, 1983.
- 204) SHEN, T.Y., WINTER, C.A.: Chemical and Biological Studies on Indomethacin, Sulindac and Their Analogs, Advanced in Drug Research, 12, 89-245, 1977.
- 205) GUND, P., SHEN, T.Y.: A Model for the Prostaglandin Synthetase Cyclooxygenation Site and its Inhibition by Antiinflammatory Arylacetic Acids, J.Med.Chem., 20 (9), 1146-1152, 1977.
- 206) SHEN, T.Y.: The Discovery of Indomethacin and the Proliferation of NSAIDs, Sem.Arth.and Rheum., 12 (2), 89-93, 1982.
- 207) WINTER, C.A., RISLEY, E.A., NUSS, G.W.: Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of Indomethacin, 1-(p-Chlorobenzoyl)-5-Methoxy-2-Methyl-Indole-3-Acetic Acid, J.Pharmacol.Exp.Ther., 141, 369-376, 1963.
- 208) HART, C.B., RHYMER, A.R., MIOLA, S.R.: Indocin SR (Indomethacin, MSD) in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis, Semin.Arthrit.and Rheum., 12 (2), 147-151, 1982.
- 209) VAN KOLFSCHOTEN, A.A., HAGELEN, F., HILLEN, F.C., VAN NOORDWIJK, J.: The Influence of Paracetamol on the Anti-Inflammatory, the Anti-pyretic and



the Analgesic Activity of Indomethacin, *Arch.Int.Pharmacodyn*, 265, 55-60, 1983.

- 210) ENGERVALL, P., BJÖRKHOLM, M., GRIMFORS, G., HOLM, G.: Antipyretic Effect of Indomethacin in Malignant Lymphoma, *Acta Med.Scand.*, 219, 501-505, 1986.
- 211) REASBECK, P.G., RICE, M.L., REASBECK, J.C.: Double-Blind Controlled Trial of Indomethacin as an Adjunct to Narcotic Analgesia after Major Abdominal Surgery, *The Lancet*, 17, 115-117, 1982.
- 212) PAVY, T., MEDLEY, C., MURPHY, D.F.: Effect of Indomethacin on Pain Relief After Thoracotomy, *Br.J.Anesthesia*, 65, 624-627, 1990.
- 213) HU, X.H., TANG, H.W., LI, Q.S., HUANG, X.F.: Central Mechanism of Indomethacin Analgesia, *Eur.J.Pharmacol.*, 263, 53-57, 1994.
- 214) TAIWO, Y., LEVINE, J.D.: Indomethacin Blocks Central Nociceptive Effects of  $PGF_{2\alpha}$ , *Brain Research*, 373, 81-84, 1986.
- 215) KREFT, A., et al.: Structure-Activity Relationships Leading to WAY-121,520, A Tris Aryl-Type, Indomethacin-Based, Phospholipase  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>)/Leukotriene Biosynthesis Inhibitor, *Agents Actions*, 39, C33-C35, 1993.
- 216) LOBO, I.B., HOULT, J.R.S.: Groups I, II and III Extracellular Phospholipases  $A_2$ : Selective Inhibition of Group II Enzymes by Indomethacin but not other NSAIDs., *Agents Actions*, 41, 111-113, 1994.
- 217) HIGGS, E.A., MONCADA, S., VANE, J.R.: Inflammatory Effects of Prostacyclin ( $PGI_2$ ) and 6-Oxo- $PGF_{1\alpha}$  in the Rat Paw, *Prostaglandins*, 16 (2), 153-162, 1978.
- 218) TALBOTT, J.H.: An Editor's Liaison with Indomethacin, *Semin.Arthrit.and Rheum.*, 12 (2), 97-98, 1982.

- 219) GENGOS, D.C., NEU, D.C., MIOLA, S.R.: Evaluation of Sustained-Release Indomethacin in Osteoarthritis, *Sem.Arth.and Rheum.*, 12 (2), 142-145, 1982.
- 220) CHIDA, S., UEHERA, S., HOSHIAI, H., YAJIMA, A.: Effects of Indomethacin, Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin F<sub>2α</sub> and 6-Keto-Prostaglandin F<sub>1α</sub> on Hatching of Mouse Blastocysts, *Prostaglandins*, 31 (2), 337-343, 1986.
- 221) KONIG, W., et al.: Effects of Tenoxicam and Indomethacin on the Release of Histamine, Prostaglandin E<sub>2</sub> and Leukotrienes from Various Cells, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 37 (3), 296-299, 1987.
- 222) BURAKOFF, R., NASTOS, E., WON, S.: Effects of PGF<sub>2α</sub> and of Indomethacin on Rabbit Small and Large Intestinal Motility in Vivo, *The American Physiological Society*, G231-G237, 1990.
- 223) LE GUENNEC, J.C., LAUZIÈRE, M., BLACK, R., SIROIS, P.: Effects of Indomethacin on Prostaglandin E<sub>2</sub> and Thromboxane B<sub>2</sub> Contents of Tracheal Lavage Fluids in Premature Infants, *Inflammation*, 15 (1), 55-59, 1991.
- 224) ARAKAWA, H., KAWIKOWA, I., LOFDAHL, C.G., LOTVALL, J.: Bradykinin-Induced Airway Responses in Guinea Pig : Effects of Inhibition of Cyclooxygenase and Thromboxane Synthetase, *Eur.J.Pharmacol.*, 229, 131-136, 1992.
- 225) LI, D.Y., VARMA, D.R., CHEMTOB, S.: Up-Regulation of Brain PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2α</sub> Receptors and Receptor-Coupled Second Messengers by Cyclooxygenase Inhibition in Newborn Pigs, *J.Pharmacol.and Exp.Ther.*, 272 (1), 15-19, 1995.
- 226) PARFENOVA, H., ZUCKERMAN, S., LEFFLER, C.W.: Inhibitory Effect of Indomethacin on Prostacyclin Receptor-Mediated Cerebral Vascular Responses, *The American Physiological Society*, H1884-H1990, 1995.

- 227) WELLS, I., MARNETT, L.J.: Inactivation of Prostaglandin Endoperoxidase Synthase by Acylating Derivatives of Indomethacin, *Biochemistry*, 32, 2710-2716, 1993.
- 228) PARFENOVA, H., HSU, P., LEFFLER, C.W.: Dilator Prostanoid-Induced Cyclic AMP Formation and Release by Cerebral Microvascular Smooth Muscle Cells : Inhibition by Indomethacin, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 272 (1), 44-52, 1995.
- 229) O'NEILL, L.A.J, LEWIS, G.P.: Inhibitory Effects of Diclofenac and Indomethacin on Interleukin-1-Induced Changes in PGE<sub>2</sub> Release, *Biochemical Pharmacology*, 38 (21), 3707-3711, 1989.
- 230) DOCHERTY, J.C., WILSON, T.W.: Effects of Indomethacin on Arachidonic Acid Metabolism in Human Leukocytes Stimulated Ex Vivo, *Clin.Pharmacol.Ther.*, 49 (3), 294-299, 1991.
- 231) ASAKO, H., et al.: Indomethacin-Induced Leukocyte Adhesion in Mesenteric Venules : Role of Lipoxygenase Products, *The American Physiological Society*, G903-G908, 1992.
- 232) YOSHIMURA, K., et al.: Leukotriene B<sub>4</sub> Induces Lung Injury in the Rabbit : Role of Neutrophils and Effects of Indomethacin, *The American Physiological Society*, 2174-2179, 1993.
- 233) SPRAGUE, R.S., STEPHENSON, A.H., JOSHI, S.N., LONIGRO, A.J.: Effect of Indomethacin on Increases in Leukotriene B<sub>4</sub> and Pulmonary Edema in Response to Phorbol Ester Administration in Dogs, *Biochem.Pharmacol.*, 48 (5), 1009-1015, 1994.
- 234) ROCH-ARVEILLER, M., et al.: Effects of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Copper Complexes on Polymorphonuclear Leukocyte Oxidative Metabolism, *Agents and Actions*, 31 (1/2), 65-71, 1990.

- 235) YALÇIN, İ, ŞENER, E.: Selektif Antienflamatuvar Etkili Nonasidik Poliaril Yapıdaki Heterosiklik Bileşiklerin Yapı-Etki İlişkileri, FABAD, 10, 183-194, 1985.
- 236) TANAKA, I., et al.: Pharmacological Profiles of 2 - Carboxyphenyl - 1 - ( 4-Chlorobenzoyl) -5 - Methoxy -2- Methylindole-3 -Acetate and 2 [ ( 2 - Carboxyphenoxy)- Carbonyl ] Phenyl -1-(4-Chlorobenzoyl)-5 -Methoxy -2 -MethylIndole-3 - Acetate, New Antiinflammatory Agents, *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.*, 36 (4), 703-709, 1986.
- 237) GRINEV, A.N.: 1-Aryl-5-Methoxyindole Derivatives, *Khim.Geterotsikl.Soedin*, 1967, 6, 1055-1057, Ref : CA : 69, 86753g, 1968.
- 238) AKSONAVA, L.A., PIDEVICH, I.N., SHARKOVA, L.M., KUCHEROVA, N.F.: Indole Derivatives. XXIX. Synthesis and Antiserotonin Properties of Some New Indole Derivatives, *Khim.-Farm.Zh.*, 1968, 2 (7), 3-10, Ref : CA : 70, 68209a, 1969.
- 239) PIDEVICH, I.N., SENOVA, Z.P., FEDOROVA, I.B.: Peripheral Antiserotonin Properties Common to a Series of New Indole Derivatives, *Farmakol.Toksikol.(Moscow)*, 1971, 34 (2), 155-159, Ref : CA : 75, 18192x, 1971.
- 240) BOLTZE, K.H., BRENDLER, O., HANS, D.D., HAIREDDIN, J.: Antiinflammatory [[1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3yl] acetoxy] acetic acid, *Ger.Offen.2,234,651 (Cl.C 07d)*, 04 Apr. 1974, 14 Jul.1972, Ref : CA : 81, 3765 m, 1974.
- 241) FAURAN, C., MICHEL, T., GUY, R., BERNARD, P.: 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-methyl-3-tertiary-aminoalkoxycarbonyl-5-methoxyindoles, *Fr.Demande 2,229,404, (Cl.A61K, C07d)*, 13 Dec 1974, Ref : CA : 83, 43192v, 1975.
- 242) BIKOVA, N., VITEV, M., HARIONOV, I.: Synthesis and Pharmacological Study of Analogs of the Antirheumatic Preparation Indomethacin. II. 1-Aryloxyacetyl-

- 3-Indoleacetic Acids, Tr.Nauchnoizsled.Khim.Farm.Inst., 1974, 9, 155-163, Ref: CA : 83, 58591y, 1975.
- 243) NANTKA-MAMIRSKI, P., ODZOWSKA, Z.: Derivatives of 2-Carboxyindole. III. Products of Amidation and Alkylation of 5-Benzyloxy- and 5-Methoxy-2-Carboxyindole, Acta Pol.Pharm., 1974, 31 (5), 569-576, Ref : CA : 83, 58582w, 1975.
- 244) FAURAN, C., et al.: 1-Substituted Derivatives of 2- Methyl-3-hydroxymethyl-5-methoxyindole, Fr.Demande 2,242,092, (Cl.A61K, C07D), 28 Mar 1975, Ref : CA : 83, 163990a, 1975.
- 245) HANNAH, J.: 1-(Substituted Phosphinothioyl, Phosphinyl or Phosphino)-Substituted Indole-3-Acetic Acids, U.S. 3,901,914 (Cl.260-326, 12R; C07D, A61K), 02 Sep 1975, Ref : CA : 84, 17137g, 1976.
- 246) YAMATSU, I. et al.: Polyprenyl Compounds and Pharmaceutical Compositions Containing Them, Ger.Offen.DE 3,226,687 (Cl. C07C101/447), 10 Feb 1983, Ref: CA : 98, 215837n, 1983.
- 247) BOLTZE, K.H., LEHNEN, H.D.: 1-(Chlorobenzoyl)-5-Methoxy-2-Methyl-3-Indoleacetoxy-acetic Acid, Eur.Pat.Appl.EP 88,252 (Cl.C07D209/28), 14 Sep 1983, Ref : CA : 100, 34406k, 1984.
- 248) KATSUHIRO, U., et al.: Ester Derivatives of Indomethacin and Diclofenac, Eur.Pat.Appl.EP 132, 814 (Cl.C07D209/28), 13 Feb 1985, Ref : CA : 103, 87770t, 1985.
- 249) HARUHIKO, K., et al.: Preparation of Indole Derivatives as Serotonin Antagonists, Eur.Pat.Appl.EP 429, 984 (Cl.C07D209/42), 05 Jun 1991, Ref : CA: 115, 135916s, 1991.

- 250) BROOKS, D.W., et al.: Preparation of Indole Derivatives Which Inhibit Leukotriene Biosynthesis, PCT Int.Appl.WO 92 03,132 (Cl.A61K31/40), 05 Mar 1992, Ref : CA : 117, 7801e, 1992.
- 251) BYK-GULDEN, L.: Basic Indole-3-Carboxylic Acid Esters and Amides, Fr.M3604 (Cl. A 61k, C07d), 15 Nov.1965, Ref : CA : 64, 8139e, 1966.
- 252) GRINEV, A.N., LATYPOVA, S.V., MASHOVSKI, M.D., PANISHEVA, E.K., SHVEDOV, V.I. : Antiserotonin and Antihistamine Properties of 2-Methyl-3-Carboxy-4-(Dialkylaminomethyl)-5-Hydroxyindole Derivatives, Khim.-Farm.Zh., 1 (4), 9-12, 1967, Ref : CA : 67, 90602h, 1967.
- 253) GRINEV, A.N., NIZHOV, A.K., MASHKOVSKI, M.D., SHVARTS, G.Y.: Synthesis and Pharmacological Activity of Bis (Diethyl) Amino Ethyl Esters of 2-Methyl-3-Carboxyindolyl-5-Hydroxyacetic Acids, Khim.-Farm.Zh., 1978, 12 (9), 52-56, Ref: CA : 90, 22728d, 1979.
- 254) STANLEY, K.G.: Preparation of (3-aminoalkyl-1H-indol-5-yl) Urea and Amide Derivatives as Antihypertensives, U.S.US, 4,803,218 (Cl.514-414; C07D209/16), 07 Feb 1989, Ref : CA : 111, 97076a, 1989.
- 255) GRINEV, A.N.: Synthesis and Antiviral Activity of 2-Alkylaminomethyl Derivatives of 5-hydroxyindole, Khim.-Farm.Zh., 21 (1), 52-55, 1987.
- 256) PANISHEVA, E.K.: Synthesis and Biological Activity of Substituted 5-Hydroxy-6-Bromoindoles, Khim.-Farm.Zh., 22 (5), 565-569, 1988.
- 257) YESAIR, D.W., CALLAHAN, M., REMINGTON, L., KENSLER, C.J.: Role of the Entero-Hepatic Cycle of Indomethacin on Its Metabolism, Distribution in Tissues and Its Excretion by Rats, Dogs and Monkeys, Biochem.Pharmacol. Vol.19, 1579-1590, 1970.

- 258) KAISER, A., KOCH, W., SCHEER, M., WOELCKE, U.: L-2-Indolinecarboxylic Acids, Ger.Offen. 2,153,799 (Cl.C07d), 04 May 1972, Ref : CA : 77, 48758b, 1972.
- 259) KAISER, A., KOCH, W., SCHEER, M., WOELCKE, U.: L-2-Indolinecarboxylic Acids, Ger.Offen. 2,153,802 (Cl.C07d), 04 May 1972, Ref : CA : 77, 62314d, 1972.
- 260) FAURAN, C., et al.: 1-Phenyl-2-Aminocarbonyl Indole Derivatives, Fr.Demende 2,260,332 (Cl.A61K, C07D), 05 Sep 1975, Ref : CA : 84, 89999n, 1976.
- 261) RENFROE, H.B., STANTON, J.L., SELE, A.: 1-Carboxyazaalkylindolin-2-Carboxylic Acids, Pharmaceutical Compositions Containing Them and Their Therapeutical Use, Eur.Pat.Appl.EP 51,301 (Cl.C07C103/52), 12 May 1982, Ref: CA : 98, 34941w, 1983.
- 262) KIM, D.H., McCAULLY, R.J.: N-(2-Substituted-1-oxoalkyl)-2,3-Dihydro-1H-indole-2-Carboxylic Acid Derivatives, U.S.US 4,350,633 (Cl.260-326.11R; C07D209/04), 21 Sep 1982, Ref : CA : 98, 53691f, 1983.
- 263) KIM, D.H., et al.: (Mercaptopropanoyl) Indoline-2-Carboxylic Acids and Related Compounds as Potent Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Antihypertensive Agents, J.Med.Chem., 26, 394-403, 1983.
- 264) STANTON, J.L.: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors : N-Substituted Monocyclic and Bicyclic Amino Acid Derivatives, J.Med.Chem., 26 (9), 1267-1277, 1983.
- 265) WALLER, C.L., MARSHALL, G.R.: Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship of Angiotensin-Converting Enzyme and Thermolysin Inhibitors. II. A Comparison of CoMFA Models Incorporating Molecular Orbital Fields and Desolvation Free Energies Based on Active-Analog and Complementary-Receptor-Field Aligment Rules, J.Med.Chem., 36 (16), 2390-2403, 1993.

- 266) KSANDER, G.M., YUAN, A.M., DIEFENBACHER, C.G., STANTON, J.L.:  
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors : N-Substituted D-Glutamic Acid  $\gamma$   
Dipetides, J.Med.Chem., 28 (11), 1606-1611, 1985.
- 267) KARANEWSKY, D.S., et al.: (Phosphinyloxy) acyl Amino Acid Inhibitors of  
Angiotensin Converting Enzyme. 2. Terminal Amino Acid Analogues of (S)-1-[6-  
amino-2-[[Hydroxy(4-Phenylbutyl)Phosphinyl]oxy]-1-oxohexyl]-L-Proline,  
J.Med.Chem., 33, (5), 1459-1469, 1990.
- 268) KIM, B.H., RYU, E.J., and CHUNG, Y.J.: Novel Angiotensin Converting Enzyme  
Inhibitors Containing  $\alpha$ -Hydroxy Ketomethylene Dipeptide Isosteres,  
Bioorg.Med.Chem.Lett., 4 (23), 2799-2804, 1994.
- 269) HOEFLE, M.L., BOBOWSKI, G.: Substituted Acyl Derivatives of Octahydro-1H-  
Indole-2-Carboxylic Acids, Eur.Pat.Appl.EP 37,231 (Cl.C07D209/42), 07 Oct  
1981, Ref : CA : 96, 122630h, 1982.
- 270) HOEFLE, M.L., BOBOWSKI, G.: Substituted Acyl Derivatives of Octahydro-1H-  
Indole-2-Carboxylic Acids, U.S.US 4,350,704 (Cl.424-274; A61K31/405), 21  
Sep 1982, Ref : CA : 98, 143272z, 1983.
- 271) URBACH, H., et al.: Derivatives of Bicyclic Amino Acids, Agents Containing  
Them and Their Use, as well as, Bicyclic Amino Acids as Intermediates,  
Eur.Pat.Appl.EP 84,164 (Cl.C07D209/42), 27 Jul 1983, Ref : CA : 100,  
139616g, 1984.
- 272) HENNING, R., URBACH, H., BECKER, R., TEETZ, V.: Carboxyalkyl Dipeptide  
Derivatives, Ger.Offen.DE 3,408,923 (Cl.C07D209/26), 26 Sep 1985, Ref : CA :  
105, 134327g, 1986.
- 273) BLANKLEY, C.J., et al.: Synthesis and Structure-Activity Relationships of  
Potent New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Containing Saturated  
Bicyclic Amino Acids, J.Med.Chem., 30 (6), 992-998, 1987.



- 274) BROWN, N.L., et al.: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition, Anti-Hypertensive Activity and Hemodynamic Profile of Trandolapril (RU 44570), *Eur.J.Pharmacol.*, 148, 79-91, 1988.
- 275) GOLD, E.H., NEUSTADT, B.R., SMITH, E.M.: Preparation of N-(Carboxyalkyl) Dipeptides for Treatment of Hypertension and Congestive Heart Failure and Pharmaceutical Compositions Containing Them, U.S.US 4,818,749 (Cl.514-19; A61K31/40), 04 Apr 1989, Ref : CA : 111, 195414d, 1989.
- 276) WAGA, T., et al.: Synthesis and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity of N-Carboxymethyldipeptides with  $\omega$ -(4-Piperidyl)alkyl Group, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 40 (4), 407-413, 1990.
- 277) PASCARD, C., et al.: Configuration and Preferential Solid-State Conformations of Perindoprilat (S-9780). Comparison with the Crystal Structures of Other ACE Inhibitors and Conclusions Related to Structure-Activity Relationships, *J.Med.Chem.*, 34 (2), 663-669, 1991.
- 278) VINCENT, M., et al.: Synthesis and ACE Inhibitory Activity of the Stereoisomers of Perindopril (S 9490) and Perindoprilate (S 9780), *Drug Des.Discovery*, 1992, 9 (1), 11-28, Ref : CA : 118, 73362j, 1993.
- 279) OHLENDORF, H.W., et al.: 1-Phenyl-2-Aminocarbonylindole Compounds, Their Intermediates and Medicines Containing Them, *Eur.Pat.Appl.EP* 71, 935 (Cl.C07D209/42), 16 Feb 1983, Ref : CA : 98, 215481s, 1983.
- 280) MONGE, A., et al.: Effects of 2-Indolecarbohydrazides on Thromboxane Synthetase Activity and on in Vitro and ex Vivo Blood Platelet Aggregation, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 36 (8), 1184-1186, 1986.
- 281) MATSUI, H., et al.: Preparation of (Imidazolyl- and Imidazolylalkyl) indole Derivatives as Inhibitors of Thromboxane A<sub>2</sub> Synthesis and Histamine, *PCT Int.Appl.WO* 93 20,065 (Cl.C07D401/14), 14 Oct 1993, Ref : CA : 120, 134530c, 1994.

- 282) UNANGST, P.C., et al.: Novel Indolecarboxamidotetrazoles as Potential Antiallergy Agents, *J.Med.Chem.*, 32 (6), 1360-1366, 1989.
- 283) HAMISH, R., et al.: CCK and/or Gastrin Receptor Ligands, *PCT Int.Appl.WO 93 20,099 (Cl.C07K5/02)*, 14 Oct 1993, Ref : CA : 121, 256334h, 1994.
- 284) CURTZE, J., GUIDO, A.: Preparation of Fungucidal Indole Derivatives, *PCT.Int.Appl: WO 93 25,524 (Cl.C07D209/34)*, 23 Dec 1993, Ref : CA : 120, 270104v, 1994.
- 285) NESTEROVA, I.: Antimicrobial and Antituberculous Activity of Alkyl (aminoalkyl) Derivatives of 3-Arylazo Indole *Khim.Farm Zh.*, 27 (2), 33-36, 1993.
- 286) MESENTSEVA, M.J.: Synthesized and Tested for their Biological Activity of Ppyrole and Indole Acetylamine Derivatives, *Khim.Farm.Zh.*, 25 (6), 21-23, 1991.
- 287) ALEMANY, A., FERNANDEZ ALVAREZ, E., F., HERNANDEZ SANCHES, R.: Enzyme Inhibitors. X. Preparation and In Vitro Study of N<sup>2</sup>-Substituted 2-(N-Methylindolyl) and 2-(N-benzylindolyl)carbohydrazides as Monoamineoxidase Inhibitors, *An.Quim.*, 1975, 71 (4), 406-411, Ref : CA : 83, 147368y, 1975.
- 288) MONGE VEGA, A., et al.: Enzyme Inhibitors. XVII. Preparation and in Vitro Testing of New N<sup>2</sup>-Substituted Indole Carbohydrazides and Some Pyridazino [4,5-b] Indoles as Inhibitors of Monoaminoxidase, *An.Quim.*, 1976, 72 (3), 267-274, Ref : CA : 86, 116622j, 1977.
- 289) HIROHASHI, T., et al.: 1-Methyl-3-Benzyl-5-Chloroindole-2-Carboxylic Amide, *Japan.71 40,945 (Cl.C07d, A61k)*, 03 Dec 1971, Ref : CA : 76, 46074z, 1972.
- 290) GIOVANNINETTI, G., et al.: Study on Substances with Antiviral Activity, XX. 1-Substituted 3-Formyl-2-Ethoxycarbonyl (Carboxy) Indole Thiosemicarbazone, *Farmaco.Ed.Sci.*, 1981, 36 (5), 386-392, Ref : CA : 95, 132598x, 1981.

- 291) MUTOH, M., et al.: Platinum Complexes and Their Use as Therapeutic Agents for Malignant Tumors, PCT Int.Appl.WO, 89 04,318 (Cl.C07F15/00), 18 May 1989, Ref : CA : 112, 210974c, 1990.
- 292) HOLT, D.A., et al.: Benzophenone- and Indolecarboxylic Acids : Potent Type-2 Specific Inhibitors of Human Steroid 5 $\alpha$ -Reductase, J.Med.Chem., 38 (1), 13-15, 1995.
- 293) WILLIAMS, T.M., et al.: Indole Derivatives as Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase, PCT Int.Appl.WO 94 19, 321 (Cl.C07D209/30), 01 Sep 1994, Ref : CA : 121, 255644x, 1994.
- 294) TAKAYUKI, A., KAZUSHI, T., MASAYA, I., TATSUO, H. : Insecticides, Japan.Kokai 75,117,941 (Cl. A01N, C07F), 16 Sep 1975, Ref : CA : 84, 39725z, 1976.
- 295) PALLOS, F.M., MATHEWS, C.J.: N-Phenylindole and N-Pyridylindole Derivative Herbicides, PCT Int.Appl.WO 93 15,049 (Cl. C07D209 / 08), 05 Aug 1993, Ref : CA: 120, 8470v, 1994.
- 296) BRYAN REED, G.W., CHENG, P.T.W., McLEAN, S.: The Regioselectivity of the Formation of Dihydro- and Tetrahydrocarbazoles by the Fischer Indole Synthesis, Can.J.Chem., 60, 419-424, 1982.
- 297) MURAKAMI, Y., WATANABE, T., KOBAYASHI, A., YOKOYAMA, Y.: A Novel Method for the Debenzylation of Protected Indole Nitrogen, Synthesis, 738-740, 1984.
- 298) HO, C.Y., HAGEMAN, W.E., PERSICO, F.J.: Indole [2,1-c][1,4] Benzodiazepines : a New Class of Antiallergic Agents, J.Med.Chem., 29 (6), 1118-1121, 1986.

- 299) HLASTA, D.J., et al.:  $\alpha_2$  -Adrenergic Agonists/Antagonists : The Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Series of Indolin-2yl and Tetrahydroquinolin-2yl Imidazolines, *J.Med.Chem.*, 30 (9), 1555-1562, 1987.
- 300) NILSSON, M.: A New Biaryl Synthesis Illustrating a Connection Between the Ulmann Biaryl Synthesis and Copper-catalysed Decarboxylation, *Acta Chemica Scandinavica*, 20, 423-426, 1966.
- 301) KHAN, M.A., POLYA, J.B.: Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part II. N-Arylazoles by Ulmann Condensation, *J.Chem.Soc.(C)*, 85-91, 1970.
- 302) INABA, S., AKATSU, M., HIROHASHI, T., YAMAMOTO, H.: Benzodiazepine. XIII. Syntheses of 1,4-Benzodiazepine Derivatives, *Chem.Pharm.Bull.*, 24 (5), 1076-1082, 1976.
- 303) KHAN, M.A., ROCHA, E.K.: Arylindoles. I. Synthesis of Some N-Arylindoles, *Chem.Pharm.Bull.*, 25 (11), 3110-3114, 1977.
- 304) UNANGST, P.C., CONNER, D.T., STABLER, S.R., WEIKERT, R.J.: Synthesis of Novel 1-Phenyl-1H-Indole-2-Carboxylic Acids. I. Utilization of Ullmann and Dieckmann Reactions for the Preparation of 3-Hydroxy, 3-Alkoxy, and 3-Alkyl Derivatives, *J.Heterocyclic Chem.*, 24, 811-815, 1987.
- 305) UNANGST, P.C., CONNER, D.T., STABLER, S.R.: Synthesis of Novel 1-Phenyl-1H-Indole-2-Carboxylic Acids. II. Preparation of 3-Dialkylamino, 3-Alkylthio, 3-Alkylsulfinyl and 3-Alkylsulfonyl Derivatives, *J.Heterocyclic Chem.*, 24, 817-820, 1987.
- 306) BARTON, D.H.R., FINET, J.P., KHAMSI, J.: Copper Catalysed Phenylation of Indoles by Triphenylbismuth Bis-Trifluoroacetate, *Tetrahedron Letters*, 29 (10), 1115-1118, 1988.

- 307) MERWADE, A.Y., RAJUR, S.B., BASANAGOUDAR, L.D.: Synthesis and Antiallergic Activities of 10-Substituted-4-Chloro-12-Methyl(orPhenyl)-1,2-Dihydroquinoxalino [1,2- $\alpha$ ] Indoles, Indian J.Chem., 29B, 1113-1117, 1990.
- 308) BASANAGOUDAR, L.D., MAHAJANSHETTI, C.S., DAMBAL, S.B.: Synthesis of 7-Phenyl-5,6-Dihydro-Indolo [1,2- $\alpha$ ] Quinoxalines, Indian J.Chem., 30B, 883-885, 1991.
- 309) UNANGST, P.C., CARETHERS, M.E.: Indole Esters as Heterocyclic Synthons. III. Preparation and Reactions of Furo [3,2-b] Indoles, J.Heterocyclic Chem., 21, 709-714, 1984.
- 310) ISHII, H., et al.: Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIII. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2,6-Dimethoxyphenyl)Phenylhydrazone, Chem.Pharm.Bull., 38 (8), 2118-2126, 1990.
- 311) FISCHER, E., HESS, O.: Phenylindolcarbonsaure, Chem.Ber., 17, 567-568, 1884.
- 312) CORNFORTH, J.W., et al.: DL- $\beta$ -(3-Oxindolyl) Alanine (DL-Hydroxytryptophan), Biochem.J., 48, 591-597, 1951, Ref : CA : 46, 104b, 1947.
- 313) CORTES, E., WALLS, F.: Synthesis of N-Benzylindole Derivatives, Bol.Inst.Quim.Univ.Nacl.Auton.Mex., Ref : CA : 63, 564f, 1965.
- 314) NEBER, P.W., GERTRUD, K., HERBST, K., TRISSLER, A.: Course of the Indole Synthesis According to Emil Fischer, Ann., 471, 113-145, 1929, Ref : CA: 23, 4699, 1929.
- 315) ISHII, H., et al.: Fischer Indolization and Related Compounds. Part 21. Direction of the Cyclization in the Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(p- or m-Substituted Phenyl Hydrazones, J.Chem.Soc., Perkin Trans., 1, 12, 1989, 2407-2414, 1989, Ref : CA : 112, 234572w, 1990.

- 316) ISHII, H., et al.: Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIV., Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2-Methoxyphenyl)phenylhydrazone, Chem.Pharm.Bull., 39 (3), 572-578, 1991.
- 317) UNANGST, P.C., BROWN, R.E., FABIAN, A., FONTSERE, F.: 2-Indolyl Ketone Synthesis, J.Heterocyclic Chem., 16, 661-666, 1979.
- 318) WASSERMAN, H.H., BLUM, C.A.: The Chemistry of Vicinal Tricarbonyls. Use of Vinyl and Acetylenic Derivatives in the Synthesis of Substituted Indoles, Tetrahedron Letters, 35 (52), 9787-9790, 1994.
- 319) DOMSCHKE, G.: Substituted 5-Hydroxyindoles from p-Benzoquinone and Amine-Contg. Fumarate or Acrylate Esters, Ger. (East), 61,800 (Cl.C07d), 20 May 1968, Ref : CA : 70, 47295k, 1969.
- 320) YAMAMATO, H., et al.: 1-Cyclopropylmethyl-3-Phenyl-5-Chloroindole-2-Carboxylic Acid, Japan. 71 39,098 (Cl. C07d), 17 Nov. 1971, Appl. 08 Nov., 1967, Ref : CA : 76, 46079e, 1972.
- 321) ROSSI, A., GOESCHKE, R., HAAS, G, SALLMANN, A.: Heteroaroyl Heterocyclic Compounds, Ger.Offen. 2,501,468 (Cl.C07D, A61K), 31 Jul 1975, Ref : CA : 84, 180047m, 1976.
- 322) GABRIELIAN, G.E., PAPAYAN, G.L.: Indole Derivatives, Arm.Khim.Zh., 1979, 32 (4), 309-314, Ref : CA : 92, 6356s, 1980.
- 323) UHLENDORF, J., BORBE, H., WERNER, R.: Preparation of N-Substituted Indolecarboxamides and Indolemethylamines as Nervous System Agents, Ger.Offen.DE 3,705,934 (Cl.C07D417/12), 08 Sep 1988, Ref : CA : 110, 231432y, 1989.
- 324) SALITURO, F.G., BARON, B.M.: Preparation of 3-Amidoindole-2-Carboxylates as N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Antagonists, Eur.Pat.Appl.EP 483,881 (Cl.C07D209/42), 06 May 1992, Ref : CA : 117, 90153p, 1992.

- 325) LANG, G., JUNINO, A., COTTERET, J., LAGRANGE, A.: Preparation of Aminoindoles as Coupling Agents for Hair Dyes, PCT Int.Appl.WO 92 18,093 (Cl.A61K7/13), 29 Oct 1992, Ref : CA : 118, 66578f, 1993.
- 326) BHAGWAT, S.S., GUDE, C.: N-Alkylation of Indole Ring Using Mitsunobu Reaction, Tetrahedron Letters, 35 (12), 1847-1850, 1994.
- 327) RAJUR, S.B., MERWADE, A.Y., BASANAGOUDAR, L.D.: Synthesis of 11-Phenyl-2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(1,4)Diazepino(1,2-a)Indoles and 1-(3-Amino-propyl)-2-Hydroxymethyl-3-Phenylindoles as 5-Hydroxytryptamine Antagonists, J.Pharm.Sci., 79 (2), 168-171, 1990.
- 328) YAMAMOTO, H., et al.: 1-Cycloalkylcarbonylindole Derivatives, Japan.72 11,750 (Cl.C07d), 12 Apr 1972, Ref : CA : 77, 34316n, 1972.
- 329) SHAFIEE, A., SATTARI, S.: A Facile Method for Acylation and Alkylation of Substituted Indoles, Synthesis, 1981, 5, 389-390, Ref : CA : 95, 80640h, 1981.
- 330) BOGER, D.L., NISHI, T.: Diastereoselective Dieckmann Condensation Suitable for Introduction of the Duocarmycin a C6 Center : Development of a Divergent Strategy for the Total Synthesis of Duocarmycins, Bioorg.Med.Chem., 1995, 3(1), 67-77, Ref : CA : 122, 314318q, 1995.
- 331) YOKOYAMA, Y., et al.: Synthetic Studies of Indoles and Related Compounds. 24. Palladium-Catalyzed Reaction of 3-Bromoindole Derivative with Allyl Esters in the Presence of Hexabutyl-distannane, Heterocycles, 1990, 31(8), 1505-1511, Ref : CA : 114, 143043z, 1991.
- 332) HIBINO, S., TANAKA, M., TAGUCHI, M., OTA, T.: N-Phenylsulfonylindole Derivatives, Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 04,273,857 (Cl.C07D209 / 08), 30 Sep 1992, Ref : CA : 118, 147461q, 1993.
- 333) WAGNON, J., et al.: Preparation of 1-Arylsulfonyl-3-Hydroxyindoline-2-Carboxylates and Analogs as Vasopressin and Oxytocin Receptor Ligands,

Eur.Pat.Appl.EP 469,984 (Cl.C07D209 / 42), 05 Feb 1992, Ref : CA : 116, 214341z, 1992.

- 334) TSUYOSHI, N, SEITARO, S., MASAMATO, H.: Studies on Tertiary Amine Oxides. LXXIX. Reactions of 2-Ethoxycarbonyl-1-hydroxyindole in the Presence of Acylating Agents, Chem.Pharm.Bull., 32 (9), 3678-3682, 1984.
- 335) ROKACH, J., GIRARD, Y., ATKINSON, J.G.: A Novel Synthesis of N-Styryl Heterocycles, Can.J.Chem., 51, 3765-3769, 1973.
- 336) FUERSTNER, A., JUMBAM, D.N.: Reversed Chemoselectivity in Titanium-Induced Coupling Reactions : Syntheses of Salvadoricine and Diazepam, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1993, 2, 211-212, Ref : CA : 118, 212808z, 1993.
- 337) CONNER, D.T., UNANGST, P.C., STABLER, S.R.: Acidic Indole Compounds and their Use as Antiallergy Agents, Eur.Pat.Appl.EP 186,367 (Cl.C07D209/42), 02 Jul 1986, Ref : CA : 111, 173982k, 1989.
- 338) ELKIN, S., MILLER, F.M.: Synthesis and Local Anesthetic Activity of Indole Carboxylic Acids, J.Pharm.Sci., 52 (1), 79-80, 1956.
- 339) DIELS, O., et al.: Synthesis in the Hydroaromatic Series. XIX. "Diene Synthesis" of Nitrogen-containing Hetero Rings. 7. The Primary Products in the Diene Syntheses of Pyridine, Quinoline and Quinaldine, Ann. 510, 87-128, 1934, Ref:CA : 28, 5451-6, 1934.
- 340) GABRIEL, S., GERHARD, W., WOLTER, R.: o-Nitrobenzylacetoacetic Ester and its Transformations, Ber. 56B, 1024-1036, 1923.



## ÖZGEÇMİŞ

1966 yılında Samsun'da doğdum. İlk öğrenimimi Samikefeli İlkokulu, Orta öğrenimimi İlkadım Ortaokulu ve 19 Mayıs Lisesinde tamamladım. 1983-1987 yılları arasında A.Ü.Eczacılık Fakültesinde mezun oldum ve 1988 yılında A.Ü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandım. 1990 yılında Yüksek Lisansımı tamamladım ve aynı yıl Doktora Programına başladım. Halen A.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmalarımı sürdürmekteyim.