

İCİNDEKİLER

| | SAYFA |
|---|-------|
| 1.GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER | 1 |
| 1.1.Giriş ve Amac | 1 |
| 1.2.Genel Bilgiler | 5 |
| 1.2.1.Depresyonun Oluşma Nedenleri | 9 |
| 1.2.2.Endojen Depresyonun Nörokimyasal Teorileri..... | 10 |
| 1.2.3.Maninin Amin Teorisine Göre Açıklanması..... | 13 |
| 1.2.4.Amin Teorisi ve Elektrokonvülsif Tedavi..... | 14 |
| 1.2.5.Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları | 15 |
| 1.2.6.Antidepresan Tedavide Problemler..... | 20 |
| 1.2.7.Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması | 21 |
| 1.2.8.TAD'ların ve 2. Kusak Antidepresanların Diğer Etkileri | 30 |
| 1.2.9.Trisiklik ve 2. Kusak Antidepresanların Yan Etkileri | 31 |
| 1.2.10.Lityum Tuzları ve Duygulanımsal Bozukluklar..... | 32 |
| 1.2.10.1.Lityum Tuzlarının Etki Mekanizması..... | 33 |
| 1.2.10.2.Lityum Tuzları ile Akut Zehirlenme | 34 |
| 1.2.10.3.Lityum Tuzlarının Yan Etkileri | 34 |
| 1.2.11.Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI) | 35 |
| 1.2.11.1.MAOI ile Akut zehirlenme..... | 37 |
| 1.2.11.2.MAOI'nin Yan Etkileri..... | 37 |
| 1.2.12.OKSIM ETER TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ | 39 |
| 1.2.12.1.O-Substitüe hidroksilamin türevlerinin sentezleri | 46 |

| | |
|---|----|
| 1.2.12.2.N-Substitüe hidroksilamin türevlerinin sentezleri..... | 47 |
| 1.2.12.3.Hidroksi üretan (Karbetoaksi hidroksamik asit) sentezi..... | 47 |
| 1.2.12.4.Asetonoksim sentezi | 48 |
| 1.2.12.5.N-Hidroksi ftalimit sentezi..... | 48 |
| 1.2.12.6.Benzohidroksamik asit sentezi..... | 49 |
| 1.2.12.7. β -bromoetil ftalimit sentezi..... | 55 |
| 1.2.12.8.Asetofenon grubu bileşiklerin sentezi..... | 56 |
| 1.2.12.8.1.Asetofenon oksim sentezi..... | 58 |
| 1.2.12.8.2.Asetofenon O-[2-(N-metilamino)etil]oksim HCl (AO1)..... | 58 |
| 1.2.12.8.3.Asetofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim HCl (AO2) | 58 |
| 1.2.12.8.4setofenon O-(2-dietilaminoetil)oksim HCl (AO4)..... | 59 |
| 1.2.12.9.Haloperidol ve Primaperon grubu bileşiklerin sentezi | 59 |
| 1.2.12.10.Sonuc Türevleri Spektral İncelemeleri..... | 61 |
| 1.2.12.10.a.UV Spektral Analizleri..... | 61 |
| 1.2.12.10.b.IR Spektral Analizleri | 62 |
| 1.2.12.10.c.NMR Spektral Analizleri | 66 |
| 1.2.12.10.d.Mass Spektral Analizleri | 73 |
| 1.2.12.11.Biyolojik Deneyler | 76 |
| 2.MATERYAL ve METOD..... | 79 |
| 2.1.Kullanılan Araç ve Gereçler | 79 |
| 2.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler | 79 |

| | |
|---|----|
| 2.3.Kullanılan Standart Maddelerin Tanınması ve Saflıklarının Arastırılması | 81 |
| 3.PRATİK BÖLÜM ve BULGULAR | 83 |
| 3.1.Asetofenon oksim eter türevlerinin sentezleri | 83 |
| 3.1.1.Asetofenon oksim sentezi..... | 83 |
| 3.1.1.1.Asetofenon O-(2-bromoetil)oksim sentezi..... | 83 |
| 3.1.1.1.1 Asetofenon O-(2-metilaminoetil)oksim HCl (AO1). | 85 |
| 3.1.1.1.2.Asetofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim HCl (AO2)..... | 86 |
| 3.1.1.1.3.Asetofenon O-(2-etilaminoetil)oksim HCl(AO3)... | 87 |
| 3.1.1.1.4.Asetofenon O-(2-dietilaminoetil)oksim HCl (AO4)..... | 88 |
| 3.1.1.1.5.Asetofenon O-(2-n-propilaminoetil)oksim HCl (AO5)..... | 89 |
| 3.1.1.1.6.Asetofenon O-(2-isopropilaminoetil)oksim HCl (AO6)..... | 90 |
| 3.1.1.1.7.Asetofenon O-[2-(4-metilpiperidino)etil]oksim HCl (AO7)..... | 91 |
| 3.1.1.1.8.Asetofenon O-[2-(3-metilpiperidino)etil]oksim HCl (AO8)..... | 92 |
| 3.1.1.1.9.Asetofenon O-[2-(2-metilpiperidino)etil]oksim HCl (AO9)..... | 93 |
| 3.2.Bütirofenon oksim eter türevlerinin sentezleri (Haloperidol ve Primaperon grubu bileşiklerin sentezleri)..... | 94 |
| 3.2.1. O-Substitüe Hidroksilamin Türevlerinin Sentezleri. | 94 |
| 3.2.1.1a.Benzohidroksamik asit sentezi..... | 94 |
| 3.2.1.1b.β-bromoetil ftalimit sentezi..... | 95 |

| | |
|--|-----|
| 3.2.1.1.1.N-[2-(benzamidooksi)etil]ftalimit sentezi..... | 95 |
| 3.2.1.1.2. 2(aminoksi)-1-aminoetan dihidroklorür sentezi. | 96 |
| 3.2.1.2.Hidroksi Uretan sentezi | 96 |
| 3.2.1.2.1.Dimetilaminoetoksiamin dihidroklorür sentezi... | 97 |
| 3.2.1.2.2.Dietilaminoetoksiamin dihidroklorür sentezi.... | 97 |
| 3.2.1.2.3.Morfolinoetoksiamin dihidroklorür sentezi..... | 98 |
| 3.2.1.2.4.Piperidinoetoksiamin dihidroklorür sentezi..... | 98 |
| 3.2.1.2.5.Pirolidinoetoksiamin dihidroklorür sentezi..... | 99 |
| 3.3.0-Substitüe hidroksilaminlerle Haloperidol ve Primaperonun kondensasyonu..... | 100 |
| 3.3.1. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'- fluorobütirofenon O-(2-aminoetil)oksim (HO1)..... | 100 |
| 3.3.2. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'- fluorobütirofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim (HO2). | 102 |
| 3.3.3. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'- fluorobütirofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim (HO3). | 103 |
| 3.3.4. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'- fluorobütirofenon O-[2-(1-morfolino)etil]oksim (HO4). | 104 |
| 3.3.5. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluoro- bütirofenon O-[2-(1-piperidino)etil]oksim (HO5)..... | 105 |
| 3.3.6. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluoro- bütirofenon O-[2-(1-pirolidino)etil]oksim (HO6)..... | 106 |
| 3.3.7. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-aminoetil) oksim (PO1)..... | 107 |
| 3.3.8. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-dimetil- aminoetil)oksim (PO2) | 108 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.9. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-dietil- aminoetil)oksim (PO3) | 109 |
| 3.3.10. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-morfo- lino)etil]oksim (PO4)..... | 110 |
| 3.3.11. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-piperi- dino)etil]oksim (PO5)..... | 111 |
| 3.3.12. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-piroli- dino)etil]oksim (PO6)..... | 112 |
| 4. SONUC ve TARTISMA | 113 |
| 5. ÖZET..... | 118 |
| 6. SUMMARY | 121 |
| 7. KAYNAKLAR | 124 |
| ÖZGEÇMİŞ | |

Tez konumu secerek çalısmalarımı yöneten, bilgi ve yardımlarıyla bana destek veren, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Rahmiye ERTAN'a sonsuz saygılarımla...



Calışmalarım sırasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm H. U. Ecz. Fak. Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Bsk., Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sn. Prof Dr. Mevlüt ERTAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve yardımlarını esirgemeyen A. U. Ecz. Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman manevi desteklerini gördüğüm, bana yardımcı olan A. U. Ecz. Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.





Aileme

1. GIRIS ve GENEL BILGILER

1.1. GIRIS ve AMAC

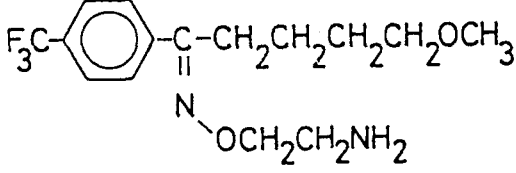
Depresyon, günümüzde tedavisinde veya kontrol altında tutulmasında hala güçlük çekilen psikotik rahatsızlıklardan biri olarak görülmektedir.

Depresyon tedavisinde "Antidepresanlar" adı altında geliştirilen, Trisiklik Antidepresanlar (TAD), Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAOI) ve bu 2 grup dışında kalan, İkinci Kusak Antidepresanlar olarak tanımlanan bazı ilaçlar ve Lityum tuzları kullanılmaktadır.

Son yıllarda birtakım yeni antidepresan bileşikler geliştirilmiş olmasına rağmen bu alanda,

- Terapötik etkisi hemen görülen
- Depresyonun dayandığı biyokimyasal profile göre, belli depresyon vakalarında spesifik etkili olan
- Daha az antikolinergik yan etkileri bulunan
- Kardiyotoksisite ve konvülziyon tehlikesini düşürme gibi ciddi yan etkileri olmayan
- Yüksek dozda da emniyetli olabilen yeni antidepresanların geliştirilmesinin gerekli olduğu görülmektedir (1).

Fluvoksamin Maleat: "(E)-5-metoksi-4'-(trifluorometil) valerofenon O-(2-aminoetil)oksim Maleat" (1:1) (Formül 1), bu alanda tedaviye sunulan en yeni antidepresanlardan biridir. Yapısı, adından anlaşılacağı üzere arilalkil ketonların 2-aminoetil oksim türevidir.



Formül 1. Fluvoksamin

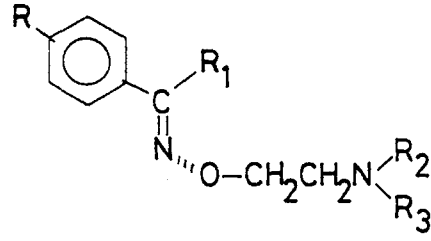
Fluvoksamin maleat, beyin sinaptozomları ve kan plateletlerinde güçlü serotonin (5-HT) re-uptake inhibisyonu ile antidepresan etki gösteren bir bileşik olup (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), Noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) üzerine etkisinin kayda değer olmadığı görülmektedir (9).

Hayvanlar üzerinde yapılan farmakolojik araştırmalar, fluvoksamin'in antikolinergik yan etkiler içermediğini, sedasyon veya stimülasyon ve ayrıca MAO inhibisyonu yapmadığını (8, 9), prokonvulzif etkisinin bulunmadığını (10) göstermektedir. Diğer taraftan hayvan ve sağlıklı gönüllülerde yapılan incelemeler, fluvoksamin'in kardiyovasküler yan etkilerinin bulunmaması nedeniyle, bu tür sorunları olan depresyonlu hastalarda TAD'lara tercih edilebileceğini ortaya koymaktadır (3, 5, 8).

Fluvoksamin'in ^{14}C -markajlı oral verilisi ile yapılan inceleme sonucu %94 oranda idrarla atıldığı ve değişmeden atılan ana maddeye rastlanmadığı, ayrıca tespit edilen 11 metabolitten hiçbirisinin, fluvoksamin etkisine sahip olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar fluvoksamin'de ana yapının etkiden sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (3, 8).

Fluvoksamin'in antidepresan amaçla kullanımını için, farmakolojik ve toksikolojik bulgular umit verici olarak görülmekte ve bu bileşik antidepresanların yeni sınıfının bir prototip üyesi olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmamızda fluvoksamin benzeri ve antidepresan etkili olabilecek bazı arilalkil ketonların 2-amino-etil oksim eter türevlerinin tasarlanarak sentezlenmesi düşünülmüştür. Bu bileşiklere ulaşabilmek için arilalkil keton olarak asetofenon ile bir antipsikotik olan haloperidol ve antihipertansif keton olan primaperon (11, 12) hareket maddeleri olarak ele alınmıştır. Bu bileşiklerin karbonil gruplarından yararlanılarak bir seri substitüe amino etil oksim eterlerinin hazırlanması ve sentezi gerçekleştirilecek bileşiklerin(Sema 1) fluvoksamin ile karşılaştırmalı olarak antidepresan etki açısından incelenmesi amaçlanmıştır.



GENEL FORMÜL

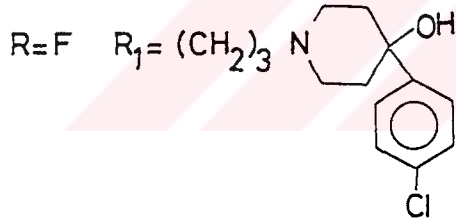
I- Asetofenon Türevleri : A01-9

R=H , R₁ = CH₃

| Kod | R ₂ | R ₃ |
|-----|-------------------------------|-----------------------------------|
| A01 | H | CH ₃ |
| A02 | CH ₃ | CH ₃ |
| A03 | H | C ₂ H ₅ |
| A04 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |
| A05 | H | n-C ₃ H ₇ |
| A06 | H | CH(CH ₃) ₂ |



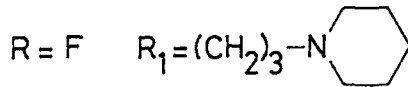
II-Haloperidol Türevleri : (H01-6)



| | | |
|-----|-------------------------------|-------------------------------|
| H01 | H | H |
| H02 | CH ₃ | CH ₃ |
| H03 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |



III-Primaperon Türevleri : (P01-6)



| | | |
|-----|-------------------------------|-------------------------------|
| P01 | H | H |
| P02 | CH ₃ | CH ₃ |
| P03 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |



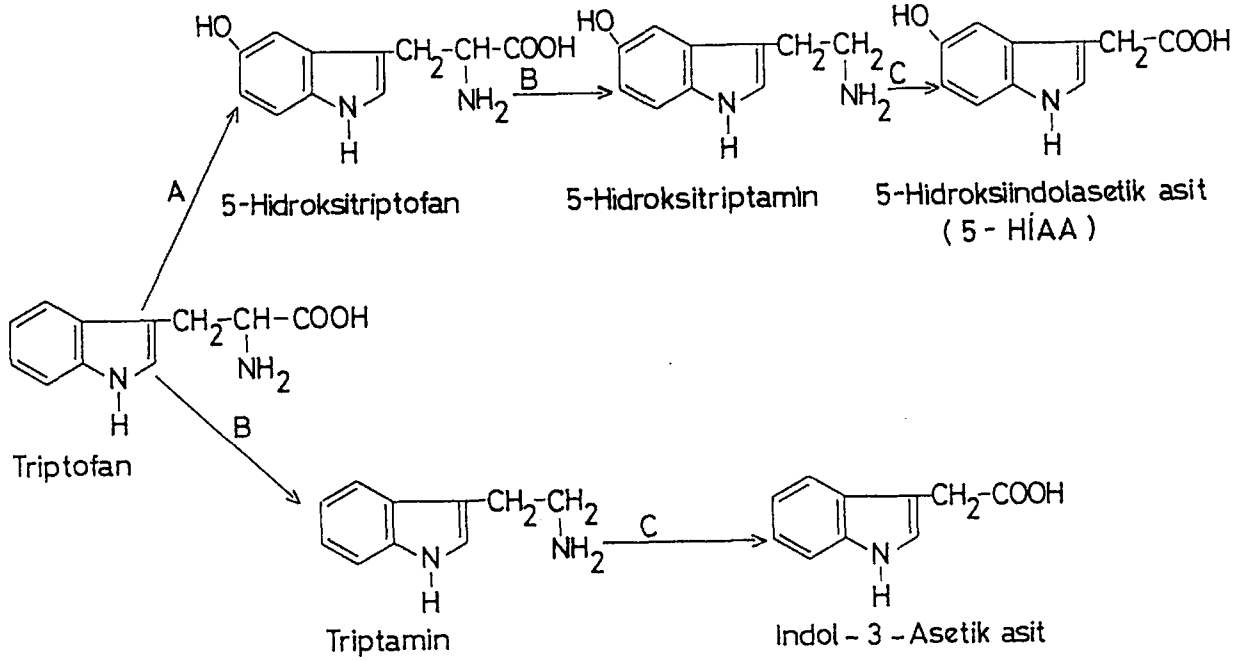
Şema 1: Sentezlenen bileşikler



1.2. GENEL BİLGİLER

Antidepresan ilaçlar, duygulanımsal hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Antidepresan ilaçların terapötik etki mekanizması, duygulanımsal hastalıkların patojenezi gibi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Antidepresan ilaçların etki modelleri bugün için 3 mekanizmaya dayandırılmaktadır. Bunlar; amin reuptake'nin blokajı, reseptör dansitesinin regülasyonu, reseptörlerle direkt etkileşme olarak sayılabilir. Bu bölümde, NA (α - ve β -adrenerjik reseptörlerin her ikisi) 5-HT, dopamin DA, histamin ve asetilkolin (muskarinik) reseptörlerinin ve bu 5 farklı nörotransmitter sistemin işlevi olduğu bilinmektedir (1,13, 14,15, 16, 17, 18, 19).

Antidepresan ilaçların ortak yanları, SSS'de katesolaminler (NA, DA) ve bir indolamin olan 5-HT gibi nöromediyatör aminlerin kinetiği ile ilgili olayları ve/veya onların reseptörlerini etkilemeleridir (9, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22). Antidepresan ilaçların terapötik öneminin, beyin monoaminleri üzerindeki etkinliğinden kaynaklandığı belirtilmektedir (21). Bu monoaminlerin kimyasal yapıları, biyosentezleri ve metabolizmaları Sema 2a, Sema 2b'de özetlenmiştir.



Sema 2b. Indolaminlerin biosentez ve metabolizması

Duygulanımsal hastalıkların genel olarak başlıca 2 tipinden söz edilmektedir:

- 1-Majör depresyon (endojen veya Unipolar depresyon)
 - 2-Bipolar bozukluklar (manik, deprese ve karma şekilleri)
- (20, 21, 23, 24, 25, 26).

American Psychiatric Association (1987)'nin DSM-III-R sınıflandırmasına göre duygulanımsal hastalıkların (keyif veya "mood" bozukluklarının) türleri şöylece verilmiştir (25):

I-Bipolar Bozukluklar

Bipolar bozukluk (karışık, manik, deprese)

Siklotimia

Diğer (atipik) bipolar bozukluklar

II-Depresif Bozukluklar

Majör depresyon (tek ve tekrarlayan epizodlar)

Distimia (ya da depresif nöroz) (-primer ya da sekonder tip
-erken ya da gecikmiş tip)

Diğer (atipik) depresif bozukluklar.

Major depresyon ve mani belirtileri şu şekilde özetlenebilir (20, 26, 27, 28):

Majör depresyonun başlıca belirtileri:

- 1-Istah azalması, nadiren artması, kilo kaybı
- 2-Uyku güçlüğü (uykusuzluk ya da fazla uyku)
- 3-Enerji kaybı, yorgunluk, güçsüzlük duyumsama
- 4-Ruhsal ajitasyon ya da duygu küntleşmesi (retardasyon)
- 5-Olağan etkinliklerde ilgi kaybı (seksüel olanlar dahil)
- 6-Caresizlik, umitsizlik duyumsama, kendini değersiz bulma, gereksiz yere suçlama (delüzyonal olabilir)
- 7-Düşünme gücünün azalması ya da konsantrasyon kaybı, yavaş düşünme ya da bilinç bulanıklığı
- 8-Ölüm istenci, intihar girişimi.

Depresyonun tanımlanması için yukarıdaki depresyon kriterlerinden en az 4/5'nin olması gerekir.

Mani belirtileri:

- 1-Ofori ya da sinirlilik
- 2-Hiperaktivite (motor, sosyal ve seksüel)
- 3-Fazla konuşma (konusmaya tutmak için baskı)
- 4-Düşünce tutarsızlığı
- 5-Kendini beğenme hissi (grandiositi) (delüzyonal olabilir)
- 6-Uyku istencinin azalması
- 7-Saldırganlık.

1.2.1. Depresyonun Olusma Nedenleri

Bazı durumlarda depresyon olusumu sekonderdir; dönemsel duygulanım bozuklukları buna örnek gösterilebilir (29, 30, 31). Ancak çoğunlukla depresyonun olusum nedenlerinin temeli, değişik risk faktörlerinin birikimine dayanmaktadır (31, 32). Bunlar başlıca biyolojik ve psikososyal etkenler olarak değerlendirilebilir. Biyolojik ve psikososyal etkenler birbirleri ile etkileserek duygulanımsal bozukluklara neden olmaktadır(30, 33).

Biyolojik etkenler; kronik stres, kötü çocukluk deneyimleri ve içe kapanıklık gibi genetik kaynaklı biyolojik kişilik bozuklukları (30, 34) ve nörokimyasal etkenler (33, 35) olarak değerlendirilmektedir.

Psikososyal etkenler; önemli ekonomik sorunlar, iş yaşamındaki çatışmalar ve doyumсуuzluklar, emeklilik, iş kaybı, beden sağlığının kaybı, benliği inciten, onur kırıcı durumlarla karşılaşmak (33); sosyal destek yetersizliği (çoğu kez ebeveynlerden birinin küçük yaşta kaybı ve/veya sevgisiz ve düzensiz bir aile ortamı) (31, 36) ve daha birçok fiziksel veya psikososyal olay, gerçek duygulanımsal bozuklukların ortaya çıkmasında ve süregenlesmesinde büyük rol oynarlar(33).

Bu olayların tümü, sosyal becerilerde yetersizliklere ve özgüvende azlığa neden olarak depresyonun görülme sıklığını artırıp iyileşmeyi geciktirirler (31).

1.2.2. Endojen Depresyonun Nörokimyasal Teorileri

Duygulanımsal hastalıkların biyojenik aminlerle ilişkili olduğu teorisi (amin teorisi), indirekt nitelikte ve genellikle farmakolojik tipte deneysel kanıtlara dayanmaktadır (20, 37). Yüksek dozda rezerpin tedavisi, bir yan etki olarak yetişkinlerin yaklaşık %15'inde ruhsal depresyon oluşturur (14, 38). Rezerpinin oluşturduğu depresyon, endojen depresyona benzer (21). Benzer depresif durum α -metil DOPA'dan sonra da görülmüştür (14).

Gerek imipramin benzeri trisiklik antidepresan (TAD)'lar gerek monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI), etki mekanizmalarının farklılığına rağmen rezerpin etkilerini giderebilirler (37). Rezerpin etkilerinin karşıtlığı antidepresan etkinliğin göstergesi olarak kabul edilmektedir (15, 20, 31, 39, 40, 41). Santral sinir sistemi(SSS)'nde NA, 5-HT ve DA düzeylerinin durumunun ve bunları salıveren sinir uçlarındaki etkinliğin izlenmesine yarayan başlıca veriler şu yollarla sağlanabilir:

- 1-Dokuda postmortem ölçülen nöromediyatör amin düzeyi
- 2-Amin metabolitlerinin beyinden BOS'a geçiş ya da idrarla itrah hızı
- 3-Incelenen aminin turnover hızıdır.

Araştırmaların çoğu kan ya da idrar gibi vücut sıvılarında gerçekleştirilir. Kan-beyin bariyerini geçen idrar ya da kandaki test edilebilir nöromediyatör amin metabolitleri, Sema 1a ve 1b'de gösterilmiştir.

Tüm santral NA, esansiyel olarak 3-metoksi-4- hidroksi-feniletillen glikol (MHPG)'e metabolize olur (14, 15, 18, 42, 43, 44). MHPG, yağda çözünebilir özelliği ile kan-beyin bariyerini aşarak periferel kana geçer ve sonuç olarak idrarla atılır. 24 saat içindeki idrar MHPG düzeyi noradrenerjik etkinliğin göstergesi olarak kabul edilmektedir. NA'nin idrardaki diğer metabolitleri, 3-metoksi-4-hidroksi mandelik asid (VMA) ve normetanefrin (NMET)'dir (14, 18, 37). VMA ve NMET'nin hemen tümü periferden (sempatik sinir uçlarından), MHPG ise santral (beyin)'den gelir. 5-HT, 5-hidroksiindol asetik asid (5-HIAA)'e yıkılır (18, 35). 5-HIAA, BOS'tan perifere aktif transport mekanizma ile geçer (14, 18, 42). DA metaboliti homovanilik asid (HVA)'dır ve bu da BOS'tan perifere aktif transport mekanizma ile geçer (19, 20, 42).

Idrar ve BOS metabolit çalışmaları, depresif hastalıkların en az 2 alt tipinin varlığını göstermektedir (15). Buna göre, ilk alt grup, normal BOS 5-HIAA, fakat düşük idrar MHPG düzeyinin olduğu NA turnoverinin azalması (14, 22, 43, 44)'nın gözlemlendiği " NA tipi depresyonlular"; ikinci alt grup ise, normal idrar MHPG, fakat düşük BOS 5-HIAA düzeyinin saptandığı 5-HT turnoverinin azalması ile karakterize edilen; "5-HT tipi depresyonlular" olarak sınıflandırılabilir (14, 22).

Depresyonun nörokimyasal mekanizmalarını açıklama çalışmalarında son yıllarda üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerden biri de DA'dır (31).

Günümüze dek DA'nın depresyon oluşum teorilerinde göz

ardı edilmiş olmasında 2 neden vardır:

1-TAD'ların, DA nöronlarının fonksiyonu üzerinde çok az etkili olmasıdır. Ancak bugün, kronik uygulama sonrasında TAD'ların, mezolimbik sistemde, postsinaptik reseptör duyarlılığını artırması dolayısıyla, DA fonksiyonuna önemli derecede etki ettiği gözlenmiştir.

2-DA prekürsörü L-DOPA, deprese hastalara verildiğinde durumu, mani ya da hipomaniye çevirirler; fakat "mood" durumuna etkimezler. Antidepresan etkisi çok az olan L-DOPA, mezolimbik sistemde DA fonksiyonunu artırmaz. Bu etki yönüyle TAD'lara benzemez (31) (oysa, 5-HT prekürsörü olan 5-hidroksitriptofanın antidepresan etkinliği serotonerjik aktiviteyi artırmasından kaynaklanır (8, 14)). L-DOPA'nın antidepresan etkisi, nigrostriatal DA sistemi aracılığıyla motor stimulan etkiyor olmasından kaynaklanabilir. Çok selektif DA uptake inhibitörü GBR-12909 (klinik deneme aşamasında) gibi anti-depresanların geliştirilmiş olması, bu konuda ilerlemeler kaydedileceği şeklinde değerlendirilebilir (31).

Depresyon vakalarında nöroendokrin anomaliler, beyindeki noradrenerjik ya da serotonerjik sistemlerin hipoaktivite halinde olduklarını gösteren indirekt nitelikte kanıtlardır (14, 31, 45). İnsülin ile hipoglisemi yapılarak hipofizden büyüme hormonu salgılanmasındaki artmanın derecesi ölçülür. Büyüme hormonu salgılanması, hipotalamus düzeyinde kısmen noradrenerjik yolaklar tarafından düzenlenir. İdrarında normalden az MHPG çıkaran bir depresyonlu hasta grubunda, söz konusu durumda büyüme hormonu salgılanması normal denekler-

dekinden daha az bulunmuştur (14, 20). Ayrıca, adrenerjik reseptör fonksiyonunun daha spesifik testi olan amfetamin (14, 15) ya da klonidin (15,46)'e, büyüme hormonu yanıtının deprese hastalarda azaldığı gösterilmiştir (bu durum, α_2 -adrenerjik reseptör duyarlılığının azalmasının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir) (46). Majör depresyonlu hastalardan yaklaşık yarısında adrenal korteksinden hidrokortizon salgılanmasının arttığı, plazma kortizol düzeyinin yükseldiği ve deksametazon verildiğinde salgılanmanın normal olarak beklenenin aksine fazla süprese edilmediği görülmüştür. Bunun adrenokortikotropik hormon salgılatıcı hormon olan hipotalamik kaynaklı kortikotropin salıverici hormon salgılanması üzerindeki noradrenerjik inhibitör tonusun depresyonlularda azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum, depresyonlu hastalarda beyinde noradrenerjik sistemdeki azalmış etkinliğin bir parçası olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle deksametazon testi, majör depresyonun tanısına yardımcı olarak kullanılmaktadır (14,15,20,45).

1.2.3. Maninin Amin Teorisine Göre Açıklanması

Amin teorisine göre duygulanımsal bozuklukların, depresif semptomların santral aminlerden özellikle NA veya 5-HT'nin eksikliği söz konusu iken, mani halinde katesolaminlerin özellikle NA'nin artmış olabileceği belirtilmektedir (14). Bipolar hastalık boyunca santral NA turnoveri, idrar MHPG düzeyini kontrol ederek çalışılmıştır. Bu metabolitin depres-

yon fazında azaldığı, mani boyunca artmadığı, normal düzeye döndüğü gözlenmiştir (14, 20).

DA'dan NA sentezini (dopamin β -hidroksilaz enzimini)(20) bloke eden fuzarik asid, maniyi düzeltmediği halde, önceki basamakta tirozin hidroksilazın, α -metil-para-tirozin (11) ile bloke edilmesiyle, NA yanında DA sentezinin azalmasının mani belirtilerini gecirdiği görülmüştür. Bunun yanısıra DA reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin maninin spesifik ilaçlarından biri olması gerçeği, mani oluşumunda, beyinde dopaminerjik sistemdeki aşırı etkinliğin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (14, 20, 47). Bu durumda maninin temel nedeninin DA nöronları ya da reseptörlerine bağlı olabileceği düşüncesi ağırlık kazanmıştır (14). Ayrıca, klinik olgularda fizostigminin antimanik etkinlik göstermesi, maninin altında yatan bozukluğun kolinerjik ve dopaminerjik etkinlikler arasındaki dengenin bozukluğu olduğu görüşüne ağırlık kazandırmıştır (14, 20).

1.2.4. Amin Teorisi ve Elektrokonvülsif Tedavi (EKT)

EKT, depresyonlu olgularda ilaç kadar etkin ve onun gibi hastalığı gecikmeli olarak düzelten bir yöntemdir. EKT, NA'nin beyin düzeyi ve santral turnoverini artırır. Depresyonlu hastalarda EKT'yi takiben idrar MHPG düzeyinin arttığı HVA düzeyinin ise değişmediği kaydedilmiştir (14). EKT'nin, 5-HT turnoveri ve sentezi üzerindeki etkisi açık değildir. EKT'nin tek bir kez uygulanımı sonrasında 5-HT'nin salınımının arttı-

ğı isaret edilmisken 5-HT'nin düzeyi ve turnoverinde değisiklik olup olmadığı ya da EKT'nin bir artısa yol acıp acmadığı konusunda farklı görüşler vardır. Tekrarlanan EKT sonrası BOS 5-HIAA düzeyinin değismediği genel olarak gösterilmiştir (15). EKT sonrası, 5-HT₁ reseptör sayısının artmadığı (48), 5-HT₂ reseptör sayısının arttığı (48,49) kaydedilmiştir. Rezerpinize edilmiş ratlarda 7 günlük tekrarlanan EKT'nin α 1-adrenerjik reseptör dansitesini ve duyarlılığını artırdığı kaydedilmiştir (38).

EKT, DA turnoverine etkimeksizin (14,50), 5-HT reseptör dansitesini artırarak (48, 49), noradrenerjik etkinlikte uzun süren bir artısa bağlı olarak antidepresan etkinlik gösterir (14, 50). EKT'nin terapötik eylemi, endojen opioid peptidlerin salınımı ile de açıklanabilir. Elektriksel olarak verilen konvülziyonlar, depresyonlu hastalarda opioid peptidleri motive ettiği ve immünoreaktif plazma β -endorfin düzeyini artırdığı görülmüştür (51).

Depresyon tedavisinde EKT'nin genellikle, ilaçla tedaviden daha etkin olduğu görülmüştür (50).

1.2.5. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları

Biyojenik amin teorisine göre depresyon, beyinde post sinaptik alanda biyojenik aminlerin uyarıcı etkilerinin eksikliğinden dolayı oluşmaktadır. Antidepresan ilaçlar, beyinde post sinaptik reseptör yüzeylerinde biyojenik aminlerin yararlanımını artırarak depresyon tedavisinde etkili olurlar.

TAD'lar ve diğerleri NA, 5-HT ve/veya DA içeren bazı biyolojik aminlerin aktif olarak reuptake'ni inhibe etme gücüne sahiptirler. Selektif etkili antidepresanlar, biyojenik amin teorisinin geçerliliğini destekleyen kanıtlardır. Biyojenik aminlerin biri ya da daha fazlası için selektif etkili antidepresan bileşiklerin gelişimi, deprese hastalarda daha kesin ve daha spesifik etkilerin olabirirliğini beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda, selektif etkili antidepresanlar ve selektivite gösterdikleri nöromediyatör aminler Tablo 1'de gösterilmiştir.



Tablo 1. Antidepresanların reuptake inhibitör potensleri

| | NA | 5-HT | DA | Literatür |
|---------------|-----|------|----|-----------|
| Amineptin | - | - | - | 17 |
| Amitriptilin | - | +++ | | 14 |
| Amoksapin | + | +++ | - | 17 |
| Bupropion | - | - | ++ | 17 |
| Desipramin | +++ | - | - | 8,14 |
| Doksepin | + | + | - | 17 |
| Femoksetin | + | ++ | - | 17,52 |
| Fluoksetin | - | ++ | - | 8,17,52 |
| Fluvoksamin | - | ++ | - | 3,4,8,17 |
| Imipramin | +++ | + | - | 17 |
| Klorimipramin | + | +++ | - | 8,52 |
| Nortriptilin | ++ | ++ | - | 14 |
| Paroksetin | + | +++ | - | 52 |
| Sitalopram | - | +++ | - | 17,52 |
| Trazodon | - | + | - | 17,52 |
| Viloksazin | + | - | - | 17 |
| Zimelidin | - | + | - | 6,8,52 |

(-) etkisiz; (+) zayıf etkili; (++) orta derecede etkili;

(+++) çok etkili

Her ne kadar daha yeni, daha selektif maddeler, depresyonun biyojenik amin teorisinin geçerliliğini destekler kanıt olsalar da mianserin, iprindol, trazodon gibi bazı bileşikler, biyojenik aminlerin nöronal uptake'nin potent inhibitörleri değildirler (15, 50). Bununla birlikte mianserin, α 2-

reseptör antagonisti aktivitesinden dolayı biyojenik aminlerin nöronal salınımını artırabilir. Trazodon, santral 5-HT reseptör agonistidir, postsinaptik santral biyojenik amin reseptörlerini aktive edebilir. Böylece kesin olarak antidepresanların etkileri, depresyonun "biyojenik amin teorisi" ile uyum göstermektedir (50). Amfetamin ve kokain ise, NA ve DA reuptake'ni inhibe etmelerine rağmen, belirgin bir antidepresan etkinlik göstermezler (15,20).

Antidepresan ilaçlarla tedavide klinik yanıt, tedaviye başladıktan 10-14 gün sonra ortaya çıkar. Bu durum göstermektedir ki, antidepresanların terapötik etkinliği, santral biyojenik amin reseptörlerinin duyarlılığındaki postsinaptik adaptif değişikliklere de bağlı olabilir ki bu, sadece ilacın kronik olarak uygulanımı sonrası görülür. Antidepresan ilaçların sinaps düzeyindeki akut etkilerinin sonucu olarak, en az bir haftalık bir sürede ortaya çıkan nörotransmitter salıverilmesindeki reseptörlerin duyarlılığının ve belki de reseptörden gelen sinyalin transduksiyonundaki adaptif değişikliklerin antidepresan etkiden sorumlu oldukları bir varsayım olarak ileri sürülmüştür (15, 20, 50, 53) . Bu varsayımın dayandığı deneysel bulguların çoğu, normal deney hayvanlarına kronik olarak ilaç verilmek suretiyle elde edilmiştir. Türler arasında etki farkı bulunması olasılığı ve antidepresan ilaçların davranıssal etkilerinin, normal ve depresif hastalarda farklı olması gerçeği, bu bulguların antidepresan etki mekanizmalarını aydınlatma yönünden değerini düşürmektedir (20, 57).

Antidepresan ilaçların kronik uygulanması ile beyinde nörotransmitter sistemde sıklıkla meydana gelen ve ilaca göre pek değişkenlik göstermeyen olaylar şunlardır:

-Santral β -adrenerjik reseptörlerde down regülasyon (8, 16, 31, 38, 41, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60)

- α 1-adrenerjik reseptörlerin fonksiyonel duyarlılığının artması (53, 54, 55, 58)

- α 2-adrenerjik reseptörlerde down regülasyon (53, 58). Serotonerjik denervasyon durumunda, α 2-presinaptik reseptörlerde duyarlılık artışı kaydedilmiştir. Rat korteksinde serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasında ilişki olduğu, kronik antidepresan uygulanmasından sonra bu reseptör değişikliklerine bağlı olarak davranısal etkileri ve presinaptik α 2-adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının modüle edilmesinde önemli bir rol oynayabildiği gösterilmiştir (61).

-Serotonin reseptörleri duyarlılığının artması (15, 16, 20, 50, 54, 58, 62)

-Diğer mediyatör sistemlerde değişmeler. Uzun süreli antidepresan uygulanmasının beyinde GABA_B reseptörlerinde up regülasyon (58, 63), histamin reseptörlerinde down regülasyon (16, 17) ve kortikal opioid reseptörlerde down regülasyon yaptığı (51), TRH düzeyini ve salıverilmesini artırdığı (15, 20, 50, 58, 64) bulunmuştur.

Antidepresan yanıt için, bu mekanizmaların birinin ya da birkaçının olması gerçekliğine rağmen, çok sayıdaki değişiklikten kesin olarak bir sonuca varmak güçtür. Belki de tüm bu mekanizmaların kompleks adaptif yanıtının terapötik etkinli-

ğin temel nedenini oluşturabileceği düşünülmektedir (58).

1.2.6. Antidepresan Tedavide Problemler (57)

-Klinik yanıt ile reuptake blokajı arasında zayıf bir bağlantı vardır.

-Aynı klinik yanıtı olan antidepresan ilaçlar, farklı farmakolojik profile sahiptirler.

-Tedaviye yanıt alma süresinin uzun olması özgün bir sorundur. Çünkü çok sayıdaki inceleme araştırmaları kısa süreli deneylerle yürütülmektedir.

-Antidepresan ilaç kesildikten sonra vücutta ne kadar süre kaldığı bilinmemektedir. Nöroleptiklerin bazı deney hayvan davranışları üzerindeki etkilerinin, ilaç kesildikten sonra bir yıl kadar süreyle devam ettiği bilinmektedir.

-Reseptörler üzerindeki etkileri ve klinik etkileri arasındaki korelasyon kesin belirli değildir.

-Hayvan modelleri ideal değildir. Hayvanın deprese durumda olup olmadığı belirsizdir.

-Antidepresan etki deneylerinde, hayvan türleri ve hatta ırklarında bile farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

-Çesitli antidepresanlar için pek çok parametre, klinik yanıt ile bağdasmaz (fakat bazen bu durum, yan etki için daha önemli olabilir).

-Antidepresan olarak geliştirilen pek çok deneme aşamasındaki ilacın henüz klinik bulgularının olmayışı, bu alandaki alternatif ilaç bulma-ilac tasarlama konularında engelle-

yici bir etken olarak değerlendirilmektedir.

-Beyinde reseptör sayısında sirkadiyen ritmi (biyolojik beden saati düzeni) araştırma sonuçlarına etkili olabilir.

-İlaçların antidepresan etkileri, NA ve 5-HT arasındaki orana bağlıdır. Depresyonun patojenezinin bu orana bağlı olduğu kesin değildir.

1.2.7. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması

Duygulanımsal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve kimyasal yapıları bakımından belli başlı 3 sınıfta incelenebilirler (65) (Tablo 2).

1-Siklik antidepresanlar

-Monosiklikler

-Bisiklikler

-Trisiklikler

-Tetrasiklikler

-Heterosiklikler

2-Lityum

3-Monoaminoksidaz inhibitörleri

Genel olarak değişik kaynaklarda siklik antidepresanların sınıflandırılması 2 ayrı grup halinde yapılmaktadır.

Bunlar;

1-Trisiklik antidepresanlar (20, 26, 66)

2-Nontrisiklik (20) veya atipik antidepresanlar (20, 26, 66).

Bu ikinci gruptaki bileşikler, Aril- ve ariloksialkil aminler (50) ya da 2. kusak antidepresanlar (1) adı altında da

sınıflandırılabilirler.

TAD'lar (Tablo 2), depresyon tedavisinde önemli bir sınıfı oluşturmaktadır. Bu grup bileşikler, kimyasal yapıları bakımından 6 gruba ayrılırlar (66).

I- İminodibenzil türevleri

Ia- Substitüe iminodibenzil türevleri

II- İminostilben türevleri

III-Dibenzosikloheptadien türevleri

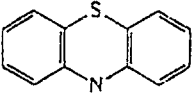
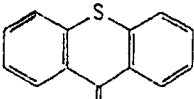
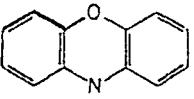
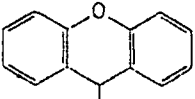
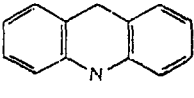
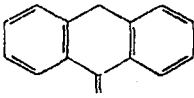
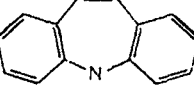
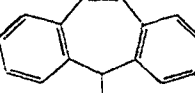
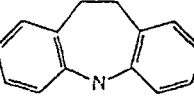
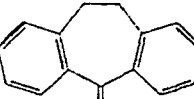
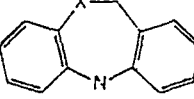
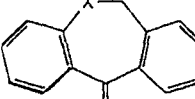
IV- Dibenzodiazepin türevleri

V- Dibenzoksepin türevleri

VI- Dihidroantrasen türevleri

Yukarıda kendi içinde 6 grupta incelenebilen TAD'lar, halka sistemi açısından bazı Trankilizan ve Nöroleptik-timoleptik bileşiklerle analogi göstermektedirler (50, 67) (Tablo 3).

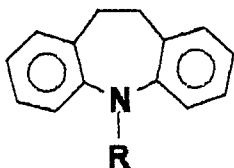
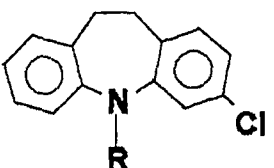
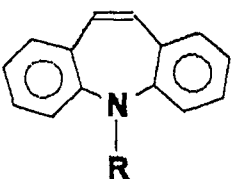
Tablo 3. Psikoaktif halka yapıları

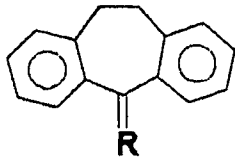
| | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---|
| Trankilizanlar |  |  |  |  |
| Nöroleptik - timoleptikler |  |  |  |  |
| Antidepresanlar |  |  |  |  |

Tablo 2. Antidepresan Bileşiklerin Sınıflandırılması

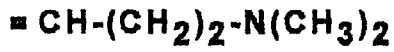
1. Trisiklik

Antidepresanlar

| | Jenerik Adı | Ticari Adı | Dozu(mg) |
|---|--|------------|--------------------|
|  | 1. İminodibenzil Türevleri | | |
| R | | | |
| $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ | İmipramin | Tofranil | 50-150 (75-200) |
| $-(CH_2)_3-NHCH_3$ | Desipramin | Pertofran | 50-150 (75-150) |
| $-(CH_2)_3-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-CH_2-N(CH_3)_2$ | Trinipramin | Stangyl | 100-150 |
| $-(CH_2)_3-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{N}CH_2-\overset{\substack{ \\ O}}{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | Lofepramin | Gamonil | 70-210 |
|  | Ia. Süstitüe İminodibenzil Türevleri | | |
| $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ | Klomipramin | Anafranil | 50-150 (30-75) |
|  | II. İminostilben Türevleri | | |
| $-(CH_2)_3-N \text{ (piperazine ring) } -CH_2CH_2OH$ | Opipramol | İnsidon | 150-300 |
| $-(CH_2)_3-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{N}-H$ | Protriptilin | Vivactil | 15-40 |



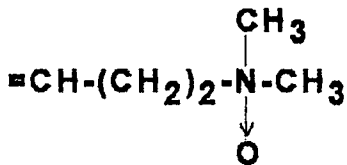
III. Dibenzosikloheptadien Türevleri



Amitriptilin

Euplit
Laroxyl
Saroten

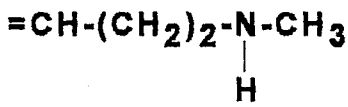
50-150



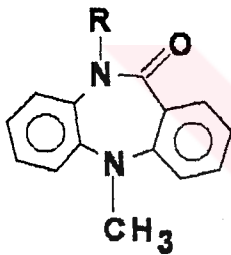
Amitriptilinoksid

Equilibrin

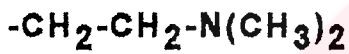
60-120



Nortriptilin

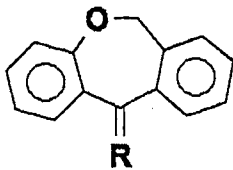
Notrilen
Laroxyl30-150
75-150

IV. Dibenzodiazepin Türevleri

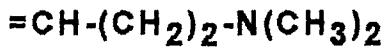


Dibenzepin

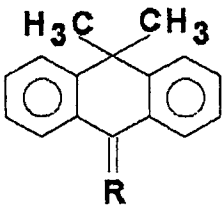
Noveril

120-360
(25-100)

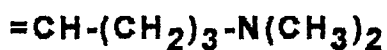
V. Dibenzoxepin Türevleri



Doxepin

Aponal
Sinquan20-150
30-150

VI. Dihidroantracen Türevleri



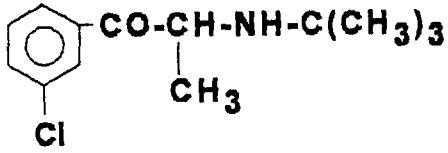
Melitrasen

Trausabun

50-150

Non-trisiklik ya da
Atipik Trisiklik
Antidepresanlar
(2. kuşak Antidepresanlar)

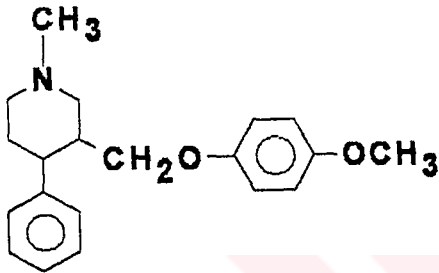
Monosiklikler



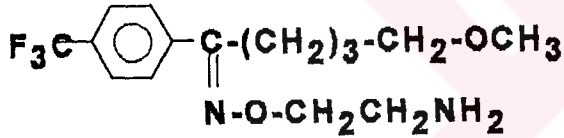
Amfebutamon
(Bupropion)

Wellbatrin
Wellbutrin

Deneme
aşama-
sında



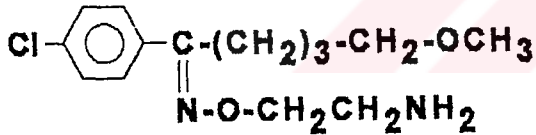
Femoksetin



Fluvoksamin

Fevarin
Faverin

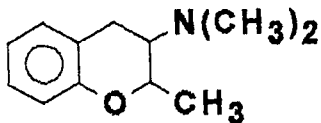
100-200



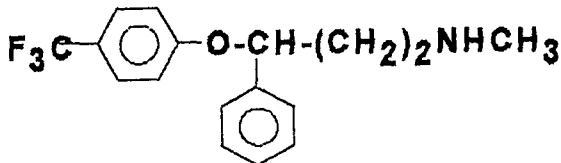
Klovosksamin

Deneme
aşama-
sında

Disiklikler



Trebenzomin

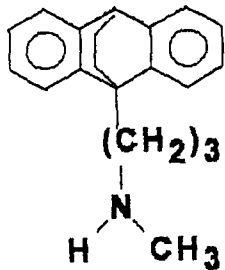


Fluoksetin

Prozac

20-80

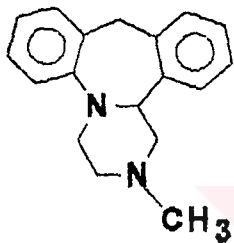
c. Tetrasiklikler



Maprotilin

Delgian
Depressase
Deprilept
Ludiomil

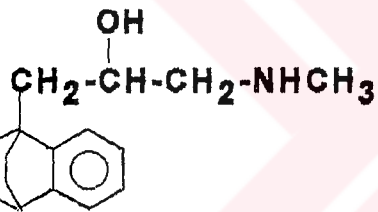
75-100



Mianserin

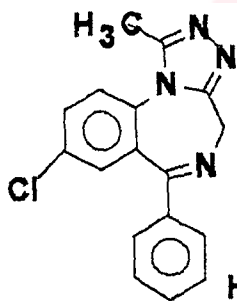
Tolvin

30-90



Oksaprotilin

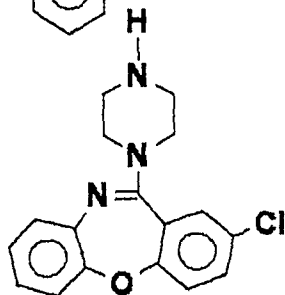
d. Heterosiklikler



Alprazolam

Tafil

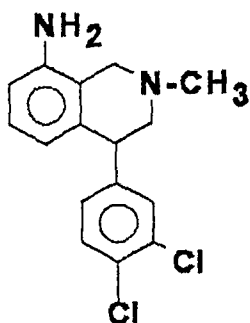
100
(Lit.68)



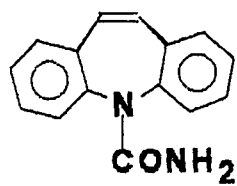
Amoksapin

Asendin

75-200



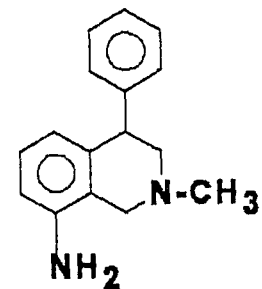
Diklofensin



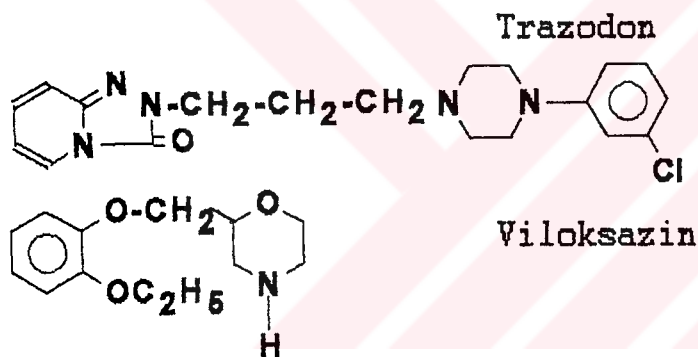
Karbamazepin

Tegretol
Karazepin

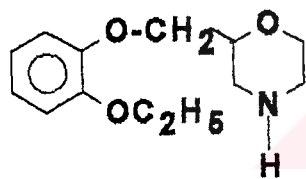
200-400



Nomifensin

Alival
Merital75-200
(Lit.12)

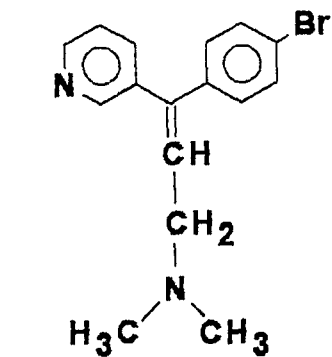
Trazodon

Thombran
Desyrel150-300
150-200

Viloksazin

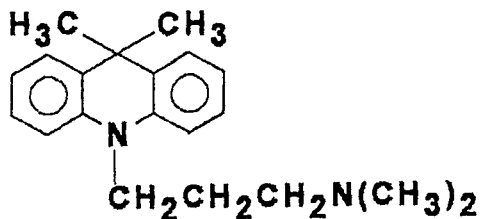
Vivalan
Viloksan

150-300



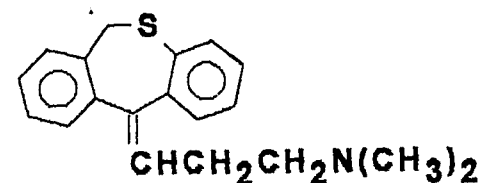
Zimeldin

Zelmid

200-300
(Lit.12)


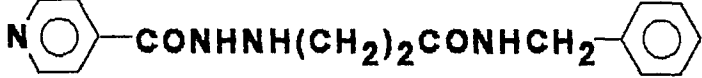

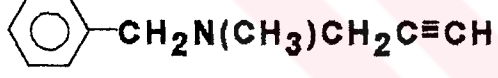
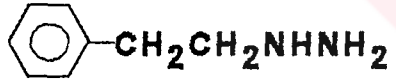
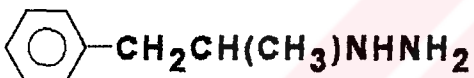
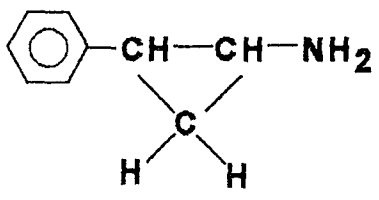
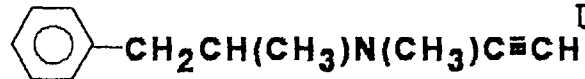
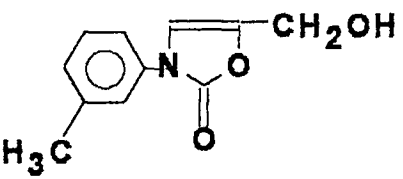
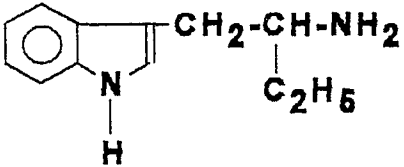
Dimetakrim

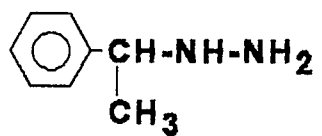
İstanil

50-200
(500)

Desulepin

Protiaden
Idom50-100
(Lit.68)

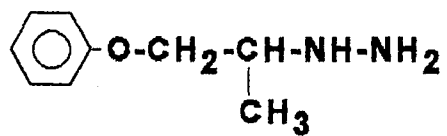
| | | | |
|--|----------------|---------------------|----------------------------------|
| 3. Lityum | | Eskalith Lithane | 900-1500 1200-1400 |
| 4. Monoaminoksidaz inhibitörleri | | | |
|  | İproniazid | Marsilid | 50-100 Tedavide kullanılmıyor |
|  | Nialamid | Niamid | 50-100 (200) |
|  | İzokarboksazid | Marplan | 10-30 (60) |
|  | Parjilin | Eutonyl | 50 |
|  | Fenelzin | Nardil | 15-30 (60) |
|  | Feniprazin | | |
|  | Tranilsipramin | Parnate Jatrosam | 10-30 (60) (Lit.12) |
|  | Deprenil | Eldepryl Jumex | 10 (Lit.69) |
|  | Tolaksaton | Humoryl Perenum | 600 (Lit.12) |
|  | Etriptamin | Monase | 30-45 (135) Ticarette yok |



Mebanazol

Actomol

10-40



Fenoksipropazin

Drazin

5-15(30)



TAD'lar, fenotiyazin ve tiyoksantenlerde olduğu gibi "6-7-6" halka strüktürüne sahip olup moleküler geometrisine iki değişik düzlemsel açıdan bakıldığında, iki benzen halka düzleminin yedili halka ile birleşme eksenine göre belirli bir açı yaptığı gözlenmektedir. Fenotiyazin ve tiyoksanten sınıfı nöroleptik bileşiklerde, azot-kükürt veya sp^2 karbon-kükürt eksenine göre iki benzen halka düzleminin yaptığı açı 140° iken, TAD'larda 120° dolayındadır. Bu açı büyüdükçe nöroleptik etki artmakta, antidepresif etki azalmaktadır. Açının küçülmesiyle planar yapıdan ne kadar uzaklaşırsa antidepresan etkinin de o kadar artacağı kaydedilmektedir.

Fenotiyazinlerin aksine TAD'larda benzen halkasına elektronegatif grup substitüsyonu, kısmen planar yapıya dönüşü sağlayacağı için aktiviteyi düşürdüğü kaydedilmektedir. Bu gruptaki tek örnek olan klomipraminin, anksiyolitik etkisi de vardır (67).

1.2.8. TAD'ların ve 2.Kuşak Antidepresanların Diğer Etkileri

TAD'ların ve 2.kuşak antidepresanların bu alandaki kullanımını dışında, analjezik etkileri de öneme sahiptir.

Antidepresanların analjezik etkileri, antidepresan etkilerine bağlı değildir (70). Analjezik etkileri, ağrı ile ilgili nöronal yollarda 5-HT etkinliğini artırmalarına bağlı olabileceği gösterilmiştir. Bilinen heterosiklik antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, desipramin, trimipramin, doksepin, trazodon gibi)'ın narkotik analjezik-

lerin etkilerini potansiyalize ettikleri görülmüştür (71). Kanser ağrılarında karşı morfin ve benzeri opioidlerin ağrı kesici etkinliğini artırmak için yardımcı olarak kullanılırlar.

1.2.9. Trisiklik ve 2. Kuşak Antidepresanların Yan Etkileri

-Antikolinergik yan etkileri: Periferik muskarinik reseptörleri bloke ederek atropin benzeri etki gösterirler. Buna bağlı olarak yakın görmenin bozulması, pupillalarda hafif dilatasyon, ağız kuruluğu, ciltte kuruluk, konstipasyon, miksiyon gücünün azalması, taşikardi, baş ağrısı görülür (1, 8, 17, 24, 26, 50, 72, 73, 74, 75).

-Kardiyovasküler etkileri: TAD'lar, mutad dozda ortostatik hipotansiyon (1, 17, 24, 50, 72, 74, 76), yüksek dozda aritmilere (1, 8, 24, 26, 50, 73, 74, 75, 76) yol açarlar.

-Solunum üzerine etkileri: Terapötik dozda verildiklerinde solunum merkezi üzerine etki göstermezler. Toksik dozda solunumu deprese ederler (20).

-Psisik yan etkileri: Uyusukluk, sedasyon, yorgunluk, bazen manik reaksiyon, halüsinasyonlar (17, 24, 26, 72, 73, 75)'dir.

-Nörolojik yan etkileri arasında, tremor (75), baş ağrısı, yüksek dozda konvülziyon, epilepsili hastalarda nöbetlerin sıklasması, konvülziyon eşliğini düşürmesi (prokonvülzif etki) (1, 8, 10, 24, 26, 50, 63, 72, 74) sayılabilir.

-Allerjik reaksiyonlar: Nadir olarak obstrüktif sarılık,

agranülositoz, ısığa duyarlılık, bazen cilt döküntüleri ve eozinofili oluşturlar (24, 26, 50, 72, 74).

Antidepresan ilaç kullanan bireyin ölüm korkusu ve istenci karmasasını yaşıyor olmasının sonucunda yüksek dozda ilaç alarak intihar girişiminde bulunması, sıkça gözlenen özgün bir sorundur (1, 8, 26, 72, 74).

1.2.10. Lityum Tuzları ve Duygulanımsal Bozukluklar

Lityum, 1949 yılında Amerika'da mani tedavisi için psikiyatri alanına sunulmuştur. Ancak, 1970 yılına kadar kullanılabilirliği kabul görmemiştir. Kardiyak bozukluğu olan hastalara NaCl yerine LiCl kullanımının denenmesi döneminde lityumun, terapötik indeksinin düşük olması sakıncası nedeniyle, mani tedavisinde sıcak bakılmamasına neden olmuştur. Ancak bugün, lityum karbonat ve lityum sitrat, mani tedavisi kapsamına alınmıştır (26).

Lityumun recurrent (=tekrarlayan) unipolar ve bipolar duygulanımsal bozuklukların profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir (6, 21, 26, 77, 78, 79, 80). Diğer tür psikoza etkisizdir (20). Akut bir depresif epizoddan sonra birkaç aylık TAD tedavisinde hastalığın yeniden nüksetmesinin önlenmesinde başarılı olduğu görülmüştür (6, 26).

1.2.10.1. Lityum Tuzlarının Etki Mekanizması

Antidepresan etkisi: 5-HT postsinaptik reseptörlerde duyarlılık oluşturmaya (6) ve serotonerjik nörotransmitter sisteme bağlı olabilir (78, 79).

- β -reseptörlerin down regülasyonu ve NA'nin yaptığı sAMP oluşumundaki artmanın azaltılması (bu etki birbirine bağlıdır) (16, 20, 76, 77, 78, 81).

Antimanik etkinliği: Dopaminerjik reseptörlerde duyarlılık gelişiminin önlenmesi (lityumun böyle bir gelişmeye bağlı davranışsal değişiklikleri önlediği gösterilmiştir) (77, 78).

-Kolinergik aşırımın güçlendirilmesi (20, 78).

-Nöron içinde sAMP'nin başlattığı proseslerin inhibe edilmesi (77) ve fosfoinozitol fosfatazın inhibisyonu sonucu hücre içinde fosfat düzeyinin artırılması gibi olaylar nedeniyle, nörotransmitterlerin reseptör düzeyinde yaptığı etkilerin reseptör sonrası olaylar zinciri düzeyinde tamponlanması (20, 26, 78, 79).

Uzun süreli lityum kullanımı, endojen opioid ligandların konsantrasyonunu değiştirmeksizin opioid bağlama kapasitesini azaltır (51).

Lityumun nöron elektrolit dengesi üzerinde de etkisi vardır. Lityum, nöronal sodyum/potasyum pompası aktivitesini azaltır (78). Nöronların depolarizasyonu sırasında Na^+ iyonu ile birlikte Li^+ iyonu da hücre içine girer; sodyum pompası ile hızlı bir şekilde dışarı atılamaz; hücre içinde birikerek potasyumun yerini alır. Sinirde istirahat potansiyeli ve ek-

sitabilite azalır. Nöron düzeyindeki söz konusu varsayımsal elektrolitik etkinin antimanik etkinin oluşmasında katkısının olup olmadığı bilinmemektedir (20).

Lityumun manik-depresif hastalıkta terapötik ve profilaktik etkinliğinin olup olmadığına ilişkin bulgular kesin değildir (51).

Akut mani tedavisi için terapötik lityum serum konsantrasyonu 0.9-1.4 mEq/L; uzun süreli ya da profilaktik amaçla kullanımında biraz daha az olabilir, bu değer 0.4-1.0 mEq/L'dir. Lityumun terapötik güvenilirlik indeksi çok düşüktür (26, 82). 1.5 mEq/L'den sonra ciddi yan etkileri ortaya çıkar (20). Lityumun terapötik konsantrasyonda normal kişilerde psikotropik etkilere yol açmadığı görülmüştür (26).

1.2.10.2. Lityum Tuzları ile Akut Zehirlenme

Siddetli diyare, tremor, ataksi, koma, konvülziyon, bulantı, kusma, abdominal ağrı, sedasyon görülür.

1.2.10.3. Lityum Tuzlarının Yan Etkileri

Toksisitesinin ortaya çıkışı, plazma lityum düzeyindeki artış oranına bağlıdır (26). Serum konsantrasyonu istenen düzeyde olduğu halde tedavinin ilk haftasında bulantı, yorgunluk görülebilir. Ataksi, tremor (80, 82, 83, 84, 85), susuzluk, poliüri (79), ödem, kilo artışı, konfüzyon, organik beyin sendromu (özellikle yaşlılarda), ekstraselüler volüm

azalması. Renal toksik etkileri, tübüler lezyonlar, inters-tisyel fibrozis, kreatinin klerensinin azalması (24, 82, 83, 85), tiroid bozuklukları da görülebilir (26, 86, 87). Psöri- asise yol açar ya da artırır, akne, folikülit ve diğer deri reaksiyonları oluşur (82). Kronik lityum uygulanması sıra- sında hatırlama, anlama ve konuşma yavaşlaması görülür (84). Ayrıca, kardiyak aritmi, hipotansiyon ve albuminüri de görü- lebilir.

Daha ciddi yan etkileri, hiperrefleksi, gross tremor, disartri, tutarıklardan ibaret mental konfüzyonlar, kranial sinir ve fokal nörolojik belirtiler, koma ve ölümdür (26).

1.2.11. Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAOI)

MAOI, depresyon tedavisinde kullanılan ilk ilaçlardır. TAD'lardan kimyasal yapıları ve farmakolojik spektrumları farklıdır (Tablo 2).

MAO enzimleri NA, DA, 5-HT, triptamin ve tiramin gibi biyolojik aminleri aldehitlere daha sonra oksidasyon ya da reduksiyonla da bir asid veya alkole dönüştürerek inaktive e- derler (Sema 2a, b). Katesol-O-metiltransferaz, katesolamin degradesyonu yapan diğer bir enzimdir ki bu, aromatik halka- nın m-konumundaki OH grubunu metiller.

MAO enzimlerinin en az 2 alt grubu vardır:

1-MAO-A: 5-HT, NA ve DA'ni tercih eder (50), irreversibl an- tagonisti klorjilin tarafından selektif olarak inhibe edilir (26, 50, 88).

2-MAO-B: Plateletlere yerleşik durumdadır ve substrat olarak feniletilaminleri tercih eder (26, 50, 89); deprenil (selejinil) tarafından selektif olarak inhibe edilir (26, 50, 88, 89).

Kimyasal olarak çeşitli gruptaki ilaçları kapsayan MAOI, monoaminlerin, oksidatif deaminasyonlarını -ortak özellik olarak- bloke etmektedirler (26). MAO inhibisyonu NA, DA, NMET, 5-HT ve tiramin'in beyin nöronlarında ve diğer dokular-da düzeylerinin artısına yol açarak santral sinir sistemi stimülasyonu oluşturur; uriner salgı ürünlerinde deamine metabolitlerin düzeyinin de azaldığı görülür. Kokain, meskalin, klorpromazin, harmalin ve p-kloromerküri benzoatı içeren, MAO inhibisyonu yapan çeşitli bileşiklere rağmen sadece hidrazinler ve arilalkilamin bileşikleri terapötik öneme sahiptir (Tablo 2).

MAOI'nin, fobik ve histerik semptomlu depresif hastalarda kullanımı, sınırlı olması kaydıyla önerilebilir; atipik depresyonun tedavisinde TAD'lar ya da EKT'den daha iyi yanıt alınır(50).

MAOI'nin non spesifik etkileri, potansiyel toksisitele-ri, çok sayıda yiyecek ve ilaçla etkileşmeleri, depresyonun tedavisinde şüpheli etkinlikleri nedeniyle bu bileşiklerin kullanımı fazlaca önerilmemektedir (1, 26, 50, 88) ve genellikle sadece TAD'larla tedavi sağlanamayan vakalarda terapötik kullanımı vardır (26, 50, 90).

Klinik olarak maksimal inhibisyona, birkaç günde ulaşıldığı halde MAOI'nin antidepresan etkinliği 2-3 hafta içinde

olabilir. İlacın kesilmesinden sonra, amin metabolizmasının normale dönmesi için 2 haftadan daha fazla zaman gerekli olabilir. Neden olarak, enzim sentezinin ancak bu süre içinde gerçekleşebileceği gösterilmektedir. Sadece tranilsipromin kullanımından sonra, geri dönüşün daha çabuk olduğu kaydedilmektedir (26).

1.2.11.1. MAOI ile Akut Zehirlenme

Yüksek dozda ajitasyon, halüsinasyonlar, hiperrefleksi, hiperpireksi, konvülziyon, hipotansiyon ve hipertansiyonun her ikisi de görülebilir.

1.2.11.2. MAOI'nin Yan Etkileri

MAOI'nin potansiyel toksik etkileri, psikiyatrik hastaların tedavisinde kullanılan diğer grup terapötik bileşiklerden çok daha fazla ve ciddidir. En tehlikeli olanları karaciğer, beyin ve kardiyovasküler sistemi içerenlerdir (26).

MAOI, sempatomimetik aminlerle, levodopa ya da tiramince zengin yiyecek ve içeceklerle birlikte alındığında hipertansif krizlere yol açabilirler (1, 50, 82, 91, 92, 93). Hiperpireksi, konvülziyon, koma, ölüm (26, 82), deliryum (82) diğer gözlenen yan etkilerdir. Ayrıca, özellikle hidrazin türevlerinin yalın toksik etkisi sonucu ortaya çıkan hepatit (20, 26, 50), nöroleptik malignan sendrom, serum kreatinin fosfokinaz artışı, tardiv diskinezi, ağız yaraları, lupus

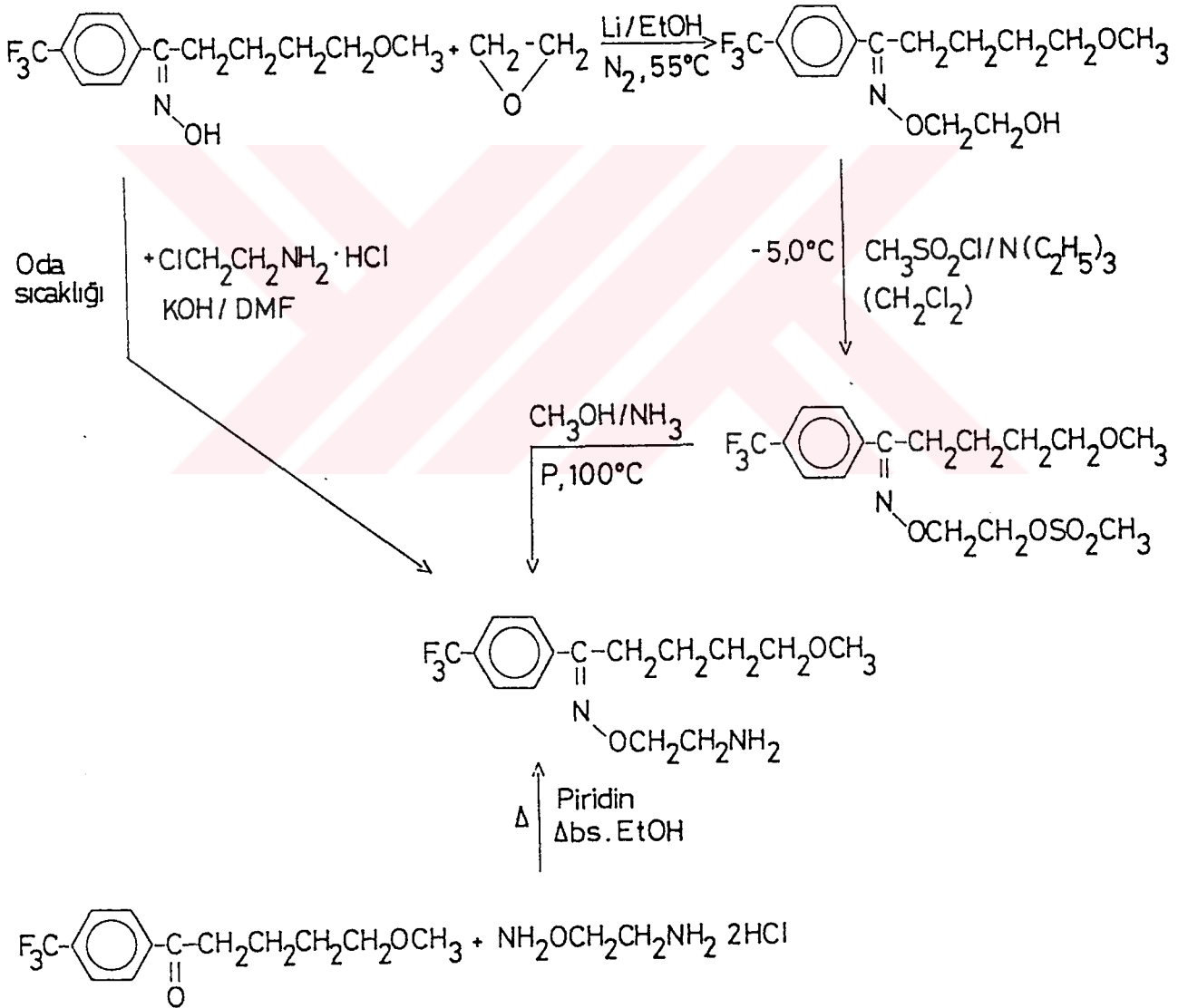
benzeri sendrom (94), periferel ödem (1), lökopeni (1, 94), hiperhidroz, tremor, ajitasyon, hipomanik davranıslar, ortostatik hipotansiyon da görülen ciddi yan etkilerdir (26).

MAOI, psikotik krizleri artırdığından sizofrenili hastalarda enerjik ya da depresif durum olsa bile kullanımı önerilmemektedir (1, 91).

1.2.12. OKSİM-ETER TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ

Oksim eter türevlerinin sentezleri, literatürde bazı değişik yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir.

Oksim eter türevi bileşiklerden çalışmamızda prototip teşkil eden fluvoksamin sentezi (95, 96) (Sema 3) aşağıda özetlenmiştir.



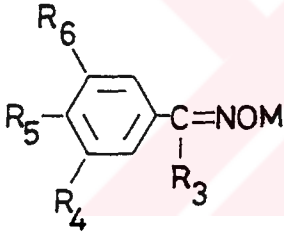
Şema 2. Fluvoksamin sentezi

Yukarıdaki semadan da görüldüğü gibi, oksim eter türevi bileşiklerin sentezi genel olarak:

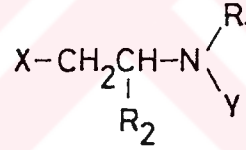
1-Baslangıç maddesi olarak alınan arilalkil keton grubu bileşiğin hidroksil amin ile hazırlanan oksimi üzerinden eterleştirilmesi istenen grubun uygun bir yöntemle kenetlenmesi ya da,

2-Arilalkil ketonun doğrudan O-süstitüe hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmektedir. Bu grup bileşiklerin sentez yöntemlerinin ayrıntıları aşağıda verilmistir.

Oksim-eter türevi bileşiklerin sentezi, formül 2'de gösterilen bileşiğin, formül 3'de gösterilen bileşik ile reaksiyonu sonucu elde edilebilir (97, 98, 99, 100,101)(Denklem 1).



Formül 2



Formül 3

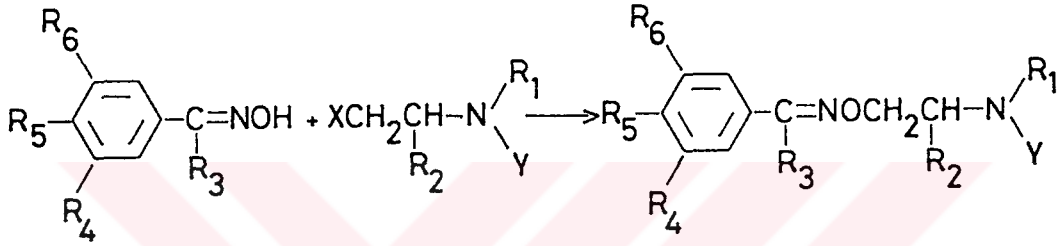
Formül 2'deki M, hidrojen ya da alkali metal atomdur. Formül 3'deki X ise, halojen atomu (tercihen brom, klor) veya tosiloksi grubudur; Y ise, hidrojen atomu veya bir açil grubudur. Örneğin, bir alkoksi karbonil grubu veya karbobenzoksi grubudur ki bu grup, birleşme reaksiyonu sonrası hidrolizle ayrılmaktadır.

Reaksiyon uygun bir solvan içinde yürütülmektedir. Örneğin, alkoller (metanol, etanol), ketonlar (aseton, metiletül-

keton), eterler (dioksan, dimetilglikoleter) (98, 100).

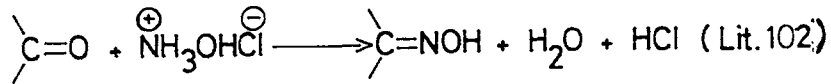
Formül 2'deki M, hidrojen atomu olduğu zaman, reaksiyon ortamına bir asid bağlayıcının konması tavsiye edilebilir. Örneğin, alkolatlar, potasyum karbonat (97, 98, 100) ve sodyum karbonat, tersiyer aminler, piridin, vs (98, 100).

Reaksiyon ısısı, geniş sınırlar içinde olup 0° - 50°C arasında değişmektedir (98).



Denklem 1

Oksimler, düşük erime noktasına sahip olup (102), bildiği gibi aldehid ya da ketonların hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu elde edilirler (98, 100, 103) (Denklem 2).

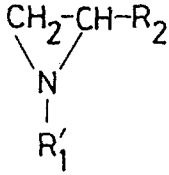


Denklem 2

Oksimlerin, sodyum ya da potasyum alkolat solüsyonunun ya da -alkoldeki hidroksidlerinin ilavesi ile oksimatları hazırlanabilmektedir (98).

Bir diğer hazırlama yöntemi, formül 2'deki (M=H) oksim

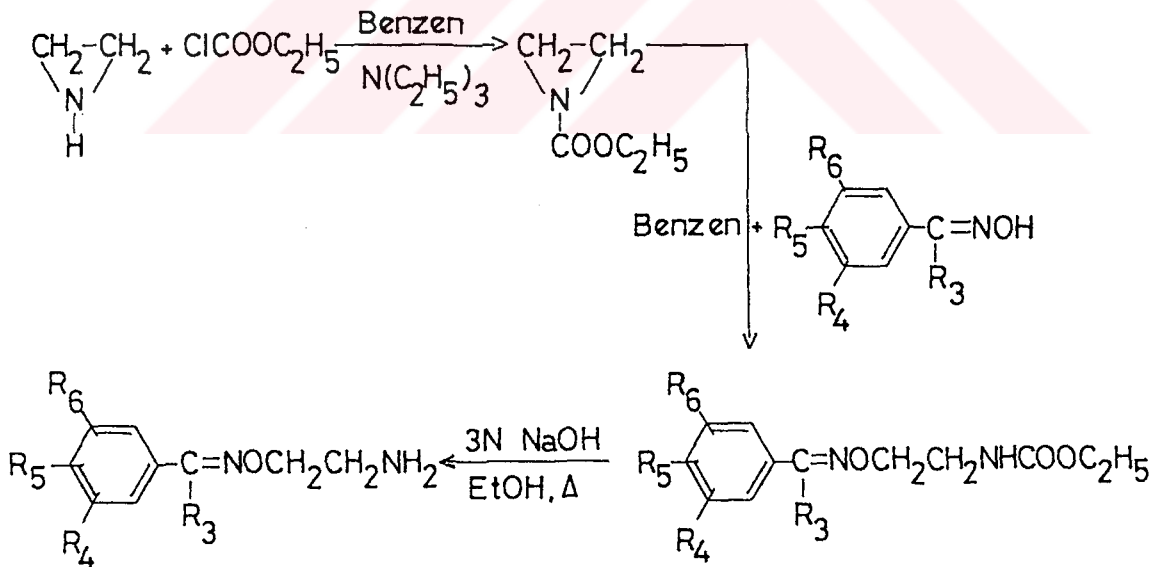
ile formül 4'deki iminin reaksiyonu olarak verilmektedir (98, 100).



Formül 4

R'₁, bir acil grubudur ki bu, reaksiyon sonrası hidroliz ile ayrılmaktadır.

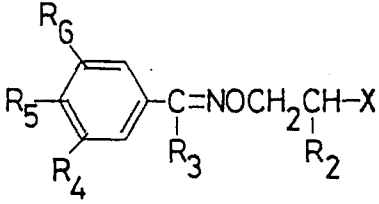
Reaksiyon, örneğin benzen, dioksan gibi uygun bir solvan içinde yürütülmektedir. Etilenimin ile yürütülen reaksiyon denklemi (100) aşağıda gösterilmiştir (Sema 4).



Sema 4

Formül 2'deki bileşimin oksiminin (M=H); lityum varlığı

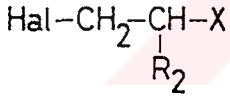
lebilmektedirler (Sema 6).



Formül 7

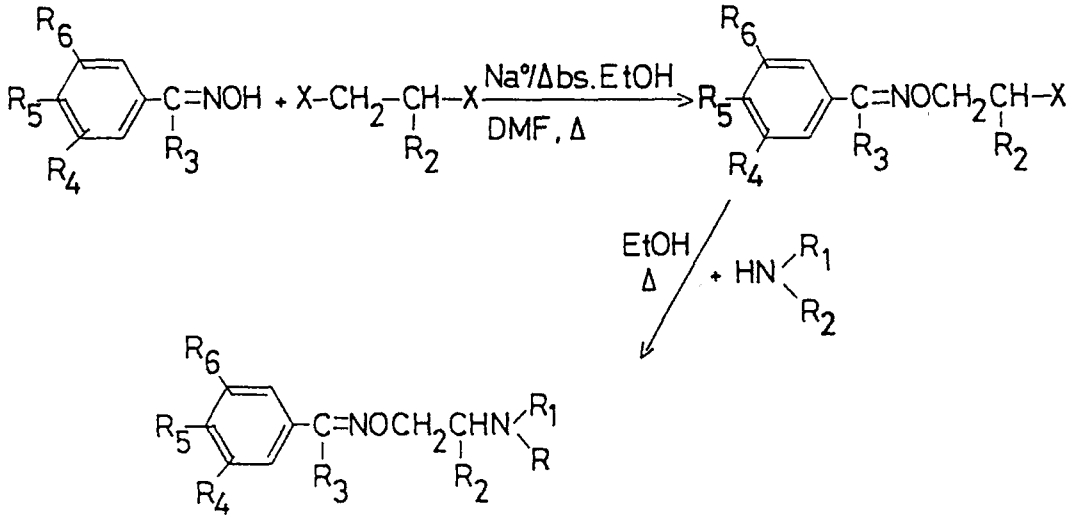
X, bir halojen atomu tercihen, brom ya da tosiloaksi grubudur.

Formül 7'de gösterilen başlangıç maddesi, formül 2 (M=H)'in oksimi ile bir halojen bileşiği olan formül 8'in bir asid bağlayıcı varlığında ve alkol içinde reaksiyonu sonucu elde edilebilmektedir (Sema 6).



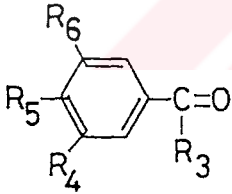
Formül 8

X ve Hal, bir halojen atomu, tercihen brom atomudur. Formül 2'deki R₄, R₅ ve R₆, primer ya da sekonder amin grubu ve hidroksi grubu olduğu zaman sırasıyla, bir acil grubu ve bir benzil grubu ile korunur ki bu gruplar, sonuçta hidroliz ya da hidrojenoliz ile ayrılmaktadırlar.

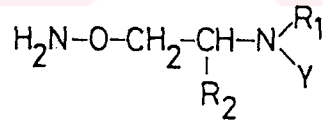


Sema 6

Oksim-eter türevi bileşikler, ayrıca, formül 9'da gösterilen bileşimin, formül 10'da gösterilen bileşik ile reaksiyonu sonucu da sentez edilebilmektedirler (Denklem 3).



Formül 9

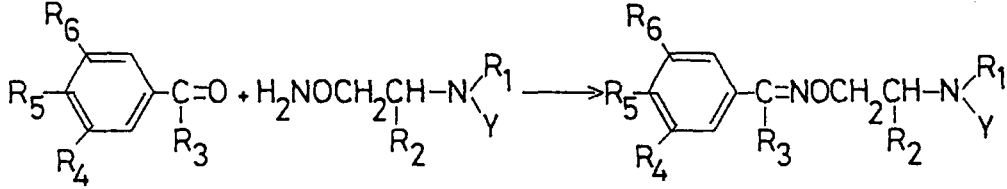


Formül 10

Y, hidrojen atomu ya da acil grubu olabilir. Örneğin, bir alkoksi karbonil grubu ya da bir karbobenzoksi grubu seçilebilir. Daha sonra gruplar, reaksiyon sonrası hidrolizle ayrılırlar.

Reaksiyon, uygun bir solvan içinde yürütülmektedir. Örneğin alkooller, piridin, dioksan, dimetil formamid, tetrahid-

rofuran, vs ya da bunların karışımları gibi. Genel olarak reaksiyon, oda sıcaklığı ile solvanın kaynama noktası arasında gerçekleştirilmektedir.



Denklem 3

Denklem 6'da görüldüğü gibi, başlangıç maddesi olarak alınan arilalkil keto grubu bileşiğin, O-süstitüe hidroksilaminlerle gerçekleştirilen oksim-eter türevlerinin sentezinde öncelikle, O-süstitüe hidroksilaminlerin hazırlanması gerekmektedir.

1.2.12.1. O-Süstitüe Hidroksilamin Türevlerinin Sentezleri

O-süstitüe hidroksilamin türevlerine ulaşabilmek için, hidroksilaminin amin grubunun korunması gerekmektedir. Bu koruma işlemi sonrasında oluşan N-süstitüe hidroksilamin türevleri aşağıda belirtildiği gibi,

-Hidroksiüretan,

-Asetonoksim,

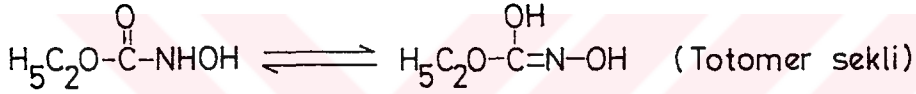
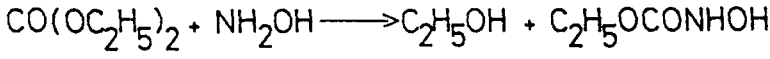
-N-hidroksi ftalimid ve

-Benzohidroksamik asit'tir

1.2.12.2. N-Substitue Hidroksilamin Türevlerinin Sentezleri

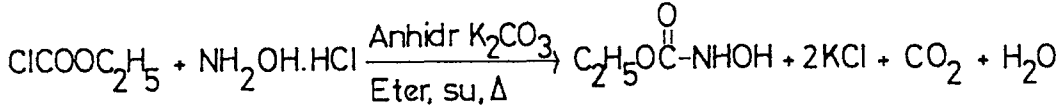
1.2.12.3. Hidroksiüretan (Karbetoaksi hidroksamik asit) sentezi

Hidroksiüretan sentezi, ilk olarak Hantzsch (104) tarafından 1894 yılında dietil karbonattan hareket ederek, hidroksilamin ile aşağıdaki reaksiyon denkleminde verildiği gibi gerçekleştirilmiştir (Denklem 4).



Denklem 4

Yöntem, Jones (105) tarafından modifiye edilmiştir. Başlangıç maddesi olarak etilkloroformatın alındığı reaksiyonda hidroksilamin yerine, hidroksilamin hidroklorür kullanılmıştır. Reaksiyon, aşağıda denklemde (Denklem 5) verildiği üzere gerçekleştirilmiştir.

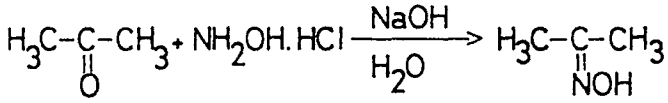


Denklem 5

Reaksiyon süresi, CO₂ gazı çıkışı bitinceye kadardır (yaklaşık 12 saat).

1.2.12.4. Asetonoksim sentezi

Asetonoksim (106), aseton ile hidroksilamin hidroklorürün, sodyum hidroksidin sudaki çözeltisi içinde (Denklem 6) elde edilmiştir.

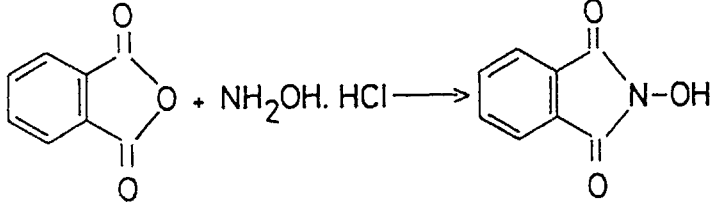


Denklem 6

1.2.12.5. N-Hidroksi ftalimid sentezi

N-hidroksi ftalimid, iyi bir verimle sulu ya da dilüe alkol içindeki hidroksilamin çözeltisinin ftalik asit anhidrit ile ısıtılması sonucu elde edilir (Denklem 7) (107). Basler Kim. Fabrik. Basel'de yapılan N-hidroksi ftalimid'in elde edilme yönteminde (108) ftalik asit anhidriti soda ile alkalilendirilmiş hidroksilaminle muamele edilmektedir. Reaksiyon soğukta yapılır ve mineral asit ile asitlendirilerek 50°C'de ısıtılır ve böylece ftalik asit anhidriti alkali hidroksilamin çözeltisi içerisinde öncelikle hidroksi ftalimid asit sodyum tuzu teşekkül eder ve çözelti konsantre edilir, soğutulur, mineral asit ile asitlendirilir ve burada hidroksi ftalimik asit ayrılır. Bunun aksine bir seyreltik asit çözeltisi ile asitlendirilir 50°C'de ısıtılırsa ya da konsantre asit çözeltisi ile asitlendirildiğinde ftalik asit hidroksilamin çöker. Hidroksi ftalimidin sulu çözeltisi 50°C'de ısıtı-

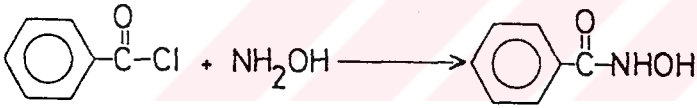
larsa ftalil hidroksilamin tesekkül eder.



Denklem 7. N-Hidroksi ftalimit sentezi

1.2.12.6. Benzohidroksamik asit sentezi

Jones ve Hurd adlı araştışıcılar (109) tarafından benzoil klorür ve hidroksilaminin kuru benzen içinde reaksiyonuyla elde edilmiştir (Denklem 8). Reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



Denklem 8 : Benzohidroksamik asit sentezi

Araştışıcılar, reaksiyon ortamında yüksek ergime noktalı dibenzohidroksamik asitin oluşmadığını belirtmişlerdir.

Aynı araştışıcılar, hidroksilamin hidroklorür kullanarak yaptıkları benzohidroksamik asit sentezinde, reaksiyon ortamında asit tutucu olarak, anhidr Na_2CO_3 kullanmışlardır. Ürün, kantitatif olarak elde edilmiştir. Eter içinde yürütülen reaksiyon ortamına su ilave edildiğinde (eter:su-50:3.5) reaksiyon hızının arttığı kaydedilmiştir. Reaksiyon ortamında

solvan olarak benzen kullanıldığında, asit tutucu olarak piriidin kullanılmıştır. Bu reaksiyon şartlarında da ürün kantitatif olarak elde edilmiştir.

O-süstitüe hidroksilamin türevleri, hidroksilaminin amin grubunun yukarıda belirtilen yöntemlerle korunmasından sonra bu grupların alkilasyonunu izleyen basamakta, hidroksilaminin amin grubu;

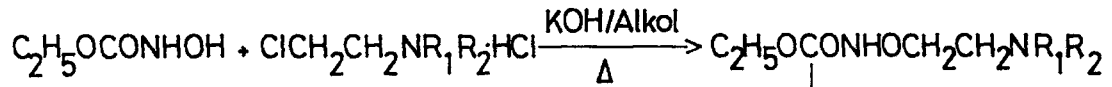
-hidroksiüretan (103, 110, 111, 112, 113) ya da

-asetonoksim haline dönüştürülerek korunmuş (103, 111, 114, 115, 116, 117) ise, hidroklorik asit ile hidroliz,

-benzohidroksamik asit (103, 118) ya da

-N-hidroksi ftalimit haline dönüştürülerek korunmuş (103, 113, 117) ise, hidrazinolizis işlemleri ile serbest hale dönüştürülmektedir.

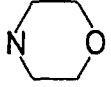
O-süstitüe hidroksilaminlerin, hidroksiüretan üzerinden yürütülen sentez reaksiyonu; hidroksiüretanın haloalkilaminlerle KOH varlığında, alkol içinde 3-5 saat ısıtıldıktan sonra, %30 HCl içinde 2 saatlik bir süreyle ısıtılarak hidroliz edilmesiyle gerçekleştirilmektedir (Sema 7).



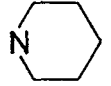
R

(CH₃)₂ (110)

(C₂H₅)₂ (112)



(111, 112)

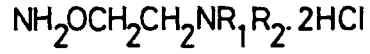


(111, 112)



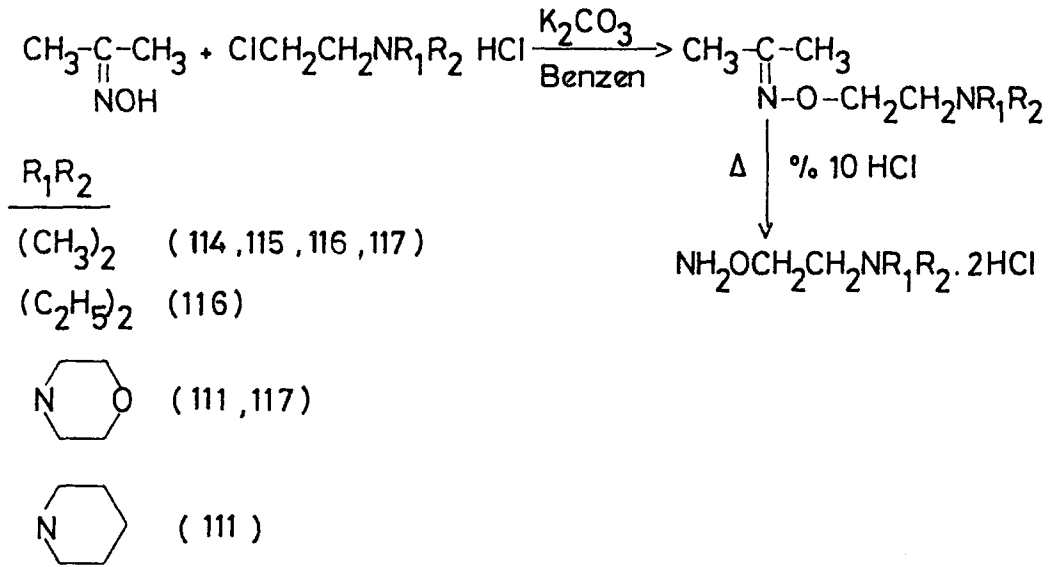
(112)

Λ % 30 HCl



Sema 7

Asetonoksim Uzerinden gerceklestirilen sentez reaksiyonda; hidroksilaminin amin grubu asetonoksim haline dönüştürülerek korunduktan sonra haloalkil aminlerle K₂CO₃ varlığında benzen içinde 15 saat süreyle ısıtılıp %10 HCl içinde (16 saat) hidroliz edilmesiyle, O-süstitüe hidroksilamin türevlerine ulaşılmaktadır (Sema 8).



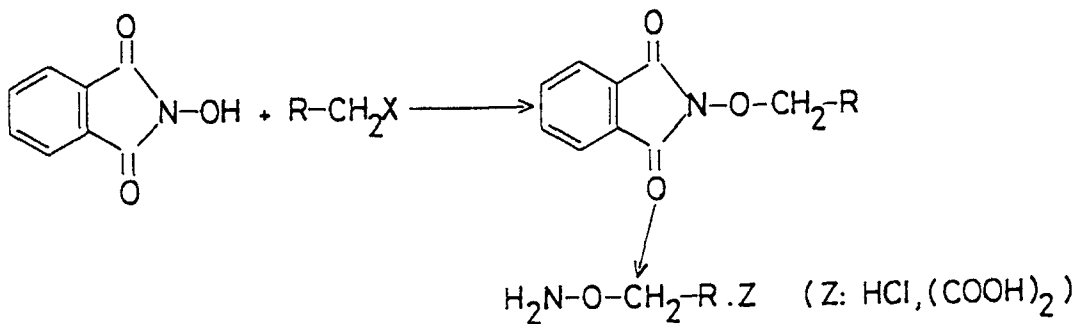
Sema 8

O-substitue hidrosilaminlerin, N-hidroksi ftalimit üzerinden gerçekleştirilen sentez reaksiyonunda;

N-hidroksi ftalimid ile R-CH₂-X'in reaksiyonu, Cavalleri ve arkadaşları (113) tarafından K₂CO₃ varlığında DMF içinde gerçekleştirilmiştir (Sema 9). Hidroliz işlemi;

A-CH₃COOH/HCl ile yapılmaktadır. Hidrolizi takiben (COOH)₂ ile bileşimin tuzu hazırlanmaktadır.

B-NH₂NH₂·H₂O ile metanol içinde yapılmaktadır. Hidrolizi takiben HCl veya (COOH)₂ ile bileşimin tuzu hazırlanmaktadır.



Sema 9

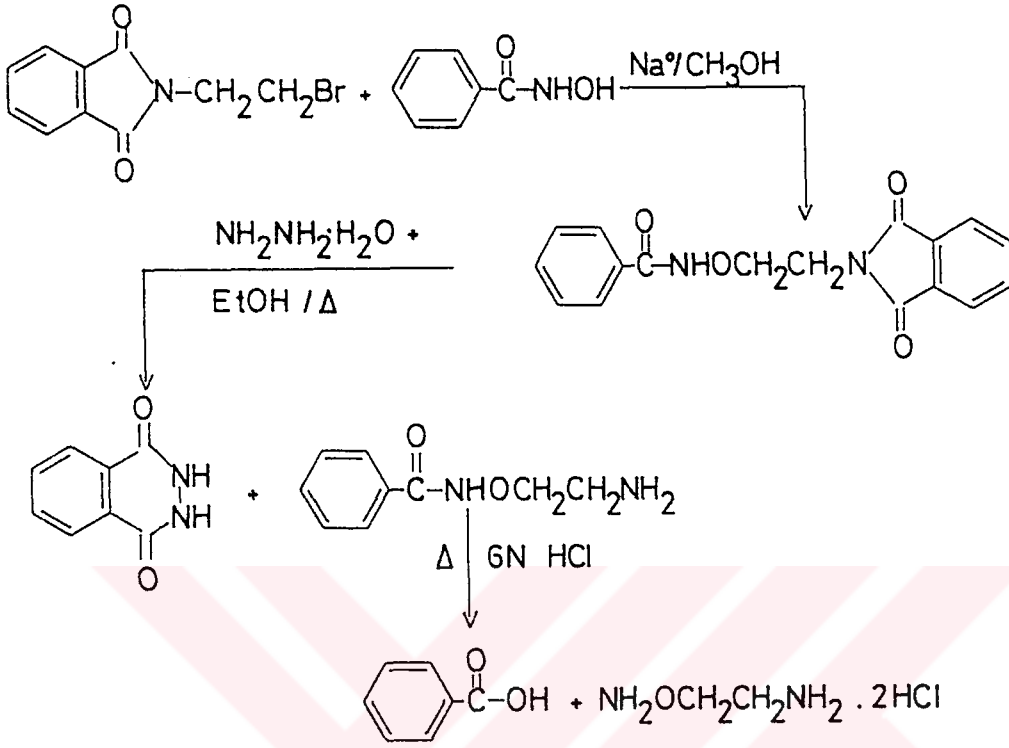
Yukarıdaki reaksiyonun kenetleme basamağında Favara ve arkadaşları (117), K_2CO_3 yerine sodyumasetat trihidrat, çözücü olarak da dimetilsülfoksit kullanmışlardır.

N-hidroksi ftalimit; daha çok, O-alkil substitüe hidroksilamin türevlerinin eldesinde, sentez başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır (113, 117). Ancak, bu grup bileşiklerin eldesinde hidroksiüretandan hareket edildiğinde, reaksiyon veriminin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (113).

Alkil kalıntısında bazik gruba sahip O-substitüe hidroksilaminlerin sentezinde ise; asetonoksimden hareketle gerçekleştirilen reaksiyonun N-hidroksi ftalimitten hareketle yapılan reaksiyondan -verimlilik açısından- daha uygun olduğu kaydedilmiştir (117).

Bu reaksiyonlardan çıkarılan diğer önemli sonuç; alkil kalıntısında bazik gruba sahip O-substitüe hidroksilaminlerin hidroksiüretan ya da asetonoksimden hareketle gerçekleştirilen sentezlerinde, reaksiyon verimine dayanılarak yapılan değerlendirme, hidroksiüretandan hareketle gerçekleştirilen reaksiyonun daha uygun olduğu şeklindedir (111, 116).

Benzohidroksamik asitten hareketle 2-(aminoksi)-1-aminoetan'ın sentezi, Sema 10 da özetlendiği gibi, Pankaskie ve Scholtz (118) tarafından gerçekleştirilmiştir.



Sema 10. 2-(aminoksi)-1-aminoetan sentezi

N-[2-(benzamidooksi)etil]ftalimit (Sema 10), kuru dime-tilformamid içindeki benzohidroksamik asit solusyonuna, Na⁺/CH₃OH ve β-bromoetil ftalimid ilavesiyle %72 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında yürütülmüş solvan vakumda uzaklaştırılmıştır.

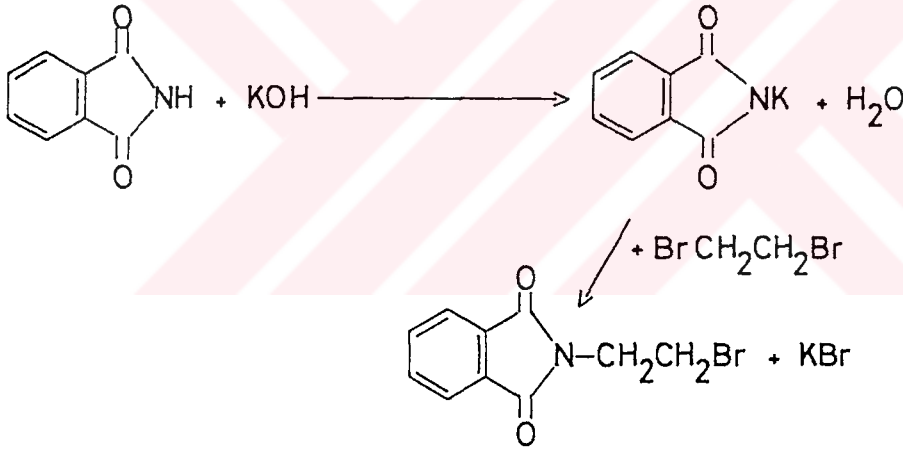
Sentezi gerçekleştirilen N-[2-(benzamidooksi)-etil]ftalimit, hidrazin hidrat ile etanol içinde 12 saat ısıtılarak hidrazinolizise uğratılmaktadır. Reaksiyon ortamında oluşan ftalil hidrazit süzülüp ayrılarak N-[2-(benzamidooksi)etil]-amin üzerinden reaksiyona devam edilmektedir. 6 N HCl içinde 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldığında, 2-(amin-

oksi)-1-aminoetan dihidroklorür %75 verimle elde edilmektedir.

Sema 10'da görüldüğü gibi, benzohidroksamik asitin β -bromoetil ftalimit ile kenetleme reaksiyonunda, β -bromoetil ftalimidin elde edilmesi gerekmektedir.

1.2.12.7. β -bromoetil ftalimit sentezi

Salzberg ve arkadaşları (119) tarafından eldesi, Sema 11 da gösterildiği gibi, ftalimitten hareketle gerçekleştirilmiştir .

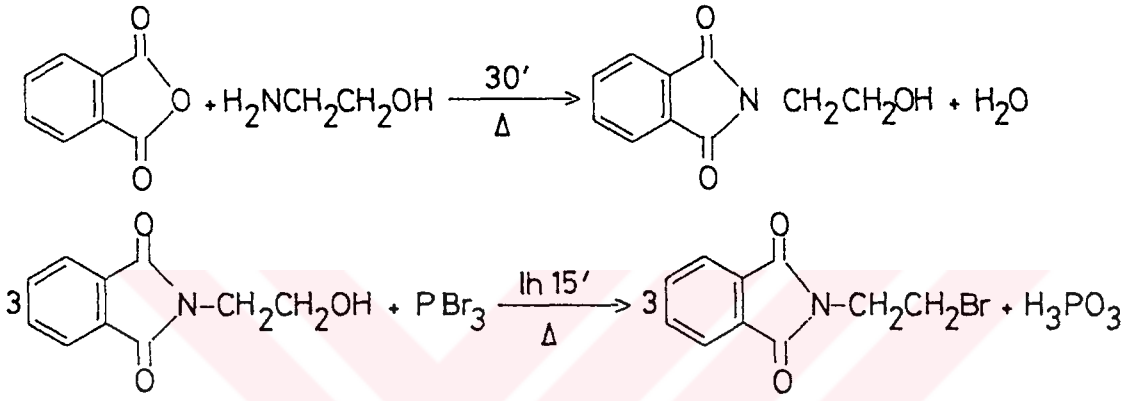


Sema 11. β -Bromoetil ftalimit sentezi

Potasyum ftalimit, absolu alkol içinde, ftalimit ve KOH varlığında %80-90 verimle elde edilmistir. β -bromoetil ftalimit, potasyum ftalimit ve 1,2-dibromoetanın 180-190°C'de 12 saat ısıtılmasıyla elde edilmistir. Reaksiyon sonucunda diftalimidoetan da oluşmaktadır (β -bromoetil ftalimit, diftalimidoetanın karbon sülfürde çözünmüyor oluşuyla ayrılmakta-

dır). Ürün, %69-79 verimle elde edilmiştir.

Soine ve arkadaşları tarafından ftalil anhidritten hareketle, %75-80 verimle gerçekleştirilen β -bromoetil ftalimit sentezi, aşağıda reaksiyon denklemlerinde gösterildiği gibi önerilmiştir (120) (Denklem 9)

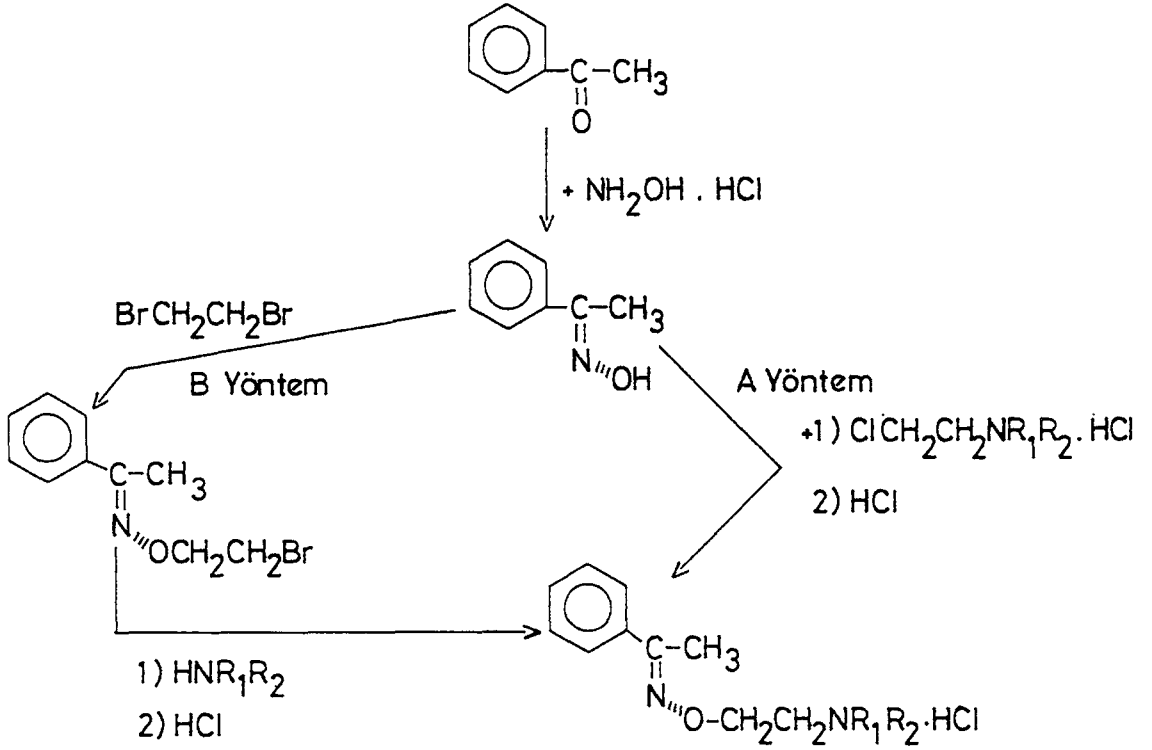


Denklem 9. β -Bromoetil ftalimit sentezi

Çalışmamızda, 3 ayrı arilalkilketon sınıfı bileşik başlangıç maddesi olarak alınmış ve bunlar üzerinden bir seri oksim eter türevi maddelerin sentezi yukarıda özetlenen sentez yöntemlerinden koşullarımızda uygun reaksiyon verenler denenerek gerçekleştirilmiştir.

Başlangıç maddesi olarak alınan arilalkilketon sınıfı bileşikler ve gerçekleştirilen sentez reaksiyonları şöylece verilebilir:

1.2.12.8. Asetofenon Grubu Bileşiklerin Sentezi (Sema 12)



| Bileşimin Kodu | R ₁ | R ₂ | Yöntem |
|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------|
| A01 | H | CH ₃ | B |
| A02 | CH ₃ | CH ₃ Lit no 99, 101 | A |
| A03 | H | C ₂ H ₅ | B |
| A04 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | A |
| A05 | H | n-C ₃ H ₇ | B |
| A06 | H | CH(CH ₃) ₂ | |
| A07 | | | B |
| A08 | | | B |
| A09 | | | B |

Şema 12: Asetofenon oksim eter türevlerinin sentezleri

1.2.12.8.1. Asetofenon oksim sentezi

Asetofenon oksim, Haney ve arkadaşları (101) tarafından asetofenonun, hidroksilamonyum klorür ile NaOH varlığında su içinde ısıtılması sonucu elde edilmiştir (Sema 12). Reaksiyon süresi, 2 saat olarak belirtilmiş ve ürüne %82 verimle ulaşıldığı kaydedilmiştir. Çalışmamızda, reaksiyon ortamında çözücü olarak etanol:su (35:5) kullanılmış, NaOH mol sayısı artırılmış, reaksiyon 30 dakika içinde sonlanmış olup ürüne %98 verimle ulaşılmıştır.

1.2.12.8.2. Asetofenon O-(2-metilaminoetil)oksım HCl (AO1)

Asetofenon oksimin, 1,2-dibromoetan ile Na^o/Absolu etanol ve DMF içinde gerçekleştirilen reaksiyonuyla Asetofenon, O-(2-bromoetil)oksım (Sema 12, Yöntem B) elde edilmiştir. Bu bileşiğin, alkol içinde metilamin ile muamele edilmesi sonucu Asetofenon, O-[2-(N-metilamino)etil]oksım elde edilmiştir.

AO3, AO5, AO6, AO7, AO8, AO9 kod nolu bileşikler, aynı sentez yolağı izlenerek elde edilmişlerdir.

1.2.12.8.3. Asetofenon O-[2-dimetilaminoetil]oksım HCl (AO2)

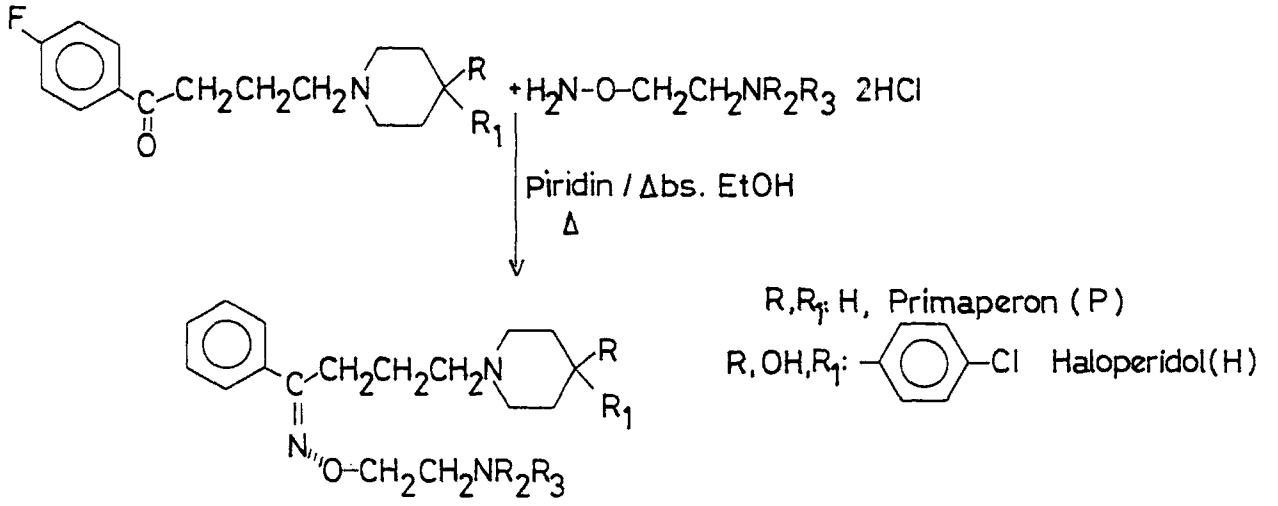
Bileşiğin sentezi (Sema 12, Yöntem A)), asetofenon oksım ile dimetilaminoetilklorür hidroklorürün, Na^o/Absolu etanol içinde oda sıcaklığında reaksiyonuyla gerçekleştirildi.

1.2.12.8.4. Asetofenon O-(2-dietilaminoetil)oksim HCl (A04)

Asetofenon oksimin, dietilaminoetilklorür hidroklorür ile, etilasetat içinde anhidr K_2CO_3 varlığında oda sıcaklığında karıştırılarak sentezlenmiştir (Sema 12, Yöntem A).

1.2.12.9. Haloperidol ve Primaperon Grubu Bileşiklerin Sentezi (Sema 13)

Haloperidol ve primaperon grubu bileşiklerin sentezi, doğrudan, O-substitüe hidrosilamin türevleri ile arilalkilketon grubunun kenetlenmesi esasına dayanan sentez yolağı ile gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonda, baz olarak piridin, solvan olarak da absolu etanol kullanılmıştır.



| Bileşimin Kodu | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|----------------|----|----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| H01 | OH | | H | H |
| H02 | OH | | CH ₃ | CH ₃ |
| H03 | OH | | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |
| H04 | OH | | | |
| H05 | OH | | | |
| H06 | OH | | | |
| P01 | H | | H | H |
| P02 | H | H | CH ₃ | CH ₃ |
| P03 | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |
| P04 | H | H | | |
| P05 | H | H | | |
| P06 | H | H | | |

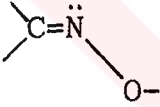
Sema 13 : Haloperidol ve Primaperon oksim eter türevlerinin sentezleri

1.2.12.10. Sonuç Türevlerin Spektral İncelemeleri

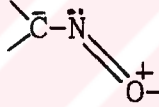
1.2.12.10.a. UV Spektral Analizleri

Oksim eter türevi bileşikler için UV spektral verileri incelendiğinde $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişine dayalı absorpsiyon bantlarından bahsedildiği görülmektedir (121).

$n-\pi^*$ geçişlerine ait bantların doymuş oksim türevlerinde 190 nm gibi düşük bir dalga boyunda olduğu ve aşağıda I ile gösterilen temel formüle oranla Formül II de verilen eksite yapının daha yaygın olduğu belirtilmektedir.



I



II

Bu durumda ise oksijenin bazisitesinin azalmış olacağı açıktır. H yerine metil grubunun getirilmesi ile geçiş enerjisinin azaldığı kaydedilmektedir. Ayrıca oksimino grubunun Karbon-Karbon çifte bağı ile konjugasyonuna bağlı olarak da $\pi-\pi^*$ transisyonuna ait olmak üzere 240 nm civarında kuvvetli bir bant gözlenmektedir (122).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bileşiklerin UV spektrumları, arilalkil keton grubu ve bunların oksim eterleri (azometinler) olarak ayrı ayrı incelenmiş ve $n-\pi^*$ absorpsiyon bantlarının C=O ve C=N de farklı olduğu gözlenmiştir. Buna göre;

Asetofenon etanol içinde, 240 nm de K, 278 nm de B ve 319 nm de R olmak üzere 3 maksimum absorpsiyon bandı vermektedir

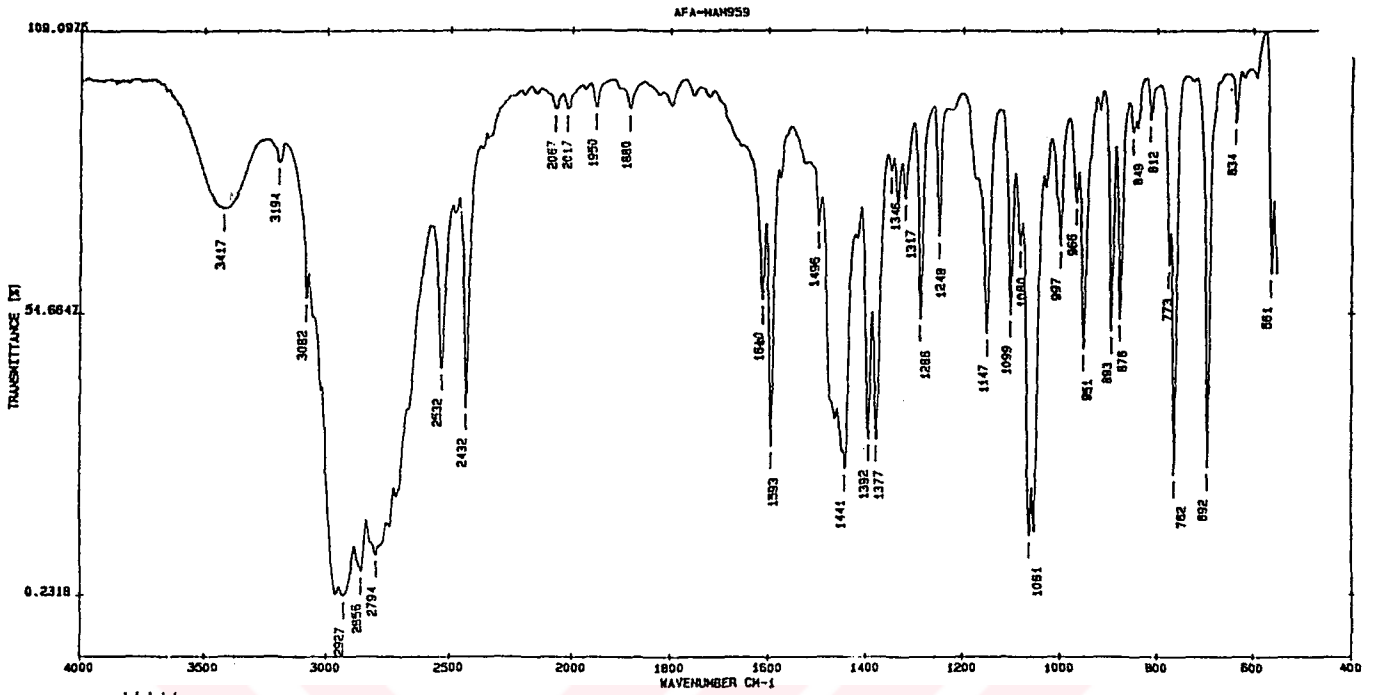
(123). AO1-AO9 kodu ile belirtilen asetofenon grubu bileşiklerin ise, 253-256 nm arasındaki değerlerde maksimum absorpsiyon bandı verdikleri gözlenmiştir.

Haloperidol, etanol içinde 245 nm de, HO1-HO6 kod nolu oksim eter türevleri ise, 257.8-259.4 nm arasındaki değerlerde maksimum absorpsiyon bandı vermişlerdir.

Primaperonun, etanol içinde 248.4 nm de, PO1-PO6 kod nolu oksim eter türevlerinin ise, 255.4-258.6 nm arasındaki değerlerde maksimum absorpsiyon bandı verdikleri gözlenmiştir. Elde edilen tüm türevlere ait karakteristik bantlar pratik bölümde ilgili bileşiklerde verilmiştir.

1.2.12.10.b. IR Spektral Analizleri

Oksim eter türevleri için karakteristik olan IR absorpsiyon bantları C=N-O-C yapısından kaynaklanan gerilme bantlarıdır. Bunlardan C-O gerilme $1010-1060\text{ cm}^{-1}$, N-O gerilme $920-1005\text{ cm}^{-1}$ (99, 124, 125), C=N gerilme 1600 cm^{-1} (124). Sentezini gerçekleştirdiğimiz türevlerde bu bantlara ilave olarak arilalkil kalıntıları ile yan zincire ait titreşim ve gerilme bantları beklenen yerlerde görülmüş ve pratik bölümde ilgili türevlerde değerler verilmiştir. AO5, AO8, HO2, HO6, PO2, PO3 türevlerinin IR spektrumları sırasıyla Şekil 1, 2, 3, 4, 5, 6'da örnek olarak verilmiştir.



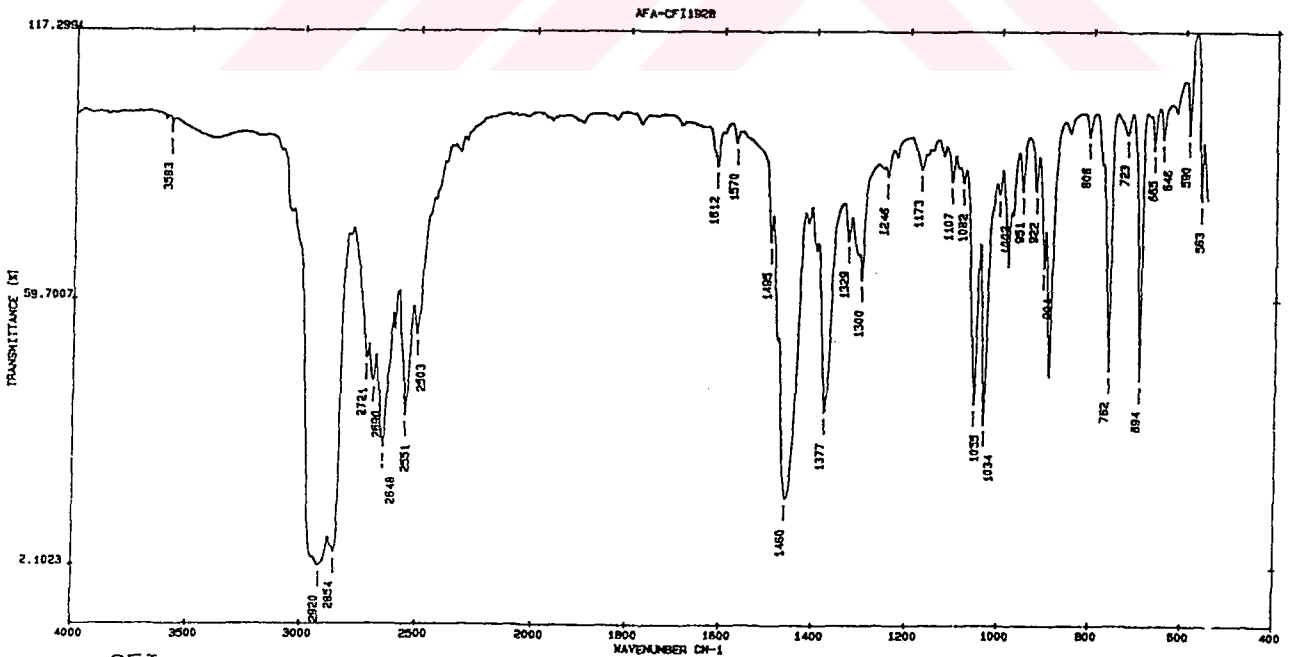
MAM

DATE 04/09/92
TIME 17:48:44
PARAMETRES

RES=4.0 SFM=NUJOL/NACL
NSS=32 NSR=32
XSP=4000.0 XEP=550.0
SMF=0 LPK=57
PPN=10 PPS=80
LID=UN ZFF=2
WTH=10 OLY=50

LOT: X92PCA260A
BOARD: 78757
FICHER: MAM959

Şekil 1. A06'in IR spektrumu



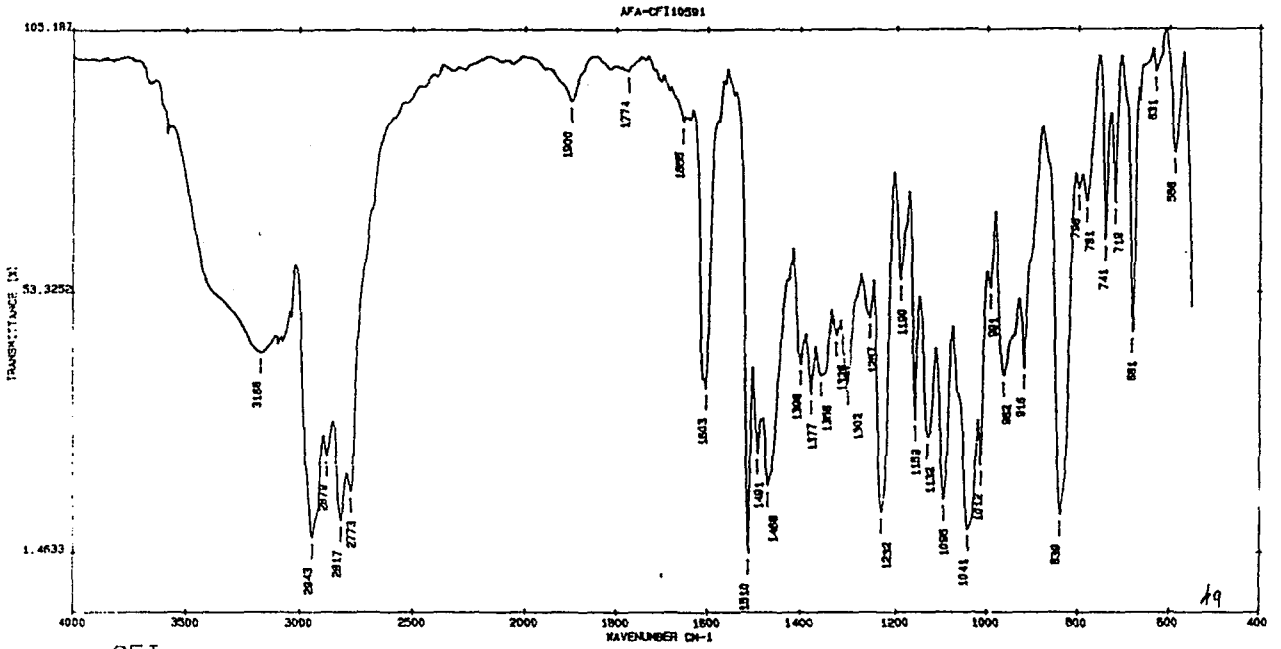
CFI

DATE 30/03/93
TIME 12:14:47
PARAMETRES

RES=4.0 SFM=NUJOL/NACL
NSS=32 NSR=32
XSP=4000.0 XEP=550.0
SMF=0 LPK=50
PPN=10 PPS=80
LID=UN ZFF=2
WTH=10 DLY=50

LOT: X93PCA120A
BOARD: 85236
FICHER: CFI1928

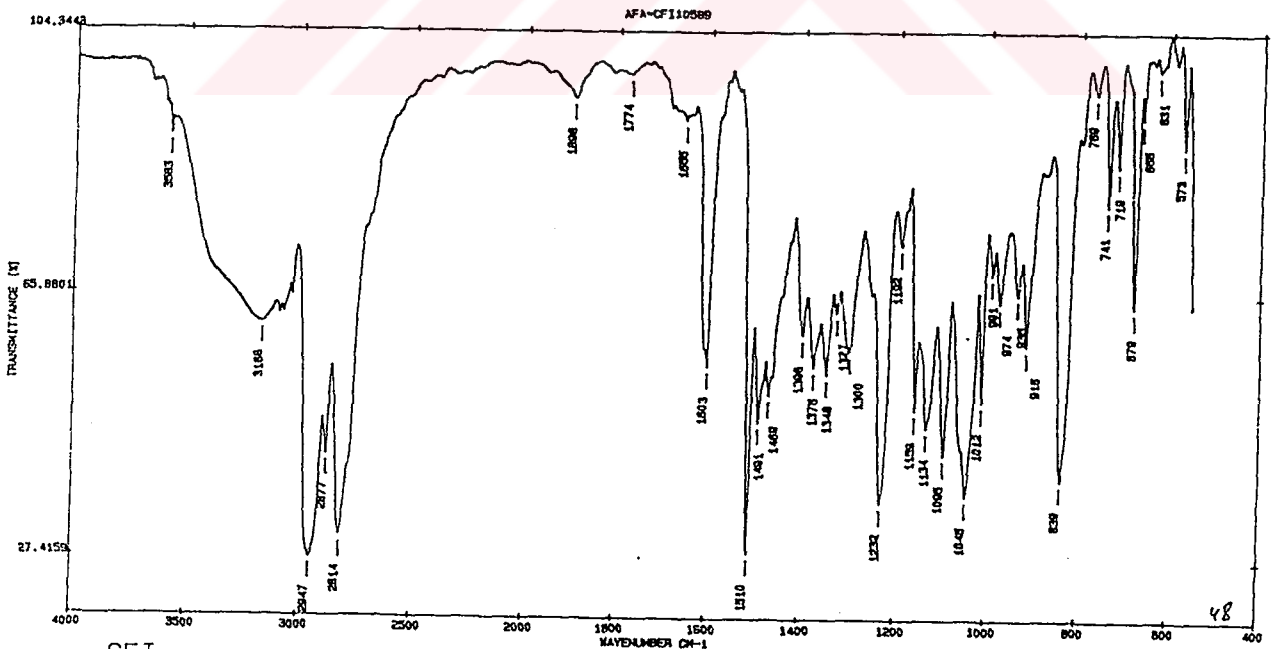
Şekil 2. A08'in IR spektrumu



CFI
 DATE 30/03/93
 TIME 11:28:05
 PARAMETRES
 SNM=0
 RES=4.0 SFM=ENTRE LAMES/NACL
 NSS=32 NSR=32
 PIP=64 VEL=6
 APF=B3 BPC=0.9
 XSP=4000.0 XEP=550.0
 LFO=0.0 HFQ=5000.0
 SMF=0 I PK=90

LOT: X93PCA123A
 BORD: 85233
 FICHIER: CFI10591

Şekil 3. HO₂'nin IR spektrumu

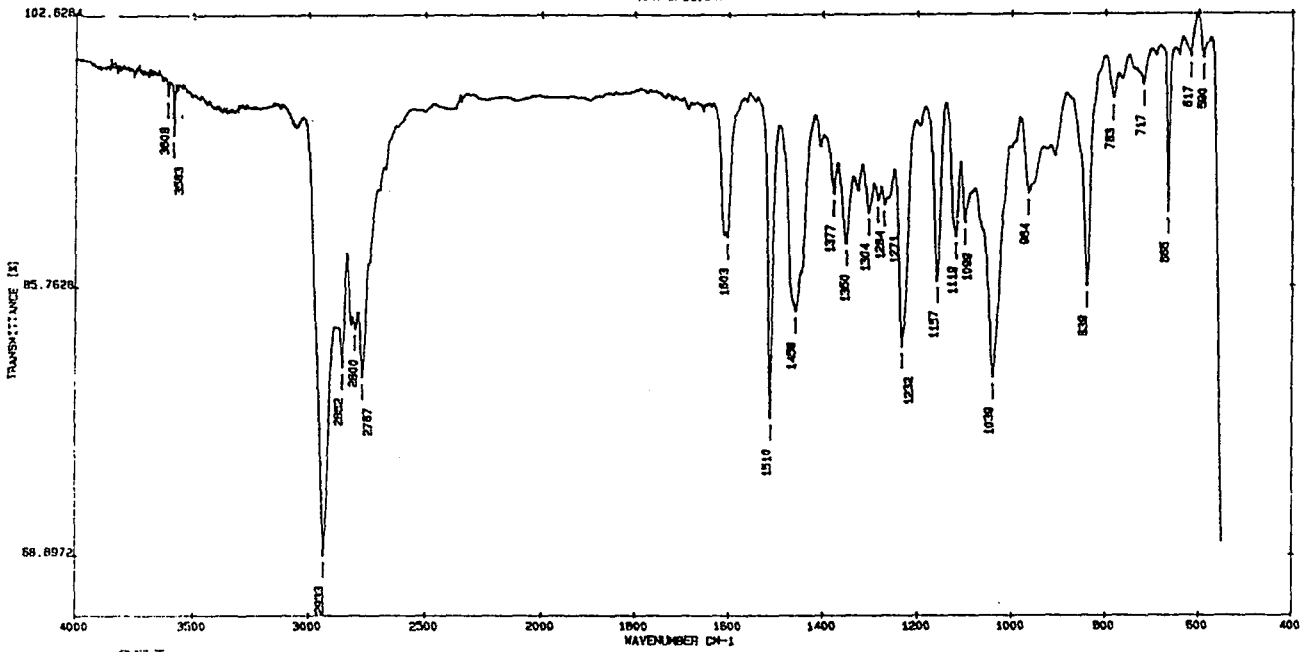


CFI
 DATE 30/03/93
 TIME 10:55:51
 PARAMETRES
 SNM=0
 RES=4.0 SFM=ENTRE LAMES/NACL
 NSS=32 NSR=32
 PIP=64 VEL=6
 APF=B3 BPC=0.9
 XSP=4000.0 XEP=550.0
 LFO=0.0 HFQ=5000.0
 SMF=0 I PK=90

LOT: X93PCA114A
 BORD: 85242
 FICHIER: CFI10589

Şekil 4. HO₆'nin IR spektrumu

AFA-CF110587



CFI

DATE 30/03/93
TIME 09:24:33
PARAMETRES

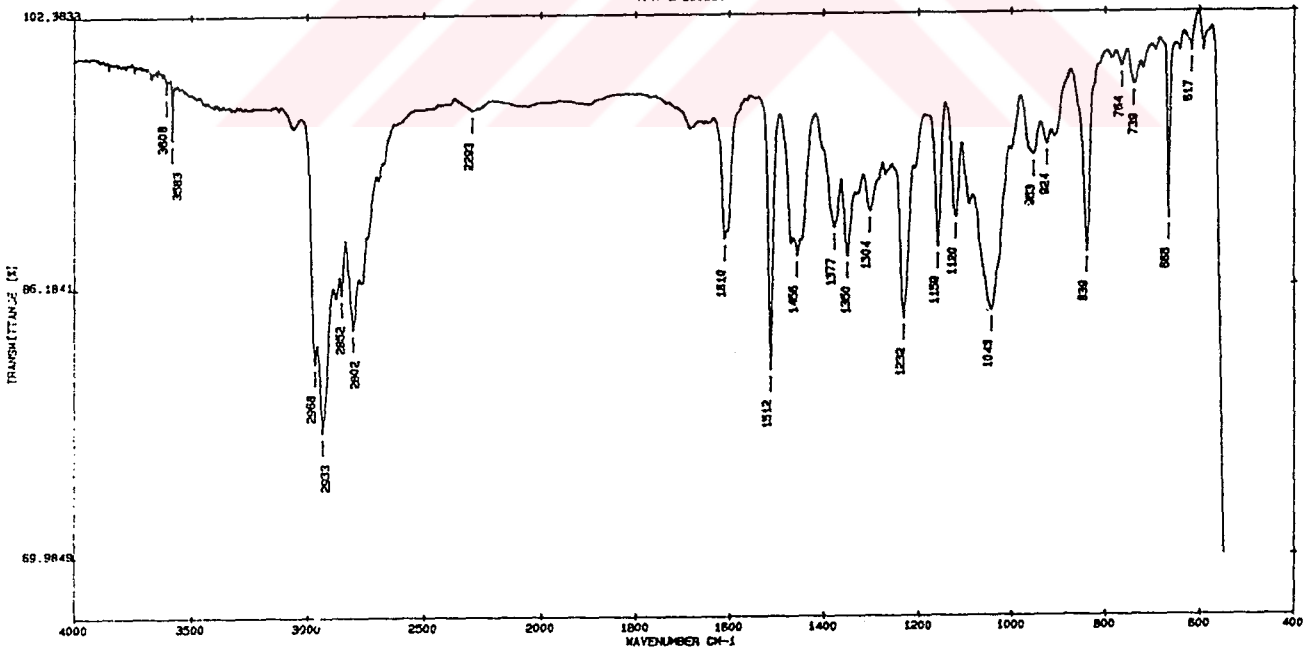
SNM=0
RES=4.0 SFM=ENTRE LAMES/NACL
NSS=32 NSR=32
PIP=54 VEL=6
APF=83 BPC=0.9
XSP=4000.0 XEP=550.0
LFD=0.0 HFD=5000.0
SMF=0.1 PK=50

LOT:
BORD:
FICHER:

X93PCA115A
85241
CFI10587

Şekil 5. PO2'nin IR spektrumu

AFA-CF110586



CFI

DATE 30/03/93
TIME 09:16:04
PARAMETRES

SNM=0
RES=4.0 SFM=ENTRE LAMES/NACL
NSS=32 NSR=32
PIP=54 VEL=6
APF=83 BPC=0.9
XSP=4000.0 XEP=550.0
LFD=0.0 HFD=5000.0
SMF=0.1 PK=50

LOT:
BORD:
FICHER:

X93PCA116A
85240
CFI10586

Şekil 6. PO3'ün IR spektrumu

1.2.12.10.c. NMR Spektral Analizleri

Oksim eter grubu bileşiklerin NMR spektrumlarında, C=N-OCH₂ protonlarının kimyasal kayma değerleri "karakteristik kayma değeri" olarak verilmektedir. Arilalkil keton grubu oksimlerin, 2-aminoetil eter türevlerinde bu pikin 4.20-4.45 σ ppm arasında gözlemlendiği kaydedilmiştir (126).

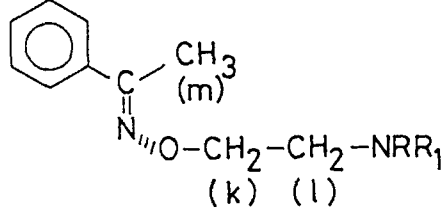
Oksim eter türevlerinin "syn" veya "anti" olma durumlarının C=N-OCH₂ grubundaki CH₂ protonlarının rezonansını bir miktar etkilediği syn (Z) izomerlerde 4.20-4.30 σ ppm de gözlenen bu protonların anti (E) izomerlerde 4.35-4.45 σ ppm arasında belirlendiği tespit edilmiştir. Sonuçta Z izomerlerde OCH₂ protonlarının E izomerlerine oranla da daha çok gölgelendiği ve yüksek alana kaydığı belirtilmiştir (126, 127). Benzaldehit oksim eterlerde -OCH₂ protonlarının rezonans değerleri E izomerler için 4.2 σ ppm, Z izomerler için de 4 σ ppm olarak verilmekte ve diamagnetik anizotropik etkinin uzaklıkla azalması gerçeğine dayalı olarak Z izomerlerde anizotropik etkinin daha güçlü olmasının bu protonları yüksek alana kaydıracağı ifade edilmektedir (101).

Bu çalışma kapsamında E ve Z izomerlerinin ayrı ayrı elde edilmesi planlanmamakla beraber sentezi gerçekleştirilen türevlerin NMR bulguları değerlendirildiğinde OCH₂ protonlarının Asetofenon bileşiklerinde 4.38-4.74 σ ppm, oysa Haloperidol ve Primaperon türevlerinde 4.2-4.3 σ ppm arasında gözlemlendiği görülmektedir.

Asetofenon, Haloperidol ve Primaperon türevleri olarak

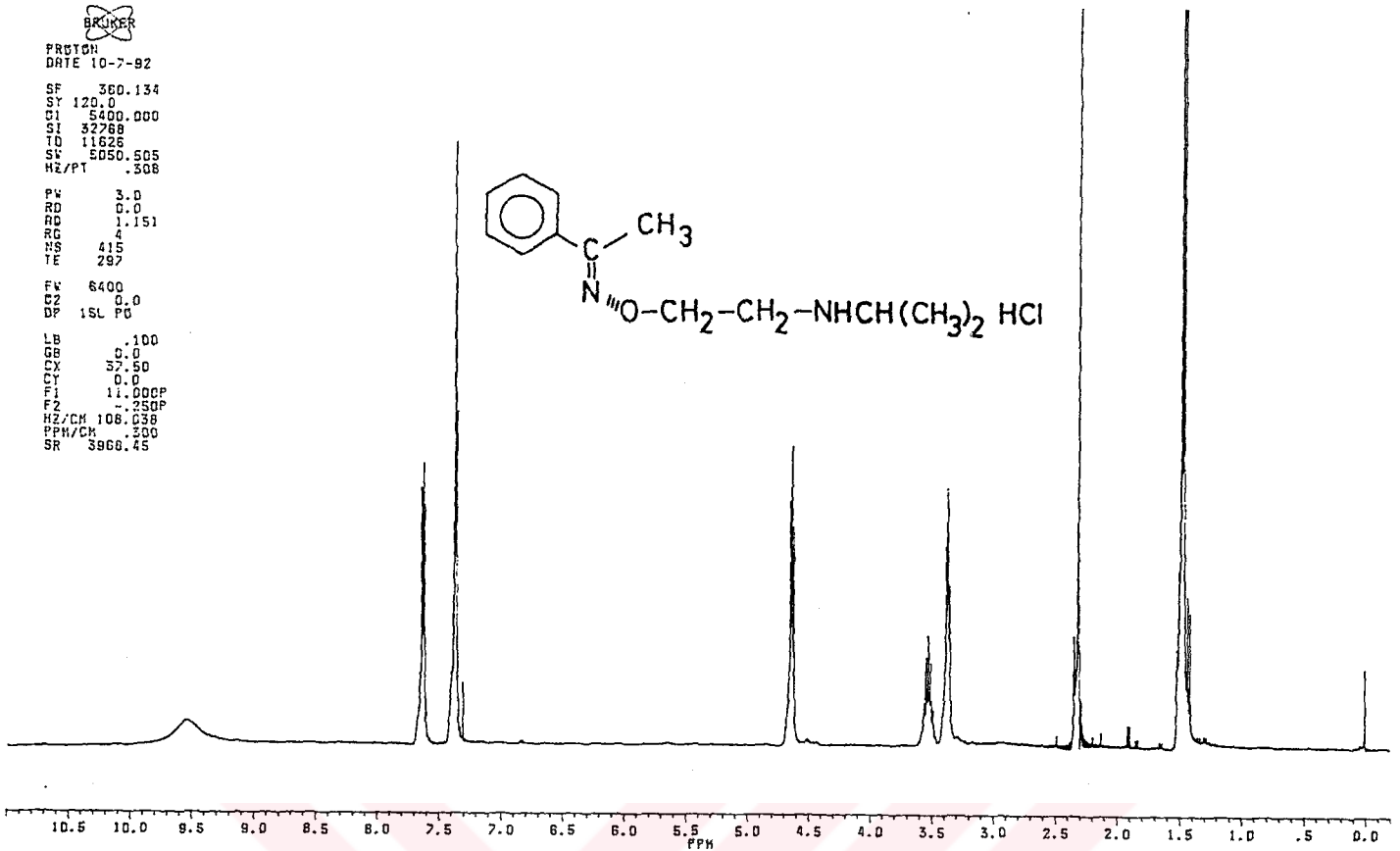
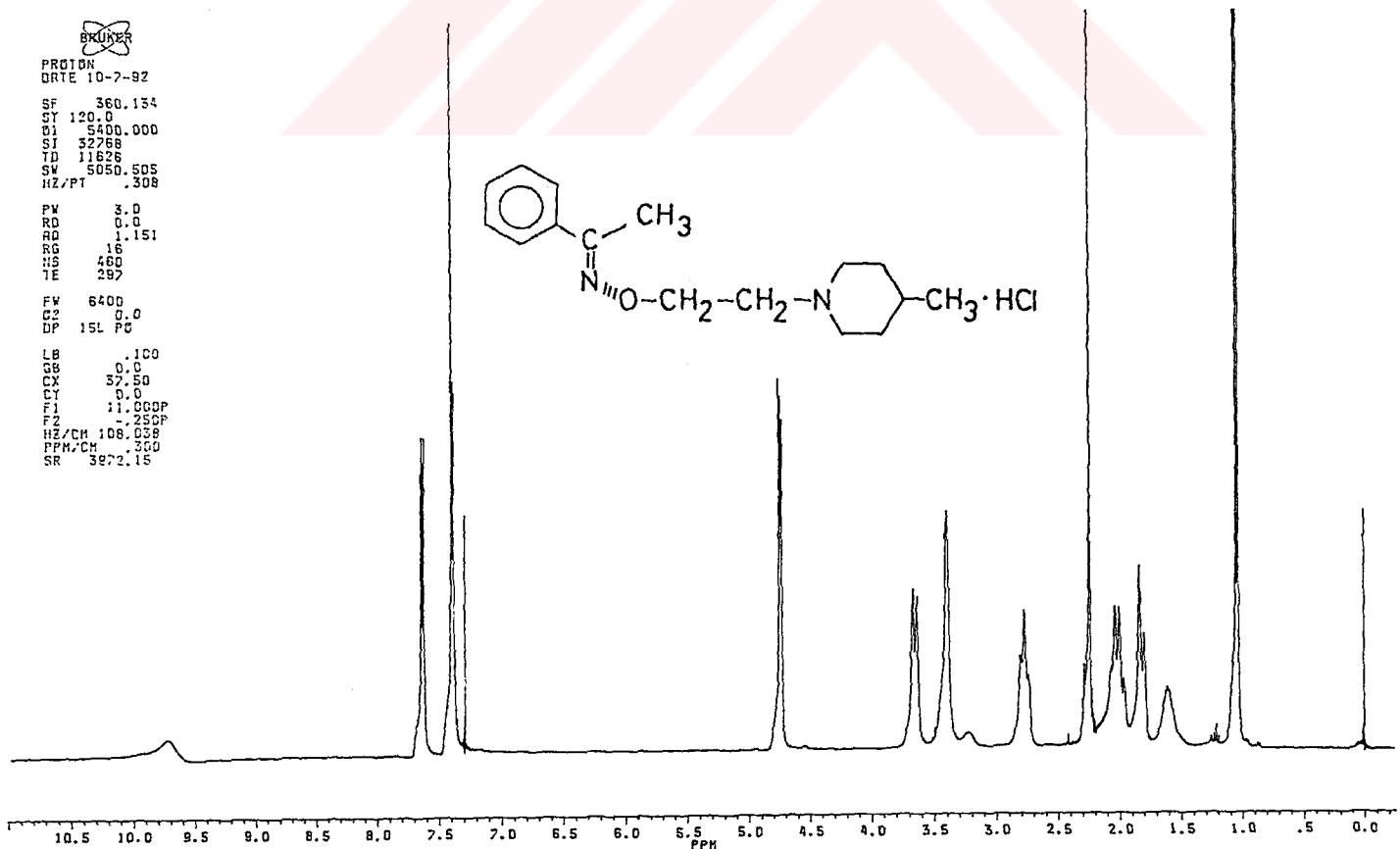
tasarlanan 3 ayrı grubun NMR bulguları şöylece değerlendirilebilir:

Asetofenon oksim türevleri (Formül 11):



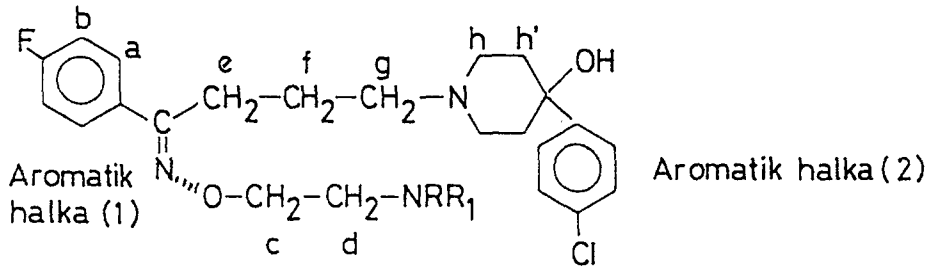
Formül 11. Asetofenon oksim eter türevlerinin genel formülü

$\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$ (m) protonları 2.2-2.3 σ ppm civarında, OCH_2 protonları ise 4.38-4.56 σ ppm arasında görülmüştür. Aromatik halka protonları 7.4-7.88 σ ppm arasında beklenen yerde gözlenmiştir. Yan zincire ait $\text{N}-\text{CH}_2$ ve $\text{N}-\text{CH}_3$ protonları 2.6-3.7 σ ppm arasında beklenen yarılmalarla gözlenirken $-\text{NH}-$ protonları, D_2O değisebilen 9.2-10.5 σ ppm değerleri ile belirlemektedir. AO6, AO7 türevlerinin ^1H NMR spektrum örnekleri sırasıyla Sekil 7, 8'de verilmiştir.

Şekil 7. A06'nin ¹H NMR spektrumuŞekil 8. A07'nin ¹H NMR spektrumu

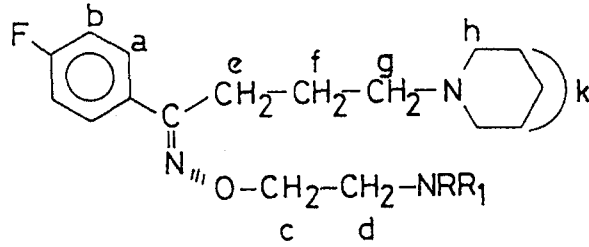
Haloperidol ve primaperon oksim eter türevlerinde ortak oksimino eter grubu protonlarına ilaveten arilalkil keton ve bazik yan zincir protonları şöylece gözlenmektedir:

Haloperidol oksim eter türevleri (Formül 12); Primaperon oksim eter türevleri (Formül 13):



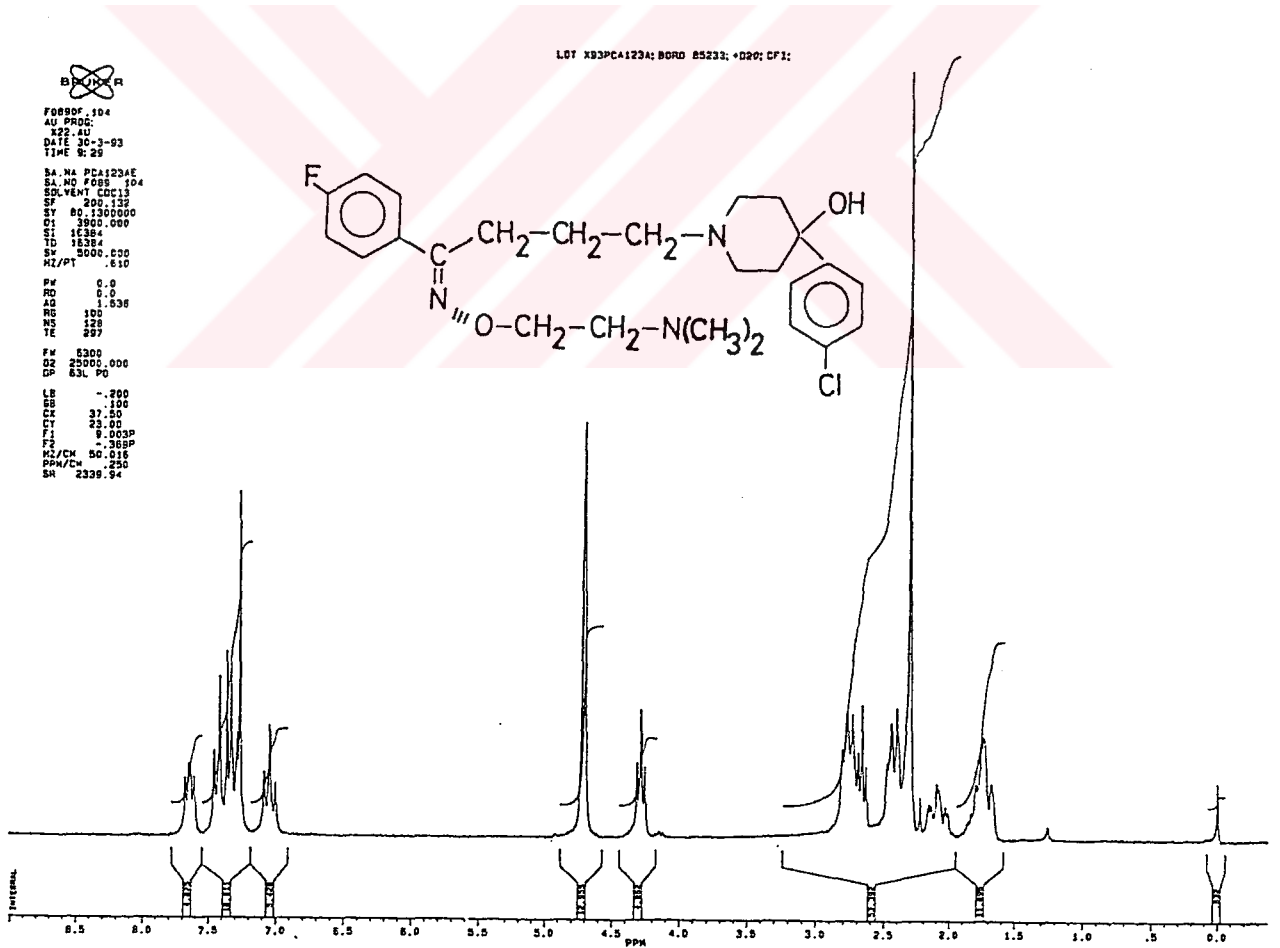
Formül 12. Haloperidol oksim eter türevlerinin genel formülü

NMR verileri incelendiğinde, aromatik halka (1) protonları 7.02-7.62 σ ppm (a protonları 7.6, b protonları 7.0 σ ppm civarında olmak üzere), aromatik halka (2) protonları 7.3 σ ppm, c protonları 4.2-4.4 σ ppm, d, g, h protonları ile eter yan zincirindeki amin grubuna komşu diğer CH_2 veya CH_3 protonları 2.3-2.8 σ ppm, piperidin halkasında "N" atomuna (h') ve eter yan zincirindeki amin grubuna komşu olmayan diğer CH_2 ve CH_3 gruplarının protonları da 1.3-1.9 σ ppm değerlerinde beklenen yarımmlarla görülmektedir. N=C- CH_2 (e) protonları 2.7-2.8 σ ppm olarak belirlemekte, haloperidol moleküllerindeki OH protonları ise bazı türevlerde 1.7 σ ppm civarında gözlenirken bazı türevlerde gözlenememistir. HO2, HO5, PO4, PO6 türevlerinin ^1H NMR spektrum örnekleri sırasıyla Sekil 9, 10, 11, 12'de verilmiştir.




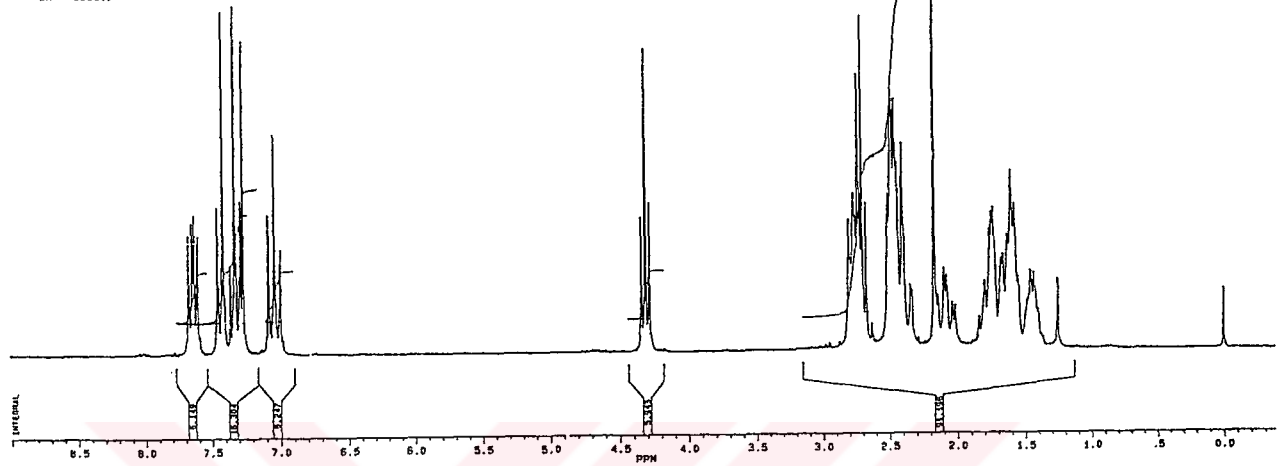
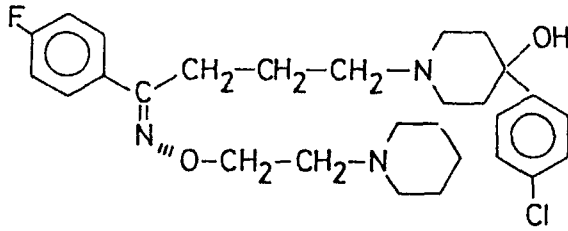
Formül 13. Primaperon oksim eter türevlerinin genel formülü

Sentezi gerçekleştirilen tüm türevlere ait ^1H NMR bulguları, ilgili türevlerin pratik bölümde sunulduğu sırasında koşulları ile birlikte verilecektir.

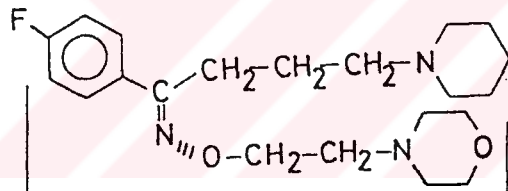



Şekil 9. HO2'nin ^1H NMR spektrumu

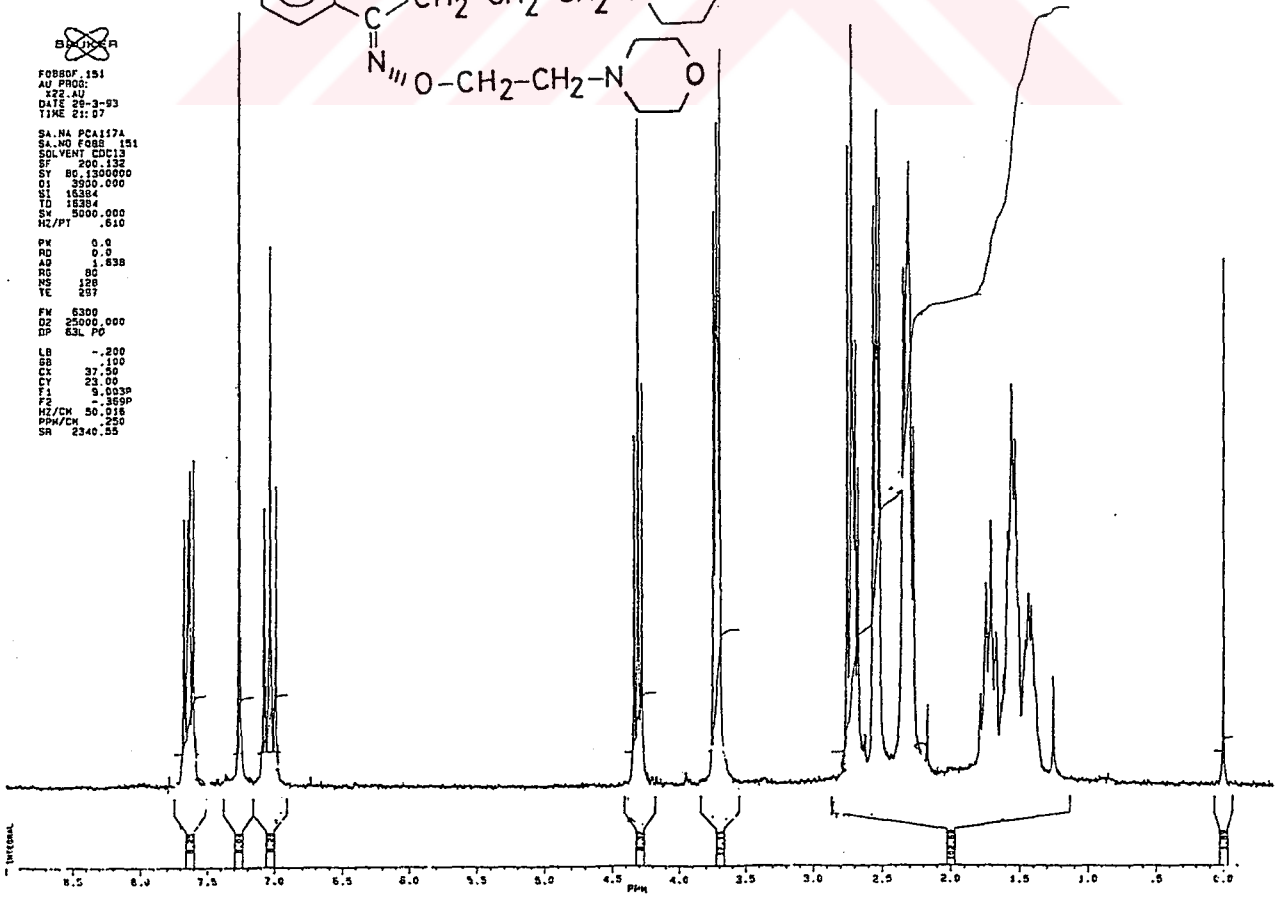

 F089DF 107
 AU PRG: X22 AU
 DATE 30-3-93
 TIME 10:00
 SA,NA PCA125AE
 SA,NO F089 107
 SOLVENT CDCl3
 SF 200.132
 SY 80.1300000
 O1 3900.000
 S1 18384
 TD 18384
 SW 5000.000
 HZ/PT .610
 PH 0.0
 RD 0.0
 AS 1.638
 RS 40
 MS 86
 TE 297
 FW 6300
 O2 25000.000
 DP 63L PD
 LB -.200
 BB 1.100
 CX 37.50
 CY 23.00
 F1 9.003P
 F2 -.368P
 HZ/CM 50.016
 PPM/CM .250
 SR 2339.94



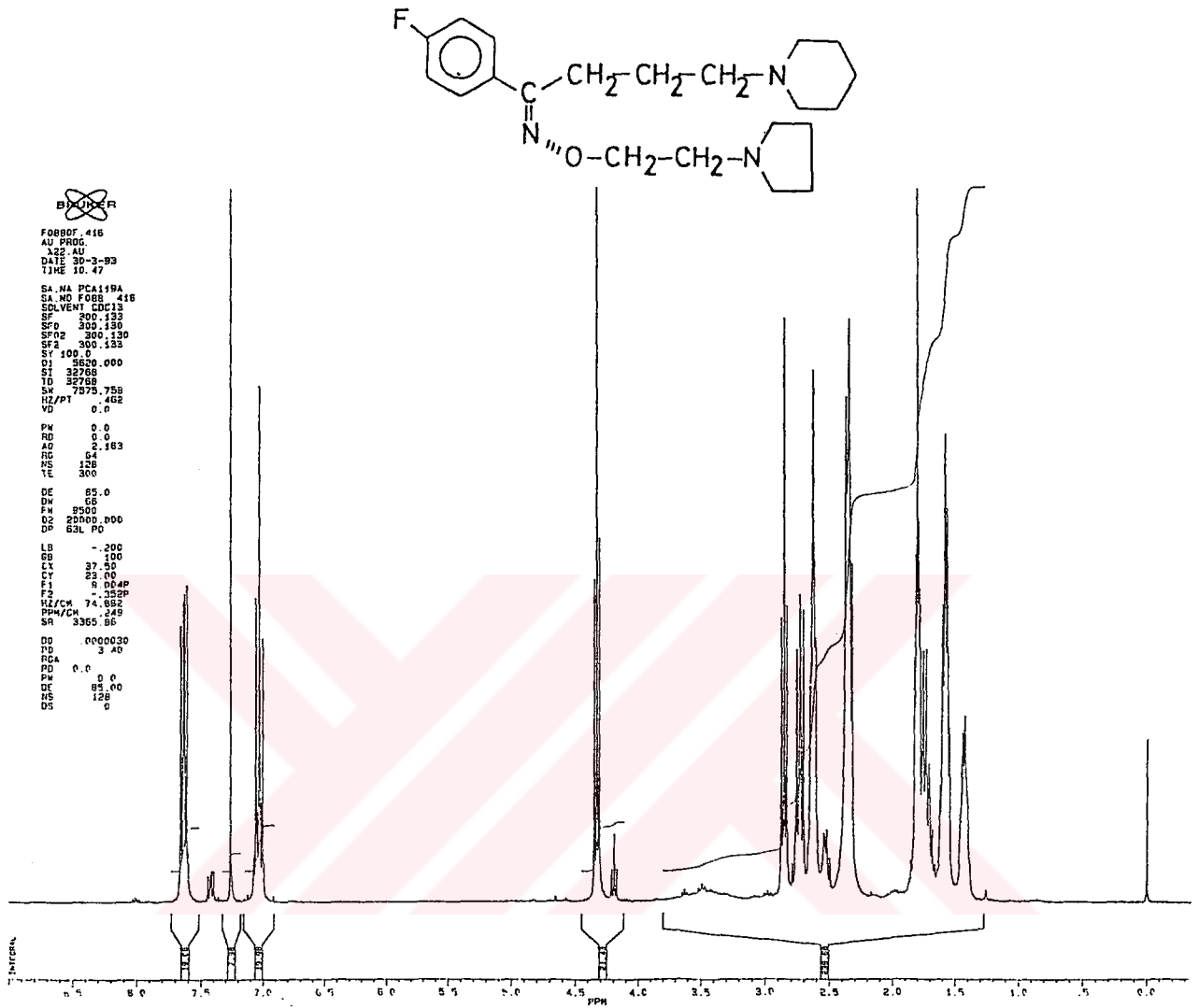
Şekil 10. H05'in ¹H NMR spektrumu




 F089DF 151
 AU PRG: X22 AU
 DATE 29-3-93
 TIME 21:07
 SA,NA PCA117A
 SA,NO F089 151
 SOLVENT CDCl3
 SF 200.132
 SY 80.1300000
 O1 3900.000
 S1 18384
 TD 18384
 SW 5000.000
 HZ/PT .610
 PH 0.0
 RD 0.0
 AS 1.638
 RS 80
 MS 128
 TE 297
 FW 6300
 O2 25000.000
 DP 63L PD
 LB -.200
 BB 1.100
 CX 37.50
 CY 23.00
 F1 9.003P
 F2 -.368P
 HZ/CM 50.016
 PPM/CM .250
 SR 2340.55

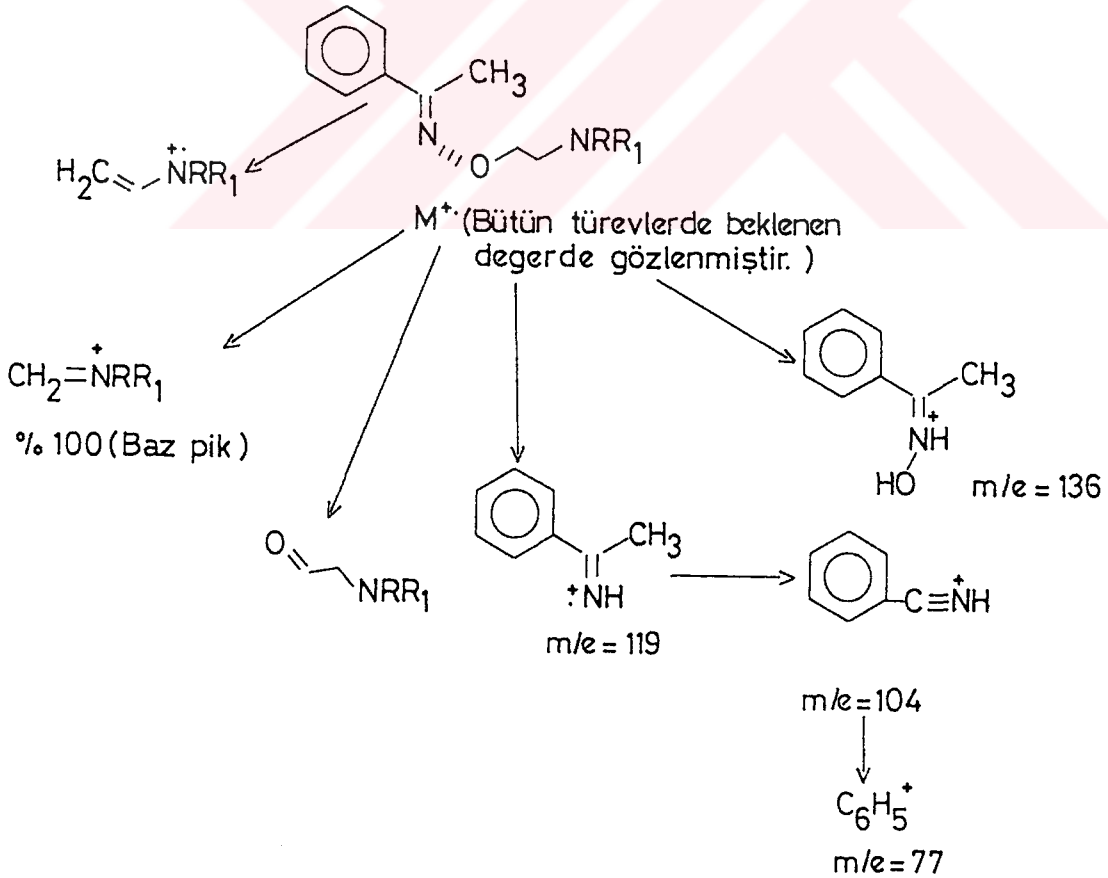


Şekil 11. P04 ün ¹H NMR spektrumu

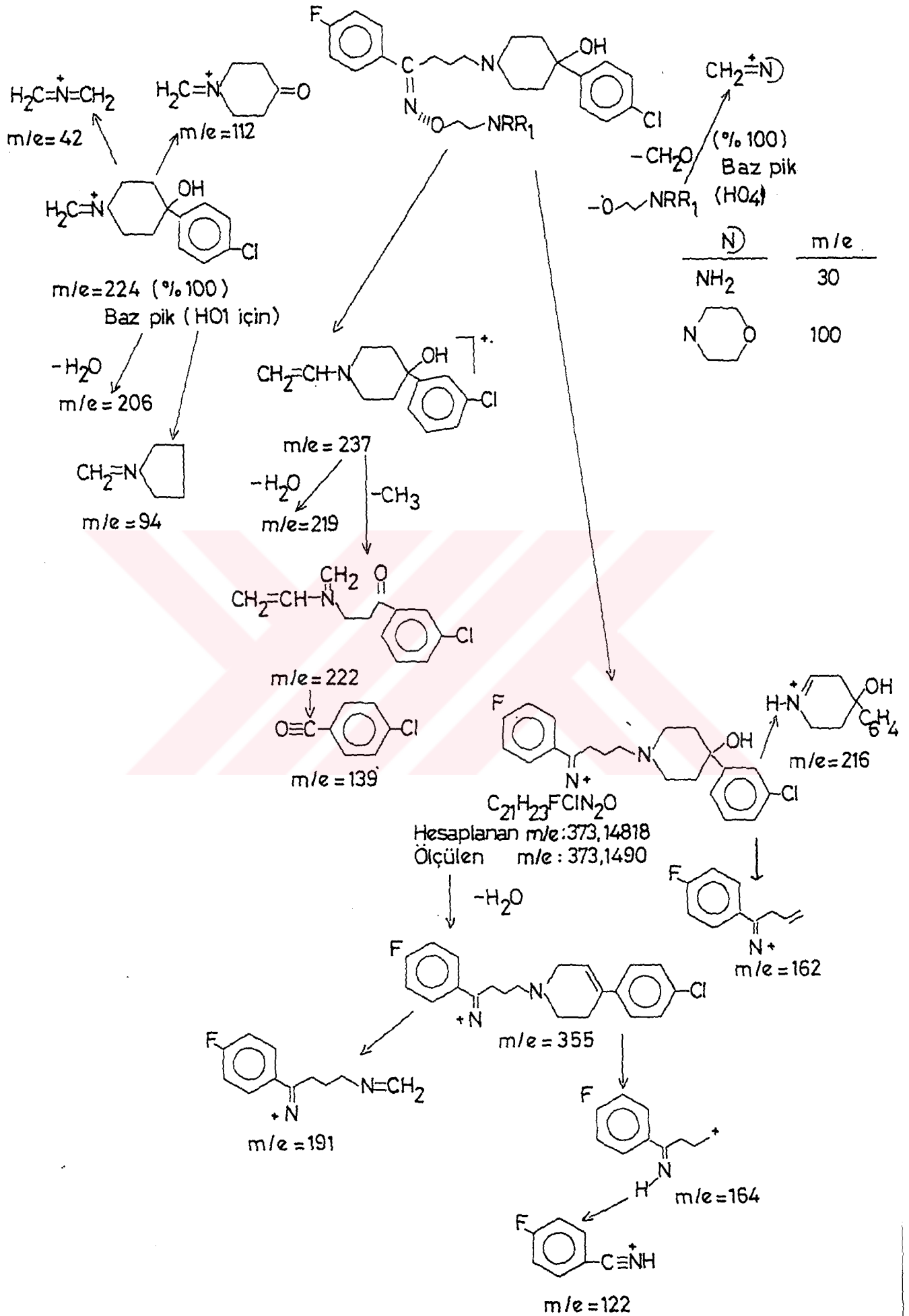
Şekil 12. PO6'nin ¹H NMR spektrumu

1.2.12.10.d. Mass Spektral Analizleri

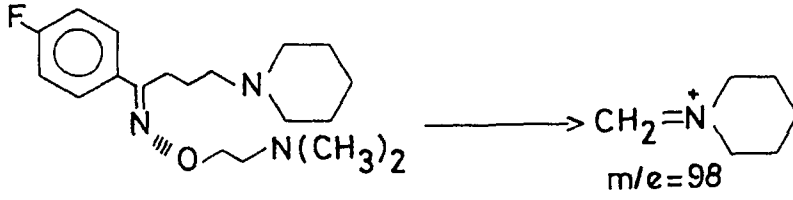
Mass spektral verileri incelendiğinde, oksim eter türevlerinin eter köprüsünden meydana gelen karakteristik yarılmaları (128), sentezi gerçekleştirilen asetofenon, haloperidol ve primaperon türevlerinin her ucunda da gözlenmiştir. Türevlerin taşıdığı amin gruplarını içeren yan zincir fragmentasyonları da beklenen değerleri doğrulamıştır. Yukarıda bahsedilen asetofenon (Sema 14), haloperidol (Sema 15), primaperon (Sema 16) grubu türevlere ait mass yarılmaları ve m/e değerleri şöylece özetlenebilir:



Sema 14: Asetofenon oksim eter türevlerinin mass yarılmaları

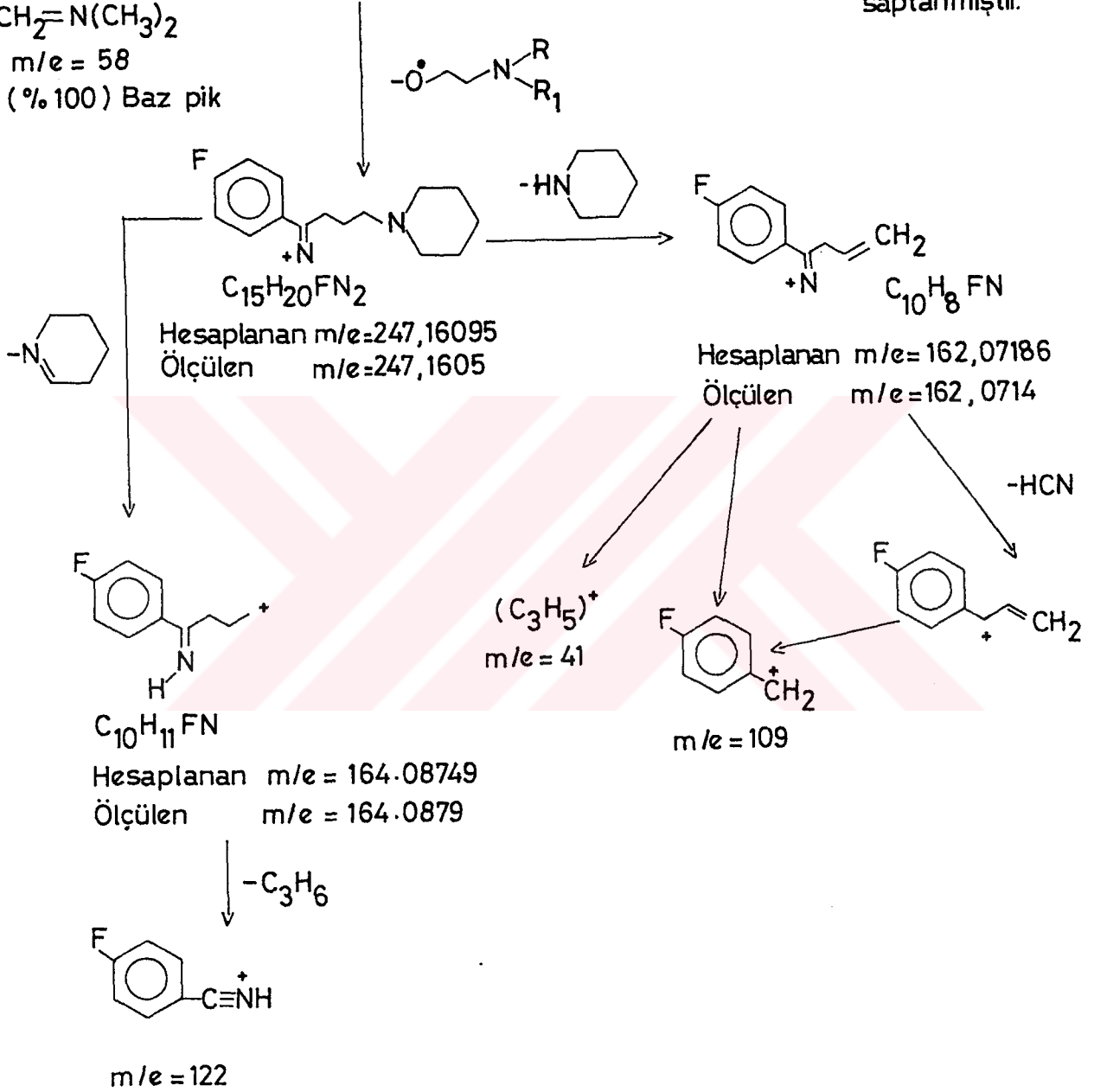


Şema 15: Haloperidol oksim eter türevlerinin mass yarımları



M^+ EI ile moleküller iyon piki gözlenemeyen türevlerin $\text{Cl}(\text{NH}_3)$ ile m/e $(M+H)^+$ değerleri saptanmıştır.

$\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 $m/e = 58$
(%100) Baz pik



Şema:16

Primaperon oksim eter türevlerinden P02'nin mass yanlımları

1.2.12.11. Biyolojik Deneyler*

Deney Hayvanları

Deneylerde, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi "hayvan evinden" temin edilen erkek ve dişi albino fareler (20-25 g) kullanılmıştır. Fareler, deneyden en az bir hafta önce laboratuvara getirilmiş ve 10'arlı gruplar halinde yiyecek ve içecek serbest bırakılarak laboratuvar koşullarına alıştırmışlardır.

Laboratuvar 20-23°C arasında ısıtılmıştır.

Deney Araçları

Deneylerde 30 cm çapında 25 cm yüksekliğinde pleksiglas yüzme silindiri kullanılmıştır. Bu silindir, her deneyden önce 20 cm'e kadar musluk suyu (21-23°C) ile doldurulmuştur.

Deney Yöntemi (129, 130)

Deneyin ilk aşamasında ilaçların çözücüsü olarak kullanılan DMSO enjekte edilmiş fareler, 30 cm çapındaki silindire tek tek atılarak yüzmeye zorlanmışlardır. Bu sırada farelerin

*Çalışmamızın bu bölümünün H.U.Ecz.Fak. Farmakoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmesine olanak veren Prof. Dr. Rumeysa Sunal ve ekibine sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

3 ila 6. dakikalar arasında immobil kalma süreleri kronometre ile ölçülmüştür (n=6).

Deneyin ikinci aşamasında ise sentezlenen oksim eter türevi bileşiklerin DMSO'da 10 mg/kg dozda hazırlanan çözeltileri farelere deneyden bir saat önce i.p. olarak enjekte edilmiştir. Bir saat sonra bu farelerin 3 ila 6. dakikalar arasındaki immobil kalma süreleri kronometre ile ölçülmüştür (n=3).

Deneyler referans bileşik olarak seçilen fluvoksaminle karşılaştırmalı olarak yapılmıştır.

Deneylerin sonuçları (Tablo 4), ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık dereceleri Dunnet test (2 yönlü) ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin antidepresan aktivite tarama sonuçları

| | (3'-6') İmmobilite süresi(sn) | % İmmobilite inhibisyonu |
|-------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Kontrol | 40.3 | 0 |
| Fluvoksamin | 14.957 | 62.89 |
| A01 | 16.53 | 58.98 |
| A02 | 10.04 | 75.09 |
| A03 | 1.328 | 96.71 |
| A04 | 5.605 | 86.09 |
| A05 | 11.468 | 71.54 |
| A06 | 18.715 | 46.44 |
| A07 | 14.928 | 62.96 |
| A08 | 15.183 | 62.33 |
| A09 | 11.461 | 71.56 |
| H01 | 5.465 | 86.44 |
| H02 | 18.13 | 55.01 |
| H03 | 18.77 | 53.42 |
| H04 | 18.52 | 54.04 |
| H05 | 19.57 | 51.44 |
| H06 | 13.49 | 66.53 |
| P01 | 15.69 | 61.07 |
| P02 | 15.56 | 61.39 |
| P03 | 25.55 | 36.6 |
| P04 | 17.91 | 55.57 |
| P05 | 19.71 | 51.09 |
| P06 | 23.807 | 40.93 |

2. MATERYAL ve METOD

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Erime noktası tayini Büchi SMP 20 aleti ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

UV: Shimadzu UV 160-A spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir.

IR: IRFT Bruker IFS 88 spektrofotometresi ($4000-400\text{cm}^{-1}$) ve Unicam SP 1025 Infrared spektrofotometresinde ($4000-625\text{cm}^{-1}$) AO1-AO9 türevleri KBr diski; HO1-HO6, PO1-PO6 türevleri nüjol kullanarak yapılmıştır. Sıvı ürünlerin IR spektrumları KBr diskleri arasında gerçekleştirilmiştir.

NMR: ^1H NMR spektrumları Bruker AC 500, 360, 300, 200, 80 spektrometresinde sırasıyla, 500, 360, 300, 200, 80 MHz de internal standart TMS varlığında gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin analizinde hangi ^1H NMR aletinin kullanıldığı ilgili yerlerde verilecektir.

Mass: VG Analytical 70-250 S Mass spektrometresinde 70 eV (EI), NH_3 kullanılarak kimyasal iyonizasyon yöntemleri ile sağlanmıştır.

Elementer analiz: Carlo Erba 1108 aleti ile gerçekleştirilmiştir.

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Susuz sodyumsülfat, hidroklorik asit, toluen, benzen,

aseton, karbon sülfür, asetofenon, potasyum hidroksit, sodyum hidroksit, metalik sodyum, hidroksilamonyum klorür, metilamin, 1,2-dibromoetan, etilasetat, hidrazin hidrat, potasyum ftalimit, piridin, diklorometan, amonyum klorür, amonyak, n-pentan, n-heksan, kloroform, dioksan, sodyum bikarbonat (Merck); metanol, anhidr potasyum karbonat, anhidr sodyum karbonat, N, N-dimetilformamit (Aldrich); 2-dietilaminoetil klorür hidroklorür, 2-dimetilaminoetil klorür hidroklorür, etilamin, isopropilamin, n-propilamin, 4-metilpiperidin, 3-metilpiperidin, 2-metilpiperidin, N-(2-kloroetil)-morfolin hidroklorür, N-(2-kloroetil)-piperidin hidroklorür, N-(2-kloroetil)-pirolidin hidroklorür, etil kloroformat, dimetilamin (Ega-chemie); dietilamin (Riedel); anhidr eter (Aldrich, Baker), eter, isopropanol (BDH); absolu etanol (Merck, Riedel); etanol (Teknik-distile); petrol eteri (Baker, Merck); β -bromoetilftalimit (119), benzohidroksamik asit (109) (tarafımızdan sentezlendi); haloperidol (Ali Raif Ilac San. A.S.^{*}), primaperon (Servier Ilac AS^{*}), fluvoksamin (Eczacıbaşı Ilac Sanayi ve Ticaret A.S.^{*})

*Ali Raif Ilac San. A.S., Servier Ilac A.S., Eczacıbaşı Ilac Sanayi ve Ticaret A.S.'ne maddelerin temin edilmesi konusundaki yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

2.3. Kullanılan Standart Maddelerin Tanınması ve Saflıklarının Arastırılması

Sentez çalışmalarını sırasında, reaksiyonlardaki gelismeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini ve Rf degerlerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (ITK) yararlanıldı. Bu amacla 0.300 mm kalınlığında adsorban ile kaplanarak hazırlanan plaklar kullanıldı. Çalışmada yararlanılan adsorban ve solvan sistemleri aşağıda verilmiştir: Kolon kromatografisi adsorbanı: Silika gel 60 0.04-0.063 mm (230-400 mesh)

ITK adsorbanı: Kieselgel GF254

Solvan sistemleri (S),

1-Kloroform:Petroleteri:Isopropanol:DMA (10:10:5:0.25)

2-Petroleteri:Etilasetat (20:1)

3-Kloroform:Petroleteri:Isopropanol:DMA (20:10:5:0.25)

4-Kloroform:Petroleteri:Isopropanol:DEA (20:10:5:0.3)

5-Isopropanol:Kloroform:DMA (20:15:0.5)

6-Kloroform:Isopropanol:DMA (20:10:0.5)

7-Kloroform:Isopropanol:DMA (20:10:0.25)

8-Kloroform:Aseton:DEA (12:8:0.2)

9-Etilasetat:n-Heksan:Metanol (15:10:2.5)

10-n-Heksan:Aseton:DEA (10:5:0.1)

11-Etilasetat:n-Heksan (10:10)

12-n-Heksan:Etilasetat (20:10)

13-Petroleteri:Petroleteri (20:10)

14-Etilasetat:n-Heksan (10:10)

- 15-Etilasetat:n-Heksan (15:5)
- 16-Etilasetat:Petroleteri (15:5)
- 17-Kloroform (10)
- 18-Etilasetat:Petroleteri (10:10)
- 19-Benzen:Aseton:DEA (15:4:0.2)
- 20-Benzen:Aseton:DEA (12:5:0.3)
- 21-Benzen:Aseton:DMA (10:8:0.4)
- 22-Benzen:Aseton:DMA (15:8:0.4)
- 23-Benzen:Aseton:DMA (12:7:0.4)
- 24-Benzen:Aseton:DMA (13:6:0.4)
- 25-Benzen:Metanol:DMA (10:2:0.4)
- 26-Benzen:Aseton:Metanol:DMA (12:2:2:0.3)
- 27-Aseton:Benzen:Amonyak (10:6:0.5)
- 28-Benzen:Aseton:Amonyak (12:5:0.6)
- 29-Karbontetraklorür:Benzen:Aseton:DMA (6:5:5:0.3)
- 30-Benzen:Aseton:Metanol:DMA (12:2.5:0.5:0.4)
- 31-Aseton:n-Heksan:Metanol:DMA (12:5.5:1.5:0.4)
- 32-Eter:Aseton:DEA (9:1:0.1)

ITK'da sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklardaki lekeler, önce UV lambası altında 254 nm dalga boyunda incelendi. Lekelerin belirlenmesi için %5 FeCl₃ ve Dragendorff belirteçleri kullanıldı.

3. PRATİK BÖLÜM VE BULGULAR

3.1. Asetofenonoksim eter türevlerinin sentezleri

3.1.1. Asetofenonoksim sentezi

Asetofenon oksim, asetofenonun $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ile NaOH varlığında alkol içindeki reaksiyonu sonucu elde edildi (101).

Bunun için; bir balonda 10 g asetofenon (0.083 mol) ve 9.13 g $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.13 mol), 35 ml etanol ve 8 ml su içinde karıştırıldı. Buna, 9.96 g NaOH (0.249 mol), balon musluk altında soğutularak ve çalkalayarak ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında 30 dak ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu ve 36 ml derişik HCl ve 250 ml buzlu su içine döküldü. Oluşan çökelek süzülerek soğuk su ile yıkandı, açık havada kurutuldu. Heptandan kristallendirildi. EN.53- 56°C olan 11 g ürün elde edildi (verim %98) (lit.101, EN.52-55°C).
Rf: 0.32(S2); 0.69(S10); 0.77(S19)

3.1.1.1. Asetofenon O-(2-bromoetil)oksim sentezi

Asetofenon O-(2-bromoetil)oksim, asetofenon oksimin $\text{Na}^\circ/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ içindeki solüsyonuna 1,2-dibromo etan ilavesiyle elde edilmiştir.

10 g asetofenonoksim (74 mmol), 3.4 g Na° (148 mmol)/80 ml absolu alkol solüsyonuna ilave edildi, karıştırıldı. 20°C'de 50 ml dibromo etan (580 mmol) ve 35 ml DMF ilave

edildi. Reaksiyon karışımı geri ceviren soğutucu altında 65°C'de 40 saat ısıtıldı. Oda ısısına soğutuldu. Cökelti süzülerek ayrıldı. Süzüntü vakumda yoğunlaştırıldı. 100 ml su ilave edildi ve kloroformla (2x50 ml) ekstre edildi. Kloroform fazı susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve yoğunlaştırıldı. Kolon kromatografisi ile ayrıştırılarak 7.7 g sıvı ürün elde edildi (verim %43). Rf: 0.88(S2); 0.9(S4); 0.76(S10).

Elementel analiz: C₁₀H₁₂BrNO

Hesaplanan : C:49.59, H:4.96, N:5.79

Bulunan : C:51.49, H:4.95, N:5.80

3.1.1.1.1. Asetofenon O-(2-metilaminoetil)oksim. HCl (AO1)

0.9 g asetofenon O-(2-bromoetil)oksim (3.72 mmol) ve 0.96 ml metilamin (11.16 mmol), 5 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 24 saat ısıtıldı. Vakumda yoğunlaştırıldı, 20 ml N HCl ilave edildi ve eter ile ekstre edildi (3x25ml). HCl fazı 2N NaOH ile bazik yapıldı, eter ile ekstre edildi (3x25ml). Eter fazı, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, yoğunlaştırıldı. Oluşan sıvı ürün, 2 ml absolu etanolde çözüldü, anhidr eter ilave edildi ve içerisinden HCl gazı geçirildi. Katı ürün süzülerek ayrıldı, açık havada kurutuldu. Ürün, etilasetattan kristallendirildi. EN 148-152°C olan 0.3 g ürün elde edildi (verim %35.3). Rf:0.36(S1); 0.49(S6); 0.42(S7)

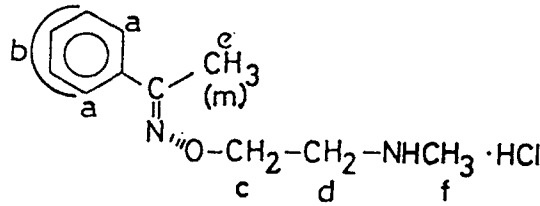
Elementer analiz: C₁₁H₁₆N₂O.HCl

Hesaplanan: C:57.77 H:7.49 N:12.25

Bulunan : C:57.92 H:7.37 N:12.36

UV λ_{max} (EtOH); logE: 256;3.77

IR (KBr) cm⁻¹: 1614 (C=N); 1039(C-O); 941 (N-O)



¹H-NMR (DMSO d₆), 300 MHz, σ ppm: 2.31(s, 3H, e), 2.6(s, 3H, f) 3.25 (t, 2H, d), 4.4 (t, 2H, c), 7.4 (m, 3H, b protonları), 7.7(m, 2H, a protonları), 9.2 (yaygın s, 2H, NH₂, D₂O değişebilir).

Mass EI, m/e : 192(M+),136, 119, 104, 77, 57, 44(%100)

3.1.1.1.2. Asetofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim HCl (A02)

1.5 g asetofenon oksim (11.54 mmol), 1.33 g Na^o (57.83 mmol)/20 ml absolu etanole karıştırarak ilave edildi. 5 g 2-dimetilaminoetilklorür hidroklorür (34 mmol) ilavesinden sonra oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı süzüldü, süzüntü vakumda yoğunlaştırıldı. 20 ml N HCl ilave edildi, eter ile ekstre edildi (2x25ml). HCl fazı 2N NaOH ile alkalilendirildikten sonra eter ile ekstre edildi (2x25ml). Eter fazı, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra yoğunlaştırıldı. Sıvı ürün absolu etanolde çözülerek üzerine anhidr eter ilave edildi, içerisinden HCl gazı geçirildi. Katı ürün süzülerek ayrıldı, kurutuldu, etilasetattan kristallenendirildi. EN 121-123°C olan 0.6 g ürün elde edildi (verim %20.7). Rf: 0.51(S3); 0.48(S5); 0.35(S9)

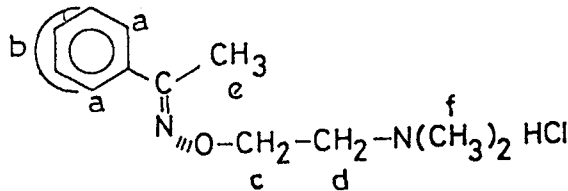
Elementer analiz: C₁₂H₁₈N₂O.HCl

Hesaplanan: C: 59.38 H: 7.90 N: 11.54

Bulunan : C: 59.38 H: 7.90 N: 11.40

UV λ_{max} (EtOH), logE: 256.4 nm, 3.80

IR (KBr) cm⁻¹: 1610 (C=N), 1060 (C-O), 941 (N-O)



¹H-NMR (DMSO d₆), 300 MHz, σ ppm: 2.25 (s, 3H, e), 2.8 (s, 6H, f), 3.4 (m, 2H, d), 4.5 (t, 2H, c), 7.4 (m, 3H, b protonları), 7.7 (m, 2H, a protonları), 11.1 (yaygın s, 1H, NH)

Mass EI, m/e: 206(M⁺), 136, 119, 104, 77, 71, 58(%100)

3.1.1.1.3. Asetofenon O-(2-etilaminoetil)oksim HCl (AO3)

0.3 g asetofenon O-(2-bromoetil)oksim (1.24 mmol) ve 0.3 ml etilamin (3.72 mmol), 5 ml etanol icinde 15 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, AO1 türevi ile benzer şekilde yapılarak, EN 146°C olan 0.21 g ürün elde edildi (verim %70). Rf: 0.39(S8); 0.48(S1); 0.29(S 19)

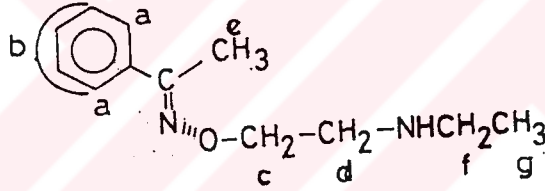
Elementer analiz: $C_{12}H_{18}N_2O \cdot HCl$

Hesaplanan: C: 59.38 H: 7.90 N: 11.54

Bulunan : C: 59.72 H: 7.90 N: 11.79

UV λ_{max} (EtOH), logE: 253.2 nm, 4.03

IR (KBr) cm^{-1} : 1610 (C=N), 1051 (C-O), 953 (N-O)



1H -NMR (DMSO d_6), 300 MHz, σ ppm: 1.25 (t, 3H, g), 2.3 (s, 3H, e), 3.14 (m, 2H, f), 3.25 (t, 2H, d), 4.56 (t, 2H, c), 7.45 (m, 3H, b protonları), 7.7 (m, 2H, a protonları), 9.2 (yaygın s, 2H, NH_2 , D_2O değişebilir).

Mass EI, m/e: 206(M⁺), 136, 119, 104, 77, 71, 58(%100)

3.1.1.1.4. Asetofenon O-(2-dietilaminoetil)oksim HCl (AO4)

1 g asetofenon oksim (7.4 mmol), 1.28 g 2-dietilamino-etilklorür hidroklorür (7.4 mmol), 5 ml DMF ve 5 ml etilasetatta çözüldü, 1.02 g anhidr K_2CO_3 (7.4 mmol) ilave edildi. 30 dakika oda ısısında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 0.512 g K_2CO_3 (3.7 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Karışım buz icine boşaltıldı ve etilasetat ile ekstre edildi (2x25ml). Etilasetat fazı su ile ekstre edildi (3x25ml), susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, yoğunlaştırıldı. Sıvı ürün anhidr eterde çözümlenerek içerisinden HCl gazı geçirildi. Oluşan katı ürün süzülerek ayrıldı, kurutuldu, etilasetattan kristallendirildi. EN 116-118°C olan 0.46 g ürün elde edildi (verim %23). Rf: 0.68(S1); 0.58(S4); 0.64(S7)

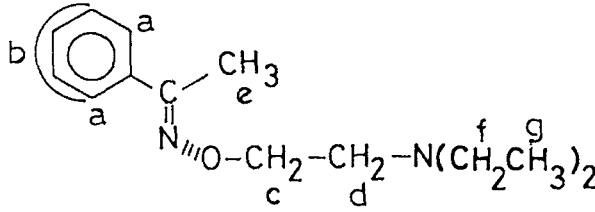
Elementer analiz: $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$

Hesaplanan: C: 62.09 H: 8.56 N: 10.34

Bulunan : C: 61.82 H: 8.47 N: 10.05

UV λ_{max} (EtOH), logE: 254.4 nm, 3.93

IR (KBr) cm^{-1} : 1615 (C=N), 1050 (C-O), 935 (N-O)



1H -NMR (DMSO d_6), 300 MHz, σ ppm: 1.25 (t, 6H, g), 2.24

(s, 3H, e), 3.17 (m, 4H, f), 3.38 (m, 2H, d), 4.56 (t, 2H, c),

7.4 (m, 3H, b), 7.7 (m, 2H, a), 9.2 (yaygın s, 1H, NH protonu)

Mass EI, m/e: 234(M⁺), 136, 119, 104, 99, 86(%100), 77

3.1.1.1.5. Asetofenon O-(2-n-propilaminoetil)oksim HCl (A05)

0.74 g asetofenon O-(2-bromoetil)oksim (3.06 mmol) ve 0.75 ml n-propilamin (9.18 mmol), 10 ml etanol içinde 16 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, A01 türevi ile benzer şekilde yapılarak, EN 134-5°C olan 0.42 g ürün elde edildi (verim %54). Rf: 0.66(S1); 0.59(S4); 0.38(S19)

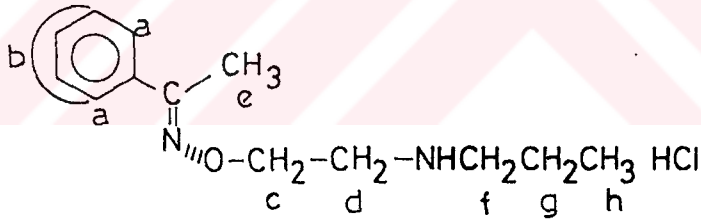
Elementer analiz: $C_{13}H_{20}N_2O \cdot HCl$

Hesaplanan: C: 60.81 H: 8.24 N: 10.91

Bulunan : C: 60.71 H: 8.49 N: 10.78

UV λ_{max} (EtOH), logE: 255 nm, 4.06

IR (KBr) cm^{-1} : 1612 (C=N), 1063 (C-O)NH eğilimi), 955 (N-O)



1H -NMR (DMSO d_6), 300 MHz, σ ppm: 0.9 (t, 3H, h), 1.7 (m, 2H, g), 2.25 (s, 3H, e), 2.9 (t, 2H, f), 3.3 (t, 2H, d), 4.45 (t, 2H, c), 7.4 (m, 3H, b protonları), 7.7 (m, 2H, a protonları), 9.2 (yaygın s, 2H, NH_2 protonları)

Mass EI, m/e: 220(M⁺), 136, 119, 104, 85, 77, 72(%100)

3.1.1.1.6. Asetofenon O-(2-isopropilaminoetil)oksim HCl (A06)

0.5 g asetofenon O-(2-bromoetil)oksim (2.07 mmol) ve 0.53 ml isopropilamin (6.21 mmol), 5 ml etanol içinde 16 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, A01 türevi bileşikteki gibi yapılarak, EN 153°C olan 0.25 g ürün elde edildi (verim %47.18). Rf: 0.6(S1); 0.53(S3); 0.37(S9)

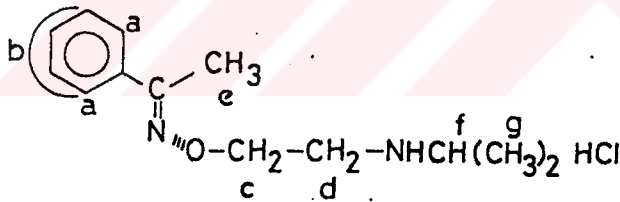
Elementer analiz: $C_{13}H_{20}N_2O \cdot HCl$

Hesaplanan: C: 60.81 H: 8.24 N: 10.91

Bulunan : C: 60.81 H: 8.40 N: 10.94

UV λ_{max} (EtOH), logE: 255.8 nm, 3.99

IR (KBr) cm^{-1} : 1610 (C=N), 1061 (C-O), 951 (N-O)



1H -NMR (DMSO d_6), 300 MHz, σ ppm: 1.3 (d, 6H, g), 2.3 (s, 3H, e), 3.3 (t, 2H, d), 3.32 (m, 1H, f), 4.45 (t, 2H, c), 7.45 (m, 3H, b protonları), 7.7 (m, 2H, a protonları), 9.15 (yaygın s, 2H, NH_2 protonları, D_2O değişebilir)

Mass EI, m/e: 220(M⁺), 136, 119, 104, 85, 77, 72(%100)

3.1.1.1.7. Asetofenon O-[2-(4-metilpiperidino)etil]oksim HCl
(A07)

1 g asetofenon O-(2-bromoetil)oksim (4.13 mmol) ve 1.47 ml 4-metilpiperidin (12.39 mmol), 10 ml etanol içinde 65°C'de geri çeviren soğutucu altında 8 saat ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, AO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, EN 127-8°C olan 0.64 g ürün elde edildi (verim %52.46). Rf: 0.28(S13); 0.51(S14); 0.39(S15)

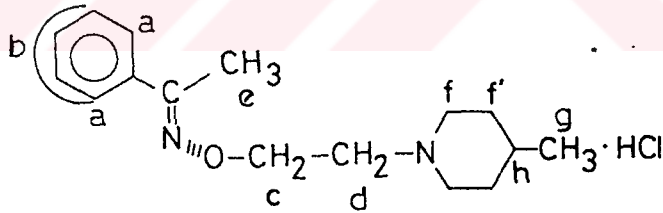
Elementer analiz: C₁₆H₂₄N₂O.HCl

Hesaplanan: C: 64.74 H: 8.49 N: 9.44

Bulunan : C: 63.49 H: 8.56 N: 9.74

UV λ_{max} (EtOH), logE: 257.2 nm, 3.96

IR (KBr) cm⁻¹: 1612 (C=N), 1050 (C-O), 950 (N-O)



¹H-NMR (CDCl₃), 360 MHz, σ ppm: 1.06 (d, 3H, g), 1.6 (m, 1H, h), 1.8 ve 2.0 (m, 4H, f'), 2.25 (s, 3H, e), 2.8 (t, 2H, d), 3.4 ve 3.7 (m, 4H, f), 4.74 (t, 2H, c), 7.4 (m, 3H, b protonları), 7.65 (m, 2H, a protonları), 9.75 (yaygın s, 1H, NH protonu)

Mass EI, m/e: 260(M⁺), 141, 136, 125, 119, 112(%100), 104, 77

3.1.1.1.8. Asetofenon O-[2-(3-metilpiperidino)etil]oksim HCl
(A08)

0.8 g asetofenon O-(2-bromoetil)oksim (3.3 mmol) ve 1.16 ml 3-metilpiperidin (9.9 mmol), etanol içinde, 65°C'de geri çeviren soğutucu altında 7 saat ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, A01 türevi bileşikteki gibi yapılarak, EN 185-6°C olan 0.6 g ürün elde edildi (verim %61.22). Rf: 0.32(S11); 0.23(S12); 0.41(S15)

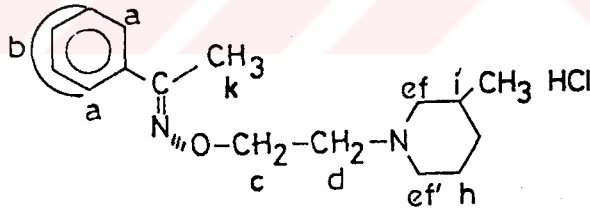
Elementer analiz: C₁₆H₂₄N₂O.HCl

Hesaplanan: C: 64.74 H: 8.49 N: 9.44

Bulunan : C: 64.37 H: 8.71 N: 9.41

UV λ_{max} (EtOH), logE: 255 nm, 3.79

IR (KBr) cm⁻¹: 1612 (C=N), 1055(C-O), 951 (N-O)



¹H-NMR (DMSO d₆), 200 MHz, σ ppm: 0.9 (d, 3H, piperidin -CH₃)
1.4-2.0 (m, 5H, h, i, j protonları), 2.21 (s, 3H, N=C-CH₃),
2.6 (t, 1H, f'), 2.9 (t, 1H, f), 3.4 (t,m, 4H,d,e), 4.47 (t,
2H, OCH₂), 7.45 (m, 3H, b), 7.69 (m, 2H, a)

Mass EI, m/e: 260(M⁺), 136, 125, 119, 112(%100), 104, 77

3.1.1.1.9. Asefenon O-[2-(2-metilpiperidino)etil]oksim HCl
(A09)

0.7 g asetofenon O-(2-bromoetil)oksim (2.9 mmol) ve 1.02 ml 2-metilpiperidin (8.7 mmol), 10 ml etanol içinde 16 saat süreyle 65°C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, A01 türevi bileşikteki gibi yapılarak, EN 132°C olan 0.45 g ürün elde edildi (verim %52.5).

Rf: 0.57(S9); 0.21(S11); 0.33(S16)

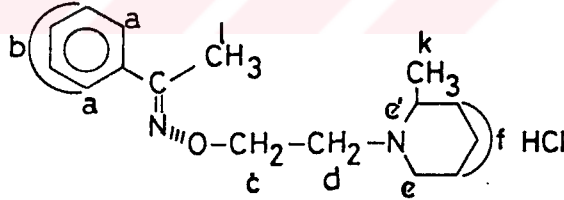
Elementer analiz: C₁₆H₂₄N₂O

Hesaplanan : C:64.74 H:8.49 N:9.44

Bulunan : C:63.33 H:8.69 N:9.60

UV λ_{max} (EtOH), logE: 256.8 nm, 3.79

IR (KBr) cm⁻¹: 1610 (C=N), 1055 (C-O), 955 (N-O)



¹H NMR (DMSO d₆), 200 MHz, σ ppm: 1.3 (d, 2H, piperidin CH₃), 1.6-2.0 (m, 6H, f protonları), 2.8-3.0 (m, 2H, e protonları), 3.4 (m, 2H, d protonları), 3.5-3.6 (m, 1H, é protonları), 4.5 (m, 2H, OCH₂), 7.45 (m, 3H, halka b protonları), 7.7 (m, 2H, a protonları).

3.2. Butirofenonoksim Eter Türevlerinin Sentezleri

(Haloperidol ve Primaperon Türevlerinin Sentezleri)

Bu bileşikler, haloperidol ve primaperon'un O-süstitüe hidroksilamin türevleri ile kondensasyonu sonucu elde edildikleri için öncelikle, O-süstitüe hidroksilamin türevlerinin hazırlanması gereklidir.

3.2.1. O-Substitüe Hidroksilamin Türevlerinin Sentezleri

3.2.1.1a. Benzohidroksamik asit sentezi

Benzohidroksamik asit, hidroksilamonyum klorür ile eter içinde benzoil klorürün reaksiyonuyla elde edilmiştir.

2.8 g hidroksilamonyum klorür (40.3 mmol) ve 5.6 g anhidr K_2CO_3 (40.5 mmol), 100 ml eter içinde süspanse edildi. 5.66 g benzoil klorür (40.3 mmol) ilave edilip bir süre karıştırıldıktan sonra 7 ml su ilave edildi. Oda ısısında magnetik karıştırıcı ile 30 dak karıştırıldı. Eter tabakası süzülerek ayrıldı, yoğunlaştırıldı. Kalıntı üzerine su ilave edildi. Suda çözünmeyen dibenzohidroksamik asit süzülerek ayrıldı, EN 158-60°C (Lit. 131, EN 161°C), suda çözünmüş durumdaki benzohidroksamik asit kristallendirildi. EN 124-6°C (Lit. 104, EN.124-25°C) olan 3.68 g ürün elde edildi (Verim %65.57).

3. 2.1.1b. β -Bromoetilftalimit sentezi

12 g potasyum ftalimit (64.8 mmol) ve 20 ml 1,2-dibromoetan (232 mmol), 180-90°C'de 12 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Vakumda 1,2-dibromoetanın fazlası uçuruldu. 20 ml absolu etanol ile koyu yağimsı madde çözününceye dek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı (1 saat 30 dak). Sıcak çözelti vakumda süzüldü. Alkol vakumda distile edildi. Kuru kalıntı, 30 ml CS₂ ile 15 dak geri çeviren soğutucuda ısıtıldı. Sıcak çözelti, vakumda süzülerek yoğunlaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. EN 79-81°C olan 11 g ürün elde edildi (Verim %66.83) (Lit.119, EN. 82-83°C).Rf: 0.86(S16); 0.66(S17)

3.2.1.1.1. N-[2-(benzamidooksietil)]ftalimit sentezi

3.51 g benzohidroksamik asit (25.59 mmol) 75 ml DMF içinde çözüldü. 0.5886 g Na⁺(25.59 mmol)/10 ml CH₃OH çözeltisine ilave edilerek karıştırıldı. Karışıma, 5.94 g β -bromoetilftalimit (23.37 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 1 gün oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Solvan vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı üzerine 50 ml 0.1 N NaOH ilave edilerek CH₂Cl₂ ile ekstre edildi (3x50ml). Organik faz, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve yoğunlaştırıldı. Katı ürün etanolden kristallendirildi. EN 172-3°C olan 5 g ürün elde edildi (Verim %69) (Lit.111, EN.173-5°C). Rf: 0.16(S17); 0.60(S18)

3.2.1.1.2. 2(aminoksi)-1-aminoetan dihidroloklorür sentezi

5 g N-[2-(benzamidooksi)etil]ftalimit, 50 ml sıcak etanolde çözüldü. 12 ml hidrazin hidrat ilave edilerek 12 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve ftalilhidrazit süzülerek ayrıldı. Solvan vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün, 40 ml 6 N HCl ile 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. 0-5°C'ye soğutularak çöken benzoik asit süzülerek ayrıldı ve süzuntu vakumda distile edilerek kurutuldu. Katı ürün, 2 kez metanol/etilasetattan kristallendirildi. EN 179-81°C olan 1.1 g ürün elde edildi (Verim %45.83) (Lit. 118, EN:181-3°C). Rf: 0.23(S16); 0.13(S18)

3.2.1.2. Hidroksiüretan sentezi

8 g hidroksilamonyum klorür (0.115 mol), 31.84 g anhidr K_2CO_3 (0.23 mol) ile homojenize edildi. Karışım, balon içinde 250 ml eter ile süspansiyon edilerek soğukta, 11 ml etilkloroformat (0.115 mol) damla damla karıştırılarak ilave edildi. 7 ml su konarak geri çeviren soğutucu altında 14 saat ısıtıldı. KCl, süzülerek ayrıldı. Eter, çok az miktarda su ile ekstre edilerek susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, yoğunlaştırıldı. 12 g renksiz, sıvı ürün elde edildi (verim %100). IR cm^{-1} (Lit.132: 3300(NH gerilim), 1720(C=O), 1480(NH eğilim)

3.2.1.2.1. Dimetilaminoetoksiamin dihidroklorür sentezi

1.1 g hidroksiüretan (10.47 mmol), alkollü KOH çözeltisi içinde (KOH, 1.175 g/etanol (15ml)) karıştırıldı. 1.5 g 2-dimetilaminoetilklorür hidroklorür (10.47 mmol) ilave edilerek 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Soğutuldu, çökelti süzülerek ayrıldı. Süzüntü yoğunlaştırıldı. Kalıntı, doymuş Na_2CO_3 çözeltisi ve kloroformla ekstre edildi. Kloroform fazı su ile yıkandı ve yoğunlaştırıldı. Kalıntı üzerine 10 ml %30 HCl ilave edildi, 2 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Vakumda yoğunlaştırıldı. Ham ürün, absolu etanol/anhidr eterden kristallendirildi. EN 180-83°C olan 0.75 g ürün elde edildi (Verim %40.5) (Lit. 110 EN: 170-72°C, Lit.116 EN:180-82°C).

3.2.1.2.2. Dietilaminoetoksiamin dihidroklorür sentezi

2.9 g hidroksiüretan (27.6 mmol), alkollü KOH çözeltisi içinde (KOH: 3.097g/35 ml etanol) içinde karıştırıldı, 4.749 g 2-dietilaminoetilklorür hidroklorür (27.6 mmol) ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldıktan sonraki işlemler, dimetilaminoetoksiamin, dihidroklorür'deki gibi yapılarak, EN 115-18°C olan 1.2 g ürün elde edildi (verim %21.74) (Lit. 116, EN. 115-18°C).

3.2.1.2.3. Morfolinoetoksiamin dihidroklorür sentezi

2.5 g hidroksiüretan (23.79 mmol), alkollü KOH içinde (KOH: 2.6696g/15ml etanol) içinde karıştırıldı; 4.4267 g N-(2-kloroetil)-morfolin hidroklorür (23.79 mmol) ilave edilerek 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonraki işlemler, dimetilaminoetoksiamin, dihidroklorür bileşiğindeki gibi yapılarak, EN 182-84°C olan 1.7 g ürün elde edildi (verim %32.7) (Lit.111, dekomp.184°C, Lit.112, EN:169-70°C).

3.2.1.2.4. Piperidinoetoksiamin dihidroklorür sentezi

2.5 g hidroksiüretan (23.79 mmol), alkollü KOH içinde (KOH:2.6696 g/20 ml etanol) karıştırıldı. 4.3798 g N-(2-kloroetil)-piperidin hidroklorür (23.79 mmol) ilave edilerek 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Sonraki işlemler, dimetilaminoetoksiamin, dihidroklorür'deki gibi yapılarak, EN 170-71°C olan 1.2 g ürün elde edildi (verim %23.3) (Lit.111, dekomp. 173°C).

3.2.1.2.5. Pirolidinoetoksiamin dihidroklorür sentezi

2.5 g hidroksiüretan (23.79 mmol), alkollü KOH içinde (KOH:2.6696 g/25 ml etanol) karıştırıldı. 4.046 g N-(2-kloro-etil)-pirolidin hidroklorür (23.79 mmol) ilave edilerek 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Sonraki işlemler, dimetilaminoetoksiamin dihidroklorür'deki gibi yapılarak (112), EN 177°C olan 1.46 g ürün elde edildi (verim %30.23).

3.3. O-Substitüe Hidroksilaminlerle Haloperidol ve Primaperonun Kondensasyonu

3.3.1. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobütirofenon O-(2-aminoetil)oksim (HO1)

1.2 g haloperidol (3.196 mmol), 0.49 g 2-aminoksietilamin dihidroklorür (3.288 mmol) ve 0.6 ml piridin, 5 ml absolu etanol icinde 16 saat geri ceviren soğutucu altında ısıtıldı. Piridin ve alkol vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı, suda çözüldü, petrol eteri ile yıkandı. 10 ml %50 NaOH çözeltisi ilave edildi ve kloroform ile ekstre edildi (3x25ml). Kloroform fazı, 25 ml %5 NaHCO₃ ve 25 ml su ile sırasıyla yıkandı, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve yoğunlaştırıldı. Kalıntı üzerine toluen ilave edilerek vakumda uzaklaştırıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı (piridini uzaklaştırmak için). Kolon kromatografisi ile saflastırılan 0.55 g sıvı ürün elde edildi (Verim %39.71). Rf: 0.36(S21); 0.21(S25);0.27(S30)

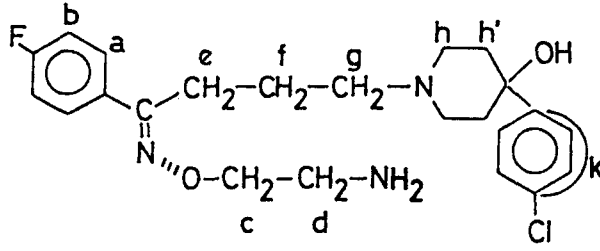
Elementer analiz: C₂₃H₂₉ClFN₃O₂

Hesaplanan : C:63.66 H:6.74 N:9.68 Cl:8.17

Bulunan : C:63.67 H:6.69 N:9.69

UV λ_{max} (EtOH), logE : 258.2 nm, 3.65

IR (Nüjol) cm⁻¹:1603 (C=N), 1045 (C-O), 910(N-O)



¹H NMR (CDCl₃), 500 MHz, σ ppm: 1.7-2.1 (m, 6H, f+h' protonları), 1.8-2.0 (s, 2H, NH₂ protonları, izomeriye bağlı 2 ayrı pik), 2.4-2.6 (m, 6H, g+h protonları), 2.7-2.9 (m, 2H, N=C-CH₂), 3.0 ve 3.55 (t, 2H, CH₂-NH₂ izomer karışımına ait olmak üzere 2 ayrı pik), 4.2 ve 4.4 (t, 2H, -OCH₂ izomer karışımına ait olmak üzere 2 ayrı pik), 7.02 (b), 7.3-7.4 (Cl-O), 7.62 (a)

Mass EI, m/e: 373, 355, 237, 224(%100), 222, 219, 216, 206, 191, 164, 162, 139, 122, 112, 94, 42, 30

3.3.2. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-
fluorobütirofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim (HO2)

0.8 g haloperidol (2.13 mmol), 0.39 g dimetilamino-etoksiamin dihidroklorür (2.2 mmol) ve 0.6 ml piridin, 10 ml absolu etanol içinde 21 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, HO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.6 g sıvı ürün elde edildi (Verim %61.22).

Rf: 0.41(S21); 0.32(S27); 0.22(S32)

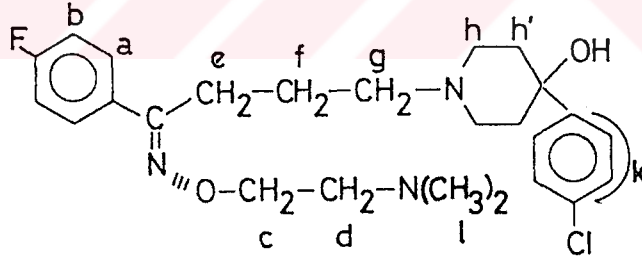
Elementer analiz: $C_{25}H_{33}ClFN_3O_2$

Hesaplanan : C:64.99 H:7.20 N:9.10 Cl:7.67

Bulunan : C:65.07 H:7.21 N:8.82 Cl:8.02

UV λ_{max} (EtOH), logE:258.4 nm, 3.71

IR (Nüjol) cm^{-1} : 1603 (C=N), 1041 (C-O), 962 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.65 (s, 1H, OH), 1.7-2.1 (m, 6H, f+h' protonları), 2.4-2.6 (m, 6H, g+h protonları), 2.66 (t, 2H, d ptonları), 2.76 (m, 2H, e protnları), 4.28 (t, 2H, c protonları), 7.05 (b), 7.4 (k), 7.62 (a).

3.3.3. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-
fluorobütirofenon O-(2-dietilaminoetil)oksim (HO3)

0.4 g haloperidol (1.065 mmol), 0.3 g dietilaminoetoksiamin dihidroklorür (1.46 mmol) ve 0.4 ml piridin, 10 ml absolu etanol içinde 25 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, HO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.4 g sıvı ürün elde edildi (Verim %76.92).

Rf: 0.38(S23); 0.57(S25); 0.36(S29)

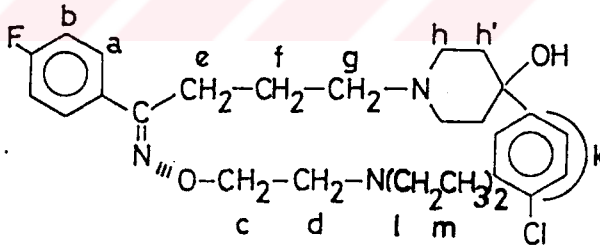
Elementer analiz: $C_{27}H_{37}ClFN_3O_2$

Hesaplanan : C:66.18 H:7.61 N:8.57 Cl:7.23

Bulunan : C:65.97 H:7.63 N:8.31 Cl:7.31

UV λ_{max} (EtOH), logE: 257.8 nm, 3.68

IR (Nüjol), cm^{-1} : 1603 (C=N), 1045 (C-O), 958 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.1 (t, 6H, m protonları), 1.7-2.1 (m, 7H, f+h'+OH protonları), 2.4-2.5 (m, 6H, g+h protonları), 2.6 (q, 4H, l protonları), 2.7-2.8 (m, 4H, e protonları), 4.25 (t, 2H, c protonları), 7.1 (m, 2H, b protonları), 7.3-7.4 (m, 4H, k protonları), 7.65 (m, 2H, a protonları).

3.3.4. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-
fluorobütirofenon O-[2-(1-morfolino)etil]oksim (HO4)

0.5 g haloperidol (1.3315 mmol), 0.3 g morfolinoetoksi-amin dihidroklorür (1.37 mmol) ve 0.5 ml piridin, 10 ml absolu etanol içinde 25 saat geri ceviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, HO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.35 g sıvı ürün elde edildi (Verim %52.24).

Rf: 0.67(S21); 0.45(31); 0.25(S32);

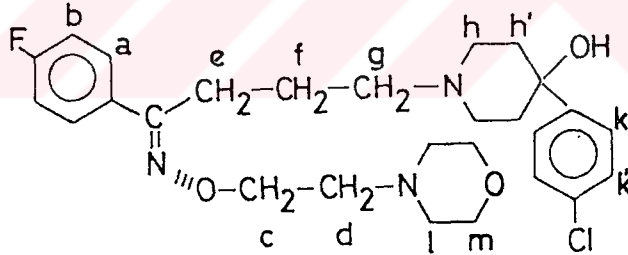
Elementer analiz: $C_{27}H_{35}ClFN_3O_3$

Hesaplanan : C:64.34 H:6.99 N:8.34

Bulunan : C:64.30 H:6.98 N:8.40

UV λ_{max} (EtOH), logE: 259.4 nm, 3.44

IR (KBr diskleri arasında) cm^{-1} : 1609 (C=N), 1045 (C-O), 960 (N-O)



1H -NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.7 (OH, propil yan zinciri ile), 1.8 (m, 2H, f protonları), 2.1 (m, 2H, e protonları), 2.4 (m, 4H, h' protonları), 2.55 (m, 6H, g+h protonları), 2.75 (m, 6H, d+l protonları), 3.7 (t, 4H, m protonları), 4.32 (t, 2H, c protonları), 7.1 (m, 2H, (b)), 7.3 (dd, 2H, (k)), 7.4 (dd, 2H, (k')), 7.65 (m, 2H, (a))

Mass EI, m/e: 373, 355, 237, 224, 219, 216, 206, 191, 164, 162, 139, 122, 112, 100(%100), 94, 42

3.3.5. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-
fluorobütirofenon O-[2-(1-piperidino)etil]oksim (H05)

0.346 g haloperidol (0.921 mmol), 0.21 g 2-piperidino-etoksiamin dihidroklorür (0.968 mmol) ve 0.5 ml piridin, 10 ml absolu etanol içinde 30 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, H01 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.2 g sıvı ürün elde edildi (Verim %43.29).

Rf: 0.35(S20); 0.33(S29); 0.39(S32)

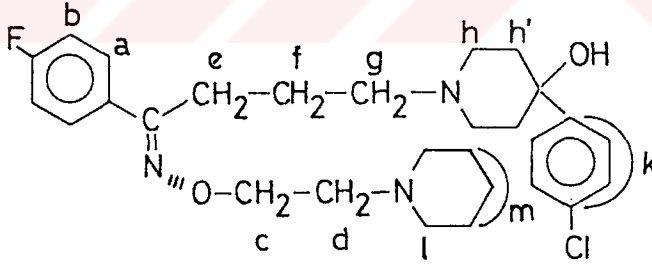
Elementer analiz: $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$

Hesaplanan : C:66.98 H:7.43 N:8.37 Cl:7.06

Bulunan : C:66.60 H:7.50 N:8.07 Cl:7.32

UV λ_{max} (EtOH), logE: 258 nm, 4.00

IR (Nujol) cm^{-1} : 1603 (C=N), 1045 (C-O), 964 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.6 (s, 1H, OH), 1.7-2.1 (m, 12H, f+h'+m protonları), 2.4-2.6 (m, 10H, g+h+l protonları), 2.7-2.8 (m, 4H, e+d protonları), 4.3 (t, 2H, c protonları), 7.03 (m, 2H, b), 7.4 (m, 4H, k), 7.65 (m, 2H, a)

3.3.6. 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-
fluorobütirofenon O-[2-(1-pirolidino)etil]oksim (HO6)

0.7399 g haloperidol (1.97 mmol), 0.41 g 2-pirolidino-etoksiamin dihidroklorür (2.02 mmol) ve 0.5 ml piridin, 15 ml absolu etanol içinde 32 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, HO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.65 g sıvı ürün elde edildi (Verim %67.71).

Rf: 0.25(S20); 0.23(S32); 0.2(S30)

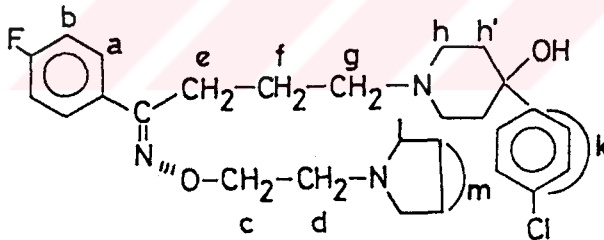
Elementer analiz: $C_{27}H_{35}ClFN_3O_2$

Hesaplanan : C:66.45 H:7.23 N:8.61 Cl:7.26

Bulunan : C:66.46 H:7.18 N:8.62

UV λ_{max} (EtOH), logE: 258.4 nm, 3.79

IR (Nüjol) cm^{-1} : 1603 (C=N), 1045 (C-O), 974 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.6 (s, 1H, OH), 1.7-2.1 (m, 10H, f+h'+m protonları), 2.4-2.7 (m, 12H, g+h+d+l protonları), 2.8 (m, 2H, e protonları), 4.3 (t, 2H, c protonları), 7.0 (m, 2H, (b)), 7.4 (m, 4H, (k)), 7.62 (m, 2H, (a))

3.3.7. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-aminotil) oksim (PO1)

1 g primaperon (3.5 mmol), 0.53 g 2-aminoksietilamin dihidroklorür (3.55 mmol) ve 1 ml piridin, 15 ml absolu etanol içinde 16 saat geri ceviren soğutucu altında ısıtıldı, vakumda yoğunlaştırıldı. Kalıntı suda çözülerek petrol eteri ile yıkandı. 8 ml %50 NaOH ilave edilerek eter ile ekstre edildi (3x30ml). 75 ml %5 NaHCO₃ ve 75 ml su ile sırasıyla yıkandı, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, yoğunlaştırıldı. Uzerine toluen ilave edilerek vakumda uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi ile ayrıştırılarak saflastırılan 0.6 g sıvı ürün elde edildi (Verim %56.07).

Rf: 0.35(S23); 0.38(S24); 0.26(S27)

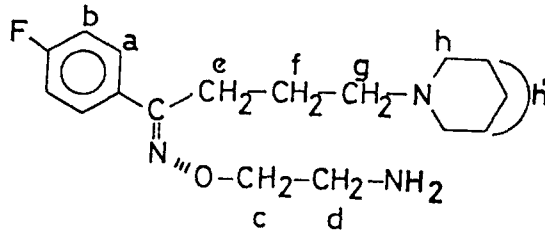
Elementer analiz: C₁₇H₂₆FN₃O

Hesaplanan : C:66.42 H:8.52 N:13.67

Bulunan : C:66.41 H:8.50 N:13.40

UV λ_{max} (EtOH), logE: 255.4 nm, 3.85

IR (KBr diskleri arasında) cm⁻¹: 1605 (C=N), 1040 (C-O), 935 (N-O)



¹H NMR (CDCl₃), 80 MHz, σ ppm: 1.3-1.9 (m, 8H, f+h' protonları), 2.3 (m, 6H, g+h protonları), 2.7-2.8 (m, 4H, d+e protonları), 4.3 (t, 2H, (c)), 7.0 (m, 2H, (a)), 7.6 (m, 2H, (b))

3.3.8. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-dimetilamino- etil)oksim (PO2)

0.645 g primaperon (2.26 mmol), 0.41 g 2-dimetilamino-etoksiamin dihidroklorür (2.32 mmol) ve 1 ml piridin, 15 ml absolu etanol içinde 22 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, PO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.55 g sıvı ürün elde edildi (Verim %72.85).

Rf: 0.4(S22); 0.33(S32); 0.19(S26)

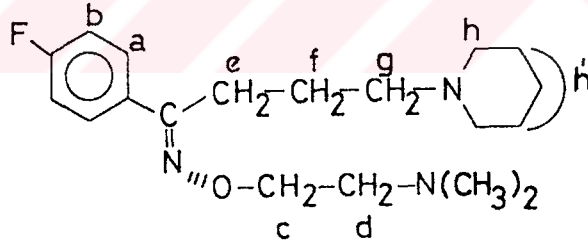
Elementer analiz: $C_{19}H_{30}FN_3O$

Hesaplanan : C:68.03 H:9.01 N:12.53

Bulunan : C:70.18 H:9.49 N:10.94

UV λ_{max} (EtOH), logE: 258.6 nm, 3.51

IR (Nüjol) cm^{-1} : 1603 (C=N), 1039 (C-O), 964 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.3-1.9 (m, 8H, f+h' protonları), 2.3 (m, 6H, g+h protonları), 2.3 (s, 6H, k protonları), 2.7 (t, 2H, d protonları), 2.8 (m, 2H, e), 4.3 ((t, 2H, c), 7.0 (2H, a), 7.6 (2H, b)

Mass EI, m/e: 162.07, 164.09, 136, 122, 109, 58(%100), 41

3.3.9. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-dietilamino-
etil)oksim (PO3)

0.1 g primaperon (0.35 mmol), 0.1 g dietilaminoetoksi-
amin dihidroklorür (0.49 mmol) ve 0.2 ml piridin, 5 ml absolu
etanol içinde 17 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı.
İzolasyon işlemleri, PO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak,
0.07 g sıvı ürün elde edildi (verim %55.16).

Rf: 0.68(S25); 0.17(S28); 0.3(S29)

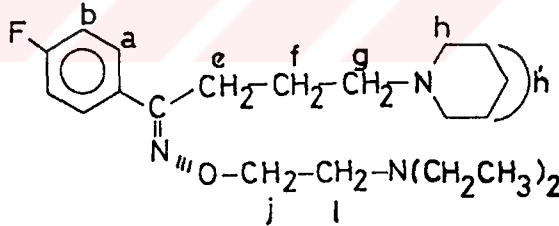
Elementer analiz: $C_{21}H_{34}FN_3O$

Hesaplanan : C:69.39 H:9.43 N:11.56

Bulunan : C:69.30 H:9.26 N:11.48

UV λ_{max} (EtOH), logE: 256.2 nm, 4.02

IR (Nujol) cm^{-1} : 1610 (C=N), 1043 (C-O), 964 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.1 (t, 6H, e), 2.3 (m, 6H,
g+h), 2.6 (q, 4H, j), 2.7-2.8 (m, 4H, d+e), 4.25 (t, 2H, e),
7.0 (2H, a), 7.6 (2H, b)

3.3.10. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-morfolino)etil]oksim (PO4)

0.9 g primaperon (3.15 mmol), 0.7 g 2-morfolinoetoksi-amin dihidroklorür (3.2 mmol) ve 2 ml piridin, 20 ml absolu etanol içinde 25 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, PO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.6 g sıvı ürün elde edildi (Verim %50.85).

Rf: 0.5(S32); 0.31(S26); 0.23(S28)

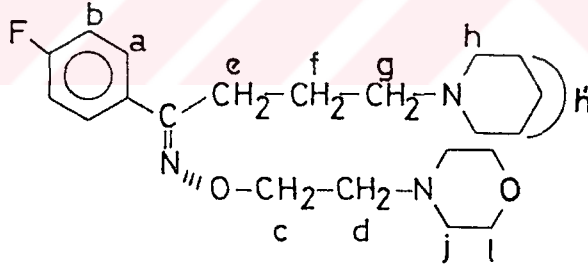
Elementer analiz: $C_{21}H_{32}FN_3O_2$

Hesaplanan : C:66.82 H:8.54 N:11.13

Bulunan : C:66.54 H:8.60 N:11.17

UV λ_{max} (EtOH), logE: 258 nm, 3.54

IR (Nujol) cm^{-1} : 1603 (C=N), 1038 (C-O), 964 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.3-1.9 (m, 8H, f+h'), 2.3 (m, 6H, g+h), 2.6 (m, 6H, d+j), 2.8 (t, 2H, e), 3.7 (t, 4H, l protonları), 4.3 (t, 2H, c), 7.0 (2H, a), 7.6 (2H, b).

3.3.11. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-piperidino)etil]oksim (PO5)

0.62 g primaperon (2.17 mmol), 0.5 g 2-piperidinoetoksi-amin dihidroklorür (2.3 mmol) ve 1.5 ml piridin, 15 ml absolu etanol içinde 30 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, PO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.52 g sıvı ürün elde edildi (Verim %63.96).

Rf: 0.58(S20); 0.53(S27); 0.23(S28)

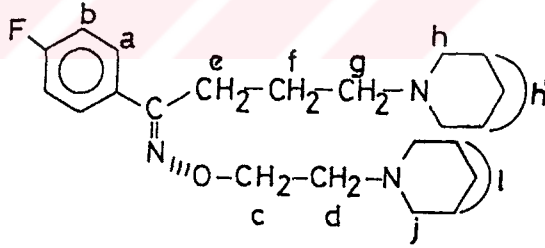
Elementer analiz: $C_{22}H_{34}FN_3O$

Hesaplanan : C:70.37 H:9.13 N:11.19

Bulunan : C:70.02 H:9.12 N:10.92

UV λ_{max} (EtOH), logE: 257.6 nm, 3.68

IR (Nüjol) cm^{-1} : 1603 (C=N), 1041 (C-O), 964 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, σ ppm: 1.3-1.9 (m, 14H, 1+f+h'), 2.3 (m, 6H, g+h), 2.5 (m, 4H, j), 2.7-2.8 (m, 4H, d+e), 4.3 (t, 2H, c), 7.0 (2H, a protonları), 7.6 (2H, b protonları)

3.3.12. 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-pirolidino)etil]oksim (PO6)

0.7 g primaperon (2.45 mmol), 0.52 g 2-pirolidinoetoksi-amin dihidroklorür (2.56 mmol) ve 2 ml piridin, 15 ml absolu etanol içinde 29 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İzolasyon işlemleri, PO1 türevi bileşikteki gibi yapılarak, 0.61 g sıvı ürün elde edildi (Verim %69).

Rf: 0.49(S22); 0.31(S26)

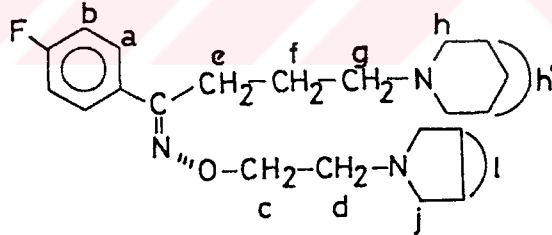
Elementer analiz: $C_{21}H_{32}FN_3O$

Hesaplanan : C:69.77 H:8.92 N:11.62

Bulunan : C:69.23 H:8.82 N:11.47

UV λ_{max} (EtOH), logE: 256.2 nm, 3.89

IR (Nujol) cm^{-1} : 1603 (C=N); 1043 (C-O), 972 (N-O)



1H NMR ($CDCl_3$), 300 MHz, σ ppm: 1.3-1.9 (m, 12H, 1+f+h'), 2.3 (m, 6H, g+h), 2.6 (m, 4H, j), 2.7-2.8 (m, 4H, d+e), 4.3 (t, 2H, c), 7.0 (2H, a protonları), 7.6 (2H, b protonları).

4. SONUC ve TARTISMA

Günümüzde, tedavisinde veya kontrol altında tutulmasında hala güçlük çekilen psikotik rahatsızlıklardan depresyona karşı kullanılan mevcut antidepresan ilaçlarla klinik başarı henüz tam olarak sağlanamamıştır. Buna neden olarak, depresyon tanımı ve tedavisinde karşılaşılan olumsuzluklardan belli başlı bazı noktalar şöylece sıralanabilir:

- Depresyon patojenezinin tam olarak ortaya konamamış olması
 - Depresyonun biyojenik aminlerle olan bağıntısının tümüyle aydınlatılmış olmaması
 - Klinik kullanımda, antidepresan ilacın plasebo ile zaman zaman benzer terapötik etkinlik göstermesi
 - Yeni geliştirilmiş bir ilacın antidepresan etkinliğini doğrulayacak deneysel depresyon modellerinin yeterli olmayışı
 - Nöromediyatör sistemler arasında bozulan dengenin değerlendirilememesi gibi bir takım nedenlere bağlanmaktadır (8, 57).
- Ayrıca, antidepresan tedavi kapsamında yer alan bazı ilaçların birtakım yan etkilerinin ciddi olduğu da çeşitli klinik verilere dayanarak söylenebilmektedir (1). Tüm bunlara, spesifik etki profiline sahip ilaçların henüz tam olarak gerçekleştirilememiş olmasının da eklenmesi, depresyonun günümüze değin tedavi veya kontrol altında tutulmasındaki zorluk ve başarısızlığı acıkça ortaya koymaktadır. Bugün bu alandaki araştırmalar, yan etkilerden büyük ölçüde arınmış, spesifik (seçimli) etki profiline sahip yeni antidepresanların geliştirilmesine yönelik olmaktadır.

Tedavi alanına yeni girmiş bir bileşik olan fluvoksamin, selektif 5-HT re-uptake inhibitör potensine sahip olusunun beraberinde getirdiği selektif etki profili ve yanı sıra yüksek dozda bile kardiyotoksisite göstermemesi, prokonvülzif potensinin olmaması özellikleri ile antidepresan tedavi alanında umut verici bir ilaç olarak öngörülmektedir (3, 5, 8, 9).

Fluvoksamin, arilalkil ketonların 2-aminoetiloksim eter türevi bir bileşiktir ve antidepresan etkisinin 2-aminoetiloksim eter yapısına bağlı olduğu, metabolit çalışmaları sonucunda doğrulanmıştır(3, 8).

Secimli etki profili ile fluvoksamin, diğer antidepresan bileşiklerden daha çok klinik etkinlik, daha az yan etki, özellikle prokonvülzif etki içermeme gibi gibi avantajları ile "Arilalkil ketonların 2-amino etil oksim eterleri" adı altında yeni bir antidepresan bileşik sınıfın araştırma konusu olmasına yol açmış ve bu çalışmamızda konu olarak seçilmiştir. Bu amaçla planlanan bileşiklere ulaşabilmek için; çalışma koşullarımız da göz önüne alınarak 2 farklı sentez yolu izlenmiştir:

1-Arilalkil keton grubu hareket maddesinin oksimi hazırlandıktan sonra, haloalkil bileşikler ile eterleştirilmesi (Sema 12)

2-Arilalkil keton grubu hareket maddesinin, O-süstitüe hidroksilaminlerle oksim eter türevlerinin hazırlanması(Sema13).

Birinci yöntem, AO1-AO9 kodu ile belirttiğimiz asetofenon grubu bileşiklere uygulanmıştır. Bu yöntemde asetofenon

oksim sentezi literatürde (101) verilen yöntemdeki gibi yapılmış, ancak solvan olarak su yerine, etanol:su (35:5) ve belirtilen miktardan daha fazla NaOH kullanılarak daha yüksek verimle sonuç ürüne ulaşılmıştır.

İkinci yöntem, HO1-HO6 ve PO1-PO6 kodu ile belirttiğimiz bileşiklerin sentezini gerçekleştirmek üzere uygulanmıştır. Bu yöntemde, O-süstitüe hidroksilamin türevlerinin sentezi, literatürlerde belirtildiği gibi yapılmıştır. O-süstitüe hidroksilamin türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmak üzere benzohidroksamik asit (109) eldesinde işlemler, literatürlerde belirtildiği gibi gerçekleştirilmiş ancak, bu sentezde literatürde belirtilenin aksine reaksiyon ortamında benzohidroksamik asitin yanısıra EN 161°C (131) olan dibenzohidroksamik asidin de oluştuğu gözlenmiştir. Ayrıca izolasyon işleminde, suda çözünmeyen dibenzohidroksamik asitten süzülerek ayrılmış ve çözünmüş durumdaki benzohidroksamik asit sudan kristallendirilerek elde edilmiştir.

β -bromoetil ftalimit sentezinde (119) işlemler literatürde belirtildiği gibi yapılmıştır. Ancak, literatürde belirtilenden farklı olarak ürünün saflaştırılmasında kolon kromatografisi kullanılmıştır.

Arilalkil keton grubunun, O-süstitüe hidroksilaminlerle kenetlenmesi basamağında işlemler, literatürde (110) belirtildiği gibi gerçekleştirilmiş; ancak farklı olarak oluşan sıvı ürünler, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Sentezini gerçekleştirdiğimiz arilalkil ketonların 2-aminoetil oksim eter sınıfı AO1-AO9, HO1-HO6, PO1-PO6 türev-

lerinin saflık kontrolleri, farklı solvan sistemleri denene- rek İTK incelemeleri ile gerçekleştirildikten sonra yapıları cesitli spektral analizlerle (UV, IR, NMR, Mass, Elementer analiz) kanıtlanmıştır.

Bazı türevlerin mass analizleri hem EI (elektron iyonizasyonu) ve hem de CI (kimyasal iyonizasyon) ile gerçekleştirilmiştir. AO1-AO9 türevlerin tümünde EI yöntemi ile moleküler iyon piki (M)⁺, gözlenmiş olup beklenen değerlerde bulunmuştur

EI ile moleküler iyon piki gözlenemeyen türevlerde, CI (NH₃) yöntemi sonucunda (M+H)⁺ değerleri saptanmıştır.

Tüm türevler, oksim eterler için karakteristik olan eter köprüsünün ayrılması sonucu oluşan yarılmaya ait pikleri (Ar,R-C=N)⁺, beklenen değerlerde vermiştir.

HO1 ve PO1 dışındaki tüm türevlerin baz pikleri eter yan zincirindeki süstitüe amin üzerinden oluşan CH₂=N⁺ iyonuna ait piktir. HO1 ve PO1 türevleri için baz pik, alkil zincirine bağlı piperidin üzerinden oluşmaktadır.

Kimyasal yapıları kanıtlanan türevlerin antidepresan etki yönünden değerlendirilmesi, fluvoksamin ile karşılaştırılması olarak "Davranış Umutsuzluğu Testi (129, 130)" ile yapılmış olup elde edilen sonuçlar Tablo 4'te verilmiştir.

Bütün türevler, davranış umutsuzluğu testinde kontrolelere kıyasla, immobilite sürelerini anlamlı bir biçimde azaltmıştır.

AO3, AO4, HO1 türevleri, immobilite sürelerini fluvoksamininden çok daha fazla inhibe etmişlerdir (p<0.01).

A02, A05, A07, A08, A09, H01, H06 ve P02 türevlerinin de en az fluvoksamin kadar aktif olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Asetofenon, haloperidol ve primaperon türevleri kendi aralarında kıyaslandığı zaman asetofenon türevlerinin genel olarak daha aktif olduğu görülmektedir. Primaperon türevlerinin bu kıyaslamada 3. sırayı almasına neden olarak, arilalkil ketondan gelen yan zincirin içerdiği piperidin halka sistemi ile sterik bir engele dayalı dezavantaj taşıyıp taşımadığı daha sonraki çalışmalarla değişik substitüsyonlar incelendikten sonra daha sağlıklı bir yorumla ortaya konabilir. Ayrıca bu çalışmada oksim eter türevlerinin E/Z izomer ayrımı ve biyolojik etkiye yansımaları da ele alınmamıştır.

Sonuç olarak, fluvoksamin analogları olarak sentezi sağlanan 20 tanesi orjinal olmak üzere toplam 21 kimyasal bileşimin (A02, Lit. 99, 101) "Davranış Umutsuzluğu Testi" sonuçlarına göre belirgin antidepresan etkiye sahip oldukları görülmüş özellikle A03, A04, H01 türevlerinin potansiyel antidepresan etkilerinin detayları ile incelenmelerinin gerekli olduğu kanaatine varılmıştır.

Daha sonraki çalışmalarla E/Z izomer ayrımının yapılması, biyolojik etkiye katkısı olup olmadığının araştırılması ve değişik substitüsyonlarla elde edilecek analoglar hazırlandıktan sonra kimyasal yapının biyolojik etkiye katkılarının incelenmesi planlanmıştır.

5. ÖZET

Bu çalışmada, arilalkil ketonların 2-aminoetiloksim eter türevlerinin sentezleri ve bunların antidepresan etkilerinin fluvoksamin ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı. Bunun için;

1-Asetofenon oksim ve O-substitüe hidroksilamin türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi.

2-Elde edilen asetofenon oksim üzerinden eterleştirme ile AO1-AO9 bileşikleri, O-substitüe hidroksilamin türevleri ile arilalkil keton grubu olarak seçilen haloperidol ve primape-ronun kondensasyonu ile HO1-HO6, PO1-PO6 bileşiklerinin sentezleri sağlandı.

AO1: Asetofenon O-(2-metilaminoetil)oksim HCl

AO2: Asetofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim HCl

AO3: Asetofenon O-(2-etilaminoetil)oksim HCl

AO4: Asetofenon O-(2-dietilaminoetil)oksim HCl

AO5: Asetofenon O-(2-n-propilaminoetil)oksim HCl

AO6: Asetofenon O-(2-isopropilaminoetil)oksim HCl

AO7: Asetofenon O-[2-(4-metilpiperidino)etil]oksim HCl

AO8: Asetofenon O-[2-(3-metilpiperidino)etil]oksim HCl

AO9: Asetofenon O-[2-(2-metilpiperidino)etil]oksim HCl

HO1: 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobütirofenon O-(2-aminoetil)oksim

HO2: 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobütirofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim

HO3: 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobütirofenon O-(2-etilaminoetil)oksim

- rofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim
- H04: 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-morfolino)etil]oksim
- H05: 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-piperidino)etil]oksim
- H06: 4-[4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-pirolidino)etil]oksim
- PO1: 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-aminoetil)oksim
- PO2: 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-dimetilaminoetil)oksim
- PO3: 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-(2-dietilaminoetil)oksim
- PO4: 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-morfolino)etil]oksim
- PO5: 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-piperidino)etil]oksim
- PO6: 4-(piperidino)-4'-fluorobütirofenon O-[2-(1-pirolidino)etil]oksim

Bilesiklerin saflıkları, ITK ile kontrol edildikten sonra AO1-AO9 bilesiklerinin ergime noktaları saptandı. AO1-AO9; HO1-HO6; PO1-PO6 bilesiklerinin kimyasal yapıları UV, IR, NMR, Mass ve Elementer Analiz verileriyle kanıtlandı.

Elde edilen 21 kimyasal bilesigin, "Davranis Umutsuzlugu Testi" ile antidepresan etkinlikleri fluvoksamin ile karstirilmali olarak saptandı. Bu calismanin sonuclarina gore:
-Tum turevlerin immobilite suresini, kontrollere kiyasla an-

lamalı dsrdğ gzlenmistir ($p < 0.05$).

-A03, A04, H01 türevlerinin immobilite süresini fluvoksamin-
den çok daha fazla inhibe ettikleri gzlenmistir ($p < 0.01$).

6. SUMMARY

In this study, we aimed to synthesize and to examine of 2-aminooxime ether derivatives of aralkylketones for anti-depressant activities by comparing with fluvoxamine. To the this;

1-Acetophenone oxime and O-substituted hydroxylamine derivatives were synthesized.

2-The compounds AO1-AO9 were obtained by etherification of acetophenone oxime. The compounds HO1-HO6 and PO1-PO6 were synthesized by condensing of O-substituted hydroxylamine derivatives and haloperidol and primaperone compounds which were selected as a source of aralkylketone group.

AO1: Acetophenone O-(2-methylaminoethyl)oxime HCl

AO2: Acetophenone O-(2-dimethylaminoethyl)oxime HCl

AO3: Acetophenone O-(2-ethylaminoethyl)oxime HCl

AO4: Acetophenone O-(2-diethylaminoethyl)oxime HCl

AO5: Acetophenone O-(2-n-propylaminoethyl)oxime HCl

AO6: Acetophenone O-(2-isopropylaminoethyl)oxime HCl

AO7: Acetophenone O-[2-(4-methylpiperidino)ethyl]oxime HCl

AO8: Acetophenone O-[2-(3-methylpiperidino)ethyl]oxime HCl

AO9: Acetophenone O-[2-(2-methylpiperidino)ethyl]oxime HCl

HO1: 4-[4(p-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluorobutyrophenone O-(2-aminoethyl)oxime

HO2: 4-[4(p-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluorobutyrophenone O-(2-dimethylaminoethyl)oxime

HO3: 4-[4(p-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluoro-

- butyrophenone O-(2-diethylaminoethyl)oxime
- HO4: 4-[4(p-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluoro-
butyrophenone O-[2-(1-morpholino)ethyl]oxime
- HO5: 4-[4(p-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluoro-
butyrophenone O-[2-(1-piperidino)ethyl]oxime
- HO6: 4-[4(p-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluoro-
butyrophenone O-[2-(1-pyrrolidino)ethyl]oxime
- PO1: 4-(piperidino)-4'-fluorobutyrophenone O-(2-aminoethyl)
oxime
- PO2: 4-(piperidino)-4'-fluorobutyrophenone O-(2-dimethyl-
aminoethyl)oxime
- PO3: 4-(piperidino)-4'-fluorobutyrophenone O-(2-diethyl-
aminoethyl)oxime
- PO4: 4-(piperidino)-4'-fluorobutyrophenone O-[2-(1-morpho-
lino)ethyl]oxime
- PO5: 4-(piperidino)-4'-fluorobutyrophenone O-[2-(1-piperi-
dino)ethyl]oxime
- PO6: 4-(piperidino)-4'-fluorobutyrophenone O-[2-(1-pyrroli-
dino)ethyl]oxime

The purity of compounds were checked by TLC, followed by the determination of melting points. Chemical structures of AO1-AO9, HO1-HO6, PO1-PO6 were elucidated by their UV, IR, NMR, Mass and Elementary Analyses data.

Antidepressant activity of synthesized 21 chemical compounds was determined by "Behaviour Despair Test" comparing those with fluvoxamine.

According to the results of this study, it is observed

that the immobility time was decreased with all of the derivatives and this decrease is found to be statistically meaningful ($p < 0.05$). The compounds (AO3, AO4, HO1) have shown more inhibition rather than fluvoxamine ($p < 0.01$).



7.KAYNAKLAR

- 1-BLACKWELL, B., Side Effect of Antidepressant Drugs.
In: ROBERT, E.,HALES, R. E., FRANCES, A. J.,American
Psychiatric Association, Annual Review Vol. 6, American
Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, 1987
- 2-CLAASSEN, V., DAVIES, J. E., HERTTING, G., PLACHETA, P.:
Fluvoxamine a Specific 5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor.
Br. J. Pharmac. 60,505-516,1977
- 3-CLAASSEN, V.: Review of the Animal Pharmacology and
Pharmacokinetics of Fluvoxamine. Br. J. Clin. Pharmac. 15,
349S-355S,1983
- 4-ITIL, T.M., SHRIVASTAVA, R.K., MUKHERJEE, S., COLEMAN, B.S.
MICHAEL, S.T.: A Double Blind Placebo-Controlled Study of
Fluvoxamine and Imipramine in out-patients with Primary
Depression. Br. J. Clin. Pharmac. 15,433S-438S,1983
- 5-SALETU, B., GRUNBERGER, J., RAJNA, P.: Pharmaco-EEG
Profiles of Antidepressants. Pharmacodynamic Studies With
Fluvoxamine. Br. J. Clin. Pharmac. 15,369S-384S,1983
- 6-WOOD, K., SWADE, C., ABOU-SALEH, M., MILLN, P., COPPEN, A.:
Drug Plasma Levels and Platelet 5-HT Uptake Inhibition During
Long-term Treatment with Fluvoxamine or Lithium in Patients
with Affective Disorders. Br. J. Clin. Pharmac. 15,365S-368S,
1983
- 7-GUY, W., WILSON, W. H., BAN, T. A., KING, D. L., MANOV, G.,
FJETLAND, O. K.: A Double-Blind Clinical Trial of Fluvoxamine
and Imipramine in Patients with Primary Depression. Drug

Development Research, 4, 143-143, 1984

8-BENFIELD, P., WARD, A.: Fluvoxamine a Review of its Pharmacokinetic Properties and Therapeutics Efficacy in Depressive Illnes. *Drugs*, 32, 313-334, 1986

9-SCHMAUSS, M., RUTHER, E., HIPPIUS, H.: Selective 5-HT Reuptake Inhibitors in the Treatment of Depression. *Adv. Pharmacother.* 2, 65-78, 1986

10-KRIJZER, F., SNEIDER, M., BRADFORD, D.: Comparison of the (Pro)convulsive Properties of Fluvoxamine and Clovoxamine with Eight other Antidepressants in Animal Model. *Neuropsychobiology*, 12, 249-254, 1984

11-BUDAVARI, S.: Merck Index an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 11th ed., London, Merck&Co, Inc., USA

12-REYNOLDS, J. E. F.: Martindale, the Extra Pharmacopoeia. 29th ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989

13-SULSER, F., VETULANI, J., MOBLEY, P. L.: Mode of Antidepressant Drugs. *Biochemical Pharmacology*, 27, 257-261, 1978

14-GARVER, D. L., DAVIS, J. M.: Biogenic Amine Hypotheses of Affective Disorders. *Life Sciences*, 24, 383-394, 1979

15-CHARNEY, D. S., MENKES, D. B., HENINGER, G. R.: Receptor Sensitivity and the Mechanism of Action of Antidepressant Treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38, 1160-1180, 1981

16-SULSER, F.: Mode of Action of Antidepressant Drugs. *J. Clin. Psychiatry*, 44:5(Sec.2), 14-20, 1983

17-HALL, H., WEDEL, M. S. I.: Acute Effects of Atypical Antidepressants on Various Receptors in the Rat Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 54, 379-384, 1984

- 18-BECKMANN, H.:Differantial Disturbances of Neurotransmission in Depression. Adv. Pharmacother. 2,81-90,1986
- 19-ASBERG, M., MARTENSSON, B., WAGNER, A.:Biochemical Indicators of Serotonin Function in Affective Illness. Adv. Pharmacother., 2,197-217,1986
- 20-KAYAALP, O.:Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Baskı,Cilt 2, Toraman ve Ulucan Matbaası, Ankara,1990
- 21-COPPEN, A.:The Biochemistry of Affective Disorders. Br.J. Psychiat. 113,1237-1264,1967
- 22-EMRICH, H. M., BERGER, M., ZERSSEN, D.:Differential Therapy of the Depressive Syndrome. Adv. Pharmacother. 2,57-64,1986
- 23-BERGER, F. M.:Depression and Antidepressant Drugs. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 18(3),241-248,1975
- 24-MEYERS, F. H., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A.:Review of Medical Pharmacology. 7th ed.,1980
- 25-AKISKAL, H. S. The Classification of Mental Disorders.In: KAPLAN, H. I., SADOCK, B. J.:Comprehensive Textbook of Psychiatry/V,Vol. 1, 7th ed.,Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland,USA,1989
- 26-GILMAN, A. G.:Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th, ed., Mc Graw-Hill,Inc.,1991
- 27-FEIGHNER, P. J., ROBINS, E., GUZE, S. B., WOODRUFF, R., WINOKUR, G., MUNOZ, R.:Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. Arc. Gen. Psychiatry. 26,57-63,1972
- 28-SPITZER, R. L., ENDICOTT, J., ROBINS, E.:Clinical Criteria

- for Psychiatric Diagnosis and DSM-III. Am. J. Psychiatry, 132 (11), 1187-1192, 1975
- 29-ROSENTHAL, N. E., SACK, D. A., CARPENTER, C. J., PORRY, B. L., MENDELSON, W. B., WEHR, T. A.: Antidepressant Effects of Light in Seasonal Affective Disorder. Am. J. Psychiatry. 142(2), 163-170, 1985
- 30-AKISKAL, H. S.: Etiological Theories of Depression: Experimental Paradigms in Animals. Psychopharmacology Bulletin. 22(3), 579-586, 1986
- 31-WILLNER, P.: Animal Models of Depression: An Overview. Pharmac. Ther. 45, 425-455, 1990
- 32-ANESHENSEL, C. S., STONE, J. F.: Stress and Depression. Arch. Gen. Psychiatry. 39, 1392-1396, 1982
- 33-ÖZTURK, M. O.: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 3. baskı, Evrim, İstanbul, Basım-Yayımlar-Dağıtım, syf. 205-233, 1990
- 34-AKISKAL, H. S., TASHJIAN, R.: Affective Disorders: II. Recent Advances in Laboratory and Pathogenetic Approaches. Hospital and Community Psychiatry. 34(9), 822-830, 1983
- 35-LAPIN, I. P., OXENKRUG, G. F.: Intensification of the Central Serotonergic Processes as a Possible Determinant of the Thymoleptic Effect. Lancet. 1. 132-136, 1969
- 36-QUINTON, D., RUTTER, M., LIDDLE, C.: Institutional Neglect, Parenting Difficulties and Animal Support. Psychological Medicine. 14, 107-124, 1984
- 37-SCHILDKRAUT, J. J.: The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence. The American Journal of Psychiatry. 122, 509-522, 1965

- 38-PILC, A., NALEPA, I., VETULANI, J.: Reserpinization Enhances Electroconvulsive Treatment Effects on Cortical α -adrenoceptors. *European Journal of Pharmacology*. 157, 231-234, 1988
- 39-RIEZEN, H., DELVER, A.: The Effect of a Number of Drugs with Different Pharmacological Properties upon Reserpine Induced Hypothermia in Mice. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*. 21(10), 1562-1566, 1971
- 40-BOURIN, M., PONCELET, M., CHERMAT, R., SIMON, P.: The Value of Reserpine Test in Psychopharmacology. *Arzneim-Forsch. Drug Res.* 33(II), 1173-1176, 1983
- 41-KLYSNER, R., GEISLER, A., ANDERSEN, P. H.: Comparison of the Influence of Various Antidepressant Treatments on Beta-Adrenergic Receptors. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56 (Suppl. 1), 35-42, 1985
- 42-GOODWIN, F. K., POST, R. M., DUNNER, D. L., GORDON, E.: Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites in Affective Illness: The Probenecid Technique. *Am. J. Psychiatry*. 130(1), 73-79, 1973
- 43-SPIKER, D. G., EDWARDS, D., HANIN, I., NEIL, J. F., KUPFER, D. J.: Urinary MHPG and Clinical Response to Amitriptyline in Depressed Patients. *Am. J. Psychiatry*. 137(10), 1183-1187, 1980
- 44-SCHATZBERG, A. F., ROSENBAUM, A. H., ORSULAK, P. J., ROHDE, W. A., MARUTA, T., KRUGER, E. R., COLE, J. O., SCHILDKRAUT, J. J.: Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders. III: Pretreatment Urinary MHPG Levels as Predictors

of Response to Treatment with Maprotiline.

Psychopharmacology. 75,34-38,1981

45-HOLSBOER, F.:The Development of Endocrinological Tests for Research in Depression as Illustrated by the Dexamethasone Suppression Test. Adv. Pharmacother. 2,91-108,1986

46-MATUSSEK, N.:Alpha-Adrenoceptors and Depression. Adv. Pharmacother. 2,218-227,1986

47-KEITH, H., BRODIE, H., MURPHY, D. L., GOODWIN F. K., BUNNEY, W.:Catecholamines and Mania:The Effect of alpha-methyl-para-tyrosine on Manic Behaviour and Catecholamine Metabolism. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 12(2),218-224,1971

48-KELLAR, K. J., STOCKMEIER, C. A., GOMEZ, J. M.:Regulation of Serotonin Transmission by Antidepressant Drugs and Electroconvulsive Shock:The Fall and Rise of Serotonin Receptors. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 56(Suppl.1), 138-145,1985

49-GREEN, A. R.:Antidepressant Treatments and Serotonin Receptor Number and Function. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 56(Suppl.1),128-137,1985

50-NIEFORTH, K. A., COHEN, M. N.:Central Nervous System Stimulants. In:Foye, W. O.:Principles of Medicinal Chemistry. 3th ed., 1990

51-PEDERSAN, K. S., SCHOU, M.:Opioid Peptides and Receptors in Relation to Affective Illness, Effects of Desipramine and Lithium on Opioid Receptors in Rat Brain. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 56(Suppl.1),170-179,1985

- 52-HYTTEL J., LARSEN, J.J.:Serotonin-Selective Antidepressants. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),146-153,1985
- 53-KAFKA, M. S.:The Effect of Antidepressants on Circadian Rhythms in Brain Neurotransmitter Receptors. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),162-169,1985
- 54-MAGGI, A., UPRICHARD, D. C., ENNA, S. J.:Differential Effects of Antidepressant Treatment on Brain Monoaminergic Receptors. *European Journal of Pharmacology*. 61,91-98,1980
- 55-VETULANI, J., MICHALUK, L. A.:Alpha-Adrenergic Receptors Changes During Antidepressant Treatments. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),55-65,1985
- 56-PANDEY, G. N., SUDERSHAN, P., DAVIS, J. M.:Beta-Adrenergic Receptor Function in Depression and the Effect of Antidepressant Drugs. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),66-79,1985
- 57-FOG, L.:An Overview of Neurobiological Factors in Antidepressant Treatment. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),212-214,1985
- 58-CARLSSON, A.:Current View on the Mode of Action of Antidepressant Drugs. *Adv.Pharmacother*. 2,167-174,1986
- 59-WONDER, T. J., NELSON, A., OKAZAKI, H., RICHELSON, E.: Antagonism by Antidepressants of Serotonin S₁ and S₂ Receptors of Normal Human Brain In vitro. *European Journal of Pharmacology*. 132(2-3),115-121,1986
- 60-MALINGE, M., BOURIN, M., COLOMBEL, M. C., LAROUSSE, C.:Additive Effects of Clonidine and Antidepressant Drugs in

the Mouse Forced-Swimming Test. *Psychopharmacology*. 96,104-109,1988

61-RACAGNI, G., BRUNELLO, N., MOCCHETTI, I., CAGIANO, R., CUOMO, V.: Presynaptic and Trasnaptic Mechanisms Involved in the Subsensitivity of Rat Cortical Noradrenergic System After Long-Term Antidepressant Treatment. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),190-197,1985

62-OGREN, S. O., FUXE, K., AGNATI, L. F., CELONI, M. F.: Effects of Antidepressant Drugs on Cerebral Serotonin Receptor Mechanisms. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),105-127,1985

63-SQUIRES, R. F., SAEDERUP, E.: Antidepressants and Metabolites that Block GABA_A Receptors Coupled to ³⁵S-t-butyl-bicyclophosphorothionate Binding Sites in Rat Brain. *Brain Research*. 441(1-2),15-22,1988

64-MARTIN, P., MASSOL, J., SOUBRIE, P., PUECH, A. J.: Effects of Triiodothyranine (T₃) on the Potentiation by Antidepressants of L-5-Hydroxytryptophan-Induced Head-Twitches in Mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.* 13,735-748,1989

65-DE VANE, L.: Naming the Cyclic Antidepressants. *J. Clin. Psychopharmacology*. 7(4),285-286,1987

66-MUTSCHLER, E.: *Arzneimittel-Wirkungen Lehrbuch der Pharmacologie und Toxicologie*. 6. Vol. neu bearbeitete und erweiterte Auflage Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, pp. 135-139, 1991

67-HOLTJE, K.: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie* 12. Völ.

neu bearbeitete Auflage Wissenschaftliche Verlagsge sellschaft mbH Stuttgart, pp.386-386, 1991

68-ROTE LISTE, Bundensverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.:6000 frankfurt a. m., 1991

69-DUFFY, A. J.: PDR. Physicians Desk Reference, 47 th ed., Medical Economic Company Inc., USA,1993

70-COQUOZ, D., PORCHET, H. C., DAYER, P.:Effects Analgésique Central D'antidepresseurs a Mode d'action Distinct:Désipramine, Fluvoxamine et Moclobemide. Schweiz. Med. Wschr. 121,1843-1845,1991

71-EGBUNIKE, I. G., CHAFFEE, B. J.:Antidepressants in the Management of Chronic Pain Syndrome. Pharmacotherapy. 10(4),262-270,1990

72-GOTH, A.:Medical Pharmacology. 6th ed., Saint Louis, The C.V.Mosby Company,1972

73-WRIGHT, J. H., DENBER, H. C. B.:Clinical Trial of Fluvoxamine:A New Serotonergic Antidepressant. Current Therapeutic Research. 23(1),83-89,1978

74-HOLLISTER, L. E.:Antidepressant Drugs.In:Dipalma, J.R.: Drill's Pharmacology in Medicine. 4th ed., 1980

75-CROOK, T.:Geriatric Psychopatology: An Overview of the Ailments and Current Therapies. Drug Development Research. 5,5-23,1985

76-SCHULTZ, J. E., KOPANSKI, C.:Effects of Lithium and Antidepressants on Electrophysiological and Biochemical Processes in the CNS. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 56(Suppl.1),43-54,1985

- 77-GEISLER, A., KLYSNER, R., ANDERSEN, P. H.: Influence of Lithium in Vitro and in Vivo on the Catecholamine-Sensitive Cerebral Adenylate Cyclase Systems. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),80-97,1985
- 78-KATONA, C. L. E.: Lithium Augmentation in Refractory Depression. *Psychiatric Developments*. 2,153-171,1988
- 79-LASSEN, J. B.: Nialamide-Induced Hypermotility in Mice Treated with Inhibitors of Monoamine Uptake, 5-HT Antagonistes and Lithium. *Psychopharmacology*. 98,257-261,1989
- 80-SIMARD, M., GUMBINER, B., LEE, A., LEWIS, H., NORMAN, D.: Lithium Carbonate Intoxication. *Arch. Intern. Med.* 149,36-46, 1989
- 81-KLEIN, E., BELMAKER, R. H., NEWMAN, M., GRUSZKIEWICZ, J.: A Comparison of Lithium Effects on Human Brain and Rat Brain Noradrenaline-Sensitive Adenylate Cyclase. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 56(Suppl.1),15-20,1985
- 82-The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. *The Medical Letter Inc.* 31,13-20, 1989
- 83-HULLIN, R. P., COLEY, V. P., BIRCH, N. J., THOMAS, T. H., MORGAN, D. B.: Renal Fonction after Long-term Treatment with Lithium. *British Medical Journal*. 1,1457-1459,1979
- 84-GLUE, P. W., NUTT, D. J., GOWEN, P. J., BROADBENT, D.: Selective Effect of Lithium on Cognitive Performance in Man. *Psychopharmacology*. 91,109-111,1987
- 85-JEFFERSON, J. W., GREIST, J. H.: Lithium Carbonate and Carbamazepine Side Effects. In:HALES, R. E., FRANCES, A. J.: *American Psychiatric Association Annual Review*. Vol.6,

- Washington,DC, American Psychiatric Press,Inc.,1987
- 86-YASSA, R., SAUNDERS, A., NASTASE, C., CAMILLE, Y.:Lithium-Induced Thyroid Disorders:A Prevalence Study. J. Clin. Psychiatry. 49,14-16,1988
- 87-OLIVIER, B., MOS, J., VAN DER HEYDEN, J., HARTOG, J.: Serotonergic Modulation of Social Interactions in Isolated Male Mice. Psychopharmacology. 97(1-2),154-156,1989
- 88-RAFAELSEN, O. J., CHRISTENSEN, N. J., GJERRIS, A.: Adrenaline and MAO-Inhibition in CSF and Brain. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 56(Suppl.1),98-104,1985
- 89-MENDLEWICZ, J., YODIM, M. B. H.:Clinical Efficacy of Deprenyl, a Specific Inhibitor of MAO_B. Psychopharmacology Bulletin. 19(3),328-332,1983
- 90-LIEBOWITZ, M. R., QUITKIN, F. M., RABKIN, J., STEWART, J. W., Mc GRATH, P. J., HARRISON, W., TRICAMO, E., MARKOWITZ, J. S., KLEIN, D. F.:Phenelzine τ Imipramine in Atypical Depression. Arch. Gen. Psychiatry. 41,669-677,1984
- 91-BUCCI, L.:The Negative Symptoms of Schizophrenia and the Monoamine oxidase Inhibitors. Psychopharmacology. 91,104-108, 1987
- 92-KECK, P. E., POPE, H. G., NIERENBERG, A. A.:Autoinduction of Hypertensive Reactions by Tranylcypramine?. J. Clin. Psychopharmacol. 9(1),48-51,1989
- 93-Medical Letter on Drugs and Therapeutics. The Medical Letter Inc. 31(11),11-12,1989
- 94-MADAKASIRA, S.:Amoxapine-Induced Neuroleptik Malignant Syndrome. DICP,The Annals of Pharmacotherapy. 23,50-55,1989

- 95-PHILIPS, N. V.:Verbindingen met Antidepressieve Werking.
7503310, NL Pat.
- 96-WELLE, H. B. A., CLASSEN, V.:Oxime Ethers Having Anti-depressive Activity. 4,085,225, U.S. Pat.
- 97-YAMANAKA, H., CHIBA, T., KAWABATA, K., TAKASUGI, H., MASUGI, T., TAKAYA, T.:Studies on β -Lactam Antibiotics Synthesis and Biological Activity of a New Orally Active Cephalosporin, Cefixime(FK027). The Journal of Antibiotics. 38(12),1738-1751,1985
- 98-VAN DIJK, J., DAVIES, J., E.:Treatment of Depression. 3,937,841 US Pat.
- 99-ROSSI, S., PIROLA, O., GROPPETTI, A., SELVA, F., ZAPPIA, M. L.: β -Dialchilaminoetilchetossime e Loro Sali Quaternari ad attivita Parasimpaticolitica e Spasmolitica. Farmaco Ed. Sci. 19(8),688-702,1964
- 100-PHILIPS, N. V.:Verbindingen met Farmacologische Eigenschappen. 6717001, NL. Pat.
- 101-HANEY, W. G., BROWN, R. G., ISAACSON, E. I., DELGADO, J. N.:Synthesis and Structure-Activity Relationships of Selected Isomeric Oxime O-Ethers as Anticholinergic Agents. Journal of Pharmaceutical Sciences. 66(11),1602-1606,1977
- 102-ONGLEY, P. A.:Practical Handbook of Organic Chemistry. Pergamon Press Ltd., pp.404-413,1973
- 103-ILVESPAA, A. O., MARXER, A.:Ober O-Substituierte Hydroxylamine und Deren Derivative. Chimia. 18(1),1-36,1964
- 104-HANTZSCH, A.:Ueber Oxyurethan und Einigie Reactionen der Benzhydroamsaure. Ber. 27,1254,1894

- 105-JONES, L. W., OESPER, R.:Some new Hydroxyurethanes and Chromoisomeric Silver Salts of their Acyl Derivatives. J. American Chemical Soc. 36,2208-2223,1914
- 106-VOGEL, A. I.:A Text-book of Practical Organic Chemistry. 3th ed.,pp.343, Printed in Great Britain by Lowe and Brydone (Printers) Ltd. London,1970
- 107-Verfahren zur Darstellung von Phtalylhydroxilamin. Kl.12. Nr. 130680. Ref. Chemisches Zentral-Blatt. 1,1183,1902
- 108-Verfahren zur Darstellung von Phtalylhydroxilamin. Kl.12. Nr.130681. Ref.Chemisches Zentral-Blatt. 1,1184,1902
- 109-JONES, L. W., HURD, C. D.:Rearrangements of some new Hydroxamic Acids Related to Heterocyclic Acids and to Diphenyl- and Triphenyl- Acetic Acids. J.Am.Chem.Soc. 43, 2422-2448,1921
- 110-WINTERNITZ, F., LACHAZETTE, R.:Contribution a L'Etude des Hdroxylamines O-Substituées. Bull.Soc.Chim.France. 664-9,1958
- 111-MARKOVA, Y. V., OSTRUMOVA, N. G., ZENKOVA, L. N., SHCHUKINA, M. N.:Hydroxylamine Derivatives. Zhurnal Organicheskoi Khimii. 2(2),239-248,1966
- 112-SCHENONE, P., MINARDI, G.:Aminoetri Derivati dalla 3-Idrossimetilen (+) Canfora e dalla 3-Isonitroso (+) Canfora. Farmaco, Ed. Sci. 23(9),881-94,1968
- 113-CAVALLERI, B., VOLPE, G., PERAZZI, A., OMODEI-SALE: Sintesi di Idrossilammine O-Sostituite. Il Farmaco Ed. Sci. 29(9),710-719,1974
- 114-VILLANI, F.:Benzoylpyridine Oximineethers. US. Pat. 3,290,320 (Cl.260-295). Ref.CA. 66:46340b

115-VILLANI, F.: Estratriene Oximino Ethers. US. 3,271,428
(Cl.260-397.5). Ref.C:A:66:11120x

116-VILLANI, J. F., TAVARES, R.F., ELLIS, C. A.:Oximine
Ethers:Dialkylaminoalkyl Derivatives. J. Pharmaceutical
Sciences. 58(1),138-41,1969

117-FAVARA, D., NICOLA, M., PAPPALARDO, M., BONARDI, G.,
LUCA, C., MARCHINI, F., SARDI, B.:Synthesis and Calcium
Antagonistic Activity of a new Class of 1,4-Dihydropyridines
Having on Alkoxyimino Group in Position 3. Il Pharmaco, Ed.
Sci.42(10),697-708,1987

118-PANKASKIE, M. C., SCHOLTZ, S. A.:An Improved Synthetic
Route to Aminoxypropylamine (APA) and Related Homologs.
Synthetic Communications. 19(3-4),339-344,1989

119-SALZBERG, P. L., SUPNIEWSKI, J. V.: β - Bromoethyl
Phthalimid Synthesis. Organic Syntheses. Coll.Vol.1,119,1941

120-SOINE, T.O.,BUCHDAHL, M. R.: β Bromoethyl Phthalimid.
Organic Synthesis, Coll.Vol. 4, 1963

121-TANDON, V. K., CHANDRA, A., DUA, P. R., SRIMAL, R. C.:
Synthesis and Hypotensive Activity of 3,4-Diydro-1(2H)-
Benzoxepine Oxime Ethers and their Derivatives. Arc.
Pharm.(Weinheim). 326,221-225,1993

122-ORENSKI, P. J., CLASSON, W. D.:The Ultraviolet Absorption
Spectra of Oximes. Tetrahedron Letters. 37,3629-3632,1967

123-ERGENÇ, N., GURSOY, A., ATES, O.: İlaçların Tanınması ve
Kantitatif Tayini. 4. Baskı, Gençlik Basımevi, İstanbul
Universitesi Yayınları No.3566,İstanbul,1989

124-SMITH, P. A. S., ROBERTSON, J. E.:Some Factores Affecting

- the Site of Alkylation of Oxime Salts. *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1197-1204, 1962
- 125-GOOTJES, J., FUNCKE, A. B. H., TIMMERMAN, H., NAUTA, W. TH.: Experiments in the 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptene Series. *Arzneim.-Forsch.* 22(12), 2070-2073, 1972
- 126-BOSCHMAN, T. A. C., DE WINTER, M. L.: In Vitro Inhibition of ADP-Induced Platelet Aggregation by O-(aminoalkyl) Oxime Ethers. *Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica.* 15(4), 351-356, 1980
- 127-RANISE, A., BONDAVALLI, F., BRUNO, O., SCHENONE, P.: W-Dialkylaminoalkyl-(Z)-Camphoroximes with Antiarrhythmic and Local Anesthetic Activities. *Il Farmaco.* 45(2), 187-202, 1990
- 128-RUITJEN, H. M., DE BREE, H., BORST, A. J. M., DE LANGE, N., SCHERPENISSE, P. M., WINCENT, W. R., POST, L. C.: Fluvoxamine: Metabolic Fate in Animals. *Drug Metab. Dispos.* 12(1), 82-92, 1984
- 129-GUMUSEL, B.: Alan Büyüklüğü Değiştirilmesinin Davranış Umutsuzluğu Test Sonuçlarına Etkisi. H.U. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, 1992
- 130-PORSOLT, R. D., BERTIN, A.: Behavioural Despair in Mice: A Primary Screening Test for Antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 229, 327-336, 1977
- 131-POLLOCK, J. R. A., STEVENS, R.: *Dictionary of Organic Compounds. Vol. 1*, New York, Oxford University Press, pp. 333, 1965
- 132-MILWAUKEE, W.: *The Sadtler Standard IR Grating Spectra*, Aldrich Chemical Co., Sadtler Research Laboratories, Inc., Philadelphia, 1978 K, 1971

UZGECMIS

1967 yılında Adana/Osmaniye'de doğdum. İlk, orta, lise öğrenimimi sırasıyla Atatürk İlkokulu, Merkez Ortaokulu, Osmaniye Atatürk Lisesinde tamamladım. 1984 yılında A. U. Eczacılık Fakültesine girip 1988 yılında mezun oldum. 1989 yılında A.U. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalına Arastırma Görevlisi olarak girdim. Halen aynı görevi sürdürmekteyim.