

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI POTANSİYEL AKTİF AMİT BİLEŞİKLERİNİN
TOTAL SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİ**

Doktora Tezi

Uzm. Ecz. Özlem AKGÜL

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU

İZMİR

2006

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI POTANSİYEL AKTİF AMİT BİLEŞİKLERİNİN
TOTAL SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Programı
Doktora Tezi

Uzm. Ecz. Özlem AKGÜL

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU

İZMİR
2006

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

Adı Soyadı

İmza

Başkan : Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU

(Danışman)

Üye : Prof. Dr. Erçin ERCİYAS

Üye : Prof. Dr. Aysun PABUÇCUOĞLU

Üye : Prof. Dr. Kevser Erol

Üye : Yrd. Doç Dr. Vildan ALPTÜZÜN

Doktora Tezinin Kabul Edildiği Tarih: 06.10.2006

Bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten Hocam Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU' na,

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

Her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Belkıs GÖZLER'e, Prof. Dr. Semih GÜNEŞ' e, ve E. Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Erçin ERCİYAS' a,

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

Çalışmalarıma mali destek sağlayan E. Ü. Araştırma Fonu'na ve Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu'na,

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

İZMİR

Uzm. Ecz. Özlem Akgül

2006

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
TEORİK BÖLÜM	5
I. EPİLEPSİ	5
A. Fizyolojik Tanım	5
B. Epilepsinin Sınıflandırılması	6
1. Kısmi tutarıklar	6
2. Jeneralize Tutarıklar	7
II. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR	9
A. Tarihçe	9
B. Günümüzde Kullanılan Antiepileptik İlaçlar	11
C. Antiepileptik İlaçların Genel Yapı-Etki İlişkileri	17
D. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	22
1. Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren İlaçlar	23
a. Sodyum Kanalları	23
b. Kalsiyum Kanalları	24

c. Potasyum Kanalları.....	24
2. Eksitasyonu İnhibe Eden İlaçlar.....	25
3. İnhibisyonu Arttıran İlaçlar	28
E. Antikonvülzan Aktivitenin Tayini Amacıyla Kullanılan Biyolojik	
Testler	31
1. Maksimal Elektroşok Testi (MES Testi)	31
2. Pentilentetrazol Testi (Met Testi)	32
F. Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı	32
1. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı Klinik Öncesi Bölümü.....	35
a. Antikonvülzan Tarama Projesi	35
b. Toksikoloji Projesi.....	36
2. Kontrollü Klinik Denemeler.....	37
III. TAURİN VE TAURİN TÜREVLERİ ÜZERİNDE YAPILAN	
ARAŞTIRMALAR	38
A. Taurin	38
B. Antikonvülzan Olarak Tasarlanan Taurin Türevleri Üzerinde Yapılan	
Çalışmalar	40
DENEYSEL BÖLÜM.....	45
I. SENTEZLER VE SPEKTRAL BULGULAR	45
A. MATERYAL	45
B. YÖNTEMLER	46
1. Kromatografik Analizler	46

2. Spektral Analizler	47
3. Erime Noktası Tayinleri	47
4. Elementel Analizler	47
C. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ	47
1. Ftalimidoetansülfonik asit Potasyum Tuzu.....	47
2. Ftalimidoetansülfonil klorür	48
3. N-Fenil-2-ftalamidoetansülfonamit Türevleri (1-15 No lu Bileşikler).....	48
4. N-İzopropil-2-ftalimidoetansülfonamit (Taltrimit).....	50
D. SPEKTRAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	51
1. 1 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	51
2. 2 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	56
3. 3 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	61
4. 4 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	66
5. 5 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	71
6. 6 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	76
7. 7 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	81
8. 8 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	86
9. 9 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	91
10. 10 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları	96
11. 11 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları	101
12. 12 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları	107
13. 13 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları	112
14. 14 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları	117

15. 15 No lu Bileşğin Spektral Bulguları	122
16. Taltrimit Bileşğinin Spektral Bulguları	127
II. N-FENİL-2-FTALAMİDOETANSÜLFONAMİT TÜREVİ	
BİLEŞİKLERİN ANTİKONVÜLZAN AKTİVİTELERİNİN TAYİN	
EDİLMESİ.....	130
A. MATERYAL	130
B. YÖNTEM.....	130
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	132
I. SPEKTRAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	
A. UV BULGULARI VE TARTIŞMA	135
B. IR BULGULARI VE TARTIŞMA	136
C. ¹ H NMR BULGULARI VE TARTIŞMA	137
D. KÜTLE BULGULARI VE TARTIŞMA	144
II. BİLEŞİKLERİN ANTİKONVÜLZAN AKTİVİTELERİNİN VE YAPI-	
AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	145
ÖZET	152
SUMMARY	154
KAYNAKLAR	156
ÖZGEÇMİŞ	165

TABLO, ŞEMA, ŞEKİL VE SPEKTRUMLAR

TABLÖLAR

Tablo 1.	Epilepsi Türlerinin Sınıflandırılması.....	8
Tablo 2.	Epilepsi Türlerine Göre Antiepileptik İlaçların Tercih Sıraları	14
Tablo 3.	Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar	15-16
Tablo 4.	Barbitürat, Hidantoin, Oksazolidindion, Süksinimit, Dibenzazepin Türevlerinde Bulunan Ortak Yapı.....	18
Tablo 5.	Antikonvülzan Olarak Tasarlanıp Sentezi Gerçekleştirilen Taurin Türevleri.....	44
Tablo 6.	İ.T.K. Analizlerinde Kullanılan Çözücü Sistemleri	46
Tablo 7.	<i>N</i> -Fenil-2-Ftalimidoetansülfonamit Türevlerinin % Verim ve Erime Dereceleri.....	49
Tablo 8.	<i>N</i> -Fenil-2-Ftalimidoetansülfonamit Türevi (1-15) Bileşiklerin MES Testiyle Tayin Edilen Antikonvülzan Aktivite Sonuçları	131

ŞEMALAR

Şema 1		4
Şema 2		19
Şema 3		134

ŞEKİLLER

Şekil 1	17
Şekil 2	20

SPEKTRUMLAR

Spektrum No 1.	1 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	53
Spektrum No 2.	1 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	54
Spektrum No 3.	1 No lu Bileşiğın Kütle Spektrumu.....	55
Spektrum No 4.	2 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	58
Spektrum No 5.	2 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	59
Spektrum No 6.	2 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	60
Spektrum No 7.	3 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	63
Spektrum No 8.	3 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	64
Spektrum No 9.	3 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	65
Spektrum No 10.	4 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	68
Spektrum No 11.	4 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	69
Spektrum No 12.	4 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	70
Spektrum No13.	5 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	73
Spektrum No 14.	5 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	74
Spektrum No 15.	5 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	75
Spektrum No16.	6 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	78
Spektrum No 17.	6 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	79

Spektrum No 18.	6 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	80
Spektrum No 19.	7 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	83
Spektrum No 20.	7 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	84
Spektrum No 21.	7 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	85
Spektrum No 22.	8 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	88
Spektrum No 23.	8 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	89
Spektrum No 24.	8 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	90
Spektrum No 25.	9 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	93
Spektrum No 26.	9 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	94
Spektrum No 27.	9 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	95
Spektrum No 28.	10 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	98
Spektrum No 29.	10 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu.....	99
Spektrum No 30.	10 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	100
Spektrum No 31.	11 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	103
Spektrum No 32.	11 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)	104
Spektrum No 33.	11 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	105
Spektrum No 34.	11 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	106
Spektrum No 35.	12 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	109
Spektrum No 36.	12 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu.....	110
Spektrum No 37.	12 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	111
Spektrum No 38.	13 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	114
Spektrum No 39.	13 No lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu.....	115
Spektrum No 40.	13 No lu Bileşiğın K�tle Spektrumu.....	116
Spektrum No 41.	14 No lu Bileşiğın IR Spektrumu	119

Spektrum No 42.	14 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu.....	120
Spektrum No 43.	14 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu	121
Spektrum No 44.	15 No lu Bileşğin IR Spektrumu	124
Spektrum No 45.	15 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu.....	125
Spektrum No 46.	15 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu	126
Spektrum No 47.	Taltrimit'in IR Spektrumu.....	128
Spektrum No 48.	Taltrimit'in ^1H NMR Spektrumu.....	129

GİRİŞ

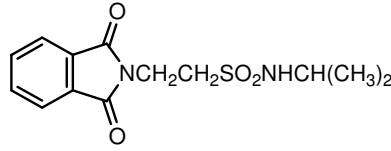
Santral sinir sisteminin farklı serebral hastalıklarının ortaya çıkardığı bir sendrom olan epilepsi, epidemiyolojik verilere göre Dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini etkilemekte ve nörolojik bozukluklar arasında felçten sonra ikinci önemli sağlık problemi olarak görülmektedir (19, 43). Halen tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların tutarık kontrolünde istenilen ölçüde başarılı olamadığı, önemli toksik yan etkiler oluşturduğu ve diğer ilaçlarla farmakokinetik etkileşmeler gösterdiği bilinmektedir (12, 18, 19, 41, 43). Günümüzde daha güvenli ve daha etkili yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesine dönük gereksinim literatürde açıkça dile getirilmektedir (11, 12, 19, 30, 35, 41, 43).

Santral sinir sisteminde eksitator iletim ile inhibitör iletim arasındaki dengenin eksitator iletim lehine bozulması epileptik nöbetleri oluşturmaktadır. Bu nedenle santral sinir sisteminin eksitator ya da inhibitör iletim sistemleri, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde önemli moleküler hedeflerdir (11, 41). Santral sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitterleri GABA ve glisin aminoasitleridir. Tedavide kullanılan birçok antiepileptik ilacın etki mekanizması, santral sinir sisteminde GABAerjik etkinliği arttırmasına dayanmaktadır. Benzer şekilde glisin'in

post sinaptik reseptörlerine bağlanmasının inhibitör etkinlik oluşturduğu bilinmektedir (9, 11, 36). Bu reseptör yörede agonist etki gösteren bileşikler potansiyel antiepileptik olarak değerlendirilmektedir. Birçok glisin türevinin antiepileptik olarak klinik deneme aşamasında bulunmasına karşın, postsinaptik glisin reseptör agonisti olarak etki gösteren bir antiepileptik ilaç henüz bulunmamaktadır (11, 27, 58, 59). Glisin'in bir diğer önemli reseptör yöresi de eksitator aminoasit reseptörleri arasında bulunan ve antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde hedef olarak kabul edilen NMDA reseptörleri üzerinde bulunmaktadır (28, 41). Glisin, NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bir nöromodulator yöreyle etkileşerek, glutamat tarafından meydana getirilen NMDA reseptör aktivasyonunda önemli görev almaktadır. Glisin'in bu reseptör düzeyindeki etkisinin önemi, "NMDA reseptör modulatorü" ifadesi yerine "glutamat koagonisti" olarak adlandırılmasıyla vurgulanmaktadır. Bu nedenle, NMDA reseptörleri üzerinde bulunan glisin modulator yöre üzerinde antagonist etki gösterecek bileşikler, antiepileptik olarak kullanılacak yeni bileşiklerin rasyonel tasarımı açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu nöromodulator yörede antagonist etki gösteren bileşiklerin, NMDA reseptörlerinde klasik antagonist özellik gösteren türevlerin taşıdığı, terapötik etkinliklerini sınırlayan ya da ortadan kaldıran yan etkilere de sahip olmayacakları düşünülmektedir (32).

Santral sinir sisteminde önem taşıyan diğer bir inhibitör aminoasit de 2-aminoetansülfonik asit yapısındaki taurin'dir. Taurin, santral sinir sisteminin fonksiyonel olarak farklı alanlarında bulunan eksitabl nöronlarında belirgin bir depresan etki göstermektedir. Bu nedenle taurin, sinaptik transmitter olarak ya da en azından sinaptik membranlarda stabilize edici bir nöromodulator olarak kabul

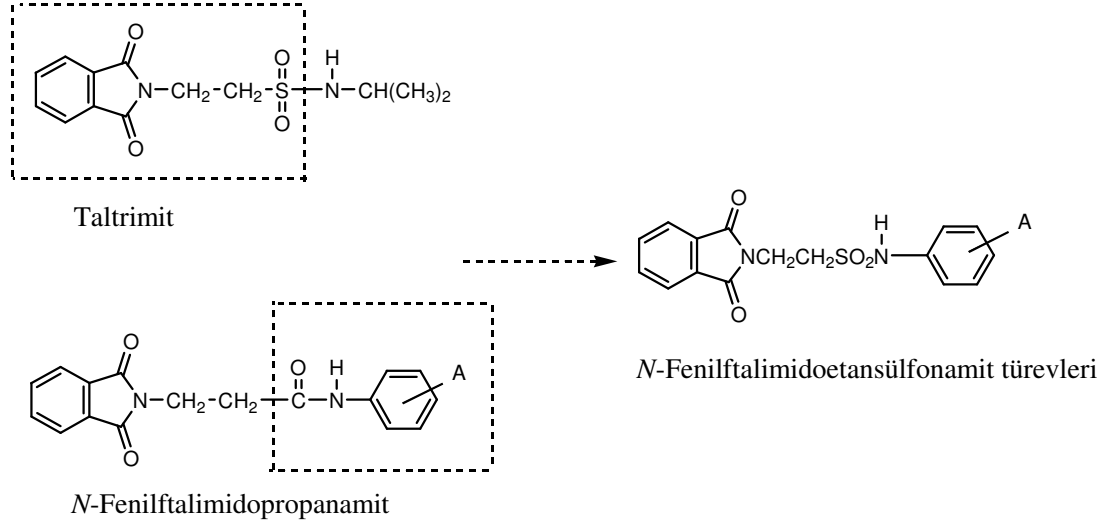
edilmektedir (21, 24). Taurin'in, hayvan deneylerinde intratakal ya da subkutan olarak uygulanmasının kuvvetli antikonvülzan etki oluşturduğu saptanmıştır (20, 24). Taurin'in bu etkisini GABA_A ve glisin postsinaptik reseptörleri üzerine agonist etki göstermek suretiyle oluşturduğu yolunda bazı veriler bulunmaktadır (11, 20, 21, 24, 70). Ancak taurin'in hidrofilik yapısı nedeniyle kan-beyin engelini istenilen ölçüde aşamadığı ve idrarla hızla itrah edildiği de saptanmıştır (24). Daha lipofil karakterli inhibitör taurin analoglarının elde edilmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda elde edilen ve ileri klinik denemeler aşamasına kadar ulaşan taurin analogu bileşik taltrimit jenerik adıyla bilinmektedir (42). Taltrimit'in, deneysel hayvan modellerinde saptanan antikonvülzan etkinliği, insan çalışmalarında doğrulanamamış ve taltrimit ilaç olarak değer kazanmamıştır (33).



Taltrimit

Çalışmamızda taltrimit lider molekül olarak alınmıştır. Etkin antikonvülzan moleküller yarattığı bilinen anilit farmakoforu'nun, taltrimit molekülü ile birleştirilmesiyle *N*-fenil-2-ftalimidoetansülfonamid genel yapısı tasarlanmıştır. *N*-fenil-2-ftalimidoetansülfonamid genel yapısı, antikonvülzan etkinliği saptanmış olan *N*-fenil-3-ftalimidopropanamid türevlerinin klasik olmayan biyoizosteri olarak da kabul edilebilir (40, 53, 56). Antikonvülzan anilit türevleri üzerinde gerçekleştirilen yapı-etki çalışmaları, antikonvülzan etkinliğin, *N*-fenil halkasındaki süstituentlerin cinsine ve süstitüsyon şekline bağlı olduğunu göstermiştir (1, 5, 6, 14, 26, 37, 55). Bu nedenle tasarlanan *N*-fenil-2-ftalimidoetansülfonamid türevlerinde *N*-fenil halkası

üzerinde farklı lipofilik ve elektronik özellikleri olan süstitüentlerin de aktiviteye katkılarının incelenmesi amaçlanmıştır (Şema 1).



Şema 1

Çalışmamızda, tasarlanan bileşiklerin sentezi, yapı doğrulamaları ve maksimal elektroşok testine (MES) karşı antikonvülzan etkinlikleri rapor edilmektedir.

TEORİK BÖLÜM

I. EPİLEPSİ

A. Fizyolojik Tanım

Epilepsi; santral sinir sistemde bulunan çok sayıdaki nöronun paroksizmal, ekssesif ve hiperkronik deşarjları sonucunda ortaya çıkan, farklı serebral hastalıkların bir sendromudur. Bu aşırı deşarjlar, beyin elektrokimyasal dengesinde değişiklikler meydana getirerek normal beyin fonksiyonlarını bozar (19). Epilepsi, paroksizmal olarak başlayan ve kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan fokal ve/veya jeneralize kasılmaların ve duysal bozuklukların eşlik ettiği nöbetler halinde seyreder (30). Epilepsi nöbetleri tutarık olarak adlandırılır. Tutarıklar anidir ve psişik, otonomik, duysal ve motor kaynaklı geçici nöbetler halindedir. Motor nöbetler konvülziyon adını alırlar (19, 30). Tutarıklar hemen her zaman beyinde EEG ile kaydedilebilen anormal ve aşırı deşarjlarla birlikte görülür (19, 41).

Epilepside görülen tutarıkların oluşma nedeni, nöronların üst düzeyde uyarılması sonucu ortaya çıkan aşırı deşarja bağlı olarak beyin korteksinin belirli bir bölgesinde veya korteksin genelinde eksitabilitenin artmasıdır (30, 41). Kabul edilen

bir teoriye göre, epilepsi nöbetlerinin oluşmasına yol açan primer bir odak mevcuttur. Bu odak, nöbetler arasında kalan dönemde aralıklı veya sürekli olarak yüksek frekanslı elektriksel deşarjı sürdürür. Bu odağın fokal veya jeneralize tutarıkları başlatabilmesi için, elektriksel uyarının korteksin bir kısmına veya tamamına yayılması gereklidir (30). Primer odağın oluşmasına neden olan olaylar arasında lokal dolaşım ve metabolizma bozuklukları, travma, doğum travması ve anoksi, iltihabi bozukluklar, kafa içi basıncını artıran beyin ödemi, beyin tümörü ve abse gibi faktörler sayılabilir. Primer odaktan gelen uyarının yayılmasını kolaylaştıran etkenler arasında fiziksel yorgunluk, aşırı mental aktivite, emosyonel stres, kanın şeker ve elektrolit düzeyi ile pH sınırın değişmesi sayılabilir (19, 30, 41).

B. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsi ve ilgili hastalıklar üzerinde çalışan hekim ve diğer sağlık meslek mensuplarının oluşturduğu uluslararası bir birlik olan “International League Against Epilepsy” çeşitli epilepsi tiplerini birleştirmek amacıyla, sınıflandırma ve terminoloji komisyonu kurmuştur. Bu komisyonun tutarık deşarjlarının yaygınlığı ve bilinci bozup bozmamaları esasına dayanarak 1981 yılında yaptığı uluslararası sınıflandırma Tablo 1 de verilmiştir (30).

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

1. Kısmi Tutarıklar

Kısmi tutarıklar eksefif nöronal deşarjın beynin fokal alanı içinde lokalize kaldığı epileptik nöbetlerdir (44). Bu tutarıklara bilinç kaybı eşlik edebilir veya

etmeyebilir. Kısmi tutarıklar, bölgesel, duyuşal rahatsızlıklar veya bir kas grubu ya da tek bir ekstremitede sınırlı konvülziyonlarla karakterizedir (19).

Anormal elektrik deşarjından beynin etkilenme derecesine göre basit kısmi, kompleks kısmi ve jeneralize şekle dönüşebilen kısmi tutarıklar olmak üzere üç alt sınıfa ayrılırlar (43).

2. Jeneralize Tutarıklar

Jeneralize tutarıklar kısmi tutarıklardan farklı olarak bilinç kaybıyla birlikte görülür (44). Bu sınıf tutarıklar, tonik-klonik (Grand-mal), absens (petit-mal), myoklonik ve atonik tutarıklar olarak bilinen tutarıkları kapsamaktadır.

En sık görülen jeneralize tip tutarıklar tonik-klonik tutarıklarıdır. Tonik-klonik (Grand-mal) tutarıklar major konvülziyonlarla karakterizedir. Genellikle vücuttaki tüm kaslarda sıralı tonik spazmlar vardır. Bunları klonik boşalmalar ve uzun santral sinir sistemi depresyonu izler (19).

Petit-mal (absens) tutarıklar, kısa ve ani bilinç kaybı ve genellikle göz kapağının kırılmasından tüm vücudun boşalmasına kadar varan simetrik klonik motor aktiviteyle karakterizedir. Bu tutarık tipi motor aktivite olmaksızın da meydana gelebilir (19).

I. KISMİ TUTARIKLAR

A. Basit Kısmi Tutarıklar

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

B. Karmaşık Kısmi Tutarıklar

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

C. Sekonder Olarak Jeneralize Olan Kısmi Tutarıklar

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

II. JENERALİZE TUTARIKLAR

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

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

B. Myoklonik Tutarıklar

C. Klonik Tutarıklar

D. Tonik Tutarıklar

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

F. Atonik Tutarıklar

III. SINIFLANDIRILMAMIŞ EPİLEPTİK TUTARIKLAR

(Veriler tam değil veya yetersiz)

Tablo 1. Epilepsi Türlerinin Sınıflandırılması

II. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

A. Tarihçe

Potasyum bromür epilepsi tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır. 1858 yılında İngiliz hekim Charles Locock tarafından kullanılmaya başlanmıştır (47, 67, 69). Potasyum bromür'ün fazla toksik olması, antiepileptik olarak kullanılabilecek yeni ilaçların araştırılmasını hızlandırmıştır (48). Bu araştırmalardan alınan ilk olumlu sonuç, 1912 yılında Hauptman tarafından fenobarbital'in antiepileptik etkinliğinin bildirilmesiyle elde edilmiştir (67). Gerek potasyum bromür'ün gerekse fenobarbital'in antikonvülzan etkinliğinin keşfedilmesi, o tarihlerde antikonvülzan aktivite tayininde kullanılabilecek herhangi bir deneysel tutarık modeli bulunmadığından tamamıyla tesadüfi olmuştur (48). Antikonvülzan ilaç geliştirme çalışmalarında 1937 yılı önemli bir yıldır. Bunun da nedeni, Meritt ve Putnam'ın elektroşok tekniğine dayanan bir deneysel epilepsi modelini geliştirmeleridir. Bu araştırmacılar, geliştirdikleri elektroşok tekniğine dayanan epilepsi modelini kullanarak, Parke-Davis firmasına ait bir grup bileşiği antikonvülzan aktivite açısından taramışlardır. Bu çalışmada en başarılı sonucu veren bileşik, 1938 yılında fenitoin adıyla antiepileptik olarak tedaviye giren difenilhidantoin'dir. Fenitoin'in tutarık kontrolünde başarılı olması, sedatif etkisinin bulunmaması gibi avantajları yanında, ilaçların ruhsatlandırılabilmesi için o yıllarda gerekli yasal zorunlulukların sınırlı olması da tedaviye hızlı girişinde rol oynamıştır (48). Fenitoin'in keşfedilmesi, antikonvülzan aktivite için sedasyonun bir gereklilik olmadığını göstermesi açısından önem taşımaktadır (29, 67).

Meritt'in geliştirdiği elektroşok tekniğine dayanan deneysel modelin güvenilir olması ve kantitatif sonuç vermesi, yeni sentezlenen bileşiklerin antikonvülzan aktivite açısından rasyonel olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Fenitoin'in geliştirilme sürecinde gerçekleştirilen ortak çalışma yöntemi, farmasötik endüstri ile akademik araştırmacıların birlikte gerçekleştirecekleri araştırmaların başarılı sonuçlar verebileceğini göstermiştir. Bundan sonraki 20 yılda farmasötik endüstri ile akademik araştırmacıların ortak çalışmaları hız kazanmıştır. Bu tarihten sonra ilaç firmaları fenitoin üzerinde yaptıkları çeşitli moleküler modifikasyonlarla birçok hidantoin türevini antikonvülzan aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Bunlardan bazıları yeni antiepileptik ilaç olarak tedaviye de girmiştir. Bu çalışmalarla birlikte, akademik araştırmacılar yanında, farmasötik endüstride görev yapan araştırmacılar da yeni ve başarılı deneysel tutarık modelleri geliştirmeye başlamışlardır (48).

1944 yılında Richard ve Event adlı araştırmacıların, analjezik etkinliğe sahip olan trimetadion'un deney hayvanlarında pentilentetrazol ile oluşturulan eşik tutarıkları engellediğini saptamaları ile birlikte trimetadion absens tutarıklara karşı kullanılan ilk ilaç olmuştur. Aynı araştırmacılar fenobarbital'in pentilentetrazol ile oluşturulan tutarıkları engellediğini, ancak fenitoin'in etkisiz kaldığını saptamışlardır. Goodman ve arkadaşları ise trimetadion'un elektroşok ile oluşturulan tutarıklara karşı etki göstermediğini bulmuşlardır (48).

1951 yılında Chen ve arkadaşlarının süksinimit türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda, absens tutarıkların tedavisinde kullanılacak yeni ilaçlar olan fensksimit ve metsksimit tedaviye girmiştir (48).

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

B. Günümüzde Kullanılan İlaçlar

Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde üç farklı stratejinin izlendiği görülmektedir (43). Bu stratejiler kısaca aşağıda özetlenmiştir:

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

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

Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar (7, 22, 30, 67, 69).

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

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

Antiepileptik olarak kullanılan ilaçların formülleri Tablo 3 de verilmiştir.

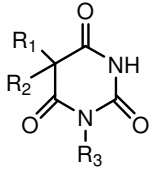
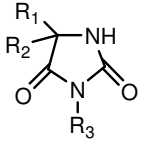
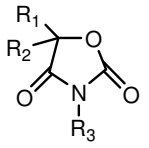
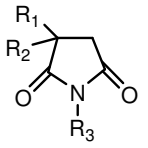
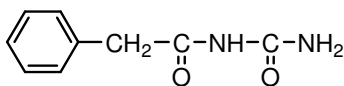
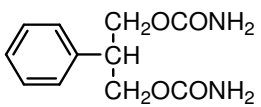
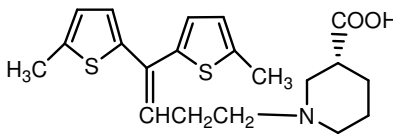
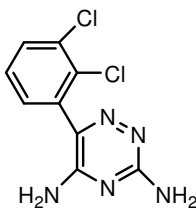
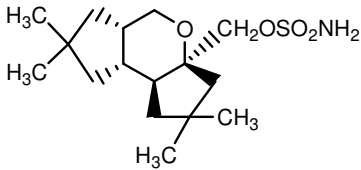
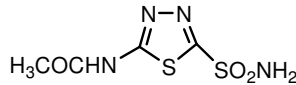
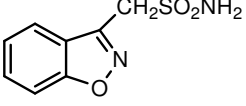
Halen klinikte kullanılan, fenitoin, karbamazepin, valproik asit, benzodiazepinler, etosüksimit, fenobarbital ve primidon gibi ilaçlar, 1910 ile 1970 yılları arasında tedaviye girmişlerdir. Bu ilaçlar, “eski ilaçlar” ya da “ilk kuşak ilaçlar” olarak adlandırılırlar. Buna karşın, son yıllarda tedaviye giren vigabatrin, gabapentin, felbamat, lamotrijin, okskarbazepin, tiyagabin ve topiramet ise “yeni ilaçlar” ya da “ikinci kuşak ilaçlar” olarak bilinirler. Halen klinik deneme aşamasında bulunan farklı yapılar taşıyan yeni antiepileptik ilaç adayı moleküller ise “üçüncü kuşak ilaçlar” olarak kabul edilmektedir (7, 43). Burada sayılan ilaçların pek çoğu rastgele tarama ve moleküler modifikasyon yaklaşımlarıyla geliştirilmiş moleküllerdir. Epilepsi ve tutarık patofizyolojisiyle ilişkili mekanizmaya dayalı rasyonel tasarım ile geliştirilerek tedaviye giren ilaçlar, ikinci kuşaktan vigabatrin, tiyagabin ve gabapentin ile sınırlıdır. Bu üç bileşikte, santral sinir sisteminde GABA etkinliğini arttıracak mekanizmalar hedeflenerek tasarlanmışlardır (43).

Günümüzde kullanılan tüm bu ilaçlar epilepsinin rasyonel tedavisini sağlayamamakta olup sadece nöbetlerin önlenmesi ve baskılanmasında kullanılmaktadırlar (30, 44).

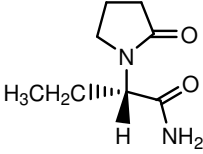
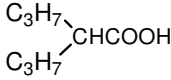
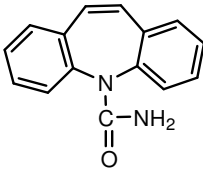
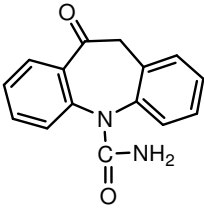
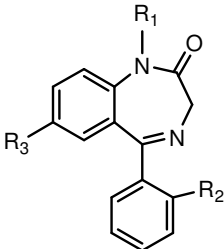
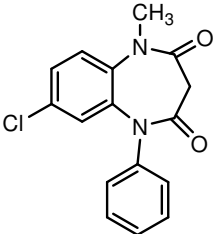
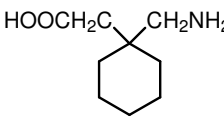
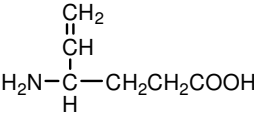
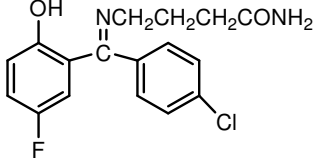
Antiepileptik ilaçlar, epilepsi türlerinden yalnızca bir kısmına karşı etkili oldukları için, tedaviye başlamadan önce hastada hangi tür epilepsinin bulunduğunu ve karma tutarıkların olup olmadığını tespit etmek gerekir. Kısmi tutarıklarda kullanılan ilaçlar az veya çok bu gruptaki bütün tutarık tiplerine karşı kullanılır. Buna karşılık jeneralize tutarıklarda kullanılan ilaçlar her tutarık tipine göre farklılık gösterir. Sık görülen epilepsi türlerine göre ilaçların tercih sıraları detaylı şekilde Tablo 2 de verilmektedir (30).

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

Tablo 2. Epilepsi Türlerine Göre Antiepileptik İlaçların Tercih Sıraları

1. Barbitürük Asit Türevleri  Fenobarbital ($R_1=C_2H_5$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=H$) Mefobarbital ($R_1=C_2H_5$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=CH_3$) Metabarbital ($R_1, R_2=C_2H_5$, $R_3=CH_3$)	2. Hidantoin Türevleri  Fenitoin ($R_1, R_2=C_6H_5$, $R_3=H$) Mefenitoin ($R_1=C_2H_5$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=CH_3$) Etotoin ($R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_3=C_2H_5$) Fosfenitoin ($R_1, R_2=C_6H_5$, $R_3=CH_2OPO_3Na_2$)
3. Oksazolidindion Türevleri  Trimetadion ($R_1, R_2, R_3=CH_3$) Parametadion ($R_1=CH_3$, $R_2=C_2H_5$, $R_3=CH_3$)	4. Süksinimit Türevleri  Etosüksinimit ($R_1=C_2H_5$, $R_2=CH_3$, $R_3=H$) Metsüksimit ($R_1=C_6H_5$, $R_2, R_3=CH_3$) Fensüksimit ($R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$)
5. Açılüre Türevleri  Fenasetamit	6. Propandiol Dikarbamat Türevleri  Felbamat
7. Nipekotik Asit Türevleri  Tiyagabin	8. 1,2,4-Triazin Türevleri  Lamotrijin
9. Sülfonamit Türevleri  Topiramet  Asetazolamit  Zonisamit	

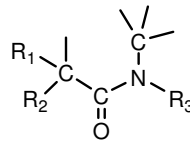
Tablo 3. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

10. Pirolidin-2-on Türevleri  Levetirasetam	11. Asetik asit Türevleri  Valproik asit
12. Dibenzazepin Türevleri  Karbamazepin	 Okskarbamazepin
13. Benzodiazepin Türevleri a. 1,4-Benzodiazepin Türevleri  Diazepam ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_3=Cl$) Klonozepam ($R_1=H$, $R_2=Cl$, $R_3=NO_2$)	b. 1,5-Benzodiazepin Türevleri  Klobazam
14. GABA Türevleri  Gabapentin	 Vigabatrin  Progabit

Tablo 3. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

C. Antiepileptik İlaçların Genel Yapı-Etki İlişkileri

Mevcut antiepileptik ilaçların, etki mekanizmalarının ve kimyasal yapılarının birbirinden oldukça farklı olması, tedavisinde kullanıldıkları tutarık tiplerinin çeşitliliği nedeniyle genel bir farmakofor model belirleyebilmek mümkün olmamıştır. İlk kuşak ilaçlar arasında bulunan ve Tablo 4 de gösterilen barbitürat, açilüre, dibenzazepin, hidantoin, oksazolidindion ve süksinimit türevleri, üreido ya da bu yapıya karşılık gelen izoster molekül parçasını taşımaktadır (23, 29). Bu bileşik grupları içerisinde barbitürat, açilüre, hidantoin, oksazolidindion ve süksinimit türevlerinin, Şekil 1 de gösterilen ortak bir genel yapıyı paylaştıkları saptanmıştır. Bu ortak genel yapı üzerinde, bileşiklerin farmakolojik profillerinin de dikkate alınmasıyla genel bir yapı-etki ilişkisi modeli kurulabilmiştir (10, 66). Sözü edilen yapı-etki ilişkileri aşağıdaki gibi özetlenebilir:



Şekil 1

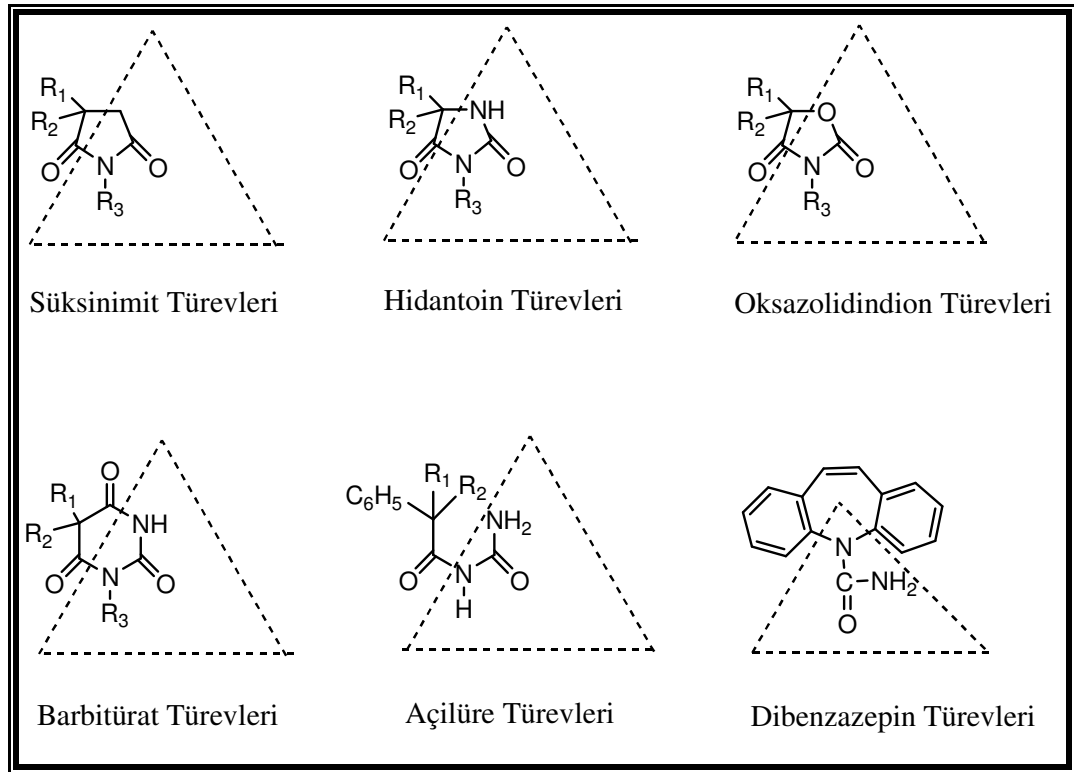
(1) R₁ ve R₂ süstitüentleri, ilacın çeşitli epilepsi tiplerine karşı aktivitesini belirlemektedir.

(a) Grand-mal ve psikomotor epilepsiye karşı etkin bileşiklerde R₁'in fenil veya benzeri bir aromatik grup olduğu görülmektedir. R₂ fenil ya da küçük bir alkil grubu olabilir.

(b) R_1 ve/veya R_2 'nin küçük alkil grubu olduğu bileşikler absens tutarıklara karşı aktivite göstermektedir.

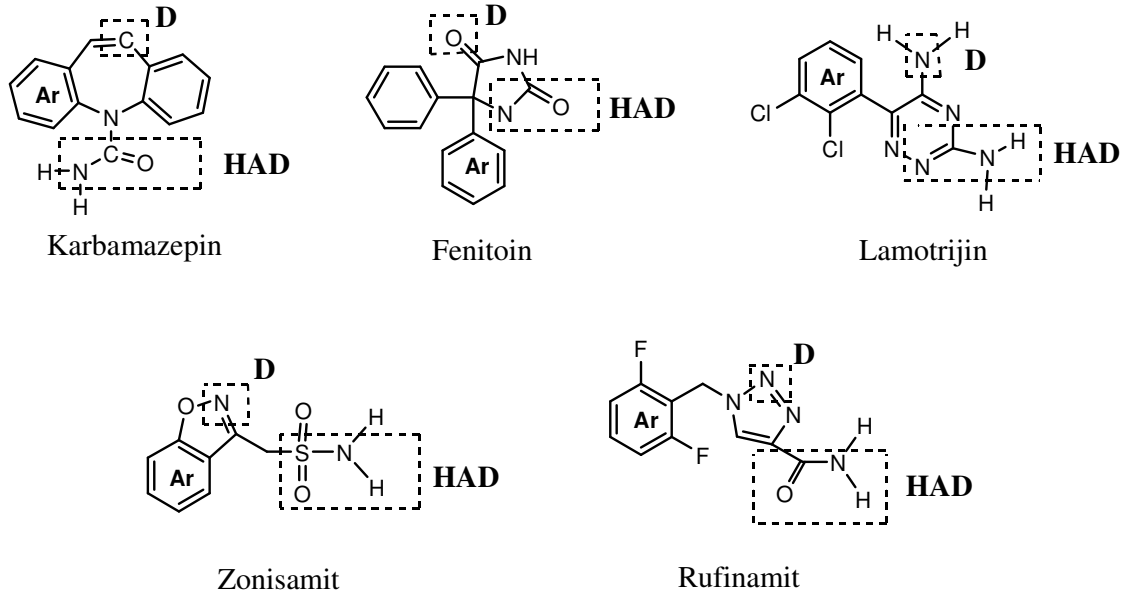
(2) R_3 'ün metil olması aktiviteyi arttırmaktadır. Bunun olası nedeni, iyonizasyon azalmasına bağlı, dağılımın daha yüksek olması olabilir.

(3) Çekirdek yapıda karbonil grubunun gerekli olduğu, iki karbonil grubunun ise aktiviteyi arttırdığı görülmektedir.



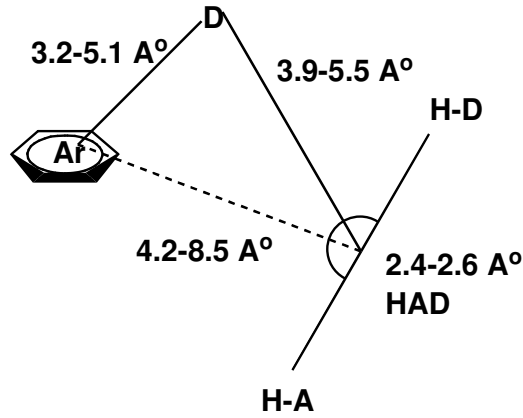
Tablo 4. Barbitürat, Hidantoin, Oksazolidindion, Süksinimit, Dibenzazepin Türevlerinde Bulunan Ortak Yapı

Unverferth ve arkadaşları 1998 yılında voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek etki gösteren bir grup 3-aminopirol türevi bileşiğin sentezini gerçekleştirerek antikonvülzan aktivitelerini değerlendirmişlerdir (62). Araştırmacılar söz konusu çalışmalarında sodyum kanallarını bloke ederek etki gösteren klinik açıdan önemli bazı antikonvülzan ilaç moleküllerinin ortak özelliklerini inceleyerek bir farmakofor model de önermişlerdir. Fenitoin, lamotrijin, zonisamit, karbamazepin ve rufinamit bileşiklerinin kullanıldığı bu çalışmada saptanan ortak yapısal özellikler, bir aril halkası (Ar), NH grubuyla bu gruba yakın bir elektron donöründen oluşan fonksiyon (HAD) ve ikinci bir elektron donöründen (D) oluşmaktadır (Şema 2).



Şema 2

HAD fonksiyonu, çalışılan bileşiklerin çoğunda amit işlevsel grubu ya da bu grubun izosterik analogudur. Araştırmacılar, ulaştıkları sonuçları kullanarak, Şekil 2 de gösterilen bir farmakofor model önermişlerdir. Bu farmakofor modelde, voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerine olan etkileri ve antikonvülzan aktivite açısından Ar ve D fonksiyonlarının vazgeçilmez olduğu, buna karşın HAD parçasında sadece hidrojen donörü bir fonksiyonun bulunmasının yeterli olacağı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (62).



Şekil 2

2000 yılında Tasso ve arkadaşları maksimal elektroşok (MES) testine karşı etkili olan klinikte kullanılan veya deneme aşamasında bulunan bir grup ilaç üzerinde yaptıkları çalışmalarında yapısal, konformasyonel ve elektronik gereklilikleri araştırmışlar ve farmakofor tayini çalışmaları gerçekleştirmişlerdir (60). Bu çalışmada karbamazepin, fenitoin, primidon, fenobarbital, etoin, valpromit ve klinik

deneme aşamasında bulunan *N*-süstitüe valpromit türevleri kullanılmıştır. Anti-MES etkinliği olmayan antikonvülzan molekül etosüksimit de anti-MES aktivite için gerekli olan yapısal unsurların saptanmasında karşılaştırma amacıyla kullanılmıştır. Çalışılan moleküllerde ortak olarak bulunan ve antikonvülzan aktivite için gerekli olan farmakoforun iki bölümden oluştuğu saptanmıştır. Bu bölümlerden biri polar karakterli karboksamit işlevsel grubu, diğeri de hidrofobik karakterli hidrokarbon artığından oluşmaktadır. Anti-MES etkinliğe sahip bileşikler ile etosüksinimit karşılaştırıldığında Anti-MES aktivite için hidrofobik kısmın en az üç karbon atomundan oluşması gerektiği bulunmuştur. Aşağıda özetlenen yapısal özelliklerin çalışılan tüm aktif bileşiklerce paylaşıldığı da saptanmıştır (60).

- sp^3 karakterli karbon veya azot atomuna bağlı bir amit grubu
- sözü edilen sp^3 karakterli karbon veya azot atomuna bağlı olan en az üç karbondan oluşan bir aromatik ya da alifatik grup

Araştırmacılar, çalışılan moleküllerde hidrofobik, elektronik ve sterik faktörlerin değerlendirildiği kantitatif yapı-etki çalışmaları da gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda lipofilite ile antikonvülzan aktivite arasında doğrusal bir ilişki olmadığı, elektronik etkilerin ise aktivite açısından önem taşıdığı saptanmıştır. Ayrıca farmakofor modelde de yer alan karbonil grubunun aktivite açısından en kritik grup olduğu sonucuna da varılmıştır. Bunun nedeni, karbonil grubu ile aktif reseptör yöresi arasında öncelikle gerçekleşen elektrostatik etkileşmedir. Aktivite açısından önem taşıyan diğer yapısal unsurların, bu etkileşmenin ardından reseptöre yaklaşıp yaklaşarak gerekli bağlantıları yaptıkları öne sürülmüştür (60).

D. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Patofizyolojik olarak, epilepside, santral sinir sistemine ait çok sayıdaki nöronun paroksizmal, ekssif ve hiperkronik deşarjları beyin elektrokimyasal dengesinde değişiklikler meydana getirerek normal beyin fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir (19). Nöron membranlarında oluşan aksiyon potansiyelinin ateşlenmesiyle ortaya çıkan aşırı elektriksel boşalmalar nöronların aşırı uyarılmasına neden olur (41). Bu süreç sinapslarda eksitator nörotransmitterlerin salıverilmesine, bunun sonucunda da normal inhibitör kontrolün kaybolmasına ve epileptik tutarıkların ortaya çıkmasına yol açar (30, 41). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların nihai olarak nöron eksitasyonu ile nöron inhibisyonu arasındaki dengeyi değiştirerek etki ettikleri bilinmektedir (35). Bu etki, hücresel düzeyde 3 farklı mekanizma ile sağlanabilmektedir:

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

Buna göre antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları,

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

olmak üzere 3 farklı başlık altında incelenecektir (22, 35, 43).

1. Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren İlaçlar

Nöronların normal dinlenme membran potansiyeli, hücre içi elektrolit konsantrasyonunun sürdürülmesiyle sağlanır. Bu durumda hücreler arası sıvıya göre hücre içinde potasyum iyonu konsantrasyonu fazla, sodyum iyonu konsantrasyonu azdır. Aksiyon potansiyeli oluşturacak düzeyde bir eksitator postsinaptik depolarizasyon gerçekleştiğinde sodyum iyonu hücre içine yönelir, repolarizasyon sırasında ise bu olayın tam tersi gerçekleşir. Epilepside hipersinkronik boşalmaların başlangıcında ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu azalır, hemen ardından ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu ise artar (28).

Hücre uyarılabilirliğini değiştiren ilaçlar, antikonvülzan etkilerini sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarının voltaj aktivitesini doğrudan veya dolaylı olarak değiştirme suretiyle gösterirler (35).

a. Sodyum Kanalları

Voltaja duyarlı sodyum kanalları, hücre membranından sodyumun hızlı ve selektif olarak taşınmasını sağlayarak aksiyon potansiyelinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu şekilde depolarizasyon dalgası hücreler ve hücre ağları aracılığıyla hızlı bir şekilde yayılır (3). Sodyum kanal proteinleri, kanal porlarından sodyum iyonu iletimini düzenlemek üzere voltaja duyarlı bir şekilde konformasyonel değişikliklere uğrarlar (50). Sodyum kanal proteinlerinin, aktivitelerine bağlı olarak 3 farklı konformasyonel hal taşıdığı düşünülmektedir. Bunlar, aktif hal, dinlenme hali ve inaktif haldir (3, 13, 50). Normal membran potansiyelinde çoğu sodyum kanalı iyon iletiminin olmadığı dinlenme durumundadır. Depolarizasyon ardından kanallar aktif hale gelir ve hücre içine sodyum iyonu akışı başlar. Hemen ardından ise iyon akışının durduğu inaktif duruma geçerler. Membranın repolarizasyonu ile tekrar

dinlenme durumuna geçen voltaja duyarlı sodyum kanalları, yeni bir depolarizasyon dalgasına kadar bu halde kalırlar (50). Beyin sodyum kanalları, kimyasal yapıları farklı olan birçok önemli antiepileptik ilacın moleküler hedefidir (50). Fenitoin, karbamazepin, lamotrijin ve klinik deneme aşamasında bulunan birçok anilit türevi ilaç adayı bileşik, antikonvülzan etkilerini voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek göstermektedirler (3, 13, 14, 22, 35, 43, 50).

b. Kalsiyum Kanalları

Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları, aktive oldukları membran potansiyeline göre yüksek ve düşük eşikli olmak üzere sınıflandırılırlar. Düşük eşikli T-tip kalsiyum kanalları jeneralize absens tutarıklardan sorumlu olduğu düşünülen beyin bölgesindeki nöronlarda yer alır (35). Klordiazepoksit ve etosüksimit'in antikonvülzan profillerinin kısmen T-tip kalsiyum kanallarını bloke etmelerine bağlı olabileceği vurgulanmaktadır (41).

Yüksek eşikli kalsiyum kanalları ise farmakolojik özelliklerine bağlı olarak L, N, P, Q ve R tiplere sahiptir. N, P, Q tipi kanallar sinapslardaki nörotransmitter salınımından sorumlu olarak kabul edilirler (19).

c. Potasyum Kanalları

Potasyum kanalları sodyum kanallarının aktivasyonunu takiben membranın repolarizasyonundan sorumludur. Voltaja duyarlı potasyum kanallarının doğrudan aktive olması, nöron membranını hiperpolarize ederek aksiyon potansiyelinin ateşlenmesini sınırlar (35). Potasyum kanal aktivatörlerinin bazı deneysel epilepsi modellerinde antikonvülzan aktivite gösterdiği, buna karşın kanal blokörlerinin ise tutarıklara yol açtığı bildirilmektedir (35, 43). Antiepileptik ilaç adayları olarak klinik

deneme aşamasında bulunan retigabin'in, membran stabilizasyonunu gerçekleştiren potasyum kanallarını, etkin ve selektif bir şekilde açan ilk antiepileptik olduğu rapor edilmektedir (7). Voltaja duyarlı potasyum kanalları, antiepileptik ilaç geliştirilmesi çalışmalarında önemli bir rasyonel hedef haline gelmiştir (43).

2. Eksitasyonu İnhibe Eden İlaçlar

Glutamat, santral sinir sisteminin, en önemli ve en hızlı etki eden eksitatör aminoasididir (35, 39, 41). Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun epilepsinin de dahil olduğu, farklı birçok nörolojik rahatsızlığın patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir (28, 41). Nörofarmakolojik olarak, eksitatör karakterli glutamaterjik iletim ile inhibitör karakterli GABAerjik iletim arasında ortaya çıkan dengesizliğin, epileptik tutarıkları oluşturan ana faktör olduğu da bildirilmektedir (32, 41). Rasyonel strateji ile planlanan antiepileptik ve nöroprotektif ilaç geliştirme programlarında, glutamaterjik iletimin inhibe edilmesi ana moleküler hedeflerden biri haline gelmiştir (28, 32, 39, 43).

Glutamat reseptörleri, iyonotropik (iGluR) ve metabotropik (mGluR) olarak iki ana büyük gruba ayrılmaktadır (35, 41). Metabotropik glutamat reseptörleri, Grup I, Grup II ve Grup III olmak üzere üç farklı gruba ayrılmış olup, bunların G-protein bağlantılı, büyük ölçüde presinaptik olduğuna ve nörotransmitter salınmasını kontrol ettiklerine inanılmaktadır. Buna karşın, iyonotropik glutamat reseptörleri de, selektif agonistlerine göre AMPA [α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit], kayinat [3-karboksimetil-4-(1-metiletenil)pirolidin-2-karboksilik asit] ve NMDA [*N*-metil-*D*-aspartat] reseptörleri olmak üzere üç alt gruba ayrılır. İyonotropik glutamat reseptörlerinden AMPA ve kayinat alt tiplerinin, hızlı eksitatör iletimde görev aldığı,

NMDA reseptörlerinin ise, membran dinlenme potansiyelinde hareketsiz olduğu, uzun depolarizasyon süreçlerinde ise aktive olduğu bilinmektedir (35). NMDA reseptörleri aktive olduklarında, iyon kanalları üzerindeki etkilerine bağlı olarak, monovalan (esas olarak sodyum) ve divalan (esas olarak kalsiyum) katyonların hücre içine girişine yol açarlar (39). NMDA reseptörleri ile birlikte bulunan katyon kanallarının, epilepsi tutarklarının ortaya çıkışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Deneysel hayvan modellerinde, NMDA reseptör antagonistlerinin antikonvülzan yanıt oluşturduğu bilinmektedir (47).

NMDA reseptörleri potansiyel olarak çeşitli ilaç bağlama bölgeleri taşımaktadır. Bu bölgeler eğer özetlenecek olursa;

- *L*-glutamat tanıma bölgesi (sentetik kompetitif antagonist ilaçlar için hedef bölge)
- Katyon kanalları ile birleşmiş bir bölge olan, fensiklidin ve ketimin gibi nonkompetitif antagonist tanıma bölgesi
- Mg^{+2} , Zn^{+2} ve poliamin türevler için (spermin ve spermidin) tanıma bölgeleri
- Mikromolar düzeyin çok altındaki konsantrasyonlarda dahi glisin'i tanıyan glisin tanıma bölgesidir (39, 41).

Santral sinir sisteminin önemli inhibitör amino asitlerinden biri olan glisin, postsinaptik glisin reseptörleri (striknine duyarlı Glisin_A reseptörleri) dışında, NMDA reseptörleri üzerinde de kendine özgü, modülatör bir yöre (stiknine duyarsız Glisin_B reseptörleri) taşır (28, 39, 41). NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bu modülatör bölgede ancak glisin varlığında, glutamat ve dolayısıyla NMDA reseptörleri tarafından iyon kanal aktivasyonu gerçekleştirilebilmektedir. Glisin'in bu reseptör yöredeki etkisi o ölçüde önem taşımaktadır ki, bazı araştırmacılar glisin'in

bu fonksiyonu için “NMDA reseptör modölatörü” yerine “glutamat koagonisti” terimini kullanmayı tercih etmektedirler (39, 41). Glisin’in, NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bu reseptör bölgesinde antagonist etki gösteren bileşiklerin (Glisin_B reseptör antagonistleri), epilepsinin de dahil olduğu birçok farklı akut ve kronik santral sinir sistemi hastalığında terapötik olarak yararlı olacakları düşünülmektedir (28, 32, 39).

Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde NMDA reseptörleri oldukça önemli bir hedefi oluşturmakta ve kompetitif ya da nonkompetitif NMDA reseptör antagonistleri geniş bir antikonvülzan aktivite spektrumu göstermektedir (19, 32). Ancak glutamaterjik iletimin bazı çok önemli fizyolojik olaylarda (öğrenme ve bellek üzerinde) ve patofizyolojik olaylarda (akut ve kronik nörodegradasyonda) karmaşık işlevleri, bu sisteme dönük ilaç tasarımında problemler yaratmaktadır. NMDA reseptör blokörlerinin yan etkileri arasında nörodegradasyon, psikomimetik etkiler ve öğrenme yeteneğinde bozulmalar özellikle öne çıkmaktadır (32, 41). NMDA reseptörlerinin Glisin yöresinde antagonist etki gösteren NMDA reseptör antagonisti bileşiklerin (Glisin_B reseptörler antagonistleri) ise, klasik NMDA reseptör blokörlerinin yan etkileri arasında öne çıkan nörodegradasyon, psikomimetik etkiler ve öğrenme yeteneğinde bozulmalar gibi istenmeyen etkiler taşımadıkları ve bu nedenle de daha iyi terapötik indekse sahip oldukları düşünülmektedir (28, 32). Sayılan nedenlerden ötürü, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde Glisin_B reseptör antagonizması rasyonel bir moleküler hedef olarak görülmektedir (28, 32, 39, 43).

Tedavide kullanılan ilaçlar arasında felbamat'ın diğer mekanizmalar yanında NMDA reseptörleriyle etkileştiği ve aktivitesinin bu etkiye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (32).

3. İnhibisyonu Arttıran İlaçlar

Santral sinir sisteminin majör inhibitör transmitterleri GABA ve glisin'dir. Gerek deneysel hayvan epilepsi modellerinde gerekse epilepsili hastalarda beyin GABA fonksiyonlarında değişiklikler meydana geldiği, GABA'nın etkinliğinin artırılmasının antikonvülzan yanıt oluşturduğu bilinmektedir (11). İlerleyen bölümlerde de bahsedileceği gibi, bazı antiepileptik ilaçlar santral sinir sisteminde GABA düzeyini arttırmaktadırlar (9, 35, 43, 61). Günümüzde etkin, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde en başarılı rasyonel strateji, GABAerjik iletimin güçlendirilmesi olmuştur (43). GABA, SSS de yer alan ve sinaptik geçişi ve nöron uyarılmasını kontrol eden major inhibitör transmitter olarak, postsinaptik iyon kanallarını aktive ederek klorür iyonlarının hücre içine girişini artırır ve nöronları hiperpolarize ederek eksitabilitelerini azaltır. Bu nedenle GABA eksefif senkronize deşarjları lokalize ederek yayılmalarını engeller (47). GABA, GABAerjik nöronlarda *L*-glutamik asitten glutamat dekarboksilaz (GAD) enziminin katalizlediği dekarboksilasyon tepkimesiyle oluşur. GABA'nın yıkılması ise, GABA transaminaz (GABA-T) enzimiyle süksinik semialdehite dönüşmesi sonucunda gerçekleşir. GABA'nın GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere üç alt reseptörü bulunmaktadır (41).

Yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü, GABAerjik sistemde, GABA'nın metabolizması, salınması, taşınması ve spesifik reseptörlerinin aktivasyonu, yeni

antiepileptik ilaçlar için hedefler olarak görülmektedir (**11**). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında, GABA anabolizmasını stimüle eden bir ilaç bulunmamakla beraber, GABA'nın lipofil siklik analogu olarak sentez edilen gabapentin'in ve valproik asit'in GAD'nin aktivitesini arttırdığı yolunda bulgular saptanmıştır (**11**). Sinaptik aralığa salınan GABA'nın inaktivasyon yollarından biri sinir uçlarına ve glial hücrelere geri emilimidir. Bu emilimin inhibe edilmesi sinaptik aralıktaki GABA konsantrasyonu artırır (**19**). Nipekotik asit, GABA geri emilim inhibitörü olarak aktivite göstermesine karşın kan-beyin engelini aşamadığı için tedavide lipofil bir analogu olan antiepileptik ilaç tiyagabin geliştirilmiştir (**7, 35**). GABA'nın, GABA-T enzimi tarafından yıkılmasının engellenmesi diğer bir rasyonel ilaç tasarım hedefi olmuştur. Son yıllarda tedaviye giren vigabatrin, geri dönüşümsüz bir şekilde GABA-T'yi inhibe eden ilk antiepileptik ilaçtır (**11, 35, 69**). Bir ön ilaç olan vigabatrin, GABA-T enzimiyle aktif metabolite dönüşür. Bu aktif metabolit, enzimin aktif yoresine Michael katım tepkimesiyle irreversibl bağlanarak enzimi inaktive eder (**11, 69**). GABA, hızlı inhibitör etkilerinin çoğunu iyonotropik GABA_A reseptörleriyle gerçekleştirir. Bu reseptörler, klorür kanallarına bağlı olan majör GABA reseptörleridir (**11**). GABA_A reseptör kompleksinin antikonvülzan ilaçların farmakolojisinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (**19, 22, 41**). GABA'nın ön ilacı gibi davranarak kan-beyin engelini kolaylıkla aşabilen lipofil bir GABA türevi olan progabit, GABA_A reseptörleri düzeyinde agonist etki oluşturan bir antiepileptiktir (**47**). GABA_A reseptör kompleksi çeşitli allosterik modülatör yöreler taşır. Bu allosterik yöreler, GABA agonist/antagonist yöresi, benzodiazepin yöresi, barbitürat yöresi, pikrotoksin yöresi, steroid yöresi ve diğer modülatör yöreler olarak sınıflandırılabilir (**11, 41**).

1,4-Benzodiazepin ve 1,5-benzodiazepin türevleri, benzodiazepin reseptör yörede GABA'nın etkisini modüle etmektedir (19, 69). Bu yöre ile etkileşen ligandlar, GABA_A reseptörlerinin aracılık ettiği inhibisyonu kuvvetlendirmektedir. Bu inhibisyon, reseptör aktivasyonunu takip eden klorür kanallarının açılma hızının değiştirilmesiyle ortaya çıkmaktadır (19, 41). Barbitürat yöre ise, barbitürat analoglarının anestezik ve antikonvülzan etkilerine aracılık etmektedir (41).

GABA'dan sonra santral sinir sisteminin en yoğun inhibitör aminoasidi glisin'dir. Glisin geniş bir grup motor ve duysal fonksiyonu kontrol etmekte ve muhtemelen GABA ile birlikte faaliyet göstermekte ve bazı hücrelerde de birlikte bulunmaktadır (9, 11). Glisin'in postsinaptik reseptörleri striknin'e duyarlı Glisin_A reseptörleridir. Bu reseptörler, GABA_A reseptörlerine benzemekte, aktivasyonları klorür kanallarını açarak, hücre içine klorür girişine yol açmakta, bunun sonucunda da nöron membran potansiyelini hiperpolarize etmektedirler. Ayrıca, hatırlanacağı gibi glisin'in glutamat koagonisti olarak NMDA reseptörleri üzerindeki modölatör reseptör yöresine (striknin'e duyarsız Glisin_B reseptörleri) daha önce değinilmişti. Glisin_A reseptörleri üzerinde agonist etki gösteren bileşiklerin potansiyel antikonvülzan olduğu, spastisite tedavisi yanı sıra kas gevşetici ve ağrı dindirici etki potansiyeli taşıyacakları bildirilmektedir (9, 11, 36). Bu reseptörler üzerine, glisin dışında β -alanin ve taurin de agonist etki göstermektedir. Ancak bu bileşikler, özgünlükten ve yüksek afiniteden yoksundurlar (11, 24, 70). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında glisin reseptörleri ile etkileşerek etkisini gösteren bir ilaç bulunmamaktadır (11). Glisin, GABA'nın aksine, proteinlerin yapısına katılmakta ve nörotransmitter olması yanında bazı önemli metabolik yollarda metabolit olarak yer almaktadır. Bu nedenle glisin hemen hemen tüm dokularda

bulunmaktadır. Glisinerjik sistemin inhibitör etkinliğini hedefleyen ilaçların, glisin'in sözü edilen farklı metabolik yollarına bir şekilde müdahale ederek ciddi yan etkiler oluşturma riski bulunmaktadır (11).

E. Antikonvülzan Aktivitenin Tayini Amacıyla Kullanılan Biyolojik Testler

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

1. Elektrik Uyarısıyla Oluşturulan Tutarık Modelleri
2. Kimyasal Uyarıyla Oluşturulan Tutarık Modelleri
3. Genetik Modeller

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan iki deneysel model, elektriksel uyarıyla oluşturulan maksimal elektroşok (MES) testi ve kimyasal uyarıyla oluşturulan Pentilentetrazol (Met) testidir (47, 48). Eğer bir bileşik bu iki testten birine karşı önemli antikonvülzan aktivite gösterirse ve en az nörotoksisiteye sahipse daha ileri testler için incelemeye alınır (48).

1. Maksimal Elektroşok Testi (MES Testi)

MES testi, bir bileşiğin jeneralize tonik-klonik tutarıklar ile kısmi tutarıklara karşı aktivite taşıyıp taşımadığını tayin eder. Bu deney modelinde etkili bileşikler epileptik boşalmaların yayılmasını önleme yeteneğine sahiptir (47). MES testinde fareler veya sıçanlarda, dış kulağa veya kornea üzerine konulan bir çift elektrot

aracılığıyla belli bir maksimum şiddette elektriksel uyarı yapılır. Bu şekilde stimülasyon, arka ekstremitelerde 1-2 saniye süren fleksiyondan sonra 10-15 saniye kadar devam eden tonik ekstansiyona neden olur. Bunu klonik kasılmalar ve diğer belirtiler izler. Aktivitesi tayin edilen bileşiğin etkinliği başlangıçtaki fleksiyon süresini uzatması veya tonik ekstansiyon süresini kısaltması ya da önlemesi üzerinden değerlendirilir (30).

2. Pentilentetrazol Testi (Met Testi)

Bir bileşiğin Met testinde aktivite göstermesi absens tutarıklara karşı aktivite taşıdığını gösterir. Bu deneysel modelde aktif bulunan bileşikler epileptik boşalma eşiğini yükseltme yeteneğine sahiptirler (47). Pentilentetrazol, deney hayvanlarında başlangıçta tonik tipte ve sonra klonik tipte kasılmalar oluşturur. Aktivitesi tayin edilen bileşiğin etkinliği, pentilentetrazol'ün konvülziyon oluşturan eşik dozunu yükseltmesi ya da sabit dozda verilen pentilentetrazol'e bağlı tonik-klonik kasılmaları önlemesi üzerinden değerlendirilir (30).

F. Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı

Amerika Birleşik Devletlerinde 1961 yılı öncesinde oldukça verimli bir dönem geçirmiş olan antiepileptik ilaç geliştirme çalışmaları, 1961 ile 1973 yılları arasında durağan bir sürece girmiştir. Bu tarihler arasında tedaviye giren tek ilaç diazepam olup, büyük oranda status epileptikus'da yardımcı ilaç olarak kullanılmıştır. Bu durağan dönemin birçok nedeni vardır. Bu nedenler arasında aşağıda sayılan etkenler özellikle öne çıkmaktadır (48):

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

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

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

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

Amerika Nörolojik ve İletişim Hastalıkları ve Felç Ulusal Enstitüsü Epilepsi Bölümü, antiepileptik ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında yaşanan durağan dönemi aşmak amacıyla 1975 yılında bir program başlattı. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı (ADD, Anticonvulsant Drug Development Program) adıyla bilinen bu programın iki amacı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, ilaç endüstrisinin ilgisini çekebilecek, potansiyel antikonvülzan bileşiklerde aktivite taramalarının yapılması, ikincisi de yeni ilaç adayları bileşiklerin klinik denemelerinin

gerçekleştirilmesidir. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm, Antikonvülzan Tarama Projesi (ASP, Anticonvulsant Screening Project) ile Toksikoloji Projesi'nden, ikinci bölüm de Kontrollü Klinik Çalışmalar'dan oluşmaktadır (48).

Antikonvülzan Tarama Projesi 7 fazdan oluşur. Bu fazlar Arap rakamlarıyla ifade edilir. Eğer bir bileşik bu 7 fazın sonucunda istisnai bir antikonvülzan aktivite gösterirse, Toksikoloji Projesi çerçevesinde toksikolojik incelemelere alınır. Bu aşamayı geçen bir molekül ilaç adayı olarak 3 fazlı bir çalışma modeli içerisinde Kontrollü Klinik Denemeler aşamasına geçer. Kontrollü Klinik Denemelerinin üç fazı, Antikonvülzan Tarama Projesi fazlarının aksine, Romen rakamları ile ifade edilir. Klinik denemeleri başarıyla aşan molekül, artık tedaviye girmeye hazır hale gelmiştir.

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

1. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programı Klinik Öncesi Bölümü

a. Antikonvülzan Tarama Projesi

7 fazdan oluşan bir sıralama izler:

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

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

Faz 2: Maksimal elektroşok ve subkutan pentilentetrazol testleri kullanılarak farelerde intraperitoneal yoldan antikonvülzan aktivite ve rotarod testinin kullanılmasıyla nörotoksisite, ED_{50} , TD_{50} ve koruyucu indeks değerlerinin saptanmasıyla nicel olarak bulunur. Çalışılan seri içinde en ümit verici bileşiklerle bir sonraki faza geçilir.

Faz 3: Farelerde intraperitoneal yoldan uygulama ile HD_{50} (ortalama hipnotik doz) ve KD_{50} saptanır.

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

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

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

Faz 7: Bu fazda sıçanlarda oral yoldan minimal letal doz (LD_3) ve antikonvülzan aktivite üzerine uzun süreli kullanımın etkileri araştırılır.

b. Toksikoloji Projesi

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

(a) Bileşik fare ve sıçanlarda oral uygulamadan sonra yeterli absorpsiyon özellikleri göstermelidir.

(b) Fare ve sıçanlarda oral ve intraperitoneal uygulamalardan sonra yeterli koruyucu indekse sahip olmalıdır.

(c) Mevcut antiepileptik ilaçların kimyasal yapıları dışında yeni bir kimyasal

yapıya sahip olmalıdır.

(d) Antikonvülzan etkilerine karşı tolerans gelişmemelidir.

2. Kontrollü Klinik Denemeler

Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programında klinik öncesi bölümünü aşan bir aday molekül, potansiyel olarak insanlarda kullanılmaya hazır hale gelmiştir. İlaç metabolizmasında ve antikonvülzan etkide türe bağlı farklılıkların önem taşıması nedeniyle, herhangi bir ilaç adayı molekülün değeri, klinik olarak da teyit edilmelidir. Antikonvülzan İlaç Geliştirme Programının ikinci bölümünü oluşturan kontrollü klinik denemeler, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA, Food and Drug Administration) düzenlemeleri çerçevesinde 3 fazda gerçekleştirilmektedir. Bu fazlar kısaca aşağıda açıklanmaktadır.

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

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

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

III. TAURİN VE TAURİN TÜREVLERİ ÜZERİNDE YAPILAN ARAŞTIRMALAR

A. Taurin

2-aminoetansülfonik asit kimyasal yapısına sahip olan taurin, amfoterik karakterli bir bileşiktir. GABA, β -alanin ve glisin gibi diğer nöroaktif aminoasitlerle karşılaştırıldığında sudaki çözünürlüğü daha az, asitliği daha yüksek, bazlığı ise daha düşüktür. Taurin'in asitliğinin daha yüksek olmasının nedeni, sayılan diğer aminoasitlerin aksine karboksil grubu yerine sülfonik asit grubu taşıyor olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer nöroaktif aminoasitlerin çoğu peptitlerin yapısına katılıp, protein sentezinde yer alırken, taurin peptit oluşumuna katılmaz ve büyük ölçüde serbest halde bulunur (24).

Memelilerin bir çoğunda, hemen hemen her organda ve dokuda bulunan tek serbest amino asit olan taurin, osmoregülatör aktivite, safra tuzları sentezi, hücresel fonksiyonların devam ettirilmesi ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkiler başta olmak üzere biyolojik açıdan çok farklı aktiviteler göstermekte ve her geçen gün gerek farmakolojik gerekse fizyolojik açıdan önemi artmaktadır. Taurin, halen bebek süt formüllerinin, kedi ve köpek mamalarının, göz ve kulak damlalarının, enerji içeceklerinin ve yaşlanmaya karşı kullanılan preparatların ve antidiyabetik formülasyonların bileşimine girmektedir (24).

Taurin en yüksek konsantrasyonda kalp, beyin dokusu ve retina da bulunur. Kalpteki serbest aminoasit miktarının %60'ını taurin oluşturmaktadır. Buna karşın plazma ve serebrospinal sıvı en düşük konsantrasyonda bulunduğu bölgelerdir (24).

Taurin, eksojen kaynaklardan alınması yanında, çoğunlukla karaciğerde metiyonin'den başlayarak da sentez edilir

Yapılan çalışmalar, taurin'in memeli hücrelerinin büyümesi ve devamlılığının sağlanmasında şart olduğunu göstermektedir. Taurin, fetusun gelişmesinde ve çocukluk döneminde de büyük önem taşır. Eksikliğinde retina dejenerasyonu, kardiyovasküler sistem problemleri, trombositlerin agregasyonunda artış gibi olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Taurin destek tedavisiyle bu olumsuzlukların önlenebildiği de bilinmektedir (24).

Taurin, yaklaşık 30 yıldır terapötik amaçla da kullanılmaktadır. Terapötik amaçla kullanıldığı durumlar arasında epilepsi, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, yaşlılarda nörodejenerasyonun engellenmesi sayılabilir (24).

Taurin, farmakokinetik profili nedeniyle terapötik olarak sınırlı kullanıma sahiptir. Bunun da nedeni, mide-barsak kanalından absorpsiyonunun sınırlı olması, polar karakterinden ötürü santral sinir sistemine basit difüzyonla geçememesi ve aktif transport mekanizmalarının da yetersiz olmasıdır. Ayrıca, metabolik olarak da özellikle ilk geçiş etkisi nedeniyle stabil değildir. Bu nedenle taurin'den terapötik olarak yararlanabilmek için çeşitli ön ilaçlarının ve türevlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (24).

Taurin, beyinde en yüksek miktarda bulunan aminoasittir. Nöron eksitabilitesinin modülasyonu, nöroproteksiyon gibi nörolojik aktivitelerde önemli görevleri bulunmaktadır. Taurin'in bu etkilerinin en azından bir kısmını GABA veya glisin reseptörlerinde agonist aktivite göstererek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (9,

11). Ayrıca kendisine özgü reseptörlerin de bulunabileceği olasılığı bulunmaktadır (24).

Taurin'in en belirgin farmakolojik etkisi, yaklaşık 30 yıldır bilinen antiepileptik etkisidir (24). 2004 yılında gerçekleştirilen bir çalışma, akut tutanak sonrasında, normal bireylere göre hastalarda serebrospinal sıvıda taurin seviyesinin çok düştüğünü göstermektedir (51).

Günümüze kadar, taltrimit ile örneklenebilecek bazı taurin türevleri antiepileptik olarak çalışılmış olmasına karşın bu türevler arasında terapötik uygulama alanı bulan bir türev olmamıştır.

B. Antikonvülzan Olarak Tasarlanan Taurin Türevleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Taurin bileşiğinin kan-beyin engelini sınırlı olarak geçebilmesi, tatminkar olmayan farmakokinetik özellikleri, yüksek hidrofilik karakteri ve bunlara bağlı olarak da yüksek dozda kullanılması gerekliliği ve kısa etki süreli oluşu tedavide kısıtlayıcı özelliklerini oluşturmaktadır. Örneğin, taurin, intraserebroventriküler olarak uygulandığında deney hayvanlarında etkin bir antikonvülzan olmasına karşın, oral ya da intraperitoneal olarak uygulandığında 3g/gün'den daha az dozlarda böyle bir etki göstermemektedir (24). Taurin'in sözü edilen olumsuz özelliklerini ortadan kaldırmak, terapötik olarak yararlı olabilecek yeni bileşiklere ulaşabilmek amacıyla birçok taurin türevi sentezlenerek antikonvülzan aktivite açısından değerlendirilmiştir.

Gupta ve arkadaşları 2005 yılında yayınladıkları, taurin ve analoglarını inceleyen derleme makalelerinde, taurin'in ön ilaçlarının ilk geçiş etkisinden

korunabileceğini ve taurin'in tatminkar olmayan farmakokinetik özelliklerini düzeltebileceğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar, mevcut verileri kullanarak taurin ön ilaçları için genel bir yapı-etki ilişkisi de geliştirmişlerdir (24). Gupta ve arkadaşlarına göre taurin benzeri biyolojik aktivite gösterecek ön ilaçlarda:

- Aktivite açısından iki metilen grubu halinde iki karbon gereklidir.
- Sülfonik asit fonksiyonu, sülfon ve sülfonamit halinde de olmak üzere aktivite açısından şarttır.
- Amino grubu, aktivite açısından şarttır. Ancak lipofilitenin artırılması amacıyla, primer amino grubu sekonder ya da tersiyer hale çevrilebilir.
- Karbon zincirinin dallanması aktiviteyi azaltmaktadır.
- Ön ilaç olarak, amino ya da sülfonik asit grubuna bağlanan sübstituentlerin küçük alkil grubu olması tercih edilmektedir. Aril ya da hacimli alkil grupları aktiviteyi azaltmaktadır.
- Hazırlanacak ön ilacın, membranları aştıktan sonra, hedef yörede taurin'e dönüşmesi hedeflendiğinde, su ile yavaş bir şekilde hidroliz olan taurin'in siklik analogu olan β -sultam yapısı önem taşımaktadır.

Taurin benzeri inhibitör aktiviteye sahip antikonvülzan etkili yeni taurin analoglarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar, büyük ölçüde Oja ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Oja ve arkadaşlarının 1983 yılında gerçekleştirdikleri çalışma, antikonvülzan etkinliklerini daha önce saptadıkları, 2-ftalimidoetansülfonamit türevleri ile ilgilidir (42). Bu çalışmada, nonsüstitüe türev ile birlikte sülfonamit azotu üzerinde metil, dimetil, etil, *n*-propil, izopropil ve *n*-butil sübstituentlerini taşıyan bir grup 2-ftalimidoetansülfonamit bileşiği sentez edilmiştir.

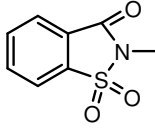
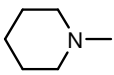
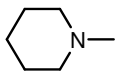
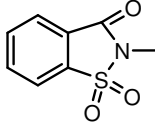
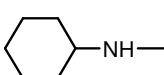
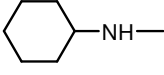
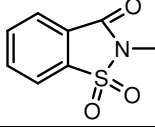
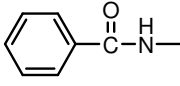
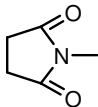
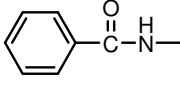
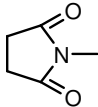
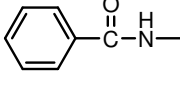
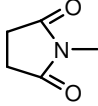
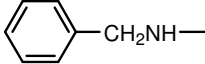
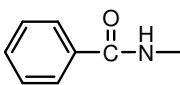
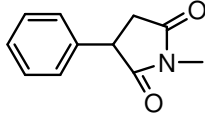
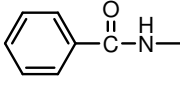
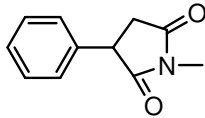
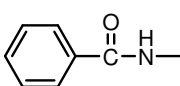
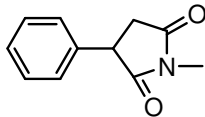
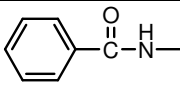
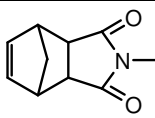
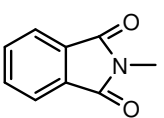
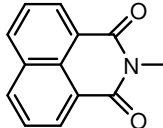
Bileşiklerin antikonvülzan aktiviteleri, MES ve Met testleri ile değerlendirilmiş, nörotoksisiteleri rotarod metoduyla tayin edilmiştir. Çalışmada sentez edilen bileşiklerin her iki aktivite testinde de belirgin bir antikonvülzan aktivite gösterdiği, *N*-butil türevi dışında kalan bileşiklerin hemen hemen eşit aktivite taşıdığı saptanmıştır. Çalışılan bileşiklerin ED₅₀ değerlerinin MES testinde daha küçük olduğu da tespit edilmiştir (42). Araştırmacılar, makalelerine dahil etmedikleri ancak antikonvülzan aktivite açısından çalıştıkları *N*-benzil-2-ftalimidoetansülfonamit, 3-ftalamidopropansülfonamit ve 2-(3-nitroftalimido)etansülfonamit bileşiklerini de dikkate alarak, 2-ftalimidoetansülfonamit türevleri üzerinde genel bir yapı-etki ilişkisi de geliştirmişlerdir. Geliştirilen genel yapı-etki ilişkisine göre, taurin yapısındaki iki karbonun aktivite açısından şart olduğu, üç karbon iskeletinin hemen hemen aktiviteyi ortadan kaldırdığı görülmektedir. Ftalimit yapısına nitro grubunun girişi aktiviteyi tamamen ortadan kaldırmaktadır. Sülfonamit fonksiyonunda ancak küçük alkil gruplarının aktivite gösterdiği, daha hacimli grupların (örneğin benzil) ise azalttığı görülmektedir (42).

Oja ve arkadaşları, 1984 yılında ikinci bir araştırma makalesi yayınlamışlardır (2). Araştırmacılar bu çalışmalarında, taurinamit yapısı (aminoetansülfonamit) üzerinde her iki azot atomuna farklı sübstütentler yerleştirmişlerdir (Tablo5). Bileşiklerin antikonvülzan aktiviteleri MES testine karşı tayin edilmiştir. En etkili bileşikler, ED₅₀ değerleri 100 mg/kg'ın altında olan II, IVc, IVe, IVg ve V no lu bileşiklerdir. Araştırmacılar, bu çalışmalarında genel bir yapı-etki ilişkisi önermemişlerdir (2).

Oja ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri bu çalışmalar sonucunda seçilen *N*-izopropil-2-ftalimidoetansülfonamit bileşiği daha ileri incelemelere alınarak, taltrimit

jenerik adıyla adlandırılmıştır. Gerçekleştirilen çalışmalarda taltrimit'in taurin uptake'ni inhibe ettiği saptanmıştır (24). Taltrimit'in, deneysel hayvan modellerinde saptanan antikonvülzan etkinliği, insan çalışmalarında doğrulanamamış ve taltrimit ilaç olarak değer kazanmamıştır (33).

Scriba ve arkadaşları 2001 yılında santral sinir sistemi inhibitör amino asitlerinin *N,N*-ftaloil türevleri üzerinde bir araştırma makalesi yayınlamışlardır. Araştırmacılar, ftaloilglisinamit ve ftaloil- β -alaninamit türevleriyle birlikte, taurin türevi olarak Oja ve arkadaşları tarafından daha önce sentezi yapılan 2-ftalimidoetansülfonamit bileşiği ile *N*-etil, *N*-izopropil (taltrimit) ve *N*-benzil türevlerini de çalışmışlardır. Bu çalışmada 2-ftalimidoetansülfonamit türevleri ile ulaşılan sonuçlar, Oja ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçları teyit etmektedir (63).

$R_1CH_2CH_2SO_2R_2$					
Bileşik	R_1	R_2	Bileşik	R_1	R_2
I	$-NH_2$	$-NH_2 HCl$	VIa		$-NH_2$
II		HCl 	VIb		$-N-CH_3$
III			VIc		$-N-(CH_2)_3CH_3$
IVa		$-NH_2$	VIIa		$-NH_2$
IVb		$-N-CH_3$	VIIb		$-N-CH(CH_3)_2$
IVc		$-N-CH_2CH_3$	VIIc		
IVd		$-N-(CH_3)_2$	VIIIa		$-NH_2$
IVe		$-N-CH(CH_3)_2$	VIIIb		$-N-CH(CH_3)_2$
IVf		$-N-(CH_2)_3CH_3$	VIIIc		$-NH-C(CH_3)_3$
IVg		$-N-C(CH_3)_3$	Xb		$-N-CH(CH_3)_2$
V		$-N-CH_3$	IX		$-NH_2$

Tablo 5. Antikonvülzan Olarak Tasarlanıp Sentezi Gerçekleştirilen Taurin Türevleri

DENEYSEL BÖLÜM

I. SENTEZLER VE SPEKTRAL BULGULAR

A. MATERYAL

Sentez çalışmalarında kullanılan ftalik anhidrit, taurin, anhidr potasyum asetat, anilin, 4-anisidin, 4-toluidin, 2,6-dimetilanilin, sodyum sülfat Merck firmasından; fosfor pentaklorür, 3-anisidin, 2-anisidin, 2-toluidin, 3-toluidin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin, 2-kloroanilin, 4-kloroanilin, 2-etilanilin Fluka firmasından; 2-isopropilanilin Aldrich firmasından; piridin Carlo Erba firmasından temin edildi. Çalışmalar sırasında kullanılan çözücülerin hepsi analitik saflıkta olup Merck firmasına aittir. IR analizler için kullanılan potasyum bromür ve UV analizleri için kullanılan metanol Merck firmasından, NMR spektrumları için kullanılan D₆-dimetil sülfoksit ve D₁-kloroform Merck firmasından sağlandı.

B. YÖNTEMLER

1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İnce tabaka kromatografisi için silika jel 60 F₂₅₄ (Merck Art 5715) ile kaplı 0.25 mm kalınlıktaki hazır kromatografi plakları kullanıldı. Çalışmalar oda sıcaklığında yapıldı ve sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından faydandırıldı. Ara ürün ve sonuç ürünlerin İ.T.K. analizlerinde kullanılan çözücü sistemleri Tablo 6 belirtilmiştir.

Bileşik	Çözücü sistemi
Ftalimidoetansulfonik asit potasyum tuzu	Etilasetat:kloroform:metanol:amonyak (2:1:2)
Ftalimidoetansulfonil klorür	Benzen:kloroform:metanol (1:1:1)
N-fenilftalimidoetansülfonamit	Benzen:kloroform:metanol:amonyak (3:3:0.5)

Tablo 6. İ.T.K. Analizlerinde Kullanılan Çözücü Sistemleri

2. Spektral Analizler

IR spektrumları, potasyum bromür pelletleri halinde Jasco FT/IR-400 spektrofotometresinde kaydedildi.

NMR spektrumları, Varian AS 400Mercury Plus NMR cihazında alındı

APCI-MS (Atmospheric Pressure Chemical Ionization-Mass) analizleri Agilent 1100 MSD cihazında gerçekleştirildi.

UV spektrumları Shimadzu 160-A spektrofotometresinde alındı.

3. Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri, Buchi 510 marka erime derecesi tayini cihazında tespit edildi. Erime dereceleri düzeltilmeden verilmiştir.

4. Elementel Analizler

Sentez çalışmalarımızdaki sonuç ürünlerimizin elementel analizlerinde LECO CHNS 932 Elementel Analiz cihazı kullanıldı.

C. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

1. Ftalimidoetansülfonik asit Potasyum Tuzu

1.36 mol aminoetansülfonik asit (taurin), 1.45 mol potasyum asetatın 475 ml asetik asitteki çözeltisine ilave edildi. Oluşan süspansiyon 10 dakika süreyle geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 1.45 mol ftalik anhidrit kaynamakta olan karışıma bir defada ilave edildi. İki buçuk saat süresince kaynatılan reaksiyon ortamı, önce berrak çözelti haline geldi daha sonra beyaz renkli ürünün tamamıyla çökmesi sonucunda reaksiyon sonlandırıldı. Buz banyosunda karıştırılarak soğutuldu ve oluşan beyaz çökelek vakum altında süzüldü. Çökelek süzildükten sonra sırasıyla

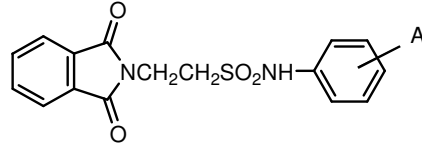
asetik asit ve etanol ile yıkandıktan sonra kurutuldu ve su ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2. Ftalimidoetansülfonil klorür

0.015 mol 2-ftalimidoetansülfonik asit potasyum tuzunun 22 ml benzendeki süspansiyonu hazırlandı. Benzenin 4 ml si alçak basınç altında rotovaporda uzaklaştırıldı. Karışıma, 0.0132 mol fosfor pentaklorür ilave edilip 1 saat, 80°C'yi aşmayan sıcaklıkta karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamına tekrar 0.0132 mol fosfor pentaklorür eklenerek, tepkime 1.5 saat daha devam ettirildi. Benzen ve oluşan fosfor oksiklorür ılık su banyosunda vakum distilasyonu ile uzaklaştırıldı. Oluşan katı ham ürün, soğuk su ile yıkanarak vakum altında süzüldü. 2-ftalimidoetansülfonil klorür diklorometan:etanol karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (E. D. 152°C).

3. N-Fenil-2-ftalimidoetansülfonamit Türevleri (1-15 No lu Bileşikler)

Buzda soğutulan 0.01 mol ftalimidoetansülfonil klorür üzerine, 0.1 mol piridin içinde süspanse hale getirilmiş 0.01 mol anilin ya da sübstitüe anilin ilave edildi. Reaksiyon ortamı, ilave sırasında ve sonraki 30 dakika buz banyosunda, daha sonra da 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun tamamlandığı İ.T.K. ile saptandıktan sonra, reaksiyon ortamına %12.5 luk soğuk HCl çözeltisi ilave edildi. Asit ilavesiyle çöken ürün vakum altında süzüldü, su ile yıkandıktan sonra kurutularak asetik asit:su (1:1) karışımından kristallendirildi. Reaksiyon verimleri, erime dereceleri Tablo 7 de verilmiştir.



Bileşik No	A	% Verim	Erime Derecesi (°C)
1	H	60	136-138
2	<i>o</i> -OCH ₃	19	154
3	<i>m</i> -OCH ₃	25	118
4	<i>p</i> -OCH ₃	12	142
5	<i>o</i> -CH ₃	43	174
6	<i>m</i> -CH ₃	15	122
7	<i>p</i> -CH ₃	21	165
8	<i>m</i> -NO ₂	25	222
9	<i>p</i> -NO ₂	32	208
10	<i>o</i> -Cl	20	162
11	<i>m</i> -Cl	31	128
12	<i>p</i> -Cl	53	150
13	<i>o</i> -CH(CH ₃) ₂	13	144
14	2,6-(CH ₃) ₂	18	189
15	<i>o</i> -C ₂ H ₅	18	128

Tablo 7. *N*-Fenil-2-Ftalimidoetansülfonamit Türevlerinin

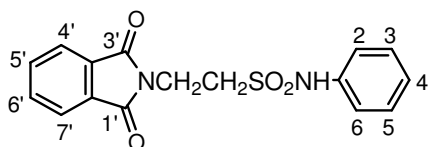
% Verim ve Erime Dereceleri

4. *N*-İzopropil-2-ftalimidoetansülfonamit (Taltrimit)

10 mmol ftalimidometansülfonil klorür 20 ml diklorometan'da çözündürölüp 60 mmol isopropilaminin 20 ml diklorometandaki çözeltisine 0°C de damla damla ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, 2M soğuk HCl çözeltisine dökölüp diklorometan ile ekstre edildi. Diklorometan çözeltisi sodyum sülfat ile kurutuldu ve alçak basınç altında diklorometan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün asetik asit'ten kristallendirildi. [Verim %15], [E. D. 134°C]

D. SPEKTRAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. 1 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 295 (3.56), 220 (4.75), 205 (4.53) nm.

IR (Spektrum No 1)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3248 (N-H gerilme), 1768, 1699 (C=O gerilme), 1362 (SO₂ asimetric gerilme), 1142 (SO₂ simetric gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 2)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.86 (2H, *dd*, *J* 2.7, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.73 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.25-7.33 (4H, *m*, H-2, H-3, H-5, H-6), 7.15-7.17 (1H, *m*, H-4), 7.07 (*brs*, NH), 4.08 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, α -CH₂), 3.45 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, β -CH₂) ppm.

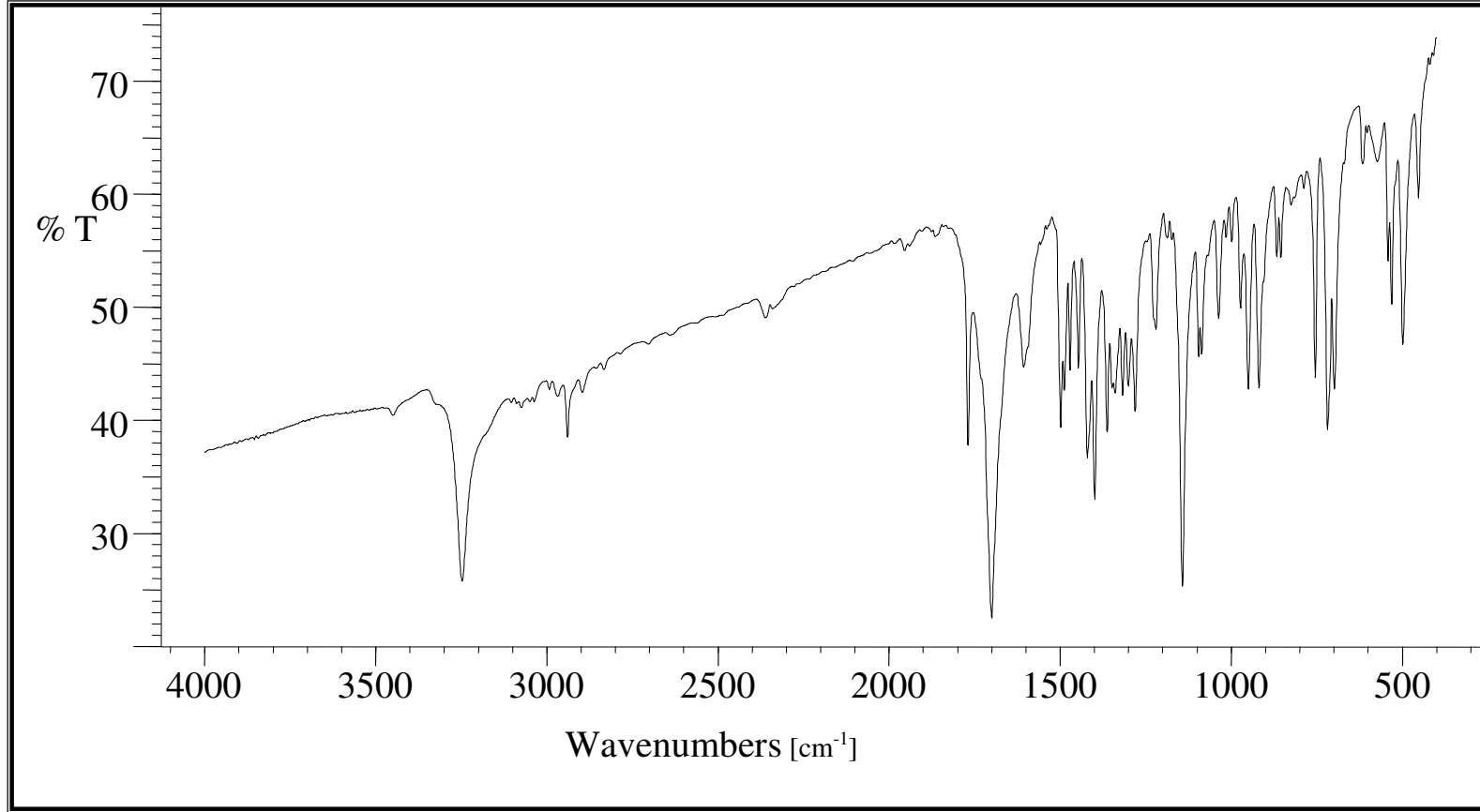
APCI-MS (Spektrum No 3)

m/z (% bağıl bolluk)

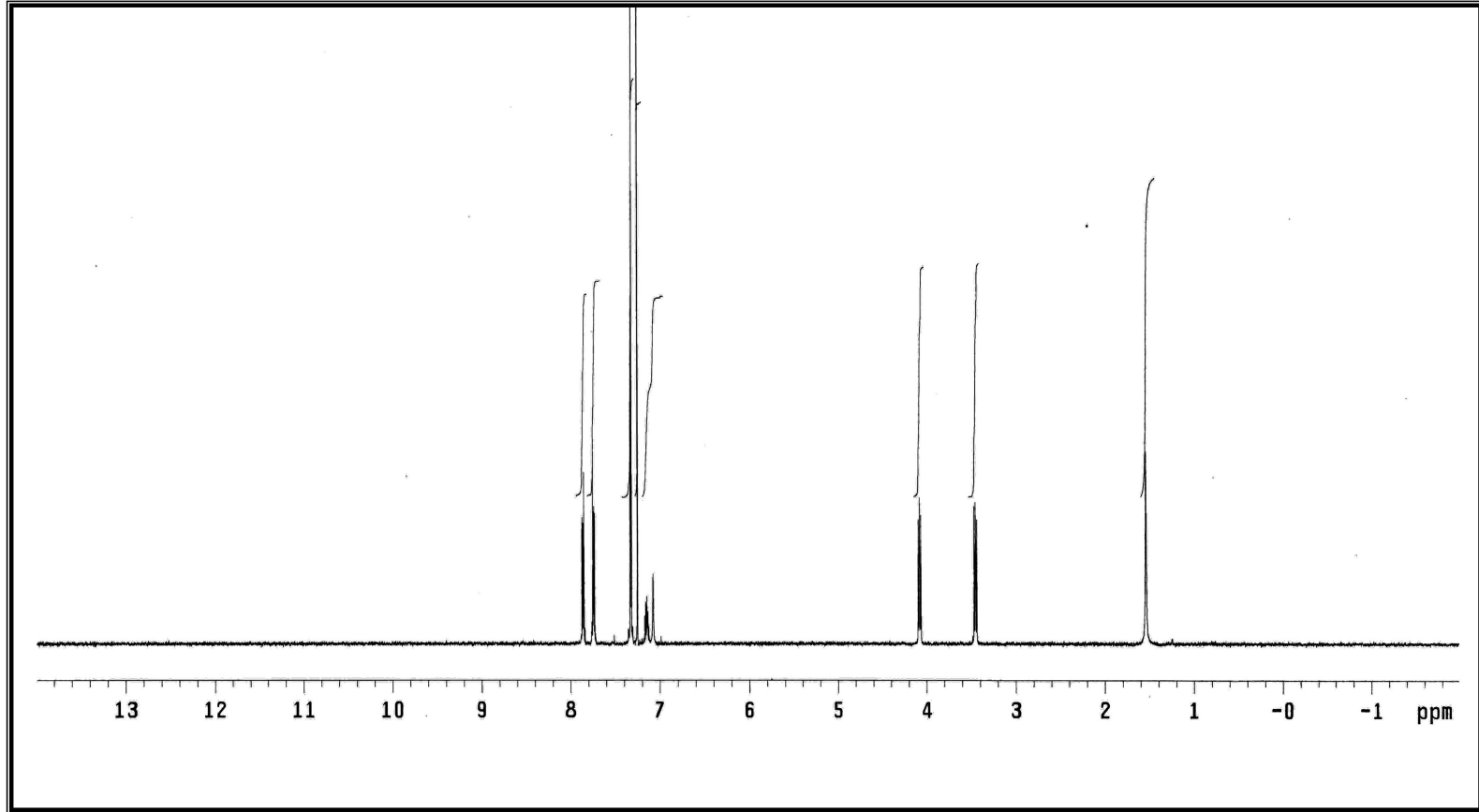
331 (1, M+1), 270 (5), 251 (3), 250 (19), 239 (3), 238 (28), 176 (1), 175 (11), 174 (100), 160 (1), 148 (2), 147 (10), 131 (1), 130 (6), 94 (1).

Elementel analiz (%)

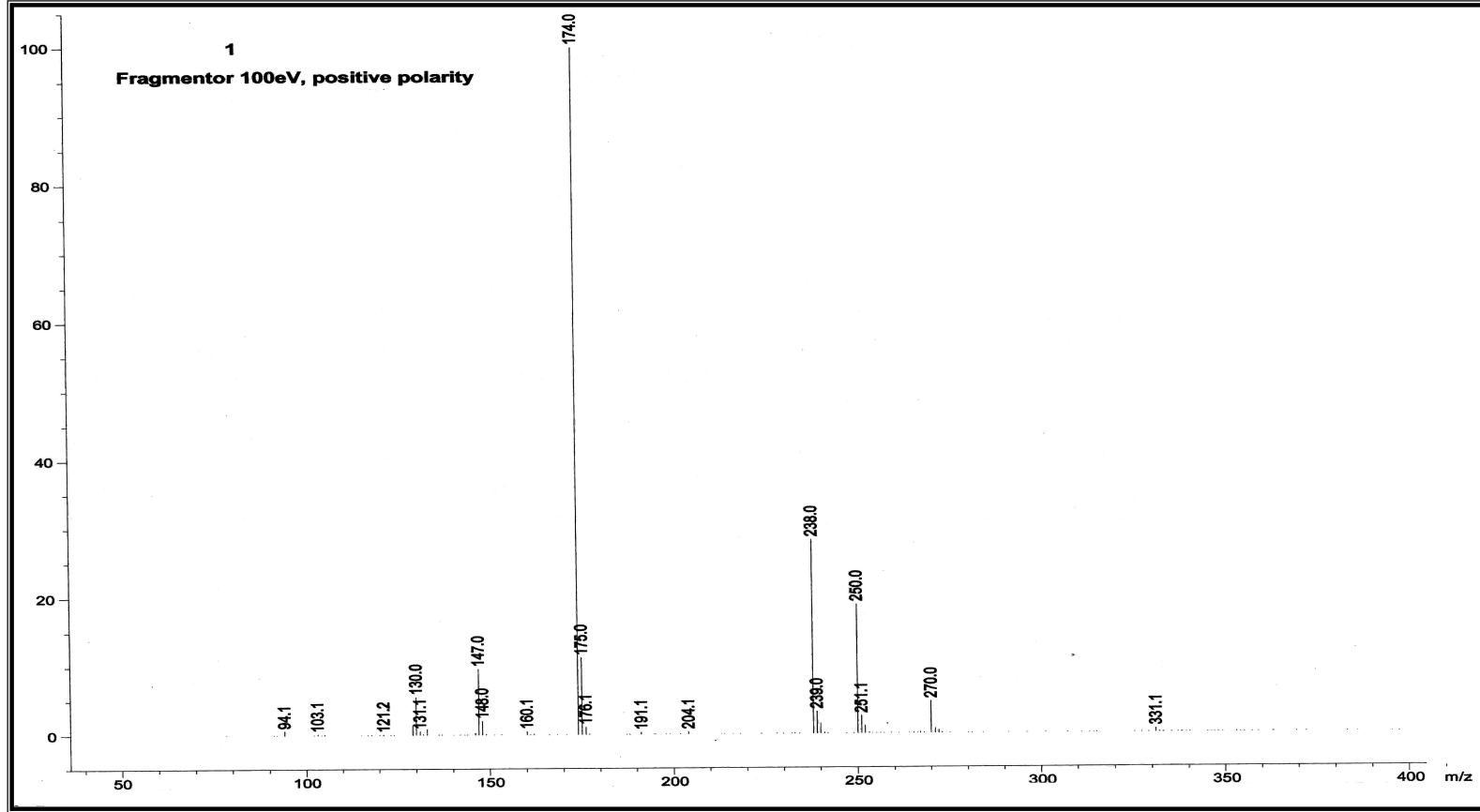
$C_{16}H_{14}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	58.17	4.27	8.48	9.71
Bulunan	58.82	3.32	8.58	9.36



Spektrum No 1. 1 No lu Bileşğin IR Spektrumu

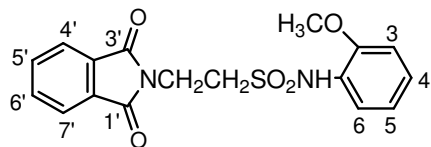


Spektrum No 2. 1 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 3. 1 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

2. 2 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(2-metoksifenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 282 (3.69), 220 (4.67), 206 (4.62) nm.

IR (Spektrum No 4)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3265 (N-H gerilme), 1771, 1716 (C=O gerilme), 1370 (SO₂ asimetric gerilme), 1147 (SO₂ simetric gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 5)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.84 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.72 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.53 (1H, *dd*, *J* 1.6, 7.8 Hz, H-3*), 7.16 (*brs*, NH), 7.12 (1H, *td*, *J* 1.6, 7.8 Hz, H-4**), 6.94 (1H, *t*, *J* 7.8 Hz, H-5**), 6.89 (1H, *d*, *J* 8.1 Hz, H-6*), 4.14 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, α -CH₂), 3.91 (3H, *s*, OCH₃), 3.41 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, β -CH₂), ppm.

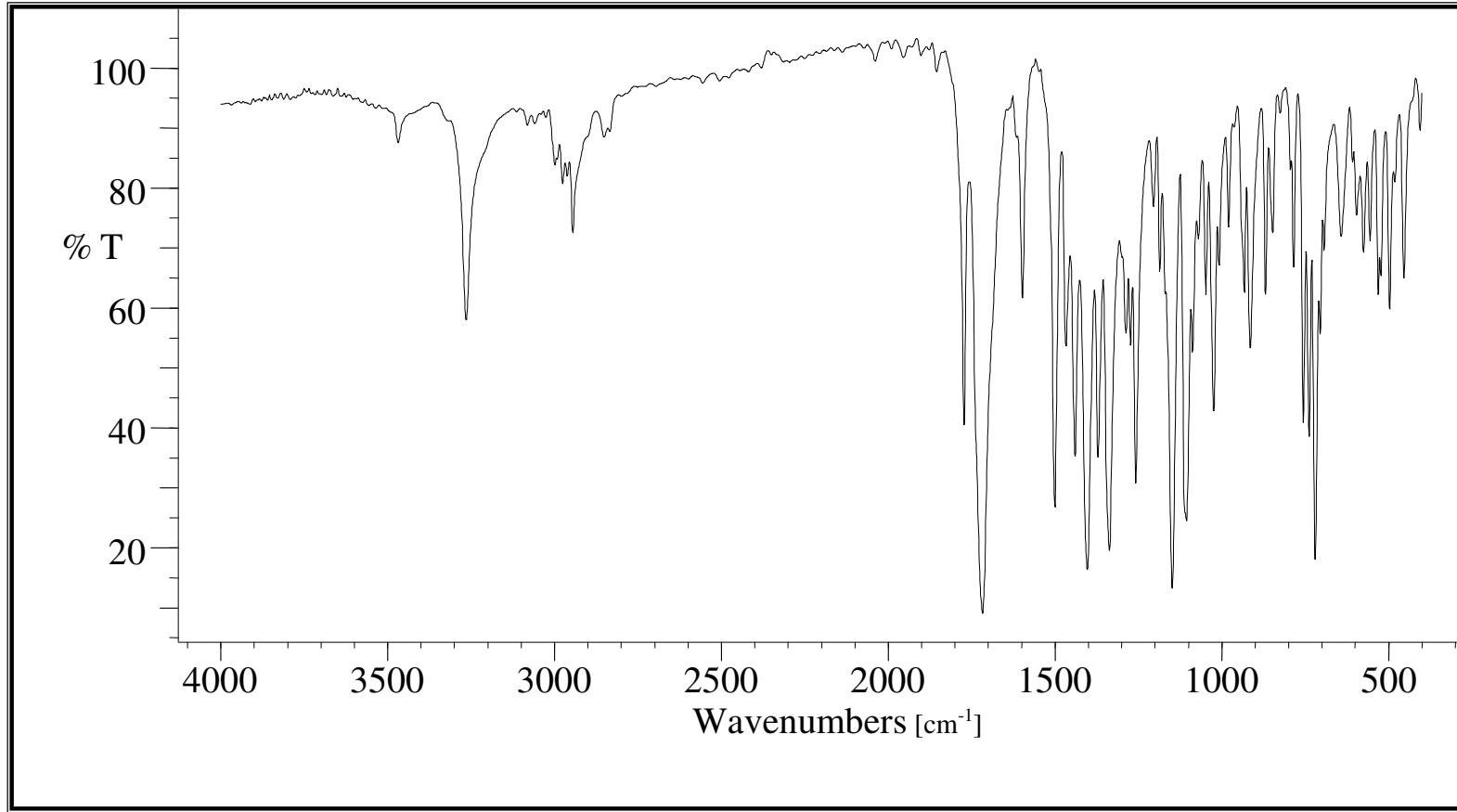
APCI-MS (Spektrum No 6)

m/z (% bağıl bolluk)

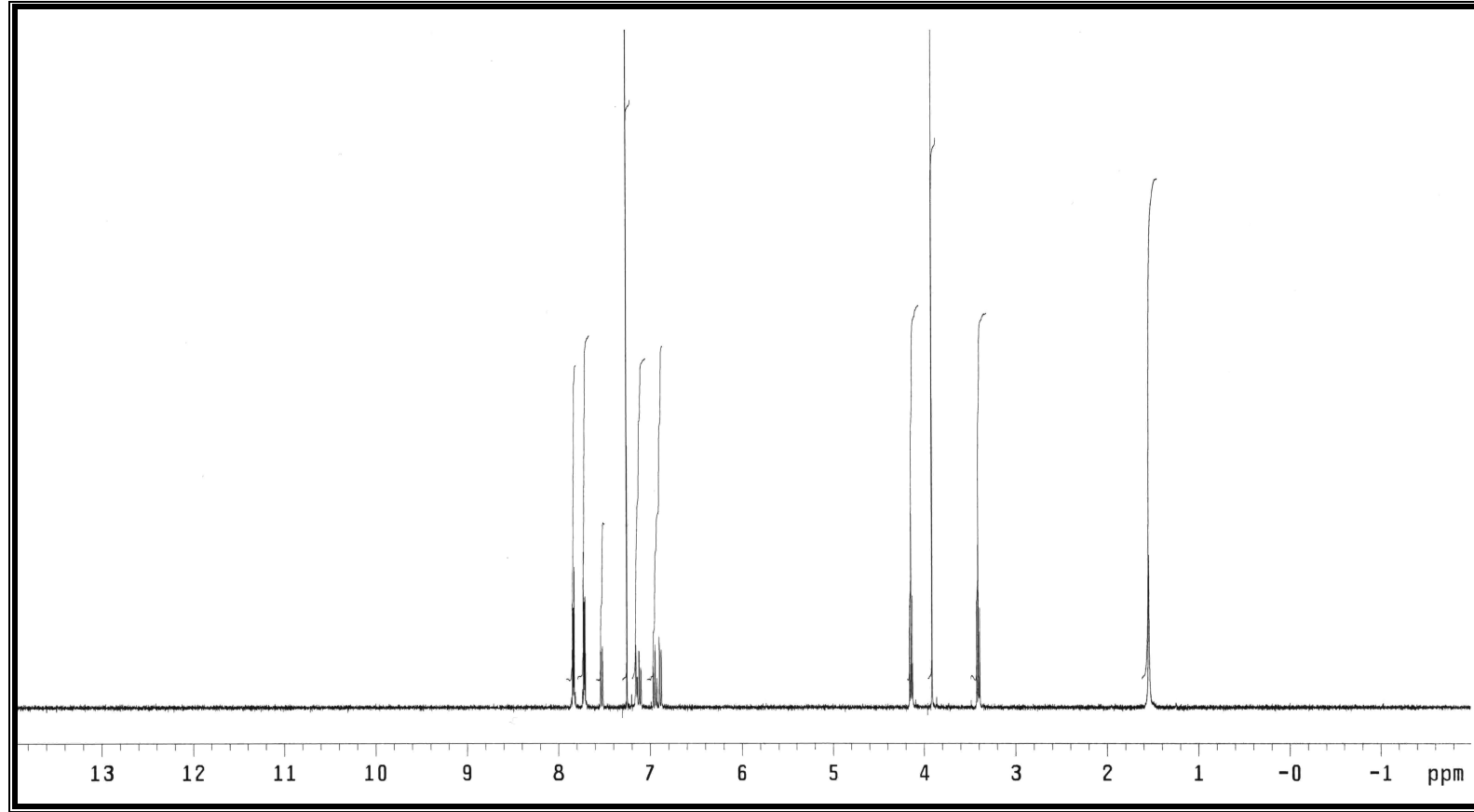
362 (2, M+2), 361 (10, M+1), 298 (6), 297 (33), 270 (3), 251 (5), 250 (33), 239 (7),
 238 (53), 222 (2), 221 (10), 207 (10), 205 (3), 175 (11), 174 (100), 147 (5), 130 (1),
 124 (6), 123 (17), 108 (6).

Elementel analiz (%)

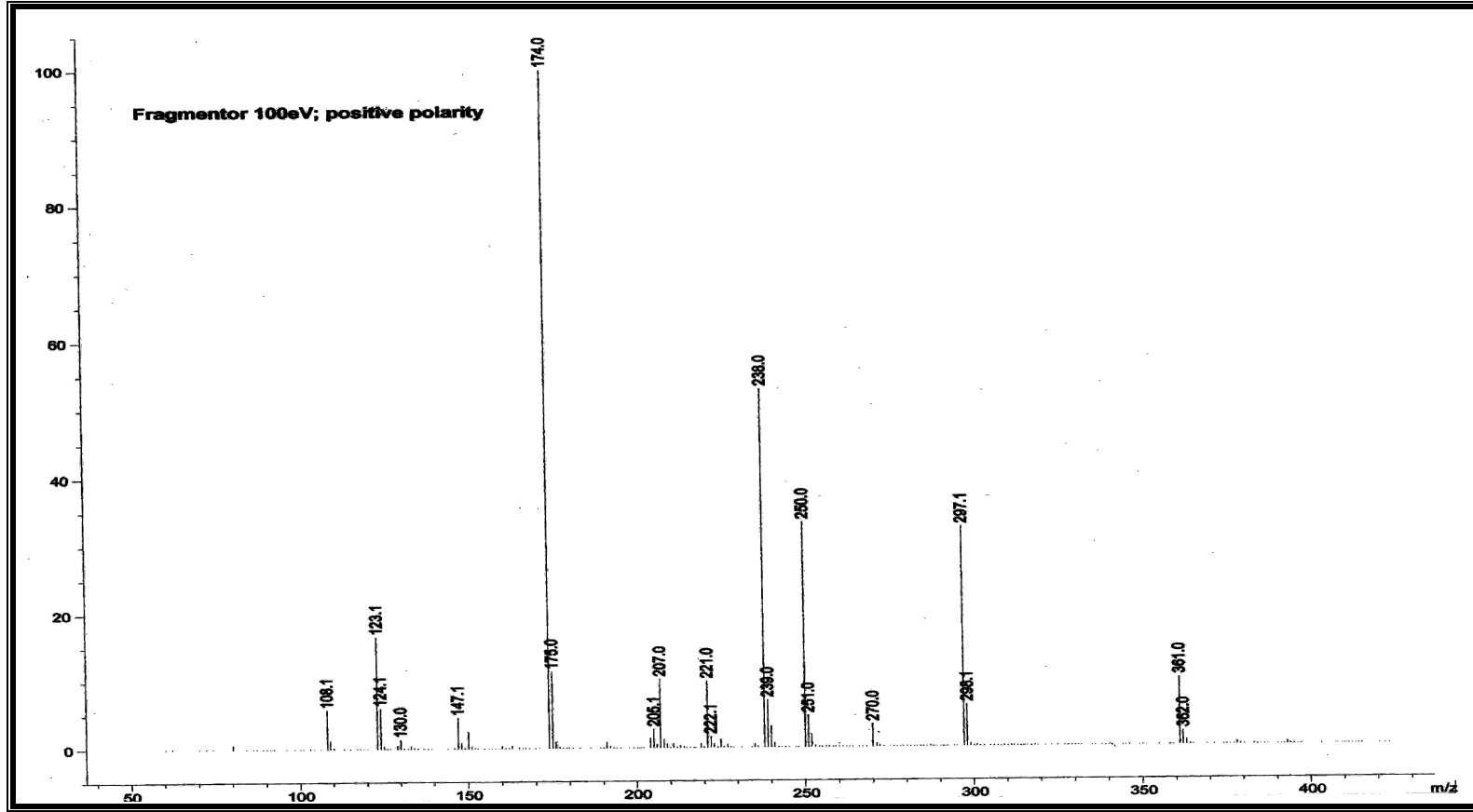
$C_{17}H_{16}N_2O_5S$	C	H	N	S
Hesaplanan	56.66	4.47	7.77	8.90
Bulunan	57.19	4.27	7.88	8.33



Spektrum No 4. 2 No lu Bileşğin IR Spektrumu

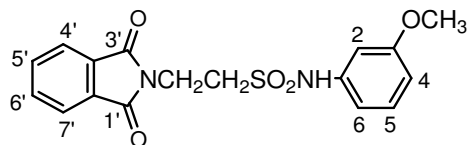


Spektrum No 5. 2 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 6. 2 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

3. 3 No lu Bileşğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(3-metoksifenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 284 (3.68), 220 (4.69), 208 (4.73) nm.

IR (Spektrum No 7)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3244 (N-H gerilme), 1770, 1700 (C=O gerilme), 1362 (SO₂ asimetric gerilme), 1143 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 8)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.86 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.74 (2H, *dd*, *J* 2.7, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.21 (1H, *t*, *J* 8.2 Hz, H-5), 7.07 (*brs*, NH), 6.89-6.87 (2H, *m*, H-2*, H-4), 6.68 (1H, *dd*, *J* 1.7, 8.2 Hz, H-6*), 4.08 (2H, *t*, *J* 5.85 Hz, α -CH₂), 3.47 (2H, *t*, *J* 5.85 Hz, β -CH₂), 3.79 (3H, *s*, OCH₃) ppm.

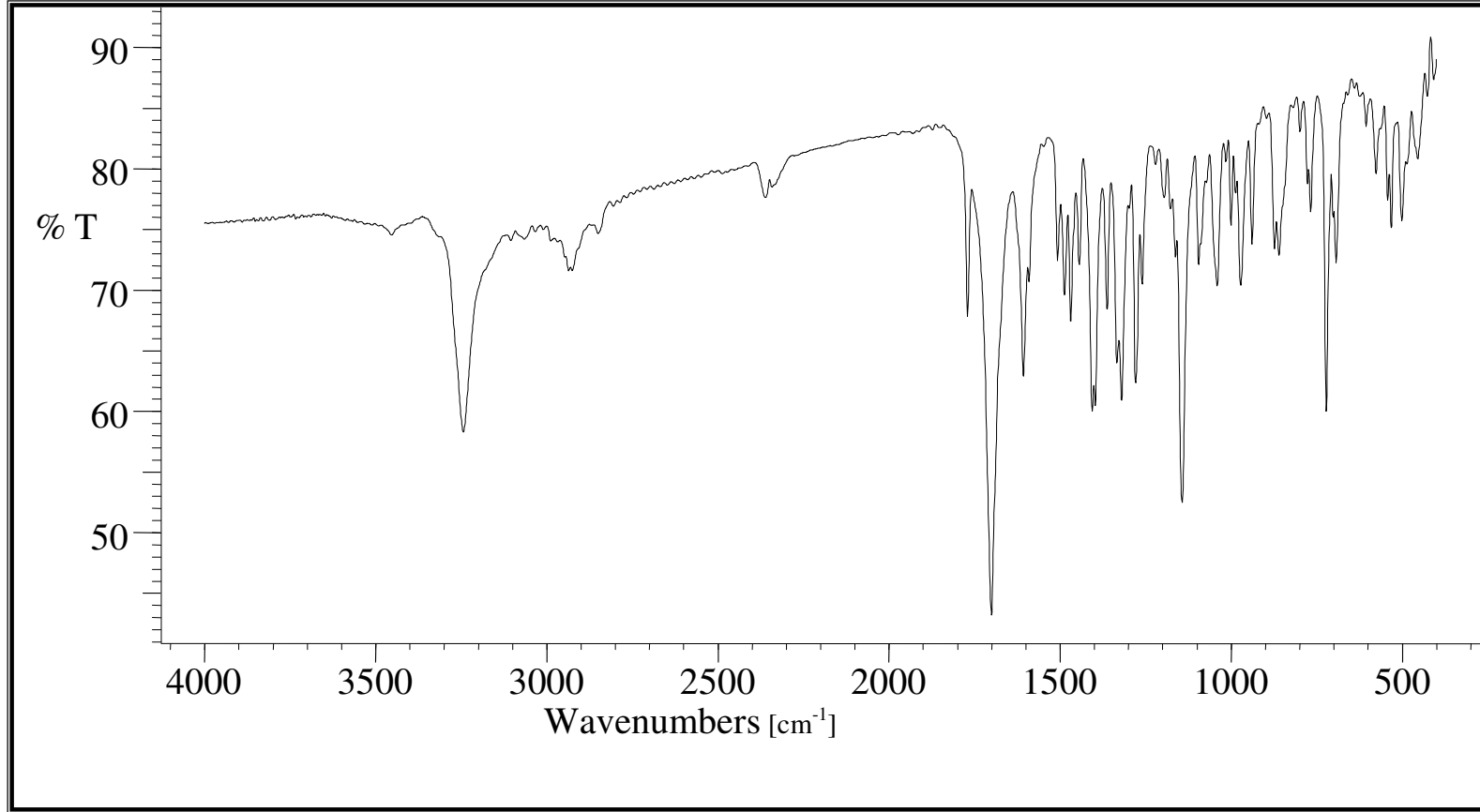
APCI-MS (Spektrum No 9)

m/z (% bağıl bolluk)

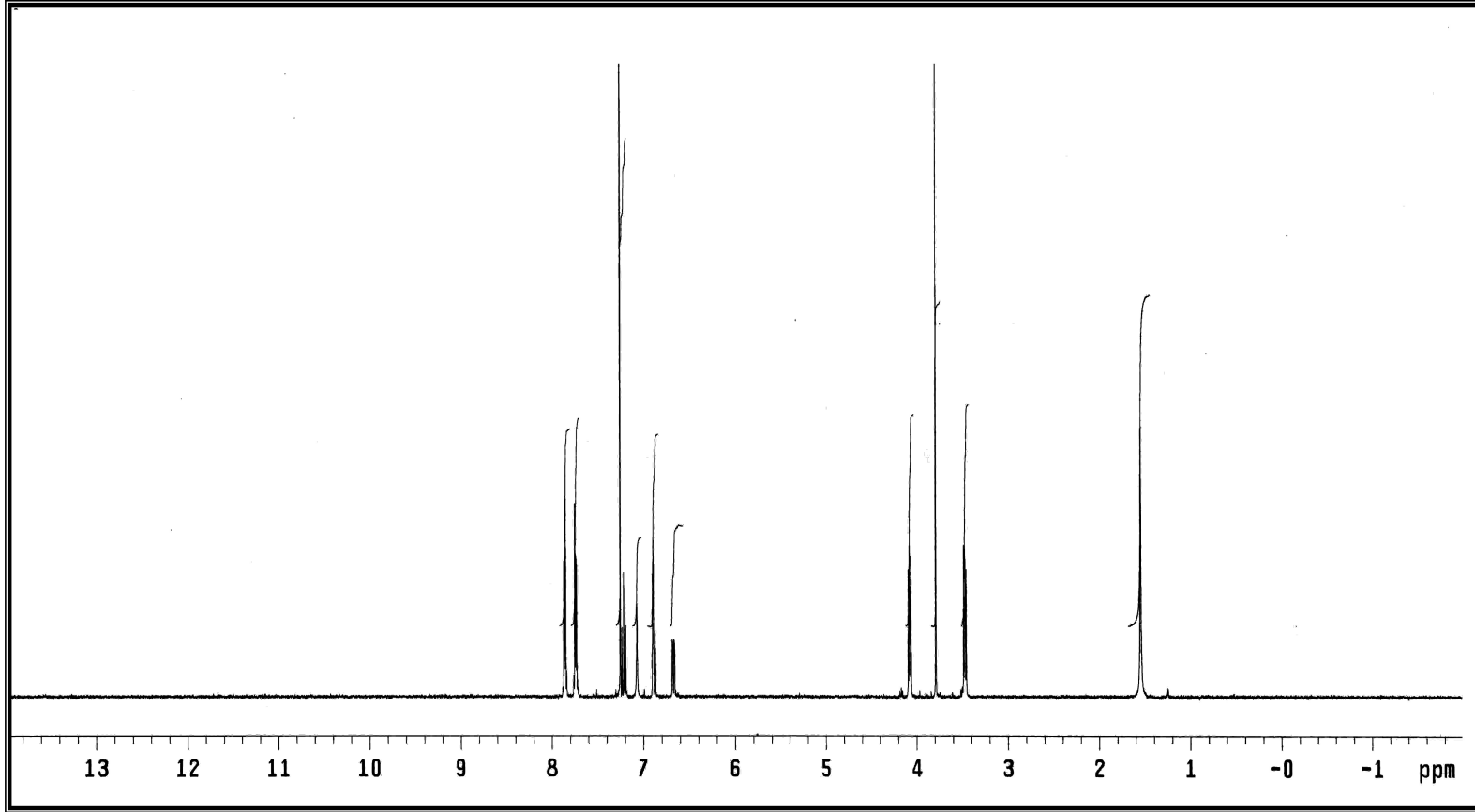
361 (6, M+1), 297 (33), 270 (5), 251 (2), 250 (14), 239 (7), 238 (39), 175 (11), 174 (100), 148 (2), 147 (5), 130 (1), 123 (17).

Elementel analiz (%)

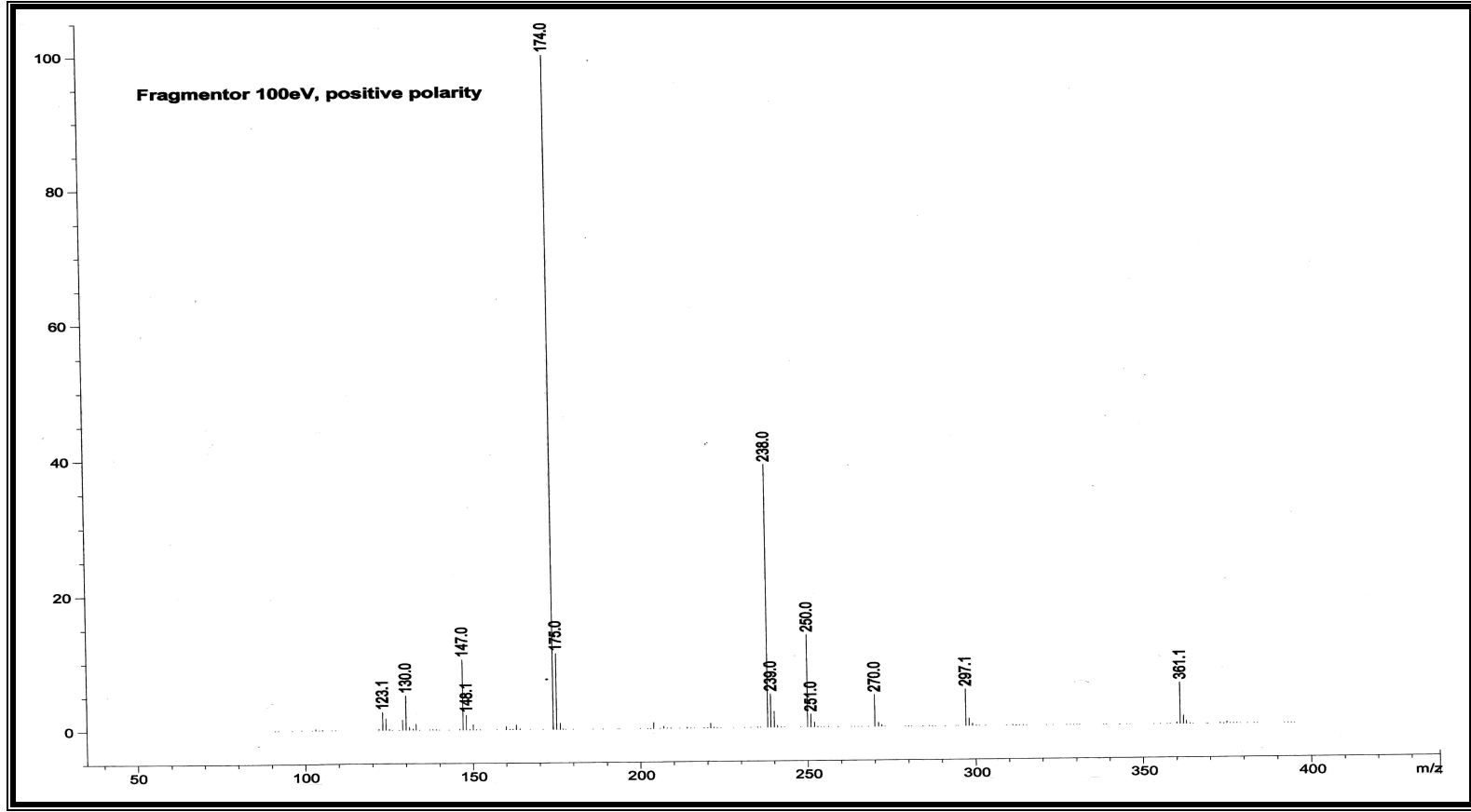
$C_{17}H_{16}N_2O_5S$	C	H	N	S
Hesaplanan	56.66	4.47	7.77	8.90
Bulunan	57.20	4.06	7.88	8.36



Spektrum No 7. 3 No lu Bileşigin IR Spektrumu

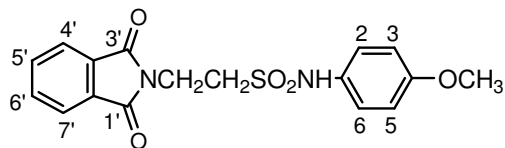


Spektrum No 8. 3 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 9. 3 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

4. 4 No lu Bileşğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(4-metoksifenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 288 (3.61), 220 (4.64), 203 (4.46) nm.

IR (Spektrum No 10)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3252 (N-H gerilme), 1776, 1718 (C=O gerilme), 1359 (SO₂ asimetric gerilme), 1146 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 11)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.87 (2H, *dd*, *J* 2.7, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.74 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.29 (2H, *d*, *J* 9 Hz, H-3*, H-5*), 6.87 (2H, *d*, *J* 9 Hz, H-2*, H-6*), 6.85 (*brs*, NH), 4.11 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, α -CH₂), 3.79 (3H, *s*, OCH₃), 3.39 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, β -CH₂) ppm.

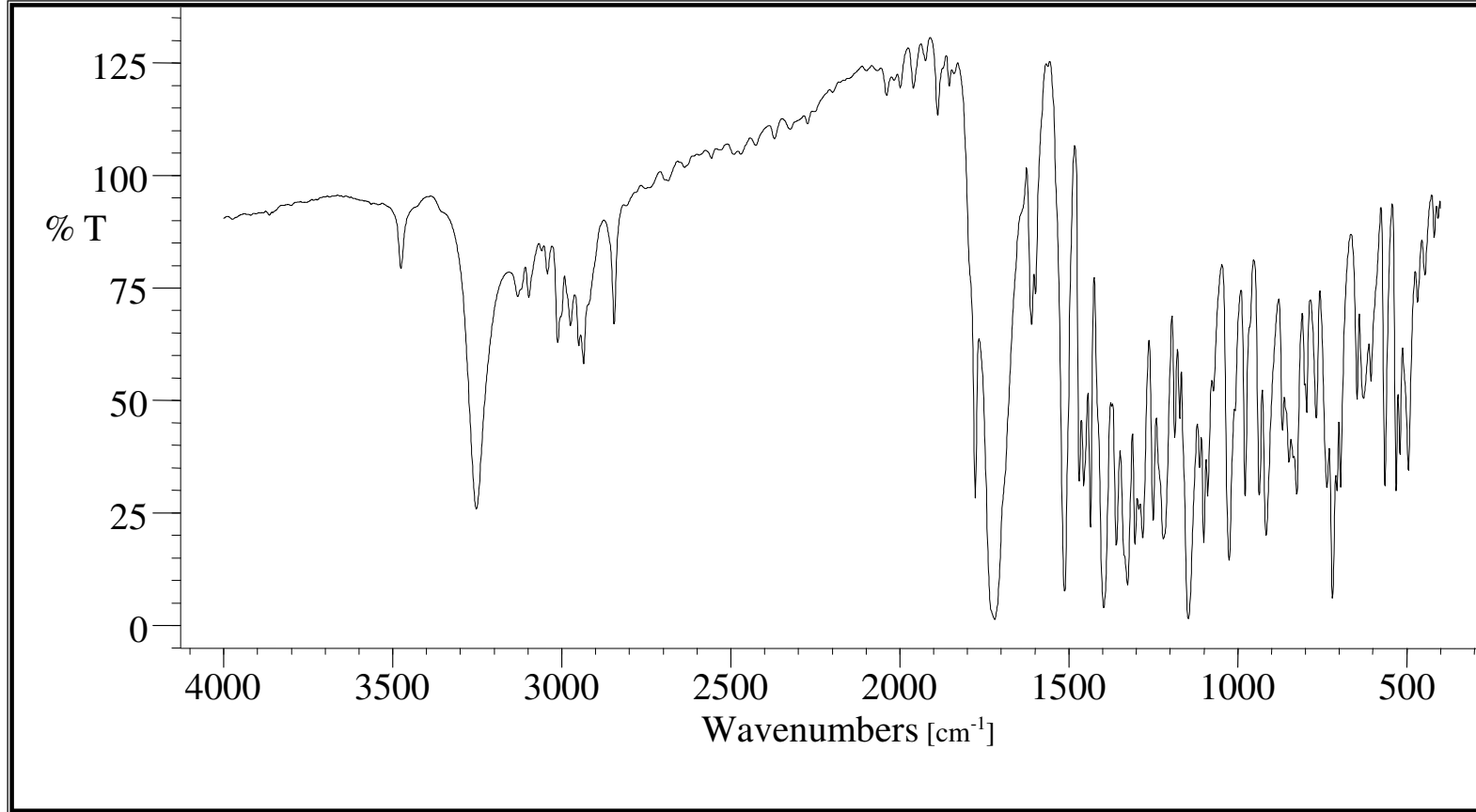
APCI-MS (Spektrum No 12)

m/z (% bağıl bolluk)

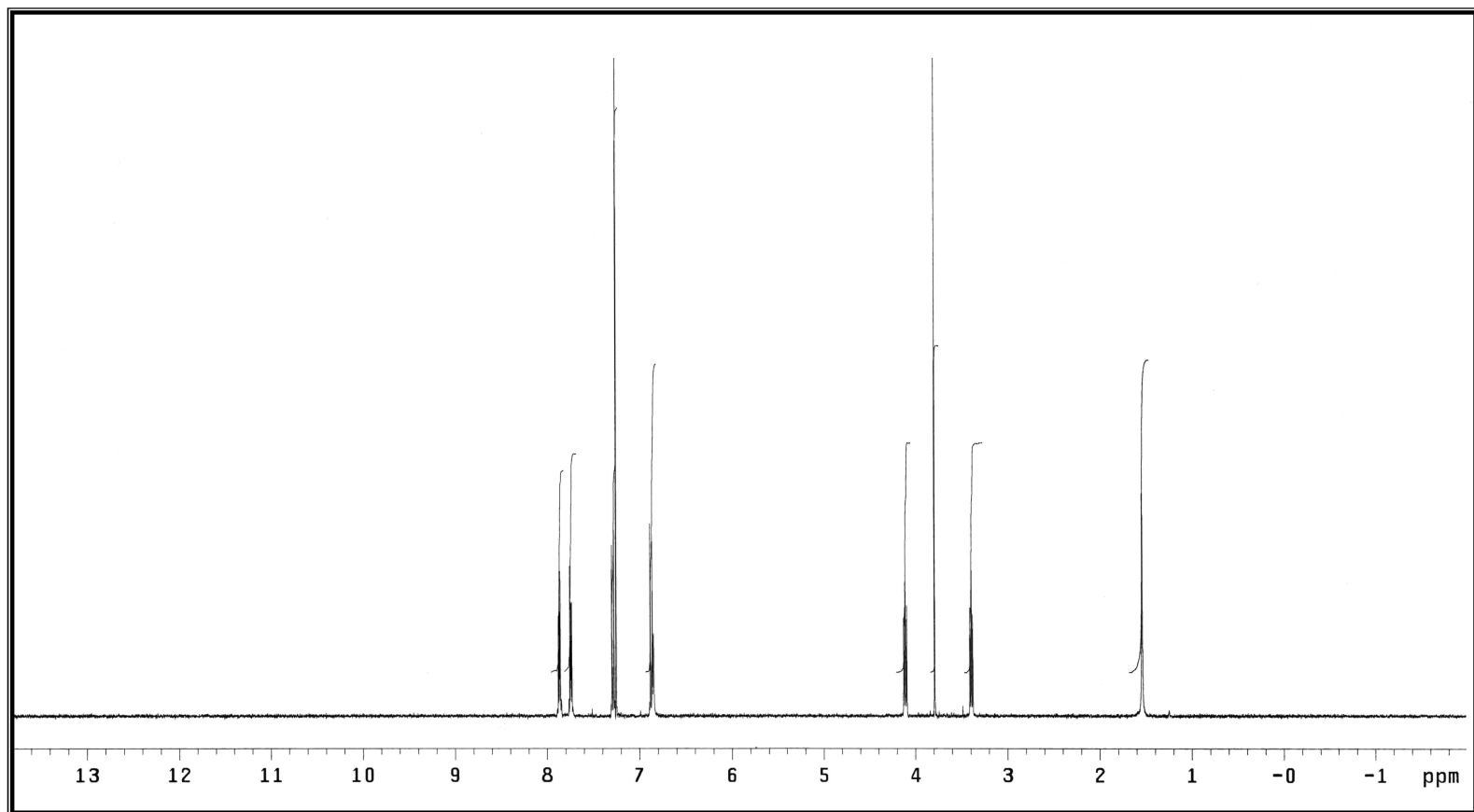
362 (6, M+2), 361 (31, M+1), 299 (3), 298 (19), 297 (100), 270 (2), 239 (1), 238 (8), 175 (4), 174 (31), 163 (1), 150 (6), 124 (4), 123 (35), 108 (4).

Elementel analiz (%)

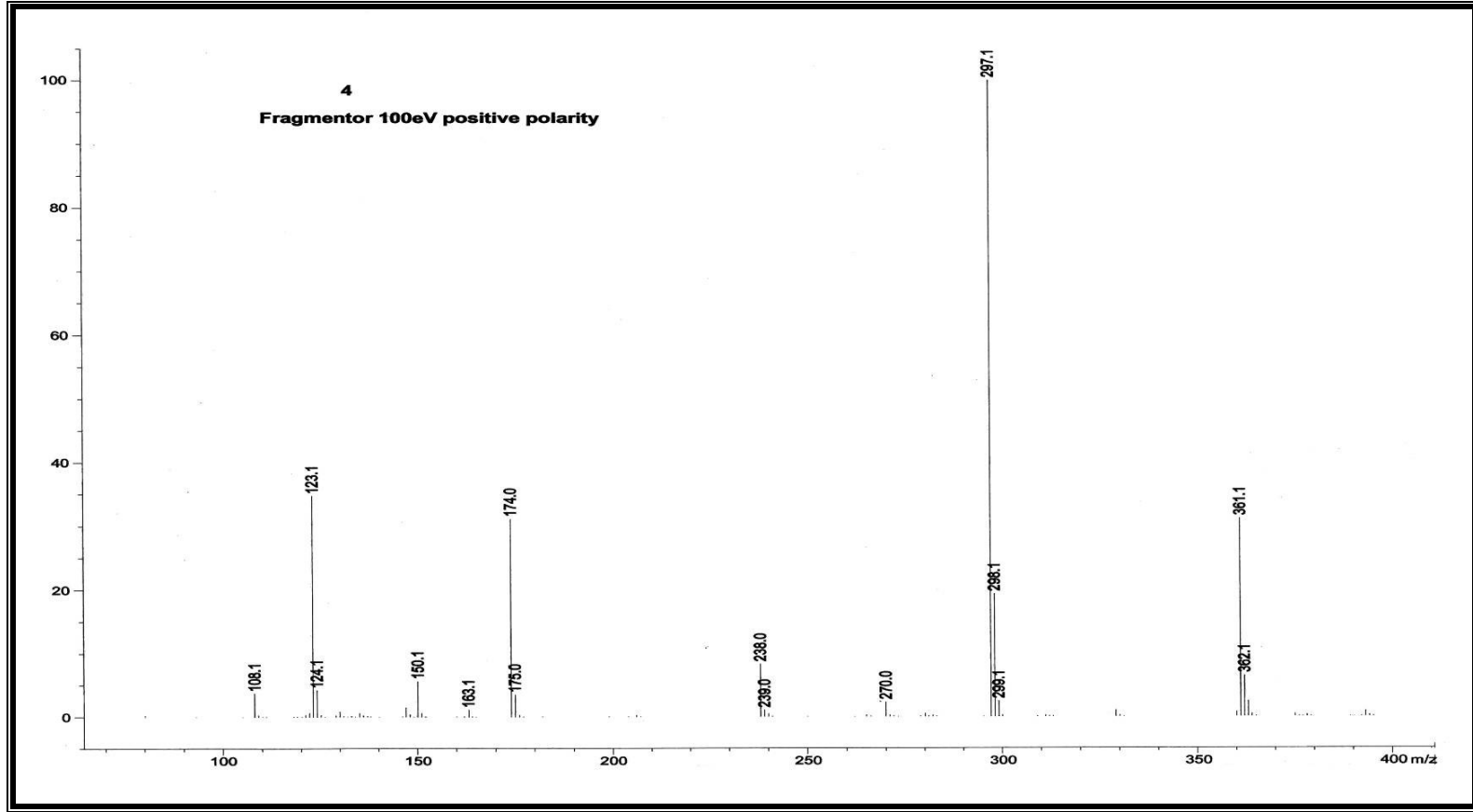
$C_{17}H_{16}N_2O_5S$	C	H	N	S
Hesaplanan	56.66	4.47	7.77	8.90
Bulunan	56.88	4.36	7.84	8.36



Spektrum No 10. 4 No lu Bileşğin IR Spektrumu

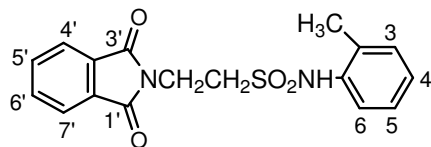


Spektrum No 11. 4 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 12. 4 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

5. 5 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(2-metilfenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 294 (3.55), 220 (4.71), 205 (4.56) nm.

IR (Spektrum No 13)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3278 (N-H gerilme), 1770, 1716 (C=O gerilme), 1365 (SO₂ asimetric gerilme), 1149 (SO₂ simetric gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 14)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.85 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.73 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.46 (1H, *d*, *J* 7.8 Hz, H-3*), 7.21-7.18 (2H, *m*, H-5**, H-6*), 7.06 (1H, *t*, *J* 7.4 Hz, H-4**), 6.65 (*brs*, NH), 4.12 (2H, *t*, *J* 6.0 Hz, α -CH₂), 3.53 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, β -CH₂), 2.43 (3H, *s*, CH₃) ppm.

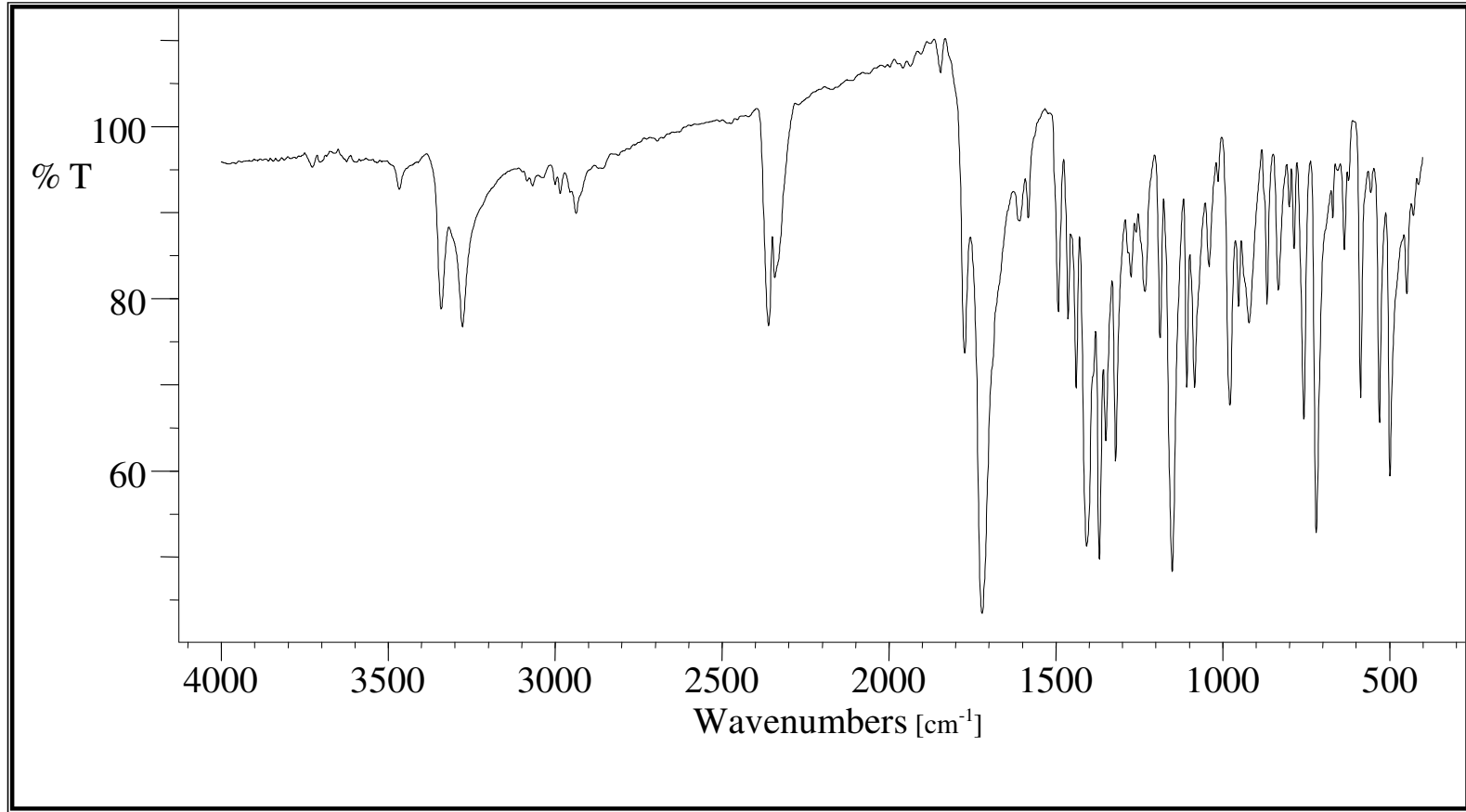
APCI-MS (Spektrum No 15)

m/z (% bağıl bolluk)

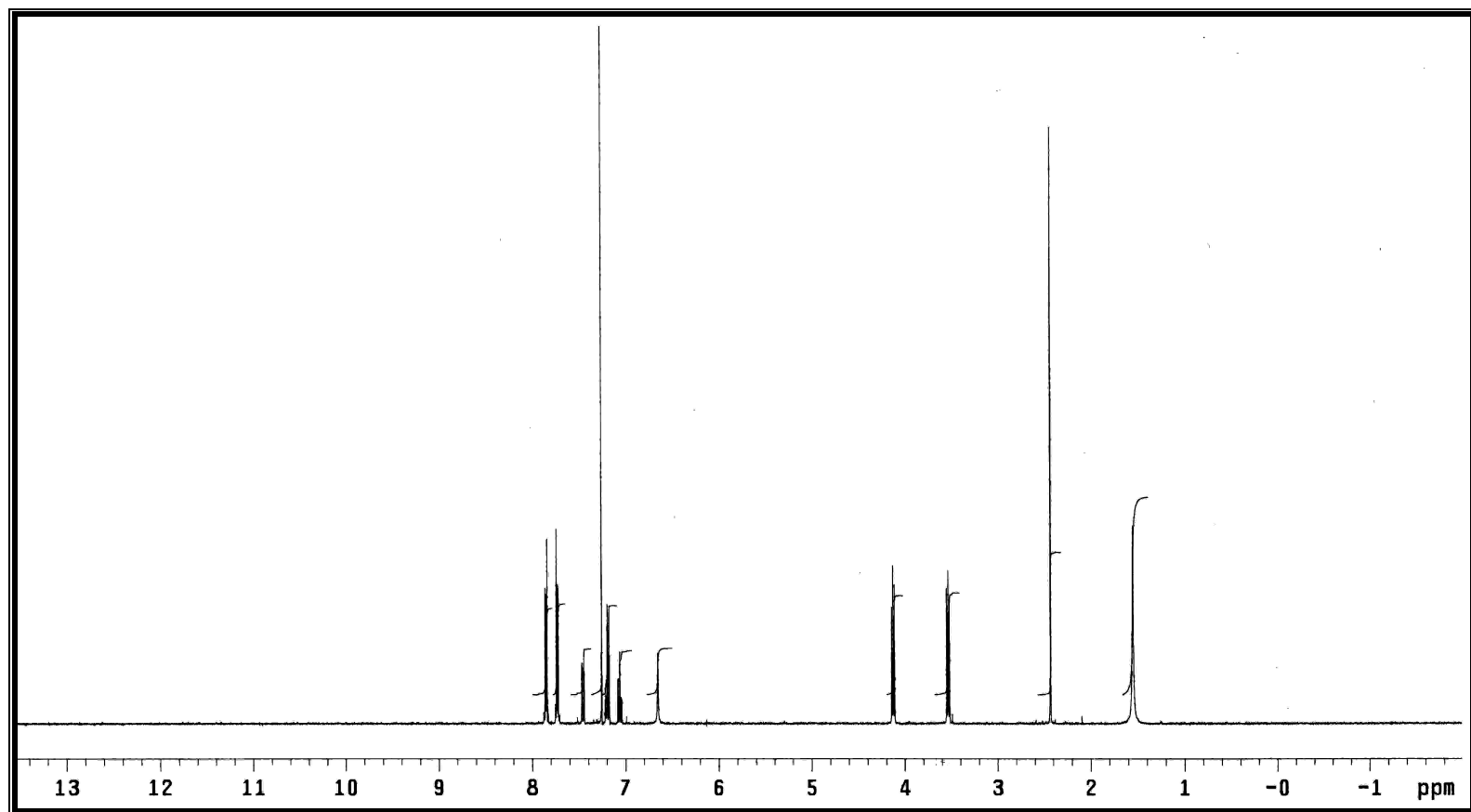
345 (3, M+1), 281 (3), 270 (1), 239 (5), 238 (44), 175 (11), 174 (100), 148 (2), 147 (10), 130 (6), 108 (3).

Elementel analiz (%)

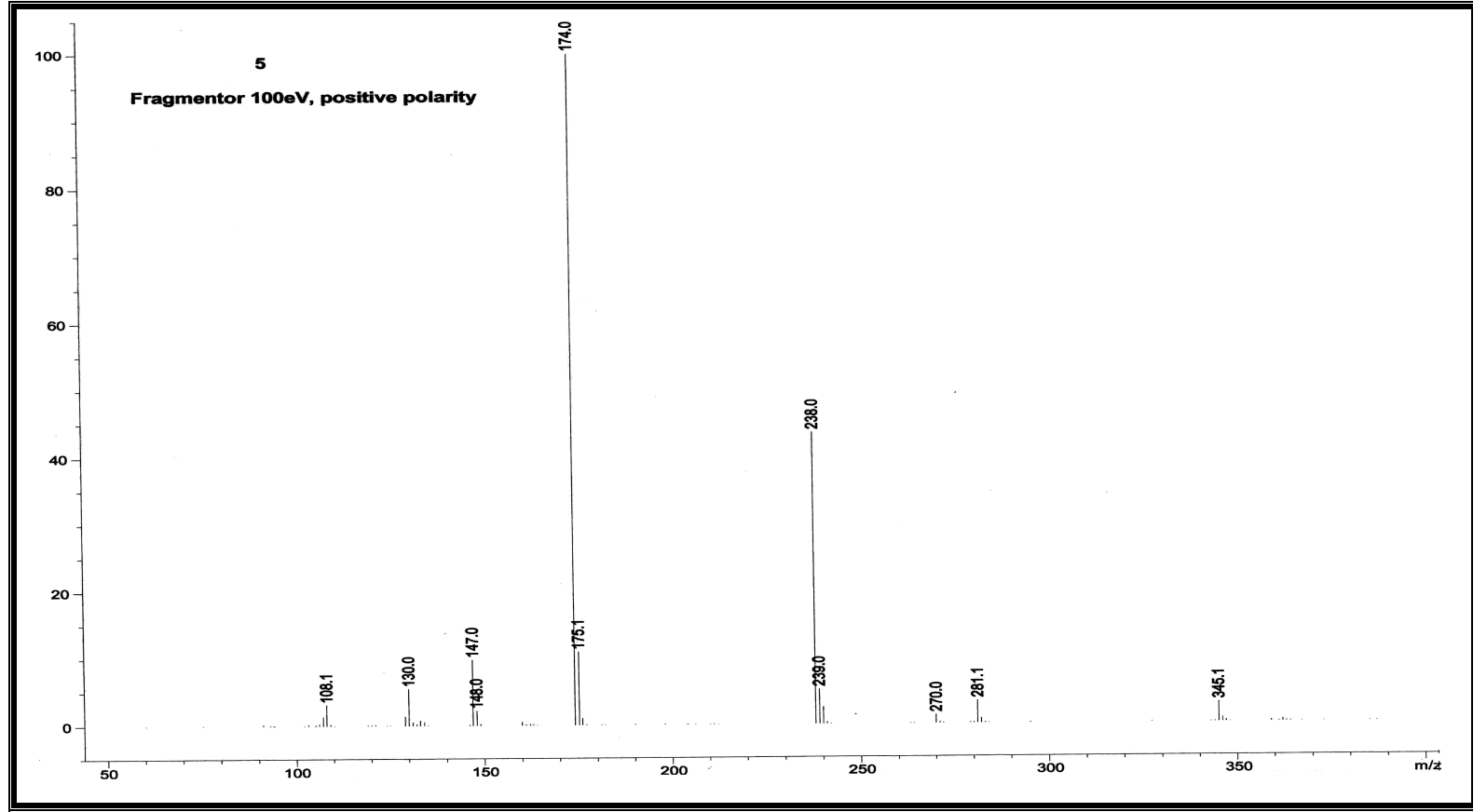
$C_{17}H_{16}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	59.29	4.68	8.13	9.31
Bulunan	59.79	4.42	8.23	8.86



Spektrum No13. 5 No lu Bileşğin IR Spektrumu

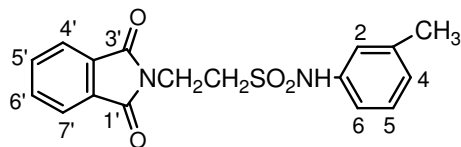


Spektrum No 14. 5 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 15. 5 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

6. 6 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(3-metilfenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 294 (3.53), 219 (4.67), 205 (4.62) nm.

IR (Spektrum No 16)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3266 (N-H gerilme), 1775, 1702 (C=O gerilme), 1366 (SO₂ asimetric gerilme), 1147 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 17)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.87-7.85 (2H, *m*, H-4', H-7'), 7.74 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.20 (1H, *t*, *J* 7.6 Hz, H-5), 7.13-7.11 (2H, *m*, H-2, H-6*), 7.02 (*brs*, NH), 6.99 (1H, *d*, *J* 7.1 Hz, H-4*), 4.08 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, α -CH₂), 3.46 (2H, *t*, *J* 5.8 Hz, β -CH₂), 2.32 (3H, *s*, CH₃) ppm.

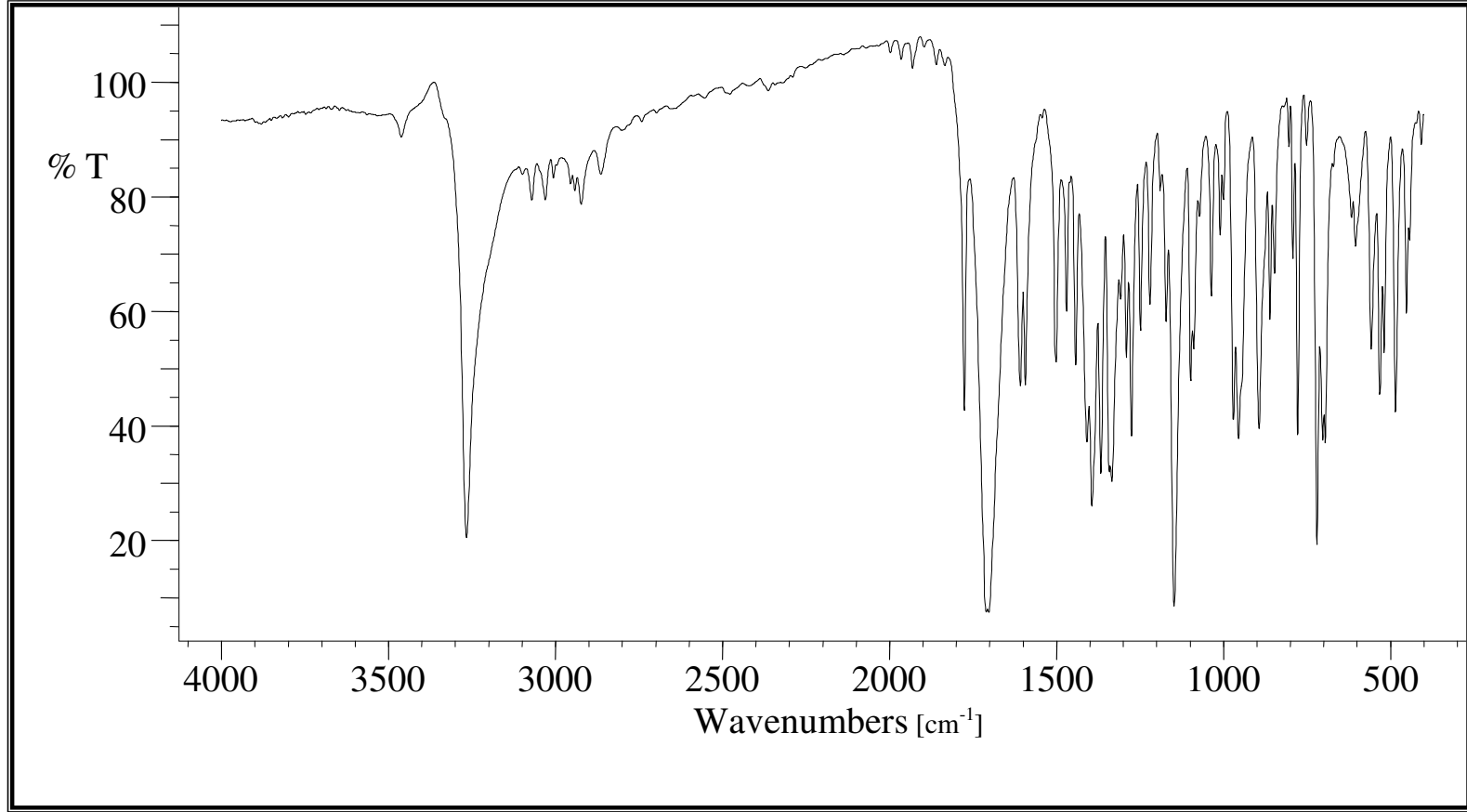
APCI-MS (Spektrum No 18)

m/z (% bağıl bolluk)

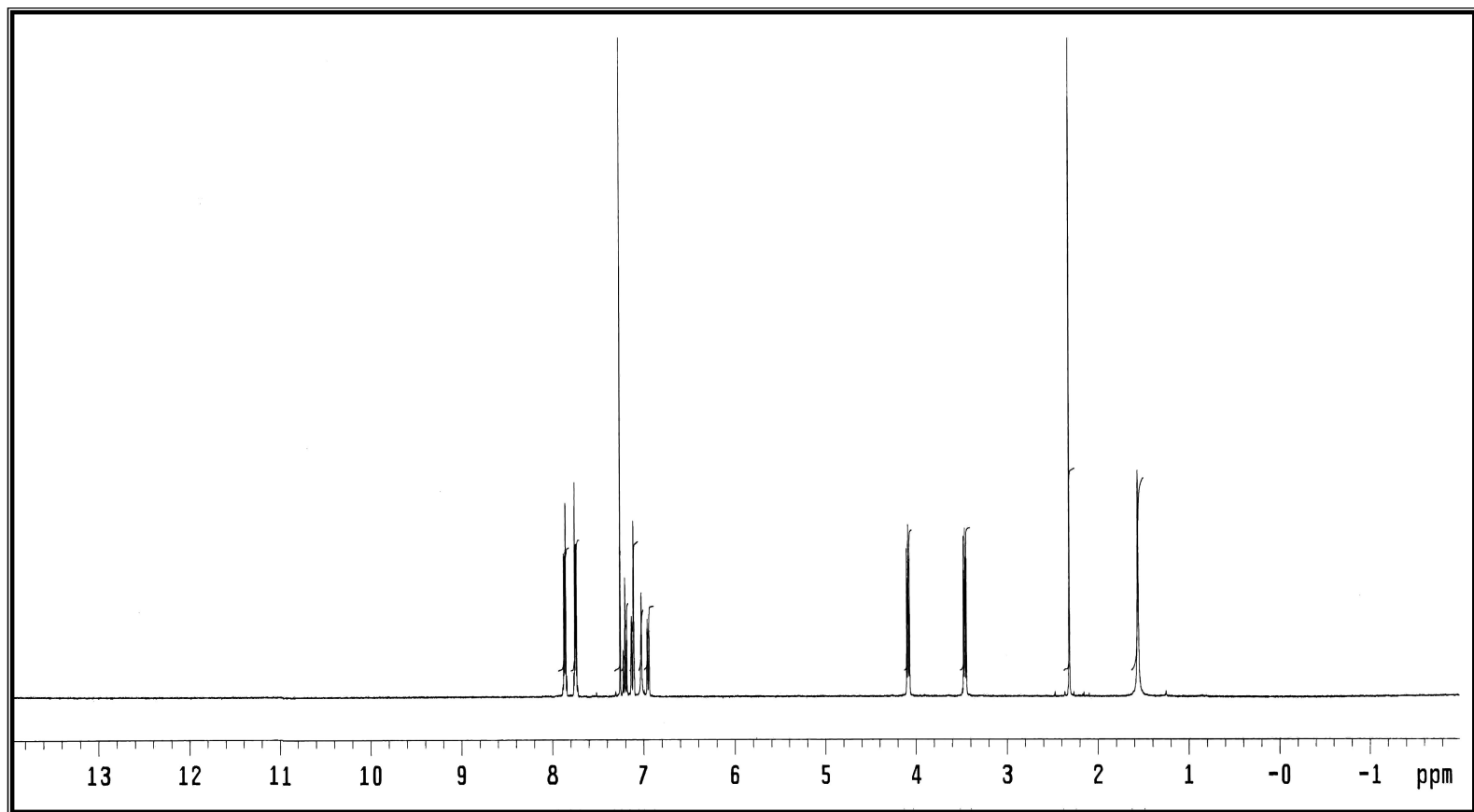
345 (3, M+1), 281 (2), 270 (3), 239 (7), 238 (57), 176 (1), 175 (11), 174 (100), 163 (3), 148 (2), 147 (10), 130 (5), 108 (3).

Elementel analiz (%)

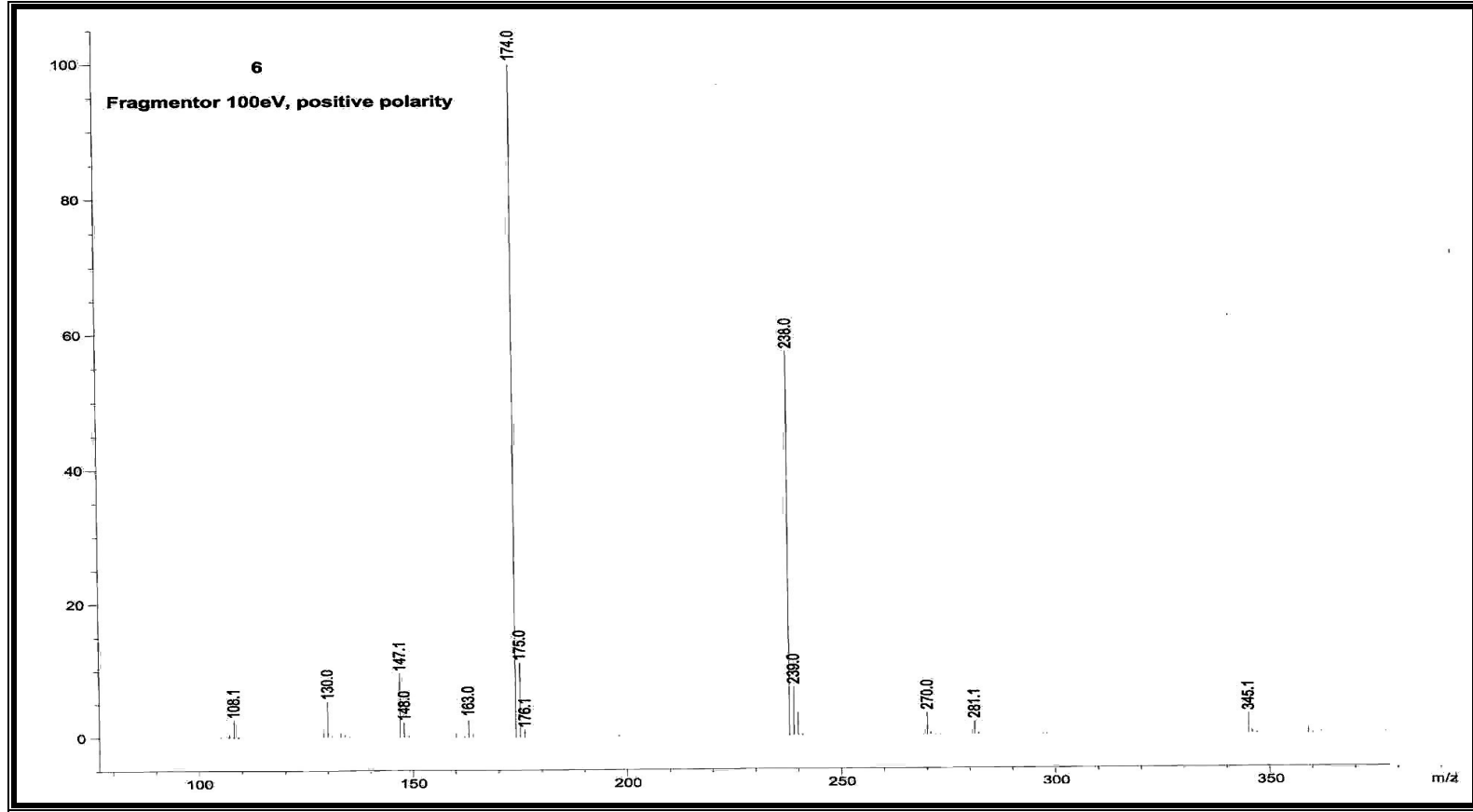
$C_{17}H_{16}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	59.29	4.68	8.13	9.31
Bulunan	59.88	4.38	8.22	9.00



Spektrum No16. 6 No lu Bileşğin IR Spektrumu

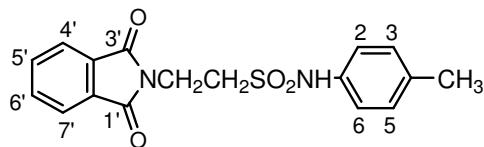


Spektrum No 17. 6 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 18. 6 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

7. 7 No lu Bileşiğin Spektrel Bulguları



β -ftalimido-*N*-(4-metilfenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 288 (3.48), 220 (4.58), 203 (4.46) nm.

IR (Spektrum No 19)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3326 (N-H gerilme), 1773, 1721 (C=O gerilme), 1369 (SO₂ asimetrik gerilme), 1143 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 20)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.86 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.74 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.22 (2H, *d*, *J* 8.6 Hz, H-2, H-6), 7.13 (2H, *d*, *J* 8.6 Hz, H-3, H-5), 6.98 (*brs*, NH), 4.08 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, α -CH₂), 3.43 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, β -CH₂), 2.31 (3H, *s*, CH₃) ppm.

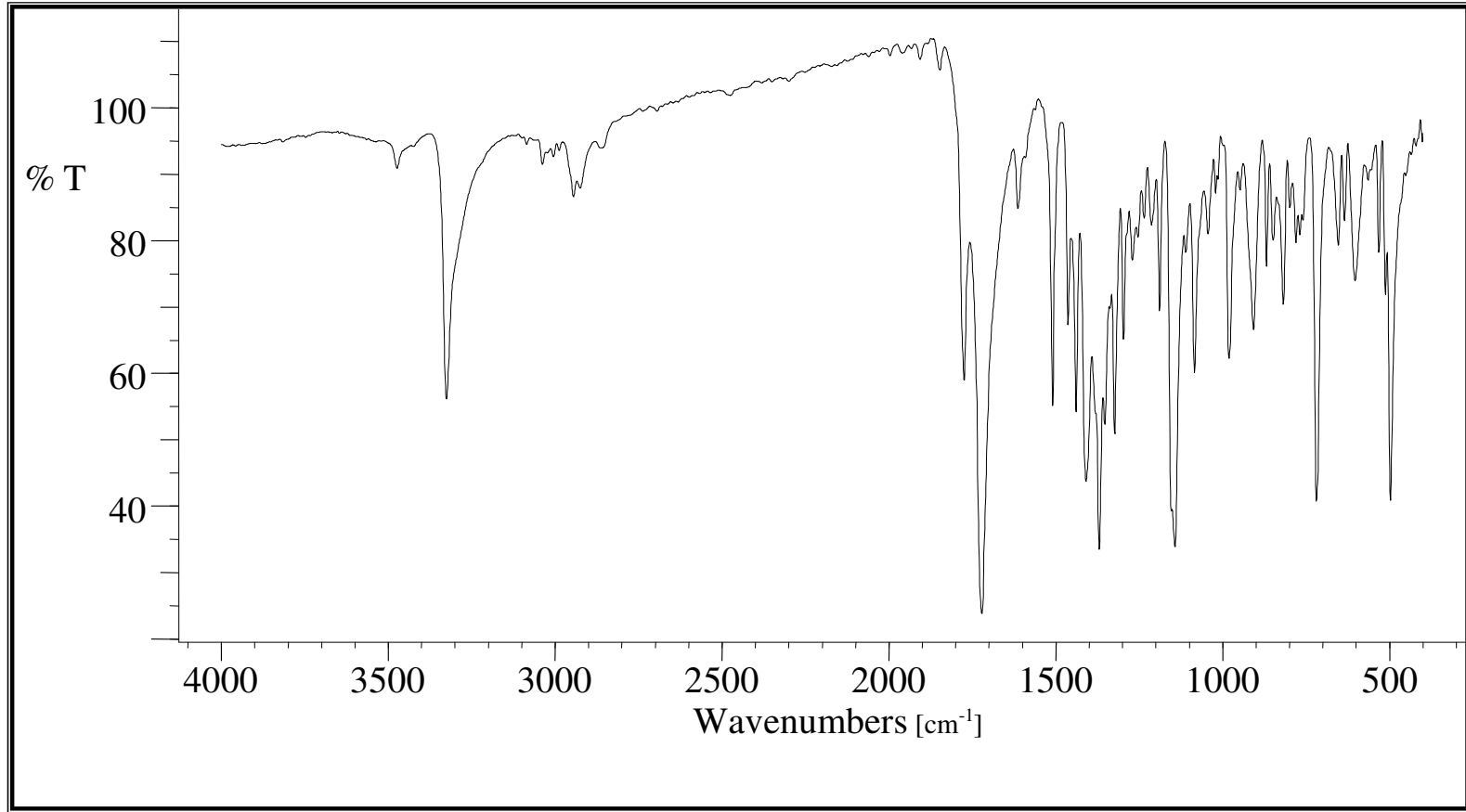
APCI-MS (Spektrum No 21)

m/z (% bağıl bolluk)

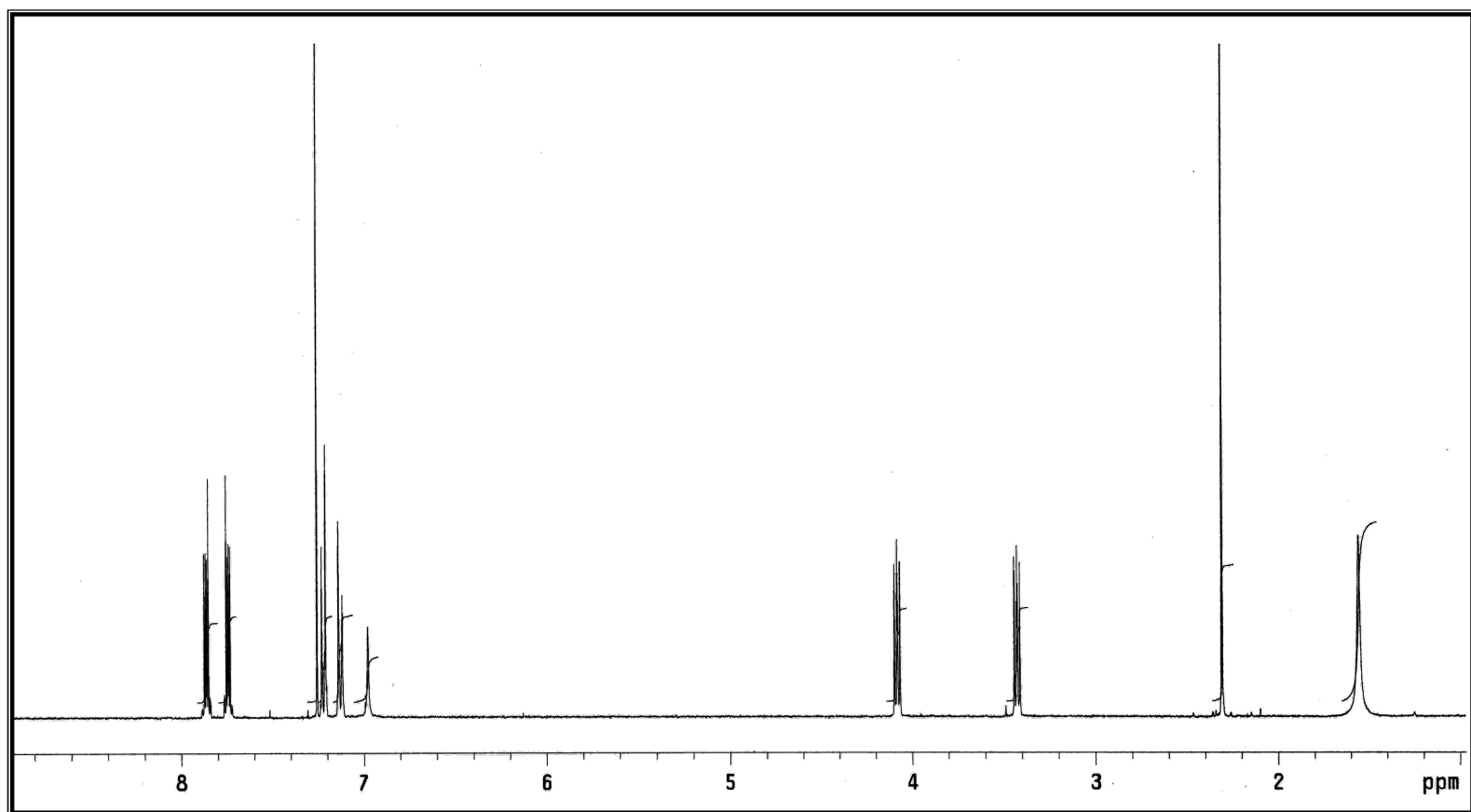
346 (5, M+2), 345 (22, M+1), 282 (3), 281 (17), 270 (24), 239 (9), 238 (67), 175 (13), 174 (100), 163 (21), 147 (4), 130 (3), 108 (6).

Elementel analiz (%)

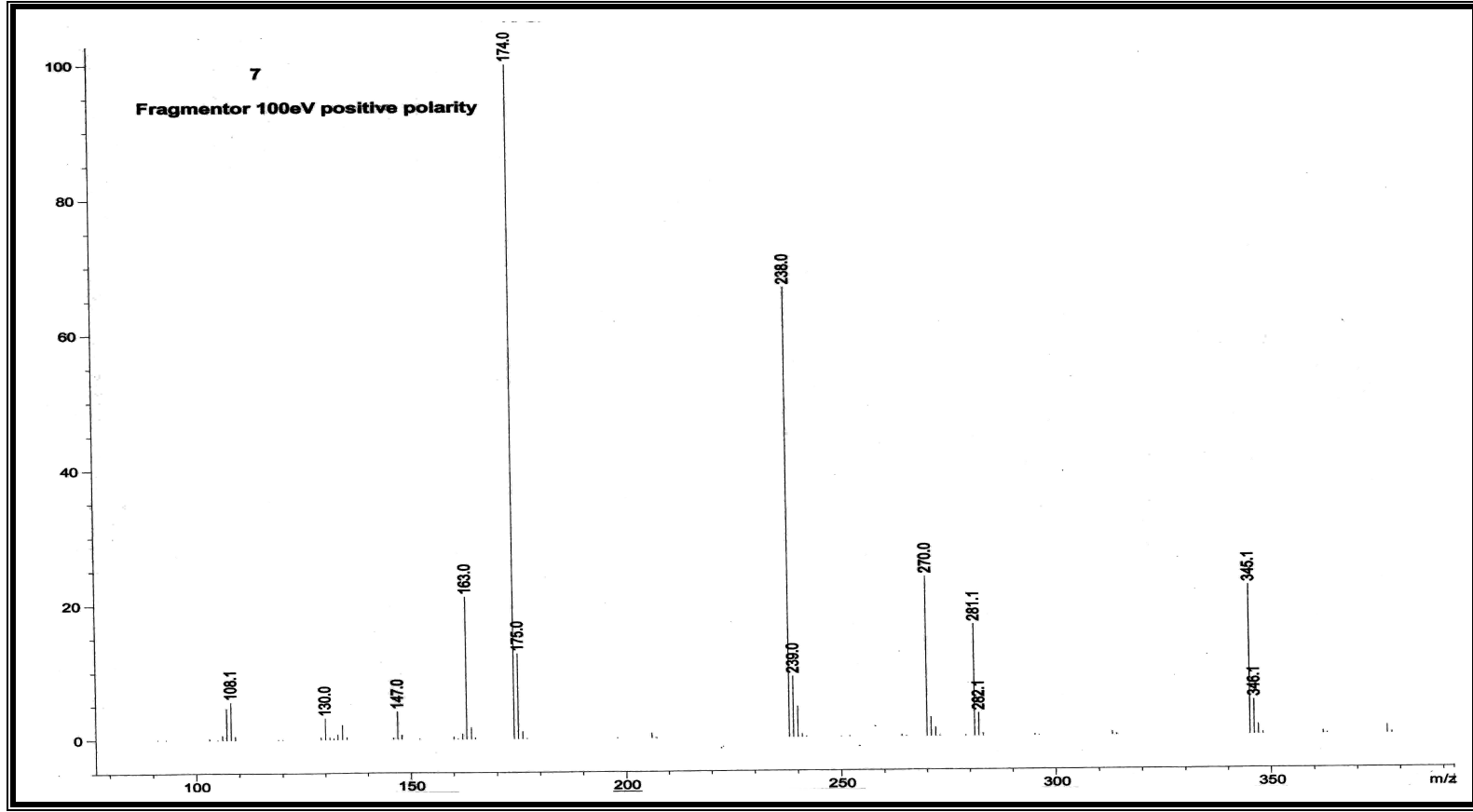
$C_{17}H_{16}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	59.29	4.68	8.13	9.31
Bulunan	59.85	4.44	8.22	8.98



Spektrum No 19. 7 No lu Bileşigin IR Spektrumu

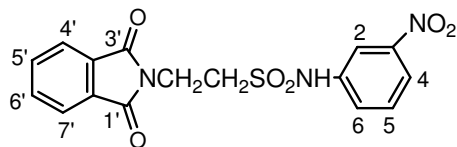


Spektrum No 20.7 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 21. 7 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

8. 8 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(3-nitrofenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 266 (3.76), 220 (4.66) nm.

IR (Spektrum No 22)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3270 (N-H gerilme), 1774, 1707 (C=O gerilme), 1525 (NO₂ asimetrik gerilme), 1390 (SO₂ asimetrik gerilme), 1346 (NO₂ simetrik gerilme), 1153 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 23)

400 MHz, DMSO-d₆

δ 10.55 (*brs*, NH), 7.96-7.95 (1H, *m*, H-4), 7.91-7.88 (1H, *m*, H-6.), 7.8 (4H, *m*, H-4', H-5', H-6', H-7'), 7.59-7.57 (2H, *m*, H-2, H-5), 3.95 (2H, *t*, *J* 7 Hz, α -CH₂), 3.55 (2H, *t*, *J* 7.2 Hz, β -CH₂) ppm.

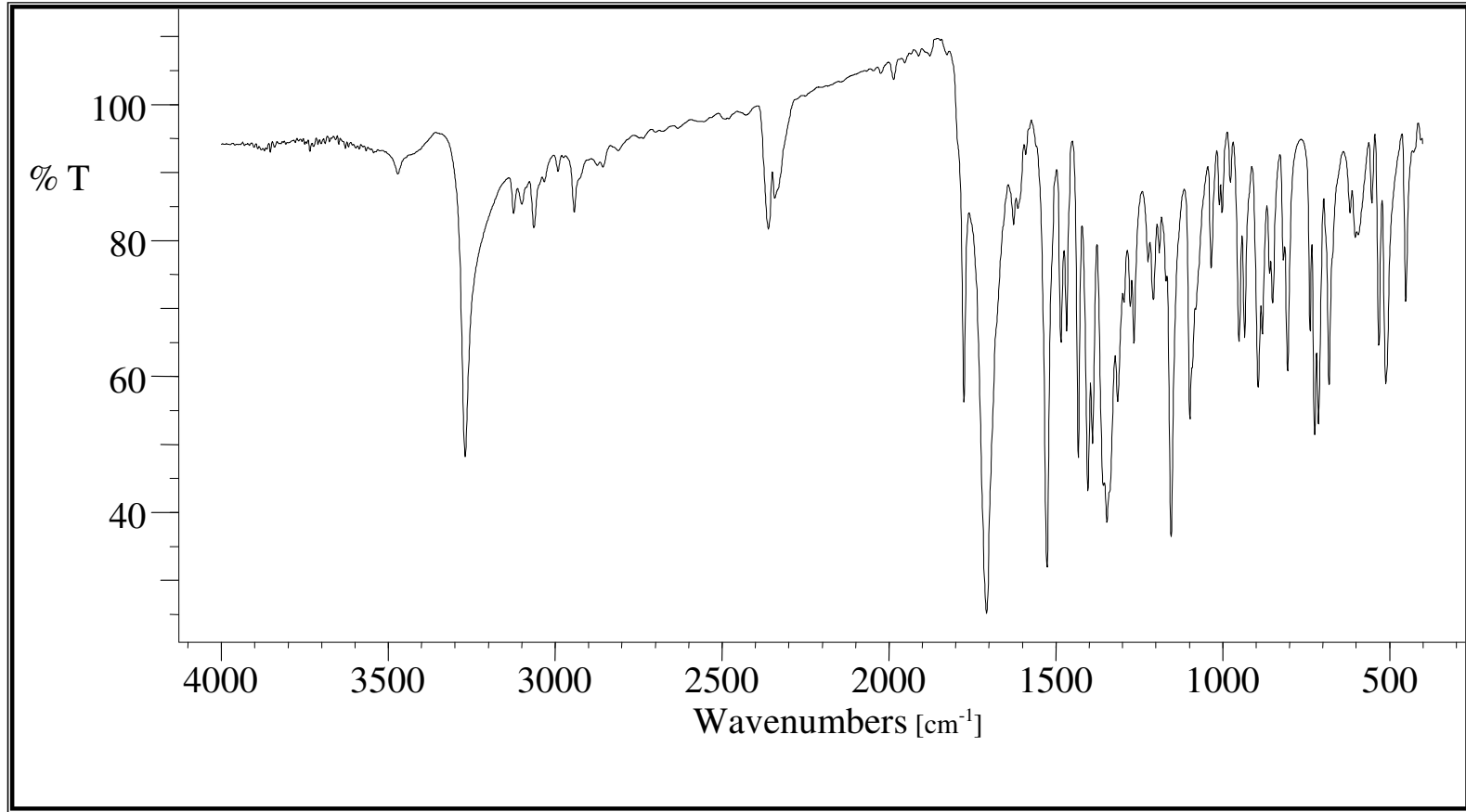
APCI-MS (Spektrum No 24)

m/z (% bağıl bolluk)

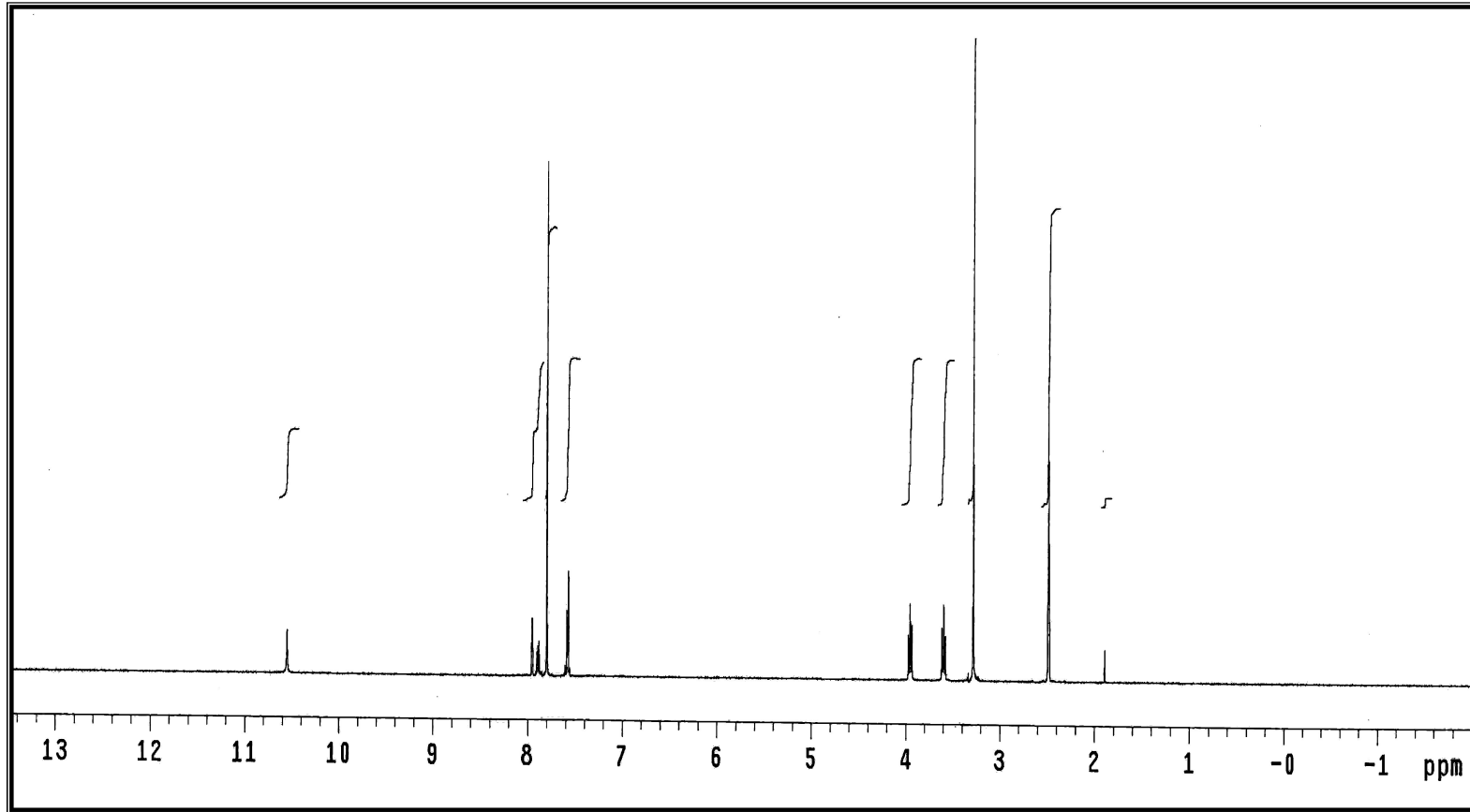
376 (6, M+1), 346 (2), 279 (4), 272 (6), 271 (14), 270 (100), 239 (7), 238 (53), 204 (2), 174 (4), 163 (1), 152 (1), 79 (1).

Elementel analiz (%)

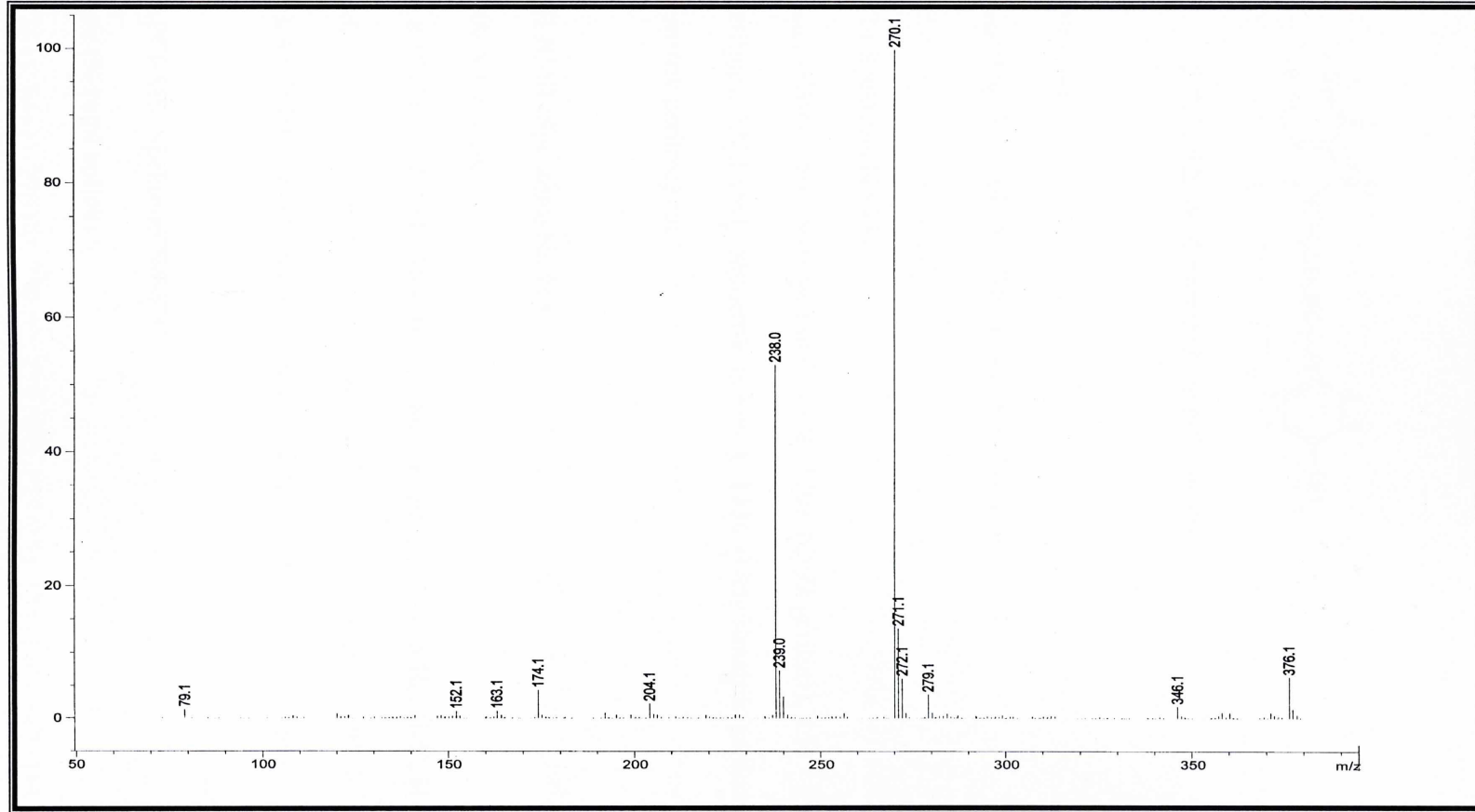
$C_{17}H_{16}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	51.20	3.49	11.19	8.54
Bulunan	51.02	2.76	11.20	8.29



Spektrum No 22. 8 No lu Bileşğin IR Spektrumu

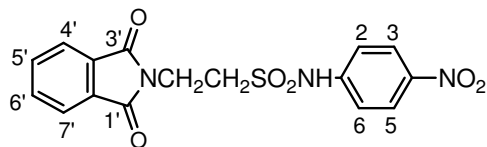


Spektrum No 23. 8 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 24. 8 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

9. 9 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(4-nitrofenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 303 (4.08), 220 (4.64), 205 (4.46) nm.

IR (Spektrum No 25)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3201 (N-H gerilme), 1772, 1707 (C=O gerilme), 1519 (NO₂ asimetric gerilme), 1362 (SO₂ asimetric gerilme), 1336 (NO₂ simetric gerilme), 1147 (SO₂ simetric gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 26)

400 MHz, CDCl₃

δ 8.19 (2H, *d*, *J* 9 Hz, H-3, H-5), 7.86 (2H, *dd*, *J* 3.1, 6.25 Hz, H-4', H-7'), 7.76 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.6 Hz, H-5', H-6'), 7.64 (*brs*, NH), 7.41(2H, *dd*, *J* 1.95, 8.97 Hz, H-2, H-6), 4.07 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, α -CH₂), 3.55 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, β -CH₂) ppm.

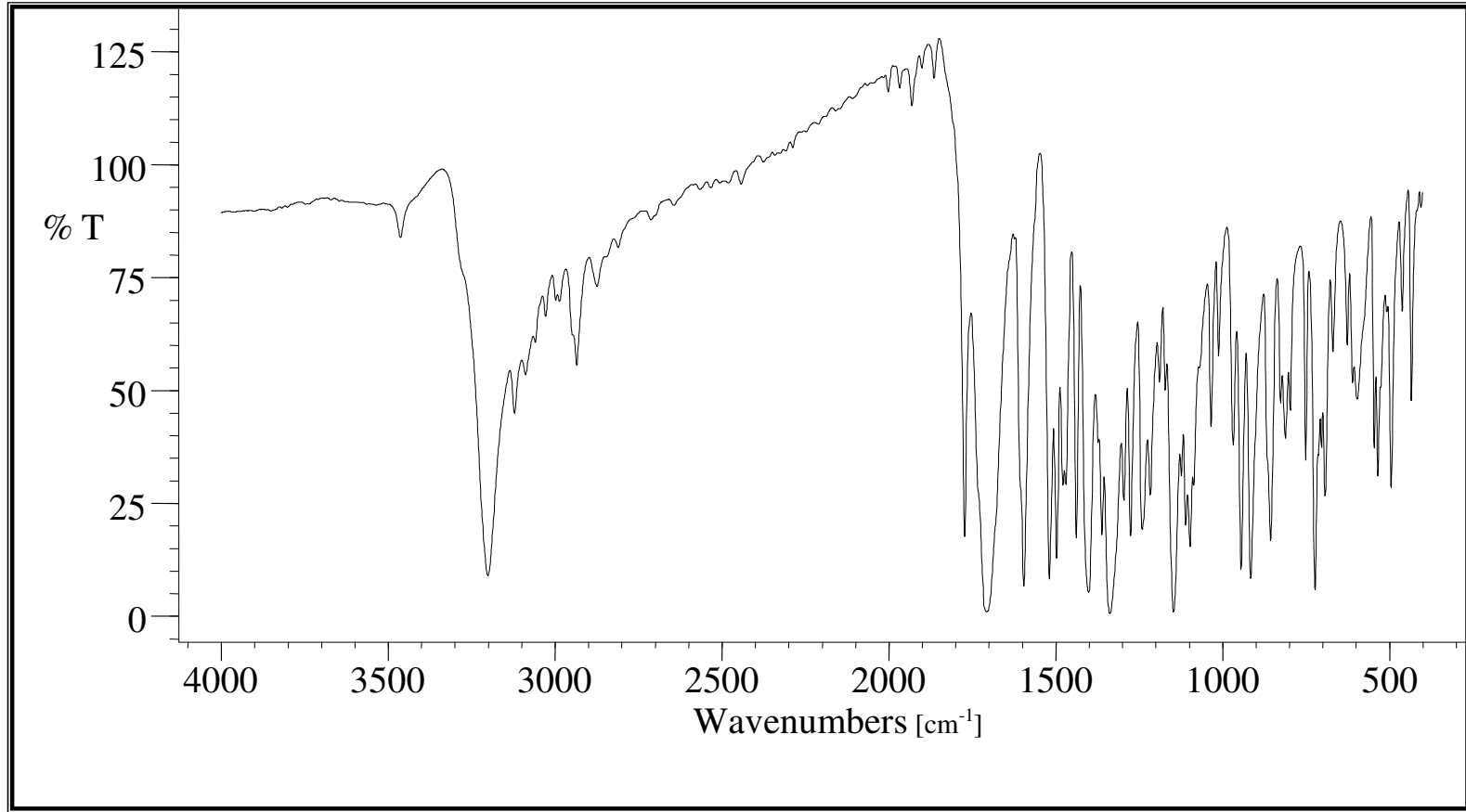
APCI-MS (Spektrum No 27)

m/z (% bağıl bolluk)

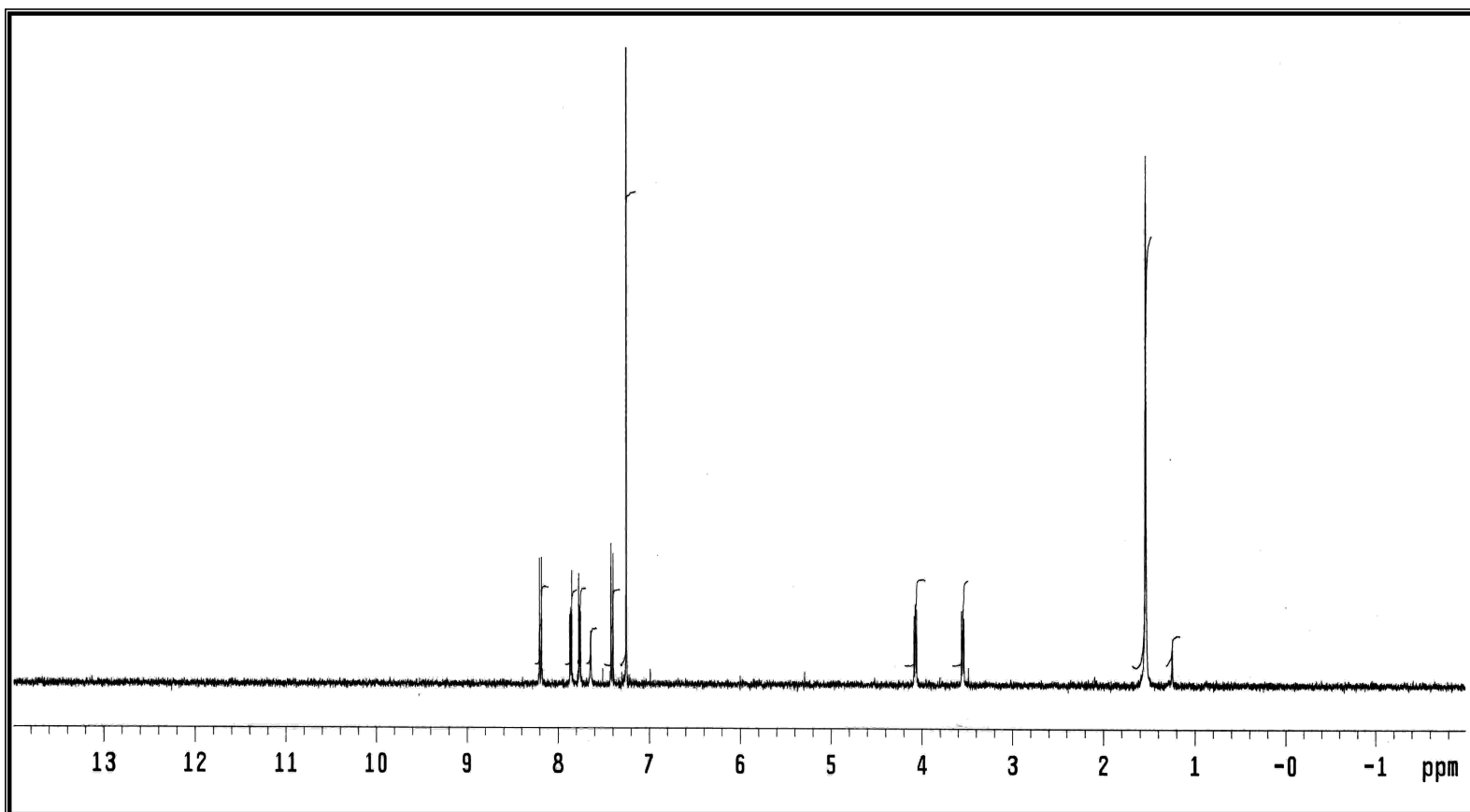
376 (1, M+1), 270 (6), 239 (6), 238 (49), 175 (12), 174 (100), 147 (10), 130 (6).

Elementel analiz (%)

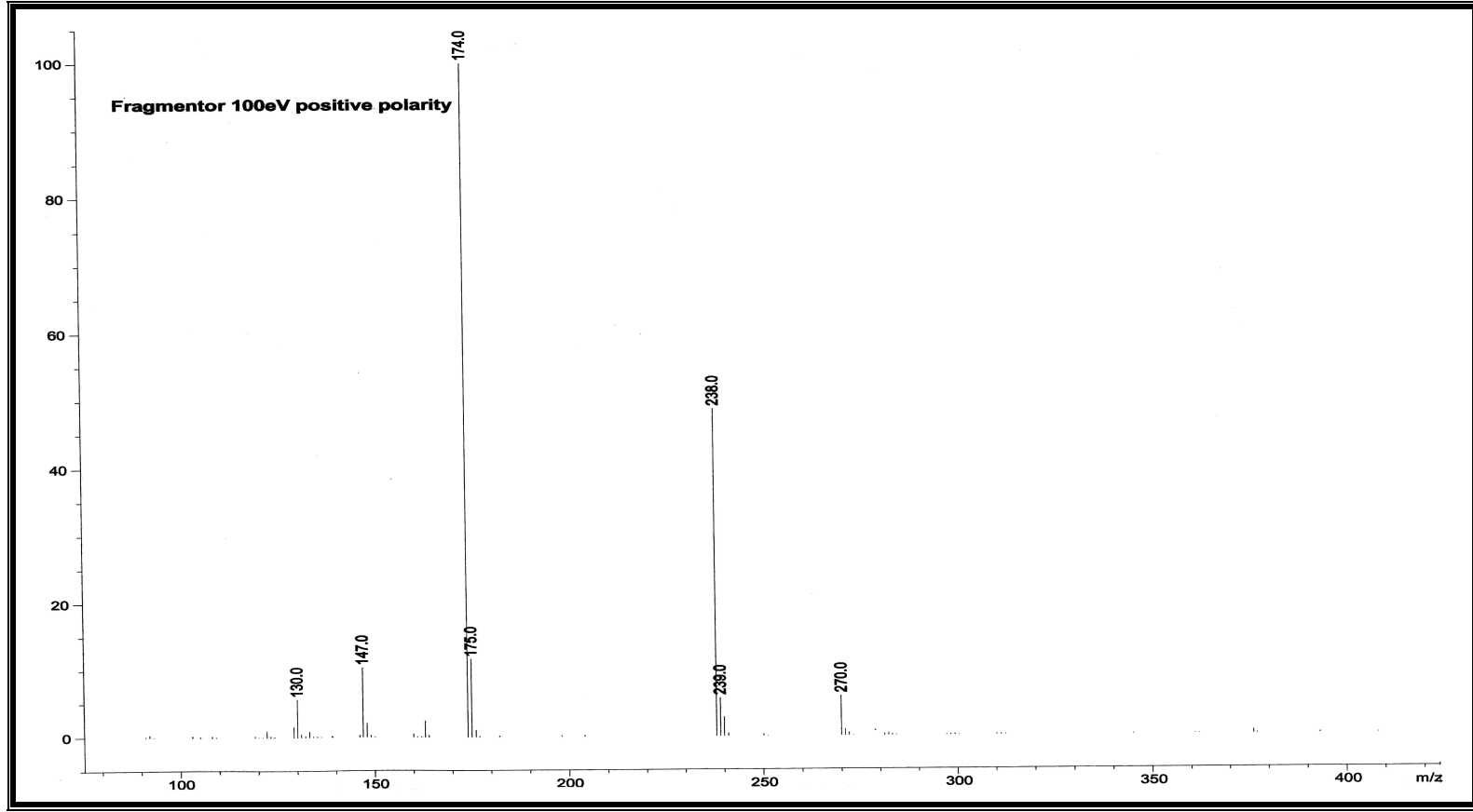
$C_{17}H_{16}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	51.20	3.49	11.19	8.54
Bulunan	50.52	2.82	11.14	8.33



Spektrum No 25. 9 No lu Bileşiğın IR Spektrumu

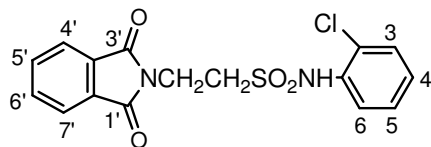


Spektrum No 26.9 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 27. 9 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

10. 10 No lu Bileşğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(2-klorofenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 294 (3.52), 220 (4.67), 206 (4.64) nm.

IR (Spektrum No 28)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3249 (N-H gerilme), 1773, 1717 (C=O gerilme), 1399 (SO₂ asimetric gerilme), 1148 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 29)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.85 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.73 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.66 (1H, *dd*, *J* 1.6, 8.2 Hz, H-3), 7.39 (1H, *dd*, *J* 1.6, 8.19 Hz, H-6), 7.3-7.26 (1H, *m*, H-4*), 7.22 (*brs*, NH), 7.09 (1H, *td*, *J* 1.6, 7.8 Hz, H-5*), 4.18 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, α -CH₂), 3.49 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, β -CH₂) ppm.

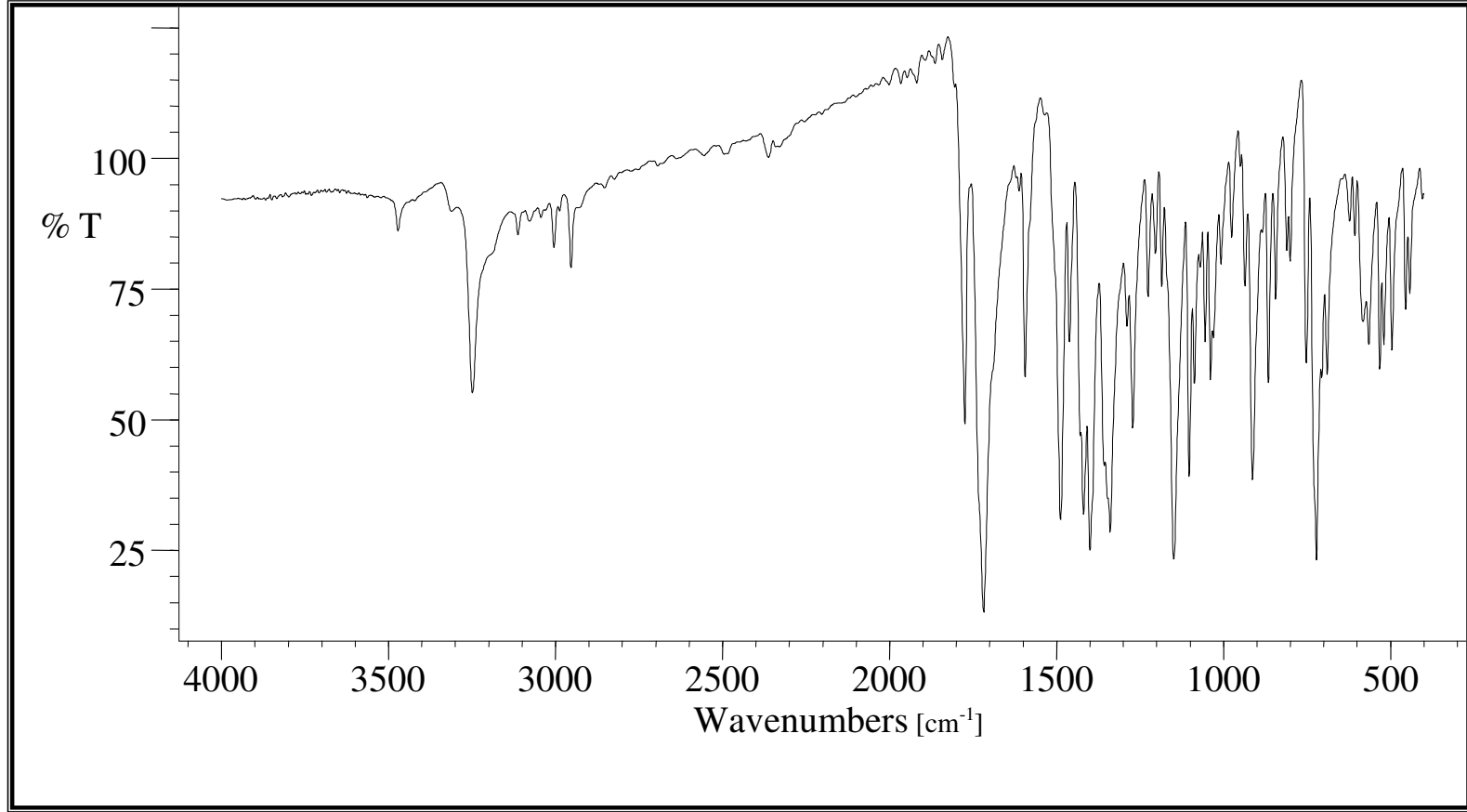
APCI-MS (Spektrum No 30)

m/z (% bağıl bolluk)

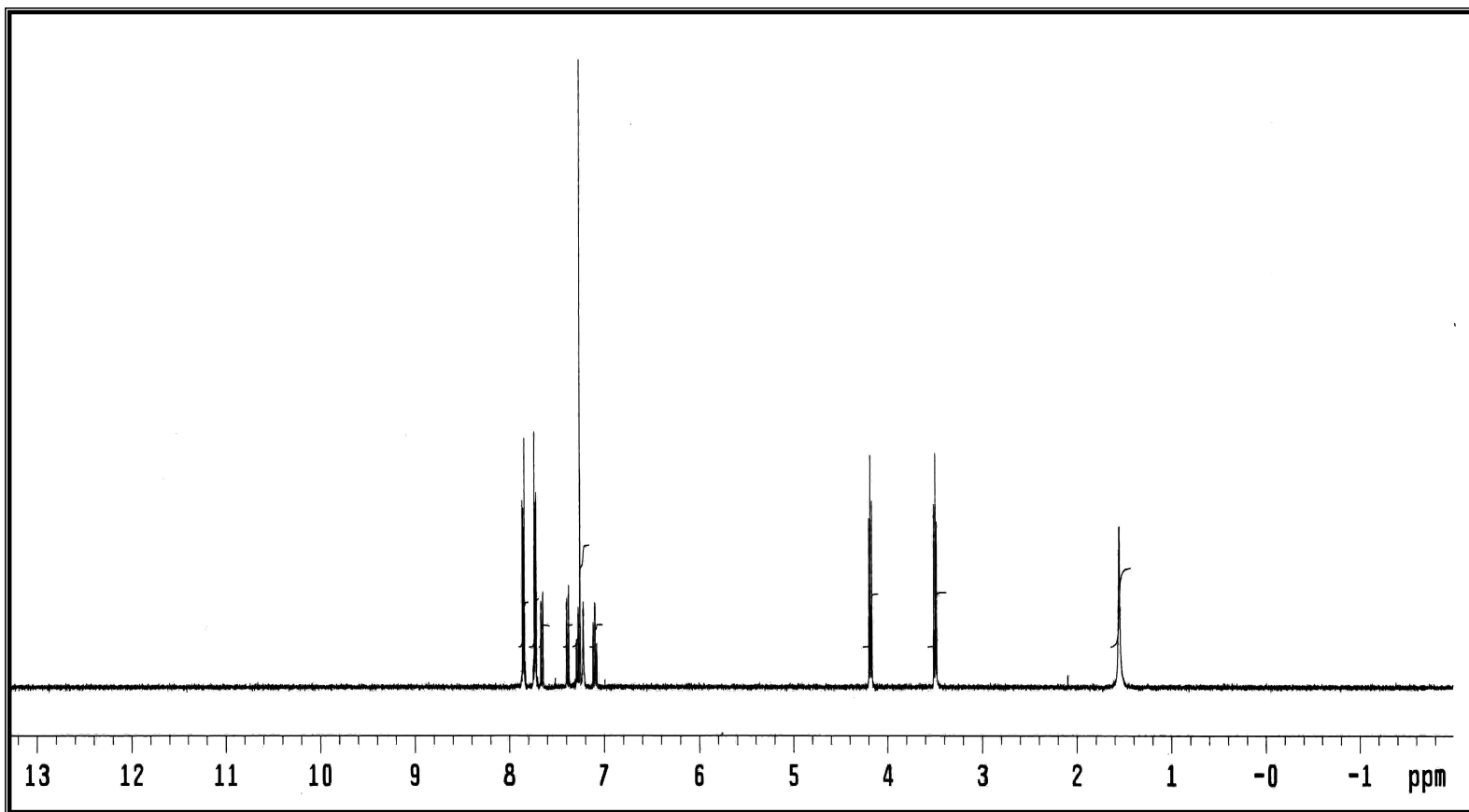
366 (0.2, M+2), 365 (1, M+1), 271 (1), 270 (7), 239 (6), 238 (48), 176 (1), 175 (11), 174 (100), 163 (4), 148 (2), 147 (10), 130 (6).

Elementel analiz (%)

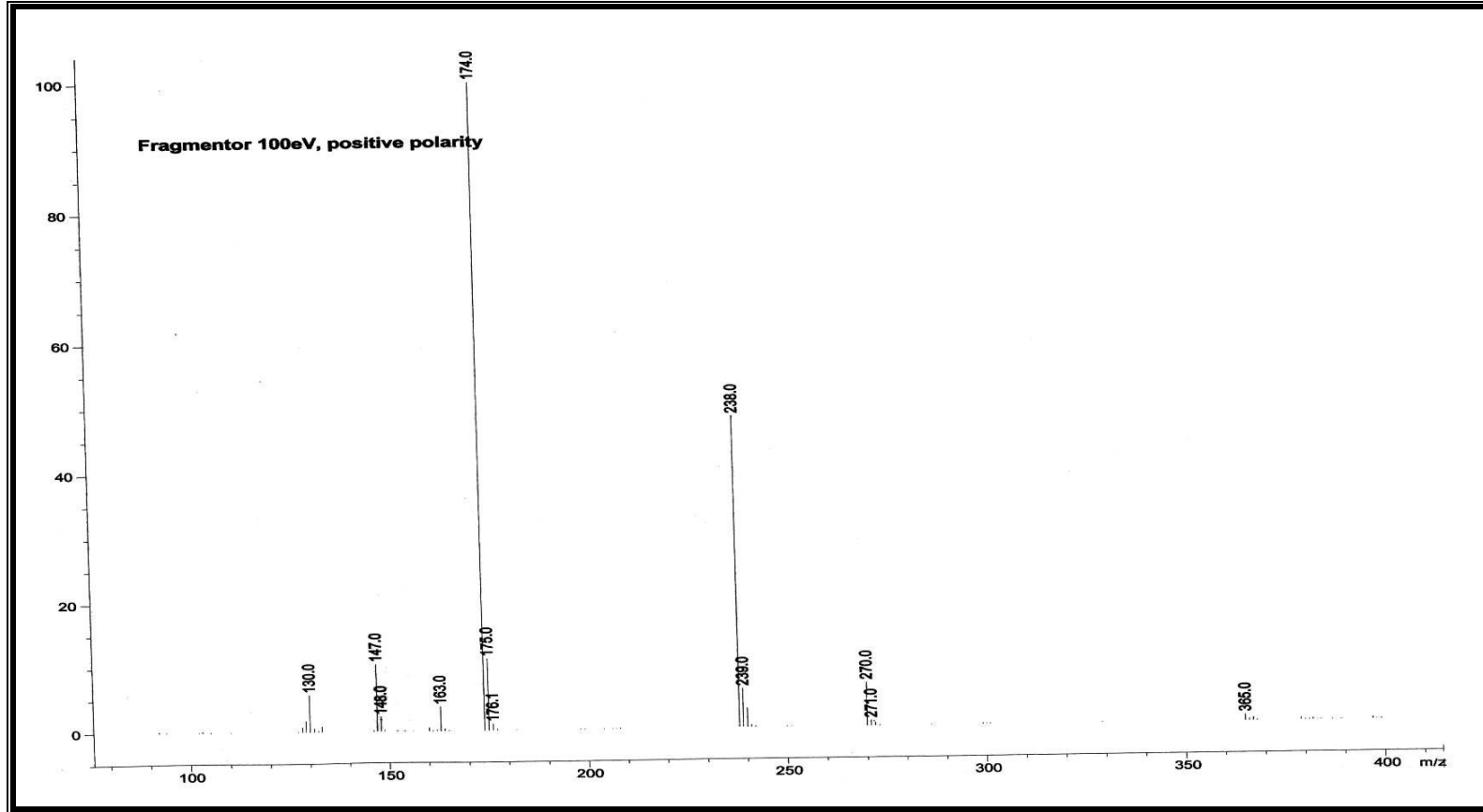
$C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	52.68	3.59	7.68	8.79
Bulunan	52.37	3.56	7.72	8.56



Spektrum No 28. 10 No lu Bileşğin IR Spektrumu

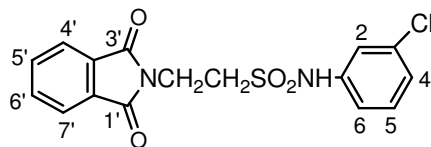


Spektrum No 29. 10 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 30. 10 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

11. 11 No lu Bileşiğin Spektrel Bulguları



β -ftalimido-*N*-(3-klorofenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 286 (3.56), 220 (4.7), 207(4.72) nm.

IR (Spektrum No 31)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3268 (N-H gerilme), 1764, 1711 (C=O gerilme), 1367 (SO₂ asimetrik gerilme), 1148 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 32)

400 MHz, DMSO-d₆

δ 10.2 (1H, *s*, NH), 7.83-7.8 (4H, *m*, H-4', H-5', H-6', H-7'), 7.31 (1H, *t*, *J* 7.8 Hz, H-5), 7.16 (1H, *t*, *J* 1.9 Hz, H-2), 7.14-7.1 (2H, *m*, H-4, H-6), 3.94 (2H, *t*, *J* 7 Hz, α -CH₂), 3.51 (2H, *t*, *J* 7 Hz, β -CH₂) ppm.

¹H NMR (Spektrum No 33)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.87 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.76 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.32 (1H, *t*, *J* 2 Hz, H-2), 7.24-7.21 (2H, *m*, H-4, H-5), 7.11 (1H, *dt*, *J* 7.4, 2 Hz, H-6), 4.08 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, α -CH₂), 3.49 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, β -CH₂) ppm.

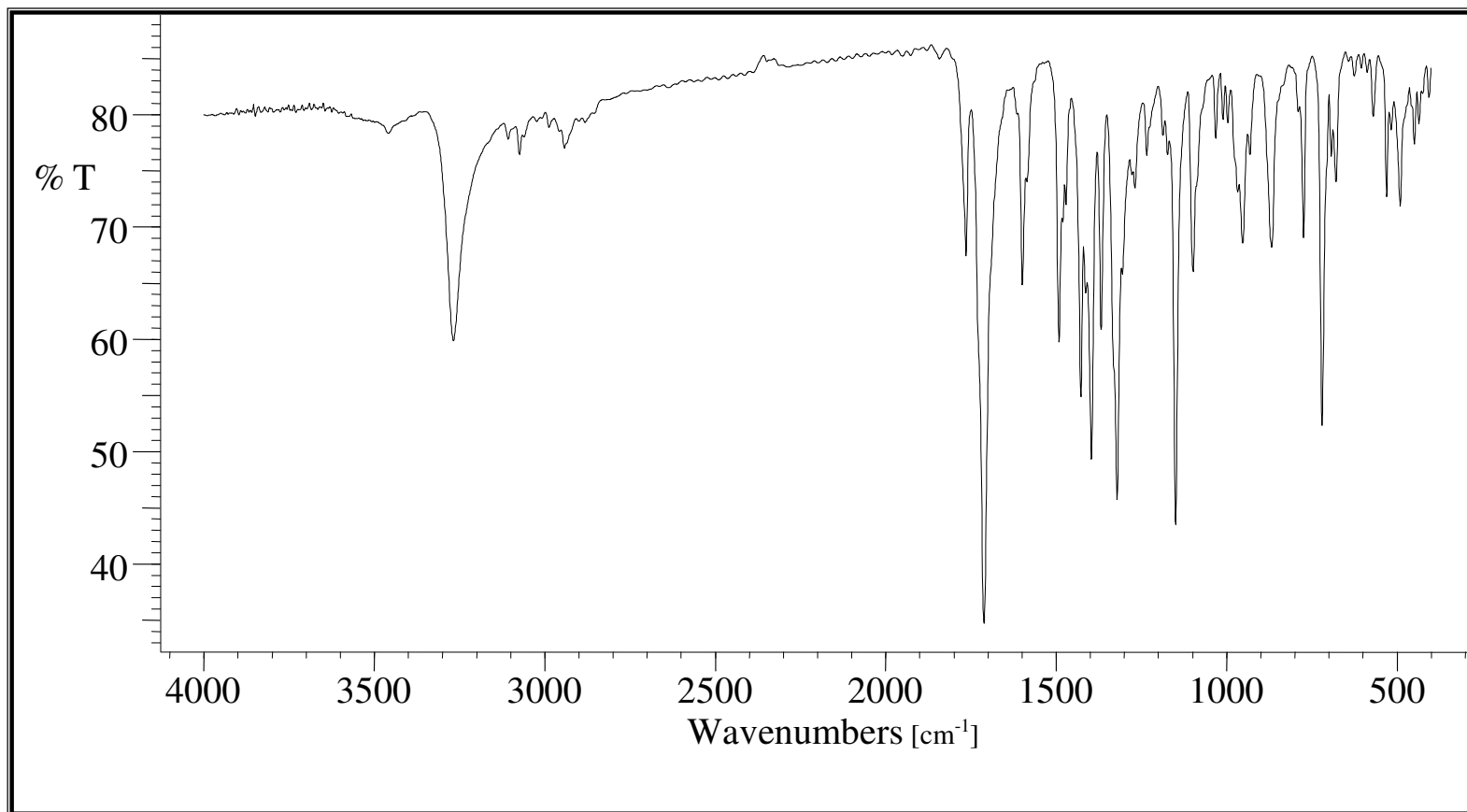
APCI-MS (Spektrum No 34)

m/z (% bağıl bolluk)

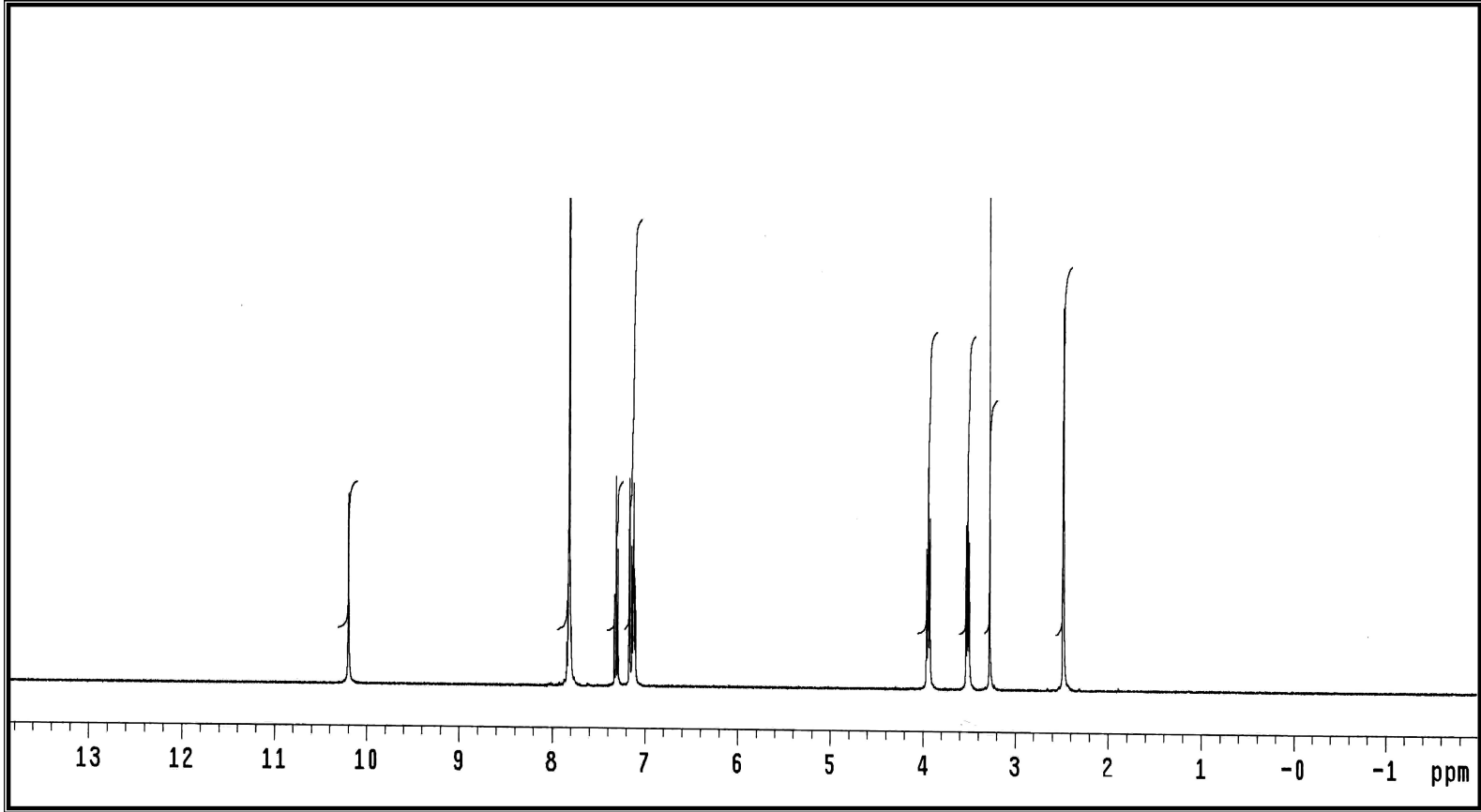
366 (0.4, M+1), 365 (2, M⁺), 270 (6), 239 (7), 238 (54), 175 (11), 174 (100), 163 (7),
148 (2), 147 (10), 130 (6).

Elementel analiz (%)

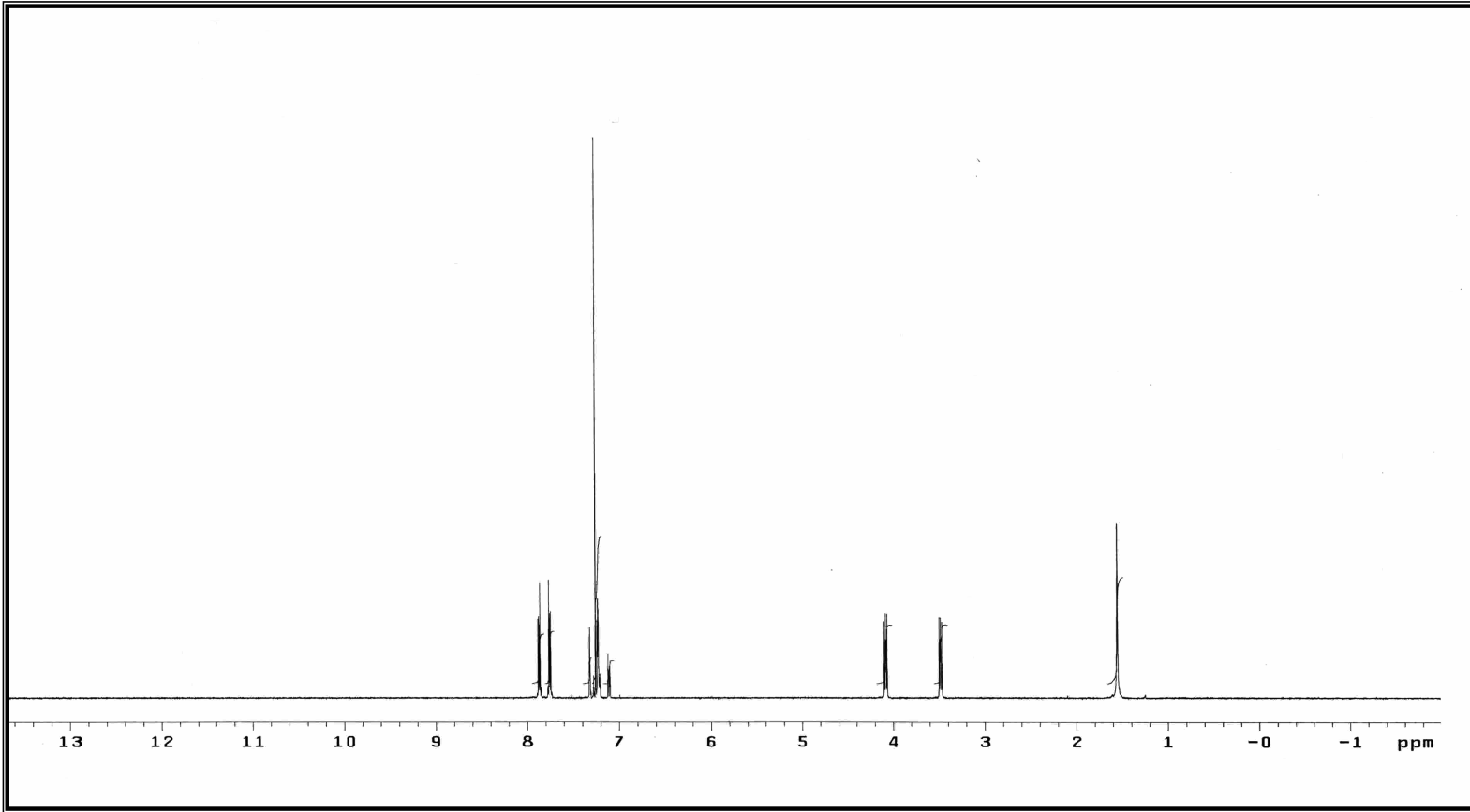
C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S	C	H	N	S
Hesaplanan	52.68	3.59	7.68	8.79
Bulunan	52.22	3.77	7.76	8.67



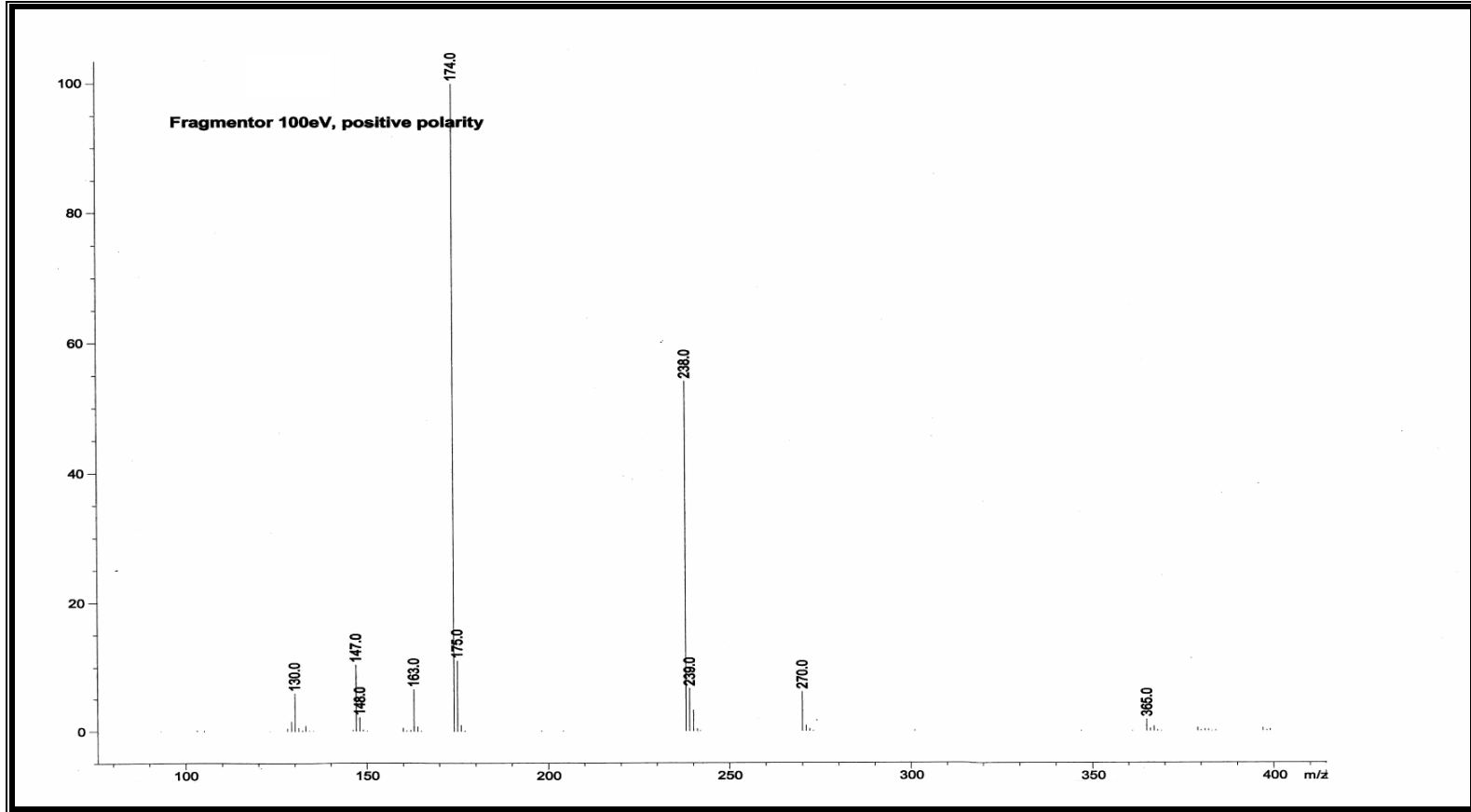
Spektrum No 31. 11 No lu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 32. 11 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

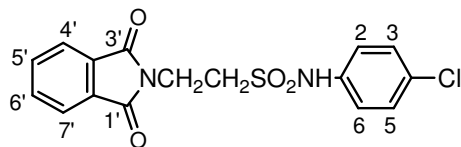


Spektrum No 33. 11 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Spektrum No 34. 11 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

12. 12 No lu Bileşğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(4-klorofenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 291 (3.55), 220 (4.63), 204 (4.5) nm.

IR (Spektrum No 35)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3321 (N-H gerilme), 1773, 1719 (C=O gerilme), 1367 (SO₂ asimetric gerilme), 1143 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 36)

400 MHz, DMSO-d₆

δ 10.09 (1H, *s*, NH), 7.82-7.81 (4H, *m*, H-4', H-5', H-6', H-7'), 7.34 (2H, *d*, *J* 9 Hz, H-3, H-5), 7.18 (2H, *d*, *J* 9 Hz, H-2, H-6), 3.93 (2H, *t*, *J* 7.2 Hz, α -CH₂), 3.41 (2H, *t*, *J* 7.2 Hz, β -CH₂) ppm.

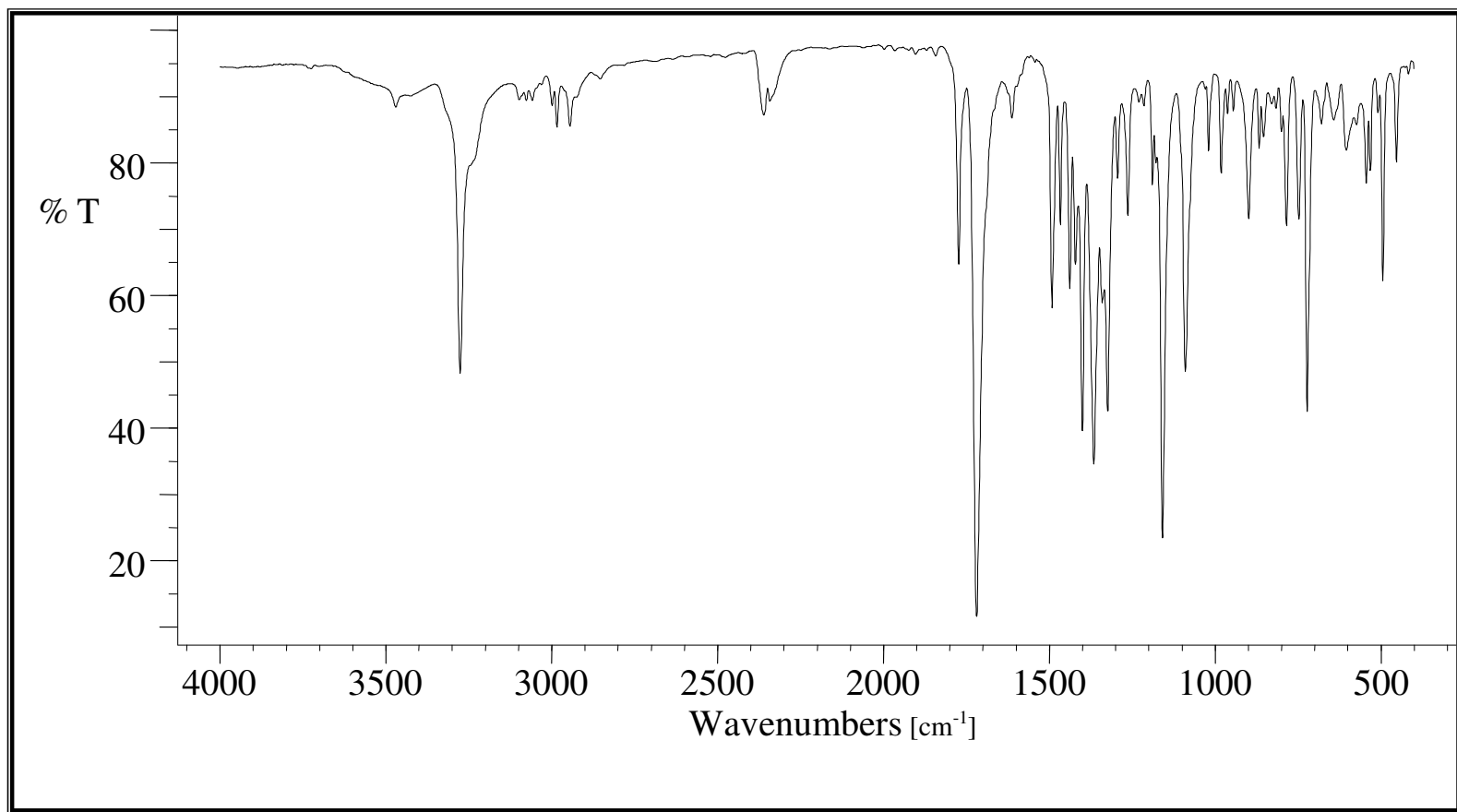
APCI-MS (Spektrum No 37)

m/z (% bağıl bolluk)

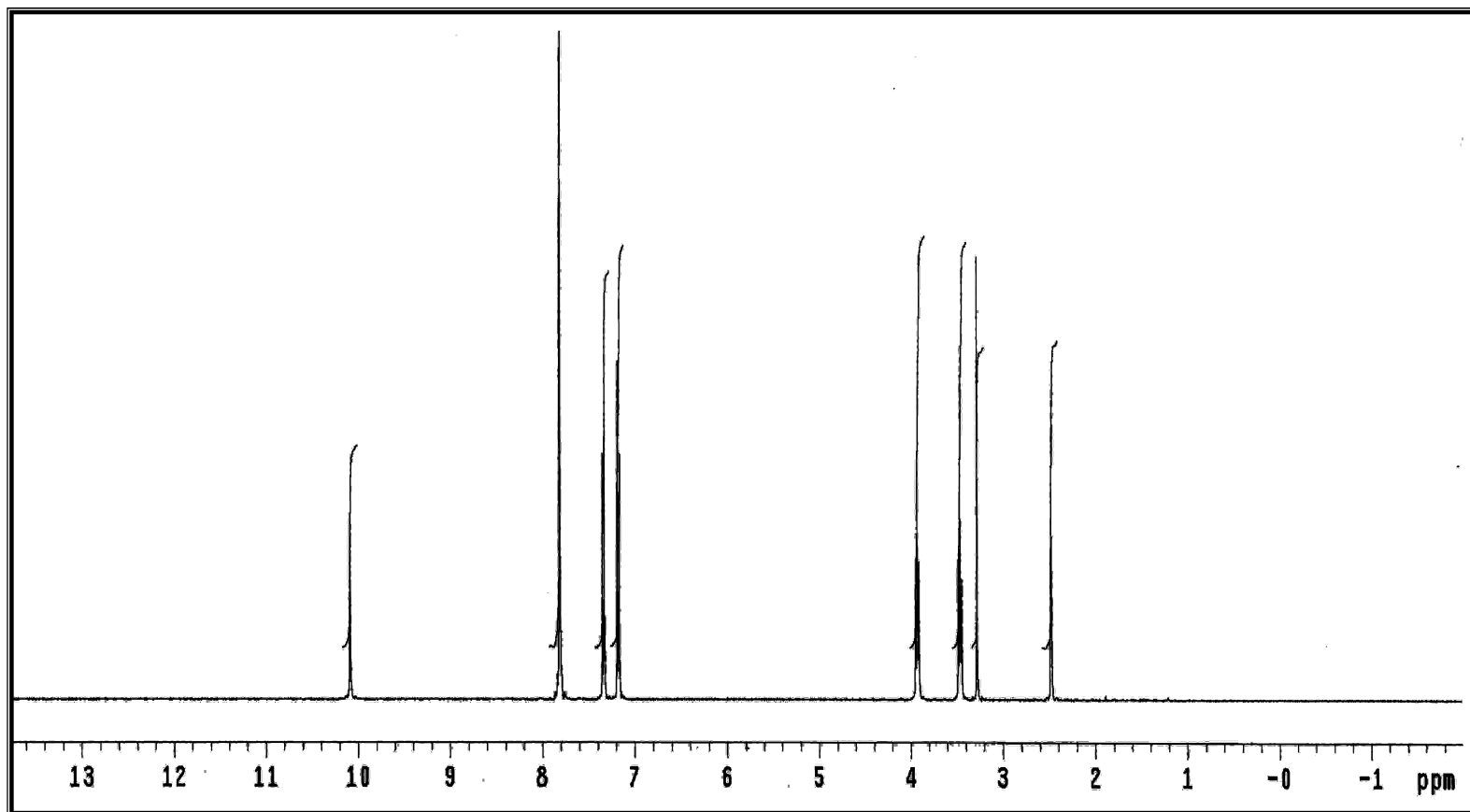
366 (1, M+2), 365 (3, M+1), 301 (1), 270 (6), 239 (7), 238 (50), 175 (12), 174 (100), 163 (1), 147 (6), 130 (2).

Elementel analiz (%)

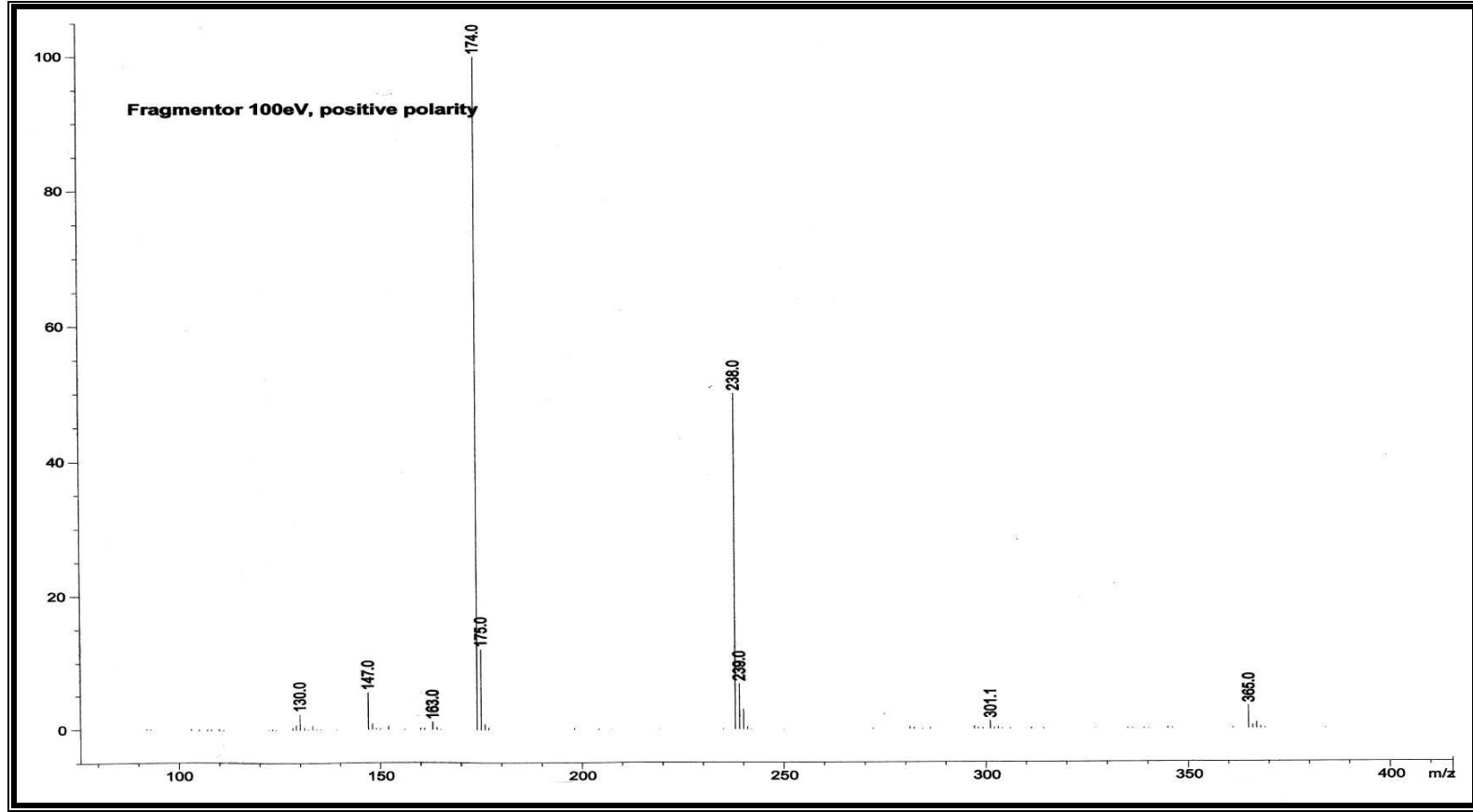
$C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	52.68	3.59	7.68	8.79
Bulunan	52.26	3.43	7.72	8.49



Spektrum No 35. 12 No lu Bileşğin IR Spektrumu

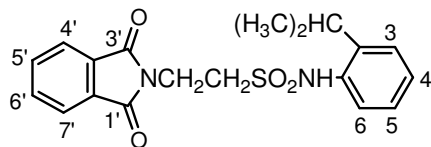


Spektrum No 36. 12 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 37. 12 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

13. 13 No lu Bileşğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(2-isopropilfenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 294 (3.57), 220 (4.72), 206 (4.56) nm.

IR (Spektrum No 38)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3267 (N-H gerilme), 1770, 1713 (C=O gerilme), 1365 (SO₂ asimetric gerilme), 1144 (SO₂ simetric gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 39)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.87 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.75-7.72 (2H, *m*, H-5', H-6'), 7.43-7.41 (1H, *m*, H-6*), 7.34-7.32 (1H, *m*, H-3*), 7.22-7.19 (2H, *m*, H-4*, H-5*), 6.66 (*brs*, NH), 4.19 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, α -CH₂), 3.52 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, β -CH₂), 3.38-3.32 (1H, *m*, CH), 1.29 (6H, *d*, *J* 7.0 Hz, 2CH₃) ppm.

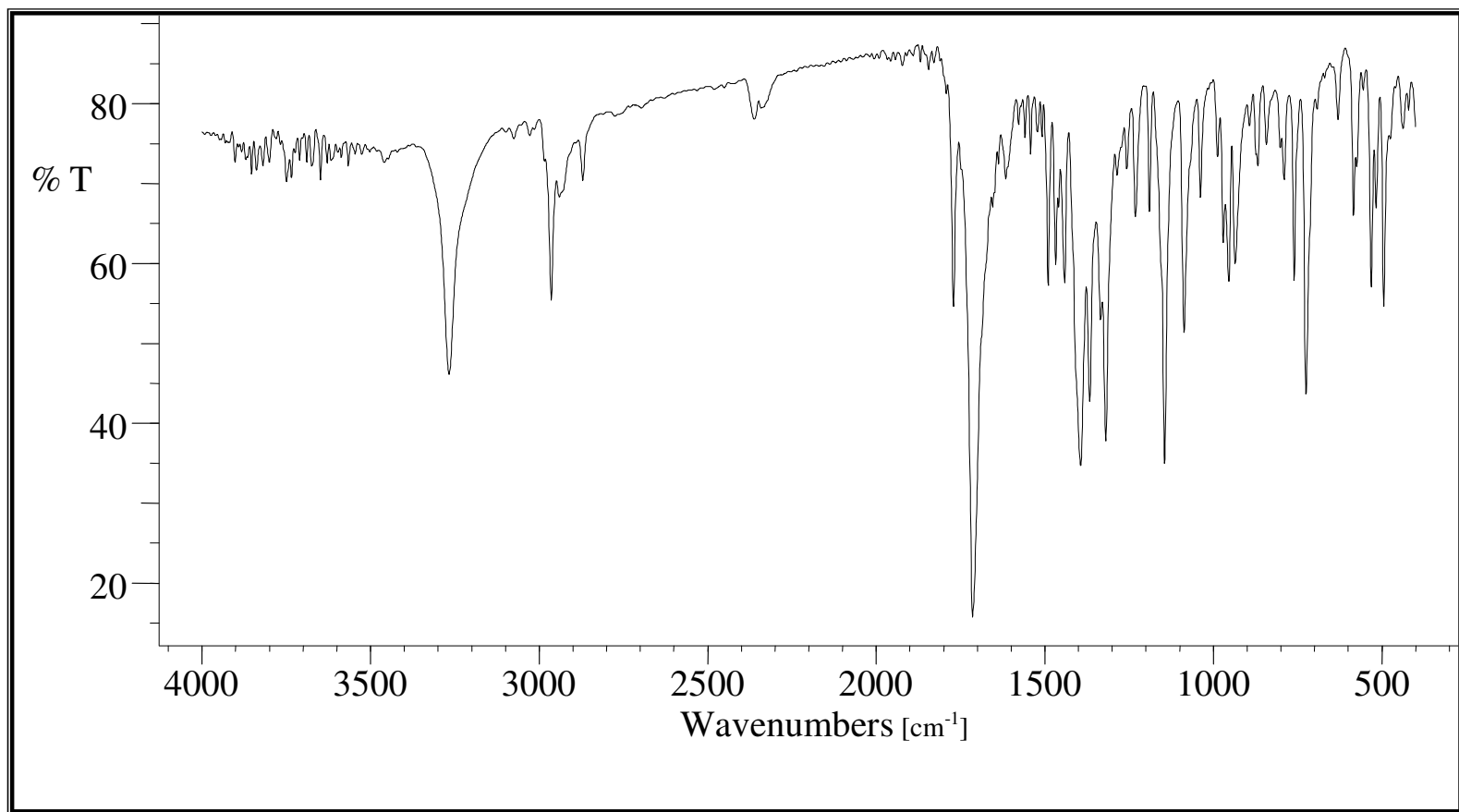
APCI-MS (Spektrum No 40)

m/z (% bağıl bolluk)

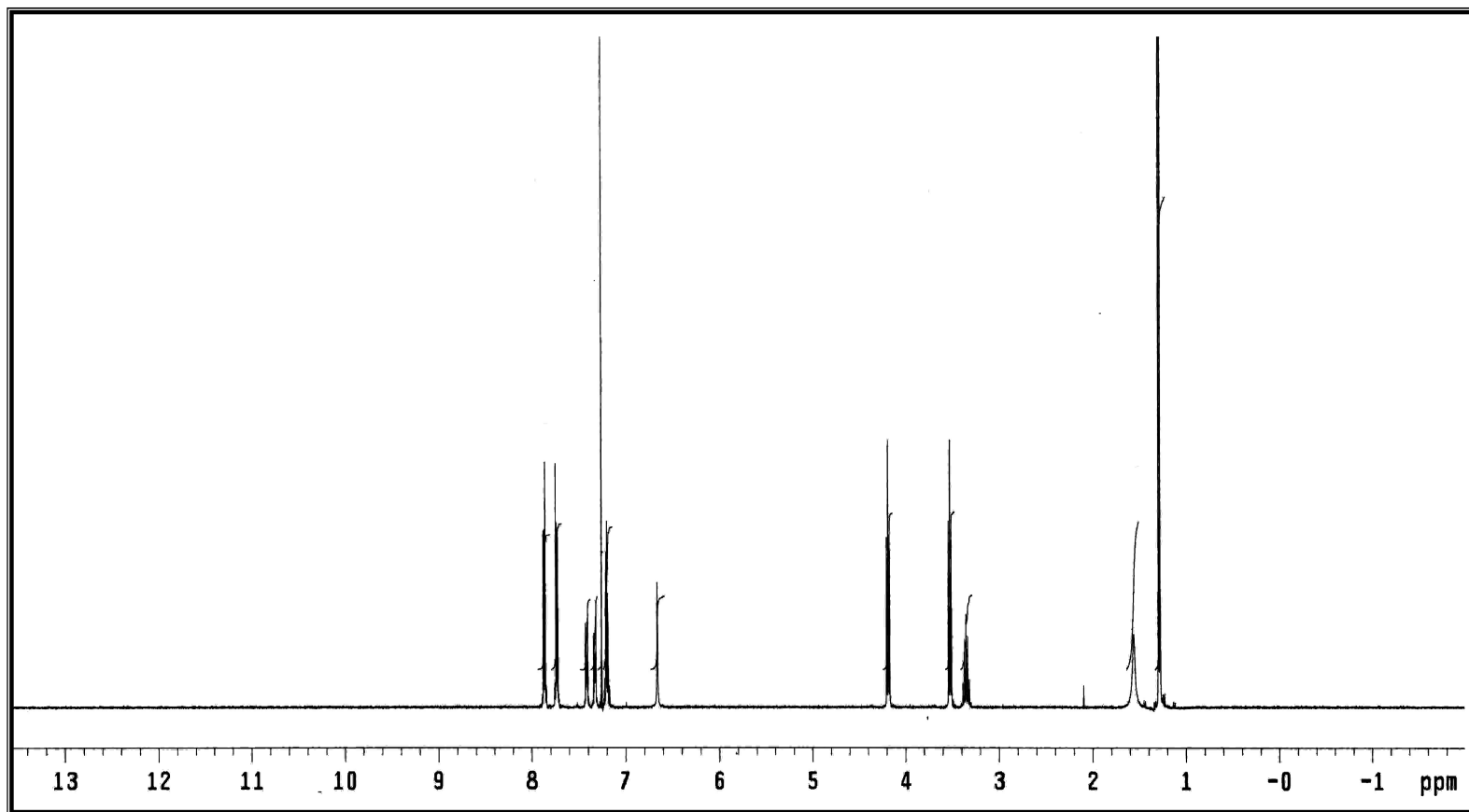
373 (13, M+1), 309 (10), 270 (5), 239 (8), 238 (64), 175 (11), 174 (100), 147 (9), 136 (5), 130 (5).

Elementel analiz (%)

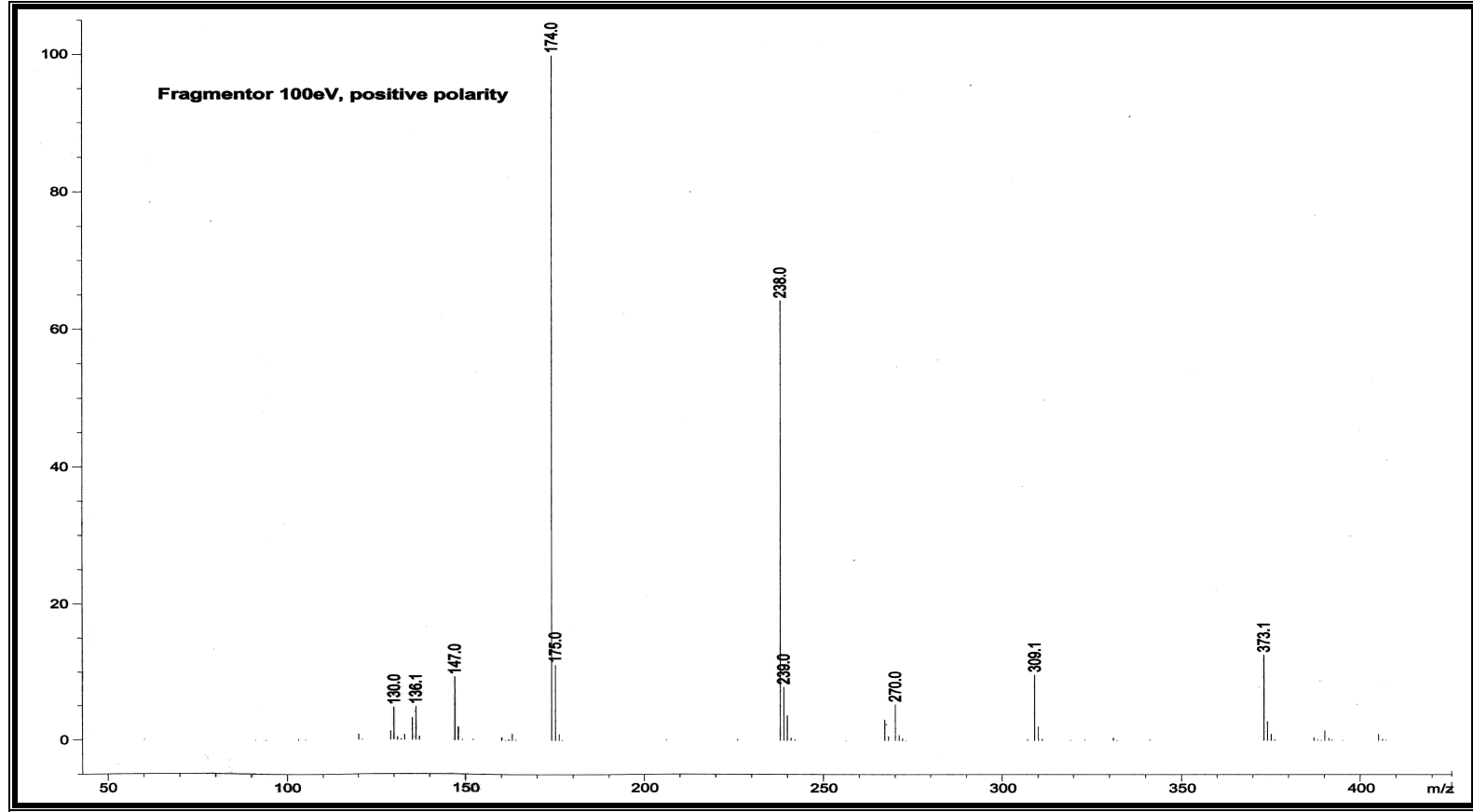
$C_{19}H_{20}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	61.27	5.41	7.52	8.61
Bulunan	61.98	5.47	7.57	8.41



Spektrum No 38. 13 No lu Bileşğin IR Spektrumu

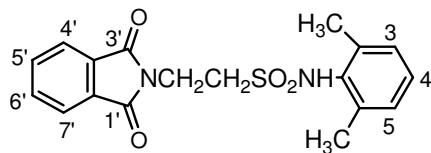


Spektrum No 39. 13 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 40. 13 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

14. 14 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(2,2'-dimetilfenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 294 (3.52), 219 (4.69), 205 (4.57) nm.

IR (Spektrum No 41)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3278 (N-H gerilme), 1775, 1719 (C=O gerilme), 1363 (SO₂ asimetric gerilme), 1140 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 42)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.88 (2H, *dd*, *J* 2.7, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.74 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.10-7.09 (3H, *m*, H-3, H-4, H-5), 6.26 (*brs*, NH), 4.35 (2H, *t*, *J* 6.24 Hz, α -CH₂), 3.54 (2H, *t*, *J* 6.24 Hz, β -CH₂), 2.41 (6H, *s*, CH₃) ppm.

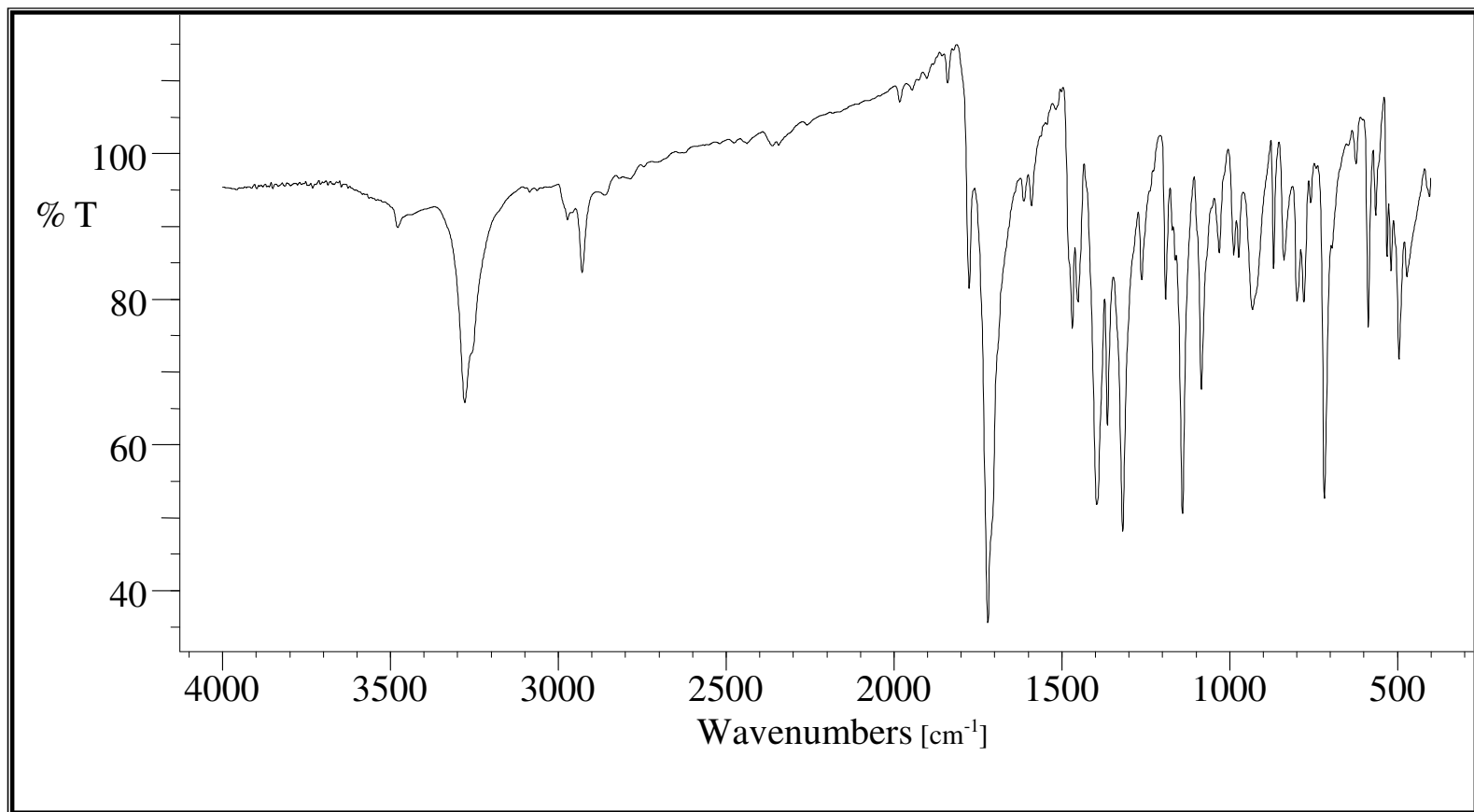
APCI-MS (Spektrum No 43)

m/z (% bağıl bolluk)

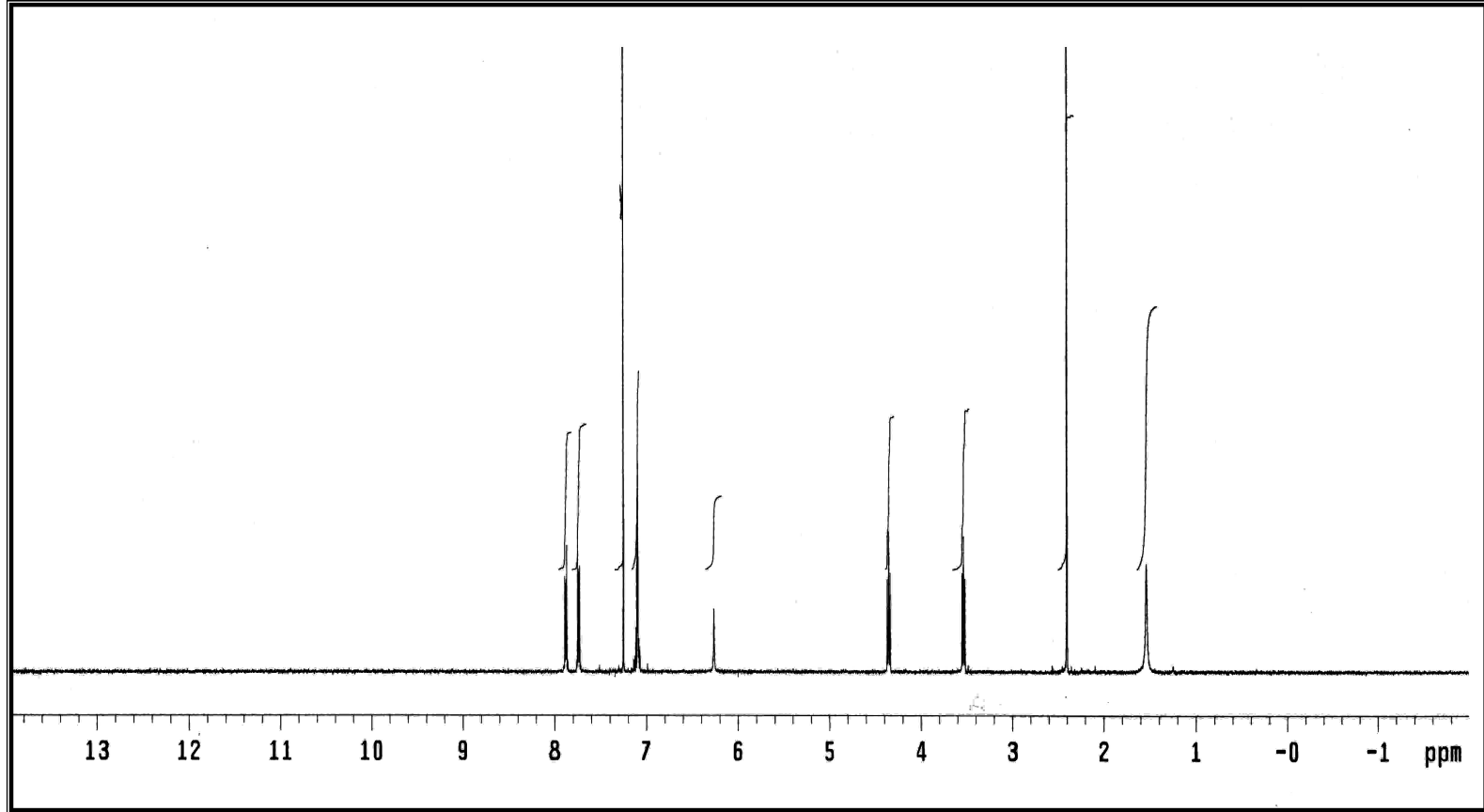
359 (10, M+1), 296 (5), 295 (24), 270 (6), 239 (6), 238 (47), 175 (11), 174 (100), 148 (4), 147 (10), 130 (5), 122 (6), 121 (12).

Elementel analiz (%)

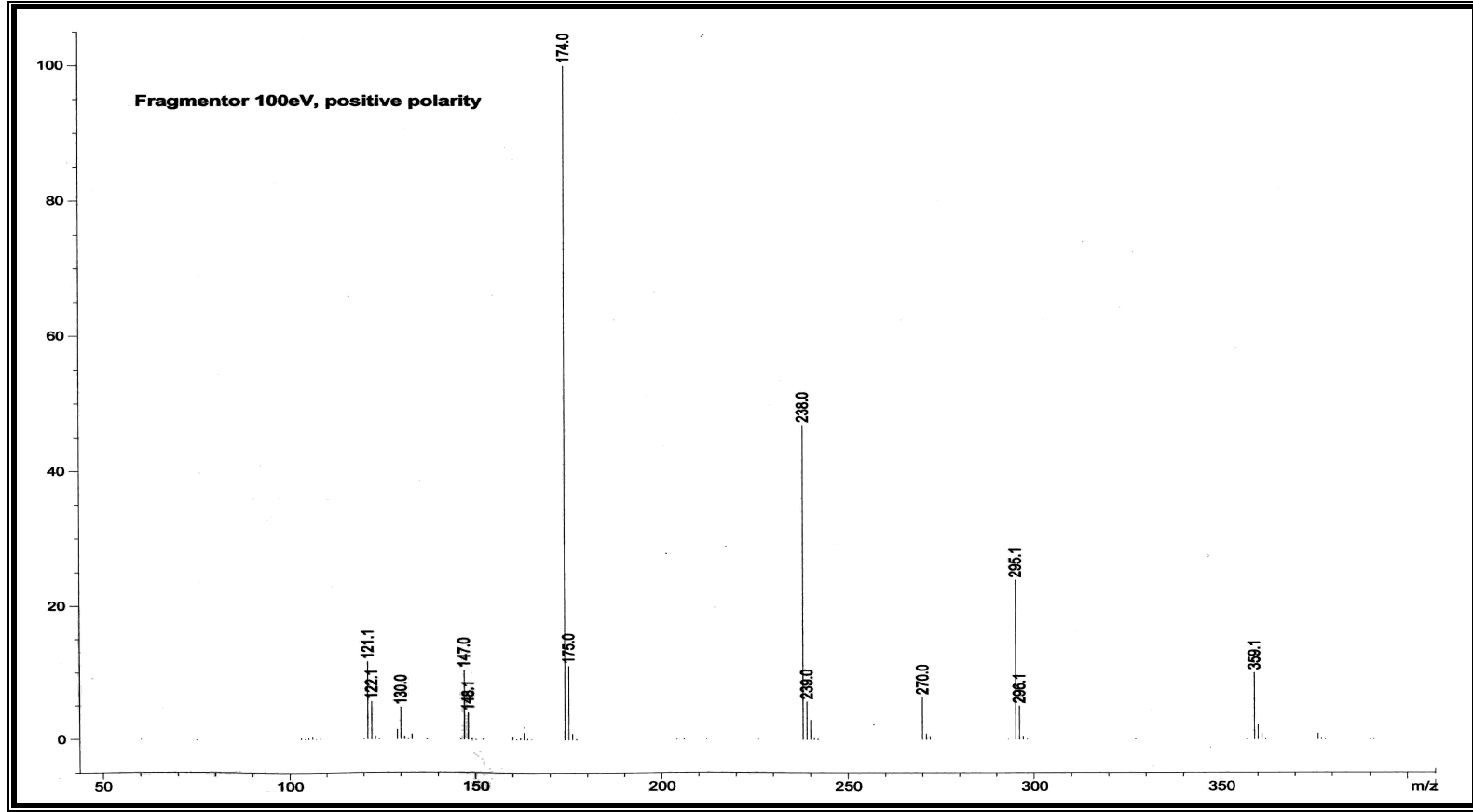
$C_{18}H_{18}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	60.32	5.06	7.82	8.95
Bulunan	59.97	4.51	7.99	8.84



Spektrum No 41. 14 No lu Bileşğin IR Spektrumu

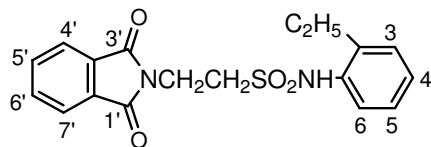


Spektrum No 42. 14 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 43. 14 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

15. 15 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları



β -ftalimido-*N*-(2-etilfenil)etansülfonamit

UV (MeOH)

λ_{max} (log ϵ) 294 (4.7), 220 (3.54), 204 (4.55) nm.

IR (Spektrum No 44)

ν_{maks} (KBr) 3312 (N-H gerilme), 1769, 1700 (C=O gerilme), 1366 (SO₂ asimetric gerilme), 1140 (SO₂ simetric gerilme) cm⁻¹.

¹H NMR (Spektrum No 45)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.83 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.73 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 7.45 (1H, *d*, *J* 8.6 Hz, H-6**), 7.23-7.18 (2H, *m*, H-3**, H-4*), 7.12 (1H, *t*, *J* 7.4 Hz, H-5*), 6.65 (*brs*, NH), 4.14 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, α -CH₂), 3.53 (2H, *t*, *J* 6.2 Hz, β -CH₂), 2.78 (2H, *q*, *J* 7.4 Hz, CH₂), 1.29 (3H, *t*, *J* 7.4 Hz, CH₃) ppm.

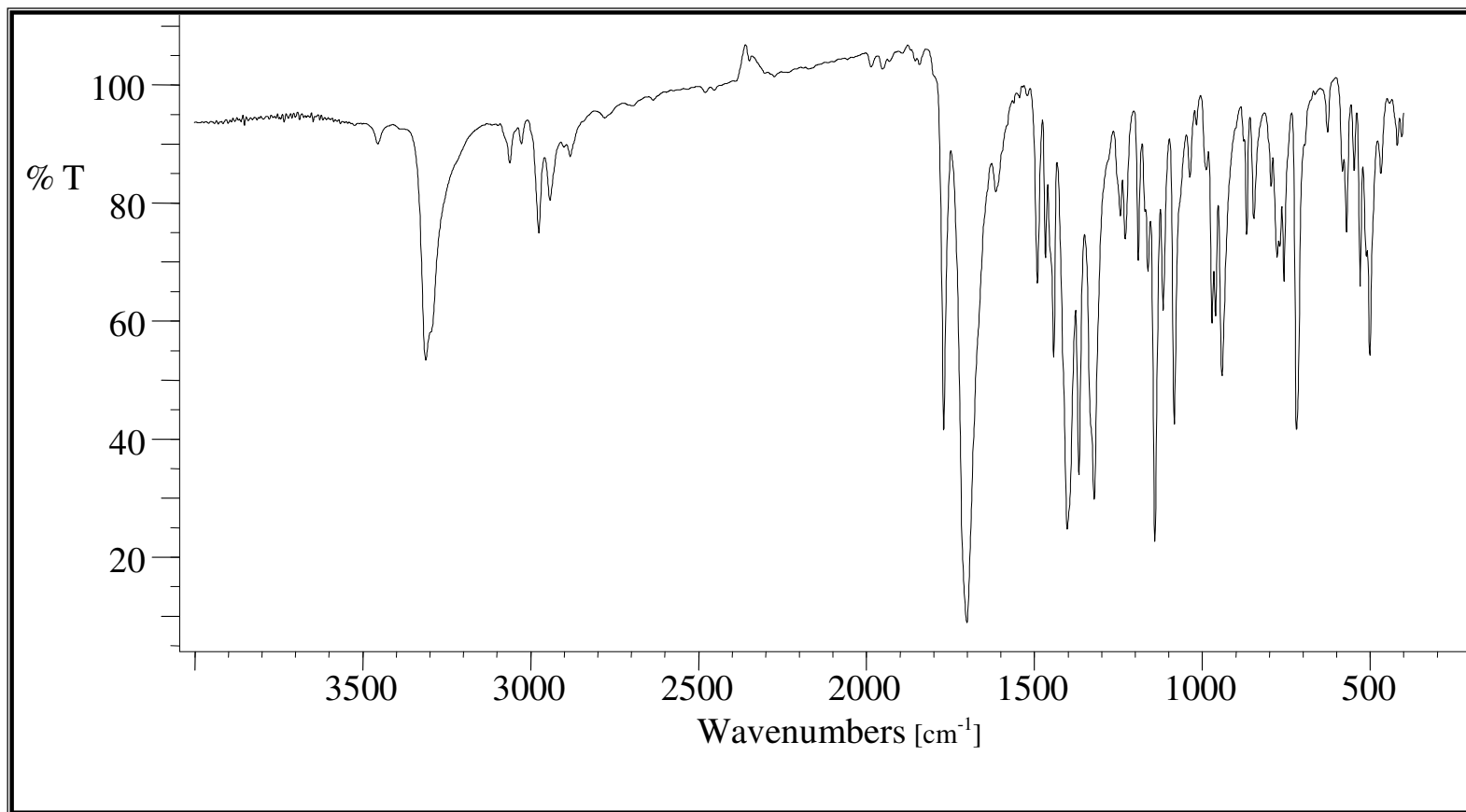
APCI-MS (Spektrum No 46)

m/z (% bağıl bolluk)

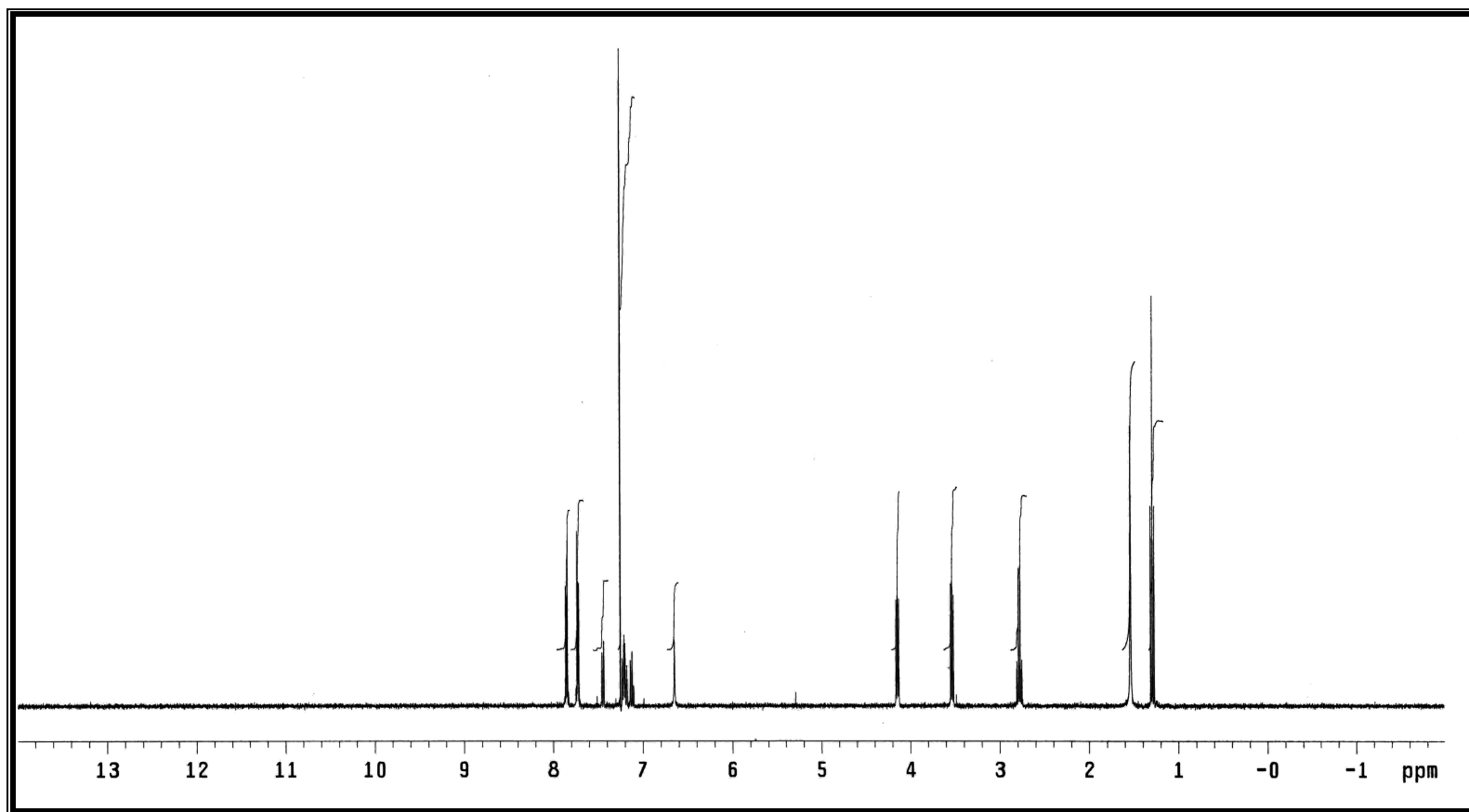
359 (5, M+1), 296 (1), 295 (7), 271 (2), 270 (12), 239 (7), 238 (57), 176 (1), 175 (11), 174 (100), 163 (8), 148 (3), 147 (11), 133 (1), 130 (7), 122 (4).

Elementel analiz (%)

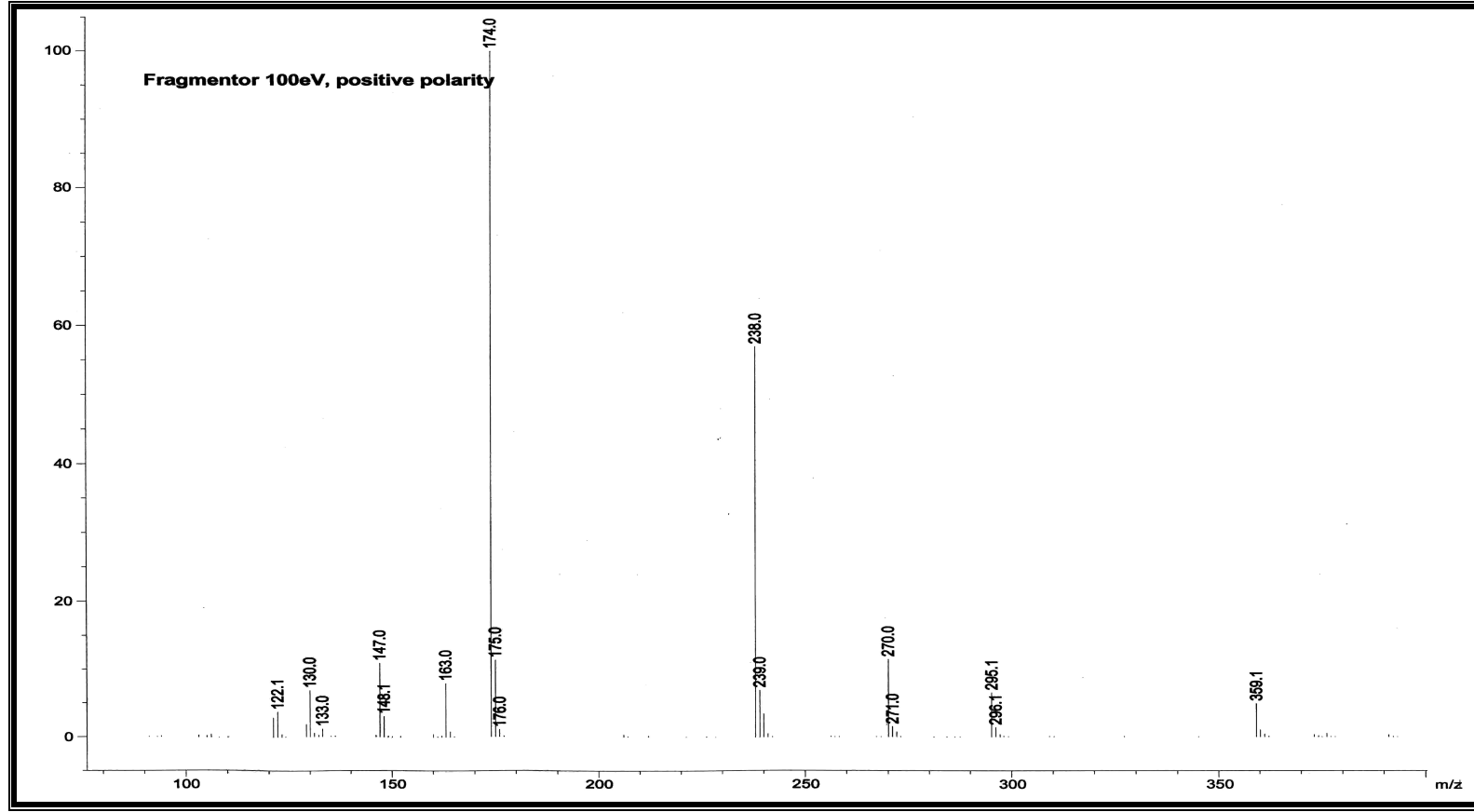
$C_{18}H_{18}N_2O_4S$	C	H	N	S
Hesaplanan	60.32	5.06	7.82	8.95
Bulunan	60.06	4.71	7.95	8.70



Spektrum No 44. 15 No lu Bileşğin IR Spektrumu

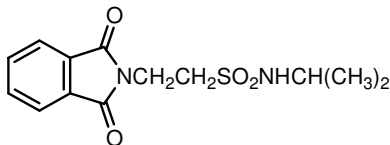


Spektrum No 45. 15 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 46. 15 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

16. Taltrimit Bileşiğinin Spektral Bulguları



α -ftalimido-*N*-(isopropil)etansülfonamit

UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ (log ϵ) 294 (4.35), 220 (5.71) nm.

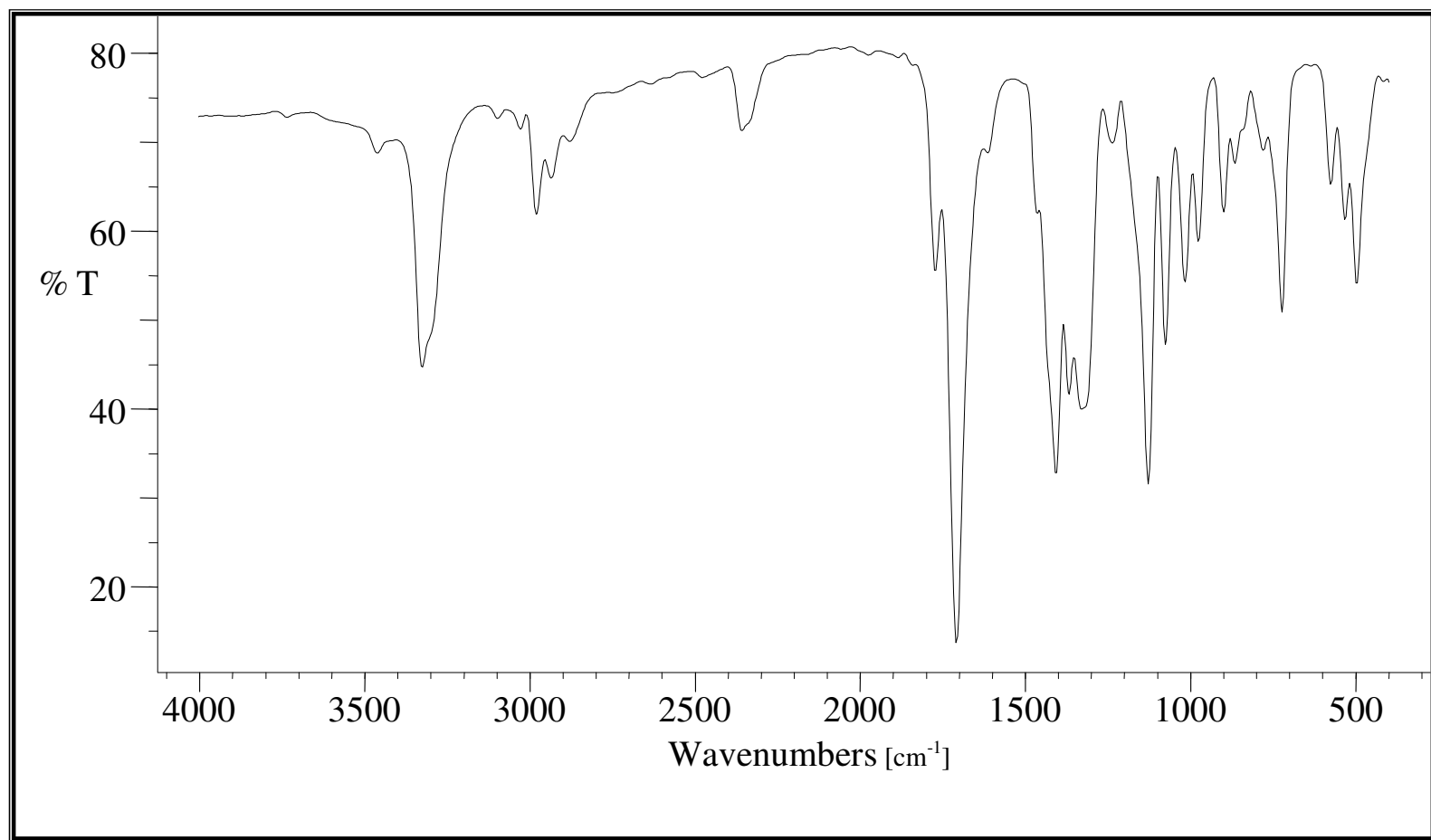
IR (Spektrum No 47)

$\nu_{\max}$ (KBr) 3325 (N-H gerilme), 1770, 1709 (C=O gerilme), 1365 (SO₂ asimetric gerilmesi), 1126 (SO₂ simetrik gerilme) cm⁻¹.

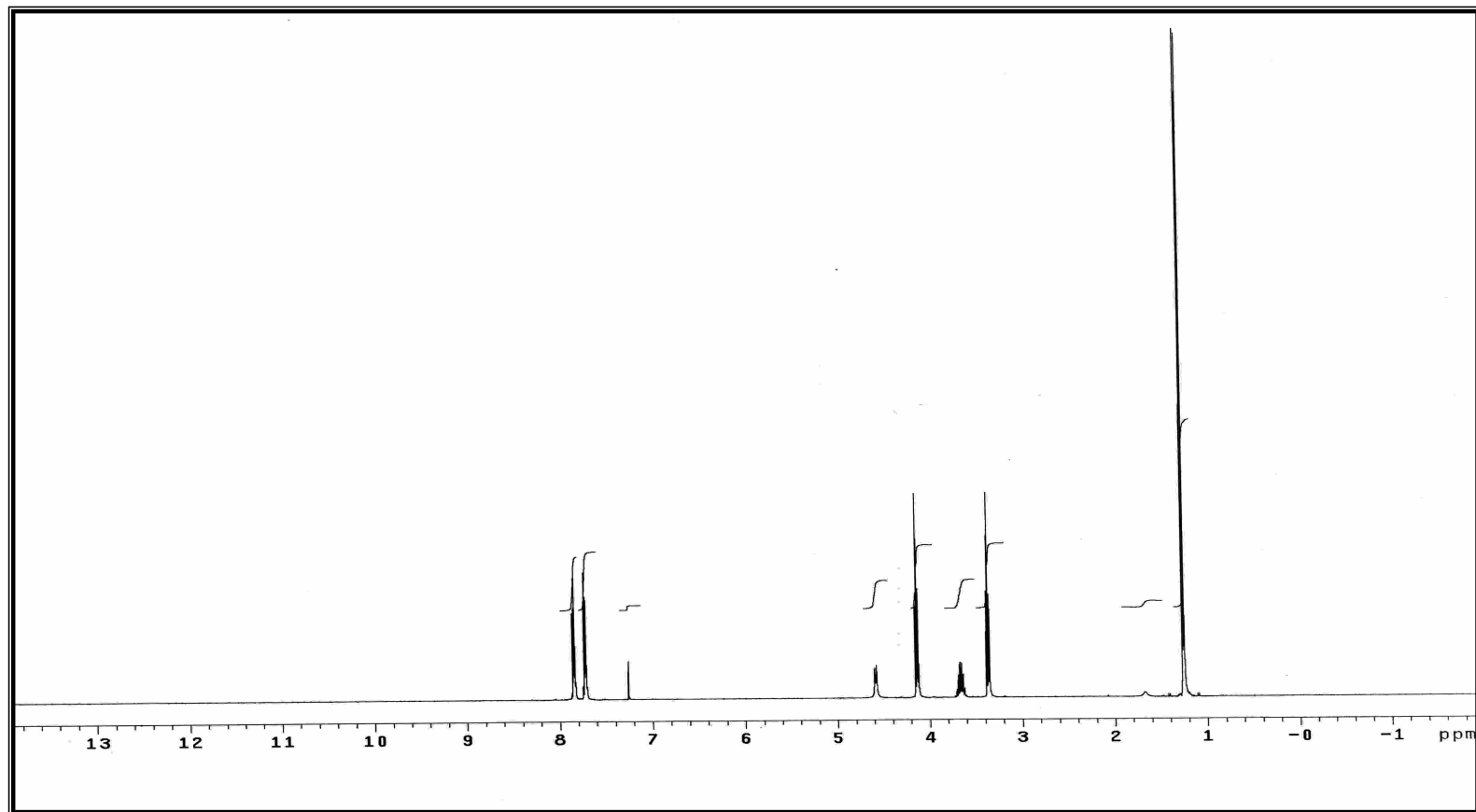
¹H NMR (Spektrum No 48)

400 MHz, CDCl₃

δ 7.85 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-4', H-7'), 7.72 (2H, *dd*, *J* 3.1, 5.5 Hz, H-5', H-6'), 4.59 (1H, *d*, *J* 7.8 Hz, NH), 4.13 (2H, *t*, *J* 5.9 Hz, α -CH₂), 3.66 (1H, *q*, *J* 6.6 Hz, CH), 3.37 (2H, *t*, *J* 6.4 Hz, β -CH₂), 1.26 (6H, *d*, *J* 6.6 Hz, 2CH₃) ppm.



Spektrum No 47. Taltrimit'in IR Spektrumu



Spektrum No 48. Taltrimit'in ^1H NMR Spektrumu

II. N-FENİL-2-FTALİMİDOETANSÜLFONAMİT TÜREVİ

BİLEŞİKLERİN ANTİKONVÜLZAN AKTİVİTELERİNİN TAYİN EDİLMESİ

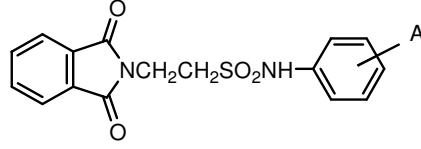
A. MATERYAL

Sentezini gerçekleştirdiğimiz son ürünlerin (1-15 no lu bileşikler) antikonvülzan aktiviteleri MES testiyle saptandı. Bileşikler, %0.5'lik metil selüloz içinde süspande edilerek uygulandı. Çalışmalarda 30-40 g. ağırlığında Albino erkek fareler kullanıldı. Bileşiklerin anti-MES aktivitelerinin tayini için her grupta 8 fare kullanıldı.

B. YÖNTEM

Anti-MES aktivitesi tayin edilecek bileşiklerimizin hepsi %0.5'lik metil selüloz içinde süspande edilerek 100 mg/kg dozda intraperitoneal (i.p.) yolla verildikten sonra elektroşok farelerin dört tanesine 30 dakika sonra, diğer dört fareye 4 saat sonra uygulandı. Sonuçlar Tablo 8 de verilmiştir.

Çalışmalar her gün sabah 8⁰⁰-12⁰⁰ saatleri arasında yapıldı. Elektrokonvülsif şok (EKS) Ugo Basile cihazı ile 60 Hz frekans 0.4 puls genişliği 0.2 sn süreli 60 mA akım kulak elektrodu aracılığıyla uygulanarak oluşturuldu. Hayvanlar deneye alınmadan önce minimal toksisiteyi değerlendirmek için rotarod testi 1 dakika süreyle uygulandı. Maddelerin antikonvülzan aktivitesi hayvanların arka ayaklarında tonik ekstansiyon olup olmamasına göre değerlendirildi. İstatiksel analiz için Fischer Exact X² testi uygulandı.



Bileşik No	A	MES		Rota-Rod	
		30. dakika ^Δ	4. saat ^Δ	30. dakika [□]	4. saat [□]
	Kontrol	3/4	3/4	0/4	0/4
1	H	4/4	4/4	0/4	2/4
2	<i>o</i> -OCH ₃	3/4	3/4	0/4	1/4
3	<i>m</i> -OCH ₃	3/4	4/4	1/4	1/4
4	<i>p</i> -OCH ₃	4/4	3/4	0/4	0/4
5	<i>o</i> -CH ₃	4/4	1/4	0/4	4/4*
6	<i>m</i> -CH ₃	4/4	2/4	2/4	1/4
7	<i>p</i> -CH ₃	4/4	3/4	1/4	0/4
8	<i>m</i> -NO ₂	1/4	2/4	0/4	0/4
9	<i>p</i> -NO ₂	4/4	1/4	0/4	0/4
10	<i>o</i> -Cl	1/4	3/4	0/4	0/4
11	<i>m</i> -Cl	3/4	3/4	2/4	1/4
12	<i>p</i> -Cl	3/4	3/4	1/4	3/4
13	<i>o</i> -CH(CH ₃) ₂	4/4	4/4	1/4	0/4
14	2,6-(CH ₃) ₂	2/4	1/4	1/4	1/4
15	<i>o</i> -C ₂ H ₅	3/4	4/4	0/4	1/4
	Taltrimit	2/4	0/4*	0/4	1/4

Tablo 8. *N*-Fenil-2-Ftalimidoetansülfonamit Türevi (1-15) Bileşiklerin MES

Testiyle Tayin Edilen Antikonvülzan Aktivite Sonuçları

Δ Konvülziyon geçiren hayvan sayısı/toplam hayvan sayısı

□ Nörotoksisite gösteren hayvan sayısı/toplam hayvan sayısı

*p<0.05

TARTIşMA VE SONUÇ

Taurin, santral sinir sisteminin önemli bir inhibitör amino asitidir. Taurin'in, deney hayvanı epilepsi modellerinde belirgin bir antikonvülzan aktivite göstermesine karşın, hidrofilik yapısı nedeniyle kan-beyin engelini istenilen ölçüde aşamaması ve idrarla hızla itrah edilmesi terapötik olarak epilepside kullanılmasını engellemektedir. Taurin'in antikonvülzan yararlılığını taşıyan, buna karşın daha arzu edilir farmakokinetik profile sahip türevlerinin antiepileptik olarak yararlı olacağına inanılmaktadır (24). Literatürde antikonvülzan olarak çalışılan taurin türevleri sınırlı sayıdadır. Bunlardan 2-ftalimidoetansülfonamit ve *N*-alkil türevleri, gerek maksimal elektroşok testine gerekse subkutan pentilentetrazol testine karşı aktivite göstererek geniş bir etki spektrumu çizmişlerdir (42). Oja ve arkadaşları tarafından geliştirilen, 2-ftalimido-*N*-izopropiletansülfonamit türevi molekül taltrimit jenerik adıyla klinik denemelere kadar ulaşmıştır. Taltrimit'in, deneysel hayvan modellerinde saptanan antikonvülzan etkinliği, insan çalışmalarında doğrulanamamış ve taltrimit ilaç olarak değer kazanmamıştır (33).

Çalışmamızda, etkin antikonvülzan moleküller oluşturan anilit farmakoforunun, 2-ftalimidoetansülfonamit farmakoforu ile birleştirilmesi suretiyle,

2-ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerinin, taltrimit analogları olarak çalışılması hedeflenmiştir. Yapılan literatür çalışmalarında, 2-ftalimidoetansülfonamit yapısının üzerinde *N*-fenil sübstitüentinin antikonvülzan olarak hiç çalışılmadığı da saptanmıştır. Bu düşünceden yola çıkarak, *N*-fenil halkası üzerinde farklı elektronik ve lipofilik özelliklere sahip sübstitüentler taşıyan 2-ftalimido-*N*-feniletansülfonamit yapısına sahip 15 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiş, antikonvülzan etkinlikleri, MES testi ile oluşturulan tutarıklara karşı tayin edilmiştir.

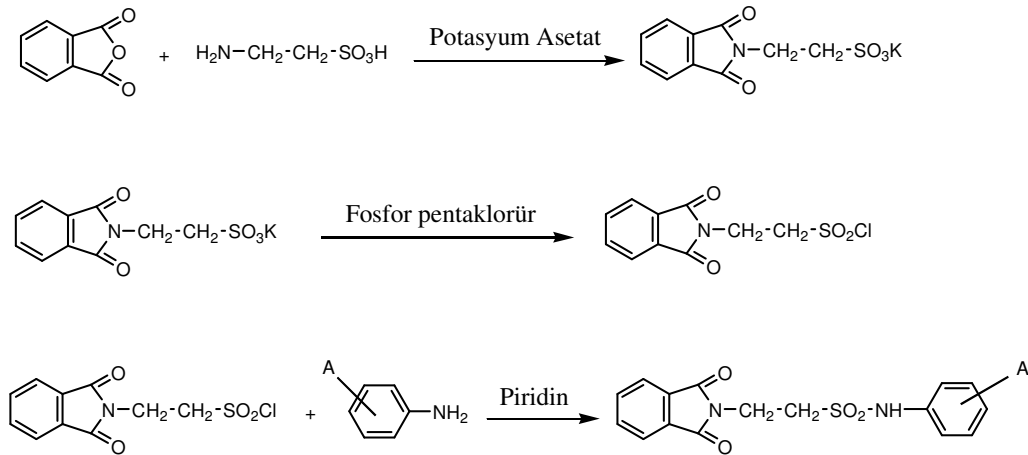
Çalışmamızda taltrimit türevleri olarak tasarlanan 2-ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerinin sentezi, literatürde bildirilen yöntemle gerçekleştirilmiştir (68). Bu amaçla β -aminoetansülfonik asit (taurin), asetik asit içerisinde ftalik anhidrit ile, potasyum asetat beraberliğinde tepkimeye sokularak β -ftalimidoetansülfonik asit potasyum tuzuna çevrilmiştir. Daha sonra β -ftalimidoetansülfonik asit potasyum tuzu, fosfor pentaklorür ile karşılık gelen sülfonil klorür türevine dönüştürülmüştür. Elde edilen β -ftalimidoetansülfonil klorür'ün, anilin ya da sübstitüe anilin türevleri ile tepkimesi, hedef bileşiklerimiz olan β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerini (1-15) vermiştir (Şema 3). Bu yöntemin izlenmesiyle, β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit (1), β -ftalimido-*N*-(*o*-metoksifenil)etansülfonamit (2), β -ftalimido-*N*-(*m*-metoksifenil)etansülfonamit (3), β -ftalimido-*N*-(*p*-metoksifenil)etansülfonamit (4), β -ftalimido-*N*-(*o*-tolil)etansülfonamit (5), β -ftalimido-*N*-(*m*-tolil)etansülfonamit (6), β -ftalimido-*N*-(*p*-tolil)etansülfonamit (7), β -ftalimido-*N*-(*m*-nitrofenil)etansülfonamit (8), β -ftalimido-*N*-(*p*-nitrofenil)etansülfonamit (9), β -ftalimido-*N*-(*o*-klorofenil)etansülfonamit (10), β -ftalimido-*N*-(*m*-klorofenil)etansülfonamit (11), β -ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)etansülfonamit (12), β -ftalimido-*N*-(*o*-izopropilfenil)etansülfonamit (13), β -ftalimido-*N*-(2,6-dimetilfenil)etansülfonamit

(14), β -ftalimido-*N*-(*o*-etilfenil)etansülfonamit (15) bileşikleri elde edilmiştir. Hazırlanan bileşiklerden 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14 ve 15 no lu bileşikler ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin dışında kalan 1, 4, 7, 9, 12 no lu bileşikler, Roblin ve arkadaşları tarafından 1947 yılında potansiyel antibakteriyel ve antimalaryal bileşikler olarak sentezlenmişlerdir (68).

Çalışmamızda model olarak *N*-izopropil- β -ftalimidoetansülfonamit (taltrimit) bileşiği de literatürde bildirilen yöntemle göre sentez edilmiştir (63). Bileşiklerimizin anti-MES aktivite tayinlerinde, taltrimit standart bileşik olarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerimiz β -ftalimido-*N*-fenil etansülfonamit türevlerinin yapı doğrulamaları, elementel analizleri yanında UV, IR, ^1H NMR ve APCI-MS spektrumlarının değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Hedef bileşiklerimizin antikonvülzan aktiviteleri, MES yöntemiyle oluşturulan tutarıklara karşı tayin edilmiştir. Bileşiklerimizin spektral bulguları ve anti-MES aktiviteleri ayrı bölümler halinde tartışılacaktır.



Şema 3

I. SPEKTRAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hedef bileşiklerimiz; ftalik anhidrit, β -aminoetansülfonik asit ve sübstitüeanilin olarak özetlenecek 3 farklı molekül parçasının birleştirilmesiyle elde edilmiştir. Bileşiklerimizin yapı teyitleri, 3 farklı molekül parçasının hedef moleküllerimize yaptığı spektral katkıların tespit edilmesiyle sağlanabilir. Bu bölümde UV, IR, ^1H NMR ve APCI-MS (Atmosferic Pressure Chemical Ionization-Mass) bulguları, değinilen ölçütler çerçevesinde ayrı bölümlerde değerlendirilmektedir.

A. UV BULGULARI VE TARTIŞMA

Hedef bileşiklerimiz olan β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerinin yakın UV alanda beklenen absorpsiyonları, ftalimit ve *N*-fenil kromoforlarından kaynaklanacaktır. Buraway harf sistemine göre değerlendirildiğinde aromatik halkaların karakteristiği olan ve π - π^* geçişlerinden kaynaklanan E ve B bantları yanında, konjuge kromofor sistemlerinin karakteristiği olan ve kromoforik sübstitüsyona sahip ftalimit halkasından kaynaklanan, π - π^* geçişlerinin yol açtığı K bantı bileşiklerimizin UV spektrumlarında beklenen absorpsiyon maksimumlarını oluşturmaktadır (54). *N*-fenil halkasında nitro gibi kromoforik sübstitüsyona sahip türevlerde de K bantı izlenmesi beklenmelidir (54).

β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerinin (1-15 no lu bileşikler) UV maksimumları yukarıda değinilen modele uygun sonuçlar vermiştir. Benzen halkasının karakteristik bantlarından olan E bantları, 203-208 nm arasında, B bantları ise, oksokromik sübstitüsyonların da katkısıyla belirgin bir batokromik kaymaya

uğrayarak 282-303 nm arasında izlenmiştir. Konjuge kromoforların varlığını teyit eden ve tüm bileşiklerimizde en şiddetli bant olarak görülen K bantları ise 219-220 nm arasında absorpsiyon maksimumları vermiştir.

B. IR BULGULARI VE TARTIŞMA

β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit genel yapısına sahip hedef bileşiklerimizin IR spektrumlarında yapı teyidi açısından önem taşıyan bantlar, ftalimido ve sülfonamit gruplarının varlığını destekleyen gerilme bantları olacaktır. Ftalimido grubunun $1770-1700\text{ cm}^{-1}$ bölgeleri arasında, vibrasyonel etkileşmeden dolayı dublet olarak gözlenmesi beklenen gerilme titreşim bantlarını vermesi gerekmektedir (25, 54). Yapı doğrulaması açısından önem taşıyan diğer işlevsel grup olan sekonder sülfonamit işlevsel grubu ise, hidrojen gerilme bölgesinde yaklaşık 3265 cm^{-1} dalga sayısında N-H gerilme bantı, $1370-1330$ ve $1170-1155\text{ cm}^{-1}$ arasında ise asimetric ve simetrik gerilmelerden kaynaklanan sülfonil grubuna ait gerilme bantlarını verecektir (25, 45, 54).

β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerinde N-H gerilme bantları $3376-3201\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında izlenmiştir.

Ftalimit grubunun karbonil grup gerilmeleri, $1776-1699\text{ cm}^{-1}$ arasında dublet olarak izlenmiştir.

Bileşiklerimizin yapısında bulunan sülfonamit işlevsel grubuna ait sülfonil gerilme bantlarına ait asimetric gerilmeler, $1399-1359\text{ cm}^{-1}$ arasında, simetrik gerilme bantları ise $1148-1139\text{ cm}^{-1}$ arasında şiddetli bantlar halinde izlenmiştir.

C. ¹H NMR BULGULARI VE TARTIŞMA

Hedef bileşiklerimizin ¹H NMR spektrumları, yapı doğrulamaları açısından önemli bilgiler sağlamış ve proton sinyalleri beklenen kimyasal kayma değerlerinde, beklenen bölünme şekilleri ve değişmezleri ile izlenmişlerdir. β-ftalimido-*N*-feniletansülfonamit NMR bulguları, ftalimit protonları, alifatik protonlar ve *N*-fenil protonları olarak üç ayrı bölümde incelenecektir.

Ftalimit bileşiğinin aromatik protonlarının δ 7.85 civarında absorpsiyon yaptığı bilinmektedir (25). *N*-sübstitüefthalimit türevlerinde ise ftalimit halkasına ait protonların, H-4 ve H-7 ile H-5 ve H-6 protonlarından kaynaklanan, ikişer protona karşılık gelen multipler sinyaller haline dönüşebildiği de literatürde bildirilmektedir (63). Hedef bileşiklerimizin spektrumlarında ftalimit protonları, 8, 11 ve 12 no lu bileşikler dışında ikişer protona karşılık gelen çoklu sinyaller halinde izlenmiştir. β-ftalimido-*N*-(*m*-nitrofenil)etansülfonamit yapısı taşıyan 8 no lu bileşikte, ftalimit halkasına ait dört proton, δ 7.80 de bir singlet sinyal olarak izlenmiştir. Sırasıyla β-ftalimido-*N*-(*m*-klorofenil)etansülfonamit ve β-ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)etansülfonamit yapısı taşıyan 11 ve 12 no lu bileşiklerimizde ise ftalimit protonları, birleşmiş bir şekilde, δ 7.83-7.80 arasında 4 proton değerinde multipler sinyaller şeklinde gözlenmiştir. 8, 11 ve 12 no lu bileşikler dışında kalan hedef bileşiklerimizde ftalimit protonlarının gölgelenmelerinde ortaya çıkan farka bağlı olarak ikişer protona karşılık gelen 2 ayrı çoklu sinyal verdiği görülmektedir. Söz konusu türevlerde, 13 no lu bileşik dışında, H-5 ile H-6'nın δ 7.72-7.76 arasında, *J* değerleri yaklaşık 3 ve 5 Hz olan dublet-dublet verdiği, 13 no lu bileşikte ise δ 7.75-7.72 de multipler sinyal olarak izlendiği saptanmıştır. H-4 ile H-7'nin benzer kimyasal çevreye sahip olmaları

nedeniyle, H-5 ve H-6'ya göre daha aşağı alanda δ 7.83-7.88 arasında, 6 no lu bileşikte multipler, diğer bileşiklerin ise J değerleri yaklaşık 3 ve 5 Hz olan dublet-dublet verdiği görülmektedir.

β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerinde alifatik protonların, ikişer protonluk iki triplet verdiği ve ftalimit grubu ile sülfonamit gruplarının gölgeleme etkileri göz önüne alındığında α -metilen grubuna ait protonların, β -metilen protonlarına göre daha aşağı alanda çıktığı bilinmektedir (63). β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit genel yapısı taşıyan 1-15 no lu bileşiklerimizde, α -karbona bulunan protonların, δ 3.93-4.35 arasında iki protona karşılık gelen bir triplet verdiği, β -karbona bulunan protonların da benzer şekilde, δ 3.39-3.55 arasında iki protonluk bir triplet sinyali oluşturduğu görülmüştür. Tripletlerin etkileşme değişmezleri, visinal bölünmenin varlığını doğrulamaktadır.

N-fenil halkasında bulunan sübstitüentlere ait protonlardan kaynaklanan absorpsiyonlar, alifatik alanda beklenen kimyasal kayma değerlerinde izlenmiş ve sinyaller temsil ettikleri proton sayısı ile uyumlu integrasyon değerleri vermiştir (25, 54). *N*-Fenil halkasında metoksil sübstitüenti taşıyan 2, 3 ve 4 no lu β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevi bileşiklerde, metoksil grubuna ait protonlar, δ 3.79-3.91 arasında 3 protona karşılık gelen singlet olarak izlenmişlerdir. *N*-fenil halkasında metil sübstitüenti taşıyan β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevi 5, 6 ve 7 no lu bileşiklerde metil grubuna ait sinyaller, beklendiği üzere δ 2.31-2.43 arasında 3 proton değerinde singlet olarak yer almıştır. *N*-fenil halkasının *orto* konumunda izopropil sübstitüenti taşıyan 13 no lu bileşikde izopropil grubunun protonları, δ 3.35 de 1 protona karşılık gelen bir multipler, δ 1.29 da 6 proton değerinde bir dublet

vermiştir. β -ftalimido-*N*-(2,6-dimetilfenil)etansülfonamit yapısındaki 14 no lu bileşikte ise δ 2.41 de izlenen singlet, 6 proton değerinde integrasyon sağlamıştır. 15 no lu bileşik, *N*-fenil halkasının *orto* konumunda etil sübstitüenti taşımaktadır. Bu bileşikteki etil protonları, δ 2.78 de 2 proton değerinde quartet, δ 1.29 da 3 proton değerinde triplet sinyal vermiştir.

β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit genel yapısı taşıyan hedef bileşiklerimizden, 8, 11 ve 12 no lu bileşikler dışında kalan türevlerin spektrumları CDCl_3 de alınmıştır. Bu bileşiklerde N-H protonu, CDCl_3 içinde δ 6.26-7.22 arasında geniş bir singlet sinyal vermiştir. ^1H NMR spektrumları, $\text{DMSO}-d_6$ çözeltisi halinde alınan 8, 11 ve 12 no lu bileşiklerin N-H protonları ise 10 ppm'in üzerinde bir kimyasal kayma göstererek, yine geniş singlet sinyal vermişlerdir. Bu bileşiklerde, çözücü ile N-H protonu arasında gerçekleşen hidrojen bağının, söz konusu protonların absorpsiyonlarında görülen aşağı alana kayıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir (25).

Hedef bileşiklerimizin, *N*-fenil protonları, fenil halkasında mevcut sübstitüentlerin bulunduğu pozisyona ve söz konusu sübstitüentlerin gölgeleme değişmezlerine göre farklı kimyasal kayma değerlerinde, komşu proton sayılarına bağlı olarak da çoklu sinyaller vermiştir. Her bir bileşikte protonların kimyasal kaymalarının atanmasında, verdikleri sinyalin bölünme modeli ve literatürde bildirilen gölgeleme değişmezleri dikkate alınmıştır (25, 54). Ancak kimyasal kaymaları yakın olan ve benzer bölünme karakteri taşıyan sinyallerin atanmasında daha ileri NMR tekniklerinden yararlanılmadığı için, bazı protonların kimyasal kayma değerleri, deneysel bölümde verilen ^1H NMR verilerinde “değişebilir değerler” olarak belirtilmiştir.

N-fenil halkasında sübstitüent taşımayan β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit (1 no lu bileşik) bileşiğinde δ 7.16 da multipler olarak izlenen sinyal H-4 protonu olarak atanmıştır. 1 no lu bileşikte diğer dört proton (H-2, H-3, H-5 ve H-6), δ 7.25-7.33 arasında 4 protona karşılık gelen multipler olarak izlenmektedir.

N-fenil halkasının sırasıyla *orto*, *meta* ve *para* konumlarında metoksil sübstitüenti taşıyan β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevi 2, 3 ve 4 no lu bileşiklerde metoksil sübstitüentinin ve sülfonilamino grubunun gölgeleme özellikleri ve sinyallerin bölünme biçimleri dikkate alınarak aromatik protonların kimyasal kayma değerleri atanmıştır.

β -ftalimido-*N*-(*o*-metoksifenil)etansülfonamit yapısındaki 2 no lu bileşikte, sinyallerin bölünme şekilleri ve bölünme değişmezlerinin dikkate alınmasıyla, δ 7.53 de bir protona karşılık gelen ve bir *meta* bir *orto* bölünmeden kaynaklanan dublet-dublet'in, H-3'e, δ 6.89 da görülen dubletin ise H-6'ya ait olduğu açıkça saptanabilmektedir. Sübstitüentlerin gölgeleme özelliklerinin dikkate alınmasıyla, daha aşağıda çıkan proton'un H-3 olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bileşiğimiz δ 7.12 de bir *meta*, iki *orto* etkileşme gösteren bir protona karşılık gelen bir triplet-dublet, δ 6.94 de de 2 *orto* bölünme karakteri gösteren ve bir protonu temsil eden triplet sinyal vermiştir. Bu iki sinyalden daha aşağı alanda çıkan sinyal H-4 protonuna, diğeri ise H-5 protonuna atanmıştır.

β -ftalimido-*N*-(*m*-metoksifenil)etansülfonamit yapısındaki 3 no lu bileşikte ise δ 7.21 de izlenen ve iki *orto* bölünmeden kaynaklanan bir protona karşılık gelen triplet sinyal, şüphe götürmez bir şekilde H-5 protonundan kaynaklanmaktadır. Bir *orto*, bir *meta* bölünme değerlerine sahip, bir protona karşılık gelen δ 6.68 deki dublet-dublet sinyal ise ancak H-2 ya da H-6 protonuna karşılık gelebilir. Gölgeleme

özellikleri de dikkate alınarak bu sinyal H-6 olarak atanmıştır. Bileşiğimizin diğer iki aromatik protonu olan H-2 ve H-4 protonları ise, δ 6.89-6.87 arasında iki protona karşılık gelen multipleret olarak izlenmiştir.

β -ftalimido-*N*-(*p*-metoksifenil)etansülfonamit türevi olan 4 no lu bileşiğimiz, *N*-fenil halkasında 1,4-disüstitübenzen yapısı taşımakta ve bu yapının karakteristiği olarak, H-2 ile H-6, H-3 ile H-5 kimyasal olarak eşdeğer protonları temsil etmektedir. 4 no lu bileşiğimizin spektrumunda, değinilen karakteristik absorbsiyon şekli izlenmiş ve δ 7.29 ve δ 6.87 de ikişer protona karşılık gelen ve *orto* bölünme ile oluşan birer dublet saptanmıştır. Daha aşağı alanda izlenen dubletin (δ 7.29) H-3 ve H-5 protonlarını temsil ettiği kabul edilmiştir.

N-fenil halkasının *orto* konumunda metil süstitüenti taşıyan 5 no lu bileşiğimizin spektrumu, komşu 4 protonun varlığı ile karakterize edilebilir. 5 no lu bileşikte, δ 7.46 da bir proton değerinde, *orto* bölünme ile izlenen dublet H-3 olarak, δ 7.06 da izlenen ve iki *orto* bölünme ile oluşan bir proton değerindeki triplet ise H-4 olarak atanmıştır. Bileşiğimizin δ 7.19 da 2 proton değerindeki multipleret sinyali de H-5 ve H-6 protonlarının absorbsiyonundan kaynaklanmaktadır.

N-fenil halkasının *meta* konumunda metil süstitüenti taşıyan 6 no lu bileşiğimizde *N*-fenil halkasının H-2 protonu, *meta* bölünme ile karakterize sinyaller, H-5 protonu ise iki *orto* etkileşmeyle oluşan absorbsiyonlar vermesiyle diğer protonlardan farklılaşmaktadırlar. 6 no lu bileşiğimiz δ 7.13-7.11 de 2 proton değerinde multipleret sinyal vermiştir. Bu sinyal, H-2 ve H-6 protonları olarak değerlendirilmiştir. Buna karşın δ 6.99 da gözlenen ve *orto* etkileşme ile oluşan bir proton değerindeki dublet sinyal de H-4 protonu olarak atanmıştır. Benzer etkileşme özelliklerine sahip H-4 ve H-6 protonu için yapılan atamalar, yakın kimyasal kayma

değerleri taşıdığından “değişebilir değerler” olarak görülmektedir. Bileşiğimizin H-5 protonu ise δ 7.20 de bir proton değerinde iki *orto* etkileşmeden kaynaklanan triplet sinyal vermiştir.

N-fenil halkasının *para* konumunda metil sübstitüenti taşıyan 7 no lu bileşiğimizde, 1,4-disübstitüebenzen yapısına bağlı olarak, H-2 ile H-6 ve H-3 ile H-5 aynı kimyasal çevreye sahip protonlar olarak davranmış ve ikişer protona karşılık gelen *J* değeri ortalama 8.6 Hz olan iki dublet vermiştir. Sübstitüentlerin gölgeleme etkileri dikkate alınarak, daha aşağı alanda çıkan dublet, H-2 ve H-6 protonları olarak kabul edilmiştir.

8 no lu bileşik nitro sübstitüentini *meta* konumunda taşıyan bileşiğimizdir. Bu bileşiğin spektrumu DMSO- d_6 daki çözeltisi halinde alınmıştır. *N*-fenil protonları, bileşiğimizin spektrumunda üç farklı multipler sinyal vermiştir. Sübstitüent etkileri dikkate alındığında, en aşağı alanda izlenen bir proton değerindeki multipler (δ 7.96-7.95) H-4 olarak, δ 7.91-7.88 arasında izlenen bir proton integrasyon değeri veren multipler H-6 olarak atanmıştır. H-2 ve H-5 protonları ise δ 7.59-7.57 arasında iki proton değerinde multipler sinyal olarak izlenmiştir.

N-fenil halkasında nitro sübstitüentini *para* konumunda taşıyan 9 no lu bileşik, AA'XX' spin sistemi özellikleri göstermiş ve spektrumlarında ikişer proton değerinde iki dublet vermiştir. Daha aşağı alanda çıkan dublet sinyaller, nitro grubunun güçlü elektron çekici özelliği nedeniyle H-3 ve H-5 protonlara aittir.

Hedef bileşiklerimizden 10 no lu bileşik, *N*-fenil halkasının *orto* konumunda klor taşımaktadır. Bileşikteki klor sübstitüentine komşu olan H-3 protonu en aşağı alanda sinyal beklenen proton olarak düşünülmüştür. 10 no lu bileşiğimizde, dublet-dublet olarak δ 7.66 da izlenen H-3 protonunu, δ 7.39 da dublet-dublet olarak sinyal

veren H-6 protonu izlemiştir. Komşu protonlarla benzer etkileşme özellikleri göstermesi gereken H-4 ve H-5 protonu sırasıyla δ 7.30-7.26 da multiplet, δ 7.09 da triplet-dublet sinyal vermiştir. Yakın kimyasal kayma değerlerine sahip bu iki protonun temsil ettiği sayısal değerler, “değişebilir değerler” olarak rapor edilmiştir.

β -ftalimido-*N*-(*m*-klorofenil)etansülfonamit (11 no lu bileşik) yapısındaki bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan spektrumunda *N*-fenil halkasına ait H-2 protonu δ 7.16 da *meta* bölünmeyle oluşan triplet sinyal vermiştir. H-4 ve H-6 protonları da iki protona karşılık gelen multiplet olarak δ 7.14-7.10 da gözlenmiştir. H-5 protonu ise beklendiği üzere iki komşu protonla etkileşerek δ 7.31 de triplet olarak izlenmiştir.

N-fenil halkasının *para* konumunda klor taşıyan 12 no lu bileşiğin spektrumları, diğer 1,4-disübstitüebenzen türevi bileşiklerimizle aynı özellikleri göstermiştir. Kimyasal olarak eşdeğer proton çiftlerini oluşturan H-2/H-6 ve H-3/H-5 protonlarından daha aşağı alanda sinyal veren çift, klor sübstitüentine komşu durumda bulunan ve klorun elektron çekici özelliğini en fazla hissedden protonlar olan H-3 ve H-5 protonlarıdır.

β -ftalimido-*N*-(*o*-izopropilfenil)etansülfonamit (13 no lu bileşik) yapısındaki bileşiğin *N*-fenil protonları, δ 7.43-7.41 ve δ 7.34-7.32 arasında birer proton değerinde, δ 7.22-7.19 arasında da iki proton değerinde multiplet sinyaller halinde gözlenmiştir. Multiplet sinyallerin kimyasal kayma değerleri arasındaki farkın az olması nedeniyle, protonlar için atanan kimyasal kayma değerleri “değişebilir değerler” olarak rapor edilmiştir.

β -ftalimido-*N*-(2,6-dimetilfenil)etansülfonamid yapısındaki 14 no lu bileşiğimizin *N*-fenil protonları, δ 7.10-7.09 arasında 3 protona karşılık gelen bir multiplet sinyal halinde birlikte izlenmiştir.

^1H NMR bulgularının tartışılacağı son iki bileşiğimiz, *N*-fenil halkasının *orto* konumunda etil taşıyan 15 no lu bileşiktir. Bu bileşiğimizde, fenil halkasına ait aromatik protonlar δ 7.23-7.18 arasındaki iki protonluk bir multiplet, δ 7.45 de *orto* bölünmeyle oluşan bir proton değerinde bir dublet ve δ 7.12 de de bir proton değerinde bir triplet olarak sinyal vermiştir. Multiplet sinyal H-3 ve H-4 protonlarına, dublet sinyal H-6 protonuna, triplet sinyal ise H-5 protonuna atanmıştır. H-3/H-6 ve H-4/H-5 sinyal değerleri “değişebilir değerler” olarak kabul edilmiştir.

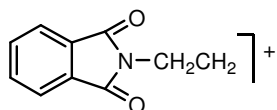
Bu bölümde tartışılan ^1H NMR bulguları, sentez çalışmalarımız sonucunda elde ettiğimiz bileşiklerin yapılarını doğrulama açısından önemli katkılar sağlamıştır.

D. KÜTLE BULGULARI VE TARTIŞMA

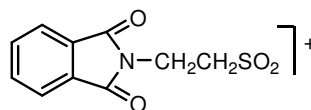
Hedef bileşiklerimizin kütle spektrumları, APCI tekniğine göre alınmış ve pozitif iyonizasyon spektrum verileri deneysel bölümde özetlenmiştir.

β -ftalimido-*N*-feniletansülfonamid genel yapısına sahip bileşiklerimizin hepsi (1-15 no lu bileşikler), farklı bağıl bolluklarda olmakla birlikte spektrumlarında m/z değeri $[\text{M}+\text{H}]^+$ iyonuna karşılık gelen pikleri vermiştir. Bu değerler, moleküllerimiz için hesaplanan molekül ağırlıklarıyla uyum içerisindedir. Bileşiklerimizden 4 ve 8 no lu bileşik dışında kalan türevlerin hepsinde baz tepe m/z değeri 174 olan iyonudur. 4 no lu bileşiğimizde baz tepe m/z değeri 297, 8 no lu bileşikte ise m/z değeri 270 olan iyon olmuştur. Bileşiklerimizin ortak olarak sülfonamid bileşiklerinde izlenen

fragmantasyon yolunu izlediği görülmektedir (**31**). Sülfonamid grubunun ftalimidoetansülfonil ve amin parçalarını vermek üzere parçalandığı m/z değeri 238 olan $[C_{10}H_8NO_4S]^+$ iyonu ve baz tepeyi oluşturan m/z değeri 174 olan $[C_{10}H_8NO_2]^+$ iyonu ile anlaşılmaktadır. Bu iki iyonla ilgili önerilen formüller aşağıda verilmektedir. Her bir bileşiğimizin spektrumunda ayrıca, molekülün anilin parçasından kaynaklanan karakteristik iyonlara da rastlanmaktadır.



m/z 174



m/z 238



II. BİLEŞİKLERİN ANTİKONVÜLZAN AKTİVİTELERİNİN VE YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Antiepileptik ilaçların klinik yararlılığı ve etki profilleri, deneysel olarak oluşturulmuş tutarıkların yayılmasını engellemeleri ve/veya minimal tutarık eşliğini yükseltme yetenekleri ile tayin edilmektedir. Günümüzde en çok kullanılan antikonvülzan aktivite tarama testleri “Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı Antikonvülzan İlaç Tarama Projesi” nin de uygulandığı, maksimal elektroşok testi (MES) ve pentilentetrazol eşik (Met) testidir (**34, 48, 57**). MES testi, jeneralize tonik-klonik ve kısmi tutarıklara karşı aktivite taşıyan bileşiklerin olumlu yanıt verdiği bir modeldir. Fenitoin ile örneklenebilecek bu bileşikler, tutarıkların yayılmasını engellerler. Met testi ise, absans tutarıklara karşı aktivite gösteren bileşiklerin

tayininde kullanılır. Met testine olumlu yanıt veren etosüksimit ile örneklenebilecek bileşikler, epileptik tutarık eşiğini yükseltirler. Tutarık eşiğini yükselten bileşiklerin, tutarıkların yayılması üzerine bir etkileri bulunmamaktadır (34, 47, 48, 60). Her iki test ile gerçekleştirilen aktivite tayini çalışmalarında bileşiklerin nörotoksisite gösterip göstermedikleri rotarod testiyle saptanır (48).

Çalışmamızda gerek lider molekül olarak alınan ve analoglarının hazırlandığı taltrimit molekülü, gerekse esin kaynağımız olan anilit türevleri, MES testine karşı daha yüksek aktivite göstermektedir (4, 5, 6, 8, 14, 16, 17, 24, 26, 37, 38, 46, 49, 52, 63, 64, 65). Bu nedenle çalışmamızda sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin, antikonvülzan aktiviteleri, MES testine karşı tayin edilmiştir. Bileşiklerimiz, 100 mg/kg dozda, uygulamayı takip eden 30. dakika ve 4. saatte albino erkek fareler üzerinde oluşturulan maksimal elektroşok tutarıklarına karşı değerlendirilmiştir. Taltrimit, antikonvülzan aktivite tayininde karşılaştırma amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca her bir bileşiğin nörotoksisitesi, 100 mg/kg dozda uygulamayı takip eden 30. dakika ve 4. saatlerde rotarod testi ile araştırılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8 de özetlenen aktivite sonuçlarına göre, 30. dakikada, 8 ve 10 no lu bileşiklerimizin taltrimit'ten bir miktar daha etkin olduğu, 14 no lu bileşiğimizin ise taltrimit'e eşdeğer aktivite taşıdığını göstermektedir. 4. saat itibarıyla ise, sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin hiçbirisi taltrimit'ten daha aktif bulunmamıştır.

1 no lu bileşiğimiz olan *N*-fenil-2-ftalimidoetansülfonamid, 30. dakikada 4. saatte de hiç aktivite göstermemiştir. Bu bileşiğin, kontrol grubu ile karşılaştırılması, prokonvülzan özellik taşıdığını düşündürmektedir. 1 no lu bileşik 4. saatte hayvanların %50'sinde nörotoksite göstermiştir.

N-fenil halkasında metoksil sübstitüenti taşıyan 2, 3 ve 4 no lu bileşiklerimiz de, nonsübsbtitüe türeve benzer şekilde hiç aktivite göstermemiştir. 3 no lu bileşiğin 4. saatte, 4 no lu bileşiğin ise 30. dakikada kontrol grubuna göre konvülziyon geçiren hayvan sayısını arttırdığı görülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin zamana bağlı olarak artan bir nörotoksisite gösterdikleri de söylenebilir.

N-fenil halkasında metil sübstitüenti taşıyan 5, 6 ve 7 no lu bileşikler, 30. dakikada kontrol grubuna göre konvülziyon geçiren hayvan sayısını arttırmıştır. Buna karşın 4. saatte bu eğilim tersine dönmüş, antikonvülzan yanıt ortaya çıkmıştır. Bu 3 bileşik dikkate alındığında metil sübstitüentinin, 4. saat itibariyle aktiviteye yaptığı katkı, bulunduğu pozisyon itibariyle *orto* > *meta* > *para* sırası içerisinde azalmaktadır. Bu üç izomer arasında 4. saatte en aktif bileşik olarak görülen *o*-metil izomeri (5 no lu bileşik), çalışılan tüm bileşikler göz önüne alındığında 4. saatte en yüksek nörotoksisite gösteren bileşik olmuştur.

Aktivitesi tayin edilen bileşikler arasında 30. dakikada taltrimit'ten daha aktif bileşik olarak ortaya çıkan iki bileşikten biri olan *m*-nitro türevi 8 no lu bileşik, 4. saatte de aktivitesini devam ettirmiştir. Buna karşın *p*-nitro izomeri ise (9 no lu bileşik), 30. dakikada aktivite göstermezken, 4. saatte önemli bir antikonvülzan yanıt ortaya çıkarmıştır. 9 no lu bileşik, çalışılan bileşikler içerisinde 4. saatte en yüksek aktivite gösteren üç bileşikten biri olmuştur. Gerek 8 gerekse 9 no lu bileşikler, nörotoksisite göstermemişlerdir.

N-fenil halkasında klor sübstitüenti taşıyan 10, 11 ve 12 no lu bileşikler arasında sadece *o*-kloro izomeri olan 10 no lu bileşik 30. dakikada taltrimit'ten daha yüksek aktivite göstermiştir. Bu bileşik, diğer iki izomerde olduğu gibi, 4. saatte

aktivitesini yitirmektedir. Bu üç bileşik arasında nörotoksisite göstermeyen tek bileşik yine 10 no lu bileşik olmuştur.

N-(*o*-izopropilfenil)-2-ftalimidoetansülfonamid yapısındaki 13 no lu bileşik, gerek 30. dakikada gerekse 4. saatte kontrol grubuna göre konvülziyon geçiren hayvan sayısında artış meydana getirmiştir. Fenil halkasının 2 ve 6 konumlarında dimetil sübstütüsyonuna sahip 14 no lu bileşiğimiz ise, 30. dakikada taltrimit'e eşdeğer aktivite göstermiş, 4. saatte ise aktivitesini arttırmakla beraber, taltrimit kadar etkin bir bileşik olamamıştır. *Orto* konumunda etil sübstütüenti taşıyan 15 no lu bileşik ise, inaktif bir bileşik olup, kontrol grubuyla karşılaştırma sonucunda 4. saatte prokonvülzan bir karakter gösterdiği düşünülebilir.

Tablo 8 de belirtilen aktivite sonuçları incelendiğinde, çalışılan sübstütüentler arasında *orto* konumunda klor ya da *meta* konumunda nitro grubunun bulunduğu durumlarda aktivitenin 30. dakikada azamiye ulaştığı, ancak 4. saatte azaldığı görülmektedir. Buna karşın, 4. saatte en yüksek aktivitenin *orto* konumunda metil ya da dimetil, *para* konumunda da nitro sübstütüentleri ile sağlandığı değerlendirilebilir. Çalışılan bileşikler arasında 4 saat boyunca aktivitesini koruyan tek bileşik 14 no lu 2-ftalimido-*N*-(2,6-dimetilfenil)etansülfonamid bileşiği olmuştur.

Bileşiklerimiz arasında 30. dakikada aktivite göstermezken 4. saatte belirgin bir antikonvülzan yanıt oluşturan 5 ve 9 no lu bileşikler ile 4. saatte aktivitesinde belirgin bir artış olan 14 no lu bileşik için, geciken bir absorpsiyon ve dağılım profili gösterdikleri düşünülebileceği gibi, bir metabolik faaliyet sonucu aktivite kazandıkları spekülasyonu da yapılabilir.

Ümit verici antikonvülzan aktivite gösteren anilit türevleri üzerinde gerçekleştirilen yapı-etki çalışmaları, antikonvülzan etkinliğin anilit yapısındaki fenil

halkasının taşıdığı sübstitüentlere ve sübstitüsyon pozisyonuna bağlı olduğunu göstermiştir (5, 6, 14, 26, 37, 46). *N*-fenil halkasının 2 ve 6 konumlarında küçük, lipofilik ve hidrojen bağı yapmayan sübstitüentlerin bulunduğu durumda aktivitenin azamiye ulaştığı saptanmıştır (5, 6, 37). Anabilim Dalımız Araştırmacılarından Aktürk ve arkadaşları ile Soyer ve arkadaşlarının da anilit türevleri üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalar benzer sonuçlar vermiştir (19, 55, 56). Soyer ve arkadaşları, 2002 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında, ω -(1H-imidazol-1-il)-*N*-fenilasetamit ve propanamit türevi bileşiklerde *N*-fenil halkasının 2 konumunda klor bulunduğu durumlarda MES testine karşı 30. dakikada aktivitenin azamiye ulaştığı, 4. saatte ise aktivitenin önemli ölçüde azaldığı, buna karşın, 2 ve 6 konumlarında dimetil sübstitüentinin bulunduğu durumlarda ise aktivitenin 4. saatte azamiye ulaşarak %100 koruma sağlandığını rapor etmişlerdir. Ayrıca bu grup bileşiklerde, *N*-fenil halkasının 2 konumunda izopropil bulunduğu durumlarda da aktivitenin %100 korumaya kadar ulaştığı rapor edilmiştir (55). Soyer ve arkadaşlarının çalıştıkları diğer bir anilit türevi bileşik grubu da ω -ftalimido-*N*-fenilasetamit ve propanamit türevleridir (56). Araştırmacılar, sözü edilen çalışmalarında *N*-fenil halkasının 2 ve/veya 6 konumlarında farklı hidrofobik ve elektronik özellikleri olan sübstitüentlerin bulunduğu ω -ftalimido-*N*-fenilasetamit ve propanamit bileşiklerini hazırlayarak, bu bileşiklerin MES testine karşı antikonvülzan aktivitelerini tayin etmişlerdir. Her iki bileşik grubunda da önemli bir antikonvülzan aktivite bulunduğunu saptayan araştırmacılar, *N*-fenil halkasının sadece 2 konumunda sübstitüent taşıyan bileşiklerde, aktivitenin 30. dakikaya göre 4. saatte arttığını rapor etmektedir. *N*-fenil halkasının *orto* konumunda çalışılan sübstitüentler arasında klor, metil ve izopropil sübstitüentleri aktiviteye olumlu katkı yapmışlardır.

Araştırmacılar, ω -ftalimido-*N*-fenilasetamit ve propanamit türevlerinin rotarod metoduna göre bir nörotoksisite göstermediklerini de rapor etmişlerdir (56).

Çalışmamızda sentezini gerçekleştirdiğimiz 2-ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevleri, Soyer ve arkadaşlarının ümit verici antikonvülzan aktivite saptadıkları 3-ftalimido-*N*-fenilpropanamit türevlerinin klasik olmayan biyoizosterleri olarak kabul edilebilir (40, 53). Her iki bileşik grubunda da anilit farmakoforu bulunmaktadır. 2-ftalimido-*N*-feniletansülfonamit türevlerinde sülfanilit halinde bulunan anilit, 3-ftalimido-*N*-fenilpropanamit türevlerinde ise karboksanilit halindedir. Her iki bileşik grubunun da aynı mekanizma ile etki ettiklerine dair bir bulgu bulunmamaktadır. Bu nedenle bu iki grup bileşiğin aşağıda gerçekleştirilecek karşılaştırılmaları spekülatif bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızda ulaşılan antikonvülzan aktivite sonuçları, antikonvülzan etkinliği daha önce saptanmış bulunan 2-ftalimidoetansülfonamit yapısı üzerine anilit farmakoforunun yerleştirilmesinin olumlu sonuç vermediğini göstermektedir. Diğer bir bakış açısıyla, Soyer ve arkadaşları tarafından antikonvülzan etkinliği rapor edilmiş olan 3-ftalimido-*N*-fenilpropanamit türevlerindeki karbonil grubunun sülfon grubu ile yer değiştirmesi, antikonvülzan aktivitede azalmaya yol açmış, hatta bazı bileşiklerde prokonvülzan yanıt oluşmasına neden olmuştur. Genel bir değerlendirme yapılacak olursa, klasik olmayan biyoizosterik yer değiştirmenin bileşiklerde nörotoksisiteyi arttırdığı da belirtilmelidir.

Sonuç olarak, 2-ftalimido-*N*-izopropiletansülfonamit yapısını taşıyan taltrimit molekülünde, izopropil grubu yerine fenil halkasının geçmesi aktiviteyi ortadan kaldırmıştır. Ancak antikonvülzan aktivite gösteren anilit türevlerindeki genel eğilim bu çalışmada da izlenmiş, *N*-fenil halkasının sübstitüe edilmesinin, bazı bileşiklerde

nonsüstitüe türeve göre aktivitenin artmasına yol açmıştır. Ancak bu çalışmada hazırlanan bileşiklerden hiçbirisi, lider molekül olarak alınan taltrimit'den daha aktif bileşikler oluşturmamıştır.

ÖZET

BAZI POTANSİYEL AKTİF AMİT BİLEŞİKLERİNİN TOTAL SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Bu çalışmada, deneysel hayvan modellerinde etkin antikonvülzan aktivite gösteren β -ftalimido-*N*-izopropiletansülfonamit yapısındaki taltrimit, potansiyel olarak aktif yeni antikonvülzan bileşiklerin tasarımını gerçekleştirmek üzere lider molekül olarak seçilmiştir. Taltrimit'in temel yapısını oluşturan β -ftalimidoetan sülfonamit ile etkin antikonvülzan moleküller yarattığı bilinen anilit farmakoforu, *N*-fenil- β -ftalimidoetansülfonamit türevlerini vermek üzere birleştirilmiştir. Literatür çalışmaları, anilit türevlerinde *N*-fenil halkası üzerinde bulunan sübstitüentlerin cinsinin ve sübstitüsyon şeklinin antikonvülzan aktivite açısından büyük önem taşıdığını göstermiştir. Bu nedenle, *N*-fenil halkasında farklı elektronik ve hidrofobik özelliklere sahip sübstitüentler taşıyan onbeş *N*-fenil- β -ftalimidoetansülfonamit türevi tasarlanmış ve sentezleri gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin sentezleri üç basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, β -aminoetansülfonik asit (taurin) ile ftalik anhidrit ve potasyum asetat'ın asetik asit çözeltisindeki reaksiyonu, β -ftalimidoetansülfonik asit potasyum tuzunu vermiştir. İkinci basamakta, potasyum tuzu, fosfor pentaklorür ile karşılık gelen sülfonil klorür

türevine dönüştürülmüştür. Üçüncü basamakta ise β -ftalimidoetansülfonil klorür ile uygun anilinlerin tepkimesi hedef bileşikler vermiştir.

Hedef bileşiklerin yapı doğrulamaları, elementel ve spektral analizler ile gerçekleştirilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antikonvülzan aktiviteleri, farelerde tek doz uygulamasından sonra 0.5 ve 4. saatlerde oluşturulan maksimal elektroşok tutarıklarına karşı tayin edilmiştir. Olası bir nörotoksisite varlığının saptanması için rotarod testi kullanılmıştır.

Maksimal elektroşok testi sonuçları, taltrimit molekülünde bulunan *N*-izopropil grubunun, fenil halkası ile değiştirilmesinin antikonvülzan aktiviteyi ortadan kaldırdığını göstermiştir. Buna karşın, nitro, metil ve klor gibi bazı süstitüentlerin *N*-fenil halkasına girişi, nonsüstitüe türeve göre daha aktif bileşiklere yol açmıştır.

Sonuç olarak, sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin hiçbirisi taltrimit kadar aktif bulunmamıştır.

SUMMARY

TOTAL SYNTHESIS AND BIYOLOGICAL ACTIVITY OF SOME POTENTIALY ACTIVE AMIDE DERIVATIVES

In this study, taltrimide, β -phtalimido-*N*-isopropylethanesulfonamide, which is a potent anticonvulsant in animal experiments, has been chosen as a lead substance for designing new potentially active anticonvulsant compounds. β -phtalimidoethane sulfonamide as the basic structure of taltrimide and the anilide pharmacophore known to produce potent anticonvulsant compounds were combined to produce *N*-phenyl- β -phtalimidoethanesulfonamide derivatives. Literature survey indicated that the substitution pattern and the nature of substituents on *N*-phenyl ring in anilide derivatives are of vital importance for anticonvulsant activity. Therefore, fifteen *N*-phenyl- β -phtalimidoethanesulfonamide derivatives bearing substituents with diverse electronic and hydrophobic features on *N*-phenyl ring were designed and their synthesis were realized.

The synthesis of title compounds were performed in three steps. In the first step, the reaction of β -aminoethanesulfonic acid (taurine) with phthalic anhydride and potassium acetate in acetic acid solution was furnished β -phtalimidoethane

sulfonic acid potassium salt. In the second step, potassium salt was transformed to the corresponding sulfonyl chloride derivative with phosphorus pentachloride. The reactions of sulfonyl chloride and appropriated anilines yielded the title compounds in third step.

The structures of the title compounds were confirmed by elemental and spectral analysis.

The anticonvulsant activity of the synthesized compounds were determined against maximal electroshock seizures induced 0.5 and 4 hr after the administration of single dose levels in mice. The rotarod test was used to demonstrate the possible neurotoxicity.

Maximal electroshock test results indicated that the changing of *N*-isopropyl moiety with *N*-phenyl ring in taltrimide molecule abolished the anticonvulsant activity. However, introducing certain substituents , such as nitro, methyl and chloro, into *N*-phenyl ring lead to more active compounds in comparison to nonsubstituted derivative.

In conclusion, the results reached in this study revealed that neither of the compounds is potent as taltrimide molecule.

KAYNAKLAR

1. Aktürk, Z., Kılıç, F., Erol, K., Pabuçcuoğlu, V., (2002). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some ω -(1-*H*-imidazolyl)-*N*-phenylalkanoic Acid Amide Derivatives, *Farmaco*, 57: 201-206
2. Andersen, L., Sundman, L., Linden, I., Kontro, P., Oja, S. S., (1984). Synthesis and Anticonvulsant Properties of Some 2-Aminoethanesulfonic Acid (Taurine) Derivatives, *J. Pharm. Sci.*, 73(1): 106-108
3. Anger, T., Madge, D. J., Mulla, M., Riddall, D., (2001). Medicinal Chemistry of Neuronal Voltage-Gated Sodium Channel Blockers, *J. Med. Chem.*, 44(2): 115-137
4. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Hamoir, G., Poupaert, J. H., Stables, J. P., Vamecq, J., (1995). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some 4-Nitro-*N*-phenylbenzamides, *Eur. J. Med. Chem.*, 30: 439-444
5. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Vamecq, J., (1994). Anticonvulsant Activity of Some 4-Amino-*N*-phenylphthalimides and *N*-(3-amino-2-methylphenyl)phthalimides, *Biomed Phar.*, 48: 95-101

6. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Vamecq, J., (1994). Synthesis Anticonvulsant Activity of Some *N*-Phenylphthalimides, *Chem. Pharm. Bull.*, *42(9)*: 1817-1821
7. Bialer, M., Johannesen, S. I., Kupferberg, H. , Levy, R. H., Loiseau, P., Perucca, E., (2001). Progress Report on New Antiepileptic Drugs: A Summary of The Fifth Eilat Conference (EILAT V), *Epilepsy R.*, *43*: 11-58
8. Bourhim, M., Poupaert, J. H., Stables, J. P., Vallée, L., Vamecq, J., (1999). Design, Anticonvulsive and Neurotoxic Properties of Retrobenzamides, *Arzheim.-Forsch./Drug Res.*, *49(1)*: 81-87
9. Bowery, N. G., Smart, T. G., (2006). GABA and Glycine as Neurotransmitters: a Brief History, *Br. J. Pharmacol.*, *147*: 109-119
10. Bowman, C. W., Rand, J. M., (1980). Textbook of Pharmacology, Blackwell Scientific Publications, 2nd Editon, Oxford, 18.25-18.35
11. Böhme, I., and Lüddens, H., (2001). The Inhibitory Neural Circuitry as Target of Antiepileptic Drugs, *Curr. Med. Chem.*, *8*: 1257-1274
12. Brodie, M. J., (2001). Do We Need Any More New Antiepileptic Drugs?, *Epilepsy R.*, *45*: 3-6
13. Catterall, W. A., (1987). Common Modes of Action on Na⁺ Channels: Local Anesthetics, Antiarrhythmics and Anticonvulsants, *Tips*, *8*: 57-65
14. Clark, C. R., (1988). Comparative Anticonvulsant Activity and Neurotoxicity of 4-Amino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)benzamide and Prototype Antiepileptic Drugs in Mice and Rats, *Epilepsia*, *29(2)*: 198-203
15. Clark, C. R., Lin, C. M., Sansom, R. T., (1986). Anticonvulsant Activity of 2- and 3-Aminobenzanilides, *J. Med. Chem.*, *29*: 1534-1537

16. Clark, C. R., Sansom, R. T., Lin, C. M., Norris, N., (1985). Anticonvulsant Activity of Some 4-Aminobenzanilides, *J. Med. Chem.*, 29: 1259-1262
17. Clark, C. R., Wells, M. J. M., Sansom, R. T., Norris, G. N., Dockens, R. C., Rawis, W. R., (1984). Anticonvulsant Activity of Some 4-Aminobenzamides, *J. Med. Chem.*, 27: 779-782
18. Deckers, C. L. P., Genton, P., Sills, G. J., Schmidt, (2003). Current Limitations of Antiepileptic Drug Therapy: A Conference Review, *Epilepsy Res.*, 53: 1-17
19. Edafiogho, I. O., Scott, K. R., (1996). Anticonvulsants in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery-3, Wolff, M. E. (Ed.), Newyork: John Wiley and Sons Inc., 5th Ed., 175-260
20. El Idrissi, A., Messing, J., Scalia, J., Trenkner, E., (2003). Taurine 5: Beginning The 21st Century Advances in Experimental Medicine and Biology, Series: Advances in Experimentel Medicine and Biology, Lombardini, J. B., Schaffer, S. W., Azuma, J., (Eds.), New York: Kluwer Academic/Plenum Publ., 526: 515-525
21. El Idrissi, A., Trenkner, E., (2004). Taurine as A Modulator of Excitatory and Inhibitory Neurotransmission, *Neurochem. Res.*, 29: 189-197
22. Fraser, A. D., (1996). New Drugs for The Treatment of Epilepsy, *Clin. Bioch.*, 29: 97-110
23. Gringauz, A., (1997). Antiepileptic Drugs in Introduction to Medicinal Chemistry, New York:Wiley-VCH, 584-593

24. Gupta, R. C., Win, T., Bittner, S., (2005). Taurine Analogues; A New Class of Therapeutics: Retrospect and Prospects, *Curr. Med. Chem.*, 12: 2021-2039
25. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., (1997). Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, Enders, D., Noyori, R., Trost, B. M., (Series Ed.), New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart
26. Ho, B., Venkatarangan, P. M., Cruse, S. F., Hinko, C. N., Andersen, P. H., Crider, A. M., Adloo, A. A., Roane, D. S., Stables, J. P., (1998). Synthesis of 2-Piperidinecarboxylic Acid Derivates as Potential Anticonvulsants, *Eur. J. Med. Chem.*, 33: 23-31
27. Isoherranen, N., Woodhead, J. H., White, H. S., Bialer, (2001). Anticonvulsant Profile of Valprocemide (TV1901): A New Antiepileptic Drug, *Epilepsia*, 42(7): 831-836
28. Jansen, M., Dannhardt, G.,(2003). Antagonists and Agonists at The Glycine Site of The NMDA Receptor for Therapeutic Interventions, *Eur. J. Med. Chem.*, 38(7-8): 661-670
29. Jones, G. L., Woodbury, D. M., (1982). "General Principles" in Antiepileptic Drugs: Principles of Drug Action: Structure Activity Relationships and Mechanisms, Woodbury, D. M., Penry, J. K., Pippenger, C. E. (Ed.), New York:Raven Press, 83-109
30. Kayaalp, O., (2000). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji-2, Ankara:Hacettepe-Taş, 9. Basım, 1070-1087
31. Klagkou, K., Pullen, F., Harrison, M., Organ, A., Firth, A., Langley, G. J., (2003). Fragmentation Pathways of Sulphonamides Under Electrospray

- Tandem Mass Spectrometric Conditions, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, *17*(21): 2373-2379
32. Kohl, B. K., Dannhardt, G., (2001). The NMDA Receptor Complex: A Promising Target for Novel Antiepileptic Strategies, *Curr. Med. Chem.*, *8*: 1275-1289
 33. Koivisto, K., Sivenius, J., Keranen, T., Partanen, J., Riekkinen, P., Gothoni, G., Tokola, O., Neuvonen, P.J., (1986). Clinical Trial with An Experimental Taurine Derivative, Taltrimide, in Epileptic Patients, *Epilepsia*, *27*(1): 87-90
 34. Kral, R. L., Penry, J. K., White, B. G., Kupferberg, H. J., Swinyard, E. A., (1978). Antiepileptic Drug Development: II. Anticonvulsant Drug Screening, *Epilepsia*, *19*: 409-428
 35. Kwan, P., Sills, G. J., Brodie, M. J., (2001). The Mechanisms of Action of Commonly Used Antiepileptic Drugs, *Pharm. Thera.*, *90*: 21-34
 36. Laube, B., Maksay, G., Schemm, R., Betz, H., (2002). Modulation of Glycine Receptor Function: A Novel Approach for Therapeutic Intervention at Inhibitory Synapses, *Trends Pharmacol. Sci.*, *23*(11): 519-527(9)
 37. Lepage, F., Tombret, F, Cuvier, G., Marivain, A., Gillardin, J. M., (1992). New *N*-aryl Isoxazolecarboxamides and *N*-Isoxazylbenzamides as Anticonvulsant Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, *27*: 581-593
 38. Leppik, I. E., (1994). Antiepileptic Drugs in Development: Prospects for The Near Future, *Epilepsia*, *35*(suppl. 4): S29-S40
 39. Lesson, P. D., Iversen, L. L., (1994). The Glycine Site on The NMDA Receptor: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential, *J. Med. Chem.*, *37*(24): 4054-4065

40. Lima, L. M., Barreiro, E. J., (2005). Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design, *Curr. Med. Chem.*, 12: 23-49
41. Lin., Z., Kabada, P. K., (1997). Molecular Targets for The Rational Design of Antiepileptic Drugs and Related Neuroprotective Agents, *Med. Res. Rev.*, 17(6): 537-572
42. Lindén, I. -B., Kontro, G. G, Oja, S. S., (1983). Anticonvulsant Activity of 2-phthalimidoethanesulphonamides:New Derivatives of Taurine, *Neurochem. I.*, 5(3): 319-324
43. Löscher, W., (1998). New Visions in the Pharmacology of Anticonvulsions, *Eur. J. Pharm.*, 342: 1-13
44. McNamara, J. O., (1996). “Drugs Effective in The Therapy of The Epilepsies” in Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, International Edition, 9th Edition, 461-487
45. Nakanishi, K., Solomon, P. H., (1997). Infrared Absorption Spectroscopy, 2nd Ed., Sanfransisco:Holden-Day Inc.
46. Özkanlı, F., Dalkara, S., Çalış, Ü., Wilke, A., (1994). Synthesis of Some *N*-Arylazole Acetamide Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 44(8): 920-924
47. Porter, R. J., (1993). New Developments in The Search for Improved Antiepileptic Drugs, *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, 47(2): 145-162
48. Porter, R. J., Cereghino, J. J., Gladding, D. G., Hessie, B., J., Kupferberg, H. J., Scoville, B., White, B. G., (1984). Antiepileptic Drug Development Program, *Cleveland Clinic Quarterly*, 51(2): 283-305

49. Poupert, J. H., Hamoir, G., Barbeaux, P., Lambert, D., Henichart, J. P., (1995). Anticonvulsant Activity of Some *N*-Phenylphthalimide Derivatives in Rats and Mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, 47: 89-91
50. Ragsdale, D. S., Avoli, M., (1998). Sodium Channels as Molecular Targets For Antiepileptic Drugs, , *Brain Res. R.*, 26: 16-28
51. Rainesalo, S., Keränen, T., Palmio, J., Peltola, J., Oja, S. S., Saransaari1, P., (2004). Plasma and Cerebrospinal Fluid Amino Acids in Epileptic Patients, *Neurochem. Res.*, 29(1): 319–324
52. Salach, O. A., Hadad, S., Haj-Yehia, A., Sherbel, S., Bialer, M., (1994). Comparative Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Phthaloyl Glycine Derivatives with Potential Antiepilepic Activity, *Pharm. Res.*, 11(10): 1429-1434
53. Silverman, R. S., (1992). The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Chapter 2, Academic Press, 4-51
54. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., (1974). Spectroscopic Identification of Organic Compounds, 3rd Ed., Newyork:John Wiley and Sons Inc.
55. Soyer, Z., Kılıç, F. S., Erol K., Pabuçcuoğlu P., (2004). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some ω -(1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-phenylacetamide and Propionamide Derivatives, *Farmaco*, 59(8): 595-600
56. Soyer, Z., Kılıç, S. F., Pabuçcuoğlu, V., (2004). The Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some ω -Phtalimido-*N*-phenylacetamide and Propionamide Derivatives, *Arch. Pharm. Pharm.Med. Chem.*, 337: 105-111

57. Stables, J. P., Kupferberg, H. J., (1997). The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Preclinical Anticonvulsant Screening Project. In Molecular and Cellular Targets for Antiepileptic Drugs, Avazini G., Tangelli, P., Avoli, M., (Eds), London:John Libbey, 191-8
58. Sussan, S., Dagan, A., Bialer, M., (1998). Pharmacokinetic Analysis and Anticonvulsant Activity of Glycine and Glycinamide Derivatives, *Epilepsy Res.*, 33: 11-21
59. Sussan, S., Dagan, A., Blotnik, S, Bialer, M., (1999). The Structural Requirements for The Design of Antiepileptic-Glycine Derivatives, *Epilepsy Res.*, 34: 207-220
60. Tasso, C. M., Bruno-Blanch, L. E., Moon, S. C., Estiú, G. L., (2000). Pharmacophore Searching and QSAR Analysis in The Design of Anticonvulsant Drugs, *J. Mol. Struc. (Theochem)*, 504: 229-240
61. Treiman, D. M., (2001). GABAergic Mechanisms in Epilepsy, *Epilepsia*, 42(suppl. 3): 8-12
62. Unverferth, K., Engel, J., Höfgen, N., Rostock, A., Günther, R., Lankau, H. J., Menzer, M., Rolfs, A., Liebscher, J., Müller, B., Hoffman, H. J., (1998). Synthesis, Anticonvulsant Activity and Structure Activity Relationships of Sodium Channel Blocking 3-Aminopyrroles, *J. Med. Chem.*, 41: 63-73
63. Usifoh, O. C., Labert, D. M., Wouters, J., Scriba, G. K. E., (2001). Synthesis and Anticonvulsant Activity of *N,N*-Phthaloyl Derivatives of Central Nervous System Inhibitory Amino Acids, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 334: 323-331

64. Vamecq, J., Bac, P., Herrenknecht, C., Maurois, P., Delcourt, P., Stables, J. P., (1989). Synthesis and Anticonvulsant and Neurotoxic Properties of Substituted *N*-Phenyl Derivatives of the Phtalimide Pharmacophore, *J. Med. Chem.*, 43: 1311-1319
65. Vamecq, J., Lambert, D., Poupert, J. H., Masereel, B., Stables, J. P., (1998). Anticonvulsant Activity and Interactions with Neuronal Voltage-Dependent Sodium Channel of Analogous of Ameltolide, *J. Med. Chem.*, 41: 3307-3313
66. Vida, J. A. , (1977). “Anticonvulsants” in Medicinal Chemistry a Series of Monographs 15, Vida, J. A., (Ed), Newyork:Academic Press
67. Vida, J. A., (1989). “Anticonvulsants” in Principles of Medicinal Chemistry, Foye, W. O. (Ed.), Philadephia, London:Lea&Febiger, 3th Ed., 173-188
68. Winterbottom, R., Clapp, J. W., Miller, W. H., English, J. P., Roblin, R. O., (1947). Studies in Chemotherapy XV Amides of Pantoyltaurine, *J. Am. Chem. Soc.*, 69: 1393
69. Wolfe, J. F. Greenwood, T. D., Mulheron, J. M., (1998). Recent Trends in The Development of New Antiepileptic Drugs, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(4): 361-381
70. Xu, H., Zhou, K., Huang, Y., Chen, L., Xu, T., (2004). Taurine Activates Strychnine-Sensitive Glycine Receptors in Neurons of the Rat Inferior Colliculus, *Brain Res.*, 1021: 232-240

ÖZGEÇMİŞ

1976 Yılında Merzifon'da doğdum. İlköğrenimimi Şile Demirtaş Paşa İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lise'sinde tamamladım. 1994 Yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni kazandım ve 1998 yılında mezun oldum. Aynı yıl Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açtığı Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans sınavını kazandım. 1999 Yılı Aralık ayında Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. 2000 Yılı Eylül ayında Yüksek Lisans Programını tamamladım ve Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Farmasötik Kimya Doktora Programına başladım. Halen Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda görev yapmaktayım. Bekarım.