

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK KİMYA ANA BİLİM DALI

**BAZI 3(2H)-PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Ecz. Türkân İlkse DİKMEN**

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. M.Fethi ŞAHİN

ANKARA  
Eylül 2009

*Anne ve Babam'a*

Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN, ve tüm öğretim üyesi saygıdeğer hocalarıma;

Tez çalışmalarım sırasında bana destek olan, bilgisini, zamanını ve tecrübesini paylaşan, sonsuz sabır ve hoşgörü gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. M. Fethi ŞAHİN'e;

Tez çalışmamın her aşamasında bana zaman ayıran, bilgi ve birikimini benimle paylaşan, desteklerini hep hissettiğim Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ ve Dr. Kim. Ömer REİS'e;

Her türlü sorunumda yanımda olan, desteğini esirgemeyen ve her zaman çözüme ulaştıran, çok sevdiğim hocalarım Doç. Dr. Tijen ÖNKOL, Doç. Dr. Deniz DOĞRUER ve Doç. Dr. Mehtap GÖKÇE 'ye;

Beni farmasötik kimya alanında çalışmaya yönlendiren ve çalışmalarım sırasında her zaman anlayış gösteren Uzm. Ecz. Abdullah USLU'ya;

Yüksek lisans çalışmalarım için izin veren, çalışmalarımında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen FARGEM A.Ş.'ye;

Deneysel çalışmalarım sırasındaki katkılarından dolayı Dr. Ecz. Berna Ökçelik ERDOĞAN'a;

Analjezik aktivite çalışmalarındaki katkılarından dolayı Dr. Öğretim Görevlisi Murat ŞÜKÜROĞLU'na;

İstatiksel çalışmalarımındaki desteğinden dolayı Prof. Dr. Yıldır ATAKURT'a;

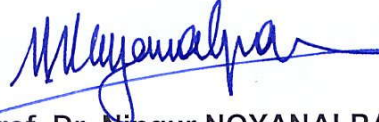
Aynı yolda yürüdüğümüz, ortak sorunlarımıza beraber çözümler aradığımız Meral Şirin ÇOLAK ve Yasemin AYZAHİN'e ve bana her zaman destek olan tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Ve Canım Ailem, sizsiz asla başaramazdım, desteğiniz ve sabrınız için sonsuz teşekkürler.

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

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

Tez Savunma Tarihi : 08/10/2009



Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU  
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. M.Fethi ŞAHİN  
Gazi Üniversitesi

## İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b> .....	<b>i</b>
<b>İçindekiler</b> .....	<b>ii</b>
<b>Şekiller</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tablolar</b> .....	<b>x</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>10</b>
2.1. PİRİDAZİN .....	10
2.1.1. Piridazin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	11
2.1.2. Piridazin Halkasının Genel Sentez Yöntemleri .....	13
2.1.3. Piridazin Halkasının Tepkimeleri.....	18
2.2. 3(2H)-PİRİDAZİNON.....	25
2.2.1. 3(2H)-Piridazinon Sentez Yöntemleri.....	27
2.2.2. 3(2H)-Piridazinon Halkasının Tepkimeleri.....	50
2.2.3. 3(2H)-Piridazinon Halkasının Spektral Özellikleri .....	74
2.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE .....	75
2.4. ANALJEZİK ETKİNLİK TAYİNİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER...	83
<b>3. DENEYSEL KISIM</b> .....	<b>89</b>
3.1. MATERYAL VE YÖNTEM .....	89
3.1.1 Kimyasal Bileşikler .....	89
3.1.2. Sentez Yöntemleri.....	90
3.2. ANALİTİK KONTROLLER.....	91
3.2.1. Erime Derecesi Tayini.....	91
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller .....	91
3.2.3. Spektral Yöntemler .....	92
3.3. BİYOLOJİK ETKİNLİK ÇALIŞMASI .....	93
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>96</b>
4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR .....	96
4.2. BİYOLOJİK ETKİNLİK ÇALIŞMASI .....	108

<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>109</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>114</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>116</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>118</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>142</b>

## ŞEKİLLER

Şekil 1	Levunilik asit fenil hidrazondan hareketle piridazin sentezi.....	13
Şekil 2	Benzo[c]sinnolinden hareketle piridazin eldesi .....	14
Şekil 3	Furandan hareketle piridazin sentezi .....	14
Şekil 4	Diels Alder tepkimesi ile piridazin sentezi .....	15
Şekil 5	Dibenzoiletillen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi.....	15
Şekil 6	3(2H)-Piridazinondan hareketle piridazin sentezi .....	16
Şekil 7	Maleik anhidritten hareketle piridazin sentezi .....	16
Şekil 8	4.5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesinden piridazin türevlerinin hazırlanışı ..	17
Şekil 9	Grignard bileşiklerinin, 3(2H)-piridazinon türevleri ile tepkimesinden piridazin eldesi .....	17
Şekil 10	3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin ile tepkimesi .....	18
Şekil 11	3,6-Dikloropiridazinin alkoksitler nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri .....	19
Şekil 12	Piridazin halkası üzerindeki sübstitüentlerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine etkileri.....	20
Şekil 13	3-Kloro-5-aminopiridazinden hareketle 3-alkoksi-5-aminopiridazin türevinin elde edilmesi .....	20
Şekil 14	3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-metoksi-3,6-dikloropiridazinin hazırlanışı .....	21
Şekil 15	3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-amino-3,6-dikloropiridazin sentezlenmesi.....	21
Şekil 16	Piridazin N-oksit sentezlenmesi .....	21
Şekil 17	Etil 4-piridazinkarboksilatın radikalik açılması ile aril veya alkil 4-piridazinil ketonların sentezlenmesi .....	22
Şekil 18	Piridazin halkasının asit katalizör ve ısı etkisiyle yeniden düzenlenme tepkimeleri .....	23

Şekil 19	3,6-Dialkoksipiridazinin metil iyodür veya dimetil sülfat varlığında yeniden düzenlenme tepkimesi .....	23
Şekil 20	Aktif piridazin türevlerinin Grignard bileşikleriyle tepkimesi ....	24
Şekil 21	3,6-Dimetoksipiridazinin n-butil ve t-butil lityum ile katım tepkimeleri .....	25
Şekil 22	Piridazin halkasının Reissert tepkimesi .....	25
Şekil 23	3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Craft alkillenmesi.....	25
Şekil 24	3(2H)-piridazinon .....	26
Şekil 25	3(2H)-piridazinonun tautomerik formları .....	26
Şekil 26	Hidroksi piridazin türevi bileşikler.....	26
Şekil 27	Bazı piridazinon türevlerinin pKa değerleri .....	27
Şekil 28	Levunilik asit fenil hidrazondan halka kapanması ile 3(2H)-piridazinon sentezi .....	28
Şekil 29	Levunilik asitlerden 5-sübstitübenziliden-6-metil-(4H)-piridazin-3-on türevlerinin eldesi .....	29
Şekil 30	1,4-Keto asit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon eldesi .....	29
Şekil 31	1,4-Keto asitlerin semikarbazit ile tepkimesi .....	30
Şekil 32	Musik asitlerin halojenli türevlerinden hareketle 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi .....	31
Şekil 33	Mukoklorik asitten hareketle 6-aril-4,5-dikloro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi .....	32
Şekil 34	6-Aril-5-kloro-3(2H)-piridazinon sentezi .....	32
Şekil 35	Fenaçil klorür ve dietilmalonattan hareketle 4-etoksikarbonil-6-fenil-3(2H)-piridazinon sentezi.....	33
Şekil 36	Kalkonlardan hareketle 4,6-difenil-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi.....	33
Şekil 37	4-fenil-1,4-keto asitlerden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi.....	34
Şekil 38	Benzaldehit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinonların sentezi .....	35

Şekil 39	Maleik anhidritten hareketle 2,4,5-trisübstitüe maleik hidrazit elde edilişi .....	36
Şekil 40	3-Sübstitüe maleik anhidritin hidrazin ile tepkimesi.....	37
Şekil 41	Süksinik anhidritin fenilhidrazinle tepkimesi .....	38
Şekil 42	Diklorosüksinik anhidrit ve hidrazinden hareketle 4-kloromaleik hidrazit sentezi.....	38
Şekil 43	Dietil 2-açilsüksinattan hareketle 4-etoksikarbonilpirazolon ve 4-etoksikarbonil 3(2H)-piridazinon sentezi .....	39
Şekil 44	1,2-Dikarbonil bileşiklerinden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi.....	40
Şekil 45	1,2-dikarbonil bileşiklerinin monohidrazonlarından hareketle 2-fenil-4-asetil-3(2H)-piridazinon eldesi.....	41
Şekil 46	1,2-Difenil-1,2-etandion türevlerinden hareketle sübstitüe 3(2H)-piridazinon sentezi. ....	41
Şekil 47	3-Halopiridazinden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi .....	42
Şekil 48	3-Hidroksimetil-6-metokspiridazinden hareketle 6-karboksi-3(2H)-piridazinon eldesi .....	42
Şekil 49	3,4,6-trikloropiridazinden hareketle 3,6-dikloro -4(1H)-piridazinon sentezi .....	43
Şekil 50	3-Metoksi-6-kloropiridazinin asidik ve bazik ortamda 3(2H)-piridazinon türevlerine hidrolizi.....	44
Şekil 51	Aminometokspiridazinden aminopiridazinon türevi elde edilmesi .....	44
Şekil 52	Piridazin-O-glikozitlerden N-glikozit eldesi.....	45
Şekil 53	3,6-dialkoksipiridazinlerden N-alkilleme ile piridazinon eldesi .....	45
Şekil 54	$\alpha,\beta$ -Dihalosinnamik asitlerin aromatik $\gamma$ -laktonlarından piridazinon eldesi .....	46
Şekil 55	Hidrofuranon türevinden 3(2H)-piridazinon eldesi.....	47

Şekil 56	5-sübstitüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi .....	47
Şekil 57	Keten diasetalden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi .....	48
Şekil 58	İzoksazol türevlerinden hareketle CAN veya katalitik hidrojenasyon varlığında yükseltgenmiş ve redüklenmiş 3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilişi .....	49
Şekil 59	Bisiklik Laktam ve dikloro hidrazin tepkimesi ile piridazinon sentezi .....	49
Şekil 60	Dimetiloksoglutarattan hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi....	50
Şekil 61	6-Aril-3(2H)-piridazinonun alkillenme tepkimeleri .....	51
Şekil 62	Diazometan varlığında 6-metil-3(2H)-piridazinonun alkilleme tepkimesi.....	51
Şekil 63	Dimetil sülfat varlığında 3(2H)-piridazinonun alkilleme tepkimesi .....	52
Şekil 64	3(2H)-piridazinon gümüş tuzlarının alkillenmesi .....	52
Şekil 65	Maleik hidrazitin dimetil sülfat ile alkillenmesi .....	53
Şekil 66	Maleik hidrazitin diazo metan ile metillenmesi .....	54
Şekil 67	Maleik hidrazitin etil kloroasetat ile pH bağımlı tepkimesi .....	55
Şekil 68	3(2H)-Piridazinonun Mannich tepkimesi .....	56
Şekil 69	2-Aril-3(2H)-piridazinonun Mannich tepkimesi.....	56
Şekil 70	3(2H)-Piridazinon-1-oksit ve 5(2H)-piridazinon-1-oksitin Mannich tepkimeleri.....	57
Şekil 71	3(2H)-Piridazinonun fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi .....	58
Şekil 72	Maleik hidrazitin fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi .....	58
Şekil 73	Süksinik hidrazitin fosfor oksibromür ile tepkimesi.....	59
Şekil 74	Dihidropiridazinonların Grignard reajanları ile tepkimesi.....	60
Şekil 75	Aromatik piridazinonlara 1,4-katımı ile 4-aril piridazinlerin sentezi .....	60
Şekil 76	2-Metil-3(2H)-piridazinonun formilhidrazin ile tepkimesi .....	61

Şekil 77	Dihalopiridazinon bileşiklerinde halojen değişimi tepkimesinin bir örneği.....	61
Şekil 78	3(2H)-Piridazinon türevlerinin elektrofilik yer değiştirme tepkimesi .....	62
Şekil 79	2,6-Dimetil-3(2H)-piridazinonun klorlanması.....	62
Şekil 80	Dihidropiridazinon türevlerinin yükseltgenme ve elektrofilik yer değiştirme tepkimesi .....	63
Şekil 81	Süstitüe piridazinonların nitrolanması .....	63
Şekil 82	Azotun substitue olmadığı halopiridazinonların güçlü bazik nükleofiller ile yer değiştirme tepkimesi .....	64
Şekil 83	3(2H)-Piridazinonları sodyum metoksit ile tepkimesi .....	65
Şekil 84	Maleik hidrazitlerin hidrojen ile Raney Nikeli varlığında indirgenme tepkimeleri.....	66
Şekil 85	4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin Wolff-Kishner indirgenmesi şartlarında halka açılma tepkimesi .....	67
Şekil 86	4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevinin lityum aliminyum ile indirgenmesi .....	67
Şekil 87	3(2H)-Piridazinon halkasının katalitik hidrojenasyonu .....	68
Şekil 88	3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerde halka indirgenme tepkimeleri örnekleri.....	68
Şekil 89	6-Süstitüe fenil-3(2H)-piridazinonun akrilonitril Michael Tipi katılma tepkimesi .....	69
Şekil 90	4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinden hareketle 4-süstitüe benziliden-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi.....	69
Şekil 91	Benzaldehit ve levülinik asitten hareketle 5-süstitüe benziliden türevi 3(2H)-piridazinonların elde edilmesi.....	70
Şekil 92	4-Asetil-5-süstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ve hidrazinden hareketle 5-süstitüe-4,5-dihidro-benziliden türevlerinin elde edilmesi .....	71

Şekil 93	3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerinin tepkimesi sonucu pirazol bileşiklerinin oluşumu .....	72
Şekil 94	6-Benziloksi-3(2H)-piridazinondan 2-benzil-3,6-piridazindion eldesi .....	72
Şekil 95	5-Bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiğinin palladyum katalizörü varlığında tek basamakta halojen substitüsyonu tepkimesi .....	73
Şekil 96	4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonların Sonogashira çapraz eşleşme tepkimesi .....	73
Şekil 97	p-kloroasetofenondan hareketle 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit elde edilişi .....	110
Şekil 98	3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit'ten 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamid türevlerinin elde edilişi .....	111

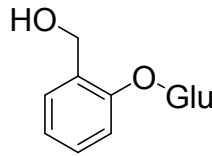
## TABLULAR

Tablo 1 Bazı piridazinon türevlerinin pKa değerleri.....	27
Tablo 2 Bileşik <b>I-VIII</b> 'in analjezik aktivite sonuçları.....	108
Tablo 3 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamid türevleri <b>(I-VIII)</b> .....	109
Tablo 4 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamid türevi bileşiklerin % analjezik aktiviteleri ve önem kontrolleri .....	112
Tablo 5 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamid türevleri <b>(I-VIII)</b> .....	115
Table 6 [6-(4-chlorophenyl)-3(2H)pyridazinone-2-yl]propanamide derivatives <b>(I-VIII)</b> .....	117

## 1.GİRİŞ

Ağrı, tarih boyunca insanların çözüm aradığı bir olgudur ve ağrıları dindirmek eski çağlardan beri tıpta tedavinin en önemli amaçlarından biri olmuştur. Ağrı kelimesi Latince “*poena*” kelimesine karşılık gelmektedir ve “ceza” anlamındadır.<sup>1</sup> Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (International Association for the Study of Pain=IASP)’nin tanımına göre ağrı, ‘*gerçek veya olası bir doku hasarına bağlı olan, hoşla gitmeyen, duysal bir olgu veya doku hasarı olmasa bile böyle bir hasar mevcutmuş gibi tanımlama yapılması*’ olarak ifade edilmiştir.<sup>2</sup>

Ağrı olgusunun tedavisi için başlangıçta doğadan, bitkisel ilaçlardan yararlanılmıştır. *Salix alba* (Ak söğüt) bitkisinin dal kabukları ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılmıştır. 1829 yılında ise bu kabuklardan salisin (**1**) isimli glikozit elde edilmiştir.



**(1) Salisin**

Ağrının bitkisel kökenli ilaçlarla tedavisi sırasında yaşanan zorluklar nedeni ile etkin maddelerin kimyasal yollarla laboratuvarlarda sentez edilmesi düşünölmüş ve çalışmalar yapılmıştır. 1853 yılında Gerhardt salisilik asidi, sodyum ve asetil klorür ile tepkimeye sokarak saf olmayan asetil salisilik asidi (aspirin) elde etmiştir. 1859 yılında Hermann Kolbe, salisilik asidin kimyasal sentezini gerçekleştirmiştir. 1897 yılında ise Hoffmann tarafından asetil salisilik asit saf ve dayanıklı olarak elde edilmiştir ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Aspirin ismi ise Heinrich

Dresser adlı bir araştırmacı tarafından verilmiştir.<sup>3,4</sup> Aspirin tıbbi olarak kullanılan ilk sentetik ilaçlardandır ve 20. yüzyılın başlarından günümüze kadar analjezik ve antipiretik amaçla yaygın olarak kullanılmıştır. Bu nedenle bir çok araştırmacı analjezik etkili ilaçların sentez çalışmalarına başlamıştır. Salisilat türevi bileşiklerin; 1763 yılında Stone tarafından antipiretik etkisi, 1874–76 yıllarında MacLagan ve Stricker tarafından antiromatizmal etkisi, 1877 See tarafından ise rikozrik etkisi bulunmuştur. Daha sonra 1886 yılında asetanilid ve izleyen yıllarda ise türevleri geliştirilmiştir. 1893 yılında antipiretik ve analjezik etkili asetaminofen (parasetamol) sentezlenmiş olup, 1963'de arilasetik asitlerin sentezi gerçekleştirilerek analjezik ilaç yelpazesinin temelleri oluşturulmuştur.<sup>5,6</sup>

Klinik analjezide kullanılan ilaçlar iki kısımda incelenirler. İlk grup santral opioitler olarak adlandırılan morfin ve kodein benzeri ilaçlardır. İkinci grup ise periferel analjeziklerdir. Periferel analjezikler de iki grupta incelenmektedir. İlk ağrı reseptörlerinin duyarlılığını önleyen non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), ikincisi ise ağrı reseptörlerinin mevcut uyarılmasını doğrudan ortadan kaldıran dipiron benzeri ilaçlardır.<sup>7</sup>

Opioid grubunun analjezik etkisi güçlü olmasına rağmen fiziksel bağımlılık, ilaca tolerans gelişmesi, narkoz hali, solunum ve santral sinir sistemi depresyonu, konstipasyon gibi önemli yan etkileri vardır. Bu nedenle narkotik analjeziklerin ağrıya karşı kullanımı oldukça sınırlı kalmakta ve zorunlu olmadıkça bu grup ilaçlar kullanılmamaktadır.<sup>8</sup>

Non-steroidal antienflamatuvar ilaçların analjezik etkileri narkotik analjeziklere göre daha az olmasına rağmen uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali ve ilaç bağımlılığı oluşturmadıklarından ve antienflamatuvar etkilerinden de dolayı ağrılı

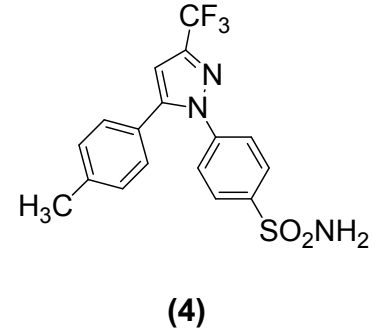
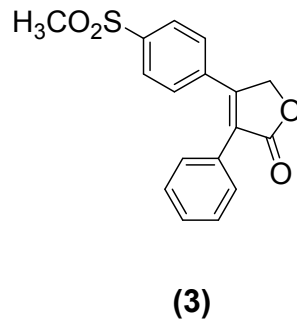
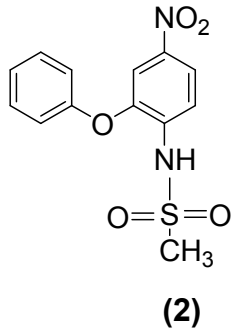
hastalıkların çoğunda tercih edilmektedirler. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların çoğu, enflamasyonun ağrı, ödem, kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal sonuçları önleyebilmektedirler. Ancak bu grup ilaçların da gastrointestinal sistemde lezyon oluşturmaları ve böbrek toksisiteleri bilinen en önemli yan etkileridir.<sup>8</sup>

Antienflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici özellikleri periferik etkilerinden dolayıdır. Dokulardan araşidonik asidin serbest kalması sonucu doku hasarı ve bunu takiben periferik hassasiyet ve hiperaljezi oluşur. NSAİİ'ler çoğunlukla, dokularda araşidonik asitten prostoglandinlerin ve eikozanoitlerin oluşumunu katalizleyen siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler.<sup>8</sup>

Prostaglandin sentetaz olarak ta adlandırılan Siklooksijenazın (COX) iki izoformunun bulunduğu belirlenmiştir.<sup>9,10</sup> Bunlardan siklooksijenaz-1 (COX-1) pek çok hücre tipinde sürekli sentezlenip devamlı olarak bulunmaktadır ve prostaglandinlerin ve tromboksanın fizyolojik etkilerinden bu izoform tarafından sentez edilen prostanoidler sorumludur.<sup>10,11</sup> Siklooksijenaz-2 (COX-2) izoformu ise enflamasyon mediyatörleri ve büyüme faktörlerinin aktivasyonu sonucu indüklenir, herhangi bir aktivasyon olmaz ise sentez edilip aktivite göstermemektedir. Enflamasyon oluşturucu prostaglandin ve benzeri siklooksijenaz ürünlerinin sentez ve salıverilmesinden sorumludur.<sup>9,12</sup>

Siklooksijenaz enziminin iki izoformunun belirlenmesi enflamasyon yolağının aydınlatılmasına önemli ölçüde yardımcı olmuştur. Mevcut NSAİİ'lerin COX-1 ve COX-2 enzimine selektiviteleri araştırılmış fakat çoğunluğunun selektif inhibisyon yapmadığı görülmüştür.<sup>13</sup> COX-1 izoformunun inhibisyonuna bağlı olarak normal fizyolojik olayların devamı için gerekli prostoglandin ve diğer eikozanoitlerin sentezinin engellendiği

ve böylece gastrik mukozada tahriş ve kanama gibi yan etkilerin görüldüğü anlaşılmıştır.<sup>14,15</sup> Bu yan etkilerin önüne geçilmesi için selektif COX-2 inhibitörlerinin sentezi üzerine yoğunlaşmıştır ve kısa sürede sentezleri gerçekleştirilmiştir.<sup>11,12,16</sup> NSAİİ olan Nimesulid'in **(2)** COX-2'ye daha selektif olduğunun belirlenmesi üzerine sentez çalışmalarında bu ilacın yapısı model alınmış ve benzer yapılar sentezlenmiştir. Bunlardan en öne çıkan ikisi Rofecoxib **(3)** ve Celecoxib **(4)** 'tir.<sup>17</sup> Fakat bu ilaçlar tromboz oluşumu ve kalp krizi riskinde artış gibi kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle 2004 yılında piyasadan çekilmiştir.<sup>18</sup>



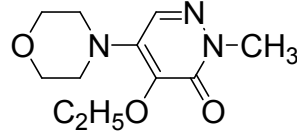
Analjezik etkili ilaç sentezlemeyi amaçlayan araştırmacılar narkotik analjezik ilaçlar kadar güçlü analjezik etkisi olan, yan etkileri en aza indirilmiş, gastrointestinal sistemde yan etki oluşturmayan, COX-2 inhibitörleri gibi selektif etkiye sahip molekülleri hedeflemişlerdir.

Araştırmamıza konu olan piridazin ilk defa Fisher tarafından 1886 yılında sentezlenmiştir.<sup>19</sup>

3(2H)-piridazinon gibi laktam içeren heterosiklik yapılardan analjezik ve antiinflamatuvar özelliğe sahip bileşikler üzerinde yapılan araştırmalar 19. ve 20. yy boyunca önem kazanmaktadır. Arilpiperazinil

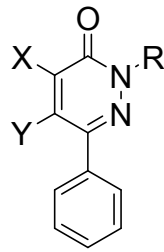
yapısını barındıran değişik laktam sistemlerine sahip antinosiseptif ajanlar literatürde kayıtlıdır.<sup>20-23</sup>

Bunlardan en çok bilineni 1972’de sentezlenen ve sonraki yıllarda analjezik ve antienflamatuvar etkisi ortaya çıkan 4-etoksi-2-metil-5-morfolino-3(2H)-piridazinon yapısındaki Emorfazon (**5**) isimli bileşiktir. Japonya’da 1980’lerin sonunda Pentoil® ve Nandron® adıyla piyasaya sürülmüştür.<sup>24</sup>



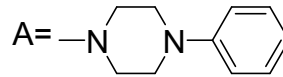
(5)

6-Fenil-3(2H)-piridazinon yapısında bir seri bileşik (**6**) sentez edilerek analjezik etkilerinin emorfazon ve parasetamolle kıyaslanmış ve bu ikisinden daha güçlü olduğu saptanmıştır.<sup>25</sup>

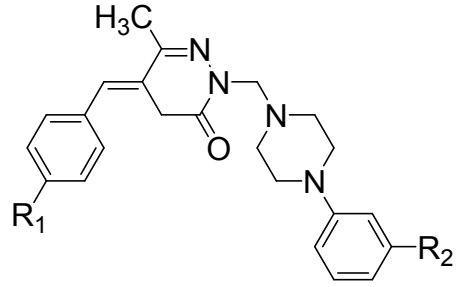


(6)

R	X	Y
CH <sub>2</sub> A	NH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HC=CH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> )A	COCH <sub>3</sub>

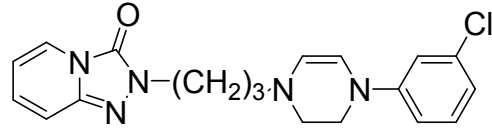


1992 yılında yapılan bir çalışmada 5-sübstitüe benziliden-2-(arilpiperazinometil)-3(2H)piridazinon türevlerinde (**7**) yan zincire bağlı fenil halkasının 3. konumunda klor veya triflorometil sübstituenti taşıyan bileşiklerin asprinden daha güçlü analjezik etki gösterdikleri belirtilmiştir.<sup>26</sup>

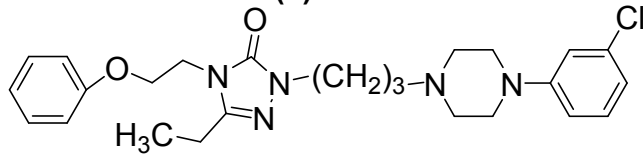


(7)

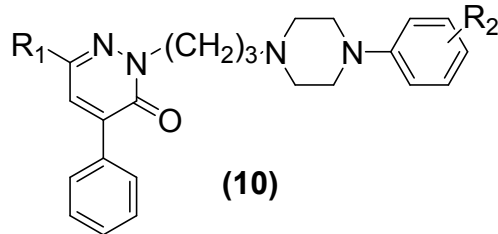
Antidepresan ilaç olarak kullanılan trazodon (8) analogu olan nefazodon (9) aynı zamanda analjezik etki göstermektedir. Bu etkilerinden dolayı da piridazinon türevi analjezik ilaçların hazırlanmasında esin kaynağı olmuştur. Rohet ve arkadaşları 4,6-difenil-2-(3-(4-arilpiperazin-1-il)propil)-3(2H)-piridazinon (10) yapısındaki bileşikler sentez ederek bu ilaçların trazodon benzeri analjezik etkiye sahip oldukları bildirilmiştir.<sup>27</sup>



(8) Trazodon

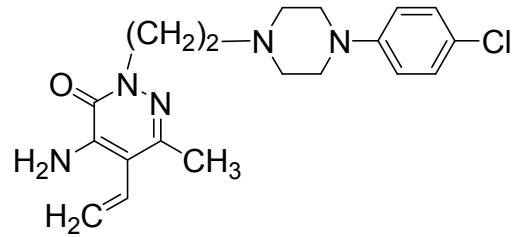


(9) Nefazodon



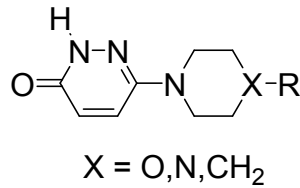
(10)

Bir başka çalışmada 2.konumunda arilpiperazinilalkil grupları bulunduran, 4-amino-3(2H)-piridazinon türevi bir seri bileşiğin sentezi yapılmış ve içlerinden 4-amino-2-(2-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-vinilpiridazin-3(2H)-on **(11)** bileşiğinin % 100 inhibisyon sağladığı gözlenmiştir.<sup>28</sup>



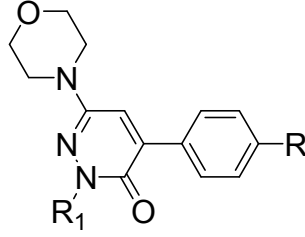
**(11)**

Gökçe ve Şahin tarafından yapılan bir çalışmada 6-sübstitüe-3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin **(12)** sentezleri yapılmış ve birçoğunun asprinden daha yüksek analjezik aktivite gösterdiği belirlenmiştir.<sup>29</sup>



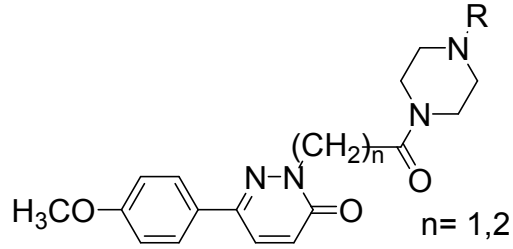
**(12)**

2006 yılında yapılan diğer bir çalışmada 6-morfolino-4-aril-3(2H)-piridazinon alkanolik asitleri, esterleri ve amidlerinin **(13)** bir çoğunun asetilsalisilik asite yakın bir kısmının asetilsalisilik asitten daha fazla analjezik aktivite gösterdiği, gastrik ülserasyon etkisinin de daha aza indirildiği belirtilmiştir.<sup>30</sup>



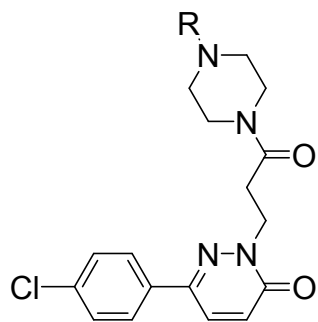
(13)

2. konumda asetamit ve propanamit kalıntısı taşıyan 6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon türevi **(14)** ondokuz bileşiğin sentezi yapılarak onyedisinin asprinden daha yüksek analjezik aktivite gösterdiği görülmüştür.<sup>20</sup>



(14)

Tüm bu bilgiler doğrultusunda 2. konumda propanamit kalıntısı taşıyan 6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon türevleri **(15)** sentezlenmiş ve analiz sonuçlarıyla kimyasal yapıları aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin in vivo etkileri Modifiye Koster Testi ile incelenip analjezik aktiviteleri belirlenmiştir. Tasarlanan bileşiklerin genel formülü aşağıda verilmiştir.

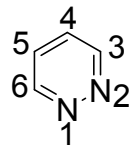


(15)

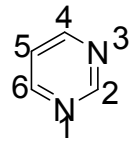
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Piridazin

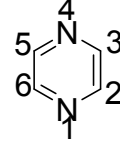
Piridazin, o-diazabenzen veya 1,2-diazin yapısına sahip bir halka sistemidir. Halkalı bir hidrazon olarak kabul edilmektedir. Üç izomerik diazinden (piridazin, pirimidin, pirazin) biridir. <sup>19,31</sup>



piridazin



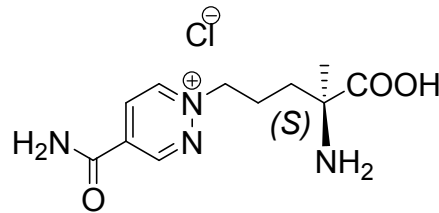
pirimidin



pirazin

İlk piridazin ismi Knorr tarafından öne sürülmüşken, ilk sübstitue piridazin türevi 1886 yılında Fischer tarafından levulinik asit ve fenilhidrazinden hareketle sentezlenmiştir. 1895 yılında ise ilk non-sübstitue piridazinil Tauber tarafından elde edilmiştir. <sup>19,31</sup>

1988 yılında, aromatik piridazin yapısındaki ilk doğal kökenli bileşik olan piridazomisin (**16**) elde edilmiştir. *Streptomyces violaceoniger* sp. *griseofuscus*' un kültüründen elde edilen piridazomisinin *Mucor hiemalis*'e karşı etkili antifungal bir antibiyotik olduğu bildirilmiştir.<sup>32</sup> Son yıllarda piridazin türevlerinin tedavi edici etkinliğinin fark edilmesiyle bu halka sistemiyle ilgili çalışmalar artmıştır. <sup>19</sup>



**16**, Piridazomisin

### 2.1.1 Piridazin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Oda sıcaklığında renksiz, piridine benzer, sıvı (e.d.  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  ), yüksek kaynama noktasına sahip ( $208\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), kokulu bir maddedir. Yüksek kaynama noktası yüksek dipol momenti (3.95 D) ile açıklanabilir.<sup>19</sup>

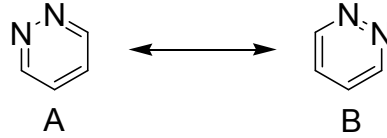
Dipol momenti pirimidinden (2.10 D) daha yüksektir çünkü pirimidin halkasındaki herhangi bir azota göre daha iyi elektron akseptörüdür. Pirazin dipol momenti göstermez.<sup>33</sup>

Yoğunluğu  $d_4^{20} = 1.1054$ ,  $d_4^{23.5} = 1.1035$ ,  $d_4^{18} = 1.107$ ; refraksiyon indisi  $n_D^{23.5} = 1.52311$ ; yüzey gerilimi  $5.015 \times 10^{10}\text{ Nm}^{-2}$  ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de) dir.<sup>19</sup>

Azot atomları üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri nedeniyle suyla hidrojen bağı yapabildiği ve bu nedenle sudaki çözünürlüğünün iyi olduğu, alkol ve suyla tamamen karıştığı, benzen ve eterde de çözüldüğü ancak ligroin ve sikloheksanda çözünmediği bildirilmiştir.  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$  gibi bağ yapabilen hidrojen atomlarına sahip sübstituentler piridazin molekülleri arasında intramoleküler hidrojen bağlarına neden olarak çözünürlüğü azaltırken, alkil grupları kullanarak hidrojen atomlarının bloklanmasıyla çözünürlük artırılabilir.<sup>19</sup>

Piridazin diazinler arasında yüksek pKa değerine sahiptir (piridazin pKa 2.30; pirimidin pKa 1.30; pirazin pKa 0.4). Piridinden (pKa 5.2) zayıf, fakat pirimidin ve pirazinden kuvvetli bazdır.<sup>19,31,33</sup>

Piridazin iki Kekule yapısı ile gösterilebilen aromatik bir yapıdır.<sup>19,31</sup>



Çeşitli süstitüe piridazinlerin X-ışınları kristallografisi ile deneysel olarak saptanan kristal yapılarında; Kekule formlarının eşdeğer olmadığı ve iki azot atomu arasındaki bağın daha çok tek bağ karakterinde olduğu saptanmıştır, dolayısıyla A formu daha baskın olarak kabul edilmektedir. Piridazinin, azotlar arası tek bağ konfigürasyonuna sahip Kekule formunun (A) katkısının daha fazla olduğu bir rezonans hibrit olarak düşünülebileceği bildirilmiştir. A formu için rezonans enerjisi Maccola tarafından 22 kcal/mol, Davis tarafından 36.8 - 39.9 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.<sup>19</sup>

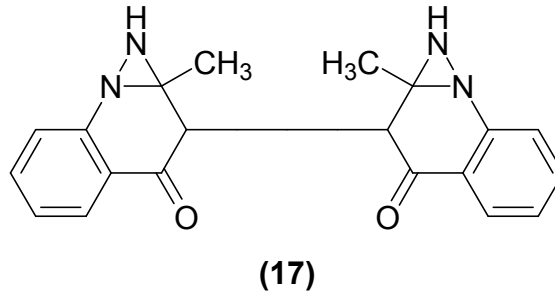
Piridazinin dayanıklı form olan A yapısı için konjügasyon enerjisi, teorik formasyon enerjisi ve deneysel formasyon enerjisi arasındaki farktan hesaplanmış ve Tjebbes tarafından 12.3 kcal/mol, Cox tarafından 10 kcal/mol olarak bulunmuştur.<sup>19</sup> Teorik ve pratik konjügasyon değerleri arasındaki bu farktan, iki Kekule formundan birinin rezonans hibrite daha az katkısı olduğu anlaşılmaktadır.

Piridazin, elektrofilik yer değiştirme tepkimelerine dirençli bir heteroaromatik bileşiktir.<sup>19,31</sup> Piridazin halkası üzerinden elektrofil yapıların azot atomuna saldırması sonucu; protonlama, alkilasyon ve azot oksidasyonu tepkimeleri gerçekleşebilir. Karbon atomları üzerinden aromatik süstitüsyon tepkimelerinin yürümesinin zor olduğu, fakat

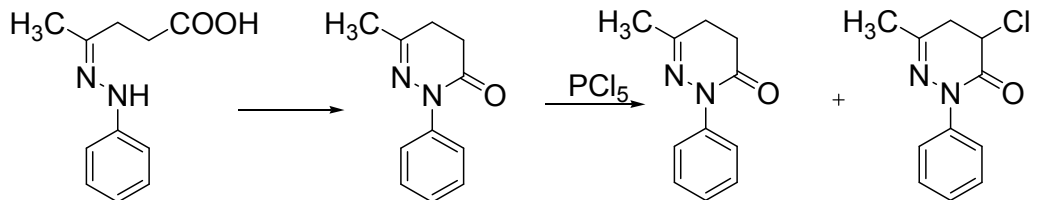
bazı durumlarda *N*-oksidasyonun bu durumu kolaylaştırabildiği bildirilmiştir.<sup>33</sup>

### 2.1.2. Piridazin Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

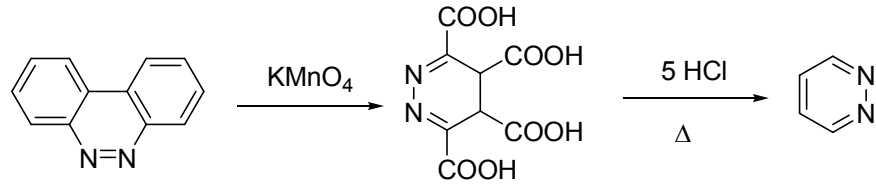
Piridazin ismi ilk kez Knorr tarafından önerilmiştir. Diese, 2,3-diasetilsüksinik asit dietil esteri ile fenilhidrazonun tepkimesinden dimetiloksikinizin (**17**) adını verdiği aşağıda açık formülü verilen bileşiği elde ettiğini düşünmüştür. Knorr ise bu bileşiğin piridazin-3,4-dietil karboksilat türevi olduğunu öne sürerek piridazin adını ilk kez kullanmıştır.<sup>34</sup>



1886 yılında Fischer tarafından levülinik asit fenilhidrazonun siklizasyonu ve daha sonra fosfor pentaklorürle oksidasyonu ile ilk sübtitüe piridazin hazırlanmıştır.<sup>19,31</sup>(Şekil 1)



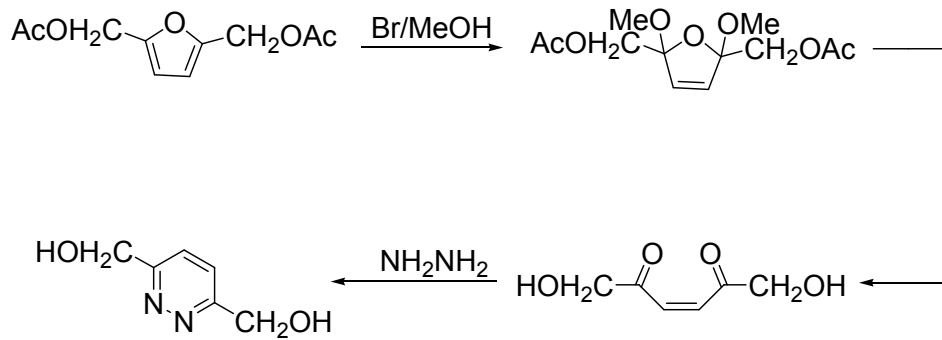
Sübstitüent taşımayan piridazin ise ilk kez Tauber tarafından 1895 yılında sentez edilmiştir. Tauber, benzo[c]sinnolinin potasyum permanganat ile oksidasyonundan elde ettiği, piridazin-3,4,5,6-tetrakarboksilik asidi % 5'lik hidroklorik asit ile 200 ° C'de dekarboksile ederek piridazini elde etmiştir.<sup>35</sup> (Şekil 2)



Şekil 2 : Benzo[c]sinnolinden hareketle piridazin eldesi

### 2.1.2.1. Furan Türevlerinden Hareketle Piridazin Sentezi

Piridazinlerin elde edilmesinde kullanılan başlangıç maddelerinden biri furan türevleridir. 2,5-Disübstitüe furan türevinin metanol içinde brom ile tepkimesinden 2,5-dihidrofuran türevi hazırlanmış ve daha sonra dihidrofuran türevinin asit hidrolizinden elde edilen ara ürünün hidrazin ile muamelesi ile piridazin türevi sentez edilmiştir.<sup>19,36</sup> (Şekil 3)

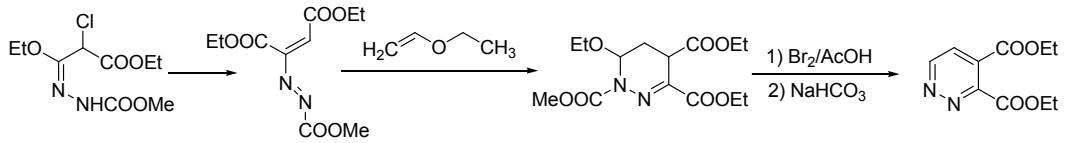


Şekil 3 : Furandan hareketle piridazin sentezi

### 2.1.2.2. Diels-Alders Tepkimesiyle Piridazin Sentezi

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

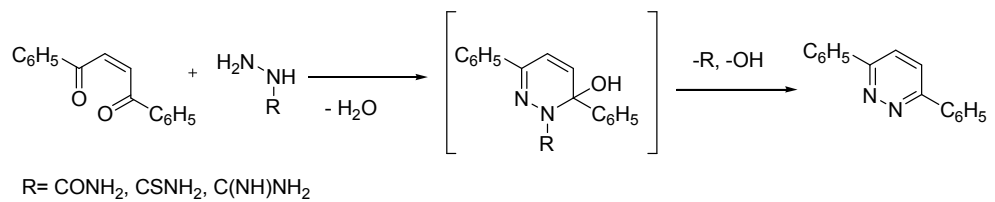
1,2-Diaza-1,3-dien türevinin etil vinil eter ile tepkimesinden elde edilen 1,4,5,6-tetrahidropiridazin türevinin yükseltgenmesinden piridazin türevi hazırlanmıştır.<sup>37</sup> (Şekil 4)



Şekil 4 : Diels Alder tepkimesi ile piridazin sentezi.

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

Birçok alkil veya aril sübtitüe piridazin türevinin, doymamış 1,4-diketon ve hidrazinden tek basamakta elde edilebileceği ve tepkimede hidrazin yerine semikarbazit, tiyosemikarbazit ve aminoguanidin gibi bileşiklerin de kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>31,38,39</sup> (Şekil 5)

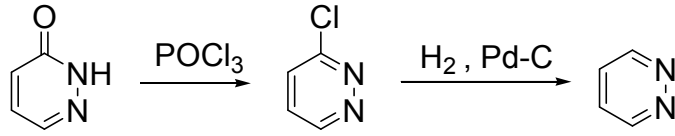


Şekil 5 : Dibenzoiltilen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi

Bu tepkimede, trans izomerler ile piridazinlerin genellikle oluşmadığı, doymamış 1,4-diketonların cis izomerlerinin yeğlendiği, fakat bazı trans izomer hidrazonların glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılmasıyla düşük verimle de olsa piridazinlerin elde edilebileceği bildirilmiştir.<sup>39,40</sup>

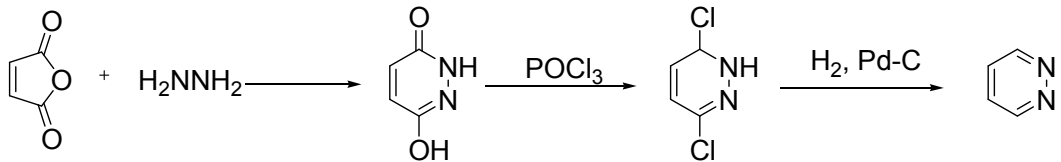
#### 2.1.2.4. 3(2H)-Piridazinonlardan Hareketle Piridazin Sentezi

3(2H)-Piridazinonun fosfor oksiklorür gibi halojenleyici bir bileşikle 3-kloropiridazin türevine dönüştürülmesi ve daha sonra halkaya bağlı klor atomunun uzaklaştırılması ile piridazin hazırlanmıştır.<sup>41</sup> (Şekil 6)



Şekil 6 : 3(2H)-Piridazinondan hareketle piridazin sentezi

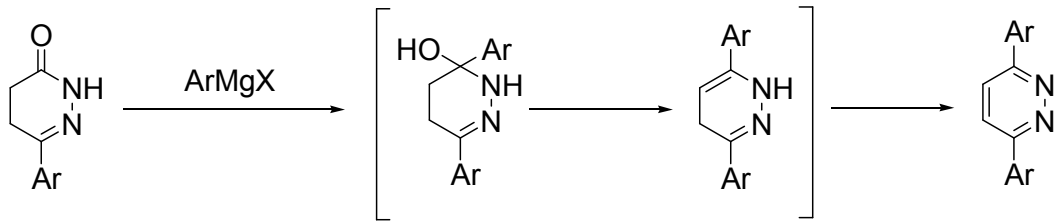
Maleik anhidrit ve hidrazin hidrat tepkimesiyle oluşan maleik hidrazit bileşiğinin (3,6-piridazindiol tautomeri) fosfor oksiklorür ile tepkimesinden 3,6-dikloropiridazin elde edildiği ve katalitik hidrojenlenme ile klorların uzaklaştırılması sonucu piridazin sentezlendiği bildirilmiştir.<sup>42</sup> (Şekil 7)



Şekil 7 : Maleik anhidritten hareketle piridazin sentezi

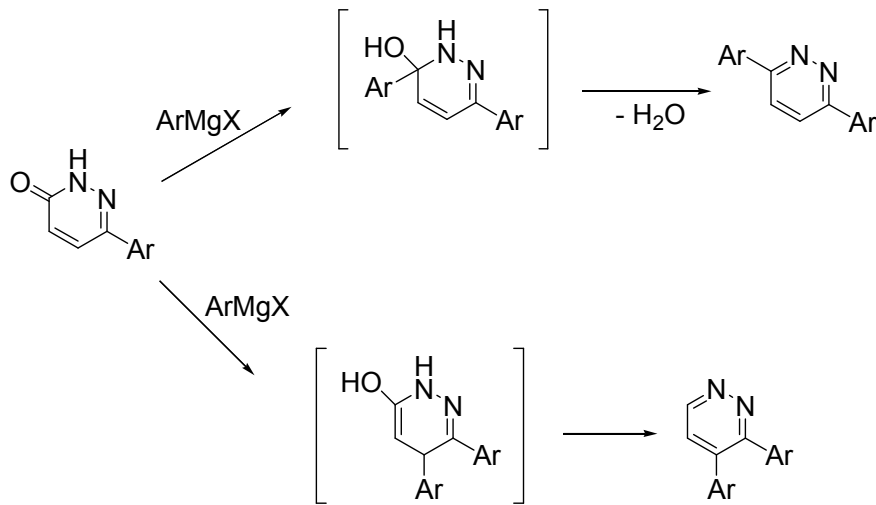
İndirgenmiş veya aromatik piridazinonların, aromatik Grignard bileşikleri ile tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir.

a) İndirgenmiş piridazinonlara Grignard bileşiklerinin 1,2-katımı ile piridazinlerin elde edildiği bildirilmiştir.<sup>43-45</sup> (Şekil 8)



Şekil 8 : 4.5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesinden piridazin türevlerinin hazırlanışı.

b) 3(2H)-Piridazinon türevlerine Grignard bileşiklerinin 1,4-katımı: Grignard bileşiklerinin 3(2H)-piridazinonlar ile 1,2- ve 1,4-katım tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir.<sup>19,43</sup> (Şekil 9)

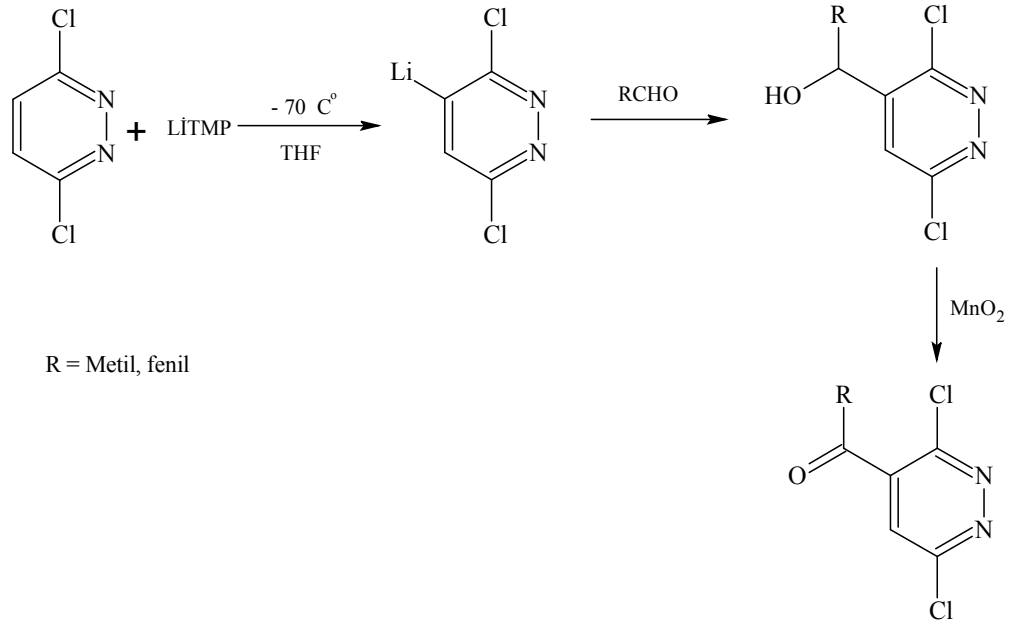


Şekil 9: Grignard bileşiklerinin, 3(2H)-piridazinon türevleri ile tepkimesinden piridazin eldesi

### 2.1.3. Piridazin Halkasının Tepkimeleri

3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (LİTMP) ile tepkimesinden elde edilen lityum türevinin, çeşitli aldehitler ile tepkimesinden sekonder alkol türevleri elde edilmiş ve daha sonra bu alkollerin yükseltgenmesinden dikloropiridazil ketonlar sentezlenmiştir.<sup>46, 47</sup>

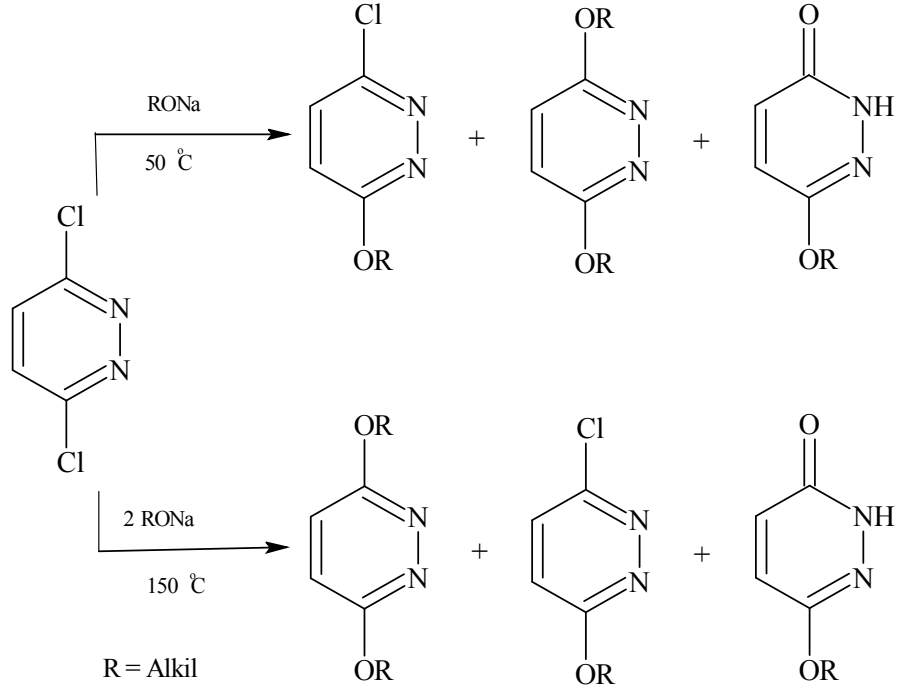
(Şekil 10)



Şekil 10: 3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin ile tepkimesi.

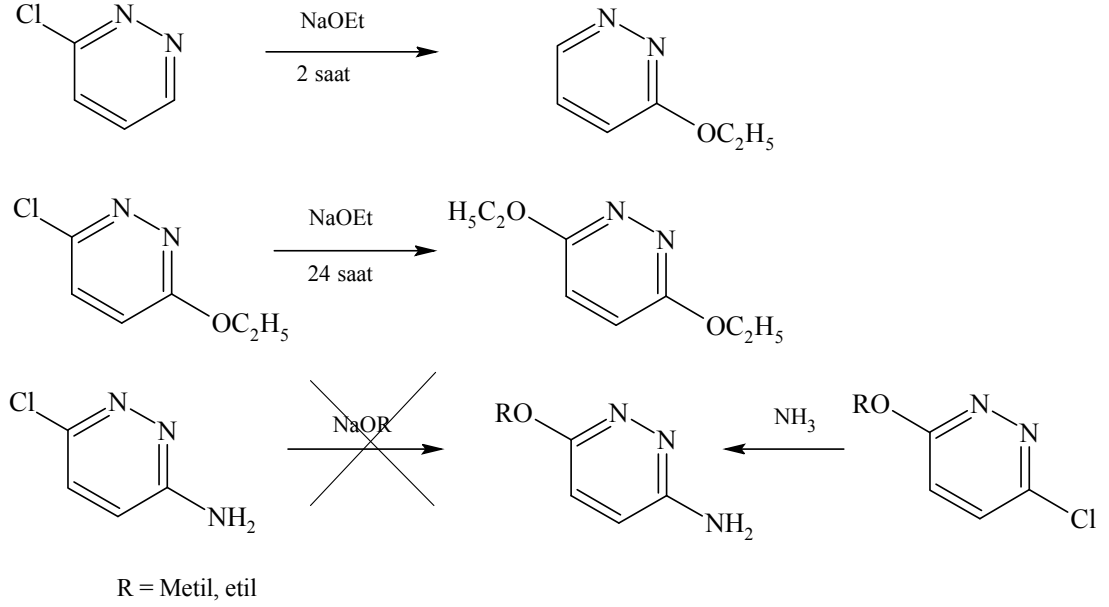
3,6-Dikloropiridazinin sodyum alkoksit varlığında nükleofilik yer değiştirme tepkimesi incelenmiş, düşük sıcaklıklarda ana ürün olarak 3-alkoksi-6-kloropiridazinin oluştuğu, yan ürün olarak bisalkoksipiridazin, 6-alkoksi-3(2H)-piridazinon ve tepkimeye girmemiş başlangıç bileşiğinin elde edildiği görülmüştür. Yüksek sıcaklıkta aşırı miktar alkoksit kullanıldığında ise bisalkoksipiridazinin ana ürün olarak meydana gelmiş, bunun yanısıra

monoalkoksipiridazin ve piridazinon türevleri de elde edilmiştir.<sup>19,48,49</sup> (Şekil 11)



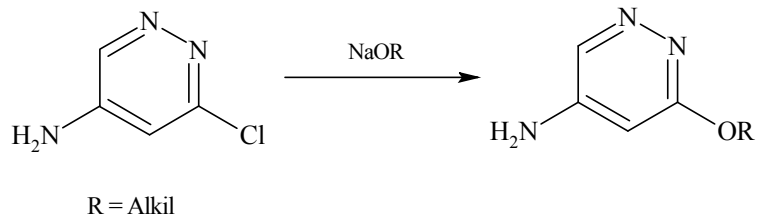
Şekil 11: 3,6-Dikloropiridazinin alkoksitler nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri.

Piridazin halkası üzerinde elektron salıcı sübstitüentlerin bulunmasının halojen sübstitüentinin ayrılmasını zorlaştırdığı ya da engellediği bildirilmiştir.<sup>19</sup> 3-Kloro-6-etoksipiridazindeki klor atomunun ayrılmasının, 3-kloropiridazindeki klor atomunun ayrılmasından daha zor olduğu, ayrıca amino grubunun güçlü elektron salıcı etkisi nedeniyle aminopiridazinlerden halojen sübstitüentlerinin ayrılmasının da zor olduğu bildirilmiştir.<sup>50-53</sup> Örneğin, 3-kloro-6-aminopiridazin, sodyum alkoksit veya potasyum alkoksit ile tepkime vermezken 3-amino-6-alkoksipiridazin, 3-kloro-6-alkoksipiridazinin amonyak ile tepkimesinden hazırlanmıştır.<sup>19</sup> (Şekil 12)



Şekil 12: Piridazin halkası üzerindeki sübstütüentlerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine etkileri.

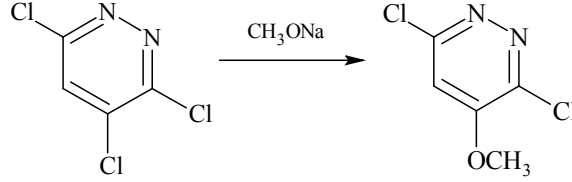
Amin sübstütüenti meta konumunda ise halojen veya diğer grupların halkadan ayrılması daha az etkilenmektedir. <sup>19</sup> (Şekil 13).



Şekil 13: 3-Kloro-5-aminopiridazinden hareketle 3-alkoksi-5-aminopiridazin türevinin elde edilmesi

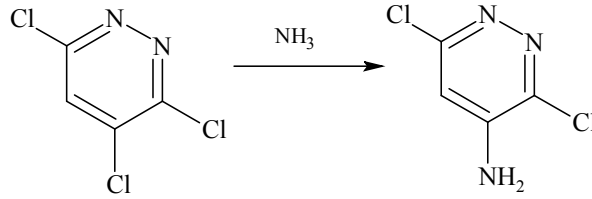
Piridazin halkasının 4. ve 5. konumunda yer alan halojenlerin, 3. ve 6. konumundaki halojenlere göre fenoksitler ve

alkoksitler ile yer değiştirme tepkimelerine daha yatkın oldukları bildirmiştir.<sup>51,54,55</sup> (şekil 14).



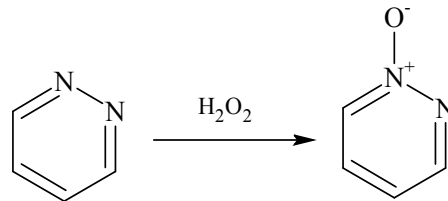
şekil 14: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-metoksi-3,6-dikloropiridazinin hazırlanışı.

3,4,6-Trikloropiridazinin amonyak ile tepkimesinden 4-amino-3,6-dikloro-piridazin sentezlenmiştir.<sup>50</sup> (şekil 15)



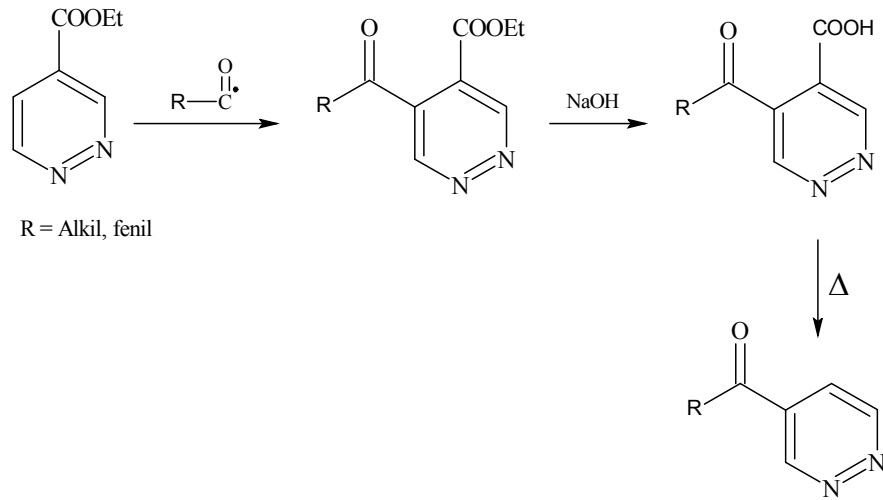
şekil 15 : 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-amino-3,6-dikloropiridazin sentezlenmesi.

Piridazinin glasyal asetik asit içinde hidrojen peroksit ile tepkimesinden piridazin N-oksit sentezlenmiştir.<sup>56</sup> (şekil 16)



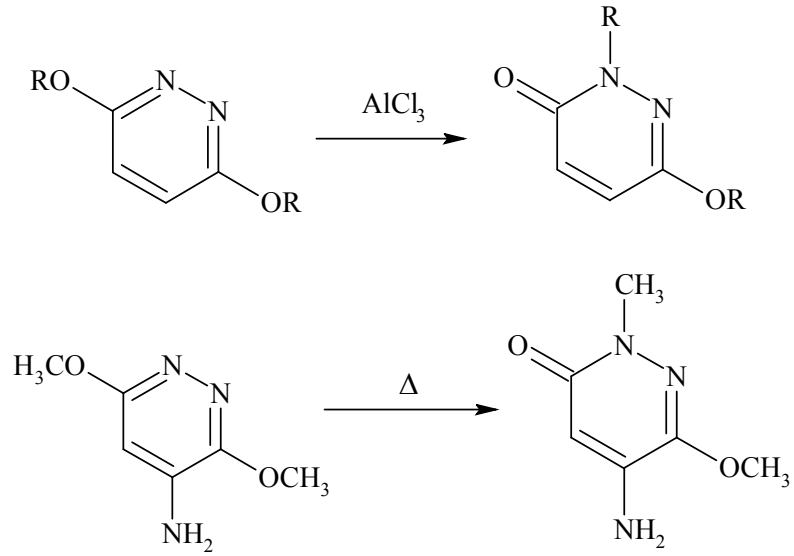
şekil 16 : Piridazin N-oksit sentezlenmesi.

Etil 4-piridazinkarboksilatın açıl radikali ile tepkimesinden 5-açıl-4-piridazinkarboksilat türevlerinin hazırlandığı, daha sonra etoksikarbonil grubunun hidrolizi ve karboksil grubunun dekarboksilasyonu ile aril veya alkil 4-piridazinil keton türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.<sup>57</sup> (Şekil 17)



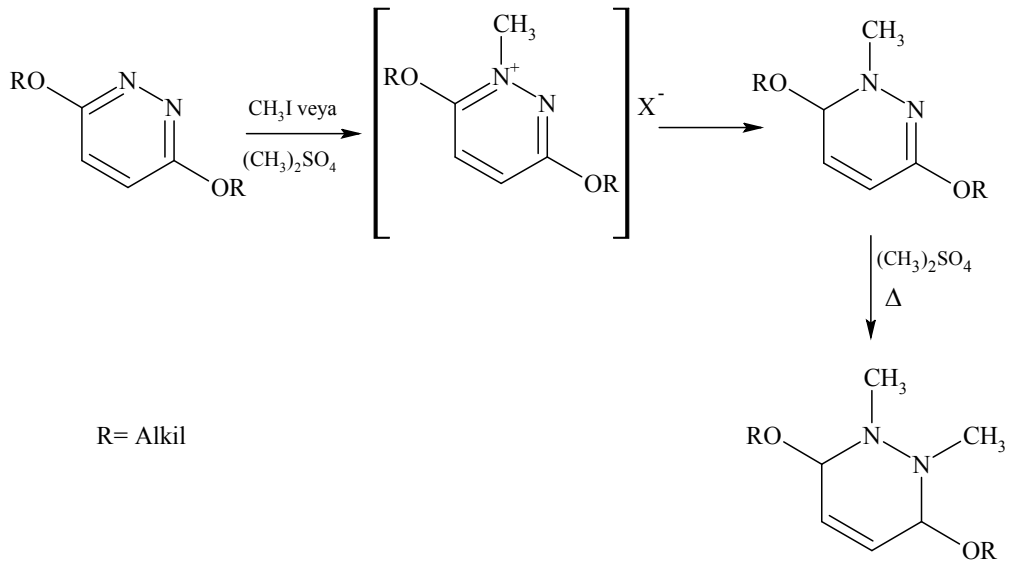
Şekil 17: Etil 4-piridazinkarboksilatın radikalik açılması ile aril veya alkil 4-piridazinil ketonların sentezlenmesi.

3,6-Dialkoksipiridazinlerden organik asitlerin veya Lewis asitlerinin ( $AlCl_3$ ) katalitik etkisiyle yada yüksek ısıda, 6-alkoksi-2-alkil-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir.<sup>58,59</sup> (Şekil 18)



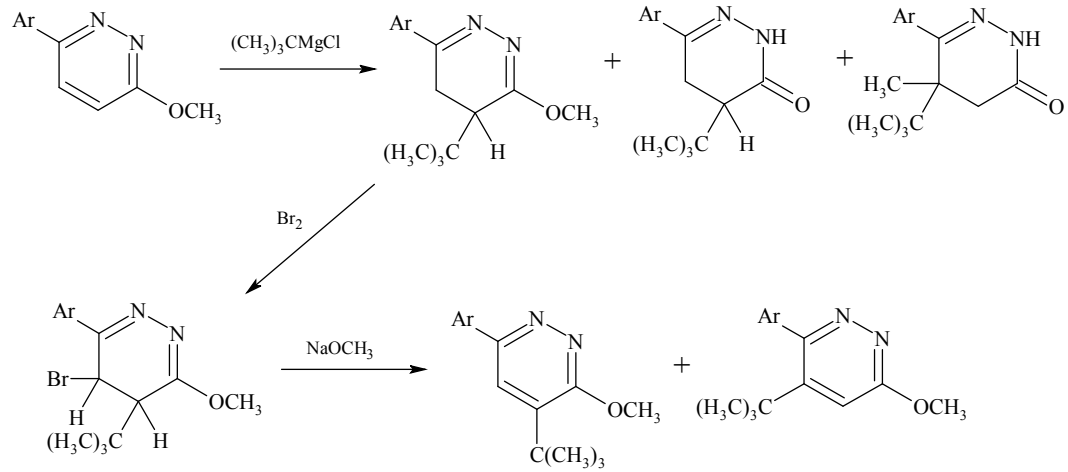
Şekil 18: Piridazin halkasının asit katalizör ve ısı etkisiyle yeniden düzenlenme tepkimeleri.

3,6-Dialkiloksipiridazinlerin metil iyodür veya dimetil sülfat ile de buna benzer bir tepkime verdikleri bildirilmiştir.<sup>58</sup> (Şekil 19)



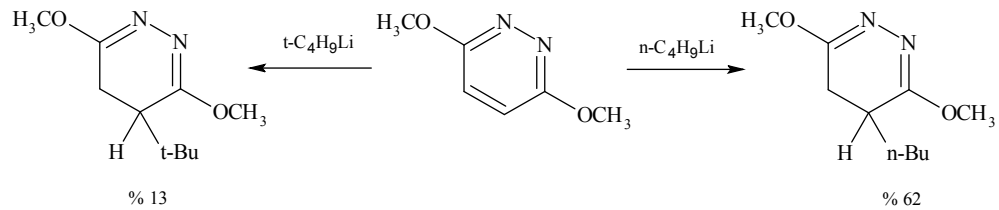
Şekil 19: 3,6-Dialkoksipiridazinin metil iyodür veya dimetil sülfat varlığında yeniden düzenlenme tepkimesi.

Piridazin türevlerinin alkil Grignard bileşikleri ile verdikleri tepkime incelendiğinde; tersiyer butilmagnezyum klorürün 2-metoksi-6-fenilpiridazin'e 1,2-katım tepkimesinden, ana ürün olarak metoksidihidropiridazinin 4-butil izomeri elde edilmiştir (Şekil 12). Bu ana ürünün bromlanmasıyla oluşan yapının dehidrohalojenasyonundan, 4- ve 5-butil-3-metoksi-6-fenilpiridazin türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir.<sup>60</sup> (Şekil 20)



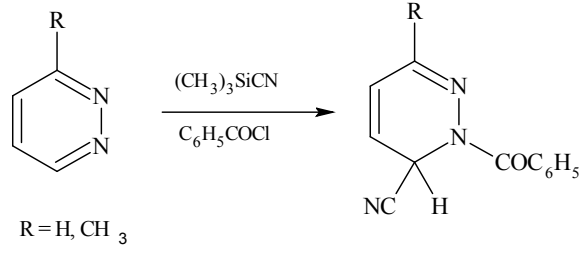
Şekil 20: Aktif piridazin türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesi.

3,6-Dimetoksi-4-piridazin'in n-butil ve tersiyer butil lityum ile katım tepkimeleri incelendiğinde (Şekil 13), n-butil katım ürünü veriminin tersiyer analoguna göre daha fazla olduğu görülmüştür.<sup>61</sup> (Şekil 21)



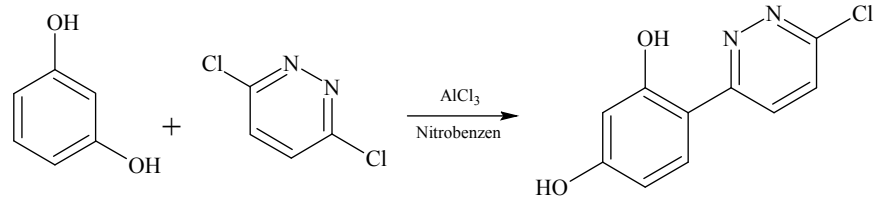
Şekil 21: 3,6-Dimetoksi-4-piridazin'in n-butil ve t-butil lityum ile katım tepkimeleri.

Piridazin türevlerinin trimetilsilil siyanür ve benzoil klorür ile tepkimesinden Reissert bileşiği elde edilmiştir.<sup>62</sup> (Şekil 22)



Şekil 22 : Piridazin halkasının Reissert tepkimesi.

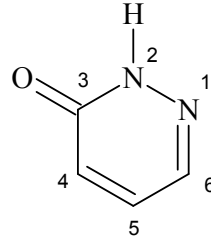
Friedel-Crafts tepkimesi koşullarında 3,6-Dikloropiridazinin alkilleme ajanı olarak davrandığı görülmüştür.<sup>63</sup> (Şekil 23)



Şekil 23: 3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Craft alkilenmesi.

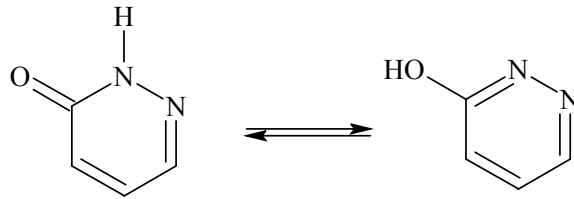
## 2.2. 3(2H)-Piridazinon

3(2H)-Piridazinon ve türevleri isimlendirilirken şekil 24'teki numaralandırma kullanılmaktadır.



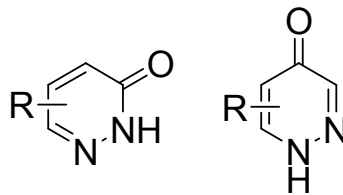
Şekil 24: 3(2H)-piridazinon

İki numaralı konumda süstitüent içermeyen 3(2H)-piridazinon türevlerinde, azot atomundaki serbest hidrojeninden dolayı tautomer dengesi söz konusudur. (Şekil 25)



Şekil 25: 3(2H)-piridazinonun tautomerik formları

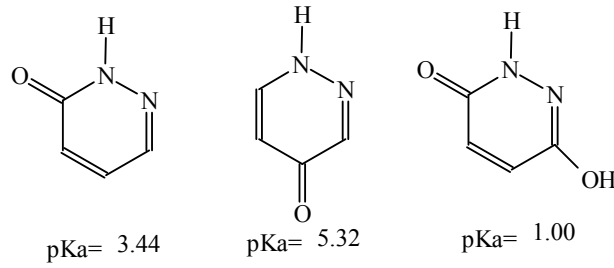
3(2H)-Piridazinonların spektral bulgularının değerlendirilmesi sonucunda, baskın olarak okso formunda buldukları belirtilmiştir. Hidroksipiridazinler daha çok okso formunda bulunurken, substitue ve non-substitue maleik hidrazitler monohidroksimonookso formunda bulunurlar.<sup>64,65</sup> (Şekil 26)



Şekil 26 : Hidroksi piridazin türevi bileşikler

Piridazinon halkasının aromatik olduğu ileri sürülmüş ve bu özelliğinin spektroskopik ve kimyasal veriler ile kanıtlandığı bildirilmiştir.<sup>31</sup>

Halka içi azot atomunda substituent taşımayan 3(2H)-piridazinon türevleri zayıf asit özellikte olup bazlar ile tuz oluştururlar. Şekil 27'de bazı piridazinonların pK değerleri, tablo 1'de ise proton kazanma ve kaybetme değerleri verilmiştir.<sup>19,31,66</sup>



Şekil 27: Bazı piridazinon türevlerinin pKa değerleri

Tablo 1: Bazı piridazinon türevlerinin pKa değerleri

Bileşik	Proton kazanma	Proton kaybetme
3(2H)-piridazinon	-1.8	10.46
4(1H)-piridazinon	1.07	8.68
2-metil-3(2H)-piridazinon	-2.1	-
1-metil-4(1H)-piridazinon	1.02	-
6-hidroksi-3(2H)-piridazinon	5.5	13

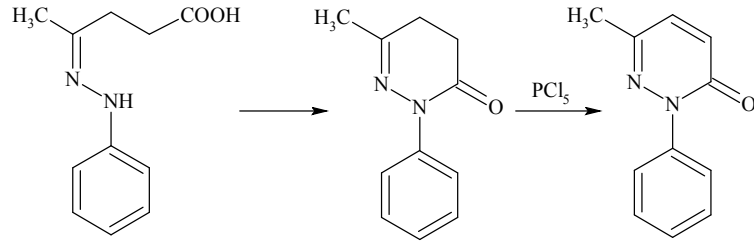
### 2.2.1. 3(2H)-Piridazinon Sentez Yöntemleri

Piridazinon türevlerinin asiklik bileşiklerden halka kapanması, başka heterosiklik bileşiklerden çevrilme, piidazin ve piridazin türevlerinden süstitüsyon ve ayrılma tepkimeleri ile sentezlenebildikleri bildirilmiştir.<sup>19</sup>

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

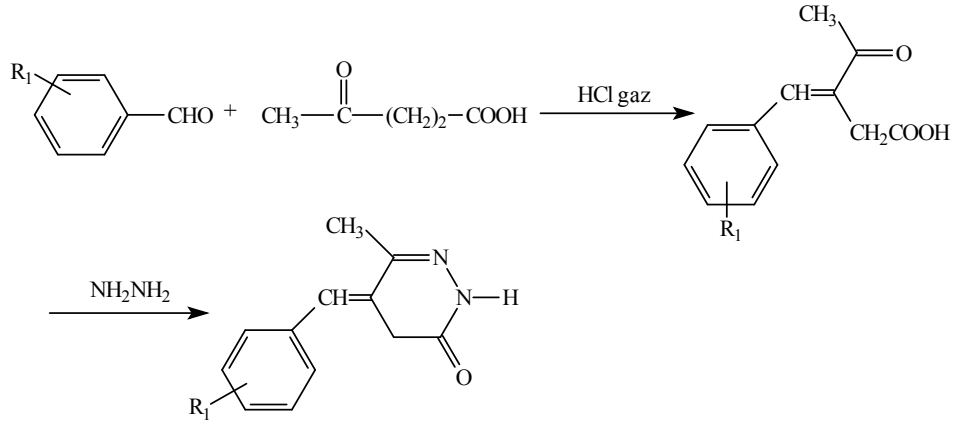
Halka kapanması tepkimesi ile piridazinon sentezlemek için en az dört karbonlu bir zincir, uygun bir doymamışlık derecesi, 1 ve 4 numaralı karbon atomları üzerinde hidrazinler veya diazo grupları ile kondenzasyona uğrayabilecek fonksiyonel yapıların bulunması gerektiği bildirilmiştir. Eğer 1 ve 4 numaralı karbon hidrazon ya da hidrazinin bir parçasıysa intramoleküler halka kapanması kolayca olur ve hidrazin gerektirmez<sup>19</sup>

Piridazinon ilk kez levulinik asit fenil hidrazondan halka kapanması ve 2-fenil-6-metil-3(2H)-piridazinona oksidasyonu ile sentezlenmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 28)



Şekil 28: Levulinik asit fenil hidrazondan halka kapanması ile 3(2H)-piridazinon sentezi

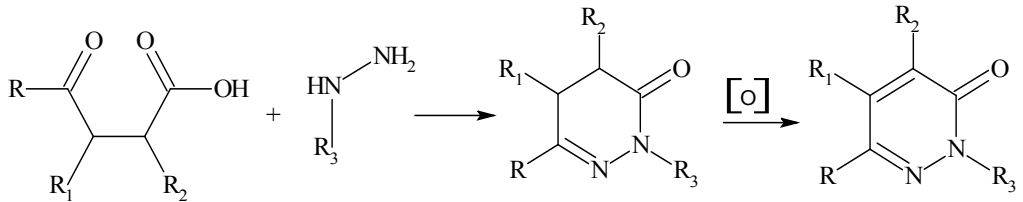
4-okso-3-süstitüe-benziliden pentanoik asitler süstitüe benzaldehit ve levulinik asit karışımının soğukta kuru hidrojen klorür ile doyurulması ve daha sonra oda ısısında 24 saat karıştırılması ile hazırlanmış, ve bunların hidrazin hidrat ile etanol içinde kaynatılmasıyla, 5-süstitüebenziliden-6-metil-(4H)-piridazin-3-on türevleri elde edilmiştir.<sup>67,68</sup> (Şekil 29)



Şekil 29: Levunilik asitlerden 5-sübstitüebenziliden-6-metil-(4H)-piridazin-3-on türevlerinin eldesi

### 2.2.1.1.1 1,4-Keto Asit Türevlerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

1,4-Keto asitlerin sübstitüe veya sübstitüe olmayan hidrazinler ile tepkimesinden 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonlar hazırlanmış ve daha sonra bu bileşiklerin yükseltgenmesi ile 3(2H)-piridazinonlar elde edildiği bildirilmiştir.<sup>69-74</sup> (Şekil 30). Literatürde siklizasyonun genellikle tek basamakta yürüdüğü, fakat bazen ara ürün olarak hidrazonların elde edildiği kayıtlıdır.<sup>19,31</sup>

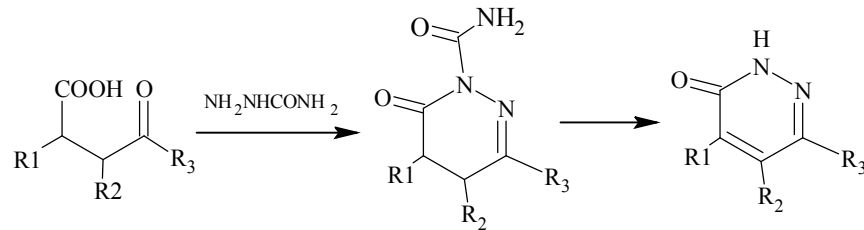


Şekil 30: 1,4-Keto asit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon eldesi.

Glasiyel asetik asit içinde brom, 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin yükseltgenmesinde en yaygın olarak kullanılan yükseltgeme ajanı olarak bildirilmiştir.<sup>69</sup> Yukarıdaki tepkimede gösterilen R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> gruplarının genellikle hidrojen olduğu, fakat alkil veya aril de olabileceği; R grubunun ise alkil, aril, karboksi, karbetoksi, aromatik veya heterosiklik yapılarda olabileceği bildirilmiştir.<sup>70-74</sup> 1,4-Aldehidoasitler halka kapama tepkimesinde daha az kullanılmıştır.<sup>31</sup>

1,4-Ketoasitler ile Wolff-Kishner indirgenmesi yapılırken, çeşitli indirgenmiş piridazinonların rastlantı sonucu elde edildiği ve keto asite bağlı aril grubunun yapısına bağlı halka kapama ve indirgenme tepkimelerinin yarışmalı olarak yürüdüğü bildirilmiştir.<sup>75</sup> Bu tepkimede asit yerine ester kullanıldığında piridazinon oluşumunun baskılandığı gözlenmiştir.<sup>31</sup>

1,4-Ketoasitlerin siklizasyonunda semikarbazitler ve semikarbazonlar da başarıyla kullanılmış ve tepkime koşullarına bağlı olarak N-karboksamido grubunun halkaya hem bağlı kaldığı hem de halkadan koptuğu saptanmıştır.<sup>76,77</sup> (Şekil 31)

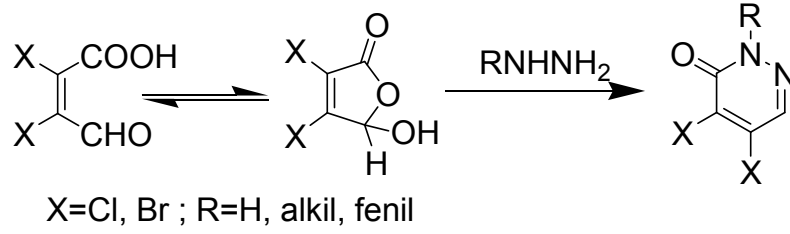


Şekil 31: 1,4-Keto asitlerin semikarbazit ile tepkimesi.

$\alpha,\beta$ -Doymamış 4-keto asitlerin hidrazin veya türevleriyle tepkimesinden doğrudan 3(2H)-piridazinonların elde edildiği ancak

doymamış asitlerinin sentezinin zor olması nedeniyle bu tepkimenin uygulanışının sınırlı olduğu belirtilmiştir.<sup>19,31</sup>

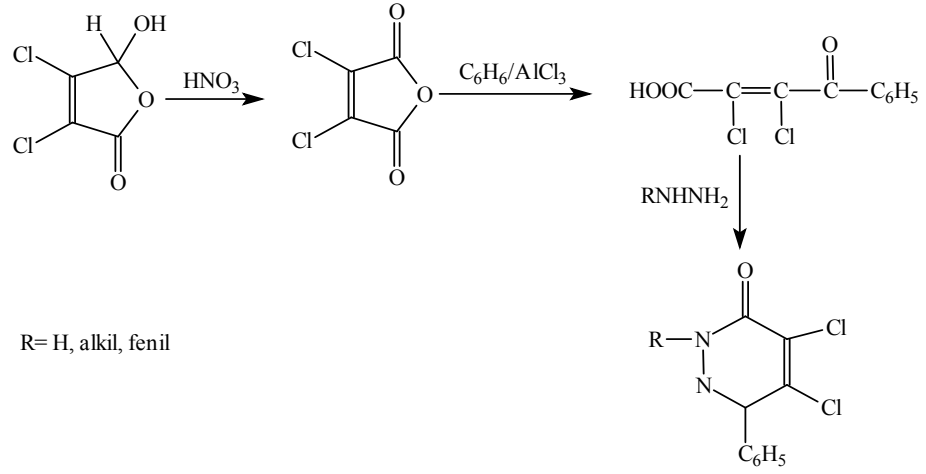
$\alpha,\beta$ -Doymamış 4-aldehido asitlerin (Musik Asitlerin) halojenli türevlerinin hidrazin türevleri ile tepkimesinden 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinonların elde edildiği ve halojen süstitüentlerinin nükleofiller ile kolayca yer değiştirebildiği belirtilmiştir.<sup>78-82</sup> (Şekil 32)



Şekil 32: Musik asitlerin halojenli türevlerinden hareketle 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

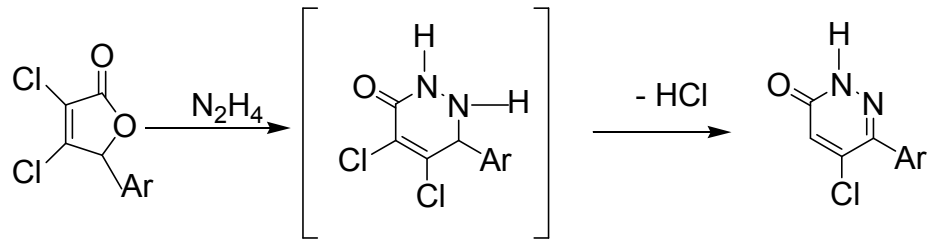
Tepkimeye hidrazin yerine semikarbazit kullanıldığında semikarbazon yapısının oluştuğu ve bu ara ürünün susuz asetik asit içinde ısıtılmasıyla 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinonların elde edildiği bildirilmiştir.<sup>79</sup>

Mukoklorik asidin nitrik asitle oksidasyonu sonucunda elde edilen dikloromaleik asit anhidriti ile benzenin Friedel-Crafts açillenmesi sonunda elde edilen bileşiğin hidrazin ve süstitüe hidrazinler ile tepkimesinden 4,5-dikloro-6-fenil-2-süstitüe- 3(2H)-piridazinon türevleri elde edilmiştir.<sup>80</sup>(Şekil 33)



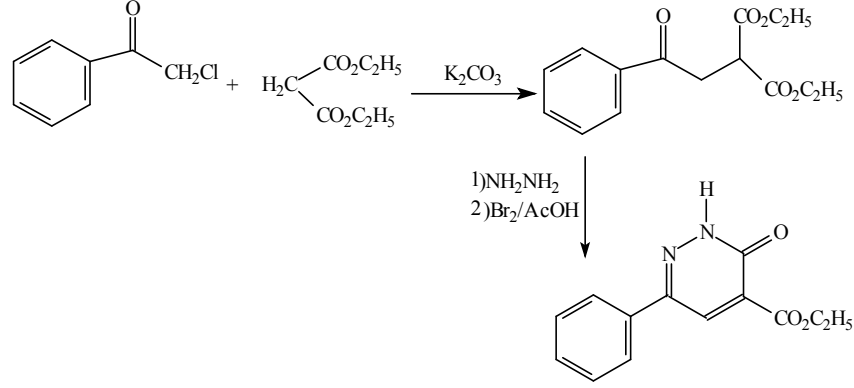
Şekil 33: mukoklorik asitten hareketle 6-aril-4,5-dikloro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

$\alpha,\beta$ -Dihalosinnamik asitlerin aromatik  $\gamma$ -laktonlarının hidrazin ile tepkimesinden piridazinon türevleri elde edilmiş ve tepkimede her zaman karbonil grubuna komşu klor atomunun ayrılması ile tek ürün olduğu saptanmıştır.<sup>80</sup> (Şekil 34)



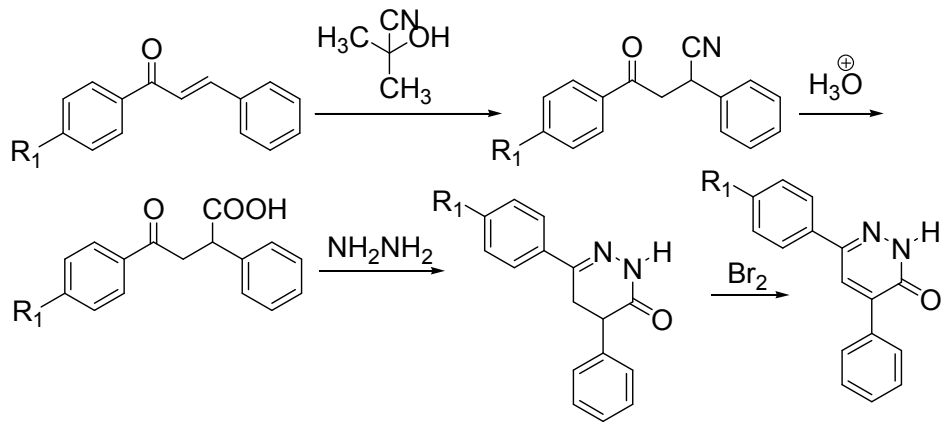
Şekil 34: 6-Aril-5-kloro-3(2H)-piridazinon sentezi

Fenaçil klorür ve dietilmalonattan bazik ortamda hazırlanan etil 2-karbetoksi-3-benzoilpropionatın hidrazin ile tepkimesinden elde edilen 4,5-dihidropiridazinon türevi brom ile yükseltgendiğinde 4-etoksikarbonil-6-fenil-3(2H)-piridazinon elde edilmiştir.<sup>83</sup> (Şekil 35)



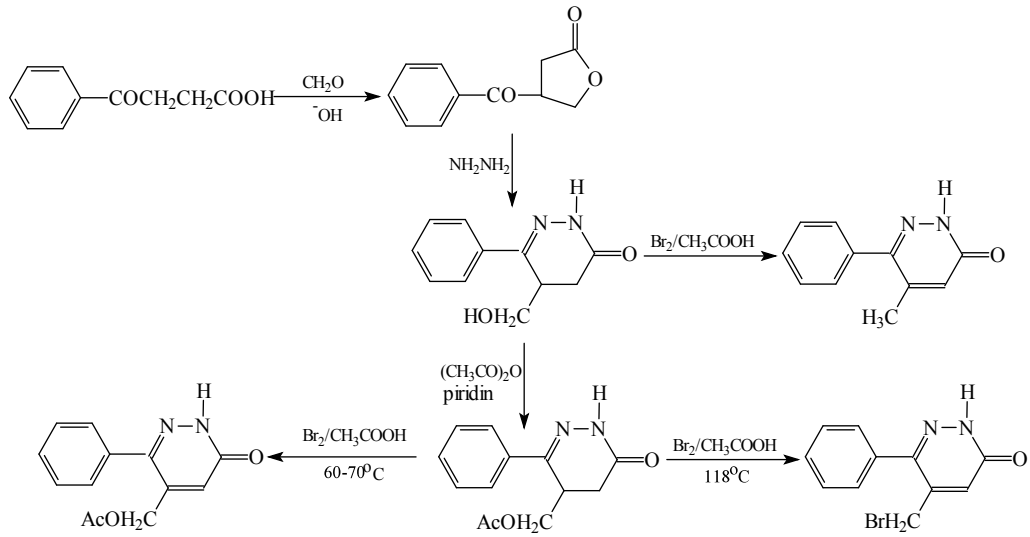
Şekil 35: Fenaçil klorür ve dietilmalonattan hareketle 4-etoksikarbonil-6-fenil-3(2H)-piridazinon sentezi

Süstitüe kalkonlara hidrojen siyanür katımıyla sentez edilen  $\gamma$ -ketonitrillerin, 10 N hidroklorik asit ile hidrolizinden oluşan 2,4-diaril-4-oksobutanoik asitlerin hidrazin hidrat ile kondenzasyonundan, 4,6-diaril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların elde edildiği, dihidropiridazinon türevlerinin asetik asit içinde brom ile yükseltgenmesinden 4,6-diaril-3(2H)-piridazinonların elde edildiği bildirilmiştir.<sup>84</sup> (Şekil 36)



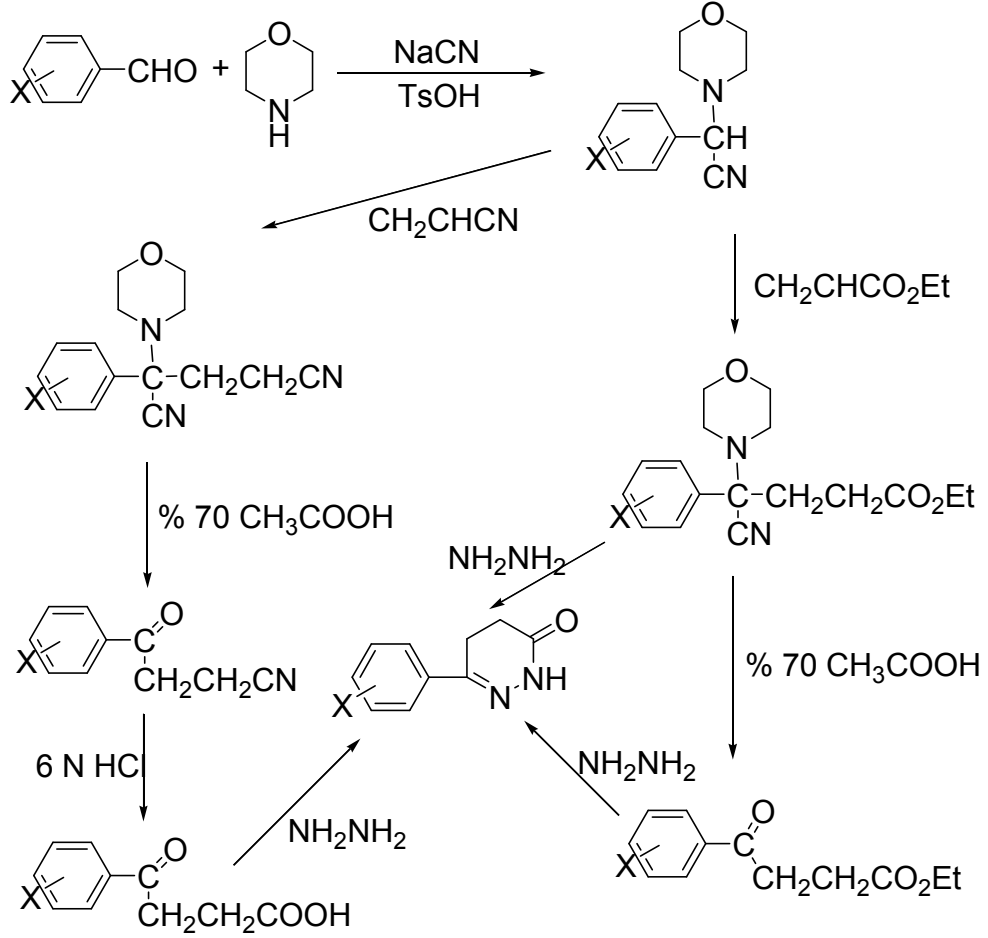
Şekil 36 : Kalkonlardan hareketle 4,6-difenil-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

3-Benzoilpropanoik asitin bazik ortamda formaldehit ile tepkimesinden elde edilen  $\beta$ -benzoil- $\gamma$ -butirolaktonun hidrazinin aşırısı ile tepkimesinden 6-fenil-5-hidroksimetil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon sentez edilmiştir. Bu bileşik, asetik asitli ortamda brom ile okside edildiğinde 6-fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon elde edilirken, asetik asit anhidriti ile asetilasyonu ve bunu takiben brom ile düşük sıcaklıkta (60-70°C) tepkimeye sokulduğunda sadece halka oksidasyonu gerçekleşmiş, asetiloksi grubu kopmamıştır. Brom ile yüksek sıcaklıkta(118°C) ise yan zincirden bromlanma ile birlikte halkanın da oksitlendiği ve 6-fenil-5-brommetil-3(2H)-piridazinon elde edildiği bildirilmiştir.<sup>85</sup> (Şekil 37)



Şekil 37: 4-fenil-1,4-keto asitlerden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

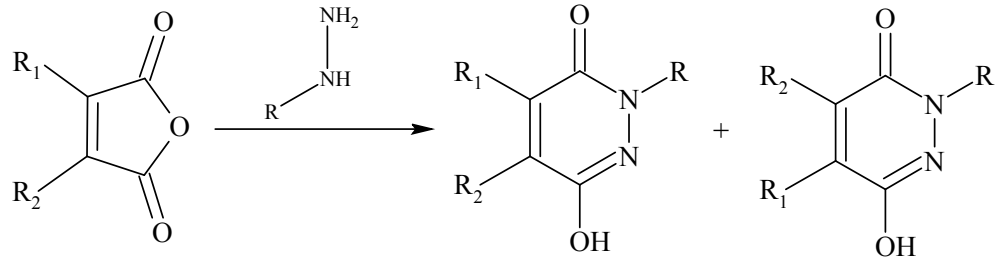
$\alpha$ -Süstitüefenil- $\alpha$ -morfolinoasetonitril türevlerinin akrilonitril veya etil akrilat ile Michael tipi katım tepkimesi şartlarında verdikleri ürünlerden hareketle, 6-süstitüe fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edildiği gösterilmiştir.<sup>86</sup> (Şekil 38)



Şekil 38: Benzaldehit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinonların sentezi

#### 2.2.1.1.2. 1,4-Dikarboksilik Asit ve İlgili Türevlerinden 3(2H)-Piridazinonların Sentezi

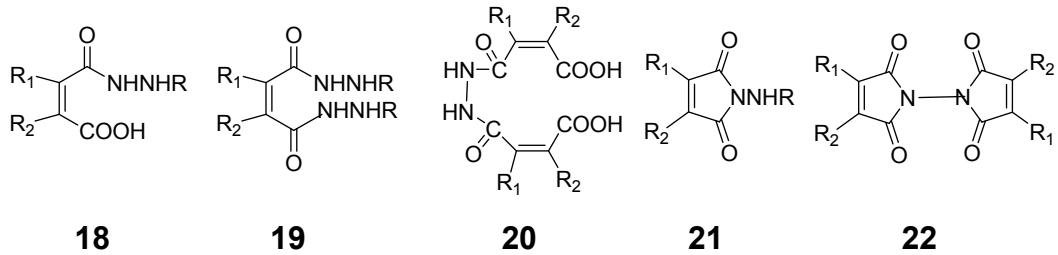
Maleik asit ve bu bileşiklerin mono ve disubstitüe türevlerinin hidrazinlerle siklizasyonu Piridazinonların elde edilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.<sup>19,31,42,87</sup> (Şekil 39)



R = H, alkil, fenil R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, alkil, halojen

Şekil 39: Maleik anhidritten hareketle 2,4,5-trisüstitüe maleik hidrazit elde edilişi.

Bu yöntemde maleik anhidrit en sık kullanılan bileşik olmasına karşın asitler ve fonksiyonel grup taşıyan türevleri (esterler, asit halojenürler, imitler v.s.) de kullanılır.<sup>19,31,42,87</sup> Uygun şartlar sağlandığında (solvan,sıcaklık,reaktifleirn oranı), maleik asidin hemen hemen tüm türevlerinin bu tepkimeler için kullanılabilirdiği ve yüksek verim elde edildiği bildirilmiş, bununla beraber şartlar kontrol edilmezse çeşitli yan ürünlerin elde edildiği gözlenmiştir. Bu ürünlerin mono (**18**) ve dihidrazit (**19**), lineer hidrazit (**20**), N-aminomaleimit (**21**) ve N,N'-biimit (**22**) yapılarında oldukları, ancak bu ürünlerden genellikle arzu edilen piridazinlerin elde edilebileceği bildirilmiştir.<sup>19,31</sup>

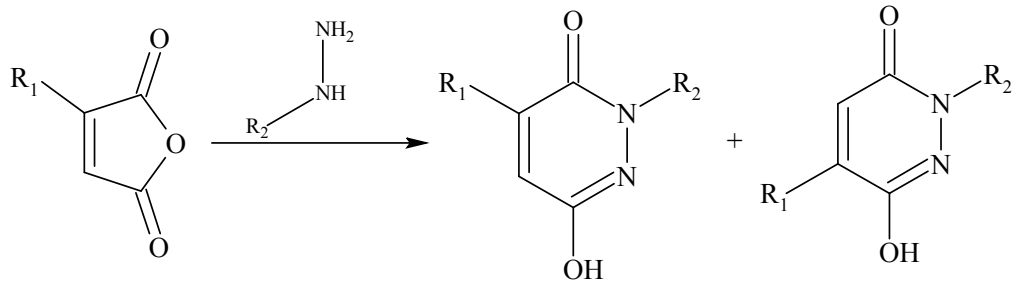


Örneğin, asetik asit içinde anhidritin iki molüne hidrazin hidrat ilave edilirse lineer hidrazidin oluştuğu, tepkime ısısının yükseltilmesi ile maleik hidrazite dönüştüğü saptanmıştır.<sup>31</sup> Dihidrazitlerin aşırı hidrazin

veya seyreltik hidroklorük asit ile ısıtılmasından maleik hidrazitler elde edilmiştir.<sup>88</sup> Dimetil veya dikloromaleik anhidritin asetik asit içerisinde soğukta hidrazin ile tepkimesinden N,N'-biimit türevleri elde edilmiştir. 89 Sitrakonik anhidrit, maleik anhidrit ve kloromaleik anhidritin fenilhidrazin ile asetik asit içerisindeki tepkimesinden N-aminomaleimit türevleri elde edilmiştir.<sup>31</sup>

Monosüstitüe maleik anhidrit ile mono süstitüe hidrazinin tepkimeye sokulmasından iki izomer elde edildiği gözlenmiştir. Çoğunlukla iki izomerin miktarlarının yaklaşık olarak eşit olmasına rağmen yapısal farklılıklar ve sterik engellerin tepkimeyi kontrol edici faktörler olabileceği saptanmıştır.<sup>19</sup>

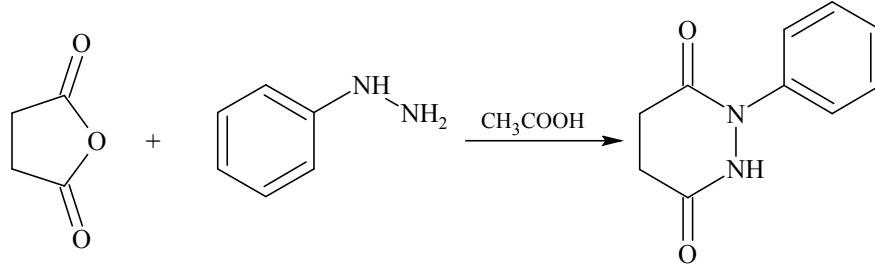
Buna örnek olarak sitrikonik anhidritin metil veya fenil hidrazinle halka kapanma tepkimesi sonucunda, her iki izomerin yaklaşık olarak eşit miktarda elde edildiği gözlenmiştir.<sup>90</sup> (Şekil 40).



Şekil 40: 3-Süstitüe maleik anhidritin hidrazin ile tepkimesi.

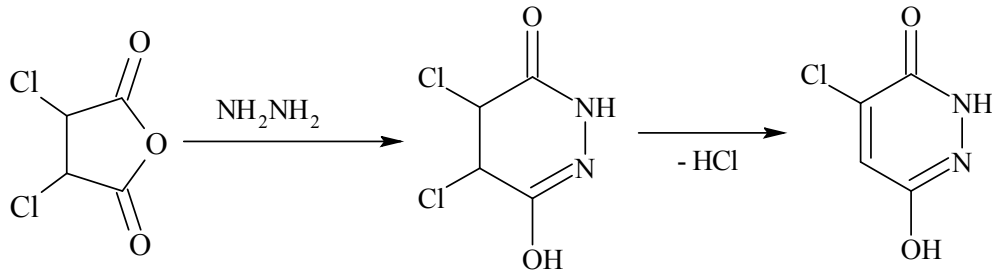
Süksinit asit ve türevlerinden dihidropiridazinonların genellikle elde edilemediği bildirilmiştir. Örneğin, süksinik anhidrit ile hidrazin hidratın tepkimesi değişik tepkime koşulları altında denenmiş olmasına karşın siklizasyon ürünü genellikle elde edilememiştir.<sup>19</sup>

Buna karşılık, 1996 yılında yapılan bir çalışmada, süksinik anhidrit ve değişik türevlerinden hareketle 4,5-dihidropiridazin-3,6-dion türevlerinin kolaylıkla elde edildiği bildirilmiştir. Süksinik anhidrit ve fenilhidrazinin asetik asit içinde, değişik koşullarda tepkimeleri incelenmiş ve oda sıcaklığında dört saatlik bir tepkime sonucu N-fenilpiridazin 3,6-dion % 85'lik verimle elde edilirken, aynı tepkimenin süresinin mikrodalga ışınları altında 2 dakika olduğu bildirilmiştir.<sup>91</sup> (Şekil 41).



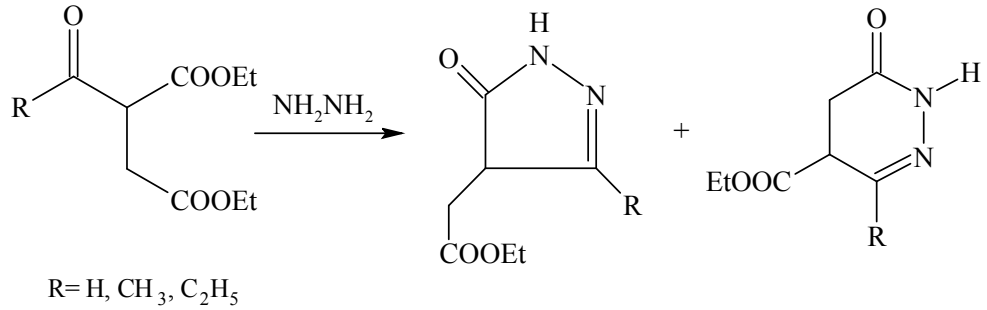
Şekil 41: Süksinik anhidritin fenilhidrazinle tepkimesi.

Diğer çalışmada, diklorosüksinik anhidritin hidrazin ile tepkimesinden aromatik 4-kloromaleik hidrazitin elde edildiği fakat diklorosüksinilhidrazit ara ürününün izole edilemediği saptanmıştır.<sup>19,92</sup> (Şekil 42).



Şekil 42: Diklorosüksinik anhidrit ve hidrazinden hareketle 4-kloromaleik hidrazit sentezi

Dietil süksinat ve monoaçil türevlerinin hidrazinlerle tepkimesi sonunda oluşan ürünler konusunda birçok araştırma yapılmış ve bazı araştırmacılar halkalı ürünlerin pirazolonlar olduğunu iddia ederken, diğerleri dihidropiridazinonların oluştuğunu ileri sürmüşler, ancak bileşiklerin hiçbirinin yapısı aydınlatılamamış, McMillan ve King, ürünün iki bileşiğin karışımı olduğunu her iki yapıyı da izole edip ispatlamışlardır.<sup>19,93</sup> (Şekil 43)



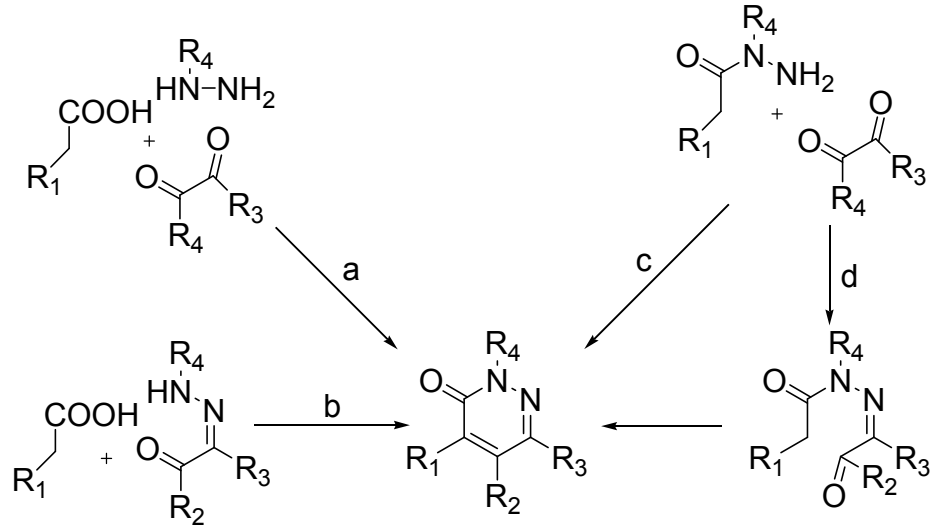
Şekil 43: Dietil 2-açilsüksinattan hareketle 4-etoksikarbonilpirazolon ve 4-etoksikarbonil 3(2H)-piridazinon sentezi.

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

1954 Yılında Schmidt ve Durey, 3(2H)-piridazinonların sentezi için kolay uygulanabilir bir yöntem geliştirmişlerdir. (Şekil 31). 1,2-Dikarbonil bileşiği, aktif metilen grubu taşıyan karboksilik asit türevi, mono veya süstitüe olmayan hidrazin kullanarak çeşitli 4,5,6-süstitüe 3(2H)-piridazinon türevlerini hazırlanmıştır.<sup>94,95</sup>

Tepkime, üç bileşiğin tek basamakta kondensasyonu ile yürümesine rağmen (yolak a), iki bileşiğin kondenzasyonu ile 3(2H)-piridazinon halkasının oluşumu yeğlenen bir sentetik yoldur. Böylelikle

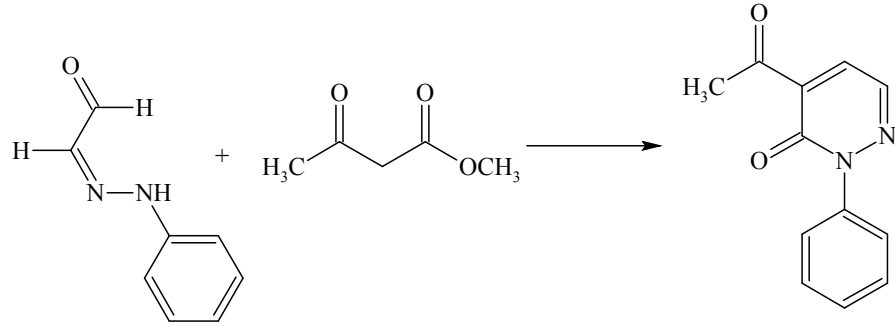
önce diketonun monohidrazonu (yolak b) veya asitin hidraziti (yolak c) hazırlanır ve bunlar üçüncü komponent ile tepkimeye sokularak halka kapanması gerçekleştirilir. Tüm türevlerde halka kapanmasının genellikle susuz etanol içerisinde sodyum etoksit ile yapıldığı, fakat bazen glasiyel asetik asit-amonyum asetatın da kullanıldığı bildirilmiştir. Yolak c'de katalizör kullanılmaması durumunda ara ürün olarak hidrazido-hidrazonun oluştuğu (yolak d) ve bu yapının katalizör varlığında 3(2H)-piridazinon türevini verdiği literatürde kayıtlıdır.<sup>19,31,94-96</sup> (Şekil 44)



R=H,alkil ; R1=alkil, COOEt,CN,CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>=H,fenil,sübstitüe fenil, alkil; R<sub>4</sub>= H, alkil, fenil

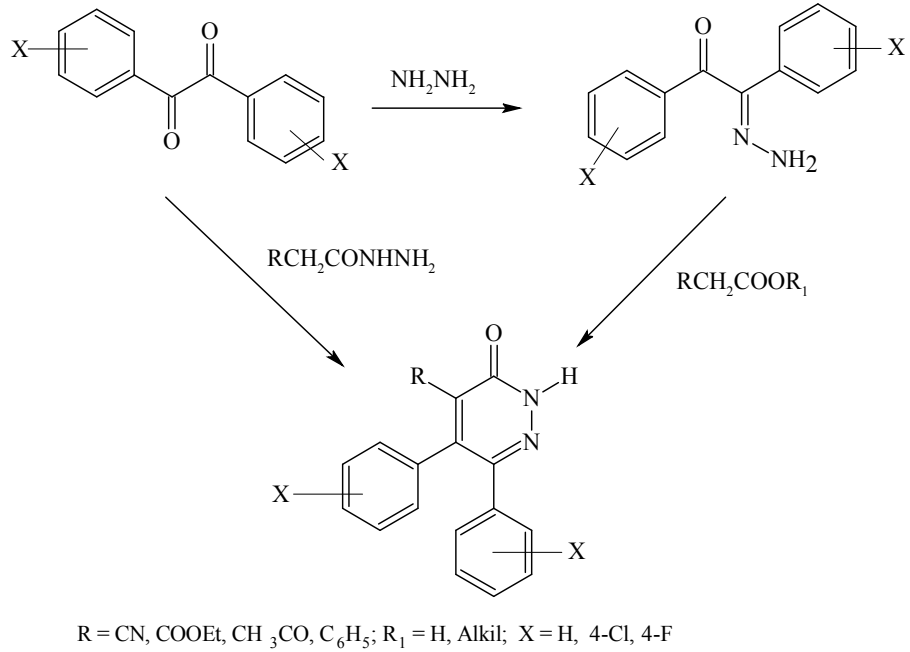
Şekil 44: 1,2-Dikarbonil bileşiklerinden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

Glioksal monofenilhidrazon ve metil asetoasetatın, katalitik miktarda piperidin varlığında, çözücü kullanılmadan yapılan tepkimesinden 2-fenil-4-asetil-3(2H)-piridazinon elde edilmiştir.<sup>97</sup> (Şekil 45)



Şekil 45: 1,2-dikarbonil bileşiklerinin monohidrazonlarından hareketle 2-fenil-4-asetil-3(2H)-pidazinon eldesi.

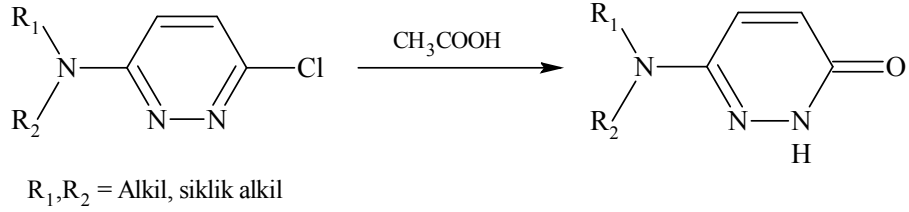
Bir asetik asit esteri türevi ile benzil monohidrazon türevinin veya bir benzil türevi ile sübstüeasetik asit hidrazitinin kondenzasyonundan 4-sübstüe-5,6-diaril-3(2H)-pidazinonların hazırlandığı literatürde kayıtlıdır.<sup>98</sup>(Şekil 46)



Şekil 46: 1,2-Difenil-1,2-etandion türevlerinden hareketle sübstüe 3(2H)-pidazinon sentezi.

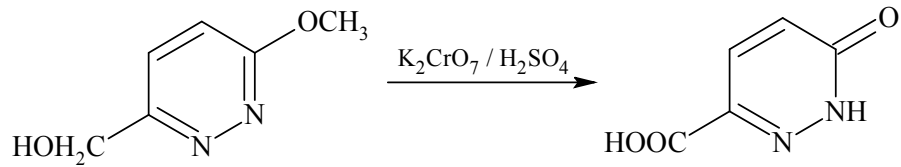
### 2.2.1.2.Piridazin türevlerinden hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

Piridazin halkasındaki halojen veya alkoksil gruplarının hidrolizi ile 3(2H)-piridazinon yapısının hazırlanabileceği belirtilmiştir.<sup>19</sup> Halojenlerin hidroliz yolu ile halkadan uzaklaştırılması için asetik asit tek başına yada sodyum veya potasyum asetat ile birlikte kullanılmıştır.<sup>99</sup> Bunun yanı sıra sülfürik asit veya etanol içerisinde hidroklorik asitin de kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>100</sup> (Şekil 47)



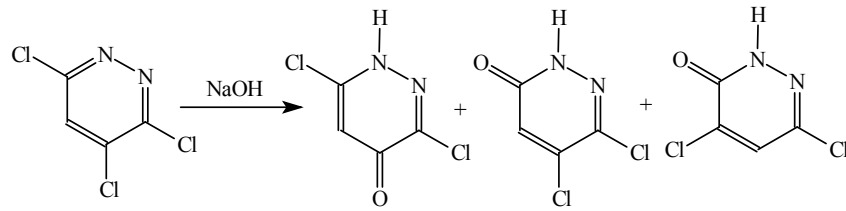
Şekil 47: 3-Halopiridazinden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi.

3-Hidroksimetil-6-metokspiridazinin, sülfirik asit varlığında potasyum dikromat ile muamelesinden 6-karboksi-3(2H)-piridazinonun elde edildiği bildirilmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 48)



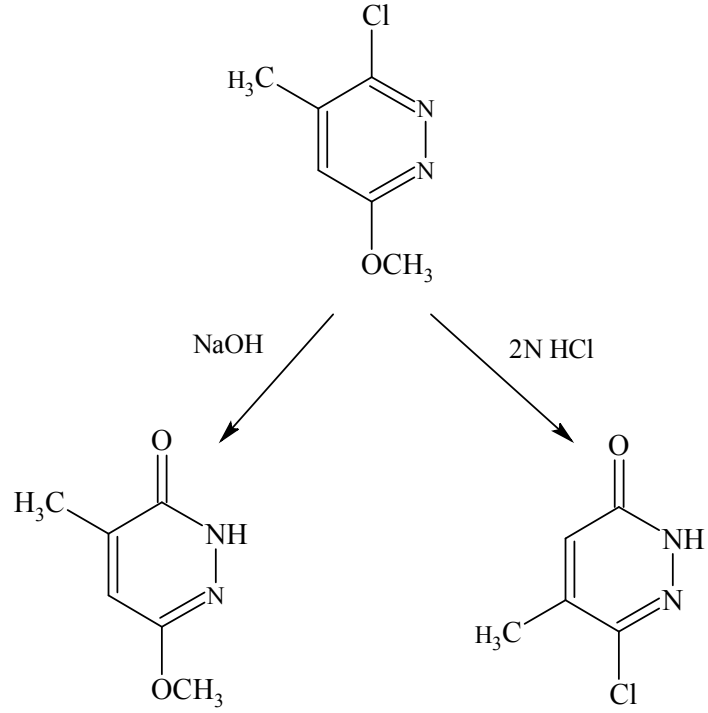
Şekil 48: 3-Hidroksimetil-6-metokspiridazinden hareketle 6-karboksi-3(2H)-piridazinon eldesi.

Halojen sübstitüenti seyreltik sulu baz ile de uzaklaştırılmış ancak duyarlı gruplar varlığında asidik koşulların tercih edilmesi gerektiği, ayrıca 3,4,6-trikloropiridazinin sulu NaOH ile hidrolizinde ana ürün olarak( %90) 3,6-dikloro-4(1H)-piridazinon ve az miktarda izomerik dikloro-6(1H)-piridazinonların oluştuğu görülmüştür.<sup>19</sup>(Şekil 49)



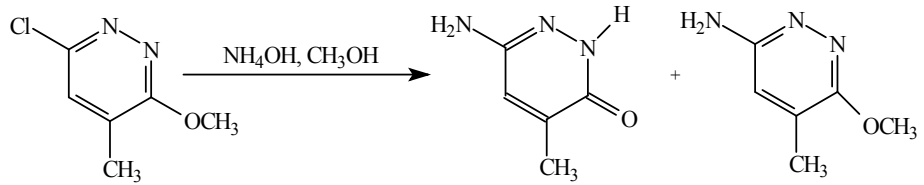
Şekil 49: 3,4,6-trikloropiridazinden hareketle 3,6-dikloro -4(1H)-piridazinon sentezi

Alkoxi sübstitüentlerinin seyreltik sulu halojen asitleri ile hidroliz olabildikleri bildirilmiştir. Anhidr sodyum hidroksit, derişik amonyum hidroksit, asetik anhidrit ve sodyum etoksit de alkoxi gruplarının hidrolizinde kullanılmıştır. Bu tepkimelerin sonunda sulu alkali çözeltilerinde hidroliz için kullanılabileceği, fakat halkadaki diğer hassas gruplar nedeniyle asidik ortamın genellikle tercih edildiği belirtilmektedir.<sup>19,101,102</sup>(Şekil 50)



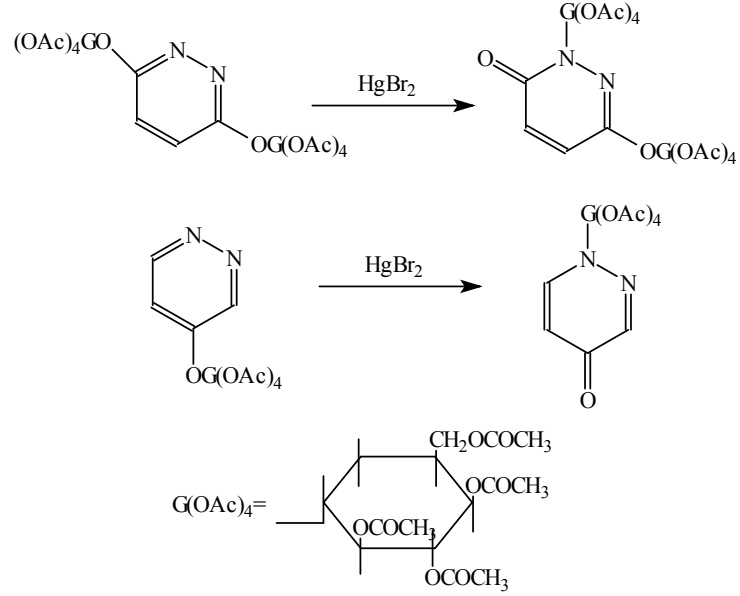
Şekil 50: 3-Metoksi-5-metil-6-kloropiridazinin asidik ve bazik ortamda 3(2H)-piridazinon türevlerine hidrolizi.

6-Kloro-3-metoksi-4-metilpiridazinin derişik amonyakla, 150°C'de, tepkimesi sonucunda beklenen aminometoksipiridazinden daha baskın olarak aminopiridazinon türevi elde edilmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 51)



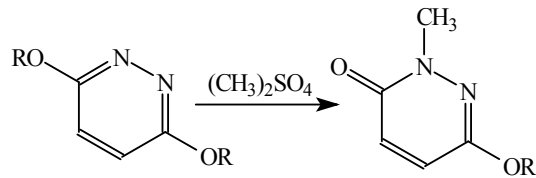
Şekil 51: Aminometoksipiridazinden aminopiridazinon türevi elde edilmesi

Piridazin-O-glikozitlerden civa bromür katalizörlüğünde N-glikozitlerin oluştuğu belirtilmiştir.<sup>19</sup>(Şekil 52)



Şekil 52: Piridazin-O-glikozitlerden N-glikozit eldesi.

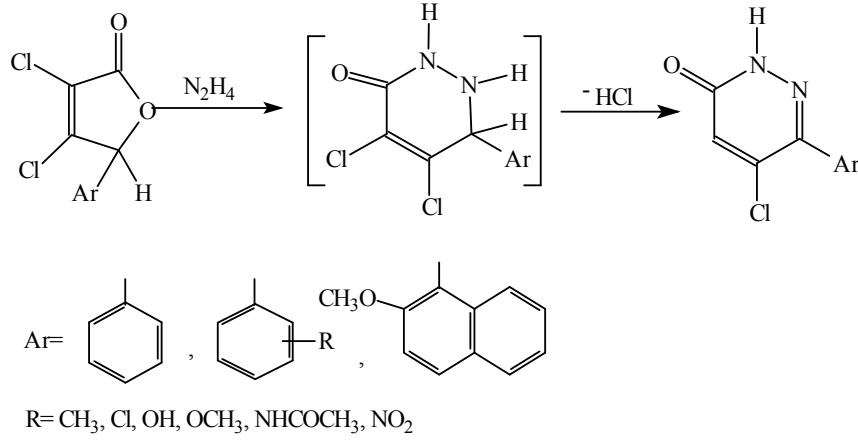
3,6-Dialkoksipiridazinlerden N-alkilleme ile bir veya her iki alkoksi grubu üzerinden piridazinonların oluştuğu belirtilmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 53)



Şekil 53: 3,6-dialkoksipiridazinlerden N-alkilleme ile piridazinon eldesi.

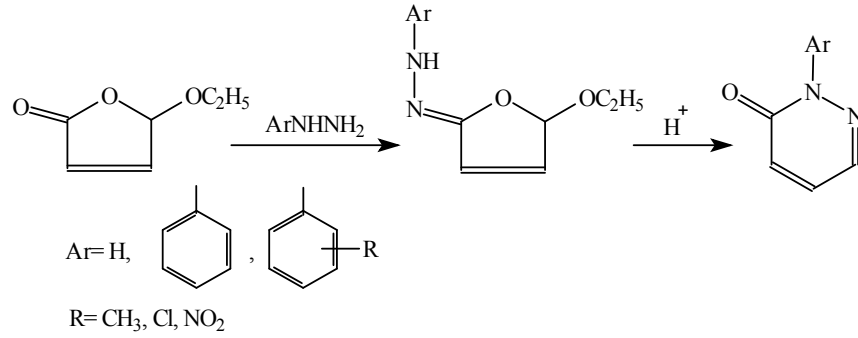
### 2.2.1.3. Çeşitli Heterosiklik Halka Sistemlerinden 3(2H)-Piridazinon Sentezi

$\alpha,\beta$ -Dihalosinnamik asitlerin aromatik  $\gamma$ -laktonlarının hidrazin ile tepkimesinden 3(2H)-piridazinon elde edildiği bildirilmiştir. Tepkimede karbonil grubuna komşu klor atomunun ayrılması ile her zaman tek ürün olduğu bildirilmiştir.<sup>19,103</sup>(Şekil 54)



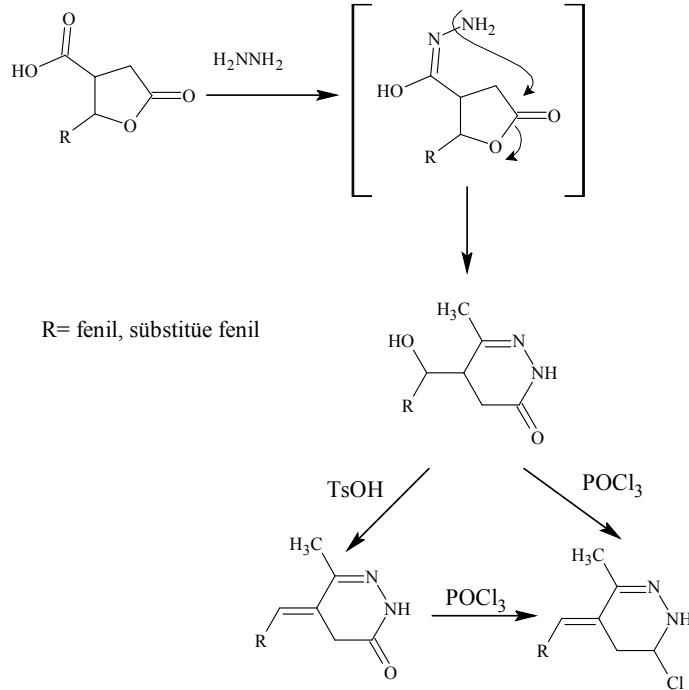
Şekil 54:  $\alpha,\beta$ -Dihalosinnamik asitlerin aromatik  $\gamma$ -laktonlarından piridazinon eldesi

5-Etoksi-2,5-dihidrofuran-2-on yapısı ve hidrazin türevlerinden hareketle de yüksek verimle 3(2H)-piridazinon elde edildiği bildirilmiştir.<sup>19,104</sup>(Şekil 55)



Şekil 55: Hidrofuranon türevininden 3(2H)-piridazinon eldesi

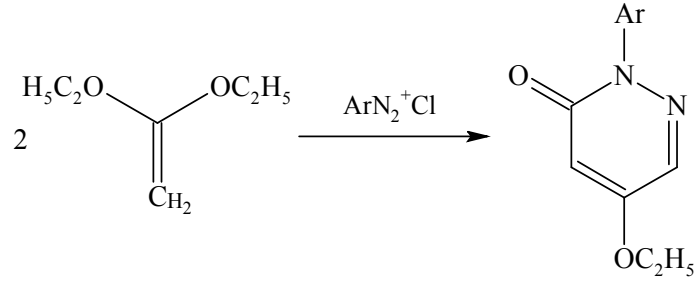
4-Asetil-5-süstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ile hidrazin hidratın tepkimesinden 5-süstitüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilmiştir. <sup>105, 106</sup> (Şekil 56)



Şekil 56: 5-süstitüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi

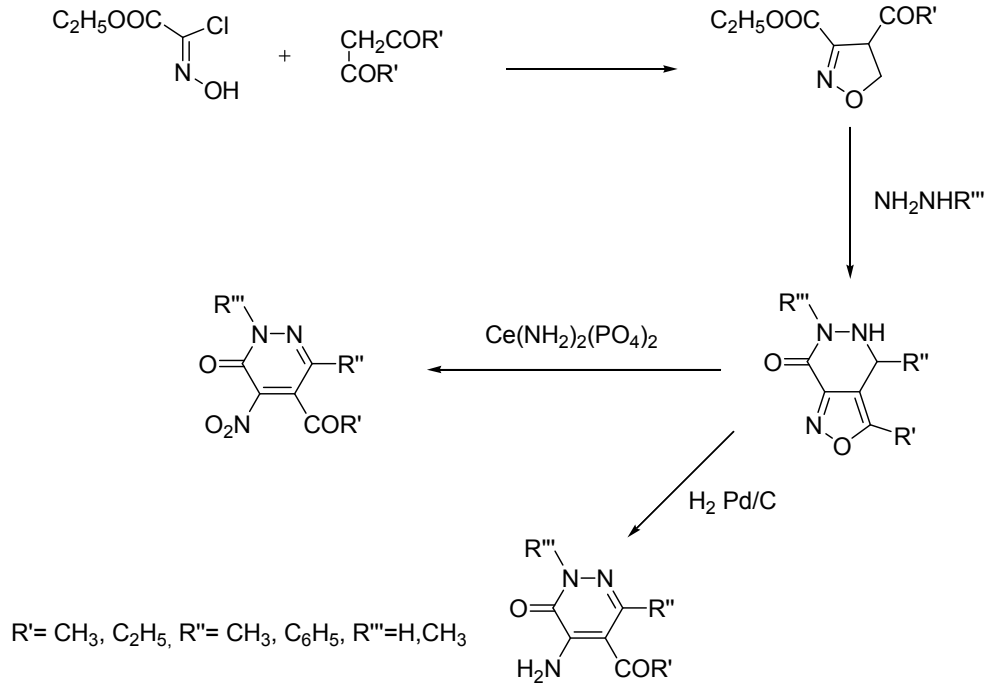
#### 2.2.1.4 Diğer Sentez Yöntemleri

İki molekül keten diasetal ile aromatik diazonyum tuzlarının tepkimesinden aromatik 3(2H)-piridazinon türevleri sentezlenebilmektedir. 2-Fenilpiridazinonların sentezinde aromatik diazonyum tuzlarının keten dietilasetille tepkimesinin en kullanışlı sentez yöntemi olduğu öne sürülmüştür.<sup>107</sup> (Şekil 57)



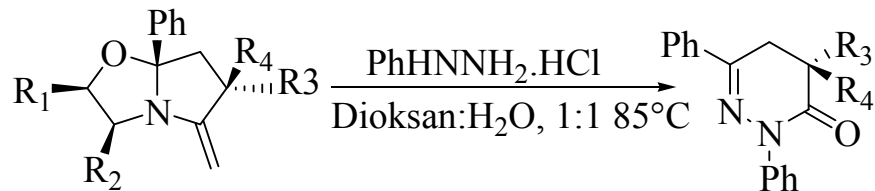
Şekil 57: Keten diasetalden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

Uygun 1,3-diketonun etil kloro(hidroksiimino)asetat ile tepkimesinden hazırlanan izoksazol türevlerinin hidrazin veya türevleri ile muamelesinden 7-okso-6,7-dihidroizoksazolo[3,4-d]piridazin türevleri sentez edilmiş, bu bileşiklerin serik(IV) diamonyum nitrat ile yükseltgenmesinden 5-açıl-4-nitro-3(2H)-piridazinon türevleri sentezlenmiş, palladyum karbon varlığında katalitik hidrojenasyonu ile ise 5-açıl-4-amino-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler oluştuğu belirtilmiştir.<sup>108-110</sup> (Şekil 58)



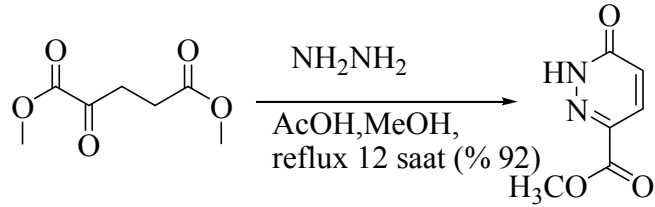
Şekil 58: İzoksazol türevlerinden hareketle CAN veya katalitik hidrojenasyon varlığında yükseltgenmiş ve redüklenmiş 3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilişi

2003 yılında yapılan bir çalışmada genel sentez yöntemlerinden farklı olarak bisiklik laktam ve dikloro hidrazin ile piridazinon türevleri solvan olarak dioksan kullanılarak sentezlenmiştir.<sup>111</sup> (Şekil 59)



Şekil 59: Bisiklik Laktam ve dikloro hidrazin tepkimesi ile piridazinon sentezi

2004 yılında biyoorganik alanda yapılan bir çalışmada, gen hedeflenmesi amaçlanmış ve piridazinon yapılı bir DNA bazı sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak dimetil-2-oksoglutarat ve hidrazin kullanılmış olup, bu bileşikler asetik asit ve metanol varlığında katalizlenerek 6-metoksikarbonil-3(2H)-piridazinon elde edilmiştir.<sup>112</sup> (Şekil 60)

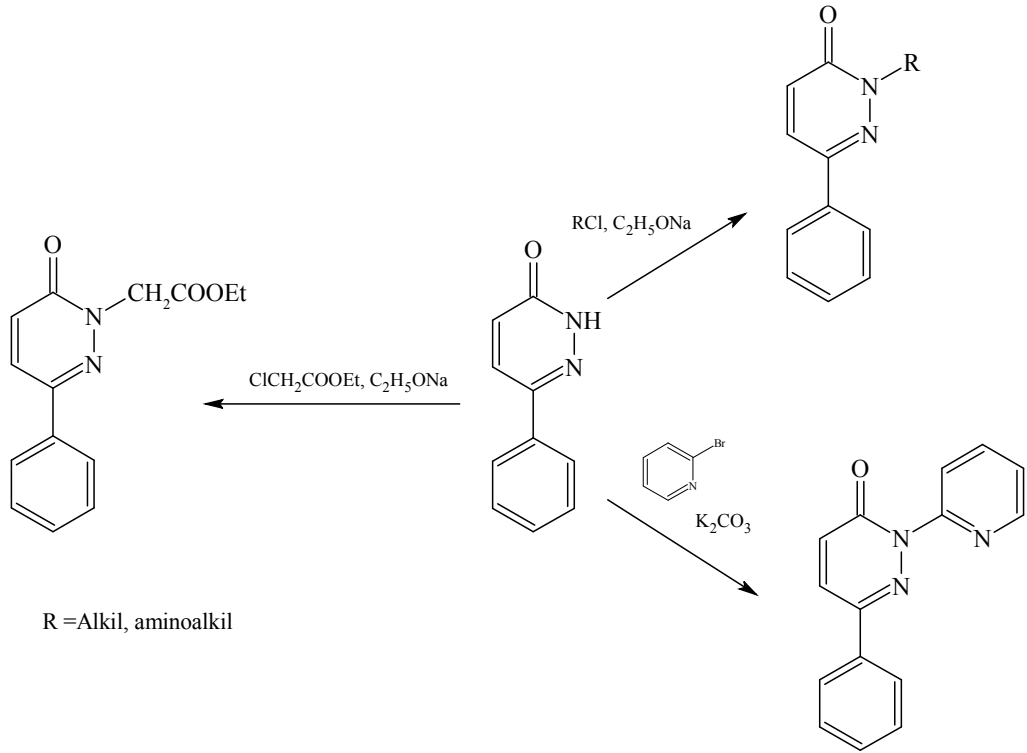


Şekil 60: Dimetiloksoglutarattan hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi.

## 2.2.2. 3(2H)-Piridazinon Halkasının Tepkimeleri

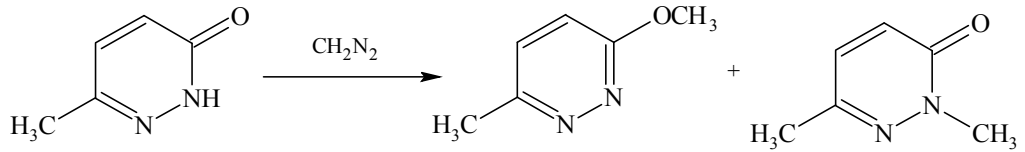
### 2.2.2.1. Alkilleme Tepkimeleri

3(2H)-Piridazinon üzerinde yapılan çalışmalar, alkilleme tepkimelerinin azot ya da oksijen atomu üzerinden yürüdüğünü göstermiştir (Şekil 40). Bir baz varlığında alkil halojenür veya dialkil sülfat kullanıldığı zaman çoğunlukla N-alkilleme ürünlerinin meydana geldiği bildirilmiştir.<sup>19,31,113,115</sup> Aminoalkil halojenürler,  $\alpha$ -halo asit ve esterler, 2-halopiridin gibi alkilleme ajanları ile yapılan tepkimelerde de genellikle N-sübstitüe türevlerinin elde edildiği belirtilmiştir.<sup>116</sup> (Şekil 61)



Şekil 61: 6-Aril-3(2H)-piridazinonun alkillenme tepkimeleri

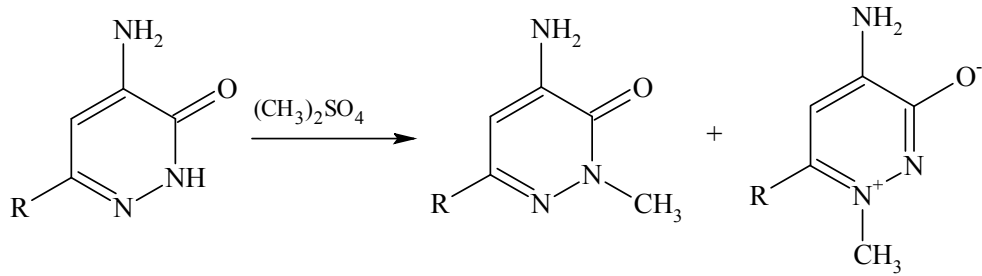
6-Metil-3(2H)-piridazinonun diazometan ile alkilasyonu sonucu 6-metil-3-metokspiridazinin elde edildiği bildirilmiştir. Aynı tepkimede N-metil türevinin de oluştuğu gözlenmiştir.<sup>19,65</sup> (Şekil 62)



Şekil 62: Diazometan varlığında 6-metil-3(2H)-piridazinonun alkilleme tepkimesi.

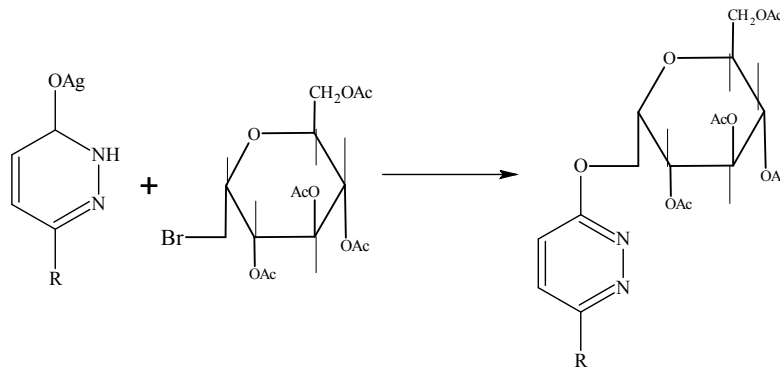
Süstitüe piridazinonların alkilleme tepkimeleri daha karışıktır. Örneğin, 6-süstitüe-4-aminopiridazinonun dimetil sülfat ile alkilasyonunda

6. konumdaki substitüentlere bağlı olarak, N-sübstitüe ürünler karışımının oluştuğu saptanmıştır. (Şekil 63) Eğer piridazinon halkasının 6. konumu dolu değilse, yaklaşık eşit oranlarda 2-metilpiridazinon ve 1-metilbetain meydana gelmiştir. Fakat aynı konumda metil, metoksi, klor gibi hacimli grupların varlığında % 80 oranında 2-metilpiridazinonun oluştuğu bildirilmiştir.<sup>117</sup>



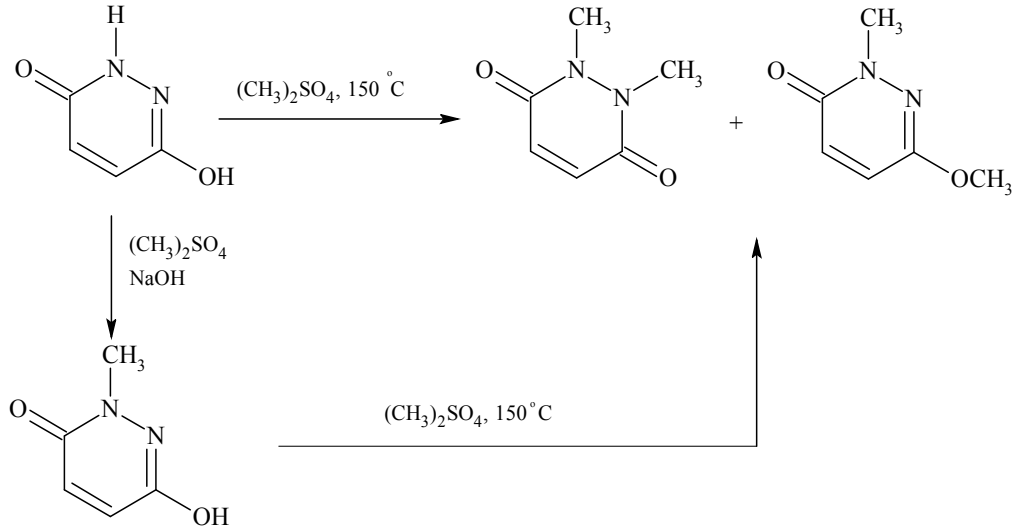
Şekil 63: Dimetil sülfat varlığında 3(2H)-piridazinonun alkilleme tepkimesi.

Piridazin-O-glikozitlerin hazırlanmasında, ara ürün olarak piridazinonun gümüş tuzu bromotetraasetilglikozit ile tepkimeye sokulduğunda oldukça yüksek bir verimle glikozilokspiridazinin oluştuğu, fakat piridazinonun gümüş tuzunun kullanılmadığı tepkimelerde N-sübstitüe türevlerin elde edildiği gözlenmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 64)



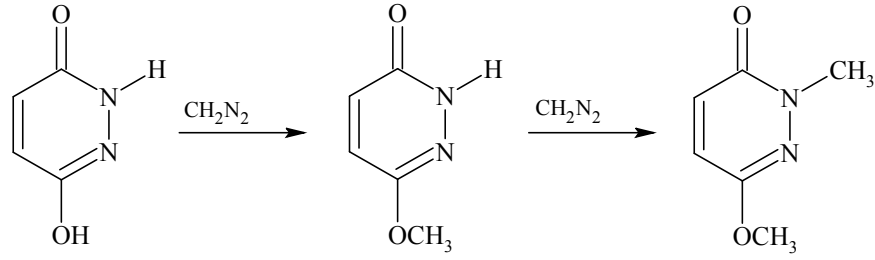
Şekil 64: 3(2H)-piridazinon gümüş tuzlarının alkilenmesi.

Maleik hidrazitin dimetil sülfat ile metillasyonunda tepkime koşullarına bağlı olarak üç farklı ürün meydana geldiği bildirilmiştir. (Şekil 65) Sulu baz varlığında sadece N-metil ürünleri gözlenirken, maleik hidrazit ve dimetil sülfat karışımı 150 °C'ye ısıtıldığında 1,2-dimetil ve 2-metil-6-metoksi türevlerinin karışımı elde edilmiştir. Isıtma süresinin uzatılması sonucunda 1,2-dimetil izomerinin oluşumunun arttığı bildirilmiştir. Mono süstitüe (N-metil) türevin 150 °C'ye ısıtılması sonucunda yine aynı ürün karışımının elde edildiği bildirilmiştir.<sup>58</sup>



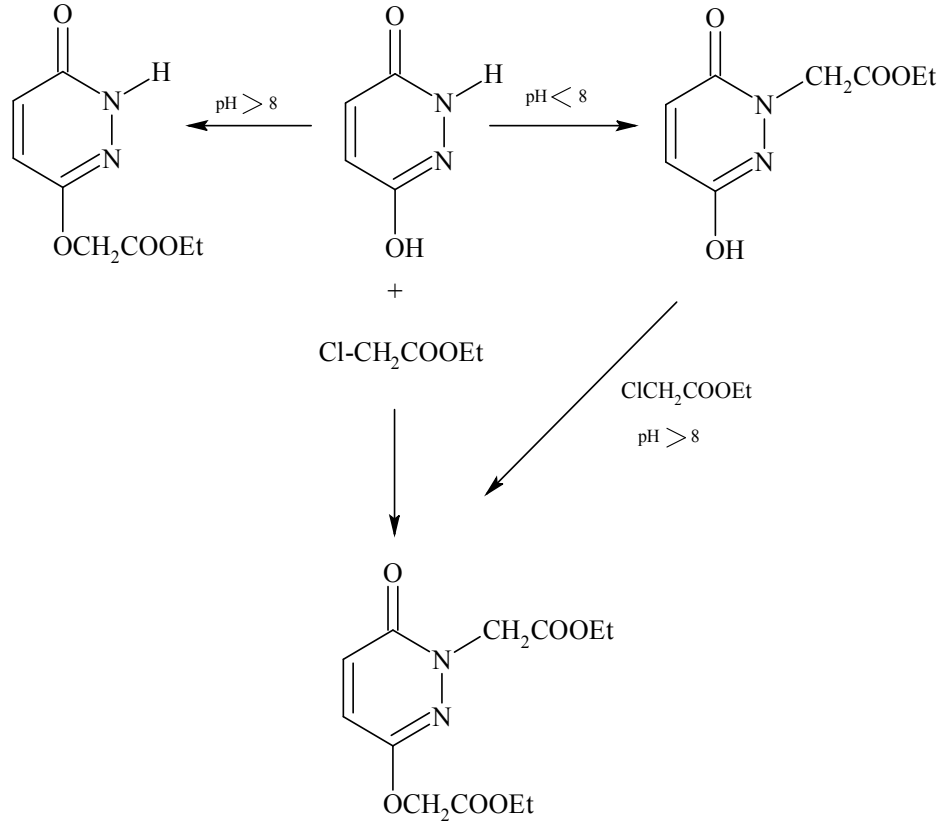
Şekil 65: Maleik hidrazitin dimetil sülfat ile alkillenmesi.

Maleik hidrazitin diazometan ile metillenmesinden sadece O-metilasyon ürünü elde edilmiştir. Eğer oluşan 6-metoksi türevinin metillenmesine diazometan veya diğer metilleyici ajanlarla (metil iyodür, dimetil sülfat) devam edildiğinde N-metilasyon ürününün de oluştuğu gözlenmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 66)



Şekil 66: Maleik hidrazitin diazo metan ile metillenmesi.

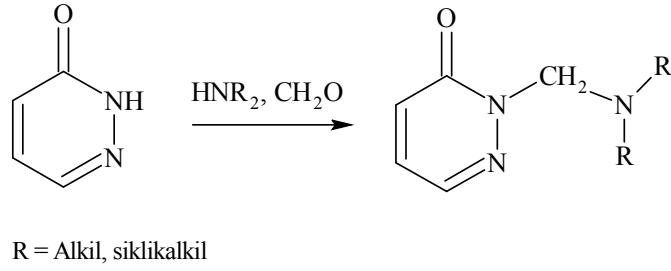
Maleik hidrazitin alkil halojenürlerle yapılan alkilleme tepkimelerinde genellikle N- ve O- alkil ürünleri karışımının elde edildiği bildirilmiştir. Bazı durumlarda tepkime ortamının pH'sının ayarlanması ile ürünlerden birisinin baskın olabileceği gözlenmiştir. Maleik hidrazitin etil kloroasetatla alkilleme tepkimesinin bu konuda ilginç bir örnek oluşturduğu bildirilmiştir. Bu tepkimenin pH 8'in üzerinde yapıldığı durumlarda O-alkilasyon ürünleri meydana gelirken, pH 8'in altındaki değerlerde sadece N-alkilasyon ürünlerinin oluştuğu bildirilmiştir. (Şekil 67) Eğer bazik koşullarda iki ekivalan etil kloroasetat kullanılırsa N- ve O-alkilasyon ürünleri meydana gelirken, nötral ya da asidik ortamlarda sadece N-alkilasyon ürünlerinin oluştuğu gözlenmiştir.<sup>118</sup>



Şekil 67: Maleik hidrazitin etil kloroasetat ile pH bağımlı tepkimesi.

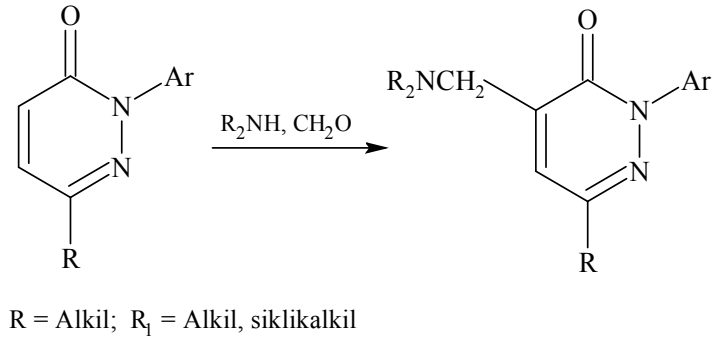
### 2.2.2.2. Mannich Tepkimesi

3(2H)-piridazinon ve maleik hidrazit türevlerinin hidrosimetilasyon ve Mannich tepkimesini verecek kadar asidik karakterde oldukları bildirilmiştir.(Şekil 68).Her iki bileşikte de sübstitüe ürünlerin daima azot atomu üzerinden elde edildiği bildirilmiştir. Bu tepkimeler sonucu hem maleik hidrazitin hem de 3(2H)-piridazinon türevlerinin N-sübstitüe ürünlerinin elde edildiği gözlenmiştir.<sup>119-121</sup>



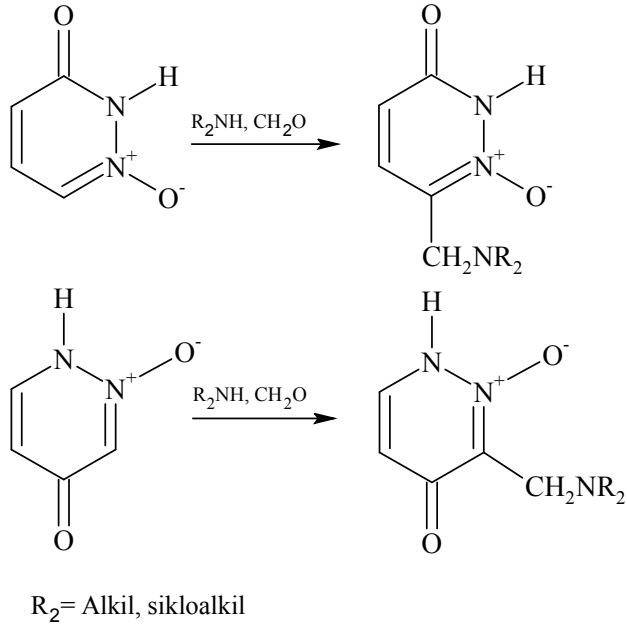
Şekil 68: 3(2H)-Piridazinonun Mannich tepkimesi.

2-Aril sübstitüe-3(2H)-piridazinon türevleri ile yapılan Mannich tepkimesinde halkaya amin grubu girişinin karbonil grubuna komşu konumdan yürüdüğü saptanmıştır.<sup>19</sup> (Şekil 69)



Şekil 69: 2-Aril-3(2H)-piridazinonun Mannich tepkimesi.

Benzer tepkimeler 3(2H)-piridazinon-1-oksit ve 5(2H)-piridazinon-1-oksit ile yapılmıştır. (Şekil 70) Bu tepkimelerde aktive edici grup N-oksit olduğundan yer değiştirme tepkimesinin daima 6. konumdan yürüdüğü literatürde kayıtlıdır.<sup>122-123</sup>



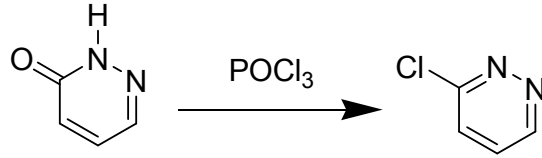
Şekil 70: 3(2H)-Piridazinon-1-oksit ve 5(2H)-piridazinon-1-oksitin Mannich tepkimeleri.

### 2.2.2.3. 3(2H)-Piridazinonların Oksijen Atomunun Halojen ile Yer Değişirmesi

Piridazinonlarda oksijenin halojenlerle yer değişirmesi sıklıkla kullanılan tepkimelerdir. Bu tepkimeler sonucunda elde edilen 6-halo ve 3,6-dihalopiridazinler piridazin sentezinde sıklıkla tercih edilen ara ürünlerdir. Çeşitli halopiridazinler, özellikle 4- ve/veya 5-halopiridazinler açık zincirli bileşiklerin siklizasyonu ile hazırlanırken, 3- ve/veya 6-halopiridazinler kendilerine karşılık gelen piridazinonlardan hazırlanır. Piridazinonların –NH-CO- grubu halojenleme reaktiflerinin etkisi ile –N=CX- grubuna dönüşür.<sup>19,31</sup>

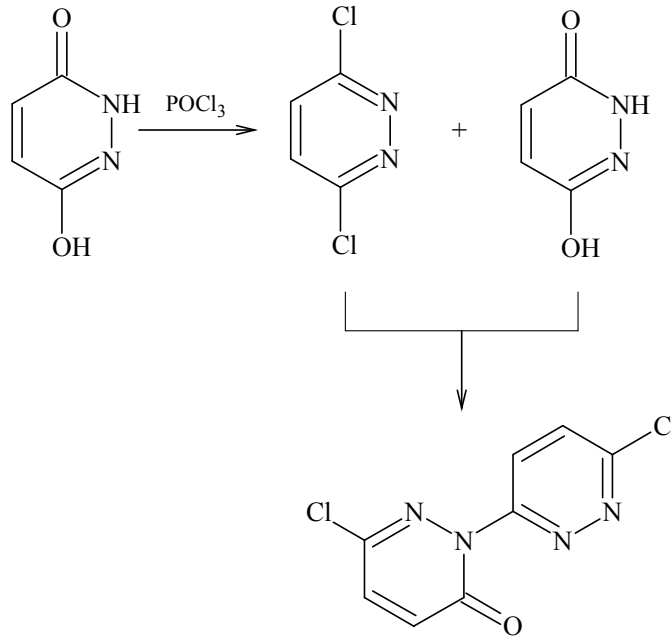
Bu tepkimede en çok kullanılan halojenleme ajanı fosforil klorürdür. Fosforil klorür tek başına veya fosfor oksiklorür ya da fosfor

pentaklorürle birlikte kullanılabilir. Bromopiridazinlerin hazırlanmasında fosfor pentabromür kullanılmasına rağmen çoğunlukla fosforil klorür ve fosfor oksibromür kombinasyonları yeğlenmektedir.<sup>124,125</sup> (Şekil 71)



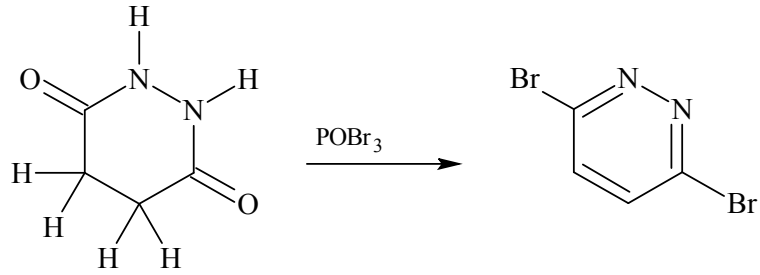
Şekil 71: 3(2H)-Piridazinonun fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi

Maleik hidrazitin fosfor oksiklorür ile tepkimesinde 3,6-dikloropiridazin ana ürününün yanısıra monokloropiridazin türevi olan 6-kloro-3(2H)-piridazinon ve dikloropiridazin ve monokloropiridazin arasındaki tepkimeden meydana gelen 3-kloro-N-süstitüe piridazinon yan ürünlerinin oluştuğu bildirilmiştir.<sup>126</sup> (Şekil 72)



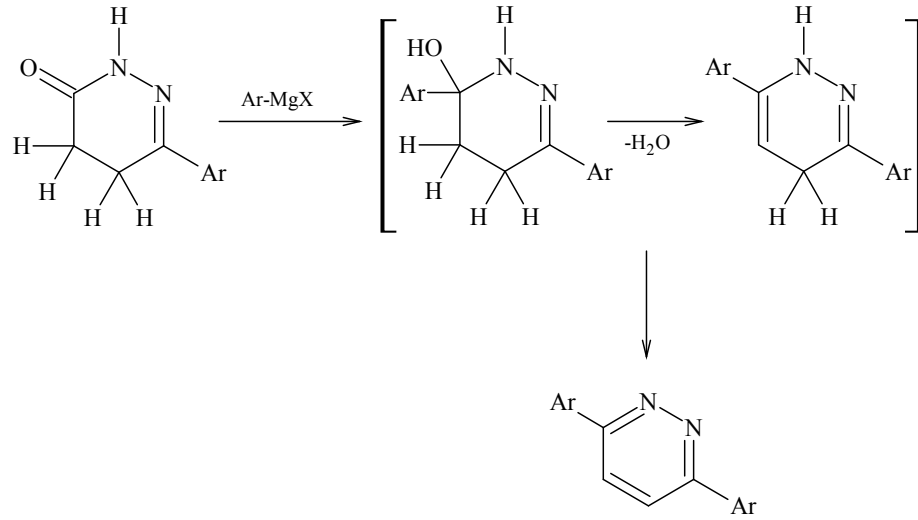
Şekil 72: Maleik hidrazitin fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi.

Süksinikhidrazitin fosfor oksibromür ile tepkimesinde, karbonil gruplarının halojenlendiği ve halkanın yükseltgendiği 3,6-dibromopiridazin oluştuğu bildirilmiştir.<sup>127</sup> (Şekil 73)



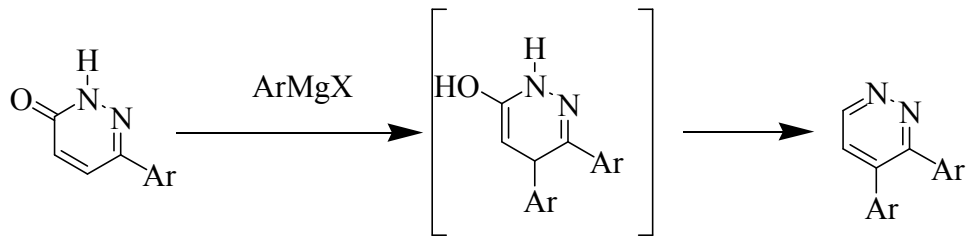
Şekil 73: Süksinik hidrazitin fosfor oksibromür ile tepkimesi.

Dihidropiridazinonların okso grubunun aromatik Grignard re ajanları ile yer değiştirdiği ve oluşan ürünün kendiliğinden aromatikleştiği bildirilmiştir.<sup>19</sup> 6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların, aromatik Grignard reaktifleri ile 1,2 katım tepkimesini takiben su ayrılmasıyla, 3,6-diaril-4,5-dihidropiridazinlerin sentezlenmiştir.<sup>44,45</sup> (Şekil 74)



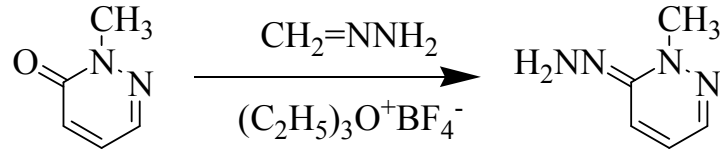
Şekil 74: Dihidropiridazinonların Grignard re ajanları ile tepkimesi.

Aromatik piridazinonların aynı koşullarda 1,4-katımına maruz kaldıkları ve karşılık gelen 4-arilpiridazinleri oluşturdukları bildirilmiştir.<sup>44</sup> (Şekil 75)



Şekil 75: Aromatik piridazinonlara 1,4-katımı ile 4-aril piridazinlerin sentezi

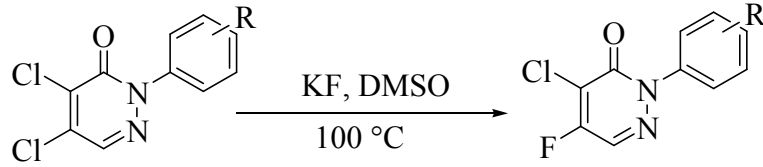
2-Metil-3(2H)-piridazinonun formilhidrazin ile trietiloksonyum floroborat varlığında tepkimesinden hidrazon türevinin oluştuğu bildirilmiştir.<sup>19</sup>(Şekil 76)



Şekil 76: 2-Metil-3(2H)-piridazinonun formilhidrazin ile tepkimesi

#### 2.2.2.4. Halojen Değişimi Tepkimeleri

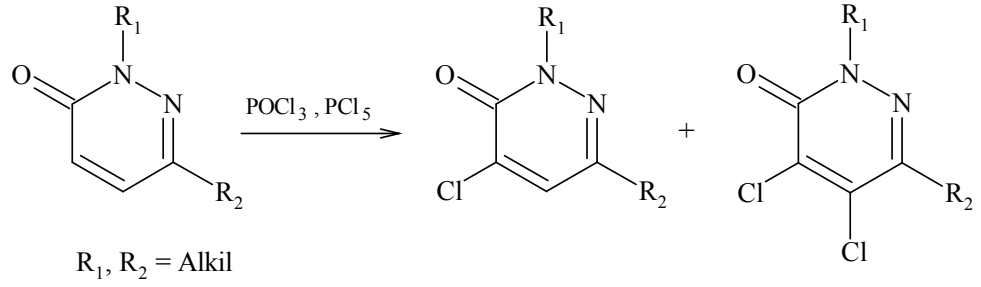
2005 yılında yapılan bir çalışmada 4,5-dibromo-, 4-bromo-5-kloro- ve 4,5-diiyodo-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler; 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonun % 47 HBr veya HI asitler ile tepkimesi sonucu elde edildiği bildirilmiştir.<sup>128</sup> (Şekil 77)



Şekil 77: Dihalopiridazinon bileşiklerinde halojen değişimi tepkimesinin bir örneği

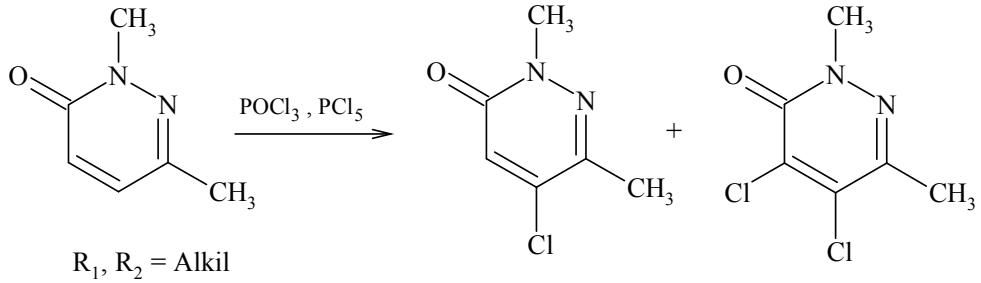
#### 2.2.2.5. 3(2H)-Piridazinonların Elektrofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri

Piridazinonlar kolayca elektrofilik yer değiştirme tepkimelerini vermemesine karşın bazı tepkimeler bildirilmiştir. (Şekil 78) Bu tepkimelerin çoğu halojenleme tepkimeleridir. 2,6-Disübstitüe-3(2H)-piridazinonların çoğu, fosfor pentaklorür ya da fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür varlığında 4-kloro ana ürününün yanısıra 4,5-kloro türevlerini verdiği literatürde rapor edilmiştir.<sup>19,65,129</sup>



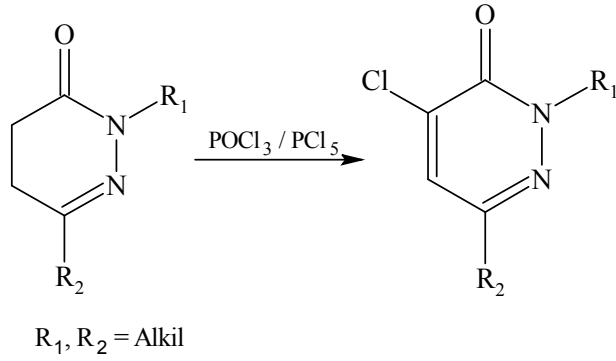
Şekil 78: 3(2H)-Piridazinon türevlerinin elektrofilik yer değiştirme tepkimesi

Bu tepkimelerde halojenin genellikle karbonile komşu karbondan girdiği bildirilmiştir ancak 2,6-dimetil-3(2H)-piridazinonun fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür varlığında tepkimesinden dört ürünün karışımının olduğu ve bu ürünlerden ikisinin 5-kloro ve 4,5-dikloro türevleri olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 79).



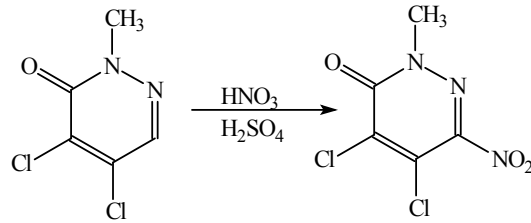
Şekil 79: 2,6-Dimetil-3(2H)-piridazinonun klorlanması.

Dihidropiridazinon türevlerinin, fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür karışımı ya da sadece fosfor pentaklorür ile tepkimesi sonucunda hem halkanın yükseltlendiği hem de halojenin, karbonil grubuna komşu konumdan halkaya girdiği gözlenmiştir.<sup>130</sup> (Şekil 80).



Şekil 80: Dihidropiridazinon türevlerinin yükseltgenme ve elektrofilik yer değiştirme tepkimesi.

Halojenlerin piridazinon halkasını aktive edici etkileri nedeniyle halojen süstitüe piridazinonların yüksek verimlerle nitrolanabildiği bildirilmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 81)



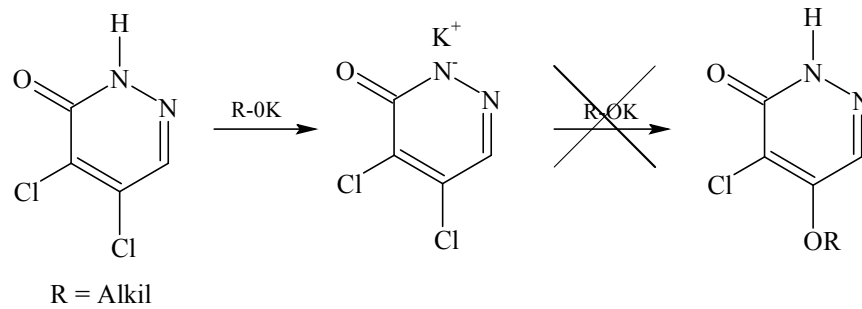
Şekil 81: Süstitüe piridazinonların nitrolanması

### 2.2.2.6. 3(2H)-Piridazinonların Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri

Piridazin halkası üzerinde elektronegatif süstitüent taşıyan bileşiklerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine karşı halkayı aktifleştirdiği bildirilmiştir. Nükleofilik yer değiştirmeye karşı bu ilginin, piridazinon halkasındaki karbonil grubunun elektron çekici özelliğinden dolayı olduğu ve bu etkinin  $\beta$  konumunda en güçlü olduğu vurgulanmıştır.

Bu nedenle halopiridazinonlar kolayca birçok nükleofillerle tepkimeye girebildikleri ve bu tepkimelerde sıklıkla amonyak, aminler ve hidrazinin kullanıldığı saptanmıştır. Bu bileşiklere ek olarak sulu inorganik bazların, alkali metal oksitlerin, fenoksitlerin, aril-alkil tiyollerin ve hidrosülfidlerin de nükleofilik tepkimeleri verdikleri bildirilmiştir. Piridazinon halkasının 2 nolu azot atomu alkil ya da aril substitüenti taşıyorsa kuvvetli bazik nükleofillerle kolaylıkla tepkime verirler.<sup>19,31</sup>

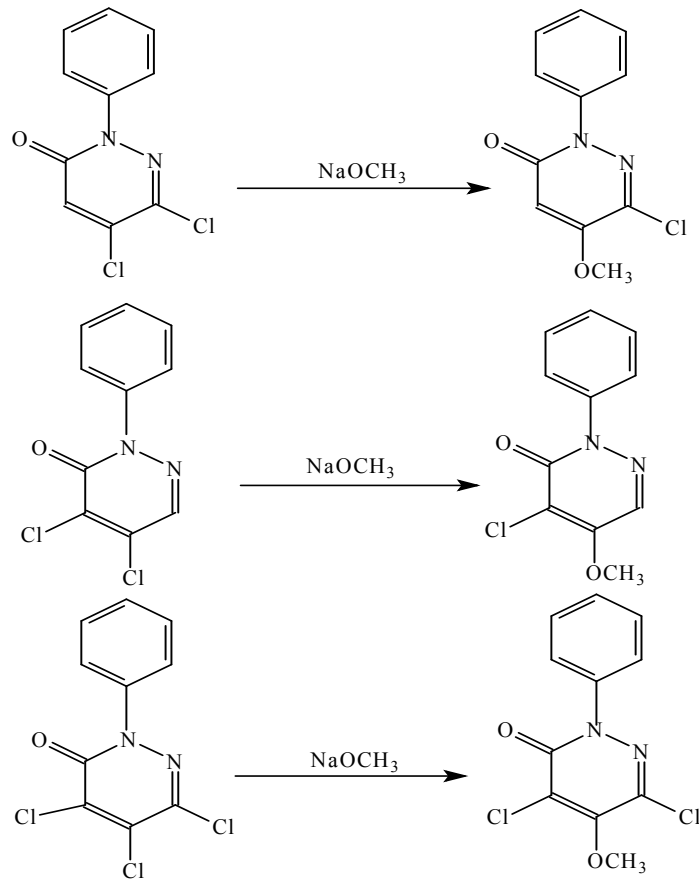
Ancak azot atomu üzerinde sübstituent taşımayan halopiridazinler kuvvetli bazik nükleofillerle çok yavaş veya hiç tepkime vermezler. Bunun nedeninin piridazinonların asidik özelliğinden dolayı, kuvvetli bazik şartlarda iyonize olarak bulunması ve sistemde oluşan negatif yükün nükleofilik yer değiştirmeye karşı halka sistemini deaktive etmesi olduğu bildirilmiştir. Pek çok durumda sodyum karbonat gibi zayıf bazik katalizörler kullanılarak bu zorluğun üstesinden gelenebileceği ve zayıf bazik nükleofiller ile halopiridazinonların iyi tepkime verdikleri bildirilmiştir.<sup>19,31,131</sup> (Şekil 82).



Şekil 82: Azotun substitue olmadığı halopiridazinonların güçlü bazik nükleofiller ile yer değiştirme tepkimesi

Halo-3(2H)-piridazinonlarda en aktif halojen atomunun karbonil grubuna göre  $\beta$  pozisyon olan 5 nolu konumda olduğu bildirilmiştir.

5,6-Dihalo-, 4,5-dihalo- ve 4,5,6-trihalo-3(2H)-piridazinonların, nükleofiller ile tepkimelerinden 5-sübstitüe ürünler elde edilmiştir (Şekil 58). 4. Konumda klor atomu taşıyan 3(2H)-piridazinon bileşiklerinin, 5. konumda klor taşıyanlara göre daha az aktif oldukları, fakat 6. konumda klor atomu taşıyanlara göre daha kolaylıkla yer değiştirme tepkimesi verdiği literatürde kayıtlıdır.<sup>19,131,132</sup> (Şekil 83)

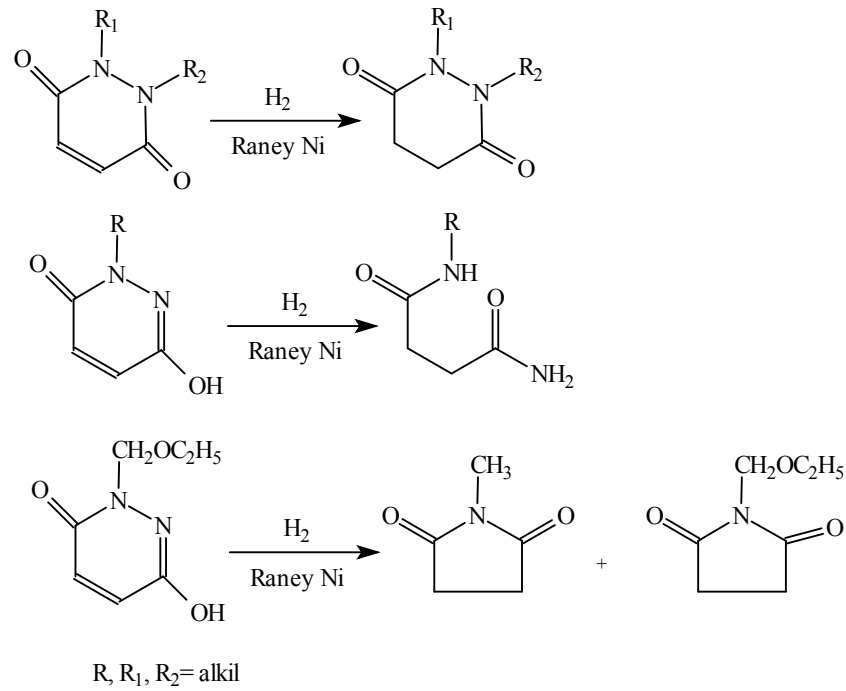


Şekil 83: 3(2H)-Piridazinonları sodyum metoksit ile tepkimesi.

### 2.2.2.7. 3(2H)-Piridazinonların Halka İndirgenmesi Tepkimeleri

Maleik hidrazitlerin hidrojen ile çeşitli katalizörler varlığında indirgendiği ve Raney nikelinin bu tepkimelerde sıklıkla kullanıldığı

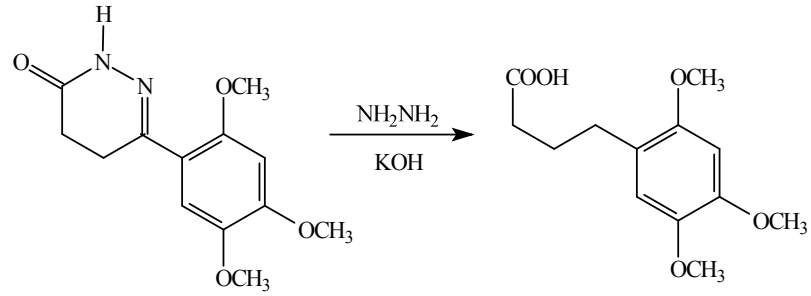
bildirilmiştir. 1,2-disübstitüe maleik hidrazitlerin indirgenme tepkimesinden süksinik hidrazit türevleri elde edilirken, monosübstitüe maleik hidrazit türevlerin de halkanın açıldığı veya halka küçülmesi ile süksinimit türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir.<sup>119,133</sup> (Şekil 84)



Şekil 84: Maleik hidrazitlerin hidrojen ile Raney Nikeli varlığında indirgenme tepkimeleri

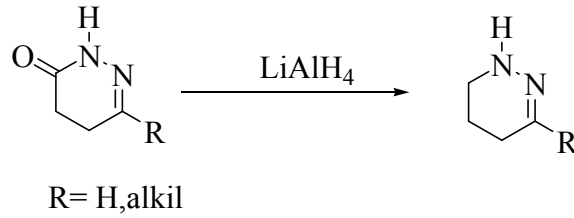
3(2H)-Piridazinonların indirgenmesiyle ilgili çalışmalara rastlanmamakla birlikte 4,5-dihidropiridazinonların karşılık gelen tetrahidro analoglarına indirgendikleri belirtilmiştir.<sup>19,31</sup>

4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinde Wolff-Kishner indirgenmesi şartlarında halkanın açıldığı bildirilmiştir.<sup>134</sup> (Şekil 85)



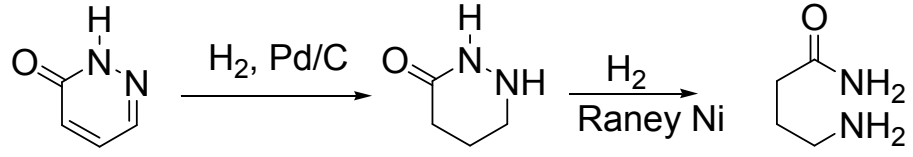
Şekil 85: 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin Wolff-Kishner indirgenmesi şartlarında halka açılma tepkimesi.

Lityum aliminyum hidrür 4,5-dihidropiridazinonların indirgenmesinde kullanılmış ve halkadaki karbonil fonksiyonunu metilen grubuna indirgenmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 86)



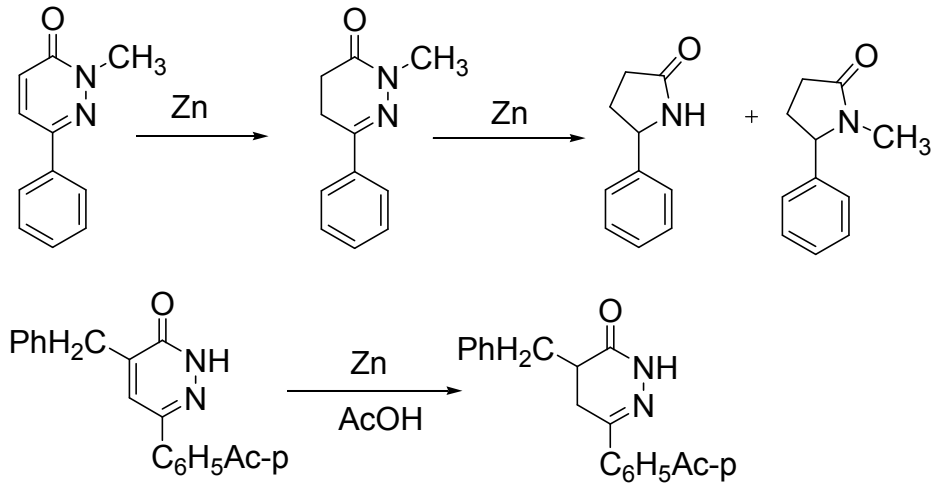
Şekil 86: 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevinin lityum aliminyum ile indirgenmesi

3(2H)-Piridazinon bileşiği, Pd/C katalizörü ile redüksiyona uğrayarak 1,4,5,6-tetrahidro-3(2H)-piridazinon bileşiğini, ardından Raney nikeli ile 4-aminobütiramit bileşiğini verdiği literatürde yer almaktadır.<sup>135</sup> (Şekil 87)



Şekil 87: 3(2H)-Piridazinon halkasının katalitik hidrojenasyonu

2-metil-6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiği 1 ekivelan çinko tozu ile beraber asetik asit içinde kaynatılmış ve sadece 2-metil-6-fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon elde edilmiştir. 3 ekivelan çinko tozu kullanıldığında ise, halka küçülmesi meydana geldiği; 5-fenilpirolidin-2-on ve 1-metil-5-fenil-3-pirolin-2-on bileşiklerinin oluştuğu bildirilmiştir.<sup>136</sup> (Şekil 88)

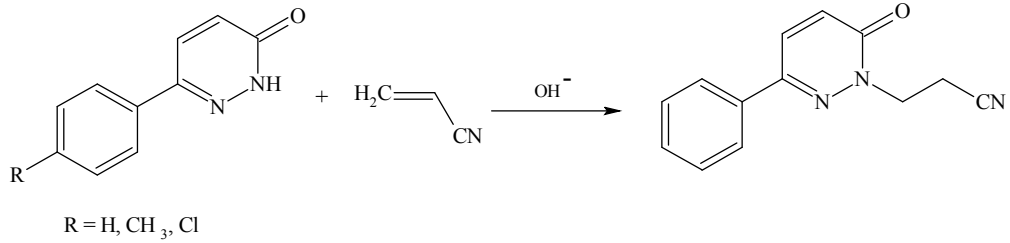


Şekil 88: 3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerde halka indirgenme tepkimeleri örnekleri

### 2.2.2.8. 3(2H)-Piridazinonların Michael Tipi Katılma Tepkimeleri

Maleik hidrazit türevi bileşiklerin aktive olmuş olefinik bileşiklerle Michael tipi katılma tepkimeleri verdiği bildirilmiştir. Metil akrilat,

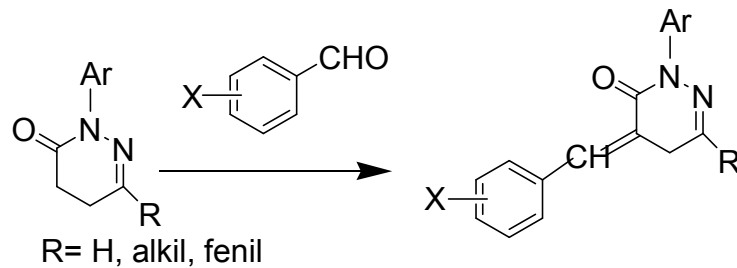
akrilonitril, metil vinil keton ve diğer aktif olefinlerle maleik hidrazitlerin tepkimelerinden N-süstitüe piridazinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir. 6-Aril-3(2H)-piridazinon ile akrilonitrilin tepkimesi sonucunda, 6-aril-2-(2'-siyanoetil)-3(2H)-piridazinonun elde edildiği literatürde yer almaktadır.<sup>133,137</sup>(Şekil 89)



Şekil 89: 6-Süstitüe fenil-3(2H)-piridazinonun akrilonitril Michael Tipi katılma tepkimesi.

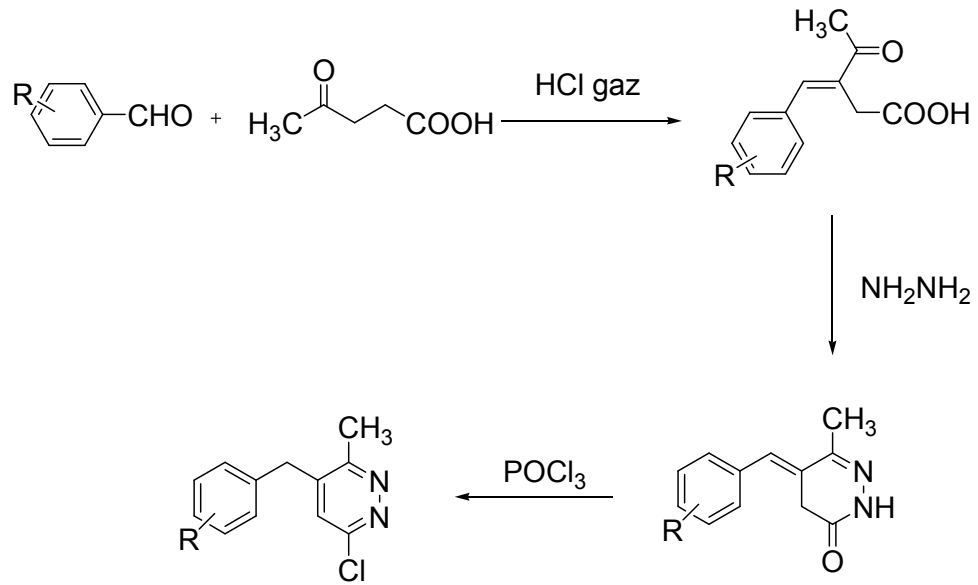
### 2.2.2.9. 3(2H)-Piridazinonların Diğer Tepkimeleri

2-Aril-4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ve uygun aldehitlerin absölü etanol içinde sodyum etoksitli ortamda, oda sıcaklığında bir gece bekletilmesinden 4-süstitüe benziliden-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri elde edilmiştir.<sup>138</sup>(Şekil 90)



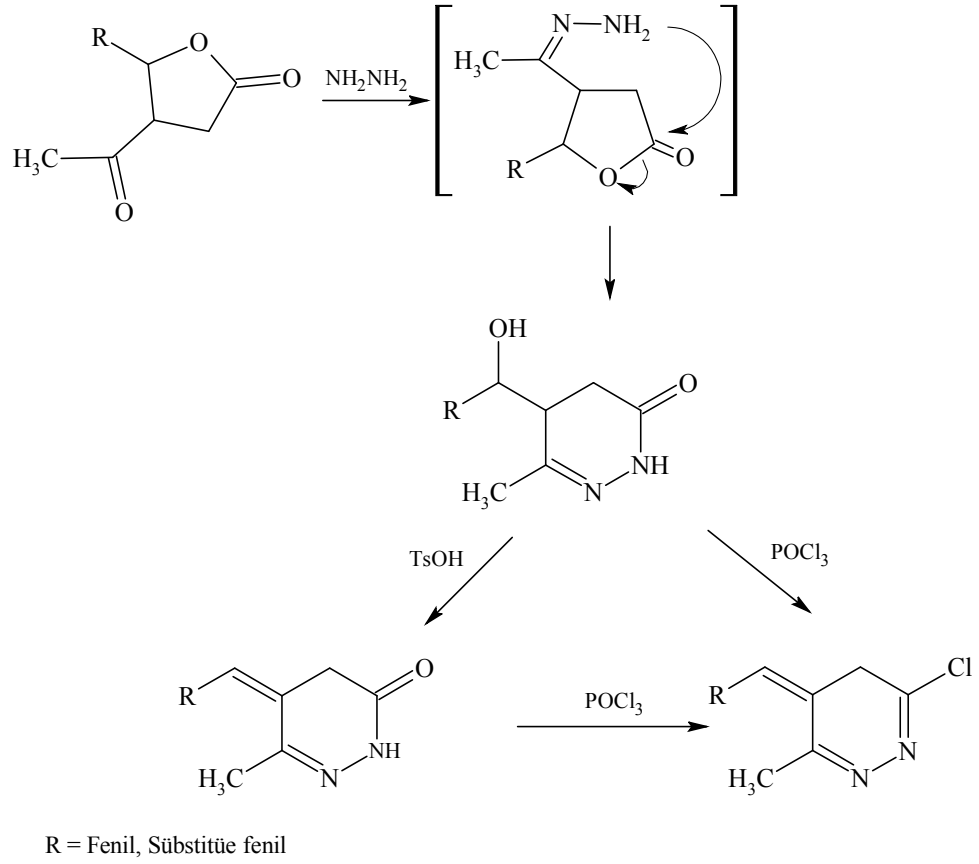
Şekil 90: 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinden hareketle 4-süstitüe benziliden-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi

Süstitüe benzaldehit ve levülinik asitin soğukta kuru hidrojen klorür ile doyurulması ve daha sonra oda sıcaklığında 24 saat karıştırılması ile 4-okso-3-süstitüe benziliden pentanoik asitler hazırlanmıştır. Elde edilen asidin hidrazin hidrat ile tepkimesi sonucunda 5-süstitüe benziliden-6-metil-(4H)-piridazin-3-on türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.<sup>67,68</sup> (Şekil 91)



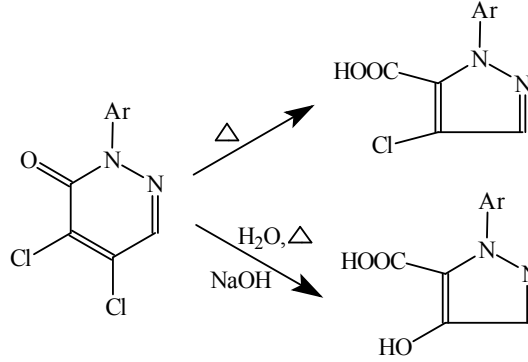
Şekil 91: Benzaldehit ve levülinik asitten hareketle 5-süstitüe benziliden türevi 3(2H)-piridazinonların elde edilmesi.

4-Asetil-5-süstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ile hidrazin hidratın tepkimesinden, 5 süstitüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edildiği saptanmıştır.<sup>105,106</sup> (Şekil 92)



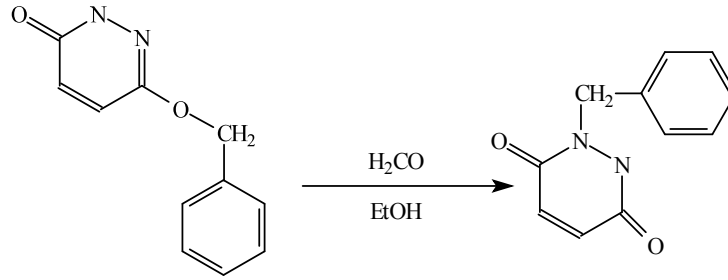
Şekil 92: 4-Asetil-5-sübstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ve hidrazinden hareketle 5-sübstitüe-4,5-dihidro-benziliden türevlerinin elde edilmesi.

4,5-Dikloro-2-fenil-3(2H)-piridazinonun doğrudan veya sulu baz içerisinde ısıtılmasıyla pirazol türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 93)



Şekil 93: 3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerinin tepkimesi sonucu pirazol bileşiklerinin oluşumu

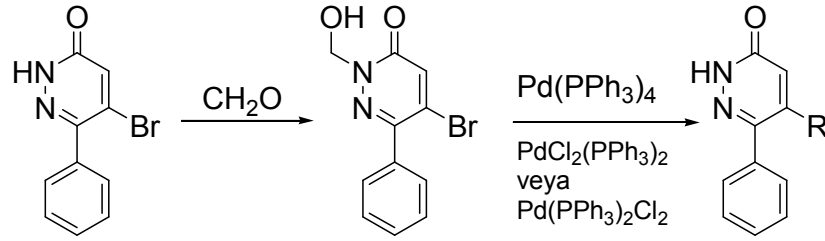
6-Benziloksi-3(2H)-piridazinonun alkol içerisinde formaldehit ile 100°C'de 2-benzil-3,6-piridazindionu verdiği bildirilmiştir.<sup>19</sup> (Şekil 94)



Şekil 94: 6-Benziloksi-3(2H)-piridazinondan 2-benzil-3,6-piridazindion eldesi

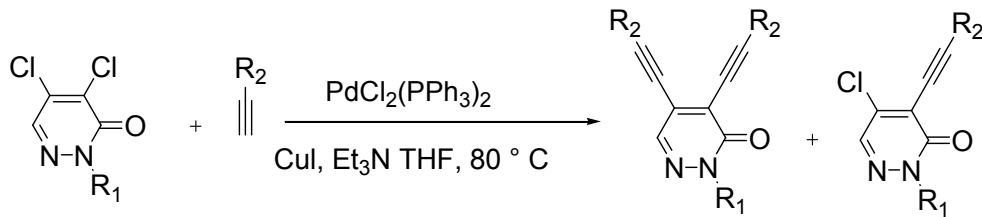
Piridazinon bileşiğinin laktam yapısında yer alan NH grubunun palladyum katalizörlü tepkimeleri engellediği bildirilmiştir.<sup>139-141</sup> Bu yüzden 3(2H)-piridazinon türevleri ile nükleofilik halojen süstitüsyonu tepkimesi gerçekleşebilmesi için 2. konumda bir alkil veya hidroksimetil (metoksimetil) protektif grubunun bulunması gerektiği bildirilmiştir.<sup>142,143</sup> 5-

bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinon türevlerinin palladyum katalizörüne karşı dirençli olmasından ötürü, tek basamakta 5-süstitüe 6-fenil-3(2H)-piridazinon (R=Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-ClPh, 4-CHOPh, C=C-TMS, C=C-CH<sub>2</sub>OH, CC-CH(OEt)<sub>2</sub>,CH=CH<sub>2</sub>) türevlerinin sentezlendiği görülmektedir.<sup>139,140,144</sup> (Şekil 95)



Şekil 95: 5-Bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiğinin palladyum katalizörü varlığında tek basamakta halojen substitüsyonu tepkimesi

3(2H)-Piridazinon bileşiklerinin paladyum katalizörü ile alkinilasyonu (Sonogashira Tepkimesi) ilk olarak Ravina ve arkadaşları tarafından, terminal alkinler ile 5-bromo-2-metoksimetil-6-fenil-3(2H)-piridazinon tepkimesi sonucu 5-alkinil-2-metoksimetil-6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiği sentezlenmesiyle gerçekleştirilmiştir.<sup>140,145</sup> Benzer bir çalışma 2001 yılında yapılmış olup, 4,5-dialkinil-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler elde edilmiştir.<sup>146</sup> Ayrıca, Sotelo ve arkadaşları bunları destekleyici araştırmalar yürütmüştür.<sup>147</sup> (Şekil 96)



Şekil 96: 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonların Sonogashira çapraz eşleşme tepkimesi

### 2.2.3. 3(2H)-Piridazinon Halkasının Spektral Özellikleri

#### 2.2.3.1. Infrared Spektroskopisi

1997 yılında Mátrai tarafından yapılan bir çalışmada, 3(2H)piridazinon yapısının 1647/1653  $\text{cm}^{-1}$  de dublet C=O gerilme bantları görüldüğü bildirilmiştir. 3400  $\text{cm}^{-1}$  de güçlü ve sivri, 3200 – 2600  $\text{cm}^{-1}$  de zayıf fakat geniş bantlar görülmüştür. 3400  $\text{cm}^{-1}$  de görülen güçlü bant NH geriliminden kaynaklanırken, 3200-2600  $\text{cm}^{-1}$  de görülen geniş bant ise moleküller arasında NH ve OH gruplarından dolayı oluşan hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır.<sup>148</sup>

Literatürlerde 2-(hidroksimetil)-6-fenil-3(2H)-piridazinon türevi için 1650  $\text{cm}^{-1}$  de C=O gerilim bantlarının görüldüğü belirtilmiştir.<sup>149</sup> 6-fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon türevi için 3150-2900  $\text{cm}^{-1}$  de NH, 1650  $\text{cm}^{-1}$  de C=O gerilim bantlarını, 4,6-difenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon için 3240  $\text{cm}^{-1}$  de NH gerilim ve 1630  $\text{cm}^{-1}$  de C=O gerilim bantlarını verdiği belirtilmiştir.<sup>85</sup> 4,6-difenil-2-aryl piperazinalkil-3(2H)-piridazinon türevlerinin de 1650-1630  $\text{cm}^{-1}$  de C=O gerilim bantlarını verdikleri bildirilmiştir.<sup>27</sup>

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

5-metil-3(2H)-piridazinon bileşiğinin DMSO- $d_6$  içindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda; NH protonunun  $\delta$  12,6 ppm'de, piridazinon halkasının 4. ve 5. konumlarında yer alan protonların ise sırasıyla  $\delta$  6,58 ve 7,66 ppm'de pik verdiği bildirilmiştir.<sup>150</sup>

6-fenil-5-metil-3(2H)-piridazinonun  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda NH protonunun  $\delta$  8.40 ppm'de, piridazinon halkasının protonununda  $\delta$  6.86 ppm'de pik verdiği belirtilmiştir.<sup>85</sup>

2-hidroksimetil-6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiğinin DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, piridazinon halkasının 4 ve 5. konumlarındaki protonların sırasıyla δ 7.10 ve δ 8.10 ppm'de pik verdiği gözlemlenmiştir.<sup>149</sup>

6-Kloro-3(2H)-piridazinon bileşiğinde karbonile göre a konumunda olan protonun δ 7.0 ppm, b konumunda olan protonun ise δ 7.51 ppm'de pik verdiği, *N*-metil-6-kloro-3(2H)-piridazinon bileşiğinde ise karbonile göre a konumunda olan protonun δ 7.04 ppm, b konumunda olan protonun δ 7.54 ppm'de pik verdiği bildirilmiştir.<sup>151</sup>

6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin DMSO-d<sub>6</sub> ile yapılan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu piridazinon halkasında yer alan N-H protonu 12.00 – 12.10 ppm dolaylarında güçlü pik verdiği bildirilmiştir.<sup>29</sup>

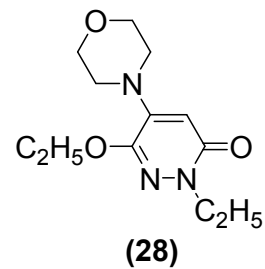
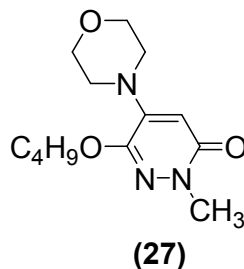
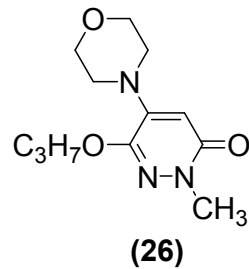
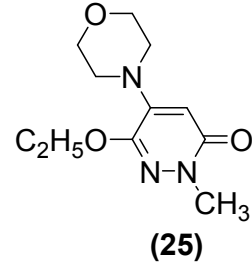
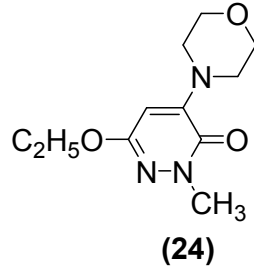
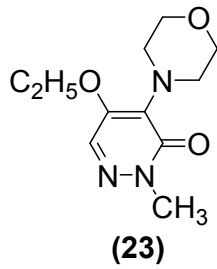
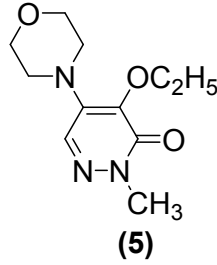
### 2.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE

Piridazin türevi bileşiklerde; analjezik, anti-inflamatuvar, antipiretik, antidepresan, antihipertansif, antikonvülsan, antiülser, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antitümoral gibi aktivitelerin görüldüğü literatürde kayıtlıdır.<sup>68,74,83,124,125,152,153,154,155,156,157,158,159</sup>

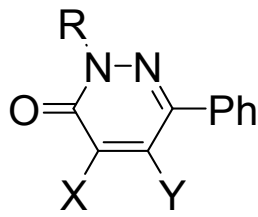
3(2H)-Piridazinon türevi bileşiklerde ise; analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik, antihipertansif, antiaritmik, kardiyotonik, antiülser, aldoz redüktaz inhibitörü, antioksidan, antialerjik, bronkospazmolitik, antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antitümör, antihelmentik etki gösterdikleri bildirilmiştir.<sup>21,25,26,27,71,98,121,149,160-170</sup>

### 2.3.1 Analjezik Etkili 3(2H)Piridazon Türevleri

Çok sayıda sentezlenmiş 3(2H)-piridazon yapısındaki analjezik etkili bileşiklerden en çok bilineni Emorfozondur **(5)** ve etkisini bradikininini inhibe ederek gösterdiğine inanılmaktadır.<sup>21,25,172-174</sup> Emorfozonun çeşitli kurumsal izomerlerinin **(23,24,25)** sentezlenmiş ve analjezik etkileri araştırılmıştır, bu bileşiklerden **25** numaralı bileşik analjezik ve antienflamatuvar aktivite yönünden emorfazondan daha güçlü bulunmuştur. Bu nedenle bu bileşiğin 6-alkoksi türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. **(26,27,28)** Bu türevler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda **25,26,27,28** bileşiklerinin emorfazon ve ilaç olarak kullanılan fenilbutazon, mefanemik asit gibi bileşiklerden daha yüksek analjezik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır.<sup>174</sup>



Emorfazon türevlerine ek olarak 6-fenil-3(2H)-piridazinon (**6**) yapısında bileşikler sentezlenmiş ve analjezik aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşiklerden (**6a**), (**6b**), (**6c**)'nin emorfazon ve parasetamolden daha aktif oldukları belirlenmiştir. Bu çalışmada piridazinon halkasının 4. konumuna amino grubu dışında metoksi gibi başka elektron salıcı gruplar getirildiğinde aktivite kaybı oluşmuştur. 5. pozisyondaki vinil grubu asetil, metil karboksilat, 2-etoksietil gibi farklı gruplarla yer değiştirdiğinde de aktif olmayan bileşikler elde edilmiştir. 2. konumda allil, 2. veya 4. konumda fenilpiperazinoalkil gruplarının varlığının analjezik aktiviteyi arttırdığı belirtilmiştir.<sup>25</sup>

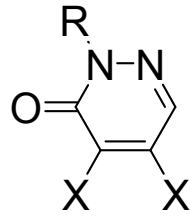


**6**


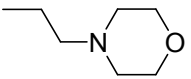
	R	X	Y
<b>6a</b>	CH <sub>2</sub> A	NH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>
<b>6b</b>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CH=CH <sub>2</sub>
<b>6c</b>	CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> )A	COCH <sub>3</sub>

A=

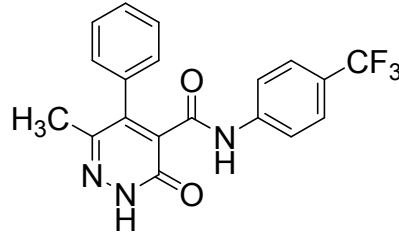
2-süstitüe-4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon (**29**) türevi bileşiklerin de analjezik aktiviteleri incelenmiş ve aktiviteleri fenilbutazondan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada sentezlenen 29a, 29b ve 29c bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğu belirtilmiştir.<sup>21</sup>



**29**

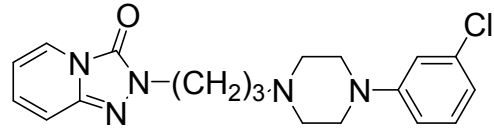
	X	R
<b>29a</b>	Br	CH <sub>3</sub>
<b>29b</b>	Br	
<b>29c</b>	Cl	 . HCl

Yapısında karboksamit fonksiyonel grubu taşıyan piridazinon türevlerinin de analjezik aktivite gösterdiği literatürde kayıtlıdır. 4-(p-triflorometilfenilkarboksamit)-6-metil-5-fenil-3(2)piridazinon (**30**) bileşiğinin indometasinden ve 4,5-dihidro türevinden daha aktif olduğu bulunmuştur.<sup>175</sup>

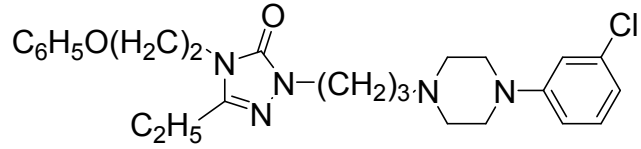


**30**

Piridazinon türevi analjezik ilaçlara model olan bir diğer ilaçta antidepressan olarak kullanılan ve güçlü analjezik etkiye sahip Trazodon (**8**) ve onun triazolo analogu olan nefazodon (**9**) dur.<sup>27</sup>

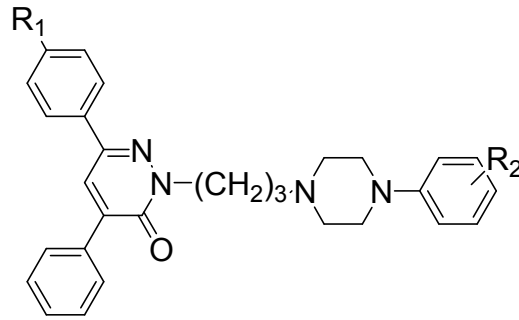


(8)



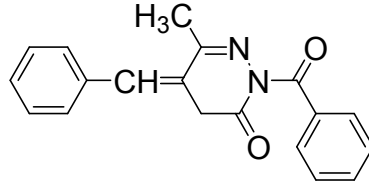
(9)

Trazodon benzeri olabileceği idda edilen 4,6-diaril-3(2H)-piridazinon (**10**) türevlerinin analjezik etkileri incelendiğinde, etkilerinin asetaminofen ve noramidoprin gibi klasik analjezik ilaçlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunların içinden en aktif olan piridazinon türevi **10a** (R1= F; R2=4F) ve trazodona benzerliği nedeniyle **10b** (R1=H; R2=3Cl) numaralı bileşikler daha ayrıntılı aktivite çalışmaları için kullanılmıştır.<sup>27</sup>



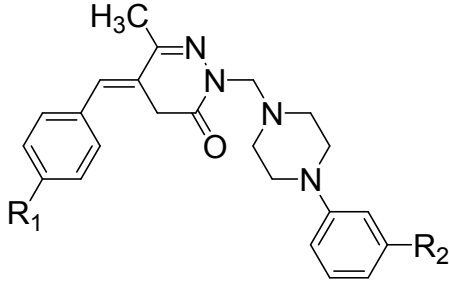
10

N-süstitüe 5-ariliden-6-metil-3(4H)piridazinon türevi bileşiklerden 2. konumunda benzoil süstitüenti taşıyan bileşiğin (**31**) güçlü analjezik aktiviteye sahip olduğu da literatürde kayıtlıdır.<sup>176</sup>



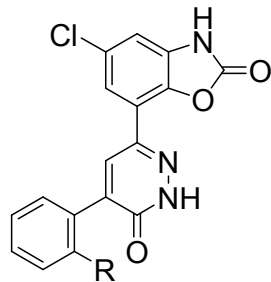
31

2. konumunda aminoalkil grubu içeren piridazinon türevlerinden 5-ariliden-2(arilpiperazinoalkil)-3-piridazinon yapısında sentezlenen 15 molekülden **7a**, **7b**, **7c** ve **7d** bileşiklerinin analjezik aktivitelerinin aspirin ve noramidoprine kıyasla daha güçlü olduğu bildirilmiştir.<sup>26</sup>



	R1	R2
<b>7a</b>	H	CF <sub>3</sub>
<b>7b</b>	F	CF <sub>3</sub>
<b>7c</b>	H	Cl
<b>7d</b>	F	Cl

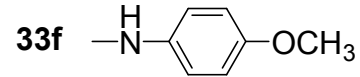
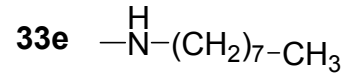
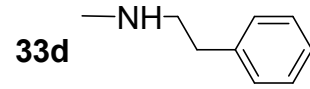
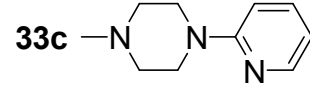
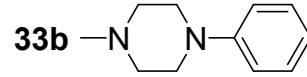
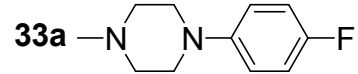
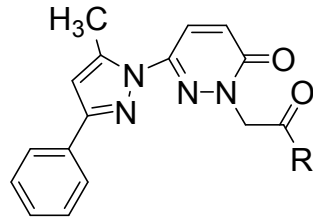
Ökçelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4-fenil ve 4-(2-klorofenil)-6-(5-kloro-2-okso-3H-benzoksazol-7-il)-3(2H)-piridazinon türevlerinden **32a** ve **32b** nolu bileşiklerin güçlü analjezik etki gösterdiği bulunmuştur.<sup>177</sup>



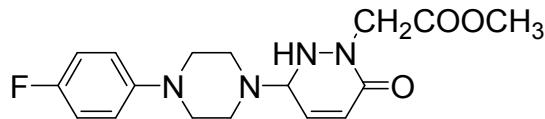
(32)

<b>32a</b>	R= H
<b>32b</b>	R= Cl

Banoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [6-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-3(2H)-piridazinon-2-il]asetik asit yapısındaki bileşiklerin amit türevlerinin sentezi yapılmıştır. **33a-f** bileşiklerinin invivo düzeydeki analjezik aktiviteleri ölçülmüş ve aspirinden daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>22</sup>



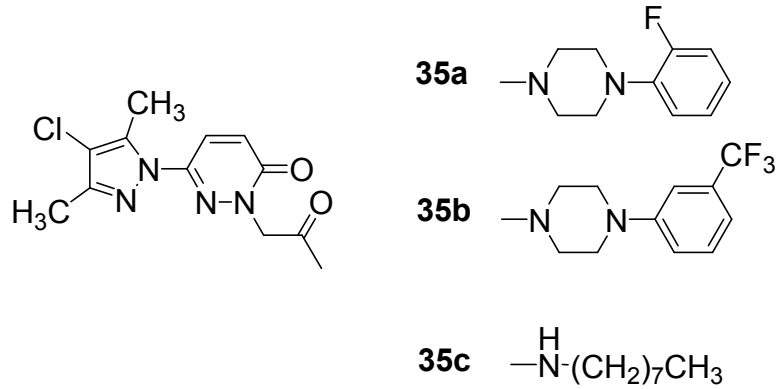
2004 yılında yapılan bir diğer çalışmada 6-sübstitüe-3(2H)-piridazinon-2-il asetat türevleri (**34**) sentezlenmiştir. Bu türevlerden metil 6-(4-(4-florofenil)piperazin)-3(2H)-piridazinon-2-il asetat bileşiğinin aspirinden daha güçlü analjezik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>178</sup>



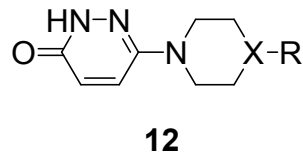
### 34

2005 yılında yapılan bir diğer araştırmada ise [6-(3,5-dimetil-4-kloropirazol-1-il)-3(2H)-piridazinon-2-il] asetik asit (**35**) türevlerinin

analjezik aktivitelerinin aspirine eşit olduğu bulunmuştur. 4-(2-florofenil)piperazin (**35a**) ve 4-(3-triflorometilfenil)piperazin yapısı (**35b**) taşıyan bileşiklerin amit türevlerinin aspirin ile neredeyse eşit etkinliğe sahip olduğu, amit kısmında N-oktil sübstitüenti taşıyan bileşiğin (**35c**) ise aspirinden biraz daha yüksek etkinliğe sahip olduğu görülmüştür.<sup>23</sup>



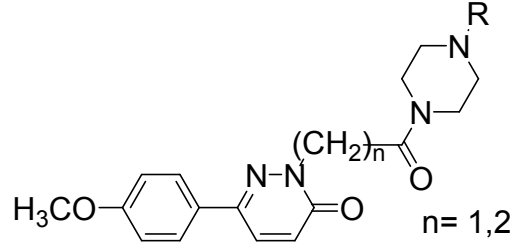
2001 yılında Gökçe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 6. konumunda morfolino, arilpiperidino ve arilpiperazino taşıyan 3(2H)-piridazinon bileşiklerinin (**12**) aktiviteleri değerlendirilmiş ve **12d** hariç diğer bileşiklerin aspirinden daha aktif olduğu bulunmuştur.<sup>29</sup>



	X	R
<b>12a</b>	O	-
<b>12b</b>	CH <sub>2</sub>	Benzil
<b>12c</b>	N	Benzil
<b>12d</b>	N	Fenil
<b>12e</b>	N	3-klorofenil
<b>12f</b>	N	4-klorofenil
<b>12g</b>	N	3-metoksifenil

2000 yılında Doğruer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sentezlenen [6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]asetamit ve 3-[6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit türevi bileşiklerin

(14) analjezik aktiviteleri araştırılmış ve bileşiklerin çoğu aspirinden daha etkili bulunmuştur.<sup>20</sup>



14

## 2.4. ANALJEZİK ETKİNLİK TAYİNİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Bu amaçla kullanılan yöntemler insan ve hayvanlarda akut ağrının temelinde yatan mekanizmaların aydınlatılabilmesi için deney hayvanlarına bir uyarı uygulanması ve hayvanın bu uyarıya verdiği cevabın değerlendirilmesi esasına dayanan deneysel çalışmalardır. Oluşturulan uyarıların ölçülebilir ve tekrar oluşturulabilir olması gerekmektedir. Elektrik, ısı, kimyasal maddeler ve mekanik uyarılar ölçülebilir tepkiler alınabildiği için kullanılmaktadır.

### 2.4.1. Elektriksel uyarı:

Elektriksel uyarı deney hayvanının normal şartlarda karşılaşmayacağı doğal olmayan bir uyarı olması, nosisepsiyonla doğrudan ilişkili olmaması, periferel reseptörlerde kısa devre yaparak tüm periferel iletim mekanizmasını felç etmesi gibi dezavantajlara sahip olmasına rağmen ölçülebilir ve yeniden üretilebilir olması nedeniyle kullanılmaktadır.<sup>179</sup>

#### **2.4.1.1. Uzun süreli elektriksel uyarı:**

Genellikle sıçan veya fare gibi deney hayvanlarının kuyruğu veya pençesine uzun süreli elektrik uygulanarak hayvanın reflekslerinin ölçülmesi şeklinde uygulanmaktadır.

- *Kuyruğun elektriksel olarak uyarılması:* Subkutan yolla elektrot yerleştirilen kuyruğa elektrik akımı verilerek kuyruğun refleks hareketi gözlenmektedir.

- *Pençe veya kuyruğun elektriksel olarak uyarılması:* Elektrik akımı verilen düz bir yüzey üzerine yerleştirilen deney hayvanının ani seçirme, ses çıkarma ve zıplama gibi reflekslerinin gözlenmesi ve söz konusu reflekslerin oluşma sürelerinin ölçülmesi esasına dayanan bir testtir. Son yıllarda pek kullanılmadığı belirtilmektedir.<sup>179</sup>

#### **2.4.1.2. Kısa süreli veya tek şok şeklindeki elektriksel uyarı:**

Kedi, köpek, sıçan, tavşan, kobay ve maymunların diş pulpasının, fare veya sıçan kuyruğunun ve kedinin kol kasının elektrik ile uyarılması ve deney hayvanının tepkilerinin gözlenmesi şeklinde uygulanan bir testtir.

- *Kuyruğun elektriksel olarak uyarılması:* Kuyruğun elektrik akımı ile uyarılması sonucunda deney hayvanının tepki ve tepki sürelerinin ölçülmesi esasına dayanan testtir. Bu test farelere uygulanarak narkotik analjezik etki tayininde kullanılmaktadır.<sup>179</sup>

*-Diş pulpasının uyarılması:* Kedi, köpek, sıçan, tavşan, kobay ve maymunların diş pulpasının elektrik akımı ile uyarılması sonucunda yalama, çiğneme, yüz mimiklerinde değişim ve kafanın hareketi veya çenenin açılması şeklinde gözlenen refleks hareketlerin değerlendirilmesi esasına dayanan bir testtir. Narkotik analjeziklerin etkilerinin belirlenmesinde çok iyi sonuçlar verdiği bildirilen bu test, narkotik olmayan analjezikler için çok duyarlı olmasa da kullanılabilir. <sup>179</sup>

## **2.4.2. Isı Uyarısı:**

### **2.4.2.1. Sıcak tabla testi (Hot Plate testi):**

Bu yöntemde 50-60°C'ye ısıtılmış düz bir yüzey üzerinde, farelerin ayağını yalama ve bu sıcak yüzeyden kaçma gibi refleksleri ölçülmektedir. Genellikle narkotik analjezik bileşiklerin analjezik etkilerinin belirlenmesinde kullanıldığı bildirilmektedir. <sup>179</sup>

### **2.4.2.2. Kuyruk seğirme testi (Tail Flick testi):**

Hareketleri kısıtlanmış deney hayvanlarının yüksek oranda radyant ısı uygulanması ve ısı uygulaması ile kuyruğun hareket etmesi arasındaki sürenin değerlendirilmesi esasına dayanan bir test olduğu değişik hayvan türlerine uygulanabildiği ve tüm türlerde iyi cevap alınabildiği belirtilmiştir. Narkotik analjezik etki çalışmalarında sıklıkla başvurulan bir yöntem olduğu bildirilmektedir. <sup>179</sup>

### **2.4.2.3. Pençe geri çekme testi (Paw withdrawal testi):**

Sıçan veya farenin pençesine subkütan karagenin enjekte edilerek veya UV ışınları kullanılarak enflamasyon geliştirilmekte ve

enflamasyonlu pençeye radyan ısı uygulanarak hayvanın ayağını geri çekmesi şeklinde gözlenen refleksi ölçülmektedir. Paw withdrawal testi narkotik analjeziklerin etkilerinin ölçülmesinde kullanılmaktadır.<sup>179</sup>

#### **2.4.2.4. Soğuk uyarı testi:**

Sıçan veya farenin kuyruk veya bacağına soğuk banyoya daldırılması veya hayvanın soğuk bir yüzeye bırakılması şekline uygulanmaktadır.<sup>179</sup>

#### **2.4.3. Mekanik Uyarı:**

Uygulama kolaylığı ve ağrının doğal bir yoldan oluşturulması nedeniyle tercih edilen bir yöntem olduğu, ancak bu yöntemin de bazı dezavantajlarının bulunduğu bildirilmektedir. Bazen uyarının şiddetinin tam olarak ayarlanamaması, bazen de aynı bölgeye yapılan uyarının tekrarlanması, o bölgede hassasiyeti arttırmaktadır. Mekanik uyarı yüksek basınçla uygulandığı için reseptörlere zarar verilebilmektedir. Bu nedenle çok az sayıda bileşik mekanik uyarı ile oluşturulan ağrıya karşı etkili olabilmektedir. Geliştirilen testlerde mekanik uyarının farenin arka pençesine veya kuyruğuna uygulanması tercih edilmektedir. Bu uyarı tipi narkotik analjeziklerin etkilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.<sup>179</sup>

Kuyruk kısıkaç testi (Tail Clip testi): Farenin kuyruğuna standart basınçlı arter kısıkaçı yerleştirildikten sonra, deney hayvanının dönerek bu klipi ısırması için geçen süre belirlenmektedir.<sup>180,181</sup>

#### **2.4.4. Kimyasal Uyarı:**

Deney hayvanlarına kimyasal bir madde verilerek uyarı oluşturulması esasına dayanmakta ve ölçülebilir tepkiler alınabildiği için sık kullanılmaktadır. Değişik parenteral uygulamalar yapılabilmektedir.

##### **2.4.4.1.İntradermal Enjeksiyon**

İntradermal yolla sıklıkla formalin olmak üzere Freund's adjuvant ve etilendiamintetraasetik asit (EDTA)'te kullanılmaktadır. Sıçan, fare, kedi ve maymunlara uygulanabilen testte, uyarı oluşturacak ajan intradermal yolla verildikten sonra hayvanın pençesini yalama-ısıırma ve ani seğirme davranışları bir video kamera ile kaydedilmekte ve bilgisayar programı ile değerlendirilmektedir. Bu test boyunca deney hayvanlarının davranışları iki ayrı faz oluşturmaktadır. Başlangıç fazı intradermal tatbikten sonra ilk üç dakika içinde görülürken, ikinci faz 20. ve 30. dakikalar arasında gözlenmektedir.<sup>179</sup>

Narkotik analjezikler her iki fazda etkili bulunurken, indometasin gibi nonsteroidal atienflamatuvar bileşikler sadece ikinci fazda etki göstermektedirler.<sup>179</sup>

##### **2.4.4.2.İntraperitoneal Enjeksiyon**

Ağrı yapıcı bileşiğin fare ve sıçan gibi deney hayvanlarına intraperitoneal yolla verildiği bu yöntem "Writhing testi"(Kıvrınma testi) olarak bilinmektedir. Deney hayvanlarına kimyasal uyarıcı verilmesi

sonucunda karın kaslarının kasılarak hayvanın bükülmesi, tüm vücudun ileri doğru atılıp arka ayakların geriye doğru uzatılması şeklinde gözlenen karakteristik cevabın, belirli bir süre boyunca sayılması esasına dayanmaktadır.<sup>179</sup>

Kıvrınma testinde kullanılan kimyasal ajanlar çok çeşitlilik göstermekte ve test, kimyasal ajanı ilk kullanan araştırmacının adı ile anılmaktadır. Siegmund testinde fenilbenzokinon, Koster testinde asetil kolin, Emele ve Shanaman testinde bradikinin kimyasal ajan olarak kullanılmaktadır.<sup>182-184</sup> Asetik asitin kullanıldığı test modifiye edilmiş Koster testi olarak bilinmektedir.<sup>183,185</sup> Adenosin trifosfat, potasyum klorür, triptamin, oksitosin de kullanılan ajanlar arasında bulunmaktadır.<sup>183</sup>

Writhing testinde, adrenerjik blokörler, antihistaminikler, kas gevşeticiler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve nöroleptikler de pozitif sonuç verebilmektedirler. Bununla birlikte analjezik etkili bileşikler deney hayvanlarındaki kıvrınmanın önüne geçebilmektedirler. Bu nedenle çok spesifik bir test olmamasına rağmen kolay uygulanması tutarlı sonuçlar verebilmesi kullanılabilirliğini artırmaktadır.<sup>179</sup>

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. MATERYAL VE YÖNTEM

##### 3.1.1. Kimyasal Bileşikler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler teknik ve analitik niteliktedir. Bileşiklerin sentezinde ve yapılan analizlerde kullanılan potasyum bromür, kloroform-d, tetrametilsilan (TMS), silikajel 60 F254 (Katalog No 5554) plakları ile 3-triflorotolilpiperazin Merck firmasının, glioksalik asit, hidrazin hidrat, akrilonitril, 2-florofenilpiperazin, 3-klorofenilpiperazin, p-kloroasetofenon, etilkloroformat ve potasyum karbonat Acros Organics firmasının, amonyum hidroksit, HCl, trietilamin ve diklorometan J.T. Baker firmasının, 4-florofenilpiperazin, 2-piridilpiperazin, 1-piperonilpiperazin ve N-fenilpiperazin, Aldrich firmasının, 4-klorofenilpiperazin Fluka firmasının NaHCO<sub>3</sub> ise Soda Sanayi A.S. firmasının ürünleridir.

Sentez hareket maddesi olarak kullanılan 6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon literatürde kayıtlı yöntemlere göre tarafımızdan sentezlenmiştir.<sup>186</sup>

Ayrıca sentez etmeyi amaçladığımız 3(2H)-piridazinon türevlerine ulaşmak için gerekli 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propannitril ve 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit literatürde kayıtlı olmakla birlikte farklı yöntem ile tarafımızdan sentezlenmiştir.<sup>137</sup>

### 3.1.1.2. Sentez Yöntemleri

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

0,1 mol (9.2 g) glioksalik asit ve 0,3 mol (39 ml) p-kloroasetofenon yağ banyosunda 100-105°C de 2 saat ısıtıldı. 40°C ye soğutulduktan sonra 40 ml su ve 8 ml % 25 NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ilave edildi. pH kontrol edildi ve NH<sub>4</sub>OH çözeltisi ile pH 8'e ayarlandı. Diklorometanla ekstre edildi (4x50 ml). Sulu faz üzerine 0,1 mol hidazin hidrat (5 ml) eklendi ve 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Süre sonunda oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Verim 15.84 g'dır. (%76,65) Bileşiğin erime derecesi 270,1 °C'dir. (Literatürde kayıtlı erime derecesi 271-272°C'dir.)<sup>186</sup> Bileşiğin elementel analizi yapılmış olup sonuçlar uygun bulunmuştur.

#### 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propannitril

0,05 mol (10.33 g) 6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon 100 ml etilasetat içine alındı. 0,075 mol (10.365 g) potasyum karbonat ve 0,075 mol ( 4.98 mL) akrilonitril eklendi. Geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Süre sonunda etil asetat uçuruldu, çökelek su ile yıkandı, filtre edildi ve etanolden kristallendirildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ile doğrulandı. Verim 12,01 gr (% 92.49 ), bileşiğin erime derecesi 208 °C'dir.<sup>137</sup>

#### 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit

0,01 mol 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propionitril 50 ml HCl çözeltisi (%37) içine alındı ve geri çeviren soğutucu altında 3

saat ısıtıldı. Süre sonunda soğutuldu, buzlu su içerisine boşaltıldı. Oluşan çökelek süzüldü, su ile yıkandı, % 5'lik NaHCO<sub>3</sub> çözeltisine alındı. HCl asit ile (%37) asitlendirildi. Oluşan çökelek süzüldü, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ile doğrulandı. Verim 2.49 g (% 89.35), bileşiğin erime derecesi 168 °C'dir.<sup>137</sup>

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

0,005 mol (1.394 g) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il] propanoik asit 40 ml diklorometan içine alındı, buz banyosunda 0°C de 0.01 mol (1,5 ml) trietilamin ve 0,005 mol (0.48 mL) etilkloroformat eklendi. 15 dakika karıştıktan sonra çözeltiye 0,0055 mol uygun piperazin türevi eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda diklorometan uçuruldu, 30 ml dietileterle oda sıcaklığında karıştırılarak katılaşması sağlandı, süzüldü, kurutuldu, uygun çözücüden kristallendirildi.

## **3.2. ANALİTİK KONTROLLER**

### **3.2.1. Erime Derecesi Tayini**

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

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

#### **Materyal**

Plaklar: Çalışmamızda Silikajel 60 F254 hazır plakları kullanılmıştır.

Çözücü sistemleri: Bileşiklerin kromatografik özelliklerini saptadığımız çözücü sistemleri Ç1 ve Ç2 aşağıda verilmiştir.

Ç1: Toluen:Metanol (90:10)

Ç2: Kloroform : Metanol (94:6)

### **Yöntem**

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

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

### **3.2.3. SPEKTRAL YÖNTEMLER**

#### **IR Spektrumları**

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

## **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumları**

Spektrumlar, bileşiklerin kloroform-d içerisindeki çözeltilerinden Ulkar Kimya Sanayii ve Ticaret A.Ş'nde Varian-300 FT-NMR spektrometresinde alınıp  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

## **Elementel Analizler**

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarındaki LECO 932 CHNS elemental analiz tayin cihazında yaptırılmıştır.

### **3.3. BİYOLOJİK ETKİNLİK ÇALIŞMALARI**

#### **3.3.1. Analjezik Etkinlik Tayini**

##### **3.3.1.1. Materyal**

Analjezik etkinlik tayini çalışmalarında Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden (GÜDAM) sağlanan ortalama 20-25 g ağırlığında, erkek Balb-C fareler kullanıldı. Hayvanlar, ortama uyum sağlamaları için deneye başlamadan önce en az iki gün bekletildi. Bu bekleme süresince hayvanlar pellet yem ve su ile beslendi. Deneylere başlamadan 24 saat önce hayvanlara sadece su verildi ve aç bırakıldı. Her grupta en az altı hayvan kullanıldı.

##### **3.3.1.2. Yöntem**

Bileşiklerin analjezik etkinlik tayinlerinde Modifiye Koster Testi (Gerilme Testi) uygulanmıştır.<sup>185</sup>

Bileşiklerin veriliş ve dozları: Referans ve etkisi araştırılan bileşikler farelere 20 mg/ml madde içeren %0,5'lik karboksimetilselüloz (CMC) içindeki süspansiyonları halinde 100 mg/kg dozlarda, oral olarak, bir defada verilmiştir.

Referans Madde: Deney sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla, standart analjezik madde olarak 100 mg/kg dozda asetilsalisilik asit (ASA) (Bayer) kullanılmıştır.

Analjezik amaçla kullanılan ASA %0,5'lik CMC çözeltisi içerisinde ultrasonik banyoda süspande edilmiştir. Hazırlanan referans madde süspansiyonu deney hayvanlarına oral olarak gastrik gavaj vasıtasıyla verilmiştir.

Deneyin yapılışı: Referans ve etkisi araştırılan bileşikler, herbiri altışar fareden oluşan gruplara oral olarak uygulandıktan bir saat sonra farelerin her birine 300mg/kg dozda, % 3'lük(a/h) asetik asit çözeltisi intraperitoneal yolla verilerek ağrı oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki hayvanlara sadece test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan %0,5'lik CMC çözeltisinin verilmesinden 1 saat sonra aynı dozda % 3'lük asetik asit uygulanmıştır. Daha sonra özel kafeslere konan bütün hayvan gruplarında 15 dakika süresince (asetik asit enjeksiyonundan sonraki 5-20 dakikalar arasında) ortalama kıvranma (writhing) sayısı ayrı ayrı belirlendi ve % analjezik etki aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ Analjezik Etki} = (n - n') / n \times 100$$

n = Kontrol grubunun ortalama kıvranma sayısı

n' = Deney grubunun ortalama kıvranma sayısı

## 4. BULGULAR

### 4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

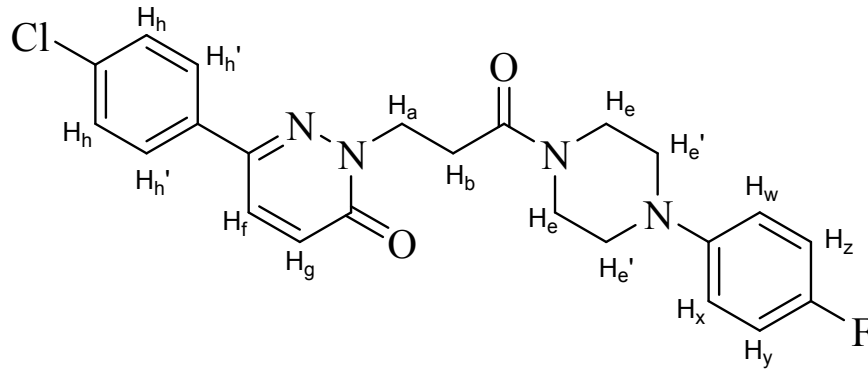
#### 6-(4-klorofenil)-2-[3-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik I)

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 0,991 g (0,0055 mol) 4-florofenil piperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1,82 g (%82.55)'dir. Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 205.4 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde  $R_f$  değeri 0,23; Ç2 sisteminde 0,835'tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1508 – 1597 (C=N ), 1637 (C=O, laktam) 1658 (C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
7.75	Hh <sup>l</sup>	d	8.80	2H
7.70	Hg	d	9.68	H
7.46	Hh	d	8.66	2H
7.06	Hf	d	9.68	H
7.00	Hy, Hz	d	8.23	2 H
6.88 – 6.92	Hx, Hw	m	-	2 H
4.63	Ha	t	7.55	2H
3.66 – 3.82	He <sup>l</sup>	m	-	4 H
3.06 – 3.12	He	m	-	4 H
2.99	Hb	t	7.63 (8.21-7.04)	2H

Elementel analiz:

C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,66	5,03	12,71
Bulunan	62,70	5,037	12,75

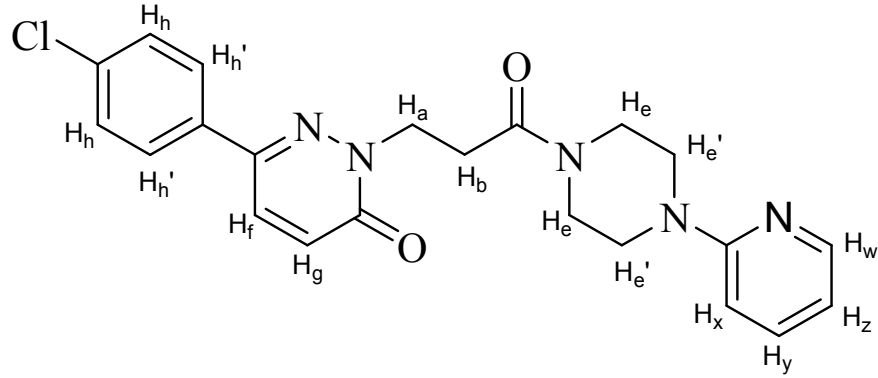
**6-(4-klorofenil)-2-[3-[4-(pridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik II)**

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 1.796 g (0,0055 mol) 2-piridinilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, diklorometan:metanol (20:1) karışımından kristallendirildi. Verim 1.92 g (%90.58)'dir. Beyaz kristallerdir. Erime derecesi 163,3 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0,18; Ç2 sisteminde 0,695'tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1512 – 1597 (C=N ), 1635 (C=O, laktam) 1662 (C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
8.12	H <sub>w</sub>	d	5.87	H
7.57 – 7.66	H <sub>h</sub> <sup>1</sup> , H <sub>g</sub>	m		3H
7.41 – 7.47	H <sub>y</sub>	m		H
7.34	H <sub>h</sub>	d	8.80	2H
6.95	H <sub>f</sub>	d	9.83	H
6.56 – 6.63	H <sub>x</sub> , H <sub>z</sub>	m		2H
4.53	H <sub>a</sub>	t	7.63	2H
3.40 – 3.70	H <sub>e</sub> , H <sub>e'</sub> <sup>1</sup>	m	-	8 H
2.90	H <sub>b</sub>	t	7.56	2H

Elementel analiz

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$ için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,34	5,23	16,52
Bulunan	61,94	4,944	16,39

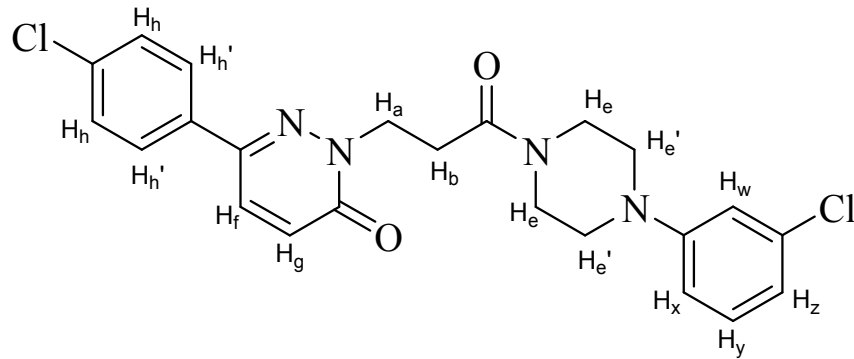
**6-(4-klorofenil)-2-[3-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik III)**

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 3-kloropiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 1,78 g (% 77,83)'dir. Beyaz kristallerdir. Erime derecesi 144.1 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde  $R_f$  değeri 0,26; Ç2 sisteminde 0,830'dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1496 – 1597 (C=N ), 1629 (C=O, laktam) 1664(C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
7.75	Hh <sup>l</sup>	d	8.66	2H
7.70	Hg	d	9.68	H
7.46	Hh	d	8.66	2H
7.10 – 7.3	Hy	m	-	H
7.07	Hf	d	9.83	H
6.78 – 6.91	Hx, Hz, Hw	m	-	3H
4.62	Ha	t	8.36 – 6.75	2H
3.66 – 3.81	He <sup>l</sup>	m	-	4 H
3.16 – 3.19	He	m	-	4 H
2.99	Hb	t	7.60	2H

Elementel analiz

C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	60,40	4,85	12,25
Bulunan	59,95	5,026	12,22

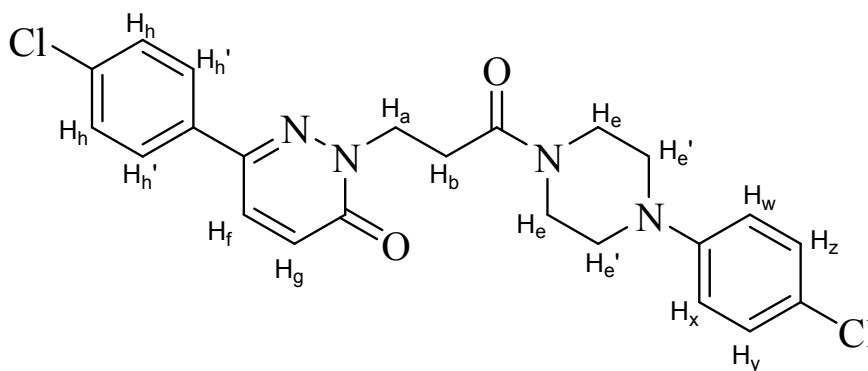
**6-(4-klorofenil)-2-[3-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik IV)**

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 1,08 g (0,0055 mol) 4-kloropiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, diklorometan:metanol (20:1) karışımından kristallendirildi. Verim 1.69 g (% 73,90)'dır. Beyaz kristallerdir. Erime derecesi 204,0 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0,25; Ç2 sisteminde 0,775'tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1498 – 1597 (C=N ), 1637 (C=O, laktam) 1658 (C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
7.73	Hh <sup>l</sup>	d	8.66	2H
7.68	Hg	d	9.68	H
7.43	Hh	d	8.66	2H
7.24	Hy, Hz	d	8.95	2H
7.04	Hf	d	9.68	H
6.84	Hx, Hw	d	8.95	2H
4.60	Ha	t	7.60	2H
3.64 – 3.81	He <sup>l</sup>	m	-	4 H
3.10 – 3.15	He	m	-	4 H
2.98	Hb	t	7.60	2H

Elementel analiz

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	60,40	4,85	12,25
Bulunan	60,03	4,906	12,07

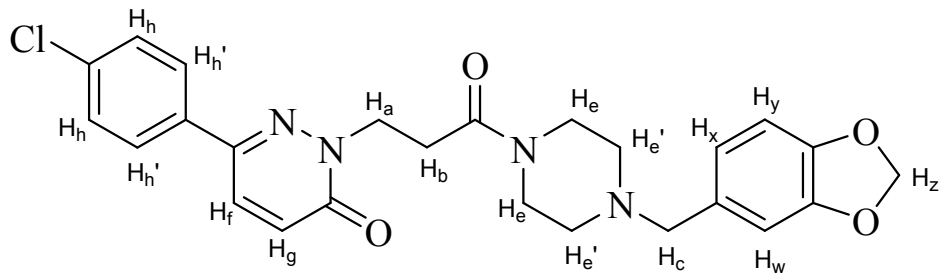
**6-(4-klorofenil)-2-[3-[4-piperonoil-piperazin-1-il]-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik V)**

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 1,21 g (0,0055 mol) 1-piperonilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 2.01 g (% 83,58)'dir. Sarı kristallerdir. Erime derecesi 142,0 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde  $R_f$  değeri 0,175; Ç2 sisteminde 0,570'tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1570– 1591 (C=N ), 1641 (C=O, laktam) 1666 (C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
7.75	Hh <sup>l</sup>	d	8.51	2H
7.69	Hg	d	9.68	H
7.46	Hh	d	8.51	2H
7.04	Hf	d	9.68	H
6.86	Hw	s		H
6.72-6.79	Hx,Hy	m		2H
5.98	Hz	s		2H
4.60	Ha	t	7.55	2H
3.43	Hc	s		2H
3.48– 3.65	He <sup>l</sup> , He	m	-	8H
2.94	Hb	t	7.62	2H

Elementel analiz

C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,43	5,24	11,65
Bulunan	62,14	4,96	11,59

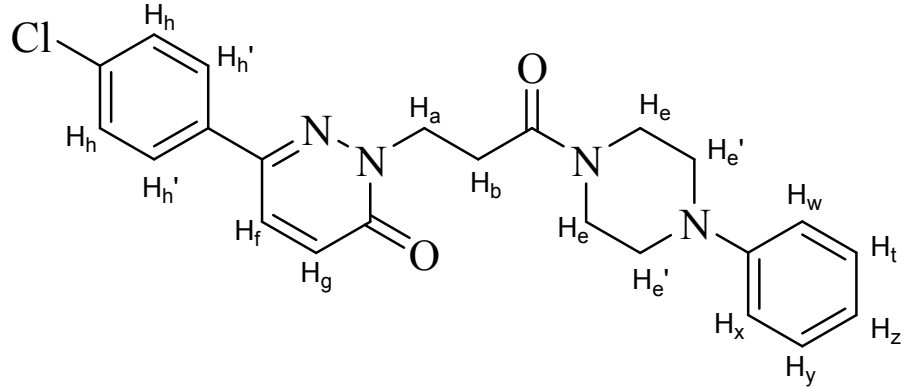
**6-(4-klorofenil)-2-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik VI)**

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 0,991 g (0,0055 mol) N-fenilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 1.91 g (% 86,64)'dir. Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 118 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0,24, Ç2 sisteminde 0,685'tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1492 – 1597 (C=N ), 1625 (C=O, laktam) 1670 (C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
7.73	Hh <sup>l</sup>	d	8.51	2H
7.68	Hg	d	9.68	H
7.44	Hh	d	8.36	2H
7.28 - 7.30	Hy, Ht	m	-	2H
7.04	Hf	d	9.68	H
6.91 - 6.95	Hx, Hz, Hw	m	-	3H
4.61	Ha	t	7.60	2H
3.65 - 3.82	He <sup>l</sup>	m	-	4H
3.13 - 3.19	He	m	-	4H
2.98	Hb	t	7.63	2H

Elementel analiz

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$ için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,32	5,48	13,25
Bulunan	65,25	5,439	13,17

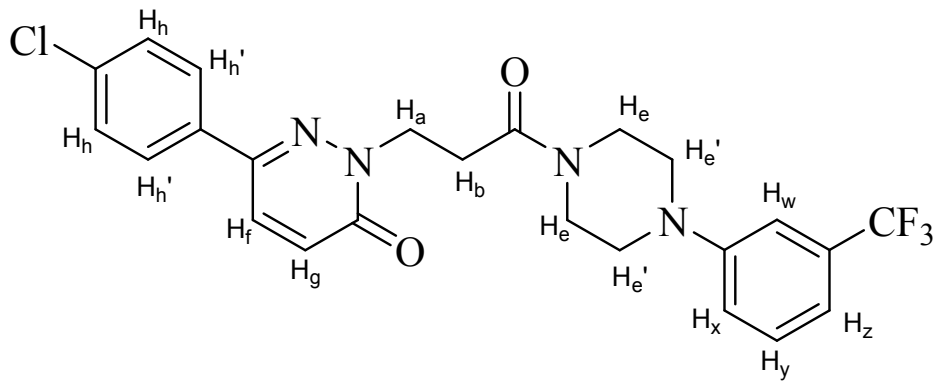
**6-(4-klorofenil)-2-[3-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik VII)**

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 1,062 g (0,0055 mol) 3-triflorometil-fenilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, dietileterden kristallendirildi. Verim 2,13 g (% 86.77)'dir. Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 124.6 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde  $R_f$  değeri 0,26; Ç2 sisteminde 0,680'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1496 – 1595 (C=N ), 1633 (C=O, laktam) 1670 (C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
7.73	Hh <sup>†</sup>	d	8.51	2H
7.68	Hg	d	9.68	H
7.44	Hh	d	8.51	2H
7.38	Hw	d	7.78	2H
7.08- 7.16	Hx,Hy,Hz	m	-	3H
7.05	Hf	d	9.68	H
4.61	Ha	t	7.60	2H
3.66 - 3.83	He <sup>†</sup>	m	-	4H
3.19 - 3.25	He	m	-	4H
2.99	Hb	t	7.60	2H

Elementel analiz

C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	58,72	4,852	11,41
Bulunan	58,39	4,163	11,33

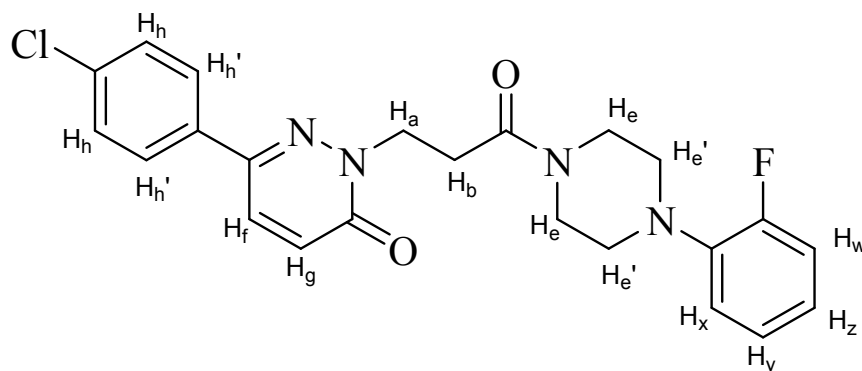
**6-(4-klorofenil)-2-[3-[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]-3-oksopropil]-3(2H)-piridazinon (Bileşik VIII)**

1.394 g (0,005 mol) 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit ve 1,062 g (0,0055 mol) 2-floro-fenilpiperazinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, diklorometan:metanol (20:1) karışımından kristallendirildi. Verim 2,13 g (% 86.77)'dir. Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 124.6 °C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde Ç1 sisteminde R<sub>f</sub> değeri 0,28; Ç2 sisteminde 0,690'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renkte görülür.

IR spektrumunda, (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ ; 1502 – 1597 (C=N ), 1643 (C=O, laktam) 1662 (C=O,amid) bandları görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, (kloroform-d)



Kimyasal Kayma ( $\Delta$ ppm)	Proton	Yarılma	Eşleşme Sabiti (Hz)	Proton Sayısı
7.73	Hh <sup>l</sup>	d	8.51	2H
7.67	Hg	d	9.68	H
7.44	Hh	d	8.51	2H
6.87 – 7.10	Hx,Hy,Hz,Hw, Hf	m	-	5H
4.60	Ha	t	7.56	2H
3.64 - 3.83	He <sup>l</sup>	m	-	4H
3.02 - 3.08	He	m	-	4H
2.97	Hb	t	7.70	2H

Elementel analiz

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ için:	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,66	5,03	12,71
Bulunan	62,47	4,656	12,56

## 4.2. BİYOLOJİK ETKİNLİK ÇALIŞMASI

Tablo 2'de Bileşik I-VIII'in analjezik etkinlik çalışması sonuçları yer almaktadır.




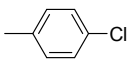
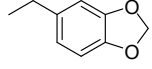

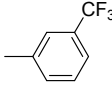

Tablo 2. Bileşik I-VIII'in analjezik aktivite sonuçları

<b>Bileşik</b>	<b>% analjezik aktivite</b>
Kontrol	-
ASA	60,00
<b>I</b>	60,00
<b>II</b>	71,00
<b>III</b>	69,00
<b>IV</b>	83,00
<b>V</b>	98,50
<b>VI</b>	95,33
<b>VII</b>	56,00
<b>VIII</b>	76,80

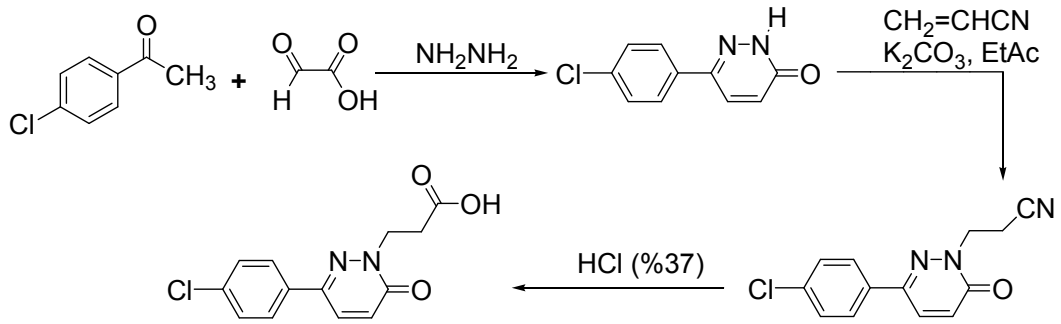
## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez çalışmamızda, 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit türevleri sentezlenmiş ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen sekiz bileşik literatürde kayıtlı olmayan özgün bileşiklerdir.

Tablo 3: 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit türevleri (I-VIII)

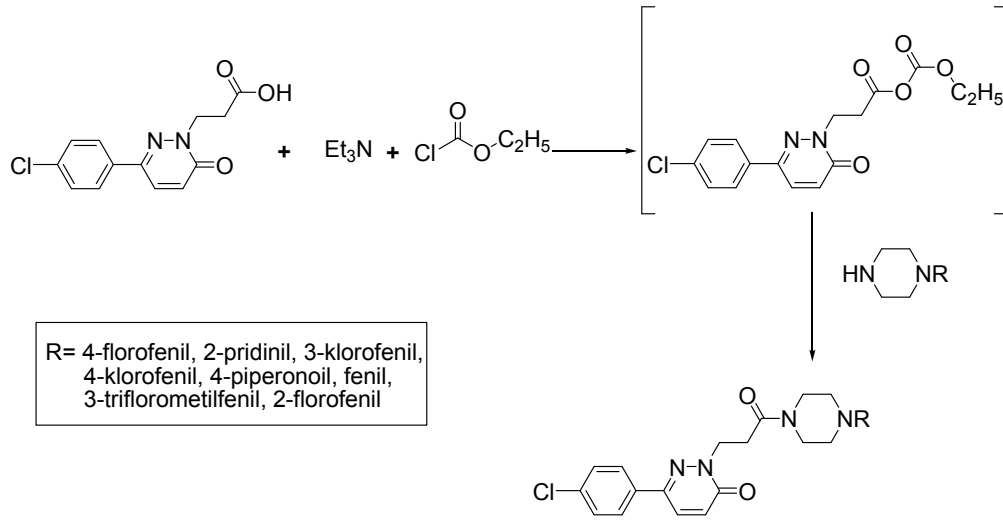
Bileşik no	Kapalı Formül	R	Erime Derecesi (°C)
I	$C_{23}H_{22}ClFN_4O_2$		205,4 °C
II	$C_{22}H_{22}ClN_5O_2$		163,3 °C
III	$C_{23}H_{22}Cl_2N_4O_2$		144,1 °C
IV	$C_{23}H_{22}Cl_2N_4O_2$		204 °C
V	$C_{25}H_{25}ClN_4O_4$		142 °C
VI	$C_{23}H_{22}ClN_4O_2$		154,1 °C
VII	$C_{23}H_{22}ClF_3N_4O_2$		124,6 °C
VIII	$C_{23}H_{22}ClFN_4O_2$		118 °C

3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit türevleri (I-VIII) sentezlenirken gliksalik asit ve p-kloroasetofenondan hareketle kalkon yapısı elde edilmiş, kalkon yapısı hidrazin hidrat ile tepkimeye sokularak 6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon yapısı elde edilmiştir.<sup>186</sup> Bileşiğin elementel analiz sonuçları uygun ve erime derecesi literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. 6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon yapısına etil asetat içinde potasyum karbonat ve akrilonitril ilavesi yapılmış, geri çeviren soğutucu altında ısıtılmış ve 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanitril bileşiği elde edilmiştir.<sup>137</sup> Bileşiğin erime derecesi literatür verisi ile uyumludur. 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanitril bileşiği HCl asit (%37lik) içinde geri çeviren soğutucu altında kaynatılmış ve 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit elde edilmiştir.<sup>137</sup> Bileşiğin erime derecesi literatür verisi ile uyumludur. (Şekil 97)



Şekil 97: p-kloroasetofenondan hareketle 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit elde edilişi.

Sentezimizin son basamağında 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit diklorometan içerisine alınmış, buz banyosunda trietilamin ve etilkloroformat ile muamele edilmiştir. Oluşan anhidrit yapısı ayrılmadan aynı kap içerisinde uygun piperazin türevi ile muamele edilip uygun propanamit türevi elde edilmiştir. (Şekil 98)



Şekil 98 : 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanoik asit'ten 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamid türevlerinin elde edilişi.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve elemental analiz ile aydınlatılmıştır.

3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamid türevi bileşiklerin IR spektrumunda piridazinon halkasındaki C=N bağına ait bant  $1591\text{-}1597\text{ cm}^{-1}$ 'de, piridazinon karboniline ait bant  $1625\text{-}1643\text{ cm}^{-1}$ 'de, propanamite ait karbonil grubunun bandı ise  $1658\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde piridazinon halkasının 4. konumundaki proton ( $\text{H}_g$ )  $7,68\text{ ppm}$ 'de dublet şeklinde, 5. konumundaki proton ise ( $\text{H}_f$ )  $7,04\text{ ppm}$ 'de dublet şeklinde görülmüştür. 3(2H)-piridazinon halkasına 6. konumdan bağlı olan p-klorofenil halkasının protonlarında  $\text{H}_h$  protonları birbirlerine eşit elektron yoğunluğuna sahiptirler ve  $7,45\text{ ppm}$ 'de dublet görülürler. Aynı şekilde diğer proton çifti  $\text{H}_h^1$  protonları da eşdeğerdir ve  $7,74\text{ ppm}$ 'de dublet görülmüştür. Propanamid grubundaki piridazinon azotuna bağlı karbona ait

protonlar ( $H_a$ ) 4.60 ppmde triplet karbonile komşu karbon üzerindeki protonlar ( $H_b$ ) ise 2.98 ppmde triplet görülmüşlerdir. Piperazin halkası üzerindeki protonlarda iki ayrı grupta incelenebilir. İlk grup 1. konumdaki azot atomuna komşu  $H_e$  protonlarıdır ve 3.10 – 3.20 ppm aralığında multipler olarak, ikinci grup 4. konumdaki azot atomuna komşu  $H_e'$  protonlarıdır ve 3.65 – 3.82 ppm aralığında multipler görülürler.

Sentezlenen bileşiklerin analjezik aktivite tayininde Modifiye Koster Testi (writhing testi) kullanılmıştır. % 3'lük asetik asit ile ağı oluşturulan farelerde oluşan gerilmeler materyal metod yönteminde (3.2.1.2) belirtildiği gibi sayılmıştır.

Tablo 4'te maddelerin analjezik aktivite sonuçları ve kontrol grubuna göre önem dereceleri yer almaktadır. Önem kontrolü Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

Tablo 4: 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamid türevi bileşiklerin % analjezik aktiviteleri ve önem kontrolleri

<b>Bileşik</b>	<b>% analjezik aktivite</b>	<b>Önem derecesi (p)</b>
Kontrol	-	-
ASA	60,00	0,002( p<0.05)
<b>I</b>	60,00	0,038
<b>II</b>	71,00	0,010
<b>III</b>	69,00	0,010
<b>IV</b>	83,00	0,010
<b>V</b>	98,50	0,001
<b>VI</b>	95,33	0,002
<b>VII</b>	56,00	0,010
<b>VIII</b>	76,80	0,004

Tablo 4'te verilen sonuçlar değerlendirildiğine bileşik **VII** hariç diğer bileşiklerin aspirin kadar analjezik etkili olduğu, Bileşik **IV,V** ve **VI**'nın ise en az aspirin kadar analjezik aktivite gösterdiği görölmüştür. (  $p_{IV}= 0,038$ ,  $p_V= 0,001$ ,  $p_{VI}= 0,002$ )

## 6. ÖZET

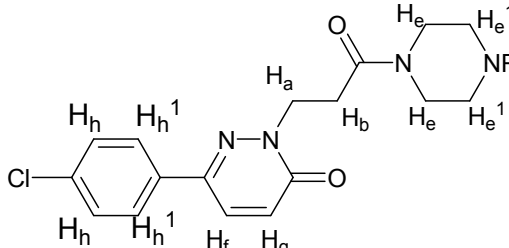
Çalışmamızda [6-(4-klorofenil)-3(2H)piridazinon-2-il]propanamit türevi sekiz adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapısı tablo 5'te verilmiştir.

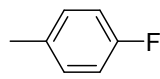
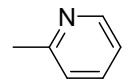
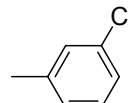
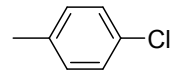
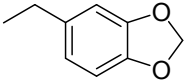
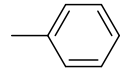
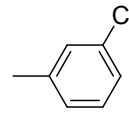
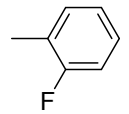
Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları elemental analiz, IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen sekiz yeni bileşiğin analjezik aktiviteleri Modifiye Koster testi (Gerilme Testi) ile aspirin referans olarak kullanılarak incelenmiştir. Bileşik **VII** hariç diğer bileşiklerin aspirin kadar analjezik etkili olduğu, Bileşik **IV,V** ve **VI**'nın ise en az aspirin kadar analjezik aktivite gösterdiği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** 3(2H)-Piridazinon, (6-Sübstitue-3(2H)-piridazinon-2-il) propanamit, analjezik aktivite

Tablo 5: 3-[6-(4-klorofenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit türevleri (I-VIII)



Bileşik no	Kapalı Formül	R	Erime Derecesi (°C)
I	$C_{23}H_{22}ClFN_4O_2$		205,4 °C
II	$C_{22}H_{22}ClN_5O_2$		163,3 °C
III	$C_{23}H_{22}Cl_2N_4O_2$		144,1 °C
IV	$C_{23}H_{22}Cl_2N_4O_2$		204 °C
V	$C_{25}H_{25}ClN_4O_4$		142 °C
VI	$C_{23}H_{22}ClN_4O_2$		154,1 °C
VII	$C_{23}H_{22}ClF_3N_4O_2$		124,6 °C
VIII	$C_{23}H_{22}ClFN_4O_2$		118 °C

## 7. SUMMARY

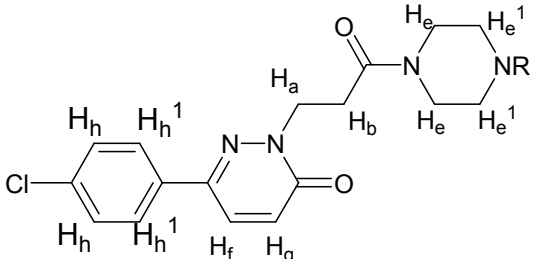
Eight new [6-(4-chlorophenyl)-3(2H)pyridazinone-2-yl]propanamide derivatives have been synthesized in this study. The chemical structure of the compounds has been given in table 6.

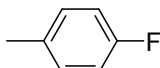
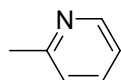
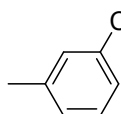
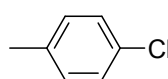
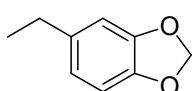
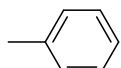
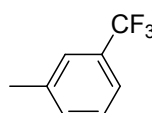
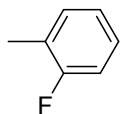
The structures of these new pyridazinone derivatives were confirmed by their elementary analysis, IR and <sup>1</sup>H-NMR spectral data.

The analgesic activity of synthesized compounds was investigated by modified Koster Test (Writhing Test) using aspirine as a reference. It has been found that all new compounds except compound **VII** have shown analgesic activity as potent as reference compound aspirin. Compound **IV, V** ve **VI** have exhibited analgesic activity at least as potent as aspirin.

**Keywords:** 3(2H)-Pyridazinone, (6-Substituted-3(2H)-pyridazinone-2-yl) propanamide, analgesic activity

Table 6: [6-(4-chlorophenyl)-3(2H)pyridazinone-2-yl]propanamide derivatives (I-VIII)



Compound	Chemical Formula	R	Melting Point (°C)
I	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		205,4 °C
II	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>		163,3 °C
III	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		144,1 °C
IV	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		204 °C
V	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>		142 °C
VI	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		154,1 °C
VII	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		124,6 °C
VIII	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		118 °C

## 8. KAYNAKLAR

1 Turner RA. Analgesics in "Screening Methods in Pharmacology". Academic Press New York and London; 1965

2 Mersky H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Second Edition. Seattle: IASP Press; 1994

3 Clinich D, Banerjee AK, Ostick G, Levy DW. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Gastrointestinal Adverse Effects. J.R.Coll. Physicians Lond. 1983; 17: 228-230

4 Jaffe JH, Martin WR. Opioid Analgesics and Antagonists. In : Goodman LS, Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon; 1990. 485-521

5 Mackowiak AP. Brief History of Antipyretic Therapy. Clinical Infectious Diseases 2000; 31: 154–156

6 Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, Sundermann B. Analgesics From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2002

7 Kayaalp S O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt II. 11.Baskı. Ankara: Hacettepe-Tas; 2005

9 Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. Inflamm. Res. 1995; 44: 1-10

10 Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC,

Stallings WC. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996; 384: 19-26

11 Kalgutkar AS, Marnett A, Crews BC, Remmel RP, Marnett LJ. Ester and Amide Derivatives of the Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, Indomethacin, as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 2860-2870

12 Kalgutkar AS, Rowlinson SW, Crews BC, Marnett LJ. Amide Derivative of Meclofenamic Acid as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 2002; 12: 521-524

13 Barbey S, Goossens L, Taverne T, Cornet J, Choesmel V, Rouaud C, Gimeno G, Yannic-Arnoult S, Michaux C, Charlier C, Houssin R, Henichart JP. Synthesis and Activity of a New methoxytetrahydropyran Derivative as Dual cyclooxygenase-2/5-Lipoxygenase Inhibitor. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 2002; 12: 779-782

14 Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, Smolen J, Breedveld F, Day R, Dougados M, Ehrich EW, Gijonbanos J, Kvien TK, Van Rijswijk MH, Warner T, Zeidler H. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999; 38: 779-788

15 Meyer-Kirchrath J, Schror K. Cyclooxygenase-2 Inhibition and Side-effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Gastrointestinal Tract. *Current Medicinal Chemistry* 2000; 7: 1121-1129

16 Penning TD, Tallet J, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter DJ, Graneto MJ, Lee LF, Malecha JW, Miyashiro JM, Rogers RS, Rogier DJ, Yu SS, Anderson GD, Burton EG, Cogburn JN, Gregory SA, Koboldt

CM, Perkins WE, Seibert K, Veenhuizen AW, Zhang YY, Isakson PC. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC 58635, Celecoxib). *J. Med. Chem.* 1997; 40: 1347-1365

17 Palomer A, Pascual J, Cabre M, Borrás L, Gonzalez G, Aparici M, Carabaza A, Cabre F, Garcia ML, Mauleon D. Structure-Based Design of Cyclooxygenase-2 Selectivity into Ketoprofen. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 2002; 12: 533-537

18 Karha J, Topol EJ. The sad story of Vioxx, and what we should learn from it. *Cleve Clin. J. Med.* 2004; 71(12): 933-39

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

20 Dogruer D S, Sahin M F, Ünlü S, Ito S. Studies on some 3(2H)-pyridazinone derivatives with antinociceptive activity. *Arch Pharm (Weinheim)* 2000; 333(4): 79-86

21 Santagati N A, Duro F, Caruso A, Trombadore S, Amico-Roxas M. Synthesis and Pharmacological Study of a Series of 3(2H)-pyridazinones as Analgesic and Anti-inflammatory Agents. *Il Farmaco Ed Sci.* 1985; 40: 921-929

22 Banoğlu E, Akoğlu Ç, Ünlü S, Küpeli E, Yesilada E, Sahin M F. Amide Derivatives of [6(5-Methy-3-phenylpyrazole-1-yl)-3(2H)-pyridazinone-2-yl]acetic Acids as Potential Analgesic and Anti-inflammatory Compounds. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 2004; 337: 7-14

23 Süküroğlu M, Ergün B, Ünlü S, Sahin M F, Küpeli E, Yesilada E, Banoğlu E. Synthesis Analgesic and Anti-inflammatory Activities of [6-(3,5-Dimethyl-4-Chloropyrazole-1-yl) 3(2H)pyridazinon2-yl] Acetamides. Archives of Pharmacal Research 2005; 28: 509-517

24 Heinisch G, Frank H. Pharmacologically Active Pyridazine Derivatives. Part 1. Progress in Medicinal Chemistry 1990; 27: 1-49

25 Dal Piaz V, Giovannoni MP, Cicicani G, Barlocco D, Giardina G, Petrone G, Clarke GD. 4,5-Functionalized 6-Phenyl-3(2H)-Pyridazinones: Synthesis and Evaluation of Antinociceptive Activity. Eur. J. Med. Chem. 1996; 31: 65-70

26 Rubat C, Coudert P, Albuisson E, Bastide P, Couquelet J, Tronche P. Synthesis of mannich bases of arylidenepyridazinones as analgesic agents. Journal of Pharmaceutical Sciences 1992; 81(11): 1084–1087.

27 Rohet F, Rubat C, Coudert P, Albuisson E, Couquelet J. Synthesis and Trazodone-like Analgesic Activity of 4-Phenyl-6-Aryl-2-(3-(4-arylpiperazin-1-yl)propyl)pyridazin-3-ones. Chem. Pharm. Bull. 1996; 44(5): 980-86

28 Dal Piaz V, Vergelli C, Giovannoni MP, Scheideler M,, Petrone G, Zaratin P. 4-Amino-3(2H)-pyridazinones Bearing Arylpiperazinylalkyl Groups and Related Compounds: Synthesis and antinociceptive activity. Il Farmaco, 2003; 58(11): 1063-1071

29 Gökçe M, Doğruer D, Sahin MF. Synthesis and Antinociceptive Activity of 6-Substituted-3-pyridazinone Derivatives. Il Farmaco. 2001; 56: 233-237

- 30 Süküroglu M, Küpeli E, Banoğlu E, Unlü S, , Sahin MF. Synthesis and analgesic activity of some 4,6-disubstituted-3(2H)-pyridazinone derivatives. *Arzneimittelforschung* 2006; 56(5): 337-345
- 31 Boulton AJ, Tisler M, Stanovnik B, Katritzky AR, editors. *Advances in Heterocyclic Chemistry* vol 9, New York: Academic Press; 1968.
- 32 Grote R, Chen Y, Zeeck A, Chen Z, Zanher H, Mischnick-Lubbecke P, König WA, et al. Pyridazomycin, A new Antifungal Antibiotic Produced by *Streptomyces violaceoniger*. *J. Antibiot.* 1988; 41: 595-601.
- 33 Eicher T, Siegfried H. *The Chemistry of Heterocycles*, Weinheim: Wiley –VCH GmbH & Co. KGaA; 2003; 393-398.
- 34 Knorr L. Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen. *Chem. Ber.* 1885; 18: 299-311.
- 35 Tauber E. Pyridazin (o-Pyridazin). *Chem. Ber.* 1895; 28: 451-55.
- 36 Mernari B, Lagrenee M. Synthesis of 3,6-Disubstituted Pyridazine derivatives, *J. Het. Chem.* 1996; 33: 2059-61.
- 37 Vors JP. A Convenient Synthesis of pyridazine-3,4-dicarboxylic Acid by a Hetero Diels-Alder Reaction. *J. Het. Chem.* 1990; 27: 579-82.
- 38 Beyer H, Pyl T, Volckert CE, et al. Umsetzungen von 1,4-Diketonen mit hydrazinderivaten der Kohlensäure. *Ann. Chem.* 1960; 638: 150-58.
- 39 Campell N, Khanna NM, et al. Preparation of the Substituted 1,2 Dibenzoylethylenes, *J. Chem. Soc.* 1949; Suppl. No 1: 33-36.

40 Lutz RE, King SM. The Configurations of the Alkoxy-1,2-Dibenzoylethylenes and Related Compounds. *J. Org. Chem.* 1952; 17: 1519-27.

41 Evans RC, Wiselogle FY. Studies in the Pyridazine Series. The Absorbtion Spectrum of Pyridazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1945; 67: 60-62.

42 Mizsoni RH, Spoerri PE. Synthesis in the Pyridazine Series I. Pyridazine and 3,6-Dikloropyridazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73: 1873-74.

43 Mustafa A, Asker W, Harhash AH, Foda K. M, Jahine H. H, Kassab NA, et al. Reaction with 1(2H)-Phtalazinones, 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones and 3-pyrazolin-5-ones. *Tetrahedron* 1964; 20: 531-44.

44 Baddar FG, El-Habashi A, Fateen AK et al. Pyridazines. Part II. The Action of Grignard Reagents on 6-Aryl-2,3,4,5-terahydro and -2,3-dihydropyridazin-3-ones. *J. Chem. Soc.* 1965; 3342-3348.

45 Baddar FG, Latif N, Nada AA, et al. Pyridazines. Part III. Synthesis of 6-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro and 2,3-dihydro-pyridazin-3-ones and 3,6-Diarylpyridazines. *J. Chem. Soc.* 1965; 7005-7008.

46 Turck A, Ple N, Mojovic L, Queguiner G, et al. Metallation of Diazines II. First Metallation of Pyridazine, Metallation of 2,4-Dichloropyrimidine. *J. Het. Chem.* 1990; 27: 377-81.

47 Trecourt F, Turck A, Ple N, Paris A, Quguiner G, et al. A New Route to 5,6-Diarylpyridazine-3-ones by Metallation and Cross-Copyling of Pyridazines. *J. Het. Chem.* 1995; 32: 1057-62.

48 Coad P, Coad RA, et al. Synthesis and Pharmacological Study of Pyridazines. I. Alkoxy-pyridazines. *J. Med. Chem.* 1965; 8: 129-31.

49 Steck EA, Brundage P, Fletcher LT, et al. Some 3,6-Disubstituted Pyridazines Having Neuromuscular Blocking Activity. *J. Am. Chem. Soc.* 1954; 76: 4454-57.

50 Kuraishi T. Synthesis of 4-Aminopyridazine. *Chem. Pharm. Bull.* 1956; 4: 137-38.

51 Eichenberger K, Rometsch R, Druey J, et al. Substitutionsreaktionen am 3,4,6-Trichlor-pyridazine. *Helv. Chim. Acta.* 1956; 39: 1755-64.

52 Steck EA, Brundage P, Fletcher LT, et al. Pyridazine Derivatives. II. An Improved Synthesis of 3-Aminopyridazines. *J. Amer. Chem. Soc.* 1954; 76: 3225-3228.

53 Druey J, Meier KD, Eichenberger K, et al. Derivate des Cyclischen Maleinsäure und Citraconsäure-hydrazids. *Helv. Chim. Acta.* 1954; 37(14): 121-33.

54 Kuraishi T. 4,5-Substituted Pyridazines II. *Chem. Pharm. Bull.* 1957; 5: 376-78.

55 Yoneda F, Ohtaka T, Nitta Y, et al. Pyridazine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1966; 14(7): 698-706.

56 Koelsch CF, Gumprecht WH, et al. Some Diazine-N-oxides. *J. Org. Chem.* 1958; 23: 1603-06.

57 Heinisch G. Advances in the Synthesis of Substituted Pyridazines via Introduction of Carbon Functional Groups into the Parent Heterocycle. 1987; 26(2): 481-96.

58 Einchenberger K, Staehelin A, Druey J, et al. Heilmittelchemische Studien in er Heterocyclischen Reihe, Pyridazine V. Alkylierungen und Umlagerungen in der Reihe descyclischen Maleinsaurehydrazids. Helv. Chim. Acta. 1954; 37: 837-848.

59 Nakagome T, Misaki A, Komatsu T, et al. Synthesis of N1-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl)sulfanilamide Derivatives. Chem. Pharm. Bull., 1966; 14(10): 1082-90.

60 Crossland I, Rasmussen L, et al. The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, IV. T-Butylmagnesium Chloride and, 3-Methoxy-6-phenylpyridazine. Acta Chem. Scand.1965; 19: 1652-60.

61 Crossland A. The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, III. A Comparison with Butyl-and t-Butyllithium. Acta Chem. Scand. 1964; 18: 1653-55.

62 Dostal W, Heinisch G, etl al. Pyridazines. XXV[1]. Formation of 2-Benzoyl-2,5-dihydro-3-pyridazinecarbonitrile Derivatives in the Reissert Reaction of Pyridazines. J. Het. Chem. 1985; 22: 1543-46.

63 Pollak A, Stanovnik B, Tissler M, et al. Synthesis of Pyridazine derivatives. XII. Friedel-Crafts Reaction with 3,6-Dichloropyridazine. J. Org. Chem. 1998; 31(12): 4297-98.

64 Matrai E. Infrared Spectroscopic Studies on Polarity and Tautomerism of 3(2H)-pyridazinone Derivatives. J. Mol. Struct. 1997; 408/409: 467-472.

65 Overend WG, Turton LM, Wiggins LF, et al. The Conversion of sucrose into Pyridazine Derivatives. Part X. The Properties and Structure of 3-Methyl 6-pyridazinone, 1:3-Dimethyl-6-pyridazinone and Some Derivatives of Pyridazine. J. Chem. Soc. 1950; 3500-3505.

66 Albert A, Phillips JN, et al. Ionization Constants of Heterocyclic Substances. Part II. Hydroxy-derivatives of Nitrogenous Six-membered Ring-compounds. J. Chem. Soc. 1956; 1294-1304.

67 Rubat C, Coudert P, Refouveler B, Tronche P, Bastide P, Bastide J, et al. Anticonvulsant Activity of 3-oxo-5-substituted Benzylidene-6-methyl-(4H)-2-pyridazinylacetamides and 2-pyridazinylacetylhydrazides. Chem. Pharm. Bull. 1990; 38(11): 3009-3013.

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

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

70 McMillan FH, Kun KA, Mcmillan CB, Schwartz BS, King JA. Hydrazides of Some Pyridazonyl Substituted Acids. J. Amer. Chem. Soc. 1956; 78: 407-410.

71 Pitarch L, Coronas R, Mallol J, et al. Chemical and Pharmacologic Study of a Series of Substituted Pyridazinones. Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 1974; 9(6): 644-650.

72 Kane JM, Huber EW, Miller FP, Kehne JH. Synthesis and Pharmacology of 3-Aryl-5,6-dihydro-6-oxo-1(4H)-pyridazinacetic Acid Derivatives. *Pharmazie*. 1992; 47: 249-251

73 Kline GB, Cox SH. A New Synthesis of DL-Glutamine. *J. Org. Chem.* 1961; 26: 1854-1856

74 Ravina E, Teran C, Dominguez NG, Masaguer CF. Synthesis and Antihypertensive Activity of 6-(2-Thienyl)-5-aminomethyl-3-hydrazino pyridazines. *Arch. Pharm.* 1991; 324: 455-459

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

76 Pechmann HV. Ueber Dicrotonsaure. *Chem. Ber.* 1900; 33: 3323-3341

77 Machemer H. Umwandlung von  $\gamma$ -ketosaure-estern in Pyridazine- und Pyrazolin derivative. *Chem. Ber.* 1933; 66B: 1031-1033

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

79 Mowry DT. Moco-chloric Acid II. Reactions of the Aldehyde Group. *J. Am. Chem. Soc.* 1953; 75: 1909-1910.

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

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

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

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

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

85 Ravina E, Teran C, Santana L, Garcia N, Estevez I, et al. Pyridazine Derivatives, IX. Synthesis of 2H-Pyridazin-3-ones with Arylpiperazinyl Groups. Heterocycles. 1990; 31(11): 1967-1974.

86 Albright JD, McEvoy FJ, Moran DB, et al. The Use of  $\alpha$ -(Aryl)-4-morpholinoactonitriles (Masked Acyl Anion Equivalents) in 1,4-Additions to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Esters and Nitrils. A Versatile Synthetic Route to 6-Aryl-3(2H)-pyridazinones. J. Het. Chem. 1978; 15: 881-892.

87 Feuer H, Rubinstein H, et al. Maleic Hydrazine I. Reactions with Selected elektrophilic Reagents. J. Am. Chem. Soc. 1958; 80: 5873-5877.

88 Jones RG. Reactions of Hydrazine with Heterocyclic 1,2-Dicarboxylic Acid Esters. J. Amer. Chem. Soc. 1956; 78: 159-163.

- 89 Hedaya E, Hinman RL, Theodoropoulos S. Preparation and Properties of Some New N,N'-Biisoimides and Their Cyclic Isomers. Reaction of N,N'-Bisomaleimide with dienes. *J. Org. Chem.* 1966; 31: 1317-1326
- 90 Druey J, Hüni A, Ringier D, Staehelin A. *Helv. Chim. Acta.* 1954; 37: 510
- 91 Bourel L, Tartar A, Melnyk P. Improved Synthesis of Pyridazindiones under Microwave Irradiation. *Tetrahedron Letters.* 1996; 37(24), 4145-48
- 92 Feuer H, Bachman GB, White EH, et al. The Reaction of Succinic Anhydride with Hydrazine Hydrate. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73: 4716-4719.
- 93 Mc Millian FH, King JA, et al. The Reaction of  $\alpha$ -Acylsuccinic Esters with Hydrazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1955; 77: 3376-3378.
- 94 Schmidt P, Druey J, et al. Heilmittellehemische Studien in der Heterocyclischen Reihe. Pyridazine VII. Zur neunten Pyridazine-Synthese. Methylpyridazine. *Helv. Chim. Acta.* 1954; 37: 1467-1471.
- 95 Jucker E, Suess R, et al. Darstellung Basisch Substituierter Pyridaz-6-one. *Helv. Chim. Acta.* 1959; 42: 2509-2514.
- 96 Schmidt P, Druey J, et al. Pyridazine II. Eine neue Pyridazinsynthese. *Helv. Chim. Acta.* 1954; 37: 134-140.
- 97 Jolivet S, Toupet L, Texier-Boullet F, Hamelin J, et al. Unusual and Stereoselective Ring Closure of Unsaturated Monohidrazones with  $\beta$ -Ketoesters in a Solvent-Free Reaction. *Tetrahedron.* 1996; 52(16): 5819-5832.

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

99 Sircar I, Weishaar RE, Kobylarz D, Moos WH, Bristol JA. Cardiotonic Agents. 7. Inhibition of Separated Forms of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase From Guinea Pig Cardiac Muscle by 4,5-Dihydro-6(4-1Himidazol-1-yl)phenyl)3(2H)-pyridazinones and Related Compounds. Structure-Activity Relationships and Correlation with in vivo Positive Inotropic Activity. *J. Med. Chem.* 1987; 30(11): 1955-1962

100 Croosland I. The Conjugate Addition of tert-Butylmagnesium Chloride to 3,6-Disubstituted Pyridazines. *Acta. Chem. Scand.* 1962; 16(8): 1877-1881.

101 Lintholter S, Kristensen AA, Rosenorn R, Nielsen SE, Kaaber H, et al. The Preparation of some 3,6-Disubstituted 4-methylpyridazine. *Acta. Chem. Scand.* 1961; 15: 1660-1666.

102 Maki Y, Obata K. Ring-contraction from Pyridazinone Derivatives to Pyrazolone Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1964; 12(2): 176-182.

103 Dury K and Reicheneder F. French Patent 1352099. 1964.

104 Scroeter S, Appel R, Brammer R, Schenck G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1966; 42: 697

105 Taoufik J, Couqelet JD, Couqelet JM, et al. Stereospecific Synthesis of New 5-Substituted 6-Methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-ones. X-Ray Assignment. Study. *J. Het. Chem.* 1984; 21: 305-309.

106 Taoufik J, Couquelet JM, Couquelet JD, Tronche P, et al. Arylidene-5-methyl-6(4H)pyridazines Substituees en 3 et systemes a noyaux condenees. *J. Het. Chem.* 1985; 22: 1615-1620.

107 McElvain SM, Jelinek A. Ketene Acetals XII. The Reactions of Ketene Diethylacetal with Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* 1943; 65: 2236-2239.

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

109 Dalpiaz V, Ciciani G, Turco G, Giovannoni MP, Miceli M, Pirisino R, Perretti M, et al. 5-Acyl-6-Aryl-4-nitro-3(2H)-pyridazinones and Related 4-Amino Compounds: Synthesis and Pharmacological Evaluation. *J. Pharm. Sci.* 1991; 80(4): 341-348.

110 Dal Piaz V, Ciciani G, et al. Pyrazolo[1',5':1,6]Pyrimido[4,5-d]pyridazin-7(8H)-one: A New Heterocyclic Ring System From Isoxazolopyridazinones. *Heterocycles.* 1986; 24(11): 3143-3148.

111 Lim Y, Angela M, Buonora P T. Conversion of -bicyclic lactams to 4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-ones. *Tetrahedron Letters* 2003; 44: 7799–7801

112 Olsen A G, Dahl O, Nielsen P E. Synthesis and evaluation of a conformationally constrained pyridazinone PNA-monomer for recognition of thymine in triple-helix structures. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14(6): 1551-4.

113 King JA, McMillan FH, et al. The Preparation of Some Pyridazonyl Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1952; 74: 3222-3224.

114 Matyus P, Kasztreiner E, Makk N, Diesler E, Czako K, Rabloczky G, Jaszlist L, Horvath E, Cseh G, Horvath E, Aranyi P, et al. Synthesis, Antihypertensive and  $\alpha$ -Adrenoreceptor Activity of Novel 2-aminoalkyl-3(2H)-pyridazinones. *Eur. J. Med.Chem.*1992; 27: 107-114.

115 Castanier L, Rubat C, Coudert P, Albuisson E, Chopineau J, Cougelet J, et al. Synthesis of New Serotonergic 2-Substituted 4,6-diaryl Pyridazin-3-ones. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1995; 45(II), Nr 9: 947-951.

116 Nitta Y, Yoneda F, Ohtaka T, Kato T, et al. Synthese der Derivative des 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinons. *Chem. Pharm. Bull.* 1964; 12(1): 69-73.

117 Nakagome T, Misaki A, Murano A, et al. Synthesis of Pyridazine Derivatives. XIV. On the Methylation of 4-Amino-3(2H)-pyridazinone Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1966;14: 1090.

118 Schonbeek R. Uber einige Neuartige Pyridazinabkommlinge. *Monatsh. Chem.* 1959; 90: 284-296.

119 Feuer H, Harmertz R, et al. The Reaction of Maleic Hyrazide with Formaldeyde and Alcohols in Acidic Medium. *J. Org. Chem.* 1959; 24: 1501-1504.

120 Sayed AA, Jahine H, Zaher HA, Sherif O, et al. Reactions of 3(2H) pyridazinones. *Indian Journal of Chemistry.* 1975; 13(11): 1142-4.

121 Rubat C, Coudert P, Tronche P, Bastide J, Bastide P, Privat AM, et al. Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-Substituted 4,6-Diaryl-3

pyridazinones as Analgesic, Antiinflammatory and Antipyretic Agents. Chem. Pharm. Bull. 1989; 37(10): 2832-2835.

121 Okusa G, Kamiya S, Itai T, et al. The C-Alkyl-aminomethylation of 3-Pyridazinol 1-oxide Derivatives. Chem. Pharm. Bull. 1967; 15(8): 1172-1177.

123 Kamiya S, Okusa G, Osada M, Kumagai M, Nakamura A, Koshinuma K, et al. The C-Alkyl-aminomethylation of Pyridazinol N-oxides. IV The Mannich Reaction of 3- and 5-Pyridazinol 1-oxide using Primary Amines. Chem. Pharm. Bull. 1968; 16(5): 939-943.

124 Nannini G, Biasoli G, Perrone E, Forgione A, Buttinoni A, Ferrari M, et al. Synthesis and Pharmacological Activity of Some 5,6-Diphenylpyridazines. Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 1979; 14(1): 53-60.

125 Steiner G, Gries J, Lenke D, et al. Synthesis and Antihypertensive Activity of New 6-Heteroaryl-3-hydrazinopyridazine Derivatives. J. Med. Chem. 1981; 24: 59-63.

126 Coad P, Coad RA, Clough S, Hyepock J, Salisbury R, wilkins C. Nucleophilic substitution at the Pyridazine Ring Carbons. I. Synthesis of Lodopyridazines. J. Org. Chem. 1963; 28: 218-221

127 Pedrali C, Mantegani A, et al. A New Synthesis of 3,6-Dibromopyridazine. J. Org. Chem. 1958; 23: 778.

128 Anwair MAS. Synthesis, Lipophilicity and Antifungal Properties of 3(2H)-Pyridazinone Derivatives. Ph.D. Thesis. Budapest: Semmelweis University, Department of Organic Chemistry Faculty of Pharmacy, 2005

129 Overend WG, Wiggins LF, et al. The Conversion of Sucrose into Pyridazine Derivatives. Part II. 4-Amino-2-phenyl-6-methyl-3-pyridazinone, 4-Amino-2-(p-nitrophenyl)-6-methyl-3-pyridazine and their Sulphanilamido Derivatives. J. Chem. Soc. 1947; 549-554.

130 Gregory H, Wiggins LF, et al. Some Basic Derivatives of 2-Phenyl-6-methyl-3-pyridazinone. J. Chem. Soc. 1949; 2546-2549.

131 Castle RN, Kaji K, et al. The Synthesis of Substituted Pyridazines. J. Het. Chem. 1965; 2: 463-472.

132 Mason JW, Salisbury RG, et al. Studies in the Diazine System II. A New Synthesis of 1-Alkyl-6(1H)-pyridazinones. J. Het. Chem. 1968; 5: 555-557.

1133 Feuer H, Harmertz R, et al. The Chemistry of Maleic Hyrazide. II. The Course of the Michael-type Addition. J. Am. Chem. Soc. 1958; 80: 5877-5880.

134 Brunner O, Hanke P, et al. Synthesen in der Naphtalinreihe; Methoxylierte Tetralone und Naphthole. Monatsh. Chem. 1954; 85: 88-91.

135 Stogniew M, Geelhaar L A, Callery P S. Synthesis of deuterium enriched L-glutamine and 4-aminobutanamide from pyridazinones. J Labelled Copmd Radiopharm 1981; 18: 897

136 Brown G R, Foubister A J, Wright B. Selective reduction of pyridazin-3-ones and ring contraction to pyrrolidin-2-ones and 3-pyrrolin-2-ones. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984; 20: 1373 – 1374

137 Ismail MF, Shams NA, Rahman SE, et al. 3-Pyridazonyl acids and some derivatives. *Revue Roumaine de Chimie*. 1979; 24(6): 899-905.

138 Mustafa A, Asker W, Harhash AH, Foda KM, Jahine HH, Kassab NA, et al. Reaction with 1(2H)-Phtalazinones, 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones and 3-pyrazolin-5-ones. *Tetrahedron*. 1964; 20: 531-544.

139 Coelho A, Sotelo E, Estévez I, Raviña E. Pyridazines Part XXIII: Efficient Arylation at Position 5 of the 6-Phenyl-(2H)-pyridazin-3-one System Using a Suzuki Cross-Coupling Reaction. *Synthesis*. 2001; 06: 871-876

140 Estevez I. Pyridazines XVII: An Efficient Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction for the Synthesis of 5-Substituted 6-Phenyl-(2H)-pyridazin-3 ones. *Synthesis* 1999; 09: 1666-1670

141 Estevez I, Coelho A, Ravina E. Pyridazine Derivatives 32: Stille-Based Approaches in the Synthesis of 5-Substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. *Chem Pharm Bull* 2003; 51(4): 427-430

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

143 Kang Y J, Chung H A, Kweon D H, Cho S D, Kim S K, Yoon Y J. Functionalization of 4,5-Dihalopyridazin-6-ones Using 1-(1,1-Dibromo-2-oxopropyl) Derivatives. *J Heterocyclic Chem* 1998; 35: 595-600

144 Coelho A, Raviña E, Sotelo E. Pyridazines. Part 30: Palladium Catalysed Synthesis of 5-Substituted 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinones Assisted by a Retro-Ene Transformation. *Synlett*. 2002; 12: 2062–2064

145 Sotelo E, Ravina E, Estevez I. Pyridazine Derivatives. XIX: Functionalization Studies at the 5 position in the 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinone System. *J. Het. Chem.* 1999; 36: 985-990

146 R'kyek O, Maes B U W, Jonckers T H M, Lemière G L F, DOMMISSE R A. New enediyne derivatives: synthesis of symmetrically and unsymmetrically , disubstituted 4,5-dialkynyl-3(2H)-pyridazinones. *Tetrahedron* 2001; 57 (50): 10009-10016

147 Coelho A, Sotelo E, Ravina E. Pyridazine derivatives. Part 33: Sonogashira approaches in the synthesis of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. *Tetrahedron* 2003; 59(14): 2477–2484

148 Mhtrai E. Infrared spectroscopic studies on polarity and tautomerism of 3(2H)-pyridazinone derivatives. *Journal of Molecular Structure* 1997, 408/409: 467-472.

149 Yamada T, Shimamura H, Tsukamoto Y, Yamaguchi A, Ohki M. Pyridazinones 3. Synthesis, Antisecretory and antiulcer activities of cyanoguanidine derivatives. *J. Med. Chem.* 1983; 26: 1144-49

150 Mitsuji Y, Shigeko T, Makoto N. Studies on the Heterocyclic Compounds. XXI. A New Alkylation of Pyridazines with Nitromethane and Nitroethane. *Chem Pharm Bull* 1977; 25(8): 1856-1861

151 Katritzky A R, Waring A J. Application of Proton Resonance Spectroscopy to Structural Problems. Part XI. The Structure of Maleic Hydrazide, *J Chem Soc.* 1964; 1523-24

152 Moreau S, Coudert P, Rubat C, Albuisson E, Couquelet J. Synthesis of peripherally acting analgesic 3-aryl piperazinyl-5-benzyl-pyridazines. *Arzneimittelforschung* 1996; 46(8): 800-5

153 Noguchi H, Kitazumi K, Mori M, Shiba T. Binding and neuropharmacological profile of zaleplon, a novel nonbenzodiazepine sedative/hypnotic. *Eur J Pharmacol* 2002; 434(1-2): 21-28.

154 Yamada T, Nobuhara Y, Yamaguchi A, Ohki M. Pyridazinones. 1. Synthesis and antisecretory and antiulcer activities of thio amide derivatives. *J Med Chem* 1982; 25(8): 975-82

155 Deeb A, EL-Mariah F, Hosny M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 13: Synthesis and antimicrobial activity of some pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazines. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14(19): 5013-7

156 Nagawade R R, Khanna V V, Bhagwat S S, Shinde D B. Synthesis of new series of 1-Aryl-1,4-dihydro-4-oxo-6-methyl pyridazine-3-carboxylic acid as potential antibacterial agents. *Eur J Med Chem* 2005; 40(12): 1325-30.

157 Ujjinamatada R K, Paulman R L, Ptak R G, Hosmane R S. Nucleosides with self-complementary hydrogen-bonding motifs: synthesis and base-pairing studies of two nucleosides containing the imidazo[4,5-d]pyridazine ring system. *Bioorg Med Chem* 2006; 14(18): 6359-67

158 Matsuda T, Aoki T, Ohgiya T, Koshi T, Ohkuchi M, Shigyo H. Synthesis and bioactivities of novel pyridazine derivatives: inhibitors of interleukin-1 beta (IL-1beta) production. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11(17): 2369-72

159 Bongartz J P, Stokbroekx R, Van Der A A M, Luyckx M, Willems M, Ceusters M, Meerpoel L, Smets G, Jansen T, Wouters W, Bowden C, Valletta L, Herb M, Tominovich R, Tuman R. Synthesis and antiangiogenic activity of 6-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-3-amino pyridazine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12(4): 589-91 and Corrigendum: *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12(4) :1133-1134

160 Couderta P, Albuissou E, Boire J Y, Duroux E, Bastide P, Couquelet J. Synthesis of pyridazine acetic acid derivatives possessing aldose reductase inhibitory activity and antioxidant properties. *European Journal of Medicinal Chemistry* 1994; 29(6) : 471-477

161 Matsukado M, Tanikawa K, Shikada K, Sakoda R, et al. 5-(Benzylamino)-4-halo-3(2H)-pyridazinones, Their Preparation and Antiallergic Pharmaceuticals Containing Them. EP patent, EP 201,765, 1986.

162 Mutsuto M, Tanigawa K, Shikada K, Sakota R, et al. Preparation of Pyridazinone Derivatives and Their use as Antiallergics. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp* 61, 260,01886,260,018□(Cl. A61K31/50), 18 Nov 1986; *Appl* 85/102,059, 14 May 1985; 11 pp. C.A.,107, 77822e

163 Corsano S, Strappaghetti G, Scapicchi R, Scalise O, et al. Synthesis and Bronchospasmolytic Properties of Some Pyridazinone Derivatives. *Bioorganic&Med. Chem. Lett.* 1993; 3(12): 2713-2716.

164 Sumitomo Chemical Co. Ltd. 4-Sulfanilamido-3(2H)-pyridazinones. Belg. 649,968, Nov. Japan Appl. July 1 and 3, 1963; 26pp, C. A., 63, 11581f.

165 Shozo K, Akitada N, Takanobu, Kimie K, Genzo O, et al. The Mannich Reaction of Maleic Hydrazide and Related Compounds. Yakugaku Zasshi. 1966; 86(11): 1099-1104.

166 Kandi NG, Mohamed MI, Zaky HT, Mohamed MS, et al. A New Pyridazine Derivatives. Effects on a Biological System. Tinctoria. 1996; 93(3): 4049

167 Purohit DM, Shah VH, et al. Novel Method of Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 2-Aryl-6-hydroxy/chloro/hydrazino/carboxymethoxy-3(2H)-pyridazinones. Heterocycl. Commun. 1997; 3(3): 267-271.

168 Kaji K. 2-Phenyl-4,5-bis(dihalobenzylthio)-3-pyridazinones as Antitubercular Drugs. Japan 69 08,858 (Cl. 16E 463), 24 Apr 1969; Appl. 21 Oct 1966 2pp, C.A., 71, 30486w.

169 Zikan V, Semonsky M, et al. Compounds with Antineoplastic Action. XVIII. Some 4-Substituted 3-(p-methoxyphenyl)-6-pyridazinones. Collect. Czech. Chem. Commun. 1967; 32(6): 2374-2377

170 Marui S, Aso K, Yamaoka M, Ikeyama S, et al. Antitumor agents, Novel 3(2H)-pyridazinone Derivatives and Their Preparation. EP patent, EP 665,223, 1995.

171 Zikan V, Vosatka V, et al. Method of Preparing 5-Amino-6-(4-pentyloxyphenyl)-3(2H)-Pyridazinone as an Anthelmintic. Czech.CS

255,244 (Cl. C07DC237/22), 15 Nov 1988; Appl. 86/7, 56518 Oct 1986; C. A., 111, 97260f.

172 Satoda K, Takaya M, Maki T, et al. 2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinones. Japan 72 24, 030 (Cl.C07c, A61k), 03 Sep 1972; Appl. 70 32, 754, 16 Apr 1970; 5pp, C.A., 77, 164723f.

173 Takaya M, Sato M, Terashima K, Tanizawa H, et al. A New Nonsteroidal Analgesic-Anti-inflammatory Agent. Synthesis and Activity of 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone and Related Compounds. J. Med. Chem. 1979; 22(1): 53-58.

174 Takaya M, Sato M, et al. Studies on Pyridazinone Derivatives. XVI. Analgesic-Anti-inflammatory Activities of 3(2H)-Pyridazinone Derivatives. Yukagaku Zasshi. 1994; 114(2): 94-110.

175 Pinna GA, Sardu F, Curzu MM, Satita M, Peana A, Cignarella G, Barlocco D et al. Synthesis and Pharmacological Activity of 4-Karbamoyl-5-aryl-6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)ones. Il Farmaco. 1992; 47(4): 449-463

176 Rubat C, Coudert P, Couquelet J, Bastide P, Bastide J, et al. Synthesis and Analgesic Effect of N-Substituted 5-Arylidene-6-methyl-3(4H)-pyridazinones. Chem. Pharm. Bull. 1988; 36(4): 1558-1561.

177 Ökçelik B, Ünlü S, Banoglu E, Küpeli E, Yesilada E, Sahin M F. Investigations of new pyridazinone derivatives for the synthesis of potent analgesic and anti-inflammatory compounds with cyclooxygenase inhibitory activity. Arch Pharm (Weinheim) 2003; 336(9): 406-12

178 Sahin M F, Badiçoglu B, Gökçe M, Küpeli E, Yesilada E. Synthesis and analgesic and antiinflammatory activity of methyl 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-ylacetate derivatives. Arch Pharm (Weinheim) 2004; 337(8): 445-52

179 Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal Models of Nociception. Pharmacol. Rev. 2001; 53: 597

180 Floyd R. Animal Experiments in Pharmacological Analysis. USA: Thomas Publisher; 1971

181 Lineberry C. Laboratory Animals in Pain Research, Methods of Animal Experimentation 1st ed., Vol VI. USA: Academic Press; 1981

182 Siegmund E, Cadmus R, Lu G. A Method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957; 95: 729

183 Gyires K, Torma Z. The use of writhing test in mice for screening different types of analgesics. Arch. Int. Pharmacodyn. 1984; 267: 131-140

184 Thuiller G, Thuiller J.: Recherches récentes dans le domaine des analgésiques. Chim. Thér. 1970; 5(1): 79

185 Koster R, Anderson M, Beer EJ. Acetic Acid For Analgesic Screening. Fed. Proc. 1959; 18: 412

186 Coates WJ, McKillop A. One-Pot preparation of substituted 3(2H)-pyridazinones from ketones. Synthesis 1993; 3: 334-42.

## **9. ÖZGEÇMİŞ**

**Adı:** Türkân İlksen

**Soyadı:** DİKMEN

**Doğum Yeri ve Tarihi:** 1983 / Düzce

**Eğitimi :** Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2005)

Düzce Arsal Anadolu Lisesi (2001)

Namık Kemal İlkokulu (1994)

**Yabancı Dili:** İngilizce