

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

80895

**BAZI YENİ ARİLHEKZAHİDROPİRİMİDİN-2,4-DİON
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Meriç KÖKSAL

Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Farmasötik Kimya Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ünsal Çalış

80895

ANKARA

1999

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Bilim Uzmanlığı tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ünsal Çalış
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Cihat Şafak
(Hacettepe Üniversitesi)

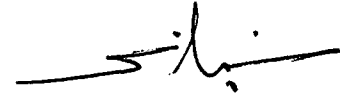
Üye : Prof. Dr. Sevim Dalkara
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Seyhan Ersan
(Gazi Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Fügen Özkanlı
(Hacettepe Üniversitesi)

ONAY :

Bu tez, Sağlık Bilimleri Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Nedim Sezgin İlgi
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bilim uzmanlığı tezimin hazırlanmasında bana yön veren ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ünsal Çalış'a,

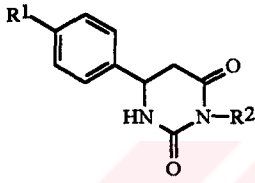
¹H-NMR ve kütle spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Mevlüt Ertan ve Sayın Doç. Dr. Hülya Akgün'e, IR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Yeşim Altaş'a,

Antikonvülsan çalışmalarda Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamızı sağlayan H. Ü. Tıp Fak. Fiziyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Orhan Duman'a,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Köksal, M., Bazı yeni arilhekzahidropirimidin-2,4-dion türevleri üzerinde çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1999. Bu çalışmada, hekzahidropirimidin-2,4-dion türevi 12 bileşiğin sentezi yapılarak antikonvülsan etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 6-arilhekzahidropirimidin-2,4-dionlar, β -amino asitlerin malonik asit ve amonyum asetat ile reaksiyonu sonucu oluşan üreido asitlerin asit ortamda siklizasyonu ile hazırlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri aşağıda tablo halinde verilmiştir.

				
Bileşik no	R ¹	R ²	E.d. (°C)	Verim (%)
1	H—	—H	219-20	41.74
2	Cl—	—H	251-53	51.00
3	H—	—CH ₂ CH ₂ —N ₂ O	151-53	12.93
4	H—	—CH ₂ CO— 	166-68	11.06
5	H—	—CH ₂ CO— 	157-58	44.79
6	H—	—CH ₂ CO— 	158-60	34.04
7	H—	—CH ₂ CO— 	193-95	8.69
8	Cl—	—CH ₂ CO— 	213-14	12.13
9	Cl—	—CH ₂ CO— 	138-40	51.22
10	Cl—	—CH ₂ CO— 	149-50	55.94
11	Cl—	—CH ₂ CO— 	218-20	35.14
12	Cl—	—CH ₂ CO— 	235-36	24.03

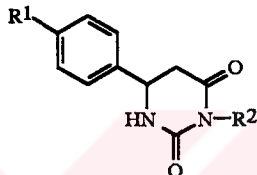
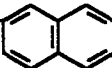
Bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromaografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi ve elementel analizleri ile kanıtlanmıştır. Bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerinin tayininde Maksimal Elektroşok Nöbet (MES) testi, subkütan Metrazol (scMet) testi ve nörolojik bozukluk için rotorod toksisite testi uygulanmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 6-(p-klorofenil)-3-arilalkilheksahidropirimidin-2,4-dion türevlerinin (Bileşik 8, 12) scMet. testine karşı koruyucu olduğu saptanırken, 6-fenil-3-arilalkilheksahidropirimidin-2,4-dion türevlerinin (Bileşik 3, 7) koruyucu olmadığı gözlenmiştir. Bileşiklerden sadece 6-fenil-3-(2-morfolinoetil)heksahidropirimidin-2,4-dionun (Bileşik 3) yarım saatte 300mg/kg dozda MES testine karşı aktif olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Heksahidropirimidin-2,4-dion, antikonvülsan, N-alkilasyon



ABSTRACT

Köksal, M., Studies on some new arylhexahydropyrimidine-2,4-dion derivatives, Hacettepe University Health Sciences Institute MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 1999. In this study, twelve compounds having hexahydropyrimidine-2,4-dion structure have been synthesized and screened for their anticonvulsant activities. 6-Arylhexahydropyrimidine-2,4-dion which was used as a starting material in the synthesis of compounds was prepared by the cyclization of üreido acids in acidic media that were gained by the reaction of β -amino acids, malonic acids and ammonium acetate. The structures, melting points and percentages of the yields of the compounds are given in the following table.

				
Compound no	R ¹	R ²	M.p. (°C)	Yield (%)
1	H—	—H	219-20	41.74
2	Cl—	—H	251-53	51.00
3	H—	—CH ₂ CH ₂ —N ₁ 	151-53	12.93
4	H—	—CH ₂ CO— 	166-68	11.06
5	H—	—CH ₂ CO— 	157-58	44.79
6	H—	—CH ₂ CO— 	158-60	34.04
7	H—	—CH ₂ CO— 	193-95	8.69
8	Cl—	—CH ₂ CO— 	213-14	12.13
9	Cl—	—CH ₂ CO— 	138-40	51.22
10	Cl—	—CH ₂ CO— 	149-50	55.94
11	Cl—	—CH ₂ CO— 	218-20	35.14
12	Cl—	—CH ₂ CO— 	235-36	24.03

The physical properties, R_f values on thin layer chromatography and UV absorption properties of the synthesized compounds have been determined. The structures of the compounds have been elucidated by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, mass spectra and elemental analyses. Anticonvulsant activities of compounds were determined by Maximal Electroshock Seizure (MES) test, subcutaneous Metrazol (scMet.) test and rotorod toxicity test for neurological deficits. According to activity studies, 6-(p-chlorophenyl)-3-arylalkylhexahydropyrimidine-2,4-dione derivatives (Compound 8-12) were found protective against scMet whereas 6-phenyl-3-arylalkylhexahydropyrimidine-2,4-dione derivatives (Compound 3-7) were not. 6-Phenyl-3-(2-morpholinoethyl)hexahydropyrimidine-2,4-dione (Compound 3) is the only one active against MES at 300 mg/kg dose at half an hour.

Keywords: Hexahydropyrimidine-2,4-dione, anticonvulsant, N-alkylation



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER ve KISALTMALAR	XIII
ŞEKİLLER	XIV
TABLolar	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KİMYASAL KISIM	4
2. 1. 1. β -Amino Asitler	4
2.1.2. β -Üreido Asitler	7
2. 1. 3. Hekzahidropirimidin-2,4-dionlar	8
2. 1. 3. 1. Sentez Yöntemleri	9
2. 1. 3. 2. Kimyasal Özellikler	14
2. 1. 3. 3. Spektral Özellikler	17
2. 1. 4. Hekzahidropirimidin-2,4-dion Halkasının N-Alkilasyon Yöntemleri	19

2. 2. FARMAKOLOJİK KISIM	22
2. 2. 1. Epilepsi	22
2. 2. 2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması	24
2. 2. 3. Antiepileptik İlaçlar	25
2. 2. 3. 1. Üreit Yapısı İçeren Antiepileptikler	25
2. 2. 3. 2. Nonspesifik Yapıya Sahip Antiepileptikler	26
2. 2. 4. Antiepileptik İlaç Geliştirmede Aktivite Tayin Yöntemleri	30
2. 2. 4. 1. Maksimal Elektroşok Nöbet (MES) Testi	31
2. 2. 4. 2. Subkütan Metrazol Nöbet eşik (scMet.) Testi	31
2. 2. 5. Antiepileptik İlaç Geliştirmede Antikonvülsan Tarama Programı	33
2. 2. 5. 1. Tarama I	34
2. 2. 5. 2. Tarama II	35
2. 2. 5. 3. Tarama III	35
3. TEORİK KISIM	36
3. 1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR	36
3. 2. SPEKTRAL ANALİZLER	39
3. 2. 1. UV Spektrumu	39
3. 2. 2. IR Spektrumu	40
3. 2. 3. ¹ H-NMR Spektrumu	41
3. 2. 4. ¹³ C-NMR Spektrumu	43

3. 2. 5. Kütle Spektrumu	44
3. 3. FARMAKOLOJİK ÇALIŞMALAR	45
4. DENEYSEL KISIM	47
4. 1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR	47
4. 1. 1. Materyal	47
4. 1. 2. Sentez Yöntemleri	47
4. 1. 2. 1. β -Aril- β -aminopropanoik asit	47
4. 1. 2. 2. β -Aril- β -üroidopropanoik asit	47
4. 1. 2. 3. 6-Arilhekzahidropirimidin-2,4-dion	48
4. 1. 2. 4. α -Bromo-2-asetilnaftalen ve α -bromo-4-süstitüeasetilbenzen	48
4. 1. 2. 5. 6-Aril-3-alkilhekzahidropirimidin-2,4-dion	48
4. 1. 3. Analitik Yöntemler	49
4. 1. 3. 1. Erime Derecesi Tayinleri	49
4. 1. 3. 2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	49
4. 1. 3. 3. Spektrometrik Kontroller	51
4. 1. 3. 4. Eleman Analizler	52
4. 2. ANTİKONVÜLSAN ETKİ ÇALIŞMALARI	52
4. 2. 1. Materyal	52
4. 2. 2. Yöntem	53
4. 2. 2. 1. Bileşiklerin Verilişi	53
4. 2. 2. 2. Elektroşok Uygulanması	53

4. 2. 2. 3. Metrazol (Pentilen Tetrazol) Verilişi	53
4. 2. 3. Deneyin Yapılışı	53
4. 2. 3. 1. Maksimal Elektroşok Nöbet (MES) Testi	53
4. 2. 3. 2. Subkütan Metrazol Nöbet Eşik (scMet.) Testi	53
4. 2. 3. 3. Minimal Nörolojik Bozukluk (Rotorod) Testi	53
5. BULGULAR	55
5. 1. KİMYASAL ÇALIşMALAR	55
5. 2. FARMAKOLOJİK ÇALIşMALAR	67
6. TARTIşMA VE SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİş	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

MES	Maksimal elektroşok nöbet testi
ScMet.	Subkütan metrazol nöbet eşik testi
ADD	Antiepileptic Drug Development (Antiepileptik İlaç Geliştirme)
NINCDS	National Institutue of Neurological and Communicative Disorders and Stroke



ŞEKİLLER

Şekil	<u>Sayfa</u>
2.1. Korneal elektrot	32
2.2. Tonik ekstensiyon	32
2.3. Subkütan Metrazol enjeksiyonu	32
2.4. Klonik kasılmalar	32
2.5. Antikonvülsan tarama programı	33
2.6. Tarama I’de her doz için izlenen yol	34
2.7. Rotorod toksisite testi	35
3.1. 6-Aril-3-alkilhekzahidropirimidin-2,4-dion yapısındaki bileşiklerin sentezi	37
3.2. Bileşik 6’nın metanolde alınan UV spektrumu	40
3.3. Bileşik 5’in potasyum bromürde alınan IR spektrumu	41
3.4. Bileşik 4’ün DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	42
3.5. Bileşik 10’un DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu	44
3.5. Bileşik 7’nin elektron iyonizasyon tekniği (EI) ile alınan kütle spektrumu	45

TABLÖLAR

Tablo	<u>Sayfa</u>
Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve yüzde verimleri	v
Melting points and percentage yields of the synthesized compounds	vii
1.1. Sentezi yapılan bileşikler	3
2.1. Üretilen yapıları içeren klasik antiepileptik ilaç grupları	26
5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvulsan aktivite çalışması sonuçları	67



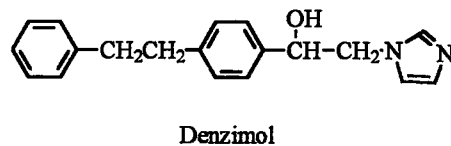
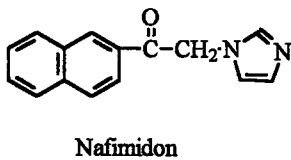
1.1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi tedavisinde semptomatik olarak kullanılan antiepileptikler, uzun süreli ve hatta bazı durumlarda ömür boyu kullanılması gereken ilaçlardır. Ancak uzun süreli kullanıma bağlı ciddi yan etkilerin olması ve piyasada bulunan ilaçlarla belirli tip nöbetlerin kontrol altına alınamaması nedeniyle daha etkin ve daha az toksik yeni ilaç geliştirilmesi günümüzde de güncelliğini korumaktadır (1, 2).

Tedavide değişik yapıda pek çok bileşik kullanılmasına rağmen antiepileptik ilaçların büyük çoğunluğu üreit yapısı içeren fenobarbital ve fenitoin yapısına benzer bileşiklerdir (2-4).

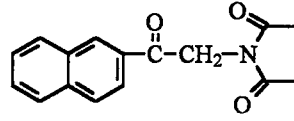


1980'den sonra antiepileptik olarak geliştirilen gruplardan biri de arilalkilimidazollerdir. Walker ve arkadaşları tarafından sentezi yapılan nafimidon (5) ile Nardi ve arkadaşlarının sentezini gerçekleştirdiği denzimol (6) bu grupta yer alan iki yeni antikonvülsan bileşiktir. Her iki bileşikte de yapıya lipofilik özellik kazandıran aril grubu ve ara zincir bulunmaktadır. Bu grup bileşikler üzerinde yapılan çalışmalarda aril grubu ve ara zincir üzerindeki değişikliklerin aktivite üzerine etkisi incelenmiştir (5-7).



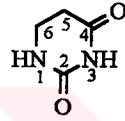
Anabilim dalımızda da nafimidon yapısındaki imidazol halkasına izoster olabilecek aromatik heterosiklik halkalar, aromatik olmayan siklik yapılar, nonsüstitüe ve süstitüe amin grupları ile üre ve siklik imit yapıları taşıyan bileşiklerin sentezi yapılmış ve bu bileşiklere antikonvülsan tarama testleri uygulanmıştır. Yapıda imidazol halkası yerine siklik bir imit olan süksinimit

girmesiyle elde edilen bileşiğin subkütan metrazol ile oluşturulan nöbetlerde 30 mg/kg dozda koruyucu olduğu gözlenmiştir (8).

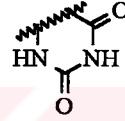


1-(2-Naftil)-2-(N-süksinimidil)-1-etanon

Son yıllarda, heksahidropirimidin-2,4-dion türevlerinde yüksek antikonvülsan aktivite gözlenmesi araştırmacıları yeni bir antikonvülsan gruba yönlendirmiştir (9-11). Heksahidropirimidin-2,4-dion yapısı incelendiğinde klasik antiepileptiklerde bulunan üreit yapısını taşıdığı görülmektedir.



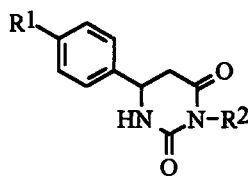
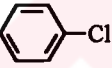
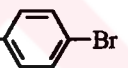
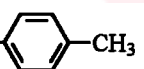
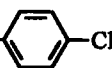
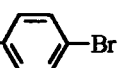
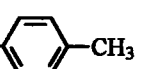
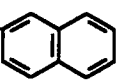
Heksahidropirimidin-2,4-dion



Üreit yapısı

Anabilim dalımızda yapılan çalışma ve literatür bilgileri göz önüne alınarak tez kapsamında 6-arilheksahidropirimidin-2,4-dion türevi bazı bileşikler sentez etmeyi ve antikonvülsan açıdan değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla, siklik imit yapısındaki 6-aril-3-alkilheksahidropirimidin-2,4-dion yapısı sabit tutularak bileşiklerin lipofilik özelliklerini ve kan-beyin engeli geçişlerini artırmak için üç numaralı konumdan alkil ve arilalkil sübstitüe türevlerini hazırladık.

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşikler.

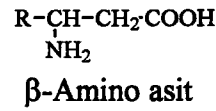
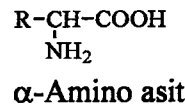
		
Bileşik no	R ¹	R ²
1	H—	—H
2	Cl—	—H
3	H—	—CH ₂ CH ₂ —N— 
4	H—	—CH ₂ CO— 
5	H—	—CH ₂ CO— 
6	H—	—CH ₂ CO— 
7	H—	—CH ₂ CO— 
8	Cl—	—CH ₂ CO— 
9	Cl—	—CH ₂ CO— 
10	Cl—	—CH ₂ CO— 
11	Cl—	—CH ₂ CO— 
12	Cl—	—CH ₂ CO— 

2. GENEL BİLGİLER

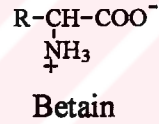
2.1. Kimyasal Kısım

2.1.1. β -Amino Asitler

Molekülünde hem amino, hem de karboksil grupları bulunan bileşiklere amino asit denir. Amino asitler, amino grubunun karboksil grubuna göre bulunduğu pozisyona bağlı olarak α -, β -, γ -,... amino asit şeklinde isimlendirilir (12, 13).

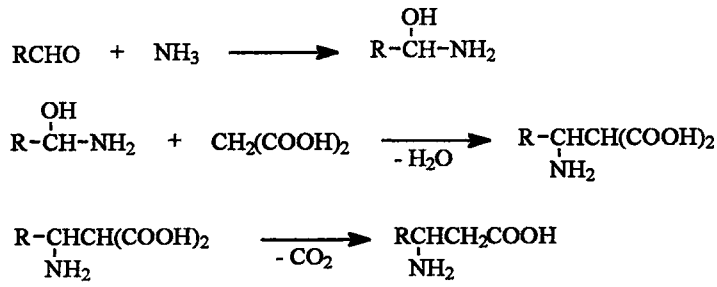


Amino asitler, molekül yapılarında hem bazik, hem de asidik gruplar içerdiğinden, amfoter bileşiklerdir. Bu sebeple hem asit, hem de bazlarla tuz oluştururlar. Nötr ortamda betain, yani iç tuzu halinde bulunurlar (12).



1926 yılında Rodionow, benzaldehit gibi bir aromatik aldehit ve malonik asitin amonyak varlığında alkollü ortamda reaksiyona sokulmasıyla sinamik asit ve β -amino asitlerin oluştuğunu göstermiştir (14-16). Rodionow'un bu reaksiyonu daha sonra β -amino asitlerin elde edilmesinde genel bir reaksiyon olarak benimsenmiştir (17).

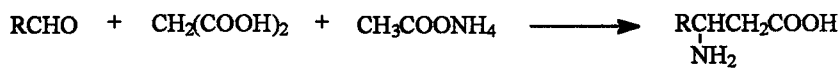
Reaksiyon mekanizmasının açıklanmasında iki görüş ortaya atılmıştır. İlk görüşe göre, reaksiyon üç kademedeyi gerçekleştirir. Amonyakın aldehide nükleofilik katımı birinci kademeyi, oluşan ara ürünün malonik asitle reaksiyonu ise ikinci kademeyi oluşturur. Son kademedeyi karbon dioksit çıkışıyla β -amino asidin elde edilmesi gerçekleştirir (15, 16).



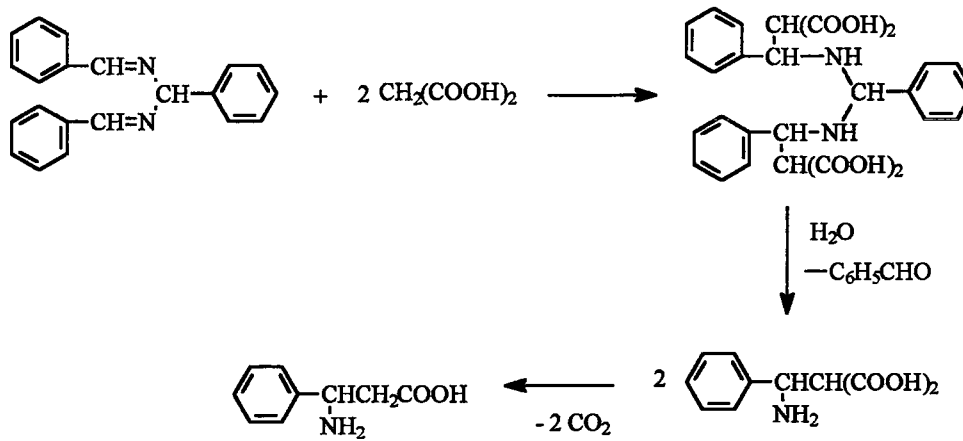
İkinci görüşe göre ise reaksiyon, iki kademededir. Birinci kademededir, aldehit ve malonik asit reaksiyona girerek sinamik asidi oluşturur; ikinci kademededir elde edilen sinamik aside amonyak katılmasıyla β -amino asit kazanılır (18).



Daha sonraki yıllarda β -amino asitlerin elde edilmesi üzerinde yapılan araştırmalarda Rodionow'un genel sentez yöntemi temel alınmış ve bu yöntem üzerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Johnson ve Livak, bu yöntemdeki amonyak yerine amonyum asetat, aldehit ve amonyak yerine hidrobenzamid kullanarak iki ayrı yöntem denemişlerdir (17). Amonyak yerine amonyum asetatın kullanıldığı yöntemde Rodionow'un genel sentez yöntemi aynen uygulanmış ve verimin bir miktar arttığı gözlenmiştir. Aynı reaksiyon şartlarında çözücü olarak alkol yerine absolu alkol veya izopropanol kullanıldığında ise verimin değişmediği belirlenmiştir.



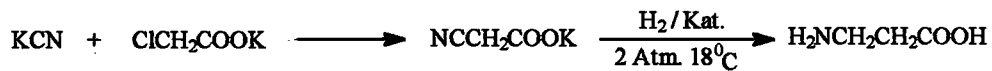
Hidrobenzamidin kullanıldığı yöntem, Rodionow'un genel yöntemiyle karşılaştırıldığında verimin yaklaşık iki kat arttığı gözlenmiştir (17).



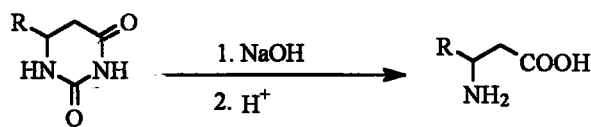
β -Amino asitlerin elde edilmesinde yapılan bir diğer değişiklik, malonik asit yerine malonik asit esterlerinin kullanılmasıdır. Malonik asit esteri olarak daha çok dietil esteri tercih edilirken, metil ve benzil esterleri de kullanılmıştır. Yöntem Rodionow'un senteziyle karşılaştırıldığında verimin daha düşük olduğu gözlenmiştir (17, 19).

Uygun doymamış asit esterlerinin amonyak ile reaksiyonu sonucu β -amino asitlerin elde edilmesi mümkün olup, bu tip reaksiyonlar basınç altında uzun sürede ve düşük verimle gerçekleşir (15).

Fritzson, potasyum siyanür ve kloroasetik asit potasyum tuzunun reaksiyonu ile oluşan potasyum 2-siyanoasetatın katalitik hidrojenasyonu sonucu β -amino asit yapısındaki β -alanini elde etmiştir (20).

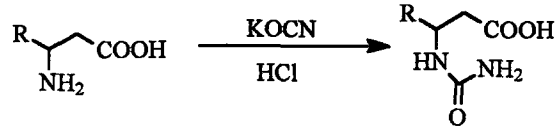


Hekzahidropirimidin-2,4-dionların sodyum hidroksit ile hidrolizini takiben kuvvetli bir asitle muamelesi sonucu yüksek verimle β -amino asitlerin kazanıldığı literatürde kayıtlıdır (21-23).

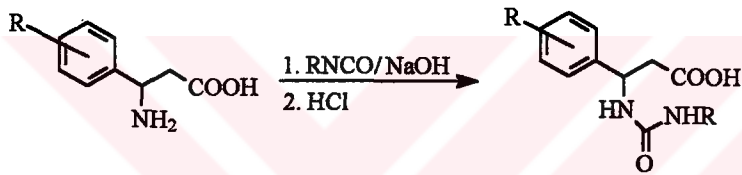


2.1.2. β -Üreido Asitler

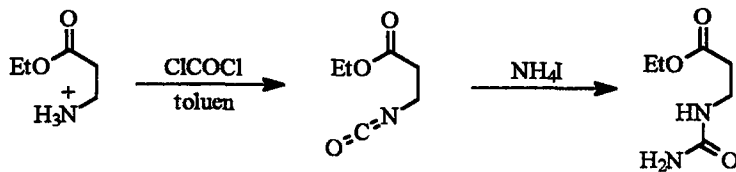
β -Üreidopropanoik asitler, genel olarak β -amino asitlerin potasyum siyanat ile reaksiyonu sonucu elde edilirler (20, 24-27).



Guillon ve arkadaşları, β -aril- β -(3N'-alkilüreido)propanoik asitleri, β -amino asitlerin sodyum hidroksit varlığında alkil izosiyanatlarla reaksiyonunu takiben hidroklorik asitle muamelesi sonucu sentez etmişlerdir (10).

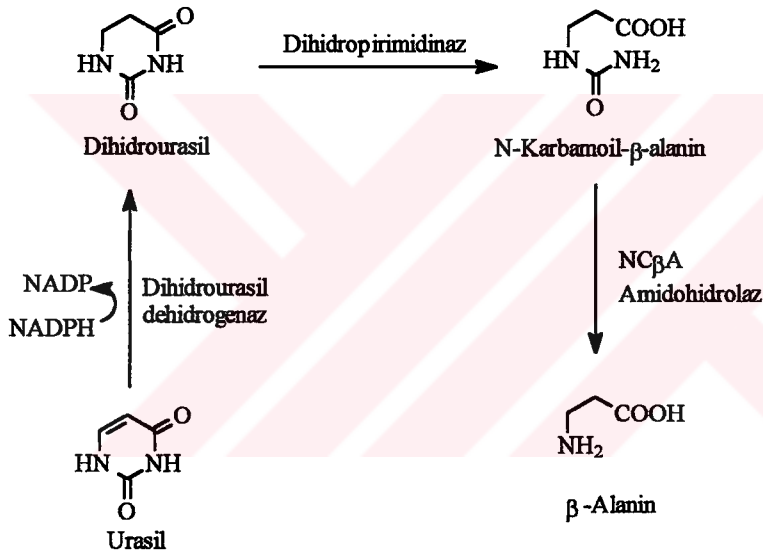


Griffey ve Poulter, heksahidropirimidin-2,4-dionların sentezinde kullandıkları üreido asidi, β -amino asit etil esterinin fosgenle reaksiyonu sonucu oluşan izosiyanatın amonyum iyodürle muamelesinden elde etmişlerdir (28).



2.1.3. Hekzahidropirimidin-2,4-dionlar

Dihidrourasiller olarak da adlandırılan hekzahidropirimidin-2,4-dionlar, organizmada bir RNA bazı olan urasilin redüksiyonu sonucu oluşurlar. Bu metabolizma yolağını, hidroliz sonucu önce N-karbamoil- β -alanin (NC β A), daha sonra da β -alanin oluşumu takip eder. Dihidropirimidin dehidrogenaz (DHPDaz), pirimidin katabolizmasının ilk basamağında urasilin hekzahidropirimidin-2,4-diona dönüşmesinde rol oynarken (29-34), dihidropirimidinaz (5,6-dihidropirimidin amidohidrolaz), hekzahidropirimidin-2,4-dionun N-karbamoil- β -alanine dönüşümünden sorumludur (35, 36). Bu katabolik zincir, redüktif yolak adını alır (37, 38).

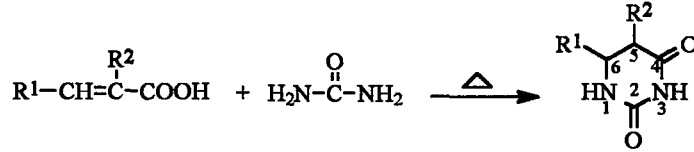


Bu redüktif yolak dışında farklı yolaklar, olduğu görüşü ortaya atılmış fakat bunlar içinde sadece oksidatif yolak kanıtlanmıştır (29).



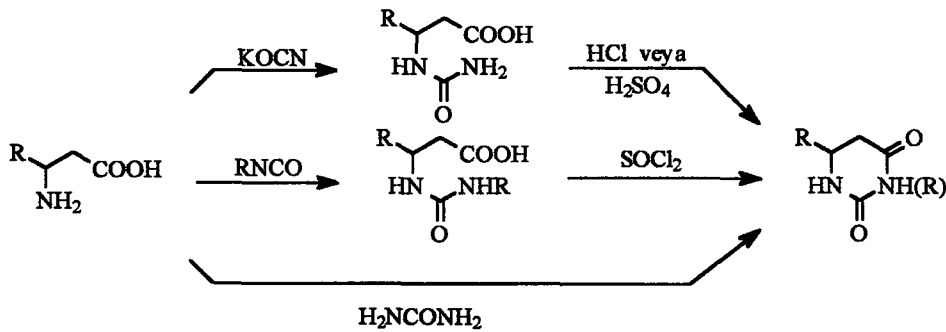
2.1.3.1. Sentez Yöntemleri

Hekzahidropirimidin-2,4-dionlar, ilk kez 1901 yılında Fischer tarafından uygun doymamış asitlerin üre ile reaksiyonundan kazanılmıştır (39).

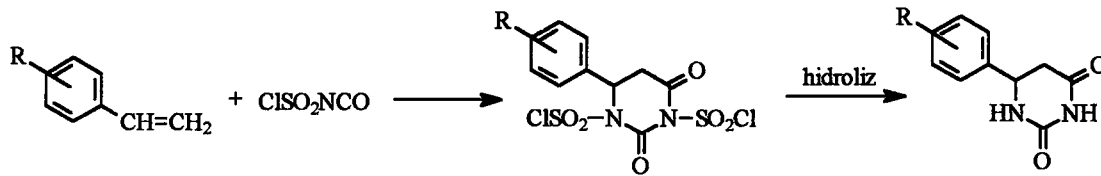


Nonsüstitüe heksahidro-pirimidin-2,4-dionların sentezinde doymamış asit olarak akrilik asit kullanılırken, 5- veya 6-alkil/aril süstitüe yapılar da sırasıyla uygun 2- veya 3-süstitüe akrilik asitlerin kullanılması söz konusudur. Reaksiyon verimi, süstitüentlerin elektron çekme veya verme özelliğine göre değişebilmektedir. Reaksiyonda N,N'-disüstitüe ürelerin kullanılmasıyla, 1,3-disüstitüehekzahidropirimidin-2,4-dionların hazırlanması mümkün olmuştur (40-44).

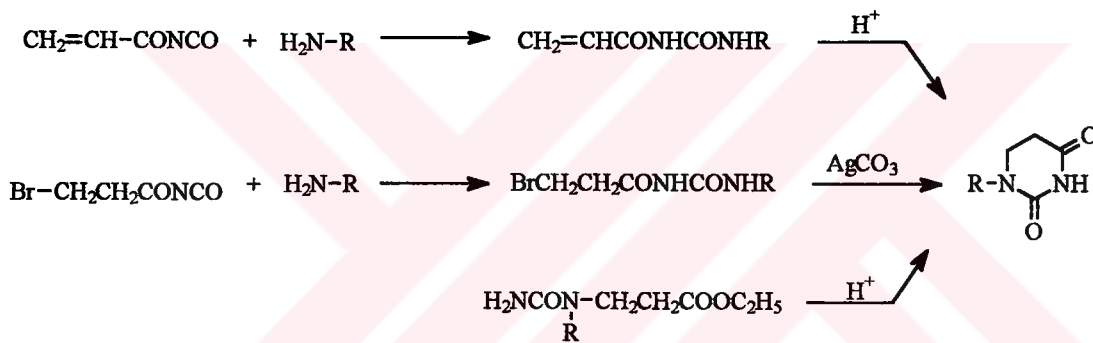
Hekzahidropirimidin-2,4-dionların sentezinde kullanılan bir başka yöntem, β -amino asitlerden hareketle uygulanmaktadır. Bu yöntemde, β -amino asitin potasyum siyanat (20, 27, 45, 46) veya alkil/ aril izosiyanatla (10) reaksiyonu sonucu kazanılan üreido asitlerin hidroklorik asit (11, 28, 47) veya sülfürik asit (48) gibi kuvvetli bir asitle ısıtılarak siklizasyonu ile heksahidropirimidin-2,4-dion elde edilebildiği gibi, üreido asitlerin tiyonil klorürle hazırlanan asit klorürleri üzerinden de siklizasyon gerçekleştirilebilir (10, 11). Literatürde β -amino asitlerin üre ile ısıtılması sonucu da heksahidropirimidin-2,4-dionların elde edildiği kayıtlıdır (43, 49).



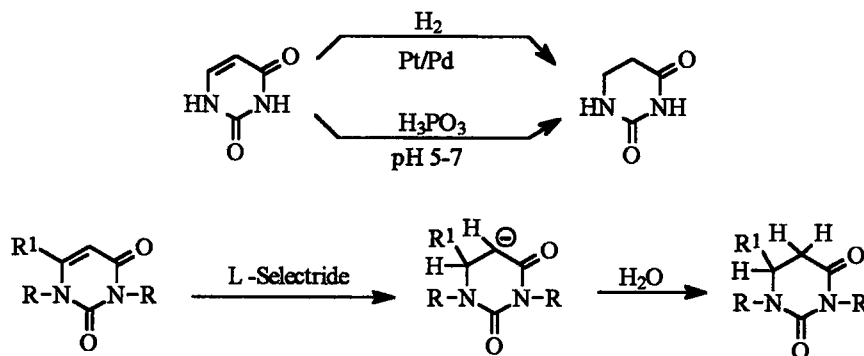
Hollywood ve arkadaşları ise 6-arylhekzahidropirimidin-2,4-dionları, kloro sülfonil izosiyanatın vinilbenzen türevleri ile reaksiyonu sonucu elde ettikleri ürünün hidrolizi ile hazırlamışlardır (50).



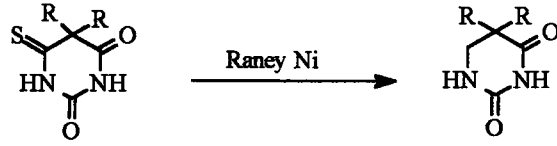
1-Süstitüehekzahidropirimidin-2,4-dionlar, akrilil veya β -bromopropiyonil izosiyanatın süstitüe aminlerle reaksiyonundan kazanılan ürünün, sırasıyla asit ortamda veya gümüş karbonat varlığında siklizasyonu ile elde edilebilir (51, 52). Uygun süstitüe üreido asit esterlerinin asit ortamda siklizasyonu da 1-süstitüe-hekzahidropirimidin-2,4-dionları verir (28).



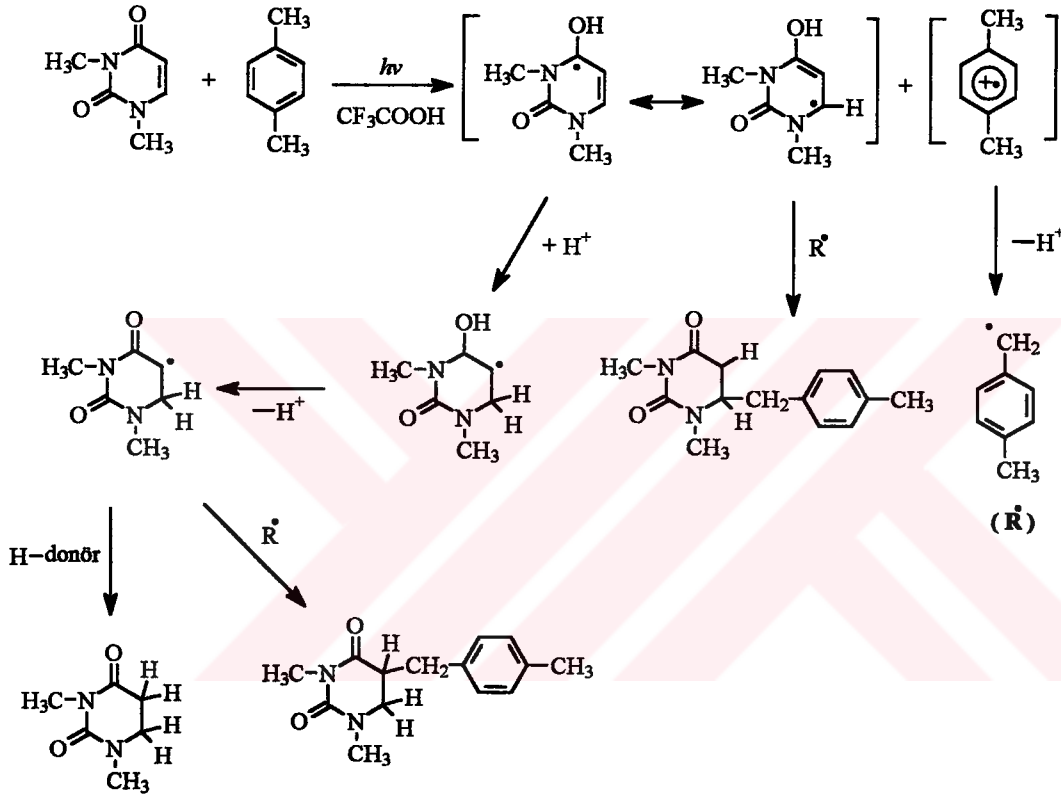
Hekzahidropirimidin-2,4-dionlar, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-dionların (urasil) beş ve altı numaralı karbon atomları arasındaki çift bağın redüklenmesi ile de sentez edilebilmektedir. Çift bağın redüksiyonu, katalitik (22, 53), lityum-tri-sec-butylborhidrürle (L-Selectride) (54) veya pH 5-7'de fosforik asit kullanarak da gerçekleştirilebilir (55).



sübstitüehekzahidropirimidin-2,4-dionların hazırlanması mümkündür (41).

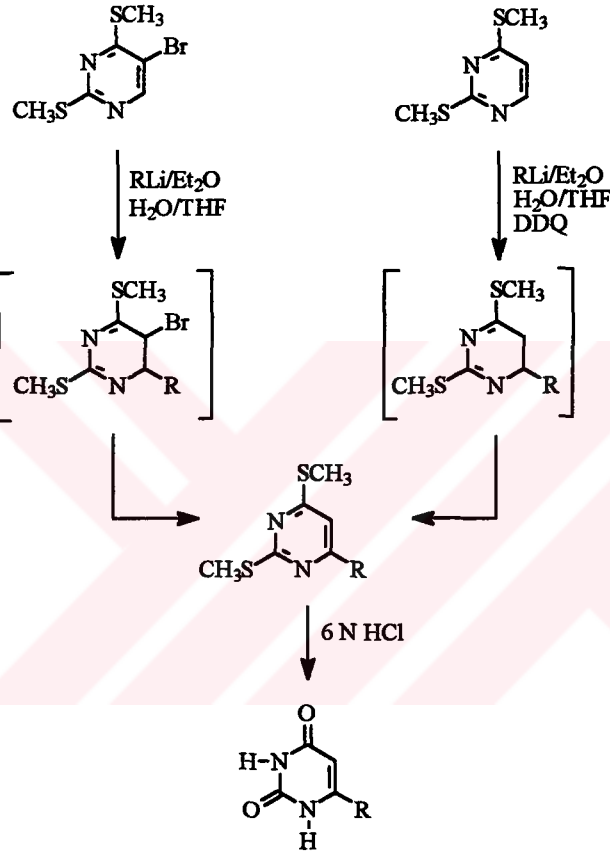


Ohkura ve Seki, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-dionların redüksiyonunu, aşırı trifluoro asetik asit varlığında, p-ksilen içerisinde UV ışını ($h\nu$) ile radikalik olarak denemişlerdir. Redüksiyon sonucunda hekzahidropirimidin-2,4-dion türevi ile birlikte 5 ve 6-(p-metilbenzil) sübstitüe türevini de sentezlemişlerdir (56, 57).

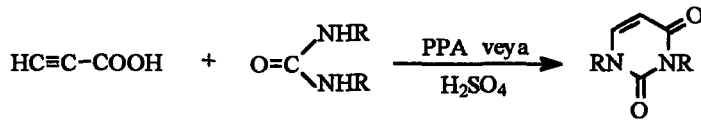


Hekzahidropirimidin-2,4-dionların kazanılmasında önemli bir yer tutan tetrahidropirimidin-2,4-dionların sentezi yaygın olarak altı değişik yöntemle yüksek verimle yapılabilmektedir:

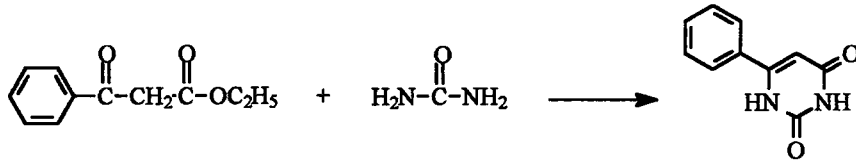
a) Pirimidinlerin aril veya alkil lityum bileşikleri ile reaksiyonu sonucunda oluşan dihidropirimidinlerin hidrolizi (58-60),



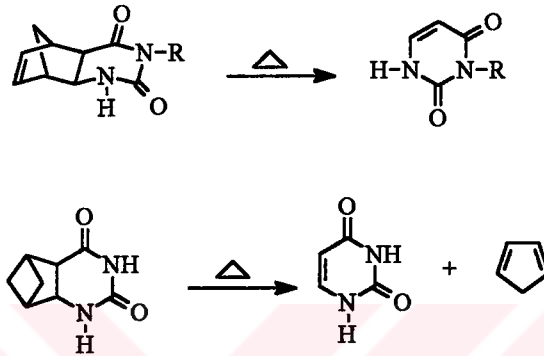
b) Propiyolik asidin polifosforik asit (PPA) veya sülfürik asit varlığında üre ile reaksiyonu (61),



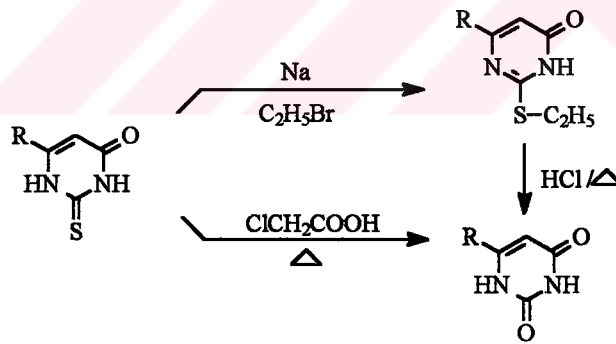
c) Etil benzoilasetatın üre ile reaksiyonu (62),



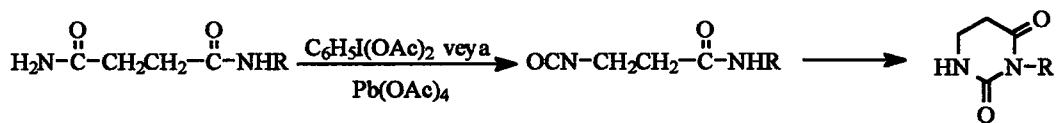
d) Trisiklik pirimidin-2,4-dionların dekompozisyonu (63, 64),



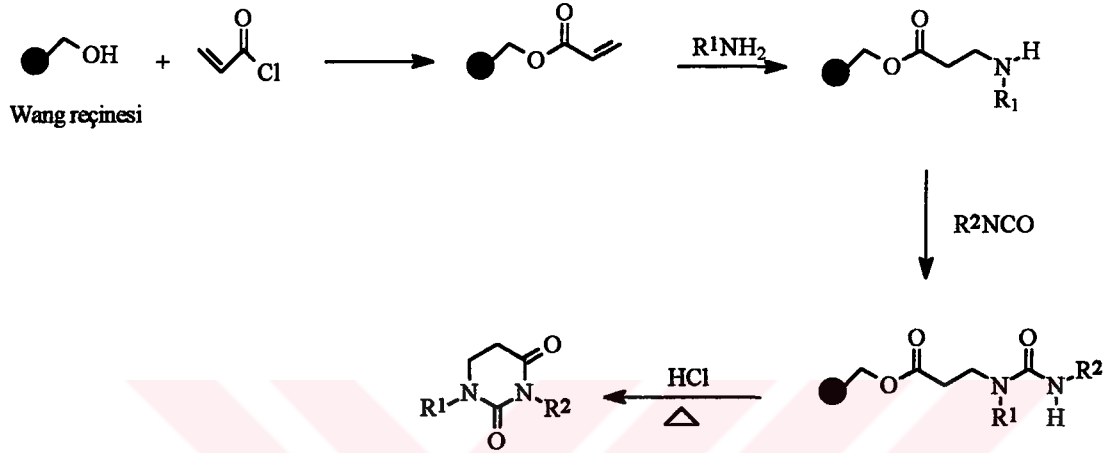
e) 6-Süstitüe 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyo-4-on bileşiklerinden kükürt atomunun uzaklaştırılması (65),



f) Nonsüstitüe veya N-monosüstitüebutandiamitlerin fenil iyodoasetat veya kurşun asetat ile oksidatif siklizasyonu (66).



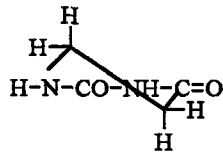
Son yıllarda heksahidropirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezi doğal kaynaklı Wang reçinesi kullanılarak katı faz tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Bu reçinenin akrilolil klorür ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünün önce primer aminlerle, daha sonra alkil izosiyanatlarla muamelesi sonucu β -ürido esterler kazanılır. Oluşan esterin hidroklorik asitle ısıtılması ile heksahidropirimidin-2,4-dion türevleri elde edilmektedir (67).



2.1.3.2. Kimyasal Özellikleri

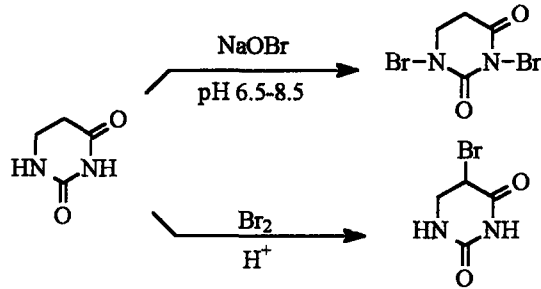
Hekzahidropirimidin-2,4-dionlar, uygun pH'larda 3 numaralı konumundan deprotonize olabilen zayıf asitlerdir. Siklik imit yapısındaki heksahidropirimidin-2,4-dionların üç numaralı konumdan süstitüsyonu sonucu oluşan türevler, süksinimit, glutarimit ve hidantoin gibi süstitüe imitlerle karşılaştırıldığında fotokimyasal olarak daha kararlı oldukları gözlenmiştir (47, 68).

Hekzahidropirimidin-2,4-dion bileşiklerinin konformasyonları X-ışınları analizleri sonucu aydınlatılmıştır. Halkanın NH-CO-NH-CO parçası doğrusal iken, C-5 ve C-6 atomları, zıt yönlerde bu düzlemin 0.42 ve 0.31 Å dışında bulunurlar. C-5 ve C-6 bağları arasındaki ($N^1-C^6-C^5-C^4$) dihedral açı $27^\circ 50'$ dır. Yapının bu konumlanması yarısandalye konformasyonu olarak isimlendirilir (69).

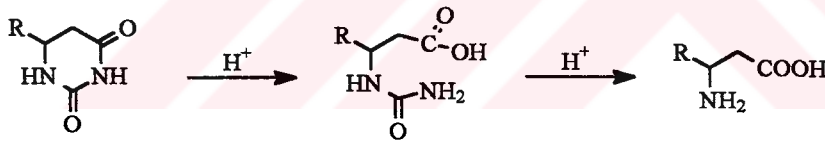


C-5 veya C-6' da sadece bir ekvatoryal sübstitüent içeren türevlerde açının yaklaşık 30-50° olmasıyla doğrusal yapı bozulmuştur (69-75).

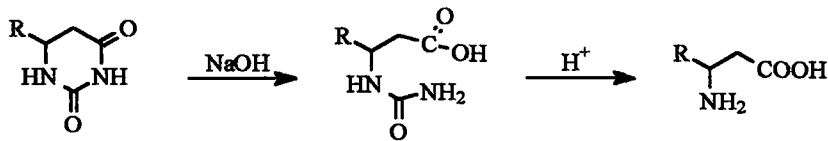
Hekzahidropirimidin-2,4-dionun pH 6.5-8.5 de sodyum hipobromit ile reaksiyonu sonucu 1,3-dibromohekzahidropirimidin-2,4-dion (23); glasiyel asetik asit içerisinde bromla reaksiyonu sonucu 5-bromohekzahidropirimidin-2,4-dion elde edilir (51).



Hekzahidropirimidin-2,4-dionlar, kuvvetli asitlerle uzun süre muamele edildiğinde, halka parçalanması sonucu üreido asit oluşumunu takiben β -amino asitlere kadar hidrolizlenirler (22, 48).

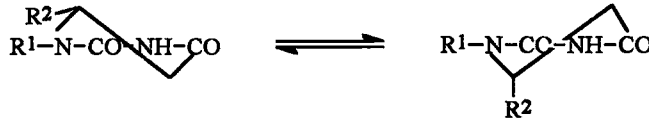


Hekzahidropirimidin-2,4-dionların sodyum hidroksitle hidrolizi sonucu üreido asitler elde edilir, baz hidrolizi takiben kuvvetli asitle muamele edildiğinde β -amino asitlere hidroliz olur (21, 23).



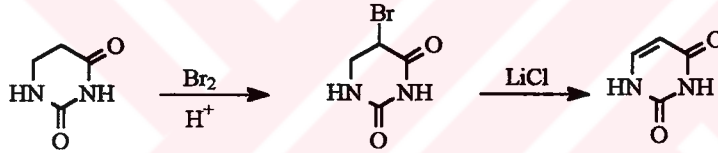
Hekzahidropirimidin-2,4-dionlarda altı numaralı karbondaki sübstitüentin aksiyal veya ekvatoryal konumlanmasına göre alkali hidroliz hızı değişir. Aksiyel sübstitüent varlığında hidroliz hızı yavaşlar. 1,6-Disübstitüe türevlerde hidroliz hızı düşüktür. Bunun nedeni hekzahidropirimidin-2,4-dion yapısında N-1 sübstitüentinin

varlığının, altı numaralı karbondaki sübstitüenti aksiyal konformasyona yönlendirmesidir. Konformasyondaki bu değişiklik, halka açılmasını önleyerek hidroliz hızını etkiler (47).

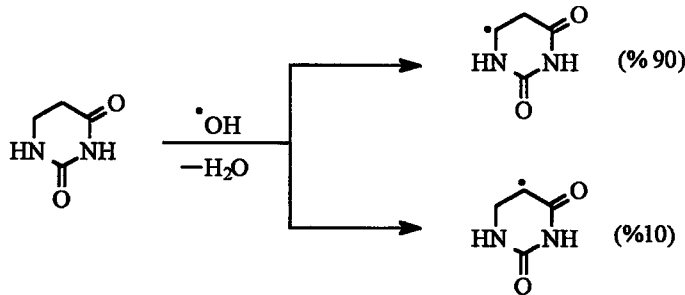


Hekzahidropirimidin-2,4-dionların *Pseudomonas putida*'dan kazanılan dihidropirimidinaz ile pH 7-10' da bakteriyel hidrolizleri de β -amino asitleri verir (76).

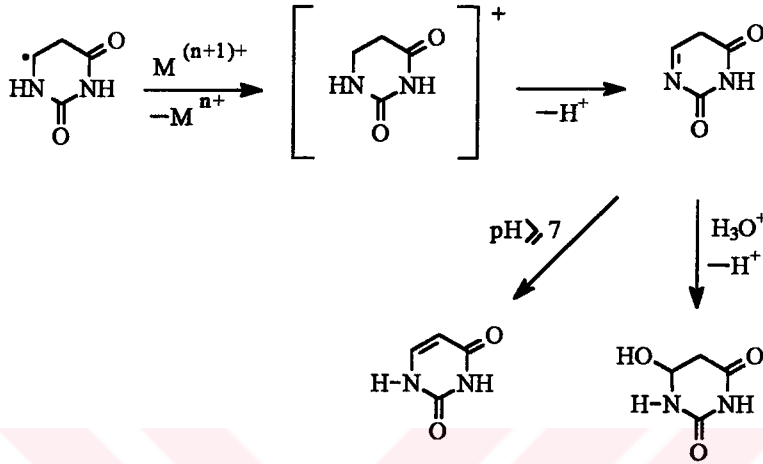
Hekzahidropirimidin-2,4-dionlardan urasillerin elde edilmesinde halkanın bromlanması sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Halkanın bromlanması, beşinci konumdan gerçekleşir ve lityum klorür ile hidrobromik asit çıkışı sonucu beş ve altı numaralı karbon atomları arasında çift bağ oluşur (39, 51).



Hekzahidropirimidin-2,4-dionlardan urasillerin elde edilmesinde kullanılan diğer yöntemler ise halkanın alloksan ile reaksiyonu, fotokimyasal ve enzimatik oksidasyonudur (53, 77). Ayrıca hekzahidropirimidin-2,4-dionlardan hareketle izourasiller üzerinden urasillerin kazanılması da mümkündür. İlk aşamada hekzahidropirimidin-2,4-dionların sulu ortamda radikalik reaksiyonu ile izourasillerin kazanılması söz konusudur. Bu reaksiyonda hidroksil radikali ile büyük ölçüde altı numaralı karbondan radikal oluşumu gerçekleşir (78, 79).



Altıncı konumda oluşan radikal, geçiş metal iyonlarıyla kolaylıkla oksitlenebilir. Oluşan katyon kararlı değildir ve N-1 protonunu kaybederek izourasile dönüşür. İzourasil alkali veya nötr ortamda urasile, asit ortamda 5,6-dihidro-6-hidroksiurasile dönüşebilir (79, 80).



2.1.3.3. Spektral Özellikleri

Hekzahidropirimidin-2,4-dion türevleri ürünlerin yapılarının kanıtlanmasında UV spektral analiz yönteminin açıklayıcı bilgi getirmemesi nedeniyle, literatürde bu grup bileşiklerle ilgili tartışma ve açıklamalar daha çok IR ve NMR verileri üzerinde yoğunlaşmıştır.

IR SPEKTRUMLARI

Hekzahidropirimidin-2,4-dion halkası yaklaşık 3200 cm^{-1} de görülen N-H, $3100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ de görülen aromatik C-H, 1720 ve 1660 cm^{-1} de görülen C=O gerilim pikleriyle karakterize edilmektedir (10, 81-89).

¹H-NMR SPEKTRUMLARI

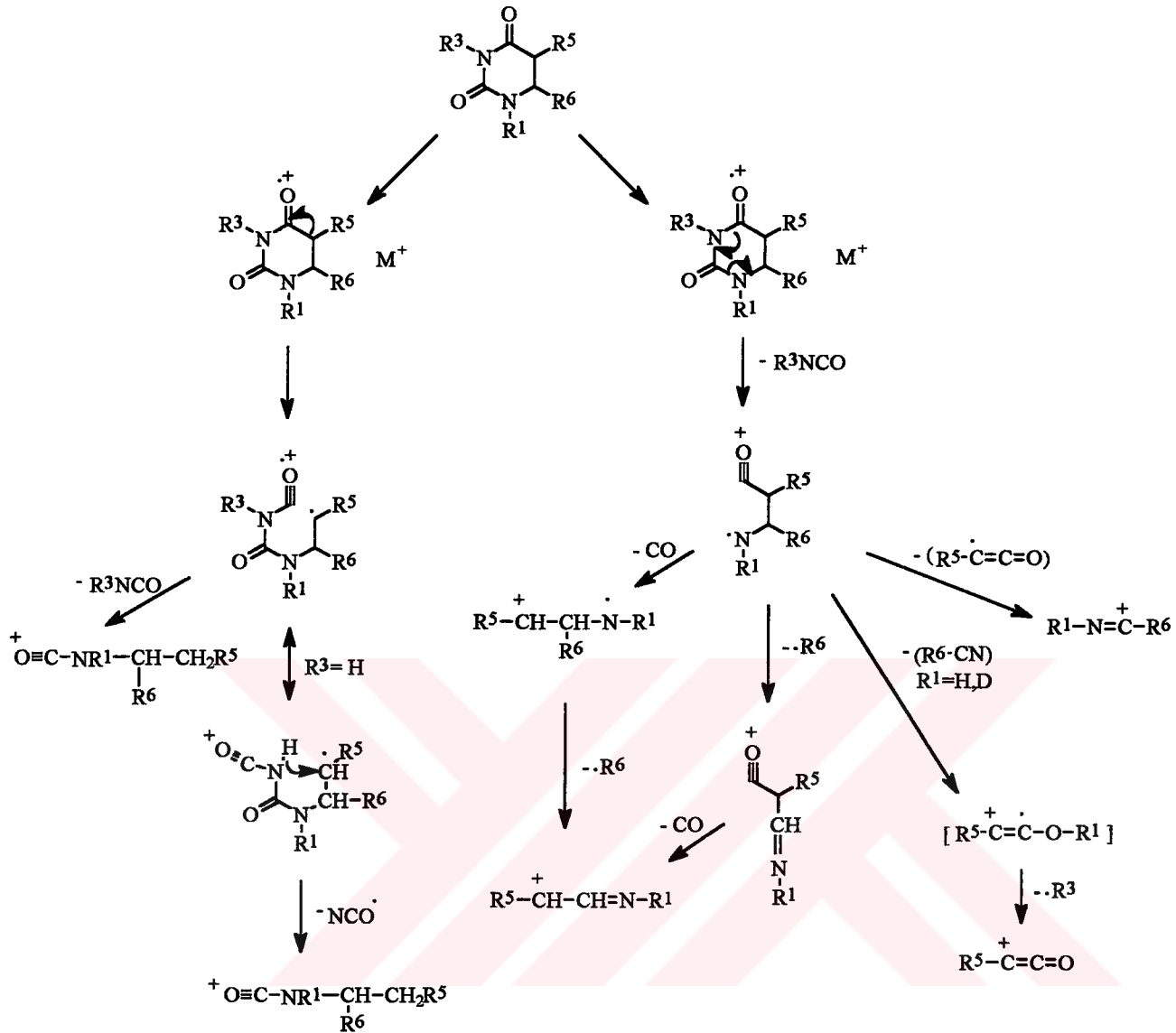
6-Aril-3-alkilhekzahidropirimidin-2,4-dion türevlerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda halka karakteristikleri olan N-H protonu 8.30 ppm de singlet olarak, H-5 protonu 3.77 ppm de multiplet, H-6 protonu 4.67 ppm de dublet dublet olarak gözlenmiştir (10, 63 , 69, 71-73, 90).

¹³C-NMR SPEKTRUMLARI

Hekzahidropirimidin-2,4-dion yapısındaki bileşiklerin DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumunda C-2 atomunun 154 ppm de, C-4 atomunun 173 ppm de, C-5 atomunun 42 ppm de ve C-6 atomunun 48 ppm de gözleendiği bildirilmiştir (44, 59, 63, 81, 91, 92).

KÜTLE SPEKTRUMLARI

Hekzahidropirimidin-2,4-dionların kütle spektrumları, tetrahidropirimidinlerin kütle spektrumlarından büyük farklılıklar göstermez. Moleküler iyon piki kuvvetlidir. Bileşiklerin spektrumlarında izosiyanik asit (HNCO; m/e 43) ayrılmasıyla oluşan metastabl pikler şiddetli olarak görülür; fakat M-43 pikleri genellikle gözlenemeyecek kadar küçüktür. Tetrahidropirimidin-2,4-dionlardan farklı olarak 5 ve 6 numaralı karbonlar arasındaki çift bağın doyurulması retro Diels-Alder mekanizmasını bloke eder ve izosiyanik asit kaybını zorlaştırır. Tüm bileşiklerin spektrumlarında moleküler iyondan karbonil (CO; m/e 28) çıkışıyla oluşan metastabl pikler gözlenirken, M-28 piki sadece 5-metilhekzahidropirimidin-2,4-dion bileşiğinin spektrumunda gözlenebilmiştir (93-95).

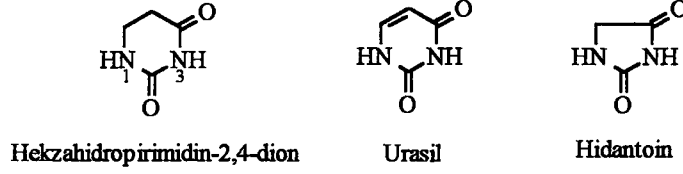


2.1.4. Hekzahidropirimidin-2,4-dion Halkasının N-Alkilasyon Yöntemleri

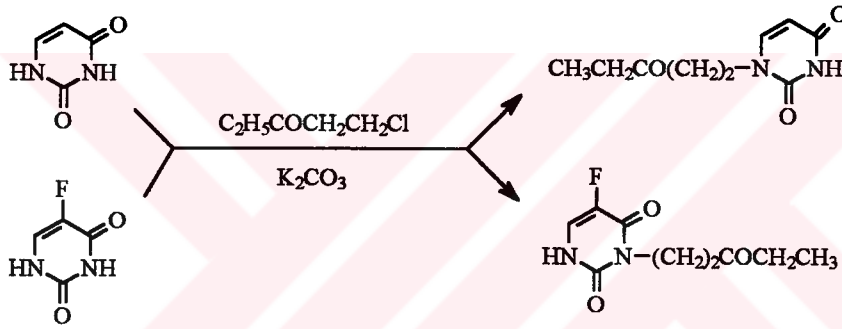
Hekzahidropirimidin-2,4-dion, urasilden farklı olarak beş ve altı numaralı karbonlar arasında çift bağ içermez. Literatürde her iki halka üzerinde yapılan N-alkilasyon yöntemleri benzerlik göstermektedir. Bu nedenle hekzahidropirimidin-2,4-dion ve urasilin N- alkilasyonu birlikte ele alınmıştır.

Hekzahidropirimidin-2,4-dion ve urasil yapısı hidantoine benzemekle beraber, N-alkilasyonları oldukça farklılık gösterir. Hidantoin yapısına 3 numaralı konumdan

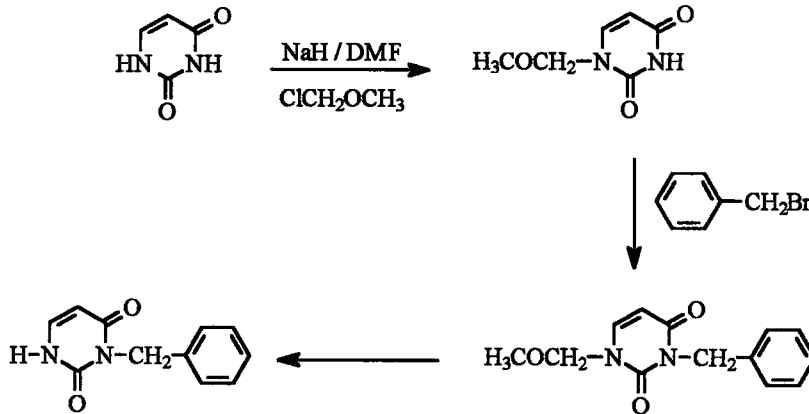
monosübstitüsyon yapmak için uygulanan koşullar heksahidropirimidin-2,4-dion veya urasil yapısına uygulandığında 1 ve 3 monosübstitüe türevler ile 1,3-disübstitüe türevler karışım halinde elde edilir (25, 96-98).



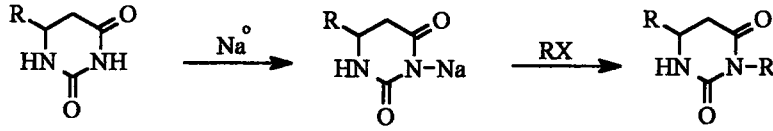
Yapılan araştırmalar heksahidropirimidin-2,4-dion ve urasilin N-alkilasyonlarındaki farklılıkların halkadaki diğer süstitüentlerden kaynaklandığını göstermiştir (62, 99). Örneğin, urasil, potasyum karbonat varlığında 1-kloro-3-pentanon ile N-alkilasyon sonucu 1 numaralı azottan alkilasyona uğrarken, aynı şartlar altında 5-florourasil 3 numaralı azottan alkilasyona uğrar (100, 101).



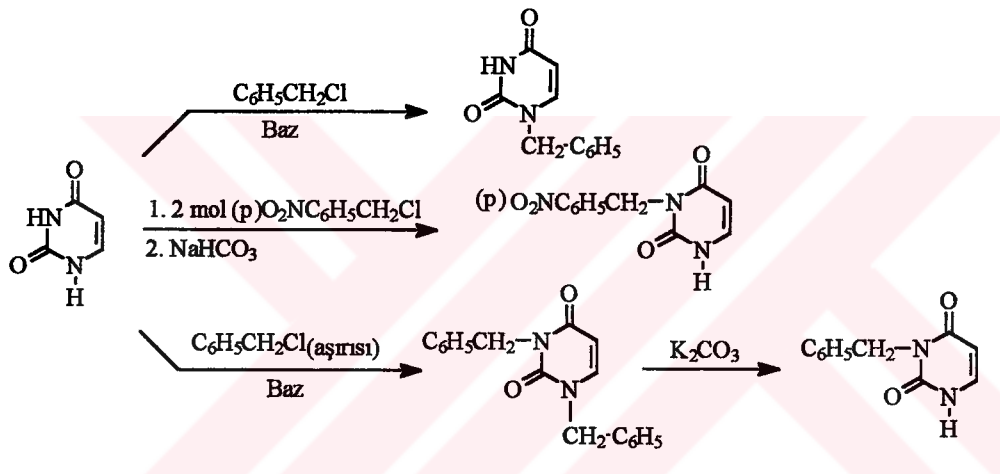
Urasilin 3 numaralı azottan süstitüsyonunda verimi arttırabilmek için 1 numaralı azotun kapatılması uygulanan bir yöntemdir. Bu amaçla bir çok yöntem denenmesine rağmen (54, 99, 102, 103), Kimura ve arkadaşları, urasilin 1 numaralı azotunu metil klorometileter ile kapatarak 3-benzil türevini % 90 verimle elde etmişlerdir (90).



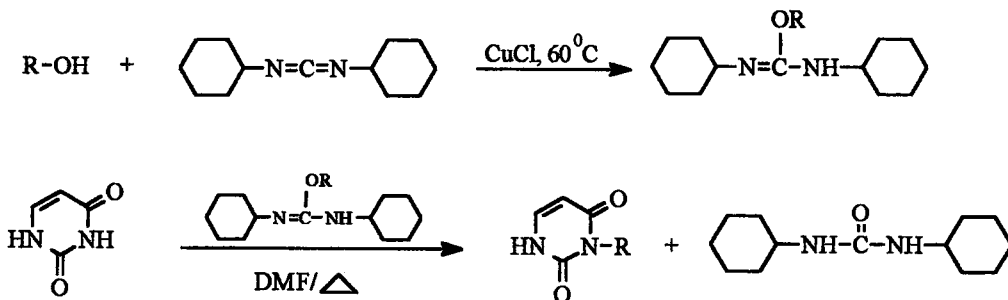
Evans ve Johnson, heksahidropirimidin-2,4-dion türevleri üzerinde yaptıkları alkilasyon çalışmalarında halkayı önce metalik sodyumla reaksiyona sokarak 3 numaralı azottan sodyum tuzunu oluşturmuşlar, daha sonra alkil halojenürlerle 3-alkil sübtitüe türevlerini elde etmişlerdir (25).



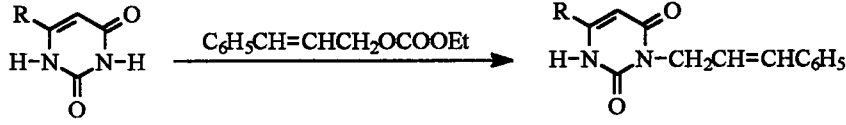
Cruickshank ve arkadaşları, urasilin alkilasyonunda kullandıkları benzil klorürün molerini değiştirerek farklı sübtitüe türevlerin elde edilebileceğini belirtmişlerdir (104).



Hekzahidropirimidin-2,4-dionların N-alkilasyon yöntemlerinde klasik olarak alkil halojenürler kullanılmasına rağmen, Inoue ve arkadaşları urasil ve benzeri bileşiklerle O-alkilzoüreleri reaksiyona sokarak nötr ortamda 3 numaralı azottan alkilasyonlarını sağlamışlardır (95). Bu reaksiyonda kullanılan O-alkilüreler, uygun alkollerin bakır(I)klorür varlığında disikloheksilkarbodiimit ile ısıtılmasıyla elde edilmiştir (105).



Bir diğ er çalışmada 6-sübstitüe urasillerin 3 numaralı azottan alkilasyonu için sinnamil etil karbonatlar kullanılmıştır (106).



2.2. Farmakolojik Kısım

2.2.1. Epilepsi

Epilepsi, beyin fonksiyonlarının kısa süreli paroksimal rahatsızlığı olarak tanımlanır. Santral sinir sisteminde bir grup nöronun ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu pozitif (olmayan bir fonksiyonun ortaya çıkması) veya negatif (var olan bir fonksiyonun yok olması) belirtilerle ortaya çıkan nöbetler halinde gözlenir. Semptomlar beyinde elektriksel aktivitenin bozulmasıyla ortaya çıkar. Hastalık, temel olarak bilinç kaybı gerçekleşebilen tonik, tonik-klonik, absens ve miyoklonik nöbetler gibi düzensiz motor aktivitesiyle kendini gösterir. Beynin belli bir odağında oluşan ani uyarı, vücudun buna karşı cevabı ile aynı noktada bloke edilir ve böylece beynin küçük bir bölümü fonksiyon dışı kalır. Bu odak daha büyük bir sahayı kapsadığında, cevap bilinç ve hafıza kaybıyla kendini gösterir. Daha sonra bu kayıp periferiye yayılarak kendini büyük kramplar şeklinde gösteren konvülsiyonlara sebep olur. Epilepsi nöbetlerinde, tonik ve klonik olmak üzere iki tip konvülsiyon görülür. Tonik konv lsiyonda, fleks r ve ekstensör kaslar aynı anda kasılır. Klonik konv lsiyonda ise antagonist kaslardan biri kasılırken diğeri gevşer (3, 107-111).

Farklı epilepsi tipleri, nöbetlerin fiziksel karakteristlikleri veya elektroensefalografik parametreler gibi çeşitli kriterler kullanılarak sınıflandırılır. Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği'nin Sınıflandırma ve Terminoloji komisyonu nöbetleri dört temel grupta toplamıştır. Basitleştirilmiş ve genel olarak kullanılan sınıflandırma řu şekildedir (109, 112);

1. Parsiyal (Fokal) Nöbetler
 - a. Kortikal fokal
 - b. Temporal lobe epilepsisi
 - c. Sekonder jeneralize
2. Bilateral Simetrik Nöbetler (Jeneralize nöbetler)
 - a. Petit mal epilepsi (absens)
 - b. Grand mal epilepsi (tonik-klonik nöbetler)
 - c. Miyoklonik nöbetler
 - d. *Lennox-Gastaut* sendromu, miyoklonik epilepsi, atonik epilepsi
3. Unilateral Nöbetler
4. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

Etiyolojilerine göre epileptik nöbetler;

1. İdiyopatik: Bir hastalığın sonucu değildir. Bu tip nöbetlerin çoğu çocukluk ve büyüme çağı arasında başlar.
2. Semptomatik: Fizyolojik bir anormalliğin sonucudur.

En sık görülen epilepsi nöbetleri şöyle tanımlanabilir;

Parsiyal (Fokal) Nöbetler: Parsiyal nöbetlerde başlangıç sinir deşarjı, sınırları belirgin bir kortikal alandan çıkar. Elektroensefalografik nöbet izleri, beyindeki bu bölge ile sınırlıdır. Fokal motor nöbetler, çoğunlukla el, ayak veya yüzün bir kısmından başlar (3).

Neokortikal fokal nöbetler ise beyin yarı küresindeki sınırlı alandan patolojik deşarjın olduğu nöbetlerdir. En çok bilinen formu *Jacksonian* epilepsisidir. Bir kas grubundan başlayıp sistemik olarak komşu kaslara yayılan tek taraflı kronik hareketlerle kendini gösterir. Epileptik aktivite motor kortekse yayılabilir ve vücut geneline yayılan nöbetlerle sonuçlanabilir (111).

Petit mal epilepsi: Bu tip epilepsi, yaşa bağlıdır ve daha çok minör miyoklonik kasılmalarla beraber kısa süreli bilinç kaybıyla kendini gösterir.

Çocuklarda absens nöbetler günde birkaç kere kısa bilinç kayıplarıyla birkaç saniye süreyle meydana gelir. Bu nöbetler, başın geriye düşmesi, göz kürelerinin ileri hareketi gibi otonomik ve motor semptomlarla birlikte görülür. Bu tip epilepsili çocuklarda nöbet sonrasında hissizlik, yüz ifadesinde kayıp, hareketlerde koordinasyon bozuklukları ve bitkinlik görülür (111).

Grand mal epilepsi: Grand mal epilepsi nöbetleri birkaç faza bölünebilir. İlk belirtiler, çeşitli aralıklarla genellikle nöbetten önce gelir. Nöbet öncesi baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, artan fiziksel aktivite veya nadiren sinirlilik gözlenebilir. Tonik nöbet fazı bir çığlıkla başlar, sonra bilinç kaybıyla beraber hasta kendini kaybeder. Bu sırada hasta hareketlerini kontrol edemez ve çene kitlenir. Bir süre sonra nöbet kronik faza döner. Kontrol tamamen kaybolur ve sıklıkla hastanın ağzından köpük gelir. Sifinkter kaslarının boşalmasıyla idrar tutamama veya defekasyon meydana gelir. Daha sonra solunum derinleşir, solgunluk, miyozisle beraber REM şeklinde kısa ya da uzun uyku hali gözlenir; hasta uyandığında, sersemlik, baş ve kas ağrıları görülür (111).

Atonik nöbetler, ani postural iskelet kas tonusunun kaybıyla kendini gösterir. Hasta vücut postür kontrolünü kaybederek ayakta ise yığılır veya oturuyorsa gövde ve baş ileri düşer.

Doğum hasarı, metabolik hastalıklar ve gelişme eksikliği bebeklerde meydana gelen epilepsinin genel sebepleridir. Çarpma, travma, tümörler ve diğer beyin rahatsızlıkları ise yetişkinlikte başlayan epilepsinin en bilinen nedenleridir. (111).

2.2.2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması

Antiepileptik ilaçların etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, genellikle sinapslardaki iletimi engellemek suretiyle yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaktan yayılmasını bloke ederek nöbet oluşumunu engelledikleri sanılmaktadır. Antiepileptik ilaçların bu nöronal etkinliklerini, eksitasyon eşiğini yükselterek, refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu potansiyalize ederek yaptıkları düşünülmektedir (109, 113). Bunun dışında son yıllarda antiepileptik etkiyi açıklamak amacıyla birçok mekanizma ortaya atılmıştır.

Bu modeller dikkate alındığında, antiepileptik ilaçlar etki mekanizmalarına göre kabaca üç grup altında sınıflandırılabilir (107, 113):

- a. Uyarıyı azaltan ilaçlar: Bu grup ilaçların etki mekanizması, uyarılan amino asit-reseptör sistemlerinin blokajı ve uyarılmış glutamat ve aspartat gibi epileptik nöbet sırasında aşırı aktif olan amino asitlerin salınımının inhibisyonu ile açıklanır.
- b. İnhibisyonu arttıran ilaçlar: Bu grup ilaçlar, ya GABA reseptör-klorür kanal kompleksini indükleyerek ya da sinaptik aralıkta GABA' nın bulunma olasılığını arttırarak etki gösterirler. GABA'nın sinaptik aralıkta bulunmasının arttırılması, bu mediyatörün salıverilmesinin sağlanması veya katabolizma ve/veya geri emiliminin inhibe edilmesiyle sağlanır.
- c. Hücre uyarılabilirliğini değiştiren ilaçlar: Bu grup ilaçlar, antikonvülsan etkilerini sodyum ve potasyum kanallarının votaj aktivitesini direkt veya indirekt değiştirerek gösterirler.

2.2.3. Antiepileptik İlaçlar

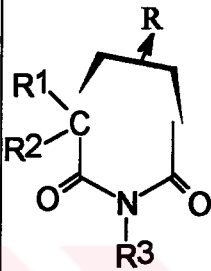
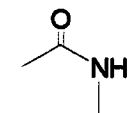
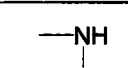
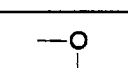
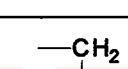
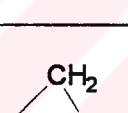
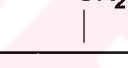
Antiepileptik ilaçlar, santral sinir sistemini seçici olarak deprese ederek epileptik nöbetlerin önlenmesinde kullanılırlar. Epilepsinin semptomatik tedavisi amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçlar, motor uyarılabilirliği etkilemeden nöbet şuur eşiğini artırmalıdır (108, 109, 112). Klasik kaynaklarda da belirtildiği gibi, antiepileptik ilaçları üreit yapısı içerenler ve nonspesifik yapıya sahip antiepileptikler olarak kabaca iki grupta toplanabilirler.

2.2.3.1. Üreit Yapısı İçeren Antiepileptikler

Klasik antiepileptikler olarak da bilinen bu gruptan pekçok bileşik 1858'den günümüze antikonvülsan olarak piyasada bulunmaktadır. Son yıllara kadar geliştirilen antiepileptik ilaçların büyük çoğunluğu üreit yapısı içeren, fenobarbital veya fenitoin yapısına benzetilerek hazırlanmış bileşiklerdir. Üreit yapısı içeren bu

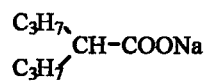
klasik antiepileptik ilaçları Tablo 2.1.'de verildiği gibi sınıflamak mümkündür (2-4, 107).

Tablo 2.1. Üreit yapısı içeren klasik antiepileptik ilaç grupları.

Üreit Yapısı	Bileşikler	R
	Barbitüratlar	
	Hidantoinler	
	Oksazolidindionlar	
	Süksinimitler	
	Glutarimitler	
	Açilüreler	

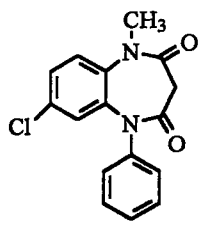
2.2.3.2. Nonspesifik Yapıya Sahip Olan Antiepileptikler

Üreit yapısı içermeyen antiepileptik ilaçların öncülerinden biri dipropil asetik asit yapısında olan sodyum valproattır. 1881'de Burton tarafından sentez edilen valproik asitin antiepileptik etkisi Meunier ve arkadaşları tarafından 1963 yılında tesadüfen bulunmuştur (2). Valproik asit kimyasal yapısı bakımından inhibitör bir nöromediatör olan GABA'ya benzemektedir ve çeşitli şekillerde GABA düzeyini arttırdığı saptanmıştır.

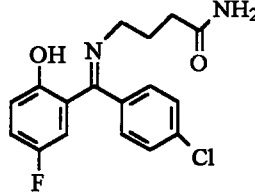


Sodyum Valproat

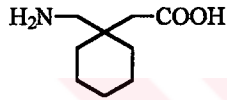
Antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarıyla ilgili yeni mekanistik yaklaşımlar ve klasik antikonvülsan yapıdan çok farklı kimyasal yapıya sahip moleküllerin aktif bulunması, yeni antikonvülsan ilaç gruplarının araştırılmasına neden olmuştur. Bu yeni geliştirilmiş ilaç gruplarına aşağıda formülleri verilen belli başlı örnekleri sayılabilir (1, 5-7, 107).



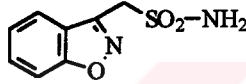
Felbamat



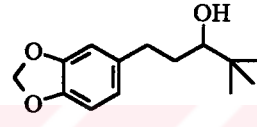
Progabit



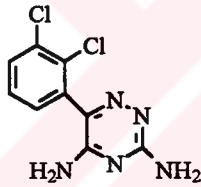
Gabapentin



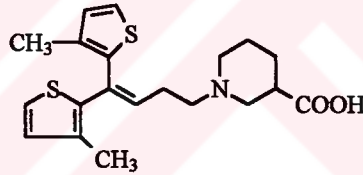
Zonisamit



Stiripentol



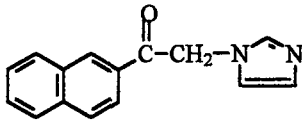
Lamotrigin



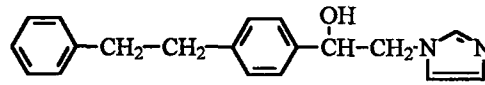
Tiagabin

Felbamat, Wallace ve Schering Plough firmaları tarafından geliştirilmiştir. Bileşiğin antikonvülsan özellikleri meprobamatın kimyasal modifikasyonu sırasında fark edilmiştir (114). Gabapentin, Parke-Davis araştırma grubu tarafından geliştirilmiştir. GABA reseptörleriyle etkileşmeden kolayca kan-beyin engelini geçebilen ve santral sinir sistemine GABA antagonisti olarak etki edebilen bir bileşiktir (115, 116, 117). Progabit, kan-beyin engelini kolayca geçebilen metabolitleri GABA_A reseptör agonist aktivitesini arttıran bir GABA analogudur (114). Zonisamit, Japonya'da Dainippon firması tarafından geliştirilmiş, klinik incelemeleri Dainippon ve Warner-Lambert/ Parke-Davis işbirliğiyle incelenmiş, fenitoine benzer antikonvülsan aktivite profiline sahip bir bileşiktir. Tonik, tonik-klonik ve atipik

absens nöbetleri de dahil olmak üzere bütün nöbetlerde etkilidir (114, 118). Stiripentol, etilen alkol gruplarının türevlendirilmesiyle elde edilmiş bir antiepileptik ilaçtır. Etki mekanizması bilinmemekle beraber GABA konsantrasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (114, 119). Lamotrigin, Burroughs Wellcome firmasının folat metabolizmasını zayıflatacak yeni bir ajanın araştırılması sırasında bulunduğu bir ilaçtır. Eksitator sinir terminallerinden glutamat gibi amino asitlerin salınımını inhibe eder. Fenitoine benzer antikonvülsan profile sahiptir (120, 121). Tiagabin, Novo Nordisk ve Abbott firmalarının beraber geliştirdikleri bir ilaçtır. Nipatonik asit türevleri grubuna girer ve bu türevler nöronal ve glial GABA geri emilimini inhibe ederek etki gösterirler (122).

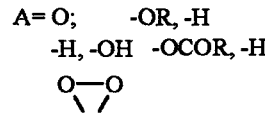
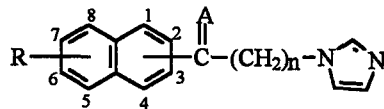


Nafimidon



Denzimol

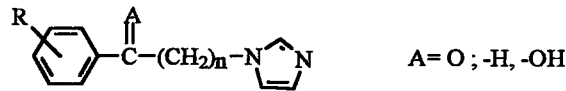
Son yıllarda geliştirilen en yeni antiepileptik ilaç gruplarından birisi arilalkil imidazollerdir. Nafimidon ve Denzimol, birbirinden bağımsız olarak aynı zamanda sentez edilen ve bu grubun temsilcilerinden iki bileşiktir. 1981 yılında Syntex araştırma grubundan Walker ve arkadaşları Nafimidon'un, İtalya'dan Nardi ve arkadaşları ise Denzimol'un antikonvülsan etkilerini açıklamışlardır (5, 6). Aşağıda genel yapısı verilen ve aril grubu olarak naftalen halkası içeren Nafimidon türevi pekçok bileşik sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin aktivite tayiniden sonra ortaya çıkan yapı-aktivite ilişkileri özetlenirse (5);



Ara zincirde çeşitli süstitüentler (A) içeren bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Bu süstitüentler keton, siklik ketal, siklik ve asiklik tiyoketaller, alkol, eter ve esterlerdir. Bunlardan, oksijen taşıyan süstitüentlerde (karbonil, eterendioksit, metoksi, hidroksi, açiloksi) aktivite bulunmasına rağmen, oksijene bağlı süstitüent büyüdükçe aktivite azalmaktadır. Ara zincirin, naftalen halkasına 1 ve 2 numaralı konumdan bağlandığı türevlerde aktivite vardır. Ancak süstitüsyonun 2 numaralı konumdan olduğu türevlerde aktivite daha fazladır. Ayrıca kükürtlü türevler,

oksijenli türevlere göre daha az aktif olup bu bileşiklerde depresan aktivite de ortaya çıkmaktadır. Ara zincirin uzunluğu $n = 0, 1, 2$ olabilir. En fazla aktivite $n=1$ de görülmüştür. Çeşitli konumlardan naftalen halkasına yapılan alkil süstitüsüyonu, aktiviteye bir katkıda bulunmamıştır. Nafimidon, Maksimal Elektroşok Nöbet (MES) testinde 15 mg/kg dozda aktif bulunmuş ve klinik incelemelere alınmıştır. Yapılan farmakolojik çalışmalar sonucu bileşiğin fenitoine benzer bir profile sahip olduğu bildirilmiştir (5).

Denzimol'un de aralarında bulunduğu, aril grubu olarak süstitüe fenil halkası içeren ve aşağıda genel yapısı verilen N-(benzoilalkil)imidazol türevleri ile bunların redüksiyon ürünleri üzerinde yapılan yapı-aktivite ilişkileri ise şöyledir (6);



N-Fenaçilimidazol (log P: 1.03) ve redüksiyon ürününde (log P: 0.99) aktivite görülmediği gibi, fenaçil türevlerinde fenil halkasına hidrofilik bir süstitüentin ($R=OH, NH_2, NHCOCH_3, NHSO_2CH_3, NO_2$) takılması ile elde edilen türevlerde (log P: -0.20) de aktivite gözlenmemiştir. Fenil halkasının mono- ve diklor süstitüsüyonu ile (log P: 1.69, 2.39) az da olsa antikonvülsan aktivite görülmüştür. 4-Fenil, sikloheksil ve βfeniletil türevlerinin (log P: 2.95-3.65) en fazla aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Fenil halkasına süstitüsyon 2 veya 3 numaralı konumdan olduğunda bileşikler aktif, fakat toksiktir. Bu grup bileşiklerde lipofilisite arttıkça aktivite de artmaktadır. Ancak, aktivite sadece lipofilisite ile ilgili olmayıp, başka faktörlere de bağlıdır. Çünkü fenil eter türevi bileşikler de yaklaşık aynı log P değerine sahip olmalarına rağmen çok düşük aktivite gösterirler.

Nafimidon ve Denzimol grubu bileşiklerde, arilalkil imidazol yapısını antikonvülsan farmakofor grup olarak düşünen Robertson ve arkadaşları, yapıdaki aril kısmını, moleküle lipofilik özellik kazandıran ve kan-beyin engelini geçmesini sağlayan grup olarak kabul etmektedirler (7).

2.2.4. Antiepileptik İlaç Geliştirmede Aktivite Tayin Yöntemleri

Antikonvülsan aktivitenin tayininde kullanılan deneysel yöntemler, deney hayvanlarında oluşturulan konvülsiyonların, aktif olması muhtemel kimyasal maddelerle inhibisyonu esasına dayanır. Hayvanlarda konvülsiyonlar, elektriksel uyarı, kimyasal uyarı (metrazol, striknin, v.b.), metal veya metal tuzlarının lokal uygulanması (alüminyum, kobalt, v.b.), lokal dondurma, epileptojenik lezyon oluşturma gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Aktivite tayini amacıyla elektriksel ve kimyasal uyarı ile nöbet oluşturma yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Antikonvülsan aktivite tayin yöntemleri aşağıda gösterildiği şekilde sınıflandırılmaktadır (123):

I- Maksimal nöbet testleri

- a- Maksimal elektroşok nöbet (MES) testi
- b- Maksimal metrazol nöbet (MMM) testi

II- Minimal nöbet eşik testleri

- a- Normal elektroşok nöbet eşik testi
- b- Düşük frekanslı elektroşok nöbet eşik testi
- c- Hiponatrenik elektroşok nöbet eşik testi
- d- Subkütan metrazol nöbet eşik (scMet) testi
- e- Zamanlamalı i.v. metrazol enjeksiyon testi
- f- Subkütan striknin nöbet eşik testi
- g- Zamanlamalı i.v. striknin enjeksiyon testi
- h- Karbondioksit çekilim nöbet testi

III- Kombine maksimal nöbet ve nöbet eşik testleri

Bu testlerden bir kısmı yeni bir bileşiğin aktivitesini tayin amacına hizmet ederken, diğer bir kısmı da aktif bir bileşiğin etki mekanizmasının saptanması ve açıklanması veya farklı tip epilepsilerin temel patojen mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla kullanılır. Antiepileptik ilaçlara duyarlılığı farklı olan bu testlerle değişik tip epilepsilere etkin bileşiklerin tayini de mümkün olmaktadır. Şöyle ki, grand mal epilepsiye karşı etkili olan ilaçlar, elektroşok testinde tonik ekstensiyonu önlerlerken metrazol şokuna karşı etkisizdirler. Benzer şekilde, petit mal epilepsiye karşı etkili olan ilaçlar metrazol şokunu önlerlerken elektroşoka karşı

koruma sağlamazlar (109). Bu nedenle, MES testi ve scMet. testi antikonvülsan aktivite tayin yöntemlerinde sık kullanılır (5-7, 124, 125).

2.2.4.1. Maksimal Elektroşok Nöbet Testi

Maksimal elektroşok nöbetler, aericular (kulak) veya korneal elektrotlar (Şekil 2.1) yoluyla ve yaklaşık 0.2 saniye süreyle minimal elektroşok için gerekli olandan 5-7 kat daha fazla bir akım uygulanarak gerçekleştirilir. Fareler için 50 mA, sıçanlar için 150 mA, tavşanlar için 300 mA ve kediler için 400 mA lık akım uygulanır. Hayvanın ölümünü önlemek için elektrotların takılmasından hemen önce her iki göze % 0.9 luk sodyum klorür çözeltisi damlatılır. Maksimal nöbetler, farelerde yaklaşık 1.5 saniye gibi çok kısa süren tonik fleksiyon, 13-14 saniye tonik ekstensiyon (Şekil 2.2) ve 7-8 saniye terminal klonustan oluşur. Yaklaşık 22 saniye süren tipik bir nöbetir. Arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90°'yi geçmemesi nöbetten korunma olarak kabul edilir (9, 123, 124, 126).

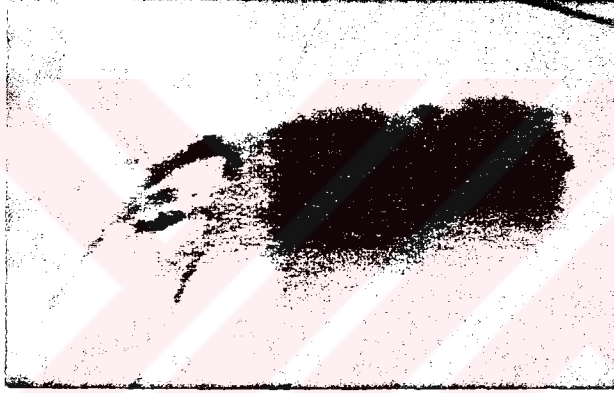
2.2.4.2. Subkütan Metrazol Nöbet Eşik (scMet.) Testi

Hayvanların % 97'sinden fazlasında konvülsiyon oluşturabilen metrazol dozu, sıçanlar için 70 mg/kg, fareler için ise 85 mg/kg dır; sıçanlarda % 5'lik, farelerde % 0.5'lik çözelti halinde subkütan (Şekil 2.3) olarak uygulanır. Enjeksiyon, ilacın beklenen en yoğun etkisinden 10 dakika önce yapılır. Bunu izleyen 30 dakika içinde nöbetler izlenir. Eşik konvülsiyon en az 5 saniyelik klonik kasılmalar (Şekil 2.4) olarak gözlenir. 5 saniyeden fazla süren konvülsiyonların olmaması koruma olarak değerlendirilir (9, 123, 124).

Antikonvülsan aktivite tayininde en çok erişkin, erkek, albino fareler ve erkek sıçanlar kullanılır. Suda çözünebilen ilaçlar, sudaki veya % 0.9'luk sodyum klorürdeki çözeltileri halinde s.c, i.m veya i.v. yolla verilir. Suda çözünmeyen bileşikler ise % 3-6'lık akasya, % 1-2'lik pektin veya % 1-2'lik metil selüloz çözeltilerindeki süspansiyonları halinde kullanıldığı gibi, bu bileşiklerin propilen glikol 400 ve % 30'luk polietilen glikol 400'deki süspansiyonları da kullanılır (123, 127-129).



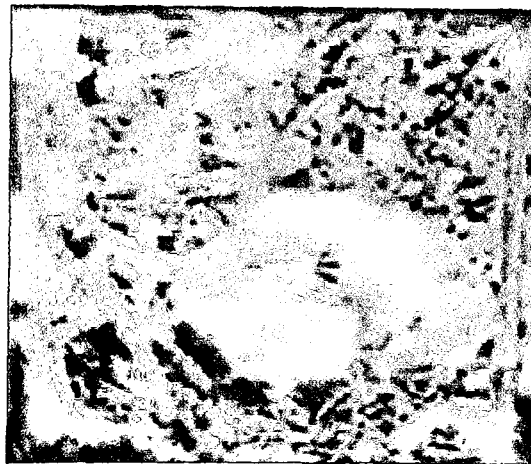
Şekil 2.1. Korneal elektrot.



Şekil 2.2. Tonik ekstensiyon.



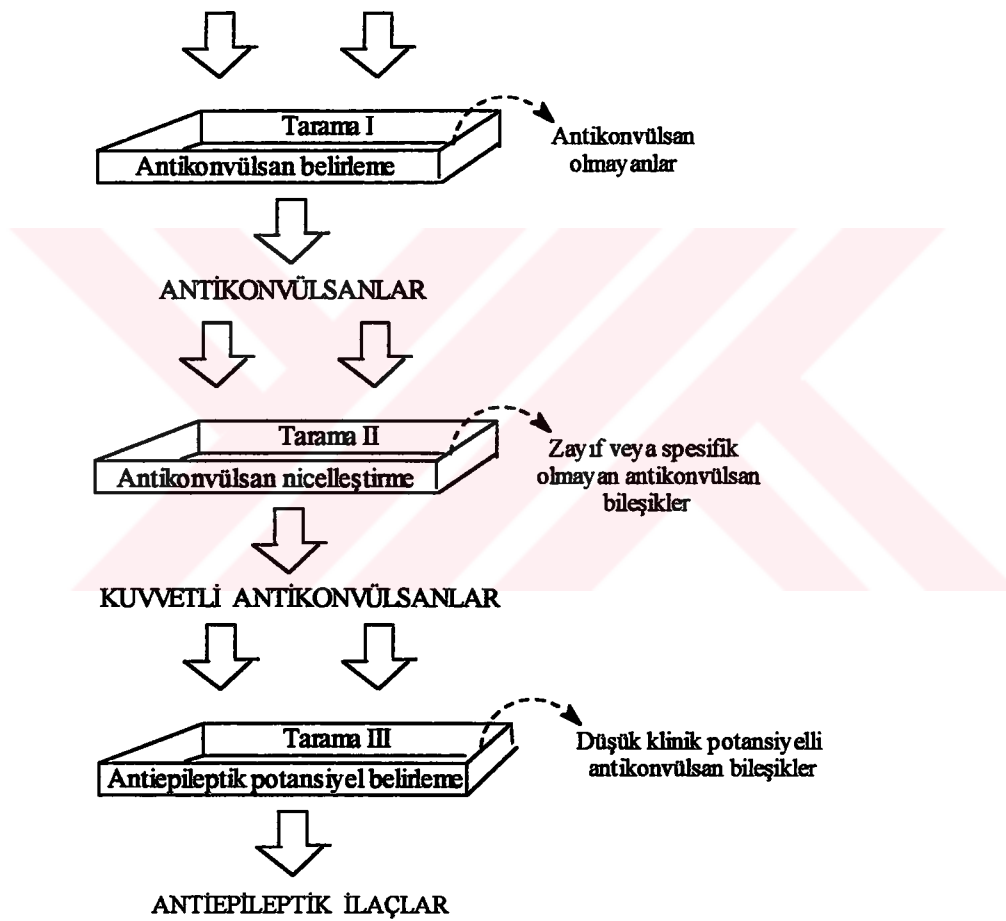
Şekil 2.3. Subkütan Metrazol enjeksiyonu.



Şekil 2.4. Klonik kasılmalar.

2.2.5. Antikonvülsan İlaç Geliştirmede Antikonvülsan Tarama Programı

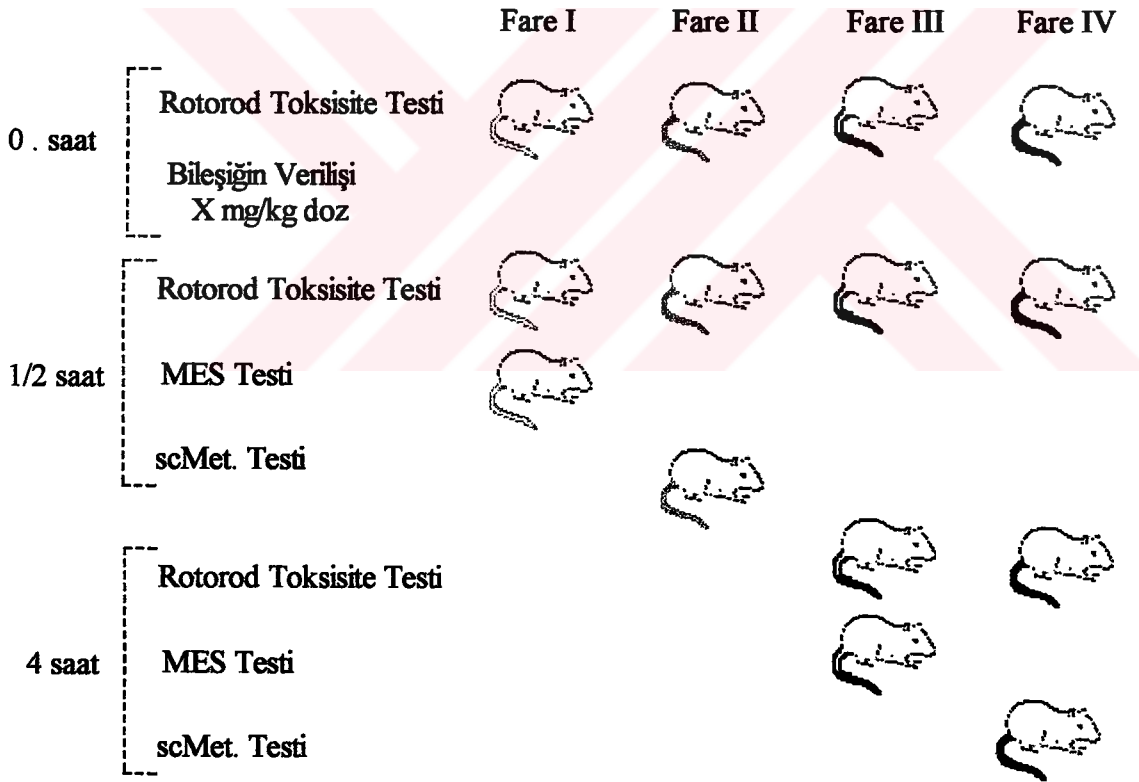
Antiepileptik ilaçların seçilmesinde ve geliştirilmesinde uygulanan test işlemi Şekil 2.5’de gösterildiği gibi birbirini izleyen üç taramadan oluşur. Bu antiepileptik ilaç geliştirme (Antiepileptic Drug Development: ADD) programı, NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) tarafından geliştirilmiş olup yaygın olarak kullanılmaktadır (124).



Şekil 2.5. Antikonvülsan tarama programı.

2.2.5.1. Tarama I

Antikonvülsan aktivitenin olup olmadığını incelemek amacıyla öncelikle tüm bileşiklere 30, 100 ve 300 mg/kg lık en az üç dozda Tarama I testleri uygulanır. Maliyeti düşük tutmak amacıyla, bir madde için, her doz seviyesinde 4 tane olmak üzere toplam 12 fare kullanılır. Her dozda kullanılan fareler, önce rotorod toksisite testine tabi tutulur ve hiçbir nörolojik bozukluk görülmeyen hayvanlar teste alınır. Bileşiklerin verilmesini takiben farelere 30 dakika ve 4 saat sonra MES ve scMet. testi uygulanır (Şekil 2.6). Antikonvülsan aktivitesi olmayan veya toksite gösteren bileşikler elimine edilir; 30 ve 100 mg/kg dozda ve en az bir testte antikonvülsan aktiviteye sahip, nörolojik bozukluk oluşturmeyen bileşikler Tarama II'ye alınır.



Şekil 2.6. Tarama I'de her doz için izlenen yol.

Rotorod Toksisite Testi

Minimal nörolojik bozukluğun tesbiti için yapılır. Bu testte 2.54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönen bir disk kullanılır. Bu dönen disk üzerinde en az bir dakika durabilen farelerde nörolojik bozukluk olmadığına, duramayanlarda ise nörolojik bir bozukluğun (ataksi, sedasyon, hipereksitabilite v.b.) olduğuna karar verilir (Şekil 2.7) (124).



Şekil 2.7. Rotorod toksisite testi

2.2.5.2. Tarama II

Bu taramada antikonvülsan aktivite ve nörotoksisite değeri nicelleştirilir. MES ve scMet. ED₅₀ ve rotorod TD₅₀ değerleri bu taramada belirlenir. Burada en aktif bulunan bileşikler Tarama III'e alınır.

2.2.5.3. Tarama III

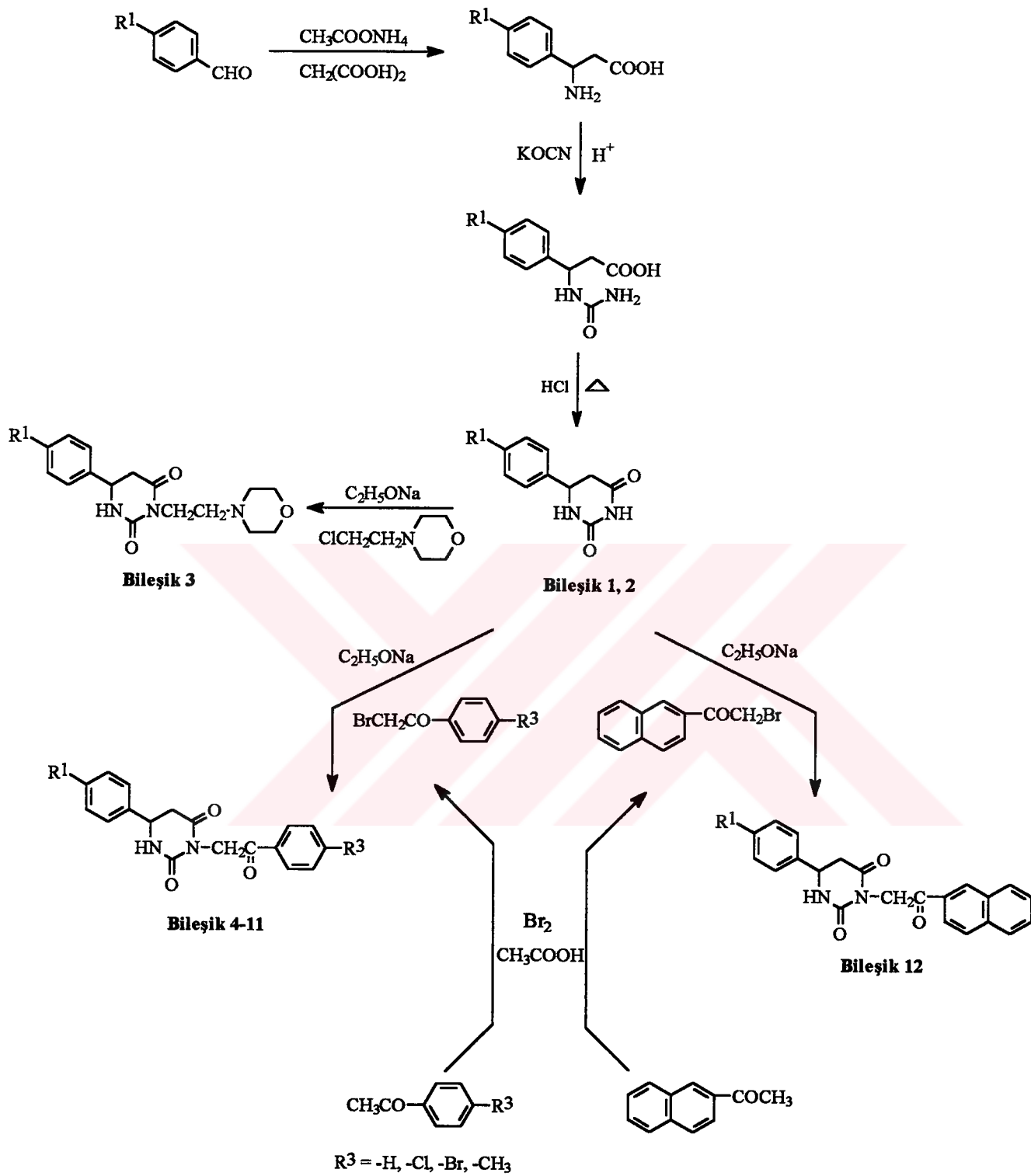
Bileşiğin oral uygulanmasından sonra antikonvülsan aktivitenin belirlenmesini, aktivitenin türe özgü olarak değerlendirilmesini, rotorod TD₅₀ ve LD₅₀ değerlerinin saptanmasını, birbirine oranla kıyaslamalı değerlendirilmesini, uygulamanın 7-14 üçü günlerindeki antikonvülsan ve toksik etkilerinin araştırılmasını kapsar (124).

3. TEORİK KISIM

3. 1. Kimyasal Çalışmalar

Bu çalışmada antikonvülsan etkileri yönünden değerlendirilmek üzere 6-aril-3-alkilhekzahidropirimidin-2,4-dion yapısındaki 12 bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin sentezi için yapılan ön çalışmalarda, literatürde verilen değişik hekzahidropirimidin-2,4-dion halka kapatma yöntemleri ve farklı N-alkilasyon yöntemleri, reaksiyon seyri ince tabaka kromatografisi ile takip edilerek denenmiş, en uygun olanlar seçilmiştir. Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez yöntemleri şema halinde toplu olarak gösterilmiştir (Şekil 3.1)

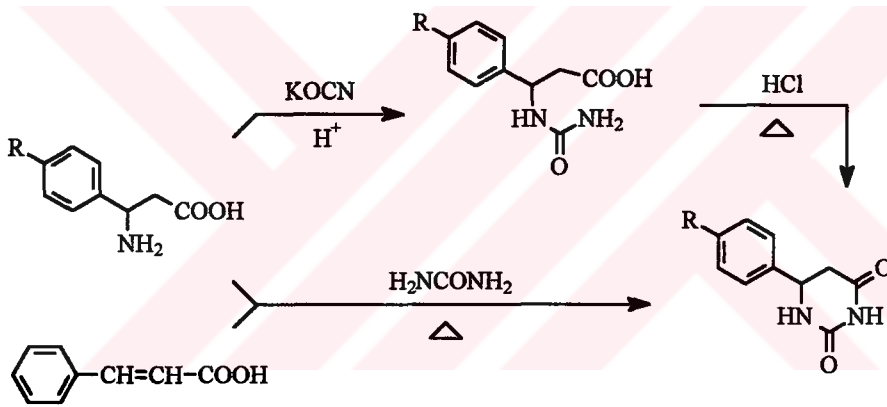
Hazırlanan bileşiklerin erime dereceleri ve çeşitli çözücülerdeki çözünürlükleri saptanmış, ince tabaka kromatografisindeki R_f değerleri ile çeşitli reaktiflere karşı renk davranışları tanımlanmıştır. Sentezi yapılan tüm bileşiklerin yapılarının doğrulanabilmesi için IR ve ^1H -NMR spektral yöntemlerine başvurulmuş, ^{13}C -NMR ve kütle gibi spektral yöntemler, olanakların elvermemesi nedeniyle bazı bileşiklere uygulanabilmiştir. Bu analizlere ek olarak bileşiklerin eleman analizleri yardımıyla yapıları doğrulanmıştır.



Şekil 3.1. 6-Aril-3-alkilhekzahidropirimidin-2,4-dion yapısındaki bileşiklerin sentezi.

Bileşiklerin hazırlanmasında başlangıç maddesi olarak kullanılan ve yapısal değişikliklerin antikonvülsan aktiviteye olan katkısını incelemek amacıyla antikonvülsan aktivite testleri uygulanan 6-arilhekzahidropirimidin-2,4-dion (Bileşik 1 ve 2) için literatürde verilen halka kapatma yöntemleri incelenmiş gerek verimlerinin yüksek oluşu gerekse kimyasal madde temini mümkün olan üç yöntem kullanılarak bileşikler hazırlanmıştır (24, 25, 39).

Hekzahidropirimidin-2,4-dion halkasının kapatılması için yapılan çalışmalarda esas olarak β -aril- β -aminopropiyonik asitler hareket maddesi olarak kullanılmıştır. Literatürde halka sentezinin, β -aril- β -aminopropiyonik asidin ya potasyum siyanat ile reaksiyonu sonucu üreido asit elde edilmesini takiben hidroklorik asit ile ya da direkt üre ile ısıtılmasıyla gerçekleştirildiği bildirilmiştir (24, 25).



Fischer ve Roeder 6-fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion bileşiğini üre ve sinamik asitten hareketle sentez etmişlerdir (39). Daha sonra, Evans ve Johnson, sıcaklığı 250°C den 190°C ye indirip, süreyi de 1 saatten 6 saate uzatarak reaksiyon şartlarını yeniden düzenlemişlerdir (25).

Çalışmamızın son kısmını teşkil eden ve sonuç ürünleri olan 6-aril-3-alkilhekzahidropirimidin-2,4-dionların eldesi için reaksiyon şartları, 6-arilhekzahidropirimidin-2,4-dion türevlerine alkil veya açıl halojenür katılmasıyla ilgili literatür bilgilerinden yararlanılarak optimize edilmeye çalışılmıştır (25, 95, 100, 101, 104, 106, 130). Bileşiklerin sentezinde kullanılan alkil halojenürler, tarafımızdan elde edilmiş olup uygun asetilbenzenin ya da asetilnaftalenin asetik asit

içerisinde bromlanması sonucu Immediata ve Day'ın yöntemine göre hazırlanmıştır (131).

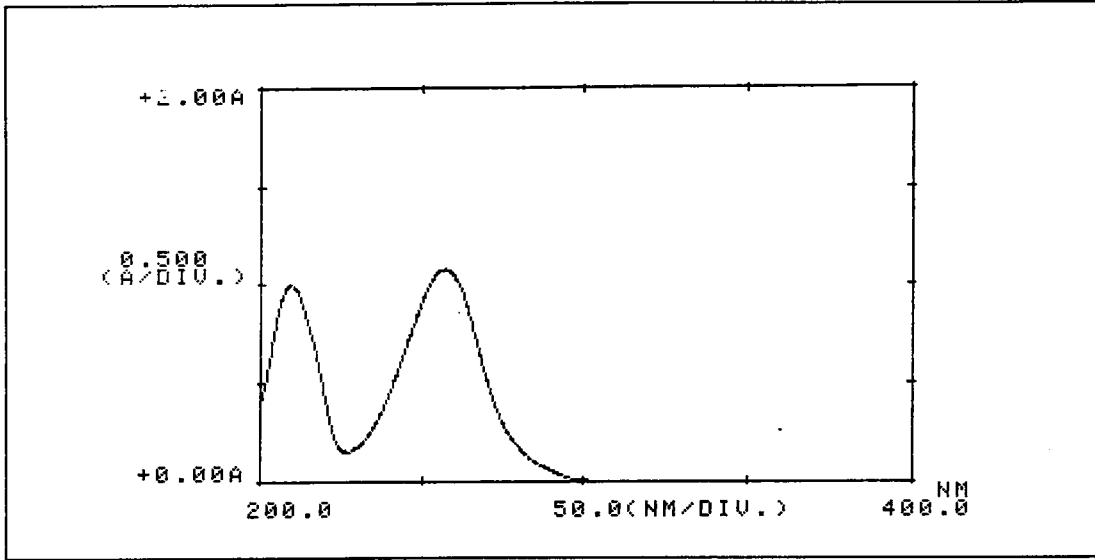
Sentezi yapılan bileşikler, 6-arilhekzahidropirimidin-2,4-dion yapısı başlangıç maddesi olarak kullanılarak Evans ve Johnson'un yöntemine göre elde edilmiştir. Bu yöntemde araştırmacılar 1 mol 6-arilhekzahidropirimidin-2,4-dionu, 2 mol metalik sodyum ile absölü alkol içerisinde 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtmışlar daha sonra 3 mol halojenür türevini reaksiyon ortamına ilave ederek ısıtma işlemine 9 saat veya reaksiyon ortamı nötralleşinceye kadar devam etmişlerdir (25). Yaptığımız denemelerde eşit mollerle maddeler reaksiyona sokulduğunda verimde değişikliklik olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca reaksiyonun 9 saatten uzun süre ısıtılması sonucu verimde hiçbir artış gözlenmediği gibi kromatografik incelemelerle farklı yeni bir ürünün oluştuğu tespit edildiğinden reaksiyon süresi 9 saatle sabit tutulmuştur.

3.2. Spektral Analizler

Hazırlanan bileşiklerin yapıları UV, IR, NMR ve elemental analiz verilerine dayanılarak kanıtlanmıştır.

3.2.1. UV Spektrumu

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde 257.4-242.6 ve 217.2-207.8 nm lerde kuvvetli absorpsiyon bantları gözlenmiştir (Şekil 3. 2.). Bu değerler, literatürde 2-asetilnaftalen, asetilbenzen ve bu gruplara bağlı diğer yapıların $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantlarına uygun olarak 200-350 nm değerleri arasında gözlenmektedir (46, 132, 133).

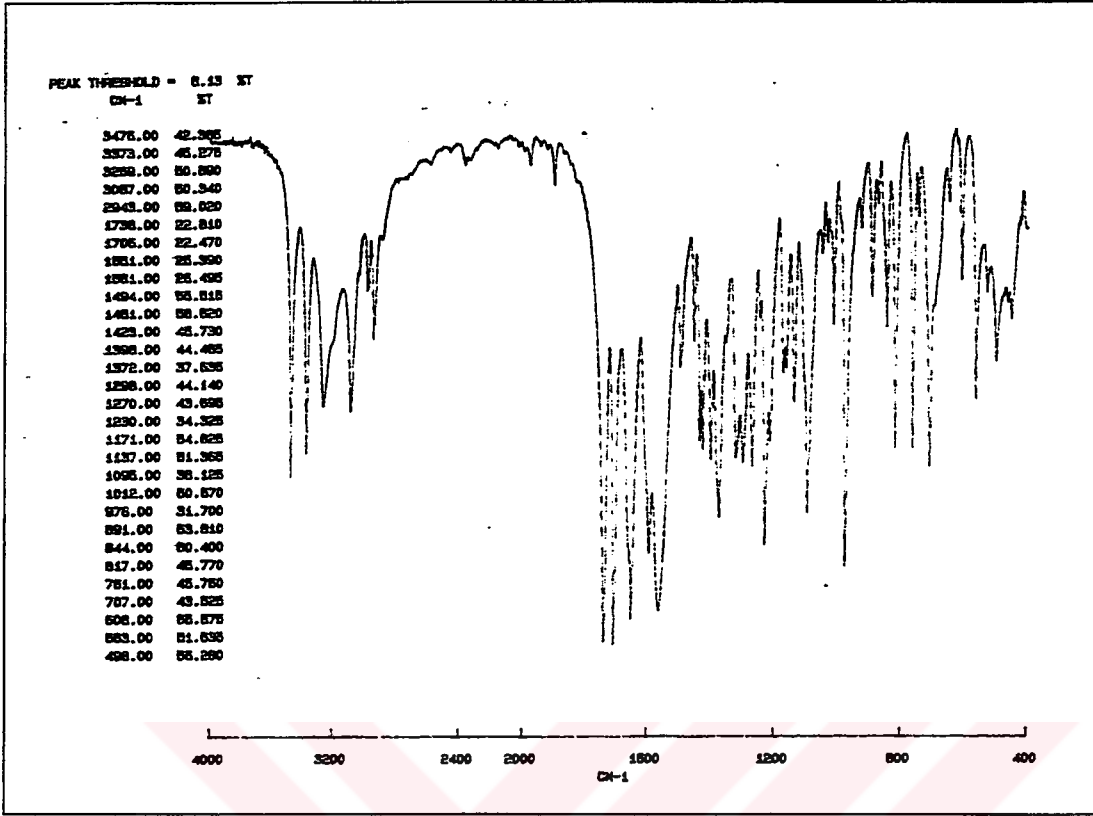


Şekil 3.2. Bileşik 6'nın metanolde alınan UV spektrumu.

3.2.2. IR Spektrumu

Hekzahidropirimidin-2,4-dion halkasına ait IR spektrumunda sentez başlangıç maddesi olan β -üreido asitlere ait O-H gerilim pikinin gözlenmemesi halkanın siklizasyonun göstergesidir.

Sentezi yapılan bütün bileşiklerin yapısında bulunan hekzahidropirimidin-2,4-dionun, IR özellikleri için literatürde, 3300-3100 cm^{-1} de N-H gerilim, 1740-1720 cm^{-1} ve 1665-1640 cm^{-1} de C=O gerilim piklerinin görüldüğü bildirilmektedir (10, 53, 54, 71). Sentezi yapılan bileşiklerin IR spektrumları literatürde benzer yapılar için bildirilen IR değerleri ile uyum içindedir. Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde 3450-3250 cm^{-1} de N-H gerilim, 1740-1660 cm^{-1} de C=O gerilim pikleri görülmektedir. Spektrumlarda ayrıca 3100-3000 cm^{-1} de aromatik halka C-H gerilim, 3000-2850 cm^{-1} de alifatik C-H gerilim, 1600-1450 cm^{-1} de aromatik halkaya ait C=C gerilim titreşimlerinin yanı sıra aromatik halkanın süstitüsyonuna bağlı olarak gözlenen düzlem dışı bükülmelere ait (monosüstitüe benzen 774-754, 707-688 cm^{-1} ; p-disüstitüe benzen 830-810 cm^{-1} ; naftalen B halkası α -hidrojen 860 cm^{-1} ; aynı halkadaki komşu iki hidrojen 820 cm^{-1} ; naftalen A halkasının dört komşu C-H deformasyon pikleri 749-710 cm^{-1}) bantlar beklenen değerlerdedir (63, 81, 84, 133, 134) (Şekil 3. 3.).



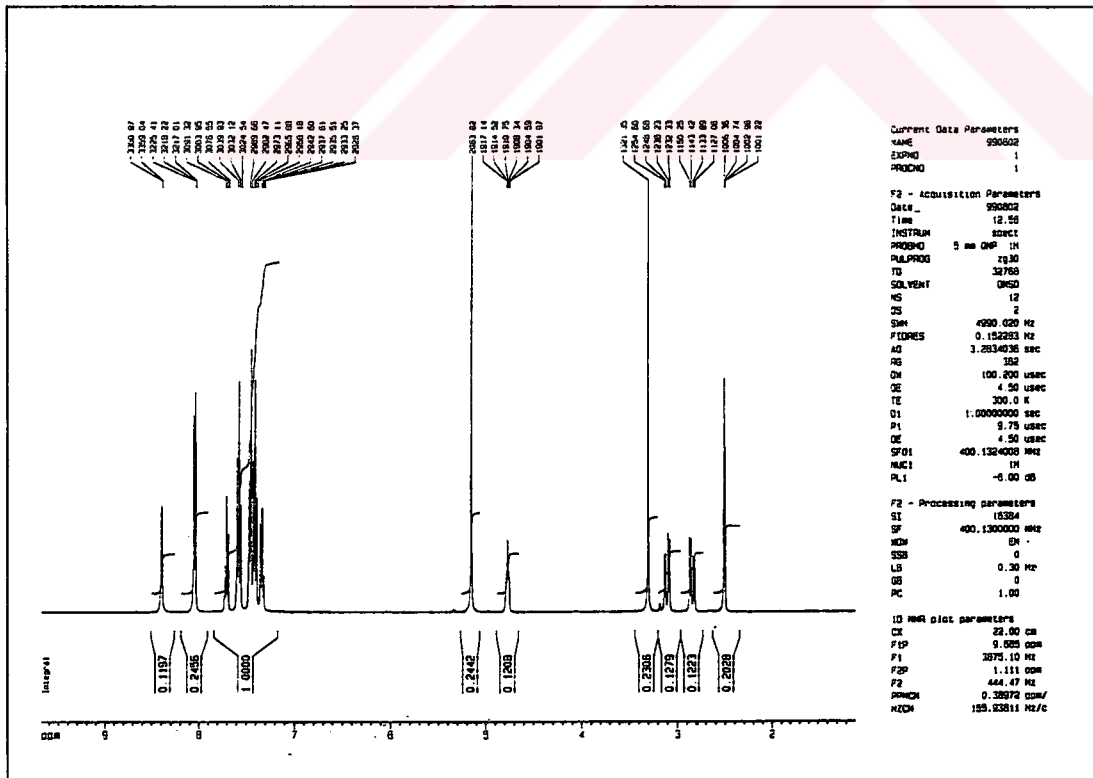
Şekil 3.3. Bileşik 5'in potasyum bromürde alınan IR spektrumu.

3.2.3. $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

Literatürde heksahidropirimidin-2,4-dion halkasının 1 nolu azot atomuna bağlı H-1 protonu δ 7.00-8.30 ppm de singlet, 3 nolu azot atomuna bağlı H-3 protonu yaklaşık δ 10.00 ppm de singlet, 5 nolu konumdaki CH_2 grubuna ait protonlar δ 2.50-2.80 ppm de multiplet, 6 nolu konumdaki CH grubuna ait protonun ise δ 4.60-4.80 ppm de kuartet olarak gözlemlendiği bildirilmiştir (10, 44, 69, 71-73, 81). Sentezi yapılan bileşiklerin spektrumları incelendiğinde NH grubuna ait proton bazı bileşiklerde (Bileşik 5, 6, 9, 10) δ 8.2-8.3 ppm de singlet bazılarında ise (Bileşik 4, 8) δ 6.45-6.60 ppm de dublet olarak gözlenmiştir. Aromatik halkaya ait protonlar δ 7.20-8.00 ppm de multiplet halinde gözlenirken δ 7.20-7.40 ppm de gözlenen multiplet pikin heksahidropirimidin-2,4-dion halkasının altıncı konumundaki aromatik halkaya, daha sonra gözlenen δ 7.70-8.00 ppm deki pikin yan zincirdeki karbonil grubuna komşu aromatik halkaya ait olduğu tespit edilmiştir. Yan zincirinde

morfolinoetil grubunu taşıyan Bileşik 3'de sadece δ 7.20-7.40 ppm de 6-aril grubuna ait protonlar görülmektedir. Morfolin halkasındaki azota komşu CH_2 protonları δ 2.20-2.50 ppm de, oksijene komşu CH_2 protonları da δ 3.40-3.60 ppm de multipler olarak gözlenmiştir. Hekzahidropirimidin-2,4-dion halkasının 3 nolu konumundaki azota bağlı CH_2 protonları δ 5.20-5.40 ppm de singlet, 5 nolu konumdaki CH_2 δ 2.80-3.10 ppm de kuartet, 6 nolu konumdaki CH protonu δ 4.80-5.20 ppm de kuartet olarak görülmektedir. Bileşik 3 de etil grubuna ait CH_2 protonları δ 2.65-2.75 ve 3.00-3.15 ppm de dublet dublet olarak gözlenmiştir.

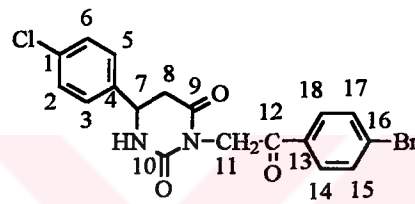
Sentezi yapılan bileşiklerin bazılarının (Bileşik 5, 6, 9, 10) ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde δ 5.60 ppm de 2H integral değerinde fazladan bir singlet pik görülmektedir. Alınan ^{13}C -NMR spektrum değerleri ise yapıyı açıklar niteliktedir. Aynı bileşiklerin eleman analizleri 1 mol su tutan yapıya karşılık geldiğinden ^1H -NMR spektrumunda δ 5.60 ppm'de görülen pikin muhtemelen su molekülüne ait olduğu düşünülmüş fakat δ 5.60 ppm'de görülmesine kesin bir açıklama getirilememiştir.



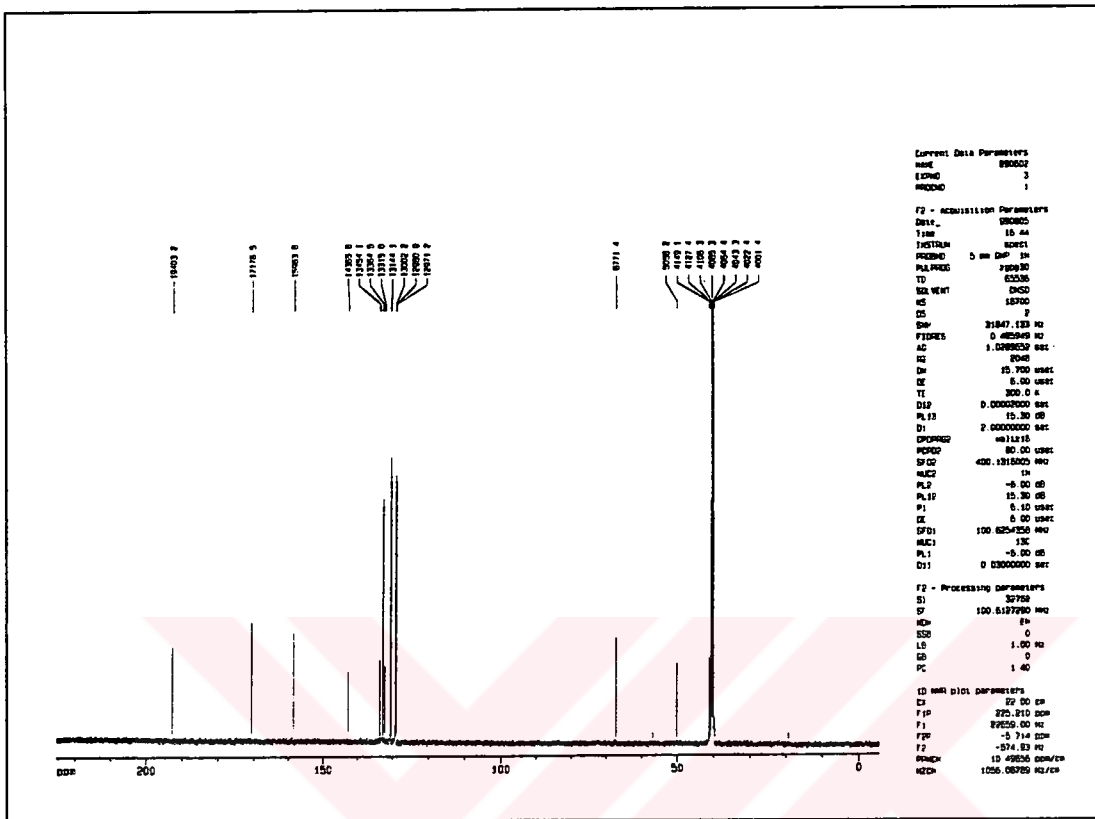
Şekil 3.4. Bileşik 4'ün DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumu.

3.2.4. ^{13}C -NMR Spektrumu

Literatürde heksahidropirimidin-2,4-dion bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda C-2 δ 155 ppm, C-4 δ 170 ppm, C-5 δ 35 ppm ve C-6 δ 30 ppm civarında gözlenmektedir (44). Bileşik 10'un DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda ise keton karbonil karbonu δ 194 ppm, heksahidropirimidin-2,4-dion halkasının C-2 karbonil karbonu δ 159 ppm, C-4 karbonil karbonu δ 171 ppm, C-6 (-CH) δ 50 ppm, C-5 (-CH₂) δ 41 ppm ve N-CH₂CO δ 67 ppm civarında gözlenmiştir. Aromatik halkaya ait diğer karbonlarda genel kaynaklar ve literatür bilgilerine uygun gözlenmiştir (44, 63, 91, 92).



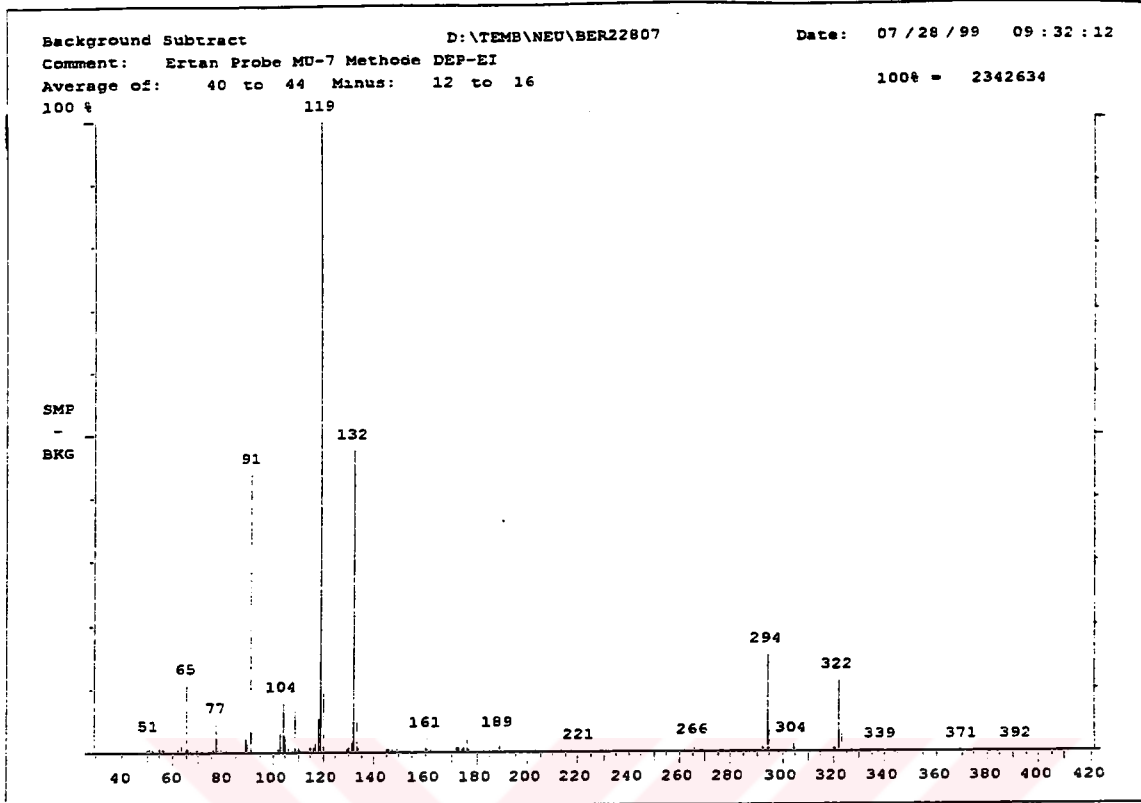
C	Kimyasal kayma (δ)
1	134.54
2	131.44
3	129.80
4	129.71
5	129.80
6	131.44
7	50.56
8	41.49
9	171.76
10	159.63
11	67.71
12	193.03
13	133.15
14	130.02
15	133.64
16	143.65
17	133.64
18	130.02



Şekil 3.5. Bileşik 10'un DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu.

3.2.5. Kütle Spektrumu

Kütle spektroskopisi çalışmalarında elektron iyonizasyon (EI) tekniği kullanılmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumlarında görülen moleküler iyon pikleri bileşiklerin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Temel pik, bileşiklerin 3 nolu konumundaki β bağından kopan açıl veya alkil grubuna aittir (66, 93, 94, 103).



Şekil 3.6. Bileşik 7'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu.

3. 3. Farmakolojik Çalışmalar

Sentezlenen bileşiklerde antikonvülsan etkinin tespiti amacıyla 1975'te NINCDS tarafından geliştirilen ADD programı Tarama I testleri kullanılmıştır (2, 124). Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve tedaviye girmesini hızlandırmak amacıyla geliştirilen bu program bugün yaygın olarak kullanılmaktadır (5-7).

Genel bilgiler ve deneysel kısmında da ayrıntılı olarak bildirildiği gibi ADD programı üç kademeli tarama testlerinden oluşmaktadır (124). Antiepileptik potansiyele sahip bütün bileşiklere uygulanan birinci aşama MES, scMet. ve rotorod toksisite testlerinden oluşmaktadır (123, 124, 135). Tarama I'in amacı, antikonvülsan aktivitesi bulunmayan ya da toksisite gösteren bileşikler ileri çalışmalara almayarak zaman kaybını önlemek ve maliyeti en aza indirmektir. Bu nedenle geniş bir doz aralığı taranmaktadır. Bu amaçla bütün maddeler 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarda ilacın verilmesini takiben 1/2 ve 4 üncü saatlerde MES ve scMet. testleri uygulanır. Minimal nörolojik bozukluğun tespiti için de rotorod toksisite testi

yapılır. Test sonucunda 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarda MES ve/veya scMet. testinde aktif, rotorod toksisite testinde olumlu bulunan bileşikler daha ileri farmakolojik çalışmalar yapılmak üzere Tarama II'ye alınır.

Sentezi yapılan bileşikler suda çözünmediği için, bileşiklerin PEG 400'de süspansiyonları hazırlanarak farelere enjekte edilmiştir. Süspansiyonların homojen olarak hazırlanması amacıyla kristalize bileşikler tartılmadan önce toz haline getirilmiş PEG 400 eklendikten sonra ultrasonik banyoda 5 dakika karıştırılmışlardır. Bileşiklerin antikonvülsan aktivite tayinine geçilmeden önce enjeksiyon yapılmamış farelere MES ve scMet. testleri uygulanarak geçirilen nöbetlerin özellikleri belirlenmiş ve deney şartları ayarlanmıştır*. Deneylerde kullanılan bütün farelerin yaklaşık aynı ağırlıkta olmasına (20 ± 2 g) özen gösterilmiştir. Deneylere başlamadan önce tartılan bütün farelere doğuştan bir nörolojik bozukluk olması ihtimalini ortadan kaldırmak amacıyla rotorod toksisite testi uygulanmıştır.

* Deney hayvanları, Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 30.07.1999 tarih ve 99/26 sayılı kararı ile kullanılmıştır.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Kimyasal Çalışmalar

4.1.1. Materyal

Bileşiklerin sentezinde kullanılan başlangıç maddelerinden 6-Arilhekzahidro-pirimidin-2,4-dion, α -bromo-4-süstitüe-asetilbenzen ve α -bromo-2-asetilnaftalen literatür yöntemlerine göre tarafımızdan hazırlanmıştır.

Çalışmalarımızda benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, asetilbenzen, 4-kloroasetilbenzen, 4-bromoasetilbenzen, 4-metilasetilbenzen, 2-asetilnaftalen, malonik asit ve amonyum asetat (Merck), potasyum siyanat, 2-kloroetilmorfolin (Aldrich) kullanılmıştır.

4.1.2. Sentez Yöntemleri

4.1.2.1. β -Aril- β -aminopropiyonik asit

0.1 mol aromatik aldehit, 0.11 mol malonik asit ve 0.2 mol amonyum asetat 40 ml alkolde çözülür. Su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılır. Oluşan çökelti süzülür ve sudan kristallendirilerek saflaştırılır. β -Fenil- β -aminopropiyonik asit [e.d. 216°C (dekompoze)](25), β -(4-klorofenil)- β -aminopropiyonik asit [e.d. 245°C (dekompoze)] (136).

4.1.2.2. β -Aril- β -üreidopropiyonik asit

0.012 mol β -Aril- β -aminopropiyonik asit ve 0.018 mol potasyum siyanat 40 ml suda çözülür. Su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Soğutularak hidroklorik asit ile asitlendirilir. Çökelti süzülür ve su ile yıkanır. β -Fenil- β -üreidopropiyonik asit (e.d. 190°C) (24).

4.1.2.3. 6-Arilhekzahidropirimidin-2,4-dion

0.01 mol β -Aril- β -üroidopropiyonik asit ile 40 ml %10'luk hidroklorik asit geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Oluşan çökelti süzülür. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 6-Fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion (e.d. 219-20°C) (25), 6-(4-klorofenil)hekzahidropirimidin-2,4-dion (e.d 251-2°C)(45).

4.1.2.4. α -Bromo-2-asetilnaftalen ve α -bromo-4-süstitüeasetil-benzen

0.1 mol 2-Asetil naftalen veya 4-süstitüe asetilbenzenin 35 ml glasiyel asetik asitteki soğutulmuş çözeltisine 0.1 mol bromun 10 ml glasiyel asetik asitteki çözeltisi devamlı karıştırılarak damla damla ilave edilir. Brom ilavesini takiben 3 saat oda ısısında karıştırılır. Reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür. Çöken kısım süzülerek sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır ve metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. α -Bromoasetilbenzen (e.d. 50-1°C), 4-kloro- α -bromoasetilbenzen (e.d. 96-7°C), 4-bromo- α -bromoasetilbenzen (e.d. 110-2°C), 4-metil- α -bromoasetilbenzen (e.d. 55°C), α -bromo-2-asetilnaftalen (e.d. 82.5-83°C) (131, 137, 138).

4.1.2.5. 6-Aril-3-alkilhekzahidropirimidin-2,4-dion

0.01 mol 6-Arilhekzahidropirimidin-2,4-dion, 0.01 mol metalik sodyumun 25 ml absolü alkoldeki çözeltisine ilave edilir. Geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtmayı takiben 0.01 mol uygun alkil halojenür eklenir ve ısıtma işlemine 9 saat devam edilir. Çözelti buzlu suya dökülür, oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır (25).

4.1.3. Analitik Yöntemler

4.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri, "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus " erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

4.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal:

Plaklar: Çalışmada Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile 0.3 mm kalınlıkta kaplanıp, 120°C de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiş cam plaklar kullanılmıştır.

Çözücü sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde tarafımızdan geliştirilen 4 değişik çözücü sistemi kullanılmıştır.

S-1: Benzen-Eter	(10 : 90)
S-2: Etil asetat-Benzen	(70 : 30)
S-3: Benzen-Aseton	(50 : 50)
S-4: Benzen-Aseton	(10 : 90)

Yöntem:

Sürüklenme Şartları: Kromatografi kuvvetlerine çözücü sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek kuvvetlerin doygunlukları sağlanmıştır.

Adsorban kaplı plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, 20°C de 10 cm' lik sürüklenme sağlandıktan sonra R_f değerleri saptanmıştır.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve aşağıda belirtilen belirteçlerden yararlanılmıştır.

İyot Buharı (139):

İyot buharıyla doyurulmuş bir küvet içerisine plaklar yerleştirilerek kromatogramın iyot buharıyla teması sağlanmıştır.

Alkali Potasyum Permanganat (140):

Çözelti I : Potasyum permanganatın sudaki % 1'lik çözeltisi

Çözelti II : Sodyum karbonatın sudaki % 5'lik çözeltisi

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II eşit hacimde karıştırılarak püskürtülmüştür.

Dragendorff belirteci (141):

Çözelti I : 0.86 g bizmut bazik nitratin 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II : 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi

Stok çözelti: Çözelti I ve II nin eşit hacimdeki karışımı

Püskürtme çözeltisi: 1 ml stok çözelti üzerine 2 ml asetik asit ve 10 ml su konup hemen püskürtülmüştür.

2,4-Dinitrofenilhidrazin belirteci (142):

Çözelti I : 0.4 g 2,4-dinitrofenilhidrazinin 2 N hidroklorik asitteki çözeltisi

Çözelti II : 1 g 2,4-dinitrofenilhidrazinin 1000 ml alkoldeki çözeltisine 10 ml derişik hidroklorik asit ilavesiyle hazırlanan çözelti

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II eşit hacimde karıştırılarak püskürtülmüştür.

4.1.3.3. Spektrometrik kontroller

UV Spektrumları

Sentezlenen heksahidropirimidin-2,4-dion türevi bileşiklerin UV spektrumları, metanoldeki yaklaşık 5×10^{-5} M konsantrasyonundaki çözeltilerinden 1 cm'lik kuvars küvetlerde, Shimadzu UV-160A UV-Visible Spektrofotometresinde alınmıştır.

IR spektrumları

IR spektrumlar potasyum bromürle 10 t/cm² basınçta hazırlanmış yaklaşık % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak Perkin Elmer FT-IR Spectrometer 1720 X Spektrofotometresi'nde alınıp dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirilmiştir.

¹H-NMR spektrumları

¹H-NMR spektrumları kloroform-d (Merck) ve dimetilsülfoksit-d₆ (Merck) deki yaklaşık % 10 luk çözeltileriyle Bruker AC 80 MHz FT NMR spektrometresinde alınıp δ skalasında değerlendirilmiştir.

¹³C-NMR spektrumu

Bileşik 10'un ¹³C-NMR spektrumu ¹³C AMX 150 MHz FT NMR spektrofotometresinde alınmıştır.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları Hewlett Packard Series II Plus 5890 GAS Cromatograph-Hewlett Packard 5972 Series Mass Selective Detector kullanılarak (kolon uzunluğu: 12.00 m, kolon çapı: 0.2 mm, kullanılan gaz: He, uygulanan basınç: 1.7 psi, akış hızı: 0.5 ml/dak) alınmıştır.

4.1.3.4. Eleman Analizleri

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri, Leco CHNS-932 elementer analiz cihazı ile Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu Enstrümantal Analiz Laboratuvarında yaptırılmıştır.

4.2. Antikonvülsan Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktivite gösterip göstermediklerini saptamak amacıyla, NINCDS tarafından geliştirilen ADD programı Tarama I testleri uygulanmıştır (2, 115). Deneysel olarak antikonvülsan etki için MES Testi ve scMet. testi, minimal nörolojik bozukluk için ise rotorod toksisite testi yapılmıştır.

4.2.1. Materyal

Stimülatör (Grass S88), constant current unite (Grass SCU1A), korneal elektrot*, rotorod**, PEG 400 (J.B.Baker), metrazol (pentilentetrazol)(Aldrich), sodyum klorür (Merck) ve 20 ± 2 g ağırlığında beyaz erkek fareler (Swiss albino) kullanılmıştır.

* Literatür Bilgileri doğrultusunda Doç. Dr. Ünsal Çalış tarafından hazırlanmıştır.

** Literatür bilgileri doğrultusunda H.Ü. Yapı İşleri Teknik daire başkanlığı tarafından yapılmıştır

4.2.2. Yöntem

4.2.2.1. Bileşiklerin verilişi: Bileşikler PEG 400'deki 30, 100 ve 300 mg/kg lık dozlara karşılık gelen, sırasıyla % 0.3, % 1 ve % 3 (a/h)'lik homojen süspansiyonları halinde intraperitoneal yolla farelere verilmiştir.

4.2.2.2. Elektroşok Uygulanması: % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisinin her iki göze damlatılmasından sonra farelere korneal elektrot ile 0.2 saniye süreyle 60 Hz frekansta ve 50 mA lik alternatif akım uygulanmıştır.

4.2.2.3. Metrazol (Pentilentetrazol) Verilişi: Farelere 85 mg/kg dozda % 0.9'luk sodyum klorür içerisindeki % 0.85'lik pentilentetrazol çözeltisi boyun arkasındaki gevşek deri kıvrımından subkütan olarak enjekte edilmiştir.

4.2.3. Deneyin Yapılışı:

4.2.3.1. Maksimal Elektroşok Nöbet Testi: Deney öncesinde fareler rotorod testine tabi tutularak en az bir dakika süreyle rotorod üzerinde durabilen nörolojik bozukluğu olmayan fareler kullanılmıştır. Bileşikler, her doz için iki fare kullanılarak 30, 100, 300 mg/kg dozlarda intraperitoneal yolla verilmiştir. Her doz için kullanılan iki fareden birine yarım, diğerine dört saat sonunda elektroşok uygulanmıştır.

4.2.3.2. Subkütan Metrazol Nöbet Eşik Testi: Deney öncesinde fareler rotorod testine tabi tutularak en az bir dakika süreyle rotorod üzerinde durabilen nörolojik bozukluğu olmayan fareler kullanılmıştır. Bileşikler her doz için iki fare kullanılarak 30, 100, 300 mg/kg dozlarda intraperitoneal yolla verilmiştir. Her doz için kullanılan iki fareden birine yarım, diğerine dört saat sonunda 85 mg/kg dozda subkütan yolla metrazol enjekte edilmiş ve fareler 30 dakika süreyle gözlenmiştir.

4.2.3.3. Minimal Nörolojik Bozukluk Testi (Rotorod Toksisite Testi): Bu teste 2.54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönen tahta bir disk kullanılmıştır. Hayvanın bu disk üzerinde dengesini 1 dakika süreyle koruması nörolojik bozukluğun olmaması

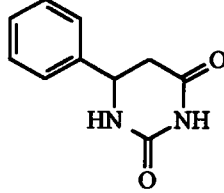
olarak belirlenmiştir. Şekil 2.6’da gösterildiği gibi her doz için, MES ve scMet. testine tabi tutulan toplam dört farenin hepsi yarım saat, ikisi de dört saat sonunda yeniden rotoroda tabi tutarak değerlendirme yapılmıştır.



5. BULGULAR

5.1. Kimyasal Çalışmalar

6-Fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion (Bileşik 1)



2.0 g (0.012 mol) β -Fenil- β -aminopropiyonik asit ve 1.5 g (0.018 mol) potasyum siyanattan hareketle 4.1.2.2.'deki sentez yöntemine göre elde edilip metanol/etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.960 g (% 41.74).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristaller olup e.d.: 219-20°C dir [Lit. 216-7°C, (25)]. Eterde çözünmez. Su, etanol, metanol ve etil asetat ile sıcakta, benzen ve dimetilformamit ile soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.26, 0.41, 0.3 ve 0.83 dir. UV ışıktta, 254 nm de açık mor floresan verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı lekeler gözlenmiştir.

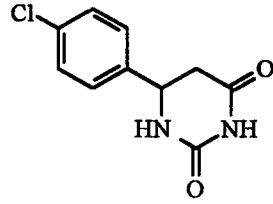
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 210.2 (log ϵ : 3.92) dir.

IR spektrumunda 3205 (N-H gerilim), 3100-3000 (C-H gerilim, aromatik), 2950-2800 (C-H gerilim, alifatik), 1743-1697 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 755,691 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.40-2.70 (2H; multiplet; CH_2), 4.68 (1H; singlet; CH), 7.20-7.50 (5H; multiplet; aromatik), 7.99 (1H; singlet; NH), 10.52 (1H; singlet; CO-NH-CO) pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/e 190(M^+) (%100), 161, 146, 132, 118, 104, 78, 77, 51, 42 pikler görülür.

6-(4-Klorofenil)hekzahidropirimidin-2,4-dion (Bileşik 2)



2.42 g (0.012 mol) β -(4-klorofenil)- β -aminopropiyonik asit ve 1.5 g (0.018 mol) potasyum siyanattan hareketle 4.1.2.2.'deki sentez yöntemine göre elde edilip metanol /etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 1.390 g (% 51).

Beyaz renkte, parlak, tuz şeklinde kristaller olup e.d.: 251-3°C dir (45). Su, eter ve benzende çözünmez. Metanol, etanol ve aseton ile sıcakta, dimetilformamit ile soğukta çözünür.

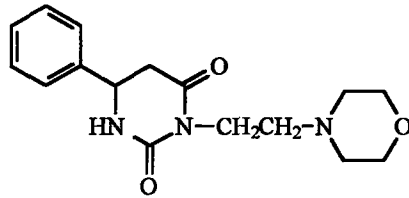
İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.25, 0.34, 0.31 ve 0.80 dir. UV ışıktta, 254 nm de açık mor floresan verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 275.2 (log ϵ 3.18), 219.2 (log ϵ : 4.05) dir.

IR spektrumunda 3241 (N-H gerilim), 3100-3000 (C-H gerilim, aromatik), 2950-2850 (C-H gerilim, alifatik), 1750-1600 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 823 cm^{-1} de (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/e 224 (M^+), 189 (%100), 166, 138, 75, 42 pikler görülür.

3-(2-Morfolinoetil)- 6-fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion (Bileşik 3)



2.25 g (0.01 mol) 6-Fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 2.49 g (0.01 mol) 2-kloroetilmorfolinden hareketle 4.1.2.5'deki sentez yöntemine göre elde edilip, metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 0.463 g (% 12.93).

Beyaz renkte, kare şeklinde kristaller olup e.d.: 151-3 °C dir. Eterde çözünmez. Su ve benzen ile sıcakta, metanol ve etanol ile soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.09, 0.085, 0.15 ve 0.64 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı gözlenmiştir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 209.0 (log ϵ : 4.09) dir.

IR spektrumunda 3219 (N-H gerilim), 3100-3000 (C-H gerilim, aromatik), 2950-2850 (C-H gerilim, alifatik), 1724-1667 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 774,707 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

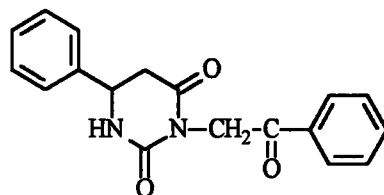
^1H -NMR spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.20-2.50 (4H;multiplet;morfolin H-3, H-5), 2.65-2.75 (2H; dublet dublet;-CH₂-N), 3.12-3.00 (2H;dublet dublet;N-CH₂, 3.40-3.60 (4H;triplet;morfolin H-2, H-6), 3.60-3.90 (2H;multiplet;pirimidin CH₂), 4.60-4.67 (1H;kuartet; CH), 7.20-7.40 (5H;multiplet;aromatik), 8.28 (1H;singlet; NH) pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/e 303 (M^+), 272, 217, 174, 113, 100 (%100), 56 pikler görülür.

Analiz : C₁₆H₂₁N₃O₃ (M.A. : 303) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	63.36	6.93	13.86
Bulunan :	63.18	7.36	13.42

3-Fenaçil-6-fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion (Bileşik 4)



1.90 g (0.01 mol) 6-fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 1.99 g (0.01 mol) fenaçil bromürden hareketle 4.1.2.52deki sentez yöntemine göre elde edilip, metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 0.340 g (% 11.06).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristaller olup e.d.: 166-8°C dir. Su ve eterde çözünmez. Dimetilformamit ve dimetilsülfoksit ile soğukta; metanol, etanol ve aseton ile sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.35, 0.78, 0.86 ve 0.97 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitro-fenilhidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 242.6 (log ϵ : 4.1829), 207.8 (log ϵ : 4.2545) dir.

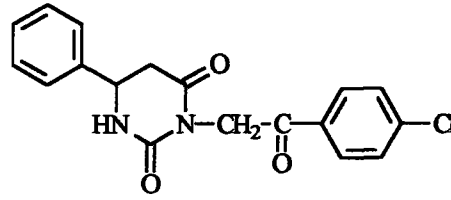
IR spektrumunda 3219 (N-H gerilim), 3100-3000 (C-H gerilim, aromatik), 3000-2850 (C-H gerilim, alifatik), 1727-1670 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 754, 688 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.80-3.12 (2H;multiplet; CH_2), 4.70-4.80 (1H; multipler; CH), 5.15 (2H;singlet; $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 7.30-8.07 (10H;multipler; aromatik), 8.40 (1H;singlet;NH) pikler görülür

Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (M.A. : 308.336) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	70.12	5.23	9.09
Bulunan :	69.44	5.03	9.00

3-(4-Klorofenaçil)-6-fenilhekzahidroprimidin-2,4-dion (Bileşik 5)



1.90 g (0.01 mol) 6-fenilhekzahidropirimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 2.34 g (0.01 mol) 4-klorofenaçil bromürden hareketle 4.1.2.5' deki sentez yöntemine göre elde edilip, etil asetatdan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 1.343 g (% 44.79).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristaller olup e.d.: 157-8°C dir. Su, eter ve karbonditetraklorürde çözünmez. Aseton, dimetilformamit ve dimetilsülfoksit ile soğukta; etanol, metanol, etil asetat ve benzende sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.025, 0.14, 0.30 ve 0.825 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitro-fenilhidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 253 (log ϵ : 4.1478), 209.4 (log ϵ : 4.1717) dir.

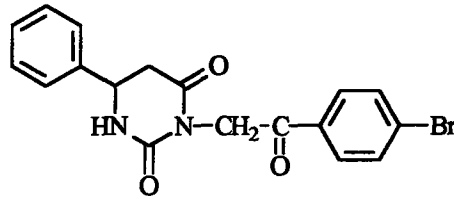
IR spektrumunda 3476 (N-H gerilim), 3373-3259 (C-H gerilim, aromatik), 3087-2943 (C-H gerilim, alifatik), 1738-1651 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 817 (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 761,707 cm^{-1} (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.90-3.05 (2H;multiplet; CH_2), 5.10-5.20 (1H; multipler; CH), 5.45 (2H;singlet; $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 6.45-6.55 (1H;dublet;NH), 7.20-7.40 (5H;multipler;aromatik), 7.60-8.05 (4H;multipler; aromatik) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M.A.: 360.80) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	59.92	4.75	7.76
Bulunan :	59.91	4.95	7.75

3-(4-Bromofenaçil)-6-fenilhekzahidroprimidin-2,4-dion (Bileşik 6)



1.90 g (0.01 mol) 6-fenilhekzahidroprimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 2.78 g (0.01 mol) 4-bromofenaçilbromürden hareketle 4.1.2.5' deki sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 1.378 g (% 34.04).

Beyaz renkte, kare şeklinde kristaller olup e.d.: 158-59,5 °C dir. Su, eter ve karbon tetraklorürde çözünmez. Dimetilformamit ile soğukta; metanol, etanol, aseton ve kloroform ile sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.02, 0.135, 0.35 ve 0.825 dir. UV ışıktaki, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitro-fenilhidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 257.2 (log ϵ : 4.2738), 209.8 (log ϵ : 4.2404) dir.

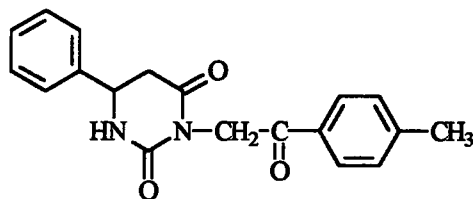
IR spektrumunda 3476 (N-H gerilim), 3375-3200 (C-H gerilim, aromatik), 3100-2800 (C-H gerilim, alifatik), 1736-1650 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 814 (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 761, 707 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.90-3.05 (2H;multiplet; CH_2), 5.05-5.15 (1H; multipler; CH), 5.40 (2H;singlet; $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 6.55-6.60 (1H;dublet;NH), 7.20-7.40 (5H;multipler;aromatik), 7.75-7.95 (4H;multipler; aromatik) pikler görülür

Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M.A. : 405.26) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	53.35	4.23	6.91
Bulunan :	54.46	3.96	7.02

3-(4-Metilfenaçil)-6-fenilhekzahidroprimidin-2,4-dion (Bileşik 7)



1.90 g (0.01 mol) 6-fenilhekzahidroprimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 2.13 g (0.01 mol) 4-metilfenaçil bromürden hareketle 4.1.2.5' deki sentez yöntemine göre elde edilip, metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 0.279 g (% 8.69).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristaller olup e.d.: 193-4,5°C dir. Su, eter ve karbon tetraklorürde çözünmez. Aseton, dimetilformamit, etanol ve dimetilsülfoksit ile çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.40, 0.795, 0.88 ve 0.965 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 253.4 (log ϵ : 4.2812), 209.8 (log ϵ : 4.3466) dir.

IR spektrumunda 3223 (N-H gerilim), 3100-3000 (C-H gerilim, aromatik), 3000-2800 (C-H gerilim, alifatik), 1725-1688 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 809 cm^{-1} de (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 767, 696 (mono-süstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

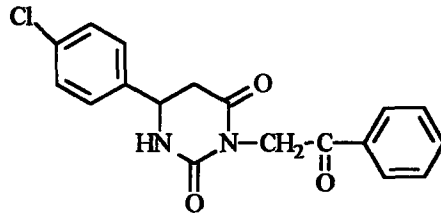
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (CDCl_3) 2.42 (3H; singlet; $-\text{CH}_3$), 2.93-3.02 (2H; multiplet; CH_2), 4.80-4.90 (1H; multiplet; CH), 5.25 (2H; singlet; $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 7.20-7.60 (9H; multiplet; aromatik), 7.82-7.89 (1H; dublet; $-\text{NH}$), pikler görülür

Kütle spektrumunda m/e 322 (M^+), 294, 132, 119 (%100), 104, 91, 77, 65, 51 pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (M.A. : 322.363) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	70.79	5.63	8.69
Bulunan :	70.80	4.77	8.77

3-Fenaçil-6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion (Bileşik 8)



2.25 g (0.01 mol) 6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 1.99 g (0.01 mol) fenaçil bromürden hareketle 4.1.2.5'deki sentez yöntemine göre elde edilip, metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 0.415 g (% 12.13).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristaller olup e.d.: 213-4°C dir. Su, eter ve karbon tetraklorürde çözünmez. Aseton, dimetilformamit ve dimetilsülfoksit ile soğukta; metanol ve etanol ile sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.32, 0.68, 0.65 ve 0.95 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitro-fenilhidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 241.8 (log ϵ : 4.15), 221.8 (log ϵ : 4.21), 208 (log ϵ : 4.23) dir.

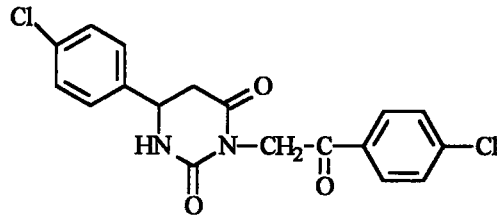
IR spektrumunda 3334 (N-H gerilim), 3100-3000 (C-H gerilim, aromatik), 2957-2800 (C-H gerilim, alifatik), 1739-1661 (C=O gerilim), 1600-1445 (C=C gerilim), 830cm⁻¹ de (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 756, 687 (mono-süstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆) 2.80-3.13 (2H; multiplet; CH₂), 4.72-4.80 (1H; multiplet; CH), 5.15 (2H; singlet; -CH₂CO-), 7.40-8.07 (9H; multiplet; aromatik), 8.40 (1H; singlet; NH) pikler görülür.

Analiz : C₁₈H₁₅ClN₂O₃ (M.A. : 342.78) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	63.07	4.41	8.17
Bulunan :	62.89	3.80	8.11

3-(4-Klorofenaçil)-6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion (Bileşik 9)



2.25 g (0.01 mol) 6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 2.34 g (0.01 mol) 4-klorofenaçil bromürden hareketle 4.1.2.5'deki sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 2.023 g (% 51.22).

Açık sarı renkte,yıldız şeklinde kristaller olup e.d.: 138-40°C dir. Su, eter ve karbon tetraklorürde çözünmez. Aseton, dimetilformamit, etanol ve dimetilsülfoksit ile soğukta; benzende ise sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.02, 0.11, 0.31 ve 0.825 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirtciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitrofenil-hidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 252.8 (log ϵ : 4.1995), 210 (log ϵ : 4.2191) dir.

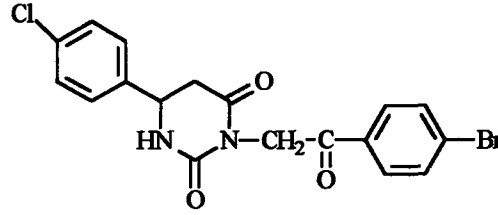
IR spektrumunda 3464(N-H gerilim), 3331-3100 (C-H gerilim, aromatik), 3000-2800 (C-H gerilim, alifatik), 1736-1666 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 829 cm^{-1} de (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.90-3.05 (2H;multiplet; CH_2), 5.05-5.15 (1H; multipler; CH), 5.45 (2H;singlet; $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 6.50-6.65 (1H;dublet; NH), 7.35-7.50 (4H;multipler;aromatik), 7.60-8.10 (4H;multipler; aromatik) pikler görülür

Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M.A. : 395.24) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan(II):	54.70	4.08	7.09
Bulunan	: 54.88	4.21	6.86

3-(4-Bromofenaçil)-6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion (Bileşik 10)



2.25 g (0.01 mol) 6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 2.78 g (0.01 mol) 4-bromofenaçil bromürden hareketle 4.1.2.5'deki sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 2.455 g (% 55.94).

Beyaz renkte, tüycük şeklinde kristaller olup e.d.: 149-50°C dir. Su, eter ve karbontetraklorürde çözünmez. Aseton, metanol, etanol ve dimetilsülfoksit ile soğukta; kloroform ile sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.02, 0.14, 0.365 ve 0.89 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitrofenil-hidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 257.4 (log ϵ : 4.2835), 210.8 (log ϵ : 4.2566) dir.

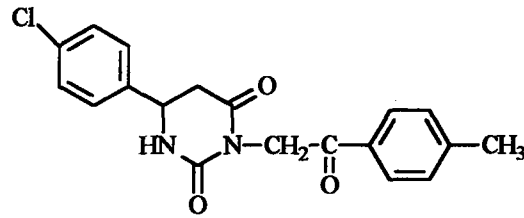
IR spektrumunda 3469 (N-H gerilim), 3329-3100 (C-H gerilim, aromatik), 3000-2800 (C-H gerilim, alifatik), 1736-1666 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 828 cm^{-1} de (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.90-3.05 (2H; multiplet; CH_2), 5.05-5.15 (1H; multiplet; CH), 5.45 (2H; singlet; $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 6.60-6.66 (1H; dublet; NH), 7.35-7.45 (4H; multiplet; aromatik), 7.75-7.95 (4H; multiplet; aromatik) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M.A. : 439.70) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	49.17	3.67	6.37
Bulunan :	50.01	3.64	6.52

3-(4-Metilfenaçil)-6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion (Bileşik 11)



2.25 g (0.01 mol) 6-(4-klorofenil)hekzahidroprimidin-2,4-dion, 0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum ve 2.13 g (0.01 mol) 4-metilfenaçil bromürden hareketle 4.1.2.5'deki sentez yöntemine göre elde edilip, metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 1.250 g (% 35.14).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristaller olup e.d.: 218-20 °C dir. Su, eter ve karbon tetraklorürde çözünmez. Kloroform ve dimetilsülfoksit ile soğukta; metanol, etanol ve aseton ile sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.725, 0.91 ve 0.975 dir. UV ışıktta, 254 nm de mor floresan verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde koyu sarı lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 253.6 (log ϵ : 4.1656), 211.4 (log ϵ : 4.3464) dir.

IR spektrumunda 3327 (N-H gerilim), 3100-3000 (C-H gerilim, aromatik), 3000-2800 (C-H gerilim, alifatik), 1739-1673 (C=O gerilim), 1600-1450 (C=C gerilim), 813 cm^{-1} de (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

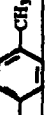
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6) 2.35 (3H; singlet; $-\text{CH}_3$) 2.60-2.80 (2H; multiplet; CH_2), 4.52-4.80 (1H; multiplet; CH), 5.10 (2H; singlet; $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 7.20-7.90 (8H; multiplet; aromatik), 8.20 (1H; singlet; $-\text{NH}$), pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (M.A. : 356.808) için

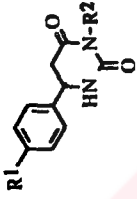
	% C	% H	% N
Hesaplanan:	63.96	4.80	7.85
Bulunan :	64.16	4.28	7.81

5. 2. Farmakolojik Çalışmalar

Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan etki çalışmaları sonuçları Tablo 5.1. de gösterilmiştir.

Bileşik no	R ₁	R ₂	MES						ScMet						Toksiste					
			1/2 saat			4 saat			1/2 saat			4 saat			1/2 saat			4 saat		
			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg		
			30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300
1	H-	-H	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
2	Cl-	-H	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
3	H-	-CH ₂ CH ₂ N ₂ O	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
4	H-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
5	H-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
6	H-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
7	H-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
8	Cl-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
9	Cl-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
10	Cl-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
11	Cl-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
12	Cl-	-CH ₂ CO- 	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2

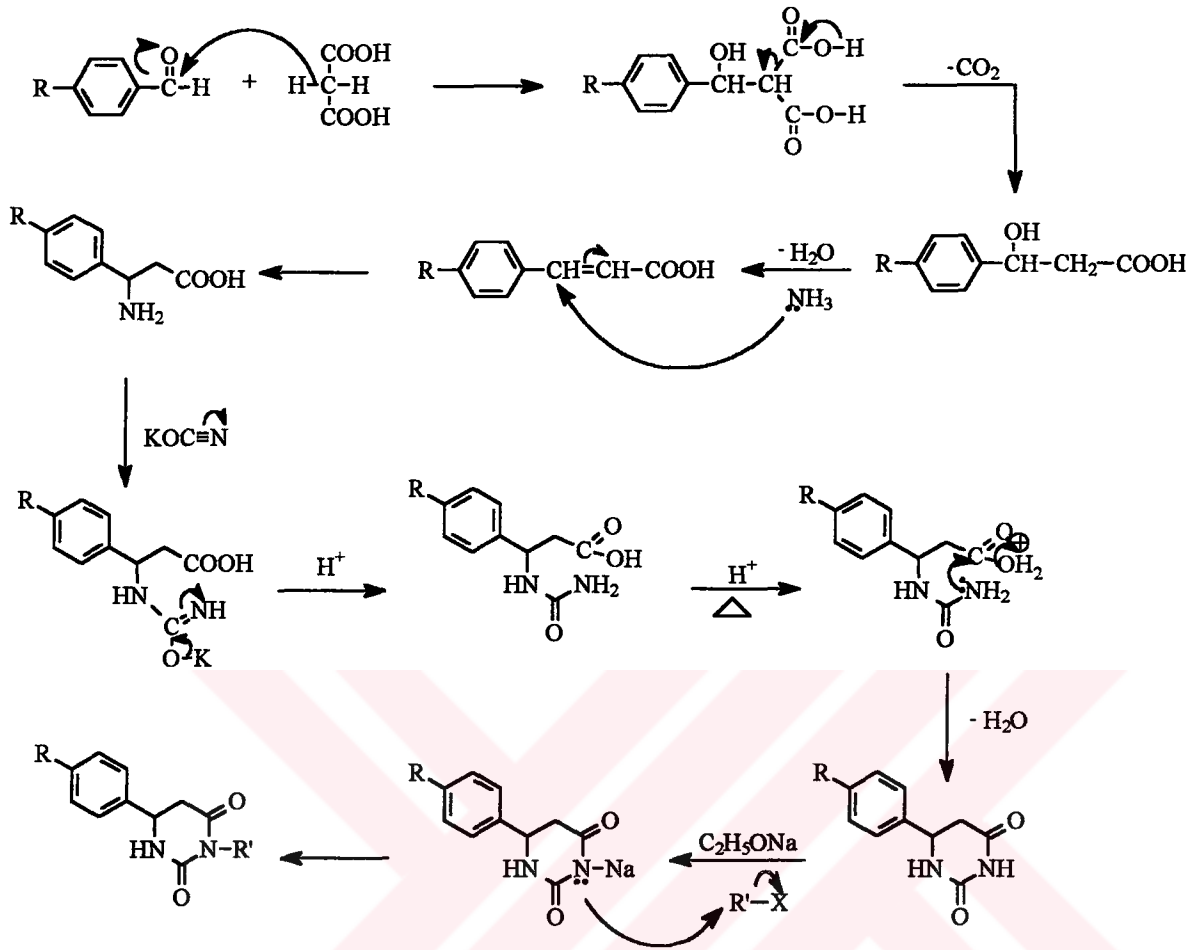
Tablo 5. 1. Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktivite çalışması sonuçları.



6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada heksahidropirimidin-2,4-dion yapısında oniki bileşiğin sentezi yapılarak yapıları aydınlatılmış ve antikonvülsan etki taramaları yapılmıştır. Sentezi yapılan bileşikler, 6-fenilheksahidropirimidin-2,4-dion (Bileşik 1) ve 6-(p-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dionun (Bileşik 2) literatürde kayıtlı olmayan 3-arilalkil süstitüe türevleridir (Bileşik 3-12). Literatürde kayıtlı olmalarına rağmen Bileşik 1 ve 2 üzerinde antikonvülsan aktivite çalışmaları yapılmamıştır (39, 25, 65). Bileşik 1 ve 2, diğer türevlerde (Bileşik 3-12) bulunan 3-arilalkil süstitüentlerinin antikonvülsan etkiye katkılarını incelemek amacıyla çalışma programına alınmış ve antikonvülsan aktiviteleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Bileşik 1 ve 2, uygun aldehit, malonik asit ve amonyum asetatın reaksiyonu sonucu kazanılan β -amino asitten hareketle hazırlanmıştır. Elde edilen β -amino asitlerin, potasyum siyanatla reaksiyonu ile hazırlanan üreido asitlerin hidroklorik asitle muamelesiyle 6-arilheksahidropirimidin-2,4-dion bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen diğer bileşikler (Bileşik 3-12), Bileşik 1 ve 2'nin 3 numaralı konumdan alkilasyonu sonucu hazırlanmıştır. Literatürde N-alkilasyon işlemi için çeşitli yöntemler bildirilmekle beraber (54, 90, 95, 99-103, 105, 106), uygulama kolaylığı nedeniyle aşağıda gösterilen Evans ve Johnson'un kullandığı yöntem tercih edilmiştir (25). Bu yöntemde araştırmacılar, 1 mol 6-arilheksahidropirimidin-2,4-dion, 2 mol metalik sodyum ve 3 mol alkil halojenür kullanarak 3 numaralı konumdan değişik N-alkil türevlerini hazırlamışlardır. Ön denemelerde 1-3 mol alkil halojenür kullanımının reaksiyon verimi etkilemediği görülmüştür. Bu nedenle uyguladığımız N-alkilasyon reaksiyonunda, ekimolar miktarda 6-arilheksahidropirimidin-2,4-dion, metalik sodyum ve arilalkil halojenür kullanılmıştır.



Bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış; IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, kütle spektroskopisi ve elemental analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

Yeni bir antiepileptik ilaç olan nafimidon (5) yapısında bulunan imidazol halkasının aktivite açısından önemini incelenildiği anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada imidazol halkasının MES'e karşı koruyucu açıdan önemli olduğu bildirilmiş ve imidazol yerine siklik bir imit olan süksinimit taşıyan bileşiğin scMet. testinde 30 mg/kg dozda koruyucu olduğu bulunmuştur (8).

Son yıllarda, Guillon ve arkadaşları 6-arilheksahidropirimidin-2,4-dion 3-alkil sübstitüe türevlerinin scMet. testine karşı koruyucu olduğunu belirtmişlerdir (10).

Anabilim dalımızda yapılan çalışma da dikkate alındığında siklik imit yapısındaki 6-arilheksahidropirimidin-2,4-dion yapısı sabit tutularak 3 numaralı konumda arilalkil grubu taşıyan daha lipofilik bileşiklerin hazırlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri MES, scMet. ve nörotoksisiteleri rotorod toksisite testiyle incelenmiştir. Uygulanan rotorod toksisite testi sonucu bileşiklerin hiçbirinde nörotoksisite saptanmamıştır. Bileşik 3 hariç diğer bileşikler, antikonvülsan tarama testlerinden MES testine karşı etkili bulunmamış fakat bazı türevlerin (Bileşik 1, 2, 7-12) scMet. testine karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç da literatür bilgileri ile uyum içindedir (8, 10).

6-Fenilheksahidropirimidin-2,4-dionun (Bileşik 1), 300 mg/kg dozda yarım ve dört saatte scMet. testine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Bileşik 1'in p-metilfenaçil türevi (Bileşik 7) 300 mg/kg dozda sadece yarım saatte scMet. testine karşı aktif bulunurken, Bileşik 1'in diğer 3-arilalkil süstitüe türevlerinde (Bileşik 3-6) 300 mg/kg dozda bile scMet. testine karşı antikonvülsan aktivite saptanmamıştır.

Literatürde 6-(p-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion'un 3-(2-morfolinoetil) türevinin 86 kg/mg dozda scMet. testine karşı koruyucu olduğu belirtilmiş; fakat 6-fenilheksahidropirimidin-2,4-dion türevinin sentezi yapılmamıştır (10). Çalışmamızda sentezi yapılan 6-fenilheksahidropirimidin-2,4-dionun 3-(2-morfolinoetil)türevi (Bileşik 3) yarım saatte 300 mg/kg dozda MES testine karşı aktif bulunurken, scMet. testine karşı hiçbir dozda aktivite göstermemiştir. Bu sonuç 6-(p-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion türevlerinin scMet. testine karşı koruyucu olabileceği ihtimalini düşündürmektedir.

6-(p-Klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion (Bileşik 2), 300 mg/kg dozda sadece 4 saatte scMet. testine karşı koruyucu bulunmuş buna karşılık Bileşik 2'nin daha lipofilik özellikteki 3-süstitüe türevlerinin hepsinde (Bileşik 8-12) scMet. testine karşı yarım saatte koruyuculuk saptanmıştır. Literatürde 6-(p-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion 3-alkil süstitüe bazı türevler scMet. testine karşı aktivite göstermezken, bazıları 86-186 mg/kg dozda aktivite göstermektedir

(10). Hazırladığımız Bileşik 8-12'nin scMet. testine karşı daha düşük dozda (30 mg/kg doza varan) aktivite göstermesi yapıya kazandırılan lipofilik özelliğin bir katkısı olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, literatür bilgileri göz önüne alındığında (8, 10) tez kapsamında sentezi yapılan 3-arilalkil-6-(p-klorofenil)hekzahidropirimidin-2,4-dion yapısındaki bileşiklerin (Bileşik 8-12) scMet. testine karşı 6-(p-klorofenil)hekzahidropirimidin-2,4-dion'a kıyasla daha koruyucu olduğu söylenebilir.



KAYNAKLAR

1. Liebman, M. J., Schneider, A. J.: Anticonvulsant Agents; Ann. Rep. Med. Chem., 20, 11 (1985).
2. Schäfer, H.: Chemical Constitution and Pharmacological Effect; Handbook of Experimental Pharmacology-Antiepileptic Drugs; 2. Baskı, Springer-Verlag, Berlin (1985).
3. Foye, W. O.: Principles of Medicinal Chemistry; 2. Baskı, Lea and Febiger, Philadelphia (1981).
4. Wilson, C. O., Gisvold, O., Doerge, R.F.: Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry; 7. Baskı, Lippincott Co., Philadelphia (1971).
5. Walker, K. A. M., Wallach, M. B., Hirschfeld, D. R.: 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole Derivatives, A New Class of Anticonvulsant Agents; J. Med. Chem., 24, 67 (1981).
6. Nardi, D., Tajana, A., Leonardi, A., Pennini, R., Portioli, F., Magistretti, M. J., Subissi, A.: Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-(Benzoylalkyl)imidazoles and N-(ω -Phenyl- ω -hydroxyalkyl)imidazoles; J. Med. Chem., 24, 727 (1981).
7. Robertson, D. W., Krushinski, J. H., Beedle, E. E., Leander, J. D., Wong, D. T., Rathbun, R. C.: Structure-Activity Relationship of (Arylalkyl)imidazole Anticonvulsants: Comparison of the (Fluorenylalkyl)imidazoles with Nafimidone and Denzimol; J. Med. Chem., 29, 1577 (1986).
8. Çalış, Ü., Dalkara, S., Ertan, M., Sunal, R.: The Significance of the Imidazole Ring in Anticonvulsant Activity of (Arylalkyl)imidazoles; Arch. Pharm. (Weinheim), 321, 841 (1988)
9. Masayuki, T., Chikara, M., Ikuo, M., Katsuichi, S., Shunji, I.: Anticonvulsant Compounds; Eur. Pat. Appl. EP 162,669 (Cl. A61K31/505), 27 Nov 1985, JP Appl. 84/ 98, 193, 16 May 1984.

10. Guillon, J., Daoust, M., Radulovic, V., Boulouard, M., Dallemagne, P., Legrand, E., Rault, S., Quermonne, M. A., Robba, M.: New Arylhexahydropyrimidinediones: Synthesis, Benzodiazepine Receptor Affinity and Anticonvulsant Activity; *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 335 (1996).
11. Masayuki, T., Tsutomu, M., Masao, M., Katsuichi, S., Shunji, I.: Antiepileptics Containing Uracil Derivatives; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,236,724* [86,236,724] (Cl. A61K31/505), 22 Oct 1986, Appl. 85/78,650, 13 Apr 1985. Ref. C. A. 160 107921k.
12. Oskay, E.: *Organik Kimya; II. Baskı, Meteksan Ltd. Şti., Ankara* (1979).
13. Ergenç, N., Ateş, Ö., Gürsoy, A.: *Eczacılar için Organik Kimya; İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul* (1990).
14. Rodionow, W. M., Malewinskaja, E. T.: Zur Darstellung von Aryl- β -amino-fettsäuren; *Chem. Ber.* 59, 2952 (1926).
15. Rodionow, W. M., Postovskaja, E. A.: The Mechanism of Formation of Beta-Aryl- Beta- Amino Fatty Acids by the Condensation of Aromatic Aldehydes with Malonic Acid and Its Derivatives; *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 841 (1929).
16. Rodionow, W.M.: Synthesis of Beta-Aryl-Beta-Amino-Ethane-Alpha, Alpha-Dicarboxylic Acids. The Mechanism of Knoevenagel's Synthesis of Cinnamic Acids; *J. Am. Chem. Soc.* 51, 847 (1929).
17. Johnson, T. B., Livak, J. E.: Researches on Pyrimidines. CXLIX. The Synthesis of Aryl Substituted Dihydrouracils and Their Conversion to Uracil Derivatives; *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 299 (1936).

20. Fritzson, P.: Semimicro Synthesis of Dihydrouracil and Uracil Labeled in Position 4, 5 or 6 with ^{14}C ; *Acta. Chem. Scand.*, 9(7), 1239 (1955).
21. Rachina, V., Blagoeva, I.: A Convenient Preparation of β -Amino Acids by Alkaline Hydrouracils; *Synthesis*, (11), 967 (1982) Ref. C. A. 98, 107702f (1983).
22. Dietrich, R. F., Sakurai, T., Kenyon, G. L.: Preparation of α -Substituted β -Alanine Derivatives from 5-Substituted Uracils and Dihydrouracils; *J. Org. Chem.*, 44(11), 1894 (1979).
23. Brown, D. J.: *The Pyrimidines*; John Wiley & Sons, London (1962).
24. Rodionow, V. M., Vyazkova, S. A.: The Synthesis of β -Aryl- β -uraminopropionic Acids and Their Phenyl and Naphthyl Derivatives; *J. Gen. Chem. (U. S. S. R.)*, 3, 628 (1933). Ref. C. A. 28, 2716 (1934).
25. Evans, C., Johnson, T. B.: Reserach on Pyrimidines. CXIX. Determination of The Constitution of Alkylation Products of Phenyluracil and Phenylhydrouracil; *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 4993 (1930).
26. Posner, T., Rohde, K.: Beiträge zur Kenntnis der Ungesättigten Verbindungen. VII. Über die Addition von Hydroxylamin an Ungesättigte Säuren mit Konjugierten Doppelbindungen; *Chem. Ber.*, 42, 2791 (1909).
27. Posner, T.: Zur Kenntniss der β -Aminosäuren; *Chem. Ber.*, 38, 2316 (1905).
28. Griffey, R. H., Poulter, C. D.: Efficient syntheses of [3- ^{15}N]uracil and [3- ^{15}N]thymine; *Nucleic Acids Res.*, 11(18), 6497 (1983).
29. Davis, C., Putnam, M. D., Thwaites, W. M.: Metabolism of Dihydrourasil in *Rhodospiridium toruloides*; *J. Bacteriol.*, 158(1), 347 (1984).
30. Porter, D. J. T., Chestnut, W. G., Merrill, B. M., Spector, T.: Mechanism-based Inactivation of Dihydropyrimidine Dehydrogenase by 5-Ethynyluracil; *J. Biol. Chem.*, 267(8), 5236 (1992).

31. Porter, D. J. T., Spector, T.: Dihydropyrimidine Dehydrogenase; *J. Biol. Chem.*, 268(26), 19321 (1993).
32. Podschun, B., Cook, P. F., Schnackerz, K. D.: Kinetic Mechanism of Dihydropyrimidine Dehydrogenase from Pig Liver; *J. Biol. Chem.*, 265(22), 12966 (1990).
33. Tuchman, M., Ramnaraine, M. L., O'Dea, R. F.: In Vitro Degradation of Pyrimidine Bases: Studies of Rat Liver Dihydropyrimidine Dehydrogenase; *Adv. Exp. Med. Biol.*, 195B, 245 (1986).
34. Gennip, A. H., Abeling, N. G., Elzinga-Zoetekouw, L., Scholten, L. G., Cruchten, A., Bakker, H. D.: Comparative Study of Thymine and Uracil Metabolism in Healthy Persons and in a Patient with Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency; *Adv. Exp. Med. Biol.*, 253A, 111 (1989).
35. Jahnke, K., Podschun, B., Schnackerz, K. D., Kautz, J., Cook, P.: Acid-Base Catalytic Mechanism of Dihydropyrimidase from pH Studies; *Biochemistry*, 32, 5160 (1993).
36. Putmann, C. W. M. M., Rotteveel, J. J., Wevers, R. A., Gennip, A. H., Bakkeren, J. A. J. M., De Abreu, R. A.: Dihydropyrimidinase Deficiency, a Progressive Neurological Disorder; *Neuropediatrics*, 28(2), 106 (1997).
37. Gani, D., Young, D. W.: Stereochemistry of Dihydrouracil Dehydrogenase Reaction in Metabolism of Uracil to β -Alanine; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (10), 576 (1983).
38. Traut, T. W., Loechel, S.: Pyrimidine Catabolism: Characterization of the Three Sequential Enzymes with a New Assay; *Biochemistry*, 23(11), 2533 (1984).
39. Fischer, E., Roeder, G.: Synthese des Uracils, Thymins und Phenyluracils; *Chem. Ber.*, 34, 3751 (1901).

40. Elderfield, R.: *Heterocyclic Compounds*; Vol.6, John Wiley & Sons, London (1957).
41. Zee-Cheng, K., Robins, R. K., Cheng, C. C.: *Pyrimidines. III. 5,6-Dihydropyrimidines*; *J. Org. Chem.*, 26, 1877 (1961).
42. Kiichi, T., Hideyuki, T., Yoshiaki, I., Nasuo, U.: *Conversion of Unsaturated Carboxylic Acids with Thiourea in Aqueous Phosphoric Acid*; *Chem. Lett.*, (9), 767 (1972). Ref. C. A. 77, 139953w
43. Lee, C. K., Shim, J. Y.: *A Synthesis of 5,6-Dihydrouacils in a Sealed-tube and Their Conformational Analysis*; *Bull. Korean Chem. Soc.*, 12(3), 343 (1991). Ref. C. A. 115 92762u
44. Nelson, V. C.: *Synthesis of Isotopically Labelled DNA Degradation Products for Use in Mass Spectrometric Studies of Cellular DNA Damage*; *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, 38(8), 713 (1996).
45. Preobrazhenskaya, K. P., Smirnov, S. M.: *Synthesis of 3-(p-Halophenyl)-3-aminopropionic Acids and Some of Their Derivatives*; *Zh. Org. Khim.*, 8(10), 2045 (1972) Ref. C. A. 78, 42979s (1973).
46. Batt., B. D., Martin, K. M., Ploeser, J. M., Murray, J.: *Chemistry of the Dihydropyrimidines. Ultraviolet Spectra and Alkaline Decomposition*; *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3663 (1954).
47. Koedjikov, A. H., Blagoeva, I. B., Pojarlieff, I. G.: *β -Ureido Acids and Dihydrouacils. Part 15. Effect of Allylic Strain on Ring Opening of 1,6-Disubstituted Dihydrouacils*; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, (6), 1077 (1984).
48. Blagoeva, I. B., Pojarlieff, I. G.: *β -Ureido Acids and Dihydrouacils. The Kinetics and Mechanism of the Reversible Ring Closure of 3-(3'-Methylureido)propanoic acid and 3-(3¹-Phenylureido)-2-methylpropanoic acid in Suluric acid Solutions*; *Can. J. Chem.*, 68(10), 1676 (1990).

49. Azaryan, L. V., Avetisyan, S. A., Mndzhoyan, O.L., Chachoyan, A. A., Garibdzhanyan, B.T.: Method of Preparing 4-(p-alkoxyphenyl)-2,6-dioxohexahydropyrimidines; U. S. S. R. SU 1,169,330 (Cl. C07D239/20), 27 Nov 1995, Appl. 3,661,198, 10 Nov 1983. Ref: C. A. 125 10842q.
50. Hollywood, F., Suschitzky, H., Hull, R.: Chlorosulfonyl Isocyanate Addition to o-Dialkylaminostyrenes: Preparation of 6-(o-Dialkylaminophenyl)uracils; *Synthesis*, (8), 662 (1982) Ref: C. A. 97, 216110m (1982).
51. Gabel, N. W., Binkley, S. B.: Synthesis of 1-Aryluracils; *J. Org. Chem.*, 23, 643 (1958).
52. Lovins, R. E., Reintjes, M.: The Chemistry of β -Bromopropionyl Isocyanate. I. Synthesis of 1-Aryldihydrouracils; *J. Org. Chem.*, 24, 1391 (1959).
53. Johnson, T. B.: Dehydrogenation of Hydrouracil; *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 263 (1941).
54. Hannon, S. J., Kundu, N. G., Hertzberg, R. B., Bhatt, R. S., Heidelberger, C.: A New Synthesis of N-Blocked Dihydrouracil and Dihydroorotic Acid Derivatives Using Lithium Tri-Sec-Butyl Borohydride as Reducing Agent; *Tetrahedron Lett.*, 21, 1105 (1980).
55. Khomutov, A. R., Yakovlev, D. Y., Khomutov, R. M.: A New Reaction of 2,4-Dioxypyrimidines; *Bioorg. Khim.*, 16(3), 427 (1990).
56. Seki, K., Ohkura, K.: Photo-Induced p-Methylbenzylation of 1,3-Dimethylthymine and 1,3-Dimethyluracil in the Presence of Trifluoroacetic Acid; *Nucleosides and Nucleotides*, 13(3&4), 323 (1993).
57. Ohkura, K., Seki, K.: Protonation of the Electron Adducts of Pyrimidine Derivatives; *Chem. Pharm. Bull.*, 43(6), 1024 (1995).
58. Streckowski, L., Harden, D., Watson, R. A.: Facile Preparation of 6-Substituted Uracils; *Synthesis*, 70, (1988).

59. Martínez, A. G., Fernández, A. H., Jiménez, F. M., Matínez, P. J. M., Martín, C. A., Subramanian, L. R.: New Procedures for the Synthesis of Heterocyclic Substituted and 2,4-Difunctionalized Pyrimidines; *Tetrahedron*, 52(23), 7973 (1996).
60. Kundu, N. G., Schmitz, S. A.: Studies on Uracil Derivatives and Analogs. Syntheses of 5-(β -Trimethylsilyl)ethynyluracil and 5-Ethynyluracil; *J. Heterocyclic. Chem.*, 19, 463 (1982).
61. Harada, K., Suzuki, S.: The New Synthesis of Uracil and 1,3-Dimethyluracil; *Tetrahedron Lett.*, 27, 2321 (1976).
62. Skulnick, H. I., Ludens, J. H., Wendling, M. G., Glenn, E. M., Rohloff, N. A., Smith, R. J.: Pyrimidinones. 3. N-Substituted 6-Phenylpyrimidinones and Pyrimidinediones with Diuretic/ Hypotensive and Antiinflammatory Activity; *J. Med. Chem.*, 29(8), 1499 (1986).
63. Bernáth, G., Stájer, G., Szabó, A. E., Molnár, Z.: Preparation of Uracils via cycloreversion of Norbornene-fused Pyrimidinediones; *Tetrahedron*, 43(8), 1921 (1987).
64. Frimpong-Manso, S., Nagy, K., Stájer, G., Bernáth, G.: Preparation of Uracil by Cycloreversion. Structure of Cycloalkane/ene Norbornane/ene-fused Dihydrouracils; *J. Heterocyclic. Chem.*, 29, 221 (1992).
65. Johnson, T. B., Hemingway, E. H.: Researches on Pyrimidines LXXIV. Synthesis of 4-Phenylcytosine; *J. Am. Chem. Soc.*, 37, 379 (1915).
66. Beckwith, A. L. J., Dyllal, L. K.: Oxidative Cyclization of Diamides by Phenyliodoso Acetate; *Aust. J. Chem.*, 43(3), 451 (1990).
67. Kolodziej, S. A., Hamper, B. C.: Solid-Phase Synthesis of 5,6-Dihydropyrimidines-2,4-diones; *Tetrahedron Lett.*, 37(30), 5227 (1996).
68. Coyle, J. D., Bryant, L. R. B.: Synthesis of Diazaheterocycles with a Bridge-head Nitrogen by Photocyclisation of N-Substituted Alicyclic Imides; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (12), 2857 (1983).

69. Katritzky, A. R., Nesbit, M. R.: β -Ureido Acids and Dihydrouracils; *Tetrahedron*, 25, 3807 (1969).
70. Rouillier, P., Delmau, J., Duplon, J., Nofre, C.: Influence en R.M.N de la Conformation des Heterocycles. Sur les Couplages de Protons a Travers des Liaisons carbone-Azote; *Tetrahedron Lett.*, (35), 4189 (1966).
71. Baltrusis, R. S., Beresnevicius, H., Koedjikov, A. H., Kurtev, B. J., Lyapova, M. J., Machtejeva, G. A., Pojarlieff, I. G.: Effect of Allylic Strain on the Conformations of 1-Aryl-6-alkyl-, 1-Alkyl-6-aryl- and 1,6-Dialkyl-dihydrouracils; *Dokl. Bolg. Akad. Nauk*, 36(2), 229 (1983).
72. Chabre, M., Gagnaire, D., Nofre, C.: Conformation de Dihydropyrimidine-diones. II.-Étude par Résonance Magnétique Nucléaire; *Bull. Chim. Fr.*, 108 (1966).
73. Rouillier, P., Delmau, J., Nofre, C.: Conformation de Dihydropyrimidinediones III.- Structure Demi-Chaise du Dihydrouracile, de la Dihydrothymine, de Leurs Dérivés Hydroxylés, Halogénés ou Méthylés et de la Méthy-1-Dihydrocytosine; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3515 (1966).
74. Stepan'yan, S. G., Sheina, G. G., Radchenko, E. D., Blagoi, Y. P.: Molecular Structure of Uracil and 5,6-Dihydrouracil; *Biofizika*, 32(3), 512 (1987).
75. Armarego, W. L. F.: *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds, Part I*, John Wiley & Sons, London (1977).
76. Masahiko, Y., Noboru, Y., Tasahaskhi, S., Hasegawa, J.: Manufacture of Optically Active β -Amino Acids with Dihydropyrimidinase; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06,261,787 [94,261,787]* (Cl. C12P41/00), 20 Sep 1994, Appl. 93/49,324, 10 Mar 1993. Ref. C. A. 122, 54174r
77. Uzura, K., Owaki, J., Minami, Z., Kusai, K.: Enzymatic Conversion of Dihydrouracil into Uracil; *J. Ferment. Technol.*, 64(3), 199 (1986).

78. Schuchmann, M. N., Von Sonntag, C.: The Radiolysis of Uracil in Oxygenated Aqueous Solutions. A Study by Product Analysis and Pulse Radiolysis; J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1525 (1983).
79. Al-Sheikhly, M. I., Hissung, A., Schuchmann, H. P., Schuchmann, M. N., Von Sonntag, C.: Radiolysis of Dihydrouracil and Dihydrothymine in Aqueous Solutions Containing Oxygen; First- and Second-order Reactions of the Organic Peroxyl Radicals; the Role of Isopyrimidines as Intermediates; J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, (4), 601 (1983).
80. Garner, A., Scholes, G.: Mechanism of the Photohydration of Pyrimidines: A Flash Photolysis Study; Photochem. Photobiol., 41(3), 259 (1985).
81. Stájer, G., Molnár, Z. S., Bernáth, G.: Preparation of cis and trans-Cycloalkane-Condensed Pyrimidine-diones by Azetidinone Ring Transformation; Tetrahedron, 46(6), 1943 (1990).
82. Maltese, M., Passerini, S., Nunziante-Cesaro, S., Dobos, S., Harsányi, L.: Infrared Levels of Monomeric Uracil in Cryogenic Matrices; J. Mol. Struct., 116(1-2), 49 (1984).
83. Graindourze, M., Smets, J., Zeegers-Huyskens, T., Maes, G.: Fourier Transform-Infrared Spectroscopic Study of Uracil Derivatives and Their Hydrogen Bonded Complexes with Proton Donors; J. Mol. Struct., 222(3-4), 345 (1990).
84. Ivanov, A. Y., Plokhotnichenko, A. M., Radchenko, E. D., Sheina, G. G., Blagoi, Y. P.: FTIR Spectroscopy of Uracil Derivatives Isolated in Kr, Ar and Ne Matrices: Matrix Effect and Fermi Resonance; J. Mol. Struct., 372(2-3), 91 (1995).
85. Leś A., Adamowicz, L.: The Infrared Spectra of Matrix Isolated Uracil and Thymine: an Assignment Based on New Theoretical Calculations; Spectrochim. Acta., Part A, 48A(10), 1385 (1992).

86. Gould, I. R., Vincent, M. A., Hillier, I. A.: A Theoretical Study of the Infrared Spectrum of Uracil; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, (1), 69 (1992).
87. Beetz, C. P., Ascarelli, G.: The Low Frequency of Pyrimidine and Purine Bases; *Spectrachim. Acta., Part A*, 36A(31), 299 (1980).
88. Smets, J., Graindourze, M., Zeegers-Huyskens, T., Maes, G.: FT-IR Spectroscopic Study of Uracil derivatives and Their Hydrogen-Bonded Complexes with Model Proton Donors. Part 5. Complexes of Uracil with Hydrogen Chloride in Argon Matrices; *J. Mol. Struct.*, 318(1-3), 37 (1994).
89. Chin, S., Scott, I., Szczepaniak, K., Person, W. B.: Matrix Isolation Studies of Nucleic Acid Constituents. 2. Quantitative ab Initio Prediction of Infrared Spectrum of In-Plane Modes of Uracil; *J. Am. Chem. Soc.*, 160(12), 3415 (1984).
90. Kimura, T., Yamamoto, I., Watanabe, K., Tateoka, Y., Ho, I. K.: In Vivo and In Vitro Metabolic Studies of N3-Benzyluridine which Exhibits Hypnotic Activity in Mice; *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 71(1), 27 (1991).
91. Ellis, P. D., Dunlap, R. B., Pollard, A. L., Seidman, K., Cardin, A. D.: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance of 5-Substituted Uracils; *J. Am. Chem. Soc.*, 95(13), 4398 (1973).
92. Still, I. W., Plavac, N.: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of N-, O- and S-methylated Uracil and Thiouracil Derivatives; *Can. J. Chem.*, 56, 725 (1978).
93. Rice, J. M., Dudek, G. O., Barber, M.: Mass Spectra of Nucleic Acid Derivatives. Pyrimidines; *J. Am. Chem. Soc.*, 87(20), 4569 (1965).
94. Favretto, D., Traldi, P., Celon, E., Resnati, G.: Role of Different 5-Substituents on the Mass Spectrometric Behaviour of Uracil; *Org. Mass Spectrom.*, 28(10), 1179 (1993).

95. Inoue, Y., Taguchi, M., Hashimoto, H.: N-Alkylation of Imides with O-Alkylisourea under Neutral Conditions; *Synthesis*, (4), 332 (1986).
96. Johnson, T. B., Hahn, D. A.: Researches on Hydantoins. XXXIX. Synthesis of the Polypeptide-Hydantoin; Tyrosyl-Glycine-Hydantoin; *J. Am. Chem. Soc.*, 39, 1256 (1917).
97. Ishikawa, I., Itoh, T., Takayanaga, H., Oshima, J., Kawahara, N., Mizuno, Y.: The Photocycloaddition Reactions of Uridine and Related Compounds with 2,3-Dimethyl-2-butene; *Chem. Pharm. Bull.*, 39(8), 1922 (1991).
98. Bram, G., Decodts, G.: N-Alkylation of Pyrimidine and Purine Derivatives (Uracils, Xanthines, Adenine) Using Solid/Liquid Phase-Transfer Catalysis without Solvent; *Synthesis*, (5), 543 (1985).
99. Shone, R. L.: Synthesis of Some 3-Alkyluracils and 3-Alkylthymines; *J. Heterocyclic. Chem.*, 9(5), 1175 (1972).
100. Sanyal, U., Mitra, S., Pal, P., Chakraborti, S. K.: New α -Methylene γ -Lactone Derivatives of Substituted Nucleic Acid Bases as Potential Anticancer Agents; *J. Med. Chem.*, 29(5), 595 (1986).
101. Kundu, N. G., Schmitz, S. A.: Alkylated Derivatives of 5-Fluorouracil; *J. Pharm. Sci.*, 71(8), 935 (1982).
102. Kundu, N. G., Hertzberg, R. B., Hannon, S. J.: Removal of N-Benzyl- and N-Benzyloxymethyl Substituents from Substituted Uracils with Boron Tribromide; *Tetrahedron Lett.*, 21, 1109 (1980).
103. Kundu, N. G., Khatri, S. G.: Studies on Uracil Derivatives and Analogs. VII. Synthesis of N¹-Iodomethyl Derivatives of Uracil and Dihydrouracil; *Synthesis*, (3), 323 (1985).
104. Cruickshank, K. A., Jiricny, J., Reese, C. B.: The Benzoylation of Uracil and Thymine, *Tetrahedron. Lett.*, (25), 681 (1984).

105. Vowinkel, E., Bütthe, I.: Eine Einfache Methode zur Reduktion von Alkoholen zu Kohlenwasserstoffen; Chem. Ber., 107, 1353 (1974).
106. Monero-Mañas, M., Pleixats, R., Villaroya, M.: Palladium Catalyzed Allylation of Pyrimidine-2,4-diones (Uracils) and of 6-Membered Heterocyclic Ambident Sulfur Nucleophiles; Tetrahedron, 49(7), 1457 (1993).
107. Fraser, A. D.: New Drugs for the Treatment of Epilepsy; Clin. Biochem., 29(2), 97 (1996).
108. Bowman, W. C., Rand, M. J.: Textbook of Pharmacology; Blackwell Scientific, London (1980).
109. Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji; Cilt II, Ulucan Matbaası, Ankara (1985).
110. Crossland, J.: Levis's Pharmacology; 5. Baskı, Churchill Livingstone, London (1980).
111. Mutschler, E., Derendorf, H., Schäfer-Korting, M., Elrod, K., Estes, K. S.: Drug Action; CRC Press, Stuttgart (1995).
112. Korolkovas, A.: Essentials of Medicinal Chemistry; II. Baskı, John Wiley & Sons, Toronto (1988).
113. Wolff, M. E.: Burger's Medicinal Chemistry; Cilt III, 4. Baskı, John Wiley & Sons Inc., New York (1986).
114. Rogawski, M. A., Porter, R. J.: Antiepileptic Drugs: Pharmacological Mechanisms and Clinical Efficacy with Consideration of Promising Developmental Stage Compounds; Pharmacol. Rev., 42, 223 (1990).
115. Andrews, J., Chadwick, D., Bates, D.: Gabapentin in Partial Epilepsy; Lancet, 335, 1114 (1990).
116. Chadwick, D.: Gabapentin; Lancet, 343, 89 (1994).

117. Goa, K. L., Sorkin, E. M.: Gabapentin: A Review of Its Pharmacological Properties and Clinical Potential in Epilepsy; *Drugs*, 46, 409 (1993).
118. Peters, D. H., Sorkin, E. M.: Zonisamid: A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential in Epilepsy; *Drugs*, 45, 760 (1993).
119. Vincent, J. C.: Stiripentol; Meldrum, B. S., Porter, R. J. (Eds.), *New Anticonvulsant Drugs*; 1. Baski, John Libbey & Company Ltd., London (1986).
120. Lamb, R. J., Leach, M. J., Miller, A. A.: Anticonvulsant Profile in Mice of Lamotrigine, as a Novel Anticonvulsant; *Br. J. Pharmacol.*, 85, 366 (1985).
121. Yuen, A. W. C.: Lamotrigine: A Review of Clinical Efficacy; *Epilepsia*, 35 (Suppl. 5), 33 (1994).
122. Mengel, H.: Tiagabine; *Epilepsia*, 35 (Suppl. 5), 81 (1994).
123. Swinyard, E. A.: Assay of Antiepileptic Drug Activity in Experimental Animals: Standard Tests; Radouco, C., Quebee, T.: *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*; Cilt I, Pergamon Press, New York (1973).
124. Krall, R. L., Penry, J. K., White, B. G., Kupferberg, H. J., Swinyard, E. A.: Antiepileptic Drug Development: II. Anticonvulsant Drug Screening; *Epilepsia*, 9, 409 (1978).
125. Morpurgo, C.: A New Design for the Screening of CNS-Active Drugs in Mice; *Arzneim.-Forsch.*, 21(11), 1727 (1971).
126. Swinyard, E. A., Castellion, A.W., Fink, G. B., Goodman, L. S.: Some Neurophysiological and Neuropharmacological Characteristics of Audiogenic-Seizure-Susceptible Mice; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 140, 375 (1963).
127. Turner, R. A.: *Screening Methods in Pharmacology*; Academic Press, New York (1969).

128. Chen, G., Bohner, B., Ensor, C. R.: Evaluation of Five Methods for Testing Anticonvulsant Activities; *Proc. Soc. Exp. Biol. And Med.*, 84, 334 (1954).
129. Swinyard, E. A., Brown W. C., Goodman L. S.: Comparative Assays of antiepileptic Drugs in Mice and Rats; *J. Pharm. Exp. Ther.*, 106, 319 (1952).
130. Hoshiko, T., Ozaki, S., Watanabe, Y., Ogasawara, T., Yamauchi, S., Fujiwara, K., Hoshi, A., Iigo, M.: 5-Fluorouracil Derivatives. IX. Synthesis and Antitumor Activities of (Alkylthio)carbonyl-5-fluorouracils; *Chem. Pharm. Bull.*, 33(7), 2832 (1985).
131. Immediata, T., Day, A. R.: β -Naphthyl Derivatives of Ethanolamine and N-Substituted Ethanolamines; *J. Org. Chem.*, 5, 512 (1940).
132. Hargreaves, M. K., Pritchard, J. G., Dave, H. R.: Cyclic Carboxylic Monoimides; *Chem. Rev.*, 70, 439 (1970).
133. Grasselli, J. G.: Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds; Rand Mc. Nally, Ohio (1973).
134. Silverstein, R. M., Bassler, C. G., Morrill, T. C.: Spectrometric Identification of Organic Compounds; 3. Baskı, John Wiley & Sons Inc., New York (1974).
135. Rall, T. W., Schleifer, L. S.: Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsies; Goodman, L. S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics; 2. Baskı, Mac Milley Co., New York (1975).
136. Richtmyer, N. K.: β -Amino- β -chloropropionic Acids; *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1137 (1946).
137. Möhlau, R.: Ueber Bromoacetophenon; *Chem. Ber.*, 15, 2465 (1882).
138. Salzberg, P. L., Supniewski, J. V.: β -Bromoethylphthalimide; Gilman, H., Blatt, A. H.: Organic Syntheses; Kollektif Cilt 1, 2. Baskı, John Wiley & Sons Inc., New York (1946).
139. Barrett, G. C.: Iodine as a "Non-Destructive" Colour Reagent in Paper and Thin-Layer Chromatography; *Nature*, 194, 1171 (1962).

140. Hay, G. W., Levis, B. A., Smith, F.: Thin-Film Chromatography in The Study of Carbohydrates; J. Chromatog. 11, 497 (1963).
141. Stahl, E.: Thin-Layer Chromatography; 2. Baskı, Springer-Verlag, New York (1969).
142. Merlitz, A., Gierschner, K., Minas, T.: Dünnschichtchromatographische Trennung von 2, 4-Dinitrophenylhydrazonen, Chemiker Ztg., 87, 573 (1963).



ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Çarşamba/ Samsun'da doğdu. İlk öğrenimini Samsun İstiklal İlkokulunda, orta öğretimini Samsun Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 1993 yılında girdiği H. Ü. Eczacılık Fakültesi'ni 1997 yılında bitirdi. Aynı yıl H. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya programında yüksek lisansa başladı. Halen H. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

