

16745

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

N-ARİL AZOLASETAMİD TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

V. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Ecz. FÜGEN ÖZKANLI

Rehber Öğretim Üyesi
Doç.Dr. SEVİM DALKARA

ANKARA - 1991

DOKTORA TEZ SAVUNMA JÜRİSİ

PROF.DR. HAKKI ERDOĞAN
BAŞKAN

PROF.DR. MEVLÛT ERTAN
ÜYE

PROF.DR. A.ALTAN BİLGİN
ÜYE

PROF.DR. RAHMIYE ERTAN
ÜYE

DOÇ.DR. SEVİM DALKARA
DANIŞMAN-ÜYE

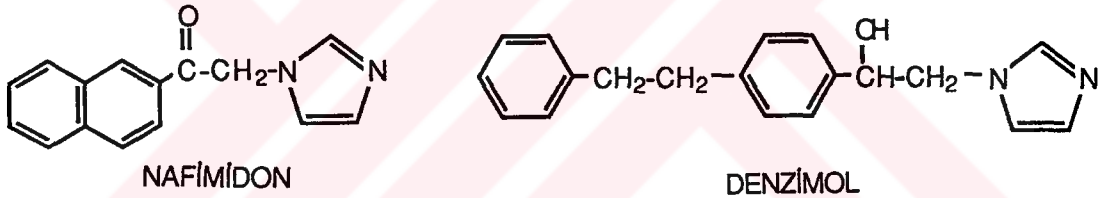
İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No</u>
I. G İ R İ Ş V E A M A Ç	1
II. G E N E L B İ L G İ L E R	4
II.1. N-Aril- α -azolasetamidler Hakkında Genel Bilgiler	4
II.1.1. Amidler	4
II.1.1.1. Amidlerin Genel Özellikleri ..	4
II.1.1.2. Amidlerin Sentez Yöntemleri ..	8
II.1.2. Azoller	11
II.1.2.1. Azollerin Genel Özellikleri ..	11
II.1.2.2. Azollerin N-Alkilasyon Yöntemleri	14
II.2. Biyolojik Özellikler	18
II.2.1. Farmakolojik Özellikler	18
II.2.2. Mikrobiyolojik Özellikler	26
III. T E O R İ K K İ S İ M	27
III.1. Kimyasal Çalışmalar	28
III.1.1. Sentez Yöntemleri	28
III.1.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	35
III.2. Farmakolojik Çalışmalar	38
IV. D E N E Y S E L K İ S İ M	41
IV.1. Kimyasal Çalışmalar	41
IV.1.1. Materyal	41
IV.1.2. Yöntemler	41
IV.1.2.1. α -Bromo-N-arilasetamid Türevi Bileşiklerin Sentezi	41
IV.1.2.2. 1-Süstitüe-1H-azol Türevi Bileşiklerin Sentezi	42
IV.1.2.2.1. Yöntem A	42
IV.1.2.2.2. Yöntem B	42
IV.1.2.2.3. Yöntem C	42
IV.1.3. Analitik Yöntemler	43

IV.1.3.1. Erime Derecesi Tayini	43
IV.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	43
IV.1.3.3. Spektrometrik Kontroller	45
IV.1.3.4. Elementer Analizler	46
IV.2. Farmakolojik Çalışmalar	46
IV.2.1. Antikonvülsan Etki Çalışmaları ..	47
IV.2.1.1. Materyal	47
IV.2.1.2. Yöntem	47
IV.2.1.2.1. Bileşiklerin Verilişi	47
IV.2.1.2.2. Elektroşok Uygulanması	47
IV.2.1.2.3. Pentilentetrazol (Metrazol) Verilişi	48
IV.2.1.3. Deneyin Yapılışı	48
IV.2.1.3.1. Maksimal Elektroşok Nöbet (MES) Testi	48
IV.2.1.3.2. Sübkütan Pentilentetrazol (Metrazol) Nöbet Eşik (sc Met) Testi	48
IV.2.1.3.3. Minimal Nörolojik Bozukluk (Rotorod Toksisite) Testi ...	48
V. B U L G U L A R	50
V.1. Kimyasal Kısım	50
V.2. Farmakolojik Kısım	69
VI. T A R T I Ş M A V E S O N U Ç	71
Ö Z E T	74
S U M M A R Y	76
K A Y N A K L A R	78
Ö Z G E Ç M İ Ş	91

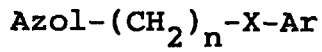
I. G İ R İ Ő V E A M A Ç

1981 yılında sentezleri yapılan ve antikonvülsan aktiviteleri saptanan Nafimidon ve Denzimol, klinik incelemeler aşamasında olan arilalkilimidazol grubu iki yeni antikonvülsan bileşiktir (1-4). Her iki bileşik de yapıla-



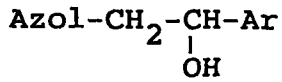
rında bir aril grubu, bir imidazol halkası ve iki halka arasında bir alkil ara zinciri taşımaktadır. Yapılan yapı-aktivite çalışmaları kan-beyin engelini geçmeyi sağlayan lipofilik aril grubunun aktivite açısından gerekli olduğunu göstermektedir (3,5,6). Aril grubu ile imidazol halkası arasında bulunan alkil zinciri üzerinde yapılan değişikliklerin aktiviteye etkisi, ara zincir olarak çeşitli fonksiyonel gruplar denenerak incelenmiştir (2,3,5-7). Özellikle keton, sekonder ve tersiyer alkol, eter ve son olarak da amid gruplarının ara zincir olarak yapıya girdiği bileşiklerde yüksek antikonvülsan aktivite gözlenmiştir.

Diğer taraftan aşağıda genel yapısı verilen 1-(arilalkil)-1H-azol ve 1-(2-hidroksialkil)-1H-azol türevi bileşikler gerek farmakokinetik özellikleri ve gerekse etki spektrumlarındaki üstünlükleri nedeniyle antifungal tedavide yerini almış 1-sübstitüe-1H-azol grubu antifungal ajanların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (8).



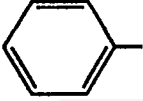



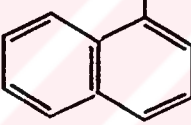



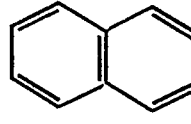



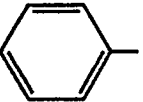
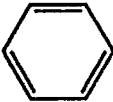


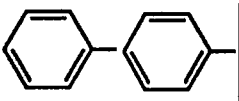



Azol : İmidazol, triazol, pirazol

X : O, S



Biz de bu çalışmamızda, literatürde bu grup bileşiklere ait yapı-aktivite çalışmalarından yararlanarak, aril grubu olarak fenil, α -naftil, β -naftil, difenil, p-bifenilin; azol grubu olarak imidazol, pirazol ve triazolün; ara zincir olarak da amid grubunun yapıda bulunduğu antikonvülsan ve antifungal aktivite beklediğimiz bazı bileşiklerin sentezlerinin yapılmasını ve antikonvülsan aktivitelerinin saptanmasını amaçladık. Bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel etkilerinin araştırılması ayrı bir çalışma kapsamında ele alınacaktır. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1 : Sentezini yaptığımız bileşiklerin yapıları

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-N-C-CH}_2\text{-Z} \\ \\ \text{R}' \end{array}$			
BİLEŞİK NO	R	R'	Z
I		H -	
II			
III			
IV		H -	
V			
VI			
VII		H -	
VIII			
IX			
X			
XI			
XII		H -	
XIII			
XIV			

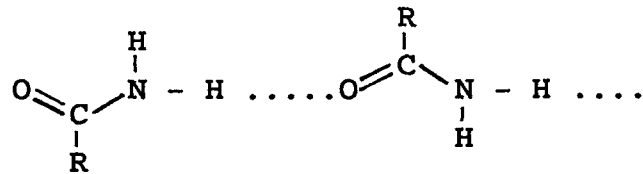
II. GENEL B İ L G İ L E R

II.1. N-Aril- α -azolasetamidler Hakkında Genel Bilgiler

II.1.1. Amidler

II.1.1.1. Amidlerin Genel Özellikleri

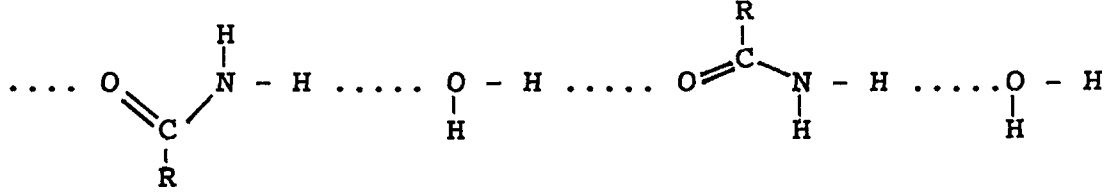
Amidler, amonyak veya primer, sekonder aminlerin hidrojenlerinden birinin bir açıl grubu ile yer değiştirmesi sonucu elde edilen monoaçil türevlerdir. Amonyakın monoaçil türevleri nonsübstitüe amidleri verirken, primer veya sekonder aminlerin monoaçil türevleri sübstitüe amidleri oluştururlar. Amidler, formamid hariç, genellikle renksiz kristalize katılardır. Erime dereceleri, yaptıkları intermoleküler hidrojen bağından ötürü, turedikleri asitten daha yüksek-



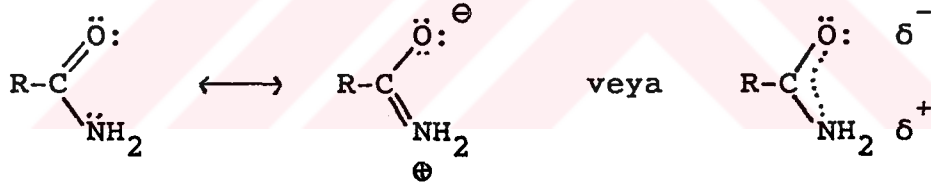
tir. Kesin erime derecelerine sahip kristalize amidler, genellikle sıvı olan turedikleri asitlerin teğhisinde kulla-

nılırlar (9,10).

Nonsüstitüe alifatik amidlerin beş karbonluya kadar olanları suda ve alkolde çözünürlerken, nonpolar çözücülerdeki çözünürlükleri iyi değildir. Suda çözünmelerinin nedeni suda asosiye olabilmeleridir (11).



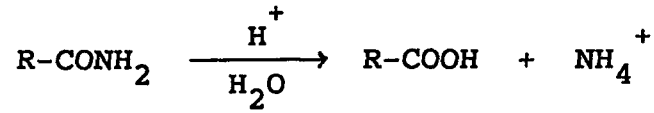
Amidler amonyak veya aminlerden türemiş oldukları halde bazik değil nötral bileşiklerdir. Sulu çözeltilerinde asitlerle dayanıklı tuzlar oluşturmazlar. Bunun nedeni, karbonil grubunun rezonans etkisiyle aşağıda gösterilen dipolar rezonans yapının oluşmasıdır (10). Bu, amidlerin aminlerle karşılaştırıldığında bazisitetlerini azaltırken,



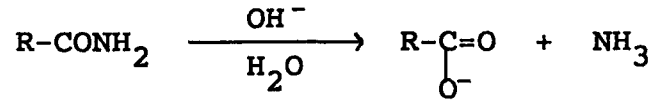
amid protonlarının zayıf asidik özellik kazanmalarını da sağlar. Ancak amidler, asitliklerinin düşük olması nedeniyle, genellikle bazlarla suda dayanıklı tuzlar yapamazlar (10).

Amidler hidrolizleri sonucu karboksilli asitlere dönüşürler. Asitin yanısıra hidrolize uğrayan amid nonsüstitüe ise amonyak; süstitüe ise primer veya sekonder amin oluşur. Reaksiyon, hem asit hem de alkalilerle katalizlenebilir ve her iki reaksiyon da sonuçta tuz oluşumu nedeniyle geri dönüşüzdür (9,12).

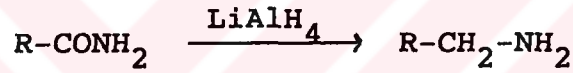
Asit hidroliz :



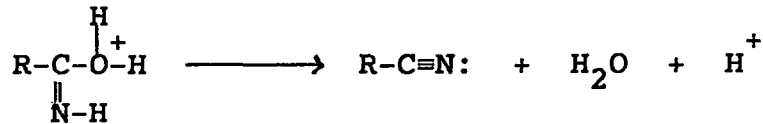
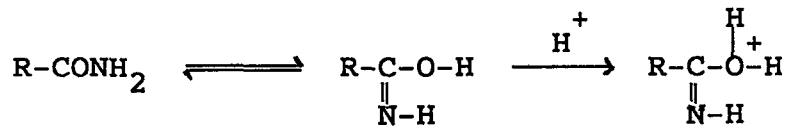
Alkali hidroliz :



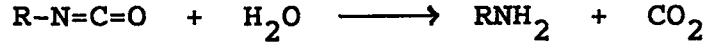
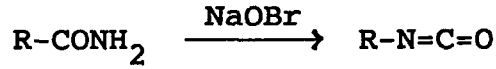
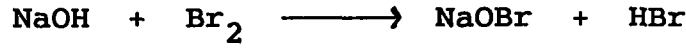
Amidler, etanol içinde sodyum veya LiAlH_4 ile redüksiyona uğradıklarında amidin yapısına bağlı olarak primer, sekonder veya tersiyer aminleri verirler (10).



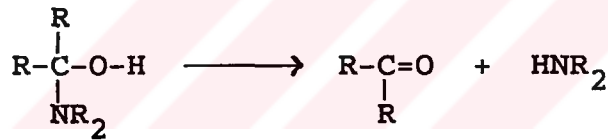
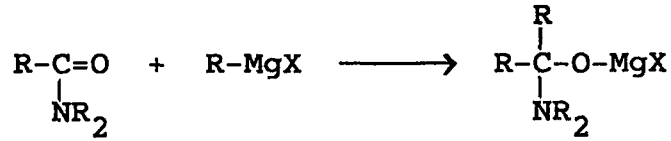
Nonsüstitüe amidler, kuvvetli asitler ve fosforpen-toksit, fosforoksiklorür, fosforpentaklorür gibi su çekici ajanlar veya tiyoniklorür ile ısıtıldıklarında, molekülden bir su çıkışı ile nitriller meydana gelir (10,11,13).



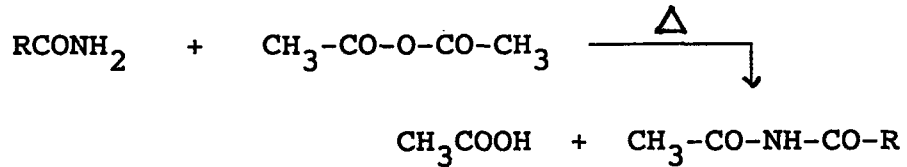
Nonsüstitüe amidler, brom ve sodyum hidroksit, potasyum hidroksit gibi bir baz ile primer amin vermek üzere reaksiyona girerler. Bu reaksiyona Hofmann Reaksiyonu adı verilir (9,11).



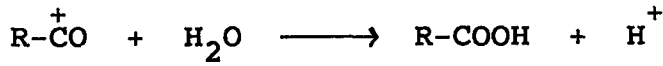
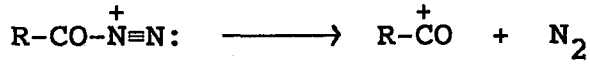
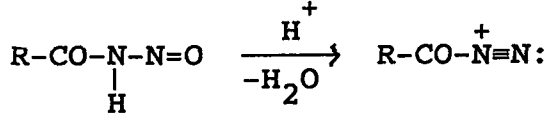
N,N-Disübstitüe amidlerin (N,N-disübstitüe formamid hariç) Grignard reaktifleriyle reaksiyona girmesiyle ketonlar oluşur (10).



Nonsübstitüe amidler, asetik anhidrid ile ısıtılırsa diaçilaminler yani imidler meydana gelir.



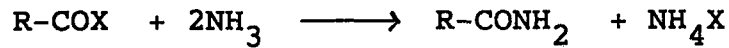
Nonsübstitüe amidlerin bir başka özelliği de nitroz asit ile reaksiyonları sonucu karboksilli asitlere dönüşmeleridir (10,11).



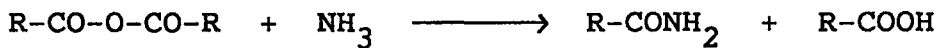
II.1.1.2. Amidlerin Sentez Yöntemleri

Amidlerin elde edilmesinde en çok kullanılan yöntem aminlerin açilasyonudur. Açilasyonda, açil halojenürler, anhidritler, asitler, esterler ve bazen de amidler kullanılır (12,14,15).

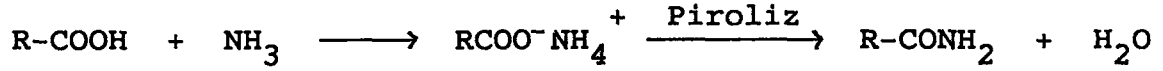
Aminlerin açil halojenürler ile açilasyonu, amid hazırlanmasında sıklıkla kullanılan bir reaksiyondur. Reaksiyon ekzotermik olduğundan, reaksiyon ortamı seyreltilerek veya soğutma yapılarak kontrol edilir. Aril aminler de benzer şekilde açillenebilirler. Bazı durumlarda ortama alkali ilavesiyle reaksiyonda oluşan halohidrür tutulur (16,17).



Aminlerin anhidritler ile açilasyonu, açil halojenürler ile yapılan açilasyon reaksiyonuna benzer. Bu reaksiyon da, bir önceki gibi, amonyak, primer ya da sekonder aminler ile yapılabilir (16).

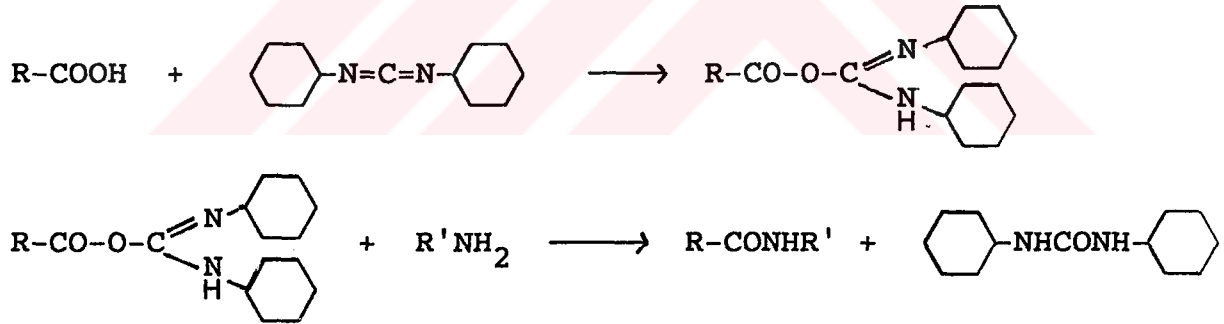


Aminlerin asitler ile açilasyonunda, karboksilli asitlerin amonyak veya aminler ile reaksiyona girmesiyle elde edilen amonyum veya amin tuzları pirolize uğratarak amidleri oluştururlar. Bu yöntem asetamid gibi küçük mole-



küllü amidlerin hazırlanmasında sık kullanılmakla beraber, daha uzun zincirli alifatik amidlerin hazırlanmasında, reaksiyonda asitin aşırısı kullanıldığından ekonomik değildir ve bu nedenle daha az kullanılan bir yöntemdir (18,19).

Karboksilli asitlerin aminler ile reaksiyonunda disikloheksilkarbodiimid (DCC) gibi bir ajan kullanılarak yüksek verimle amid elde edilmesi mümkündür. Bu yöntem oldukça iyi sonuç verir; özellikle peptit ve yarı sentetik penisilin türevlerinin sentezlerinde tercih edilir (19,20).



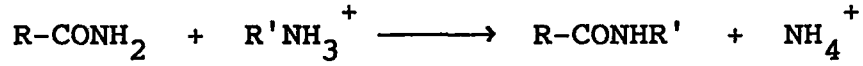
Aminlerin esterlerle açilasyonu ile amid elde edilmesi, sıklıkla kullanılan açilasyon yöntemlerinden birisidir. Bu yolla uygun aminlerden hareketle nonsüstitüe, N-süstitüe ve N,N-disüstitüe amidler kolayca elde edilebi-



lirler. R ve R' grupları alkil ya da aril olabilir. Bu yöntem özellikle amid sentezinde uygun açil halojenür veya

anhidritlerinin hazırlanamadığı durumlarda tercih edilir (21,22,23).

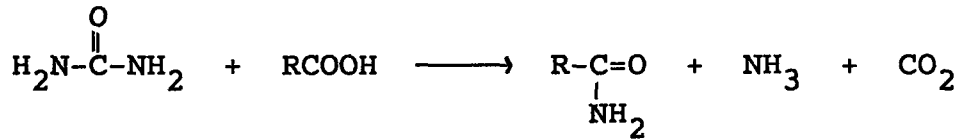
Aminlerin amidler ile açılması, genellikle amin tuzları ile yapılır. En çok kullanılan primer aminler veya onların tuzlarıdır. Reaksiyonda ayrılan amonyakla kompleks yapmak üzere BF_3 kullanılır. Bu yöntem daha çok sübstitüe üre elde edilmesinde tercih edilir (15).



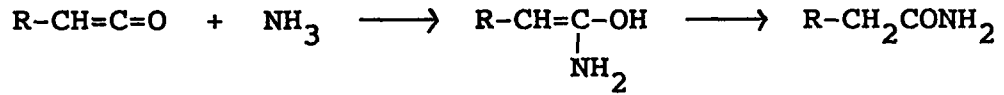
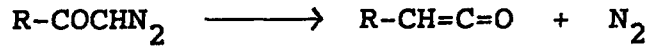
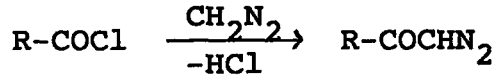
Amidlerin elde edilmesinde kullanılan bir diğer yöntem nitrillerin, hidroklorik asit, sülfürik asit, sodyum hidroksit veya alkali hidrojen peroksit ile kısmi hidrolizleridir. Oluşan amidin asite hidrolizlenmesini önlemek için ortamdaki su miktarı az olmalı ve düşük sıcaklıkta çalışılmalıdır (10,13,14).



Ürenin karboksilli bir asitle ısıtılmasıyla amidler elde edilebilirler (24).



Asit halojenürlerin diazometanla reaksiyona girmesi sonucu oluşan ketenlerin amonyak veya bir amin ile muamelesi amid elde edilmesinde kullanılan bir diğer yöntemdir (Arndt-Eistert reaksiyonu) (25).



Oksimler, fosforpentaklorür, asetil klorür, sülfürik asit, polifosforik asit ve bazı Lewis asitleri gibi ajanlarla muamele edildiklerinde Beckmann çevrilmesiyle amidlere dönüşürler (26,27,28).

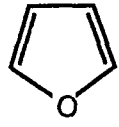


II.1.2. Azoller

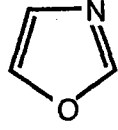
II.1.2.1. Azollerin Genel Özellikleri

Azoller, yapılarında birden fazla hetero atom (iki azot, bir azot ve bir oksijen veya bir azot ve bir kükürt) taşıyan beş üyeli aromatik heterosiklik bileşiklerdir; furan, pirrol ve tiyofenin CH gruplarından biri veya daha fazlası yerine azotun gelmesi ile oluşurlar. Oksazol, izoksazol furanın; imidazol, pirazol pirrolün; tiyazol ve izotiyazol ise tiyofenin azotlu analogları olarak düşünülebilir. Yapılarında iki azot bulunanlar imidazol ve pirazol diye adlandırılabilirler gibi sistematik olarak diazoller şeklinde, üç veya dört azot taşıyan azoller ise sistematik olarak sırasıyla triazol ve tetrazoller olarak isimlendirir-

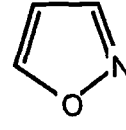
lirler (20).



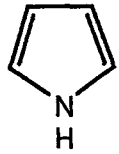
Furan



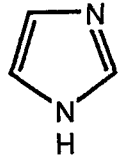
Oksazol



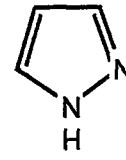
İzoksazol



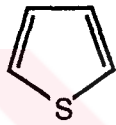
Pirrol



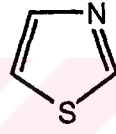
İmidazol



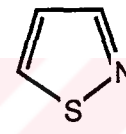
Pirazol



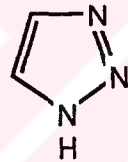
Tiyofen



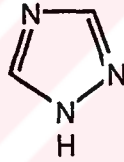
Tiyazol



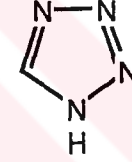
İzotiyazol



1,2,3-Triazol

















1,2,4-Triazol



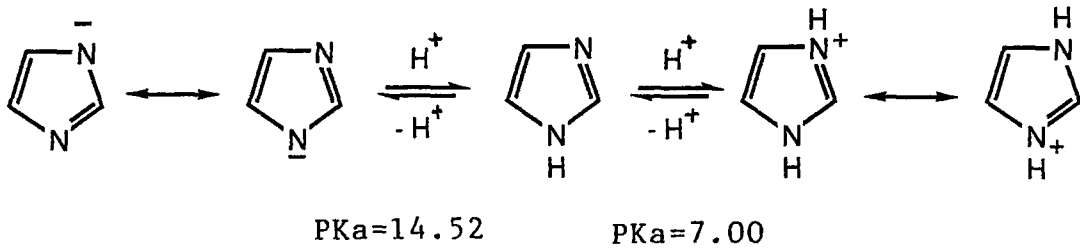
Tetrazol

Bir hetero atomlu beş üyeli heterosiklik halkaya bir azotun (azol azotu) girmesi, halkanın özelliklerinde önemli değişikliklere neden olur. Bu azotun ortaklanmamış elektron çifti π elektron sistemine katılmaz ve bu nedenle proton ve diğer elektrofiller için uygun bir hücum noktası oluşturur. Azol azotu, ayrıca azollerin asitlik ve bazlık özellikleri üzerinde de etkilidir; azol azotunun ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle azollerin çoğu pirrolden daha baziktir. Diğer taraftan, azolil anyonunun stabilitesinin pirril anyonunun stabilitesinden daha fazla olması, N-H taşıyan azollerin pirrolden daha asit olmasına neden olur. Çeşitli azollerin pKa değerleri Tablo 2'de verilmektedir (29,30,31).

Tablo 2 : Çeşitli azollerin pKa değerleri

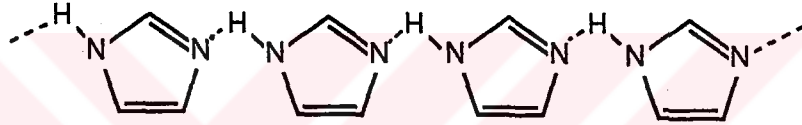
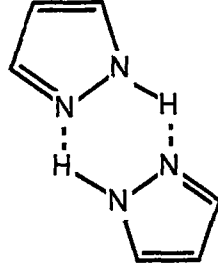
				
16.5	14.52	10	9.4	4.8
				
7.00	2.53	0.8		
				
2.5	-0.51	-2.97		
				
2.2	1.2	-3.0		

Görüldüğü gibi, yapıya giren azot atomunun sayısının veya hetero atomun elektronegativitesinin artmasıyla baziklik azalırken, asitlik artmaktadır (indüktif etki ile) (30). Pirazol, tiyazol ve oksazol ile karşılaştırıldığında, imidazolün yüksek bazisitesinin nedeni konjüge asitin simetrisi ve rezonans stabilizasyonudur.



Azollerin fiziksel özellikleri incelendiğinde, özellikle imidazol ve pirazolün kaynama derecelerinin pirrolle kıyaslandığında çok yüksek olduğu görülmektedir. İmidazol ve

pirazol oda sıcaklığında katı maddelerdir (30,32). Bu özellik, sıvı ve katı fazda yaptıkları intermoleküler hidrojen bağı ile açıklanır. İmidazolde intermoleküler hidrojen bağları sonucu 20 molekülün üzerinde lineer polimerler oluşurken, pirazolde dimerler oluşur (20,30).



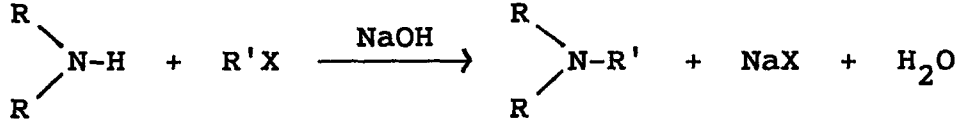
N-Süstitüe azollerde bu özellik kaybolduğundan, kaynama ve erime dereceleri düşer. Örneğin 1-metilimidazol için e.d. -6°C 'dir.

Azollerin ve özellikle de imidazol ve pirazolün su ve polar çözücülerde çözünmeleri de çözücü ile intermoleküler hidrojen bağı yapabilme özellikleri ile açıklanır. Aynı şekilde 1-süstitüe azollerin sudaki çözünürlüklerinin azalması, intermoleküler hidrojen bağı yapma özelliğinin kaybolması sonucudur (30,31).

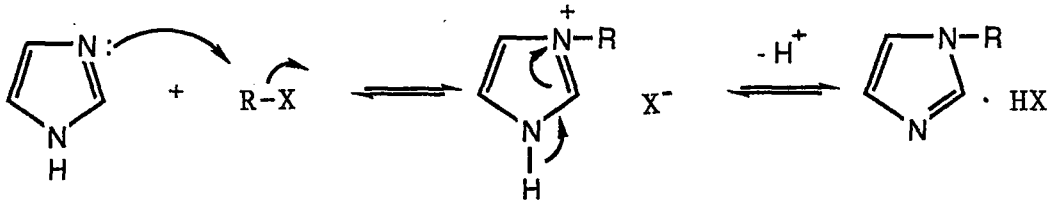
II.1.2.2. Azollerin N-Alkilasyon Yöntemleri

Nükleofilik karakterli sekonder aminler alkil halojenürler ile reaksiyonları sonucu tersiyer aminlere dönüşürler. Ortamdaki HX'i uzaklaştırmak için reaksiyonda sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit gibi kuvvetli bir baz kullanılabilir gibi, bir tersiyer amin veya sekonder aminin

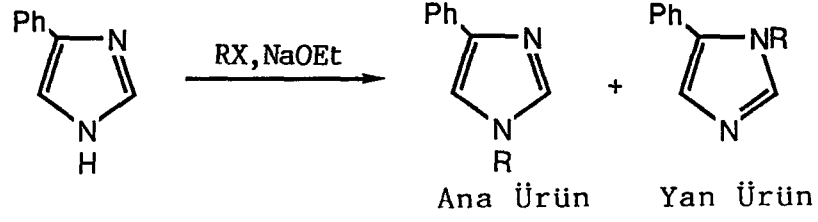
fazlası da baz olarak kullanılabilir. Reaksiyon alkil halojenürler yerine alkil sülfat veya sülfonatları kullanılarak da yürütülebilir (15,33-37).



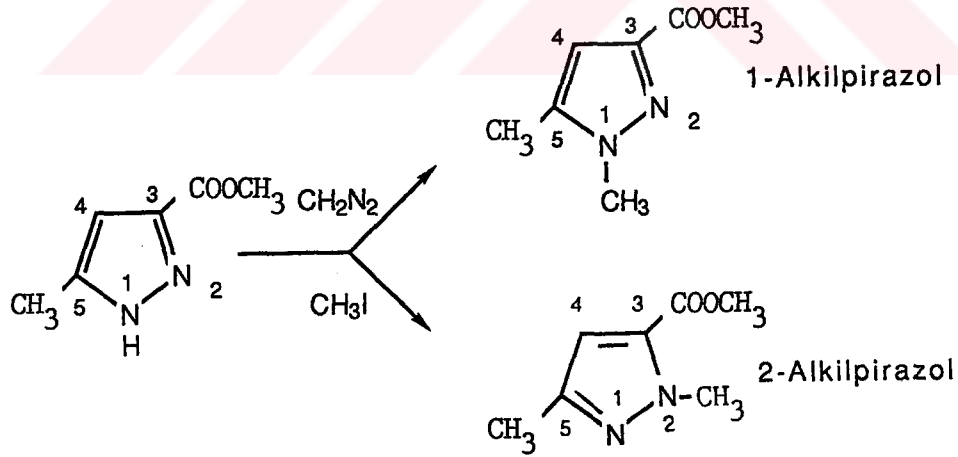
İyi bir nükleofil olan imidazol (pKa 7.00), alkille-yici veya açılleyici ajanlarla azot üzerinden kolaylıkla reaksiyona girer. İmidazolün N-alkilasyonu genellikle bir baz varlığında yürütülür. Alkilasyonda alkil halojenürler veya benzeri alkille-yici ajanlar (alkil sülfatlar, dialkil sülfatlar, aril sülfanatlar gibi) kullanılabilir (31). İmi-dazolün, alkil halojenür veya sülfatlarla bir baz varlığın-da, klasik yöntemle alkilasyonunda reaksiyon önce tersiyer azot atomu (azol azotu) üzerinden yürür; daha sonra çifte bağın diğer azot atomuna kayması ile ürün oluşur. (30, 38-42). Kuaterner yapı oluşumunun engellenmesindeki güçlük



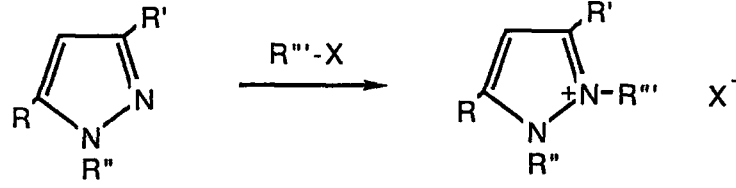
ve az da olsa HX tuzunun oluşumu nedeniyle reaksiyon verimi çok yüksek olmayabilir. Reaksiyon nötral şartlarda yapıldığında verim daha düşük olur. Sodyum hidrür ve sodyum etoksit gibi bir baz varlığında ise N-alkilasyon anyon üzerinden yürür ve esas olarak 1-alkilimidazol türevi oluşur (30,31).



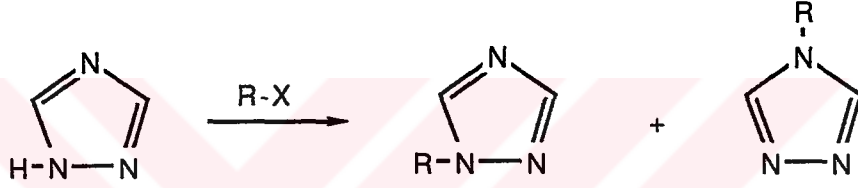
pKa değeri 2.53 olan pirazolün (43,44) N-alkilasyonunda alkil halojenürlerin yanısıra dialkil sülfatlar, aril-sülfonatlar ve diazoalkanlar da alkilleyici ajan olarak kullanılabilir. Pirazol türevlerinin N-alkilasyonu sonucu genellikle 1- veya 2-monoalkil türevleri karışım halinde elde edilir. Alkil grubunun halkaya giriş konumu veya oluşan izomerlerin oranı, esas olarak alkilleyici ajanın yapısına ve reaksiyon koşullarına bağlıdır (44-47). Örneğin, metil 5-metilpirazol-3-karboksilat, diazometan ile metillendiğinde, reaksiyon 1-numaralı azot üzerinden yürürken, iyodometan kullanıldığında 2-numaralı azot üzerinden yürür. Bazı durumlarda da oluşacak ürünü pirazol üzerindeki sübstitüentin sterik etkileri belirler (44). N-Alkilpirazol türevlerinin,



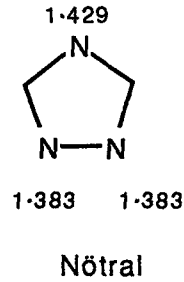
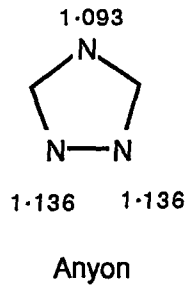
diğer azot atomu üzerinden de N-alkilasyonunu yani dialkil türevlerini yapmak mümkündür; fakat ısı gibi zorlayıcı şartlar gerekmektedir (44, 48, 49).



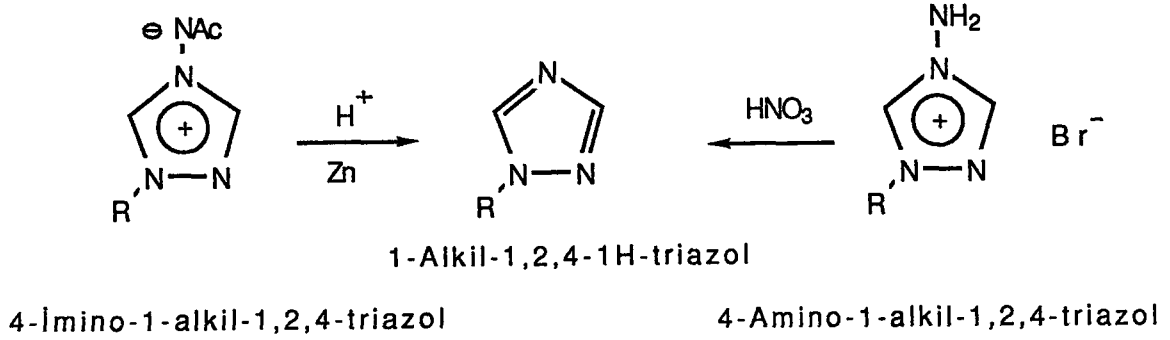
1,2,4-Triazolün (pKa 2.2) N-alkilasyon reaksiyonu sonucunda, 1- ve 4-alkil-1,2,4-triazoller karışım halinde elde edilir. 1- ve 4-alkil-1,2,4-triazollerin birbirine göre



yüzde oranları reaksiyon şartları ve alkilleyici ajanın cinsi gibi faktörlere bağlı olarak değişir (50). Örneğin, 1,2,4-triazolün sodyum veya gümüş tuzu üzerinden N-alkilasyon reaksiyonu yapıldığında, esas ürün 1-alkil-1,2,4-1H-triazol olur (50-53). Bunun nedeni, anyon halindeki 1,2,4-triazol halkasının 1 ve 2 numaralı konumlarındaki azotların nükleofilisitelerinin 4 numaralı konumda bulunandan daha yüksek olmasıyla açıklanmaktadır. Nötral 1,2,4-triazolde ise durum tam tersidir (54,55). 1-Alkil-1,2,4-1H-triazol elde



etmek ve 4-alkil türevinin oluşumunu tamamen önlemek için 1,2,4-triazolün 4-imino ve 4-amino türevlerinden hareketle 4-imino-1-alkil-1,2,4-triazol veya 4-amino-1-alkil-1,2,4-triazol tuzları hazırlanır. İmino türevinin asidik ortamda çinko ile muamelesiyle, amino türevinin ise nitrik asit ile deaminasyonu ile 1-alkil-1,2,4-1H-triazol elde edilir (56-59).



II.2. Biyolojik Özellikler

II.2.1. Farmakolojik Özellikler

Epilepsi, 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 gözlenen bir hastalıktır. Ani ve spontan başlayan nöbetlerin bir kısmı konvülsiyon şeklinde, bir kısmı ise bazen bilinç kaybına kadar varan bilinç, psişik veya otonomik bozukluklar şeklindedir. Epilepsi nöbetlerinde, tonik ve klonik olmak üzere iki tip konvülsiyon görülür. Tonik konvülsiyonda, fleksör ve ekstensör kaslar aynı anda kasılır. Klonik konvülsiyonda ise antagonist kaslardan biri kasılırken diğeri gevşer (60,61).

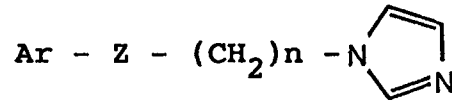
Antiepileptik ilaçlar epilepsinin radikal tedavisini sağlamazlar, sadece kullanıldıkları sürece nöbetleri önlerler. Nöbetin ne zaman geleceği bilinmediği için, ilaçların

kronik kullanımı gerekmektedir. Farklı antiepileptik ilaçlar, farklı epilepsi tiplerine etkilidir. Bu nedenle hastadaki epilepsi tipinin belirlenmesi ve karma nöbetlerin bulunup bulunmadığının saptanması, antiepileptik tedavi için önemlidir. Genel anestezipler, uyku ilaçları ve trankilizanlar gibi SSS'de genel depresyon yapan bütün ilaçlar, bilinci belirgin derecede bozan veya bilinç kaybına yol açan, yüksek dozlarda antikonvülsan etki yaparlar; fakat antiepileptik değildirler. Antiepileptik ilaçlar, antikonvülsan etkili ilaçların özel bir bölümünü oluşturur. "Antiepileptik" olarak adlandırılan ilaçlar, epileptik nöbetlere karşı etkili olan ve genellikle belirgin bir sedasyon yapmaksızın epileptik nöbetleri önleyen ilaçlardır (60-62).

Bugünkü anlamda antiepileptik tedavi, 1912 yılında fenobarbital ve 1937 yılında fenitoinin (63) bulunması ve klinikte kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Son yıllara kadar geliştirilen antiepileptik ilaçların büyük çoğunluğu üreid yapısı içeren, fenobarbital veya fenitoin yapısına benzetilerek hazırlanmış bileşiklerdir (62,64). Üreid yapısı içermeyen antiepileptik ilaçların ilki dipropilasetik asit yapısında olan sodyum valproattır. Bileşik 1970'lerden sonra antiepileptik olarak kullanılmaya başlanmıştır (65,66). Sodyum valproatın kullanılmasıyla birlikte, 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 (2,3,5,64,67,68).

Son yıllarda geliştirilen yeni antiepileptik ilaç gruplarından birisi arilalkilimidazolollerdir. Bu grubun temsilcilerinden olan Nafimidon [1-(2-naftil)-2-(imidazol-1-il)-1-etanon] ve Denzimol [N-{β-[4(β-feniletıl)fenil]-β-hidroksietıl}imidazol] klinik çalışmalar aşamasında olan iki bileşiktir (4,69-72). Her iki bileşik de yapılarında bir

aril grubu, bir imidazol halkası ve bir alkil ara zinciri taşımaktadırlar.



Moleküle lipofilik özellik kazandıran aril grubu antikonvülsan aktivite için şarttır. Aril grubu olarak naftalen, süstitüe benzen, fluoren, benzofuran, fenantren, dihidrofenantren, benzotiyofen ve bifenil halkaları taşıyan çeşitli bileşiklerde aktivite gözlenmiştir (5). Özellikle naftalen, β -feniletılbenzen ve fluoren halkası taşıyan bileşiklerde yüksek aktivite bulunmuştur. Naftalen halkasına alkil süstitüsyonu aktivitede bir değişikliğe neden olmazken, 2-asetılnaftalen türevleri 1-asetılnaftalen türevlerine göre daha aktif bulunmuştur. N-Fenaçılimidazol türevlerinde benzen halkasına hidrofılik süstitüentlerin (-OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCOCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -NO₂) takıldığı ve dolayısıyla Log P değerlerinin çok düşük olduğu türevlerde aktivite görülmezken, mono ve diklor süstitüsyonu (logP: 1.69, 2.39) ile antikonvülsan aktivite ortaya çıkmaktadır. En yüksek aktivite fenil, sikloheksil ve feniletıl gibi lipofilik süstitüentlerin yapıya girdiği türevlerde (logP: 2.95-3.65) gözlenmektedir (3).

Ara zincirde çeşitli fonksiyonel gruplar (Z: $\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$; $\overset{|}{\text{C}}\text{-OH}$; $\overset{|}{\text{C}}\text{-O}$; $\overset{|}{\text{C}}\text{-OR}$; $\overset{|}{\text{C}}\text{-OCOR}$) içeren türevler hazırlanmış ve en yüksek aktivite oksijenli türevlerde ve özellikle de alkol, keton ve son olarak da amid türevlerinde gözlenmiştir. Bileşiklerde n:0,1,2 olabilir; fakat en yüksek aktivite n:1 olan türevlerde bulunmuştur (2,73). 2-Süstitüe imidazol türevlerinde ise aktivite gözlenmemiştir (2).

Yapılan farmakolojik çalışmalar bu grup bileşiklerin

MES testinde aktif olduğunu ve bileşiklerin fenitoine benzer bir profile sahip olduğunu bildirmektedir (2-6).

Antiepileptik İlaç Çalışmalarında Aktivite Tayin Yöntemleri

Antikonvülsan aktivitenin tayininde kullanılan deneysel yöntemler, deney hayvanlarında önce suni konvülsiyonlar oluşturup daha sonra ilaçla bunların inhibisyonunun incelenmesi esasına dayanır (74-79). Epilepsi nöbetlerinde tonik ve klonik olmak üzere iki tip kasılma görülür. Normalde fleksör ve ekstensör kaslar arasında bir uyum vardır. Konvülsiyonlar sırasında bu uyum bozulur. Tonik konvülsiyonlarda her iki tip kas aynı anda kasılır, yani düzensiz bir kasılma söz konusudur. Klonik konvülsiyonlar ise düzenlidir; kaslardan biri kasılırken diğeri gevşer.

Antikonvülsan aktivite tayininde kullanılan yöntemler genel olarak üç başlık altında toplanabilir (74):

1. Kimyasal ajanlarla indüklenen konvülsiyonlar üzerinde test edilen bileşiğin etkisinin incelenmesi
2. Elektroşokla indüklenen konvülsiyonlar üzerinde test edilen bileşiğin etkisinin incelenmesi
3. Kombine yöntemler

Antikonvülsan aktivite tayininde maksimal elektroşok nöbet testi ve subkütan metrazol nöbet eşik testi en çok kullanılan yöntemlerdir (2,3,5,75). Çünkü genellikle grand mal epilepside etkili olan ilaçlar, maksimal elektroşok nöbet testine olumlu cevap verirken, metrazol testinde etkisiz kalmaktadır. Petit mal epilepside etkili olan ilaçlar ise subkütan metrazol testine olumlu cevap verirken maksimal elektroşok nöbet testinde etkisiz kalmaktadır (61).

Maksimal Elektroşok Nöbet (MES) Testi

Maksimal elektroşok nöbetler, fareler için 50 mA, sıçanlar için 150 mA, tavşanlar için 300 mA ve kediler için 400 mA'lık akım uygulanarak sağlanır (75). Bu minimal elektroşok nöbetleri için gerekli olandan 5-7 kat fazladır. Akım, korneal veya aericular elektrotlar yoluyla, yaklaşık 0.2 saniye süreyle verilir. Elektrotların takılmasından hemen önce damlatılan % 0.9'luk izotonik sodyum klorür çözeltisi yeterli elektrik iletimini sağlarken, ölüm oranını da yaklaşık sıfıra indirir. Maksimal nöbetler farelerde toplam 22 saniye kadar süren tipik bir nöbettir ve 1.6 saniye gibi çok kısa süren tonik fleksiyon, 13.2 saniye süren tonik ekstensiyon ve 7.6 saniye süren terminal klonustan oluşur (75-77). Arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90° yi geçmemesi nöbetten korunma olarak kabul edilir (75,76).

Subkütan Metrazol Nöbet Eşik (sc Met) Testi

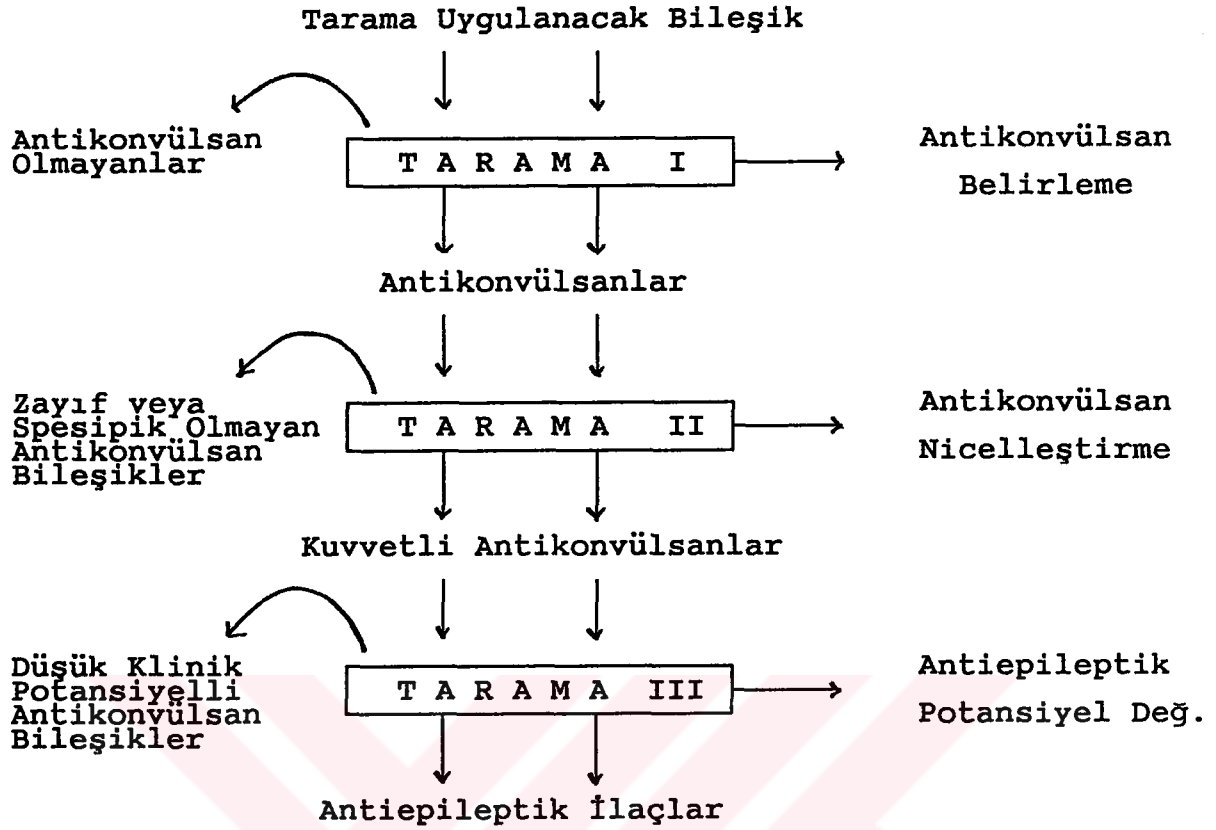
Bu test antikonvülsan ilaçların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir. Bu testte hayvanların % 97 sinden fazlasında konvülsiyon yaratacak doz (bu doz sıçanlar için 70 mg/kg, fareler için 85 mg/kg dır) sıçanlar için % 5'lik fareler için % 0.5' lik çözelti halinde subkütan olarak verilir. Metrazolün bu dozu hemen hemen tüm hayvanlarda nöbete yol açtığından deneyden önce kontrolüne gerek yoktur. Metrazol enjeksiyonu ilacın beklenen en yoğun etkisinden 10 dakika önce yapılır ve 30 dakika içinde oluşan nöbetler gözlenir. Eşik konvülsiyon en az 5 saniyelik klonik konvülsiyonların bir bölümü olarak tanımlanır. Test için bitiş noktası bu tür bir konvülsiyonun gözlenmemesidir (75,76).

Antikonvülsan aktivite tayininde en çok erişkin, erkek, albino fareler ve erkek sıçanlar kullanılır. Bileşik-

ler s.c, i.m, i.v, i.p veya oral yolla verilir. Suda çözünebilen ilaçlar, sudaki veya %0.9 luk sodyum klorürdeki çözeltileri halinde s.c, i.m veya i.v. yolla verilirken suda çözünmeyen veya suyla karışmayan bileşikler ise %3-6 lık akasya çözeltisi, %1-2 lik pektin çözeltisi veya %1-2 lik metilselüloz çözeltisindeki süspansiyonları halinde ve genellikle oral yolla kullanılır. Suda çözünmeyen bileşikler için ayrıca propilen glikol ve %30 luk polietilen glikol 400 de çözücü olarak sık kullanılan maddelerdir.

Antiepileptik İlaç Geliştirmede Antikonvülsan Tarama Programı

Antiepileptik ilaçların seçilmesinde ve geliştirilmesinde uygulanan işlemler Şekil-1'de gösterildiği gibi birbirini izleyen üç taramadan oluşur. Antiepileptik ilaç geliştirme (Antiepileptic Drug Development : ADD) programı, NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) tarafından geliştirilmiştir. Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve tedaviye girmesini hızlandırmak amacıyla NINCDS tarafından 1975' de oluşturulan bu program yaygın olarak uygulanmaktadır (60,75).

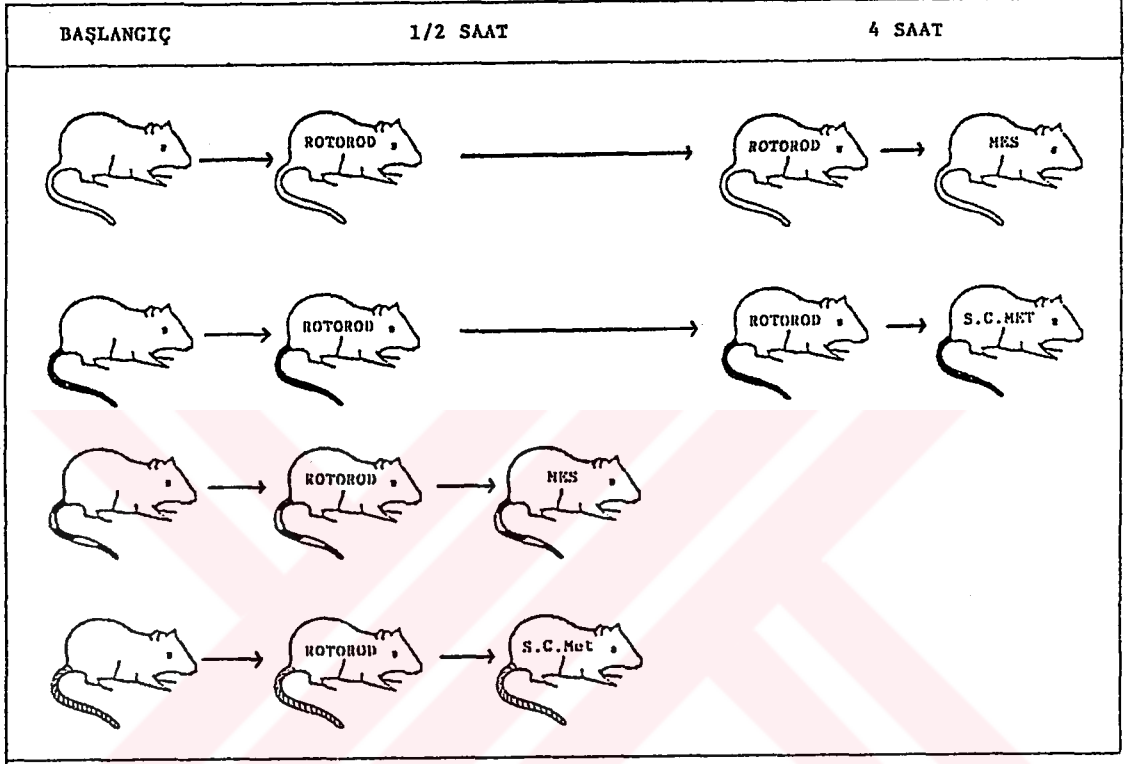


Şekil-1 : Antiepileptik ilaç geliştirmede Antikonvülsan Tarama Programı

Tarama I

Antikonvülsan aktivitenin olup olmadığını araştırmak amacıyla uygulanacak ilk aşamadır. Tüm bileşikler Tarama I'de değerlendirmeye tabi tutulur. Bunun amacı, hiç antikonvülsan aktivitesi olmayan ya da toksisite gösteren bileşikler daha ileriki çalışmalara almamaktır. Tarama I' de 30, 100 ve 300 mg/kg lık dozlar kullanılır. Bileşiklerin verilmesinden 30 dakika ve 4 saat sonra testler uygulanır ve bir madde için her doz seviyesinde 4 tane olmak üzere 12 fare kullanılır. Tüm farelere rotorod toksisite testi uygulanır ve nörolojik bozukluk göstermeyen hayvanlar teste alınır. Bu tarama sonucu inaktif olanlar ya da nörolojik bozukluk gösterenler daha ileriki çalışmalarda kullanılmazlar. 30 ya da

100 mg/kg dozlarda MES veya sc Met testlerinin en azından birinde aktif olanlar ve aktif dozlarında nörolojik bozukluk göstermeyenler Tarama II' ye alınırlar.



Şekil-2 : 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. Nörolojik bozukluk, hayvanın bu disk üzerinde dengesini 1 dakika kadar koruma yeteneğinden yoksun oluşuyla belirlenir (75).

Tarama II

Bu taramada antikonvülsan aktivite ve nörotoksisite

değeri nicelleştirilir ve MES ve sc Met ED₅₀'si ve rotorod TD₅₀'si belirlenir. Tarama II ' de aktif olan bileşikler, antiepileptik ilaçlar olarak potansiyellerinin daha iyi bir şekilde tayin edilebildiği Tarama III'e alınır.

Tarama III

Bileşiğin oral uygulanmasından sonra antikonvülsan aktivitenin belirlenmesini, aktivitenin türe özgü olarak değerlendirilmesini, rotorod TD₅₀ ve LD₅₀ değerlerinin sap-tanmasını ve birbirine oranla kıyaslamalı değerlendirilmesini ve uygulamanın 7-14. günlerindeki antikonvülsan ve toksik etkilerinin araştırılmasını içerir.

II.2.2 Mikrobiyolojik Özellikler

1-Sübstitüe-1H-azoller antifungal ajanların önemli bir bölümünü oluştururlar. Bu grup bileşiklerin antifungal etkilerinin yanısıra antibakteriyel ve pestisit etkileri de vardır (8). İmidazol türevi ilk antifungal bileşikler olan Klotrimazol [bis-fenil(2-klorofenil-1-imidazolil)-metan] ve Mikonazol'ün [1-{2,4-dikloro-β-[(2,4-diklorobenzil)oksi]fenetil}imidazol] piyasaya sürülmesinden sonra bu grup bileşikler üzerindeki çalışmaların sayısı hızla artmıştır. Etkilerini sterol inhibisyonu ile gösteren azol grubu antifungaller, gerek farmakokinetik özellikleri, gerekse etki spektrumlarındaki üstünlükleri nedeniyle antifungal tedavide yerini almış önemli bir ilaç grubudur (80). Çok sayıda aktif bileşiğin sentezinin yapıldığı bu grupta azol grubu olarak özellikle imidazol, triazol ve pirazol türevlerinde en fazla aktivite bulunmuştur. İmidazol türevi olan Ekonazol ve triazol türevi olan Fluotrimazol bu gruba birer örnektir (81). 1-(Arilalkil)-1H-azoller ve 1-(2-hidroksialkil)-1H-azoller de 1-sübstitüe-1H-azollerin önemli bir bölümünü oluştururlar. Azol grubunun imidazol ve triazol olduğu çeşitli bileşiklerde yüksek antifungal, antibakteriyel ve germisit aktivite bulunmuştur (82-86).

III. T E O R İ K K İ S İ M

Epilepsinin semptomatik tedavisinde kullanılan anti-epileptik ajanlar uzun süreli, hatta bazı durumlarda ömür boyu kullanılması gereken ilaçlardır. Piyasada var olan ilaçlarla belirli tip nöbetlerin kontrol altına alınamaması ve uzun süreli kullanıma bağlı ciddi yan etkiler, daha etkin daha az toksik yeni antikonvülsan ilaçlar geliştirilmesini güncel yapan en önemli nedenlerdir (1,60,67). Son yıllarda klasik ilaçlardan farklı yapıya sahip bir çok yeni antikonvülsan ilaç geliştirilmiştir. En son geliştirilen ilaç gruplarından birisi de arilalkilimidazollerdir (2,3,5).

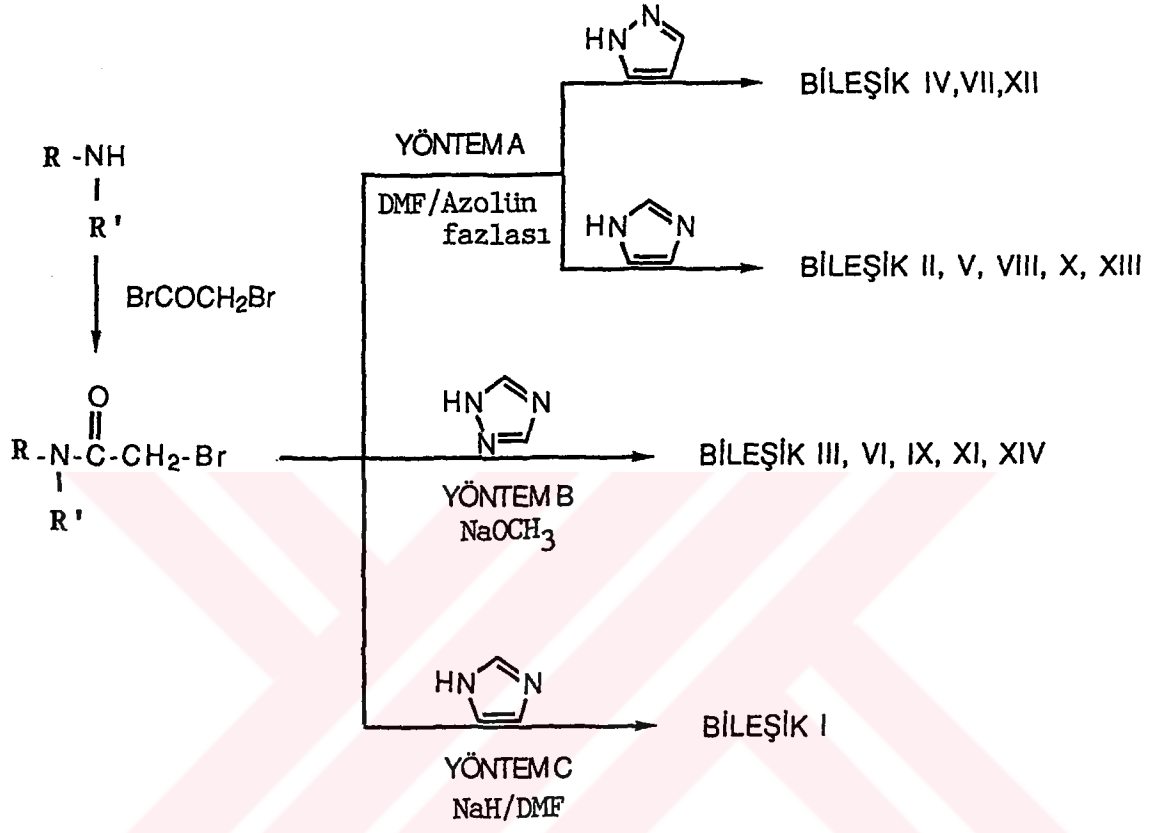
Diğer taraftan, organ transplantasyonu, kanser ve aids tedavisi sırasında immün sistemin zayıflaması nedeniyle fungal enfeksiyonların artan önemi, son yıllarda antifungal ajanlar üzerinde yapılan çalışmaların sayısının hızla artmasına neden olmuştur (88). Son gelişmeler dikkatlerin özellikle "azol antifungaller" üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuş ve çok sayıda azol grubu antifungal ajan piyasaya sürülmüştür (82). Antifungal ajanların önemli bir bölümünü oluşturan 1-sübstitüe-1H-azoller, geniş bir antimikrobiyal spektruma sahip, topik kullanımlarının yanısıra sistemik etkileri de olan bir ilaç grubudur (8).

Bu nedenler, antikonvülsan etki bekleyerek sentezini düşündüğümüz, ara zincirde amid yapısı içeren arilalkilimidazol grubu yeni bileşiklerin, 1-sübstitüe-1H-azol grubu antifungal bileşiklere yapısal benzerliği imidazol halkasının yanısıra pirazol ve 1,2,4-triazol halkaları içeren bileşiklerin de bu çalışma kapsamına alınmasına neden olmuştur. Böylece aril grubu olarak fenil, α -naftil, β -naftil, difenil ve p-bifenil gruplarının bulunduğu, azol yapısı olarak imidazol, pirazol ve 1,2,4-triazol halkalarını içeren asetamid türevi, 2 tanesi yeni olmayan (Bileşik I ve IV) 14 bileşiğin sentezi yapılmıştır.

III.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

III.1.1. Sentez Yöntemleri

Bu çalışmada N-aril- α -azolasetamid türevi 14 bileşiğin sentezleri yapılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerden 12 tanesi N-monosübstitüeasetamid türevi iken, 2 tanesi N,N-disübstitüeasetamid türevidir. Bileşiklerin sentezleri için yapılan ön çalışmalarla, çeşitli N-açılasyon ve N-alkilasyon yöntemleri, reaksiyon seyri ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek denenmiş ve optimum şartlar sağlanmaya çalışılmıştır. Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez yöntemleri aşağıda şema halinde toplu olarak gösterilmiştir. Yöntemler sayfa 42'de bildirilmektedir.



BİLEŞİK I-III R: Fenil ; R':H-

BİLEŞİK IV-VI R: α-Naftil ; R':H-

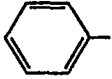



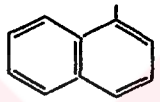



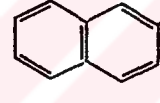



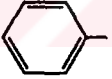


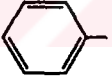


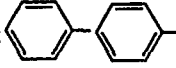



BİLEŞİK VII-IX R: β-Naftil ; R':H-

BİLEŞİK X,XI R: Fenil ; R':Fenil

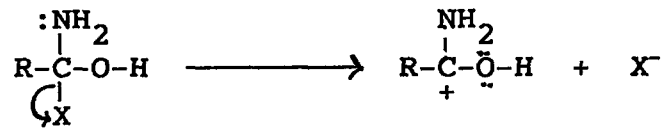
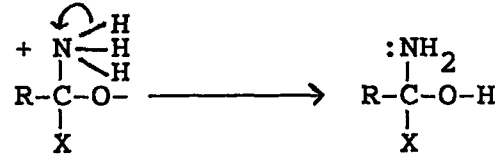
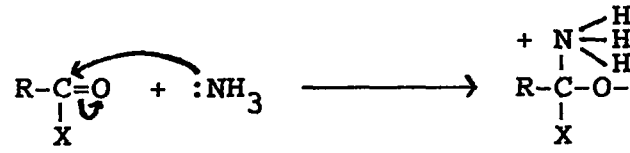
BİLEŞİK XII-XIV R: p-Bifenil ; R':H-

Hazırlanan bileşiklerin, e.d. leri ve reaksiyon verimleri Tablo 3' de verilmiştir.

Tablo 3: Sentezini yaptığımız bileşiklerin e.d. leri ve reaksiyon verimleri

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-N-C-CH}_2\text{-Z} \\ \\ \text{R}' \end{array}$					
BİLEŞİK NO	R	R'	Z	E.D. °C	% VERİM
I		H-		139-140	50-74
II				121-122	65-67
III				140-141	60-89
IV		H-		186-187	74-70
V				160-161	80-47
VI				179-180	72-22
VII		H-		196-197	65-73
VIII				157-158	77-29
IX				196-197	69-84
X				143-144	83-03
XI				152-153	77-33
XII		H-		209-210	68-34
XIII				215(dec)	88-44
XIV				232-233	79-13

Genel bilgiler kısmında da belirtildiği gibi amidlerin sentezinde pek çok farklı yöntem kullanılmakla beraber en fazla tercih edileni aminlerin açılması yöntemidir. Bizim de maddelerimizin sentezinde kullandığımız yöntem aminlerin asit halojenürlerle açılmasına dayanmaktadır. Açılma için bromoasetil bromür kullanılmıştır.



Çalışmalarımızın başlangıcında, bir grup Japon araştırmacı tarafından kullanılan piridinin baz olarak kullanıldığı tetrahirofuran içindeki N-açılasyon yöntemi (89), Piessard ve arkadaşlarının baz olarak trietilamin kullandıkları dikloroetan içindeki N-açılasyon yöntemi (90), Epstein, Kaminsky ve Gangi'nin kullandıkları glasyel asetik asit içindeki N-açılasyon yöntemleri (91,92) denenmiş ancak çalışmamızda reaksiyon kolaylığı ve verimin yüksek olması nedeniyle Stolle ve arkadaşları tarafından kullanılan, eter içinde yürütülen N-açılasyon yöntemi seçilmiştir (93). Baz olarak aminin fazlasının kullanıldığı reaksiyonda, 0.2 mol uygun aminin eter içindeki soğutulmuş çözeltisine 0.1 mol bromoasetil bromür karıştırılarak damla damla eklenmiştir. Karıştırma işlemi reaksiyon ekzotermik olduğu için bromoase-

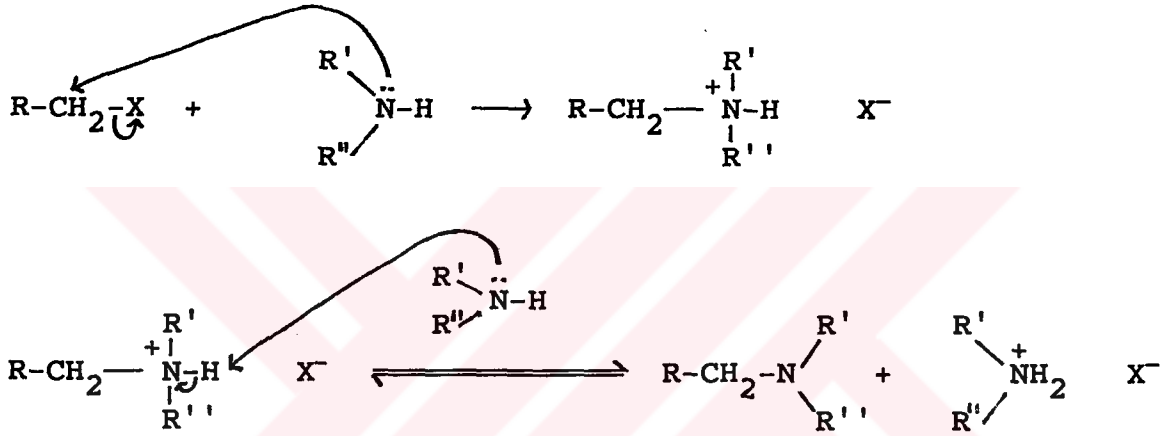
til bromür ilavesi bitinceye kadar buz banyosunda (~30 dakika), ilave bittikten sonra oda sıcaklığında (2 saat) yapılmıştır. Reaksiyonun bitişi gözle görülür bir çökeleğin olması ve bunu takiben ince tabaka kromatografisi ile yapılan kontrollerle saptanmıştır.

Amin olarak anilin ve α -naftilaminin kullanıldığı N-açilasyon reaksiyonları sonucunda yapılan ince tabaka kromatografisi kontrollerinden ve eterin uçurulması ile kalan kısmın miktarının azlığından ürünün büyük kısmının çökeltide olduğu, az bir miktarının da çözeltide bulunduğu gözlenmiştir. Ham ürün, çökeltide bulunan amin tuzunun su ile yıkılarak uzaklaştırılması ve eterin uçurulması ile kalan artığın birleştirilmesi ile elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim anilin türevi için % 64.51, α -naftilamin türevi için % 58.76 dır. Amin olarak β -naftil, difenil ve p-bifenilaminin kullanıldığı N-açilasyon reaksiyonlarında ise yukarıdakinin tersi bir olay gözlenmiştir. Yapılan ince tabaka kromatografisi kontrollerinden ve eterin uçurulması ile kalan kısmın miktarının çok olmasından bu kez ürünün büyük kısmının eter içinde, az bir miktarının ise çökeltide bulunduğu saptanmıştır. Bu durum, muhtemelen oluşan N-açil türevlerinde nonpolar grupların artması nedeniyle eterdeki çözünlülüklerinin fazla olmasındandır. Ham ürünün temizlenmesi yıkama ve uygun bir çözücüden kristallendirme ile yapılmıştır. Verim β -naftilamin türevi için % 51.57, difenilamin türevi için % 47.43 ve p-bifenilamin türevi için % 30.21 dir. Alifatik aminler ile reaksiyonun yürümesi kolay olduğu halde, zayıf nükleofil olmaları nedeniyle reaksiyonun aril ve diaril aminlerle zor yürüdüğü, bu nedenle de verimlerin düşük olduğu gözlenmiştir.

N-Açilasyonun gerçekleşmesi ince tabaka kromatografisi ile yapılan kontrollerin yanısıra IR ve NMR spektral verileriyle de kanıtlanmıştır. IR spektrumlarında 3500-3000

cm^{-1} civarında N-H gerilim (difenilamin türevi hariç) ve 1700 cm^{-1} civarında C=O gerilim pikleri görülürken; NMR spektrumlarında ise δ 10.50 ppm civarında N-H (difenilamin türevi hariç), 7.50 ppm civarında aromatik yapı ve 4.50 ppm civarında da $-\text{CH}_2-$ protonlarına ait pikler uygun integral değerlerinde gözlenmiştir.

Azollerin N-alkilasyonunda, N-açılasyon reaksiyonu sonucunda elde ettiğimiz alkil halojenürlerin kullanıldığı genel N-alkilasyon yöntemi uygulanmıştır:



Reaksiyonun başlangıcında protonlanmış bir tersiyer amin; daha sonra protonun başka bir amin molekülü tarafından uzaklaştırılmasıyla tersiyer amin oluşur (33-37).

N-Alkil sübstitüe imidazollerin elde edilmesinde literatürde çeşitli solvanlar bildirilmekle birlikte, daha önceki tecrübelerimize ve literatür bilgilerine dayanarak aprotik polar bir solvan olan dimetilformamid içinde imidazolün fazlasının baz olarak kullanıldığı N-alkilasyon yöntemi seçilmiştir (Yöntem A) (2,3,4,94). Sübstitüsyonun önce tersiyer azot atomu üzerinden yürüdüğü, daha sonra çifte bağın diğer azot atomuna kayması ile ürünün oluştuğu öngörülmektedir (2,30,31,42). İmidazolün iki mol fazlasının kullanıldığı reaksiyonda oluşan hidrojen bromür, imidazolün fazlasıyla imidazolyum tuzu oluşturarak uzaklaştırılmıştır.

Bileşik IV, VII, XII, bu yöntemle elde edilmelerine rağmen; Bileşik I'de suyla çöktürme aşamasında bulanıklık olmuş, ancak belirgin bir çökme görülmemiştir. Bunun üzerine nonpolar solvanlarla ekstraksiyon yaparak madde elde edilmeye çalışılmışsa da verim çok düşük olmuştur (% 22.17). Bu nedenle, Bileşik I için literatürlerde önerilen (89,95), dimetilformamitli ortamda sodyum hidrür ile yapılan imidazolün sodyum tuzu üzerinden yürüyen yöntem denenmiş ve verim % 50.74'e kadar çıkartılabilmmiştir (Yöntem C). Bileşiğin 1981 yılında sentezini yapan bir grup Japon araştırmacı da aynı N-alkilasyon yöntemini kullanmıştır (89). Literatürde bileşiğin erime derecesi için 267 °C bildirilmesine rağmen sentezini yaptığımız bileşiğin erime derecesi 139-140 °C olarak bulunmuştur.

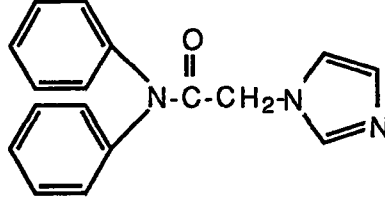
Yöntem A ya göre sentezini yaptığımız Bileşik IV'ün 1979 yılında Katsuyata ve arkadaşları tarafından sentezi yapılmıştır (96). Ancak her iki bileşiğin de (Bileşik I ve IV) spektral özellikleri literatürde bulunamadığından ve antikonvülsan etkileri incelenmediği için bileşikler tez kapsamına alınmıştır.

Pirazol halkası taşıyan Bileşik II, V, VIII, X ve XIII' ün sentezleri de dimetilformamid içinde pirazolün aşırısının baz olarak kullanıldığı genel N-alkilasyon yöntemine göre yapılmıştır (Yöntem A).

1,2,4-Triazol halkası içeren Bileşik III, VI, IX, XI ve XIV genel 1-alkil-1,2,4-1H-triazol sentez yöntemlerine uygun olarak (yöntem B) elde edilmişlerdir (50-55). 1,2,4-Triazolün metanol içerisinde sodyum tuzu üzerinden yürütülen reaksiyondan elde edilen 1-alkil-1,2,4-1H-triazol yapısındaki ürünler uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılmışlardır. Genel bilgiler kısmında da ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi, anyon üzerinden yürüyen reaksiyonlarda, triazol halkasının 1 ve 2 numaralı konumlarındaki azotların

nükleofilisitesinin 4 numaralı konumda bulunandan daha yüksek olması nedeniyle ürün 1-alkil-1,2,4-1H- triazoldür.

Aşağıda formülü verilen imidazol türevi bileşik de bu çalışma programında sentez edilmesi amaçlanan bileşikler arasında bulunmaktaydı.



Bileşik yöntem A ya göre hazırlanmış ve metanol-etil asetat-
tan kristallendirilerek % 72.56 verimle elde edilmiştir.
Erime derecesi 163-165 °C olarak saptanan bileşiğin saflığı
ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiş, IR ve NMR
sonuçları yapıyı doğrular nitelikte bulunmakla birlikte
elementer analiz sonuçları uygun olmadığından madde tez
kapsamından çıkarılmıştır.

III.1.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

Hazırlanan bileşiklerin yapıları UV, IR, NMR ve
elementer analiz verilerine dayanılarak kanıtlanmıştır.
Sentezi tarafımızdan yapılan fakat, daha önceden yapıldığı
literatürde bildirilen Bileşik I ve IV' ün (89,96), spekt-
ral özellikleri tarafımızdan değerlendirilmiştir.

Bileşiklerin UV spektrumlarında, bütün yapılarda bu-
lunan aromatik (fenil veya naftil), heteroaromatik (imida-
zol, pirazol veya 1,2,4-triazol) ve amid gruplarına bağlı
 $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantları literatür
verilerine uygun olarak 200-330 nm değerleri arasında göz-

lenmiştir (97-99). Amidler için karakteristik $n-\pi^*$ geçişlerine ait 205-215 nm civarında düşük absorpsiyon şiddetindeki absorpsiyon bantları, benzen veya naftalen halkalarının $\pi-\pi^*$ geçişlerine ait 205-225 nm civarındaki E bantlarıyla çakışmıştır.

Amidlerin IR spektral özellikleri için, literatürde karakteristik Amid I (C=O gerilim) ve Amid II (N-H deformasyon) bantlarının sırasıyla 1700-1650 cm^{-1} ve 1600-1520 cm^{-1} civarında; nonsüstitüe ve monosüstitüe amidler için N-H gerilim bantlarının ise 3500-3100 cm^{-1} civarında görüldüğü bildirilmektedir (97-99). Sentezi yapılan bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde, difenilamin türevi olan Bileşik X ve XI hariç diğerlerinde, N-H gerilim bantları 3250 cm^{-1} civarında, aromatik yapılara ait C-H gerilim bantları 3100-3000 cm^{-1} civarında, alifatik C-H gerilim bantları 2950-2850 cm^{-1} civarında, C=O gerilim bantları 1700-1650 cm^{-1} civarında, N-H deformasyon bantları ise 1550-1520 cm^{-1} civarında yukarıda bildirilen literatür bilgilerine uygun olarak gözlenmiştir. Monosüstitüe fenil halkaları içeren Bileşik I-III, X-XIV'ün IR spektrumlarında 750 ve 690 cm^{-1} ve ayrıca 1,4-disüstitüe fenil halkası da içeren Bileşik XII-XIV'ün IR spektrumlarında 830 cm^{-1} civarında gözlenen absorpsiyon bantları, mono ve 1,4-disüstitüe fenil halkaları C-H deformasyon bantlarına ait olup, klasik literatür verileriyle uyum içerisindedir. α -Naftil halkası içeren Bileşik IV-VI'nın IR spektrumlarında 750 cm^{-1} civarında gözlenen pik naftalenin A halkasına, 790 ve 770 cm^{-1} de gözlenen pikler ise naftalenin B halkasına; β -naftil türevi olan Bileşik VII-IX'un IR spektrumlarında 750 cm^{-1} civarında gözlenen pik naftalenin A halkasına, 850 cm^{-1} civarında gözlenen pik naftalenin B halkası α hidrojen, 820 cm^{-1} civarında gözlenen pik ise naftalenin B halkası diğer hidrojenlerine ait C-H deformasyon bantlarıdır ve bu bulgular klasik literatür verilerine uymaktadır (97-99).

Sentezini yaptığımız bileşiklerin yapısında bulunan imidazol, pirazol ve 1,2,4-triazol halkalarının NMR spektrumlarına ait literatür verileri şöyledir (97-102):

İmidazolün NMR spektrumunda δ 7.70 ppm de halkanın H^2 , 7.13 ppm de H^4 ve H^5 , 13.40 ppm de N-H protonlarına ait piklerin görüldüğü bildirilirken; pirazol halkasının δ 7.55 ppm de H^3 ve H^5 , 6.25 ppm de H^4 , 13.70 ppm de N-H protonlarına ait piklerin; 1,2,4-triazol halkası için ise δ 8.27 ppm de H^3 ve H^5 , 13.50 ppm de N-H protonlarına ait piklerin görüldüğü bildirilmektedir.

Bileşiklerimizin NMR spektrumları incelendiğinde, imidazol H^2 protonuna ait pik, imidazol halkası taşıyan bileşiklerden Bileşik I ve VII'de sırasıyla δ 8.00 ve 8.30 ppm de singlet olarak ayrıca gözlenirken, Bileşik IV ve XII'de aromatik halka protonları ile birlikte, fakat uygun integral değerlerinde gözlenmiştir. İmidazol H^4 ve H^5 protonları bütün bileşiklerde aromatik halka protonları ile birlikte uygun integral değerlerinde gözlenmiştir.

Pirazol halkası taşıyan bileşiklerin NMR spektrumlarında pirazol H^4 protonuna ait pik literatür verilerine uygun olarak δ 6.30 ppm civarında triplet (1H) olarak gözlenirken, H^3 ve H^5 protonları genellikle aromatik halka protonları ile birlikte uygun integral değerlerinde çıkmıştır. Ancak Bileşik VIII ve X'da H^5 protonu aromatik halka protonlarından ayrı olarak dublet halinde (1H) gözlenmiştir. Sübstitüe olmamış pirazol halkasında H^3 ve H^5 protonlarının aynı kimyasal kayma değerlerine sahip olması yapının simetrik olmasından kaynaklanmaktadır. Sentezini yaptığımız 1-sübstitüe pirazol türevlerinde H^5 protonlarının ayrı gözlenebilmesinin nedeni yapının simetrisinin bozulmasıyla açıklanabilir.

1,2,4-Triazol halkası taşıyan bileşiklerin NMR spek-

trumlarında 1-sübstitüe-1,2,4-triazol yapısından ötürü (yani yapının simetrisinin bozulması nedeniyle) H³ ve H⁵ protonları farklı kimyasal kayma değerlerinde iki ayrı singlet (1H) halinde sırasıyla δ 8.00 ve 8.50 ppm civarında gözlenmiştir.

Bütün bileşiklerimizin yapısında bulunan fenil ve naftil protonlarına ait pikler δ 7.00-8.00 ppm civarında multipler olarak uygun integral değerlerinde gözlenmiştir. Amid N-H protonuna ait pik, bileşiklerin NMR spektrumunda δ 10.15-10.60 ppm arasında yayvan singlet (1H) olarak gözlenmiştir. Literatürde amid N-H protonlarının genellikle δ 8.00 ppm civarında gözlendiği bildirilmektedir (97-99). Bileşiklerimizde N-H protonuna ait pikin δ 10.00 ppm civarında gözlenmesi, azota aril gruplarının süstitüsüyonu ve N-H protonlarının çözücü, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak değişebilmesiyle açıklanabilir.

Bütün bileşiklerimizde bulunan azol ve amid karbonili arasındaki -CH₂- protonlarına ait pikin δ 5.00 ppm civarına kadar kayması, karbonil ve azol grubundaki "deshielding" etki nedeniyledir.

III.2. Farmakolojik Çalışmalar

Çalışmamızın farmokolojik kısmında, sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) tarafından geliştirilen ADD (Antiepileptic Drug Development) programı Tarama I testlerine uygun olarak yapılmıştır (6,75). Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve tedaviye girmesini hızlandırmak amacıyla NINCDS tarafından 1975'de oluşturulan bu program, yaygın olarak uygulanmaktadır. Özellikle 80'li yıllardan sonra, antikonvülsan ilaç geliştirme çalışmalarıyla ilgili literatürde bu programın izlendiği görülmektedir (2,3,5). Bu nedenle bile-

şiklerimizle ilgili antikonvülsan aktivite çalışmaları, bu programa uygun olarak düzenlenmiştir.

Tarama I testleri, geniş bir doz aralığını tarayabilmek amacıyla 30, 100 ve 300 mg/kg olmak üzere 3 dozda, bütün maddelere, ilacın verilmesini takiben 1/2 ve 4. saatlerde uygulanmaktadır. Böylece herbir doz için 1/2 ve 4. saatlerde MES ve sc Met testlerini uygulamak için 4 fare kullanılmaktadır (75). Genel bir tarama niteliğinde olan Tarama I gereksiz zaman kaybını önlemekte ve maliyeti en aza indirmektedir. Tarama I'de 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarında MES ve/veya sc Met testlerinde aktif ve rotorod toksisite testinde olumlu bulunan bileşikler, daha ileri farmakolojik çalışmalar yapılmak üzere Tarama II'ye alınmaktadır (75). Bu nedenle hazırladığımız 14 bileşiğe Tarama I testleri uygulanmıştır.

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 getirilmişler ve PEG 400 eklendikten sonra ultrasonik banyoda 5 dakika karıştırılmışlardır. Bileşiklerin antikonvülsan aktivite tayinine geçilmeden önce, enjeksiyon yapılmamış farelere MES ve sc Met testleri uygulanarak, geçirilen nöbetlerin özellikleri belirlenmiş ve deney şartları ayarlanmıştır. Daha sonra, ayarlanan bu şartların uygunluğunu saptamak için, Difenhidantoin ve Nafimidon enjekte edilmiş farelere MES ve sc Met testleri uygulanarak nöbetlerin önlenişi gözlenmiştir. Bir grup fareye de sadece PEG 400 enjekte edilerek boş denemeler yapılmıştır. Bu farelerin de enjeksiyon yapılmamış fareler gibi konvülsiyon geçirdiği gözlendikten sonra bileşiklerin aktivite tayinine geçilmiştir.

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.



IV. DENEYSEL KISIM

IV.1. Kimyasal Çalışmalar

IV.1.1. Materyal

Bileşiklerimizin sentezinde başlangıç maddeleri olarak kullandığımız α -bromo N-arilasetamid türevi bileşikler literatürde verilen yöntemle göre tarafımızdan hazırlanmıştır (93).

Çalışmalarımızda anilin, α -naftilamin, difenilamin, bromoasetil bromür (Merck), β -naftilamin (Fisher), p-bifenilamin, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol (Aldrich) kullanılmıştır.

IV.1.2. Yöntemler

IV.1.2.1. α -Bromo N-Arilasetamid Türevi Bileşiklerin Sentezi

0.02 mol uygun amin eter içinde çözülüp buz banyosunda soğutulur. Üzerine 0.01 mol bromoasetil bromür damla damla ilave edilir. 3 saat buz banyosunda karıştırılır,

oluşan çökelek süzülür, su ile yıkanır. Çökelti, süzüntü yoğunlaştırıldıktan sonra elde edilen katı kısım ile birleştirilip uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

IV.1.2.2. 1-Süstitüe-1H-azol Türevi Bileşiklerin Sentezi

IV.1.2.2.1. Yöntem A

0.03 mol uygun amin 10 ml dimetilformamitte çözülüp buz banyosunda soğutulur ve 0.01 mol uygun α -bromo N-açil türevinin 5 ml dimetilformamitteki çözeltisi damla damla eklenir. Bunu takiben 2 saat soğukta, bir gün oda sıcaklığında karıştırılır. 50 ml buzlu suya dökülür, 2 saat karıştırılıp süzülür. Çökelek uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

IV.1.2.2.2. Yöntem B

0.01 mol metanol içerisindeki sodyuma 0.01 mol 1,2,4-triazol eklenir. Bir süre karıştırıldıktan sonra 0.01 mol uygun α -bromo-N-açil türevi karıştırılarak ilave edilir. Geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır, metanol uçurulur. Kalan artık 40'ar ml kaynar benzen ile iki kez ekstre edilir. Benzenin soğutulması ile çöken madde süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

IV.1.2.2.3. Yöntem C

0.01 mol sodyum hidrür 10 ml dimetilformamitte süspanse edilir. Üzerine 0.02 mol imidazol ilave edilir. Sodyum hidrür tamamen çözüldükten sonra üzerine 0.01 mol uygun α -bromo-N-açil türevi ilave edilip, su banyosunda 48 saat ısıtılır. Soğutulan çözelti karıştırılarak 50 ml buzlu suya dökülür, oluşan çökelti süzülüp, uygun bir çözücüden kris-

tallendirilerek saflaştırılır.

IV.1.3. Analitik Yöntemler

IV.1.3.1. Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerimizin erime dereceleri, Thomas Hoover erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

IV.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal

Plaklar : Çalışmamızda Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Type 60 (Merck) ile 0.3 mm kalınlıkta kaplanmış ve 120°C'de yirmi dakika ısıtılarak aktive edilmiş cam plaklar kullanılmıştır.

Solvan sistemleri : Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde tarafımızdan geliştirilen aşağıdaki çözücü sistemleri kullanılmıştır.

S-1 : Metanol - etil asetat (60:40)

S-2 : Benzen - metanol (95:5)

S-3 : Sikloheksan - kloroform - asetik asit (40:50:10)

S-4 : Benzen - aseton (90:10)

S-5 : Benzen - etil asetat (50:50)

S-6 : Etil asetat - aseton (30:60)

S-7 : Sikloheksan - aseton (50:50)

Solvan sistemlerinin hazırlanmasında benzen, metanol, aseton, sikloheksan, etil asetat, kloroform ve asetik asit (Merck) kullanılmıştır.

Yöntem

Sürüklenme şartları : Kromatografi kuvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda temperaturünde bekletilerek kuvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Adsorban kaplı plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, Rf değerleri 20°C'da 10 cm'lik sürüklenme sağlanarak saptanmıştır.

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

İyot buharı (103) :

İyot buharıyla doyurulmuş kapalı bir tank içine yerleştirilen plakların iyot buharı ile teması sağlanır.

Potasyum ferrisiyanür - ferri klorür (104,105) :

Çözelti I : Potasyum ferrisiyanürün sudaki %1'lik çözeltisidir.

Çözelti II: Ferri klorürün sudaki %2'lik çözeltisidir.

Püskürtme çözeltisi : Çözelti I ve II kullanılmadan hemen önce eşit hacimlerde karıştırılıp püskürtülür.

Alkali potasyum permanganat (106) :

Çözelti I : Potasyum permanganatın sudaki %1'lik çözeltisi.

Çözelti II: Sodyum bikarbonatın sudaki %5'lik çözeltisi.

Püskürtme çözeltisi : Çözelti I ve II kullanılmadan hemen önce eşit hacimlerde karıştırılıp püskürtülür.

Dragendorff belirteci (107):

Çözelti I : 0.85 g bizmut bazik nitratın 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisidir.

Çözelti II: 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisidir.

Stok çözelti: Çözelti I ve II nin eşit hacimdeki karışımıdır.

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

IV.1.3.3. Spektrometrik Kontroller

UV Spektrumları : Bileşiklerin UV spektrumları, metanoldeki yaklaşık 5×10^{-5} M çözeltilerinden 1 cm'lik kuvars küvetlerde Shimadzu UV-160 A spektrofotometresinde alınmıştır.

IR Spektrumları : Spektrumlar, potasyum bromür ile 10 t/cm^2 basınçta hazırlanan, yaklaşık % 1 oranında bileşik içeren diskler kullanılarak, Perkin Elmer Model 457 IR Spek-

trofotometresinde alınmış; dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

NMR Spektrumları* :Spektrumlar, bileşiklerin dimetil sülfoksit- d_6 (Merck)'deki yaklaşık % 10'luk çözeltileri ile Bruker 80 MHz NMR spektrometresinde alınıp δ skalasında değerlendirilmiştir.

IV.1.3.4. Elementer Analizler** :

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri ODTÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Mikroanaliz Laboratuvarında yaptırılmıştır.

IV.2. Farmakolojik Çalışmalar

Deneyssel olarak antikonvülsan etki için iki, minimal nörolojik bozukluklar için bir test uygulanmıştır. Anti-konvülsan etki için, Maksimal Elektroşok Nöbet Testi (MES) ve subkütan pentilentetrazol (metrazol) nöbet eşik testi (sc Met); minimal nörolojik bozukluklar için ise rotorod toksisite testi yapılmıştır (77).

* Bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Hülya Akgün'e teşekkür ederiz.

** Elementer analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Uzm. Kim. Müh. Gönül Ungan'a teşekkür ederiz.

IV.2.1. Antikonvülsan Etki Çalışmaları*

IV.2.1.1. Materyal

Stimülatör (Grass S88), constant current unite (Grass SCUIA), korneal elektrot, rotorod**, PEG 400 (Merck), pentilentetrazol (Pentazol^R-İ.E), sodyum klorür (Merck) ve 20 ± 2 g ağırlığında beyaz erkek fareler (Swiss albino)*** kullanılmıştır.

IV.2.1.2. Yöntem

IV.2.1.2.1. Bileşiklerin Verilişi

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

IV.2.1.2.2. Elektroşok Uygulanması

Farelerin her iki gözüne birer damla %0.9 luk sodyum klorür çözeltisi damlatıldıktan sonra korneal elektrot ile 0.2 saniye süreyle 60 Hz frekansta ve 50 mA lik alternatif akım uygulanmıştır.

* Antikonvülsan etki çalışmaları sırasında Grass S88 stimülatörleri kullanmamıza izin veren H.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Orhan Andaç'a teşekkür ederiz.

** H.Ü. Yapı İşleri ve Teknik Daire tarafından yapılan rotorod kullanılmıştır.

*** H.Ü. Tıp Fak. Deney Hayvanları Yetiştirme Ünitesinden temin edilmiştir.

IV.2.1.2.3. Pentilentetrazol (Metrazol) VeriliŖi

%0.9 luk sodyum klorür içerisindeki %0.85 lik pentilentetrazol çözeltisi, farelere 85 mg/kg dozda, boyun arkasındaki gevŖek deri kıvrımından subkütan olarak enjekte edilmiŖtir.

IV.2.1.3. Deneyin YapılıŖı

IV.2.1.3.1. Maksimal ElektroŖok Nöbet (MES) Testi

Fareler önce rotorod testine tabi tutulmuŖ ve en az bir dakika rotorod üzerinde durabilen fareler deneye alınmıŖ, her doz için iki fare kullanılmıŖtır. BileŖikler, farelere 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarda intraperitoneal yolla verilmiŖtir. Enjeksiyonu takiben her doz için kullanılan iki fareden biri yarım saat, diğeri dört saat sonra rotoroda tabi tutulmuŖ, ardından elektroŖok uygulanmıŖtır.

IV.2.1.3.2. Subkütan Pentilentetrazol (Metrazol) Nöbet EŖik (sc Met) Testi

Fareler önce rotorod testine tabi tutulmuŖ ve en az bir dakika rotorod üzerinde durabilen fareler deneye alınmıŖtır. Her doz için iki fare kullanılmıŖ, bileŖikler farelere 30,100 ve 300 mg/kg dozlarda intraperitoneal yolla verilmiŖtir. Enjeksiyonu takiben her doz için kullanılan iki fareden biri yarım saat, diğeri dört saat sonra rotoroda tabi tutulmuŖtur. Takiben pentilentetrazol subkütan yolla enjekte edilmiŖ ve fareler 30 dakika gözlenmiŖtir.

IV.2.1.3.3. Minimal Nörolojik Bozukluk Testi (Rotorod Toksisite Testi)

Bu testte 2.54 cm çapında, dönüş hızı 6 devir/dakika olan tahta disk kullanılmıŖtır. Nörolojik bozukluğu olmayan

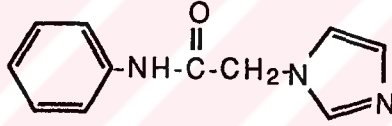
farelerin bu dönen disk üzerinde en az bir dakika süreyle düşmeden durabilmeleri denenmiş, her doz için, MES ve sc Met testine tabi tutulan toplam dört farenin önce ilk ikisi yarım saat, diğer ikisi de dört saat sonra rotoroda tabi tutularak değerlendirilmiştir.



V. B U L G U L A R

V.1. Kimyasal Kısım

α -(1H-İmidazol-1-il)-N-fenilasetamid
(Bileşik I)



2.14 g (0.01 mol) α -bromo-N-fenilasetamid, 0.24 g (0.01 mol) sodyum hidrür ve 1.36 g (0.02 mol) imidazolden hareketle yöntem C ye göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.02 g (% 50.74).

Beyaz renkte, toz şeklinde ince kristallerdir. E.d. 139-140 °C. Su, eter, kloroform ve benzende çözünmez; metanol ve asetonda çok, etil asetatta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.82, 0.20 ve 0.07

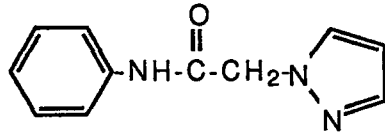
dir. UV ışığında, 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} MeOH 207.0 (log ϵ : 2.87) ve 242.4 nm de (log ϵ :3.03) dir.

IR spektrumunda 3250 (N-H gerilim), 3070 (aromatik C-H gerilim), 2910 (alifatik C-H gerilim), 1660 (C=O gerilim, Amid I), 1540 (N-H deformasyon, Amid II) 755 ve 690 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 4.90 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 6.85-7.70 (7H; multipllet, fenil halkası protonları ve imidazol H^4, H^5), 8.00 (1H, singlet, imidazol H^2) ve 10.15 ppm de (1H, singlet, $-\text{NH}-$) pikler görülür.

α -(Pirazol-1-il)-N-fenilasetamid
(Bileşik II)



2.14 g (0.01 mol) α -bromo-N-fenilasetamid ve 2.04 g (0.03 mol) pirazolden hareketle yöntem A ya göre elde edilip, metanol-sudan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.32 g (% 65.67).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristallerdir. E.d.121-122°C. Su ve benzende çözünmez; metanol, aseton, etil asetat ve kloroformda çok, eterde az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.41, 0.92 ve 0.58 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zemin üzerinde açık yeşil, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 207.2 (log ϵ : 2.94) ve 242.4 nm de (log ϵ : 3.13) dir.

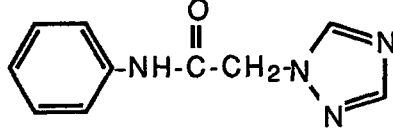
IR spektrumunda 3250 (N-H gerilim), 3100 (aromatik C-H gerilim), 2990, 2950 (alifatik C-H gerilim), 1665 (C=O gerilim, Amid I), 1530 (N-H deformasyon, Amid II), 750, 685 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.00 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 6.25 (1H; multipler; pirazol H^4), 7.00-7.85 (7H; multipler; fenil halkası protonları ve pirazol H^3 , H^5) ve 10.25 ppm de (1H; singlet; -NH-) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	65.65	5.51	20.88
Bulunan :	65.51	5.25	20.83

**α -(1,2,4-Triazol-1-il)-N-fenilasetamid
(Bileşik III)**



0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum, 0.71 g (0.01 mol) 1,2,4-triazol ve 2.14 g (0.01 mol) α -bromo-N-fenilasetamitten hareketle yöntem B ye göre elde edilip, benzenden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.23 g (% 60.89).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristallerdir. E.d. 140-141°C. Su, eter ve benzende çözünmez; metanol, aseton ve etil asetatda çok, kloroformda az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.87, 0.55 ve 0.23 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde açık yeşil, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} MeOH 206.8 (log ϵ : 2.91) ve 242.0 nm de (log ϵ :3.14) dir.

IR spektrumunda 3320-2820 (N-H gerilim, aromatik ve alifatik C-H gerilim), 1695 (C=O gerilim, Amid I), 1545 (N-H deformasyon, Amid II), 755 ve 690 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.15 (2H; singlet; -CH₂-), 6.95-7.70 (5H; multipllet; fenil halkası protonları),

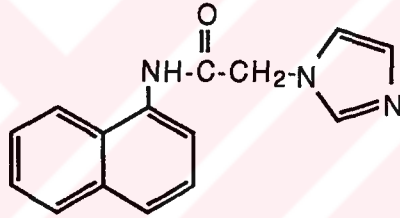
8.00 (1H; singlet; 1,2,4-triazol H³), 8.55 (1H; singlet; 1,2,4-triazol H⁵) ve 10.40 ppm de (1H; singlet; -NH-) pikler görülür.

Analiz : C₁₀H₁₀N₄O formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59.39	4.98	27.71

Bulunan :	60.05	5.03	27.70
-----------	-------	------	-------

**α-(1H-İmidazol-1-il)-N-α-naftilasetamid
(Bileşik IV)**



2.64 g (0.01 mol) α-bromo-N-α-naftilasetamid ve 2.04 g (0.03 mol) imidazolden hareketle yöntem A ya göre elde edilip, metanol-etil asetatın kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.87 g (% 74.70).

Beyaz renkte, toz şeklinde ince kristallerdir. E.d. 186-187 °C. Su, etil asetat, eter, kloroform ve benzende çözünmez; metanol ve asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-7 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.05 ve 0.06 dır. UV ışığında, 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe

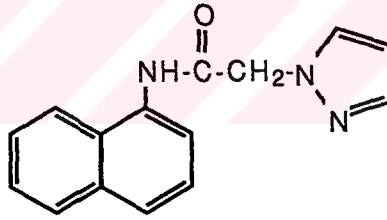
zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda λ maks 210.2 (log ϵ : 2.91), ve 221.0 nm de (log ϵ : 2.94) dir.

IR spektrumunda 3580-2880 (N-H gerilim, aromatik ve alifatik C-H gerilim), 1665 (C=O gerilim, Amid I), 1545 (N-H deformasyon, Amid II), 795, 770 (naftalen B halkası C-H deformasyon) ve 745 cm^{-1} de (naftalen A halkası C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.50 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 7.40-8.30 (10H; multiplet, aromatik yapı protonları) ve 10.50 ppm de (1H; singlet; $-\text{NH}-$) pikler görülür.

α -(Pirazol-1-il)-N- α -naftilasetamid
(Bileşik V)



2.64 g (0.01 mol) α -bromo-N- α -naftilasetamid ve 2.04 g (0.03 mol) pirazolden hareketle yöntem A ya göre elde edilip, benzenden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.02 g (% 80.47).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristallerdir. E.d. 160-161°C. Su, metanol, eter ve benzende çözünmez; aseton ve kloroform da çok, etil asetatda az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-3 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.93, 0.43 ve 0.63 dür.

UV ışığında, 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda λ MeOH maks 225.6 (log ϵ :3.49) ve 287.4 nm de (log ϵ :2.75) dir.

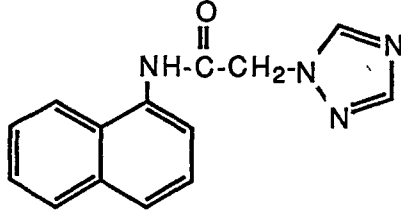
IR spektrumunda 3225 (N-H gerilim), 3020 (aromatik C-H gerilim), 1655 (C=O gerilim, Amid I), 1535 (N-H deformasyon, Amid II), 790, 770 (naftalen B halkası C-H deformasyon) ve 750 cm^{-1} de (naftalen A halkası C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.25 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 6.35 (1H; triplet; pirazol H^4), 7.50-8.20 (9H; multiplet; naftil halkası protonları ve pirazol H^3 , H^5) ve 10.20 ppm de (1H; singlet; -NH-) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	71.69	5.21	16.72
Bulunan :	71.94	4.97	16.38

**α -(1,2,4-Triazol-1-il)-N- α -naftilasetamid
(Bileşik VI)**



0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum, 0.71 g (0.01 mol) 1,2,4-triazol ve 2.64 g (0.01 mol) α -bromo-N- α -naftilasetamitten hareketle yöntem B ye göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.82 g (%72.22).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristallerdir. E.d. 179-180 °C. Su, eter, kloroform ve benzende çözünmez; metanol ve asetonunda çok, etil asetatda az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.85, 0.53 ve 0.24 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda λ MeOH maks 225.4 (log ϵ :3.49) ve 287.8 nm de (log ϵ :2.76) dir.

IR spektrumunda 3240 (N-H gerilim), 3040 (aromatik C-H gerilim) ve 2920 (alifatik C-H gerilim), 1660 (C=O gerilim, Amid I), 1535 (N-H deformasyon, Amid II), 795 ve 770 cm^{-1} de (naftalen B halkası C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.35 (2H; singlet;

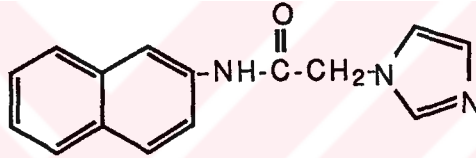
-CH₂-), 7.45-8.70 (9H; multiplet; aromatik yapı protonları) ve 10.35 ppm de (1H; singlet; - NH -) pikler görülür.

Analiz : C₁₄H₁₂N₄O formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	66.65	4.79	22.21

Bulunan :	66.77	4.86	22.03
-----------	-------	------	-------

α -(1H-İmidazol-1-il)-N- β -naftilasetamid
(Bileşik VII)



2.64 g (0.01 mol) α -bromo-N- β -naftilasetamid ve 2.04 g (0.03 mol) imidazolden hareketle yöntem A ya göre elde edilip, metanol-etil asetatın kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.65 g (% 65.73).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristallerdir. E.d. 196-197°C. Su, etil asetat ve eterde çözünmez; metanol, aseton, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-6 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.70, 0.30 ve 0.14 dür. UV ışığında, 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk

verir.

UV spektrumunda λ_{maks} MeOH 221.0 (omuz; $\log \epsilon:3.37$), 243.4 ($\log \epsilon:2.67$), 250.4 (omuz; $\log \epsilon:3.55$), 283.6 ($\log \epsilon:2.91$), 294.4 ($\log \epsilon:2.77$) ve 329.8 nm de ($\log \epsilon:1.84$) dir.

IR spektrumunda 3300-2880 (N-H gerilim, aromatik ve alifatik C-H gerilim), 1680 (C=O gerilim, Amid I), 1545 (N-H deformasyon, Amid II), 860, 820 (naftalen B halkası C-H deformasyon) ve 750 cm^{-1} de (naftalen A halkası C-H deformasyon) pikler görülür.

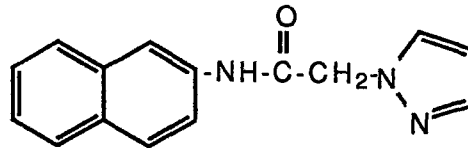
NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.00 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 6.90-8.00 (9H; multiplet; naftil halkası protonları ve imidazol H^4, H^5), 8.30 (1H; singlet; imidazol H^2) ve 10.50 ppm de (1H; singlet; $-\text{NH}-$) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	71.69	5.21	16.72

Bulunan	71.44	5.37	16.70
---------	-------	------	-------

α -(Pirazol-1-il)-N- β -naftilasetamid
(Bileşik VIII)



2.64 g (0.01 mol) α -bromo-N- β -naftilasetamid ve 2.04 g (0.03 mol) pirazolden hareketle yöntem A ya göre elde

edilip, etanol-sudan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.94 g (% 77.29).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristallerdir. E.d. 157-158 °C. Su, etil asetat ve eterde çözünmez; metanol, aseton ve kloroformda çok; benzende az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.45, 0.93 ve 0.70 dir. UV ışığında, 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda MeOH λ maks 211.0 (omuz; log ϵ :3.22), 222.4 (log ϵ :3.29), 243.4 (log ϵ :3.57), 249.8 (omuz; log ϵ :3.46), 283.8 (log ϵ :2.81), 293.6 (omuz; log ϵ :2.67) ve 329.6 nm de (log ϵ :1.73) dir.

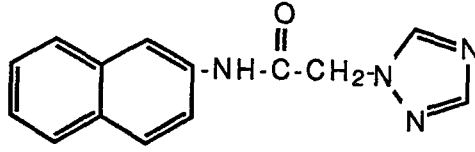
IR spektrumunda 3270 (N-H gerilim), 3090 (aromatik C-H gerilim), 2930 (alifatik C-H gerilim), 1665 (C=O gerilim, Amid I), 1550 (N-H deformasyon, Amid II), 850, 820 (naftalen B halkası C-H deformasyon) ve 755 cm^{-1} de (naftalen A halkası C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.10 (2H; singlet; -CH₂-), 6.30 (1H; triplet; pirazol H⁴), 7.35-8.00 (8H; multiplet; naftil halkası protonları ve pirazol H³), 8.32 (1H; dublet; pirazol H⁵) ve 10.50 ppm de (1H; singlet; -NH-) pikler görülür.

Analiz : C₁₅H₁₃N₃O formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	71.69	5.21	16.72
Bulunan :	71.78	5.18	16.53

α -(1,2,4-Triazol-1-il)-N- β -naftilasetamid
(Bileşik IX)



0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum, 0.71 g (0.01 mol) 1,2,4-triazol ve 2.64 g (0.01 mol) α -bromo-N- β -naftilasetamitten hareketle yöntem B ye göre elde edilip, benzenden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.76 g (%69.84).

Beyaz renkte, pul şeklinde kristallerdir. E.d. 196-197 °C. Su, eter, kloroform ve benzende çözünmez; metanol ve asetonda çok, etil asetatta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.89, 0.55 ve 0.22 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda	λ	MeOH maks	210.4 (log ϵ :3.22),
-----------------	-----------	-----------	-------------------------------

221.2 (log ϵ :3.29), 243.4 (log ϵ :3.61), 249.8 (omuz; log ϵ :2.50), 283.6 (log ϵ :2.85), 294.6 (omuz; log ϵ :2.71), ve 329.6 nm de (log ϵ :1.75) dir.

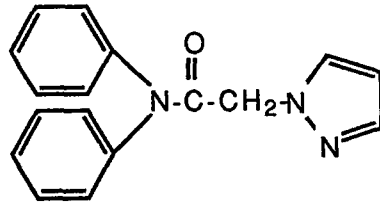
IR spektrumunda 3300-2880 (N-H gerilim, aromatik ve alifatik C-H gerilim), 1700 (C=O gerilim, Amid I), 1555 (N-H deformasyon, Amid II), 855, 825 (naftalen B halkası C-H deformasyon) ve 750 cm^{-1} de (naftalen A halkası C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.20 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 7.35-8.10 (7H; multiplet; naftil halkası protonları), 8.30 (1H; singlet; 1,2,4-triazol H^3), 8.60 (1H; singlet; 1,2,4-triazol H^5) ve 10.60 ppm de (1H; singlet; $-\text{NH}-$) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	66.65	4.79	22.21
Bulunan :	66.79	5.02	22.18

α -(Pirazol-1-il)-N,N-difenilasetamid
(Bileşik X)



2.90 g (0.01 mol) α -bromo-N,N-difenilasetamid ve 2.04 g (0.03 mol) pirazolden hareketle yöntem A ya göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Verim 2.30 g (% 83.03).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 143-144 °C. Suda çözünmez; metanol, aseton, etil asetat, kloroform ve benzende çok, eterde az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-5 ve S-6 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.41, 0.65 ve 0.96 dır. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda MeOH λ maks 225.8 (log ϵ :3.46), ve 288.2 nm de (log ϵ : 2.77) dir.

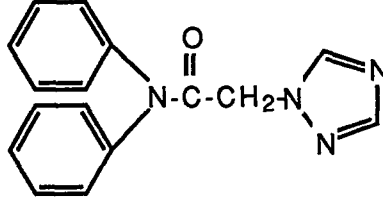
IR spektrumunda 3050, 3040 (aromatik C-H gerilim), 2940 (alifatik C-H gerilim), 1685 (C=O gerilim, Amid I), 750 ve 705 cm⁻¹ de (monosubstitüe benzen) pikler görülür.

NMR (DMSO-d₆) spektrumunda δ 4.90 (2H; singlet; -CH₂-), 6.25 (1H; triplet; pirazol H⁴), 7.20-7.50 (11H; multiplet; fenil halkası protonları ve pirazol H³) ve 7.65 ppm de (1H; dublet; pirazol H⁵) pikler görülür.

Analiz : C₁₇H₁₅N₃O formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	73.62	5.45	15.15
Bulunan :	73.37	5.40	14.88

**α -(1,2,4-Triazol-1-il)-N,N-difenilasetamid
(Bileşik XI)**



0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum, 0.71 g (0.01 mol) 1,2,4-triazol ve 2.90 g (0.01 mol) α -bromo-N,N-difenilasetamitten hareketle yöntem B ye göre elde edilip, benzenden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.15 g (%77.33).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristallerdir. E.d. 152-153 °C. Su, eter ve benzende çözünmez; metanol, aseton ve kloroformda çok, etil asetatda az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.88, 0.64 ve 0.44 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

MeOH
UV spektrumunda λ maks 210.4 (log ϵ :2.91), 214.4 (omuz; log ϵ :2.88) ve 234.0 nm de (log ϵ :2.91) dir.

IR spektrumunda 3100 (aromatik C-H gerilim), 2980, 2940 (alifatik C-H gerilim), 1675 (C=O gerilim, Amid I), 750 ve 700 cm^{-1} de (monosubstitüe benzen) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.00 (2H; singlet;

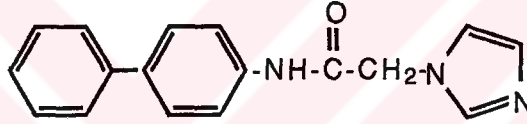
-CH₂-), 7.40 (10H; singlet; fenil halkası protonları), 7.95 (1H; singlet; 1,2,4-triazol H³) ve 8.40 ppm de (1H; singlet; 1,2,4-triazol H⁵) pikler görülür.

Analiz : C₁₆H₁₄N₄O formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	69.04	5.07	20.13

Bulunan :	69.67	5.45	20.05
-----------	-------	------	-------

**α -(1H-İmidazol-1-il)-N-p-bifenilasetamid
(Bileşik XII)**



2.90 g (0.01 mol) α -bromo-N-p-bifenilasetamid ve 2.04 g (0.03 mol) imidazolden hareketle yöntem A ya göre elde edilip, metanol-sudan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.89 g (% 68.34).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristallerdir. E.d. 209-210°C. Su ve eterde çözünmez; metanol, aseton ve etil asetatı çok, kloroform ve benzende az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-5 ve S-6 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.72, 0.16 ve 0.43 dür. UV ışığında, 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde açık yeşil, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

MeOH
UV spektrumunda λ_{maks} 215.2 (log ϵ :3.04) ve
273.6 nm de (log ϵ :3.32) dir.

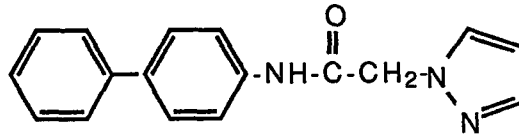
IR spektrumunda 3250 (N-H gerilim), 3080,3020
(aromatik C-H gerilim), 1660 (C=O gerilim, Amid I), 1525
(N-H deformasyon, Amid II), 830 (p-disübstitüe benzen),
760 ve 690 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 4.95 (2H; singlet;
-CH₂-), 6.90-7.95 (12H; multipllet; aromatik yapı protonla-
rı) ve 10.50 ppm de (1H; singlet; -NH-) pikler görülür.

Analiz : C₁₇H₁₅N₃O formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	73.62	5.45	15.15
Bulunan :	72.85	5.59	14.72

α -(Pirazol-1-il)-N-p-bifenilasetamid
(Bileşik XIII)



2.90 g (0.01 mol) α -bromo-N-p-bifenilasetamid ve
2.04 g (0.03 mol) pirazolden hareketle yöntem A ya göre elde
edilip, etanol-sudan kristallendirilerek saflaştırılmıştır.
Verim 2.45 g (% 88.44).

Beyaz renkte, pul şeklinde kristallerdir. E.d.
215 °C (dec.). Su, etil asetat, eter ve benzende çözünmez;

metanol, aseton ve kloroformda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.41, 0.92 ve 0.61 dir. UV ışığında, 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı , potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde açık yeşil, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda λ maks MeOH 215.8 (log ϵ :3.07) ve 273.4 nm de (log ϵ :3.32) dir.

IR spektrumunda 3250 (N-H gerilim), 3100, 3040 (aromatik C-H gerilim), 2940 (alifatik C-H gerilim), 1665 (C=O gerilim, Amid I), 1520 (N-H deformasyon, Amid II), 835 (p-disüstitüe benzen), 760 ve 690 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen) pikler görülür.

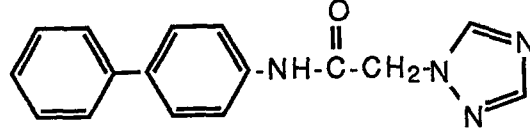
NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.10 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 6.30 (1H; triplet; pirazol H^4), 7.30-7.85 (11H; multiplet; fenil halkası protonları ve pirazol H^3 , H^5) ve 10.40 ppm de (1H; singlet; $-\text{NH}-$) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ formülü için ;

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	73.62	5.45	15.15

Bulunan :	73.14	5.58	15.11
-----------	-------	------	-------

**α -(1,2,4-Triazol-1-il)-N-p-bifenilasetamid
(Bileşik XIV)**



0.23 g (0.01 mol) metalik sodyum, 0.71 g (0.01 mol) 1,2,4-triazol ve 2.90 g (0.01 mol) α -bromo-N-p-bifenilasetamitten hareketle yöntem B ye göre elde edilip, benzenden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.20 g (%79.13).

Açık sarı renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 232-233°C. Su, eter, kloroform ve benzende çözünmez; metanol ve asetonda çok, etil asetatta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-6 ve S-7 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.90, 0.55 ve 0.24 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde açık yeşil, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, Dragendorff ile sarı zeminde turuncu renk verir.

MeOH
UV spektrumunda λ maks 214.8 (log ϵ :3.01) ve 273.4 nm de (log ϵ :3.32) dir.

IR spektrumunda 3260 (N-H gerilim), 3090, 3020 (aromatik C-H gerilim), 1680 (C=O gerilim, Amid I), 1525 (N-H deformasyon, Amid II), 835 (p-disubstitüe benzen), 760 ve 690 cm^{-1} de (monosubstitüe benzen) pikler görülür.

NMR (DMSO- d_6) spektrumunda δ 5.20 (2H; singlet; $-\text{CH}_2-$), 7.30-7.80 (9H; multipllet; fenil halkası protonları),

8.05 (1H; singlet; 1,2,4-triazol H³), 8.60 (1H; singlet; 1,2,4-triazol H⁵) ve 10.50 ppm de (1H; singlet; -NH-) pikler görülür.

Analiz : C₁₆H₁₄N₄O formülü için ;

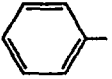



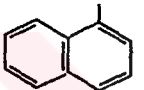



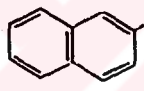



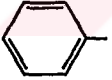
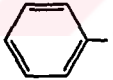

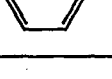
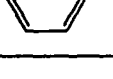

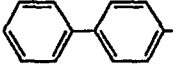



	%C	%H	%N
Hesaplanan:	69.04	5.07	20.13

Bulunan :	69.68	5.06	20.19
-----------	-------	------	-------

V.2. Farmakolojik Kısım

Sentezini yaptığımız 14 bileşiğin antikonvülsan etkileri Tarama I'e göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Bileşiklerin Tarama I'e göre farmakolojik değerlendirilmeleri

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-N-C-CH}_2\text{-Z} \\ \\ \text{R}' \end{array}$									
BİLEŞİK NO	R	R'	Z	MES		ScMet		Toks	
				1/2 saat	4 saat	1/2 saat	4 saat	1/2 saat	4 saat
I		H-		2	2	2	2	0	0
II				2	0	2	1	0	0
III				3	0	3	1	0	0
IV		H-		3	1	1	0	1	0
V				2	0	0	0	0	0
VI				3	1	3	0	0	0
VII		H-		2	0	3	0	0	0
VIII				0	0	3	0	0	0
IX				0	0	0	0	0	0
X				0	0	0	0	0	0
XI				0	0	3	2	0	0
XII		H-		0	0	3	1	1	0
XIII				0	0	0	0	1	0
XIV				0	0	0	1	2	0

MES: Maksimal Elektroşok Nöbet Testi. ScMet: Subkütan pentilentetrazol (Metrazol) Nöbet Testi
Toks.: Nörolojik toksisite (rotorod testi). 0: Aktivite yok; 1: 300mg/kg dozda aktif; 2: 100mg/kg dozda aktif; 3: 30 mg/kg dozda aktif.

VI. T A R T I Ő M A V E S O N U Ğ

Çalışmamızda antikonvülsan ve antifungal-antibakteriyel etki beklediğimiz arilalkilazol grubu 14 bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşikler aril grubu olarak fenil, α -naftil, β -naftil, difenil, p-bifenil, ara zincir olarak asetamid yapısı ve azol olarak da imidazol, pirazol ve 1,2,4-triazol halkaları içermektedirler.

Bileşiklerimizin sentezinde hareket maddesi olarak kullandığımız α -bromo-N-arilasetamid türevleri, uygun aminin eter içinde bromoasetil bromür ile N-açilasyonu sonucu hazırlanmış ve imidazol, pirazol ve 1,2,4-triazolün bunlarla N-alkilasyonu ile bileşikler elde edilmiştir. İmidazol ve pirazol türevi bileşiklerde N-alkilasyon reaksiyonları, genellikle aminin fazlasının baz olarak kullanıldığı dimetilformamitli ortamda yürütülmüştür. 1,2,4-Triazol türevi bileşiklerin N-alkilasyonu ise 1,2,4-triazolün sodyum tuzu üzerinden metanol içinde yapılmıştır. Hazırlanan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyonlarına ait özellikleri saptanmış; IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktivite-

leri ADD programı Tarama I testlerine uygun olarak yapılmıştır. Bileşiklerin MES testinde antikonvülsan etki sonuçları incelendiğinde, yapılarında fenil ve α -naftil grubu taşıyan bileşiklerin 100 mg/kg ve daha düşük dozlarda aktif olduğu; aktivitenin imidazol ve 1,2,4-triazol türevlerinde pirazol türevlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. β -Naftil türevi ve imidazol halkası taşıyan Bileşik VII hariç diğer β -naftil, p-bifenil ve difenil türevlerinde MES aktivite görülmemiştir. Dört bileşik hariç (Bileşik V, IX, X, XIII) bileşiklerin tümü çalışılan konsantrasyonlarda sc Met ile uyarılmış nöbetleri önlemişlerdir. Bileşiklerden sadece XIV 100 mg/kg dozda, Bileşik IV, XII ve XIII ise 300 mg/kg dozda nörotoksik bulunmuştur. Her üç testte de ilk yarım saatte gözlenen aktivitelerin dört saattekilere oranla yüksek olması lipofilik karakterleri yüksek bu bileşiklerin absorpsiyonlarının hızlı olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde, arilalkilimidazol grubu antikonvülsan bileşiklerin sadece MES testinde aktif olduğu ve difenilhidantoine benzer bir antikonvülsan profile sahip oldukları bildirilmekle beraber (2,3,5,6), benzer yapıya sahip amid türevi bileşiklerimizde subkütan metrazol aktivitenin de gözlenmesi, bu grup bileşiklerde aktivitenin MES spesifik olmadığını göstermektedir. Ayrıca Walker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada β -naftil türevlerinin α -naftillerden daha aktif olduğunu bulmuşlardır (2). Ancak amid yapısı içeren bu türevlerde α -naftil türevlerinin β -naftillerden daha aktif olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, Çalış ve arkadaşları yüksek antikonvülsan aktivite için imidazol halkasının gerekli olduğunu öngörmektedirler (108). Ancak sentezini yaptığımız 1,2,4-triazol halkası taşıyan bileşiklerimizde de antikonvülsan etkinin yüksek bulunması böyle bir gerekliliğin olmadığını göstermiştir. Ayrıca, lipofilisitenin daha yüksek olduğu difenil ve p-bifenil türevi bileşiklerde fenil türevlerine oranla aktivitenin daha düşük olması veya olmaması, lipofilisitenin aktivite için tek şart

olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak, antikonvülsan etki sonuçlarımız literatür bilgileri ile beraber değerlendirildiğinde, arilalkilimidazol grubu antikonvülsan bileşiklerde yapı-etki ilişkileri açısından kesin bir sonuca varmanın mümkün olmadığı düşünülmektedir.

NINCDS tarafından geliştirilen ADD programı, Tarama I'de 100 mg/kg'dan daha düşük dozlarda aktif olan ve nörotoksisite göstermeyen bileşikler için daha ileri farmakolojik çalışmaların yapıldığı Tarama II testlerini önermektedir. Bu nedenle sentezini yaptığımız bileşiklerden Bileşik I, III, VI ve VII Faz II testlerinin uygulanacağı bileşikler olarak seçilmiştir.



Ö Z E T

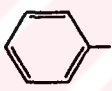



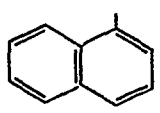



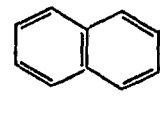



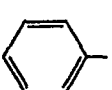
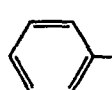


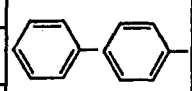



Bu çalışmada, antikonvülsan ve antifungal-antibakteriyel aktivite beklediğimiz asetamid türevi 14 bileşiğin sentezi yapılmış ve antikonvülsan etkileri incelenmiştir. Arilalkilazol yapısında olan bu bileşiklerde aril grubu olarak fenil, α -naftil, β -naftil, difenil, p-bifenil, azol grubu olarak da imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol halkaları ve alkil zinciri olarak iki grup arasında asetamid yapısı bulunmaktadır. Bileşikler uygun arilaminin bromoasetil bromür ile reaksiyonundan elde edilen α -bromo-N-arilasetamidler ile imidazol, pirazol ve 1,2,4-triazolün N-alkilasyon reaksiyonu sonucu elde edilmişlerdir. Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve reaksiyon yüzde verimleri aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde Rf değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış; yapıları IR, NMR spektroskopisi ve elementer analiz verileri ile kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerinin tayininde Maksimal Elektroşok Nöbet (MES), subkütan pentilentetrazol (Metrazol) Nöbet Eşik (sc Met) ve nörolojik bozukluklar için rotorod toksisite testleri uygulanmıştır (ADD Tarama I

testleri).

Antikonvülsan aktivite tayinleri sonucunda aril grubu olarak fenil ve α -naftil halkaları taşıyan bileşikler MES testinde 30 ve 100 mg/kg dozlarda aktif bulunurken β -naftil, p-bifenil ve difenil türevleri, bir bileşik hariç (Bileşik VII), inaktif bulunmuştur. Bileşiklerin çoğunun sc Met testine, çalışılan 30, 100 veya 300 mg/kg dozlarda etkili olduğu gözlenmiştir. Rotorod nörotoksisite testinde, bileşiklerden sadece dördü 100 mg/kg ve daha yukarı dozlarda toksik bulunmuştur.

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-N-C-CH}_2\text{-Z} \\ \\ \text{R}' \end{array}$					
BİLEŞİK NO	R	R'	Z	E.D. °C	% VERİM
I		H-		139-140	50-74
II				121-122	65-67
III				140-141	60-89
IV		H-		186-187	74-70
V				160-161	80-47
VI				179-180	72-22
VII		H-		196-197	65-73
VIII				157-158	77-29
IX				196-197	69-84
X				143-144	83-03
XI				152-153	77-33
XII		H-		209-210	68-34
XIII				215(dec)	88-44
XIV				232-233	79-13

S U M M A R Y

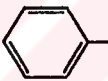



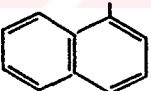



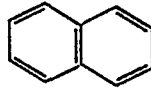



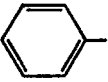
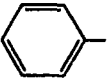

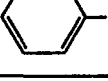
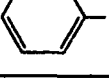

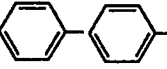



In this study 14 acetamide derivatives which were expected to have anticonvulsant and antifungal-antibacterial activities were synthesized and their anticonvulsant activities were examined. The compounds in arylalkyl azole structure have phenyl, α -naphthyl, β -naphthyl, diphenyl and p-biphenyl as aryl group; imidazole, pyrazole and 1,2,4-triazole as azole and acetamide structure between these two groups as alkyl chain. The compounds were prepared by N-alkylation of azoles with α -bromo-N-arylacetamides obtained from the N-acylation. The melting points and the percentage of the yields of the compounds synthesized are given in the table below.

The physical properties, Rf values on thin layer chromatography and the UV absorption properties of the synthesized compounds were determined. The structures of the compounds were proved by IR, NMR spectroscopy and the elementary analysis data.

Anticonvulsant activities of the compounds were determined by Maximal Electroshock Seizure (MES), the subcutaneous pentylenetetrazole (Metrazole) Seizure Threshold (sc Met) tests and the rotorod toxicity tests for

neurological deficit (ADD programme Phase I tests).

Anticonvulsant activity studies showed that while the compounds having phenyl and α -naphthyl rings had activity at 30 and 100 mg/kg doses, the compounds having β -naphthyl, p-biphenyl and diphenyl rings, except one (Compound VII), were ineffective in MES test. Most of the compounds were found to be effective in sc Met test at 30, 100 or 300 mg/kg doses. In rotorod neurotoxicity test, only four of the compounds were found to be toxic at 100 mg/kg or higher doses.

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-N-C-CH}_2\text{-Z} \\ \\ \text{R}' \end{array}$					
COMPOUND NO:	R	R'	Z	M.P. °C	YIELDS %
I		H-		139-140	50-74
II				121-122	65-67
III				140-141	60-89
IV		H-		186-187	74-70
V				160-161	80-47
VI				179-180	72-22
VII		H-		196-197	65-73
VIII				157-158	77-29
IX				196-197	69-84
X				143-144	83-03
XI				152-153	77-33
XII		H-		209-210	68-34
XIII				215(dec)	88-44
XIV				232-233	79-13

K A Y N A K L A R

1. Meldrum, B.S., Porter, R.J. : Current Problems in Epilepsy 4.New Anticonvulsant Drugs ; John Libbey, London (1986).
2. 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).
3. 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).
4. Graziani, G., Tirone, F., Barbadoro, E., Testa, R. : Denzimol, A New Anticonvulsant Drug I. General Anticonvulsant Profile ; Arzneim-Forsch. 33, 1155 (1983).
5. 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).
6. Robertson, D.W., Beedle, E.E., Lawson, R., Leander, J.D.: Imidazol Anticonvulsants: Structure-Activity Relationship of (Biphenyloxy)alkylimidazoles: Ibid. 30, 939 (1987).
7. Pabuççuoğlu, V., Üstünes, L., Özer, A. : Yeni Bir Grup İmidazol Türevi Bileşiklerin Antikonvülsan Aktivitelerinin Ön Değerlendirmesi; VIII. Türk Farmakoloji Kongresi, Antalya, 1986; Türk Farmakoloji ve Klinik Araştırma Dergisi, 4, 32 (1986).

8. Zirngibl, L. : Fifteen Years of Structural Modifications in the field of Antifungal Monocyclic 1-Substituted 1H-Azoles; Prog. Drug Res. 27, 253 (1983).
9. Beckwith, A.L.J. : Synthesis of Amides; Zabicky, J. (Ed.): The Chemistry of Amides; Interscience Publishers, London (1970).
10. Shirley, D.A. : Organic Chemistry; Holt, Rinehart and Winston, New York (1964).
11. Holum, J.R. : Fundamentals of General, Organic and Biological Chemistry; 2. Baski, John Wiley and Sons Inc., New York (1982).
12. O'Connor, C. : Acidic and Basic Amide Hydrolysis; Q. Rev. Chem. Soc. 24, 553 (1970).
13. Newman, M.S., Fukunaga, T. : The Reduction of Amides ; J. Am. Chem. Soc. 82, 693 (1960).
14. French, A., Wrightsman, V.: Action of Ammonia on Esters; J. Am. Chem. Soc. 60, 50 (1938).
15. March, J. ; Advanced Organic Chemistry; 2.Baski, Mc Graw Hill Kagakusha, Ltd., Tokyo (1977).
16. Weaver, J., Whaley, W.: Organic Fungicides. I. Preparation of Some α -Bromoacetamides; J. Am. Chem. Soc. 69, 515 (1947).
17. Baldwin, F.P., Blanchard, E.J., Koenig, P.E. : Metal Nitrides in Organic Reactions. I. Reactions of Lithium Nitride with Acid Chlorides. Preparation of N,N-Diacylamides; J. Org. Chem. 30, 671 (1965).

18. Mitchell, J.A., Reid, E.E. : The Preparation of Aliphatic Amides; J. Am. Chem. Soc. 53, 1879 (1931).
19. Sheehan, J.C., Hess, G.P. : A New Method of Forming Peptide Bonds; J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 (1955).
20. Streitwieser, A., Heathcock, C.H. : Introduction to Organic Chemistry; Macmillan Publishing Co., Inc., New York (1981).
21. Bruice, T.C., Donzel, A., Huffman, R.W., Butler, A.R. : Aminolysis of Phenyl Acetates in Aqueous Solutions. VII. Observations on the Influence of Salts, Amine Structure and Base Strength; J. Am. Chem. Soc. 89, 2106 (1967).
22. Bruice, T.C., Mayahi, M.F. : The Influence of the Leaving Tendency of the Phenoxy Group on the Ammonolysis and Hydrolysis of Substituted Phenyl Acetates ; J. Am. Chem. Soc. 82, 3067 (1960).
23. Bunnett, J.F., Davis, G.T. : The Mechanism of Aminolysis of Esters ; J. Am. Chem. Soc. 82, 665 (1960).
24. Ansell, M.F., Gigg, R.H.: Monobasic Carboxylic Acids; Coffey, S. (Ed.): Rodd's Chemistry of Carbon Compounds Cilt I; 2. Baskı, Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1965).
25. Arndt, F., Eistert, B.: Ein Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in ihre höheren Homologen bzw. deren Derivate; Chem. Ber. 68, 200 (1935).
26. Bechmann, M.X.B.: The Relative Proportions of Stereoisomeric Oximes Formed in the Oximation of Unsymmetrical Ketones; J. Org. Chem. 3, 300 (1938).

27. Beckmann, E.: Zur Kenntniss der Isonitrosouerbindungen; 19, 988 (1886).
28. Beckmann, E.: Zur Kenntniss der Isonitrosouerbindungen IV; 20, 2766 (1887).
29. Grimmett, M.R. : Nitrojen Heterocyclic Molecules, Part 2 Azoles and Benzazoles; Schofield, K.(Ed.): Heterocyclic Compounds; Butterworths University Park Press, London (1973).
30. Grimmett, M.R.: Diazoles, Triazoles, Tetrazoles and Their Benzo-analogues ; Sammes, P.G.(Ed.): Comprehensive Organic Chemistry; Pergamon Press, London (1979).
31. Gilchrist, T.L. : Heterocyclic Chemistry; Pitman Press, London (1985).
32. Paquette, L.A. : Principles of Modern Heterocyclic Chemistry; W.A. Benjamin, Inc., New York (1968).
33. Immediata, T., Day, A.R. : β -Naphthyl Derivatives of Ethanolamine and N-Substituted Ethanolamines ; J. Org. Chem. 5, 512 (1940).
34. Dall'asta, L., Garegnani, E., Pedrazzoli, A. : Tetramethyl Cyclic Amine Derivatives; Eur. J. Med. Chem-Chim. Ther. 9, 188 (1974); ref. C. A. 81, 105204 v (1974).
35. Grinsteins, V., Veinbergs, J. : Synthesis of Some Tertiary -Amino Derivatives and Quaternary Ammonium Compounds of 2,3,4,-Trihydroxyacetophenone ; Latv.. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser. 3, 364 (1974); ref. C. A. 81, 105207 y (1974).

36. Sommer, H.Z., Jackson, L.L. : Alkylation of Amines. A New Method for the Synthesis of Quaternary Ammonium Compounds from Primary and Secondary Amines; J. Org. Chem. 35, 1558 (1970).
37. Sommer, H.Z., Lipp, H.I., Jackson, L.L. : Alkylation of Amines. A General Exhaustive Alkylation Method for the Synthesis of Quaternary Ammonium Compounds; J. Org. Chem. 36, 824 (1971).
38. Goldschmidt, H. : Ueber Glyoxalin ; Chem. Ber. 14, 1844 (1881).
39. Pinner, A. : Ueber Glyoxaline ; Chem. Ber. 35, 4131 (1902).
40. Wallach, O. : Ueber Oxaline und Glyoxaline ; Chem. Ber. 16, 534 (1883).
41. Stocker, F.B., Kurtz, J.L., Gilman, B.L., Forsyth, D.A.: The Mannich Reaction of Imidazoles ; J. Org. Chem. 35, 883 (1970).
42. Ridd, J.H., Smith, B.V. : The Mechanisms of N-Substitution in Glyoxaline Derivatives. Part III. Factors Determining the Orientation of N-Methylation in Substituted Glyoxalines and Benzimidazoles; J. Chem. Soc. 1960, 1363 (1960).
43. Albert, A., Goldacre, R., Phillips, J. : The Strength of Heterocyclic Bases, J. Chem. Soc. 1948, 2240 (1948).
44. Wiley, R.H. : The Chemistry of Heterocyclic Compounds "Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings"; John Wiley and Sons Inc., New York

(1967).

45. Auwers, K.V., Bergmann, F. : Weitere Untersuchungen über die relative Haftfestigkeit organischer Radikale ; Justus Liebigs Ann. der Chim. 472, 287 (1929).
46. Büchi, J., Meyer, H.R., Hirt, R., Hunziker, F., Eichenberger, E., Lieberherr, R. : Synthese und pharmakologische Wirkung einiger Pyrazolone und Pyrazole; Helv. Chem. Acta. 38, 670 (1955).
47. Dou, H.J.M., Elquero, J., Espada, M., Hassanaly, P.: Phase Transfer Catalysis in the Azole Series : N-Alkylation of Pyrazole ; An. Quim. 74, 1137 (1978); ref. C.A. 91, 74523 y (1979).
48. Cross, B., Walworth, B.L. : Pyrazolium Salts ; Prom. Obroztsy, Tovarnye Znaki 45, 237 (1979); ref. C.A. 93, 168263 g (1980).
49. Auwers, K.V., Conrad, J., Ernecke, A. : Über Aufbau und Spaltung quartärer Tetrahydro-indazoliumsalze; Justus Liebigs Ann. der Chim. 469, 82 (1929).
50. Olofson, R.A. Kendall, R.V. : Protection by Acylation in the Selective Alkylation of Heterocycles; J. Org. Chem. 35, 2246 (1970).
51. Atkinson, M.R., Polya, J.B. : N-Substitution of Some 1,2,4-Triazoles; J. Chem. Soc.. 1954, 141 (1954).
52. Jacquier, R., Roumestant, N.L., Viallefont, P. : Spectres de RMN de Triazoles-1,2,4 N-Substitutes; Bull. Soc. Chim. Fr. 7, 2630 (1967).
53. Ainsworth, C., Jones, R.G. : Isomeric and Nuclear-

- substituted β -Aminoethyl-1,2,4-triazoles; J. Am. Chem. Soc. 77, 621 (1955).
54. Potts, K.T. : The Chemistry of 1,2,4-Triazoles; Chem. Rev. 61, 87 (1961).
55. Atkinson, M.R., Polya, J.B. : Mono- and Di-methyl-(phenyl)-1,2,4-triazoles; J. Chem. Soc. 1954, 3319 (1954).
56. Montgomery, J.A. : The Chemistry of Heterocyclic Compounds "1,2,4-Triazoles"; John Wiley and Sons Inc., New York (1967).
57. Timpe, H.J. : Preparation of 1-Alkyl-4-nitroimino-1,2,4-triazolium Ylides; Z. Chem. 11, 340 (1971); ref. C.A. 76, 14436 c (1972).
58. Kotone, A., Hoda, M., Fujita, T. : N-Substituted Heterocyclic Compounds; Japan Pat. 74, 117, 470 (1973); ref. C.A. 83, 164183 b (1975).
59. Timpe, H.J.: New Nitrogen-Nitrogen Cleavage of Heteroaromatic N-imines; Z. Chem. 12, 333 (1972); ref. C.A. 78, 43384 f (1973).
60. Schäfer, H. : Chemical Constitution and Pharmacological Effect; Frey, H.H., Janz, D.(Ed.): Handbook of Experimental Pharmacology-Antiepileptic Drugs; 2. Baskı, Springer Verlag, Berlin (1985).
61. Kayaalp, O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt II, Ulucan Matbaası, Ankara (1985).
62. Foye, W.O.: Principles of Medicinal Chemistry; Lea and Febiger, Philadelphia (1989).

63. Merritt, H.H., Putnam, T.J.: Sodium Diphenylhydantoinate in the Treatment of Convulsive Disorders; J. Amer. Med. Ass. 111, 1068 (1938).
64. Liebman, J.M., Schneider, J.A. : Anticonvulsant Agents; Ann. Rep. Med. Chem. 20, 11 (1985).
65. Turnbull, D.M., Howell, D., Rawlins, M.D., Chadwick, D.W.: Which Drug for the Adult Epileptic Patient: Phenytoin or Valproate; Br. J. Med. 290, 815 (1985).
66. Löscher, W., Esenwein, H. : Pharmacokinetics of Sodium Valproate in Dog and Mouse; Arzneim-Forsch. 28, 782 (1978).
67. Eadie, M.J. : Anticonvulsant Drugs An Update ; Drugs, 27, 328 (1984).
68. Williams, M., Yokoyama, N.: Anxiolytics, Anticonvulsants and Sedative-Hypnotics; Ann. Rep. Med. Chem. 21, 11 (1986).
69. Treimann, D.M., Wilensky, A.J., Ben-Menachem, E, Ojeman, L., Yerby, N., Barber, K.O., McCormick, K., Cereghino, J.J. White, B.G., Swisher, K.: Efficacy of Nafimidone in the Treatment of Intractable Partial Seizures: Report of a Two-center Pilot Study; Epilepsia 26, 607 (1985).
70. Graziani, G., Barbadoro, E., Testa, R. : Denzimol, A New Anticonvulsant Drug III. Toxicological Evaluation; Arzneim-Forsch. 33, 1168 (1983).
71. Graham, D.J.M., Eadie, J., Leadbetter, B.M., Metcalf, R. : Simultaneous Determination of Nafimidone, A New Anticonvulsant Agent and A Major Metabolite in Plasma by

High-Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatog.* 275, 211 (1983).

72. Graziani, G., Cazzulani, P., Luca, C., Nava, G., Testa, R. : Denzimol, A New Anticonvulsant Drug II. General Pharmacological Activities; *Arzneim-Forsch.* 33, 1161 (1983).
73. Pabuççuoğlu, V. : ω -(1H-1-İmidazolil)-N-(p-süstitüefenil)alkanoik Asit Amidlerinde Sentez ve Biyolojik Aktivite Araştırması, Doktora Tezi, İzmir, (1987).
74. Turner, R.A. : Screening Methods in Pharmacology; Academic Press, New York (1969).
75. 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).
76. Swinyard, E.A. : Assay of Antiepileptic Drug Activity in Experimental Animals : Standart Tests; Radouco, C., Quebee, T. (Ed.): International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics; Cilt I, Pergamon Press, New York (1973).
77. 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).
78. Chen, G., Bohner, B., Ensor, C.R. : Evaluation of Five Methods for Testing Anticonvulsant Activities; *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 84, 334 (1954).
79. 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).

80. Godefroi, E.F., Heeres, J., Cutsem, J.V., Janssen, P.A.J. : The Preparation and Antimycotic Properties of Derivatives of 1-Phenethylimidazole; J. Med. Chem. 12, 784 (1969).
81. Jeffrey, R.A., Rowley, N.K., Smailes, A. : The Effect of Fluotrimazole on Powdery Mildew of Cereals; Proc. Br. Insectic. Fungic. Conf. 2, 429 (1975) ; ref. C.A. 86, 12581 d (1977).
82. D'Arcy, P.F., Scott, E.M. : Antifungal Agents; Prog. Drug Res. 22, 93 (1978).
83. Regel, E., Buechel, K.H., Brandes, W., Paul, V. : Fungicidal Use of Hydroxyalkylimidazoles; Ger Offen 2, 920, 375 (1980); ref. C.A. 94, 97978 b (1981).
84. Regel, E., Ruechel, K.H., Brandes, W., Frohberger, P.E.: Fungicidal Composition Containing at Least One Hydroxyalkyltriazole and Its Use; Ger Offen 2, 920, 374 (1980); ref. C.A. 94, 59777 c (1981).
85. Parry, K.P., Worthington, P.A., Rathmell, W.G. : Triazole Compounds and Their Use as Plant Fungicides; Eur. Pat. Appl. 15, 756 (1980); ref. C.A. 94, 103388 c (1981).
86. Godefroi, E.F., Geenen, J.J.H. : 2-Phenethylimidazole Derivatives. Synthesis and Antimycotic Properties; J. Med. Chem. 18, 530 (1975).
87. Poupaert, J.H., Vandervorst, D., Guiot, P., Moustafa, M.M.M., Dumont, P.: Structure-Activity Relationship of

- Phenytoin-like Anticonvulsant Drugs; J. Med. Chem. 27, 76 (1984).
88. Richardson, K., Marriott, M.S. : Antifungal Agents ; Ann. Rep. Med. Chem. 22, 159 (1987).
89. Nihon Nohyaku Co. Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp 81, 152, 446 (Cl. C07C103/10), 26 Nov 1981 Appl. 80/56, 812 28 Apr. 1980; ref. C.A. 96, 217269 m (1982).
90. Piessard, S.R., Le Baut, G., Courant, J., Brion, J.D., Sparfel, L., Bouhayat, S., Petit, J.Y., Sanchez, R.Y., Juge, M., Grimaud, N., Welin, L.: Non-acidic Anti-inflammatory Compounds : Activity of N-(4,6-Dimethyl-2-pyridinyl) Benzamides and Derivatives; Eur. J. Med. Chem. 25, 9 (1990).
91. Epstein, E., Kaminsky, D.: Alkyl and Diethylaminoethyl Esters of N-Substituted Aminoacylaminobenzoic Acids, J. Am. Chem. Soc., 79, 5814 (1957).
92. Gangi, D. E. F., Antispasmodics II. Synthesis of Some β -Dialkylaminopropionanilides, J. Am. Pharm. Assoc. 44, 135 (1955).
93. Stolle, R., Bergdoll, R., Luther, M., Auerhahn, A., Wacker, W.: N-Substituted Oxindoles and Isatins; J. Prakt. Chem. 128, 1 (1930); ref. C.A. 25, 293, (1931).
94. Çalış, Ü. : 2-Asetilnaftalen Türevleri Üzerinde Çalışmalar, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara (1987).
95. Press, J.B., Wright, W.B., Chan, P.S., Marsico, J.W., Haug, M.F., Tauber, J., Tomcufcik, A.S.: Thromboxane Synthase Inhibitors and Antihypertensive Agents.2. N-

[(1H-Imidazol-1-yl)alkyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-diones
and N-[(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1H-isoindole-1,3
(2H)-diones as Unique Antihypertensive Agents; J. Med.
Chem. 29, 816 (1986).

96. Katsuyata, I., Kiyoshi, K., Masami, M., Tadayuki, N. :
Imidazolium Halides ; Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 79, 278
(1979) ; ref. C.A. 92, 58776 y (1980).
97. Graselli, J.G.: Atlas of Spectral Data and Physical
Constants for Organic Compounds; Rand Mc. Nally, Ohio
(1973).
98. Silverstein, R.M., Bassler, C.G., Morrill, T.C.: Spec-
trometric Identification of Organic Compounds; John Wiley
and Sons Inc., New York (1981).
99. Pretsch, E., Seible, J., Simon, W., Clere, T.: Tables of
Spectral Data for Structure Determination of Organic
Compounds ; Springer-Verlag, Berlin (1983).
100. Brügel, W. : Nuclear Magnetic Resonance Spectra and
Chemical Structure; Cilt I, Academic Press, New York
(1967).
101. Tensmeyer, L.G., Ainsworth, C.: Proton Magnetic Reson-
ance Studies of Pyrazoles; J. Org. Chem. 31, 1878 (1966).
102. Fletton, R.A., Page, J.E. : Proton Chemical Shifts for
Solvents and Other Simple Substances; Analyst. 96, 370
(1971).
103. Barrett, G.C.: Iodine as a " Non-Destructive " Colour
Reagent in Paper and Thin-Layer Chromatography; Nature
194, 1171 (1962).

104. Barton, G.M., Evans, R.S., Gardner, J.A.F.: Paper Chromatography of Phenolic Substances; *Ibid.* 170, 249 (1952).
105. Gillio-Tos, M., Previtera, S.A., Vinercati, A.: Separation of Some Aromatic Amines by Thin-Layer Chromatography; *J. Chromatog.* 13, 571 (1964).
106. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F.: Thin-Film Chromatography in the Study of Carbohydrates; *J. Chromatog.* 11, 497 (1963).
107. Stahl, E.: Thin-Layer Chromatography; 2. Baskı, Springer-Verlag, New York (1969).
108. Çalış, Ü., Dalkara, S., Ertan, M., Sunal, R. : The Significance of The Imidazol Ring in Anticonvulsant Activity of (Arylalkyl)imidazoles ; *Arch. Pharm.* 321, 841 (1988).

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Ö Z G E Ç M İ Ş

1963 yılında Adapazarı'nda doğdum. İlk öğrenimimi Çankırı'da, orta öğrenimimi Çankırı ve Kastamonu'da tamamladım. 1980 yılında öğrenime başladığım Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1985 yılında mezun oldum. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. 1988 yılında "Bazı p-Klorofenaçil ve Naftaçil Türevleri Üzerinde Çalışmalar" konulu tez ve sınavla bilim uzmanlığı ünvanını aldım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

V. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi