

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**6-[4-(SÜBSTİTÜEFENİL)PİPERAZİN]-3(2H)PİRİDAZİNON-
2-İL MORFOLİNOASETAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
ANALJEZİK VE ANTİİNFLAMATUAR AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. İSMAİL HİMMET POYRAZ

Tez Danışmanı

Doç Dr. Mehtap Gökçe

ANKARA 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**6-[4-(SÜBSTİTÜEFENİL)PİPERAZİN]-3(2H)PİRİDAZİNON-
2-İL MORFOLİNOASETAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
ANALJEZİK VE ANTİİNFLAMATUAR AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. İSMAİL HİMMET POYRAZ

Tez Danışmanı

Doç Dr. Mehtap Gökçe

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-02/2008-23 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA 2009

*Üniversite yıllarımdan beri benden desteğini esirgemeyen benim için çok özel bir yeri olan danışman hocam Sayın **Doç. Dr. Mehtap GÖKÇE**'ye, mesleki bilgisi ve dünya görüşüyle beni her zaman kendisine hayran bırakmış hocam Sayın **Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN**'a, tezimi oluşturmam da emeği geçmiş olan bütün hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.*

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. PİRİDAZİN.....	11
2.1.1. Piridazin Halkasının Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri.....	12
2.1.2. Piridazin Halkasının Genel Sentez Yöntemleri.....	13
2.1.2.1. Doymamış 1,4-Diketonlardan Hareketle Piridazin Sentezi.....	14
2.1.2.2. 3(2H)-Piridazinonlardan Hareketle Piridazin Sentezi.....	15
2.1.2.3. Furan Türevlerinden Hareketle Piridazin Sentezi.....	17
2.1.2.4. Diels-Alders Tepkimesiyle Piridazin Sentezi.....	17
2.1.3. Piridazinin Tepkimeleri.....	18
2. 2. 3(2H)-PİRİDAZİNON.....	25
2. 2. 1. İsimlendirme Ve Tautomerizm.....	25
2.2.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	26
2.2.2.1. 1,4-Dikarboksilik Asit ve İlgili Türevlerinden 3(2H)-Piridazinonların Sentezi.....	26
2.2.2.2. 1,4-Keto Asit Türevlerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi.....	28
2.2.2.3. 1,2-Dikarbonil Bileşiklerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi.....	30
2.2.2.4. Piridazin Türevlerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi.....	32
2.2.3. 3(2H)-PİRİDAZİNON TEPKİMELERİ.....	35
2.2.3.1. Alkilleme Tepkimeleri.....	35
2.2.3.2. Mannich Tepkimesi.....	40
2.2.3.3. Michael Tipi Katılma Reaksiyonları.....	41

2.2.3.4. Piridazinonlarda oksijen fonksiyonel grubunun yer değiřtirmesi.....	42
2.2.3.5. Elektrofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri.....	43
2.2.3.6. Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri.....	45
2.2.3.7. Diğer Tepkimeler.....	47
2.3. 3(2H)-PİRİDAZİNONUN SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ.....	50
2.3.1. İnfrared (IR) Spektroskopisi.....	50
2.3.2. Nükleer Manyetik Rezonans (1H-NMR) Spektroskopisi.....	51
2.3.3. Kütle Spektroskopisi.....	51
2.4. PİRİDAZİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ.....	53
2.4.1. Analjezik ve Antienflamatuvar Aktivite.....	54
2. 4. 2. Antikonvülsan aktivite.....	63
2. 4. 3. Kardiyotonik aktivite.....	66
2. 4. 4. Antiülser aktivite.....	68
2.4. 5. Antitümör Aktivite.....	69
2. 4. 6. Antifungal Aktivite.....	70
2. 4. 7. Nöroleptik ve Anksiyolitik Aktivite.....	70
2. 4. 8. Aldoz-redüktoz İnhibitor Aktivite.....	70
2. 4. 9. İnsektisit Aktivite.....	71
2. 4. 10. Antihipertansif Aktivite.....	71
2. 4. 11. Platelet Agregasyonunu İnhibe Edici ve Antitrombik Aktivite.....	71
2. 5. ANALJEZİK ETKİ TAYİN YÖNTEMLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	72
2.5.1. Analjezik Etki	72
2.5.1.1. Termal Uyarıya Dayalı Testler.....	73

2.5.1.2. Mekanik Uyarıya Dayalı Testler.....	75
2.5.1.3. Elektriksel Uyarıya Dayalı Testler.....	76
2.5.1.3.1. Uzun Süreli Elektriksel Uyarı Uygulanan Testler.....	76
2.5.1.3.2. Çok Kısa Süreli veya Tek Şoklar Şeklinde Elektriksel Uyarı Uygulanan Testler.....	76
2.5.1.4. Kimyasal Uyaranların Kullanıldığı Testler.....	77
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	80
3.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR.....	80
3.1.1. Materyal ve Yöntem.....	80
3.1.1.1. Kimyasal Bileşikler.....	80
3.1.1.2. Yöntem.....	81
3.1.1.2.1. 6-Süstitüe-3-kloropiridazin türevlerinin I sentezi.....	81
3.1.1.2.2. 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon türevlerinin II sentezi.....	81
3.1.1.2.3. Etil 6-süstitüe-3(2H)piridazinon-2-il asetat türevlerinin III sentezi...81	
3.1.1.2.4. 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevlerinin IV sentezi...81	
3.1.1.2.5. 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid türevlerinin V Sentezi.....	82
3.2. Analitik Kontroller.....	82
3.2.1. Erime derecesi tayini.....	82
3.2.2. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller.....	82
3.2.2.1. Materyal.....	82
3.2.2.2. Yöntem.....	83
3.2.3. Spektral yöntemler.....	83
3.2.3.1. İnfrared (IR) Spektrumları.....	83

3.2.3.2.Nükleer Manyetik Rezonans (¹ H-NMR) Spektrumları.....	83
3.2.4. Elemental analizler.....	84
3.3. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMASI.....	85
3.3.1. Analjezik etki tayini.....	85
3.3.1.1. Materyal.....	85
3.3.1.2. Yöntem.....	85
3.3.2. Antienflamatuar Etkinlik Tayini.....	86
3.3.2.1. Materyal.....	86
3.3.2.2. Yöntem.....	86
3.3.3. Gastrik Ülserasyon Tayini.....	87
3.3.3.1. Materyal.....	87
3.3.3.2. Yöntem.....	87

4.BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

4.1.1. 6-(4-Fenilpiperazin)-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Va sentezi...	88
4.1.2. 6-[4-(3-Klorofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vb Sentezi.....	90
4.1.3. 6-[4-(4-Klorofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vc Sentezi.....	92
4.1.4. 6-[4-(2-Florofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vd Sentezi.....	94
4.1.5. 6-[4-(4-Florofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Ve Sentezi.....	96
4.1.5. 6-[4-(3-Triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vf Sentezi.....	98

4.2. Biyolojik etki çalışması.....	100
4.2.1. Analjezik ve Antiinflamatuvar etki çalışması ve mide ülserasyon tayini.....	100
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	102
5.1. Kimyasal Sentez ve Yapı Aydınlatma.....	102
5. 2. Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivite.....	110
6. ÖZET.....	112
7. SUMMARY	117
8. KAYNAKLAR.....	122
9. ÖZGEÇMİŞ.....	151

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) ağrıyı “varolan ya da olası bir doku hasarının eşlik ettiği veya böyle bir hasarla tanımlanan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan sensoryal veya emosyonel bir deneyimdir” şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanım bile ağrının ne kadar kompleks bir olaylar zinciri olduğunu, ağrının dokudaki normal dışı olayların sonucunda ortaya çıkan, emosyonel durum ile değişkenlik gösterebilen, bir başka deyimle kişisellik içeren tatsız bir duyum olduğunu ifade etmektedir. Aynı şiddetteki ağrılı bir uyaran, kişiden kişiye değişen şiddette ağrı oluşturduğu gibi, aynı kişide bile değişik şartlarda değişik şiddette ağrı oluşturabilmektedir. Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur. Bu nedenle de ölçülmesi, değerlendirilmesi, araştırılması ve sınıflandırılması da son derece zordur¹. Ağrı, değişik bakış açılarına göre değişik şekilde sınıflanmaktadır. IASP ağrıyı eksen sistemi adı verilen beş eksenli (bölgeler, sistemler, ağrının geçici özellikleri, ağrı şiddetinin derecesi, geçen zaman ve etyoloji) bir sisteme göre son derecede karmaşık ve çok eleştirilmiş bir şekilde sınıflamaktadır. Daha akılcı bir

sınıflandırmada, ağrı süresine göre; Akut ve kronik olarak , şiddetine göre; Hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak sınıflandırılabilir². Ağrı ayrıca anatomik orjinine göre de nosiseptif ve non nosiseptif olarak ikiye ayrılır. *Nosiseptif ağrı*; Sinir sistemi dışında tüm doku ve organlara yayılmış bulunan özelleşmiş ağrı reseptörleri (nosiseptörler) tarafından algılanıp, santral sinir sistemi (SSS)’ne iletildikten sonra ağrı olarak hissedilen ağrı tipidir.

Nosiseptif olmayan ağrı kendi içinde nöropatik ve psikiyatrik ağrı olarak 2 alt sınıfa sahiptir. *Nöropatik ağrı*; Nörojenik dokulardaki histopatolojik veya fonksiyonel bir değişim nedeniyle hissedilen ağrıdır. Dizestezik, yanıcı ve şok şeklindeki şiddetli ağrılardır. *Santral nöropatik ağrı*: SSS’deki bir lezyona bağlı olarak gelişen ağrılardır. *Periferik nöropatik ağrı*: Periferik sinir sisteminde oluşan bir bozukluk sonucunda ortaya çıkan ağrılardır. Diyabetik nöropati ağrıları ve nevralji bu tip ağrılara örnektir. *Psikotik ağrı* ise ağrıya neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmaksızın ortaya çıkan veya ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrının çok ötesinde bir şiddette hissedilen ağrı duyusudur³.

Ağrının patofizyolojisinden söz etmek gerektiğinde nöropatik ağrıların incelenmesi yerinde olur. Nöropatik ağrıların patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve tam olarak bilinmemektedir. Periferik mekanizmalar içinde; zedelenmiş veya rejenere olmakta olan liflerdeki ektopik deşarjlar sonucu C nosiseptör terminallerinin duyarlılık değişiklikleri ve aktivasyonu, sessiz nosiseptörlerin katılması , duyu kök ganglionu dahil daha proksimal segmentlerdeki spontan deşarjlar da yer alırlar⁴. Bu periferik olaylarda en sık görülen voltaja bağımlı sodyum kanallarının ekspresyon ve geçirgenliğindeki değişikliklerdir. Zedelenmiş periferik sinir lifleri alfa-adrenoreseptörleri de eksprese eder ve sempatik uyarılara karşı hassasiyet artar, bu da ağrının sempatik komponentleriyle ilgilidir. Periferik sinir aktivitesinin merkeze ilerleyen dalgaları, ikincil ve üçüncül santral nöronlarda “santral sensitizasyon”a sebep olur. Bu santral nöronların periferden gelen inputlara verdiği cevabı değiştirir. Santral

sensitizasyon, glutamat ve nöropeptidler gibi eksitator aminoasitlerin artmış ve uzamış salınımlarından (release) dolayı oluşur. Örneğin; artmış P maddesi, nosiseptif yolağı üzerinde aktivitenin uzamasına sebep olur ve postsinaptik NMDA (N-methyl-D-aspartate) reseptörlerinin aktivasyonunu potansiyalize eder. Bunu takiben de ilave iyon kanalları açılır, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirilir. Ağrı tedavisinde yeni kullanılmakta olan bazı ilaçların bu mekanizmaları inhibe ederek, santral sensitizasyonu azalttığı düşünölmektedir⁵.

Akut ağrının biyolojik gerekçeleri ve yararları vardır. Örneğin; başlamakta olan bir hastalığın habercisidir ve hastalıkların tanısında yardımcı olur⁶. Kronik ağrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve kronik ağrılara bağılı olarak yılda 700 milyon iş günü kaybı ve 60 milyar dolar zarar meydana gelmektedir. Analjezikler doğru kullanıldığında hastaların % 85'inde yeterli ağrı kontrolü sağlanabilmektedir. Ağrı tedavisinde amaç; En güçlü analjezik etki yaratacak, en az yan etkiye neden olan bir ilacın en kolay uygulama yolu ile verilmesidir⁷.

Analjezikler; Non-steroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar, opioidler ve Adjuvan analjezikler olarak 3 ana gruba ayrılırlar⁸. NSAİ ilaçların diğör gruplara göre önemli avantajları vardır. Bu avantajlar arasında periferik düzeyde ağrı iletimini durdurmaları, inflammatuar yanıtı azaltmaları, bağımlılık ve solunum depresyonu yapmamaları ilk sırada gelmektedir. Bundan başka yoğun sedasyon yapmamaları, uyku paternini bozmamaları, psikolojik aktiviteyi baskılamamaları, gastrik motiliteyi azaltmamaları ve üriner retansiyon yapmamaları ikincil avantajlarıdır⁸. NSAİİ'lar prostaglandin sentezinde yer alan siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek etki eder⁹⁻¹¹. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki tip siklooksijenaz enzimi vardır. COX-1 enzim inhibisyonu trombosit, mide mukozası ve böbrekler üzerinde etki göstererek yan etkilere neden olur. COX-2 inhibisyonu ise

inflamasyon üzerine daha etkilidir. COX-2'nin beyin, böbrek, uterus ve daha az miktarda da gastrointestinal sistemde saptanması bazı fizyolojik görevlerinin olduğunu düşündürmektedir. Kullanılan NSAİİ'ler her iki enzim formunu farklı düzeylerde inhibe etmekte ve bu seçicilik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır¹²⁻¹⁵. Tüm NSAİİ'lerin tavan etkileri vardır. Önerilen dozun üzerinde kullanıldığında **analjezik** etki artmaz, ancak toksisite artar. Hepsinin atılımı böbrek ve karaciğer yolu ile olmaktadır. NSAİİ'ler aktif ya da geçirilmiş gastrointestinal lezyonu olanlarda, koagülasyon bozukluğu olanlarda, gebelikte ve allerjik reaksiyonu olanlarda dikkatle kullanılmalıdır .

Opioid analjeziklere narkotik analjezikler de denilir. Güçlü **analjezik** etki yaparlar. Hepsinde az veya çok, ilaç bağımlılığı yapma potansiyeli vardır. Yaygın depresif etkileri nedeniyle verilen dozun büyüklüğüne göre narkoz hali oluştururlar. Narkotik analjeziklerin antipiretik veya antiinflamatuvar etkileri yoktur¹⁶. **Analjezik** tesirleri tamamiyle santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucudur. Narkotik analjezikler, SSS'deki nöronlarda nöromediyatör olarak görev yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler. Böylece endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar. Çeşitli opioid ilaçların mü, kappa ve delta reseptörler üzerindeki etkileri reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki olabilir¹⁷.

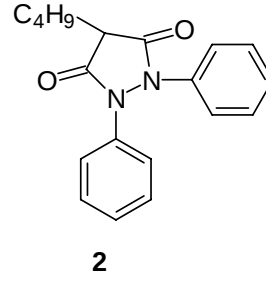
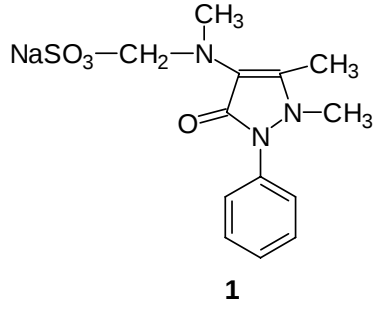
Opioid analjeziklerin en önemli dezavantajları bağımlılık potansiyeline sahip olmaları ve solunum depresyonu yapmalarıdır. Ayrıca hipotansif etki ve hipotermi yapar. Periferik etkilerinden en önemlileri konstipasyon, safra koliki, işeme güçlüğü ve idrar retansiyonudur¹⁸. Bu ilaç grubunun kontendike olduğu pek fizyolojik durum ve hastalık da vardır Örneğin; Kafa travması, bilyer kanal ameliyatları ve safra kolikleri, bronşiyal astma, solunum rezervi düşük olan hastalar, konvülsif hastalıklar, deliryum tremens, MAO inhibitörleri ile tedavi

edilenler, hipovolemi, prostat hipertrofisi durumlarda narkotik ilaç kullanımından kaçınılması gerekir.

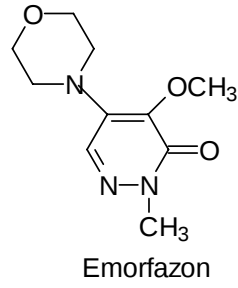
Analjezik adjuvanlar, kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen, bazı ağrılı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlar olarak tanımlanabilir¹⁹⁻²⁵. Çok değişik gruplardan ilaçları bu sınıflamaya alabiliriz. Kronik kanser-dışı ağrı sendromlarında birinci tercih ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bazı adjuvanlar çeşitli ağrı tiplerinde etkinken bazıları da nöropatik ya da nosiseptif ağrı için spesifiktir. Antidepresanlar, antikonvülzanlar, nöroleptikler, antiaritmikler, antihistaminikler, NMDA reseptör antagonistleri, steroidler, kas gevşeticiler, bifosfonatlar ve radyofarmasötikler adjuvan ilaçlardır.

Ağrı yaygın bir semptomdur. İsveç'te yapılan bir epidemiyolojik çalışmada kronik ağrı prevalansı %54 civarında bulunmuştur . Ağrı kesici NSAİİ'ler hemen her ülkede en çok kullanılan ilk beş grup ilaç içine girmektedir. Türkiyede ise bu grup ilaçlar reçetede yazılan ilaçlar arasında 1. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri gibi birçok gelişmiş ülkede ağrı kesicilerin reçetesiz olarak kullanılması da yaygındır. Bütün bunlar, daha etkin ve güvenilir **analjezik** ve antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesi ülke ekonomisi açısından da üzerinde önemle durulması gereken bir konu haline getirmektedir.

Analjezik ilaçların çok çeşitli yan etkilerinden dolayı, günümüzde farklı heterosiklik yapılara sahip sistemler ile analjezik ilaç geliştirme çabaları araştırmacıların odaklandığı bir alanı oluşturmaktadır. Bu konuda araştırmacıların hedefi daha az toksik ve daha etkin bir bileşiğe ulaşmaktır. Biyoaktif bileşiklerin dizaynında en yararlı teknik biyoisosterizm düşüncesidir. Dipiron **1** ve fenilbutazon **2** gibi pirazolon (5 üyeli heterosiklik yapı) türevleri geçmişte non steroidal analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar olarak geniş kullanım alanı bulmuşlardır . Fakat ciddi yan etkilerinden dolayı günümüzde aynı sıklıkta kullanılmamaktadırlar²⁶⁻³⁵.

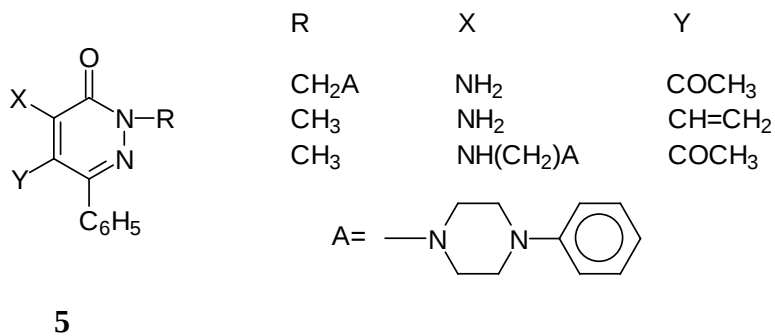


Piridazinon türevleri yapısal olarak pirazolon türevleriyle ilişkilidir. Pirazolon halkasının genişletilmesiyle analjezik ve anti-inflamatuar etkili piridazinon türevlerine ulaşılmaya çalışılmıştır. 3(2H)-Piridazinon türevi birçok analjezik ve antienflamatuar etkili bileşik sentez edilmiştir. Bu bileşikler içinde en çok bilineni emorfazondur³⁶⁻³⁹.

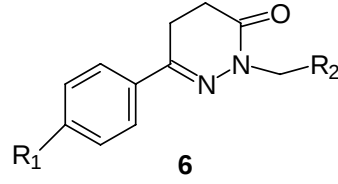


4

6-Fenil-3(2H)-piridazinon 5 yapısında bir seri bileşik sentez edilerek, analjezik etkileri emorfazon ve parasetamolle kıyaslanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerden aşağıda formülleri verilen türevlerin analjezik etkilerinin, referans bileşikler olarak kullanılan emorfazon ve parasetamolün analjezik etkilerinden daha güçlü olduğu saptanmıştır³⁶.



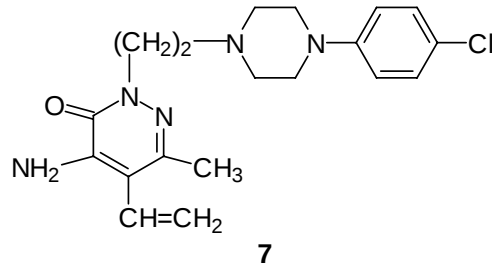
6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların **6** N-H grubu üzerinden asetik asit, asetik asit esterleri ve karboksamit türevleri sentez edilerek, analjezik ve antikonvülsan aktiviteleri incelenmiş ve genelde bileşiklerin zayıf analjezik etki gösterdikleri gözlenmiştir⁴⁰.



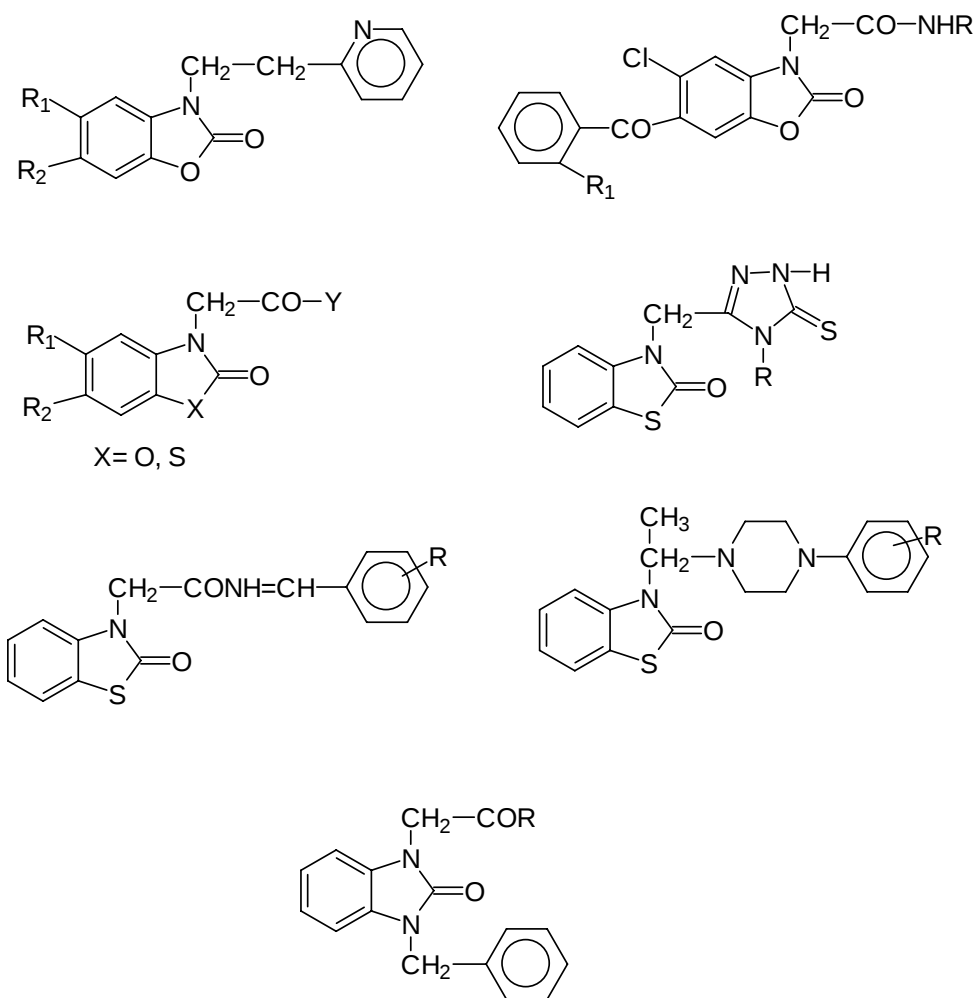
R₁= H, Cl, F, CH₃O

R₂= COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, COOC(CH₃)₃,
CONHCH₃, CONHCH(CH₃)₂, CONH(CH₃)₃

Bir başka çalışmada, 2. konumunda arilpiperazinilalkil grupları bulunduran, 4-amino-3(2H)-piridazinon **7** türevi bir seri bileşiğin sentezi yapılarak analjezik etkileri araştırılmıştır. Referans madde olarak morfin ve emorfazonun kullanıldığı analjezik etki tayini çalışmasında aşağıda formülü verilen türevin % 100 inhibisyon sağladığı gözlenmiştir⁴¹.

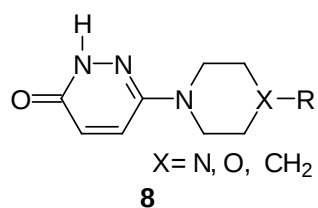


Analjezik etkili bileşik araştırma çalışmalarında piridazinon halkasına benzer şekilde – NH-CO- grubu içeren birçok 2-benzoksazolinon, 2-benzotiyazolinon ve 2-benzimidazolinon türevlerinin de (figür 1) analjezik ve antienflamatuvar etkiye sahip olduğu literatürde kayıtlıdır⁴²⁻⁵³.

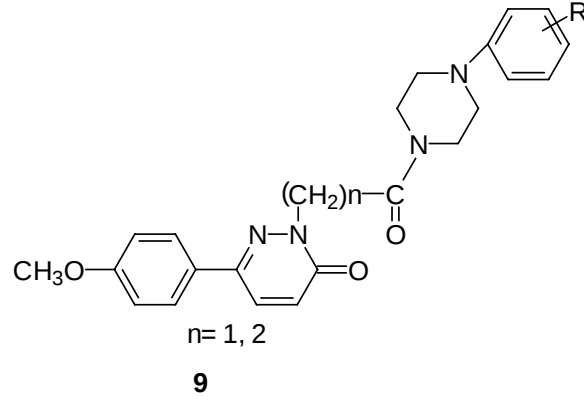


Figür 1: Analjezik ve Antiinflamatuvar etkili 2-Benzoksazolinon, 2-Benzotiyazolinon ve 2-Benzimidazolinon Türevleri

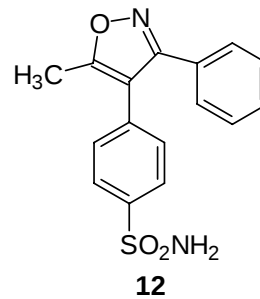
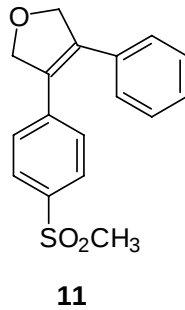
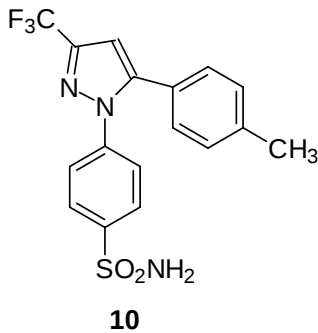
Gökçe ve Şahin tarafından yapılan bir çalışmada 6-süstitüe-3(2H)-piridazinon türevi **8** bileşiklerin sentezleri yapılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerden, biri dışında tümünün analjezik aktivitelerinin aspirinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁵⁴.



Doğruer ve arkadaşları ise 2. konumda asetamit ve propanamit kalıntısı taşıyan 6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon türevi ondokuz bileşiğin sentezi yapılarak, analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin, ikisi hariç, analjezik etkisinin aspirinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir⁵⁵.

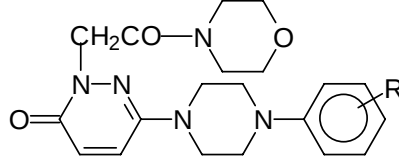


Günümüzde yapılan çalışmalar göstermektedir ki, halen kullanılan nonsteroidal analjezik ve anti-inflamatuar ilaçlardan bazılarının COX-1 inhibisyonu yapmaksızın COX-2 inhibisyonu yapması ile gastrointestinal ve renal yan etkiler ortadan kalkmaktadır⁵⁶⁻⁶⁶. Günümüzde çalışmalar daha güvenilir ve selektif COX-2 inhibitörü non-steroidal analjezik ve antiinflamatuar ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Celecoxib **10**, Rofecoxib **11** ve Valdecoxib **12** non steroidal analjezik ve antiinflamatuar ilaçlar olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Her üç bileşikte 5 üyeli heterosiklik halka içermektedirler. Bu halkalar Rofecoxib için furan, Valdecoxib için isoksazol ve Celecoxib için pirazol halkasıdır.



Biz de bu tez çalışmasında piridazinon türevinin sentezi ve analjezik ve anti-inflamatuar etkilerinin tayini ile ilgili çalışmalarımızın⁶⁷⁻⁷¹ devamı olarak 3(2H)-piridazinon

halkasının 2 numaralı konumundan asetamit türevlerini hazırlamayı ve hazırladığımız bileşiklerin analjezik ve anti-inflamatuar etkilerini araştırmayı amaçladık. Sentezini planladığımız bileşiklerin genel yapısı aşağıda verilmiştir.

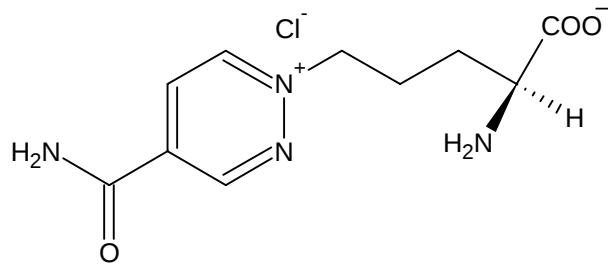


R= H, 3-Cl, 4-Cl, 2-Fl, 4-Fl, 3-CF₃

2. GENEL BİLGİLER

Piridazin, 1,2-diazin ya da 1,2-diazabenzen yapısına sahip bir halka sistemidir. Üç izomerik diazinden (piridazin, pirimidin, pirazin) biri olan piridazin, halkalı bir hidrazon olarak da kabul edilmektedir^{72,73}.

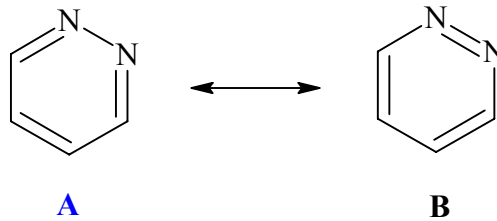
İlk piridazin türevi 1886 yılında Fischer tarafından levulinik asit ve fenilhidrazinden hareketle sentez edilmiştir. 1988 yılında, aromatik piridazin yapısına sahip ilk doğal kökenli bileşik olan piridazomisin elde edilmiştir. *Streptomyces violaceoniger* sp. *griseofuscus*' un kültüründen elde edilen piridazomisin, özellikle *Mucor hiemalis*' e karşı etkili antifungal bir antibiyotik olarak bildirilmiştir⁷⁴.



2.1.1. PİRİDAZİN HALKASININ FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Piridazin, elektrofilik ve yer değiştirme tepkimelerine dirençli bir heteroaromatik bileşiktir^{72,73}. Oda sıcaklığında renksiz, sıvı (e.d. -8 °C), yüksek kaynama noktasına sahip (208 °C), piridine benzer kokulu bir maddedir. Yüksek kaynama noktası yüksek dipol momenti (3.95 D) ile açıklanabilir. Azot atomları üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri nedeniyle suyla hidrojen bağı yapabildiği ve bu nedenle sudaki çözünürlüğünün iyi olduğu, alkol ve suyla tamamen karıştığı, benzen ve eterde de çözündüğü ancak ligroin ve sikloheksanda çözünmediği bildirilmiştir⁷³. Piridazin diazinler arasında yüksek pKa değerine sahiptir (piridazin pKa 2.33; pirimidin pKa; 1.30; pirazin pKa; 0.6). Piridinden (pKa; 5.33) zayıf, fakat pirimidin ve pirazinden kuvvetli bazdır^{72,73}.

Piridazin iki Kekule yapısı ile gösterilebilen aromatik bir yapıdır^{72,73}.

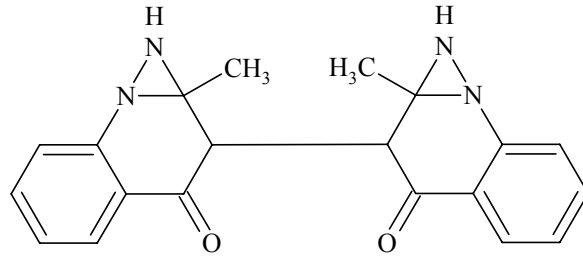


Çeşitli süstitüe piridazinlerin X-ışınları kristallografisi ile deneysel olarak saptanan kristal yapılarında; Kekule formlarının eşdeğer olmadığı ve iki azot atomu arasındaki bağı daha çok tek bağı karakterinde olduğu saptanmıştır, dolayısıyla A formu daha baskın olarak kabul edilmektedir. Daha dayanıklı form için rezonans enerjisi Maccolla tarafından 22 kcal/mol , Davis tarafından 36.8-39.9 kcal/mol olarak hesaplanmıştır⁷³. Piridazin yapısı için

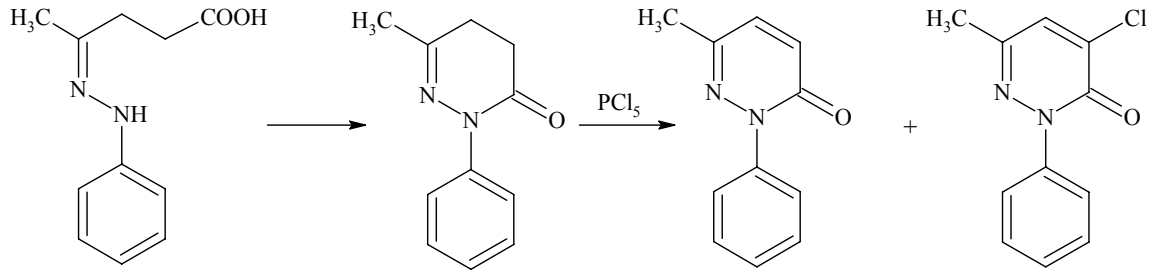
konjügasyon enerjisi, teorik formasyon enerjisi ve deneysel formasyon enerjisi arasındaki farktan hesaplanmış ve Tjebbes tarafından 12.3 kcal/mol, Cox tarafından 10 kcal/mol olarak bulunmuştur⁷³. Teorik ve pratik konjügasyon değerleri arasındaki bu fark, iki Kekule formundan birinin rezonans hibrite daha az katkısı olduğunu göstermektedir.

2.1.2. PİRİDAZİN HALKASININ GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Piridazin ismi ilk kez Knorr tarafından önerilmiştir⁷⁵. Diese, fenilhidrazon ile 2,3-diasetilsüksinik asit dietil esterinin tepkimesinden aşağıda açık formülü verilen dimetiloksikinizin adını verdiği bileşiği elde ettiğini düşünmüştür. Knorr, bu bileşiğin piridazin-3,4-dietil karboksilat türevi olduğunu öne sürerek ilk kez piridazin adını kullanmıştır⁷⁵.



İlk süstitüe piridazin, 1886 yılında Fischer tarafından levülinik asit fenilhidrazonun siklizasyonu ve daha sonra fosfor pentaklorürle oksidasyonu ile hazırlanmıştır^{72, 73} (Şekil 1).

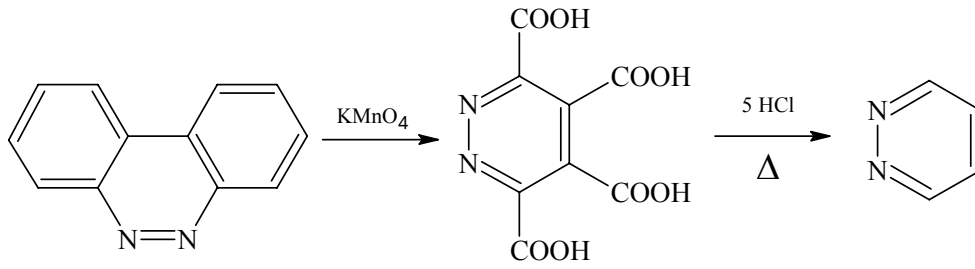


Şekil 1: Levulinik asit fenilhidrazondan hareketle piridazin sentezi.

Süstitüent taşımayan piridazin ise ilk kez 1895 yılında Tauber tarafından sentez edilmiştir.

Tauber, benzo[c]sinnolinin potasyum permanganat ile oksidasyonundan elde ettiği, piridazin-

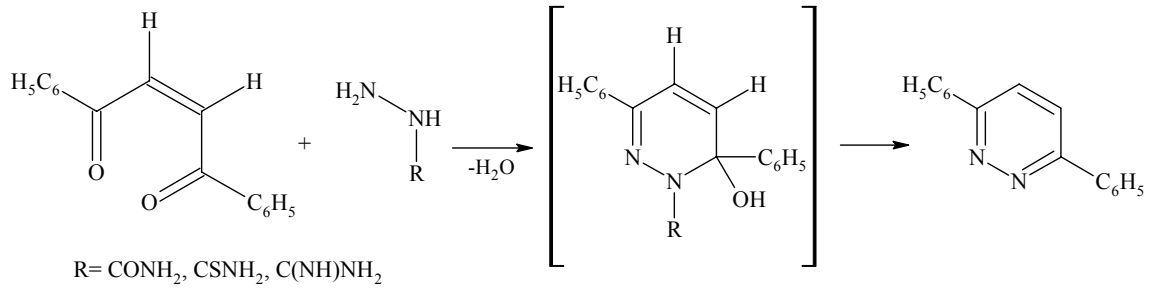
3,4,5,6-tetrakarboksilik asidi % 5'lik hidroklorik asit ile 200 ° C'de dekarboksile ederek piridazini elde etmiştir⁷⁶ (Şekil 2).



Şekil 2: Benzo[c]sinnolinden hareketle piridazin sentezi.

2.1.2.1. Doymamış 1,4-Diketonlardan Hareketle Piridazin Sentezi

Birçok alkil veya aril süstitüe piridazin türevinin, doymamış 1,4-diketon ve hidrazinden tek basamakta elde edildiği ve tepkimeye hidrazin yerine semikarbazit, tiyosemikarbazit ve aminoguanidin gibi bileşiklerin de kullanılabileceği bildirilmiştir^{72, 77, 78} (Şekil 3).

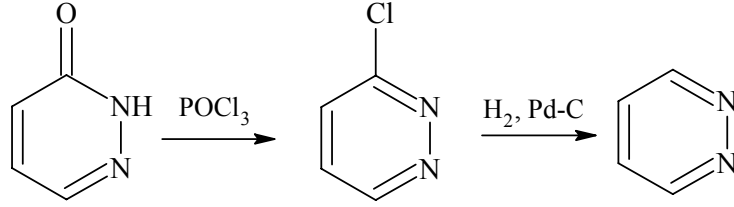


Şekil 3: Dibenzoiletilen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi.

Bu tepkimeye, doymamış 1,4-diketonların cis izomerlerinin yeğlendiği, trans izomerler ile piridazinlerin genellikle oluşmadığı, fakat bazı trans izomer hidrazonların glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılmasıyla düşük verimle de olsa piridazinlerin elde edilebileceği bildirilmiştir^{78, 79}.

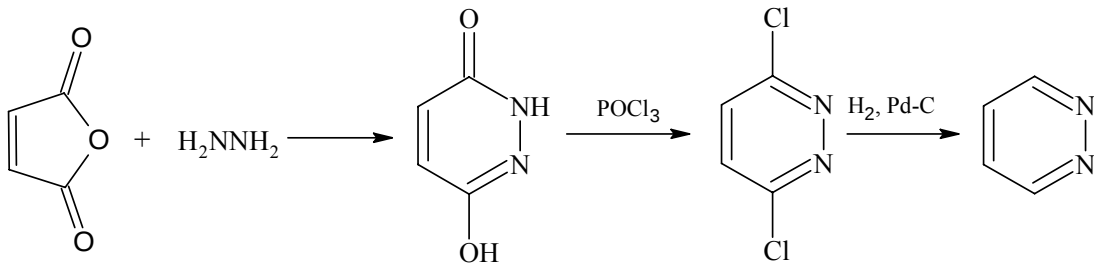
2.1.2.2. 3(2H)-Piridazinonlardan Hareketle Piridazin Sentezi

3(2H)-Piridazinonun fosfor oksiklorür ile 3-kloropiridazin türevine dönüştürülmesi, sonra halkaya bağlı klor atomunun uzaklaştırılması ile piridazin hazırlanmıştır⁸⁰ (Şekil 4).



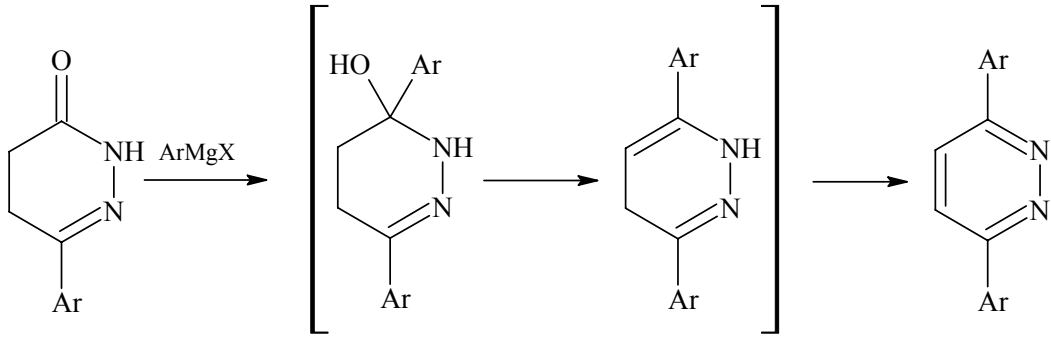
Şekil 4: 3(2H)-piridazinondan hareketle piridazin sentezi.

Piridazinlerin elde edilmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntem, de maleik anhidridin hidrazin hidratla halka kapanması tepkimesidir (Şekil 5). Bu tepkime sonucunda elde edilen piridazin-3,6-dion, fosfor oksiklorür ile tepkimeye sokularak 3,6-dikloropiridazin ve bunu izleyen basamakta, klor uzaklaştırılması ile piridazin elde edilmiştir⁸¹.



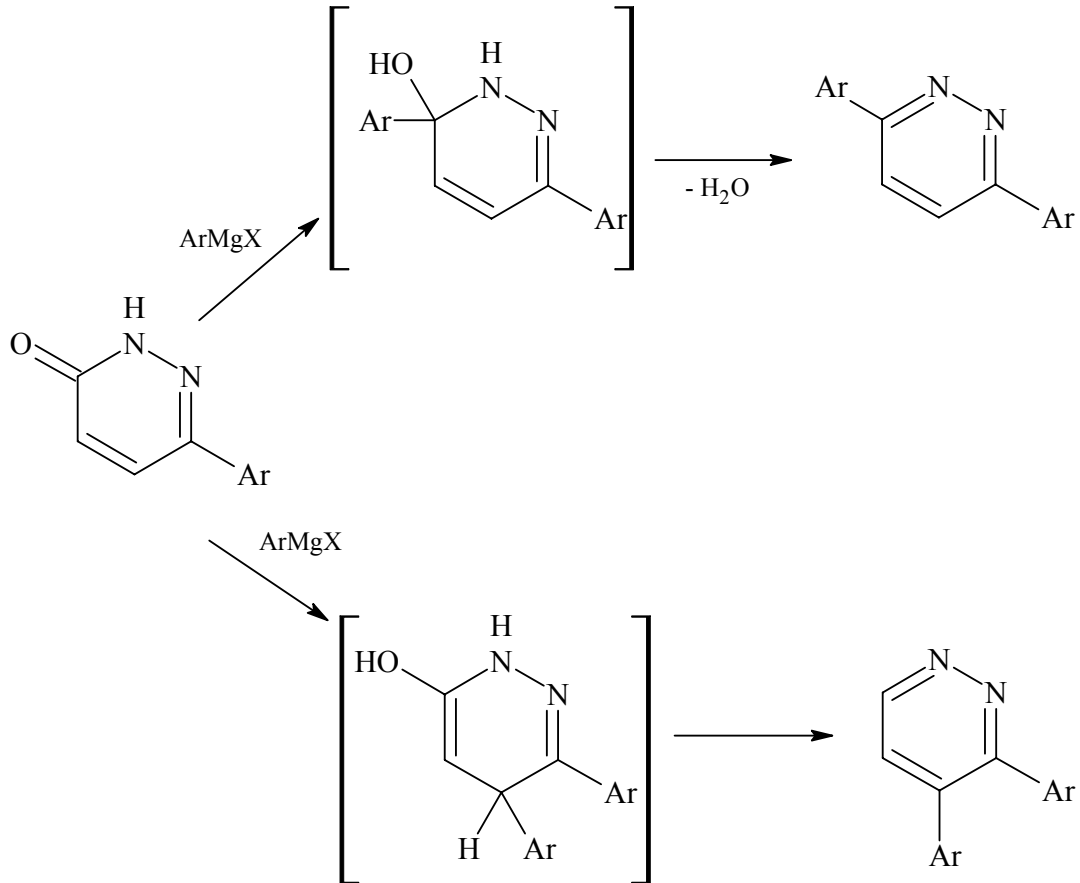
Şekil 5: Maleik anhidritten hareketle piridazin eldesi.

İndirgenmiş aromatik piridazinonların, aromatik Grignard bileşikleri ile tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir⁸²⁻⁸⁴ (Şekil 6).



Şekil 6: 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile Grignard bileşiklerinin tepkimesinden piridazin türevlerinin sentezi.

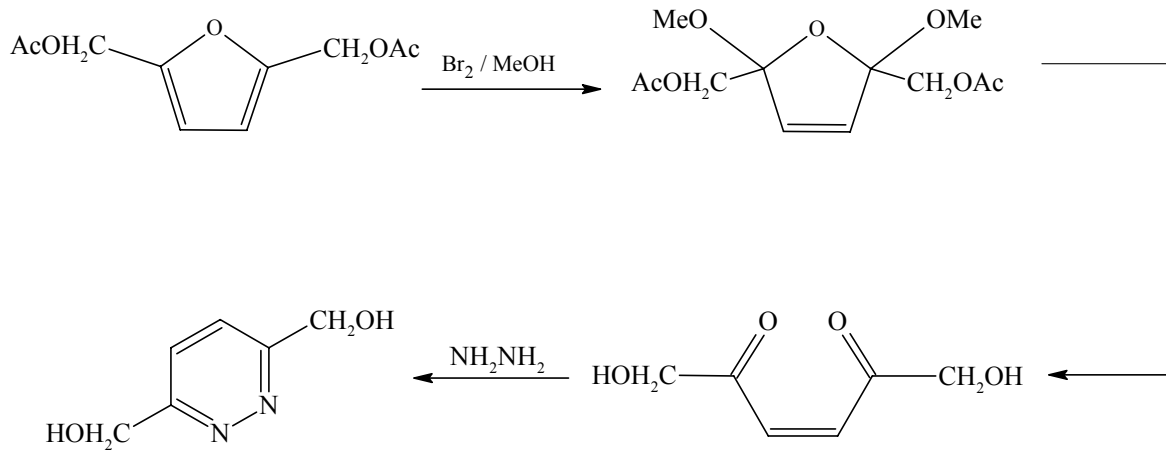
3(2H)-Piridazinon türevlerine Grignard bileşiklerinin 1,4-katımı Grignard bileşiklerinin 3(2H)-piridazinonlar ile 1,2- ve 1,4-katım tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir^{73, 82} (Şekil 7).



Şekil 7: Grignard bileşikleri ile 3(2H)-piridazinon türevlerinin tepkimesinden piridazin sentezi.

2.1.2.3. Furan Türevlerinden Hareketle Piridazin Sentezi

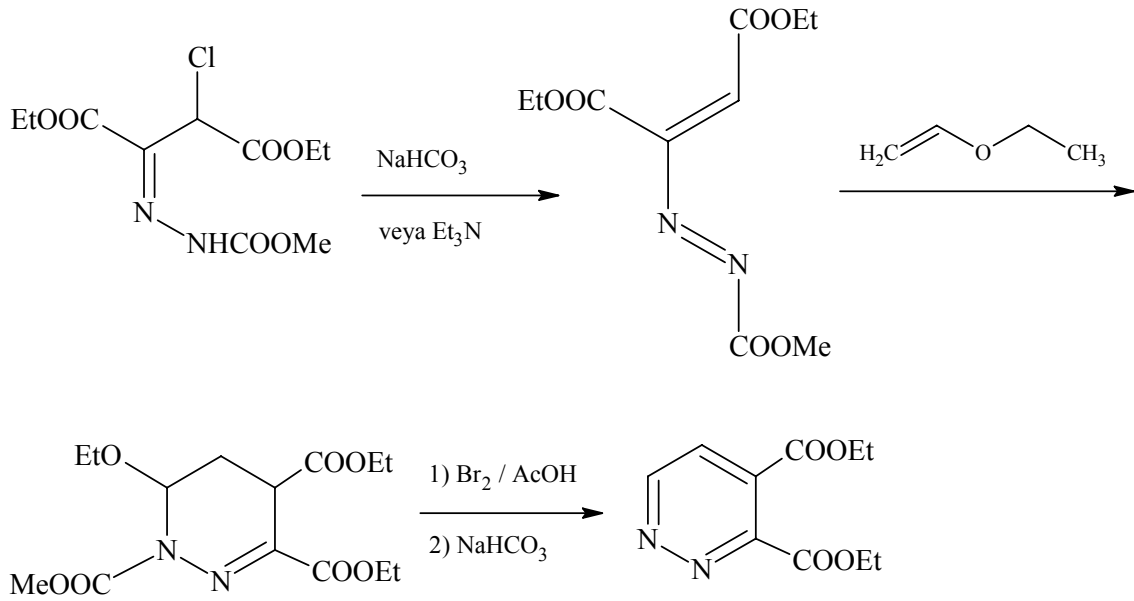
Piridazinlerin elde edilmesinde kullanılan yöntemlerden bir diğeri, furan bileşiklerinden hareketle piridazin türevlerinin elde edilmesidir (Şekil 8). 2,5-Disüstitüe furan türevinin metanol içinde brom ile tepkimesinden 2,5-dihidrofuran türevi hazırlanmış ve daha sonra dihidrofuran türevinin asit hidrolizinden elde edilen ara ürünün hidrazin ile muamelesi ile piridazin türevi sentez edilmiştir^{73, 85}.



Şekil 8: Furandan hareketle piridazin sentezi.

2.1.2.4. Diels-Alders Tepkimesiyle Piridazin Sentezi

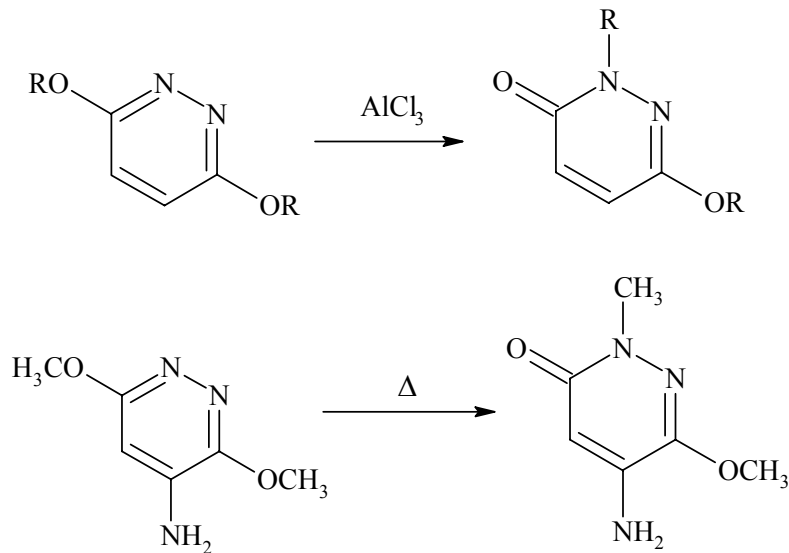
Değişik alkil ve aril süstitüe terahidropiridazinlerin elde edilmesinde kullanılan uygun bir sentez yoludur. Tetrahidropiridazinin eldesinde dienofil olarak çoğu zaman bir dialkilazo dikarboksilat türevi kullanılmaktadır. 1,2-Diaza-1,3-dien türevinin etil vinil eter ile tepkimesinden elde edilen 1,4,5,6-tetrahidropiridazin türevinin yükseltgenmesinden piridazin türevi hazırlanmıştır⁸⁶ (Şekil 9).



Şekil 9: Diels-Alder tepkimesiyle piridazin sentezi.

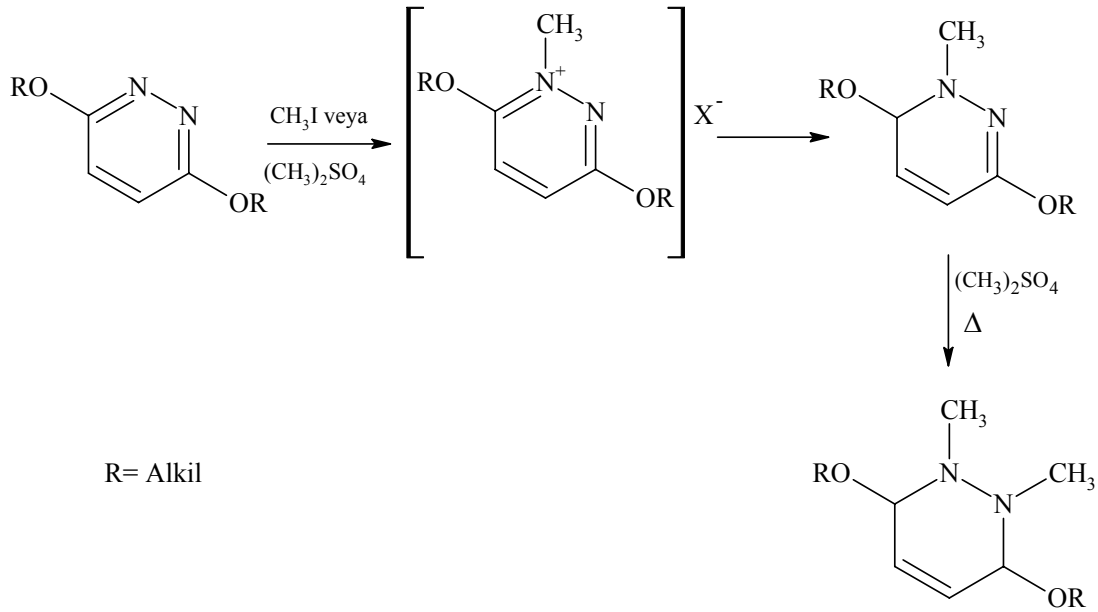
2.1.3. PİRİDAZİNİN TEPKİMELERİ

3,6-Dialkoksipiridazinlerden yüksek ısıda veya organik asitlerin Lewis asitlerinin katalitik etkisiyle, 6-alkoksi-2-alkil-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edildiği saptanmıştır^{87,88} (Şekil 10).



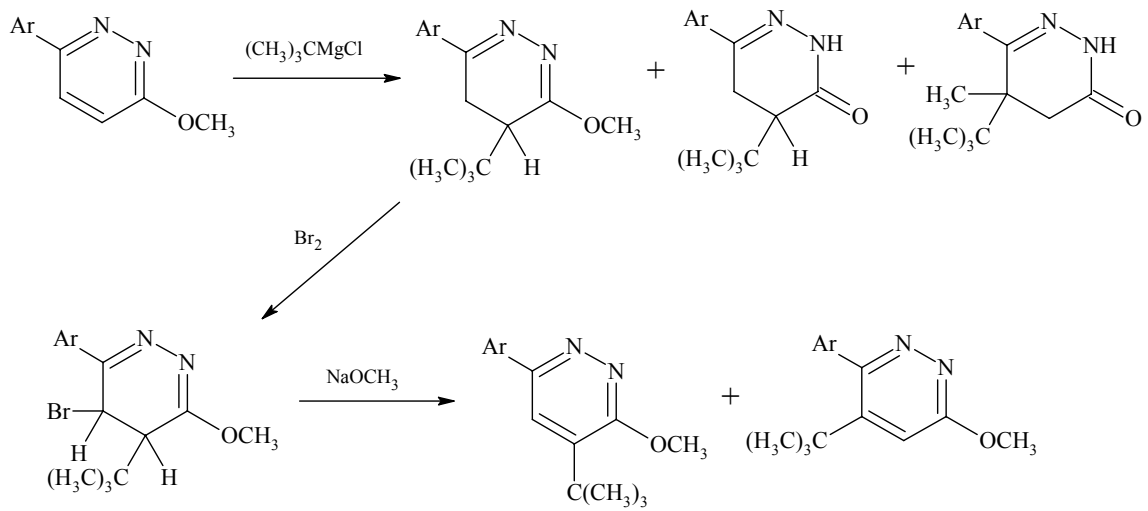
Şekil 10: Piridazin halkasının asit katalizör ve ısı etkisiyle yeniden düzenlenme tepkimeleri.

3,6-Dialkiloksipiridazinlerin metil iyodür veya dimetil sülfat ile de benzer bir tepkime verdikleri bildirilmiştir⁸⁷ (Şekil 11).



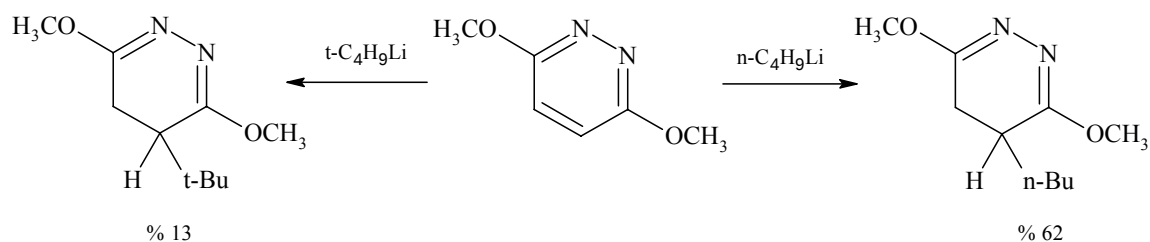
Şekil 11: 3,6-Dialkoksipiridazinin metil iyodür veya dimetil sülfat varlığında yeniden düzenlenme tepkimesi.

Piridazin türevlerinin alkil Grignard bileşikleri ile verdikleri tepkime çalışılmış ve tersiyer butilmağnezyum klorürün 2-metoksi-6-fenilpiridazin'e 1,2-katım tepkimesinden, ana ürün olarak metoksidihidropiridazinin 4-butil izomeri elde edilmiştir (Şekil 12). Bu ana ürünün bromlanmasıyla oluşan yapının dehidrohalojenasyonundan, 4- ve 5-butil-3-metoksi-6-fenilpiridazin türevleri elde edildiği bildirilmiştir⁸⁹.



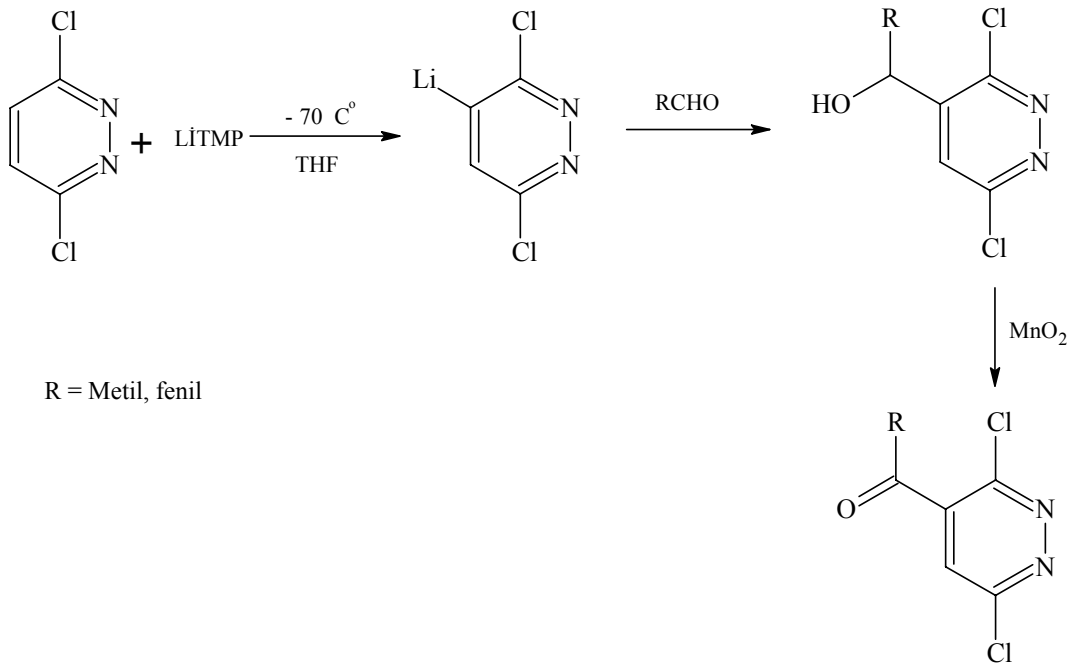
Şekil 12: Aktif piridazin türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesi.

3,6-Dimetoksipiridazinin n-butil ve tersiyer butil lityum ile katım tepkimeleri incelendiğinde (Şekil 13), n-butil katım ürünü veriminin tersiyer analoguna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir⁹⁰.



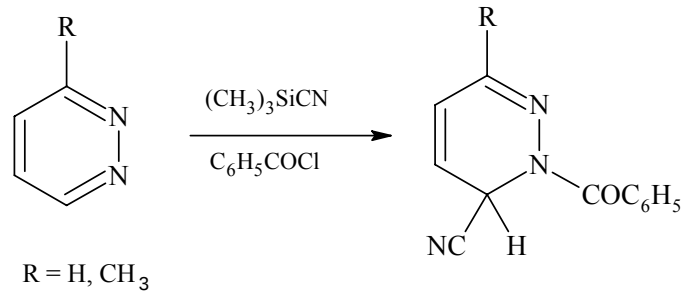
Şekil 13: 3,6-Dimetoksipiridazinin katım tepkimeleri.

3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (LİTMP) ile tepkimesinden elde edilen lityum türevinin, çeşitli aldehytler ile tepkimesinden ikincil alkol türevleri elde edilmiş ve daha sonra bu alkollerin yükseltgenmesinden dikloropiridazil ketonlar hazırlanmıştır^{91, 92} (Şekil 14).



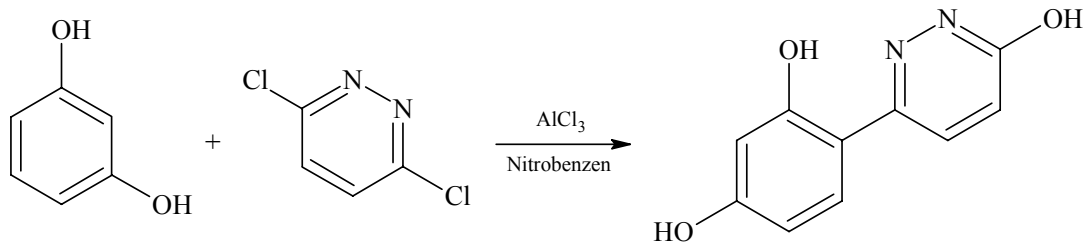
Şekil 14: 3,6-Dikloropiridazinin lityum tetrametilpiperidin ile tepkimesi.

Piridazin türevlerinin trimetilsilil siyanür ve benzoil klorür ile tepkimesinden Reissert bileşiği elde edilmiştir⁹³ (Şekil 15).



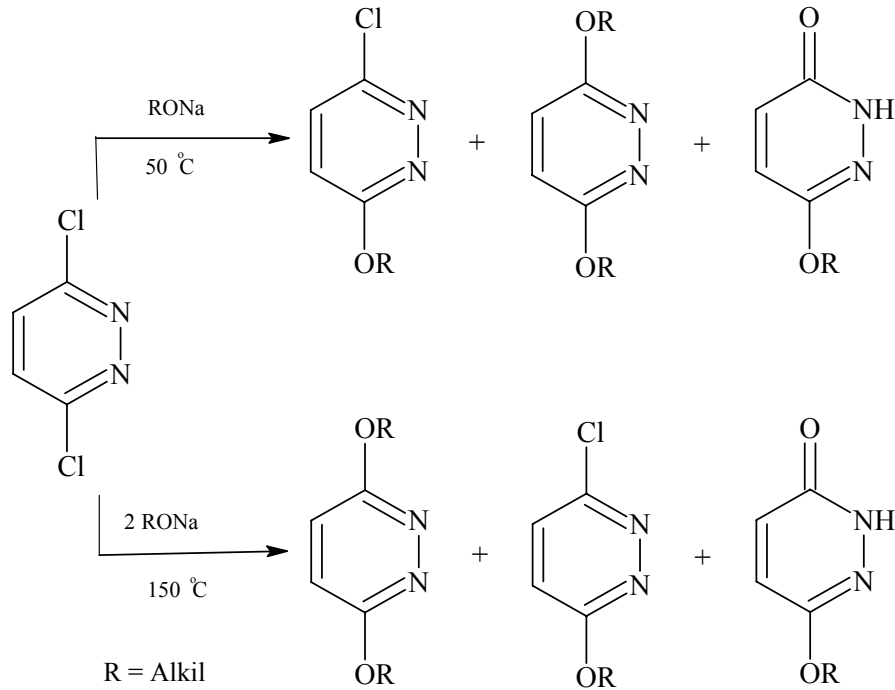
Şekil 15: Piridazin halkasının Reissert tepkimesi.

3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Crafts tepkimesi koşullarında alkillemeye ajanı olarak davrandığı bildirilmiştir⁹⁴ (Şekil 16).



Şekil 16: 3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Craft alkillenmesi.

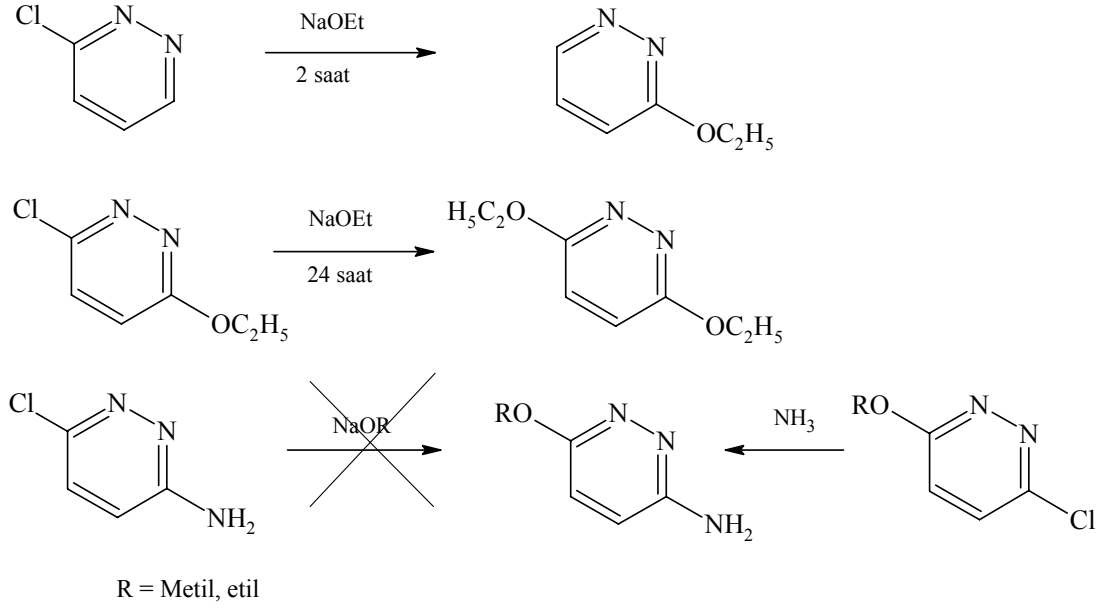
3,6-Dikloropiridazinin sodyum alkoksit varlığında nükleofilik yer değiştirme tepkimesi incelenmiş, düşük sıcaklıklarda ana ürün olarak 3-alkoksi-6-kloropiridazinin oluştuğu, yan ürün olarak bisalkoksipiridazin, 6-alkoksi-3(2H)-piridazinon ve tepkimeye girmemiş başlangıç bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 17). Yüksek sıcaklıkta ve aşırı miktar alkoksit kullanıldığında ise bisalkoksipiridazinin ana ürün olarak meydana geldiği, bunun yanısıra monoalkoksipiridazin ve piridazinon türevleri de elde edilmiştir^{95,96}.



Şekil 17: 3,6-Dikloropiridazinin nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri.

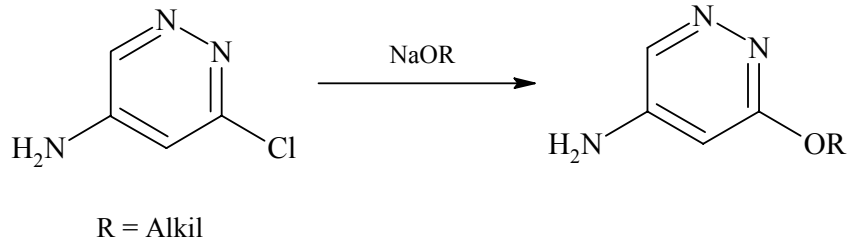
Piridazin halkası üzerinde elektron salıcı sübstitüentlerin bulunmasının halojen sübstitüentinin ayrılmasını zorlaştırdığı veya engellediği bildirilmiştir. 3-Kloro-6-etoksipiridazindeki klor atomunun ayrılmasının, 3-kloropiridazindeki klor atomunun ayrılmasından daha zor olduğu, ayrıca amino grubunun güçlü elektron salıcı etkisi nedeniyle aminopiridazinlerden halojen sübstitüentlerinin ayrılmasının da zor olduğu bildirilmiştir^{73, 97-100}. Örneğin, 3-kloro-6-aminopiridazin, sodyum alkoksit veya potasyum alkoksit ile tepkime

vermezken 3-amino-6-alkoksipiridazin, 3-kloro-6-alkoksipiridazinin amonyak ile tepkimesinden hazırlanmıştır⁷³ (Şekil 18).



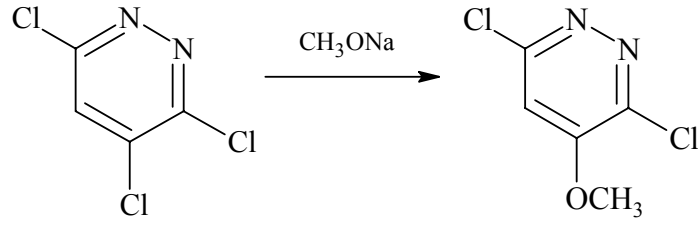
Şekil 18: Piridazin halkası üzerindeki süstitüentlerin nükleofilik yer değıştirme tepkimelerine etkileri.

Amin süstitüenti beta konumunda ise halojen veya diğeri grupların halkadan ayrılması daha az etkilenmektedir⁷³ (Şekil 19).



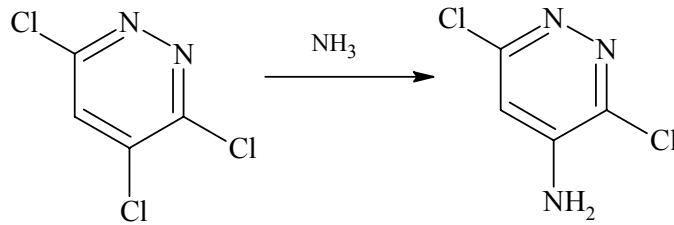
Şekil 19: 3-Kloro-5-aminopiridazinden hareketle 3-alkoksi türevinin elde edilmesi

Piridazin halkasının 4. ve 5. konumundaki halojenlerin, 3. ve 6. konumundaki halojenlere göre alkoksitler ve fenoksitler ile yer değıştirme tepkimelerine daha yatkın oldukları bildirimiştir^{98,101, 102} (Şekil 20).



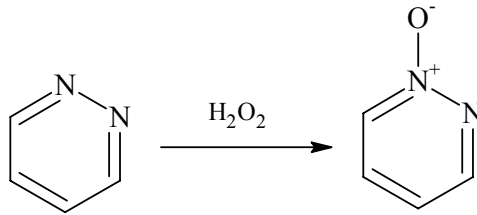
Şekil 20: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-metoksi-3,6-dikloropiridazinin hazırlanışı.

3,4,6-Trikloropiridazinin amonyak ile tepkimesinden 4-amino-3,6-dikloro-piridazin elde edilmiştir⁹⁷ (Şekil 21).



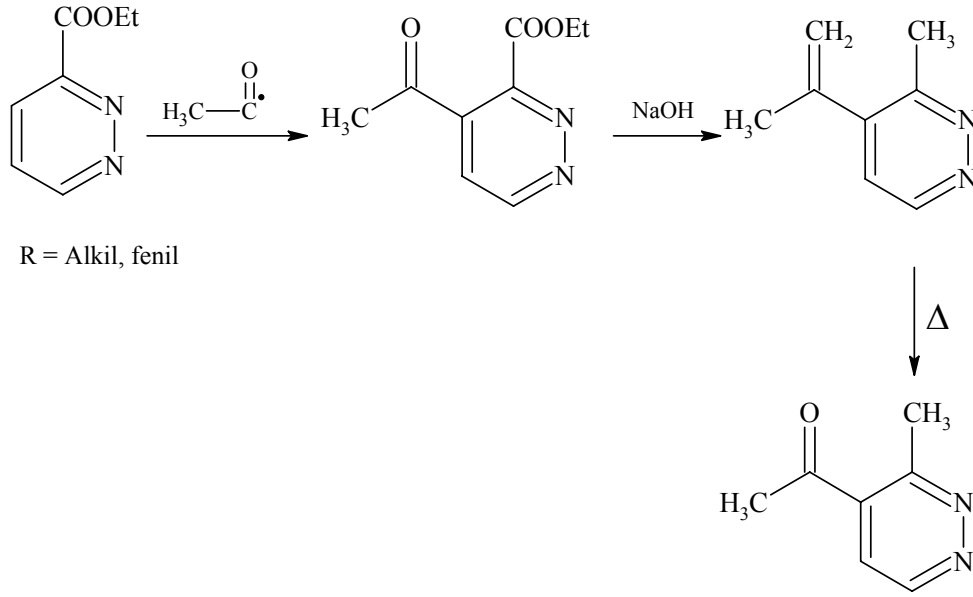
Şekil 21: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-amino-3,6-dikloropiridazin elde edilmesi.

Piridazinin glasyal asetik asit içinde hidrojen peroksit ile tepkimesinden piridazin N-oksit elde edilmiştir¹⁰³ (Şekil 22).



Şekil 22: Piridazin N-oksit elde edilmesi.

Etil 4-piridazinkarboksilatın asetil radikali ile tepkimesinden etil 4-asetil-3-piridazinkarboksilat türevlerinin hazırlandığı, daha sonra etoksikarbonil grubunun hidrolizi ve karboksil grubunun dekarboksilasyonuyla aril veya alkil 4-piridazinil keton türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir¹⁰⁴ (Şekil 23).

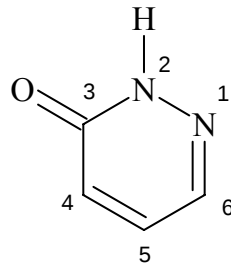


Şekil 23: Etil 4-piridazinkarboksilatın radikalik açılması ile aril veya alkil 4-piridazinil ketonların elde edilmesi.

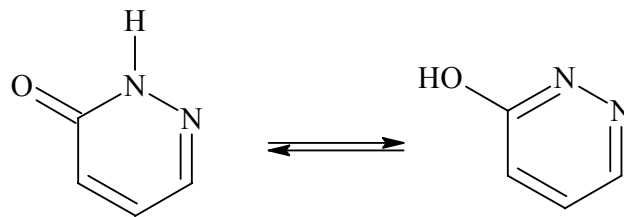
2. 2. 3(2H)-PİRİDAZİNON

2. 2. 1. İSİMLENDİRME VE TAUTOMERİZM

3(2H)-Piridazinonların numaralandırılmaları aşağıda gösterildiği gibidir^{72, 73}.



İki numaralı konumda süstitüent içermeyen 3(2H)-piridazinon türevlerinde, azot atomundaki serbest hidrojenin dolay tautomer dengesi söz konusudur^{72, 73}.



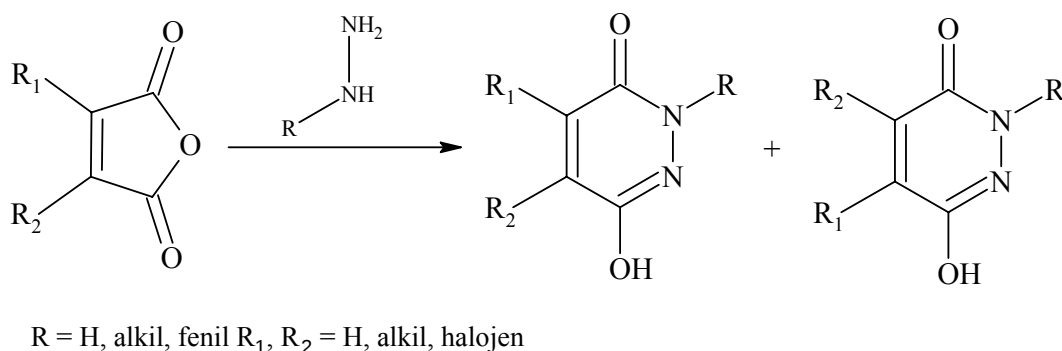
Çalışmamızın konusunu oluşturan 3(2H)-piridazinonların baskın olarak okso formunda bulunduğu spektral bulgular ile desteklenmiştir^{105, 106}. 2 Nolu azot atomu süstitüe olmayan 3(2H)-piridazinonların zayıf asidik karakterde oldukları ve kuvvetli bazlarla tuz oluşturabilecekleri bildirilmiştir^{72, 73, 107}.

2.2.2. GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

2.2.2.1. 1,4-Dikarboksilik Asit ve İlgili Türevlerinden 3(2H)-Piridazinonların

Sentezi

Piridazinonların elde edilmesinde, maleik asit ve bu bileşiklerin mono ve disüstitüe türevlerinin hidrazinlerle siklizasyonu yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Şekil 24). Bu yöntemde maleik anhidrit en sık kullanılan bileşik olmasına karşın asitler ve fonksiyonel grup taşıyan türevleri (esterler, asit halojenürler, imitler v.s.) de kullanılır^{72, 73, 81, 108}. Uygun şartlar sağlandığında, maleik asidin hemen hemen tüm türevleri bu tepkimeler için kullanılabilir ve yüksek verim elde edilir. Bununla beraber şartlar kontrol edilmezse çeşitli yan ürünlerin elde edildiği gözlenmiştir^{72, 73}.

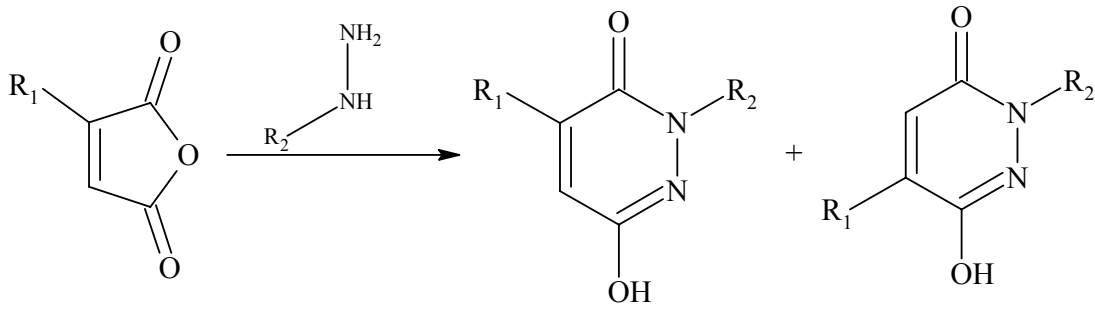


Şekil 24: Maleik anhidritten hareketle 2,4,5-trisüstitüe maleik hidrazit elde edilişi.

Yan ürün olarak mono ve dihidrazitler, N-aminomaleimidler ve N,N'-biimitlerin oluştuğu bildirilmiştir^{72, 73, 109, 110}. Yan ürünlerin oluşumunun, çözücü, ısı, reaktanların katılma hızının kontrol edilmesi gibi uygun tepkime koşulları sağlandığında baskılanabileceği

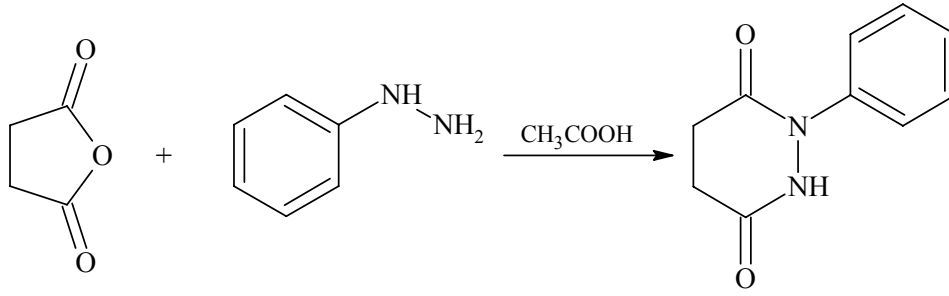
bildirilmesine rağmen, yüksek verimle piridazinonların elde edilmesi için genel kurallar olmadığı bildirilmiştir^{72, 73, 109, 110}.

Monosüstitüe maleik anhidrit ile mono süstitüe hidrazinin tepkimeye sokulmasından iki izomer elde edildiği gözlenmiştir. Çoğunlukla iki izomerin miktarlarının yaklaşık olarak eşit olmasına rağmen yapısal farklılıklar ve sterik engellerin tepkimeyi kontrol edici faktörler olabileceği saptanmıştır¹¹¹. Buna örnek olarak sitrikonik anhidritin metil veya fenil hidrazinle halka kapanma tepkimesi sonucunda, her iki izomerin yaklaşık olarak eşit miktarda elde edildiği gözlenmiştir¹¹¹(Şekil 25).



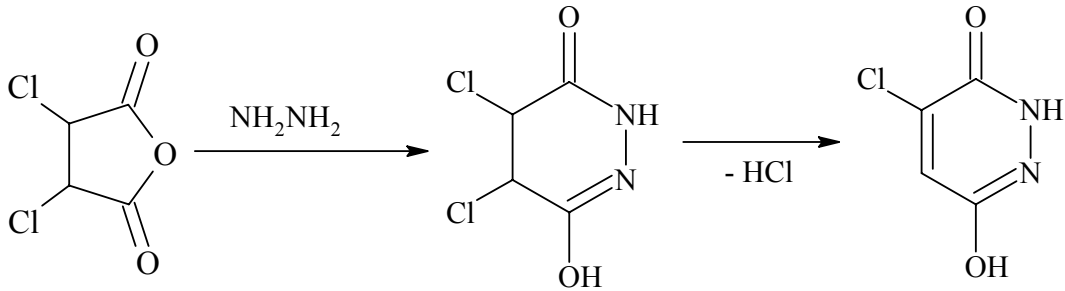
Şekil 25: 3-Süstitüe maleik anhidritin hidrazin ile tepkimesi.

Süksinit asit ve türevlerinden dihidropiridazinonların genellikle elde edilemediği bildirilmiştir. Örneğin, süksinik anhidrit ile hidrazin hidratın tepkimesi değişik tepkime koşulları altında denenmiş olmasına karşın siklizasyon ürününün genellikle elde edilemediği bildirilmiştir⁷³. Buna karşılık, 1996 yılında yapılan bir çalışmada, süksinik anhidrit ve değişik türevlerinden hareketle 4,5-dihidropiridazin-3,6-dion türevlerinin kolaylıkla elde edildiği bildirilmiştir. Süksinik anhidrit ve fenilhidrazinin asetik asit içinde, değişik koşullarda tepkimeleri incelenmiş ve oda sıcaklığında dört saatlik bir tepkime sonucu N-fenilpiridazin 3,6-dion % 85’lik verimle elde edilirken, aynı tepkimenin süresinin mikrodalga ışınları altında 2 dakika olduğunu bildirmişlerdir¹¹² (Şekil 26).



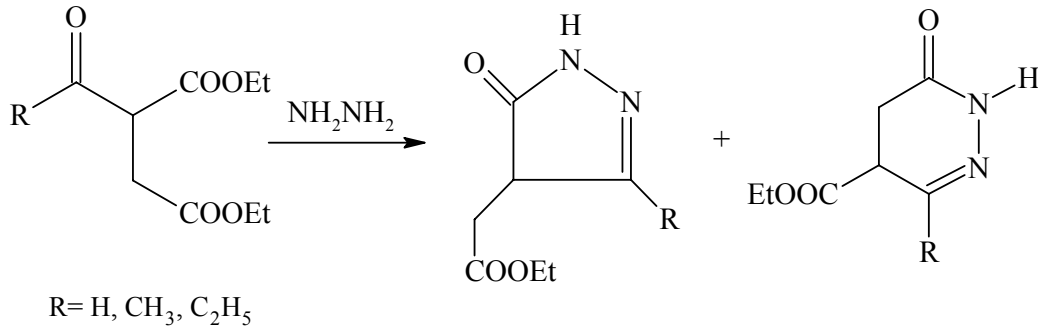
Şekil 26: Süksinik anhidritin fenilhidrazinle tepkimesi.

Diğer çalışmada, diklorosüksinik anhidritin hidrazin ile tepkimesinden aromatik 4-kloromaleik hidrazitin elde edildiği fakat diklorosüksinilhidrazit ara ürününün izole edilemediği saptanmıştır¹¹³ (Şekil 27).



Şekil 27: Diklorosüksinik anhidrit ve hidrazinden hareketle 4-kloromaleik hidrazit sentezi

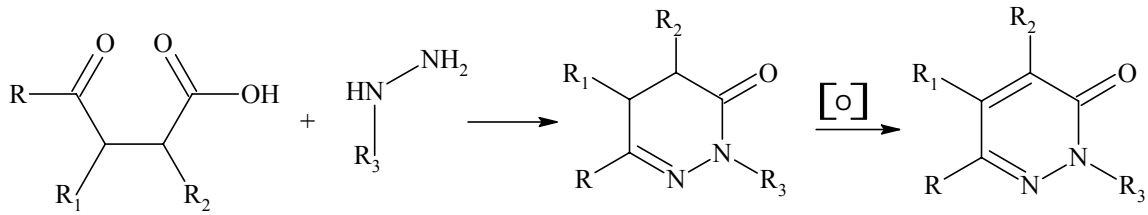
Dietil süksinat ve monoasetil türevleri ile hidrazinin tepkimesi sonucunda pirazolon ve dihidropiridazinonların oluştuğu bildirilmiştir¹¹⁴ (Şekil 28).



Şekil 28: Dietil 2-açilsüksinattan hareketle 4-etoksikarbonilpirazolon ve 4-etoksikarbonil 3(2H)-piridazinon sentezi.

2.2.2.2. 1,4-Keto Asit Türevlerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

1,4-Keto asitlerin süstitüe veya süstitüe olmayan hidrazinler ile tepkimesinden 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonlar hazırlanmış ve daha sonra bu bileşiklerin yükseltgenmesi ile 3(2H)-piridazinonlar elde edildiği bildirilmiştir¹¹⁵⁻¹²⁰ (Şekil 29). Literatürde siklizasyonun genellikle tek basamakta yürüdüğü, fakat bazen ara ürün olarak hidrazonların elde edildiği kayıtlıdır^{72,73}.

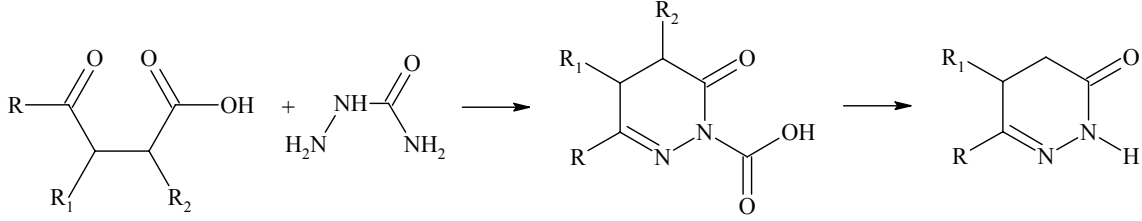


Şekil 29: 1,4-Keto asit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon eldesi.

Glasiyel asetik asit içinde brom, 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin yükseltgenmesinde en yaygın olarak kullanılan yükseltgeme ajanı olarak bildirilmiştir. Yukarıdaki tepkimeye gösterilen R1 ve R2 gruplarının genellikle hidrojen olduğu, fakat alkil veya aril de olabileceği; R grubunun ise alkil, aril, karboksi, karbetoksi, aromatik veya heterosiklik yapılarda olabileceği bildirilmiştir¹¹⁶⁻¹²⁰.

4-Ketoasitler ile Wolff-Kishner indirgenmesi yapılırken, çeşitli indirgenmiş piridazinonların rastlantı sonucu elde edildiği ve keto asite bağlı aril grubunun yapısına bağlı halka kapama ve indirgenme tepkimelerinin yarışmalı olarak yürüdüğü bildirilmiştir. Bu tepkimeye asit yerine ester kullanıldığında piridazinon oluşumunun baskılandığı gözlenmiştir^{72,121}.

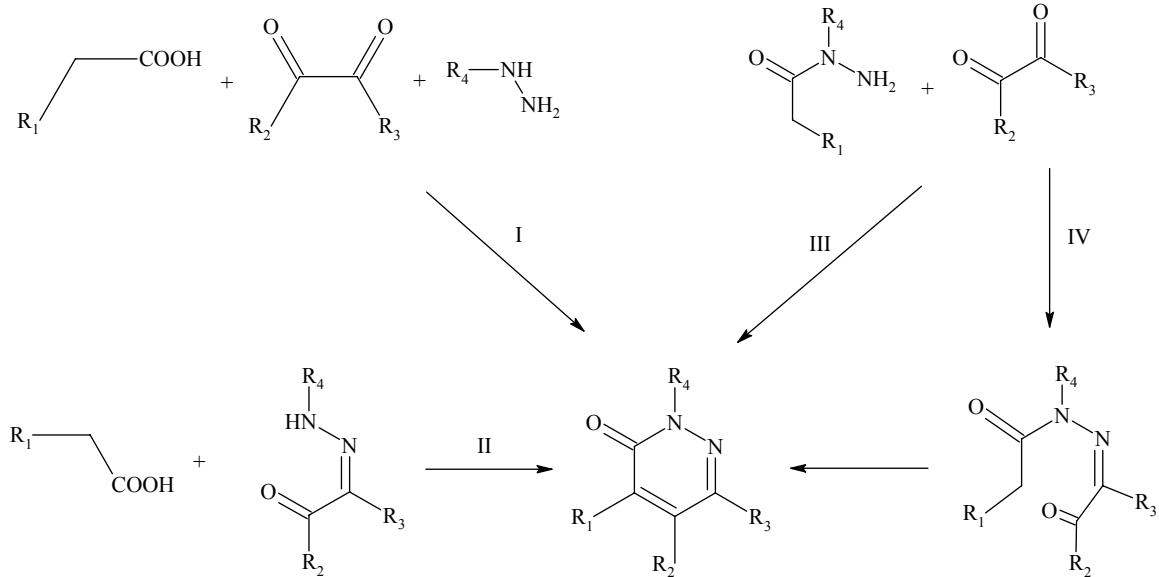
4-Ketoasitlerin siklizasyonunda semikarbazitler de başarıyla kullanılmış ve tepkime koşullarına bağlı olarak N-karboksamido grubunun halkaya hem bağlı kaldığı hem de halkadan koptuğu saptanmıştır^{72,73} (Şekil 30).



Şekil 30: 1,4-Keto asitlerin semikarbazit ile tepkimesi.

2.2.2.3. 1,2-Dikarbonil Bileşiklerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

1954 Yılında Schmidt ve Durey, 3(2H)-piridazinonların sentezi için kolay uygulanabilir bir yöntem geliştirmiştir (Şekil 31). 1,2-Dikarbonil bileşiği, aktif metilen grubu taşıyan karboksilik asit türevi, mono veya sübstitüe olmayan hidrazin kullanarak 3(2H)-piridazinon türevlerini hazırlamışlardır. Çeşitli 4,5,6-sübstitüe 3(2H)-piridazinon türevleri bu yöntemle hazırlanmıştır¹²²⁻¹²⁴.

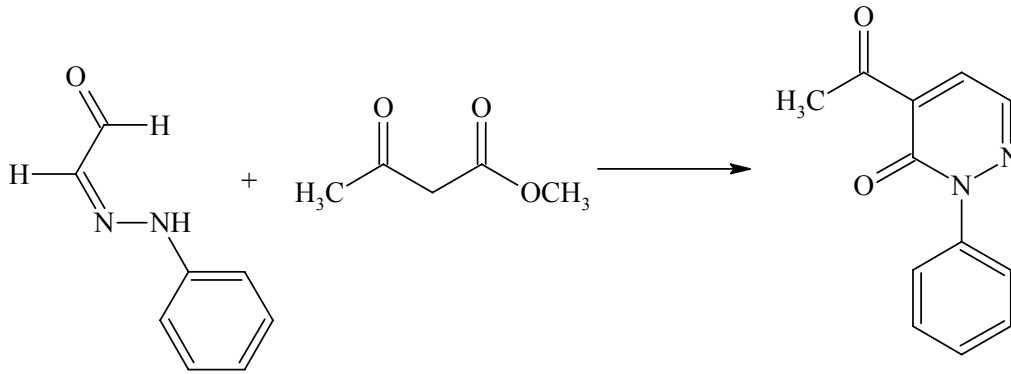


R = H, alkil; R₁ = alkil, COOEt, CN, CH₃CO, C₆H₅; R₂, R₃ = H, fenil, sübstitüe fenil, alkil
R₄ = H, alkil, fenil

Şekil 31: 1,2-Dikarbonil bileşiklerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi.

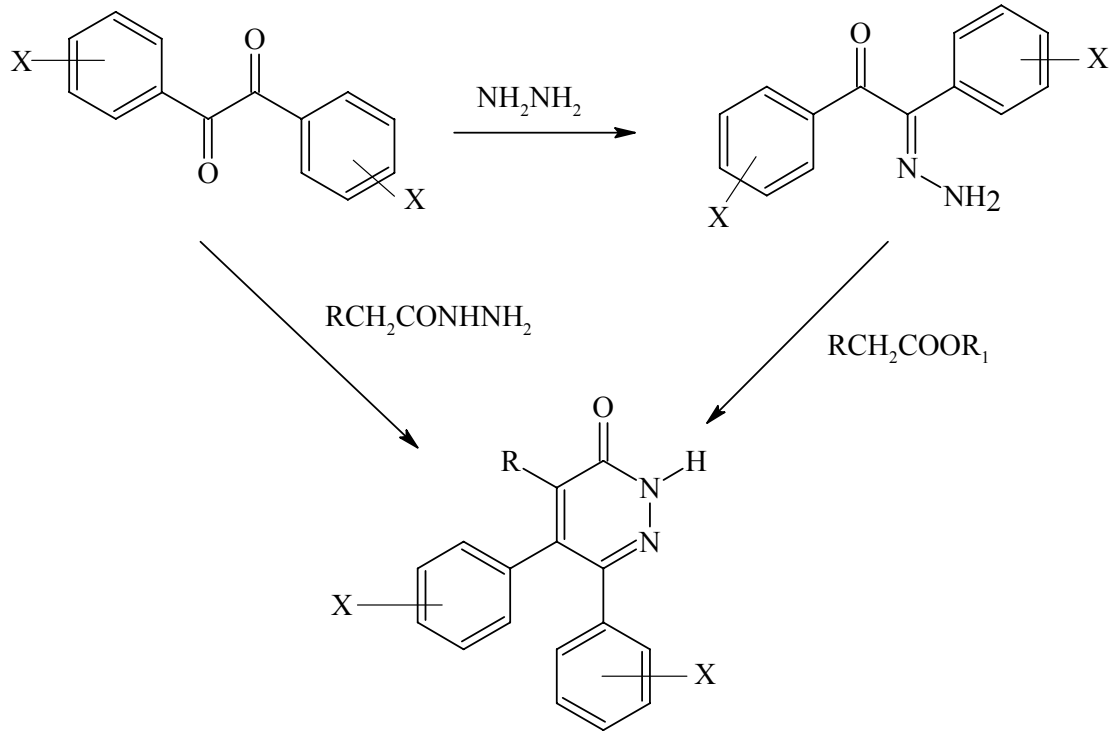
Tepkime, üç bileşiğin tek basamakta kondenzasyonu ile yürütmesine rağmen, iki bileşiğin kondenzasyonu ile 3(2H)-piridazinon halkasının oluşumu yeğlenen bir sentetik yoldur. Önce diketonun monohidrazonu veya asitin hidraziti hazırlanır ve bunlar üçüncü komponent ile tepkimeye sokularak halka kapanması gerçekleşir. Tüm türevlerde halka kapanmasının genellikle susuz etanol içerisinde sodyum etoksit ile yapıldığı, fakat bazen glasiyel asetik asit-amonyum asetatın da kullanıldığı bildirilmiştir. Eğer yolak III’de katalizör kullanılmazsa ara ürün olarak hidrazido-hidrazonun oluştuğu ve bu yapının katalizör varlığında 3(2H)-piridazinon türevini verdiği literatürde kayıtlıdır^{72, 73, 122-124}.

Glioksal monofenilhidrazon ve metil asetoasetatın, katalitik miktarda piperidin varlığında, çözücü kullanılmadan yapılan tepkimesinden 2-fenil-4-asetil-3(2H)-piridazinonun elde edildiği bildirilmiştir¹²⁵ (Şekil32).



Şekil 32: 1,2-Dikarbonil bileşiklerinin monohidrazonlarından hareketle 2-fenil-4-asetil-3(2H)-piridazinon sentezi.

Bir asetik asit esteri türevi ile benzil monohidrazon türevinin veya bir benzil türevi ile asetohidrazit türevinin kondenzasyonundan 4-süstitüe-5,6-diaril-3(2H)-piridazinonların hazırlandığı literatürde kayıtlıdır¹²⁶.

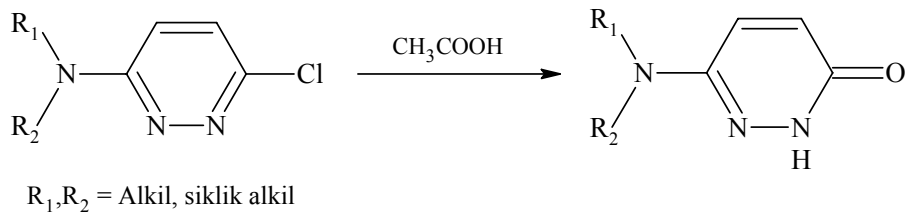


R = CN, COOEt, CH₃CO, C₆H₅; R₁ = H, Alkil; X = H, 4-Cl, 4-F

Şekil 33: 1,2-Difenil-1,2-etandion türevlerinden hareketle süstitüe 3(2H)-piridazinon sentezi.

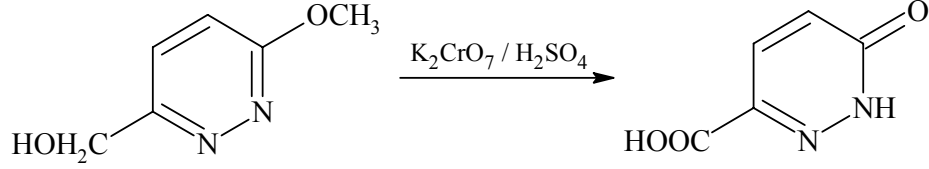
2.2.2.4. Piridazın Türevlerinden Hareketle 3(2H)-Piridazinon Sentezi

Piridazin halkası üzerindeki halojen veya alkoksil gruplarının hidrolizi ile 3(2H)-piridazinonların hazırlanabileceği bildirilmiştir⁷² (Şekil 34). Bu çalışmada halojen hidrolizi için asetik asit tek başına veya sodyum veya potasyum asetat ile birlikte kullanılmıştır¹²⁷. Bu tepkimede alkollü hidroklorik asit ve sülfürik asit de kullanılmıştır¹²⁸.



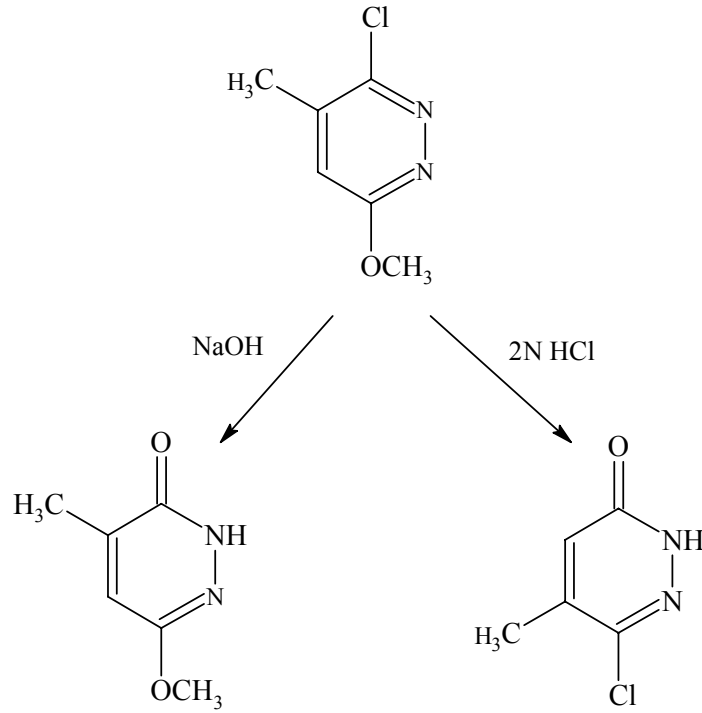
Şekil 34: 3-Halopiridazinden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi.

3-Hidroksimetil-6-metoksipiridazinin, sülfirik asit varlığında potasyum dikromat ile muamelesinden 6-karboksi-3(2H)-piridazinonun elde edildiği bildirilmiştir⁷² (Şekil 35).



Şekil 35: 3-Hidroksimetil-6-metoksipiridazinden hareketle 6-karboksi-3(2H)-piridazinon eldesi.

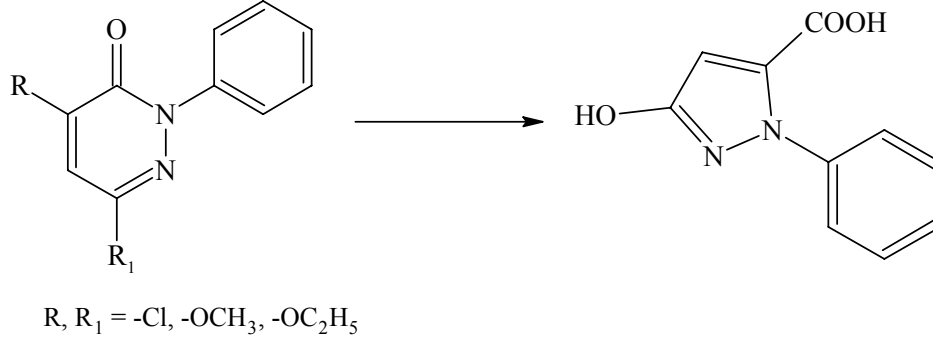
Alkiloksi süstitüentlerinin hidrolizi için seyreltik sulu halojenli asitlerin kullanıldığı bildirilmiştir. Alkali çözeltilerin de hidrolizde kullanılabileceği, fakat sulu halojenli asitlerin tercih edildiği belirtilmiştir¹²⁹ (Şekil 36).



Şekil 36: 3-Metoksi-6-kloropiridazinin asidik ve bazık ortamda 3(2H)-piridazinon türevlerine hidrolizi.

Sulu alkali çözeltilerinde hidroliz için kullanılabileceği, fakat halkadaki diğer hassas gruplar nedeniyle asidik ortamın genellikle yeğlendiği belirtilmektedir^{73,130}.

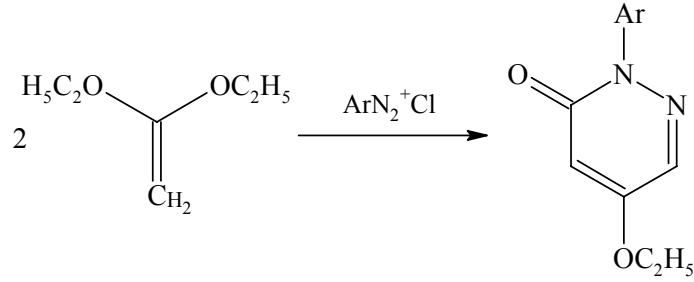
Piridazinon halkasının hem 4. hem de 6. konumunda klor, metoksi, etoksi grupları gibi fonksiyonel grupları taşıyan piridazinon türevlerinin, % 10'luk sodyum hidroksit veya % 47'lik hidrobromik asit ile kaynatıldığında halka küçülmesi ile pirazolon türevlerini verdiği bildirilmektedir¹³⁰ (Şekil 37).



Şekil 37: 3(2H)-Piridazinon türevlerinden pirazolon türevlerine geçiş tepkimesi.

2.2.2.5. Diğer Sentez Yöntemleri

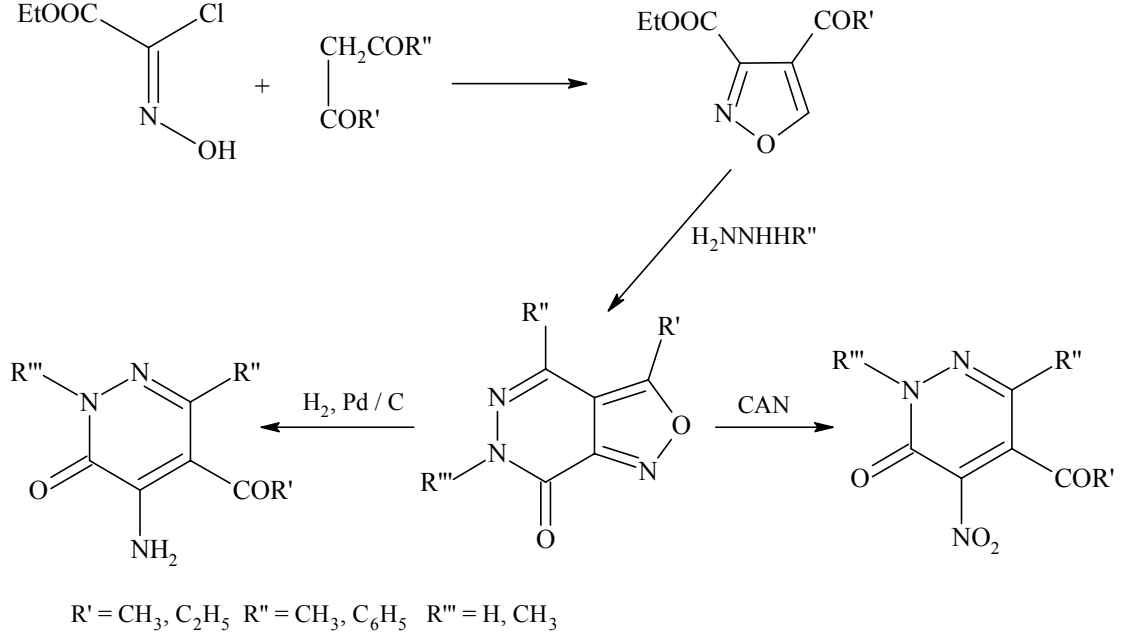
İki molekül keten diasetal ile aromatik diazonyum tuzlarının tepkimesinden aromatik 3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edildiği saptanmıştır¹³¹ (Şekil 38).



Şekil 38: Keten diasetalden hareketle 3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi.

Etıl kloro(hidroksiimino)asetat ve uygun 1,3-diketonun tepkimesinden hazırlanan izoksazol türevlerinin hidrazin veya türevleri ile tepkimesinden 7-okso-6,7-dihidroizoksazolo[3,4-d]piridazin türevleri elde edilmiştir (Şekil 39). Bu bileşiklerin seryum (IV) diamonyum nitrat (CAN) ile yükseltgenmesinden 5-açıl-4-nitro-3(2H)-piridazinon türevleri sentez edilirken, nitro grubunun palladyum karbon varlığında katalitik

hidrojenlenmesi ile 5-açıl-4-amino-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler oluştuğu saptanmıştır¹³²⁻¹³⁴.

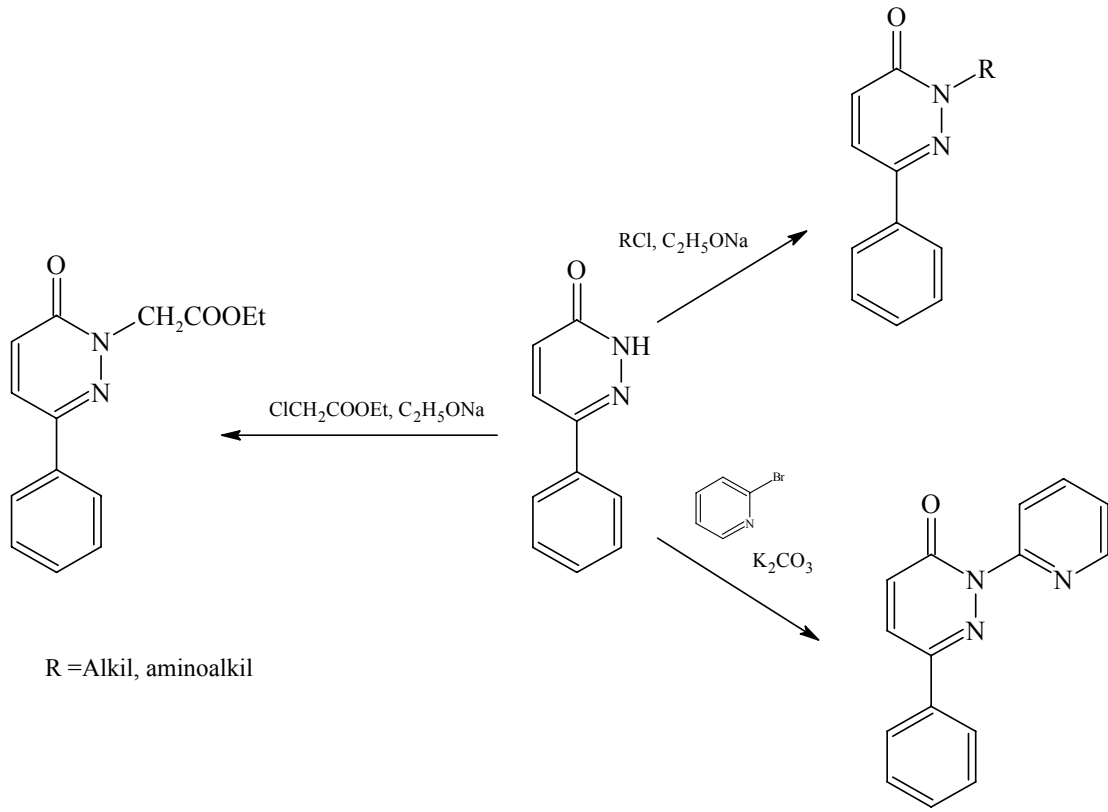


Şekil 39: İzoksazol türevlerinden hareketle CAN veya katalitik hidrojenasyon varlığında yükseltgenmiş ve redüklenmiş 3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilmesi.

2.2.3. 3(2H)-PİRİDAZİNON TEPKİMELERİ

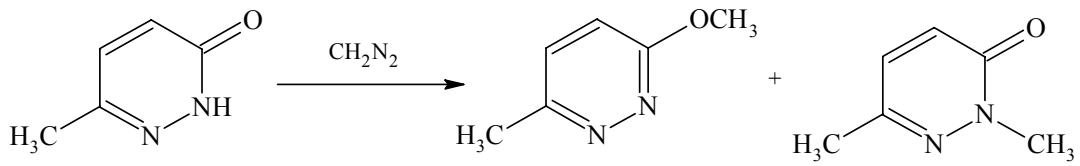
2.2.3.1. Alkilleme Tepkimeleri

3(2H)-Piridazinon üzerinde yapılan çalışmalar, alkilleme tepkimelerinin azot ya da oksijen atomu üzerinden yürüdüğünü göstermiştir (Şekil 40). Bir baz varlığında alkil halojenür veya dialkil sülfat kullanıldığı zaman çoğunlukla N-alkilleme ürünlerinin meydana geldiği bildirilmiştir. Aminoalkil halojenürler, α -halo asit ve esterler, 2-halopiridin gibi alkilleme ajanları ile yapılan tepkimelerde de genellikle N-alkil türevlerinin elde edildiği belirtilmiştir^{72, 73, 135-136}.



Şekil 40: 6-Aril-3(2H)-piridazinonun alkimleme tepkimesi.

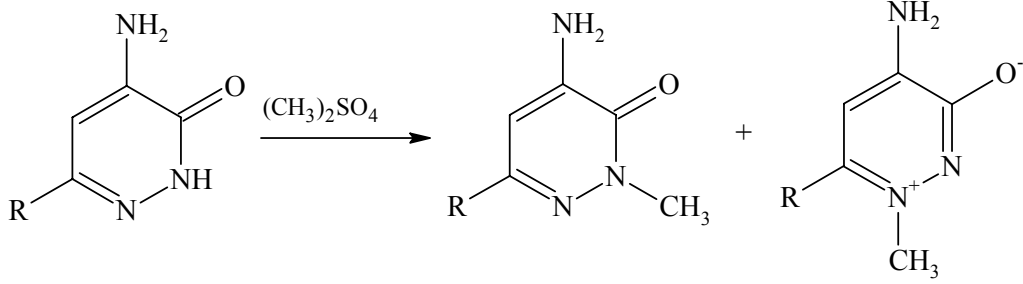
6-Metil-3(2H)-piridazinonun diazometan ile reaksiyonu sonucu 6-metil-3-metoksipiridazin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 41). Aynı reaksiyonda N-metil türevinin de oluştuğu gözlenmiştir^{72, 106}.



Şekil 41: Diazometan varlığında 6-metil-3(2H)-piridazinonun alkimleme tepkimesi.

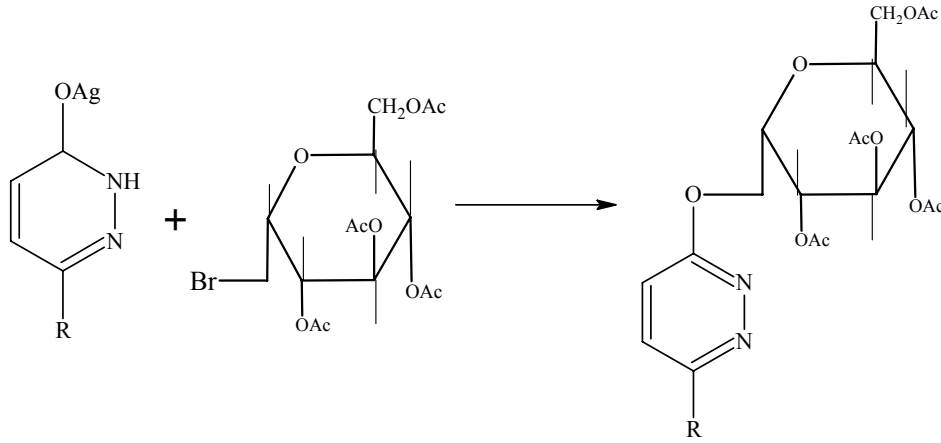
Süstitüe piridazinonların alkimleme reaksiyonları daha karışiktır. Örneğin, 6-süstitüe-4-aminopiridazinonun dimetil sülfat ile tepkimesinden 6. konumdaki süstitüentlere bağı olarak, N-süstitüe ürünler karışımının oluştuğı saptanmıştır (Şekil 42). Eğer piridazinon

halkasının 6. konumu dolu değilse, yaklaşık eşit oranlarda 2-metilpiridazinon ve 1-metilbetain meydana gelmiştir. Fakat aynı konumda metil, metoksi, klor gibi hacimli grupların varlığında % 80 oranında 2-metilpiridazinonun oluştuğu bildirilmiştir¹⁰⁵.



Şekil 42: Dimetil sülfat varlığında 3(2H)-piridazinonun alkilleme tepkimesi.

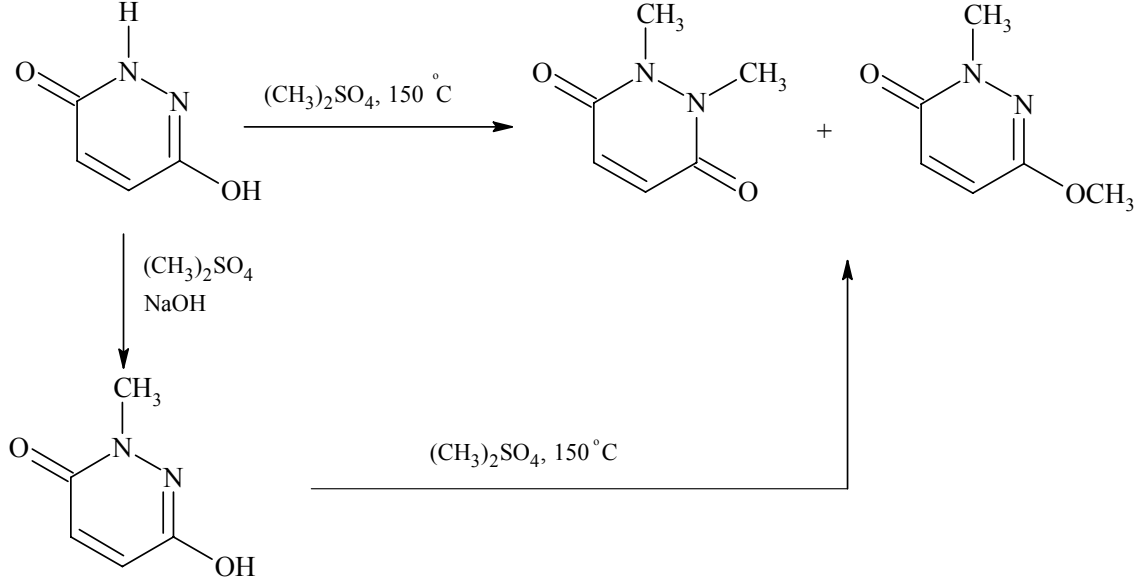
Piridazin-O-glikozitlerin hazırlanmasında, ara ürün olarak piridazinonun gümüş tuzu bromotetraasetilglikozit ile tepkimeye sokulduğunda oldukça yüksek bir verimle glikozilokspiridazinin oluştuğu, fakat piridazinonun gümüş tuzunun kullanılmadığı tepkimelerde N-süstitüe türevlerin elde edildiği gözlenmiştir⁷² (Şekil 43).



Şekil 43: 3(2H)-piridazinon gümüş tuzlarının alkilenmesi.

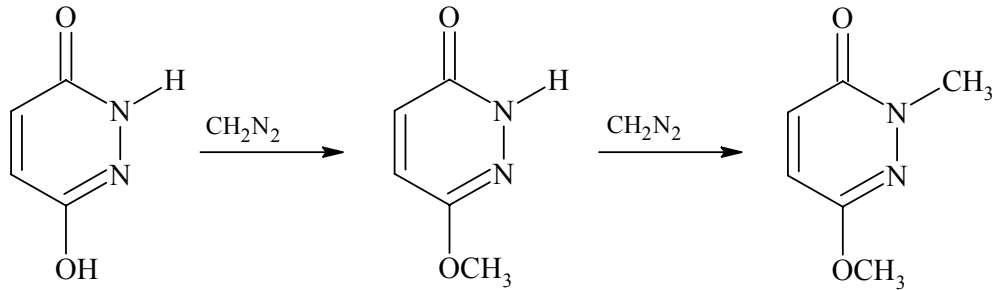
Maleik hidrazitin dimetil sülfat ile metilleme tepkime koşullarına bağlı olarak üç farklı ürün meydana geldiği bildirilmiştir (Şekil 44). Sulu baz varlığında sadece N-metil ürünleri gözlenirken, maleik hidrazit ve dimetil sülfat karışımı 150 °C'ye ısıtıldığında 1,2-dimetil ve

2-metil-6-metoksi türevlerinin karışımı elde edilmiştir. Isıtma süresinin uzatılması sonucunda 1,2-dimetil izomerinin oluşumunun arttığı bildirilmiştir. Mono süstitüe (N-metil) türevin 150 °C'ye ısıtılması sonucunda yine aynı ürün karışımının elde edildiği bildirilmiştir⁸⁷.



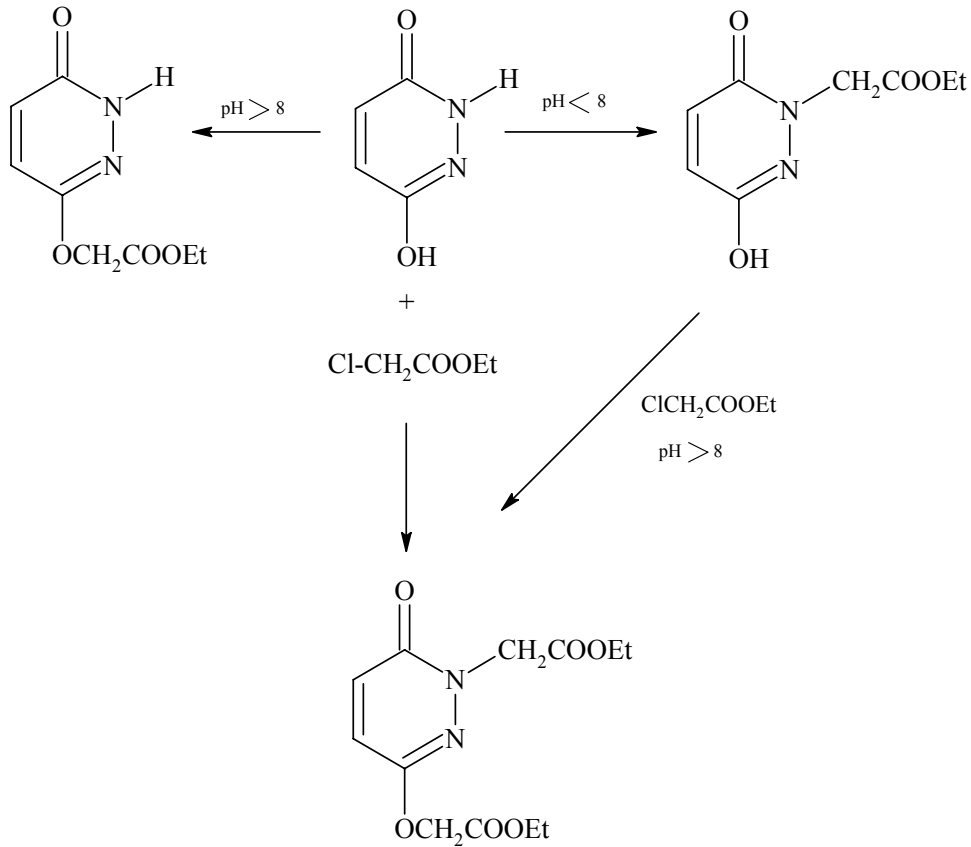
Şekil 44: Maleik hidrazitin dimetil sülfat ile alkillenmesi.

Maleik hidrazitin diazometan ile metillenmesinden sadece O-metil ürünü elde edilmiştir. Eğer oluşan 6-metoksi türevinin metillenmesine diazometan veya diğer metilleyici ajanlarla (metil iyodür, dimetil sülfat) devam edildiğinde N-metil ürününün oluştuğu gözlenmiştir⁷² (Şekil 45).



Şekil 45: Maleik hidrazitin diazo metan ile metillenmesi.

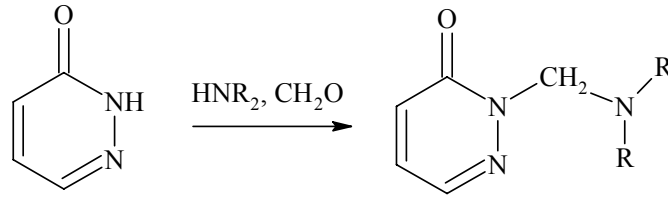
Maleik hidrazitin alkil halojenürlerle yapılan tek alkillemeye tepkimelerinde genellikle N- ve O- alkil ürünleri karışımının elde edildiği bildirilmiştir. Bazı durumlarda tepkime ortamının pH'sının ayarlanması ile ürünlerden birisinin baskın olabileceği gözlenmiştir. Maleik hidrazitin etil kloroasetatla alkillemeye tepkimesinin bu konuda ilginç bir örnek oluşturduğu bildirilmiştir. Bu tepkimenin pH 8'in üzerinde yapıldığı durumlarda O-alkil ürünleri meydana gelirken, pH 8'in altındaki değerlerde sadece N-alkil ürünlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 46). Eğer bazık koşullarda iki ekivalan etil kloroasetat kullanılırsa N- ve O-alkil ürünleri meydana gelirken, nötral ya da asidik ortamlarda sadece N-alkilasyon ürünlerinin oluştuğu gözlenmiştir^{106, 137-140}.



Şekil 46: Maleik hidrazitin etil kloroasetat ile tepkimesi.

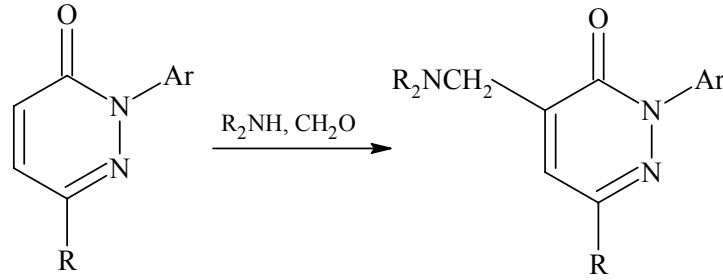
2.2.3.2. Mannich Tepkimesi

3(2H)-piridazinon ve maleik hidrazit türevlerinin hidroksimetilleme ve Mannich tepkimesini verecek kadar asidik karakterde oldukları bildirilmiştir (Şekil 47). Bu tepkimeler sonucu hem maleik hidrazitin hem de 3(2H)-piridazinon türevlerinin N-süstitüe ürünlerinin elde edildiği gözlenmiştir¹⁴¹⁻¹⁴³.



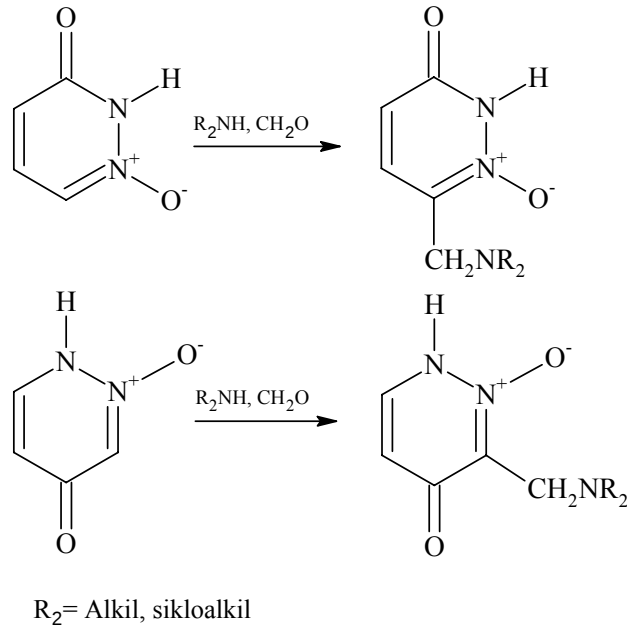
Şekil 47: 3(2H)-Piridazinonun Mannich tepkimesi.

2-Arilsüstitüe-3(2H)-piridazinon türevleri ile yapılan Mannich tepkimesinde halkaya amin grubu girişinin karbonil grubuna komşu konumdan yürüdüğü saptanmıştır⁷² (Şekil 48).



Şekil 48: 2-Aril-3(2H)-piridazinonun Mannich tepkimesi.

Benzer tepkimeler 3(2H)-piridazinon-1-oksitlerle yapılmıştır (Şekil 49). Bu tepkimelerde aktive edici grup N-oksit olduğundan substitüsyonun daima 6. konumdan yürüdüğü literatürde kayıtlıdır¹⁴⁴⁻¹⁴⁵.

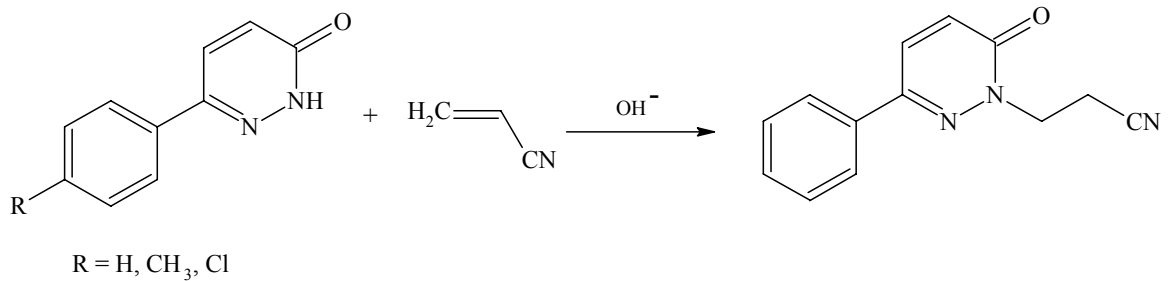


Şekil 49: 3(2H)-Piridazinon-1-oksitlerin Mannich tepkimeleri.

2.2.3.3. Michael Tipi Katılma Reaksiyonları

Maleik hidrazit türevi bileşiklerin aktive olmuş olefinik bileşiklerle Michael tipi katılma reaksiyonları verdiği bildirilmiştir. Metil akrilat, akrilonitril, metil vinil keton ve diğer aktif olefinlerle maleik hidrazitlerin tepkimelerinden N-süstitüe piridazinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir^{146,147}.

6-Aril-3(2H)-piridazinon ile akrilonitrilin tepkimesi sonucunda, 6-aril-2-(2'-siyanoetil)-3(2H)-piridazinonun elde edildiği literatürde rapor edilmiştir¹⁴⁸ (Şekil 50).

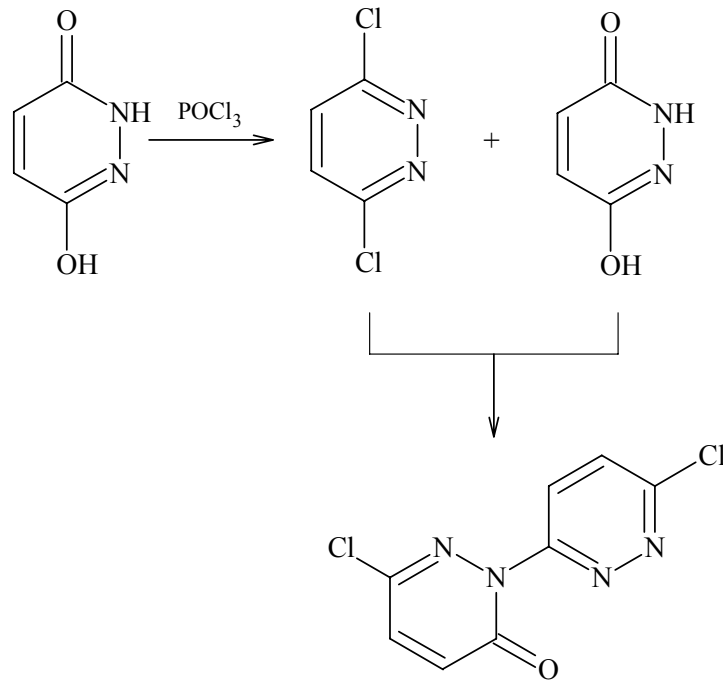


Şekil 50: 6-Süstitüe fenil-3(2H)-piridazinonun Michael Tipi katılma tepkimesi.

2.2.3.4. Piridazinonlarda oksijen fonksiyonel grubunun yer deęiřtirmesi

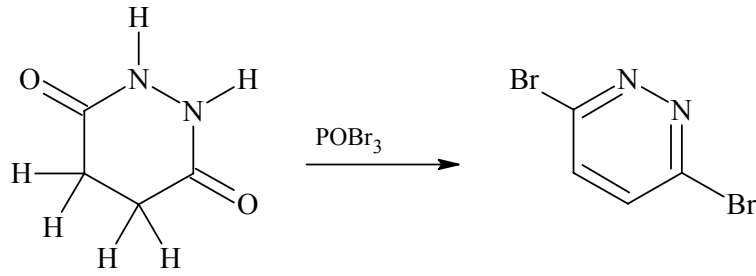
Piridazinonlarda oksijenin halojenlerle yer değiştirmesi sıklıkla kullanılan tepkimelerdir. Bu tepkimeler sonucunda elde edilen 6-halo ve 3,6-dihalo piridazinler piridazin sentezinde sıklıkla tercih edilen ara ürünlerdir. Bu tepkimede en çok kullanılan halojenleme ajanı fosforil klorürdür. Fosforil klorür tek başına veya fosfor oksiklorür ya da fosfor pentaklorürle birlikte kullanılabilir. Bromopiridazinlerin hazırlanmasında fosfor pentabromür kullanılmasına rağmen çoğunlukla fosforil klorür ve fosfor oksibromür kombinasyonları yeğlenmektedir^{72,73,149,150}.

Maleik hidrazitin fosfor oksiklorür ile tepkimesinde 3,6-dikloropiridazin ana ürününün yanısıra 6-kloro-3(2H)-piridazinon ve 3-kloro-N-süstitüe piridazinon yan ürünlerinin oluştuğu bildirilmiřtir¹⁵¹ (şekil 51).



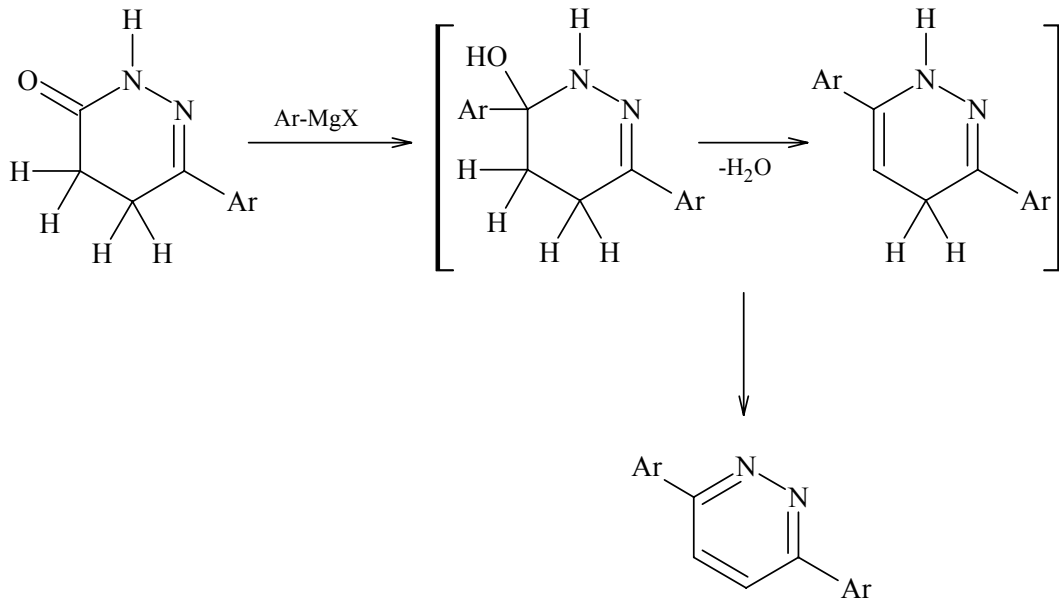
şekil 51: Maleik hidrazitin fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi.

Süksinikhidrazitin fosfor oksibromür ile tepkimesinde, karbonil gruplarının halojenlendiği ve halkanın yükseltlendiği bildirilmiřtir¹⁵² (şekil 52).



Şekil 52: Süksinik hidrazitin fosfor oksibromür ile tepkimesi.

Dihidropiridazinonların okso grubunun aromatik Grignard re ajanları ile yer de ğiştirdi ği ve olu şan ü rü nü n kendili ğinden aromatikleşti ği bildirilmiştir⁷² (Şekil 53).



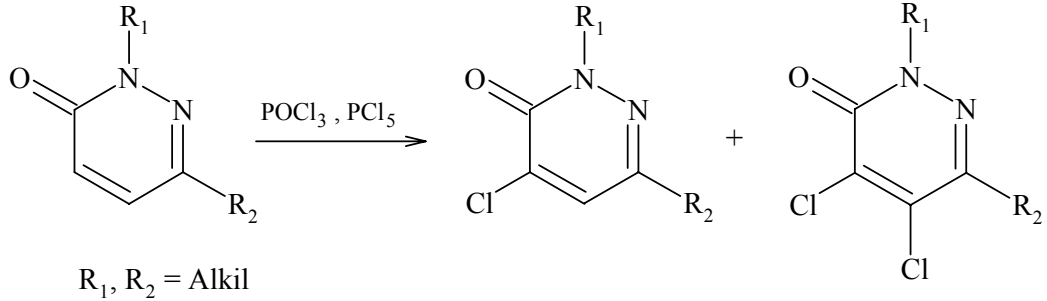
Şekil 53: Dihidropiridazinonların Grignard re ajanları ile tepkimesi.

2.2.3.5. Elektrof ilik Yer De ğiştirme Tepkimeleri

Piridazinonlar kolayca elektrof ilik yer de ğiştirme tepkimelerini vermemesine kar şın bazı tepkimeler bildirilmiştir (Şekil 54). Bu tepkimelerin ço ğu halojenleme tepkimeleridir.

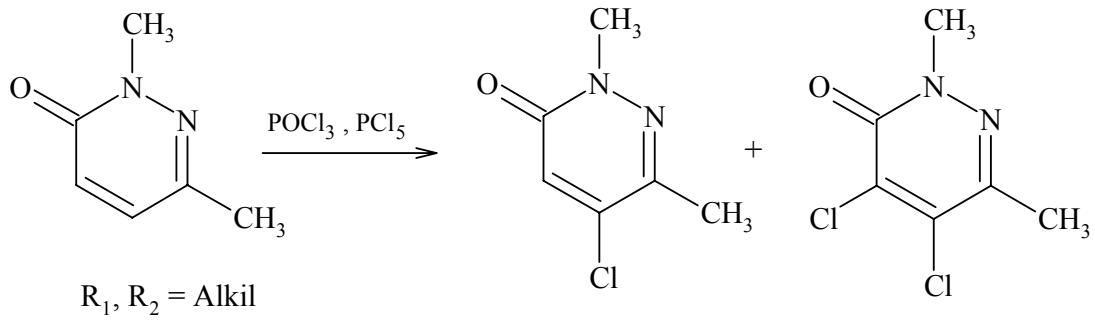
1,6-Disübstitüe-3(2H)piridazinonların ço ğu klorla, fosfor pentaklorür ya da fosfor oksiklorür-

fosfor pentaklorür varlığında 5-kloro ana ürününün yanısıra 4,5-kloro türevlerini verdiği literatürde rapor edilmiştir^{72, 106, 153}.



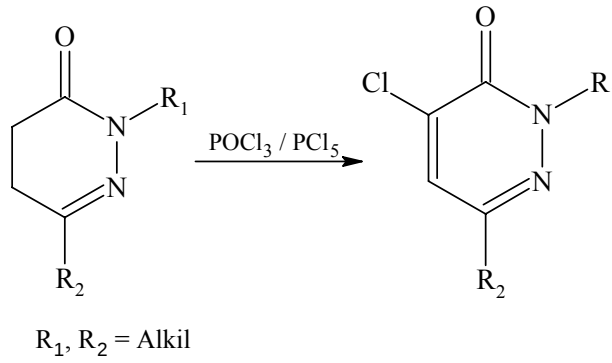
Şekil 54: 3(2H)-Piridazinon türevlerinin elektrofilik yer değiştirme tepkimesi

Ancak 1,6-dimetil-3(2H)piridazinonun fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür varlığında tepkimesinden dört ürünün karışımının oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 55). Bu ürünlerden ikisinin 5-kloro ve 4,5-dikloro türevleri olduğu bildirilmiştir⁷².



Şekil 55: 2,6-Dimetil-3(2H)-piridazinun klorlanması.

Dihidropiridazinon türevlerinin, fosfor oksiklorür-fosfor pentaklorür karışımı ya da sadece fosfor pentaklorür ile tepkimesi sonucunda hem halkanın yükseltgendiği hem de halojenin, karbonil grubuna komşu konumdan halkaya girdiği gözlenmiştir¹⁵⁴ (Şekil 56).

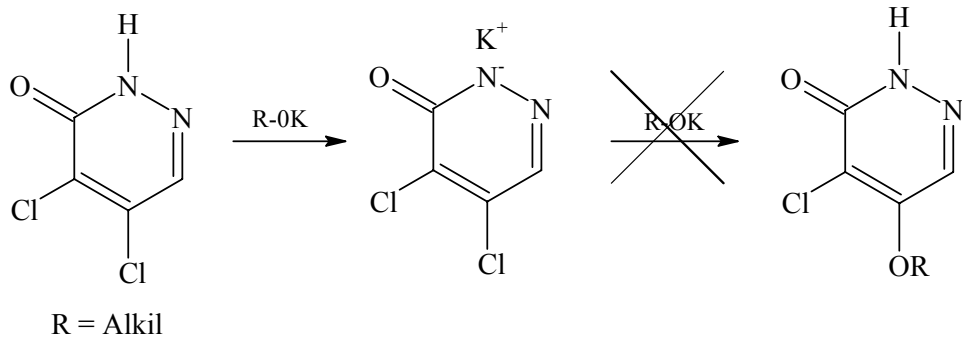


Şekil 56: Dihidropiridazinon türevlerinin yükseltgenme ve elektrofilik yer değiştirme tepkimesi.

2.2.3.6. Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri

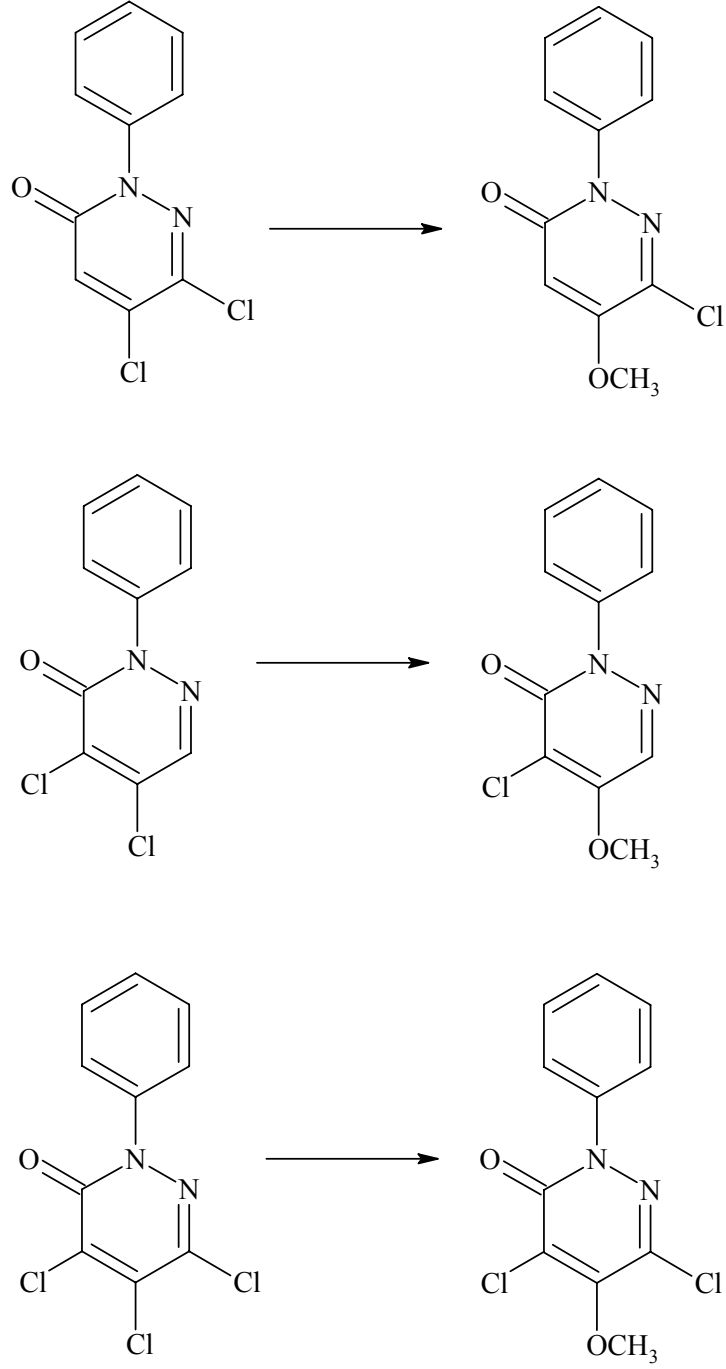
Piridazin halkası üzerinde elektronegatif süstitüent taşıyan bileşiklerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine karşı halkayı aktifleştirdiği bildirilmiştir. Nükleofilik yer değiştirmeye karşı bu ilginin, piridazinon halkasındaki karbonil grubunun elektron çekici özelliğinden dolayı olduğu ve bu etkinin β konumunda en güçlü olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle halopiridazinonlar kolayca birçok nükleofillerle tepkimeye girebildikleri ve bu tepkimelerde sıklıkla amonyak, aminler ve hidrazinin kullanıldığı saptanmıştır. Bu bileşiklere ek olarak sulu inorganik bazların, alkali metal oksitlerin, fenoksitlerin, aril-alkil tiyollerin ve hidrosülfidlerin de nükleofilik tepkimeleri verdikleri bildirilmiştir. Piridazinon halkasının 2 nolu azot atomu alkil ya da aril substitüenti taşıyorsa kuvvetli bazik nükleofillerle kolaylıkla tepkime verirler.

Ancak azot atomu üzerinde süstitüent taşımayan halopiridazinler kuvvetli bazik nükleofillerle çok yavaş veya hiç tepkime vermezler (Şekil 57). Bunun nedeninin piridazinonların asidik özelliğinden dolayı, kuvvetli bazik şartlarda iyonize olarak bulunması ve sistemde oluşan negatif yükün nükleofilik yer değiştirmeye karşı halka sistemini deaktive etmesi olduğu bildirilmiştir^{72, 73}.



Şekil 57: Halopiridazinlerin güçlü bazik nükleofillerle tepkimesi.

Halo-3(2H)-piridazinonlarda en aktif halojen atomunun karbonil grubuna göre β pozisyon olan 5 nolu konumda olduğu bildirilmiştir. 5,6-Dihalo-, 4,5-dihalo- ve 4,5,6-trihalo-3(2H)-piridazinların, nükleofiller ile tepkimelerinden 5-süstitüe ürünler elde edilmiştir (Şekil 58). 4. Konumda klor atomu taşıyan 3(2H)-piridazinon bileşiklerinin, 5. konumda klor taşıyanlara göre daha az aktif oldukları, fakat 6. konumda klor atomu taşıyanlara göre daha kolaylıkla yer değiştirme tepkimesi verdiği literatürde kayıtlıdır^{72,155,156}.

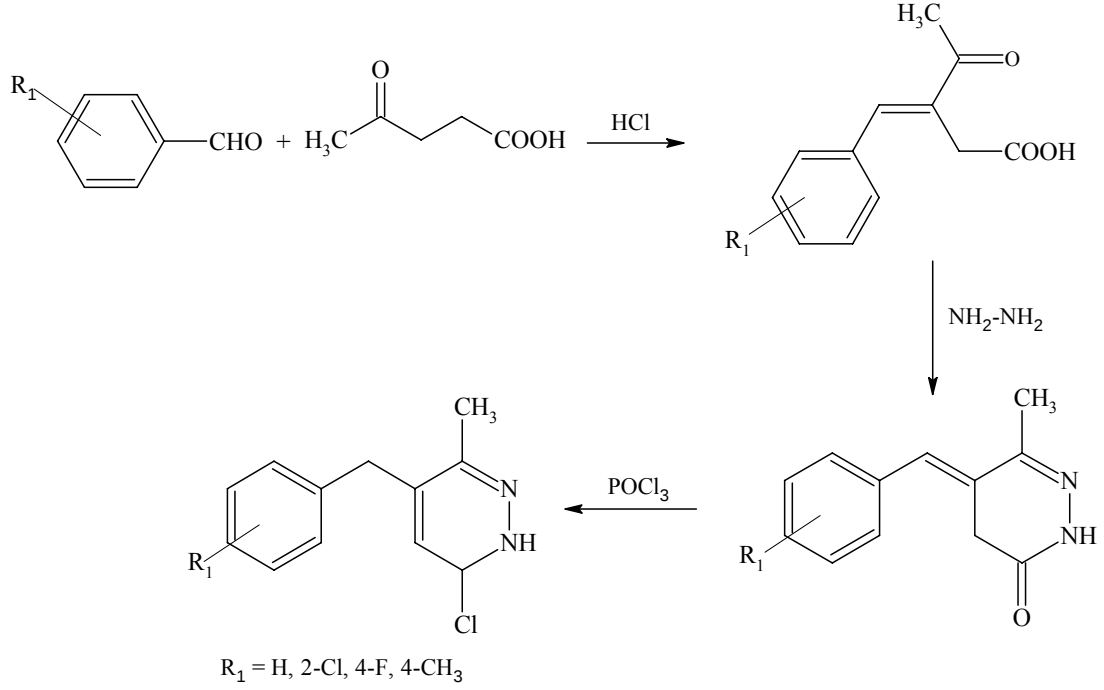


Şekil 58: 3(2H)-Piridazinonları sodyum metoksit ile tepkimesi.

2.2.3.7. Diğer Tepkimeler

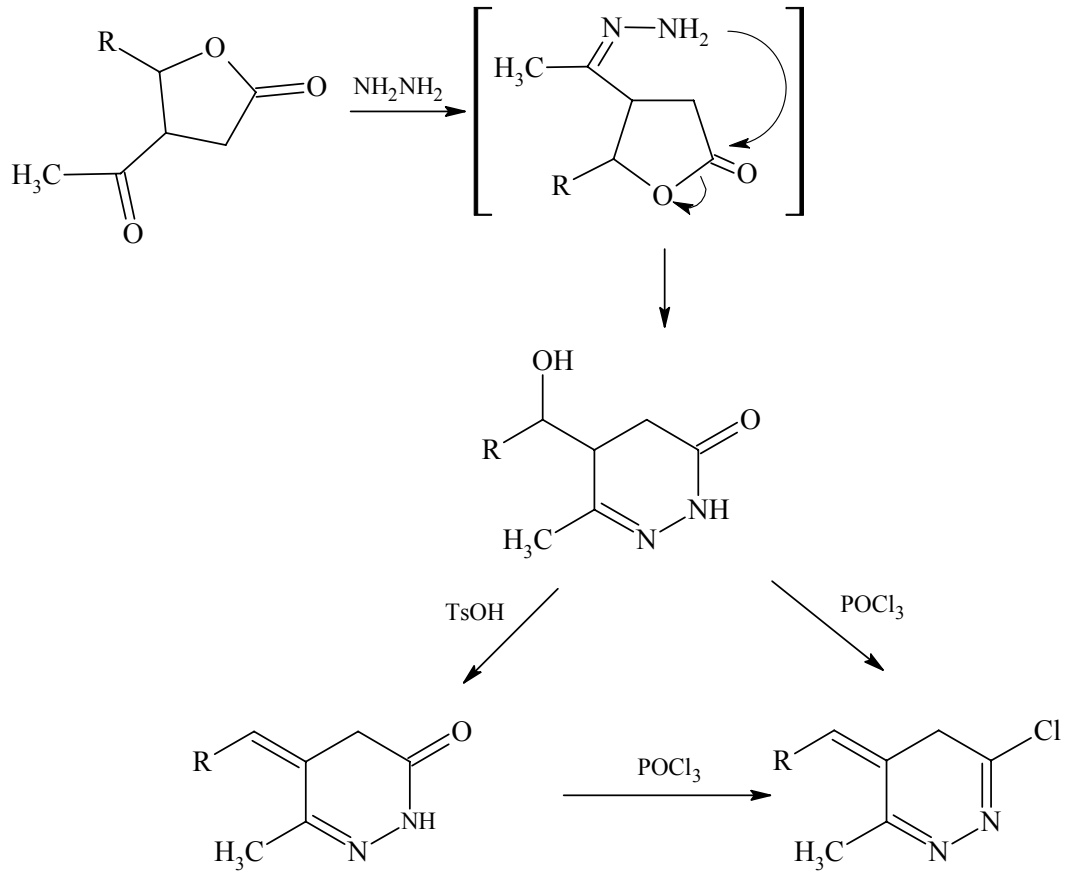
Sübstitüe benzaldehit ve levülinik asitin soğukta kuru hidrojen klorür ile doyurulması ve daha sonra oda ısısında 24 saat karıştırılması ile 4-okso-3-sübstitüe benziliden pentanoik

asitler hazırlanmıştır. Elde edilen asidin hidrazin hidrat ile tepkimesi sonucunda 5-sübstitüe benziliden-6-metil-(4H)-piridazin-3-on türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir^{157,158} (Şekil 59).



Şekil 59: Benzaldehit ve levülinik asitten hareketle 5-sübstitüe benziliden türevi 3(2H)-piridazinonların elde edilmesi.

4-Asetil-5-sübstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ile hidrazin hidratın tepkimesinden, 5-sübstitüebenziliden-6-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edildiği saptanmıştır^{159,160} (Şekil 60).



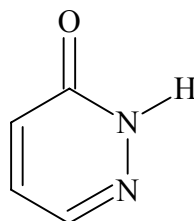
R = Fenil, Süstitüe fenil

Şekil 60: 4-Asetil-5-süstitüe-4,5-dihidro-2(3H)-furanon ve hidrazinden hareketle 5-süstitüe-4,5-dihidro-benziliden türevlerinin elde edilmesi.

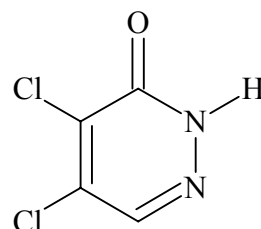
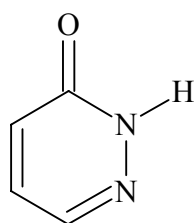
2.3. 3(2H)-PİRİDAZİNONUN SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ

2.3.1. İnfrared (IR) Spektroskopisi

3(2H)-Piridazinonda N-H gerilim bandının 3600-2500 cm⁻¹ de gözleendiği bildirilmiştir. 3400 cm⁻¹ de kuvvetli bir bant, 3200-2600 cm⁻¹ de zayıf fakat geniş bir bant gözleendiği bildirilmiştir. İlk gözlenen kuvvetli bantın, serbest N-H gerilimi, ikinci gözlenen geniş bant aralığının ise iki molekül arasındaki NH ya da OH gruplarından dolayı meydana gelebilecek moleküllerarası hidrojen bağı gösterdiği bildirilmektedir¹⁶¹.



3(2H)-Piridazinonda C=O gerilim bandının 1647/1653 cm⁻¹ de bir dublet olarak gözleendiği bildirilirken, 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonda 1656 cm⁻¹ de gözleendiği bildirilmiştir^{162, 163}.



1-[(4,6-Difenil-3(2H)-piridazinon-2-il)asetil]-4-(3-klorofenil)piperazinde, C=O gerilim bantının 1630 cm⁻¹ de, C=C gerilim bantının 1580,1480 cm⁻¹ de, C=N gerilim bantının ise 1450 cm⁻¹ de gözlenmiştir¹⁶⁴. 3-[(4,6-Difenil-3(2H)-piridazinon-2-il)propanoil]-4-(3-klorofenil)piperazinde, C=O gerilim bantının 1640 cm⁻¹ de, C=C gerilim bantının 1590,1485 cm⁻¹ de, C=N gerilim bantının ise 1440 cm⁻¹ de gözleendiği literatürde kayıtlıdır¹⁶⁴.

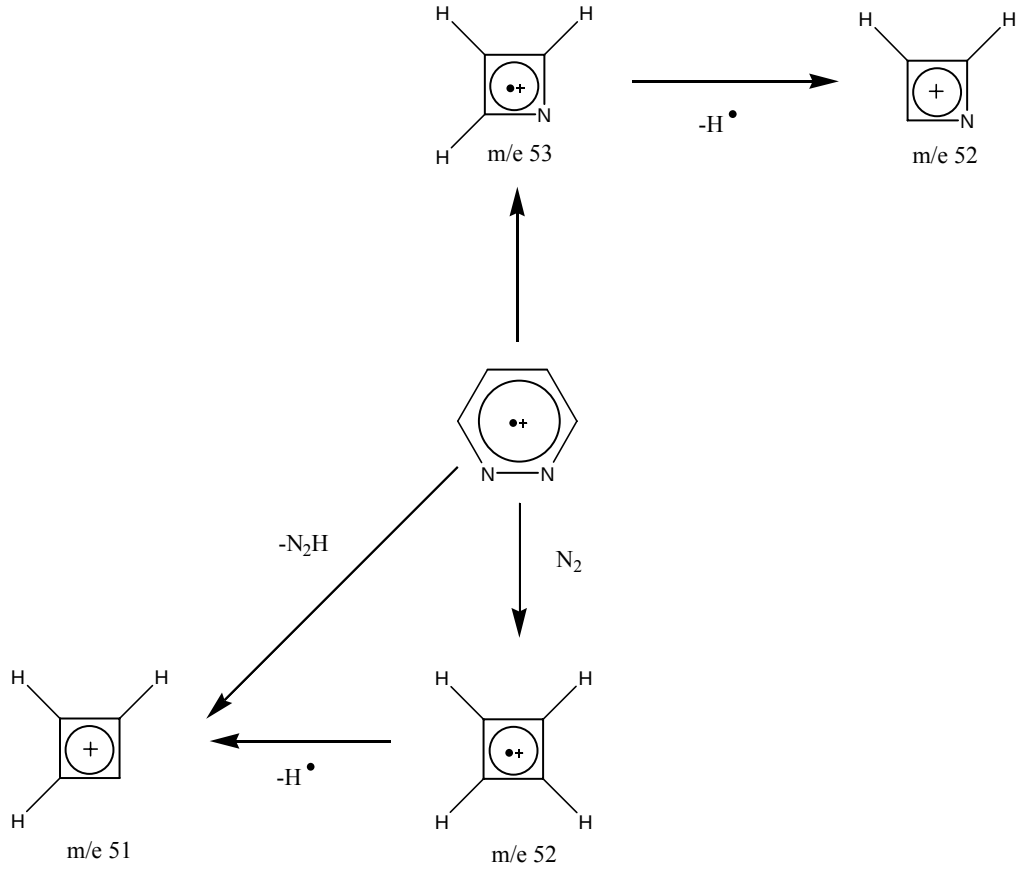
2.3.2. Nükleer Manyetik Rezonans (1H-NMR) Spektroskopisi

1H-NMR spektroskopisinde, maleik hidrazitin 4. ve 5. konumlarındaki protonlarının δ 6.84 ppm'de gözlemlendiği bildirilmiştir¹⁶⁵. 6-Kloro-3(2H)-piridazinonda karbonile göre α konumunda olan protonun 7.0 ppm, β konumunda olan protonun ise δ 7.51 ppm'de gözlemlendiği bildirilmiştir¹⁶⁵. N-Metil-6-Kloro-3(2H)-piridazinonda karbonile göre α konumunda olan protonun 7.04 ppm, β konumunda olan protonun ise δ 7.54 ppm'de gözlemlendiği bildirilmiştir¹⁶⁵. 6-(4-(3-Klorofenil)-piperazin-1-il)-3(2H)-piridazinonda N-H pikinin δ 12.05 ppm'de gözlemlendiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 6-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il)-3(2H)-piridazinonda N-H pikinin δ 12.10 ppm'de gözlemlendiği bildirilmiştir.

2.3.3. Kütle Spektroskopisi

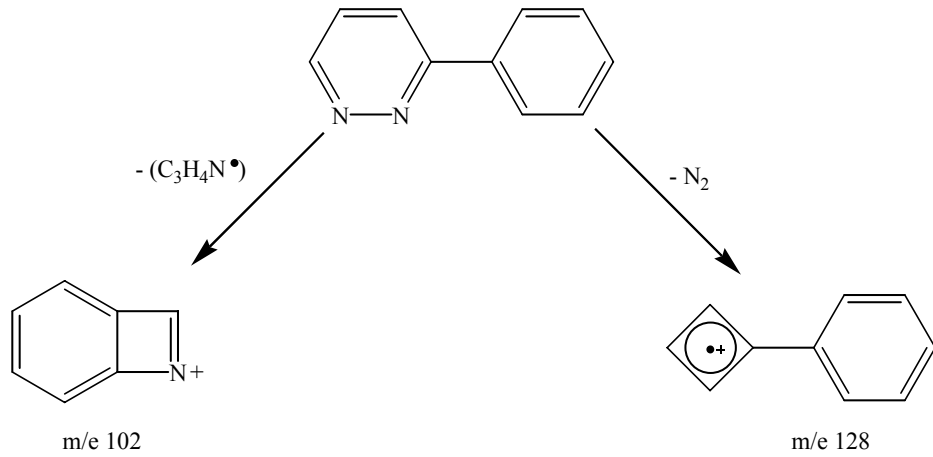
Değişik piridazin ve 3(2H)-piridazinonların kütle spektrumları incelendiğinde, moleküler iyon pikinin genellikle temel pik olduğu literatürde kayıtlıdır¹⁶⁶.

Piridazinin kütle spektrumu incelendiğinde, $M^+(m/e : 80 \%100)$ 'nın temel pik olarak gözlemlendiği, molekülden azot gazı çıkışı ile veya N_2H grubunun ayrılması ile sırasıyla m/e : 52 (% 23), m/e : 51 (%33) piklerinin oluştuğu gözlemlenmiştir¹⁶⁶ (Şekil 61).



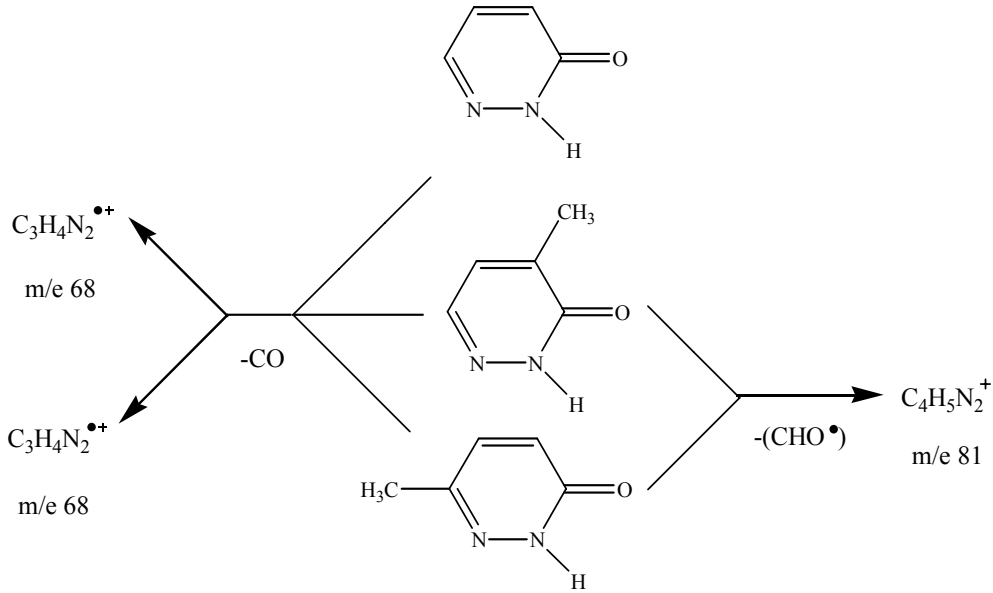
Şekil 61: Piridazinin kütle spektrumunda gözlenen piklere ait fragmanlar.

3-Fenilpiridazinin elektron impakt kütle spektrumunda ise, molekülden $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}^\bullet$ grubunun çıkışıyla oluşan iyonun m/e: 102 (% 100) temel pik olduğu, moleküler iyon pikinin temel pik olmadığı literatürde kayıtlıdır¹⁶⁶ (Şekil 62).



Şekil 62: 3-Fenilpiridazinin kütle spektrumunda gözlenen piklere ait fragmanlar.

4-Metil, 6-metil ve süstitüe olmayan 3(2H)-piridazinon bileşiklerinin elektron bombardıman kütle spektrumları incelendiğinde, moleküler iyon pikinin temel pik olduğu gözlenmiştir (Şekil 63). 3(2H)-Piridazinonda moleküler iyondan karbon monoksit çıkışı bildirilirken m/e: 68 (% 33), 4-metil ve 6-metil-3(2H)-piridazinon türevlerinde moleküler iyondan hem karbon monoksit hem de formil radikali ayrılışı bildirilmiştir¹⁶⁶. (4-metil-3(2H)-piridazinon için M+ m/e: 82 (% 10), m/e: 81 (% 36); 6-metil-3(2H)-piridazinon için M+ m/e: 110, m/e: 82 (% 27), m/e: 81 (% 21))¹⁶⁶.



Şekil 63: 4-Metil, 6-metil ve nonsüstitüe 3(2H)-piridazinonun kütle spektrumu

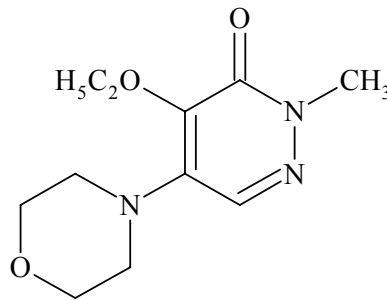
2.4. PİRİDAZİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Piridazin türevi bileşiklerin; analjezik^{149, 167-168}, antienflamatuar^{149, 170}, antipiretik¹⁶⁹⁻¹⁷¹, antidepresan^{172, 173}, antihipertansif^{174, 175}, antikonvülsan¹⁷⁶, antiülser¹⁷⁷, immunomodülatör¹⁷⁸, antibakteryel¹⁷⁹, antifungal¹⁸⁰, antiviral¹⁸¹, antitümör¹⁸² etki gösterdikleri bildirilmiştir.

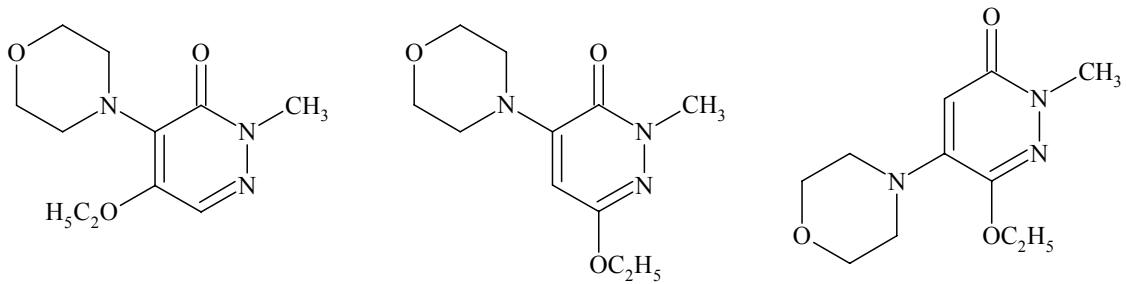
3(2H)-Piridazinon türevi bileşiklerin de; analjezik¹⁸³⁻¹⁹¹, antienflamatuvar^{117, 143, 185, 186}, antipiretik^{143,184}, antihipertansif¹²⁶, antiülser¹⁶³, aldoz redüktaz inhibitörü¹⁹², antioksidan¹⁹², antiallerjik^{193, 194}, bronkospazmolitik¹⁹⁵, antibakteriyel¹⁹⁶⁻¹⁹⁹, antifungal^{197, 198}, antitüberküler²⁰⁰, antitümör^{201,202}, antihelminetik²⁰³, bitki büyümesini düzenleyici²⁰⁴, herbisit^{205, 206}, kardiyotonik²⁰⁷⁻²⁰⁹ ve platelet agregasyon inhibitörü²¹⁰ etkileri nedeniyle son yıllarda üzerinde oldukça fazla çalışılan bir grubu oluşturmaktadır.

2.4.1. Analjezik ve Antienflamatuvar Aktivite

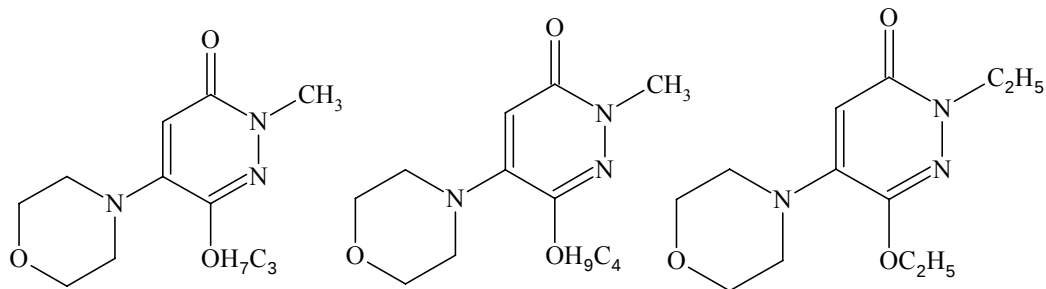
3(2H)-Piridazinon ana yapısını taşıyan analjezik ve antienflamatuvar bileşikler içerisinde en çok bilineni emorfazondur³⁶⁻³⁹. Bileşik ilk defa 1972 yılında sentez edilmiş ve bunu izleyen yıllarda bileşiğin analjezik ve antienflamatuvar aktivitesi gösterilmiştir. Bileşik 1980 yılının sonlarından itibaren emorfazon adıyla Japonya’da ilaç olarak piyasaya sürülmüştür. Emorfazonun etkisini bradikininini inhibe ederek gösterdiği düşünülmüştür¹⁸⁸.



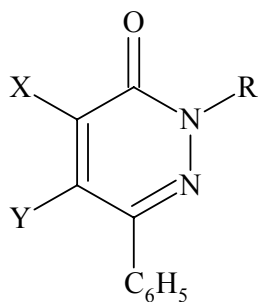
Emorfazondan daha etkili bileşiklere ulaşmak amacıyla bileşiğin değişik yapısal izomerleri sentez edilerek analjezik aktiviteleri incelenmiştir. Bu izomerlerden biri olan 6-etoksi-2-metil-5-morfolino-3(2H)-piridazinonun analjezik ve antienflamatuvar aktivitesi Emorfazondan daha yüksek bulunmuş ve bu bileşiğin çeşitli 6-alkoksi türevleri sentez edilerek araştırılmıştır³⁸.



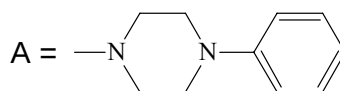
Bu türevler üzerinde yapılan yapı-etki çalışmaları sonucunda aşağıda formülleri verilen bileşiklerin emorfazon, fenilbutazon ve mefanamik asit gibi ilaç olarak kullanılan bazı bileşiklerden daha yüksek analjezik ve antipiretik etki gösterdikleri bildirilmiştir³⁹.



Yapılan başka bir çalışmada, 6-fenil-3(2H)-piridazinon türevi bir seri bileşiğin sentezi yapılarak analjezik etkileri incelenmiştir. Sentez edilen bileşiklerden üçü farelerde fenilbenzokinonla oluşturulan writhing testinde emorfazon ve parasetamolden daha etkili bulunmuştur. Aşağıda verilen bileşiklerden özellikle **II** nolu bileşiğin 100 mg/kg dozda deney hayvanlarında ağrıyı tümüyle inhibe ettiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu bileşiğin ED50 değerini emorfazon ve parasetamol ile karşılaştırdıklarında emorfazondan yedi kat, parasetamolden ise yirmi kat daha güçlü olduğu saptanmıştır³⁹.

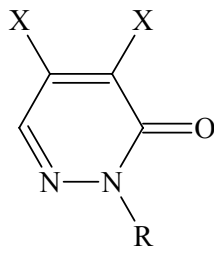


	R	X	Y
I	CH ₂ A	NH ₂	COCH ₃
II	CH ₃	NH ₂	HC=CH ₂
III	CH ₃	NH(CH ₂)A	COCH ₃



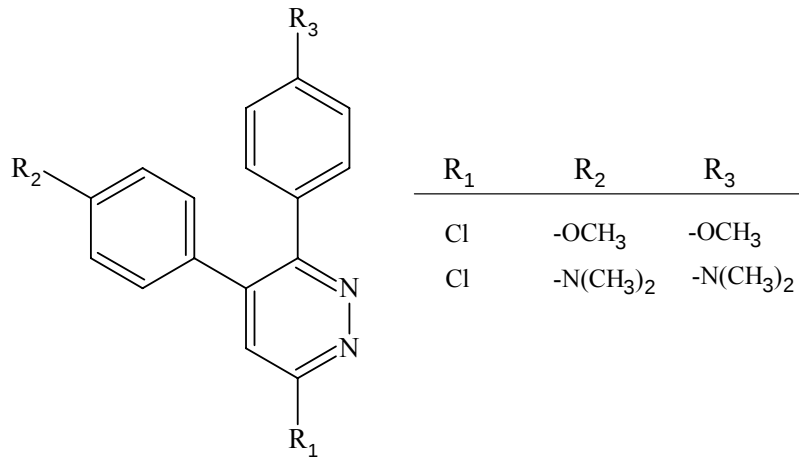
Bu çalışmada piridazin halkasının 4. konumunda amino grubu yerine metoksi grubu getirildiğinde aktivite kaybı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, 5. konumdaki vinil grubunun asetil, metoksikarbonil, 2-etoksietil ve siyono gruplarıyla değiştirilmesiyle aktif olmayan bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir. Vinil grubunun çift bağının doyurulması ile aktivitede ani düşüşler gözlenmiş ve bunun nedeninin de piridazin halkasının 5. konumundaki vinil grubunun elektronik veya konformasyonel özellikleri ile ya da her iki nedenle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. 2. Konumda alil, 2 veya 4. konumda fenilpiperazinoalkil gruplarının varlığının analjezik aktiviteyi arttırdığını saptamışlardır³⁹.

Yapılan bir başka çalışmada, 2-süstitüe 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin de analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik etkileri incelenmiş ve sentez edilen bütün bileşiklerin analjezik etkilerinin fenilbutazondan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada aşağıda formülleri verilen bileşiklerin en aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bileşiklerin ülserojenik etki göstermedikleri de kaydedilmiştir¹⁸⁵.

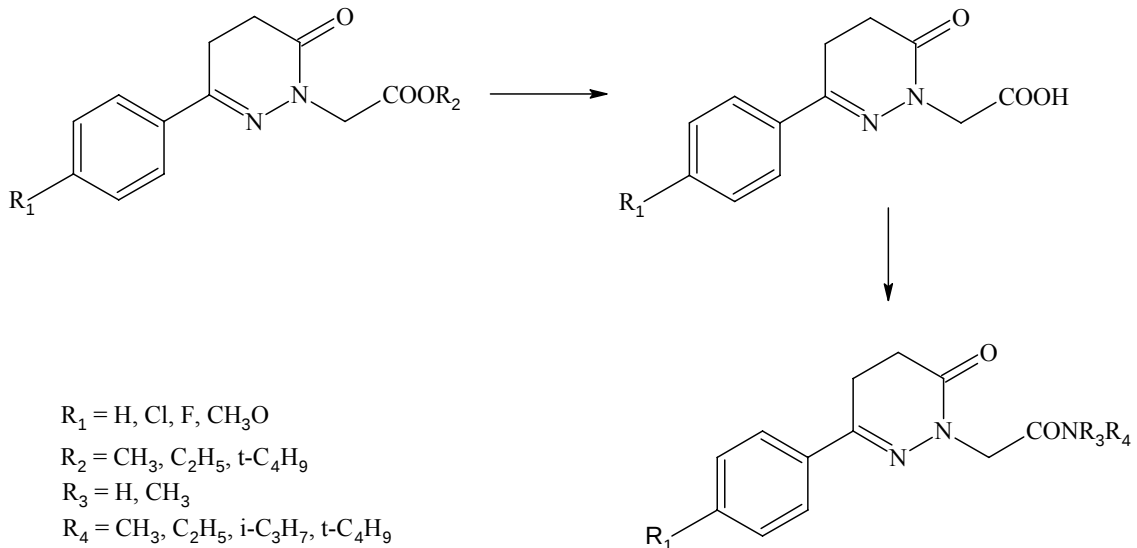


X	R
Br	CH ₃
Br	
Cl	H ₂ C—CH ₂ —N—  O • HCl

1979 Yılında yapılan bir çalışmada 5,6-difenilpiridazin yapısında bir seri bileşiğin sentezi yapılmış analjezik ve antienflamatuvar etkileri incelenmiştir. Bileşiklerden 5,6-bis-(p-metoksifenil)-3-kloro- ve 5,6-bis-(p-dimetilaminofenil)-3-kloropiridazin türevlerinin *in vivo* deneylerde fenilbutazondan daha yüksek aktivite gösterdikleri bildirilmiştir¹⁴⁹.

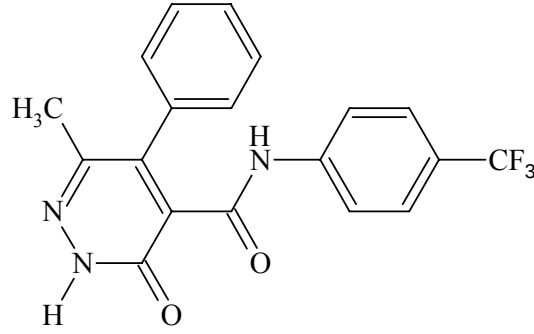


Bir başka çalışmada, 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların etil bromoasetat ile esterleri sentez edilmiş daha sonra ester grubunun hidrolizi ile serbest asit ve karboksamitlerine geçilmiştir. Sentez edilen bileşiklerin analjezik ve antikonvülsan etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin genellikle zayıf analjezik etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında; karboksamit türevlerinin ester türevlerine göre daha fazla etkiye sahip olduğu buna karşılık karboksilik asit türevlerinde analjezik etki gözlenmediği literatürde kayıtlıdır⁴⁰.

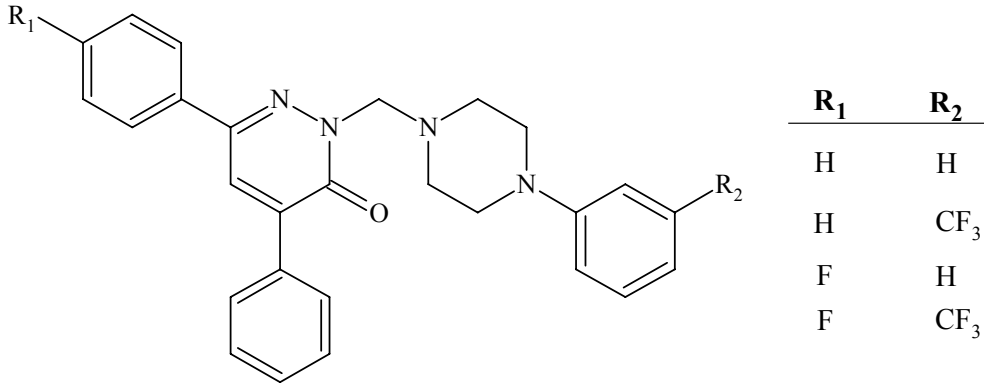


Bir önceki çalışmada karboksamit grubu taşıyan piridazinon bileşiklerinin zayıf analjezik aktivite gösterdiği bildirilirken, bir başka çalışmada 4-(p-triflorometilfenil-

karboksamit)-6-metil-5-fenil-3(2H)-piridazinon yapısındaki bileşiğin, formik asit ile oluşturulan writhing testinde indometazinden daha etkili olduğu ileri sürülmüştür¹⁹⁰.

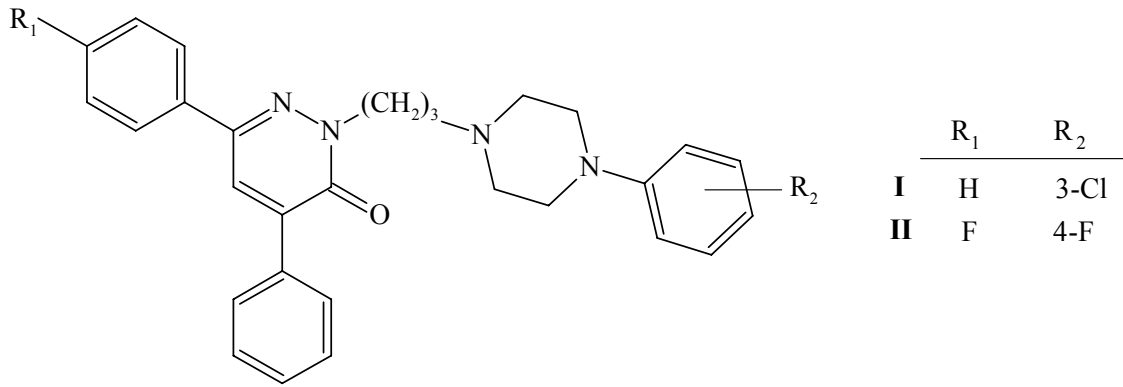


4,6-Diaril-3(2H)-piridazinon yapısının ikinci konumunda fenil ya da 3-triflorometilfenilpiperazinometil sübstitüenti taşıyan aşağıda formülleri verilen bileşiklerin farelerde fenilbenzokinonla oluşturulan writhing testinde, oldukça iyi analjezik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir⁹³. Piridazinon halkasının 2. konumunda 3-triflorometilfenilpiperazinometil yapısı ve 6. konumuna bağlı fenil halkası üzerinde hidrojen taşıyan türevlerin analjezik etkisinin 100 mg/kg dozda aspirinden daha fazla ve noramidopirine eşdeğer aktivite gösterdikleri gözlenmiştir. Bileşiklerin, sıçan pençe ödem testinde, R₁ = F, R₂ = fenilpiperazinometil ve 3-triflorometilfenilpiperazinometil türevleri dışında antienflamatuvar etkilerinin olmadığı buna karşın 4-florofenil- türevinin fenilbutazonla aynı dozda daha güçlü antipiretik etki gösterdiği bildirilmiştir¹⁴³.



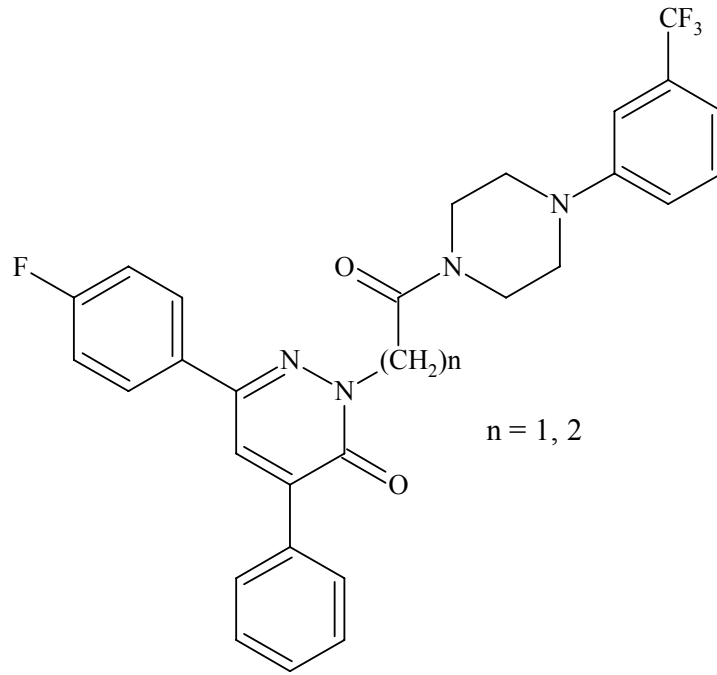
Antidepresan bir ilaç olarak kullanılan trazodon ve triazolo analogu olan nefazodon'un analjezik etkiye sahip olmaları, araştırmacıları benzer yapıdaki piridazinlerin de analjezik etki gösterebilecekleri düşüncesine yöneltmiştir. Bu nedenle trazodon benzeri 4,6-diaril-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler sentez edilerek analjezik etkileri incelenmiştir.

Fenilbenzokinonun neden olduğu writhing testinde bu bileşiklerin analjezik etkilerinin asetaminofen, noramidopirin gibi klasik analjezik ilaçlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır²¹¹.



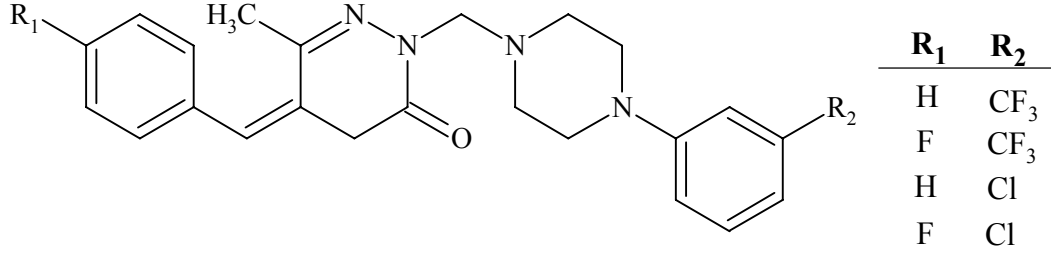
Bu bileşikler içinde en etkili piridazinon türevi olan **I** ve trazodona benzerliğinden dolayı **II** numaralı bileşikler daha ayrıntılı çalışmalar için seçilmiştir. Bu bileşikler 25 mg/kg dozda en düşük sedatif ve nörotoksik etki göstermişlerdir. Sıcak tabla (hot plate) testinde aktif olmadıkları ayrıca analjezik etkilerinin fenilbenzokinonla oluşturulan writhing testinde naloksan ile tersine çevrilmediği bildirilmiştir. Ancak bu bileşiklerin fenilbenzokinon testinde morfinin neden olduğu antinosiseptif cevabı, trazodon ve fluoksetinden daha fazla arttırdıkları bildirilmiştir. Karbidopa ile birlikte 5-hidroksitriptofan verildiğinde bileşiklerin analjezik etkileri artmıştır. Bu verilerden dolayı araştırmacılar, bileşiklerin antinosiseptif etkilerini opioit veya serotonerjik yollar üzerinden gösterebileceklerini ileri sürmüşlerdir. Bileşiklerin zorlanmış yüzme testi ile yapılan çalışmalarda antidepresan etkiye sahip olmadıkları ve yohimbinin neden olduğu toksisiteyi arttırmadıkları da literatürde kayıtlıdır²¹¹.

2000 Yılında yapılan bir çalışmada, bir seri N-sübstitüe 4,6-diaril-3(2H)-piridazin türevi bileşik sentezlenerek analjezik etkileri fenilbenzokinonun neden olduğu abdominal kasılma testleri ile araştırılmıştır. Analjezik etki değerlendirilirken referans madde olarak, aspirin, parasetamol, noramidopirin, morfin ve trazodon kullanılmıştır. Sentez edilen on sekiz bileşiğin dikkate değer analjezik aktivite gösterdikleri öne sürülmüştür. Bu bileşiklerden aşağıda formülleri verilen iki türevin, en aktif bileşikler oldukları ve bu bileşiklerin aynı zamanda zayıf nörosedatif aktiviteye de sahip oldukları kaydedilmiştir¹⁶⁴.

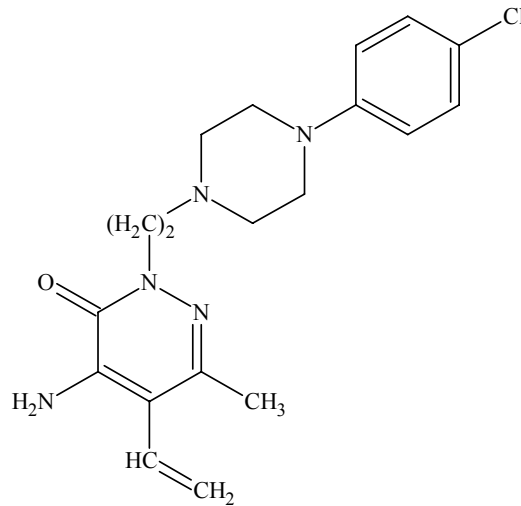


2. Konumunda aminoalkil artığı içeren piridazinon türevlerinden, 5-ariliden-2-(arilpiperazinoalkil)-3-piridazinon yapısında on beş bileşiğin sentezleri yapılarak analjezik aktiviteleri ve akut toksisiteleri incelenmiştir. Tüm bileşikler için LD50 değeri farede oral olarak 600 mg/kg olarak bulunmuştur. Analjezik aktivitenin değerlendirilmesinde yöntem olarak fenilbenzokinon ile oluşturulan writhing testi, referans madde olarak da aspirin ve noramidopirin kullanılmıştır. İncelen bileşiklerden 3-triflorometil- veya 3-klorofenilpiperazinometil süstitüenti taşıyan türevlerin referans bileşiklere göre daha fazla

aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Bileşiklerin antienflamatuvar etkilerinin aspirin ve noramidopirine eşdeğer, antipiretik etkilerinin ise daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁸⁴.

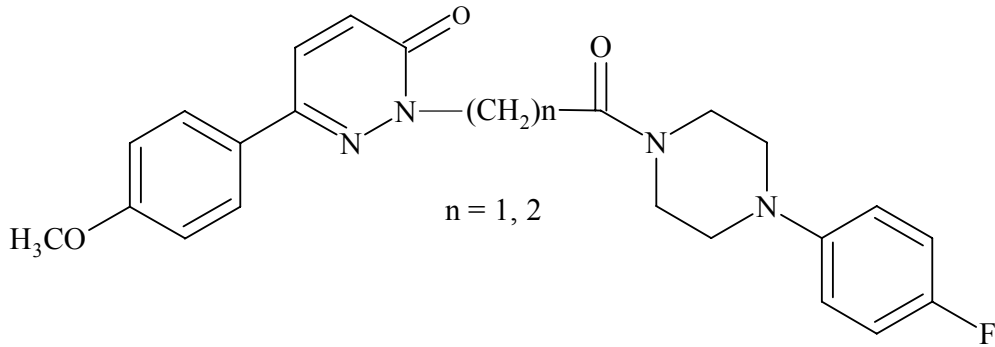


Bir başka çalışmada, 2. konumunda arilpiperazinilalkil grupları bulunduran, 4-amino-3(2H)-piridazinon türevi bir seri bileşiğin sentezleri yapılarak analjezik etkileri araştırılmıştır. Aktivite çalışmasında p-fenilbenzokinonla oluşturulan abdominal kasılma modeli ve referans madde olarak morfin ve emorfazon kullanılmıştır. Analjezik aktivitesi araştırılan bileşiklerden biri hariç diğerleri emorfazona eşit ya da daha az analjezik etki göstermişlerdir. Ancak aşağıda formülü verilen türevde aktivitenin çarpıcı bir şekilde yükseldiği ve % 100 inhibisyon sağlandığı bildirilmiştir⁴⁰.

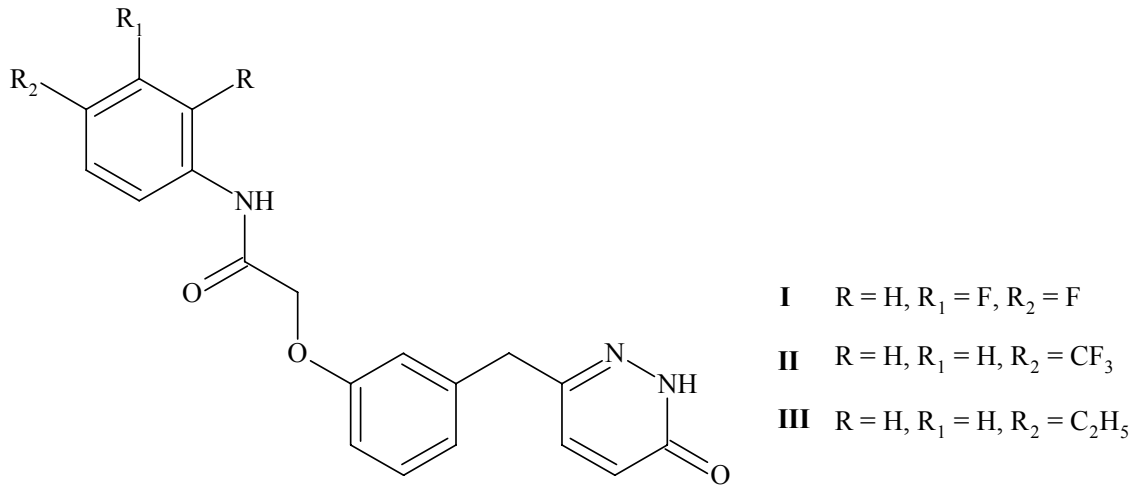


Bir başka araştırmada, 2. konumda asetamit ve propanamit grubu taşıyan 6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon türevi on dokuz bileşiğin sentezi yapılarak, bileşiklerin analjezik

aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin analjezik etkisi aspirin referans alınarak modifiye Koster testi ile incelenmiştir. Ondokuz bileşikten ikisi hariç tüm bileşikler aspirinden daha etkili bulunmuştur. Asetamit türevlerinden 4-florofenilpiperazinil- ve propanamit türevlerinden yine 4-florofenilpiperazinil- türevlerinin, sırasıyla; % 66,96 ve % 83,96 oranında en yüksek inhibisyonu gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca propanamit türevi bileşiklerin asetamit türevi bileşiklere göre daha aktif oldukları gözlenmiştir⁵⁰.

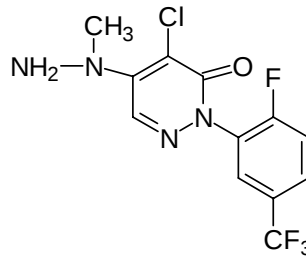


Ayrıca sentezi yapılan bileşikler üzerinde yapı-etki çalışmaları yapılmış ve bazı yapısal parametreler ile (log P, molar refraktivite, moleküler konnektivite indeksi) biyolojik etkisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda birinci dereceden moleküler konnektivite indeksi ile aktivite arasında yüksek korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bazı 3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin siklooksijenaz enzim inhibisyonu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 3-o-süstitübenzilpiridazinon yapısında bileşikler sentezlenerek siklooksijenaz enzim inhibitör etkileri ve siklooksijenaz-2 selektiviteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen bileşiklerden aşağıda formülleri verilen üç tanesinin *in vitro* COX-2 selektif inhibitör etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, karageninle oluşturulan pençe ödemi testi ile bu bileşiklerin antienflamatuvar özellikleri de incelenmiştir. Bir bileşiğin(II), 30 mg/kg dozda COX-2 selektif etkinin yanı sıra % 32 oranında da antienflamatuvar etkiye sahip olduğu saptanmıştır¹⁹¹.

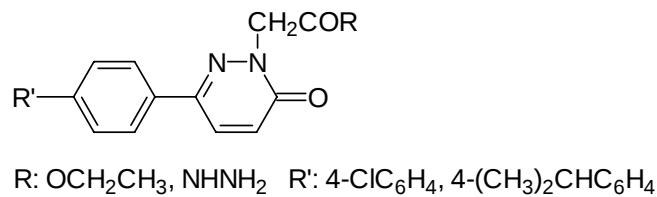


2. 4. 2. Antikonvülsan aktivite

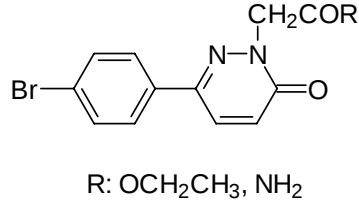
Linder²¹², 2-(2-floro-5-triflorometilfenil)-4-kloro-5-(1-metilhidrazino)-3(2H)-piridazinonun 35.5 mg/kg dozda verildiğinde fareler üzerinde antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmiştir.



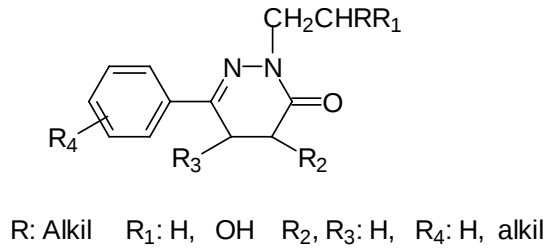
Nitelea ve arkadaşları^{213, 214}, 2 nuralı konumda asetohidrazit ve asetik asit etil esterleri taşıyan bazı 6-aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin antikonvülsan aktivitelerini incelemişler ve olumlu sonuçlar almışlardır.



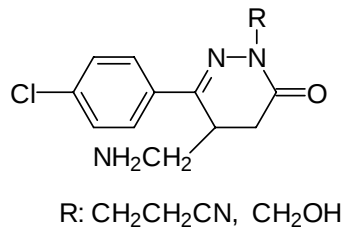
Cilianu –Bilian ve arkadaşlarının²¹⁵ benzer yapıdaki türevler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, bileşiklerin antikonvülsan etki gösterdikleri bildirilmiştir.



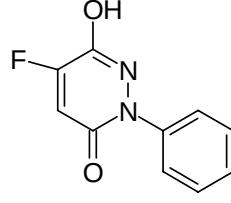
Bennet²¹⁶, 6-(süstitüefenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptığı çalışmada bileşiklerin antikonvülsan etki gösterdiklerini bildirmiştir.



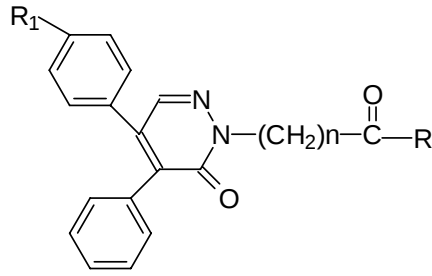
Zabska ve Jakobiec²¹⁷, bir seri 5-aminometil-2-süstitüe-6-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, 2 numaralı konumunda siyanoetil ve hidroksimetil grubu taşıyan türevlerin konvülsif krizin görülmesini %40-90 arasında engellediklerini bildirmişlerdir.



Tian ve Lin²¹⁸, 2-fenil-5-floro-6-hidroksi-3(2H)-piridazinonun antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

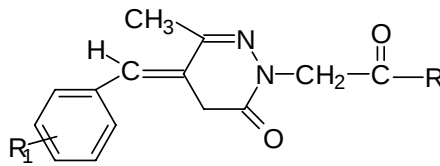


Coudert ve arkadaşları²¹⁹, 2 numaralı konumda ester, amit ve hidrazit grubu taşıyan çeşitli 4,6-diaril-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin antikonvülsan etkilerini değerlendirmiş ve hidrazit yapısı içeren türevlerin dikkate değer bir antikonvülsan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Yapılan yapı aktivite çalışmalarında, 2 numaralı konumdaki karbon zinciri uzunluğunun aktivite üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir.



R: OCH₂CH₃, NH₂, NHNH₂ R₁: H, F, Cl

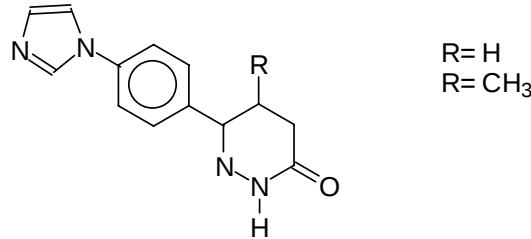
Rubat ve arkadaşları¹⁵⁷, 3-okso-5süstitüebenziliden-6-metil-2-piridazinil asetamit ve 2-piridazinil asetohidrazit türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada amit ve hidrazit türevlerinin ester türevlerine kıyasla daha iyi antikonvülsan aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca fenil halkası üzerindeki süstitüentin aktivite üzerinde etkili olduğunu saptamışlardır.



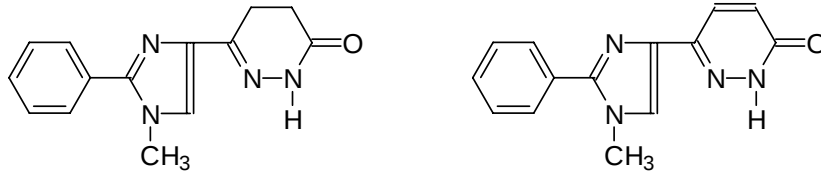
R: NH₂, NHNH₂ R₁: 2-Cl, 4-F, 4-CH₃

2. 4. 3. Kardiotonik aktivite

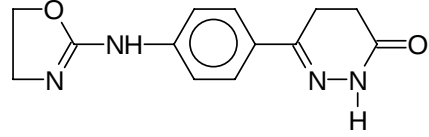
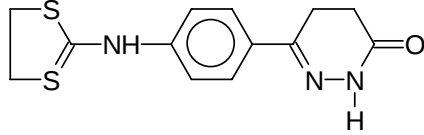
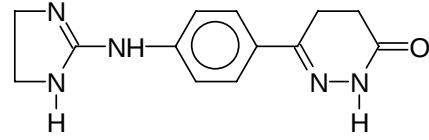
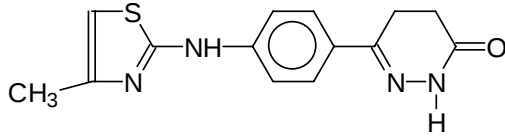
Bristol ve arkadaşları kongestif kalp hastalıklarının tedavisi için 4,5-Dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinon yapısında bileşikler sentezlemişlerdir. Yapılan testlerde bileşiklerin güçlü pozitif inotropik etkileri olduğu belirlenmiştir²²⁰.



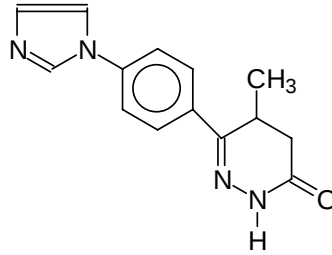
Sircar ve arkadaşları 1986 yılında yaptıkları bir çalışmada 6-(süstitüe 1H-imidazol-4(5)-il)-3(2H)-piridazinon türevlerini sentezlemiş ve pozitif inotropik etkilerini test etmişlerdir. 4,5-dihidro-6-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-3(2H)-piridazinon ve 6-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-3(2H)-piridazinon türevlerinin güçlü pozitif inotropik etkileri olduğu rapor edilmiştir²²¹.



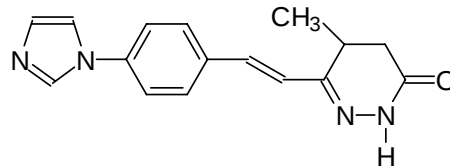
Aynı grup daha sonra çalışmalarının birinde 6-(süstitüe 1H-imidazol-4(5)-il)-3(2H)-piridazinon türevlerinin 4-aminoheterosiklik analoglarını sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu türevlerin guinea pig ventriküler kasından izole edilen fosfodiesteraz siklik nükleotit formlarında in vivo olarak inhibisyon oranları değerlendirilmiştir. Bazı istisnalar dışında bileşiklerin genel olarak güçlü inhibisyon gösterdikleri tespit edilmiştir²²².



Sircar ve arkadaşları piridazinon halkası üzerinde sübstitüent taşıyan 6-(sübstitüe 1H-imidazol-4(5)-il)-3(2H)-piridazinon türevlerinin de sentezini yapmışlardır. Bu serinin birçok üyesi doza bağlı olarak kalp kasının kasılmasını artırmışlardır. Piridazinon halkasının 5. konumunda metil sübstitüenti taşıyan bileşik en aktif bileşik olarak rapor edilmiştir²²².

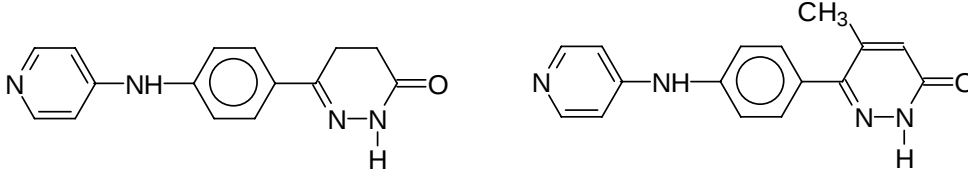


Grup son olarak kongestif kalp hastalıklarının tedavisi amacıyla (E)-4,5-Dihidro-6-[2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]etenil]-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezini yapmışlardır. Aşağıda formülü görülen bileşik serinin en aktif türevidir²²³.



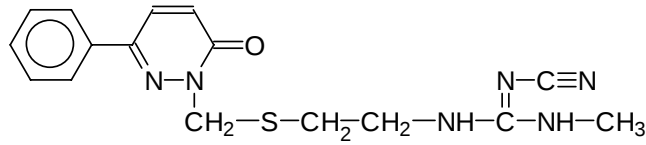
Japonya'dan bir grup tarafından yapılan bir çalışmada [4-(sübstitüe-amino)fenil]piridazinon türevleri sentezlenmiştir. 6-[4-(4-piridilaminofenil)]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon hidroklorür ve 6-[4-(4-piridilaminofenil)]-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-

piridazinon hidroklorür yapısındaki bileşiklerin çok güçlü pozitif inotropik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir²²⁴.

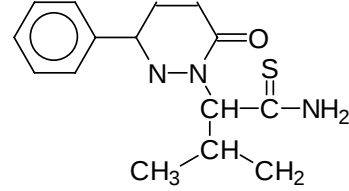
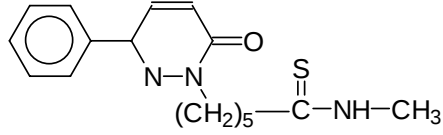
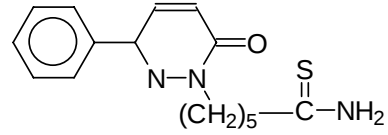
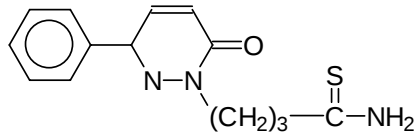


2. 4. 4. Antiülser aktivite

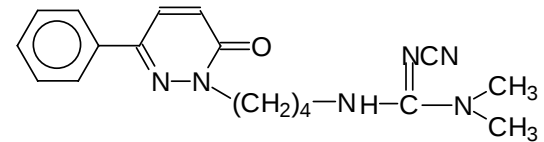
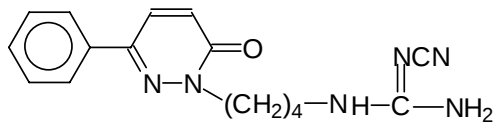
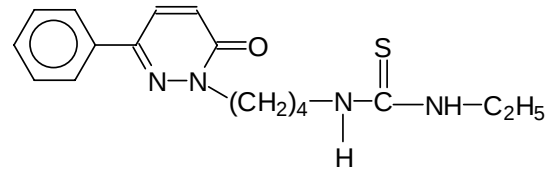
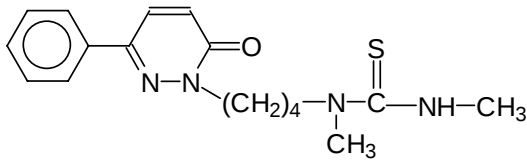
Yamada ve arkadaşları 2. konumda siyanoguanidin grubu taşıyan bazı 3(2H)piridazinon türevleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antiülser ve antisekretör aktiviteleri test edilmiştir. Aşağıda formülü görülen türevin simetidinden daha fazla gastrik sekresyon inhibisyonu yaptığı rapor edilmiştir¹⁶³.



Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada 3(2H)-piridazinon türevlerinin tiyoamid türevleri hazırlanmış ve midesi çıkarılmış sıçanlarda sekresyon inhibitörü aktiviteleri test edilmiştir. Ayrıca seçilen bazı bileşikler aspirin ve stres tarafından indüklenen bazı ülser modellerinde de test edilmiştir. 3(2H)-piridazinon halkasının 6. konumunda fenil ve N-2 de tiyoamid grubu taşıyan bir alkil zinciri taşıyan bileşikler en aktif bileşikler olarak tayin edilmiştir. Bu bileşikler aşağıda gösterilmiştir¹⁴⁸.



Yamada ve arkadaşları aynı zamanda 2-[ω-tiyüredio)alkil] ve 2-[ω-siyanoguanido)alkil]-3(2H)piridazinon türevlerini sentezlemişlerdir²²⁵. Bu bileşiklerin antiülser ve sekresyon inhibitörü aktiviteleri test edilmiştir. Aşağıda formülü görülen bileşikler en aktif türevler olarak bulunmuştur. Bileşiklerin hiçbirisi histamin H2 reseptör antagonisti aktiviteye sahip değildir.

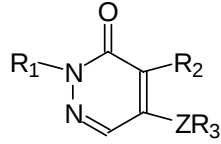


2.4. 5. Antitümör Aktivite

İki numaralı konumunda süstitüe fenil, 5 ve 6 numaralı konumlarında ise halojen taşıyan 3(2H)-piridazinon türevlerinde sitostatik aktivite saptanmıştır. Ayrıca 5 numaralı konumunda sikloaminometil grubu taşıyan 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinde de dikkate değer bir sitostatik etki görülmüştür²²⁶.

2. 4. 6. Antifungal Aktivite

5 Numaralı konumunda kükürtlü veya oksijenli fonksiyonel grup taşıyan bir seri 3(2H)-piridazinon türevi üzerinde yapılan çalışmada antifungal aktivite görülmüştür²²⁷.



R₁: alkil R₂: alkil, halojen Z: fenilalkil, alkenil

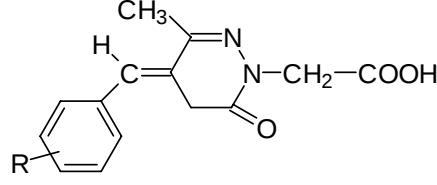
Ayrıca 4, 5, 6-trikloro-2-(4-aminofenil)-3(2H)-piridazinonlarla 2 numaralı konumda piridil halkası taşıyan 5-metilamino-3(2H)-piridazinonların antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir²²⁷.

2. 4. 7. Nöroleptik ve Anksiyolitik Aktivite

4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin anksiyolitik aktiviteleri incelenmiş ve iki numaralı konumunda hidroksialkil grubu taşıyan türevlerin aktivite gösterdiği bildirilmiştir²²⁶.

2. 4. 8. Aldoz-redüktoz İnhibitor Aktivite

Bazı piridazinon türevlerinin aldoz-redüktoz aktivite gösterdikleri bilinmektedir^{228, 229}. Coudert ve arkadaşları²²⁸ 3-okso-5-ariliden-6-metil-(4H)-piridazinil asetik asit türevlerinin aldoz redüktaz inhibitör aktivite gösterdiklerini ve aktivitenin söz konusu bileşiklerin 3-tiyokso türevlerinde arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca fenil halkasına klor süstitüsüyono halinde her iki türevde de aktivite de artış gözlenmiştir.



R: H, 3-CF₃, 4-CH₃, 2-Cl, 4-F

2. 4. 9. İnsektisit Aktivite

Breuil 6-hidroksi -3(H)-piridazinon türevleri üzerinde yaptığı çalışmalarda bileşiklerin insektisit aktivite gösterdiklerini bildirmiştir²³⁰. Araştırmacılar en yüksek aktivitenin söz konusu bileşiklerin altı numaralı konumunda fosfotiyonat esteri, iki numaralı konumunda ise alkil grubu bulunan türevlerde gözlendiğini bildirmişlerdir.

2. 4. 10. Antihipertansif Aktivite

Burcman ve arkadaşları tarafından bir seri 5,6-diaril-3(2H)-piridazinon türevinin antihipertansif etkileri incelenmiş ve iki numaralı konumda süstitüent bulunmasının antihipertansif aktivite için gerekli olmadığı, dört numaralı konumda bulunan asetil grubunun ise aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir²³¹. Ayrıca aril grubu üzerinde halojen taşıyan türevlerin daha yüksek aktivite gösterdikleri ortaya konmuştur. 6-Fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri üzerinde yapılan çalışmada ise antihipertansif aktivite için altı numaralı konumda fenil grubunun bulunması gerektiği saptanmıştır²³².

2. 4. 11. Platelet Agregasyonunu İnhibe Edici ve Antitrombik Aktivite

Corsano ve arkadaşları in vitro olarak platelet agregasyon inhibitörü etkilerini incelemek amacıyla bir seri 3(2H)-piridazinon türevi hazırlamışlardır. Bu testlerde 6-(1H-imidazole-1-il)- ve 6-[4-(1H-imidazole-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinon halkalarının 2. konumlarında azota bağlı 3-fenilpropil grubu taşıyan bileşiklerin tromboksan A₂ biyosentez inhibitörü etkilerinin olduğu saptanmıştır²³³.

2. 5. ANALJEZİK ETKİ TAYİN YÖNTEMLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİ

2.5.1. Analjezik Etki

Çeşitli dokuların histolojik veya metabolik bozuklukları sonucu endojen veya eksojen kaynaklı uyarılara karşı oluşan bir tepki olarak ortaya çıkan “ağrı”, asetilkolin, histamin, serotonin, bradikinin ve SRSA denilen kinin veya kateşolamin ve prostaglandinlerinlerin rol oynadığı bir mekanizmadır²³⁴. Normal dokunun iltihap hücreleri veya artıkları ile dolması sonucu dokunun gerilmesi, duyarlılığının artması ağrıya neden olur²³⁵. Kullanılan analjezik ilaçların aynı zamanda antipiretik ve antienflamatuvar etkiye sahip olması bu ilaçların önemini artırır²³⁶.

İnsan ve hayvanlarda akut ağrının temelinde yatan mekanizmaları aydınlatmaya yönelik yapılan deneysel çalışmalar, duyuları harekete geçirecek uygun bir uyarının kullanılmasını gerektirmektedir. Bu amaçla uygulanan uyarı; ölçülebilir, tekrar oluşturulabilir özellikte olmalı ve ilerlemeci bir karakter göstermemelidir. Nöroseptif uyarının yoğunluğu, süresi, uygulama bölgesi ve uygulanan bölgenin yüzey alanı gibi parametreler uyarıya verilen cevapta belirleyici olabilmektedir. Oluşturulan modellerde uyarın spesifik ve hassas olmalı, yöntem spesifik olmayan davranış değişikliklerini ayırt etmeye olanak sağlamalı, tekrarlanabilir ve benzer testler uygulandığında elde edilen sonuçlar uyumlu olmalıdır^{237, 238}.

Analjezik etkinin belirlenmesinde çok çeşitli deneysel yöntemler uygulanmakta olup, bu yöntemlerde ısı, elektrik, basınç ve kimyasal maddeler gibi değişik ağrı faktörleri kullanılarak, analjezik aktivitesi araştırılan test maddelerinin santral sinir sistemindeki opioid

reseptörleri aktive ederek mi (narkotik analjeziklerin etkisi-santral etki) yoksa dokularda araşidonik asitten prostaglandin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşumunu katalizleyen siklooksijenaz enzimini inhibe ederek mi (narkotik olmayan analjeziklerin etkisi-periferik etki) etkilerini gösterdikleri saptanabilmektedir²³⁹.

Bu amaçla geliştirilen analjezik etki tayininde kullanılan yöntemler; deney hayvanlarına elektrik, ısı, mekanik veya kimyasal bir uyarının uygulanması, deney hayvanlarının bu uyarılara karşı oluşturduğu, basit reflekslerden karmaşık davranış değişikliklerine kadar giden cevabın değerlendirilmesi esasına dayanan yöntemlerdir^{237, 238}.

Isı, mekanik ve elektriksel uyarının kullanıldığı testler, kısa süreli (saniye düzeyinde) uygulanan ve kütanöz orijinli ağrı ile ilişkili, uyarının artan yoğunlukta küçük bir alana uygulandığı yöntemlerdir. Algojenik maddeler kullanılarak uzun süreli (dakika düzeyinde) kimyasal uyarının uygulandığı testler ise kütanöz veya viseral ağrı ile ilişkili, subkutan veya intraperitoneal uygulanan testlerdir^{237, 238}.

2.5.1.1. Termal Uyarıya Dayalı Testler

Bu testler, termal bir uyarı ile derinin uyarılması esasına dayanmaktadır. Nosiseptif uyarı kaynağı deri ile doğrudan temas halinde olan bir ısı kaynağı olabildiği gibi hayvandan uzağa yerleştirilmiş lambadan gelen, diğer termal uyarılara kıyasla nosiseptörler için nispeten daha seçici bir uyarı meydana getiren radyant ısı da olabilmektedir²³⁷.

Kuyruk Seğirme Testi (Tail-Flick Test)

Bu test kuyruğun bir bölümüne radyant ısı uygulanarak veya önceden ısısı ayarlanmış su içerisine hayvanın kuyruğu daldırılarak iki farklı şekilde uygulanabilmektedir^{237, 239, 240}.

Termal radyasyon uygulanması hayvanın hızlı ve kuvvetli şekilde kuyruğunu çekmesine neden olmakta, ortalama 2-4 sn arasında değişen bu süre kaydedilmek suretiyle değerlendirme yapılmaktadır. Analjezik aktiviteye bağlı olarak bu süre uzamaktadır. Reaksiyon zamanı uyarılan kuyruk bölgesi ve yüzey alanına göre değişiklikler gösterebilmektedir. Basit olması ve hayvan türleri arasında reaksiyon zamanının küçük değişiklikler göstermesi nedeniyle avantajlı bir yöntemdir. Bu test sadece narkotik analjezik bileşiklerin aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır^{237, 240, 241}.

Hayvanın kuyruğunun ısısı önceden ayarlanmış sıcak suya daldırılarak uygulanan kuyruk seğirme testi; uygulama alanının genişliği bakımından farklılık gösteren, değerlendirmenin diğer yöntemde olduğu gibi reflekslerin meydana geliş süreleri belirlenerek yapıldığı bir termal uyarı yöntemidir^{237, 240, 241}.

Pençe Geri Çekme Testi (Paw Withdrawal Test)

Subkütan karragenin enjeksiyonu veya ultraviyole ışınlarına maruz bırakılarak enflamasyonlu hale getirilmiş hayvan pençesine, radyan ısının uygulanmasını takiben hayvanın pençesini geri çekme süresi belirlenerek analjezik aktivitenin tayin edildiği bir yöntemdir²³⁷.

Sıcak Tabla testi (Hot Plate test)

Sabit sıcaklığa (~50 °C) getirilmiş metalik bir yüzeye konulan deney hayvanların pençelerini yalama ve zıplama reflekslerinin zamanının belirlenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Testin seçiciliği ve duyarlılığı hareketin türüne bakmaksızın ilk hareket zamanı belirlenerek veya sıcaklık düşürülerek artırılabilir. Pençe yalama davranışı sadece narkotik analjeziklerden etkilendiğinden bu test narkotik analjezik bileşiklerin analjezik etkilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır^{237, 238, 242, 243}.

Soğuk Uyarı testi

Deney hayvanının kuyruk veya bacağına soğuk suya daldırılması veya hayvanın soğuk bir yüzeye bırakılması esasına dayanmaktadır. Akut ağrı testlerinde çok nadir olarak kullanılmaktadır^{237, 238}.

2.5.1.2. Mekanik Uyarıya Dayalı Testler

Uyarının şiddetinin ayarlanmasının zor olması, mekanik uyarının tekrarlanmasının uygulama bölgesinin duyarlılığını azaltması ya da tam tersi artırması ve artan duyarlılığa bağlı olarak inflamatuvar reaksiyonlarla doku yapısının değişmesi gibi faktörler bu testin validasyonunu zorlaştırmaktadır. Nöroseptif mekanik uyarı çoğunlukla arka pençeye ya da kuyruğa uygulanarak geri çekme süresi belirlenmektedir. Mekanik uyarının yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak verilen refleks değişkenlik göstermektedir^{237, 238}.

2.5.1.3. Elektriksel Uyarıya Dayalı Testler

2.5.1.3.1. Uzun Süreli Elektriksel Uyarı Uygulanan Testler

Kuyruğun Elektriksel Uyarımı

Sıçan veya farenin kuyruğuna subkütan olarak bağlanan elektrotlara giderek artan yoğunlukta elektriksel uyarı verilerek, kuyruğun refleks hareketlerinin, hayvanın çıkardığı seslerin izlenmesi esasına dayalı bir testtir^{237, 238}.

Pençenin Elektriksel Uyarımı

Elektriksel uyarı hayvanların özgürce hareket edebilecekleri bir alana verildiği bu yöntemde hayvanın seğirmesi, zıplaması, ses çıkarması gibi refleksleri izlenerek analjezik aktivite değerlendirilmektedir. Geri çekme-sıçrama testi (flinch-jump test) olarak da bilinmektedir^{237, 238}.

2.5.1.3.2. Çok Kısa Süreli veya Tek Şoklar Şeklinde Elektriksel Uyarı

Uygulanan Testler

Kuyruğun Elektriksel Uyarımı

Elektriksel uyarının kuyruğa bir defa ve çok kısa süreli (10-20 milisaniye) uygulanması ve deney hayvanının, uygulanan uyarının yoğunluğuyla paralel olarak oluşturduğu seğirme, kaçma, ses çıkarma ve elektrotları ısırma gibi davranışlarının izlenmesi esasına dayalı bir testtir. Farelere adapte edilen bu yöntem analjeziklerin ve parsiyel agonistlerinin analjezik etkilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır²³⁷.

Diş Pulpasının Uyarılması

Deney hayvanlarının diş pulpasına elektriksel uyarı verilerek uygulanan bu yöntemde yalama, çiğneme, yüz mimiklerindeki değişim veya çene açma refleksi gibi iki farklı cevap izlenmektedir. Narkotik analjezikler için iyi sonuç veren bu yöntem, sıcak tabla testine cevap vermeyen nonnarkotik analjezik aktivitenin ortaya çıkmasını sağlayabilmektedir. Ancak bu yöntem nonsteroidal antienflamatuvar bileşiklerin analjezik etkilerine çok duyarlı değildir ve günümüzde çok az kullanılmaktadır²³⁷.

2.5.1.4. Kimyasal Uyaranların Kullanıldığı Testler

Nosiseptif uyaran olarak iritan ve algojenik kimyasal bileşikler kullanılarak uygulanan yöntemlerdir. Nosiseptif eşiğin belirlenmesi ilkesinden vazgeçilmesi ve zamanla değişecek olan bir uyarının uygulanmasını takiben gözlenen davranışa nicel bir yaklaşım getirmesi nedeniyle diğer uyarı tiplerinden ayrılmaktadır. Kimyasal uyaran deney hayvanlarına genellikle intradermal veya intraperitoneal enjeksiyon yoluyla verilmekte, daha az oranda intraarteryel veya intradental uygulamalar da yapılmaktadır^{237, 238}.

Intradermal Enjeksiyon

Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan bileşik formalin çözeltisidir. Bu nedenle “formalin testi” olarak da bilinmektedir. Hipertonik tuz, etilendiamin tetra asetik asit (EDTA), Freund adjuvanı ve capsaisin gibi bileşikler de yaygın olmamakla birlikte bu amaçla kullanılan kimyasal uyaranlardır^{237, 238}.

Kimyasal bileşik sıçan ön pençesinin dorsal yüzeyine enjekte edilerek ağrıya bağlı davranışlar izlenmektedir. Hayvanın birim zamanda pençesini yalama veya seğirme sayısı, pençe ısırma/yalama için harcanan kümülatif zaman gibi parametreler analjezik aktivite değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kimyasal bileşiğin enjeksiyonuna bağlı olarak gelişen bu davranışlar bilgisayara bağlı bir kamerayla izlenmekte ve bu yolla farmakolojik bileşiğin motor aktiviteler üzerine olan etkisi belirlenerek analiz edilmekte ve nosiseptif etkilerden ayırt edilebilmektedir^{237, 238}.

Sıçan ve farelere formalin çözeltisinin intraplantar enjeksiyonu bifazik davranışlar oluşturmaktadır. Başlangıç fazı enjeksiyondan sonraki 3. dakikayı kapsamaktadır. Bunu takip eden hareketsiz periyottan sonra, 20-30. dakikalar arası ikinci fazı oluşturmaktadır. Davranışların yoğunluğu bileşiğin konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Birinci fazda nosiseptörler doğrudan uyarılırken, ikinci faz enflamatuvar reaksiyonların meydana geldiği, hassasiyetin arttığı periyottur. Narkotik analjezikler her iki faz içinde antinosiseptif özellik gösterirken, indometazin gibi nonsteroidal antienflamatuvar bileşikler sadece ikinci fazı baskılamaktadır^{237, 238}.

İrritan Ajanların İntraperitoniyel Enjeksiyonu

Kıvrınma Testi (Writting Test)

Karın zarını irrite eden ajanların fare ve sıçanlara intraperitoniyel olarak enjeksiyonu ve buna bağlı olarak gelişen abdominal kasılmalar, dorsoabdominal kasların seğirmesi, motor aktivitenin azalması ve tüm vücudun öne atılarak arka ayakların uzamasıyla karakterize davranışların değerlendirilmesine dayalı bir testtir. “Abdominal bükülme testi”, “abdominal kasılma cevabı” veya “gerilme testi” olarak da adlandırılmaktadır. Ancak yaygın olarak “kıvrınma testi” adı kullanılmaktadır. Değerlendirme genellikle algojenik maddenin

enjeksiyonundan kaynaklanan abdominal krampların birim zamandaki sayısı belirlenerek yapılmaktadır²³⁷.

Algojenik ajan olarak fenilbenzokinonun kullanıldığı uygulamaları takip eden yıllar boyunca, başlangıçta kullanılan kimyasal bileşikler olmak üzere (asetilkolin, dilüe hidroklorik asit, veya asetik asit, bradikinin, adrenalin, ATP, oksitosin, p-benzokinon, histamin, 5-hidroksitriptamin, % 2'lik potasyum klorür, % 4'lük sodyum klorür, triptamin, % 1.8'lik kalsiyum klorür, klorbutanol, 5-hidroksitriptofan, % 2'lik magnezyum sülfat), konsantrasyon, sıcaklık, enjeksiyon hacmi, deneysel koşullar ve davranış değişikliklerini izleme yöntemlerinde değişiklikler yapılarak yöntem daha kolay uygulanabilir hale getirilmiş ve duyarlılığı artırılmıştır^{220, 221, 242-245}.

Kıvrınma testi, zayıf analjezik bileşiklerin etkilerinin belirlenmesine olanak vermekle birlikte bütün majör ve minör analjeziklerin yanı sıra analjezik aktivitesi bulunmayan adrenerjik blokörler, antihistaminikler, kas gevşeticiler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve nöroleptikler gibi birçok bileşik ile pozitif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle bu testin pozitif sonuç vermesi analjezik aktivitenin olduğu anlamına gelmemektedir. Bununla birlikte bütün analjezikler abdominal krampları inhibe ettiği için bu yöntem farmakodinamik özellikleri bilinmeyen moleküllerin analjezik aktivitelerinin tayininde kullanılan bir yöntemdir^{220, 221, 242-245}.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

3.1.1. Materyal ve Yöntem

3.1.1.1. Kimyasal Bileşikler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler teknik ve analitik niteliktedir. Bileşiklerin sentezinde ve yapılan analizlerde Anisol (Aldrich), karbon sülfür (Merck), Süksinik anhidrit, 4-benzilpiperazin (Aldrich), 4-fenilpiperazin (Aldrich), 4-(2-etoksifenil)piperazin (Meck), 4-(2-florofenil)piperazin (Meck), 4-(4-florofenil)piperazin (Meck), 2,3-ksililpiperazin (Aldrich), 4-(2-metoksifenil)piperazin (Aldrich), 4-(4-nitrofenil)piperazin (Aldrich), 4-piperonilpiperazin (Aldrich), 4-piridilpiperazin (Aldrich), 4-sinnamilpiperazin (Aldrich), metal bromoasetat (Aldrich), potasyum karbonat (Merck), sodyumbikarbonat (Merck), sodium sülfat (Merck), silikajel 60 F₂₅₄, potasyum bromür (Merck) kullanılmıştır. Kimyasal çalışmalar sırasında ve kristalizasyon çözücüsü olarak etanol (Merck), metanol (Merck), dimetilformamid (Merck), izopropanol (Merck), asetik asit (Merck), sikloheksan (Merck), kloroform (Merck) kullanılmıştır.

3.1.1.2. Yöntem

3. 1. 1. 2. 1. 6-Süstitüe-3-kloropiridazin türevlerinin I sentezi^{246, 247}

0.01 M 3,6-dikloropiridazin ve 0.01 mol uygun arilpiperazin türevi etanol içinde 4 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu, çöken madde süzüldü ve isopropil alkolden rekristalize edildi.

3. 1. 1. 2. 2. 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon türevlerinin II sentezi⁶⁹⁻⁷⁰

0.05 Mol 6-süstitüe-3-kloropiridazin türevi 30 ml glasiyel asetik asit içinde çözüldü ve geri çeviren soğutucuya bağlanarak 6 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda asetik asit azaltılmış basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan katı kısım suda çözüldü ve kloroform ile ektre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve yoğunlaştırıldı. Kalan katı madde etanol ile rekristalize edildi.

3. 1. 1. 2. 3. Etil 6-süstitüe-3(2H)piridazinon-2-il asetat türevlerinin III sentezi²⁴⁸

0.02 mol 6-süstitüe-3(2H)-piridazinon türevi 0.02 mol metalik sodyumun 20ml susuz etanol içindeki çözeltisine ilave edildi. Daha sonra 0.025 mol etil bromoasetat soğutulan karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Etanol düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan katı madde isopropil alkol ile rekristalize edildi.

3. 1. 1. 2. 4. 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevlerinin IV sentezi

0.02 Mol etil 6-süstitüe-3(2H)piridazinon-2-il asetat türevi 10 ml % 37 hidroklorik asit +10 ml su karışımı içinde 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra 50 ml buzlu

su içine boşaltıldı. Derişik NaOH çözeltisi ile nötralize edildi. Çöken madde süzöldü ve etanol ile rekristalize edildi.

3. 1. 1. 2. 5. 6-Süstitöe-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid türevlerinin V sentezi

0.02 Mol 6-süstitöe-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevi 30 ml diklorometan içinde çözüldü. 0.02 Mol trietilamin ilave edildi ve karışım buz banyosunda soğutuldu daha sonra 0.01 mol etilkoroformat ilave edildi, 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0.011 mol morfolin ilave edildi. Buz banyosunda 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda ısısına alındı. 1 gece karıtırıldı, ertesi gün solvan çekildi ve kalan katı kısım etanolden rekristalize edildi.

3.2. Analitik Kontroller

3.2.1. Erime derecesi tayini

Bileşiklerin erime dereceleri “Electrothermal 9300” erime derecesi tayin cihazında belirlendi.

3.2.2. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller

3.2.2.1. Materyal

Plaklar: Bu çalışmada Silikajel 60 F₂₅₄ (Merck Kat. No: 5554) hazır plakları kullanılmıştır.

Çözücü sistemleri: Bileşiklerin ince tabaka kromatografisinde aşğıdaki çözücü sistemleri kullanılmıştır.

Ç-1: Benzen:metanol (90:10)

Ç-2: Kloroform:metanol (95:5)

Ç-3: Siklohegzan:aseton (60:40)

3.2.2.2.Yöntem

Sürüklenme şartları: Hazırlanan çözücü sistemleri kromatografi tanklarına konulduktan sonra gerekli olan tank doygunluğunun sağlanması için oda ısısında 24 saat beklendi. Sentez edilen bileşikler ve başlangıç maddelerinin uygun çözücülerde hazırlanan çözeltileri hazır plaklara tatbik edildikten sonra plaklar oda sıcaklığında bildirilen çözücülerde sürüklenerek bileşiklerin R_f değerleri belirlendi.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatografi plaklarında, sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm ve 366 nm) yararlanılmıştır.

3.2.3. Spektral yöntemler

3.2.3.1. İnfrared (IR) Spektrumları

Infrared spektrumları (IR), potasyum bromür ile 10 ton/cm² basınçta hazırlanan yaklaşık % 1-2 oranında madde içeren diskler kullanılarak, Bruker Vector 22 IR (Opus Spectroscopic Software Version 2.0) spektrometresinde alındı ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirildi.

3.2.3.2.Nükleer Manyetik Rezonans (¹H-NMR) Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları TÜBİTAK Ankara Araştırma Merkezindeki Bruker 400 FT-NMR spektrofotometresinde kloroform-d₁ ve dimetilsülfoksit-d₆ içindeki çözeltilerinden ölçülmüştür. Elde edilen sinyaller ppm (δ) olarak değerlendirilmiştir.

3.2.4. Elemental analizler

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri TÜBİTAK Ankara Araştırma Merkezindeki LECO CHNS 932 elemental analiz tayin cihazında yaptırılmıştır.

3.3. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMASI

3.3.1. Analjezik etki tayini

3.3.1.1. Materyal

Analjezik etkinlik tayini çalışmalarında T. C. Hıfzısıhha Enstitüsü Serum Çiftliğinden sağlanan ve ortalama ağırlığı 20-25 gram olan erkek Swiss albino fareler kullanılmıştır. Deney hayvanları, ortama uyum sağlamaları için deneye başlamadan önce en az iki gün bekletildi. Bu bekleme süresince hayvanlar pellet yem ve su ile beslendi. Deneylere başlamadan 24 saat önce hayvanlar aç bırakılarak sadece su verildi. Her grupta en az altı hayvan kullanıldı.

3.3.1.2. Yöntem

Bileşiklerin analjezik etkinlik tayinlerinde p-benzokinon ile oluşturulan kıvrınma testi uygulandı²⁴⁹.

Her grupta altı hayvan olacak şekilde referans ve etkisi araştırılan bileşikler, % 0,5'lik karboksimetilselüloz (CMC) içerisindeki süspansiyonları halinde, ultrasonik banyoda süspande edilerek, deney hayvanlarına gastrik gavaj vasıtasıyla 100 mg/kg dozlarda, oral olarak, bir defada verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara sadece test çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan % 0,5'lik karboksimetilselüloz çözeltisi aynı yolla verildi.

Deney sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla, referans analjezik madde olarak 100 mg/kg dozda asetilsalisilik asit (ASA) (Bayer) kullanıldı.

Analjezik amaçla kullanılan ASA % 0,5'lik CMC çözeltisi içerisinde ultrasonik banyoda süspande edildi. Hazırlanan referans madde süspansiyonu deney hayvanlarına oral olarak gastrik gavaj vasıtasıyla verildi. Referans ve etkisi araştırılan bileşikler, oral olarak

uyguladıktan bir saat sonra farelerin her birine 0,1 ml/10 g dozda % 0,1'lik p-benzokinon çözeltisi intraperitoniye yolla verilerek ağrı oluşturuldu. Daha sonra özel kafeslere konulan bütün hayvan gruplarında 15 dakika süresince (p-benzokinon enjeksiyonundan sonra 5. – 20. dakikalar arasında) ortalama kıvranma (writhing) sayısı ayrı ayrı belirlendi ve % analjezik etki aşağıdaki formüle göre hesaplanarak, test ve kontrol grupları için değerlendirildi.

$$\% \text{ Analjezik etki} = \frac{n - n'}{n} \times 100$$

n = Kontrol grubunun ortalama kıvranma sayısı

n' = Deney grubunun ortalama kıvranma sayısı

3. 3. 2. Antienflamatuar Etkinlik Tayini

3. 3. 2. 1. Materyal

Analjezik etkinlik tayini çalışmalarında T. C. Hıfzısıhha Enstitüsü Serum Çiftliğinden sağlanan ve ortalama ağırlığı 20-25 gram olan erkek Swiss albino fareler kullanılmıştır. Deney hayvanları, ortama uyum sağlamaları için deneye başlamadan önce en az iki gün bekletildi. Bu bekleme süresince hayvanlar pellet yem ve su ile beslendi. Deneylere başlamadan 24 saat önce hayvanlar aç bırakılarak sadece su verildi. Her grupta en az altı hayvan kullanıldı.

3. 2. 2. 2. Yöntem

Bileşiklerin antienflamatuar etki tayinlerinde karagenin ile oluşturulan pençe ödemi testi²⁵⁰ uygulandı. Her grupta altı hayvan olacak şekilde referans ve etkisi araştırılan bileşikler % 0.5'lik karboksimetilselüloz (CMC) içerisinde ultrasonik banyoda süspande edilerek, deney

hayvanlarına gastrik gavaj vasıtasıyla 100 mg/kg dozda, oral olarak, bir defada verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara sadece test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan % 0.5'lik karboksimetilselüloz aynı miktarlarda verildi. Deney sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla, standart anti-inflamatuar madde olarak 10 mg/kg dozda indometazin (Sigma) kullanıldı.

Deneyin yapılışı : Etkisi araştırılan bileşikler ve referans madde farelere oral olarak uygulandıktan sonra, ödem oluşturmak amacıyla, hayvanların sağ arka ayaklarının subplantar dokularına 50 mg karagenin'in 2.5 ml serum fizyolojik içindeki süspansiyonundan 25 µl enjekte edildi. Hayvanların sol arka ayaklarının subplantar dokusuna ise kontrol amacıyla 25 µl serum fizyolojik enjekte edildi.. Enjeksiyondan itibaren 90 dakika aralıklarla her iki ayak kalınlıkları mikrometrik kompas (Ozaki Co, Tokyo, Japonya) yardımıyla ölçülerek ödem miktarları hesaplandı. Deney sonuçları değerlendirilirken tek yönlü "Student-t testini içeren "Instant (Windows) istatistik programı kullanıldı

3.3.3. Gastrik Ülserasyon Tayini

3.3.3.1. Materyal

Analjezik etkisi incelenen bileşiklerin yan etki olarak gastrik lezyon ve ülsera yol açıp açmadığını belirlemek üzere analjezik etkinlik tayininde kullanılan hayvanların mideleri binoküler lup altında incelendi. Her grupta altı hayvan kullanıldı.

3.3.3.2. Yöntem

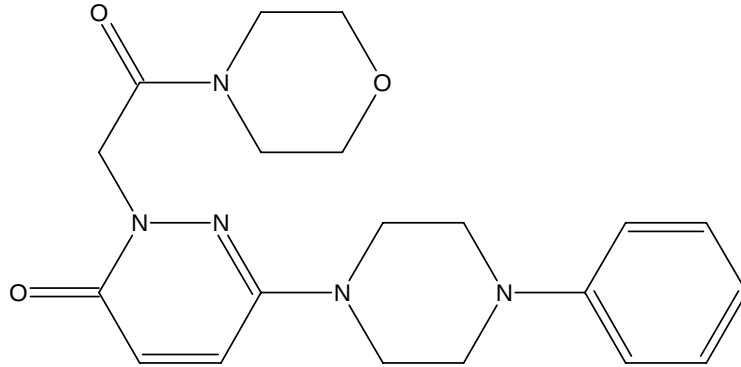
Analjezik etki tayininde kullanılan fareler bileşikler uygulandıktan 8 saat sonra eter anestezi altında öldürülerek mideleri çıkartıldı. Mideleri büyük kurvatürden açılıp dikkatlice su ile yıkanarak artıklar uzaklaştırıldı ve binoküler lup altında lezyon ve kanama alanlarını belirlemek için incelendi.

4. BULGULAR

4. 1. Kimyasal Çalışmalar

4. 1. 1. 6-(4-Fenilpiperazin)-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Va sentezi

0.02 Mol (6.29 gram) 6-(4-fenilpiperazin)-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevi 30 ml diklorometan içinde çözüldü. 0.02 mol (2.02 gram) trietilamin ilave edildi ve karışım buz banyosunda soğutuldu daha sonra 0.01mol (1.085 gram) etilkoroformat ilave edildi, 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0.011 mol (0.957 gram) morfolin ilave edildi. Buz banyosunda 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda ısısına alındı. 1 gece karıştırıldı, ertesi gün solvan çekildi ve kalan katı kısım etanolden rekrystalize edildi.



Molekül Ağırlığı: 383.4

Verim 3.80 g (% 60)

Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 215° C'dir. Suda çözünmez, Metanol de az kloroform ve dimetilsülfoksit te çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,4, 0,8, 0,7'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan olmayan, 366 nm'de floresan lekeler şeklinde gözlenir.

IR Spektrumunda (KBr); 1681 cm^{-1} amid, 1652 cm^{-1} de piridazinon laktam gerilim ve $1590\text{-}1510\text{ cm}^{-1}$ de C=N gerilim bantları gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda, (DMSO_{d6}); 7.62-7.58 (d, 1H, piridazinon H_5), 7.46-6.90 (m, 5H, aromatik protonlar), 6.86-6.78 (d, 1H, piridazinon H_4), 4.79-4.78 (s, 2H, CH_2), 3.60-3.41(m, 8H, morfolin protonları), 3.40-3.34 (m, 4H, piperazine a+a' protonları), 3.32-3.26 (m, 4H, piperazin b+b' protonları).

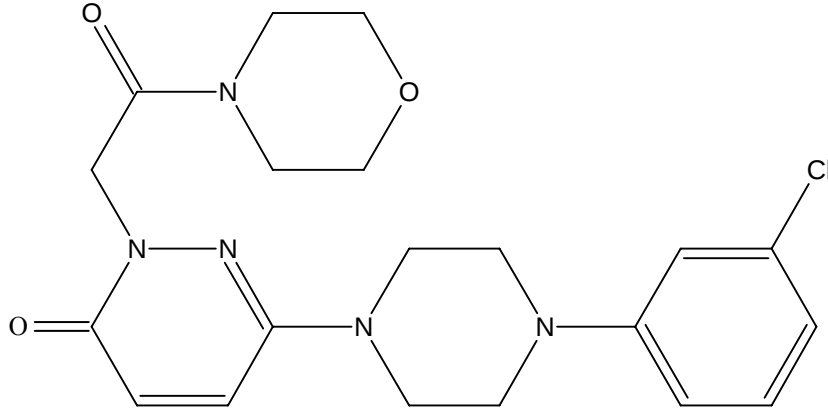
Elementel Analiz

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ için;

	% C	% H	%N
Hesaplanan	62.65	6.57	18.26
Bulunan	62.99	6.32	18.70

4. 1. 2. 6-[4-(3-Klorofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vb sentezi

0.02 Mol (6.98 gram) 6-[4-(3-klorofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevi 30 ml diklorometan içinde çözüldü. 0.02 mol (2.02 gram) trietilamin ilave edildi ve karışım buz banyosunda soğutuldu daha sonra 0.01mol (1.085 gram) etilkoroformat ilave edildi, 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0.011 mol (0.957 gram) morfolin ilave edildi. Buz banyosunda 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda ısısına alındı. 1 gece karıştırıldı, ertesi gün solvan çekildi ve kalan katı kısım etanolden rekristalize edildi.



Molekül Ağırlığı: 417.88

Verim: 4.5 g (% 64)

Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 223 °C'dir. Suda çözünmez, Metanol de az kloroform ve dimetilsülfoksit te çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,5, 0,9, 0,6'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan olmayan, 366 nm'de floresan lekeler şeklinde gözlenir.

IR Spektrumunda (KBr); 1680 cm^{-1} amid, 1651 cm^{-1} de piridazinon laktam gerilim ve $1595\text{-}1515\text{ cm}^{-1}$ de C=N gerilim bantları gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda, (DMSO_{d6}); 7.66-7.60 (d, 1H, piridazinon H_5), 7.48-6.94 (m, 4H, aromatik protonlar), 6.88-6.80 (d, 1H, piridazinon H_4), 4.80-4.79 (s, 2H, CH_2), 3.62-3.43 (m, 8H, morfolin protonları), 3.42-3.35 (m, 4H, piperazine a+a' protonları), 3.34-3.27 (m, 4H, piperazin b+b' protonları).

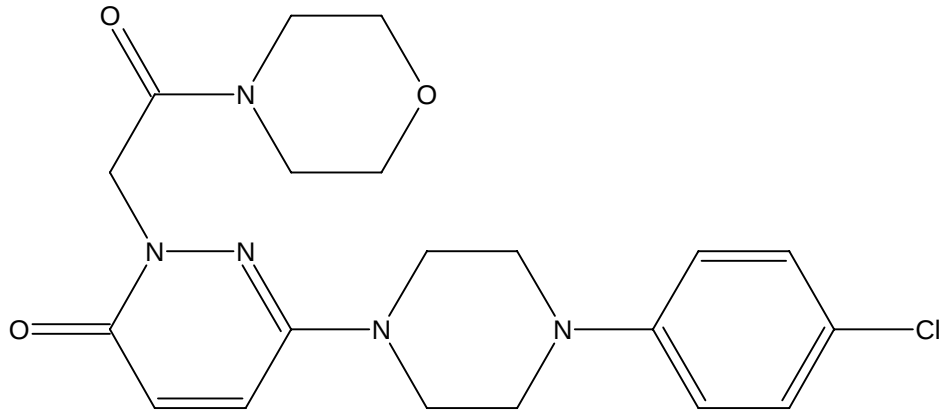
Elementel Analiz

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$ için;

	% C	% H	%N
Hesaplanan	57.48	5.79	16.76
Bulunan	57.69	5.43	16.98

4. 1. 3. 6-[4-(4-Klorofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vc sentezi

0.02 Mol (6.98 gram) 6-[4-(4-klorofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevi 30 ml diklorometan içinde çözüldü. 0.02 mol (2.02 gram) trietilamin ilave edildi ve karışım buz banyosunda soğutuldu daha sonra 0.01mol (1.085 gram) etilkoroformat ilave edildi, 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0.011 mol (0.957 gram) morfolin ilave edildi. Buz banyosunda 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda ısısına alındı. 1 gece karıştırıldı, ertesi gün solvan çekildi ve kalan katı kısım etanolden rekristalize edildi.



Molekül Ağırlığı: 417.88

Verim: 4.9 g (% 70)

Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 231 °C'dir. Suda çözünmez, Metanol de az kloroform ve dimetilsülfoksit te çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,3, 0,8, 0,4'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan olmayan, 366 nm'de floresan lekeler şeklinde gözlenir.

IR Spektrumunda (KBr); 1682 cm^{-1} amid, 1653 cm^{-1} de piridazinon laktam gerilim ve $1593\text{-}1512\text{ cm}^{-1}$ de C=N gerilim bantları gözlenmiştir.

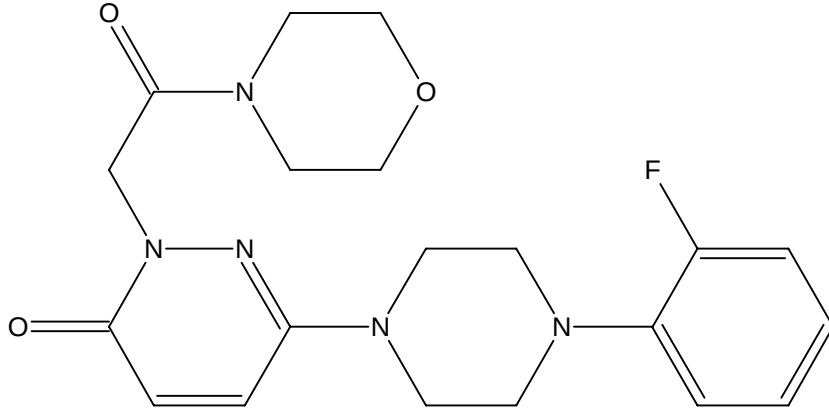
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda, (DMSO_{d6}); 7.65-7.59 (d, 1H, piridazinon H_5), 7.47-6.93 (m, 4H, aromatik protonlar), 6.87-6.80 (d, 1H, piridazinon H_4), 4.79-4.77 (s, 2H, CH_2), 3.61-3.41 (m, 8H, morfolin protonları), 3.41-3.34 (m, 4H, piperazine a+a' protonları), 3.33-3.26 (m, 4H, piperazin b+b' protonları).

Elementel Analiz

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$ için;	% C	% H	%N
Hesaplanan	57.48	5.79	16.76
Bulunan	57.72	5.92	16.57

4. 1. 4. 6-[4-(2-Florofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vd sentezi

0.02 Mol (6.65 gram) 6-[4-(2-florofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevi 30 ml diklorometan içinde çözüldü. 0.02 mol (2.02 gram) trietilamin ilave edildi ve karışım buz banyosunda soğutuldu daha sonra 0.01mol (1.085 gram) etiloroformat ilave edildi, 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0.011 mol (0.957 gram) morfolin ilave edildi. Buz banyosunda 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda ısısına alındı. 1 gece karıştırıldı, ertesi gün solvan çekildi ve kalan katı kısım etanolden rekrystalize edildi.



Molekül Ağırlığı: 401.43

Verim: 3.9 g (% 58)

Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 217 °C'dir. Suda çözünmez, Metanol de az kloroform ve dimetilsülfoksit te çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,5, 0,9, 0,6'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan olmayan, 366 nm'de floresan lekeler şeklinde gözlenir.

IR Spektrumunda (KBr); 1683 cm^{-1} amid, 1653 cm^{-1} de piridazinon laktam gerilim ve $1595\text{-}1515\text{ cm}^{-1}$ de C=N gerilim bantları gözlenmiştir.

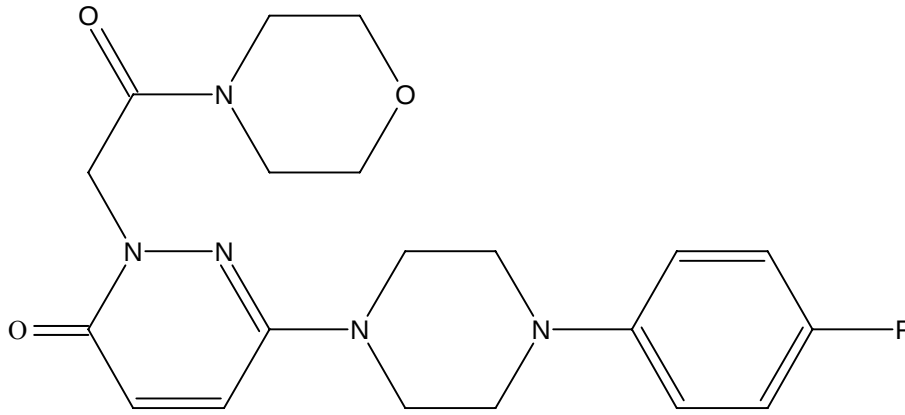
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda, (DMSO_{d6}); 7.66-7.60 (d, 1H, piridazinon H_5), 7.48-6.94 (m, 4H, aromatik protonlar), 6.89-6.81 (d, 1H, piridazinon H_4), 4.80-4.79 (s, 2H, CH_2), 3.62-3.43 (m, 8H, morfolin protonları), 3.42-3.35 (m, 4H, piperazine a+a' protonları), 3.34-3.25 (m, 4H, piperazin b+b' protonları).

Elementel Analiz

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ için;	% C	% H	%N
Hesaplanan	59.84	6.03	17.45
Bulunan	59.54	6.31	17.81

4. 1. 5. 6-[4-(4-Florofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Ve sentezi

0.02 Mol (6.65 gram) 6-[4-(2-florofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevi 30 ml diklorometan içinde çözüldü. 0.02 mol (2.02 gram) trietilamin ilave edildi ve karışım buz banyosunda soğutuldu daha sonra 0.01mol (1.085 gram) etilkoroformat ilave edildi, 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0.011 mol (0.957 gram) morfolin ilave edildi. Buz banyosunda 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda ısısına alındı. 1 gece karıştırıldı, ertesi gün solvan çekildi ve kalan katı kısım etanolden rekristalize edildi.



Molekül Ağırlığı: 401.43

Verim: 4.7 g (% 70)

Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 212 °C'dir. Suda çözünmez, Metanol de az kloroform ve dimetilsülfoksit te çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,5, 0,9, 0,6'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan olmayan, 366 nm'de floresan lekeler şeklinde gözlenir.

IR Spektrumunda (KBr); 1681 cm^{-1} amid, 1652 cm^{-1} de piridazinon laktam gerilim ve $1593\text{-}1513\text{ cm}^{-1}$ de C=N gerilim bantları gözlenmiştir.

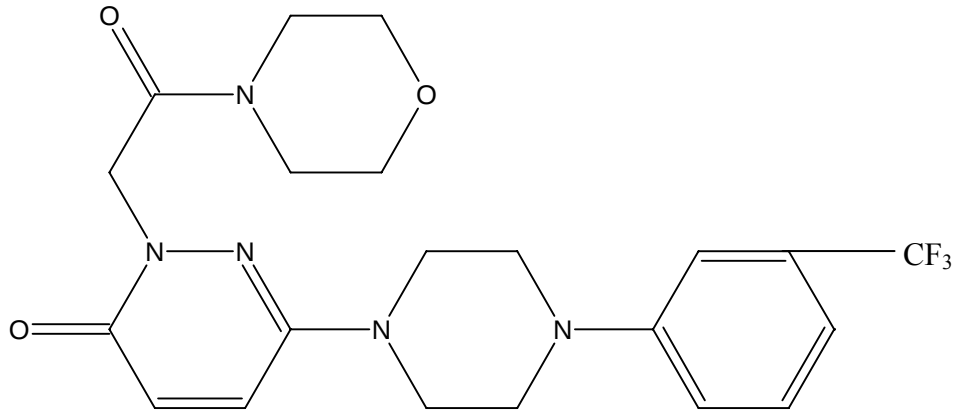
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda, (DMSO_{d6}); 7.65-7.59 (d, 1H, piridazinon H_5), 7.46-6.92 (m, 4H, aromatik protonlar), 6.88-6.80 (d, 1H, piridazinon H_4), 4.79-4.77 (s, 2H, CH_2), 3.61-3.41 (m, 8H, morfolin protonları), 3.41-3.33 (m, 4H, piperazine a+a' protonları), 3.32-3.24 (m, 4H, piperazin b+b' protonları).

Elementel Analiz

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ için;	% C	% H	%N
Hesaplanan	59.84	6.03	17.45
Bulunan	59.72	6.41	17.70

4. 1. 5. 6-[4-(3-Triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamid Vf sentezi

0.02 Mol (7.65 gram) 6-[4-(2-florofenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il asetik asit türevi 30 ml diklorometan içinde çözüldü. 0.02 mol (2.02 gram) trietilamin ilave edildi ve karışım buz banyosunda soğutuldu daha sonra 0.01mol (1.085 gram) etilkoroformat ilave edildi, 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0.011 mol (0.957 gram) morfolin ilave edildi. Buz banyosunda 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda ısısına alındı. 1 gece karıştırıldı, ertesi gün solvan çekildi ve kalan katı kısım etanolden rekristalize edildi.



Molekül Ağırlığı: 441.42

Verim: 3.7 g (% 48)

Krem renkli kristallerdir. Erime derecesi 206 °C'dir. Suda çözünmez, Metanol de az kloroform ve dimetilsülfoksit te çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,3, 0,7, 0,5'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan olmayan, 366 nm'de floresan lekeler şeklinde gözlenir.

IR Spektrumunda (KBr); 1683 cm^{-1} amid, 1653 cm^{-1} de piridazinon laktam gerilim ve $1595\text{-}1515\text{ cm}^{-1}$ de C=N gerilim bantları gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda, (DMSO_{d6}); 7.67-7.61 (d, 1H, piridazinon H_5), 7.48-6.95 (m, 4H, aromatik protonlar), 6.90-6.82 (d, 1H, piridazinon H_4), 4.81-4.79 (s, 2H, CH_2), 3.63-3.43 (m, 8H, morfolin protonları), 3.42-3.34 (m, 4H, piperazine a+a' protonları), 3.33-3.26 (m, 4H, piperazin b+b' protonları).

Elementel Analiz

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ için;

	% C	% H	%N
Hesaplanan	55.87	5.36	15.51
Bulunan	56.12	5.67	15.90

4.2. Biyolojik etki çalışması

4.2.1. Analjezik ve Antiinflamatuvar etki çalışması ve mide ülserasyon tayini

Bileşiklerin analjezik etkinlik tayinlerinde p-benzokinon ile oluşturulan kıvranma testi²⁴⁹ ve antienflamatuvar etki tayinlerinde karagenin ile oluşturulan pençe ödemi testi²⁵⁰ uygulandı.

Bileşiklerin aktivitelerini kıyaslamak için sırasıyla aspirin ve indometasin referans bileşikler olarak kullanıldı. Yapılan testlerin sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1: 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamit türevlerinin **V** analjezik aktivite testi sonuçları

Bileşikler	Doz (mg/kg)	Kıvranma sayısı $\pm$ SEM	İnhibisyon oranı (%)	Ülserasyon oranı
Kontrol		40.2 $\pm$ 5.39		0/6
Va	100	25.3 $\pm$ 2.74	37.1**	0/6
Vb	100	30.3 $\pm$ 2.03	33.3**	0/6
Vc	100	27.1 $\pm$ 2.18	32.6**	0/6
Vd	100	16.3 $\pm$ 1.78	59.6***	0/6
Ve	100	23.1 $\pm$ 3.12	40.8***	0/6
Vf	100	23.7 $\pm$ 3.18	41.0***	0/6
ASA	100	17.0 $\pm$ 1.87	57.7***	4/6

Tablo 2. 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamit türevlerinin V antiinflamatuvar aktivite testi sonuçları

Bileşikler	Doz (mg/kg)	Kalınlık yoğunluğu ($\times 10^{-2}$ mm) $\pm$ SEM (inhişyon %)			
		90 min	180 min	270 min	360 min
Kontrol		45.6 $\pm$ 4.02	54.8 $\pm$ 4.75	61.5 $\pm$ 5.37	70.8 $\pm$ 5.19
Va	100	44.6 $\pm$ 3.57 (2.2)	52.1 $\pm$ 3.13 (4.9)	62.8 $\pm$ 3.64	72.3 $\pm$ 3.74
Vb	100	41.2 $\pm$ 3.64 (9.6)	46.5 $\pm$ 3.91 (15.1)	50.3 $\pm$ 4.08 (18.2)	53.1 $\pm$ 4.26 (25.0)
Vc	100	36.4 $\pm$ 2.17 (20.2)	39.5 $\pm$ 2.93 (27.9)*	41.6 $\pm$ 3.12 (32.4)**	48.1 $\pm$ 2.93 (32.1)**
Vd	100	36.1 $\pm$ 2.13 (20.4)	39.2 $\pm$ 2.95 (27.2)*	41.1 $\pm$ 3.15 (30.3)**	48.7 $\pm$ 2.90 (32.6)**
Ve	100	32.1 $\pm$ 2.94 (26.4)*	38.2 $\pm$ 3.03 (27.8)*	41.2 $\pm$ 3.25 (27.7)*	50.6 $\pm$ 2.93 (28.5)*
Vf	100	30.3 $\pm$ 3.11 (26.6)	34.7 $\pm$ 3.64 (28.4)*	43.2. $\pm$ 3.13 (30.3)*	39.0.1 $\pm$ 4.09 (46.4)***
Indometazin	10	31.6 $\pm$ 2.90 (30.7)*	34.3 $\pm$ 2.55 (37.4)**	42.3 $\pm$ 3.24 (31.2)*	37.1 $\pm$ 2.98 (47.6)***

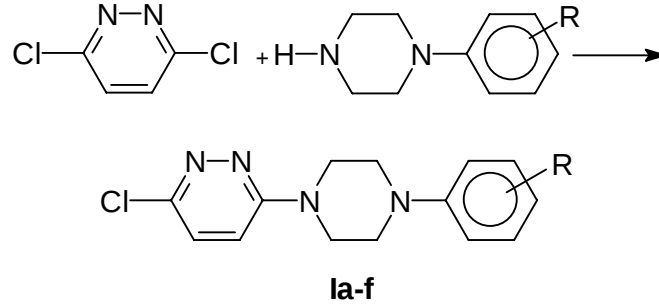
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Kimyasal Sentez ve Yapı Aydınlatma

Sunduğumuz tez çalışmasında 3,6-dikloropiridazinden hareketle 6-[4-(Süstitüefenil)-piperazin]-3(2H)piridazin-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin sentezini yaptık ve bu türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerini araştırdık. Sentezini gerçekleştirdiğimiz 30 maddeden hedef maddelerimiz olan 6 adet **Va-f** türevi literatürde kayıtlı olmayan özgün bileşiklerdir.

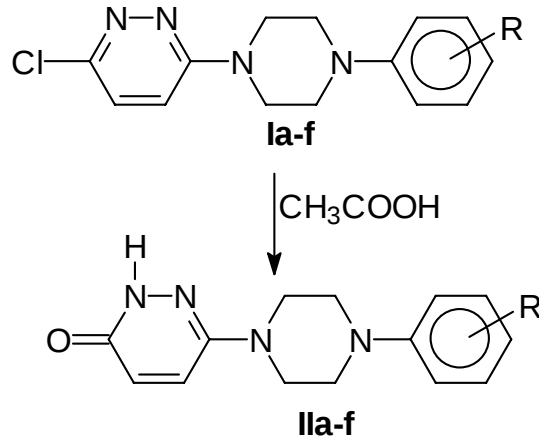
Tez konusu olan 6-süstitüe-3(2H)piridazinil-2-il morfolinoamid (**Va-f**) türevleri 3,6-dikloropiridazinden hareketle 5 aşamalı bir reaksiyon ile gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada 3,6-dikloropiridazin ve 4-arilpiperazin türevleri absölü etanol içinde 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3-kloropiridazin (**Ia-h**) türevlerinin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin erime derecesi literatür²⁴⁶⁻²⁴⁷ verileri ile uyum gösterdiğinden saflık

kontrolleri ince tabaka kromatografisi ile yapılarak daha sonraki sentez basamağında kullanılmışlardır.



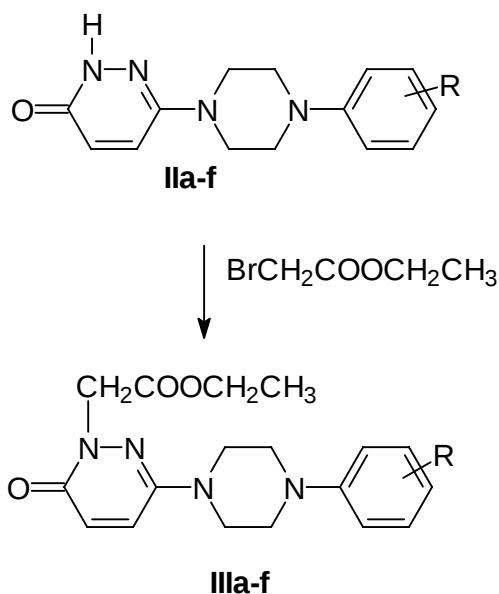
Şekil 64: 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3-kloropiridazin (**Ia-h**) türevlerinin sentezi

Sentezin ikinci ve üçüncü ve dördüncü basamakları literatürde ilk defa çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilmiştir⁶⁷⁻⁷¹, beşinci basamakta ise ilk defa bu tez kapsamında çalışılan özgün bileşikler sentezlenmiştir. İkinci basamakta 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3-kloropiridazin (**Ia-f**) türevleri sodyum asetat varlığında, glasiyal asetik asit içinde 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılarak 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon (**IIa-f**) türevlerinin sentezi yapılmıştır. Bu türevlerin sentezi literatürde çalışma grubumuz tarafından rapor edildiği için IR, erime derecesi ve kromatografik saflık kontrollerinden sonra sentezin üçüncü basamağına geçilmiştir.



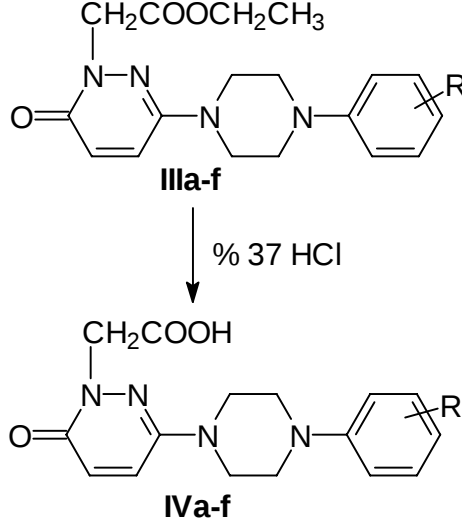
Şekil 65: 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon (**IIa-f**) türevlerinin sentezi

Sentezin üçüncü basamağında 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon (**IIa-f**) türevleri potasyum karbonat varlığında aseton içinde etilbromoasetat ile 12 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Bu reaksiyon sonucunda yüksek verimlerle (%70-90) etil 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-ilasetat (**IIIa-f**) türevleri sentezlenmiştir.



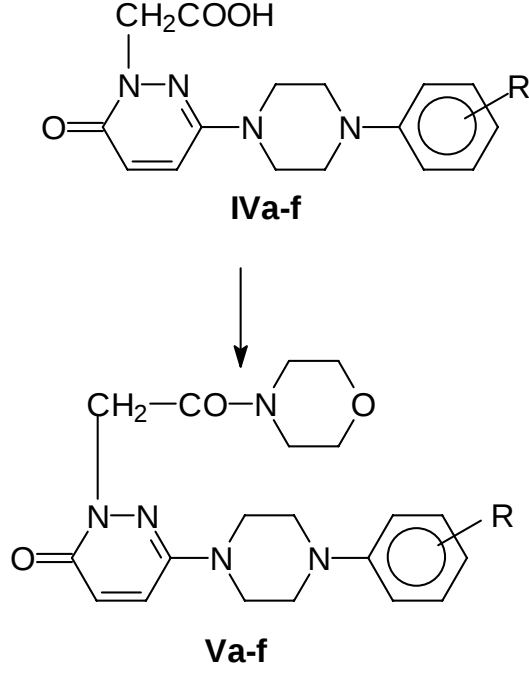
Şekil 66: Etıl 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-ilasetat (**IIIa-f**) türevlerinin sentezi.

Sentezin dördüncü basamağında ise etil 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazin-2-ilasetat (**IIIa-f**) türevleri % 37 hidroklorik asit içinde 3 saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı soğutulup sodyum hidroksit ile nötrale edilerek 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il asetik asit (**IVa-f**) türevleri elde edilmiştir.



Şekil 67: 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il asetik asit (**IVa-f**) türevlerinin sentezi.

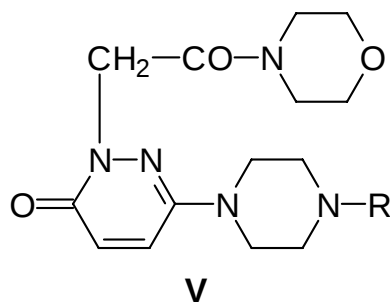
Sunulan tezin hedef bileşiklerini oluşturan 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoamid (**Va-f**) türevlerinin sentezi beşinci basamakta gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla : 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il asetik asit (**IVa-f**) türevleri önce diklorometan içinde trietilamin ile muamele edildi. Sonra reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve ortama etilkloroformat ilave edildi ve en son olarak morfolin ilave edildikten sonra reaksiyon 1 gece karıştırılarak 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoamid (**Va-f**) türevlerinin sentezi tamamlandı.

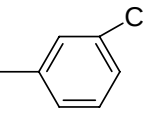
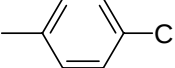
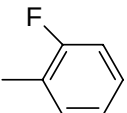
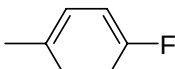
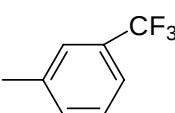


Şekil 68: 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin sentezi

Sentezlenen bileşiklerin bazı fizikokimyasal özellikleri Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3: 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin fizikokimyasal özellikleri



Bil	R	% Verim	E. D. (°C)	Kapalı formül Molekül Ağırlığı
IVa		60	215	$C_{20}H_{25}N_5O_3$ 383.4
IVb		64	223	$C_{20}H_{24}ClN_5O_3$ 417.8
IVc		70	231	$C_{20}H_{24}ClN_5O_3$ 417.8
IVd		58	217	$C_{20}H_{24}FN_5O_3$ 401.4
IVe		70	212	$C_{20}H_{24}FN_5O_3$ 401.4
IVf		48	206	$C_{21}H_{24}F_3N_5O_3$ 441.4

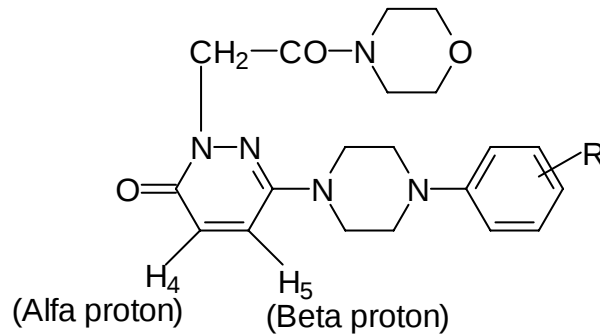
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral verilerinden yararlanılarak kanıtlanmıştır. Bileşiklerin elementel analiz çalışmalarında bulunan sonuçlar ile teorik değerler arasında % 0.4 aralığı mevcuttur.

6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**)

türevlerinin spektral analiz değerleri incelendiğinde, IR spektrumlarında laktam halkasına ait C=O gerilim bantları 1651-1653 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Amit grubuna ait C=O gerilim bantları ise 1680-1683 cm⁻¹ aralığında yer almaktadır. Bileşiklerin yapısında bulunan diğer fonksiyonel gruplara ait pikler beklenen alanlarda eksiksiz olarak gözlenmiştir.

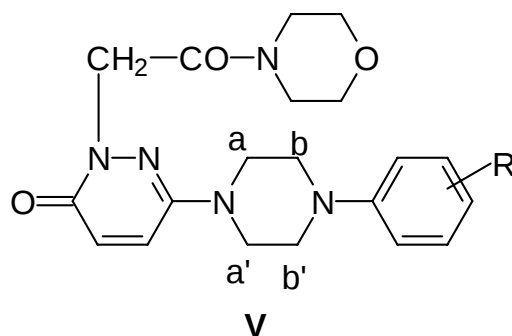
Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları karşılaştırıldığında piridazinon halkasına ait 5-H piki daima 4-H pikinden daha alçak alanda ve genellikle 7.70-7.60 ppm arasında gözlenmiştir. Bunun nedeni α-, β- doymamış karbonil bileşiklerinde β-protonlarının daha aşağı alanda rezonans olmasıdır . Bu durum aşağıda şematik olarak gösterilmiştir.

Aslında her iki durumda da karbonil grubunun manyetik anizotropisi etkilidir. Ancak doymamış sistemlerde, karbonil karbonu ile karbon-karbon çift bağ elektronlarının delokalizasyonu sonucu β karbonu daha fazla (+) yüklüdür. Kimyasal kaymayı etkileyen en önemli faktör elektron yoğunluğu olduğundan β protonları α protonlarına göre daha alçak alanda delokalize olmaktadır²⁵¹.



6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin ¹H-NMR spektrumda 3(2H)-piridazinon halkasının 4-H piki genellikle 6.90-6.80 ppm arasında gözlenmiştir.

Bileşik **V** türevlerinin ¹H-NMR spektrumda piperazin halkasına ait pikler iki grup proton halinde gözlenmiştir.



a ve a' protonları birbirlerine eşit elektron yoğunluğuna sahip olduklarından tek bir proton grubu gibi davranmaktadırlar. a ve a' protonları 3.40-3.30 ppm de 8 proton değerinde genellikle triplet nadiren multiplet şeklinde gözlenmişlerdir. b ve b' protonları da birbirlerine eşdeğerdir ve genellikle 3.30-3.20 ppm arasında 8 proton değerinde genellikle triplet nadiren multiplet şeklinde gözlenmişlerdir.

6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinde 3(2H)-piridazinon halkasının 2. konumuna morfolinoasetamid yapısı getirilmiştir. Bileşiklerdeki morfolin halkasının protonları 8 proton değerinde bir multiplet halinde 3.63-3.41 ppm aralığında gözlenmiştir.

6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinde morfolinoasetamid grubuna ait CH₂ protonları 2 proton değerinde bir singlet olarak 4.80-4.78 ppm aralığında gözlenmiştir.

5. 2. Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivite

6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin analjezik aktivite tayinlerinde oldukça iyi sonuç verdiği bilinen fenilbenzokinon'un indüklediği kıvrınma testi (PBQ testi) ve antiinflamatuvar aktivite tayinlerinde ise karagenin tarafından indüklenen pençe ödemi testi (CPE testi) uygulanmıştır. Analjezik aktivite tayinlerinde aspirin antiinflamatuvar aktivite tayinlerinde ise indometazin standart bileşikler olarak kullanılmıştır. Bileşiklerin Analjezik ve antiinflamatuvar aktivite sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2 de verilmiştir. 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin aynı zamanda akut toksisite ve mide ülseri oluşturma etkileri de tayin edilmiştir.

Analjezik aktivite yönünden değerlendirildiğinde 6-[4-(2-florofenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Vd** türevinin sentezlenen bileşikler arasında en aktif türev olduğu tespit edilmiştir ve aktivitesi standart bileşik aspirinden daha fazladır. Bu bileşiği 6-[4-(4-florofenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Ve** ve 6-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Vf** türevleri takip etmektedir. 3(2H)-Piridazinon türevi bileşiklerde 6. konumdaki arilpiperazin grubunun 4. konumunda florofenil süstitüenti taşıması analjezik aktiviteyi artırmaktadır⁶⁷⁻⁷¹. Literatürde de bu tip bileşiklerde amin grubunun florofenilpiperazin ve triflorofenilpiperazin olması durumunda analjezik ve antiinflamatuvar aktivitenin arttığı rapor edilmiştir⁵⁰⁻⁵⁵.

6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin antiinflamatuvar aktivitesi değerlendirildiğinde; 6-[4-(2-florofenil)piperazin]-

3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Vd**, 6-[4-(4-florofenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Ve** ve 6-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Vf** türevlerinin indometasinden yüksek dozlarda uygulansalar da oldukça iyi antiinflamatuvar aktiviteleri olduğu tespit edilmiştir.

Bir çok analjezik ve antiinflamatuvar etkili ilacın ülser yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Analjezik ve antiinflamatuvar aktivite tayinlerinde standart madde olarak kullandığımız aspirin ve indometasinin de ülser yapıcı etkilerinin olduğu literatürde kayıtlıdır²⁵²⁻²⁶². 6-[4-(2-Florofenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Vd** türevi aspirinden daha aktif ve indometasin kadar da aktif olmasına rağmen mide ülseri yapıcı etkisi bulunmamaktadır.

6. ÖZET

Sunulan bu tezde 6-[4-(süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamit (**Va-f**) türevi yeni bileşikler sentezlenmiş ve analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları IR, 1H-NMR spektrumları ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin yapıları ve fizikokimyasal verileri Tablo 4 de verilmiştir.

6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevlerinin analjezik aktivite tayinlerinde fenilbenzokinon ile indüklenen kıvrınma testi (PBQ testi) ve antiinflamatuvar aktivite tayinlerinde ise karagenin tarafından indüklenen pençe ödemi testi (CPE testi) uygulanmıştır. Analjezik aktivite tayinlerinde asetilsalisilik asit (ASA), antiinflamatuvar aktivite tayinlerinde ise indometazin standart bileşikler olarak kullanılmıştır. Bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktivite sonuçları Tablo 5 ve Tablo 6 da verilmiştir. 6-[4-(2-Florofenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamit **Vd** asetilsalisilik asitten (ASA) daha fazla analjezik aktivite göstermiştir. **Vd** aynı zamanda indometazine yakın antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Bileşiklerin yan etkileri mide mukozası üzerinde değerlendirilmiştir. Bileşiklerin hiçbirisi mide ülseri oluşturma etkisi göstermemiştir.

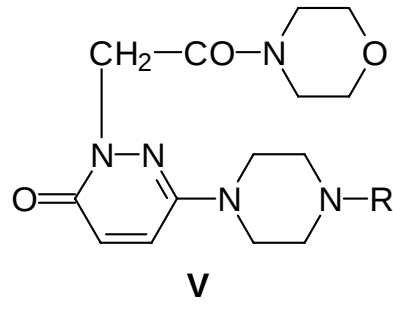
Bundan başka 6-[4-(4-florofenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Ve** ve 6-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamid **Vf** türevleri dikkat çekici analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteler göstermişlerdir. Bir çok analjezik ve antiinflamatuvar etkili ilacın ülser yapıcı etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Analjezik ve antiinflamatuvar aktivite tayinlerinde standart madde olarak kullandığımız ASA

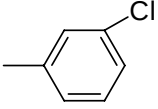
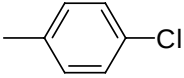
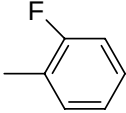
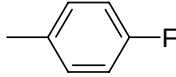
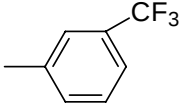
ve indometazin de testlerde belirgin ülser yapıcı yan etki göstermişlerdir. 6-[4-(2-Florofenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamit **Vd** türevi aspirinden daha aktif ve indometasin kadar da aktif olmasına rağmen mide ülseri yapıcı etkisi bulunmamaktadır.

6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-il morfolinoasetamit (**Va-f**) türevlerinin farmakolojik aktivite sonuçları 3(2H)-pyridazinon halkasının 6. konumunda bulunan arilpiperazin grubunun analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteyi etkilediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: 3(2H)-piridazinon, aril piperazin, morfolinoasetamit, analjezik aktivite, antiinflamatuvar aktivite

Tablo 4: Sentezi yapılan 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazin-2-il morfolinoasetamid (**Va-f**) türevleri.



Bil	R	% Verim	E. D. (°C)	Kapalı formül Molekül Ağırlığı
IVa		60	215	$C_{20}H_{25}N_5O_3$ 383.4
IVb		64	223	$C_{20}H_{24}ClN_5O_3$ 417.8
IVc		70	231	$C_{20}H_{24}ClN_5O_3$ 417.8
IVd		58	217	$C_{20}H_{24}FN_5O_3$ 401.4
IVe		70	212	$C_{20}H_{24}FN_5O_3$ 401.4
IVf		48	206	$C_{21}H_{24}F_3N_5O_3$ 441.4

Tablo 5: 6-Süstitüe-3(2H)-pidazinon-2-il-morfolinoamit türevlerinin **V** analjezik aktivite testi sonuçları

Bileşikler	Doz (mg/kg)	Kıvrınma sayısı $\pm$ SEM	İnhibisyon oranı (%)	Ülserasyon oranı
Kontrol		40.2 $\pm$ 5.39		0/6
Va	100	25.3 $\pm$ 2.74	37.1**	0/6
Vb	100	30.3 $\pm$ 2.03	33.3**	0/6
Vc	100	27.1 $\pm$ 2.18	32.6**	0/6
Vd	100	16.3 $\pm$ 1.78	59.6***	0/6
Ve	100	23.1 $\pm$ 3.12	40.8***	0/6
Vf	100	23.7 $\pm$ 3.18	41.0***	0/6
ASA	100	17.0 $\pm$ 1.87	57.7***	4/6

Tablo 6 : 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-il-morfolinoamit türevlerinin **V**
antiinflamatuvar aktivite testi sonuçları

Bileşikler	Doz (mg/kg)	Kalınlık yoğunluğu (x10 ⁻² mm) ± SEM (inhibisyon %)			
		90 min	180 min	270 min	360 min
Kontrol		45.6 ± 4.02	54.8 ± 4.75	61.5 ± 5.37	70.8 ± 5.19
Va	100	44.6 ± 3.57 (2.2)	52.1 ± 3.13 (4.9)	62.8 ± 3.64	72.3 ± 3.74
Vb	100	41.2 ± 3.64 (9.6)	46.5 ± 3.91 (15.1)	50.3 ± 4.08 (18.2)	53.1 ± 4.26 (25.0)
Vc	100	36.4 ± 2.17 (20.2)	39.5 ± 2.93 (27.9)*	41.6 ± 3.12 (32.4)**	48.1 ± 2.93 (32.1)**
Vd	100	36.1 ± 2.13 (20.4)	39.2 ± 2.95 (27.2)*	41.1 ± 3.15 (30.3)**	48.7 ± 2.90 (32.6)**
Ve	100	32.1 ± 2.94 (26.4)*	38.2 ± 3.03 (27.8)*	41.2 ± 3.25 (27.7)*	50.6 ± 2.93 (28.5)*
Vf	100	30.3 ± 3.11 (26.6)	34.7 ± 3.64 (28.4)*	43.2 ± 3.13 (30.3)*	39.0 ± 4.09 (46.4)***
Indometazin	10	31.6 ± 2.90 (30.7)*	34.3 ± 2.55 (37.4)**	42.3 ± 3.24 (31.2)*	37.1 ± 2.98 (47.6)***

7. SUMMARY

In this present thesis new 6-[4-(substituephenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinone-2-yl morpholinoacetamide (**Va-f**) derivatives have been synthesized and their analgesic and anti-inflammatory activities were evaluated. The structure of synthesized compounds were confirmed by their IR, ¹H-NMR spectra and elementary analysis. The chemical structure and physicochemical data of the compounds have been given Table 4.

The analgesic activity of 6-[4-(substituephenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinone-2-yl morpholinoacetamide (**Va-f**) derivatives was determined by phenylbenzoquinon-induced writhing assay (PBQ test) and the anti-inflammatory activity was evaluated by carrageenan-induced rat paw edema model (CPE test). In analgesic activity test acetylsalicyclic acid (ASA) and in anti-inflammatory activity test indomethacine have been used as reference compounds. 6-[4-(2-Fluorophenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinone-2-yl morpholinoacetamide **Vd** was shown to be more potent analgesic activity than acetylsalicyclic acid (ASA). Also **Vd** has shown anti-inflammatory activity close to indomethacin. Side effects of the compounds were examined on gastric mucosa. None of the compounds showed gastric ulcerogenic effect.

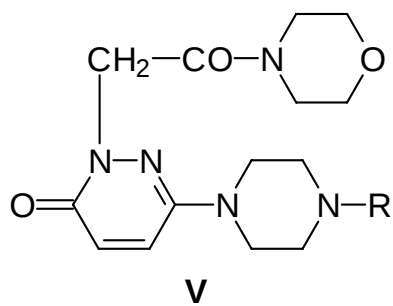
Furthermore 6-[4-(4-fluororophenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinon-2-yl morpholinoacetamide **Ve** and 6-[4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine]-3(2H)piridazinon-2-yl morpholinoacetamide **Vf** derivatives have been shown significant analgesic and anti-inflammatory activities. It is well known that most of anti-inflammatory drugs provide an ulcerogenic activity. In the present experiment ASA and indometacin used as reference showed marked ulcerogenic effect. Thus it appeared that 6-[4-(2-fluorophenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinon-2-yl morpholinoacetamide **Vd**

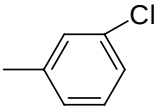
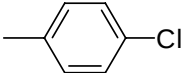
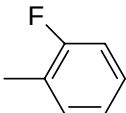
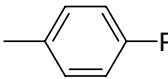
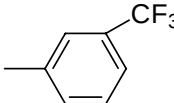
possessed anti-inflammatory activity as well as indometacin and more potent analgesic activity than ASA and did not induce any gastric lesions or death the observation period.

Pharmacological activity results of 6-[4-(substituephenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinon-2-il morpholinoacetamide (**Va-f**) derivatives confirms that arylpiperazine moiety at position 6 of 3(2H)-pyridazinone ring influences analgesic and anti-inflammatory activities.

Key Words: 3(2H)-pyridazinone, aryl piperazine, morpholinoacetamide, analgesic activity, anti-inflammatory activity.

Tablo 4: Synthesized 6-[4-(substituephenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinone-2-yl morpholinoacetamide (**Va-f**) derivatives



Com.	R	% Yield	M.P. (°C)	Molecular Formula Molecular weight
IVa		60	215	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₃ 383.4
IVb		64	223	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ 417.8
IVc		70	231	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ 417.8
IVd		58	217	C ₂₀ H ₂₄ FN ₅ O ₃ 401.4
IVe		70	212	C ₂₀ H ₂₄ FN ₅ O ₃ 401.4
IVf		48	206	C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₃ 441.4

Tablo 5: Analgesic activity of 6-[4-(substituephenyl)piperazine]-3(2H)pyridazinone-2-yl morpholinoacetamide (**Va-f**) derivatives.

Compounds	Dose (mg/kg)	Number of Writhing $\pm$ SEM	Inhibition ratio (%)	Ratio of ulceration
Control		40.2 $\pm$ 5.39		0/6
Va	100	25.3 $\pm$ 2.74	37.1**	0/6
Vb	100	30.3 $\pm$ 2.03	33.3**	0/6
Vc	100	27.1 $\pm$ 2.18	32.6**	0/6
Vd	100	16.3 $\pm$ 1.78	59.6***	0/6
Ve	100	23.1 $\pm$ 3.12	40.8***	0/6
Vf	100	23.7 $\pm$ 3.18	41.0***	0/6
ASA	100	17.0 $\pm$ 1.87	57.7***	4/6

Tablo 6 : Anti-inflammatory activity of 6-[4-(substituephenyl)piperazine]-
3(2H)pyridazinone-2-yl morpholinoacetamide (**Va-f**) derivatives.

Compounds	Dose(mg/ kg)	Swelling of Thickness (x10 ⁻² mm) ± SEM (inhibition %)			
		90 min	180 min	270 min	360 min
Control		45.6 ± 4.02	54.8 ± 4.75	61.5 ± 5.37	70.8 ± 5.19
Va	100	44.6 ± 3.57 (2.2)	52.1 ± 3.13 (4.9)	62.8 ± 3.64	72.3 ± 3.74
Vb	100	41.2 ± 3.64 (9.6)	46.5 ± 3.91 (15.1)	50.3 ± 4.08 (18.2)	53.1 ± 4.26 (25.0)
Vc	100	36.4 ± 2.17 (20.2)	39.5 ± 2.93 (27.9)*	41.6 ± 3.12 (32.4)**	48.1 ± 2.93 (32.1)**
Vd	100	36.1 ± 2.13 (20.4)	39.2 ± 2.95 (27.2)*	41.1 ± 3.15 (30.3)**	48.7± 2.90 (32.6)**
Ve	100	32.1 ± 2.94 (26.4)*	38.2 ± 3.03 (27.8)*	41.2 ± 3.25 (27.7)*	50.6 ± 2.93 (28.5)*
Vf	100	30.3 ± 3.11 (26.6)	34.7 ± 3.64 (28.4)*	43.2. ± 3.13 (30.3)*	39.0.1 ± 4.09 (46.4)***
Indomethacine	10	31.6±2.90 (30.7)*	34.3±2.55 (37.4)**	42.3±3.24 (31.2)*	37.1±2.98 (47.6)***

8. KAYNAKLAR

- 1) CHAPMAN C.R., SYRJALA K. L. : Measurement of pain. In: Loeser JD (ed). Bonica's management of pain, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 310-328 (2001).
- 2) MOOTS R.L.: Principles of pain management, in neurology in clinical practice. In: Bradley WG (ed). 3rd ed. Boston: Buuettworth-Heineman, 899-915 (2000).
- 3) BLOODWORTH D., CALVILLO O., SMITH K., GRABOIS M.: Chronic pain syndromes: evaluation and treatment. In: Braddom RL (ed). Physical medicine and rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders Company, 913-933 (2000).
- 4) LEWANDOWSKI W.: Psychological factors in chronic pain: a worthwhile undertaking for nursing, *Arch Psychiatr Nurs*, 18, 97-105 (2004).
- 5) TURK D.C., OKIFUJI A.: Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution, *J Consult Clin Psychol*, 70, 678-690 (2002).
- 6) BOLAND R.J. : How could the validity of the DSM-IV pain disorder be improved in reference to the concept that it is supposed to identify?, *Curr Pain Headache Rep*, 6, 23-29 (2002).
- 7) BIRKET-SMITH M. : Somatization and chronic pain, *Acta Anaesthesiol Scand*, 45, 1114-1120 (2001).

- 8) GIERSE J., NICKOLS M., LEAHY K., WARNER J., ZHANG Y., CORTES-BURGOS L., CARTER J., SEIBERT K., MASFERRER J.: Evaluation of COX-1/COX-2 selectivity and potency of a new class of COX-2 inhibitors, *European Journal of Pharmacology*, 588, 93-98, 2008.
- 9) BEKHIT A. A, ASHOUR H. M.A., GHANY Y. S. A., BEKHIT A. E A., BARAKA A...: Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 456-463 (2008).
- 10) KIM H., CHUNG J., LEE S. H., JUNG Y., MOON C., BAIK E. J. : Involvement of endogenous prostaglandin $F_{2\alpha}$ on kainic acid-induced seizure activity through FP receptor: The mechanism of proconvulsant effects of COX-2 inhibitors, *Brain Research*, 1193, 153-161 (2008).
- 11) GADAD A. K., PALKAR M. B., ANAND K., NOOLVI M. N., BOREDDY T. S., WAGWADE J.: Synthesis and biological evaluation of 2-trifluoromethyl/sulfonamido-5,6-diaryl substituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 276-283 (2009).
- 12) SINGH P., MITTAL A., BHARDWAJ A., KAUR S., KUMAR S., 1-Toluene-sulfonyl-3-[(3'-hydroxy-5'-substituted)- γ -butyrolactone]-indoles: Synthesis, COX-2 inhibition and anti-cancer activities, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 85-89 (2008).

- 13) AKULA K. K., DHIR A., KULKARNI S.K.: Rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor increases pentylenetetrazol seizure threshold in mice: Possible involvement of adenosinergic mechanism, *Epilepsy Research*, 78, 60-70 (2008).
- 14) MOLVI K. I., VASU K. K., YERANDE S. G., SUDARSANAM V., HAQUE N.: Syntheses of new tetrasubstituted thiophenes as novel anti-inflammatory agents, 42, 1049-1058 (2007).
- 15) KADI A. A., EL-BROLLOSY N. R., AL-DEEB O. A., HABIB E.E., IBRAHIM T. M., EL-EMAM A. A.: Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 235-242 (2007).
- 16) MIYOSHI HR, LECKBAND S.G.: Systemic opioid analgesics. In: Loeser JD (ed). Bonica's management of pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1682-709 (2001).
- 17) GERDLE B., BJORK J., HENRIKSSON C., BENGTSSON A.: Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. *J Rheumatol* 31, 1399-406 (2004).
- 18) NARANG S., GIBSON D., WASAN A. D., ROSS E. L., MICHNA E., NEDELJKOVIC S. S., JAMISON R. N.: Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy, *The Journal of Pain*, 9, 254-264 (2008).

- 19) TSAO J.C.I., STEIN J.A., DOBALIAN A., Pain, problem drug use history, and aberrant analgesic use behaviors in persons living with HIV, *Pain*, 133, 128-137 (2007).
- 20) ENTING R. H., OLDENMENDER W. H., VAN GOOL A. R., CARIN C.D. : The Effects of Analgesic Prescription and Patient Adherence on Pain in a Dutch Outpatient Cancer Population, *Journal of Pain and Symptom Management*, 34, 523-531 (2007).
- 21) JULIA RILEY, JOY R. ROSS, SOPHY K. GRETTON, ROGER A'HERN, RON DU BOIS, KEN WELSH, Proposed 5-step World Health Organization analgesic and side effect ladder, *European Journal of Pain Supplements*, 1, 23-30 (2007).
- 22) BRANDON M. BARNEY, O. KENNETH MACDONALD, CHRISTOPHER M. LEE, JIM RANKIN, DAVID K. GAFFNEY, An analysis of simulation for adjuvant intracavitary high-dose-rate brachytherapy in early-stage endometrial cancer, *Brachytherapy*, 6, 201-206 (2007).
- 23) SANJAY BASU, R. DOUGLAS BRUCE, DECLAN T. BARRY, FREDERICK L. ALTICE, Pharmacological pain control for human immunodeficiency virus–infected adults with a history of drug dependence, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 32, 399-409 (2007).
- 24) D.J.A. DE GROOT, E.G.E. DE VRIES, H.J.M. GROEN, S. DE JON, Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 61, 52-69 (2007).
- 25) ZHAO S. Z., REYNOLDS M. W., J. LEFKOWITH M. W., WHELTON A., ARELLANO F. M.: A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database, *Clinical Therapeutics*, 23, 1478-1491 (2001).
- 26) EDWARDS J. E., MCQUAY H. J.: Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk?, *The Lancet*, 360, 1438. (2002).

- 27) DE GIOVANNI N., D'ALOJA E. : Death due to baclofen and dipyron ingestion, *Forensic Science International*, 123, 26-32 (2001).
- 28) GIRI A. K., MUKHOPADHYAY A.: Mutagenicity assay in Salmonella and in vivo sister chromatid exchange in bone marrow cells of mice for four pyrazolone derivatives, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 420, 15-25 (1998).
- 29) ANDRADE S. E., MARTINEZ C., WALKER A. M.: Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgesics, *Journal of Clinical Epidemiology*, 51, 1357-1365 (1998).
- 30) ESPIRIDIÃO S., OLIVEIRA-FILHO R. M., DOINE A., SIMÕES M. J., FOCCHI G. R. A., NETO J. E., KOPELMAN B. I., KULAY L.: Morphological and biochemical action of dipyron on rat placenta, *General Pharmacology: The Vascular System*, 27, 505-507 (1996).
- 31) OSHIRO T. T., TEIXEIRA C. F. P., OGA S.: Propylene glycol enhances anti-inflammatory effects of phenylbutazone, *General Pharmacology: The Vascular System*, 21, 131-134 (1990).
- 32) JACQUEMIER J. M., LASSOUED S., LAROCHE M., MAZIERES B. : Neurosensory adverse effects after phenylbutazone and misoprostol combined treatment, *The Lancet*, 334, 1283. (1989).
- 33) OHYASHIKI K., OHYASHIKI J. H., RAZA A., PREISLER H. D., SANDBERG A. A.: Phenylbutazone-induced myelodysplastic syndrome with Philadelphia translocation, *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 26, 213-216 (1987).
- 34) ARONSON J. K.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) *Meyler's Side Effects of Drugs*, The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, 2555-2582 (2006).
- 35) ICHIHARA S., TOMISAWA H., FUKAZAWA H., TATEISHI M., JOLY R., HEINTZ R.: Involvement of leukocytes in the oxygenation and chlorination reaction of phenylbutazone *Biochemical Pharmacology*, 35, 3935-3939 (1986).

- 36) SATODA, K., TAKAYA, M., MAKI, T.: 2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinones, Japan 72 24, 030 (Cl. C07c, A61k), 03 Sep 1972, Appl. 70 32, 754, 16 Apr 1970; 5pp, C. A., 164723f (1972).
- 37) TAKAYA, M., SATO, M., TERASHIMA, K., TANIZAWA, H.: A New Nonsteroidal Analgesic-Antiinflammatory Agent. Synthesis and Activity of 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone and Related Compounds, *J. Med. Chem.*, 22(1), 53-58 (1979).
- 38) TAKAYA, M., SATO, M.: Studies on Pyridazinone Derivatives. XVI. Analgesic-Antiinflammatory Activities of 3(2H)-Pyridazinone Derivatives, *Yakugaku Zasshi*, 114(2), 94-110 (1994).
- 39) DAL PIAZ, V., GIOVANNONI, M. P., CICICANI, G., BARLOCCO, D., GIARDINA, G., PETRONE, G., CLARKE, G. D.: 4,5-Functionalized 6-Phenyl-3(2H)-Pyridazinones: Synthesis and Evaluation of Antinociceptive Activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 65-70 (1996).
- 40) DAL PIAZ, V., VERGELLI, C., GIOVANNONI, M. P., SCHEIDELER, M. A., PETRONE, G., ZARATIN, P.: 4-Amino-3(2H)-pyridazinones bearing arylpiperazinylalkyl groups and related compounds: synthesis and antinociceptive activity, *Il Farmaco*, in press.
- 41) FERRERIA, S. H., LORENZOTTI, B. B., DEVISSAGUET, M., LESIEUR, D., TSOUDEROS, Y.: S14080, An oeripheral analgesic acting by release of an endogenous circulating opioid-like substance, *Br. J. Pharmacol.*, 114, 303-8 (1995).
- 42) FERRERIA, S. H., LORENZOTTI, B. B., DEVISSAGUET, M., LESIEUR, D., TSOUDEROS, Y.: S14080, An oeripheral analgesic acting by release of an endogenous circulating opioid-like substance, *Br. J. Pharmacol.*, 114, 303-8 (1995).
- 43) GÖKHAN N., ERDOĞAN H., DURLU N. T., DEMIRDAMAR R.: Analgesic activity of acylated 2-benzoxazolinone derivatives, *Il Farmaco*, 54, 112-115 (1999).
- 44) PALASKA E., ÜNLÜ S., ÖZKANLI F., PİLLİ G., ERDOĞAN H., ŞAFAK C. , DEMIRDAMAR R., GÜMÜŞEL B., DURU S.: 3-Substituted Piperazinyl benzoxazolinones, Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 45(I), 693-696 (1995).

- 45) PİLLİ G., ERDOĞAN H., ŞAFAK C., ÇALIŞ Ü., SUNAL R.: Some Mannich Bases of 2-Benzoxazolinones and Their Analgesic Activities, *Arch Pharm.* 325, 537-540 (1992).
- 46) ERDOĞAN H., ÜNLÜ S., SUNAL R.: Analgesic Activity of Some 3-(Arylpiperidinomethyl)-2-benzoxazolinone Derivatives, *Arch Pharm.* 322, 77-75 (1989).
- 47) ŞAFAK C., ERDOĞAN H., PALASKA E., SUNAL R., DURU S.: Synthesis of 3-(2-pyridylethyl)benzoxazolinone Derivatives: Potent Analgesic and Anti-inflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂, *J. Med. Chem.*, 35, 1296-1299 (1992).
- 48) ÇAKIR B., ULUÇAY A., DOĞRUER D. S., İŞİMER A., ŞAHİN M. F.: Synthesis and Antinociceptive Activity of Some 3-Substituted benzothiazole Derivatives, *Il Farmaco*, 54 846-851 (1999).
- 49) GÖKÇE M., ÇAKIR B., EROL K., ŞAHİN M. F.: Synthesis and Antinociceptive Activity of [(2-Oxobenzothiazolin-3-yl)methyl]-4-alkyl/aryl-1,2,4-triazoline-5-thiones, *Arch. Pharm. Med Chem.*, 334, 279-283 (2001).
- 50) DOĞRUER, D. S., ÜNLÜ, S., ŞAHİN, M. F., YEŞİLADA E.: Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of some (2-benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl)acetic acid derivatives, *Il Farmaco*, 53, 80-84 (1998).
- 51) DOĞRUER, D. S., ÜNLÜ, S., YEŞİLADA, E., ŞAHİN, M. F.: N-(2-Pyridinyl)-2-[2(3H)-Benzazolone-3-yl]Acetamides: Synthesis, Antinociceptive and Anti-inflammatory Activity, *Il Farmaco*, 52(12), 745-50 (1997).
- 52) NACAĞ, S., DOĞRUER, D. S., ŞAHİN, M. F.: Synthesis and antinociceptive activity of (1-benzyl-2(3H)-benzimidazolone-3-yl)acetic acid derivatives, *Il Farmaco*, 54, 768-72 (1999).
- 53) BANOĞLU, E., OKCELİK, B., KUPELİ, E., ÜNLÜ, S., YEŞİLADA, E., AMAT, M., CATURLA, J. F., SAHİN, M. F.: Amide Derivatives of [5-Chloro-6-(2-chloro/fluorobenzoyl)-2-benzoxazolinone-3-yl]acetic Acids as Potential Analgesic and Anti-Inflammatory Compounds, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 336, 251-57 (2003).
- 54) GÖKÇE, M., DOĞRUER, D., SAHİN, M. F.: Synthesis and Antinociceptive Activity of 6-Substituted-3-pyridazinone Derivatives, *Il Farmaco*, 56, 233-37 (2001).

- 55) DOGRUER, D. S., SAHIN, M. F., ÜNLÜ, S., ITO, S.: Studies on Some 3(2H)-Pyridazinone Derivatives with Antinociceptive Activity, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 333, 76-86 (2000).
- 56) MAMDANI M., JUURLINK D. N., LEE D. S, ROCHON P. A. , KOPP A., NAGLIE G., AUSTIN P. C., LAUPACIS A.: Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study, *The Lancet*, 363, 1751-1756 (2004).
- 57) MAIER T. J. , SCHILLING K. , SCHMIDT R., GEISSLINGER G., GRÖSCH S.: Cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent and -independent anticarcinogenic effects of celecoxib in human colon carcinoma cells, *Biochemical Pharmacology*, 67, 1469-1478 (2004).
- 58) SCHWARTZ J. I., VANDORMAEL K., THACH C., LASSETER K. C., HOLMES G. B., MILLER J. L., HRENIUK D., HILLIARD D., SNYDER K. M., GERTZ B. J. GOTTESDIENER K. M.: Effect of rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, and naproxen on urinary excretion of prostanoids in elderly volunteers, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75, P34 (2004).
- 59) GIAMARCHI D., ESCAMILLA R., CARME S., KREMPF M.: Selective COX-2 inhibitors: A safety alternative for patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113, S180 (2004).
- 60) NIEDERBERGER E., MANDERSCHIED C., GRÖSCH S., SCHMIDT H., EHNERT C., GEISSLINGER G.: Effects of the selective COX-2 inhibitors celecoxib and rofecoxib on human vascular cells, *Biochemical Pharmacology*, 68, 341-350 (2004).
- 61) HU W., GUO Z., YI X., GUO C., CHU F., CHENG G.: Discovery of 2-Phenyl-3-sulfonylphenyl-indole derivatives as a new class of selective COX-2 inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 5539-5544 (2003).
- 62) UDDIN M. J., RAO P. N. P., KNAUS E. E.: Design and synthesis of novel celecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: replacement of the sulfonamide pharmacophore by a sulfonylazide bioisostere, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 5273-5280 (2003).

- 63) MENOZZI G., MERELLO L., FOSSA P., MOSTI L., PIANA A., MATTIOLI F.: 4-Substituted 1,5-diarylpyrazole, analogues of celecoxib: synthesis and preliminary evaluation of biological properties, *Il Farmaco*, 58, 795-808 (2003).
- 64) SAIRAM K., SARAVANAN K. S., BANERJEE R., MOHANAKUMAR K. P.: Non-steroidal anti-inflammatory drug sodium salicylate, but not diclofenac or celecoxib, protects against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced dopaminergic neurotoxicity in rats, *Brain Research*, 966, 245-252 (2003).
- 65) M. L. CHAVEZ, DEKORTE C. J.: Valdecoxib: A review, *Clinical Therapeutics*, 25, 817-851 (2003).
- 66) ZHAO S. Z., REYNOLDS M. W., J. LEFKOWITH M. W., WHELTON A., ARELLANO F. M.: A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database, *Clinical Therapeutics*, 23, 1478-1491 (2001).
- 67) GÖKÇE M., ŞAHİN M. F., KÜPELİ E., YEŞİLADA E., Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of New 3(2H)-pyridazinone derivatives, *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 54, 396-401 (2004).
- 68) ŞAHİN M. F., BADIÇOĞLU B., GÖKÇE M., KÜPELİ E., YEŞİLADA E., Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of Methyl [6-substitue-3(2H)-piridazinone-2-yl]acetate Derivatives, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 337, 445-452 (2004).
- 69) GÖKÇE M., BAKIR G., ŞAHİN M. F., KÜPELİ E., YEŞİLADA E. , Synthesis of New Mannich Bases of Arylpyridazinones as Analgesic and Anti-inflammatory Agents, *Arzneimittel Forschung Drug Research*, 55, 318-325 (2005).
- 70) MEHTAP GÖKÇE, MERAL ŞİRİN ÇOLAK, ESRA KÜPELİ , MUSTAFA FETHİ ŞAHİN, Synthesis And Analgesic And Antiinflammatory Activity of 6-phenyl/(4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinon-2-propionamide Derivatives, *Arzneimittel Forschung Drug Research*, in press.
- 71) MEHTAP GÖKÇE, SEMRA UTKU, ESRA KÜPELİ, Synthesis and Analgesic and Antiinflammatory Activity 6-Substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal)hydrazone Derivatives, *European J. Med. Chem.*, in press.

- 72) TISLER, M., STANOVNIK, B: Pyridazines, KATRITZKY, A. R., BOULTON. A. J. (Ed.), *Advances in Heterocyclic Chemistry* vol 9., Academic Press, New York (1968).
- 73) CASTEL, R. N.: Pyridazines, WEISSBERGER, A., TAYLOR, E. C. (ed.) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* vol. 28, John Wiley and Sons, New York (1973).
- 74) GROTE, R., CHEN, Y., ZEECK, A., CHEN, Z., ZAHNER, H., MISCHNICK-LUBBECKE, P., KONIG, W. A.: Pyridazomycin, A new Antifungal Antibiotic Produced by *Streptomyces vialaceoniger*, *J. Antibiot.*, 41, 595-601 (1988).
- 75) KNORR, L.: Einwirkung des Diacetybernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen, *Chem. Ber.*, 18, 299-311 (1885).
- 76) TAUBER, E: Pyridazin (o-Pyridazin), *Chem. Ber.*, 28, 451-55 (1895).
- 77) BEYER, H., PYL, T., VÖLCKERT, C. E.: Umsetzungen von 1,4-Diketonen mit hydrazinderivaten der Kohlensäure, *Ann. Chem.*, 638, 150-58 (1960).
- 78) CAMPELL, N., KHANNA, N. M.: Preparation of the Substituted 1,2-Dibenzoylthylenes, *J. Chem. Soc., Suppl. No 1*, S33-36 (1949).
- 79) LUTZ, R. E., KING, S. M: the Configurations of the Alkoxy-1,2-Dibenzoylthylenes and Related Compounds, *J. Org. Chem.*, 17, 1519-27 (1952).
- 80) EVANS, R. C., WISELOGLE, F. Y.: Studies in the Pyridazine Series. The Absorption Spectrum of Pyridazine, *J. Am. Chem. Soc.* 67, 60-62 (1945).
- 81) MIZZONI, R. H., SPOERRI, P. E.: Synthesis in the Pyridazine Series. I. Pyridazine and 3,6-Dikloropyridazine, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1873-74 (1951).
- 82) MUSTAFA, A, ASKER, W., HARHASH, A. H., FODA, K. M., JAHINE, H. H., KASSAB, N. A.: Reaction with 1(2H)-Phthalazinones, 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones and 3-pyrazolin-5-ones, *Tetrahedron*, 20, 531-44 (1964).
- 83) BADDAR, F. G., EL-HABASHI, A., FATEEN, A. K.: Pyridazines. Part II. The Action of Grignard Reagents on 6-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro and -2,3-dihydropyridazin-3-ones, *J. Chem. Soc.*, 3342-48 (1965).

- 84) BADDAR, F. G., LATIF, N., NADA, A. A.: Pyridazines. Part III. Synthesis of 6-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro and 2,3-dihydro-pyridazine-3-ones and 3,6-Diarylpyridazines, *J. Chem. Soc.*, 7005-8 (1965).
- 85) MERNARI, B., LAGRENEE, M.: Synthesis of 3,6-Disubstituted Pyridazine derivatives, *J. Het. Chem.*, 33, 2059-61 (1996).
- 86) VORS, J. P.: A Convenient Synthesis of pyridazine-3,4-dicarboxylic Acid by a Hetero Diels-Alder Reaction, *J. Het. Chem.*, 27, 579-82 (1990).
- 87) EICHENBERGER, K., STAEHELIN, A., DRUEY, J.: Heilmittelchemische Studien in der Heterocyclischen Reihe. Pyridazine V. Alkylierungen und Umlagerungen in der Reihe des cyclischen Maleinsäurehydrazids, *Helv. Chim. Acta.*, 37, 837-48 (1954).
- 88) NAKAGOME, T., MISAKI, A., KOMATSU, T.: Synthesis of N¹-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl)sulfanilamide Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 14(10), 1082-90 (1966).
- 89) CROSSLAND, I., RASMUSSEN, L.: The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, IV. T-Butylmagnesium Chloride and, 3-Methoxy-6-phenylpyridazine, *Acta Chem. Scand.*, 19, 1652-60 (1965).
- 90) CROSSLAND, I.: The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, III. A Comparison with Butyl- and t-Butyllithium, *Acta Chem. Scand.*, 18, 1653-55 (1964).
- 91) TURCK, A., PLE, N., MOJOVIC, L., QUEGUINER, G.: Metallation of Diazines II. First Metallation of Pyridazine, Metallation of 2,4-Dichloropyrimidine, *J. Het. Chem.*, 27, 1377-81 (1990).
- 92) TRE COURT, F., TURCK, A., PLE, N., PARIS, A., QUEGUINER, G.: A New Route to 5,6-Diarylpyridazine-3-ones by Metallation and Cross-Copyling of Pyridazines, *J. Het. Chem.*, 32, 1057-62 (1995).
- 93) DOSTAL, W., HEINISCH, G.: Pyridazines. XXV[1]. Formation of 2-Benzoyl-2,5-dihydro-3-pyridazinecarbonitrile Derivatives in the Reissert Reaction of Pyridazines, *J. Het. Chem.*, 22, 1543-46 (1985).

- 94) POLLAK, A., STANOVNIK, B., TISSLER, M.: Synthesis of Pyridazine derivatives. XII. Friedel-Crafts Reaction with 3,6-Dichloropyridazine, *J. Org. Chem.*, 31(12), 4297-98 (1998).
- 95) COAD, P., COAD, R. A.: Synthesis and Pharmacological Study of Pyridazines. I. Alkoxy-pyridazines, *J. Med. Chem.*, 8, 129-31 (1965).
- 96) STECK, E. A., BRUNDAGE, P., FLETCHER, L. T.: Some 3,6-Disubstituted Pyridazines Having Neuromuscular Blocking Activity, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4454-57 (1954).
- 97) KURAISHI, T.: Synthesis of 4-Aminopyridazine, *Chem. Pharm. Bull.*, 4, 137-38 (1956).
- 98) EICHENBERGER, K., ROMETSCH, R., DRUEY, J.: Substitutionsreaktionen am 3,4,6-Trichlor-pyridazine, *Helv. Chim. Acta.*, 39, 1755-64 (1956).
- 99) STECK, E. A., BRUNDAGE, P., FLETCHER, L. T.: Pyridazine derivatives. II. An Improved Synthesis of 3-Aminopyridazines, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3225-28 (1954).
- 100) DRUEY, J., MEIER, Kd., EICHENBERGER, K.: Derivate des Cyclischen Maleinsäure und Citraconsäure-hydrazids, *Helv. Chim. Acta*, 37(14), 121-33 (1954).
- 101) KURAISHI, T.: 4,5-Substituted Pyridazines. II, *Chem. Pharm. Bull.*, 5, 376-78 (1957).
- 102) YONEDA, F., OHTAKA, T., NITTA, Y.: Pyridazine Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 14(7), 698-706 (1966).
- 103) KOELSCH, C. F., GUMPRECHT, W. H.: Some Diazine-N-oxides, *J. Org. Chem.*, 23, 1603-06 (1958).
- 104) HEINISCH, G.: Advances in the Synthesis of Substituted Pyridazines via Introduction of Carbon Functional Groups into the Parent Heterocycle, *Heterocycle*, 26(2), 481-96 (1987).
- 105) MATRAI, E.: Infrared Spectroscopic Studies on Polarity and Tautomerism of 3(2H)-pyridazinone Derivatives, *J. Mol. Struct.*, 408/409, 467-72 (1997).

- 106) OVEREND, W. G., TURTON, L. M., WIGGINS, L. F.: The Conversion of Sucrose into Pyridazine Derivatives. Part X. The Properties and Structure of 3-Methyl-6-pyridazone, 1,3-Dimethyl-6-pyridazone and Some Derivatives Of Pyridazine, *J. Chem. Soc.*, 3500-05 (1950).
- 107) ALBERT, A., PHILLIPS, J. N.: Ionization Constants of Heterocyclic Substances. Part II. Hydroxy-derivatives of Nitrogenous Six-membered Ring-compounds, *J. Chem. Soc.*, 1294-1304 (1956).
- 108) FUER, H., RUBINSTEIN, H.: Maleic Hydrazide I. Reaction with Selected Electrophilic Reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5873-77 (1958).
- 109) JONES, R. G.: Reactions of Hydrazine with Heterocyclic 2,-Dikarboxylic Acid Esters, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 159-163 (1956).
- 110) HEDEYA, E., HINMAN, R. L., THEODOROPULOS, S.: Preparation and Properties of Some New N,N¹-Biisoimides and Their Cyclic Isomers. Reaction of N,N¹-Biisomaleimide with Dienes. *J. Org. Chem.*, 32, 1317-26 (1951).
- 111) DRUEY, J., HÜNI, A., RINGIER, D., STAEHELIN, A.: *Helv. Chim. Acta.*, 37, 510 (1954).
- 112) BOUREL, L., TARTAR, A., MELNYK, P.: Improved Synthesis of Pyridazindiones Under Microwave Irradiation, *Tetrahedron Letters*, 37(24), 4145-48 (1996).
- 113) FUER, H., BACHMAN, G. B., WHITE, E. H.: The Reaction of Succinic Anhydride with Hydrazine Hydrate, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4716-19 (1951).
- 114) Mc MILLAN, F. H., KING, J. A.: The Reaction of α -Acylsuccinic Esters with Hydrazine, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3376-78 (1955).
- 115) STECK, E., BRUNDAGE, R. P., FLETCHER, L. T.: Pyridazine Perivatives I. Some Amebicidal 3-Pyridazones, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1117-19 (1953).
- 116) Mc MILLAN F. H., KUN, K. A., Mc MILLAN, C.B., SCHWARTZ, B. S., KING, J. A.: Hydrazides of Some Pyridazonyl Substituted Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 407-10 (1956).

- 117) PITARCH, L., CORONAS, R., MALLOL, J.: Chemical and Pharmacologic Study of a Series of Substituted Pyridazinones, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 9(6), 644-50 (1974).
- 118) KANE, J. M., HUBER, E. W., MILLER, F. P., KEHNE, J. H.: Synthesis and Pharmacology of 3-Aryl-5,6-dihydro-6-oxo-1(4H)-pyridazinacetic Acid Derivatives, *Pharmazie*, 47, 249-51 (1992).
- 119) KLINE, G. B., COX, S. H.: A New Synthesis of DL-Glutamine, *J. Org. Chem.*, 26, 1854-56 (1961).
- 120) RAVINA, E., TERAN, C., DOMINGUEZ, N. G., MASAGUER, C. F.: Synthesis and Antihypertensive Activity of 6-(2-Thienyl)-5-aminomethyl-3-hydrazino-pyridazines, *Arch. Pharm.*, 324, 455-59 (1991).
- 121) BUU-HOI, P., SAINT-RUF, G.: Une Modification a la methode de Huang-Minlon pour la reduction des acides β -Aroylpropioniques; Quelques Applications, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 624-27 (1966).
- 122) SCHMIDT, P., DRUEY, J.: Heilmittellehemische Studien in der Heterocyclischen Reihe. Pridazine VII. Zur neuen Pyridazine-Synthese. Methylpyridazine, *Helv. Chim. Acta.*, 37, 1467-71 (1954).
- 123) SCHMIDT, P., DRUEY, J.: Pyridazine II. Eine neue Pyridazinsynthese, *Helv. Chim. Acta.*, 37, 134-40 (1954).
- 124) JUCKER, E., SUESS, R.: Darstellung Basisch Substituierter Pyridaz-6-one, *Helv. Chim. Acta.*, 42, 2509-14 (1959).
- 125) JOLIVET, S., TOUPET, L., TEXIER-BOULLET, F., HAMELIN, J.: Unusual and Stereoselective Ring Closure of Unsaturated Monohydrazones with β -Ketoesters in a Solvent-Free Reaction, *Tetrahedron*, 52(16), 5819-5832 (1996).
- 126) BUCHMAN, R., SCOZZIE, J. A., ARIYAN, Z. S., HEILMAN, R. D., RIPPIN, D. J., PYNE, W. J., POWERS, L. J.: Antihypertensive 5,6-Diarylpyridazine-3-ones, *J. Med. Chem.*, 23(12), 1398-1405 (1980).
- 127) SIRCAR, I., WEISHAAR, R. E., KOBYLARZ, D., MOOS, W. H., BRISTOL, J. A.: Cardiotonic agents. 7. Inhibition of Separated From of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase

From Guinea Pig Cardiac Muscle by 4,5-Dihydro-6[(4-1H imidazolo-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones and Related Compounds. Structure Activity Relationships and Correlation with in vivo Positive Inotropic Activity. *J. Med. Chem.*, 30(11), 1955-62 (1987).

128) CROOSLAND, I.: The Conjugate Addition of *ter*-Butylmagnesium Chloride to 3,6-Disubstituted Pyridazines, *Acta. Chem. Scand.*, 16(8), 1877-81 (1962).

129) LINTHOLTER, S., KRISTENSEN, A. A., ROSENORN, R., NIELSEN, S. E., KAABER, H.: The Preparation of Some 3,6-Disubstituted 4-methylpyridazine, *Acta. Chem. Scand.*, 15, 1660-66 (1961).

130) MAKI, Y., OBATA, K.: Ring-Constraction from Pyridazinone Derivatives to Pyrazolone Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 12(2), 176-82 (1964).

131) Mc ELVAIN, S. M., JELINEK, A.: Ketene acetals. XII. The Reactions of Ketene Diethylacetal with Diazonium Salts, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 2236-39 (1943).

132) DAL PIAZ, V., CICIANI, G., TURCO, G.: Oxidative Cleavage of 7-oxo-6,7-dihydroisoxazolo [3,4-d]pyridazines by Cerium(IV) Diammonium Nitrate. A Synthetic Approach to New 5-Acyl-4-nitro-3-oxo-2,3-dihydropyridazines, *Synthesis*, 213-14 (1989).

133) DAL PIAZ, V., CICIANI, G., TURCO, G., GIOVANNONI, M. P., MICELI, M., PIRISINO, R., PERRETTI, M.: 5-Acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H)-pyridazinones and Related 4-Amino Compounds: Synthesis and Pharmacological Evaluation, *J. Pharm. Sci.*, 80(4), 341-48 (1991).

134) DAL PIAZ, V., CICIANI, G.: [1¹,5¹:1,6]Pyrimido[4,5-d]pyridazine-7(8H)-one: A New Heterocyclic Ring System From Isoxalopyridazinones, *Heterocycles*, 24(1), 3143-48 (1986).

135) KING, J. A., Mc MILLAN, F. H.: The Preparation of Some Pyridazonyl Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3222-24 (1952).

136) MATYUS, P., KASZTREINER, E., MAKK, N., DIESLER, E., CZAKO, K., RABLOCZKY, G., JASZLIST, L., HORVATH, E., CSEH, G., HORVATH, E., ARANYI, P.: Synthesis Antihypertensive and α -Adrenoreceptor Activity of Novel 2-aminoalkyl-3(2H)-pyridazinones, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 107-14 (1992).

- 137) CASTANIER, L., RUBAT, C., COUDERT, P., ALBUISSON, E., CHOPINEAU, J., COUQUELET, J.: Synthesis of New Seratonegic 2-Substituted 4,6-diaryl Pyridazine-3-ones, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 45(II), Nr 9, 947-51 (1995).
- 138) NITTA, Y., YONEDA, F., OHTAKA, T., KATO, T.: Synthese der Derivate des 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinons, *Chem. Pharm. Bull.*, 12(1), 69-73 (1964).
- 139) NAKAGOME, T., MISAKI, A., MURANO, A.: Synthesis of Pyridazine Derivatives. XIV. On the Methylation of 4-Amino-3(2H)-pyridazinone Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 14(10), 1090-96 (1966).
- 140) SCHONBEEK, R.: Über Einige Neuartige Pyridazinabkömmlinge, *Monatsh. Chem.*, 90, 284-96, (1959).
- 141) FEUER, H., HARMERTZ, R.: The Reaction of Maleic Hydrazide with Formaldehyde and Alcohols in Acidic Medium, *J. Org. Chem.*, 24, 1501-4 (1959).
- 142) SAYED, A. A., JAHINE, H., ZAHER, H. A., SHERIF, O.: Some More Reactions of 3(2H)-pyridazinones, *Indian J. Chemistry*, 13, 1142-44 (1975).
- 143) RUBAT, C., COUDERT, P., TRONCHE, P., BASTIDE, J., BASTIDE, P., PRIVAT, A. M.: Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-Substituted 4,6-Diaryl-3-pyridazinones as Analgesic, Antiinflammatory and Antipyretic Agents, *Chem. Pharm. Bull.*, 37(10), 2832-35 (1989).
- 144) OKUSA, G., KAMIYA, S., ITAI, T.: The C-Alkyl-aminomethylation of 3-Pyridazinol 1-oxide Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 15(8), 1172-77 (1967).
- 145) KAMIYA, S., OKUSA, G., OSADA, M., KUMAGAI, M., NAKAMURA, A., KOSHINUMA, K.: The C-Alkyl-aminomethylation of Pyridazinol N-oxides. IV The Mannich Reaction of 3- and 5-Pyridazinol 1-oxide using Primary Amines, *Chem. Pharm. Bull.*, 16(5), 939-43 (1968).
- 146) ISMAIL, M. F., SAHMS, N. A., RAHMAN, E. A.: 3-Pyridazonyl Acids and Some Derivatives, *Reue Roumaine der Chimi*, 2(6), 899-905 1979.
- 147) FEUER, H., HARMERTZ, R.: The Chemistry of Maleic Hydrazide. II. The Course of the Michael-type Addition, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5877-80 (1958).

- 148) YAMADA, T., NOBUHAR, Y., YAMAGUCHI, A., OHKI, M.: Pyridazinones. 1. Synthesis and Antisecretory and Antiulcer Activities of Thio Amide Derivatives, *J. Med. Chem.*, 25, 975-82 (1982).
- 149) NANNINI, G., BIASOLI, G., PERRONE, E., FORGIONE, A., BUTTINONI, A., FERRARI, M.: Synthesis And Pharmacological Activity of Some 5,6-Diphenyl-pyridazines, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 14(1), 53-60 (1979).
- 150) STEINER, G., GRIES, J., LENKE, D.: Synthesis and Antihypertensive Activity of New 6-Heteroaryl-3-hydrazinopyridazine Derivatives, *J. Med. Chem.*, 24, 59-63 (1981).
- 151) COAD, P., COAD, R. A., CLOUGH, S., HYEPOCK, J., SALISBURY, R., WILKINS, C.: Nucleophilic Substitution at the Pyridazine Ring Carbons. I. Synthesis of Iodopyridazines, *J. Org. Chem.*, 28, 218-21 (1963).
- 152) PEDRALI, C., MANTEGANI, A.: A New Synthesis of 3,6-Dibromopyridazine, *J. Org. Chem.*, 23, 778 (1958).
- 153) OVEREND, W. G., WIGGINS, L. F.: The Conversion of Sucrose into Pyridazine Derivatives. Part II. 4-Amino-2-phenyl-6-methyl-3-pyridazinone, 4-Amino-2-(p-nitrophenyl)-6-methyl-3-pyridazine and their Sulphanilamido Derivatives. *J. Chem. Soc.*, 549-54 (1947).
- 154) GREGORY, H., WIGGINS, L. F.: Some Basic Derivatives of 2-Phenyl-6-methyl-3-pyridazinone, *J. Chem. Soc.*, 2546-49 (1949).
- 155) BRUNNER, O., HANKE, P., Synthesen in der Naphtalinreihe; Methoxylierte Tetralone und Napthole, *Monatsh. Chem.*, 85, 88-91 (1954).
- 156) CASTLE, R. N., KAJI, K.: The Synthesis of Substituted Pyridazines, *J. Het. Chem.*, 2, 463-72 (1965).
- 157) RUBAT, C., COUDERT, P., REFOUVELET, B., TRONCHE, P., BASTIDE, P., BASTIDE, J.: Anticonvulsant Activity of 3-Oxo-5-substituted Benzylidene-6-methyl-4(H)-2-pyridazinylacetamides and 2-Pyridazinylacetylhydrazides, *Chem. Pharm. Bull.*, 38(11), 3009-13 (1990).

- 158) MOREAU, S., COUDERT, P., RUBAT, C., GARDETTE, D., VALLEE-GOYET, D., COUQUELET, J., BASTIDE, P., TRONCHE, P.: Synthesis and Anticonvulsant Properties of New Benzylpyridazine Derivatives, *J. Med. Chem.*, 37, 2153-60 (1994).
- 159) TAOUFIK, J., COUQUELET, J. D., COUQUELET, J. M.: Stereospecific Synthesis of New 5-Substituted 6-Methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-ones. X-Ray Assignment Study, *J. Het. Chem.*, 21, 305-9 (1984).
- 160) TAOUFIK, J., COUQUELET, J. M., COUQUELET, J. D., TRONCHE, P.: Arylidene-5-methyl-6 4H Pyridazines Substituées en 3 et systèmes a noyaux condensées, *J. Het. Chem.*, 22, 1615-20 (1985).
- 161) MASON, S. F.: The Tautomerism of N-heteroaromatic Hydroxy-compounds. Part I. Infrared Spectra, *J. Chem. Soc.*, 4871-80 (1957).
- 162) MATRAI, E.: Infrared Spectroscopic Studies on Polarity and Tautomerism of 3(2H)-Pyridazinone Derivatives, *J. Mol. Struc.*, 408/409, 467-72 (1997).
- 163) YAMADA, T., SHINAMURA, H., TSUKAMOTO, Y., YAMAGUCHI, A., OHKI, M.: Pyridazinones, 3. Synthesis, Antisecretory and Antiulcer Activities of 2-Cyanoguanidine Derivatives, *J. Med. Chem.*, 26, 1144-49 (1983).
- 164) COUDERT, P., RUBAT, C., ROHET, F., LEAL, F., FIALIP, J., COUQUELET, J.: Synthesis of New Pyridazinones Substituted by 4-Arylpiperazin-1-yl-carbonylalkyl Moieties and their Analgesic Properties in Mice, *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 6, 387-96 (2000).
- 165) KATRITZKY, A. R., WARING, A. J.: Application of Proton Resonance Spectroscopy to Structural Problems. Part XI. The Structure of Maleic Hydrazide, *J. Chem. Soc.*, 1523-24 (1964).
- 166) OGURA, H., SUGIMOTO, S., IGETA, H., TSUCHIYA, T.: Mass Spectra of Pyridazines and their N-Oxides, *J. Het. Chem.*, 8(3), 391-95 (1971).
- 167) MOREAU, S., COUDERT, P., RUBAT, C., ALBUISSON, E., COUQUELET, J.: Synthesis of Peripherally Acting Analgesic 3-Arylpiperazinyl-5-benzyl-pyridazines, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 46(II), 800-5 (1996).

- 168) BULTH, R.: Structure-Activity Analysis of Analgetically Active Sulfur-Containing Pyridazines, *Pharmazie*, 37(3), 208-12 (1982), C. A., 97, 65996b (1982).
- 169) BULTH, R.: On Analgetically, Antipyretically and Antiphlogistically Active Sulfur-Containing Pyridazines, *Pharmazie*, 37(2), 136-41 (1982),
- 170) BULTH, R.: Pharmacological Characterization of Novel Pyridazines Part 2: Analgetic, Antipyretic And Antiphlogistic, *Pharmazie*, 36(11), 775-77 (1981).
- 171) SACCHI A., LANERI S., ARENA F., ABIGNENTE E., GALLITELLI M., D'AMICO M., FILIPPELLI W., ROSSI F. : Research on heterocyclic compounds, XLI. 2-Phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-3-acetic derivatives: synthesis and anti-inflammatory activity, *European Journal of Medicinal Chemistry* 34, 1003-1008 (1999).
- 172) RUBAT, C., COUDERT, P., BASTIDE, P., TRONCHE, P.: Antidepressant Activity of New 3-Amino-5-disubstituted Benzylidene-6-methyl-(4H)-pyridazine Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 36(12), 5000-3 (1988).
- 173) WERMUTH, C. G., SCHLEWER, G., BOURGUIGNON, J. J., MAGHIOROS, G., BOUCHET, M. J., MOIRE, C., KAN, J. P., WORMS, P., BIZIERE, K.: 3-Aminopyridazine Derivatives with Atypical Antidepressant, Serotonergic and, Dopaminergic Activities, *J. Med. Chem.* 32528-37 (1989).
- 174) BELLASIO, E., PARRAVICINI, F., TESTA, E.: 3-Hydrazinopyridazines Containing Basic Groups in the 6-Position and Possessing Hypotensive Activity, *Farmaco, Ed. Sci.*, 24(11), 919-29 (1969), C. A., 72, 121471z (1970).
- 175) COUDERT, P., COUQUELET, J., TRONCHE, P.: A New Synthesis Route to 4,6-Diarylpyridazinones and Some for their Derivatives, *J. Het. Chem.*, 25, 799-802 (1988).
- 176) HALLOT, A., BRODIN, R., MERLIER, J., BROCHARO, J., CHAMBON, J. P., BIZIERE, K.: Synthesis and Activity of 6-Aryl-3-(hydroxypolymethyleneamino)pyridazines in Animal Models of Epilepsy, *J. Med. Chem.*, 29, 369-75 (1986).
- 177) YAMADA, T., NOBUHARA, Y., SHIMAMURA, H., YOSHIHARA, K., YAMAGUCHI, A., OHKI, M.: Studies on New Antiulcer Agents. I. Synthesis and

- Antisecretory Activity of Pyridazine Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 29(12), 3433-39 (1981).
- 178) HAIDER, N., HEINISCH, G., MOSHUBER, J.: Pyridazine Analogs of Piperidinyl-benzophenone Immunomodulators, *Pharmazie*, 49(H.8), 575-77 (1994).
- 179) GAVINI, E., JULIANO, C., MULE, A., PIRISINO, G., PINNA, G. A., CURZU, M. M.: Pyridazine N-Oxides 1. Synthesis and in vitro Antimicrobial Evaluation of 3-Methyl-4-aryl-6-R-Pyridazine N-Oxides, *IL Farmaco*, 51(10), 683-88 (1996).
- 180) KAMAL EL-DEAN, A. M., RADWAN, S. H. M.: Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyrazolo[3', 4':4,3]pyrido[6,5-c]pyridazine and thieno[2,3-c]pyridazine Derivatives, *Pharmazie*, 53(12), 839-43 (1998).
- 181) EASMON, J., HEINISCH, G., HOLZER, W., ROSENWIRTH, B.: Synthesis and Antiviral Activity of Thiosemicarbazone Derivatives of Pyridazinecarbaldehydes and Alkyl Pyridazinyl Ketones, *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 39(II), Nr 10, 1196-201 (1989).
- 182) ITAI, T., SUEYOSHI, S., NATO, K., MIZINO, D.: Potential Anticancer Agents: XV Synthesis of Substituted Styrylpyridazine N-Oxides and their Anticancer Activity, *Yakugaku Zasshi*, 89(1), 132-34 (1969), C. A., 70, 96480a (1969).
- 183) RUBAT, C., COUDERT, P., COUQUELET, J., BASTIDE, P., BASTIDE, J.: Synthesis and Analgesic Effect of N-Substituted 5-Arylidene-6-methyl-3(2H)-pyridazinones, *Chem. Pharm. Bull.*, 36(4), 1558-61 (1988).
- 184) RUBAT, C., COUDERT, P., ALBUISSON, E., BASTIDE, J., COUQUELET, J., TRONCHE, P.: Synthesis of Mannich Bases of Arylidenepyridazinines as Analgesic Agents, *J. Pharm. Sci.*, 81(11), 1084-87 (1992).
- 185) SANTAGATI, N. A., DURO, F., CARUSO, A., TROMBADORE, S., AMICO-ROXAS, M.: Synthesis and Pharmacological Study of A Series of 3(2H)-pyridazinones as Analgesic and Antiinflammatory Agents, *IL Farmaco*, 40(12), 921-29 (1985).
- 186) JAUNIN, R.: New Rearrangement in the Pyridazine Series, *Chim. Ther.*, 2(5), 317-22 (1967), C. A., 69, 36054j (1968).

- 187) WERMUTH, C. G., LECLERE, G., SCHREIBER, J.: Pyridazine Derivatives of Teuropeutic Interest. VII. Synthesis of 2-Morpholinoethyl-4-methyl-6-phenyl-3-pyridazone Analogs Modified on Carbon Atoms 4 and 5, *Chim. Ther.*, 6(2), 109-15 (1971), C. A., 75, 67315f (1971).
- 188) SATO, M., YAMAGUCHI, A.: Studies on Mechanisms of Action Emorfazone, *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 32(1), Nr. 4 (1982).
- 189) PINNA, G. A., SARDU, F., CURZU, M. M., SATITA, M., PEANA, A., CIGNARELLA, G., BARLOCCO, D.: Synthesis and Pharmacological Activity of 4-Karbamoyl-5-aryl-6-methyl- 4,5 dihydropyridazine-3(2H)-ones, *Il Farmaco*, 47(4), 449-63 (1992).
- 190) PIAZ V. D., VERGELLI C., GIOVANNONI M. P., SCHEIDELER M. A., PETRONE G., ZARATIN P.: 4-Amino-3(2H)-pyridazinones bearing arylpiperazinylalkyl groups and related compounds: synthesis and antinociceptive activity, *Il Farmaco*, 58, 1063-1071 (2003).
- 191) CHINTAKUNTA V. K., AKELLA V., VEDULA M. S., MAMNOOR P. K., MISHRA P., CASTURI S. R., VANGOORI A., RAJAGOPALAN R.: 3-O-Substituted benzyl pyridazinone derivatives as COX inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 339-347 (2002).
- 192) COUDERT, P., ALBUSON, E., BOIRE, J. Y., DUROUX, E., BASTIDE, P., COUQUELET, J.: Synthesis of Pyridazine Acetic Acid Derivatives Possessing Aldose Reductase Inhibitory Activity and Antioxidant Properties, *Eur. J. Med. Chem.*, 29, 471-77 (1994).
- 193) MATSUKADO, M., TANIKAWA, K., SHIKADA, K., SAKODA, R.: 5-(Benzylamino)-4-halo-3(2H)-pyridazinones, Their Preparation and Antiallergic Pharmaceuticals Containing Them, Eur. Pat. Appl. EP 201, 765(Cl, C07D237/14), 20 ov 1986, Jp Appl. 85/91, 612, 27 Apr 1985; 56 pp, C. A., 106, 143986u (1987).
- 194) MUTSUTO, M., TANIGAWA, K., SHIKADA, K., SAKODA, R.: Preparation of Pyridazinone Derivatives and Their use as Antiallergic, Jpn. Kokai Tokyo Koho Jp 61, 260, 018 [86,260018] (Cl. A61K31/50), 18 Nov 1986, Appl 85/102,059, 14 May 1985; 11 pp. C. A., 107, 77822e (1987).

- 195) CORSANO, S., STRAPPAGHETTI, G., SCAPICCHI, R., SCALISE, O.: Synthesis and Bronchospasmolytic Properties of Some Pyridazinone Derivatives, *Bioorganic&Med. Chem. Lett.*, 3(12), 2713-16 (1993).
- 196) SUMIMOTO Chemical Co. Ltd.: 4-Sulfanilamido-3(2H)-pyridazinones, Belg. 649,968, Nov. Japan Appl. July 1 and 3, 1963; 26 pp, C. A., 63, 11581f (1965).
- 197) SHOZO, K., AKITADA, N., TAKANOBU, I., KIMIE, K., GENZO, O.: The Mannich Reaction of Maleic Hydrazide and Related Compounds, *Yakugaku Zasshi*, 86(11), 1099-1104 (1966), C. A., 67, 3049s (1967).
- 198) KANDI, N. G., MOHAMED, M. I., ZAKY, H. T., MOHAMED, M. S.: A New Pyridazine derivatives. Effects on a Biological System, *Tinctoria*, 93(3), 4049 (1996), C. A., 125, 10729h (1996).
- 199) PUROHIT, D. M., SHAH, V. H.: Novel Method of Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 2-Aryl-6-hydroxy/chloro/hydrazino/carboxymethoxy-3(2H)-pyridazinones, *Heterocycl. Comm.*, 3(3), 367-71 (1997), C. A., 127, 161776p (1997).
- 200) KAJI, K.: 2-Phenyl-4,5-bis(dihalobenzylthio)-3-pyridazinones as Antitubercular Drugs, Japan 69 08, 858 (Cl. 16E 463), 24 Apr 1969, Appl. 21 Oct 1966 2pp. C. A., 71, 30486w (1969).
- 201) ZIKAN, V., SEMONSKY, M.: Compounds with Antineoplastic Action. XVIII. Some 4-Substituted 3-(p-methoxyphenyl)-6-pyridazinones, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 32(6), 2374-77 (1967), C. A., 67, 82185j (1967).
- 202) MARUI, S., ASO, K., YAMAOKA, M., IKEYEMA, S.: Antitumor Agents, Novel 3(2H)-pyridazinone Derivatives and Their Preparation, Eur. Pat. Appl. EP 665,223 (Cl. C07D237/16), 02 Aug 1995 Jp. Appl. 94/8,855, 28 Jan 1994; 99 pp, C. A., 123, 340167e (1995).
- 203) ZIKAN, V., VOSATKA, V.: Method of Preparing 5-Amino-6-(4_pentyloxyylphenyl)-3(2H)-Pyridazinone as an Antihelmintic, Czech. CS 225, 244 (Cl. C07D2337/22), 15 nov 1988, Appl. 86/7, 56518 Oct 1986; 2pp, C. A., 111, 97260f (1989).

- 204) WEISMUELLER, J., BABCZINSKI, P., LEURSEN, K., SENTEL, H. J., SCHIMIDT, R. R., KRAUSKOPF, B.: Eur. Pat. Appl. EP 410, 228 (Cl.C07D237/22), 30 Jan 1991, De Appl. 3, 925,066, 28 Jul 1989: 48pp, C. A., 115 29361x (1991).
- 205) BADISCHE ANILIN&SODA FABRIK, A. G.: Neth. Appl. 6,611, 582 (Cl. Co7d), Feb 20, 1967; Ger. Appl. Aug. 17 and 25 1965; 16pp, C. A., 68 12985s (1968).
- 206) REICHENEDER, F., FISCHER, A.: Pyridazine Urea Herbicides, Fr. 1, 507, 607 (Cl. C07d, A01n), 29 Dec 1967, Ger Appl. 07 Jan 1966; 4pp, C. A., 70, 37827w (1969).
- 207) CORSANO, S., STRAPPAGEGHETTI, G., BARBARO, R., GIANNACCINI, G., BETTI, L., LUCACCHINI, A.: Synthesis of New Pyridazinone Derivatives and their Affinity Towards α_1 - α_2 -Adrenoceptors, *Bioorg. & Med. Chem.*, 7, 933-41 (1999).
- 208) NOMOTO, Y., TAKAI, H., OHNO, T., KUBO, K.: Cardiotonic Agents. VI. Synthesis of Novel 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone Derivatives Carrying Some Benzoheterocycles at the 6-Position, *Chem. Pharm. Bull.*, 39(2), 352-57 (1991).
- 209) NARIMATSU, A., KITADA, Y., SATOH, N., SUZUKI, R., OKUSHIMA, H.: Cardiovascular Pharmacology of 6-[4-(4'-pyridyl)aminophenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone Hydrochloride, A Novel and Potent Cardiotonic Agent with Vasodilator Properties, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 37(4), 398-406 (1987).
- 210) SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., TERRADES, V., LAGUNA, R., CANO, E., RAVINA, E.: Pyridazines. Part XXIX: Synthesis and Platelet Aggregation Inhibition Activity of 5-Substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinoes. Novel Aspects of Their Biological Actions, *Bioorg. & Med. Chem.*, 10, 2873-82 (2002).
- 211) ROHET F., RUBAT C., COUDERT P., ALBUISSON E., COUQUELET J. : Synthesis and Trazodone-like Analgesic Activity of 4-Phenyl-6-aryl-2[3-(4-arylpiperazin-1-yl)]pyridazin-3-ones, *Chem Pharm. Bull.*, 44(5), 980-986 (1996).
- 212) LINDER J., Pyridazine Derivative, Fr 2, 222,089, Oct. 18, 1974.

- 213) NITELEA I., PETROVANU M., RUCINSCHI E., CAPROSU M., CIOCOIU I., STEFANESCU E., CARSTE A., MIHALCEA A.: 6-(1H)-Oxo-3-aryl-1-pyridazinacetohydrazides, RO 75,836, Feb. 28 1981. Ref: Chem. Abstr. 99, 139959g, 1983.
- 214) NITELEA I., PETROVANU M., RUCINSCHI E., CAPROSU M., CIOCOIU I., STEFANESCU E., CARSTE A., MIHALCEA A.: 6-(1H)-Oxo-3-aryl-1-pyridazinacetohydrazides, RO 75,837, Feb. 28 1981. Ref: Chem. Abstr. 99, 139960a, 1983.
- 215) CILIANU-BIBIAN S., CARSTE A., PETROVANU M., RUCINSCHI E., CAPROSU M., CIOCOIU I., MIHALCEA A.: 3-(Bromophenyl)pyridazonyl-acetic acid Derivatives, RO 87, 512, Sep. 30, 1985. Ref: Chem. Abstr., 105, 115082g, 1986.
- 216) BENNET G.B., 6-(Substitutedphenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones, US 4, 177,273, Dec 4, 1979.
- 217) ZABSKA R., JAKOBIEC T.:New 2-Substituted Derivatives of 5-Aminomethyl-6-(p-chlorophenyl)-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one., Arch. Immunol. Ther. Ezp., 32(3), 263, 1984. Ref: Chem. Abstr., 102, 166684a, 1985.
- 218) TIAN G., LIN C.: Synthesis of 4-Fluoro-1,2-dihydro-3,6-pyridazinone and its Derivatives, Gaodeng Xuexiao Huaxuue Xuebao, 5(3), 350, 1984, Ref: Chem. Abstr, 92, 191820d, 1984.
- 219) COUDERT P., RUBAT C., COUQUELET J., FIALIP J., BASTIDE P., Synthese et Recherche D'une Activite Anticonvulsivante dans une Nouvelle Serie de 4,6-Diaril-3-pyridazinon-N-substituees, Eur. J. Med. Chem., 24, 551, 1989.
- 220) BRISTOL J. A., SIRCAR I., MOOS W. H., EVANS D.B., WEISHAAR R.E.: Cardiotonic agents. 1. 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: novel positive inotropic agents for the treatment of congestive heart failure, J. Med. Chem.; 1984; 27(9); 1099-1101.
- 221) SIRCAR I., BOBOWSKI G., BRISTOL J.A., WEISHAAR R.E.,EVANS D.B.: Cardiotonic agents. 3. Synthesis and biological activity of novel 6-(substituted 1H-imidazol-4(5)-yl)-3(2H)-pyridazinones, J. Med. Chem.; 1986; 29(2); 261-267.

- 222) SIRCAR I., DUELL B.L., BOBOWSKI G., BRISTOL J.A., EVANS D. B.:
Cardiotonic agents. 2. Synthesis and structure-activity relationships of 4,5-dihydro-6-[4-(H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: a new class of positive inotropic agents, *J. Med. Chem.*; 1985; 28(10); 1405-1413.
- 223) SIRCAR I., STEFFEN R.P., BOBOWSKI G., BURKE S.E., NEWTON R.S.,
WEISHAAR R.E., BRISTOL J.A., EVANS D. B.: Cardiotonic agents. 9. Synthesis and biological evaluation of a series of (E)-4,5-dihydro-6-[2-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]ethenyl]-3(2H)-pyridazinones: a novel class of compounds with positive inotropic, antithrombotic, and vasodilatory activities for the treatment of congestive heart failure, *J. Med. Chem.*; 1989; 32(2); 342-350.
- 224) OKUSHIMA H., NARIMATSU A., KOBAYASHI M., FURUYA R., TSUDA K.,
KITADA Y., A Novel Class of Cardiotonics. Synthesis and Pharmacological Properties of [4(Substituted-amino)phenyl]pyridazinones and Related Detrivatives, *J. Med. Chem.*, 30, 1157-1161 (1987).
- 225) YAMADA T., YOUICHI N., SHIMAMURA H., TSUKAMOTO Y., YOSHIHARA K.,
YAMAGUCHI A., OHKI M.: Pyridazinones. 2. Synthesis and antisecretory and antiulcer activities of thiourea and 2-cyanoguanidine derivatives, *J. Med. Chem.*; 1983; 26(3); 373-381.
- 226) HEINISCH G., FRANK H., Pharmacologically Active Pyridazine Derivatives
“Progress in Medicinal Chemistry”, Vol. 27, (Ed Ellis, G. P., West, G. B.), Elsevier Science Publishers, 1990, 2-49.
- 227) OGURA T., YASUA K., SHIGERU I., BABA M., TANIGUCHI M., HIROSE M.,
HIRATA K., OCHIAI Y., Pyridazinone Derivatives and Insecticidal, Acaricidal, Nematicidal and Fungicidal Compositions, EP 183,121, Nov. 29 1984. Ref: Chem. Abstr., 105, 115084j, 1986.
- 228) COUDERT P., RUBAT C., DUROUX E., BASTIDE P., COUQUELET J. D.,
TRONCHE P., Synthesis and Aldo Reductase Inhibitory Activity of Pyridazine Derivatives Possessing Acetic Acid Group, *Il Farmaco*, 47(1), 37, 1992
- 229) CONSTANTINO L., RASTELLI G., GAMBERNÌ M. C., GIOVANNONI M.P., DAL
PIAZ V., BARLOCCO D., Isoxazolo-[3,4-d]-pyridazin-7-(6H)-one as apotential Substrate for New Aldose Reductase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 42, 1864, 1999.

- 230) BREUIL S., Synthesis of Pyridazinyl-Substituted Phosphorothiolate Estes J. Org. Chem., 26(9), 3382, 1961.
- 231) BUCHMAN R., SCOZZIE J., ARIYAN Z.S., HEILMAN R.D., RIPPI D.J., PYNE W. J., POWERS L. J. , Antihypertensive 5,6-Diarylpyridazine-3-ones, J. Med. Chem., 23, 1398, 1980.
- 232) MC EVOY F. J., ALLEN G. R., 6-(Substitutedphenyl)-5-substituted-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. Antihypertensive Agents, J. Med. Chem., 17(3), 281, 1974.
- 233) CORSANO S., VEZZA R., SCAPICCHI R, FORESI. S., STRAPPAGHETTI. G., NENCI G.G., GRESELE P., New pyridazinone derivatives as inhibitors of platelet aggregation, European Journal of Medicinal Chemistry, Volume 30, Issues 7-8, 1995, Pages 627-631
- 234) KAYMAKÇALAN, Ş., KAYAALP, O., KIRAN, K.B.: Tıbbi Farmakoloji Prensipler ve Kavramlar, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, III. Baskı, Ankara, 341-360 (1976).
- 235) ALTINKURT, O.: Farmakoloji-I, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No: 54, 209-228, İstanbul, (1981).
- 236) GILMAN, A.G., RALL, T.W., NIES, A.S., TAYLOR, P.: Analgesic-Antipyretics and antiinflammatory agents; Drug Employed in the Treatment of Rheumatoid arthiritis and gout , *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tokyo, 638-650 (1990).
- 237) HOGAN, Q.: Animal Pain Models, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 27(4), 385-401 (2002).
- 238) BARS, D. L., GOZARIU, M., CADDEN, S. W.: Animal Models of Nociception, *Pharmacol. Rev.*, 53, 597-652 (2001).
- 239) KAYAALP, S. O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 6. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara (1992).
- 240) D'AMOUR, F.E., SMITH, D.L.: A Method for Determining Loss of Pain Sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72, 74-79(1941).

- 241) EDDY, N. B., LEIMBACH, D.: Synthetic Analgesic (II): Diethylbutenyl and Diethylbutylamines, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 107, 385-393(1953).
- 242) FLOYD, R. DOMER, P. D.: Animal Experiments in Pharmacological Analysis, Charles, C. Thomas Publisher, USA (1971).
- 243) LINEBERRY, C.G.: 3 Laboratory Animals in Pain Research, Methods of Animal Experimentation, GAY, W.I. ed., Vol VI, 237-311, Academic Press, USA (1981).
- 244) KOSTER, R., ANDERSON, M., BEER, E.D.: Acetic Acid for Analgesic Screening, *Pharmacology*, 412 (1958).
- 245) KOSTER, R., ANDERSON, M., DE BEER, E.D.: Acetic Acid for Analgesic Screening, *Fed. Proc.*, 18, 412 (1959).
- 246) BOISSIER, J. R. , RATOUIS R., DUMONT C, Synthesis and Pharmacological Study of New Piperazine Derivatives, *J. Med. Chem.* 6, 541-544 (1963).
- 247) ELVIO B. PARAVICINI F., EMILIO T., Hydrazino Pyridazines Containing Basic Groups in the 6-position and Possessing Hypotensive Activity, *Farmaco Ed. Sci.* 24, 919-929 (1969).
- 248) YASEMİN DÜNDAR, MEHTAP GÖKÇE, ESRA KÜPELİ , MUSTAFA FETHİ ŞAHİN, Synthesis and Analgesic and Antiinflammatory Activity of Ethyl 6-Substituted-3(2*H*)-pyridazinone-2-ylacetate Derivatives, *Arzneimittel Forschung Drug Research*, 2007, 57(12), 777-781.
- 249) OKUN R. LIDDON S. C., LASAGNAL L., The Effect of Aggregation, Electric Shock and Adrenergic Blocking on Inhibition of the 'Writhing Syndrome', *J. Pharmacol Exp. Ther.* 139, 107-114 (1963).
- 250) KASAHARA Y., HIKINO, H., TSURUFUJI S. WATANABE M., OHUCCI, K., Antiinflammatory Actions of Ephedrine in Acute Inflammations, *Planta Medica*, 51, 325, (1985).

- 251) BALCI M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, METU PRESS, Ankara, TÜRKİYE.
- 252) HUNG D. Y., MELLICK G. D., MASCI P. P., WHITAKER A. N., WHITEHOUSE M. W., ROBERTS M. S., Focused Antithrombotic Therapy: Novel Anti-Platelet Salicylates With Reduced Ulcerogenic Potential And Higher First-Pass Detoxification Than Aspirin In Rats, Journal Of Laboratory And Clinical Medicine, 132, 469-477 (1998).
- 253) AL-HARBI M. M., ISLAM M. W, AL-SHABANAH O. A., AL-GHARABLY N. M., Effect Of Acute Administration Of Fish Oil (Omega-3 Marine Triglyceride) On Gastric Ulceration And Secretion Induced By Various Ulcerogenic And Necrotizing Agents In Rats, Food And Chemical Toxicology, 33, 553-558 (1995).
- 254) AGEEL A. M., PARMAR N. S. , TARIQ M., The Effect Of Nicotine Pretreatment On The Gastric Mucosal Damage Induced By Aspirin And Reserpine In Rats , Life Sciences, 34, 751-756 (1984).
- 255) BROWN P. A., SAWREY J. M., VERNIKOS J., Aspirin- And Indomethacin- Induced Ulcers And Their Antagonism By Antihistamines, European Journal of Pharmacology, 51, 275-283 (1978).
- 256) RAINSFORD K. D., The Effects Of Aspirin And Other Non-Steroid Anti-Inflammatory/Analgesic Drugs On Gastro-Intestinal Mucus Glycoprotein Biosynthesis In Vivo: Relationship To Ulcerogenic Actions , Biochemical Pharmacology, 27, 877-885 (1978).

- 257) BASIVIREDDY J. , JACOB M. , PULIMOOD A. B., BALASUBRAMANIAN K. A., Indomethacin-Induced Renal Damage: Role Of Oxygen Free Radicals, *Biochemical Pharmacology*, 67, 587-599 (2004).
- 258) PETROVIC S. D., DOBRIC S., BOKONJIC D., NIKETIC M., GARCÍA-PIÑERES A., MERFORT I., Evaluation Of *Tanacetum Larvatum* For An Anti-Inflammatory Activity And For The Protection Against Indomethacin-Induced Ulcerogenesis In Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 109-113 (2003).
- 259) LISSAK A., FRUCHTER O., ABRAMOVICI H., Uncommon Adverse Maternal Effects With Indomethacin For Tocolysis, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 67, 183-185 (1999).
- 260) OCHI T., JOBO-MAGARI K., YONEZAWA A., MATSUMORI K., FUJII T., Anti-Inflammatory And Analgesic Effects Of A Novel Pyrazole Derivative, *European Journal of Pharmacology*, 365, 259-266 (1999).
- 261) WOLFSON A. B., YEALY D. M., Oral Indomethacin For Acute Renal Colic, *The American Journal of Emergency Medicine*, 9, 16-19 (1991).
- 262) CROSSLEY R. J., Side Effect And Safety Data For Fenbufen, *The American Journal of Medicine*, 75, 84-90 (1983).

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Konya’da doğdum. 1999 yılında Konya Fen Lisesinden, 2005 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldum. 2005 yılından beri Poyraz Eczanesinin sahibi ve mesul müdürüyüm. Evli bir çocuk babasıyım.

