

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ (ARİLALKİL)TRİAZOL TÜREVİ
OKSİM ESTERLERİN SENTEZLERİ,
ANTİKONVÜLSAN VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SUAT SARI
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT

MALATYA - 2012

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ (ARİLALKİL)TRİAZOL TÜREVİ
OKSİM ESTERLERİN SENTEZLERİ,
ANTİKONVÜLSAN VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ

SUAT SARI

Danışman Öğretim Üyesi: Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT

MALATYA - 2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ünsal ÇALIŞ



Üye

Prof. Dr. Kadir BATÇIOĞLU



Danışman

Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT



ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../2012 tarih ve 2012/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasındaki katkılarından dolayı danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT’a,

Tezimin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Sevim DALKARA’ya,

Antimikrobiyal aktivite tarama testlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Meral Özalp’e,

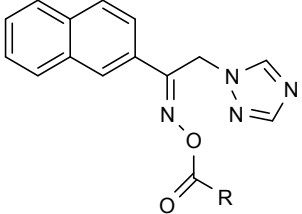
Tezimde kullandığım kaynakların organizasyonunda sağladığı değerli katkılardan dolayı İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Sinan Kaynak’a,

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı doktora öğrencisi Sayın Uzm. Ecz. Zeynep ÖZDEMİR’e ve Sayın Uzm. Ecz. Mehmet Abdullah ALAGÖZ’e,

Hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen Emine ve Göksel AKARSU’ya, teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada, oksim ester türevi yeni 10 bileşiğin sentezi yapılmış, bileşiklerin antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir.

			
Bileşik	R	Bileşik	R
1	-CH ₂ CH ₃	6	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	-CH(CH ₃) ₂	7	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	8	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	9	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
5	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	10	-CH ₂ C ₆ H ₅

Hazırlanan 1-(naftalen-2-il)-2-(triazol-1-il)etanon oksimin çeşitli açıl grupları ile sübstitüsyon tepkimesi sonucu oksim ester türevleri elde edilmiştir. Sentezi yapılan ve saflaştırılan bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri ile ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, kütle spektral verileri ve eleman analizleri ile kanıtlanmıştır.

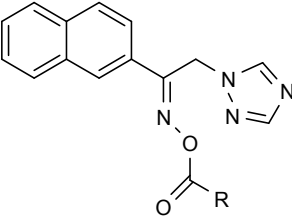
Bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri “National Institutes of Health” (NIH) Antiepileptik İlaç Geliştirme (ADD) programına uygun olarak yapılmış; antikonvülsan aktivite için maksimal elektroşok nöbet (MES) testi, nörolojik bozukluklar için ise rotorod toksisite testi uygulanmıştır. Antikonvülsan tarama testleri uygulanan 10 bileşikten 8’i (Bileşik 2-9) MES testinde aktif bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin 1-sübstitüe-1*H*-azol grubu antifungal bileşiklere yapısal benzerliği nedeniyle antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. Bileşiklerde 64-128 µg/ml dozda antifungal aktivite gözlenirken, 128-1024 µg/ml dozda antibakteriyel aktivite gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antikonvülsan aktivite, antimikrobiyal aktivite, nafimidon, oksim ester, triazol.

ABSTRACT

**SYNTHESIS, ANTICONVULSANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES
OF NEW (ARYL)ALKYLTRIAZOLE OXIME ESTER DERIVATIVES**

In this study, 10 new oxime ester derivative compounds which are expected to show anticonvulsant and antimicrobial activity have been synthesized.

			
Compound	R	Compound	R
1	-CH ₂ CH ₃	6	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	-CH(CH ₃) ₂	7	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	8	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	9	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
5	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	10	-CH ₂ C ₆ H ₅

Oxime ester derivatives were synthesized by the reaction of the various acyl groups with 1-(naphthalene-2-yl)-2-(1,2,4-triazole-1-yl)ethanone oxime. Some physical properties of the compounds and their R_f values in thin-layer chromatography were determined. Their structures were confirmed by IR, ¹H-NMR, mass spectral and the elemental analysis data.

Anticonvulsant activity of the compounds was determined according to the Antiepileptic Drug Development (ADD) program of National Institutes of Health (NIH) by maximal electroshock seizure (MES) tests. Rotorod test in mice was applied for neurological deficits. Eight out of the ten compounds were active in MES test. Due to the structural similarity of the synthesised compounds to the compound group of 1-substituted-1*H*-azole antifungals, their antimicrobial activities were investigated using microdilution method. The compounds exhibited antifungal activity at 64-128 µg/ml dose and antibacterial activity at 128-1024 µg/ml.

Key words: Anticonvulsant activity, antimicrobial activity, nafimidone, oxime ester, triazole.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Oksimler ve Oksim Esterler	5
2.1.1. Genel Özellikleri	5
2.1.2. Stereokimyaları	7
2.1.3. Oksim Esterlerin Hazırlanması	10
2.1.3.1. Oksimlerin Karboksilik Asitler ile Tepkimesi	10
2.1.3.2. Oksimlerin Anhidritler ile Tepkimesi	13
2.1.3.3. Oksimlerin Açıl Halojenürler ile Tepkimesi	16
2.1.3.4. Oksimatların Açıl Halojenürler ile Tepkimesi	19
2.1.3.5. Nitro Bileşiklerinin İzosiyanatlar ve Anhidritler ile Tepkimesi	20
2.1.3.6. Diğer Sentez Tepkimeleri	20
2.1.3.7. Mikrobiyolojik Sentez Yöntemleri	21
2.2. Epilepsi	21
2.2.1. Epilepsinin Sınıflandırılması	22
2.2.1.1. Parsiyal Nöbetler	22
2.2.1.2. Jeneralize Nöbetler	23
2.2.1.3. Sınıflandırılmamış Nöbetler (İdiopatik)	24
2.2.2. Antiepileptik İlaçlar	24
2.2.3. Antikonvülsan Etkili (Arilalkil)azoller	27
2.2.4. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	30
2.2.4.1. İnhibisyonun Arttırılması	31

2.2.4.2.	Uyarının Azaltılması	31
2.2.5.	AEİ Geliştirme Stratejileri	33
2.2.5.1.	Tesadüfen Bulma	34
2.2.5.2.	Akut Nöbet Modelleri Kullanılarak Tarama	34
2.2.5.3.	Var olan İlaçlar veya Etkili Bileşikler Üzerinde Moleküler Modifikasyonu	34
2.2.5.4.	Mekanizma Odaklı Akılcı Tasarım	35
2.2.5.5.	Yeni Hedeflerin Belirlenmesi	35
2.2.5.6.	Yeni Kronik ve Genetik Epilepsi Modelleri	35
2.2.5.7.	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD) ve Kalitatif Yapı Aktivite İlişkileri (QSAR) Çalışmaları	36
2.2.5.8.	Genetik Modellerin Geliştirilmesi	36
2.2.6.	Antikonvülsan Aktivite Tayin Yöntemleri	37
2.2.7.	Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı ve Antikonvülsan Tarama Projesi	37
2.2.7.1.	Birincil Değerlendirme	37
2.2.7.2.	İkincil Değerlendirme	40
2.2.7.3.	Üçüncül Değerlendirme	41
2.3.	Antimikrobiyal Aktivite	42
2.3.1.	Azol Yapısı Taşıyan Bileşikler	45
2.3.2.	Antibakteriyel-Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri	46
2.3.2.1.	Dilüsyon Yöntemi	47
2.3.2.2.	Difüzyon yöntemi	48
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1.	Kimyasal Çalışmalar	49
3.1.1.	Materyal	49
3.1.2.	Sentez Yöntemleri	49
3.1.2.1	Başlangıç Maddelerinin Sentezleri	49
3.1.2.2.	Bileşiklerin Sentezi	50
3.1.3.	Analitik Yöntemler	51
3.1.3.1.	Erime Derecesi Tayinleri	51
3.1.3.2.	Kolon Kromatografisi ile Saflaştırma	51
3.1.3.3.	İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	52
3.1.3.4.	Spektroskopik Kontroller	53

3.1.3.5.	Eleman Analizleri	54
3.2.	Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları	54
3.2.1.	Tarama I Testleri	54
3.3.	Antimikrobiyal Etki Çalışmaları	55
4.	BULGULAR	58
4.1.	Kimyasal Çalışmalar	58
4.2.	Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları	71
4.3.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	73
5.	TARTIŞMA	74
5.1.	Kimyasal Çalışmalar	75
5.1.1.	Başlangıç Maddelerinin Sentezi	76
5.1.1.1.	1-(Naftalen-2-il)-2-bromoetanon sentezi	76
5.1.1.2.	1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon Sentezi	77
5.1.1.3.	1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim Sentezi	78
5.1.2.	Oksim Ester Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezi	78
5.1.2.1.	Karboksilik Asitlerin Oksimlerle Tepkimesi	79
5.1.2.2.	Anhidritlerin Oksimlerle Tepkimesi	79
5.1.3.	Bileşiklerin Saflaştırılması	80
5.1.4.	Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	80
5.1.4.1.	IR Spektrumları	81
5.1.4.2.	¹ H-NMR Spektrumları	82
5.1.4.3.	Kütle Spektrumları	87
5.2.	cLogP Hesaplamaları	89
5.3.	Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları	90
5.4.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	91
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	92
7.	KAYNAKLAR	94
8.	EKLER	107
EK 1:	Etik Kurul Kararı	107
	ÖZGEÇMİŞ	108

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADD	Antiepileptik İlaç Geliştirme
AEİ	Antiepileptik İlaç
AMPA	3-Amino hidroksi-5-metil isozaksol propionik asit
ASP	Antikonvülsan Tarama Projesi
ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
CADD	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı
DAF	Dietilazodiformat
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCC	Disikloheksilkarbodiimid
DCU	Disikloheksilüre
dd	dublet of dublet
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimetilamino)piridin
DMF	Dimetilformamid
DKM	Diklorometan
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilkarbodiimid
Ed	Erime derecesi
ED ₅₀	Etkin dozun yarısı
EEG	Elektroensefalografi
GABA	γ -Amino bütanoik asit
¹ H-NMR	¹ H-Nükleer Manyetik Rezonans
HOBt	Hidroksibenzotriazol
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
IBE	Uluslararası Epilepsi Bürosu
ILEA	Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Topluluğu
IR	Infrared
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LD ₅₀	Letal dozun yarısı
MBK	Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
MES	Maksimal Elektroşok

MİK	Minimal İnhibisyon Konsantrasyon
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NIH	National Institute of Health
NMDA	<i>N</i> - metil-D-aspartat
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolin
PEG	Polietilen glikol
QSAR	3 Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri
RNA	Ribonikleik asit
SAR	Yapı Aktivite İlişkileri
ScM	Subkütan Metrazol
SSS	Santral sinir sistemi
TEA	Trietilamin
TD ₅₀	Toksik dozun yarısı
THF	Tetrahidrofuran
TI	Terapötik Endeks
TPE	Time of Peak Effect
TPP	Trifenilfosfin
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YEİ	Yapı Etki İlişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No.
2.1. (Arilalkil)azol yapısı üzerinde yapılan değişiklikler	27
2.2. Aril grubu olarak yapılan değişiklikler	27
2.3. Alkil zinciri üzerinde yapılan değişiklikler	28
2.4. Azol grubu olarak yapılan değişiklikler	29
2.5. Antikonvülsan ilaçların etki mekanizmaları	32
5.1. Bileşik 4'ün IR spektrumu	81
5.2. Bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu	82
5.3. Bileşik 6'nın ¹ H-NMR spektrumu	83
5.4. Bileşik 1'in kütle spektrumu	88

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No.
1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları	3
4.1. Bileşiklerin faz I antikonvülsan aktivite tarama sonuçları	71
4.2. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite taraması	72
5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri	75
5.2. Bileşiklerin bazı ¹ H-NMR spektrumu verileri	85
5.3. Bileşiklerin clogP değerleri	89

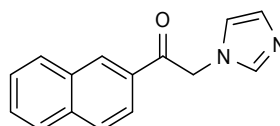
1. GİRİŞ

Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Topluluğu (ILEA) ve Uluslararası Epilepsi Bürosu (IBE) epilepsiyi “devam eden nöbet geçirme eğilimi ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel ve sosyal etkileri” olarak tanımlamıştır [1]. Dünya üzerinde elli milyondan fazla insanı etkileyen epilepsi genellikle çocukluk döneminde başlar ve ömür boyu sürer [2, 3]. Bu durum insan yaşamını ve çalışma verimini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu yüzden epilepsi tedavisi büyük önem taşır. Epilepsiye sebep olan etmenler henüz tam olarak aydınlatılamadığı için etkin bir tedavi mümkün değildir; ilaç tedavisi nöbetleri önlemeye yönelik, semptomatik bir tedavidir. Tedavi seçenekleri arasında antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi yanında nadiren tercih edilen beyin cerrahisi de bulunmaktadır [4, 5].

Bugün piyasada çok sayıda AEİ mevcut olmasına rağmen kontrol edilemeyen nöbetler (parsiyal nöbetli hastaların %50’si, jeneralize nöbetli hastaların ise yaklaşık %30’u [6-9]), doza bağlı ciddi yan etkiler, uzun süreli kullanıma bağlı toksisite, hastaların bazı ilaçları iyi tolere edememesi, hastalarda tedavide kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi ve ilaç-ilaç etkileşimleri epilepsi tedavisinde önemli problemlerdir. Bu nedenle daha güvenli, daha etkili, toksik olmayan, bütün nöbet türlerini kontrol altına alabilen ve selektif AEİ’lerin geliştirilmesi güncel ve kritik bir konudur [9-16].

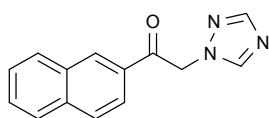
Son yıllarda nöropatik ağrı, migren gibi nörolojik hastalıklar ile duygu durum bozukluklarında kullanımının artışı, yeni AEİ’lerin geliştirilmesinin önemini artırmaktadır [14, 17-19]. Yeni AEİ’lerin geliştirilmesinde çeşitli stratejilerden faydalanılabilir. Bunlardan biri epilepsinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile yeni hedeflerin belirlenmesi, bir diğeri ise mevcut ilaçların ve etkili bileşiklerin modifikasyonudur [16, 20]. Yeni antikonvülsan ajanlar mekanizmadan yola çıkan bir tasarımdan ziyade geleneksel tarama ve/veya yapı modifikasyonu ile geliştirilmektedir.

Klasik AEİ'lar üreit yapısındadır; ancak son elli yılda kaydedilen ilerlemelerle amid, semikarbazon, sülfonamid, oksim eter ve oksim ester gibi değişik fonksiyonel gruplar içeren antikonvülsan bileşikler tasarlanmıştır [17, 21-27]. Farklı yapıdaki bu gruplardan biri de (arilalkil)azollerdir. Nafimidon bu grubun öncü bileşiklerindendir ve yapısında aril grubu olarak naftalen, azol grubu olarak imidazol içermektedir [28].

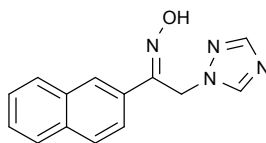


Nafimidon

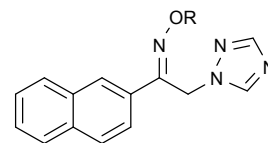
Yapılan yapı etki ilişkisi (YEİ) çalışmalarında kan beyin bariyerinden geçişi sağlayan bir aromatik halka ile azol grubu arasında bir alkil köprüsü ve bu köprü üzerinde oksijenli bir fonksiyonel grubun (alkol, eter, ester, amid, oksim, oksim eter, oksim ester) bulunmasının gerekli olduğu ortaya konmuştur. Nafimidon molekülünde azol grubu olarak kullanılan imidazol yerine çeşitli azotlu gruplar getirilmiş, bu bileşiklerden triazol, pirrolidin halkaları ve amin grubu taşıyanlarda önemli ölçüde antikonvülsan aktivite gözlenmiştir [29]. Bunun üzerine nafimidon molekülündeki imidazol yerine triazol getirilen oksim ve çeşitli oksim eter türevi bileşikler hazırlanmış, oksim eter türevleri hem subkütan metrazol (ScM) hem de maksimal elektroşok (MES) testlerinde aktif bulunmuştur [30].



Keton

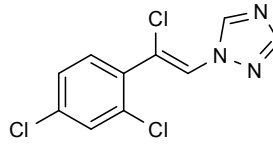


Oksim



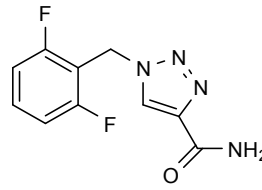
Oksim eter

(Arilalkil)azol türevi antikonvülsan bileşik grubunda bulunan loreklazol, triazol halkası içeren diğer önemli bir moleküldür [31, 32].



Loreklazol

Rufinamid de yapısında triazol halkası taşımaktadır ve üçüncü nesil AEİ olarak tedavide kullanılmaktadır [17, 33].



Rufinamid

(Arilalkil)azol grubu bileşiklerin taşıdıkları azol halkası nedeniyle bu bileşiklerde önemli antifungal aktivite de gözlenmektedir [25, 34, 35]. Bu grup antifungal ilaçlar, oral yolla etkili, yavaş metabolize olan, etki spektrumu geniş, fungal enzimlere spesifik ve insan sterol sentezini çok fazla etkilemeyen ve bu nedenle de diğer gruplara göre üstünlükleri olan bileşiklerdir [36, 37]. Bileşiklerin antifungal etkilerinin yanı sıra, antibakteriyel etkileri de vardır [35].

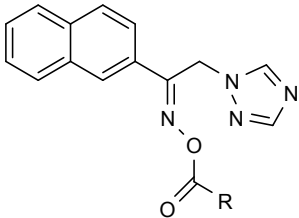
Antifungal etkili yeni bileşiklerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalar; AIDS ve kanser gibi yüksek dozda, uzun süreli ilaç tedavisine gereksinim gösteren hastalıklar ve organ nakli gibi immün sistemi zayıflatan durumlarda fungal enfeksiyonlarda artış olması ve bu bileşiklere direnç gelişmesi, tedavide kullanılan bileşiklerin dar spektrumlu, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle önem kazanmaktadır [36, 37].

Bu tez kapsamında literatürdeki çalışmalardan yola çıkılarak nafimidon molekülündeki imidazol halkasının triazol ile yerdeğiştirdiği antikonvülsan ve antimikrobiyal etki göstermesini beklediğimiz yeni oksim ester türevlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Ester grubunda farklı yapıların aktivite üzerinde etkisini

araştırmak için antiepileptik bir ilaç olan valproik asidin de bulunduğu farklı zincir uzunluklarında, düz (bileşik 1, 3, 5) veya dallanmış (bileşik 2, 4, 6-9), arilalkil (bileşik 10) karboksilik asitler kullanılmıştır. Ayrıca aktivite çalışmaları sonunda mevcut YEI'lerine katkıda bulunulacaktır.

Bu tez kapsamında sentezi yapılarak antikonvülsan ve antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması amaçlanan 10 yeni oksim ester türevi bileşiğin yapıları aşağıdaki tabloda verilmektedir (Tablo 1.1).

Tablo 1.1.: Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları

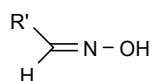
	
Bileşik	R
1	-CH ₂ CH ₃
2	-CH(CH ₃) ₂
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
6	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
7	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
8	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
10	-CH ₂ C ₆ H ₅

2. GENEL BİLGİLER

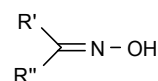
2.1. Oksimler Ve Oksim Esterler

2.1.1. Genel Özellikleri

Oksimler aldehit veya ketonların hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu oluşan, yapısında karbon-azot çifte bağı ile azota bağlı bir hidroksil grubu bulunduran bileşiklerdir. Oksim, oksi-imin okunuşunun (C=NOH) kısaltmasıdır. Aldehitten oluşan oksimlere aldoksim, ketondan oluşan oksimlere ise ketoksim adı verilir [38, 39]

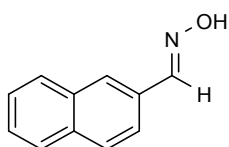


Aldoksim



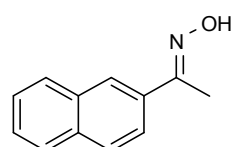
Ketoksim

Aldoksim ve ketoksimler türedikleri aldehit veya ketonun isminin sonuna oksim sözcüğü eklenmek suretiyle çeşitli şekillerde okunurlar:



2-Naftaldehit oksim

2-Naftaldoksim



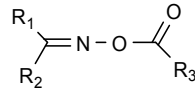
2-Naftofenon oksim

2-Naftilmetilketoksim

2-Naftilmetilketon oksim

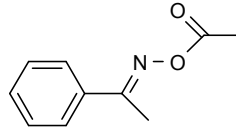
1-(Naftalen-2-il)etanon oksim

Oksimlerin sodyum hidroksit ve sodyum alkoksit gibi kuvvetli bazlar ile tepkimesi sonucu alkali metal tuzları olan “oksimat”lar; hidroksil grubundaki hidrojenin bir açıl grubu ile yer değiştirmesi sonucu “oksim ester” türevleri oluşur.



Oksim ester

Oksim esterlerin okunuşu aşağıda verilen şekillerde yapılabilir:



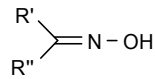
Asetofenon O-asetil oksim

Fenilmetilketon O-etanoil oksim

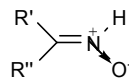
Oksimler, hidroksil grubundaki protondan dolayı asidik, azot atomu nedeniyle de zayıf bazik özellik gösterdikleri için amfoterik karektere sahiptir; çok kuvvetli asit ve bazlarla tuz oluşturur [38-40].

Oksimler inter ve intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bileşiklerdir. Katı halde bulunduklarında genellikle intermoleküler hidrojen bağı yaparlar. Bu hidrojen bağı genellikle O-H...N arasında olduğu gibi N-O...H arasında da olabilmektedir. Oksimler yapılarında α -karbona bağlı hidroksil veya amin grupları bulunması durumunda intramoleküler hidrojen bağı yapabilirler [38, 41]. O-Açiloksim yapısındaki oksim esterler ise hidroksil grubu taşımadıkları için hidrojen bağı yapamazlar ve asidik özellik göstermezler.

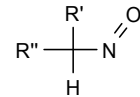
Nitron ve nitrozo bileşikleri oksimlerin yapı izomerleridir [39, 42]



Oksim



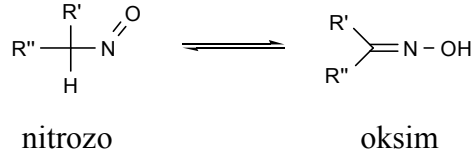
Nitron



Nitrozo

Nitrozo bileşiği, azota bağlı karbon atomuna ancak 3 tane alkil grubu bağlı olduğunda kararlıdır; alkil gruplarından en az birinin yerine hidrojen geldiğinde

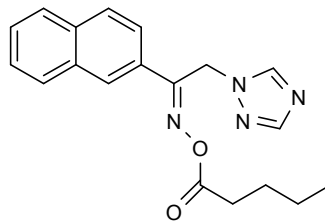
nitrozo-oksim totomerizasyonu gözlenir ve denge nitrozodan oksime doğru kayar [43].



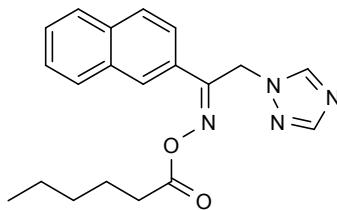
2.1.2. Stereokimyaları

Oksimler, yapılarında bulunan karbon azot çifte bağından dolayı geometrik izomerizm gösterir. Oksimlerde izomerizm ilk olarak 1890 yılında *Werner* tarafından açıklanmıştır [44].

Karbon-azot çifte bağı içeren oksimler, çifte bağın uçlarında bulunan atomlara bağlı grupların birbirlerine göre konumlarını belirtmek amacıyla *cis-trans* ön eklerinin karşılığı olarak *Z* (Alm. *zusammen*= birlikte) ve *E* (Alm. *entgegen*= karşıt) harfleri ile gösterilir. Günümüzde *Chan-Ingold-Prelog* sistemini esas alan *E-Z* isimlendirilmesi *sin* (syn, Yun. *sun*= ile) ve *anti* (Yun. *anti*= karşı, karşıt) terminolojisinin yerini almaktadır. Bu sisteme göre çifte bağın etrafındaki gruplar büyüklük önceliğine göre sıralanır; büyük gruplar çifte bağ düzleminin aynı tarafında ise *Z*, zıt tarafında ise *E* olarak adlandırılır. Diğer bir deyişle karbona bağlı gruplardan büyük olanının hidroksil grubu ile aynı tarafta bulunması durumunda molekül *Z*, farklı taraflarda bulunması durumunda ise *E* izomeridir. Ön ek olan *E* ve *Z* harfleri italik formda, molekül isminin başına “-” işareti ile ayrılarak yazılır [38, 39, 42, 45].



Z-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon *O*-pentanoil oksim



E-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon *O*-pentanoil oksim

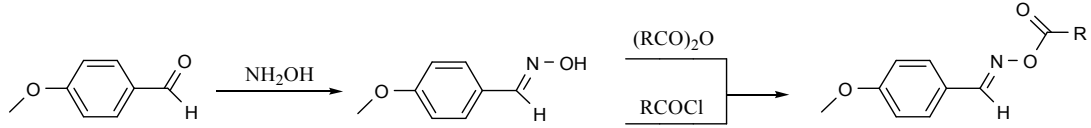
E/Z oksim ve oksim türevlerinin fiziksel, kimyasal ve sterik özellikleri birbirinden farklı olduğu için izomerizm oksim bileşiklerinde önemlidir. Her iki izomerin erime ve kaynama dereceleri, çözünürlük, hidrojen bağı yapma gibi özellikler açısından farklılık gösterebildiği gibi aktivite farklılıkları da görülebilmektedir. Bu nedenle izomerler iki ayrı madde gibi düşünülmelidir [41, 46-48].

İzomerler çözücü, sıcaklık ve pH gibi bazı etkenlere bağlı olarak birbirlerine dönüşebilir [46, 47, 49, 50]. Örneğin bileşiklerin metanoldeki çözeltisinden hidroklorik asit gazı geçirilmesi veya saf izomerin tekrar kristallendirilmesi ile izomer dönüşümü gerçekleştirilebilir [25, 46]. *Adveenko ve diğerleri* [51] p-kinon oksimlerden yola çıkarak yeni 4-[aril(alkil)aminokarboniloksimino]siklohekza-2,5-dien-1-on türevleri sentezledikleri çalışmalarında 2-metil-4-[(4-metilfenil)aminokarboniloksimino]siklohekza-2,5-dien-1-on'un etanolden kristallendirildikten sonraki *E/Z* izomerlerinin oranını 15:85 olarak bulmuşlardır. Oysa bu molekülün kristallendirilmeden önceki *E/Z* oranları yaklaşık 60:40 olarak bulunmuştur.

Çözücü içerisinde bekletilen bileşiklerde de izomerlerin oranının değiştiği bildirilmiştir. Örneğin; levonorgestrel asetat oksimin HPLC ile yapılan analizinde, numunenin metanoldeki çözeltisi taze hazırlanarak tatbik yapıldığında *E/Z* izomer oranı 65:35 iken, çözelti birkaç saat bekletildiğinde bu oran 40:60 şeklinde değişmiştir [52].

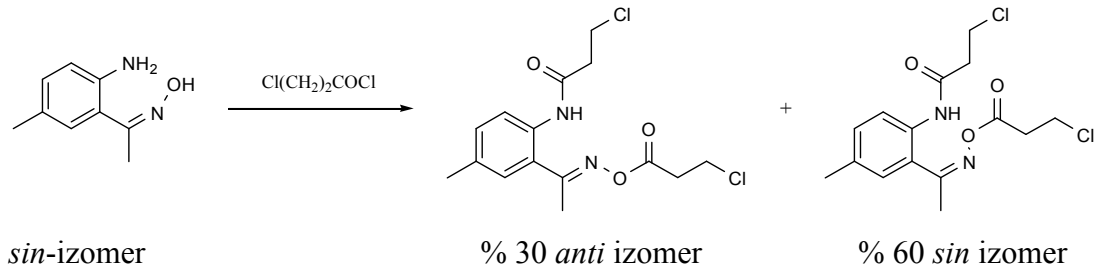
Oksim esterlerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan oksim molekülünün konfigürasyonu, oluşan oksim ester molekülünün konfigürasyonunu etkilemektedir.

Zhukovskaya ve diğerleri [53], anisaldehit oksimlerin *anti* izomerlerinden yola çıkarak *anti* anisaldehit oksim esterleri elde etmişlerdir.

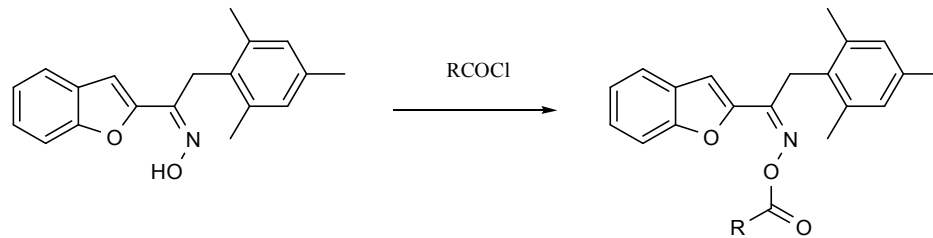


Liu ve diğerleri [54] de, yaptıkları çalışmada oksimlerin ve bunlara karşılık gelen oksim esterlerin *anti* konfigürasyonda olduğunu tespit etmişlerdir.

Andronati ve diğerlerinin [55] yaptıkları çalışmada oksimin *anti*-izomerinin kullanıldığı tepkime sonucu oluşan ürünün % 63'ü *anti*, % 32'si *sin*-izomerken oksimin *sin*-izomerinin kullanıldığı tepkime sonunda ürünün % 60 *sin*-izomer, % 30 *anti*-izomer şeklinde elde edildiği bildirilmiştir.

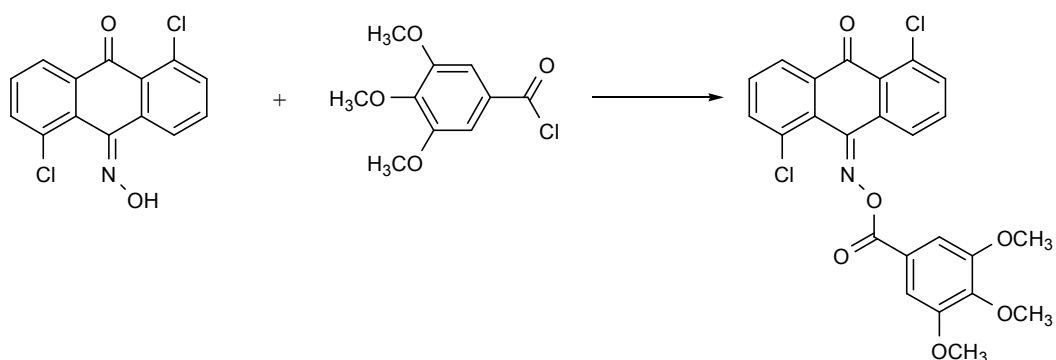


Kırılmış ve diğerleri [56], (*E/Z*)-1-(1-benzofuran-2-il)-2-mesitiletanon oksimin çeşitli açıl klorürlerle aseton içerisinde, oda sıcaklığında yürüyen tepkimesi sonucunda farklı oranlarda oksim ester izomerleri sentezlediklerini bildirmişlerdir.



R	E izomer (%)	Z izomer (%)
CH ₃	50	50
C ₆ H ₅	100	-
C ₆ H ₅ CH ₂	64	36
(p-OCH ₃)C ₆ H ₅	62	38

Surkau ve diğeri [57] *E/Z* oranı 3:1 olan oksim karışımından sentezledikleri oksim esterlerinin yalnızca *E* izomerleri halinde elde edildiğini, bunun nedeninin sterik engel olduğunu bildirmişlerdir.

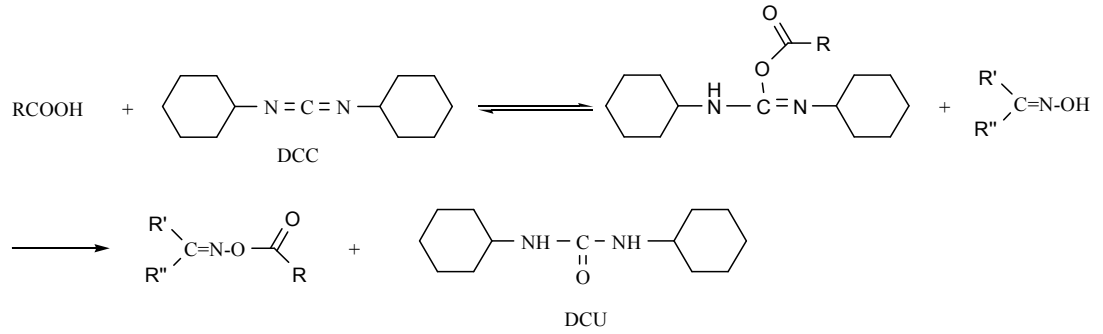


2.1.3. Oksim Esterlerin Hazırlanması

Oksim esterler, genellikle oksimlerin açıl halojenürler, anhidritler veya karboksilik asitler gibi çeşitli açılasyon ajanlarıyla tepkimesi sonucu elde edilmektedirler. Oksim ester eldesi için kullanılan diğer yöntemlere literatürde nadiren rastlanmaktadır [58-62].

2.1.3.1. Oksimlerin Karboksilik Asitler ile Tepkimesi

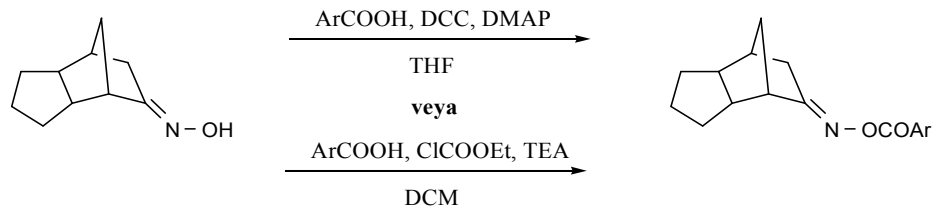
Bu yöntemde oksimden oksim ester sentezi için açılasyon ajanı olarak karboksilli asitler kullanılmaktadır. Ancak tepkime sonucunda oluşan suyun ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu amaçla kullanılan dehidrasyon ajanlarından en çok tercih edileni disikloheksilkarbodiimid (DCC)'dir. DCC karboksilli aside bağlanarak açıl grubunun ayrılmasını kolaylaştırır. Tepkime sonunda DCC disikloheksilüre (DCU)'ye dönüşerek çöker [42, 63].



DCC, *N*-metilmorfolin (NMM) ve 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid (EDC) gibi diğer dehidrasyon ajanları ile birlikte sıkça kullanılan 4-(*N,N*-dimetilamino)piridin (DMAP) reaksiyon esnasında aside bağlanarak reaksiyonun geri dönmesini engeller [42, 64, 65].

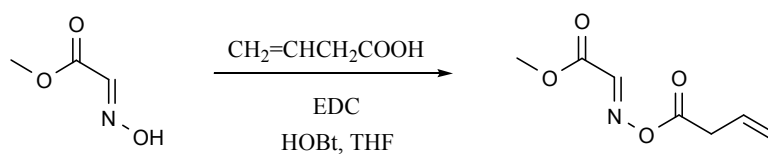
Surkau ve diğerleri [57], 10-hidroksiimino-10*H*-antrasen-9-on'dan hareketle ilgili karboksilli asitler ile diklorometan (DKM) içinde, DCC ve DMAP varlığında, 0 °C'de başlatarak oda sıcaklığında devam ettirdikleri reaksiyon sonucu sırasıyla % 33 ve % 17 verimle 10-(3-hidroki-4-metoksibenzoiloksimino)-10*H*-antrasen-9-on ve 10-(4-hidroksi-3-metoksibenzoiloksimino)-10*H*-antrasen-9-on'un sentezini gerçekleştirmişlerdir.

Aboul-Enein ve diğerleri [66], trisiklik ketoksimle çeşitli oksim esterleri karboksilli asitten hareket ederek iki farklı yöntem kullanmışlardır. Bunlardan birinde trisiklik ketoksimle uygun karboksilli asidi DCC ve DMAP varlığında tetrahidrofuran (THF) içinde muamele ederken diğerinde etilkloroformat ve trietilamin (TEA) varlığında DKM içinde tepkimeye sokmuş ve değişen oranlarda verim elde etmişlerdir.



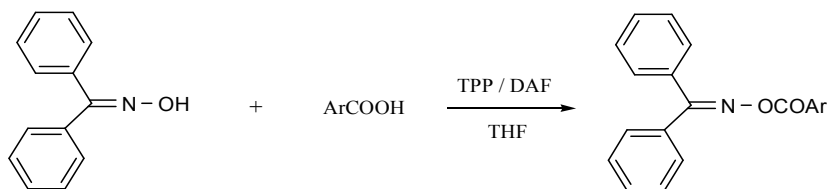
Pandey ve diğerlerinin [67], 2004'te yaptıkları bir çalışmada eritromisin-9 oksim'in çeşitli esterleri sentez edilmiştir. Eritromisin-9 oksimin DKM içerisindeki çözeltisine 0°C' de, çeşitli aminoasit ve karboksilik asitlerin DCC varlığında eklenmesiyle % 52-70 arası verim elde edilmiştir.

Ritson ve diğerleri [68], bazı oksim esterleri karboksilli asitlerle hidroksibenzotriazol (HOBt) ve EDC varlığında, oda sıcaklığında, THF içinde % 44-65 verimle sentezlemişlerdir.



Upadhyaya ve diğerleri [69], 2011 yılındaki çalışmalarında oksim yapısındaki bazı indeno[2,1-c]kinolinlerin oksim ester türevlerini sentezlemişlerdir. Bu oksim esterler, oksimin kuru dimetilformamiddeki çözeltisine uygun karboksilli asit veya amino asitlerin EDC ve DMAP varlığında oda sıcaklığında eklenmesi sonucu 4 saat süren tepkimeyle, % 27-96 verimle elde edilmiştir.

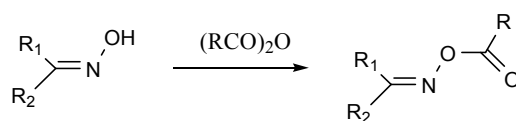
Oksimlerin trifenilfosfin-dietilazodiformat (TPP-DAF) ($\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$) varlığında aromatik karboksilik asitlerle tepkimeleri sonucunda *O*-açıl türevlerinin meydana geldiği literatürde bildirilmiştir [70].



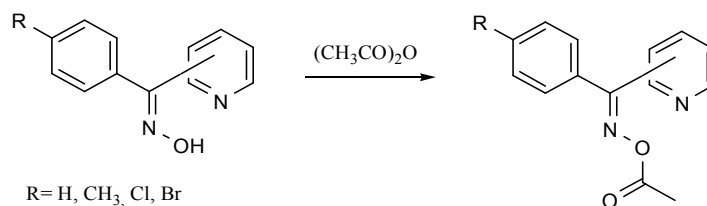
Zhukovskaya ve diğerleri [71] dioksim ester türevi bileşiklerini, susuz eter içinde, susuz piridin varlığında 1,1'-diasetilferrosen dioksimin çeşitli süstitüe karboksilli asitlerle 24-36 saat süren tepkimesi sonucu % 78-85 verimle elde etmişlerdir.

2.1.3.2. Oksimlerin Anhidritler ile Tepkimesi

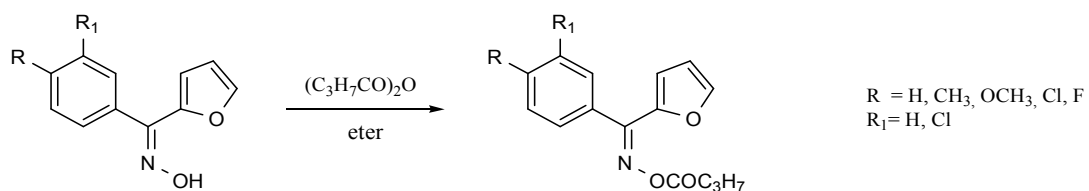
Oksimlerin, anhidritin fazlası ile tepkimesi sonucu oksim esterleri oluşur. Anhidritler karboksilli asit türevleri olmalarına rağmen karboksilli asitlerden daha reaktif oldukları için tepkime daha hızlı gerçekleşir. Tepkimede herhangi bir katalizör kullanılması gerekli değildir. Anhidritlerin fazlasının çözücü olarak kullanılmakla beraber dietil eter, THF, etil asetat, benzen, hekzan gibi inert çözücülerin de tercih edildiği çalışmalar bulunmaktadır [72].



Massolini ve diğerleri [60], fenilpiridilketoksim-*O*-asetil bileşiklerini çözücü olarak asetik anhidritin fazlasının kullanıldığı tepkime sonucu elde etmişlerdir.

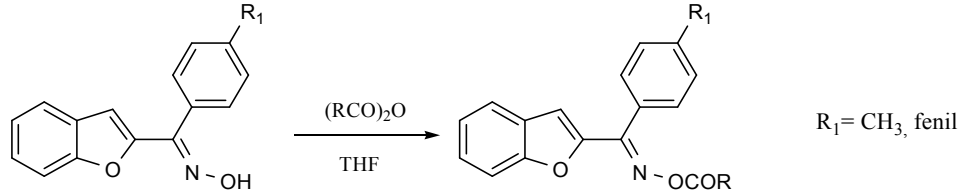


Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında bütirik anhidrit oksimle ekimolar oranda eklenmiş, tepkime dietil eter içerisinde yürütülerek arilfuriloksimlerin bütirik asit esterleri elde edilmiştir [73].

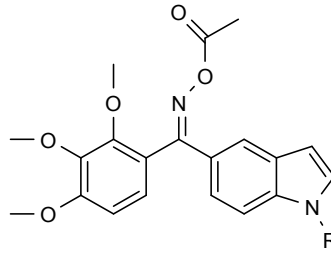


Dikuser ve diğerleri [74], kamfor oksim esterlerini, kamfor oksimin *D*(+), *L*(-) veya rasemik karışımından hareketle uygun alkil ve arilkarboksilik asit anhidritleriyle hekzan içinde % 88-92 verimle sentezini gerçekleştirmişlerdir.

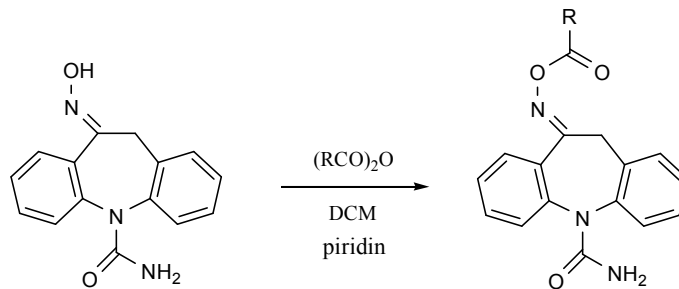
Demirayak ve diğeri de [75], çeşitli aril(2-benzofuril)ketoksimlerin fenil ve metil oksim esterlerini elde etmek üzere açılasyon ajanı olarak benzoik ve asetik anhidriti, çözücü olarak ise THF kullanmışlar, 2 saat süren tepkime sonucu ürünleri elde etmişlerdir.



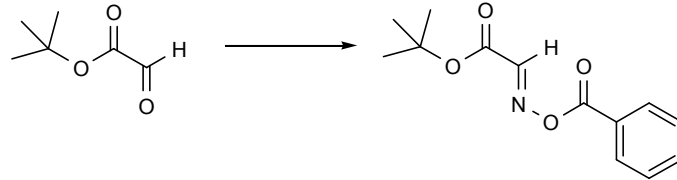
Álvarez ve diğeri [76] anhidritin yanısıra piridini katalizör olarak kullanmışlar ve 2-4 saat süren tepkime sonucu (1*H*-indol-5-il)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon *O*-asetil oksim türevlerini % 62-94 verimle elde etmişlerdir.



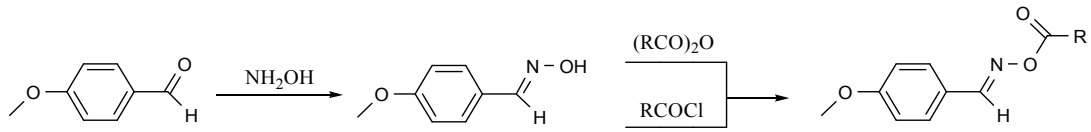
Learmont ve diğeri [77], okskarbazepin oksimin metil esterini % 85 gibi yüksek bir verimle elde etmişlerdir. Tepkime, oksimin çeşitli anhidritlerle piridin varlığında, bileşiklerin DKM içinde çözülerek, oda sıcaklığında bir gece karıştırılması şeklinde gerçekleştirilmiştir.



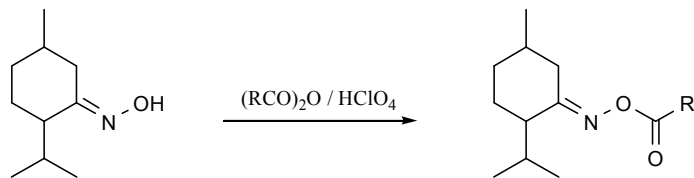
Ritson ve diğerleri [68], metil glioksilat ve ter-bütil glioksilat oksimlerin DKM'daki çözeltilerinin, piridin ve DMAP katalizörlüğünde, oda sıcaklığında, benzoikasit anhidriti ile tepkimeleri sonucu *O*-benzoil metil glioksilat oksim esterini % 62 verimle ve *O*-benzoil ter-bütil glioksilat oksim esterini % 59 verimle elde etmişlerdir.



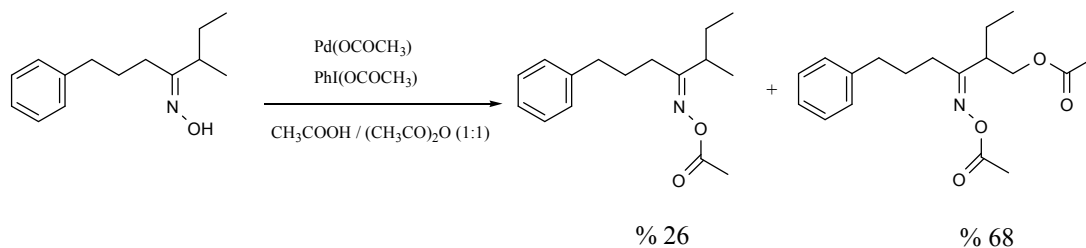
Zhukovskaya ve diğerleri [53], anisaldehit oksim ile uygun asit anhidritinin susuz benzendeki çözeltilisine perklorik asit ekledikten sonra 23-24 °C'de 24-36 saat karıştırarak yüksek verimle anisaldehit oksim esterlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



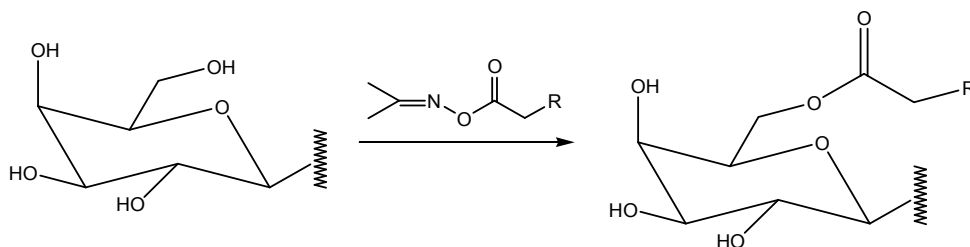
Aynı araştırma grubunun başka bir çalışmasında, menton oksimlerin eser miktarda perklorik asit varlığında, susuz eter içinde, asetik, propanoik, bütanoik veya izobütanoik asit anhidritleri ile oda sıcaklığında 24-36 saat süre yürütülen tepkimeler sonucu oksim ester bileşikleri elde edilmiştir [78].



Neufeldt ve diğerleri [79], çeşitli oksimlerin Pd(OAc)₂ ve PhI(OAc)₂ varlığında asetik asit / asetik anhidrit karışımı içerisinde, 100 °C'de tepkimesi sonucu oksim ester türevi bileşiklerini elde etmişlerdir.

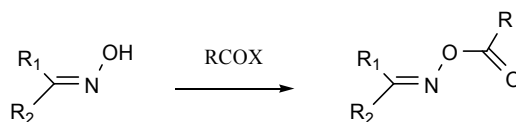


Stubs ve diğerleri [58], de molekül üzerinde çok sayıda hidroksil grubu içeren kolesteril β -D-galaktopiranozid'in 6 numaralı konumdaki hidroksil grubunun açılasyonunu seçici olarak karboksilli asitlerin asetonoksim ester türevleri ile gerçekleştirmişlerdir.



2.1.3.3. Oksimlerin Açıl Halojenürler ile Tepkimesi

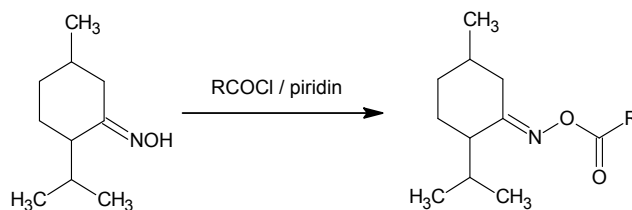
Oksim esterlerin sentezinde diğerlerine göre daha sık kullanılan bir yöntem oksimlerin açıl halojenürler ile tepkimesidir. Bu yöntem bileşik üzerinde açıl halojenürler ile tepkime verecek oksim dışında başka bir fonksiyonel grup bulunmadığı durumlarda uygundur [80]. Açıl halojenürler içinde ise en çok kullanılan grup açıl klorürlerdir [81].



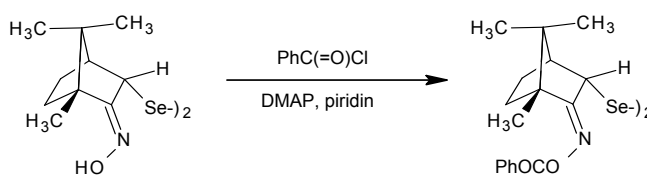
Oksimlerin açıl halojenürlerle tepkimesi nükleofilik bir süstitüsyondur. Genellikle polar olmayan inert bir çözücüde, bazik bir katalizörün varlığında gerçekleşir. Bazik katalizörler tepkime ortamında oluşan asit halojenürlerle birleşerek bunları ortamdan uzaklaştırır. Literatüre bakıldığında bu tip reaksiyonlarda çözücü

olarak genellikle eter, n-hekzan, benzen, diklorometan, dioksan, tetrahidrofuran ve dimetilformamid [80, 82-86]; katalizör olarak da daha çok piridin, trietilamin, *N*-metilmorfolin (NMM) ve DMAP [53, 66, 87, 88] kullanılmaktadır. Tepkime genellikle 0 °C'de yürür. Uzun süren reaksiyonlar tercihen oda sıcaklığında devam ettirilir [84, 89]. Tepkimeler genellikle 0.5-1 saat sürmekle birlikte bazı tepkimelerin 18 saate kadar uzadığı literatürde yer almaktadır [80, 90-94].

Oksim ester sentezlerinde piridin katalizör olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Buna örnek olarak menton oksimlerin çeşitli asit klorürlerle 20-23 °C'de, 24-36 saat süren tepkimesi sonucunda % 76-90 verimle menton oksim esterlerinin hazırlanması verilebilir [78].



Back ve diğerleri [95], bornil türevi oksimin piridin içindeki çözeltisinin DMAP varlığında, benzoil klorür ile 9 saat oda sıcaklığında yürüyen tepkime sonucu % 88 verimle oksim ester türevi bileşikleri elde etmişlerdir.



DMAP'ın katalizör olarak kullanıldığı bir çalışmada açıl halojenür fazlasıyla amid yapısında bileşikler elde edilirken, DMAP'ın aşırısı eklendiğinde oksim ester türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir [96].

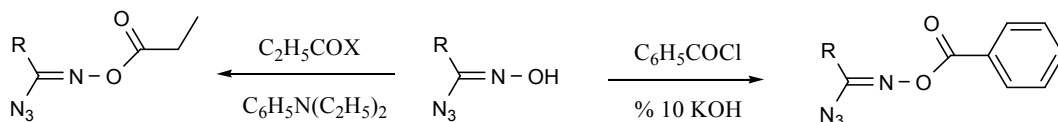
Antoniadou-Vyza ve diğerleri [86], 2-adamantanon oksimin kuru dimetilformamid (DMF) içindeki çözeltisine uygun açıl klorürü oda sıcaklığında

eklemiş, sonrasında tepkime içeriği gece boyunca 50 °C’de karıştırılmıştır. Bu çalışmada katalizör olarak NaH kullanılmıştır.

Literatürde oksim ester sentezinin diklorometan içerisinde ve potasyum karbonat katalizörlüğünde yürütüldüğü çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda reaksiyon 12 saate kadar sürmüştür [84, 89]. Kloroform içerisinde ve TEA varlığında yapılan sentezlerin ise nispeten daha kısa sürdüğü bildirilmiştir [97].

Oksim esterinin diklorometan içerisinde potasyum karbonat varlığında asit klorürlerle 0°C’de yürütülen tepkimesi sonucunda da hazırlandığı bildirilmektedir [98, 99].

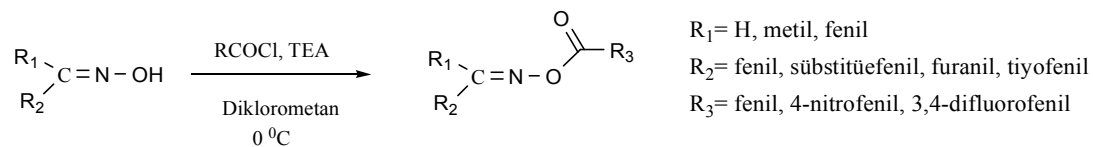
Schotten-Baumann yönteminde, aktif hidrojen atomu içeren amin, alkol, poliester, poliüre ve poliüretan grupları ile açıl halojenürlerin alkali ortamda tepkimesi sonucu esterler elde edilmektedir [100]. Bu yöntem oksimlere de uygulanabilmektedir.



Literatürde çözücü ya da katalizör kullanılmayan sentezlere de rastlanmaktadır. *Zhukovskaya ve diğerleri* [78] 2006’da başlangıç maddesi olan menton oksimi piridinde çözüp uygun açıl klorürleri ekleyerek çeşitli menton oksim esterlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. *Kostochka ve diğerleri* [101] tropanon-3-oksime ester türevlerinin sentezinde çözücü olarak tolueni tercih etmiş, bazı maddelerin sentezinde katalizör kullanmazken bazılarında trietil amin kullanmışlardır.

Açıl halojenürlerle yürüyen tepkime sonucunda elde edilen oksim esterleri başlangıç oksim türevleriyle aynı konfigürasyona sahiptir [95]. TEA içinde yürüyen reaksiyonlar bu durumun istisnasıdır. TEA varlığında elde edilen oksim esterler sadece *E* izomer halindedir. Bu da muhtemelen *E/Z* izomer karışımı halinde bulunan

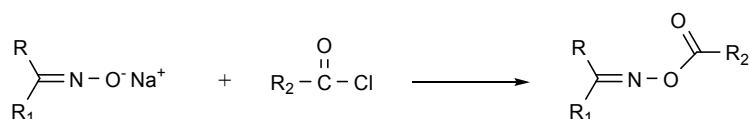
oksimin *Z* izomerinin TEA içinde *E* izomerine dönüşmesinden kaynaklanmaktadır [90, 102].



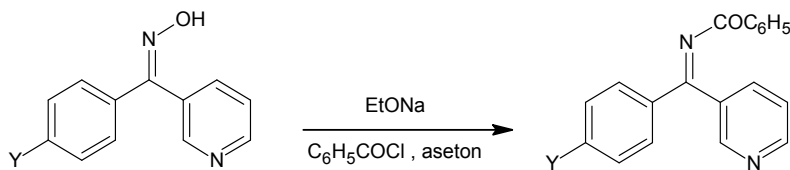
Surkau ve diğerleri [57] *E* ve *Z* izomerlerinin karışımı halinde bulunan oksim türevlerinden yalnızca *E* konfigürasyonlu oksim ester türevleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. Adı geçen çalışmada çözücü olarak THF, katalizör olarak NaH kullanılmış, reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

2.1.3.4. Oksimatların Açıl Halojenürler ile Tepkimesi

Açıl halojenürler oksimlerle olduğu gibi oksimatlarla da sübstütüsyon reaksiyonu vererek oksim esterleri oluşturur [103]. Bu yöntemde önce metalik sodyum, sodyum hidrür veya lityum hidrür yardımıyla oksimatlar hazırlanır. Burada amaç, oksimin hidroksil grubundaki hidrojeninin metal iyonu ile yer değiştirmesi sonucu iyonik bağ oluşturarak açıl halojenürle olan tepkimelerini kolaylaştırmaktır.



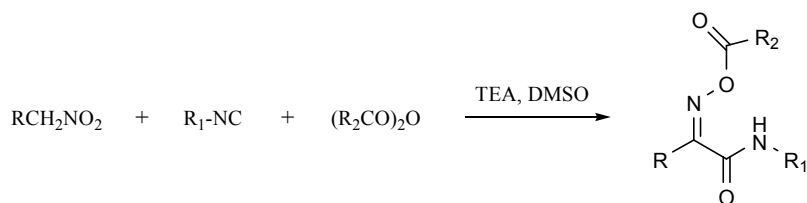
Massolini ve diğerleri [103, 104], oksimlerin etanoldeki çözeltileri üzerine metalik sodyum ekleyip geri çeviren soğutucu altında kaynatarak oksimlerin sodyum tuzuna geçmesini sağlamışlar, sonrasında oluşan oksimatın asetondaki çözeltisi üzerine ekimolar miktarda benzoil klorürün eklenmesi ile fenilpiridilketoksim ve benzofenon oksimlerin fenil esterlerinin sentezlerini kısa süreli bir tepkime sonucu gerçekleştirmişlerdir.



2.1.3.5. Nitro Bileşiklerinin İzosiyanatlar ve Anhidritler ile Tepkimesi

Çok sık kullanılmayan bu yöntemde nitro bileşikleri izosiyanatlar ve anhidritlerle, TEA varlığında tek ürün olarak α -oksiminoamitleri verir. Diğer yöntemlere göre bu yöntemde reaksiyon daha uzun sürer.

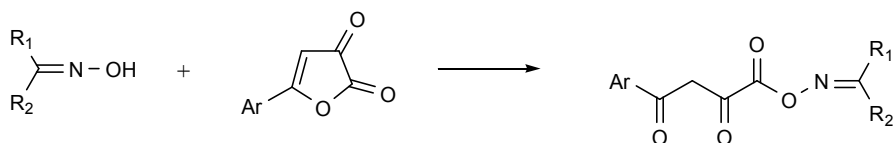
Dumestre ve diğerleri [61, 62], oksim esterlerin sentezinde nitro bileşiklerinin, izosiyanatlar ve açılasyon ajanları ile tepkimesini kullanmışlardır.



Asetik anhidrit, nitropropan ve *t*-bütilizosiyanatın tepkimesinde TEA yerine 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) eklendiğinde ve çözücü olarak toluen tercih edildiğinde verimin arttığı bildirilmiştir. Diğer alifatik ve allilik nitro türevlerinin tepkimesinde ise reaksiyon süresi ve verimi dimetilsülfoksit (DMSO) gibi polar çözücülerin kullanılmasıyla iyileştirilmiştir [61, 62].

2.1.3.6. Diğer Sentez Tepkimeleri

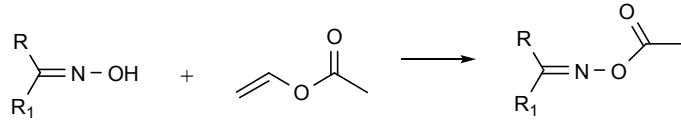
Nekrasov ve diğerleri [105], *O*-(arilpüruvoi1)oksimlerin sentezinde farklı bir reaktif olan dihidrofurandion türevi bileşikleri kullanmışlardır.



Ar = aril; R₁ = H, alkil, aril; R₂ = aril

2.1.3.7. Mikrobiyolojik Sentez Yöntemleri

Salunkhe ve diğerleri [106], O-asetil aldoksim ve ketoksim esterlerinin eldesinde mikroorganizmalardan elde ettikleri enzimleri kullanmışlardır. Tepkime THF içerisinde yürütüldüğünde katalizör olarak seramik partiküllü *Pseudomonas cepacia* lipaz (lipaz PS-C) ya da 1,4-dioksan içerisinde yürütüldüğünde ise diatomid partiküllü *Pseudomonas cepacia* lipazla (lipaz PS-D) katalizlenerek, oda sıcaklığında, vinil asetat ile 10 saatlik bir reaksiyon sonunda ürünleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.



R= -CH₃, -C₆H₅, p-H₃C-C₆H₅, p-O₂N-C₆H₄, -(CH₂)₅CH₃

R₁= -CH₃, -C₆H₅, -(CH₂)₅CH₃

Chen ve diğerleri [107] peptit sentezi yaptıkları çalışmalarında amino asitlerden yola çıkarak papain ve lipaz katalizörlüğünde ara ürün olarak oksim esterleri sentezlemişlerdir.

2.2. Epilepsi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) epilepsiyi “bir anlık dikkat kaybı ya da kasılmadan, daha ciddi ve uzun konvülsiyonlara kadar çeşitlilik gösteren ve tekrar eden ataklarla ayırt edilen kronik bir hastalık” olarak tanımlamaktadır. ILEA ile IBE tekrar eden atakların yarattığı nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal etkileri epilepsi tanımına dahil etmiştir. Ataklar korteksteki bir nöron grubunda oluşan anlık, genellikle kısa, aşırı elektriksel deşarjlar sonucu oluşmaktadır [1].

Bebeklerde doğum hasarı, metabolik hastalıklar ve gelişme eksikliği epilepsiye yol açarken yetişkinlerde travma, tümörler ve diğer beyin rahatsızlıkları epilepsinin nedenleri olarak gösterilmektedir [108].

2.2.1. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsi tiplerinin tasnifinde en son 1981’de ILEA tarafından yapılan uluslararası sınıflandırma kabul edilmektedir [109, 110]. Nöbetlerin fiziksel ve EEG (elektroensefalografi) özelliklerine göre üç grup nöbet tipinden söz edilir: parsiyal (lokal, kısmi), jeneralize (genelleşmiş) ve sınıflandırılmamış (idiopatik) nöbetler [109, 111].

2.2.1.1. Parsiyal Nöbetler

Parsiyal nöbetlerin kendi içinde *basit, karmaşık ve sekonder olarak jeneralize olan* türleri mevcuttur. Parsiyal nöbetler beynin belirli bir yerinde “focus” denen bir odak noktasındaki anormal deşarjlarla başlar. Kafa travması, enfeksiyon, hipoksi gibi etmenlerin parsiyal nöbetleri başlattığı sanılmaktadır [110].

Basit parsiyal nöbette anormal elektriksel aktivite gösteren hiperaktif bir nöron grubu tarafından oluşturulur ve beynin bir bölgesi ile sınırlıdır. Elektriksel uyarılar beynin diğer bölgelerine yayılmaW ve belirtiler hasarlı bölgeye göre farklılık gösterir. Örneğin algı merkezlerini tutan nöbetlerde farklı duyuşsal algılara (hoş olmayan tat ve koku alma gibi) neden olduğu gibi motor merkezin etkilendiği nöbetlerde de belli kas gruplarının aktivasyonu ile istemsiz hareketler gözlenebilir. Hastalarda bilinç kaybı görülmez ve genellikle beynin etkilenen bölgesinin kontrol ettiği bir el, bir ayak veya yüzün bir tarafında başlar. Bu tip nöbetler her yaşta ortaya çıkabilir [112].

Basit nöbetler, bilinç kaybı oluştuğunda *karmaşık nöbet* adını alır. Karmaşık parsiyal nöbetlerde bilinç kaybı, basit söylemleri ve hareketleri bilinçsizce tekrarlama, boş bakma ya da nöbet geçirdiğinin farkında olmama gibi zihinsel durumlarda bozulma ve duyuşsal halüsinasyonlarla kendini gösterebilir. Bu tip nöbetler çoğunlukla 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır.

Parsiyal nöbetleri başlatan deşarjlar sonradan beynin geneline yayılırsa bu nöbet *sekonder olarak jeneralize olan* parsiyal nöbet halini alır.

2.2.1.2. Jeneralize Nöbetler

Beynin her iki hemisferine simetrik bir şekilde yayılarak elektriksel uyarılara neden olan nöbetlerdir. Absans, miyoklonik, klonik, tonik, tonik-klonik ve atonik nöbetler olarak çeşitlendirilir.

Absans (petit-mal) nöbetlerde yaşa ve beyin gelişim safhalarına bağlı olarak daha çok hafif kasılmalarla beraber kısa süreli bilinç kaybı ile kendini gösterir. Bu nöbetler başın geriye düşmesi, göz kürelerinin ileri hareketi gibi otonomik ve motor semptomlarla birlikte görülür [108]. Majör jeneralize nöbetlere göre absans nöbetler, daha kısa sürmekte ve daha az motor aktivite göstermektedir. Nöbetler çoğunlukla bir uyarıcı olmadan meydana gelir. Hastalar çoğu zaman bu nöbetlerin farkında olamazlar. Nöbet sırasında hasta gözlerini bir noktaya diker, konuşmaz ve söylenenlere cevap vermez. Çocuklarda absans nöbetler günde birkaç kere kısa bilinç kayıplarıyla 5-10 saniye süreyle meydana gelir.

Miyoklonik nöbetlerde birkaç dakikada bir tekrarlayan kısa süreli kronik kasılmalar görülür. Bu kasılmalar vücudun yüz, boyun gibi belli bir bölgesiyle sınırlı kalabileceği gibi tamamına da yayılabilir. Bu nöbetler nadir olmakla beraber tüm yaş gruplarında görülebilmekte ve nöbetlerin kısa sürmesi nedeniyle hastalarda bilinç kaybı olmamaktadır [111]. Hipoksi, ensefalit veya ilaçlardan kaynaklanan kalıcı nörolojik hasar sonucu meydana gelmektedir [112].

Klonik nöbetler çoğunlukla bebekler ve küçük çocuklarda görülmektedir. Nöbet sırasında özellikle ekstremitelerde hızlı, ritmik kasılmalar ve gevşemeler ile bilinç bozukluğu gözlenir.

Tonik nöbetler de genellikle çocuklarda görülmektedir. Bu nöbetler kısa süren sabit bir kasılma hali şeklinde gözlenir. Ancak miyoklonik nöbetlerden biraz daha

uzun sürmektedir. Bilinç kaybı olmaz. Genellikle uykuda gerçekleşir. Kasılmalar torasik kasları etkileyebilir ve larinksten hava geçişini zorlaştırabilir [111].

Tonik klonik (grand mal) nöbetler epilepsinin en sık rastlanan ve en ağır şeklidir. Hastada bilinç kaybolur. Bu tip nöbette önce genellikle bir çılgınlıkla hastanın yere yığılmasıyla başlayan tipik bir tonik faz (sürekli kasılma) gözlenir. Bu fazda vücudun ekstansör kaslarının kasılmasıyla vücut yay şeklini alır. Baş ve topuklar geride, ayak parmak uçları topuklara doğru kıvrılır. Ekstremiteler vücuda yakın ve kasılı, yumruklar sıkıdır. Baş ve boyun bölgesindeki damarlar belirginleşir ve yüz kızarır. Hasta dişlerini sıkar. Çoğunlukla ağızdan tükürük gelir. Bazen dilini ısırabilir, idrar ya da feçes kaçırabilir. Bu fazı genellikle klonik faz (birden gevşeme ve rahatlama) takip eder ve nöbet sonunda hasta derin bir uykuya dalar [111, 113]. Hasta uyandığında, sersemlik, baş ve kas ağrıları görülür [108, 111].

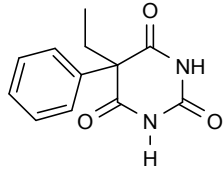
Atonik nöbetlerde kasların birden gevşemesiyle hasta yığılıp kalır. Bu ani yığılmalarda yaralanma riski yüksektir. Genellikle çocuklukta başlar.

2.2.1.3. Sınıflandırılmamış Nöbetler (İdiopatik)

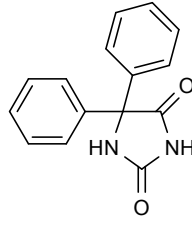
Bu tip nöbetler, sınıflandırılmayan ve hiçbir sınıfa dahil edilemeyen nöbetlerdir. Bu nöbetler yenidoğan nöbetleri, ritmik göz hareketleri, geviş getirme veya çiğneme ve yüzme hareketleri içeren nöbetlerdir.

2.2.2. Antiepileptik İlaçlar

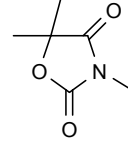
AEİ tedavisi 1850 yılında potasyum bromürün kullanılmasıyla başlamıştır [14, 114, 115]. 1912 yılında fenobarbital, 1940 yılında ise fenitoin epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve uzun yıllar boyunca vazgeçilmez ilaçlar olarak yerlerini korumuşlardır. Fenitoin günümüzde de tercih edilen ilaçlardan birisidir. Bu ilaçlar geniş bir antiepileptik spektruma sahiptirler de absans nöbetlerde etkili değildir. Bu tip nöbetlerde kullanılan ilk ilaç olan trimetadion, 1945 yılında geliştirilmiştir [116, 117].



Fenobarbital



Fenitoin

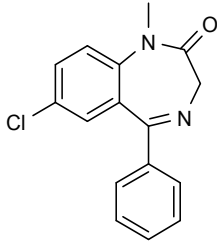


Trimetadion

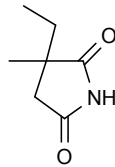
Takip eden yıllarda bu moleküllerin modifikasyonu sonucu üreit yapısı taşıyan, farklı nöbet tiplerinde etkili olan çok sayıda yeni AEİ geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlar klasik AEİ'lar olarak sınıflandırılmaktadır.

Bu tarihten günümüze kadar geçen zamanda (1960–2010) AEİ tedavisinde çok önemli aşamalar kaydedilmiştir [17, 18, 22, 23]. AEİ'lar birinci (1960–1989), ikinci (1990–2005) ve üçüncü (2005-) nesil olarak sınıflandırılmaktadır.

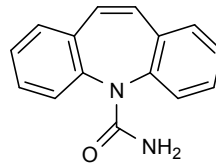
Diazepam (1,4-benzodiazepin), etosüksimit (süksinimit) üreit yapısında olan; karbamazepin (dibenzazepin) ve valproik asit (dallanmış karboksilik asit) ise farklı yapılara sahip birinci nesil AEİ'ların ilk molekülleridir [118-120].



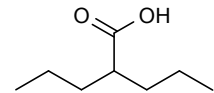
Diazepam



Etosüksimit



Karbamazepin

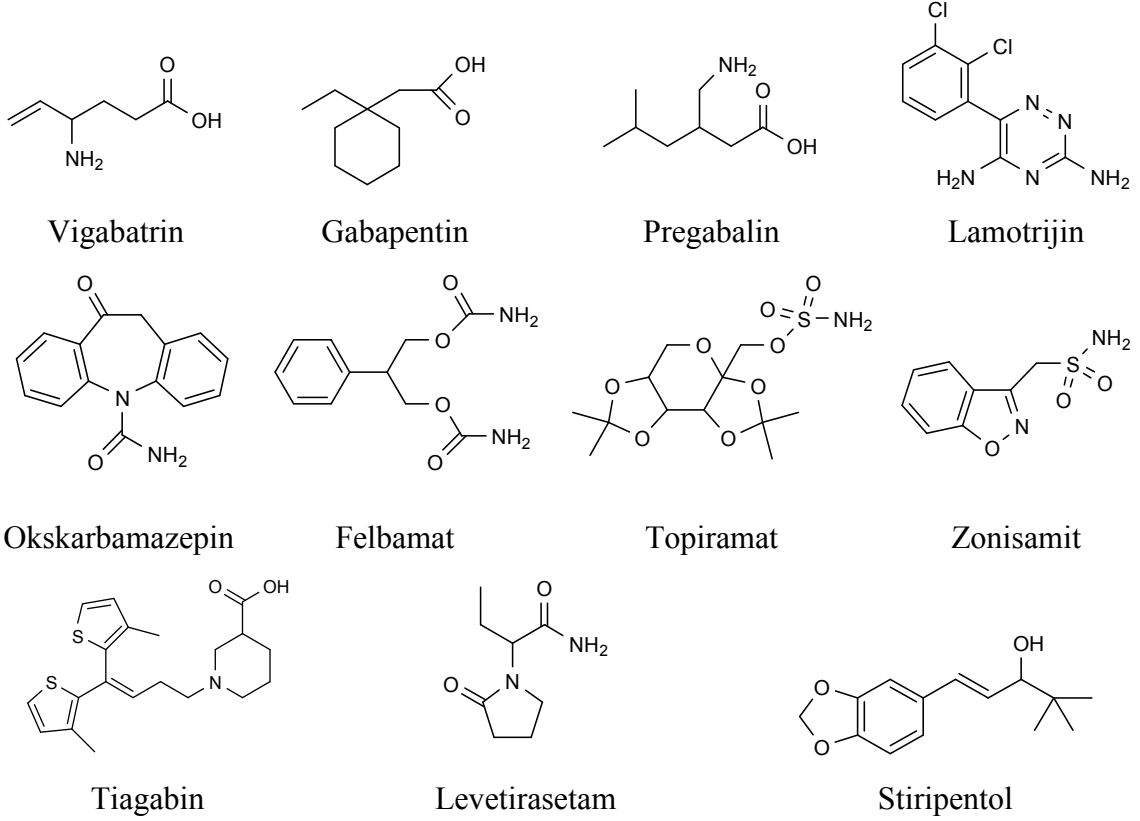


Valproik Asit

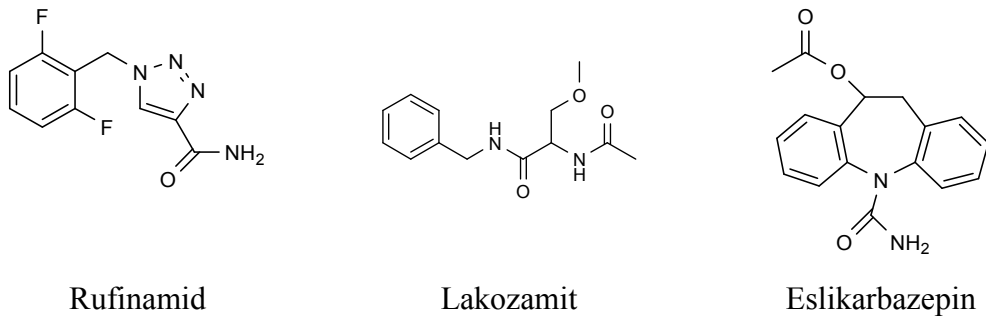
1966 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından geliştirilen Antiepileptik İlaç Geliştirme (Anticonvulsant Drug Development-ADD) programı nedeniyle ve ayrıca moleküler farmakoloji ve nörofizyoloji alanındaki önemli gelişmelerden dolayı AEİ tedavisi açısından önemli adımlar atılmıştır [10, 121, 122].

Bu çalışmalar sonucunda ikinci nesil antikonvülsan ilaçlar olan γ -amino bütanoik asit (GABA) türevi vigabatrin, gabapentin ve pregabalin, triazin türevi

lamotrijin, karbamazepin türevi okskarbamazepin, karbamik asit türevi felbamat, sülfamat türevi topiramet ve sulfonamide türevi zonisamit, tiyofen halkaları içeren tiagabin ve pirrolidon halkası taşıyan levetirasetam ile aromatik allilik alkol yapısında olan stiripentol tedaviye girmişlerdir [4, 17, 21, 123, 124].



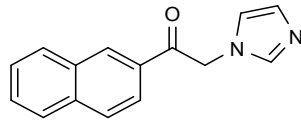
Üçüncü nesil AEİ'lar ise triazol türevi olan rufinamid, D-serinin sentetik bir türevi olan lakozamit ve okskarbazepinin aktif metaboliti olan eslikarbazepindir. Bu ilaçların yan etkileri ile ilaç-ilac etkileşimleri daha az ve farmakokinetik özellikleri daha iyidir. Ancak bu üstünlüklerine rağmen ilaçlara karşı direnç gelişimi ve % 20–25 arası hastanın tedavisinde etkili bulunmamaları nedeniyle yeni AEİ araştırmaları devam etmektedir [125, 126].



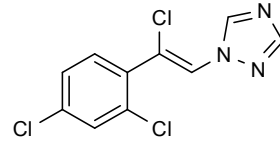
Bu yeni nesil ilaçlar kimyasal yapı olarak çok çeşitli gruplar taşımaktadırlar. Bu durum AEİ'ların kimyasal olarak sınıflandırılmasını zorlaştırdığından çeşitli kaynaklarda farklı kimyasal sınıflandırılmalara rastlanmaktadır. Ayrıca AEİ'ların genellikle aktivitelerini birden fazla etki mekanizması üzerinden gösterdiklerinden ve bazı ilaçların kesin mekanizmalarının henüz bilinmemesi nedeniyle bu ilaçların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmaları da zorlaşmaktadır.

2.2.3. Antikonvülsan Etkili (Arilalkil)azoller

(Arilalkil)azoller, üreit yapısı içermeyen farklı yapıda antikonvülsan etki gösteren bir gruptur. Nafimidon ve loreklazol klinik insan çalışmaları aşamasına kadar gelen ancak bu aşamayı geçemeyen (arilalkil)azol yapısındaki önemli antikonvülsan bileşiklerdir. Nafimidon azol grubu olarak imidazol, loreklazol ise triazole halkası içermektedir.



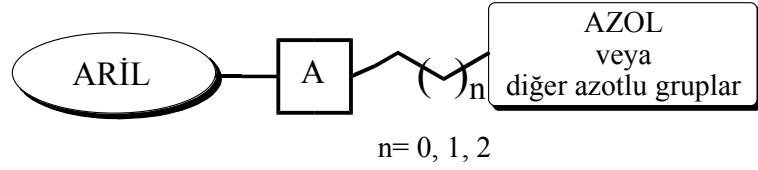
Nafimidon



Loreklazol

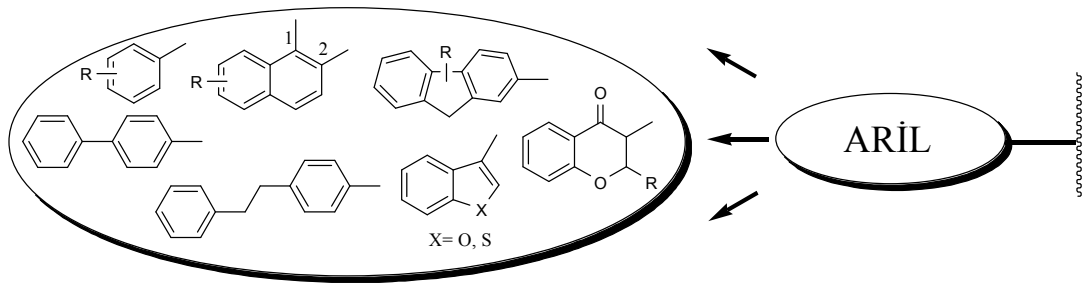
Nafimidon, etki profili açısından fenitoin ve karbamazepine benzer, maksimal elektroşokta görülen tonik nöbetleri azaltır. Ancak nafimidonun hepatik mikrozomal enzim inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir [28, 110, 127-129]. Loreklazol etkisini GABA_A reseptörlerinin alt üniteleri olan β_2 ve β_3 (β_1 hariç) üzerinden GABA_A reseptör-aracılı klorür akımını arttırarak gösterir; grand mal ve petit mal epilepside etkilidir [32].

(Arilalkil)azol yapısındaki antikonvülsan bileşikler aril ve azol halkaları ile bu halkalar arasında alkil ara zinciri içermektedir.



Şekil 2.1.: (Arilalkil)azol yapısı üzerinde yapılan değişiklikler

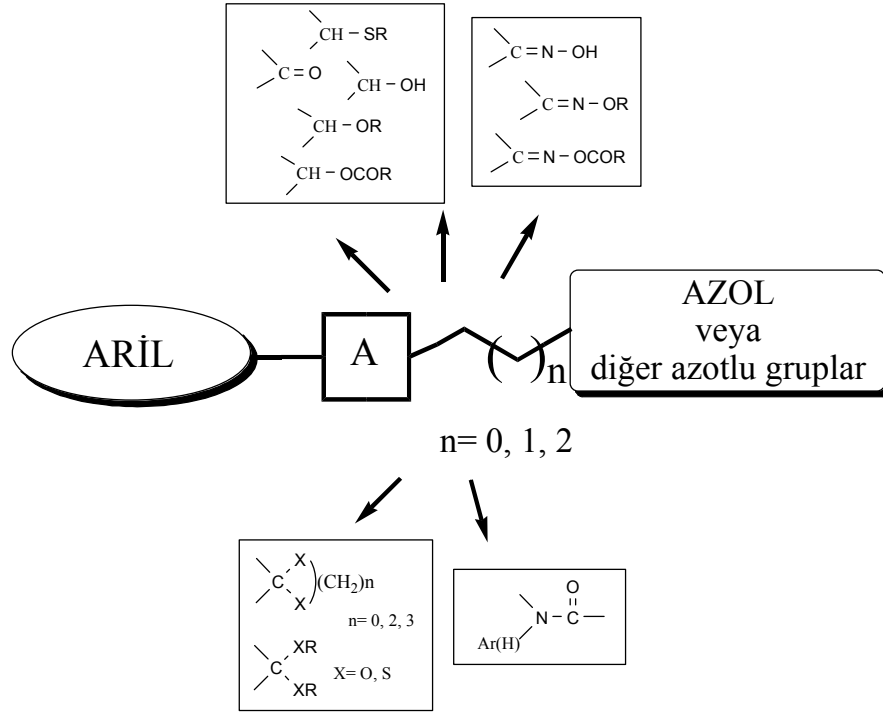
Bileşiklerin antikonvülsan etki göstermeleri için kan beyin bariyerinden geçmeleri bunun sağlanabilmesi için de lipofilik bir aromatik halkanın varlığı gereklidir. Farklı araştırma grupları tarafından farklı aril grupları taşıyan bileşikler sentez edilmiş ve aktivite taramaları sonrası en yüksek aktivitenin 2-süstitüe naftalen, 4-feniletılbenzen ve floren halkalarında görüldüğü; 1-süstitüe naftalen, benzofuran, fenantren, dihidrofenantren, benzotiyofen, bifenil ve kroman-4-on halkaları taşıyan bileşiklerde de antikonvülsan etki görülmüştür. [28, 129-131]. Naftalen halkasına çeşitli konumlardan yapılan alkil süstitüsyonun aktiviteye önemli bir katkısının bulunmadığı anlaşılmıştır. Benzen halkasına metoksi, amino, asetilamino, metansülfonamid, nitro gibi polar süstitüentlerin takıldığı, logP değerlerinin düşük olduğı bileşiklerde aktivite gözlenmezken; mono ve diklor süstitüsyonu (logP= 1.69 ve 2.39) sonucu aktif moleküllere ulaşılmıştır. En yüksek aktivite benzen halkası üzerinde fenil, sikloheksil ve feniletıl gibi lipofilik süstitüentler bulunan bileşiklerde (logP= 2.95-3.65) tespit edilmiştir.



Şekil 2.2.: Aril grubu olarak yapılan değişiklikler

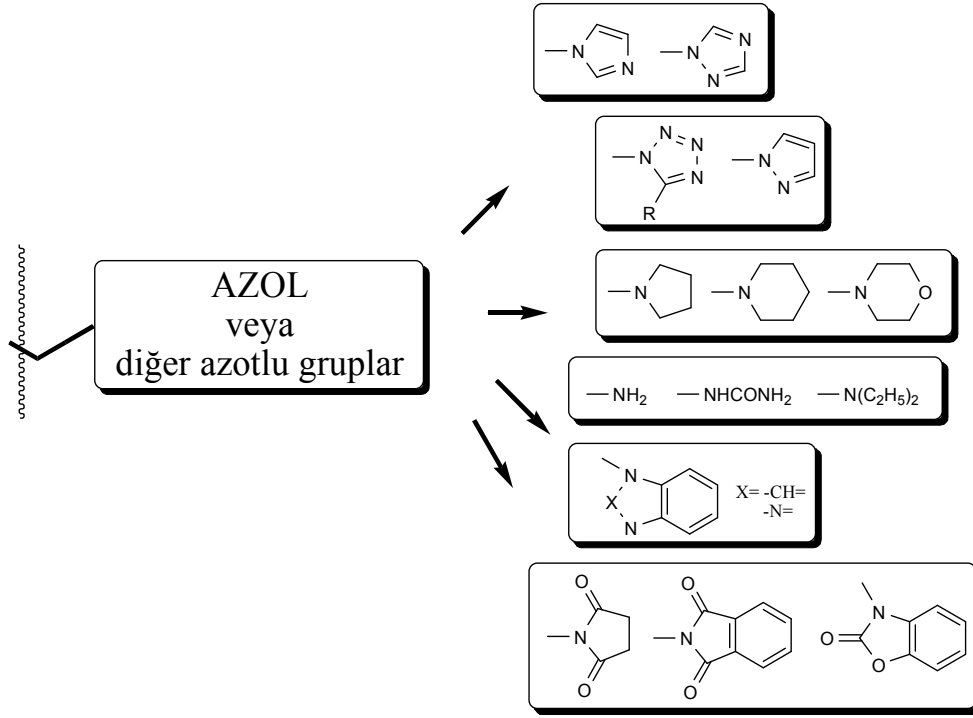
Lipofilik aril grubuyla azol grubu arasında kalan alkilen köprüsü üzerinde karbonil, hidroksi, açiloksi, metoksi, etilendioksi, aminokarbonil, alkil aminokarbonil, hidroksiimin, alkiloksiimino, açiloksiimino gibi oksijenli, küçük fonksiyonel grupların bulunması antikonvülsan etkinlik için gereklidir. Bu ara

zincirin uzunluğunun da n : 0, 1, 2 olduğunda aktivite gözlenirken alkil zincirinin daha da uzamasıyla aktivitenin azaldığı bildirilmiştir [28, 129, 130, 132-134].



Şekil 2.3.: Alkil zinciri üzerinde yapılan değişiklikler

Azol grubu olarak imidazol dışında triazol halkası içeren bileşiklerde de aktivite yüksek bulunmuştur [29, 30, 131]. *Çalış ve diğerleri* [29], nafimidon molekülündeki imidazol halkasının triazol, pirrolidin, amino veya dietilamino grupları ile değiştirilmesi sonucu elde edilen bileşiklerde de antikonvüsan etki gözlemişlerdir. *Ahangar ve diğerleri* [135] sentezledikleri tiyazol eklenmiş (arilalkil)azol grubu bileşiklerin MES ve ScM testlerinde aktif olduklarını bildirmişlerdir. Ancak pirazol, benzimidazol, benztriazol, benzoksazol ve benzoksozolon gibi kondanse azol halkası içeren bileşiklerde aktivitenin azaldığını veya kaybolduğunu saptamışlardır [29, 30]. *Rostom ve diğerleri* [136] de, azol halkası olarak 2-süstitüe tetrazol getirdikleri bileşiklerde 100 mg/kg dozda MES ve ScM testinde aktif bulmuşlardır.



Şekil 2.4.: Azol grubu olarak yapılan değişiklikler

Oksim eter türevi bileşiklerde saf olarak elde edilen *E* ve *Z* izomerlerinde aktivite açısından önemli bir farklılık bulunmadığı, yani aktivitenin stereoselektif olmadığı anlaşılmıştır[25].

2.2.4. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Epilepsinin altında yatan fizyopatolojik nedenler tam olarak aydınlatılamadığı için cerrahi müdahaleyi saymazsak bu hastalığın kesin bir tedavisi yoktur. Epilepsi mevcut ilaçlarla tedavi edilemese de kontrol altına alınabilir. Beyin hücrelerinde belli bir hasardan dolayı oluşan iyon dağılımı ve aktarımındaki değişiklikler ile sinaptik aşırımdaki bozukluklar epilepsiye neden olmaktadır.

AEİ'ların etki mekanizmaları tam olarak bilinmese de beyindeki anormal deşarjların odak noktasından yayılmasını bloke ettikleri; bunu da nöronların uyarı eşliğini yükselterek, refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu arttırarak yaptıkları bilinmektedir. Santral sinir sisteminde (SSS) sinaptik boşluğa salıverilen nöromedyatörlere göre eksitator (uyarıcı) ve inhibitör (engelleleyici)

olmak üzere iki sinirsel iletim mevcuttur. Bu nöromedyatörlerin en önemlileri glutamat ile GABA'dır. Bu nöromedyatörler postsinaptik membranda kendilerine ait reseptörlere bağlanarak postsinaptik hücrenin uyarılabilirliğini değiştirirler. AEİ'lerin etki mekanizması ise eksitasyonu azaltmaya, inhibisyonu arttırmaya dayanmaktadır [137-139].

2.2.4.1. İnhibisyonun Arttırılması

SSS'de en yaygın inhibitör nöromedyatör olan GABA presinaptik bölgede glutamik asit dekarboksilaz ve piridoksin yardımı ile glutamattan sentezlenir ve yine presinaptik bölgede GABA-transaminaz (GABA-T) yardımı ile yıkılır. Sentezlenen GABA sitoplazmada spesifik veziküllerde depolanır, sinir ucu depolarize olduğunda sinapstik boşluğa salınır. Postsinaptik bölgede GABA_A reseptörüne bağlanan GABA klorür kanallarının açılarak nöron içine klor iyonlarının girmesine sebep olur. Postsinaptik membranda bu sayede bir inhibisyon potansiyeli oluşur ve bu potansiyel nöronal deşarjların eşiğini yükseltir. Bu sistemin aksaması epileptik nöbetlerin oluşmasının nedenlerinden birisidir. İnhibisyonu arttıran ilaçlar GABA_A reseptörünü ve klorür kanallarını uyararak ya da GABA'nın sinapslardaki miktarının artmasını sağlayarak etki gösterir. Bu da GABA'nın sentezinin ya da sinapsa salıverilmesinin uyarılması, GABA-T'nin inhibisyonu ve ya GABA'nın sinapslardan geri emiliminin inhibisyonu yoluyla olur [138-140]. İnhibisyonu arttırarak etki gösteren ilaçlara örnek olarak vigabatrin, gabapentin, fenobarbital, benzodiyazepin verilebilir. Antiepileptik ilaçların çoğu GABA etkinliğini farklı şekillerde artırarak etki gösterir.

GABA beyinde doğal olarak üretilen, fazla polar olduğu için kan beyin bariyerini geçemeyen, dolayısıyla vücuda dışarıdan verilemeyen bir maddedir.

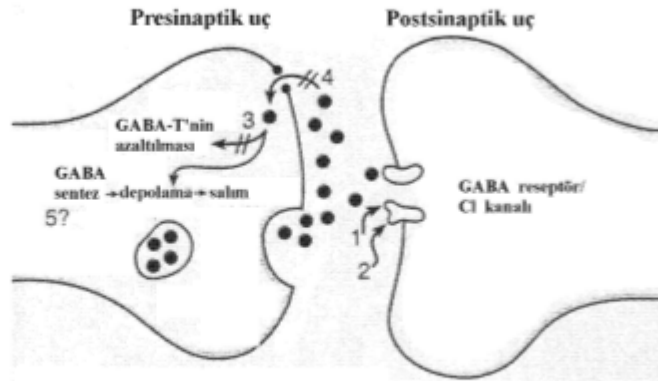
2.2.4.2. Uyarının Azaltılması

Glutamat beyindeki eksitatör sinirsel iletiminden büyük oranda sorumlu olan nörotransmitterdir. Presinaptik nörondan sinapsa salıverilen glutamat postsinaptik membrandaki N-metil-D-aspartat (NMDA) ve nonNMDA olarak da bilinen kainat ile

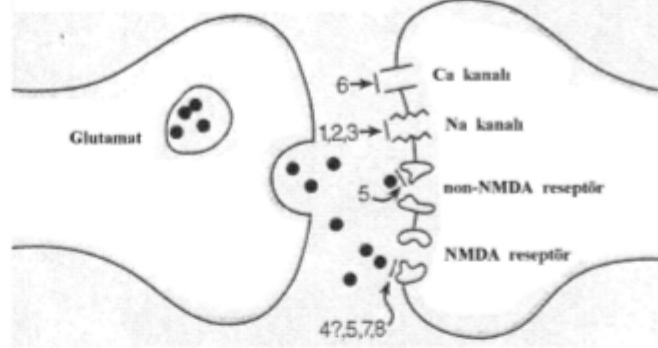
2-amino-3-(5-metil-3-okso-1,2-oksazol-4-il)propanoik asit (AMPA) reseptörlerine bağlanır [138, 139].

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için glutamat ve glisin NMDA'ya bağlanması ve NMDA reseptör kanalını kapatan Mg^{+2} iyonlarının uzaklaştırılması gerekir. Bunun için de non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonu gerekir. Bu kanalın açılmasıyla sodyum ve potasyum iyonlarının hücre içine geçişi gerçekleşir. Bu da membran potansiyelini düşürerek eksitasyonu kolaylaştırır. Eksitasyonu azaltan ilaçlar bu aşamalardan en az birisini inhibe ederek etkisini gösterir. Bunlardan fenitoin, karbamazepin ve lomatrijin sodyum kanallarını bloke ederken [125, 141], topiramat non-NMDA reseptörleri ve karbonik anhidrazı inhibe eder [142, 143]. Ketamin NMDA reseptörlerini [144], etosüksimid ise Ca^{+2} kanallarını bloke etmektedir [145].

A) İnhibisyonu artıran ilaçlar



B) Eksitasyonu azaltan ilaçlar



A) İnhibisyonu artıran ilaçlar

1. Fenobarbital
2. Benzodiazepin
3. Vigabatrin
4. Tiagabin
5. Gabapentin

B) Eksitasyonu azaltan ilaçlar

1. Fenitoin
2. Karbamazepin
3. Lamotrijin
4. Felbamat
5. Topiramet
6. Etosüksimit
7. Ketamin
8. Mg⁺⁺

Şekil 2.5.: Antikonvülsan ilaçların etki mekanizmaları

2.2.5. AEİ Geliştirme Stratejileri

Tedavide kullanılan AEİ'lerin geliştirilmesinde tesadüfen bulmadan genetik yaklaşımlara kadar çok çeşitli stratejiler kullanılmıştır [146-148]. Klasik AEİ'lerin geliştirilmesinde genellikle tesadüfen bulma ve akut nöbet modelleri kullanılarak rastgele tarama kullanılmakla birlikte epilepsinin patofizyolojisi ve etki mekanizmalarının giderek daha iyi anlaşılması sonucu daha akılcı stratejilerle yeni

AEİ'lar geliştirilmeye başlanmıştır. Bu stratejiler etki mekanizması odaklı tasarım, mevcut ilaçlar veya etkili bileşikler üzerinde moleküler modifikasyon, yeni hedeflerin tanımlanması, epilepsinin çeşitli tipleri ile ilişkili yeni kronik epilepsi hayvan modelleri, genetik modellerin geliştirilmesi ve bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD/QSAR) bu akılcı tasarımlar arasındadır:

2.2.5.1. Tesadüfen Bulma

Tesadüfen bulunan AEİ örnekleri bulunmaktadır. Bromür türevleri ve fenobarbital farklı etkileri bilinen antikonvülsan etkisi tesadüfen bulunan ilaçlardır. Valproik asidin etkisinin bulunması, antikonvülsan aktivite testinde çözücü olarak kullanıldığı bir çalışma sırasında tespit edilmiştir.

2.2.5.2. Akut Nöbet Modelleri Kullanılarak Tarama

Fenitoin ve üreit yapısındaki birçok klasik AEİ, bileşiklerin akut nöbet testleri kullanılarak taranması yöntemiyle bulunmuştur. 1975 yılında NIH tarafından ADD programı kapsamında antikonvülsan tarama projesi (ASP) başlatılmıştır. Preklinik ve klinik testleri kapsayan bu program kapsamında yeni sentez edilen bileşiklerin MES ve ScM gibi akut nöbet eşik testleri ve çeşitli toksisite testleri ile taranması sonucu yeni AEİ'ların geliştirilmesi ve tedaviye sunulması hızlanmıştır. Günümüze kadar 22.000 potansiyel antikonvülsan bileşik bu program tarafından daha aktif ve daha az toksik ilaç adayı olarak taranmıştır. İkinci ve üçüncü nesil AEİ'ların büyük bir kısmı bu programdan geçerek piyasaya çıkmıştır [10, 17].

2.2.5.3. Var olan İlaçlar veya Etkili Bileşikler Üzerinde Moleküler Modifikasyonu

Sıklıkla uygulanan ve verimli diğer bir AEİ geliştirme yaklaşımı ise piyasada olan ilaçların veya etkili moleküllerin moleküler modifikasyonudur. Bu yöntem kullanılarak genellikle daha iyi farmakokinetik profile sahip, etki süresi uzatılmış, daha az ilaç etkileşme potansiyeli bulunan ilaçlar elde edilir.

Levetirasetam molekülündeki pirrolidin halkasının dört numaralı pozisyonuna lipofilisiteyi arttıran bir propil grubunun getirilerek brivarasetam geliştirilmiştir [17, 149, 150]. Benzer şekilde fosfenitoin, fenitoinin kimyasal modifikasyonu sonucu elde edilen suda çözünürlüğü artırılmış, daha az sedatif yan etkisi bulunan türevidir.

2.2.5.4. Mekanizma Odaklı Akılcı Tasarım

Epilepsinin patofizyolojisinin ve AEİ'lerin etki mekanizmalarının aydınlatılması yönündeki gelişmeler mekanizmaya yönelik akılcı ilaç tasarımını mümkün kılmıştır. Bu yöntemin ilk uygulamalarından biri inhibitör nöromediyatör olan GABA'nın epilepsideki rolünün anlaşılması üzerine olmuştur. Bu yaklaşımla birçok lipofilik GABA analogu yeni bileşik ilaç olmak üzere tasarlanmıştır. GABA'nın ön ilacı olarak tasarlanan progabit bu yaklaşımla geliştirilmiş ilaçlara bir örnektir ancak direkt olarak GABA agonist etkisinin bulunmadığı anlaşılmıştır [17, 114, 151-153].

2.2.5.5. Yeni Hedeflerin Belirlenmesi

Epilepsinin nedenlerin daha iyi anlaşılması ile ilaca karşı dirençli epilepside kullanılmak üzere stratejiler geliştirilmiştir [146]. AEİ'lerin GABAerjik/glutaminerjik mekanizmaları ve sodyum/kalsiyum blokajı ile etki gösterdiklerini bilinmesinin yanı sıra potasyum kanalları, sinaptik vezikül proteinleri, karbonik anhidrazlar, nöronal adenozin, nikotinik asetilkolin ve serotonin reseptörlerinin epilepsi tedavisi üzerindeki rolleri araştırılmaktadır [154-156]. Retigabin potasyum kanal agonisti ilk ilaçtır. Lakosamid ise voltaj bağımlı sodyum kanallarını yavaş inaktive eden bir bileşiktir [125, 141]

2.2.5.6. Yeni Kronik ve Genetik Epilepsi Modelleri

Önemli bir ilaç olan levetirasetamın deneysel akut nöbet modelleri olan MES ve ScM inaktif bulunması üzerine yeni kronik ve genetik epilepsi modellerinin tarama yöntemleri arasına dahil edilmesine neden olmuştur. Çünkü bu molekül

amigdala-kindling fotosensitif nöbetleri ve bazı genetik epilepsi modellerinde yüksek aktivite göstermiştir [114, 157]. Bu nedenle son yıllarda yeni kronik epilepsi hayvan modelleri üzerinde çalışmalar artmış ve bunlardan 6 Hz testi gibi yöntemler ASP programının rutin testleri arasına girmiştir. Dolayısıyla AEİ araştırmalarının aktivite tarama testlerinde en önemli basamak uygun hayvan modelinin seçimi haline gelmiştir [158].

2.2.5.7. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD) ve Kalitatif Yapı Aktivite İlişkileri (QSAR) Çalışmaları

AEİ'ların kan-beyin engelini geçebilmeleri için lipofilisite son derece önemli bir parametre olduğu için QSAR çalışmaları yeni antikonvülsan bileşik geliştirmede önemli başka bir yaklaşımdır. Fenitoin ve trimetadionun tedaviye girmesini takiben sentezi yapılan çok sayıda klasik üreit yapısındaki yeni türevlerin geliştirilmesi aşamasında ilk QSAR uygulamaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda logP ile antikonvülsan aktivitenin yakından ilgili olduğu ve kan beyin bariyerini geçmek için AEİ'larda logP'nin 2'den yüksek olması gerektiği bulunmuştur [159-161]. Ayrıca fenitoin ve diazepam arasındaki konformasyonel benzerlik bulunduktan sonra SAR çalışmalarında gelişme yaşanmış ve CADD çalışmaları molekül geliştirme amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak özellikle hayvan deneylerinden elde edilen farmakokinetik verilerin değişkenliği ve güvenilir sonuçlar için çok sayıda moleküle ihtiyaç olması bu yaklaşımda önemli problemlerdir [162, 163].

2.2.5.8. Genetik Modellerin Geliştirilmesi

Son yıllarda klinik öncesi çalışmalarda nöropeptit Y ve galanin gibi bazı aday genlerin nöbetlerde etkili olduğunun bulunması kullanılmakta olan AEİ'lara dirençli epilepsi hastalarının tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bu yaklaşım yan etkilerin elimine edilmesi açısından da önemli görülmektedir [15, 164].

2.2.6. Antikonvülsan Aktivite Tayin Yöntemleri

Antikonvülsan aktivite tayininde kullanılan yöntemler, etkinliği test edilen bileşiklerin deney hayvanlarında çeşitli yöntemlerle oluşturulan konvülsiyonları engelleyip engellemediğinin incelenmesi esasına dayanmaktadır [165-167]. Deney hayvanlarında konvülsif kasılmaların oluşturulmasında elektriksel şok, sesle uyarı, kimyasal uyarı, metal veya metal tuzlarının lokal uygulanması, lokal dondurma, epileptojenik lezyon oluşturma gibi yöntemler uygulanmaktadır. Kullanılan bu yöntemler, aktivitenin tayin edilmesi yanı sıra aktivitesi belirlenmiş bir molekülün etki mekanizmasını açıklamak amacıyla da kullanılmaktadırlar.

MES ve ScM testleri bu yöntemler arasında antikonvülsan aktivite tayinlerinde en çok kullanılan testlerdir [165, 167]. Çünkü genellikle grand-mal epilepside kullanılan ilaçlar MES testine, petit-mal epilepside kullanılan ilaçlar ise ScM testine yanıt vermektedir [109].

2.2.7. Antiepileptik İlaç Geliştirme Programı ve Antikonvülsan Tarama Projesi

NIH'e bağlı olan Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar Enstitüsü (NINCDS) tarafından 1975 yılında epilepsi tedavisinde daha etkili ilaçların geliştirilmesinin hızlandırılması amacıyla ADD programı geliştirilmiştir. Bu program prelinik ve klinik çalışmalardan oluşmaktadır. Bu program çerçevesinde geliştirilen ve bugün de yaygın bir biçimde uygulanan ASP kapsamında çeşitli ajanlar geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Prelinik aşama ilaç geliştirme ve toksisite testlerinden oluşmaktadır. Bu program üç kademeli değerlendirme testlerinden oluşmaktadır [165-167].

2.2.7.1. Birincil Değerlendirme

Bu değerlendirme sürecinde amaç antikonvülsan aktivitenin varlığını saptamaktır. Yeterli antikonvülsan etkinlik göstermeyen ya da fazla toksik olan bileşiklerin mümkün olduğu kadar hızlı, düşük maliyetli bir biçimde elenebilmesi için

birincil değerlendirme kapsamında MES ve ScM aktivite testleri ile nörotoksisitenin taranması amacıyla farelerde rotorot ve sıçanlarda pozisyon duyu ve yürüme-duruş testleri uygulanır. Antiepileptik aktivitesi olan neredeyse bütün bileşiklerin MES ve ScM testlerinden en az birine yanıt verdiği bilinmektedir [165-167]. Her iki testte de 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarda madde uygulanan farelere 30 dakika ve 4 saat sonra MES veya ScM testi uygulanır. Amaç antikonvülsan aktivite taraması olduğundan her grup için bir fare, sonuçta her madde için 12 fare kullanılmaktadır. Bu yaklaşımla az sayıda deney hayvanı ile çok sayıda bileşiğin taranması amaçlanmaktadır.

MES Testi

MES testi ile epilepsinin yayılmasının önlenmesi tespit edilir. Bu testle hayvanda oluşturulan nöbetin elektrografik özellikleri insandaki nöbetlerle uyumludur. Bu modelde deney hayvanlarına 0.2 sn korneal elektrotlarla elektrik uyarısı (60 Hz 50 mA fareler, 150 mA sıçanlar için) vermek suretiyle jeneralize tonik-klonik nöbet oluşturulur. Elektroşok verilmeden önce hayvanların gözleri anestezi madde içeren elektrolit çözeltisiyle yıkanır. Öncelikle bileşik enjekte edilmeyen bir adet deney hayvanı üzerinde elektroşok cihazının konvülsiyon oluşturup oluşturmadığı denir. Hayvanların arka ekstremitelerinde tonik ekstansiyon görülmediği takdirde bileşiğin antikonvülsan etkinlik gösterdiği kabul edilir [165, 167] .

ScM Testi

Konvülsiyon oluşturmak için metrazolün (pentilentetrazol) kullanıldığı bu modelde etkinliği test edilen bileşiklerin deney hayvanlarında nöbet eşiğini yükseltmesi beklenir. İnsanlarda petit mal epilepsiye karşı etkili olan ilaçlar bu testte etkilidir. Sıçanlara 70 mg/kg, farelere 85 mg/kg dozda subkütan verilen metrazol bu dozda hemen hemen tüm hayvanlarda en az 5 saniye süren klonik nöbet oluşturur. Bu nedenle deneyden önce kontrole gerek yoktur. Metrazolün subkütan enjeksiyonunu takiben 30 dakika boyunca hayvanlar izlenir. Bu süre içerisinde klonik nöbet

geçirmediği gözlenen hayvanlara verilen bileşiğin antikonvülsan etki gösterdiği kabul edilir [165-167].

6 Hz Yöntemi

Son yıllarda tedaviye giren levetirasetam gibi önemli bir antiepileptik ilacın MES ve ScM testlerine yanıt vermeyip bir psikomotor nöbet modeli olan 6 Hz minimal klonik nöbet testinde etkinlik göstermesi bir süredir terk edilmiş olan bu yöntemi yeniden gündeme getirmiştir. Klinik deneme aşamasında olan başka bir bileşik NAX 5055 de geleneksel MES ve ScM yöntemlerinde aktif bulunmamakla birlikte 6 Hz deneyinde aktif bulunmuştur [168]. Bu modelde, MES testinde olduğu gibi deney hayvanlarının gözlerine topikal anestezi madde uygulandıktan 30 dakika sonra korneal elektrotlarla 3 saniye boyunca 6 Hz şiddetinde düşük frekanslı 0.2 mlsn'lik şoklar verilerek klonik nöbet geçirmeleri sağlanır [169, 170]. Nöbetlerde sersemleme, ayak kasılması, kuyruk dikme ve bıyık kılı titremesi görülür [170].

Bu model, tedaviye dirençli (rezistan) epilepsi nöbetlerinde ve farklı etki mekanizmalarına sahip ilaç adayı bileşikleri tanımlamak amacıyla uygun bir yöntem olarak son yıllarda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır [170].

Kindling Testi

Beynin belirli bir bölgesine periyodik olarak uygulanan, öncelikle konvülsiyon oluşturmeyen zayıf elektriksel veya kimyasal stimülasyonun gittikçe şiddetlenen klonus ve sonuçta semptomatik nöbet oluşturmaya kindling denir. Kindling oluşturulduktan sonra stimülasyon kesilse de nöbet geçirme aylarca devam etmektedir. Akut nöbet testlerinde belirgin aktivite göstermeyen bazı ilaçların kronik nöbet testi olan kindling testinde etki gösterdiği saptanmıştır. Bu şekilde oluşturulan nöbetlerin davranışsal özellikleri insandaki karmaşık kısmi nöbetlere benzer. Kindling olayının insanda epileptojenez katkısı olduğu düşünülmektedir [171].

Nörotoksisite Testleri

Kullanılacak farelerde nörolojik problem olmadığının tesbiti ve bileşiklerin neden olabileceği minimal nörolojik hasarın tespiti için farelerde rotorod testi yapılır. 2.54 cm çapında, dakikada 6 devir hızla dönen bir diskin kullanıldığı bu testte en az bir dakika düşmeden disk üzerinde durabilen farelerde nörolojik bozukluk olmadığı, duramayan farelerde ise ataksi, sedasyon, hipereksitabilite gibi bir sorunun olduğu düşünülür [122, 165, 167].

Sıçanlarda pozisyon duyu testi ve yürüme-durma testi ile davranışsal toksisite değerlendirilir. Pozisyon duyu testinde arka bacaklardan birisi sıçanların üzerinde durduğu platformun kenarından aşağı doğru çekilir. Nörolojik problem olmayan sıçanların ayaklarını eski pozisyonuna geri getirmeleri beklenir. Yürüme-durma testinde ise hayvanların yuvarlak ya da zikzak çizerek yürümesi, ataksi, denge bozukluğu, anormal postür, titreme ve koma durumları nörotoksisiteye işaret eder.

Farelere ilaç enjekte edilmeden önce ve enjeksiyondan sonra 30 dakika ve 4 saat sonunda MES ve ScM testleri uygulanmadan önce rotarod toksisite testi yapılır.

Deney hayvanlarında 100 mg/kg veya daha düşük dozlarda önemli antikonvülsan aktivite gösteren, nörotoksisiteye ve ölüme neden olmayan bileşikler farmakodinamik ve farmakokinetik profillerinin aydınlatılması için ileri değerlendirme testlerine alınırlar [122, 165, 167].

2.2.7.2. İkincil Değerlendirme

İlk aşamada aktif bulunan aday moleküllerin *in vivo* kantitatif antikonvülsan ve toksisite değerlendirmeleri MES ve ScM testlerindeki ED₅₀ (etkin doz), TD₅₀ (toksik doz) ve TI (terapotik indeks) değerleri aktivitenin en yüksek gözlemlendiği yani pik yaptığı zamanda (TPE: Time of Peak Effect) hesaplanarak yapılır. Bu amaçla en az sekiz adet fare veya sıçanın kullanıldığı gruplara bileşiklerin çeşitli dozları verilerek % 100 koruma ile % 0 minimum toksisite arasında koruma ve toksisite

noktaları saptanır. Her bir kantitatif tayin için % 95 güven aralığı, regresyon eğrisinin eğimi ve eğimin standart hataları hesaplanır [165, 167].

Birinci ve ikinci değerlendirme testlerinden geçen bileşiklerin üçüncü aşamaya geçebilmeleri için karar verme kriterleri göz önüne alınır [165, 167]. Değerlendirmelerin bu aşamasında farelerde yapılan testlere göre bileşiklerin ölüme ya da konvülsiyona neden olup olmadığı, antikonvülsan aktiviteleri ile minimum toksisite ya da ölüm arasında belirgin bir ayrım olup olmadığı cevaplanır, bileşiklerin etki süreleri göz önüne alınır. Sıçanlarda yapılan taramalarda ise 30 mg/kg'da aktivite varlığı, oral uygulama sonucu nörotoksisite oluşup oluşmadığı, olası emilim problemlerinde alternatif veriliş yolları araştırılır. Molekülün diğer antikonvülsanlara benzeyen bir yapıda mı yoksa farklı mı olduğu da burada değerlendirilir.

Bütün bu sorulara alınan yanıtlara göre bileşikler bir sonraki aşamaya geçilebilir [165, 167].

2.2.7.3. Üçüncül Değerlendirme

İlk iki aşamayı geçerek seçilen öncü bileşikler bu aşamada birçok karmaşık değerlendirme sürecine girer. Bu aşamada *in vivo* testlerle bileşiklerin etki mekanizmaları ve kullanım alanları belirlenir [172, 173]. Bu süreç, oral uygulama sonrası antikonvülsan etkinliğin belirlenmesi, değişik deney hayvanlarında çalışılarak aktivitenin türe özgü incelenmesi, TD₅₀ ve LD₅₀ değerlerinin saptanarak değerlendirilmesi ve uygulamanın 7 ve 14'üncü günlerdeki antikonvülsan ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi işlemlerini kapsar [122].

Tolerans ve Metabolizma Çalışmaları

Bu çalışmalarda uzun süreli uygulamalar ile bileşiklerin tolerans oluşturabilmesi, karaciğer toksisitesi ve P-450 enzimlerine etkisi değerlendirilir [165-167].

Prokonvülsan Değerlendirme

Bileşiklerin yüksek dozlarda prokonvülsan etkisi yani nöbet ortaya çıkma potansiyeli saptanır [165, 167].

***In vitro* Mekanistik Çalışmalar**

Bileşiklerin inhibisyonu arttırarak mı yoksa eksitasyonu azaltarak mı ve/veya voltaja duyarlı iyon kanallarıyla etkileşimiyle mi etki gösterdiğini anlamak üzere *in vitro* yöntemler kullanılır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar *in vivo* sonuçlarla karşılaştırılır [165, 167].

Bu aşamaları başarıyla geçen bileşikler klinik değerlendirmeler için faz çalışmalarına alınırlar [165, 167].

2.3. Antimikrobiyal Aktivite

Enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmaların çoğunu bakteriler oluşturmaktadır. Bakterilerle oluşan enfeksiyon hastalıkları tedavi edilmediğinde ölümcül olmaktadır. Enfeksiyona sebep olan organizmaları konağa zarar vermeden öldüren ya da durduran ilaçlar ilk defa Paul Ehrlich tarafından “kemoterapötik” olarak adlandırılmıştır. Bu zamana kadar bilinen belli başlı antimikrobiyal maddeler sıtmada kullanılan kınakına, dizanteride kullanılan ipeka ve sfilizde kullanılan civadan ibaretti. Ehrilich döneminden kalma organometalik bileşkler ile Alexander Flemming’in 1929’da bulduğu penisilinden günümüzün modifiye edilmiş bileşiklerine, kemoterapötikler bütün doğal ve yapay antimikrobiyal ajanları kapsamaktadır. Geçtiğimiz yüzyılın ilk otuz yılı bazı önemli kemoterapötikler bulunsa da bunların önemli dezavantajları vardı. Sonraki otuz yılda ise birçok fenolik bileşiğin, daha yeni etkili sıtma ilaçlarının, sürfaktanların ve daha önemlisi polienlerin, imidazollerin, sülfonamidlerin keşfiyle büyük gelişme kaydedilmiştir. Sonraki yıllarda ise daha yüksek antimikrobiyal aktivite, daha geniş spektrum ve daha

iyi farmakokinetik profil sağlamak için önceki antibiyotiklerin ya da başka ilaçların sentetik ve yarı sentetik türevlerinin geliştirilmesine ağırlık verilmiştir [174-177]

Antibakteriyel ilaçların günümüzde en yaygın olan sınıflandırması yapılarına göre yapılmaktadır:

- Antimikobakteriyel ilaçlar
- Sülfonamidler
- Kinolonlar
- Oksazolidinonlar
- Antibiyotikler
- Diğer antibakteriyel bileşikler

Bu sınıflamanın yanı sıra, antibakteriyel bileşikler etki mekanizmalarına göre de sınıflandırmak mümkündür:

- Hücre duvarına etkili olanlar: β -laktam antibiyotikler, glükopeptidik antibiyotikler, fosfomisin ve benzerleri
- Protein sentezini inhibe edenler: aminoglikozit antibiyotikler, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolitler, linkomisin ve benzerleri, oksazolidinonlar
- Sitoplazma membran geçirgenliğini artıranlar: polipeptit antibiyotikler, polien antibiyotikler
- Nükleik asit sentezini inhibe edenler: rifampisin, sülfonamidler, diaminobenzilprimidinler, giraz inhibitörleri, flusitosin ve benzerleri.

Antibakteriyel bileşiklerin spektrumları etkili oldukları bakterilerin çeşitliliğine göre belirlenir. Gram (+) ve gram (-) bakterilerin çoğuna karşı etki olan ajanlara geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar denir. Bazı bileşikler ise belli bakteri türlerine spesifik etkili olup dar spektrumlu antibakteriyel ilaçlar olarak tanımlanır. Bakterilerin çoğalmasını engelleyenler “bakteriyostatik ilaçlar” ve bakterileri öldürenler “bakterisit ilaçlar” olarak tanımlanırlar.

Funguslar, fotosentez yapmayan tek hücreli koloniler (maya) veya filamentel çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır. Ancak az sayıda fungus, insan ve hayvanlarda hastalığa yol açar (bilinen 200.000 kadar fungustan sadece 100

kadarı). Cilt ve saç enfeksiyonlarına funguslar yol açar; saprofit olmalarına karşın sistemik enfeksiyonlara yol açanlar ise maya ve küflerdir. İnsanlarda funguslar tarafından oluşturulan enfeksiyonlar sistemik, subkütan, kütan ve yüzeysel mikozlar olarak dört grup altında incelenir [108].

Mikotik enfeksiyonlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Bu ajanlar, fungusidal (fungusları öldüren) veya fungostatik (fungusların çoğalmasını durduran) etkili olabilir.

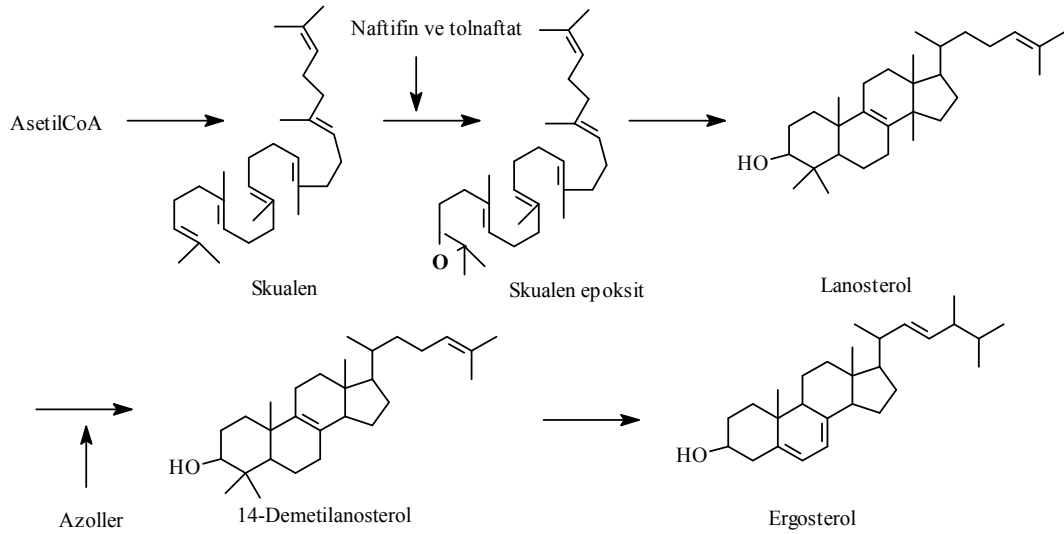
Mantarlar bakterilerden çok daha önce patojen olarak kabul edilmiş ve başarılı antifungal kemoterapi antibakteriyel kemoterapiden daha önce başlamıştır. Ancak antifungal ilaçların gelişimi antibakteriyel ilaçlara kıyasla yavaş kalmıştır ve bugün sayı olarak antifungaller antibakteriyellerin çok gerisindedir. İlk önemli antifungal ilaç nistatin 1949'da keşfedilmiştir. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde tatmin edici sonuçlar veren ilk ajan olan griseofulvinin ortaya çıkışı ise ancak 1958'de olmuştur [178-181].

Antifungal ajanların çoğu mantarın hücre zarını hedef alan polienler ile azoller sınıfına dahildir. Bunların dışında kalan antifungal ilaçlar deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini ve hücre bölünmesini inhibe eden farklı yapıdaki antifungallere ya da son yıllarda ortaya çıkan ekinokandinler ile morfolinler gruplarından birine girer [181-184].

Günümüzde mantar enfeksiyonu gelişen çok hasta mevcut ilaçlardan yeterli yanıt alamamaktadır. Polien grubu antifungaller toksisite göstermektedir, azoller ise sınırlı etki spektrumuna sahiptir. Ayrıca normal bireylerde genellikle lokal olarak sınırlı kalan mantar enfeksiyonları hamilelik ya da AIDS gibi bağışıklık sisteminin zayıfladığı hastalarda sistemik hale gelerek ölüme sebep olabilmektedir. Mevcut antifungallere karşı giderek yaygınlaşan direnç de fungal enfeksiyonlar açısından önemlidir. Dolayısıyla ilaca direnci önlemek, daha güvenli ve daha etkili bir antifungal tedavi sağlamak için yeni ilaçların tanımlanması geliştirilmesi büyük bir ihtiyaçtır [185].

2.3.1. Azol Yapısı Taşıyan Bileşikler

Azol yapısı taşıyan antifungal bileşikler büyük ve giderek genişleyen bir gruptur. Bu bileşikler daha çok topikal olarak kullanılsa da mikonazol ve ketakonazolün parenteral ve sistemik kullanımı mevcuttur. Fungus hücre membranının esansiyel bileşeni olan ergosterolün biyosentezini, sitokrom P450'ye bağlı lanosterol demetilazı inhibe ederek durdurur [186, 187], böylelikle hücre zarının geçirgenliği ve taşıma fonksiyonu bozulmuş olur. Bu da esansiyel hücre bileşenlerinin kaybına dolayısıyla makromolekül sentezinin inhibisyonuna yol açar. Mikonazol ve klotrimazol ise bu mekanizmaya ilaveten sitoplazmik membranının yapısını fungal membrandaki fosfolipidlere ait doymamış yağ asitleriyle etkileşerek bozar [188]. Aşağıda ergosterol biyosentezinin inhibisyonu verilmiştir:

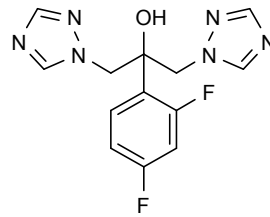


Ergosterol sentezinin inhibisyonu fungisidal etki gösterir ve insan sitokrom P450 sistemini de etkilediğinden toksik yan etkilerden sorumludur. Diğer mekanizma fungostatik etkilidir [189, 190]. Membranın geçirgenliği ve transport fonksiyonlarındaki değişiklikler, metabolik dengesizliklere ve dolayısıyla fungus hücresinin ölümüne veya üremesinin inhibisyonuna yol açar. Ayrıca fungus

hücresinde peroksitlerin birikmesiyle mitokondriyal enzimler bloke olur ve bunun sonucu olarak hücre ölür.

Grubun nispeten daha yeni olan üyeleri sitokrom P450 inhibisyonu üzerinden etki etmekte ancak memeli P450 sistemine daha düşük affinite göstermektedir [190, 191]. Ekonazol, tikonazol, bütakonazol, sulkonazol, flukonazol ve itrakonazol grubun bilinen diğer bileşikleridir [192].

Grubun triazol içeren üyesi flukonazol suda çözünen, değişik kullanım yolları olan, popüler bir bileşiktir. Oral yoldan iyi emilir; tırnak, vajina ve tükürükte fungisidal konsantrasyona ulaşır; beyin ve beyin omurilik sıvısına geçişi iyidir. *C. Meningitis*, mukozal kandidiyosis, histoplazmosis ve sporotrikosiste endikedir. İntravenöz olarak verilebilir. Ketakonazolden çok daha etkili ve güvenlidir [191, 193].



Flukonazol

2.3.2. Antibakteriyel-Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri

Bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini belirlemek için çeşitli *in vitro* yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle bileşiğin antimikrobiyal aktiviteye sahip olup olmadığı, aktif bulunan bileşiklerin üremeyi engelleyen en düşük madde konsantrasyonu (MİK) ve mikroorganizma spektrumu belirlenir.

Yeni elde edilen bileşiklerin tarandığı testlerde referans bir maddenin denenmesi uygulamadan gelen hataları belirlemek, ayrıca bakteri ve mikroorganizma suşlarıyla besiyerinin kontrolü açısından önemlidir. Referans maddenin etkinliği daha önceden bilinmeli ve çalışılan suşlara karşı aktif olmalıdır. Bir seri madde ile

çalışılırken, maddelerin tümü aynı yöntemle, aynı anda test edilmeli ve ayrıca mikroorganizmalar kültür koleksiyonlarından sağlanmalıdır [194].

Antifungal ve antibakteriyel aktivite yöntemlerinde aynı teknik uygulanmakla birlikte kullanılan besiyerleri, inkübasyon koşulları farklılık göstermektedir. Aktivite tayin yöntemleri genel olarak iki başlık altında incelenir:

A. Dilüsyon Yöntemi

1. Tüp (sıvı) Dilüsyon Yöntemi

a. Makrodilüsyon Yöntemi

b. Mikrodilüsyon Yöntemi

2. Agar Dilüsyon Yöntemi

B. Difüzyon Yöntemi

2.3.2.1. Dilüsyon Yöntemi

Dilüsyon yöntemi öncelikle sıvı veya katı besiyeri kullanılmasına göre tüp dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemi olarak ikiye ayrılır. Tüp dilüsyon yönteminin de makrodilüsyon ve mikrodilüsyon şeklinde iki alt çeşidi vardır. Bu yöntemlerde antimikrobiyal etkinliği araştırılan bileşiğin iki kat artan konsantrasyonlarda bir seri dilüsyonları hazırlanarak, içinde test mikroorganizma kültürünün olduğu katı agar ya da besleyici sıvı ortama uygulanır. 18-24 saatlik inkübasyon süresi içinde mikroorganizmanın üremesinin engellendiği minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) veya mikroorganizmaları öldüren en düşük konsantrasyon minimum bakterisid konsantrasyon (MBK) tespit edilir. Sonuçlar kantitatif olarak ($\mu\text{g/ml}$), kategori olarak (duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir [195].

Tüp (Sıvı) dilüsyon yöntemi

Dilüsyon yapmak için kullanılan besiyerinin miktarı ve yerine göre ikiye ayrılır:

Makrodilüsyon yöntemi

13-100 mm'lik deney tüplerinde ≥ 1.0 ml hacimle yapılan testlerdir. Standartizasyonu iyidir ve güvenilir bir yöntemdir. Ancak işlemlerin zahmetli olması ve daha kolay başka yöntemler bulunmasından dolayı genellikle tercih edilmez.

Mikrodilüsyon yöntemi

Mikrotitrasyon plakları kullanılarak 0.05-0.1 ml hacimde yapılan testlerdir. Bu yöntemin, birçok mikroorganizmanın kullanılmasına uygun olması nedeniyle uygulama kolaylığına sahiptir ve materyal kullanım seçeneği fazladır.

Agar Dilüsyon Yöntemi

Bu yöntem diğer yöntemlerin doğruluğunu değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilen, iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Aynı anda değişik mikroorganizmalarla çalışılabilmesi ve mikrobiyal kontaminasyonun diğer dilüsyon yöntemlerine göre kolayca belirlenebilmesi yöntemin avantajlarından biridir. Hazırlıkları zahmetlidir ve uzun süre almaktadır [194].

2.3.2.2. Difüzyon yöntemi

Aktivitesi incelenecek olan bileşiğin, mikroorganizma ekimi yapılmış olan besiyerine difüzyonuna dayanan bir yöntemdir. Uygulanması basit ucuz bir yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşik içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besiyerine uygulanarak inkübasyona bırakılır. 18-24 saatlik inkübasyon süresi sonunda, mikroorganizma üremesinin engellendiği temiz inhibisyon alanının çapı ölçülür. Bu alanın büyüklüğü bileşiğin test suşuna karşı olan aktivitesi ile ilişkilidir. Böylece bir mikroorganizmanın antimikrobiyal bileşiğe karşı duyarlılığı hakkında nitel ve yarı nicel bir bilgi elde edilir. Difüzyon testi, hızlı üreyen bakterilerin test edilmesinde güvenilir olarak kullanılabilir [194].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Başlangıç maddeleri olan 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon, 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon, 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim kaynaklarda verilen yöntemler kullanılarak tarafımızdan hazırlanmıştır [29, 30, 196].

Çalışmamızda kullanılan tüm kimyasal maddeler Sigma Aldrich, Merck ve Fluka firmalarına ait ürünlerdir.

3.1.2. Sentez Yöntemleri

3.1.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri

1-(Naftalen-2-il)-2-bromoetanon [196]

2-Asetilnaftalenin (50 mmol) 50 ml asetik asitteki çözeltisi buz banyosunda soğutulduktan sonra üzerine bir-iki damla hidrobromik asit eklenir. Bromun (50 mmol) 2.5 ml asetik asitle seyreltilmiş çözeltisi karışıma sürekli karıştırılarak damla damla ilave edilir. Tepkimenin geri dönmesini önlemek amacıyla tepkime ortamında açığa çıkan hidrobromik asit uzaklaştırılır. Brom ilavesi tamamlandıktan sonra, karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu suya dökülür; süzülerek alınan çökelek sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır ve karanlıkta kurutulur. Metanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. E.d.= 81-82 °C.

1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon [29]

Metalik sodyumun (10 mmol) metanoldeki çözeltisine 1,2,4-triazol (10 mmol) eklenerek karıştırılır. Karışıma 2-Bromo-1-(naftalen-2-il)etanon (10 mmol) ilave

edilerek 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Metanolün vakumda uçurulması sonucu elde edilen artık kurutulur.

1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim [30]

1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon (15 mmol) ve hidroksilamin hidroklorür (30 mmol) 75 ml etanolde ısıtılarak çözülür ve çözeltinin pH'sı 15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile 14'e ayarlanır. Karışım 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır, etanol vakumda uçurulur. Kalan artık suda çözülerek derişik hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirilir. pH'nın 5 olduğu noktada madde çöker. Çökelek süzülerek alınır ve metanol ile kristallendirilerek saflaştırılır. E.d.= 200 °C.

3.1.2.2. Bileşiklerin Sentezi

1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim esterler

Yöntem A [197]: 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksimin (1 mmol) kuru diklorometandaki süspansiyonu oda sıcaklığında karıştırılır. Bu karışıma uygun karboksilli asit (2 mmol), DCC (2 mmol) ve DMAP'in (0.17 mmol) kuru diklorometandaki çözeltisine ilave edilir. Karışım oda ısısında 6-12 saat arasında karıştırılır. Çöken DCU süzülerek uzaklaştırılır. Diklorometan vakumda uçurularak uzaklaştırılır. Kalan artık eter ile çözülür ve üzerine gaz hidroklorik asit içeren kuru eter eklenerek çöktürülür. Hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen madde eter ile tamamen temizleninceye kadar yıkanarak veya kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılır.

Yöntem B: 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim (1 mmol), asit anhidrit (2 mmol) ve DMAP (0.17 mmol) kuru diklorometan içerisinde oda ısısında 6 saat karıştırılır. Karışım üzerine eter eklendiğinde oluşan çökelek süzülerek uzaklaştırılır. Süzüntü üzerine, içerisinde gaz hidroklorik asit bulunan eter eklenerek madde tuz halinde çöktürülür. Bileşik kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılır.

3.1.3. Analitik Yöntemler

3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri, “Barnstead Electrothermal 9100” erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

3.1.3.2. Kolon Kromatografisi ile Saflaştırma

Materyal

Kolon: 40 x 2 cm boyutunda teflon musluklu, filtreli cam kolon,

Sabit faz: Kiesegel 60(0.040–0.063 mm) (230–400 mesh ASTM) silikajel (Merck),

Hareketli faz: Kloroform: Metanol (90: 10) çözücü sistemi (Sigma Aldrich).

Yöntem

Kolonun hazırlanması: Silikajelin uygun miktarı hareketli faz ile süspande edilerek cam kolonun 3/4 yüksekliğine kadar içerisinde hava kabarcığı oluşumu önlenerek doldurulur. Kolon akıtılarak hareketli fazın seviyesi silika seviyesine getirilir.

Numunenin tatbik edilmesi: Saflaştırılacak olan madde karışımı uygun miktarda hareketli faz ile çözülerek silikajelin üst kısmına tatbik edilir ve silikajelin çözeltiyi tamamen adsorbe etmesi sağlanır.

Fraksiyon toplama: Elüsyon süresince toplanan fraksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile kontrol edilerek saf madde içerenler birleştirilir ve çözücü vakum altında uçurularak uzaklaştırılır.

3.1.3.3. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal

Plaklar: Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) hazır plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemleri ve belirteçlerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck firmasına aittir.

Çözücü Sistemi: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıda verilen çözücü sistemleri kullanılmıştır:

S-1: Kloroform : Metanol (99:01)

S-2: Aseton : N-hekzan (50:50)

S-3: Aseton : N-hekzan (40:60)

Yöntem

Sürüklenme: Kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan sonra tankların doygunluğa ulaşması için 24 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Elde edilen sentez ürünleri ile başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri plaklara tatbik edilmiş, oda sıcaklığında 10 cm sürüklenmiş ve R_f değerleri saptanmıştır.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenebilmesi için UV ışığı (254 ve 366 nm) ve aşağıda verilen belirteçler kullanılmıştır:

İyot buharı

İyot buharlarıyla doyurulmuş bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharıyla teması sağlanır [198].

Dragendorf belirteci

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

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

Stok çözelti: Çözelti I ve II'nin eşit hacimdeki karışımı.

Püskürtme çözeltisi: 1 ml stok çözeltinin 2 ml asetik asit ve 10 ml su içindeki çözeltisi hazırlanarak bekletilmeden püskürtülür [199].

3.1.3.4. Spektroskopik Kontroller

IR spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Perkin Elmer Spectrum One FTIR spektrometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma” (Attenuated Total Reflectance - ATR) aparatı kullanılarak alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

^1H -NMR spektrumları

Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları, dötoro kloroform (CDCl_3) (Merck) içindeki yaklaşık % 10'luk çözeltileriyle, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda Bruker Avance 300 MHz Ultrashield™ NMR spektrometresinde alınıp δ skalasında değerlendirilmiştir.

LC-Kütle spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na ait laboratuvarında, “Micromass ZQ” kütle spektrometresi ile metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon elektronsprey iyonizasyon (ESI+) tekniği ve “MassLynx 4.1” yazılımı kullanılarak alınmıştır.

3.1.3.5. Eleman Analizleri

Bileşiklerin karbon, hidrojen ve azot elementlerinin analizleri LECO 932 CHNS eleman analiz cihazı ile İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

3.2. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerinin belirlenmesi için İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde, NINDS tarafından geliştirilen, ADD Programı, ASP Tarama I testlerinden MES testi ile rotorod toksisite testi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun (29/11/2011 tarih, 2011/A-92 sayılı) kararı (Bkz.: EK 1) doğrultusunda uygulanmıştır. (I157–159) [165-167].

3.2.1. Tarama I Testleri

Materyal

Dual Impedance Researchs Stimulator (Harvard), korneal elektrotlar, rotorod, PEG 400 (Merck), Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen 20±2g ağırlığındaki erkek fareler (Swiss albino) kullanılmıştır.

Yöntem

MES testinde kullanılmak üzere bileşiklerin, PEG 400 (% 30 distile su ile seyreltilmiş) içinde % 0.3, 1 ve 3 (a/h)'luk homojen süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan 30, 100 ve 300 mg/kg'lık dozlara karşılık gelen miktarlar farelere i.p. yolla verilmiş, takiben 30 dakika ve 4 saat sonra testler uygulanmıştır. Her bileşik MES testi için her doz seviyesinde iki zamanda (30 dakika ve 4 saat) test edildiğinden her bir bileşik için en az 3 (doz) x 2 (zaman) = 6 adet fare kullanılmıştır.

MES testinde farelerin her iki gözüne % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisinin damlatılmasından sonra, korneal elektrot ile 0.2 saniye süreyle 60 Hz frekansta ve 50 mA'lık alternatif akım uygulanmıştır.

Rotorod testi farelerde doğuştan gelen veya nöbet testi uygulanmadan önce taranan bileşiklerden meydana gelen minimal nörolojik bozukluğun tespiti için yapılır. Her doz için MES ile indüklenmiş nöbet testleri uygulanan toplam iki fare 0.5 saat, bir fare de 4 saat sonunda rotorod toksisite testine tabi tutulmuştur.

Sonuçların Değerlendirilmesi

MES Testi

Maksimal nöbetler, tonik fleksiyon (1.6 sn gibi kısa bir süre), tonik ekstensiyon (13.2 sn) ve terminal klonustan (7.6 sn) oluşan, toplam 22 saniye kadar süren tipik nöbetlerdir. Farelere akım verilmesini takiben arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90°'yi geçmemesi nöbetten korunma olarak kabul edilir.

Rotorod Toksisite Testi

Rotorod testi kontrol grubu farelerine uygulandığında, fareler dengelerini uzun bir süre sağlayabilirler. Rotorod testi sırasında gözlenen denge kaybı farede nörolojik bir bozukluğun göstergesidir [122]. Farelerin dönen disk üzerinde 1 dakika süre ile dengesini koruması nörotoksisite olmadığı şeklinde değerlendirilmektedir.

3.3. Antimikrobiyal Etki Çalışmaları

Sentezi yapıla bileşiklerin antimikrobiyal aktivite tayini Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilimdalı laboratuvarında yapılmıştır.

Materyal:

Dimetilsülfoksit (Merck), siprofloksazin, flukonazol (Phizer Inc.), Mueller Hinton broth (BBL, MD, USA), RAMI-1640 besiyeri (ICN-Flow, Aurora, OH,

USA), MOPS (3-(N-morfolino)propansülfonik asit) buffer (ICN-Flow), Mueller-Hinton agar (BBL, MD, USA), Sauourand dekstrozu agar (Merck, Darmstadt, Germany) kullanılmıştır.

Kontrol suşları: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 olmak üzere iki gram pozitif ve iki gram negatif bakteri suşu kullanılmıştır. Antifungal aktivite testlerinde ise *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 90018 suşları kullanılmıştır.

Yöntem

Mikrodilüsyon yöntemi ile National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) önerilerine uyularak çalışılmıştır [200].

Antifungal ve antibakteriyel etkileri araştırılacak bütün bileşiklerin stok çözeltileri dimetilsülfoksit içinde hazırlanmıştır. Antifungal ve antibakteriyel standart olarak kullanılan siprofloksasin sülfat ve flukonazol ise steril distile suda çözülerek stok çözeltileri hazırlanmıştır. Test edilen diğer bileşiklerin daha düşük konsantrasyondaki dilüsyonları için Mueller Hinton broth, candida suşları için ise L-Glutamin içeren sodyum bikarbonatsız RAMI-1640 besiyerinde, final konsantrasyonların 4 katı olacak şekilde (256 µg/ml) yapılmıştır. Tampon çözelti olarak MOPS buffer kullanılarak, RAMI-1640 besiyeri PH: 7'ye ayarlanmıştır.

Bakteri suşları Mueller-Hinton agarda 35 °C de 24 saat inkübe edildikten sonra 4-5 ml steril serum fizyolojik içinde 0.5 Mc Farland çözeltisinde eşdeğer bulanıklığa ayarlanmıştır. (1×10^8 cfu/ml). Buradan final bakteri konsantrasyonu 5×10^5 cfu/ml olacak şekilde steril serum fizyolojik çözeltisi kullanılarak dilüe edilmiştir. Candida suşları ise Sauourand dekstrozu agarda 35 °C'de 24 saat inkübe edilmiş, 4-5 koloniden örnek alınarak steril serum fizyolojik ile yine 0.5 McFarland çözeltisinin bulanıklığına ayarlanmıştır. Daha sonra RAMI-1640 besiyerinde final inakulum konsantrasyonu $0.5-25 \times 10^3$ cfu/ml olacak şekilde ileri dilüsyonları yapılmıştır.

Mikrodilüsyon yöntemi: Çalışmada 96 çukur içeren U tabanlı steril mikrotiler pleytler kullanılmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmasında damlatıcı ile her sıranın ilk 11 çukuruna 50'şer mikrolitre MHB, antifungal araştırmasında ise RAMI-1640 besiyeri eklenir. Her pleytin iki çukuru besiyeri kontrolü ve üreme kontrolünü içerecek şekilde hazırlanmıştır. Her sıranın ilk çukurlarına daha önce belli konsantrasyonda hazırlanmış olan bileşikler, bakteriler için siprofloksasin ve Candida suşları için flukonazol stok çözeltilerinden 50'şer mikrolitre konularak, çok kanallı pipet ile ikişer kat azalan dilüsyonları hazırlanmıştır (64 µg/ml, 32 µg/ml, 16 µg/ml, 8 µg/ml, 4 µg/ml, 2µg/ml, 0.5µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.12 µg/ml, 0.06 µg/ml). İlaç dilüsyonları içeren bütün çukurlara ve üreme kontrolü çukuruna 50'şer mikrolitre daha önce hazırlanmış olan bakteri ve fungus süspansiyonu içeren tüplerden damlatılmıştır. Mikropleytler hafifçe çalkalanarak karışmaları sağlandıktan sonra, bakteriler için 35 °C'de 24 saat, Candida suşları için ise 35 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir.

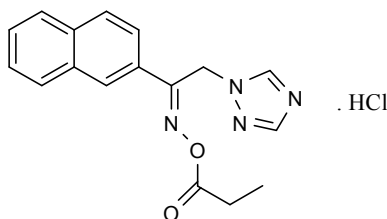
Sonuçların değerlendirilmesi

Pleytler çalkalandıktan sonra bakteriler için gözle görünür bulanıklığın olmadığı en son çukurdaki dilüsyon, o bileşiğin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak belirlenmiştir. Candida için ise üreme kontrolünün bulanıklığı ile karşılaştırma yapılarak, bu bulanıklığın % 80 inden az veya buna eşit bulanıklık gösteren ilk konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

(*E/Z*)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon *O*-propanoil oksim hidroklorür (Bileşik 1)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.15 ml (2 mmol) propiyonik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 135 mg (% 39.24).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 138-40 °C. Aseton, etilasetat, etanol, tetrahidrofuran, dioksanda çözünür. N-hekzan, petrol eteri ve asetonitrilde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.50, S-2 solvan sisteminde 0.44, S-3 solvan sisteminde 0,12'dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3142, 3009 (aromatik C-H gerilim), 2983 (alifatik C-H gerilim), 2305 (N^+-H gerilim), 1769 (C=O gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1120 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$ -d, 300 MHz), δ 1.06 (% 37) (3H; t; $-CH_3$), 1.21 (% 63) (3H; t; $-CH_3$), 2.21-2.32 (% 37) (2H; q; $-CH_2-C=O$), 2.52-2.60 (% 63) (2H; q; $-CH_2-C=O$), 5.61 (% 37) (2H; s; CH_2-N), 5.70 (%63) (2H; s; CH_2-N), 7.44-8.17 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), 8.15 (% 37) (1H; s; triazol H^5), 8.26 (% 37) (1H; s; triazol H^4).

63) (1H; s; triazol H⁵), 8.78 (% 37) (1H; s; triazol H³), 9.12 (% 63) (1H; s; triazol H³) pikler görülür.

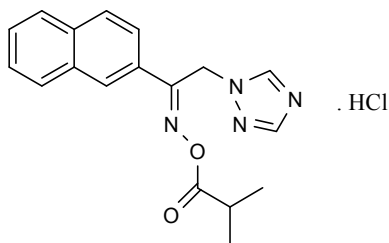
Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 331 ([M+Na]⁺, % 15.47), 332 (M+Na+1, % 2.97), 309 ([M+H]⁺, % 10.11), 310 (M+H+1, % 1.78), 253, 236, 235 (% 100 temel pik), 208, 180, 154, 123, 108, 82, 70'te pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇ClN₄O₂ için M.A. 344.10 (I)

C₁₇H₁₇ClN₄O₂. 1/3H₂O için M.A. 350.10 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	59.22	4.97	16.25
Hesaplanan (II) :	58.20	5.08	15.97
Bulunan :	58.10	5.06	16.37

(E/Z)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon O-2-metilpropanoil oksim hidroklorür (Bileşik 2)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.18 ml (2 mmol) izobütirik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 143 mg (% 44.41).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 134-36 °C. Aseton, etilasetat, etanol, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. N-hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.63, S-2 solvan sisteminde 0.52, S-3 solvan sisteminde 0,16'dır. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3136, 3045 (aromatik C-H gerilim), 2975 (alifatik C-H gerilim), 2527 (N^+ -H gerilim), 1722 (C=O gerilim), 1561 (C=N gerilim), 1299 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$ -d, 300 MHz), δ 1.06 (% 49) (6H; d; $-CH_3$), 1.09 (% 51) (6H; d; $-CH_3$), 2.37-2.50 (% 49) (1H; m; $-CH-C=O$), 2.69-2.78 (% 51) (1H; m; $-CH-C=O$), 5.56 (% 49) (2H; s; CH_2-N), 5.67 (% 51) (2H; s; CH_2-N), 6.65-8.08 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), 8.12 (% 49) (1H; s; triazol H^5), 8.22 (% 51) (1H; s; triazol H^5), 8.54 (% 49) (1H; s; triazol H^3), 8.90 (% 51) (1H; s; triazol H^3) pikler görülür.

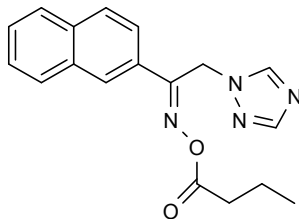
Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 323 ($[M+H]^+$, % 1.19), 253, 235, 124, 123 (% 100 temel pik), 109, 70'de pikler görülür.

Analiz: $C_{18}H_{19}ClN_4O_2$ için M.A. 358.12 (I)

$C_{18}H_{19}ClN_4O_2 \cdot 1/3H_2O$ için M.A. 364.12 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	60.25	5.34	15.61
Hesaplanan (II) :	59.26	5.43	15.36
Bulunan :	58.79	5.33	15.82

(*E/Z*)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon *O*-bütanoil oksim (Bileşik 3)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.316 ml (2 mmol) bütirik anhidritten hareketle yöntem B'ye göre sentez edilir. Kolon kromatografisiyle saflaştırılır. Verim: 126 mg (% 39.13).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 119-21 °C. Aseton, etilasetat, etanol, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. n-Hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.61, S-2 solvan sisteminde 0.52, S-3 solvan sisteminde 0,17'dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3108 (aromatik C-H gerilim), 2968 (alifatik C-H gerilim), 1769 (C=O gerilim), 1506 (C=N gerilim), 1086 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3 -d, 300 MHz), δ 0.91 (% 4) (3H; t; $-\text{CH}_3$), 1.06 (% 96) (3H; t; $-\text{CH}_3$), 1.60-1.66 (% 4) (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 1.77-1.84 (% 96) (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.30 (% 4) (2H; t; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.57 (% 96) (2H; t; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.50 (% 4) (2H; s; CH_2-N), 5.65 (% 96) (2H; s; CH_2-N), 7.52-7.98 (6H; m; naftalen H^{3-8} halkasına ait protonlar), 7.95 (1H; s; triazol H^5), 8.20 (1H; s; triazol H^3), 8.31 (1H; m; naftalen H^1 halkasına ait protonlar) pikler görülür.

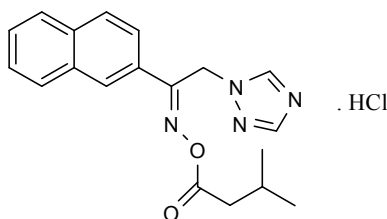
Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 345 ($[M+Na]^+$, % 3.57), 346 ($M+Na+1$, % 0.59), 323 ($[M+H]^+$, % 71.42), 324 ($M+H+1$, % 14.88), 279, 253, 236, 235 (% 100 temel pik), 209, 154, 124, 123 ve 82’de pikler görülür.

Analiz: $C_{18}H_{18}N_4O_2$ için M.A. 322.14 (I)

$C_{18}H_{18}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$ için M.A. 331.37 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	67.07	5.63	17.38
Hesaplanan (II) :	65.24	5.78	16.91
Bulunan :	64.95	5.50	16.98

(E/Z)1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon O-3-metilbütanoil oksim hidroklorür (Bileşik 4)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.220 ml (2 mmol) izovalerik asitten hareketle yöntem A’ya göre sentez edilir. Kolon kromatografisiyle saflaştırılır. Verim: 98 mg (% 29.17).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 129–30 °C. Aseton, etanol, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. Etil asetat, n-hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.67, S-2 solvan sisteminde 0.57, S-3 solvan sisteminde 0,21’dir. UV ışığında 254 ve 366 nm’de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3116, 3006 (aromatik C-H gerilim), 2969 (alifatik C-H gerilim), 2246 (N^+ -H gerilim), 1759 (C=O gerilim), 1562 (C=N gerilim), 1078 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$ -d, 300 MHz), δ 0.92 (% 31) (6H; d; $-CH_3$), 1.07 (% 69) (6H; d; $-CH_3$), 2.02-2.13 (% 31) (1H; m; $-CH-CH_2-C=O$), 2.16-2.31 (% 69) (1H; m; $-CH-CH_2-C=O$), 2.18 (% 31) (2H; d; $-CH_2-C=O$), 2.47 (% 69) (2H; d; $-CH_2-C=O$), 5.81 (% 31) (2H; s; CH_2-N), 5.90 (% 69) (2H; s; CH_2-N), 6.74-8.24 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), 8.03 (% 31) (1H; s; triazol H^5), 8.38 (% 69) (1H; s; triazol H^5), 9.60 (% 31) (1H; s; triazol H^3), 9.77 (% 69) (1H; s; triazol H^3) pikler görülür.

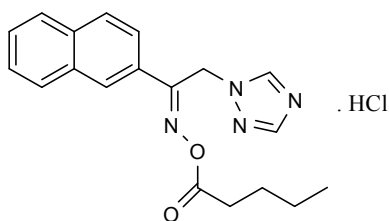
Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 359 ($[M+Na]^+$, % 0.59), 337 ($[M+H]^+$, % 7.14), 338 ($M+H+1$, % 1.78), 306, 253, 235, 124, 123 (% 100 temel pik), 108, 70'te pikler görülür.

Analiz: $C_{19}H_{21}ClN_4O_2$ için M.A. 372.14 (I)

$C_{19}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 1/2H_2O$ için M.A. 381.14 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	61.21	5.68	15.03
Hesaplanan (II) :	59.76	5.81	14.67
Bulunan :	60.18	5.63	14.79

(E/Z)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon O-pentanoil oksim hidroklorür (Bileşik 5)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.220 ml (2 mmol) valerik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 136 mg (% 49.48).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 130-32 °C. Aseton, etanol, etil asetat, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. N-hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.67, S-2 solvan sisteminde 0.57, S-3 solvan sisteminde 0,20'dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3124, 3009 (aromatik C-H gerilim), 2959 (alifatik C-H gerilim), 2221 (N^+-H gerilim), 1762 (C=O gerilim), 1601 (C=N gerilim), 1084 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$ -d, 300 MHz), δ 0.84 (% 30) (3H; t; $-CH_3$), 0.97 (% 70) (3H; t; $-CH_3$), 1.23-1.38 (% 30) (2H; m; $-CH_2-CH_3$), 1.40-1.48 (% 70) (2H; m; $-CH_2-CH_3$), 1.50-1.60 (% 30) (2H; m; $-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.65-1.79 (% 70) (2H; m; $-CH_2-CH_2-CH_3$) 2.70 (2H; t; $-CH_2-C=O$), 2.61 (2H; t; $-CH_2-C=O$), 5.78 (% 30) (2H; s; CH_2-N), 5.86 (% 70) (2H; s; CH_2-N), 7.32-8.15 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), 8.17 (% 30) (1H; s; triazol H^5), 8.36 (% 70) (1H; s; triazol H^5), 9.49 (% 30) (1H; s; triazol H^3), 9.69 (% 70) (1H; s; triazol H^3) pikler görülür.

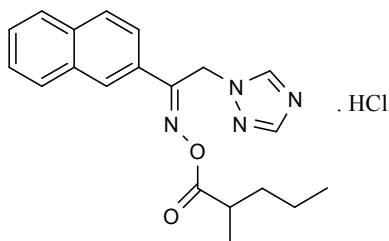
Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 359 ($[M+Na]^+$, % 20.23), 360 ($[M+Na+H]^+$, % 4.76), 337 (M+H, % 7.73), 338 (M+H+1, % 1.78), 293, 253, 236, 235 (% 100 temel pik), 154, 123, 82, 70'te pikler görülür.

Analiz: $C_{19}H_{21}ClN_4O_2$ için M.A. 372.14 (I)

$C_{19}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 1/5H_2O$ için M.A. 375.74 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	61.21	5.68	15.03
Hesaplanan (II) :	60.62	5.73	14.88
Bulunan :	60.34	5.49	15.52

(*E/Z*)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon O-2-metilpentanoil oksim hidroklorür (Bileşik 6)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.250 ml (2 mmol) 2-metilpentanoik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 278 mg (% 79.43).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 127-29 °C. Aseton, etanol, etil asetat, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. N-hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.76, S-2 solvan sisteminde 0.60, S-3 solvan sisteminde 0,22'dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3119, 3009 (aromatik C-H gerilim), 2958 (alifatik C-H gerilim), 2223 (N^+ -H gerilim), 1758 (C=O gerilim), 1538 (C=N gerilim), 1093cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

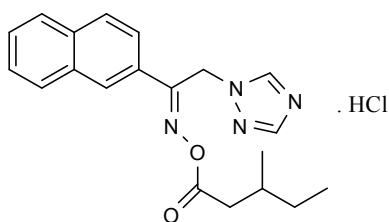
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 300 MHz), δ 0.80 (% 35) (3H; t; -CH₃), 0.96 (% 65) (3H; t; -CH₃), 1.11 (% 35) (3H; d; -CH-CH₃), (% 65) 1.30 (3H; d; -CH-CH₃), 1.16-1.26 (% 35) (2H; m; -CH₂-CH₃), 1.33-1.45 (% 65) (2H; m; -CH₂-CH₃), 1.47-1.61 (% 35) (2H; m; -CH₂-CH₂-CH₃), 1.65-1.84 (% 65) (2H; m; -CH₂-CH₂-CH₃) 2.37-2.49 (% 35) (1H; m; -CH-C=O), 2.71-2.81 (% 65) (1H; m; -CH-C=O), 5.80 (% 35) (2H; s; CH₂-N), 5.88 (% 65) (2H; s; CH₂-N), 7.28-8.19 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), 8.02 (% 35) (1H; s; triazol H⁵), 8.37 (% 65) (1H; s; triazol H⁵), 9.58 (% 35) (1H; s; triazol H³), 9.86 (% 65) (1H; s; triazol H³) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 373 ([M+Na]⁺, % 27.38), 374 ([M+Na+H]⁺, % 5.95), 351 (M+H, % 3.57), 352 (M+H+1, % 0.89), 307, 236, 235 (% 100 temel pik), 123, 82, 70'te pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₂₃ClN₄O₂ için M.A. 386.15

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.09	5.99	14.48
Bulunan :	62.41	5.59	14.45

(*E/Z*)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon *O*-3-metilpentanoil oksim hidroklorür (Bileşik 7)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.250 ml (2 mmol) 3-metilpentanoik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 250 mg (% 71.43).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 122-25 °C. Aseton, etanol, etil asetat, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. N-hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.72, S-2 solvan sisteminde 0.61, S-3 solvan sisteminde 0,22'dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3117, 3008 (aromatik C-H gerilim), 2964 (alifatik C-H gerilim), 2284 (N^+ -H gerilim), 1758 (C=O gerilim), 1562 (C=N gerilim), 1084 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$ -d, 300 MHz), δ 0.80 (% 35) (3H; t; $-CH_3$), 0.93 (% 65) (3H; t; $-CH_3$), 0.78 (% 35) (3H; d; $-CH-CH_3$), (% 65) 1.02 (3H; d; $-CH-CH_3$), 1.13-1.51 (2H; m; $-CH_2-CH_3$), 1.77-2.04 (1H; m; $-CH-CH_3$), 2.05-2.64 (2H; m; $-CH_2-C=O$), 5.91 (% 35) (2H; s; CH_2-N), 6.00 (% 65) (2H; s; CH_2-N), 7.28-8.40 (8H; m; naftalen halkasına ait protonlar ve triazol H^5), 10.36 (% 35) (1H; s; triazol H^5), 10.43 (% 65) (1H; s; triazol H^3) pikler görülür.

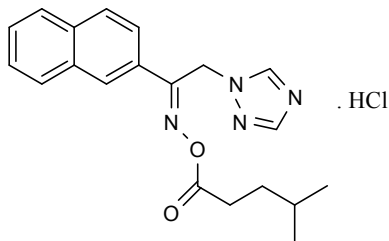
Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 373 ($[M+Na]^+$, % 8.93), 374 ($[M+Na+H]^+$, % 2.38), 351 (M+H, % 7.14), 352 (M+H+1, % 1.78), 307, 253, 236, 235, 123 (% 100 temel pik), 109'da pikler görülür.

Analiz: $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$ için M.A. 386.15 (I)

$C_{20}H_{23}ClN_4O_2 \cdot H_2O$ için M.A. 404.16 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	62.09	5.99	14.48
Hesaplanan (II) :	59.33	6.22	13.84
Bulunan :	59.91	5.93	14.16

(*E/Z*)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon O-4-metilpentanoil oksim hidroklorür (Bileşik 8)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.250 ml (2 mmol) 4-metilpentanoik asitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 251 mg (% 71.71).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 126-30 °C. Aseton, etanol, etil asetat, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. n-Hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.70, S-2 solvan sisteminde 0.62, S-3 solvan sisteminde 0,22'dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3133, 3009 (aromatik C-H gerilim), 2954 (alifatik C-H gerilim), 2281 (N^+-H gerilim), 1765 (C=O gerilim), 1561 (C=N gerilim), 1099cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ($\text{CDCl}_3\text{-d}$, 300 MHz), δ 0.82 (% 33) (6H; d; $-\text{CH}_3$), 0.95 (% 67) (6H; d; $-\text{CH}_3$), 1.45-1.53 (% 33) (3H; m; $-\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.58-1.69(% 67) (3H; m; $-\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.30(% 33) (2H; t; $-\text{CH}_2-\text{C=O}$), 2.61 (% 67) (2H; t; $-\text{CH}_2-\text{C=O}$), 5.83 (% 33) (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.92 (% 67) (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.50-8.24 (7H; m; naftalen halkasına ait protonlar), 8.05 (% 33) (1H; s; triazol H^3), 8.38 (% 67) (1H; s; triazol H^3), 9.83 (% 33) (1H; s; triazol H^5), 10.00 (% 67) (1H; s; triazol H^5) pikler görülür.

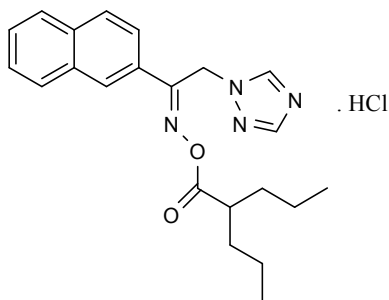
Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 373 ($[M+Na]^+$, % 13.09), 374 ($[M+Na+H]^+$, % 9.24), 351 (M+H, % 1.78), 307, 253, 235, 123 (% 100 temel pik), 108, 82’de pikler görülür.

Analiz: $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$ için M.A. 386.15 (I)

$C_{20}H_{23}ClN_4O_2 \cdot 1/2H_2O$ için M.A. 395.15 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	62.09	5.99	14.48
Hesaplanan (II) :	60.68	6.11	14.15
Bulunan :	61.03	5.84	14.56

(*E/Z*)-1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon *O*-2-propilpentanoil oksim hidroklorür (Bileşik 9)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.320 ml (2 mmol) valproik asitten hareketle yöntem A’ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 309 mg (% 81.75).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 135–39 °C. Aseton, etanol, etil asetat, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. n-Hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S–1 solvan sisteminde R_f değeri 0.85, S-2 solvan sisteminde 0.71, S-3 solvan sisteminde 0,26’dır. UV ışığında 254 ve 366

nm’de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3116, 3009 (aromatik C-H gerilim), 2959 (alifatik C-H gerilim), 2285 (N^+-H gerilim), 1757 (C=O gerilim), 1541 (C=N gerilim), 1097cm^{-1} ’de (C-O) pikler görülür.

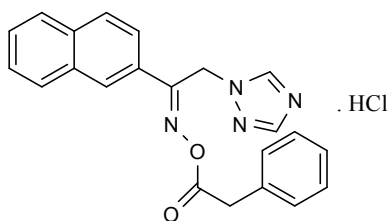
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ($\text{CDCl}_3\text{-d}$, 300 MHz), δ 0.80 (% 44) (6H; t; $-\text{CH}_3$), 0.95 (% 56) (6H; t; $-\text{CH}_3$), 1.16-1.82 (8H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.30-2.37 (% 44) (1H; m; $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 2.63-2.71 (% 56) (1H; m; $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 5.90 (% 44) (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.01 (% 56) (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.50-8.43 (9H; m; naftalen ve triazol halkasına ait protonlar) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 293, 253, 235, 123 (% 100 temel pik) ve 70’te pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ için M.A. 414.18

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	63.68	6.56	13.50
Bulunan :	63.40	6.51	13.45

1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon *O*-(*E*)-3-fenilprop-2-enoil oksim hidroklorür (Bileşik 10)



252 mg (1 mmol) 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ve 0.272 ml (2 mmol) fenilasetik asitten hareketle yöntem A’ya göre sentez edilir. Eterle yıkanarak saflaştırılır. Verim: 128 mg (% 34.59).

Açık krem renkli, toz maddedir. E.d.= 126–29 °C. Aseton, etanol, etil asetat, tetrahidrofuran, dioksan ve asetonitrilde çözünür. N-hekzan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 solvan sisteminde R_f değeri 0.65, S-2 solvan sisteminde 0.50, S-3 solvan sisteminde 0,15'dir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

IR spektrumunda 3133 (aromatik C-H gerilim), 2958 (alifatik C-H gerilim), 2574 (N^+ -H gerilim), 1774 (C=O gerilim), 1536 (C=N gerilim), 1107 cm^{-1} 'de (C-O) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$ -d, 300 MHz), δ 3.51 (2H; s; $-CH_2-C=O$), 5.53 (2H; s; CH_2-N), 6.65-9.01 (14H; m; naftalen, triazol ve benzen halkasına ait protonlar) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 393 ($[M+Na]^+$, % 0.59), 371 (M+H, % 3.27), 372 (M+H+1, % 1.19), 300, 253, 235, 124, 123 (% 100 temel pik), 109 ve 70'te pikler görülür.

Analiz: $C_{22}H_{19}ClN_4O_2$ için M.A. 406.12 (I)

$C_{22}H_{19}ClN_4O_2 \cdot H_2O$ için M.A. 424.13 (II)

	% C	% H	% N
Hesaplanan (I) :	64.94	4.71	13.77
Hesaplanan (II) :	62.19	4.98	13.19
Bulunan :	61.91	4.97	13.40

4.2. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları

Antikonvülsan tarama testlerinden MES testi ve toksisite sonuçları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.: Bileşiklerin faz I antikonvülsan aktivite tarama sonuçları

Bileşik	MES Testi						Toksosite					
	1/ 2 saat			4 saat			1/ 2 saat			4 saat		
	mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg		
	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300
1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
4	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
5	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
6	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
7	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
8	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
9	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
10	0/1	0/1	- (*)	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1
Oksim [30]	0/1	0/3	0/1	0/1	0/3	0/1	0/4	0/8	1/4	0/2	0/4	0/2

0/1: aktivite yok, 1/1: aktivite var.

* DeneySEL ölçüm alınamamıştır

4.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarının sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.: Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite taraması

Bileşikler	<i>C.albicans</i> ATCC 90028	<i>C.krusei</i> ATCC 6258	<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	<i>S.aureus</i> ATCC 29213	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E.faecalis</i> ATCC 29212
1	128	128	64	512	512	256	512
2	128	64	64	512	512	256	256
3	128	128	128	256	512	256	512
4	128	128	64	128	512	256	1024
5	128	128	128	256	512	512	512
6	64	128	64	512	1024	256	512
7	128	128	64	256	512	256	256
8	128	64	128	1024	1024	256	256
9	128	64	64	256	1024	256	256
10	128	128	64	512	512	256	512
Fluk	1	16	0,5				
Cip				0,2	0,005	0,4	1,6

Cip: Siprofloksasin, **Fluk:** Flukonazol

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre dünyada 50 milyon civarında insan epilepsi hastasıdır. Bu hastaların %90'ı Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Tüm epilepsi vakalarının %70'i tedaviye yanıt verdiği halde, gelişmekte olan ülkelerdeki epilepsi hastalarının dörtte üçü tedaviye ulaşamamaktadır. Diğer taraftan antiepileptik ilaçlar yalnızca semptomatik tedavi sağlamak ve ömür boyu kullanılmaları gerekmektedir. Bu durum hastaları uzun süre ilaçların yan etkilerine, diğer ilaç ve besinlerle etkileşimine maruz bırakmaktadır [149]. Bu nedenle daha güvenli, etkili, seçici ve daha az toksik antiepileptik ilaçların tasarlanması büyük önem taşımaktadır [11-13, 16].

(Arilalkil)azoller üzerinde YEİ çalışmalarına göre kan beyin bariyerinden geçişin sağlanması için lipofilik bir aromatik halka antikonvülsan etki için şarttır. Bu gruplar içinde 4-fenetilbenzen, naftalen ve floren halkaları en yüksek aktiviteyi göstermiştir [28, 129, 130]. Naftalen halkası 2 konumundan süstitüsyona uğradığında daha aktif olduğu belirlenmiştir [28]. Lipofilik aril grubuyla azol grubu arasında kalan alkenil köprüsü üzerinde karbonil, hidroksi, açiloksi, dioksi gibi oksijenli, küçük fonksiyonel grupların bulunması antikonvülsan etkinlik için gereklidir [28, 129, 130, 132-134]. Azol grubu olarak ise imidazol, triazol, pirolidin, amin ve dietil amin ile iyi sonuçlar alınmıştır [29, 30]. *Karakurt ve diğerleri* [197], nafimidon alkolün bütanoik, valerik, izovalerik, valproik asit gibi uzun karbon zinciri taşıyan asitlerle oluşturduğu ester bileşiklerinin de yüksek antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

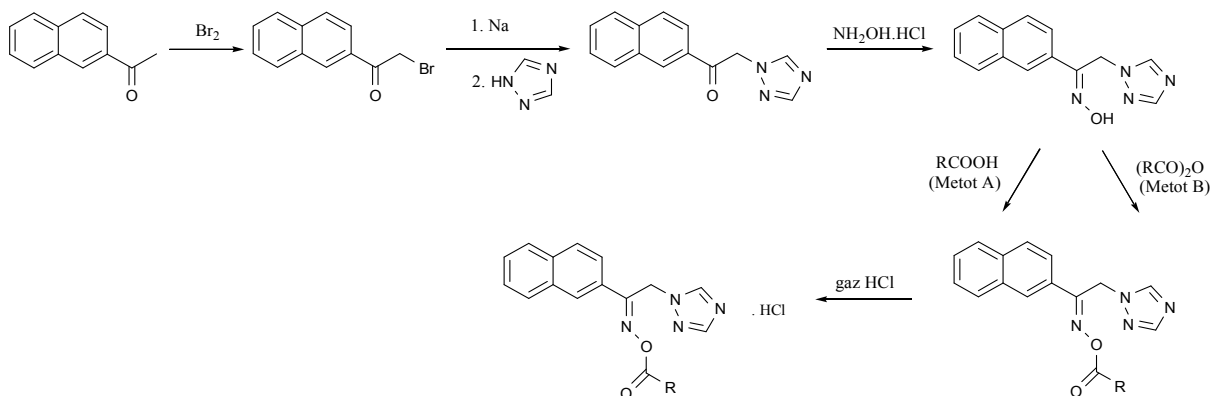
İlaç tasarımı amacıyla son yıllarda geliştirilen moleküllerde oksim ester fonksiyonel grubu giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu nedenle antimikrobiyal [201, 202], antikonvülsan [77, 201], analjezik-antienflamatuvar [92, 203], lokal anestezik, antineoplastik [92] ve herbisidal [204] etki gösteren pek çok bileşiğin yapısına girmiştir.

Bütün bu bilgilerin ışığında tez kapsamında literatürdeki çalışmalardan yola çıkılarak, nafimidon molekülündeki imidazol halkasının triazol ile yerdeğiştirdiği on yeni oksim ester türevi bileşik sentez edilerek antikonvülsan ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir (Bkz.: Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.). Ester grubunda farklı yapıların etkinlik üzerinde etkisini araştırmak için antiepileptik bir ilaç olan valproik asidin de bulunduğu farklı zincir uzunluklarında, düz (bileşik 1, 3, 5) veya dallanmış (bileşik 2, 4, 6-9), arilalkil (bileşik 10) karboksilik asitler kullanılmıştır.

Sentezi gerçekleştirildikten sonra çeşitli yöntemlerle saflaştırılan bileşiklerin erime derecesi ve çözünürlük gibi bazı fizikokimyasal, kromatografik Rf değerleri (İTK) tanımlanmış; yapıları IR, NMR, kütle spektral verileri ve eleman analiz sonuçlarıyla kanıtlanmıştır. Antikonvülsan ilaçlarda kan-beyin engelini geçebilmeleri açısından önemli olduğundan bileşiklerin clogP değerleri lipofilisite kavramını tartışmak üzere hesaplanmıştır.

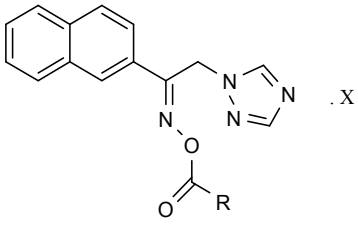
5.1. Kimyasal Çalışmalar

Bu çalışmada, 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ester türevi 10 yeni bileşiğin sentezi için kullanılan tepkime şeması aşağıda verilmektedir:



Yukarıdaki tepkime şemasına göre elde edilen bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri Tablo 5.1. de verilmektedir.

Tablo 5.1.: Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, tepkime yöntemleri, tepkime verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri

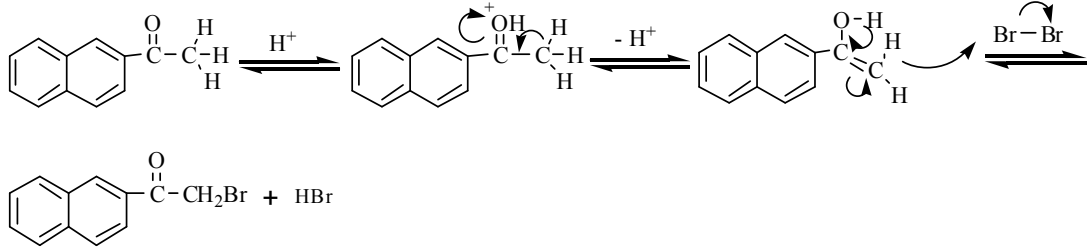
							
Bileşik no.	R	X	Yöntem	Verim (%)	Erime derecesi (°C)	M.A.	Kapalı Formül
1	-CH ₂ CH ₃	HCl	A	39.24	138-40	344.10	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₂
2	-CH(CH ₃) ₂	HCl	A	44.41	134-6	358.12	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₂
3	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-	B	39.13	119-21	322.14	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	HCl	A	29.17	129-30	372.14	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₂
5	-(CH ₂) ₃ CH ₃	HCl	A	49.48	130-2	372.14	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₂
6	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	A	79.43	127-9	386.15	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₄ O ₂
7	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	HCl	A	71.43	122-5	386.15	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₄ O ₂
8	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	HCl	A	71.71	126-30	386.15	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₄ O ₂
9	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	HCl	A	81.75	135-9	414.18	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₄ O ₂
10	-CH ₂ C ₆ H ₅	HCl	A	34.59	126-9	406.12	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₂

5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

5.1.1.1. 1-(Naftalen-2-il)-2-bromoetanon Sentezi

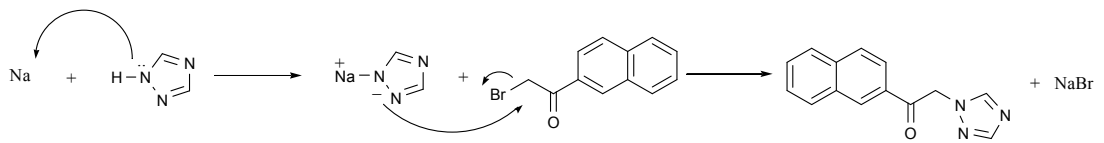
Başlangıç maddesi olarak kullanılan 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon (naftačil bromür) sentezi, 2-asetilnaftalenden hareketle literatür yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir [196]. 2-Asetilnaftalenin, eser miktarda hidrojen bromür varlığında, asetik asit içinde bromlanması sonucu açığa çıkan hidrobromik asit tepkime ortamından uzaklaştırılarak tepkimenin geri dönüşü önlenerek ürün % 98

verimle hazırlanmıştır. Elde edilen bileşiğin erime derecesi literatür verilerine (80–1 °C) uymaktadır. Tepkime mekanizması aşağıdaki şekilde öngörülmektedir:



5.1.1.2. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon Sentezi

1,2,4-Triazolün ekivalan miktarda sodyum metoksit ile tepkimesi sonucu 1 numaralı konumdaki protonun sodyum ile yer değiştirmesi sonucu 1,2,4-triazolün sodyum tuzu hazırlanmış, böylece iyonik bağ elde edilerek reaksiyonun daha kolay yürümesi sağlanmıştır. 1,2,4-Triazolün sodyum veya gümüş tuzu üzerinden N-alkilasyon reaksiyonu sonucu, anyon halindeki 1,2,4-triazol halkasının 1 ve 2 numaralı konumlardaki azot atomlarının nükleofilisitelerinin 4 numaralı konumdaki azottan daha yüksek olması nedeniyle ürün büyük oranda 1-alkil-1,2,4-1*H*-triazol elde edildiği literatürde bildirilmektedir [205-208]. Nötral haldeki 1,2,4-triazolde ise reaksiyon 4 numaralı konum üzerinden yürümektedir [209, 210].

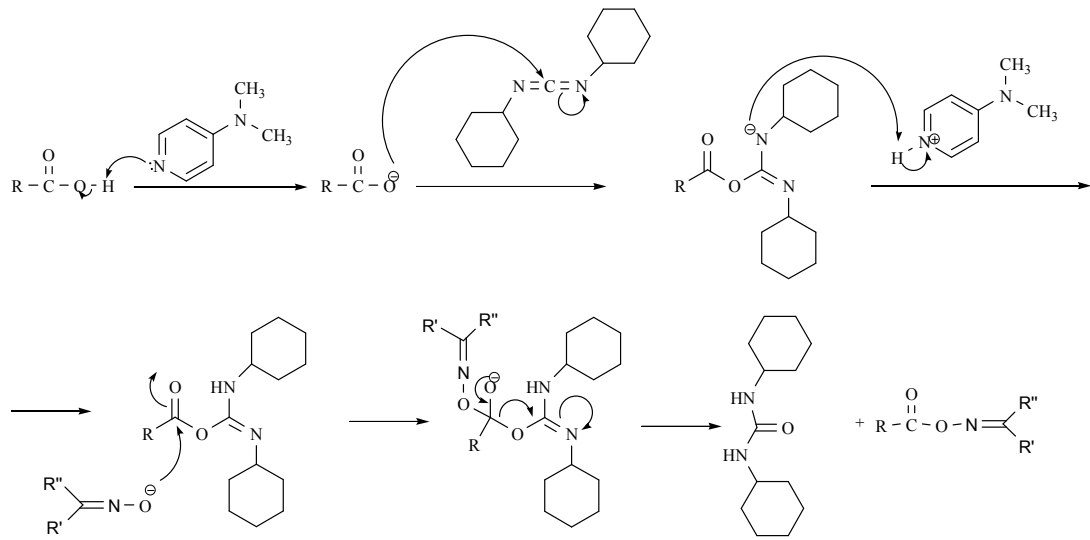


Literatürde bileşiğin saflaştırılması aşamasında benzende çözülüp gaz hidroklorik asit geçirilerek tuzuna geçilmektedir [30]. Toksik bir çözücü olan benzenin aşırı kullanımının engellenmesi amacıyla bu aşama atlanarak tepkimeye saflaştırılmamış, baz haldeki ürün üzerinden devam edilmiştir.

5.1.2.1. Karboksilik Asitlerin Oksimlerle Tepkimesi

Bu tepkimede karboksilli asitlerle oksimlerin esterleştirme tepkimesi oluşan suyun ortamdan uzaklaştırılması için DCC dehidrasyon ajanı ve verimi yükseltmek için DMAP açıl transfer reajanı kullanılmaktadır. DCC tepkime sonunda DCU'ya dönüşerek çöker [197].

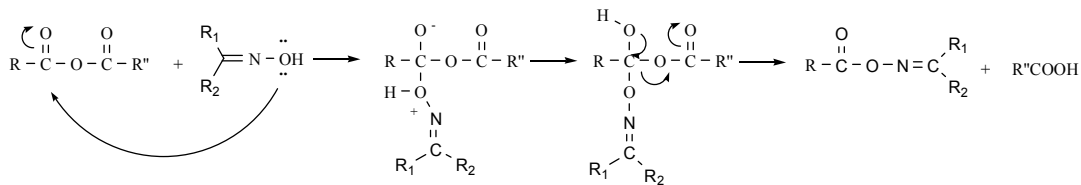
Tepkime SN^2 mekanizmasına göre yürümektedir.



Reaksiyonda çözücü olarak DKM kullanılmış ancak 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim DKM'da tamamen çözünmemiş, tepkimeye girdikçe oksim çözünmeye ve DCU çökmeye başlamıştır. Tepkime oda sıcaklığında, 6-12 saat arasında yürümektedir. Sentezi yapılan bileşiklerin verimi % 29-81 arasında değişmektedir.

5.1.2.2. Anhidritlerin Oksimlerle Tepkimesi

Bütirik asit anhidriti ile oksimin ekivalan oranda diklorometan içinde ve DMAP varlığında 6 saat karıştırılarak gerçekleştirilen bu reaksiyon da SN^2 mekanizmasına göre yürümektedir.



Bu tepkimenin verimi % 40 civarındadır.

5.1.3. Bileşiklerin Saflaştırılması

Yukarıdaki yöntemlere göre hazırlanan oksim esterlerinin sentezi sırasında tepkime ince tabaka kromatografisiyle kontrol edilmiş, başlangıç maddesi olan 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksime ait lekenin tamamen kaybolmasıyla tepkime sonlandırılmıştır. Bileşik **3** hariç bütün bileşikler baz olarak katılaştırılmadığı için gaz hidroklorik asit içeren eterle tuzuna geçilmiştir. Bileşik **3** ve **4** kolon kromatografisi ile diğerleri ise eter ile tamamen temizleninceye kadar yıkanarak saflaştırılmıştır.

Oksim ester türevleri yapılarında karbon azot çifte bağı taşıdıkları için *E* ve *Z* izomerleri halinde bulunabilir. *E* ve *Z* izomerlerinin çeşitli faktörlere bağlı olarak birbirine dönüşebildiği bilinmektedir. Çözücünün polaritesi, çözelti halinde bekletme, ortamın pH'sı ve ısıtma gibi faktörlere bağlı olarak, izomerlerin birbirlerine dönüştüklerini gösteren çok sayıda örnek literatür mevcuttur [46, 47, 49, 211]. Tez kapsamında elde edilen bütün bileşikler tek leke halinde izole edilmelerine rağmen NMR analizi sonucu Bileşik **10** hariç tamamının izomer karışımı halinde olduğu gözlenmiştir. Bunun, bileşiklerin NMR spektrumlarının alınması sırasında izomer dönüşümü nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Bileşikler saf izomerleri halinde elde edilememiştir.

5.1.4. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

Sentezi yapılan bileşikler saflaştırıldıktan sonra IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi gibi spektral yöntemler ile eleman analizi verileri kullanılarak yapıları kanıtlanmıştır.

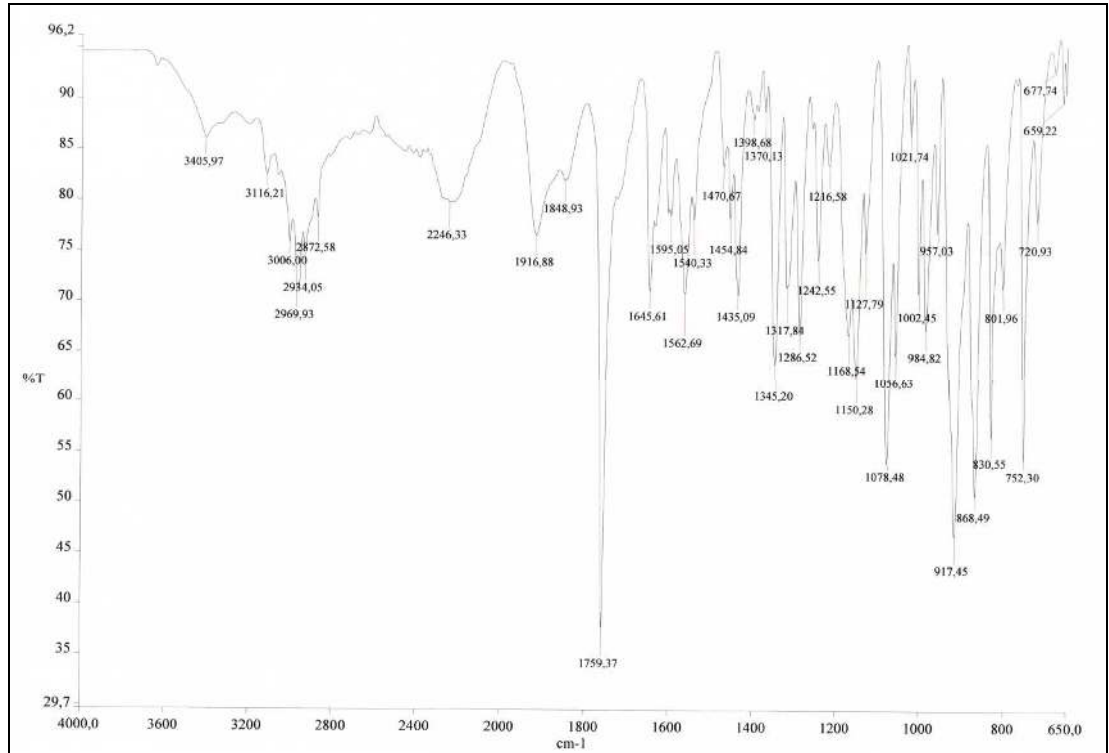
5.1.4.1. IR Spektrumları

Oksim ester yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında, oksim yapısında görülmeyen C-O gerilim titreşimi $1299-1078\text{ cm}^{-1}$ ve C=O gerilim titreşimi $1774-1722\text{ cm}^{-1}$ arasında, ayrıca C=N gerilim titreşimi $1601-1506\text{ cm}^{-1}$ 'de literatür verilerine uygun olarak gözlenmiştir [212]. (Şekil 5.2) Oksim yapısında bulunmayan C-O gerilim ve C=O gerilim titreşimlerine ait piklerin gözlenmesi, O-H gerilim titreşimlerine ait bantların gözlenmemesi oksim ester yapısının oluştuğunu göstermektedir.

Sentezi yapılan bütün bileşikler yapılarında taşıdıkları alifatik gruplardan dolayı $2983-2954\text{ cm}^{-1}$ arasında, aromatik gruplar nedeniyle de $3142-3006\text{ cm}^{-1}$ arasında C-H gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir [213, 214].

Bileşiklerin hidroklorik asit tuzu halinde elde edilmesinden dolayı bulunan $\text{N}^+\text{-H}$ gerilim titreşim pikleri $2574-2221\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmiştir.

Bileşiklerin IR spektral verileri literatürle uygunluk içindedir [215].

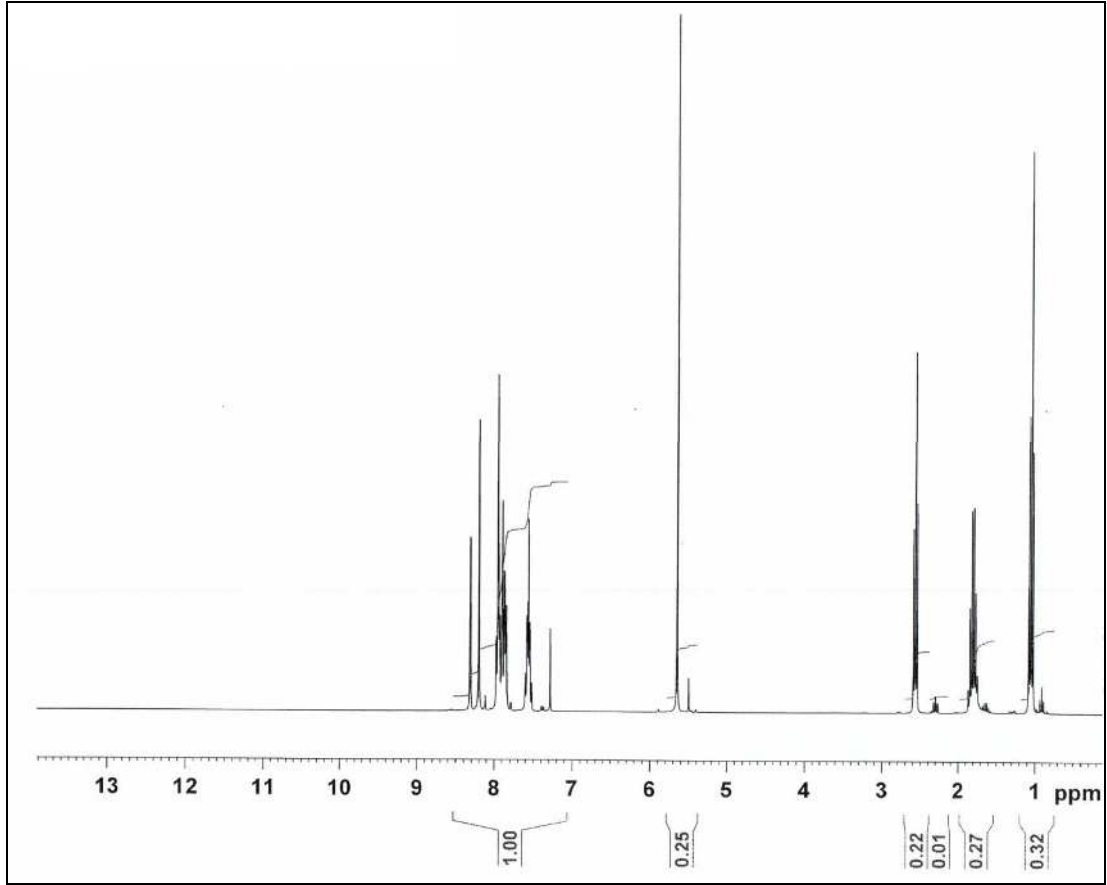


Şekil 5.1.: Bileşik 4'ün IR spektrumu

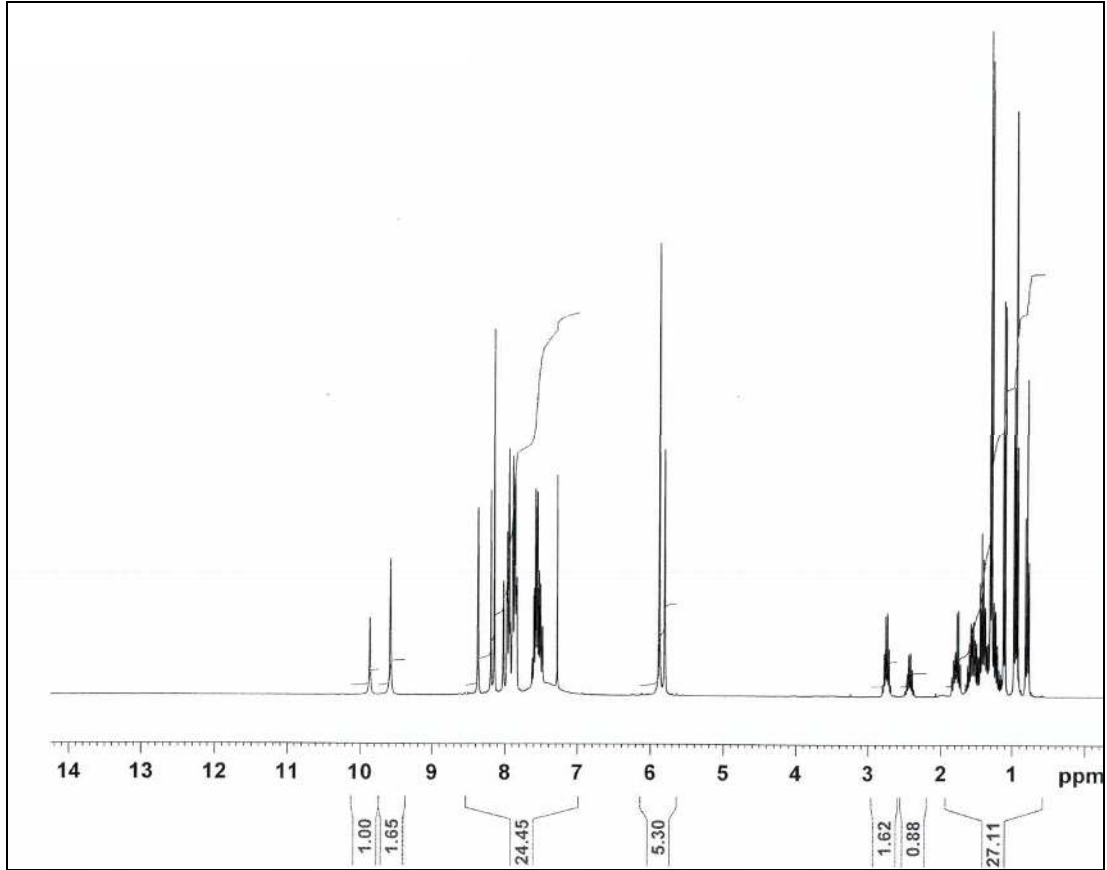
5.1.4.2. ¹H-NMR Spektrumları

Başlangıç maddesi olan 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim molekülünün ¹H-NMR spektrumunda oksim protonuna (N-OH) ait 10.91 ppm’de gözlenen pik, elde edilen oksim ester yapısındaki bileşiklerin NMR spektrumlarında görülmemektedir. Bunların yanı sıra alkil grubu protonlarının gözlenmesi bu hidrojenin alkil grubu ile yer değiştirdiğini, aromatik türevde de aromatik bölgedeki integral alanının artması tepkimenin gerçekleştiğini göstermektedir.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, alifatik protonlar komşularında bulunan hidrojen sayılarına göre uygun pik yarılmalarına sahip pikler halinde gözlenmiş; elektronik ve kimyasal çevrelerine göre kimyasal kaymaya uğradığı görülmüştür. Bileşik **10** dışındaki bileşiklerin oksim ester yapısındaki karbonil grubuna bağlı olan alkil karbon üzerindeki hidrojenler komşusunda hidrojen olup olmamasına ve hidrojen sayısına göre triplet, kuartet veya multipler pikler olarak 2.81-2.18 ppm arasında gözlenmiştir. Bileşik **10**’daki karbonil grubuna komşu karbon atomundaki protonlar fenil halkasının elektronegativite etkisine maruz kaldığı için 3.51 ppm’de singlet olarak gözlenmiştir. İzomer karışımı olduğu düşünülen bileşiklerde *E* izomere ait olan -CH₂-C=O pikleri 2.18-2.50 ppm’de bulunmaktadır.



Şekil 5.2.: Bileşik 3'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.3.: Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu

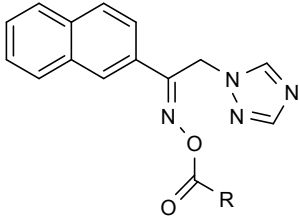
Bileşik 10 hariç bütün bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları *E/Z* izomer karışımı halinde alınmıştır. Literatürde nafimidon oksim eter türevlerinin ayrı ayrı elde edilen *E* ve *Z* izomerlerinde metilen ($\text{CH}_2\text{-N}$) protonlarının kimyasal kayma değerlerinin sırasıyla 5.5 ppm ve 5.8 ppm olarak bulunduğu bildirilmiştir [25]. Bu durumda oksim ester oksijeni ile aynı tarafta olan *Z* izomerlerine ait $\text{CH}_2\text{-N}$ protonlarının *E* izomerlerine göre daha fazla kimyasal kaymaya uğradığını ve daha yüksek oranda elde edildiğini düşünmekteyiz. Bu bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarına bakıldığında; bileşik 1'e ait $\text{CH}_2\text{-N}$ protonları 5.61 ve 5.70'te sırasıyla % 37 ve % 63 oranlarında iki adet singlet pik halinde gözlenmiştir. Aynı şekilde bu protonlar bileşik 2'de 5.56 (% 49) ve 5.67 (% 51) ppm'de, bileşik 3'te 5.50 (% 4) ve 5.65 (% 96) ppm'de, bileşik 4'te 5.81 (% 31) ve 5.90 (% 69) ppm'de, bileşik 5'te 5.78 (% 30) ve 5.86 (% 70) ppm'de, bileşik 6'da 5.80 (% 35) ve 5.88 (% 65) ppm'de, bileşik 7'te 5.91 (% 35) ve 6.00 (% 65) ppm'de, bileşik 8'de 5.83 (% 33) ve 5.92 (% 67) ppm'de, bileşik 9'da ise

5.90 (% 44) ve 6.01 (% 56) ppm’de olmak üzere iki ayrı singlet pik olarak görülmüşlerdir.

Tek izomer halinde bulunan bileşik 10’a ait NMR spektrumunda $\text{CH}_2\text{-N}$ protonlarının 5.53 ppm’de gözlenmesi bu bileşiğin *E* izomer halinde bulunduğunu düşündürmektedir.

Bileşiklerin konfigürasyonlarının kesin olarak belirlenebilmesi için bileşiklerin X-Ray analizlerinin yapılması gerekmektedir. Bunun için uygun kristaller çalışmalarımız sırasında elde edilememiştir.

Tablo 5.2.: Bileşiklerin bazı ^1H -NMR spektrumu verileri

					
Bileşik no.	R	$-\text{CH}_n-\text{C}=\text{O}$	$-\text{CH}_2-\text{N}$	Triazol H^3	
1	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	2.21-2.32	5.61	8.15	<i>E</i> izomer (% 37)
		2.52-2.60	5.70	8.26	<i>Z</i> izomer (% 63)
2	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2.37-2.50	5.56	8.12	<i>E</i> izomer (% 49)
		2.69-2.78	5.67	8.22	<i>Z</i> izomer (% 51)
3	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	2.30	5.50	8.20	<i>E</i> izomer (% 4)
		2.57	5.65	7.95	<i>Z</i> izomer (% 69)
4	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2.18	5.81	8.03	<i>E</i> izomer (% 31)
		2.47	5.90	8.38	<i>Z</i> izomer (% 69)
5	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	2.61	5.78	8.17	<i>E</i> izomer (% 30)
		2.70	5.86	8.36	<i>Z</i> izomer (% 70)
6	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	2.37-2.49	5.80	8.02	<i>E</i> izomer (% 35)
		2.71-2.81	5.88	8.37	<i>Z</i> izomer (% 65)
7	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$		5.91	10.36	<i>E</i> izomer (% 35)
			6.00	10.43	<i>Z</i> izomer (% 65)
8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2.30	5.83	8.05	<i>E</i> izomer (% 33)
		2.61	5.97	8.38	<i>Z</i> izomer (% 67)
9	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	2.30-2.37	5.90	-	<i>E</i> izomer (% 44)
		2.63-2.71	6.01	-	<i>Z</i> izomer (% 56)
10	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	3.51	5.53	-	

Bu protonların yanı sıra $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ protonlarının triazol azotu ile aynı yönde olduğu *Z* izomerlerde daha fazla kayma gözlenmiştir. İzomer karışımı halinde elde

edilen bileşiklerin NMR spektrumlarında triazol H³ protonuna ait piklerin de çift olarak çıktığı gözlenmiş, bu piklerin çift çıkan diğer piklerle aynı oranda integral alanına sahiptir. Ancak triazol halkasının moleküle tek bağla bağlı olmasından dolayı serbest rotasyon yapabilmesi nedeniyle kimyasal kayma değerlerine göre bir standart değer verilememektedir. Aynı zamanda izomer karışımı olarak elde edilen bileşiklerin bazı alifatik protonlarının da çift çıktığı gözlenmiştir.

E/Z ziomeri dışında Bileşik 6 ve 7’de birer kiral merkez bulunmaktadır. Kiral bir merkeze komşu olan diastereotopik metilen protonlarının her biri, farklı ppm değerlerinde hem birbirlerinden hem de metin protonlarından etkilenecek birer proton integral değerinde 2 adet “doublet of doublet” (dd) olarak gözlenmişlerdir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapısında bulunan aromatik halka protonları 6.65-10.00 ppm arasında gözlenmektedir. Bütün bileşikler 2-naftil türevi olduğu için, üzerinde hidrojen bulunan naftalen halkasının 1, 3-8 numaralı protonlarına ait pikler, literatür verilerine uygun olarak 6.65-8.43 ppm değerleri arasında multiplet olarak gözlenmiştir [213, 214]. Triazol halkasının 5 numaralı protonu 7.95-8.38 ppm, 3 numaralı protonu 8.20-10.00 ppm’e kadar kimyasal kaymaya uğrama nedeni bileşiklerin triazol halkası üzerinden hidroklorik asit tuzu halinde bulunmalarıdır [213]. Naftalen ve triazol dışında aromatik yapı taşıyan bileşiklerin hidrojenleri (bileşik 10) diğer aromatik protonlarla birlikte bulunmaktadır.

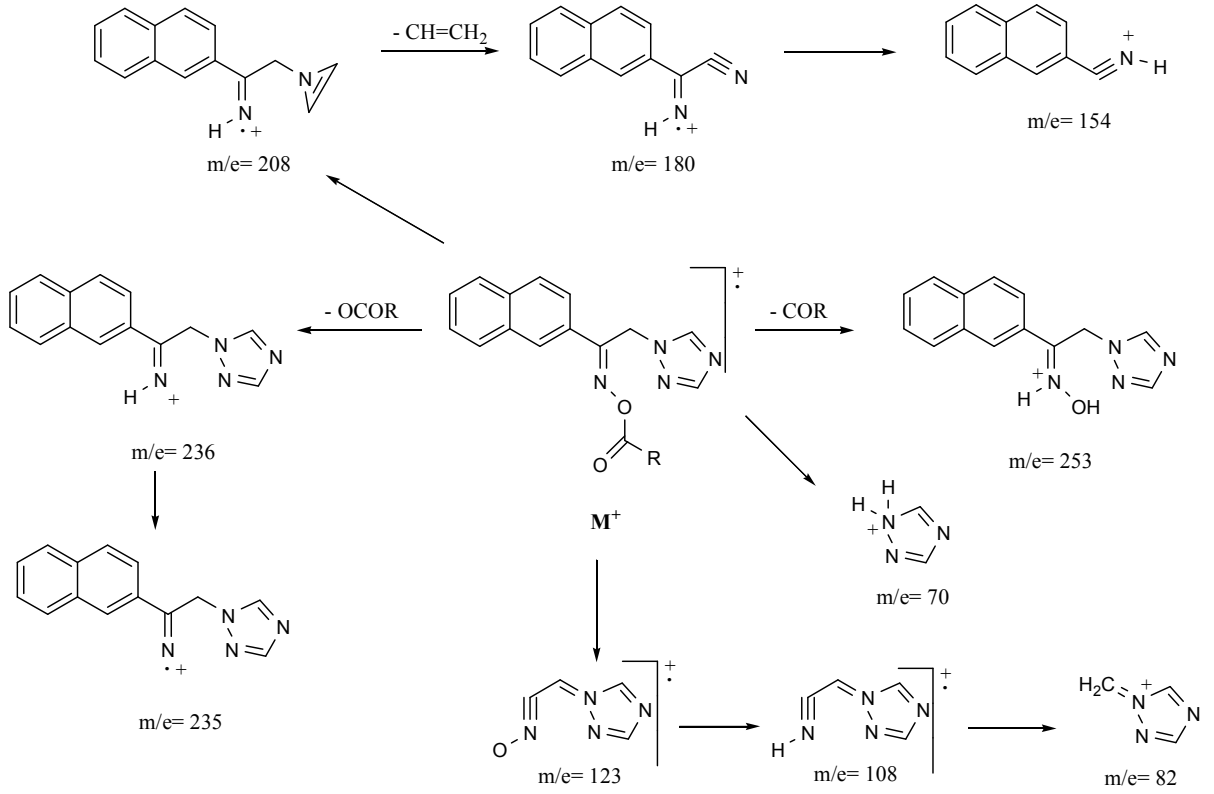
Bileşik 3 hariç bileşiklerin tamamı hidroklorik asit tuzu olarak elde edilmiş olmasına rağmen hiçbirinde N⁺-H protonlara ait pik gözlenmemiştir. Heteroatom hidrojenlerinin solvan, konsantrasyon ve temperatüre göre ¹H-NMR spektrumunun alınması sırasında döteryum değişimine uğrayarak görülemeyebileceği bilinmektedir.

5.1.4.3. Kütle Spektrumları

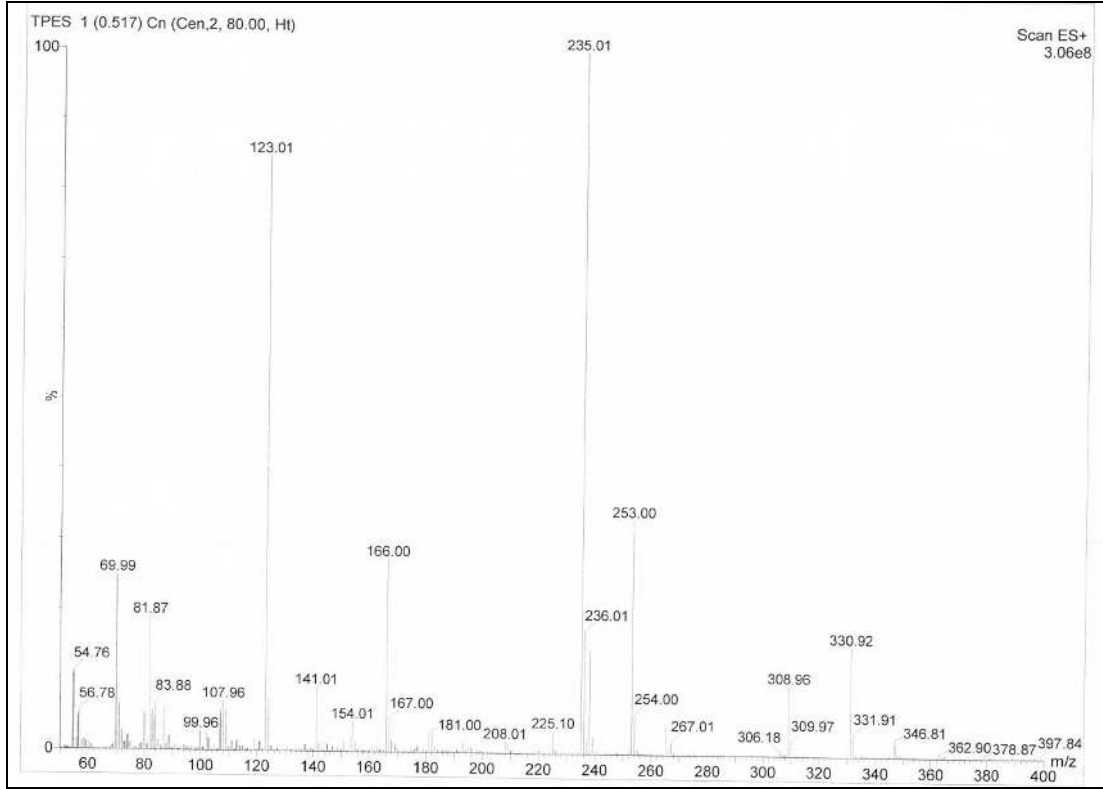
Sentezini yaptığımız bileşiklerin ESI+ tekniği ile alınan kütle spektrumlarında bileşiklere ait moleküler iyon pikleri pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon tekniği kullanıldığı için (M+Na)⁺ olarak gözlenmektedir. Ayrıca bileşiklerin solvandan gelen

proton nedeniyle $(M+H)^+$ (quasi moleküler iyon piki) pikleri görülmüştür. Her iki moleküler iyon piklerinde de uygun şiddetlerde izotop pikler ($M+1$ ve $M+2$) gözlenmiştir. Bileşiklerden biri hariç (bileşik **9**) tamamının moleküler iyon piki gözlenmiştir.

Literatürde aril grubu olarak naftalen halkası içeren (arilalkil)azol türevi oksim bileşikleri için aşağıda verilen parçalanma önerilerine ait 253, 235, 208, 180, 154, 123, 108, 82, 70 gibi özgün parçalanma pikleri bileşiklerimizde de görülmektedir [197, 216]. Ayrıca açıl grubunu oluşturan alkil zincirinin parçalanmasına ait pikler de gözlenmiştir.



Bileşik **1**'e ait ESI+ tekniğiyle alınan kütle spektrumu örnek olarak aşağıda (şekil 5.4.) verilmektedir.

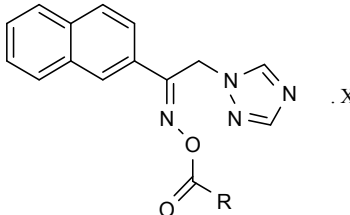


Şekil 5.4. Bileşik 1'in kütle spektrumu

5.2. cLogP Hesaplamaları

Bu tez kapsamında hazırlanan bileşiklerin hesaplanan clogP değerleri aşağıda tablo 5.3'te verilmiştir.

Tablo 5.3.: Bileşiklerin clogP değerleri

			
Bileşik no.	R	MA	clogP*
1	-CH ₂ CH ₃	344.10	3.08
2	-CH(CH ₃) ₂	358.12	3.39
3	-(CH ₂) ₂ CH ₃	322.14	3.61
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	372.14	4.01
5	-(CH ₂) ₃ CH ₃	372.14	4.14
6	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	386.15	4.45
7	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	386.15	4.54
8	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	386.15	4.54
9	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	414.18	5.50
10	-CH ₂ C ₆ H ₅	406.12	4.25

* Hesaplamalar Chem Draw 8 ile yapılmıştır.

5.3. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi’de NINDS, ADD programına göre MES Tarama I testi uygulanarak antikonvülsan aktiviteleri, rotorod toksisite testi uygulanarak nörotoksisite testleri araştırılmıştır (Etik Kurul Sayı: 2011/A-92, Tarih: 29.11.2011).

Bileşiklerin 30, 100 ve 300 mg/kg’lık dozlardaki çözeltileri kullanılarak tarama I testlerinden MES testi ile toksisite testi sonuçlarına göre;

- Antikonvülsan tarama testleri uygulanan 10 bileşikten 8'i (Bileşik 2-9) herhangi bir test zamanında ve dozda aktif bulunmuştur.
- Yarım saatte bileşik 7 ve 8 100 mg/kg dozda etkili bulunurken, bileşik 4, 5, 6, 7, 8 ise 300 mg/kg dozda koruyucu bulunmuştur.
- 4 saatte bileşik 4, 100 mg/kg dozda, bileşik 2, 3, 4, 7, 9 ise 300 mg/kg dozda koruyucu bulunmuşlardır.
- 5 bileşik (4-8) yarım saat, 5 bileşik (2-4, 7, 9) de 4 saat sonunda aktivite göstermişlerdir. Bu bileşiklerden bileşik 4 ve 7 hem yarım saat hem de 4 saatte aktivite göstermişlerdir.
- Bileşiklerin hiçbiri 30 mg/kg dozda aktivite göstermemiştir.
- Bileşiklerin hiçbirinde nörotoksisite gözlenmemiştir.

5.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Antimikrobiyal etki çalışmalarımızda kesin ve çabuk sonuç vermesi, çalışma kolaylığı ve ekonomik olması nedeniyle mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış ve NCCLC ilkelerine uyulmuştur. Tarama testleri sırasında standart bileşik olarak antibakteriyel bileşikler olan siprofloksasin ile antifungal bir bileşik olan flukonazol kullanılmıştır. Kullanılan besiyeri ve çözücünün kontrolleri yapılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde şu genellemeleri yapabiliriz (Bkz.: Tablo 4.4.):

- Bileşiklerin tamamı Gr (+) ve Gr (-) bakterilere karşı 128-1024 µg/ml konsantrasyon aralığında aktif bulunmuştur.
- Bileşiklerin antifungal etkileri antibakteriyel etkilerine göre daha yüksek bulunmuştur (64-128 µg/ml).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez kapsamında (arilalkil)azol grubu antikonvülsan bileşikler üzerinde aktiviteye katkısı incelenmek üzere, nafimidon molekülündeki imidazol halkasının triazol ile yer değiştirdiği farklı zincir uzunluklarında, düz (bileşik 1, 3, 5) veya dallanmış (bileşik 2, 4, 6-9), arilalkil (bileşik 10) karboksilik asitler kullanılarak yeni oksim ester türevleri hazırlanmıştır.

Nafimidon türevi bileşiklerin aktivitelerinin MES'e spesifik olduğu için tarama testi olarak MES testi kullanılarak bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir.

Yapılan antikonvülsan aktivite çalışmalarına göre şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Bu bileşiklerin tamamının clogP değerleri tablodan görüleceği gibi 3.08-5.50 arasındadır. cLogP değeri 3.08 olan prapanoik asit türevi ile 4.25 olan fenilasetik asit türevinde aktivite bulunmama nedeninin kan-beyin engelini geçmekle ilgili olmadığını düşünmekteyiz.
- Karbon zinciri arttıkça aktivitenin daha düşük dozda ve sürede etki gözlenmeye başladığı görülmüştür.
- Alkil türevlerine göre arilalkil esteri olan fenilasetik asit esterinde aktivite görülmemiştir.
- *Karakurt ve diğerlerinin* [197] hazırladığı 1-(2-naftil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim eter türevlerine göre oksim ester türevlerinde aktivitenin azaldığı görülmektedir. Bu durumun oksim ester yapısındaki bileşiklerin kolayca hidroliz olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.
- Çalış ve diğerlerinin yaptığı çalışmada bizim de başlangıç maddemiz olan 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon MES testinde aktivite göstermezken ScM testinde yarım saatte aktivite göstermiş ancak toksisite göstermiştir. Aynı bileşiğin oksim türevi olan 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon

oksimde aktivite gözlenmezken bu bileşiğin alkil süstitüe eter türevlerinde hem MES hem de ScM testlerinde aktivite gözlenmiştir. Bu tez kapsamında sentezlenen oksim ester türevi bileşiklerin çoğunun MES testinde aktif bulunmuş olması aktivitenin MES modeline kaymış olduğunu göstermektedir.

- Bileşiklerde toksisite gözlenmemesi önemli görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Fisher, R.S., Boas, W.V., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 463(4), 470-472.
2. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 3218(4), 429-445.
3. Bell, G.S., Sander, J.W. (2002). The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*, 1120, 306-314.
4. Cavazos, J.E. (2010). Seizures and Epilepsy, Overview and Classification: Treatment & Medication. Erişim: 09.11.2011, <http://emedicine.medscape.com/article/1184846-overview>.
5. Nadkarni, S., LaJoie, J., Devinsky, O. (2005). Current treatments of epilepsy. *Neurology*, 6422(12 Suppl 3), 2-11.
6. Lima, J.M.L. (2000). The new drugs and the strategies to manage epilepsy. *Current Pharmaceutical Design*, 623(8), 873-878.
7. Perucca, E. (2002). Marketed new antiepileptic drugs: Are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit*, 2424(1), 74-80.
8. Duncan, J.S. (2002). The promise of new antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 5326(2), 123-131.
9. Eadie, M.J. (2001). Can anticonvulsant drug therapy 'cure' epilepsy? *CNS drugs*, 1527(9), 679-690.
10. Stables, J.P., Bertram, E.H., White, H.S., Coulter, D.A., Dichter, M.A., Jacobs, M.P., Loscher, W., Lowenstein, D.H., Moshe, S.L., Noebels, J.L., Davis, M. (2002). Models for epilepsy and epileptogenesis: report from the NIH workshop, Bethesda, Maryland. *Epilepsia*, 4313(11), 1410-1420.
11. Brodie, M.J., Dichter, M.A. (1996). Antiepileptic drugs. *The New England journal of medicine*, 33414(3), 168-175.
12. Brodie, M.J. (2001). Do we need any more new antiepileptic drugs? *Epilepsy research*, 4515(1-3), 3-6.
13. Loscher, W., Leppik, I.E. (2002). Critical re-evaluation of previous preclinical strategies for the discovery and the development of new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 5016(1-2), 17-20.
14. Shorvon, S.D. (2009). History of epilepsy 1909–2009: The ILAE century. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: The first 50 years, 1909–1958. *Epilepsia*, 5032, 93-130.
15. Vezzani, A. (2004). Gene therapy in epilepsy. *Epilepsy Curr*, 4240(3), 87-90.
16. Malawska, B. (2005). New anticonvulsant agents. *Curr Top Med Chem*, 5294(1), 69-85.
17. Shorvon, S.D. (2009). History of Epilepsy 1909-2009: The Ilae Century, Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia*, 5033, 93-130.
18. Silberstein, S.D. (2001). Shared mechanisms and comorbidities in neurologic and psychiatric disorders. *Headache*, 4135, 11-17.
19. Vikelis, M., Rapoport, A.M. (2010). Role of Antiepileptic Drugs as Preventive Agents for Migraine. *CNS drugs*, 24350(1), 21-33.

20. Bruno-Blanch, L., Galvez, J., Garcia-Domenech, R. (2003). Topological virtual screening: a way to find new anticonvulsant drugs from chemical diversity. *Bioorg Med Chem Lett*, 1336(16), 2749-2754.
21. Stefan, H., Feuerstein, T.J. (2007). Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther*, 11342(1), 165-183.
22. Gitto, R., Ferro, S., Agnello, S., De Luca, L., De Sarro, G., Russo, E., Vullo, D., Supuran, C.T., Chimirri, A. (2009). Synthesis and evaluation of pharmacological profile of 1-aryl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-sulfonamides. *Bioorg Med Chem*, 1743(10), 3659-3664.
23. Guan, L.P., Zhao, D.H., Xiu, J.H., Sui, X., Piao, H.R., Quan, Z.S. (2009). Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-(2-Hydroxyethyl)amide Derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, 342342(1), 34-40.
24. Rajak, H., Deshmukh, R., Veerasamy, R., Sharma, A.K., Mishra, P., Kharya, M.D. (2010). Novel semicarbazones based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: One more step towards establishing four binding site pharmacophoric model hypothesis for anticonvulsant activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 20343(14), 4168-4172.
25. Karakurt, A., Dalkara, S., Ozalp, M., Ozbey, S., Kendi, E., Stables, J.P. (2001). Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur J Med Chem*, 3653(5), 421-433.
26. Alagoz, M.A. (2011). Yeni Nafimidon OksimEster Türevi BileşiklerinSentezleri ve Antikonvülsan Aktiviteleri. Master Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
27. Selimoglu, B. (2007). Bazı Yeni Oksim Esterleri Üzerinde Çalışmalar. Master Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
28. Walker, K.A., Wallach, M.B., Hirschfeld, D.R. (1981). 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J Med Chem*, 2445(1), 67-74.
29. Calis, U., Dalkara, S., Ertan, M., Sunal, R. (1988). The significance of the imidazole ring in anticonvulsant activity of (arylalkyl)imidazoles. *Arch Pharm (Weinheim)*, 32152(12), 841-846.
30. Karakurt, A., Aytemir, M.D., Stables, J.P., Ozalp, M., Kaynak, F.B., Ozbey, S., Dalkara, S. (2006). Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Arch Pharm*, 33950(9), 513-520.
31. Heeres, J. (1985). 1-(2-Aryl-2-halo-1-ethenyl)-1H-azoles. Patent Nu.: EP0142190
32. Wingrove, P.B., Wafford, K.A., Bain, C., Whiting, P.J. (1994). The Modulatory Action of Loreclezole at the Gamma-Aminobutyric-Acid Type-a Receptor Is Determined by a Single Amino-Acid in the Beta-2 and Beta-3 Subunit. *P Natl Acad Sci USA*, 91172(10), 4569-4573.
33. Coppola, G. (2011). Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7347, 399-407.
34. Özkanlı, F., Çalış, Ü., Dalkara, S., Yuluğ, N. (1990). Bazı 2-Asetonafton ve p-Kloroasetofenon Türevlerinin Oksim Ürünleri Üzerinde Yapılan Antibakteriyel ve Antifungal Etki Çalışmaları. *H.Ü. Ecz. Fak.*, 1054(2), 83-88.

35. Zirngibl, L. (1983). Fifteen years of structural modifications in the field of antifungal monocyclic 1-substituted 1H-azoles. *Prog Drug Res*, 2755, 253-383.
36. Koltin, Y. (1989). Targets for Antifungal Drug Discovery. *Ann. Rep. Med. Chem.*, 2556, 141-148.
37. Barrett, J.F., Klaubert, D.H. (1992). Recent Advances in Antifungal Agents. *Ann. Rep. Med. Chem.*, 2758, 149-158.
38. Migrdichian, V. (1957). Organic Synthesis, Open-Chain Saturated Compounds. *Reinhold Pub. Corp. New York* 59.
39. Singh, R.B., Garg, B.S., Singh, R.P. (1979). Oximes as spectrophotometric reagents-a review. *Talanta*, 2651(6), 425-444.
40. Karakurt, A., Dalkara, S. (1999). Oksim ve Oksim Eterler: I. Sentezleri ve Farmakolojik Özellikleri. *FABAD J Pharm Sci*, 2495, 143-156.
41. Jerslev, B. (1957). Crystal Structure of Oximes. *Nature*, 18060, 1410-1412.
42. March, J. (1985). Advanced Organic Chemistry. Mc Graw-Hill Book Company, New York.
43. Dobashi, T.S., Parker, D. R., Grubbs, E. J. (1977). Rearrangements of Nitrones to O-Alkyl Oximes via Geometrically Isomerizing Iminoxy Radicals. *J Am Chem Soc*, 9999, 16.
44. Werner, A. (1890). Ueber Zwei Stereochemisch Isomere Derivate des Furfuraldoxims. *Chem. Ber.*, 2361, 2336-2339.
45. Bilgin, A. (1995). Organik Kimya Nomenklaturü. Şafak Matbaası, Ankara.
46. Tegye, Z., Matkovics, B. (1968). Separation of Isomeric Aminoaryl Alkyl Ketoximes. *Magy. Kem. Foly.*, 7462(3), 116-119.
47. Haney, W.G., Brown, R.G., Isaacson, E.I., Delgado, J.N. (1977). Synthesis and structure-activity relationships of selected isomeric oxime O-ethers as anticholinergic agents. *J Pharm Sci*, 6663(11), 1602-1606.
48. Özkanlı, F., Akgün, H., Çalış, Ü., Dalkara, S. (1990). Syn- Anti Determination of Two New Ketoximes by Beckmann Reaction. *Doga: Türk Kim., Derg.*, 1464, 119-124.
49. Simay, A., Prokai, L., Bodor, N. (1989). Oxidation of Aryloxyaminoalcohols with Activated Dimethylsulfoxide - a Novel C-N Oxidation Facilitated by Neighboring Group Effect. *Tetrahedron*, 4565(13), 4091-4102.
50. Holan, G., Johnson, W.M.P., Rihs, K., Virgona, C.T. (1984). Insecticidal Isosteres of Ddt-Pyrethroid Structures. *Pestic Sci*, 1566(4), 361-368.
51. Avdeenko, A.P., Konovalova, S.A., Sergeeva, A.G. (2010). Halogenation of N-substituted p-quinone monoimines and p-quinone monooxime esters: XI. Synthesis and halogenation of 4-[aryl(alkyl)aminocarbonyloxyimino]cyclohexa-2,5-dien-1-ones. *Russ J Org Chem*, 46102(6), 830-843.
52. Matlin, S.A., Jiang, L.X., Roshdy, S., Zhou, R.H. (1990). Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn and Anti Isomers by HPLC. *J Liq Chromatogr*, 1367(17), 3455-3463.
53. Zhukovskaya, N.A., Dikumar, E.A., Potkin, V.I., Vyglazov, O.G. (2009). Synthesis and structure-activity correlation of anisaldehyde oxime esters. *Chem Nat Compd*, 45103(2), 148-151.
54. Liu, X.H., Cui, P., Song, B.A., Bhadury, P.S., Zhu, H.L., Wang, S.F. (2008). Synthesis, structure and antibacterial activity of novel 1-(5-substituted-3-

- substituted-4,5-dihydropyrazol-1-yl) ethanone oxime ester derivatives. *Bioorgan Med Chem*, 16104(7), 4075-4082.
55. Andronati, S.A. (2000). Structure-functions relationships of the benzodiazepine and serotonin receptors ligands. *Supramol Chem*, 1268(2), 169-179.
 56. Kirilmis, C., Ahmedzade, M., Servi, S., Koca, M., Kizirgil, A., Kazaz, C. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: Part 2. The synthesis and antimicrobial activity of some novel 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-mesitylethanone derivatives. *Eur J Med Chem*, 4369(2), 300-308.
 57. Surkau, G., Bohm, K.J., Muller, K., Prinz, H. (2010). Synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization by anthracenone-based oxime derivatives. *Eur J Med Chem*, 45106(8), 3354-3364.
 58. Stubs, G., Rupp, B., Schumann, R.R., Schroder, N.W.J., Rademann, J. (2010). Chemoenzymatic Synthesis of a Glycolipid Library and Elucidation of the Antigenic Epitope for Construction of a Vaccine Against Lyme Disease. *Chem-Eur J*, 16109(11), 3536-3544.
 59. Zhukovskaya, N.A., Dikumar, E.A., Potkin, V.I., Shirokii, V.L., Petkevich, S.K. (2009). Synthesis of 1,1'-Diacetylferrocene Dioxime Esters. *Russ J Gen Chem*, 79110(8), 1660-1662.
 60. Massolini, G., Kitsos, M., Gandini, C., Caccialanza, G. (1989). Fungicidal Activity of a Series of Phenyl Pyridyl Ketoximes and Their O-Acetyl Derivatives. *Pestic Sci*, 2674(2), 209-214.
 61. Dumestre, P., El Kaim, L. (1999). Dramatic solvent effect in the multicomponent reaction of nitro compounds with isocyanides. *Tetrahedron Lett*, 40111(45), 7985-7986.
 62. Dumestre, P., El Kaim, L., Gregoire, A. (1999). A new multicomponent reaction of nitro compounds with isocyanides. *Chem Commun* 112(9), 775-776.
 63. Sheehan, J.C., Hess, G.P. (1955). A New Method of Forming Peptide Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, 77322, 1067-1068.
 64. Zhang, Y.M., Sun, P.P. (1996). The asymmetric induction and catalysis of chiral reverse micelle: Asymmetric reduction of prochiral ketones. *Tetrahedron-Asymmetry*, 7107(11), 3055-3058.
 65. Varma, R.S., Saini, R.K. (1997). Microwave-assisted reduction of carbonyl compounds in solid state using sodium borohydride supported on alumina. *Tetrahedron Lett*, 38108(25), 4337-4338.
 66. Aboul-Enein, M.N., El-Azzouny, A., Abdallah, N. A., Maklad, Y. A., Saleh, O. A., Ebeid, M. Y. (1998). Synthesis of certain unsubstituted, 9-exo-(dialkylaminomethyl)-, and 9-endo-(aralkyl)-tricyclo[5.2.1.0(2,6)]decane-8-ketoxime esters and ethers with local anesthetic and analgesic activities. *Farmaco*, 53113(3), 197-208.
 67. Pandey, D., Katti, S.B., Haq, W., Tripathi, C.K.M. (2004). Synthesis and antimicrobial activity of erythromycin-A oxime analogs. *Bioorgan Med Chem*, 12114(14), 3807-3813.

68. Ritson, D.J., Cox, R.J., Berge, J. (2004). Indium mediated allylation of glyoxylate oxime ethers, esters and cyanoformates. *Org Biomol Chem*, 2115(13), 1921-1933.
69. Upadhayaya, R.S., Shinde, P.D., Kadam, S.A., Bawane, A.N., Sayyed, A.Y., Kardile, R.A., Gitay, P.N., Lahore, S.V., Dixit, S.S., Foldesi, A., Chattopadhyaya, J. (2011). Synthesis and antimycobacterial activity of prodrugs of indeno[2,1-c]quinoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 46116(4), 1306-1324.
70. Bittner, S., Grinberg, S. (1976). Alkylation, Acylation and Beckmann Rearrangement of Oximes in the Presence of an Oxidation- Reduction System. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1672, 1708-1711.
71. Zhukovskaya, N.A., Dikumar, E.A., Potkin, V.I., Shirokii, V.L., Petkevich, S.K. (2009). Synthesis of 1,1'-Diacetylferrocene Dioxime Esters. *Russ J Gen Chem*, 7973(8), 1660-1662.
72. LeMahieu, R.A., Carson, M., Kierstead, R.W., Pestka, S. (1975). Aromatic esters of 5-O-desosaminylerythronolide A oxime. *J Med Chem*, 18337(8), 849-851.
73. Massolini, G., Carmellino, M.L., Baruffini, A. (1996). Fungicidal activity of arylfurylketoximes. *Farmaco*, 5175(4), 287-292.
74. Dikumar, E.A., Zhukovskaya, N.A., Vyglazov, O.G. (2006). Synthesis of esters of D,L-, D(+)-, and L(-)-camphor oximes: Structure-odor correlation. *Russ J Appl Chem*, 79117(12), 1982-1985.
75. Demirayak, S., Ucucu, U., Benkli, K., Gundogdu-Karaburun, N., Karaburun, A.C., Akar, D., Karabacak, M., Kiraz, N. (2002). Synthesis and antifungal activities of some aryl(benzofuran-2-yl)ketoximes. *Farmaco*, 5776(7), 609-612.
76. Alvarez, C., Alvarez, R., Corchete, P., Perez-Melero, C., Pelaez, R., Medarde, M. (2010). Exploring the effect of 2,3,4-trimethoxy-phenyl moiety as a component of indolephenstatins. *Eur J Med Chem*, 4577(2), 588-597.
77. Learmonth, D.A., Benes, J., Parada, A., Hainzl, D., Beliaev, A., Bonifacio, M.J., Matias, P.M., Carrondo, M.A., Garrett, J., Soares-da-Silva, P. (2001). Synthesis, anticonvulsant properties and pharmacokinetic profile of novel 10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. *Eur J Med Chem*, 3678(3), 227-236.
78. Zhukovskaya, N.A., Dikumar, E.A., Moiseichuk, K.L., Vyglazov, O.G. (2006). Preparative synthesis of menthone oxime esters. *Russ J Appl Chem*, 7987(4), 634-636.
79. Neufeldt, S.R., Sanford, M.S. (2010). O-Acetyl Oximes as Transformable Directing Groups for Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Org Lett*, 1279(3), 532-535.
80. Oresmaa, L., Kotikoski, H., Haukka, M., Oksala, O., Pohjala, E., Vapaatalo, H., Vainiotalo, P., Aulaskari, P. (2006). Synthesis and ocular effects of imidazole nitrolic acid and amidoxime esters. *Bioorg Med Chem Lett*, 16119(8), 2144-2147.
81. Plenkiewicz, J. (1978). Rearrangement of azidoximes to tetrazole derivatives. *Tetrahedron*, 34120(19), 2961-2966.

82. Cho, B.R., Chung, H.S., Cho, N.S. (1998). Elimination reactions of (E)- and (Z)-benzaldehyde O-benzoyloximes. Transition state differences for the syn- and anti-eliminations forming nitriles. *J Org Chem*, 63340(14), 4685-4690.
83. Dikumar, E.A., Zhukovskaya, N.A. (2008). Preparative Synthesis of Cyclohexanone Oxime Esters. *Russ J Org Chem*, 44122(9), 1389-1391.
84. Koroglu, M.A., Erol, I., Korcan, E., Konuk, M. (2007). Synthesis and characterization of novel methacrylate monomers having pendant oxime esters and their copolymerization with styrene. *J Macromol Sci A*, 44123(7-9), 817-830.
85. Sun, R.F., Li, Y.Q., Lu, M.Y., Xiong, L.X., Wang, Q.M. (2010). Synthesis, larvicidal activity, and SAR studies of new benzoylphenylureas containing oxime ether and oxime ester group. *Bioorg Med Chem Lett*, 20124(15), 4693-4699.
86. Antoniadou-Vyza, E., Avramidis, N., Kourounakis, A., Hadjipetrou, L. (1998). Anti-inflammatory properties of new adamantane derivatives. Design, synthesis, and biological evaluation. *Arch Pharm*, 331125(2), 72-78.
87. Hwu, J.R., Tsay, S.C., Hong, S.C., Leu, Y.J., Liu, C.F., Chou, S.S.P. (2003). Oxime esters of anthraquinone as photo-induced DNA-cleaving agents for single- and double-strand scissions. *Tetrahedron Lett*, 44126(14), 2957-2960.
88. Liu, X.H., Song, B.A., Zhu, H.L., Zuo, R.B. (2008). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new 5-(o-chlorophenyl)-3-(o,p-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl oxime ester derivatives. *Chinese J Chem*, 26127(3), 505-509.
89. Erol, I. (2008). New poly(methacrylate)s containing oxime esters moieties based on cyclohexanone and cyclopentanone. *Chinese J Polym Sci*, 26128(4), 443-454.
90. Tae-Sook Jeong, M.J.K., Hana Yu, Kyung Soon Kim, Joong-Kwon Choi, Sung-Soo Kim, Woo Song Lee. (2005). (E)-Phenyl- and -heteroaryl-substituted O-benzoyl-(or acyl)oximes as lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 1582(5), 1525-1527.
91. Dimmock, J.R., Sidhu, K.K., Chen, M., Li, J., Quail, J.W., Allen, T.M., Kao, G.Y. (1994). Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some Cyclic Arylidene Ketones and Related Oximes, Oxime Esters, and Analogs. *J Pharm Sci*, 8383(6), 852-858.
92. M. Nabil Aboul-Enein, A.E.-A., Nevine A. Abdallah, Yousreya A. Maklad, Ola A. Saleh, M. Y. Ebeid. (1998). Synthesis of certain unsubstituted, 9-exo-(dialkylaminomethyl)-, and 9-endo-(aralkyl)-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane-8-ketoxime esters and ethers with local anesthetic and analgesic activities. *il Farmaco*, 5384, 197-208.
93. Chiba, S., Zhang, L.N., Sanjaya, S., Ang, G.Y. (2010). Pd(II)-catalyzed synthesis of indoles from alpha-aryloxime O-pentafluorobenzoates via intramolecular aromatic C-H amination. *Tetrahedron*, 6685(30), 5692-5700.
94. Xuan, B., Wang, T., Chiou, G. C. Y., Dalinger, I., Shkineva, T. K., Shevelev, S. A. (2001). Effects of N-nitropyrroles on ocular blood flow of rabbits and retinal function recovery of rat eyes after ischemic insults *J Ocul Pharmacol Th*, 1786(6), 505-515.
95. Back, T.G., Moussa, Z., Parvez, M. (2002). Asymmetric methoxyselenenylations and cyclizations with 3-camphorseleno electrophiles

- containing oxime substituents at C-2. Formation of an unusual oxaselenazole from an oxime-substituted selenenyl bromide. *J Org Chem*, 6788(2), 499-509.
96. Sun, R.S., Wang, Y., Xia, P. (2008). Studies on the esterifications of 9-(hydroxyimino)-4-methyl-8,9-dihydrofuro[2,3-h]chromen-2-one with acid chlorides under different conditions. *Chinese Chem Lett*, 19129(7), 791-794.
 97. Metz, N., Theato, P. (2007). Controlled synthesis of poly(acetone oxime acrylate) as a new reactive polymer: Stimuli-responsive reactive copolymers. *Eur Polym J*, 43130(4), 1202-1209.
 98. Kirilmis, C., Koca, M., Servi, S., Gur, S. (2009). Synthesis and Antimicrobial Activity of Dinaphtho[2,1-b]furan-2-yl-methanone and Their Oxime Derivatives. *Turk J Chem*, 3389(3), 375-384.
 99. Erol, I. (2009). Synthesis and Characterization of a New Methacrylate Polymer with Side Chain Benzofurane and Cyclobutane Ring: Thermal Properties and Antimicrobial Activity. *High Perform Polym*, 2190(4), 411-423.
 100. Tagawa, Y., Honjo, N., Goto, Y., Chiba, T., Kato, T. (1983). Neighboring Group Participation of the N-Oxide Group in the Reaction of Methyl 1-Oxido-2-Pyridyl Ketone Oxime with Tosyl Chloride. *Chem Pharm Bull*, 3191(7), 2269-2274.
 101. Kostochka, L.M., Gan'shina, T.S., Mirzoyan, R.S., Seredenin, S.B. (2010). Synthesis and Antiserotonergic Activity of New Tropane Derivatives. *Pharm Chem J+*, 44132(9), 472-475.
 102. Vermillion, G.H. (1940). The Acylation of Aldoximes. V.I Isomerizations in the Benzoylation of syn- and anti-Aldoximes in Pyridine. *J. Am.Org.Chem.Soc*, 62141(11), 2939-2942.
 103. Massolini, G., Carmellino, M.L., Kitsos, M., Baruffini, A. (1993). Fungicidal Activity of New O-Derivatives of Phenylpyridylketoximes. *Farmaco*, 48142(4), 503-514.
 104. Massolini, G., Carmellino, M.L., Baruffini, A. (1994). Fungicidal Activity of O-Esters of Benzophenone Oximes. *Farmaco*, 49143(11), 747-749.
 105. Nekrasov, D.D., Chizh, V.G., Andreichikov, Yu.,S., Makhmudov, R.R. (1994). O-(Aroylpyruvoyl)- and O-(Aroylacetyl)oximes: Synthesis and Study of their Biological Activity. *Khim.-Farm. Zh.*, 2894(4), 30-34.
 106. Salunkhe, M.M., Nair, R.V. (2000). Mild and efficient enzymatic oximolysis by supported Pseudomonas cepacia lipases. *J Mol Catal B-Enzym*, 10144(5), 535-538.
 107. Chen, S.T., Tsai, C.F., Wang, K.T. (1996). Incorporation of unnatural amino acid derivatives into a peptide bond via an oxime ester catalysed by papain or lipase. *Chem Commun*338(2), 165-166.
 108. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. (2004). *Farmasötik Kimya. Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, Ankara.
 109. Kayaalp, O. (2005). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. *Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.*, Ankara.
 110. Meldrum, B.S., Porter, R.J. (1986). Current Problems in Epilepsy: New Anticonvulsant Drugs (c. 4). John Libbey, London/Paris.

111. Lemke, T.L. (2008). Foye's Principles of Medicinal Chemistry.
112. Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. Farmakoloji, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara (2001). 308.
113. Epilepsi Çeşitleri. Erişim: 30 Ağustos 2011, <http://epilepsycafe.4mg.com/Turleri.htm#Fokal>
114. Klitgaard, H. (2005). Antiepileptic drug discovery: lessons from the past and future challenges. *Acta Neurol Scand Suppl*, 181152, 68-72.
115. A Brief History of Antiepileptic Medicines. Erişim: 01.Aralık.2011, <http://www.epilepsyfoundation.org/about/treatment/medications/medshistory.cfm>
116. Wahab, A. (2010). Difficulties in treatment and management of epilepsy and challenges in new drug development. *Pharmaceuticals*, 2010154(3), 2090-2110.
117. Nicolson, A., Leach, J.P. (2001). Future prospects for the drug treatment of epilepsy. *CNS drugs*, 15155(12), 955-968.
118. Smith, M., Wilcox, K.S., White, H.S. (2007). Discovery of Antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics*, 4156(1), 12-17.
119. Browne, T.R., Penry, J.K. (1973). Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. A review. *Epilepsia*, 14157(3), 277-310.
120. Landmark, C.J. (2008). Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders - Relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *Cns Drugs*, 22158(1), 27-47.
121. Loscher, W., Schmidt, D. (1994). Strategies in Antiepileptic Drug Development - Is Rational Drug Design Superior to Random Screening and Structural Variation. *Epilepsy Res*, 17159(2), 95-134.
122. Krall, R.L., Penry, J.K., White, B.G., Kupferberg, H.J., Swinyard, E.A. (1978). Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia*, 19160(4), 409-428.
123. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., Perucca, E., Tomson, T. (2006). ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47163(7), 1094-1120.
124. Landmark, C.J., Patsalos, P.N. (2010). Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*, 10164(1), 119-140.
125. Krauss, G.L., Choi, J., Tran, T. (2010). Third-generation antiepileptic drugs for treating partial-onset seizures. Erişim: 10.Ağustos.2011, http://www.slm-neurology.com/the-european-neurological-journal/search-neuroscience/?no_cache=1?no_cache=1
126. Chung, S.S. (2009). Third-generation antiepileptic drugs for partial-onset seizures: lacosamide, retigabine, and eslicarbazepine acetate. *Eur. Neurological J.*, 1166, 1-11.
127. Graham, D.J.M., Eadie, J., Leadbetter, B.M., Metcalf, R. (1983). Simultaneous Determination of Nafimidone [1-(2-Naphthoylmethyl)Imidazole], a New Anti-Convulsant Agent, and a Major Metabolite in Plasma by High-Performance Liquid-Chromatography. *J Chromatogr*, 275170(1), 211-216.

128. Kapetanovic, I.M., Kupferberg, H.J. (1984). Nafimidone, an Imidazole Anticonvulsant, and Its Metabolite as Potent Inhibitors of Microsomal Metabolism of Phenytoin and Carbamazepine. *Drug Metab Dispos*, 12171(5), 560-564.
129. Nardi, D., Tajana, A., Leonardi, A., Pennini, R., Portioli, F., Magistretti, M.J., Subissi, A. (1981). Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl)imidazoles and N-(omega-phenyl-omega-hydroxyalkyl)imidazoles. *J Med Chem*, 2444(6), 727-731.
130. Robertson, D.W., Krushinski, J.H., Beedle, E.E., Leander, J.D., Wong, D.T., Rathbun, R.C. (1986). Structure-activity relationships of (arylalkyl)imidazole anticonvulsants: comparison of the (fluorenylalkyl)imidazoles with nafimidone and denzimol. *J Med Chem*, 2946(9), 1577-1586.
131. Emami, S., Kebriaeezadeh, A., Zamani, M.J., Shafiee, A. (2006). Azolylchromans as a novel scaffold for anticonvulsant activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 16174(7), 1803-1806.
132. Robertson, D.W., Beedle, E.E., Lawson, R., Leander, J.D. (1987). Imidazole anticonvulsants: structure-activity relationships of [(biphenyloxy)alkyl]imidazoles. *J Med Chem*, 3047(5), 939-943.
133. Graziani, G., Cazzulani, P., Luca, C., Nava, G., Testa, R. (1983). Denzimol, a new anticonvulsant drug. II. General pharmacological activities. *Arzneimittelforschung*, 33175(8), 1161-1168.
134. Ozkanli, F., Dalkara, S., Calis, U., Willke, A. (1994). Synthesis of Some N-Arylazole Acetamide Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities. *Arzneimittel-Forsch*, 44-2176(8), 920-924.
135. Ahangar, N., Ayati, A., Alipour, E., Pashapour, A., Foroumadi, A., Emami, S. (2011). 1-[(2-Arylthiazol-4-yl)methyl]azoles as a New Class of Anticonvulsants: Design, Synthesis, In vivo Screening, and In silico Drug-like Properties. *Chemical Biology & Drug Design*, 78348(5), 844-852.
136. Rostom, S.A.F., Ashour, H.M.A., El Razik, H.A.A., Abd El Fattah, A.E.F.H., El-Din, N.N. (2009). Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: Synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents. *Bioorgan Med Chem*, 17177(6), 2410-2422.
137. Meldrum, B. (1990). Mechanism Based Approaches to Anticonvulsant Therapies - Modulation of Inhibitory and Excitatory Transmission. *Prog Clin Biol Res*, 361178, 31-43.
138. Stafstrom, C.E. (1998). The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer for Pediatricians. *Pediatr Rev*, 19181(10), 342-351.
139. Kwan, P., Sills, G.J., Brodie, M.J. (2001). The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*, 90182(1), 21-34.
140. Lankau, H.J., Unverferth, K., Grunwald, C., Hartenhauer, H., Heinecke, K., Bernoster, K., Dost, R., Egerland, U., Rundfeldt, C. (2007). New GABA-modulating 1,2,4-oxadiazole derivatives and their anticonvulsant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42349(6), 873-879.
141. Beydoun, A., D'Souza, J., Hebert, D., Doty, P. (2009). Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*, 9187(1), 33-42.

142. De Simone, G., Scozzafava, A., Supuran, C.T. (2009). Which Carbonic Anhydrases are Targeted by the Antiepileptic Sulfonamides and Sulfamates? *Chem Biol Drug Des*, 74188(3), 317-321.
143. Thiry, A., Dogne, J., Supuran, C.T., Masereel, B. (2007). Carbonic anhydrase inhibitors as anticonvulsant agents. *Curr Top Med Chem*, 7189(9), 855-864.
144. Harrison, N.L., Simmonds, M.A. (1985). Quantitative Studies on Some Antagonists of N-Methyl D-Aspartate in Slices of Rat Cerebral-Cortex. *Brit J Pharmacol*, 84190(2), 381-391.
145. Coulter, D.A., Huguenard, J.R., Prince, D.A. (1989). Specific Petit Mal Anticonvulsants Reduce Calcium Currents in Thalamic Neurons. *Neurosci Lett*, 98191(1), 74-78.
146. Meldrum, B.S., Rogawski, M.A. (2007). Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics*, 4192(1), 18-61.
147. Jacobs, M.P., Leblanc, G.G., Brooks-Kayal, A., Jensen, F.E., Lowenstein, D.H., Noebels, J.L., Spencer, D.D., Swann, J.W. (2009). Curing epilepsy: Progress and future directions. *Epilepsy Behav*, 14193(3), 438-445.
148. Brodie, M.J. (2010). Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 19194(10), 650-655.
149. Perucca, E., French, C., Bialer, M. (2007). Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol*, 6198(9), 793-804.
150. Landmark, C.J., Johannessen, S.I. (2008). Modifications of antiepileptic drugs for improved tolerability and efficacy. *Perspect Medicin Chem*, 2221, 21-39.
151. Sills, G.J., Brodie, M.J. (2001). Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Epileptic Disord*, 3223(4), 165-172.
152. Mula, M. (2009). New antiepileptic drugs: molecular targets. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 941(2), 79-86.
153. Rogawski, M.A., Loscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med*, 10226(7), 685-692.
154. Voss, L.J., Jacobson, G., Sleight, J.W., Steyn-Ross, A., Steyn-Ross, M. (2009). Excitatory effects of gap junction blockers on cerebral cortex seizure-like activity in rats and mice. *Epilepsia*, 50227(8), 1971-1978.
155. McGaraughty, S., Cowart, M., Jarvis, M.F., Berman, R.F. (2005). Anticonvulsant and antinociceptive actions of novel adenosine kinase inhibitors. *Curr Top Med Chem*, 5228(1), 43-58.
156. Stephen, L.J., Brodie, M.J. (2011). Pharmacotherapy of Epilepsy Newly Approved and Developmental Agents. *Cns Drugs*, 25229(2), 89-107.
157. Rogawski, M.A. (2006). Molecular targets versus models for new antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*, 68230(1), 22-28.
158. Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E. (2002). Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res*, 51231(1-2), 31-71.
159. Hadjipavlou-Litina, D. (1998). Review, reevaluation, and new results in quantitative structure-activity studies of anticonvulsants. *Med Res Rev*, 18232(2), 91-119.

160. Jones, G.L., Woodbury, D.M. (1982). Anticonvulsant Structure-Activity-Relationships - Historical Development and Probable Causes of Failure. *Drug Develop Res*, 2233(4), 333-355.
161. Hansch, C., Bjorkroth, J.P., Leo, A. (1987). Hydrophobicity and Central-Nervous-System Agents - on the Principle of Minimal Hydrophobicity in Drug Design. *J Pharm Sci*, 76234(9), 663-687.
162. Camerman, A., Camerman, N. (1972). Stereochemical basis of anticonvulsant drug action. II. Molecular structure of diazepam. *J Am Chem Soc*, 94236(1), 268-272.
163. Camerman, N., Camerman, A. (1972). The stereochemical basis of anticonvulsant drug action. IV. The crystal and molecular structure of trihexyphenidyl. *J Am Chem Soc*, 94237(24), 8553-8556.
164. Riban, V., Fitzsimons, H.L., During, M.J. (2009). Gene therapy in epilepsy. *Epilepsia*, 50239(1), 24-32.
165. Stables, J.P., Kupferberg, H.J. (1997). The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: preclinical anticonvulsant screening project. *Curr Prob E*, 12241, 191-198.
166. Kupferberg, H.J., Stables, J.P., Stefan, H., Kramer, G., Mamoli, B. (1998). New Anticonvulsant Drugs. Blackwell Science Ltd., Boston.
167. Rogawski, M.A., French, J., Leppik, I., Dichter, M.A. (1998). Advances in Neurology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
168. White, H.S., Scholl, E.A., Klein, B.D., Flynn, S.P., Pruess, T.H., Green, B.R., Zhang, L.Y., Bulaj, G. (2009). Developing Novel Antiepileptic Drugs: Characterization of NAX 5055, a Systemically-Active Galanin Analog, in Epilepsy Models. *Neurotherapeutics*, 6243(2), 372-380.
169. Brown, W.C., Schiffman, D.O., Swinyard, E.A., Goodman, L.S. (1953). Comparative assay of an antiepileptic drugs by psychomotor seizure test and minimal electroshock threshold test. *J Pharmacol Exp Ther*, 107244(3), 273-283.
170. Kaminski, R.M., Livingood, M.R., Rogawski, M.A. (2004). Allopregnanolone analogs that positively modulate GABA receptors protect against partial seizures induced by 6-Hz electrical stimulation in mice. *Epilepsia*, 45245(7), 864-867.
171. McNamara, J.O. (1986). Kindling model of epilepsy. *Adv Neurol*, 44247, 303-318.
172. Swinyard, E.A., White, H.S., Wolf, H.H. (1988). Mechanisms of Anticonvulsant Drugs. *Isi Atlas-Pharmacol*, 2248(1), 95-98.
173. White, H.S., Johnson, M., Wolf, H.H., Kupferberg, H.J. (1995). The Early Identification of Anticonvulsant Activity - Role of the Maximal Electroshock and Subcutaneous Pentylenetetrazol Seizure Models. *Ital J Neurol Sci*, 16249(1-2), 73-77.
174. Sir Alexander Fleming - Biography. Erişim: 29.Aralık.2011, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming.html
175. Medoff, G., Kobayashi, G.A. (1980). Antifungal Chemotherapy. John Wiley & Sons, Chichester.
176. Frontling, R.A. (1998). *Chin. Microbiol. Rens.*, 1261, 187.

177. Weinstein, L., Madoff, M.A., Samet, C.M. (1960). The sulfonamides. *New Eng J Med*, 263264, 842-849.
178. Utz, J.P. (1980). Chemotherapy for the systemic mycoses: the prelude to ketoconazole. *Rev Infect Dis*, 2266(4), 625-632.
179. Hazen, E.L., Brown, R. (1950). Two antifungal agents produced by a soil actinomycete. *Science*, 112267(2911), 423.
180. Hazen, E.L., Brown, R. (1951). Fungicidin, an antibiotic produced by a soil actinomycete. *Proc Soc Exp Biol Med*, 76268(1), 93-97.
181. Gentles, J.C. (1958). Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin. *Nature*, 182269(4633), 476-477.
182. Polak, A., Scholer, H.J. (1975). Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemotherapy*, 21270(3-4), 113-130.
183. Grisham, L.M., Wilson, L., Bensch, K.G. (1973). Antimitotic action of griseofulvin does not involve disruption of microtubules. *Nature*, 244271(5414), 294-296.
184. Diasio, R.B., Bennett, J.E., Myers, C.E. (1978). Mode of action of 5-fluorocytosine. *Biochem Pharmacol*, 27273(5), 703-707.
185. Jiang, B., Bussey, H., Roemer, T. (2002). Novel strategies in antifungal lead discovery. *Curr Opin Microbiol*, 5274(5), 466-471.
186. van den Bossche, H., Willemsens, G., Cools, W., Lauwers, W.F., Le Jeune, L. (1978). Biochemical effects of miconazole on fungi. II. Inhibition of ergosterol biosynthesis in *Candida albicans*. *Chem Biol Interact*, 21275(1), 59-78.
187. Van Den Bossche, H., Willemsens, G., Cools, W., Cornelissen, F. (1979). Inhibition of ergosterol synthesis in *Candida albicans* by ketoconazole [proceedings]. *Arch Int Physiol Biochim*, 87276(4), 849-851.
188. Yamaguchi, H., Iwata, K. (1979). Effect of fatty acyl group and sterol composition on sensitivity of lecithin liposomes to imidazole antimycotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 15278(5), 706-711.
189. Sud, I.J., Feingold, D.S. (1981). Mechanisms of Action of the Anti-Mycotic Imidazoles. *J Invest Dermatol*, 76280(6), 438-441.
190. Van Cauteren, H., Lampo, A., Vandenberghe, J., Vanparys, P., Coussement, W., De Coster, R., Marsboom, R. (1989). Toxicological profile and safety evaluation of antifungal azole derivatives. *Mycoses*, 32 Suppl 1283, 60-66.
191. Grant, S.M., Clissold, S.P. (1990). Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, 39284(6), 877-916.
192. Kidwai, M., Venkataramanan, R., Rastogi, S., Sapra, P. (2003). Discovery and Development of Antifungal Compounds. *Curr. Med. Chem. - Anti-Infective Agents*, 2288, 27-71.
193. Richardson, K., Cooper, K., Marriott, M.S., Tarbit, M.H., Troke, P.F., Whittle, P.J. (1988). Design and evaluation of a systemically active agent, fluconazole. *Ann N Y Acad Sci*, 544289, 4-11.
194. Woods, G.L., Washington, J.A. (1995). Manual of Clinical Microbiology. ASM, Washington D.C.
195. Süzer, Ö. (1940). Tedavinin Farmakolojilik Temeli. Nobel Matbaacılık, İstanbul.

196. Immediata, T., Day, A.R. (1940). Naphtyl Derivatives of Ethanolamine and N- Substituted Ethanolamines. *J Org Chem*, 5290, 1171-1172.
197. Karakurt, A., Ozalp, M., Isik, S., Stables, J.P., Dalkara, S. (2010). Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. *Bioorgan Med Chem*, 18295(8), 2902-2911.
198. Barrett, G.C. (1962). Iodine as a “Non-Destructive” Colour Reagent in Paper and Thin Layer Chromatography. *Nature*, 194323, 1171-1172.
199. Stahl, E. (1969). Thin-Layer Chromatography. Springer-Verlag, New York.
200. Clinical and Laboratory Standards Institute, A.S.-S.E., CLSI Document M7-A7, Pennsylvania (2003). 292.
201. Selimoğlu, B. (2006). Bazı Yeni Oksim Esterler Üzerinde Çalışmalar. Master Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
202. Erol, I., Kolu, S. (2011). Copolymers of a new methacrylate monomer bearing oxime ester and ether with methyl methacrylate: Synthesis, characterization, monomer reactivity ratios, and biological activity *J Appl Polym Sci*, 120331(1), 279-290.
203. Kataoka, H., Horiyama, S., Yamaki, M., Oku, H., Ishiguro, K., Katagi, T., Takayama, M., Semma, M., Ito, Y. (2002). Anti-inflammatory and anti-allergic activities of hydroxylamine and related compounds. *Biol Pharm Bull*, 25332(11), 1436-1441.
204. Stach, L.J. (1985). Herbicidal oxime esters of 2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid Patent Nu.: US 4491469 A
205. Olofson, R.A., Kendall, R.V., (1970). Protection by Acylation in the Selective Alkylation of Heterocycles. *J. Org. Chem.*, 35296, 2246.
206. Atkinson, M.R., Polya, J.B. (1954). N-Substitution of Some 1,2,4-Triazoles. *J. Chem. Soc.*, 1954297, 141.
207. Jacquier, R., Roumestant, M.L., Viallefont, P. (1967). Spectres de RMN de Triazoles-1,2,4 N-Substitués. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 7300, 2630.
208. Ainsworth, C., Jones, R.G. (1955). Isomeric and Nuclear-Substituted β -Aminoethyl-1,2,4-triazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, 77301, 621.
209. Potts, K.T. (1961). The Chemistry of 1,2,4-Triazoles. *Chem. Rev.*, 61302, 87.
210. Atkinson, M.R., Polya, J.B. (1954). Mono- and Dimethyl(Phenyl)-1,2,4-Triazoles. *J. Chem. Soc.*, 1954303, 3319.
211. Aydoğan, K. (1993). A Novel Enantioselective Synthesis of Furyl Aziridines as Amino acid Precursor. Master Tezi, Middle East Technical University, Ankara.
212. Smith, P.A.S., Robertson, J.E. (1962). Some Factors Affecting the Site of Alkylation of Oxime Salts. *J. Am. Chem. Soc.*, 84326, 1197-1204
213. Pretsch, E., Clerk, T., Seibl, J., Simon, W. (1983). Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds Springer- Verlag, Berlin.
214. Silverstein, R.M., Bassler, C.G., Morrill, T.C. (1974). Spectrometric Identification of Organic Compound. John Wiley and Sons Inc., New York.
215. Silverstein, R.M., Webster F.X. (1998). Spectrometric Identification of Organic Compounds. John Wiley and Sons Inc., New York.
216. Karakurt, A. (2004). 2-Asetilnaftalen türevi yeni bileşiklerin sentezleri, enansiyomer ayırımları, antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri üzerine çalışmalar. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

8. EKLER

EK 1 : Etik Kurul Kararı



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 29-11-2011
 Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
 Araştırma Protokol no.su : 2011/A-92
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Fare
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Balb-C
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : ☐E ☐D ☒ Farketmez
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 121 adet
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı 25+2 gr

Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd.Doç.Dr.Arzu KARAKURT'un yürütücüsü olduğu "Yeni (Arialkil)triazol Türevi Oksim Esterlerin Sentezleri, Antikonvulsan ve Antimikrobiyal Aktiviteleri" isimli 2011/A-92 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Prof.Dr.Yusuf TÜRKÖZ Başkan	 Doç.Dr. Abdurrahman KARAMAN Başkan Yard.	 Prof.Dr. Selim DOĞANAY Üye
 Doç.Dr. M.Arif ALADAĞ Üye	 Yrd.Doç.Dr.Mehmet KARATAŞ Üye katılmadı	 Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye
 Vet.Hek.M.Züfer BOZDAĞ Üye	 Salih AVCI Sivil Üye	 Üye

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Karaburun’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Denizli’de tamamladı. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesine başladı. 2004 yılında mezun oldu. 2007 yılında İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı.