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

6-(SÜBSTİTÜE FENİL-PİPERAZİN/PİPERİDİN)-5-METİL–3(2H)-PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ANALJEZİK VE ANTİ-İNFLAMATUVAR AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. MURAT MUHİBBİ IŞIK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. MEHTAP GÖKÇE

ANKARA
2008

Tez sürecinde yardımlarını, desteğini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevdiğim değerli hocam Doç Dr. Mehtap GÖKÇE'ye saygı ve teşekkürü borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında yardımları ile katkı sağlayan Sayın Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN'a, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim üyeleri saygıdeğer hocalarıma ve Araştırma Görevlisi yakın dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın büyük emeği geçen çok sevdiğim, saydığım, değerli Sayın Prof. Dr. M. Fethi ŞAHİN hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 6

2.1 PİRİDAZİN 6
2.1.1 Piridazin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 9
2.1.2 Piridazin Halkasının Genel Sentez Yöntemleri 11
2.2 3(2H)-PİRİDAZİNON 14
2.2.1 3(2H)-Piridazinon Yapısı 14
2.2.2 3(2H)-Piridazinon Sentez Yöntemleri 16
2.2.3 3(2H)-Piridazinon Halkası Tepkimeleri 31
2.2.4 3(2H)-Piridazinonun Spektral Özellikleri 51
2.3 BİYOLOJİK ETKİNLİK 58
2.3.1 Analjezik ve Anti-inflamatuvar Etkili 3(2H)-Piridazinonlar 58
2.3.2 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkili 3(2H)-Piridazinonlar 71
2.3.3 Antibakteriyel ve Antifungal Etkili 3(2H)-Piridazinonlar 85
2.3.4 3(2H)-Piridazinonların Diğer Biyolojik Etkinlikleri 88
2.4 ANALJEZİK ETKİ TAYİN YÖNTEMLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİ 98

3. DENEYSEL KISIM 107

3.1 MATERYAL VE YÖNTEM 107
3.1.1 Kimyasal Bileşikler 107
3.1.2 Yöntem 108
3.2 ANALİTİK KONTROLLER 109
3.2.1 Erime derecesi tayini 109
3.2.2 İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller 110
3.2.3 Spektral yöntemler 111
3.3 FARMAKOLOJİK ETKİ ÇALIŞMASI 112
3.3.1 Analjezik etki tayini 112
3.3.2 Antienflamatuvar etki tayini 114
3.3.3 Gastrik Ülserasyon Tayini 115

4. BULGULAR 117

4.1 KİMYASAL ÇALIŞMALAR 117
4.2 BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMASI 128

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 131

6. ÖZET 140

7. SUMMARY 142

8. KAYNAKLAR 144

9. ÖZGEÇMİŞ 202

1. GİRİŞ

İnsanlık tarihi boyunca, insanoğlu ağrı olgusu ile mücadele vermiştir. 20. Yüzyılın ortalarına kadar sadece birkaç analzejik ilaç varken, günümüzde ağrı kesiciler hayli geniş yelpaze oluşturmaktadır. 18. yy.dan önce Hipokrat, Celsus, Pliny, Dioscorides ve Galen'in papirüs kayıtlarında ağrı tedavisi için reçeteler yer aldığı bilinmektedir.[1]

1829'da söğüt ağacının yaprakları ve kabuğundan salisin elde edilmiştir. 1853 yılında ise Gerhardt salisilik asidi, sodyum ve asetil klorür ile tepkimeye sokarak saf olmayan asetil salisilik asidi (aspirin) elde etmiştir. 1859 yılında Hermann Kolbe, salisilik asidin kimyasal sentezini gerçekleştirmiştir. 1897 yılında Hoffmann, asetil salisilik asidi saf ve dayanıklı olarak elde etmiştir. Salisilât türevi bileşiklerin antipiretik etkisi 1763 yılında Stone tarafından, antiromatizmal etkisi 1874–76 yıllarında MacLagan ve Stricker tarafından, ürikozürik etkisi ise 1877 See tarafından bulunmuştur. Daha sonra 1886 yılında asetanilid ve izleyen yıllarda türevleri geliştirilmiştir. 1893 yılında antipiretik ve analjezik etkili asetaminofen (parasetamol) ortaya çıkmış olup, 1963'da arilasetik asitlerin sentezi gerçekleştirilerek analjezik ilaç yelpazesinin temelleri oluşturulmuştur.[2,3]

Ağrı, Latince "*poena*" kelimesine karşılık gelmekte ve "ceza" anlamındadır. Klinik analjezide kullanılan iki sınıf bileşik bulunmaktadır: Periferal analjezikler ve santral opioitler (morfin benzeri). Periferal analjeziklerin siklooksijenaz inhibitörleri (non-steroidal anti-inflamatuvar

ilaçlar, NSAİİ'ler) ve periferal opioitler (dipiron bu gruba eklenebilir) olarak iki altsınıfı vardır.[4] NSAİİ'lerin analjezik etkileri narkotik analjeziklere göre daha zayıftır, fakat narkotik analjeziklerin anti-inflamatuvar etkileri yoktur. NSAİİ'lerin etkileri, narkotiklere göre zayıf olmasına rağmen ilaç bağımlılığı yapmadıklarından, narkoz hali ve terapötik etki toleransı oluşturmadıklarından dolayı ağrılı olguların çoğunda tercih edilir. NSAİİ'ler özellikle arterit, osteoartrit gibi inflamasyona bağlı romatizmal hastalıklarda ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren olgularda yararlıdırlar.[5]

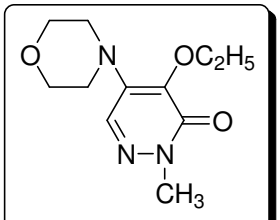
Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici özellikleri periferik etkilerine bağlıdır. Araşidonik asidin serbest kalması sonucu lokal doku hasarı, ardından periferal hassasiyet ve hiperaljezi oluşmaktadır. NSAİİ'lerin pek çoğunda bulunan ortak özellik; dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve bazı eikozanoitlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmektir. Prostaglandinler, inflamasyon sürecinde mesajcı molekül olarak etki etmektedir. Bu etki mekanizması 1971 yılında yaptığı yayın ile John VANE tarafından açıklanmıştır.[6-8]

Siklooksijenaz (COX) enzimi prostaglandinlerin, tromboksan ve araşidonik asidin dönüşümünü katalize eder. COX'un iki izofomu bulunmaktadır: COX–1 ve COX–2. COX-1'in aktivasyonu ile prostasiklin üretimi oluşmaktadır. COX–1, endotelyumdan salındığında antitrombojenik, mide mukozasından salındığında ise sitoprotektif özellik göstermektedir. Siklooksijenazın diğer izoformu olan COX–2'nin indüklenebilir özelikte olduğu ve pro-inflamatuvar uyarı ile ortaya çıktığı bilinmektedir.[9] Son yıllarda COX-1'in bir parçası olan COX–3 formundan

da bahsedilmektedir, fakat bu formun insanlarda prostaglandinlerin sentezi ve NSAİİ'lerin bu yapı üzerine etkisi arasındaki bağlantı belirsizliğini korumaktadır.[10-12]

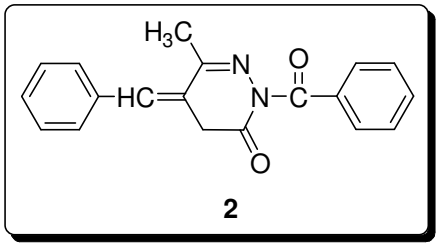
3(2H)-Piridazinon gibi laktam halkası içeren heterosiklik yapılardan analjezik ve anti-inflamatuvar özelliğe sahip bileşiklere dair araştırmalar 19. ve 20. y.y.'da önem kazanmıştır. Arilpiperazinil yapısı barındıran ve değişik laktam sistemlerine sahip antinosiseptif ajanlar literatürde yer almaktadır.[13-16]

1972'de sentezlenen ve daha sonraki yıllarda analjezik ve anti-inflamatuvar etkisi ortaya çıkarılmış olan 4-etoksi-2-metil-5-morfolino-3(2H)-piridazinon bileşiği, Japonya'da 1980'lerin sonuna doğru Emorfazon **(1)** bileşik adıyla ve ardından Pentoil ve Nandron müstahzarları olarak ilaç piyasasına girmiştir.[17]



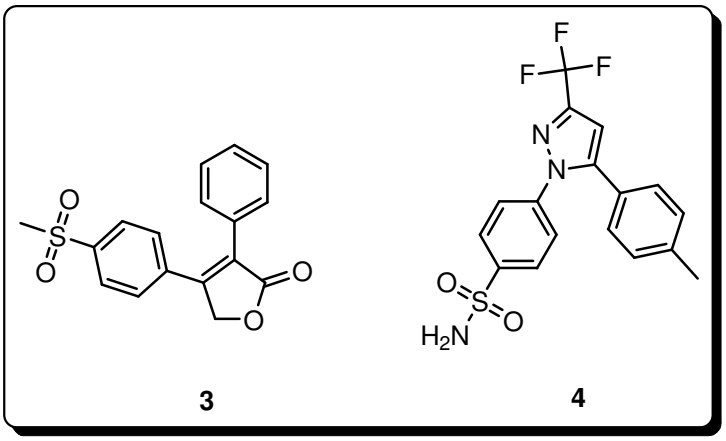
(1, Emorfazon)

Rubat ve arkadaşları, 5-benziliden–3-piridazinon türevleri üzerinde çalışmalar yapmış ve N-benzoil–5-benziliden–6-metil–3-piridazinon **(2)** bileşiğinin güçlü analjezik etkiye sahip olduğunu bildirmiştir.[18]



2

1999 yılında daha az toksik olduğu ve selektif olarak COX–2 inhibisyonu yaptığı düşünülen, Rofekoksib **(3)** ve Selekoksib **(4)** adlı iki bileşik kullanıma girmiştir.[6] Fakat uzun süre kullanım ile eşlik eden kardiyovasküler yan etkilerden dolayı 2004 yılında "koksib" türevi ilaçların çoğu, ülkemizde ve dünyada piyasadan geri çekilmiştir.



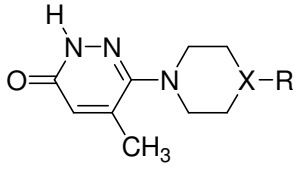
3 **4**

Diklofenak, ibuprofen, naproksen, indometazin gibi non-selektif COX–1 ve COX–2 inhibitörü niteliğine sahip kullanımı yaygın olan klasik NSAİİ'lerin en önemli sakıncaları, gastrointestinal ve böbrek fonksiyonları üzerine yaptıkları etkilerdir.[19] NSAİİ'ler hafif ve orta şiddette ağrı tedavisinde kullanılırken, şiddetli ağrılara karşı opioitler ile beraber kullanılmaktadır.[20]

Klasik NSAİİ'ler gibi anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip, selektif COX–2 inhibitörü yeni bileşikler aydınlatılmış olup, bu ajanların kronik kullanımda daha güvenli olabileceği düşünülmüştür. Fakat bu bileşiklerin dezavantajı yan etkilerinin güvenilir olmamasıdır. [21-24]

Bu nedenlerden ötürü; daha güvenli, analjezik ve anti-inflamatuvar etkili heterosiklik yapıya sahip yeni ajanların geliştirilmesi çoğu medisinal kimyacının amaçları içerisinde yer almakta; hedef bölgeye özel, istenmeyen yan etkileri azaltılmış bileşiklerin keşfedilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir.

Bu çalışmamızda; analjezik etkiye sahip ve literatürde kayıtlı 3(2H)-piridazinon bileşiklerinden yola çıkarak genel formülü aşağıda verilen 6-(sübstitüe-piperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin sentezlenmesini amaçladık. Elde edilen bileşiklerin analjezik ve anti-inflamatuvar etkinliklerini sırasıyla; fenilbenzokinon indüklü kıvranma testi (PBQ) ve karragenin indüklü pençe ödem testleri (CPE Testi) ile ölçmeye çalıştık. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin mide mukoza üzerindeki tahriş edici ve ülserojenik etkileri de test edilmiştir.



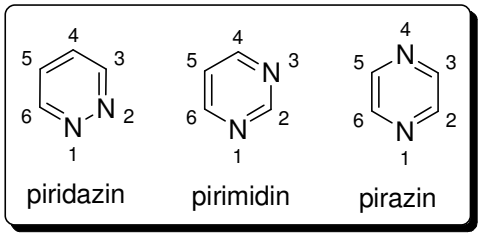
X = N,CH_2

6-(sübstitüe-piperazin/piperidin)-5-metil-3(2H)-piridazinon

2. GENEL BİLGİLER

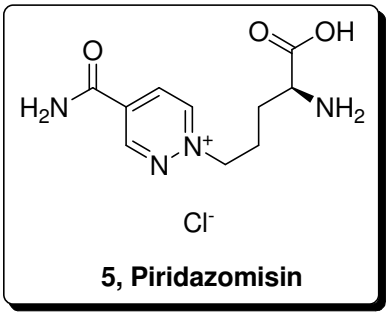
2.1 Piridazin

Diazin bileşikleri üç izomerden oluşur; bunlar piridazin, pirimidin ve pirazin'dir. Piridazin siklik hidrazon olarak görülmektedir.



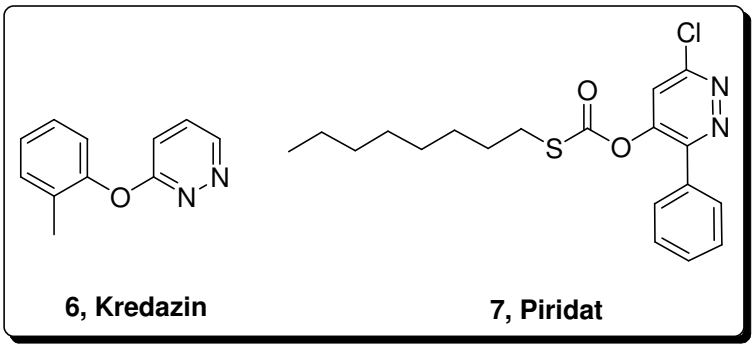
Piridazin ismi ilk olarak Knorr tarafından ortaya atılmış olup; ilk sübstitüe piridazini 1886 yılında Fischer; non-substitüepiridazinil ise 1895 yılında Tauber elde etmiştir.[25]

Piridazin bileşiği doğada, *Streptomyces* türlerinin bazı fungal metabolitleri ve piridazomisin kuarterner **(5)** tuzu halinde bulunmaktadır. Piridazomisin bileşiği *Streptomyces violaceoniger sp. griseofuscus* kültüründen elde edilmiş olup, antibiyotik ve antifungal olarak kullanılmaktadır.[26]



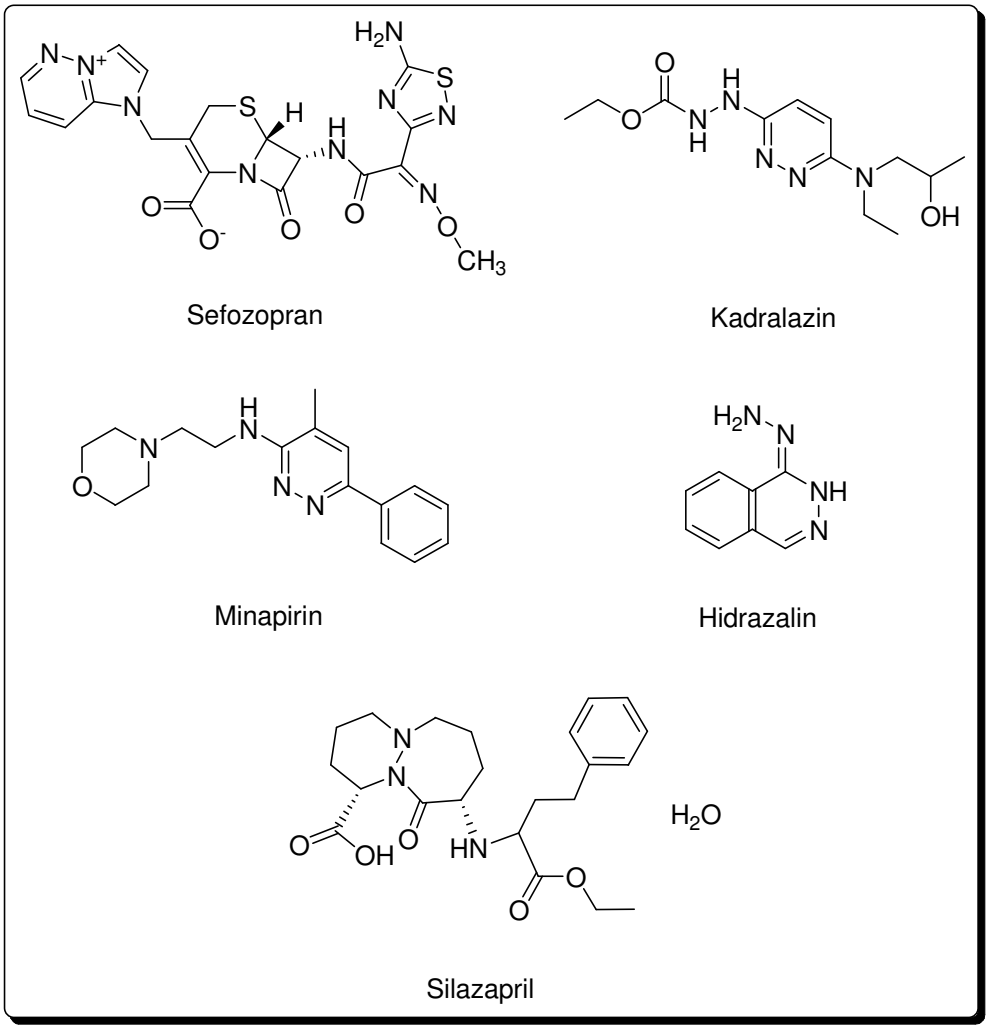
5, Piridazomisin

Diazinlerden sentetik ilaç geliştirilmesinin yaygınlaşmasının yanında piridazin iskeleti üzerinde yapılan araştırmalar da artmaktadır. Kredazin **(6)** ve Piridat **(7)** gibi piridazin türevi bileşikler bitki büyümesini engelleyici özelliğinden dolayı herbisit olarak kullanılmaktadır.[26]



6, Kredazin **7, Piridat**

Ayrıca antibakteriyel etkili sefozopran[27]; antihipertansif etkili hidralazin[28,29], kadralazin[30] ve silazapril[31]; antidepresan etkili minapirin[32] gibi bileşikler yapılarında piridazin halkası taşımaktadır. **(Şekil 1)**



Şekil 1 – Piridazin halkası taşıyan bazı ilaçlar

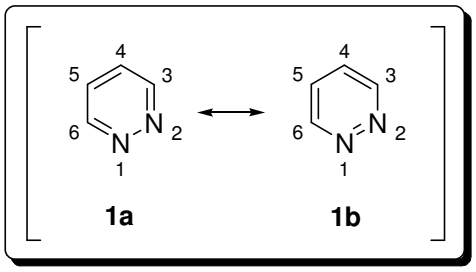
2.1.1 Piridazin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Piridazin; dayanıklı, renksiz, kokusu piridine benzeyen ve suda çözünen bir bileşiktir. Erime noktası -8 ° C'dir. Kaynama noktası 207 ° C'dir (pirimidin 123–124 °C; pirazin 118 °C). Piridazin halkasındaki azot atomlarının birbirine yakın olması; pirimidin ve pirazine göre değişik fiziksel ve kimyasal özelliklere neden olmaktadır.[26]

Piridazinin kaynama noktasının diğer diazinlere göre daha yüksek olmasının nedeni, N-N ünitesinin polarize özellik göstermesidir. Sonuçta, geniş dipolar ilişkiden dolayı piridazin sıvı halde bulunmaktadır.[26]

Piridazin gerçekte monobazik bileşik olup (pKa 2.3) diazinler arasında en yüksek pKa'a (pirimidin pKa 1,3; pirazin pKa 0,65) sahiptir ve piridinden (pKa 5,2) daha az baziktir. Baziklikteki bu azalmanın, ikinci azot atomunun indüktif elektron salıverme özelliği ile oluşan tek protonlu katyonların destabilizasyonundan ileri geldiğine inanılmaktadır**.** Piridazinin bu göreceli pKa değeri, piridazinyum iyonu stabilizasyonuna katkı sağlamaktadır.[26]

Piridazin halkasının iki Kekule yapısı bulunmakta (**1a ve 1b**) ve rezonans hibrit özelliği göstermektedir. Yapılar birbirine eş olmayıp, **1a** yapısının (N-N tek bağlı yapı) piridazin halkasına daha çok katkı yaptığı bildirilmiştir.[33]

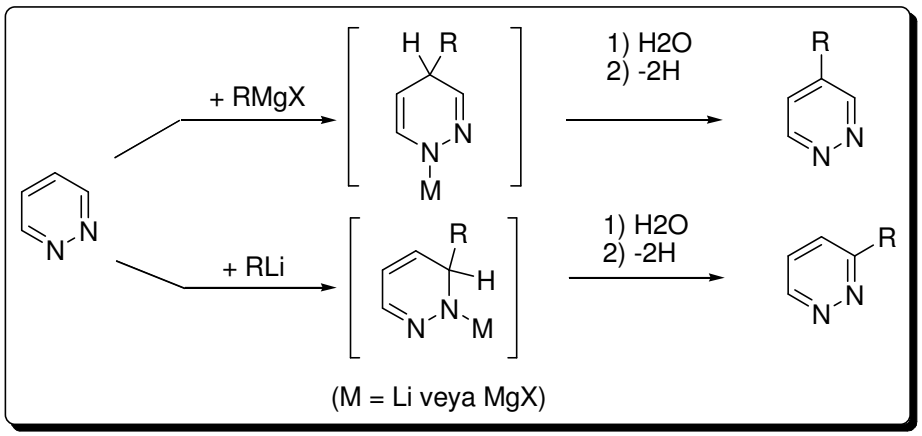


İki azot atomu içeren piridazin halkasının, pirimidin halkasındaki herhangi bir azotuna göre daha iyi elektron akseptörü özelliği göstermektedir. Piridazinin dipol momenti (μ = 3,95 D) pirimidinden (μ = 2,10 D) daha yüksektir.[33]

Kimyasal açıdan, halka karbonlarının özü pozitif olduğundan piridazinin nükleofilik sübstitüsyona uğrayacağı ve elektrofilik saldırıya karşı dirençli olacağı öngörülmüş ve bu durum sübstitüe piridazinler üzerinde yapılan çalışmalar ile onaylanmıştır.[26]

Piridazin halkası üzerinden yürüyecek tepkimeleri değerlendirmek gerekirse; elektrofil yapıların azot atomuna saldırması sonucu; protonlama, alkilasyon ve azot oksidasyonu reaksiyonları gerçekleşebilmektedir. Karbon atomları üzerinden aromatik sübstitüsyon reaksiyonları yürütmenin zor olduğu, fakat bazı durumlarda *N*-oksidasyonun bu durumu kolaylaştırdığı bildirilmiştir.[33]

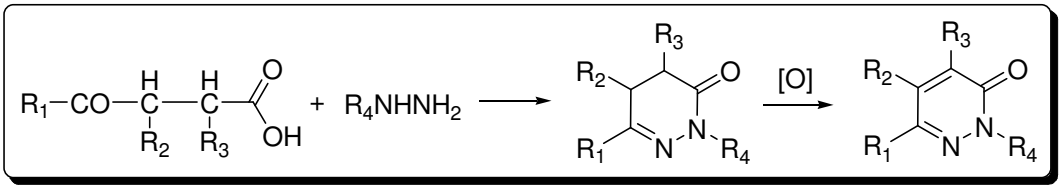
Nükleofilik tepkimenin, Grignard reajanları ile 4. karbondan veya organolityum bileşikleri ile 3. karbondan yürüyeceği belirtilmiştir.[33] **(Şekil 2)**



Şekil 2 – Piridazin bileşiğinin Grignard tepkimesi

2.1.2 Piridazin Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

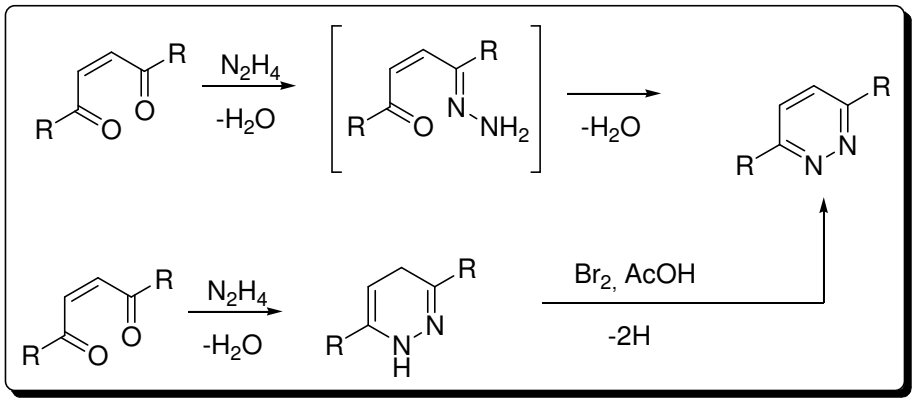
Temelde piridazin eldesi için iki prensip vardır. Genelde sübstitüe olmayan veya sübsititüe hidrazin gibi doğrudan alifatik bir bileşik ile yapılır. Bir diğeri ise değişik heterosiklik yapılar ile başlanarak yapılan sentez yöntemleridir. **(Şekil 3)** 1,4-keto asit türevleri veya bunların esterleri ile sübstitüe olmayan veya sübsititüe hidrazin kullanılması en yaygın sentez metodudur. Sonuçta 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon elde edilir ve dehidrojenasyon ile buradan da 3(2H)-piridazinon yapısına geçilebilir.[34]



Şekil 3 - Hidrazinden hareketle piridazin sentezi

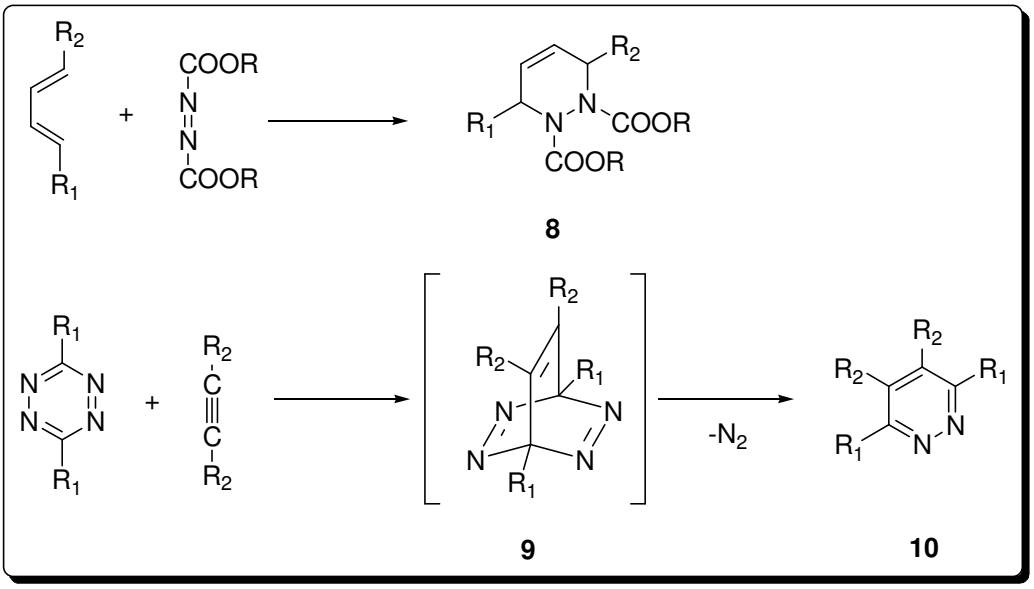
Dehidrojenasyondaki verimin piridazin halkasında yer alan sübstitüentlere ve bunların sayısına bağlı olduğu bulunmuştur. 1,4-keto asit türevlerinde yer alan R_1 ve R_2 sübstitüentleri genelde hidrojen olup, aynı zamanda alkil veya aril grupları da olabileceği bildirilmiştir. Fakat R sübstitüenti bir alkil veya arilalkil grubu, bir karboksil veya karbetoksi grubu, bir aromatik, bir heterosiklik hatta ferrosenil yapısı dahi olabileceği bildirilmiştir.[34]

Doymuş ve α,β-doymamış 1,4-karbonil türevi yapıların, hidrazon aracığıyla hidrazin siklokondensasyonuna uğrayarak 1,4-dihidropiridazinleri ve piridazinleri verdiği bildirilmiştir.[33] **(Şekil 4)**



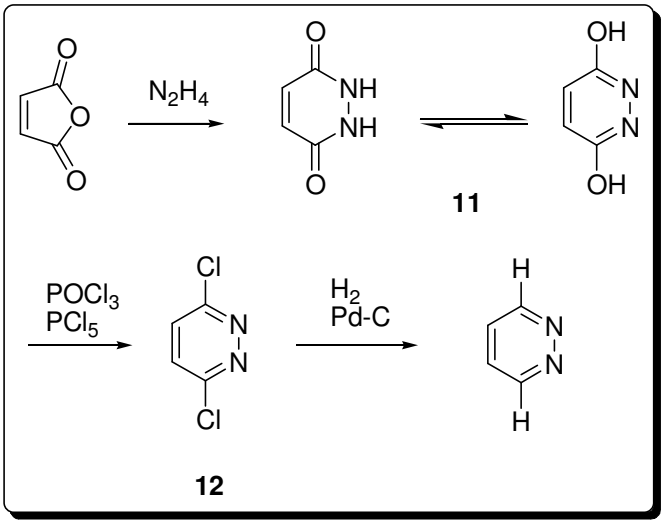
Şekil 4 - 1,4-karbonil türevi bileşiklerden piridazin elde edilmesi

Piridazinlerin sikloadisyon ile elde edildiği bildirilmiştir. 1,3-dienlerden, azodikarboksilik ester ile Diels-Alder reaksiyonuna tabii tutularak tetrahidropiridazinler **(8)** elde edilir. Ayrıca, retro-Diels-Alder tepkimesiyle 1,2,4,5-tetrazinlere alkin eklenerek ve ardından oluşan **(9)** yapının N_2 eliminasyonu ile piridazinler **(10)** elde edilebilmektedir.[33] **(Şekil 5)**



Şekil 5 - Diels-Alder reaksiyonu ile piridazin elde edilmesi

Literatürde piridazin, maleik anhidritten sentetik olarak ve tek başına elde edilmektedir. Maleik anhidrit, hidrazin ile maleik hidrazit **(11)** verir; fakat azinon-hidroksiazin tautomerizminden ötürü bu bileşik, $POCl_3/PCl_5$ ile 3,6-dikloropiridazin **(12)** bileşiğine dönüştürülür. Daha sonra H_2/Pd-C ile redüktif dehalojenizasyon yapılarak piridazin elde edilmektedir.[33] **(Şekil 6)**

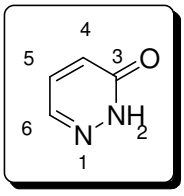


Şekil 6 – Maleik anhidritten piridazin elde edilmesi

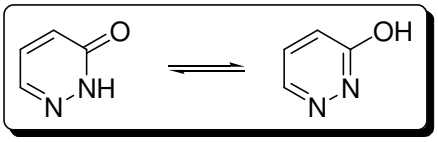
2.2 3(2H)-Piridazinon

2.2.1 3(2H)-Piridazinon Yapısı

3(2H)-piridazinon halkası ve numaralandırması aşağıdaki gibidir:

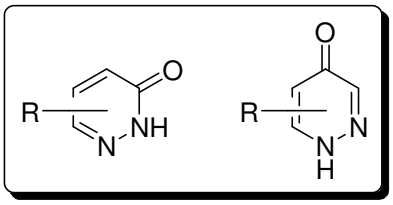


İki numaralı azot atomunda sübstitüent içermeyen piridazinon türevlerinde, bu konumdaki serbest hidrojenden dolayı tautomerizm görülür. **(Şekil 7)**



Şekil 7 - 3(2H)-Piridazinon 3-hidroksipiridazin tautomerizmi

Hidroksipiridazinler daha çok okso formunda bulunurken, maleik hidrazit ve sübstitüe maleik hidrazitler monohidroksimonookso formunda bulunurlar.[34] **(Şekil 8)**



Şekil 8 - Hidroksi piridazin türevi bileşikler

Piridazinon halkasının aromatik olduğu ileri sürülmüş ve bu özelliğinin spektroskopik ve kimyasal veriler ile kanıtlandığı bildirilmiştir.[35]

Bazı piridazinonların pK değerleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Halka içi azot atomunda sübstitüent taşımayan 3(2H)-piridazinon bileşikleri zayıf asit olup, bunlar güçlü bazlar ile ya da bazılarının ise amonyak ve aminler ile tuz oluştururlar.[35]

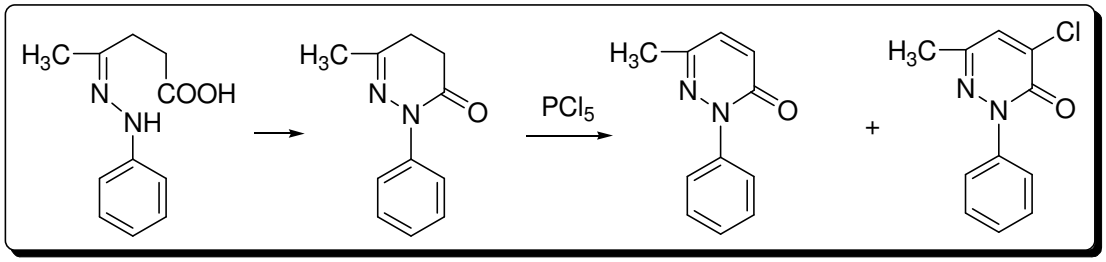
Tablo 1 - Bazı Piridazinon türevlerinin pK Değerleri

Bileşik	Proton kazanımı	Porton kaybetme
3(2H)-piridazinon	-1,8	10,46
4(1H)-piridazinon	1,07	8,68
3-metoksipiridazin	2,52	-
4-metoksipiridazin	3,70	-
2-metil-3(2H)-piridazinon	-2,1	-
1-metil-4(1H)-piridazinon	1,02	-
6-hidroksi-3(2H)-piridazinon	5,5	13
3,6-dimetoksipiridazin	1,61	-

2.2.2 3(2H)-Piridazinon Sentez Yöntemleri

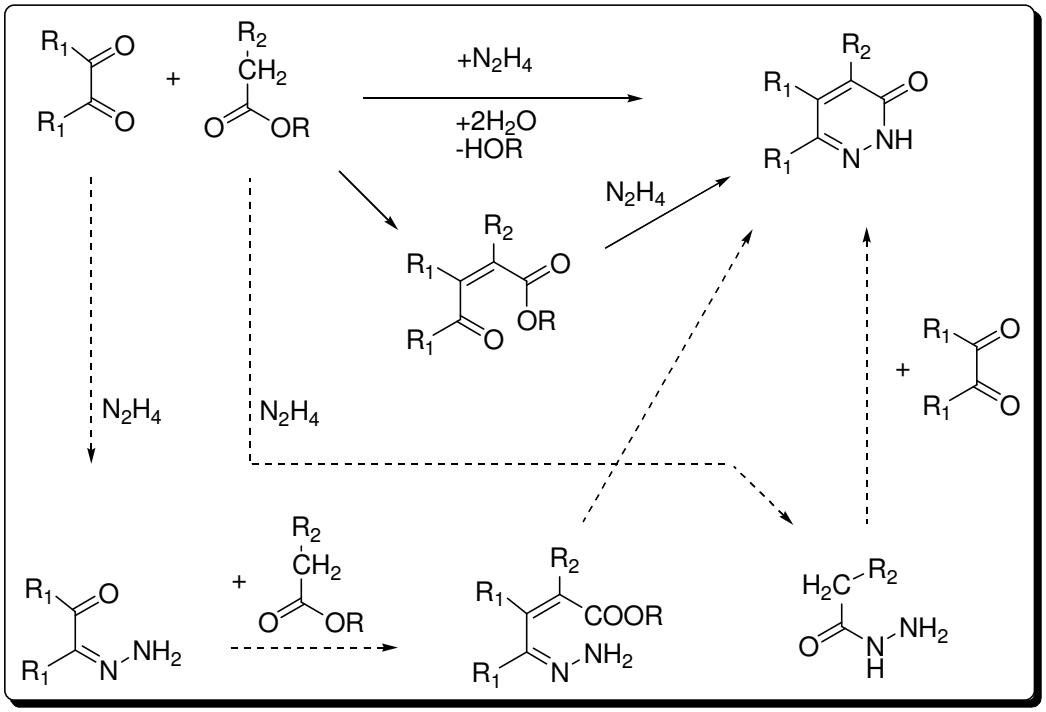
Çoğu piridazinon türevi, karbonil bileşikleri benzeri tepkime kaynağı ile hazırlanmaktadır. 2,3,4,5-Tetrahidro–3-piridazinon bileşiklerinin 4-aril–4-ketobütirik asitler (β-benzoilpropionik asitler) veya bunların esterleri ile hazırlandığı literatürde yer almaktadır.[36-38]

Piridazinon sübstitüe halde ilk olarak 1886 yılında Fischer tarafından sentezlenmiş olup, tepkime levulinik asit fenilhidrazondan hareketle yürütülmüştür.[25] **(Şekil 9)**



Şekil 9 - Levulinik asit fenil hidrazondan hareketle piridazin sentezi

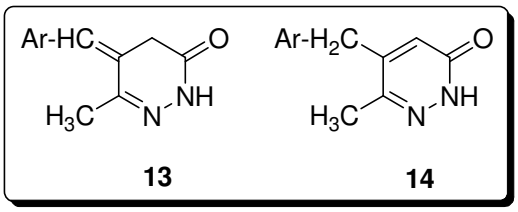
1,2-diketon türevi, reaktif bir α-metilen ester ve hidrazinin Schmidt-Druey senteziyle siklokondensasyonu sonucu tek basamakta 3(2H)-piridazinon bileşikleri meydana gelmektedir.[33] **(Şekil 10)**



Şekil 10 - 1,2-Diketonlardan piridazinon eldesi

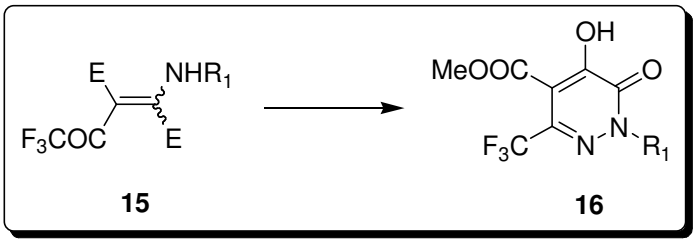
3-benzoil–3-bütenoik asitler ve hidrazinden hareketle 6-Aril-5-metil-3(2H)-piridazinon bileşikleri düşük verimlerde elde edilmiştir.[39] 6-sübstitüe–3(2H)-piridazinon bileşikleri bir aldol ortamında tek basmakta; asetofenon, glioksilik asit ve hidrazin tepkimesiyle elde edilmiş olup,[40] 6-(9-antrasenil)-3(2H)-piridazinon bileşiği ise β-(9-antrasenil)akrilik asitten hareketle sentezlendiği literatürde yer almaktadır.[41]

6-Ariletenil–3(2H)-piridazinon türevleri, 5-ariliden–4-oksopentanoik asitlerden hareketle[42], bazı piridazinonlar, (**13)** 3-ariliden–4-oksopentanoik asitlerden elde edilmiş olduğu ve tautomerik formunun **(14)** bu durumun dışında olduğu NMR ile kanıtlanmış olup ve bazı araştırmaların bunu desteklediği görülmektedir. [43, 44]



13 **14**

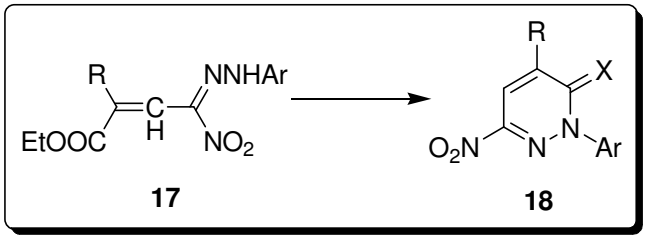
Açilhidrazitler ve maleoil diklorür tepkimesi sonucu 2-aroil–6-hidroksi–3(2H)-piridazinon oluşmuş; bütendioat'lardan ise **(15)** (E ve Z izomeri karışımı) 4-hidroksi–3(2H)-piridazinon **(16)** türevleri elde edilmiştir.[45]



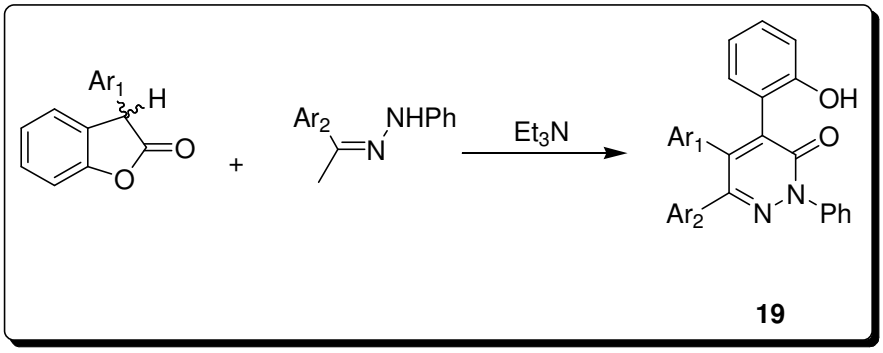
15 **16**

Literatürde yer alan birçok piridazinon, hidrazonlar ve ilgili bileşikleri ile hazırlanmaktadır. Başlangıçta, 1,2-diketon hidrazonları ile etil siyanoasetat'ın mikrodalga ışınları altında siyanopiridazinonları elde edilmiştir.[46,47] n-BuLi/THF, -78 °C koşullarında; 1,2-diketon fenilhidrazonlar ile trimetilsilil asetatın tek basamakta tepkimesi ve ardından 40–50 ° C'de ısıtılması sonucu 3(2H)-piridazinonları verdiği bildirilmiştir.[48] Başka araştırmada ise, 1,2-dikarbonil fenilhidrazonlar ile trietil fosfonoasetat'ın NaH katalizörü varlığında tepkimesi sonucunda 2-fenil–3(2H)-piridazinonlar elde edildiği bildirilmiştir.[49]

18 numaralı bileşik, **17** numaralı bileşikten hareketle elde edilmiş olup; başlangıç maddesi etil siyanoasetat olduğunda ana ürünün (X=O) yanı sıra, siyano grubunda yer alan NH saldırısının bir sonucu olarak imino bileşiğinin (X=NH) de oluştuğu bildirilmiştir.[50]



4-(*o*-hidroksifenil)-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler; diarilnitriliminlerin ve 3-ariliden-2(3H)-benzofuranonların 1,3-dipolar halka kapanması ile elde edildiği bildirilmiştir. Her iki izomerin de (E ve Z) aynı piridazinon **(19)** bileşiğini verdiği görülmüştür.[51]

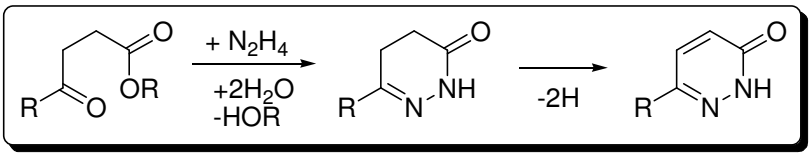


Şekil 11 – Diarilnitrilimin ve benzofuranondan hareketle Piridazinon elde edilmesi

2.2.2.1 Genel Sentez Yöntemleri

2.2.2.1.1 1,4-Keto Asitlerden 3(2H)-Piridazinon Eldesi

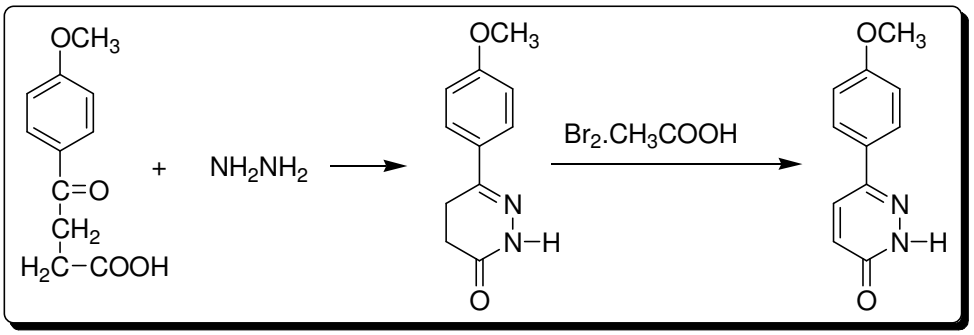
1,4-keto asit bileşikleri veya bunların esterlerinin hidrazin ile siklokondensasyonu sonucu dihidro piridazinon, ardından bu bileşiğin dehidrojenasyonu ile de 6-sübstitüe 3(2H)-piridazinon bileşikleri elde edilmektedir.[35] **(Şekil 12)**



Şekil 12 - 1,4-keto asit bileşikleri ile piridazinon elde edilmesi

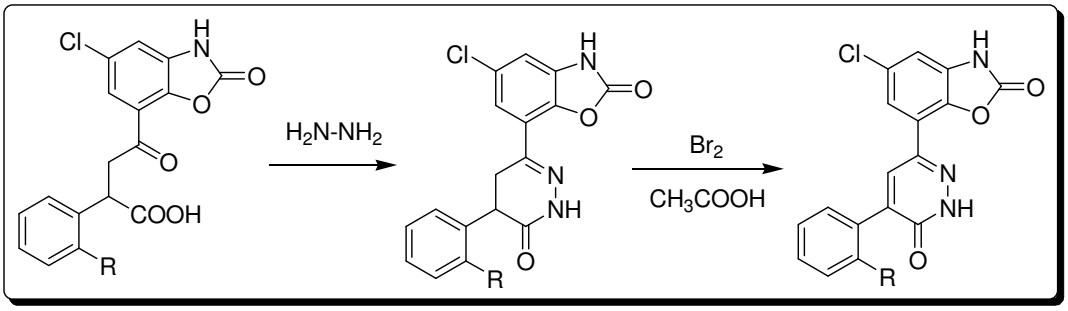
2000 yılında bazı 3(2H)-piridazinon türevlerini sentezi ve antinosiseptif etkilerine dair yapılan araştırma; 1,4-ketoasitlerden

piridazinon elde dilmesine örnek gösterilebilir.[13] **(Şekil 13)** 4-(4-metoksifenil)-4-oksobutanoik asit ve hidrazin hidrat; etanol ile geri çeviren soğutucuda tepkimeye sokularak 3(2H)-piridazinon bileşikleri sentezlenmiştir.[52]



Şekil 13 – Sübstitüe 1,4-Ketoasit ve hidrazinden hareketle piridazinon elde edilmesi

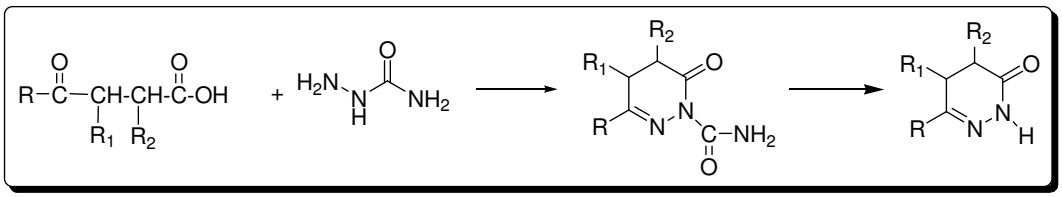
2003'de Ökçelik'in yaptığı çalışma dâhilindeki 4-oksobutirik asit türevlerinden piridazinon türevlerinin elde dilmesi, bu sentez metoduna dair diğer bir güncel örnektir.[20] **(Şekil 14)**



Şekil 14 - 4-oksobutirik asit ve hidrazinden hareketle piridazinon elde edilmesi

Çifte bağ katımı ile 4,5-dihidro–3(2H)-piridazinon bileşiğinin 3(2H)-piridazinon bileşiğine dönüştürülmesinde kullanılan ey yaygın ve yararlı ajanın glasiyel asetik asit içerisindeki Br olduğu bildirilmiştir.[53]

1,4-keto asitlerin Wolff-Kishner redüksiyonu ile piridazinona dönüşümü gerçekleştirilmiş ve bu durumun aril grubu yapısından kaynaklandığı savunulmuştur. Asit yerine ester kullanıldığı takdirde, piridazinon dönüşümünün baskılandığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, semikarbazit ile 1,4-keto asitlerin reaksiyonu sonucu, sübstitüe 3(2H)-piridazinon yapıları elde edilmiştir. **(Şekil 15)** *N*-karboksamido yapısının ortam koşullarına bağlı olarak halkada kalabileceği veya kopabileceği gözlenmiştir.[35]

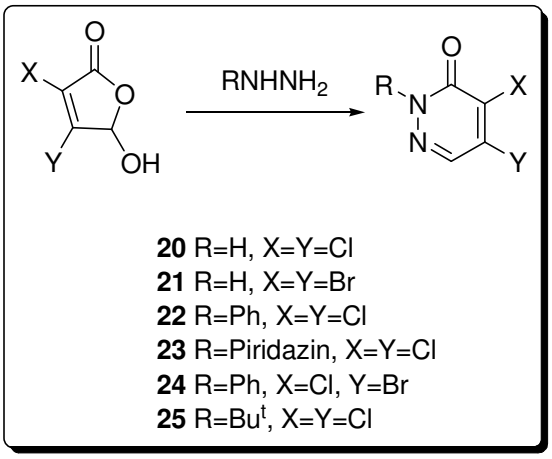


Şekil 15 - 1,4-keto asit ve semikarbazit tepkimesi ile piridazinon elde edilmesi

Bazı sentezlerde sıcak asetik asit veya anhidrit, polifosforik asit ya da seyreltik mineral asitler kullanılmış ve böylece hidrazonlar ilk basamakta veya ayrı ayrı elde edilmiştir.[35]

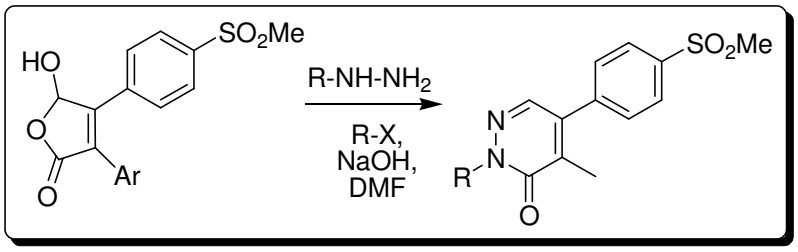
Doymamış γ-laktonlar ile 3-bromo-, 3-alkiltiyo- veya 2-hidroksi-1,4-ketoasitler reaksiyonu, sübstitüe 3(2H)-piridazinonların sentezi için kullanılan diğer bir yöntem olduğu bildirilmiştir.[35]

Mukohalo asit ile hidrazin reaksiyonu sonucu başlangıç maddeleri olarak 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinon **(20)**, 4,5-dibromo-3(2H)-piridazinon **(21)**, 2-fenil-4,5-dikloro-3(2H)-piridazinon **(22)**[54,55] bileşikleri literatürde yer almaktadır. Bu ana bileşiklerin ardından 2-piridazinil-4,5-dikloro-3(2H)-piridazinon **(23)**, 2-fenil-4-kloro-5-bromo-3(2H)-piridazinon **(24)**[56], 2-(*ters*-butil)-4,5-dikloro-3(2H)-piridazinon **(25)** gibi 2-aril ve 2-(*ters*-bütil) türevi yeni bileşikler sentezlenmiştir.



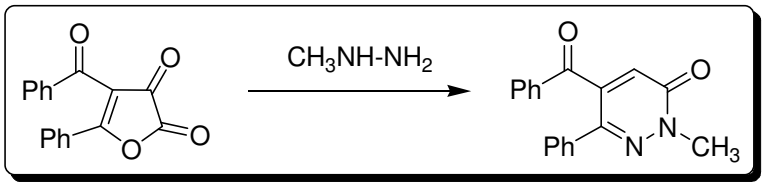
20 R=H, X=Y=Cl
21 R=H, X=Y=Br
22 R=Ph, X=Y=Cl
23 R=Piridazin, X=Y=Cl
24 R=Ph, X=Cl, Y=Br
25 R=Bu^t, X=Y=Cl

Mukohalo asitten piridazinon sentezine benzer bir biçimde, doymamış furanondan hareketle sübstitüe hidrazin veya sadece hidrazin ile *N*-sübstitüe piridazinon türevi bileşikler elde edilmiştir.[57] **(Şekil 16)**



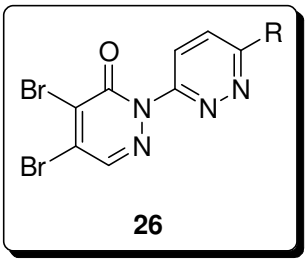
Şekil 16 - Doymamış furanon ve hidrazin tepkimesi ile piridazinon elde edilmesi

2005 yılında yapılan başka bir çalışmada ise furandion'dan hareketle yeni Piridazinon türevleri sentezlenmiştir. [58] **(Şekil 17)**



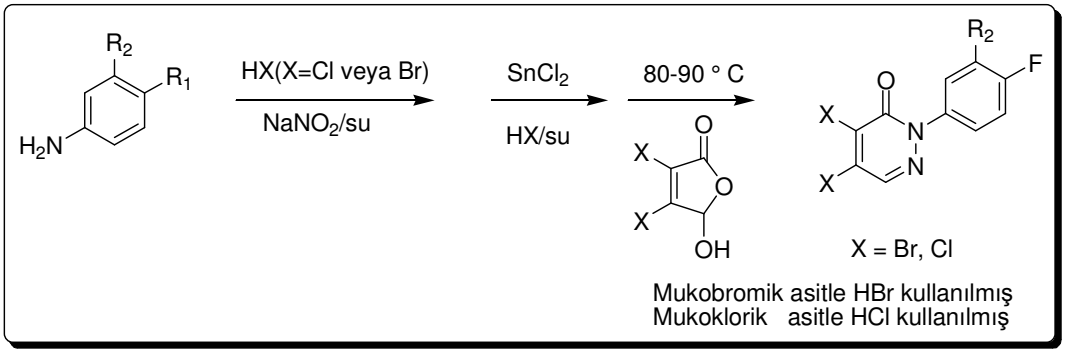
Şekil 17 – Furandion ve hidrazinden hareketle piridazinon elde edilmesi

3-kloro-6-hidrazinopiridazin mukobromik asidin eklenmesiyle bir seri 2-piridazinilpiridazinon türevi **(26)** (R = Cl, Ph = Tolil, $Me_2CHC_6H_4$) elde edilmiştir.[59] 2-fenil-4,5-dikloro-3(2H)-piridazinon bileşiğinin elde edilmesinde, ağartma kili solüsyonlu fenilhidrazin hidroklorür ve ardından mukoklorik asit eklenerek bazı gelişmeler kaydedilmiştir.[50]



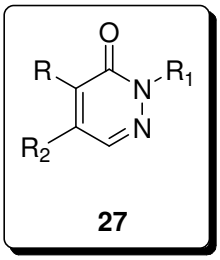
26

Mukobromik asitten hareketle tek basamakta dibromo/dikloro-piridazinon türevlerinin sentezlendiği literatürde yer almaktadır.[60] **(Şekil 18)**



Şekil 18 - Mukobromik asitten hareketle tek basamakta dibromo/dikoloro-piridazinon elde edilmesi

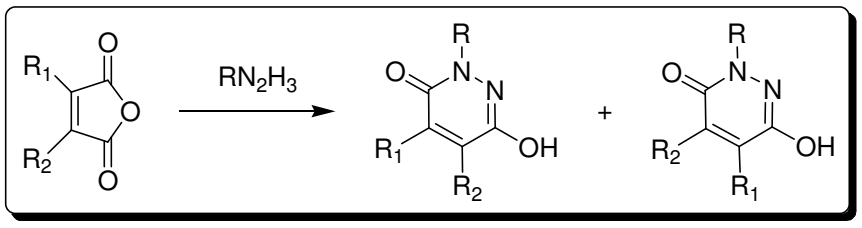
4-Alkoksi-2-alkil-5-morfolino-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler **(27)** (R = MeO, EtO, PrO, BuO; R_1 =Me, Et, Pr, $CHMe_2$, Bu; R_2 = morfolino) bileşikleri de bu yolla hazırlanmıştır.[50]



27

2.2.2.1.2 1,4-Dikarboksilik Asitlerden 3(2H)-Piridazinon Eldesi

Piridazinon hazırlanmasında kullanılan en yaygın ve önemli yöntem, maleik asit türevleri ve bunların mono- ve disübstitüe analoglarının hidrazinle verdiği halka kapanmasıdır. Maleik anhidritler en sık kullanılan ajanlardır; fakat asit veya diğer fonksiyonel türevleri de (ester, asit halojenür, imid) kullanılmaktadır. Bu reaksiyon sonucunda bazı sentezlerde mono- ve dihidrazitler, hidrazit, *N*-aminomaleimitler ve *N,N'*-biimitler gibi yan ürünler ortaya çıktığı literatürde kayıtlıdır. Bu ürünlerin dönüşümü; solvan, sıcaklık, tepkimeye girenlerin katım oranı gibi uygun reaksiyon koşulları ile baskılanabildiği bildirilmiştir. Monosübstitüe maleik asit ile monosübstitüe hidrazin arasında reaksiyon sonucu iki izomer oluştuğu ve bu izomerlerin çoğunlukla aynı miktarlarda ve tepkime koşullarından bağımsız meydana geldiği bulunmuştur.[25] **(Şekil 19)**

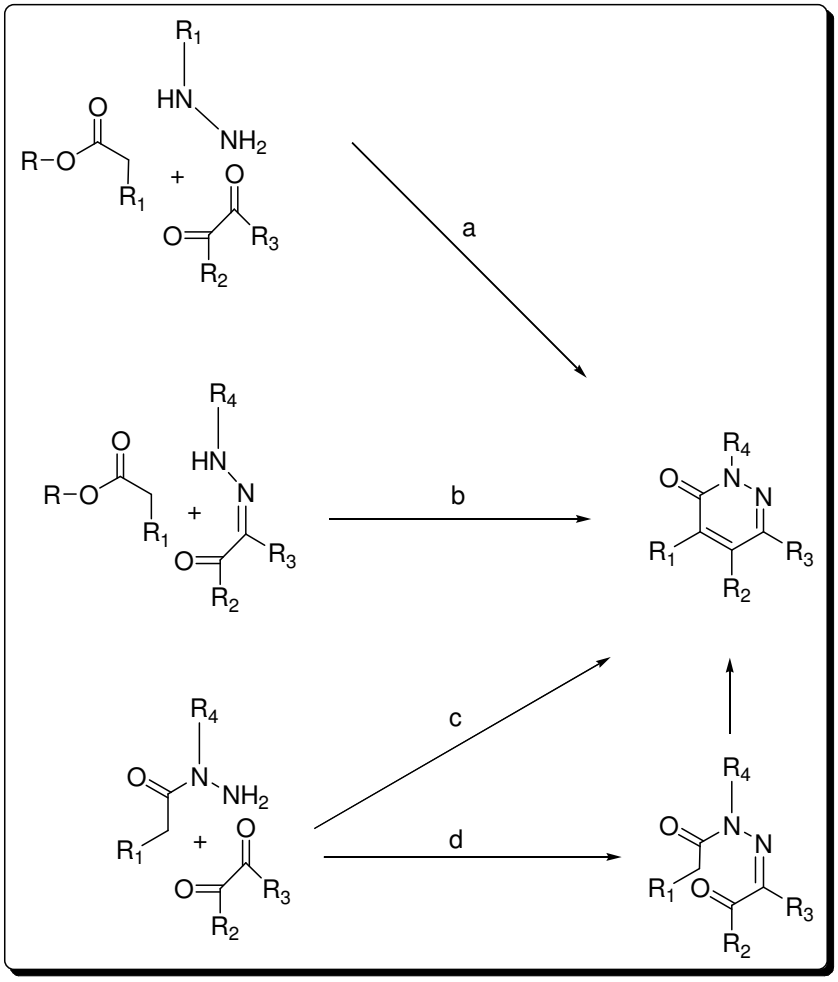


Şekil 19 - Maleik asit türevlerinden 3(2H)-piridazinon elde edilmesi

2.2.2.1.3 1,2-Dikarbonil Bileşiklerinden 3(2H)-Piridazinon Eldesi

1954 yılında Schmidt ve Druey, piridazinon bileşiklerini için çok kullanışlı ve önemli bir sentez yöntemi geliştirmişlerdir.[61] Reaksiyon temelde, 1,2-dikarbonil bileşiği ile bir hidrazinin yanı sıra karboksil türevi ve aktif bir metilen grubu içeren bileşiğin kondensasyonundan oluşmaktadır. Dikarbonil bileşikleri olarak 1,2-diketonlar, α-ketoasitler veya glioksal ve esterler; reaktif bir α-metilen grubu olarak ise malonik, asetoasetik, siyanoasetik, benzoilasetik ya da hippürik esterleri kullanılmaktadır.[35]

Tepkime dört ayrı yolaktan yürümektedir. Üç bileşiğin kondensasyonu a yolağında gösterilmesine rağmen, diğer yolaklarda görüldüğü gibi iki bileşik ile piridazinon halkası elde etmek daha yaygın ve kolay olduğu bilinmektedir. Katalizör olarak genelde sodyum etoksit yaygın bir şekilde kullanılır, ayrıca glasiyel asetik asit-amonyum asetat da kullanılmaktadır. Eğer c yolağındaki tepkimede katalizör kullanılmaz ise, reaksiyon d yolağında olduğu gibi yürür ve ara ürün olarak hidrazon oluşur.[25] **(Şekil 20)**

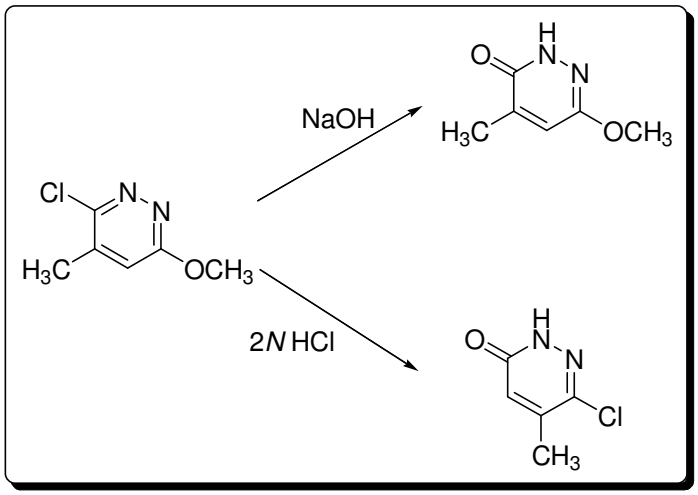


Şekil 20 - 1,2-dikarbonil bileşiği ve hidrazin tepkimesi ile piridazinon elde edilmesi

2.2.2.1.4 Piridazin Türevlerinden 3(2H)-Piridazinon Eldesi

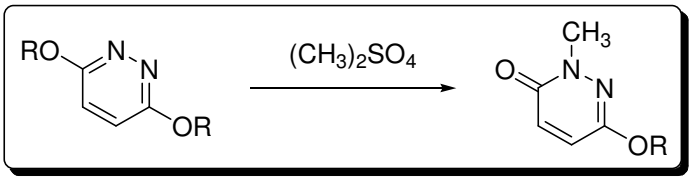
Piridazin türevlerinin modifikasyonu ile 3(2H)-piridazinon elde edilebilmektedir. Piridazin halkasında yer alan halojen veya alkoksil grupları hidroliz sonucu karbonile dönüşür fakat bunun yanında tautomerik yapıların da oluşabildiği bildirilmiştir. Halojen hidrolizi için genelde asetik

asit tek başına veya sodyum ya da potasyum asetat ile beraber kullanıldığı, bunun yanı sıra alkolik hidrojen klorür ve sülfürik asit ajanlarının da işe yaradığı bilinmektedir. Diğer tepkimelerde olduğu gibi, halojenlerin 4. ve 5. konumda olmaları hidroliz için daha uygundur. 3-klor-6-metoksi-4-metilpiridazin bileşiğine seyreltik bir baz eklendiğinde 6-metoksi-4-metil-3(2H)-piridazinon vermesine karşın, asidik ortamların daha fazla tercih edildiği bildirilmiştir.[25] **(Şekil 21)**



Şekil 21 - Halojen veya alkoksi grupları içeren piridazinlerin piridazinon yapısına dönüştürülmesi

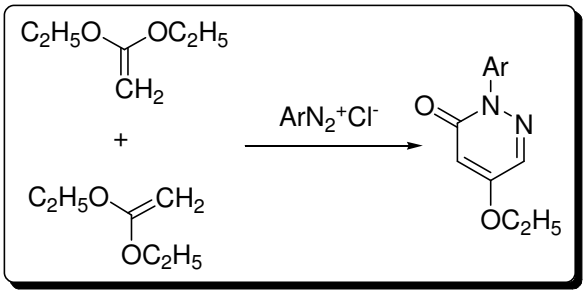
3,6-dialkoksipiridazin bileşiğinde yer alan *O*-alkil gruplarının *N*-alkilasyon ile 3(2H)-piridazinon elde edilmiştir.[25] **(Şekil 22)**



Şekil 22 – Alkoksipiridazinlerin alkillenmesi ile piridazinon sentezi

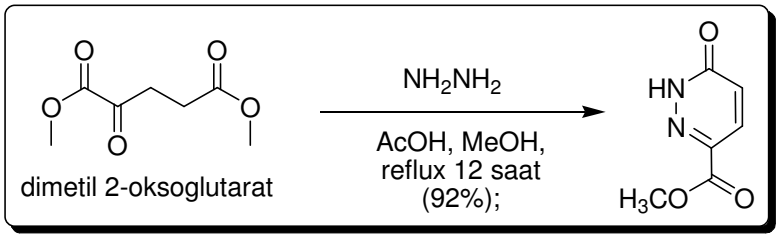
2.2.2.1.5 Diğer Sentez Yöntemleri

3(2H)-piridazinon sentezi için yukarıda bahsedilen sentez metotlarının yanı sıra asiklik bileşiklerin kullanılmasından bahsedilebilir. Diazonyum tuzu ile keten dietilasetil bileşiğinin tepkimesi yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.[25] **(Şekil 23)**



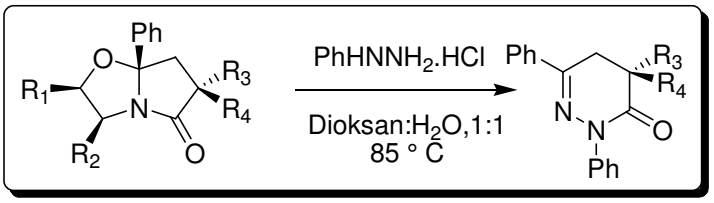
Şekil 23 – Diazonyum tuzu ve dietilasetil tepkimesiyle 3(2H)-piridazinon bileşiği elde edilmesi

Biyoorganik alanda yapılan bir çalışmada, gen hedeflenmesi amaçlanmış ve piridazinon yapılı bir DNA bazı sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak dimetil 2-oksoglutarat ve hidrazin kullanılmış olup, bu bileşikler asetik asit ile metanol içinde katalizlenerek 6-metoksikarbonil–3(2H)-piridazinon elde edilmiştir.[62]



Şekil 24 – Dimetiloksoglutarattan hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi

Bunların yanı sıra, genel sentez yöntemlerinden farklı olarak sentez yöntemleri geliştirilmiştir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada bisiklik laktam ve dikloro hidrazin ile piridazinon türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin çözünürlük problemlerinden ötürü solvan seçiminde etanol yerine dioksan kullanıldığı bildirilmiştir.[63] **(Şekil 25)**

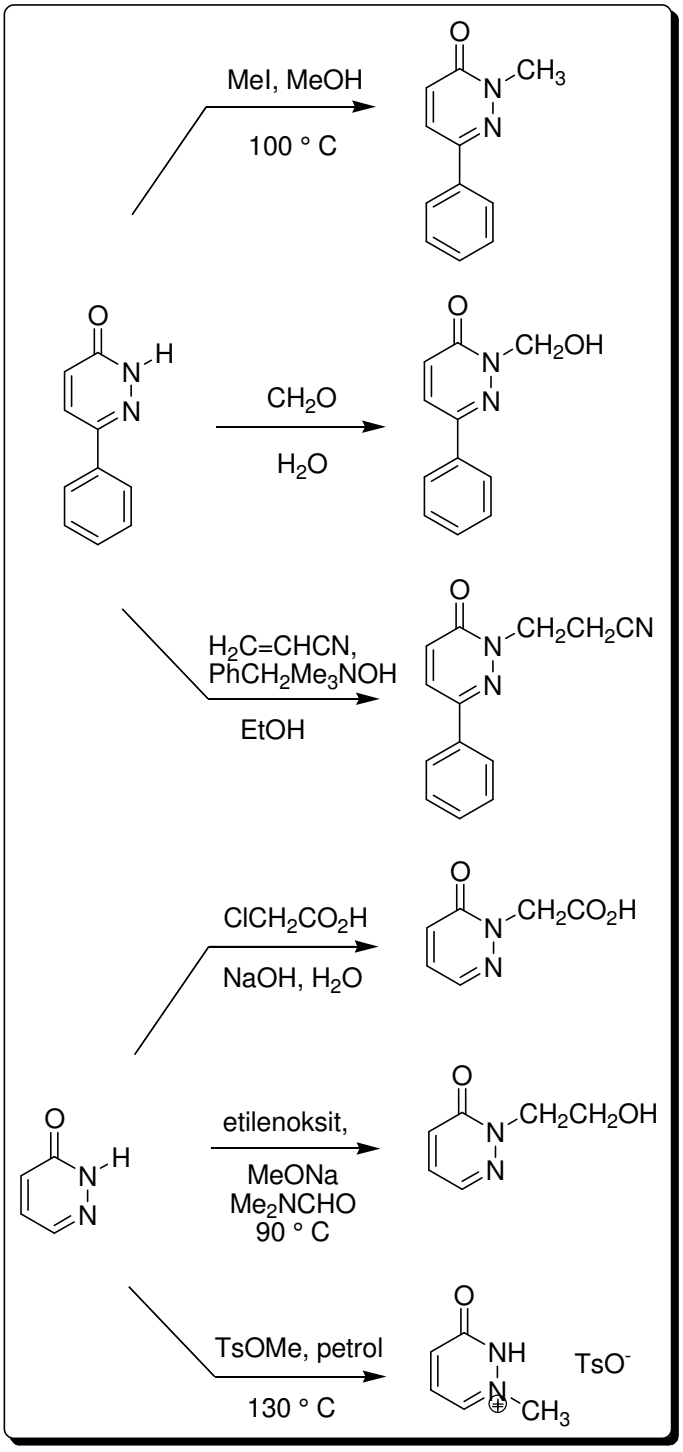


Şekil 25 - Bisiklik laktam ve dikloro hidrazin tepkimesi ile piridazinon sentezi

2.2.3 3(2H)-Piridazinon Halkası Tepkimeleri

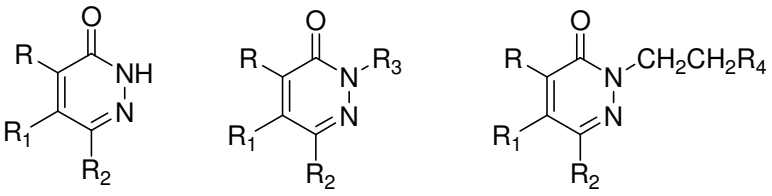
2.2.3.1 Alkilleme Tepkimeleri

Piridazinon bileşiklerinin alkilasyonu ile oksijen veya azot sübstitüsyonu gerçekleştirilmektedir. Literatürde en fazla metil katımı yer almakta ve bir alkali varlığında piridazinon halkasına alkil halojenür veya dialkil sulfatin eklenmesi sonucu N-alkilasyon oluşmaktadır. Alkilamino alkil halojenür, α-halo asit veya esterleri ve 2-bromopiridin gibi alkilleme ajanları; O-alkil bileşiklerinden ayrı olarak her zaman N-sübstitüe piridazinon türevlerini verdiği bildirilmiştir.[25, 64] **(Şekil 26)**



Şekil 26 - 3(2H)-Piridazinon yapısının *N*-alkilasyon halka tepkimelerine dair örnekler

Son yıllarda heterojen yapıların tepkimelerinde faz transfer kataliz tekniğinin kullanıldığı, 3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin sentetik çalışmalarında bu tekniğin uygulandığı ve özellikle azot alkillemesi yapıldığı görülmektedir. Daha öncelerde 3(2H)-piridazinon bileşikleri, saf EtOH içindeki metalik sodyum varlığında[65-67] veya NaOH/DMF ortamında[68] alkil halojenürler ile alkillendiği görülmektedir. Fakat bu tepkimeler güçlü bazik koşullar, yüksek sıcaklık ve uzun süre gerektidiğinden hassas gruplar taşıyan bileşiklerin alkillenmesi için uygun olmadığı bildirilmiştir. Bu yüzden 3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerine **(27)** R_3-Br ve R_4-CH:CH_2 gruplarının ($Bu_4N^+Br^-$ ve KOH'in C_6H_6 içinde) eklenmesiyle alkillenme yapıldığı **(28 - 29)** literatürde yel almaktadır. [69,70]



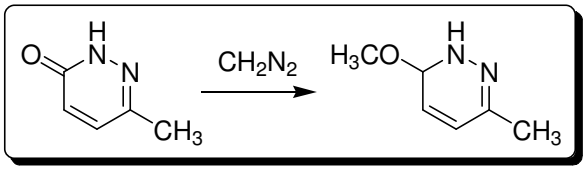
27 **28** **29**

R = H, Cl;
R_1 = H, Cl, MeO, morfolino,
R_2 = H, Me, CO_2Et, NMe_2, Ph

R_3-Br [**R_3** = Bu, Me_2CHCH_2 , EtCHMe, n-oktil, $PhCH_2CH_2$, $NC(CH)_4$, $NC(CH)_5$, H_2C:$CHCH_2$, EtO_2CCH_2 , Br(CH)n , n = 2-5]

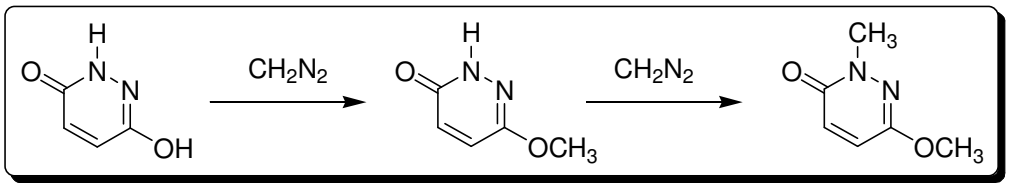
R_4-CH:CH_2 (**R_4** = siyano, CO_2Et)

Diazometan ile 3-metil–3(2H)-piridazinonun uygun koşullar altında 3-metil–6-metoksipiridazin bileşiğini verdiği, ayrıca bu reaksiyon sonucunda N-metil bileşiğinin de oluştuğu bildirilmiştir.[25] **(Şekil 27)**



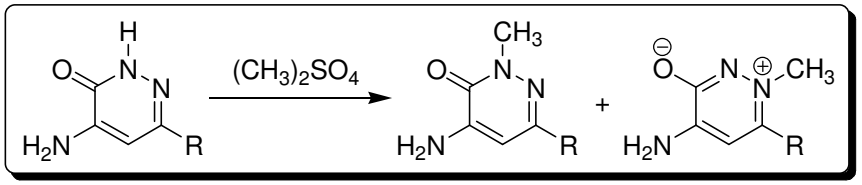
Şekil 27 - Diazometan varlığında 3(2H)-piridazinonun *O*-alkilasyon halka tepkimesi

Maleik hidrazitin diazometan ile metillenmesi sonucunda; dimetil sülfat ve baz tepkimesindeki gibi gerçekleşenin tersine yalnızca *O*-alkilasyon tepkimesi oluşmaktadır. Eğer monometoksipiridazinon daha sonradan diazometan, metil iyodür veya dimetil sülfat gibi metilleyici ajanlar ile metillenirse *N,O*-dimetil bileşikleri oluşmaktadır.[25] **(Şekil 28)**



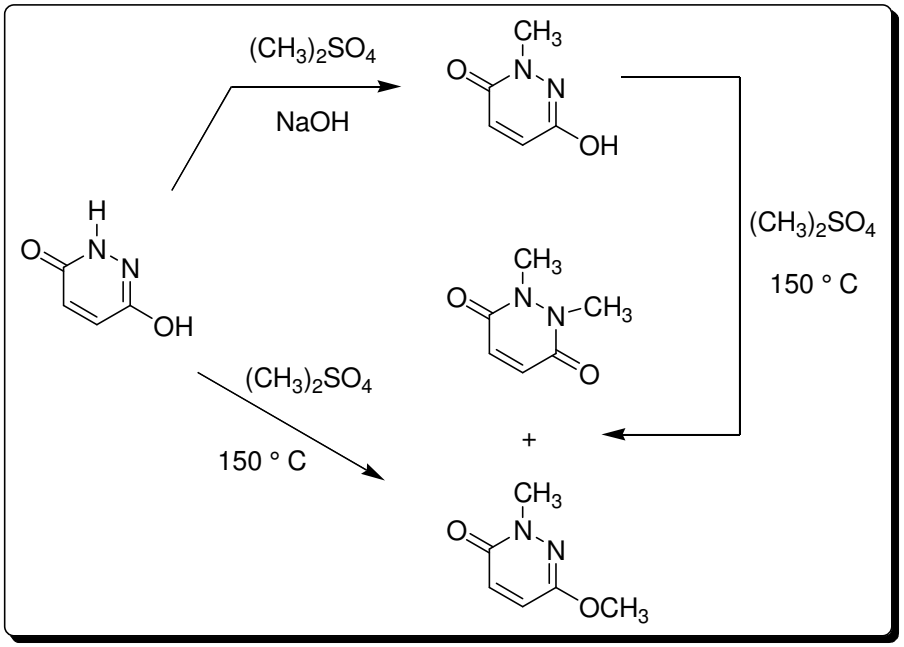
Şekil 28 - Maleik hidrazitin diazometan ile alkillenmesi tepkimesi

Büyük sübstitüentli piridazinon metilasyonunun daha karmaşık olduğu bildirilmiş. Bu durum 6-sübstitüe–4-amino–3(2H)-piridazinonların dimetil sülfat ile reaksiyonu sonucu *N*-sübstitüe ürünler vermesi ile örneklendirilebilir. Tepkime ürünleri, piridazinon halkasının 6.pozisyonuna bağlı olduğu; 6. konumda sübstitüe bulunmadığı durumlarda neredeyse eşit miktarda 2-metilpiridazinon ve 1-metilbetain oluştuğu; 6. komunda metil, metoksi veya klor bulunuyorsa betain veriminin düştüğü, 2-metilpiridazinon veriminin ise % 80'lere çıktığı bildirilmiştir.[25] **(Şekil 29)**



Şekil 29 – Sübstitüe piridazinonların dimetil sülfat ile metillenmesi

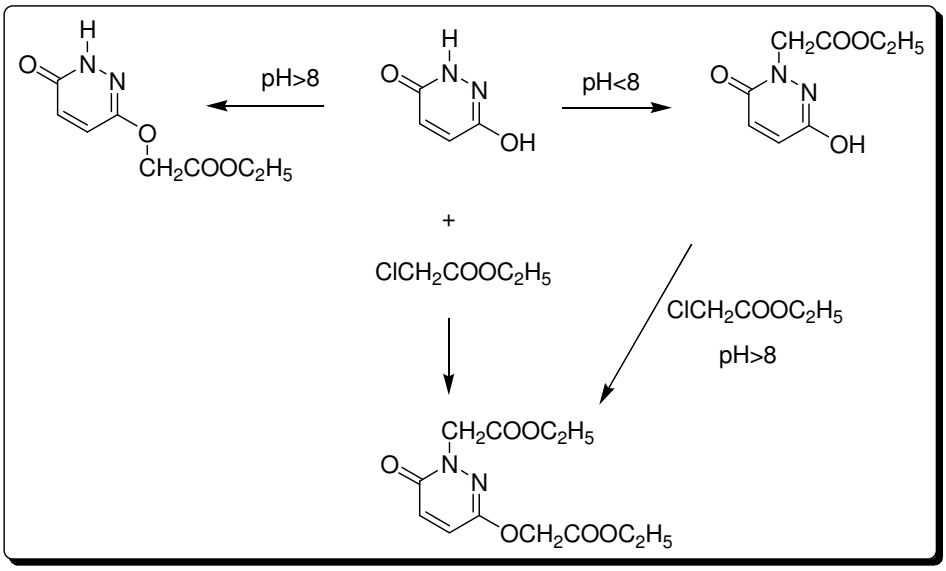
Dimetil sülfat metillemesi sonucunda tepkime koşullarına bağlı olarak üç farklı ürün elde edildiği ve bu tepkimelerde sulu baz kullanıldığında sadece *N*-metillenmiş ürünlerin oluştuğu bildirilmiştir.[25] **(Şekil 30)**



Şekil 30 - Piridazinon halkasının dimetil sülfat metillenmesi tepkime koşullarına bağlı olarak değişimi

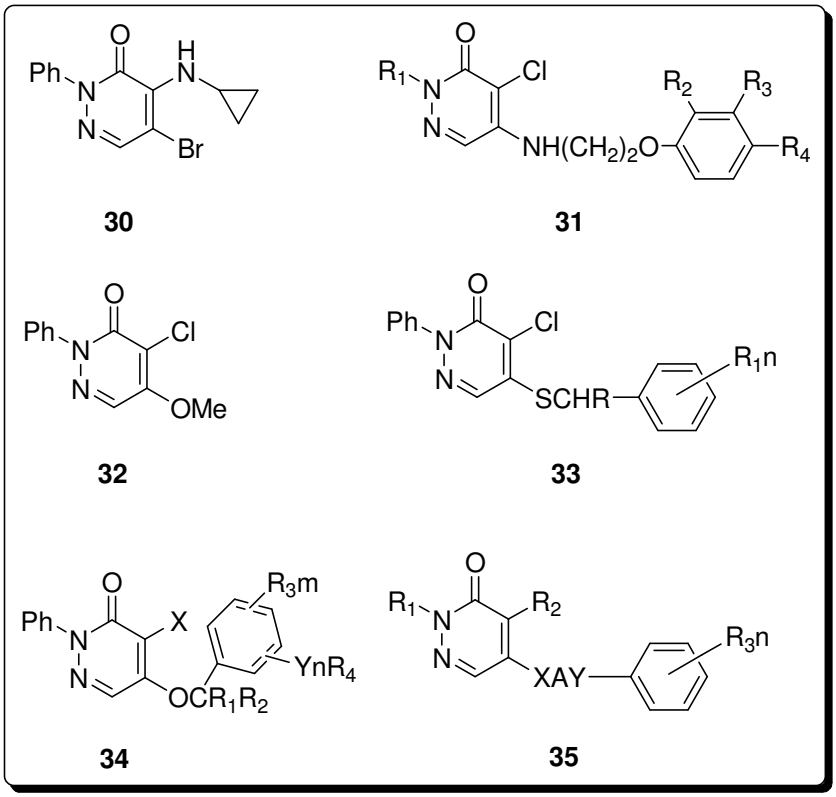
Maleik hidrazit ve dimetil sulfat 150 ° C'de ısıtıldığında, 1,2-dimetil ve 1-metil-3-metoksi türevleri karışımı elde edildiği; ısıtma süresinin uzatılmasının da 1,2-dimetil izomerlerinin oluşumuna yardımcı olduğu bildirilmiştir.[25]

Maleik hidrazitlerin ile bir alkil halojenürün tepkimesi soncunda genelde *N*- ve *O*-alkillenmiş ürünler oluşmaktadır. Fakat reaksiyon ortamının pH değeri ile ürünler baskılanabilmektedir. Buna örnek olarak maleik hidrazitin etil kloroasetat ile tepkimesi gösterilebilir. pH>8 olduğunda *O*-alkilasyon, pH<8 olduğunda ise *N*-sübstitüsyonu gerçekleşmektedir. Bazik koşullar altında, yani 2 ekivalan etil kloroasetat kullanırsa (pH>8) N,O-alkilasyon ürünleri; nötral veya asidik ortam olduğu taktirde ise sadece *N*-alkilasyon ürünlerinin oluştuğu bildirilmektedir.[25] **(Şekil 31)**



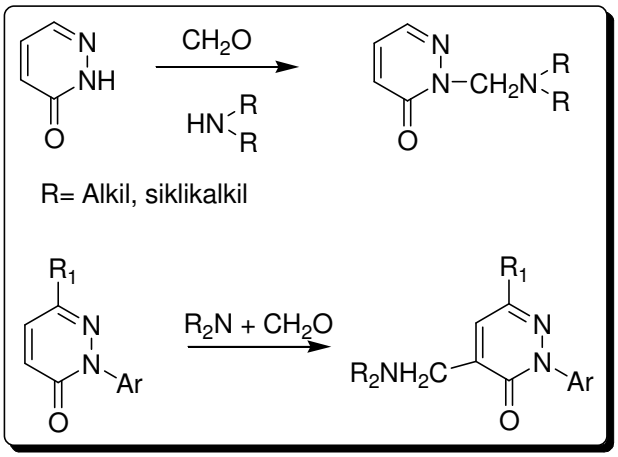
Şekil 31 - Maleik hidrazitlerin ve alkil halojenürün tepkimesinin ortam pH'ına bağlı değişimi

3(2H)-piridazinon türevlerinin alkillenmesi sonucu; 4-siklopropilamino **(30)**[71], 5-fenoksialkilamino **(31) (**R_1 = alkil, Ph; R_2 = alkil; R_3 = H, alkil; R_4 = C_{1-10} alkil, C_{3-5} alkenil, [alkoksi-, C_{3-5} alkenoksi-, C_{3-5} alkiniloksi- veya aralkiloksi-sübstitüe alkil}[50] 5-alkoksi **(32)**; 5-arilalkiltiyo **(33)** [R = H, alkil; R1 = halo, alkil(oksi), alkeniloksi, (halo)alkil, sikloalkil, sübstitüe fenil(oksi), sübstitüe benzoil, n = 1-3], 5-aralkoksi **(34)** R = C_{2-6}; R_1 = R_2 = H, alkil; X = halo; R_3 = H, halo, alkil, alkoksi; R_4 = C_{3-12} alkil, alkenil, C_{3-6} sikloalkil veya sikloalkenil; Y = O, S, SO, SO_2; m = 1-4; n = 0, 1][72]; 5-fenoksialkiltiyo **(35)** (R_1 = *t*-But; R_2 = Cl; R_3n = 2-Me, 4-pentil; X=S; A=CH_2CH_2; Y=O][73] ve 5-cyclohexylalkylthio (112) [R =(sübstitüe)sikloheks(en)il; X=halo, alkil; Z=(sübstitüe)alkilen][74]



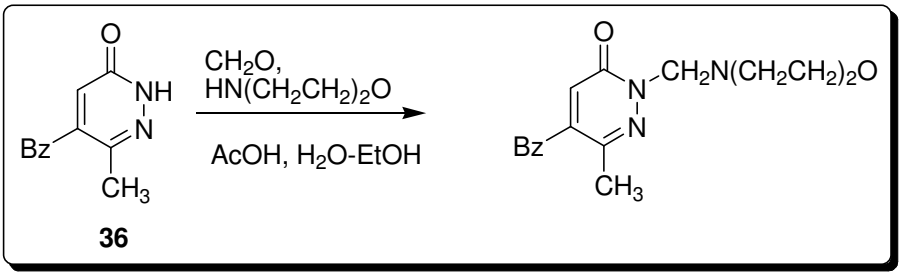
2.2.3.2 Mannich Tepkimeleri

Piridazinon ve maleik hidrazit bileşikleri asidik karakterde olduğu için hidroksimetilasyon ve Mannich reaksiyonlarını verdiği ve sübstitüsyonun azot atomu üzerinden yürüdüğü bildirilmektedir. [24, 75] 2-aril-3(2H)-piridazinonlar ile yapılan Mannich tepkimesi sonucu aminoalkilasyonun karbonil grubuna komşu atomdan yürüdüğü bildirilmiştir.[25] **(Şekil 32)**



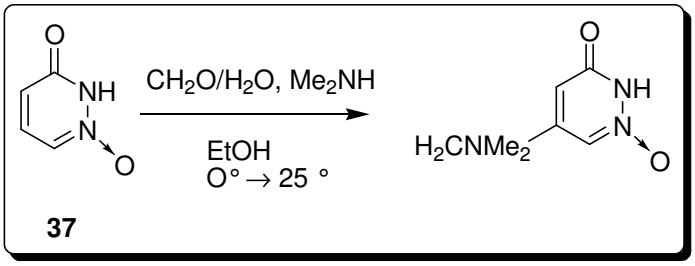
Şekil 32 - 3(2H)-Piridazinoların Mannich tepkimeleri

2-Aril-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler ile yapılan Mannich tepkimesinde aminoalkil katımının karbonil grubuna komşu konumdan yürüdüğü bildirilmiştir. Fakat bu tepkimeden farklı olarak; 5-benzil-6-metil-3(2H)-piridazinon **(36)** bileşiğinin; Mannich aminoalkilasyon tepkimesi ile 2-morfolinometil türevini verdiği literatürde yer almaktadır.[25]



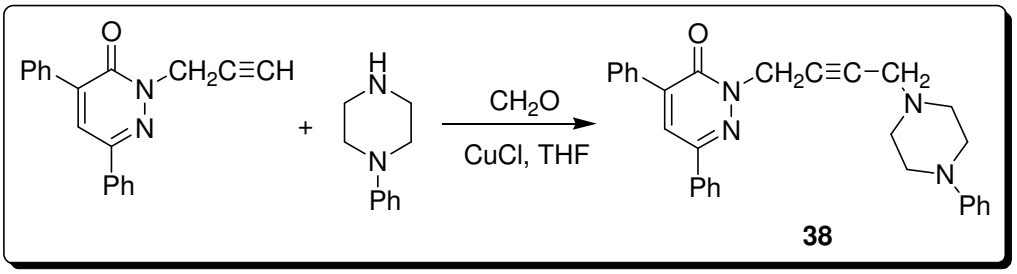
36

Mannich tepkimesi ile yapılan diğer bir çalışmada, 3(2H)-piridazinon-1-oksit **(37)** bileşiklerinde baskın aktive edici grup N-oksit olduğu için, bu bileşikler üzerinden yapılan yer değiştirme tepkimelerinin halkanın 6.konumundan yürüyeceği bildirilmiştir.[25]



37

4,6-difenil–2-propin-2-il-3(2H)-piridazinon ile formalin ve 1-fenilpiperazin bileşiklerinin tepkimesi sonucunda 4,6-difenil-2-[4-(4-fenilpiperazin-1il)but-2-inil]3(2H)-piridazinon **(38)** ve analoglarının elde edildiği literatürde kayıtlıdır.[76]

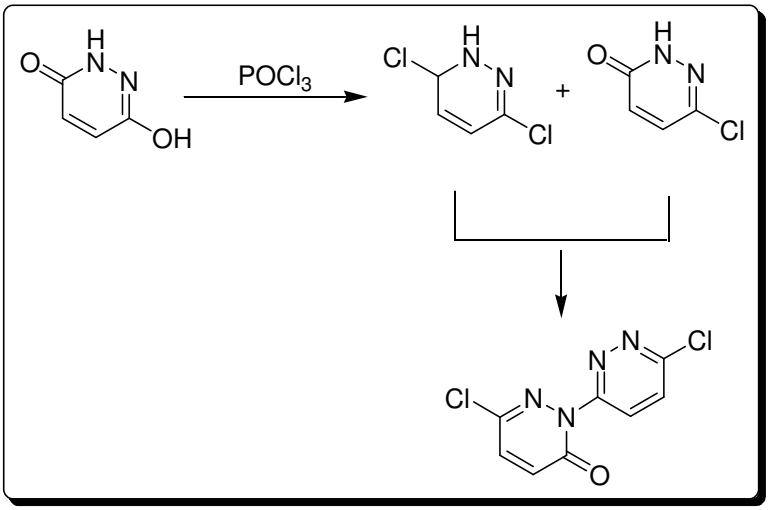


38

2.2.3.3 3(2H)-Piridazinon Bileşiklerinin Halojenlenmesi

Piridazinonlarda görülen en yaygın tepkimelerden biri oksijen atomunun halojen ile yer değiştirmesidir. 3-halo ve 3,6-dihalopiridazin bileşikleri, piridazin sentezinde en yaygın kullanılan ara bileşiklerdir. En çok kullanılan halojenleme ajanı fosforil oksiklorürdür. Bu ajan tek başına veya fosfor triklorür ya da fosfor pentaklorür ile beraber de kullanılabilmektedir. Bunların yanı sıra daha az reaktif olan fosfor bromür, bromopiridazinon oluşumunda kullanıldığı, fakat genelde fosfor klorür ve fosfor tribromür ile kullanılmasının daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir.[25,35, 77, 78]

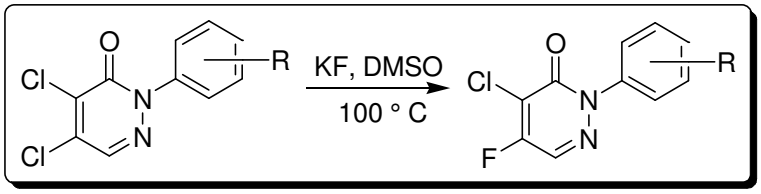
Fosfor oksiklorür ile maleik hidrazitin reaksiyonu sonucu oluşması beklenen 3,6-dikloropiridazin bileşiğinin yanı sıra iki minör ürün de oluşmuştur. Bu ürünlerden bir tanesi 6-kloro-3(2H)-piridazinon, diğeri ise dikloropiridazin ve nükleofil siklik amidin tepkimesi ile meydana gelen kloropiridazinon ürünüdür.[79] **(Şekil 33)**



Şekil 33 - Maleik hidrazitin fosfor oksiklorür ile halojenlenmesi

2.2.3.4 Halojen Değişimi Reaksiyonları

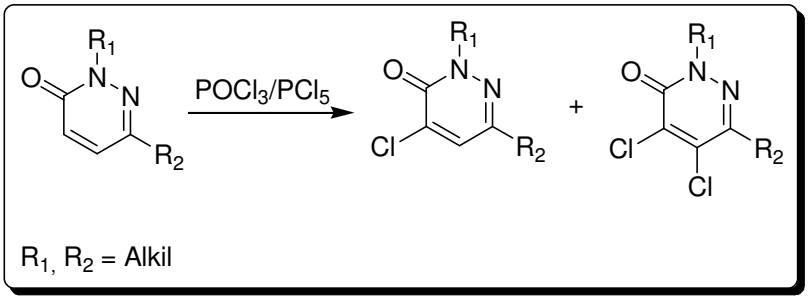
4,5-dibromo-, 4-bromo-5-kloro- ve 4,5-diiyodo-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler; 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonun % 47 HBr veya HI asitler ile tepkimesi sonucu elde edildiği bildirilmiştir.[50] **(Şekil 34)**



Şekil 34 - Dihalo piridazinon bileşiklerinde halojen değişimi tepkimesine dair örnek

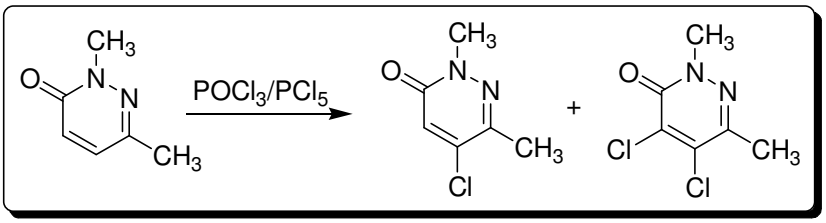
2.2.3.5 Elektrofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri

Piridazinon bileşiklerinin elektrofilik sübstitüsyon tepkimeleri zor yürümesine rağmen, halojenasyon tepkimelerinin kolayca meydana geldiği bildirilmiştir. Çoğu 1,3-disübstitüe-3(2H)-piridazinon bileşiğinin; klor, fosfor pentaklorür veya fosfor klorür/fosfor pentaklorür karışımı ile 4-kloro türevlerini ve 4,5-dikloro yan ürünlerini verdiği bulunmuştur.[25] **(Şekil 35)**



Şekil 35 - 2,6-Disübstitüe–3(2H)-piridazinon türevlerinin elektrofilik yer değiştirmesi

Halojen atomunun halkaya genellikle karbonil grubuna komşu pozisyondan girdiği; fakat 2,6-dimetil-3(2H)-piridazinon ile yapılan tepkime sonucunda bu durumdan farklı olarak 5-kloro ve 4,5-dikloro türevi ana ürünlerin de meydan geldiği bildirilmiştir.[25] **(Şekil 36)**

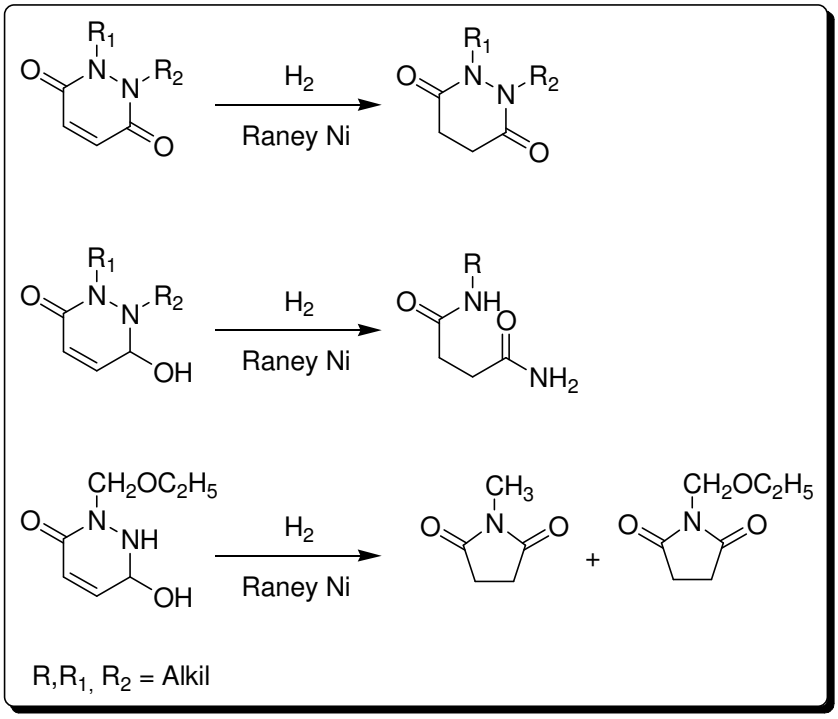


Şekil 36 - 2,6-Dimetil-3(2H)piridazinon türevlerinin elektrofilik yer değiştirme tepkimesi

Fosfor oksiklorür/fosfor pentaklorür ajanlarının karışımı ile dihidropiridazinon türevlerinin tepkimesi sonucunda halojen atomunun her zaman karbonil grubuna komşu 5. pozisyondan halkaya girdiği ve halkanın yükseltgendiği bildirilmiştir.[80-82]

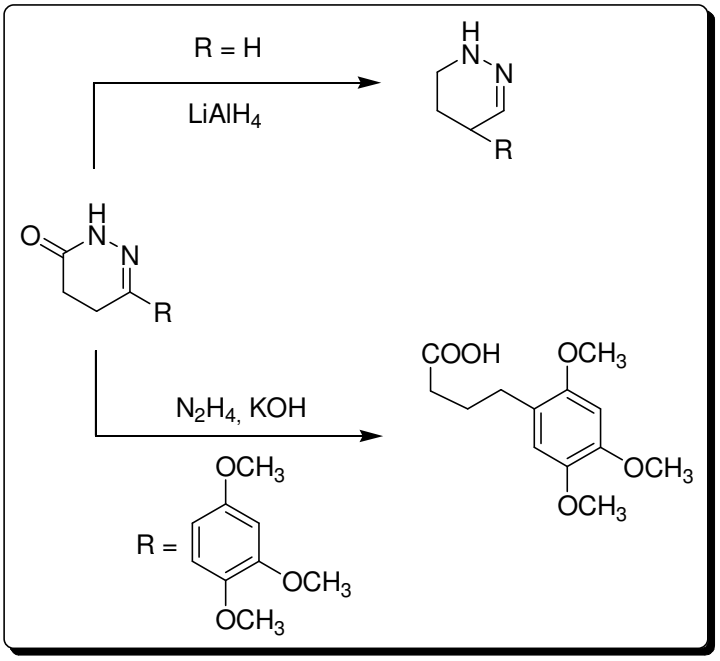
2.2.3.6 Halka İndirgenme Tepkimeleri

Maleik hidrazitlerin; Raney nikeli ve platin oksit(Adams katalizörü), paladyum/kalsiyum karbonat katalizörleri ile indirgenme tepkimeleri verdiği literatürde kayıtlıdır. 1,2-disübstitüe maleik hidrazitin hidrojenasyonu ile 4,5-çifte bağının indirgendiği ve sonuçta süksinik hidrazit türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir. Monosübstitüe bileşikler ise halka açılması veya halka küçülmesine uğrayarak süksinimit türevi bileşikler oluşturmaktadır.[75, 83] **(Şekil 37)**



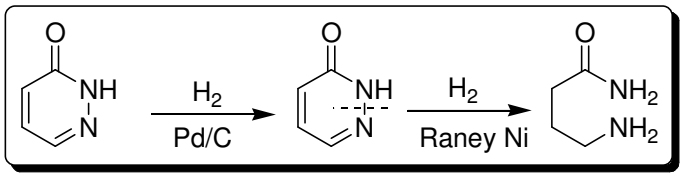
Şekil 37 - Maleik hidrazit türevlerinin Raney Nikeli ile indirgenme tepkimeleri

3(2H)-piridazinon bileşiklerinin halka indirgenme tepkimelerine pek sık rastlanmamakla birlikte, 4,5-dihidropiridazin bileşiklerinin tetrahidro analoglarına dönüştürülmesine dair çalışmalar yer almaktadır. Bundan başka, 4,5-dihidropiridazinon bileşiklerinde Wolff-Kishner redüksiyonu ile halka açılması meydana geldiği, lityum alüminyum hidrür kullanımı ile halkadaki karbonil fonksiyonunun metilen grubuna indirgendiği görülmüştür.[25] **(Şekil 38)**



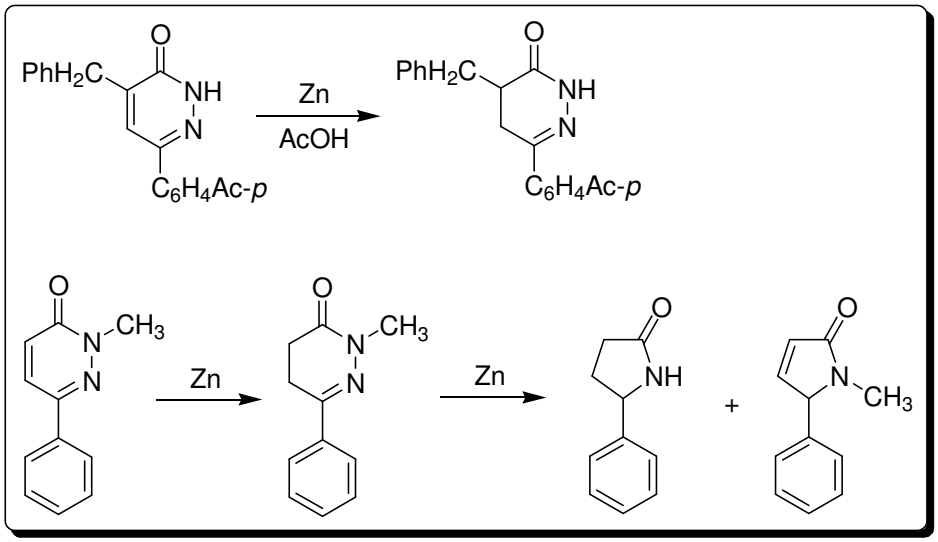
Şekil 38 - 4,5-dihidropiridazinon türevlerinin Wolff-Kishner tepkimesi ve $LiAlH_4$ ile indirgenmesi

3(2H)-Piridazinon bileşiği, Pd/C katalizörü ile redüksiyona uğrayarak 1,4,5,6-tetrahidro–3(2H)-piridazinon bileşiğini, ardından Raney nikeli ile 4-aminobütiramit bileşiğini verdiği literatürde yer almaktadır.[84] **(Şekil 39)**



Şekil 39 - 3(2H)-Piridazinon halkasının katalitik hidrojenasyonu

2-metil-6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiği 1 ekivalen çinko tozu ile beraber asetik asit içinde kaynatılmış ve sadece 2-metil-6-fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon elde edilmiştir. 3 ekivalen çinko tozu kullanıldığında ise, halka küçülmesi meydana geldiği; 5-fenilpirolidin-2-on ve 1-metil-5-fenil-3-pirolin-2-on bileşiklerinin oluştuğu bildirilmiştir.[85] **(Şekil 40)**

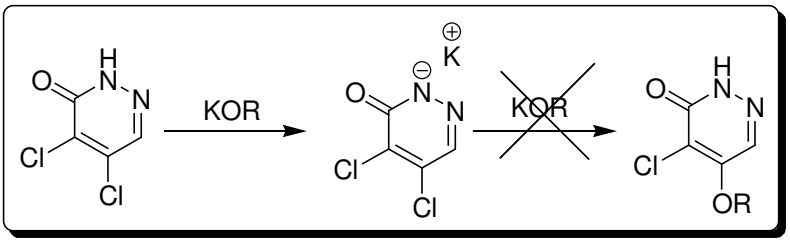


Şekil 40 - 3(2H)-Piridazinon türevi bileşiklerde halka indirgenme tepkimeleri örnekleri

Benzer bir halka indirgenmesi tepkimesi 6-*p*-Asetamidofenil-4-benzil-3(2H)-piridazinon bileşiği ile gerçekleştirildiği literatürde yer almaktadır. [85]

2.2.3.7 Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri

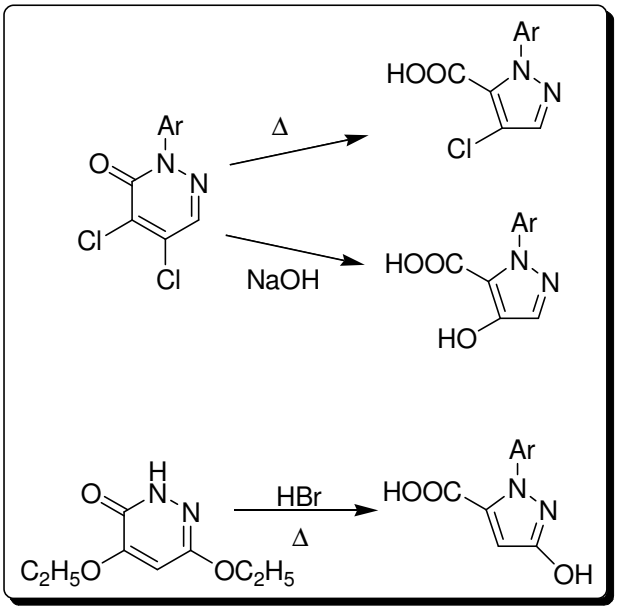
Diazinlerden özellikle elektronegatif sübstitüent taşıyan piridazin halkasının nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine karşı aktif oldukları bildirilmiştir. Nükleofilik yer değiştirmeye karşı bu ilginin, piridazinon halkasında yer alan karbonil grubunun elektron çekici özelliği sayesinde daha da arttığı ve bu etkinin β konumunda en güçlü olduğu bulunmuştur. Bu nedenle halopiridazinonların; amonyak, aminler ve hidrazin gibi nükleofillerle kolayca tepkimeye girdikleri tespit edilmiştir. Bu nükleofil ajanların yanı sıra sulu inorganik bazlar, alkali metal oksitler, fenoksitler, hidrosülfitler ve aril/alkil tiyollerin de nükleofilik tepkimelerde kullanıldıkları görülmüştür. Genellikle ayrılan grup klor iyonudur. Alkoksitler ve nitro gruplarının nadiren de olsa halkadan ayrıldıkları bildirilmiştir. Laktam yapısı azot atomu bir alkil veya aril sübstitüenti barındırdığında tepkime, güçlü bazik nükleofiller ile rahatlıkla yürümektedir. Azot atomunda herhangi bir sübstitüent taşımayan halopiridazinon tepkimelerinin ise ya çok yavaş yürüdüğü ya da bu bileşiklerin hiç tepkime vermedikleri bildirilmiştir. Bu durumun; yapının asidik olması nedeniyle kuvvetli baz ortamında iyonlaşarak diazin sisteminin negatif yük kazanması ve sonuçta nükleofilik sübstitüsyonu karşı dirençli hale gelmesiyle oluştuğu düşünülmüştür.[25,35] **(Şekil 41)**



Şekil 41 - Azot atomunda sübstitüe bulunmayan halopiridazinonların güçlü bazik nükleofillere karşı tepkimesi

2.2.3.8 Diğer Tepkimeleri

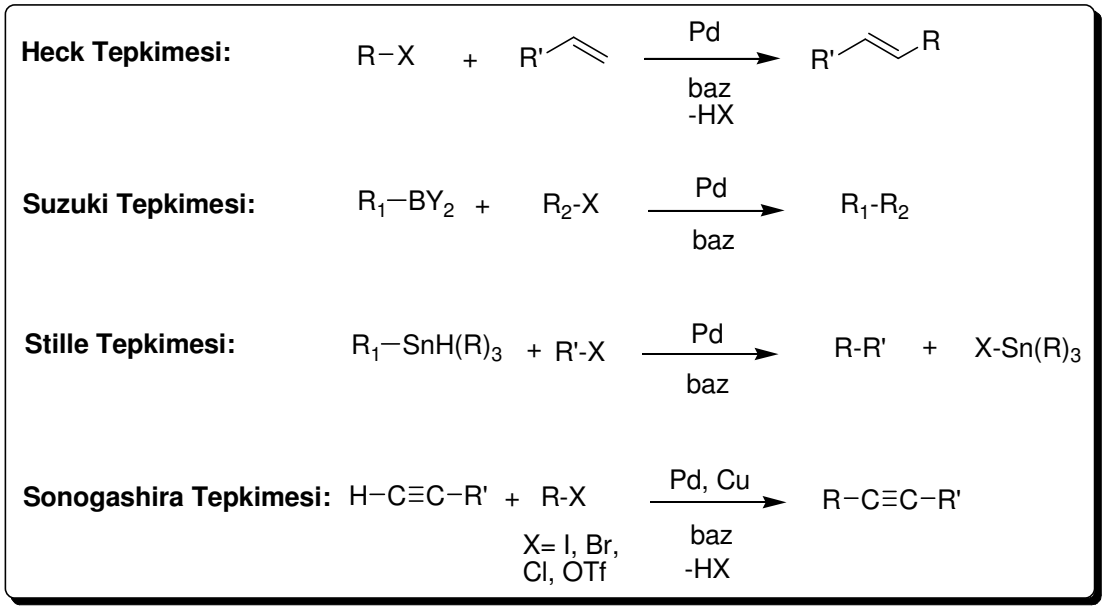
2-Aril–3(2H)-piridazinon bileşiklerine dair bazı halka küçülmesi tepkimeleri sonucunda pirazol türevlerinin oluştuğu ve sübstitüentlerin tepkime koşullarına bağlı olarak değiştiği bildirilmektedir. Örneğin, 4,5-dikloro–2-fenil–3(2H)-piridazinon bileşiklerinin ısıtılması ile kloropirazolkarboksilik asit elde edilmiştir. Dietoksipiridazinon bileşiğinin hidrobromik asitli ortamda ısıtılması ile de benzer tepkime ürünleri elde edilmiştir.[25] **(Şekil 42)**



Şekil 42 - 3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerinin tepkimesi sonucu pirazol bileşiklerinin oluşumu

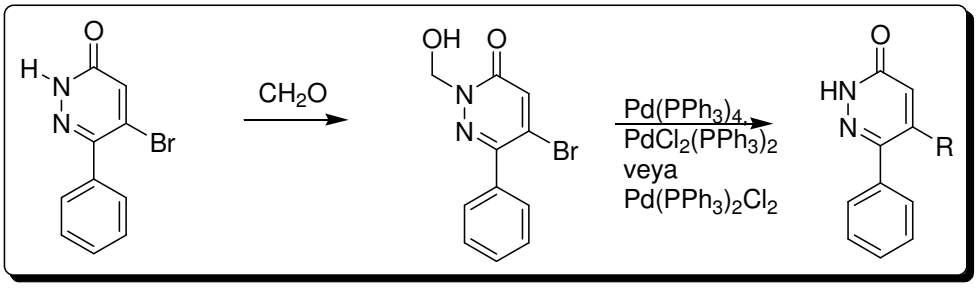
Son yıllarda gerek deneysel gerekse maliyet açıdan daha elverişli olmasında ötürü, 3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesinde çapraz eşleşme(*cross-coupling*) reaksiyonlarına sıkça rastlanmaktadır. Literatürde

Heck[86], Suzuki[87], Stille[88] ve Sonogashira[89] kayıtlı olup, bu reaksiyonlar paladyum gibi bir katalizör ile bazik ortam yürümektedir. **(Şekil 43)**



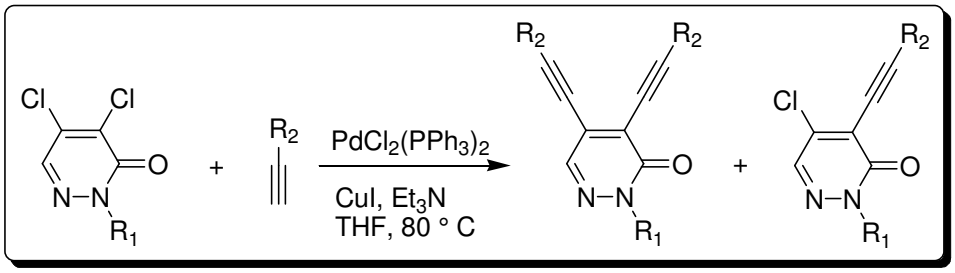
Şekil 43 – Literatürde kullanılan çapraz eşleşme(*cross-coupling*) reaksiyonlarının temeli

Piridazinon bileşiğinin laktam yapısında yer alan NH grubunun paladyum katalizörlü reaksiyonları engellediği bildirilmiştir.[90-92] Bu yüzden 3(2H)-piridazinon türevleri ile nükleofilik halojen sübstitüsyonu reaksiyon gerçekleşebilmesi için 2. konumda bir alkil veya hidroksimetil (metoksimetil) protektif grubunun bulunması gerektiği bildirilmiştir.[93,94] 5-bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinon türevlerinin paladyum katalizörü karşı dirençli olmasından ötürü,[90,91] tek basamakta 5-sübstitüe 6-fenil-3(2H)-piridazinon (R=Ph, 4-CH_3Ph, 4-ClPh, 4-CHOPh, C=C–TMS, C≡C–CH_2OH, CC–CH$(OEt)_2$,CH=CH_2) türevlerinin sentezlendiği görülmektedir.[95] **(Şekil 44)**



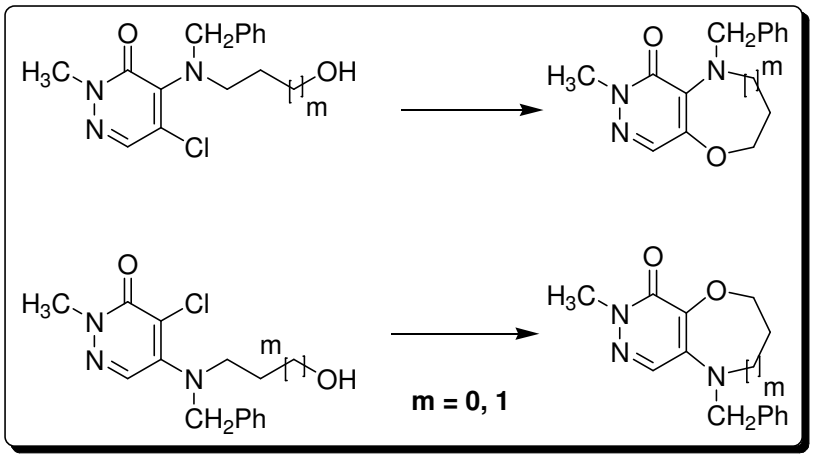
Şekil 44 – 5-Bromo–6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiğinin palladyum katalizörü varlığında tek basamakta halojen sübstitüsyonu tepkimesi

3(2H)-Piridazinon bileşiklerinin paladyum katalizörü ile alkinilasyonu (Sonogashira Tepkimesi) ilk olarak Ravina ve arkadaşları tarafından,[96] terminal alkinler ile 5-bromo-2-metoksimetil-6-fenil-3(2H)-piridazinon tepkimesi sonucu 5-alkinil-2-metoksimetil-6-fenil-3(2H)-piridazinon bileşiği sentezlenmesiyle gerçekleştirilmiştir.[91] Benzer bir çalışma 2001 yılında yapılmış olup, 4,5-dialkinil-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler elde edilmiştir.[97] Ayrıca, Sotelo ve arkadaşları bunları destekleyici araştırmalar yürütmüştür.[98] **(Şekil 45)**



Şekil 45 - 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonların Sonogashira çapraz eşleşme tepkimesi

orto-kloro atomunun yanı sıra 4(5)- veya 5(4)- pozisyonunda *N*-benzil-*N*-hidroksietil ya da *N*-benzil-*N*-hidroksipropilamino sübstitüentleri içeren 3(2H)-piriazinon bileşiklerinin bazik ortamda halka kapanmasına uğrayarak piridazino[3,4-b]oksazin ve piridazino[3,4-b]oksazepin türevleri verdiği literatürde yer almaktadır.[19,99,100] **(Şekil 46)**

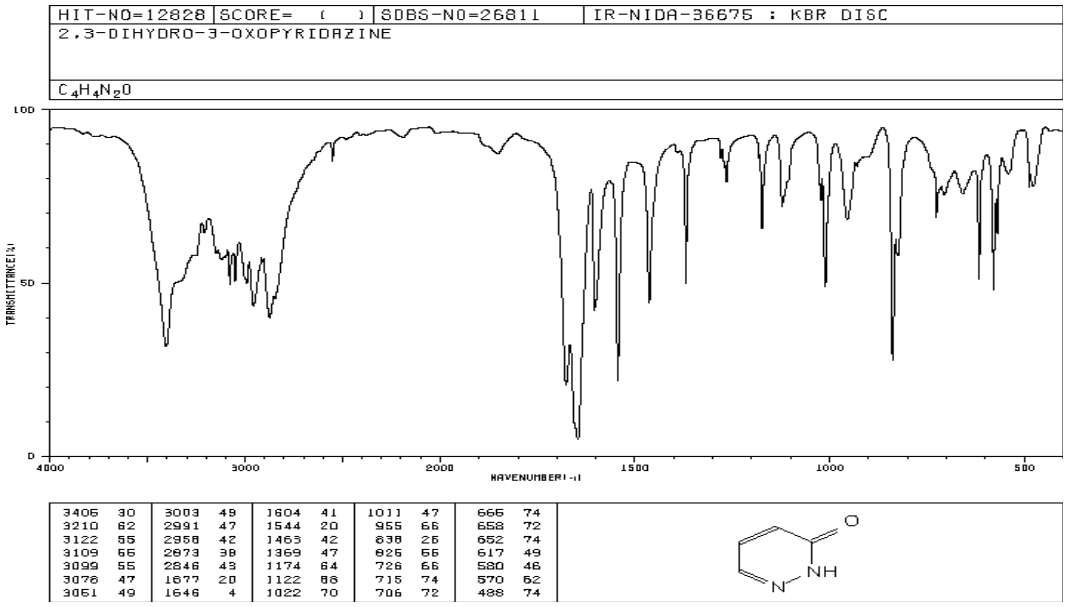


Şekil 46 - 3(2H)-Piridazinon türevi bileşiklerde halka kapanmasına dair örnek

2.2.4 **3(2H)-Piridazinonun Spektral Özellikleri**

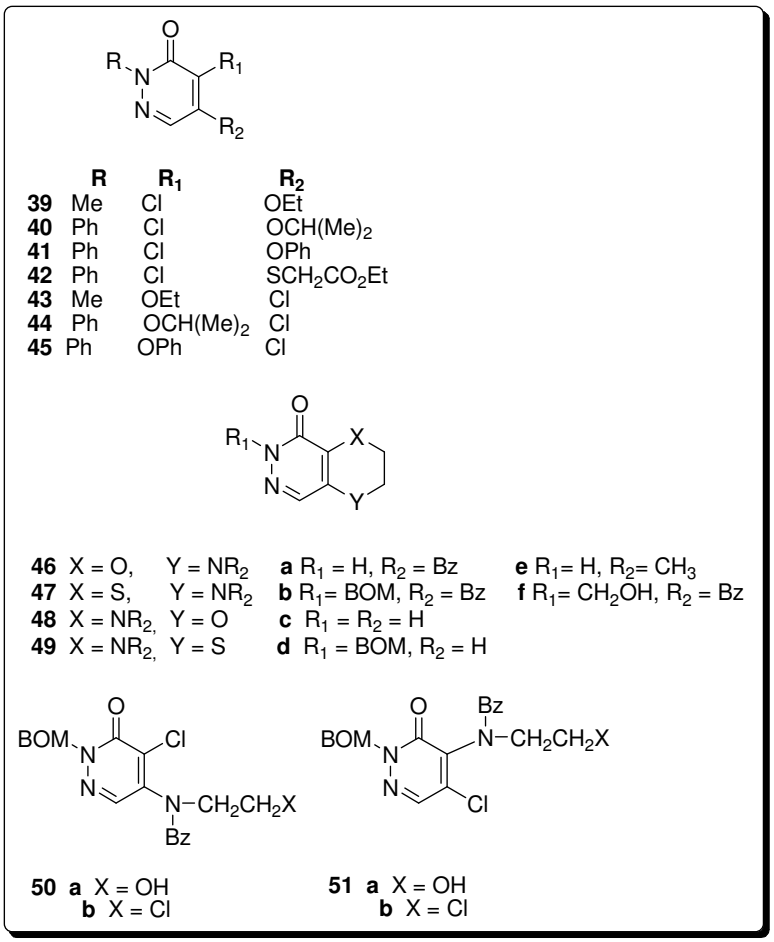
2.2.5 İnfrared Spektroskopisi

3(2H)-Piridazinon bileşiği karakteristik olarak N-H gerilim bandının 3387 cm^{-1} de, C=O gerilim bandının 1681 cm^{-1} verdiği bildirilmiştir.[25] 3400 cm^{-1} de kuvvetli bir bant, 3200-2600 cm^{-1}'de zayıf, fakat geniş bir bant gözlenmiştir. Açıkca gözlenen kuvvetli bantın, serbest N-H gerilimden, ikinci bant aralığının ise iki molekül arasındaki NH ya da OH gruplarının oluşturduğu moleküller arası hidrojen bağından ileri geldiği bildirilmiştir. 3(2H)-Piridazinonda C=O gerilim bandının 1647/1653 cm^{-1} de bir dublet olarak gözlendiği bildirilmiştir.[101] **Şekil 47**'de 3(2H)-Piridazinon bileşiğinin *"Spectral Database for Organic Compounds, SDBS"* kaynaklı IR spektrumu verilmiştir.



Şekil 47 - 3(2H)-Piridazinon halkasının IR spekturumu

Tablo 2 - Bazı 3(2H) Piridazinon bileşiklerinin IR spektrumu verileri.[50, 100]



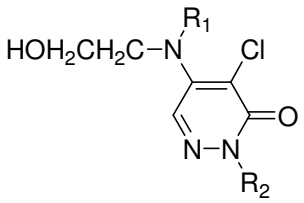
Bileşik No	IR(C=O) cm^{-1}
39	1640
40	1655
41	1660
42	1640, 1730
43	1660
44	1660
45	1670
46a	1634
46b	1639
46c	1630
46d	1612
46e	1634
46f	1605
47a	1614
47b	1622
47c	1637
48a	1637
48b	1636
49a	1639
49b	1634
49c	1634
50a	1624
50b	1649
51a	1647
51b	1651

2.2.6 Nükleer Manyetik Rezonans (^{1}H-NMR) Spektroskopisi

5-metil–3(2H)-piridazinon bileşiğinin DMSO-d_6 içindeki ^{1}H-NMR spektrumlarında; NH protonunun δ 12,6 ppm'de, piridazinon halkasının 4. ve 5. konumlarında yer alan protonların ise sırasıyla δ 6,58 ve 7,66 ppm'de gözlendiği bildirilmiştir.[102] 6-Kloro–3(2H)-piridazinonda karbonile göre α konumunda olan protonun 7.0 ppm, β konumunda olan protonun ise δ 7.51 ppm'de gözlendiği; *N*-metil–6-kloro–3(2H)-piridazinon bileşiğinde ise karbonile göre α konumunda olan protonun 7.04 ppm, β konumunda olan protonun δ 7.54 ppm'de gözlendiği bildirilmiştir.[103] 6-Sübstitüe–3-(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin DMSO-d_6 ile yapılan ^{1}H-NMR spektrumu piridazinon halkasında yer alan N-H protonu 12,00–12,10 ppm dolaylarında güçlü pik verdiği bildirilmiştir.[104]

Tablo 3'de bazı 3(2H)-piridazinon türevlerine ait NMR verileri bulunmaktadır.[50]





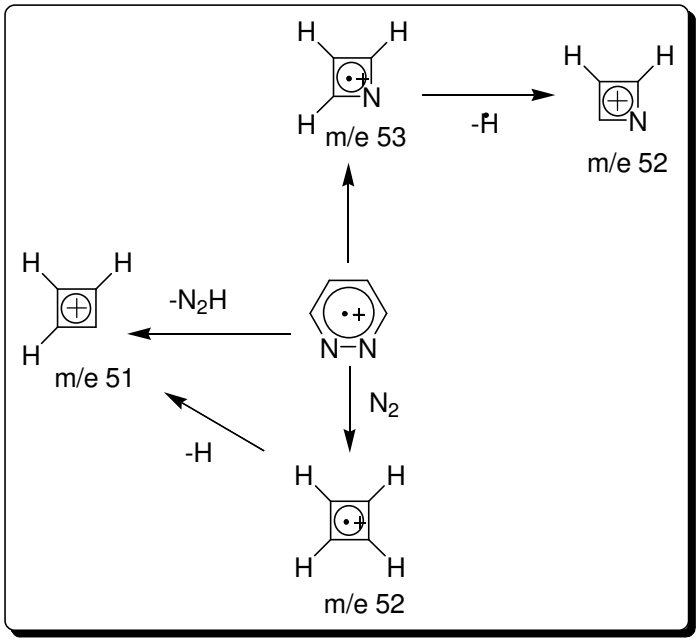
	R	X	Z	R_1	R_2
52	Ph	Cl	OEt		
53	Ph	OEt	Cl		
54	Me	Cl	Cl		
55	Ph	Cl	SEt		
56	Ph	SEt	Cl		
57	Me	SEt	Cl		
58	Ph	Cl	SPh		
59	Ph	X = Z= SCH_2CO_2Et			
60	Ph	X = Z= SPh			
61	Ph	SCH_2CO_2Et	Cl		
62				Me	Me
63				Me	CH_2CH_2OH
64				Me	Ph
65				Me	CH_2Ph
66				Me	CH_2CH_2Ph
67				Et	Me
68				CH_2CH_2OH	Ph
69				Bn	Ph

Tablo 3 – Bazı 3(2H)-Piridazinon bileşiklerinin NMR verileri

Bileşik No	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)
52	1.50 (t, Me, 3H), 4.40 (q, CH, 2H), 7.50 (m, Ar, SH), 7.90 (s, H-6, 1H)
53	1.43 (t, Me, 3H), 4.70 (q, Me, 2H), 7.50 (m, Ar, 5H), 7.90 (s, H-6, 1H)
55	1.47 (t, Me, 3H), 3.13 (q, Me, 2H), 7.57 (m, Ar, 5H), 7.80 (s, H-6, 1H)
56	1.78 (t, Me, 3H), 3.40 (q, Me, 2H), 7.50 (m, Ar, 5H), 7.80 (s, H-6, 1H)
57	1.30 (t, Me, 3H), 3.42 (q, Me, 2H), 3.77 (s, NMe, 3H), 7.70 (s, H-6, 1H)
58	7.10 (s, H-6, 1H), 7.20-7.66 (m, Ar, 10H)
59	1.16 (t, Me, 3H), 1.25 (t, Me, 3H), 3.75 (s, Me, 2H), 4.04 (s, Me, 2H), 4.09 (m,Me, 2H), 4.20 (m, Me, 2H), 7.50-7.96 (m, Ar, 5H), 7.84 (s, H-6, 1H)
60	7.18 (s, H-6, 1H), 7.22-7.64 (m, Ar, 10H)
61	1.22 (t, Me, 3H), 4.14 (q, Me, 2H), 4.20 (s, Me, 2H), 7.38-7.59 (m, Ar, 5H) 7.86 (s, H-6, 1H)
62	($CDCl_3$); 3.20 (4H, s, 5-NMe ve OH), 3.64 (2H, t, NCH_2CH_2O), 3.71 (3H, s, 2-Me), 3.88 (2H, t, NCH_2CH_2O), 7.72 (1H, s, CH)
63	($CDCl_3$); 3.08 (3H, s, Me), 3.53 (4H, m, 5-CH_2CH_2O), 4.73 (2H, t, OH), 7.82 (1H, s, CH)
64	($CDCl_3$); 3.15 (3H, s, Me), 3.56 (3H, t, NCH_2CH_2O ve OH), 3.72 (2H, t, NCH_2CH_2O), 7.42 (5H, m, Ph), 7.81 (1H, s, 6-CH)
65	($CDCl_3$); 3.01 (3H, s, Me), 3.44 (2H, t, NCH_2CH_2O), 3.70 (NCH_2CH_2O), 4.26 (1H, br, s, OH), 5.12 (2H, s, Bn), 7.16 (5H, m, Ph), 7.69 (1H, s, 6-CH)
66	($CDCl_3$); 2.97 (2H, t, CH_2CH_2Ph), 3.10 (3H, s, Me), 3.55 (2H, t, NCH_2CH_2O), 3.80 (2H, t, NCH_2CH_2O), 4.24 (2H, t, CH_2CH_2Ph), 4.39 (1H, br, OH), 7.14 (5H, s, Ph), 7.68 (1H, s, 6-CH)
67	($CDCl_3$); 1.24 (3H, m, Et), 3.19 (1H, br, OH), 3.45-3.80 (9H, m, CH_2CH_3, NCH_2CH_2O, ve 5-NMe), 7.68 (1H, s, CH)
68	($CDCl_3$); 3.69 (8H, s, NCH_2CH_2O), 4.29 (2H, br, OH), 7.44 (5H, m, Ph), 7.95 (1H, s, 6-CH)
69	($CDCl_3$); 2.98 (1H, s, OH), 3.58 (2H, d, NCH_2CH_2O), 3.70 (2H, d, NCH_2CH_2O), 4.68 (2H, s, Bn), 7.32 (10H, m, Ph), 7.75 (1H, s, 6-CH)

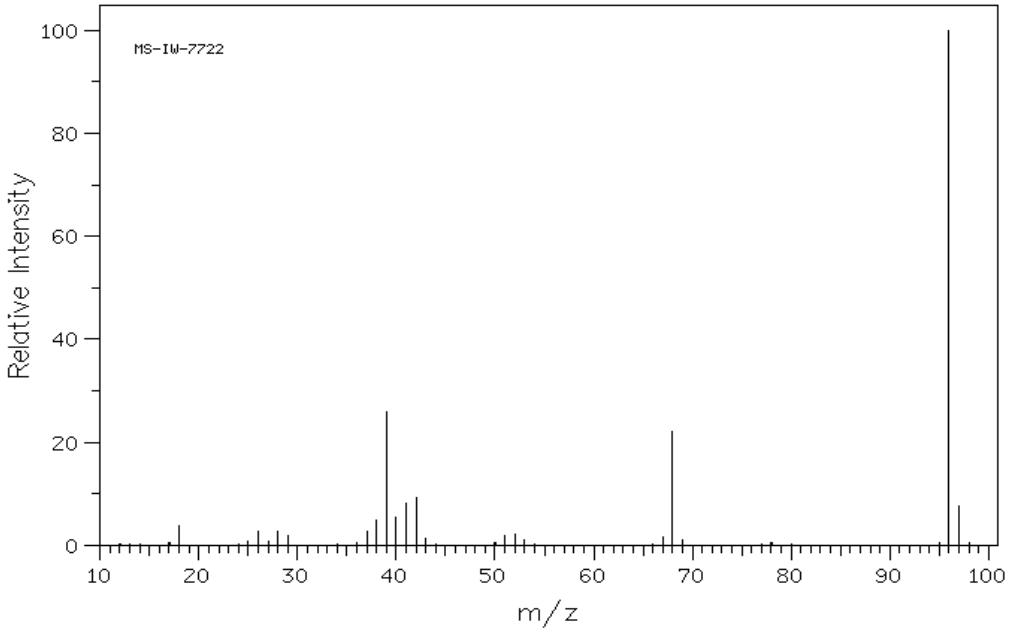
2.2.7 Kütle Spektroskopisi

Değişik piridazin ve 3(2H)-piridazinonların kütle spektrumları incelendiğinde, moleküler iyon pikinin genellikle temel pik olduğu bulunmuştur. Piridazin kütle spektrumunda, M^+(m/e:80 -%100)'nın temel pik olduğu, molekülden azot gazı veya N_2H grubunun ayrılması ile sırasıyla m/e: 52 (% 23), m/e: 51 (%33) piklerinin oluştuğu literatürde yer almaktadır.[105] **(Şekil 48)**



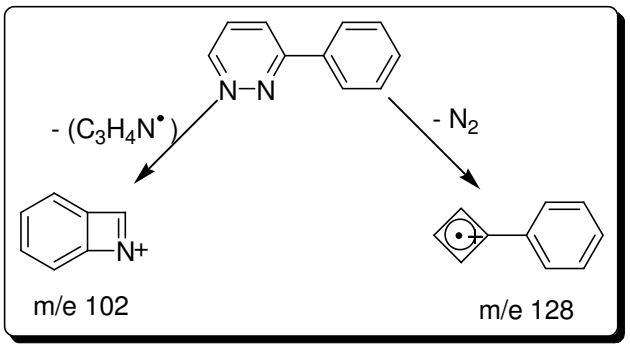
Şekil 48 - Piridazin bileşiklerinde kütle spektrumu piklerine dair fragmanlar

Şekil-49'de 3(2H)-Piridazinon bileşiğinin *"Spectral Database for Organic Compounds, SDBS"* kaynaklı kütle spektrumu verilmiştir.



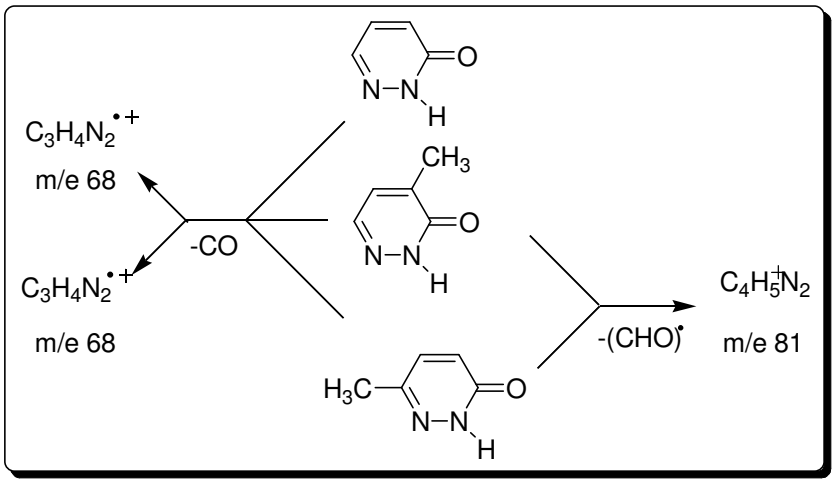
Şekil 49 – 3(2H)-Piridazinon bileşiğinin kütle spektrumu

Ayrıca, 3-Fenilpiridazinin elektron impakt kütle spektrumunda ise, molekülden $C_3H_4N^{\bullet}$ radikalinin çıkışıyla oluşan iyonun m/e: 102 (% 100) temel pik olduğu, moleküler iyon pikinin temel pik olmadığından bahsedilmiştir.[105] **(Şekil 50)**



Şekil 50 - 3-Fenilpiridazin bileşiğinin kütle spekturumu pikine dair fragmanlar

4-Metil, 6-metil ve sübstitüe olmayan 3(2H)-piridazinon bileşiklerinin elektron bombardımanı kütle spektrumları incelenmiş ve moleküler iyon pikinin temel pik olduğu gözlenmiştir.**(Şekil 51)** 3(2H)-Piridazinon bileşiğinde moleküler iyondan karbon monoksit çıkışı bildirilirken m/e: 68 (% 33), 4-metil ve 6-metil-3(2H)-piridazinon türevlerinde moleküler iyondan hem karbon monoksit hem de formil radikalinin ayrıldığı bildirilmiştir.[105] [4-metil–3(2H)-piridazinon için M^+ m/e: 82 (% 10), m/e: 81 (% 36); 6-metil–3(2H)-piridazinon için M^+ m/e: 110, m/e: 82 (% 27), m/e: 81 (% 21)]



Şekil 51 - 4-Metil, 6-metil ve nonsübstitüe 3(2H)-piridazinonun kütle spektrumu fragmanı

2.3 Biyolojik Etkinlik

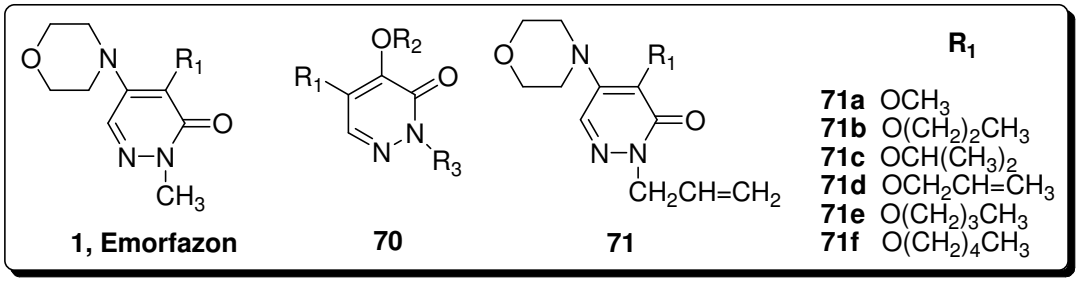
Piridazin türevi bileşiklerde; analjezik, anti-inflamatuvar,[106] antipiretik, antidepresan,[107] antihipertansif, antikonvülsan,[108] antiülser, immünomodulator, antibakteriyel,[109,110] antifungal, antiviral[111] ve antitümoral[112,113] gibi aktivitelerin görüldüğü literatürde kayıtlıdır.[114-123]

3(2H)-Piridazinon türevi bileşiklerde ise; analjezik, anti-inflamatuvar, antipiretik[124], antihipertansif, antiaritmik, kardiyotonik, antiülser, aldoz redüktaz inhibitörü[125], antiastmatik, antialerjik, adenozin reseptör antagonisti, antiprostat, anoretik, antibakteriyel, antiviral, antidepresan[126], antinöroinflamatuvar[127], antiplatelet, antipsikotik, antinörodejeneratif[128,129], antineoplastik, antiobezite, antiparazitik, erektil disfonksiyona karşı etkinin yanı sıra; bitki beslenmesini engelleyici, bitki büyümesini düzenleyici ve herbisit etki gösterdiği bildirilmiştir.[17]

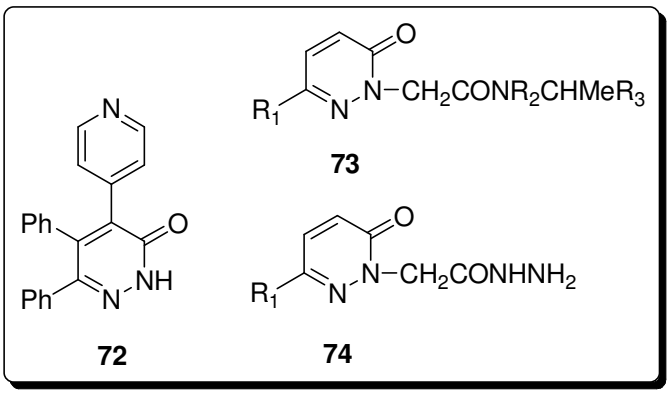
2.3.1 Analjezik ve Anti-inflamatuvar Etkili 3(2H)-Piridazinonlar

Literatürde 3(2H)-Piridazinon yapısı içeren ve bunların heterosiklik yapılarını barındıran çok sayıda analjezik ve anti-inflamatuvar bileşik elde edilmiştir. 1970'lerde Japonya'da 2-alkil–3(2H)-piridazinon türevleri sentezlenmiş ve test edilmiş **(70**; R_1= sübstitüe amino, R_2, R_3= alkil)[17] ve bu çalışmaların ardında NSAI ajan olan Emorfazon **(1,** 4-etoksi–2-metil–5-morfolino–3(2H)-piridazinon) ortaya çıkmıştır. Emarfozon üzerinden yapılan çalışmalarda, piridazinon halkasının 4. konumunda

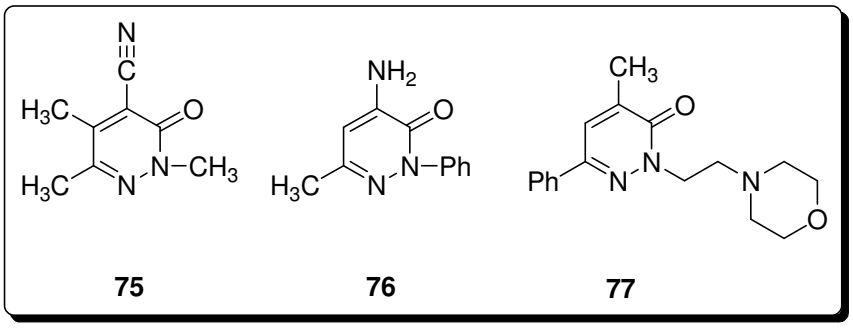
alkoksi ve aliloksi grupları barındıran bileşiğin Emorfazon'dan daha güçlü analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir. Emorfazon'un 2. konumunda yer alan metil grubunun bir allil grubu ile yer değiştirilmesi sonucu **(71)** analjezik etkisinin büyük oranda arttığı, fakat anti-inflamatuvar etkinin azaldığı tespit edilmiştir. [22, 130]



Emorfazonun yanı sıra, 4-(4-piridil)-3(2H)-piridazinonun[131] **(72)**; 6-okso–1(6H)-piridazinilasetamit türevlerinin **(73,** R_1= Me, Aril, R_2= H, alkil; R_3= Ph, $PhCH_2$) ve piridazinilasetohidrazitlerin **(74)** analjezik ve anti-inflamatuvar etkili olduğu bildirilmiştir.[17]

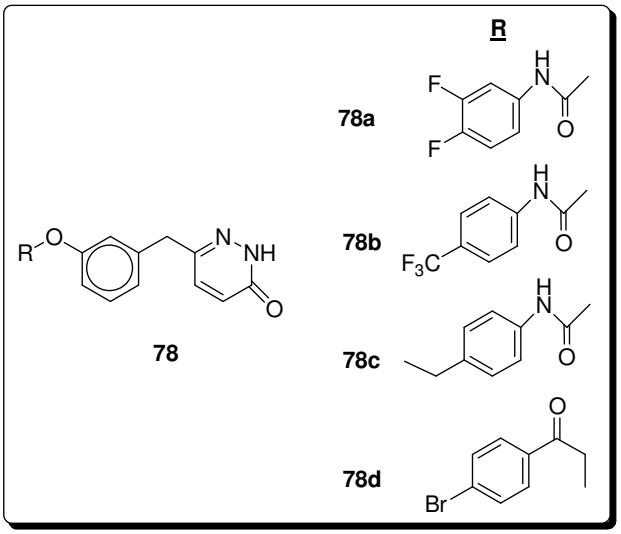


Triladin **(75)**, Metamfazon **(76)** ve Ag-246 **(77)** literatürde analjezik etkili piridazinon yapısına sahip bileşikler olarak yer almaktadır.[17]

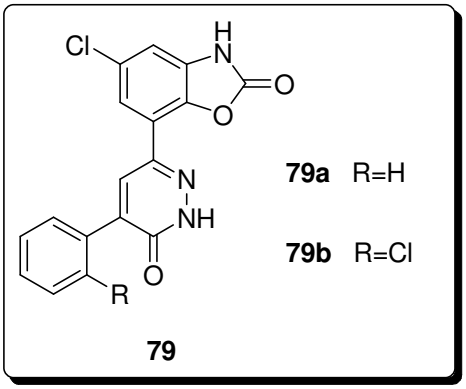


75 **76** **77**

3-*O*-sübstitüe benzil piridazinon türevi bileşiklerin COX–2 inhibisyonuna dair yapılan *in vitro* bir çalışmada, elde edilen *N*-fenil asetamit fonksiyonel grubu taşıyan bileşiklerin **(78a-c)** anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Bunu yanı sıra aynı yapılardan fenilaçil halkası içeren bileşikler sentezlenmiş ve 4. konumuna brom veya flor eklenmesi ile selektif COX–2 inhibisyonu aktivitesi değerlendirilmiştir. Brom içeren **78d** bileşiğinde anti-inflamatuvar etkinin daha belirgin olarak ortaya çıktığı ifade edilmiştir.[132]

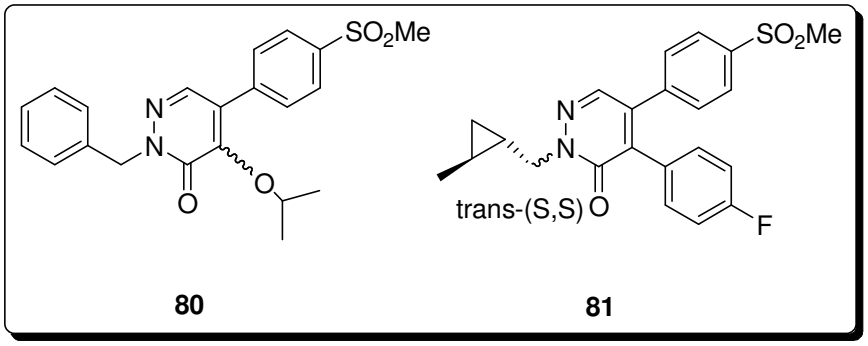


Ökçelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4-fenil- ve 4-(2-klorofenil)-6-(5-kloro–2-okso-3H-benzoksazol-7-il)-3(2H)-piridazinon türevlerinden **79a** ve **79b** numaralı bileşiklerin her iki sikloksijenaz enzimi sınıfı üzerinde inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur. Yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda bu bileşiklerin güçlü analjezik ve anti-inflamatuvar etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.[20]



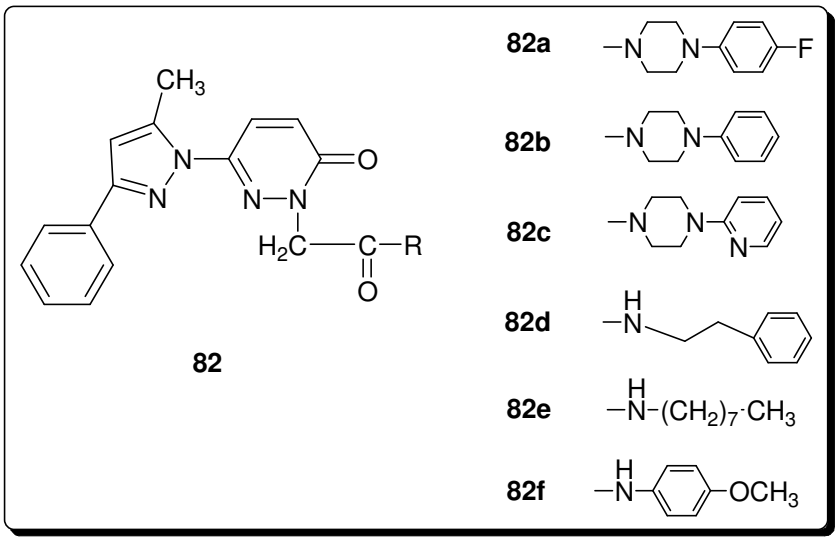
79

Piridazinon ana yapısına sahip bileşiklerin anti-inflamatuvar etki göstermesinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, *N*-benzil (**80)** ve *N*-siklopropilmetil piridazinon **(81)** türevleri ve bunların analoglarının farelerde önemli derecede selektif COX–2 inhibisyonu yaptığı belirtilmiştir.[57]

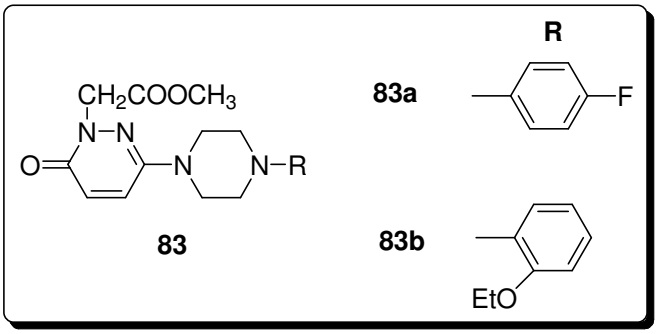


80 **81**

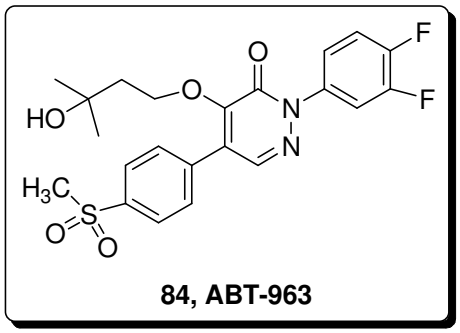
Banoğlu ve arkadaşları [6-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-3(2H)-piridazinon-2-il]asetik asit yapısındaki bileşiklerin amit türevlerini sentezlemiştir. **82a-f** bileşiklerinin *in vivo* düzeyde analjezik ve anti-inflamatuvar etkileri ölçülmüş ve deneyler sonucunda bu bileşiklerin analjezik etkilerinin aspirinden, anti-inflamatuvar etkilerinin ise indometazin'den daha güçlü olduğu sonucuna ulaşmışlar.[15]



2004 yılında 6-sübstitüe–3(2H)-piridazinon–2-il asetat **(83)** türevlerinin sentezlendiği çalışmada, bileşiklerde neredeyse hiçbirinin gastrointestinal yan etki göstermediği bildirilmiştir. Metil 6-(4-(4-florofenil)piperazin)-3(2H)-piridazinon–2-il asetat **(83a)** bileşiğinin asetil salisilik asitten daha güçlü analjezik etkiye sahip olduğu, Metil 6-(4-(2-etoksifenil)piperazin)-3(2H)-piridazinon–2-il asetat **(83b)** bileşiğinin ise indometazin'den daha güçlü anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir.[133]

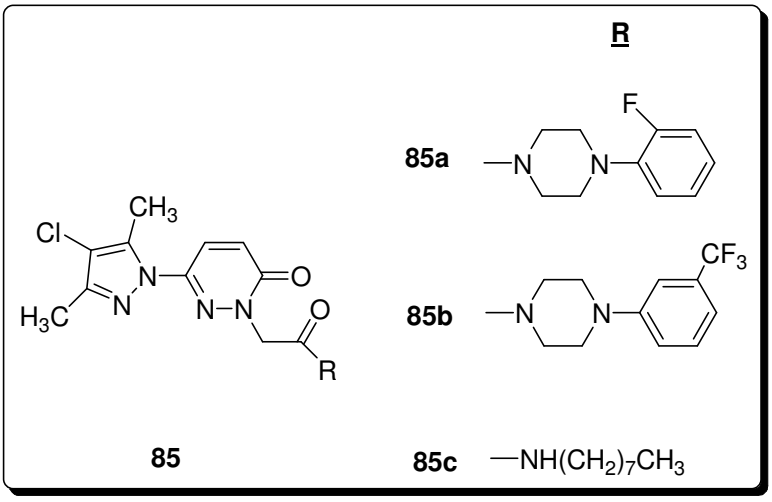


Abbott firmasının (Global Pharmaceutical Research and Development) 2004 yılında hayvanlar üzerinde yaptığı çalışma sonucunda "ABT–963" (**84;** 2-(3,4-difloro-fenil)-4-(3-hidroksi–3-metil-bütoksi)-5-(4-metansülfonil-fenil)-2H-piridazin–3-on) bileşiğinin; selektif COX–2 inhibisyonu özelliğine (COX–2/COX–1 oranı=276) ve *in vivo* yüksek oral anti-inflamatuvar güce sahip olduğu, bunun yanında gastrointestinal yan etkiler konusunda güvenilir olduğu bulunmuştur.[134]

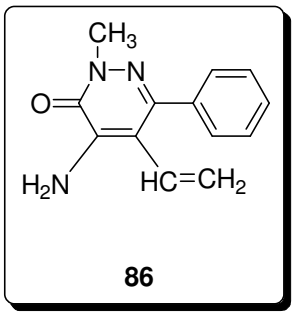


2005 yılında yapılan bir çalışmada ise [6-(3,5-dimetil–4-kloro-pirazol–1-il)-3(2H)-piridazinon–2-il] asetik asit **(85)** türevlerinin analjezik etkilerinin aspirine, anti-inflamatuvar etkilerinin ise indometazine eşit olduğu bulunmuştur. 4-(2-florofenil)piperazin **(85a)** ve 4-(3-triflorometilfenil)piperazin yapısı **(85b)** taşıyan bileşiklerin amit türevlerinin aspirin ile nerdeyse eşit analjezik etkiye sahip olduğu, amit kısmında N-

oktil sübstitüenti taşıyan bileşiğin **(85c)** ise aspirinden biraz fazla güçlü analjezik etki gösterdiği bildirilmiş. Ayrıca, bu bileşiklerin gastro-ülseronejik yan etki oluşturmadığı görülmüştür.[16]

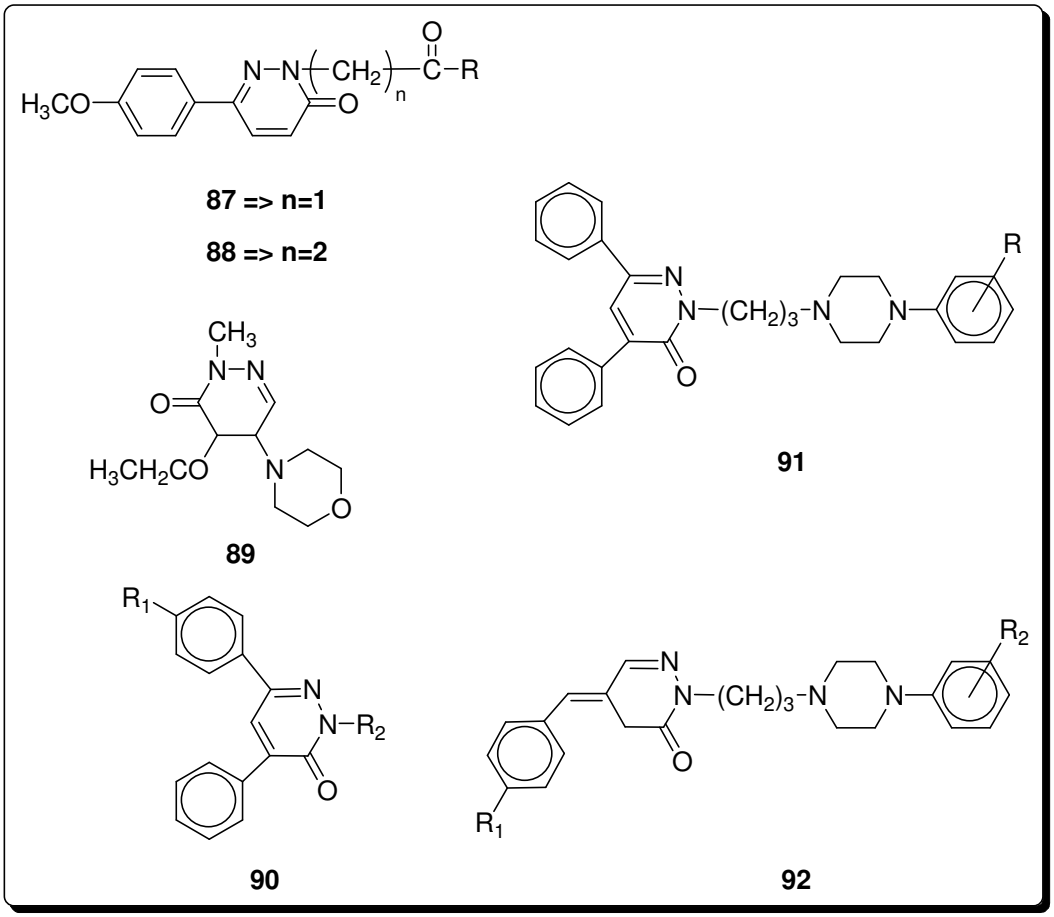


1999 yılında yapılan bir çalışmada, 2-sübstitüe 4,5-fonksiyonel gruplu 6-fenil–3(2H)-piridazinon türevi bileşiği **(86)** uygulanan 4 tip test ile de antinosiseptif etkinlik gösterdiği bulunmuştur.[135]

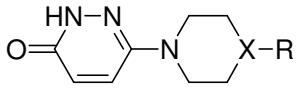


Doğruer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma ile sentezlen [6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon–2-il]-asetamit **(87)** ve 3-[6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon–2-il]propanamit **(88)** türevi bileşiklerin antinosiseptif aktivite gösterdikleri saptanmıştır.[13] **89–91** numaralı gibi

bileşikler, araştırmacıların piridazinon türevleri üzerinde analjezik ve anti-inflamatuvar çalışmalar yapmak konusunda temel yapı taşı olmuştur. Literatürde 4,6-diaril-3-piridazinon türevlerinden **(90)** R_1 pozisyonunda flor atomu, R_2 kısmında 3-triflorometilfenil-piperazino metil taşıyanların maksimum antinosiseptif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. [23, 24]



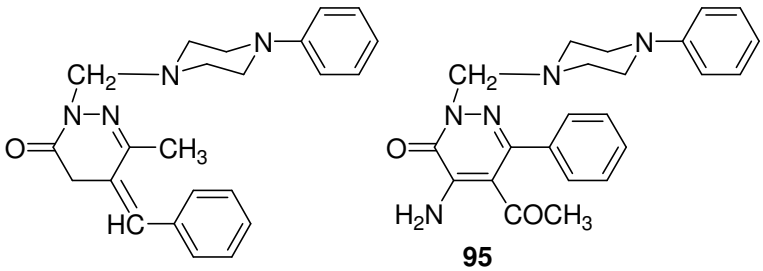
6. Konumunda morfolino, arilpiperidino ve arilpiperazino taşıyan 3(2H)-piridazinon bileşikleri ile yapılan benzer bir çalışmada antinosiseptif aktivite değerlendirilmiş; **93** numaralı seriye ait bileşiklerin hepsi, (**93d** hariç) aspirinden daha aktif oldukları bildirilmiştir.[104]



93

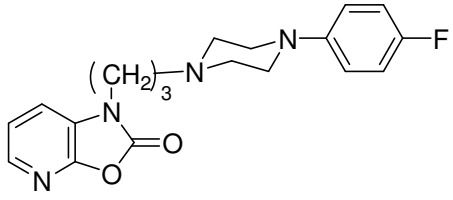
	X	R		X	R
93a	O	-	**93e**	N	3-klorofenil
93b	CH2	Benzil	**93f**	N	4-florofenil
93c	N	Benzil	**93g**	N	3-metoksifenil
93d	N	Fenil			

Başlangıçta, antinosiseptif etki gösteren piridazin türevleri arasında AG–246 **(77)** ve Emorfazon **(1)** ortaya çıkmıştır. Emorfazon ilaç piyasasına Japonya'da girmiş olup, prostaglandinler veya opioit reseptörleri üzerinden etki etmediği ve ilginç bir profil ortaya koyduğu bildirilmiştir. Literatürde hem piridazin halkasının 2. azotuna hem de **(94,95)** farklı bir laktam sistemine bağlı arilpiperazinilalkil **(96)** özeliğinde birçok örnek bulunmaktadır.[136-138]



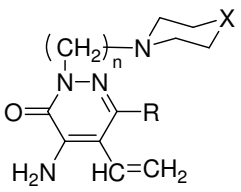
94

95



96

Bu bağlamda 2003 yılında, 2.komunda arilpiperazinilalkil grupları ve analogları içeren sübstitüe 4-amino-3(2H)-piridazinon serilerinin sentezlendiği **(97)** bir çalışma yapılmış ve bazı bileşiklerin güçlü antinosiseptif etki gösterdiği bulunmuştur.[23]



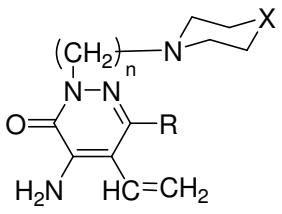
97

	n	X	R
97a	2	NC_6H_5	Ph
97b	2	$NC_6H_4OC_2H_5(o)$	Ph
97c	2	$NC_6H_4CH_3(p)$	Ph
97d	2	$NC_6H_4Cl(o)$	Ph
97e	2	$NC_6H_4CH_3(p)$	Me
97f	2	CH_2	Ph
97g	2	$CHCH_3$	Ph
97h	2	$CHCH_2C_6H_5$	Ph
97i	2	O	Ph

Piaz ve arkadaşları yukarıdaki çalışmayı üç seri halinde incelemiş ve başlangıçta piperidinil/morfolinil etil zincirli 4-amino–5-vinil-piridazinon bileşiklerine **(97f-i)** dair çeşitli veriler sunmuşlardır. Sübstitüe olmayan piperidin halkası taşıyan **97f** bileşiğinin tamamen inaktif olduğu ve CH_2'nin oksijen ile isosterik değişimi **(97i)** sayesinde az da olsa aktivite oluştuğu, bunun yanında **97f** bileşiği üzerinden yapılan **97g** numaralı homolog serinin güçlü aktivite (% 63 inhibisyon) gösterdiği bildirilmiştir. Bu bileşiğin fenilpiperidinil analogu olan numaralı bileşiğin **(97h)** ise çok az aktivite gösterdiği bildirilmiştir. [23]

Çalışmada belirtilen ikinci seri ise arilpiperazinilalkil zincirli 4-amino-5-vinilpiridazinon bileşikleridir **(97a-e)**. 4-fenil türevinin **(97a)** en az aktivite gösterdiği bildirilmiş. Bu yapıya klor **(97d)** veya sol *orto* pozisyonunda etoksi **(97b)** girmesi ile aktivitenin nerdeyse hiç değişmediği, buna karşın *para* pozisyonundan metil **(97c)** katımının önemli derecede aktivite gösterdiği, %53 inhibisyon, bildirilmiştir. Aynı piridazinon yapısının 6. konumunda metil grubu içeren bileşiğinin **(97e)** çarpıcı bir şekilde %100 inhibisyon gösterdiği keşfedilmiştir.[23]

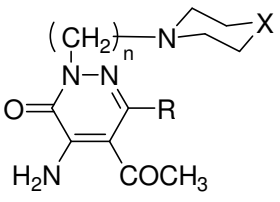
Yine, ikinci seride metilen homologunun uzatılması (n=3) ile elde edilen 4-sübstitüe olmayan fenil türevi **98a** bileşiğinin ve para-etoksi fenil analogunun **(98c)** aktif olduğundan bahsedilmektedir. Sadece metilenik uzantısı taşıması ile göze çarpan **98d** bileşiğinin de % 60 inhibisyon ile iyi sayılabilecek derecede aktivite gösterdiği bildirilmiştir.[23]



98

	n	X	R
98a	3	NC_6H_5	Ph
98b	3	$NC_6H_4CH_3$(*p*)	Ph
98c	3	$NC_6H_4OC_2H_5$(*o*)	Ph
98d	1	$NC_6H_4OCH_3$(*o*)	Ph

Üçüncü seri olan 4-amino-5-asetil-piridazinon türevlerinden 4-metil piperidin **(99a)** seri içinde en aktif, sübstitüe olmayan piperidin türevi **(99b)** tamamen inaktif, *p*-tolil türevi ise orta düzeyde aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.[23]

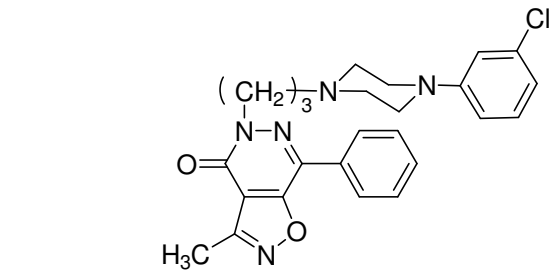


99

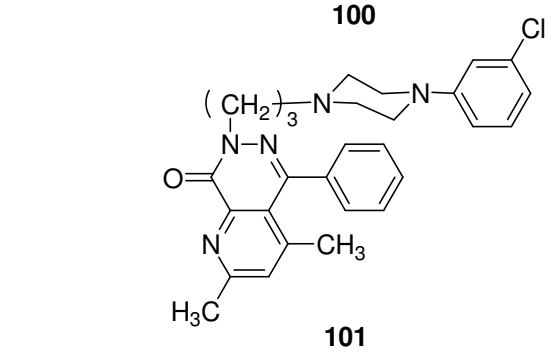
	n	X	R
99a	2	$CHCH_3$	Ph
99b	2	$NC_6H_4CH_3(p)$	Ph
99c	2	CH_2	Ph

Bu sonuçlar ışığında; sikloalkilamin'in 4.konumunda lipofilik grupların varlığının ve piridazinon 6. konumda sübstitüent özelliğinin antinosiseptif aktivitede önemli olduğu, 5.pozisyonda yer alacak fonksiyonel grubun ve metilenik uzantının büyüklüğünün önemli rol oynadığı kanısına varılmıştır. **97e** öncü bileşik seçilerek farelerde yapılan abdominal konstrüksiyon testi sonucunda Emorfazona göre 40 kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir.[139]

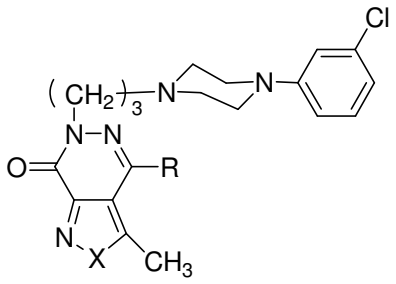
Benzer bir çalışmada ise arilpiperazinil kısmı ile bağlantılı fonksiyonel alkil zincirinin farklı heterosiklik sistemlerin **(100)** analjezik etkileri incelenmiş ve bileşiklerinin antinosiseptif aktivitelerine dikkat çekilmiştir. Laktam azotuna 3-klorofenilpiperazinilpropil zincirinin sübstitüsyonu ile elde edilen **101** ve **102a-b** bileşiklerinin analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir.[140]



100



101

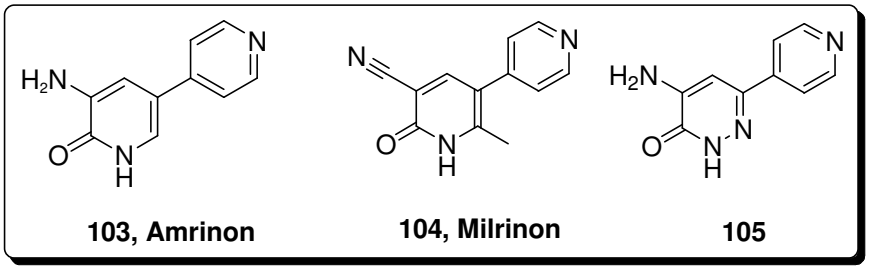


	R	X
102a	2-tienil	O
102b	CH_3	N-Ph

102

2.3.2 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkili 3(2H)-Piridazinonlar

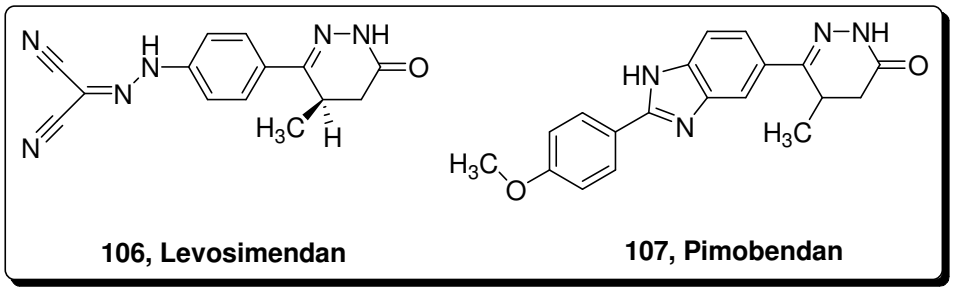
İnotroplar; ventriküler kas kontraksiyonu gücünü veya enerjisini etkileyen ve genelde kalp ritmi, ön yükü, son yükü ve periferal vasküler tonus gibi değişkenler üzerinde etkileri olan farmakolojik ajanlardır. Kalp kasılma gücünü etkileyen (inotropik) ilaçlar kendi içinde üç sınıfa ayrılmaktadır: **I)** Hücre içi kalsiyumu artıranlar, **II)** Aktomiyosin'in kalsiyum iyonlarına olan duyarlılığını artıranlar(Ca^{2+} Sensitizörleri veya Ca^{2+} Duyarlılığını artıran ilaçlar), **III)** Metabolik ve endokrin yolaklar ile etki edenler[141]. Amrinon **(103)** ve Milrinon **(104)** gibi bipiridin yapısındaki bileşiklerin sistemik vazodilatör ve pozitif inotropik aktiviteleri araştırmacıları steroidal ve katekolamin olmayan kardiyotonikler keşfetmeye teşvik etmiş ve amrinon yapısına benzeyen 4-piridil/piridazinil–3(2H)-piridazinon **(105)** türevlerinin nerdeyse aynı kardiyotonik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.[142]



103, Amrinon **104, Milrinon** **105**

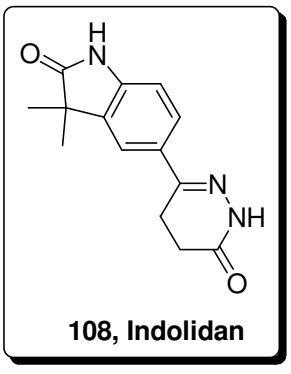
Levosimendan **(106)** ve Pimobendan **(107)** bugün klinik kullanıma yerleşmiş piridazinon türevi kalsiyum duyarlılığını artıran ilaçlardır.[143] Bu bileşiklerin, kalbin kasılması sürecinde önemli rol oynayan ATPaz enzimin aktivitesinde herhangi bir artışa yol açmadığı belirlenmiştir.

Levosimendan Avrupa'nın birçok ülkesinde akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. İlk olarak 2000 yılında İsveç'de ve daha sonra Latin Amerika'da kullanılmaya başlanmıştır. Levosimendan inotropik etkisini; miyoflament çapraz köprü oluşumunu kolaylaştıran ve kontraktiliteyi artıran "Troponin C" nin kalsiyum indüklü yapısal değişimini stabilize ederek ve Troponin C'ye bağlanarak gösterdiği bildirilmiştir. Pimobendan ise şu an Japonya'da lisanslı olarak kullanılan bir 3(2H)-piridazinon türevi ilaçtır.[144-146]



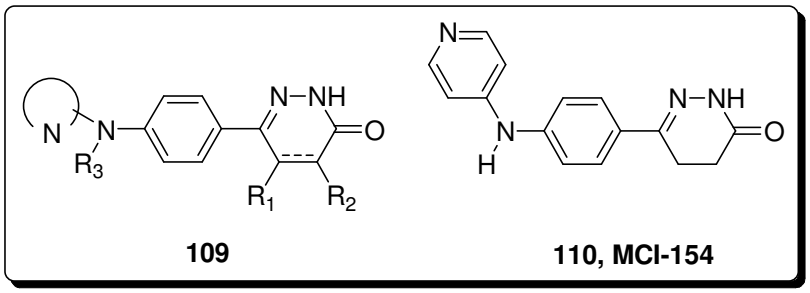
106, Levosimendan **107, Pimobendan**

6. konumda sübstitüe indol sistemi barındıran 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevi olan "İndolidan" **(108)** vazodilatör ve inotropik etki göstermesinin yanı sıra uzun etkili, glikozit ve katekolamin kardiyotonik olmayan bileşiklerden biri olduğu savunulmuştur.[147-149]

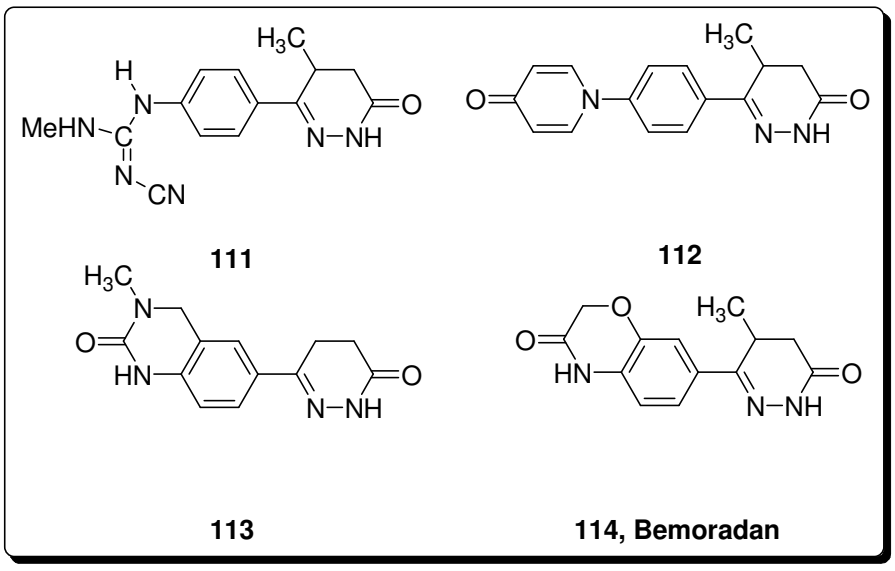


108, Indolidan

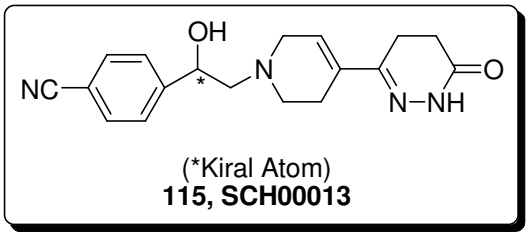
Japonya'da bazı heterosiklik aminofenilpiridazinon bileşikleri **(109)** araştırılmış[150,151] ve bu serilerden "MCI-154" (**110,** 6-[4(4'-piridil)aminofenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon) bileşiği[152] ile yaklaşık 15 yıldır üzerinde çalışılmakta ve klinik deneylerde en fazla gelecek vadeden ve en güçlü Ca^{2+} duyarlılığını artırıcı ajanlardan biri olduğu düşünülmektedir.[153-157]



111, **112**, **113** ve Bemoradan **(114)** bileşiklerinin inotropik etkinlikte olduğu literatürde kayıtlıdır.[158, 159]

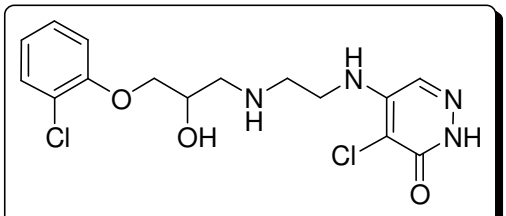


"SCH00013" bileşiğinin, [**115,** {(4,5-Dihidro-6-[1-[2-hidroksi-2-(4-siyanofenil)etil]-1,2,5,6-tetrahidro-pirido-4-il]piridazin-3(2H)-on)}] zayıf PDE III inhibitör etkili olduğu, pozitif inotropik etkisinin olmamasından dolayı gereksiz oksijen tüketimi artışları yaratmadığı; bu nedenle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda avantaj sağlayabilecek bir bileşik olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, enantiyomeri ile yapılan karşılaştırma testlerinin aynı sonuçları verdiği gözlenmiştir.[160, 161]



(*Kiral Atom)
115, SCH00013

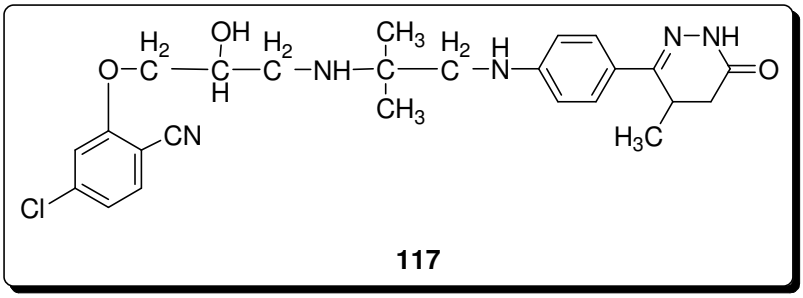
Kardiyoseletif β-blokör olan "Ridazolol" **(116)**, aktif 3(2H)-piridazinon bileşiği olarak literatürde yer almaktadır.[162]



116, Ridazolol

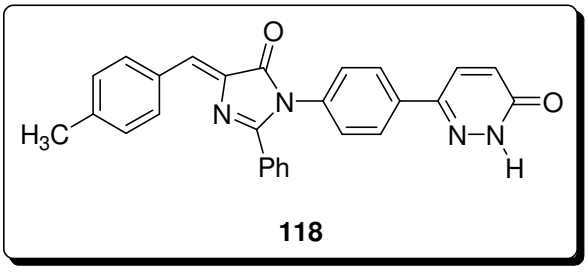
1997 yılında yapılan bir çalışmada inotropik aktiviteye sahip sübstitüe 6-fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon yapısında hareketle konjestif kalp yetmezliği tedavisi için aday bileşikler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu bileşikler arasındaki en etkin 6-[4-[2-[3-(5-kloro-2-siyanofenoksi)-2-hidroksipropilamino]-2-metilpropilamino]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-

piridazinon monoetil maleat **(117)** bileşiğinin PDE III inhibitör etkisinden dolayı kardiyovasküler sistem üzerinde vazodilatör etkili ve β-adrenerjik reseptör bloke edici özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Metabolitlerinin ana bileşiğe göre daha potens ve uzun yarı ömürlü olmasından ötürü, uzun süreli konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabileceğinden söz edilmektedir.[163-165]



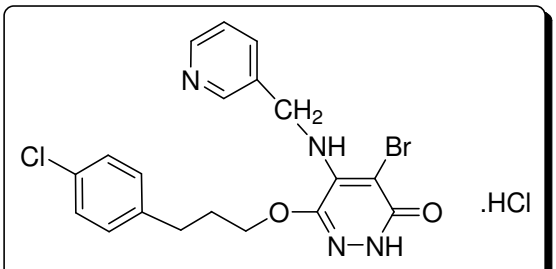
117

Demirayak ve arkadaşlarının piridazinon türevlerinin vazodilatör aktivitesi üzerine yaptığı bir araştırmada **118** nolu bileşiğin *in vivo* ve *in vitro* düzeyde önemli derecede vazodilatör etki gösterdiği bulunmuştur.[166]



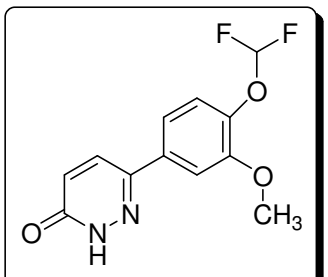
118

Bir PDE ve tromboksan A_2 sentetaz inhibitörü olan "NM–702", (**119,** 4-bromo-6-[3-(4-klorofenil)propoksi]-5-[3-piridilmetilamino]-3[2H]-piridazinon hidroklorür) bileşiğinin faz I ve faz II çalışmalarının devam ettiği literatürde yer almaktadır.[167]



119

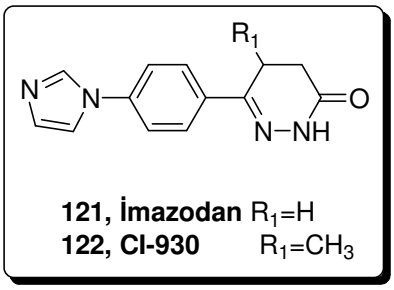
"Zardaverin" **(120)** güçlü bir güçlü bronkodilatör etkiye sahip olmasının dışında *in vitro* olarak kalp kasında pozitif inotropik etki gösterdiği bildirilmiştir. [168]



120, Zardaverin

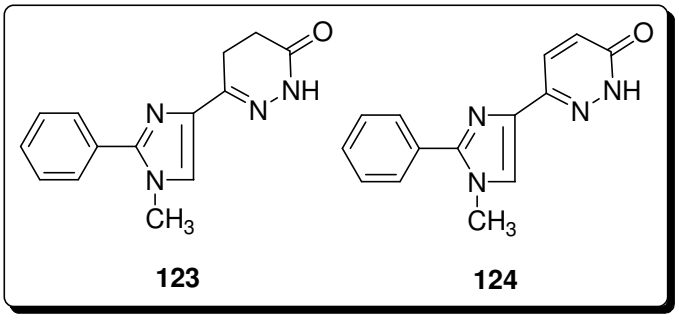
3,6-disübstitüe–5-(4-piridil)-2-piridinon yapısındaki pozitif inotropik etkili ilaçlardan amrinon **(103)** ve milrinon **(104)** esinlenerek 6-fenil–3(2H)-piridazinon yapısındaki İmazodan **(121)** ve Cl–930 **(122)** bileşikler elde edilmiş ve hem amrinon hem de milrinondan daha güçlü pozitif inotropik etki gösterdikleri bulunmuştur.[169] Bu doymamış

piridazinonların yanı sıra, piridazin sisteminde bir alkilen veya alkiliden grubu taşıyan imidazolilfenil sübstitüentli homologların da aynı aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir.[170,171,172] CI-930'un bu etkilerini yanı sıra, cAMP bileşimini artırarak ve plateletlerde TXA_2 sentezini selektif olarak inhibe ederek antiplatelet etki gösterdiği bildirilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda da antihemostatik, antitrombotik etkilere sahip olduğu öne sürülmüştür. [173,174]



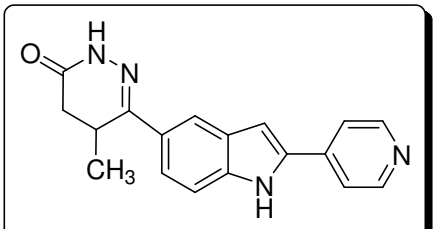
121, İmazodan R_1=H
122, CI-930 R_1=CH_3

Bu çalışmanın devamında ise 6-(Sübstitüe 1H-imidazol-4(5)-il)-3(2H)-piridazinon **123** ve **124** nolu bileşiklerin de güçlü pozitif inotropik ajanlar olduğu bildirilmiştir.[169, 175, 176]



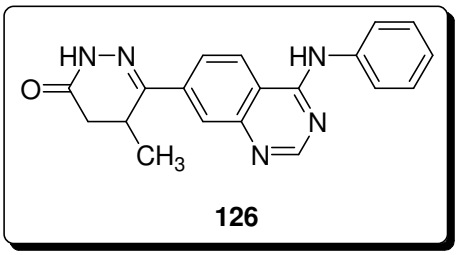
123 **124**

Bunun yanı sıra, indol dihidro piridazinon türevi bileşiklerden **125** bileşiğinin pimobendandan 3 kat daha güçlü kardiyotonik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. İndol türevlerinin optimal kardiyotonik etkisi için; indolün 2.pozisyonunda heterosiklik aromatik bir halka, 3.pozisyonunda bir hidrojen veya metil grubu, 5.konumda da dihidropiridazinon halka sistemi olması gerektiği kanısına varılmıştır. Dihidropiridazinon halkasında bulunan metil gurubunun pozitif inotropik etkiyi artırdığı bildirilmiştir.[177]



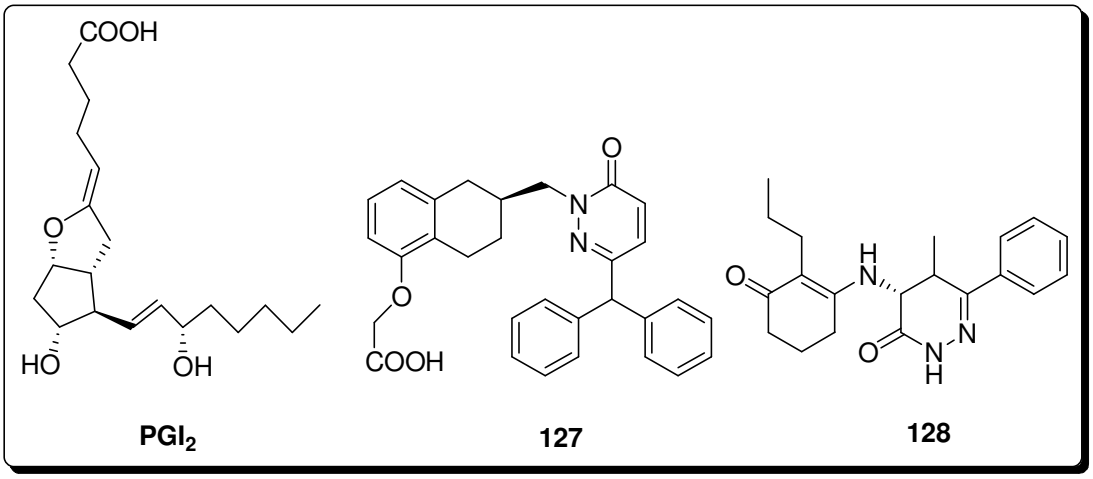
125

(±)-6-(4-(benzilamino)-7-kinazolinil)-4,5-dihidro–5-metil–3(2H)-piridazinon **(126)** bileşiğinin güçlü miyofibrillar Ca^{2+} duyarlılığını artırıcı etkisinin yanı sıra güçlü kardiyotonik aktivitesi olduğu bildirilmiştir.[178, 179]



126

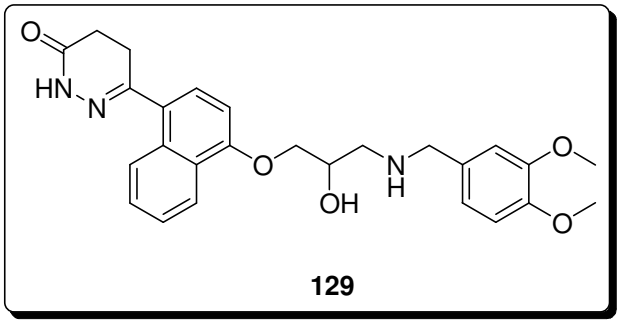
İnsan plateletlerinde PGI_2 fonksiyonlarını taklit eden bir PGI agonisti **(127)** sentez edilmiş ve piridazinon yapısının antiplatelet etki, farelerde yapılan testlerde ise vazodilatör etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.[180]



PGI_2 **127** **128**

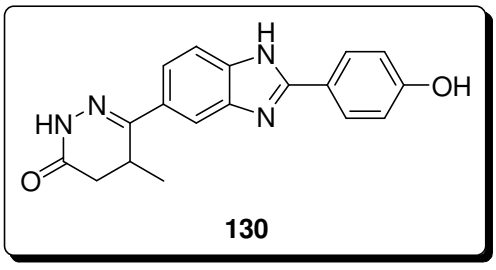
PDE III yeni inhibitörlerinden biri olarak görülen (R)-4,5-dihidro–5-metil–6-(4-(2-propil–3-okso–1-siklohekzenil)amino)fenil–3(2H)-piridazinon **(128)** bileşiğine dair yapılan çalışmalar hemodinamik aktivite üzerinde *in vivo* selektif antitrombotik ve antiplatelet etki gösterdiği ve bu etkinin silostazol, dipiridamol veya aspirinden daha güçlü olduğu bildirilmiştir.[181, 182]

Bir piridazinon analoğu olan 4,5-dihidro–6-[4-[2-hidroksi–3-(3,4-dimetoksibenzilamino)propoksi]naft–1-il]-3(2H)-piridazinon **(129)** bileşiğinin, cAMP seviyesini yükselterek antiplatelet aktivite gösterdiği bildirilmiştir.[183]



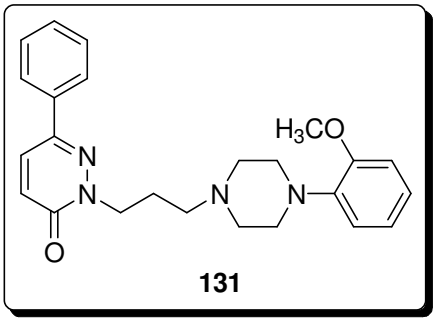
129

2002 yılında Sotelo ve arkadaşlarının 6-fenil-3(2H)-piridazinon türevlerinin 5. konumuna değişik kimyasal gruplar katarak antiplatelet aktivitenin araştırılmasına dair yaptığı çalışmada; 5. konumda yapılacak değişikliklerin, bileşiklerin hem antiplatelet hem de etki mekanizmalarında varyasyona neden olduğunu keşfetmişlerdir. Bu niteliğe sahip piridazinonlar olarak İmazodan **(121),** İndolidan **(108),** Pimobendan **(107)**, Zardaverin **(120),** Bemoradan **(114)** ve 'UD-CG 212 CL' **(130)** bileşikleri işaret edilmiştir.[92, 93, 184, 185]



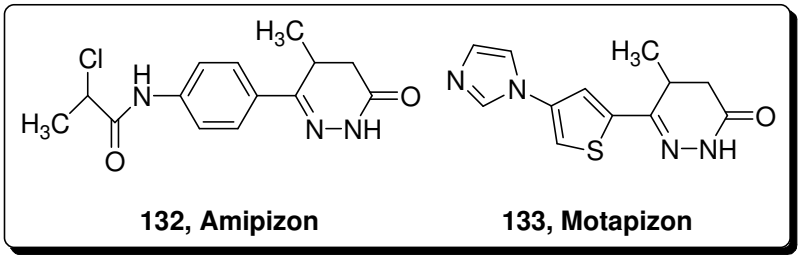
130

1997 yılında 3(2H)-piridazinon türevlerinin α_1-adrenoseptör alt tipleri ve seratonin 5-HT_{1a} reseptörleri üzerine afinitesi araştırılmıştır. 2.pozisyonda [4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil]propil sistemine sahip ve 6.pozisyonunda fenil halkası taşıyan bileşiğin **(131)** α_1-adrenoseptöre karşı yüksek afinitesi olduğu bulunmuştur.[186]



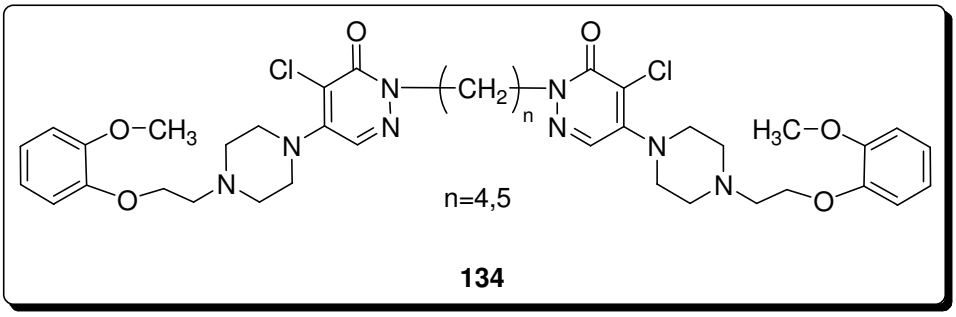
131

6-arilpiridazinonlardan "Amipizon" **(132)** ve "Motapizon"un **(133)** antihipertansif etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.[187]



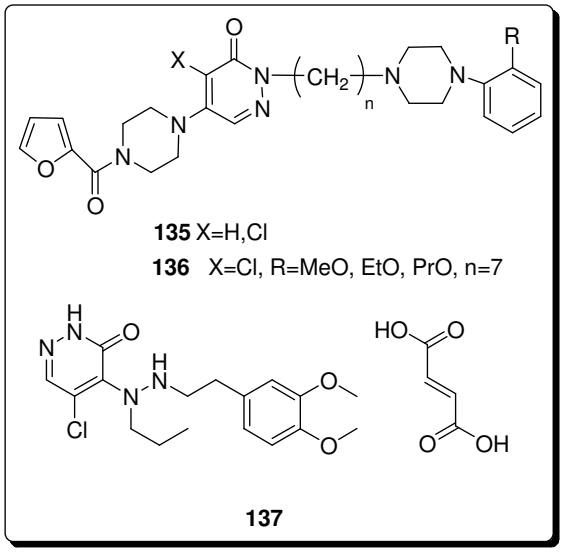
132, Amipizon **133, Motapizon**

Hipertansiyon ve Benign Prostat Hipertrofisi (BPH) tedavisindeki öneminden dolayı son yıllarda yeni postsinaptik selektif α_1 adrenoseptör antagonistlerinin bulunmasına yönelik yapılan çalışmalar artmıştır. Antihipertansif aktivite, bileşke sonrası α_1 adrenoseptör bloğu ile ilişkili olarak periferal vazodilasyona bağlı olduğu bilinmektedir. Alkan köprüsü taşıyan [4-(fenoksietil)-1-piperazinil]-3(2H)-piridazinon türevi **(134)** bileşiklerden 4 ve 5 karbonlu olanların α_1-adrenoseptör karşı selektif ve iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir.[188,189]

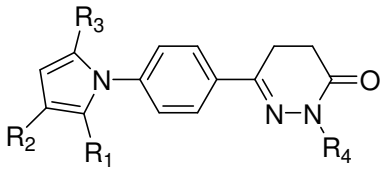


134

α_1-AR afinitesi için arilpiperazinil ve piridazinon halkalarının anahtar yapılar olduğu literatürde kayıtlıdır. Buradan hareketle sentezlenen homolog bileşiklerin **(135)** hem α_1 hem de α_2 adrenoseptörüne karşı afiniteleri olumlu sonuçlar verdiği ve furoilpiperazinil piridazinon ile arilpiperazinil halkası arasındaki polimetilen zincir uzunluğunun bu bileşiklerin afinitesi ve seçiciliği üstünde çok önemli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu zincirin aşamalı olarak, 7 karbona kadar çıkarılması ile afinitede artış gözlenmiştir.[190] 2003 yılında yapılan bir çalışmada ise alkoksifenilpiperazinilheptilpiridazinon bileşiklerinin **(136)** alkoksi gruplarının α_1-AR üzerindeki afinitesi ve selektivitesi araştırılmış ve daha büyük alkoksi grupların daha etkin olduğu bildirilmiştir.[191] Yeni antiaritmik adaylardan 5-klor–4-[N-(3,4-dimetoksi-fenyl-etil)-amino-propilamino]-3(2H)-piridazinon fumarat bileşiğine **(137)** dair yapılan hayvan deneyleri sonucunda antiaritmik sınıflar içerisinden; potasyum (K^+) akışına etki eden Class III, sodyum kanal blokörleri olan Class Ib ve atriyoventriküler noda etki eden Class IV gibi çeşitli etkiler gösterdiği bildirilmiştir.[192-195]



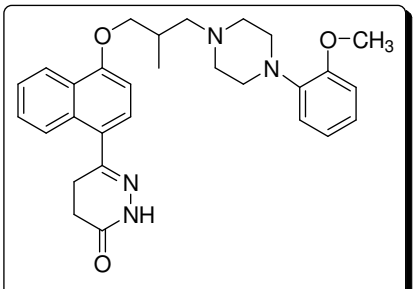
2004 yılında Demirayak ve arkadaşları 2-sübstitüe olmayan veya 2-metil-/2-(2-asetiloksietil)-6-[4-(sübstitüe pirol–1-il)fenyl]-4,5-dihidro–3(2H)-piridazi-non ve 2-sübstitüe olmayan veya 2-metil–4-[4-(sübstitüe pirol–1-il)fenil]-1(2H)-fitalazinon türevlerini **(138)** sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* antihipertansif etkinlikte olduğunu bildirmişlerdir.[196]



65

	R_1	R_2	R_3	R_4
138a	CH_3	H	CH_3	H
138b	CH_3	$COOC_2H_5$	$-C_6H_5$	H
138c	CH_3	$COOC_2H_5$	$-C_6H_4$-p-CH_3	H
138d	CH_3	$COOC_2H_5$	$-C_6H_4$-p-OCH_3	H
138e	CH_3	$COOC_2H_5$	$-C_6H_4$-p-Cl	H
138f	CH_3	$COOC_2H_5$	$-C_6H_4$-p-NO_2	H
138g	CH_3	$COOC_2H_5$	$-C_6H_5$	2-asetiloksietil

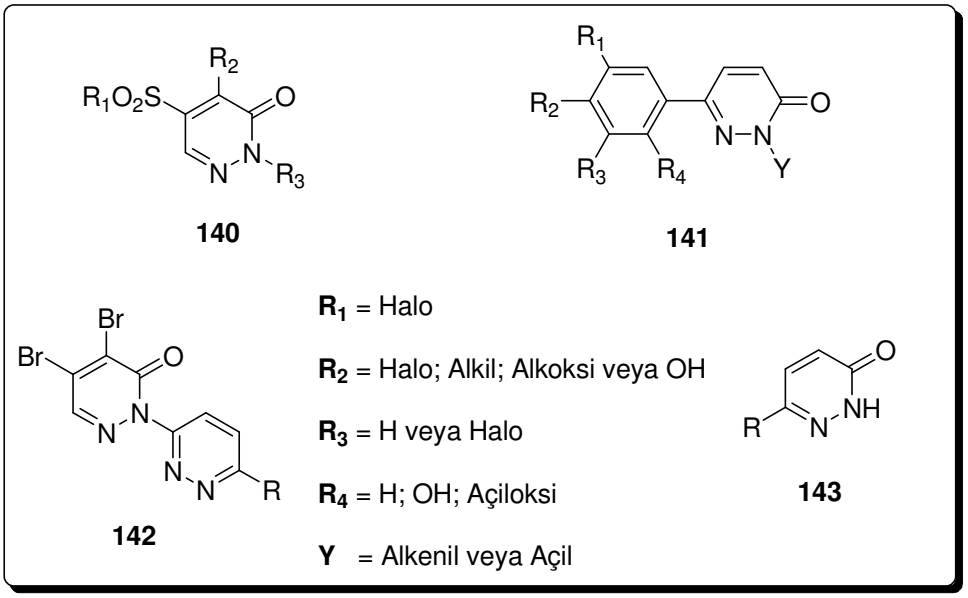
2006 yılında Shiou-ChiCherng ve arkadaşları çok sayıda piridazinon türevi sentezinden sonra güçlü bir platelet inhibitörü olan **(139)** bulunmuş ve etki mekanizmasının TXA_2 inhibisyonu, sistolitik Ca^{2+} mobilizasyonu ve siklik AMP seviyesini artırmasıyla eşlik eden platelet membran yüzeyi glikoproteini IIb/IIIa(GPIIb/IIIa) ekspresyonundan ileri geldiği savunulmuştur.[197]



139

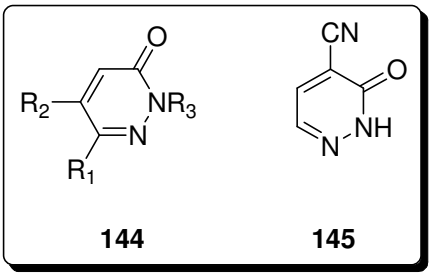
2.3.3 Antibakteriyel ve Antifungal Etkili 3(2H)-Piridazinonlar

1977'lerde piridazin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösteren çalışmanın yayınlanması ile sülfonilpiridazinonların (**140**, R_1, R_3 = alkil, Ph; R_2 = sübstitüe NH_2, OH, RO)[17] ve bazı piridazinon türevlerinin **(141)** antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır.[50] Bu bileşiklerin yanı sıra piridazinil piridazinonların **(142**, R = Aril) [198, 199] ve 6-aril–3(2H)-piridazinonların **(143**, R = Aril) da antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.[200]



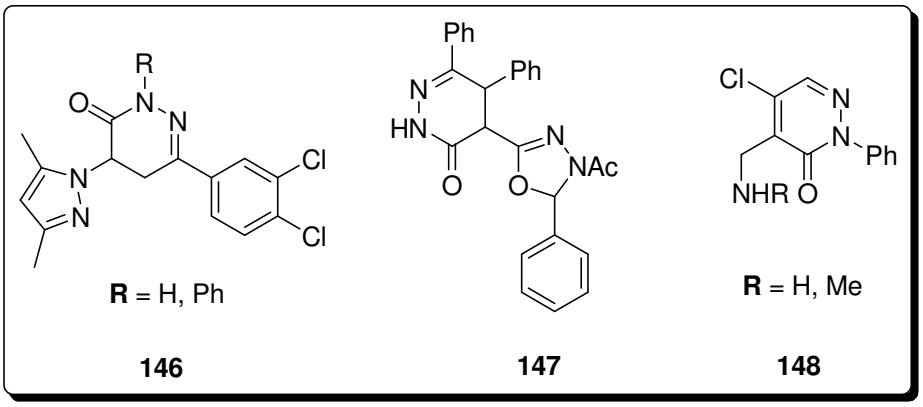
Çin'de yapılan bir araştırma sonucunda 2-arilpiridazinon (**144,** R_1= HO, Cl; R_2= F, Cl; R_3= Aril) türevlerinin tüberkülostatik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.[17]

ABD'de 4-siyano–3(2H)-piridazinon **(145)** bileşiğinin farelerde sistemik *E.coli* enfeksiyonuna karşı antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. [201]



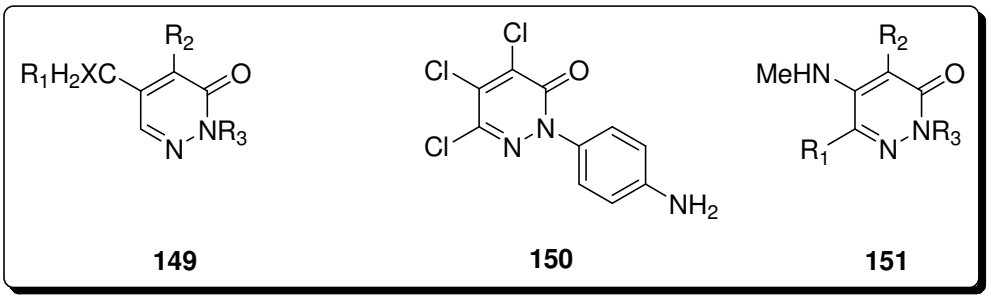
144 **145**

146, 147 ve **148** numaralı bileşikler Gram(+) ve Gram(-) bakterilerine karşı geniş bir spektrum gösterdiği literatürde kayıtlıdır.[202]



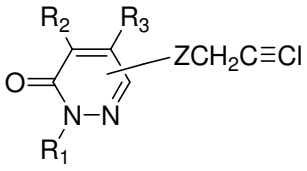
146 **147** **148**

Japonya'da, 5. konumda sülfür veya oksijen içeren bazı 3(2H)-piridazinonlar (**149**, R_1= aril, heteroaril; R_2= H, alkil, halojen; R_3= alkil; X= O, S) sentezlenmiş ve fungisit olarak patentlenmiştir. Ayrıca kloropiridazinon **(150)** ve 2-piridilpiridazinon (**151**, R_1= HO, AcO; R_2= H, halojen; R_3= sübstitüe 2-piridil) türevlerinin antifungal etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.[17]



149 **150** **151**

Bazı piridazinon türevleri ise **(152)** atlet ayağı hastalığına karşı kullanıldığı literatürde yer almaktadır.[17]



152

R_1 = Alkil, 2-Hidroksietil, Monoklorlu Ph, $PhCH_2$, Naftilmetil, Piridilmetil

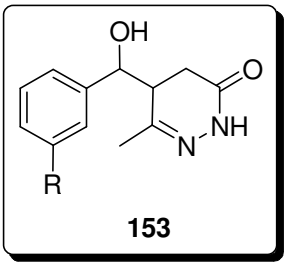
R_2 = H, Cl

R_3 = H, Cl

Z = O, NH

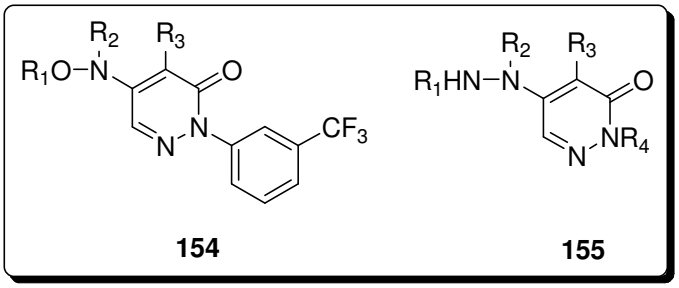
2.3.4 3(2H)-Piridazinonların Diğer Biyolojik Etkinlikleri

1976 yılında ABD'de 2. konumdaki azot atomunda 2-hidroksialkil sübstitüentleri içeren 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon bileşiklerinin anksiyolitik olduğu patentlenmiştir.[203] Daha sonra Fransa'da halojen içeren türevlerinin (**153**, R= Cl, CF_3) nörosedatif etki gösterdiğine dair çalışmalar yapılmıştır.[204]



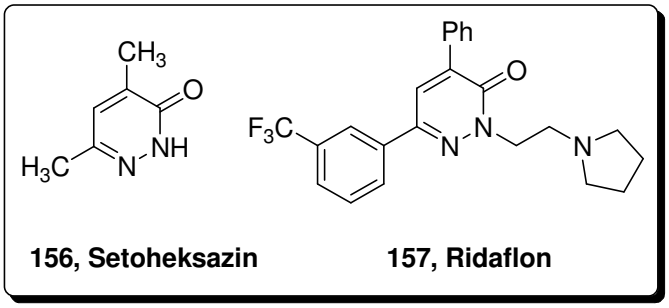
153

N-2-Aril sübstitüe piridazinonların (**154**, R_1,R_2=H, Alkil; R_3=Cl, Br)[205], (**155**, R_1= H, Alkil; R_2= H, Alkil, hidroksialkil; R_3= H, Cl, Br; R_4= sübs. Ph, sübs. benzil) uyku indükleyici oldukları ileri sürülmüştür. [206]



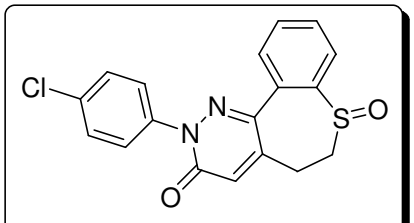
154 **155**

Piridazinon halkası taşıyan hipnotik ilaçlar olarak 'Setoheksazin' **(156)** ve sakinleştirici etkili 'Ridaflon' (ridiflon, delibril) **(157)** literatürde yer almaktadır.[17]



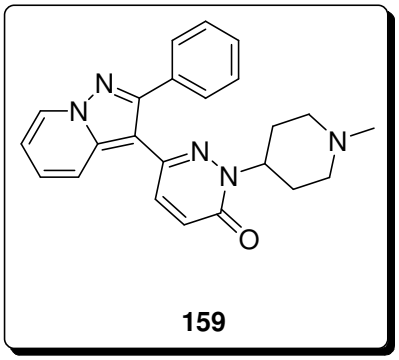
156, Setoheksazin **157, Ridaflon**

Anksiyolitik piridazinon olarak 2-(4-klorofenil)-5,6-dihidro-(1)benzotiyepino[5,4-c]piridazin-3(2H)-on 7-oksit bileşiği **(158)** literatürde kayıtlıdır.[207-209]



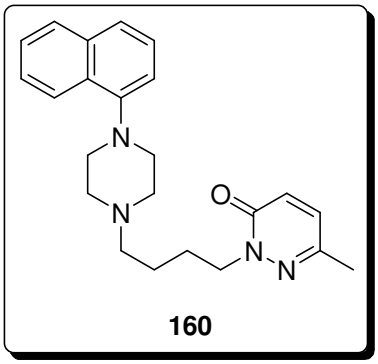
158

2-(1-metil–4-piperidinil)-6-(2-fenilpirazolo[1,5-*a*]piridin–3-il)-3(2H)-piridazinon bileşiğinin **(159)** adenozin A_1 reseptör antagonist etkinliğinden yola çıkılarak; hafıza, anksiyete ve depresyon tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.[210-212]



159

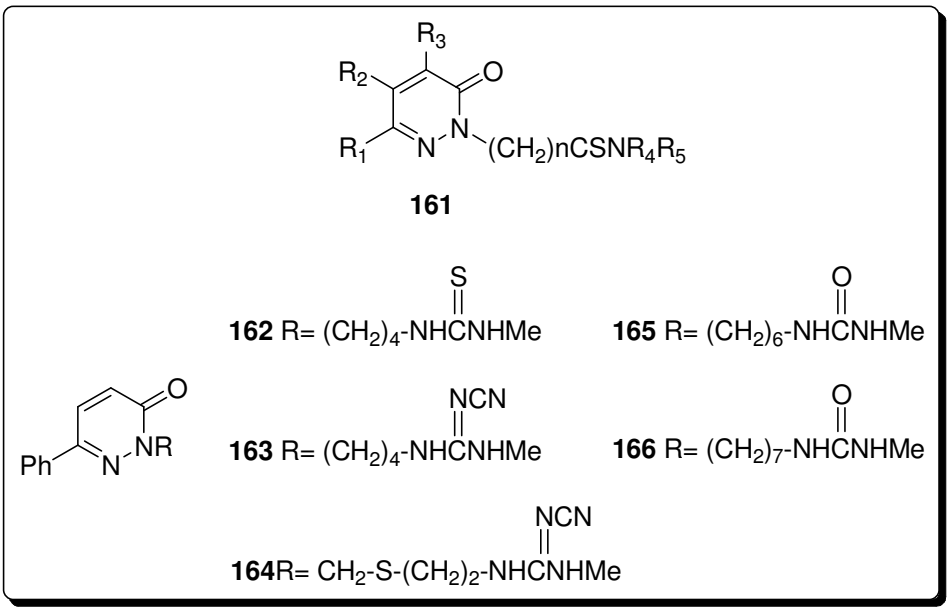
in vitro ve *in vivo* tayinlerde hem dopamin (D_2) antagonisti hem de 5-HT_{1A} kısmi agonisti etkiler gösteren [6-metil–2-[4-(naftilpiperazin–1-il)bütil]-3-(2H)-piridazinon] bileşiğinin **(160)** antipsikotik ilaç olarak varsayılabileceği bildirilmektedir.[213]



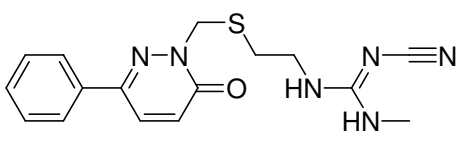
160

Bir grup Japon araştırmacı 2. konumdaki azot atomunda tiyokarbomoilalkil yan zinciri taşıyan 3(2H)-piridazinoların (**161;** R_1= Ph; R_2, R_3, R_4, R_5= H, n=2-5) antisekretuvar ve antiülser aktiviteye sahip olduklarını keşfetmiş[214], bunun yanı sıra 2-aminoalkil-6-aril-3(2H)-piridazinonların gastrik sekresyon inhibitörü veya anti-ülser ajanlar oldukları patent kayıtlarında yer almaktadır.[17, 215] Bir Histamin H2 reseptör inibitörü veya antikolinerjik ajan gibi etki etmeyen ve güçlü etkinlik

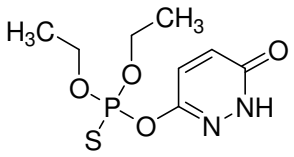
(farelerde gastrik antisekretuvar veya stres kaynaklı antiülser etkinlik) gösteren bileşikler olarak **162**, **163**[216], **164**, **165** ve **166** sıralanabilir. Özellikle **164** numaralı bileşiğin, yapılan deneyler sonucu simetidinden daha etkin olduğu bildirilmiştir. [217]



Piridafentiyon'un **(167)** antikolinesteraz etkili piridazinon türevi olduğu literatürde yer almaktadır. Alkilen zincirinde sülfür veya oksijen atomu taşıyan ve 2-siyanoguanidin yapısına sahip 3(2H)-piridazinon türevlerinin antiülser ve antisekretuvar aktiveleri ölçülmüş; özellikle, ne histamin H2 reseptör inhibitörü ne de antikolinerjik ajan özelliği gösteren 2-[[[2-(2-siyano-3-metil-1-guanidino)etil]tiyo]metil]-6-fenil-3 (2H)-piridazinon bileşiğinin **(168)** olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir.[214, 216, 218]

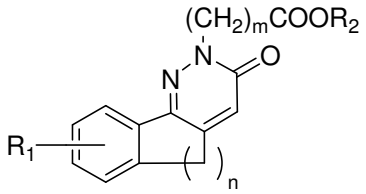


168



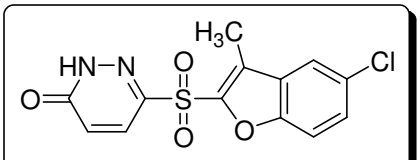
167, Piridafentiyon

1996 yılında yapılan bir çalışma ile sentezlenen trisiklik piridazinon türevlerinin **(169a-c)**; selektif aldoz redüktaz (ALR2) inhibisyonu ve aldehit redüktaz, sorbitol dehidrojenaz ve glutatyon redüktaz gibi ilgili oksidoredüktazlara olan afinitelerini *in vitro* ortamda test edilmiştir.[219] Bu çalışmanın devamında ise benzo[h]kinolinon karboksilik asit türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin aldoz redüktaz (ALR2) inhibisyonu aktivitesinde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir.[220]



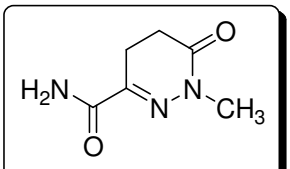
	n	m	R_1	R_2
169a	2	2	7,9-Me_2	H
169b	2	3	8,9-$(OMe)_2$	H
169c	2	2	7,9-Me_2	H

6-(5-kloro–3-metilbenzofuran–2-sulfonil)-2H-piridazin–3-on bileşiğinin **(170)** en güçlü (*in vitro*) selektif aldoz redüktaz inhibitörü bileşiklerden biri olduğu literatürde yer almaktadır.[221, 222]



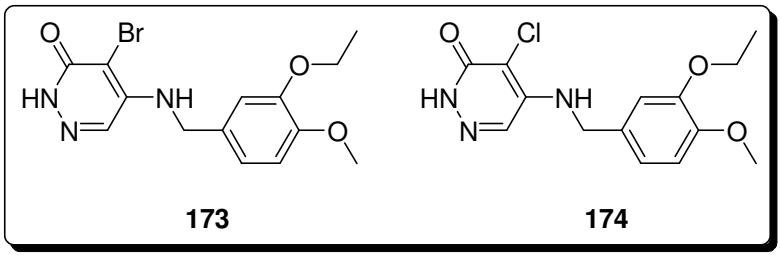
170

Patentlerde, kardiyotonik ve antitrombotik etkilerinin yanı sıra bronkodilatör etkiye da sahip 6-aril–3(2H)-piridazinon türevlerinin bulunduğu kayıtlıdır.[223-227] **171** numaralı bileşiğin bronkospazmolitik etkinin ksantinlere göre daha fazla olduğu br 4,5-dihidro–3(2H)-piridazinon türevlerinden "Medazonamit" (medozoamit) **(172)** bileşiğinin ise narkotik olmayan antitüssif etkinliğe sahip olduğu fakat bu etkinin kodeinden daha az olduğu bildirilmiştir.[142, 228]



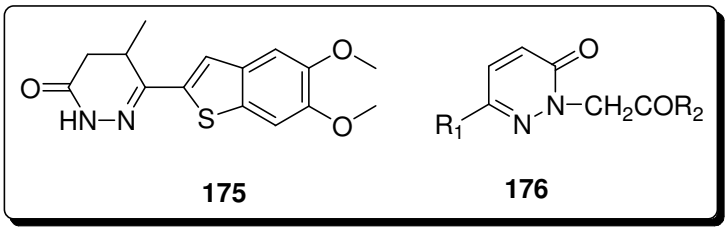
172, Medazonamit

4-bromo-5-(3-etoksi-4-metoksibenzilamino)-3(2H)-piridazinon **(173)** ve 4-kloro-5-(3-etoksi-4-metoksibenzilamino)-3(2H)-piridazinon **(174)** bileşiklerinin ileride bronşiyal astım tedavisi için uygun bileşikler olabileceği düşünülmektedir.[229,230]



173 **174**

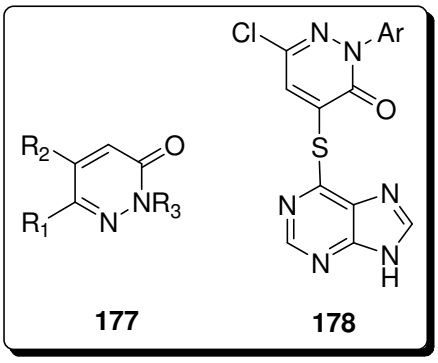
Ayrıca, selektif PDE-3 inhibitörü olan 4,5-dihidro-6-(5,6-dimetoksibenzo[*b*]tien-2-il)-5-metil-3(2H)-piridazinon **(175)** bileşiğinin hayvan deneylerinde alerjik astıma karşı etkili sonuçlar verdiği bildirilmiştir.[231]



175 **176**

Azot atomunda asetil grubu barındıran 6-aril–3(2H)-piridazinon (**176**, R_1= sübs. Ph; R_2= EtO, NH_2, NH_2NH) türevlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.[17]

4. ve 5. konumda bir halojen atomu ve halka azotuna bağlı bir fenil grubu içeren piridazinonların (**177,** R_1,R_2= H,Cl; R_3= sübs. Ph) sitostatik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.[232,233] Ayrıca, pürin sistemine sülfür atomu ile bağlı piridazinonların **(178)** güçlü sitostatik ajanlar olabileceği ileri sürülmüştür.[17]

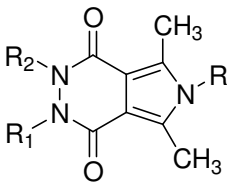


177 **178**

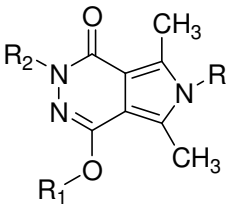
Pirolopiridazinonların antiproliferatif ve antiviral[234,235] *Helicobacter pylori*'e karşı antiülser ve antibaktariyel etkili[236-240] NMDA ve AMPA reseptör antagonisti[241]; antimikrobiyal[242] ve antifungal etkinliğe sahip olduğu; fosfolipaz inhibitörü[243] veya *in vitro* derin lipit peroksidasyon inhibisyonu[244] gösterdiği literatürde kayıtlıdır. 2004 yılında yapılan bir çalışma ile pirolopiridazinon türevleri bileşiklerin **(179-180)** anti-kanser etkiye sahip oldukları saptanmıştır.[245]



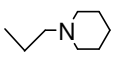
pirolo[3,4-d]piridazinon



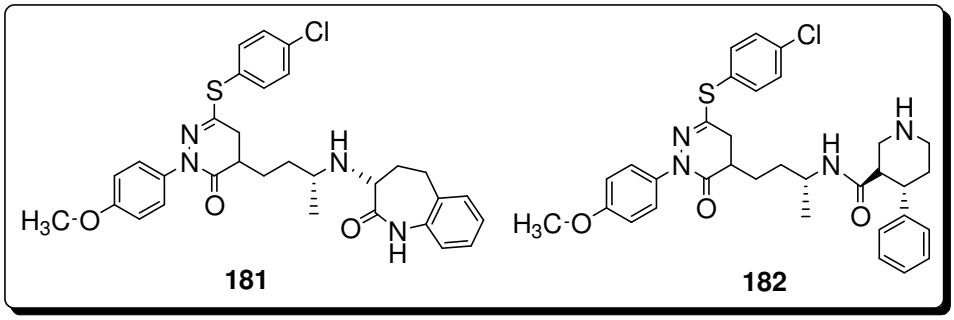
179



180

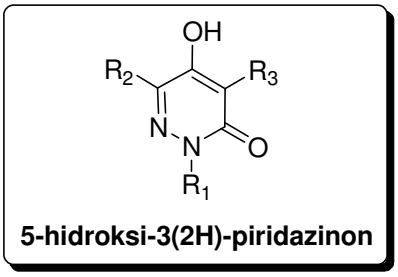
	R	**R_1**	**R_2**
179	C_6H_5		CH_3
180a	C_6H_5		CH_3
180b			CH_3
180c			CH_3
180d	C_6H_5		CH_3

Melanokortin reseptörü (MCR) agonistleri obezite tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bu amaçla geliştirilen yeni bileşiklerden **181**'in güçlü fakat kısmi MC4R agonizmi; **182** numaralı bileşiğin ise selektif MC3R ve MC5R'e karşı agonizm gösterdiği bulunmuştur. Piridazinon yapısının 4 konumundan sentezlenen analogların da aktivite bakımında olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir.[246, 247]



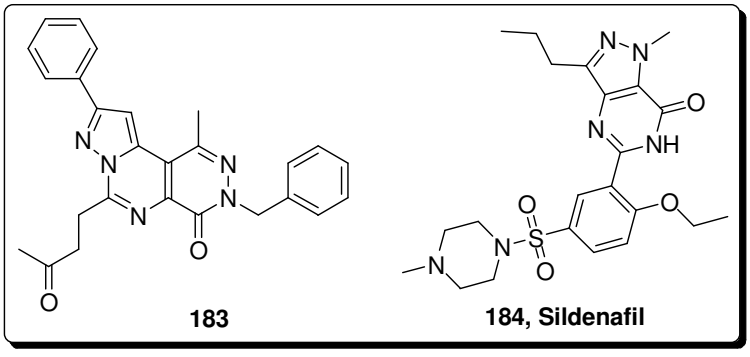
181 **182**

2007 yılı itibariyle 2,4,6-sübstitüe 5-hidroksi-3(2H)-piridazinon türevleri ile hepatit C virüsü NS5B polimeraz inhibitörü geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.[248]



5-hidroksi-3(2H)-piridazinon

Pirazolopirimidopiridazinon türevleri ile yapılan PDE5 inhibitörü çalışmasında **183** numaralı bileşiğin erektil disfonksiyona karşı Pirazolo[1',5':1,6]pirimido[4,5-d]piridazin-4(3H)-on türevi olan Sildenafil'den daha güçlü olduğu bildirilmiştir.[249]



183 **184, Sildenafil**

2.4 Analjezik Etki Tayin Yöntemleri Hakkında Genel Bilgi

2.4.1 Analjezik Etki

Çeşitli dokuların histolojik veya metabolik bozuklukları sonucu endojen veya eksojen kaynaklı uyarılara karşı oluşan bir tepki olarak ortaya çıkan "ağrı", asetilkolin, histamin, serotonin, bradikinin ve SRSA denilen kinin veya kateşolamin ve prostaglandinlerin rol oynadığı bir mekanizmadır.[250] Normal dokunun iltihap hücreleri veya artıkları ile dolması sonucu dokunun gerilmesi, duyarlılığının artması ağrıya neden olur.[251] Kullanılan analjezik ilaçların aynı zamanda antipiretik ve anti-inflamatuvar etkiye sahip olması bu ilaçların önemini artırmaktadır.[10]

İnsan ve hayvanlarda akut ağrının temelinde yatan mekanizmaları aydınlatmaya yönelik yapılan deneysel çalışmalar, duyuları harekete geçirecek uygun bir uyaranın kullanılmasını gerektirmektedir. Bu amaçla uygulanan uyarı; ölçülebilir, tekrar oluşturulabilir özellikte olmalı ve ilerlemeci bir karakter göstermemelidir. Nosiseptif uyarının yoğunluğu, süresi, uygulama bölgesi ve uygulanan bölgenin yüzey alanı gibi parametreler uyarıya verilen cevapta belirleyici olabilmektedir. Oluşturulan modellerde uyaran spesifik ve hassas olmalı, yöntem spesifik olmayan davranış değişikliklerini ayırt etmeye olanak sağlamalı, tekrarlanabilir ve benzer testler uygulandığında elde edilen sonuçlar uyumlu olmalıdır.[252, 253]

Analjezik etkinin belirlenmesinde çok çeşitli deneysel yöntemler uygulanmakta olup, bu yöntemlerde ısı, elektrik, basınç ve

kimyasal maddeler gibi değişik ağrı faktörleri kullanılarak, analjezik aktivitesi araştırılan test maddelerinin santral sinir sistemindeki opioit reseptörleri aktive ederek mi (narkotik analjeziklerin etkisi-santral etki); yoksa dokularda araşidonik asitten prostaglandin ve diğer bazı eikozanoitlerin oluşumunu katalizleyen siklooksijenaz enzimini inhibe ederek mi (narkotik olmayan analjeziklerin etkisi-periferik etki) etkilerini gösterdikleri saptanabilmektedir.[5]

Bu amaçla geliştirilen analjezik etki tayininde kullanılan yöntemler; deney hayvanlarına elektrik, ısı, mekanik veya kimyasal bir uyarının uygulanması, deney hayvanlarının bu uyarılara karşı oluşturduğu, basit reflekslerden karmaşık davranış değişikliklerine kadar giden cevabın değerlendirilmesi esasına dayanan yöntemlerdir.[252, 253]

Isı, mekanik ve elektriksel uyarının kullanıldığı testler, kısa süreli (saniye düzeyinde) uygulanan ve kütanöz orijinli ağrı ile ilişkili, uyarının artan yoğunlukta küçük bir alana uygulandığı yöntemlerdir. Algojenik maddeler kullanılarak uzun süreli (dakika düzeyinde) kimyasal uyarının uygulandığı testler ise kütanöz veya viseral ağrı ile ilişkili, subkütan veya intraperitonal uygulanan testlerdir.[252, 253]

2.4.2 Termal Uyarıya Dayalı Testler

Bu testler, termal bir uyaranla derinin uyarılması esasına dayanmaktadır. Nosiseptif uyaran kaynağı deri ile doğrudan temas halinde

olan bir ısı kaynağı olabildiği gibi hayvandan uzağa yerleştirilmiş lambadan gelen, diğer termal uyaranlara kıyasla nosiseptörler için nispeten daha seçici bir uyarı meydana getiren radyant ısı da olabilmektedir.[252]

2.4.2.1 Kuyruk Seğirme Testi (Tail-Flick Test)

Bu test kuyruğun bir bölümüne radyant ısı uygulanarak veya önceden ısısı ayarlanmış su içerisine hayvanın kuyruğu daldırılarak iki farklı şekilde uygulanabilmektedir.[252-254]

Termal radyasyon uygulanması hayvanın hızlı ve kuvvetli şekilde kuyruğunu çekmesine neden olmakta, ortalama 2-4 sn arasında değişen bu süre kaydedilmek suretiyle değerlendirme yapılmaktadır. Analjezik aktiviteye bağlı olarak bu süre uzamaktadır. Reaksiyon zamanı uyarılan kuyruk bölgesi ve yüzey alanına göre değişiklikler gösterebilmektedir. Basit olması ve hayvan türleri arasında reaksiyon zamanının küçük değişiklikler göstermesi nedeniyle avantajlı bir yöntemdir. Bu test sadece narkotik analjezik bileşiklerin aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.[252-255]

Hayvanın kuyruğunun ısısı önceden ayarlanmış sıcak suya daldırılarak uygulanan kuyruk seğirme testi; uygulama alanının genişliği bakımından farklılık gösteren, değerlendirmenin diğer yöntemde olduğu gibi reflekslerin meydana geliş süreleri belirlenerek yapıldığı bir termal uyarı yöntemidir. [252-255]

2.4.2.2 Pençe Geri Çekme Testi (Paw Withdrawal Test)

Subkütan karragenin enjeksiyonu veya ultraviyole ışınlarına maruz bırakılarak inflamasyonlu hale getirilmiş hayvan pençesine, radyan ısının uygulanmasını takiben hayvanın pençesini geri çekme süresi belirlenerek analjezik aktivitenin tayin edildiği bir yöntemdir.[252]

2.4.2.3 Sıcak Tabla testi (Hot Plate test)

Sabit sıcaklığa (~50 °C) getirilmiş metalik bir yüzeye konulan deney hayvanların pençelerini yalama ve zıplama reflekslerinin zamanının belirlenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Testin seçiciliği ve duyarlığı hareketin türüne bakmaksızın ilk hareket zamanı belirlenerek veya sıcaklık düşürülerek artırılabilmektedir. Pençe yalama davranışı sadece narkotik analjeziklerden etkilendiğinden bu test narkotik analjezik bileşiklerin analjezik etkilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. [252, 253, 256, 257]

2.4.2.4 Soğuk Uyarı testi

Deney hayvanının kuyruk veya bacağının soğuk suya daldırılması veya hayvanın soğuk bir yüzeye bırakılması esasına dayanmaktadır. Akut ağrı testlerinde çok nadir olarak kullanılmaktadır.[252, 253]

2.4.3 Mekanik Uyarıya Dayalı Testler

Uyarının şiddetinin ayarlanmasının zor olması, mekanik uyarının tekrarlanmasının uygulama bölgesinin duyarlığını azaltması ya da tam tersi artırması ve artan duyarlığa bağlı olarak inflamatuvar reaksiyonlarla doku yapısının değişmesi gibi faktörler bu testin validasyonunu zorlaştırmaktadır. Nosiseptif mekanik uyarı çoğunlukla arka pençeye ya da kuyruğa uygulanarak geri çekme süresi belirlenmektedir. Mekanik uyarının yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak verilen refleks değişkenlik göstermektedir.[252, 253]

2.4.4 Elektriksel Uyarıya Dayalı Testler

2.4.4.1 Uzun Süreli Elektriksel Uyarı Uygulanan Testler

2.4.4.1.1 Kuyruğun Elektriksel Uyarımı

Sıçan veya farenin kuyruğuna subkütan olarak bağlanan elektrotlara giderek artan yoğunlukta elektriksel uyarı verilerek, kuyruğun refleks hareketlerinin, hayvanın çıkardığı seslerin izlenmesi esasına dayalı bir testtir.[252, 253]

2.4.4.1.2 Pençenin Elektriksel Uyarımı

Elektriksel uyarı hayvanların özgürce hareket edebilecekleri bir alana verildiği bu yöntemde hayvanın seğirmesi, zıplaması, ses

çıkarması gibi refleksleri izlenerek analjezik aktivite değerlendirilmektedir. Geri çekme-sıçrama testi (flinch-jump test) olarak da bilinmektedir[252, 253]

2.4.4.2 Çok Kısa Süreli veya Tek Şoklar Şeklinde Elektriksel Uyarı Uygulanan Testler

2.4.4.2.1 Kuyruğun Elektriksel Uyarımı

Elektriksel uyarının kuyruğa bir defa ve çok kısa süreli (10-20 milisaniye) uygulanması ve deney hayvanının, uygulanan uyarının yoğunluğuyla paralel olarak oluşturduğu seğirme, kaçma, ses çıkarma ve elektrotları ısırma gibi davranışlarının izlenmesi esasına dayalı bir testtir. Farelere adapte edilen bu yöntem analjeziklerin ve parsiyel agonistlerinin analjezik etkilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.[252]

2.4.4.2.2 Diş Pulpasının Uyarılması

Deney hayvanlarının diş pulpasına elektriksel uyarı verilerek uygulanan bu yöntemde yalama, çiğneme, yüz mimiklerindeki değişim veya çene açma refleksi gibi iki farklı cevap izlenmektedir. Narkotik analjezikler için iyi sonuç veren bu yöntem, sıcak tabla testine cevap vermeyen narkotik olmayan analjezik aktivitenin ortaya çıkmasını sağlayabilmektedir. Ancak bu yöntem nonsteroidal anti-inflamatuvar bileşiklerin analjezik etkilerine çok duyarlı değildir ve günümüzde çok az kullanılmaktadır. [252]

2.4.5 Kimyasal Uyarıcıların Kullanıldığı Testler

Nosiseptif uyaran olarak irritan ve algojenik kimyasal bileşikler kullanılarak uygulanan yöntemlerdir. Nosiseptif eşiğin belirlenmesi ilkesinden vazgeçilmesi ve zamanla değişecek olan bir uyarının uygulanmasını takiben gözlenen davranışa nicel bir yaklaşım getirmesi nedeniyle diğer uyarı tiplerinden ayrılmaktadır. Kimyasal uyaran deney hayvanlarına genellikle intradermal veya intraperitonal enjeksiyon yoluyla verilmekte, daha az oranda intraarteryel veya intradental uygulamalar da yapılmaktadır.[252, 253]

2.4.5.1 İntradermal Enjeksiyon

Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan bileşik formalin çözeltisidir. Bu nedenle "formalin testi" olarak da bilinmektedir. Hipertonik tuz, etilendiamin tetra asetik asit (EDTA), Freund adjuvanı ve capsaisin gibi bileşikler de yaygın olmamakla birlikte bu amaçla kullanılan kimyasal uyaranlardır.[252, 253]

Kimyasal bileşik sıçan ön pençesinin dorsal yüzeyine enjekte edilerek ağrıya bağlı davranışlar izlenmektedir. Hayvanın birim zamanda pençesini yalama veya seğirme sayısı, pençe ısırma/yalama için harcanan kümülatif zaman gibi parametreler analjezik aktivite değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kimyasal bileşiğin enjeksiyonuna bağlı olarak gelişen bu davranışlar bilgisayara bağlı bir kamerayla izlenmekte ve bu yolla farmakolojik bileşiğin motor aktiviteler üzerine olan etkisi belirlenerek analiz edilmekte ve nosiseptif etkilerden ayırt edilebilmektedir.[252, 253]

Sıçan ve farelere formalin çözeltisinin intraplantar enjeksiyonu bifazik davranışlar oluşturmaktadır. Başlangıç fazı enjeksiyondan sonraki 3. dakikayı kapsamaktadır. Bunu takip eden hareketsiz periyottan sonra, 20-30. dakikalar arası ikinci fazı oluşturmaktadır. davranışların yoğunluğu bileşiğin konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Birinci fazda nosiseptörler doğrudan uyarılırken, ikinci faz inflamatuvar reaksiyonların meydana geldiği, hassasiyetin arttığı periyottur. Narkotik analjezikler her iki faz içinde antinosiseptif özellik gösterirken, indometazin gibi nonsteroidal anti-inflamatuvar bileşikler sadece ikinci fazı baskılamaktadır.[252, 253]

2.4.5.2 İrritan Ajanların İntraperitoniyel Enjeksiyonu

2.4.5.2.1 Kıvranma Testi (Writting Test)

Karın zarını irrite eden ajanların fare ve sıçanlara intraperitoniyel olarak enjeksiyonu ve buna bağlı olarak gelişen abdominal kasılmalar, dorsoabdominal kasların seğirmesi, motor aktivitenin azalması ve tüm vücudun öne atılarak arka ayakların uzamasıyla karakterize davranışların değerlendirilmesine dayalı bir testtir. “Abdominal bükülme testi”, “abdominal kasılma cevabı” veya “gerilme testi” olarak da adlandırılmaktadır. Ancak yaygın olarak “kıvranma testi” adı kullanılmaktadır. Değerlendirme genellikle algojenik maddenin enjeksiyonundan kaynaklanan abdominal krampların birim zamandaki sayısı belirlenerek yapılmaktadır. [252]

Algojenik ajan olarak fenilbenzokinonun kullanıldığı uygulamaları takip eden yıllar boyunca, başlangıçta kullanılan kimyasal bileşikler olmak üzere (asetilkolin, dilüe hidroklorik asit, veya asetik asit, bradikinin, adrenalin, ATP, oksitosin, p-benzokinon, histamin, 5-hidroksitriptamin, % 2'lik potasyum klorür, % 4'lük sodyum klorür, triptamin, % 1.8'lik kalsiyum klorür, klorbutanol, 5-hidroksitriptofan, % 2'lik magnezyum sülfat), konsantrasyon, sıcaklık, enjeksiyon hacmi, deneysel koşullar ve davranış değişiklerini izleme yöntemlerinde değişiklikler yapılarak yöntem daha kolay uygulanabilir hale getirilmiş ve duyarlılığı artırılmıştır.[252, 253, 256-258]

Kıvranma testi, zayıf analjezik bileşiklerin etkilerinin belirlenmesine olanak vermekle birlikte bütün majör ve minör analjeziklerin yanı sıra analjezik aktivitesi bulunmayan adrenerjik blokörler, antihistaminikler, kas gevşeticiler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve nöroleptikler gibi birçok bileşikle pozitif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle bu testin pozitif sonuç vermesi analjezik aktivitenin olduğu anlamına gelmemektedir. Bununla birlikte bütün analjezikler abdominal krampları inhibe ettiği için bu yöntem farmakodinamik özellikleri bilinmeyen moleküllerin analjezik aktivitelerinin tayininde kullanılan bir yöntemdir. [252, 253, 256-258]

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Materyal ve Yöntem

3.1.1 Kimyasal Bileşikler

Bu tez çalışmasında kullanılan tüm çözücüler teknik ve analitik niteliktedir. Sentez maddeleri olarak 3,6-dikloropiridazin (Aldrich), 1-(2-piridil)piperazin (Aldrich), 1-benzilpiperidin (Aldrich), 1-benzilpiperazin (Aldrich), 1-fenilpiperidin (Aldrich), 1-(3-triflorometilfenil)piperazin (Aldrich), 1-(4-klorofenil)piperazin (Aldrich), 1-(3-korofenil)piperazin (Aldrich),1-(2-florofenil)piperazin (Aldrich), 1-(3-metoksifenil)-piperazin (Aldrich), 1-(4-florofenil)-piperazin (Aldrich), kloroform, glasiyal asetik asit, dimetilformamit, trietilamin (Merck A.G.), nitrometan kullanılmıştır.

6-sübstitüe–3-kloropiridazin bileşikleri Gazi Üni. F.Kimya laboratuarında, literatürde kayıtlı olduğu şekilde sentezlenmiştir.[259,260]

3.1.2 Yöntem

3.1.2.1 6-sübstitüe–3-kloropiridazin türevleri (Ia-j)

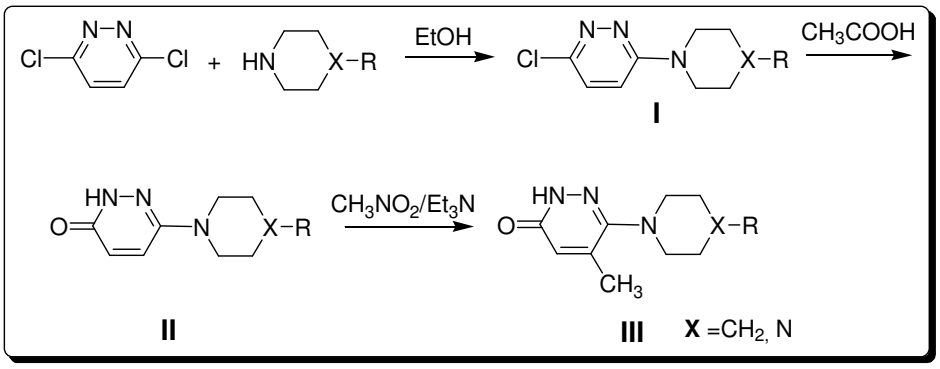
0.05 mol 3,6-dikloropiridazin ve 0.05 mol uygun 6-sübstitüe-piperidin/piperazin 25 mL absolü etanol içinde ısıtılarak, geri çeviren soğutucuya altında 4 saat ısıtıldı. Balon soğumaya bırakıldı. Çöken madde süzülüp, kurutuldu. Daha sonra etanolden kristalize edildi. (Verim % 65-90)

3.1.2.2 6-sübstitüe–3(2H)-piridazinon türevleri (IIa-j)

0,05 mol 6-sübstitüe–3-kloropiridazin **(I)** bileşiği 30 ml glasiyel asetik asit solüsyonu ile 140 ° C 'de 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Asetik asit düşük basınç ile uzaklaştırılmış ve kalan kısım su içinde çözülmüştür. Daha sonra kloroform ile ekstraksiyon yapılmıştır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulmuş ve düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Çöken madde süzülmüş, kurutulmuş ve etanolden kristalize edilmiştir. Verim (% 57–68)

3.1.2.3 6-sübstitüe-5-metil-3(2H)-piridazinon türevleri(IIIa-j)

0,01 mol 6-sübstitüe–3(2H)-piridazinon bileşiği **(II)**, 5 ekivalen CH_3NO_2 (0,0011 mol) ve 1,1 ekivalen Et_3N ile beraber 15 ml *N,N*-dimetilformamit içinde 12 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Daha sonra karışım soğutulmuş, süzüldmüş, kurutulup, etanolden kristalize edilmiştir.



Şekil 52 – Sentezlenen 6-sübstitüe-5-metil-3(2H)-piridazinon türevlerinin elde edilişi metodu

3.2 Analitik Kontroller

3.2.1 Erime derecesi tayini

Erime derecesi tayinlerinde Elektrotermal 9200 erime noktası aleti (Southent, Britanya) kullanılmıştır.

3.2.2 İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller

3.2.2.1 Materyal

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

Bileşiklerin ince tabaka kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri şunlardır: Ç-1: Benzen: metanol (90:10); Ç-2: Kloroform: etanol (90:10); Ç-3: Sikloheksan: aseton (60:40)

3.2.2.2 Yöntem

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

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

3.2.3 Spektral yöntemler

3.2.3.1 İnfrared (IR) Spektrumları

IR spektrumları KBr (Merck A.G.) ile 10 ton/cm2 basınçta hazırlanan yaklaşık %1 oranında bileşik içeren diskler kullanılarak, Bruker Vector 22 IR (Opus Spectroscopic Software Version 2.0) spektrometresi ile çekilmiştir. Dalga sayısı "cm^{-1}" olarak değerlendirilmiştir.

3.2.3.2 Nükleer Manyetik Rezonans (^{1}H-NMR) Spektrumları

NMR Spektrumları, bileşiklerin dimetilsülfoksit (DMSO-d_6- Aldrich) içindeki çözeltileri kullanılarak Bruker 200 FT-NMR spektrometresi ile ölçülmüştür. Dâhili standart tetrametilsilandır(Me_4Si). Bütün kimyasal kaymalar δ (ppm) olarak kaydedilmiştir.

3.2.3.3 Elementel analizler

Bileşiklerin elementel analizleri, Leco-932 (C, H, N, S, O – Elementel Analiz Cihazı) TÜBİTAK, Enstrümental Analiz Merkezi'nde (Ankara) yapılmış olup, teorik değerler ± % 0,4 içerisindedir.

Kromatografik çalışmalarda Silikajel 60 F254 (Merck, Kat. No.5554) kullanılmıştır.

3.3 Farmakolojik Etki Çalışması

3.3.1 Analjezik etki tayini

3.3.1.1 Materyal

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

3.3.1.2 Yöntem

Bileşiklerin analjezik etkinlik tayinlerinde, p-benzokinon ile oluşturulan kıvranma testi uygulandı.

3.3.1.3 Bileşiklerin verilişi ve dozlam

Her grupta altı hayvan olacak şekilde referans ve etkisi araştırılan bileşikler, % 0,5'lik karboksimetilselüloz (CMC) içerisindeki süspansiyonları halinde, ultrasonik banyoda süspanse edilerek, deney hayvanlarına gastrik gavaj vasıtasıyla 100 mg/kg dozlarda, oral olarak, bir

defada verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara sadece test çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan % 0,5'lik CMC çözeltisi aynı yolla verildi.

3.3.1.4 Referans madde

Deney sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla, referans analjezik madde olarak indometazin (CAS 53-86-1) (10 mg/kg) veya asetil salisilik asit'in (CAS 50-78-2; ASA) (100 mg/kg) ilaçları kullanıldı. Analjezik amaçla kullanılan ASA ve İndometazin, % 0,5'lik CMC çözeltisi içerisinde ultrasonik banyoda süspanse edildi. Hazırlanan referans madde süspansiyonu deney hayvanlarına oral olarak gastrik gavaj vasıtasıyla verildi.

3.3.1.5 Deneyin yapılışı

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

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

n = Kontrol grubunun ortalama kıvranma sayısı

n'= Deney grubunun ortalama kıvranma sayısı

3.3.2 Antienflamatuar Etkinlik Tayini

Antienflamatuar etkinlik çalışmalarında T. C. Refik SaydamHıfzısıhha Enstitüsü Serum Çiftliğinden sağlanan ortalama 20-25 g ağırlığında erkeek Swiss albino fareler kullanılmıştır. Hayvanlar ortama uyum sağlamaları içindeneye başlamadan önce en az iki gün bekletildi. Bu bekleme süresince hayvanlar pellet yem ve su ile bekletildi. Deneye başlamadan 24 saat önce hayvanlara sadece su verildi ve aç bırakıldı. Her grupta en az altı hayvan kullanıldı.

3.3.2.1 Yöntem

Bileşiklerin antienflamatuar etki tayinlerinde karagenin ile oluşturulan pençe ödemi testi uygulandı.

Her grupta altı hayvan olacak şekilde referans ve etkisi araştırılan bileşikler % 0.5'lik karboksimetilselüloz (CMC) içerisinde ultrasonik banyoda süspande edilerek, deney hayvanlarına gastrik gavaj vasıtasıyla 100 mg/kg dazlarda, oral olara, bir defada verildi. Kontrol

grubundaki hayvanlara sadece test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan % 0.5'lik karboksimetilselüloz aynı miktarlarda verildi.

Deney sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla, standart antienflamatuar madde olarak 10 mg/kg dozda indometasin (Sigma) kullanıldı.

Deneyin yapılışı : Etkisi araştırılan bileşikler ve referans madde farelere oral olrak uygulandıktan sonra, ödem oluşturmak amacıyla, hayvanların sağ arka ayaklarının subplantar dokularına 50 mg karagenin'in 2.5 ml serum fizyolojik içindeki süspansiyonundan 25 µl enjekte edildi. Hayvanların sol arka ayaklarının subplantar dokusuna ise kontrol amacıyla 25 µl serum fizyolojik enjekte edildi. Enjeksiyondan itibaren 90 dakika aralıklarla her iki ayak kalınlıkları mikrometrik kompas (Ozaki Co, Tokyo, Japonya) yardımıyla ölçülerek ödem miktarları hesaplandı.

Deney sonuçları değerlendirilirken tek yönlü "Student-t testini içeren "Instant (Windows) istatistik proğramı kullanıldı.

3.3.3 Gastrik Ülserasyon Tayini

3.3.3.1 Materyal

Analjezik etkisi incelenen bileşiklerin yan etki olarak gastrik lezyon ve ülsere yol açıp açmadığını belirlemek üzere analjezik etkinlik

tayininde kullanılan hayvanların mideleri binoküler lup altında incelendi. Her grupta altı hayvan kullanıldı.

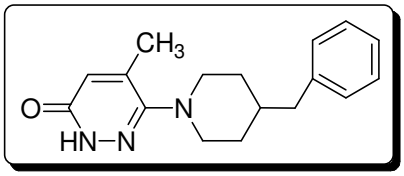
3.3.3.2 Yöntem

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

4. BULGULAR

4.1 Kimyasal Çalışmalar

4.1.1 6-(4-Benzilpiperidin-1-il)-5-metil-3(2H)-piridazinon [IIIa]



Etanolden kristalize edildi. Verim: % 71. Erime Derecesi: 199 °C. Reaksiyon Zamanı 15 saat.

Kimyasal Formülü: $C_{17}H_{21}N_3O$ (283,37 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.45, 0.77 ve 0.50 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

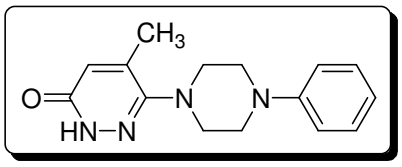
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3149.5 (N-H), 1666.8 (C=O laktam), 1594-1502 (C=N),

1H-NMR (DMSO-d6) ppm: 12.16 (1H, s, N-H), 7.32-7.05 (5H, fenil protonları) , 6.67 (1H, s, piridazinon H_4), 3.91-3.66 (2H, d,-CH_2-), 3.38-3.08 (9H, m, piperidin protonları), 2.21-2.04 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz
($C_{17}H_{21}N_3O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	72,06	7,47	14,83
Bulunan	72,08	7,21	15,01

4.1.2 6-(4-fenilpiperazin-1-il)-5-metil-3(2H)-piridazinon [IIIb]



Etanolden kristalize edildi. Verim: 79 %. Erime Derecesi: 213 ℃. Reaksiyon Süresi: 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{15}H_{18}N_4O$ (284,36 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.27, 0.53 ve 0.42 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

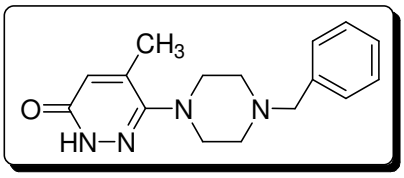
FT-IR (KBr), cm-1: 3151.5 (N-H), 1669.8 (C=O laktam), 1595-1500 (C=N)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.30 (1H, s, N-H), 7.32-7.08 (5H, fenil protonları) , 6.67 (1H, s, piridazinon H_4), 3.28-3.12 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.10-2.93 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.21-2.04 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz ($C_{15}H_{18}N_4O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	66,64	6,71	20,73
Bulunan	66,32	7,02	20,42

4.1.3 6-(4-Benzilpiperazin-1-il)-5-metil-3(2H)-piridazinon [IIIc]



Etanolden kristalize edildi. Verim: 67 %. ED:143°C. Tepkime zamanı 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{16}H_{20}N_4O$, (284,36 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.30, 0.58 ve 0.32 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

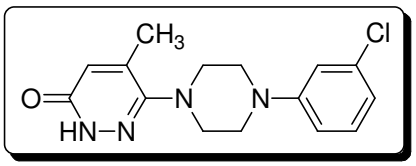
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3139.2 (N-H), 1667.3 (C=O laktam), 1592-1498 (C=N)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 11.58 (1H, s, N-H), 7.28-6.65 (5H, fenil protonları) , 6.48 (1H, s, piridazinon H_4), 3.80-3.69 (2H, d,-CH_2-), 3.30-3.19 (m, 4H, piperazin a+a'), 2.94-2.83 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.22-2.09 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz ($C_{16}H_{20}N_4O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	67,58	7,09	19,70
Bulunan	67,20	6,78	19,98

4.1.4 6-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon [IIId]



Etanolden kristalize edildi. Verim: 56 %. ED: 219 ℃. Tepkime süresi 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{15}H_{17}ClN_4O$, (304,77 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.55, 0.47 ve 0.42 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

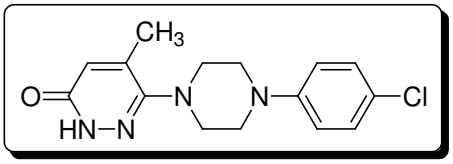
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3123.8 (N-H), 1670.2 (C=O laktam), 1594-1500 (C=N),

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.30 (1H, s, N-H), 7.20-6.95 (4H, fenil protonları) , 6.86 (1H, s, piridazinon H_4), 3.37-3.24 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.09-2.91 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.26-2.06 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz ($C_{15}H_{17}ClN_4O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	59,11	5,62	18,38
Bulunan	58,90	5,32	18,70

4.1.5 6-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon (IIIe)



Etanolden kristalize edildi. Verim: 61 %. ED:231°C. Tepkime süresi 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{15}H_{17}ClN_4O$, (304,77 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.27, 0.46 ve 0.31 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

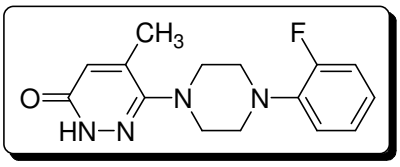
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3123.8 (N-H), 1670.2 (C=O laktam), 1593- 1499 (C=N),

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.24 (1H, s, N-H), 7.33-6.93 (4H, fenil protonları) , 6.96 (1H, s, piridazinon H_4), 3.43-3.24 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.28-2.91 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.26-2.06 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz ($C_{15}H_{17}ClN_4O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	59,11	5,62	18,38
Bulunan	58,78	5,67	18,73

4.1.6 6-[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon (IIIf)



Etanolden kristalize edildi. Verim: 59 %. ED:170°C. Tepkime süresi 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{15}H_{17}FN_4O$ (288,32 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.26, 0.55 ve 0.27 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

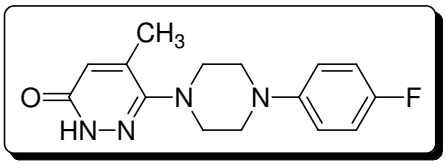
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3137.8 (N-H), 1672.0 (C=O laktam), 1594-1505 (C=N),

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.10 (1H, s, N-H), 7.43-7.25 (4H, fenil protonları) , 6.94 (1H, s, piridazinon H_4), 3.48-3.21 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.15-2.97 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.57-2.43 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz ($C_{15}H_{17}ClN_4O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	62,49	5,94	19,43
Bulunan	62,11	6,13	19,67

4.1.7 6-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon (IIIg)



Etanolden kristalize edildi. Verim:70 %. ED:164°C. Tepkime süresi 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{15}H_{17}FN_4O$, (288,32 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.35, 0.74 ve 0.50 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

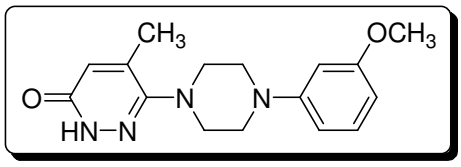
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3134.2 (N-H), 1669.4 (C=O laktam), 1595-1505 (C=N),

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.32 (1H, s, N-H), 7.14-6.93 (4H, fenil protonları) , 6.83 (1H, s, piridazinon H_4), 3.42-3.26 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.11-2.94 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.28-2.10 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz ($C_{15}H_{17}ClN_4O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	62,49	5,94	19,43
Bulunan	62,82	6,11	19,21

4.1.8 6-[4-(3-metoksifenil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon (IIIh)



Etanolden kristalize edildi. Verim: 67 %. ED: 260 °C. Tepkime süresi 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{16}H_{20}N_4O_2$, (300,36 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.20, 0.60 ve 0.23 'dür. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

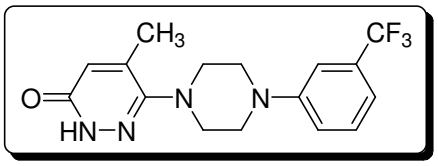
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3123.2 (N-H), 1680.1 (C=O laktam), 1594-1504 (C=N),

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.00 (1H, s, N-H), 7.43-6.97 (4H, fenil protonları) , 6.84 (1H, s, piridazinon H_4), 3.76-3.67 (s, 3H, -OCH_3), 3.39-3.28 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.18-3.06 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.23-2.14 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz
($C_{16}H_{20}N_4O_2$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	63,98	6,71	18,65
Bulunan	64,22	6,36	18,92

4.1.9 6-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon (IIIi)



Etanolden kristalize edildi. Verim: 52 %. ED:175°C. Tepkime süresi 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{16}H_{17}F_3N_4O$, (338,33 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.29, 0.51 ve 0.46 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

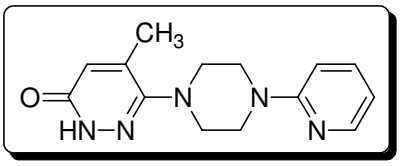
FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3123.2 (N-H), 1666.7 (C=O laktam), 1594-1500 (C=N),

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.20 (1H, s, N-H), 7.23-6.97 (4H, fenil protonları) , 6.80 (1H, s, piridazinon H_4), 3.38-3.21 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.08-2.92 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.26-2.11 (3H, s, -CH_3).

Elementel Analiz
($C_{16}H_{17}F_3N_4O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	56,80	5,06	16,56
Bulunan	56,30	5,32	17,03

4.1.10 6-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon (IIIj)



Etanolden kristalize edildi. Verim: 48 %. ED:203°C. Tepkime süresi 15 sa.

Kimyasal Formülü: $C_{14}H_{17}N_5O$, (271,32 g/mol)

İTK: Ç-1, Ç-2, Ç-3 çözücü sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.32, 0.71 ve 0.38 'dir. UV ışığında 254 nm de floresan olmayan leke şeklinde gözlenmiştir.

FT-IR (KBr), cm^{-1}: 3130.2 (N-H), 1665.5 (C=O laktam), 1595-1505 (C=N),

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ppm: 12.20 (1H, s, N-H), 7.66-7.10 (4H, fenil protonları) , 6.80 (1H, s, piridazinon H_4), 3.95-3.58 (m, 4H, piperazin a+a'), 3.19-2.91 (m, 4H, piperazin b+b'), 2.61-2.39 (3H, s, -CH_3)

Elementel Analiz ($C_{14}H_{17}N_5O$)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	61,98	6,32	25,81
Bulunan	62,16	6,71	25,54

4.2 Biyolojik Aktivite Çalışması

4.2.1 Analjezik ve Mide Ülserasyonu Tayini

Sentezlenen bileşiklere dair analjezik etki verileri **Tablo** 4'de verilmiştir.

Tablo 4 - Sentezlenen Bileşiklerin Analjezik Aktivite Sonuçları

Test Numuneleri	**Doz (mg/kg)**	**Analjezik aktivite (kıvranma sayısı) ± SEM**	**İnhibisyon oranı (%)**	**Mide ülseri yapıcı etki**
Kontrol		48.4 ± 3.72		0/6
IIIa	100	40.1 ± 3.26	17.1	0/6
IIIb	100	35.6 ± 2.41	26.4	1/6
IIIc	100	41.2 ± 4.12	14.9	0/6
IIId	100	49.1 ± 3.27	----	0/6
IIIe	100	32.6 ± 3.09	**32.6***	0/6
IIIf	100	27.5 ± 2.01	**43.2****	0/6
IIIg	100	31.1 ± 1.97	**35.7****	0/6
IIIh	100	46.5 ± 3.12	3.9	2/6
IIIi	100	45.1 ± 2.73	6.8	0/6
IIIj	100	29.6 ± 2.08	**38.8****	0/6
ASA	100	24.1 ± 1.72	**50.2*****	5/6

4.2.2 Anti-inflamatuvar Etki Çalışması

Sentezlenen bileşiklerin anti-inflamatuvar etkilerine dair bulgular ise **Tablo 5**'de verilmiştir.

Tablo 5 - Sentezlenen Bileşiklerin Anti-inflamatuvar Aktivite Sonuçları

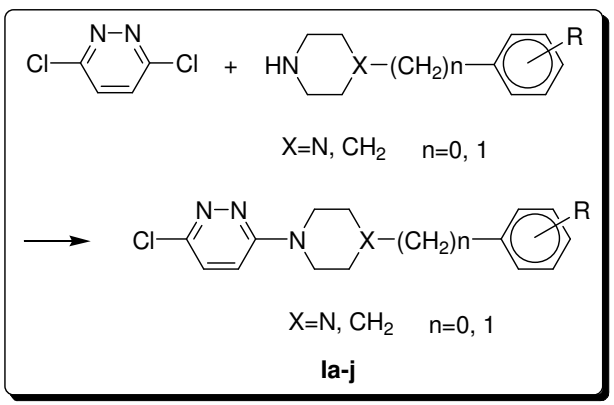
Test numuneleri	**Doz (mg/kg)**	**Anti-inflamatuvar Aktivite (*Thickness of edema*) ($x10^{-2}$mm) ± SEM (inhibisyon %)**			
		90 dk.	**180 dk**	**270 dk**	**360 dk**
Kontrol		39.7 ± 3.21	45.8 ± 3.94	55.7 ± 4.02	61.4 ± 4.19
IIIa	100	41.2 ± 3.71	45.9 ± 3.82	54.1 ± 3.29 (2.9)	58.8 ± 3.71 (4.2)
IIIb	100	37.6 ± 3.01 (5.3)	40.5 ± 2.67 (11.6)	48.6 ± 3.15 (12.7)	56.1 ± 3.25 (8.6)
IIIc	100	39.2 ± 2.91 (1.3)	44.8 ± 3.02 (2.2)	53.1 ± 3.16 (4.5)	58.8 ± 3.24 (4.2)
IIId	100	41.3 ± 3.26	49.8 ± 3.61	59.9 ± 4.12	65.1 ± 4.27
IIIe	100	40.4 ± 3.24	43.1 ± 3.05 (5.9)	49.4 ± 3.20 (11.3)	57.6 ± 4.12 (6.2)
IIIf	100	33.5 ± 2.71 (15.6)	39.8 ± 3.12 (13.1)	41.4 ± 3.15 **(25.7)***	43.8 ± 3.06 **(28.7)****
IIIg	100	37.9 ± 2.23 (4.5)	40.5 ± 2.61 (11.6)	45.1 ± 2.50 (19.0)	48.3 ± 3.04 (21.3)

IIIh	100	43.4 ± 2.96	48.7 ± 3.04	58.9 ± 3.97	63.2 ± 4.05
IIIi	100	40.7 ± 4.02	45.9 ± 4.29	61.4 ± 5.19	69.8 ± 3.71
IIIj	100	35.8 ± 2.14 (9.8)	38.7 ± 2.61 (15.5)	43.4 ± 3.02 (22.1)	45.6 ± 3.27 **(25.7)***
İndometazin	10	30.7 ± 1.92 (22.6)	33.1 ± 2.04 **(27.7)***	35.9 ± 3.11 **(35.5)****	39.8 ± 2.96 **(35.2)*****

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

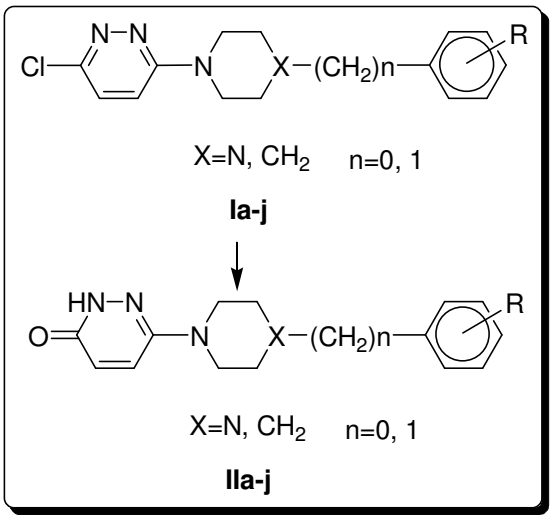
Sunduğumuz tez çalışmasında 3,6-dikloropiridazinden hareketle 6-(Sübstitüe- fenilpiperazin/piperidin)-5-metil-3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinin sentezini gerçekleştirilmiş ve bu türevlerin analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezini gerçekleştirdiğimiz 20 madde içerisinden hedef maddelerimiz olan 6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevleri, literatürde kayıtlı olmayan özgün bileşiklerdir**.**

Tez konusu olan 6-(Sübstitüe- fenil piperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinin sentezi, 3,6-dikloropiridazinden hareketle ve üç aşamalı bir reaksiyon ile gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada 3,6-dikloropiridazin 4-aril/benzilpiperazin türevleri ile absolü etanol içinde 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak 6-[(4-arilsübstitüe)piperazin]-3-kloropiridazin **(Ia-h)** türevlerinin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin erime dereceleri, literatür [104, 261] verileri ile uyum gösterdiğinden saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi ile yapılmış ve daha sonraki sentez basamağına geçilmiştir. **(Şekil 53)**



Şekil 53 - 6-[(4-aril/benzilsübstitüe)piperazin]-3-kloropiridazin türevlerinin sentezi (Ia-j)

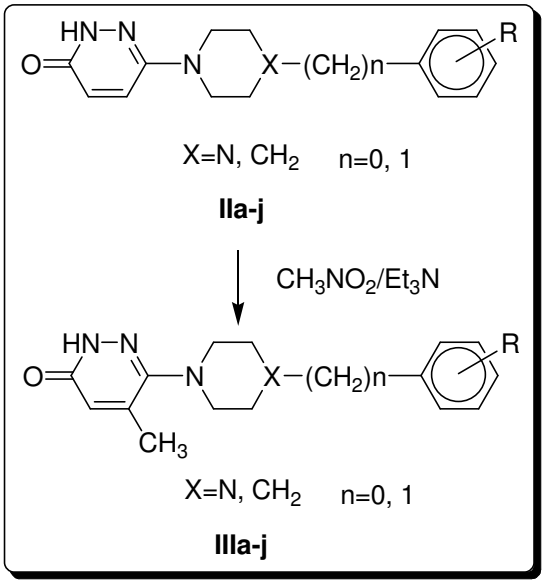
İkinci basamakta 6-[(4-arilsübstitüe)piperazin]-3-kloropiridazin **(Ia-j)** türevleri sodyum asetat varlığında, glasiyal asetik asit içinde 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılarak 6-[(4-aril/benzil)piperazin]-3(2H)piridazinon **(IIa-j)** türevlerinin sentezlenmiştir. Bu türevlerin sentezi literatürde[104, 261]daha önceden çalışma grubumuz tarafından rapor edilmiş olup; IR, erime derecesi ve kromatografik saflık kontrollerinden sonra sentezin üçüncü basamağına geçilmiştir. **(Şekil 54)**



Şekil 54 - 6-[(4-aril/benzil)piperazin]-3(2H)piridazinon türevlerinin sentezi (IIa-j)

Sunduğumuz tez dâhilinde sentezlenen ve özgün bileşikler olan 6-(Sübstitüe-fenil piperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinin sentezi üçüncü basamakta gerçekleştirilmiştir. Bu basamakta 6-[(4-aril/benzil)piperazin]-3(2H)piridazinon **(IIa-j)** türevleri ve nitrometan trietilamin varlığında *N,N*-dimetilformamit içinde 15 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak 6-(Sübstitüe- fenil piperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral verilerinden yararlanılarak tespit edilmiştir.

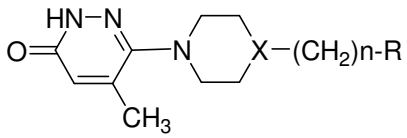
Bileşiklerin elementel analiz çalışmalarında bulunan sonuçlar ile teorik değerler arasında en fazla % 0,4 sapma mevcuttur.



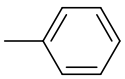
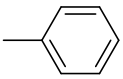
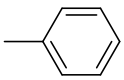
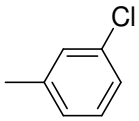
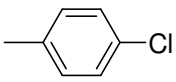
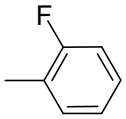
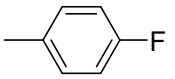
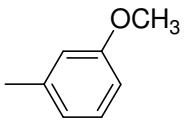
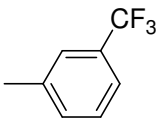
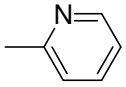
Şekil 55 – 6-(Sübstitüe- fenilpiperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon bileşiklerinin sentezi **(IIIa-j)**

Sentezlenen bileşiklere dair bilgiler ve bazı fizikokimyasal özellikler **Tablo 6**'da verilmiştir.

Tablo 6 – 6-(Sübstitüe- fenil piperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon (IIIa-j)



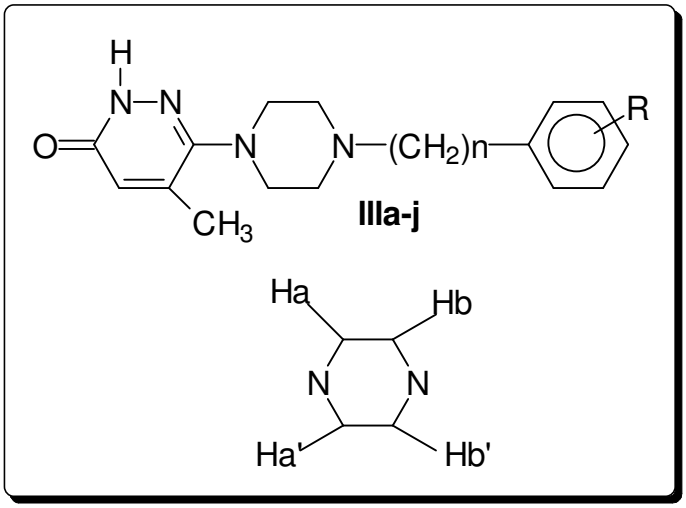
III

R	X	n	% Verim	E.D. (°C)	Kapalı Formül
	CH_2	1	71	199	$C_{17}H_{21}N_3O$
	N	0	79	213	$C_{15}H_{18}N_4O$
	N	0	67	143	$C_{16}H_{20}N_4O$
	N	1	56	219	$C_{15}H_{17}ClN_4O$
	N	0	61	231	$C_{15}H_{17}ClN_4O$
	N	0	59	170	$C_{15}H_{17}FN_4O$
	N	0	70	164	$C_{15}H_{17}FN_4O$
	N	0	67	260	$C_{16}H_{20}N_4O$
	N	0	52	175	$C_{16}H_{17}F_3N_4O$
	N	0	48	203	$C_{14}H_{17}N_4O$

6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinin spektral analiz sonuçları incelendiğinde, IR spektrumlarında laktam halkasına ait C=O gerilim bantları 1666–1670 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Piridazinon halkasının 2. konumundaki N-H piki ise 3123–3151 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde; piridazinon halkasının 2. konumundaki N-H grubuna ait proton 12.00–12.30 ppm aralığında bir singlet şeklinde gözlenmiştir. Piridazinon halkasının 4. konumundaki protonun 6.48–6.94 aralığında singlet olarak gözlenmesi piridazinon halkasının 5. konumdan metillendiğini göstermektedir. Çünkü bileşik **IIa-j** türevlerinde piridazinon halkasının 4. konumundaki proton piki dublet olarak gözlenmektedir. Aynı zamanda IIa**-j** türevlerinde piridazinon halkasının 5. konumundaki protonun piki 7.30-7.60 aralığında dublet olarak gözlenirken 6-(Sübstitüe-fenil piperazin/piperidin)-5-metil-3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinde bu pik kaybolmuştur. Bu durumda piridazinon halkasının 5. konumdan metillendiğini kanıtlamaktadır. Bundan başka piridazinon halkasının 5. konumundaki metil grubunun protonları 2.04–2.57 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir.

6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinde piperazin halkasına ait pikler iki grup proton halinde gözlenmiştir.



Ha ve Ha protonları birbirlerine eşit elektron yoğunluğuna sahip olduklarından tek bir proton grubu gibi davranmaktadırlar. Ha + Ha' protonları 3.20–3.40 ppm'de ve genellikle multiplet şeklinde gözlenmişlerdir. Hb + Hb' protonları da birbirlerine eşdeğerdir ve genellikle 2.90–3.10 ppm arasında ve genellikle multiplet şeklinde gözlenmişlerdir.

6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinin analjezik aktivite tayinlerinde oldukça iyi sonuç verdiği bilinen fenilbenzokinonun indüklediği kıvranma testi (PBQ testi) [262] ve anti-inflamatuvar aktivite tayinlerinde ise karagenin tarafından indüklenen pençe ödemi testi (CPE testi)[263] uygulanmıştır. Analjezik aktivite tayinlerinde aspirin anti-inflamatuvar aktivite tayinlerinde ise indometazin standart bileşikler olarak kullanılmıştır. 6-(Sübstitüe-fenil piperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon **(IIIa-j)** türevlerinin aynı zamanda akut toksisite ve mide ülseri oluşturma etkileri de tayin edilmiştir. Bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktivite sonuçları sırasıyla Tablo 6 ve 7'de verilmiştir.

Tablo 6 - 6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil-3(2H)-piridazinon türevlerinin (IIIa-j) türevlerinin analjezik aktiviteleri

Bileşik	**Doz (mg/kg)**	**Kıvranma sayısı± SEM**	**İnhibisyon oranı (%)**	**Ülserasyon oranı**
Kontrol		48.4 ± 3.72		0/6
IIIa	100	40.1 ± 3.26	17.1	0/6
IIIb	100	35.6 ± 2.41	26.4	1/6
IIIc	100	41.2 ± 4.12	14.9	0/6
IIId	100	49.1 ± 3.27	----	0/6
IIIe	100	32.6 ± 3.09	**32.6***	0/6
IIIf	100	27.5 ± 2.01	**43.2****	0/6
IIIg	100	31.1 ± 1.97	**35.7****	0/6
IIIh	100	46.5 ± 3.12	3.9	2/6
IIIi	100	45.1 ± 2.73	6.8	0/6
IIIj	100	29.6 ± 2.08	**38.8****	0/6
ASA	100	24.1 ± 1.72	**50.2*****	5/6

Tablo 7 - 6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil-3(2H)-piridazinon türevlerinin (IIIa-j)türevlerinin antiinflamatuvar aktiviteleri

Bileşikler	**Doz (mg/kg)**	**Kalınlık artışı (x10^{-2}mm) ± SEM (inhibisyon %)**			
		90 dakika	**180 dakika**	**270 dakika**	**360dakika**
Kontrol		39.7 ± 3.21	45.8 ± 3.94	55.7 ± 4.02	61.4 ± 4.19
IIIa	100	41.2 ± 3.71	45.9 ± 3.82	54.1 ± 3.29 (2.9)	58.8 ± 3.71 (4.2)
IIIb	100	37.6 ± 3.01 (5.3)	40.5 ± 2.67 (11.6)	48.6 ± 3.15 (12.7)	56.1 ± 3.25 (8.6)
IIIc	100	39.2 ± 2.91 (1.3)	44.8 ± 3.02 (2.2)	53.1 ± 3.16 (4.5)	58.8 ± 3.24 (4.2)
IIId	100	41.3 ± 3.26	49.8 ± 3.61	59.9 ± 4.12	65.1 ± 4.27
IIIe	100	40.4 ± 3.24	43.1 ± 3.05 (5.9)	49.4 ± 3.20 (11.3)	57.6 ± 4.12 (6.2)
IIIf	100	33.5 ± 2.71 (15.6)	39.8 ± 3.12 (13.1)	41.4 ± 3.15 **(25.7)***	43.8 ± 3.06 **(28.7)****
IIIg	100	37.9 ± 2.23 (4.5)	40.5 ± 2.61 (11.6)	45.1 ± 2.50 (19.0)	48.3 ± 3.04 (21.3)
IIIh	100	43.4 ± 2.96	48.7 ± 3.04	58.9 ± 3.97	63.2 ± 4.05
IIIi	100	40.7 ± 4.02	45.9 ± 4.29	61.4 ± 5.19	69.8 ± 3.71
IIIj	100	35.8 ± 2.14 (9.8)	38.7 ± 2.61 (15.5)	43.4 ± 3.02 (22.1)	45.6 ± 3.27 **(25.7)***
İndometazin	10	30.7 ± 1.92 (22.6)	33.1 ± 2.04 **(27.7)***	35.9 ± 3.11 **(35.5)****	39.8 ± 2.96 **(35.2)*****

6-[(4-Klorofenil)-piperazin]-5-metil-3(2H)-piridazinon **IIIe**, 6-[(2-florofenil)-piperazin]-5-metil-3(2H)-piridazinon **IIIf**, 6-[(4-florofenil)-piperazin]-5-metil-3(2H)-piridazinon **IIIg** ve 6-[(2-piridil)-piperazin]-5-metil–3(2H)-piridazinon **IIIj** bileşiklerinin analjezik aktivitesi referans bileşikler olan aspirin ile kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur. 6-[(2-florofenil)-piperazin]-5-metil-3(2H)-piridazinon türevi **IIIf** en aktif türev olarak bulunmuştur. Ayrıca, antiinflamatuvar aktivite tayinlerinde de **IIIf** bileşiği en fazla aktivite göstermiş olup, etkisi referans bileşik indometazin ile kıyaslanabilir düzeydedir. Bu durum daha önceki çalışmalarımız ile uyum göstermektedir.[21,104,261] Literatürde de florofenilpiperazin ve triflorometilfenilpiperazin grubu taşıyan benzer bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir.[16, 138, 264–267]

Günümüzde birçok analjezik ve antiinflamatuvar ilaç ülseratif yan etki etkiye sahiptir. Bu çalışmada sunulan referans bileşiklerden aspirin ve indometazin de ülserojenik yan etki göstermektedirler.[268–275]
IIIf türevinin analjezik etkisinin aspirine, antiinflamatuvar etkisinin ise indometazine yakın düzeyde olmasına rağmen; serinin diğer bileşiklerinin çoğunda olduğu gibi hiç ülserojenik aktivite göstermemiştir.

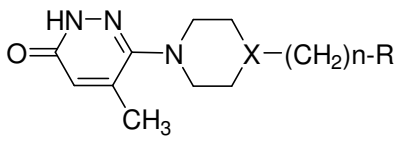
6. ÖZET

6-Sübstitüe–5-metil–3(2H)-piridazinon türevi on adet yeni bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H-NMR spektrumları ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları **Tablo 8**'de verilmiştir.

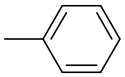
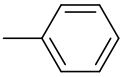
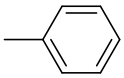
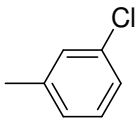
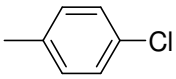
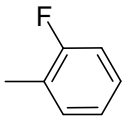
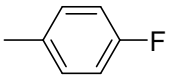
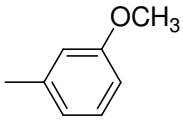
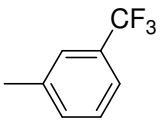
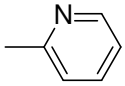
Bileşik **IIIe, IIIf, IIIg** ve **IIIj'**nin fenilbenzokinon ile indüklenen kıvranma testinde önemli analjezik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca **IIIe, IIIf, IIIg** ve **IIIj** bileşiklerinin 100 mg/kg günlük oral dozda mide lezyonu oluşturma etkisi ve akut toksisiteleri yoktur. 6-[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3(2H)-piridazinon **(IIIf)** bileşiği, karagenin tarafından indüklenen pençe ödemi testi sonucunda standart bileşik olan indometazin ile kıyaslanabilir düzeyde antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin farmakolojik çalışmaları, 3(2H)-Piridazinon sisteminin 6. konumunda bulunan fonksiyonel grubun analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteyi etkilediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: 3(2H)-Piridazinon, 6-Sübstitüe–5-metil–3(2H)-Piridazinon, Analjezik Aktivite, Antiinflamatuvar Aktivite

Tablo 8 - 6-(Sübstitüe-fenilpiperazin/piperidin)-5-metil–3(2H)-piridazinon türevleri (IIIa-j)



III

R	X	n	% Verim	E.D. (°C)	Kapalı Formül
	CH_2	1	71	199	$C_{17}H_{21}N_3O$
	N	0	79	213	$C_{15}H_{18}N_4O$
	N	0	67	143	$C_{16}H_{20}N_4O$
	N	1	56	219	$C_{15}H_{17}ClN_4O$
	N	0	61	231	$C_{15}H_{17}ClN_4O$
	N	0	59	170	$C_{15}H_{17}FN_4O$
	N	0	70	164	$C_{15}H_{17}FN_4O$
	N	0	67	260	$C_{16}H_{20}N_4O$
	N	0	52	175	$C_{16}H_{17}F_3N_4O$
	N	0	48	203	$C_{14}H_{17}N_4O$

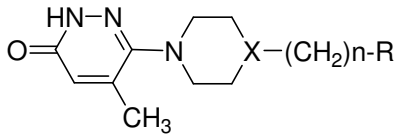
7. SUMMARY

Ten novel 6-Substituted-5-methyl-3(2H)-pyridazinones derivatives have been synthesized and evaluated for analgesic and anti-inflammatory activities. The structures of these new pyridazinone derivatives were confirmed by their IR, ^{1}H-NMR spectra and elementary analysis. The chemical structure of the compounds has been given in Tablo 8

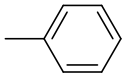
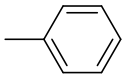
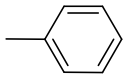
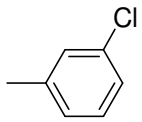
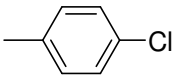
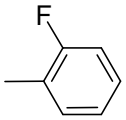
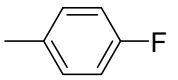
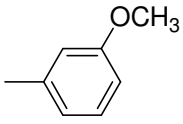
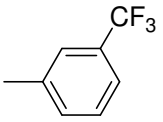
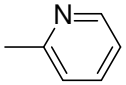
It had been found that compounds **IIIe, IIIf, IIIg** and **IIIj** showed significant analgesic effects in the phenylbenzoquinone-induced writhing test (PBQ test). Furthermore **IIIe, IIIf, IIIg** and **IIIj** had no gastric ulcerogenic effect and acute toxicity at the 100 mg/kg orally dose. 6-[4-(2-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone **(IIIf)** has shown anti-inflammatory activity as potent as standard compound indometacin at the carrageen-induced paw edema method. The pharmacological study of these compounds confirms that chemical group at position 6 of 3(2H)-pyridazinone system influences analgesic and anti-inflammatory activities.

Key Words: 3(2H)-Pyridazinone, 6-Substituted–5-methyl–3(2H)-Pyridazinone, Analgesic Activity, Anti-inflammatory Activity

Tablo 8 – 6-(Substituted-phenylpiperazine/piperidine-5-methyl–3(2H)-pyridazinone derivatives (IIIa-j)



III

R	X	n	% Yield	MP (°C)	Chemical Formula
	CH_2	1	71	199	$C_{17}H_{21}N_3O$
	N	0	79	213	$C_{15}H_{18}N_4O$
	N	0	67	143	$C_{16}H_{20}N_4O$
	N	1	56	219	$C_{15}H_{17}ClN_4O$
	N	0	61	231	$C_{15}H_{17}ClN_4O$
	N	0	59	170	$C_{15}H_{17}FN_4O$
	N	0	70	164	$C_{15}H_{17}FN_4O$
	N	0	67	260	$C_{16}H_{20}N_4O$
	N	0	52	175	$C_{16}H_{17}F_3N_4O$
	N	0	48	203	$C_{14}H_{17}N_4O$

8. KAYNAKLAR

1 Jack DB. One hundred years of aspirin. Lancet 1997; 350 (9075) : 437-439

2 Mackowiak AP. Brief History of Antipyretic Therapy. Clinical Infectious Diseases 2000; 31: S154–156

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

4 Analgesics from Chemistry and Pharmacology to Clinical Application Analgesics. Edited by H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann 2002 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

5 Kayaalp S O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt II, 11.Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, Eylül 2005

6 Vane J R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature: New Biology 1971; 231(25): 232–235

7 Gren G A. Understanding NSAIDs: From aspirin to COX–2. Clinical Cornerstone 2001; 3(5): 50-59

8 Vane J R, Botting R M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. Inflammation Research. 1998; 47(Supplement 2): S78-S87

9 Hemler M, Lands WEM, Smith W L. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of the two forms of iron in the holoenzyme. J Biol Chem 1976; 251: 5575–9

10 Brunton L L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics - 11th Ed. USA: McGraw-Hill, 2006

11 Warner, Timothy D, Mitchell, Jane A. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? PNAS 2002; 99(21): 13371-13373

12 Soberman Roy J, Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. J Clin Invest 2003; 111: 1107-1113

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

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

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

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

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

18 Rubat C, Coudert P, Couquelet J, Bastide P, Bastide J. Synthesis and analgesic effect of N-substituted 5-arylidene-6-methyl-3-(4H)-pyridazinones. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1988; 36(4):1558-61

19 Matsuo T, Tsukamoto Y, Takagi T, Sato M. Synthesis and Biological Activity of Pyridazinooxazines. Chem Pharm Bull 1982; 30(3): 832-842

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

21 Gökçe M, Bakir G, Şahin M F, Küpeli E, Yeşilada E. Synthesis of New Mannich Bases of Arylpyridazinones as Analgesic and Anti-inflammatory Agents. Arzneimittel Forschung Drug Research 2005, 55, : 318-325

22 Sato M, Ishizuka Y, Yamagucci A. Pharmacogical Investigation of 4-Ethoxy-2-methyl-5-Mopholino-3(2H)-pyridazinone (M73101) a New Analgesic and Antiiflammatory Drug. Arzneim-Forsch Drug Res 1981; 31 : 1738-1745

23 Dal Piaz V, Vergelli C, Giovannoni M P, Scheider M A, Petrone G, Zaratin P. 4-Amino-3(2H)-pyridazinones Bearing Arylpiperazinylalkyl Groups and Related Compounds: Synthesis and Antinociceptive Activity. Il Farmaco 2003; 58: 1063-1071

24 Rubat C, Coudert P, Tronche P, Bastide J, Bastide P, Privat A M. Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-Substituted 4,6-Diaryl-3-pyridazinones as Analgesic, Anti-inflammatory and Antipiretic Agent. Chem Pharm Bull 1989; 37(10) : 2832-2835

25 Lenhert A G, Castle R N. Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyridazines, Volume 28. Physical Properties of Pyridazines. John Wiley & Sons, 1973

26 Mills K, Joule J. A. Heterocyclic Chemistry 4th Edition. Oxford (UK) Blackwell Publishing, 2000

27 Kobayashi H, Moritono S, Hara K. Significant role of new cephem antibiotics: focused on cefozopran. Jpn J Antibiot 1997; 50 : 807–820

28 Borsheim E, Lonnroth P, Knardahl S, Jansson P A. No difference in the lipolytic response to beta-adrenoceptor stimulation in situ but a delayed increase in adipose tissue blood flow in moderately obese compared with lean men in the postexercise period. Metabolism 2000; 49 : 579–587

29 Goossens G H, Blaak E E, Saris W H, Van Baak M A. Angiotensin II-induced effects on adipose and skeletal muscle tissue blood flow and lipolysis in normal-weight and obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 : 2690–2696

30 Semeraro C, Dorigotti L, Banfi S, Carpi C. Pharmacological studies on cadralazine: a new antihypertensive vasodilator drug. J Cardiovasc Pharmacol 1981; 3(3) : 455-67

31 Shionoiri H, Gotoh E, Takagi N, Takeda K, Yabana M, Kaneko Y. Antihypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 11 : 242–249

32 Worms P, Kan J P, Steinberg R, Terranova J P, Perio A, Biziere K. Cholinomimetic activities of minaprine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1989; 3401 : 411–418

33 Eicher T, Hauptmann S. The Chemistry of Heterocycles. Germany, Wiley-VCH, 2003

34 Katritzky A, Rees C W. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds Volume 3, UK, Elsevier, 1997

35 Katritzky A R, Boulton A J. Advances in Heterocyclic Chemistry Volume 9. New York, London: Academic Press, 1968

36 Pinna G A, Curzu M M, Barlocco D, Cignarella G, Cavalletti E, Germini M, Berger K. Synthesis and pharmacological study of 5-aryl-6-methyl-4,5-dihydro-pyridazin-3(2H)ones and related 5-aryl-6-methyl-pyridazin-3(2H)ones. Farmaco [Sci] 1988; 43(6) : 539-49

37 Coates W J, Prain H D, Reeves M L, Warrington B H. 1,4-bis(3-oxo-2,3-dihydropyridazin-6-yl)benzene analogues: potent phosphodiesterase inhibitors and inodilators. J Med Chem 1990; 33(6): 1735-41.

38 Combs D W, Reese K, Phillips A. Nonsteroidal progesterone receptor ligands. 1. 3-Aryl-1-benzoyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazines. J Med Chem 1995; 38(25) : 4878-9

39 Curzu M M, Pinna G A, Barlocco D, Cignarella G. A facile Synthesis of 3-Aryl-4-pyrazoleacetic Acids and of their 4,5-Dihydro Derivatives. J Heterocycl Chem 1990; 27 : 205-208

40 Coates W J, Mckillop A. One-Pot Preparation of 6-Substituted 3(2H)-Pyridazinones from Ketones. Synthesis 1993; 1993 : 334-342

41 Blake J S, Dahl M V, Herron M J, Nelson R D. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from Trichophyton rubrum. J Invest Dermatol 1991; 96(5) : 657-61

42 Sircar I, Steffen R P, Bobowski G, Burke S E, Newton R S, Weishaar R E, Bristol J A, Evans D B. Cardiotonic agents. 9. Synthesis and biological

evaluation of a series of (E)-4,5-dihydro-6-[2-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]ethenyl]-3 (2H)-pyridazinones: a novel class of compounds with positive inotropic, antithrombotic, and vasodilatory activities for the treatment of congestive heart failure. J Med Chem 1989; 32(2) : 342-50

43 Rubat C, Coudert P, Refouvelet B, Tronche P, Bastide P, Bastide J. Anticonvulsant activity of 3-oxo-5-substituted benzylidene-6-methyl-(4H)-2-pyridazinylacetamides and 2-pyridazinylacetylhydrazides. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1990; 38(11) : 3009-13

44 Guard J A M, Steel P J. Heterocyclic Tautomerism. IX. Structural Revision of a Series of Pharmacologically Active Pyridazines. Aust J Chem 1995; 48(9) : 1601-1607

45 Purohit D M, Shah V H. Novel method of synthesis and antimicrobial evaluation of 2-aroyl-6-hydroxy/chloro/hydrazino/carboxymethoxy-3(2h)-pyridazinones. Heterocyclic Communications 1997; 3(3) : 267-271

46 Jolivet S, Texier-Boullet T, Hamelin J, Jacquault P. New method for the synthesis of 3(2H)-pyridazinones and their alkene precursors: Solvent-free

reactions under microwave irradiation. Heteroatom Chem 1995; 6 : 469-474

47 Al-Awadhi H, Al-Omran F, Elnagdi M H, Infantes L, Foces-Foces C, Jagerovic N, Elguero J. New synthetic approaches to condensed pyridazinones: alkylpyridazinyl carbonitriles as building blocks for the synthesis of condensed pyridazinones. Tetrahedron 1995; 51 : 12745-12762

48 Patel H V, Vyas K A, Pandey S P, Tavares F, Fernandes P S, A New and Convenient Synthesis of 3(2H)-Pyridazinones by Reacting Carbanion of Ethyl Trimethylsilylacetate with Phenylhydrazones. Synth Commun 1991; 21 : 1935-1940

49 Patel H V, Vyas K A, Pandey S P, Tavares F, Fernandes P S. Reaction of Triethyl Phosphonoacetate Anion with Phenylhydrazones: A New Method for the Preparation of 3(2H)-Pyridazinones. Synth. Commun, 1991; 21 : 1021-1026

50 Anwair M A S. Synthesis, Lipophilicity and Antifungal Properties Of 3(2h)-Pyridazinone Derivatives. Ph.D. Thesis. Budapest: Semmelweis University, Department of Organic Chemistry Faculty of Pharmacy, 2005

51 Msaddek M, Rammah M, Ciamala K, Vebrel J, Laude B. A New and Efficient Synthesis of Pyridazin-3(2H)-ones via 1,3-Dipolar Cycloaddition. Synthesis 1997; 1997(12): 1495-1498

52 Steck E A, Brundage R P, Fletcher L. Pyridazines. VI. Some 6-Substituted 3(2H)-pyridazinones. J Het Chem 1974; 11: 755–761.

53 Jucker E, Suess R. Darstellung basisch substituierter Pyridaz-6-one. Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 5. Mitteilung. Helv Chim Acta 1959; 42 : 2506

54 Kuraishi T. 4,5-Substituted pyridazines II. Pharm Bull 1957; 5(4) : 376

55 Knoevenagel K, Rolli K, Himmelreich R. Wirkung von Pyridazinyl-Derivaten auf das Pflanzenwachstum. Naturwissenschaften 1970; 57: 395-396

56 Suzuki H, Kawamura Y, Ogura T. Process for producing 2-tert.-butyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone. Eur Pat Appl 169375, 1984

57 Li C S, Brideau C, Chan C C, Savoie C, Claveau D, Charleson S, Gordon R, Greig G, Gauthier J Y, Lau C K, Riendeau D, Therien M, Wong E, Prasit P. Pyridazinones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 2003; 13(4) : 597-600

58 Akbas E, Berber I, Sener A, Hasanov B. Synthesis and antibacterial activity of 4-benzoyl-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and derivatives. Farmaco 2005; 60(1) : 23-6.

59 Dorneanu M, Carp E, Stefanescu E, Grosu G. Cyclic hydrazides of mucobromic acid. (II) Rev Med-Chir 88712, 1984

60 Zhang J, Morton H E, Jianguo J. Confirmation and prevention of halogen exchange: practical and highly efficient one-pot synthesis of dibromo- and dichloropyridazinones. Tetrahedron Letters 2006; 47 : 8733–8735

61 Schmidt P, Druey J. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 10. Mitteilung. Pyridazine VII. Zur neuen Pyridazin-Synthese. Methylpyridazine. Helvetica Chimica Acta 1954; 37(5) : 1467-1471

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

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

64 Brown D J. Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pyridazines. Supp. I Volume 57: Interscience Publ, 2000

65 King J A, Mcmillan F H. The Preparation of Some Pyridazonyl Acids. J Am Chem Soc 1952; 74 : 3222 - 3224

66 Mcmillan F H, Kun K A, Mcmillan C B, Schwartz B S, King J A. Hydrazides of Some Pyridazonyl Substituted Acids. J Am Chem Soc 1956; 78 : 407-410

67 Nitta Y, Yoneda F, Ohtaka T, Kato T. Pyridazine derivatives. V. Synthesis of derivatives of 6-phenyl-3(2h)-pyridazinone. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1964; 12 : 69-73

68 Holava H M JR, Partyka R A. Benzocycloalka(1,2-c)pyridazones. J Med Chem 1971; 14(3) : 262-264

69 Yamada T, Ohki M. Phase-Transfer Catalyzed N-Alkylation of 3(2H)-Pyridazinones (3-Oxo-2,3-dihydropyridazines). Synthesis 1981; Vol 1981(8) : 631-632

70 Taoufik J, Couquelet JD, Bastide J, Bastide P, Champiat P. Sedative effects of a new series of pyridazinones. Ann Pharm Fr 1984; 42(2) : 135-44

71 Pilgram K H, Pollard G E. 4(And 5)-Cyclopropylamino-5(and 4)halo-3(2H)pyridazinones. Formation and Characterization of Isomers. J Heterocycl Chem 1977; 14 : 1039-1043

72 Bayer A G. Substituted pyridazinones, their preparation method and their use as insecticides. Eur Pat Appl. EP 373425, 1988

73 Yoshioka H, Obata T, Fujii K, Fukuda Y, Ooka A. Pyridazinone derivative, process for producing thereof and insecticide, acaricide and fungicide containing said derivative as active ingredient. Eur Pat Appl. EP 283271, 1987

74 Bettarini F *et al*, Pyridazinones having acaricidal and insecticidal activity. European Patent; EP 476573, 1990

75 Feuer H, Harmetz R. The Reaction of Maleic Hydrazide with Formaldehyde and Alcohols in Acidic Medium. J Org Chem 1959; 24(10) : 1501 - 1504

76 Lee Jung I L, Cho Sung H Y E. A facile preparation of a-amino-b-methoxydiazines through the lithianation followed by amination. Bulletin of the Korean Chemical Society 1996; 17(9) : 868-869.

77 NANNINI G, BIASOLI G, PERRONE E, FORGIONE A, BUTTINONI A, FERRARI M. Synthesis and Pharmacological Activity of Some 5,6-Diphenyl-pyridaiznes. Eur J Med Chem–Chim Ther 1979; 14(1) : 53-60

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

79 Coad P, Coad R, Clough S, Hypock J, Salusbury R, Wilkins C. Nucleophilic Substitution at the Pyridazine ring Carbons. I. Synthesis of Iodopyridazines. J Org Chem 1963; 28 : 218-221

80 Pedrali C, Mantegani A. A new Synthesis of 3,6-dibromopyridazine. J Org Chem 1958; 23 : 778

81 Overend W G, Turton L M, Wiggins L F. The conversion of sucrose into pyridazine derivatives. Part X. The properties and structure of 3-methyl-6-

pyridazone. *1: 3-dimethyl-6-pyridazone, and some derivatives of pyridazine*. J Chem Soc 1950; 3500 - 3505

82 Overend W G, Wiggins L F. The conversion of sucrose into pyridazine derivatives. Part II. 4-Amino-2-phenyl-6-methyl-3-pyridazone, 4-amino-2-(p-nitrophenyl)-6-methyl-3-pyridazone and their sulphanilamido-derivatives. J Chem Soc 1947; 549 - 554

83 Feuer H, Harmertz R. The Chemistry of Maleic Hydrazide. II The Course of Michael-Type Addition. J Am Chem Soc 1958; 80 : 5877-5880.

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

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

86 Heck R F, Nolley J R. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. J Org Chem 1972; 37(14) : 2320-2322.

87 Miyaura N, Suzuki A. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. J Chem Soc Chem Commun 1979; 19: 866-867

88 Milstein D, Stille J K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. J Am Chem Soc 1978; 100(11) : 3636-3638

89 Sonogashira K, Tohda Y, Hagihara N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. Tetrahedron Letters 1975; 16(50) : 4467-4470

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

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

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

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

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

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

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

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

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

99 Gyógyszerkutató Intézet K F T. Novel Type Condensed Pyrıdazınone Compounds. WO/2000/027851, 2000

100 Kaczián E Z, Mátyus P. Selective and Simultaneous Deprotection of Amine and Lactam Functions in the Syntheses of Pyridazino[4,5-b]oxazinones and Pyridazino[4,5-b]thiazinones. Heterocycles 1993; 36(3): 519-528

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

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

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

104 Gökçe M, Doğruer D, Şahin M F. Synthesis and antinociceptive activity of 6-substituted-3-pyridazinone derivatives. Il Farmaco 2001; 56(3) : 233–237

105 Ogura H, Sugimoto S, Igeta H, Tsuchiya T. Mass Spectra of Pyridazines and their N-Oxides. J Het Chem 1971; 8(3) : 391-95

106 Sacchi A, Laneri S, Arena F, Abignente E, Gallitelli M, D'amico M, Filippelli W, Rossi F. Research on heterocyclic compounds, XLI. 2-

Phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-3-acetic derivatives: Synthesis and anti-inflammatory activity. Eur J Med Chem 1999; 34(11) : 1003-1008

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

108 Moreau S, Coudert P, Rubat C, Vallee-Goyet D, Gardette D, Gramain J C, Couquelet. J. Synthesis and anticonvulsant properties of triazolo- and imidazopyridazinyl carboxamides and carboxylic acids. Bioorg Med Chem 1998; 6(7) : 983-91

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

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

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

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

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

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

115 Borowski P, Lang M, Haag A, Schmitz H, Choe J, Chen H M, Hosmane R S. Characterization of Imidazo[4,5-d]Pyridazine Nucleosides as Modulators of Unwinding Reaction Mediated by WestNile Virus Nucleoside Triphosphatase/Helicase: Evidencefor Activity on the Level of Substrate and/or Enzyme. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(5) : 1231-9

116 Heinisch G, Matuszczak B, Planitzer K. Pyridazines 91. Synthesis of substituted tri- and tetracyclic compounds bearing a pyridazine core and their biological evaluation as antimycobacterial agents. Arch Pharm (Weinheim) 2000; 333(7) : 231-40

117 Gavini E, Juliano C, Mule A, Pirisino G, Murineddu G, Pinna G A. Pyridazine N-oxides. III. Synthesis and "in vitro" antimicrobial properties of N-oxide derivatives based on tricyclic indeno[2,1-c]pyridazine and benzo[f]cinnoline systems. Arch Pharm (Weinheim) 2000; 333(10) : 341-6.

118 Gelain A, Barlocco D, Kwon B M, Jeong T S, Im K R, Legnani L, Toma L. 3-heptylamino-5-phenylpyridazine derivatives as analogues of Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitors containing the N-heptyl-N'-arylureidic moiety. Arch Pharm (Weinheim) 2006; 339(12) : 645-51

119 Fahmy H H, Soliman G A. Synthesis of new salicylamide derivatives with evaluation of their antiinflammatory, analgesic and antipyretic activities. Arch Pharm Res 2001; 24(3) : 180-9.

120 Franklin T J, Morris W P, Jacobs V N, Culbert E J, Heys C A, Ward W H, Cook P N, Jung F, Ple P. A novel series of non-nucleoside inhibitors of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase with immunosuppressive activity. Biochem Pharmacol 1999; 58(5) : 867-76

121 Sivakumar R, Anbalagan N, Gunasekaran V, Leonard J T. Synthesis and anticonvulsant activity of novel 1-substituted-1,2-dihydro-pyridazine-3,6-diones. Biol Pharm Bull 2003; 26(10) : 1407-11

122 Beswick P, Bingham S, Bountra C, Brown T, Browning K, Campbell I, Chessell I, Clayton N, Collins S, Corfield J, Guntrip S, Haslam C, Lambeth P, Lucas F, Mathews N, Murkit G, Naylor A, Pegg N, Pickup E, Player H, Price H, Stevens A, Stratton S, Wiseman J. Identification of 2,3-diaryl-pyrazolo[1,5-b]pyridazines as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 2004; 14(21) : 5445-8

123 Rohet F, Rubat C, Coudert P, Couquelet J. Synthesis and analgesic effects of 3-substituted 4,6-diarylpyridazine derivatives of the arylpiperazine class. Bioorg Med Chem 1997; 5(4) : 655-9

124 Pinna G A, Curzu M M, Loriga M, Cignarella G, Barlocco D, Malandrino S. Rigid congeners of arylpyridazinones. IV. Synthesis and activity of derivatives of the new heterocyclic system 9H-indeno[2,1-c]pyridazine. Farmaco [Sci] 1985; 40(12) : 979-86

125 Couderta P, Albuissonc E, Boirec J Y, Durouxb E, Bastideb P, Couquelet J. Synthesis of pyridazine acetic acid derivatives possessing aldose reductase inhibitory activity and antioxidant properties. European Journal of Medicinal Chemistry 1994; 29(6) : 471-477

126 Atack J R, Wafford K A, Tye S J, Cook S M, Sohal B, Pike A, Sur C, Melillo D, Bristow L, Bromidge F, Ragan I, Kerby J, Street L, Carling R, Castro J L, Whiting P, Dawson G R, Mckernan R M. TPA023 [7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine], an agonist selective for alpha2- and alpha3-containing GABA receptors, is a nonsedating anxiolytic in rodents and primates. J Pharmacol Exp Ther 2006; 316(1) : 410-22

127 Bingham S, Beswick P J, Bountra C, Brown T, Campbell I B, Chessell I P, Clayton N, Collins S D, Davey P T, Goodland H, Gray N, Haslam C, Hatcher J P, Hunter A J, Lucas F, Murkitt G, Naylor A, Pickup E, Sargent B, Summerfield S G, Stevens A, Stratton S C, Wiseman J. The cyclooxygenase-2 inhibitor GW406381X [2-(4-ethoxyphenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyrazolo[1,5-b]pyridazine] is effective in animal models of neuropathic pain and central sensitization. J Pharmacol Exp Ther 2005; 312(3) : 1161-9

128 Yang F, Lim G P, Begum A N, Ubeda O J, Simmons M R, Ambegaokar S S, Chen P P, Kayed R, Glabe C G, Frautschy S A, Cole G M. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. J Biol Chem 2005; 280(7) : 5892-901

129 Mirza N R, Rodgers R J, Mathiasen L S. Comparative cue generalization profiles of L-838, 417, SL651498, zolpidem, CL218,872, ocinaplon, bretazenil, zopiclone, and various benzodiazepines in chlordiazepoxide and zolpidem drug discrimination. J Pharmacol Exp Ther 2006; 316(3) : 1291-9.

130 Takaya M, Sato M, Terashima K, Tanizawa H. A New Nonsteroidal analgesic-Anti-inflammatory Agent. Synthesis and Activity of 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-Pyridazinone and Related Compounds. Journal of Medicinal Chemistry 1979; 22(1) : 53-58

131 Powers L J. Antiinflammatory And Analgesic 4-Pyridylpyridazin(2H)-3-Ones. WO8300863, 1983

132 Chintakunta V K, Akella V, Vedula M S, Mamnoor P K, Mishra P, Casturi S R, Vangoori A, Rajagopalan R. 3-O-substituted benzyl pyridazinone derivatives as COX inhibitors. Eur J Med Chem 2002; 37(4) : 339-47.

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

134 Harris R R, Black L, Surapaneni S, Kolasa T, Majest S, Namovic M T, Grayson G, Komater V, Wilcox D, King L, Marsh K, Jarvis M F, Nuss M, Nellans H, Pruesser L, Reinhart G A, Cox B, Jacobson P, Stewart A,

Coghlan M, Carter G, Bell R L. ABT-963 [2-(3,4-difluoro-phenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-butoxy)-5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-2H-pyridazin-3-one], a highly potent and selective disubstituted pyridazinone cyclooxgenase-2 inhibitor. J Pharmacol Exp Ther 2004; 311(3) : 904-12.

135 Pieretti S, Dal Piaz V, Matucci R, Giovannoni M P, Galli A. Antinociceptive activity of a 3(2H)-pyridazinone derivative in mice. Life Sci 1999; 65(13) :1381-94.

136 Rubat C, Coudert P, Albuisson E, Bastide J, Couquelet J, Tronche P. Synthesis of Mannich bases of arylidenepyridazinones as analgesic agents. J Pharm Sci. 1992; 81(11):1084-7

137 Dal Piaz V, Giovannoni M P, Ciciani G, Barlocco D, Giardina G, Petrone G, Clarke G D. 4,5-Functionalized 6-phenyl-3(2H)-pyridazinones: synthesis and evaluation of antinociceptive activity. Eur J Med Chem 1996; 31(1) : 65-70.

138 Viaud M C, Jamoneau P, Flouzat C, Bizot-Espiard J G, Pfeiffer B, Renard P, Caignard D H, Adam G, Guillaumet G. N-substituted

oxazolo[5,4-b]pyridin-2(1H)-ones: a new class of non-opiate antinociceptive agents. J Med Chem 1995; 38(8) : 1278-86

139 Giovannoni M P, Vergelli C, Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A, Dal Piaz V. [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and analogues as potent antinociceptive agents. J Med Chem. 2003; 46(6):1055-9

140 Cesari N, Biancalani C, Vergelli C, Dal Piaz V, Graziano A, Biagini P, Ghelardini C, Galeotti N, Giovannoni M P. Arylpiperazinylalkylpyridazinones and analogues as potent and orally active antinociceptive agents: synthesis and studies on mechanism of action. J Med Chem 2006; 49(26) : 7826-35.

141 Elliott P. Rational use of inotropes. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2006; 7(9) : 326-330

142 Heinisch G, Kopelent-Frank H. Pharmacologically active pyridazine derivatives Part 2. Prog Med Chem 1992; 29:141-83

143 Mertens A, Saal W V D, Mueller-Beckmann B, Sponer G. Pyridazinone derivatives, process for their preparation and their use as medicines. DE3626865, 1988

144 Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer, levosimendan? Eur J Heart Fail 2003; 5(1) : 13-21.

145 Papp Z, Csapó K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. Cardiovasc Drug Rev 2005; 23(1) : 71-98

146 Parissis J T, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, Nikolaou M, Filippatos G, Kremastinos D. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. Am J Cardiol 2006; 98(11) : 1489-92

147 Robertson D W. Pyridazone inotropic agents. EP0155798, 1985

148 Robertson D W. Pyridazone inotropic agents. EP0178876, 1986

149 Robertson D W, Krushinski J H, Beedle E E, Wyss V, Pollock G D, Wilson H, Kauffman R F, Hayes J S. Dihydropyridazinone cardiotonics: the discovery and inotropic activity of 1,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2H -indol-2- one. J Med Chem 1986; 29(10) : 1832-40

150 Okushima H, Narimatsu A. Pyridazinone derivatives and salts thereof. EP0145019, 1985

151 Okushima H, Narimatsu A, Kobayashi M, Furuya R, Tsuda K, Kitada Y. A novel class of cardiotonics. Synthesis and pharmacological properties of [4-(substituted-amino)phenyl]pyridazinones and related derivatives. J Med Chem 1987; 30(7) : 1157-61

152 Wynsen J C, Shimshak T M, Preuss K C, Gross G J, Brooks H L, Warltier D C. Stimulation of myocardium during reperfusion injury by a new inotrope-vasodilator agent, MCI-154. Fundam Clin Pharmacol 1987;1(5) : 335-45

153 Iwamoto H. Effect of a cardiotonic agent, MCI-154, on the contractile properties of skinned skeletal muscle fibers. Eur J Pharmacol 1998; 341(2-3) : 243-52

154 Kawasumi H, Abe Y, Ishibashi A, Kitada Y. MCI-154, a Ca2+ sensitizer, increases survival in cardiomyopathic hamsters. Eur J Pharmacol 1999; 372(2) : 175-8

155 Korvald C, Nordhaug D O, Steensrud T, Aghajani E, Myrmel T. Vasodilation and mechanoenergetic inefficiency dominates the effect of the "Ca(2+)-sensitizer" MCI-154 in intact pigs. Scand Cardiovasc J 2002; 36(3) : 172-9

156 Kitada Y. MCI-154: A Second Generation Ca2+ Sensitizer That Does Not Impair Relaxation— A Novel Approach to the Treatment of Heart Failure. Cardiovascular Drug Reviews 2000; 18(4) : 271–283

157 Duncker D J, Verdouw P D. Inotropic therapy of heart failure. Editorial comments on: Vasodilation and mechanoenergetic inefficiency dominates the effect of the "Ca2+ sensitizer" MCI-154 in intact pigs. Scand Cardiovasc J 2002; 36(3) : 131-5

158 Burpitt B E, Crawford L P, Davies B J, Mistry J, Mitchell M B, Pancholi K D, Coates W J. 6-(Substituted phenyl)-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones of Medicinal Interest. The Synthesis of SK&F 94836 and SK&F 95654. J Heterocycl Chem 1988; 25 : 1689-1695

159 Combs D W, Rampulla M S, Bell S C, Klaubert D H, Tobia A J, Falotico R, Haertlein B, Lakas-Weiss C, Moore J B. 6-Benzoxazinylpyridazin-3-ones: potent, long-acting positive inotrope and peripheral vasodilator agents. J Med Chem 1990; 33(1) : 380-6

160 Endoh M, Sugawara H, Mineshima M. Pharmacology of SCH00013: a novel Ca2+ sensitizer. Cardiovasc Drug Rev 2001; 19(4) : 345-66

161 Tadano N, Morimoto S, Yoshimura A, Miura M, Yoshioka K, Sakato M, Ohtsuki I, Miwa Y, Takahashi-Yanaga F, Sasaguri T. SCH00013, a novel Ca(2+) sensitizer with positive inotropic and no chronotropic action in heart failure. J Pharmacol Sci 2005; 97(1) : 53-60.

162 Unger P, Berkenboom G, Fontaine J. Study of ridazolol on isolated canine and human coronary arteries. Cardiovasc Drugs Ther 1989; 3(3) : 459-64

163 Ishimori T, Gotanda K, Sasaki T, Shinbo A, Asano H, Miyazawa K, Miyasaka K. Cardiac effects of the novel pyridazinone derivative 6-[4-[2-[3-(5-chloro-2-cyanophenoxy)-2-hydroxypropylamino]-2-methylpropylamino]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinone monoethyl maleate and its metabolite in isolated heart preparations of guinea pigs and dogs. Arzneimittelforschung 1994; 44(5) : 583-8

164 Seki T, Nakao T, Masuda T, Hasumi K, Gotanda K, Ishimori T, Honma S, Minami N, Shibata K, Yasuda K. Studies on agents with vasodilator and beta-blocking activities. IV. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1996; 44(11) : 2061-9

165 Araki S, Uematsu T, Nagashima S, Matsuzaki T, Gotanda K, Ochiai H, Hashimoto H, Nakashima M. Cardiac and hemodynamic effects of TZC-5665, a novel pyridazinone derivative, and its metabolite in humans and dogs. Gen Pharmacol 1997; 28(4) : 545-53.

166 Demirayak S, Karaburun A C, Kayagil I, Erol K, Sirmagul B. Some pyridazinone and phthalazinone derivatives and their vasodilator activities. Arch Pharm Res 2004; 27(1) : 13-8

167 Brass E P, Anthony R, Cobb F R, Koda I, Jiao J, Hiatt W R. The novel phosphodiesterase inhibitor NM-702 improves claudication-limited exercise performance in patients with peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol 2006; 48(12) : 2539-45

168 Schudt C, Winder S, Muller B, Ukena D. Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isozymes. Biochem Pharmacol 1991; 42(1) : 153-62

169 Sircar I, Duell B L, Bobowski G, Bristol J A, Evans D B. Cardiotonic agents. 2. Synthesis and structure-activity relationships of 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: a new class of positive inotropic agents. J Med Chem 1985; 28(10) : 1405-13

170 Sircar I, Bristol J A. Substituted 4,5-dihydro-6-(substituted)-phenyl-3(2H)-pyridazinones and 6-(substituted)phenyl-3(2H)-pyridazinones. EP0075436, 1983

171 Sircar I, *et al*. Substituted 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones and 6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones. United States Patent; US4353905, 1982

172 Sircar I, Bristol J A. 4,5-Dihydro-4,4-dialkyl-6-)substituted) phenyl-3-(2H)-pyridazinones useful as cardiotonic agents. EP0186484, 1986

173 Jiang Y Y, Fu C D, Liao L M, Huang T G, Chen X S, Long K. Effects of CI-930 on hemostasis, thrombosis, and AA-induced hemodynamic reaction. Zhongguo Yao Li Xue Bao 1991; 12(4) : 331-5.

174 Chen X S, Zeng H W, Jiang Y Y, Wan W Q, Long K. Effects of CI-930, a novel phosphodiesterase III inhibitor, on platelet aggregation and arachidonic acid metabolism. Zhongguo Yao Li Xue Bao 1990; 11(4) : 338-43.

175 Sircar I, Weishaar R E, Kobylarz D, Moos W H, Bristol J A. Cardiotonic agents. 7. Inhibition of separated forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase from guinea pig cardiac muscle by 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones and related compounds. Structure-activity relationships and correlation with in vivo positive inotropic activity. J Med Chem 1987; 30(11) : 1955-62

176 Sircar I, Bobowski G, Bristol J A, Weishaar R E, Evans D B. Cardiotonic agents. 3. Synthesis and biological activity of novel 6-

(substituted 1H-imidazol-4(5)-yl)-3(2H)-pyridazinones. J Med Chem 1986; 29(2) : 261-7

177 Mertens A, Friebe W G, Müller-Beckmann B, Kampe W, Kling L, Von Der Saal W. Nonsteroidal cardiotonics. 3. New 4,5-dihydro-6-(1H-indol-5-yl)pyridazin-3(2H)-ones and related compounds with positive inotropic activities. J Med Chem 1990; 33(10) : 2870-5

178 Nomoto Y, Takai H, Ohno T, Kubo K. Studies on cardiotonic agents. VII. Potent cardiotonic agent KF15232 with myofibrillar Ca2+ sensitizing effect. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1991; 39(4) : 900-10

179 Nomoto Y, Takai H, Ohno T, Nagashima K, Yao K, Yamada K, Kubo K, Ichimura M, Mihara A, Kase H. Studies of cardiotonic agents. 8. Synthesis and biological activities of optically active 6-(4-(benzylamino)-7-quinazolinyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinone (KF15232). J Med Chem 1996; 39(1) : 297-303

180 Tsubaki K, Taniguchi K, Tabuchi S, Okitsu O, Hattori K, Seki J, Sakane K, Tanaka H. A novel pyridazinone derivative as a

nonprostanoid PGI2 agonist. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2000; 10(24) : 2787-2790(4)

181 Hirose H, Mashiko S, Kimura T, Ishida F, Mochizuki N, Nishibe T, Nishikibe M. Antithrombotic activity of NSP-513, a novel selective phosphodiesterase 3 inhibitor, on femoral arterial thrombosis induced by physical stenosis and electrical current: comparison of antithrombotic and hemodynamic effects. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35(4) : 586-94.

182 Hirose H, Kimura T, Okada M, Itoh Y, Ishida F, Mochizuki N, Nishibe T, Nishikibe M. Antiplatelet and antithrombotic effects of a novel selective phosphodiesterase 3 inhibitor, NSP-513, in mice and rats. Jpn J Pharmacol 2000; 82(3) : 188-98

183 Chou T C, Li C Y, Lee A R, Wu T M. Mechanism of inhibition of platelet aggregation by HCL-31D. Eur J Pharmacol 2000; 387(2) : 125-31

184 Sotelo E, Fraiz N, Yáñez M, Terrades V, Laguna R, Cano E, Raviña E. Pyridazines. Part XXIX: synthesis and platelet aggregation inhibition activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. Novel aspects of their biological actions. Bioorg Med Chem 2002; 10(9) : 2873-82.

185 Fraker L D, Van Eyk J, Solaro R J. Reversal of phosphate induced decreases in force by the benzimidazole pyridazinone, UD-CG 212 CL, in myofilaments from human ventricle. Mol Cell Biochem 1997; 176(1-2) : 83-8

186 Corsano S, Trappaghettil G S, Leonardi A, Rhazril K, Arbaro R B. New 3(2H)-pyridazinone derivatives: synthesis and affinity towards α1AR subtypes and 5HT1A receptors. Eur J Med Chem 1997; 32 : 339-342

187 Curran W V, Ross A. 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A series of hypotensive agents. J Med Chem 1974; 17(3) : 273-81

188 Corsano S, Strappaghetti G, Barbaro R, Giannaccini G, Betti L, Lucacchini A. Synthesis of new pyridazinone derivatives and their affinity towards alpha1-alpha2-adrenoceptors. Bioorg Med Chem 1999; 7(5) : 933-41.

189 Strappaghetti G, Barbaro R, Marucci G. Synthesis and alpha(1)-antagonist activity of derivatives of 4-chloro-5-[4-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-1-piperazinyl]-3(2H)-pyridazinone. Eur J Med Chem 2000; 35(7-8) : 773-9

190 Barbaro R, Betti L, Botta M, Corelli F, Giannaccini G, Maccari L, Manetti F, Strappaghetti G, Corsano S. Synthesis, biological evaluation, and pharmacophore generation of new pyridazinone derivatives with affinity toward alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptors. J Med Chem 2001; 44(13) : 2118-32

191 Betti L, Floridi M, Giannaccini G, Manetti F, Strappaghetti G, Tafi A, Botta M. alpha1-Adrenoceptor antagonists. 5. Pyridazinone-arylpiperazines. Probing the influence on affinity and selectivity of both ortho-alkoxy groups at the arylpiperazine moiety and cyclic substituents at the pyridazinone nucleus. Bioorg Med Chem Lett 2003; 13(2) : 171-3.

192 Kovács A, Szénási G. Effects of dofetilide and EGIS-7229, an antiarrhythmic agent possessing class III, IV, and IB activities, on myocardial refractoriness in hyperkalemia, hypokalemia, and during beta-adrenergic activation in the rabbit papillary muscle in vitro. J Pharmacol Sci 2006; 100(4) : 303-9.

193 Magyar J, Bányász T, Fülöp L, Szentandrássy N, Körtvély A, Kovács A, Szénási G, Nánási P P. Effects of the antiarrhythmic agent EGIS-7229 (S 21407) on calcium and potassium currents in canine ventricular

cardiomyocytes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2001; 363(6) : 604-11.

194 Kovács A, Gyönös I, Magyar J, Bányász T, Nánási P P, Spedding M, Szénási G. Effects of EGIS-7229 (S 21407), a novel class III antiarrhythmic drug, on myocardial refractoriness to electrical stimulation in vivo and in vitro. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 37(1) : 78-88.

195 Pankucsi C, Bányász T, Magyar J, Gyönös I, Kovács A, Varró A, Szénási G, Nánási P P. Electrophysiological effects of EGIS-7229, a new antiarrhythmic agent, in isolated mammalian and human cardiac tissues. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997; 355(3) : 398-405

196 Demirayak S, Karaburun A C, Beis R. Some pyrrole substituted aryl pyridazinone and phthalazinone derivatives and their antihypertensive activities. Eur J Med Chem 2004; 39(12) : 1089-95

197 Cherng S C, Huang W H, Shiau C Y, Lee A R, Chou T C. Mechanisms of antiplatelet activity of PC-09, a newly synthesized pyridazinone derivative. Eur J Pharmacol 2006; 532(1-2) : 32-7

198 Ungureanu M, Dorneanu M, Stefănescu E, Pavelescu M, Radu C, Petrovanu M. New 1,2-diazine derivatives with antimicrobial and anti-inflammatory action. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 1984; 88(4) : 709-11.

199 Dorneanu M, Carp E, Stefănescu E, Grosu G. Cyclic hydrazides of mucobromic acid. (II). Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 1984; 88(4) : 712-4

200 Limanov V E. Antimicrobially effective pyridazines. Pharmazie 1977; 32(10) : 555-7

201 Bambury R E, Feeley D T, Lawton G C, Weaver J M, Wemple J. Mesoionic pyridazine and pyridine nucleosides. An unusual biologically active nucleoside metabolite J Chem Soc Chem Commun 1984; 7 : 422 - 423

202 Worms P, Chambon J P, Biziere K. Behavioural evidence for a selective GABA-A antagonistic activity of SR 95103 and SR 42641 after intrastriatal injection in mice. Eur J Pharmacol 1987; 138(3) : 343–50

203 Houlihan W J. Hydroxyalkyl substituted-4,5-dihydropyridazin(2H)-3-ones. US Patent. 3931176, 1976

204 Taoufik J, Couquelet J D, Bastide J, Bastide P, Champiat P. Sedative effects of a new series of pyridazinones. Ann Pharm Fr 1984; 42(2) : 135-44

205 Linder J. 1-(M-trifluoromethylphenyl)-5-halopyridazones-(6) as sleep inducers. US Patent ; US3892859, 1975

206 Linder J. 5-Hydrazinopyridazin-3(2H)-ones. US Patent: US4002751, 1977

207 Nakao T, Obata M, Yamaguchi Y, Marubayashi N, Ikeda K, Morimoto Y. Synthesis and biological activities of optical isomers of 2-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-(1)benzothiepino[5,4-c]pyridazin-3(2H)-one 7-oxide. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1992; 40(1) : 117-21

208 Yasumatsu H, Morimoto Y, Yamamoto Y, Takehara S, Fukuda T, Nakao T, Setoguchi M. The pharmacological properties of Y-23684, a benzodiazepine receptor partial agonist. Br J Pharmacol 1994; 111(4) : 1170-8

209 Griebel G, Perrault G, Sanger D J. Differences in anxiolytic-like profile of two novel nonbenzodiazepine BZ (omega) receptor agonists on defensive behaviors of mice. Pharmacol Biochem Behav 1999; 62(4) : 689-94

210 Maemoto T, Tada M, Mihara T, Ueyama N, Matsuoka H, Harada K, Yamaji T, Shirakawa K, Kuroda S, Akahane A, Iwashita A, Matsuoka N, Mutoh S. Pharmacological characterization of FR194921, a new potent, selective, and orally active antagonist for central adenosine A1 receptors. J Pharmacol Sci 2004; 96(1) : 42-52

211 Kuroda S, Takamura F, Tenda Y, Itani H, Tomishima Y, Akahane A, Sakane K. Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of potent, orally active adenosine A1 receptor antagonists with high blood-brain barrier permeability. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2001; 49(8) : 988-98

212 Akahane A, Kuroda S, Itani H. Fujisawa Pharmaceutical Co, Ltd; Pyrazolopyridine As Adenosine Antagonists. PCT Int Appl; WO/2000/024742, 2000

213 Zazpe A, Artaiz I, Innerárity A, Del Olmo E, Castro E, Labeaga L, Pazos A, Orjales A. İn vitro and in vivo characterization of F-97013-GD, a partial 5-HT1A agonist with antipsychotic- and antiparkinsonian-like properties. Neuropharmacology 2006; 51(1) : 129-40.

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

215 Takaya M, *et. al.* Morishita Pharmaceutical Co., Ltd. (JP). Novel thioamide derivatives containing a pyridazine group. US Patent: US4242512, 1980

216 Yamada T, Nobuhara Y, Shimamura H, Tsukamoto Y, Yoshihara K, Yamaguchi A, Ohki M. Pyridazinones. 2. Synthesis and antisecretory and antiulcer activities of thiourea and 2-cyanoguanidine derivatives. J Med Chem 1983; 26(3) : 373-81

217 Yamada T, Shimamura H, Tsukamoto Y, Yamaguchi A, Ohki M. Pyridazinones. 3. Synthesis, antisecretory, and antiulcer activities of 2-cyanoguanidine derivatives. J Med Chem. 1983; 26(8):1144-9

218 Yamada T, Shimamura H, Tsukamoto Y, Yamaguchi A, Ohki M. Pyridazinones. 3. Synthesis, antisecretory, and antiulcer activities of 2-cyanoguanidine derivatives. J Med Chem 1983; 26(8) : 1144-9

219 Costantino L, Rastelli G, Vescovini K, Cignarella G, Vianello P, Corso A D, Cappiello M, Mura U, Barlocco D. Synthesis, activity, and molecular modeling of a new series of tricyclic pyridazinones as selective aldose reductase inhibitors. J Med Chem 1996; 39(22) : 4396-405

220 Costantino L, Rastelli G, Cignarella G, Barlocco D. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of a new series of benz[h]cinnolinone derivatives. Farmaco 2000; 55(8) : 544-52

221 Mylari B L, Armento S J, Beebe D A, Conn E L, Coutcher J B, Dina M S, O'gorman M T, Linhares M C, Martin W H, Oates P J, Tess D A, Withbroe G J, Zembrowski W J. A highly selective, non-hydantoin, non-carboxylic acid inhibitor of aldose reductase with potent oral activity in diabetic rat models: 6-(5-chloro-3-methylbenzofuran- 2-sulfonyl)-2-H-pyridazin-3-one. J Med Chem 2003; 46(12) : 2283-6

222 Mylari B L, Armento S J, Beebe D A, Conn E L, Coutcher J B, Dina M S, O'gorman M T, Linhares M C, Martin W H, Oates P J, Tess D A, Withbroe G J, Zembrowski W J. A novel series of non-carboxylic acid, non-hydantoin inhibitors of aldose reductase with potent oral activity in diabetic rat models: 6-(5-chloro-3-methylbenzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one and congeners. J Med Chem 2005; 48(20) : 6326-39

223 Hermann A, Klaus E. Pyridazinones, their preparation and use, medicaments containing pyridazinones. EP0163965, 1985

224 John C W. 4(4-oxo-1,4-dihydropyridin-1-yl)phenyl derivatives. EP0220044, 1987

225 John C W. Chemical compounds. EP0233745, 1987

226 Slater R A. Dihydropyridazinones. WO/1985/003076, 1985

227 Gerhard Z, Rudi B, Melitta J, Helmut B, Piero M, Rolf-Eberhard N. 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinones, process for their preparation and their use. EP0175363, 1986

228 Nosálová G, Strapková A, Korpás J. Action of medazonamid on cough in an experiment Farmakol Toksikol 1986; 49(1) : 81-4

229 Hibi M, Shikada K, Iwama T, Yamamoto A, Sakashita M, Tanaka S. Inhibitory effect of the newly synthesized pyridazinone derivative NZ-107 on bronchoconstriction induced by slow reacting substance of anaphylaxis in the guinea pig. Jpn J Pharmacol 1989; 51(3) : 411-9.

230 Yamamoto A, Iwama T, Takeda H, Nagai H. Effects of NIP-502 on antigen-induced bronchial responses and allergic reactions in animal models. Jpn J Pharmacol 1995; 68(1) : 47-55.

231 Santing R E, De Boer J, Rohof A, Van Der Zee N M, Zaagsma J. Bronchodilatory and anti-inflammatory properties of inhaled selective phosphodiesterase inhibitors in a guinea pig model of allergic asthma. Eur J Pharmacol 2001; 429(1-3) : 335-44.

232 Hładoń B, Bałoniak S, Szafarek P, Zyczyńska-Bałoniak I. Cytostatic activity of pyridazine derivatives. I. İn vitro studies on 1-methoxyphenylpyridazine-6-ones. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1980; 28(3) : 427-32

233 Hładoń B, Szafarek P, Bałoniak S, Mroczkiewicz A. Cytostatic activity of pyridazine derivatives. Part II. İn vitro studies on halogen derivatives of 6-pyridazinone and 3,6-pyridazinedione. Pol J Pharmacol Pharm 1981; 33(4) : 445–52

234 Meade E A, Wotrin L L, Drach J C, Townsend L B. Synthesis, antiproliferative and antiviral activity of 4-amino-1(b-D-ribofuranosyl) pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7(6H)-one and related derivatives. J Med Chem 1993; 36 : 3834–3842

235 Meade E A, Wotrin L L, Drach J C, Townsend L B. Synthesis and antiproliferative and antiviral activity of carbohydrate modified pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-one nucleosides. J Med Chem 1997; 40 : 794–801

236 Kimura T, Fujihara Y, Shibakawa N, Fuijwara H, Itoh E, Matsunobu K, *et al*. Preparation of pyrrolopyridazine derivatives having antibacterial activity against Helicobacter pylori as antiulcer agents. PCT Int Appl: WO 95 19980, 1996 (C.A. 124 8849h)

237 Grundler G, Senn-Bilfinger J, Schaefer H, Rainer G, Klemm K, Simon W A, *et al*. Preparation of benzyl (arylalkoxy) pyrrolopyridazines as ulcer inhibitors. PCT Int Appl: WO 92 06979, 1992 (C.A., 117 111632m)

238 Grundler G, Rainer G, Schaefer H, Senn-Bilfinger J, Klemm K, Simon W A, *Et Al*. Pyrrolopyridazines with gastrointestinal protective action. PCT Int Appl: WO 93 08190, 1993 (C.A., 119 180803w)

239 Iwabuchi H, Hagihara M, Shibakawa N, Matsunobu K, Fujiwara H. Preparation of pyrrolopyridazine derivatives as antiulcer agents. 2001 PCT Int Appl WO 2001058901, 2001

240 Hagihara M, Shibakawa N, Matsunobu K, Fujiwara H, Keiichi I. Preparation of optically active pyrrolopyridazine compounds as antiulcer agents. PCT Int Appl.WO 2000077003, 2001

241 Kulagowski J, Lesson P D. 4-Hydroxypyrrolo[1,2-b]pyridazin-2(1H)-one NMDA and AMPA receptor antagonist. Brit UK Pat Appl; GB2265372, 1994

242 Ungureanu M, Mangalagiu I, Grasu G, Petrovanu M. Antimicrobial activity some new pyridazinum compounds. Annal Pharm Franc 1997; 55 : 69–72.

243 Mitsuaki O, Masahiro F, Yoshikazu F, Makoto A. Preparation of pyrrolo[1,2-b]pyridazine derivatives having PLA2 (secretory phospholipase A2) inhibitory effect. PCT Int Appl; WO 9959999, 1999

244 Ostby O B, Gunderson L L, Rise F, Antonsen O, Fosnes K, Larsen V, *et al*. Synthesis of 5-substituted pyrrolo[1,2-b]pyridazines with antioxidant properties. Arch Pharm Pharm Med Chem 2001; 334 : 21–24

245 Malinka W, Redzicka A, Lozach O. New derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone and their anticancer effects. Farmaco 2004; 59(6) : 457-62

246 Ujjainwalla F, Warner D, Walsh T F, Wyvratt M J, Zhou C, Yang L, Kalyani R N, Macneil T, Van Der Ploeg L H, Rosenblum C I, Tang R, Vongs A, Weinberg D H, Goulet M T. Design and syntheses of melanocortin subtype-4 receptor agonists: evolution of the pyridazinone archetype. Bioorg Med Chem Lett 2003; 13(24) : 4431-5.

247 Todorovic A, Haskell-Luevano C. A review of melanocortin receptor small molecule ligands. Peptides 2005; 26(10) : 2026-36

248 Zhou Y, LI L-S, Webber S, Dragovich P, Murphy D, Tran C, Ruebsam F, Shah A, Tsan M, Showalter R, Brooks J, Okamoto E, Nolan T, Norris D A, Kirkovsky L. Potent HCV NS5B Polymerase Inhibitors Derived From 5-Hydroxy-3(2H)-Pyridazinones: Part 1 Exploration of Pyridazinone 4-Substituent Variation. Antiviral Research 2007; 74 : A1–A97

249 Giovannoni M P, Vergelli C, Biancalani C, Cesari N, Graziano A, Biagini P, Gracia J, Gavaldà A, Dal Piaz V. Novel pyrazolopyrimidopyridazinones with potent and selective phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitory activity as potential agents for treatment of erectile dysfunction. J Med Chem 2006; 49(17) : 5363-71

250 Kaymakçalan Ş, Kayaalp O, Kiran K B. Tıbbi Farmakoloji Prensipler ve Kavramlar. III. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1976

251 Altinkurt O. Farmakoloji-I. İstanbul: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1981

252 Hogan Q. Animal Pain Models. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2002; 27(4) : 385-401

253 Bars D L, Gozariu M, Cadden S W. Animal Models of Nociception. Pharmacol Rev 2001; 53 : 597-652

254 D'amour F E, Smith D L. A Method for Determining Loss of Pain Sensation. J Pharmacol Exp Ther 1941; 72 : 74-79

255 Eddy N B, Leimbach D. Synthetic Analgesic (II): Diethylbutenyl and Diethylbutylamines. J Pharmacol Exp Ther 1953, 107 : 385-393

256 Floyd R, Domer P D. Animal Experiments in Pharmacological Analysis. USA: Charles C. Thomas Publisher, 1971

257 Lineberry C G. Laboratory Animals in Pain Research, Methods of Animal Experimentation. GAY W I ed. Vol VI : 237-311; (New York) USA: Academic Press, 1981

258 Koster R, Anderson M, Beer E D. Acetic Acid for Analgesic Screening. Fed Proc 1959; 18 : 412

259 Boissier J R, Ratouis R, Dumont C. Synthesis and pharmacological study of new piperazine derivatives, Benzylpiperazines. J Med Chem 1963; 6 : 541–544.

260 Elvio B, Parravicini F, Emilio T. Hydrazinopyridazines containing basic groups in the 6-position and possessing hypotensive activity. Farmaco Ed Sci 1969; 24 : 919–929.

261 Gökçe M, Şahin M F, Küpeli E, Yeşilada E. Synthesis and Analgesic and Anti- inflammatory Activity of New 3(2H)-pyridazinone derivatives. Arzneim-Forsch Drug Res 2004; 54 : 396-401

262 Okun R, Liddon S C, Lasagnal L. The Effect of Aggregation, Electric Shock and Adrenergic Blocking on Inhibition of the 'Writhing Sydrome'. J Pharmacol Exp Ther. 1963; 139: 107-114

263 Kasahara Y, Hikino H, Tsurufujı S, Watanabe M, Ohucci K, Antiinflammatory Actions of Ephedrines in Acute Inflammations. Planta Medica. 1985; 51: 325

264 Onkol T, Şahin M F, Yildirim E, Erol K, Ito S. Synthesis and antinociceptive activity of (5-chloro-2(3H)-benzoxazolon-3-yl) propanamide derivatives. Arch Pharm Res 2004; 27(11) : 1086–92

265 Onkol T, Şahin M F, Yildirim E, Erol K, Ito S. Synthesis and antinociceptive activity of (5-chloro-2(3H)-benzothiazolon-3-yl)propanamide derivatives. Arch Pharm (Weinheim) 2004; 337(9) : 475-81

266 Ünlü S, Onkol T, Dündar Y, Ökçelik B, Küpeli E, Yeşilada E, Noyanalpan N, Sahin M F. Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activity of some new (6-acyl-2-benzoxazolinone and 6-acyl-2-benzothiazolinone derivatives with acetic acid and propanoic acid residues. Arch Pharm (Weinheim) 2003; 336(8) : 353-61.

267 Banoğlu E, Ökçelik B, Küpeli E, Ünlü S, Yeşilada E, Amat M, Caturla J F, Şahin M F. Amide derivatives of [5-chloro-6-(2-chloro/fluorobenzoyl)-2-benzoxazolinone-3-yl]acetic acids as potential analgesic and anti-inflammatory compounds. Arch Pharm (Weinheim) 2003; 336(4–5) : 251-7

268 Alagarsamy V, Meena S, Ramaseshu K V, Solomon V R, Kumar T D, Thirumurugan K. Synthesis of novel 3-butyl-2-substituted amino-3H-

quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents. Chem Biol Drug Des 2007; 70(3) : 254-60

269 Filaretova L P, Podvigina T T, Bagaeva T R, Tanaka A, Takeuchi K. Gastroprotective action of glucocorticoid hormones during NSAID treatment. Inflammopharmacology 2005; 13(1-3) : 27-43

270 Bidel S, Mustonen H, Khalighi-Sikaroudi G, Lehtonen E, Puolakkainen P, Kiviluoto T, Kivilaakso E. Effect of the ulcerogenic agents ethanol, acetylsalicylic acid and taurocholate on actin cytoskeleton and cell motility in cultured rat gastric mucosal cells. World J Gastroenterol 2005; 11(26) : 4032-9

271 Cocco M T, Congiu C, Onnis V, Morelli M, Felipo V, Cauli O. Synthesis of new 2-arylamino-6-trifluoromethylpyridine-3-carboxylic acid derivatives and investigation of their analgesic activity. Bioorg Med Chem 2004; 12(15) : 4169-77

272 Cena C, Lolli M L, Lazzarato L, Guaita E, Morini G, Coruzzi G, Mcelroy S P, Megson I L, Fruttero R, Gasco A. Antiinflammatory,

gastrosparing, and antiplatelet properties of new NO-donor esters of aspirin. J Med Chem 2003; 46(5) : 747-54

273 Agudoawu S A, Yiu S H, Wallace J L, Knaus E E. Synthesis and analgesic activity of 2-methyl-2-[1-(3-benzoyl-4-substituted-1,4-dihydropyridyl)]acetic acid methyl esters, acetic acids, and acetamides. Arch Pharm (Weinheim) 1999; 332(6) : 213-8

274 Ukawa H, Yamakuni H, Kato S, Takeuchi K. Effects of cyclooxygenase-2 selective and nitric oxide-releasing nonsteroidal antiinflammatory drugs on mucosal ulcerogenic and healing responses of the stomach. Dig Dis Sci 1998; 43(9) : 2003-11

275 Takeuchi K, Yasuhiro T, Asada Y, Sugawa Y. Role of nitric oxide in pathogenesis of aspirin-induced gastric mucosal damage in rats. Digestion 1998; 59(4) : 298-307.

9. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Sakarya'da doğdu. 1999 yılında Sakarya Anadolu Lisesi'nden; 2004 yılında ise Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuştur. 2004–2006 yılları arasında Türk Eczacıları Birliği'nde çalıştı. 2006 yılından beri Farmasötik Araştırma Geliştirme Merkezi A.Ş. de çalışmaktadır.