

**YENİ SENTEZLENEN BENZAZOL
TÜREVLERİNİN OLASI ANTİDEPRESAN
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Gamze TOKGÖZ

Ağustos 2018

**YENİ SENTEZLENEN BENZAZOL TÜREVLERİNİN OLASI
ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Gamze TOKGÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Gamze TOKGÖZ'ün "Yeni sentezlenen benzazol türevlerinin olası antidepresan etkilerinin incelenmesi" başlıklı tezi 01/08/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı-Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye :	Doç. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye :	Doç. Dr. Ayşe Selen ALP	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Enstitü Müdürü



ÖZET

YENİ SENTEZLENEN BENZAZOL TÜREVLERİNİN OLASI ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Gamze TOKGÖZ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2018

Danışman: Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Bu tez çalışmasında, sekiz adet yeni benzazol türevi sentezlenmiş ve antidepresan-benzeri etkileri araştırılmıştır. Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri aktiviteleri kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile değerlendirilmiştir. Ayrıca hayvanların spontan lokomotor aktiviteleri aktivite kafesi testi ile incelenmiştir. **4a, 4b, 4e** ve **4f** kodlu test bileşikleri (50 mg/kg), kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Bu veriler, bu türevlerin antidepresan-benzeri aktivitelerini işaret etmiştir. Ayrıca, modifiye zorlu yüzme testinde aynı bileşiklerin tırmanma sürelerinde herhangi bir değişiklik yapmadan hayvanların yüzme sürelerini artırması gözlenen antidepresan-benzeri etkilerin, katekolaminerjik mekanizmalardan ziyade serotonerjik mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Aktivite kafesi testlerinde **4a, 4b, 4e** ve **4f** kodlu test bileşiklerinin uygulanması ile farelerin spontan lokomotor aktiviteleri değişmemiştir. Bu bulgular **4a, 4b, 4e** ve **4f** kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğunu ortaya koymuştur. Mekanistik çalışmalarda, **4a, 4b, 4e** ve **4f** kodlu test bileşiklerinin kuyruktan asma testindeki antidepresan-benzeri aktiviteleri p-klorofenilalanin metil ester ve NAN-190 ön-uygulamaları ile ortadan kalkmıştır. Bu bulgular **4a, 4b, 4e** ve **4f** kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerine sinaptik yarıktaki serotonin düzeylerinin artmasının yanı sıra serotonerjik 5-HT_{1A} reseptörleri ile etkileşimin de aracılık ettiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Benzazol, Antidepresan, Kuyruktan asma testi, Modifiye zorlu yüzme testi, Aktivite kafesi testi.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF NEW SYNTHESIZED BENZAZOLE DERIVATIVES

Gamze TOKGÖZ

Department of Pharmacology
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2018

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

In this thesis study, eight novel benzazole derivatives were synthesized and their antidepressant-like effects were investigated. Antidepressant-like effects of the test compounds were evaluated by the tail suspension and modified forced swimming tests. In addition, spontaneous locomotor activities of the animals were assessed using activity cage test. Compounds **4a**, **4b**, **4e** and **4f** (50 mg/kg) significantly decreased the immobility time of animals in tail suspension and modified forced swimming tests. These data pointed out the antidepressant-like activities of these derivatives. Furthermore, the same compounds augmented the swimming time of animals in modified forced swimming test without any change in the climbing duration indicated that the observed antidepressant-like effects may be related to serotonergic rather than catecholaminergic mechanisms. In the activity cage tests, spontaneous locomotor activities of mice did not change upon the administration of compounds **4a**, **4b**, **4e** and **4f**. These findings exhibited that antidepressant-like effects of test compounds **4a**, **4b**, **4e** and **4f** were specific. In mechanistic studies, antidepressant-like activities of compounds **4a**, **4b**, **4e** and **4f** in the tail suspension test were reversed by p-chlorophenylalanine methyl ester and NAN-190 pre-treatments. These results suggest that the antidepressant-like effects of compounds **4a**, **4b**, **4e** and **4f** is mediated through an increase in serotonin levels in the synaptic cleft as well as through interaction with the serotonergic 5-HT_{1A} receptors.

Keywords: Benzazole, Antidepressant, Tail suspension test, Modified forced swimming test, Activity cage test.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca, bilgi ve tecrübelerini büyük bir emek ve sabırla bana aktaran, ihtiyaç duyduğum her anda manevi olarak yanımda hissettiğim ve yardımları için asla hakkını ödeyemeyeceğim danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a,

Mesleki eğitim hayatım boyunca, bilimsel ve aydın kişiliği ile bana Farmakoloji'yi sevdiren ve akademik çalışma yapmama vesile olan, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e,

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilimsel, yardımsever ve insancıl kimliği ile her zaman örnek aldığım, öğrettikleri ile iyi bir eczacı ve iyi bir araştırmacı olmam için bana yol gösteren ve desteklerini esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Tez çalışmam sırasında deneylerimi yaparken bana yardımcı olan arkadaşlarım Araş. Gör. Nazlı Turan YÜCEL, Ecz. Dilan EKER, Ecz. Ümmühan KANDEMİR, Dr. Umut İrfan ÜÇEL'e ve Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Birimi çalışanlarına,

Tez çalışmasında kullandığımız kimyasal maddelerin sentezleri ile ilgili desteklerinden dolayı Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na,

Yüksek Lisans eğitimimde emeği geçen Farmakoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim elemanlarına,

Hayatım boyunca her konuda olduğu gibi, yüksek lisans eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen, sahip olduğum her şeyin mimarı olan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

01/08/2018

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Gamze TOKGÖZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖNSÖZ.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Depresyon.....	3
2.1.1. Depresyonun tanımı ve sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Depresyonun tanısı.....	3
2.1.3. Depresyonun epidemiyolojisi.....	4
2.1.4. Depresyonun patolojisi.....	6
2.1.4.1. Anatomik yapılar.....	6
2.1.4.2. Nörokimyasalların rolü.....	7
2.1.4.2.1. Monoaminlerin rolü.....	7
2.1.4.2.2. Diğer nörotransmitterler, nöropeptidler ve nöroendokrin sistem.....	8
2.1.4.3. Nöroplastisite ve nörotrofik faktörler.....	9
2.1.4.4. Sitokinler ve nöroimmün faktörler.....	10
2.1.5. Depresyonun tedavisi.....	10
2.1.5.1. Antidepresan ilaçlar.....	11
2.1.5.1.1. Trisiklik antidepresanlar ve benzerleri.....	11
2.1.5.1.2. Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü antidepresanlar.....	11

2.1.5.1.3. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve benzerleri.....	12
2.1.5.1.4. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri.....	13
2.1.5.1.5. Yeni nesil antidepresanlar.....	13
2.1.5.1.6. Diğer ilaçlar.....	14
2.1.5.2. Elektrokonvülsif tedavi.....	14
2.1.5.3. Psikososyal girişimler.....	14
2.2. Benzazol Türevi Bileşikler.....	14
2.2.1. Genel farmakolojik etkileri.....	14
2.2.2. SSS üzerine etkileri.....	17
3. GEREÇLER.....	19
3.1. Deney Hayvanları.....	19
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar.....	19
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	20
4. YÖNTEMLER.....	22
4.1. Sentez Çalışmaları.....	22
4.1.1. 4-Sübstitübenzaldehyd (1a-1d) sentezi.....	22
4.1.2. Etil 2-(benzazol-2-iltiyo)asetat (2a-2b) sentezi.....	22
4.1.3. 2-(Benzazol-2-iltiyo)asetohidrazid (3a-3b) sentezi.....	23
4.1.4. 2-(Benzazol-2-iltiyo)-N'-((4-sübstitüepiperazin-1-il)metilen) asetohidrazid (4a-4h) sentezi.....	23
4.2. Spektroskopik Analizler.....	24
4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	24
4.4. Kimyasal Maddelerin Uygulanması.....	24
4.5. Antidepresan-Benzeri Etkinin Değerlendirilmesi.....	24
4.5.1. Kuyruktan asma testi.....	24
4.5.2. Modifiye zorlu yüzme testi.....	25
4.6. Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	25
4.6.1. Aktivite kafesi testi.....	25
4.7. Mekanistik Çalışmalar.....	26
4.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	26

5. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	27
5.1. Sentez Çalışmaları.....	27
5.1.1. 2-((1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)tiyo)-N'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden) asetohidrazid il) (4a).....	27
5.1.2. 2-((1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)tiyo)-N'-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benziliden) asetohidrazid (4b).....	28
5.1.3. 2-((1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)tiyo)-N'-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)benziliden) asetohidrazid (4c).....	29
5.1.4. 2-((1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)tiyo)-N'-(4-(4-siklopropilpiperazin-1-il)benziliden) asetohidrazid (4d).....	30
5.1.5. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden) asetohidrazid (4e).....	31
5.1.6. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4f).....	32
5.1.7. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)benziliden) asetohidrazid (4g).....	33
5.1.8. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-siklopropilpiperazin-1-il)benziliden) asetohidrazid (4h).....	34
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	34
5.3. Kuyruktan Asma Testlerine İlişkin Bulgular.....	35
5.4. Modifiye Zorlu Yüzme Testlerine İlişkin Bulgular.....	35
5.5. Aktivite Kafesi Testlerine İlişkin Bulgular.....	38
5.6. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular.....	41
5.6.1. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular.....	41
5.6.2. NAN-190 ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular...	42
5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin ve Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi.....	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
KAYNAKÇA.....	47
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. DSM-V'e göre majör depresyon tanısı.....	4
Tablo 2.2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması.....	12
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklere ait tahmini ADME parametreleri.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Benzazol halka yapılarının örnekleri.....	15
Şekil 4.1. 4-(Süstitüepiperazin-1-il)benzaldehyd eldesi için reaksiyon denklemi.....	22
Şekil 4.2. Etil 2-(benzazol-2-iltiyo)asetat eldesi için reaksiyon denklemi.....	22
Şekil 4.3. 2-(Benzazol-2-iltiyo)asetohidrazid eldesi için reaksiyon denklemi.....	23
Şekil 4.4. 2-(Benzazol-2-iltiyo)-N'-((4-süstitüepiperazin-1-il)metilen)asetohidrazid türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi.....	23
Şekil 5.1. 4a kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	27
Şekil 5.2. 4b kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	28
Şekil 5.3. 4c kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	29
Şekil 5.4. 4d kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	30
Şekil 5.5. 4e kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	31
Şekil 5.6. 4f kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	32
Şekil 5.7. 4g kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	33
Şekil 5.8. 4h kodlu maddenin kimyasal yapısı.....	34
Şekil 5.9. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi.....	35
Şekil 5.10. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi.....	36
Şekil 5.11. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların yüzme süreleri üzerine etkisi.....	37
Şekil 5.12. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların tırmanma süreleri üzerine etkisi.	37
Şekil 5.13. Kontrol solüsyonu ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının aktivite kafesi testinde hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi.....	38

Şekil 5.14. Kontrol solüsyonu ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının aktivite kafesi testinde hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi.....	39
Şekil 5.15. PCPA (100 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 4a, 4b, 4e ve 4f kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	42
Şekil 5.16. NAN-190 (0,5 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 4a, 4b, 4e ve 4f kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

11 β - HSD1	: 11-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz
5-HİAA	: 5-hidroksiindol asetik asit
5-HT	: 5-hidroksi triptamin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADME	: Absorpsiyon-dağılım-metabolizma-eliminasyon
AHB	: Alınan hidrojen bağı
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit
ANOVA	: Analysis of variance (Varyans analizi)
KBB	: Kan beyin bariyeri
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
¹³ CNMR	: ¹³ Karbon nükleer magnetik rezonans
CRF	: Kortikotropin salıverici hormon
DA	: Dopamin
DMF	: Dimetil formamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSM-V	: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Ruhsal bozuklukların tanısı ve istatistiksel el kitabı)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvülsif tedavi
EtOH	: Etanol
FTIR	: Fourier-transform infrared spektrofotometre
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GSK-3	: Glikojen sentez kinaz-3
HIV	: Human immunodeficiency virüs (İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü)
¹ HNMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
HPA	: Hipotalamo-hipofiz-adrenal yolak
HVA	: Homo valinik asit
IL-1	: İnterlökin-1

IR	: Infrared (kızılötesi) spektroskopisi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
JNK	: C-jun N-terminal kinaz
Log P	: Partisyon katsayısının logaritması
MA	: Molekül ağırlığı
MAO	: Monoamin oksidaz
MH	: Moleküler hacim
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MT	: Melatonin
NA	: Noradrenalin
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
NO	: Nitrik oksit
<i>p.o</i>	: Per oral
PCPA	: p-klorofenilalanin metil esteri
PDE-4	: Fosfodiesteraz enzim inhibitörü-4
PGE2	: Prostaglandin E2
PI	: Parametre ihlali
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
TPYA	: Topolojik polar yüzey alanı
VHB	: Verilen hidrojen bağı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon, dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkilediği bildirilen, tekrarlayan ve yaygın psikiyatrik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), depresyon ve diğer emosyonel bozuklukların insidansının global olarak arttığını ve bu hastalıkların tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek olduğunu bildirmektedir (DSÖ, 2010; DSÖ, 2012).

DSÖ, depresyonun tercih edilen tedavi seçeneklerinin antidepresan tedavi veya psikoterapi (kişilerarası psikoterapi, bilişsel davranışçı terapi vb.) ile birlikte temel psikososyal destekten oluştuğunu bildirmiştir (DSÖ, 2010). Günümüzde depresyon tedavisinde seçici monoamin geri-alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların terapötik etkilerinin geç başlaması, ilaçlara yanıt vermeyen hastaların insidansının yüksek olması ve ilaçların istenmeyen yan etkileri tedavi başarısını kısıtlayan önemli sorunlar arasında yer almaktadır (Gonçalves vd., 2012; Paschos vd., 2009). Bu nedenle, yeni antidepresan ilaçların keşfi ve gelişimi amacıyla yapılan çalışmalar önem taşımaktadır.

Benzazol başlığı altında yer alan benzimidazol ve benzotiyazol gibi yapılar, çeşitli farmakolojik etkilere sahip heterosiklik bileşiklerin önemli sınıfını oluşturmaktadırlar. Benzimidazol halka sistemi, ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılan önemli yapılardan birisidir (Khalafi-Nezhad vd., 2005). Bu halka sistemini taşıyan çeşitli bileşiklerin antibakteriyel (Khalafi-Nezhad vd., 2005; Srivastava vd., 2018), anti-HIV (Singh vd., 2015), antikanser (Akhtar vd., 2018), antioksidan (Kerimov vd., 2012) antiülser (Noor vd., 2017), antiastmatik (Vinodkumar vd., 2008), antihipertansif (Navarrete-Vázquez vd., 2010), antidiyabetik (Shingalapur vd., 2010), antiinflamatuvar (Sondhi vd., 2002) ve asetilkolinesteraz inhibitörü (Alpan vd., 2013) gibi aktiviteleri bildirilmiştir. Ayrıca, benzimidazol türevi bazı bileşiklerin santral sinir sistemine (SSS) geçtiği ve çeşitli farmakolojik etkilere neden olduğu rapor edilmiştir. SSS ile ilişkili aktivitelerden bazılarının antidepresan-benzeri (Mute ve Bodhankar., 2015; Khan vd., 2016; Tantray vd., 2016), antinosiseptif (Kamil vd., 2016) ve antikonvülsan (Jain vd., 2010; Shingalapur vd., 2010) etkiler olduğu bildirilmiştir.

Benzotiyazol halka sistemi, ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılan bir diğer farmakofordur. Kimyasal yapısında bu halka sistemini taşıyan bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antikanser (Lad vd., 2017), antioksidan (Karali vd., 2010), antiviral (Akhtar

vd., 2008), antitüberküloz (Netalkar vd., 2014), antidiyabetik (Moreno-Díaz vd., 2008) ve antiinflamatuvar (Kharbanda vd., 2014) gibi farmakolojik aktiviteleri rapor edilmiştir. Ayrıca, günümüze kadar çeşitli benzotiyazol türevi bileşiklerin SSS ile ilişkili olarak antidepresan-benzeri (Siddiqui vd., 2008; Wang vd., 2014), antikonvülsan (Ali ve Siddiqui, 2015; Liu vd., 2016), antinosiseptif (Kaplancıklı vd., 2012; Hamdy vd., 2013; Gökce vd., 2001), anti-Alzheimer (Ozkay vd., 2012; Keri vd., 2013) ve nöroprotektif (Carboni vd., 2004) gibi etkileri bildirilmiştir.

Bu tez çalışmasında, benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerinin SSS ile ilişkili aktivite potansiyellerine dayanarak, bu halka sistemlerini yapısında taşıyan bileşiklerin sentezlenmesi ve bu türevlerin olası antidepresan-benzeri etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

2.1.1. Depresyonun tanımı ve sınıflandırılması

Depresyon, en az 2 hafta süren tek bir epizod veya tekrarlayan epizodlar halinde ortaya çıkan ruhsal bir hastalıktır (DSÖ, 2010; DSÖ, 2012).

Depresyon en sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklardan olup, belirtileri hem biyolojik hem de duygusal bileşenleri içermektedir (Rang vd., 2016). Depresyonun zevk ve ilgi kaybı, çaresizlik ve ümitsizlik hissetme, değersizlik hissi, suçluluk duygusu, konsantrasyon ve bellek zayıflığı, kararsızlık, psikomotor ajitasyon, duygudurumun küntleşmesi, gözü yaşlılık, psikomotor retardasyon, dengesiz uyku ve iştah, yorgunluk ve enerji kaybı gibi belirtileri bulunmaktadır (Kayaalp, 2005).

Depresif hastalıklarla ilgili bugüne kadar pek çok sınıflandırma yapılmıştır. 2013 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-V) depresif hastalıkları şu şekilde sınıflandırmaktadır (APA, 2013).

1. Majör depresif bozukluklar
2. Sürengen depresif bozukluklar (distimi)
3. Premenstrual disforik bozukluk
4. Madde/ilaç kaynaklı depresif bozukluk
5. Başka bir tıbbi durumdan kaynaklı depresif bozukluk
6. Yıkıcı duygudurum bozuklukları
7. Başka türlü adlandırılmayan/diğer depresif bozukluklar

2.1.2. Depresyonun tanısı

Beyindeki patolojik değişikliklerin anlaşılmasının güç olması, görüntüleme yöntemleriyle elde edilen bilgilerin patolojiyi açıklamada yetersiz kalması, hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda nöral devrelerle ilgili edinilen bilgilerin yorumlanmasında yaşanan zorluklar, tanı koyma kriterlerinin diğer duygu durum

bozuklukları ile örtüşmesi ve genellikle birbirlerine eşlik etmeleri gibi faktörlerin depresyon tanısının konulmasını zorlaştırdığı bildirilmiştir (Özer, 2010).

Günümüzde en sık karşılaşılan depresyon şekli olan major depresif bozukluk için Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-V) tanı kriterleri Tablo 2.1’de belirtilmiştir (APA, 2013).

Tablo 2.1. *DSM-V’e göre majör depresyon tanısı (APA, 2013).*

Majör depresyon tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerin beş veya daha fazlasının (içlerinden en az biri 1. veya 2. maddelerden olmak şartıyla) en az 2 hafta boyunca devam etmesi gerekmektedir. Başka bir tıbbi durum ile ilişkili olmamalıdır.
1. Hemen her gün, günün çoğunda devam eden depresif duygudurum (üzgün, boş, umutsuz hissiyat)
2. Hemen her gün, günün çoğunda devam eden tüm aktivitelere karşı ilgide belirgin azalma ya da alınan zevkte azalma
3. Hemen her gün, iştahın artmış ya da azalmış olması, kilo kaybı (ayda yaklaşık ağırlığın %5 ten fazla oranında)
4. Hemen her gün, uykusuzluk veya aşırı uyku durumu olması
5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon veya retardasyon olması
6. Hemen her gün, yorgunluk veya enerji kaybının olması
7. Hemen her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duygusu hissetme
8. Hemen her gün, düşünme ya da konsantrasyon yeteneklerinde azalma veya kararsızlık olması
9. Tekrarlayan ölüm, intihar düşüncesi ya da intihar girişiminin olması

2.1.3. Depresyonun epidemiyolojisi

Ruh sağlığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar çok eski zamanlarda başlamış olup, modern çağın getirileri ile birlikte özellikle 1950’li yıllarda anlamlı oranda hız kazanmıştır. Çağımızda, başta depresyon olmak üzere tüm psikiyatrik sorunların varlığı önemli ölçüde artmıştır (Kaya ve Kaya, 2007).

Depresyonun bugün dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkilediği bildirilmiştir. Bireylerin intiharına yol açabilen depresyon çok ciddi ve tehlikeli bir hastalıktır (DSÖ, 2010). 2020 yılında depresyonun en yaygın ikinci küresel hastalık olacağı ileri sürülmektedir (Buschman, vd., 2007).

Depresyonun görülme sıklığında ve tedavi uyuncunda pek çok parametrenin etkili olabileceği rapor edilmiştir. Irk, cinsiyet, yaş, bireyin genel sağlık durumu, sigara kullanımı ve obezite depresyonda etkili olduğu bildirilen önemli parametrelerdir (Ohayon, 2007). Bireyin medeni durumu, sosyoekonomik durumu, erken travma, ailede depresyon öyküsü ve beraberinde bulunan majör hastalıklar depresyonun risk faktörleri arasında yer almaktadır (Glahn vd., 2016).

Depresyonun görülmesi ve başlaması ile ilgili yaş sınırı olmadığı, sıklıkla 25-44 yaşları arasında görüldüğü bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Ergenlikte depresyon riskinin arttığı ve buna bağlı olarak bağımlılık ve intihar gibi sorunların daha sık ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir (Fergusson ve Woodward, 2002). Yapılan bir çalışmada, depresyon sıklığının adölesan dönemdeki kızlarda %13,5, erkeklerde %7,6 olduğu bildirilmiştir (Bodur ve Kücükkendirci, 2009). Yaşlılarda depresyon prevalansının ise demans, fiziksel işlev ve medeni durum gibi faktörlerden büyük ölçüde etkilendiği rapor edilmiştir (Sjöberg vd., 2017).

Yaşın, depresyon çeşitlerinin görülme sıklığında da önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir. Adölesan dönemindeki bireylerde yapılan bir çalışmada depresyon prevalansı majör depresif bozukluk için %1,55, distimik bozukluk için %1,75, diğer depresif bozukluklar için ise %4,2 olarak rapor edilmiştir (Demir vd., 2011).

Depresyonun kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü (2:1 oranında) (Kessler, 2003) ve genellikle kentsel alanlarda yaşayanlarda kırsal alanlarda yaşayanlara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Kaya ve Kaya, 2007).

Depresyonun epidemiyolojik çalışmaları içerisinde diğer hastalıklarla olan ilişkileri de önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda depresyon prevalansının, sağlıklı bireylere kıyasla Tip 1 diyabetli hastalarda üç kat, Tip 2 diyabetli hastalarda ise iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Roy ve Lloyd, 2012).

Depresyon ve romatoid artrit ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada, romatoid artritli hastaların %39,2'sinde depresyon belirtilerinin gözlemlendiği ve depresyonun tedavi edilmemesi durumunda hastaların artritlerinde ve ağrılarında artışlar olduğu rapor edilmiştir (Dickens vd., 2003).

Kronik ağrı ve depresyon ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda da kronik ağrılı bireylerde depresyon görülme oranlarının diğer bireylere göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Velly ve Mohit, 2017).

2.1.4. Depresyonun patolojisi

Depresyon patolojisinde pek çok faktörün etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar anatomik yapılardaki değişimlerin, kimyasal değişimlerin ve nöron düzeyinde meydana gelen yapısal değişimlerin bu patolojide etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca immünolojik, genetik ve endokrin sistemlerin rol oynadığı pek çok mekanizma ileri sürülmüştür (Özer, 2010).

2.1.4.1. Anatomik yapılar

Hipokampus, amigdala, orbitofrontal korteks, singulat girus, anterior talamus, striatum gibi önemli beyin bölgelerini içeren limbik sistem, duygudurum bozukluklarının genelinde önemli yere sahiptir (Price ve Drevets, 2010).

Hipokampus emosyonel düzenlemede rol oynayan yapılardan birisidir (Sayın, 2010). Depresyon modeli oluşturulan hayvanlarda hipokampusta nöroenezin bozulduğu bildirilmiştir. Stres sonucu değişen endokrin parametrelerin (artmış kortikotropin salıverici hormon (CRF) ve ACTH) hipokampusta hücre çoğalmasında azalmaya ve atrofik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (McEwen, 2007). Ayrıca depresyonlu bireylerde prefrontal kortekste ve hipokampusta glia hücrelerinin sayısının ve yoğunluğunun azaldığı rapor edilmiştir (Harrison, 2002).

Doğuştan daha küçük hacimli hipokampusa sahip bireylerde depresyona yatkınlık olabileceği rapor edilmiştir (Eker ve Eker, 2009). Ayrıca, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları sonucunda depresyonlu hastaların hipokampus hacimlerinin azaldığı saptanmış (Sheline, 2011) ve bu hacim küçülmelerinin depresyonun şiddeti, başlangıç yaşı ve tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Macqueen vd., 2008).

MRI ve bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmaları sonucunda, yaşam boyu depresyonun yaygın kortikal ve subkortikal atrofi ve ventriküler genişlemeye neden

olduğu bildirilmiştir (Sheline, 2003). Amigdala hacminin, hastalığın evresine ve cinsiyete bağlı olarak değiştiği rapor edilmiştir (Lorenzetti vd., 2009). Singulat bölgenin, talamusun ve bazal gangliyonların aktivitelerinde meydana gelen azalmaların üzüntü, negatiflik, endişe, olumsuz düşünce gibi belirtilerde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Özpoyraz, 2002).

2.1.4.2. Nörokimyasalların rolü

2.1.4.2.1. Monoaminlerin rolü

Duygudurum bozukluklarının nörobiyolojik çalışmalardaki odak noktasını, limbik, striatal ve prefrontal kortikal alanlardaki nöronal devrelerde yaygın olarak bulunan ve duygusal kontrolü sağlayan monoaminerjik sistemler oluşturmaktadır (Buschman vd., 2007). Depresyon patolojisiyle ilgili en önemli ve en eski hipotez, monoaminlerin seviyesindeki değişikliklerle ilgili olan ‘Monoamin Hipotezi’dir (Dean ve Keshavan, 2017).

Monoamin hipotezi, klinik gözlemlerden (Özer, 2010) ve farmakolojik deneysel kanıtlardan köken almaktadır (Kayaalp, 2005). 1952 yılında yapılan bir çalışmada olası tüberküloz tedavisi için kullanılan iproniazidin, hastalarda psikoaktif etkiler oluşturduğu gözlenmiş ve daha sonra yapılan bir çalışmada bu ilacın, noradrenalinin (NA), serotoninin (5-HT) ve dopaminin (DA) yıkımında görev alan monoamin oksidazı (MAO) inhibe ederek etki gösterdiği bildirilmiştir (Lieberman, 2003). Hipertansiyon tedavisi için kullanılan yüksek dozdaki rezerpinin yan etki olarak hastalarda depresyona neden olduğu gözlenmiş ve bu etkinin değişen noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. MAO inhibitörlerinin ve trisiklik antidepresanların rezerpin ile indüklenen depresyonu ve nörokimyasal değişiklikleri önledikleri bildirilmiştir (Kayaalp, 2005).

Depresyonlu hastalarda beyinde serotonin ve noradrenalin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı rapor edilmiştir (Özer, 2010). Ayrıca noradrenalinin metaboliti MHPG’nin idrarla atılan miktarının, serotoninin metaboliti 5-HIAA’nın ve dopaminin metaboliti HVA’nın BOS’taki düzeylerinin depresyonlu hastalarda sağlıklı bireylere oranla azaldığı bildirilmiştir (Kayaalp, 2005). Depresyonlu hastalardaki azalan

nörotransmisyonun, monoaminlerin taşıyıcı protein fonksiyonlarının azalmasından ve nörotransmitterlerin reseptör fonksiyonlarındaki anormalliklerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Jesulola vd., 2018).

Diğer yandan, depresyon hastalarının bazılarında plazma ve BOS NA seviyelerinin arttığı saptanmıştır (Buschman vd., 2007). Yine bazı depresyonlu hastalarda serotonerjik aşırının hipoaktif değil, hiperaktif olduğu bildirilmiştir (Kayaalp, 2005). Elde edilen bu bulgular, depresyon patolojisinin açıklanmasında monoamin hipotezinin tek başına yeterli olmadığını işaret etmiş ve bu hipotezin depresif hastaların yalnızca belirli bir grubu için geçerli olabileceğini göstermiştir (Buschman vd., 2007).

2.1.4.2.2. Diğer nörotransmitterler, nöropeptidler ve nöroendokrin sistem

GABA, vücuttaki ana inhibitör nörontransmitterdir. Yapılan klinik ve postmortem çalışmalarda depresyonu olan hastaların beyin, BOS ve plazmalarında GABA konsantrasyonunun düştüğü bildirilmiştir (Uzbay, 2004). Bu bulgular GABA-erjik aktivitenin depresyonla ilişkili olabileceğini işaret etmektedir (Özer, 2010).

Eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın öğrenme, hafıza ve nöroplastisitenin ayarlanması gibi süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca glutamatın depresyon patolojisinde de rol oynayabileceği rapor edilmiştir (Deutschenbaur vd., 2016). Stresin, hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerindeki sinapslarda glutamat konsantrasyonunda artışa ve glutamaterjik reseptör işlevlerinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (Tural ve Önder, 2002). Aynı zamanda artan glutamat aktivasyonunun da stresi artırdığı ve bu aktivasyonun nörotoksiteye sebep olduğu rapor edilmiştir (Özer, 2010). NMDA reseptör antagonisti ilaçların antidepresan etki gösterdikleri bildirilmiştir. Singular kortekste glutamat seviyelerinin azaldığı ve elektrokonvülsif tedavi sonrası bu seviyelerin arttığı rapor edilmiştir (Tural ve Önder, 2002). AMPA reseptörlerinin de depresyon patolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. AMPA reseptörlerinin aktivasyonunun antidepresan etkiye neden olduğu rapor edilmiştir. Bu etkinin AMPA reseptörlerinin sinaptik plastisite üzerine olan etkileriyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Freudenberg vd., 2015).

Nöropeptidler, nörotransmitterlerle birlikte nöronlarda ve glia hücrelerinde bulunan ve düzenleyici görevleri olan maddelerdir (Özer, 2010). Depresif hastalarda yapılan

çalışmalarda BOS'ta nöropeptid Y konsantrasyonunun düştüğü saptanmıştır. Ayrıca, CRF ile nöropeptid Y arasındaki etkileşimin dengesizliğinin de depresyona aracılık edebileceği ileri sürölmüştür (Uzbay, 2004). Diğer yandan, depresyonda P maddesi seviyesinin arttığı ve antidepresanların P maddesi düzeylerini azalttığı saptanmıştır (Özer, 2010).

NA'nin etkilerinin ayarlanmasında rolü olan vazopressinin, duygulanım bozukluklarının patofizyolojisinde etkin olduğu, vazopressin artışının depresyon benzeri davranışlara neden olduğu bildirilmiştir. Tiroid hormonlarının endokrin işlevlerinin yanı sıra SSS'deki β -adrenerjik reseptörleri etkilemesi nedeni ile duygudurumun düzenlenmesinde de rol oynayabileceği ileri sürölmüştür. Hipotiroidi hastalarında depresyonun daha sık göröldüğü bildirilmiştir (Akdemir vd., 2002). Majör depresyonlu hastalarda HPA ekseninin aktif olduğu ve buna bağlı olarak ACTH ve kortizol salgısının arttığı rapor edilmiştir. Fakat çalışmada hasta profilleri ve etki yüzdesi için net bilgiler elde edilememiştir (Stetler ve Miller, 2011). Hepatotoksik etkisi sebebiyle kullanılmayan CRF1 antagonisti R121919 kodlu molekül ile, glukokortikoid reseptör antagonisti mifepristanın antidepresan etkiler göstermesinin de bu mekanizmanın etkisini doğruladığı rapor edilmiştir (Gillespie ve Nemeroff, 2005).

2.1.4.3. Nöroplastisite ve nörotrofik faktörler

Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve sinapsların yapı ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (Kotan vd., 2009). Kronik stresin beyindeki sinyal ileti yolaklarında aksaklıklara neden olarak nöroplastisiteyi etkilediği, bunun sonucunda özellikle hipokampusta nöronal atrofi ve hacimsel küçölmeler gözlendiği bildirilmiştir (Gürpınar vd., 2007). Bazı antidepresanların nöroplastisitede rol oynayan sinyal yolaklarını ve gen ekspresyonlarını etkileyerek antidepresan etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Duman, 2002). Antidepresan ilaçlarla birlikte duygudurum düzenleyici lityum ve elektrokonvülsif tedavinin nörojenezi arttırdığı ve hipokampustaki strese bağlı küçölmeyi azalttığı bildirilmiştir (Fuchs vd., 2004).

Nöroplastisiteyi etkileyen nörotrofinlerin, beyindeki nöronların gelişimi için önemli bir molekül olduğu bilinmektedir. Depresyon ile ilgili çalışmalarda, beyin

kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) öne çıktığı görülmektedir. BDNF infüzyonunun antidepresan etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Shiyarama vd., 2002). Stresin BDNF aracılıklı sinyal iletimini azalttığı (Özer, 2010), antidepresanların BDNF’i etkileyerek hipokampusu stres verici uyaranlardan koruduğu bildirilmiştir (Kotan vd., 2009).

2.1.4.4. Sitokinler ve nöroimmün faktörler

Duygudurum süreçlerinde sitokinlerin de rolü olduğu bildirilmiştir (Krishnan ve Nestler, 2008). Sitokinlerin, glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya ve monoamin metabolizmasında değişikliklere neden olduğu, hipokampal nöroenezisi inhibe ettiği ve depresyon patogeneğinde rol oynadıkları rapor edilmiştir (Varma, 2014). Depresyonlu hastalarda sitokin düzeylerinin arttığı ve interleukin-1 (IL-1) verilen sıçanlarda depresyon tipi davranışların gözlemlendiği bildirilmiştir (Krishnan ve Nestler, 2008). Majör depresyonda pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin arttığı ve antidepresanların pro-inflamatuvar sitokinlerin etkilerine katkıda bulunan ve salıverilmesini artıran PGE2 ve NO sentezini azalttıkları rapor edilmiştir (Kuloğlu vd., 2009). Sedef hastalığının tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar ilaçların hastalığın semptomlarındaki değişikliklerden bağımsız olarak depresif semptomları azalttığı bildirilmiştir (Dean ve Keshavan, 2017). Diğer yandan literatürde depresyonlu bireylerde sitokin seviyeleri ve duygu durum üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçların bulunduğu çalışmalar da yer almaktadır (Dunn vd., 2005).

2.1.5. Depresyonun tedavisi

Depresif bozuklukların tedavisinde doğru tanının konulması ve tedavi amaçlarının belirlenmesi gerekmektedir. Tedavinin amacı öncelikle duygudurum bozukluğunun giderilmesi ve ardından da nükslerin önlenmesidir (Örsel, 2004). İlk antidepresan tedavilerinin büyük çoğunluğunda hastaların düzelmediği ve yarıya yakın kısmının tedaviye cevap seviyesinde kaldığı bildirilmiştir (Erol, 2013). Dolayısıyla depresyon tedavisinde hasta için en uygun seçeneğin belirlenmesi ve gerekirse kombine tedavi seçeneklerinin denenmesi gerekmektedir.

2.1.5.1. Antidepresan ilaçlar

Günümüzde tedavide kullanılan antidepresan ilaçların çoğunun serotonerjik ve/veya noradrenerjik aşırımı güçlendirdikleri, nörotransmitter metabolizmasını ve turnover'ini yavaşlattıkları bilinmektedir. Antidepresan ilaçların sinaps düzeyindeki bu akut etkilerinin sonucu olarak en az bir haftalık bir sürede ortaya çıkan, nörotransmitter salıverilmesindeki, reseptörlerin duyarlılığındaki ve reseptörden gelen sinyalin nöron içinde transdüklenmesindeki adaptif değişikliklerin antidepresan etkiden sorumlu olabilecekleri ileri sürülmüştür (Kayaalp, 2005). Yapılarına ve işlevlerine göre gruplandırılan antidepresan ilaçlar Tablo 2.2. de belirtilmiştir (Kayaalp, 2005; Yüksel, 2010; Rx Media Pharma®, 2018).

2.1.5.1.1. Trisiklik antidepresanlar ve benzerleri

Depresyon tedavisindeki etkinliği gösterilen ilk antidepresan grup olan trisiklik antidepresanların, presinaptik nöronda bulunan taşıyıcı proteine bağlanarak, serotonin ve noradrenalin geri alımını engellediği, dopamin geri alımı üzerine pek etkili olmadığı bilinmektedir. Lipofilik özellikleri sayesinde dağılım hacimleri yüksektir (Ceylan ve Efe, 2010). Antidepresan etkileri en az 15 günlük devamlı uygulamadan sonra belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır (Kayaalp, 2005). Sedatif, antikolinergik ve kardiyovasküler yan etki potansiyelleri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdırlar (Abraham, 2003). MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanımları ciddi advers etkiler nedeni ile kontrendikedir (Kayaalp, 2005).

2.1.5.1.2. Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü antidepresanlar

Depresyon patolojisini araştırırken keşfedilen (Tural, 2010) ve özellikle dirençli, atipik depresyon tedavisinde, histerik belirtileri ağır basan depresyonda ve sosyal fobide etkili olan antidepresan ilaçlardır (Kayaalp, 2005). Monoamin yıkımından sorumlu enzim olan MAO enzimini inhibe ederek etki gösterirler. MAO'nun MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki formu vardır. MAO-A'nın özellikle serotonin, noradrenalin ve adrenalini,

MAO-B'nin ise dopamin, feniletilamin ve benzilamini inaktive ettiği bildirilmiştir (Yamada ve Yasuhara, 2004).

MAO inhibitörleri, selektif MAO-A ve selektif olmayan geri dönüşsüz MAO inhibitörleri olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Peynir reaksiyonuna neden olabilirler (Kayaalp, 2005). SSS'de yüksek düzeyde eksitasyon nedeniyle tremor, uykusuzluk, ajitasyon ve yorgunluğa sebep olabilecekleri bildirilmiştir.

Tablo 2.2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması (Kayaalp, 2005; Yüksel, 2010; Rx Media Pharma®, 2018)

Trisiklik-tetrasiklik Antidepresanlar	Monoamin oksidaz inhibitörü antidepresanlar	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve benzerleri	Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri	Yeni nesil antidepresanlar
*imipramin	*fenelzin	*fluoksetin	*venlafaksin	*reboksetin
*desipramin	*izokarboksozid	*fluvoksamin	*desvenlafaksin	*atomoksetin
*amitriptilin	*selegilin	*sertralın	*milnaspinan	*mianserin
*nortriptilin	*moklobemid	*paroksetin	*duloksetin	*trazodon
*klomipramin	*broferomin	*sitolopram		*bupropion
*trimipramin		*essitolopram		*agomelatin
*doksepin		*mirtazapin		*vilazodon
*amoksapin				
*maprotilin				
*opipramol				
*dibenzepin				

2.1.5.1.3. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve benzerleri

SSRI'ler trisiklik antidepresanlardan daha güvenli ilaçlardır. SSRI'lerin %63,3 oranla en çok reçete edilen antidepresan ilaç grubu olduğu bildirilmiştir (Bauer vd., 2008). Bu ilaçlar presinaptik nöronlarda bulunan serotonin taşıyıcılarını inhibe ederek serotonin geri alımını seçici olarak inhibe ederler. Ayrıca bu ilaçların nöroenezin, nörotrofik faktörlerin, presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin ve monoamin sentezinin

düzenlenmesinde rol oynadığı rapor edilmiştir (Alkın, 2010). MAO inhibitörleri ile birlikte kullanımları sonucu, sinapslarda aşırı serotonin birikmesi ile serotonin sendromuna sebep olurlar (Kayaalp, 2005). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan bu ilaçlarla ilaç etkileşimlerine sık rastlanmaktadır (Alkın, 2010). Uzun süre kullanımdan sonra ilaçların yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (Kayaalp, 2005).

2.1.5.1.4.Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), çift etkili mekanizma ile sinaptik aralıkta hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe ederek antidepresan etki oluşturmurlar. Bu grup ilaçların da yavaş yavaş azaltılarak kesilmeleri gerekmektedir (Alkın, 2010).

2.1.5.1.5.Yeni nesil antidepresanlar

Yeni nesil antidepresanlardan reboksetin seçici noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Diğer geri alım inhibitörü ilaçlara kıyasla antikolinergik etkinliğinin fazla olduğu bildirilmiştir (Kayaalp, 2005).

Mianserin, presinaptik alfa-2 adrenerjik otoresptörleri bloke eder ve nöronlardan noradrenalin ve serotonin salınımını artırır (Alkın ve Ulaş, 2010). Ayrıca bu ilacın muskarinik reseptörleri etkilemediği; 5-HT₂, H₁ ve alfa-2-adrenerjik reseptörleri yüksek afinite ile bloke ettiği bildirilmiştir. Kardiyotoksik yan etkilerinin olmadığı rapor edilmiştir (Kayaalp, 2005).

Trazodon, selektif fakat görece zayıf şekilde serotonin geri alımını inhibe etmektedir. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} serotonerjik, alfa-1 ve alfa-2-adrenerjik reseptörleri bloke ettiği bildirilmiştir. Belirgin derecede sedatif etki göstermektedir (Kayaalp, 2005; Alkın ve Ulaş, 2010).

Agomelatin, melatonin analogudur. Melatonin MT₁ ve MT₂ reseptör agonisti ve 5HT_{2C} serotonin reseptörü antagonistidir. Bu ilacın serotonin, noradrenalin ve dopamin geri alımını etkilemediği rapor edilmiştir. Agomelatin'in antidepresan etkisinin yanısıra

uyku düzenleyici etkisinin de olduğu bildirilmiştir (Kayaalp, 2005; Kasap ve Can, 2016; Karamustafalıoğlu ve Baran, 2012).

2.1.5.1.6. Diğer ilaçlar

Amineptin ve tianeptin depresyon tedavisinde kullanılabilen diğer ilaçlar arasında yer almaktadır (Kayaalp, 2005).

2.1.5.2. Elektrokonvülsif tedavi

Antidepresan ilaç tedavisine yanıtın beklenmesinin riskli olduğu, ilaç kullanımının kontrendike olduğu, tedaviye cevap alınamadığı durumlarda ya da intihar eğilimi bulunan hastalarda tercih edilebilen bir yöntemdir. EKT'nin çeşitli antidepresan tedavilere göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Tomruk ve Oral, 2007; Mete, 2008).

2.1.5.3. Psikososyal girişimler

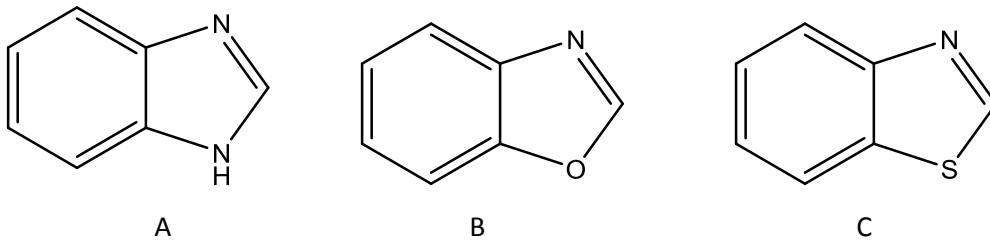
Depresyon tedavisinde, farmakolojik ve psikososyal tedavilerin birlikte yürütülmesinin gerektiği bilinmektedir. Psikososyal tedavilerin kapsamında, psikodinamik terapi, bilişsel davranışçı terapi, aile ve çift terapisi, kişilerarası ilişkiler terapisi, hümanistik varoluşçu terapi, sorun çözme terapisi, farkındalık eğitimi ve psikoeğitim gibi tedavi modelleri yer almaktadır (Başoğlu ve Buldukoğlu, 2015).

2.2. Benzazol Türevi Bileşikler

2.2.1. Genel farmakolojik etkileri

Benzazol halka sistemleri, eski zamanlardan beri biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışılan ve bugüne kadar geliştirilmiş pek çok ilaç molekülünün yapısını oluşturan aktif kimyasal yapılardır (Seenaiah vd., 2014). Benzazol halka sistemleri ve onun analogları olan benzimidazol, benzotiyazol, benzoksazol, oksazopiridin halka yapıları, yapılmış pek

çok çalışmayla çeşitli alanlarda biyolojik aktiviteleri bulunmuş heterosiklik yapılardır. Şekil 2.1. de bu analogların temel halka sistemleri gösterilmiştir. Benzazol halkalarıyla ilgili özellikle antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerin araştırıldığı çalışmaların sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. Uygun konumdaki doğru substitüenti taşıyan analogların güçlü antibakteriyel, antifungal ve antihelmintik etkisi bulunduğu, 2. konumdaki substitüsyonun etki şeklini, 5. konumdaki substitüsyonun ise etki şiddetini etkilediği bildirilmiştir (Temiz ve Şener,1992), *M. tuberculosis* ve *K. pneumoniae* ile yapılan antibakteriyel çalışmalarda özellikle 2. konumun etkili olduğu rapor edilmiştir (Klimesova vd., 2002; Yalçın ve Şener, 1992). Yine bu halka sistemlerinin, nükleik asitlerin yapısındaki pürin bazlarına benzer olmasının da DNA ile kompleks oluşturarak kemoterapötik aktivite göstermelerini sağladığı bildirilmiştir (Ören ve Yalçın,1997; Yu vd., 2017).



Şekil 2.1. Benzazol halka yapılarının örnekleri (A: Benzimidazol, B: Benzoksazol, C: Benzotiyazol) (Ören ve Yalçın, 1997).

Benzimidazol halkası, benzen ve imidazol halka yapılarının birleşmesiyle oluşmuş biyolojik olarak pek çok aktif molekülün temel yapı taşlarındandır (Barot vd., 2013). Benzimidazol ile ilgili biyokaktivite deneyleri 1949 yılında yapılmış olan bir çalışma ile B12 vitaminine benzer aktivite gösterdiğinin anlaşılmasıyla hızlanmıştır (Brink ve Folkers, 1949). Antimikrobiyal etkisiyle ilgili yapılmış olan sentez çalışmalarında bakteri, helmint, virüs ve mantarlara karşı etkili olduğunu gösteren pek çok arşiv çalışması bulunmaktadır (Akhtar vd., 2017; Bansal ve Silakari, 2012). Gram negatif *E. Coli* ve *P. Aeroginosa* üzerinde amoksisilinle yapılan kıyaslamalı çalışmada daha etkili olduğu, penisilin direncine karşı yeni ilaç sentezleri hakkında umut verdiği rapor edilmiştir (Alneyadi vd., 2017). *S. typhi* ve *S. aureus* üzerine güçlü antibakteriyel etki (Khalafi-Nezhad vd., 2005), HIV-1 virüsüne karşı revers-transkriptaz inhibisyonu ile anti-HIV-1 etkisi (Singh vd., 2015) rapor edilmiştir. Ayrıca güçlü affinite özellikleri

sayesinde bazı metallerle benzimidazol-metal kompleksi oluşturarak antibakteriyel güçlerini artırdıkları bildirilmiştir (Song ve Ma, 2016). Bu halka sistemini taşıyan bileşiklerin antiinflamatuvar etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Gaba vd., 2014; Sondhi vd., 2002). Anjiyotensin II reseptörlerini bloke ederek (Vyas ve Ghate, 2010), vazodilatör etki göstererek (Navarrete-Vázquez vd., 2010) antihipertansif etki gösterebilecekleri rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarla, trigliserit biyosentezinde etkili diaçilgliserol açıltransferaz enzimini bloke ederek antiobezite (Kwak vd., 2013), glikoz kinaz aktivasyonu ile antidiyabetik etki gösterdikleri bildirilmiştir (Ishikawa vd., 2009). Fosfodiesteraz enzim inhibitörü (PDE-4) etkisiyle antiastmatik etki gösterebileceğini bildiren bir çalışma da yapılmıştır (Vinodkumar vd., 2008). Benzimidazol yapılarının bunlar dışında antikanser (Akhtar vd., 2018) antiülser (Noor vd., 2017), antioksidan (Kerimov vd., 2012), antileishmanial, antitüberküloz, antidiyabetik (Shingalapuri vd., 2010) antihistaminik etkilerini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Barot vd., 2013). Ayrıca insan serum proteinlerine bağlanmasıyla ilgili yapılan bir çalışmada, potansiyel ilaç farmakodinamiğini etkileyecek çözüm önerileri sunulmuştur (Liu vd., 2011). Yapısında benzimidazol halkası bulunan ilaçlar arasında albendazol, mebendazol, tiabendazol, fenbendazol, oksibendazol, parbendazol, luxobendazol, triklobendazol gibi antihelmintikler; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol gibi proton pompası inhibitörleri; enviradin gibi antiviral, telmisartan ve kandisartan gibi antihipertansif; emedastin ve mizolastin gibi antihistaminik; dovitinib gibi antikanser ilaçlar yer almaktadır (Barot vd., 2013; Salahuddin vd., 2017; Keri vd., 2015).

Benzotiyazol, benzen ve tiyazol halkalarının konjugasyonu ile oluşmuş aktif biyolojik bir halkadır. Benzazol halka yapısının diğer üyeleri gibi pek çok yeni türevlerin üzerinde çalışma yapılmış ve aktif etkili bileşikler elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu halka sistemini taşıyan çeşitli bileşiklerin antimikrobiyal (Seenaiah vd., 2014), antibakteriyel (Smith vd., 2018; Srivastava vd., 2018), antiviral (Akhtar vd., 2008) ve antimalaryal (Sarkar vd., 2016; Thakkar vd., 2017) etki gösterdikleri bildirilmiştir. Benzotiyazol türevlerinin antikanser aktivitelerine ve bu etkilerinin mekanizmalarına yönelik çalışmalar yapılmış ve antikanser aktivite için uygun substitüsyonlar belirlenmiştir (Singh ve Singh, 2014; Bradshaw vd., 1997 Choi vd., 2006; Singh vd., 2016, Lad vd., 2017). Ayrıca bu halkayı taşıyan bazı bileşiklerin CCR3 reseptör inhibisyonu ile antialerjik ve antiinflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Naya vd., 2003). Yapılan bir çalışmada benzotiyazol türevlerinin 11 beta-hidroksisteroid

dehidrojenaz (11 β -HSD1) enzim inhibisyonu ile antidiyabetik etki oluşturduğu bildirilmiştir (Moreno-D  az vd., 2008). Ayrıca benzotiyazollerin antioksidan (Karali vd., 2010), antitüberküloz (Netalkar vd., 2014) ve antiinflamatuvar (Kharbanda vd., 2014) etkinlikleri de rapor edilmiştir

2.2.2. SSS   zerine etkileri

Benzimidazol halka sistemini taşıyan çeşitli bileşiklerin SSS   zerine etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu yapıyı taşıyan bazı bileşiklerin antikonvülzan etki gösterdikleri bildirilmiştir (Kamil vd., 2016; Shingalapur vd., 2010). Benzimidazol türevlerinin antikonvülzan etkilerinde GABA_A reseptörünün rol oynayabileceği ileri s  r  lm  ştir (Jain vd., 2010). Bazı benzimidazol türevlerinin antinosiseptif etki gösterdikleri bildirilmiş (Kamil vd., 2016) ve bu etkinin opioid reseptörleri, bradikinin reseptörleri ya da siklooksijenaz enzimi ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Gaba vd., 2014). Benzimidazol türevlerinin antidepresan-benzeri etkinliklerinin rapor edildiği çalışmalar da yapılmıştır (Mute ve Bodhankar., 2015; Theivendren vd., 2017). Bu yapıyı taşıyan bazı türevlerin GSK-3 inhibisyonu ile antidepresan-benzeri etki gösterdikleri bildirilmiştir (Khan vd., 2016; Tantray vd., 2016). Ayrıca bazı benzimidazol türevlerinin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitörü etkinlik gösterdikleri rapor edilmiştir (Alpan vd., 2013; Zhu vd., 2013).

Benzotiyazol halka yapısını taşıyan çeşitli bileşiklerin de SSS ile ilişkili etkileri bildirilmiştir. Bazı türevlerin asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek (Ozkay vd., 2012; Keri, 2013) ve sinaps kaybını azaltarak (Song vd., 2014) anti-Alzheimer etki gösterdikleri rapor edilmiştir. Bu halka sistemini taşıyan bazı bileşiklerin JNK (c-Jun N-terminal kinaz) sinyalinin inhibisyonu aracılığıyla ile nöroprotektif etki gösterdikleri bildirilmiştir (Carboni, 2004). Bazı benzotiyazol türevlerinin antinosiseptif (Kaplancıklı vd., 2012; Gökce vd.,2001; Hamdy vd., 2013) ve antikonvülzan etkinlikleri rapor edilmiştir (Ali ve Siddiqui, 2015; Liu vd., 2016). Benzotiyazol yapısı taşıyan bazı bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin de olduğu bildirilmiştir (Siddiqui vd., 2008). Fluoksetinle kıyaslamalı olarak yapılan bir çalışmada, benzotiyazol-benzimidazol konjuge yapısının, depresyon mekanizmasında rolü olduğu d  ş  nelen glikojen sentez kinaz-3 (GSK-3) inhibisyonu aracılığıyla antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Khan vd., 2016).

Ayrıca bazı türevlerin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörleri ile etkileşerek (Wang vd., 2014) ya da serotonin transportörlerini inhibe ederek (Zhu vd., 2012) antidepresan-benzeri etkinlik gösterdikleri rapor edilmiştir.

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneysel çalışmalarda aynı yaşta olan Balb/c fareler (30-35 g) kullanılmıştır. Deney hayvanları Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilmiştir. Fareler standart laboratuvar koşulları altında barındırılmışlardır. Deneyler süresince sıcaklık (24 ± 1 °C), ışık (ışıklar saat 08:00-20:00 arası açılıyor) ve ses seviyeleri sabit tutulmuştur. Hayvanlar deneyden en az 48 saat önce deneylerin yapılacağı laboratuvarlara alınmışlardır. Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Fluoksetin hidroklorür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
p-klorofenilalanin metil ester	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
NAN-190 hidrobromür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Çiçek yağı	(Migros, Türkiye)
2-Merkaptobenzotiyazol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
2-Merkaptobenzimidazol	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Etil 2-kloroasetat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Hidrazin hidrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
4-Florobenzaldehid	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
1-Metilpiperazin	(TCI, Eschborn, Almanya)
1-Etilpiperazin	(Merck, Darmstadt, Almanya)

1-İsopropilpiperazin	(Merck, Darmstadt, Almanya)
1-Siklopropilpiperazin	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Aseton	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Dimetilformamid	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Potasyum karbonat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Petrol Eteri	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Etanol	(Tekkim, Bursa, Türkiye)
Etil Asetat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	(Merck, Darmstadt, Almanya)
DMSO	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Aktivite kafesi cihazı	(Ugo Basile, 7420, Verase, İtalya)
Kuyruktan asma testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Su banyosu	(Heto Tbus)
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heidolph, MR 3003, Almanya)
Elektronik terazi	(Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya)
Ultraviyole lambası	(Camag, Cabinet, İsviçre)

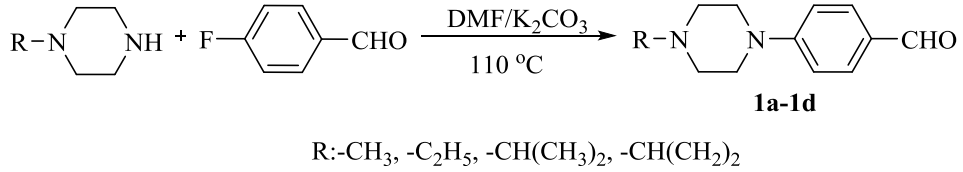
Infrared spektrofotometresi	(Shimadzu-IR Affinity-IS, Japonya)
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	(Bruker, UltraShield 300 MHz, Amerika Birleşik Devletleri)
Kütle spektrometresi	(Shimadzu, 8040- LC-MS-MS, Japonya)
Kronometre	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 4-Süstitübenzaldehyd (1a-1d) sentezi

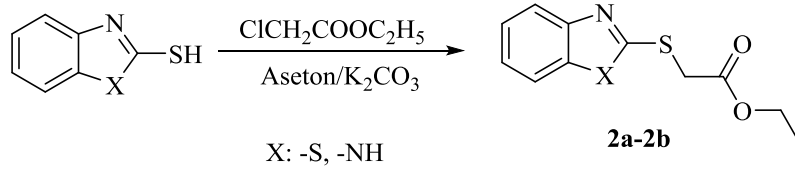
1-Süstitüepiperazin (0,017 mol), 4-fluorobenzaldehyd (1,82 mL, 0,017 mol) ve potasyum karbonat (K_2CO_3) (0,017 mol, 2,35 g), dimetilformamid (DMF) içerisinde 110 °C’de geri çeviren soğutucu altında 36 saat karıştırılarak ısıtılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra karışım soğutulmuş ve etilasetat ile ekstre edilmiştir (3 x 20 mL). Organik fazlar birleştirilmiş, çözücü uçurulduktan sonra kalan ürün kazınarak alınmıştır (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. 4-(Süstitüepiperazin-1-il)benzaldehyd eldesi için reaksiyon denklemi

4.1.2. Etil 2-(benzazol-2-iltiyo)asetat (2a-2b) sentezi

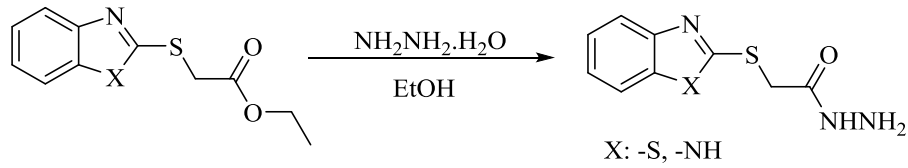
2-Merkaptobenzazol türevi (0,015 mol), 2-kloroasetat (1,61 mL, 0,015 mol) ve K_2CO_3 (2,07 g, 0,015 mol) aseton (100 mL) içerisinde karıştırarak kaynatılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra, aseton rotavapor yardımıyla uçurulmuş, elde edilen kalıntı su ile yıkanarak süzölmüş ve kurutulmuştur. Ham ürün etanol (EtOH)’den kristallendirilmiştir (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Etil 2-(benzazol-2-iltiyo)asetat eldesi için reaksiyon denklemi

4.1.3. 2-(Benzazol-2-iltiyo)asetohidrazid (3a-3b) sentezi

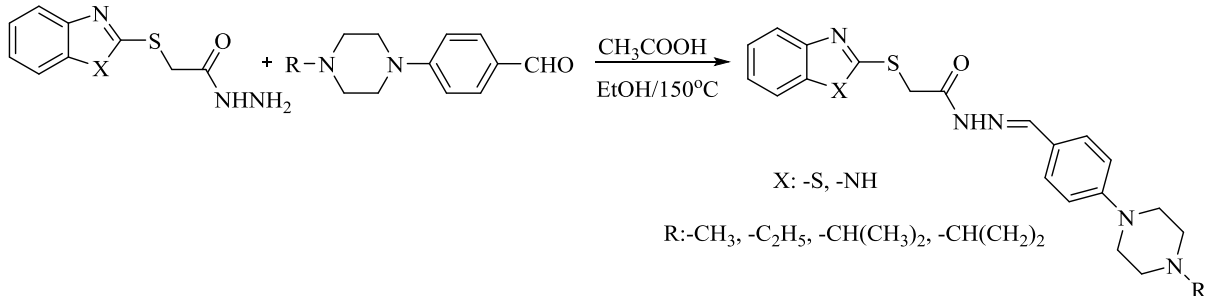
Etil 2-(benzazol-2-iltiyo)asetat (0,013 mol), EtOH (50 mL) içerisinde çözölmüştür. Bir başka kapta hidrazin hidrat (1,95 mL, 0,039 mol) EtOH içerisinde (15 mL) çözölmüş ve etil 2-(benzazol-2-iltiyo)asetatın EtOH içerisindeki çözöltisine porsiyonlar halinde ilave edilmiştir. Hidrazin hidrat çözöltisinin tamamı eklendikten sonra karışım oda ısısında 6 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra karışım soğutulmuş, çöken ürün süzölerek alınmış, soğuk EtOH ile yıkanmış ve kurutulmuştur. Ham Su:EtOH (20:80) karışımından kristallendirilmiştir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. 2-(Benzazol-2-iltiyo)asetohidrazid eldesi için reaksiyon denklemi

4.1.4. 2-(Benzazol-2-iltiyo)-N'-((4-süstitüepiperazin-1-il)metilen)asetohidrazid (4a-4h) sentezi

2-(Benzazol-2-iltiyo)asetohidrazid (0,0014 mol), 4-süstitübenzaldehyd (0,0014 mol) türevi ve katalitik miktar asetik asit (0,5 mL) EtOH (50 mL) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 5 saat kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra karışım soğutulmuştur. Elde edilen katı ürün süzölerek alınmıştır. Ham ürün EtOH'den kristallendirilmiştir (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. 2-(Benzazol-2-iltiyo)-N'-((4-süstitüepiperazin-1-il)metilen)asetohidrazid türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi

4.2. Spektroskopik Analizler

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında, FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopik verileri kullanılmıştır.

4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin Tahmini ADME parametreleri Online Molinspiration programı kullanılarak hesaplanmıştır [http-1]. Sentezlenen bileşiklerin Kan-Beyin Bariyeri Geçirgenliği (KBB) online hesaplama programı kullanılarak hesaplanmıştır [http-2].

4.4. Kimyasal Maddelerin Uygulanması

Sentezlenen benzazol türevi test maddeleri farelere 50 mg/kg dozda (p.o) uygulanmıştır (Khan vd., 2016). Test maddeleri çiçek yağı içerisinde çözöldüğü için kontrol grubunda yer alan farelere kontrol solüsyonu olarak çiçek yağı uygulanmıştır. Test maddelerinin etkinliğini kıyaslamak üzere başka bir gruba referans ilaç olarak fluoksetin (20 mg/kg) uygulanmıştır (Demir Özkay vd., 2013).

Test maddeleri farelere deneylerden 24, 5 ve 1.0 saat önce olmak üzere üç kez uygulanmıştır (Demir Özkay vd., 2013; Sanmukhani vd., 2011).

4.5. Antidepresan-Benzeri Etkinin Değerlendirilmesi

4.5.1. Kuyruktan asma testi

Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerini incelemek üzere gerçekleştirilen kuyruktan asma testi Steru ve arkadaşları tarafından önerilen yönteme benzer şekilde yapılmıştır (Steru vd., 1985; Can vd., 2012a). Bu testte fareler kuyruklarının yaklaşık 1 cm ucundan yapışkan flaster ile yerden 30 cm yükseğe asılmışlardır. Deney hayvanlarının kaçış odaklı hareketler yapmadığı ve tamamen hareketsiz kaldıkları süre 6 dakikalık test

süresinin son 4 dakikası boyunca kronometre ile ölçülmüştür. Testler sırasında kuyruklarına tırmanan fareler deney gruplarından çıkarılmışlardır.

4.5.2. Modifiye zorlu yüzme testi

Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerini incelemek üzere yapılan bir diğer test modifiye zorlu yüzme testidir. Bu testte fareler 20 cm yüksekliğe kadar su ile doldurulmuş bir pleksiglas silindirin (yükseklik: 30 cm, çap: 12 cm) yüzmeye zorlanmışlardır. Suyun sıcaklığı $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ olarak ayarlanmıştır. Deneylerden 24 saat önce fareler silindirde 15 dakika boyunca yüzdürülerek alıştırma (training) yapılmıştır. Deney aşamasında fareler tekrar silindir içerisindeki suya bırakılmışlar ve farelerin 5 saniyelik aralıktaki hareketsiz kalma, yüzme ve tırmanma süreleri 5 dakika süresince kronometre ile ölçülmüştür (Cryan vd., 2002; Can vd., 2009; Tanaka ve Telegdy, 2008).

Yeni hayvanın silindire konulmasından önce silindir içerisindeki su değiştirilmiştir. Alıştırmaların ve deneylerin bitiminde hayvanlar ısı kaynağının yardımı ile kurutulmuştur (Can vd., 2009).

4.6. Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi

4.6.1. Aktivite kafesi testi

Test bileşiklerinin hayvanların lokomotor aktiviteleri üzerine etkilerini incelemek üzere aktivite kafesi testi yapılmıştır. Saydam, pleksiglas, kafes şeklinde olan cihazın (40x40x31 cm) karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınlar üretmektedir. Deney hayvanının cihaz içerisinde yaptığı yatay ve dikey yönlerdeki hareketler fotosellere uzanan IR ışınlarını kesintiye uğratmakta ve bu kesintiler de cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmektedir. Bu çalışmada farelerin yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktiviteleri 4 dakika boyunca kaydedilmiştir. Her ölçümden sonra cihaz EtOH ile dikkatlice temizlenmiştir (Can vd., 2012b; Votava vd., 2005).

4.7. Mekanistik Çalışmalar

Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin olası katılımlarını araştırmak için p-klorofenilalanin metil ester (PCPA) ve NAN-190 ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır.

PCPA (serotonin sentez inhibitörü) çalışmaları için farelere 4 ardışık gün boyunca intraperitoneal yolla 100 mg/kg dozda PCPA uygulanmıştır. Son enjeksiyondan 24 saat sonra test maddeleri uygulanmış ve 1 saat sonra deney hayvanları kuyruktan asma testine alınmıştır (Kwon vd., 2010).

NAN-190 (5-HT_{1A} reseptör antagonisti) çalışmaları için farelere test maddeleri uygulamalarından 15 dk önce intraperitoneal yolla 0,5 mg/kg dozda NAN-190 enjekte edilmiştir. Deney hayvanları test maddeleri uygulamalarından 1 saat sonra kuyruktan asma testine alınmıştır (Gonçalves vd., 2012).

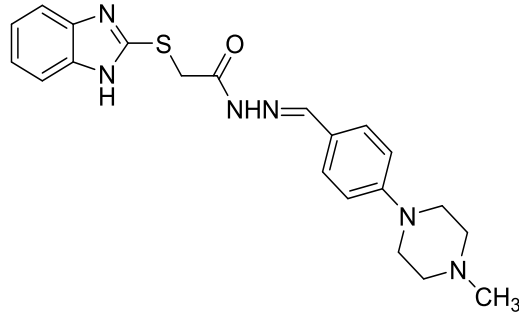
4.8. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 6.01 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Şekilleri oluşturmak için de aynı istatistiksel analiz programından yararlanılmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-((1*H*-Benzimidazol-2-il)tiyo)-N'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid il) (4a)



Şekil 5.1. 4a kodlu maddenin kimyasal yapısı

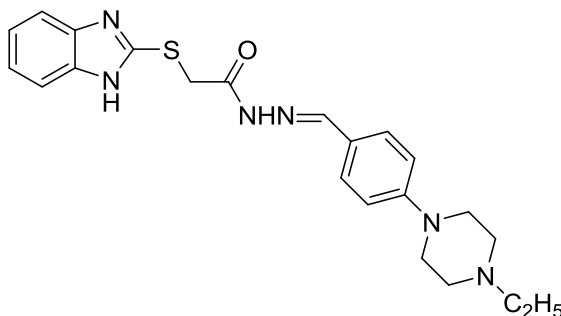
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3572 (N-H gerilim bandı), 2937 (C-H gerilim bandı), 1660 (C=O gerilim bandı), 817 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2,22 (3H, s, -CH₃), 2,42-2,45 (4H, m, piperazin), 3,21-3,24 (4H, m, piperazin), 3,37 (2H, s, -CH₂), 6,98 (2H, d, $J=8,85$ Hz), 7,07 (1H, t, $J=7,80$ Hz), 7,19 (1H, t, $J=7,44$ Hz), 7,32-7,37 (1H, m), 7,48-7,56 (3H, m), 8,07 (1H, s), 11,56 (1H, y, -NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 40,82, 46,20, 47,65, 54,90, 109,68, 110,66, 115,04, 116,72, 121,49, 124,52, 128,31, 145,45, 152,24, 159,99.

ESI-MS (M+1): 409,00.

5.1.2. 2-((1*H*-Benzimidazol-2-il)tiyo)-*N'*-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4b)



Şekil 5.2. 4b kodlu maddenin kimyasal yapısı

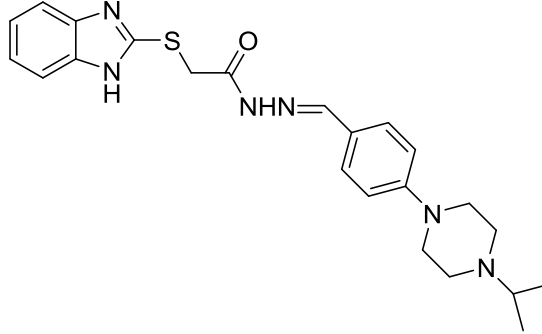
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3562 (N-H gerilim bandı), 2970 (C-H gerilim bandı), 1660 (C=O gerilim bandı), 817 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,03 (3H, t, $J=7,17$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,36 (2H, q, $J=7,20$ Hz, $-\text{CH}_2-$) 2,47-2,50 (4H, m, piperazin), 3,21-3,24 (4H, m, piperazin), 3,35 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 6,98 (2H, d, $J=8,85$ Hz), 7,07 (1H, t, $J=7,74$ Hz), 7,19 (1H, t, $J=7,50$ Hz), 7,35-7,37 (1H, m), 7,49-7,56 (3H, m), 8,07 (1H, s), 11,80 (1H, s, $-\text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 12,45, 40,89, 47,76, 52,08, 52,67, 109,67, 114,99, 116,71, 121,48, 124,52, 128,29, 142,94, 145,47, 148,55, 152,27, 160,00.

ESI-MS ($M+1$): 423,10.

5.1.3. 2-((1*H*-Benzimidazol-2-il)tiyo)-*N'*-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4c)



Şekil 5.3. 4c kodlu maddenin kimyasal yapısı

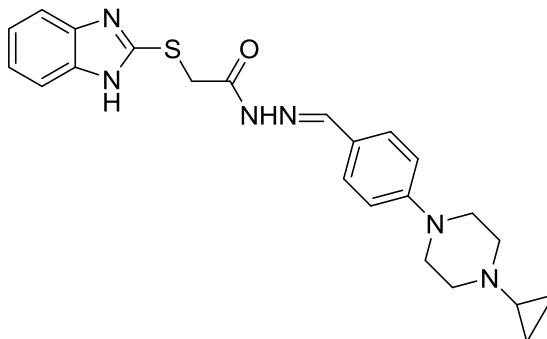
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3562 (N-H gerilim bandı), 2966 (C-H gerilim bandı), 1708 (C=O gerilim bandı), 806 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,99 (6H, d, $J=6,45$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,55 (4H, y, piperazin), 2,62-2,69 (1H, m, $-\text{CH}-$), 3,21 (4H, y, piperazin), 4,64 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,95 (2H, d, $J=8,85$ Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,53 (2H, d, $J=8,76$ Hz), 7,63-7,66 (2H, m), 7,93 (1H, s), 11,58 (1H, s, $-\text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18,67, 35,26, 48,08, 48,38, 54,12, 110,67, 114,90, 118,72, 124,04, 124,71, 125,09, 128,58, 141,73, 144,94, 148,04, 152,61, 162,74, 167,97.

ESI-MS ($M+1$): 437,20.

5.1.4. 2-((1*H*-Benzimidazol-2-il)tiyo)-*N'*-(4-(4-siklopropilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4d)



Şekil 5.4. 4d kodlu maddenin kimyasal yapısı

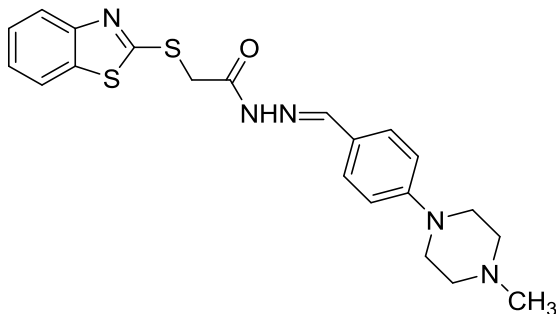
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3550 (N-H gerilim bandı), 2974 (C-H gerilim bandı), 1718 (C=O gerilim bandı), 810 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 0,34-0,35 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 0,42-0,44 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1,62-1,65 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2,65 (4H, y, piperazin), 3,17-3,20 (4H, m, piperazin), 4,65 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,93-6,98 (2H, m), 7,07 (1H, t, $J=7,86$ Hz), 7,19 (1H, t, $J=6,81$) 7,31-7,33 (1H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 11,59 (1H, s, $-\text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 6,09, 35,27, 38,52, 47,78, 52,99, 53,04, 110,66, 115,07, 118,72, 121,46, 124,71, 125,09, 128,58, 141,73, 144,92, 148,01, 152,25, 162,76, 167,97.

ESI-MS ($\text{M}+1$): 435,20.

5.1.5. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4e)



Şekil 5.5. 4e kodlu maddenin kimyasal yapısı

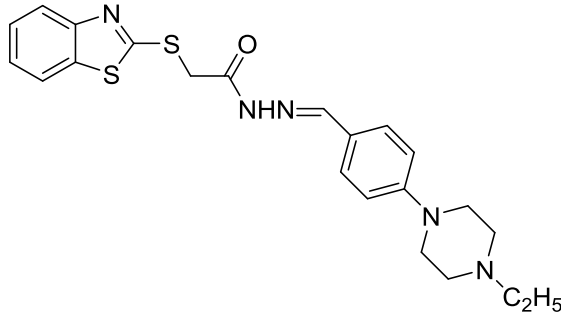
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3313 (N-H gerilim bandı), 2933 (C-H gerilim bandı), 1660 (C=O gerilim bandı), 819 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2,22 (3H, s, -CH₃), 2,42-2,43 (4H, m, piperazin), 3,21-3,24 (4H, m, piperazin), 4,66 (2H, s, -CH₂), 6,96 (2H, t, $J=9,63$ Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,44-7,55 (3H, m), 7,85 (1H, d, $J=8,07$ Hz), 7,93 (1H, s), 8,00-8,04 (1H, m), 11,54 (1H, s, -NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 35,61, 46,20, 47,57, 54,85, 114,98, 121,58, 122,30, 124,17, 124,92, 126,84, 128,56, 135,20, 144,74, 147,99, 152,49, 162,98, 168,29.

ESI-MS (M+1): 426,10.

5.1.6. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4f)



Şekil 5.6. 4f kodlu maddenin kimyasal yapısı

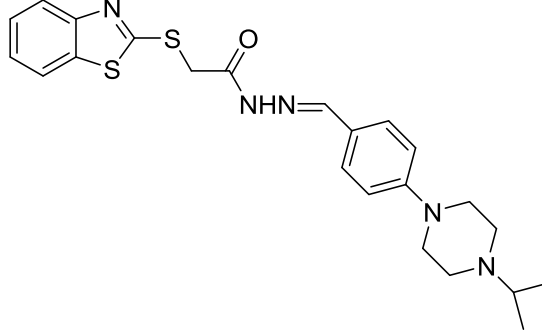
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3228 (N-H gerilim bandı), 2966 (C-H gerilim bandı), 1662 (C=O gerilim bandı), 821 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,02 (3H, t, $J=6,63$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,34 (2H, q, $J=7,32$ Hz), 2,46 (4H, y, piperazin), 3,21 (4H, y, piperazin), 4,64 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,94 (2H, d, $J=8,73$ Hz), 7,35 (1H, m), 7,43-7,51 (3H, m), 7,84 (1H, d, $J=7,92$ Hz), 7,91 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J=8,67$ Hz), 11,52 (1H, s, -NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17,18, 40,35, 52,43, 56,82, 57,37, 119,68, 126,33, 127,05, 128,91, 129,67, 131,60, 133,31, 139,95, 149,50, 152,75, 157,27, 167,73, 173,04.

ESI-MS ($M+1$): 440,11.

5.1.7. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4g)



Şekil 5.7. 4g kodlu maddenin kimyasal yapısı

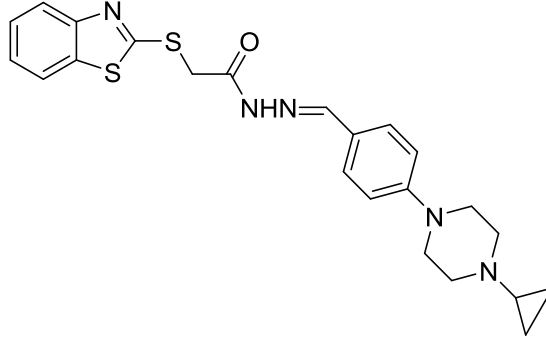
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3471 (N-H gerilim bandı), 2960 (C-H gerilim bandı), 1668 (C=O gerilim bandı), 833 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,99 (6H, d, $J=6,51$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,50-2,51 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2,54-2,57 (4H, m, piperazin), 3,19-3,22 (4H, m, piperazin), 4,66 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,94 (2H, t $J=9,67$ Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,44-7,47 (1H, m), 7,51 (1H, d, $J=6,30$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=6,12$ Hz), 7,84-7,89 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,00-8,04 (1H, m), 11,53 (1H, s, $-\text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18,66, 35,60, 48,07, 48,37, 54,13, 114,89, 121,58, 122,30, 124,09, 124,92, 126,84, 128,55, 128,85, 135,20, 144,76, 148,02, 152,57, 162,97, 168,29.

ESI-MS ($\text{M}+1$): 454,13.

5.1.8. 2-(Benzotiyazol-2-iltiyo)-N'-(4-(4-siklopropilpiperazin-1-il)benziliden)asetohidrazid (4h)



Şekil 5.8. 4h kodlu maddenin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3228 (N-H gerilim bandı), 2821 (C-H gerilim bandı), 1654 (C=O gerilim bandı), 821 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,34-0,36 (2H, m, -CH₂-), 0,41-0,44 (2H, m, -CH₂-), 1,62-1,66 (1H, m, -CH-), 2,63-2,65 (4H, m, piperazin), 3,16-3,19 (4H, m, piperazin), 4,65 (2H, s, -CH₂-), 6,94 (2H, t, $J=9,46$ Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,44-7,47 (1H, m), 7,50 (1H, d, $J=6,24$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=5,94$ Hz), 7,85 (1H, d, $J=8,10$ Hz), 7,92 (1H, s), 7,99-8,03 (1H, m), 11,53 (1H, s, -NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 6,08, 35,61, 47,61, 47,70, 52,99, 115,01, 121,58, 122,29, 124,16, 124,92, 126,84, 128,56, 135,20, 144,73, 147,98, 152,51, 162,97, 168,29.

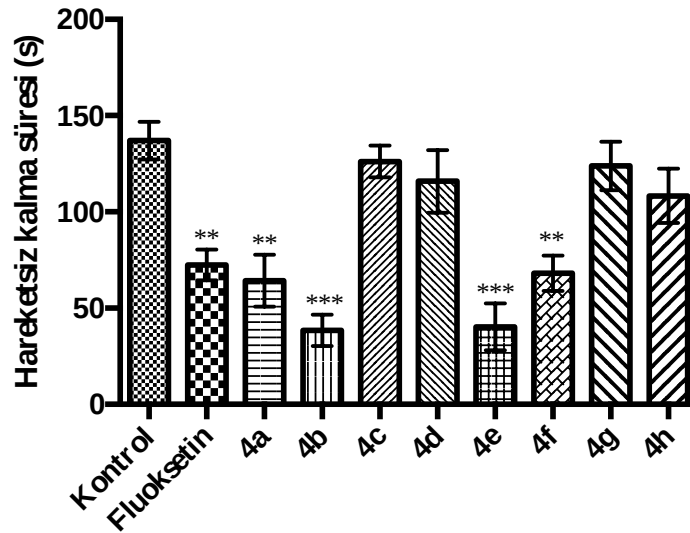
ESI-MS (M+1): 412,09.

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Tez çalışmaları kapsamında sentezi gerçekleştirilen orijinal bileşiklerin (**4a-4h**) yapıları IR, $^1\text{HNMR}$, $^{13}\text{CNMR}$ ve Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Spektral veriler **EK3-EK34**'de sunulmuştur.

5.3. Kuyruktan Asma Testlerine İlişkin Bulgular

Şekil 5.9.'da kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan **4a-4h** kodlu bileşiklerin ve 20 mg/kg dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin'in kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine olan etkileri gösterilmektedir [$F(9,60)=10,27$, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin ve referans ilaç fluoksetin'in kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. **4c**, **4d**, **4g** ve **4h** kodlu bileşikler hayvanların hareketsiz kalma sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.9).

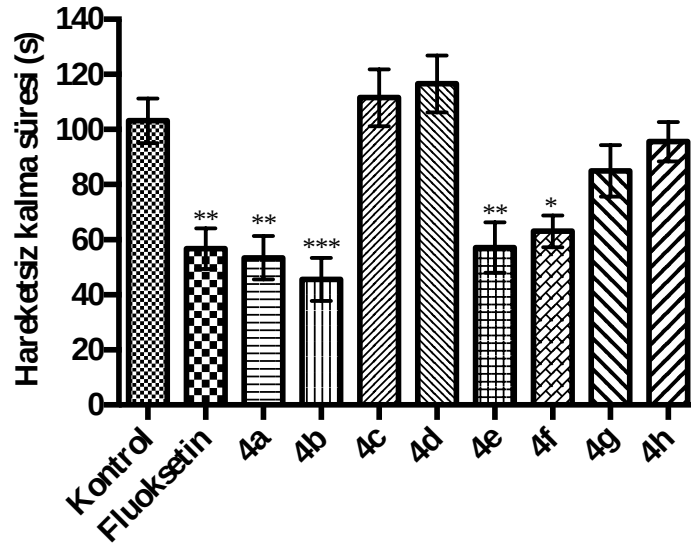


Şekil 5.9. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi. Kontrole göre anlamlı farklılık ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

5.4. Modifiye Zorlu Yüzme Testlerine İlişkin Bulgular

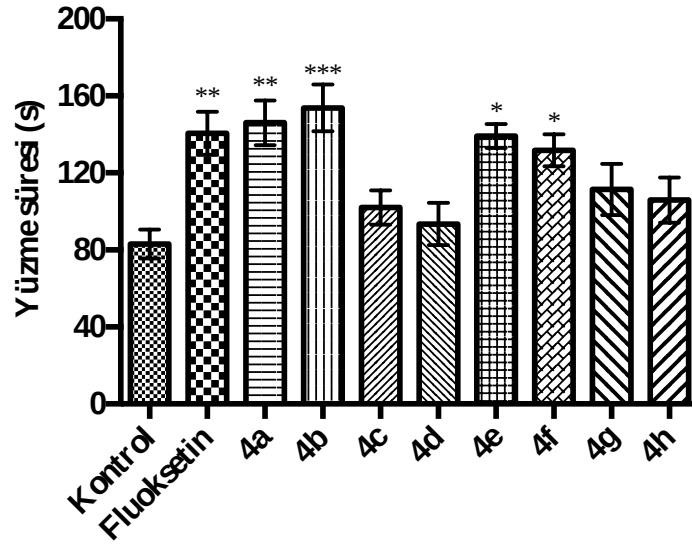
Kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan **4a-4h** kodlu bileşiklerin ve 20 mg/kg dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine olan etkileri Şekil 5.10.'da verilmiştir

[F(9,60)=9,95, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin ve referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. **4c**, **4d**, **4g** ve **4h** kodlu bileşikler hayvanların hareketsiz kalma sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.10.).

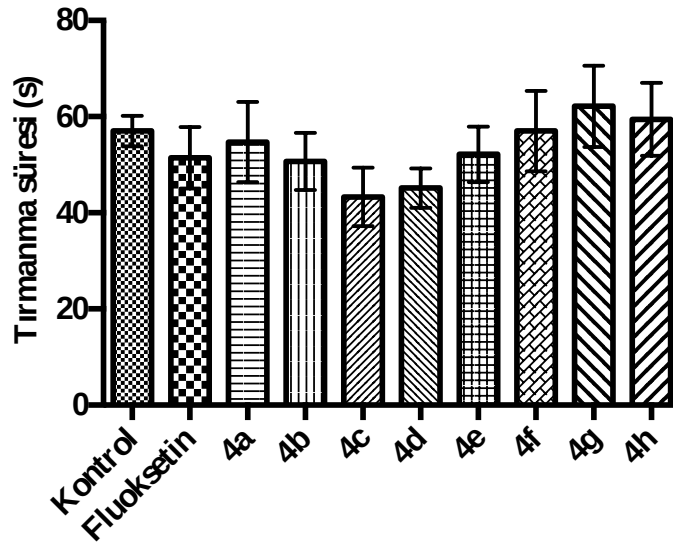


Şekil 5.10. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi. Kontrole göre anlamlı farklılık * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Şekil 5.11.'de kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan **4a-4h** kodlu bileşiklerin ve 20 mg/kg dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların yüzme süreleri üzerine olan etkileri gösterilmektedir [F(9,60)=5,53, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin ve referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların yüzme sürelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırdığı belirlenmiştir. **4c**, **4d**, **4g** ve **4h** kodlu bileşikler hayvanların yüzme sürelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.11.).



Şekil 5.11. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların yüzme süreleri üzerine etkisi. Kontrole göre anlamlı farklılık * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

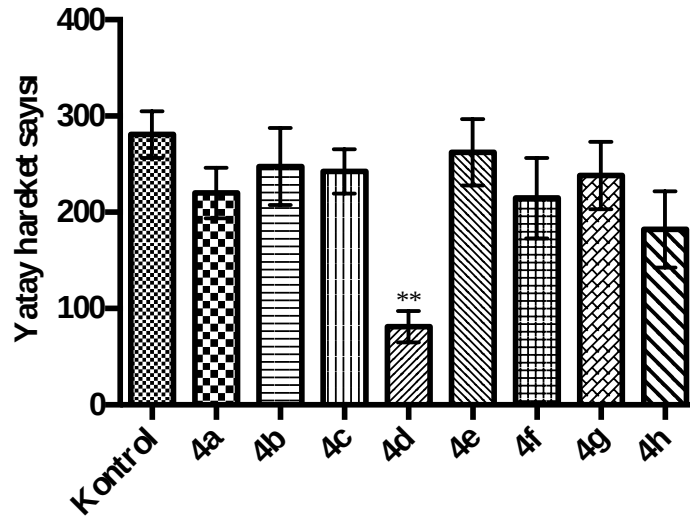


Şekil 5.12. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg) ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların tırmanma süreleri üzerine etkisi. Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan **4a-4h** kodlu bileşiklerin ve 20 mg/kg dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların tırmanma süreleri üzerine olan etkileri Şekil 5.12.'de verilmiştir [F(9,60)=0,82, p>0,05]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, **4a-4h** kodlu bileşiklerin ve referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların tırmanma sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir (Şekil 5.12.).

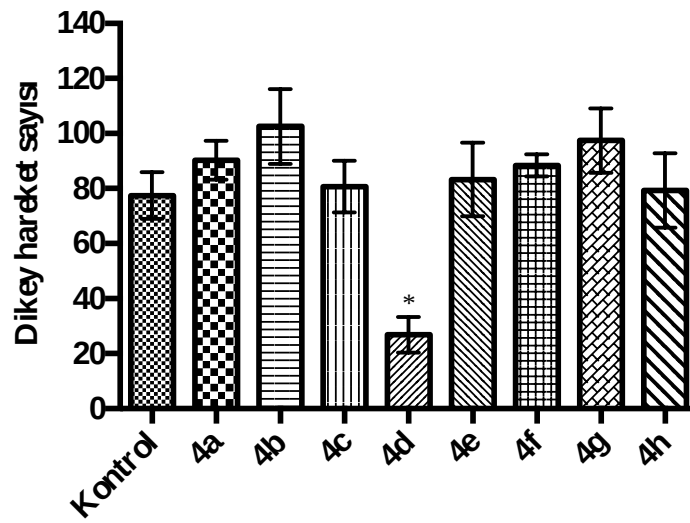
5.5. Aktivite Kafesi Testlerine İlişkin Bulgular

Şekil 5.13.'de kontrol solüsyonunun ve 50 mg/kg dozda uygulanan **4a-4h** kodlu bileşiklerin aktivite kafesi testinde hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine olan etkileri gösterilmektedir [F(8,54)=3,32, p<0,01]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri **4a-4c** ve **4e-4h** kodlu bileşiklerin hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktivitelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. **4d** kodlu bileşiğin ise hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktivitelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir (Şekil 5.13.).



Şekil 5.13. Kontrol solüsyonu ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının aktivite kafesi testinde hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi. Kontrole göre anlamlı farklılık **p<0,01; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=7.

Kontrol solüsyonunun ve 50 mg/kg dozda uygulanan **4a-4h** kodlu bileşiklerin aktivite kafesi testinde hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine olan etkileri Şekil 5.14.'da verilmiştir [$F(8,54)=4,52$, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri **4a-4c** ve **4e-4h** kodlu bileşiklerin hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktivitelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. **4d** kodlu bileşiğin ise hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktivitelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir (Şekil 5.14.).



Şekil 5.14. Kontrol solüsyonu ve 4a-4h (50 mg/kg) uygulamalarının aktivite kafesi testinde hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi. Kontrole göre anlamlı farklılık * $p<0,05$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Bu çalışmada benzazol türevlerinin olası antidepresan-benzeri etkilerini araştırmak amacıyla, antidepresan-benzeri etki taramalarında yaygın olarak kullanılan kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri yapılmıştır (Can vd., 2017; Can vd., 2012; Slattery ve Cryan, 2012).

Kuyruktan asma testinde hayvanlar kuyruklarından havada asılı tutulmaktadırlar. Bu kısa süreli ve hayvanların kaçmalarının mümkün olmadığı stresli durumda hayvanlar kaçış odaklı hareketleri takiben hareketsiz kalmaktadırlar. Bu testte, davranışsal çaresizliği yansıtan hayvanların hareketsiz kaldıkları süre ölçülmektedir. Çeşitli antidepresan ilaçların kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azalttığı ve kaçış odaklı hareketlerini artırdığı bilinmektedir (Cryan vd., 2005; Steru vd.,

1985; Brocardo vd., 2008; Girish vd., 2012). Bu çalışmada, 50 mg/kg dozda uygulanan **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin, hayvanların hareketsiz kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısalttığı belirlenmiştir (Şekil 5.9.). Referans ilaç fluoksetin uygulamaları da hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azaltmıştır (Şekil 5.9.). Kuyruktan asma testinden elde edilen veriler, **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini ortaya koymaktadır.

Porsolt'un zorlu yüzme testinin modifiye edildiği modifiye zorlu yüzme testi, kaçmalarının mümkün olmadığı dar bir silindirde yüzmeye zorlanan deney hayvanlarının davranışlarının incelenmesi esasına dayanmaktadır. İçinde bulunduğu ortamdan kurtulmak için çabalayan deney hayvanı bir süre sonra ümitsizlik yaşamakta ve hareketsiz duruma geçmektedir. Bu hareketsiz kalma davranışı "umutsuzluk" olarak değerlendirilmektedir. Çeşitli antidepresan ilaçların hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azalttığı rapor edilmiştir (Porsolt vd., 1977; Brocardo vd., 2008; Girish vd., 2012). Bu çalışmada, **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler ve referans ilaç fluoksetin modifiye yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerinin kısalmasına neden olmuştur (Şekil 5.10.). Modifiye yüzme testinden elde edilen bulgular kuyruktan asma testinden elde edilen bulguları desteklemiş ve **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini bir kez daha ortaya koymuştur.

Modifiye zorlu yüzme testinde, Porsolt'un zorlu yüzme testinden farklı olarak, hayvanların hareketsiz kalma sürelerinin yanı sıra yüzme ve tırmanma gibi aktif davranışlarının süreleri de dikkate alınmaktadır. Bu testte hayvanların aktif davranışlarının değerlendirilmesi, antidepresan-benzeri etkide rol oynayan olası nörotransmitterlere yönelik fikir vermesi açısından önemlidir (Detke ve Lucki, 1996; Aksoz vd., 2008; Cryan vd., 2002; Nakatomi vd., 2008). Modifiye zorlu yüzme testinde sinaptik aralıkta serotonerjik nörotransmisyonu artıran ajanların, hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kısaltırken yüzme sürelerini artırdığı bildirilmiştir. Diğer yandan sinaptik aralıkta katekolaminerjik nörotransmisyonu artıran ajanların, hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kısaltırken tırmanma sürelerini artırdığı bildirilmiştir (Cryan vd., 2002). Bu çalışmada, **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azaltırken yüzme sürelerinde artışa neden olduğu görülmektedir. (Şekil 5.11.). Uygulanan test maddeleri hayvanların tırmanma sürelerinde ise herhangi anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.12.). Yukarıdaki bilgilerden hareketle bu bulgular, **4a**, **4b**, **4e**

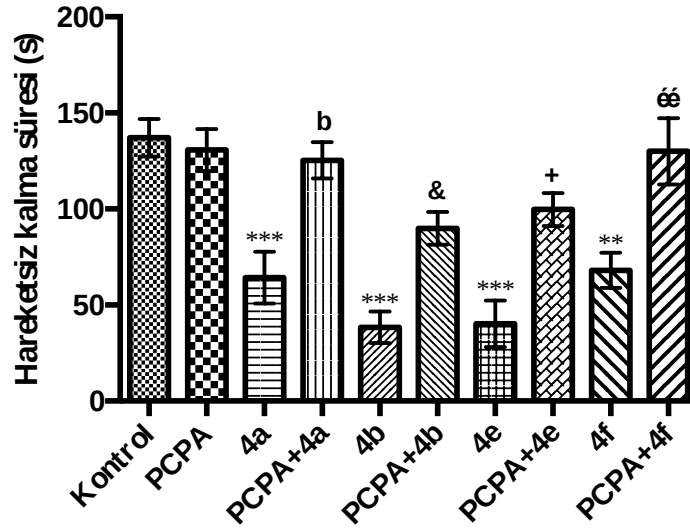
ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin SSS’de katekolaminerjik nörotransmisyonla çok serotonerjik nörotransmisyonla ilişkili olabileceğini işaret etmektedir.

Hayvanların lokomotor aktivitelerini artıran ajanların kuyruktan asma ve modifiye yüzme testlerinde “yanlış pozitif” sonuçlara, lokomotor aktivitelerini azaltan ajanların ise bu testlerde “yanlış negatif” sonuçlara neden olabileceği bilinmektedir (Cryan vd., 2005; Brocardo vd., 2008). Bu nedenle, bu çalışmada hayvanların spontan lokomotor aktiviteleri aktivite kafesi cihazı ile değerlendirilmiştir. Aktivite kafesi testinde antidepresan-benzeri aktivite gösteren **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler hayvanların yatay ve dikey spontan lokomotor aktivitelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.13. ve Şekil 5.14.). Bu bulgu hayvanların hareketsiz kalma sürelerinde söz konusu bileşikler ile indüklenen azalmanın stimulan bir etki ile ilişkili olmadığını ve gözlenen antidepresan-benzeri etkinin spesifik olduğunu ortaya koymaktadır. Diğer yandan, hayvanların hareketsiz kalma sürelerinde ya da yüzme sürelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmayan **4d** kodlu bileşik hayvanların hem yatay hem de dikey lokomotor aktivitelerinin önemli ölçüde azalmasına neden olmuştur (Şekil 5.13. ve Şekil 5.14.). Spontan lokomotor aktivitede gözlenen bu azalma, söz konusu bileşiğin nöromüsküler kavşak üzerindeki etkisi ya da nörosetatif etkisi ile ilişkili olabilir. Bu konunun aydınlatılması amacı ile daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5.6. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular

5.6.1. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

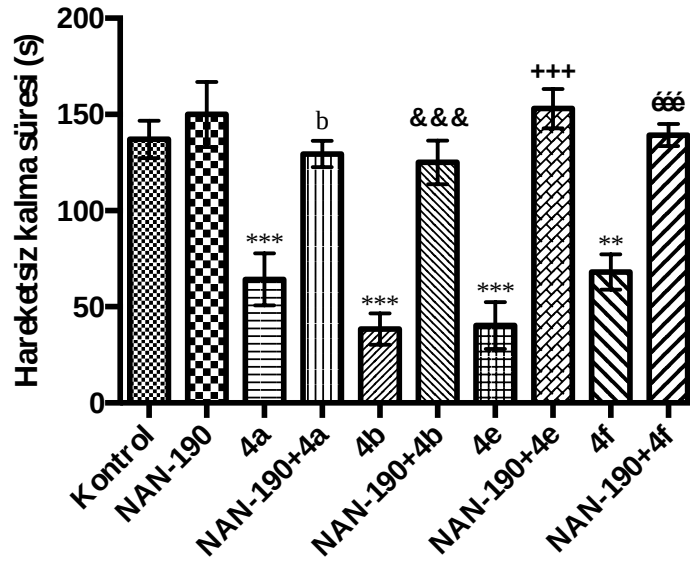
Şekil 5.15., 50 mg/kg dozda uygulanan **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azaltıcı etkileri üzerine PCPA ön-uygulamasının etkilerini göstermektedir [$F(9,60)=11,82$, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda PCPA ön-uygulamalarının farelerin hareketsiz kalma sürelerinde **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler ile indüklenen azalmayı istatistiksel olarak anlamlı biçimde geri döndürdüğü belirlenmiştir (Şekil 5.15.).



Şekil 5.15. PCPA (100 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 4a, 4b, 4e ve 4f kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; 4a kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık ^b $p < 0,01$; 4b kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık & $p < 0,05$; 4e kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık + $p < 0,05$; 4f kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık éé $p < 0,01$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

5.6.2. NAN-190 ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

Şekil 5.16., 50 mg/kg dozda uygulanan **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azaltıcı etkileri üzerine NAN-190 ön-uygulamasının etkilerini göstermektedir [$F(9,60)=18,15$, $p < 0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler ile farelerin azalan hareketsiz kalma sürelerinin NAN-190 ön-uygulamaları ile istatistiksel olarak anlamlı biçimde geri döndüğü belirlenmiştir (Şekil 5.16.).



Şekil 5.16. NAN-190 (0,5 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 4a, 4b, 4e ve 4f kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; 4a kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık ^b $p < 0,01$; 4b kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık &&& $p < 0,001$; 4e kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık +++ $p < 0,001$; 4f kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık ééé $p < 0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n = 7$.

Bu çalışmada, **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etki gösterdikleri ve bu etkinin katekolaminerjik sistemden çok serotonerjik sistem ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulguların ardından, **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin ve 5-HT_{1A} reseptörlerin olası katılımının incelenmesi amacı ile sırasıyla PCPA ve NAN-190 ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır (Kwon vd., 2010; Can vd., 2013). Mekanistik çalışmalara hipotermi riskinin olmaması, farmakolojik duyarlılığın daha fazla olması ve deneyin sonunda normal spontan aktiviteye dönüşün hızlı olması gibi avantajlar nedeni ile kuyruktan asma testi ile devam edilmiştir (Cryan vd., 2005; Castagné vd., 2011).

PCPA, serotonin sentezinde yer alan triptofan hidroksilaz enzimini inhibe etmektedir. Ardışık 4 gün boyunca 100 mg/kg dozda uygulanan PCPA'nın serotonin sentezini durdurduğu ve farelerin SSS'nde endojen serotonin depolarını %60-90 oranında azalttığı bildirilmiştir. PCPA'nın beyinde serotonin seviyelerini azaltırken noradrenalin ya da dopamin konsantrasyonlarını değiştirmedeği rapor edilmiştir (Koe ve Weissman,

1966; Redrobe vd., 1998a,b). Bu çalışmada, PCPA ön-uygulamasının, farelerin hareketsiz kalma sürelerinde **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler ile indüklenen azalmayı geri döndürdüğü belirlenmiştir (Şekil 5.15.). Bu bulgu, **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin serotonerjik sistem ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

PCPA ile yapılan mekanistik çalışmaların ardından bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine 5-HT_{1A} reseptörlerin olası katılımı araştırılmıştır. 5-HT_{1A} reseptörleri, depresyon patogeneğinde ve çeşitli antidepresan ilaçların etkisinde rol oynadığı bildirilen serotonerjik reseptörlerdir (Lian vd., 2018; Wang vd., 2008). Bu reseptörlerin olası katılımlarını incelemek üzere NAN-190 ile mekanizma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Deneyler sonucunda **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler ile farelerin azalan hareketsiz kalma sürelerinin NAN-190 ön-uygulaması ile geri döndüğü saptanmıştır (Şekil 5.16.). Bu bulgu, **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine 5-HT_{1A} reseptörlerin katıldığına işaret etmektedir.

5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin ve Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bilindiği gibi kimyasal bileşiklerin biyolojik etkileri ile fizikokimyasal özellikleri yakından ilişkilidir. İlaç adayı bir bileşiğin yüksek farmakolojik aktivite göstermesi bu bileşiğin ilaç haline gelebilmesi için yeterli değildir. İlaç adayı bileşiğin aynı zamanda ideal bir farmakokinetik sergilemesi gerekmektedir. Günümüzde ilaç adaylarının absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve emilim (ADME) profillerinin tahmini çeşitli bilgisayar programları sayesinde son derece kolaylaşmıştır.

Bu çalışmada, **4a-4h** kodlu bileşiklerin ADME özelliklerini hesaplamak için online Molinspiration yazılımı kullanılmıştır [http-1]. Bu program, Lipinski'nin beş kuralı prensibine dayanmaktadır. Lipinski'nin beş-kuralı, ilaç adayı bir molekülün, ilaç haline dönüşebilmesi için gereken özellikleri değerlendirmek amacıyla kullanılan bir kuraldır. Lipinski'nin kuralına göre, oral olarak alınan etkili bir ilaç birden fazla parametre ihlaline (PI) neden olmamalıdır.

Tablo 5.1.'de sentezlenen bileşiklere ait ADME parametreleri (Moleküler Ağırlık (MA), topolojik polar yüzey alanı (TPYA), öngörülen oktanol/su partiyon kat sayısı (log

P), sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerinden alınacak tahmini hidrojen bağı sayısı (AHB), sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerine verilecek tahmini hidrojen bağı sayısı (VHB), moleküler hacim (MH) ve KBB'yi geçebilmek için öngörülen potansiyeli) verilmiştir. Elde edilen veriler, **4a-4h** kodlu bileşiklerin Lipinski'nin kuralına uyduklarını ve ideal farmakokinetik profillere sahip olabileceklerini göstermektedir.

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklere ait tahmini ADME parametreleri

Bileşik	X	R	MA	TPYA	logP	AHB	VHB	MH	Pİ	KBB
4a	-NH	Metil	408,53	76,62	3,42	7	2	368,34	0	+
4b	-NH	Etil	422,56	76,62	3,79	7	2	385,15	0	+
4c	-NH	İsopropil	436,58	76,62	4,09	7	2	401,73	0	+
4d	-NH	Siklopropil	434,57	76,62	3,78	7	2	391,37	0	+
4e	-S	Metil	425,58	60,83	4,16	6	1	374,07	0	+
4f	-S	Etil	439,61	60,83	4,54	6	1	390,87	0	+
4g	-S	İsopropil	453,64	60,83	4,83	6	1	407,46	0	+
4h	-S	Siklopropil	451,62	60,83	4,53	6	1	397,10	0	+

Farmakolojik aktivite testleri sonucunda **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu türevlerin antidepresan-benzeri etki gösterdikleri belirlenmiştir. Tablo 5.1.'de verilen fizikokimyasal parametrelerden yola çıkılarak yapı etki ilişkileri değerlendirildiğinde, tablodaki değerler arasında anlamlı farklar olmadığı için bileşikler arasındaki aktivite farkının fizikokimyasal parametrelerdeki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte farmakolojik etkinin daha çok piperazin halkasının 4. konumunda bulunan süstitüentlere bağlı olarak değiştiği görülmüştür. Gerek benzimidazol halkası taşıyan türevlerde (**4a**, **4b**), gerekse benzotiyazol bileşiklerinde (**4e**, **4f**), piperazinin 4. konumunda yer alan metil ve etil grupları ile oldukça yüksek farmakolojik etki gözlemlenirken, izopropil ve siklopropil süstitüsyonlarının farmakolojik etkiyi ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Bu durum seri içerisindeki bileşiklerin hedef bölgelerindeki biyomoleküller ile etkileşimleri açısından önemli olup, göreceli olarak metil ve etil gibi daha küçük süstitüentlerin izopropil ve siklopropil gibi daha hacimli gruplara kıyasla farmakolojik aktiviteyi artırdığı sonucunu doğurmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında yeni benzazol türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin olası antidepresan-benzeri etkileri kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile araştırılmıştır. Test bileşiklerinin deney hayvanlarının spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkileri aktivite kafesi testleri ile değerlendirilmiştir.

Deneysel çalışmalar sonucunda 50 mg/kg dozda uygulanan **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu test bileşiklerinin kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin hareketsiz kalma sürelerini azalttığı belirlenmiştir. Bu bulgular söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri etki gösterdiklerini işaret etmektedir. Ayrıca modifiye zorlu yüzme testleri sonucunda **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin hayvanların yüzme sürelerini artırdığı ve tırmanma sürelerini değiştirmedığı belirlenmiştir. Bu bulgular ise **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin SSS’nde katekolaminerjik nörotransmisyonla çok serotonerjik nörotransmisyonla ilişkili olabileceğini işaret etmektedir. **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu test bileşiklerinin farelerin yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktivitelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmaması söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğunu ortaya koymuştur.

Mekanistik çalışmaların sonucunda PCPA ve NAN-190 ön-uygulamalarının kuyruktan asma testlerinde **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler ile indüklenen antidepresan-benzeri etkileri ortadan kaldırdığı belirlenmiştir. Bu bulgular **4a**, **4b**, **4e** ve **4f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine sinaptik yarıқта serotonin seviyelerinin artmasının ve serotonerjik 5-HT_{1A} reseptörleri ile etkileşimin aracılık ettiğini işaret etmektedir. Daha sonraki çalışmalarda antidepresan-benzeri etkiye aracılık edebilecek diğer mekanizmaların (opioiderjik, GABAerjik, glutaminerjik, nitrerjik gibi) araştırılması planlanmaktadır.

Bu tez çalışması sentezlenen bazı benzazol türevlerinin antidepresan-benzeri etkilerini ortaya koyması ve söz konusu farmakolojik aktiviteye aracılık eden mekanizmaya yönelik bilgi vermesi açısından değerlidir. Diğer yandan bu tez çalışmasında yapı-aktivite ilişkileri de değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulguların ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abraham, D.J. (2003). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. (6) . USA: Wiley.
- Akdemir, A., Örsel, S. ve Karaoğlu, A. (2002). Depresyon etiyolojisinde nöropeptitler. *Klinik Psikiyatri*, 4, 24-29.
- Akhtar, T., Hameed, S., Al-Masoudi, N.A., Loddo, R., La Colla, P. (2008). In vitro antitumor and antiviral activities of new benzothiazole and 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives. *Acta Pharm.*, 58, 135–149.
- Akhtar, W., Khan, M.F., Verma, G., Shaquiquzzaman, M., Rizvi, M.A., Mehdi, S.H., Akhter, M., Alam, M.M. (2017). Therapeutic evolution of benzimidazole derivatives in the last quinquennial period. *European J. Med. Chem.*, 126, 705-753.
- Akhtar, M.J., Khan, A.A., Ali, Z., Dewangan, R.P., Rafi, M., Hassan, M.Q., Akhtar, M.S., Siddiqui, A.A., Partap, S., Pasha, S., Yar, M.S. (2018). Synthesis of stable benzimidazole derivatives bearing pyrazole as anticancer and EGFR receptor inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 78, 158-169.
- Aksoz, E., Aksoz, T., Bilge, S.S., İlkaya, F., Celik, S., Diren, H.B. (2008). Antidepressant-like effects of echo-planar magnetic resonance imaging in mice determined using the forced swimming test. *Brain Res.*, 1236, 194-199.
- Ali, R. ve Siddiqui, N. (2015). New benzo[d]thiazol-2-yl-aminoacetamides as potential anticonvulsants: Synthesis, activity and prediction of molecular properties. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 348, 254–265.
- Alkın, T. (2010). Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri. N. Yüksel (Ed.), *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s.616-630). Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Alkın, T. ve Ulaş, H. (2010). Diğer Yeni Nesil Antidepresanlar. N. Yüksel (Ed.), *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s.665-671). Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- AlNeyadi, S.S., Selam, A.A., Ghattas, M.A., Atatreh, N., Abdou, I.M. (2017). Antibacterial activity and mechanism of action of the benzazole acrylonitrile-based compounds: in vitro, spectroscopic, and docking studies. *Europ. J. Med. Chem.*, 136, 270-282.
- Alpan, A.S., Parlar, S., Carlino, L., Tarikogullari, A.H., Alptüzün, V., Güneş, H.S. (2013). Synthesis, biological activity and molecular modeling studies on 1H-benzimidazole derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4928-4937.
- APA. (2013). American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders (DSM-V). (5th Edition), Washington: American Psychiatric Association.

- Bansal, Y. ve Silakari, O. (2012). The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. *Med. Chem.*, 20, 6208-6236.
- Barot, K.P., Nikolova, S., Ivanov, I., Ghate, M.D. (2013). Novel Research Strategies of benzimidazole derivatives: a review. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 13(10), 1-27.
- Başıoğlu, C. ve Buldukoğlu, K. (2015). Depresif bozukluklarda psikososyal girişimler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(1), 1-15.
- Bauer, M., Monz, B.U., Montejo, A.L., Quail, D., Dantchev, N., Demyttenaere, K., Cebrian, A.G., Grassi, L., Perahia, D.G.S., Reed, C., Tylee, A. (2008). Prescribing patterns of antidepressant in Europe: Results from the factors influencing depression endpoints research (FINDER) study. *Europ. Psych.*, 23, 66-73.
- Bodur, S. ve Kücükendirici, H. (2009). Prevalence of depressive symptoms in Turkish adolescents. *Eur. J. Gen. Med.*, 6(4), 204-212.
- Bradshaw, T.D., Wrigley, S., Shi, D.F., Schultz, R.J., Paull, K.D., Stevens, M.F.G. (1997). 2-(4-Aminophenyl)benzothiazoles: novel agents with selective profiles of in vitro anti-tumour activity. *British J. Cancer*, 77(5), 745-752.
- Brink, N.G. ve Folkers, K. (1949). Vitamin B12. VI.5,6-Dimethylbenzimidazole, a degradation product of vitamin B12. *J. Am. Chem. Soc.*, 71(8), 29-51.
- Brocardo, P.S., Budni, J., Kaster, M.P., Santos, A.R., Rodrigues, A.L. (2008). Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Neuropharmacology*, 54(2), 464-473.
- Buschman H., Diaz, J.L., Holenz, J., Parraga, A., Torrens A., Vela, J.M. (2007). *Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application* (1). Germany: Wiley.
- Can, A., Dao, D.T., Terrillion, C.E., Piantadosi, S.C., Bhat, S., Gould, T.D. (2012). The tail suspension test. *J. Vis. Exp.*, 28, 59.
- Can, O.D., Ozkay, U.D., Kaplancikli, Z.A., Oztürk, Y. (2009). Effects of some 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Arch. Pharm. Res.*, 32(9), 1293-1299.
- Can, O.D., Altıntop, M.D., Ozkay, U.D., Uçel, U.I., Doğruer, B., Kaplancikli, Z.A. (2012a). Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice. *Arch. Pharm. Res.*, 35(4), 659-669.
- Can, O.D., Demir Özkay, U., Kıyan, H.T., Demirci, B. (2012b). Psychopharmacological profile of Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil in mice. *Phytomedicine*, 19, 3-4.

- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. ve Üçel, U.İ. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.*, 699(1-3), 250-257.
- Can, Ö.D., Turan, N., Demir Özkay, U., Öztürk, Y. (2017). Antidepressant-like effect of gallic acid in mice: Dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life Sci.*, 190, 110-117.
- Carboni, S., Hiver, A., Szyndralewicz, C., Gaillard, P., Gotteland, J.P., Vitte, P.A. (2004). AS601245 (1,3-benzothiazol-2-yl(2-[[2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]-4-pyrimidinyl)acetonitrile): A c-Jun NH2-terminal protein kinase inhibitor with neuroprotective properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310, 25–32.
- Castagné, V.I., Moser, P., Roux, S., Porsolt, R.D. (2011). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr. Protoc. Neurosci.*, 49, 5.8.1-5.8.14.
- Ceylan, M.E. ve Efe, M.S. (2010). Trisiklik ve Tetrasiklik Antidepresanlar. N. Yüksel (Ed.), *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s.603-613). Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Choi, S.J., Park, H.J., Lee, S.K., Kim, S.W., Han, G., Choo, H.Y. (2006). Solid phase combinatorial synthesis of benzothiazoles and evaluation of topoisomerase II inhibitory. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 1229-1235.
- Cryan, J.F., Markou, A. ve Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol. Sci.* 23(5), 238-245.
- Cryan, J.F., Mombereau, C. ve Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model or assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29, 571-625.
- Çelik, F.H. ve Hocaoglu, Ç. (2016). Majör depresif bozukluk tanımı etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Journal of Contemporary Medicine*, 6(1), 51-66.
- Dean, J. ve Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: an integrated view. *Asian J. Psychiatry*, 27, 101-111.
- Deutschenbaur, L., Beck, J., Kiyhankhadiv, A., Mühlhauser, M., Borgwordt, S., Walter, M., Hasler, G., Sollberger, D., Long, E.U. (2016). Role of calcium glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry*, 64, 325-333.
- Demir, T., Karacetin, G., Demir, D.E., Uysal, O. (2011). Epidemiology of depression in an urban population of Turkish children and adolescents. *J. Affect. Disord.*, 134, 168-176.

- Demir Özkay, Ü., Yurttaş, L., Özkay, Y., Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Öztürk, Y. (2013). Synthesis of new 1-phenyl-2-(4-substituted-piperazin-1-yl)-propanol derivatives and evaluation of their antidepressant-like effects. *Arch. Pharm. Res.* 36(7), 802-811.
- Detke, M.J. ve Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behav. Brain. Res.*, 73(1-2), 43-46.
- Dickens, C., Jackson, J., Tomenson, B., Hay, E., Creed, F. (2003). Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*, 44(3), 209-215.
- DSÖ. (2012). Depression: A Global Crisis. *World Mental Health Day*. Available online: http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf (accessed on 1 May 2018).
- DSÖ. (2010). MhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings. Available online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44406/1/9789241548069_eng.pdf (accessed on 1 May 2018).
- Duman, R.S. (2002). Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Europ. Psych.*, 17(3), 306-310.
- Dunn, A.J., Swiergiel A.H. ve Beaupre, R. (2005). Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 891-909.
- Eker, Ç.M. ve Eker, Ö.D. (2009). Depresyon patofizyolojisinde hipokampusun rolü. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*, 1(1), 11-21.
- Erol, A. (2013). Tedaviye dirençli tek uçlu depresyonda ilaç seçimini etkileyen etmenler. *J. Mood Disorders*, 3(1), 57-58.
- Fergusson, D.M. ve Woodward, L.J. (2002). Mental health, educational and social role outcomes of adolescents with depression. *Arc. Gen. Psychiatry*, 59(3), 225-231.
- Freudenberg, F., Celikel, T. ve Reif, A. (2015). The role of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in depression: Central mediators of pathophysiology and antidepressant activity?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 52, 193-206.
- Fuchs, E., Czeh, B., Korte, M., Michaelis, T., Lucassan, P.J. (2004). Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Europ. Neuropsych.*, 14(5), 481-490.
- Gaba, M., Singh, S. ve Mohan, C. (2014). Benzimidazole: an emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. *European J. Med. Chem.*, 76, 494-505.

- Gillespie, C. ve Nemeroff, C. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic Med.*, 67, 26-28.
- Girish, C., Raj, V., Arya, J., Balakrishnan, S. (2012). Evidence for the involvement of the monoaminergic system, but not the opioid system in the antidepressant-like activity of ellagic acid in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 682(1-3), 118-125.
- Glahn, D.C., Knowles, E.E.M., Mathias S.R., Almasy, L., Hodgson, K., Yao, N., Curran, J.E., Blangero, J. (2016). Conceptualizing Major Depression: from genes to neuroanatomy to epidemiology. T. Lehner, B.L. Miller and M.W. State (Ed.), *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry* içinde (s.487-501). Utah: American Academic Press.
- Gonçalves, A.E., Bürger, C., Amoah, S.K., Tolardo, R., Biavatti, M.W., de Souza, M.M. (2012). The antidepressant-like effect of Hedyosmum brasiliense and its sesquiterpene lactone, podoandin in mice: evidence for the involvement of adrenergic, dopaminergic and serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.*, 674(2-3), 307-314.
- Gökce, M.I., Cakir, B., Erol, K., Sahin, M.F. (2001). Synthesis and antinociceptive activity of [(2-oxobenzothiazolin-3-yl)methyl]-4-alkyl/aryl-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 334(8-9), 279-283.
- Gürpınar, D., Erol, A. ve Mete, L. (2007). Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji*, 17(2), 100-110.
- Hamdy, N.A., Abdel-Aziz, H.A., Kamel, G.M., Fakhr, I.M. (2013). Convenient synthesis, anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activities of some new bis-hydrazones and pyrazole derivatives. *Acta Pol. Pharm.*, 70, 469-480.
- Harrison, P.J. (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*, 125, 1428-1449.
- Ishikawa, M., Nonoshita, K., Ogino, Y., Nagae, Y., Tsukahara, D., Hosaka, H., Maruki, H., Ohyama, S., Yoshimoto, R., Sasaki, K., Nagata, Y., Eiki, J., Nishimura, T. (2009). Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)-1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 4450-4454.
- Jain, P., Sharma, P.K., Rajak, H., Pawar, R.S., Patil, U.K., Singour, P.K. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzimidazole derivatives for their potential anticonvulsant activity. *Arch. Pharm. Res.*, 33, 971-980.
- Jesulola, E., Micolás, P. ve Baguley, I.J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model- are we there yet?. *Behavioural Brain Research*, 341, 79-90.
- Kamil, A., Akhtar, S., Khan, A., Farooq, E., Nishan, U., Uddin, R., Farooq, U. (2016). Synthesis, structure-activity relationship and antinociceptive activities of some 2-(2'-pyridyl) benzimidazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 25, 1216-1228.

- Kaplancikli, Z.A., Altintop, M.D., Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Can, O.D. (2012). Synthesis and analgesic activity of some acetamide derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*, 27, 275–280.
- Karamustafaoğlu, O. ve Baran, E. (2012). Agomelatin ve etki mekanizması. *J. Mood Disord.*, 2(1), 6-13.
- Karali, N., Güzel, O., Ozsoy, N., Ozbey, S., Salman, A. (2010). Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1068–1077.
- Kasap, M. ve Can, Ö.D. (2016). Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life Sciences*, 163, 55-63.
- Kaya, B. ve Kaya, M. (2007). 1960 lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi, tarihsel bir bakış. *Klinik Psikiyatri*, 10(6), 3-10.
- Kayaalp, S.O. (2005). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (11). Ankara: Hacettepe Taş Yayınları.
- Keri, R.S., Quintanova, C., Marques, S.M., Esteves, A.R., Cardoso, S.M., Santos, M.A. (2013). Design, synthesis and neuroprotective evaluation of novel tacrine-benzothiazole hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4559–4569.
- Keri, R.S., Hiremathad, A., Budagumpi, S., Nagaraja, B.M. (2015). Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. *Chem. Biol. Drug Des.*, 86, 19-65.
- Kerimov, İ., Ayhan Kilcigil, G., Özdamar, E.D., Can Eke, B., Çoban, T., Özbey, S., Kazak, C. (2012). Design and one-pot and microwave-assisted synthesis of 2-amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazoles bearing a benzimidazole moiety as antioxidants. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 345, 549-556.
- Kessler, R.C. (2003). Epidemiology of women and depression. *J. Affect. Disord.*, 74, 5-13.
- Khalafi-Nezhad, A., Soltani Rad, M.N., Mohabatkar, H., Asrari, Z., Hemmateenejad, B. (2005). Design, synthesis, antibacterial and QSAR studies of benzimidazole and imidazole chloroaryloxyalkyl derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 1931-1938.
- Khan, I., Tantray, M.A., Hamid, H., Alam, M.S., Kalam, A., Dhulap, A. (2016). Synthesis of benzimidazole based thiadiazole and carbohydrazide conjugates as glycogen synthase kinase-3 β inhibitors with anti-depressant activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 4020-4024.
- Kharbanda, C., Alam, M.S., Hamid, H., Javed, K., Bano, S., Dhulap, A., Ali, Y., Nazreen, S., Haider, S. (2014). Synthesis and evaluation of pyrazolines bearing benzothiazole as anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 5804–5812.

- Klimesova, K.J., V., Waissner, K., Kaustova, J., Dahse, H.M., Möllmann, U. (2002). Heterocyclic benzazole derivatives with antimycobacterial in vitro activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 3275-3278.
- Koe, B.K. ve Weissman A. (1966). p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154(3), 499-516.
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S.A., Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*, 1, 22-35.
- Krishnan, V. ve Nestler, E. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455(7215), 894-902.
- Kuloğlu, M., Önen, S. ve Aracı, S. (2009). Antidepresanlar, sitokinler ve immün sistem. *New Symposium Journal*, 47(2), 98-106.
- Kwak, H.J., Pyun, Y.M., Kim, J.Y., Pagire, S.H., Kim, K.Y., Kim, K.R., Rhee, S.D., Jung, W.H., Song, J.S., Bae, M.A., Lee, D.H., Ahn, J.H. (2013). Synthesis and biological evaluation of aminobenzimidazole derivatives with a phenylcyclohexyl acetic acid group as anti-obesity and anti-diabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 4713-4718.
- Kwon, S., Lee, B., Kim, M., Lee, H., Park, H.J., Hahm, D.H. (2010). Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34, 265–270.
- Lad, N.P., Manohar, Y., Mascarenhas, M., Pandit, Y.B., Kulkarni, M.R., Sharma, R., Salkar, K., Suthar, A., Pandit, S.S. (2017). Methylsulfonyl benzothiazoles (MSBT) derivatives: Search for new potential antimicrobial and anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 1319–1324.
- Lian, L., Xu, Y., Zhang, J., Yu, Y., Zhu, N., Guan, X., Huang, H., Chen, R., Chen, J., Shi, G., Pan, J. (2018). Antidepressant-like effects of a novel curcumin derivative J147: Involvement of 5-HT_{1A} receptor. *Neuropharmacology*, 135, 506-513.
- Lieberman III, J.A. (2003). History of the use of antidepressants in primary care. Primary Care Companion. *J. Clin. Psychiatry*, 5, 6-10.
- Liu, D.C., Zhang, H.J., Jin, C.M., Quan, Z.S. (2016). Synthesis and biological evaluation of novel benzothiazole derivatives as potential anticonvulsant agents. *Molecules*, 21, 164.
- Liu, J., Yue, Y., Liu, M., Zhang, N., Zhuo, K. (2011). Synthesis and interaction studies of benzimidazole derivative with human serum albumin. *Spectrochimica Acta Part A*, 82, 299-305.
- Lorenzetti, V., Allen, B.N., Fornito, A., Yücel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *J. Affect. Disord.*, 117, 1-17.

- MacQueen, G., Yucel, K., Taylor, V.H., Macdonald, K., Joffe, R. (2008). Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 64, 880-883.
- Mcewen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology stress and adaptation: central role of brain. *American Physiological Society*, 87, 873-904.
- Mete, H.E. (2008). Kronik Hastalık ve depresyon, *Klinik Psikiyatri*, 11(3), 3-18.
- Moreno-Díaz, H., Villalobos-Molina, R., Ortiz-Andrade, R., Díaz-Coutiño, D., Medina-Franco, J.L., Webster, S.P., Binnie, M., Estrada-Soto, S., Ibarra-Barajas, M., León-Rivera, I., Navarrete-Vázquez, G. (2008). Antidiabetic activity of N-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)benzenesulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 2871–2877.
- Mute, V.M. ve Bodhankar, S.L. (2015). Antidepressant like effect of newly synthesized compound 2[(N-benzylacetamido) mercapto] benzimidazole (vs 25) and its possible mechanism by inhibition of monoamine oxidase enzyme in mice. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 7, 407-410.
- Nakatomi, Y., Yokoyama, C., Kinoshita, S., Masaki, D., Tsuchida, H., Onoe, H., Yoshimoto, K., Fukui, K. (2008). Serotonergic mediation of the antidepressant-like effect of the green leaves odor in mice. *Neurosci. Lett.*, 436(2), 167-170.
- Naya, A., Kobayashi, K., Ishikawa, M., Ohwaki, K., Saeki, T., Noguchi, K., Ohtake, N. (2003). Structure-activity relationship of 2-(benzothiazolylthio)acetamide class of CCR3 selective antagonist. *Chem. Pharm. Bull.*, 51(6), 697-701.
- Navarrete-Vázquez, G., Hidalgo-Figueroa, S., Torres-Piedra, M., Vergara-Galicia, J., Rivera-Leyva, J.C., Estrada-Soto, S., León-Rivera, I., Aguilar-Guardarrama, B., Rios-Gómez, Y., Villalobos-Molina, R., Ibarra-Barajas, M. (2010). Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 3985-3991.
- Netalkar, P.P., Netalkar, S.P., Budagumpi, S., Revankar, V.K. (2014). Synthesis, crystal structures and characterization of late first row transition metal complexes derived from benzothiazole core: Anti-tuberculosis activity and special emphasis on DNA binding and cleavage property. *Eur. J. Med. Chem.*, 79, 47–56.
- Noor, A., Qazi, N.G., Nadeem, H., Khan, A.U., Paracha, R.Z., Ali, F., Saeed, A. (2017). Synthesis, characterization, anti-ulcer action and molecular docking evaluation of novel benzimidazole-pyrazole hybrids. *Chem. Cent. J.*, 11, 85.
- Ohayon, M.M. (2007). Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 207-213.
- Ören, U. ve Yalçın, İ. (1997). Kemoterapötik etkili benzoksazol türevleri ve halka analogları üzerinde gerçekleştirilmiş yapı-etki ilişkileri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 25(2), 81-106.

- Örsel, S. (2004). Depresyonda Tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 17-24.
- Özer, S. (2010). Depresyonun Nörobiyolojisi. N. Yüksel (Ed.), *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s. 317-332). Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Özkay, U.D., Can, O.D., Özkay, Y., Öztürk, Y. (2012). Effect of benzothiazole/piperazine derivatives on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits. *Pharmacol. Rep.*, 64, 834–847.
- Özpoyraz, N. (2002). Depresyonda nöroanatomik bağlantılar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 68-72.
- Paschos, K.A., Veletza, S. ve Chatzaki, E. (2009). Neuropeptide and sigma receptors as novel therapeutic targets for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*, 23, 755–772.
- Price, J.L. ve Drevets, W.C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35, 192-216.
- Porsolt, R.D., Bertin, A. ve Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 229(2), 327-336.
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology*. (8). London: Churchill Livingstone.
- Redrobe, J.P., Bourin, M., Colombel, M.C., Baker, G.B. (1998a). Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl.)*, 138(1), 1-8.
- Redrobe, J.P., Bourin, M., Colombel, M.C., Baker, G.B. (1998b). Psychopharmacological profile of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine: implication of noradrenergic and serotonergic mechanisms. *J. Psychopharmacol.*, 12(4), 348-355.
- Roy, T. ve Lloyd, C.E. (2012). Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J. Affect. Disord.*, 14251, 8-21.
- Rx Media Pharma® , İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2018.
- Salahuddin, Shaharyar, M. ve Mazumder, A. (2017). Benzimidazoles: A biologically active compounds. *Arabian J. Chem.*, 10, 157-173
- Sanmukhani, J., Anovadiya, A. ve Tripathi, C.B. (2011). Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: an acute and chronic study. *Acta Pol. Pharm.*, 68(5), 769-775.
- Sarkar, S., Siddiqui, A.A., Saha, S.J., De, R., Mazumder, S., Banerjee, C., Iqbal, M.S., Nag, S., Adhikari, S., Bandyopadhyay, U. (2016). Antimalarial activity of small-

- molecule benzothiazole hydrazones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(7), 4217-4228.
- Sayın, A. (2010). Nöronanatomy. N. Yüksel (Ed.), *Temel Psikofarmakoloji içinde* (s. 16-37). Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Seenaiyah, D., Reddy, P.R., Reddy, G.M., Padmaja, Padmavathi, V., Krishna, N.S. (2014). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of pyrimidinyl benzoxazole, benzothiazole and benzimidazole. *Europ. J. Med. Chem.*, 77, 1-7.
- Sheline, Y.I. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol. Psychiatry*, 54, 338-352.
- Sheline, Y.I. (2011). Depression and hippocampus: Cause or effect?. *Biol. Psychiatry*, 70, 308-309.
- Shingalapuri, R.V., Hosamani, K.M., Keri, R.S., Hugar, M.H. (2010). Derivatives of benzimidazole pharmacophore: synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1753-1759.
- Shiyarama, Y., Chen, A.C.W., Nkagawa, S., Russell, D.S., Duman, R.S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral model of depression. *J. Neurosci.*, 22(8), 3251-3261.
- Siddiqui, N., Rana, A., Khan, S.A., Ahsan, W., Alam, M.S., Ahmed, S. (2008). Analgesic and antidepressant activities of benzothiazole-benzamides. *Biomed. Pharmacol. J.*, 1, 297-300.
- Singh, A., Yadav, D., Yadav, M., Dhamanage, A., Kulkarni, S., Singh, R.K. (2015). Molecular modeling, synthesis and biological evaluation of N-heteroaryl compounds as reverse transcriptase inhibitors against HIV-1. *Chem. Biol. Drug Des.*, 85, 336-347.
- Singh, M. ve Singh, S.K. (2014). Benzothiazoles: How relevant in cancer drug design strategy. *Anti-cancer Agents Med. Chem.*, 14, 127-146.
- Singh, M., Singh, S.K., Thakur, B., Ray, P., Singh, S.K. (2016). Design and Synthesis of novel schiff base-benzothiazole hybrids as potential epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Anti-cancer Agents Med. Chem.*, 16, 722-739.
- Sjöberg, L., Karlsson, B., Atti, A.R., Skoog, I., Fratiglioni, L., Wang, H. (2017). Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J. Affect. Disord.*, 221, 123-131.
- Slatery, D.A. ve Cryan, J.F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat. Protoc.*, 7(6), 1009-1014.

- Smith, J., Chakraborty, I. ve Mascharak, P.K. (2018). Cationic Au(I) complexes with aryl-benzothiazoles and their antibacterial activity. *J. Inorganic Biochem.*, 185, 80-85.
- Srivastava, R., Gupta, S.K., Naaz, F., Singh, A., Singh, V.K., Verma, R., Singh, N., Singh, R.K. (2018). Synthesis, antibacterial activity, synergistic effect, cytotoxicity, docking and molecular dynamics of benzimidazole analogues. *Comput. Biol. Chem.*, 76, 1-16.
- Sondhi, S.M., Rajvanshi, S., Johar, M., Bharti, N., Azam, A., Singh, A.K. (2002). Anti-inflammatory, analgesic and antiamoebic activity evaluation of pyrimido[1,6-a]benzimidazole derivatives synthesized by the reaction of ketoisothiocyanates with mono and diamines. *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 835-843.
- Song, D. ve Ma, S. (2016). Recent development of benzimidazole-containing antibacterial agents. *Chem. Med. Chem.*, 11, 646-659.
- Song, J.M., Dibattista, A.M., Sung, Y.M., Ahn, J.M., Turner, R.S., Yang, J., Pak, D.T.S., Lee, H.K., Hoe, H.S. (2014). A tetra(ethylene glycol) derivative of benzothiazole aniline ameliorates dendritic spine density and cognitive function in a Mouse model of Alzheimer's disease. *Experim. Neur.*, 252, 105-113.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl.)*, 85(3), 367-70.
- Stetler, C. ve Miller, G.E. (2011). Depression and hypothalamic –pituitary –adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Amer. Psycho. Soc.*, 73, 114-126.
- Tanaka, M. ve Telegdy, G. (2008). Involvement of adrenergic and serotonergic receptors in antidepressant-like effect of urocortin 3 in a modified forced swimming test in mice. *Brain Res. Bull.*, 77(5), 301-305.
- Tantray, M.A., Khan, I., Hamid, H., Alam, M.S., Dhulap, A., Kalam, A. (2016). Synthesis of benzimidazole-based 1,3,4- oxadiazole-1,2,3-triazole conjugates as glycogen synthase kinase-3 β inhibitors with antidepressant activity in in vivo models. *RSC. Adv.*, 6, 1-33.
- Temiz, Ö. ve Şener, E. (1992). Mikrobiyolojik etkili benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo (4,5-b) piridin türevleri. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 21, 1-2.
- Thakkar, S.S., Thakor, P., Ray, A., Doshi, H., Vasudev, R.T. (2017). Benzothiazole analogues: synthesis, characterization, MO calculations with PM6 and DFT, in silico studies and in vitro antimalarial as DHFR inhibitors and antimicrobial activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 25, 5396-5406.

- Theivendren, P., Subramanian, A., Murugan, V.A., Joshi, S.D., More, V.A. (2017). Grap theoretical analysis, insilico modeling design, and synthesis of compounds containing benzimidazole skeleton as antidepressants. *Chem. Biol. Drug Des.*, 89, 714-722.
- Tomruk, N.B. ve Oral, T. (2007). Elektrokonvulsif tedavinin klinik kullanımı: bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 8, 302-309.
- Tural, Ü. ve Önder, E. (2002). Glutamaterjik sistem, N-Metil-D-Aspartik asit reseptörleri ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 4, 30-34.
- Tural, U. (2010). Monoamin Oksidaz İnhibitörleri. N. Yüksel(Ed.), *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s.700-705). Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Uzbay, T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 4, 3-11.
- Velly, A.M. ve Mohit, S. (2017). Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology& Biological Psychiatry*, 5846, 1-9.
- Vinodkumar, R., Vaidya, S.D., Siva Kumar, B.V., Bhise, U.N., Bhirud, S.B., Mashelkar, U.C. (2008). Synthesis, anti-bacterial, anti-asthmatic and anti-diabetic activities of novel N substituted-2-(4-phenylethynyl-phenyl)-1H-benzimidazoles and N-substituted 2[4-(4,4-dimethyl-thiochroman-6-yl-ethynyl)-phenyl]-1H-benzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 986-995.
- Votava, M., Hess, L., Sliva, J., Krsiak, M., Agová, V. (2005). Dexmedetomidine selectively suppresses dominant behaviour in aggressive and sociable mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 523(1-3), 79-85.
- Vyas, V.K. ve Ghate, M. (2010). Substituted benzimidazole derivatives as angiotensin II-AT1 receptor antagonist: a review. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 10(14), 1366-1384.
- Wang, R., Xu, Y., Wu, H.L., Li, Y.B., Li, Y.H., Guo, J.B., Li, X.J. (2008). The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 578 (1), 43-50.
- Wang, S., Chen, Y., Zhao, S., Xu, X., Liu, X., Liu, B.F., Zhang, G. (2014). Synthesis and biological evaluation of a series of benzoxazole/benzothiazole-containing 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine derivatives as potential antidepressants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 1766–1770.
- Yalçın, I. ve Şener, E. (1993). QSARs some novel antibacterial benzimidazoles, benzoxazoles and oxazolopyridines against an enteric gram-negative rod; *K. Pneumoniae. International J. Pharmaceutics*, 98, 1-8.
- Yamada, M. ve Yasuhara, H. (2004). Clinical Pharmacology of MAO Inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 25, 215-221.

- Yu., L.T., Chen, T.L., Chang, K.S., Chang, C.M., Wei, T.Y., Liu, J.W., Hsiao, C.A., Shih, T.L. (2017). Synthesis of novel C4-benzazole naphthalimide derivatives with potent anti-tumor properties against murine melanoma. *Bioorg. Med. Chem.*, 25(2017), 789-794.
- Yüksel, N. (2010) *Temel Psikofarmakoloji*. (1). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Zhu, J., Wu, C.F., Li, X., Wu, G.S., Xie, S., Hu, Q.N., Deng, Z., Zhu, M.X., Luo, H.R., Hong, X. (2013). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of substituted-2-aminobenzimidazoles as novel inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4218-4224.
- Zhu, X.Y., Etukala, J.R., Eyunni, S.V.K., Setola, V., Roth, B.L., Ablordeppey, S.Y. (2012). Benzothiazoles as probes for the 5HT_{1A} receptor and the serotonin transporter (SERT): a search for new dual-acting agents as potential antidepressants. *Europ. J. Med. Chem.*, 53 (2012), 124-132.
- http-1: M. Cheminformatics, Bratislava, Slovak Republic, <http://www.molinspiration.com/services/properties.html> (Accessed December 2017).
- http-2: <http://www.cbligand.org/BBB/index.php> (Accessed December 2017)

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



T. C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 2 Dosya Kayıt No: 18-21 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Yeni sentezlenen benzazol türevlerinin antidepresan etkilerinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doç.Dr.Yusuf ÖZKAY,Gamze TOKGÖZ
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb c/329 (Erkek)

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	-------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr.Ümide DEMİR ÖZKAY'ın araştırma yürütücüsü olduğu 18-21 dosya kayıt numaralı ve "Yeni sentezlenen benzazol türevlerinin antidepresan etkilerinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması" başlıklı başvuru; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2018-21	KARAR TARİHİ: 13.04.2018

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Doç. Dr. Bülent ERGÜN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç.Dr. Sinem ILGIN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Doç. Dr. Harun BÖCÜK ÜYE	Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Gökhan KUŞ ÜYE	Açıköğretim Fakültesi Sağlık Programları Bölümü	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Dr. Öğr. Üyesi Vet. Hek. Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr. Kürşat KARTAL ÜYE	Laboratuvar Hayvanları Bilimi Derneği Üyesi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel+90 222 335 05 80-3798 Faks+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr

Ek-2: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

**DEHATAM**
DENEY HAYVANLARI ve TIP ARAŞTIRMALARI
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

Sertifika No: 2013/019


T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
(HADYEK)

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın, **Gamze TOKGÖZ**

SDÜ - HADYEK'in Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurullarının Çalışma,
Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 15. Maddesi ve 2007/11 sayılı
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programına Dair Genelgeye
uygun olarak araştırmacılar için düzenlediği
DENEY HAYVANLARI KULLANIM EĞİTİM PROGRAMI'nı
başarıyla tamamlamış ve bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.

16-23 Kasım 2013
ISPARTA

Doç. Dr. Efkân UZ
HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Hasan İBİCİOĞLU
SDÜ Rektörü

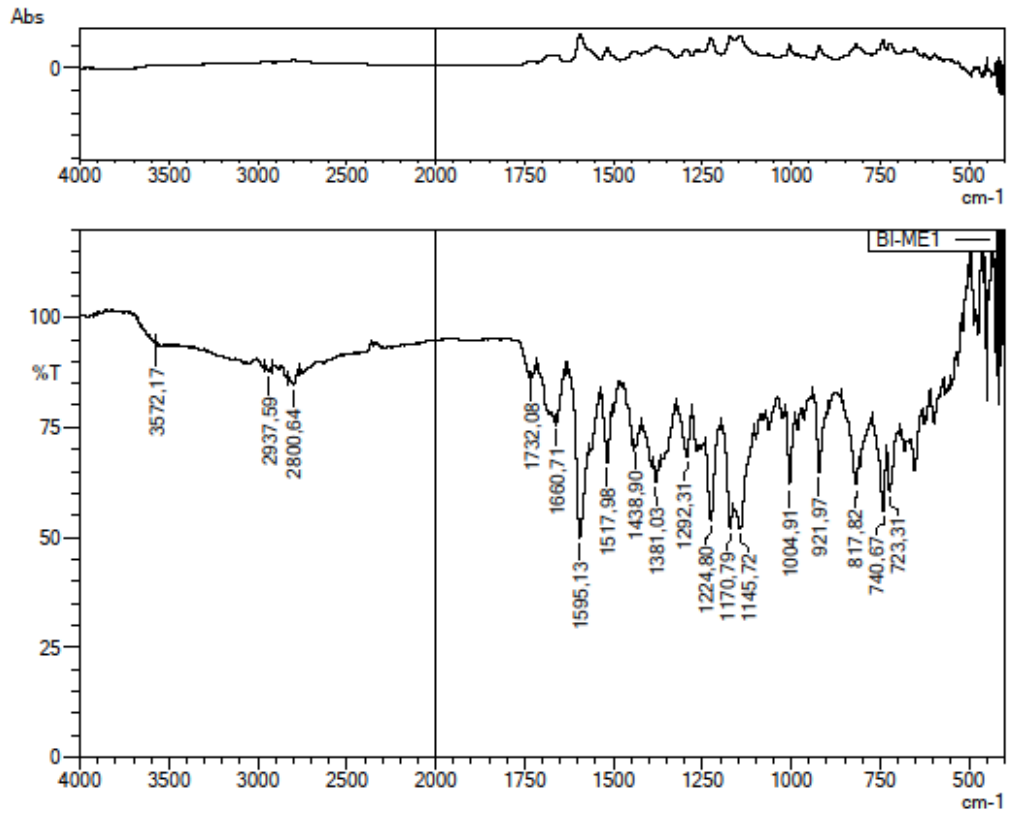
Kurs Konuları (Teorik ve Pratik Saatler)

• Deney hayvanlarının anatomi, fizyoloji, histoloji ve biyokimyası (3 saat)	• Kan ve örnek alma teknikleri (3 saat)	• Hayvan deneyleri etiği (2 saat)
• Deney hayvanlarının üretimi (2 saat)	• Anestezi-Ötanazi teknikleri (3 saat)	• Alternatif yöntemler (4 saat)
• Deney hayvanlarının beslenmesi (1 saat)	• Laboratuvar işletmesi (1 saat)	• Tutuş teknikleri (3 saat)
• Hayvan hastalıkları (2 saat)	• Temel laboratuvar güvenliği ve temizlik (6 saat)	• İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri (3 saat)
• İş sağlığı ve güvenliği (2 saat)	• Hayvan refahı ve davranış özellikleri (3 saat)	• Laboratuvar stajı (Uygulama, 40 saat)
	• Mevzuat (2 saat)	

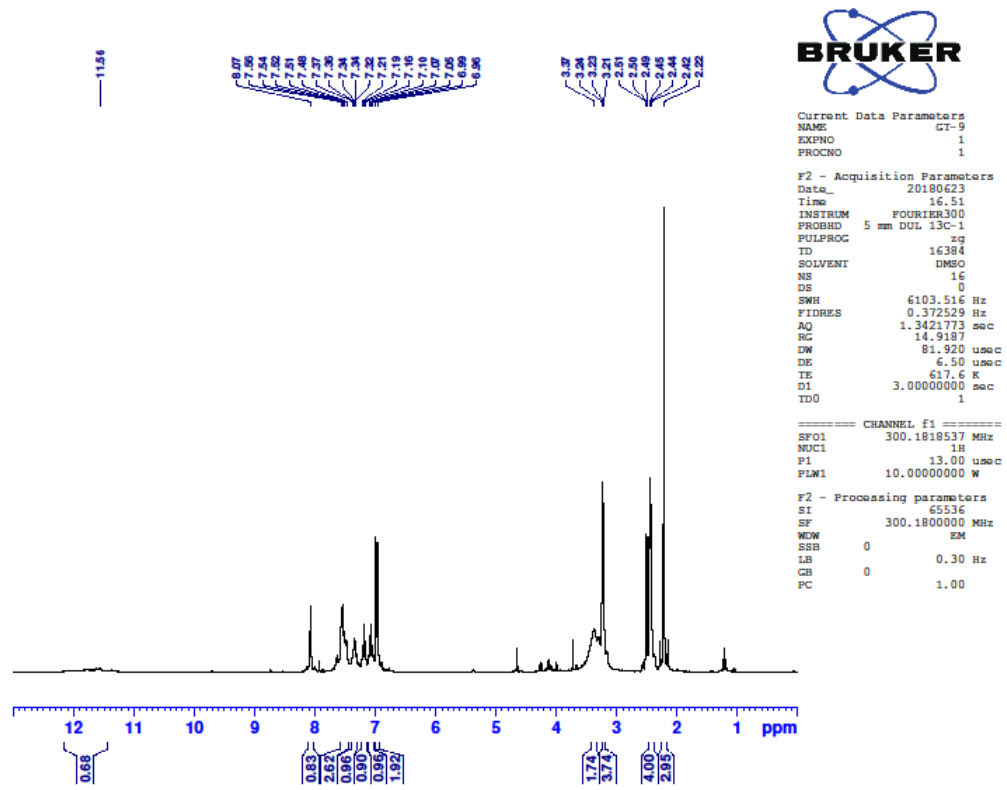
Ek-3: 4a Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

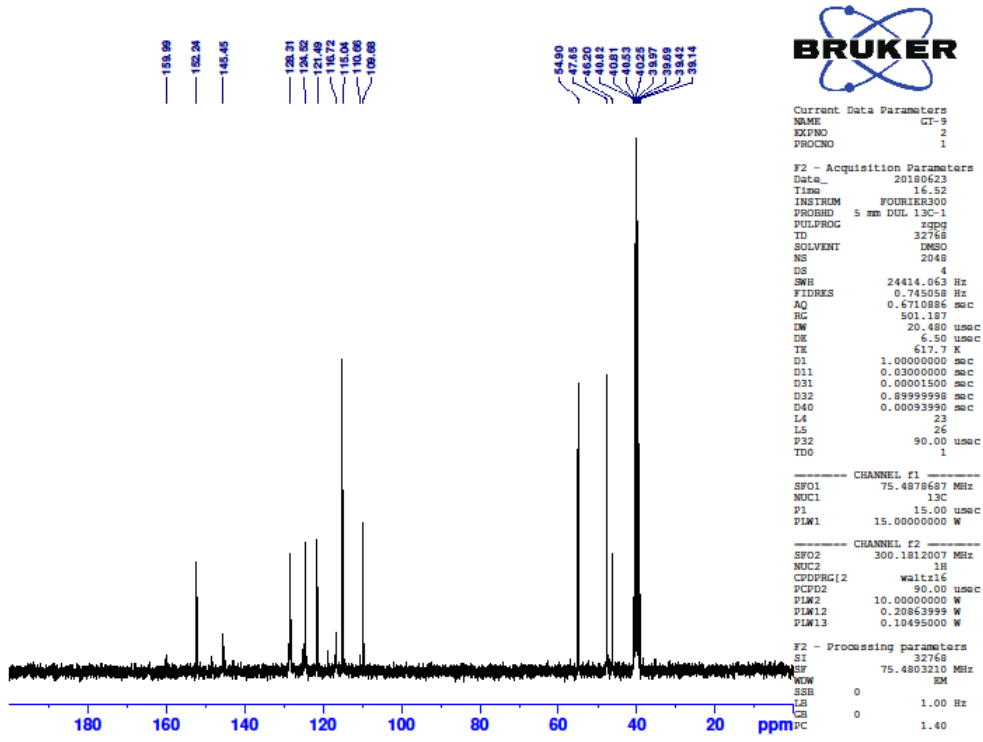
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:38:48
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\GAMZE TOKGÖZ\BI-ME1.lspd
Spectrum name	BI-ME1
Sample name	BI-ME
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-4: 4a Kodlu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-5: 4a Kodlu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu



Ek-6. 4a Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

29.06.2018 16:22:40 Page 1 / 1



LabSolutions

Analysis Report

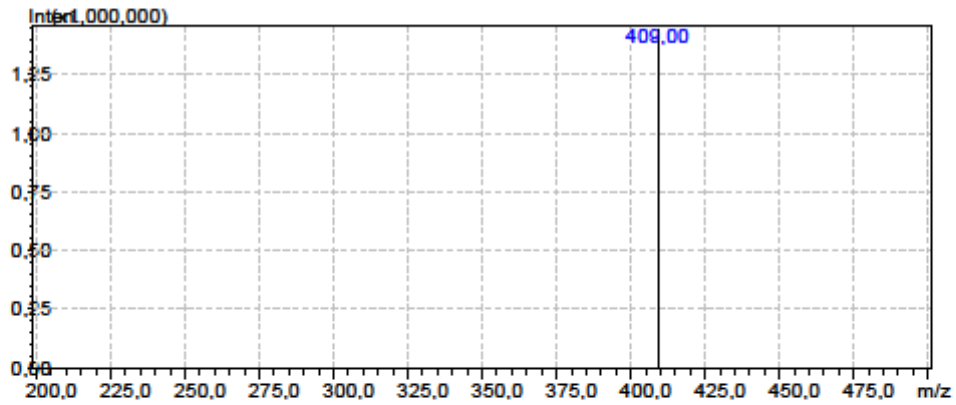
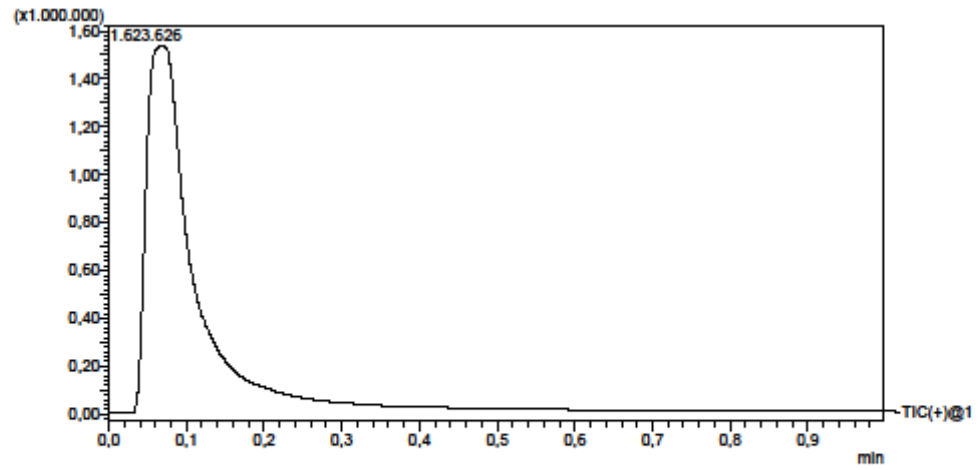
<Sample Information>

Sample Name : BI-Me
Sample ID :
Data Filename : BI-Me_004.lcd
Method Filename : genel.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-4
Injection Volume : 0,1 uL
Date Acquired : 29.06.2018 16:18:41
Date Processed : 29.06.2018 16:19:44

Sample Type : Unknown

Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

<Chromatogram>

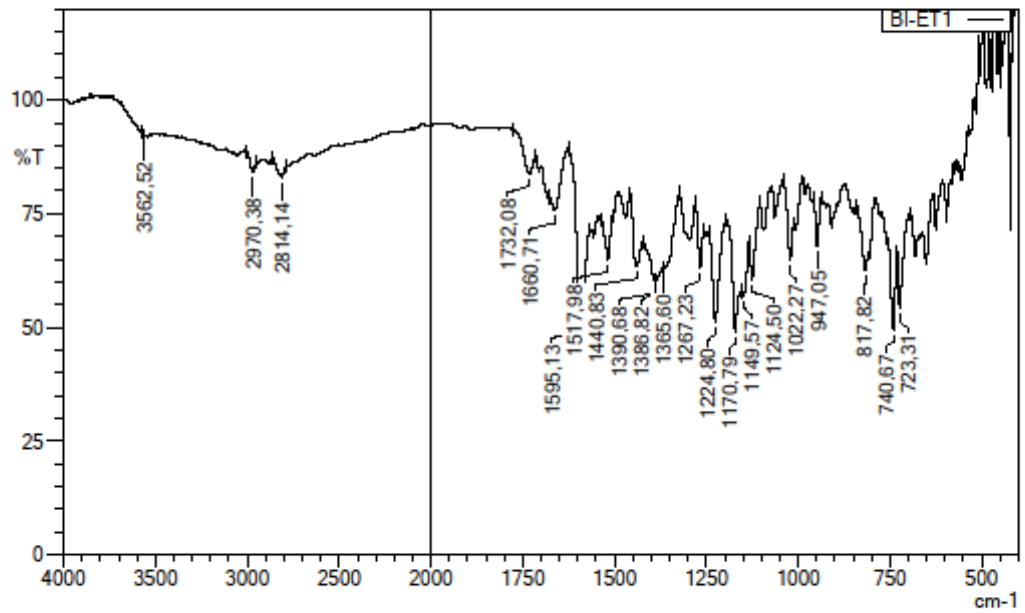
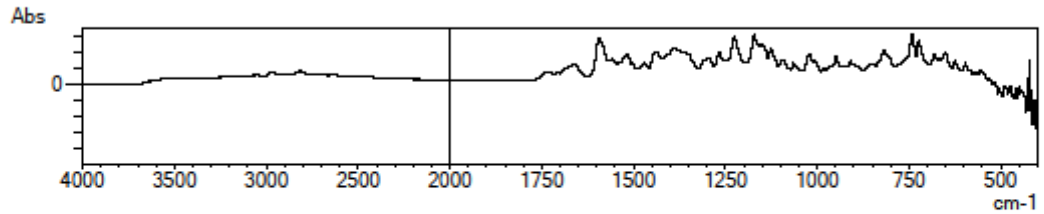


C:\LabSolutions\Data\serkan\Yeni klasör\BI-Me_004.lcd

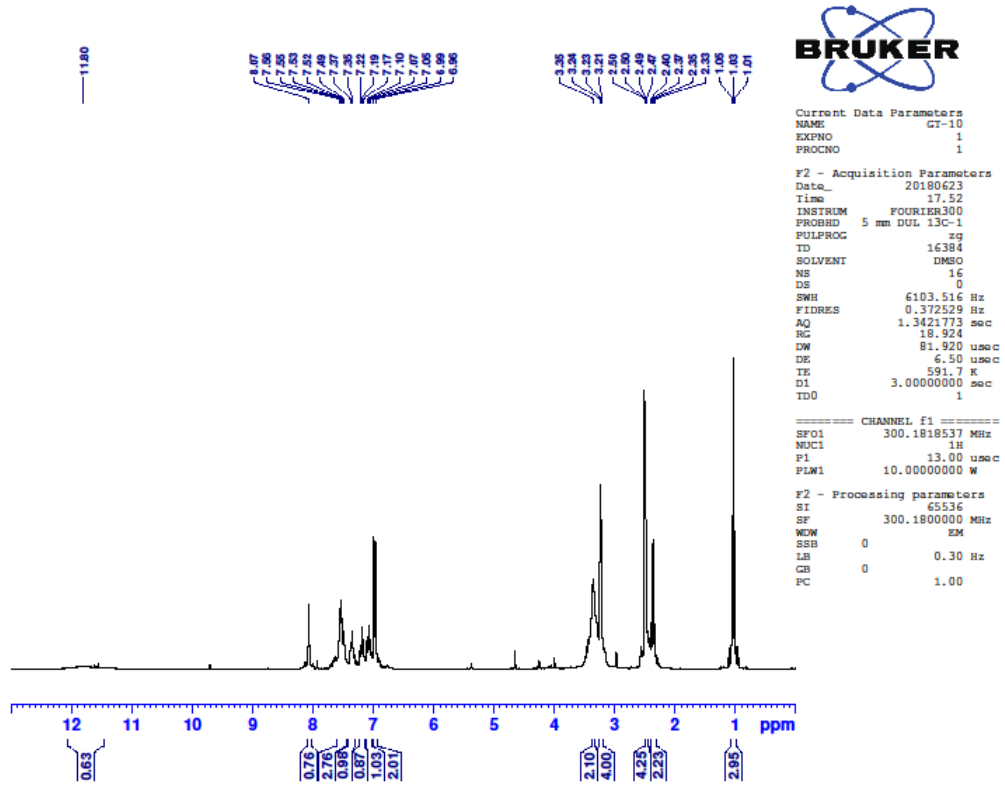
Ek-7. 4b Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

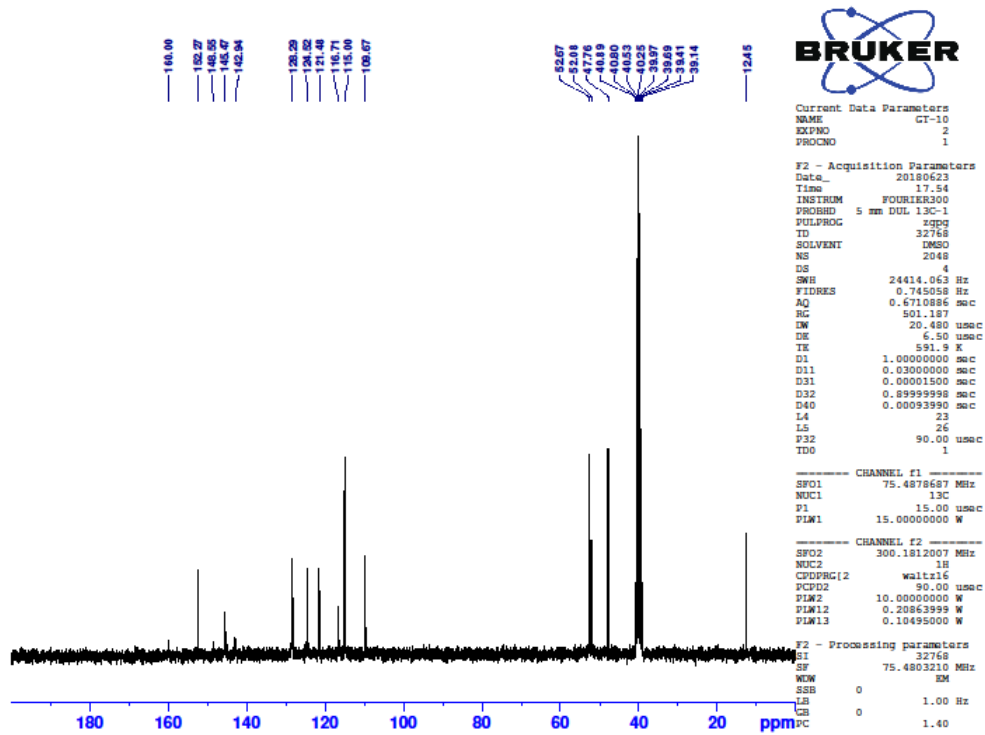
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:42:19
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\GAMZE TOKGÖZ\BI-ET1.jspd
Spectrum name	BI-ET1
Sample name	BI-ET
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-8. 4b Kodlu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-9. 4b Kodlu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu



Ek-10. 4b Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

29.06.2018 16:38:22 Page 1 / 1



LabSolutions

Analysis Report

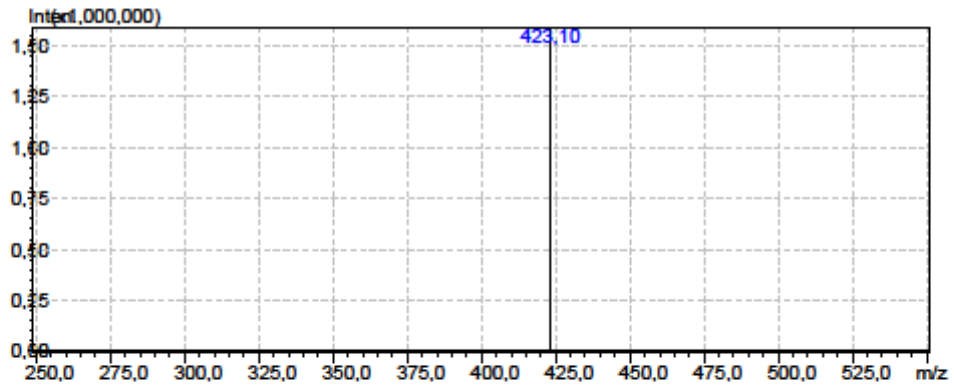
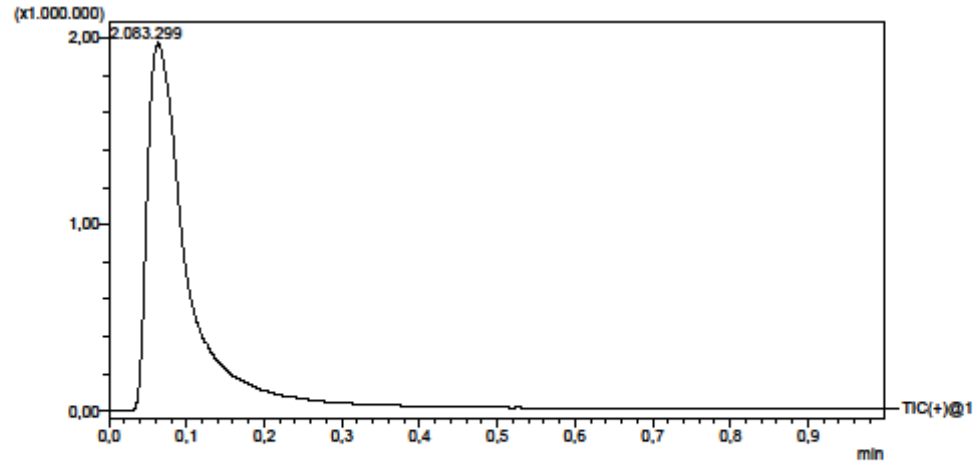
<Sample Information>

Sample Name : BI-et
Sample ID :
Data Filename : BI-et_001.lcd
Method Filename : genel.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-5
Injection Volume : 0,1 uL
Date Acquired : 29.06.2018 16:26:55
Date Processed : 29.06.2018 16:27:59

Sample Type : Unknown

Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

<Chromatogram>

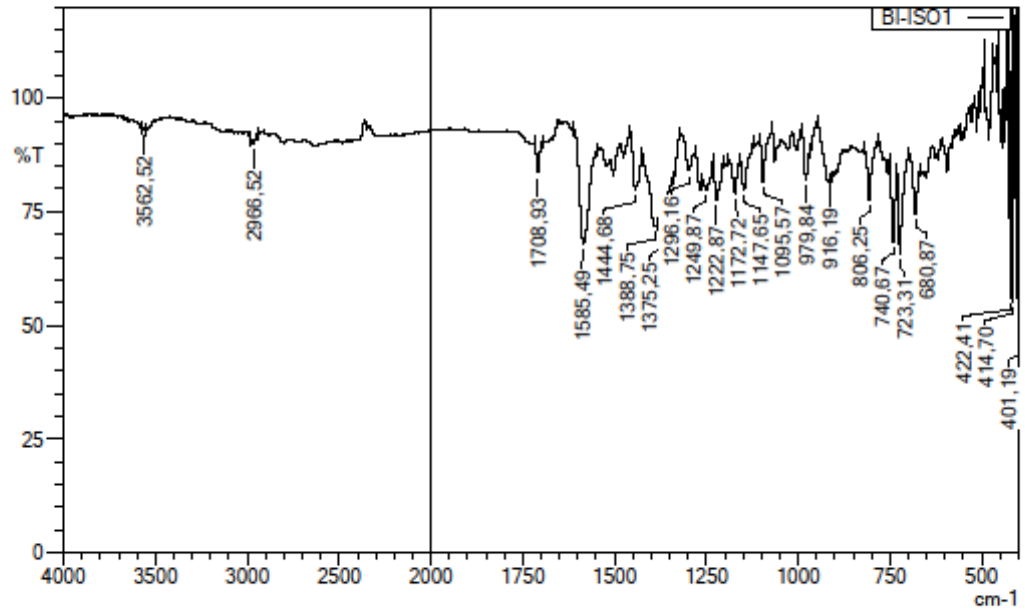
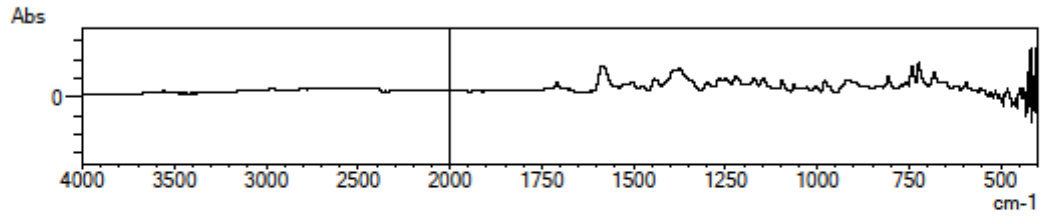


C:\LabSolutions\Data\serkan\Yeni klasör\BI-et_001.lcd

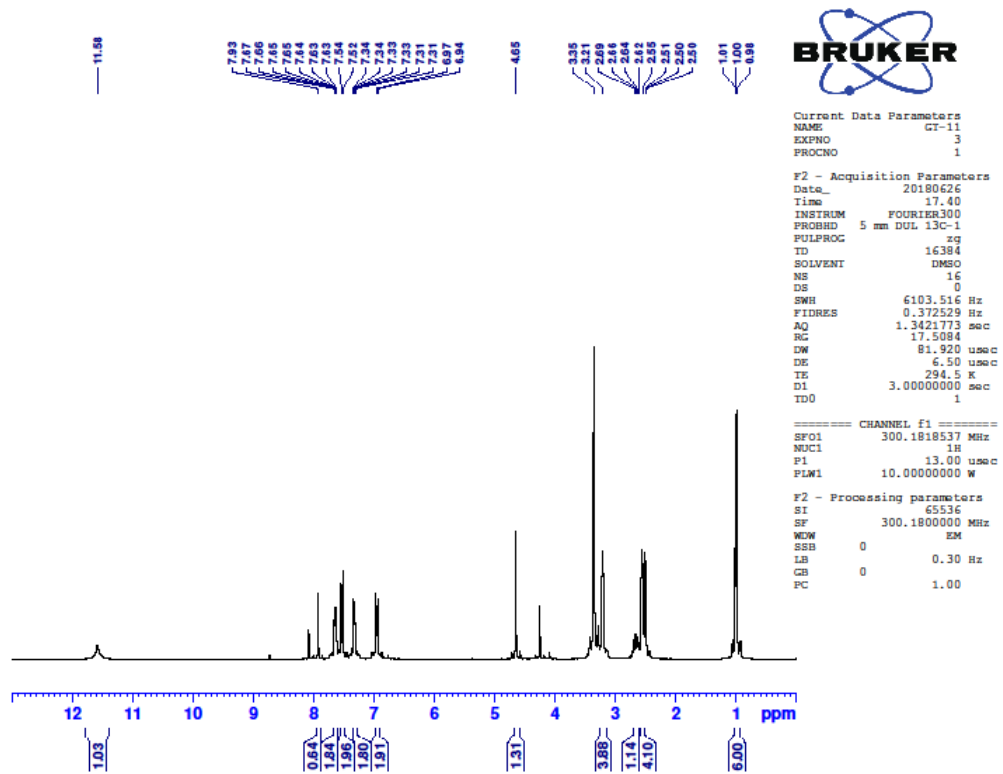
Ek-11. 4c Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

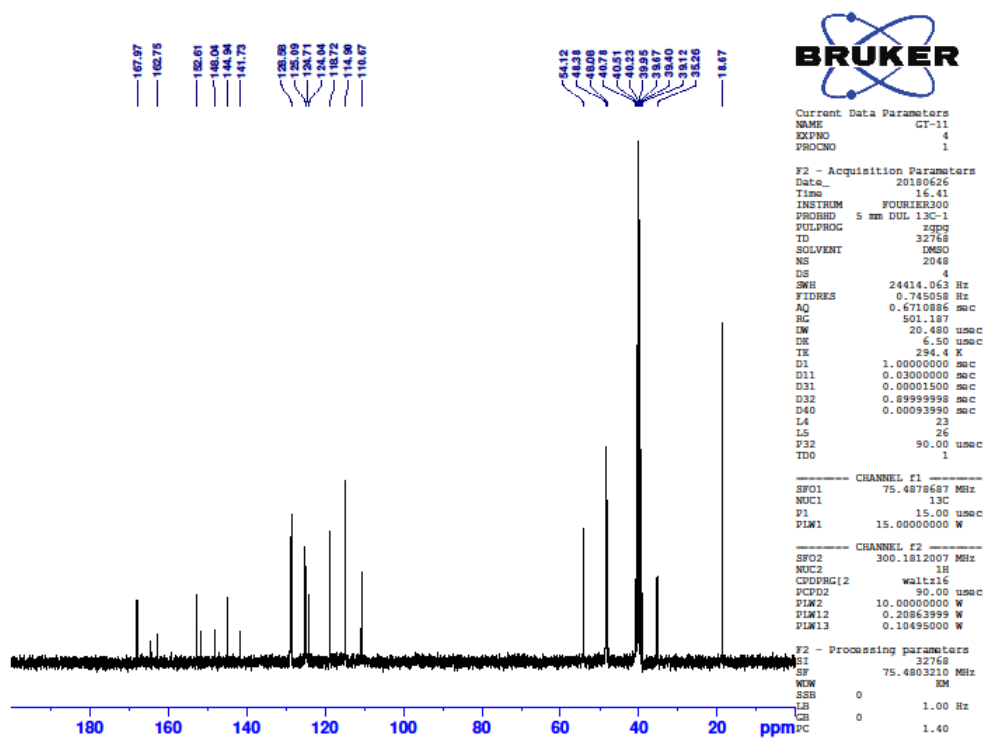
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:49:00
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deney\GAMZE TOKGÖZ\BI-ISO1.lsp
Spectrum name	BI-ISO1
Sample name	BI-ISO
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-12. 4c Kodlu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-13. 4c Kodlu Bileşğin ¹³C-NMR Spektrumu



Ek-14. 4c Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

29.06.2018 16:38:19 Page 1 / 1



Analysis Report

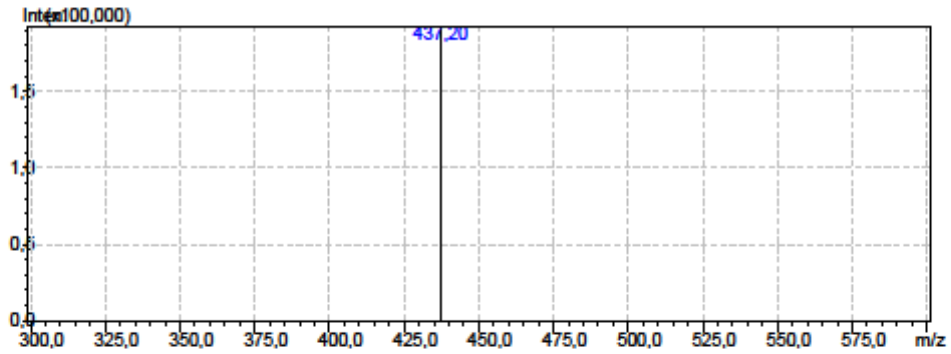
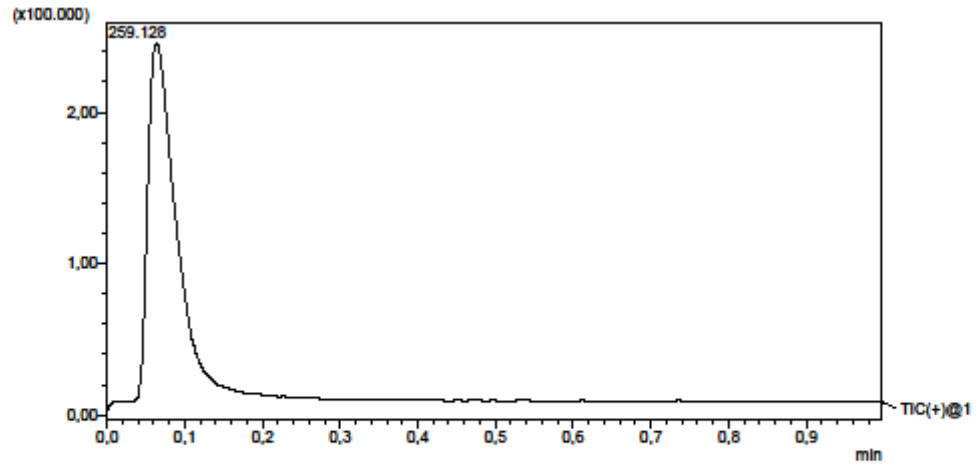
<Sample Information>

Sample Name : BI-iso
Sample ID :
Data Filename : BI-iso_001.lcd
Method Filename : genel.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-6
Injection Volume : 0,1 uL
Date Acquired : 29.06.2018 16:31:40
Date Processed : 29.06.2018 16:32:43

Sample Type : Unknown

Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

<Chromatogram>

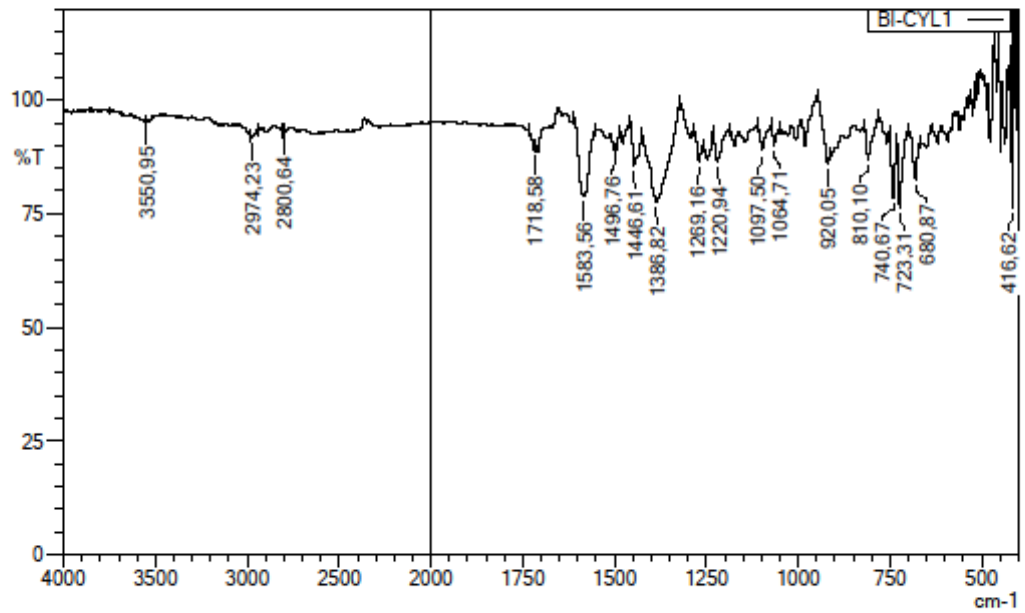
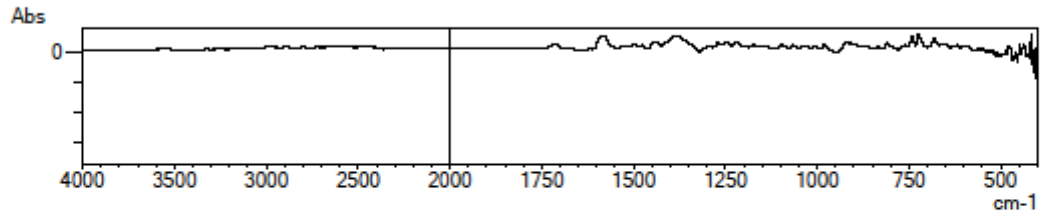


C:\LabSolutions\Data\serkan\Yeni klasör\BI-iso_001.lcd

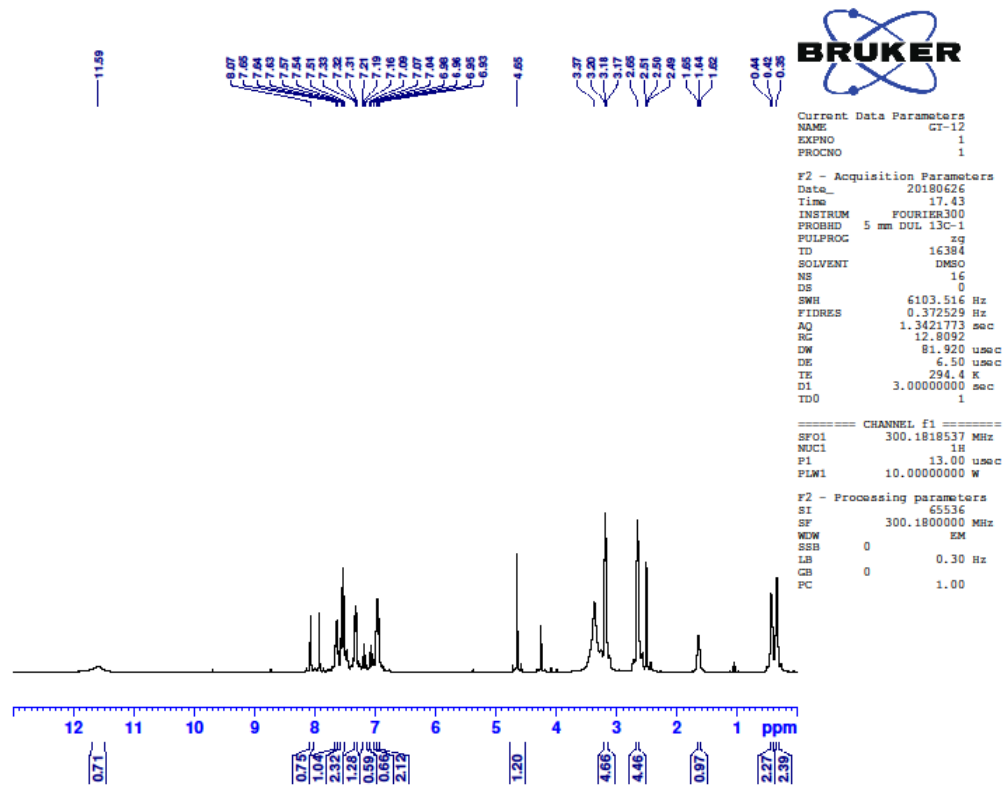
Ek-15. 4d Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

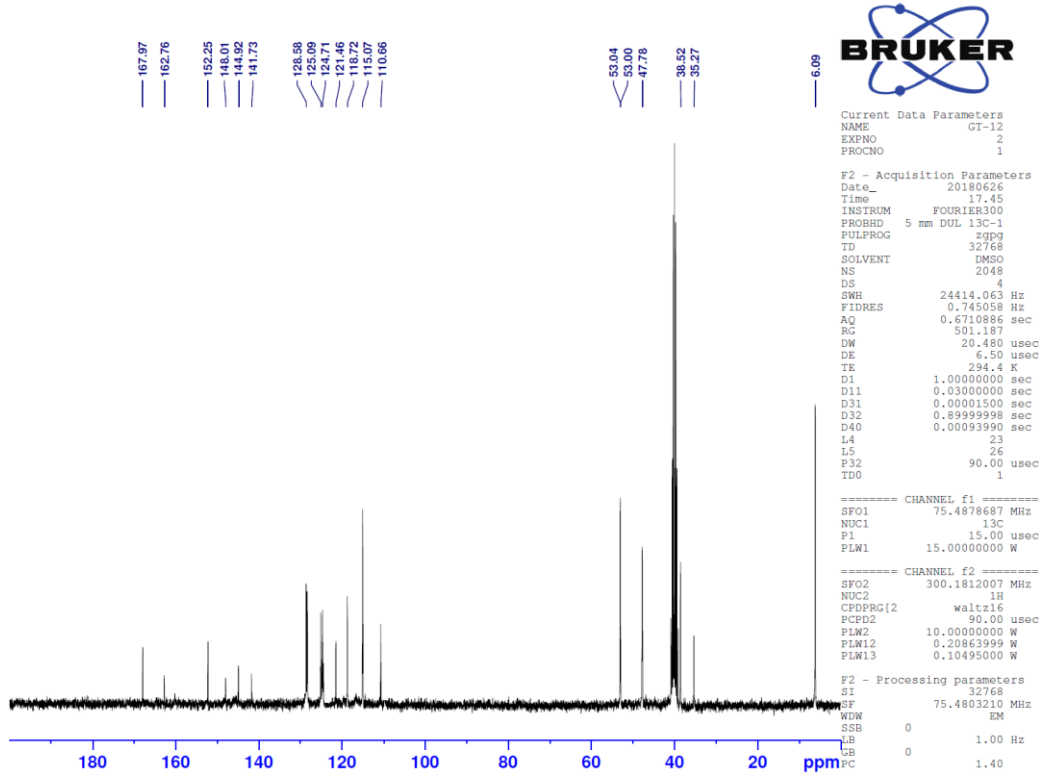
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:53:03
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\GAMZE TOKGÖZ\BI-CYL1.lspd
Spectrum name	BI-CYL1
Sample name	BI-CYL
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-16. 4d Kodlu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-17. 4d Kodlu Bileşğin ¹³C-NMR Spektrumu



Ek-18. 4d Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

29.06.2018 16:58:53 Page 1 / 1



LabSolutions

Analysis Report

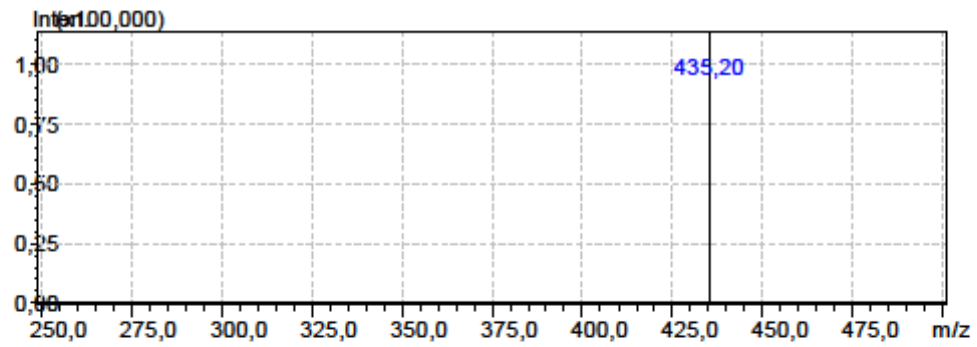
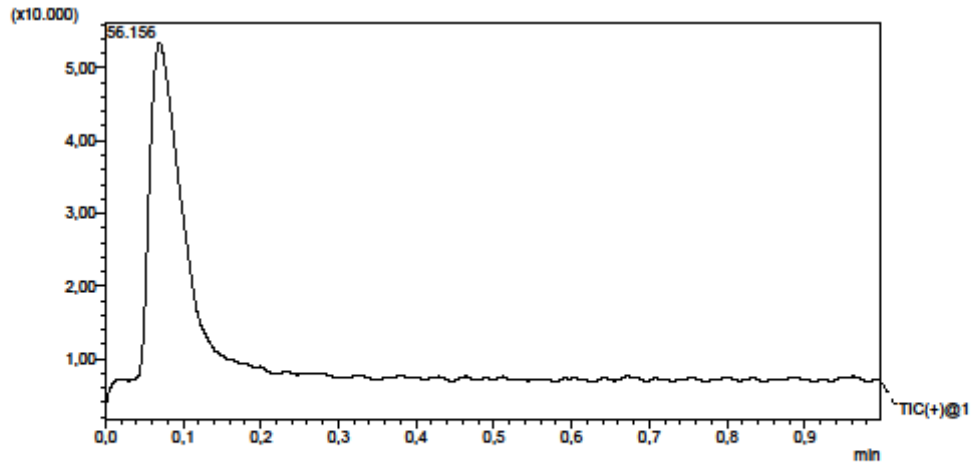
<Sample Information>

Sample Name : BI-siklo
Sample ID :
Data Filename : BI-siklo_001.lcd
Method Filename : genel.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-7
Injection Volume : 0,1 uL
Date Acquired : 29.06.2018 16:34:52
Date Processed : 29.06.2018 16:43:33

Sample Type : Unknown

Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

<Chromatogram>

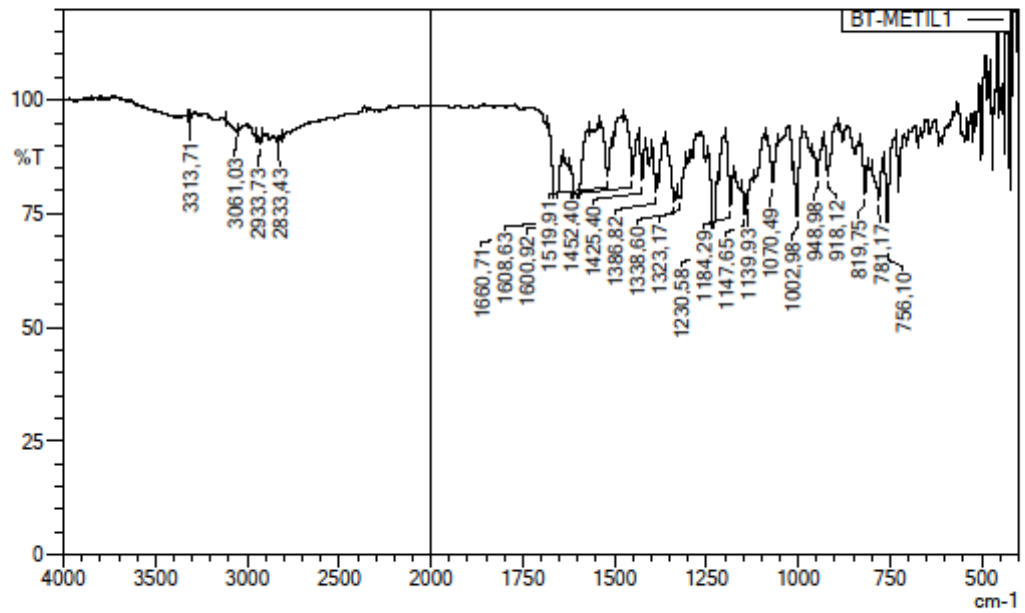
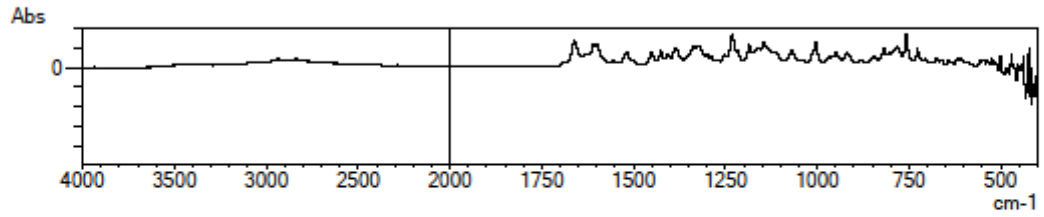


C:\LabSolutions\Data\serkan\Yeni klasör\BI-siklo_001.lcd

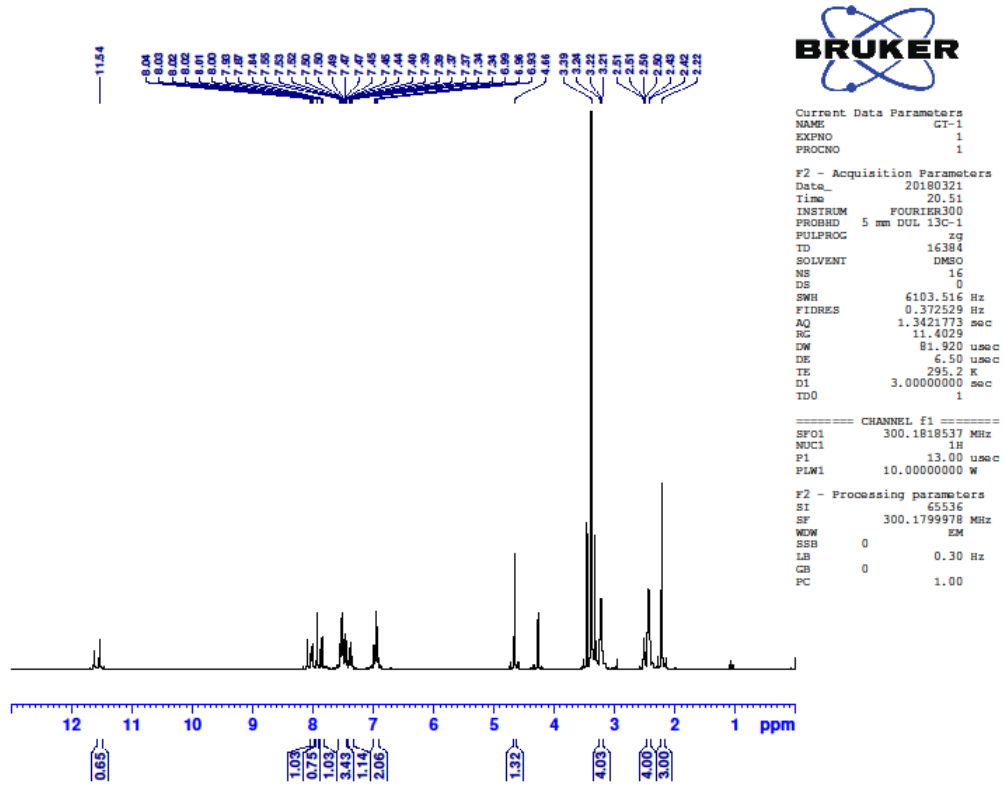
Ek-19. 4e Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

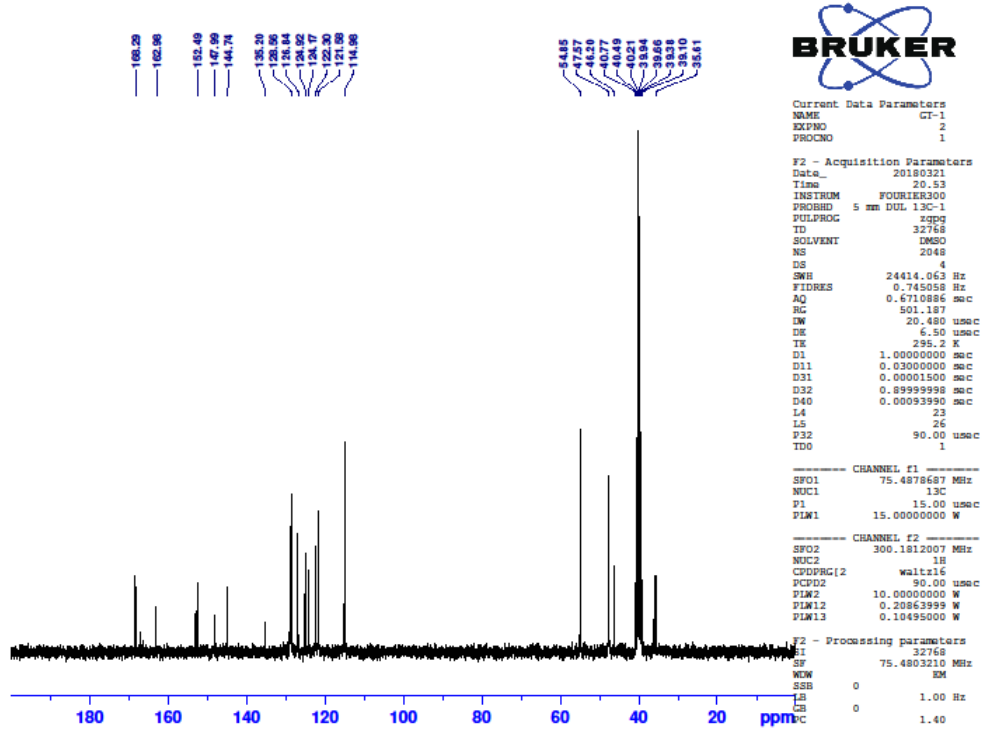
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:26:01
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\GAMZE TOKGÖZ\BT-METIL1.ispd
Spectrum name	BT-METIL1
Sample name	BT-METIL
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-20. 4e Kodlu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-21. 4e Kodlu Bileşğin ¹³C-NMR Spektrumu



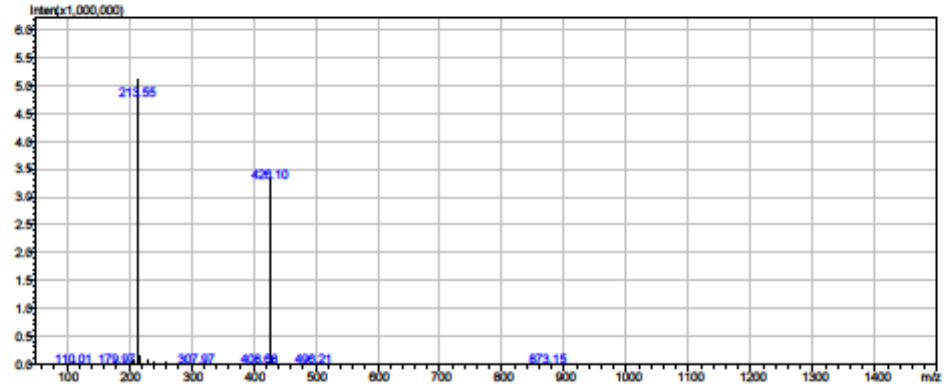
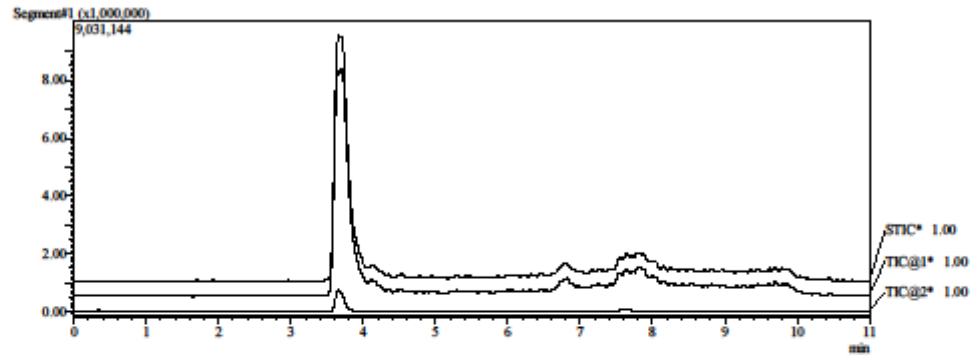
Ek-22. 4e Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

29.06.2018 15:29:47 1 / 1

==== Shimadzu LCMSsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
Sample Name : BT-Me
Sample ID :
Vial # : 12
Injection Volume : 0.3 uL
Data File Name : BT-Me_26.lcd
Method File Name : genel.lcm
Batch File Name : batch.lcb
Report File Name : DefaultLCMS.lcr
Data Acquired : 19.04.2018 14:13:30
Data Processed : 19.04.2018 14:24:32

<Chromatogram>

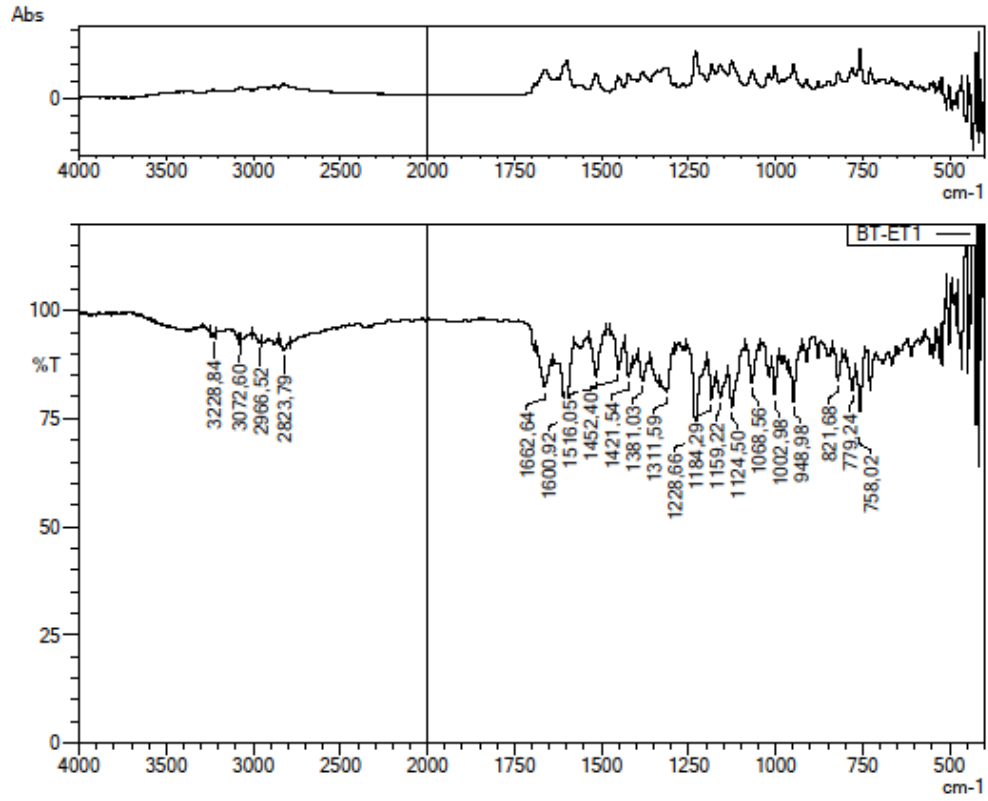


C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BT-Me_26.lcd

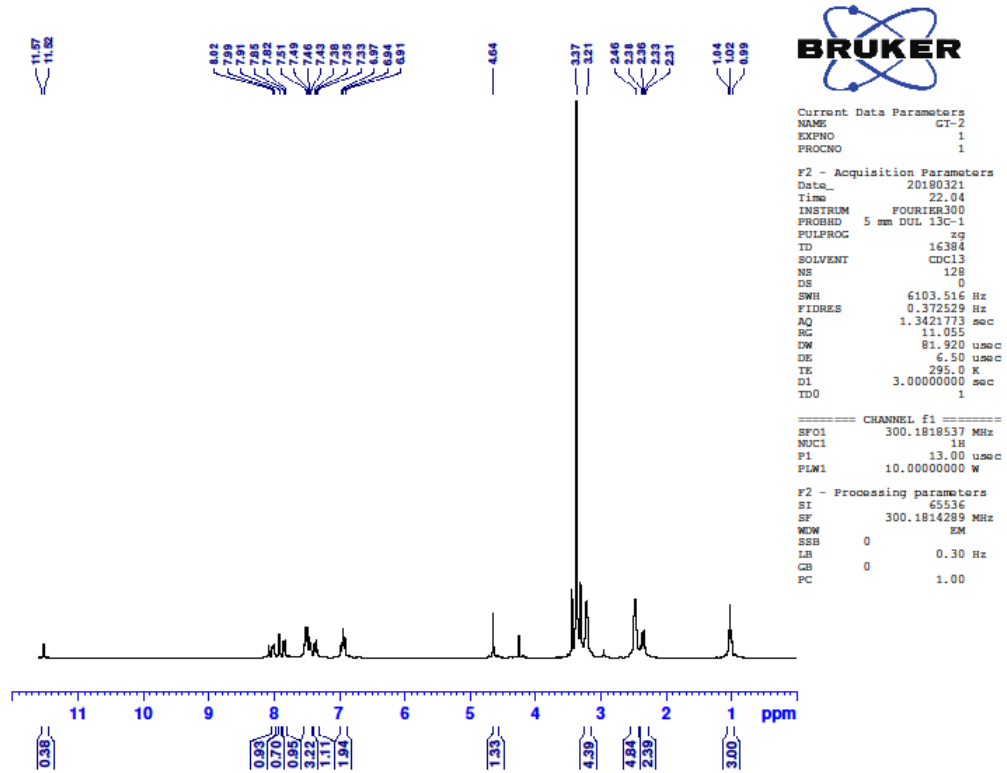
Ek-23. 4f Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

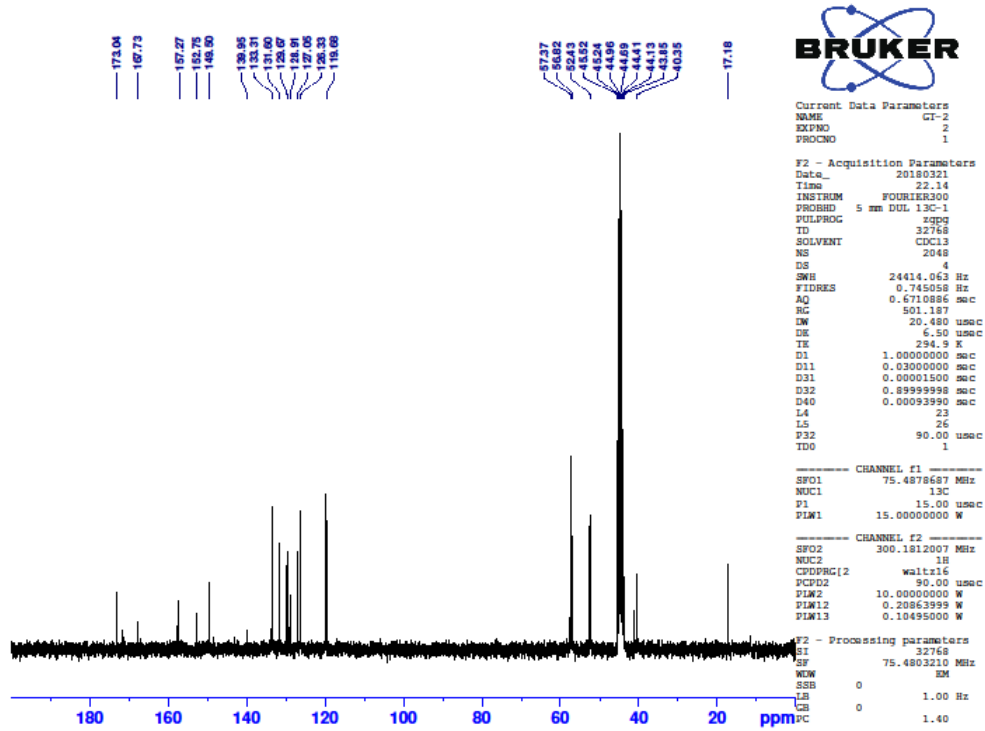
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:28:48
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denyal\GAMZE TOKGÖZ\BT-ET1.lsp
Spectrum name	BT-ET1
Sample name	BT-ET
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-24. 4f Kodlu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-25. 4f Kodlu Bileşğin ¹³C-NMR Spektrumu



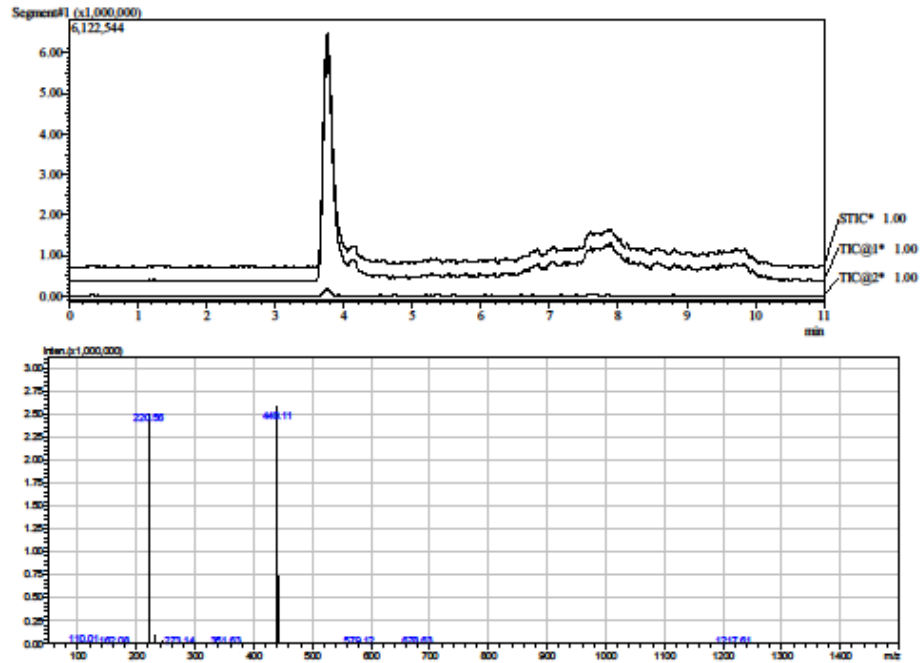
Ek-26. 4f Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

29.06.2018 15:28:26 1 / 1

==== Shimadzu LCMSsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
Sample Name : BT-Et
Sample ID :
Vial # : 10
Injection Volume : 0.3 uL
Data File Name : BT-Et_24.lcd
Method File Name : genel.lcm
Batch File Name : batch.lcb
Report File Name : DefaultLCMS.lcr
Data Acquired : 19.04.2018 13:50:23
Data Processed : 19.04.2018 14:01:25

<Chromatogram>

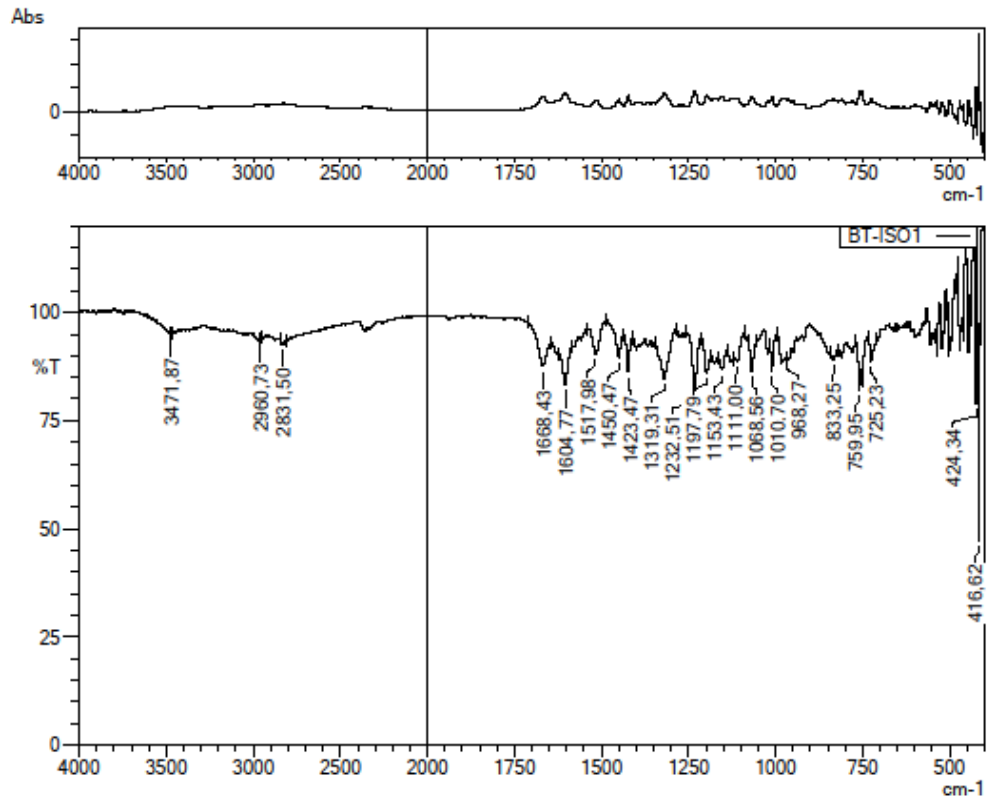


C:\LabSolutions\Data\Analiz\denya\BT-Et_24.lcd

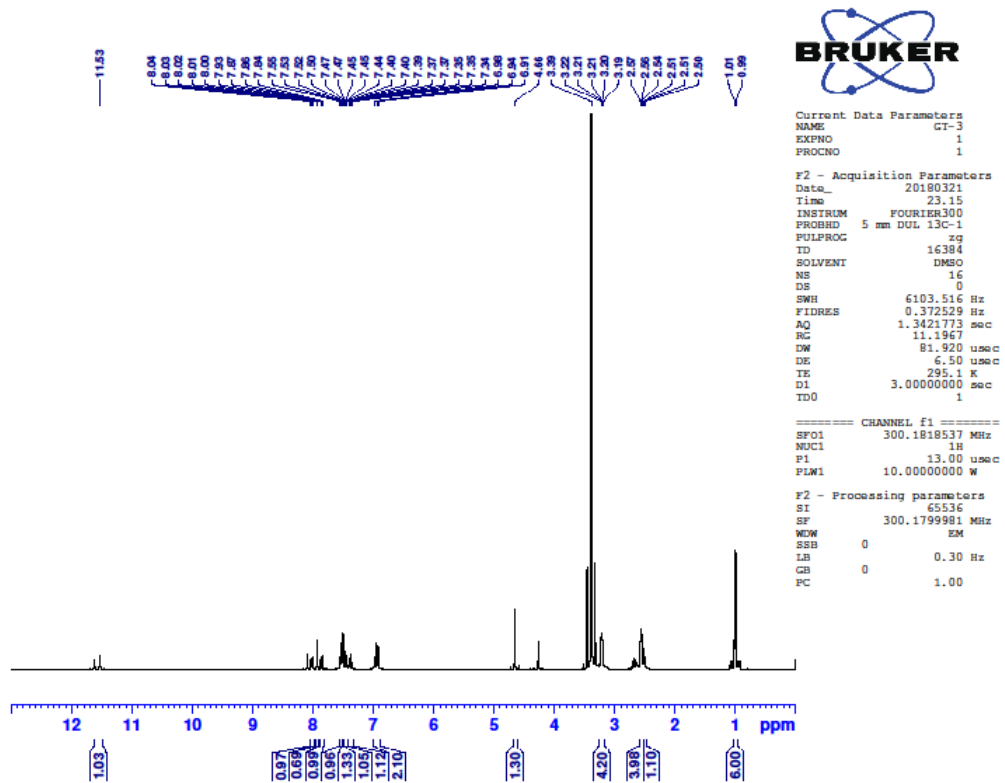
Ek-27. 4g Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

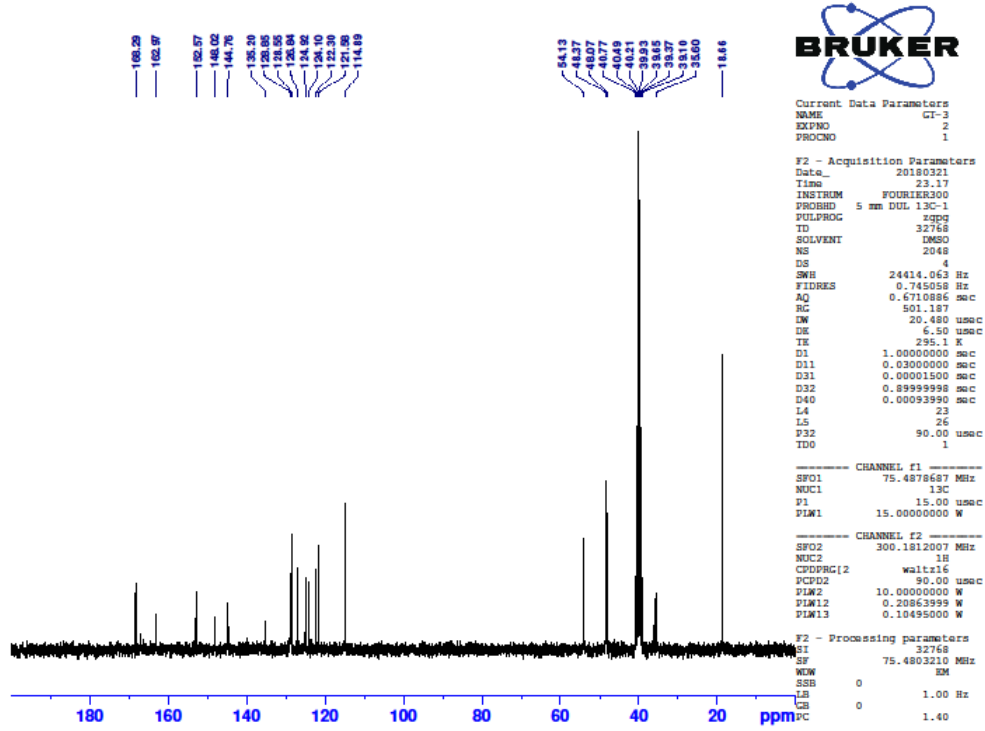
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:32:11
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denyal\GAMZE TOKGÖZ\BT-ISO1.lsp
Spectrum name	BT-ISO1
Sample name	BT-ISO
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-28. 4g Kodlu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-29. 4g Kodlu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu



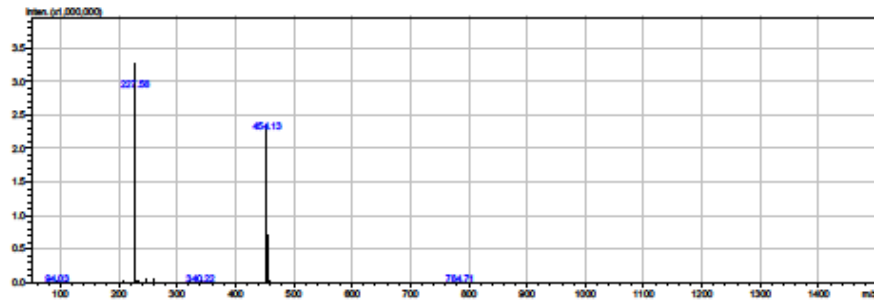
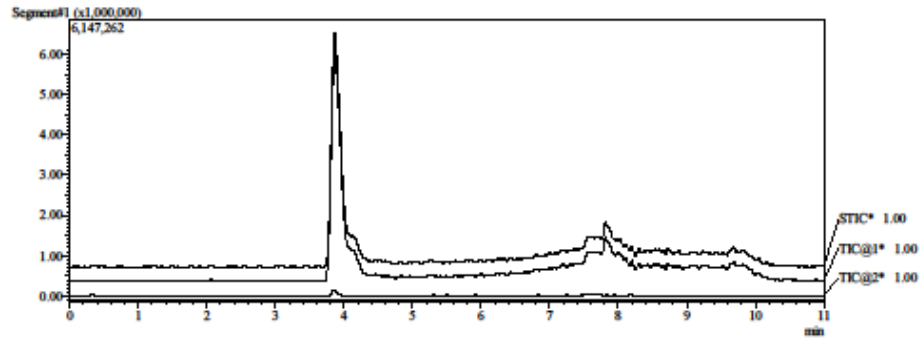
Ek-30. 4g Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu

29.06.2018 15:29:07 1 / 1

==== Shimadzu LCMSsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
Sample Name : BT-Iso
Sample ID :
Vial # : 11
Injection Volume : 0.3 uL
Data File Name : BT-Iso_25.lcd
Method File Name : genel.lcm
Batch File Name : batch.lcb
Report File Name : DefaultLCMS.lcr
Data Acquired : 19.04.2018 14:01:58
Data Processed : 19.04.2018 14:12:58

<Chromatogram>

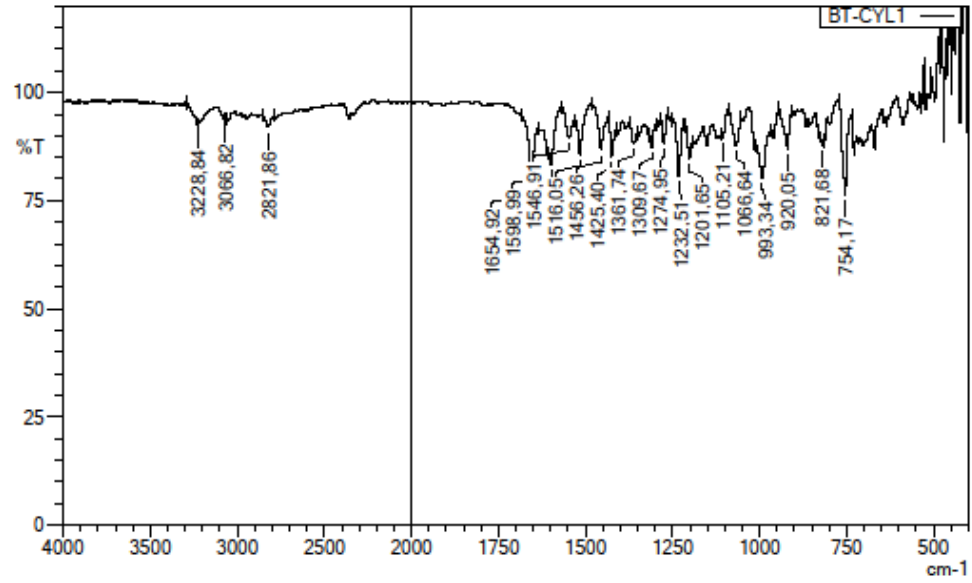
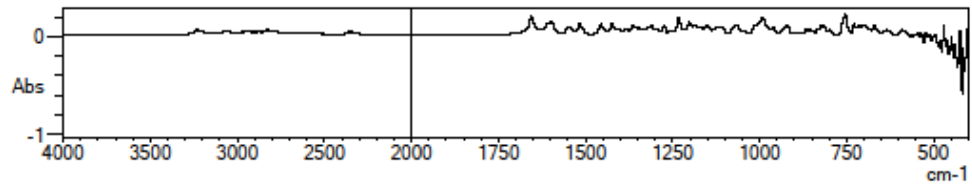


C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BT-Iso_25.lcd

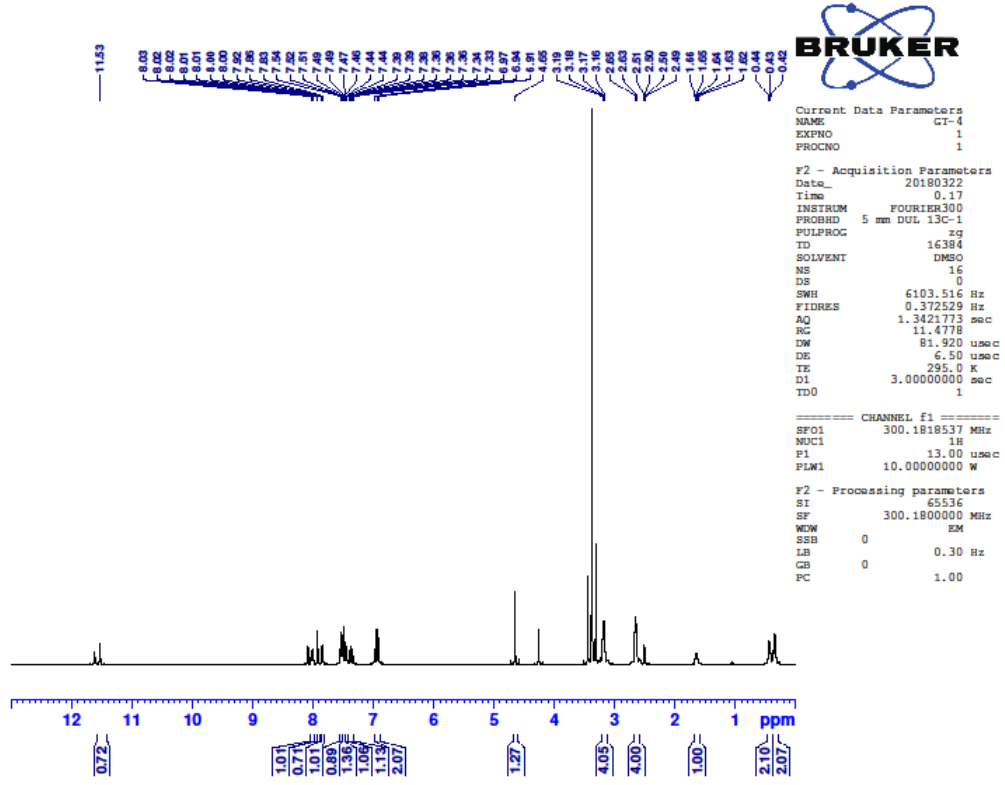
Ek-31. 4h Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

DOPNALAB

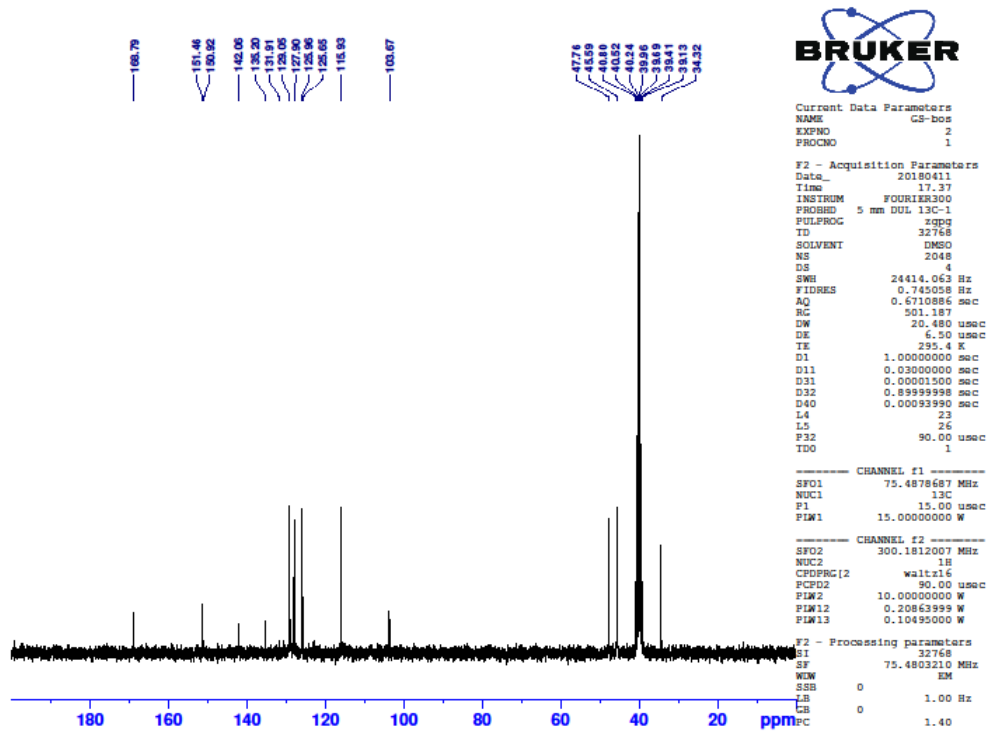
Item	Value
Acquired Date&Time	13.04.2018 15:34:55
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denyal\GAMZE TOKGÖZ\BT-CYL1.ispd
Spectrum name	BT-CYL1
Sample name	BT-CYL
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Ek-32. 4h Kodlu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Ek-33. 4h Kodlu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu



Ek-34. 4h Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

Shimadzu LCMsolution Analysis Report

Acquired by : Admin
Sample Name : BT-5950
Sample ID :
Vial # : 9
Injection Volume : 0.8 µL
Data File Name : BT-5950_23Jod
Method File Name : genal.jan
Batch File Name : batch.jan
Report File Name : Data/LCMs09.kir
Data Acquired : 18.04.2018 13:39:51
Data Processed : 18.04.2018 12:48:54

<Chromatogram>

