

**BAZI YENİ 4,5-DİHİDRO-3(2H)-PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

Yüksek Lisans Tezi

Sarper GÜNEŞDOĞDU

Eskişehir 2019

**BAZI YENİ 4,5-DİHİDRO-3(2H)-PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

Sarper GÜNEŞDOĞDU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2019

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Sarper GÜNEŞDOĞDU' nun "Bazı Yeni 4,5-Dihidro-3(2H)-Piridazinon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri" başlıklı tezi 23.08.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN

Üye : Doç. Dr. Murat DURAN

Üye : Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Enstitü Müdürü

ÖZET

BAZI YENİ 4,5-DİHİDRO-3(2H)-PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Sarper GÜNEŞDOĞDU

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2019

Danışman: Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN

Alzheimer; kişilerin yaşam kalitesini düşüren, geriatrik popülasyonun ölümünde yaygın sebep olarak gözlenen, patogenezi tam olarak çözilememiş nörodejenaratif bir hastalıktır. Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de görülme sıklığı artma eğilimindedir. Hastalığın patofizyolojisini açıklamaya çalışan hipotezler olmasına rağmen, hiç biri kesin kaynağı belirleyememektedir. Bununla birlikte günümüzde kullanılan ilaçların mekanizmalarının temeli kolinerjik hipoteze dayanmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla olması yanında, kronik hastalığı bulunan hastaların mevcut ilaçları ile etkileşime girmesi, tedavinin dezavantajlarıdır. Piridazinon, antikolinerjik etkinlik açısından kendisini kanıtlamış birçok çalışmada yer almaktadır. Klinikte kullanımı olan ilaçlar arasında piridazinon halka sistemi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, yeni antikolinerjik ajan geliştirmek amacıyla bazı yeni 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri sentezlenmiştir. Bu türevlere ulaşabilmek için 3(2H)-piridazinon halkası, anhidritlerle tepkimeye girerek yeni moleküllerin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral yöntemlerle ortaya çıkarılmıştır. Bileşiklerin antikolinerjik aktiviteleri butirilkolinesteraz ve asetilkolinesteraz enzimleri üzerinde test edilmiştir. A1, A3 bileşiklerinde orta düzey, A2, A4 ve A5 bileşiklerinde düşük düzey antikolinerjik etki saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Piridazinon, Alzheimer, Antikolinerjik aktivite,

Asetilkoliesteraz inhibitörleri, Butirilkolinesteraz inhibitörleri

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME NEW 4,5-DIHYDRO-3(2*H*)-PYRIDAZINONE DERIVATIVES

Sarper GÜNEŞDOĞDU

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN

Alzheimer is a neurodegenerative disease which decreases the quality of life of people, common cause of mortality of geriatric population and its pathogenesis is not known exactly. As the worldwide, it's incidence tends to increase in Turkey also. Although there are hypothesis trying to explain pathophysiology of the disease, none of them cannot determine the exact reason. In this way, the mechanisms of medicines that are using in clinical practice are based on cholinergic hypothesis. The disadvantages of treatment is the interaction of existing medicines of the patients with the chronic disease as well as the many side effects of medicines using in treatment. Pyridazinone that have proven itself anticholinergic activity is involved in many studies. There is no Pyridazinone ring system in the medicines that are currently using in clinical treatment. In this study, we are synthesized new some 4,5-Dihydro-3 (2*H*)-pyridazinone derivatives for developing a new anticholinergic agent. The new molecules synthesized by reacting the 3(2*H*)-pyridazinone ring with acid anhydrides. The structures of the compounds were determined by elemental analyses and spectral data. The anticholinergic activities of the compounds were tested on butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase enzymes. We found moderate levels of A1, A3 compounds and low level of anticholinergic effects in A2, A4 and A5 compounds.

Keywords: Pyridazinone, Alzheimer's, Anticholinergic activity,
Acetylcholinesterase inhibitors, Butyrylcholinesterase inhibitors

23/08/2019

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.

Sarper GÜNEŞDOĞDU

TEŞEKKÜR

01/08/2019

Her zaman bilgisi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, yeni yollar denememi öğütleyip tecrübe etmeye yönlendiren, zamansız sorularıma sabırla yanıtlar üretmeye çalışıp, tecrübeleriyle beni destekleyen; kimyayı daha çok sevdiren danışmanım, çok değerli hocam Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN'a,

Lisans ve yüksek lisans eğitimimim boyunca, ilkeli eczacılık mesleğine yönlendiren ve sevdiren Prof.Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN'a ve Prof. Dr. Kadriye BENKLİ'ye

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki saygıdeğer hocalarıma,

Çalışmalarım esnasında her zaman destek olan ve yardımını esirgemeyen çok sevgili meslektaşım Asaf Evrim EVREN'e,

Sevgi ve desteğiyle hayatım boyunca yanımda duran, tüm kararlarımda maddi ve manevi olarak destek veren, iyi ki var dediğim, canım anneme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ BAŞLIĞI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	4
2.1. Piridazin	4
2.1.1. Piridazin halkasının fiziksel ve kimyasal özellikleri	4
2.1.2. Piridazin halkasının genel sentez yöntemleri	5
2.1.2.1. 1,4-Ketoasitlerden hareketle piridazin sentezi.....	7
2.1.2.2. 1,4- Diketonlardan hareketle piridazin sentezi.....	7
2.1.2.3. Dikarbonil komponentlerinden hareketle piridazin sentezi	8
2.1.2.4. 1,2-Dikarboksilik asitin anhidritlerinden hareketle piridazin sentezi	10
2.1.2.5. Grignard bileşikleri yardımıyla piridazin sentezi	10
2.1.2.6. Furandan hareketle piridazin sentezi	11
2.1.3. Piridazin halkasının tepkimeleri.....	11
2.2. 3(2H)-Piridazinon.....	15

2.2.1. 3(2H)-piridazinonların sentez yöntemleri.....	16
2.2.1.1. 1,4- Keto asitlerden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi	16
2.2.1.2. 1,4-Dikarboksilik asit türevlerinden 3(2H)- piridazinon sentezi	20
2.2.1.3. 1,2-Dikarboksilik asit türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi.....	21
2.2.1.4. Piridazinlerden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi	23
2.2.1.5. Diğer sentez yöntemleri.....	25
2.2.2. 3(2H)-piridazinon halkasının tepkimeleri	28
2.2.2.1. Alkilleme reaksiyonları	28
2.2.2.2. Elektrofilik yer değiştirme tepkimeleri	32
2.2.2.3. Michael Tipi katılma tepkimeleri.....	33
2.2.2.4. Nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri	34
2.2.2.5. Mannich tepkimesi	35
2.2.2.6. Halojenlenme ve halojen değişimi reaksiyonları	37
2.2.2.7. Halka indirgenme ve katım tepkimeleri	40
2.2.3. 3(2H)- Piridazinon halkasının spektral özellikleri	42
2.2.3.1. UV spektrumu özellikleri	42
2.2.3.2. İnfrared (IR) spektral özellikleri	42
2.2.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektral özellikleri	42
2.2.3.4. Kütle spektral özellikleri.....	43
2.2.4. 3(2H)- piridazinon halkasının biyolojik özellikleri	43
2.2.4.1. Analjezik ve antiinflamatuar etkili 3(2H)-piridazinonlar ..	45
2.2.4.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkili 3(2H)- piridazinonlar	49
2.2.4.3. Antibakteriyel ve antifungal etkili 3(2H)-piridazinonlar	51
2.2.4.4. Antikolinesteraz etkili 3(2H)-piridazinonlar	53

2.2.4.5. 3(2H)-piridazinonların diğer biyolojik etkileri.....	55
2.3. Alzheimer Hastalığı.....	56
2.3.1. Hastalığın tanısı.....	57
2.3.2. Hastalığın tedavisi	57
2.3.3. Kolinesteraz enzimleri	58
2.3.4. Kolinesteraz enzim inhibitörleri	59
2.3.5. Antikolinesteraz aktivite tayin yöntemleri	60
2.3.5.1. Ellman Metodu	60
2.3.5.2. Butirilkolinesteraz aktivite tayin yöntemi.....	61
3. GEREÇLER.....	62
3.1. Kullanılan Maddeler.....	62
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	63
4. YÖNTEMLER	64
4.1. Sentez Çalışmaları.....	64
4.1.1. 4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asit eldesi (Yöntem A).....	64
4.1.2. 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit eldesi (Yöntem B).....	64
4.1.3. 6-(4-aminofenil)-2-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on eldesi (Yöntem C).....	64
4.1.4. 2-Metil-6-[4-(süstitüe)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi A (Yöntem D)	64
4.2. İTK Çalışmaları	66
4.3. Erime Noktalarının Tayini.....	67
4.4. IR Spektrumlarının Alınması	67
4.5. C, H, N, O tayini.....	67
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR.....	68
5.1. Sentez Çalışmaları.....	68
5.1.1. 4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asit sentezi (1)	68

5.1.2. 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit sentezi (2)	68
5.1.3. 6-(4-aminofenil)-2-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i>)-on sentezi (3)	69
5.1.4. 2-Metil-6-[4-(süstitüe)fenil]-4,5-dihidro-3(2 <i>H</i>)-piridazinon türevlerinin sentezi (4).....	69
5.1.4.1. 1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3- il)fenil)pirolidin-2,5-dion A1 eldesi	70
5.1.4.2. 1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3- il)fenil)-3-fenilpirolidin-2,5-dion A2 eldesi.....	71
5.1.4.3. 2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3- il)fenil)izoindolin-1,3-dion A3 eldesi	72
5.1.4.4. 2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3- il)fenil)-4-nitroizoindolin-1,3-dion A4 eldesi	73
5.1.4.5. 4,5,6,7-tetrakloro-2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il) fenil)izoindolin-1,3-dion A5 eldesi	74
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	76
5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	76
5.3. Antikolinerjik aktivite değerlendirilmesi.....	76
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	77
KAYNAKÇA.....	78
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Tedavide kullanılan bazı piridazinon içeren ilaçlar	44
Tablo 5.1. Antikolinerjik aktivite sonuçları	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Alzheimer tedavisinde kullanılan ilaç örnekleri.....	2
Şekil 1.2. Klinikte kullanımı olan 3(2H)-piridazinon türevi ilaçlar	3
Şekil 2.1. Piridazin halkaları (pirimidin, piridazin, pirazin).....	4
Şekil 2.2. Piridazinin molekül şekli ve 3D gösterimi	4
Şekil 2.3. Piridazinin kekule yapısı	5
Şekil 2.4. Rutenyum katalizli piridazin sentezi	6
Şekil 2.5. Paladyum katalizli piridazin sentezi.....	6
Şekil 2.6. Piridazin sentezi	6
Şekil 2.7. Bakır katalizli piridazin sentezi	7
Şekil 2.8. Ketoasitlerden hareketle piridazin sentezi.....	7
Şekil 2.9. Dibenzoetilen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi	8
Şekil 2.10. Dikarbonil komponentlerinden hareketle piridazin sentezi.....	9
Şekil 2.11. Diels-Alder reaksiyonu ile tetrahidropiridazin sentezi.....	9
Şekil 2.12. Siklokondensasyon ile piridazin sentezi.....	10
Şekil 2.13. Maleik anhidritten hareketle piridazin sentezi	10
Şekil 2.14. Grignard bileşikleriyle 3(2H)-piridazinon türevlerinin tepkimesinden piridazin sentezi	11
Şekil 2.15. 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile grignard bileşiklerinin tepkimesinden piridazin türevlerinin sentezi	11
Şekil 2.16. Furandan hareketle piridazin sentezi	11
Şekil 2.17. Piridazin halkası Friedel-Crafts tepkimesi	12
Şekil 2.18. 3,6-Dikloropiridazinin LİTMP ile tepkimesi ile sekonder alkol oluşumu.....	12
Şekil 2.19. Tersiyer butilmagnezyum klorürün 2-metoksi-6-fenilpiridazin'e 1,2-katım tepkimesi.....	13
Şekil 2.20. 3,6-Dialkoksipiridazinlerden Lewis asitleriyle tepkimesi	13
Şekil 2.21. Piridazin türevlerinden hareketle Reissert bileşiği sentezi	14
Şekil 2.22. Piridazinin glasiyel asetik asit içerisinde N-oksit türevinin eldesi.....	14
Şekil 2.23. 3,6-Dikloropiridazinin nükleofilik yer değiştirme tepkimesi	15
Şekil 2.24. 3(2H)-piridazinon halkası ve numaralandırılması.....	15
Şekil 2.25. 3(2H)-piridazinonun tautomerik formları	16

Şekil 2.26. Piridazinon halkasının levulinik asit fenil hidrazonundan sentezi	16
Şekil 2.27. 1,4-ketoasitlerden (mukobromik asit) ile benzenden Friedel-Crafts reaksiyonu şartlarında 3(2H)-piridazinon eldesi.....	17
Şekil 2.28. Dihidro piridazinon türevlerinin oksidasyon tepkimesi	18
Şekil 2.29. 1,4-ketoasitlerin hidrazin ile tepkimesi	18
Şekil 2.30. 1,4 ketoasitlerin hidrazinle tepkimesi sonucu oluşan piridazinon türevinin oksidasyon tepkimesi.....	18
Şekil 2.31. Kiral β -metil γ -ketokarboksilik asitin hidrazin hidratla tepkimesi sonucu 3(2H)-piridazinon eldesi.....	19
Şekil 2.32. 1,4-ketoasitlerin semikarbazitlerle reaksiyonu.....	19
Şekil 2.33. N-aril sübsititüe edilmiş malemidin azinlerden 3(2H)- piridazinon eldesi ..	20
Şekil 2.34. Hidrazin ile mukohalo asitlerin tepkimesi sonucu 3(2H)-piridazinon eldesi	20
Şekil 2.35. Maleik asitlerin hidrazinlerle tepkimesi ile 3(2H)-piridazinon sentezi.....	20
Şekil 2.36. Süksinik anhidrit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi	21
Şekil 2.37. 1,2-dikarboksilik asit türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi ..	22
Şekil 2.38. Asetik asit esteri türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi	23
Şekil 2.39. Glioksalik asit ve asetofenon türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi	23
Şekil 2.40. 3-Hidroksi metil-6-metoksipiridazinden 3(2H)-piridazinon eldesi.....	23
Şekil 2.41. 3,6-dialkoksipiridazinin alkillenmesiyle 3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi	24
Şekil 2.42. 3,6- dialliloksipiridazinden 2-allil-6-alliloksi-3(2H)-piridazinon ve 1,2-diallil-3,6-piridazinon sentezi.....	24
Şekil 2.43. Piridazin halkasının hidroliziyle piridazinon eldesi	25
Şekil 2.44. 3-metoksi-6-kloropiridazinin 3(2H)-piridazinon sentezi	25
Şekil 2.45. 3(2H)-piridazinden 6-metoksikarbonil-3(2H)piridazinon eldesi.....	26
Şekil 2.46. Aroilakrilik asit ve 4-hidrazinobenzen-sülfonamid hidrokloritten hareketle piridazinon sentezi.....	26
Şekil 2.47. Ketan diasetal bileşiğinden 3(2H)- piridazinon sentezi	27
Şekil 2.48. α,β -dihalosinamik asitin aromatik γ -laktonlarının hidrazin tepkimesi ile 6-aril,5-kloro-3(2H)-piridazinon sentezi.....	27

Şekil 2.49. 4-Bromometilkumarinin hidrazin hidrat ile tepkimesinden 3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi	27
Şekil 2.50. 3(2H)-piridazinon türevlerinin N-alkilasyon tepkimesi	28
Şekil 2.51. 3(2H)-piridazinon türevlerinin alkilasyon tepkimeleri.....	29
Şekil 2.52. Sübstitüe piridazinonların K_2CO_3 varlığında aseton içerisinde alkilasyon tepkimeleri	29
Şekil 2.53. Sübstitüe piridazinonların alkilasyon tepkimeleri	30
Şekil 2.54. Maleik hidrazitin diazometanla alkilasyonu ile piridazinon türelerinin eldesi	30
Şekil 2.55. 6-Metil-3(2H)-piridazinonun alkilasyonu ile 6-metil-3-metoksipiridazin eldesi	30
Şekil 2.56. 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin alkilasyonu ile N-aril-3(2H)- piridazinon türevlerinin eldesi	31
Şekil 2.57. 3(2H)-piridazinonların dimetilformamit veya dimetilasetat ile tepkimesi...	31
Şekil 2.58. Dimetil sülfat ile maleik hidrazit metilasyonu tepkimesi.....	31
Şekil 2.59. 5-Bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinonun Heck alkenilasyonu ile N-alkil-5- alkenil-6-fenil-3(2H)-piridazinon ve N-alkil-5bromo-6-fenil-3(2H)- piridazinon karışımı eldesi.....	32
Şekil 2.60. 1,3-disübstitüe-3(2H)-piridazinon türevi ile klor, fosfor pentaklorür veya fosfor klorür/fosfor pentaklorür karışımı tepkimesi	32
Şekil 2.61. Dihidropiridazinon türevlerinin fosfor oksiklorür ve fosfor pentaklorür reaktifleri karışımıyla tepkimesi	33
Şekil 2.62. 2,6-dimetil-3(2H)-piridazinonun halojenlenme reaksiyonu.....	33
Şekil 2.63. Maleik hidrazitlerin Michael tipi katım tepkimesi	33
Şekil 2.64. Piridazinonların nükleofilik yer değiştirme tepkimesi	34
Şekil 2.65. 5-sübstitüe-3(2H)piridazinon türevi bileşiklerin 4. konumundan nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını	35
Şekil 2.66. Piridazinon türevlerinin Mannich tepkimesi	36
Şekil 2.67. 2-Aril-3(2H)-piridazinonların Mannich reaksiyonu.....	36
Şekil 2.68. 3(2H)-piridazinon-1 oksit bileşiğinin Mannich tepkimesi	37
Şekil 2.69. 6-sübstitüefenil-4,5-dihidropiridazin3(2H)-on bileşiklerinin Mannich reaksiyonu	37
Şekil 2.70. Piridazinon türevlerinin oksijen atomuyla halojenle yer değiştirmesi	38

Şekil 2.71. 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonun hidrobromik asit ya da hidroiyodik asitle tepkimeye girerek, 4,5-dibromo-, 4-bromo-5-kloro- ve 4,5-diiodo-3(2H)piridazinon türevi bileşikler elde edilmesi	38
Şekil 2.72. 6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların, aromatik Grignard reaktifleri ile 1,2 katım tepkimesi	39
Şekil 2.73. Maleik hidrazit, fosfor oksiklorür ile tepkimeye girerek 3-kloro-N-sübstitüe piridazinon elde edilmesi	39
Şekil 2.74. 4,5-dikloro-3(2H)piridazinonun % 47 HBr veya HI asitler ile tepkimesi....	40
Şekil 2.75. Maleik hidrazitlerin, Adams katalizörü (Raney nikeli ve platin oksit) ve paladyum/kalsiyum karbonat katalizörleriyle tepkimesi	41
Şekil 2.76. 4,5-dihidropiridazinon bileşiklerinin Wolff-Kishner redüksiyonu	41
Şekil 2.77. 3(2H)-Piridazinon bileşiğinin, Pd/C katalizörü ile redüksiyonu	41
Şekil 2.78. Jeol SX 102/DA 6000 kütle spektrometresi üzerinden 6-sübstitüe-4-metilpiridazinon türevlerinin kütle spektral fragmantasyonu	43
Şekil 2.79. Emorfazon bileşiği	45
Şekil 2.80. Mogilski ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik ..	45
Şekil 2.81. Ochiai ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik	46
Şekil 2.82. Özadalı ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik	46
Şekil 2.83. Husain ve diğerleri tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik	46
Şekil 2.84. Trazodon bileşiği	46
Şekil 2.85. Nefazodon bileşiği	46
Şekil 2.86. 4,6-diaril-3(2H)piridazinon bileşiği	47
Şekil 2.87. (6-[4-(2-florofenil) piperazin-1-il]-3(2H)-piridazinon)	47
Şekil 2.88. 2-sübstitüe-4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon	47
Şekil 2.89. 4-(2klorofenil)-6-(5-kloro-2-okso-3H-benzoksazol-7-il)-3(2H)-piridazinon	48
Şekil 2.90. [6-(3,5-dimetil- 4-kloropirazol-1-il)-3(2H)-piridazinon-2-il]	48
Şekil 2.91. 3-[6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit	48
Şekil 2.92. Simadex	49
Şekil 2.93. Pimobendan	49
Şekil 2.94. Costas ve diğerlerinin çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik	50

Şekil 2.95. Crespo ve diğerlerinin çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	50
Şekil 2.96. Siddiqui ve diğerlerinin çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	50
Şekil 2.97. Ridazolol	51
Şekil 2.98. Demirayak ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	51
Şekil 2.99. Zych ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	51
Şekil 2.100. Kuang ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	52
Şekil 2.101. 4-siyano-3(2H)-piridazinon	52
Şekil 2.102. Sowmya ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	52
Şekil 2.103. Akbaş ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	53
Şekil 2.104. Sallam ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	53
Şekil 2.105. Nagle ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	53
Şekil 2.106. 6-sübstitüe-3(2H)-piridazinon-2-asetil-2-(sübstitüe/nonsübstitüebenzal)hidrazon ve N'-[(4-sübstitüefenil)sülfonil]-2-[4-(sübstitüefenil)-piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il	54
Şekil 2.107. Piridafentiyon	54
Şekil 2.108. 6-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il propiyonat ...	55
Şekil 2.109. Xing ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	55
Şekil 2.110. Yue ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	55
Şekil 2.111. Li ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik.....	56
Şekil 2.112. Asetilkolinin asetilkolinesteraz tarafından hidroliz mekanizması.....	58
Şekil 2.113. Asetilkolinesterazın enzim yapısı.....	58

Şekil 2.114. Bütirikolinesterazın enzim yapısı.....	59
Şekil 2.115. Takrin	60
Şekil 2.116. Donepezil.....	60
Şekil 2.117. Galantamin ve Rivastigmin	60
Şekil 2.118. Ellman metodu ile aktivite tayin prensibi.....	61
Şekil 5.1. 4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asitin ön görülen reaksiyon mekanizması	68
Şekil 5.2. 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit eldesi	69
Şekil 5.3. 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon reaksiyon mekanizması	69

KISALTMALAR DİZİNİ

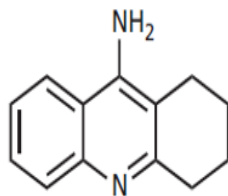
^1H -NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
^{13}C -NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
2D	: İki boyut
3D	: Üç boyut
AChE	: Asetilkolin esterase
BChE	: Bütilkolin esterase
BSA	: Bovin serum albümin
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E.n.	: Erime noktası
IR	: İnfrared (Kızıl ötesi)
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
NMDA	: N-metil-D-aspartat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

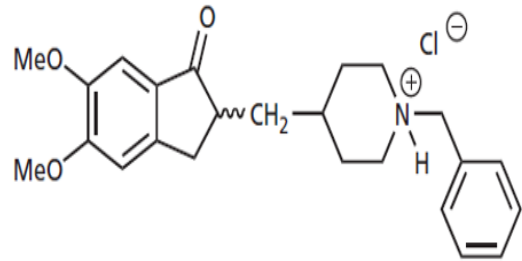
Alzheimer hastalığı, adını onu tanımlayan Alman doktor Alois Alzheimer'dan almakta olup, merkezi sinir sisteminin çeşitli kısımlarını etkileyerek, sinirsel iletimi bozmakta bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri, davranışsal bozukluklarla kendini göstermekte olan, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık ilerleyen yaşlarda görülmekle beraber, 65 yaş sonrasında hastalığın görülme sıklığı her beş yılda bir iki katına çıkmaktadır. Hastalıkla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar, dünyada yaklaşık 50 milyon hastanın olduğu, her 20 yılda bu sayının ortalama 2 katına çıktığı ve 2050 yılında 152 milyona çıkacağını ortaya koymaktadır [80].

Hastalığın en belirgin erken dönem belirtisi bilinç bulanıklığıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde dikkat gerektiren işlerin yapılmasında, düşünce, davranış bozuklukları şeklinde, eşyaların kullanılmasında, görsel testlerde kendini göstermektedir. Progresif olması nedeniyle hastalık ilerledikçe bellek kayıpları artmakta, sosyal işlevler azalmakta, motor becerileri zayıflamaktadır ancak hastalığın geç evrelerine kadar motor ve duyuşsal anormallikler, yürüme bozuklukları ve nöbetler görülmemektedir [81].

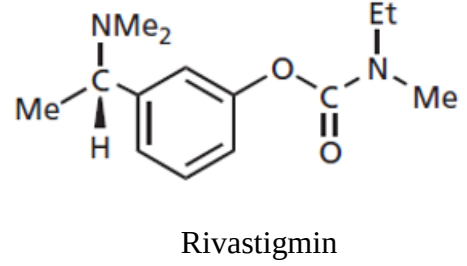
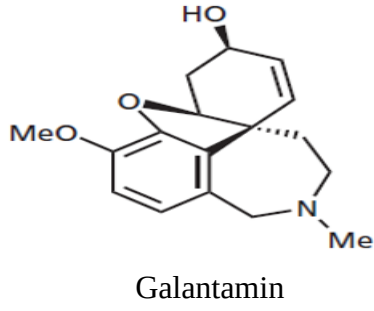
Hastalığın kesin tedavisi için geliştirilmiş bir ilaç bulunmamakla beraber semptomların iyileşmesi adına kullanılan ilaçlar bulunmaktadır. Hastalığın tedavisi için ilk olarak takrin ve daha sonra donepezil, rivastigmin ve galantamin kullanıma girmiştir. Tedavi de asetilkolinesteraz enzimlerini inhibe ederek azalmış asetilkolini arttırmak amaçlanmaktadır. Bunun dışında N-metil- D -aspartat (NMDA) antagonisti olarak kullanıma giren memantin ise glutaminerjik aşırı uyarımı engelleyerek hafıza ile ilgili NMDA reseptörlerini etkiler [73].



Takrin



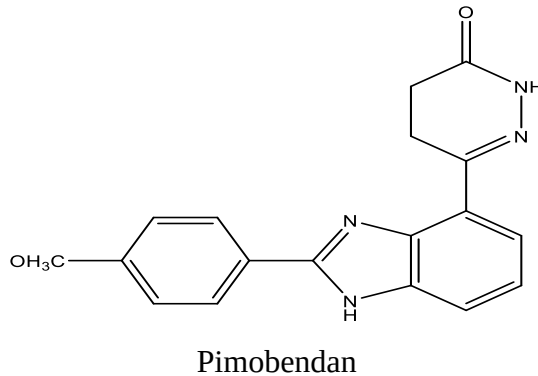
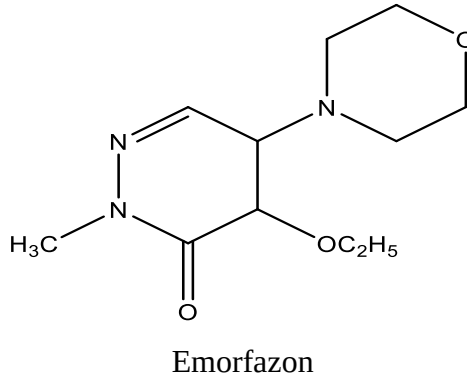
Donepezil

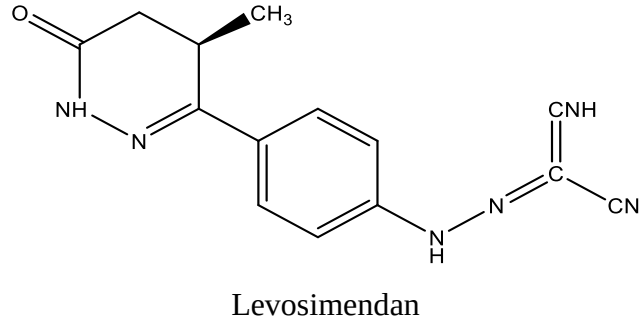


Şekil 1.1. Alzheimer tedavisinde kullanılan ilaç örnekleri

Tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla olması ve hastalığın tedavisinin tam olarak yapılamaması yeni ilaçların keşfi gerekliliğini doğurmuştur.

3(2H)-piridazinon türevleri ile yapılan farmakolojik aktivite çalışmaları; bu iskeleti taşıyan bileşiklerin çok sayıda biyolojik etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Antienflamatuvar, antipiretik, antihipertansif, antiülser, antioksidan, antiallerjik, bronkospazmolitik, antibakteriyel, antifungal, antitümör, antihelmentik, analjezik etki gösterdikleri çalışmalarda gösterilmiştir. Emorfazon, pimobendan, levosimendan gibi bileşikler klinik kullanımı olan piridazinon türevleridir [10, 83, 84].





Şekil 1.2. *Klinikte kullanımı olan 3(2H)-piridazinon türevi ilaçlar*

Antikolinerjik etkiden sorumlu farmakofor gruplar arasında; 3(2H)-piridazinon iskeleti olan bileşikler literatürde kayıtlıdır [10, 83].

Bu çalışmada, bazı yeni 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezlenmesi ve antikolinerjik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

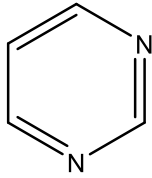
2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Piridazin

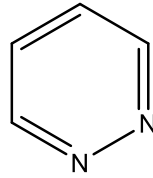
Piridazin ismi ilk Knorr tarafından bulunmuş olsa da, Fischer tarafından 1886 gibi erken bir zamanda piridazinler elde edilmiştir. Önemli hale gelmesi ise son 20 yılda olmuştur. Bunun önemli bir sebebi de piridazinlerin diğer diazinler gibi doğal olarak oluşmamasıdır [1].

$C_4H_4N_2$ kapalı formülü olan, iki adet halka içi azot atomu bulunduran diazinlerin; piridazin (1,2- diazin), pirimidin (1,3-diazin), pirazin (1,4-diazin) olmak üzere üç izomeri bulunmaktadır [19].

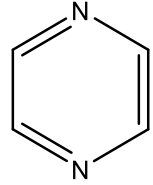
Piridazin siklik bir hidrazondur. Azot atomlarının karşılıklı yakınlığı, pirimidin ve pirazininkine kıyasla piridazine farklı özellikler ekler ve farklı reaksiyonlara girmesine neden olur.



Pirimidin



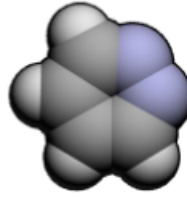
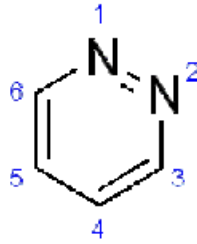
Piridazin



Pirazin

Şekil 2.1. Piridazin halkaları (pirimidin, piridazin, pirazin)

İlk süstitüe piridazin ise Tauber tarafından sentezlenmiştir. Diğer tüm piridazin sentezleri, nükleer sentezi içerir ve düşük verim ile karakterize edilir [1].



Şekil 2.2. Piridazinin molekül şekli ve 3D gösterimi

2.1.1. Piridazin halkasının fiziksel ve kimyasal özellikleri

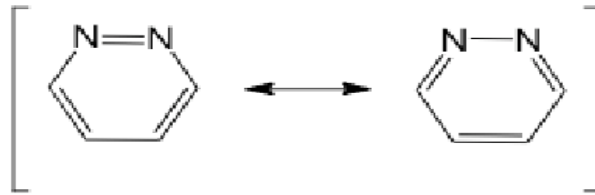
Piridazin halkası molekül ağırlığı 80.09 g/mol dür. Kaynama noktası 208.0°C dir. Erime noktası -8.0°C dir. Piridin gibi renksiz ve kokulu bir maddedir [1].

Yoğunluğu $d_{420} = 1.1054$, $d_{423.5} = 1.1035$, $d_{418} = 1.107$; refraksiyon indisi $n_{D23.5} = 1.52311$; yüzey gerilimi $5.015 \times 10^{10} \text{ Nm}^{-2}$ (0°C 'de) dir [6].

Piridazinin oda sıcaklığında sıvı halde bulunmaktadır. N-N ünitesinin polarize özellik göstermesinden dolayı diğer diazinlere kıyasla daha yüksek kaynama derecesine sahiptir [15].

Piridazin'in temel aromatik halka sistemi iki bitişik azot atomu içerir. Bu azot atomları bu bileşik için benzersiz bir kimya sunar. Bu bileşiklerde çoklu azot atomlarının varlığı, supramoleküler kompleksler oluşturmak için asidik fonksiyonel gruplarla ve uygun substratlarla etkileşime girmelerini sağlar. Bunlara ek olarak piridazin, etkili su oksidasyon katalizörüdür. Piridazin ortaklanmamış elektron çiftleri sayesinde suyla hidrojen bağı yapabilir. Suda çözünürlüğü vardır. Ayrıca alkolle tamamen karışabilir ve benzen ve eterde çözünebilir [6].

Piridazin iki Kekule yapısı ile gösterilebilen aromatik bir yapıdır [1]



Şekil 2.3. *Piridazinin kekule yapısı*

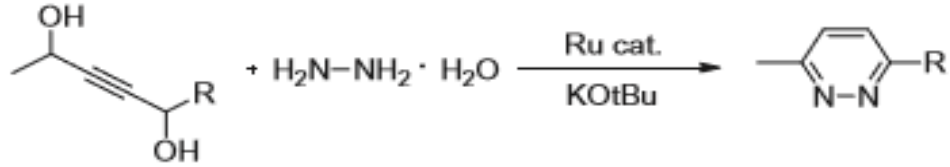
Kimyasal olarak piridazin, halka karbonlarının pozitif yapısının bir sonucu olarak nükleofilik süstitüsyona uğraması ve elektrofilik atağa direnç göstermesi beklenir [1]. Halka üzerinde elektrofillerin azot atomuna saldırması sonucunda; protonlama, alkilasyon ve oksidasyon tepkimeleri gerçekleşebilir [6]. Piridazin, güçlü asitlere sahip tuzlar oluşturur, metal kompleksleri elde edilir ve tetrasietilen ile yük transfer kompleksleri araştırılmaktadır [1]. N-oksidasyon sonrasında karbon atomu üzerinden de aromatik süstitüsyon tepkimelerinin gerçekleşmesi kolaylaşabilir. Diazinler arasında piridazin nispeten yüksek bir pKa değerine sahiptir [6].

2.1.2. Piridazin halkasının genel sentez yöntemleri

Piridazin elde etmenin iki temel prensibi bulunmaktadır. Halka doğrudan alifatik bileşiklerden oluşturulabilir, bunlardan biri genellikle süstitüe edilmiş veya edilmemiş

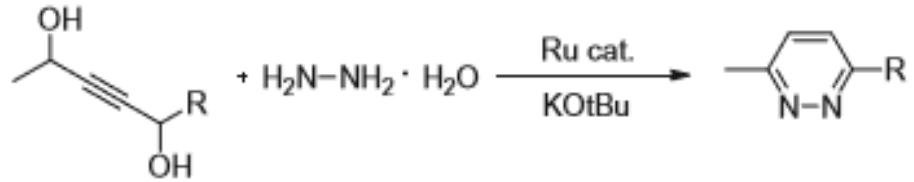
bir hidrazindir. Farklı ve daha az kullanılan bir yöntemde ise farklı heterosiklik sistemler başlangıç olarak kullanılır [1].

2009 yılında, Williams piridazinlerin rutenyum katalizli alkenidiollerin izomerizasyonu ile sentezlenmesi için bir yöntem bildirmiştir.



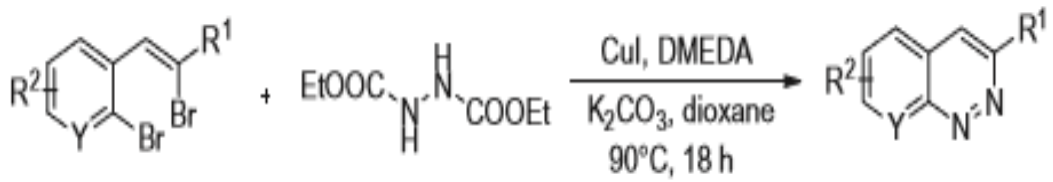
Şekil 2.4. Rutenyum katalizli piridazin sentezi

2011 yılında, Yamane palladyum katalizli bir annülasyon metodolojisi ile elde edilen basit ve etkili bir piridazin sentezi gerçekleştirdi [3].



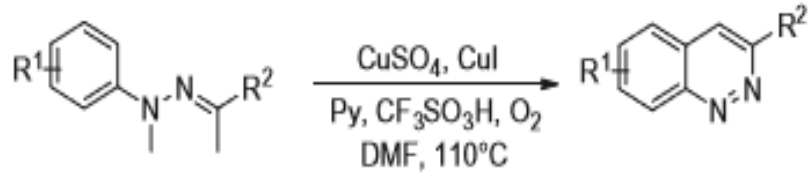
Şekil 2.5. Paladyum katalizli piridazin sentezi

2012 de Wills ve arkadaşları kullanılmayan bir heterosiklik bileşik sınıfı olan piridazinlere iki aşamalı bir yol geliştirebilmek için bir yöntem kullanmışlardır.



Şekil 2.6. Piridazin sentezi

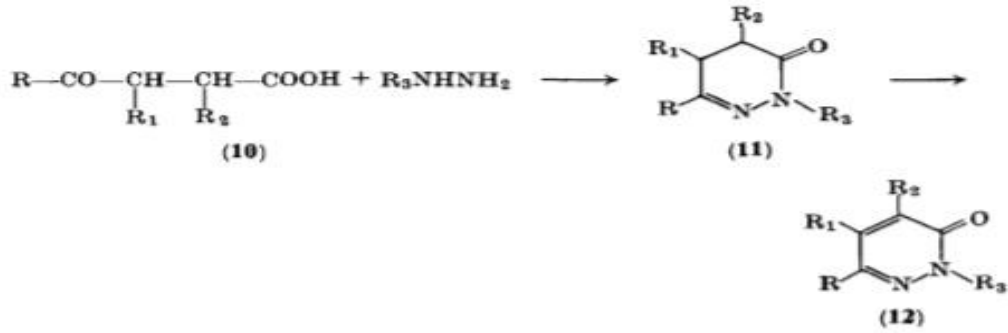
2012 de Ge ve arkadaşları piridazinleri sentezlemek için N-metil-N-fenilhidrazonların bakır katalizli aerobik dehidrojenik siklizasyonunu gerçekleştirmişlerdir [3].



Şekil 2.7. Bakır katalizli piridazin sentezi

2.1.2.1. 1,4-Ketoasitlerden hareketle piridazin sentezi

Piridazinlerin 1,4-Ketoasitlerden (10) veya bunların esterlerinden ve sübstitüe edilmiş veya edilmemiş hidrazinlerden sentezi en bilinen yöntemlerden biridir [1]. Reaksiyonu tek bir basamakta veya semikarbazonların ara hidrazonları vasıtasıyla gerçekleştirmek mümkündür. Elde edilen 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (11) dehidrojenizasyondan sonra 3(2H)-piridazinonlara (12) dönüşür.



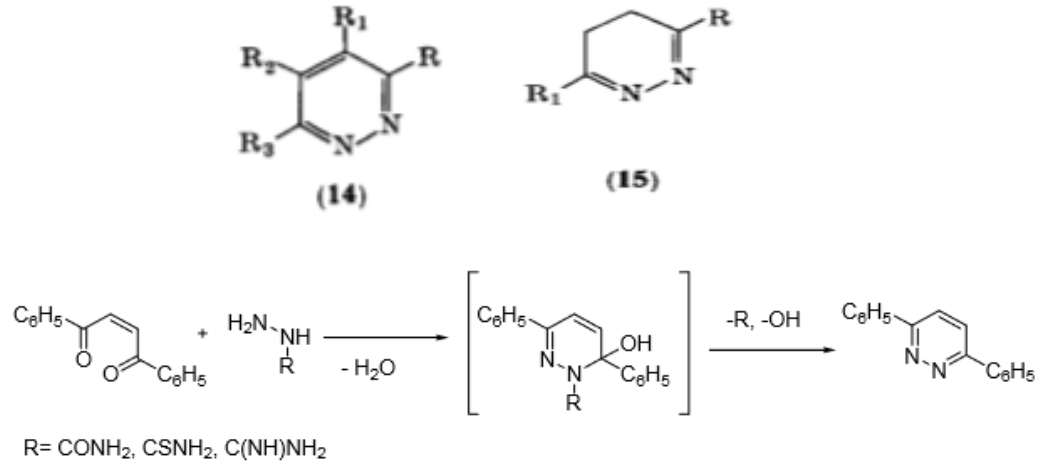
Şekil 2.8. Ketoasitlerden hareketle piridazin sentezi

Başka reaktiflerin kullanılabilir olmasına karşın; buzlu asetik asit içerisindeki bromin, bu dönüşümü sağlamak için en yaygın ve en faydalı oksitleyici ajandır [9]. Piridin halkasındaki sübstitüentlerin sayısı ve konumu; dehidrojenizasyon işleminin başarısını büyük ölçüde etkilediği tespit edilmiştir [4].

2.1.2.2. 1,4- Diketonlardan hareketle piridazin sentezi

Birçok alkil ve aril sübstitüe piridazin (14) ; doymamış 1,4- ketondan ve hidrazinden doğrudan tek adımlı bir siklizasyonla elde edilebilir. Etilen sübstitüe doymamış 1,4-diketonlar; tri veya tetra sübstitüe piridazinleri verir. (14, R = R, = R, = R, = alkil veya aril). Cis izomerleri tercihen kullanılır. Trans izomerlerin daha az reaktif olduğu ve piridazin veremedikleri bildirilmiştir [1].

Doymuş 1,4-diketonlardan iki tip piridazin hazırlanabilir. 4,5- dihidropiridazinler (15) ; hidrazin ve di, poli sübsitüe doymuş 1,4- diketon içeren, alifatik, aril veya karışık aril ve alifatik veya arilalkil ve heterosiklik ve alifatik gruplar arasındaki reaksiyondan oluşur.

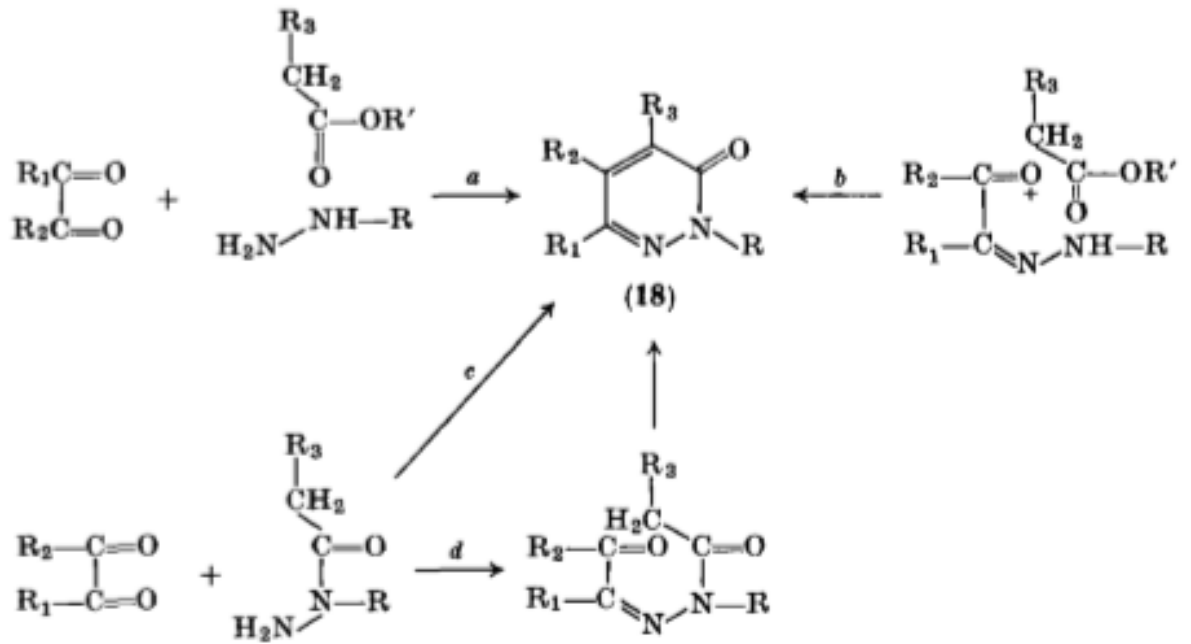


Şekil 2.9. Dibenzoetilen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi

2.1.2.3. Dikarbonil komponentlerinden hareketle piridazin sentezi

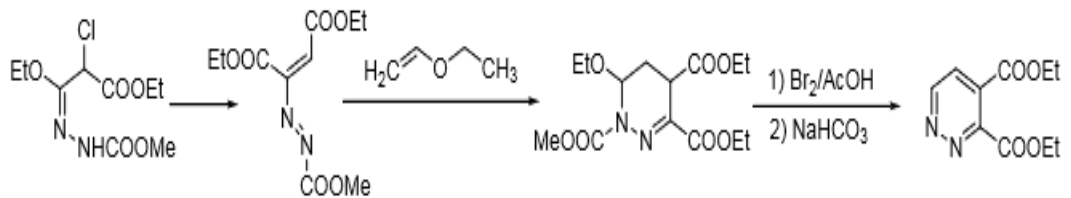
Schmidt ve Druey tarafından çok bileşenli bir sistemi içeren 3(2*H*)- piridazinonların çok kullanılabilir bir sistemi geliştirilmiştir. Her ne kadar 1,2- dikarbonil bileşikleri, reaktif α -metilen gruplu bir ester ve monosübsitüe veya sübsitüe edilmemiş hidrazin arasında tek adımlı bir yoğunlaştırma olarak gerçekleştirilebilse de tercih edilen sentetik yol; piridazin halkasını oluşturmak için her iki bileşenin yoğunlaştırılmasıdır(yol a). Böylece 1,2-diketonun bir mono hidrozonu, özellikle diketonlar kullanıldığında ilk olarak hazırlanır ve bu uygun esterle daha da yoğunlaştırılır(yol b) [1,12].

Bir başka yol olarak; asit hidrazit diketon ile yoğunlaştırılır ve sodyum etoksit varlığında piridazinon doğrudan oluşur (yol c). Bu reaktif olmazsa hidrazon oluşur o da ayrı bir yolla siklize edilir (yol d) [1].



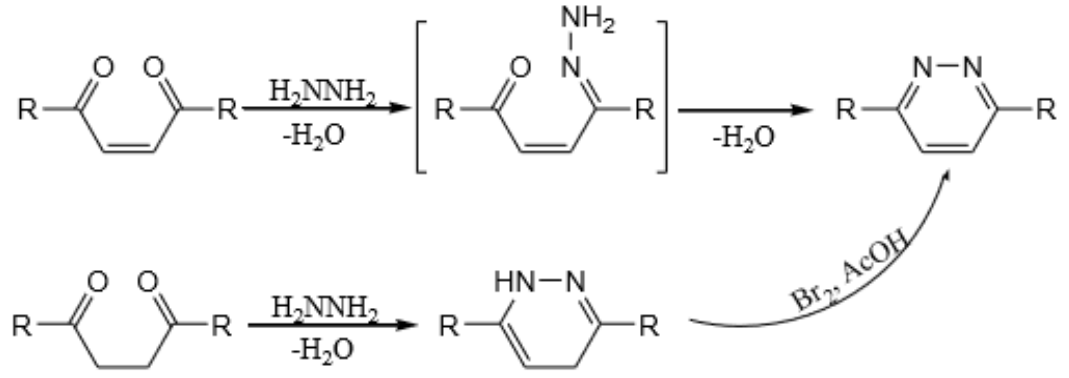
Şekil 2.10. Dikarbonil komponentlerinden hareketle piridazin sentezi

Diels-Alder reaksiyonu ile 1,3-dienler ile azodikarboksilik asit esteri tepkimeye girmekte ve tetrahidropiridazinler elde edilmektedir [13].



Şekil 2.11. Diels- Alder reaksiyonu ile tetrahidropiridazin sentezi

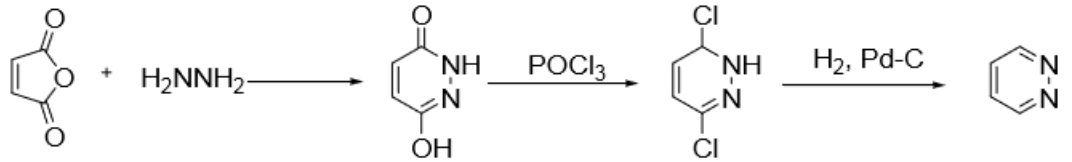
Hidrazin ile doymuş ve α,β-doymamış 1,4-dikarbonil yapısındaki bileşiklerin siklokondenzasyonu sonucu 1,4-dihidropiridazinler ve piridazinlerin oluştuğu bildirilmiştir [13].



Şekil 2.12. Siklokondensasyon ile piridazin sentezi

2.1.2.4. 1,2-Dikarboksilik asitin anhidritlerinden hareketle piridazin sentezi

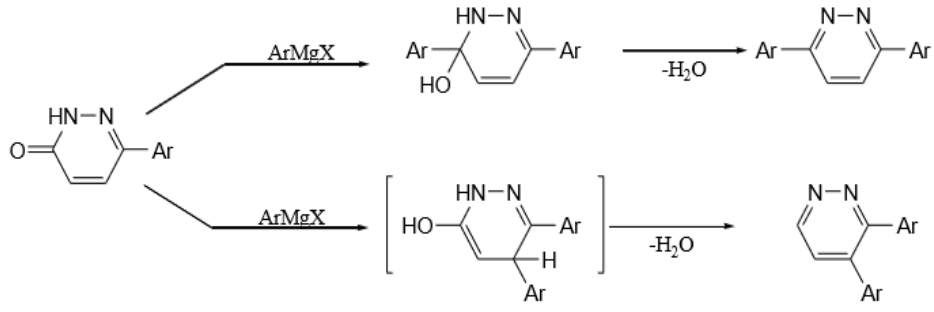
Polifonksiyonel piridazinlerin sentezinde en yaygın ve sık kullanılan yöntemlerden biri de; maleik anhidrit ve ya bunun mono ve disübsitüe analoglarının hidrazin hidrat ile halka kapanma tepkimesine girmesiyle maleik hidrazit bileşiği oluşur. Oluşan bu bileşiğin fosfor oksiklorür ile tepkimesinden 3,6-dikloropiridazin elde edilir. Bileşiğin katalitik hidrojenlenmesi sonucu klorlar uzaklaştırılarak piridazin elde edilmektedir [7].



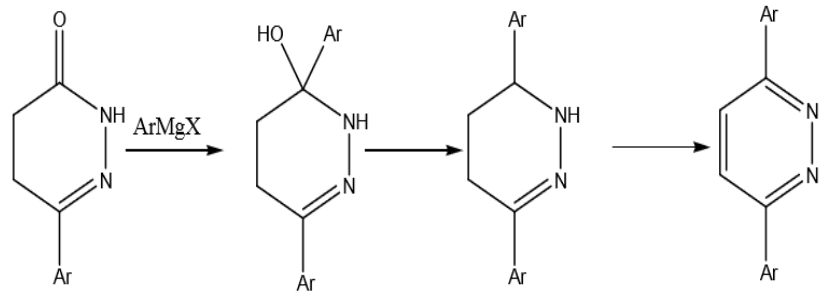
Şekil 2.13. Maleik anhidritten hareketle piridazin sentezi

2.1.2.5. Grignard bileşikleri yardımıyla piridazin sentezi

Grignard bileşiklerinin indirgenmiş piridazinonlara 1,2 katımıyla piridazinler sentezlenebilir. Ayrıca 3(2H)-piridazinonlara 1,2- ve 1,4- katımıyla da piridazinonlardan piridazin türevleri sentezlenebilmektedir [14].



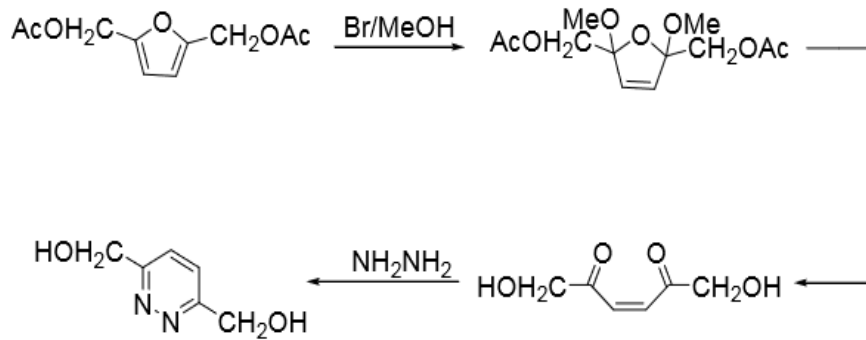
Şekil 2.14. Grignard bileşikleri ile 3(2H)-piridazinon türevlerinin tepkimesinden piridazin sentezi



Şekil 2.15. 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile grignard bileşiklerinin tepkimesinden piridazin türevlerinin sentezi

2.1.2.6. Furandan hareketle piridazin sentezi

2,5-Disüstitüe furan türevinin brom ile metanol içerisindeki tepkimesinden 2,5-dihidrofuran türevine ulaşılmış ve 2,5-dihidrofuran türevlerinin asit hidroliziyle oluşan ara ürünün hidrazin ile reaksiyona girmesi sonucu piridazin bileşiği elde edilmiştir [7].



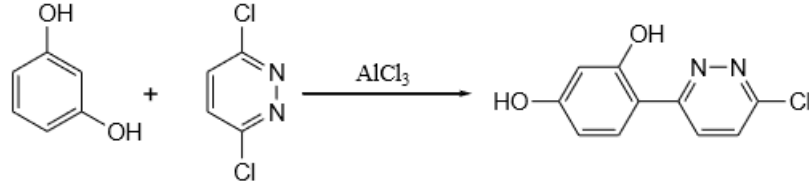
Şekil 2.16. Furandan hareketle piridazin sentezi

2.1.3. Piridazin halkasının tepkimeleri

Sübsitüe piridazinler pozitif karbon atomlarından dolayı nükleofilik sübsitüsyona uğrayabilir. Elektrofilik saldırılara karşı ise dirençli olduğu gösterilmiştir

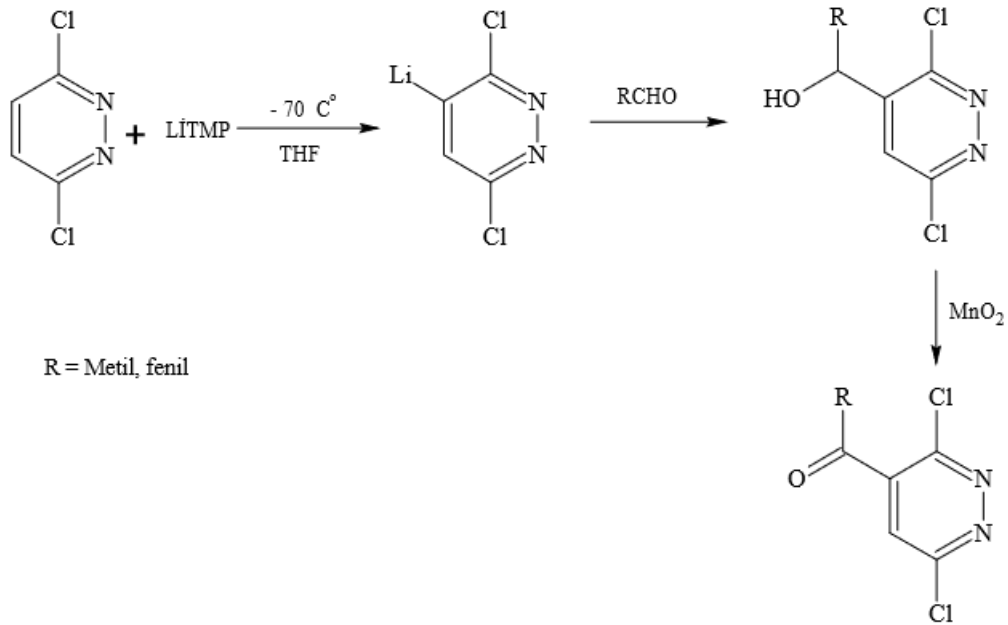
[15]. Elektrofilik yapıların azot atomuna saldırmasıyla; protonlama, alkilasyon ve azot oksidasyonu reaksiyonları gerçekleşebilmektedir [10].

Friedel-Crafts alkilasyonunda 3,6-Dikloropiridazin türevlerinin alkilliyici bileşikler olarak kullanılmaktadır [16].



Şekil 2.17. Piridazin halkası Friedel-Crafts tepkimesi

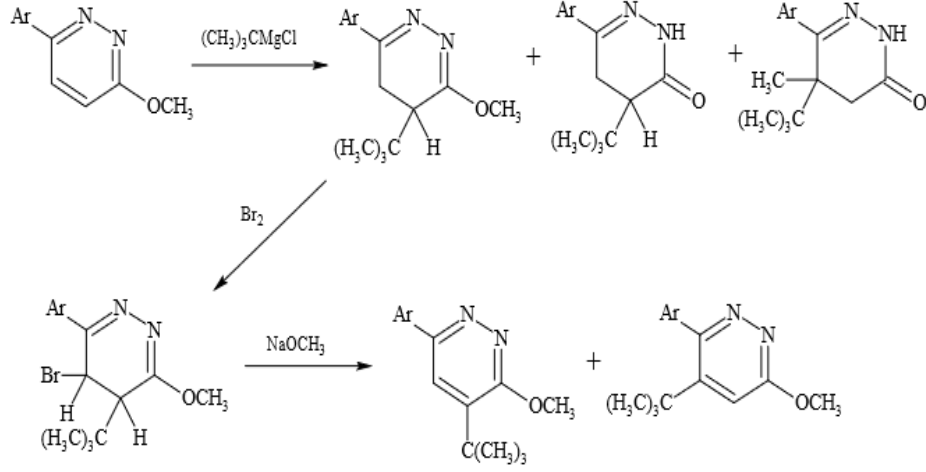
3,6-Dikloropiridazin, lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (LİTMP) ile tepkimeye girerek lityum türevleri elde edilmekte ve bunların aldehitlerle tepkimesinden sekonder alkoller meydana gelmektedir. Bu alkollerin yükseltgenmesiyle dikloropiridazil ketonlar elde edilmektedir [6].



Şekil 2.18. 3,6-Dikloropiridazinin LİTMP ile tepkimesi ile sekonder alkol oluşumu

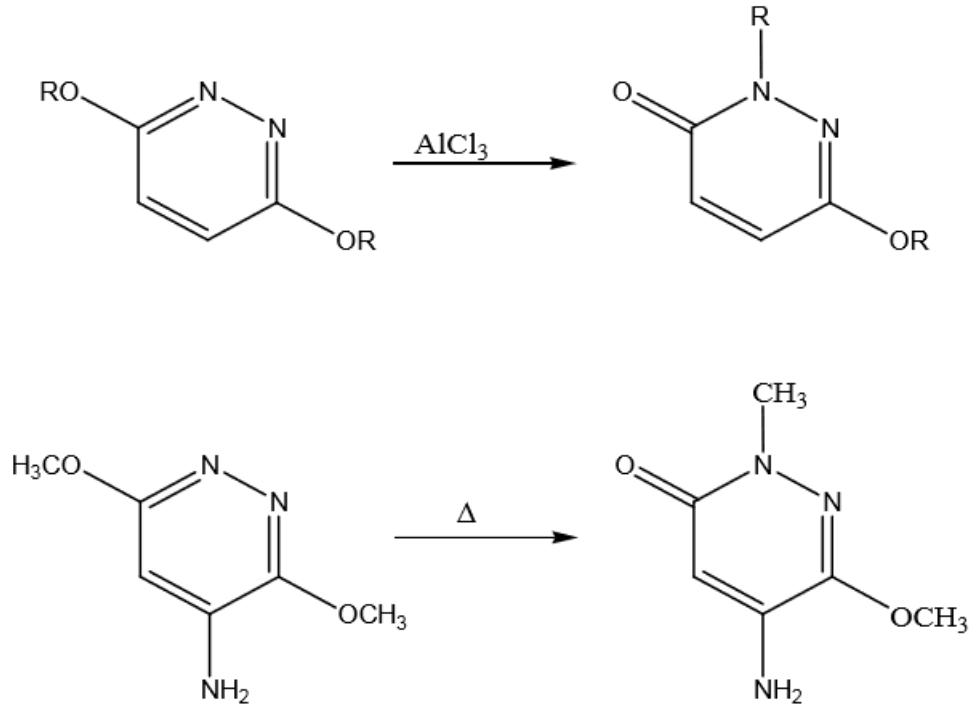
Nükleofilik tepkimenin, alkil Grignard bileşikleriyle tepkimesi sonucu tersiyer butilmagnezyum klorürün 2-metoksi-6-fenilpiridazin'e 1,2-katım tepkimesinden, ana ürün olarak metoksidihidropiridazinin 4-butil izomeri elde edilmiştir. Bu ana ürünün

bromlanmasıyla oluşan yapının dehidrohalojenasyonundan, 4- ve 5-butil-3-metoksi-6-fenilpiridazin türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir [6].



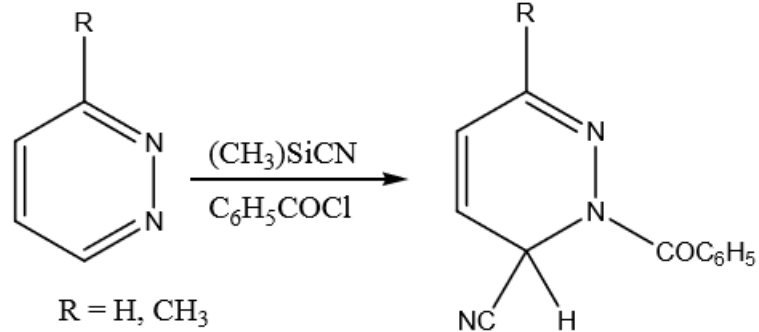
Şekil 2.19. Tersiyer butilmagnezyum klorürün 2-metoksi-6-fenilpiridazin'e 1,2-katım tepkimesi

3,6-Dialkoksipiridazinlerden Lewis asitlerinin (AlCl_3) katalitik etkisiyle ya da yüksek ısıda, 6-alkoksi-2-alkil-3(2H)-piridazinon türevleri elde edilmiştir [17].



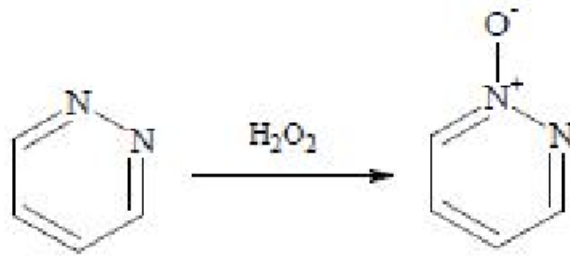
Şekil 2.20. 3,6-Dialkoksipiridazinlerden Lewis asitleriyle tepkimesi

Piridazin türevlerinin trimetilsilil siyanür ve benzoil klorür ile tepkimeye girerek; Reissert bileşiği sentezlediği bildirilmiştir [18].



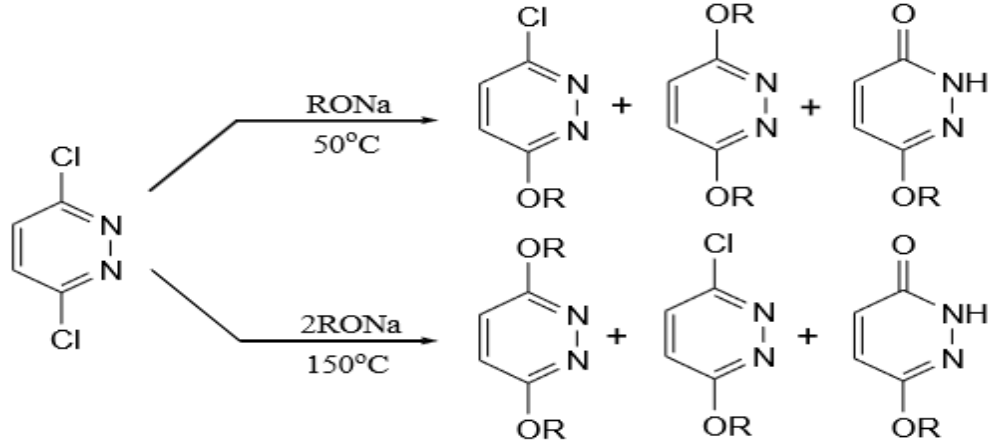
Şekil 2.21. Piridazin türevlerinden hareketle Reissert bileşiği sentezi

Piridazinin, glasiyel asetik asit içinde hidrojen peroksit ile reaksiyonundan piridazin N-oksit sentezlenmiştir [11].



Şekil 2.22. Piridazinin glasiyel asetik asit içerisinde N-oksit türevinin eldesi

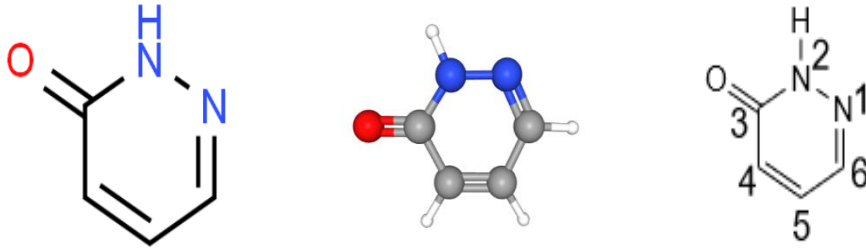
3,6-Dikloropiridazinin nükleofilik yer değiştirme tepkimesi incelenmiştir. Sodyum alkoksit varlığında düşük sıcaklıklarda ana ürün olarak 3-alkoksi-6-kloropiridazinin oluştuğu, yan ürün olarak tepkimeye girmemiş başlangıç bileşiğinin, 6 alkoksi-3(2H)-piridazinon ve bisalkoksipiridazinin elde edildiği belirtilmiştir. Sıcaklık ve alkoksit miktarı arttırıldığında ise; bisalkoksipiridazinin ana ürün olarak meydana geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, monoalkoksipiridazin ve piridazinon türevlerinin de elde edildiği gözlenmiştir.



Şekil 2.23. 3,6-Dikloropiridazinin nükleofilik yer değiştirme tepkimesi

2.2. 3(2H)-Piridazinon

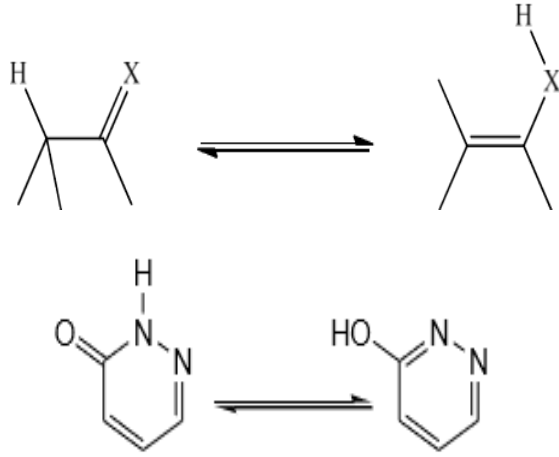
3(2H)-piridazinon türevleri kimyasal ve biyolojik özelliklere sahiptir, biyolojik, tıbbi ve tarımsal nedenlerle son yıllarda daha fazla önem kazanmıştır [25]. $C_4H_4N_2O$ molekül formülüne sahip piridazinonun adlandırması ve molekül formülü aşağıda gösterilmiştir;



Şekil 2.24. 3(2H)-piridazinon halkası ve numaralandırılması

3(2H)-piridazinon molekül ağırlığı 96,09 g/mol, erime noktası 98-104 derece, kaynama noktası 101 derece, katı görünümündedir [26]. Nonsübsititüe 3(2H)-piridazinon zayıf asittir, güçlü bazlarla ve bazıları amonyak ve aminlerle bile güçlü tuzlar oluşturmaktadırlar.

2 konumlarında sübsititüent taşımayan 3(2H)-piridazinonlar da tautomer dengesi söz konusudur. Bu tautomerliği azot atomundaki serbest hidrojenin sağladığı bilinmektedir [24].

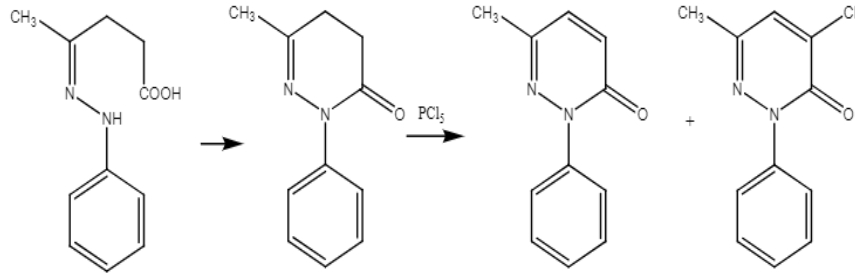


Şekil 2.25. 3(2H)-piridazinonun tautomerik formları

3(2H)-piridazinonların UV spektrumları ile çalışma yapılmış ve daha çok okso formunda bulunduğu bildirilmiştir.

2.2.1. 3(2H)-piridazinonların sentez yöntemleri

Piridazinon ilk olarak Fischer tarafından 1886 yılında sübsititüe halde levulinik asit fenil hidrazonundan hareketle yürütülmüştür.



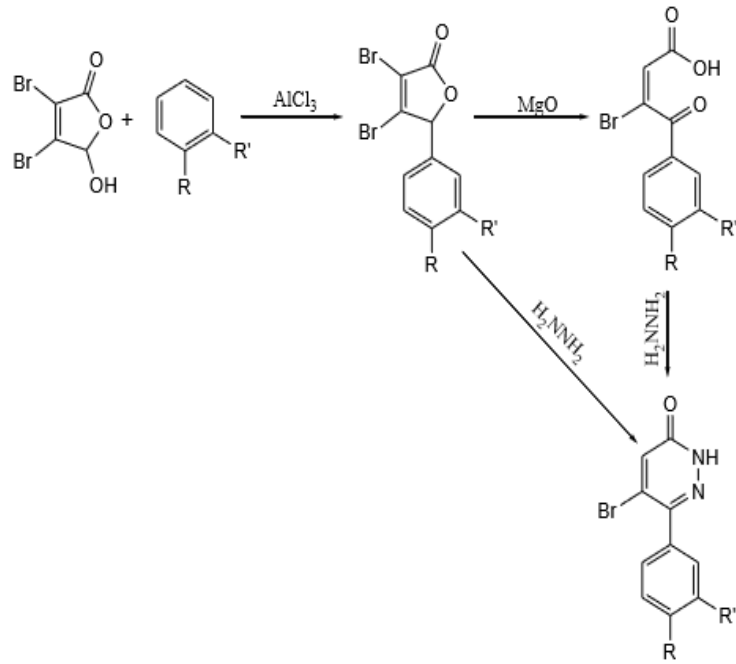
Şekil 2.26. Piridazinon halkasının levulinik asit fenil hidrazonundan sentezi

Piridazinonun, amid grubunun oksijeni veya azotu ile bir dizi reaksiyona girdiği bildirilmiştir. Piridazinonun genel olarak heterosiklik bileşiklerden çevrilme, piridazin ve türevlerinden sübsititüsyon, ayrılma tepkimeleri, halka kapanması sentezlenebilmektedir.

Piridazinonların sentezi için çeşitli geleneksel yöntemler vardır. Yaygın olarak kullanılan bazıları aşağıda gösterilmiştir;

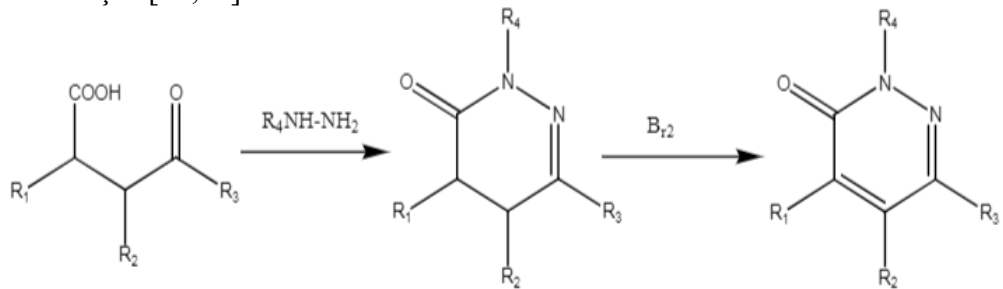
2.2.1.1. 1,4- Keto asitlerden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi

Estevez ve diğerlerinin bir çalışmasında; benzenin alüminyum triklorür varlığında mukobromik asit ile Friedel-Crafts reaksiyonu sonucu 4-fenil-3,3-dibromokrotonolakton bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra etilenglikol içerisinde hidrazin hidrat ilavesiyle 6-aril-5-bromo-3(2H)-piridazinon bileşiğine ulaşılmıştır. Yine bu çalışmada 4-fenil-3,3-dibromokrotonolakton bileşiğinin magnezyum oksit ile tepkimesinden α -konumundaki halojenin kaybı ile E-akrilik asitler elde edilmiştir. Sonrasında metanol içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 5-bromo-3(2H)piridazinon türevlerine ulaşılmıştır [26].



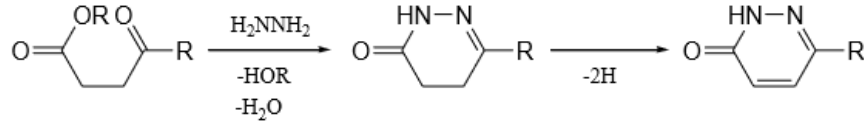
Şekil 2.27. 1,4-ketoasitlerden (mukobromik asit) ile benzenden Friedel-Crafts reaksiyonu şartlarında 3(2H)-piridazinon eldesi

Doğruer ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; Dihidro piridazinon türevlerinin brom ile asetik asit varlığında oksidasyonu sonucu piridazinonların elde edildiği bildirilmiştir [14,27].



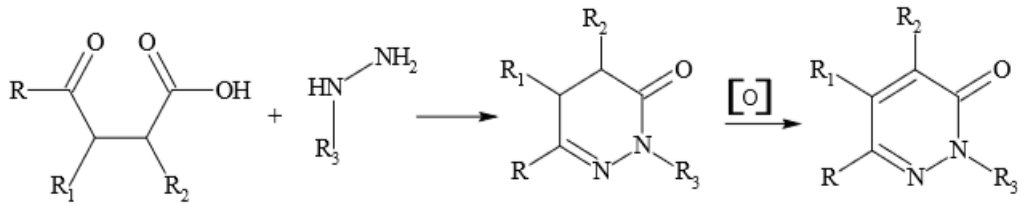
Şekil 2.28. *Dihidro piridazinon türevlerinin oksidasyon tepkimesi*

1,4-keto asitlerin hidrazin ile siklokondensasyon tepkimesi sonucu dihidro piridazinon bileşikleri oluşmaktadır. Bu bileşiğin dehidrojenasyonu ile 6-süstitüe-3(2*H*)-piridazinon bileşikleri elde edilmektedir.



Şekil 2.29. *1,4-ketoasitlerin hidrazin ile tepkimesi*

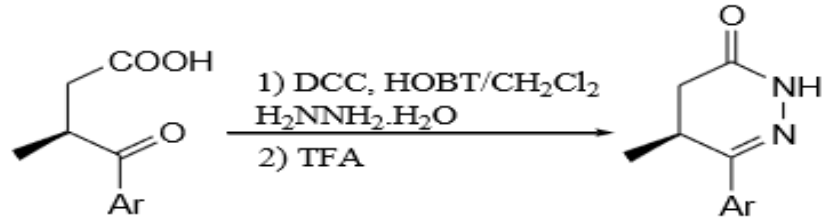
Farklı bir çalışmada 1,4- keto asitlerin hidrazinlerle olan tepkimesinden sübtitüe 3(2*H*)-piridazinonlar elde edilmiş olup, sonrasında bu bileşiğin yükseltgenmesiyle 3(2*H*)-piridazinonlar elde edilmiştir.



Şekil 2.30. *1,4 ketoasitlerin hidrazinle tepkimesi sonucu oluşan piridazinon türevinin oksidasyon tepkimesi*

Yukardaki tepkimede R grubunun gibi alkil, aril, karboksi, karbetoksi, aromatik veya heterosiklik yapılar, R₁ ve R₂ gruplarının genelde hidrojen olduğu ayrıca bu tepkime de glasiyel asitik asit içinde ki bromun iyi bir yükseltgen ajan olduğu bildirilmiştir [1]. Oksidan olarak MnO₂, SeO₂, Br₂/HOAc da kullanılmaktadır.

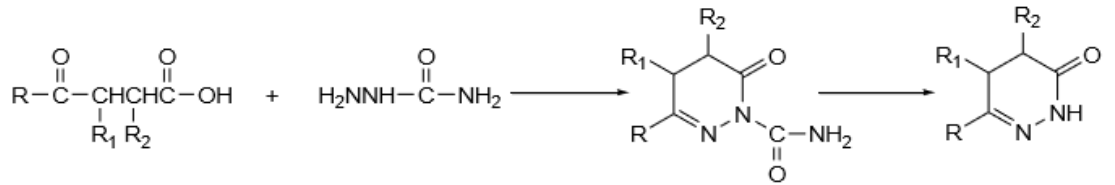
Kojimo ve Kohno çalışmalarında; hidrazin hidrat vasıtasıyla kiral β-metil γ-ketokarboksilik asitten tek basamakta 5-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on bileşiğini elde etmişlerdir.



Şekil 2.31. Kiral β -metil γ -ketokarboksilik asitin hidrazin hidratla tepkimesi sonucu 3(2H)-piridazinon eldesi

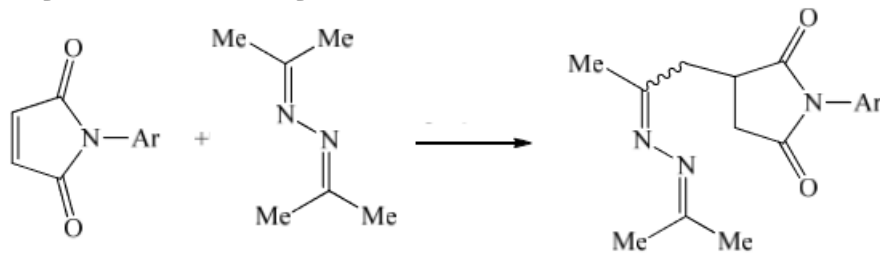
1,4- Keto asitler Wolff- Kischner redüksiyonu ile piridazinonlara dönüşebilmektedirler. Bu reaksiyonu aril sübsitüentlerine bağlı halka kapama ve indirgeme reaksiyonlarıyla ilgili olarak gerçekleştirdikleri, ester varlığında tepkimenin yürümediği bildirilmiştir [1].

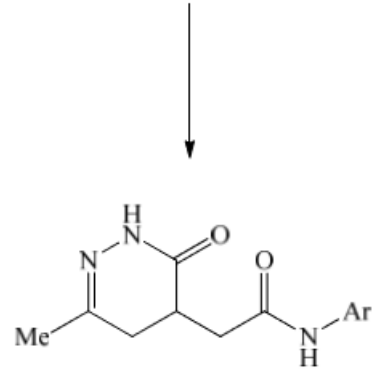
1,4-Keto asitlerin semikarbazitlerle reaksiyona girdiği ve 3(2H)- piridazinonlar elde edildiği bildirilmiştir.



Şekil 2.32. 1,4-ketoasitlerin semikarbazitlerle reaksiyonu

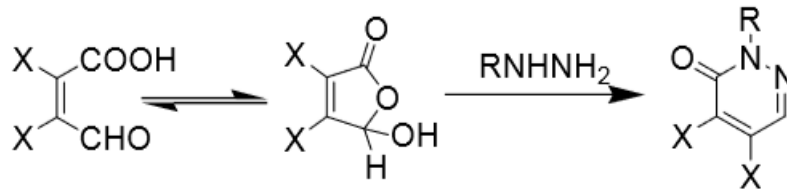
Alexander V. Stepakov ve arkadaşları bir çalışmada; N-aril sübsititüe edilmiş malemidin azinlerle reaksiyonu yoluyla 4-(N-aril)karbamoilmetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on elde etmişlerdir [26].





Şekil 2.33. *N*-aril sübsititüe edilmiş malemidin azinlerden 3(2*H*)- piridazinon eldesi

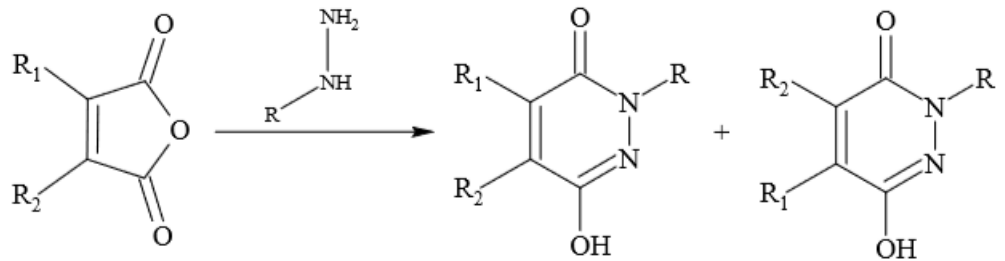
Hidrazin ile mukohalo asitler olarak bilinen α,β -doymamış-1,4-aldehido asitlerin tepkimeye girmesi sonucu 4,5-dihalo-3(2*H*)-piridazinonlar elde edilmektedir [28].



Şekil 2.34. Hidrazin ile mukohalo asitlerin tepkimesi sonucu 3(2*H*)-piridazinon eldesi

2.2.1.2. 1,4-Dikarboksilik asit türevlerinden 3(2*H*)- piridazinon sentezi

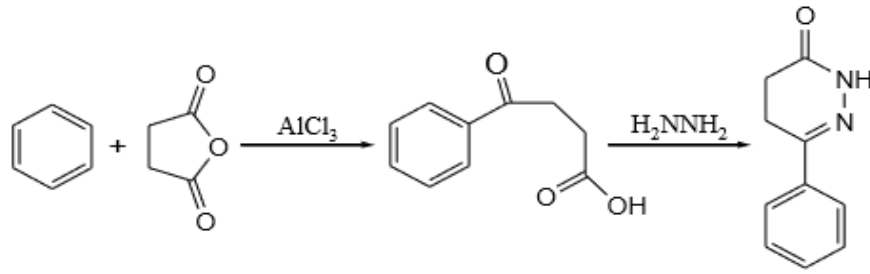
Piridazinonların eldesinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri de maleik asit ve bunların mono ve di- sübsititüentlerinin hidrazinlerle tepkimesi sonucu halka kapanması reaksiyonudur. Bu yöntemde genelde maleik anhidrit kullanılmasına karşın; asitler ve fonksiyonel grup taşıyan (esterler, imitler vb.) türevleri de kullanılabilir.



Şekil 2.35. Maleik asitlerin hidrazinlerle tepkimesi ile 3(2*H*)-piridazinon sentezi

Yukarıdaki tepkimede maleik anhidritten hareketle maleik hidrazit elde edilmiştir. Burada ki R grubu hidrojen, alkil, fenil olabileceği gibi R₁ ve R₂ grupları da hidrojen, alkil ve halojen olabilir.

1996 yılında yapılan bir çalışmada; süksinik anhidrit ve türevlerinden hareketle piridazinon türevlerinin sentezlenebileceği görülmüştür. Süksinik anhidrit ve benzenden susuz alüminyum klorür varlığında benzoil propanoik asit türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin hidrazin hidrat ile tepkimeye girmesiyle 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon yapısı oluşmaktadır [29].

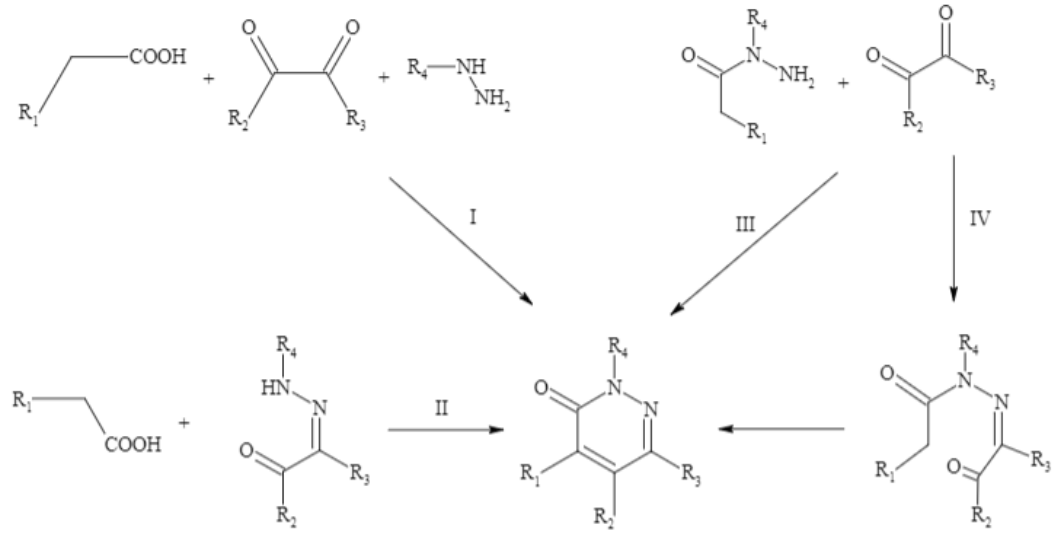


Şekil 2.36. Süksinik anhidrit türevlerinden hareketle 3(2H)-piridazinon sentezi

2.2.1.3. 1,2-Dikarboksilik asit türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi

1954 yılında Schmidt ve Druet, piridazinon bileşiklerinin sentezi için çok kullanışlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem geliştirmişlerdir. Tepkimenin temeli monosüstitüe veya süstitüe olmayan hidrazin, 1,2-dikarbonil bileşiği ve aktif metilen grubu içeren karboksil türevi bileşiğin kondensasyonu sonucu 3(2H)-piridazinon türevlerinin oluşturulmasına dayanmaktadır [1,14].

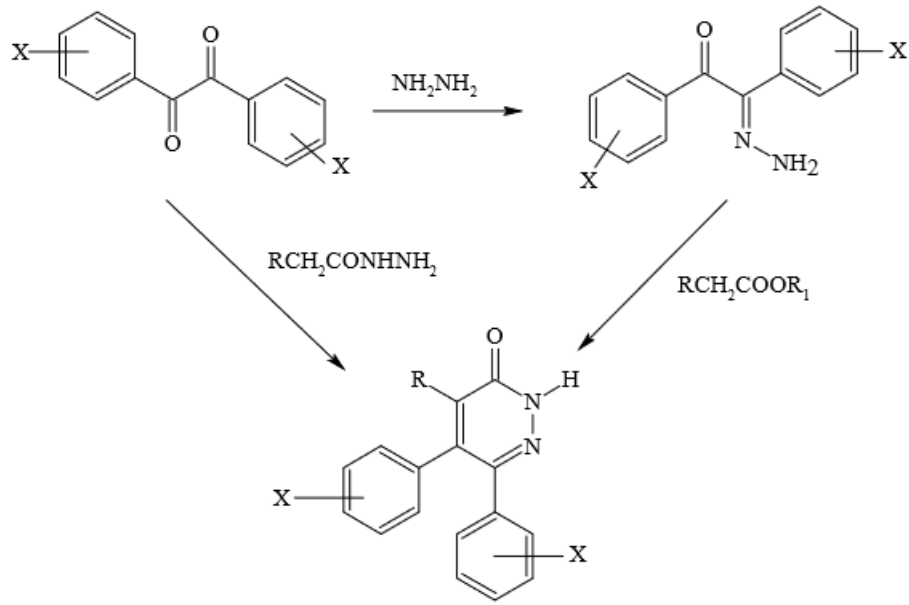
Reaksiyon 4 yolda gerçekleşmektedir. Dikarbonil grubu olarak; 1,2-diketonlar, α -ketoasitler veya glioksal ve esterler; reaktif bir α -metilen grubu olarak ise malonik asit, asetoasetik asit, siyanoasetik asit, benzoilasetik asit veya hippurik asit esterleri kullanılmaktadır [14]. Katalizör olarak genellikle sodyum etoksit kullanılmaktadır. Bazı tepkimelerde katalizör olarak glasiyel asetik asit-amonyum asetat da kullanılmıştır.



Şekil 2.37. 1,2-dikarboksilik asit türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi

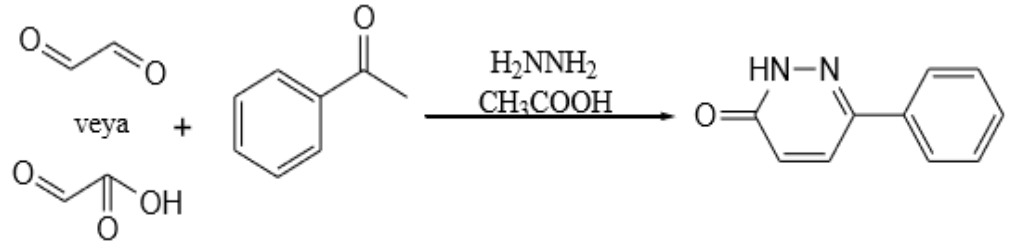
Yukarıdaki reaksiyonu takip edersek; 1.yolakta tepkime üç bileşiğin kondensasyonu ile gerçekleşmektedir.(Ancak iki bileşikle 3(2H)- piridazinon elde etmek daha sıklıkla başvurulmuş bir yöntemdir.) 2.yolakta görüleceği gibi önce diketonun monohidrozonu, 3.yolaktaki gibi asitin hidraziti önce oluşturulmakta ve sonrasında halka kapatma üçüncü bileşikle yapılmaktadır. 4.yolakta ise asit hidrazit ve diketonun katalizör olmadan tepkimeye girmesiyle bir ara ürün (hidrazido-hidrazon) meydana gelmiştir. Bu ara ürün bir katalizör varlığında 3(2H)- piridazinonlara dönüşmektedir.

Yapılan çalışmalarda, bir asetik asit esteri türevi ile benzil monohidrazon türevinin kondensasyonu ile süstitüe 3(2H)- piridazinonlar oluşturduğu tespit edilmiştir [34].



Şekil 2.38. Asetik asit esteri türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi

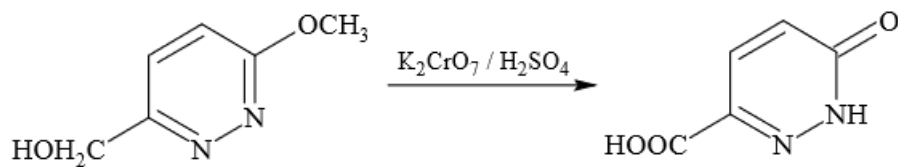
Asidik ortamda gliksal veya gliksalik asit ile asetofenon türevlerinin hidrazinhidrat ile ısıtılmasıyla, 3(2H)-piridazinon bileşiklerinin elde edilmektedir [31,32].



Şekil 2.39. Gliksalik asit ve asetofenon türevlerinden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi

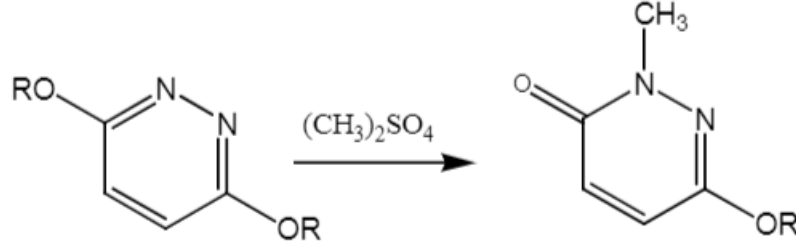
2.2.1.4. Piridazinlerden hareketle 3(2H)- piridazinon sentezi

Ortamda sülfirik asit ve potasyum dikromat varlığında 3-Hidroksi metil-6-metoksi piridazinden 3(2H)-piridazinon elde edilebilmektedir [14].



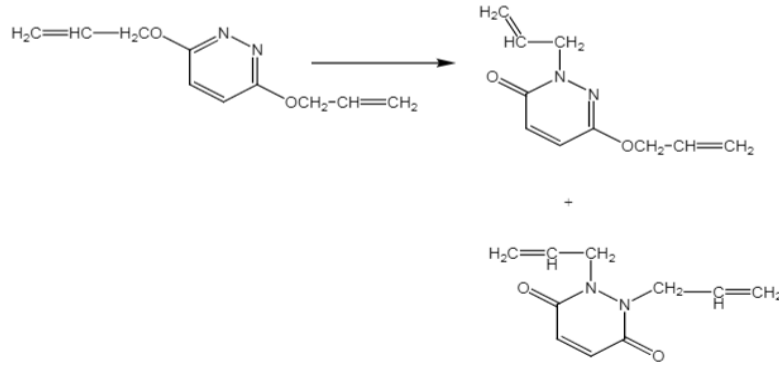
Şekil 2.40. 3-Hidroksi metil-6-metoksi piridazinden 3(2H)-piridazinon eldesi

Çalışmalarda 3(2*H*)-piridazinon yapısının 3,6-dialkoksipiridazinin alkilenmesiyle bileşikte yer alan O-alkil gruplarının N-alkilasyonu ile elde edilebileceği görülmüştür [34].



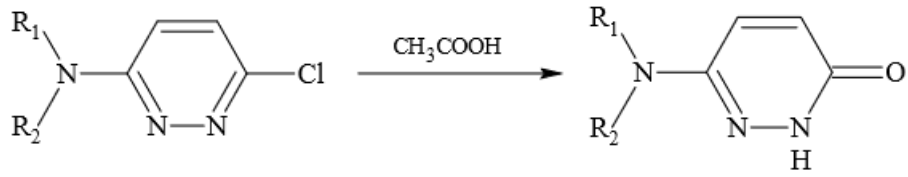
Şekil 2.41. 3,6-dialkoksipiridazinin alkilenmesiyle 3(2*H*)-piridazinon türevlerinin eldesi

Claisen tipi kondensasyonu ile 3,6- dialliloksipiridazinden 3(2*H*)-piridazinon türevlerinin oluştuğu gözlemlenmiştir [35].



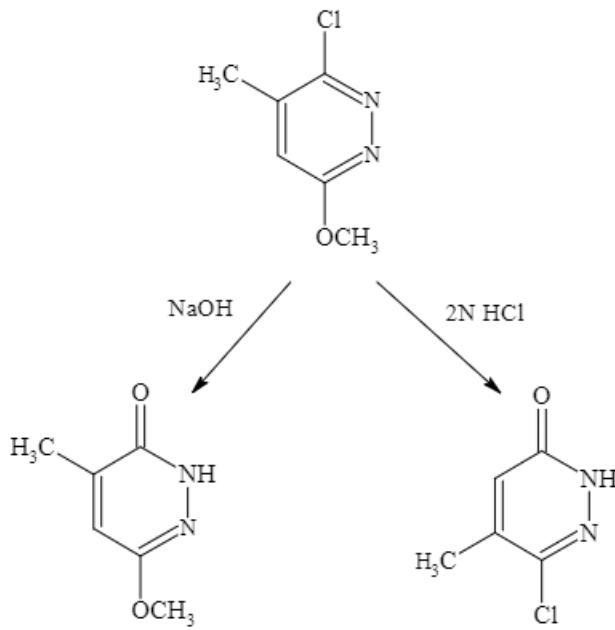
Şekil 2.42. 3,6- dialliloksipiridazinden 2-allyl-6-allyloxy-3(2*H*)-piridazinon ve 1,2-diallyl-3,6-piridazinon sentezi

Piridazin halkasının hidroliziyle piridazinon elde edilebilir. Halkada bulunan alkoksil veya halojen grupların hidroliziyle karbonil grubu taşıyan piridazinonlara oluşmasının yanı sıra tautomerik yapıların oluştuğu da gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonda sıklıkla tek başına asetik asit veya sodyum, potasyum asetat kullanılabilir olsa da alkolik hidrojen klorür ve sülfirik asit gibi reaktiflerinde kullanıldığı çalışmalar da vardır [14,34].



Şekil 2.43. Piridazin halkasının hidroliziyle piridazinon eldesi

Alkoksü süstitüentlerin seyreltik sulu halojen asitleriyle hidroliz olabildiği ve halojen süstitüentlerin seyreltik sulu baz çözeltisiyle uzaklaştırıldığı bildirilmiştir.

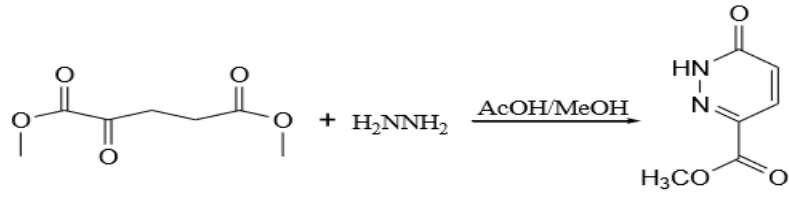


Şekil 2.44. 3-metoksi-6-kloropiridazinin 3(2H)-piridazinon sentezi

Yukarıdaki tepkimede; 3-metoksi-6-kloropiridazinin asidik ve bazik ortamlarda 3(2H)-piridazinon türevlerine hidrolizi görülmektedir [14,34].

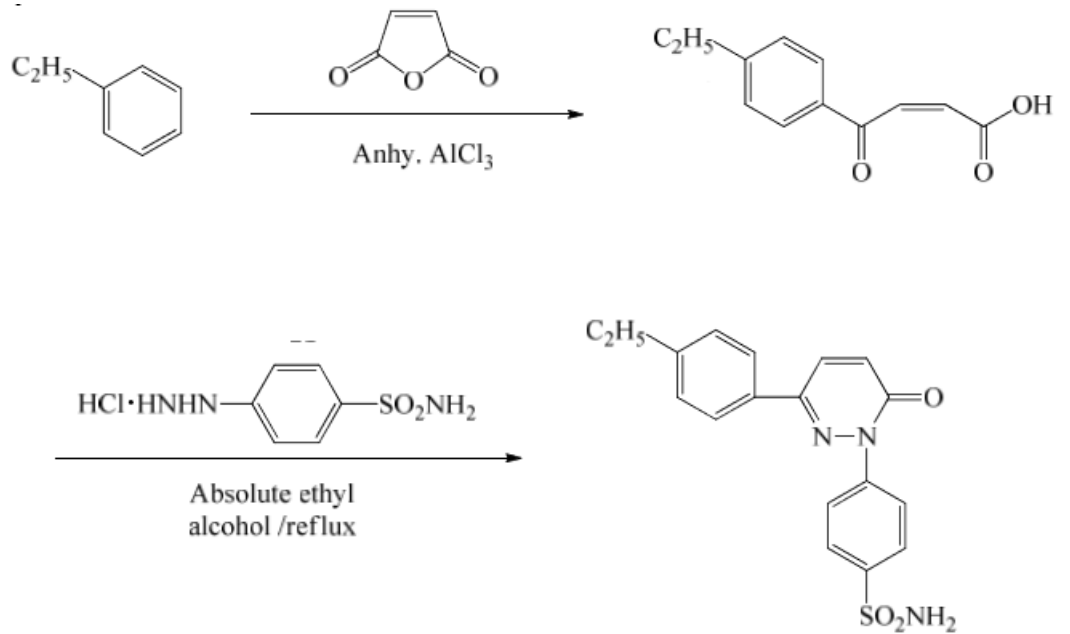
2.2.1.5. Diğer sentez yöntemleri

Nükleozit analogları üzerine yapılan bir çalışmada; dimetil 2-oksoglutarat ve hidrazinin asetik asit ve metanol içerisinde tepkimeye girmesiyle 6-metoksikarbonil-3(2H)piridazinon bileşiği elde edilmiştir [36].



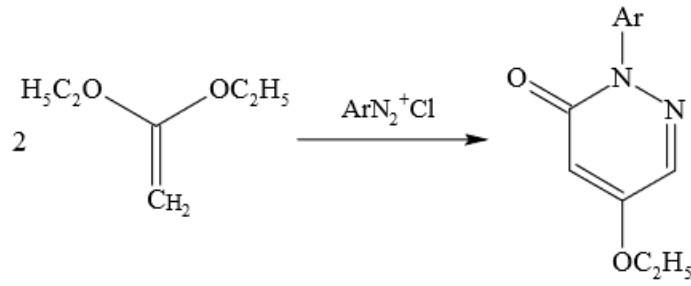
Şekil 2.45. 3(2H)-piridazinden 6-metoksikarbonil-3(2H)piridazinon eldesi

I.G.Rathish ve diğerleri uygun aroilakrilik asit ve 4-hidrazinobenzensülfonamid hidrokloridin etanol içerisindeki %9.1-16.2 verimle yoğunlaştırılması yoluyla benzensülfonamid kısmı taşıyan bir dizi yeni piradizinon türevi bileşik sentezlediklerini bildirmişlerdir [26].



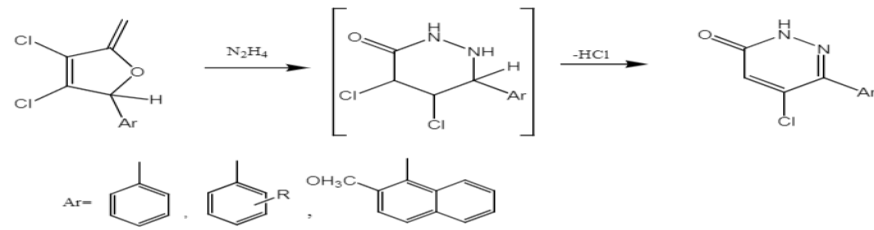
Şekil 2.46. Aroilakrilik asit ve 4-hidrazinobenzensülfonamid hidrokloritten hareketle piridazinon sentezi

Keten diasetal bileşiğinin aromatik diazonyum tuzlarıyla tepkimesinden 3(2H)-piridazinon elde edilmiştir [14].

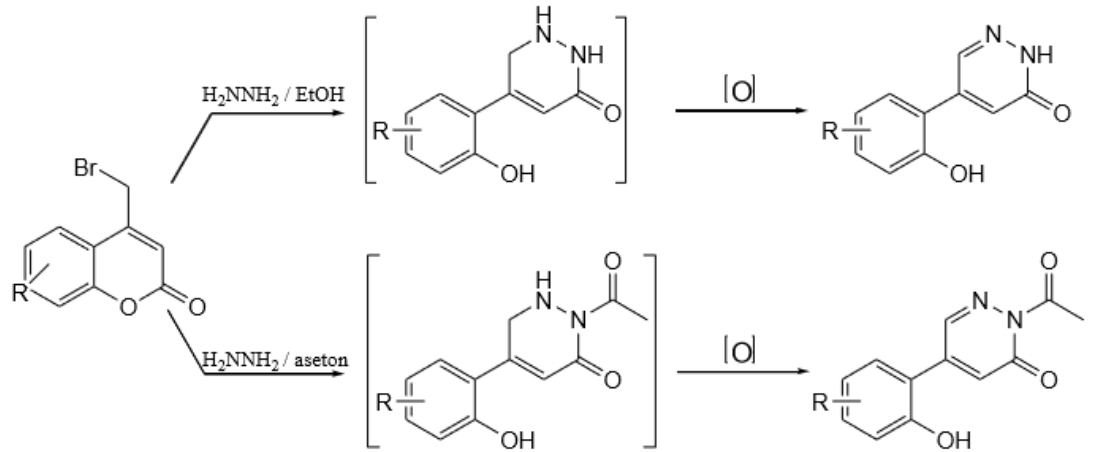


Şekil 2.47. Keten diasetal bileşiğinden 3(2H)- piridazinon sentezi

α,β -dihalosinamik asitin aromatik γ -laktonlarının hidrazin tepkimesi olduğu belirtilmiştir [37].



Şekil 2.48. α,β -dihalosinamik asitin aromatik γ -laktonlarının hidrazin tepkimesi ile 6-aril,5-kloro-3(2H)-piridazinon sentezi



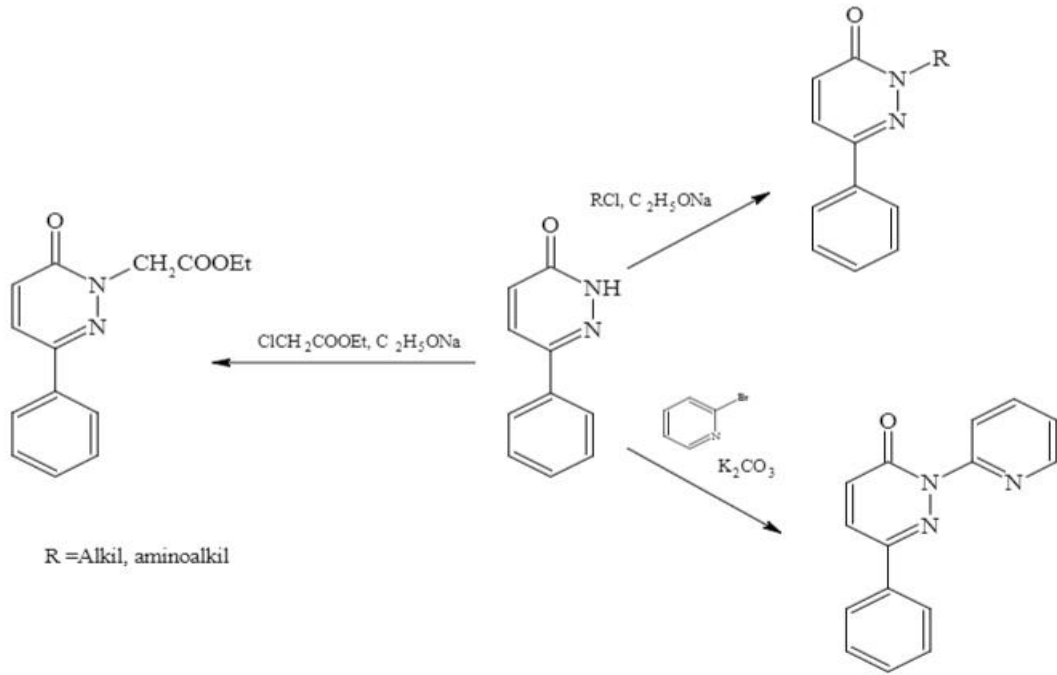
Şekil 2.49. 4-Bromometilkumarinin hidrazin hidrat ile tepkimesinden 3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi

Yukarıdaki tepkimede görüleceği gibi 3(2H)-piridazinonlar; etanol veya asetik asit içerisinde 4-Bromometilkumarinin hidrazin hidrat ile tepkimesinden ısı uygulanarak elde edildiği bildirilmiştir [38].

2.2.2. 3(2H)-piridazinon halkasının tepkimeleri

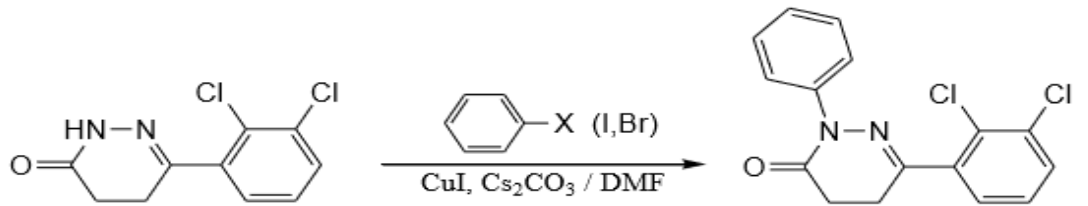
2.2.2.1. Alkilleme reaksiyonları

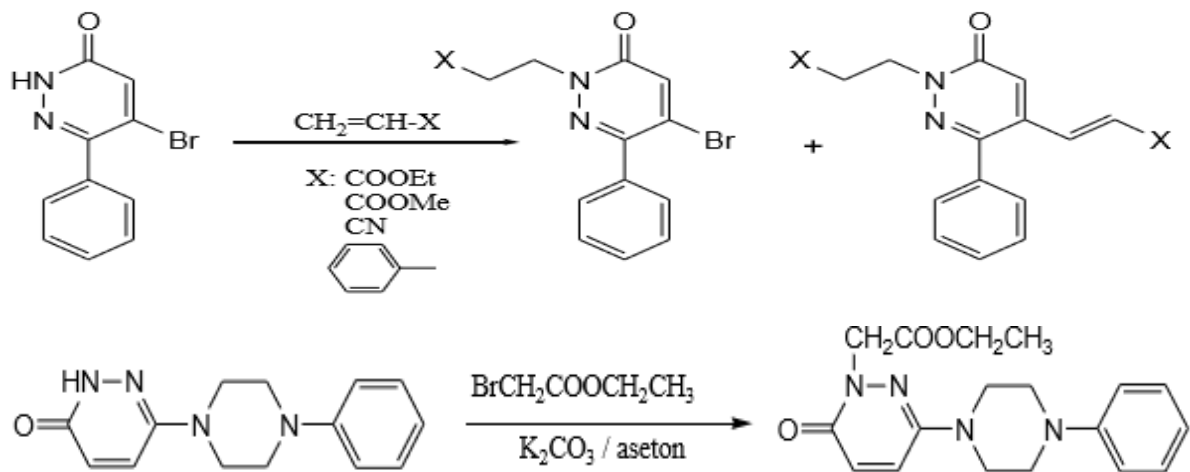
Yapılan çalışmalar; alkilasyon tepkimelerinin azot veya oksijen atomu üzerinden yürüdüğünü ortaya koymuştur. Ortam alkali olduğunda N-alkilasyon tepkimesi gerçekleşmektedir. Reaksiyon piridazinon halkasına alkil halojenür ya da dialkil sülfat eklenmesiyle meydana gelip, alkilleyici ajan olarak alkilamino, alkil halojenür, α -halo asit ya da esterleri ve 2-bromopiridin kullanılmaktadır [39].



Şekil 2.50. 3(2H)-piridazinon türevlerinin N-alkilasyon tepkimesi

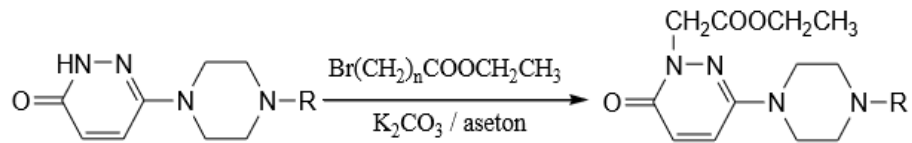
3(2H)-piridazinon türevlerinin alkilasyon tepkimelerinin başlangıçta, metalik sodyum ile etanol içerisinde veya sodyum hidroksit varlığında dimetilformamit içerisinde gerçekleştirildiği görülmektedir.





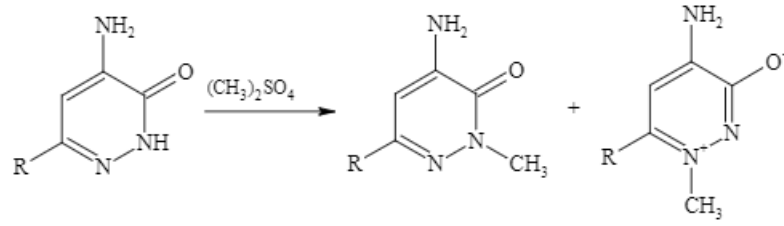
Şekil 2.51. 3(2H)-piridazinon türevlerinin alkilasyon tepkimeleri

Ancak hassas gruplar taşıyan piridazinon bileşikleri için bu yüksek sıcaklık, güçlü bazik ortam ve uzun süre gibi koşullar uygun olmamaktadır. Bu sorundan hareketle ortaya çıkan çalışmalarda; bileşiklere K_2CO_3 varlığında aseton içerisinde R-Br gruplarının eklenmesiyle alkilasyon yapılmaktadır [40,41].



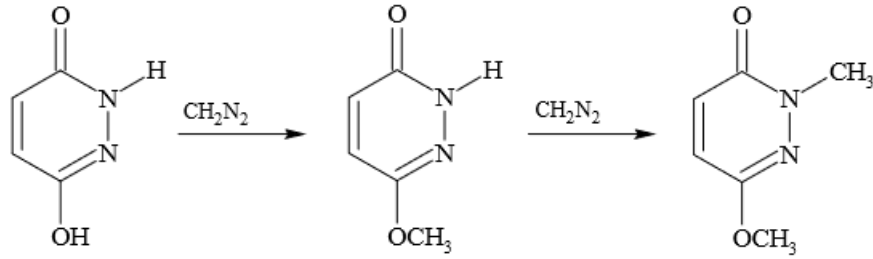
Şekil 2.52. Sübstitüe piridazinonların K_2CO_3 varlığında aseton içerisinde alkilasyon tepkimeleri

Sübstitüe piridazinonlar alkilasyon tepkimelerinde oldukça çeşitli alkilasyon ürünleri verirler. Piridazinon halkasının 6 konumunda sübstitüsyonun olmadığı durumlarda 1-metilpiridazinon ve 2-metilpiridazinon bileşikleri eşit oranda oluşmaktadır. Ancak 6 konumunun dolu olduğu durumlarda eğer sübstitüent metil, metoksi, klor gibi hacimli bir grup ise 2-metilpiridazinon 1-metilpiridazinon bileşiğinden daha yüksek oranda oluştuğu bildirilmiştir [14].



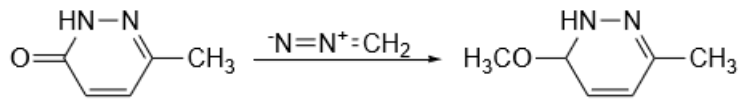
Şekil 2.53. Sübstitüe piridazinonların alkilasyon tepkimeleri

Maleik hidrazitin diazometanla alkilasyonu O-alkilasyonla sonuçlanmıştır. Bu metilasyon tepkimesi sonucunda monometoksipiridazinon oluşur. Bu bileşikle metilasyona devam edildiği durumlarda (diazometan veya metil iyodür), N-metilasyon bileşiğinin de oluştuğu bildirilmiştir [1].



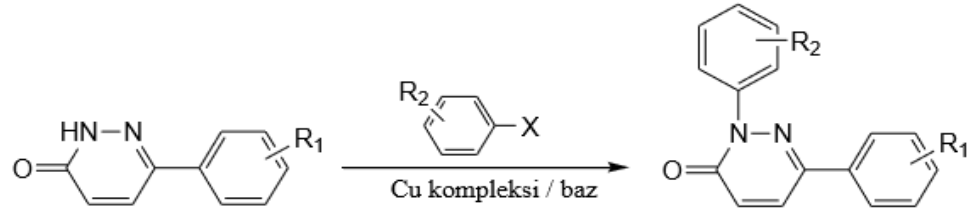
Şekil 2.54. Maleik hidrazitin diazometanla alkilasyonu ile piridazinon türelerinin eldesi

6-Metil-3(2H)-piridazinon ile diazometan alkilasyon reaksiyonuyla 6-metil-3-metoksipiridazin bileşiğinin oluştuğu ve aynı reaksiyonda N-metil türevinin de oluştuğu bildirilmiştir [14].



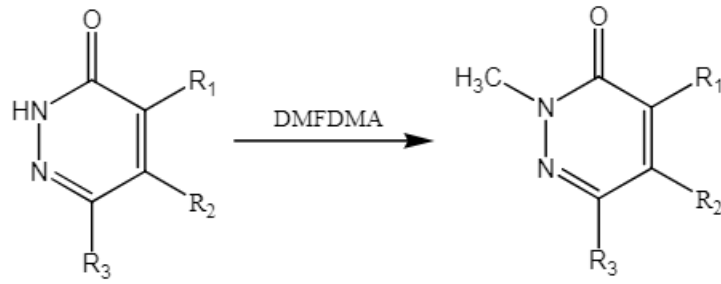
Şekil 2.55. 6-Metil-3(2H)-piridazinonun alkilasyonu ile 6-metil-3-metoksipiridazin eldesi

Liang ve diğerleri 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerden aril halojenürle bazik ortamda bakır varlığında N-aril-3(2H)-piridazinon türevlerini elde etmişlerdir [42].



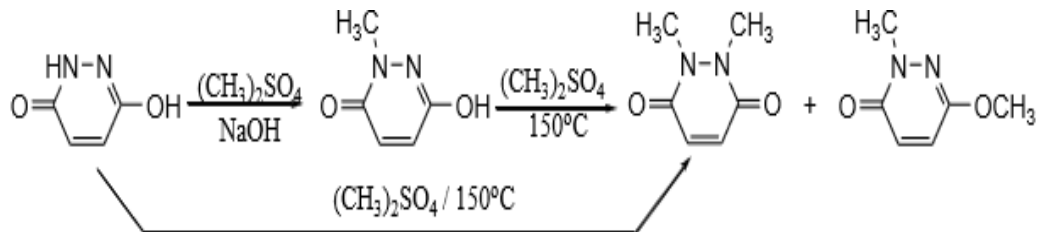
Şekil 2.56. 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin alkilasyonu ile N-aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi

Sotelo ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada; 3(2H)-piridazinonlar için; dimetilformamit ve dimetilasetatın iyi bir metilasyon aracı olduğunu göstermişlerdir [43].



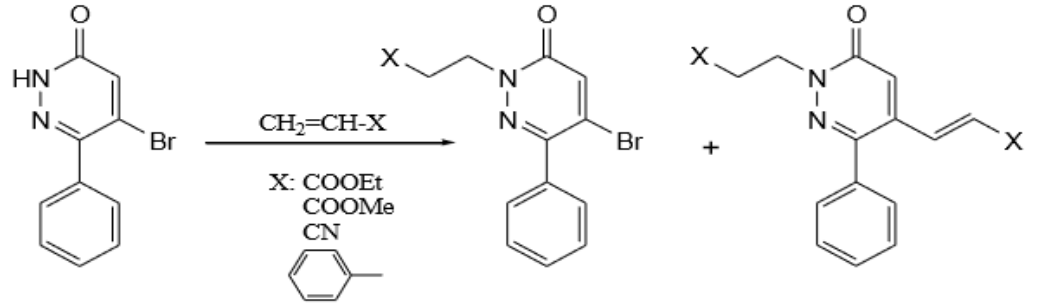
Şekil 2.57. 3(2H)-piridazinonların dimetilformamit veya dimetilasetat ile tepkimesi

Reaksiyon koşullarına bağlı olarak, dimetil sülfat ile maleik hidrazit metilasyonunda üç farklı ürün elde edilmektedir. Eğer tepkime bileşikleri 150°C’de ısıtılırsa 1,2-dimetil ve 1-metil-3-metoksi türevleri karışımı elde edilir. Isıtma süresi uzatılırsa sadece 1,2-dimetil bileşiği oluşmaktadır. Eğer reaksiyon sulu bazik ortamda gerçekleşirse sadece N-metil türevinin oluştuğu bildirilmiştir [1,14].



Şekil 2.58. Dimetil sülfat ile maleik hidrazit metilasyonu tepkimesi

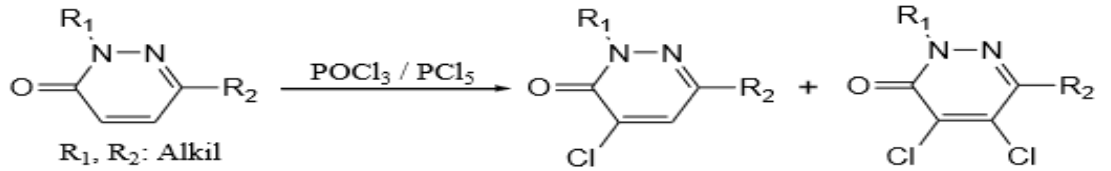
Etil akrilat ile 5-Bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinonun Heck alkenilasyonu ile N-alkil-5-alkenil-6-fenil-3(2H)-piridazinon ve N-alkil-5bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinon karışımının elde edildiği bildirilmiştir [40].



Şekil 2.59. 5-Bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinonun Heck alkenilasyonu ile N-alkil-5-alkenil-6-fenil-3(2H)-piridazinon ve N-alkil-5bromo-6-fenil-3(2H)-piridazinon karışımı eldesi

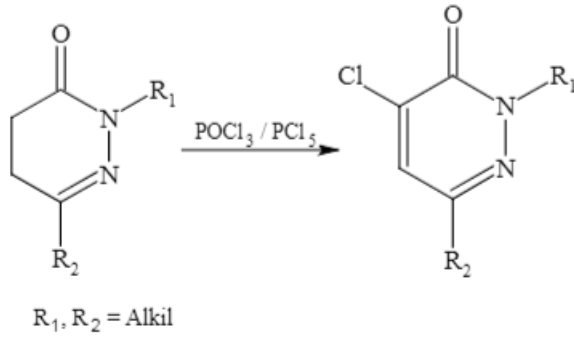
2.2.2.2. Elektrofilik yer değiştirme tepkimeleri

En çok kullanılan elektrofilik yer değiştirme tepkimesi halojenlenme tepkimeleridir. Buna rağmen piridazinon halkasının elektrofilik süstitüsüyonu zor gerçekleşmektedir. Klor, fosfor pentaklorür veya fosfor klorür/fosfor pentaklorür karışımı ile 1,3-disüstitüe-3(2H)-piridazinon türevi bileşiğin reaksiyonunda 4-kloro türevlerini ve 4,5-dikloro yan ürünlerini verdiği bildirilmiştir.



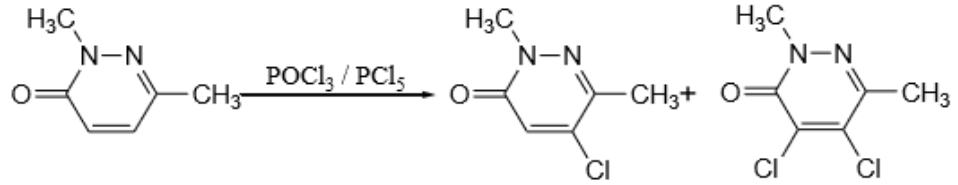
Şekil 2.60. 1,3-disüstitüe-3(2H)-piridazinon türevi ile klor, fosfor pentaklorür veya fosfor klorür/fosfor pentaklorür karışımı tepkimesi

Dihidropiridazinon türevlerinin fosfor oksiklorür ve fosfor pentaklorür reaktifleri karışımıyla tepkimesinde, halojen atomunun halkaya her zaman karbonil grubuna komşu 5. konumdan girdiği bildirilmiş ve halkanın yükseltgendiği görülmüştür [28].



Şekil 2.61. Dihidropiridazinon türevlerinin fosfor oksiklorür ve fosfor pentaklorür reaktifleri karışımıyla tepkimesi

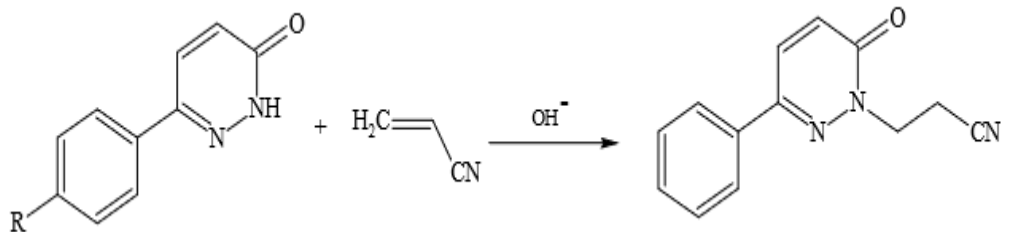
2,6-dimetil-3(2H)-piridazinonun halojenlenme reaksiyonunda 5-kloro ve 4,5-dikloro türevi ana ürünlerin oluştuğu bildirilmiştir. Halojen atomunun genellikle karbonil grubuna komşu pozisyonlardan halkaya girdiği bilinirken bu tepkimede aynı durum söz konusu değildir [29,30].



Şekil 2.62. 2,6-dimetil-3(2H)-piridazinonun halojenlenme reaksiyonu

2.2.2.3. Michael Tipi katılma tepkimeleri

Maleik hidrazitlerin, metil akrilat, akrilonitril, akrilonitril, metil vinil keton ve diğer aktif olefinlerle reaksiyonunda N-süstitüe piridazinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir. 6-Aril-3(2H)-piridazinon ile akrilonitrilin tepkimesi sonucunda, 6-aril-2-(2'-siyanoetil)-3(2H)-piridazinonun elde edildiği bilinmektedir [30].

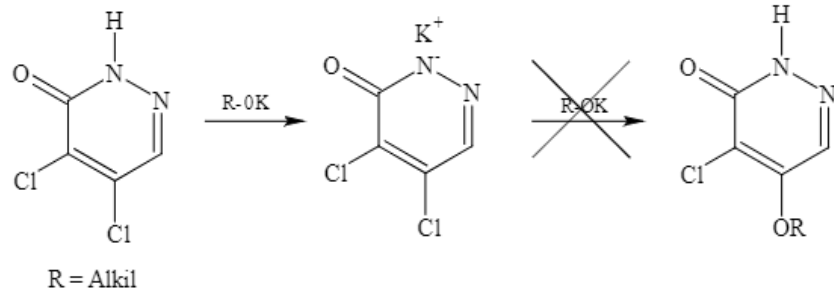


Şekil 2.63. Maleik hidrazitlerin Michael tipi katılma tepkimesi

2.2.2.4. Nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri

Piridazin halkasının özellikle üzerinde elektron çekici sübstituent taşıyanların nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine karşı daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Piridazinon halkasında bulunan karbonil grubunun elektron çekici özelliği ile bu ilgi daha da artmakta ve β konumunda en güçlü olduğu bilinmektedir. Halopiridazinonların amonyak, amin ve hidrazin gibi nükleofillerle kolayca reaksiyona girmesine neden olmaktadır. Ayrıca ek olarak, alkali metal oksitler, fenoksitler, sulu inorganik bazlar ve aril/alkil tiyoller, hidrosülfidlerinde bu tepkimeleri verdikleri de bilinmektedir. Tepkimeden çıkan grup genelde klor olmaktadır [47].

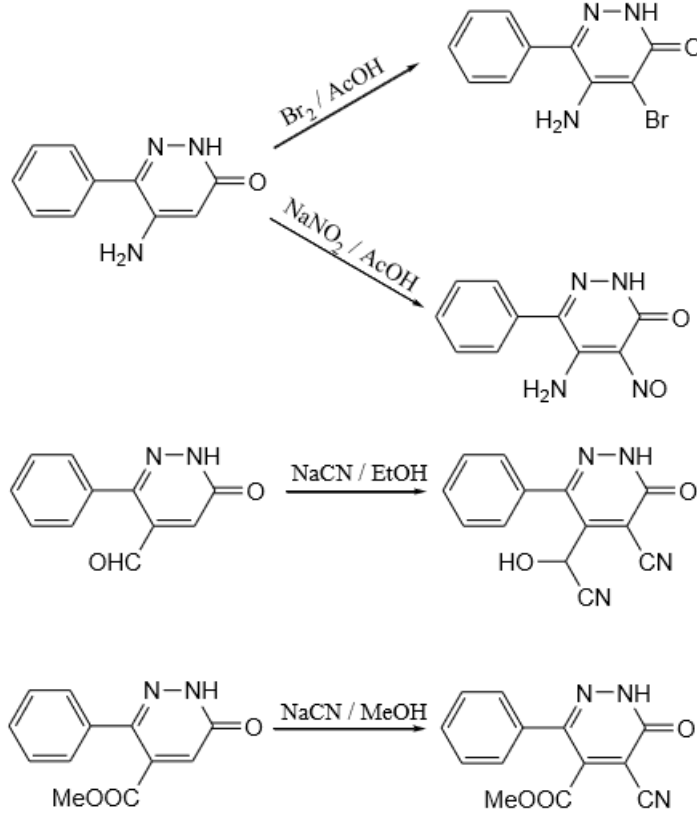
Piridazinon halkasının 2. Konumundaki azot atomu, alkil ya da aril substitüenti taşıyorsa kuvvetli bazik nükleofillerle kolayca tepkime verirler. Azot atomu üzerinde sübstituent yoksa reaksiyonun çok yavaş gerçekteştiği ya da hiç gerçekteşmediği gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak; piridazinonların asidik yapısının, kuvvetli baz ortamında iyonize olması bunun da yer değiştirmeye karşı halka sistemini dirençli hale getirmesiyle açıklanabilir. Sodyum karbonat gibi zayıf bazik katalizörlerin kullanıldığı tepkimelerin nispeten bu zorluğu ortadan kaldıracılabileceği bildirilmiştir [14].



şekil 2.64. Piridazinonların nükleofilik yer değiştirme tepkimesi

Sotelo ve arkadaşları bir çalışmalarında 5-sübstitüe-3(2H)piridazinon türevi bileşiklerin 4. konumundan nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını gerçekteştirmişlerdir. Bu duruma; 5. Konumunda elektrofilik sübstitüentlerin bulunması, onların 4 numaralı pozisyonu elektrofilik karakter kazanmasına sebep olduğu ve elektron salan grupların varlığının nükleofilik özellik kazandırması sebep olduğu bildirilmiştir [48].

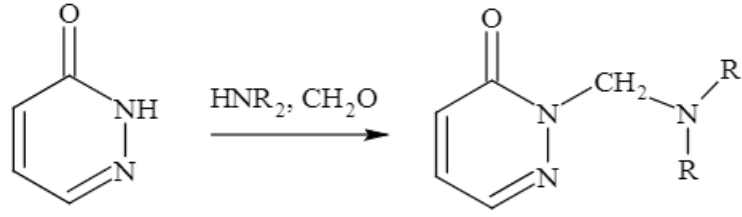
Bu çalışmada; 5-amino, 5-formil ve 5-metoksikarbonil-3(2H)-piridazinon türevlerinin brom, nitril, nitrozo süstitüsyonunun gerçekleştirilmiştir. Reaktif olarak brom, sodyum siyanid ve sodyum nitrit kullanılırken, çözücü olarak da metanol, etanol ve asetik asit kullanılmıştır.



Şekil 2.65. 5-süstitüe-3(2H)piridazinon türevi bileşiklerin 4. konumundan nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarını

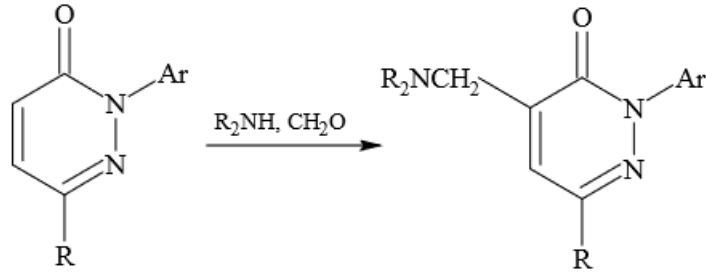
2.2.2.5. Mannich tepkimesi

Piridazinon ve maleik hidrazit türevi bileşikler asidik karakterlerinden dolayı Mannich Tepkimesi verebildikleri bildirilmiştir. Bileşiklerin azot atomu üzerinden süstitüsyonla hidroksimetilasyon tepkimesi verdiği de gözlemlenmiştir. Hem maleik hidrazitin hem de 3(2H)-piridazinon türevlerinin N-süstitüe ürünlerinin elde edildiği gözlenmiştir [45].



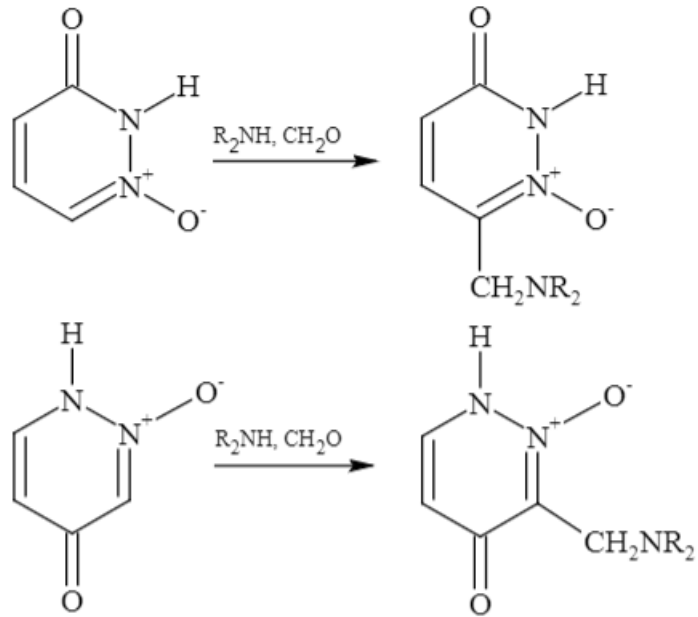
Şekil 2.66. Piridazinon türevlerinin Mannich tepkimesi

2-Aril-3(2H)-piridazinonlarda Mannich reaksiyonu ile yapılan aminoalkilasyonun karbonil grubuna komşu atom üzerinden yürüdüğü bildirilmektedir [46].



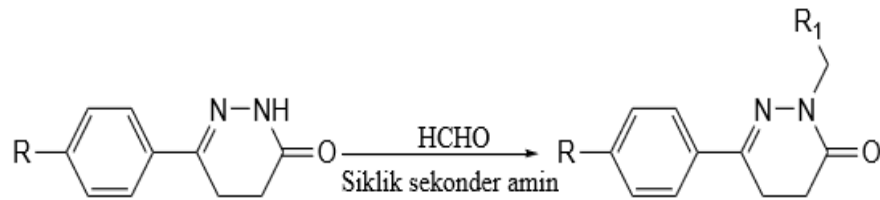
Şekil 2.67. 2-Aril-3(2H)-piridazinonların Mannich reaksiyonu

Yapılan bir çalışmada, 3(2H)-piridazinon-1-oksit bileşiği kullanılmış, Mannich tepkimesinde bu bileşiklerde, aktive edici grup N-oksit olduğundan tepkimenin 6.konumdan yürüdüğü gösterilmiştir [14].



Şekil 2.68. 3(2H)-piridazinon-löksit bileşiğinin Mannich tepkimesi

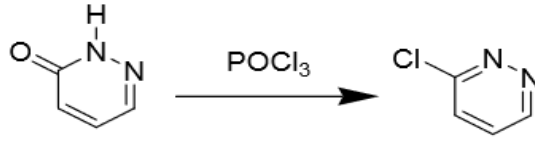
Sıddıqui ve arkadaşları bir çalışmada 6-süstitüefenil-4,5-dihidropiridazin3(2H)-on bileşiklerinden formaldehit ve siklik sekonder aminle Mannich reaksiyonu vermişlerdir. Reaksiyon ürünü olarak 6-(süstitüefenil)-2-(süstitüemetil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on bileşiklerini elde etmişlerdir [44].



Şekil 2.69. 6-süstitüefenil-4,5-dihidropiridazin3(2H)-on bileşiklerinin Mannich reaksiyonu

2.2.2.6. Halojenlenme ve halojen değişimi reaksiyonları

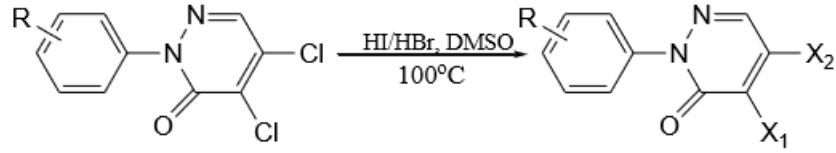
Piridazinon türevlerinde, oksijen atomunun halojenle yer değiştirmesi en sık rastlanan tepkimelerdendir. Bu tepkimelerde en sık başvuru halojenlenme ajanı fosforil oksiklorürdür. Genelde tek başına tercih edilse de bazı durumlarda fosfor triklorür ya da fosfor pentaklorür gibi reaktiflerle birlikte kullanılmaktadır. Piridazinonların –NH-CO- grubu halojenleme reaktiflerinin etkisi ile –N=CX- grubuna dönüşmektedir [14,49].



Şekil 2.70. Piridazinon türevlerinin oksijen atomuyla halojenle yer değiştirmesi

Bundan farklı olarak; bromopiridazinlerin hazırlanmasında genelde fosforil klorür ve fosfor oksibromür kombinasyonları tercih edilse de, fosfor pentabromür de kullanılmaktadır.

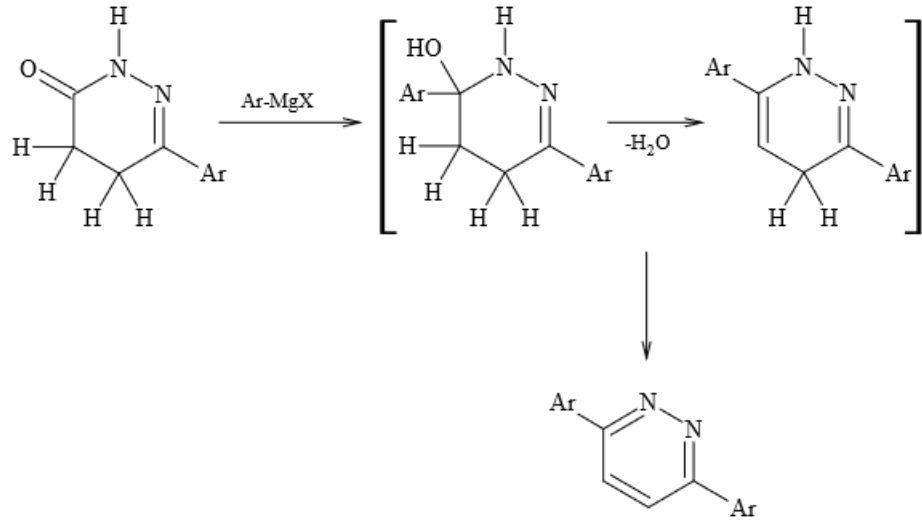
Bu reaksiyonlar sonucunda, 3-halo ve 3,6-dihalopiridazin türevleri elde edilmektedir. Bu bileşikler farklı piridazinlerin sentezinde tercih edilen ara ürünlerdir.



Şekil 2.71. 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonun hidrobromik asit ya da hidroiyodik asitle tepkimeye girerek, 4,5-dibromo-, 4-bromo-5-kloro- ve 4,5-diiodo-3(2H)piridazinon türevi bileşikleri eldesi

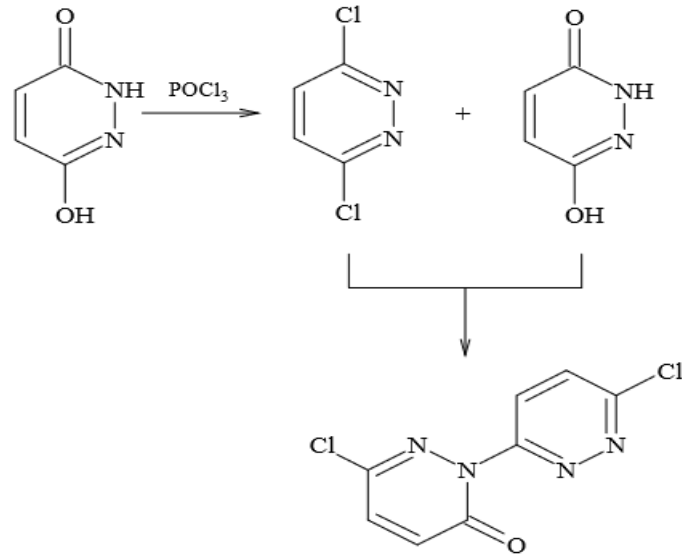
Yukarıdaki tepkimede görüleceği gibi; 4,5-dikloro-3(2H)-piridazinonun % 47'lik hidrobromik asit ya da hidroiyodik asitle tepkimeye girerek, 4,5-dibromo-, 4-bromo-5-kloro- ve 4,5-diiodo-3(2H)piridazinon türevi bileşikleri elde edilmiştir.

6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların, aromatik Grignard reaktifleri ile 1,2 katım tepkimesinden su ayrılmasıyla, 3,6-diaril-4,5dihidropiridazinlerin sentezlendiği ve bileşikteki okso grubunun aromatik Grignard reaktifleriyle yer değiştirdiği bildirilmiştir [50].



Şekil 2.72. 6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların, aromatik Grignard reaktifleri ile 1,2 katım tepkimesi

Maleik hidrazit, fosfor oksiklorür ile tepkimeye girerek, ana ürün olarak, 3,6-dikloropiridazin oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca tepkimede ana ürünün yanı sıra 3-kloro-N-süstitüe piridazinon yan ürünlerinin de oluştuğu bildirilmiştir [51].



Şekil 2.73. Maleik hidrazit, fosfor oksiklorür ile tepkimeye girerek 3-kloro-N-süstittue piridazinon eldesi

Chemical reaction scheme showing the synthesis of 4-iodo-6-methyl-2-pyridone from 2,6-dichloro-4-substituted-6-methyl-2-pyridones.

Reaction 1 (Top):

Starting material: 2,6-dichloro-4-(Y)-6-methyl-2-pyridone (Y: H, NO₂)

Reagent: 57% HI, 150°C

Product: 4-iodo-6-methyl-2-pyridone (Yield: 57%)

Reaction 2 (Middle):

Starting material: 4-iodo-6-methyl-2-pyridone (Yield: 48%)

Reagent: 57% HI, 150°C

Product: 4-iodo-6-methyl-2-pyridone (Yield: 46%)

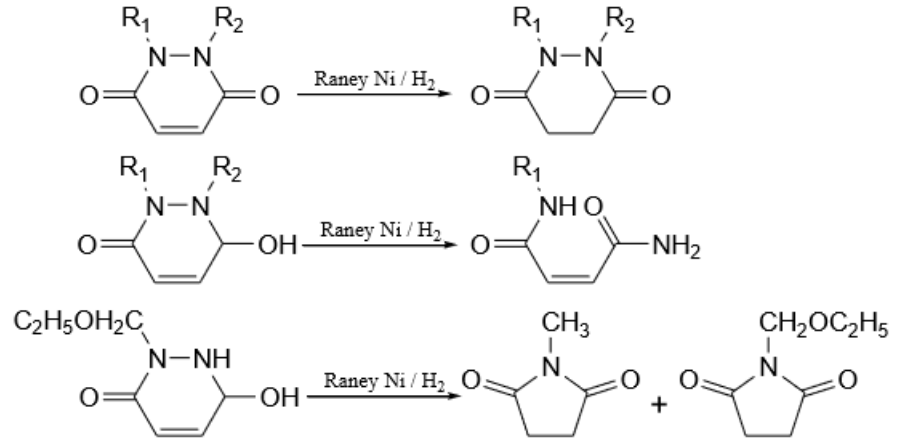
Reaction 3 (Bottom):

Starting material: 2,6-dichloro-4-(Y)-6-methyl-2-pyridone (Y: H, NO₂)

Reagent: NaI / DMF

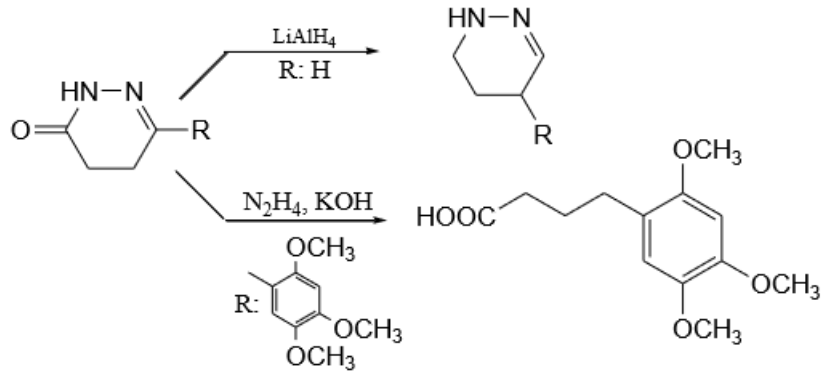
Products: 4-iodo-6-methyl-2-pyridone (Yield: 25%) and 4-chloro-6-methyl-2-pyridone (Yield: 25%)

Maleik hidrazitlerin Adams katalizörü



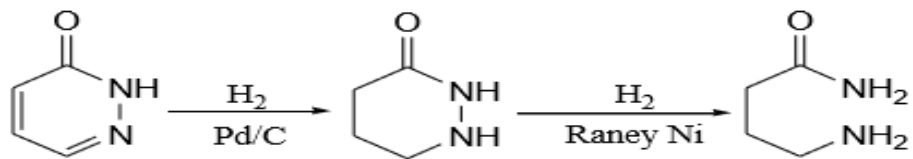
Şekil 2.75. Maleik hidrazitlerin, Adams katalizörü (Raney nikeli ve platin oksit) ve paladyum/kalsiyum karbonat katalizörleriyle tepkimesi

Yapılan bir çalışmada, Wolff-Kishner redüksiyonu ile 4,5-dihidropiridazinon bileşiklerinde halka açılmasının gerçekleştirilmiştir. LiAlH_4 ile de halkadaki karbonil grubunun metilene indirgendiği bildirilmiştir [14].



Şekil 2.76. 4,5-dihidropiridazinon bileşiklerinin Wolff-Kishner redüksiyonu

3(2H)-Piridazinon bileşiğinin, Pd/C katalizörü ile redüksiyonu sonucu 1,4,5,6-tetrahidro-3(2H)-piridazinonu verdiği bildirilmiştir. Oluşan bileşiğin, Raney nikeli ile 4-aminobütiramit bileşiğini verdiği çalışmalarda gösterilmiştir [52].



Şekil 2.77. 3(2H)-Piridazinon bileşiğinin, Pd/C katalizörü ile redüksiyonu

2.2.3. 3(2H)- Piridazinon halkasının spektral özellikleri

2.2.3.1. UV spektrumu özellikleri

Siklik hidrazonlar olan 3(2H)-piridazinonlar üzerinde bazı absorpsiyon çalışmaları yapılmıştır. 6-fenil-3(2H)piridazinon bileşiğinin %95 etanol içerisinde absorpsiyon spektroskopisi üzerine yapılan çalışmalarda; bileşikteki fenil halkasına para konumunda halojen sübsistüsyonu varsa batokromik kayma olduğu, eğer meta konumunda nükleofilik bir nitro grubunun olması durumunda hipsokromik kayma olduğu bildirilmiştir. Sübstitüsyon olmadığı durumlarda 200-400 nm arasında absorpsiyon bantları verdiği gösterilmiştir.

Spektrumun çözücüsünün de absorpsiyonu etkilediği bildirilmiştir. Çözücünün asidik, nötral, bazik olması durumlarında farklı dalga boylarında absorpsiyon gerçekleştiği görülmüştür. Piridazinon halkasının; bazik ortamda keto formunda, nötral ve asidik ortamda enol formunda olması absorpsiyon dalga boyu değişebilmektedir [53].

2.2.3.2. İnfrared (IR) spektral özellikleri

3(2H)-Piridazinonlar üzerinde 1997 yılında Mathrai tarafından yapılan bir çalışmada; katı formda, 1647/1653 cm^{-1} dublet bir C=O gerilim bandı, 3400 cm^{-1} 'de kuvvetli bir bant, 3200-2600 cm^{-1} 'de zayıf ve geniş bir bant görüldüğü bildirilmiştir. 3400 cm^{-1} görülen kuvvetli bantın serbest NH geriliminden kaynaklandığı, 3200-2600 cm^{-1} 'de NH ve OH gruplarından dolayı oluşan hidrojen bağından kaynaklandığı belirtilmiştir. Hidrojen bağının stabilitesi için bileşiklerin kloroform ve dioksan çözeltilerindeki spektrumları ölçülmüştür. Kloroformda bir öncekiyle benzer aralıklar gözlemlendiği, Dioksan çözeltisinde 2 yeni bant serisi olduğu bildirilmiştir [54].

2.2.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektral özellikleri

3(2H)-Piridazinon bileşiklerinin ve türevlerinin yapısını doğrulamak ve izomerlerin regioselektif sentezinde ^1H ve ^{13}C NMR faydalıdır. Bazı çalışmalarda ^1H -NMR spektroskopik çalışmasını intramoleküler ve moleküller arası H bağı ayırt etmenin bir yolu olarak göstermektedir [55].

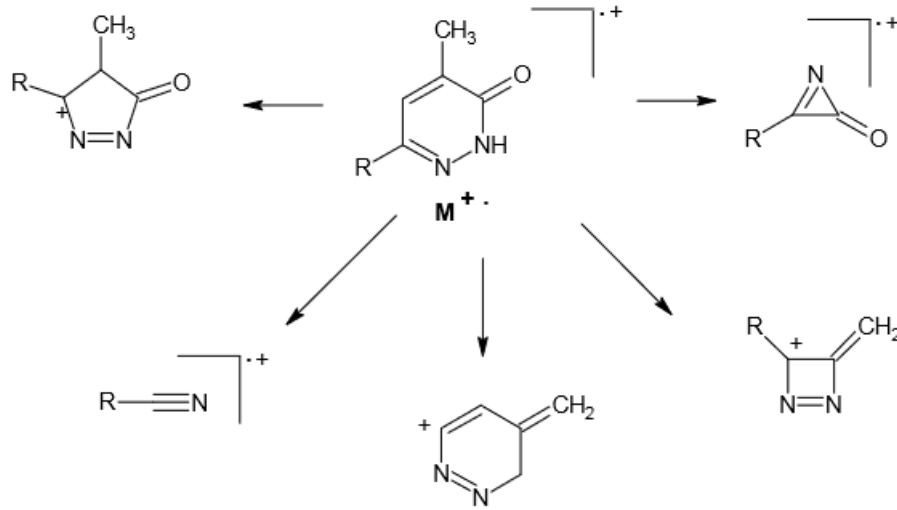
Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarında NH protonuna ait pik, ortam koşullarına bağlı olarak (konsantrasyon, sıcaklık) 7-13 ppm arasında çıktığı gözlemlenmiştir. N-sübstitüe piridazinonlarda pikin kaybolması 2 konumunda sübstitüsyon olduğunu gösteren önemli bir spektral veridir. 5 konumundan metil sübsitüsyonu olmuş piridazinonlarda DMSO- d_6 içerisindeki ^1H -NMR spektrumunda, 12,6 ppm de pik verdiği gözlemlenmiştir.

6-Fenil-5-metil-3(2H)-piridazinon bileşiğinin CDCl_3 içerisindeki $^1\text{HNMR}$ spektrumunda 8.40 ppm de NH protonun pik verdiği bildirilmiştir.

6-Süstitüe-3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin DMSO- d_6 ile yapılan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu NH protonu 12.00 – 12.10 ppm dolaylarında güçlü pik verdiği bildirilmiştir [56].

2.2.3.4. Kütle spektral özellikleri

Piridazinon halkasına ait kütle spektroskopisinde M^+ m/e:80 (%100) moleküler iyon piki)görölmüşür. Yapıdan karbon monoksit ve daha sonra azot gazının ayrılması ile sırasıyla m/e: 68 (% 78), m/e:40 (%11) ve m/e: 39 (%100) iyon pikleri görölmüşür.



Şekil 2.78. Jeol SX 102/DA 6000 kütle spektrometresi üzerinden 6-süstitüe-4-metilpiridazinon türevlerinin kütle spektral fragmantasyonu

2.2.4. 3(2H)- piridazinon halkasının biyolojik özellikleri

Piridazinonların kimyası on yıldan beri ilginç bir çalışma alanı olmuştur. Yeni türevlerinin sentezi, kimyası, biyolojik davranışlarının incelenmesi, biyolojik, tarımsal, tıbbi nedenlerle önem kazanmıştır. Özellikle bileşiğin kardiyovasküler etkileri iyi bilinmektedir. Bu alanda zardaverin ve imazodan gibi bazı bileşikler, PDE III inhibitörleri olarak yeni antiplatelet ve kardiyotonik ajanların aranması için geliştirilmişlerdir [5].

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, süstitüe edilmiş piridazinonların antidepresan olarak kullanılabılme potansiyellerini ortaya koymuştur.

Farmakolojik aktivite çalışmalarında piridazinonların; antihipertansif, analjezik, antienflamatuvar, antipiretik, antikonvülzan, antiülser, antioksidan, antiallerjik, bronkospazmolitik, kardiyotonik, antibakteriyal, antiplatelet, antikolinesteraz, diüretik, anti HIV ve anti kanser, antifungal, antihelmintik gibi çok sayıda biyolojik aktivite gösterdiği bildirilmiştir [4,5,21,22,43].

Bu altı üyeli halka tedavide kullanılan ilaçlarda farklı terapötik aktivitelerle kullanılmaktadır.

Tablo 1.1. Tedavide kullanılan bazı piridazinon içeren ilaçlar

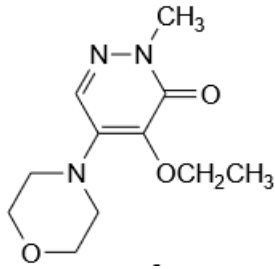
İlaç Adı	Etken Madde	Formül	Aktivite
Pentoil	Emorfazon		Analjezik
	İmazodan		Kardiyotonik
	Amipizon		Antitrombotik
	Zardaverin		Fosfodiesteraz İnhibitörü
Acardi	Pimobendan		Kardiyotonik
Simdax	Levosimendan		Vazodilatör
	İndolidan		Kardiyotonik Fosfodiesteraz inhibitörü

2.2.4.1. Analjezik ve antiinflamatuvar etkili 3(2H)-piridazinonlar

Non steroidal antiinflamatuvar ilaçların(NSAİD) ağrı ve inflamasyon tedavisinde geniş bir klinik kullanımı vardır. COX-1 VE COX-2 iki adet sikooksijenaz izoformu vardır. Bu izoformlar klasik NSAİD' lerin çoğunda ayırt edilemezler [5].

Özellikle 19.yy da başlayan aktivite çalışmaları bazı piridazinon bazlı analjezik ve antiinflamatuvar ajanların keşfedilmesi ve sonrasında 1980'li yılların sonlarına doğru müstehzar olarak piyasaya çıkmasıyla hızlanmıştır.

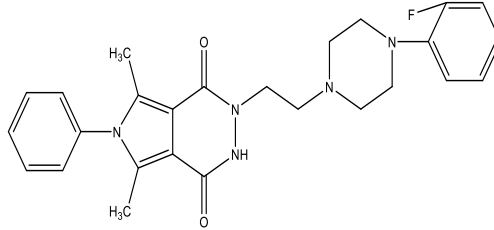
3(2H)- piridazinon halkasına sahip analjezik etkili en bilinen bileşik emorfozondur.



Şekil 2.79. Emorfazon bileşiği

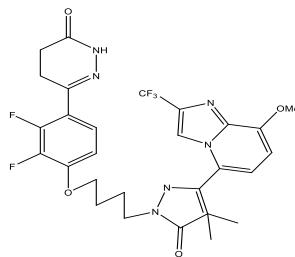
Emorfozon üzerinde araştırmalar devam etmiş ve izomerlerinin etkileri araştırılmıştır. Bazı izomerlerinin emorfozondan daha kuvvetli olduğu, analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir.

Mogilski ve arkadaşları tarafından sentezlenen çeşitli piridazinon türevleri arasında sitokin inhibitörü (TNF- α) ve antiinflamatuvar özelliği olan bileşikler saptanmıştır.



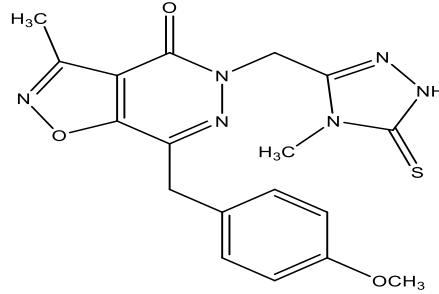
Şekil 2.80. Mogilski ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik

Ochiai ve arkadaşları bir çalışmalarında sentezledikleri piridazinonların fosfodiesteraz enzimini inhibe ettiklerini ve antiinflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir.



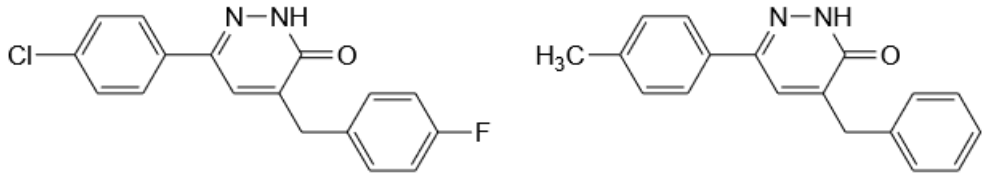
Şekil 2.81. Ochiai ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik

Özadalı ve arkadaşları piridazinon türevlerinin in vivo ve in vitro olarak antiinflamatuvar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



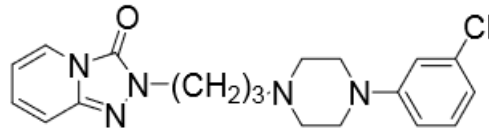
Şekil 2.82. Özadalı ve arkadaşları tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik

Husain ve diğerleri yeni piridazinon türevlerini sentezlemişler ve antiinflamatuvar etki yanı sıra analjezik ve ülserojenik etkilerini de araştırmışlardır. İbuprofenle karşılaştırmalı aktivite çalışması yapmışlardır [60].

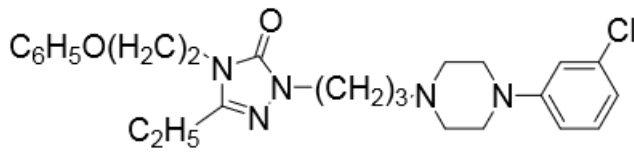


Şekil 2.83. Husain ve diğerleri tarafından sentezlenen piridazinon türevi bileşik

Antidepresan olarak kullanılan ve güçlü analjezik etkiye sahip Trazodon ve onun triazolo analogu olan nefazodon piridazinon türevi analjezik ilaçlardır [57].

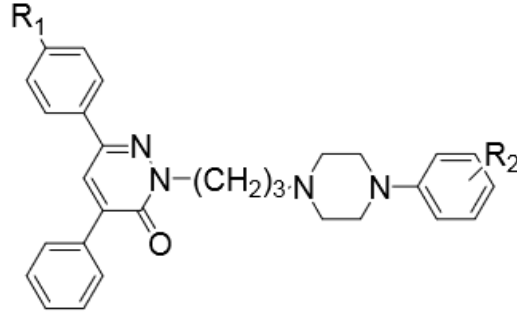


Şekil 2.84. Trazodon bileşiği



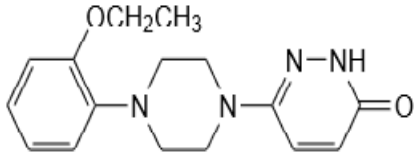
Şekil 2.85. Nefazodon bileşiği

4,6-diaril-3(2H)piridazinonun trazodona benzerliği nedeniyle üzerinde aktivite çalışmaları yapılmıştır. Klasik analjezik ilaçlardan olan asetaminofen ve noramidoprin daha yüksek etki gösterdiği bulunmuştur. R₁:F ve R₂:4F olduğu durumlarda en yüksek aktivite saptanmıştır.



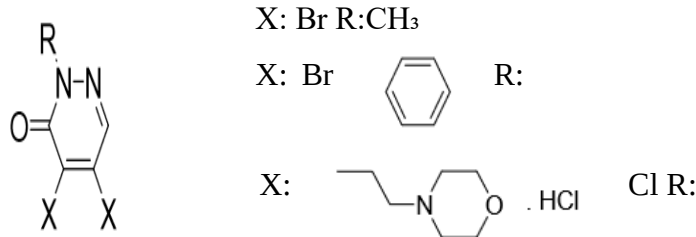
Şekil 2.86. 4,6-diaril-3(2H)piridazinon bileşiği

Analjezik ve antiinflamatuvar etkisi araştırılan bir diğer piridazinon türevi ise; 6-Süstitüe-3(2H)-piridazinondur. 10 farklı türevden oluşan bir seri bileşikten, dördünün 200 mg/kg dozda, belirgin şekilde analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir. (6-[4-(2-florofenil) piperazin-1-il]-3(2H)-piridazinon) bileşiğinin de standart ilaç olan indometazin ile benzer şekilde antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir [61].



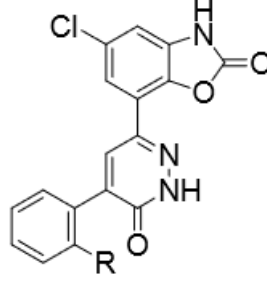
Şekil 2.87. (6-[4-(2-florofenil) piperazin-1-il]-3(2H)-piridazinon)

2-süstitüe-4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon türevi bileşiklerin de analjezik aktiviteleri incelenmiş ve aktiviteleri fenilbutazondan daha yüksek bulunmuştur [6].



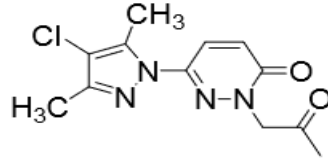
Şekil 2.88. 2-süstitüe-4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon

Ökçelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4-fenil ve 4-(2klorofenil)-6-(5-kloro-2-okso-3H-benzoksazol-7-il)-3(2H)-piridazinon türevlerinin güçlü analjezik etki gösterdiği bulunmuştur [58].



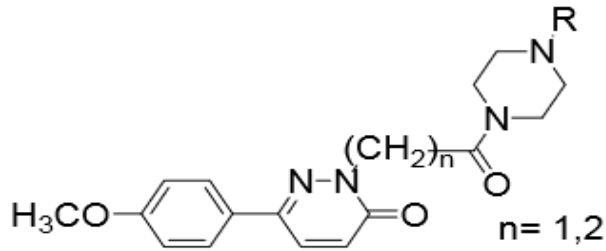
Şekil 2.89. 4-(2klorofenil)-6-(5-kloro-2-okso-3H-benzoksazol-7-il)-3(2H)-piridazinon

2005 yılında yapılan bir diğer araştırmada [6-(3,5-dimetil- 4-kloropirazol-1-il)-3(2H)-piridazinon-2-il] asetik türevlerinin analjezik aktivitelerinin aspirine eşit olduğu bulunmuştur [59].



Şekil 2.90. [6-(3,5-dimetil- 4-kloropirazol-1-il)-3(2H)-piridazinon-2-il]

Doğruer ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada sentezlenen [6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]asetamit ve 3-[6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit türevi bileşiklerin analjezik aktiviteleri aspirinden daha etkili bulunmuştur [27].



Şekil 2.91. 3-[6-(4-metoksifenil)-3(2H)-piridazinon-2-il]propanamit

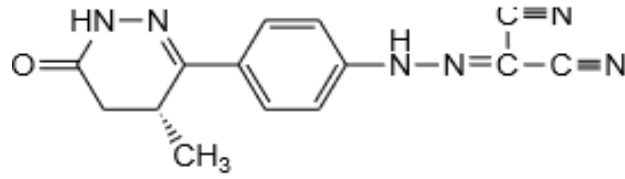
Chintakunta ve diğerlerinin yapmış olduğu bir araştırmada 3-O- süstitüe benzilpiridazinon türevleri araştırılmış ve COX-2 selektif siklooksijenaz inhibitörü olduğu bildirilmiştir [5].

2.2.4.2. *Kardiyovasküler sistem üzerine etkili 3(2H)-piridazinonlar*

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle koroner kalp hastalıkları ve felç gelişmiş ülkelerde ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Levosimendan, pimobendan, zardaverin, imazodan gibi piridazinon türevi ilaç molekülleri; günümüzde kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [5].

6-aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin kardiyovasküler sistem üzerinde pozitif inotropik, platelet agregasyon inhibisyonu ve antihipertansif etkileri olduğu bildirilmiştir [62].

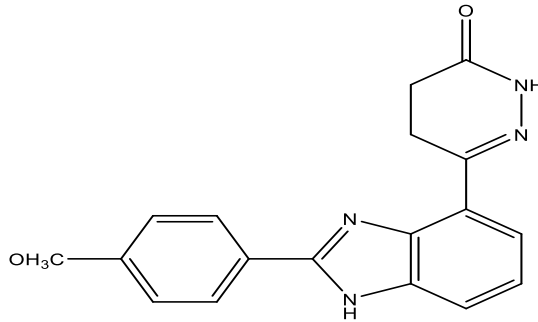
Levosimendan Simadex müstehzarıyla piyasada bulunmaktadır. Simadex konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan etkili bir ilaçtır.



Şekil 2.92. Simadex

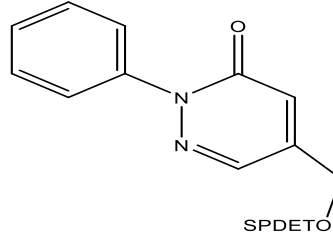
Piridazinon bileşikleri damar düz kaslarındaki gevşetici etkisinden dolayı antihipertansif aktivite göstermektedirler [10].

Pimobendan, piridazinon yapısında olan bir diğer vazodilatör ve inotropik ilaç molekülü olan kalp kası hücrelerinde PDE enzim inhibisyonu yaparak ve kalsiyum duyarlılığını artırarak etkisini göstermektedir. Japonya’da lisanslı olarak kullanılmaktadır [63].



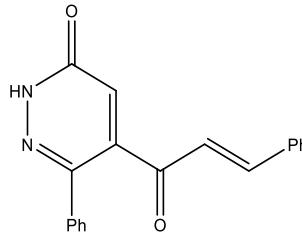
Şekil 2.93. Pimobendan

Costas ve diğerleri çalışmalarında güçlü ve gelecek vaat eden piridazinon türevini göstermişlerdir [5].



Şekil 2.94. Costas ve diğerlerinin çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

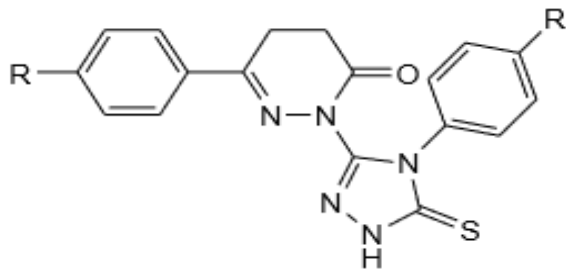
Crespo ve diğerleri çalışmalarında antiplatelet özelliği olan 3(2H)-piridazinon türevini bulmuşlardır [5].



Şekil 2.95. Crespo ve diğerlerinin çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

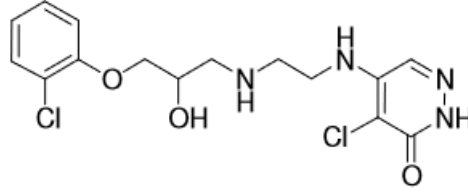
Zardaverin fosfodiesteraz (PDE) enzimini inhibe ederek, kalp kasları üzerinde pozitif inotropik etkiye sebep olur ayrıca bronkodilatör etkiye de sahiptir [63].

Siddiqui ve diğerleri bir çalışmalarında yeni bir piridazinon türevi bileşik sentezlemişler. Bu bileşik, hidralazin ve propranolol gibi standart antihipertansif ilaçlarla karşılaştırıldığında, antihipertansif etki gösterdiği bildirilmiştir.



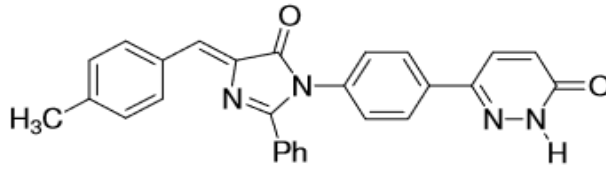
Şekil 2.96. Siddiqui ve diğerlerinin çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

Ridazolol, kardiyoseletif β -blokör özelliği olan, aktif 3(2H)piridazinon bileşiği olarak literatürde bulunmaktadır [65].



Şekil 2.97. Ridazolol

Demirayak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada elde ettikleri 3(2H)-piridazinon türevi bileşiğin *in vivo* ve *in vitro* düzeyde önemli derecede vazodilatör etki gösterdiğini bulmuşlardır [64].



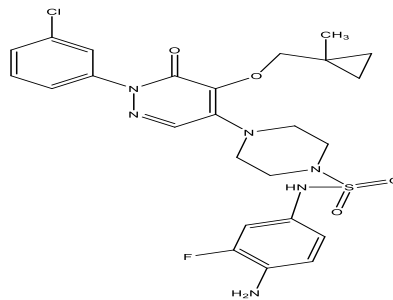
Şekil 2.98. Demirayak ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

2.2.4.3. Antibakteriyel ve antifungal etkili 3(2H)-piridazinonlar

Antimikrobiyal enfeksiyonlar dünyanın, özellikle tropikal bölge ülkelerinde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir [5].

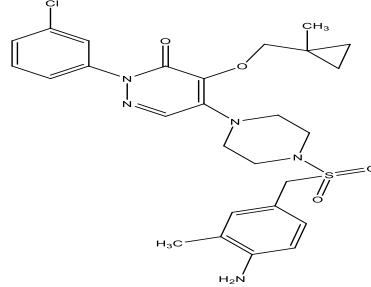
Sülfonilpiridazinonların ve bazı piridazinon türevlerinin antibakteriyel ve antifungal etkileri ortaya çıkarıldıktan sonra bu konuda araştırmalar yoğunlaştırılmıştır [68].

Zych ve arkadaşları yaptıkları araştırmada; buldukları sübstitüe 3(2H)-piridazinonun *Aspergillus fumigatus* ve küfüne ve *C.albicans*' ın izole patojenik klinik suşlarına karşı değerlendirme yapılmış ve önemli antifungal potansiyele sahip olduklarını ortaya koymuşlardır [69].



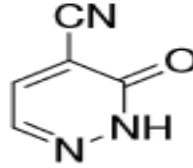
Şekil 2.99. Zych ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

Kuang ve diğerkleri; bir seri piridazinon sentezinde bulunmuş ve buldukları türevlerden bazılarının antifungal aktiviteyi taşıdıklarını bildirmişlerdir. *C.albicans*' a karşı önemli derecede etkinlik saptamışlardır [70].



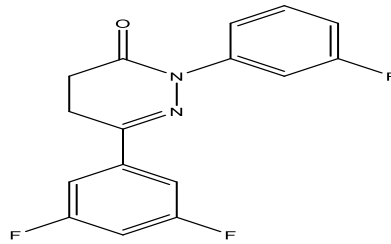
Şekil 2.100. Kuang ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

Amerika birleşik Devletleri'nde piridazinon türevleriyle ilgili bir çalışmada, 4-siyano-3(2H)-piridazinon türevlerinin sistemik *E.coli* enfeksiyonuna karşı antibakteriyel etkinlik gösterdiği fareler üzerinde yapılan deneylerle ortaya konulmuştur [72].



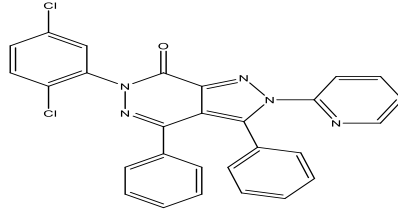
Şekil 2.101. 4-siyano-3(2H)-piridazinon

Sowmya ve diğerkleri sentezledikleri piridazinon türevinin önemli ölçüde antibakteriyel etkinlik gösterdiğini raporlamışlardır [71].



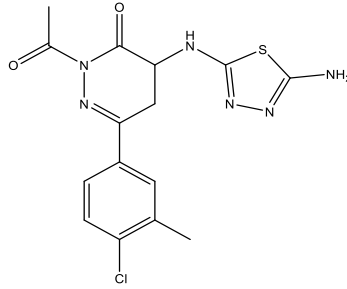
Şekil 2.102. Sowmya ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

Akbaş ve arkadaşları sentezledikleri 3(2H)-piridazinon türevlerinin Gram + ve Gram – bakterilere karşı önemli ölçüde antibakteriyel etkinlik gösterdiğini raporlamışlardır.



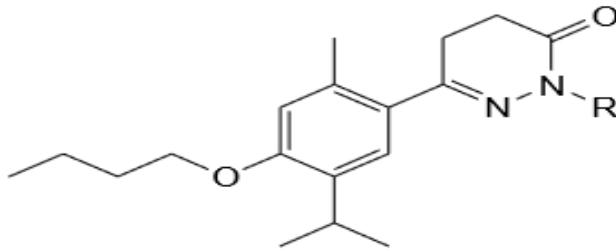
Şekil 2.103. Akbaş ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

Sallam ve arkadaşları 3(2*H*)-piridazinon türevlerinin *S. racemosum*' a karşı en iyi antibakteriyal etkinliği gösterdiğini bildirmişlerdir [67].



Şekil 2.104. Sallam ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

Nagle ve diğerleri yeni bir piridazinon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu bileşik timol yapısı içermektedir. Bu bileşiğin *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel; *A. niger* ve *P. marneffe*' ye karşı ise antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Değerlendirme siprofloksasin ve flukonazol ile karşılaştırılarak yapılmış ve iyi bakterisidal ve fungusidal etki gösterdikleri bildirilmiştir [66].



Şekil 2.105. Nagle ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

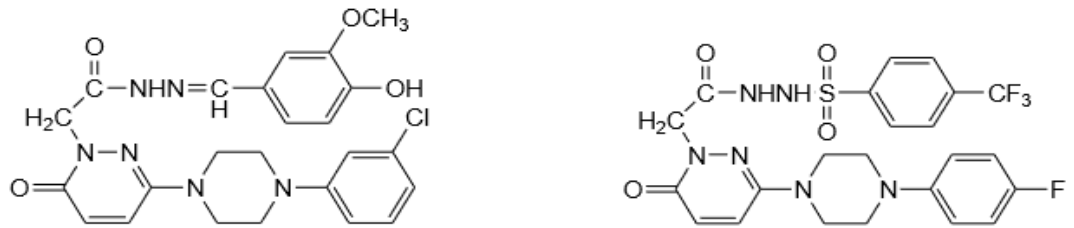
2.2.4.4. Antikolinesteraz etkili 3(2*H*)-piridazinonlar

Kolinesteraz inhibitörleri bir nörotransmitter olan asetilkolin'in hidrolizini katalizlemektedir. Vücutta asetilkolinesteraz ve butiril kolinesteraz olmak üzere iki tane kolinesteraz enzimi bulunmaktadır. Asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlara kolinesteraz inhibitörleri veya antikolinesterazlar denilmektedir. Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinesterazın yıkımını inhibe ederek santral ve periferik kolinerjik

fonksiyonu güçlendirmektedir. Kolinesteraz inhibitörleri Alzheimer, Myastenia Gravis ve glokom gibi nöromusküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar [73].

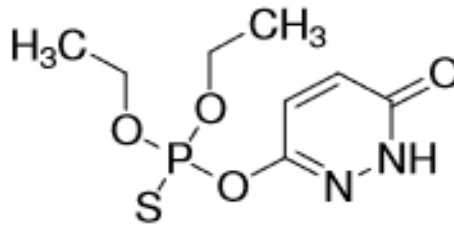
Asetilkolinesteraz enziminin temel rolü kolinerjik sinapslarda asetilkolinin hidrolizini katalizlemektir. Bütirilkolinesterazın rolü asetilkolinle beraber diğer esterleri de hidroliz etmek olduğundan asetilkolinesteraz kadar aydınlatılmamıştır [10].

6-süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-asetil-2-(süstitüe/nonsüstitüebenzal)hidrazon ve N'-[(4-süstitüefenil)sülfonil]-2-[4-(süstitüefenil)-piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il asetohidrazit ile yapılan bir çalışmada Ellman metoduyla bileşiklerin değişik konsantrasyonları incelenmiş ve antikolinesteraz etkileri olduğu bildirilmiştir [74].



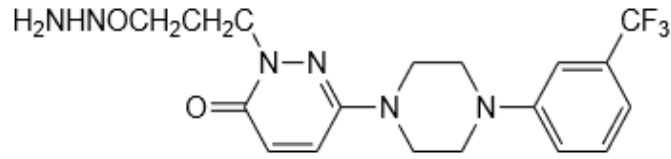
Şekil 2.106. 6-süstitüe-3(2H)-piridazinon-2-asetil-2-(süstitüe/nonsüstitüebenzal)hidrazon ve N'-[(4-süstitüefenil)sülfonil]-2-[4-(süstitüefenil)-piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il

Piridafentiyon'un antikolinesteraz etkili piridazinon türevi olduğu literatürde yer almaktadır [75].



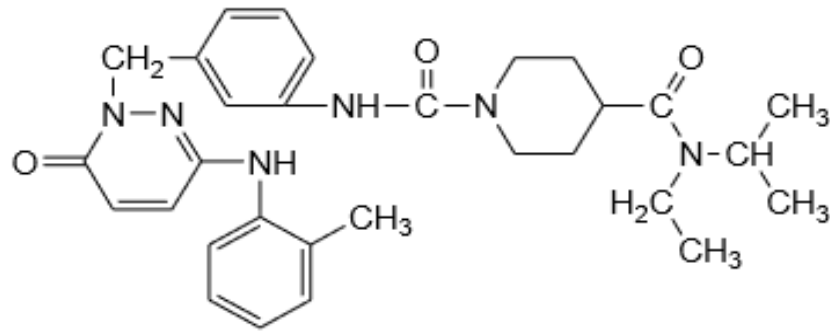
Şekil 2.107. Piridafentiyon

Yapılan bir çalışmada 6-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il propiyonat bileşiğinin hem asetilkolinesteraz hem de bütirilkolinesteraz inhibisyonunda bulunduğu bildirilmiştir [76].



Şekil 2.108. 6-[4-(3-triflorometilfenil)piperazin]-3(2H)-piridazinon-2-il propiyonat

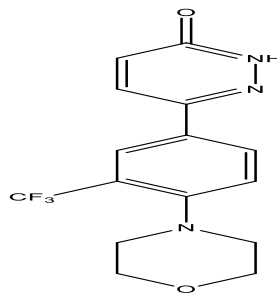
Xing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 2,6-disüstitüe piridazinon türevleri sentez edilmiş ve bileşiklerin yüksek asetilkolinesteraz inhibisyonu yaptığı bildirilmiştir. (77)



Şekil 2.109. Xing ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

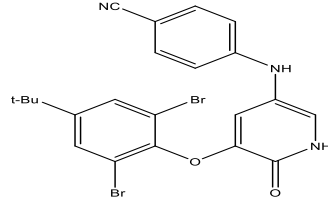
2.2.4.5. 3(2H)-piridazinonların diğer biyolojik etkileri

Yue ve arkadaşları bir seri 3(2H)-piridazinon türevi bileşik sentezlemiş olup, bu bileşiklerin anti-hepatoselüler karsinom aktivitesi gösterdiklerini bildirmişlerdir.



Şekil 2.110. Yue ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

Li ve arkadaşlarının sentezledikleri piridazinon türevlerinde düşük konsantrasyonlarda HIV-1 e karşı değerlendirmelerde bulunmuşlar ve antiviral aktivitede olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 2.111. Li ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri piridazinon türevi bileşik

2.3. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) en sık demans nedeni olup, tüm demans vakalarının %50-70'ini oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı, gelişmiş ülkelerde kalp hastalıkları, kanser ve inmeden sonra ölüme neden olan hastalıklar arasında dördüncü sıradadır. Hastalığın prevalansı 65 yaş üzerinde %6-10, 85 yaş üzerinde %30-47' dir. Prevalans 60 yaşından sonra her beş senede bir-iki katına çıktığı bilinmektedir [81].

Hastalığın patolojisinde; amiloid plak ve nörofibriller yumakların varlığı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalar hastaların otopsi meteryallerinden elde edilen verilerden çıkmış olup, bu patolojik bulguların belirli dağılımda ve yoğunlukta olduğu saptanmıştır. Parenkimal lezyonlar yanı sıra serebral amiloid anjiopati hastalık patolojisine eşlik edebilmektedir. Hastalıkta sıklıkla gözlenen diğer patolojik bulgu ise; nöron ve sinaps kaybıdır. Moleküler çalışmalar; nörofibriller yumakların ana bileşeninin tau proteini, amiloid plakların ise amiloid beta olduğunu göstermiştir [82].

Hastalığının patolojisini en fazla açıklayabilen Amiloid kaskad hipotezine göre, amiloid prokürsor protein (APP)'den oluşan beta amiloid plak 40 ve 42 peptidlerin beyinde depolanması hastalığa sebep olmaktadır. Özellikle AB42 demansın erken dönemlerinde artmakta ve bilişsel yıkımla kuvvetli ilişkisi bulunmaktadır. Anormal olarak sekrete olan AB parçacıklarının ekstraselüler plaklar içinde birikimi son nörotoksik sonucu meydana getirmektedir. Bu nörotoksik etkilere maruz kalan nöronlarda dejeneratif değişiklikler oluşmakta nöron soma ve nöritlerinde gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (örneğin sinaptik disfonksiyon), nöron kaybı birçok nörotransmitter eksikliğine (özellikle asetilkolin eksikliği) ve biyokimyasal değişikliklerine neden olmaktadır [81,82].

Alzheimer hastalığında kolinerjik sistem etkilenmişse; hastalığın kognitif ve diğer semptomları, kolinerjik iletiyi artırarak yani; asetilkolin (Ach) yıkımını önleyerek, yerine koyarak ya da reseptörleri aktive ederek tedavi edilebilir.

Alzheimer hastalığının patofizyolojisini açıklamaya çalışan daha birçok hipotez olmakla birlikte, hiçbir hastalığın patofizyolojisini tam olarak açıklayamamaktadır [80].

2.3.1. Hastalığın tanısı

Tanı klinik değerlendirme ile konulabilir. Kesin tanı otopsi ile yapılır. Radyolojik, nöropsikolojik değerlendirmeler ve diğer laboratuvar incelemeleri yapılır. Yapılan testlerin, hastanın mental durumunu değerlendirirken yararı çok fazladır. Erken tanıda özellikle sosyo-kültür düzeyi yüksek yaşlılarda zordur. Belli aralıklarla yapılacak mental muayene ve testler tanıyı koydurur.

Demans sendromlarının tanısı iki basamaklıdır. Her şeyden önce sendrom belirtilerinin iyi tanınması gerekir. İkinci basamakta spesifik organik etiyoloji ortaya konulmalıdır. Erken tanı konulup, tedavi edilebilen demans vakaları, tüm vakaların % 10-15'ini oluştururlar. Tedavi edilebilir vakaların nedenleri, hastadan ve özellikle yakın akrabalarından alınacak ayrıntılı bir hasta öyküsü, fiziksel ve nörolojik muayeneden, rutin laboratuvar ve özel tetkiklerden yararlanarak ortaya konulabilir [80,81,82].

2.3.2. Hastalığın tedavisi

Hastalığın kesin tedavisi henüz mümkün değildir. Bununla birlikte halen demans tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar vardır ve yeni tedavi stratejileri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Hastalığın tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar ve hali hazırda geliştirilmekte olan tedavilerin tamamının mekanizması patofizyolojik verilere göre oluşturulan hipotezlerdir.

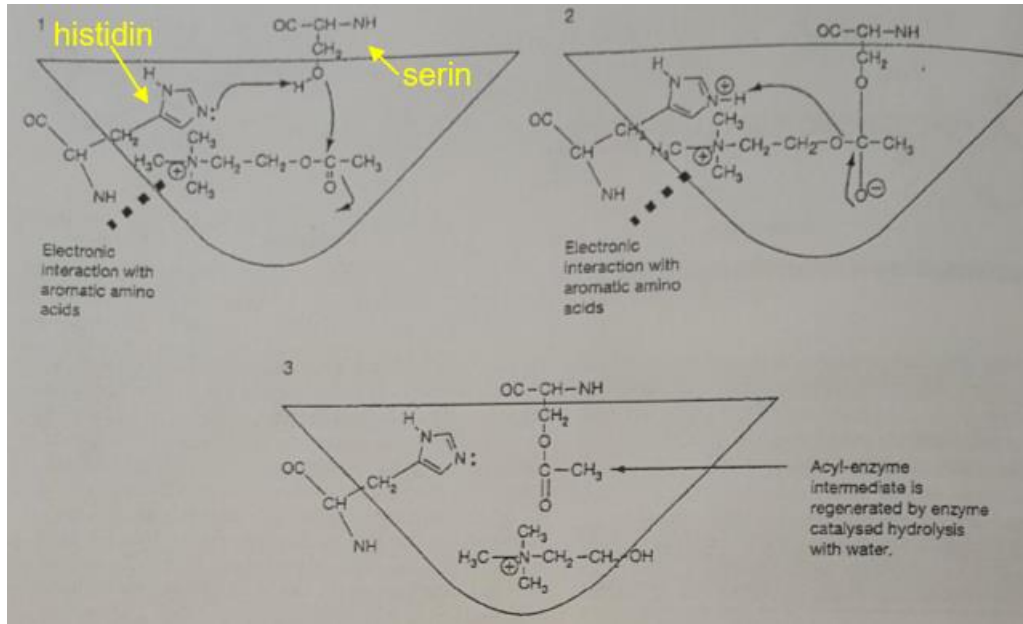
Alzheimer Hastalığı tedavisi için ilk olarak takrin, ve daha sonra donepezil, rivastigmin ve galantamin kullanıma girmiştir [73].

Sinaptik aralıkta asetilkolini yıkan enzimi (kolin asetil transferaz) inhibe eden Asetil kolinesteraz inhibitörleri; rivastigmin, donepezil ve galantamin'dir. N-metil- D - aspartat (NMDA) antagonisti olan memantin ise farklı bir grup olup glutaminerjik aşırı uyarımı engelleyerek hafıza ile ilgili NMDA reseptörlerini etkiler.

Kolinesteraz inhibitörleri, uzun süreli etki sağlayabilmektedir. Kolinesteraz inhibitörlerinin nöroprotektif etkisinin olduğu ve bu etkinin nikotinik reseptörler üzerinden işlediği düşünülmektedir. Böylece kortikal nöron kaybına neden olan patolojik sürece etkiyerek hastalık progresyonunu yavaşlattıkları öngörülmektedir [85].

Bu grup ilaçlar Asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek bütün kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolin birikmesine neden olurlar. Hem nikotinik ve hemde muskarinik

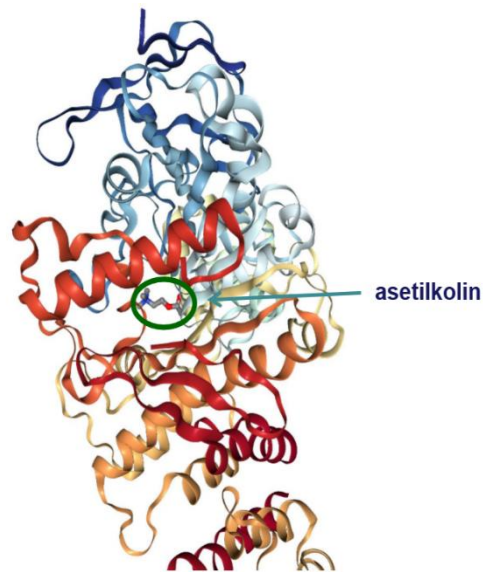
reseptörlere etkilidirler. Bu bileşikler yarışmalı olarak, asetilkolinden önce enzime bağlanır ve hidrolize engel olurlar.



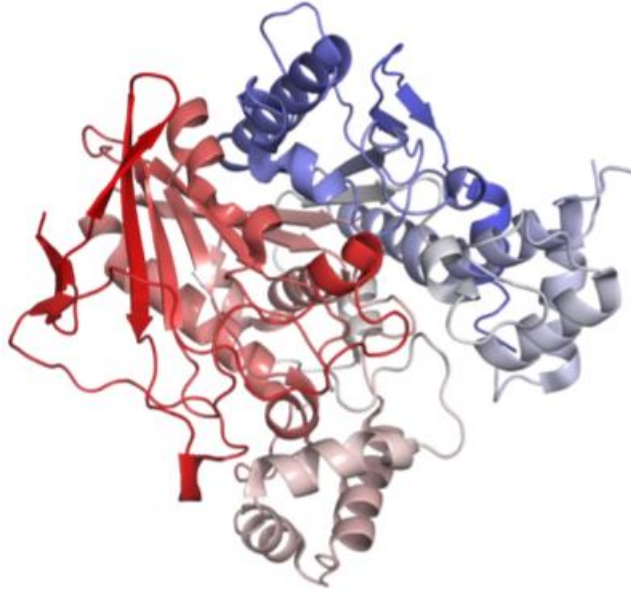
Şekil 2.112. Asetilkolinin asetilkolinesteraz tarafından hidroliz mekanizması

2.3.3. Kolinesteraz enzimleri

Serin hidrolaz enzim grubunda yer alan asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimleri genellikle kolinesterazlar olarak bilinirler [86]. İnsan beyinde yer alan bu iki tip kolinesteraz enziminden asetilkolinesteraz 7. kromozom tarafından ve bütirikolinesteraz ise 3. kromozom tarafından kodlanmaktadır [87].



Şekil 2.113. Asetilkolinesterazın enzim yapısı



Şekil 2.114. *Butirilkolinesterazın enzim yapısı*

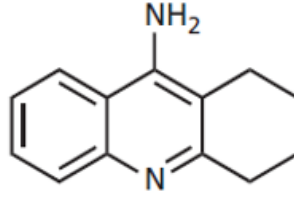
Here iki enzimin farklı kromozomlarda kodlanmış olmasına rağmen aminoasit dizilimleri % 65 oranında birbirlerine benzer. Normal erişkin bir insanın beyinde asetilkolinesteraz butirilkolinesteraza göre daha yaygın bulunmaktadır. Asetilkolinesterazın kolinerjik iletimdeki rolü oldukça iyi bilinse de butirilkolinesterazın rolü yeterince anlaşılmış değildir. Normal beyinde sinaptik asetilkolin hidrolizinin esas olarak asetilkolinesteraz tarafından yapıldığı, butirilkolinesterazın buna çok az katkısının olduğu kabul edilmektedir. Beyindeki kolinesteraz aktivitesinin % 80' inden asetilkolinesteraz, geriye kalan % 20' inden butirilkolinesterazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Butirilkolinesterazın sinir sistemi gelişiminin erken dönemlerinde düzeyleri yüksektir, ilerleyen evrelerde bu düzey düşmektedir [85,86].

Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi insan kromozomunda tek bir gen tarafından kodlandırılmaktadır. Kodlu bölgede farklı şekilde bağlantı yapması ile AChE' nin farklı moleküler formları oluşmaktadır [10].

Düz kaslarda kolinerjik iletiyi düzenlediği gösterilmiş olan butirilkolinesterazın; sinir sistemindeki işlevi yeterince bilinmemektedir [149,150].

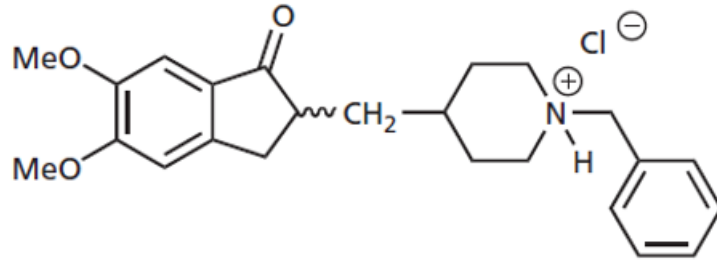
2.3.4. Kolinesteraz enzim inhibitörleri

Merkezi ve periferik etkili geri dönüşlü kolinesteraz inhibitörüdür. Etki süresi 4-6 saattir. Etkisi özgül değildir. Asetilkolinesteraz yanında butirilkolinesteraz ve diğer kolinesterazları da inhibe eder.



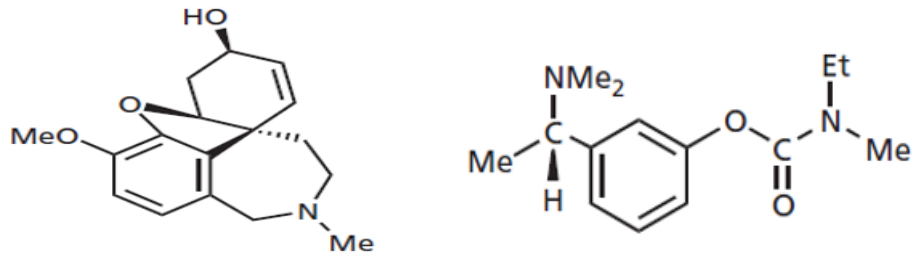
Şekil 2.115. *Takrin*

Piperidin yapısında bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Diğerlerine göre daha seçici etki göstermektedir. Kolinesterazı seçici ve geri dönüşlü olarak inhibe eder. Merkezi etkisi daha fazladır. Karaciğerde metabolize olur.



Şekil 2.116. *Donepezil*

Rivastigmin, eptastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri ve son yıllarda FDA'dan onay almış diğer bir AChE inhibitörü olan galantamin de tedavide kullanılmakta olup, bulantı, kusma ve diyare gibi yan etkileri bulunmatadır [10,83,84,85].



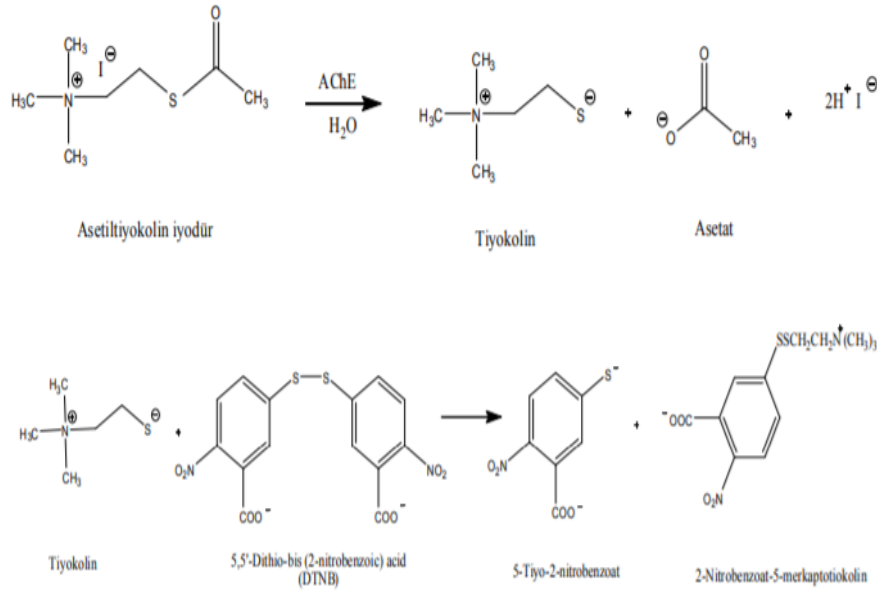
Şekil 2.117. *Galantamin ve Rivastigmin,*

2.3.5. Antikolinesteraz aktivite tayin yöntemleri

2.3.5.1. *Ellman Metodu*

Ellman metodu, asetilkolinin AChE tarafından tiyokoline parçalandıktan sonra, tiyokolinin sarı renkli 5- tiyo-2-nitrobenzoat anyonunu vermek üzere 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asitin (DTNB) ile reaksiyon verdiği kolorimetrik bir yöntemdir. Oluşan sarı renkli kompleksin 412 nm'deki absorbansının ölçülmesine dayanır. 96 kuyucuklu mikropalakalarda gerçekleştirilmektedir.

Ellman metodunun dezavantajları da vardır. Bunlardan biri, reaksiyon sonucu oluşan sarı kompleksin bileşimi ve bu bileşiğin 412 nm' deki absorpsiyon katsayısı reaksiyon karışımının bileşimine ve özellikle de pH değerine yüksek oranda bağlıdır. Bir diğeri bu yöntemde substrat olarak astilkolin yerine asetiltiyokolin kullanılması gerekliliğidir. Bununla birlikte, AChE/BChE tarafından hidroliz edilen asetilkolin ve asetiltiyokolinin ne reaksiyon oranları, ne de IC50 değerleri aynı değildir [88,89].



Şekil 2.118. Ellman metodu ile aktivite tayin prensibi

2.3.5.2. Butirilkolinesteraz aktivite tayin yöntemi

Butirilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi için enzim olarak at serumundan elde edilen butirilkolinesteraz enzimi substrat olarak ise butiriltiyokolin iyodür kullanılmaktadır [88].

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

Alüminyum klorür	: Merck, Almanya
Asetanilid	: Merck, Almanya
Asetik asid	: Riedel-de Haen
Diklorometan	: Merck, Almanya
Dietileter	: Merck, Almanya
Dimetilformamid	: Merck, Almanya
Dimetilsülfoksid	: Merck, Almanya
Etil alkol	: Yerli
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ftalik anhidrid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Fenil süksinik anhidrit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hidroklorik asid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Merck, Almanya
Metilhidrazin	: Merck, Almanya
3-Nitroftalik anhidrit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri (40-60°)	: Merck, Almanya
Sodyum bikarbonat	: Merck, Almanya
Susuz Sodyum asetat	: Merck, Almanya
Süksinik anhidrid	: Merck, Almanya
Tetrakloro ftalik anhidrit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Merck, Almanya
Metilhidrazin	: Merck, Almanya
Petrol eteri (40-60°)	: Merck, Almanya

Silikajel 60 GF ₂₅₄	: Merck, Almanya
Silikajel 60 G	: Merck, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System, İsviçre
Etüv	: Heraeus, Almanya
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Kızıl ötesi spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Moleküler görüntüleme cihazı	: BIO-RAD, ChemiDoc XRS+, ABD
Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Güney Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asit eldesi (Yöntem A)

Asetanilid (0.2 mol) ve süksinik anhidrid (0.22 mol) diklorometan içine ilave edildi. Sonrasında iyice karıştırıldı ve alüminyum klorür (1,2 mol) ilave edilerek 8 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Diklorometan distile edildi. Kalıntı bir buz banyosuna yerleştirilerek buzlu seyreltik hidroklorik asid ile dekompoze edildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisiyle muamele edilerek süzüldü. Süzüntü seyreltik hidroklorik asid ile asidik olana kadar asitlendirildi. Çökelek suyla yıkanarak alındı ve dimetilformamid-su çözeltisinden kristallendirildi.

4.1.2. 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit eldesi (Yöntem B)

4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asit (0,02 mol) konsantre hidroklorik asid: su (2:1) ile geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çözelti soğutularak hacmi kadar suyla seyreltildi ve sodyum bikarbonat ile pH 7 ye ayarlandı. Çöken ürün süzülerek suyla yıkanarak alındı ve etanolden kristallendirildi.

4.1.3. 6-(4-aminofenil)-2-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on eldesi (Yöntem C)

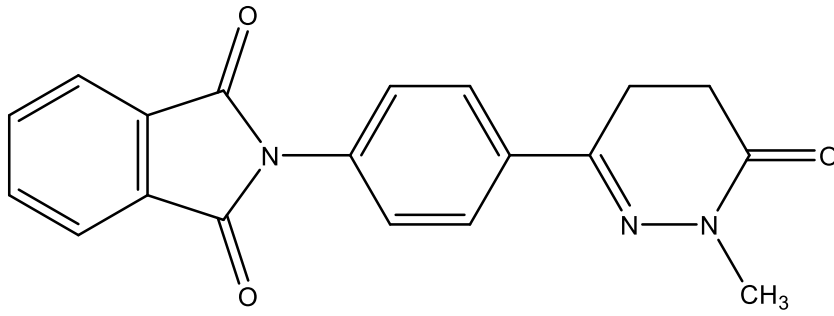
4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit (0,018 mol) ve metilhidrazin (0.036 mol) susuz sodyum asetat (0.054 mol) eklenerek, etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışım soğutuldu, oluşan ürün süzülerek alındı. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildi, su ile yıkandı kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi.

4.1.4. 2-Metil-6-[4-(süstitüe)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi A (Yöntem D)

Eşit eşivalan alınan asit anhidrit türevi ile 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon, sodyum asetat varlığında etanol içerisinde, geri çeviren soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildi. Karışım soğutuldu, çöken ürün süzülerek alındı. Ürün sıcak etanol ile yıkanarak temizlendi.

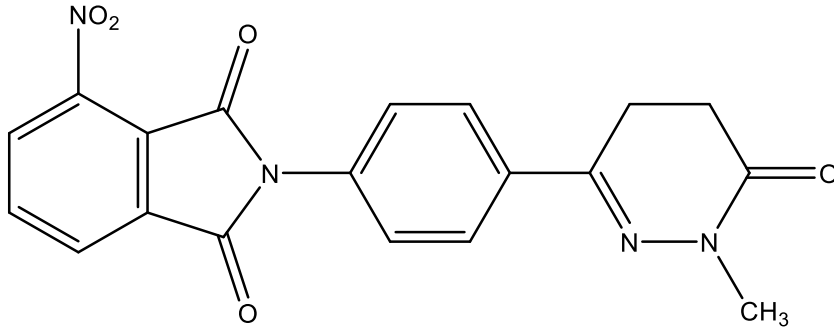
2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)izoindolin-1,3-dion
A1 eldesi:

Eşit eşivalan alınan 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ve izobenzofuran-1,3-dion kullanılarak yöntem D de belirtildiği şekilde elde edildi.



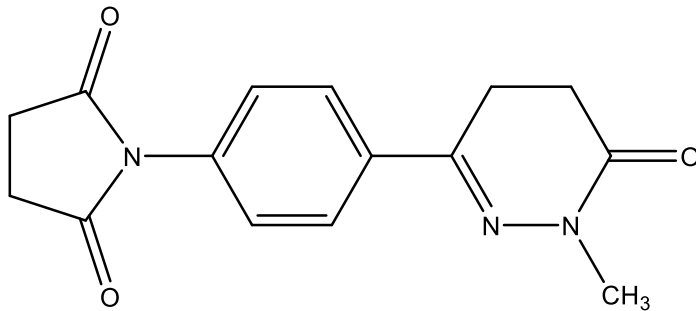
2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)-4-nitroizindolin-1,3-dion A2 eldesi:

Eşit eğıvalan alınan 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinon ve 4-nitroizobenzofuran-1,3-dion kullanılarak yöntem D de belirtildiğı şekilde elde edildi.



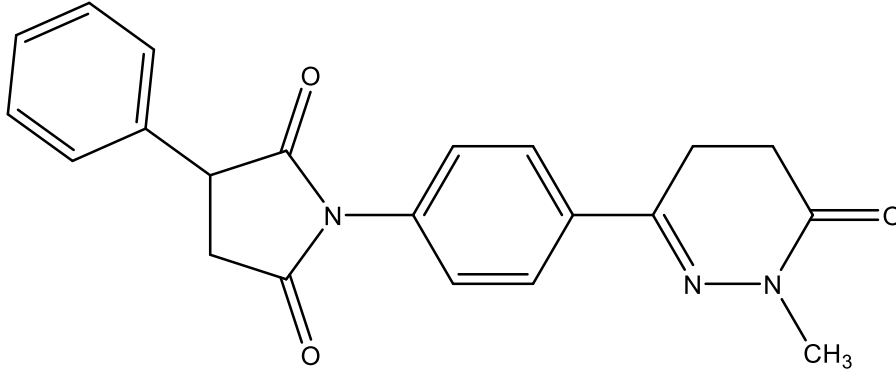
1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)pirolidin-2,5-dion A3 eldesi:

Eşit eğıvalan alınan 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinon ve Süksinik anhidrit kullanılarak yöntem D belirtildiğı şekilde elde edildi.



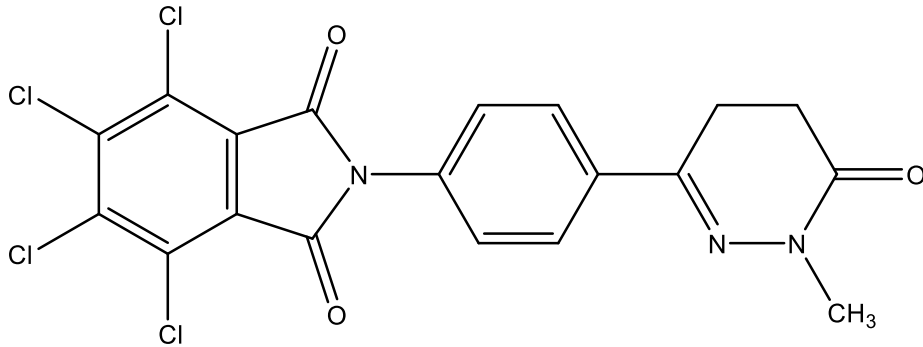
1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)-3-fenilpirolidin-2,5-dion A4 eldesi:

Eşit eşivalan alınan 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ve fenilsüksinik anhidrit kullanılarak yöntem D de belirtildiği şekilde elde edildi.



4,5,6,7-tetrakloro-2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)izoidolin-1,3-dion A5 eldesi

Eşit eşivalan alınan 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ve 4,5,6,7-tetrakloroizobenzofuran-1,3-dion kullanılarak yöntem D de belirtildiği şekilde elde edildi.



4.2. İTK Çalışmaları

Tüm sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile elde edilmiştir. Deney balonlarından alınan numuneler, sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri belli zaman aralıkları ile adsorban olarak seçilen silika jel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla uygulanmıştır. Hareketli fazlar içerisinde sürüklendirilmiştir. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığından (254 nm ve 366 nm) yararlanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara devam ettirilmiş veya bitirilmiştir. Her bir sentezin kontrolü için çalışmamızda uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenmiştir. Tüm yöntemlerde anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (3:1) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tayini

Sentezlenen moleküllerin erime noktaları; Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak saptanmıştır. Sentez bileşikleri, bir ucu kapalı kılcal borulara ½ cm kadar konulan cihazın haznelerine konulmuştur. İşlem tamamlandığında cihazdan alınan videolar izlenmiş olup, erime noktası tayini yapılmıştır.

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Bileşiklerin IR spektrumları; Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak saptanmıştır. ATR ataçmanına toz maddeler uygulanarak IR spektrofotometresi çekilmiştir.

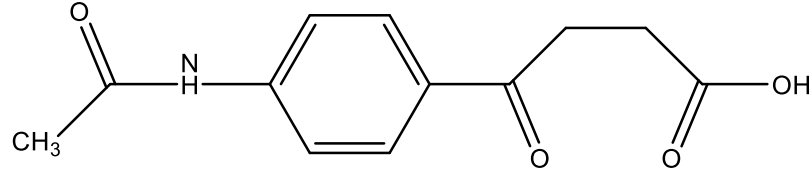
4.5. C, H, N, O tayini

Bileşiklerin C, H, N, O yüzdelerinin analizi bir Leco CHNS Elementel Analiz Aleti kullanılarak alınmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

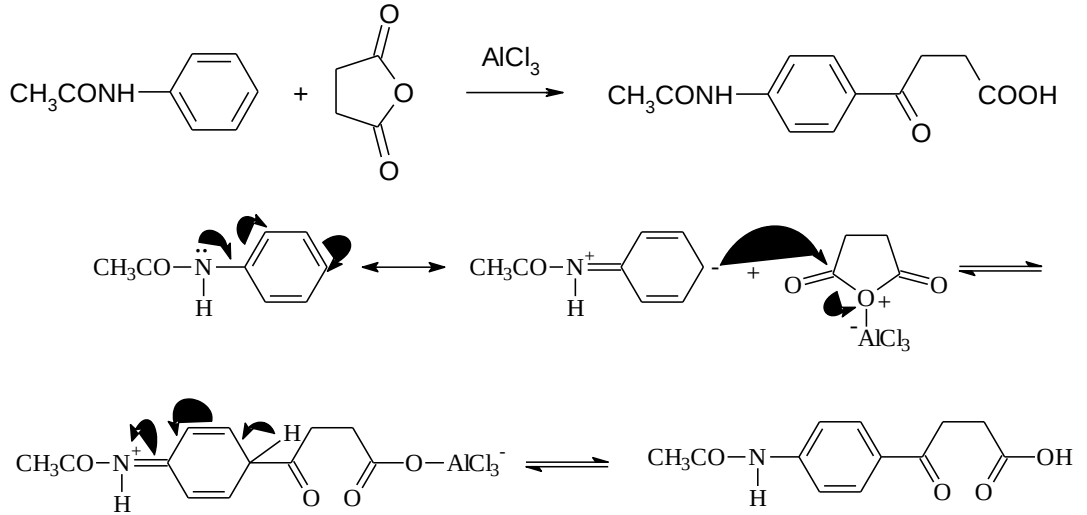
5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asit sentezi (1)



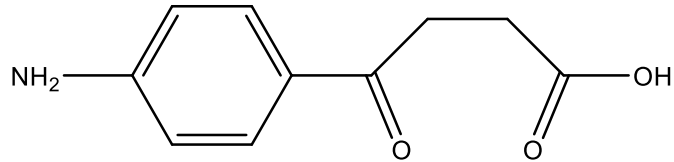
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Başlangıç maddemiz olan, 4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asit; asetanilidten hareketle alüminyum klorür katalizörlüğünde Friedel-Crafts reaksiyonu şartlarında elde edilmiştir [91].

Verim %80 . Deneysel E.n: 192 °C; Lit. [90] E.n.:202-203°C



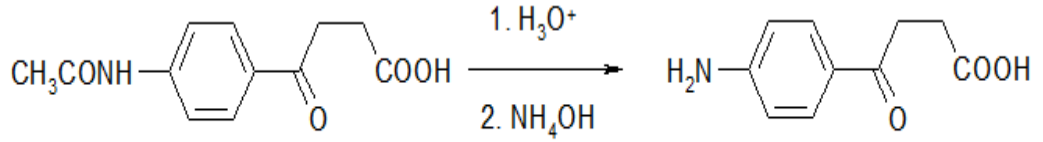
Şekil 5.1. 4-(4-asetamidofenil)-4-oksobutanoik asitin ön görülen reaksiyon mekanizması

5.1.2. 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit sentezi (2)



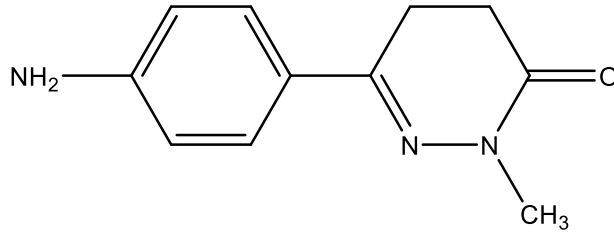
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Elde edilen bileşik asit ortamda hidroliz edilerek 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit elde edilmiştir [91].

Verim %80. Deneysel E.n: 190°C; literatür E.n: 186-188°C [90].

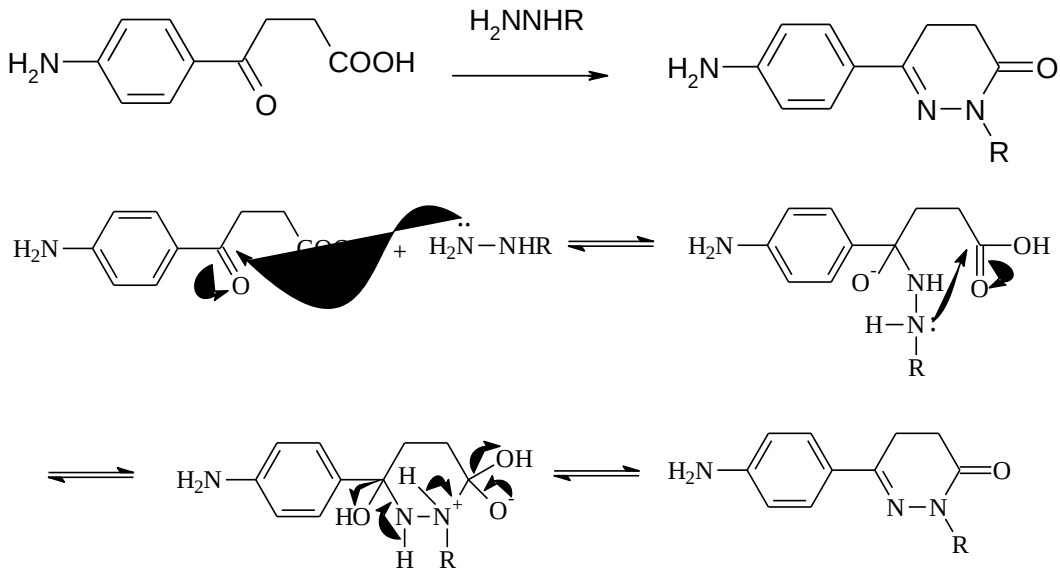


Şekil 5.2. 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit eldesi

5.1.3. 6-(4-aminofenil)-2-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on sentezi (3)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Piridazinon halkasının oluşturulması için 4-(4-aminofenil)-4-oksobutanoik asit, etanol içinde metilhidrazin ile reaksiyona sokuldu [90]. Verim % 88. Deneysel E.n: 238°C

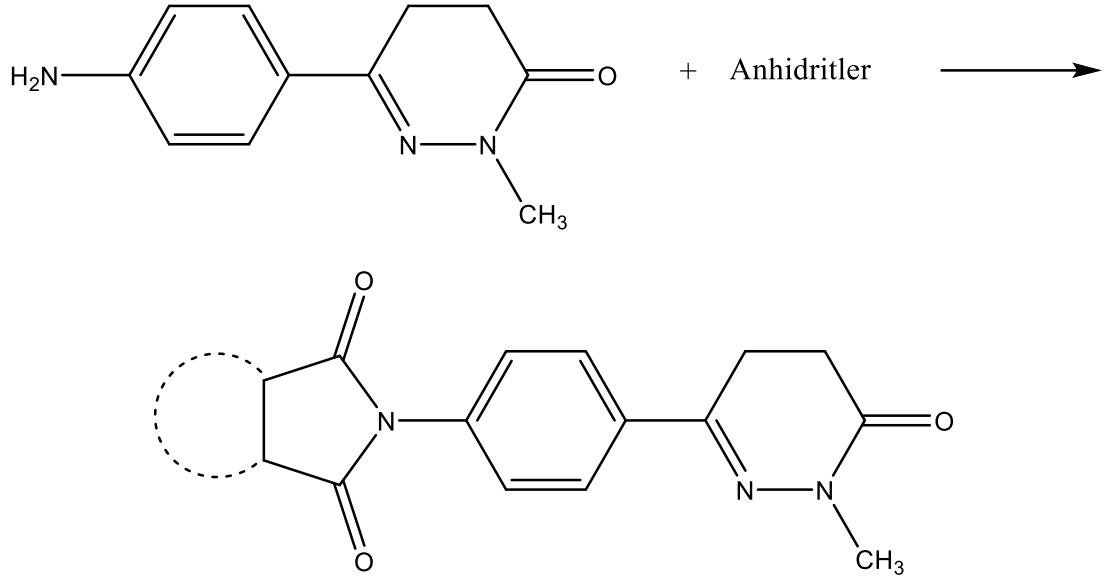


R:CH₃

Şekil 5.3. 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon reaksiyon mekanizması

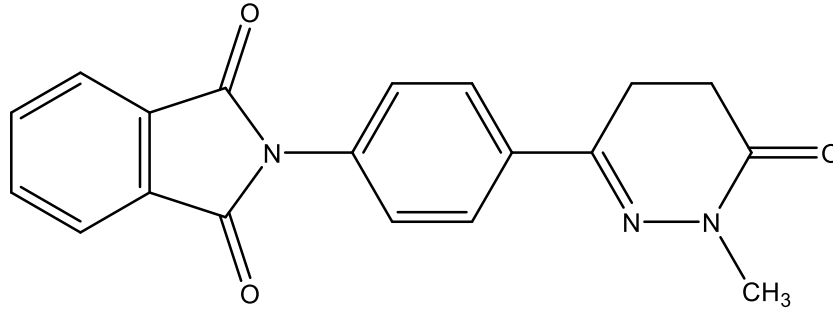
Böylece, başlangıç maddemiz, 2-metil-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon elde edilmiş oldu.

5.1.4. 2-Metil-6-[4-(süstitüe)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezi (4)



Araştırma konumuzu oluşturan 4,5-Dihidro-3(2*H*)-piridazinon türevlerinin sentezi için çeşitli süksinik ve ftalik anhidritlerin sodyum asetat ile etil alkol içerisinde ısıtılmasıyla sonuç bileşikleri elde edilmiştir.

5.1.4.1. 1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)pirolidin-2,5-dion A1 eldesi



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 349 °C. Görünüm: kahverengi toz.

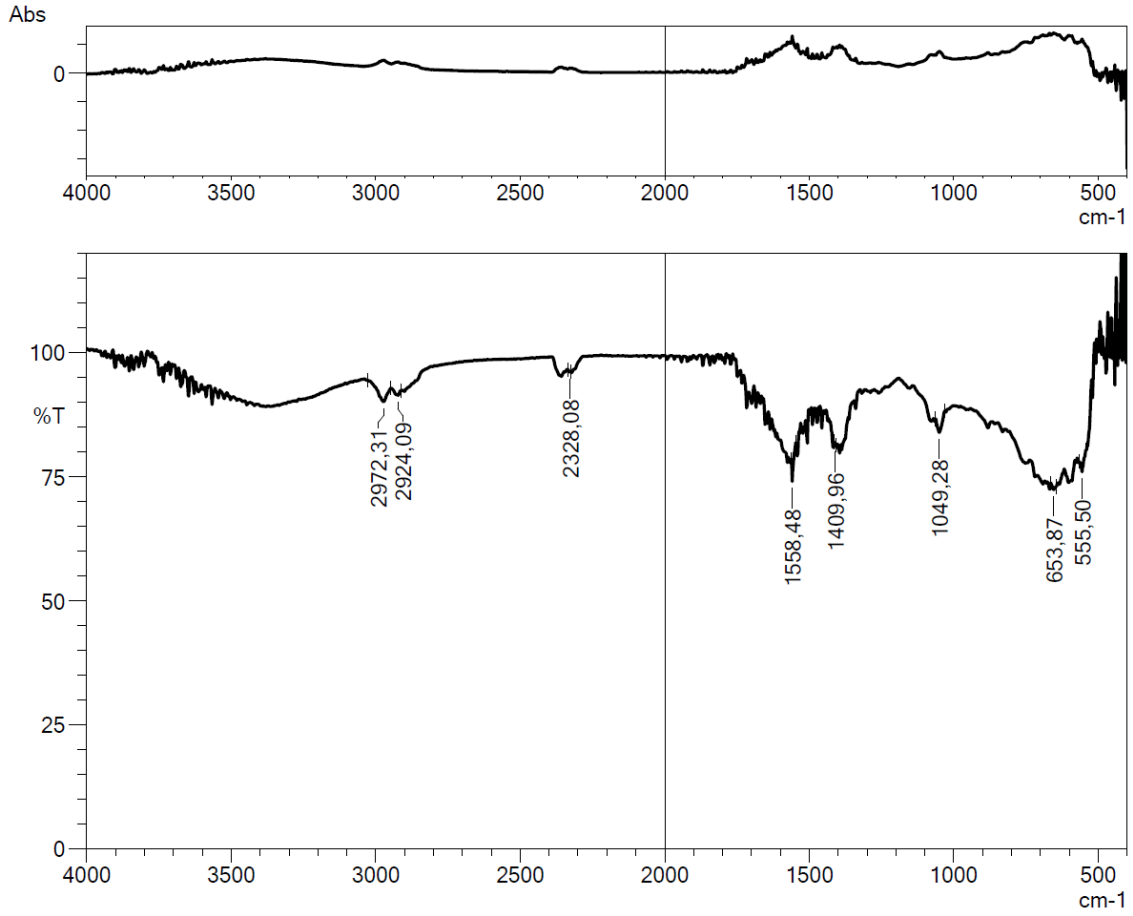
Verim % 65

Hesaplanan : C: 68.46 H: 4.54 N: 12.61

Bulunan : C: 68.49 H: 4.52 N: 12.59

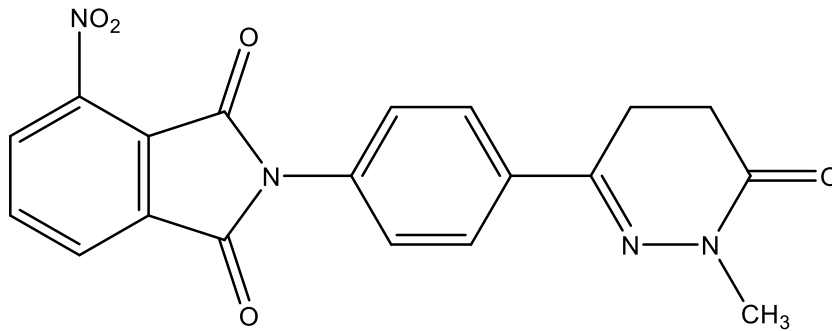
Analiz: C₁₉H₁₅N₃O₃

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2972 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2924 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1558 (C=O), 1409 (C=N, C=C gerilim bandı), 1049 (C-N gerilim bandı), 654 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).



Şekil 5.4. Bileşik A1'e ait IR spektrumu

5.1.4.2. 1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)-3-fenilpirolidin-2,5-dion A2 eldesi



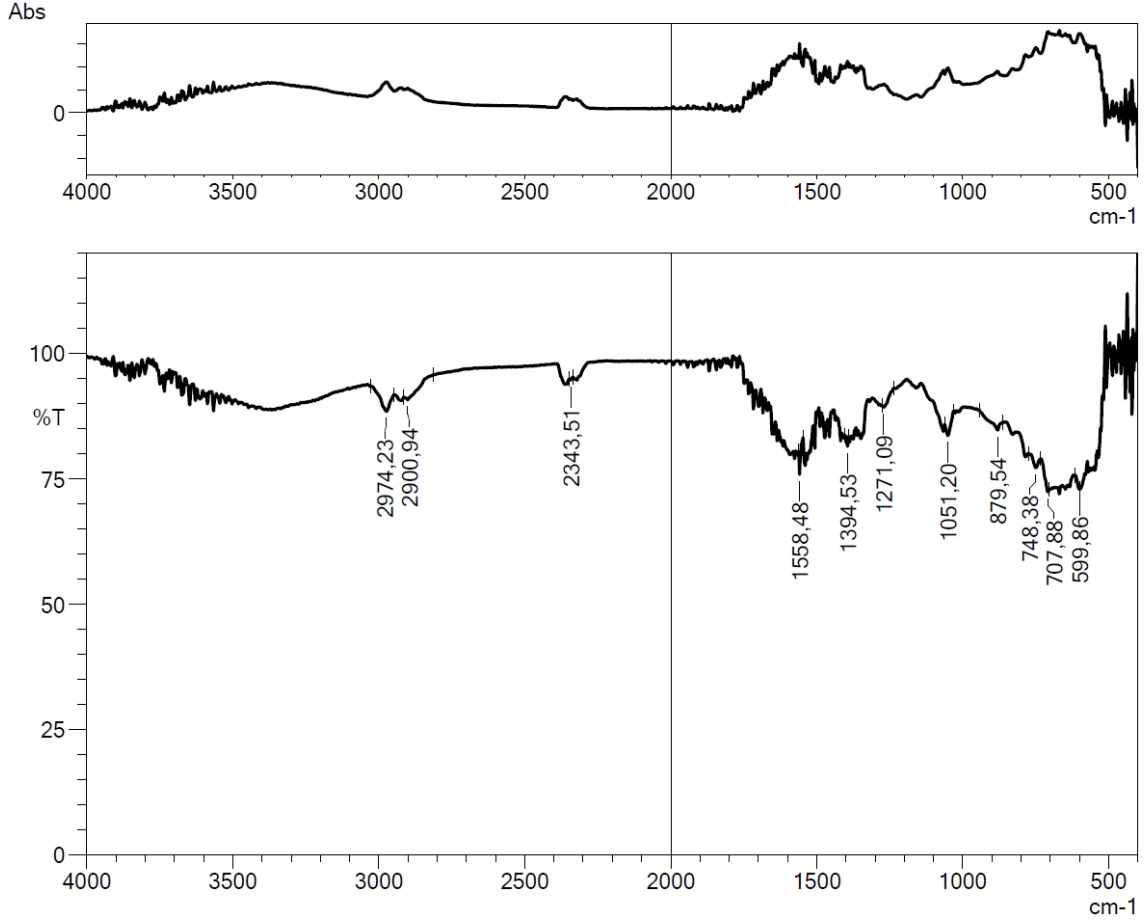
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 345°C. Görünüm: kahve toz . Verim % 71

Hesaplanan : C: 60.32 H: 3.73 N: 14.81

Bulunan : C: 60.29 H: 3.75 N: 14.82

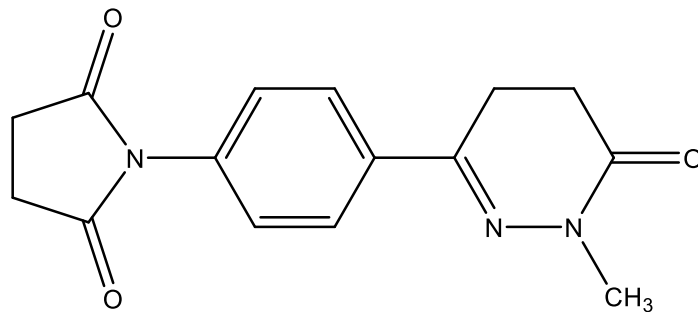
Analiz: C₁₉H₁₄N₄O₅

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2974 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2900 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1558 (C=O), 1394 (C=N, C=C gerilim bandı), 1051 (C-N gerilim bandı), 707 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).



Şekil 5.5. Bileşik A2'ye ait IR spektrumu

5.1.4.3. 2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)izoindolin-1,3-dion A3 eldesi



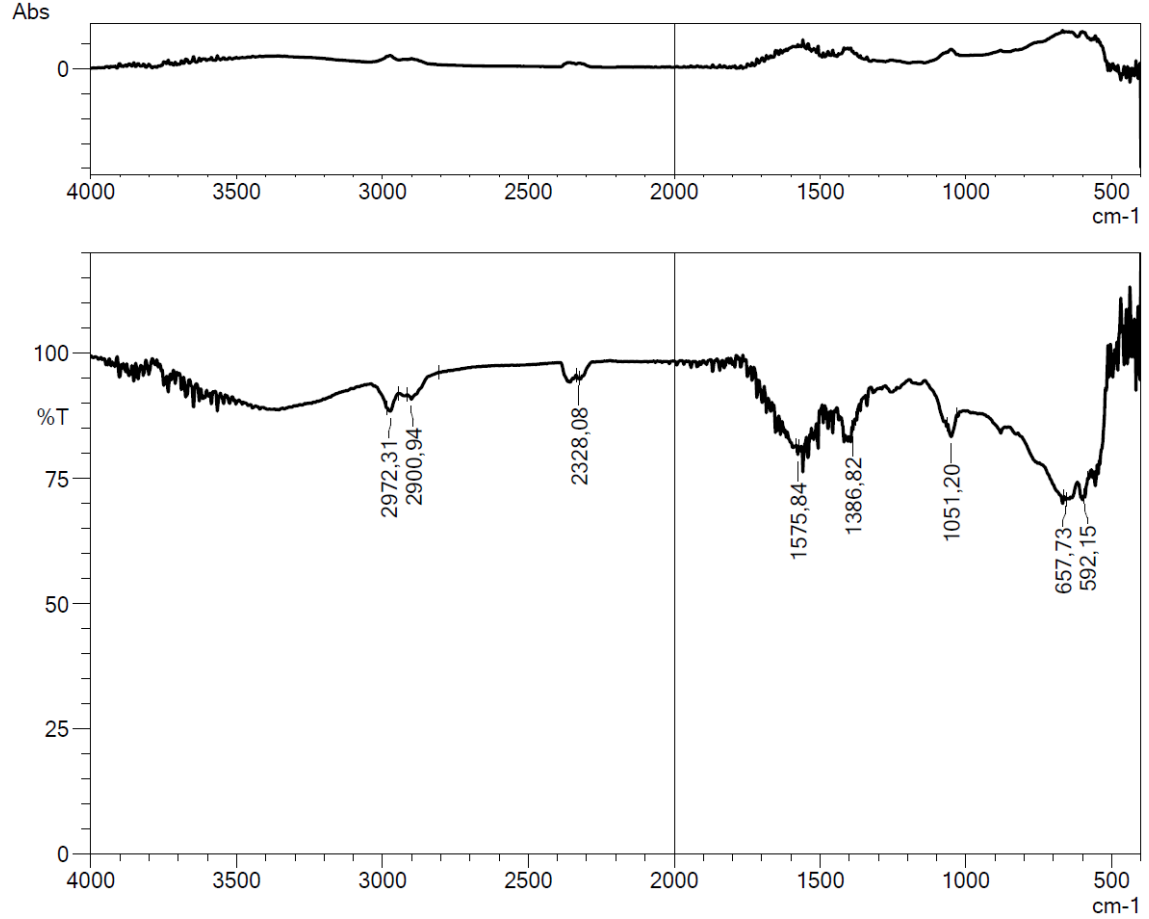
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 340 °C. Görünüm: açık kahve rengi toz. Verim % 70

Hesaplanan : C: 63.15 H: 5.30 N: 14.73

Bulunan : C: 63.12 H: 5.32 N: 14.75

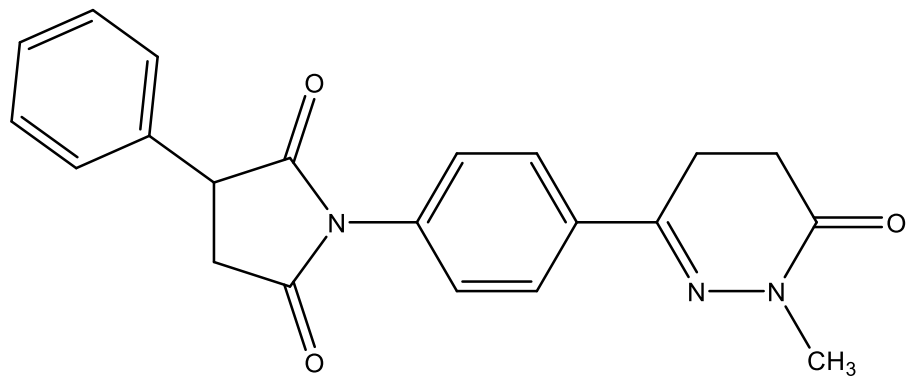
Analiz: C₁₅H₁₅N₃O₃

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2972 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2900 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1575 (C=O), 1386 (C=N, C=C gerilim bandı), 1051 (C-N gerilim bandı), 657 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).



Şekil 5.6. Bileşik A3'e ait IR spektrumu

5.1.4.4. 2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)-4-nitroizindolin-1,3-dion A4 eldesi



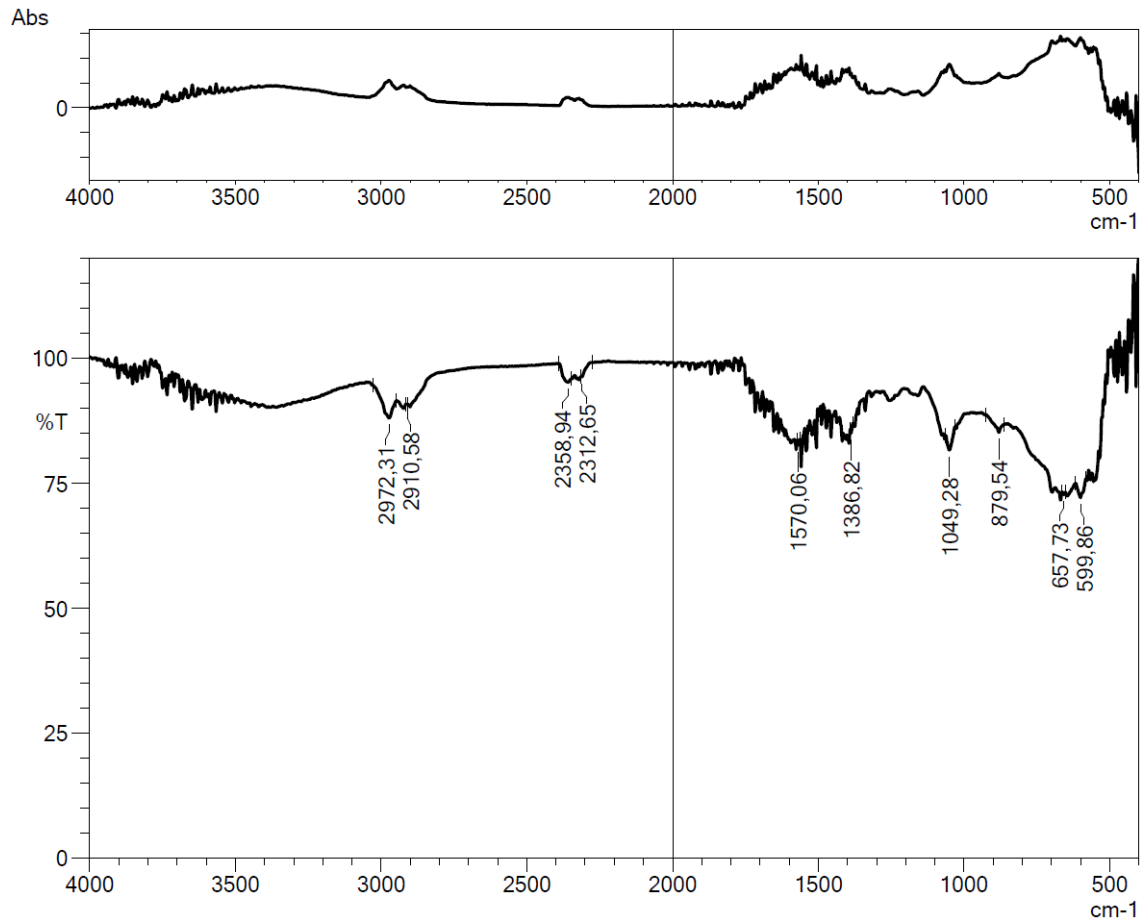
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 362 °C. Görünüm: kahverengi toz
Verim % 64

Hesaplanan : C: 69.79 H: 5.30 N: 11.63

Bulunan : C: 69.82 H: 5.28 N: 11.62

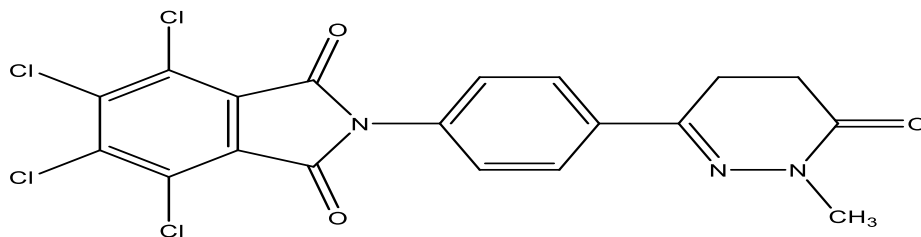
Analiz: C₁₂H₁₉N₃O₃

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2972 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2910 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1570 (C=O), 1386 (C=N, C=C gerilim bandı), 1049 (C-N gerilim bandı), 657 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).



Şekil 5.7. Bileşik A4'e ait IR spektrumu

5.1.4.5. 4,5,6,7-tetrakloro-2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)izoindolin-1,3-dion A5 eldesi

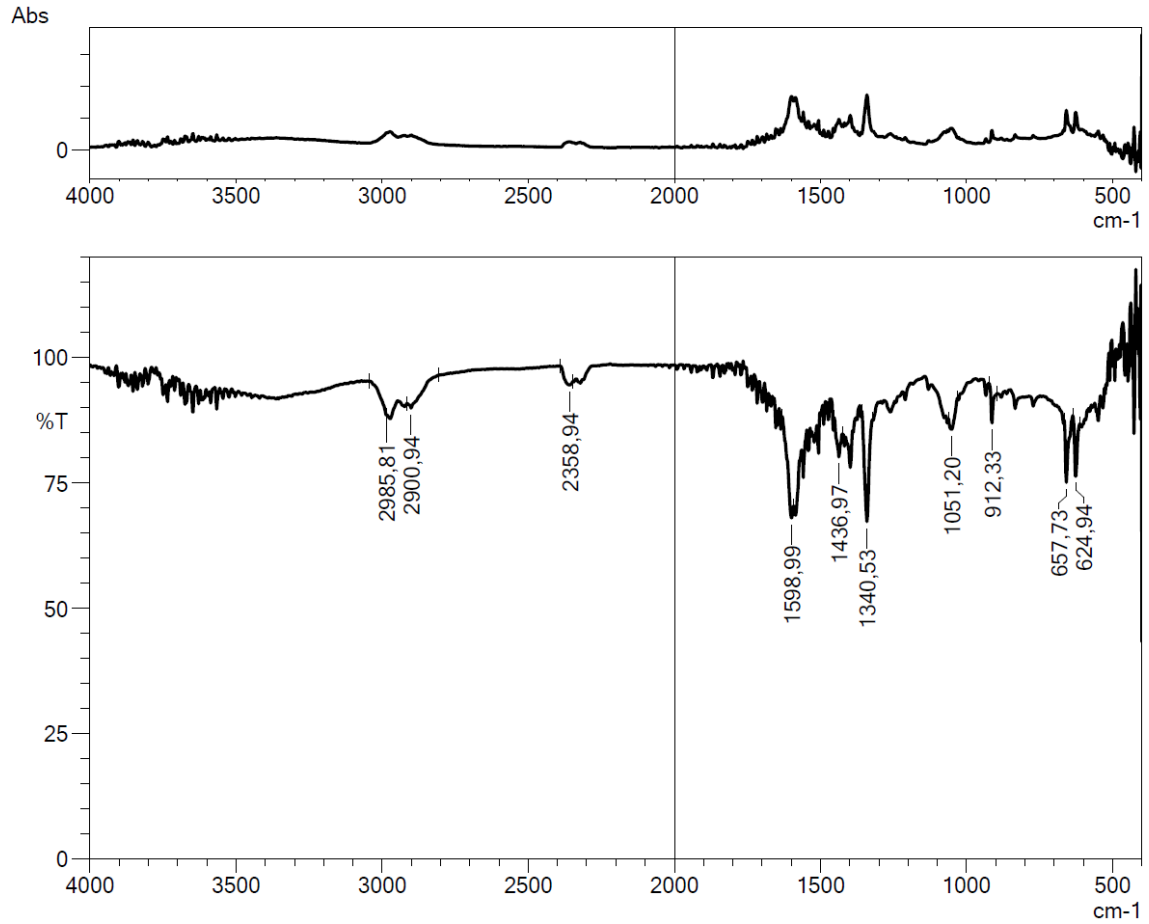


Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 342°C. Görünüm: kahverengi toz .
Verim % 68

Hesaplanan : C: 48.44 H: 2.35 N: 8.92
Bulunan : C: 48.47 H: 2.34 N: 8.90

Analiz: $C_{19}H_{11}Cl_4N_3O_3$

IR (ATR) $\nu_{maks}(cm^{-1})$: 2985 (Aromatik C-H gerilim bandı), 290 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1598 (C=O), 1436-1340 (C=N, C=C gerilim bandı), 1051 (C-N gerilim bandı), 657 (1,4-disübstiüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).



Şekil 5.8. Bileşik A5'e ait IR spektrumu

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Moleküllerdeki karakteristik bantlardan; aromatik ve alifatik hidrojen gerilme bantları $2985-2900\text{ cm}^{-1}$ arasında, C=O bağlarına ait bantlar $1598-1558\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmiştir. Tüm türevlerde ortak olan C=C ve C=N ile C-N bağlarına ait bantlar beklediği üzere yaklaşık $1436-1340\text{ cm}^{-1}$ arasında ve 1050 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. 1,4-Disüstitüe benzen için beklenen düzlem dışı deformasyon bantları 700 ve 650 cm^{-1} arasında elde edilmiştir.

5.3. Antikolinerjik aktivite değerlendirilmesi

Bileşikler genel olarak antikolinerjik aktivite göstermiştir.

Asetilkolinesteraz inhibisyonu açısından; A1 ve A3 bileşiklerinin orta düzey aktivite ve A2, A4 ve A5 bileşiklerinde düşük düzey aktivite gözlenmiştir. Aktiviteler donepezil referans alınarak değerlendirilmiştir. En aktif A3 bileşiği; donepezilin yaklaşık olarak yarısı kadar etkinlik göstermektedir. Aktivite sonuçları **Tablo 5.1**'de gösterilmektedir.

Bütirilkolinesteraz inhibisyonu açısından tüm bileşikler düşük aktivite göstermekle beraber; en yüksek aktivite A4 bileşiğinde gözlenmiştir. A4 bileşiğinin; takrinin yaklaşık dörtte biri kadar aktif olduğu çıkarılmaktadır. Aktiviteler takrin referans alınarak değerlendirilmiştir. Aktivite sonuçları **Tablo 5.1**'de gösterilmektedir.

Tablo 5.1. Antikolinerjik aktivite sonuçları

Bileşik	AChE % İnhibisyon		BChE % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-3} M	10^{-4} M
A1	$36,572 \pm 0,985$	$29,906 \pm 0,809$	$19,348 \pm 0,885$	$11,477 \pm 0,250$
A2	$29,538 \pm 0,702$	$19,674 \pm 0,462$	$22,462 \pm 0,505$	$20,305 \pm 0,988$
A3	$40,220 \pm 0,633$	$22,997 \pm 0,699$	$23,718 \pm 0,407$	$14,820 \pm 0,430$
A4	$34,187 \pm 0,877$	$16,281 \pm 0,759$	$25,750 \pm 0,999$	$20,360 \pm 0,664$
A5	$33,266 \pm 0,806$	$20,455 \pm 0,632$	$17,045 \pm 0,401$	$10,623 \pm 0,308$
Donepezil	$95,868 \pm 0,259$	$88,357 \pm 1,477$	-	-
Takrin	-	-	$98,257 \pm 1.205$	97.158 ± 1.056

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tez dahilinde, dört basamakta sentezi gerçekleştirilen beş yeni 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinon türevi bileşik elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları elementel analiz ve IR spektral verileri ile ortaya koyulmuştur. Benzeri bileşiklerde de gözlenen şekilde, elde edilen sonuç bileşikleri hemen hemen hiçbir çözücüde tam olarak çözünmemiştir. Bu nedenle sağlıklı bir şekilde NMR spektrumları ve kütle spektrumlarının alınması mümkün olmamıştır. Aktivite testleri için gereken düşük konsantrasyonlarda bile çok zor çözündürülebilmişlerdir. Bu bileşiklerin antikolinerjik etkileri takrin ve donepezil referans alınarak araştırılmıştır.

Sentezi yapılan; 1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)pirolidin-2,5-dion (A1) ve 2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)izindolin-1,3-dion (A3) bileşikleri orta düzey asetilkolinesteraz inhibitör aktivite göstermiştir.

1-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)-3-fenilpirolidin-2,5-dion (A2), 2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)-4-nitroizindolin-1,3-dion (A4), 4,5,6,7-tetrakloro-2-(4-(1-metil-6-okso-1,4,5,6- tetrahidropiridazin-3-il)fenil)izindolin-1,3-dion (A5) bileşikleri düşük düzey asetilkolinesteraz inhibitör aktivite göstermiştir. En aktif etkinlik gösteren bileşiğin asetilkolinesteraz inhibisyonunda A3 bileşiği olduğu bulunmuştur. Moleküllerin aktivasyonunda bileşiğin aktif bölgesindeki konformasyonu ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür.

Buna rağmen, elde edilen bileşiklerin tamamında düşük düzey butirilkolinesteraz aktivite gözlenmiştir. En aktif butirilkolinesteraz aktivite ise A4 bileşiğinde saptanmıştır.

Elde edilen sonuçlar ışığında, antikolinerjik aktivitenin heteroaromatik grup, süstituentlerin niteliği ve konumuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

Yapılması düşünülen çalışmalarda, araştırmamızda elde edilen bileşiklerin referans ilaçlara göre belirlenen antikolinerjik etkileri göz önünde bulundurularak, 3(2*H*)-piridazinon türevleriyle yeni türevlerin sentezinin gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Schlossberg, D. (2015). *Clinical infectious disease*. Philadelphia, US: Cambridge University Press. Boulton AJ, Tisler M, Stanovnik B, Katritzky AR, editors. *Advances in Heterocyclic Chemistry* vol 9, New York: Academic Press; 1968.
- [2] Pyridazines, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 28, Raymond N. Castle, Department of Chemistry, Brigham Young University, 2-13.
- [3] Wu, X.-F., Wang, Z. (2017). Synthesis of Pyridazine, Transition Metal Catalyzed Pyrimidine, Pyrazine, Pyridazine and Triazine Synthesis içinde (s. 73-77).
- [4] Butnariu, R.M., Mangalagiu, II. (2009). New pyridazine derivatives: synthesis, chemistry and biological activity. *Bioorg. Med. Chem*, 17 (7), 2823-2829.
- [5] Akhtar, W., Shaquiquzzaman, M., Akhter, M., Verma, G., Khan, M.F., Alam, M.M. (2016). The therapeutic journey of pyridazinone. *Eur. J. Med. Chem.*, 123, 256-281.
- [6] Santagati N A, Duro F, Caruso A, Trombadore S, Amico-Roxas M. Synthesis and Pharmacological Study of a Series of 3(2H)-pyridazinones as Analgesic and Anti-inflammatory Agents. *Il Farmaco Ed Sci*. 1985; 40: 921-929
- [7] D. Toussaint, J. Suffert and C.G. Wermuth, *Heterocycles*, 1994, 38, 1273
- [8] Synthesis of Heterocycle Compounds Containing Two Pyridazinone Units. *Chemical Research in Chinese Universities*. Volume 24, Issue 6, November 2008, Pages 739-742
- [9] E. Jucker and R. Suess, *Helv. Chim. Acta* , 2506 (1959).
- [10] Özdemir Z. (2014) Doktora Tezi. 6-sübstitüe-3(2H)-piridazinon-2-asetil-2-(sübstitebenzalhidrazon) türevlerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri. İnönü Üniversitesi. Malatya.
- [11] Hinchliffe A (1999). *Chemical Modelling From Atoms To Liquids*. Wiley & Sons, 395 p, Chichester.
- [12] P. Schmidt and J. Druy, *Helv. Chim. Acta* 37, 134 (1954).
- [13] Eicher, T., Hauptmann, ein S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles*. Germany: Wiley-VCH.
- [14] Castle RN, Weissberger A, Taylor EC (1973). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* vol. 28. John Wiley and Sons. New York.
- [15] Mills, K., Joule, J.A. (2000). *Heterocyclic Chemistry* (4. bs.). Oxford (UK), Blackwell Publishing.
- [16] Pollak, A., Stanovnik, B., Tissler, M. (1998). Synthesis of pyridazine derivatives. XII. Friedel-Crafts reaction with 3,6-dichloropyridazine. *J. Org. Chem.* 31(12), 4297-98.
- [17] Nakagome T, Misaki A, Komatsu T, et al. (1966). Synthesis of N1-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl)sulfanilamide Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 14(10): 108290.
- [18] Dostal W, Heinisch G, et al. (1985). Pyridazines. XXV[1]. Formation of 2-Benzoyl-2,5dihydro-3-pyridazinecarbonitrile Derivatives in the Reissert Reaction of Pyridazines. *J. Het. Chem.*, 22: 1543-46.
- [19] Graff, M., Dobrowolski, J.C. (2013). On tautomerism of diazinones. *Comput. Theor. Chem.* 1026, 55–64.
- [20] Cem Yamalı • H. Ozan Gu "lcan • Burcu Kahya • Simla C,obanog "lu • M. Kadir S,u "ku "rog "lu • Deniz S. Dog "ruer Received: 24 February 2014/Accepted: 23 July

2014/Published online: 9 August 2014 Springer Science+Business Media New York 2014

- [21] K. A. M. Abouzid • N. A. Khalil • E. M. Ahmed • A. Esmat • A. M. Al-Abd
- [22] Khaled A. M. Abouzid Æ Nadia A. Khalil Æ Eman M. Ahmed Æ Hekmat A. Abd El-Latif Æ Moustafa E. El-Araby
- [23] A novel approach to functionalised pyridazinone arrays. Infrared spectroscopic studies on polarity and tautomerism of 3(2H)-pyridazinone derivatives. Sonakshi Seth, Amit Sharma and Dev Raj
- [24] Evans RC, Wiselogle FY (1945). Studies in the Pyridazine Series. The Absorbtion Spectrum of Pyridazine. J. Am. Chem. Soc., 67: 60-62.
- [25] Finlayson-Pitts BJ, Pitts Jr. JN (2000). Chemistry of the Upper and Lower Atmosphere. Academic Press, San Diego.
- [26] Estevez, I., Ravina, E., Sotelo, E. (1998). Pyridazines. XV. Synthesis of 6-aryl-5-amino-3(2H)-pyridazinones as potential platelet aggregation inhibitors. J. Heterocycl. Chem. 35, 1421-1428.
- [27] Doğruer, D.S., Şahin, M.F., Ünlü, S., Ito, S. (2000). Studies on some 3(2H)pyridazinone derivatives with antinociceptive activity. Arch. Pharm. (Weinheim). 333(4), 79-86
- [28] Humphries, P.S., Oliver, R.M. (2009). Facile synthesis of 4,5-disubstituted 3(2H)-pyridazinones, Tetrahedron Lett. 50, 2682–2684
- [29] Bourel L, Tartar A, Melnyk P. Improved Synthesis of Pyridazindiones under Microwave Irradiation. Tetrahedron Letters. 1996; 37(24), 4145-48
- [30] Feuer H, Harmertz R, et al. The Chemistry of Maleic Hyrazide. II. The Course of the Michael-type Addition. J. Am. Chem. Soc. 1958; 80: 5877-5880.
- [31] Baytaş, S., İnceler, N., Mavaneh, K.F., Uludağ, M.O., Abacıoğlu, N., Gökçe, M. (2012). Synthesis of antipyrine/pyridazinone hybrids and investigation of their in vivo analgesic and anti-inflammatory activities. Turk. J. Chem. 36, 734–748.
- [32] Tiryaki, D., Şüküroğlu, M., Doğruer, D.S., Akkol, E., Özgen, S., Şahin, M.F. (2013). Synthesis of some new 2,6-disubstituted-3(2H)-pyridazinone derivatives and investigation of their analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial activities. Med. Chem. Res. 22, 2553–2560.
- [33] El-Dean, A.M.K., El-Gaby, M.S.A., Gaber, A.M., Eyada, H.A., Al-Kamali, A.S.N. (2005). Novel Synthesis of Thieno[2,3-c]Pyridazine and Pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazine Derivatives. Phosphorus Sulfur Silicon. 180, 413–424.
- [34] Croosland I. The conjugate addition of tert-butylmagnesium Chloride to 3,6-disubstituted Pyridazines. Acta.Chem. Scand.1962; 16(8):1877-1881
- [35] Einchenberger K. , Staehalin A., Druey J., et.al. Heilmittelchemische Studien in er Heterocyclischen Reihe, Pyridazine ve Alkylurungen und Umlagerungen in der Reihe, des cyclischen Maleinsäurehydrazids. Helv. Chim.Acta. 1954 ; 37: 837-848
- [36] Olsen, A.G., Dahl, O., Nielsen, P.E. (2004). Synthesis and evaluation of a conformationally constrained pyridazinone PNA-monomer for recognition of thymine in triple-helix structures. Bioorg. Med. Chem. Lett. 14(6), 1551-4. 88
- [37] Dury K. Neue Wege in der Chemie der Pyridazone. Angew. Chem. 1965;77: 282-290

- [38] Ghate, M.D., Jadhav, V.B., Shastri, L.A., Kulkarni, M.V., Kulkarni, G.M., Chen, C.H., Sun, C.M. (2008). 5-Phenylpyridazinones-A serendipitous route from coumarins. *Tetrahedron Lett.* 49, 4394–4396.
- [39] Brown, D.J. (2000). *Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pyridazines*. Supp. I (vol. 57). Interscience Publ.
- [40] Coelho, A., Sotelo, E., Fraiz, N., Ya'nez, M., Laguna, R., Canob, E., Ravina, E. (2004). Pyridazines. Part 36: Synthesis and antiplatelet activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 321–324.
- [41] Utku, S., Gökçe, M., Aslan, G., Bayram, G., Ülger, M., Emekdaş, G., Şahin, M.F. (2011). Synthesis and in vitro antimycobacterial activities of novel 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(substituted/nonsubstituted acetophenone)Hydrazone. *Turk. J. Chem.* 35, 331 – 339.
- [42] Liang, L., Wang, W., Xu, F., Niu, Y., Sun, Q., Xu, P. (2013). Relay Catalysis by a Multifunctional Cu Catalyst in a Tandem Dehydro-/Dehalogenation Sequence along with N-Arylation. *Org. Lett.* 15, 11 2770–2773.
- [43] Sotelo E., Ravina E., et al. Pyridazine Derivatives. XXIV. Efficient N-Methylation of Diversely Substituted 3(2H)-Pyridazinones Using N,N-Dimethylformamide Dimethylacetal. *Synthetic Communications*. 2002; 32 (11): 1675-1680.
- [44] Siddiqui, A.A., Mishra, R., Shaharyar, M. (2010). Synthesis, characterization and antihypertensive activity of pyridazinone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2283–2290.
- [45] Feuer, H., Harmetz, R. (1959). The Reaction of Maleic Hydrazide with Formaldehyde and Alcohols in Acidic Medium. *J. Org. Chem.* 24(10), 1501 – 1504.
- [46] Rubat, C., Coudert, P., Tronche, P., Bastide, J., Bastide, P., Privat, A.M. (1989). Synthesis and pharmacological evaluation of N-substituted 4,6-diaryl-3-pyridazinones as analgesic, anti-inflammatory and antipiretic agent. *Chem. Pharm. Bull.* 37(10), 2832-2835.
- [47] Brown, G.R., Foubister, A.J., Wright, B. (1984). Selective reduction of pyridazin-3-ones and ring contraction to pyrrolidin-2-ones and 3-pyrrolin-2-ones. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 20, 1373-4.
- [48] Sotelo, E., Centeno, N.B., Rodrigo, J., Ravina, E. (2002). Pyridazine derivatives. Part 27: A joint theoretical and experimental approach to the synthesis of 6-phenyl-4,5-disubstituted-3(2H)-pyridazinones. *Tetrahedron*. 58, 2389-2395.
- [49] Nannini, G., Biasoli, G., Perrone, E., Forgione, A., Buttinoni, A., Ferrari, M. (1979). Synthesis and pharmacological activity of some 5,6-diphenylpyridazines. *Eur. J. Med. Chem.–Chim. Ther.* 14(1), 53-60.
- [50] Baddar FG, Latif N, Nada AA, et al. Pyridazines. Part III. Synthesis of 6-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro and 2,3-dihydro-pyridazin-3-ones and 3,6-Diarylpyridazines. *J. Chem. Soc.* 1965; 7005-7008.
- [51] Coad P, Coad RA, Clough S, Hyepock J, Salisbury R, wilkins C. Nucleophilic substitution at the Pyridazine Ring Carbons. I. Synthesis of Lodopyridazines. *J. Org. Chem.* 1963; 28: 218-221
- [52] Stogniew, M., Geelhaar, L.A., Callery, P.S. (1981). Synthesis of deuterium enriched L-glutamine and 4-aminobutanamide from pyridazinones. *J. Labelled Copmd. Radiopharm.* 18, 897.
- [53] Steck, E.A., Nachod, F.C. (1957). Absorption spectra of heterocyclic compounds. VII. Some 3(2H) –pyridazines. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 4408-4411.

- [54] Mhtrai, E. (1997). Infrared spectroscopic studies on polarity and tautomerism of 3(2H)-pyridazinone derivatives. *J. Mol. Struct.* 408/409, 467472.
- [55] Ravina, E., Teran, C., Santana, L., Garcia, N., Estevez, I. (1990). Pyridazine derivatives, IX. Synthesis of 2H-pyridazin-3-ones with aroylpiperazinyl groups. *Heterocycl.* 31(11), 1967-1974.
- [56] Rathish, I.G., Javed, K., Bano, S., Ahmad, S., Alam, M.S., Pillai, K.K. (2009). Synthesis and blood glucose lowering effect of novel pyridazinone substituted benzenesulfonylurea derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2673– 2678
- [57] Rohet F, Rubat C, Coudert P, Albuissou E, Couquelet J. Synthesis and Trazodone-like Analgesic Activity of 4-Phenyl-6-Aryl-2-(3-(4-arylpiperazin-1-yl)propyl)pyridazin-3-ones. *Chem. Pharm.Bull.* 1996; 44(5): 980-86
- [58] Ökçelik B, Ünlü S, Banoglu E, Küpeli E, Yeşilada E, Şahin M F. Investigations of new pyridazinone derivatives for the synthesis of potent analgesic and anti-inflammatory compounds with cyclooxygenase inhibitory activity. *Arch Pharm (Weinheim)* 2003; 336(9): 406-12
- [59] Dal Piaz V, Giovannoni MP, Cicicani G, Barlocco D, Giardina G, Petrone G, Clarke GD. 4,5-Functionalized 6-Phenyl-3(2H)-Pyridazinones: Synthesis and Evaluation of Antinociceptive Activity. *Eur. J. Med. Chem.* 1996; 31: 65-70
- [60] Husain, A., Drabu, S., Kumar, N., Alam, M.M., Ahmad, A. (2011). Synthesis and biological evaluation of some new pyridazinone derivatives. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 26(5), 742–748.
- [61] Gökçe, M., Şahin, M.F., Küpeli, E., Yeşilada, E. (2004). Synthesis and evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activity of new 3(2H)pyridazinone derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 54, No. 7, 396–401.
- [62] Heinisch, G, Kopelent-Frank, H., Pharmacologically active pyridazine derivatives, Part 1, *Prog, Med. Chem.* 29, 141-183 (1992)
- [63] Mertens A, Saal W V D, Mueller-Beckmann B, Sponer G. Pyridazinone derivatives, process for their preparation and their use as medicines. DE3626865, 1988
- [64] Demirayak S, Karaburun A C, Kayagil I, Erol K, Sirmagul B. Some pyridazinone and phthalazinone derivatives and their vasodilator activities. *Arch Pharm Res* 2004; 27(1) : 13-8
- [65] Heinisch G, Matuszczak B, Planitzer K. Pyridazines 91. Synthesis of substituted tri- and tetracyclic compounds bearing a pyridazine core and their biological evaluation as antimycobacterial agents. *Arch Pharm (Weinheim)* 2000; 333(7) : 231-40
- [66] Nagle, P., Pawar, Y., Sonawane, A., Bhosale, S., More, D. (2013). Docking simulation, synthesis and biological evaluation of novel pyridazinone containing thymol as potential antimicrobial agents. *Med. Chem. Res.* DOI 10.1007/s00044-013-0685-2.
- [67] M.S. Sallam, M.A. El-Hashash, D.B. Guirguis, Synthesis and anti-microbial activity of some novel substituted pyridazin-3(2H)-ones containing 1,3,4- thiadiazole moiety, *Med. Chem. Res.* 25 (2016) 369e380.
- [68] Anwair M A S. Synthesis, Lipophilicity and Antifungal Properties Of 3(2h)-Pyridazinone Derivatives. Ph.D. Thesis. Budapest: Semmelweis University, Department of Organic Chemistry Faculty of Pharmacy, 2005

- [69] A.J. Zych, S.Q. Lam, D.M. Jenkins, R.J. Herr, P.C. Ting, J.F. Lee, R. Kuang, H. Wu, D.W. Kim, R.G. Aslanian, S. Wainhaus, T.A. Black, A. Cacciapuoti, P.M. McNicholas, Y. Xu, S.S. Walker, Lead optimization of a sulfonylurea-based piperazine pyridazinone series of glucan synthase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (2012) 4896-4899.
- [70] M. Sonmez, I. Berber, E. Akbas, Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyridazinone metal complexes, *Eur. J. Med. Chem.* 41 (2006) 101-105.
- [71] H.B.V. Sowmya, T.H. Suresha Kumara, G. Nagendrappa, J.P. Jasinski, S.P. Millikan, G. Jose, R.D. Sujana, P.S. Ganapathy, Solvent free synthesis, crystal studies, docking studies and antibacterial properties of some novel fluorinated pyridazinone derivatives, *J. Mol. Struct.* 1054 (2013) 179-187.
- [72] Bambury R E, Feeley D T, Lawton G C, Weaver J M, Wemple J. Mesoionic pyridazine and pyridine nucleosides. An unusual biologically active nucleoside metabolite *J Chem Soc Chem Commun* 1984; 7 : 422 – 423
- [73] The inhibitors of cholinesterase (anticholinesterase). Belgin Alaşehirli Farmakoloji AD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci.* 2005;1(18):47-5
- [74] Utku, S., Gökçe, M., Orhan, İ., Şahin, M.F. (2011). Synthesis of novel 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(substituted/-nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives and acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activities in vitro. *Arzneim.-Forsch.* 61(1), 17.
- [75] Yamada T, Nobuhara Y, Yamaguchi A, Ohki M. Pyridazinones. 1. Synthesis and antitumor and antiulcer activities of thio amide derivatives. *J Med Chem* 1982; 25(8) : 975-82
- [76] Özçelik, A. B., Gökçe, M., Orhan, İ., Kaynak, F., Şahin, M. F. (2010). Synthesis and antimicrobial, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activities of novel ester and hydrazone derivatives of 3(2H)pyridazinone. *Arzneim.-Forsch.* 60(7), 452-458.
- [77] Xing, W., Fu, Y., Shi, Z., Lu, D., Zhang, H., Hu, Y. (2013). Discovery of novel 2,6-disubstituted pyridazinone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 63, 95-103.
- [78] Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L. (2003). *Dejeneratif Hastalıklar. U. Çevikbaş (Burns, D.K., Kumar, V./M. Keleş). Temel Patoloji (7. bs.) (841845). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.* 7
- [79] Cognitive and anatomical correlates of anosognosia in amnesic mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. Senturk, B. Bilgic, AB. Arslan, A. Bayram, HA. Hanağası, H. Gurvit, M. Emre. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(2):293-302.
- [80] Saka E, Mihci E, Topcuoglu MA, Balkan S. Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21:745-51.
- [81] Saka E, Elibol B. Enhanced cued recall and clock drawing test performances differ in Parkinson's and Alzheimer's disease-related cognitive dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15: 688-691.

- [82] Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomenuo in Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 1990; 157:72-6.
- [83] Imramovsky, A., Pejchal, V., Štepankova, S., Vorcakova, K, Jampilek, J., Vanco, J., Šimunek, P., Kralovec, K., Bruckova, L., Mandikova, J., Trejtnar, F. (2013). Synthesis and in vitro evaluation of new derivatives of 2substituted-6-fluorobenzo[d]thiazoles as cholinesterase inhibitors. Bioorg. Med. Chem. 21, 1735–1748.
- [84] Darvesh, S., Grantham, D.L., Hopkins, D.A. (1998). Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala. J. Comp. Neurol. 393, 374390.
- [85] Marko, K., Silva, H. (2013). Phospholipids and Alzheimer's Disease: Alterations, Mechanisms and Potential Biomarkers. Int. J. Mol. Sci. 14, 13101322
- [86] Imramovsky, A., Pejchal, V., Štepankova, S., Vorcakova, K, Jampilek, J., Vanco, J., Šimunek, P., Kralovec, K., Bruckova, L., Mandikova, J., Trejtnar, F. (2013). Synthesis and in vitro evaluation of new derivatives of 2substituted-6-fluorobenzo[d]thiazoles as cholinesterase inhibitors. Bioorg. Med. Chem. 21, 1735–1748.
- [87] Darvesh, S., Grantham, D.L., Hopkins, D.A. (1998). Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala. J. Comp. Neurol. 393, 374390.
- [88] Ellman et al, Biochemistry and Pharmacolo. Vol. 7, 88–95.
- [89] Kovarova, M., Komersa, K., Stepankova, S., Parik, P., Cegan, A. (2013). New Method for the Determination of the Half Inhibition Concentration (IC50) of Cholinesterase Inhibitors. Z. Naturforsch. 68c, 133 – 138.
- [90] Thyess,M.,Lehmann,H.D.,Gries,J.Koing, H.,Kretzshchmar,R.Kunze,J.,Lenkucher, R.,Lenke, D, 6-Phenyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pridazinones, J.Med. Chem. 26,800-807 (1983)
- [91] English,J.P., Clapp, R.C., Cole,Q.P.Krapcho,J, An improved synthesis of γ -(3,4-ureylene-cyclohexyl)-butyric acid, J.Am, Chem.Soc.,67,2264-2265 (1945)