

**PIPERAZİN TÜREVİ BAZI BİLEŞİKLERİN SEROTONERJİK SİSTEM  
ARACILIKLI ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Oğuz ÇELİK**

**Eskişehir 2022**

**PİPERAZİN TÜREVİ BAZI BİLEŞİKLERİN SEROTONERJİK SİSTEM  
ARACILIKLI ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Oğuz ÇELİK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmakoloji Anabilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN**

**(İkinci Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY)**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Mayıs 2022**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Oğuz ÇELİK'in "Piperazin türevi bazı bileşiklerin serotonerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri etkilerinin araştırılması" başlıklı tezi 22/4/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	.....
Üye	: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	.....
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL	.....

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

### PİPERAZİN TÜREVİ BAZI BİLEŞİKLERİN SEROTONERJİK SİSTEM ARACILIKLI ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Oğuz ÇELİK

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Mayıs 2022

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Yusuf Özkay)

Bu tez çalışmasında 12 adet orijinal piperazin türevi bileşik (**2a-2l**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin olası antidepresan-benzeri etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopisi gibi yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin farelerin motor koordinasyonları üzerine etkileri Rota-rod metodu ile; antidepresan-benzeri etkileri ise kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile değerlendirilmiştir. Serideki bileşiklerin hiçbiri farelerin motor performansları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Diğer yandan **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu bileşikler kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin immobilite sürelerini, kontrol grubunun immobilite sürelerine göre anlamlı biçimde kısaltmıştır. Aynı bileşikler modifiye zorlu yüzme testinde farelerin yüzme davranışlarının sürelerini ise uzatmıştır. Elde edilen bu veriler **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduklarına işaret etmiştir. Söz konusu etkiye serotonerjik sistemin aracılık edip etmediğini araştırmak üzere, serotonin sentez inhibitörü bir ajan olan PCPA ve 5HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör blokörü bir ajan olan NAN-190 ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Hem PCPA hem de NAN-190 ön-uygulamaları **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin anti-immobite etkilerini geri döndürmüştür. Elde edilen veriler söz konusu piperazin türevlerinin antidepresan-benzeri etkilerinin intakt bir serotonerjik sistem varlığında, 5HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörler aracılığı ile gerçekleştiğine işaret etmiştir. Bu çalışmada aktif bulunan bileşiklerin ADME parametrelerinin tahminine ilişkin çalışmalar, bileşiklerin uygun farmakokinetik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular piperazin türevi maddelerin antidepresan etkinlik potansiyeline işaret eden önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemiş ve literatüre etkisini serotonerjik sistem üzerinden gösteren yeni ilaç adayı moleküller kazandırmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Depresyon, 5 HT<sub>1A</sub>, Kuyruktan asma testi, Modifiye zorlu yüzme testi, Piperazin.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION of SEROTONERGIC SYSTEM-MEDIATED ANTIDEPRESSANT-LIKE EFFECTS of SOME PIPERAZINE DERIVATIVE COMPOUNDS

Oğuz ÇELİK

Department of Pharmacology

Anadolu University, Faculty of Pharmacy, May 2022

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

(Co-Supervisor: Prof. Dr. Yusuf Özkay)

In this thesis study, 12 original piperazine derivative compounds (**2a-2l**) were synthesized and the possible antidepressant-like effects of these compounds were investigated. The chemical structures of the synthesized compounds were elucidated using methods such as IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and mass spectroscopy. Effects of the compounds on motor coordination of mice were evaluated by Rota-rod method; while their antidepressant-like effects were assessed by tail suspension and modified forced swimming tests. None of the compounds in the series caused a significant change in the motor performance of the mice. On the other hand, compounds **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** and **2j** significantly shortened the immobility times of the mice in the tail suspension and modified forced swimming tests with respected to the immobility times of the control group. The same compounds prolonged the swimming behavior of mice in the modified forced swimming test. Obtained data indicated that the compounds **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** and **2j** have antidepressant-like activity. Mechanistic studies were conducted with PCPA, a serotonin synthesis inhibitor agent, and NAN-190, a 5-HT<sub>1A</sub> serotonergic receptor blocker, to investigate whether the mentioned effect is mediated by the serotonergic system. Both PCPA and NAN-190 pre-treatments reversed the anti-immobility effect of compounds **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** and **2j**. The obtained data indicated that the antidepressant-like effects of these piperazine derivatives are mediated by 5-HT<sub>1A</sub> serotonergic receptors in the presence of an intact serotonergic system. Studies on the estimation of ADME parameters of the active compounds in this study revealed that the compounds have appropriate pharmacokinetic properties. The findings of this thesis study supported the findings of previous studies pointing to the antidepressant activity potential of piperazine derivative compounds and brought new drug candidate molecules to the literature showing their effects on the serotonergic system.

**Keywords:** Depression, 5-HT<sub>1A</sub>, Tail suspension test, Modified forced swimming test, Piperazine.

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak mesleki disiplin ve bilgi donanımımı kazanmamı sağlayan, araştırmacı, anlayışlı ve yardımsever kişiliğine hayranlık duyduğum, çalışmalarım boyunca bana her zaman yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a

Tez sürecim boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen ikinci danışmanım Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a ve tez çalışmam için gerekli olan test bileşiklerimi sentezleyen Araş. Gör. Dr. Derya OSMANİYE'ye,

Tüm süreç boyunca desteğini ve yardımını her zaman hissettiğim Sayın Prof. Dr. Ümide Demir ÖZKAY'a,

Laboratuvar çalışmalarımız esnasında büyük bir özveri ile her türlü desteği sağladıkları için Araş. Gör. Dr. Nazlı Turan YÜCEL'e, Ecz. Ümmühan KANDEMİR'e ve Ecz. Çevşen YAZICI'ya,

Beni bu günlere getiren, ilim ve fennin ışığında bir evlat yetiştiren sevgili aileme, manevi desteğini herdaim benden esirgemeyen sevgili eşim Ebru Sinem ÇELİK'e içten teşekkür ederim.

Ecz. Oğuz ÇELİK

## **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.

Oğuz ÇELİK

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Depresyonun Tanımı ve Sınıflandırılması .....	3
2.2. Depresyonun Tanısı .....	3
2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi .....	4
2.4. Depresyonun Patolojisi .....	5
2.4.1. Biyolojik etkenler .....	5
2.4.2. Psikososyal etkenler .....	11
2.4.3. Genetik etkenler .....	11
2.5. Depresyonun Tedavisi.....	12
2.5.1. Farmakoterapi.....	12
2.5.1.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) .....	13
2.5.1.2. Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ).....	13
2.5.1.3. Trisiklik antidepresanlar (TSA).....	14
2.5.1.4. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) .....	14
2.5.1.5. Diğer antidepresan ilaçlar.....	15
2.5.2. Diğer tedavi yöntemleri .....	16
2.6. Piperazin Türevi Bileşikler .....	17



2.6.1. Piperazin Türevi Yeni Antidepresan Ajan Geliştirme Çalışmaları .....	26
<b>3. GEREÇLER .....</b>	<b>39</b>
3.1. Deney Hayvanları.....	39
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar .....	39
3.3. Kullanılan Cihazlar .....	40
<b>4. YÖNTEMLER.....</b>	<b>41</b>
4.1. Sentez Çalışmaları.....	41
4.1.1. 2-Kloro-N-(Sübstitüefenil)asetamit sentezi (Yöntem A).....	41
4.1.2. N-(Sübstitüefenil)-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)asetamit sentezi (Yöntem B)	41
4.1.3. İnce tabaka kromatografisi çalışmaları ve Rf değerlerinin saptanması .....	41
4.1.4. Erime noktalarının tespiti .....	42
4.2. Yapı Tayini Çalışmaları .....	42
4.2.1. IR spektrumlarının alınması .....	42
4.2.2. <sup>1</sup> H NMR spektrumlarının alınması .....	42
4.2.3. <sup>13</sup> C NMR spektrumlarının alınması .....	42
4.2.4. Kütle spektrumlarının alınması .....	42
4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi ..	42
4.4. <i>In Vivo</i> Çalışmalar.....	43
4.4.1. Kimyasal maddelerin uygulanması .....	43
4.4.2. Motor performansın değerlendirilmesi .....	43
4.4.2.1. <i>Rota-rod metodu</i> .....	43
4.4.3. Antidepresan-benzeri etkinin değerlendirilmesi .....	43
4.4.3.1. <i>Kuyruktan asma testi</i> .....	43
4.4.3.2. <i>Modifiye zorlu yüzme testi</i> .....	43
4.4.4. Mekanistik çalışmalar .....	44
4.4.5. İstatistiksel değerlendirme .....	44
<b>5. BULGULAR ve TARTIŞMA .....</b>	<b>46</b>
5.1. Sentez ve Yapı Aydınlatma Çalışmalarına İlişkin Bulgular .....	46

5.1.1. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-fenilasetamid (2a) .....	46
5.1.2. N-Fenil-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2b) .....	46
5.1.3. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(p-tolil)asetamid (2c) .....	47
5.1.4. 2-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)-N-(p-tolil)asetamid (2d).....	47
5.1.5. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-metoksifenil)asetamid (2e) .....	48
5.1.6. N-(4-metoksifenil)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2f).....	49
5.1.7. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-florofenil)asetamid (2g).....	49
5.1.8. N-(4-florofenil)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2h) .....	50
5.1.9. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-klorofenil)asetamid (2i).....	50
5.1.10. N-(4-klorofenil)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2j) .....	51
5.1.11. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-(triflorometil)fenil)asetamid (2k) .....	51
5.1.12. 2-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)-N-(4-(triflorometil)fenil)asetamid (2l)...	52
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi ..	54
5.4. <i>In Vivo</i> Çalışmalar.....	55
5.4.1. Motor koordinasyonun değerlendirildiği deneylere ilişkin bulgular .....	55
5.4.1.1. <i>Rota-Rod testleri</i> .....	55
5.4.2. Antidepresan-benzeri etkinin değerlendirildiği deneylere ilişkin bulgular ....	56
5.4.2.1. <i>Kuyruktan asma testleri</i> .....	56
5.4.2.2. <i>Modifiye zorlu yüzme testleri</i> .....	57
5.4.3. Antidepresan-benzeri etkinliğin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına ilişkin bulgular .....	60
5.4.3.1. <i>PCPA çalışmalarına ilişkin bulgular</i> .....	60
5.4.3.2. <i>NAN-190 çalışmalarına ilişkin bulgular</i> .....	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	71
KAYNAKÇA .....	73
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Çizelge 2.1.</b> Depresif bozuklukların sınıflandırılması	3
<b>Çizelge 2.2.</b> Depresyon tanı kriterleri	4
<b>Çizelge 2.3.</b> Klinik faz çalışmaları yapılan bazı piperazin türevleri	18
<b>Çizelge 2.4.</b> Ana farmakolojik aktivite olarak antipsikotik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları	19
<b>Çizelge 2.5.</b> Ana farmakolojik aktivite olarak antidepresan aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları	23
<b>Çizelge 2.6</b> Ana farmakolojik aktivite olarak anksiyolitik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları	25
<b>Çizelge 3.1.</b> Araştırma kapsamında kullanılan kimyasal madde ve ilaçlar	39
<b>Çizelge 3.2.</b> Araştırma kapsamında kullanılan cihaz ve malzemeler	40
<b>Çizelge 5.1.</b> Sentezlenen bileşiklerin sübstitüsyonları ve tahmini ADME parametreleri	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Piperazin halka sistemi	17
Şekil 4.1. 2-Kloro-N-(Sübstitüefenil)asetamit türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi	41
Şekil 4.2. N-(Sübstitüefenil)-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)asetamit eldesi için reaksiyon denklemi	41
Şekil 5.1. 2a kodlu maddenin kimyasal yapısı	46
Şekil 5.2. 2b kodlu maddenin kimyasal yapısı	46
Şekil 5.3. 2c kodlu maddenin kimyasal yapısı	47
Şekil 5.4. 2d kodlu maddenin kimyasal yapısı	47
Şekil 5.5. 2e kodlu maddenin kimyasal yapısı	48
Şekil 5.6. 2f kodlu maddenin kimyasal yapısı	49
Şekil 5.7. 2g kodlu maddenin kimyasal yapısı	49
Şekil 5.8. 2h kodlu maddenin kimyasal yapısı	50
Şekil 5.9. 2i kodlu maddenin kimyasal yapısı	50
Şekil 5.10. 2j kodlu maddenin kimyasal yapısı	51
Şekil 5.11. 2k kodlu maddenin kimyasal yapısı	51
Şekil 5.12. 2l kodlu maddenin kimyasal yapısı	52
Şekil 5.13. Rota-Rod testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg <sup>-1</sup> ) ve diazepam (2 mg.kg <sup>-1</sup> ) uygulamalarının farelerin dönen milin üzerinde kalma süreleri üzerine etkileri	55
Şekil 5.14. Kuyruktan asma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg <sup>-1</sup> ) ve fluoksetin (10 mg.kg <sup>-1</sup> ) uygulamalarının farelerin immobilite süreleri üzerine etkileri	56
Şekil 5.15. Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg <sup>-1</sup> ) ve fluoksetin (10 mg.kg <sup>-1</sup> ) uygulamalarının farelerin immobilite süreleri üzerine etkileri	58
Şekil 5.16. Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg <sup>-1</sup> ) ve fluoksetin (10 mg.kg <sup>-1</sup> ) uygulamalarının farelerin yüzme süreleri üzerine etkileri	58

- Şekil 5.17.** Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 59  
2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ve fluoksetin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamalarının farelerin  
tırmanma süreleri üzerine etkileri
- Şekil 5.18.** 2b kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 61  
PCPA ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.19.** 2d kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 62  
PCPA ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.20.** 2g kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 62  
PCPA ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.21.** 2h kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 63  
PCPA ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.22.** 2i kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 64  
PCPA ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.23.** 2j kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 64  
PCPA ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.24.** 2b kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 66  
NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.25.** 2d kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 67  
NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.26.** 2g kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 67  
NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.27.** 2h kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 68  
NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.28.** 2i kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 69  
NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi
- Şekil 5.29.** 2j kodlu bileşik (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin 69  
NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADME	: Absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve emilim
AMPT	: $\alpha$ -metil para-tirozin
ANOVA	: Varyans analizi
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
DSM	: Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı
FST	: Zorlu yüzme testi
GABA	: Gama-amino bütirik asit
HBA	: Hidrojen bağı vericisi
HBD	: Hidrojen bağı alıcısı
IC <sub>50</sub>	: Yarı-maksimum inhibisyon konsantrasyonları
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
KBB	: Kan-beyin bariyeri
Ki	: Antagonistin disosiyasyon sabitesi
Log P	: Partisyon katsayısının logaritması
MA	: Moleküler ağırlık
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
MV	: Moleküler hacim
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PCPA	: <i>p</i> -klorofenilalanin
SNGİ	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
SSGİ	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
TPSA	: Topolojik polar yüzey alanı
TSA	: Trisiklik antidepresan
<sup>1</sup> H-NMR	: <sup>1</sup> Hidrojen nükleer magnetik rezonans
<sup>13</sup> C-NMR	: <sup>13</sup> Karbon nükleer magnetik rezonans

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü sağlığı “Sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, beden, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali” olarak tanımlamaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2006). Tanımdan da anlaşıldığı üzere sağlığın önemli boyutlarından biri ruh sağlığıdır. Herkes zaman zaman kendini moralsiz, üzgün, mutsuz ve karamsar hissedebilir. Depresyon sözcüğü gündelik yaşamda basitçe kişinin üzgün ya da mutsuz olduğunu ifade etmek üzere kullanılsa da depresyon aslında hastanın düşüncelerini, davranışlarını, duygularını ve esenlik duygusunu etkileyen ciddi bir psikiyatrik hastalıktır (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2021). Üzüntü, suçluluk, değersizlik hisleri, konsantrasyon eksikliği, sinirlilik, yorgunluk, uyku ve iştah değişiklikleri, enerji azlığı ve intihar eğilimi klinik depresyonu olan hastalarda karşılaşılan belirtilerdir (Park vd., 2013). Yaşam boyu görülme sıklığı %1.5 ile %19 arasında olan depresyon, uygun şekilde tedavi edilmediğinde yüksek tedavi maliyetleri ve yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ciddi toplumsal sorunlara sebep olmaktadır (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Depresyon, dünya çapında yaygın bir hastalıktır. 2020 yılında dünyada yaklaşık 280 milyon kişinin depresyon hastası olduğu rapor edilmiştir (Institute of Health Metrics and Evaluation Evaluation, 2021). Yetişkinlerin %5’inin ve yaşlıların (>60 yaş) %5.7’sinin olmak üzere nüfusun tahmini %3.8’inin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. Özellikle tekrarlayan orta veya şiddetli depresyon ciddi bir sağlık sorunu haline gelmekte, bireyin iş ve eğitim yaşamında yetersiz kalmasına sebep olmaktadır. Her yıl 700.000’den fazla insan intihar sebebiyle yaşamını kaybetmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2021). Pandeminin sert etkisinin hissedildiği 2020’de, küresel çapta depresyon ve anksiyete bozukluklarında sırasıyla %28 ve %26 oranlarında artış olduğu bildirilmiştir (Santomauro, 2021).

Antidepresan ilaçlar uzun yıllardan bu yana depresyonun farmakolojik tedavisinde kullanılan ajanlardır. Depresif bozuklukların tedavisi için amitriptilin, nortriptilin, protriptilin, imipramin, desipramin, doksepin ve trimipramin gibi trisiklik antidepresanlar (TSA); fluoksetin, paroksetin, sertalin, fluvoksamin, sitalopram ve essitalopram gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ); venlafaksin ve desvenlafaksin gibi serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ); fenelzin, izokarboksazid, tranilspromin ve selegilin gibi monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve bupropion, nefazodon, trazodon ve mirtazapin gibi diğer bazı antidepresanlar kullanılmaktadır. Esketamin de majör depresif bozukluğu olan yetişkinlerde tedaviye dirençli olgularda oral antidepresanlara yardımcı olarak kullanılan bir ilaçtır (Sweetman, 2009; RxMedia Pharma®, 2022). Halihazırda klinikte kullanılan ilaçların etkilerinin başlamasının zaman alması (esketamin dışında), tedaviye yanıtın düşük olabilmesi,

ilaç kaynaklı yan etkiler ve hastaların uyunç problemleri gibi olumsuz özelliklerinin olması yeni antidepresan ajanlara gereksinim doğurmaktadır. Ayrıca sürekli büyüyen pazar da; yeni moleküllerin keşfedilmesini ve geliştirilmesini teşvik etmektedir.

Piperazin halkası aktif bir farmakofordur. Kimyasal yapısında piperazin halkası taşıyan moleküllerin antibakteriyel (Tahir vd., 2019), antifungal (Suryavanshi, 2017), antikanser (Walayat vd., 2019), anti-HIV (Chander vd., 2016) ve analjezik (Jain vd., 2021) gibi çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca halihazırda antihelmintik (piperazin), antipsikotik (flufenazin, perfenazin, asetofenazin, proklorfenazin, trifluoperazin, karfenazin, milipertin), antihistaminik (buklizin, setrizin, sinnarizin, siklizin, flunarizin, hidroksizin, meklizin, niaprazin) ve antianginal (trimetazidin, ranolazin) etkili olan; ayrıca erektil disfonksiyon (sildenafil, vardenafil) ve lösemi (imatinib) gibi endikasyonlarda kullanılan ruhsatlı ya da ruhsat aşamasında bulunan bir çok molekülün de yapılarında piperazin halkası taşıdığı bilinmektedir (Kumar vd., 2021). Bu halka sistemi çeşitli antidepresan ilaçların da yapısında bulunmaktadır.

Bu araştırmada piperazin halkasının santral sinir sistemi (SSS) üzerine farmakolojik etkinlik potansiyelinden (Demir Özkay vd., 2013; Kumar vd., 2021) hareketle, 12 adet orijinal piperazin türevi bileşiğin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin olası antidepresan-benzeri etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu tez çalışması kapsamında, seride aktif çıkan türevlerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik bazı mekanistik çalışmalar da gerçekleştirilmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

Depresyon, tarihi 2500 yıl öncesine antik Yunan dönemine kadar uzanan bir hastalıktır (Horwitz vd., 2016).

Çoğunlukla biyolojik, genetik, çevresel ve psikolojik faktörlerin birleşiminden kaynaklanan bir duygudurum bozukluğu olan depresyon, depresif veya üzgün ruh hali, eskiden zevkli olan aktivitelere karşı ilginin azalması, iştah ve uyku değişiklikleri, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, yorgunluk, enerji kaybı, uygunsuz suçluluk duyguları, konsantrasyon güçlüğü ve tekrarlayan ölüm düşünceleri ile karakterizedir (Cramer ve Rosenheck, 1998; Huang vd., 2011). Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygu-durum ve hemen her gün yaklaşık gün boyu tüm etkilere karşı ilgide belirgin bir azalma ya da bunlardan eskisi gibi zevk almıyor olma depresyonun temel belirtileridir. Hastaya majör depresif bozukluk tanısı koyabilmek için en az biri bu iki belirtiden olmak üzere, yukarıdaki semptomlardan beş veya daha fazlasının en az iki haftalık bir süre boyunca görülmesi gerekir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994). Depresif bozukluklar tekrarlayıcı olabildikleri ve kronikleşebildikleri için tedavilerinin uygun şekilde düzenlenmesi gerekir.

Günümüzde depresif bozuklukların sınıflandırılmasına ilişkin çeşitli görüşler olsa da en geçerli kriter Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından belirlenmiş olan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Kılavuzu (DSM - V)'dur ( **Çizelge 2.1**)

**Çizelge 2.1.** Depresif bozuklukların sınıflandırılması (DSM-V)

Depresyonun Sınıflandırılması
Yıkıcı Duygudurum Düzensizliği Bozukluğu
Majör Depresyon Bozukluğu
Süreğen Depresyon Bozukluğu (Distimi)
Premenstrüel Disfori Bozukluğu
Maddenin/İlacın Yol Açtığı Disfori Bozukluğu
Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresyon Bozukluğu
Tanımlanmış Diğer Depresyon Bozuklukları
Tanımlanmamış Depresyon Bozuklukları

### 2.2. Depresyonun Tanısı

Depresif bozukluk türlerinin her birinin ayrı ayrı tanı ölçütleri bulunmaktadır. Majör depresif bozukluğa ait tanı ölçütleri **Çizelge 2.2**'de sunulmuştur. Ölçütlere bakarken yas faktörünün elimine edilmiş olması gerekmektedir. Ayrıca açıkça başka bir sağlık durumuna

bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen belirtiler kapsam dışı bırakılmalıdır (Petry ve O'Brien, 2013).

**Çizelge 2.2 Depresyon tanı kriterleri (DSM-V)**

---

Depresyon Tanı Kriterleri
A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beş ya da daha çoğu bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. (1) veya (2) no'lu belirtilerden en az biri vardır. <ol style="list-style-type: none"><li>1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.</li><li>2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.</li><li>3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.</li><li>4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.</li><li>5. Neredeyse her gün, ajitasyon ya da yavaşlama</li><li>6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da enerji düşüklüğü.</li><li>7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları</li><li>8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama</li><li>9. Yineleyici ölüm düşünceleri özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.</li></ol>
B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
D. Yeğın depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

---

### 2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılı verilerine göre dünya nüfusunun %3.76'sı; 20 yaş üstü bireylerin %5.02'si ve 60-89 yaş arası bireylerin %5.71'i depresyona yakalanmıştır (Dünya Sağlık Örgütü, 2021). Son yıllarda yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre depresif bozukluk görülme sıklığı 1990 yılında tüm yaş grupları arasında 19. sırada iken 2019 yılında 13. sıraya yükselmiştir. Depresyon sıklığının 10-24 yaş arası bireylerde 4. sırada olduğu ve bu yaş grubunda kendine zarar verme davranışlarının altında yatan en önemli neden olduğu bildirilmiştir (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

Majör depresif bozukluğun kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü ve bu hastalığa sosyo-ekonomik düzeyin düşük olduğu bölgelerde daha sık rastlanıldığı bilinmektedir (Küey vd., 1987; Petry ve O'Brien, 2013). Her 10 erkekten birinin ve her 4/5 kadından birinin

yaşamlarında en az bir kez depresyon hastalığına yakalanacakları tahmin edilmektedir (Peterson vd., 2019).

2013 yılında yayınlanan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde majör depresif bozukluğun 12 aylık prevalansının %7 civarında olduğu bildirilmiştir (Petry ve O'Brien, 2013). Türkiye özelinde de benzer çalışmalar yapılmış, global verilerle paralellik gösteren sonuçlar elde edilmiştir. 1980'li yılların başında Ankara kırsal alanında yapılan bir araştırmada depresyonun nokta prevalans hızı %9 civarında bulunmuştur. Aynı yıllarda aynı yöntem kullanılarak İzmir'de yapılan bir çalışmada ise bu değer %13 olarak belirlenmiştir (Küey, Üstün, Güleç, 1987). Türkiye'de depresyona ilişkin yapılan epidemiyolojik çalışmaların genel bir değerlendirmesi yapıldığında, depresyonun ruhsal rahatsızlıklar arasında en yaygın görülen hastalık olduğu ve yıllar içerisinde de giderek artan bir grafik sergilediği görülmektedir (Kaya ve Kaya, 2007).

Nüfus artışı ve yaşlanma ile birlikte, depresyonlu bireylerin sayısı da önemli ölçüde artmış ve sağlık sistemlerinin aşırı yüklenmesine yol açarak kaynak optimizasyonu ihtiyacını doğurmuştur (Elflein, 2022). Özellikle tekrarlayıcı, orta düzeyde veya şiddetli depresyonun ciddi bir sağlık sorunu haline geldiği ve hastanın eğitim ve iş yaşamında yeti kaybına neden olduğu bilinmektedir. Depresyonun en olumsuz sonuçlarından biri de hastanın intiharına neden olabilmesidir. Nitekim her yıl 700.000'den fazla insanın intihar sebebiyle öldüğü rapor edilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 2021).

## **2.4. Depresyonun Patolojisi**

Depresyonun patogenezinde birbirleriyle sıkı ilişkiler içerisinde olan psikososyal, genetik ve biyolojik etkenlerin rol oynadığı bilinmektedir (Balcıoğlu, 1999; Albayrak ve Ceylan, 2004; Çelik ve Hocaoğlu, 2016).

### **2.4.1. Biyolojik etkenler**

Depresyonun etiyolojisi hakkındaki en klasik hipotez, bu hastalığın monoaminerjik nörotransmitterlerinin eksikliğinden kaynaklandığı yönündedir. Monoamin hipotezi, beyindeki monoamin seviyelerini değiştiren bazı farmakolojik ajanların duygu-durumu etkilediğine ilişkin çeşitli gözlemler sonucunda ortaya atılmıştır (Hindmarch, 2002; Elhwuegi, 2004). Bunlardan en bilineni sempatolitik etkili antihipertansif bir ilaç olan rezepin'in depresyon benzeri semptomlara neden olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Reserpin veziküler monoamin taşıyıcısını geri dönüşümsüz olarak bloke eder, böylece nöronal serotonin, dopamin ve noradrenalin depresyonuna neden olur (Cookson, 2013; Gupta vd., 2013). Diğer yandan, antitüberküler bir ajan olan iproniazid'in depresif duygu-durumu düzelttiği gösterilmiş ve bu

etkinin ilacın monoamin oksidaz inhibitörü etkinliğine bağlı olarak beyinde serotonin ve noradrenalin seviyelerini artırması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Mills, 1997).

Monoamin hipotezine göre depresyon beyinde noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonlardaki disfonksiyon nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Hemen her antidepresan ilacın bu üç nörotransmitter sistemden en az biri ile ilişki içerisinde olması bu hipotezi destekler niteliktedir (Uzbay, 2004; Stahl, 2013). Monoamin hipotezi antidepresan etkinin etiopatogenezini açıklamak için yeterli olmamakla birlikte, yine de günümüzde klinikte kullanılan antidepresanların etki mekanizmalarına ışık tuttuğu söylenebilir (Kotan vd., 2009).

Noradrenalin uyku, öğrenme, uyarılma ve hafıza gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli görevler üstlenen bir monoamindir. Noradrenerjik nöronların yoğunlukla beynin *locus coeruleus* bölgesinde buldukları ve bu bölgeden beynin ruhsal bozukluklar ile yakından ilişkili olan talamus, korteks, amigdala, hipokampus, hipotalamus gibi bölgelerine projekte oldukları bilinmektedir (Brunello vd., 2002). Beyinde noradrenerjik nörotransmisyondaki zayıflamanın konsantrasyon güçlüğü, dikkat ve bellek bozukluğu, bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama gibi kognitif işlev aksaklıklarının yanı sıra çökkün duygudurum ve psikomotor yavaşlama gibi afektif belirtilere de neden olduğu bildirilmiştir (Delgado ve Moreno, 2000, Shelton, 2004). Özellikle intihar eden hastalar üzerinde yapılan araştırmalar depresyonun noradrenerjik sistem ile ilişkisini destekleyen kanıtlar sağlamıştır (Çelik ve Hocoğlu, 2016).

Dopamin ve metabolitlerinin düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalar, nöro-görüntüleme çalışmaları, histopatolojik çalışmalar ve nöroendokrin araştırmalar depresyonun dopaminerjik sistem ile ilişkisini açıkça ortaya koymaktadır. Depresyonun beyinde düşük dopamin seviyeleri ile bağlantılı olduğu bilinmekle beraber, depresyon şiddetinin de SSS'de dopamin metabolitlerinin seviyeleri ile ters orantılı olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin, Roy ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada dopamin'in ana metaboliti olan homovanilik asid'in beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonlarının melankolik depresyonda, melankolik olmayan major depresif bozukluğa göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada BOS'daki homovanilik asid seviyeleri ile depresyonun şiddeti arasında negatif bir korelasyon bulunduğu bildirmiştir (Roy vd., 1995). Benzer şekilde, Hamner ve Diamond adlı araştırmacılar major depresif bozukluğu olan hastalardaki plazma dopamin düzeylerinin, Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği puanları ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (Hamner ve Diamond, 1996). Buna paralel olarak, bir dizi çalışma, intihar eden ya da intihara meyilli olan hastaların serum, BOS ve idrarlarında dopamin ve/veya dopamin metabolit seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir (Roy vd., 1992; Engström vd., 1999). Bu bilgilerin ışığında dopamin

seviyelerindeki azalmanın depresyona ve/veya depresyon kaynaklı intihara eşlik ettiği söylenebilir. Bununla birlikte, beyinde düşük mezolimbik dopamin seviyelerine sekonder olarak gelişen azalmış dopamin taşıyıcıları aktivitesinin ve D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-reseptör bağlanması/duyarlılığındaki artışın da depresyona eşik eden hipodopaminerjik durum ile ilişkilendirilmesi mümkündür (Papakostas, 2006). Dopamin konsantrasyonlarını artıran tirozin, amfetamin, amineptin ve bupropion gibi ajanların depresyon semptomlarını azaltması da dopaminin depresyondaki rolünü destekler niteliktedir (Schatzberg ve Nemeroff, 1998; Stephen, 2000; Albayrak ve Ceylan, 2004).

Orta beyinde, rafe çekirdeklerinde triptofan hidroksilaz enzimini eksprese eden nöronlarda sentezlenen serotonin, duygu-durumun, hafızanın, uykunun ve vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir monoamindir (Jacobs ve Azmitia, 1992; Tamam ve Zeren, 2002; Banerjee vd., 2007). Pons ve üst medullanın rafe çekirdeklerinden kalkan serotonerjik nöronlar, inisi ve çıkıcı projeksiyonlara sahiptir. Çıkıcı projeksiyonlar medyan ve dorsal rafe çekirdeklerinden kaynaklanır ve ön beyin, hipokampus, bazal ganglionlar ve hipotalamusa uzanır (Kaufman vd., 2016). İnisi projeksiyonlar ise kaudal rafe, rafe magnus ve rafe pallidus çekirdeklerinden kaynaklanır ve sırasıyla kaudal beyin sapı/omurilik, dorsal boynuz ve ventral boynuz/intermediate zone/intermediolateral sütuna uzanır (Kaufman vd., 2016; Billard vd., 2014). Serotonin fizyolojik etkilerini, çoğu G proteinine bağlı olan 14'ün üzerinde reseptör üzerinden gösterir (Banerjee vd., 2007). Beyinde serotonin seviyesindeki düşüklüğün depresyona neden olan ana faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptör alt tipleri başta olmak üzere söz konusu reseptörlerin serotonin'in duygu-durumu düzenleyici etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir (Adell vd., 2005; Posternak ve Zimmerman, 2005; Özkardeşler, 2008; Wang vd., 2008). Depresif hastalarda bu reseptörlerin özelliklerinin değiştiği gösterilmiştir (Mann vd., 1989; Schechter vd., 2005). 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin periferik sinir sisteminin temel fonksiyonlarını kontrol ettiği (Gershon, 2004; Vidal vd., 2011) bilinmekle birlikte hafızanın, anksiyetenin ve anoreksinin düzenlenmesi gibi çeşitli beyin fonksiyonlarında da rol oynadıkları rapor edilmiştir (Manuel-Apolinar vd., 2005; Kaumann ve Levy, 2006; Jean vd., 2007). 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin kortikal ve limbik beyin bölgelerdeki (olfaktor tüberkül, septum, hipokampus, amigdala ve bazal ganglionlar) postsinaptik varlığı, bu reseptörlerin öğrenme, hafıza ve afektif davranışta potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Depresyonlu hastaların beyinlerindeki post-mortem incelemeler beyinde kortikal ve striatal alanlarda 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin seviyelerinin arttığını göstermiştir (Lucas vd., 2007). 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin antidepresanlar tarafından farklı seviyelerde modüle

edildiğinin gösterilmiş olması da bu reseptörlerinin duygu-durumu kontrol etmedeki rolünü ortaya koymaktadır (Vidal vd., 2009; Pascual-Brazo vd., 2012).

Monoamin hipotezinin ana sınırlılığı tedaviye yanıt için gereksinim duyulan sürenin (3 ila 4 hafta) uzunluğunu açıklayamamasıdır. Bu konuya açıklık getirmek üzere iki farklı hipotez önerilmiştir. Bunlardan ilki olan “monoamin reseptör duyarlılığı hipotezi” beyindeki  $\beta$ -adrenerjik ve 5-HT<sub>2A</sub> serotonerjik reseptörlerin ligand bağlanma yerlerinin ekspresyonunda azalma olduğunu öne sürmektedir. İkinci hipotez olan “5-HT<sub>1A</sub> reseptör duyarlılığı hipotezi” ise depresyon gelişiminin nedeninin somatodendritik 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptör fonksiyonunun anormal ölçüdeki up-regülasyonu olduğunu ve SSGİ’lerin etkilerini sinaptik aralıkta serotonin seviyesini artırarak ve presinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerini duyarsızlaştırarak gösterdiğini ileri sürer (Ferguson, 2001; Khushboo vd., 2022).

5-HT<sub>1A</sub> reseptörü, beyindeki en yaygın serotonin reseptörlerinden biridir. Serotonin’in 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne bağlanması, G-protein-bağlı, hiperpolarize edici K<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonunu indükler (Banerjee vd., 2007). Bu reseptör, fosfolipaz-C aktivitesinin düzenlenmesi, siklik adenosin monofosfat birikiminin inhibisyonu ve kalsiyum akımlarının azaltılması gibi birçok başka moleküler kaskatta da rol oynar (Claustre vd., 1991; Raymond vd., 2001).

5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin beyindeki dağılımını hem reseptör otoradyografisi hem de pozitron emisyon tomografisi kullanılarak kapsamlı şekilde haritalanmıştır. Murin modelini kullanan ilk otoradyografik çalışmalar infralimbik korteks, hipokampus (özellikle CA<sub>1</sub> içinde), singulat korteks ve rafe çekirdeklerinde yüksek 5-HT<sub>1A</sub> reseptör seviyeleri bulunduğuna işaret etmiştir (Marcinkiewicz vd., 1984; Hall vd., 1997; Rasmuson vd., 1998). Yapılan çalışmalar 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin neokortekste, katman I-II’de yüksek yoğunlukta görüldüğünü ancak V-VI katmanlarında daha az, ancak saptanabilir düzeyde olduğunu göstermiştir (Arango vd., 1995; Schmitz vd., 1995). Buna karşılık, serebellar vermisteki bazı saptanabilir reseptörler dışında hem bazal gangliyonların hem de serebellumun, 5-HT<sub>1A</sub>’dan neredeyse yoksun olduğu belirlenmiştir (Hall vd., 1997; Barnes ve Sharp, 1999; Arango vd., 2001).

5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri SSS’de pre-sinaptik ve post-sinaptik olmak üzere iki farklı lokasyonda bulunmaktadır. Serotoninin her iki reseptör alt tipine bağlanması nöronal hiperpolarizasyonu indüklemesine rağmen, sürekli reseptör stimülasyonunun etkisi, pre-sinaptik ve post-sinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptör alt tipleri arasında farklılık gösterir. Yapılan çalışmalar ayrıca rafe çekirdeklerindeki 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptörlerin siklik adenosin monofosfat seviyelerini etkilemediğini; postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin ise artmış adenilil siklaz aktivitesini indüklediğini göstermiştir (Billard vd., 2014). Ayrıca, bu iki reseptör alt tipinin her

birinin sürekli serotonin stimülasyonuna tepki verme şekli, majör depresif bozukluğun birinci basamak tedavisi olan SSGİ'lerin etki mekanizması hakkında fikir verir. Esasen, 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptörleri, serotonerjik nöronlardan serotonin salınımındaki hızlı artışların azaltılabileceği ve yeniden dengelenebileceği bir negatif geri besleme mekanizması olarak hareket eder. SSGİ'ler uygulandığında, presinaptik serotonin taşıyıcılarının inhibisyonu, sinapstan pre-sinaptik nöronlara daha az serotonin taşınmasına neden olur. Bu da sinapsta bulunan serotonin miktarını artırır. Başlangıçta, artan serotonin, rafe nöronlarının somasında bulunan pre-sinaptik otoreseptörlere bağlanır ve hiperpolarizasyon yoluyla, bu nöronlardan aksiyon potansiyeli ateşlemesinin inhibisyonuna neden olabilir ve böylece serotonin salınımında bir azalmaya neden olur. Bununla birlikte, 5-HT<sub>1A</sub> agonistlerinin veya SSGİ'lerin kronik uygulaması, hipokampusta bulunan post-sinaptik heteroreseptörleri etkilemezken, orta beynin rafe çekirdeğinde 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptör duyarsızlaşmasını indükler (de Montigny ve Blier, 1984; Pineyro ve Blier, 1999; Banerjee vd., 2007). Bu reseptör duyarsızlaşması meydana geldiğinde, otoreseptör inhibisyonunun olmaması, serotonin salınımının artışına ve post-sinaptik 5-HT<sub>1A</sub> hetero-reseptörlerine bağlanmasına izin verir. Böylece SSGİ'lerin anksiyolitik ve antidepresan etkilerini indükler (Banerjee vd., 2007). Nitekim 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörleri aktive eden bazı ajanların antidepresan etkili oldukları bilinmektedir (Tamam ve Zeren, 2002).

Antidepresan etkinin indüklenmesinde adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sistemin rol oynadığı bilinmekle beraber GABAerjik (Gama-amino bütirik asit), glutamaterjik ve kolinerjik sistemlerin de duygu-durumun modülasyonunda rol oynadıkları bilinmektedir. Örneğin santral GABAerjik nörotransmisyonundaki değişikliklerin çeşitli beyin fonksiyonlarını modüle ettiği gösterilmiştir. Depresyon hastalarının plazma ve BOS'larında GABA seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Depresif kemirgenlerde, sırasıyla beynin frontal korteks ve hipokampus bölgelerinde GABA-B reseptörlerinde ve GABA salınımında önemli düzeyde azalma olduğu görülmüştür. Fengabin ve progabidin gibi GABAerjik ilaçların uygulanmasının, depresyon semptomlarını GABA reseptörlerinin up-regülasyonu yoluyla azalttığı ileri sürülmüştür (Binet vd., 2006; Enna, 2007; Farb vd., 2007; Bowery, 2010; Cryan ve Slattery, 2010; Enna ve Bowery, 2010). Ketamin, agmatin, imipramin ve desipramin gibi hızlı etkili ajanların, antidepresan etkilerine GABA-A ve GABA-B reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir (Fernandez-Teruel vd., 1990; Khushboo vd., 2022).

Depresyon semptomlarının gelişmesine ana eksitator ve inhibitör sistemler arasındaki dengesizliğin yol açtığı düşüncesi depresyonun "glutamat hipotezi"nin doğmasına neden olmuştur. Ketamin, skopolamin, agomelatin, bupropion, sitalopram, duloksetin, desvenlafaksin, essitalopram, mifepriston, reboksetin, sertralin, tianeptin ve vortiooksetin gibi

yeni nesil ajanların glutamaterjik sistemi zayıflattığı tespit edilmiştir. Yeni nesil antidepresanların GABA-glutamat modülasyonu yoluyla sinir hücrelerinin arborizasyonunu hızla değiştirdikleri ve depresyon semptomlarında birkaç saat - gün içinde hızlı bir iyileşme sağladıkları gösterilmiştir (Khushboo vd., 2022).

Depresyon patogenezi ile ilgili diğer bir hipotez ise nöral plastisite (nöronal adaptasyon) ve nörogenez (yeni hücre oluşumu) hipotezidir. Söz konusu hipotez, yoğun stresin sinyal transdüksiyon kaskatını, nöronal adaptasyonu ve nörojenezi olumsuz yönde etkilediğini ve bunun da beyin hipokampus’unda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve nihayetinde hücre ölümüne yol açtığını öne sürer (Khushboo vd., 2022). Stresin SSS üzerinde çok güçlü ve hızlı bir etkisi vardır. Hafif düzeyde akut stresin hipokampus ile ilişkili bilişsel işlevleri olumlu yönde etkilediği ancak şiddetli/kronik stresin serebral atrofiye ve depresyon gibi bazı hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (Gürpınar vd, 2007). Depresyonda amigdala, kaudat çekirdek, prefrontal frontal korteks, hipokampus ve putamen gibi beyin temel yapılarında atrofik değişiklikler veya bozulmalar görülmektedir. Beynin bu alanları duygusal denge, öğrenme, hafıza, ruh hali ve bilişsel işlevlerden sorumlu olan merkezlerdir. Antidepresanlar, depresif hastalarda altta yatan söz konusu aksaklıkları düzeltmeye yardımcı olur (Khushboo vd., 2022).

Depresyonun “nörotrofik faktör ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) hipotezi” ise stresin hipokampusta sinaptik plastisitenin güçlenmesinden ve nörogenezden sorumlu olan BDNF seviyesinde azalmaya neden olduğunu ileri sürer (Jeon ve Kim, 2016).

Depresyonun nöroendokrin mekanizmalarından biri kortikotropin salgılatıcı faktör ile ilişkilidir. Hipotalamusta bulunan paraventriküler çekirdek, kortikotropin salgılatıcı faktörü (CRF<sub>1</sub> ve CRF<sub>2</sub>) salgılar. Kortikotropin salgılatıcı faktör de hipofiz bezinden adrenokortikotropin salgılatır. Bu da adrenal korteksten glukokortikoid salgılanmasına neden olur ve bu durum beyin farklı bölgelerindeki nörodavranış işlevlerini olumsuz yönde etkiler. Hiperkortizolemi, hipokampusun granüler tabakasında yeni sinir hücrelerinin oluşumunun inhibisyonuna ve dendritik ve spinal disfonksiyonlara neden olur. Antidepresan tedavisinin hipokampustaki söz konusu bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir. Vazopressin, glukokortikoid ve P maddesi-nörokinin-1 reseptör antagonistlerinin de antidepresan-benzeri etkilere sahip oldukları gösterilmiştir (Ferguson, 2001; Jeon ve Kim, 2016; Vahid-Ansari vd., 2019).

Depresyon patogenezi ile ilgili diğer bir hipotez olan “nöroimmün ve sitokin hipotezi” de inflamasyonun beyindeki sinyal iletim modelini etkileyerek depresyona neden olduğunu öne süren hipotezdir. Depresyon olgularında; tümör nekroz faktörü- $\alpha$ , interlökin-6, interferon, C-reaktif protein gibi inflamasyonun temel belirteçlerinin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Hatta



söz konusu sitokinlerin depresyonun tanısı ve takibi için kullanılması önerilmiştir. Bununla birlikte, depresyonun mu inflamasyona; yoksa inflamasyonun mu depresyona neden olduğu konusu netlik kazanmamıştır (Vahid-Ansari vd., 2019; Khushboo vd., 2022).

Özetle iflamasyon, nöroimmün mekanizmalar, nöronal plastisite, nörotrofik ve nöroendokrin mekanizmalar depresyon etiyopatogenezi ile ilişkilendirilmiş olan ve birbirleri ile de yakın ilişkileri bulunan başlıca mekanizmalardır. Glukokortikoidler ve inflamatuvar sitokinler depresyondaki patolojik değişikliklerin mediyatörleri olarak çalışırlar. Glukokortikoid kaynaklı hipokampus hasarının sitokin düzeylerinin artması, BDNF seviyelerinin azalması ve glutamaterjik sistemin indüklenmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. BDNF konsantrasyonlarındaki azalma hipokampal nöron sayısındaki azalma, monoaminerjik nörotransmisyonunda zayıflama ve hiperkortizolemi gibi çeşitli faktörlere ilişkilendirilmiştir. Artan sitokin seviyelerinin hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonunda da etkili olduğu ve bu eksenin aktivasyonunun hiperkortizoleminin olumsuz etkilerine destek olduğu bildirilmiştir (Ferguson, 2001; Pytka vd., 2016).

#### **2.4.2. Psikososyal etkenler**

Psikanalitik teoride depresyon, içe dönüklüğün veya kendine karşı saldırganlığın sonucu olarak yorumlanır. Bilişsel davranışçı terapi depresyonu, depresif bozukluğun merkezi bir parçası olarak bilişsel eksiklik merceğinden görür. Bilişsel teoriye göre depresyon olumsuz düşünme, kendini küçümseme, bilişsel çarpıtma veya dış yaşam durumlarının yanlış algılanmasının sonucudur (Ghadirian, 2015). Yas ve kayıp duygusu depresyona sebep olabilecek bir etken olsa da tek sebep değildir. Düşük özgüven, umutsuzluk, çaresizlik, ekonomik kayıplar, bedensel yetersizlikler, toplumsal baskılar, çocukluk travmaları, kronik stres, doğal afetler ve savaşlar depresyon oluşumunda etkili olabilen psikososyal etkenlerden bazılarıdır (Sağduyu vd., 2000; Oyama ve Auday, 2018).

#### **2.4.3. Genetik etkenler**

Depresyonun oluşmasında genetik geçişin nasıl olduğu henüz tam olarak bilinmese de yapılan çalışmalar X kromozomuna bağlı otozomal bir geçişin olabileceğine işaret etmektedir. Depresyon patogenezinde genetik faktörlerin etkisi sıklıkla ikiz çalışmaları ile araştırılmıştır. Monozigot ikizlerde depresyon gelişme riski %40 iken; dizigotlarda bu riskin %11 olduğunu ortaya koyan veriler depresyonda genetik faktörlerin etkili olduğuna işaret etmektedir. (Balcıoğlu, 1999; Çelik ve Hocaoğlu, 2016). Yine depresyon tanısı almış birinci derece akrabalara sahip bireylerde depresyon görülme riskinin 3 kat daha fazla olduğuna ilişkin bulgular da bu düşüncüyü destekler niteliktedir (Işık vd., 2013).

Diğer yandan, depresyonun ortaya çıkması ve kronikleşmesi aşamalarında psikososyal etkenlere gösterilen tepkinin de bireyin genetik yapısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler bireyin depresyon eğiliminin yanı sıra çevresel stres faktörlerine karşı yanıtını da değiştirebilir (Kotan vd., 2009).

## **2.5. Depresyonun Tedavisi**

Depresyon kişilerin günlük hayatlarını olumsuz yönde etkileyen, tedavi edilmediğinde kronik hale gelebilen bir hastalıktır. Hafif seyreden vakalarda psikoterapi ile tedavi mümkün olabilirken, özellikle orta ve ağır seyreden durumlarda farmakolojik tedavi gerekir. Depresyon tedavisinde doğru tanının koyulması ve uygun tedavinin düzenlenmesi son derece önemlidir (Bernard, 2018).

Majör depresif bozukluğun akut fazında tedavinin amacı majör depresif epizoddan remisyona sağlanması ve hastanın başlangıçtaki işlevsellik düzeyine tam olarak geri dönmesidir. Tedavi seçenekleri arasında farmakoterapi, psikoterapi ya da her ikisinin kombinasyonu bulunmaktadır. Bunların yanı sıra elektrokonvülsif terapi, transkraniyal manyetik stimülasyon ve ışık tedavisi gibi başka bazı tedavi seçenekleri de söz konusudur. Tedavi yönteminin seçiminde hastanın semptomlarının şiddeti, psikososyal stresörlerin varlığı ve komorbid bozukluklar gibi çeşitli klinik faktörlerin dikkate alınması gerekir. Hastanın tercihi ve önceki tedavi deneyimleri de hekim için yol göstericidir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2009).

Depresyon tanısı alan hastaların %15'inin intihar girişiminde bulunduğu ve bunların da %1'inin ölümlerle sonuçlandığı göz önünde bulundurulursa, depresyon tedavisindeki temel hedeflerden birinin bu riski gözetmek ve hastayı en hızlı ve etkin şekilde eski işlevselliğine kavuşturmak olduğu söylenebilir (Örsel, 2004). Antidepresan tedavisi alan hastaların %15-35'inde tedaviye yeterli yanıt alınmaması ya da tam bir yanısızlık söz konusu olabildiğinden, farmakoterapi başladıktan sonra hastanın tedaviye yanıt düzeyinin takip edilmesi kritik önem taşımaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2008; Karakuş ve Tamam, 2010).

Depresyonda relaps ve rekürrens oldukça sık rastlanılan durumlardır. Depresyon tanısı almış hastaların %50-85'inin en az bir atak daha geçirdiği rapor edilmiştir. Bu nedenle depresyon belirtilerinin kaybolmasına rağmen, hekim tarafından önerilen süre boyunca ilaç kullanımına düzenli olarak devam edilmesi önem taşımaktadır (Karakuş ve Tamam, 2010).

### **2.5.1. Farmakoterapi**

Majör depresif bozukluğu olan hastalarda ilk farmakolojik tedavi seçeneği antidepresan ilaçlardır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2009). Klinikte kullanılan antidepresan ilaçların önemli bir bölümü beyinde monoaminerjik nörotransmisyonu güçlendiren ajanlardır (Cramer ve

Rosenheck, 1998). Antidepresan ilaçları şu şekilde sınıflandırmak mümkündür (Fournier vd., 2010):

- 1) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)
- 2) Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ)
- 3) Trisiklik antidepresanlar (TSA)
- 4) Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)
- 5) Diğer antidepresan ilaçlar

Bu farklı ilaç grupları arasında tercih yaparken temel olarak tolere edilebilirlik, güvenlik, ilaç maliyeti, hasta tercihi ve hastanın ilaç tedavisi geçmişi gibi kriterler göz önünde bulundurulur (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2009).

#### **2.5.1.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)**

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), serotoninin presinaptik nöronlar tarafından geri alınmasını selektif olarak inhibe ederek sinaptik aralıktaki serotonin miktarını arttıran ilaçlardır. Bu grupta fluoksetin, paroksetin, sertalin, fluvoksamin ve esitalopram gibi ilaçlar bulunur (Stahl, 1998).

SSGİ'ler tüm antidepresanların içinde en çok reçete edilen ilaç grubudur (Stahl, 1998). Bu grupta depresif bozuklukların yanı sıra, obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğu gibi çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar da bulunur (Kayaalp, 2012).

Literatürde SSGİ'lerin etkinliğini başta TSA'lar olmak üzere diğer antidepresan ilaçlarla karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. SSGİ'lerin TSA'larla karşılaştırılabilir düzeyde etkili olduğu bilinmektedir (Macgillivray vd., 2003; Cipriani vd., 2005; Kayaalp, 2012). Diğer yandan, muskarinik, histaminerjik ve adrenerjik reseptörlerle etkileşime girmedikleri için TSA'lar ile görülebilen antikolinerjik, sedatif ve kardiyak yan etkileri oldukça azdır. Bu nedenle genel olarak TSA'lardan daha iyi tolere edilirler (Dechant ve Clissold, 1991). Terapötik indeksleri geniş olduğundan, intihara eğilimli olan hastalarda daha güvenli kullanılabilen ilaçlardır (Kayaalp, 2012). SNGİ'ler ile tedavi edilen hastaların remisyon oranlarının SSGİ'lere göre bir miktar üstünlüğü olduğunu öne süren bazı çalışmalar olsa da; başka herhangi bir sınıfın veya ajanın SSGİ'lere üstün olduğuna dair bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır (Cipriani vd., 2005; Bauer vd., 2009).

#### **2.5.1.2. Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ)**

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ), hem serotonin hem de noradrenalin geri alınmasını inhibe ederek etki gösterirler. Bu grupta venlafaksin, duloksetin ve venlafaksin ana metaboliti olan desvenlafaksin bulunur (Gartlehner vd., 2008).

Yapılan meta-analiz çalışmalarının sonuçları venlafaksin ve duloksetin'in genellikle SSGİ'ler kadar etkili olduğunu göstermiştir (Thase vd., 1995; Nemeroff vd., 2008). SNGİ'lerin şiddetli depresyonu olan veya daha önce SSGİ'ler ile tedaviye yanıt vermeyen hastalar için klinik olarak nispeten daha faydalı olduğu ileri sürülmüştür (Bauer vd., 2009).

### **2.5.1.3. Trisiklik antidepresanlar (TSA)**

Kimyasal yapılarında üç halka içeren ilaçlardır. Presinaptik nöronda bulunan transportör proteine bağlanarak, serotonin ve noradrenalin gerilimini engellerler. Dopamin geri alımı üzerine pek etkili değildirler. Ayrıca muskarinik,  $\alpha_1$ -adrenerjik ve histaminerjik reseptörleri antagonize ederler (Kayaalp, 2012).

TSA'lar sağlıklı bireylere mutad dozlarda verildiklerinde sedatif etkiye neden olurlar; bilişsel performansı zayıflatırlar. Depresyonlu hastalarda ise antidepresan etkilerinin görülmesi için en az 15 gün düzenli kullanılmaları gerekir (Kayaalp, 2012).

Bu grupta amitriptilin, nortriptilin, protriptilin, imipramin, desipramin, doksepin ve trimipramin gibi ilaçlar bulunmaktadır. Bunlar, majör depresif bozukluğun tedavisi için SSGİ'ler, SNGİ'ler ve MAOI'ler gibi diğer antidepresan sınıflarıyla karşılaştırılabilir etkinliğe sahiptirler (Sağlık Politikaları Araştırma Ajansı, 1999). Son derece etkili ilaçlar olmalarına rağmen potansiyel yan etkilerinin fazlalığı ve terapötik indekslerinin darlığı nedeniyle klinikte çok fazla tercih edilmezler (Kayaalp, 2012).

### **2.5.1.4. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)**

MAOI'ler en eski antidepresan ilaçlardır. MAO enziminin inhibe edilmesi ile sinaptik uçta nörotransmitter yıkımı azalır ve salıverilebilecek monoamin miktarı artar. Söz konusu artış bu ilaçların antidepresan etkilerinden sorumludur. Bu grupta moklobemid, fenelzin, tranilsipromin, izokarboksazid ve selegilin gibi ilaçlar bulunmaktadır (Fournier vd., 2010). Moklobemid selektif MAO-A inhibitörü bir ilaçken; fenelzin, tranilsipromin ve izokarboksazid ise MAO enzimini nonselektif olarak inhibe eden ilaçlardır (Kayaalp, 2012). Selegilin Parkinson hastalığı için kullanılan tipik klinik dozlarda monoamin oksidaz B'nin (MAO-B) seçici ve geri dönüşümsüz bir inhibitörüdür ve beyindeki dopamin düzeylerini artırır. Diğer yandan doz arttığında (20 mg.gün<sup>-1</sup>'den fazla), MAO-B'ye özgüllüğünü kaybeder ve MAO-A'yı da inhibe eder (RxMedia Pharma®, 2022).

TSA'lardan farklı olarak, sağlıklı bireylere verildiklerinde de öfori, uykusuzluk, spontan hareketlerde artma ve solunum stimülasyonu gibi psikostimülan etkiler gösterirler. Depresyonlu hastalarda antidepresan etkilerinin görülmesi için en az 10 gün düzenli

kullanılmaları gerekir. TSA'lara benzer şekilde, iştah ve kilo artışına neden olurlar (Kayaalp, 2012).

MAOI'ler, majör depresif bozukluğu olan hastalarda diğer antidepresan sınıflarıyla benzer etkinliğe sahip olmakla birlikte, bu ilaçlar majör depresyonun rutin tedavisinden ziyade daha güvenli tedavilere yanıt vermeyen hastalar için tercih edilen ilaçlardır (Thase vd., 1995). Atipik depresyonda ve hipokondriyak ya da histerik belirtileri ağır basan depresyon olgularında daha etkilidirler. Moklobemid sosyal fobi'nin tedavisinde etkin bir ilaçtır (Thase vd., 1995; Cramer ve Rosenheck, 1998; Kayaalp, 2012).

### **2.5.1.5. Diğer antidepresan ilaçlar**

Yapıları ve farmakolojik etkileri bakımından yukarıda açıklanan kategorilerdeki ilaçlardan farklılık gösteren başka antidepresan ilaçlar da vardır. Bunlara bupropion, amineptin, mianserin, mirtazapin, vilazodon, viloksazin, tianeptin, agomelatin, vortiksetin ve esketamin gibi ilaçlar örnek olarak verilebilir.

Mianserin ve mirtazapin presinaptik  $\alpha_2$  adrenerjik otoresptör blokajı yapan ilaçlardır. Vilazodon oral yoldan uygulanan ve serotonerjik etkinliği ikili bir mekanizma aracılığı ile artıran bir ilaçtır. Bir yandan selektif bir serotonin geri alım inhibisyonu yaparken diğer yandan da parsiyel bir 5-HT<sub>1A</sub> agonisti etkinlik gösterir. Viloksazin noradrenalin gerilimini önleyen ve amfetamin benzeri stimulan etkinlik gösteren bir ilaçtır. Serotonin gerilimini selektif olarak artıran bir ilaç olan tianeptin'in ise antidepresan etkisini BDNF miktarını artırarak gösterdiği düşünülmektedir. Agomelatin hem bir melatonerjik reseptör agonisti (MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörleri) hem de 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonistidir. Özellikle frontal kortekste dopamin ve noradrenalin salıverilmesini artırır ancak hücre dışı serotonin düzeyleri üzerinde etkisi yoktur. Seksüel yan etkileri ve tedavinin kesilmesine bağlı etkileri daha hafiftir. Nöronal plastisite üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Vortiksetin ise 'serotonin modülatörü ve simülatörü' olarak sınıflandırılan yeni bir ilaçtır (RxMedia Pharma®, 2022).

Esketamin primer olarak anestezik özellikleri için kullanılan bir ilaç olan ketaminin S-enantiyomeridir. Glutamat'ın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü non-kompetitif bir şekilde bloke eder. Esketamin, majör depresif bozukluğu olan yetişkinlerde refrakter olgularda, oral yolla kullanılan antidepresan ajanlara yardımcı olarak kullanılır. Esketamin uygulaması disosiyatif semptomlar, sedasyon veya kötüye kullanıma bağlı ciddi advers etki riski nedeniyle hastanede/klinikte yapılmalı ve hasta en az iki saat süreyle izlenmelidir (RxMedia Pharma®, 2022).

Bupropion ise noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü bir ilaçtır (Fava vd., 2005). SSGİ'lere ve SNGİ'lara benzer yan etkilere sahip olsa da, seksüel yan etkilere neden olma

olasılığı daha düşüktür (Cramer ve Rosenheck, 1998). Bupropion, nikotin bağımlılığının tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2007).

### 2.5.2. Diğer tedavi yöntemleri

Depresyon tedavisinde non-farmakolojik yöntemler arasında elektrokonvülsif terapi, vagal sinir stimülasyonu, transkraniyal manyetik stimülasyon, ışık terapisi ve uykusuzluk terapisi bulunmaktadır.

Vagus sinir stimülasyonu tedaviye dirençli depresyon hastalarında kullanılan bir nörostimulasyon tedavisidir (Moeller vd., 2019). Diğer depresyon tedavileri etkili olmadığında kullanılabilen bir yöntem olan transkraniyal manyetik stimülasyon ise depresyon semptomlarını iyileştirmek için beyindeki sinir hücrelerini uyarmak amacıyla manyetik alanları kullanan noninvaziv bir prosedürdür (Alpay vd., 2005).

Elektrokonvülsif terapi gebe, yaşlı, intihar eğilimi olan, ilaç yan etkilerini kaldıramayan, psikotik belirtileri yoğun olan hastalarda ve/veya ilaçla tedaviye direnç görüldüğünde tercih edilen; temeli elektriksel uyarı yoluyla yaygın konvülsiyon oluşturmaya dayanan etkin ve yaşam kurtarıcı bir yöntemdir. Uygulamanın uzman bir ekip ile gerçekleştirilmesi gerekir (Kılınç vd., 2019).

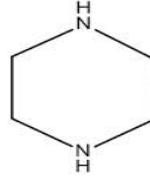
Parlak ışık tedavisi sirkadiyen ritim üzerinde düzenleyici etkisi olan, duygu-durumun iyileşmesini ve buna bağlı olarak depresif belirtilerin düzelmesini sağlayan, uyku kalitesinde düzelmeye yol açan ve antidepresan ilaçların etkinliğini artıran bir tedavi şeklidir. Parlak ışık tedavisi mevsimsel duygulanım bozukluğunda yüksek yanıt oranları nedeniyle birinci sıra tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Güzel-Özdemir vd., 2017).

Uykudan mahrum bırakma yoluyla yapılan terapi ya da uykusuzluk terapisi, özellikle biyorytm bozukluğu semptomları (örn. uyku bozukluğu, sabah depresyonu, iştahsızlık) gösteren depresif bozukluklarda uygulanır. Bu terapi şeklinin iki çeşidi vardır. Tam uyku mahrumiyetinde hasta bütün gece ve onu izleyen gün uyanık kalır. Kısmi uyku mahrumiyetinde ise hasta sadece gecenin ikinci yarısında uyanık kalmaktadır (Demir, 2008).

Psikoterapi yöntemi ile depresyon tedavisi (Sözeri-Varma vd., 2017), egzersiz ile depresyon tedavisi (Koruç ve Bayar, 2004), meditasyon ile depresyon tedavisi (su sesi meditasyonu, derin düşünme metotları), müzikterapi (müzik meditasyonu, rahatlatıcı ses ve rahatlatıcı melodi meditasyonları) (Çalık ve Aktaş, 2011), renk gösterimi ile depresyon tedavisi, terapi gezisi yöntemi ile depresyon tedavisi ve psikodrama yöntemi ile depresyon tedavisi (Sözeri-Varma vd., 2017) literatürde kayıtlı olan diğer tedavi yöntemleridir.

## 2.6. Piperazin Türevi Bileşikler

Şekil 2.1’de görüldüğü üzere piperazin; birbirine zıt konumlarda birer azot atomu içeren altı elemanlı halkadan oluşan organik bir bileşiktir. Adipat, sitrat, hidrat ve fosfat tuzları halinde bulunmaktadır (Sweetman, 2009).



Şekil 2.1. Piperazin halka sistemi (Sweetman, 2009)

Literatürde piperazin türevlerinin farmakolojik etkilerine dair bir çok araştırmaya rastlamak mümkündür. Bu halka sistemini taşıyan bileşiklerin antioksidan (Kimura vd., 2002;2004), antiinflamatuvar (Ahmadi vd., 2012; Hatnapure vd., 2012), analjezik (Palaska vd., 1993; Chae vd., 2012), anti-trombotik (Sallem vd., 2006), anti-HIV (Richter vd., 2004; Sallem vd., 2006) ve anti-kanser (Yu vd., 2011) etkilere sahip olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Piperazin türevi bazı bileşiklerin sıçanlarda plazma kortikosteron seviyelerini azaltıcı etkileri olduğu da rapor edilmiştir (Matheson vd., 1989). Geniş farmakolojik etkinlik potansiyelleri nedeniyle piperazin halka sisteminden türetilen yeni ve orjinal moleküller ilaç keşif ve geliştirme çalışmalarının konusu olmaya devam etmektedir (Galdino vd., 2015; Pytka vd., 2015a; da Silva vd., 2018; Kedzierska vd., 2019; Moreira vd., 2020; Almeida vd., 2022).

Piperazin türevlerinin SSS üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar, bu bileşiklerin antidepresan-benzeri (Ryckmans vd., 2002; Demir Özkay vd., 2013), anksiyolitik (de Brito vd., 2012), antikonvülzan (Marona vd., 2004; Harish vd., 2013; Waszkielewicz vd., 2013), nootropik (Navarrete vd., 2014), anti-Alzheimer (Özkay vd., 2012) ve anti-Parkinson (Ghosh vd., 2010) etkiler gösterdiğine işaret etmiştir.

Çeşitli ilaç moleküllerinin de piperazin halkası taşıdıkları bilinmektedir. Örneğin, piperazin sitrat antiparaziter; trazodon, nefazodon, befuralin, trelibet, piberalin, enziprazol ve etoperidon antidepresan; antrafenin analjezik; fipeksid nootropik, flufenazin, perfenazin, asetofenazin, proklorfenazin, trifluoperazin, karfenazin ve milipertin ise antipsikotik etkili piperazin türevi ilaçlardır (Çelik, Aşıcıoğlu ve Belce, 2007; RxMedia Pharma®, 2022).

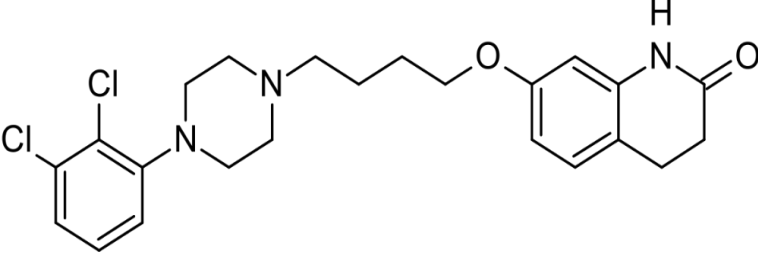
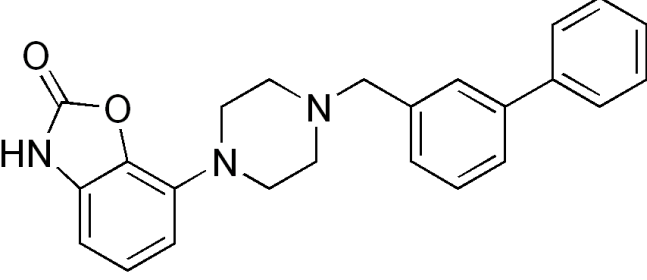
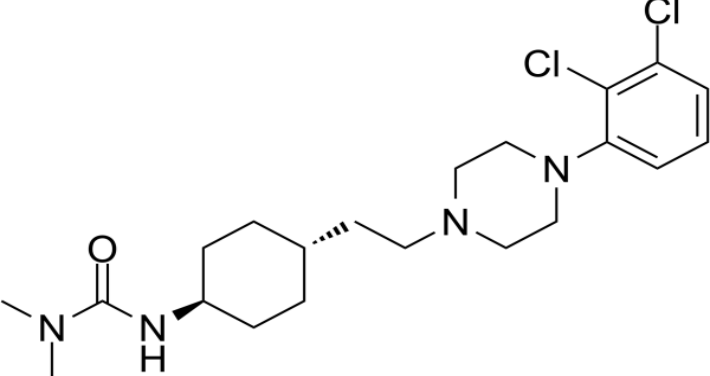
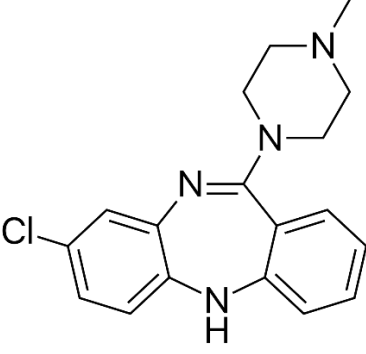
Klinik faz çalışmaları yapılan bazı piperazin türevleri Çizelge 2.3.’de listelenmiştir. (Kumar vd., 2021). Ana farmakolojik aktivite olarak antipsikotik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları ise Çizelge 2.4.’de sunulmuştur.

**Çizelge 2.3.** Klinik faz çalışmaları yapılan bazı piperazin türevleri (Kumar vd., 2021)

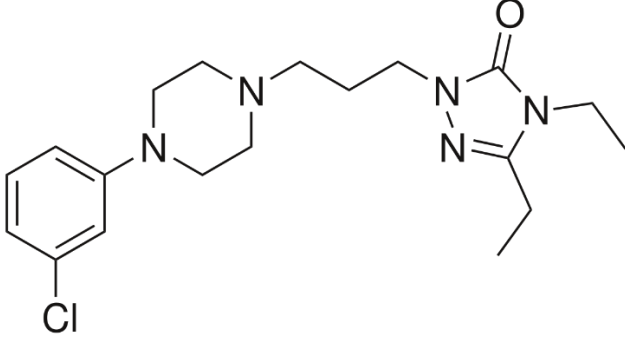
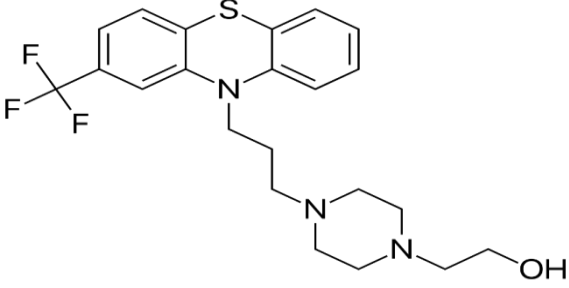
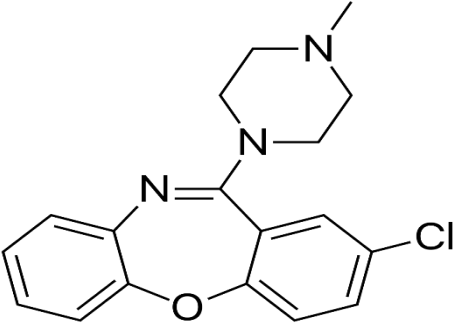
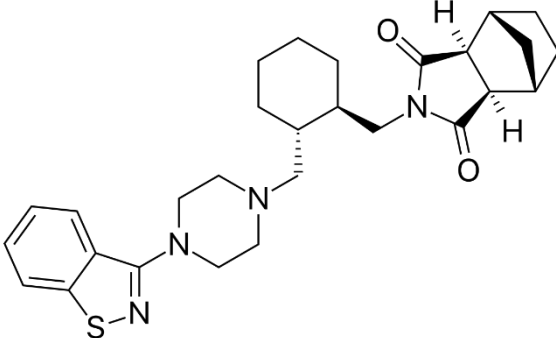
Bileşiğin adı	Araştırmanın Adı	Tamamlanma/ son veri girişi tarihi	Klinik faz
Aripiprazol	Aripiprazole augmentation therapy in treatment-resistant depression	2016	Faz-III, sonlandırılmıştır
Bifeprunoks	Study evaluating bifeprunox in bipolar depression	2007	Faz-III, tamamlandı
Brexpiprazol	Brepiprazole for bipolar depression a study of brexpiprazole plus ketamine in treatment-resistant depression (TRD)	2018	Faz-IV
Kariprazin (RGH-188)	Safety and efficacy of rgh-188 (cariprazine) in bipolar depression	2018	Faz-II, tamamlandı
Ketiapin (Seroquel XR)	Brain imaging of quetiapine response in anxious depression	2016	Faz-IV, Tamamlandı
	Pediatric bipolar depression	2014	Faz-III, Tamamlandı
Lumateperon	Neurophysiologic changes in patients with bipolar depression	2013	Faz-IV, Bilinmiyor
	Clinical trial evaluating lumateperone monotherapy in the treatment of bipolar depression or major depressive disorder	2021	Faz-III, yeni Başladı
	Lumateperone monotherapy for the treatment of bipolar depression conducted globally	2020	Faz-III, tamamlandı
Lurasidon	Lurasidone – A 6-week and 24-week study of patients with bipolar I depression (monotherapy)	2014	Faz-III , Tamamlandı
		2016	Faz-III, henüz başlamadı
Mirtazapin	Efficacy study of mirtazapine to treat interferon-related depression during antiviral therapy for hepatitis C	2021	Faz-III, henüz başlamadı
	Efficacy and safety analyses of mirtazapine in NSCLC patients with depression	2020	Faz-IV, sonlandırılmıştır
NSI-189 Fosfat	Multiple-dose pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamic (PD) effect of nsi-189 phosphate in depression patient subjects	2016	Faz-II, bilinmiyor
		2014	Faz-I, tamamlandı
Olanzapin	Olanzapine augmentation therapy in treatment-resistant depression: a double-blind placebo-controlled trial	2014	Faz-III, sonlandırılmıştır
Trazodon	A clinical study of trazodone hydrochloride prolonged-release tablets for treatment of depression	2016	Faz-III, tamamlandı
Vilazodon	Vilazodone for treatment of geriatric depression	2014	Faz-II ve III, tamamlandı
Vardenafil	Depression related improvement with vardenafil for erectile response (DRIVER)	2018	Faz-IV, tamamlandı
Vortioksetin	Vortioxetine add-on treatment improves the symptoms in patients with bipolar depression	2014	Faz-III, tamamlandı
Ziprasidon	Vortioxetine add-on treatment improves the symptoms in patients with bipolar depression	2018	Faz II, yeni başladı
	An investigation of sleep architecture in ziprasidone-treated bipolar depression	2015	Faz-IV, tamamlandı



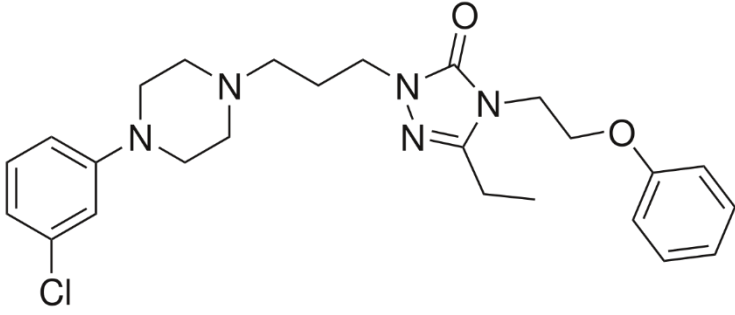
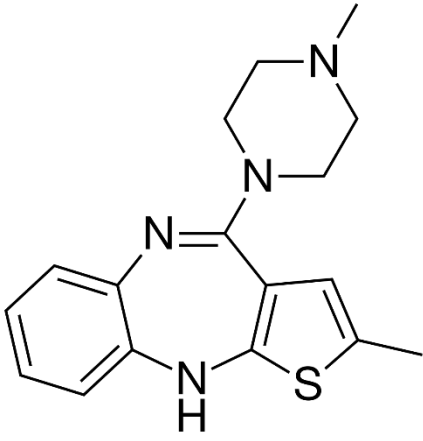
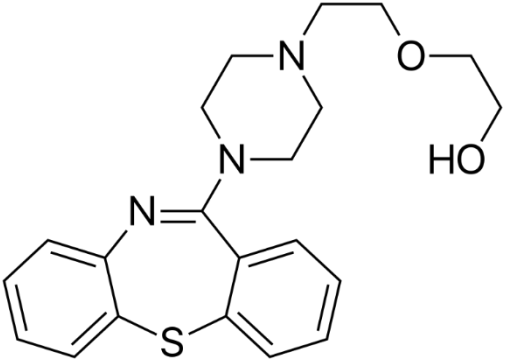
**Çizelge 2.4.** Ana farmakolojik aktivite olarak antipsikotik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları (Brito vd., 2019)

Antipsikotik etkili piperazin türevi ilaçlar	Etki mekanizması
<p>Aripirazol</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin parsiyel agonisti.</li><li>- <math>\alpha_1</math> ve <math>\alpha_2</math> adrenerjik, D<sub>2</sub> dopaminerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik ve 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptör antagonisti</li></ul>
<p>Bifeprunoks</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- D<sub>2</sub> dopaminerjik ve 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin parsiyel agonisti</li></ul>
<p>Kariprazin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> dopaminerjik reseptörlerin parsiyel agonisti</li><li>- H<sub>1</sub> histaminerjik, 5-HT<sub>2B</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> serotonerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Klozapin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha_1</math> ve <math>\alpha_2</math> adrenerjik, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub> dopaminerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik ve 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>

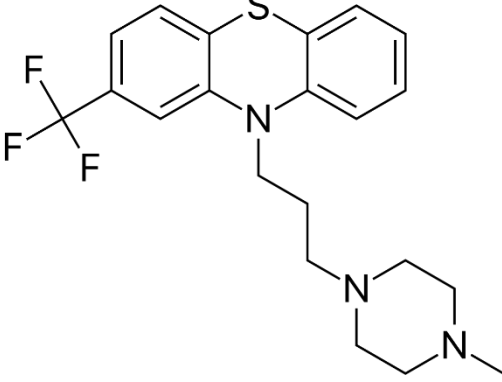
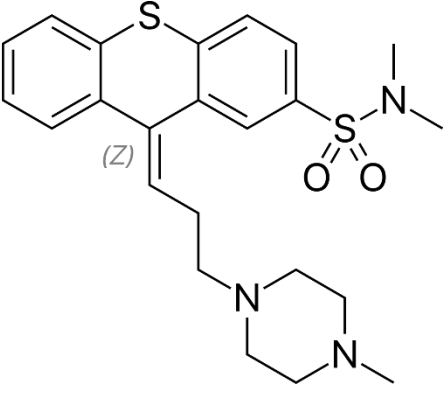
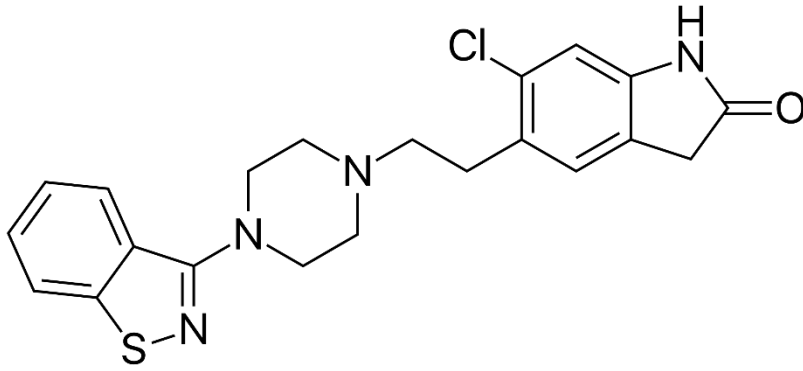
**Çizelge 2.4.** (Devam) *Ana farmakolojik aktivite olarak antipsikotik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları (Brito vd., 2019)*

Antipsikotik etkili piperazin türevi ilaçlar	Etki mekanizması
<p>Etoporidon</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha_1</math> ve <math>\alpha_2</math> adrenerjik, 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> serotonerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Flufenazin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Loksapin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dopaminerjik ve 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Lurasidon</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin parsiyel agonisti</li><li>- <math>\alpha_{2C}</math> adrenerjik, D<sub>2</sub> dopaminerjik, 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptörlerinin antagonisti</li></ul>

**Çizelge 2.4.** (Devam) Ana farmakolojik aktivite olarak antipsikotik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları (Brito vd., 2019)

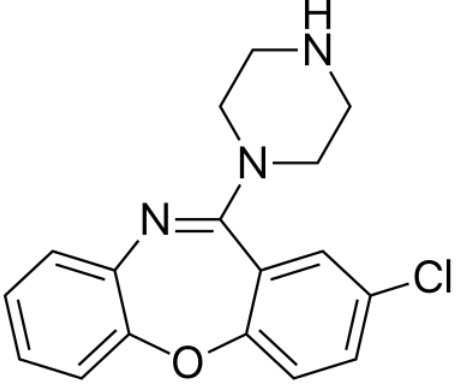
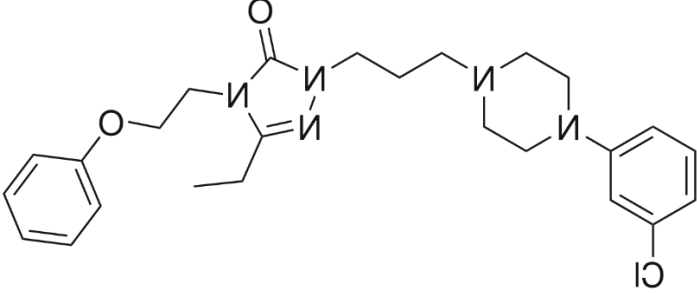
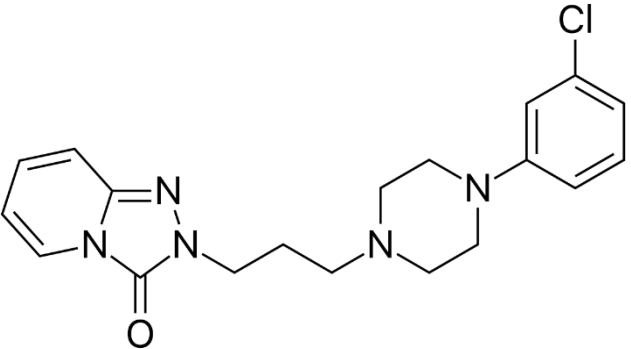
Antipsikotik etkili piperazin türevi ilaçlar	Etki mekanizması
<p>Nefazodon</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha_1</math> adrenerjik ve 5-HT<sub>2</sub> serotenerjik reseptörlerin antagonisti</li><li>- Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü</li></ul>
<p>Olanzapin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha_1</math> adrenerjik, D<sub>2</sub> dopaminerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik, muskarinik (M<sub>1-5</sub>), 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> serotenerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Ketiapin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha_1</math> ve <math>\alpha_2</math> adrenerjik, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> dopaminerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik, 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> serotenerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>

**Çizelge 2.4.** (Devam) Ana farmakolojik aktivite olarak antipsikotik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları (Brito vd., 2019)

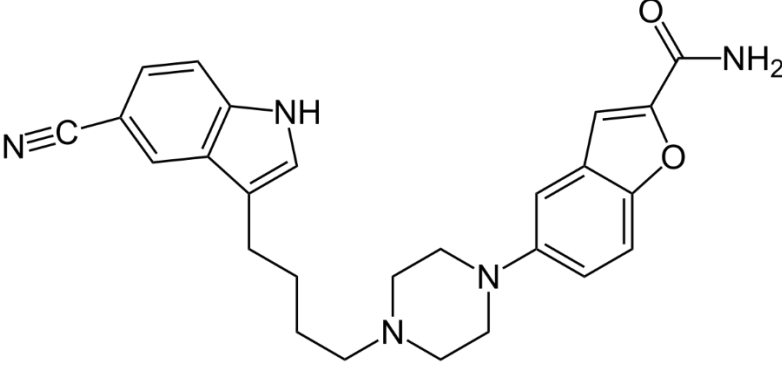
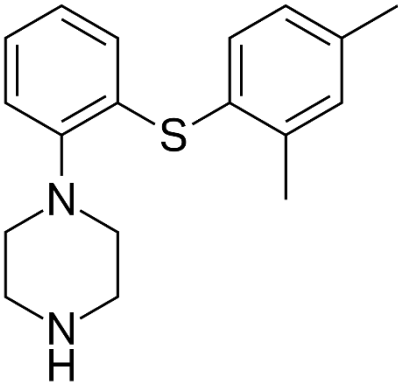
Antipsikotik etkili piperazin türevi ilaçlar	Etki mekanizması
<p>Trifluoperazin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Tiotiksen</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- α-adrenerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Ziprasidon</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör agonisti</li><li>- α-adrenerjik, D<sub>2</sub> dopaminerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik, 5-HT<sub>1D</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptörlerin antagonisti</li><li>- Muskarinik (M<sub>1-5</sub>) reseptör antagonisti</li><li>- Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü</li></ul>

Depresyonun patogenezinin serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin işlevlerinde bozulma ile ilişkili olduğu bilgisinden hareketle (Villanueva, 2013), monoaminerjik sistemi modüle etme potansiyeline sahip çeşitli piperazin türevleri sentezlenmiştir (Locke vd., 2015). **Çizelge 2.5** 'de çeşitli farmakodinamik mekanizmalarla serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu modüle ederek antidepresan aktivite gösteren piperazin türevi bazı ilaçlar sunulmuştur.

**Çizelge 2.5.** Ana farmakolojik aktivite olarak antidepresan aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları (Brito vd., 2019)

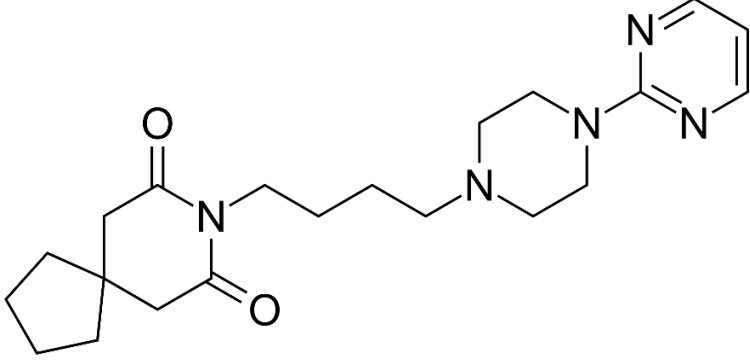
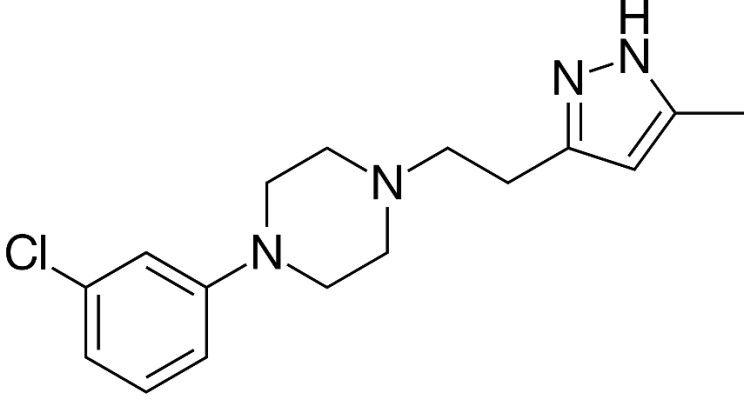
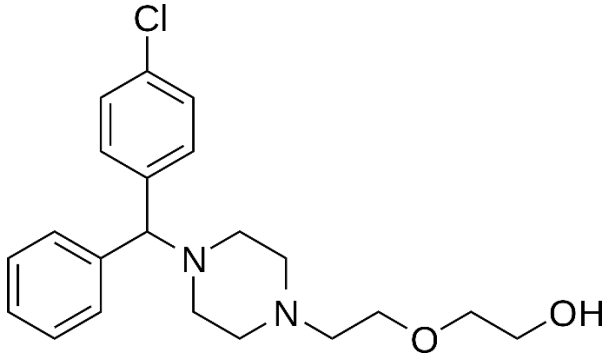
Antidepresan etkili piperazin türevi ilaçlar	Etki mekanizması
<p>Amoksapin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü</li><li>- <math>\alpha_1</math>-adrenerjik, <math>H_1</math> histaminerjik ve muskarinik reseptörlerin antagonisti</li></ul>
<p>Nefazodon</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha_1</math>-adrenerjik ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörler antagonisti</li><li>- Presinaptik serotonin geri alım inhibitörü</li><li>- Noradrenalin geri alım inhibitörü</li></ul>
<p>Trazdon</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha</math>-adrenerjik ve <math>H_1</math> histaminerjik reseptör antagonisti</li><li>- Düşük dozlarda 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti</li><li>- Yüksek dozlarda 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptör agonisti</li><li>- Serotonin alım inhibitörü</li></ul>

**Çizelge 2.5.** (Devam) *Ana farmakolojik aktivite olarak antidepresan aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları (Brito vd., 2019)*

Antidepresan etkili piperazin türevi ilaçlar	Etki mekanizması
<p>Vilazodon</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör parsiyel agonisti</li><li>- Serotonin geri alım inhibitörü</li></ul>
<p>Vortioksetin</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör agonisti</li><li>- 5-HT<sub>1</sub> serotonerjik reseptör parsiyel agonisti</li><li>- 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptör antagonisti</li><li>- Serotonin geri alım inhibitörü</li></ul>

Ana farmakolojik aktivite olarak anksiyolitik aktiviteye sahip bazı piperazin türevleri de **Çizelge 2.6.**'da sunulmuştur.

**Çizelge 2.6.** Ana farmakolojik aktivite olarak anksiyolitik aktiviteye sahip piperazin türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları (Brito vd., 2019)

Anksiyolitik etkili piperazin türevi ilaçlar	Etki mekanizması
<p>Buspiron</p> 	<p>- D<sub>2</sub> dopaminerjik ve 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin agonisti</p>
<p>Mepiprazol</p> 	<p>- <math>\alpha_1</math>-adrenerjik ve 5-HT<sub>2A</sub> serotonerjik reseptörlerin antagonisti - Geri alım inhibitörü ve dopamin, noradrenalin ve serotonin salınımı indükleyicisi</p>
<p>Hidroksizin</p> 	<p>- H<sub>1</sub> histaminerjik reseptör blokörü</p>

### 2.6.1. Piperazin Türevi Yeni Antidepresan Ajan Geliştirme Çalışmaları

Literatürde, kimyasal yapılarında piperazin halkası taşıyan çeşitli bileşiklerin antidepresan-benzeri etkinlik potansiyellerinin araştırıldığı çalışmalara rastlamak mümkündür. Aşağıda bu çalışmalara ilişkin bazı özet bilgiler sunulmuştur.

Han ve diğerleri toplam 49 adet 1,4-disübstitüe piperazin türevi içeren iki farklı seri sentezlemiştir (Han vd., 2012). Sentezlenen bileşiklerin antidepresan aktivite potansiyelleri dopamin, noradrenalin ve serotonin nörotransmitterlerinin geri alımlarının ölçümüne uygun kitler (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, ABD) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, benzamid parçasına sahip bileşiklerin serotonin, noradrenalin ve dopamin taşıyıcılarını, piperazin ile nitrojen atomu arasında amid grubuna sahip bileşiklere kıyasla daha güçlü biçimde inhibe ettikleri bulunmuştur. Bu seriden 24j kodlu bileşiğin 10 µM'lik konsantrasyonda serotonin, noradrenalin ve dopamin taşıyıcılarını sırasıyla %91, %91 ve %88 oranlarında inhibe ederek en güçlü üçlü geri alım inhibitörü aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Han vd., 2012).

Galdino ve diğerleri tarafından, monoaminerjik sistem üzerinden antidepresan aktivite göstermesi planlanan 4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-karboksilik asit etil ester bileşiği sentezlenmiştir (Galdino vd., 2015). Kuyruktan asma ve zorlu yüzme testi (FST) çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bileşiğin farelerin immobilité sürelerini fluoksetine benzer şekilde kısalttığını ortaya koymuştur. Mekanistik çalışmalarda α-metil para-tirozin (AMPT) ve *p*-klorofenilalanin (PCPA) ile yapılan ön uygulamalarının, antidepresan-benzeri aktiviteyi ortadan kaldırmış olması, bileşiğin antidepresan-benzeri aktivitesinin serotonerjik ve katekolaminerjik sistemler ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir (Galdino vd., 2015).

Dhar ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada naftiridin-3-karboksamid ve indol-2-karboksamid grubu taşıyan bir dizi yeni piperazin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin olası 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti aktiviteleri ve potansiyel antidepresan-benzeri etkinlikleri araştırılmıştır (Dhar vd., 2015). Sentezlenen türevlerin 5-HT<sub>3</sub> reseptörü antagonistik aktivitesi 2-metil-5-hidroksitriptamin (spesifik 5-HT<sub>3</sub> reseptör blokörü) kullanılarak izole kobay ileum preparatı üzerinde değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, seride en güçlü 5-HT<sub>3</sub> antagonist aktivitesine sahip bileşiklerin indol-2-karboksamid piperazin türevi olan bileşik 13i ve naftiridin-3-karboksamid piperazin türevi olan bileşik 8h olduğunu ortaya koymuştur. Yapı-etki ilişkisi çalışmaları, piperazin halkasının distal nitrojen atomundaki fenil parçasının 5-HT<sub>3</sub> antagonist aktivitede anahtar bir rol oynadığına işaret etmiştir. FST'den elde edilen veriler 13i ve 8h kodlu bileşiklerinin güçlü antidepresan-benzeri aktiviteye sahip olduğuna işaret etmiştir (Dhar vd., 2015).



Weng ve diğeri tarafından bazı eritro/threo rasematları ve bunların optik izomeri olan 2-(4-benzilpiperazin-1-il)-1-(5-kloro-6-metoksinaftalen-2-il)heksan-1-ol adlı bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antidepresan etkinlik potansiyelleri araştırılmıştır (Weng vd., 2015). Bileşiklerin monoamin geri alım inhibitörü aktiviteleri *in vitro* yöntemlerle; antidepresan-benzeri etkinlikleri ise *in vivo* FST ve kuyruktan asma testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Farmakolojik çalışmaların sonuçları, SIPI5357 kodlu eritro bileşiğin serotonin, noradrenalin ve dopamin için sırasıyla 0.87, 1.40 ve 0.96  $\mu\text{M}$ 'lık yarı-maksimum inhibitör konsantrasyon ( $\text{IC}_{50}$ ) değerleriyle güçlü bir üçlü geri alım inhibitörü etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bileşiğin serotonine ve dopamine, noradrenaline göre daha selektif olduğu bulunmuştur. Öte yandan threo türevinin (SIPI5358) serotonin ( $\text{IC}_{50}=1.59 \mu\text{M}$ ), noradrenalin ( $\text{IC}_{50}=1.50 \text{ M}$ ) ve dopamin ( $\text{IC}_{50}= 1.30 \mu\text{M}$ ) taşıyıcılarına karşı potansiyelinin birbirlerine eşit ancak bir önceki bileşiğe göre daha az olduğu belirlenmiştir. Bileşiklerin her ikisi de (SIPI5357 ve SIPI5358) FST ve kuyruktan asma testlerinde farelerin immobilité sürelerini doza bağılı şekilde kısaltmıştır (Weng vd., 2015).

Waszkielewicz ve diğeri tarafından yapılan bir başka çalışmada ise bazı N-(2-metoksifenil)-piperazin türevlerinin antidepresan-benzeri aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir (Waszkielewicz vd., 2015). Sentezlenen bileşiklerin farmakolojik etki potansiyellerini belirlemek üzere çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar gerçekleştirilmiştir. *In vitro* çalışmalar tüm bileşiklerin 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptörler için yüksek afiniteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. 5-HT<sub>1A</sub> ( $\text{K}_i < 1 \text{ nM}$ ) ve 5-HT<sub>7</sub> ( $\text{K}_i = 34 \text{ nM}$ ) reseptörleri için en yüksek afiniteye sahip bileşiğin 1-[(2-kloro-6-metilfenoksi)etoksietil]-4-(2-metoksifenil)piperazin hidroklorür olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiğin kuyruktan asma testinde, farelerin immobilité sürelerini 2.5 ve 5  $\text{mg.kg}^{-1}$  dozlarda sırasıyla %41.6 ve %54.5 oranlarında azalttığı bulunmuştur. Bu sonuçların, 5  $\text{mg.kg}^{-1}$  dozda farelerin immobilité sürelerinde %52.4'lik bir azalmaya neden olan imipramin'den daha iyi olduğunun altı çizilmiştir (Waszkielewicz vd., 2015).

Partyka ve diğeri tarafından yapılan bir çalışmada iki seri 8-unsübsitue 7-fenilpiperazin-4-il-alkil ve 7-tetrahidroisokinolinil-alkil türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlere afiniteleri *in vitro* yöntemlerle değerlendirilmiştir (Partyka vd., 2015). Elde edilen veriler serideki 9, 12 ve 13 kodlu bileşiklerin pre-sinaptik ve/veya post-sinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri üzerine agonistik; 14 kodlu bileşiğin ise post-sinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörler üzerine antagonistik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. 9 ve 14 kodlu türevler 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri üzerine antagonistik etki de göstermiştir.

9 ve 13 kodlu bileşiklerin FST’de imipramin ile kıyaslanabilir ölçüde güçlü antidepresan-benzeri aktivite gösterdikleri bildirilmiştir.

Aynı araştırma grubu tarafından bir başka çalışmada 8-(4-(4-(2-florofenil)piperazin-1-il)bütül)-1,3-dimetil-1H-imidazo[2,1-f]purin-2,4 (3H,8H)-dion (AZ-853) ve 1,3-dimetil-8-(4-(4-(3-(triflorometil)fenil)piperazin-1-il)bütül)-1H-imidazo [2,1-f] purin-2,4(3H,8H)-dion (AZ-861) adlı iki yeni imidazopurin-2,4-dion türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörler üzerine parsiyel agonist etkileri ve antidepresan-benzeri aktiviteleri araştırılmıştır (Partyka vd., 2020). Hem AZ-853 hem de AZ-861 bileşiklerinin serotoninin 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine karşı tam veya parsiyel agonistik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. FST çalışmalarında AZ-853, 0.625, 1.25 ve 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarda farelerin immobilité sürelerini sırasıyla %50, %58 ve %45 oranlarında kısaltarak güçlü bir antidepresan-benzeri aktivite sergilemiştir. Öte yandan AZ-861, 1.25 mg.kg<sup>-1</sup> dozda, farelerin immobilité sürelerini %33 oranında azaltmıştır. AZ-853’nin antidepresan-benzeri etkisinin AZ-861’e kıyasla daha baskın olduğu ve bunun AZ-853’ün SSS’ye penetrasyon yeteniğinin daha iyi olması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Mekanistik çalışmalar AZ-853’den önce yapılan WAY100635 ön-uygulamasının, antidepresan-benzeri etkiyi geri çevirdiğini ortaya koymuş, bu da bileşiğin söz konusu etkisine 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin aracılık ettiğine ilişkin bulguları desteklemiştir (Partyka vd., 2020).

Pytka ve diğerleri tarafından piperazin taşıyan bir ksanton türevi olan 3-kloro-5-[[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil]-9H-ksanten-9-on dihidroklorür (HBK-6) sentezlenmiş ve bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisi FST ile değerlendirilmiştir (Pytka vd., 2015a). Elde edilen sonuçlar, HBK-6’nın fluoksetin (5 mg.kg<sup>-1</sup>) ile birlikte 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanmasının farelerde immobilité süresini azalttığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, fluoksetin’in 10 mg.kg<sup>-1</sup> ve HBK-6’nın 5 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarda tek başlarına uygulamalarının hayvanların immobilité sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Bu bileşiğin serotonerjik ve adrenerjik reseptörlere afinitesinin düşük olması nedeniyle (Waszkielewicz vd., 2013), antidepresan-benzeri etkinin altında yatan mekanizmaları aydınlatmak üzere ek çalışmalar yapılmıştır. Bileşik HBK-6 reboksetin ve bupropion ile kombinasyon halinde verildiğinde; fluoksetin ile kombinasyonundan farklı olarak antidepresan-benzeri etki göstermemiştir. Diğer yandan PCPA ön-uygulamaları bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini ortadan kaldırmıştır. Elde edilen verilerin ışığında bileşiğin etki mekanizmasının serotonerjik sistem ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Pytka vd., 2015a).

Aynı araştırma grubu tarafından iki farklı ksanton türevi olan 6-metoksi-4-[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]-9H-ksanten-9-on (HBK-7) (Pytka vd., 2016) ve 6-metoksi-2-[4-(

2-metoksifenil)piperazin-1-il]-9H-ksanten-9-on (HBK-11) (Pytko vd., 2015b) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antidepresan-benzeri aktiviteleri araştırılmıştır. Her iki bileşik de 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine yüksek afinite göstermiştir. HBK-11, sırasıyla 561, 13600 ve 1100 nM olan Ki değerleri ile 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlerine orta derecede afinite göstermiştir. FST çalışmalarında, HBK-7 ve HBK-11 bileşikleri, 10 mg.kg<sup>-1</sup> dozda, farelerin immobilité sürelerini sırasıyla %24 ve %32 (20 mg.kg<sup>-1</sup>'da %50) oranında azaltmıştır. Bileşik HBK-7 aynı dozda farelerin yüzme sürelerini %123 oranında arttırmıştır. PCPA ön-uygulamalarının her iki bileşiğın de antidepresan etkisini ortadan kaldırmış olması, etkiye serotonerjik sistemin aracılık ettiğini düşündürmüştür.

Pytko ve diğeri tarafından 2017 yılında yapılan bir başka çalışmada yapılarında piperazin grubu içeren 1-[(2-kloro-6-metilfenoksi)etoksietil]-4-(2-metoksifenil)piperazin hidroklorür ve 1-[(2,6-dimetilfenoksi)etoksietil]-4-(2-metoksifenil)piperazin hidroklorür adlı iki adet molekülün potansiyel antidepresan ve nootropik etkinliklerini araştırmıştır. Bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini araştırmak üzere FST yöntemi kullanılmıştır. Her iki bileşik de farelerin immobilité sürelerini azaltırken yüzme sürelerini arttırmış ve farelerde standard antidepresan ilaç olan fluoksetine benzer yanıtlara neden olmuştur. Bileşiklerin her ikisi de antidepresan-benzeri etkinliklerin yanı sıra nootropik etkiler de göstermiştir (Pytko vd., 2017).

Kubacka ve diğeri 2-metoksifenilpiperazin'in aroksialkil türevleri olan yeni bir seri tasarlamış ve sentezlemiştir (Kubacka vd., 2016). *In vitro* çalışmalar, serotonin reseptörlerine karşı en dengeli profile sahip olan türevin 1-[3-(2,6-dimetilfenoksi)propil]-4-(2-metoksifenil)piperazin hidroklorür olduğunu ortaya koymuştur. Bu bileşiğın 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine karşı kısmi agonist aktiviteye (K<sub>i</sub>=0.5 nM), 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine karşı antagonist özelliğe (K<sub>i</sub>=138.5 nM) ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörleri için de yüksek afiniteye (K<sub>i</sub>=34 nM) sahip olduğunu gösterilmiştir. Bileşiğın 5-HT<sub>1A</sub> reseptör alt tipine yüksek bağlanma afinitesi radyoligand bağlanma çalışmaları ile de doğrulanmıştır. *In vivo* kuyruktan asma testi çalışmaları, bileşiğın 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda farelerin immobilité sürelerini %52.4 oranında kısalttığını ortaya koymuştur. Bileşik benzer şekilde, FST'de de 10 mg.kg<sup>-1</sup> dozda immobilité süresini %46.4 oranında azaltarak antidepresan-benzeri aktivite göstermiştir (Kubacka vd., 2016).

Mishra ve diğeri tarafından, yeni antikonvülzan ve antidepresan ajanlar elde etmek üzere bazı 1-fenil-3/4-[4-(aril/heteroaril/alkil-piperazin-1-il)-fenil]-üre türevleri sentezlemiştir (Mishra vd., 2016). Çalışmanın sonuçları, 1-[4-[4-(4-kloro-fenil)-piperazin-1-il]-fenil]-3-fenil-üre'nin serideki en güçlü antikonvülzan ve antidepresan-benzeri aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bileşiğın FST'de farelerin immobilité sürelerini kısaltmada fluoksetinden daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Mishra, Kumari ve Tiwari, 2016).

Kumari ve diğeri tarafından yeni bir aril piperazin türevi 1-[4-(4-benzo[1,3]dioksol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-fenil-üre sentezlemiş ve bu bileşiğin antikonvülzan ve antidepresan-benzeri aktiviteleri değerlendirmiştir (Kumari, Mishra ve Tiwari, 2016). Bileşik FST'de fluoksetine (50 mg.kg<sup>-1</sup>) benzer şekilde immobilité süresini önemli ölçüde azaltmış ancak daha yüksek dozda (300 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulandığında hayvanların immobilité sürelerinde herhangi bir azalmaya neden olmamıştır. Kuyruktan asma testinde ise anti-immobilité etki 300 mg.kg<sup>-1</sup>'lık yüksek dozda da gözlenmiştir.

Glikojen sentaz kinaz-3β'nin majör depresyondaki kritik rolünden hareketle Khan ve diğeri glikojen sentaz kinaz-3β'yı inhibe edecek yeni antidepresan ajanlar keşfetmek amacıyla pirimidin-4-on yapısı taşıyan bir seri yeni piperazin türevi sentezlemiştir (Khan vd., 2016). Seride 3-metil-6-fenil-2-(piperazin-1-il)-3,4-dihidropirimidin-4-on'un, 74 nM IC<sub>50</sub> değeri ile en güçlü glikojen sentaz kinaz-3β inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. *In vivo* kuyruktan asma çalışmaları siklik sekonder amin-pirimidon konjugatı olan bu bileşiğin 50 mg.kg<sup>-1</sup> dozda farelerin immobilité sürelerini kontrol grubuna kıyasla kaydadeğer ölçüde azalttığını ortaya koymuştur.

Zagorska ve diğeri antidepresan ve fosfodiesteraz enzim inhibitörü (PDE4B ve PDE10A) potansiyellerini incelemek üzere 1H-imidazo[2,1-f]purin-2,4(3H,8H)-dion'un 2-floro ve 3-triflorometil-fenil-piperazinilalkil türevleri olan bazı yeni bileşikler sentezlemiştir (Zagórska vd., 2016). Sentezlenen türevlerin antidepresan aktivitesi *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle değerlendirilmiştir. *In silico* çalışmalardan elde edilen sonuçlar 1H-imidazo[2,1-f]purin-2,4(3H,8H)-dion'un florlu arilpiperazinilalkil türevlerinin, hem 5-HT<sub>1A</sub> hem de 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptörlerin aktif bölgeleri ile etkileşiklerine işaret etmiştir. FST çalışmalarından elde edilen sonuçlar, farelerde en güçlü antidepresan-benzeri aktivitenin 8-(5-(4-(2-florofenil)piperazin-1-il)pentil)-1,3,7-trimetil-1H-imidazo[2,1-f]purin-2,4(3H,8H)-dion bileşiği ile indüklendiğini ortaya koymuştur.

Aynı araştırma grubu, SSS aktif ajanlar elde etmek üzere 1H-imidazo[2,1-f]purin-2,4(3H,8H)-dion'un bir dizi yeni 2-pirimidinil-piperazinil-alkil türevlerini sentezlemiştir (Zagórska vd., 2019). Sentezlenen bileşiklerin çoğu, 2.2 - 20 nM arasında değişen Ki değeri ile 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlere karşı güçlü bir afinite göstermiştir. *In vitro* çalışmalardan elde edilen sonuçlar, 2-pirimidinil-1-piperazinil-butil-imidazo[2,1-f]purin-2,4-dion'un, depresyonda aktif rol oynadığı bilinen 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlere karşı potent ve selektif antagonistik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Kaya ve diğeri bir seri 2-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil 4-sübstitüe piperazin-1-karbohidroiat türevi sentezlemiş ve bu bileşiklerin potansiyel MAO-A inhibitörü

etkinliklerini araştırmışlardır (Kaya vd., 2017). Sentezlenen türevler, florometrik çalışmalar kullanılarak MAO-A'nın yanı sıra MAO-B'ye karşı etkinlikleri açısından da değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin MAO-A inhibitör aktivitesinin MAO-B'ye göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. *In vitro* enzimatik deneylerden elde edilen sonuçlar, 2-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil 4-(4-nitrofenil)piperazin-1-karbohidroiat ve 2-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oksoetil 4-benzhidrilpiperazin-1-karbohidroiat bileşiklerinin sırasıyla 23.10 ve 24.14  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değerleri ile MAO-A'nın seçici inhibitörleri olduğunu ortaya koymuştur. Etkili bileşiklerin antidepresan etkinlik potansiyeline sahip olabileceği ileri srlmştir (Kaya vd., 2017).

Kumar ve diğerleri bir dizi yeni 1-[[3-(furan-2-il)-5-ikameli fenil-4,5-dihidro-1,2-oksazol-4-il]metil]-4-metil piperazin türevi bileşik sentezlemiştir (Kumar vd., 2017). Sentezlenen türevlerin antidepresan-benzeri aktiviteleri, Swiss albino farelerde FST kullanılarak değerlendirilmiştir. 10  $\text{mg.kg}^{-1}$  dozda uygulanan 1-[[3-(furan-2-il)-5-(4-N,N-dimetilaminofenil)-4,5-dihidro-1,2-oksazol-4-il]metil]-4 metil piperazin, 1-[[3-(furan-2-il)-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oksazol-4-il]metil]-4 metil piperazin ve [3-(furan-2-il)-5-(4-metoksifenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidroizoksazol] bileşikleri farelerin immobilit sürelerini kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaltarak güçlü antidepresan aktiviteler göstermiştir. Yapı-etki ilişkisi çalışmaları, sbstitsyonun olmamasının ya da izoksazolin grubuna bağlı fenil halkasının para pozisyonunda *N,N*-dimetil veya metoksi grubu bulunmasının antidepresan-benzeri aktiviteyi desteklediğini ortaya koymuştur (Kumar vd., 2017).

Gupta ve diğerleri tarafından andropozla ilişkili prostat bozuklukları ve depresyon üzerinde çalışmalar yapmak üzere 17 adet yeni aril piperazin türevi sentezlemiştir (Gupta vd., 2017). Seride antiproliferatif etkinliği en güçlü olan bileşikler *in vivo* antidepresan aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve 19 ve 20 kodlu bileşiklerin yararlı bir profil sergilediği grlmştir. 20  $\text{mg.kg}^{-1}$  dozlarda uygulanan 19 ve 20 kodlu bileşikler, FST çalışmalarında, sıçanların immobilit sürelerini sırasıyla %69.40 ve %69.74 oranlarında azaltmıştır. Bu sonuçların imipraminden ( $60 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) daha iyi ve fluoksetin ( $20 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ileri srlmştir (Gupta vd., 2017).

Lazewska ve diğerleri 5-HT<sub>6</sub> reseptörlerini hedeflemek üzere 4-benzil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amin bileşiğinde bazı modifikasyonlar ile bir dizi 4-benzil-1,3,5-triazin türevi sentezlemiştir (Lazewska vd., 2017). 5-HT<sub>6</sub> reseptörleri için en yüksek afiniteye sahip olan 4, 11 ve 19 kodlu bileşikler ile *in vivo* deneyler yapılmıştır. Test edilen triazinler, FST'de,  $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda farelerin immobilit sürelerini ilgili kontrol grubuna

kıyasla %29, %30 ve %37 oranında kısaltılmışlardır. Yapı-etki ilişkisine dair değerlendirmeler fenil'in meta pozisyonunun Cl, F, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O ile süstitüsyonunun, 5-HT<sub>6</sub> reseptörlerine en yüksek afiniteyi elde etmek açısından, orto ve para pozisyonlarının süstitüsyonlarına kıyasla daha uygun olduğuna işaret etmiştir.

Fiorino ve diğerleri potansiyel antidepresan ajanlar geliştirmek amacıyla yapılarında pikolinamid taşıyan bir seri yeni arilpiperazin türevi sentezlemiştir (Fiorino vd., 2017). Sentezlenen bileşikler serotonin reseptörlerine bağlanma afiniteleri açısından taranmış ve 3j, 3k ve 3o kodlu bileşikler potansiyel adaylar olarak ortaya çıkmıştır. Söz konusu bileşikler 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlere, 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine göre daha fazla afinite göstermiştir. FST çalışmalarının sonuçları 3j, 3k ve 3o kodlu bileşiklerin, farelerde antidepresan-benzeri aktiviteye sahip olduklarını ortaya koymuştur (Fiorino vd., 2017).

Demir Özkay ve diğerleri tarafından bazı yeni 1-fenil-2-(4-ikameli-piperazin-1-il)-propanol türevi bileşikler sentezlemiş ve bu türevlerin potansiyel antidepresan-benzeri etkinlikleri araştırılmıştır (Demir Özkay vd., 2013). Sentezlenen türevlerin antidepresan-benzeri aktiviteleri kuyruktan asma testi ve modifiye zorlu yüzme testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. *In vivo* çalışmaların sonuçları, 3a-3e ve 3g kodlu bileşiklerin her iki testte de farelerin immobite sürelerini önemli ölçüde kısalttığını ortaya koymuştur. Aynı bileşikler, modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin tırmanma sürelerini değiştirmeksizin yüzme sürelerini arttırmıştır. Bu veriler, söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin aracılık ettiğine işaret etmiştir. 3c-3e ve 3g kodlu bileşiklerin söz konusu etkilerin indüklenmesinde, 3a ve 3b kodlu bileşiklerden daha etkili oldukları bildirilmiştir (Demir Özkay vd., 2013).

Can ve diğerleri tarafından tiyadiazol halkası içeren bir dizi yeni piperazin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyel antidepresan-benzeri aktiviteleri kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testi yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir (Can vd., 2018). Bileşikler, asetillenmiş 2-aminotiadiazol'ün potasyum karbonat bazı varlığında uygun şekilde süstitüe edilmiş piperazin türevleri ile reaksiyona sokulması yoluyla sentezlenmiştir. Serideki 2c, 2d, 2e, 2f, 2g ve 2h kodlu bileşiklerin kuyruktan asma testinde farelerin immobilité sürelerini önemli ölçüde azalttığı ortaya koyulmuştur. Söz konusu bileşikler modifiye zorlu yüzme testinde farelerin immobilité sürelerini kısaltırken yüzme sürelerini uzatmıştır. Bu sonuçlar, bu ligandların antidepresan-benzeri aktivitesinin, referans ilaç fluoksetin'e benzer şekilde, serotonerjik mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Yapı-etki ilişkisine ait değerlendirmeler piperazin üzerinde hacimli ve hidrofobik fenil halkasının süstitüsyonunun antidepresan aktiviteyi güçlendirdiğine işaret etmiştir. Bunların küçük metil

veya tioetil grupları ile değiştirilmesinin, antidepresan-benzeri aktivitede önemli ölçüde kayba neden olduğu bildirilmiştir (Can vd., 2018).

Tokgöz ve diğerleri tarafından benzazol grubu taşıyan bir dizi yeni piperazin türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyel antidepresan-benzeri aktiviteleri araştırılmıştır (Tokgöz vd., 2018). Hedef bileşikler, 2-(benzazol-2-iltio)asetohidrazid'in uygun 4-piperazin sübstitüe benzaldehit ile etanol içinde reaksiyona sokulması yoluyla sentezlenmiştir. Sentezlenen türevlerin antidepresan-benzeri aktiviteleri, kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. 4a, 4b, 4e ve 4f kodlu bileşikler modifiye zorlu yüzme testinde farelerin immobilite sürelerini azaltırken, yüzme sürelerini referans ilaç fluoksetine benzer şekilde artırmıştır. Bu sonuçlar, bu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin aracılık ettiğine işaret etmiştir. Farelerin yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktivitelerinde anlamlı bir değişiklik görülmemesi söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğuna işaret etmiştir. Yapılan mekanistik çalışmalar bu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A/2C</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Yapı-etki ilişkisi çalışmaları benzimidazol'ün benziazol ile değiştirilmesinin antidepresan aktiviteyi etkilemediğini göstermiştir. Piperazin halkasının dördüncü konumunda metil ve etil grubu sübstitüsyonları bulunan bileşikler, izo-veya siklo-propil grubu taşıyan bileşiklere kıyasla daha güçlü antidepresan-benzeri aktivite göstermiştir (Tokgöz vd., 2018).

Da Silva ve diğerleri tarafından tert-butil 4-((1-fenil-1Hpirazol-4-il) metil)piperazin-1-karboksilat (LQFM104) bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiğin serotonerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri etkinliği araştırılmıştır (da Silva vd., 2018). LQFM104, FST'de farelerin immobilite sürelerini 25 ve 50 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarda sırasıyla %17 ve %21 oranlarında azaltmıştır. Bu etkinin serotonin sentez inhibitörü PCPA ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptör blokörü WAY100635 ön-uygulamaları ile ortadan kalkmış olması, bileşiğin antidepresan-benzeri etkisinde serotonerjik sistemin ve 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin rol oynadığına işaret etmiştir (da Silva vd., 2018).

Kumar ve diğerleri biri 4-sübstitüe fenilpiperazin ve ikincisi 1-benzhidrilpiperazin türevlerinden oluşan iki seri piperazin türevi tasarlamış ve sentezlemiştir (Kumar, Mantha ve Kumar, 2018). Sentezlenen türevler, florometrik Amplex Red yöntemi kullanılarak hem MAO-A hem de MAO-B'ye karşı inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. *In vitro* çalışmaların sonuçları, bileşik 7'nin 120 nM IC<sub>50</sub> değeri ile en güçlü MAO-A inhibitörü, bileşik 12'nin ise 80 nM IC<sub>50</sub> değeri ile en güçlü MAO-B inhibitörü aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Kumar, Mantha ve Kumar, 2018).

Kucwaj-Brysz ve diğeri tarafından antidepresan ajanlar elde etmek amacıyla bazı 5-(4-florofenil)-3-(2-hidroksi-3-(4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)propil)-5-metilimidazolidin-2,4-dion türevleri sentezlemiştir (Kucwaj-Brysz vd., 2018). Yapılan *in vivo* çalışmalar 5-8 kodlu bileşiklerin yüksek dozlarda (10 ve/veya 20 mg.kg<sup>-1</sup>) farelerin immobilité sürelerini önemli ölçüde azalttıklarını, düşük dozların ise bu testte belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bileşik 5 ve 8'in 20 mg.kg<sup>-1</sup> dozda intraperitoneal (*i.p.*) enjeksiyonundan sonra immobilité sürelerinde gözlemlenen azalmanın, referans ilaç imipramin'in aynı dozu ile karşılaştırılabilir ölçüde olduğu belirlemiştir. Bileşik 6, FST'de 20 mg.kg<sup>-1</sup> dozda farelerin immobilité sürelerini %80 oranında azaltarak en güçlü antidepresan-benzeri aktiviteyi sergilemiştir (Kucwaj-Brysz vd., 2018).

Gu ve diğeri potansiyel antidepresan etkinliklerini araştırmak üzere aralkanol ve aralkil taşıyan 16 adet piperazin türevi bileşik tasarlamış ve sentezlemiştir (Gu vd., 2017). Bileşiklerin 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptörlere afiniteleri ile birlikte serotonin geri alım inhibitör aktiviteleri de değerlendirilmiştir. Bileşik 8j, sırasıyla 0.84 ve 12 nM Ki değerleri ile seride 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörleri için en yüksek afiniteye sahip bileşik olarak belirlenmiştir. Aynı bileşik serotonin geri alımını da orta düzeyde inhibe etmiş (IC<sub>50</sub>=100 nM) ve FST'de anlamlı bir antidepresan-benzeri aktivite göstermiştir. Fenilpiperazin parçasına sahip bileşiklerde, fenil grubunun ikinci pozisyonundaki süstitüsyonun, serotonin geri alım inhibitör aktivite için önemli olduğu kadar, 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlere karşı afinite ve iki karbonun spacer bağlantısı için de önemli olduğu gözlenmiştir. Bundan yola çıkarak, fenilpiperazinin fenil grubunun ikinci konumunda fenil süstitüsyonu yapılarak başka bir seri daha sentezlenmiştir. Bu aromatik gruba mono- veya di-metil süstitüsyonu ile serotonin geri alımına karşı zayıf etkili, selektif 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>7</sub> inhibitörü bileşikler elde edilmiştir. Metil grubunun metoksi veya floro ile değiştirilmesi, aktivitede herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Bu sonuçlar, bu halkanın süstitüsyonunun serotonin geri alımını inhibe edici aktiviteye katkıda bulunmadığını göstermiştir. Diğeri yandan difenil grubunun benzo[d]izotiyazol ile değiştirilmesi, serotonin geri alımını önleyici aktiviteyi artırmıştır. Etkili bulunan bileşikler FST'de, hayvanların immobilité sürelerini doza bağı bir şekilde azaltmışlardır.

Aynı araştırma grubu, 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptör afiniteleri ile birlikte serotonin geri alım inhibitör aktivitelerini araştırmak üzere 21 adet aralkil piperazin türevi içeren bir başka seri daha sentezlemiştir (Gu vd., 2018). Farmakolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, 21k ve 21n kodlu bileşiklerin, 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptör afiniteleri ile birlikte serotonin geri alım inhibitör aktiviteleri açısından en dengeli profile sahip olduklarını ortaya



koymuştur. Bu bileşikler serotonin geri alımını sırasıyla 31 ve 25 nM'lik IC<sub>50</sub> değerleri ile engellemiştir. Benzer şekilde, 21k ve 21n kodlu bileşiklerin 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlerine afiniteleri ile ilişkili Ki değerleri sırasıyla 62 ve 12 nM (10) ve 28 ve 3.3 nM (10) olarak hesaplanmıştır.

Aynı araştırma grubu tarafından serotonin reseptörlerini hedef alan bir başka seri aralkil piperazin ve piperidin türevi sentezlenmiştir (Gu vd., 2019). Serotonin reseptörlerine karşı afinitelerini araştırmak üzere yapılan *in vitro* çalışmalar, serideki 19a kodlu bileşiğin, sırasıyla 12 ve 3,2 nM Ki değerleri ile 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptörlere karşı en yüksek afiniteye sahip bileşik olduğunu ortaya koymuştur. Söz konusu bileşik serotonin geri alımını da engellemiştir (IC<sub>50</sub>=14 nM). Serideki bileşiklerin FST ve kuyruktan asma testlerinde, farelerin immobilité sürelerini doza bağılı bir şekilde azalttığı bulunmuştur. Yapılan yapı-etki ilişkisi değerlendirmeleri kapsamında zincir uzunluğu üç karbon olan bileşiğin seride en güçlü serotonin geri alım inhibitörü aktiviteye sahip olduğu ve aynı zamanda 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptörleri de %90' dan daha yüksek bir oranda bloke ettiği görülmüştür. Diğer yandan, tiofen-3-il süstitüsyonunun 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> reseptör antagonisti ve serotonin geri alımı inhibitörü aktiviteleri artırdığı belirlenmiştir.

Zareba ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada toplam 18 adet yeni fananserin türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlere afiniteleri ve dolayısıyla antidepresan etkinlik potansiyelleri değerlendirilmiştir (Zareba vd., 2019). Alkil zincirinin altı karbona yükseltilmesi ve arilpiperazine 2./3. pozisyonda bir florin eklenmesi 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlere afinite de bir artışa yol açmıştır. Flor süstitüsyonunun daha büyük bir halojen (Cl, CF<sub>3</sub>) grubuyla değiştirilmesi, 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlere karşı afinite de azalmaya yol açmıştır. Ayrıca sultam'ın, laktam grubuyla değişmesi, 5-HT<sub>1A</sub> dışındaki tüm reseptörlere karşı afinite de azalmaya neden olmuştur.

Kedziarska ve diğerleri antidepresan aktiviteye sahip bir serotonerjik sistem modülatörü elde etmek amacıyla izonikotinic ve pikolinik gruplara sahip bir dizi yeni arilpiperazin türevi sentezlemiştir (Kedziarska vd., 2019). *In vitro* çalışmalar N-(3-(4-(piperonil) piperazin-1-il)propil) izonikotinamid ve N-(2(4-(pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)pikolinamid'in, sırasıyla 0.0113 ve 0.046 nM'lık Ki değerleriyle 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri için güçlü afiniteye sahip olduklarını ortaya koymuştur. N-(2(4-(pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)pikolinamid'in presinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü antagonisti ve postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü parsiyel agonisti özelliğe sahip olduğu; N-(3-(4-(piperonil) piperazin-1-il)propil) izonikotinamid'in ise presinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü agonisti etkinliğinin yanı sıra 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine de önemli

ölçüde afinite gösterdiği ( $K_i=2.19$  nM) belirlenmiştir. PCPA ve WAY 100635 ön-uygulamalarının FST’de görülen antidepresan-benzeri etkiyi geri döndürmüş olması söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini serotonerjik sistem yoluyla gösterdiklerine ve bu etkilere 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerin de aracılık ettiğine işaret etmiştir (Kedzierska vd., 2019).

Panczyk ve diğerleri tarafından antidepresan, anksiyolitik ve antikönvülzan etkili bileşikler elde etmek amacıyla bazı yeni N-(fenoksialkil)-, N-[2-[2-(fenoksi)etoksi]etil]- veya N(fenoksiasetil)piperazin türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Pańczyk vd., 2019). FST sonuçları, 1-[4-(2,5-dimetilfenoksi)bütül]-4-fenetilpiperazin dihidroklorür’ün fluoksetin’den daha düşük olsa da antidepresan-benzeri aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Panczyk vd., 2019).

Magli ve diğerleri çeşitli SSS aktivitelerini araştırmak amacıyla yapısında N’-siyanoisonikotinamidin ve N’-siyanopikolinamidin taşıyan bir seri arilpiperazin türevi sentezlemiştir (Magli vd., 2019). Serotonin reseptörlerine karşı bağlanma afiniteleri üzerine yapılan çalışmalar, 4a ve 4c kodlu bileşiklerin serotoninin 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine karşı güçlü afinite gösterdiğini ortaya koymuştur. Seride 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri için en yüksek afiniteyi bileşik 8e göstermiştir. 4a, 8b ve 8e kodlu bileşikler, 15 ve 30 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarda uygulandıklarında, farelerin immobilité sürelerini, kontrol grubuna kıyasla anlamlı ve doza bağımlı bir şekilde azaltmışlardır. Bu sonuçların fluoksetin’in (15 mg.kg<sup>-1</sup>) antidepresan-benzeri aktivitesi ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu öne sürülmüştür (Magli vd., 2019).

Czopek ve diğerleri yeni antikanser ve antidepresan ajanlar geliştirmek üzere yapısında 5-arilidenhidantoin taşıyan bir seri yeni piperazin türevi sentezlemiştir (Czopek vd., 2019). Serotonin reseptörlerine karşı yapılan *in vitro* çalışmalar, 5-(3,4-dimetoksibenziliden-3-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütül)-imidazolidin-2,4-dion ve 5-(3-siklopentiloksi-4-metoksibenziliden-3-(4-(4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)bütül)imidazolidin-2,4-dion’un 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> serotonerjik reseptörlere yüksek afinite gösterdiğini ortaya koymuştur. FST çalışmalarından elde edilen veriler 5-(3,4-dimetoksibenziliden-3-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütül)-imidazolidin-2,4-dion’un farelerin immobilité sürelerini 0.625 mg.kg<sup>-1</sup>’lık bir dozda %27 oranında azalttığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, 5-(3-siklopentiloksi-4-metoksibenziliden-3-(4-(4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)bütül)imidazolidin-2,4-dion da 0.625, 1.25 ve 2.5 mg.kg<sup>-1</sup>’lık farklı dozlarda immobilité sürelerini %30 oranında azaltmıştır (Czopek vd., 2019).

Ali ve diğerleri, potansiyel serotonerjik ligandlar elde etmek amacıyla bazı piperazin süstitü fenoksialkil-1,3,5-triazin türevleri sentezlemiş ve bunların yapı-etki ilişkilerini bilgisayar destekli çalışmalar ile incelemiştir (Ali vd., 2019). Sentezlenen türevler radyoligand

bağlanma deneyi kullanılarak 5-HT<sub>6</sub> reseptör afiniteleri açısından değerlendirilmiş ve bileşiklerin çoğunun bu reseptörlere yüksek - orta derecede afinite gösterdiği belirlenmiştir. Serideki 10 ve 21 kodlu bileşiklerin sırasıyla 11 ve 19 nM Ki değerleri ile 5-HT<sub>6</sub> reseptörleri için en yüksek afiniteye sahip oldukları görülmüştür. Söz konusu bileşikler ayrıca D<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine de hafif bir afinite göstermiştir. Bileşik 10'un 3-30 mg.kg<sup>-1</sup>'lik dozda FST'de sıçanların immobilité sürelerini %20 oranında azalttığı bulunmuştur. Bileşik 18, sadece 1 mg.kg<sup>-1</sup> dozda antidepresan-benzeri aktivite göstermiş (immobilité süresinde %22 kısalma), bileşik 21 ise etkisiz bulunmuştur.

Wen ve diğeri tarafından daha önce bildirilen bazı serotonerjik reseptör ligandların antidepresan-benzeri aktivitelerini artırmak amacıyla arilamidin türevleri taşıyan üç seri piperazin bileşiğı tasarlamış ve sentezlemiştir (Wen vd., 2019). Sentezlenen bileşiklerin, ilk olarak, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitör aktiviteleri taranmıştır. Elde edilen sonuçlar, bileşik II-5'in, sırasıyla 620 nM ve 10 nM'lik IC<sub>50</sub> değerleri ile en güçlü serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Sıçanlara 30 mg.kg<sup>-1</sup> (per oral) dozda uygulanan bileşik II-5, kuyruktan asma testinde, duloksetin ile karşılaştırılabilir düzeyde antidepresan-benzeri aktivite sergilemiştir (Wen vd., 2019).

Wrobel ve diğeri tarafından bir dizi yeni 4-bütül-arilpiperazin-3-(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-dion türevi sentezlemiş ve bunların 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlere olan afiniteleri ve serotonin geri alım inhibitör aktiviteleri *in vitro* yöntemlerle değerlendirmiştir (Wróbel vd., 2020). Sentezlenen bileşiklerin çoğı, 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörleri için iyi bir afinite sergilemiştir. Bu seriden, bileşik 4d'nin 0.4±0.03 nM Ki değeri ile 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine karşı en yüksek afiniteye sahip olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, bileşik 4c'nin, sırasıyla 1.3, 182 ve 64 nM Ki değerleri ile 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik, D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlerin blokörü ve serotonin taşıyıcısının inhibitörü olarak üçlü bir mekanizmaya sahip olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen türevlerin bu hedeflere afinitesinin, fenilpiperazin grubunun süstitüsyon paterninden büyük ölçüde etkilendiğı gözlenmiştir (Wróbel vd., 2020).

Yapılarında piperazin halkası taşıyan bileşiklerin anksiyolitik, antipsikotik ve antidepresan etkilere sahip olmaları, SSS'de pek çok endojen mekanizmayı etkileyebileceklerini düşündürmektedir. Dolayısıyla piperazin türevi bileşiklerin, daha pek çok psiko/nörofarmakolojik aktiviteyi indüklemeye potansiyeline sahip oldukları ileri sürülebilir.

Bu tez çalışmasında piperazin halkasının söz konusu etkinlik potansiyelinden hareketle, 12 adet orijinal piperazin türevi bileşiğın sentezlenmesi ve bu bileşiklerin olası antidepresan-benzeri etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında, seride aktif çıkan

türevlerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik bazı mekanistik çalışmalar da gerçekleştirilmiştir.

### 3. GEREÇLER

#### 3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde erişkin (30–35 g) erkek Balb/c fareler kullanılmıştır. Deney hayvanları, Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilmiştir.

Fareler 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsüne (8:00-20:00) ve  $24\pm 1^{\circ}\text{C}$  sıcaklığa sahip odalarda barındırılmıştır. Deneyler süresince standard hayvan yemiyle beslenen hayvanların temiz su ve taze yiyeceğe rekabete gerek duymaksızın ulaşabilmeleri sağlanmıştır.

Hayvanlar deney ortamına alışmaları için 48 saat öncesinde deneylerin yapılacağı laboratuvarlara alınmıştır. Bu araştırmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Tarafından onaylanmıştır.

#### 3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Araştırma kapsamında kullanılan kimyasal madde ve ilaçlar **Çizelge 3.1.**'de sunulmuştur.

**Çizelge 3.1.** Araştırma kapsamında kullanılan kimyasal madde ve ilaçlar

Madde ismi	Menşei
1-Allilpiperazin	: Merck, Almanya
1-(Prop-2-in-1-il)piperazine	: Aldrich, Almanya
4-Floroanilin	: Aldrich, Almanya
4-Kloroanilin	: Aldrich, Almanya
4-Metilanilin	: Aldrich, Almanya
4-Metoksianilin	: Aldrich, Almanya
4-Triflorometilanilin	: Aldrich, Almanya
Anilin	: Aldrich, Almanya
Aseton	: Aldrich, Almanya
Etanol	: Tekim, Türkiye
Etil Asetat	: Aldrich, Almanya
DMSO	: Sigma, Almanya
Diazepam	: Sigma, Almanya
Fluoksetin HCl	: Sigma, Almanya
NAN-190 hydrobromide	: Sigma, Almanya
Para-kloro fenil alanin (PCPA)	: Sigma, Almanya
Petrol Eteri	: Merck, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Tetrahidrofur	: Merck, Almanya
Trietilamin	: Aldrich, Almanya

### 3.3. Kullanılan Cihazlar

Araştırma kapsamında kullanılan cihaz ve malzemeler **Çizelge 3.2.**'de sunulmuştur.

**Çizelge 3.2.** Araştırma kapsamında kullanılan cihaz ve malzemeler

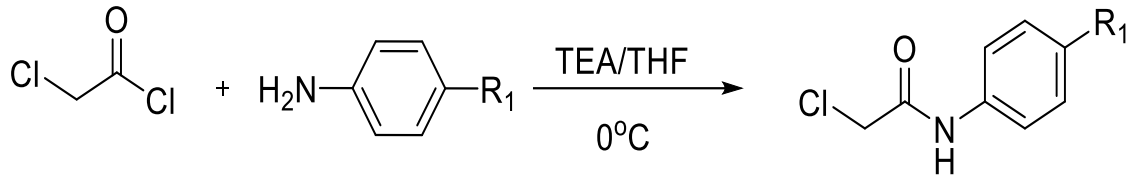
<b>Cihaz/Malzeme ismi</b>	
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-IS, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, - LC-MS-MS, Japonya
Kuyruktan asma test düzeneği	: Tarafımızdan hazırlanmıştır.
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	: Tarafımızdan hazırlanmıştır
Rota-rod cihazı	: Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya
Hassas terazi	: Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre
Kronometre	
Çeşitli cam malzemeler	

## 4. YÖNTEMLER

### 4.1. Sentez Çalışmaları

#### 4.1.1. 2-Kloro-N-(Süstitüefenil)asetamit sentezi (Yöntem A)

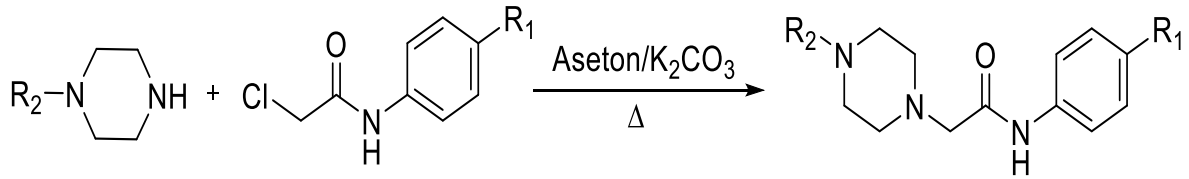
Anilin türevi bileşikler (0.02 mol) tetrahidrofuran (20 mL) içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyon ortamı içerisine katalitik miktarda trietilamin ilave edilmiştir. Reaksiyon içeriği buz banyosuna alınmış ve tetrahidrofuran içerisindeki 2-kloroasetil klorür (0.022 mol, 1.750 mL) çözeltisi damla damla ilave edilmiş ve 5-11 saat 0 °C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan numunenin İnce tabaka kromatografisi (İTK) kontrolü yapılmıştır. Reaksiyon bitiminde, karışım buzlu suya dökülmüştür. Çöken ürün süzülerek alınmış ve distile su ile yıkanmıştır. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. 2-Kloro-N-(Süstitüefenil)asetamit türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi

#### 4.1.2. N-(Süstitüefenil)-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)asetamit sentezi (Yöntem B)

2-Kloro-N-(Süstitüefenil)asetamit türevleri (0.0027 mol) ve piperazin türevleri (0.0027 mol) potasyum karbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (0.373 g, 0.0027 mol) varlığında aseton içerisinde (20 mL) 150 °C karıştırılarak ısıtılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan numunenin İTK kontrolü yapılmıştır. Reaksiyon bitiminde reaksiyon içeriği sıcak iken süzölmüş, aseton rotavapor yardımıyla uçurulmuş, elde edilen kalıntı kazınarak alınmıştır. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. N-(Süstitüefenil)-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)asetamit eldesi için reaksiyon denklemi

#### 4.1.3. İnce tabaka kromatografisi çalışmaları ve R<sub>f</sub> değerlerinin saptanması

Bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen slikajel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır.

Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A,B,C ve D’de anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3:1, *h/h*) olduğuna karar verilmiştir.

#### **4.1.4. Erime noktalarının tespiti**

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak tespit edilmiştir. Bir ucu kapalı kılcal borulara ½ cm kadar konulan sentez bileşikleri cihazın haznelere yerleştirilmiştir. İşlem bittiğinde cihazdan alınan videolar izlenerek erime noktası tayini yapılmıştır.

### **4.2. Yapı Tayini Çalışmaları**

#### **4.2.1. IR spektrumlarının alınması**

Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak bileşiklerin IR spektrumları elde edilmiştir. IR spektrofotometresi ATR ataçmanına toz maddeler uygulanarak spektrumlar çekilmiştir.

#### **4.2.2. <sup>1</sup>H NMR spektrumlarının alınması**

Elde edilen orijinal bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana karşı Bruker 300 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

#### **4.2.3. <sup>13</sup>C NMR spektrumlarının alınması**

Elde edilen orijinal bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana karşı Bruker 300 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

#### **4.2.4. Kütle spektrumlarının alınması**

Elde edilen orijinal bileşiklere ait kütle spektrumları, numunelerin asetonitril içerisindeki çözeltileri LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazına enjekte edilerek ve elektron sprey iyonizasyon iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

### **4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Sentezlenen bileşiklerin tahmini absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve emilim (ADME) parametreleri Online Molinspiration programı kullanılarak hesaplanmıştır (<http-1>). Sentezlenen bileşiklerin kan-beyin bariyeri geçirgenliği online “BBB Predictor” programı kullanılarak hesaplanmıştır (<http-2>).



## **4.4. In Vivo Çalışmalar**

### **4.4.1. Kimyasal maddelerin uygulanması**

Deneyler için; test maddeleri ayçiçek yağı içinde çözülerek, *i.p.* yolla 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanmıştır (Waszkielewicz vd., 2015). Test maddeleri, ayçiçek yağı içerisinde çözüldüğünden, kontrol solüsyonu olarak ayçiçek yağı (her hayvana 0.1 mL) kullanılmıştır.

Antidepresan-benzeri etkinin değerlendirildiği testlerde referans ilaç olarak fluoksetin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) (Can vd., 2009) ve motor performansın değerlendirildiği testlerde de referans ilaç olarak diazepam (2 mg.kg<sup>-1</sup>) kullanılmıştır.

Kontrol solüsyonu ve test maddeleri deneylerden 24, 5 ve 0.5 saat önce olmak üzere üçer kez uygulanmış ve ölçümler son uygulamalardan 30'ar dakika sonra yapılmıştır.

### **4.4.2. Motor performansın değerlendirilmesi**

#### **4.4.2.1. Rota-rod metodu**

Farelerin motor kordinasyonlarını değerlendirmek üzere Rota-rod metodu uygulanmıştır. Testler iki fazda yapılmıştır. Alıştırma fazında fareler 3 ardışık gün boyunca 16 rpm sabit hızda dönen milin üzerine yürütülerek, milin üzerinde düşmeden yürümeyi öğrenmeleri sağlanmıştır. Alıştırma fazından sonra milin üzerinde 180 s süre ile kalmayı başaran hayvanlar test fazına alınmıştır. 180 s'lik test fazında Rota-rod'un üzerine koyulan farelerin dönen milin üzerinde kalma süreleri cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiş ve bu süre hayvanların motor kordinasyonlarının değerlendirilmesi için parametre olarak kabul edilmiştir (Can vd., 2010).

### **4.4.3. Antidepresan-benzeri etkinin değerlendirilmesi**

#### **4.4.3.1. Kuyruktan asma testi**

İlk olarak Steru ve diğerleri tarafından tanımlanan bu test, farelerin kuyruklarının yaklaşık 1 cm ucundan yapışkan bir flaster ile yerden 30 cm yüksekliğe asılması ile gerçekleştirilen bir testtir (Steru vd., 1985). 6 dakika süren testin ilk 2 dakikasında hayvanın deney düzeneğine uyumu beklenmekte son 4 dakikasında ise tamamen hareketsiz kaldığı süre kronometre yardımıyla kaydedilmektedir. Antidepresan-benzeri etkinin ölçüldüğü araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir test olan kuyruktan asma testinde hayvanın kaçma davranışından vazgeçtiği yani immobil kaldığı sürenin kısalması antidepresan-benzeri etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Can vd, 2017; Demir Özkay vd., 2017).

#### **4.4.3.2. Modifiye zorlu yüzme testi**

Modifiye zorlu yüzme testi antidepresan-benzeri etkinin araştırıldığı deneylerde sıklıkla kullanılan bir diğer bir yöntemdir (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012; Can vd., 2017).

Deneyin esası destek alması mümkün olmayan su dolu bir düzeneğe bırakılan hayvanların önce kaçış odaklı aktif davranışlar göstermeleri, daha sonra bu aktif davranışlardan vazgeçmeleridir. Davranışsal çaresizlik olarak tanımlanan bu durumun, depresyon hastalarındaki anhedoni'yi simüle ettiğine inanılmaktadır.

Deney iki aşamada yapılmıştır. Birinci aşama olan “alıştırma fazında” 12 cm çapında ve 30 cm yüksekliğinde bir cam silindire  $25\pm 1$  °C’de 20 cm yüksekliğe kadar su doldurulmuş ve fareler bu düzenekte 15'er dakika yüzdürülerek deney ortamına alıştırmıştır. Birinci aşamadan 24 saat sonra, ikinci aşama olan “test fazında” aynı düzeneğe bırakılan hayvanın 5 saniyeden uzun süren immobilité (hayvanın sadece başını su üzerinde tutmak üzere yaptığı hareket), tırmanma (hayvanın ön-ayakları ile silindirin kenarı boyunca yukarıya doğru hareketleri) ve yüzme (hayvanın su yüzeyinde yatay yöndeki hareketleri) davranışlarının süreleri 5 dakika boyunca kronometre ile ölçülerek kaydedilmiştir (Porsolt, Bertin ve Jalfre, 1977). Modifiye zorlu yüzme testinde de, kuyruktan asma testine benzer şekilde, hayvanların immobilité sürelerindeki kısalma antidepresan-benzeri etki için parametre olarak kabul edilmektedir.

Alıştırma ve test fazlarının sonunda fareler hızla sudan çıkartılarak kurulanmış ve ısı kaynağı yardımıyla kurumaları sağlanmıştır. Silindirdeki su her hayvandan sonra yenilenmiş ve ısıtılmıştır (Can vd., 2013; Can vd., 2017).

#### 4.4.4. Mekanistik çalışmalar

Test maddelerinin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin potansiyel katılımı, PCPA (serotonin sentez inhibitörü) ve NAN-190 (selektif 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör antagonisti) adlı ajanlar kullanılarak araştırılmıştır (Kwon vd., 2010; Can vd, 2013).

PCPA çalışması için farelere kontrol solüsyonu (serum fiyolojik) ve PCPA (günlük 100 mg.kg<sup>-1</sup> dozda) *i.p.* yolla ardışık 4 gün boyunca uygulanmıştır (Kwon vd., 2010). Hayvanlara son enjeksiyonlardan 24 saat sonra, kontrol (ayçiçek yağı) ve test maddeleri verilmiş ve 30'ar dakika sonra da etki testleri yukarıda tarif edildiği biçimde gerçekleştirilmiştir.

Antidepresan-benzeri etkiye serotonerjik 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin katılımını araştırmak üzere farelere önce NAN 190 (0.5 mg.kg<sup>-1</sup>, *i.p.*) (Goncalves vd., 2012) ön-tedavisi verilmiş; 15'er dakika sonra kontrol (ayçiçek yağı) ve test maddeleri uygulanmış ve 30'ar dakika sonra da etki testleri yukarıda tarif edildiği biçimde gerçekleştirilmiştir.

#### 4.4.5. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 8.4.3. paket programı kullanılmıştır. Antidepresan-benzeri etkinliğin ve motor performansın araştırıldığı testlerden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey-HSD çoklu

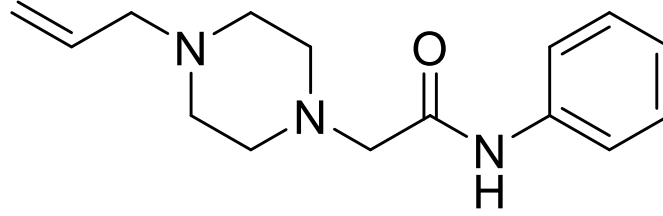
karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Etki mekanizmasının araştırıldığı testlerden elde edilen veriler ise çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak analiz edilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 8.4.3. programından yararlanılmıştır.

Sonuçlar, ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak verilmiş,  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## 5. BULGULAR ve TARTIŞMA

### 5.1. Sentez ve Yapı Aydınlatma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

#### 5.1.1. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-fenilasetamid (2a)



Şekil 5.1. 2a kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: yarı-katı olarak elde edilmiştir. Verim %75

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :** 2939 (C-H gerilim bandı), 1674 (C=O gerilim bandı), 754, 692 (Monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

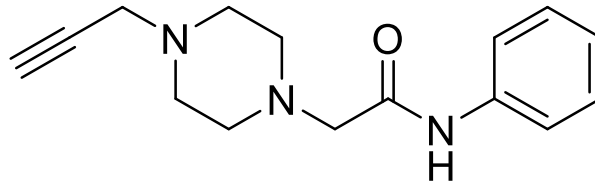
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 2.42 (4H, y, piperazin), 2.50-2.51 (4H, m, piperazin), 2.93 (2H, d,  $J=6.4$  Hz, Allil- $\text{CH}_2$ ), 3.10 (2H, s, - $\text{CH}_2$ -), 5.09-5.20 (2H, m, Allil- $\text{CH}_2$ ), 5.74-5.87 (1H, m, Allil-CH), 7.05 (1H, t,  $J=7.4$  Hz, Monosüstitüebenzen), 7.30 (2H, t,  $J=7.5$  Hz, Monosüstitüebenzen), 7.61 (2H, dd,  $J_1=1.2$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz, Monosüstitüebenzen), 9.66 (1H, s, -NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 52.89, 53.24, 61.32, 62.27, 117.89, 119.83, 123.83, 129.13, 136.05, 139.02, 168.68.

**HRMS (-m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :**  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  için Hesaplanan: 260.1757 Bulunan: 260.1764

Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, Kütle spektrumu Ek 2-5'de sunulmuştur.

#### 5.1.2. N-Fenil-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2b)



Şekil 5.2. 2b kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 71.3-73.3 °C. Verim %79

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :** 3292 (N-H gerilim bandı), 2937 (C-H gerilim bandı), 1681 (C=O gerilim bandı), 756, 690 (Monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 2.51 (8H, y, piperazin), 3.11 (2H, s, - $\text{CH}_2$ -), 3.16 (1H, t,  $J=2.4$  Hz, Propinil-CH), 3.26 (2H, d,  $J=2.4$  Hz, Propinil- $\text{CH}_2$ ), 7.05 (1H, tt,  $J_1=1.1$  Hz,

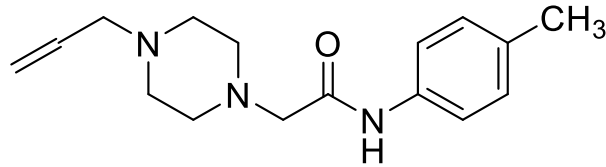
$J_2=7.4$  Hz, Monosübstitüebenzen), 7.30 (2H, t,  $J=7.5$  Hz, Monosübstitüebenzen), 7.62 (2H, dd,  $J_1=1.2$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz, Monosübstitüebenzen), 9.72 (1H, s, -NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 46.47, 51.52, 53.08, 62.24, 76.12, 79.92, 119.88, 123.82, 129.11, 139.08, 168.66.

**HRMS** (-m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  için Hesaplanan: 258.1601 Bulunan: 258.1605

Bileşik **2b**'ye ait IR spektrumu,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, Kütle spektrumu Ek 6-9'da sunulmuştur.

### 5.1.3. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)asetamid (**2c**)



Şekil 5.3. 2c kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 69.7-71.2 °C. Verim %81

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3317 (N-H gerilim bandı), 2945 (C-H gerilim bandı), 1680 (C=O gerilim bandı), 831 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 2.24 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.41 (4H, y, piperazin), 2.52 (4H, m, piperazin), 2.92 (2H, d,  $J=6.4$  Hz, Allil-CH<sub>2</sub>), 3.09 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 5.08-5.19 (2H, m, Allil-CH<sub>2</sub>), 5.73-5.84 (1H, m, Allil-CH), 7.09 (2H, d,  $J=8.2$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 9.55 (1H, s, -NH).

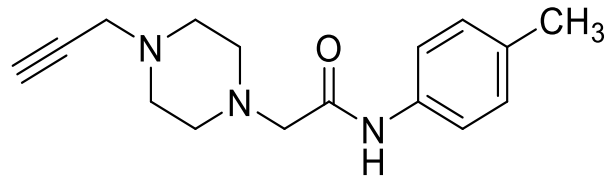
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 52.86, 53.22, 61.29, 62.20, 117.91, 119.84, 125.50, 129.47, 135.99, 136.56, 168.42.

**HRMS** (-m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  için Hesaplanan: 274.1914 Bulunan: 274.1917.

Bileşik **2c**'ye ait IR spektrumu,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, Kütle spektrumu Ek 10-13'de sunulmuştur.

### 5.1.4. 2-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)asetamid (**2d**)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 88.6-90.7 °C. Verim %80



Şekil 5.4. 2c kodlu maddenin kimyasal yapısı

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :** 3317 (N-H gerilim bandı), 2945 (C-H gerilim bandı), 1701 (C=O gerilim bandı), 839 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

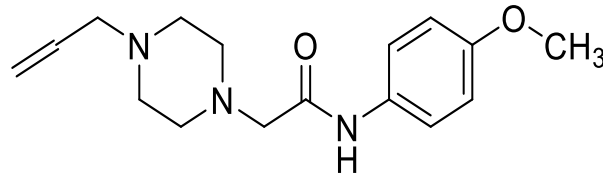
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 2.24 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.52 (8H, y, piperazin), 3.09 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 3.11 (1H, t,  $J=2.4$  Hz, Propinil-CH), 3.25 (2H, d,  $J=2.4$  Hz, Propinil-CH<sub>2</sub>), 7.09 (2H, d,  $J=8.2$  Hz, Monosübstitüebenzen), 7.51 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, Monosübstitüebenzen), 9.57 (1H, s, -NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 20.92, 46.46, 51.52, 53.09, 62.21, 76.12, 79.93, 119.89, 129.48, 132.72, 136.57, 168.41.

**HRMS (-m/z):** [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O için Hesaplanan: 272.1757 Bulunan: 272.1758.

Bileşik **2d**'ye ait IR spektrumu,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, Kütle spektrumu Ek 14-17'de sunulmuştur.

### 5.1.5. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-metoksifenil)asetamid (**2e**)



Şekil 5.5. **2e** kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 55.3-56.9 °C. Verim %77

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :** 3296 (N-H gerilim bandı), 2943 (C-H gerilim bandı), 1668 (C=O gerilim bandı), 736 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

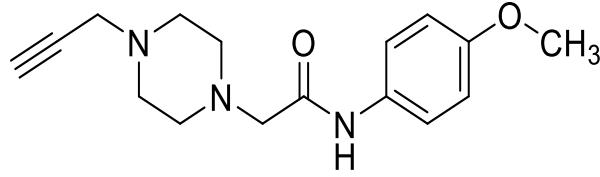
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 2.42 (4H, y, piperazin), 2.50-2.51 (4H, m, piperazin), 2.93 (2H, d,  $J=6.4$  Hz, Allil-CH<sub>2</sub>), 3.06 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 3.71 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.09-5.20 (2H, m, Allil-CH<sub>2</sub>), 5.73-5.87 (1H, m, Allil-CH), 6.86 (2H, d,  $J=9.1$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.52 (2H, d,  $J=9.1$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 9.53 (1H, s, -NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 52.87, 53.27, 55.63, 61.33, 62.23, 114.22, 117.88, 121.47, 132.18, 136.06, 155.77, 168.18.

**HRMS (-m/z):** [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için Hesaplanan: 290.1863 Bulunan: 290.1870

Bileşik **2e**'ye ait IR spektrumu,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, Kütle spektrumu Ek 18-21'de sunulmuştur.

### 5.1.6. *N*-(4-metoksifenil)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2f)



Şekil 5.6. 2f kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 87.3-88.8 °C. Verim %83

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :** 3309 (N-H gerilim bandı), 2997 (C-H gerilim bandı), 1666 (C=O gerilim bandı), 829 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

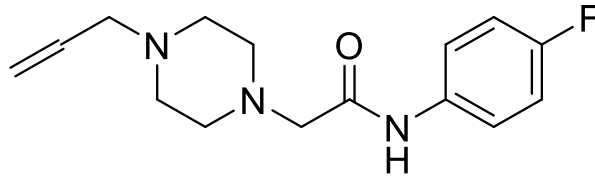
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 2.52 (8H, y, piperazin), 3.08 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 3.16 (1H, t,  $J=2.4$  Hz, Propinil-CH), 3.26 (2H, d,  $J=2.4$  Hz, Propinil-CH<sub>2</sub>), 3.71 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 6.86 (2H, d,  $J=9.1$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.51 (2H, d,  $J=9.1$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 9.55 (1H, s, -NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 46.45, 51.48, 53.11, 55.61, 62.19, 76.15, 79.92, 114.22, 121.52, 132.21, 155.77, 168.11.

**HRMS (-m/z):** [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için Hesaplanan: 288.1707 Bulunan: 288.1705

Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, Kütle spektrumu Ek 22-25'de sunulmuştur.

### 5.1.7. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-*N*-(4-florofenil)asetamid (2g)



Şekil 5.7. 2g kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 48.9-50.0 °C. Verim %74

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :** 3263 (N-H gerilim bandı), 2962 (C-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 831 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

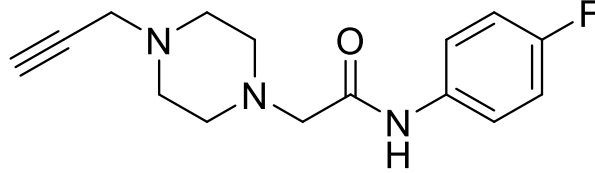
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 2.43 (4H, y, piperazin), 2.55 (4H, y, piperazin), 2.95 (2H, d,  $J=6.4$  Hz, Allil-CH<sub>2</sub>), 3.15 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 5.10-5.22 (2H, m, Allil-CH<sub>2</sub>), 5.74-5.87 (1H, m, Allil-CH), 7.12-7.31 (3H, m, 1,4-Disübstitüebenzen), 8.05 (1H, td,  $J_1=2.7$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 9.59 (1H, s, -NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ :** 53.14, 53.18, 61.27, 61.61, 115.73 ( $J_{\text{C-F}}=19.2$  Hz), 118.03, 122.84, 125.00 ( $J_{\text{C-F}}=3.4$  Hz), 125.32 ( $J_{\text{C-F}}=7.6$  Hz), 126.35 ( $J_{\text{C-F}}=10.9$  Hz), 135.89, 153.34 ( $J_{\text{C-F}}=243.3$  Hz), 168.85.

**HRMS (-m/z):**  $[M+H]^+$ :  $C_{15}H_{20}N_3OF$  için Hesaplanan: 278.1663 Bulunan: 278.1665

Bileşik **2g**'ye ait IR spektrumu,  $^1H$ -NMR spektrumu,  $^{13}C$ -NMR spektrumu, Kütle spektrumu Ek 26-29'da sunulmuştur.

#### 5.1.8. N-(4-florofenil)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2h)



Şekil 5.8. 2h kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 60.1-62.9 °C. Verim %79

**IR (ATR)  $\nu_{maks}(cm^{-1})$ :** 3296 (N-H gerilim bandı), 2951 (C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 804 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

**$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ : 2.50-2.54 (8H, m, piperazin), 3.16 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 3.18 (1H, t,  $J=2.4$  Hz, Propinil-CH), 3.29 (2H, d,  $J=2.4$  Hz, Propinil-CH<sub>2</sub>), 7.12-7.31 (3H, m, 1,4-Disübstitüebenzen), 8.04 (1H, td,  $J_1=2.9$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 9.59 (1H, s, -NH).

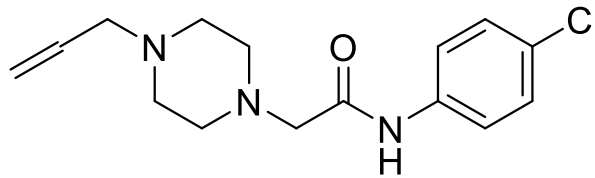
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ : 46.39, 51.66, 53.04, 61.56, 76.23, 79.69, 115.74 ( $J_{C-F}=19.2$  Hz), 122.96, 124.99 ( $J_{C-F}=3.4$  Hz), 125.37 ( $J_{C-F}=7.5$  Hz), 126.34 ( $J_{C-F}=11.0$  Hz), 153.41 ( $J_{C-F}=243.5$  Hz), 168.83.

**HRMS (-m/z):**  $[M+H]^+$ :  $C_{15}H_{18}N_3OF$  için Hesaplanan: 276.1507 Bulunan: 276.1507

Bileşik **2h**'ye ait IR spektrumu,  $^1H$ -NMR spektrumu,  $^{13}C$ -NMR spektrumu, Kütle spektrumu Ek 30-33'de sunulmuştur.

#### 5.1.9. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-klorofenil)asetamid (2i)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 53.9-55.5 °C. Verim %75



Şekil 5.9. 2i kodlu maddenin kimyasal yapısı

**IR (ATR)  $\nu_{maks}(cm^{-1})$ :** 3331 (N-H gerilim bandı), 2945 (C-H gerilim bandı), 1670 (C=O gerilim bandı), 819 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

**$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ : 2.41 (4H, y, piperazin), 2.50-2.51 (4H, m, piperazin), 2.93 (2H, d,  $J=6.4$  Hz, Allil-CH<sub>2</sub>), 3.11 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 5.09-5.20 (2H, m, Allil-



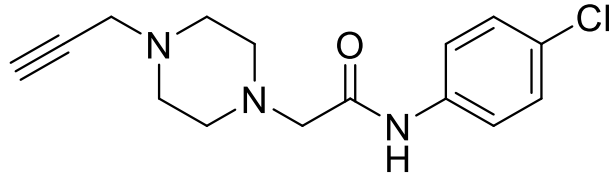
CH<sub>2</sub>), 5.73-5.86 (1H, m, Allil-CH), 7.35 (2H, d, *J*=8.9 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.67 (2H, d, *J*=8.9 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 9.82 (1H, s, -NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ : 52.83, 53.23, 61.32, 62.26, 117.86, 121.45, 127.37, 128.99, 136.04, 138.04, 168.90.

HRMS (-*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OCl için Hesaplanan: 294.1368 Bulunan: 294.1368.

Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Kütle spektrumu Ek 34-37'de sunulmuştur.

#### 5.1.10. *N*-(4-klorofenil)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)asetamid (2j)



Şekil 5.10. 2j kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 76.6-79.9 °C. Verim %81

IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3304 (N-H gerilim bandı), 2937 (C-H gerilim bandı), 1674 (C=O gerilim bandı), 829 (1,4-Disübstitüebenzen düzlem dışı deformasyon bandı).

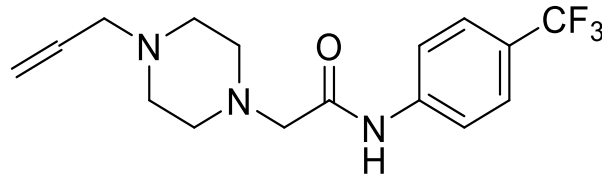
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ : 2.51 (8H, y, piperazin), 3.11 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 3.15 (1H, t, *J*=2.4 Hz, Propinil-CH), 3.25 (2H, d, *J*=2.4 Hz, Propinil-CH<sub>2</sub>), 7.35 (2H, d, *J*=8.9 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.66 (2H, d, *J*=8.9 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 9.85 (1H, s, -NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ : 46.46, 51.46, 53.07, 62.24, 76.13, 79.93, 121.50, 127.37, 128.99, 138.07, 168.88.

HRMS (-*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OCl için Hesaplanan: 292.1211 Bulunan: 292.1220.

Bileşik 2j'ye ait IR spektrumu, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Kütle spektrumu Ek 38-41'de sunulmuştur.

#### 5.1.11. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-*N*-(4-(triflorometil)fenil)asetamid (2k)



Şekil 5.11. 2k kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: yarı katı şekilde elde edilmiştir. Verim %70

IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3305 (N-H gerilim bandı), 2937 (C-H gerilim bandı), 1687 (C=O gerilim bandı), 817 (1,4-Disübstitüebenzen düzlem dışı deformasyon bandı).

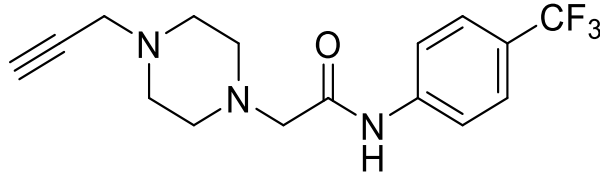
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$ : 2.41 (4H, y, piperazin), 2.50-2.51 (4H, m, piperazin), 2.93 (2H, s, *J*=6.4 Hz, Allil-CH<sub>2</sub>), 3.15 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 5.09-5.20 (2H, m, Allil-CH<sub>2</sub>), 5.73-5.86 (1H, m, Allil-CH), 7.65 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.86 (2H, d, *J*=8.5 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$ : 52.83, 53.18, 61.32, 62.22, 117.86, 119.74, 123.80 (q, *J*=31.8 Hz), 126.39 (d, *J*=3.6 Hz), 128.42 (d, *J*=269.6 Hz), 136.04, 142.70, 169.47.

**HRMS (-*m/z*):** [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>3</sub> için Hesaplanan: 328.1631 Bulunan: 328.1631.

Bileşik **2k**'ye ait IR spektrumu, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Kütle spektrumu Ek 42-45'de sunulmuştur.

#### 5.1.12. 2-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)-N-(4-(triflorometil)fenil)asetamid (**2l**)



Şekil 5.12. 2l kodlu maddenin kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 76.7-78.5 °C. Verim %78

**IR (ATR)**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3317 (N-H gerilim bandı), 2821 (C-H gerilim bandı), 1683 (C=O gerilim bandı), 817 (1,4-Disübstitü benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$ : 2.52 (8H, y, piperazin), 3.16 (3H, y, -CH<sub>2</sub>-, Propinil-CH), 3.26 (2H, d, *J*=2.4 Hz, Propinil-CH<sub>2</sub>), 7.67 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.85 (2H, d, *J*=8.5 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 10.08 (1H, s, -NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$ : 46.45, 51.44, 53.04, 62.26, 76.14, 79.91, 119.77, 123.81 (q, *J*=31.8 Hz), 126.42 (d, *J*=3.6 Hz), 128.45 (d, *J*=272.7 Hz), 142.69, 169.42.

**HRMS (-*m/z*):** [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>3</sub> için Hesaplanan: 326.1475 Bulunan: 326.1476.

Bileşik **2l**'ye ait IR spektrumu, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Kütle spektrumu Ek 46-49'da sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak amid (-NHCO) fonksiyonel grubunun mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklere ait **IR spektrumlarında** bu grup üzerinde yer alan karbonile ait spesifik gerilim bandı 1666-1701 cm<sup>-1</sup> aralığında elde edilmiştir. Yine spektrumlar incelendiğinde bu gruba ait N-H spesifik gerilim bandı 3263-3317 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenmiştir. Sentez ürünlerinin hepsi yapılarında benzen halkası taşımaktadır. Bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandı 736-839 cm<sup>-1</sup> aralığında elde edilmiştir.

Bileşiklerin **<sup>1</sup>H-NMR spektrumları** değerlendirildiğinde *N*-(Sübstitüefenil)-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)asetamit türevlerinin kimyasal yapılarında ortak olarak fenil ve piperazin halka sistemleri mevcut olduğu görülmektedir. Bu halka sistemleri dışında **2a, 2c, 2e, 2g, 2i** ve **2k** kodlu bileşikler allil grubu; **2b, 2d, 2f, 2h, 2j** ve **2l** kodlu bileşikler ise propinil grubunu yapılarında ortak olarak bulundurmaktadır. Tüm bileşiklerde ortak olarak bulunan amit karboniline bağlı metilen grubu protonları 3.06-3.16 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. Yapısında allil grubu taşıyan bileşiklerde (**2a, 2c, 2e, 2g, 2i, 2k**) bu gruba ait protonlar 2.92-2.95 ppm aralığında 2 protonluk dublet; 5.08-5.22 ppm aralığında 1 protonluk multipllet ve 5.73-5.87 ppm aralığında 2 protonluk multipllet olarak gözlemlenmiştir. Propinil grubunu yapısında bulunduran bileşiklerde (**2b, 2d, 2f, 2h, 2j, 2l**) bu gruba ait protonlar 3.11-3.18 ppm aralığında 1 protonluk triplet ve 3.25-3.29 ppm aralığında 2 protonluk dublet şeklinde kaydedilmiştir. Piperazin halkasına ait protonlar 2.41-2.55 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

Fenil halkası 1,4-disübstitüe halde iken AA'BB' spin sistemine uymaktadır. Fenil halkasına bağlı olan sübstitüent veya sübstitüentlerin elektron verici ve elektron çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların 7.27 ppm de singlet olarak verdikleri pikin değeri ve şeklinde değişiklikler olabilir. Aromatik halkaya bağlı proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açmakta ve ppm değeri artmaktadır. Aromatik halkaya bağlı olan proton etrafında bulunan yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde rezonansa yol açmakta ve ppm değeri azalmaktadır. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının perdelenmesi de azalmaktadır. Buna bağlı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kaymaktadır (Erdik, 1993; Ören vd., 1998). Sentezlenen bileşiklerde 1,4-disübstitüe fenil halkasına ait protonların pikleri 6.86-7.67 ve 7.53-8.05 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar **<sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında** genel olarak beklenildiği gibi pikler vermiştir. Bileşiklere ait spektrumlarda hepsinde ortak olarak bulunan amid karbonili 168.11-169.47 ppm aralığında pik vermiştir. Bunun dışında kalan alifatik karbonlar 46.39-79.93 ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 114.22-155.77 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin **kütle spektrumları**, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Molekül iyonu ve kaydedilen molekül bölünmeleri +1 yük taşıdıklarından m/e değerleri molekül ağırlığı değerleri ile uyumluluk göstermektedir (Jayakumar vd., 2012). Bu nedenle hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere

sahip piklerin (moleküler iyon pikleri; M+1 pikleri) spektrumlarında gözlenmesi beklenmektedir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

## 5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Kimyasal bileşiklerin farmakolojik etkileri ile fizikokimyasal özellikleri yakından ilişkilidir. Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen ve antidepresan-benzeri etkileri incelenen bileşiklerin çeşitli fizikokimyasal parametre değerleri Molinspiration programı kullanılarak hesaplanmıştır.

İlaç adayı bir bileşiğin yüksek farmakolojik aktiviteye ve düşük toksisite profiline sahip olması bu bileşiğin ilaç haline gelebilmesi için yeterli değildir. Yüksek farmakolojik aktivite ve düşük toksisite profili yanında ilaç adayı bileşiğin ideal bir farmakokinetik sergilemesi gerekmektedir. Son yıllarda bilgisayar destekli ilaç geliştirme çalışmaları ilaç adaylarının ADME profillerinin tahminini son derece kolaylaştırmıştır.

Bu çalışmada, **2a-2l** kodlu bileşiklerin ADME özelliklerini hesaplamak için online Molinspiration yazılımı kullanılmıştır (http-1). Bu program, Lipinski'nin beş kuralı prensibine dayanmaktadır. Lipinski'nin beş-kuralı, ilaç adayı bir molekülün insanlarda tahmini aktif ilaç molekülü olabilmesi için sağlaması gereken özellikleri değerlendirmek için kullanılan bir kuraldır. Lipinski'nin kuralına göre, oral olarak alınan etkili bir ilacın birden fazla ihlale sahip olmaması gerekmektedir.

**Çizelge 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin süstitüsyonları ve tahmini ADME parametreleri

Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MA	TPSA	logP	HBA	HBD	MV	Vio	KBB
2a	-H	-Allil	259.35	35.57	2.05	4	1	258.70	0	+
2b	-H	-Propinil	257.34	35.57	1.59	4	1	253.22	0	+
2c	-CH <sub>3</sub>	-Allil	273.38	35.57	2.50	4	1	275.26	0	+
2d	-CH <sub>3</sub>	-Propinil	271.36	35.57	2.01	4	1	269.79	0	+
2e	-OCH <sub>3</sub>	-Allil	289.38	44.81	2.11	5	1	284.24	0	+
2f	-OCH <sub>3</sub>	-Propinil	287.36	44.81	1.62	5	1	278.77	0	+
2g	-F	-Allil	277.34	35.57	2.21	4	1	263.63	0	+
2h	-F	-Propinil	275.33	35.57	1.73	4	1	258.16	0	+
2i	-Cl	-Allil	293.80	35.57	2.73	4	1	272.23	0	+
2j	-Cl	-Propinil	291.78	35.57	2.24	4	1	266.76	0	+
2k	-CF <sub>3</sub>	-Allil	327.35	35.57	2.94	4	1	290.00	0	+
2l	-CF <sub>3</sub>	-Propinil	325.33	35.57	2.46	4	1	284.52	0	+

**Çizelge 5.1.**'de sentezlenen bileşiklere ait ADME parametreleri ile ilişkili olan moleküler ağırlık (MA), topolojik polar yüzey alanı (TPSA), öngörülen oktanol/su partiyon katsayısı (log P), sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerinden alınacak tahmini hidrojen

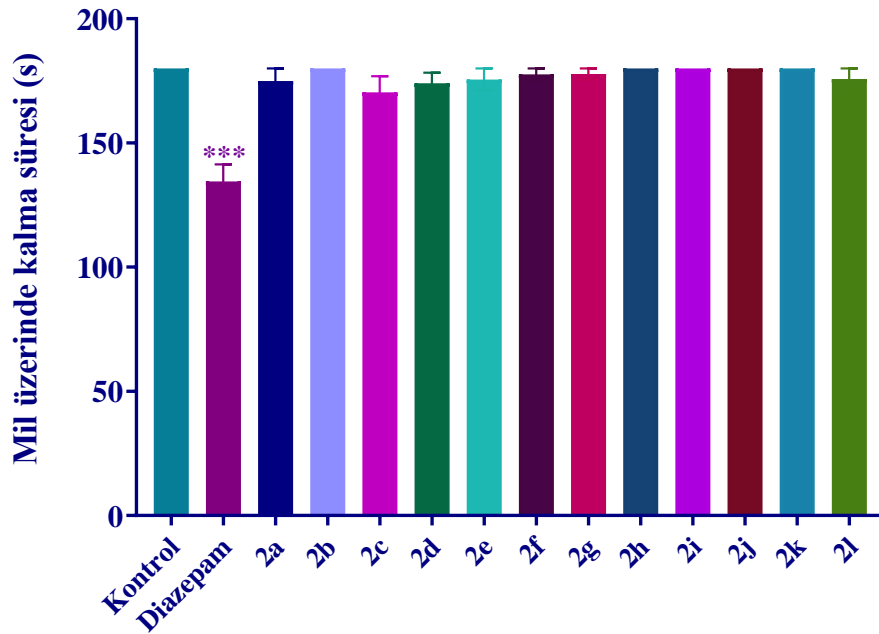
bağı sayısı (HBA), sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerine verilecek tahmini hidrojen bağı sayısı (HBD), moleküler hacim (MV) ve öngörülen kan-beyin bariyeri (KBB) geçebilme potansiyeli gibi bazı değerler sunulmuştur. Elde edilen veriler, **2a-2l** kodlu bileşiklerin hiçbirinin Lipinski'nin kuralını ihlal etmediğine ve sentezlenen bileşiklerin, terapötik potansiyellerine olumlu yönde katkıda bulunabilecek iyi bir farmakokinetik profile sahip olduğuna işaret etmiştir.

#### 5.4. *In Vivo* Çalışmalar

##### 5.4.1. Motor koordinasyonun değerlendirildiği deneylere ilişkin bulgular

###### 5.4.1.1. Rota-Rod testleri

Kontrol solüsyonunun, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan test maddelerinin ve 2 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan referans ilaç diazepam'ın Rota-Rod testinde ölçülen “dönen milin üzerinde kalma süreleri” üzerine etkileri **Şekil 5.13**'de sunulmuştur [F(13,98)=10.71, p<0.001].



**Şekil 5.13.** Rota-rod testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ve diazepam (2 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamalarının farelerin dönen milin üzerinde kalma süreleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık \*\*\*p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **2a-2l** kodlu test bileşiklerinin Rota-Rod testinde farelerin mil üzerinde kalma sürelerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur (**Şekil 5.13**). Bu bulgu, bu çalışmada ortaya konulan antidepresan-benzeri etkinliğin spesifik olduğunu diğer bir deyişle, hayvanların motor koordinasyonlarındaki herhangi bir değişiklikten etkilenmediğini ortaya

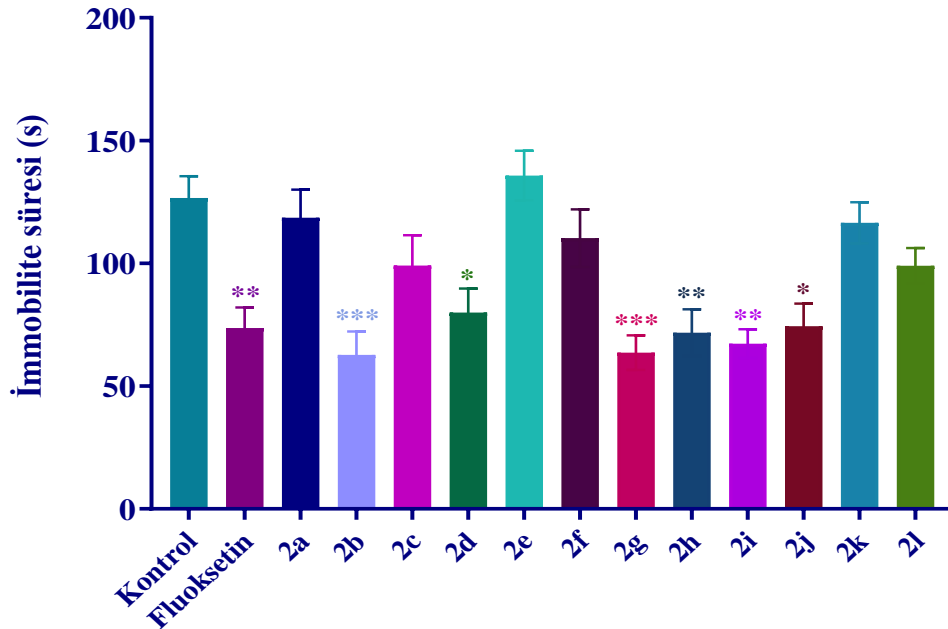
koymuştur. Diğer yandan referans ilaç dizepam ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) uygulamaları, beklendiği üzere, farelerin dönen milin üzerinde kalma sürelerini kısaltmıştır ( $p<0.001$ ).

#### 5.4.2. Antidepresan-benzeri etkinin değerlendirildiği deneylere ilişkin bulgular

Bu çalışmada, **2a-2l** kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerini araştırmak üzere “kuyruktan asma” ve “modifiye zorlu yüzme” testleri yapılmıştır.

##### 5.4.2.1. Kuyruktan asma testleri

Kontrol solüsyonunun,  $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda uygulanan test maddelerinin ve  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin’in kuyruktan asma testinde hayvanların immobilite süreleri üzerine olan etkileri **Şekil 5.14.**’de sunulmuştur [ $F(13,98)=7.23$ ,  $p<0.001$ ]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşikleri uygulamalarının, kuyruktan asma testinde farelerin immobilite sürelerini, kontrol grubunun immobilite sürelerine göre anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. Referans ilaç olan fluoksetin uygulamaları da farelerin immobilite sürelerinde beklenen azalmayı göstermiştir. Diğer yandan, **2a**, **2c**, **2e**, **2f**, **2k** ve **2l** kodlu test bileşikleri hayvanların immobilite sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.14.**).



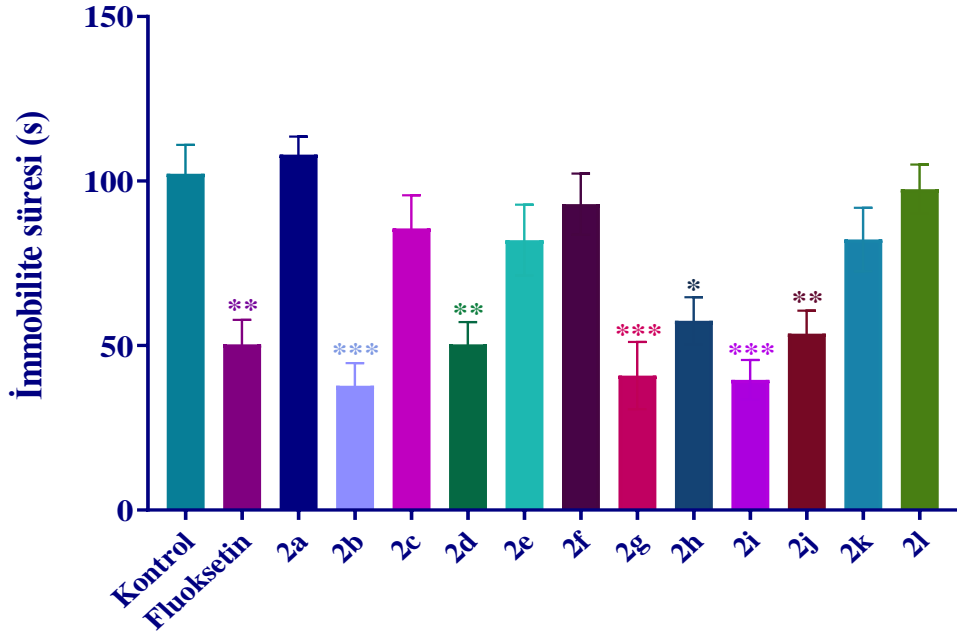
**Şekil 5.14.** Kuyruktan asma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri ( $2a-2l$ ,  $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ve fluoksetin ( $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) uygulamalarının farelerin immobilite süreleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık  $*p<0.05$ ,  $**p<0.01$ ,  $***p<0.001$ . Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi,  $n=8$ .

Kuyruktan asma testi rodentlerde antidepresan-benzeri etki taramalarında sıklıkla kullanılan bir testtir (Steru vd., 1985; Cryan vd., 2005; Can vd., 2012). Bu testte, deney hayvanları kuyruklarından asılarak kısa süreli ve kaçınılmaz bir strese maruz bırakılırlar. Bu stresli durumda deney hayvanları başlangıçtaki kaçış odaklı hareketlerin ardından hareketsiz bir postür geliştirmektedirler. Davranışsal çaresizlik olarak adlandırılan bu hareketsiz duruşun (immobilite) deney hayvanlarında anhedoniye simüle ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle, kuyruktan asma testinde rodentlerin hareketsiz kalma süresini ya da sıklığı azaltan ilaçların/ajanların antidepresan-benzeri etkili oldukları kabul edilmektedir (Brocardo vd., 2008; Girish vd., 2012; Can vd., 2013; Demir Özkay vd., 2013; Can vd., 2017; Maliki vd., 2021; Maratha vd., 2021; Shang vd., 2021). Bu çalışmada, **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşiklerinin kuyruktan asma testinde farelerin immobilite süreleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir. Elde edilen bu bulgular söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Referans ilaç olan fluoksetin de deney hayvanlarının immobilite sürelerini kısaltarak beklenen antidepresan-benzeri etkisini göstermiştir (**Şekil 5.14.**).

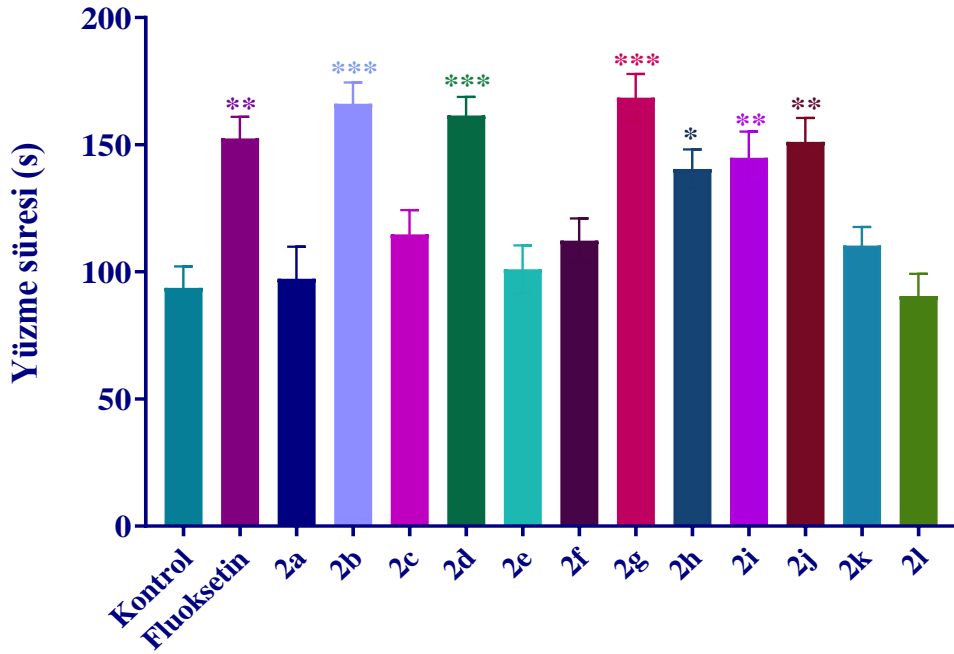
#### **5.4.2.2. Modifiye zorlu yüzme testleri**

**Şekil 5.15.**'de kontrol solüsyonunun, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan test maddelerinin ve 10 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların immobilite süreleri üzerine olan etkileri gösterilmiştir [F(13,98)=9.43, p<0.001]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşikleri ve referans ilaç fluoksetin uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde farelerin immobilite sürelerini, kontrol grubunun immobilite sürelerine göre anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. Diğer yandan **2a**, **2c**, **2e**, **2f**, **2k** ve **2l** kodlu test bileşikleri hayvanların immobilite sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.15.**).

Kontrol solüsyonunun, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan test maddelerinin ve 10 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların yüzme süreleri üzerine olan etkileri **Şekil 5.16.**'da sunulmuştur [F(13,98)=10.06, p<0.001]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşikleri uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde farelerin yüzme sürelerini, kontrol grubunun yüzme sürelerine göre anlamlı biçimde artırdığını ortaya koymuştur. Referans ilaç olan fluoksetin uygulamaları da farelerin yüzme sürelerinde beklenen artışı göstermiştir. Diğer yandan, **2a**, **2c**, **2e**, **2f**, **2k** ve **2l** kodlu test bileşikleri hayvanların yüzme sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.16.**).



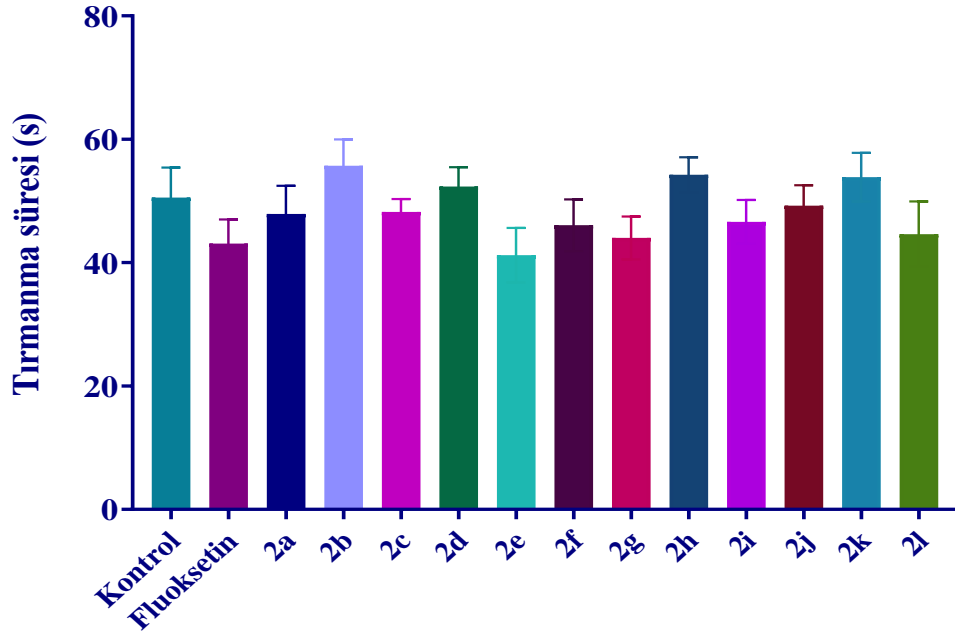
**Şekil 5.15.** Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ve fluoksetin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamalarının farelerin immobilite süreleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.



**Şekil 5.16.** Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ve fluoksetin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamalarının farelerin yüzme süreleri üzerine etkileri. kontrole göre anlamlı farklılık \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.



**Şekil 5.17.**'de kontrol solüsyonunun, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan test maddelerinin ve 10 mg.kg<sup>-1</sup> dozda uygulanan referans ilaç fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların tırmanma süreleri üzerine olan etkileri gösterilmiştir [F(13,98)=1.29, p>0.05]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **2a-2l** kodlu test bileşikleri ve referans ilaç fluoksetin uygulamalarının modifiye zorlu yüzme testinde farelerin tırmanma sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur (**Şekil 5.17.**).



**Şekil 5.17.** Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (2a-2l, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup>) ve fluoksetin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamalarının farelerin tırmanma süreleri üzerine etkileri. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkinliklerinin araştırıldığı bir diğer test olan modifiye zorlu yüzme testi Porsolt'un zorlu yüzme testinin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılacak biçimde modifiye edilmiş şeklidir. Antidepresan-benzeri etki tarama çalışmalarında sıklıkla kullanılan zorlu yüzme testlerinde deney hayvanları kaçmalarının mümkün olmadığı su dolu bir silindirde yüzmeye bırakılırlar. Kuyruktan asma testine benzer şekilde, bu testte de, deney hayvanlarının hareketsiz kalma süresindeki (ya da sayısındaki) azalma, ilaçların/ajanların antidepresan-benzeri etkinliği için parametre olarak kabul edilmektedir (Porsolt vd., 1977; Consoni vd., 2006; Tanaka ve Telegdy, 2008; Can vd., 2013; Demir Özkay vd., 2013; Can vd., 2017). Bu çalışmada, **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşiklerinin ve referans ilaç olan fluoksetin'in modifiye zorlu yüzme testinde farelerin immobilite sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir. Bu bulgular söz konusu bileşiklerin antidepresan-

benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymuş ve kuyruktan asma testinden elde edilen bulguları desteklemiştir (**Şekil 5.14.**).

Modifiye zorlu yüzme testinde, Porsolt'un zorlu yüzme testinden farklı olarak, hayvanların hareketsiz kalma davranışlarının yanı sıra yüzme ve tırmanma gibi aktif davranışları da değerlendirilmektedir. Söz konusu aktif davranışların analizi sonucunda antidepresan-benzeri etkide rol oynayan olası nörotransmitterlere ilişkin ön-görü elde edilebilmektedir. Bu testte, hayvanların immobilitelerini azaltırken yüzme davranışlarını artıran ajanların antidepresan-benzeri etkilerini daha ziyade serotonerjik mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdikleri kabul edilmektedir. Hayvanların immobilitelerini azaltırken tırmanma davranışlarını artıran ajanların ise söz konusu etkilerinin daha ziyade katekolaminerjik sistem ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012). Bu çalışmada, farelerin immobilitate sürelerini azaltan **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşiklerinin, farelerin tırmanma sürelerini değiştirmeden (**Şekil 5.17.**) yüzme sürelerinde (**Şekil 5.16.**) artışa neden olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin aracılık ediyor olabileceğini düşündürmüştür.

### **5.4.3. Antidepresan-benzeri etkinliğin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına ilişkin bulgular**

Antidepresan-benzeri etki tarama testleri sonucunda serideki **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiklerinin saptanmasından sonra, modifiye zorlu yüzme testinden elde edilen bulgular ışığında **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin olası katılımı incelenmiştir.

#### **5.4.3.1. PCPA çalışmalarına ilişkin bulgular**

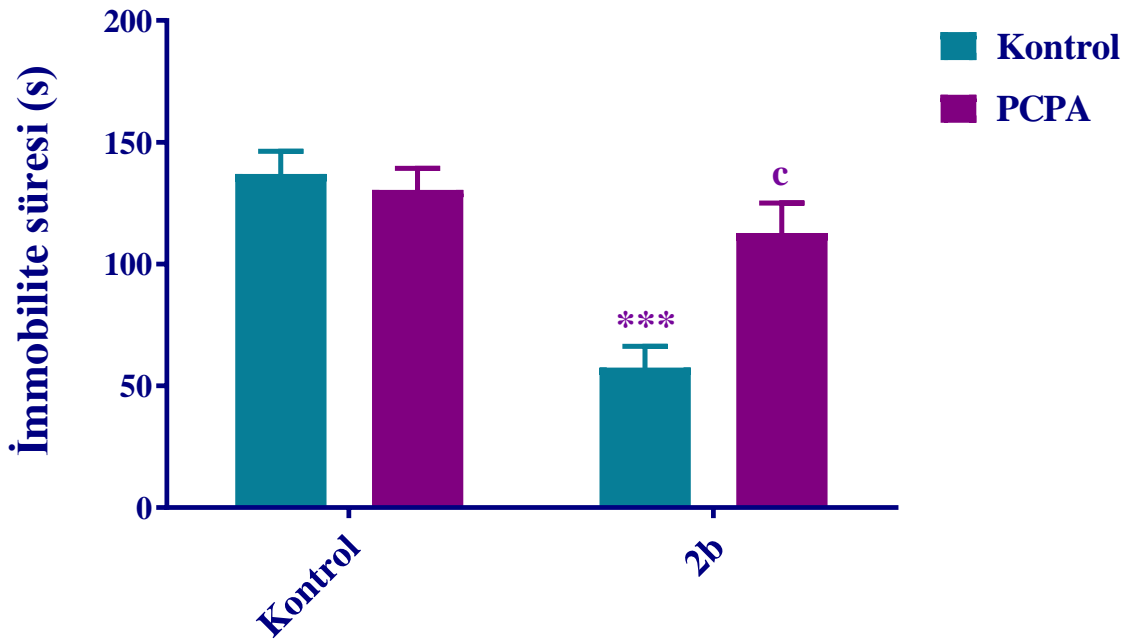
Bu çalışmada **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin olası katılımını incelemek amacıyla, PCPA adlı madde kullanılmıştır.

**2b** kodlu bileşiğin anti-immobilitate etkisinin PCPA ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.18.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2b** kodlu bileşiğin anti-immobilitate etkisi üzerine tedavi [F (1, 28) = 24.05,  $p < 0.001$ ] ve antagonist [F (1, 28) = 6.01,  $p < 0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [F (1, 28) = 9.74,  $p < 0.01$ ].

Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, PCPA'nın tek başına uygulanmasının farelerin immobilitate sürelerinde kontrol

grubuna göre anlamlı bir farka neden olmadığını ortaya koymuştur ( $p>0.05$ ). Ancak, PCPA'nın **2b** kodlu bileşikten önce uygulanması, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürmüştür ( $p<0.001$ ).

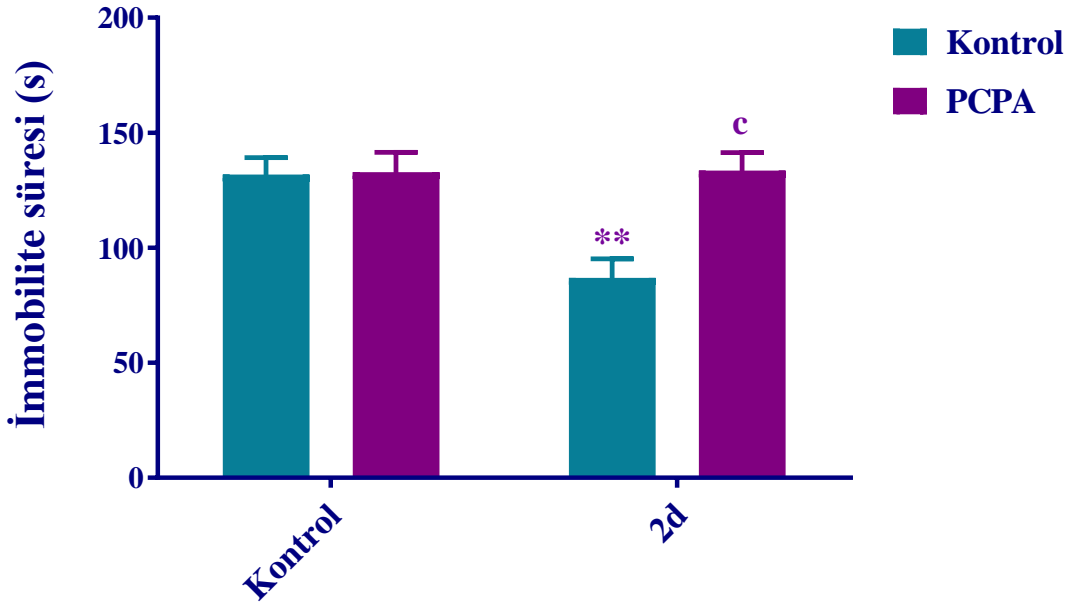
**2d** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin PCPA ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.19**'da sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2d** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 7.46, p<0.05$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 8.65, p<0.01$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 7.93, p<0.01$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, PCPA'nın **2d** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p<0.001$ ).



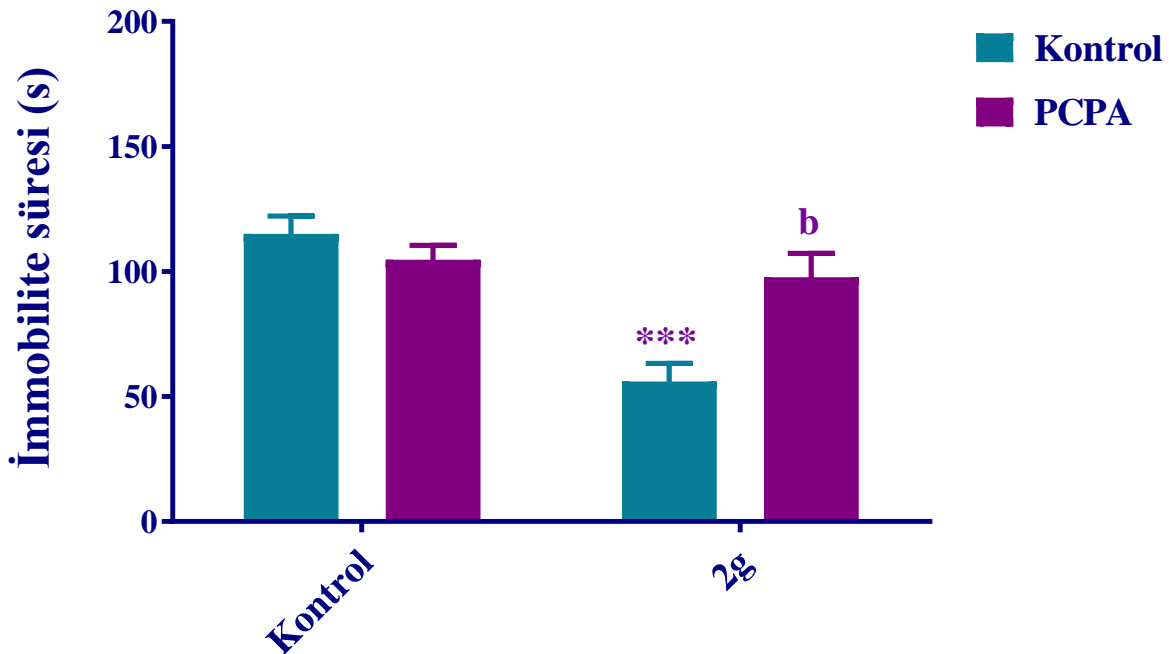
**Şekil 5.18.** *2b* kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin PCPA ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $***p<0.001$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan *2b* grubuna karşı anlamlı farklılık  $^c p<0.001$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .

**2g** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin PCPA ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.20**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2g** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 19.24, p<0.001$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 4.36, p<0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 11.93, p<0.01$ ].

Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, PCPA'nın 2g kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p<0.01$ ).

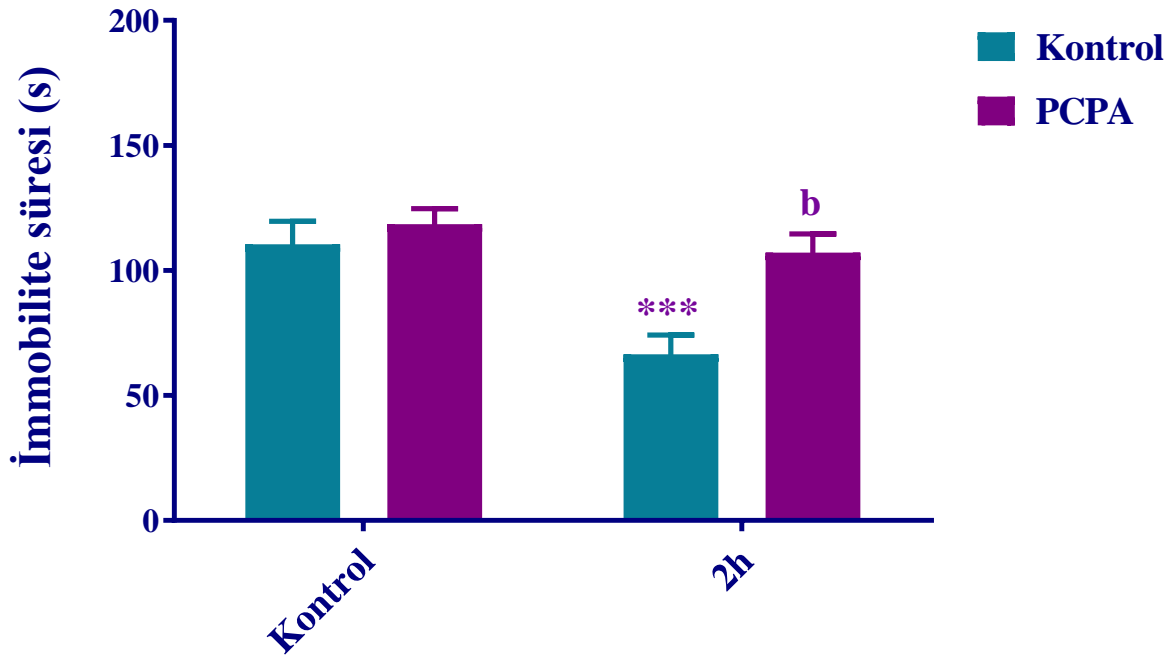


Şekil 5.19. 2d kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin PCPA ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $**p<0.01$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2d grubuna karşı anlamlı farklılık  $^c p<0.001$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .



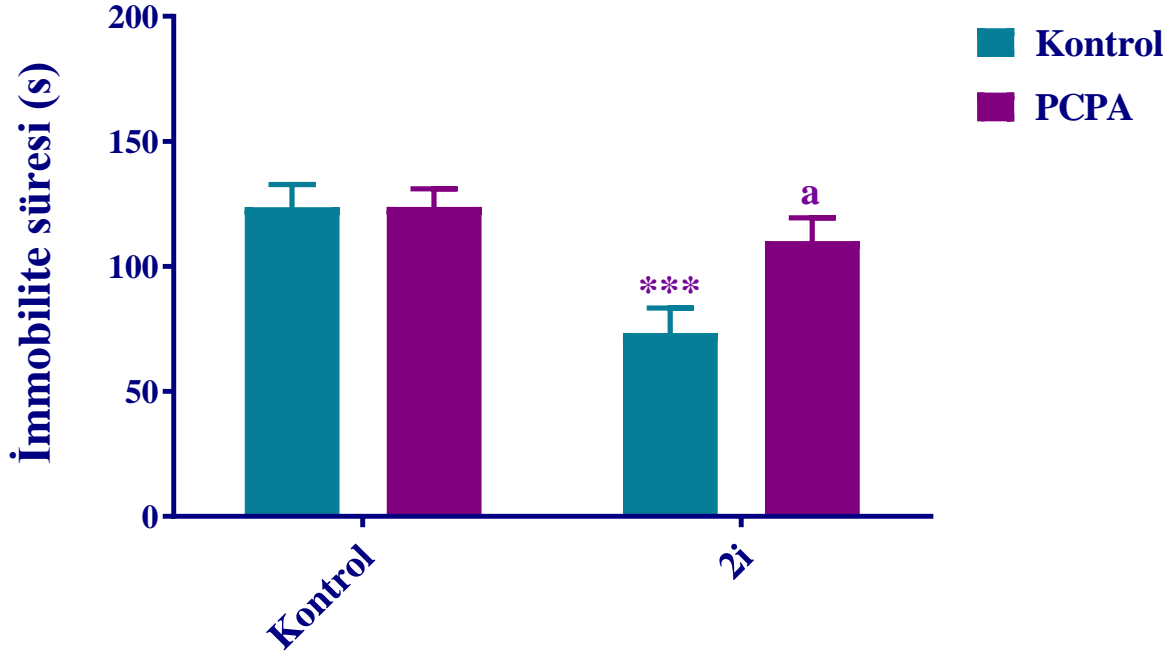
Şekil 5.20. 2g kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin PCPA ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $***p<0.001$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2g grubuna karşı anlamlı farklılık  $^b p<0.01$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .

**2h** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin PCPA ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.21.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2h** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 12.89, p < 0.01$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 9.92, p < 0.01$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 4.45, p < 0.05$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, PCPA'nın **2h** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p < 0.01$ ).

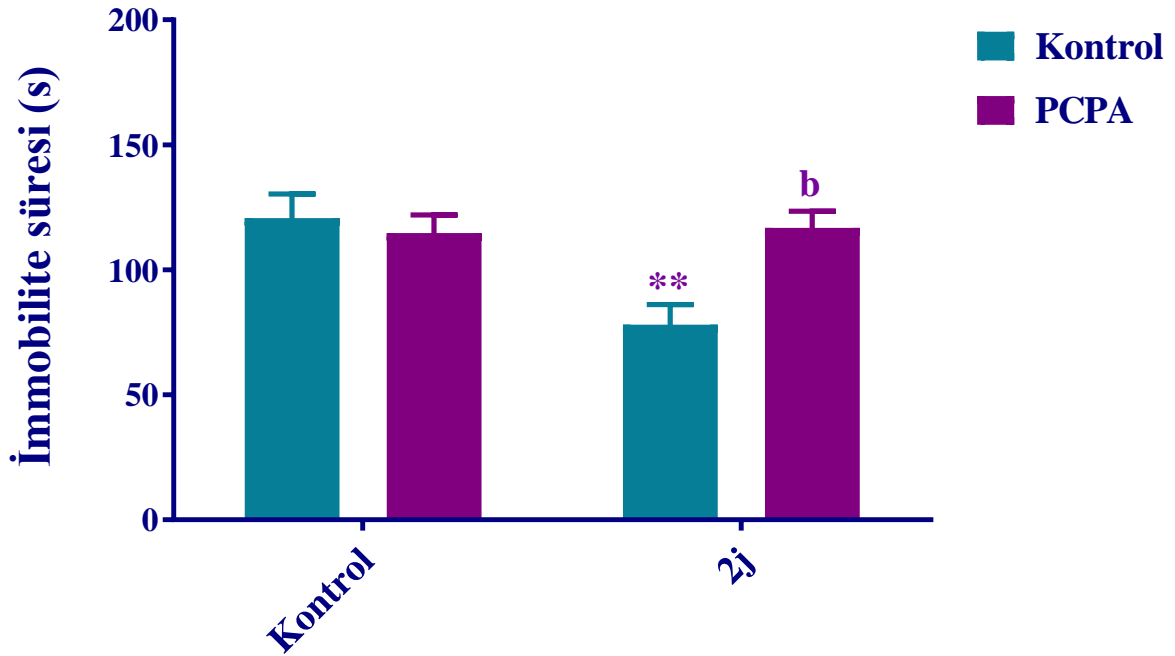


**Şekil 5.21.** 2h kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin PCPA ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $***p < 0.001$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2h grubuna karşı anlamlı farklılık  $^b p < 0.01$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .

**2i** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin PCPA ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.22.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2i** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 12.77, p < 0.01$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 4.26, p < 0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 4.21, p < 0.05$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, PCPA'nın **2i** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p < 0.05$ ).



Şekil 5.22. 2i kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin PCPA ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $***p < 0.001$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2i grubuna karşı anlamlı farklılık  $^a p < 0.05$ . Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .



Şekil 5.23. 2j kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin PCPA ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $**p < 0.01$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2j grubuna karşı anlamlı farklılık  $^b p < 0.01$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .

**2j** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin PCPA ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.23.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2j** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [F (1, 28) = 6.45,  $p < 0.05$ ] ve antagonist [F (1, 28) = 4.24,  $p < 0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [F (1, 28) = 7.82,  $p < 0.01$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, PCPA'nın **2j** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p < 0.01$ ).

PCPA, serotonin sentezinde rol oynayan triptofan hidroksilaz enzimini inhibe eden bir ajandır. Bu ajan ardışık dört gün boyunca 100 mg.kg<sup>-1</sup> günlük dozda uygulandığında, serotonin sentezini durdurmakta ve farelerin SSS'lerinde endojen serotonin depolamasını %60-90 oranında azaltmaktadır. PCPA'nın bu çalışmada tarif edildiği biçimde uygulanmasının, santral serotonin miktarını azaltırken; noradrenalin veya dopamin seviyelerini değiştirmedeği bildirilmiştir (Koe ve Weissman, 1966; Redrobe vd., 1998a; 1998b).

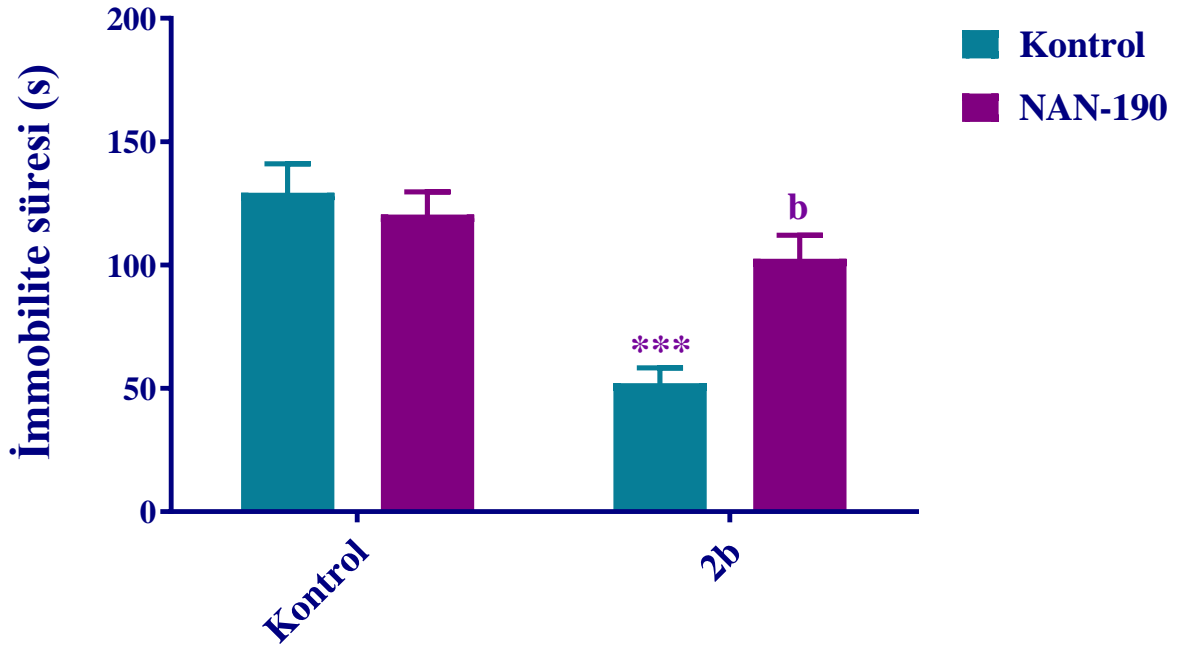
Bu çalışmada, PCPA ön-uygulamaları **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** bileşiklerinin kuyruktan asma testindeki anti-immobilite etkilerini geri çevirmiştir (**Şekil 5.18.**- **Şekil 5.23.**). Elde edilen bu bulgular söz konusu test maddelerinin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin aracılık ettiğine ve söz konusu etkinin görülebilmesi için serotonerjik sistemin intakt olması gerektiğine işaret etmiştir (Besckow vd., 2020).

#### **5.4.3.2. NAN-190 çalışmalarına ilişkin bulgular**

Bazı antidepresan ilaçların etki mekanizmalarına çeşitli serotonerjik reseptörlerin aracılık ettikleri bilinmektedir (Bruning vd., 2011; Yohn vd., 2017; Kedzierska vd., 2019). Bu çalışmada, test maddelerinin antidepresan-benzeri etkilerine 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin katılımı, bu reseptörlerin selektif antagonisti olan NAN-190 ile yapılan antagonizma çalışmaları ile değerlendirilmiştir.

**2b** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin NAN-190 ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.24**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2b** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [F (1, 28) = 26.03,  $p < 0.001$ ] ve antagonist [F (1, 28) = 4.96,  $p < 0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [F (1, 28) = 10.07,  $p < 0.01$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, NAN-190'ın tek başına uygulanmasının farelerin immobilite sürelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farka neden olmadığını ortaya koymuştur ( $p > 0.05$ ). Ancak,

NAN-190'ın **2b** kodlu bileşikten önce uygulanması, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürmüştür ( $p<0.01$ ).

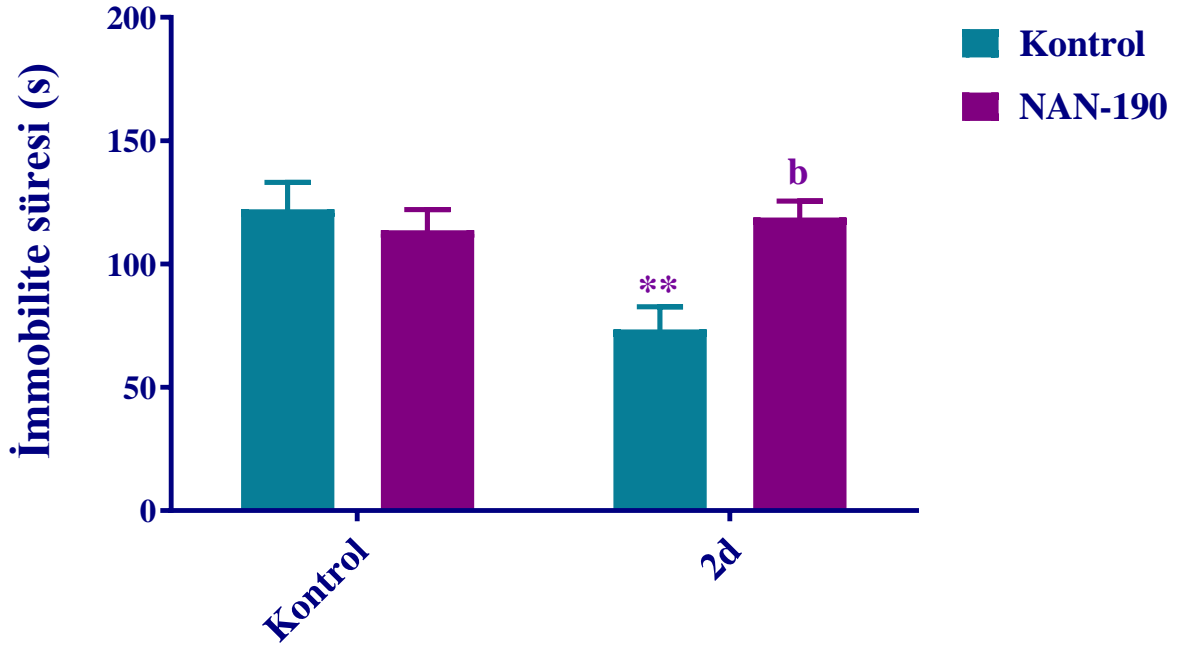


**Şekil 5.24.** *2b kodlu bileşik (2.5 mg.kg-1) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık \*\*\* $p<0.001$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2b grubuna karşı anlamlı farklılık <sup>b</sup> $p<0.01$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, n=8.*

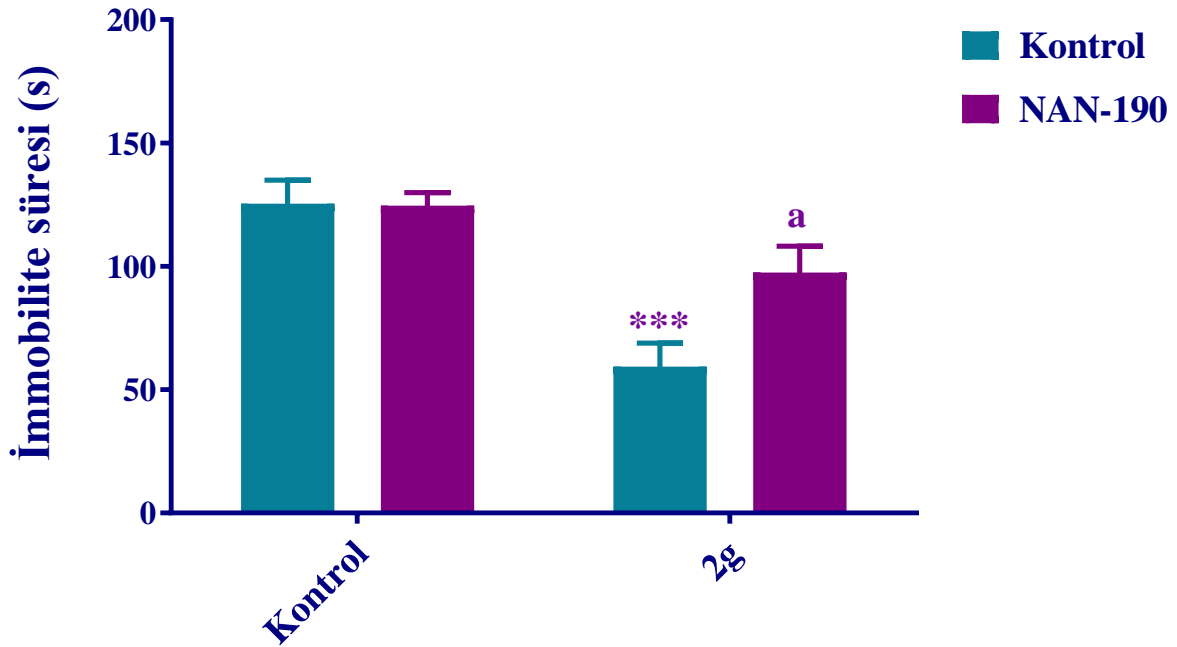
**2d** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin NAN-190 ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.25.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2d** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 6.01, p<0.05$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 4.29, p<0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 9.18, p<0.01$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, NAN-190'ın **2d** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p<0.01$ ).

**2g** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin NAN-190 ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.26.**'da sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2g** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 26.85, p<0.001$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 4.29, p<0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 4.68, p<0.05$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, NAN-190'ın **2g** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p<0.05$ ).





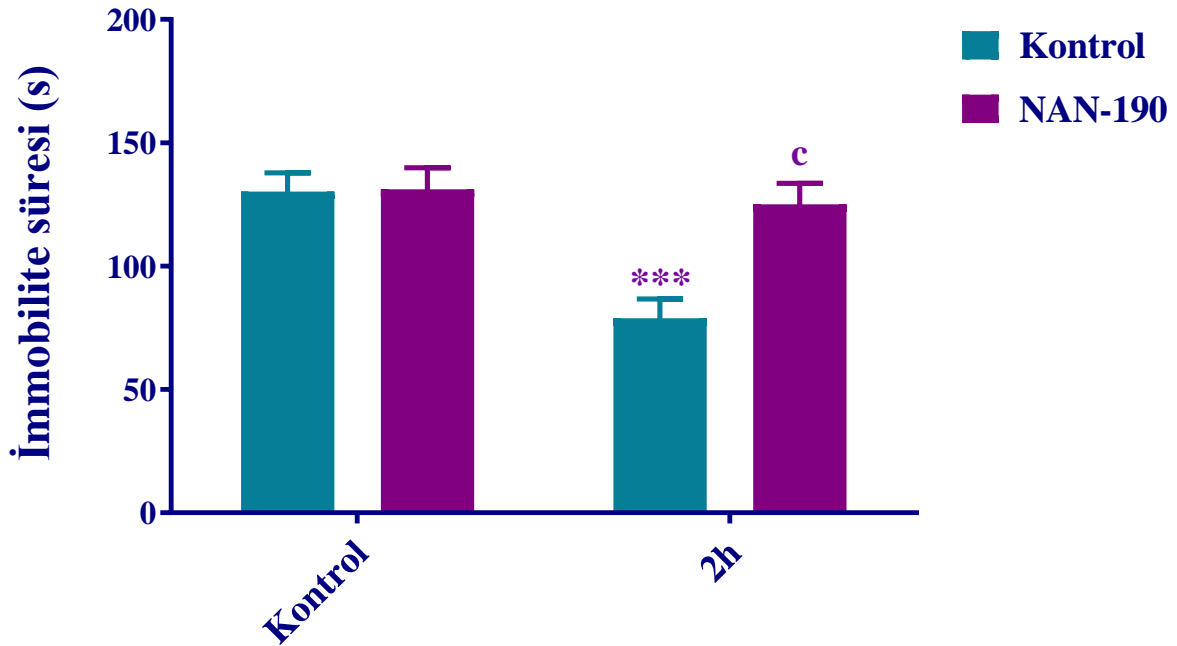
Şekil 5.25. 2d kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $**p<0.01$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2d grubuna karşı anlamlı farklılık  $^b p<0.01$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .



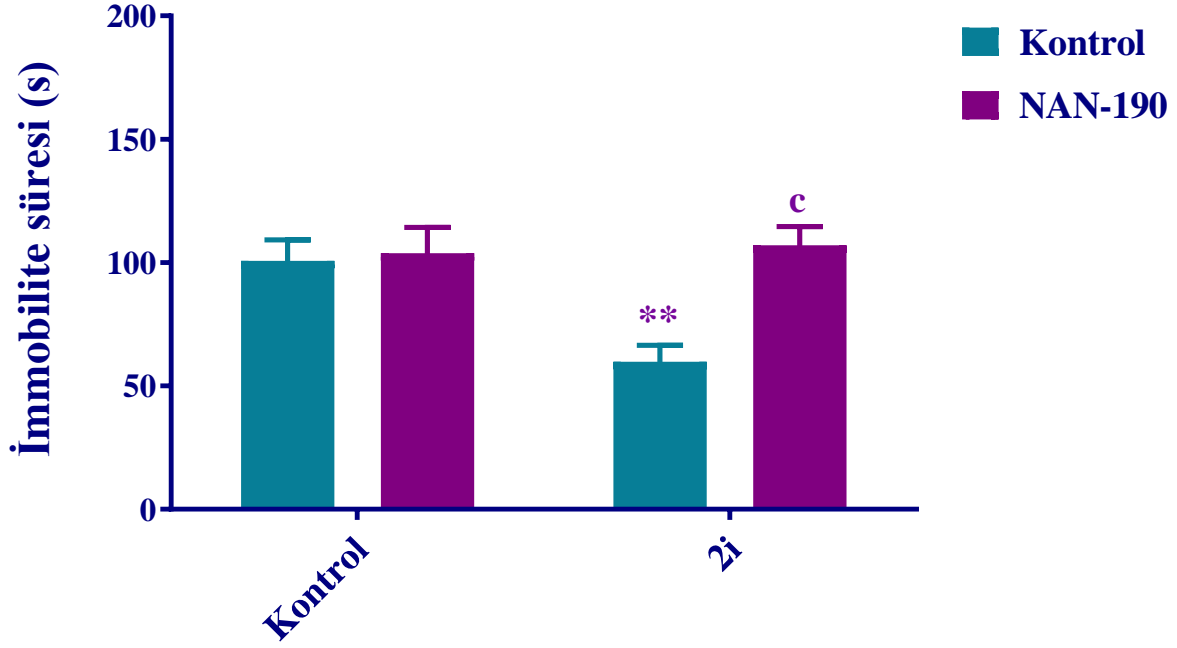
Şekil 5.26. 2g kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $***p<0.001$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2g grubuna karşı anlamlı farklılık  $^a p<0.05$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .

**2h** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin NAN-190 ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.27.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2h** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 12.38, p < 0.01$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 8.37, p < 0.01$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 7.67, p < 0.01$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, NAN-190'ın **2h** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p < 0.001$ ).

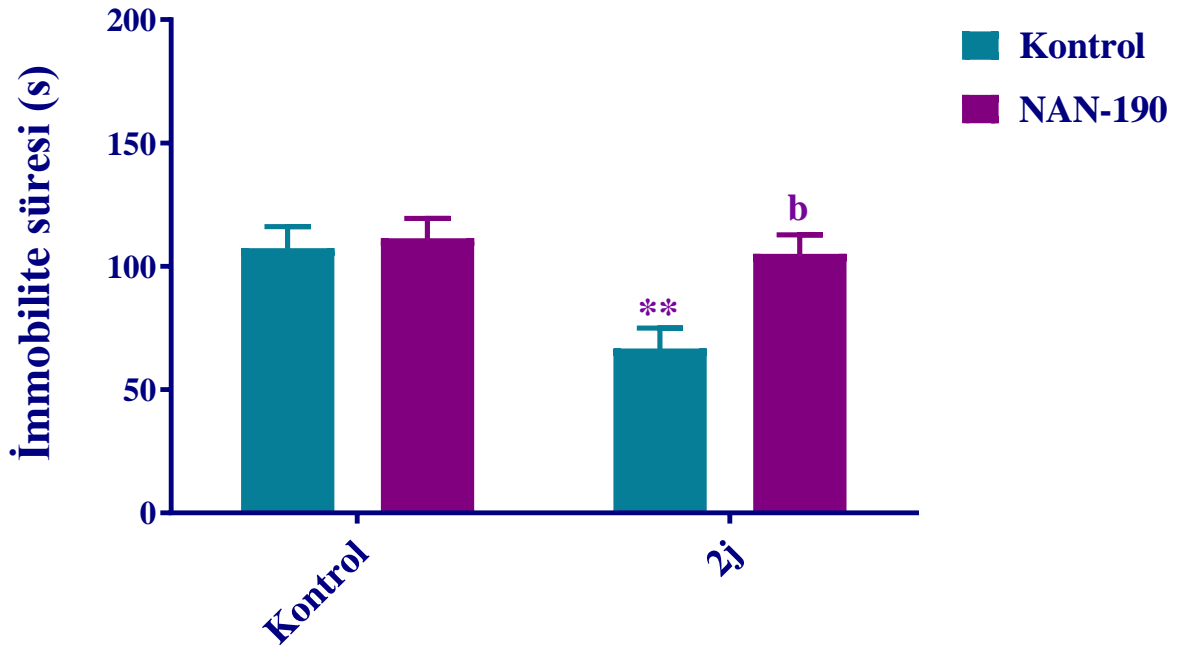
**2i** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin NAN-190 ön-uygulamasına bağlı değişimi **Şekil 5.28.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, **2i** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [ $F(1, 28) = 4.99, p < 0.05$ ] ve antagonist [ $F(1, 28) = 8.88, p < 0.01$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [ $F(1, 28) = 6.87, p < 0.05$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, NAN-190'ın **2i** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p < 0.001$ ).



**Şekil 5.27.** 2h kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $***p < 0.001$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2h grubuna karşı anlamlı farklılık  $^c p < 0.001$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .



Şekil 5.28. 2i kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi. kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $**p<0.01$ ; Kontrol Solüsyonu uygulanan 2i grubuna karşı anlamlı farklılık  $^c p<0.001$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .



Şekil 5.29. 2j kodlu bileşik ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin NAN-190 ön-uygulamaları ile değişimi. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık  $**p<0.01$ ; Kontrol solüsyonu uygulanan 2j grubuna karşı anlamlı farklılık  $^b p<0.01$ . Çift yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi,  $n=8$ .

2j kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisinin NAN-190 ön-uygulamasına bağlı değişimi Şekil 5.29.'da sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizini takiben yapılan Bonferroni çoklu

karşılaştırma testi sonuçları, **2j** kodlu bileşiğin anti-immobilite etkisi üzerine tedavi [F (1, 28) = 8.19,  $p < 0.01$ ] ve antagonist [F (1, 28) = 6.64,  $p < 0.05$ ] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [F (1, 28) = 4.36,  $p < 0.05$ ]. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, NAN-190'ın **2j** kodlu bileşikten önce uygulanmasının, bu bileşiğin antidepresan-benzeri etkinliğini geri döndürdüğüne işaret etmiştir ( $p < 0.01$ ).

5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörler frontal korteks, hipokampus, amigdala ve rafe çekirdeklerinde bulunan ve dağılımları kemirgen ve insan beyinlerinde benzer olan reseptörlerdir (Kedzierska vd., 2019). Bu reseptörler raphe çekirdeklerinde, hipokampus ve kortekste otoreseptör olarak ve GABAerjik ve glutamaterjik nöronlarda heteroreseptör olarak eksprese edilmektedirler (Celada vd., 2013). Yapılan çalışmalar, 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörler ile depresyonun fizyopatolojisi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Pozitron emisyon tomografisi yoluyla, majör depresif bozukluğu olan hastalarda 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör varlığının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiş ve bu reseptör alt-tipinin hastalığın patofizyolojisinde yer aldığı ileri sürülmüştür (Hirvonen vd., 2008; Van Heeringen ve Mann, 2014). Kişinin duygu-durumu ile ilişki olduğu bilinen bu reseptörlerin presinaptik (oto-reseptör; dorsal ve medyan rafe çekirdeklerinde) ya da post-sinaptik (heteroreseptör; hipokampus, septum, amigdala ve entorinal korteks gibi limbik sistem yapılarında ve hipotalamusta, kortekste ve dorsal boynuzda) olarak konumlanabildiği ve bu farklı konumlarda birbirlerine zıt fizyolojik işlevlere aracılık ettikleri bildirilmiştir (Newman-Tancredi, 2011). 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik oto-reseptörlerin aktivasyonu hücre ateşlemesini yavaşlatmakta ve serotonin sentezini ve salınımını azaltmaktadır. Böylece serotonerjik nöron için otomatik sınırlayıcı bir mekanizma gibi çalışmaktadır ki; bu mekanizma depresif durum ile ilişkilendirilir. Diğer yandan 5-HT<sub>1A</sub> heteroreseptörlerinin aktivasyonun antidepresan etkiyi tetiklediği ileri sürülmüştür (Celada vd., 2004). Bu bağlamda, araştırmalar hayvan modellerinde güçlü, hızlı etkili ve uzun süreli antidepresan-benzeri etki sergileyen, 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör aktivatörü moleküllerin geliştirilmesine odaklanmıştır (Samuels vd., 2016; Jastrzębska-Wiğsek vd., 2018; Sniecikowska vd., 2019). Nitekim, 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörleri üzerinden etki gösteren vilazodon ve vortiooksetin gibi ilaçlar günümüzde depresyon tedavisinde endikasyona sahip olan moleküllerdir (McIntyre, 2017).

Bu tez kapsamında yapılan mekanistik çalışmalarda NAN-190 ön-uygulamalarının **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerinin anti-immobilite etkilerini geri çevirmiş olması bu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin aracılık ettiğine işaret etmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, kimyasal yapısında piperazin farmakoforu bulunan bileşiklerin antidepresan-benzeri etkinlik potansiyeline sahip oldukları (Ryckmans vd., 2002; Demir Özkay vd., 2013; Waszkielewicz vd., 2015; Kumar vd., 2021) ve klinikte kullanılan bazı antidepresan ilaçların da moleküllerinde piperazin halkası taşıdığı (Kumar vd., 2021; RxMedia Pharma®, 2022) bilgilerinden hareketle, 12 adet orijinal piperazin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopisi gibi çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bu tez çalışmasında antidepresan-benzeri etkinin araştırılmasına başlanmadan önce, farelerin motor koordinasyon parametreleri Rota-rod testleri ile değerlendirilmiştir. Bu testlerde referans ilaç olarak kullanılan diazepam'ın farelerin dönen milin üzerinde kalma sürelerini anlamlı biçimde kısalttığı ancak test maddelerinin hiç birinin söz konusu süreyi anlamlı bir şekilde değiştirmedığı görülmüştür (**Şekil 5.13.**). Bu bulgu, hayvanların davranış deneylerindeki performanslarının, motor aktivitelerindeki herhangi bir değişiklikten etkilenmediğini ortaya koyması bakımından önem taşımaktadır.

Bileşiklerin antidepresan-benzeri etkileri, güvenilir ve geçerli yöntemler olan (Can vd., 2012; Slatery ve Cryan, 2012) kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Serideki **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu bileşikler, her iki testte de, referans ilaç fluoksetin'e benzer biçimde, farelerin immobilité sürelerini kısaltmışlardır ki; bu veriler söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Aynı bileşikler modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin tırmanma sürelerini etkilemeksizin; yüzme davranışlarının sürelerini artırmıştır. Bu sonuçlar söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine katekolaminerjik sistemden ziyade serotonerjik sistemin aracılık ettiğini düşündürmüştür (Cryan vd., 2002; Can vd., 2017)

**2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin aracılık ettiğini doğrulamak üzere, serotonin sentez inhibitörü bir ajan olan PCPA ve 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör blokörü bir ajan olan NAN-190 ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Hem PCPA (**Şekil 5.18.-5.23.**) hem de NAN-190 (**Şekil 5.24.-5.29.**) ön-uygulamaları **2b**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin anti-immobilité etkilerini geri döndürmüştür. Bu veriler söz konusu piperazin türevlerinin antidepresan-benzeri etkilerinin intakt bir serotonerjik sistem varlığında, 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörler aracılığı ile gerçekleştiğine işaret etmiştir.

Çalışmada aktif bulunan bileşiklerin ADME parametrelerinin tahminine ilişkin çalışmalar, bileşiklerin ilaç olma kapasiteleri açısından uygun farmakokinetik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Bu tez çalışmasında, depresyon ile çok yakından ilişkili bir sistem olan serotonerjik sisteme odaklanılmıştır. PCPA çalışmaları gözlenen etkide serotonerjik sistemin kritik önemini ortaya koymuş olmakla birlikte; bu çalışmanın bugularını desteklemek açısından santral monoamin düzeylerinin analitik yöntemler kullanılarak ölçülmesinin de yararlı olacağı açıktır.

Bu çalışmada, bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptörlerin katılımı ortaya koyulmuş olmakla birlikte, depresyon ve antidepresan etki ile ilişkili olduğu bilinen diğer serotonerjik reseptörler alt-tiplerinin de (Pytka vd., 2016) sunulan antidepresan-benzeri etkideki olası rolleri aydınlatılmayı beklemektedir.

Diğer yandan, SSS'de duygu-durum ile ilişkili tek endojen sistemin serotonerjik sistem olmadığı da açıktır. Dolayısıyla bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine aracılık etmesi olası olan diğer endojen sistemlerin de araştırılması, bileşiklerin etki mekanizmalarının daha detaylı olarak aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

Etki mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunacak diğer bir yaklaşım ise olası molekül-etki yöresi ilişkilerinin *in silico* yöntemler ile araştırılmasıdır. Bu çalışmanın daha sonraki basamaklarında aktif bileşiklerin serotonin geri-alım taşıyıcı proteinleri ve 5-HT<sub>1A</sub> serotonerjik reseptör proteini ile olası ilişkilerini ortaya koyacak docking çalışmalarının yapılması planlanmaktadır.

Diğer yandan, bu çalışmada uygulanan antidepresan-benzeri etki testlerinin akut tarama testleri olduğunun altını çizmek gerekir. Bu bağlamda, antidepresan etkinin daha kesin olarak ortaya konulması için, bileşiklerin etkinliklerinin deneysel depresyon modelleri üzerinde incelenmesi de yararlı olacaktır.

Bu tez çalışmasının bulguları piperazin türevi maddelerin antidepresan etkinlik potansiyeline işaret eden önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemiş ve literatüre etkisini serotonerjik sistem üzerinden gösteren yeni ilaç adayı moleküller kazandırmıştır. Diğer yandan, söz konusu bileşiklerin antidepresan ilaç olma potansiyellerinin, uygun toksisite çalışmaları ve kapsamlı klinik araştırmalar ile doğrulanmasının gerekliliği açıktır.

## KAYNAKÇA

- Adell, A., Castro, E., Celada, P., Bortolozzi, A., Pazos, A., Artigas, F. (2005). Strategies for producing faster acting antidepressants. *Drug. Discov. Today*, 10, 578–585
- Ahmadi, A., Khalili, M., Nafarie, A., Yazdani, A., Nahri-Niknafs, B. (2012). Synthesis and anti-inflammatory effects of new piperazine and ethanolamine derivatives of H(1)-antihistaminic drugs, *Mini Rev. Med. Chem.*, 12(12), 1282–1292.
- Albayrak, E. Ö., ve Ceylan, M. E. (2004). Depresyon etiolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam*, 17(1), 27–33.
- Almeida, L. S., Santana, I., da Silva Moreira, L. K., Turones, L. C., Sanz, G., Vaz, B. G., de Carvalho, F. S., Lião, L. M., Menegatti, R., Costa, E. A., de Brito, A. F. (2022). Neuropharmacological activity of the new piperazine derivative 2-(4-((1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)ethyl acetate is modulated by serotonergic and GABAergic pathways. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 21(6), 520–532.
- Alpay, N., Karşıdağ, Ç. ve Kükürt, R. (2005). Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS), *Düşünen Adam*; 2005, 18(3), 136–148.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994). *Quick Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-IV*. Washington, DC. American Psychiatric Press, Inc..
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000). *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı*, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM IVTR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington D. C., 2000'den çeviren Köroğlu E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2009). *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd)*. [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf) (Erişim Tarihi: 08.01.2022).
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2014) *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı*, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Arango, V., Underwood, M.D., Gubbi, A.V., Mann, J.J. (1995). Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res.*, 688(1–2):121–133.
- Arango, V., Underwood, M.D., Boldrini, M., Tamir, H., Kassir, S.A., Hsiung, S., Mann, J.J. (2001). Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter

- mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology*, 25(6):892–903.
- Balcioğlu, İ. (1999). Depresyonun etyopatogenezi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu*, İstanbul, 19–28.
- Banerjee, P., Mehta, M., ve Kanjilal, B. (2007). The 5-HT<sub>1A</sub> Receptor: A Signaling Hub Linked to Emotional Balance. In A. Chattopadhyay (Ed.), *Serotonin Receptors in Neurobiology*. CRC Press/Taylor & Francis
- Barnes, N.M. and Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8):1083–1152.
- Bauer, M., Tharmanathan, P., Volz, H.P., Moeller, H.J., Freemantle, N. (2009). The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.*, 259:172–185.
- Bernard, J. E. R. (2018). Depression: A review of its definition. *MOJ Addict. Med. Ther.*, 5, 6–7.
- Besckow, E. M., Nonemacher, N. T., Garcia, C. S., da Silva Espíndola, C. N., Balbom, É. B., Gritzenco, F., Savegnago, L., Godoi, B., Bortolatto, C. F., Brüning, C. A. (2020). Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: Involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology*, 237, 3149–59.
- Billard, T., Le Bars, D. ve Zimmer, L. (2014). PET radiotracers for molecular imaging of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Curr. Med. Chem.*, 21(1):70–81.
- Binet, V., Goudet, C., Brajon, C., Le Corre, L., Archer, F., Pin, J.P. Prézeau, L. (2006) Molecular mechanisms of action of GABAB receptor activation: new insights from the mechanism of action of CGP7930, a positive allosteric modulator. *Biochem. Pharmacol.*, 1068:109–117
- Bowery N. G. (2010). Historical perspective and emergence of the GABAB receptor. *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif.), 58, 1–18
- Brito, A. F., Moreira, L. K., Menegatti, R., Costa, E. A. (2019). Piperazine derivatives with central pharmacological activity used as therapeutic tools. *Fund. Clin. Pharmacol.*, 33(1), 13–24.
- Brocardo, P.S., Budni, J., Kaster, M.P., Santos, A.R., Rodrigues, A.L. (2008). Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Neuropharmacology*, 54(2), 464–473.



- Brunello, N., Mendlewicz, J., Kasper, S., Leonard, B., Montgomery, S., Nelson, J., Paykel, E., Versiani, M., Racagni, G. (2002). The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12(5), 461–475.
- Bruning, C.A., Souza, A.C., Gai, B.M., Zeni, G., Nogueira, C.W. (2011). Antidepressant-like effect of m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in the mouse forced swimming test involves opioid and serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.*, 658:145–149.
- Can, A., Dao, D. T., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., Bhat, S., Gould, T. D. (2012). The tail suspension test. *JoVE* (59), e3769.
- Can, O.D., Ozkay, U.D., Kaplancikli Z.A., Oztürk Y. (2009). Effects of some 1,3,5-trisubstitued-2- pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Arch. Pharm. Res.*, 32(9), 1293–1299.
- Can, O. D., Ozkay, U. D., Oztürk, N., Oztürk, Y. (2010). Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm. Biol.*, 48(8), 924–931.
- Can, Ö.D, Demir Özkay, Ü. ve Üçel, U.İ. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.*, 699 (1-3), 250–257.
- Can, Ö.D., Turan, N., Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. (2017). Antidepressant-like effect of gallic acid in mice: Dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life Sci.*, 190, 110–117.
- Can, N. Ö., Can, Ö. D., Osmaniye, D., Demir Özkay, Ü. (2018). Synthesis of some novel thiadiazole derivative compounds and screening their antidepressant-like activities. *Molecules*, 23, 716.
- Celada, P., Puig, M., Amargós-Bosch, M., Adell, A., Artigas, F. (2004). The therapeutic role of 5HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in depression. *J. Psychiatry. Neurosci.*, 29:252–265
- Celada, P., Bortolozzi, A. ve Artigas, F. (2013). Serotonin 5HT<sub>1A</sub> receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs*, 27:703–716.
- Chae, E., Yi, H., Choi, Y., Cho, H., Lee, K., Moon, H. (2012). Synthesis and pharmacological evaluation of carbamic acid 1-phenyl-3-(4-phenyl-piperazine-1-yl)-propyl ester derivatives as new analgesic agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(7), 2434–2439.
- Chander, S., Wang, P., Ashok, P., Yang, L. M., Zheng, Y. T., Murugesan, S. (2016). Rational design, synthesis, anti-HIV-1 RT and antimicrobial activity of novel 3-(6-methoxy-3,4-dihydroquinolin-1-(2H)-yl)-1-(piperazin-1-yl) propan-1-one derivatives. *Bioorg. Chem.*, 67, 75–83.

- Cipriani, A., Brambilla, P., Furukawa, T., Geddes, J., Gregis, M., Hotopf, M., Malvini, L., Barbui, C. (2005). Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (4), CD004185.
- Claustre, Y., Benavides, J. ve Scatton, B. (1991). Potential mechanisms involved in the negative coupling between serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors and carbachol-stimulated phosphoinositide turnover in the rat hippocampus. *J. Neurochem.*, 56(4):1276–1285.
- Consoni, F.T., Vital, M.A. ve Andreatini, R. (2006). Dual monoamine modulation for the antidepressant-like effect of lamotrigine in the modified forced swimming test. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16(6), 451–458.
- Cookson, J. (2013). Dopamine hypothesis of mania. *JMOOD*, 3 (Suppl. 1), S1–S3
- Cramer, J.A. ve Rosenheck, R. (1998). Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric. Ser.*, 49(2), 196–201.
- Cryan, J.F., Markou, A. ve Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol. Sci.*, 23(5), 238–245.
- Cryan, J. F., Mombereau, C. ve Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29(4-5), 571–625.
- Cryan, J. F. ve Slattery, D. A. (2010). GABAB receptors and depression. Current status. *Adv. Pharmacol.*, 58, 427–451.
- Czopek, A., Bucki, A., Kołaczkowski, M., Zagórska, A., Drop, M., Pawłowski, M., Siwek, A., Głuch-Lutwin, M., Pękala, E., Chrzanowska, A. (2019). Novel multitarget 5-arylidenhydantoin with arylpiperazinealkyl fragment: Pharmacological evaluation and investigation of cytotoxicity and metabolic stability. *Bioorg. Med. Chem.*, 27, 4163–4173.
- Çalık, K., ve Aktaş, S., (2011). Depression in pregnancy: Prevalence, risk factors and treatment. *Curr. App. Psych.*, 3(1):142–162.
- Çelik, P.Y., Aşıcıoğlu, F. ve Belce, A. (2007). Piperazin türevlerinin kötüye kullanımı. *Adli Tıp Dergisi*, 21(3): 31–38
- Çelik F. ve Hocaoğlu Ç. (2016). Major depresif bozukluk’ tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *J. Contemp. Med.*, 6(1): 51–66.
- da Silva, D. M., Sanz, G., Vaz, B. G., de Carvalho, F. S., Lião, L. M., de Oliveira, D. R., da Silva Moreira, L. K., Cardoso, C. S., de Brito, A. F., da Silva, D. P. B. (2018). Tert-butyl 4-((1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) methyl) piperazine-1-carboxylate (LQFM104)-

- New piperazine derivative with antianxiety and antidepressant-like effects: Putative role of serotonergic system. *Biomed. Pharmacother.*, 103, 546–552.
- de Brito, A.F., Martins, J.L., Fajemiroye, J.O., Galdino, P.M., De Lima, T.C., Menegatti, R., Costa, E.A. (2012). Central pharmacological activity of a new piperazine derivative: 4-(1-phenyl-1h-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester. *Life Sci.*, 90(23-24), 910–916.
- de Montigny, C. ve Blier, P. (1984). Effects of antidepressant treatments on 5-HT neurotransmission: electrophysiological and clinical studies. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 39, 223–239.
- Dechant, K.L. ve Clissold, S.P. (1991). Paroxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs*, 41, 225–253.
- Delgado, P. ve Moreno, F.A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *J. Clin. Psychiatry*, 61(suppl 1), 5–12.
- Demir Özkay, Ü., Yurttaş, L., Özkay, Y., Üçel, U.I., Can, Ö.D., Öztürk, Y. (2013). Synthesis of new 1-phenyl-2-(4-substituted-piperazin-1-yl)-propanol derivatives and evaluation of their antidepressant-like effects. *Arch. Pharm. Res.*, 36(7), 802–811.
- Demir Özkay, Ü., Kaya, C., Acar, Ç., U. Can, Ö. D. (2017). Synthesis and antidepressant activity profile of some novel benzothiazole derivatives. *Molecules*, 22, 1490.
- Demir, B. (2008). Uykusuzluk tedavisi. *Türkiye Klinikleri J. Pulm. Med-Special Topics*, 1(1), 34–39
- Dhar, A. K., Mahesh, R., Jindal, A., Bhatt, S. (2015). Piperazine analogs of naphthyridine-3-carboxamides and Indole-2-carboxamides: Novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists with antidepressant-like activity. *Arch. Pharm.*, 348, 34–45.
- Dünya Sağlık Örgütü (2006). Dünya Sağlık Örgütü Anayasası <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf> (Erişim Tarihi 29.04.2022)
- Dünya Sağlık Örgütü (2008). The global burden of disease: 2004 Update. Geneva SWP, 2008.
- Dünya Sağlık Örgütü (2021). Depresyon <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (Erişim Tarihi 15.01.2022)
- Elflein, J. (2022). U.S. adults who reported depressive symptoms in the last week. <https://www.statista.com/statistics/1132438/depressive-symptoms-us-adults-in-last-week/> (Erişim tarihi: 18.01.2022).

- Elhwuegi, A.S. (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 28, 435–451.
- Engström, G., Alling, C., Blennow, K., Regnéll, G., Träskman-Bendz, L. (1999). Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5-HIAA ratios in suicide attempters. Monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 9(5), 399–405.
- Enna, S. J. (2007). The GABA receptors. In: *The GABA receptors* (pp. 1-21). Humana Press.
- Enna, S. J. ve Bowery, N.G. (2010) GABAB receptor. In: *Lennarz W, Lane MD (eds). Encyclopedia of Biological Chemistry*, Vol. 3. Elsevier: New York, in press.
- Erdik, E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Ankara: Fersa Matbaacılık San.Tic. Ltd. Şti.
- Farb, D.H., Steiger, J.L., Martin, S.C., Gravielle, M.C., Gibbs, T.T., Russek, S.J. (2007). Mechanisms of GABAA and GABAB receptor gene regulation and cell surface expression. In: Enna SJ, Möhler H, editors. *The GABA Receptors*. Totowa: Humana Press; 169–238.
- Fava, M., Rush, A.J., Thase, M.E., Clayton, A., Stahl, S.M., Pradko, J.F., Johnston, J.A.(2005) 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion. J. Clin. Psychiatry*, 7, 106–113
- Ferguson, J.M. (2001). SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim care companion. J. Clin. Psychiatry*, 3(1), 22–27.
- Fernandez-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Boix, F., Longoni, B., Corda, M.G., Tobena, A. (1990). Imipramine and desipramine decrease the GABA-stimulated chloride uptake, and antigabaergic agents enhance their action in the forced swimming test in rats. *Neuropsychobiology* 23,147–152
- Fiorino, F., Magli, E., Kedzierska, E., Ciano, A., Corvino, A., Severino, B., Perissutti, E., Frecentese, F., Di Vaio, P., Saccone, I. (2017). New 5-HT1A, 5HT2A and 5HT2C receptor ligands containing a picolinic nucleus: Synthesis, in vitro and in vivo pharmacological evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, 25, 5820–5837.
- Fournier, J.C., DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Dimidjian, S., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C., Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303, 47–53.
- Galdino, P. M., de Oliveira, D. R., Florentino, I. F., Fajemiroye, J. O., Valadares, M. C., de Moura, S. S., da Rocha, F. F., de Lima, T. C. M., Costa, E. A., Menegatti, R. (2015). Involvement of the monoamine system in antidepressant-like properties of 4-(1-phenyl-

- 1h-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester. *Life Sci.*, 143, 187–193.
- Gartlehner, G., Gaynes, B.N., Hansen, R.A., Thieda, P., DeVeugh-Geiss, A., Krebs, E.E., Moore, C.G., Morgan, L., Lohr, K.N. (2008). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann. Intern Med.*, 149, 734–750
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* (London, England), 396 (10258), 1204–1222.
- Gershon, M.D. (2004). Review article: serotonin receptors and transporters: roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 7, 3–14.
- Ghadirian, A.M. (2015). Depression: Biological, psychosocial, and spiritual dimensions and treatment. *Journal of Bahá'í Studies*, 25(4), 1–26.
- Ghosh, B., Antonio, T., Zhen, J., Kharkar, P., Reith, M.E., Dutta, A.K. (2010). Development of (S)-N6-(2-(4-(isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)-N6-propyl-4,5,6,7 tetrahydrobenzo [d]- thiazole-2,6-diamine and its analogue as a D3 receptor preferring agonist: potent in vivo activity in Parkinson's disease animal models, *J. Med. Chem.*, 53(3), 1023–1037.
- Girish. C., Raj. V., Arya. J., Balakrishnan. S. (2012). Evidence for the involvement of the monoaminergic system, but not the opioid system in the antidepressant-like activity of ellagic acid in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 5, 682(1-3), 118–125.
- Gu, Z.-S., Xiao, Y., Zhang, Q.-W., Li, J.-Q. (2017). Synthesis and antidepressant activity of a series of arylalkanol and aralkyl piperazine derivatives targeting SSRI/5-HT 1A/5-HT 7. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 5420–5423.
- Gu, Z.-S., Zhou, A.-n.Xiao, Y., Zhang, Q.-W. Li, J.-Q. (2018). Synthesis and antidepressant-like activity of novel aralkyl piperazine derivatives targeting SSRI/5-HT 1A/5-HT 7. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 701–715.
- Gu, Z.-S., Wang, W.-T., Qian, H., Zhou, A.-N., Sunc,H.-B., Q.-W., Zhang, Li, J.-Q. (2019). Synthesis and antidepressant effect of novel aralkyl piperazine and piperidine derivatives targeting SSRI/5-HT 1A/5-HT7. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 29, 126703.
- Gupta, D., Radhakrishnan, M., Prabhakar, V., Kanade, P. (2013). Role of serotonin type-1A/B (Hydroxytryptamine) receptors in depression revisited. *Sys. Rev. Pharm.*, 4(1), 7.
- Gupta, S., Pandey, D., Mandalapu, D., Sharma, V., Shukla, M., Singh, S., Singh, N., Yadav, S. K., Tanpula, D. K., Singh, S. (2017). Novel aryl piperazines for alleviation of

- 'andropause' associated prostatic disorders and depression. *Eur. J. Med. Chem.*, 132, 204–218.
- Gürpınar, D., Erol, A. ve Mete, L. (2007). Depresyon ve nöroplastisite. *Klin. Psikofarmakol. Bult.*, 17(2).
- Güzel-Özdemir, P., Yılmaz, E., Selvi, Y., Boysan, M. (2017). Psikiyatride parlak ışık tedavisi. *Curr. Appr. Psychiatry* 9(2), 177–188.
- Hall, H., Lundkvist, C., Halldin, C., Farde, L., Pike, V.W., McCarron, J.A., Sedvall, G. (1997). Autoradiographic localization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the post-mortem human brain using [3H]WAY-100635 and [11C]way-100635. *Brain Res.*, 745(1–2), 96–108.
- Hamner, M.B. ve Diamond, B.I., (1996). Plasma dopamine and norepinephrine correlations with psychomotor retardation, anxiety, and depression in non-psychotic depressed patients: a pilot study. *Psychiatry Res.* 64 (3), 209–211.
- Han, M.-S. Han, Y.-H. Song, C.-M. Hahn, H.-G. (2012). The design and synthesis of 1,4-substituted piperazine derivatives as triple reuptake inhibitors. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 33, 2597–2602.
- Harish, K.P., Mohana, K.N., Mallesha, L., Prasanna Kumar, B.N. (2013). Synthesis of novel 1-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-piperazine derivatives and evaluation of their in vivo anticonvulsant activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 65, 276–283.
- Hatnapure, G.D., Keche, A.P., Rodge, A.H., Birajdar, S.S., Tale, R.H., Kamble, V.M. (2012). Synthesis and biological evaluation of novel piperazine derivatives of flavone as potent anti-inflammatory and antimicrobial agent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(20), 6385–6390.
- Hirvonen, J., Karlsson, H., Kajander, J., Lepola, A., Markkula, J., Rasi-Hakala, H., Nagren, K., Salminen, J.K., Hietala, J. (2008) Decreased brain serotonin 5HT<sub>1A</sub> receptor availability in medication-naive patients with major depressive disorder: an in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-11C] WAY-100635. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 11:465–476.
- Horwitz, A. V., Wakefield, J. C. ve Lorenzo-Luaces, L. (2016). History of depression. *The Oxford Handbook of Mood Disorders*, 11–23.
- http-1: M. Cheminformatics, Bratislava, Slovak Republic, <http://www.molinspiration.com/services/properties.html> (Erişim Tarihi: 20.02.2022).
- http-2: <http://www.cbligand.org/BBB/index.php> (Erişim Tarihi: 20.02.2022).

- Huang, C.H., Chen, C.M., Hsu, K.Y., Wang, L.J., Chen, S.Y., Lee, C.F. (2011). The prescription pattern and analyses of antidepressants under the national health insurance policy in Taiwan. *Taiwan. J. of Psych.*, 25(2), 76–85.
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b> (Erişim Tarihi 14 Mayıs 2021).
- Işık, E., Işık, U. ve Taner, Y. (2013). *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*; Ziraat Gurup Matbaacılık, 2013, Ankara.
- Jacobs, B.L. ve Azmitia, E.C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol. Rev.*, 72, 165–229.
- Jain, A., Chaudhary, J., Khaira, H., Chopra, B., Dhingra, A.(2021) Piperazine: a promising scaffold with analgesic and anti-inflammatory potential. *Drug Res.*, 71(2), 62–72.
- Jastrzębska-Więsek, M., Partyka, A., Rychtyk, J., Śniecikowska, J., Kołaczkowski, M., Wesołowska, A., Varney, M.A., Newman-Tancredi, A. (2018). Activity of serotonin 5HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists in rat: anxiolytic and antidepressant-like properties. *ACS Chem. Neurosci.*, 9, 1040–1050.
- Jayakumar, S., Haridass, S. ve Krishnamurthy, V. (2012). Anticancer activity of Punica Granatum rind extracts against human lung cancer cell line. *Asian J Pharm Clin Res.*, 5(2), 204–210.
- Jean, A., Conductier, G., Manrique, C., Bouras, C., Berta, P., Hen, R., Charnay, Y., Bockaert, J., Compan, V. (2007). Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT<sub>4</sub> receptors is mediated by increases in CART in the nucleus accumbens. *PNAS*, 104 (41), 16335–16340.
- Jeon, S.W. ve Kim, Y.K. (2016). Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 381.
- Karakuş, G. ve Tamam, L. (2010). Depresyon tedavisinde temel ilkeler. *Temel Psikofarmakoloji*. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği. S.710
- Kaufman, J., DeLorenzo, C., Choudhury, S., & Parsey, R. V. (2016). The 5-HT<sub>1A</sub> receptor in Major Depressive Disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 26(3), 397–410.
- Kaumann, A.J. ve Levy, F.O. (2006). 5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacol. Ther.*, 111, 674–706.
- Kaya, B. ve Kaya, M. (2007). 1960’lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi, Tarihsel bir bakış. *J. Clin. Psy.*, 10(6), 3–10.

- Kaya, B., Yurttaş, L., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancikli, Z. A. (2017). Novel 1-(2-pyrimidin-2-yl)piperazine derivatives as selective monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 32(1), 193–202.
- Kayaalp, S.O. (2012). *Opioid Analjezikler, Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* içinde (s. 826–845). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kedzierska, E., Fiorino, F., Magli, E., Poleszak, E., Wlaz, P., Orzelska-Gorka, J., Knap, B., Kotlinska, J.H. (2019). New arylpiperazine derivatives with antidepressant-like activity containing isonicotinic and picolinic nuclei: evidence for serotonergic system involvement. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharm.*, 392, 743–754.
- Khan, I., Tantray, M. A., Hamid, H., Alam, M. S., Kalam, A., Shaikh, F., Shah, A.Hussain, F. (2016). Synthesis of Novel pyrimidin-4-one bearing piperazine ring-based amides as glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibitors with antidepressant activity. *Chem. Biol. Drug Des.*, 87, 764–772.
- Khushboo, Siddiqi, N. J., de Lourdes Pereira, M., Sharma, B. (2022). Neuroanatomical, biochemical, and functional modifications in brain induced by treatment with antidepressants. *Mol. Neurobiol.*, Baskıda.
- Kılınç, G., Atik, B. ve Mete, A. (2019). Elektrokonvülsif terapi uygulamalarında anestezi. *Pamukkale Tıp Der.*, 12 (1) , 189–197.
- Kimura, M., Masuda, T., Yamada, K., Kawakatsu, N., Kubota, N., Mitani, M., Kishii, K., Inazu, M., Kiuchi, Y., Oguchi, K., Namiki, T. (2004). Antioxidative activities of novel diphenylalkyl piperazine derivatives with high affinities for the dopamine transporter. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(16), 4287–4290.
- Kimura, M., Masuda, T., Yamada, K., Kubota, N., Kawakatsu, N., Mitani, M., Kishii, K., Inazu, M., Namiki, T. (2002). Novel diphenylalkyl piperazine derivatives with dual calcium antagonistic and antioxidative activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(15), 1947–1950.
- Koe, B.K., Weissman, A. (1966). P-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154(3), 499–516.
- Koruç, Z., Bayar, P. (2004). Egzersizin depresyon tedavisindeki yeri ve etkileri, *Spor Bil. Der.*, 15 (1), 49–64.
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker S.S., Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1, 22–35.
- Kubacka, M., Mogilski, S., Bednarski, M., Nowiński, L., Dudek, M. E., Żmudzka Siwek, A., Waszkielewicz, A. M., Marona, H., Satała, G. (2016). Antidepressant-like activity of aroxyalkyl derivatives of 2-methoxyphenylpiperazine and evidence for the involvement



- of serotonin receptor subtypes in their mechanism of action. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 141, 28–41.
- Kucwaj-Brysz, K., Kurczab, R., Jastrzębska-Więsek, M., Żesławska, E., Satała, G., Nitek, W., Partyka, A., Siwek, A., Jankowska, A., Wesołowska, A., Kieć-Kononowicz, (2018). The role of aryl-topology in balancing between selective and dual 5-HT<sub>7R</sub>/5-HT<sub>1A</sub> actions of 3,5-substituted hydantoins. *Eur. J. Med. Chem.* 147, 102–114.
- Kumar, J., Chawla, G., Akhtar, M., Sahu, K. Rathore, V., Sahu, S. (2017). Design, synthesis and pharmacological evaluation of some novel derivatives of 1-{[3-(furan-2-yl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1,2-oxazol-4-yl]methyl}-4-methyl piperazine. *Arabian J. Chem.*, 10, 141–149.
- Kumar, B., Mantha, A. K. ve Kumar, V. (2018). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of phenyl-/benzhydrylpiperazine derivatives as potential MAO inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 77, 252–262.
- Kumar, R. R., Sahu, B., Pathania, S., Singh, P. K., Akhtar, M. J., Kumar, B. (2021). Piperazine, a key substructure for antidepressants: Its role in developments and structure-activity relationships. *Chem. Med. Chem.*, 16(12), 1878–1901.
- Kumari, S., Mishra, C. B. ve Tiwari, M. (2016). Pharmacological evaluation of novel 1-[4-(4-benzo[1,3] dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-urea as potent anticonvulsant and antidepressant agent. *Pharmacol. Rep.* 68, 250–258.
- Küey, L., Üstün, T. B. ve Güleç, C. (1987) Türkiye'de ruhsal bozukluklar epidemiyolojisi araştırmaları üzerine bir gözden geçirme çalışması. *Toplum ve Hekim*, 44: 16–30.
- Kwon, S., Lee, B., Kim, M., Lee, H., Park, H. J., Hahm, D. H. (2010). Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34, 265–270.
- Lazewska, D., Kurczab, R., Więcek, M., Kamińska, K., Satała, G., Jastrzębska-Więsek, M., Partyka, A., Bojarski, A. J., Wesołowska, A., Kieć-Kononowicz, K., Handzlik, J. (2017). The computer-aided discovery of novel family of the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor ligands among derivatives of 4-benzyl-1,3,5-triazine. *Eur. J. Med. Chem.*, 135, 117–124.
- Locke, A. B., Kirst N. ve Shultz C. G. (2015). Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am. Fam. Physician.*, 91, 617–624.
- Lucas, G., Rymar, V. V., Du, J., Mnie-Filali, O., Bisgaard, C., Manta, S., Lambas-Senas, L., Wiborg, O., Haddjeri, N., Piñeyro, G., Sadikot, A. F., Debonnel, G. (2007). Serotonin(4)

- (5-HT<sub>4</sub>) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron*, 55(5), 712–725.
- Macgillivray, S., Arroll, B., Hatcher, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., Crombie, I. (2003). Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326, 1014
- Magli, E., Kedzierska, E., Kaczor, A. A., Severino, B., Corvino, A., Perissutti, E., Frecentese, F., Saccone, I., Massarelli, P., Gibuła-Tarłowska, E. (2019). Synthesis, docking studies, and pharmacological evaluation of 5HT<sub>2C</sub> ligands containing the N'-cyanoisonicotinamidine or N'-cyanopicolinamidine nucleus. *Arch. Pharm.*, 352, 1800373.
- Maliki, I., Es-Safi, I., El Moussaoui, A., Mechchate, H., El Majdoub, Y.O., Bouymajane, A., Cacciola, F., Mondello, L., Elbadaoui, K. (2021). *Salvia officinalis* and *Lippia triphylla*: Chemical characterization and evaluation of antidepressant-like activity. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 203, 114207.
- Mann, J.J., Arango, V., Marzuk, P.M, Theccanat, S., Reis, D.J. (1989) Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of postmortem studies. *Br. J. Psychiatry*, (8), 7–14.
- Manuel-Apolinar, L., Rocha, L., Pascoe, D., Castillo, E., Castillo, C., Meneses, A. (2005) Modifications of 5-HT<sub>4</sub> receptor expression in rat brain during memory consolidation. *Brain Res.*, 1042, 73–81
- Maratha, S., Sharma, V., & Walia, V. (2022). Possible involvement of NO-sGC-cGMP signaling in the antidepressant like effect of pyridoxine in mice. *Metab. Brain Dis.*, 37(1), 173–183.
- Marcinkiewicz, M., Verge, D., Gozlan, H., Pichat, L., Hamon, M. (1984). Autoradiographic evidence for the heterogeneity of 5-HT<sub>1</sub> sites in the rat brain. *Brain Res.* 291(1), 159–163.
- Marona, H., Korona, R., Szneler, E. (2004). Synthesis and anticonvulsant activity of some piperazine derivatives. *Boll. Chim. Farm.*, 143(9), 329–335.
- Matheson, G.K., Gage-White, D., White, G., Guthrie, D., Rhoades, J., Dixon, V. (1989). The effects of gepirone and 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine on levels of corticosterone in rat plasma, *Neuropharmacology*, 28(4), 329–334.
- McIntyre, R.S. (2017). The role of new antidepressants in clinical practice in Canada: a brief review of vortioxetine, levomilnacipran ER, and vilazodone. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 13, 2913–2919.

- Mills, K.C. (1997) Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit. Care. Clin.*, 13, 763–783.
- Mishra, C. B., Kumari, S. ve Tiwari, M. (2016). Synthesis, in vitro and in vivo anticancer activity of novel 1-(4-imino-1-substituted-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-5(4H)-yl)urea derivatives. *Arch. Pharmacol Res.*, 39, 603–617.
- Moeller, S., Lücke, C., Heinen, C., Bewernick, B. H., Aydin, M., Lam, A. P., Grömer, T. W., Philipsen, A., Müller, H. H. O. (2019). Vagus nerve stimulation as an adjunctive neurostimulation tool in treatment-resistant depression. *J. Vis. Exp.*, (143), e58264.
- Moreira, L. K., de Brito, A. F., Fontana, C., de Carvalho, F. S., Sanz, G., Vaz, B. G., Lião, L. M., da Rocha, F. F., Verli, H., Menegatti, R., & Costa, E. A. (2020). Neuropharmacological assessment in mice and molecular docking of piperazine derivative LQFM212. *Behav. Brain Res.*, 394, 112827.
- Navarrete, A., Flores-Machorro, F. X., Téllez-Ballesteros, R. I., Alfaro-Romero, A., Balderas, J. L., & Reyes, A. (2014). Study on action mechanism of 1-(4-methoxy-2-methylphenyl)piperazine (MMPP) in acquisition, formation, and consolidation of memory in mice. *Drug Dev. Res.*, 75(2), 59–67.
- Nemeroff, C.B., Entsuah, R., Benattia, I., Demitrack, M., Sloan, D.M., Thase, M.E. (2008). Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol. Psychiatry*, 63, 424–434.
- Newman-Tancredi (2011) Biased agonism at serotonin 5HT<sub>1A</sub> receptors: preferential postsynaptic activity for improved therapy of CNS disorders. *Neuropsychiatry*, 1, 149–164.
- Oyama, O. ve Auday, B.C. (2018). Depression. Magill's Medical Guide 8th. Edition s.658
- Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E., Altanlar, N. (1998). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7, 153–160.
- Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, Ek, 4, 17–24.
- Özkay, U.D., Can, O.D., Ozkay, Y., Oztürk, Y. (2012). Effect of benzothiazole/piperazine derivatives on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits. *Pharmacol. Rep.*, 64(4), 834–847.
- Palaska, E., Ünlü, S., Erdoğan, H., Safak, C., Gümüşel, B., Sunal, R. (1993). 1-(3-Methyl-2-benzoxazolinone-6-yl)-2-(4-substituted piperazine-1-yl)ethanones and ethanols: analgesic and antiinflammatory activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 28(12), 963–967.

- Pańczyk, K., Pytka, K., Jakubczyk, M., Rapacz, A., Siwek, A., Głuch-Lutwin, M., Gryboś, A., Słoczyńska, K., Koczurkiewicz, P., Ryszawy, D. (2019). Synthesis of N-(phenoxyalkyl)-, N-{2-[2-(phenoxy)ethoxy]ethyl}- or N-(phenoxyacetyl)piperazine derivatives and their activity within the central nervous system. *Chemistry Select*, 4, 9381–9391.
- Papakostas, G. I. (2006). Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 16(6), 391–402.
- Park, M., Katon, W. J. ve Wolf, F. M. (2013). Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: A meta-analysis and systematic review. *Gen. Hos. Psych.*, 35(3), 217–225.
- Partyka, A., Chłoń-Rzepa, G., Wasik, A., Jastrzębska-Więsek, M., Bucki, A., Kołaczkowski, M., Satała, G., Bojarski, A. J., Wesołowska, A. (2015). Antidepressant- and anxiolytic-like activity of 7-phenylpiperazinylalkyl-1,3-dimethyl-purine-2,6-dione derivatives with diversified 5-HT<sub>1A</sub> receptor functional profile. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 212–221.
- Partyka, A., Zagorska, A., Kotańska, M., Walczak, M., Jastrzębska-Więsek, M., Knutelska, J., Bednarski, M., Głuch-Lutwin, M., Mordyl, B., Janiszewska, P., Wesołowska, A. (2020). Antidepressant-like activity and safety profile evaluation of 1H-imidazo[2,1-f]purine-2,4(3H,8H)-dione derivatives as 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonists. *PLoS One*. 15, e0237196.
- Pascual-Brazo, J., Castro, E., Díaz, Á., Valdizán, E. M., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, Á. (2010). A 7 day treatment with the 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist RS67333 is required to obtain a complete antidepressant-like response in animal models. *40th Annual Meeting Neuroscience*.
- Peterson, A., Chen, J. ve Karver, M. (2019). “It’s Not Serious”: A threat-based model to help-seeking for depression. *J. Psych. Ment. Heal. Nurs.*, 26, 108–113.
- Petry, N. M. ve O’Brien, C. P. (2013). Internet gaming disorder and the DSM-5. *Addiction*, 108(7), 1186–1187.
- Pineyro, G. ve Blier P. (1999). Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol. Rev.*, 51(3), 533–591.
- Porsolt, R.D., Bertin, A. ve Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 229, 327–336.
- Posternak, M.A. ve Zimmerman, M. (2005). Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 66, 148–58.

- Pytka, K., Rapacz, A., Zygmunt, M., Olczyk, A., Waszkielewicz, A., Sapa, J., Filipek, B. (2015a). Antidepressant-like activity of a new piperazine derivative of xanthone in the forced swim test in mice: the involvement of serotonergic system. *Pharmacol. Rep.*, 67(1), 160–165.
- Pytka, K., Walczak, M., Kij, A., Rapacz, A., Siwek, A., Kazek, G., Olczyk, A., Gałuszka, A., Waszkielewicz, A., Marona, H., Sapa, J., Filipek, B. (2015b). The antidepressant-like activity of 6-methoxy-2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-9H-xanthen-9-one involves serotonergic 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A/C</sub> receptors activation. *Eur. J. Pharmacol.*, 764, 537–546.
- Pytka, K., Kazek, G., Siwek, A., Mordyl, B., Głuch-Lutwin, M., Rapacz, A., Olczyk, A., Gałuszka, A., Waszkielewicz, A., Marona, H., Sapa, J., Filipek, B., Zygmunt, M (2016). HBK-7 - A new xanthone derivative and a 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist with antidepressant-like properties. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 146–147, 35–43.
- Pytka, K., Gawlik, K., Pawlica-Gosiewska, D., Witalis, J., Waszkielewicz, A. (2017). HBK-14 and HBK-15 with antidepressant-like and/or memory-enhancing properties increase serotonin levels in the hippocampus after chronic treatment in mice. *Metab. Brain Dis.*, 32, 547–556.
- Rasmuson, S., Olsson, T., Henriksson, B.G., Kelly, P.A., Holmes, M.C., Seckl, J.R., Mohammed, A.H. (1998). Environmental enrichment selectively increases 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNA expression binding in the rat hippocampus. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 53(1–2), 285–290.
- Raymond, J.R., Mukhin, Y.V., Gelasco, A., Turner, J., Collinsworth, G., Gettys, T.W., Garnovskaya, M.N. (2001). Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol. Ther.*, 92(2–3), 179–212.
- Redrobe, J.P., Bourin, M., Colombel, M.C., Baker, G.B. (1998a). Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 138(1), 1–8.
- Redrobe, J.P.; Bourin, M.; Colombel, M.C.; Baker, G.B. (1998b). Psychopharmacological profile of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine: implication of noradrenergic and serotonergic mechanisms. *J. Psychopharmacol.*, 12(4), 348–355.
- Richter, S., Parolin, C., Palumbo, M., Palù, G., (2004). Antiviral properties of quinolone-based drugs, *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, 4(2), 111–116.

- Roy, A., Karoum, F., Pollack, S., (1992). Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49 (6), 447–450.
- Roy, A., Pickar, D., Linnoila, M., Potter, W.Z., (1995). Plasma norepinephrine level in affective disorders. Relationship to melancholia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42 (12), 1181–1185.
- RxMedia Pharma® (2022). İnteraktif ilaç bilgi kaynağı. İzmir: GEMAŞ Genel Mühendislik Mekanik Sanayi ve Ticaret A.Ş.
- Ryckmans, T., Berton, O., Grimée, R., Kogej, T., Lamberty, Y., Pasau, P., Talaga, P., Genicot, C. (2002). Dual NK(1) antagonists--serotonin reuptake inhibitors as potential antidepressants. Part 2: SAR and activity of benzyloxyphenethyl piperazine derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(21), 3195–3198.
- Sağduyu, A., Ögel, K. ve Özmen, E. (2000). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 11, 3–16.
- Sağlık Politikaları Araştırma Ajansı (1999). Evidence Report on Treatment of Depression—Newer Pharmacotherapies. *San Antonio Evidence-Based Practice Center*. Washington, DC, AHCPR, Evidence-Based Practice Centers.
- Sallem, W., Serradji, N., Dereuddre-Bosquet, N., Dive, G., Clayette, P., Heymans, F. (2006). Structure-activity relationships in platelet-activating factor. Part 14: synthesis and biological evaluation of piperazine derivatives with dual anti-PAF and anti-HIV-1 activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 14(23), 7999–8013.
- Samuels, B.A., Mendez-David, I., Faye, C., David, S.A., Pierz, K.A., Gardier, A.M., Hen, R., David, D.J. (2016) Serotonin 1A and serotonin 4 receptors: essential mediators of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Neur. Sci.*, 22, 26–45.
- Santomauro, D.F. (2021). COVID-19 mental disorders collaborators: global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the Covid-19 pandemic. *Lancet*, 2021, S0140-6736(21)02143–7.
- Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B. (1998). (Ed): *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, Washington DC, American Psychiatric Press, 2: 171–194.
- Schatzberg, A.F. ve Nemeroff, C.B. (2009). “*The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*.” American Psychiatric Pub. 494.
- Schechter, L.E., Rin, R.H., Beyer, C.E., Hughes, Z.A., Khawaja, X., Malberg, J.E. (2005). Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. *NeuroRx*, 2, 590–611

- Schmitz, D., Empson, R.M., Heinemann, U. (1995). Serotonin reduces inhibition via 5-HT<sub>1A</sub> receptors in area CA1 of rat hippocampal slices in vitro. *J. Neurosci.*, 15(11), 7217–7225.
- Shang, L., Duan, C., Chang, S., Chang, N., Jia, S. (2021). Antidepressant-like effects of dezocine in mice: involvement of 5HT<sub>1A</sub> and  $\kappa$  opioid receptors. *Behav. Pharmacol.*, 32(6), 472–478.
- Shelton, R. (2004). The dual action hypothesis: does pharmacology matter ? *J. Clin. Psychiatry*, 65(17), 5–10.
- Sipes, T.E. ve Geyer, M.A. (1996). Functional behavioral homology between rat 5HT<sub>1</sub> and guinea pig 5-HT<sub>1D</sub> receptors in the modulation of prepulse inhibition of startle. *Psych. Pharm. (Berl)*, 125, 231–237.
- Slattery, D. ve Cryan, J. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat. Protoc.*, 7, 1009–1014.
- Sniecikowska, J., Newman-Tancredi, A. ve Kolaczowski, M. (2019). From receptor selectivity to functional selectivity: the rise of biased agonism in 5HT<sub>1A</sub> receptor drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 19, 2393–2420.
- Sözeri-Varma, G., Karadağ, F., Kalkan-Oğuzhanoglu, N., Özdel, O. (2017). Depresyon tedavisinde grup psikoterapisi ve psikodramanın yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 20(4), 308–317.
- Stahl, S. M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J. Affect. Disord.*, 51(3), 215–235.
- Stahl, S. M. (2013). *Mood Disorders and Antidepressants: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press.
- Stephen, M., Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology*, 2. Baskı , Cambridge University Press, 5:154–197, 10: 373–380.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psych. Pharma. (Berl)*. 85(3), 367–370.
- Suryavanshi, H. R. (2017). Synthesis and biological activities of piperazine derivatives as antimicrobial and antifungal agents. *Organic Comm.*, 10(3), 228.
- Sweetman, S. C. (2009). Martindale. The complete drug reference, 36th edition.
- Tahir, S., Mahmood, T., Dastgir, F., Haq, I. U., Waseem, A., Rashid, U. (2019). Design, synthesis and anti-bacterial studies of piperazine derivatives against drug resistant bacteria. *Eur. J. Med. Chem*, 166, 224–231.

- Tamam, L. ve Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(4), 11–18.
- Tanaka, M. ve Telegdy, G. (2008). Involvement of adrenergic and serotonergic receptors in antidepressant-like effect of urocortin 3 in a modified forced swimming test in mice. *Brain. Res. Bull.*, 25, 77(5), 301–305.
- Thase, M.E., Trivedi, M.H., Rush, A.J. (1995). MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neu. Psyc. Pharm.*, 12, 185–219.
- Tokgöz, G., Demir Özkay, Ü., Osmaniye, D., Turan Yücel, N., Can, Ö. D., Kaplancıklı, Z. A. (2018). Synthesis of novel benzazole derivatives and evaluation of their antidepressant-like activities with possible underlying mechanisms. *Molecules*, 23, 2881.
- Türkiye Psikiyatri Derneği (2021). Depresyon, <https://psikiyatri.org.tr/halkayonelik/23/depresyon> (Erişim Tarihi 17.12.2021)
- Uzbay, T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(3), 1–11.
- Vahid-Ansari, F., Zhang, M., Zahrai, A., Albert, P. R. (2019). Overcoming resistance to selective serotonin reuptake inhibitors: targeting serotonin, serotonin-1A receptors and adult neuroplasticity. *Front. Neurosci.*, 13, 404.
- Van Heeringen, K. ve Mann, J.J. (2014). The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*, 1, 63–72.
- Vidal, R., Valdizán, E.M., Mostany, R., Pazos, A., Castro, E. (2009). Long-term treatment with fluoxetine i., duces desensitization of 5-HT<sub>4</sub> receptor-dependent signalling and functionality in rat brain. *J. Neurochem.*, 110, 1120–1127.
- Vidal, R., Pilar-Cuéllar, F., dos Anjos S., Linge, R., Treceñ, B., Inés Vargas, V., Rodriguez-Gaztelumendi, A., Mostany, R., Castro, E., Diaz, A., Valdizán, E.M., Pazo, A. (2011). New strategies in the development of antidepressants: towards the modulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *J. Clin. Psychiatry*, 44 (No.5, Sec. 2), 14–20, 1983.
- Villanueva, R. (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neu. Plas.*, 873278.
- Walayat, K., Mohsin, N.U.A., Aslam, S., Ahmad, M. (2019). An insight into the therapeutic potential of piperazine-based anticancer agents. *Turk. J. Chem.*, 43(1), 1–23.
- Wang, J.W., David, D.J., Monckton, J.E., Battaglia, F., Hen, R. (2008). Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J. Neurosci.*, 28, 1374–1384.



- Waszkielewicz, A.M., Gunia, A., Szkaradek, N., Pytka, K., Siwek, A., Satała, G., Bojarski, A.J., Szneler, E., Marona, H. (2013). Synthesis and evaluation of pharmacological properties of some new xanthone derivatives with piperazine moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(15), 4419–4423.
- Waszkielewicz, A. M., Pytka, K., Rapacz, A., Wełna, E., Jarzyna, M., Satała, G., Bojarski, A., Sapa, J., Żmudzki, P., Filipek, B. (2015). synthesis and evaluation of antidepressant-like activity of some 4-substituted 1-(2-methoxyphenyl) piperazine derivatives. *Chem. Biol. Drug Des.*, 85, 326–335.
- Wells, K. B., Katon, W., Rogers, B., & Camp, P. (1994). Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the medical outcomes study. *Am. J. Psychiatry*, 151(5), 694–700.
- Wen, H., Qin, W., Yang, G., & Guo, Y. (2019). Design and synthesis of arylamidine derivatives as serotonin/norepinephrine dual reuptake inhibitors. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(3), 497.
- Weng, Z., Zheng, Y., ve Li, J. (2015). Synthesis, antidepressant activity, and toxicity of the erythro/threo racemates and optical isomers of 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-(5-chloro-6-methoxynaphthalen-2-yl) hexan-1-ol. *Chem. Biol. Drug Des.*, 85(4), 454–460.
- Wróbel, M. Z., Chodkowski, A., Marciniak, M., Dawidowski, M., Maksymiuk, A., Siwek, A., Nowak, G. Turło, J. (2020). Synthesis of new 4-butyl-arylpiperazine-3-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives and evaluation for their 5-HT<sub>1A</sub> and D<sub>2</sub> receptor affinity and serotonin transporter inhibition. *Bioorg. Chem.*, 97, 103662.
- Yohn, C.N., Gergues, M.M., Samuels, B.A. (2017). The role of 5-HT receptors in depression. *Mol. Brain.*, 10, 28.
- Yu, Z., Wang, R., Xu, L., Xie, S., Dong, J., Jing, Y. (2011).  $\beta$ -Elemene piperazine derivatives induce apoptosis in human leukemia cells through downregulation of c-FLIP and generation of ROS. *PLoS One.*, 6(1), e15843.
- Zagórska, A., Partyka, A., Bucki, A., Kołaczkowski, M., Jastrzębska- Więsek, M., Czopek, A., Siwek, A., Głuch-Lutwin, M., Bednarski, M., vd. (2019). Characteristics of metabolic stability and the cell permeability of 2-pyrimidinyl-piperazinyl-alkyl derivatives of 1H-imidazo[2,1-f]purine-2,4(3 H ,8 H )-dione with antidepressant- and anxiolytic-like activities. *Chem. Biol. Drug Des.*, 93, 511–521.
- Zagórska, A., Bucki, A., Kołaczkowski, M., Siwek, A., Głuch-Lutwin, M.G., Starowicz, Kazek, G., Partyka, A., Wesołowska, A., Słoczyńska, K. J. (2016). Synthesis and biological evaluation of 2-fluoro and 3-trifluoromethyl-phenyl-piperazinylalkyl

derivatives of 1 H -imidazo[2,1- f ]purine-2,4(3H, 8H)-dione as potential antidepressant agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31, 10–24.

## EKLER

### EK1. DeneY Hayvanları Kullanım Sertifikası



T.C.  
Orman ve Su İşleri  
Bakanlığı



ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
1970



Hayvan Deneyleri  
Merkezi Etik  
Kurulu

**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

**DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI**

**Sayın OĞUZ ÇELİK**

19.03.2018 - 29.03.2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
HADYEK tarafından Eskişehir İlinde düzenlenen “DeneY Hayvanları Kullanım  
Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak  
kazanmıştır.



**Prof. Dr. Kevser Erol**  
HADYEK BAŞKANI



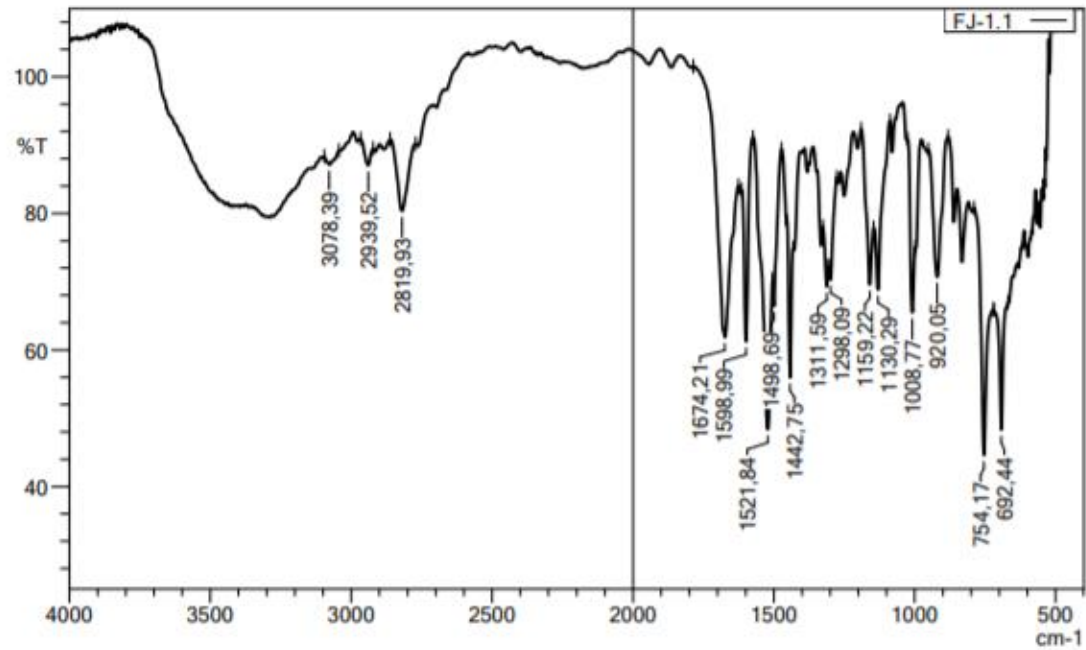
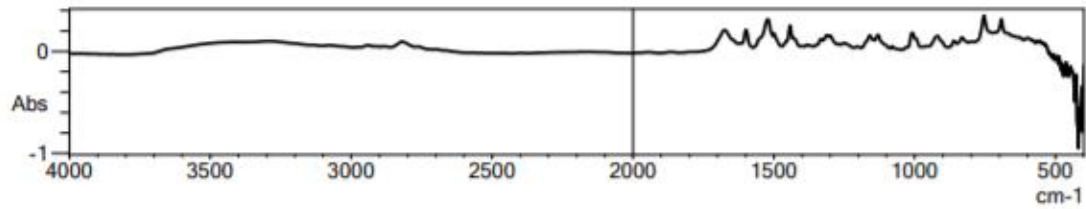
**Prof. Dr. Hasan Gönen**  
Rektör



## EK 2. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 13:56:43
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\FJ\FJ-1.1.ispd
Spectrum name	FJ-1.1
Sample name	FJ-1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 (cm <sup>-1</sup> )
Apodization	Happ-Genzel



### EK 3. Bileşik 2a'ya ait 1H-NMR spektrumu



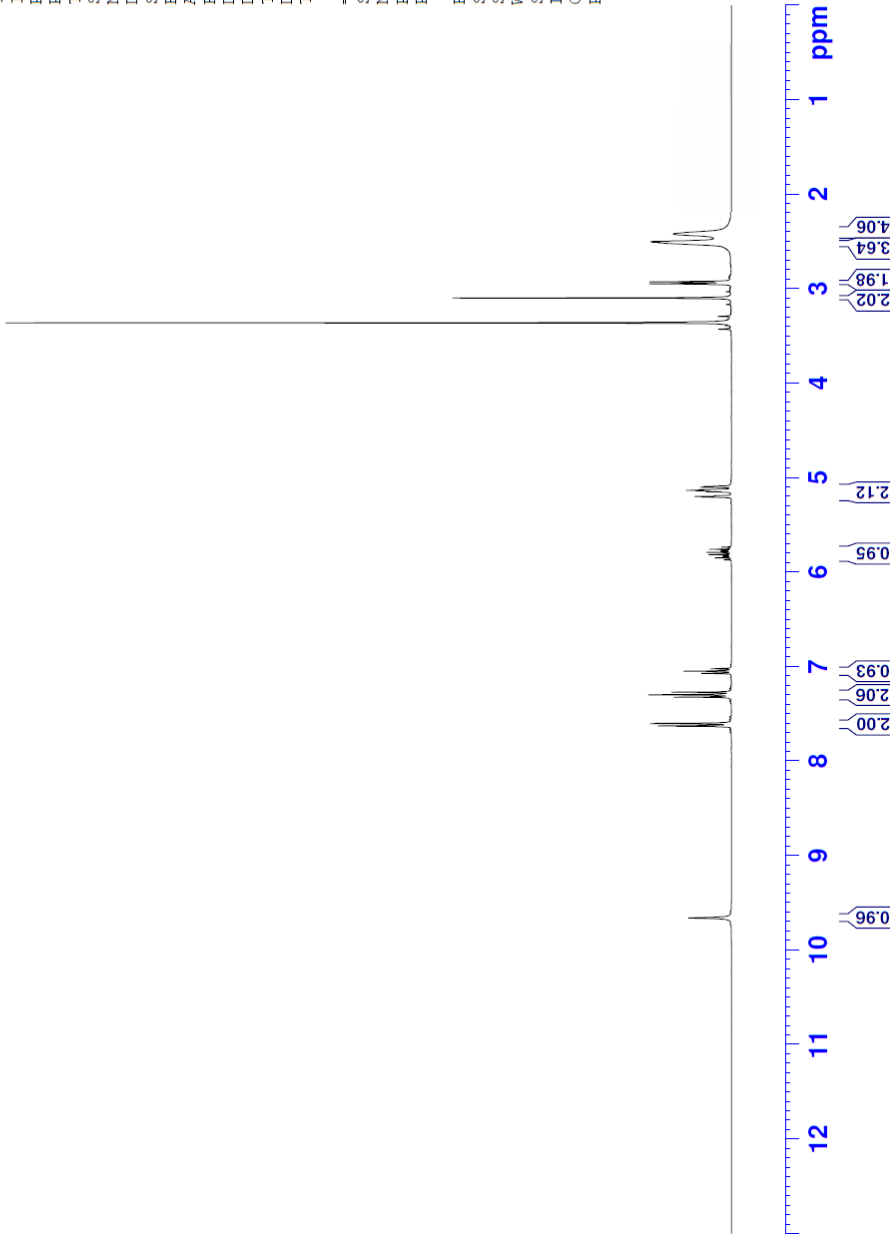
Current Data Parameters  
 Name FJ-1  
 ExpNO 2  
 ProcNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200612  
 Time 23.41  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 ID 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.3421773 sec  
 RG 7.40068  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.4 K  
 D1 3.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

9.66  
 7.63  
 7.63  
 7.60  
 7.60  
 7.32  
 7.30  
 7.27  
 7.07  
 7.05  
 7.02  
 5.87  
 5.85  
 5.84  
 5.83  
 5.81  
 5.79  
 5.78  
 5.77  
 5.76  
 5.74  
 5.20  
 5.20  
 5.20  
 5.15  
 5.14  
 5.13  
 5.13  
 5.13  
 5.10  
 5.10  
 5.10  
 5.09  
 3.36  
 3.10  
 2.99  
 2.99  
 2.93  
 2.51  
 2.51  
 2.51  
 2.50  
 2.50  
 2.42



# EK 4. Bileşik 2a'ya ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FJ-1  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

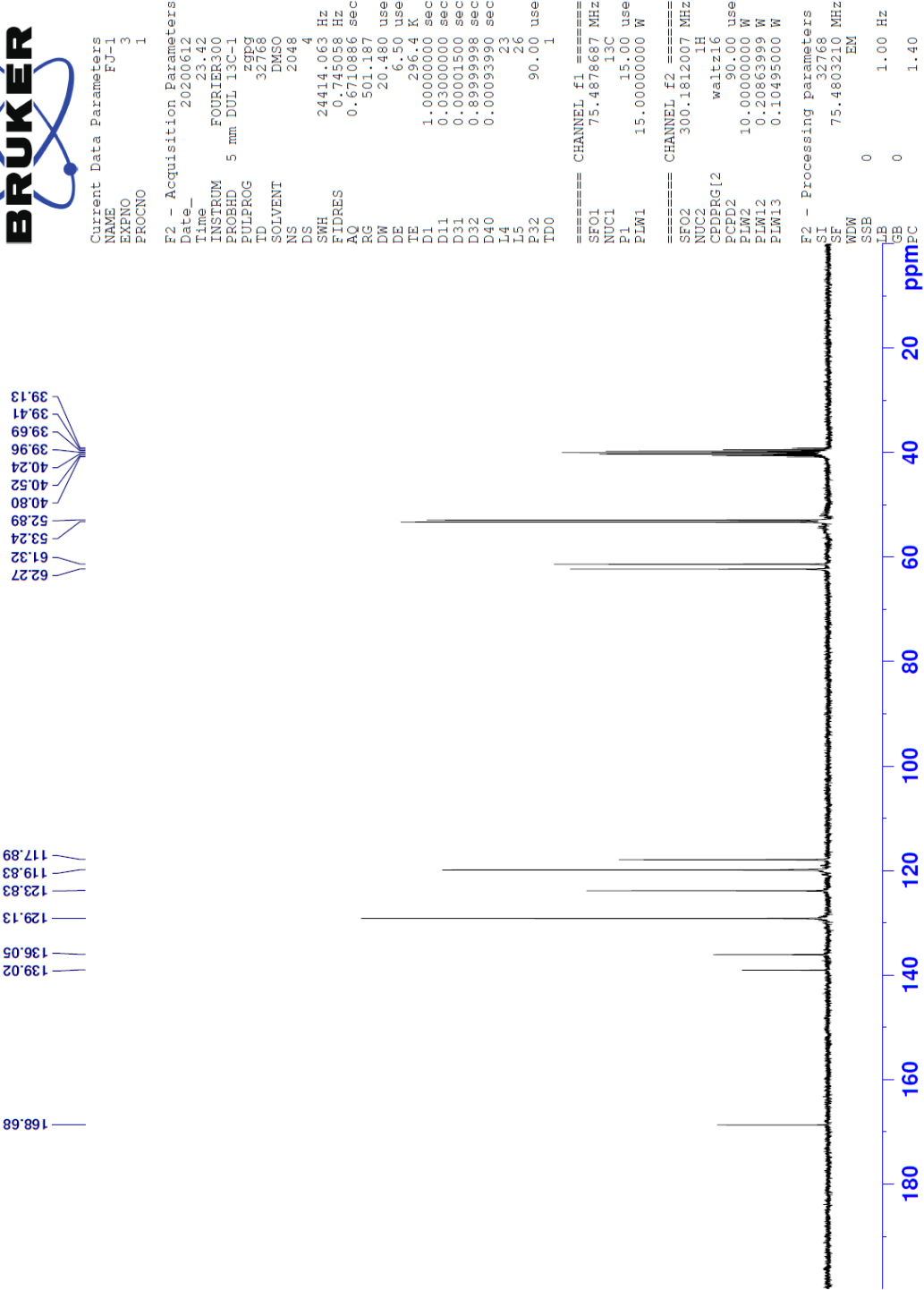
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200612  
 Time 23.42  
 INSTRUM FIDRES300  
 PROBEHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zgpg  
 ID 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 4  
 SWH 24414.063 Hz  
 FIDRES 0.745058 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.4 K  
 D1 1.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D31 0.00001500 sec  
 D32 0.89999990 sec  
 D40 0.00003990 sec  
 L4 23  
 L5 26  
 F32 90.00 usec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 15.00000000 W  
 ===== CHANNEL f2 =====  
 SF02 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 P2 15.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.20863999 W  
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0  
 GB 0  
 PC 1.40

39.13  
 39.41  
 39.69  
 39.96  
 40.24  
 40.52  
 40.80  
 52.89  
 53.24  
 61.32  
 62.27

168.68  
 139.02  
 136.05  
 129.13  
 123.83  
 119.83  
 117.89



# EK 5. Bileşik 2a'ya ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-1\_18.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deryal\ fj-1\_18.lcd

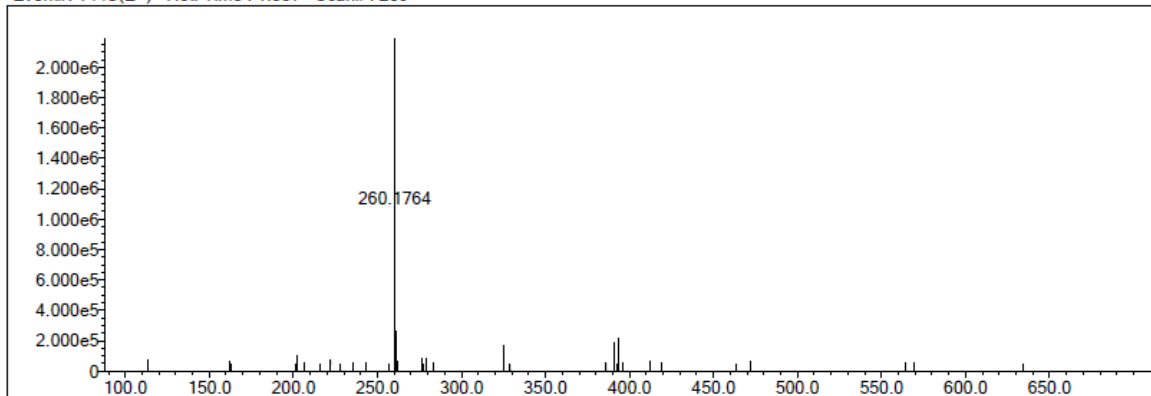
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 50  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

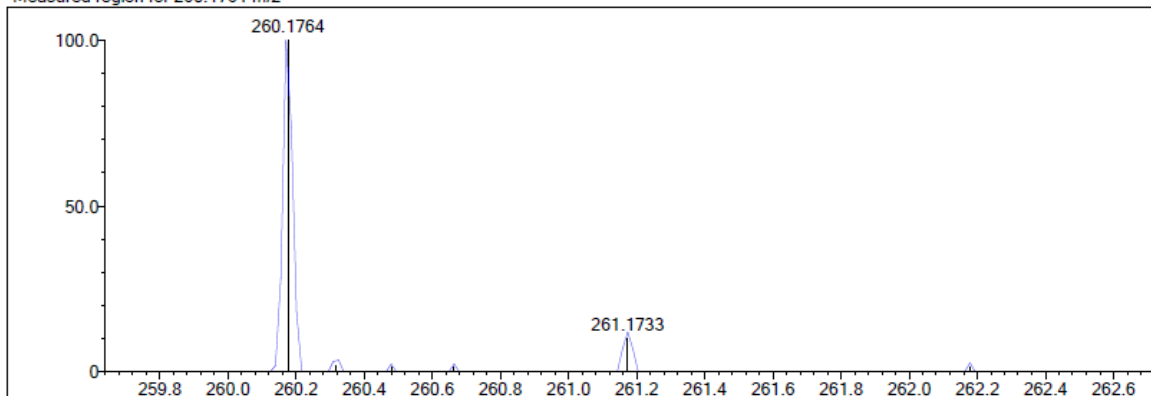
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

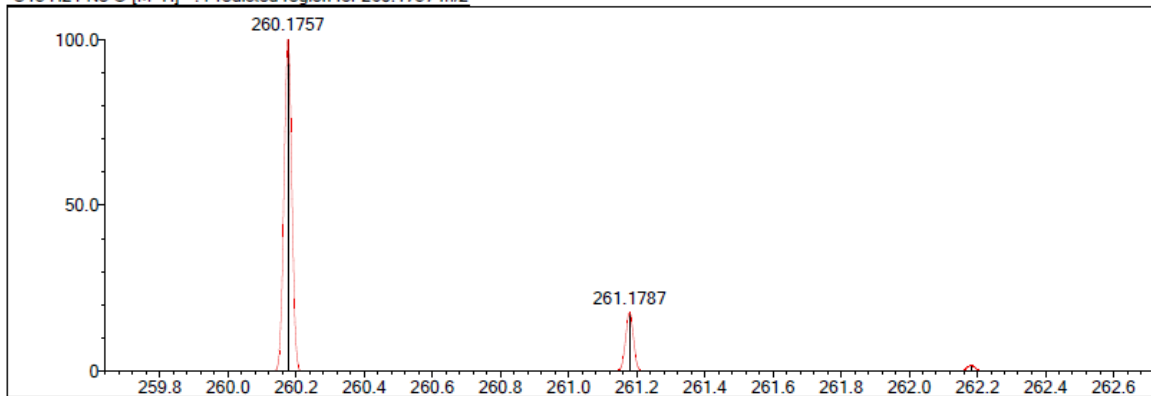
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.387 Scan#: 209



Measured region for 260.1764 m/z



C15 H21 N3 O [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 260.1757 m/z

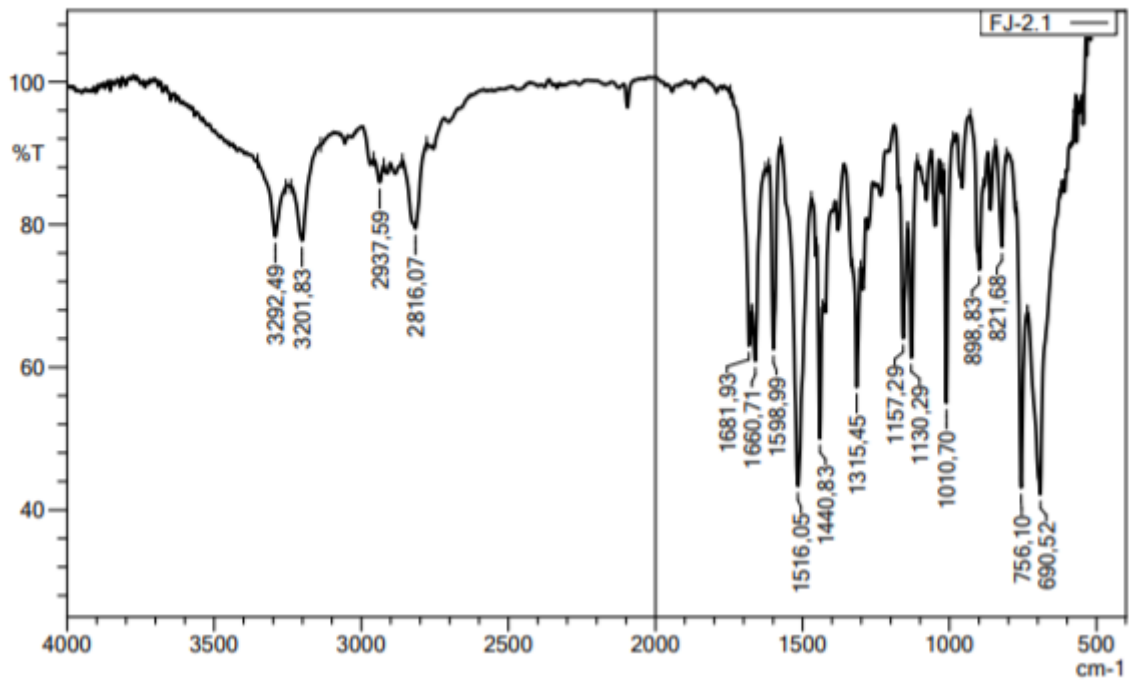
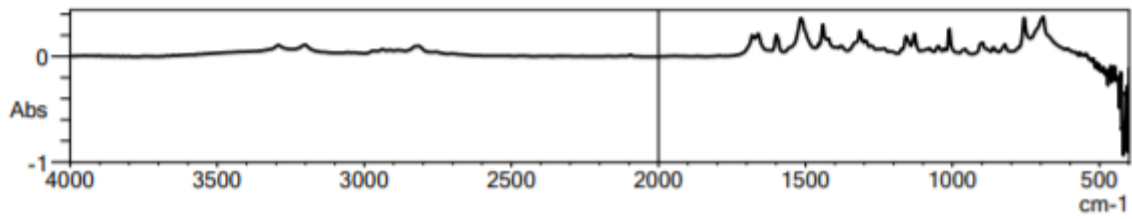


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	52.87	C15 H21 N3 O	[M+H] <sup>+</sup>	260.1764	260.1757	0.7	2.69	55.21	7.0

## EK 6. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:01:27
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deryal\FJ\FJ-2.1.ispd
Spectrum name	FJ-2.1
Sample name	FJ-2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel





# EK 7. Bileşik 2b'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 Name FJ-2  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 0.43  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 ID 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.3421773 sec  
 RG 6.94274  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.3 K  
 D1 3.00000000 sec  
 TD0 1

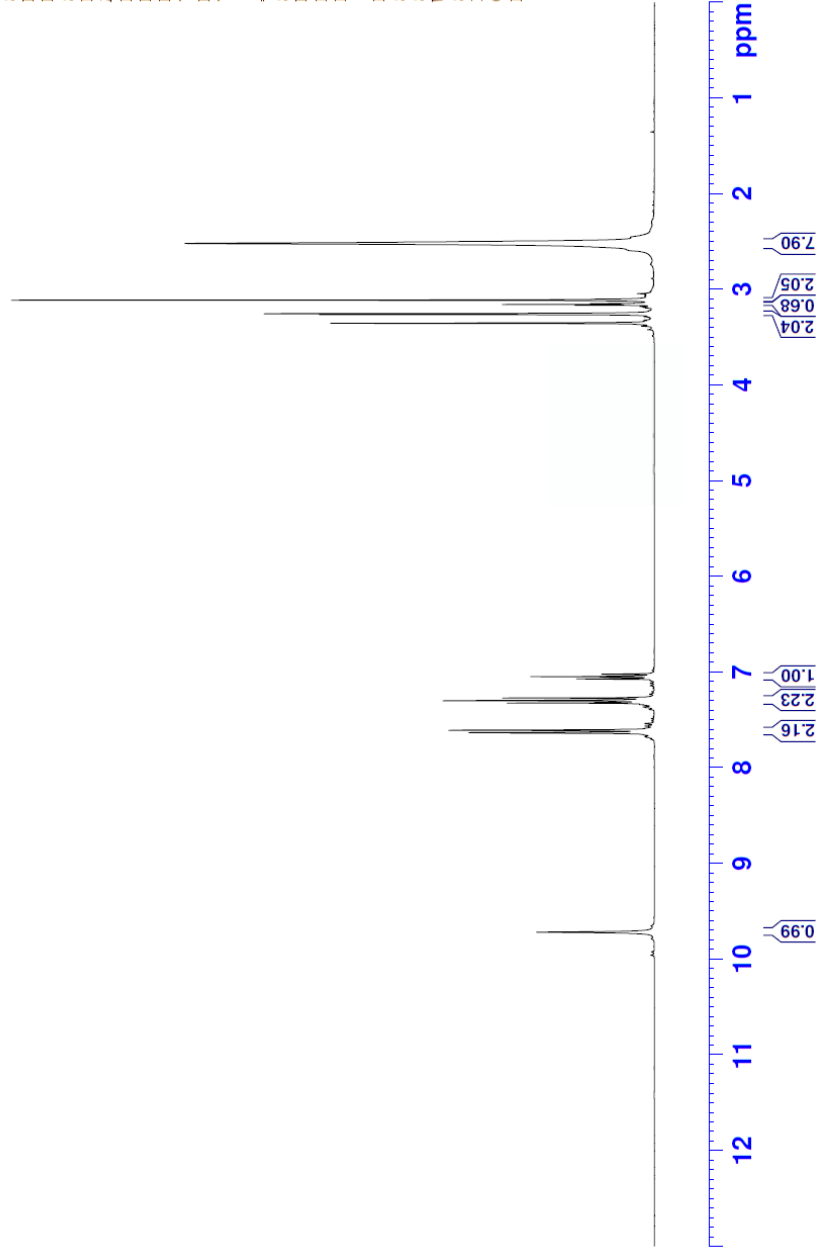
==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

3.35  
3.26  
3.25  
3.17  
3.16  
3.15  
3.11  
2.52

7.64  
7.63  
7.61  
7.60  
7.32  
7.30  
7.27  
7.07  
7.07  
7.05  
7.05  
7.04  
7.03  
7.02  
7.02

9.72



12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

0.99  
1.00  
2.16  
2.23  
2.16  
2.04  
0.68  
2.05  
7.90

# EK 8. Bileşik 2b'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FJ-2  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

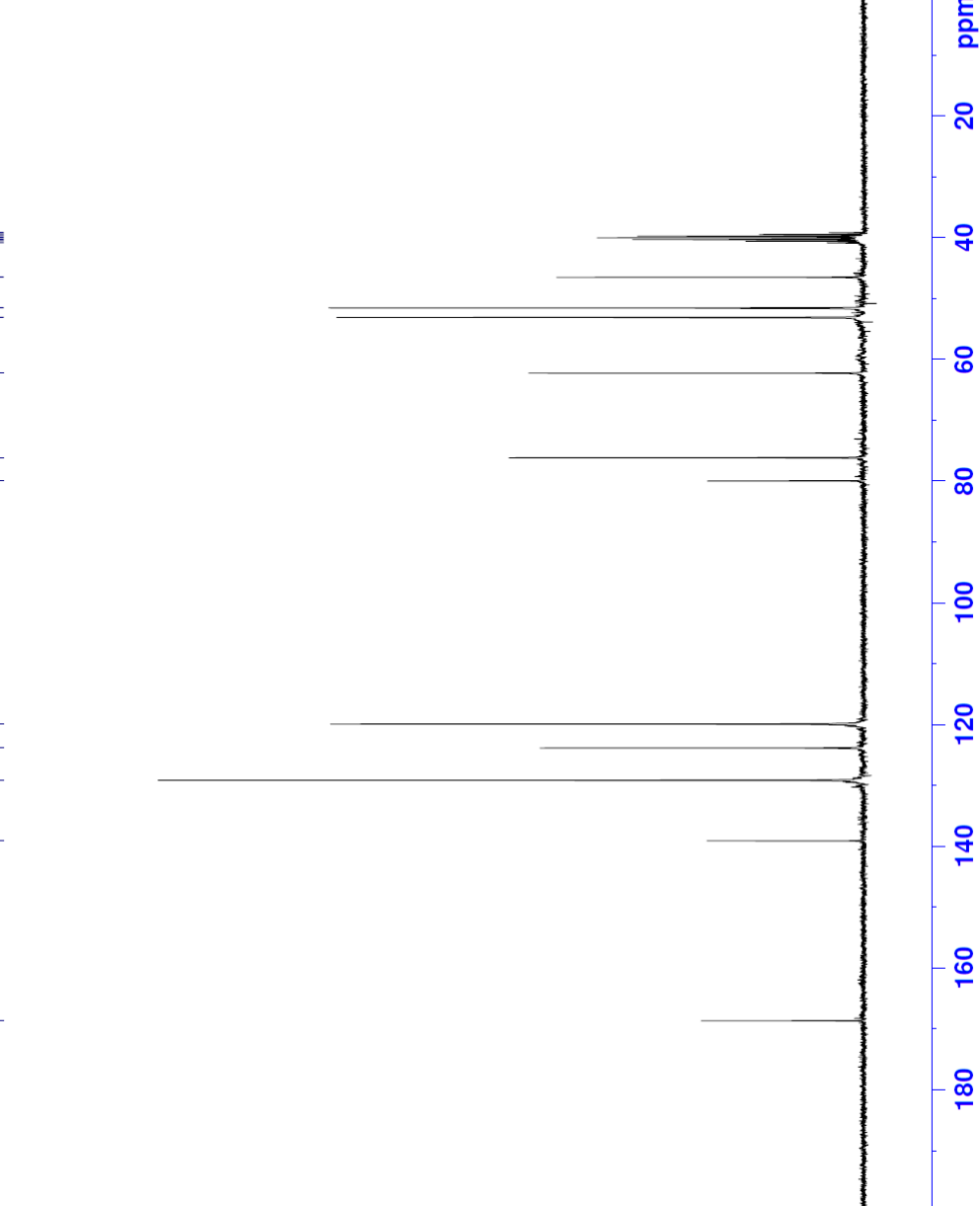
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 0.45  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zgpg  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 4  
 SWH 24414.063 Hz  
 FIDRES 0.745058 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.4 K  
 D1 1.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D31 0.00001500 sec  
 D32 0.89999998 sec  
 D40 0.00093990 sec  
 L4 23  
 L5 26  
 P2 90.00 usec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 15.00000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SF02 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRGf2 waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLWI2 0.20863999 W  
 PLWI3 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

168.66  
 139.08  
 129.11  
 123.82  
 119.88  
 79.92  
 76.12  
 62.24  
 53.08  
 51.52  
 46.47  
 40.82  
 40.54  
 40.26  
 39.98  
 39.71  
 39.43  
 39.15



# EK 9. Bileşik 2b'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-2\_19.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-2\_19.lcd

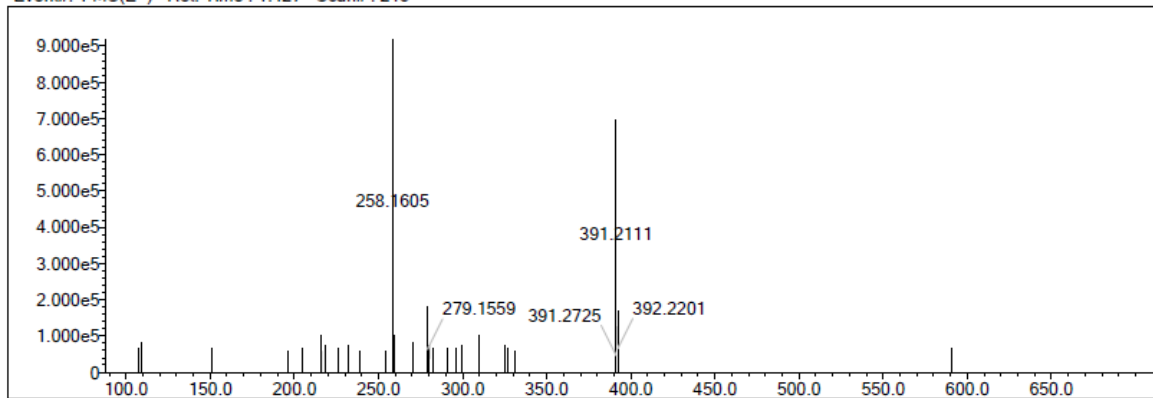
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 50  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

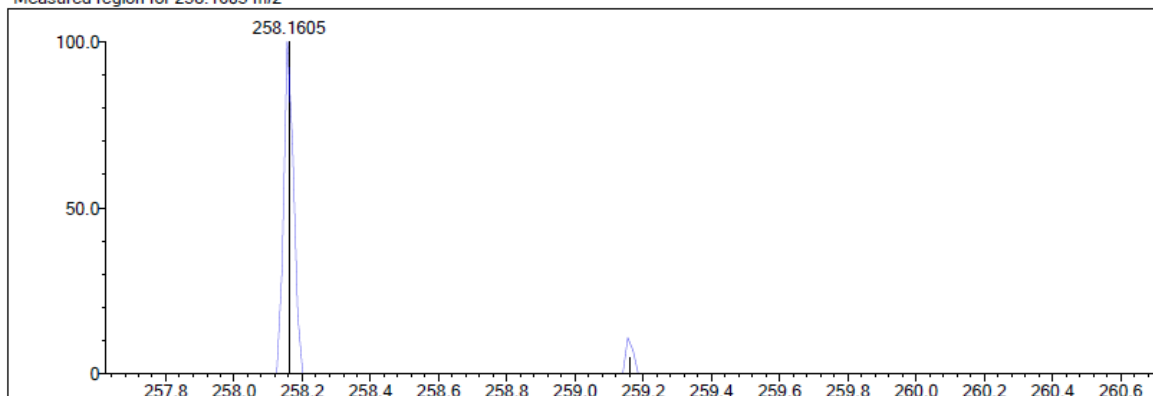
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

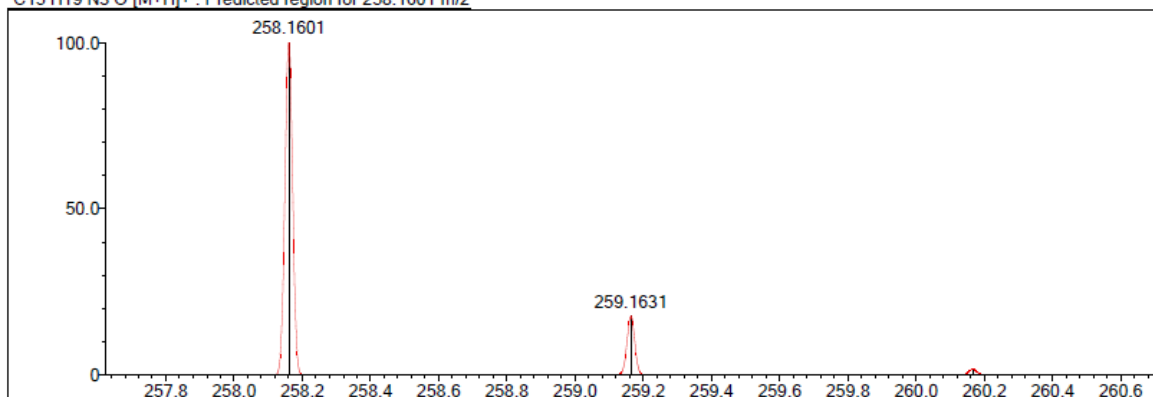
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.427 Scan#: 215



Measured region for 258.1605 m/z



C15 H19 N3 O [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 258.1601 m/z

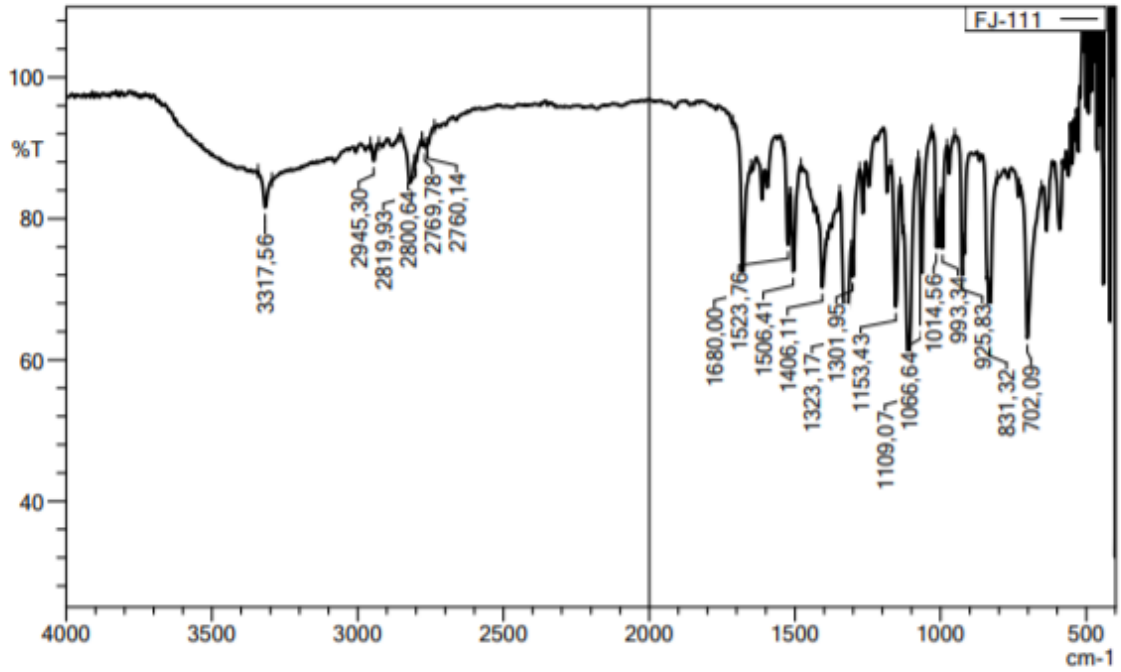
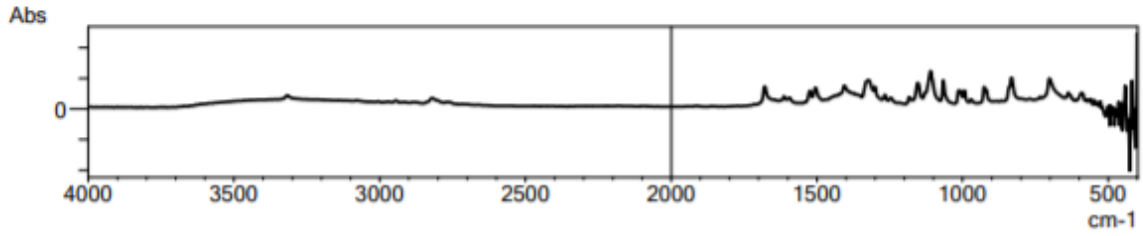


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	39.69	C15 H19 N3 O	[M+H] <sup>+</sup>	258.1605	258.1601	0.4	1.55	40.25	8.0

## EK 10. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:53:24
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deryal\FJ\FJ-111.jspd
Spectrum name	FJ-111
Sample name	FJ-11
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm <sup>-1</sup> ]
Apodization	Happ-Genzel



# EK 11. Bileşik 2c'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



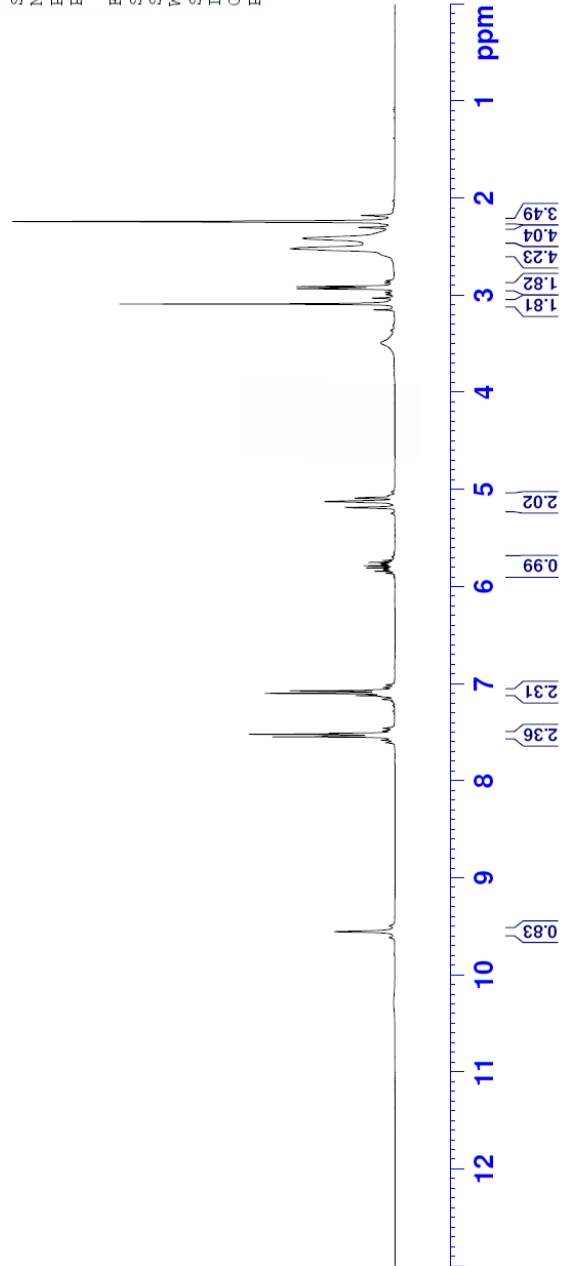
Current Data Parameters  
NAME FU-11  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20171027  
Time 13.06  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.342173 sec  
RG 1  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 299.9 K  
D1 3.00000000 sec  
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

9.55  
7.55  
7.52  
7.10  
7.07  
5.84  
5.83  
5.82  
5.81  
5.78  
5.77  
5.76  
5.75  
5.73  
5.19  
5.18  
5.12  
5.09  
5.09  
5.08  
3.49  
3.09  
2.93  
2.91  
2.52  
2.41  
2.24



# EK 12. Bileşik 2c'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



```

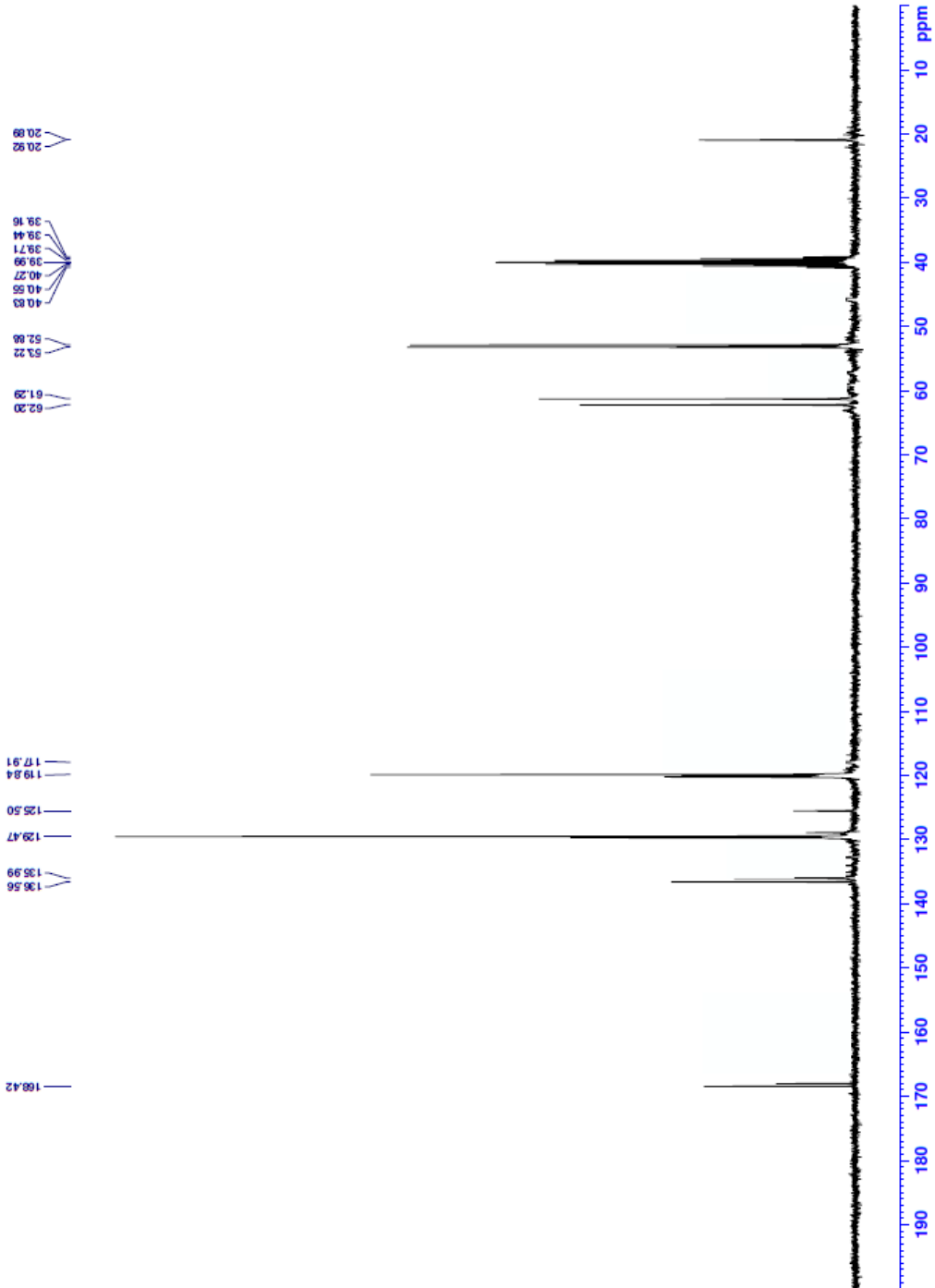
Current Data Parameters
NAME      FJ-11
EXPNO    3
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
=====
Date_     20061123
Time      15:23
INSTRUM  FOURIER300
PROBHD   5 mm DUL 13C-1
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  DMSO
DS        2048
SWH       24414.062 Hz
FIDRES   0.745058 Hz
AQ        0.6710886 sec
RG        501.187
DW        20.480 usec
DE        6.400 usec
TE        287.7 K
D1        1.00000000 sec
D11       0.03000000 sec
D31       0.00015000 sec
D32       0.89999999 sec
D40       0.00093990 sec
L5        26
L6        26
P32       90.00 usec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     75.4878697 MHz
NUC1     13C
PC1      15.00 usec
PL1      15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     300.1812007 MHz
NUC2     1H
PC2      15.00 usec
PL2      15.00000000 W
=====
SFO3     10.00000000 MHz
NUC3     13C
PC3      10.00000000 usec
PL3      0.20863999 W
PLW13    0.10495000 W

F2 - Processing parameters
=====
SI        32768
SF        75.4803210 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```



# EK 13. Bileşik 2c'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-11\_29.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-11\_29.lcd

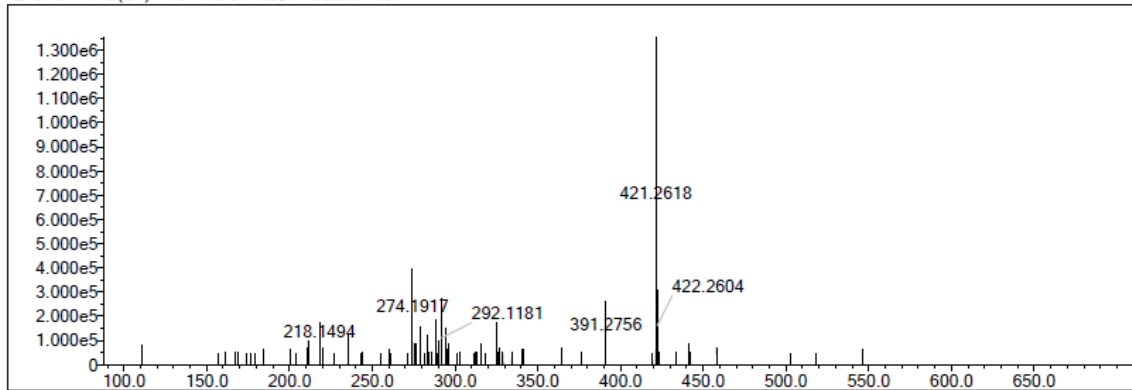
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 50  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

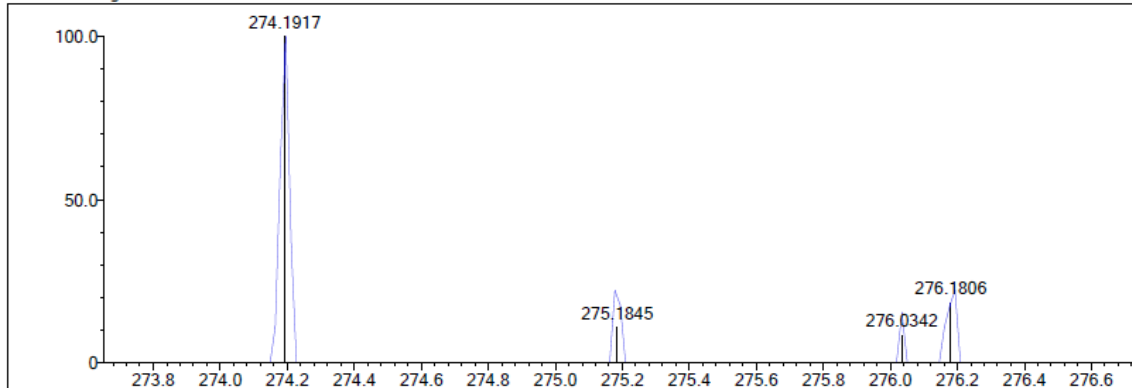
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

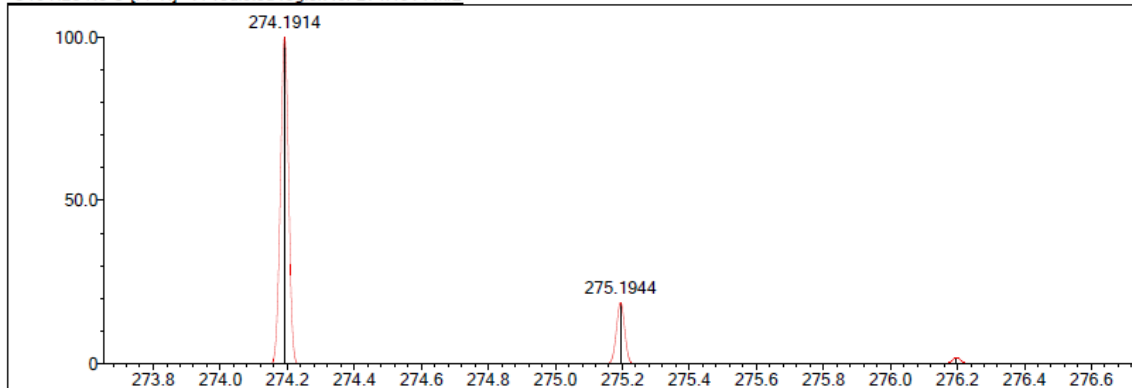
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.307 Scan#: 197



Measured region for 274.1917 m/z



C16 H23 N3 O [M+H]+ : Predicted region for 274.1914 m/z

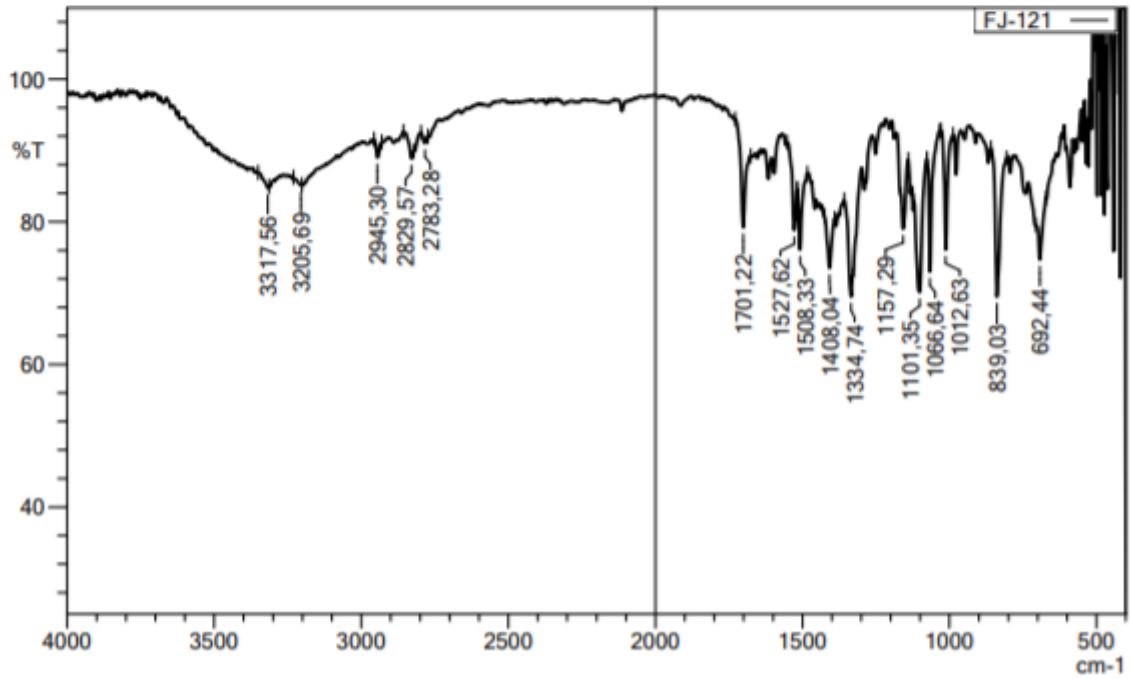
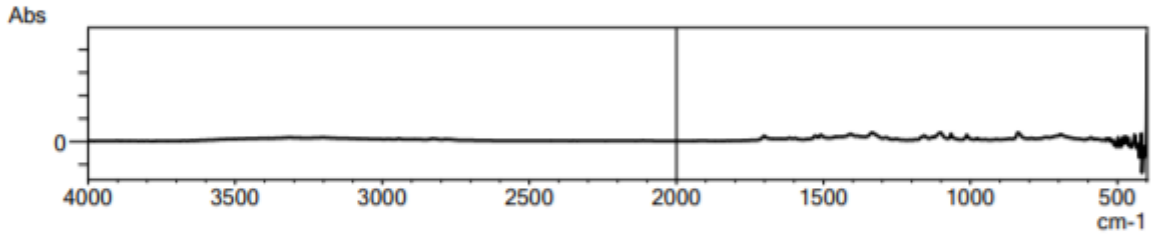


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	12.41	C16 H23 N3 O	[M+H] <sup>+</sup>	274.1917	274.1914	0.3	1.09	12.44	7.0

## EK 14. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:57:30
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\FJ\FJ-121.ispd
Spectrum name	FJ-121
Sample name	FJ-12
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel





# EK 15. Bileşik 2d'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
NAME FJ-12  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20171027  
Time 13.09  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 1.85395  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 3.00000000 sec  
TD0 1

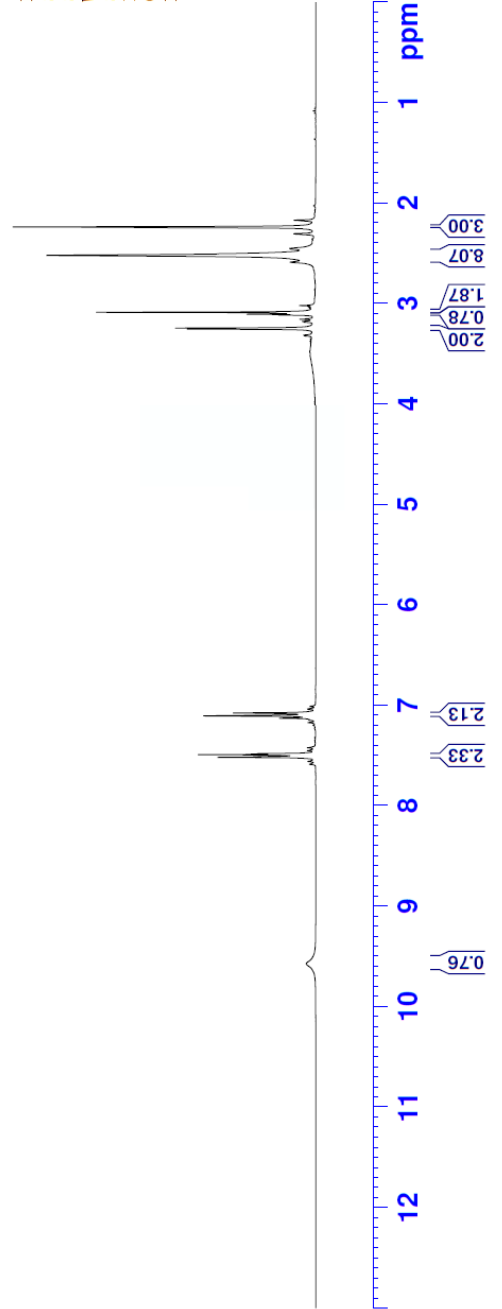
==== CHANNEL f1 =====  
SF01 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

2.24  
2.52  
3.09  
3.10  
3.11  
3.12  
3.25  
3.25

7.08  
7.10  
7.49  
7.52

9.57



# EK 16. Bileşik 2d'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



```

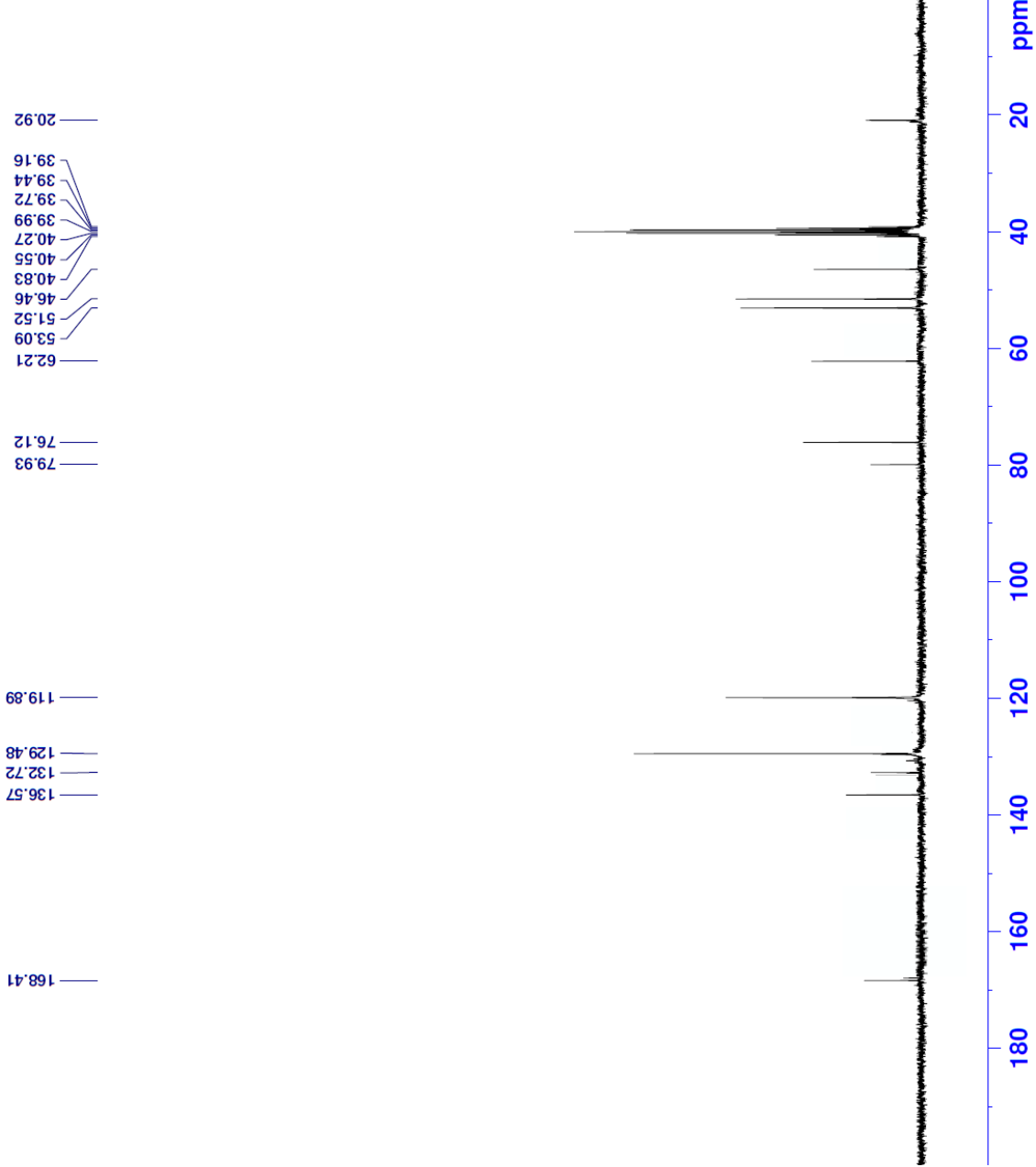
Current Data Parameters
NAME          FU-12
EXPNO        3
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20200818
Time         16.25
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      DMSO
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DM           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           297.6 K
D1           1.0000000 sec
D11          0.0300000 sec
D31          0.00001500 sec
D32          0.8999998 sec
D40          0.00093990 sec
L4           23
L5           26
P32          90.00 usec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         75.4878687 MHz
NUC1         13C
P1           15.00 usec
PLW1         15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2         300.1812007 MHz
NUC2         1H
CPDPRGf2    waltz16
PCPD2       90.00 usec
PLW2         10.0000000 W
PLWI2       0.20863999 W
PLWI3       0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           75.4803210 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40
    
```



# EK 17. Bileşik 2d'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-12\_30.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-12\_30.lcd

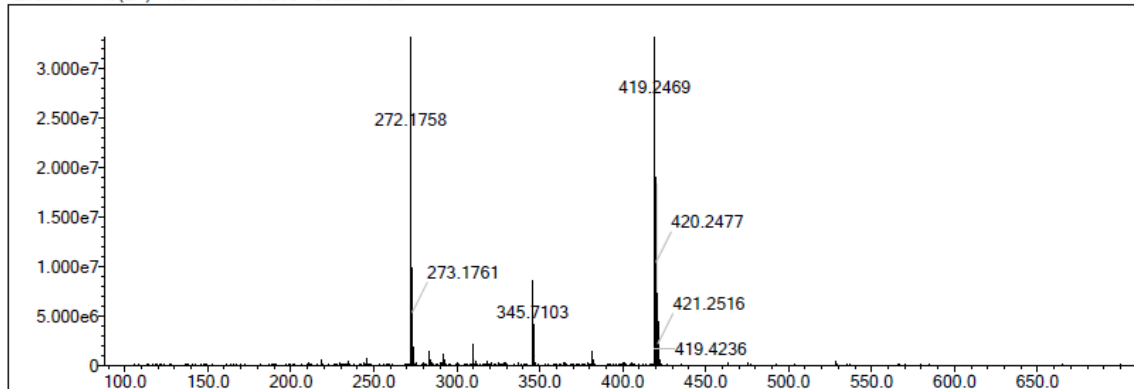
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

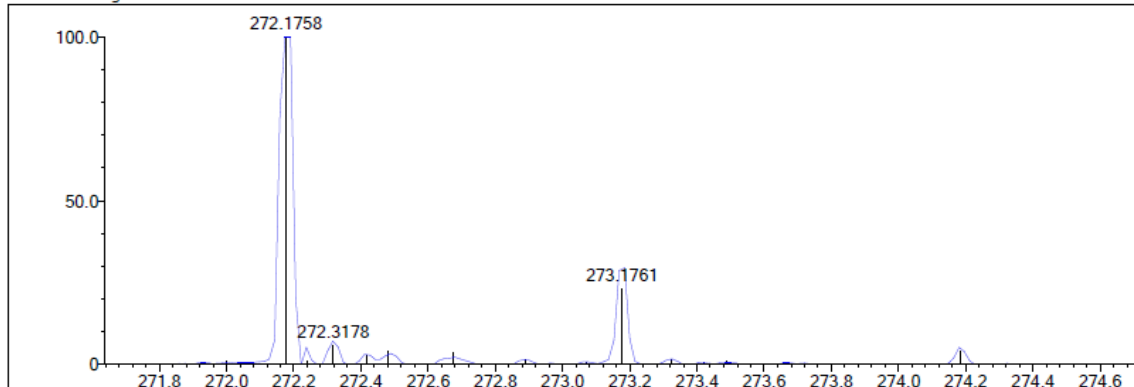
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

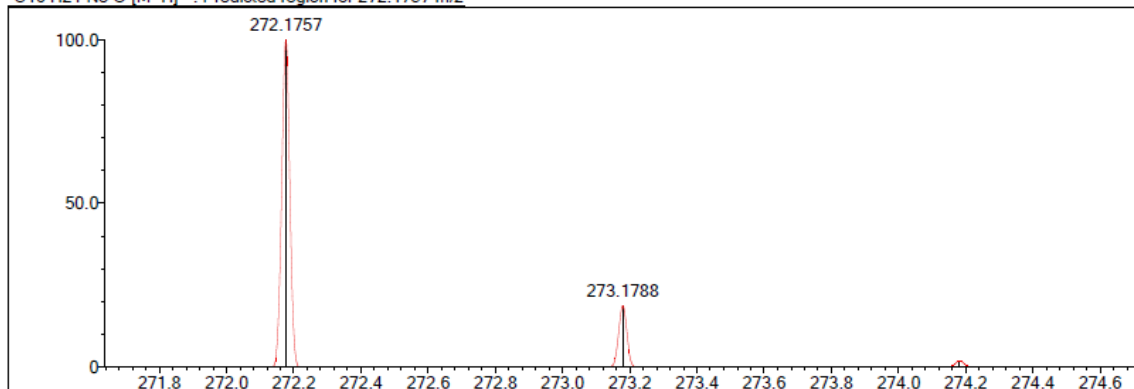
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.213 Scan#: 183



Measured region for 272.1758 m/z



C16 H21 N3 O [M+H]+ : Predicted region for 272.1757 m/z

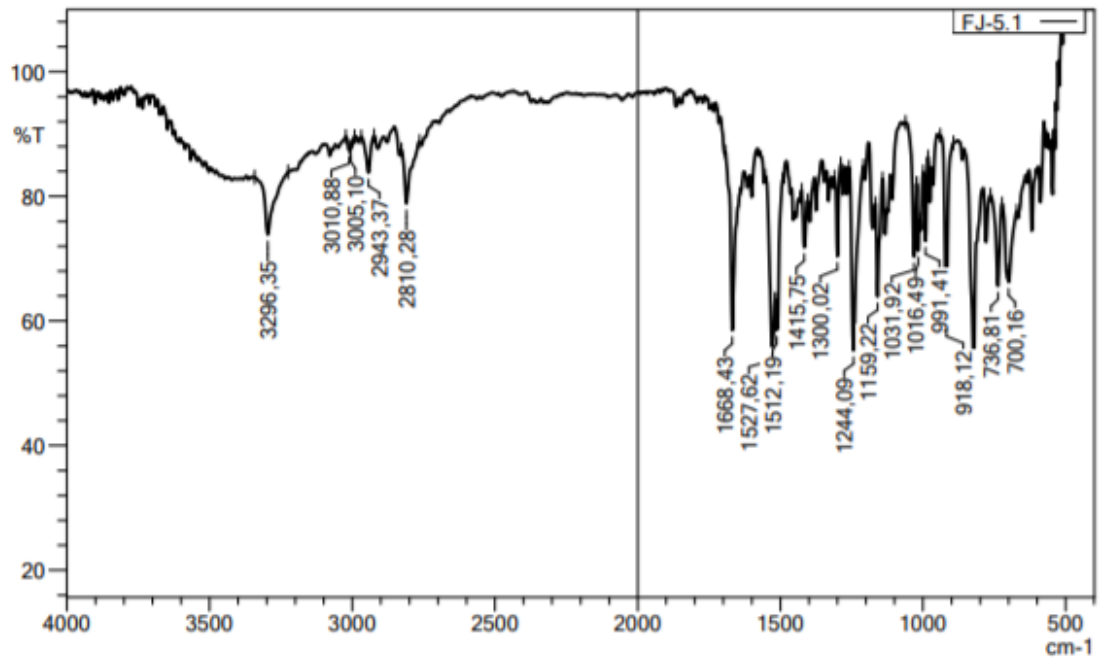
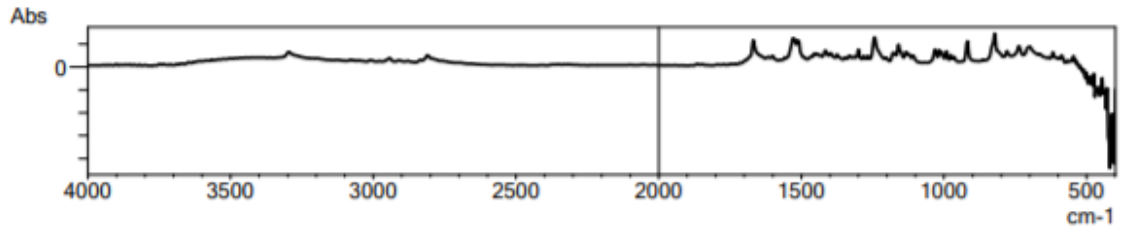


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.18	C16 H21 N3 O	[M+H]+	272.1758	272.1757	0.1	0.37	72.18	8.0

## EK 18. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:17:07
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\FJ\FJ-5.1.ispd
Spectrum name	FJ-5.1
Sample name	FJ-5
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



# EK 19. Bileşik 2e'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



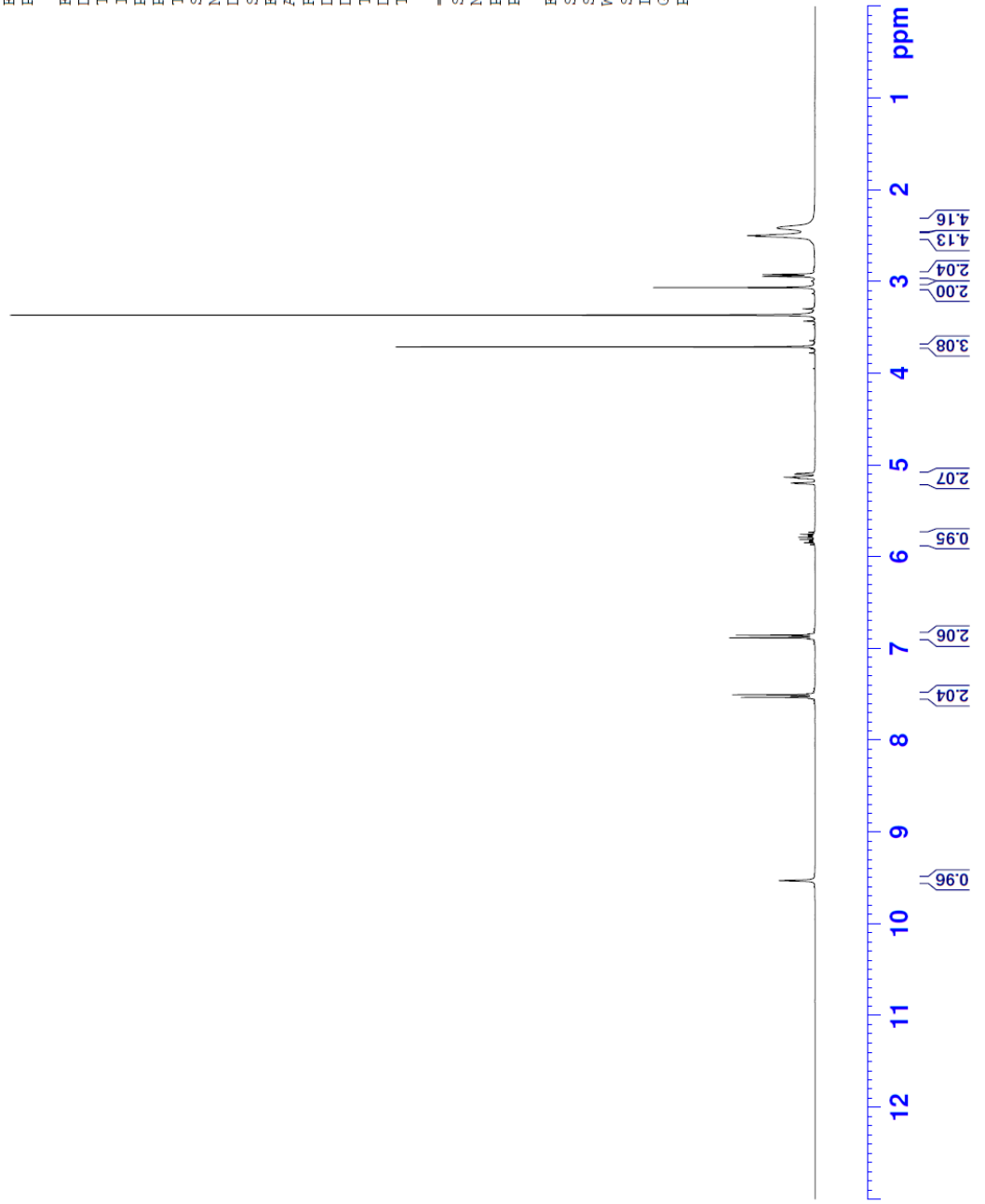
Current Data Parameters  
 NAME FJ-5  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 3.48  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 ID 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.342173 sec  
 RG 6.81411  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.1 K  
 D1 3.0000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

9.53  
 7.53  
 7.50  
 6.88  
 6.85  
 5.87  
 5.85  
 5.83  
 5.82  
 5.81  
 5.79  
 5.78  
 5.77  
 5.75  
 5.73  
 5.20  
 5.20  
 5.20  
 5.19  
 5.15  
 5.14  
 5.13  
 5.13  
 5.13  
 5.10  
 5.09  
 5.09  
 3.71  
 3.37  
 3.06  
 2.94  
 2.92  
 2.51  
 2.50  
 2.50  
 2.42



# EK 20. Bileşik 2e'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FU-5  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 3.50

INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zgpg30  
 ID 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048

DS 4  
 SWH 24414.063 Hz  
 FIDRES 0.745058 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.1 K

D1 1.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D31 0.00001500 sec  
 D32 0.89999998 sec  
 D40 0.00093990 sec  
 L4 23  
 L5 26  
 P32 90.00 usec  
 TD0 1

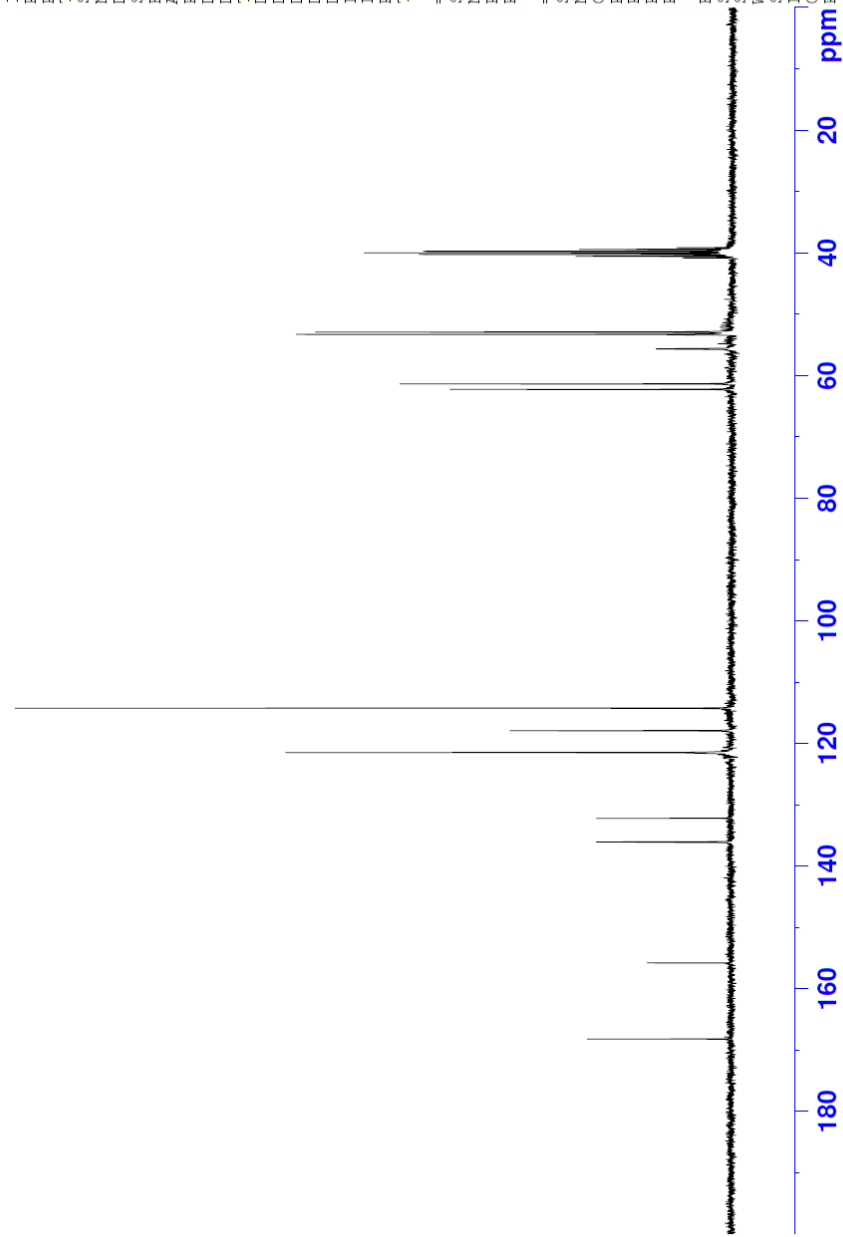
==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 15.00000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waitz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.20863999 W  
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

39.12  
 39.40  
 39.68  
 39.95  
 40.23  
 40.51  
 40.79  
 52.87  
 53.27  
 55.63  
 61.33  
 62.23

114.22  
 117.88  
 121.47  
 132.18  
 136.06  
 155.77  
 168.18



# EK 21. Bileşik 2e'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-5\_22.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\lderya\fj-5\_22.lcd

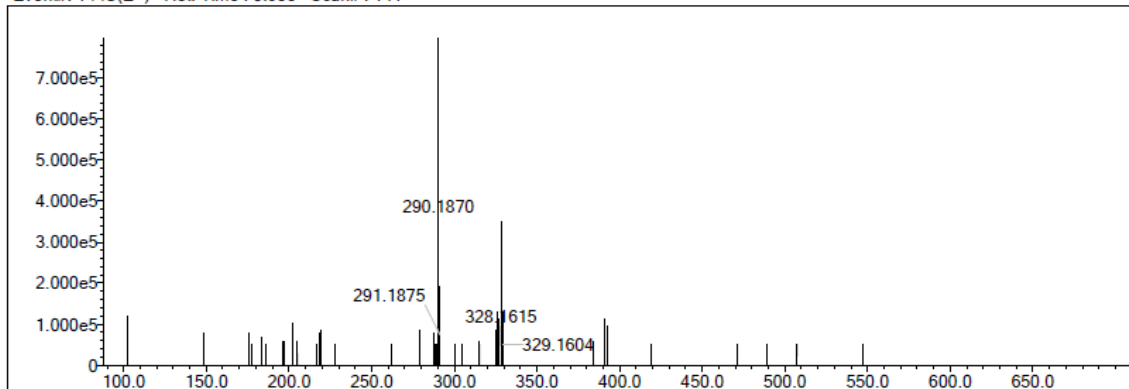
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

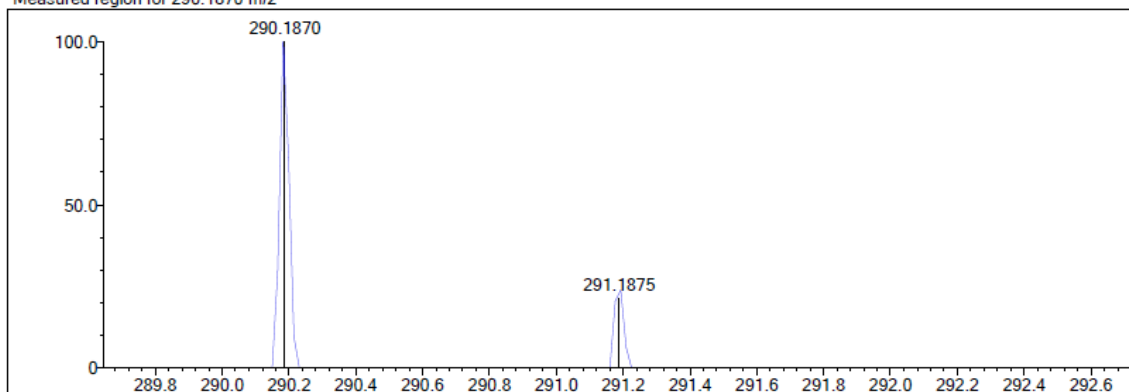
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

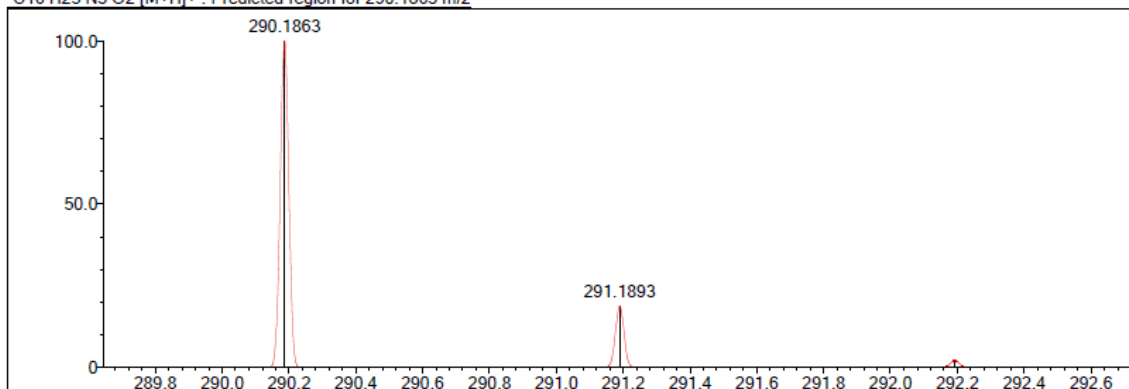
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 0.933 Scan#: 141



Measured region for 290.1870 m/z



C16 H23 N3 O2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 290.1863 m/z

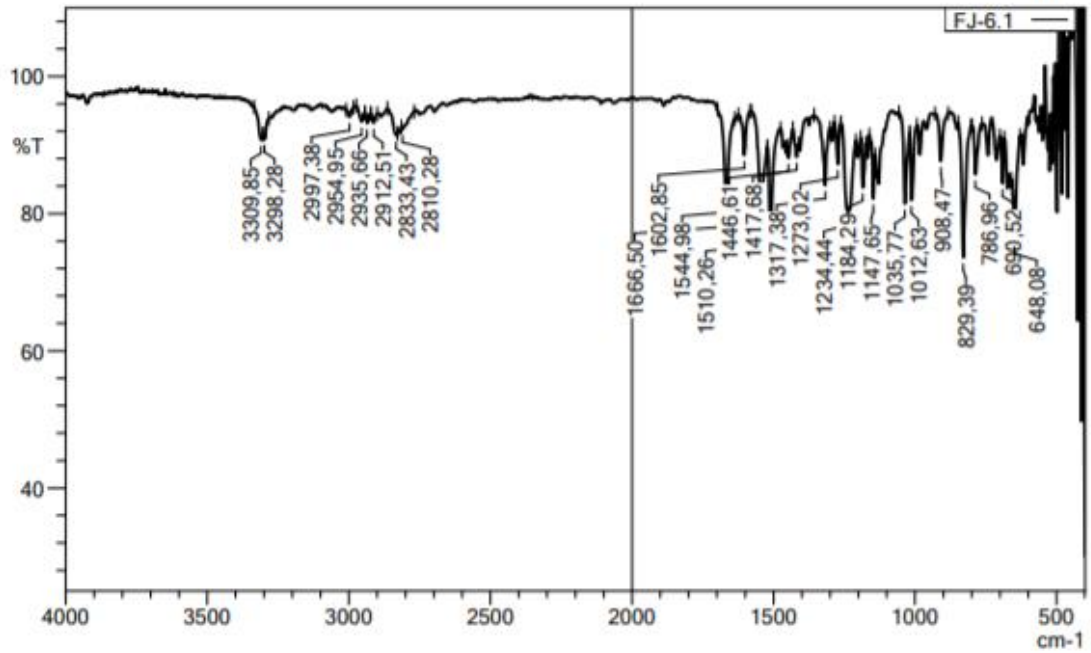
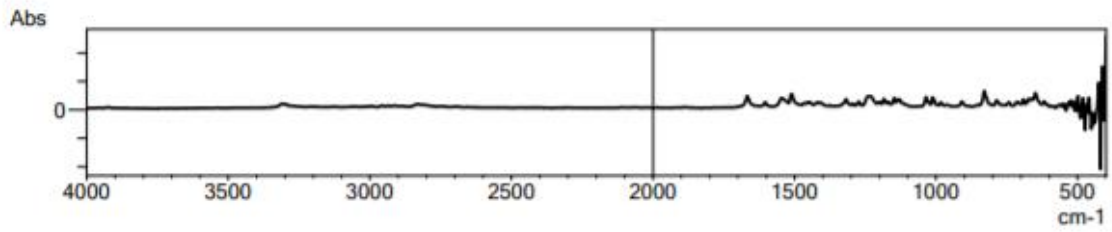


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isotope	DBE
1	60.21	C16 H23 N3 O2	[M+H] <sup>+</sup>	290.1870	290.1863	0.7	2.41	62.41	7.0

## EK 22. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:23:01
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deryal\FJ\FJ-6.1.ispd
Spectrum name	FJ-6.1
Sample name	FJ-6
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel





# EK 23. Bileşik 2'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FJ-6  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 4.50  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 ID 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.342173 sec  
 RG 11.5976  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.0 K  
 D1 3.00000000 sec  
 TD0 1

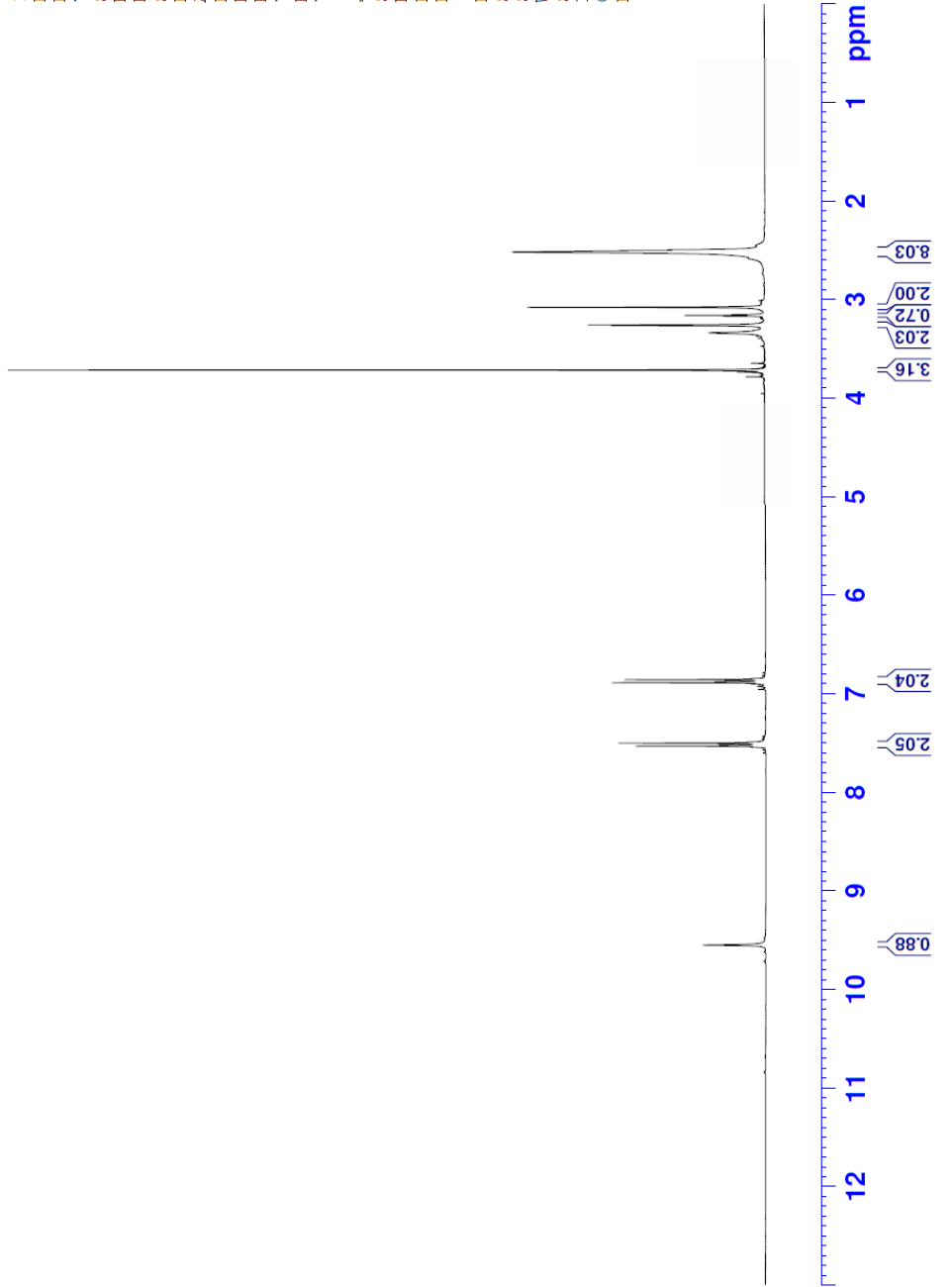
----- CHANNEL f1 -----  
 SFO1 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

3.71  
3.34  
3.26  
3.26  
3.17  
3.16  
3.15  
3.08  
2.52

7.53  
7.50  
6.89  
6.86

9.55



# EK 24. Bileşik 2f'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME: FJ-6  
 EXPNO: 3  
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_: 20200613  
 Time: 4.52  
 INSTRUM: FOURIER300  
 PROBHD: 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG: zgpg  
 TD: 32768  
 SOLVENT: DMSO  
 NS: 2048  
 DS: 4  
 SWH: 24414.063 Hz  
 FIDRES: 0.745058 Hz  
 AQ: 0.6710886 sec  
 RG: 501.187  
 DW: 20.480 usec  
 DE: 6.50 usec  
 TE: 296.0 K  
 D1: 1.0000000 sec  
 D11: 0.0300000 sec  
 D31: 0.0001500 sec  
 D32: 0.8999998 sec  
 D40: 0.0009399 sec  
 L4: 23  
 L5: 26  
 P32: 90.00 usec  
 TDO: 1

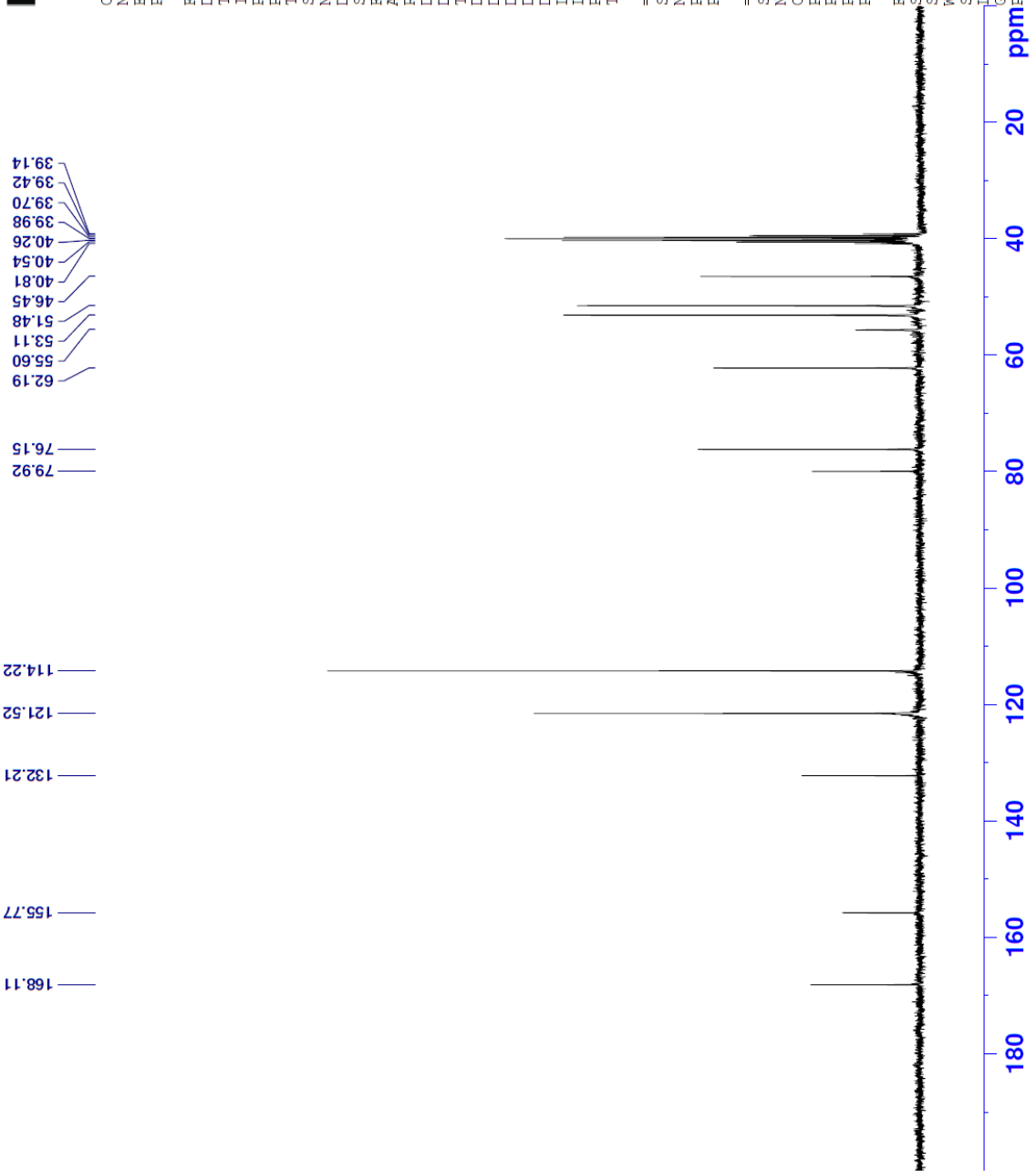
==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1: 75.4878687 MHz  
 NUC1: 13C  
 P1: 15.00 usec  
 PLW1: 15.0000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2: 300.1812007 MHz  
 NUC2: 1H  
 CPDPRG2: waltz16  
 PCPD2: 90.00 usec  
 PLW2: 10.0000000 W  
 PLW12: 0.20863999 W  
 PLW13: 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 75.4803210 MHz  
 WDW: EM  
 SSB: 0  
 LB: 0  
 GB: 0  
 PC: 1.40

39.14  
 39.42  
 39.70  
 39.98  
 40.26  
 40.54  
 40.81  
 46.45  
 51.48  
 53.11  
 55.60  
 62.19

76.15  
 79.92  
 114.22  
 121.52  
 132.21  
 155.77  
 168.11



# EK 25. Bileşik 2f'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-6\_24.lcd

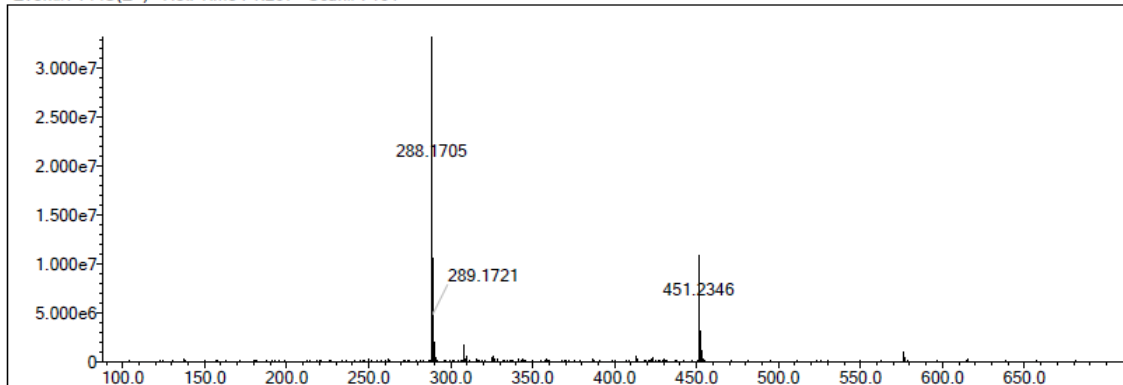
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-6\_24.lcd

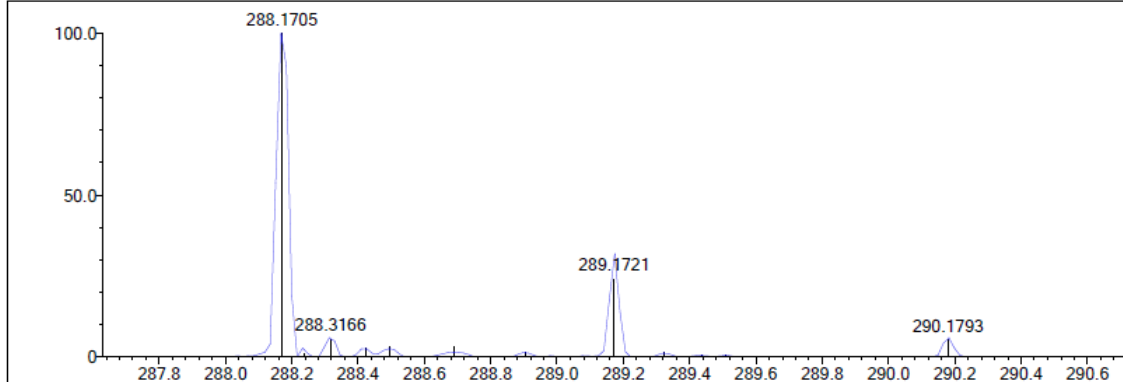
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Electron Ions: both  
 HC Ratio: unlimited  
 Apply N Rule: yes  
 Use MSn Info: yes  
 Max Isotopes: 3  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Iso RI (%): 10.00  
 MSn Logic Mode: AND  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

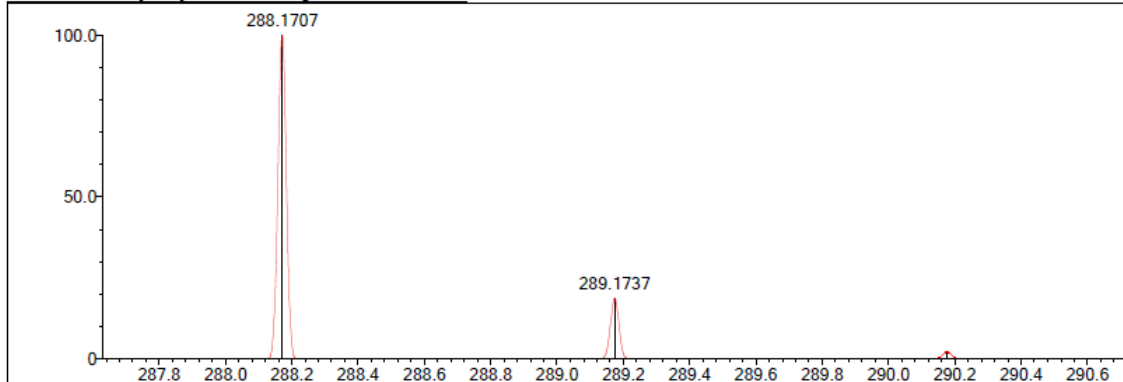
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.267 Scan#: 191



Measured region for 288.1705 m/z



C16 H21 N3 O2 [M+H]+ : Predicted region for 288.1707 m/z

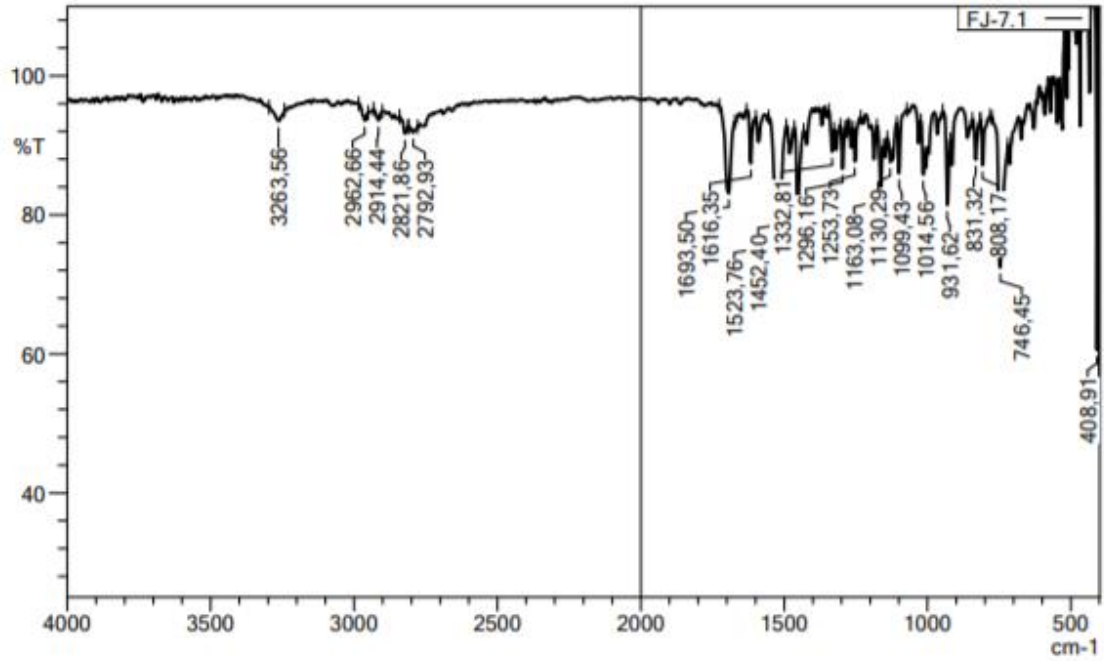
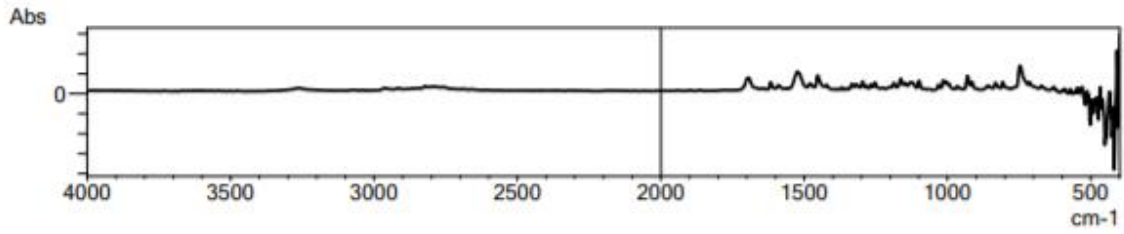


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	64.96	C16 H21 N3 O2	[M+H] <sup>+</sup>	288.1705	288.1707	-0.2	-0.69	64.96	8.0

## EK 26. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:29:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deryal\FJ\FJ-7.1.ispd
Spectrum name	FJ-7.1
Sample name	FJ-7
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



# EK 27. Bileşik 2g'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FJ-7  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 5.51  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.3421773 sec  
 RG 10.7372  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 295.9 K  
 D1 3.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

2.43  
2.49  
2.50  
2.50  
2.51  
2.51  
2.56  
2.94  
2.96  
3.16  
3.36  
5.10  
5.11  
5.14  
5.14  
5.14  
5.15  
5.15  
5.16  
5.21  
5.22  
5.74  
5.76  
5.77  
5.78  
5.79  
5.82  
5.85  
7.12  
7.13  
7.14  
7.14  
7.15  
7.15  
7.16  
7.17  
7.17  
7.18  
7.20  
7.21  
7.24  
7.24  
7.26  
7.26  
7.27  
7.27  
7.28  
7.29  
7.30  
7.31  
8.02  
8.03  
8.05  
8.05  
8.07  
8.08  
9.59



3.90  
4.03  
2.11  
2.00  
2.09  
0.90  
3.00  
0.84  
0.92  
12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

# EK 28. Bileşik 2g'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



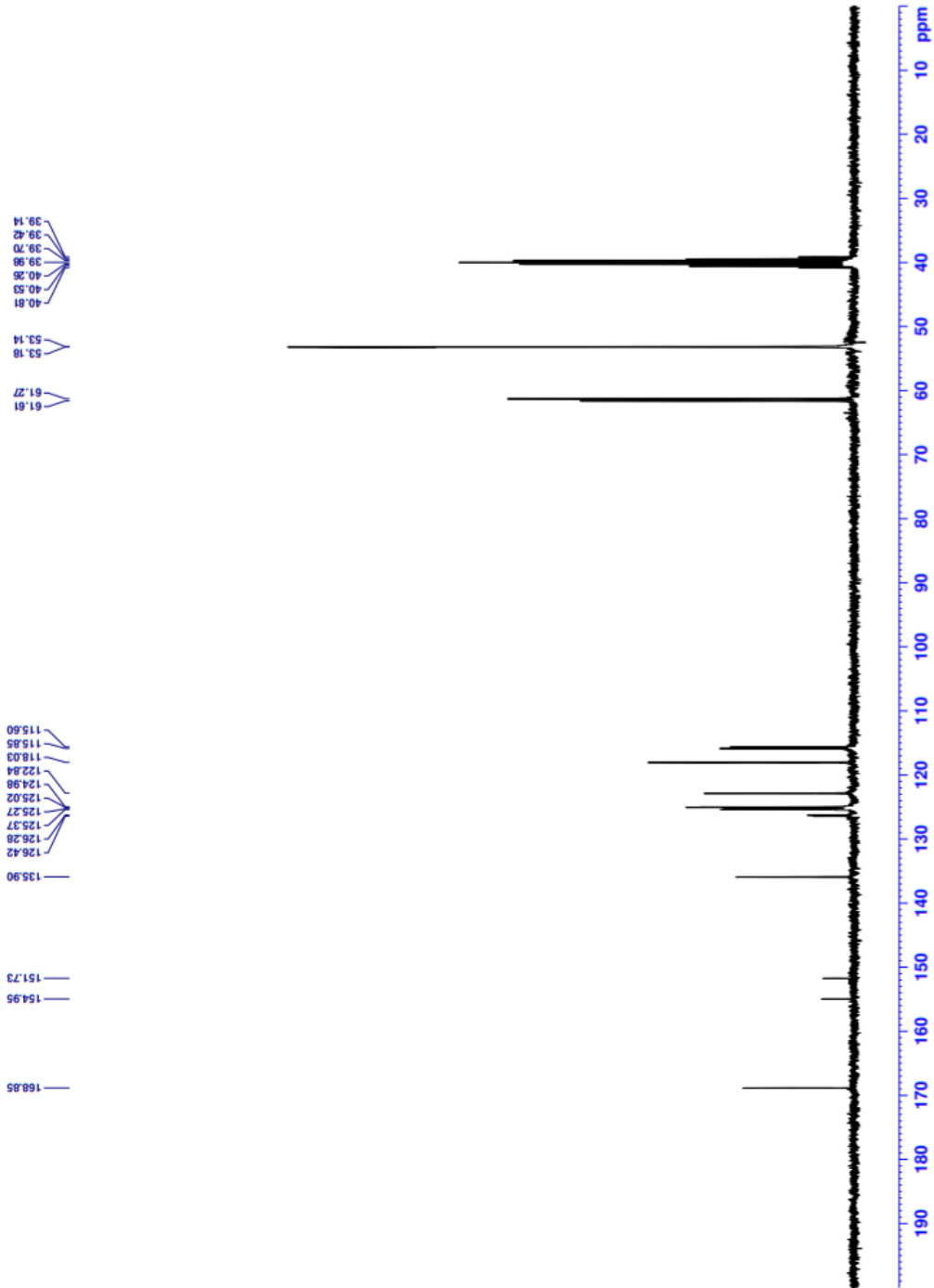
Current Data Parameters  
 Name FJ-1  
 EXNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 5:53  
 PROGRAM FOURPR1  
 PROBD 5 mm DUL 13C-0  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 4  
 SWH 24414.064 Hz  
 FIDRES 0.715056 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 295.9 K  
 IE 1.0000000 sec  
 D11 0.0300000 sec  
 D31 0.00001500 sec  
 D32 0.8999998 sec  
 D40 0.00000000 sec  
 L4 23  
 L5 23  
 P2 90.00 usec  
 P3 90.00 usec  
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====  
 SF01 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PL1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SF02 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waitz16  
 PCPD2 10.0000000 usec  
 P2 15.00 usec  
 PL12 0.20863399 W  
 PL13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 SWH 24414.064 Hz  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



# EK 29. Bileşik 2g'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-7\_25.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-7\_25.lcd

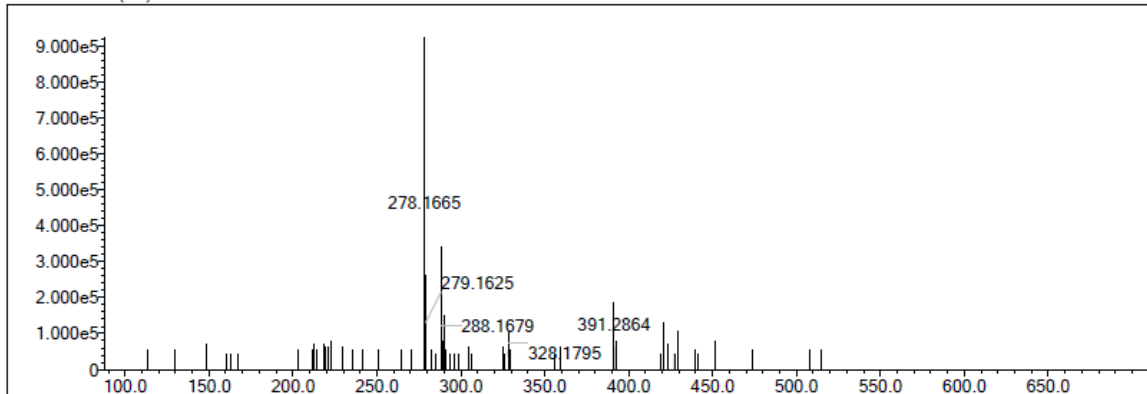
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

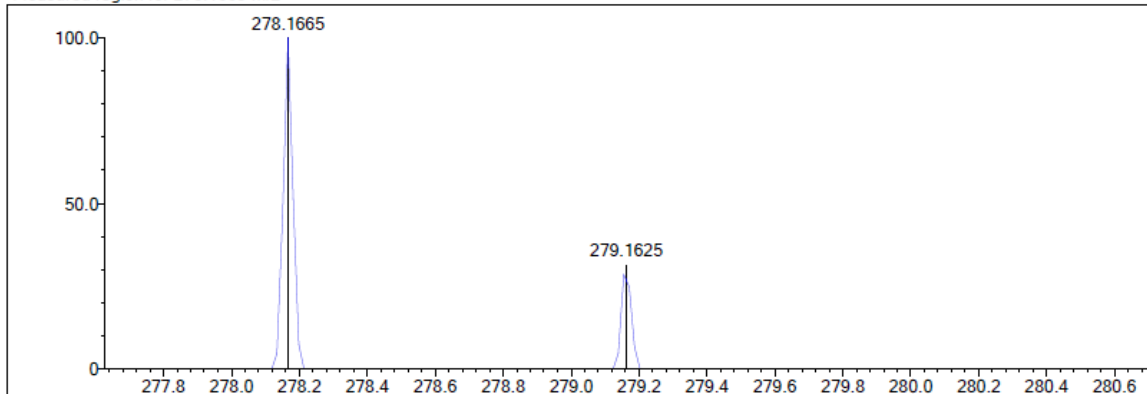
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

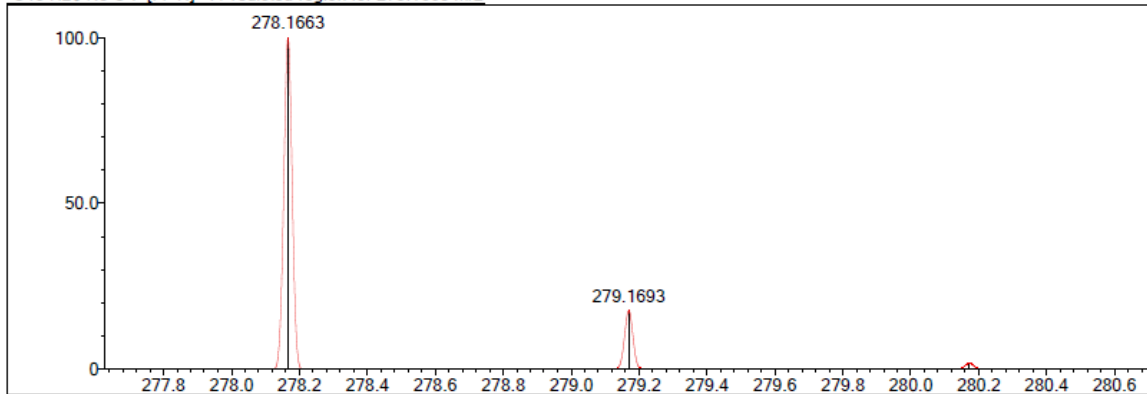
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.467 Scan#: 221



Measured region for 278.1665 m/z



C15 H20 N3 O F [M+H]+ : Predicted region for 278.1663 m/z

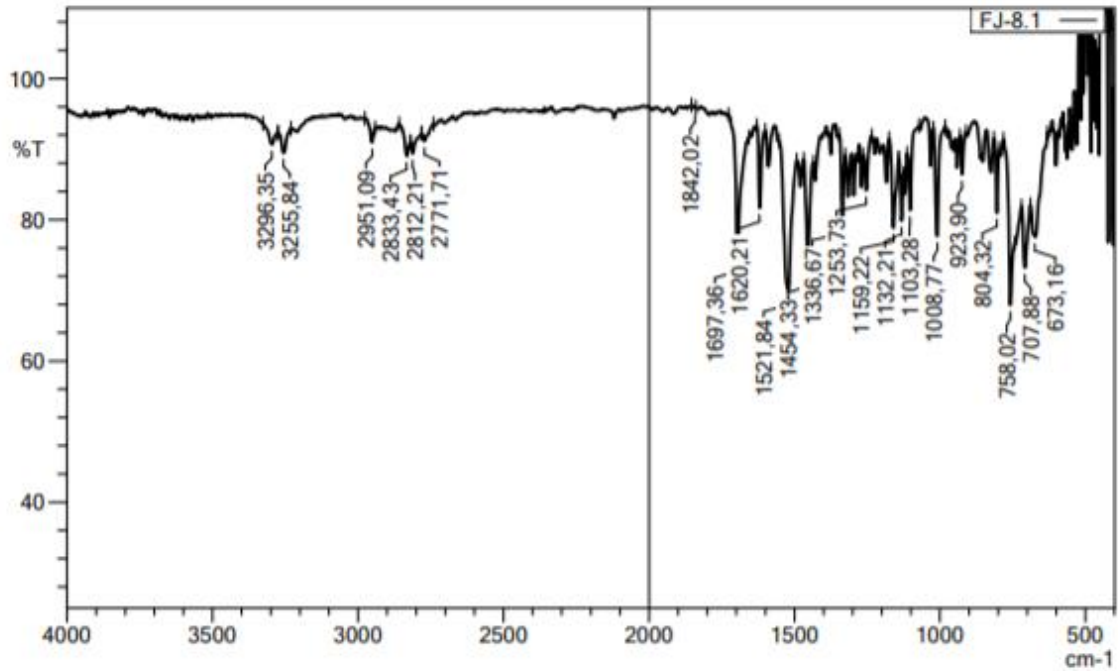
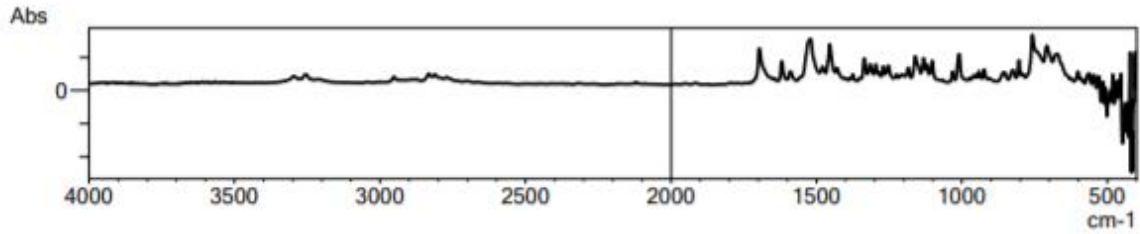


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	52.02	C15 H20 N3 O F	[M+H]+	278.1665	278.1663	0.2	0.72	52.02	7.0

## EK 30. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:35:02
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\FJ\FJ-8.1.ispd
Spectrum name	FJ-8.1
Sample name	FJ-8
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel





# EK 31. Bileşik 2h'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



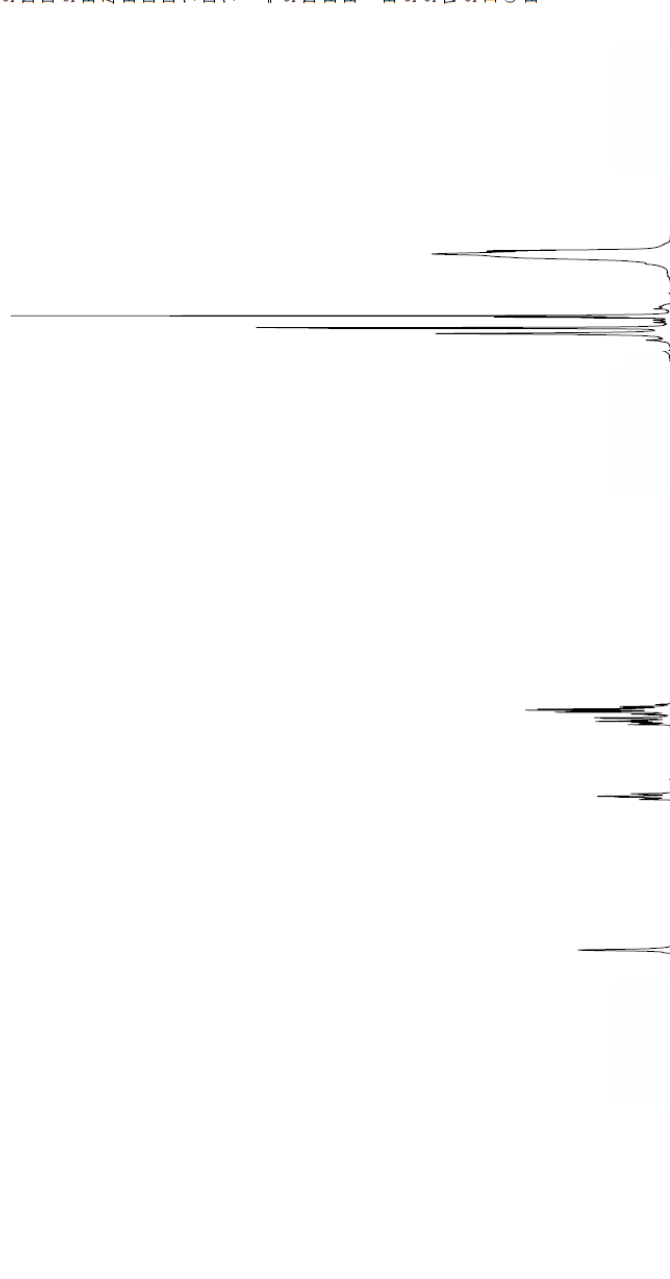
Current Data Parameters  
 NAME FJ-8  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time\_ 6.53  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 ID 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.3421773 sec  
 RG 12.0163  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 295.9 K  
 D1 3.00000000 sec  
 ID0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

9.59  
8.07  
8.06  
8.04  
8.03  
8.02  
8.01  
7.31  
7.30  
7.30  
7.29  
7.28  
7.28  
7.27  
7.26  
7.26  
7.25  
7.24  
7.21  
7.20  
7.18  
7.18  
7.17  
7.16  
7.16  
7.15  
7.14  
7.13  
7.12  
3.34  
3.29  
3.28  
3.18  
3.18  
3.16  
2.54  
2.51  
2.51  
2.50  
2.50



12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

0.95  
0.83  
3.19  
2.00  
0.81  
1.70  
8.16

# EK 32. Bileşik 2h'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



```

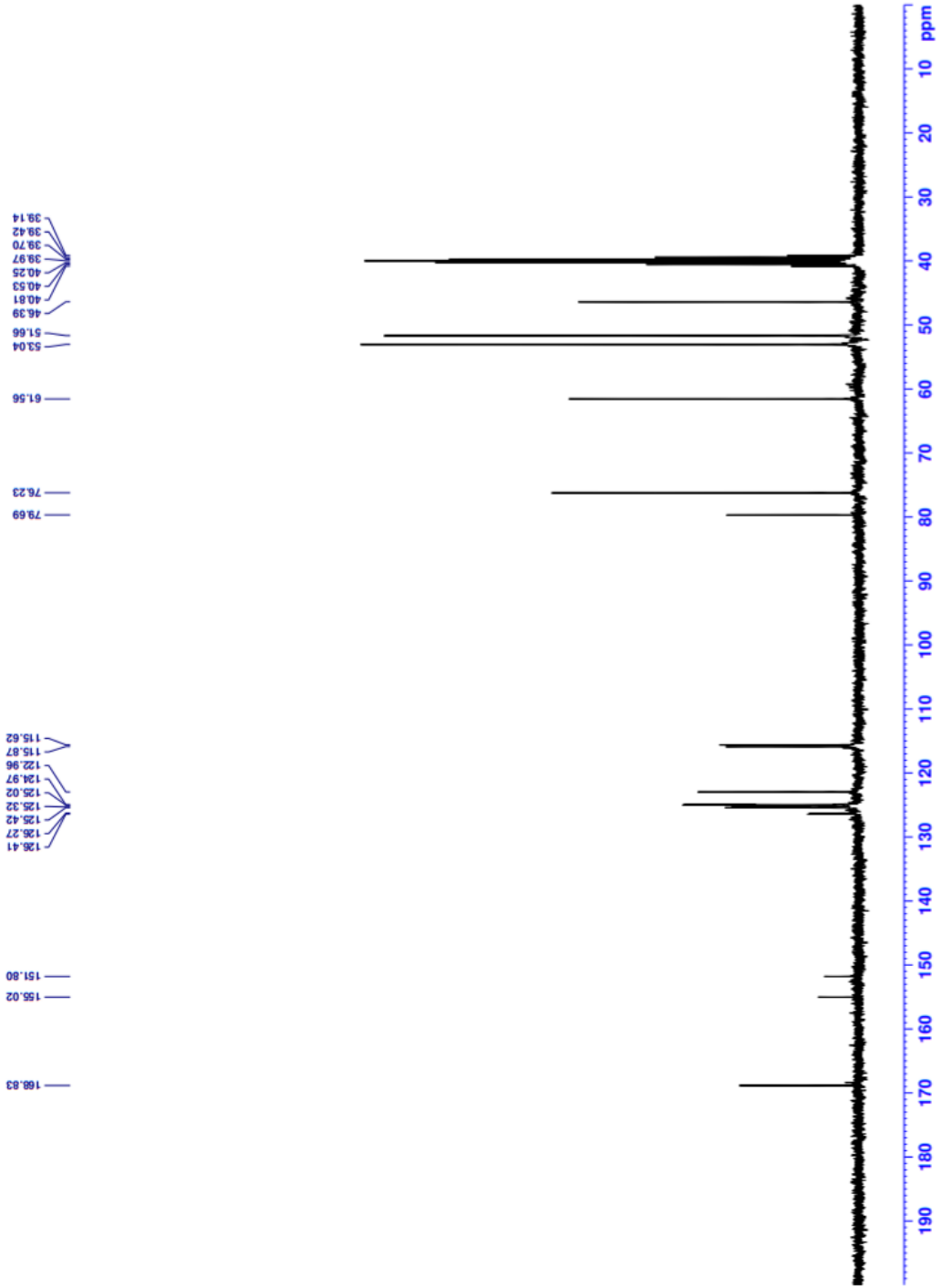
Current Data Parameters
NAME      FJ-3
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20200613
Time     6.55
INSTRUM  FOURIER300
PROBHD   5 mm DUL 13C-1
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  DMSO
NS        2048
DS        4
SWH       24414.062 Hz
FIDRES    0.745058 Hz
AQ         0.101887 sec
RG         501.887
DW         26.480 usec
DE         6.50 usec
TE         295.8 K
D1         1.0000000 sec
D11        0.0300000 sec
D31        0.0001500 sec
D40        0.0003990 sec
L4         23
L5         26
P32        90.00 usec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      75.487687 MHz
NUC1      13C
P1         15.00 usec
PLW1      15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      300.1812007 MHz
NUC2      13C
PCPRG2    waltz16
PCPD2     90.00 usec
PLW2      10.0000000 W
PLW3      0.20863999 W
PLW13     0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         75.480313 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```



# EK 33. Bileşik 2h'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-8\_26.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deryalfj-8\_26.lcd

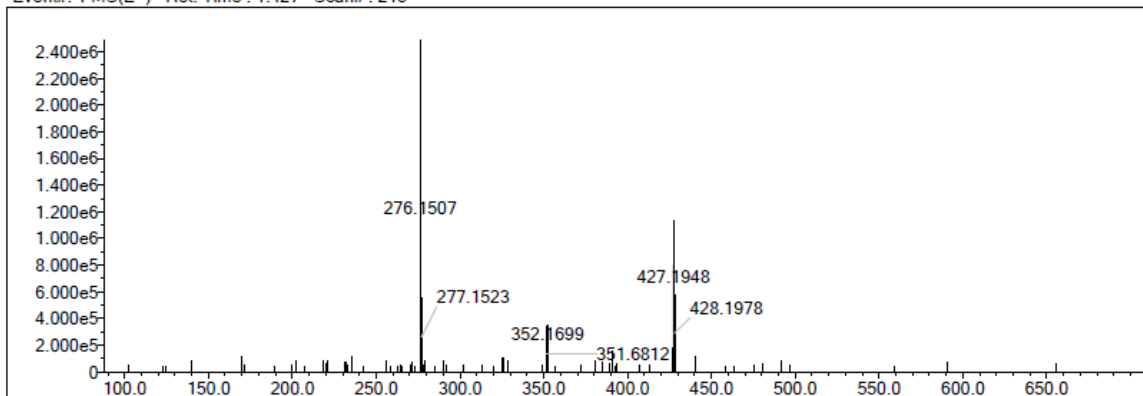
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

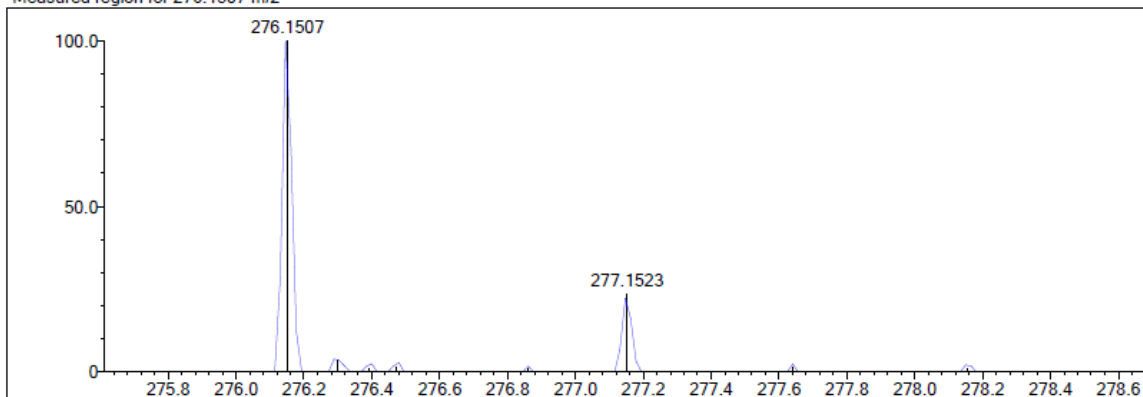
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

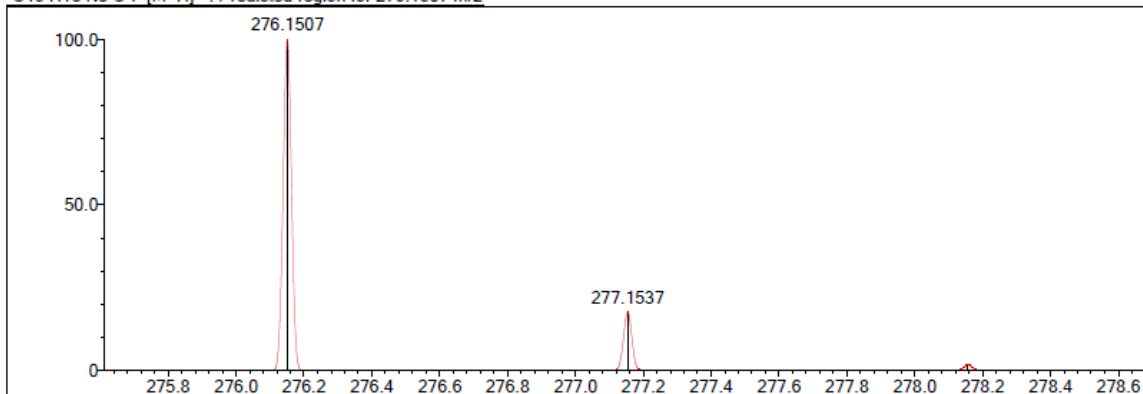
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.427 Scan#: 215



Measured region for 276.1507 m/z



C15 H18 N3 O F [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 276.1507 m/z

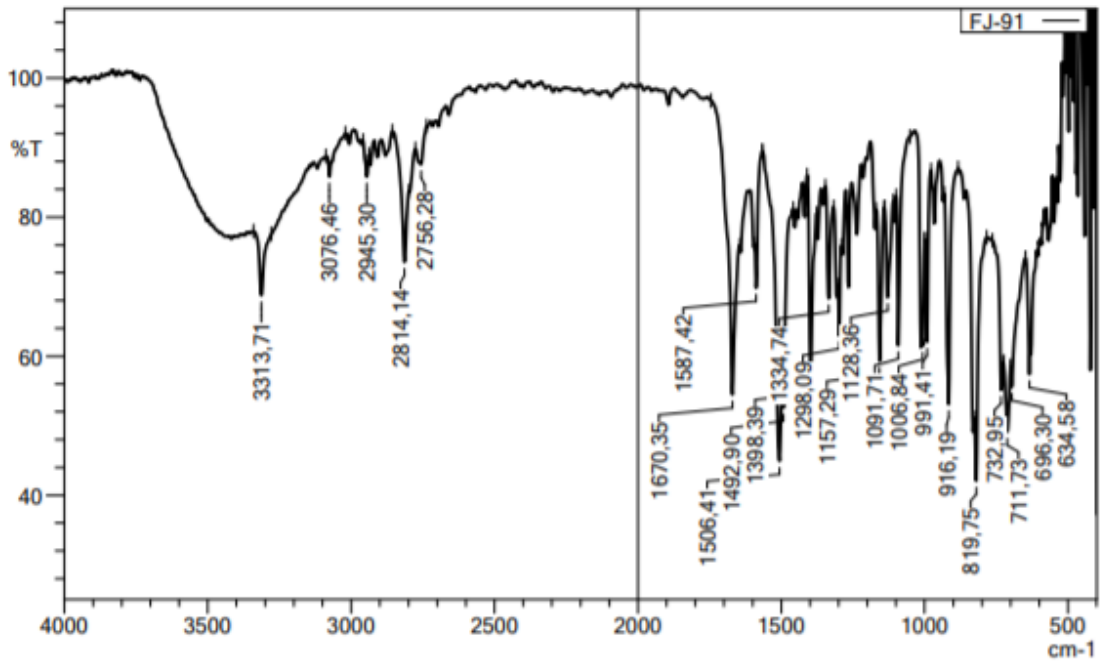
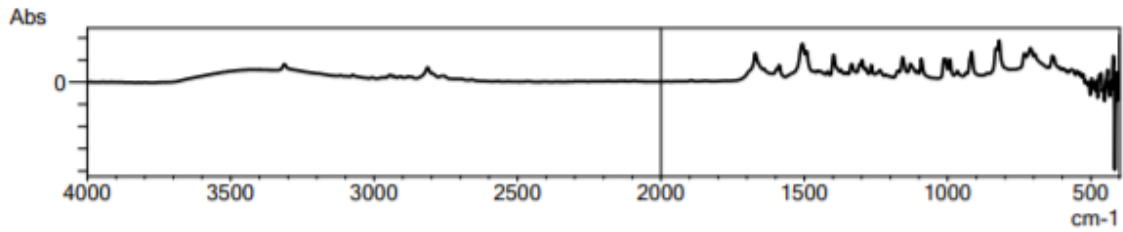


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	69.51	C15 H18 N3 O F	[M+H] <sup>+</sup>	276.1507	276.1507	0.0	0.00	69.51	8.0

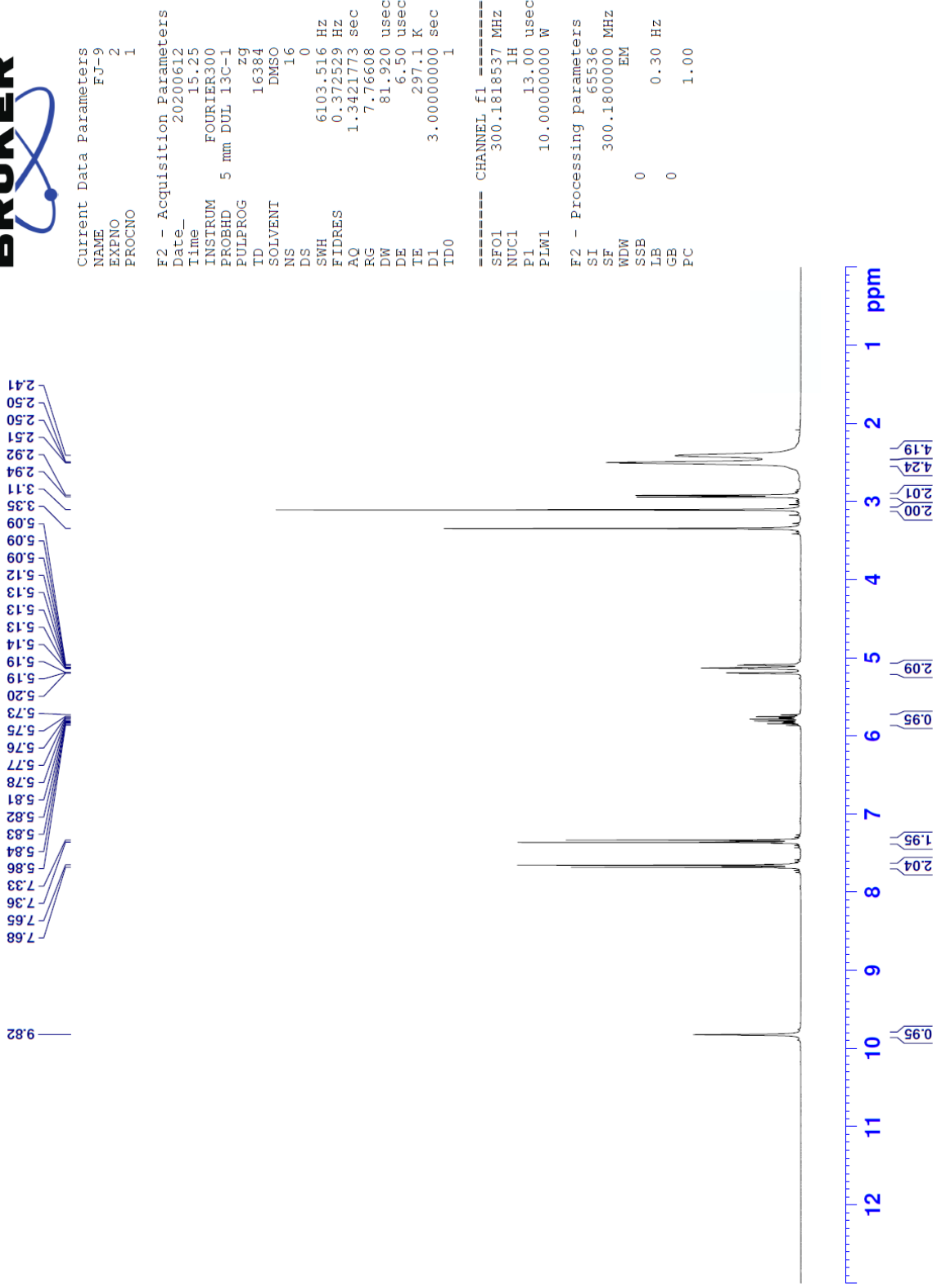
## EK 34. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:43:18
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deryal\FJ\FJ-91.ispd
Spectrum name	FJ-91
Sample name	FJ-9
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



# EK 35. Bileşik 2i'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



# EK 36. Bileşik 2i'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FU-9  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

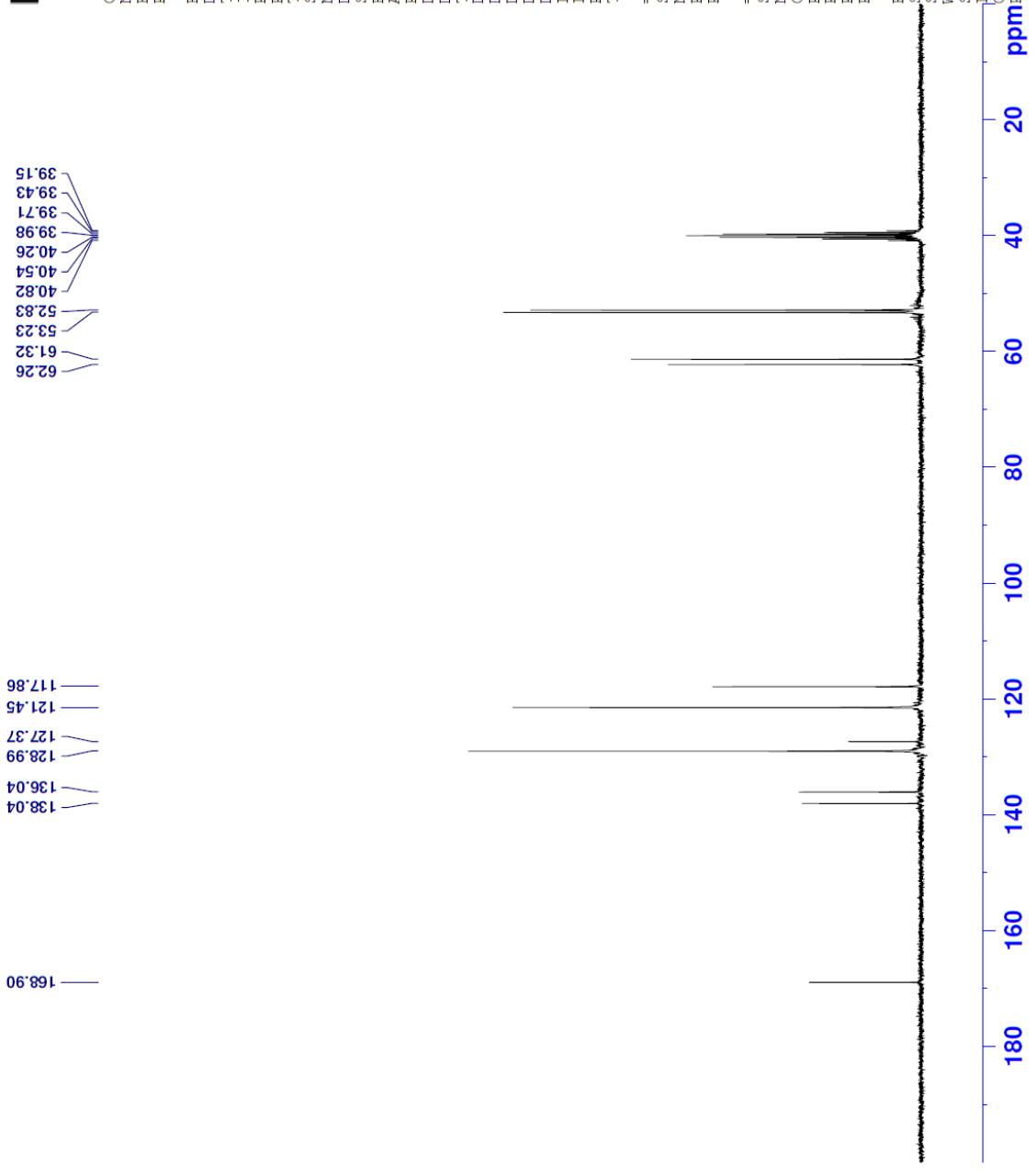
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200612  
 Time\_ 15:27  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zgpg  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 4  
 SWH 24414.063 Hz  
 FIDRES 0.745058 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 297.1 K  
 D1 1.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D31 0.00001500 sec  
 D32 0.89899998 sec  
 D40 0.00093990 sec  
 I4 23  
 L5 26  
 P32 90.00 usec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 15.00000000 W  
 =====  
 CHANNEL f2 =====  
 SFO2 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.20863899 W  
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 EM  
 WDW 0  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

62.26  
 61.32  
 53.23  
 40.82  
 40.54  
 40.26  
 39.98  
 39.71  
 39.43  
 39.15

168.90  
 138.04  
 136.04  
 128.99  
 127.37  
 121.45  
 117.86



# EK 37. Bileşik 2i'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-9\_27.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\lderya\fj-9\_27.lcd

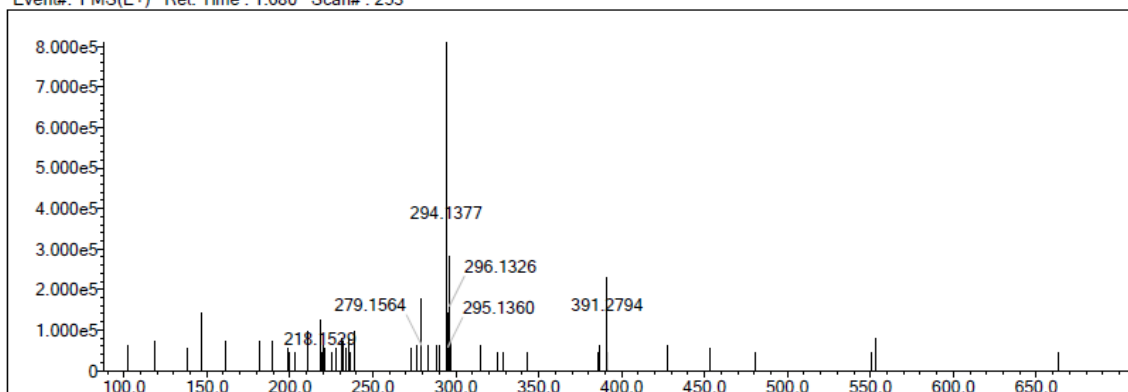
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 50  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

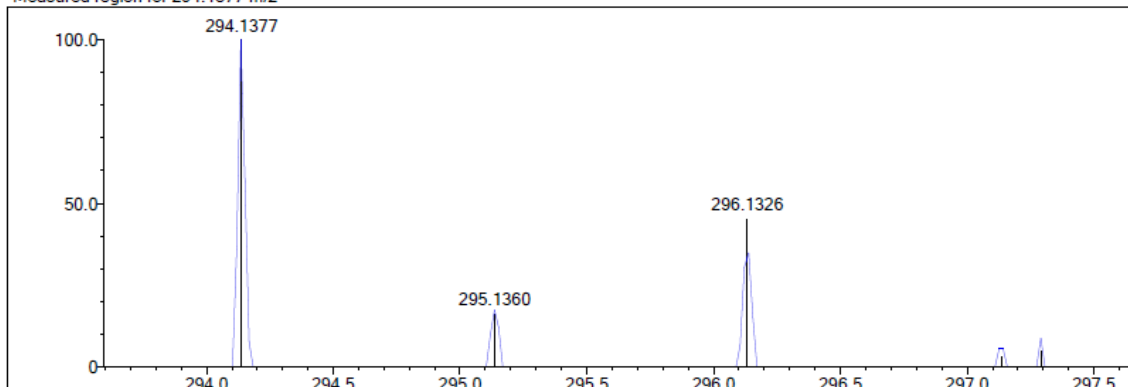
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

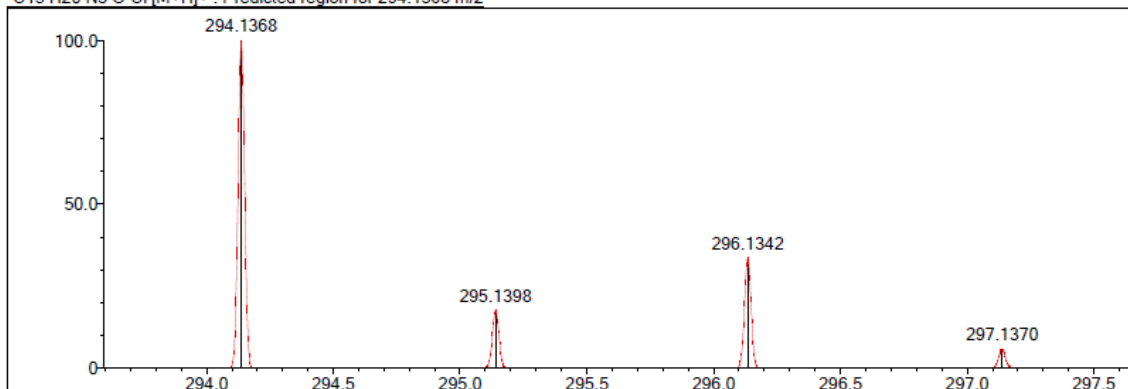
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.680 Scan#: 253



Measured region for 294.1377 m/z



C15 H20 N3 O Cl [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 294.1368 m/z

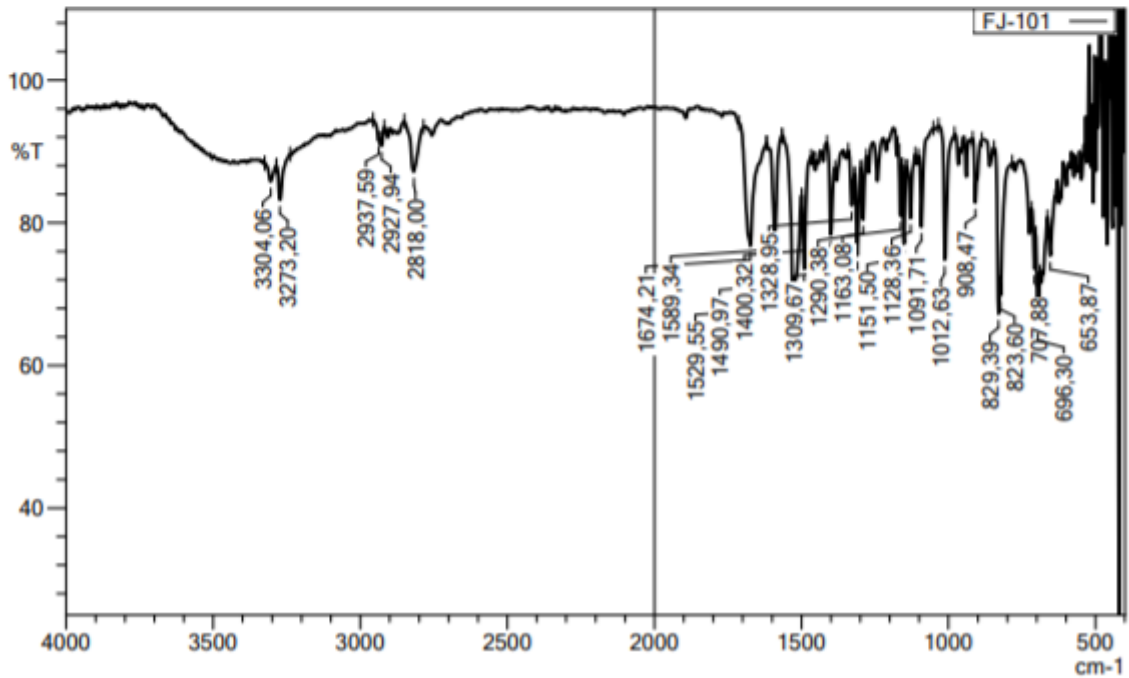
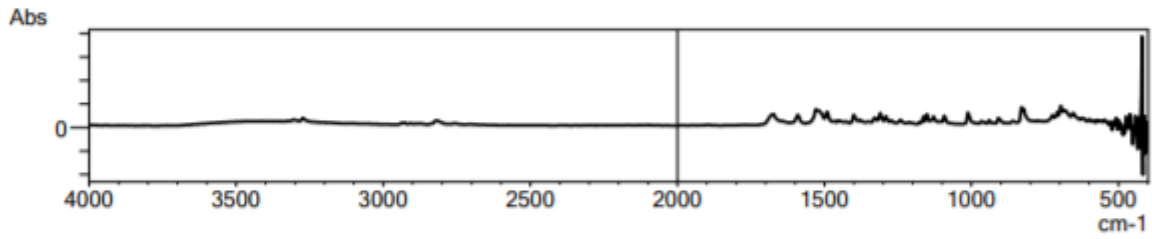


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	74.93	C15 H20 N3 O Cl	[M+H] <sup>+</sup>	294.1377	294.1368	0.9	3.06	79.00	7.0

## EK 38. Bileşik 2j'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:48:16
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deryal\FJ\FJ-101.jspd
Spectrum name	FJ-101
Sample name	FJ-10
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel





# EK 39. Bileşik 2j'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FJ-10  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200818  
 Time\_ 14.19  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.3421773 sec  
 RG 16.3389  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 297.9 K  
 D1 3.00000000 sec  
 ID0 1

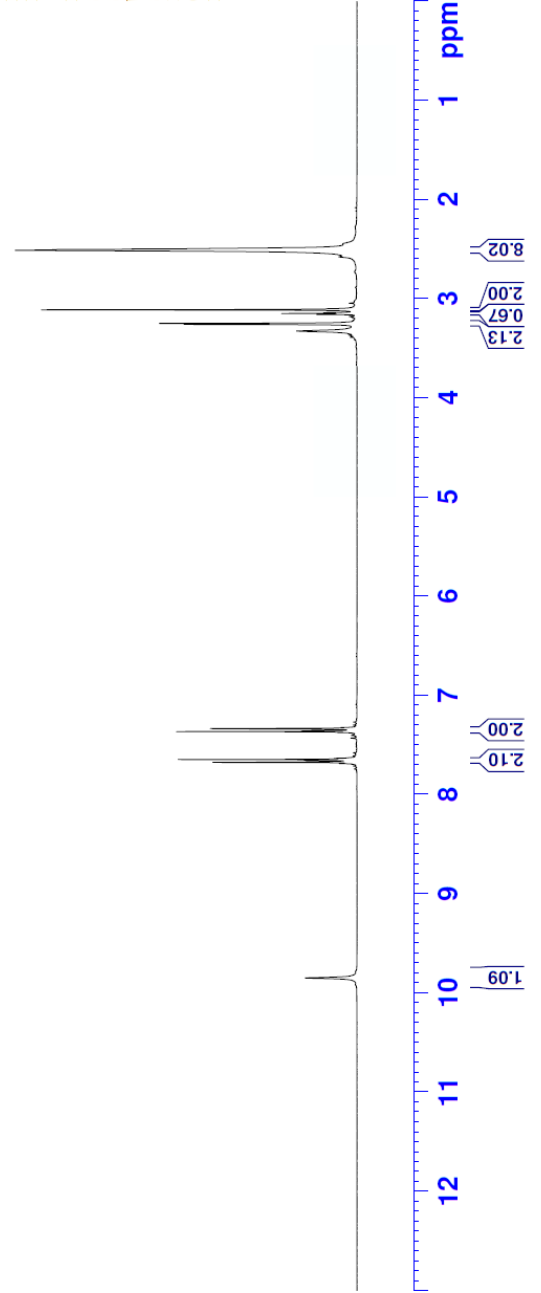
----- CHANNEL f1 -----  
 SFO1 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 6536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

2.51  
 3.11  
 3.14  
 3.15  
 3.16  
 3.16  
 3.25  
 3.26  
 3.33

7.34  
 7.36  
 7.65  
 7.68

9.85



12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

# EK 40. Bileşik 2j'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



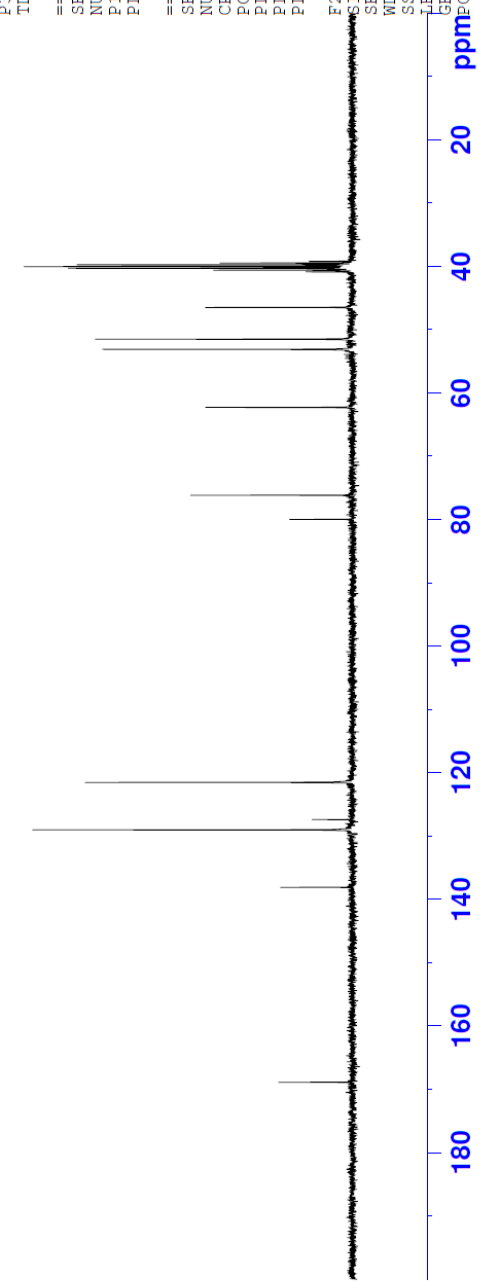
Current Data Parameters  
 NAME FU-10  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200818  
 Time\_ 14.21  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zgpg  
 ID 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 4  
 SWH 24414.063 Hz  
 FIDRES 0.745058 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 297.8 K  
 D1 1.0000000 sec  
 D11 0.0300000 sec  
 D31 0.0001500 sec  
 D32 0.8999998 sec  
 D40 0.0009390 sec  
 L4 23  
 L5 26  
 P32 90.00 usec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 15.0000000 W  
 ===== CHANNEL f2 =====  
 SF02 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.0000000 W  
 PLW12 0.20863999 W  
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

- 168.88
- 138.07
- 128.99
- 127.37
- 121.50
- 79.93
- 76.13
- 62.24
- 53.07
- 51.46
- 46.46
- 40.83
- 40.55
- 40.27
- 39.99
- 39.72
- 39.44
- 39.16



# EK 41. Bileşik 2j'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-10\_28.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-10\_28.lcd

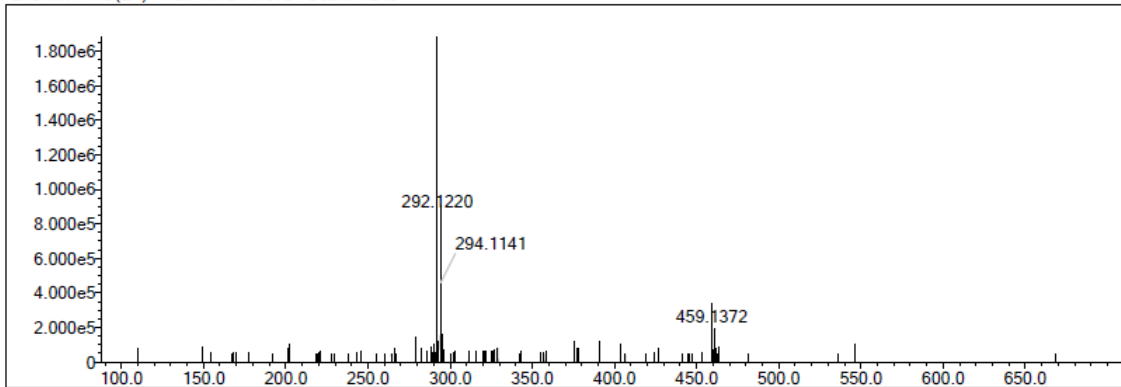
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 50  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

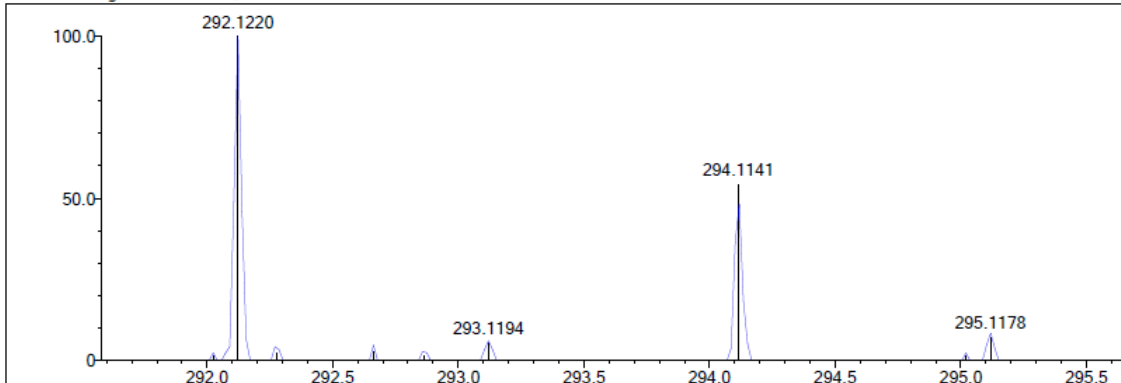
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

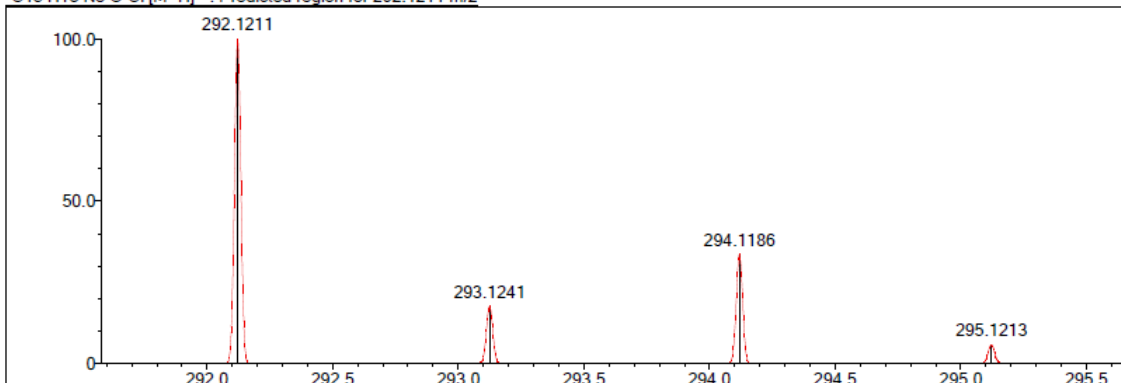
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.613 Scan#: 243



Measured region for 292.1220 m/z



C15 H18 N3 O Cl [M+H]+ : Predicted region for 292.1211 m/z

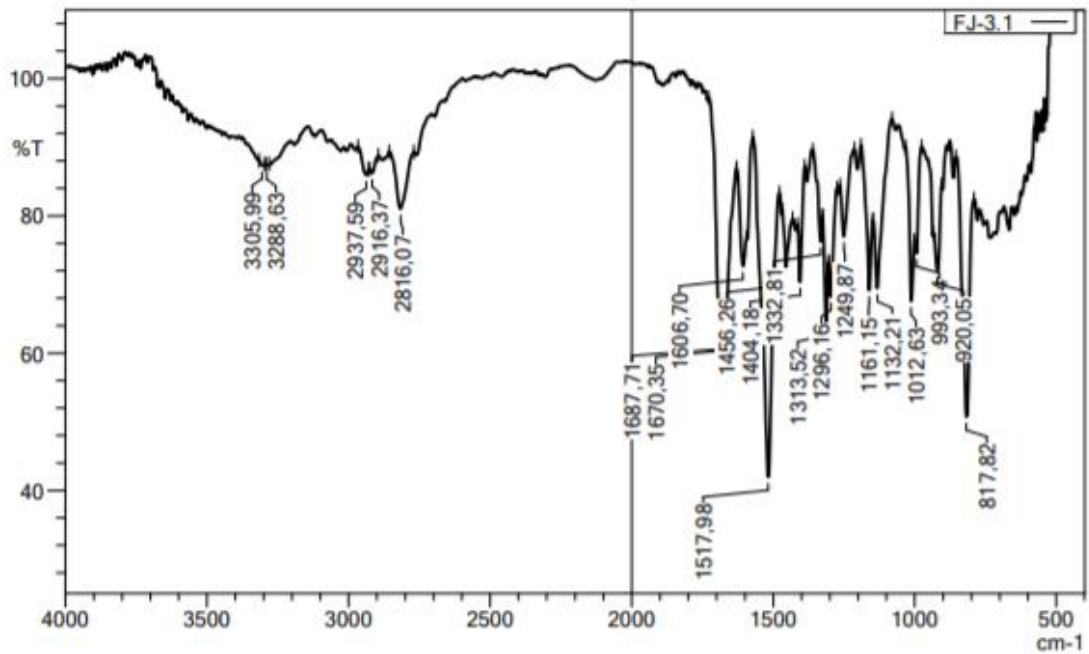
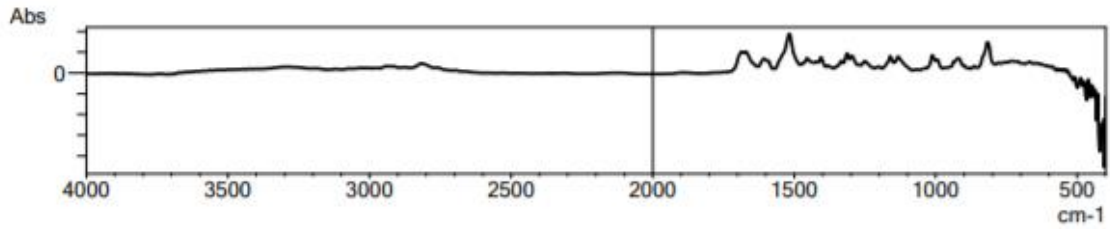


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	49.92	C15 H18 N3 O Cl	[M+H]+	292.1220	292.1211	0.9	3.08	52.66	8.0

## EK 42. Bileşik 2k'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:06:13
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\FJ\FJ-3.1.ispd
Spectrum name	FJ-3.1
Sample name	FJ-3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



# EK 43. Bileşik 2k'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



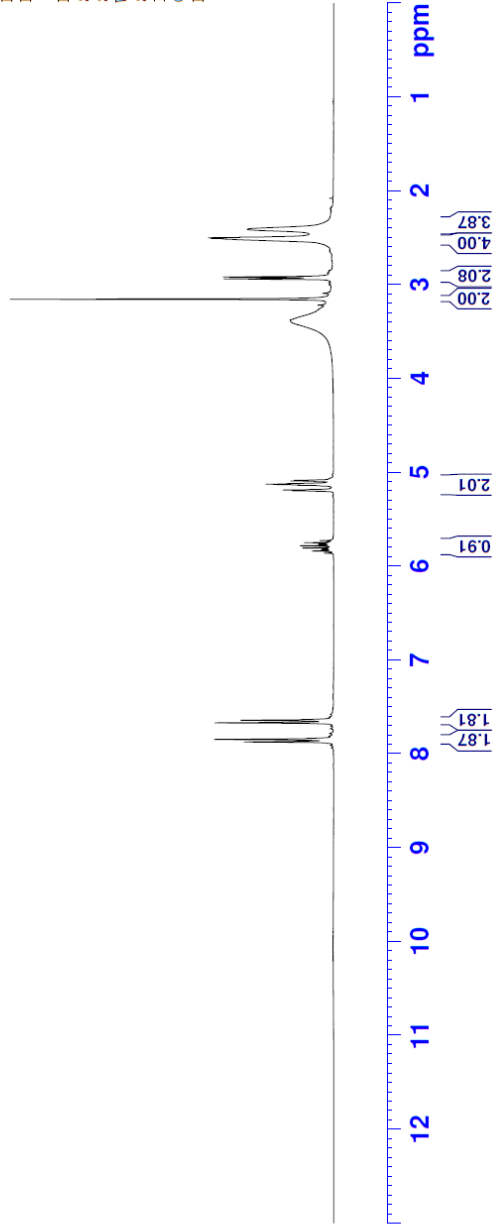
Current Data Parameters  
 NAME FJ-3  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time\_ 1.45  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 ID 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.342173 sec  
 RG 6.94077  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.2 K  
 DL 3.0000000 sec  
 TD0 1

CHANNEL f1  
 SFO1 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

7.87  
7.84  
7.67  
7.64  
5.86  
5.84  
5.83  
5.82  
5.81  
5.78  
5.77  
5.76  
5.75  
5.73  
5.20  
5.19  
5.14  
5.13  
5.12  
5.12  
5.09  
5.09  
3.38  
3.16  
2.94  
2.92  
2.51  
2.51  
2.50  
2.50  
2.41



12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

# EK 44. Bileşik 2k'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME FU-3  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

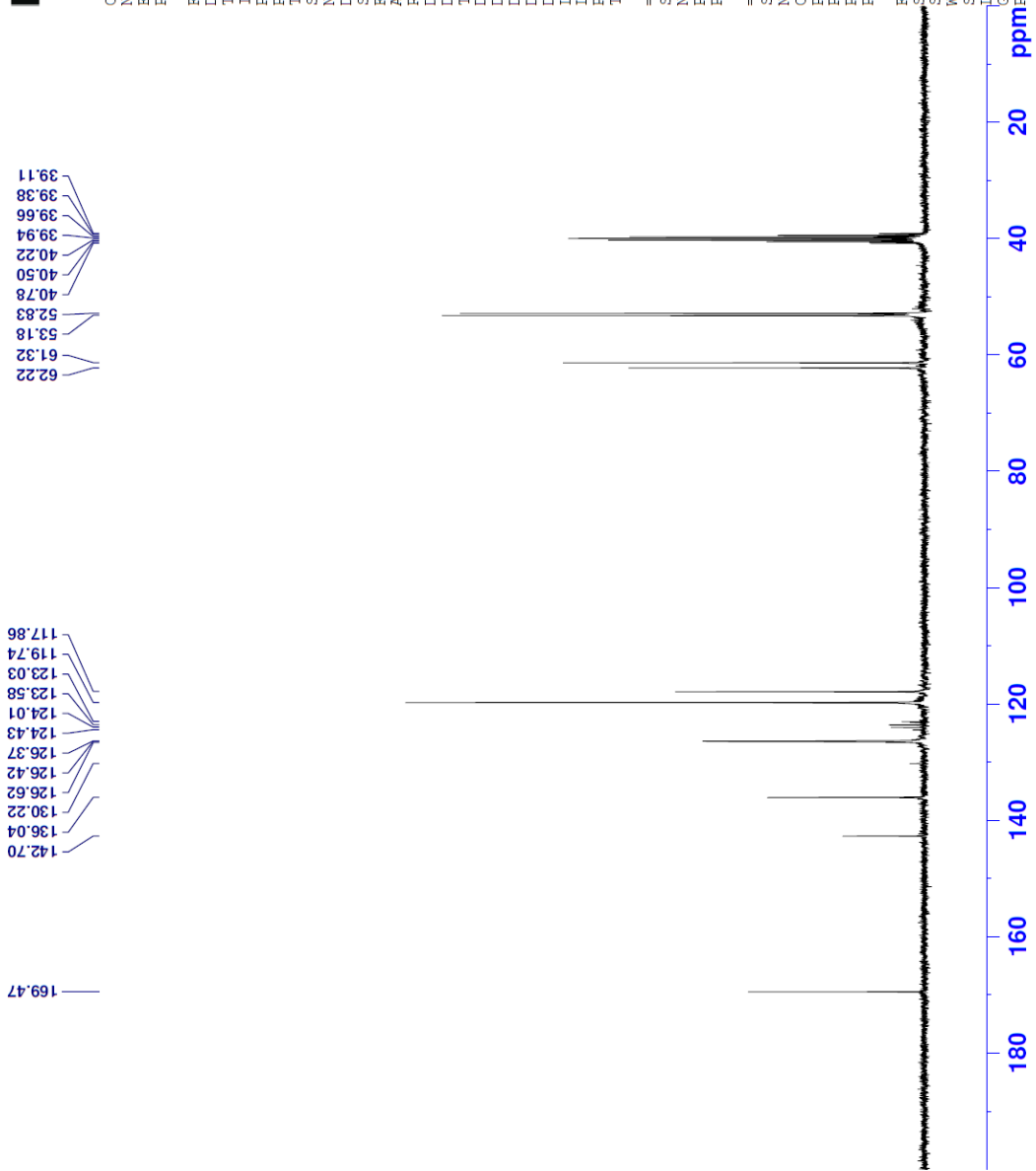
F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20200613  
 Time\_ 1.46  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 4  
 SWH 24414.063 Hz  
 FIDRES 0.745058 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.2 K  
 D1 1.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D31 0.00015000 sec  
 D32 0.89999998 sec  
 D40 0.00093990 sec  
 L4 23  
 L5 26  
 P32 90.00 usec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 15.0000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.20863999 W  
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 GB 0 1.00 Hz  
 PC 1.40



# EK 45. Bileşik 2k'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-3\_20.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-3\_20.lcd

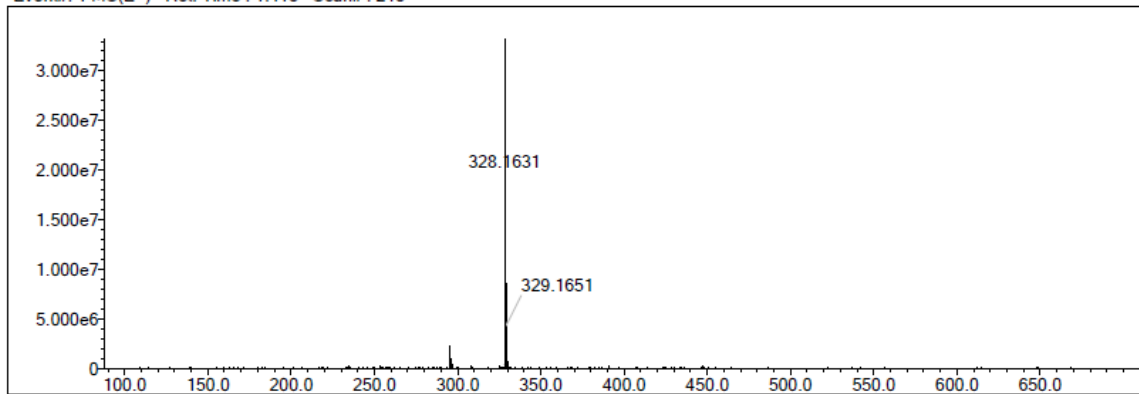
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	3	3	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 50  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

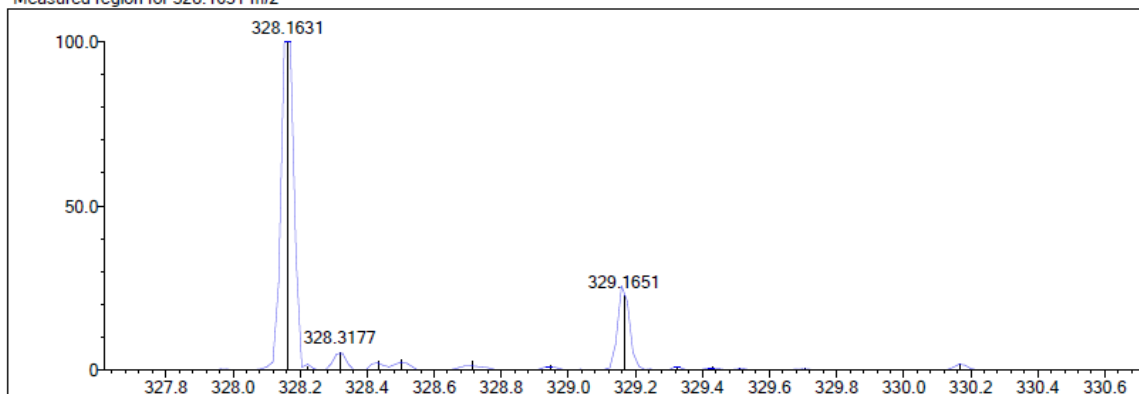
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

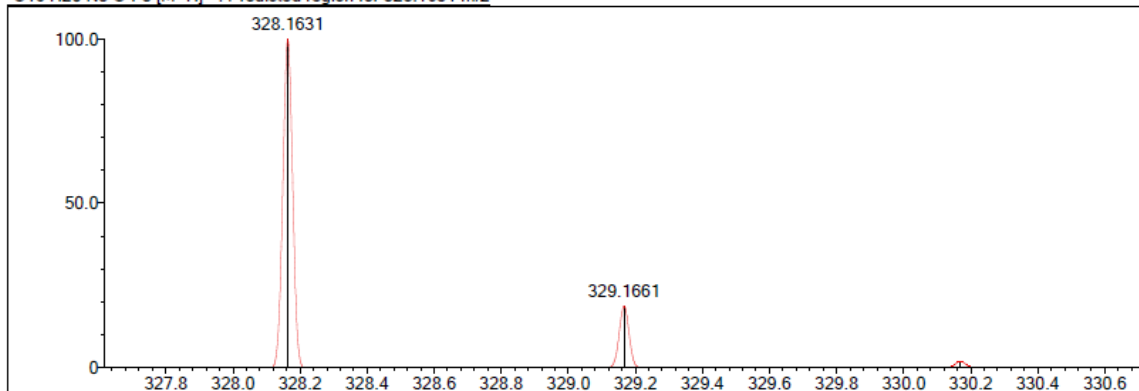
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.413 Scan#: 213



Measured region for 328.1631 m/z



C16 H20 N3 O F3 [M+H]+ : Predicted region for 328.1631 m/z

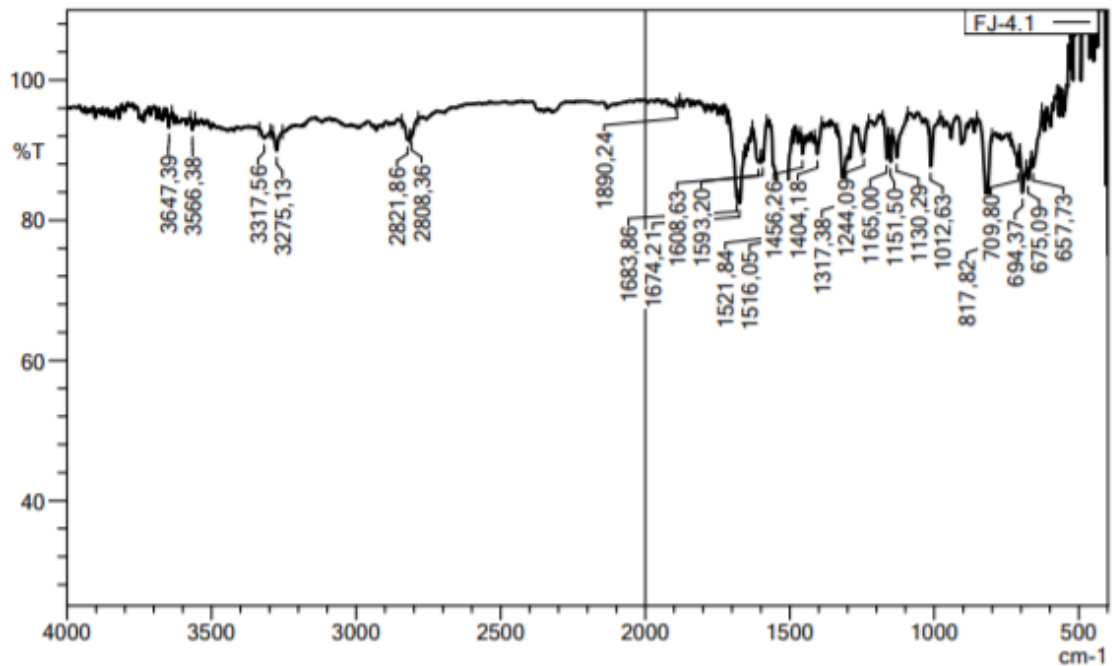
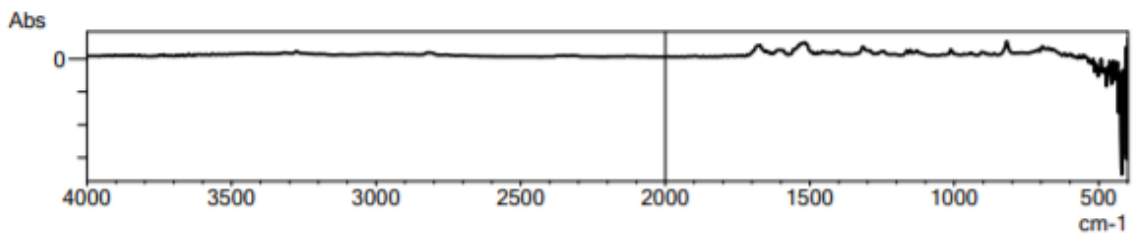


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.32	C16 H20 N3 O F3	[M+H]+	328.1631	328.1631	-0.0	0.00	90.32	7.0

## EK 46. Bileşik 2I'ye ait IR spektrumu

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	21.10.2020 14:11:46
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\FJ\FJ-4.1.ispd
Spectrum name	FJ-4.1
Sample name	FJ-4
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel





# EK 47. Bileşik 21'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

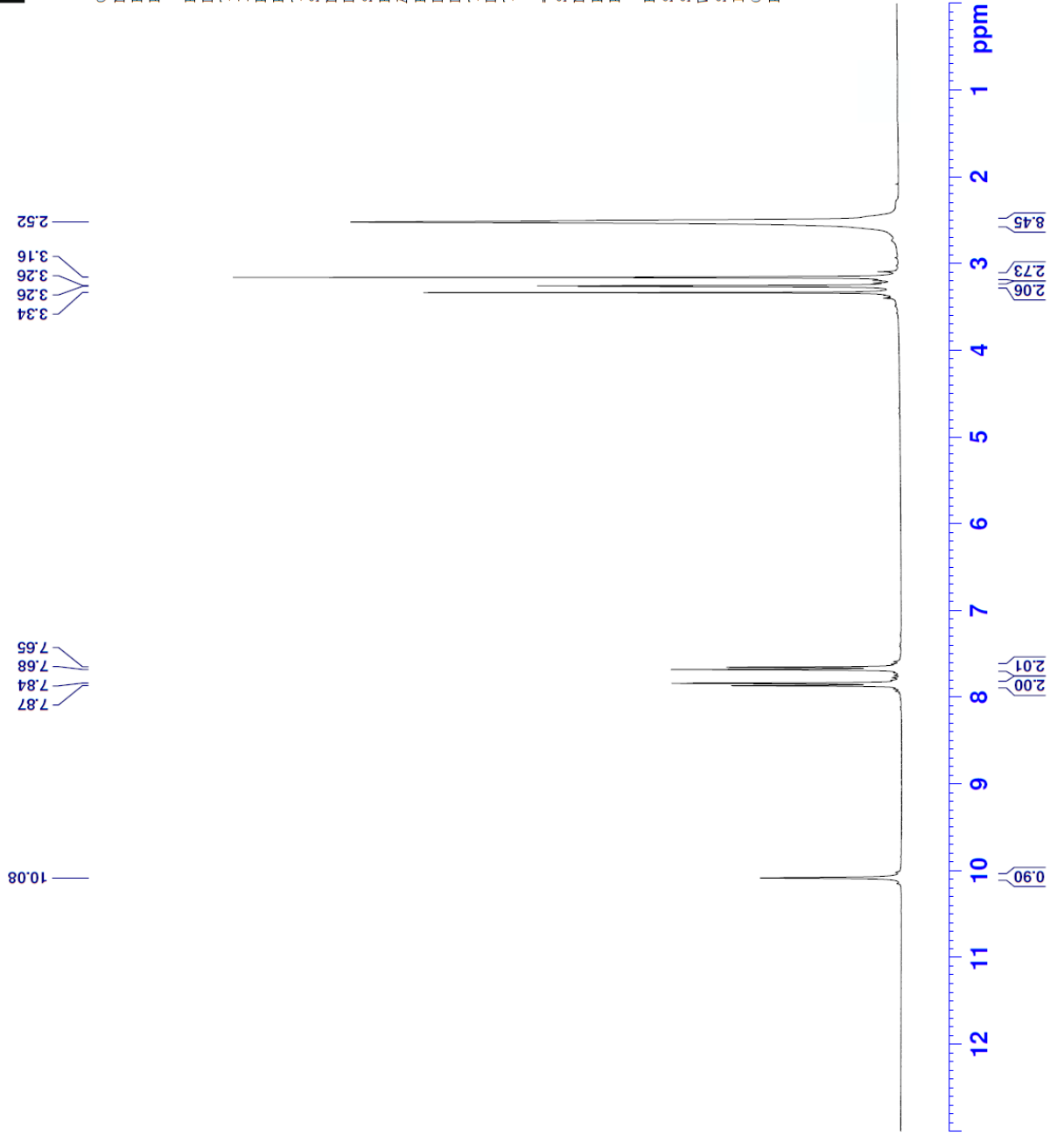


Current Data Parameters  
 Name FJ-4  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 2.46  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg  
 ID 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.372529 Hz  
 AQ 1.342173 sec  
 RG 14.9051  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.1 K  
 D1 3.0000000 sec  
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 300.1818537 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1800000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



# EK 48. Bileşik 21'ye ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



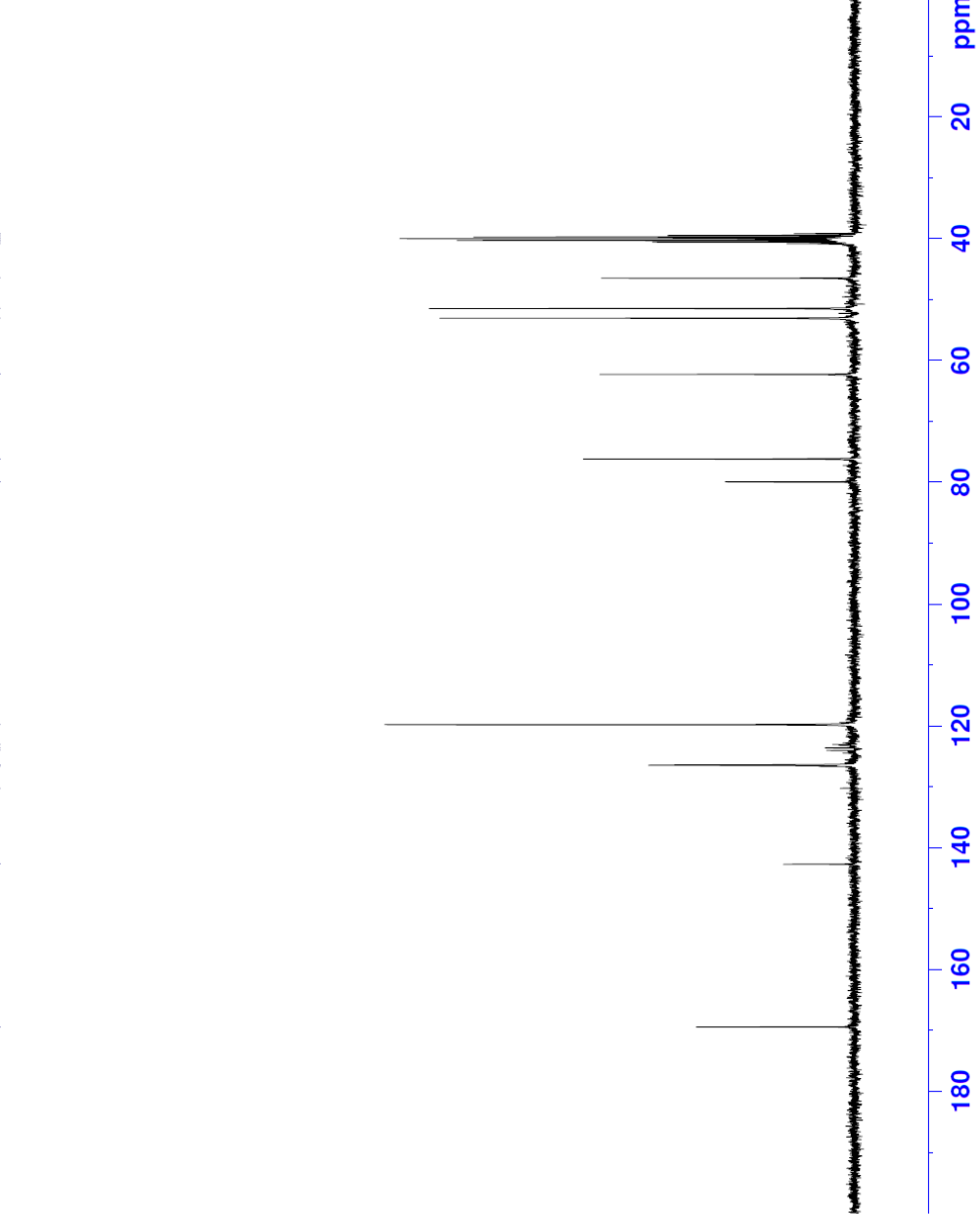
Current Data Parameters  
 NAME FU-4  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20200613  
 Time 2.48  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zgpg  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 4  
 SWH 24414.063 Hz  
 FIDRES 0.745058 Hz  
 AQ 0.6710886 sec  
 RG 501.187  
 DW 20.480 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.1 K  
 TL 1.0000000 sec  
 D1 0.0300000 sec  
 D11 0.0000000 sec  
 D31 0.0001500 sec  
 D32 0.8999998 sec  
 D40 0.0009399 sec  
 L4 23  
 L5 26  
 F32 90.00 usec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 75.4878687 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 15.0000000 W  
 ===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 300.1812007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.0000000 W  
 PLW12 0.20863999 W  
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4803210 MHz  
 WDM 0  
 SSB 0  
 HB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

169.42  
 142.69  
 130.27  
 126.63  
 126.45  
 126.40  
 124.02  
 123.59  
 123.04  
 119.77  
 79.91  
 76.14  
 62.26  
 53.04  
 51.44  
 46.45  
 40.81  
 40.53  
 40.25  
 39.98  
 39.70  
 39.42  
 39.14



# EK 49. Bileşik 21'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - fj-4\_21.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\fj-4\_21.lcd

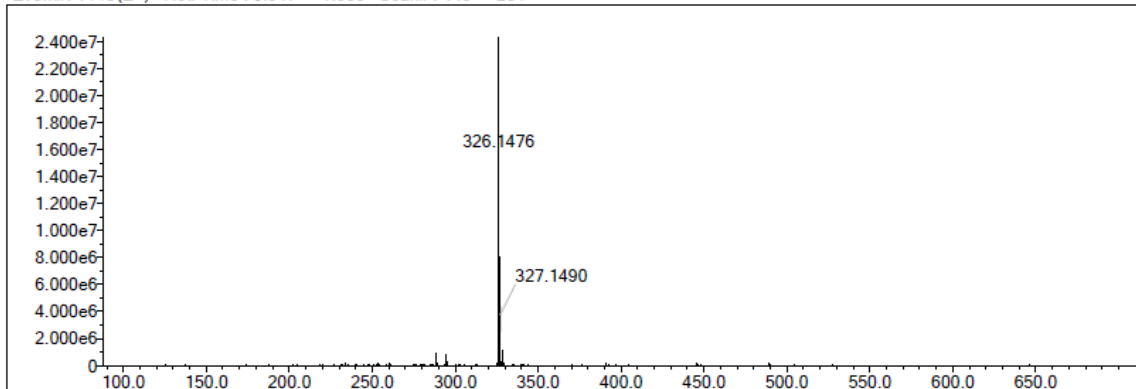
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	1	4	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	7	33	F	1	3	3	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

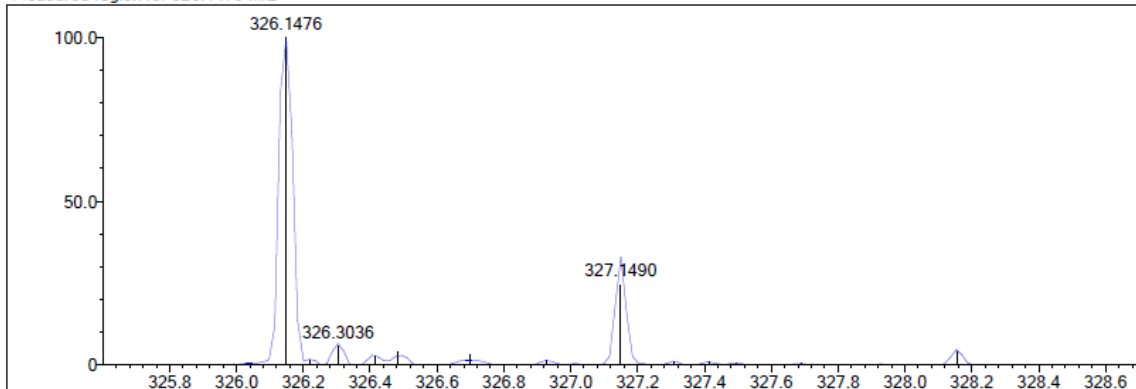
DBE Range: 5.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

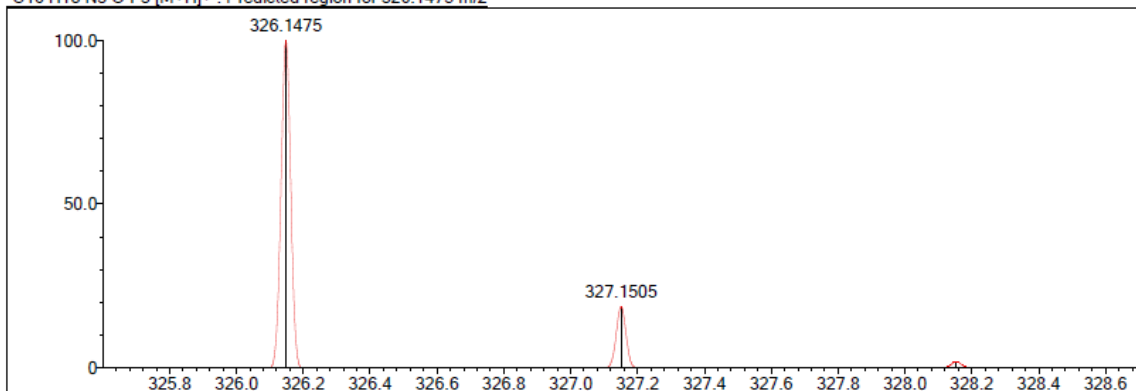
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 0.947 -> 1.533 Scan# : 143 -> 231



Measured region for 326.1476 m/z



C16 H18 N3 O F3 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 326.1475 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	70.47	C16 H18 N3 O F3	[M+H] <sup>+</sup>	326.1476	326.1475	0.1	0.31	70.47	8.0