

BAZI 6-[4-(2-FENİL-4-ARİLİDEN-5-OKSO-  
2-İMİDAZOLİN-1-İL)FENİL]-4,5-DİHİDRO-  
3(2H)-PİRİDAZİNON  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTIİPERTANSİF ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

Ecz. A. Qayum. NURZAI

BAZI 6-[4-(2-FENİL-4-ARİLİDEN-5-OKSO-2-  
İMİDAZOLİN-1-İL)FENİL]-4,5-DİHİDRO-  
3(2H)-PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE ANTİHİPERTANSİF  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. A. Qayum Nurzai

Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca  
Farmasötik Kimya Anabilimdalı'nda  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Eylül 2001

A. Qayum Nurzai'nin YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "BAZI 6-[4-[2-FENİL-4-ARİLİDEN-5-OKSO-2-İMİDAZOLİN-1-İL)]FENİL]-4,5-DİHİDRO-3(2H)-PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİHİPERTANSİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

25/09/2001

Üye: Prof.Dr. Şeref DEMİRAYAK

Üye: Prof.Dr. Zafer CESUR

Üye: Y.Doç.Dr. Kadriye BENKLİ

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 18.9.2001  
gün ve 23/2 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

**Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Müdürü

## ÖZET

Piridazinon türevlerinin kardiyovasküler sistem üzerinde çok önemli etkileri olduğu bilinmektedir. 6-Aril-3(2H)piridazinon yapısının söz konusu etkiler için bir farmakoforik grup olduğu göz önüne alınarak, bu çalışmada, antihipertansif etki elde etmek amacıyla türevleri sentezlenmiştir. Bunun için, 3-(4-aminobenzoil)propanoik asid, hidrazin ile reaksiyona sokularak, 6-(4-aminofenil)-3(3H)piridazinon elde edilmiştir. Bu bileşik 2-fenil-4-ariliden-5-oksazolon türevleri kondenzasyona tabi tutularak ulaşılmıştır. Elde edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz ve UV, IR, NMR ve MS spektral verileri kullanılarak kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin antihipertansif etkileri, *in vivo* olarak tail cuff metodu ve *in vitro* olarak sheep carotid ringleri kullanılarak araştırılmıştır. Bileşiklerin, kayda değer derecede antihipertansif etki gösterdikleri saptanmıştır.

## ANAHTAR KELİMELER

Piridazinon, oksazolon, sentez, yapı aydınlatma ve antihipertansif etki

## SUMMARY

Pyridazinone derivatives are known with their effects on cardiovascular system. Considering 6-aryl-3-(2H)pyridazinone residue the pharmacophoric group, in this study we aimed the synthesis of new derivatives of this residue to obtain antihypertensive activity. For this purpose, 3-(4-aminobenzoyl)propanoic acid was reacted with hydrazine to obtain 6-(4-aminophenyl)-3(2H)-pyridazinone and the latter was condensed with 2-phenyl-4-arylidene-5-oxazolones to obtain final products. The structure elucidation of the compounds was performed by elemental analyses results and UV, IR, NMR and MS spectral data.

Antihypertensive activities of the compounds were examined *in vivo* by tail cuff method and *in vitro* by sheep carotid rings. It was observed that our compounds possess notable antihypertensive activity.

## KEY WORDS

Pyridazinone, oxazolone, synthesis, structure elucidation and antihypertensive activity

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
SUMMARY.....	ii
1. Giriş ve amaç.....	1
2. Kaynak Bilgisi.....	4
2.1. Kardiyovasküler sistem ile ilgili kaynak bilgisi.....	4
2.2. Bileşiklerin sentez yöntemleri.....	6
2.2.1. Arilpropanoik asitlerin eldesi.....	6
2.2.2. 6-Aril-4,5-dihidro3(2H)-piridazinon türevlerinin eldesi.....	9
2.2.3. 2-Fenil-4-benziliden-5(4H)-oksazolon türevlerinin eldesi .....	9
2.2. Piridazinon türevleri üzerinde yapılmış çalışmalar.....	24
3. Deneysel Bölüm.....	24
3.1 . Materyal ve yöntemler.....	24
3.1.1 Kullanılan aletler.....	24
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	24
3.2. Başlangıç maddelerin elde edilmeleri.....	25
3.2.1. Hippürik asit eldesi.....	25
3.2.2. 2-Fenil-4-ariliden-5-oksazolon türevlerinin eldesi için genel yöntem .....	25
3.2.3. 3-[4-(asetilamino)benzoil]propanoik asit eldesi.....	30
3.2.4. 3-[4-(amino)benzoil]propanoik asit eldesi.....	30
3.2.5. 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon eldesi.....	30

3.3.	6-[4-[2-Fenil-4-ariliden-5-okso-2-imidazolin-1-il)]fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Türevlerinin Edesi İçin Genel Yöntem .....	31
3.4.	Farmakolojik deneyler.....	42
4.	Sonuç ve Tartışma.....	43
4.1.	Bileşiklerin eldesi.....	43
4.2.	Bileşiklerin yapı tayini.....	46
4.2.1.	UV Spektrumlarının değerlendirilmesi.....	47
4.2.2.	IR Spektrumlarının değerlendirilmesi.....	47
4.2.3.	<sup>1</sup> H-NMR Spektrumlarının değerlendirilmesi.....	49
4.2.4.	MS Spektrumlarının değerlendirilmesi.....	49
4.3.	Farmakolojik sonuçların değerlendirilmesi.....	49
5.	Referanslar.....	54

Ekler

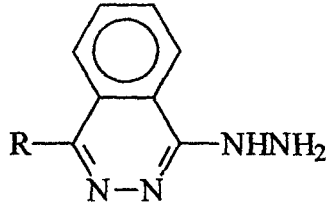
## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde en çok korkulan hastalığın kanser olmasına rağmen, ölüm oranının en yüksek olduğu hastalıklar, kardiyovasküler sisteme bağlı hastalıklar olduğu bilinmektedir<sup>1,2</sup>. Bu hastalıklardan biri olan hipertansiyon, sebebi pek çok faktöre bağlı olan ve henüz nedenleri tam olarak aydınlatılamamış ve çok yaygın bir şekilde görülen bir hastalıktır. Hipertansiyonun toplumda görülme sıklığı % 15-20 kadardır. Ancak bu oran kırk yaşın üstünde yaşın ilerlemesiyle artmaktadır. 60 yaşın üstünde bu oran % 50 yi geçmektedir<sup>3</sup>.

Hipertansiyon tedavisi, klinikte diüretik, kalsiyum kanal blokasyonu, anjiyotensin konverting enzim inhibisyonu, anjiyotensin reseptör blokasyonu,  $\beta$ -adrenerjik reseptör blokasyonu,  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokasyonu, santral etkiyle kan basıncının düşürülmesi, direkt etkiyle vazodilasyon gibi etkilerle palyatif olarak yapılabilmektedir<sup>1-6</sup>.

Piridazin halka sistemini taşıyan pek çok bileşiğin kardiyovasküler sistem üzerinde bazı önemli farmakolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir<sup>7,8</sup>. Söz konusu halka sistemini içeren bileşikler üç grupta incelemek mümkündür. İlk grupta, hidrazino substitüe piridazinler düşünülebilir. Bu bileşiklerin en tanınmış proto tipleri birer ftalazin türevidir, **I**, olan hidralazin ve dihidralazindir. Bu bileşiklerdeki hidrazino grubu farmakoforik grup olarak kabul edilmiştir. Bu grupta ilaç olarak geliştirilmiş ve klinik kullanımı olan piridazin türevleri, **II**, oksadralazin, pildralazin, kadralazin ve mopidralazin olarak sayılabilir. İkinci grubu,  $\beta$ -bloke edici farmakoforik grup olarak bilinen 3-süstitüe amino-2-hidroksipropiloksi kalıntısı içeren bileşikler, oluşturmaktadır<sup>9</sup>. Prizidilol, **III**, dramedilol, **IV**, TZC-1370'de, **V**, hidrazino-piridazin kalıntısı yer alırken hidrazino grubu içermeyen piridazinon grubu türevler de, **VI**, geliştirilmiştir.

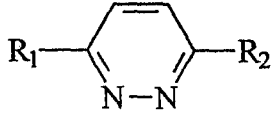




I

R

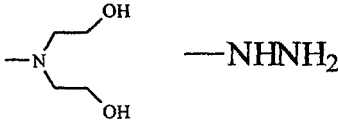
Hidralazin H  
Dihidralazin NHNH<sub>2</sub>



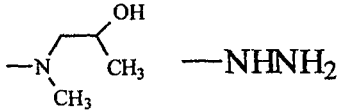
R<sub>1</sub>

II R<sub>2</sub>

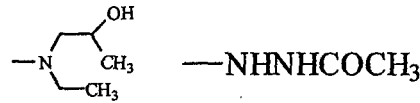
Oksadralazin



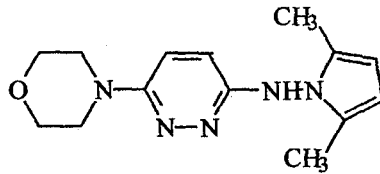
Pildralazin



Kadralazin

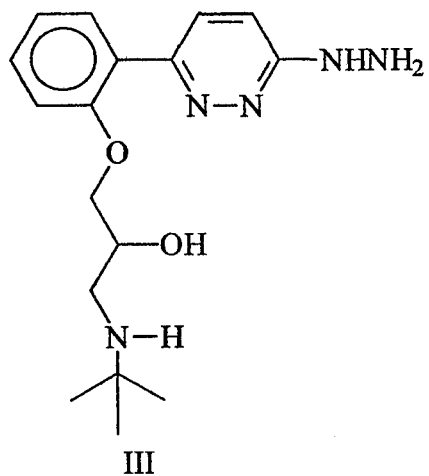


Mopidralazin

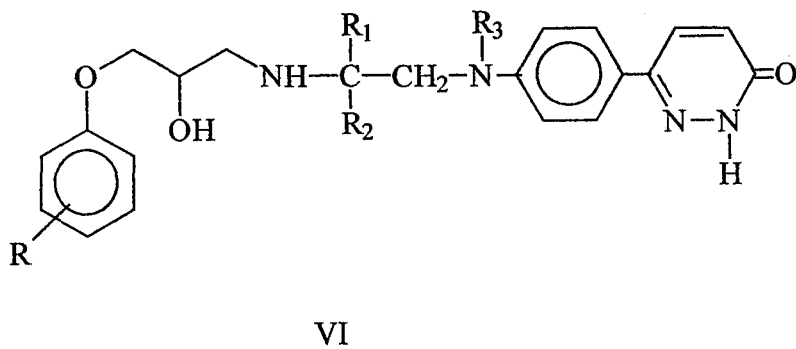
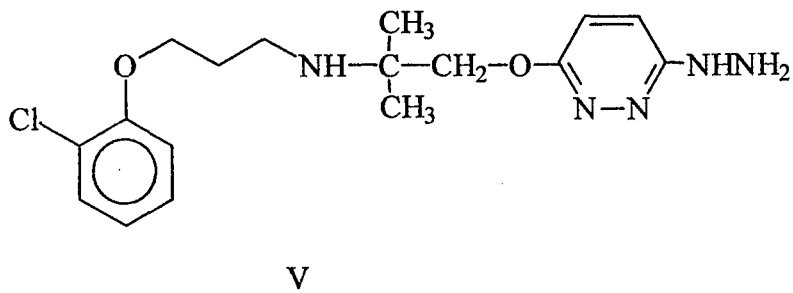
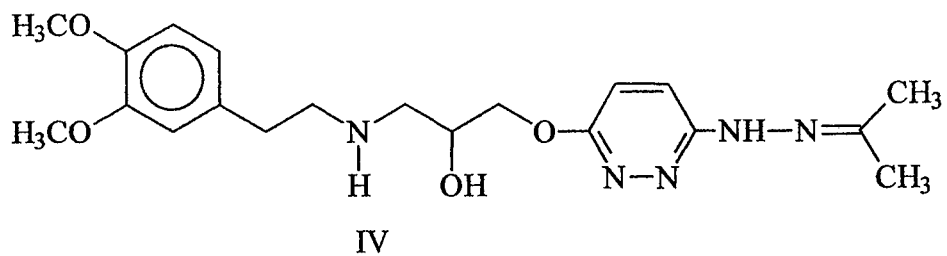


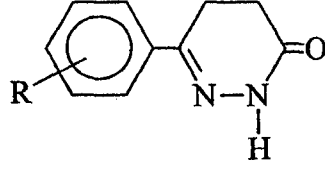
Son grupta, 4,5-dihidropiridazinon türevi bileşikler, VII, bulunmaktadır. Bu bileşikler daha önceki iki grupta olduğu gibi klasik hipotansif farmakoforik grup olan hidrazino grubunu içermezler. Çalışma konumuzu da bu grup bileşikler, yani, 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri oluşturmaktadır. 6-Aril-3(2H)-piridazinon türevlerinin kardiyovasküler sistem üzerinde pozitif inotropik, antihipertansif, platelet agregasyon inhibasyonu etkilerinin olduğu bilinmektedir<sup>9,10</sup>.

Prizidilol



Dramedilol





## VII

Bunun dışında, analjezik, antiinflamatuvar, antiülser, antidepresan, anksiyolitik, trankilizan, antikonvülzan, miyorelaksan, antitümör, immünosüpresan, antiviral antibakteriyel, antifungal ve antialerjik etkiler gösteren bileşikler sentenlenmiştir<sup>9-18</sup>.

Bir bakıma, bu bileşikler, ilk söz edilen grupta hidrazino türevlerinin ve ikinci grupta söz edilen  $\beta$ -blokör farmakoforik grubu taşıyan türevlerin başlangıç maddeleridirler. Bu sentez kolaylığı nedeniyle ve 6-sübstitüe fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon yapısının hipotansif etki için bir farmakoforik kalıntı olduğu görüşünün ağırlık kazanması, piridazinon türevlerinin, hem kimyasal hem de farmakolojik açıdan büyük ilgi görmelerine neden olmuştur<sup>9</sup>.

Bu çalışmada, 6-[4-(2-fenil-4-ariliden-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin sentezlenmesi ve antihipertansif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. KAYNAK BİLGİSİ

### 2.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEMLE İLGİLİ KAYNAK BİLGİSİ

Hipertansiyon, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile ortaya çıkan bir kardiyovasküler hastalıktır. Hipertansiyon zamanla arterlerde irreversibil zedelenmelere neden olarak ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar. Hipertansiyon, primer (esansiyel) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Temel nedenleri belli olmayan primer hipertansiyon, olguların yaklaşık %95'ini oluşturur. Geri kalan %5 olayda hipertansiyon böbrek rahatsızlıkları, renovasküler hastalıklar ve bazı endokrin hastalıklar (tiroid, adrenal, paratroid ve ön hipofiz hastalıkları gibi olmak üzere arteriyel kan basıncını yükselttiği bilinen primer patolojik bozukluklara bağlıdır. Kullanılan bazı ilaçlarda da hipertansiyona yol açabilir<sup>3</sup>.

Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), etkin bir platelet agrege edici ve vazokonstriktör ajandır. İntravasküler sistemde platelet agregasyonun oluşumu, miyokardial ve serebral sirkülasyon

düzensizlikleri venöz trombozları kardiyak ve serebral enfarktüsler ve arteriyoskleroz gibi yaygın olarak kardiyovasküler hastalıklarda önemli patojenik bir faktördür. Bu nedenle,  $TxA_2$ 'nin aktivitesini ve/veya sentezini suprese eden bileşikler platelet agregasyon inhibitörü ve güçlü antitrombotik ajanlar olarak geliştirilmişlerdir<sup>2</sup>.

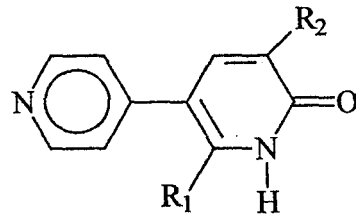
Platelet agregasyonun indirekt etkilerle hipertansiyona neden olduğu göz önüne alınırsa, 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerinin hem antihipertansif etkiyi hem de platelet agregasyon inhibisyonu etkiyi bir arada hibrit drog olarak gösterebilmesi konunun önemini vurgulamak açısından ayrıca önem taşımaktadır<sup>5</sup>.

Bu bileşiklerin yüksek ve uzun etki süreli hipotansif etki göstermeleri nedeniyle, bu etkinin  $\alpha_1$ -reseptör bloke edici etkiden kaynaklandığı düşünülmüş ve araştırmalar sonunda bileşiklerin  $\alpha_1$ -bloke etme ve hipotansif aktiviteleri arasında iyi bir korelasyonun bulunduğu gösterilmiştir<sup>1-6</sup>.

Sonuç olarak ister  $\alpha_1$ -bloke edici etkinin, ister  $\beta$ -bloke edici etkinin isterse platelet agregasyonu inhibitör etkinin tezahürü ile olsun, antihipertansif etki bu bileşiklerin en önemli özelliğini oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin kardiyovasküler sistem ile ilgili bir diğer önemli etki de bronkodilatör etkidir. Bu etki,  $TxA_2$  sentetaz inhibisyonu ve  $\beta$ -bloke edici etkinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir<sup>3</sup>.

Konjestif kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklarının belki de en önemlisidir. Zira kardiyovasküler hastalıklarla ilgili ölüm olaylarının çoğu bundan kaynaklanmaktadır. Bu hastalığın tanınması ve tedavisi için 200 yıldır çaba gösterilmektedir<sup>3</sup>.

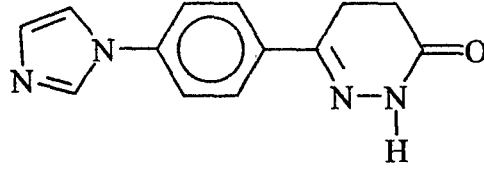
Bir bileşiğin pozitif inotrop etkisinin araştırılabilmesi için değişik mekanizmalar araştırılmıştır. Bunlardan en önemlileri kalp hücrelerinde bulunan siklik adeninmonofosfat (cAMP) ve fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonudur. cAMP ve PDE inhibitörü olarak geliştirilen Amrinon ve Milrinon gibi türevlerin biyoizosterleri olarak piridazinon yapısı düşünülmüş ve primobendan'a ulaşılmıştır. Primobendanın etkili bir pozitif inotrop ajan olduğu görüldükten sonra piridazinon yapısı üzerinde önemle durulmaya başlanmıştır<sup>1-6</sup>.



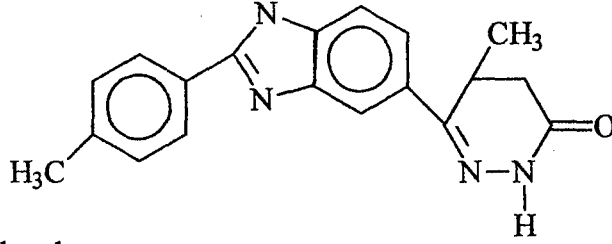
Amrinon  $R_1 = H$   $R_2 = NH_2$

Milrinon  $R_1 = CH_3$   $R_2 = CH_3$

İmazodan



Pimobendan

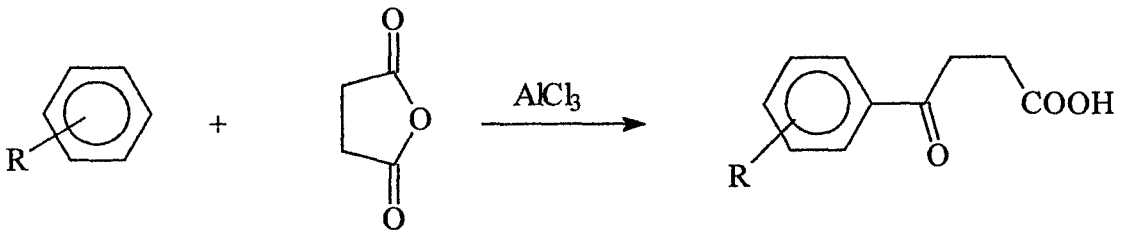


## 2.2. BİLEŞİKLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

6-Aril-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonların başlangıç maddeleri birer ariloil propanoik asit türevleridirler. Aroilpropanoik asitler başlıca beş değişik yöntemle elde edilebilirler<sup>19,21</sup>.

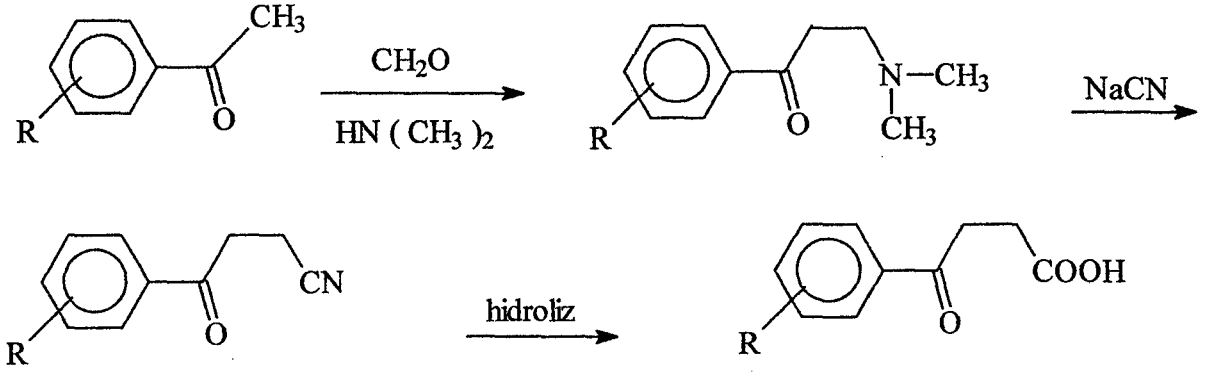
### 2.2.1. ARİLPROPRONOİK ASİDLERİN ELDESİ

- a) Aromatik bir bileşik ile süksinik anhidrid veya türevlerinin alüminyum klorür ile Friedel-Crafts reaksiyonu şartlarında reaksiyona sokulmasıyla ariloil propiyonik asit türevleri elde edilebilir<sup>22,23</sup>.

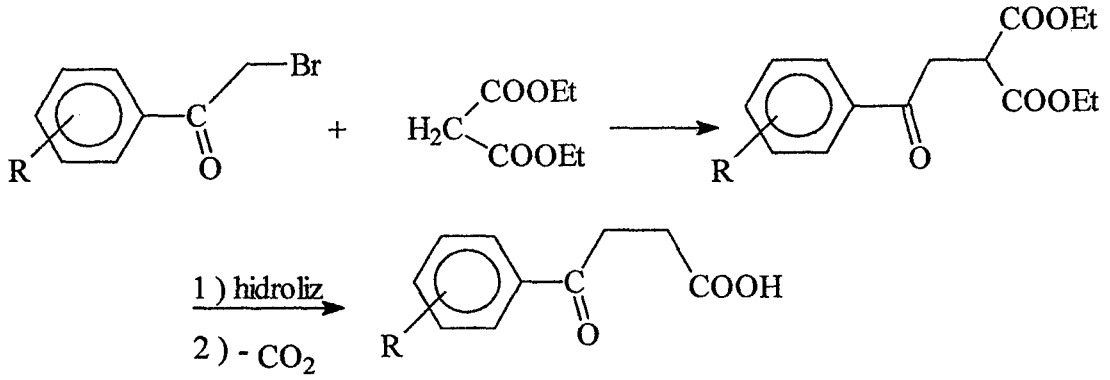


- b) Asetofenon türevleri, önce dimetilamin ve formaldehit kullanılarak Mannich reaksiyonu şartlarının uygulanmasıyla  $\beta$ -dimetilaminopropiyofenon türevlerine

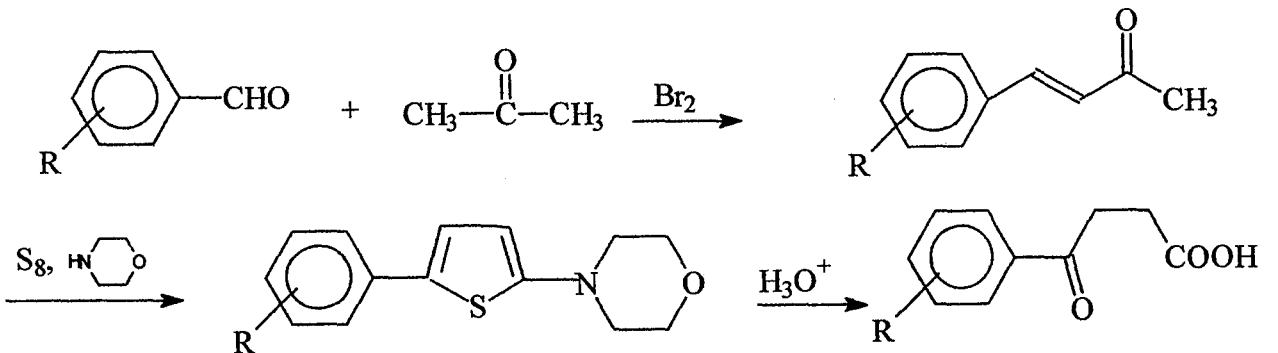
çevrilir, daha sonra NaCN ile reaksiyona sokularak elde edilen  $\beta$ -siyanopropiyofenon türevi hidroliz edilerek ariloilpropanoik asid türevine ulaşılır<sup>24</sup>.



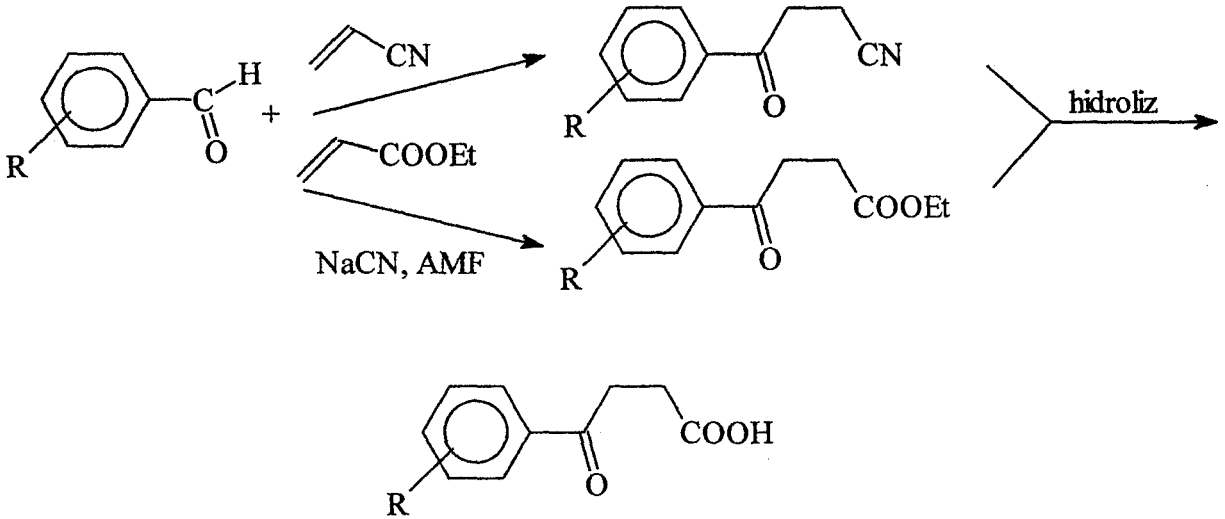
c)  $\alpha$ -Bromoasetofenon türevlerinin, dietil malonat ile kondanse edilmesiyle elde edilen ürünün hidrolizi ve dekarboksilasyonu ile yine ariloil propanoik asid türevleri elde edilebilir<sup>25</sup>.



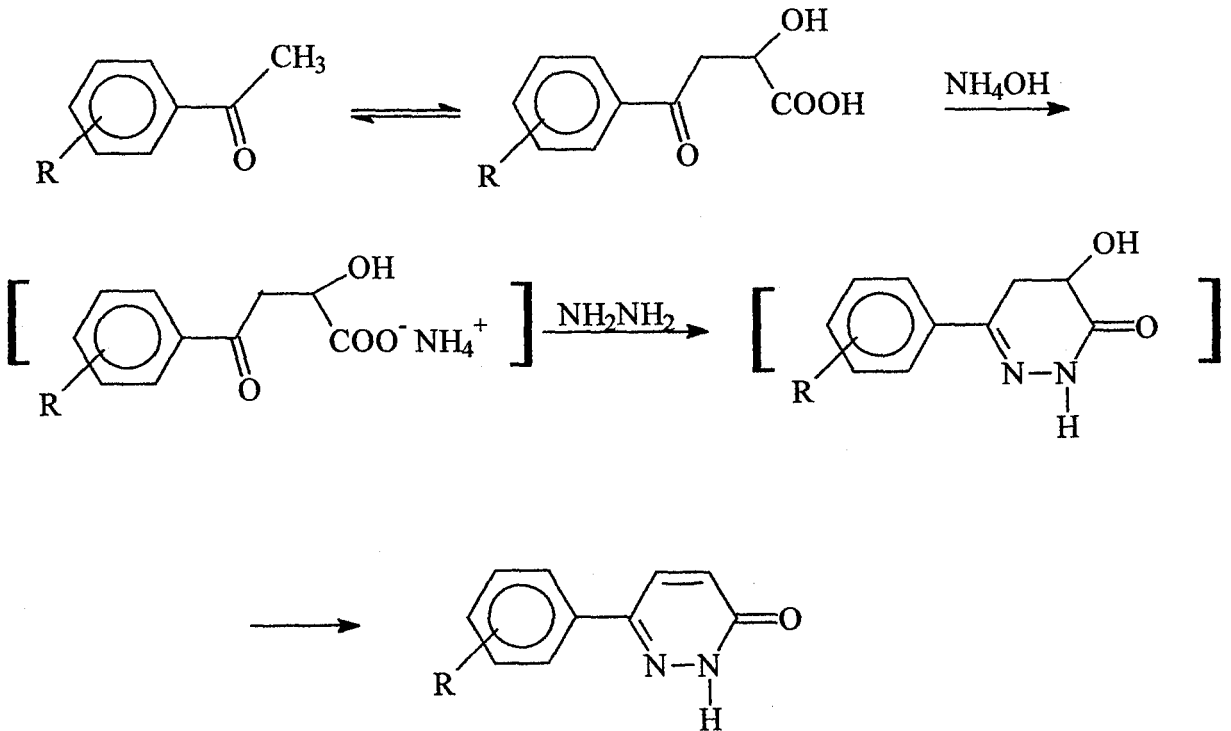
d) Benzaldehit türevleri aseton içinde bazik ortamdaki benzalasetonu verir. Benzalasetonun Willgerodt reaksiyonu şartlarında morfolin ile verdiği 2-(4-morfolinil-5-ariltiyofen bileşiklerinin asit ortamda hidrolizi ile ariloilpropiyonik asid türevleri elde edilebilir<sup>26</sup>.



e) Aromatik aldehytlerin Stetter reaksiyonu şartlarında, akrilonitril veya etil akrilat ile verdikleri  $\beta$ -siyanopropiyofuran türevi veya etil ariloilpropiyonatın hidrolizi ile ariloilpropiyonik asitler elde edilebilir<sup>27,28</sup>.

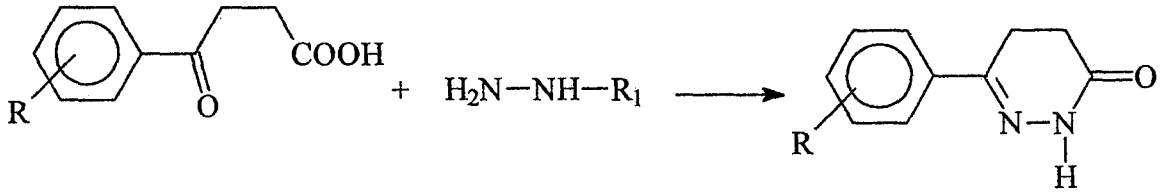


f) Asetofenon türevlerinin gliyoksilik asit ile kondanse edilmesi ile elde edilen aldol ana ürünü amonyum hidroksidli ortamda hidrazin ile siklizasyonu sonucu piridazinonu verir<sup>19</sup>.

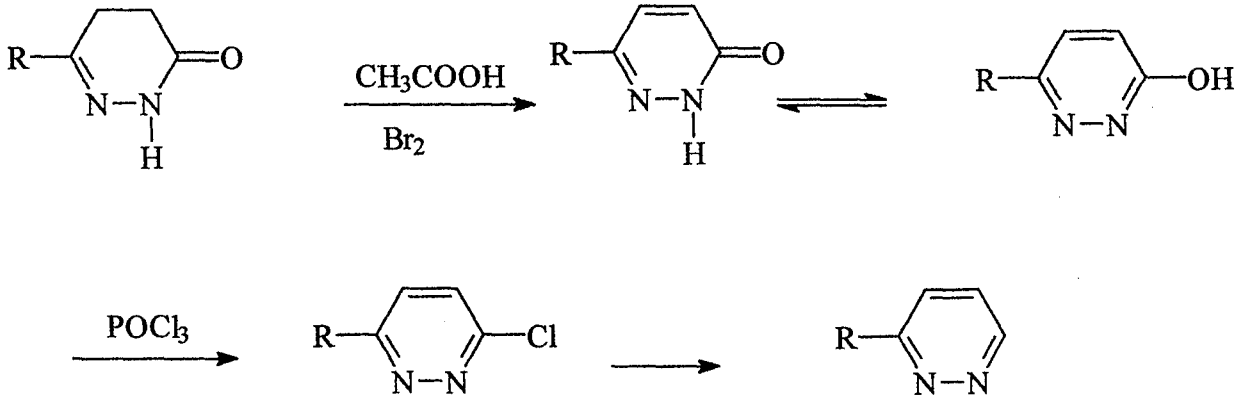


### 2.2.2. 6-ARIL-4,5-DİHİDRO-3(2H)PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN ELDESİ

Arilolipropanoik asidin kendisi veya esteri hidrazin veya mono substitüe hidrazin türevleriyle etanol içinde reaksiyona sokulmasıyla 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)piradazinon türevleri elde edilebilir<sup>30,31</sup>.



Bu yöntem piridazin türevlerinin sentezi için uygulanan en yaygın yöntemdir. Elde edilen 4,5-dihidro-3(2H)piridazinonlar dehidrojenasyonla 3(2H)piridazinonlara çevrilebilirler. Bu reaksiyon da, 4,5-dihidro türevinin asetik asit içinde bromla reaksiyona sokulması ile kolayca uygulanabilir<sup>19-21</sup>.

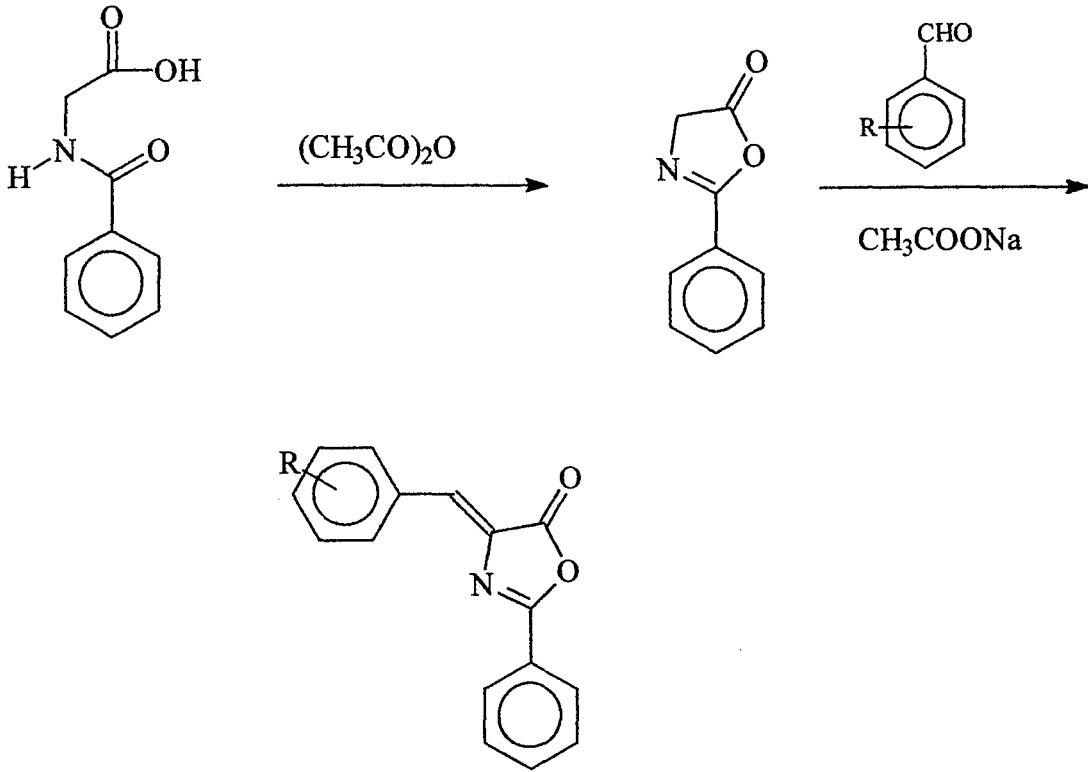


### 2.2.3. 2-FENİL-4-ARİLİDEN-5(4H)-OKSAZOLONON TÜREVLERİNİN ELDESİ

Oksazolon türevlerine azlaktonlar da denir Bu bileşiklerin eldesi için kullanılan en eski ve en çok uygulama alanı bulan yöntem, Erlenmayer Yöntemidir<sup>32</sup>. Bu yöntemde bir  $\alpha$ -



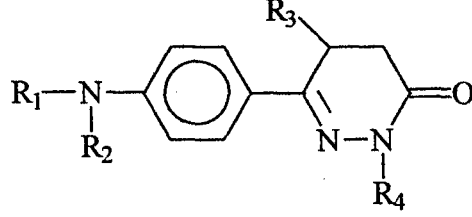
açılmino asidden su çekilmesi suretiyle halka kapanması sağlanır. Su çekici ajan olarak genellikle asetik anhidrit kullanılır. Ekzosiklik doymamış grup oluşumunu sağlamak için ise azlakton, bir aromatik aldehid ile susuz sodyum asetat veya potasyum asetat gibi bir baz karşısında asetik anhidrit içinde ısıtılır. Sodyum asetat-asetik anhidrit sistemi yerine perklorik asid, polifosforik asid, dimetilformamid-kükürtrioksit, bizmut triasetat-asetik anhidrit veya potasyum florür-aluminyum trioksit-asetik anhidrit sistemleri kullanılabilir<sup>33-34</sup>. Çalışmalarımızda kullandığımız bulunan 2-fenil-4-ariliden-5(4H)-oksazolon türevleri, hippürük asid ile uygun bir aromatik aldehidin asetik anhidrit içinde susuz sodyum asetat karşısında ısıtılmasıyla elde edilmişlerdir.



### 2.3. PİRİDAZİNON TÜREVLERİ ÜZERİNDE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

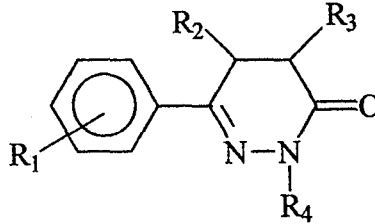
Piridazinon türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, elde edilen türevlerin sübstitüentlerine göre etki türünü kesin sınırlarla sınıflandırmak mümkün olamamıştır. Bu nedenle piridazinon, kardiyovasküler sistem üzerinde olan etkileri esas alınarak, yapılan çalışmaların incelenmesi esas alınmış ve aşağıda verilmiştir.

Mc Evoy ve Allen(1974), 5-sübstitüe 6-aril-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, 6-alkilaminofenil türevlerinin yüksek antihipertansif aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu türevlerin açillenmeleriyle aktitetenin ya aynı kaldığı ya da daha da arttığı saptanmıştır<sup>35</sup>.



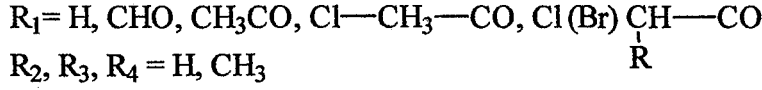
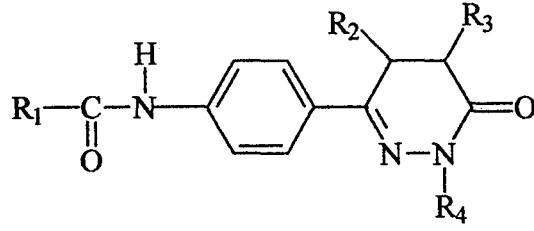
- R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub> = H, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COCF<sub>3</sub>  
R<sub>3</sub> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
R<sub>4</sub> = H, CH<sub>3</sub>

Curan ve Ross (1974), genel sentez yöntemleri olan a ve f yöntemlerini kullanarak 6-sübstitüe fenil veya süstitüe tiyofenil piridazinon türevlerini sentezleyerek normotansif tavşanlarda arteriyel kan basıncına olan etkilerini incelemişler ve hipotansif etkilerini saptamışlardır<sup>36</sup>.



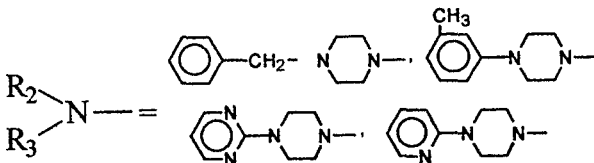
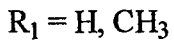
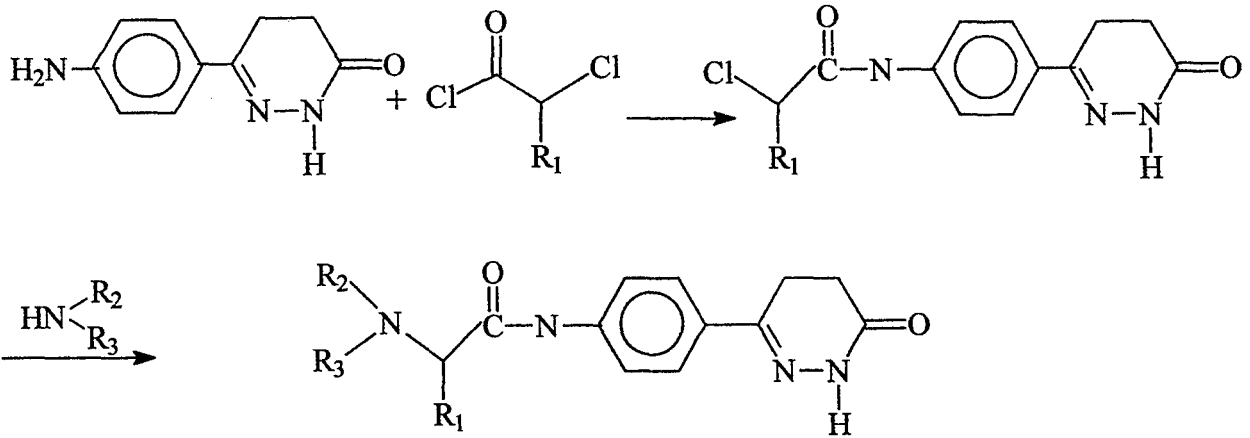
- R<sub>1</sub> = halo, NO<sub>2</sub>, OH, COOH, CN, CH<sub>3</sub>CONH, Aryl, NH<sub>2</sub>  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, CH<sub>3</sub>  
R<sub>4</sub> = H, Alkil, Aril

Thyes ve arkadaşlarının(1983) yaptığı bir araştırmada, asetanilit ve uygun süksinik anhidrid türevleri kullanılarak 6-(4-arilaminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazin türevleri sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin platelet agregasyon inhibisyonu ve hipotansif aktiveteleri incelenmiştir<sup>37</sup>.

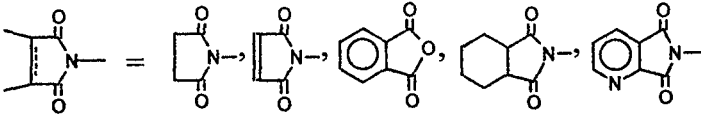
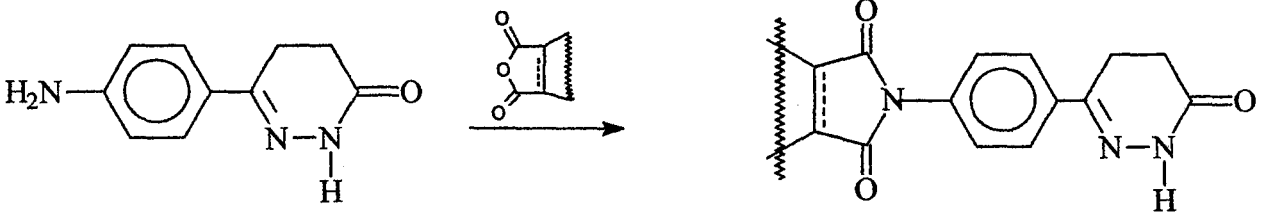


Elde edilen türevlerin, kollajen-indüklenmiş ve ADP-indüklenmiş platelet agregasyonu in vivo olarak tavşanlarda incelenmiştir ve 0.63-47.5 mg/kg dozda ED<sub>50</sub>'lerinin kan basıncına olan etkileri, anestezi yapılmış tavşanlarda araştırılmış ve hidralazinin etkisine göre 0.34-5.63 oranında kan basıncını değiştirdiği gözlenmiştir.

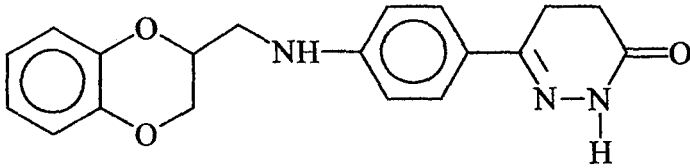
Abu-Zeid'in (1995) yaptığı iki çalışmada, 6-(4-aminofenil)-5,6-dihidro-3(2H)piridazinun amino grubu kullanılarak bazı amid ve imid yapısında bileşikler sentezlenmiş, elde edilen bileşiklerin kardiyak siklik AMP ve fosfodiesteraz (PDE) inhibitörü etkileri araştırılmıştır. İlk çalışma aşağıda şema edilmiştir<sup>38-39</sup>.



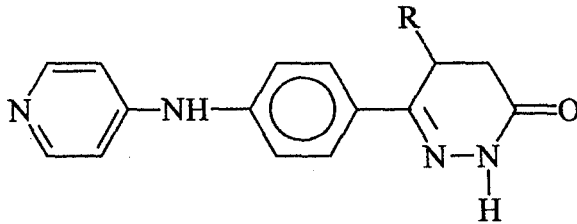
2. Çalışma şu şekilde özetlenebilir.



Corsano ve arkadaşlarının(1989, 1992) 6-(alkilaminofenil)piridazinon türevleri üzerinde yaptığı çalışmada, elde edilen 6-[4-(metil-1,4-benzodioksan)aminofenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon'un anestezide edilmiş kedilerde arteriyel basınç üzerine olan etkileri araştırılmıştır<sup>40,41</sup>.

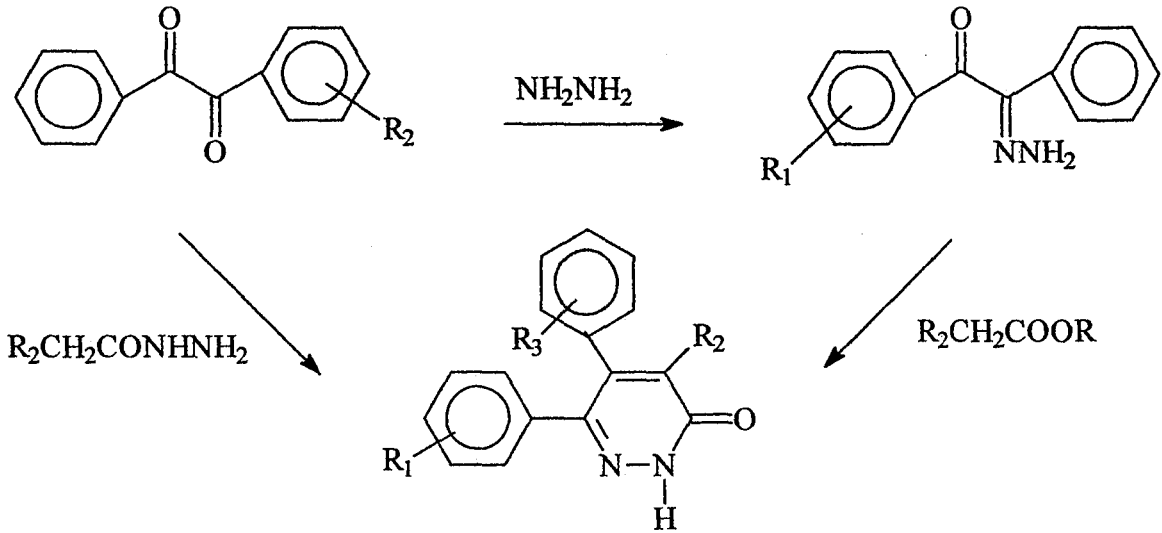


Okushima ve arkadaşları(1987), bir seri 6-[4-(süstitüe metil)aminofenil]piridazinon türevi bileşik sentezleyerek elde ettikleri bileşiklerin *in vitro* olarak inotropik etkilerine, *in vivo* olarak kardiyohemodinamik etkilerini araştırmışlardır, bazı türevlerin, vazodilatör etki ile birlikte kuvvetli pozitif inotropik aktivite gösterdiklerini saptamışlardır<sup>42</sup>.



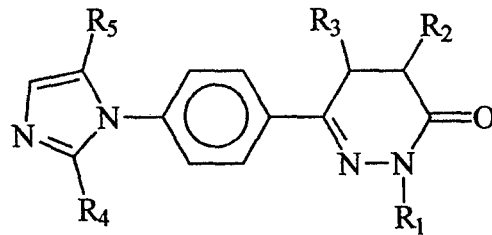
R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Buchman ve arkadaşları(1980), genel sentez yöntemleri dışında bir yöntemle elde ettikleri 5,6-diarilpiridazin-3-on türevlerin de spontane hipertansif tavşanlarda kan basıncını düşürdüğünü gözlemişlerdir<sup>9</sup>.



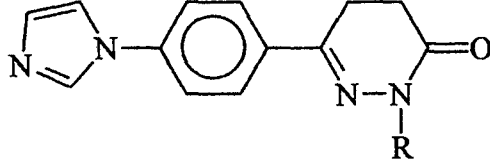
R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>, halo, CH<sub>3</sub>O,  
R<sub>2</sub> = Aril, COCH<sub>3</sub>, COOH, CN,  
R<sub>3</sub> = Alkil,

Sircar ve çalışma grubu(1985, 1987), bir seri 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)piridazinon türevi bileşiğin guinea pig ventriküler kaslarından izole ettikleri PDE'nin değişik formlarının *in vitro* inhibisyonunu incelemişler ve bileşiklerin tamamına yakınının potent kardiyak tip III fosfodiesteraz inhibitörü olduklarını göstermişlerdir<sup>43,44</sup>.



R<sub>1</sub> : H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
R<sub>2</sub> : H, CH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> : H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
R<sub>+</sub> : H, CH<sub>3</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, SOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
R<sub>5</sub> : H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH

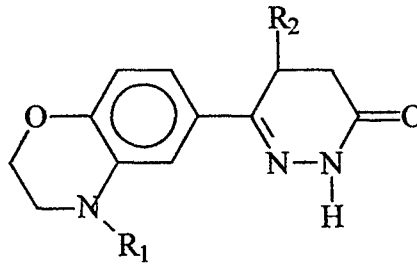
Corsano ve grubu(1995) bir başka çalışmalarında, 6-(1H-imidazol-1-il)-3(2H)-piridazinon türevi bileşikler hazırlayarak, piridazinon halkasında N-alkilasyonla yeni türevler sentezlemişlerdir. Elde edilen türevlerin platelet agregasyon inhibitörü etkilerini araştırmışlardır<sup>45</sup>.



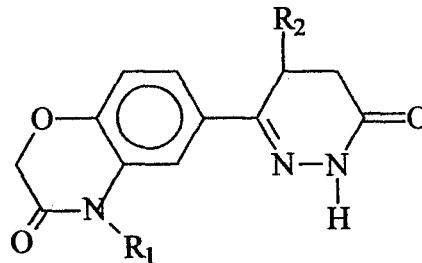
R : Alkil ve aralkil

Combs ve arkadaşlarının(1990) yaptığı bir çalışmada, 6-aril grubu, oksazin veya oksazinon halka sistemiyle kondanse edilmiş ve elde edilen benzoksazin-piridazinon birleşiklerinin pozitif inotrop ve periferik vazodilatör etkileri incelenmiş ve uzun etki süreli ve oral etkili olarak kullanabilecek kardiyotonik ajanlar oldukları görülmüştür. Piridazin halkasının 5. konumunda metil grubu getirildiği zaman daha etkili bileşiklerin elde edildiği saptanmıştır<sup>46</sup>.

R<sub>1</sub> = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>,  
R<sub>2</sub> = X, H, CH<sub>3</sub>, COOH,

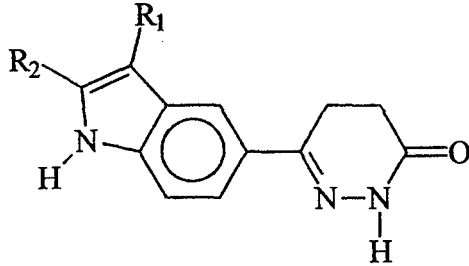


R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>,  
R<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>, COOH,



Oksazinon yapısı yerine daha dar halka sistemleri olan furan veya pirol yapılarının getirildiği etkili bileşikler de sentezlenmiş ve etkileri kanıtlanmıştır.

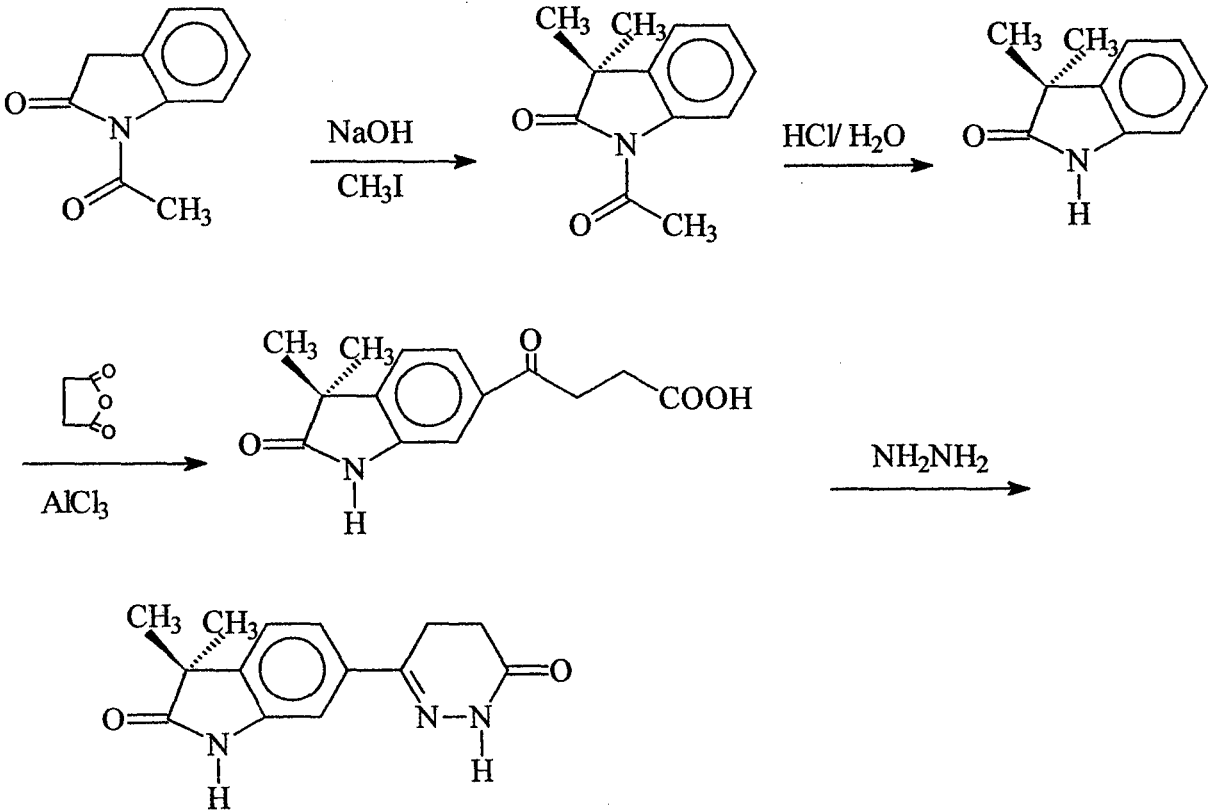
Mertens ve arkadaşları bir seri indolildihidropiridazinon türevi bileşik hazırlayarak pozitif inotropik aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerin çoğu sıçanlarda doza bağlı olarak miyokardiyal kontraktileti artırmışlardır<sup>47</sup>.



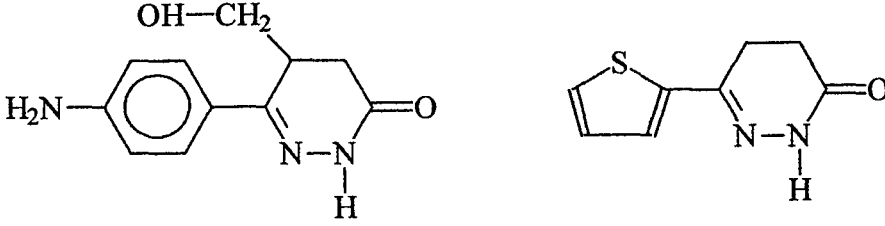
R<sub>1</sub> : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, aril, 3-piridil,4-piridil, 4-piridazinil, 4-tiyazolil,

R<sub>2</sub> : H, CH<sub>3</sub>

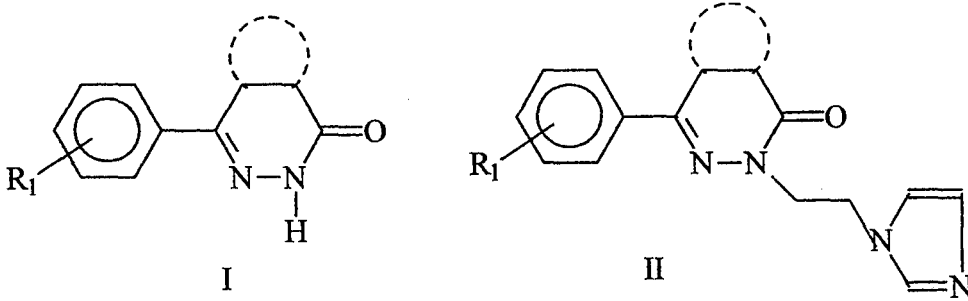
Robertson ve arkadaşları(1985,1987), 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-1,4,5,6-tetrahidro-6-okzo-3-piridazinil-2H-indo-2-on'un oldukça etkili ve uzun etki süreli bir kardiyotonik olduğunu saptamıştır. Bu bileşik klinik değerlendirmede de başarılı bulunmuştur<sup>48,49</sup>.



6-Fenil grubu yerine biyoizoster grup olarak tiyenil kalıntısının getirilmesi de düşünülmüştür. Montero-Lastres ve arkadaşlarının(1999) yaptığı bir çalışmada, fenil ve 2-tiyenil gruplarının yer aldığı iki bileşiğin platelet agregasyonu üzerine olan etkilerini incelenmiştir. İki bileşiğin etki düzeylerinin yaklaşık aynı olduğu saptanmıştır<sup>50</sup>.

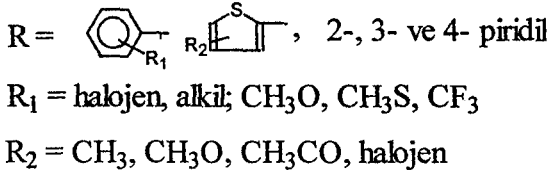
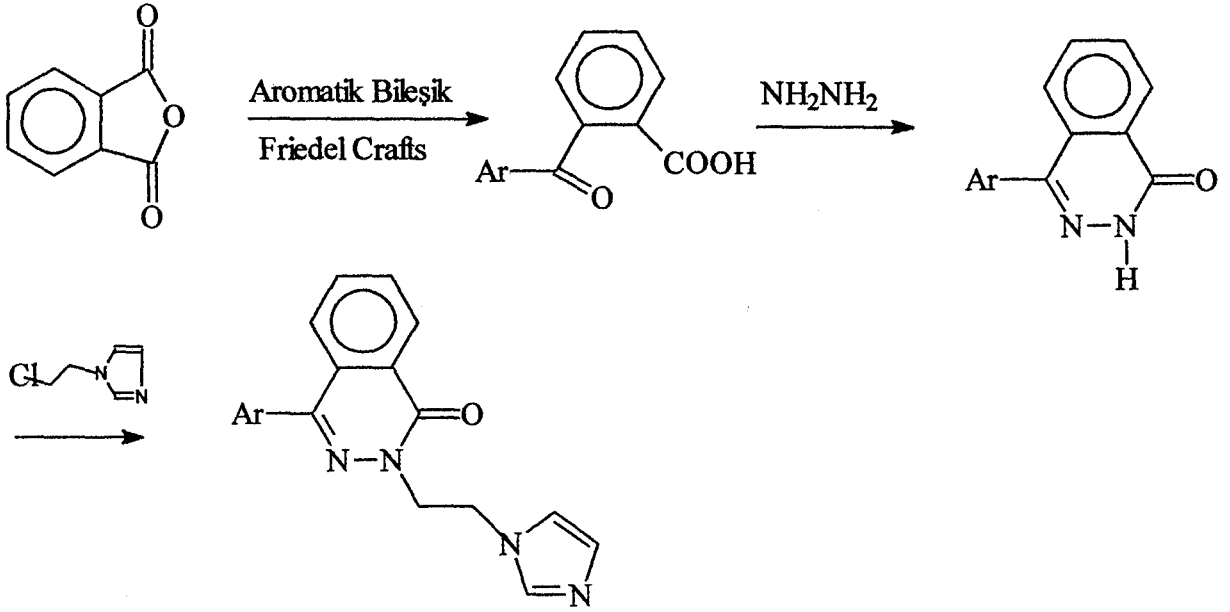


Hidralazin'in temel alındığı, 4,5-kondanse piridazinon türevleri üzerinde de geniş bir şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda benzoftalazinon türevleri yanında benzen halkasının biyoizosteri olan tiyofen, izoksasol ve pirazol gibi heterosiklik yapılarla kondanse piridazinon türevleri de çalışılmıştır. Bu yapılarının (J)TxA<sub>2</sub> sentetaz inhibisyonu etki yanında bronkodilasyon etki de gösterdikleri belirtilmiştir. Özellikle bronkodilasyon için 2. konumun 2-(imidazol-1-il)etil (II) ile substitüe edildiği zaman etkinin maksimum olduğu gösterilmiştir<sup>51-55</sup>.

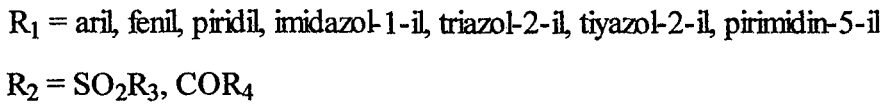
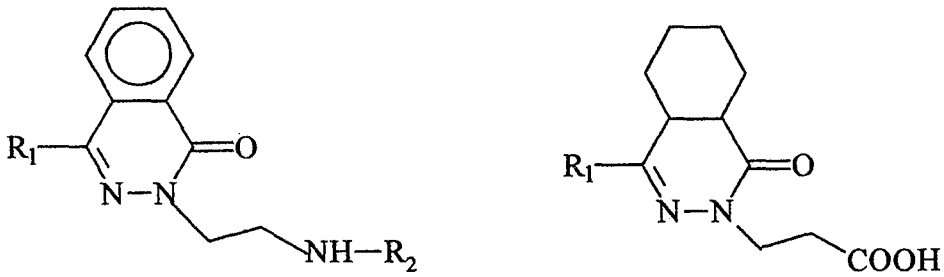


Yamaguchi ve çalışma grubu(1993-1995), araştırmalarını bu yönde yoğunlaştırmıştır. Ftalazinon türevlerinin ele alındığı çalışmalarda ftalazinon halkasının 4. konumuna substitüe fenil ve onun biyoizosteri olan tenil ve piridil gruplarını getirmişlerdir. Bunun yanında bronkodilasyon için farmakoforik grup olarak nitelenebilecek (imidazol-1-il), alkil gruplarıyla substitüe edilmiştir. Çalışmaların ana hatları aşağıdaki şemada özetlenmiştir<sup>51-55</sup>.

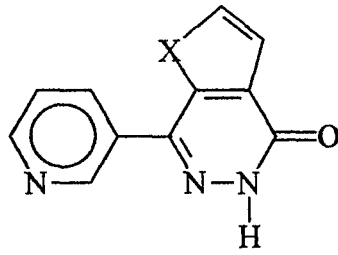




Bir diğer çalışmalarında (1993) ftalazinon halkasının 4. konumundaki heterosiklik bileşiklerin çeşitlendirmeleri artırılmış ve 2.konumdaki imidazolil alkil grubu yerine başka yapılar getirilmiştir.



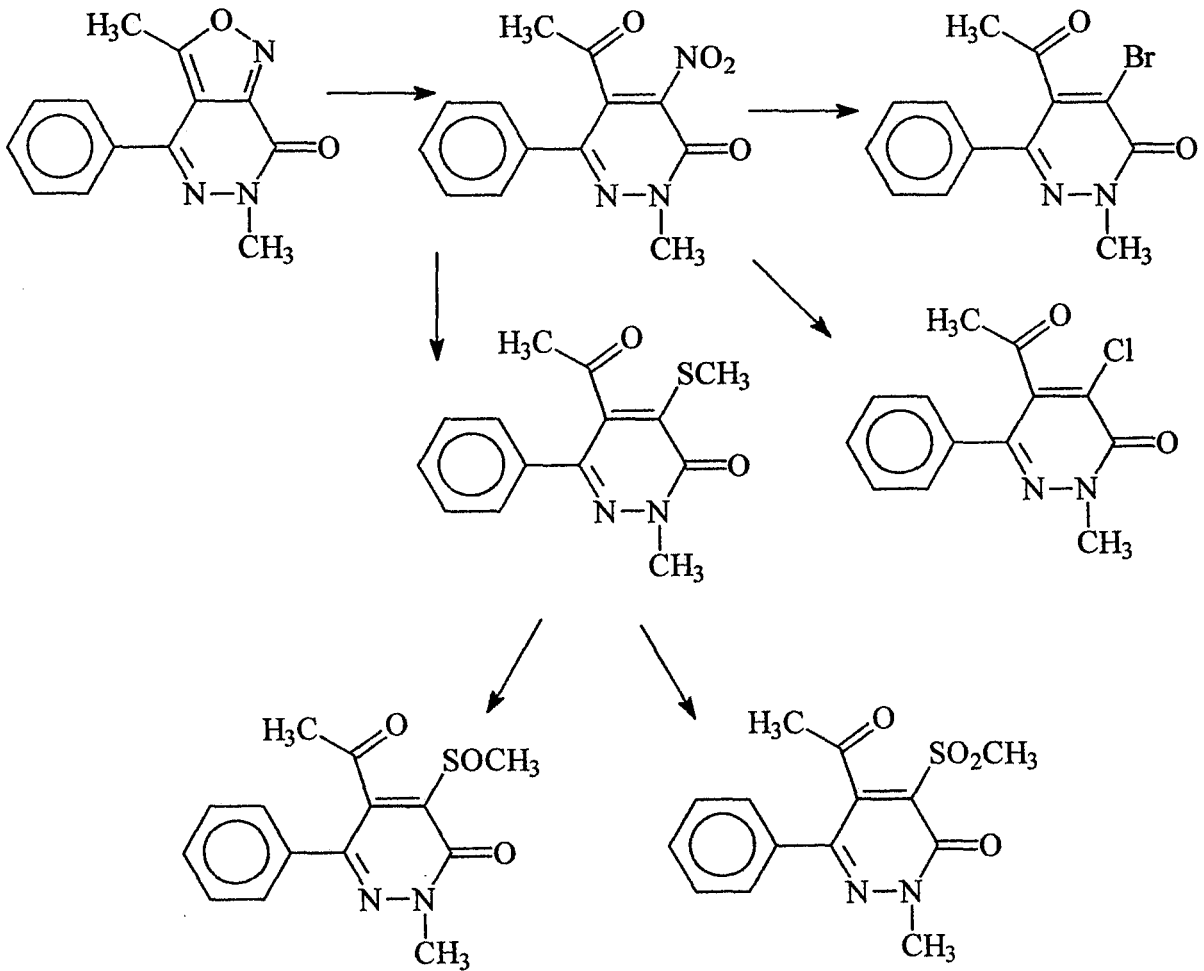
Aynı çalışma grubu(1995), bir diğer çalışmada ftalazinon yapısındaki benzo kalıntısının biyoizoeesteri olan furan ve tiyofen ile yer değiştirmiştir.



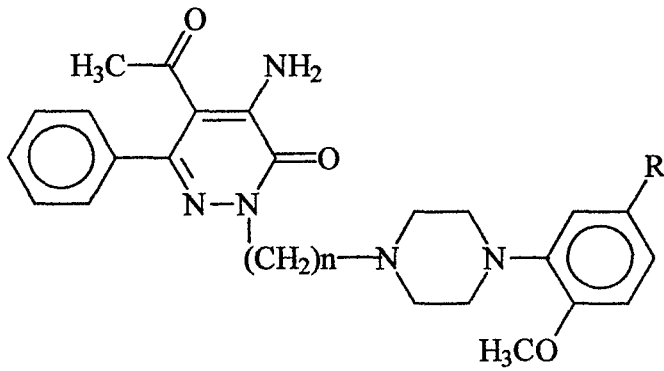
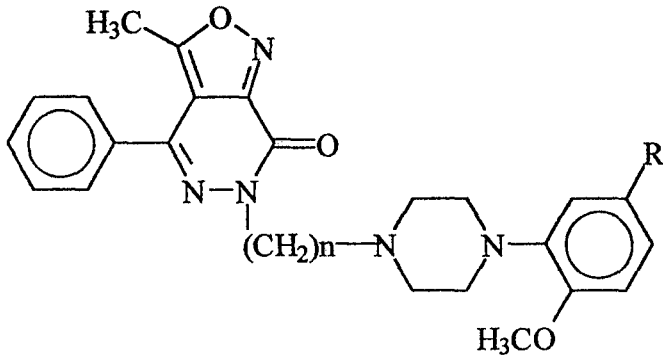
X = O, S

R = H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>

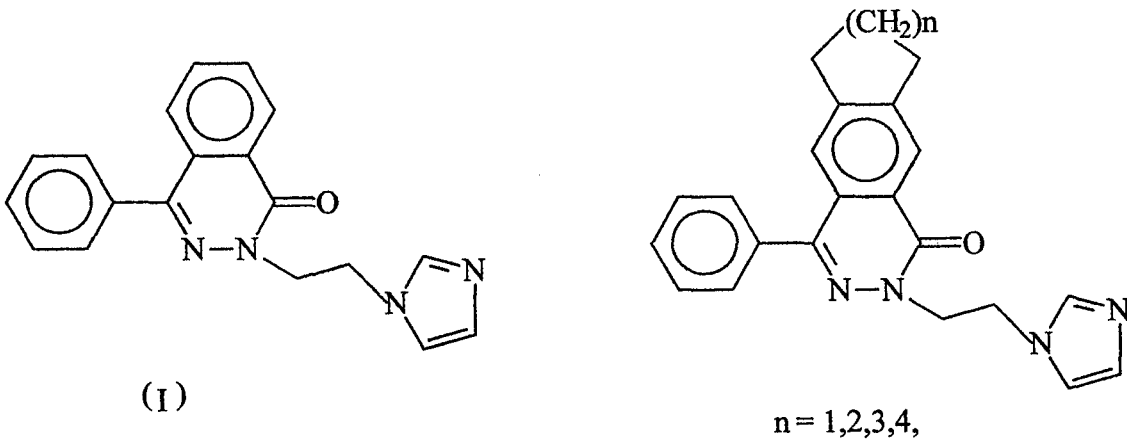
Dal Piaz ve arkadaşları(1991,1994 ve 1997), ftalazinon halka sistemindeki benzo kalıntısı yerine biyoizoster olarak izoksazol ve pirazol kalıntılarının getirilmesi üzerine yoğunlaşmışlardır<sup>26-28</sup>.Çalışmada, izoksazol[3,4-d]piridazin-7(6H)on türevlerinden hareketle izoksazol halka kalıntısının açılmasıyla 4,5-disubstitüe piridazinon türevleri hazırlanmış ve hipotansif etkileri incelenmiştir<sup>56-58</sup>.



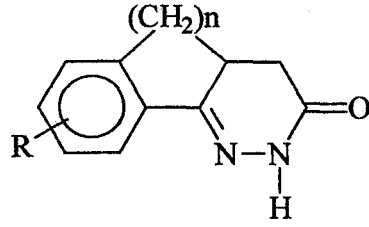
Montesano ve arkadaşları(1998), isoksazol[3,4-d]piridazin-7(6H)on türevleri ve bunların yapılarındaki izoksazol halka kalıntısının yerine halkasız analoglarını hazırlayarak  $\alpha$ -adrenoseptör selektif antagonist etkilerini incelemişlerdir. Bazı türevlerin önemli derecede  $\alpha_1$  a,  $\alpha_1$  b ve  $\alpha_1$  d reseptörler üzerinde etkiye sahip oldukları gösterilmiştir<sup>59</sup>.



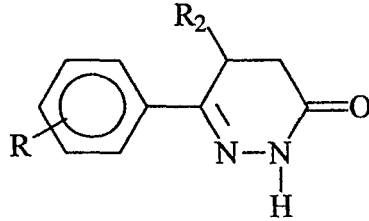
Haider ve grubu (1996, 1999) flalazinon yapısını biraz daha genişletmiş ve bronkodilasyon ve  $\text{TxA}_2$  sentetaz inhibitör etki için farmakoforik yapı olan (I)'in çeşitlendirilmesine katkıda bulunmuşlardır. Elde edilen bileşiklerin *in vitro* olarak  $\text{TxA}_2$  sentetaz inhibisyonu aktivitesi araştırılmış ve etkili oldukları gösterilmiştir<sup>60,61</sup>.



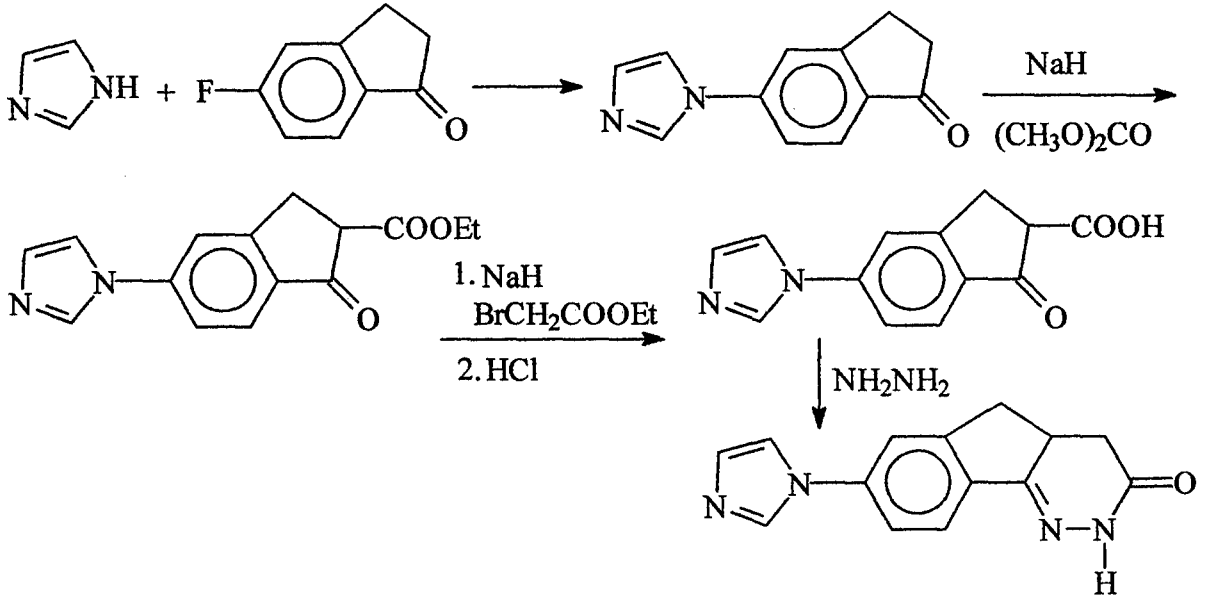
Birçok çalışmada piridazinon halkası ile fenil kalıntısı bir ara zincir ile bağlanarak trisiklik piridazinon türevleri elde edilmiştir.



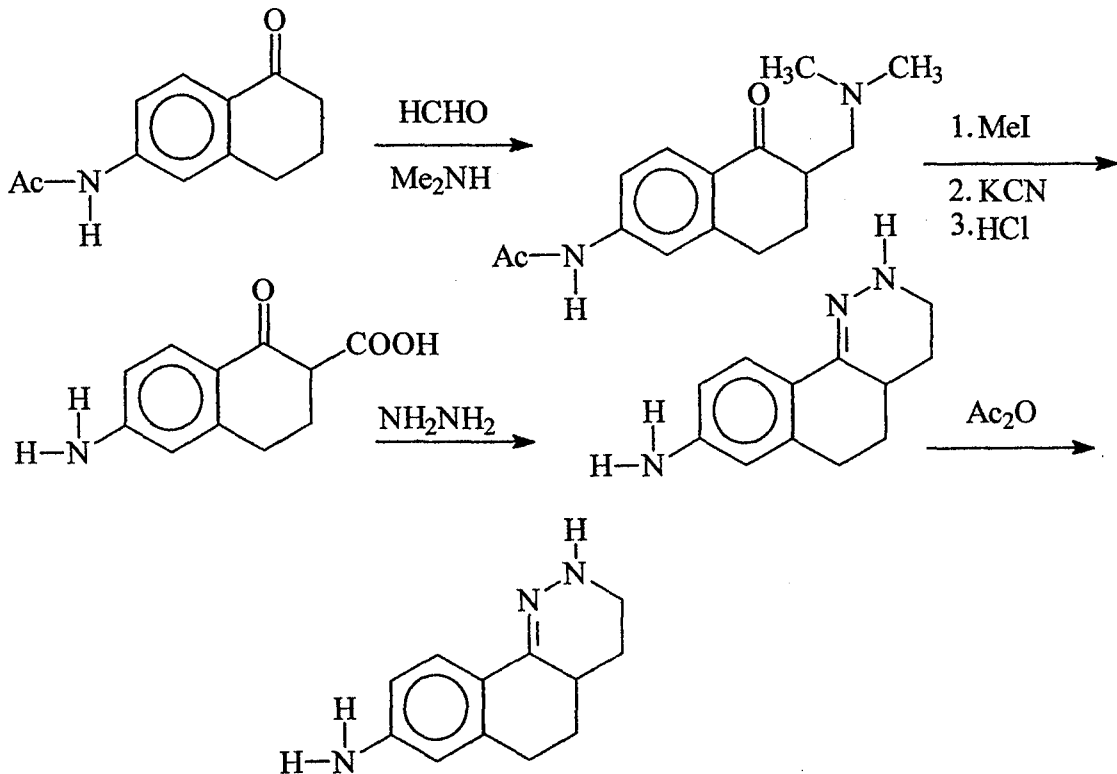
Burada  $n=1,2$  ve  $3$  olduğu duruma göre elde edilen yapılar, sırasıyla, indeno[1,2-c]piridazinon, benzo[h]sinnolin ve benzo[6,7]siklohepta[1,2-c]piridazinon türevleridir. İndeno[1,2-c]piridazinon da rijid bir halka sistemi söz konusudur. Halka gerginliği diğer iki trisiklikli türevde ortadan kalkmıştır. Ancak, bu yapılar rijid bir yapıya dönüştükleri için aril halkası ile piridazinon halkasını birleştiren bağda serbest dönmeleri engellenmiştir. Aslında bu durumun, yani serbest dönmenin engellenmesi piridazinon halkasının 5. konumuna bir substitüent getirildiği zaman da sağlanmıştır. Bu tip yapılarda etki potansiyalinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu substitüentin  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{Cl}$  ve dialkilamino gibi grupların geldiği bileşikler sentezlenmiştir<sup>62,63</sup>.



Sircar ve arkadaşlarının(1986) yaptığı bir çalışmada, 2,3-dihidro-6-floro-1H-inden-1-on, imidazol ile nükleofilik bir süstitüsyon reaksiyonu ile kondanse edilmiş, elde edilen 2,3-dihidro-6-(1H-imidazol-1-il)-1H-inden-1-on, sodyum hidrat karşısında dimetil karbonat ile  $\beta$ -keto ester türevi elde edilmiş, bunun da etil bromoasetat ile alkilasyonu sonucu  $\gamma$ -keto estere ulaşılmıştır.  $\gamma$ -keto esterin hidrazin ile reaksiyonu piridazinon türevini vermiştir<sup>64</sup>.

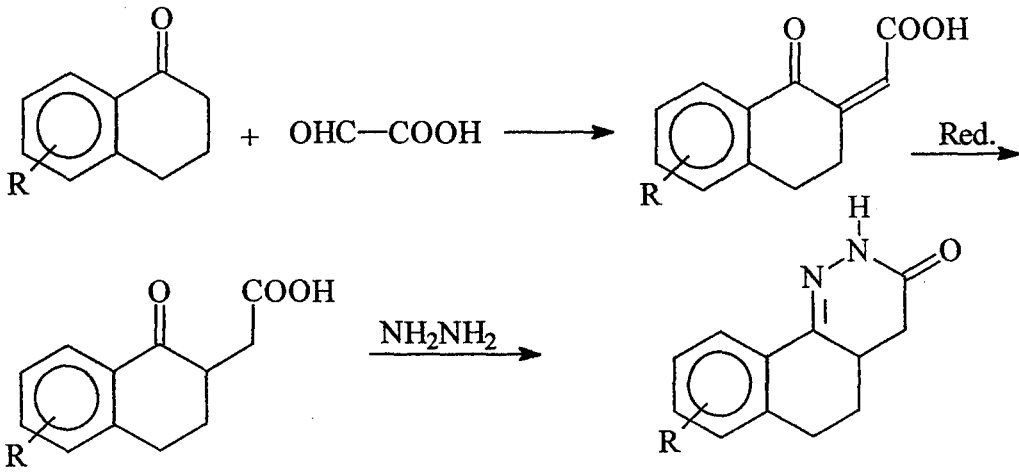


Aynı çalışmada tetralon türevleri kullanılarak benzo[h]sinnolin türevleri de elde edilmiştir. Bunun için tetralon türevi önce dimetil amin ile Mannich reaksiyonuna sokulmuş elde edilen amin metil iyodür ile katernize edilmiştir. Katerner amonyum türevi potasyum siyanür ile  $\gamma$ -okzonitrile dönüştürülmüş, bunun hidrolizi ile de  $\gamma$ -okzo asid, piridazinon türevlerinin sentezinde kullanılmıştır.

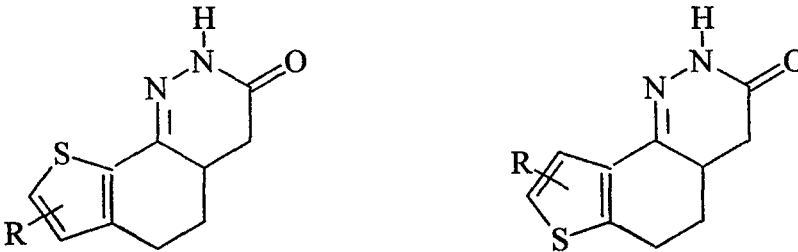


Elde edilen bu rijid bileşiklerin fosfodiesteraz (PDE) inhibitör aktiviteyle pozitif inotropik etki verdiği saptanmıştır.

Yukarıda belirtilen yöntemin kullanılmasıyla yapılmış ve benzo[h]sinnolin türevlerinin sentezlendiği pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında  $\gamma$ -okzo asit türevinin sentezi değişik bir yöntemle yapılmıştır. Bunun için tetralon türevi gliyoksilik asid ile kondanse edilmiş elde edilen türev, hidrazin hidrat ile muamele edilerek 5,6-dihidrobenzo[h]sinnolin-3-(2H)-on türevlerine, asetik asit içinde çinko ile indirgenmesiyle elde edilen türevin, hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu 4,4a,5,6-tetrahidrobenzo[h]sinnolin-3-(2H)-on türevlerine ulaşılmıştır<sup>65-73</sup>.



Benzo[h]sinnolin türevlerinde benzen kalıntısı yerine biyoizosteri olan tiyofen kalıntısı getirilerek yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda elde edilen tiyenosinnolin-3-on türevleri antitrombotik ve antihipertansif olarak değerlendirilmiştir<sup>67-70</sup>.



### 3. DENEYSEL BÖLÜM

#### 3.1. MATERYAL VE YÖNTEMLER

##### 3.1.1. Kullanılan Aletler:

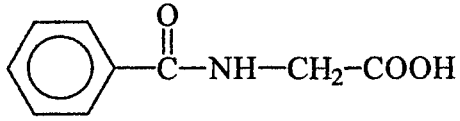
Erime Derecesi tayini Cihazı	(Elektrotermal 9100 melting point apparatus)
Elementel Analiz Aleti	(Leco CHNS Elementel Analiz Aleti)
UV-Viz. Spektrofotometresi	(Shimadzu UV-Vis-160A Spektrofotometre)
IR Spektrofotometresi	(Shimadzu 435 IR Spektrofotometre)
NMR Spektrometresi	(Bruker DPX 400 NMR Spektrometresi )
Kütle Spektrometresi	(VG Platform Kütle Spektrometresi)

##### 3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Benzoil klorür	Asetik asit
Sodyum hidroksit	Silikajel
Glisin	Piperonal
Hidroklorik asit	Etanol (teknik )
Asit anhidrit	
Susuz Sodyum asetat	
Benzaldehit	
2,4-Diklorobenzaldehit	
3,4-Diklorobenzaldehit	
3,4-Dimetoksibenzaldehit	
4-İzopropilbenzaldehyt	
2-Metoksibenzaldehit	
4-Hidroksi-3-metoksibenzaldehit	

## 3.2. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN ELDE EDİLMELERİ

### 3.2.1 Hippürik Asid Eldesi:



Glisin(0.1 mol, 8 g) 50 ml suda çözüldü. Üzerine sodyum hidroksit(0.2 mol 8 g) 20 ml sudaki çözeltisi ilave edildi. Buz banyosunda soğutulan çözeltiliye damla damla benzoil klorür(0.1 mol, ) ilave edildi. Ortam seyreltik hidroklorik asid ile asidik yapıldı. Çöken ham ürün süzülerek alındı. Ham ürün, 100 ml karbontetraklorür ile 5 dakika kaynatılarak tromptan süzüldü, sudan kristallendirildi.

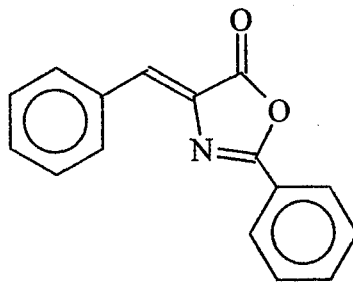
E.n. 182-183°C

Lit.<sup>74</sup> E.n. 183°C

### 5.2.2. 2-Fenil-4-ariliden-5-oksazolon Türevlerinin Eldesi İçin Genel Yöntem

Hippurik asit (55 mmol, ) uygun bir benzaldehit (55 mmol, ), susuz sodyum asetat (55 mmol, 4.51 gr) 50 ml asetik anhidrit alınarak hafif alev üzerinde ısıtılır. Karışım tamamen çözüldükten sonra, oda sıcaklığına kadar soğutulur. Karışıma 100 ml etanol ilave edilerek su banyosunda 30 dakika kadar karıştırılır, soğutulur ve ham ürün süzülerek alınır. Ürün benzenden kristallendirilir.

### 2-Fenil-4-benziliden-5-oksazolon



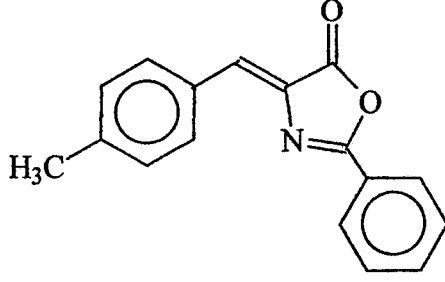
Hippürik asit (55mmol, 10g) ve benzaldehit (55mmol, 5.83g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 165-167°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 167°C



## 2-Fenil-4-(4-metilbenziliden )-5-oksazolon

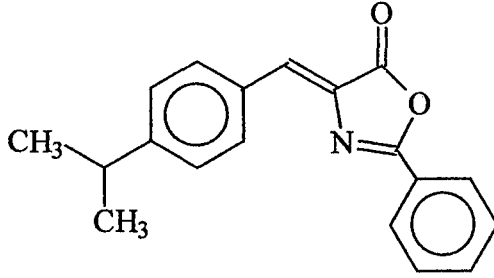


Hippürük asit (55mmol, 10g) ile 4-metilbenzaldehit (55mmol, 6.6g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 1140-142°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 142°C

## 2-Fenil-4-(4-izopropilbenziliden )-5-oksazolon

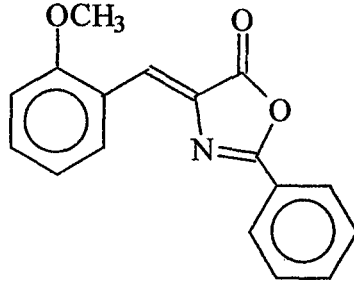


Hippürük asit (55mmol, 10g) ile 4-izopropilbenzaldehit (55mmol, 8.14g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 121-123°C

Lit.<sup>76</sup> E.n. 121°C

### 2-Fenil-4-(2-metoksibenziliden)-5-oksazolnon

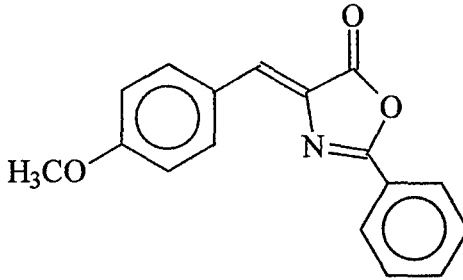


Hippurik asit (55mmol, 10g) ile 2-metoksibenzaldehit (55mmol, 7.48g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 165-166°C

Lit.<sup>77</sup> E.n. 166\_176°C

### 2-Fenil-4-(4-metoksibenziliden)-5-oksazolnon

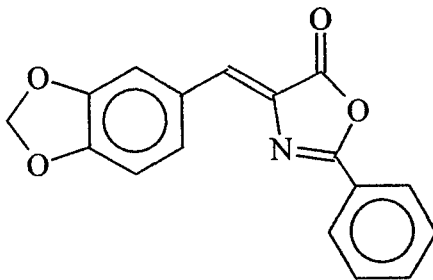


Hippürük asit (55mmol, 10g) ile 4-metoksibenzaldehit (55mmol, 7.48g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir

E.n. 155-167°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 156°C

### 2-Fenil-4-(3,4-metilendioksi benziliden)-5-oksazolnon

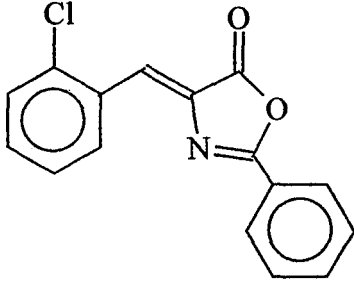


Hippürük asit (55 mmol, 10 gr) ile 3,4-metilendioksibenzaldehit (55 mmol, 8.25 gr) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 165-166°C

Lit.<sup>33</sup> E.n. 166\_176°C

### 2-Fenil-4-(2-klorobenziliden )-5-oksazolon

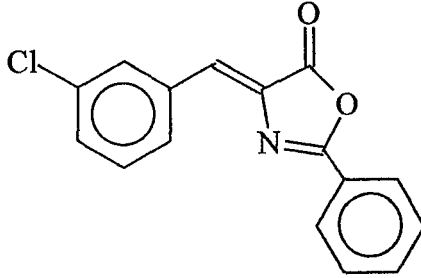


Hippürük asid (55mmol, 10g) ile 2-klorobenzalehit (55mmol, 7.72g) genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 157-159°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 159-161°C

### 2-Fenil-4-(3-klorobenziliden )-5-oksazolon

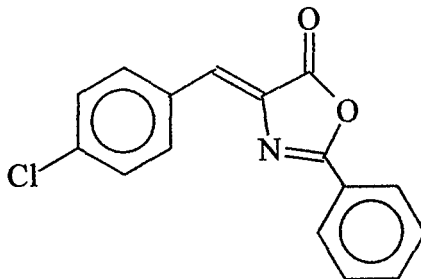


Hippürük asit (55mmol, 10g) ile 3-klorobenzaldehit (55mmol, 7.72g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 170-171°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 172-173°C

### 2-Fenil-4-(4-klorobenziliden )-5-oksazolon

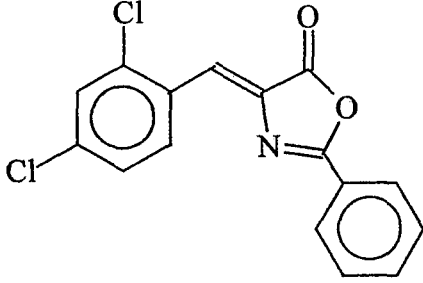


Hippürük asit (55mmol, 10g) ile 4-klorobenzaldehit (55mmol, 7.72g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 195-197°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 195°C

**2-Fenil-4-(2,4-diklorobenziliden)-5-oksazolon**

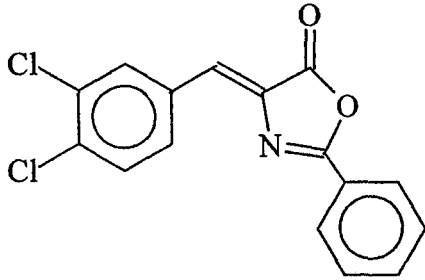


Hippürük asid (55 mmol, 10 gr) ile 2,4-diklorobenzaldehit (55 mmol, 9.62 gr) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 161-163°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 161°C

**2-Fenil-4-(3,4-diklorobenziliden)-5-oksazolon**

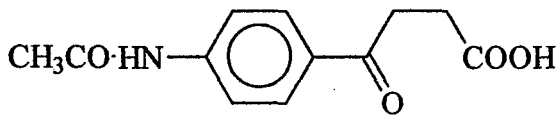


Hippürük asid (55mmol, 10g) ile 3,4-diklorobenzaldehit (55mmol, 9.62g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

E.n. 150-152°C

Lit.<sup>75</sup> E.n. 152°C

### 3.2.3. 3-(4-Asetilaminobenzoil)propanoik Asid Eldesi

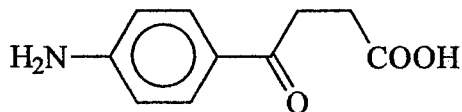


Asetanilid (0.1 mol 13.5 gr) ve süksinik anhidrit(0.1 mol, 10 gr) 100 ml karbondisülfür içinde süspansiyon edildi. İyi karıştırılarak alüminyum klorür(1 mol, 133.5 gr) ilave edilerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Karbonsülfür distile edildi. Kalıntı bir buz banyosuna yerleştirilerek buzlu seyreltik hidroklorik asit ile dekompozite edildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisiyle muamele edilerek süzüldü. Süzüntü seyreltik hidroklorik asit ile asidik olana kadar asitlendirildi. Çökelek süzülerek alındı ve dimetilformamid-su karışımından kristallendirildi.

E.n. 201-202°C

Lit.<sup>37</sup> E.n. 202-203°C

### 3.2.4. 3-(4-Aminobenzoil)propanoik asid eldesi

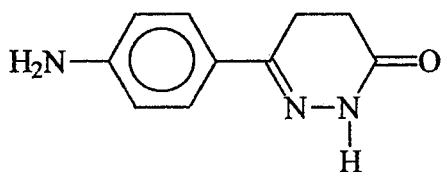


3-[4-(Asetilamino)benzoil]propanoik asid(0.1 mol, 23.5 gr) 100 ml konsantre hidroklorik asit ile geri çeviren soğutucu altında 30 dakika kaynatıldı. Çözelti soğutulmuş hacmi kadar suyla seyreltildi ve sodyum karbonat ile nötrale edildi. Çöken ürün süzülerek alındı.

E.n. 188-189°C

Lit.<sup>37</sup> E.n. 186-188°C

### 3.2.5. 6-(4-Aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Eldesi



3-[4-(Amino)benzoil]propanoik asid ((0.1 mol, 19.3 gr) ve hidrazin hidrat(0.12 mol, 6 gr) 200 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışım soğutuldu, oluşan ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi.

E.n. 236-238°C

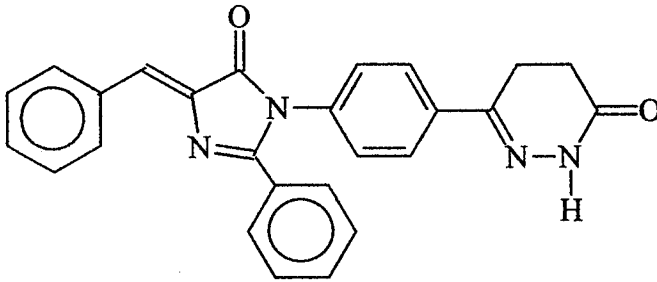
Lit.<sup>37</sup> E.n. 237-238°C

### 3.3. 6-[4-(2-Fenil-4-ariliden-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon Türevlerinin Eldesi İçin Genel Yöntem

Uygun bir 2-fenil-4-(süstitüe ariliden)-5-oksazolun türevi(1 mmol), 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (1mmol), susuz sodyum asetat(3 mmol) ve 30 ml asetik asid karışımı, geri çeviren soğutucu altında 5 saat kaynatılır. Karışım soğutulur, oluşan ham ürün süzülerek alınır. Ham ürün etanolden veya etanol-DMF karışımından kristallendirilir

#### 6-[4-(2-Fenil-4-benziliden-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

1



2-Fenil-4-(benziliden)-5-oksazolun (8mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (8mmol, 1.5g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi,

Verim: %72

E.n. 283-284°C

Analiz : C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 74.26 H: 4.79 N: 13.32

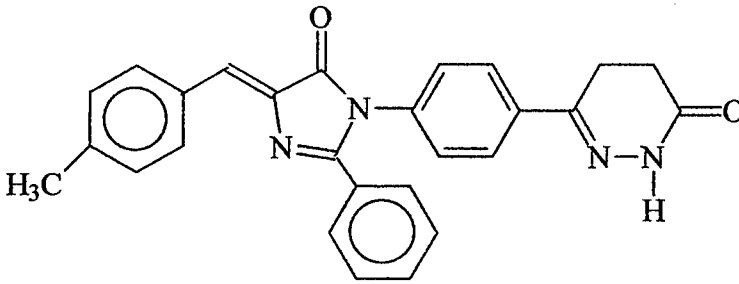
Bulunan : C: 73.95 H: 4.23 N: 13.18

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 377(3.82), 297(3.89), 265(omuz, 3.26)

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3264(N-H), 1691(İmidazolon C=O), 1642 (piridazinon C=O), 1613-1486(C=N, C=C), 1374,1328(piridazinon).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.49(2H, t, J: Hz, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, J: Hz, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 7.31(1H, s, =CH-), 7.36(2H, d, J: 8.55 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.42-7.60(8H, m, 2-fenilimidazolon kalıntısı Ar-H ve benziliden C<sub>3,4,5</sub>-H), 7.84(2H,d, J: 8.53 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 8.38(2H, d, J: 7.04 Hz, benziliden C<sub>2,6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-(2-Fenil-4-(4-metilbenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 2**



2-Fenil-4-(4-metilbenziliden)-5-oksazolon (1.2mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (1.2mmol, 2.31g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %68

E.n. 291-292°C

Analiz : C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 74.63 H: 5.10 N: 12.89

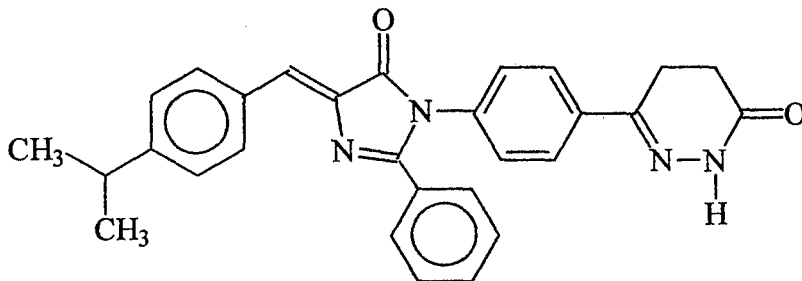
Bulunan : C: 74.08 H: 4.84 N: 12.77

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) :285(4.52), 297(4.50), 250(omuz, 4.36)

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm-1) : 3208(N-H), 1719(İmidazolon C=O), 1674 (piridazinon C=O), 1639-1512(C=N, C=C), 1374,1328(piridazinon).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40(3H, s, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.49(2H, t, piridazinon  $\text{C}_4$ -H), 2.99(2H, t, piridazinon  $\text{C}_5$ -H), 7.28(1H, s, =CH-), 7.33-7.58(9H, m, 2-fenilimidazolon kalıntısı Ar-H, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı  $\text{C}_{3,5}$ -H ve benziliden  $\text{C}_{3,5}$ -H), 7.84(2H,d, J: 8.50 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı  $\text{C}_{2,6}$ -H), 8.27(2H, d, J: 8.20 Hz, benziliden  $\text{C}_{2,6}$ -H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-(2-Fenil-4-(4-izopropilbenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 3**



2-Fenil-4-(4-izopropilbenziliden)-5-oksazolon (6mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (6mmol, 1.29g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %62

E.n. 306-308°C

Analiz :  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$

Hesaplanan : C: 75.30 H: 5.66 N: 12.11

Bulunan : C: 75.40 H: 5.53 N: 11.93

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 377(4.28), 280(4.47), 270(4.48)

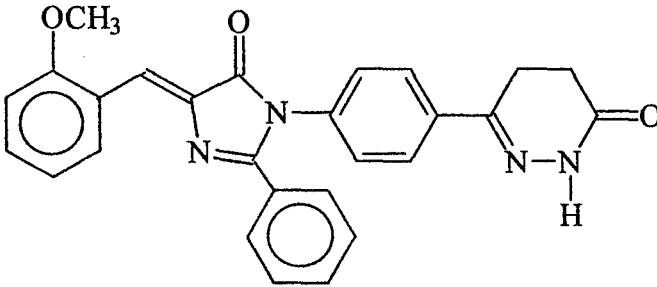
IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm-1) : 3163(N-H), 1710(İmidazolon C=O), 1685 (piridazinon C=O), 1635-1500(C=N, C=C), 1372,1330(piridazinon).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.26(6H, d, izopropil  $\text{CH}_3$ ), 2.49(2H, t, piridazinon  $\text{C}_4$ -H), 2.96-3.01(3H, m, izopropil CH ve piridazinon  $\text{C}_5$ -H), 7.28(1H, s, =CH-),



7.35(2H, d, J: 8.64 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.41-7.56(7H, m, 2-fenilimidazolun kalıntısı Ar-H ve benziliden C<sub>3,5</sub>-H), 7.84(2H,d, J: 8.62 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 8.30(2H, d, J: 7.04 Hz, benziliden C<sub>2,6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-(2-Fenil-4-(2-metoksibenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 4**



2-Fenil-4-(2-metoksibenziliden)-5-oksazolun (7mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (7mmol, 1.35g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %70

E.n. 330-331°C

Analiz : C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> . H<sub>2</sub>O

Hesaplanan : C: 69.21 H: 5.16 N: 11.9

Bulunan : C: 68.93 H: 4.99 N: 11.69

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 384(3.62), 296(3.63), 270(omuz, 3.61)

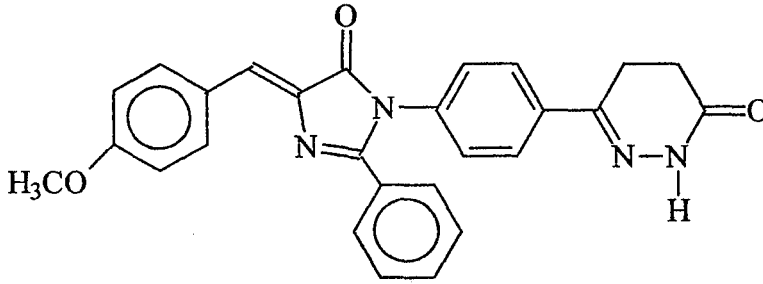
IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3196(N-H), 1710(İmidazolun C=O), 1671 (piridazinon C=O), 1638-1517(C=N, C=C), 1381,1348(piridazinon), 1284,1135(C-O).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 3.87(3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 7.13(1H, d, J: 8.52 Hz, Benziliden C<sub>3</sub>-H), 7.28(1H, s, =CH-), 7.34(2H, d, J: 9.0 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.41-7.58(6H, m, 2-

fenilimidazolun kalıntısı Ar-H ve benziliden C<sub>4</sub>-H), 7.84(2H,d, J: 8.54 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 7.90(1H, dd, J: 1.45 Hz, J: 1.47 Hz ve J: 8.38Hz , benziliden C<sub>5</sub>-H), 8.25-8.27(1H, m, benziliden C<sub>6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

MS(EI)M/z : 450(M<sup>+</sup>, %20), 435, 421,407, 393, 382, 365, 351, 337, 337, 323, 310, 295(%100), 281,267.

**6-[4-(2-Fenil-4-(4-metoksibenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 5**



2-Fenil-4-(4-metoksibenziliden)-5-oksazolun (7mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (7mmol,1.35g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: %70

E.n. 277-278°C

Analiz : C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Hesaplanan : C: 71.98 H: 4.92 N: 12.43

Bulunan : C: 71.49 H: 4.72 N: 12.29

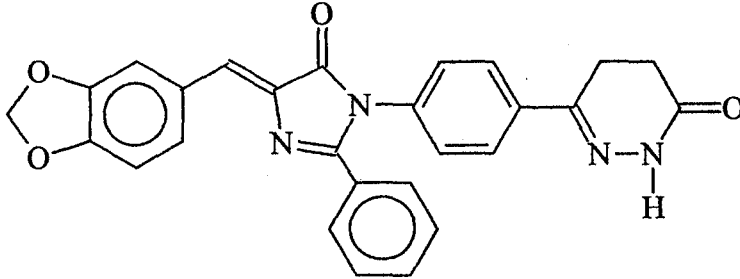
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 284(4.44), 298(4.39), 260(omuz, 4.28)

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3193(N-H), 1715(İmidazolun C=O), 1669 (piridazinon C=O), 1640-1509(C=N, C=C), 1377,1349(piridazinon), 1255,1161(C-O).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 3.87(3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 7.11(2H, d, J: 8.96 Hz, benziliden C<sub>3,5</sub>-H), 7.28(1H, s, =CH-), 7.34(2H, d, J: 8.64 Hz, arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.41-7.57(5H, m, 2-

fenilimidazolun kalıntısı Ar-H), 7.84(2H,d, J: 8.63 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 8.37(2H, d, J: 8.93 Hz, benziliden C<sub>2,6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-(2-Fenil-4-(3,4-metilendioksibenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 6**



2-Fenil-4-(3,4-metilendioksibenziliden)-5-oksazolun (6mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (6mmol, 1.29g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, DMF-etanol karışımından kristallendirildi.

Verim: %75

E.n. 313-314°C

Analiz

: C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> . H<sub>2</sub>O

Hesaplanan

: C: 67.19 H: 4.59 N: 11.60

Bulunan

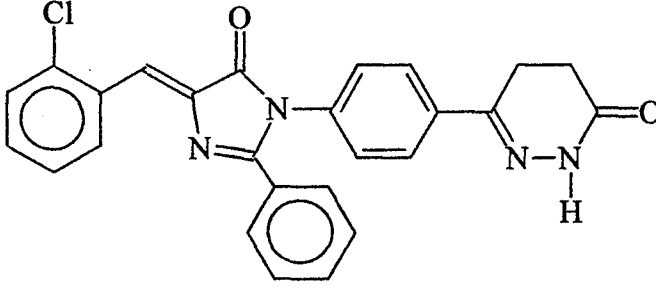
: C: 67.22 H: 4.84 N: 11.86

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 382(4.19), 298(4.21), 270(4.13)

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3192(N-H), 1715(İmidazolun C=O), 1670 (piridazinon C=O), 1639-1512(C=N, C=C), 1376,1349(piridazinon), 1259,1131(C-O).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 6.16(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 7.09(1H, d, J: 8.14 Hz, benziliden C<sub>5</sub>-H), 7.26(1H, s, =CH-), 7.34(2H, d, J: 8.65 Hz, arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.41-7.57(5H, m, 2-fenilimidazolun kalıntısı Ar-H), 7.78 ve 7.81(1H, dd, J: 1.69 Hz, J: 1.49 Hz ve J: 8.39 Hz, benziliden C<sub>2</sub>-H), 7.84(2H, d, J: 8.83 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 8.29(1H, d, J: 1.48 Hz, benziliden C<sub>6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-((-Fenil-4-(2-klorobenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 7**



2-Fenil-4-(2-klorobenziliden)-5-oksazolon (7mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (7mmol, 1.33g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, DMF-etanol karışımından kristallendirildi.

Verim: %78

E.n. 310-311°C

Analiz : C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O

Hesaplanan : C: 63.60 H: 4.92 N: 11.41

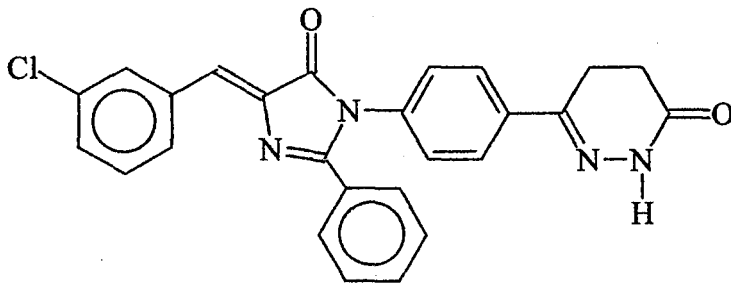
Bulunan : C: 63.70 H: 4.62 N: 11.30

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 395(3.46), 295(3.76), 250(3.76)

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3199(N-H), 1721(İmidazolon C=O), 1666 (piridazinon C=O), 1641-1515(C=N, C=C), 1379,1350 piridazinon).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 7.32(1H, s, =CH-), 7.36(2H, d, J: 8.58 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,4,5</sub>-H), 7.44-7.59(5H, m, 2-fenilimidazolon kalıntısı Ar-H), 7.81(2H,d, J: 8.45 benziliden C<sub>3,4</sub>-H), 7.85(2H, d, J: 8.59 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H) 8.40 ve 8.41(1H, dd, J: 1.84 Hz, J: 1.83 Hz ve J: 8.01 Hz, benziliden C<sub>3</sub>-H), 8.64-8.65(1H, m, benziliden C<sub>6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-(4-[2-Fenil-4-(3-klorobenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 8**



2-Fenil-4-(3-klorobenziliden)-5-oksazolon (7mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (7mmol, 1.33g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, DMF-etanol karışımından kristallendirildi.

Verim: %76

E.n. 269-271°C

Analiz : C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 68.64 H: 4.21 N: 12.41

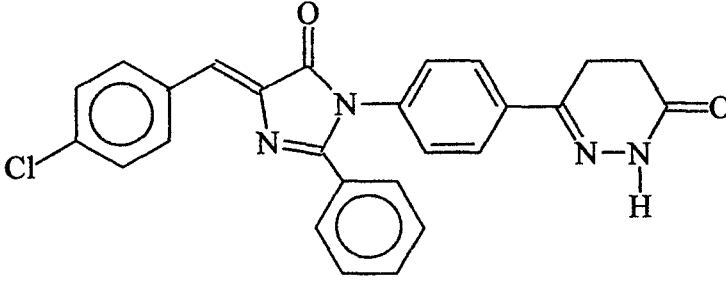
Bulunan : C: 68.02 H: 4.04 N: 12.12

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 398(4.61), 291(4.47), 260(omuz, 4.46)

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3206(N-H), 1722(İmidazolon C=O), 1672 (piridazinon C=O), 1643-1514(C=N, C=C), 1380,1348 piridazinon).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 7.31(1H, s, =CH-), 7.36(2H, d, J: 8.60 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.43-7.59(7H, m, 2-fenilimidazolun kalıntısı Ar-H ve benziliden C<sub>4,5</sub>-H), 7.84(2H, d, J: 8.53 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 8.33-8.34(1H, m, benziliden C<sub>6</sub>-H), 8.48-8.49(1H, m, benziliden C<sub>2</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-(2-Fenil-4-(4-klorbenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 9**



2-Fenil-4-(4-klorbenziliden)-5-oksazonon 2g (7mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (7mmol, 1.33g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, DMF-etanol karışımından kristallendirildi.

Verim: %75

E.n. 310-312°C

Analiz : C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 68.64 H: 4.21 N: 12.41

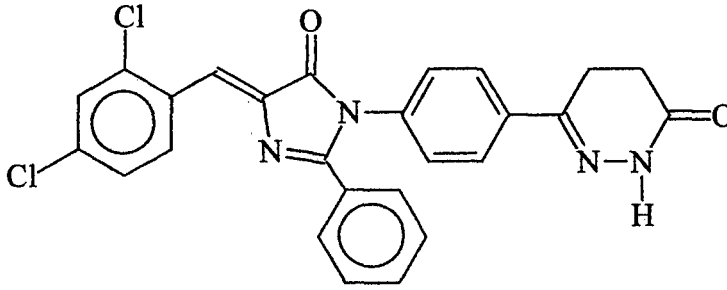
Bulunan : C: 68.76 H: 4.21 N: 12.17

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ) : 397(3.57), 314(4.39)

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3193(N-H), 1716(İmidazolon C=O), 1667 (piridazinon C=O), 1638-1486(C=N, C=C), 1375,1347(piridazinon).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 7.32(1H, s, =CH-), 7.36(2H, d, J: 8.64 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.44-7.60(7H, m, 2-fenilimidazolon kalıntısı Ar-H ve benziliden C<sub>3,5</sub>-H), 7.83(2H, d, J: 8.63 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 8.40(2H, d, J: 8.65 Hz, benziliden C<sub>2,6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-(2-Fenil-4-(2,4-diklorobenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 10**



2-Fenil-4-(2,4-diklorobenziliden)-5-oksazonon (9mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (9mmol, 1.73g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, DMF-etanol karışımından kristallendirildi.

Verim: %85

E.n. 247-248°C

Analiz

: C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> .3 H<sub>2</sub>O

Hesaplanan

: C: 57.46 H: 4.45 N: 10.31

Bulunan

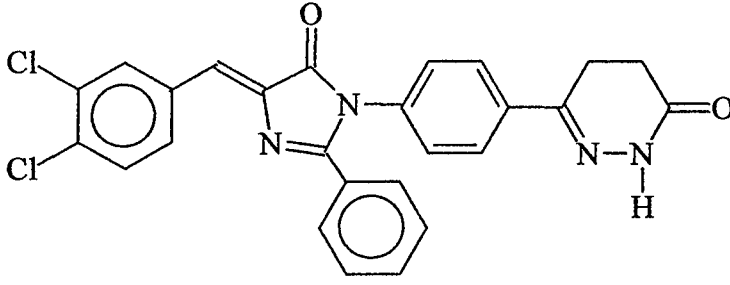
: C: 57.14 H: 4.80 N: 11.88

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 406(4.05), 289(3.95), 265(3.95)

IR(KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>): 3210(N-H), 1721(İmidazonon C=O), 1667 (piridazinon C=O), 1667-1514(C=N, C=C), 1379,1349(piridazinon).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 7.36(2H, d, J: 8.57 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.42-7.82(6H, m, 2-fenilimidazonon kalıntısı Ar-H ve =CH-), 7.65 ve 7.67(H, dd, J: 1.99 Hz, J: 1.97 Hz ve J: 8.64 Hz, benziliden C<sub>5</sub>-H), 7.81(1H, d, J: 2.09 Hz, benziliden C<sub>3</sub>-H), 7.85(2H, d, J: 8.57 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 9.04(1H, d, J: 8.66 Hz, benziliden C<sub>6</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H)

**6-[4-((-Fenil-4-(3,4-diklorobenziliden)-5-okso-2-imidazolin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 11**



2-Fenil-4-(3,4-diklorobenziliden)-5-oksazolon (9mmol, 2g) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon (9mmol, 1.73g) kullanılarak genel yöntemde belirtildiği şekilde elde edildi, DMF-etanol karışımından kristallendirildi.

Verim: %76

E.n. 325-326°C

Analiz : C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 63.81 H: 3.70 N: 11.45

Bulunan : C: 63.79 H: 3.57 N: 11.40

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 386(3.49), 296(3.56), 269(omuz, 3.72)

IR(KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3182(N-H), 1715(İmidazolon C=O), 1691 (piridazinon C=O), 1666-1513(C=N, C=C), 1375,13504(piridazinon).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49(2H, t, piridazinon C<sub>4</sub>-H), 2.99(2H, t, piridazinon C<sub>5</sub>-H), 7.32(1H, s, =CH-), 7.36(2H, d, J: 8.57 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>3,5</sub>-H), 7.44-7.59(5H, m, 2-fenilimidazolon kalıntısı Ar-H), 7.81(1H, d, J: 8.46 Hz, benziliden C<sub>5</sub>-H), 7.85(2H, d, J: 8.53 Hz, 6-arilpiridazinon'un aril kalıntısı C<sub>2,6</sub>-H), 8.39 ve 8.41(1H, dd, J: 1.78 Hz, J: 1.81 Hz ve J: 8.54 Hz, benziliden C<sub>5</sub>-H), 8.64(1H, d, J: 1.74 Hz, benziliden C<sub>2</sub>-H), 10.97(1H, s, N-H).



### 3.4. FARMAKOLOJİK DENEYLER

Bileşiklerin antihipertansif aktiviteleri hem *in vivo* hemde *in vitro* olarak tayin edilmişlerdir<sup>78</sup>. Bu yöntemler aşağıda verilmiştir.

#### ***In vivo* kan basıncı ölçümleri: Tail Cuff metodu**

Çalışmada erkek ve dişi cinslerin her ikisinden 200±10g ağırlığında albino sıçanlar kullanıldı. Bunlar yedişerli gruplara ayrıldılar. Bileşikler DMSO da çözüldü. Her bir bileşik 20mg/kg dozda 0,1ml hacimde intraperitoneal olarak verildi. Bu arada 0,1ml DMSO kontrol grubundaki hayvanlara aynı şekilde verildi. Bileşiklerin verilmesinden önce ve verildikten 30dk sonra her bir sıçanın arteriyel sistolik kan basıncı indirekt bir yöntem olan non invazif tail cuff yöntemi ile sıçanların kuyruklarından ısıtmayı takiben alınmıştır. Bu işlem May 9610( Türkiyede üretilmiş) cihazı ile otomatik şişirme dijital gösterge sistemi aracılığı ile ardışık 3 ölçüm ortalaması tek değer kabul edilerek yapılmıştır. Ölçüm esnasında yeterli ısı ortamı sağlanamadığında elde edilen seyrek ve düzensiz kuyruk atımlarını takip eden ölçümler dikkate alınmamıştır. Sonuçlar ortalama± SEM olarak verilmiştir.

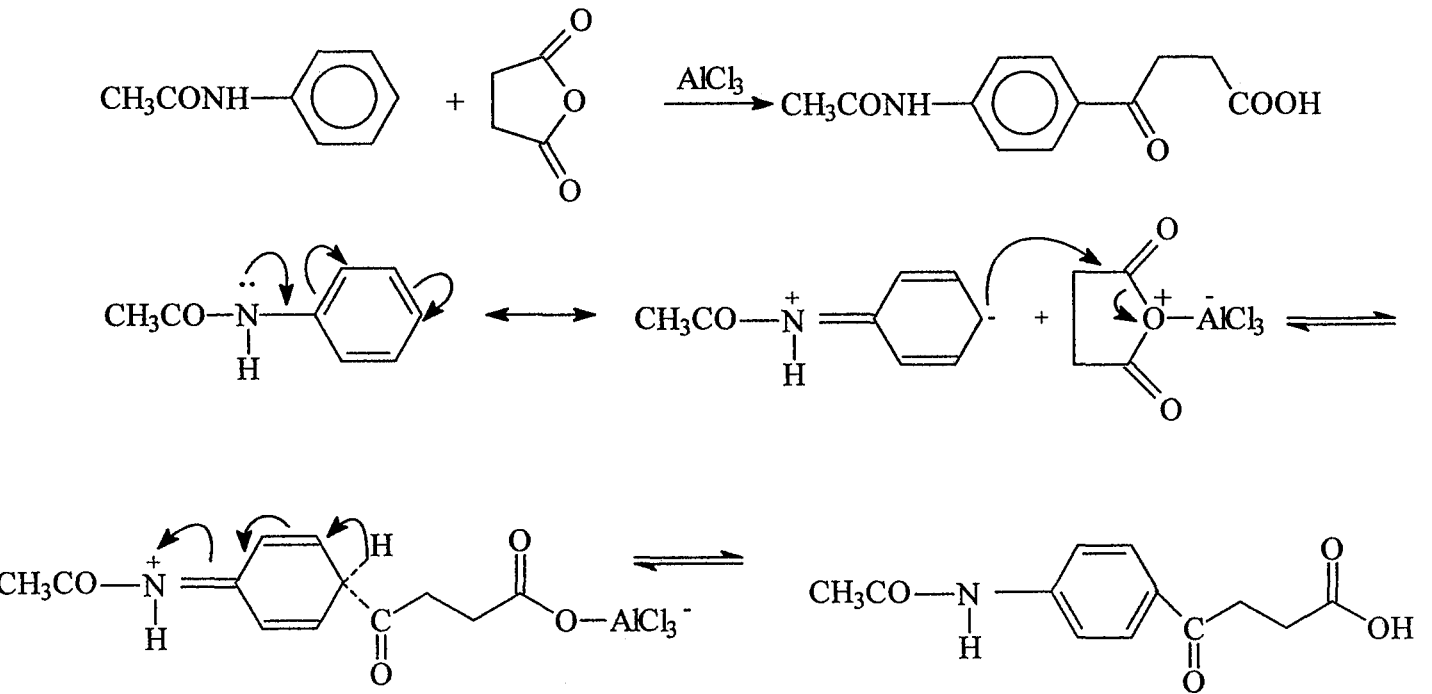
#### ***In vitro* izole karotid ring ölçümleri**

Mezbahadan alınan koyun karotid arteri 0,3mm kalınlığında halka şeklinde kesilerek Tyrode çözeltisi içerisinde(mmol/l)(NaCl 136,87; KCl 2,68; CaCl<sub>2</sub> 1,80; MgSO<sub>4</sub> 0,81; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 4,16; NaHCO<sub>3</sub> 11,9; Glukoz 5,5; ) banyo sıcaklığı 37°C olacak şekilde ve %95 O<sub>2</sub> %5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile havalandırıldı. Preparat 60 dk süre ile 1g'lık ağırlıkla çalışma öncesi gerime hazırlandı. Bu süre içinde 15 dk'lık periyodlarla yıkandı. Preparatın kasılması için banyo konsantrasyonu 8 mM olacak şekilde KCl uygulandı Her işlemden sonra kasılmaların amplitüdünün sabitlenmesi için yeterli süre beklendi ve ardından bileşikler uygulanarak gevşeme cevapları alındı burada da stabil bir gerime düşene kadar beklendi ardından preparat yıkanarak dinlenme periyoduna alındı. Kümülatif etki bakılmamış olup tek doz tekniği ile bileşiklerin gevşeme cevapları incelenmiştir.Kasılma ve gevşeme cevapları COMMAT 96 transducer Data Acq. Cihazı ile kaydedildi. Elde edilen sonuçlar, Sonuç ve Tartışma Bölümünde Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

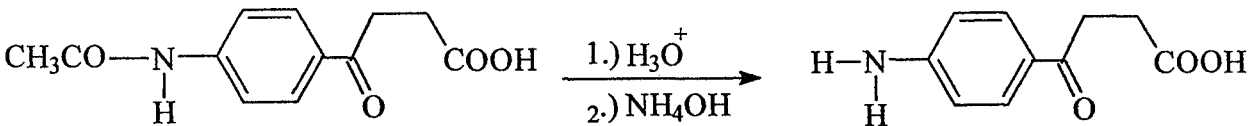
## 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 4.1. BİLEŞİKLERİN ELDESİ

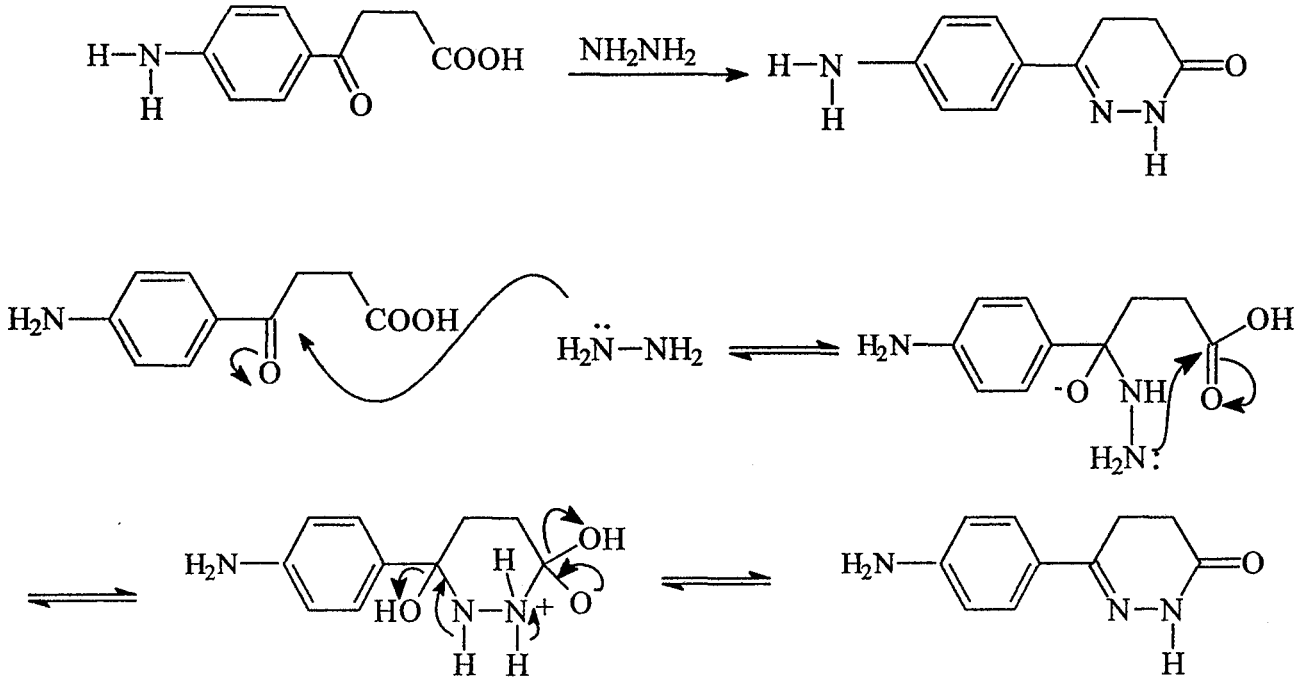
İlkel madde olarak kullanılan 3-(4-asetilaminobenzoil)propanoik asit, asetanilid ve süksinik anhidritten hareketle alüminyum klorür katalizörlüğünde Friedel-Crafts reaksiyonu şartlarında elde edilmiştir<sup>22</sup>.



Daha sonra elde edilen bileşik asit ortamda hidroliz edilerek 3-(4-aminobenzoil)propanoik asit elde edildi<sup>22</sup>.

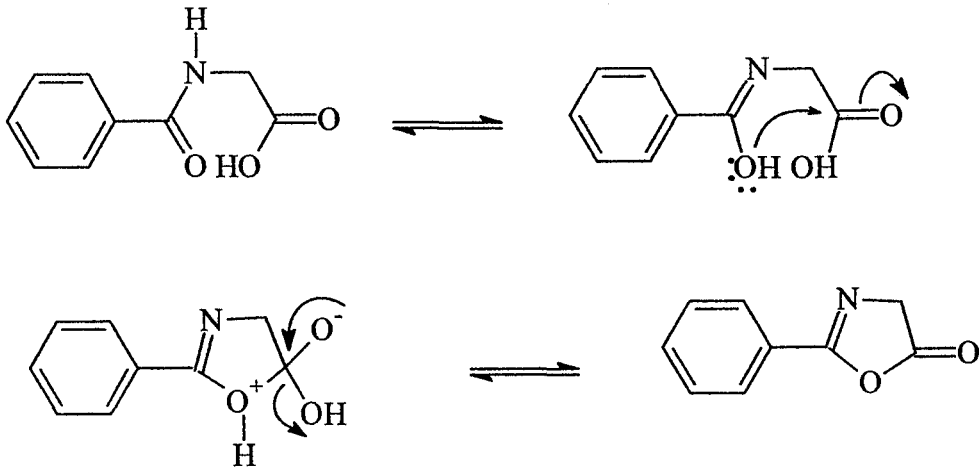


Piridazinon halkasının oluşturulması için 4-aminobenzoilpropanoik asit etanol içinde hidrazin hidrat ile reaksiyona sokuldu<sup>37</sup>.

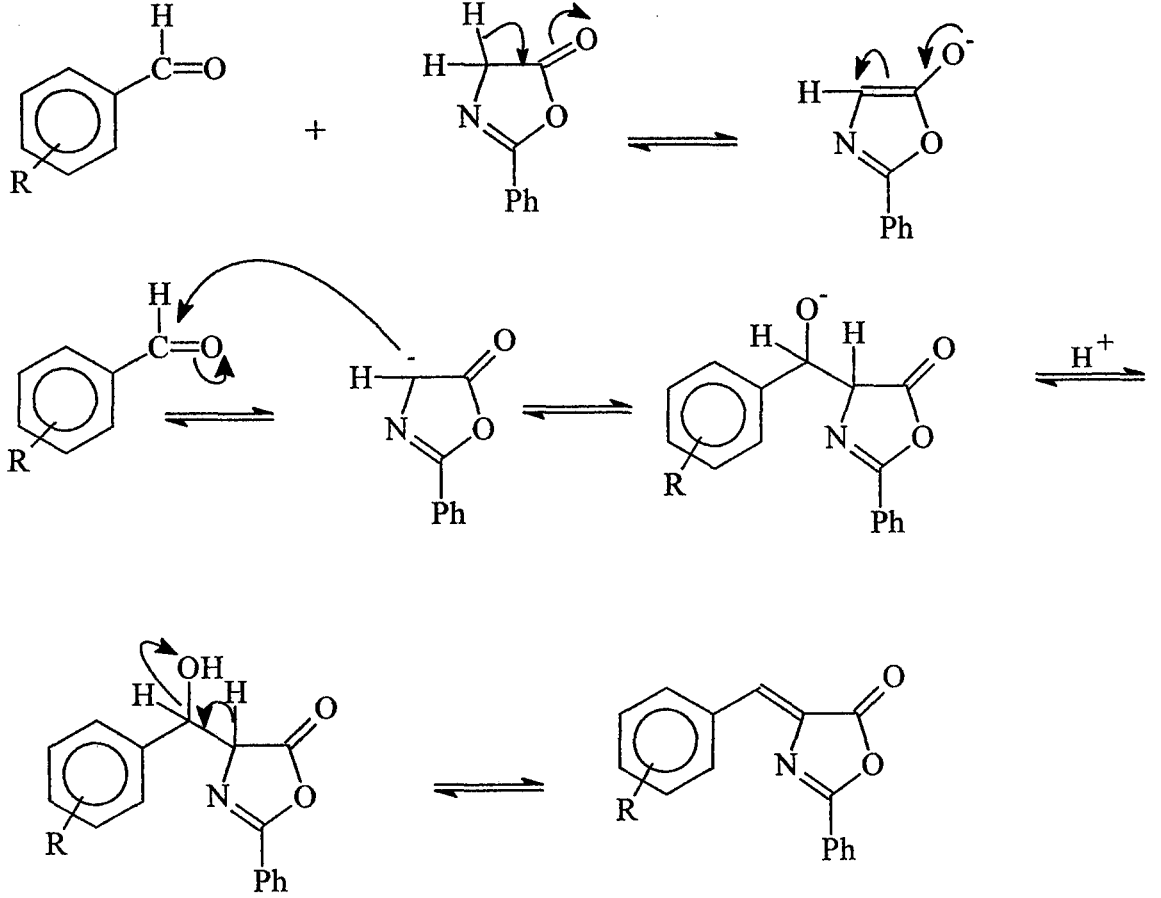


Böylece başlangıç maddelerimizden birisi olan 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)piridazinon elde edilmiş oldu.

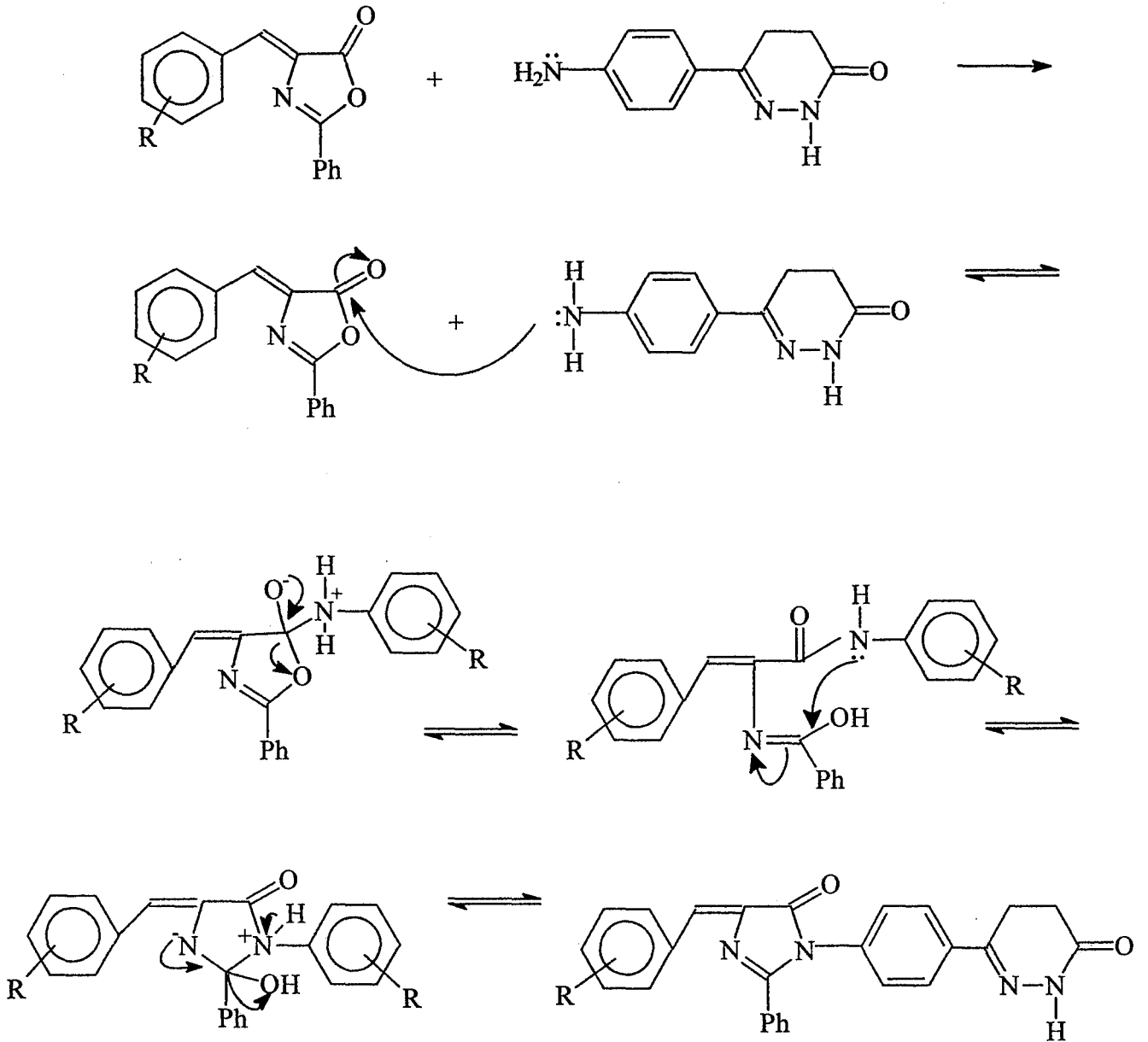
4-Ariliden-2-fenil-5(4H)oksazolon türevleri, diğer başlangıç maddeleri grubumuzu oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin eldesi Erlenmeyer yöntemi kullanarak sağlanmıştır. Hippurik asit, benzaldehit türevleriyle susuz sodyum asetat katalizörlüğünde asetik anhidrid ile ısıtılmıştır. Reaksiyonun ilk safhasında hippurik asitten su çekilmesiyle azlacton oluşumu sağlanmıştır<sup>32</sup>.



Reaksiyonun ikinci safhasında sodyum asetatın bazik katalizör etkisinde Perkin kondasyonunun özel bir uygulaması olarak azlaktonun metilen grubuyla benzaldehit kondanse olarak iliden yapısı oluşturulmuştur.



Araştırma konumuzu oluşturan 6-[4-[2-fenil-4-ariliden-5-okso-2-imidazolin-1-il]]fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerine ulaşmak için 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon ile 2-fenil-4-ariliden-5(4H)oksozolon türevleri asetik içerisinde susuz sodyum asetat karşısında ısıtılmıştır.



## 4.2. BİLEŞİKLERİN YAPI TAYİNİ

Tüm bileşiklerimiz için yapılan C, H ve N analizlerinde elde edilen değerlerin, hesaplanan teorik değerlerle uyum içinde olması bileşiklerin yapılarını doğrular yöndedir. Benziliden kalıntısının orto konumunda metoksi ve klor grupları bulunan bileşiklerle metilendioksi grubu bulunan bileşiğin, yani Bileşik 4, 6, 7 ve 10, kristal yapılarında su bulundurdıkları analiz sonuçlarından anlaşılmaktadır. Bileşiklerin IR, NMR ve MS spektrumları Ekler bölümünde verilmiştir.

#### 4.2.1. UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiği zaman elde edilen spektrumlar, maddelerin yapılarına bağlı olarak değişmesine rağmen genelde birbirleriyle benzerlik içindedirler. Spektrumlarda iki band dikkat çekicidir. Bunlar yaklaşık 377-406 nm ve 280-314 nm arasında bulunmaktadır. Spektrumlarda 250-270 nm civarında bazı bileşikler için belirgin bir band bazı bileşikler için de bir omuz şeklinde bir banda rastlanmaktadır. Literatürde oksazolun türevleri ile yapılan bir çalışmada iki önemli banddan söz edilmektedir. Bu bandların 430-346 nm ve 310-256 nm civarında geldiği belirtilmektedir. Bu değerler maddelerimiz için elde ettiğimiz değerlerle örtüşmektedir. Bu nedenle bileşiklerimizin UV absorpsiyonunda, oksazolondan hareketle elde etmiş olduğumuz imidazolon kalıntısının önemli katkısının olduğu söylenebilir<sup>79</sup>.

#### 4.2.2. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

IR spektrumlarının incelenmesi sonucu, bileşiklerimizi karakterize edebilecek band gruplarının saptanması mümkün olmuştur. Bütün bileşiklerimizin ana yapısı, benziliden kalıntısı dışında aynı olduğu için, spektrumlar da birbirine çok benzemektedirler. Bileşiklerimizi belirgin bir şekilde karakterize eden bandlar piridazinon kalıntısındaki amid fonksiyonunun N-H ve C=O gruplarına ve imidazolon kalıntısının C=O grubuna ait bandlardır.

Piridazinon halkasının amid fonksiyonunun N-H grubuna ait gerilim bandı 3260-3190  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenirken C=O grubuna ait bandlar 1690-1642  $\text{cm}^{-1}$  civarında elde edilmiştir. İmidazolon kalıntısının karbonil grubuna ait bandlar ise daha yüksek frekanslarda ve 1722-1690  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenmişlerdir. Bu iki karbonil grubuna ait bandların ayırımının yapılabilmesi için imidazolon ve piridazinon yapıları üzerinde yapılan çalışmaların IR spektral verilerinden yararlanılmıştır. Her iki karbonil grubunun da amid fonksiyonlarında yer almasına rağmen imidazolon kalıntısı üzerindeki karbonil grubuna ait bandlar halka gerginliği ve tautomerik dengeye girememesi nedeniyle beklendiği gibi daha yüksek frekanslarda elde edilmişlerdir.

Spektrumlarda dikkat çeken diğer iki ortak band grubu da 1380-1370 cm<sup>-1</sup> ve 1350-1340 cm<sup>-1</sup> civarında gözlenen bandlardır. Bu bandlar, piridazinon halka sistemi için karakteristik bandlardır.

#### 4.2.3. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerimiz için elde edilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiği zaman spektrumların birbirlerine benzerlikleri açısından iki gruba ayrılacakları görülmektedir. Birinci grupta, süstitüe olmamış ilk bileşiğimizle 4-süstitüe benziliden kalıntısı taşıyan bileşiklerimiz, yani, bileşik 1-3,5,9 ; ikinci grupta da diğer bileşiklerimiz, yani, bileşik 4,6,7,8,10,11 bulunmaktadır.

Spektrumlardaki farklılaşmalar, benziliden kalıntısı üzerindeki süstitüentlerin karakterlerine göre ve dolayısıyla söz konusu kalıntıya ait protonların spektrumlardaki farklı yerlerde rezonans vermelerine göre meydana gelmiştir.

Bileşiklerimizin çözünürlüklerinin az olması nedeniyle spektrumların alınması sırasında bileşiklere ait piklerin görünür hale getirilmesi ve dolayısıyla çözücü olarak kullanılan DMSO-d<sup>6</sup>'yı karakterize eden ve 2.5 ve 3.1 de gelen piklerin şiddetinin artırılması nedeniyle, bu piklerden ileri gelen yan piklerin de görülmesi nedeniyle spektrumun bu kısmında karışıklıklara neden olmuştur.

Piridazinon kalıntısının N-H protonu 10.96 veya 10.97 ppm de ve beklendiği gibi singlet olarak rezonansa uğramışlardır. Tüm bileşiklerimiz için piridazinon kalıntısının C4-H ve C5-H protonlarına ait pikler 2.49 ve 2.99 ppm de triplet olarak gözlenmişlerdir. Ancak 2.49 ppm'de görülen pik ile çözücü olarak kullanılan DMSO-d<sub>6</sub>'nın rezonans yerleri örtüştüğü için, 2.49 da gelen tripletin düşük alanda beklenen ucu gözlenememiştir.

Piridazinon ve imidazolon kalıntılarını birbirine bağlayan 1,4-disüstitüe benzen kalıntısına ait pikler genelde izole olarak elde edilebilmişlerdir. Ancak bazı bileşiklerde diğer aromatik protonlara ait piklerle mültiplet olarak gözlenmişlerdir. Bu protonlar, 7.34-7.36 ve 7.83-7.85 ppm civarında ve 1-4-disüstitüe benzen türevlerini karakterize eden bir şekilde ikişer dublet olarak rezonans vermişlerdir<sup>80</sup>.

Bütün bileşikler için ortak olan bir diğer proton da benziliden kalıntısına ait metin protonudur. Bu protona ait pikler izole olarak elde edilebildikleri zaman 7.28 ve 7.32 ppm civarında ve siglet olarak gözlenmişlerdir. Benziliden kalıntısının aril protonları, bu yapıya bağlı olan süstitüent karakterine bağlı olarak değişik yarılmalara uğrayarak rezonans vermişlerdir<sup>80</sup>.

#### 4.2.4. MS spektrumunun Değerlendirilmesi

Bileşik 4 için elde edilen EI-MS spektrumunda moleküler iyon piki elde edilebilmiştir. Molekülün önerilen parçalanma şeması, Şema 1 ve 2'de verilmiştir. Her iki parçalanma yolunda da temel pik olan m/z 295 iyonuna ulaşılabilmiştir.

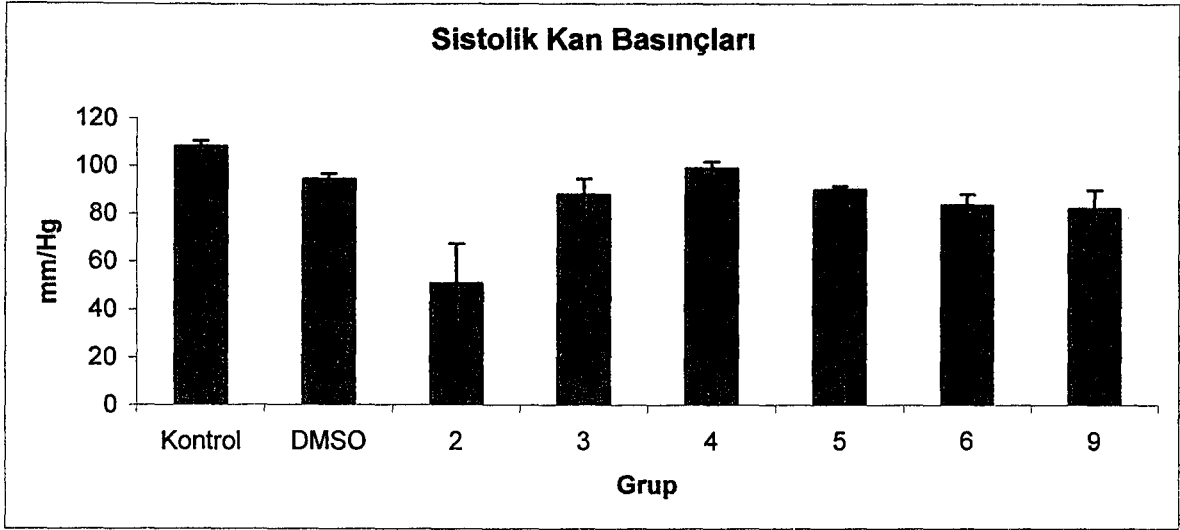
#### 4.3. FARMAKOLOJİK TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bileşiklerin antihipertansif etkileri, *in vitro* ve tail cuff yöntemiyle, *in vivo* olarak denenmiştir. Elde edilen sonuçlar, klonidin ile kıyaslanmış ve Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Sistolik kan basıncı(mmHg).

Gruplar	Ortalama
Kontrol	108.19 $\pm$ 2.27
DMSO	94.28 $\pm$ 2.34
Bileşik 2	50.66 $\pm$ 16.52
3	87.76 $\pm$ 6.55
4	98.61 $\pm$ 3.02
5	89.85 $\pm$ 1.43
6	83.42 $\pm$ 4.44
9	81.90 $\pm$ 7.73



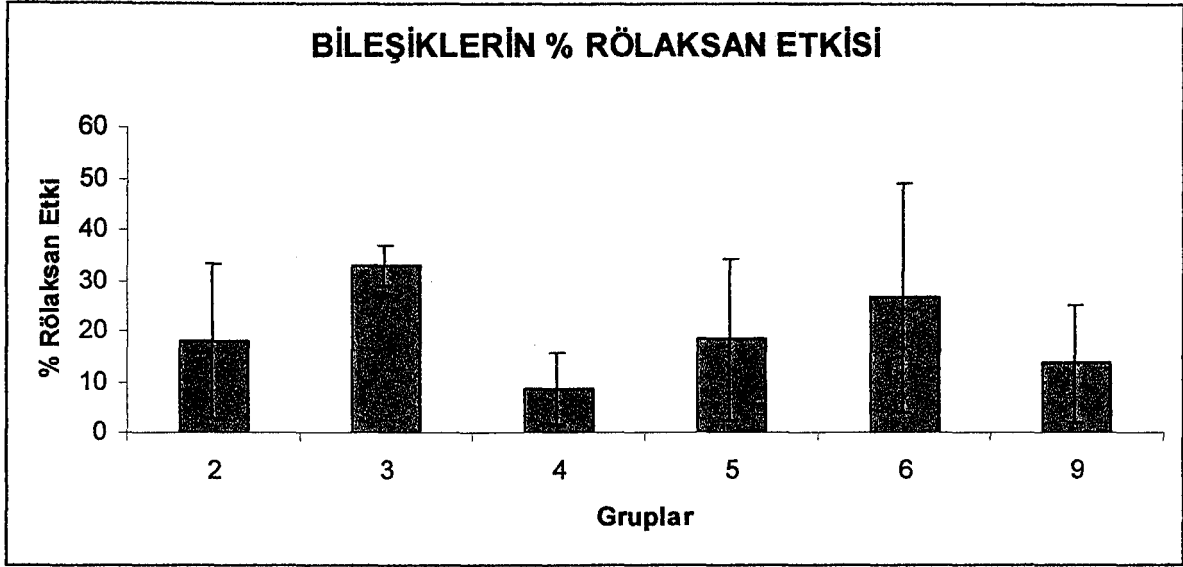


Şekil 1. Bileşiklerin verdiği sistolik kan basınçları

Tablo 2. Bileşiklerin koyun karotid halkacıklarından hazırlanan preparatlarda 8mM KCl ile oluşturulan kasılmaya karşı elde edilen gevşetme etkisi.

Bileşik.( $10^4$ M)	KCl kasılmasının(8mM) % İnhibisyonu.
1	$7.30 \pm 11.62$
2	$17.95 \pm 15.25$
3	$33.04 \pm 3.87$
4	$8.67 \pm 7.03$
5	$18.27 \pm 16.02$
6	$26.49 \pm 22.59$
7	$5.78 \pm 13.04$
8	$7.36 \pm 8.87$
9	$13.56 \pm 11.46$
10	$17.86 \pm 19.57$
11	$2.00 \pm 33.13$

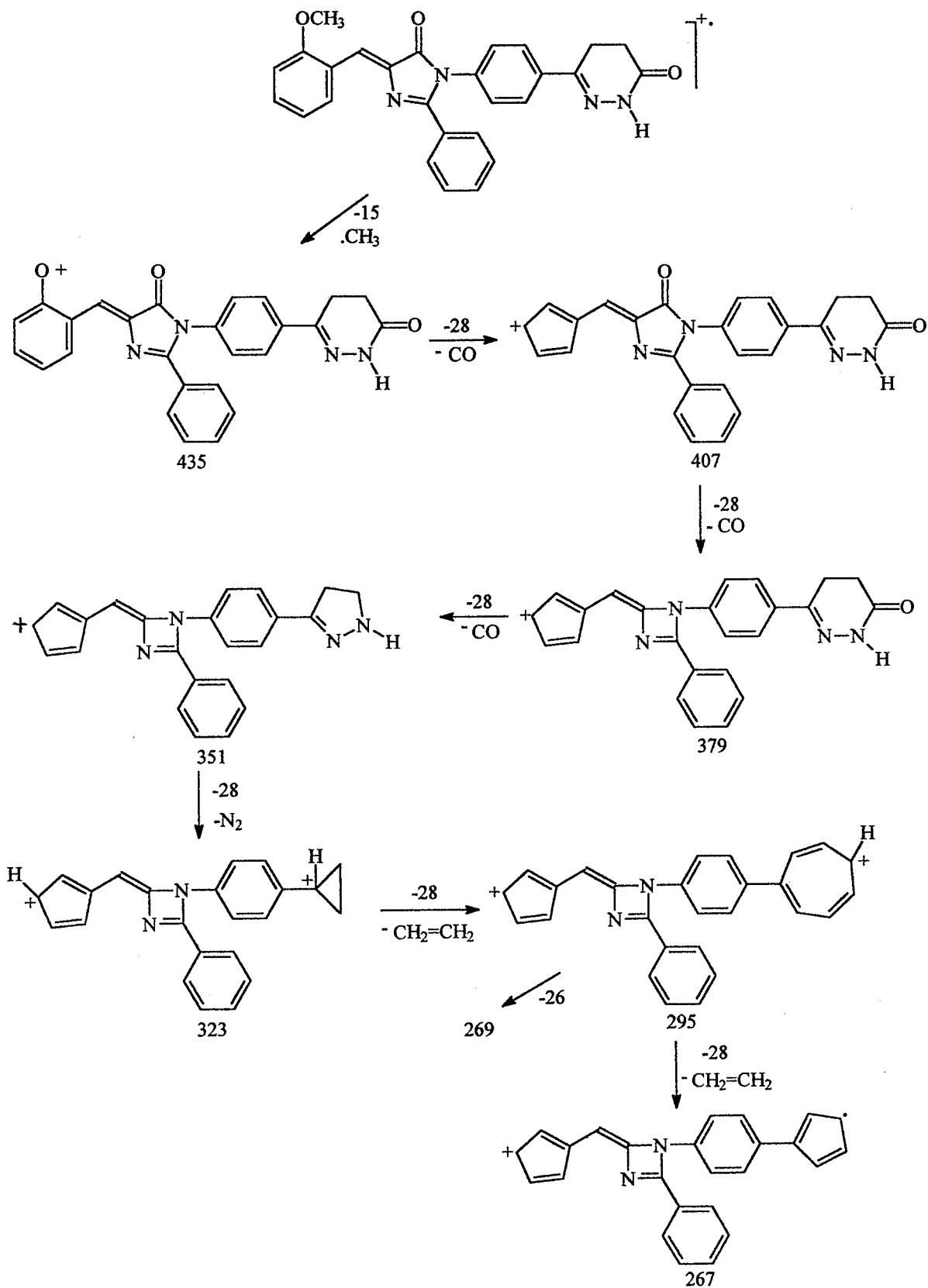
Klonidin  $78.5 \pm 13.6$  ( $10^4$  M)



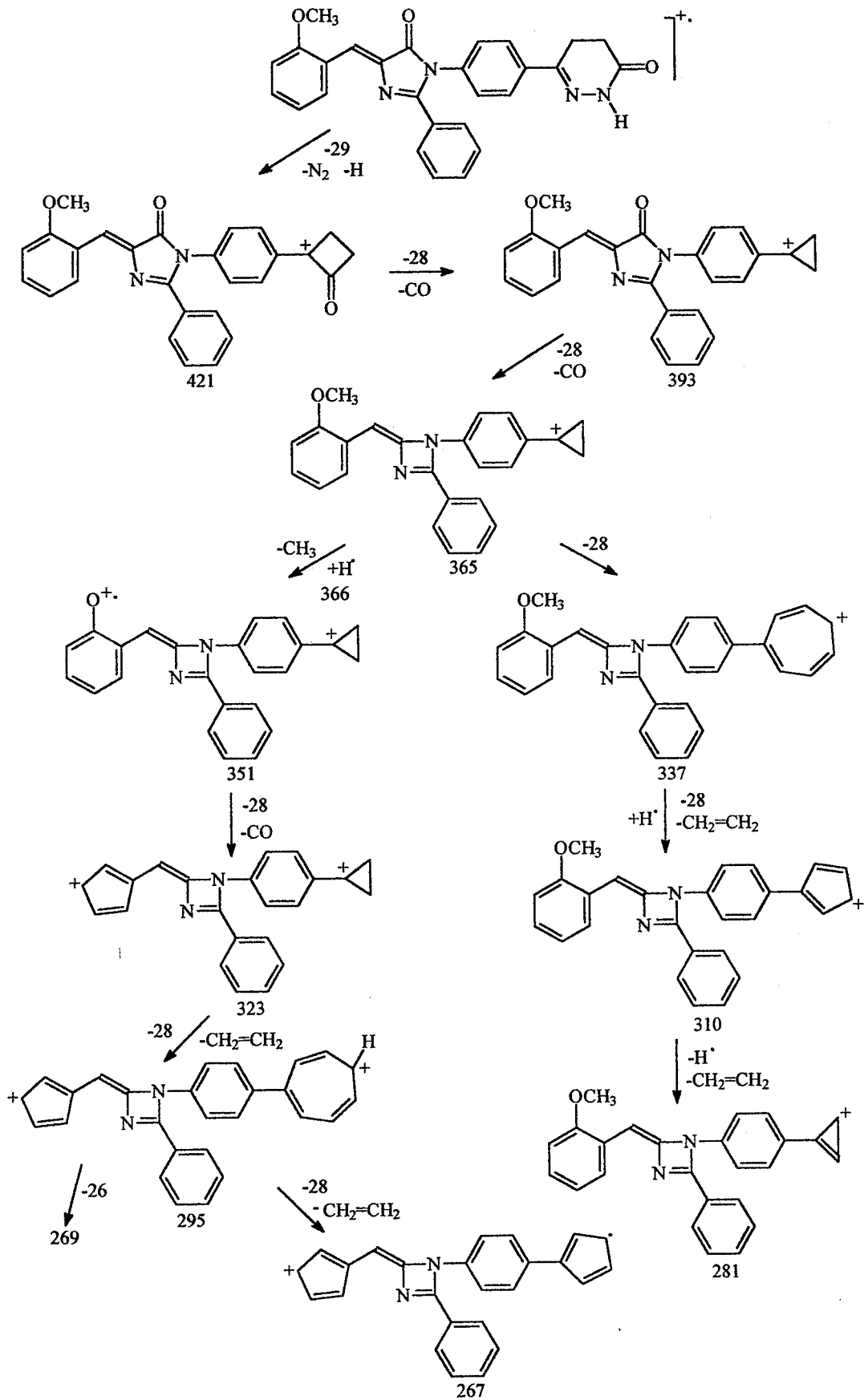
Şekil 2. Bileşiklerin % rölaksan etkileri

*In vivo* kan basıncı ölçümlerinde en anlamlı düşme, Bileşik 2 için elde edilmiştir. Bu bileşik kan basıncını yaklaşık % 50 oranında düşürmüştür. Diğer göze çarpan düşme bileşik 6 ve 3 için elde edilmiştir.

*In vitro* koyun karotid riglerde yapılan test sonuçlarına göre, klonidinin etki değeriyle kıyaslanması sonucu, bileşiklerimizin kayda değer derecede rölaksan aktivite gösterdikleri söylenebilir. En etkili bileşigimiz, 8 mM KCl'in meydana getirdiği kasılmayı % 33.04 oranında inhibe eden Bileşik 3'tür. Bunu, % 26.49 inhibisyon değeriyle Bileşik 6 izlemektedir. Bileşik 2, 5 ve 10 da yaklaşık % 18 inhibisyon değerleriyle dikkat çekicidir. Görülüyor ki, bileşikleri, etki açısından süstitüentlerine göre sınıflandırmak mümkün olamamıştır. Ancak, metil ve izopropil süstitüe olan bileşikler, 2 ve 3'te ve benzer şekilde 4-metoksi ve 3,4-metilendioksi süstitüe bileşikler, 5 ve 6'da süstitüentün büyümesi ile etki şiddetinin de artmış olması dikkate değer bulunmuştur.



Şema 1.



Şema 2.

## 5. REFERANSLAR

1. P. A. V. Zwieten, W. J. Greenlee, Antihypertensive drugs, Harwood Academic Publishers,. s:1-528(1997)
2. G. Szasz, Z. Budvavi-Bavauy Pharmaceutical Chemistry of Antihypertensive Agents, CRC press. Boca Raton, s:3-265 (1991)
3. Z. O. Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmoloji, Hacettepe-Taş Yayınları Cilt 1, dokuzuncu baskı,. s: 421-580 (2000)
4. W. O. Foye, T. L. Lenke, D. A. Williams Principles of Medicinal Chemistry, 4 th ed. Williams and Wilkins, London, s: 345-387, 499-534 (1995)
5. M. E. Wolf. E., Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery 5 th ed. Vo 12, p:152-462. John Wiley and sons New York (1997)
6. Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Ankara,. s:773-944 (2000)
7. G. Heinisch, H. Pharmacologically active pyridazine derivatives, Part I, Prog. **Med. Chem.**, 27, 1-49 (1990)
8. G. Heinisch, H. Kopelent-Frank, Pharmacologically active pyridazine derivatives, Part II, Prog. **Med. Chem.**, 29, 141-183 (1992)
9. R. Buchman, J. A. Scozzie, Z. S. Ariyan, R. D. Heilman, Donna J. Rippin, W. J. Pyne, Larry J. Powers, and R. J. Matthews, Antihypertensive 5,6-Diarlpyridazin-3-ones, **J. Med. Chem.**, 23, 1398-1405 (1980).
10. M. Pinza, G. Pifferi, Synthesis and biotransformation of 3-hydrazinopyridazine drugs, **Farmaco.**, 49, 683-692 (1994).
11. E. A. Steck, R. P. Brundage and Lynn T.Fletcher, Pyridazine dravatives. I. some amebicidal 3-pyridazones, **J.Am. Chem. Soc.**, 75, 1117-1118 (1953).
12. M. Takaya, M. Sato, K. Terashima, H. Tanizawa, A new nonsteroidal analgesic-antiinflammatory agent, Synthesis and activity of 4-ethoxy-2-methyl-5-morfolino-3(2H)-pyridazinone and Related Compounds, **J. Med. Chem.**, 22, 53-58 (1979).
13. T. Yamada, Y. Nobuhara, A.Yamaguchi, and M. Ohki, pyridazinones, 1. Synthesis and antisecretory and antiulcer activites of thio amide derivetives, **J. Med Chem.**, 25, 975-982 (1982).
14. T. Yamada, Y. Nobuhara, H. Shimamura, Y. Tsukamoto, K. Yoshihara, A. Yamaguchi, and M. Ohki, Pyridazinones. 2. Synthesis and antisecretory and antiulcer activities of thiourea and 2-cyanoguanidine derivatives, **J. Med Chem.**, 26, 373-381 (1983).

15. T. Yamada, H. Shimamura, Y. Tsukamoto, A. Yamaguchi, and M. Ohki, Pyridazones.3. Synthesis, Antisecretory, and antiulcer Activities of 2-Cyanoguanidine derivatives, **J. Med. Chem.**, 26, 1144-1149 (1983).
16. J. M. Kanne, E. W. Huber, F. P. Miller and J. H. Kehne, Synthesis and pharmacology of 3-aryl-5,6-dihydro-6-oxo-1 (4H) pyridazine acetic acid derivatives, **Pharmazie**, 47, 249-250 (1992).
17. H. Tanaka, S. Kiriara, H. Yasumatsu, T. Yakushiji, T. Nakao, Synthesis and evaluation of novel 2-aryl-2,5,6,7-tetrahydro-3H-thieno[2',3':6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazin-3-ones and 2-aryl-5,6-dihydrothieno[2,3-h]cinnolin-3(2H)-ones as anxiolytics, **Eur. J. Med. Chem.**, 32, 607-615 (1997).
18. M. J. Kornet and G. Shackelford, Microwave synthesis and anticonvulsant activity of 2-benzyl-1(2H)-phthalazinones, **J. Heterocyclic Chem.**, 36, 1095-1096 (1999).
19. M. Tishler, B. Stanovnik, pyridazines, **Adv. Heterocyclic Chem.**, 9,121 (1968)
20. M. Tishler, B. Stanovnik, Recent Advances in pyridazine chem, **Adv. Heterocyclic Chem.**, 24,363 (1979)
21. M. Tishler, B. Stanovnik, Advances in pyridazine chem. **Adv. Heterocyclic Chem.**, 49,385 (1990)
22. J. P. English, R. C. Clapp, Q. P. Cole. and J. Krapcho, An improved synthesis of  $\gamma$ -(3,4-ureylene-cyclohexyl)-butyric acid, **J. Am. Chem. Soc.**, 67, 2264-2265 (1945).
23. N. P. Buu-Hoi, N. Hoan, N. H. Khoi, and N.D. Xuong, 7-methylmercapto-1-tetralone, and its use in preparing sulfur-containing carbazoles and acridines<sup>1</sup>, **J. Org. Chem.**, 15, 511-515 (1950).
24. E. B. Knott,  $\beta$ -Cyclopropionitriles. part I. a general synthesis and conversion into pyrrole dyes. **J. Chem. Soc.**, 67, 1190-1195 (1947).
25. D. W. H. MacDwell and T. D. Greenwood, A synthesis of 7-substituted benzo[b]thiophene derivatives, **J. Heterocyclic Chem.**, 2, 44-48 (1965).
26. C. D. Slater and D. L. Heywood, 2-(4-morpholino)-5-phenylthene, a 2-t- aminothiophene derivative, **J. Heterocyclic Chem.**, 2, 315-316 (1965).
27. Hermann Stetter and Heinrich Kuhlmann, The catalyzed nucleophilic addition of aldehydes to electrophilic double bonds, **Org. Reactions**, 40, 407-493 (1991).
28. D. Bradley G. William, K. Blann, and C. W. Holzappel, Aryl  $\gamma$ -ketoesters as precursors for  $\gamma$ -butyrolactones in samarium (II) iodide-mediated reactions, **Synthetic Com.**, 31(2), 203-209 (2001).
29. W. J. Coated, A. McKlillip, One-Pot preparation of 6-Substituted 3(2H)-Pyridazinones from Ketones, **Synthesis**, 334-342 (1993).

30. F. J. McEvoy and G. R. Allen, Jr., A general synthesis of 3-(substituted benzoyl)-3-substituted alkanolic acids, **J. Org. Chem.**, 38, 23, 4044-4048 (1973).
31. E. A. Steck, R. P. Brundage, and L. T. Fletcher, Pyridazines VI. some 6-substituted 3(2H)pyridazinones (1), **J. Am. Chem. Soc.**, 11, 755-761 (1974).
32. I.J. Turcki, Ed., The Chemistry of Heterocyclic Chemistry, Oxazoles, An intersciences Pub., Jhon Wiley and sons, s:361-729 (1986).
33. Y. Wang, D. Shi, Z. Lu, G. Dai, a convenient synthesis of 4-arylidene-2-phenyloxazol-5-one cataalyzed by Kf-Alumina, **Synthetic.Com.**, 30(4), 707-712 (2000)
34. K. A. Monk, D. Sarapa and R. S.Mohan, Bismuth (III) acetate: A new catalyst for preparation of azlactones via the erlenmeyer synthesis, **Synthetic.Com.**,30 (17), 3167-3170 (2000).
35. F. J. McEvoy and G. R. Allen, Jr., 6-(substituted phenyl)-5-substituted-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones., **J. Med.Chem.**, 17, 3, 281-286 (1974).
36. W. V. Curran, and A. Ross, 6-Phenyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinones, A series of hypotensive agents, **J. Med. Chem.**, 17, 3, 273-281 (1974).
37. M. thyes, H. D. Lehmann, J. Gries, H. König. R. Kretzschmar, J. Kunze, R. Lebkücher, and D.Lenke, 6-Phenyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinones, **J. Med. Chem.**, 26, 800-807 (1983).
38. K. Abou-Zeid, K. M.Youssef, M. A. Shaaban, F. A. El-Telbany and S.H.Al-Zanfaly, Synthesis and phosphodiesterase inhibiting activity of some 6-substituted-4,5-dihydro-pyridazin-3(2H)-one, **Bull. Fac. Pharm. Cairo. Univ.**, 33, 25-27 (1995).
39. K. Abou-Zeid, K. M. Youssef, M. A. Shaaban, F.A. El-Telbany and S. H. Al-Zanfaly,6-[4-(substituted-amino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones as cardiotoxic agents, **Bull.Fac.Pharm.Cairo. Univ.**, 33,9-28 (1995).
40. S. Corsano, G. Strappaghetti, and A. Codagnone, Synthesis and antihypertensive properties of benzodioxane-pyridazinones and benzodioxane-dihydropyridazinones, **Arch. Pharm.**, 322, 833-835 (1989).
41. S. Corsano, G. Strappaghetti, A. Codagnone, R. Scapicchi, G. Marucci, Synthesis and pharmacological activity of some new pyridazinones, **Eur. J. Med. Chem.**, 27, 545-549 (1992).
42. H. Okushima, A. Narimatsu, M. Kobayashi, R. Furuya, K. Tsuda, and Y. Kitada, A. novel class of cardiotonics, Synthesis and pharmacological properties of [4-(substituted-amino)phenyl] pyridazinones and related derivatives, **J. Med. Chem.**, 30, 1157-1161 (1987).
43. I. Sircar, B. L. Duell, G. Bobwski, J. A. Bristol, and D. B. Evans, Cardiotoxic agents. 2. Synthesis and structure-activity relationships of 4,5-dihydro-6-[4-(1h-imidazol-1yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones, **J. Med. Chem.**, 28, 1405-1413 (1985).

44. I. Sircar, R. E. Weishaar, D. Kobylarz, W. H. Moos, and J. A. Bristol, Cardiotonic agents, 7. Inhibition of separated forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase from guinea pig cardiac muscle by 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones and related compounds, Structure- activity relationships and correlation with in vivo positive inotropic activity, **J. Med. Chem.**, 30, 1955-1962 (1987).
45. S. Corsano, R. Vezza, R. Scapicchi, S. Foresi, G. Strappaghetti, GG. Nenci, P. Gresele, New pyridazinone derivatives as inhibitors of platelet aggregation, **Eur. J. Med. Chem.**, 30, 627-631 (1995).
46. D. W. Combs, M. S. Rampulla, S. C. Bell, D. H. Klaubert, A. J. Tobia, R. Falotico, B. Haertlein, C. Lakas-Weiss, and J. B. Moore, 6- benzoxazinylpyridazin-3-ones, Potent, long-acting positive inotrope and peripheral vasodilator agent, **J. Med. Chem.**, 33, 380-386 (1990).
47. A. Mertens, W.-G. Friebe, B. Müller-Beckmann, W. Kampe, L. Kling, and W. von der Saal, Nonsteroidal cardiotonics, 3. new 4,5-dihydro-6-(1H-indol-5-yl)pyridazin-3(2H)-ones and related compounds with positive inotropic activities, **J. Med. Chem.**, 33, 2870-2875 (1990).
48. D. W. Robertson, J. H. Krushinski, E. E. Beedle, V. Wyss, G. D. Pollock, H. Wilson, R. F. Kauffman, and J. S. Hayes, dihydropyridazinone cardiotonics, The discovery and inotropic activity of 2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-(2,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2H-indol-2-one, **J. Med. Chem.**, 29, 1832-1840 (1986).
49. D. W. Robertson, N. D. Jones, J. H. Krushinski, G. D. Pollock, J. K. Swartzendruber, and J. S. Hayes, Molecular structure of the dihydropyridazinone cardiotonic. 1,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-(2,4,5,6-tetrahydro -6-oxo-3-pyridazinyl)-2H-indol-2-one, A potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase, **J. Med. Chem.**, 30, 623-627 (1987).
50. A. Montero-Lasters. N. Fraiz, R. Laguna, E. Cano, I. Esteves, and E. Ravina, Pyridazines XVIII. 6-aryl-3(2H)-pyridazinones inhibit calcium influx in stimulated platelets, **Biol. Pharm. Bull.**, 22(12) 1376-1379 (1999).
51. M. Yamaguchi, N. Maruyama, T. Koga, K. Kamei, M. Akima, T. Kurokki, M. Hamana, and N. Ohi, Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. V. thienopyridazinone derivatives, **Chem. Pharm. Bull.**, 43(2)236-240 (1995).
52. M. Yamaguchi, T. Koga, K. Kamei, M. Akima, N. Maruyama, T. Kurokki, M. Hamana, and N. Ohi, Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. IV. 2-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-4-(3-pyridyl)-1(2H)-phthalazinones, **Chem. Pharm. Bull.**, 42(9) 1850-1853 (1994).
53. M. Yamaguchi, T. Koga, K. Kamei, M. Akima, T. Kurokki, M. Hamana, and N. Ohi, Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. III. 4-[2-(5-ethyl-2-thienyl)-2'-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-1(2H)-phthalazinones, **Chem. Pharm. Bull.**, 42(8) 1601-1604 (1994).

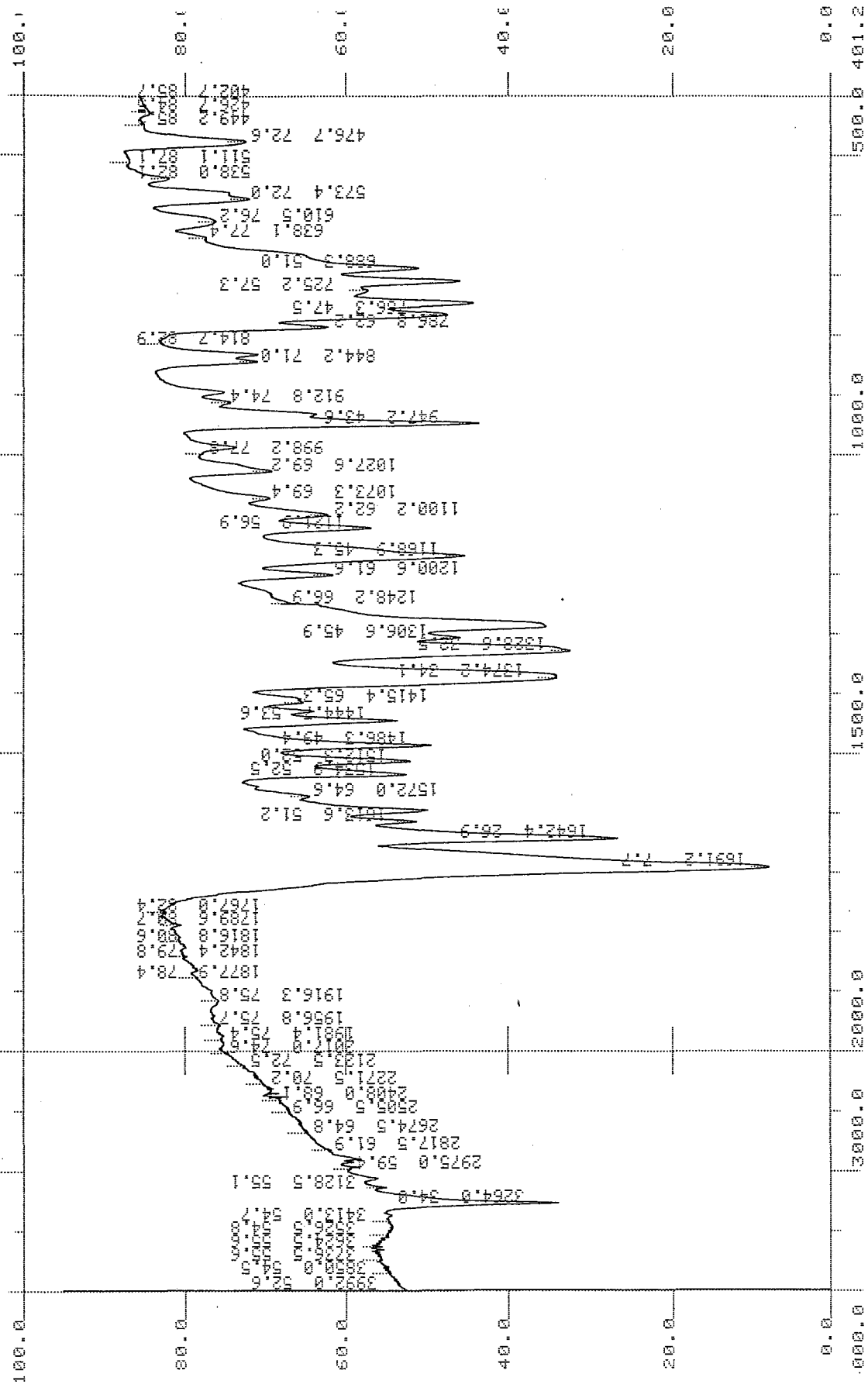


54. M. Yamaguchi, K. Kamei, T. Koga, M. Akima, A. Maruyama, T. Kurokki, and N. Ohi, Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. 2. 4-(3-Pyridyl)-1(2H)- phthalazinones, **J. Med. Chem.**, 36, 4061-4068 (1993).
55. M. Yamaguchi, K. Kamei, T. Koga, M. Akima, T. Kurokki, and N. Ohi, Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition and bronchodilation. 1. 2-[2-(1-imidazolyl)]-1(2H)-phthalazinones, **J. Med. Chem.**, 36, 4052-4060 (1993).
56. V. D. Piaz, G. Ciciani, G. Turco, M. P. Giovannoni, M. Miceli, R. Pirisino, and M. Perretti, 5-acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H)pyridazinones and related 4-amino compounds, Synthesis and pharmacological evaluation, **J. Pharm.Soc.**, 80, 4, 341-348 (1991).
57. V. D. Piaz, M. Giovannoni, R. Languna, E. Cano, Synthesis and evaluation of some 4,5-disubstituted 6-phenyl-3(2H)-pyridazinones as hypotensive agents, **Eur. J. Med. Chem.**, 29, 249-252 (1994).
58. V. D. Piaz, G. Ciciani, and M. P. Giovannoni, Synthesis of 4,5-functionalized-2-methyl-6-(substituted aryl)-3(2H)-pyridazinones, A new group of potent platelet aggregation inhibitors, **Farmaco.**, 52 (3), 173-178 (1997).
59. F. Montesano, D. Barlocco, V. D. Piaz, A. Leonardi, E. Poggesi, F. Fanelli and P. G. D. Benedetti, **Bioorganic. Med Chem.**, 6, 925-935 (1998).
60. N. Haider, R. W. Hartmann, and A. Steinwender, Synthesis of 2-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-4-phenylcycloalka[g]phthalazin-1(2H)-ones as thromboxane A<sub>2</sub> synthesis, **Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.**, 332, 408-409 (1999).
61. N. Haider and A. Steinwender, Synthesis of g-annelated phthalazines as potential blood platelet aggregation inhibitors, **Sci. Pharm.**, 64, 399-405 (1996).
62. R. Laguna, B. Rodrigues-Linars, E. Cano, I. Estevez, E. Ravina, and E. Sotelo, Pyridazino. XIII. synthesis of 6-aryl-5-oxygenated substituted-3(2H)-pyridazinones and evaluation as platelet aggregation inhibitors, **Chem. Pharm. Bull.**, 45(7) 1151-1155 (1997).
63. I. Esteves, E. Ravina, and E. Sotelo, Pyridazines. XV. synthesis of 6-Aryl-5-amino-3(2H)-pyridazinones as potential platelet aggregation inhibitors, **J. Heterocyclic Chem.**, 35, 1421 (1998).
64. I. Sircar, B. L. Duell, M. H. Cain, S. E. Burke, and J. A. Bristol, Cardiotonic agents. 4. Synthesis and biological evaluation of n-substituted 2,4,4a,5-tetrahydro-3H-indeno[1,2-c]pyridazin-3-ones, Rigid structures derived from Cl-930 and analogues, **J. Med. Chem.**, 29, 2142-2148 (1986).
65. G. A. Pinna, M. Loriga and M. M. Curzu, Synthesis and pharmacological evaluation of 4,4a,5,6-tetrahydro-7-8-disubstituted-benzo[H]cinnolin-3(2H)-ones, **Farmaco.**, 52 (1), 25-28 (1997).

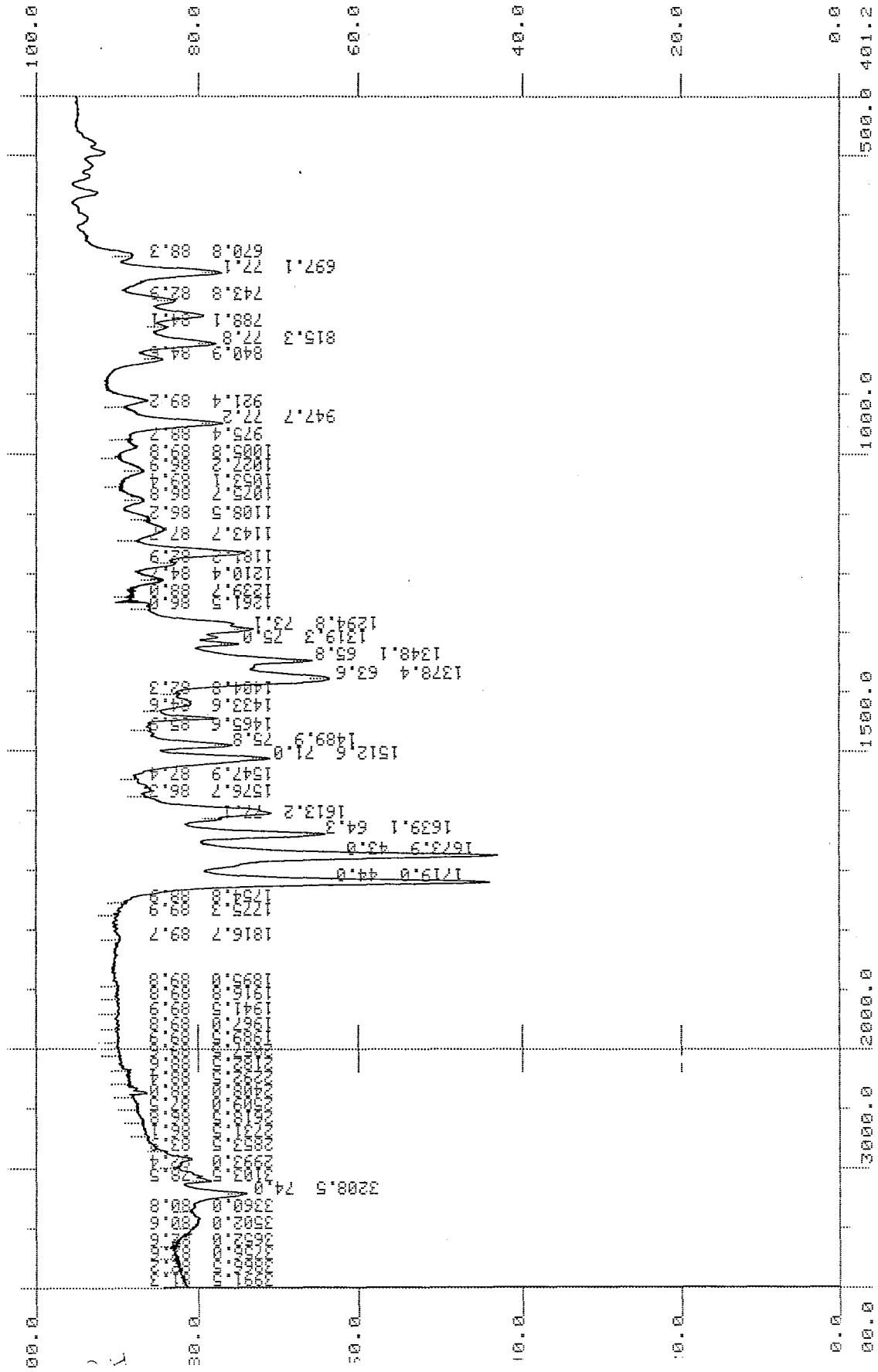
66. G. A. Pinna, M. M. Curzu, P. Fraghi, E. Gavini, Synthesis and pharmacological evaluation of 5,6-dihydrobenzo[f]cinnolin-2(3H)ones analoges of antihypertensive and antiaggregating benzo[h]cinnolinones, **Farmaco.**, 51 (10), 653-658 (1996).
67. G. A. Pinna, E. Salis, D. Berta and E. Gavini, Synthesis and pharmacological evaluation of 4a-methyl-4,4a,5,6-tetrahydrothieno[2,3-h]cinnolin-3(2H)-ones, **Farmaco.**, 52 (1), 29-33 (1997).
68. G. Pinna, M.M. Curzu, G. Cignarella, D. Barlocco, M. D'Amico, A. Filippelli, V. D. Novellis, F. Rossi, Synthesis and pharmacological evaluation of thienocinnolin-3-(2H)-ones, **Eur. J. Med. Chem.**, 29, 447-454 (1994).
69. G. Pinna, D. Barlocco, Synthesis and pharmacological evaluation of 4,4a,5,5-tetrahydro-2H-thieno[2,3-h]cinnolin-3-ones, Bioisosters of antihypertensive and antithrombotic benzo[h]cinnolinones, **Eur. J. Med. Chem.**, 26, 787-790 (1991).
70. G. A. Pinna, M. M. Curzu, G. Murineddu, G. Chlucci, G. Ciganarella, E. Mente, H. W. Krell, G. Rastelli, and A. M. Ferrari, Preparation of thieno[3,2-h]cinnolinones as matrix metalloproteinase inhibitors, **Arch. Pharm.**, 333, 37-47 (2000).
71. M. M. Curzu and G. A. Pinna, Behavior of 5,6-Dihydrobenzo[h]cinnolinones towards hydrazine, Synthesis of benzo[h]cinnolinones and of 4-aminobenzo[h] cinnolinones, **J.Heterocyclic Chem.**, 36, 485 (1999).
72. G. Cignarella, D. Barlccoi, G. A. Pinna, M. Loriga M. Curzu, O. Tofanetti, M. Germini, P. Cazzulani, and E. Cavalletti, Synthesis and biological evaluation of substituted benzo[h]cinnolinones and 3-Benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazinones: higher homologues of the antihypertensive and antithrombotic 5H-indeo[1,2-c]pyridazinones, **J. Med. Chem.**, 32, 2277-2282 (1989).
73. L. Costantino, G. Rastelli, G. Cignarella, D. Barlocco, Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of a new series of benzo[h]cinnolinone derivatives, **Farmaco.**, 55, 544-552 (2000).
74. A.W. Ingersoll and S.H. Babcock, Hippuric acid, **Org.Synt. Coll.Vol.,II**, 328-329 (1943).
75. E. Baltazzi and, E.A. Davis, Cyclodehydrations with complexes of sulfur trioxide. Synthesis of azlactones, **Chem.Ind.** (London), 929 (1962).
76. I.A. Red'kin and M.M. Shemyakin, Hydrolytic fission of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\alpha$ -hydroxy acids tautomeric with the  $\alpha$ -ketonic acids., **J. Gen. Chem.**, (USSR) 11, 1175-1180(1941), C.A. 37, 4054<sup>8</sup>.
77. G. Stefanovic and M. Stefanovic, Reactions of bisamides. VI. Synthesis of  $\beta$ -aryl- $\alpha,\beta$ -diaminopropionic acids, **J. Org. Chem.**, 21, 161-168 (1856).
78. P.A. van Zwieten, **Pharmacology**, 13, 353 (1975).

79. D.A. Bassi, V. Deulofeu and, F.A.F.Ortega, Spectra of azlactones. I. Azlactones derived from substituted benzaldehydes and hippuric and nitrohippuric acids, **J. Am.Chem.Soc.**, 75, 171-178 (1953).

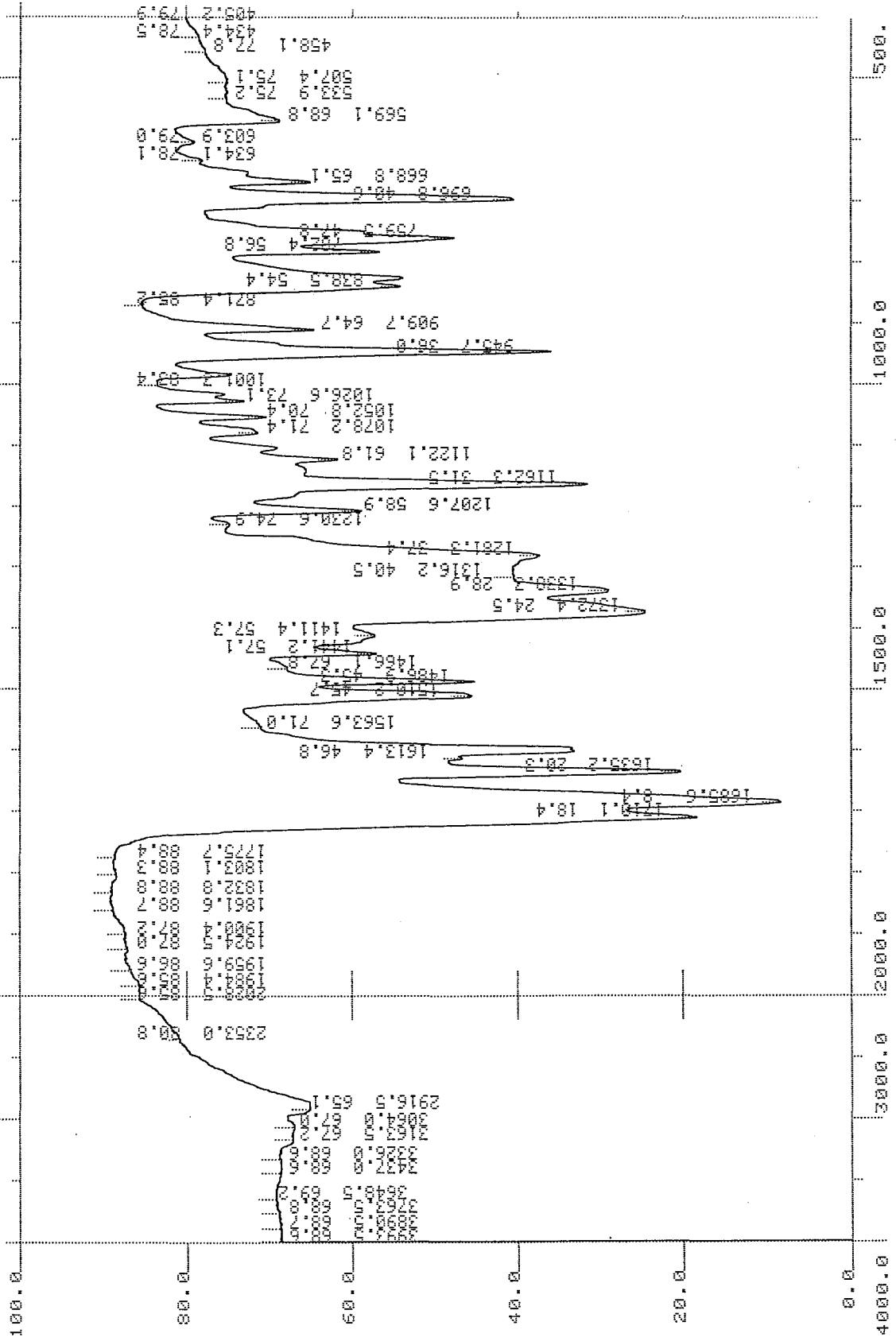
80. R.M. Silverstein,G.C. Bassler,T.C. Morrill, Spectrometric identification of organic compounds, 5<sup>th</sup> ed. John Wiley and Sons, s:165-225 (1991).



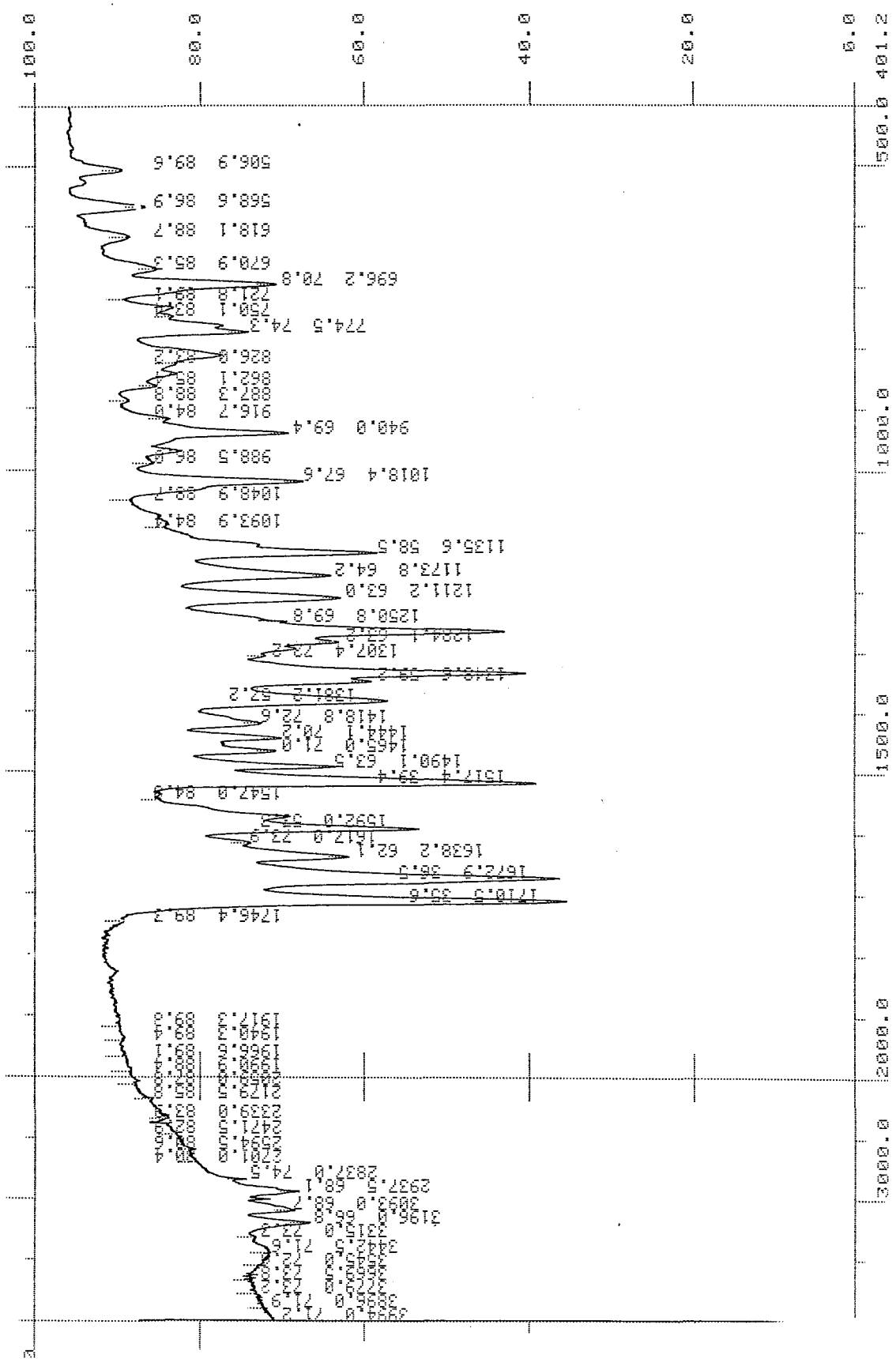
Ek 1. Bileşik 1'in IR spektrumu



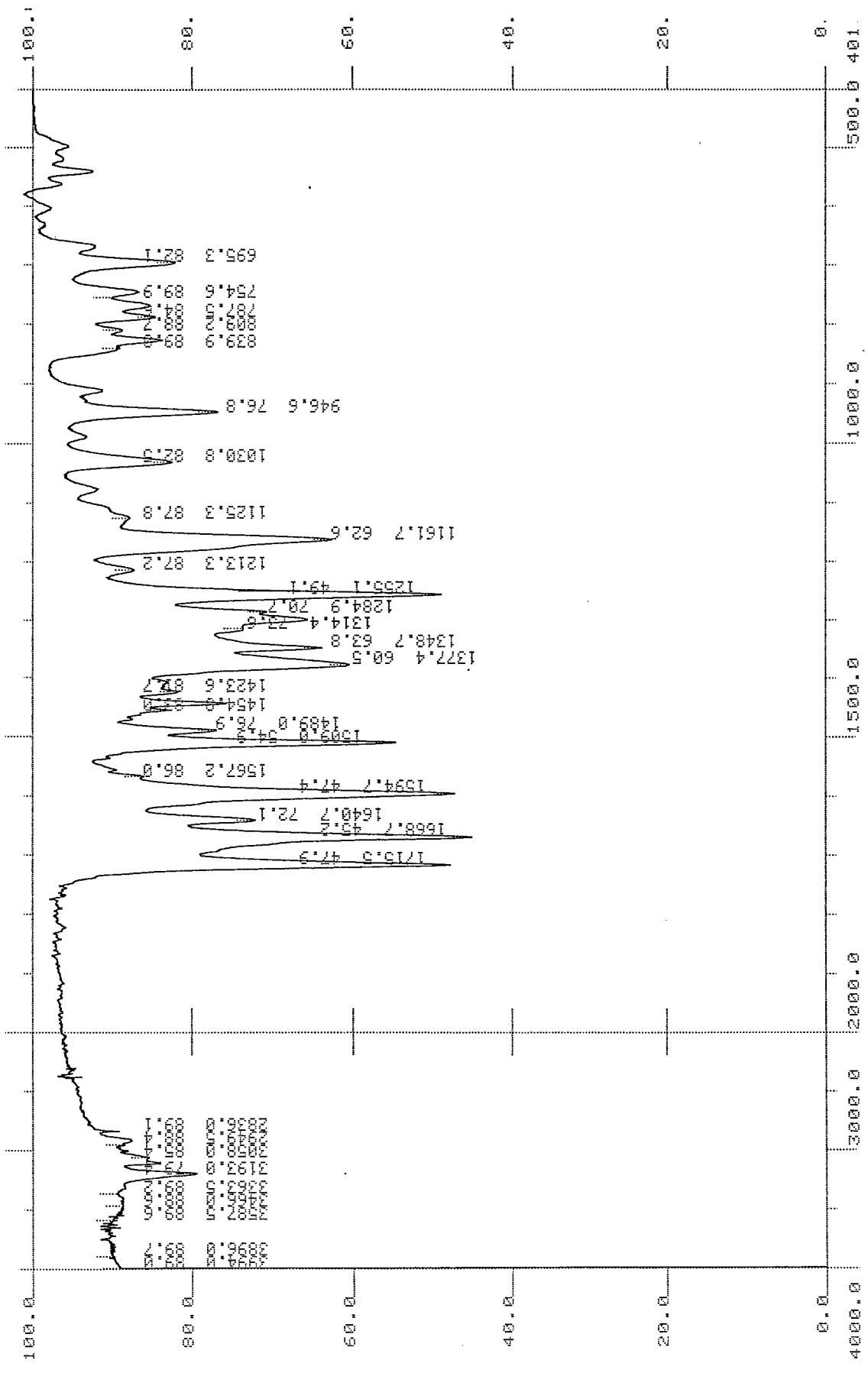
Ek 2. Bileşik 2'nin IR spektrumu



Ek 3. Bileşik 3'ün IR spektrumu

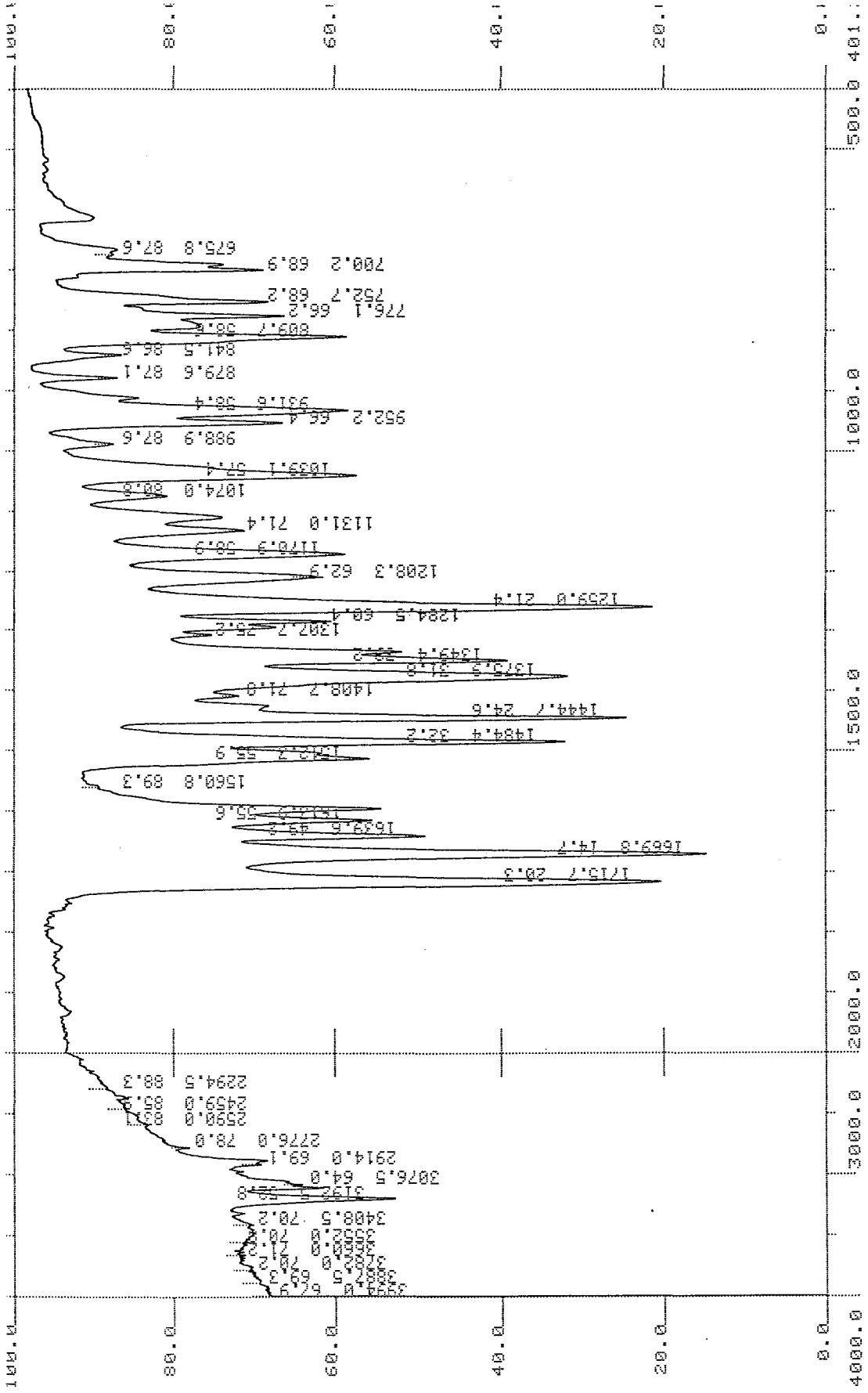


Ek 4. Bileşik 4'ün IR spektrumu

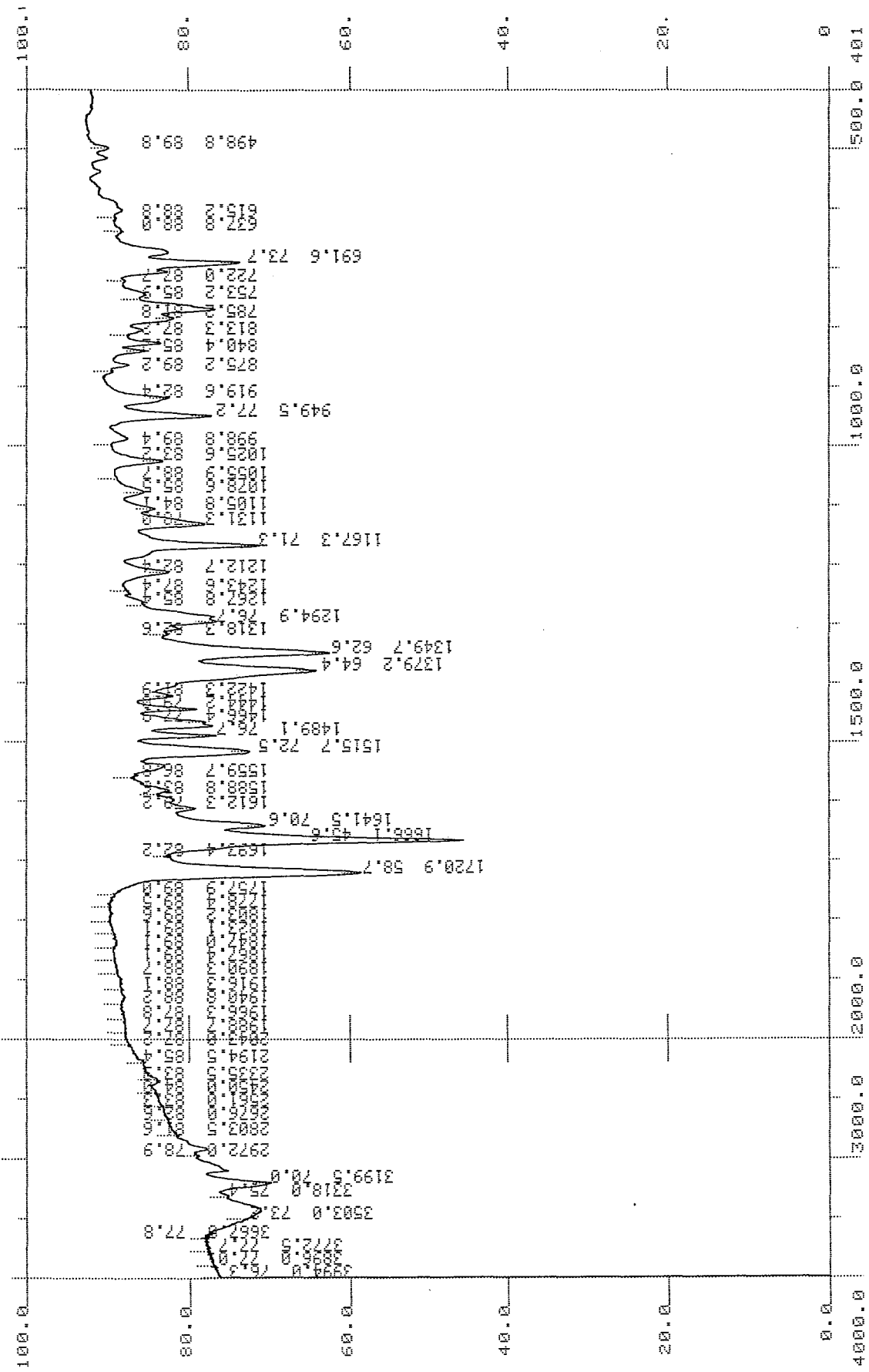


Ek 5. Bileşik 5'in IR spektrumu

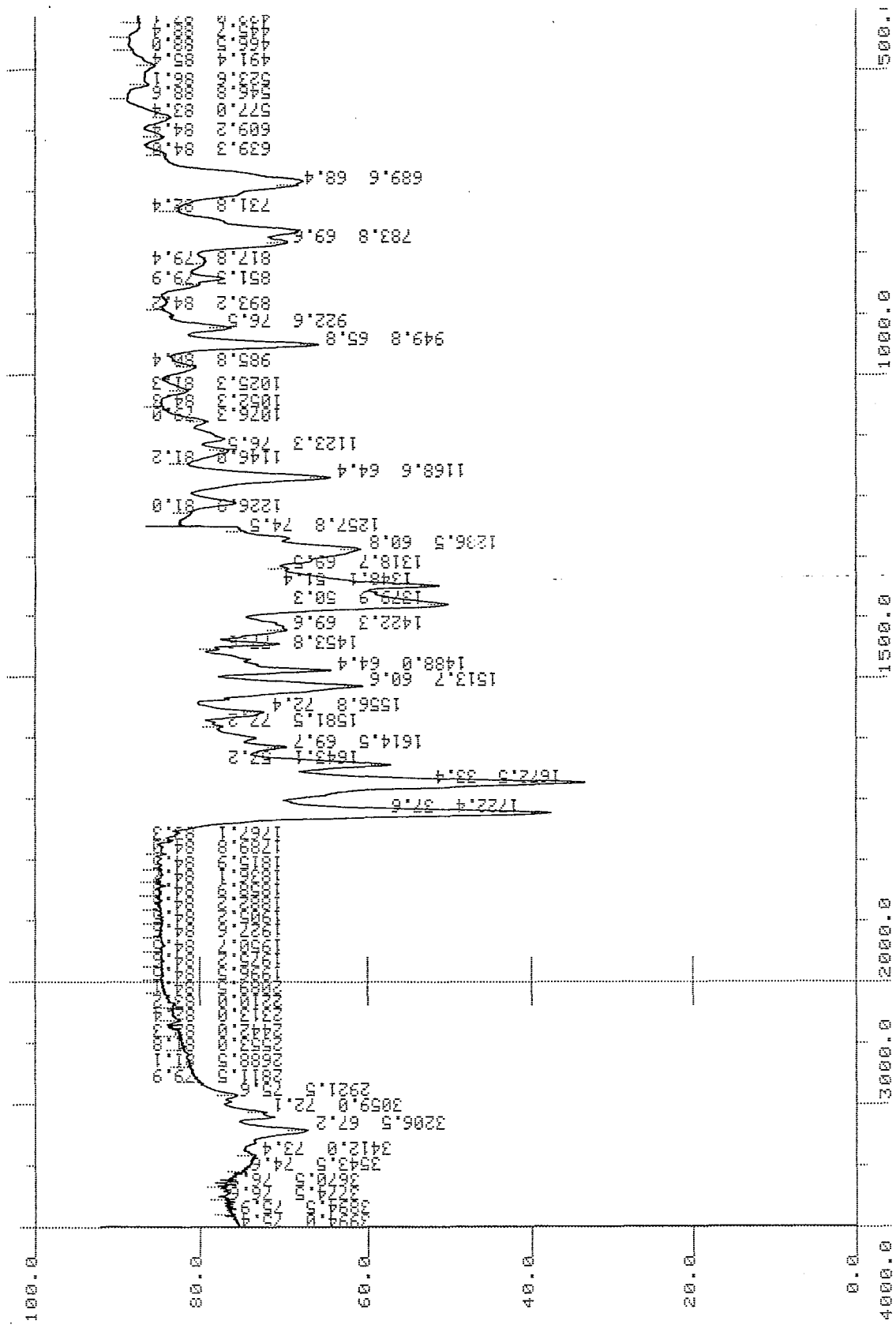




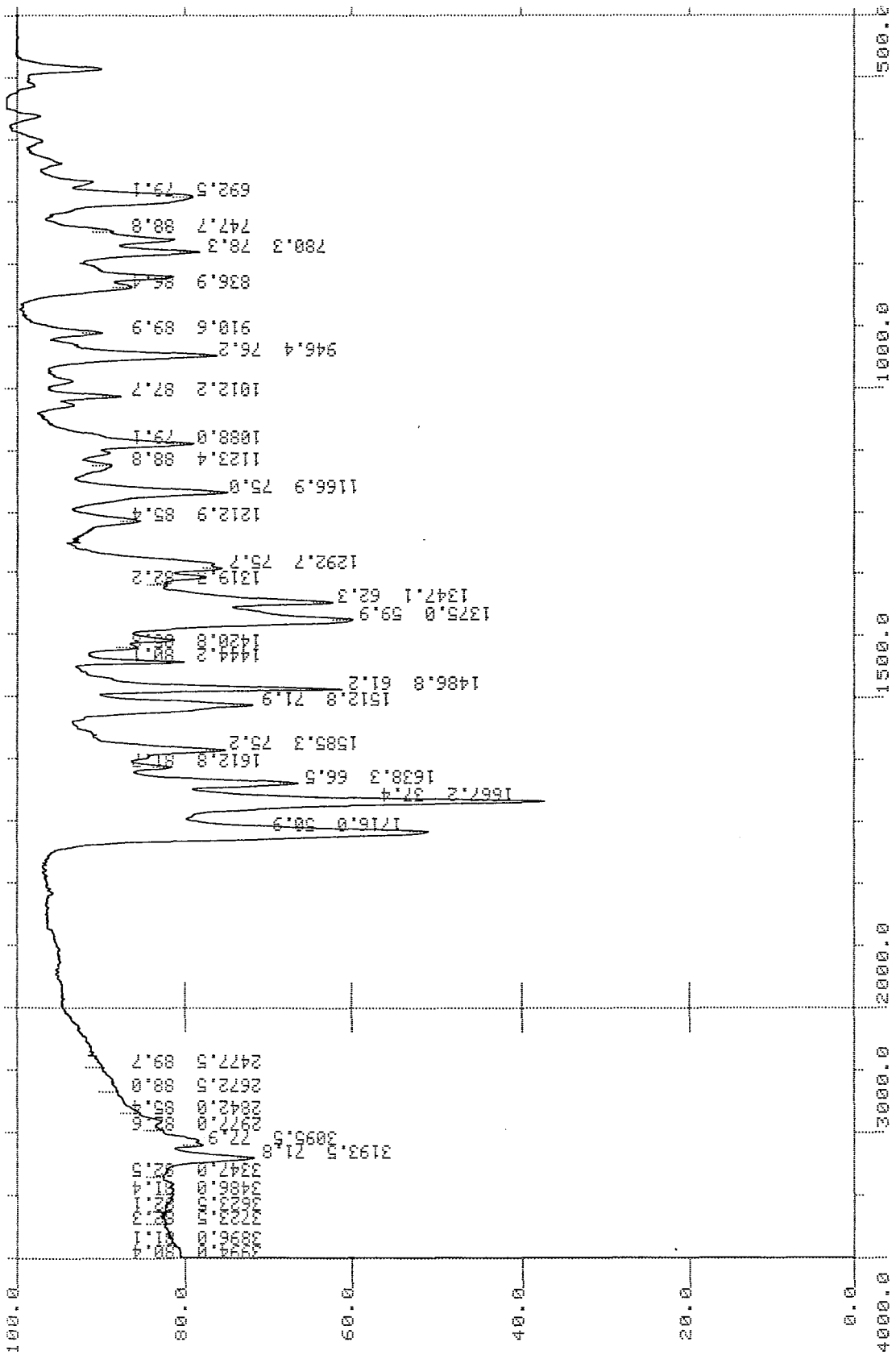
Ek 6. Bileşik 6'nın IR spektrumu



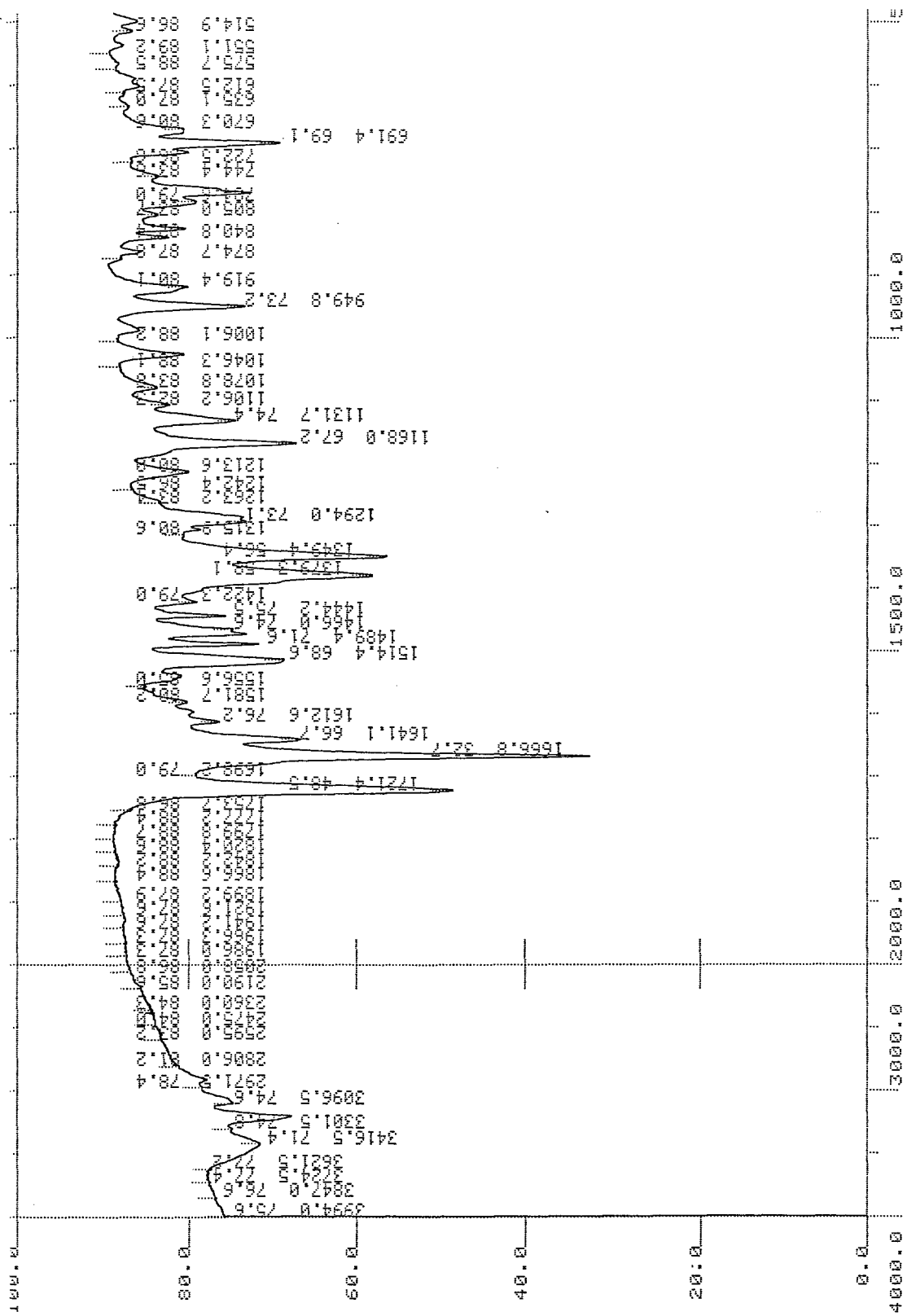
Ek 7. Bileşik 7'nin IR spektrumu



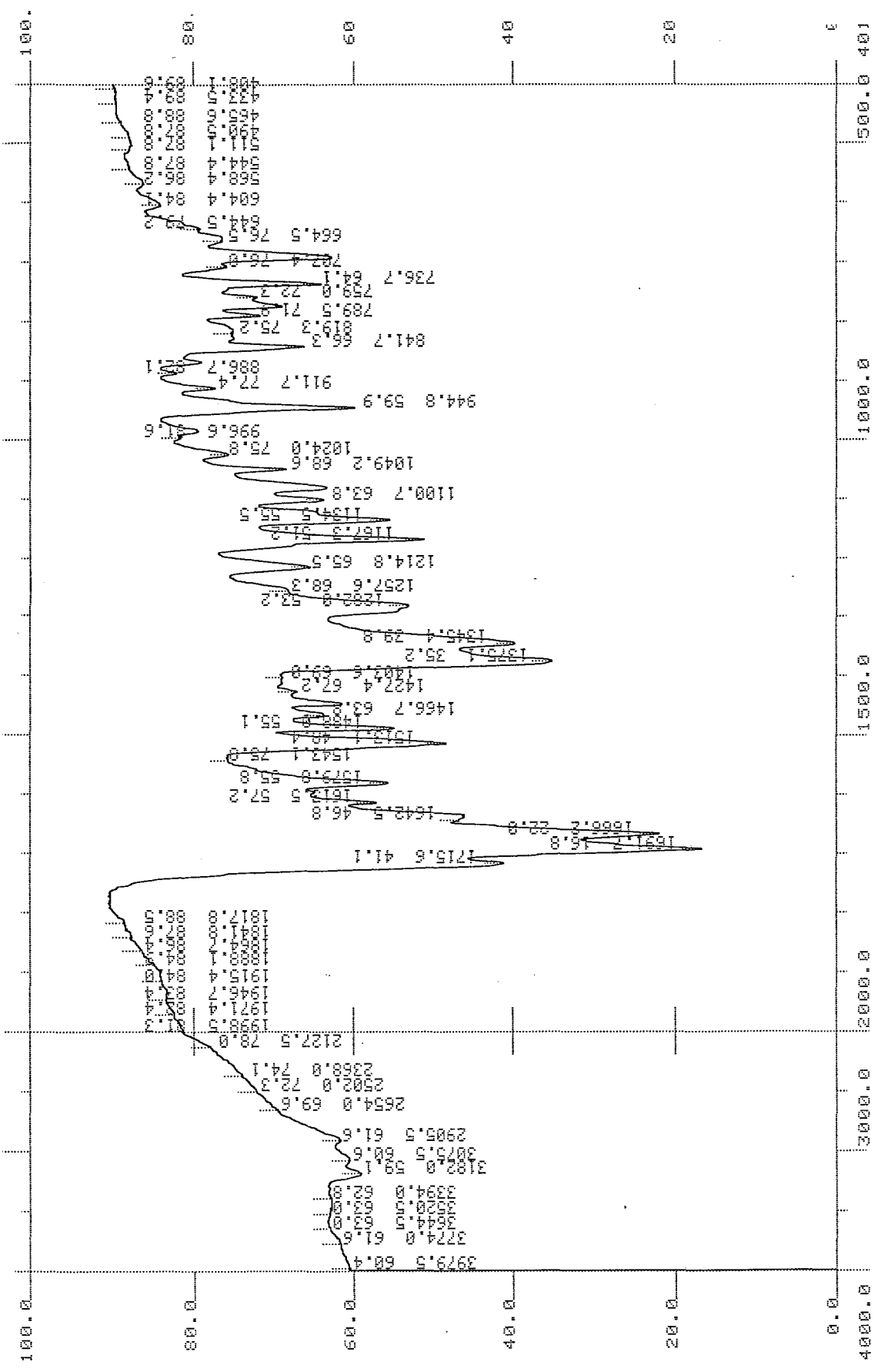
Ek 8. Bileşik 8'in IR spektrumu



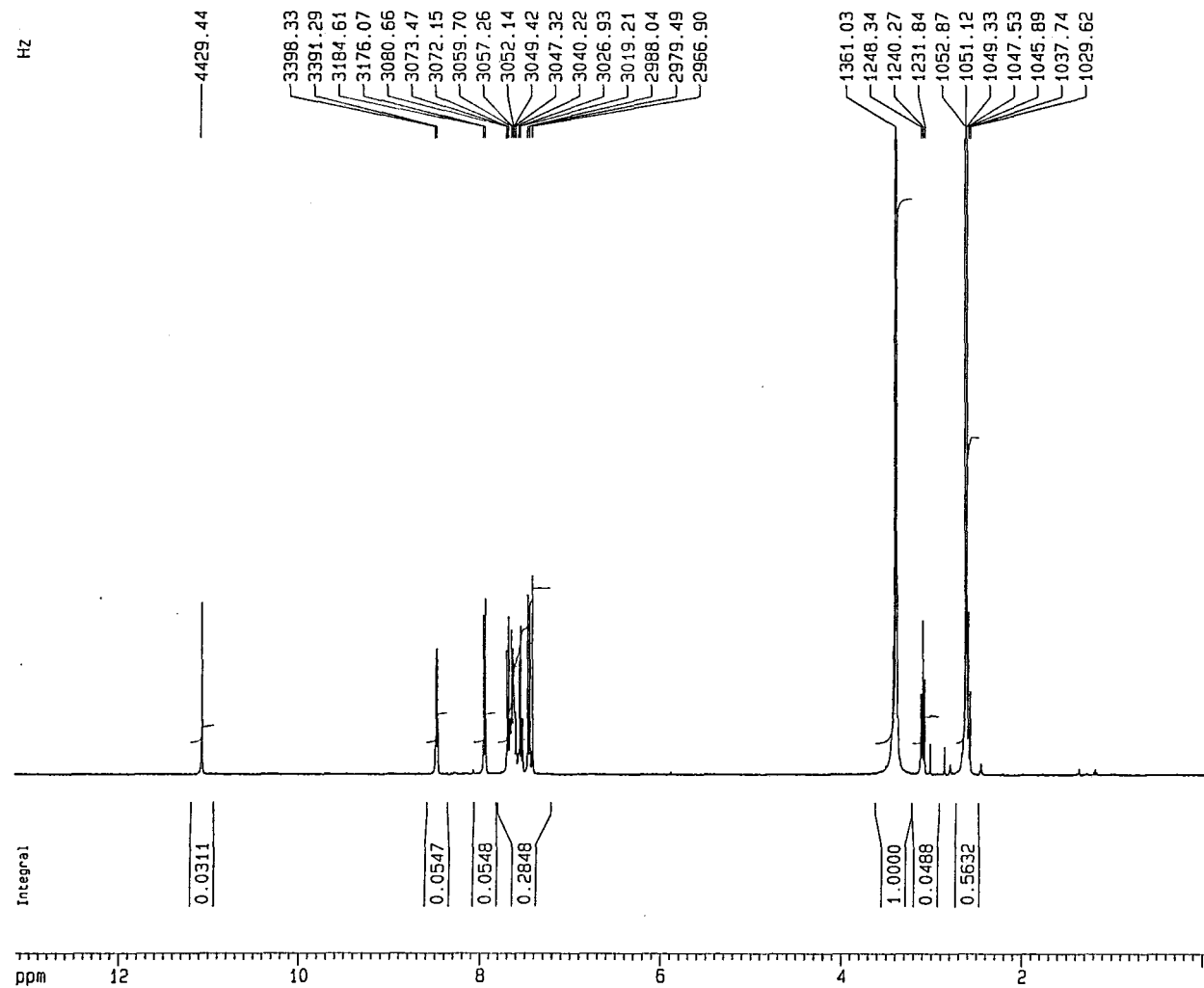
Ek 9. Bileşik 9'un IR spektrumu



Ek 10. Bileşik 10'un IR spektrumu



Ek 11. Bileşik 11'in IR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 12  
 PROCNO 1

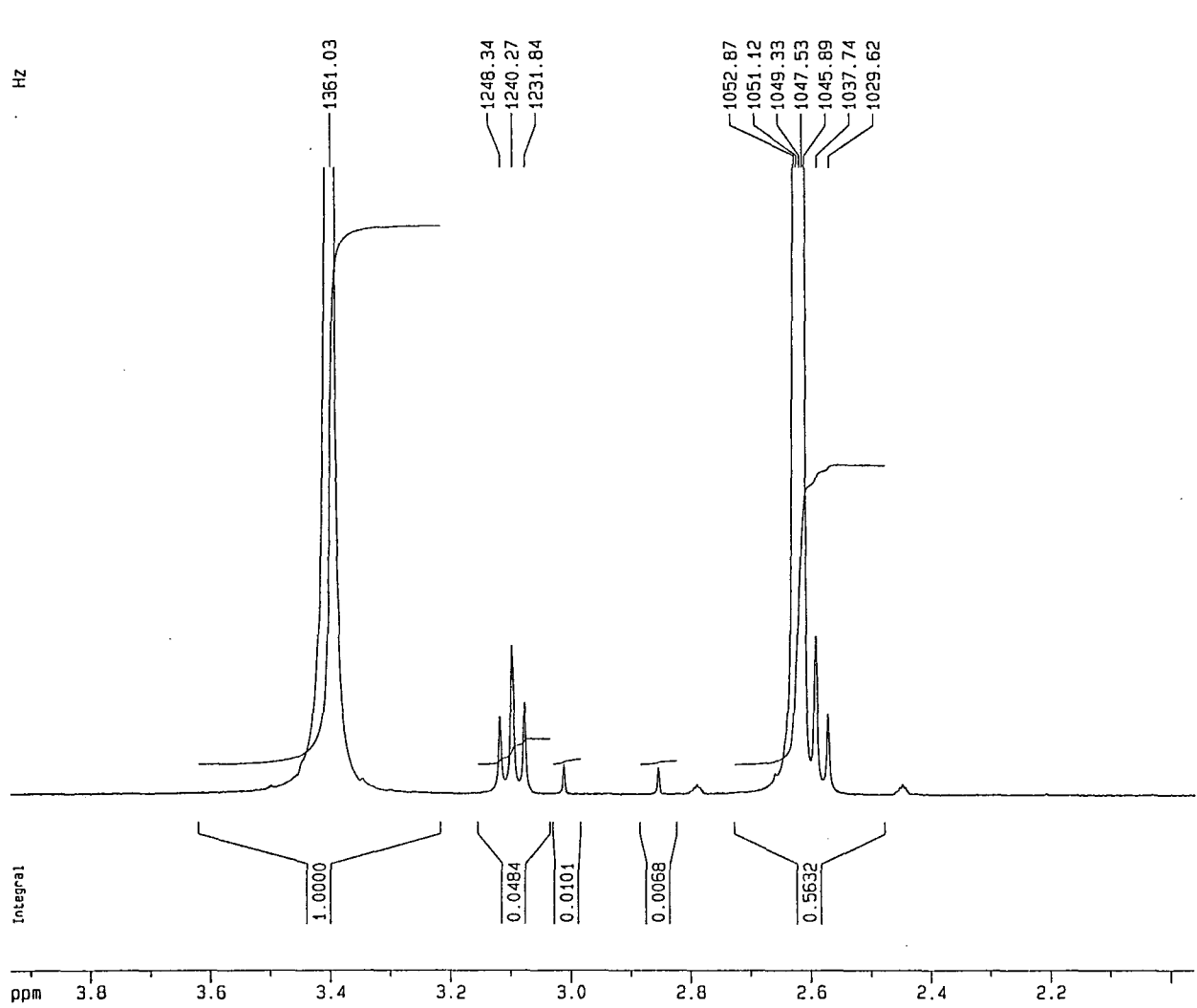
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 13.38  
 INSTRUM spect  
 PROSHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TO 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 71  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 13.148 ppm  
 F1 5261.10 Hz  
 F2P -0.063 ppm  
 F2 -25.20 Hz  
 PPMCM 0.66057 ppm/cm  
 HZCM 264.31546 Hz/cm

Ek 12. Bileşik 1'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 12  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 13.38  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm GNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 71  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

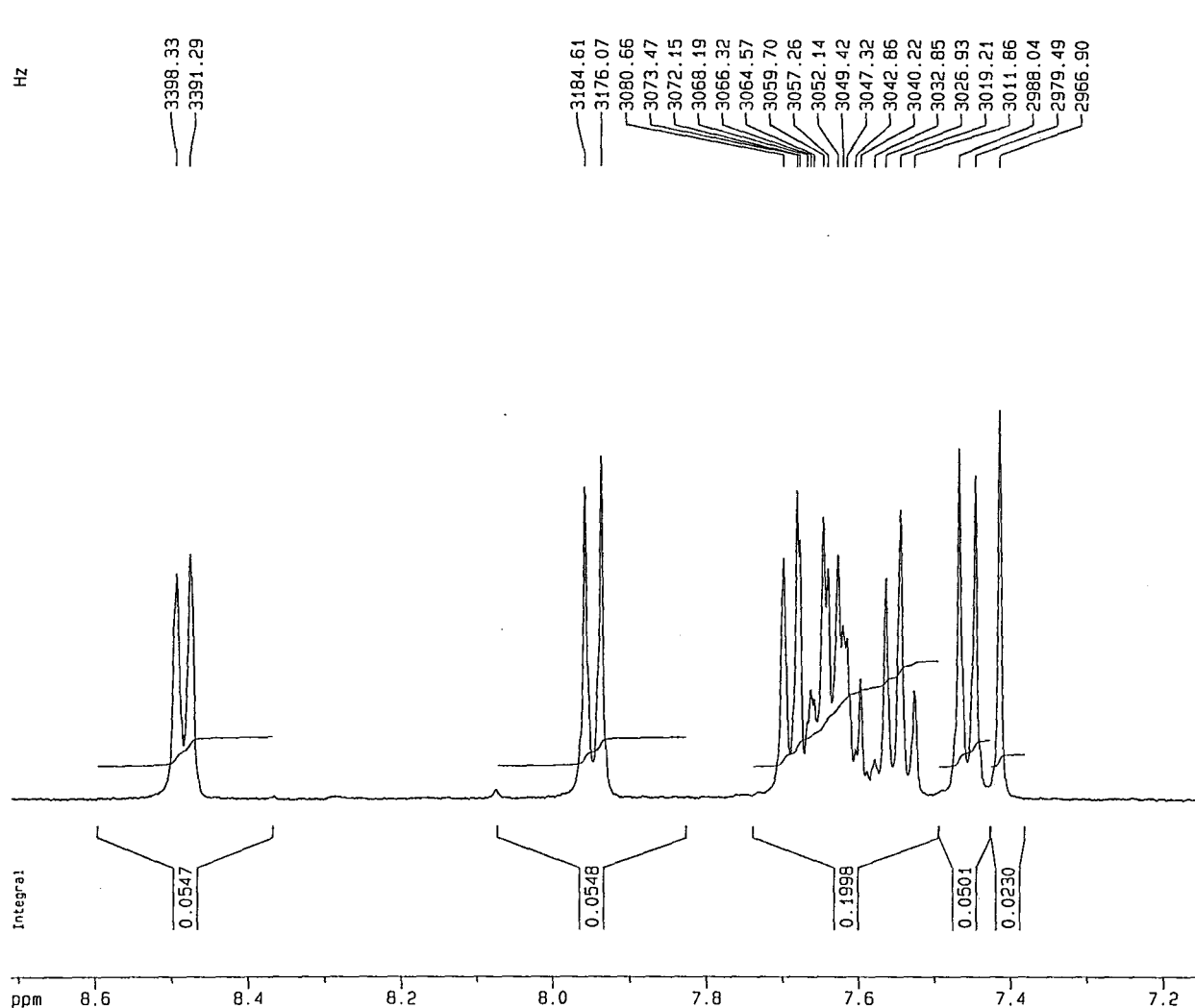
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 3.934 ppm  
 F1 1573.96 Hz  
 F2P 1.961 ppm  
 F2 784.85 Hz  
 PPHCM 0.09861 ppm/cm  
 HZCM 39.45528 Hz/cm

Ek 13. Bileşik 1'in genişletilmiş <sup>1</sup>H-NMR spektrumu





Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 12  
 PROCNO 1

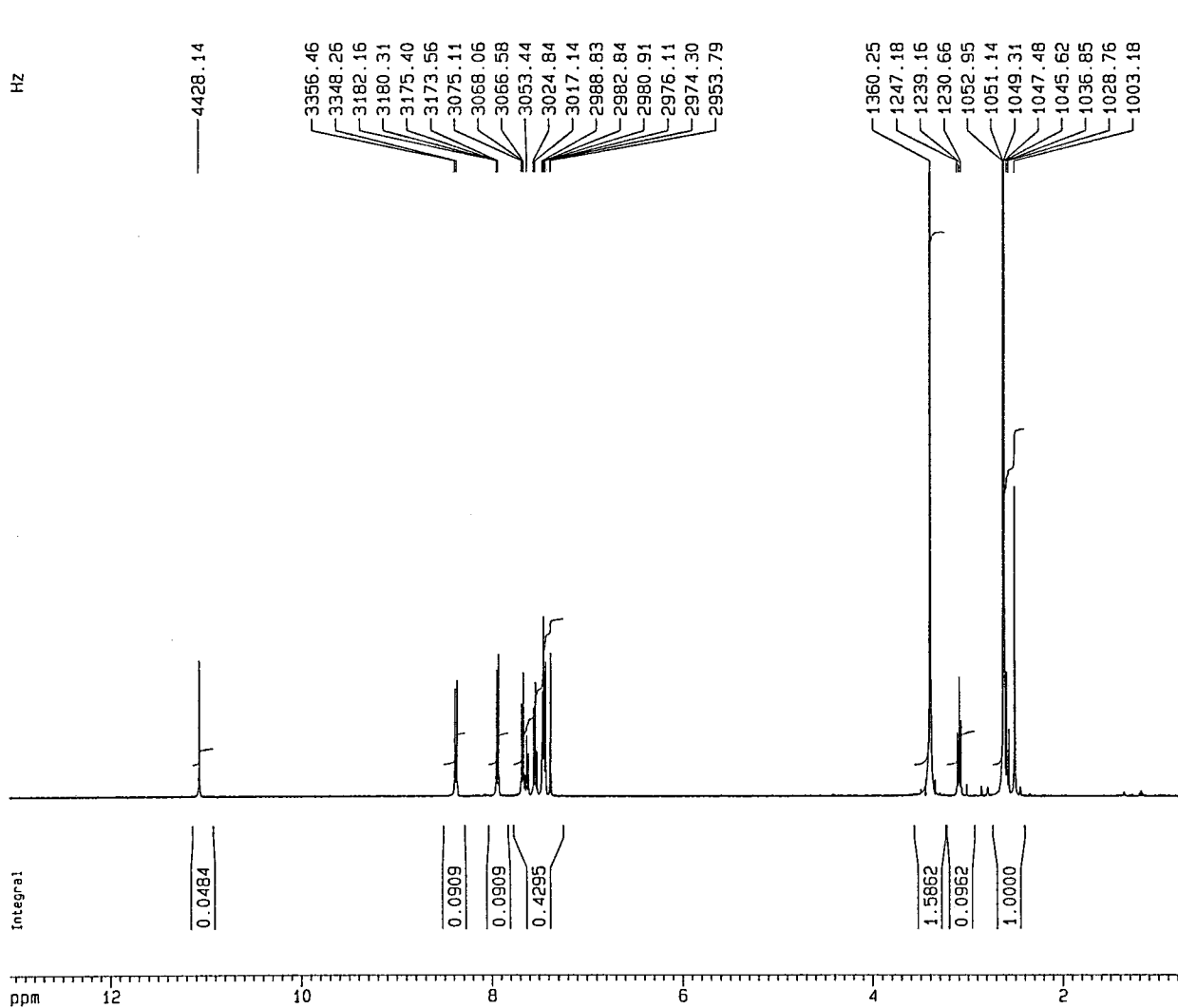
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 13.38  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 71  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DM 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 8.710 ppm  
 F1 3485.08 Hz  
 F2P 7.145 ppm  
 F2 2858.80 Hz  
 PPMCM 0.07826 ppm/cm  
 HZCM 31.31398 Hz/cm

Ek 14. Bileşik 1'in genişletilmiş <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

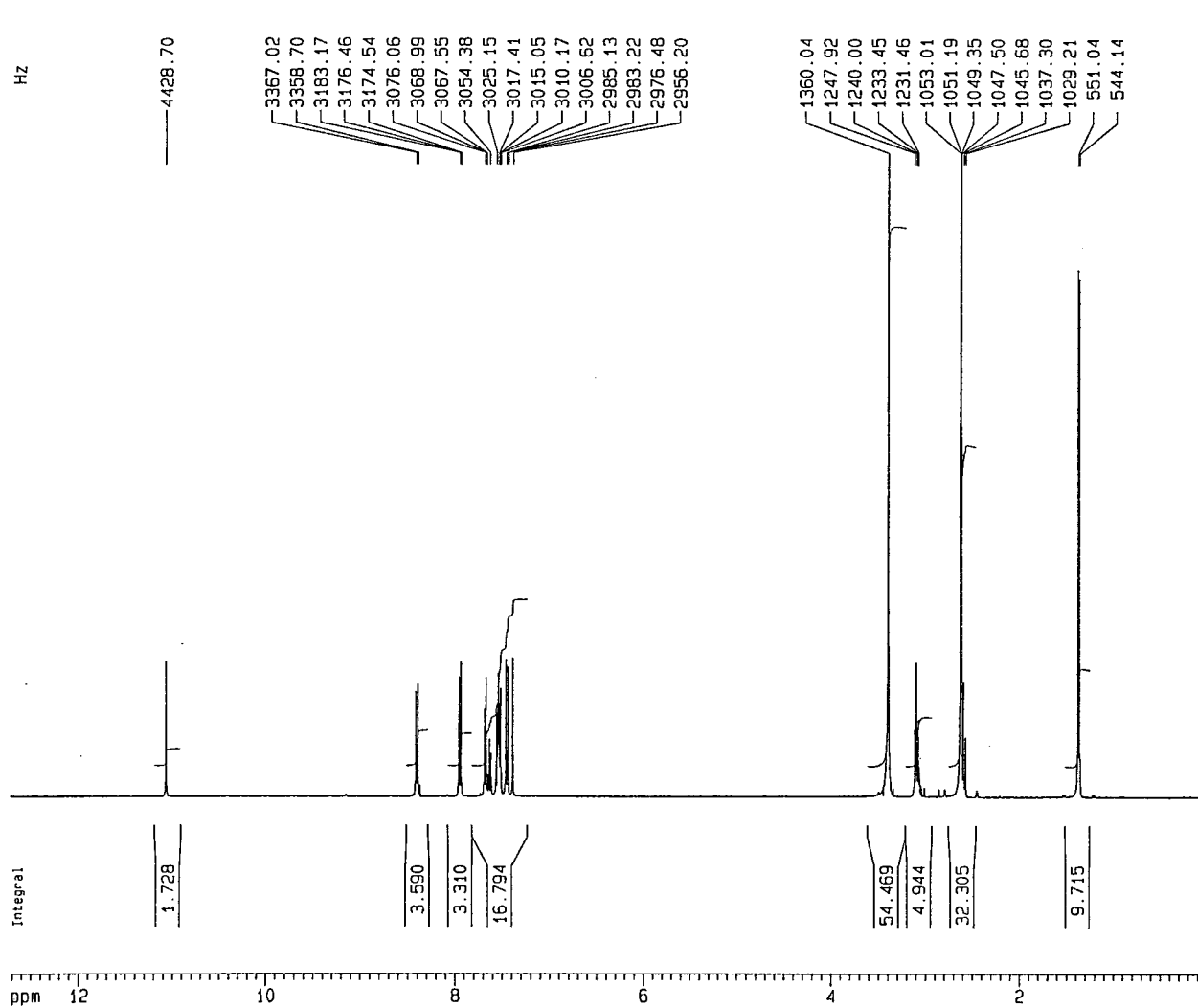
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 13.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 54  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 13.063 ppm  
 F1 5226.70 Hz  
 F2P 0.711 ppm  
 F2 284.41 Hz  
 PPMCM 0.61759 ppm/cm  
 HZCM 247.11490 Hz/cm

Ek 15. Bileşik 2'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

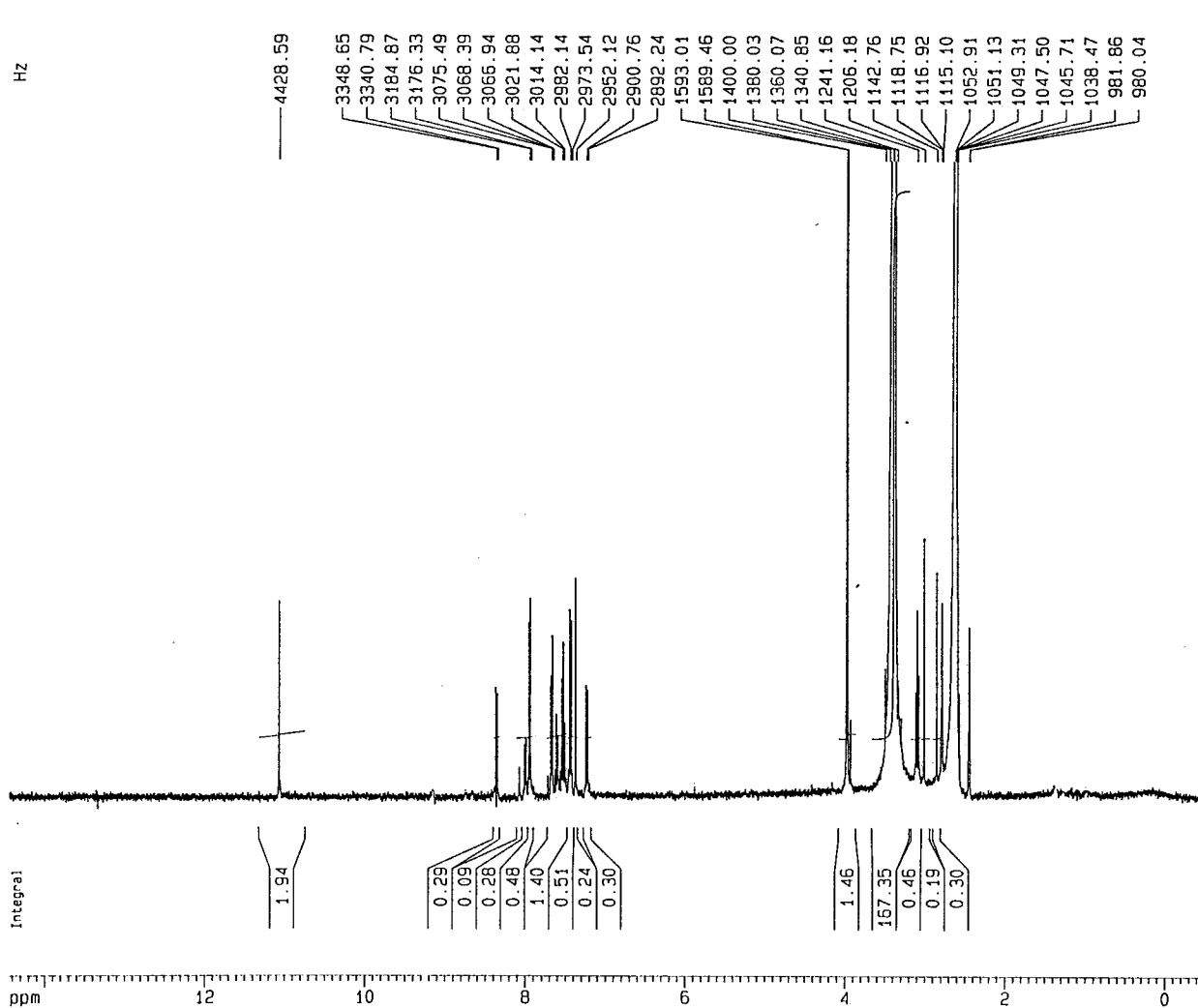
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 13.20  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 44  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 O1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 12.719 ppm  
 F1 5089.10 Hz  
 F2P 0.080 ppm  
 F2 32.13 Hz  
 PPMCM 0.63192 ppm/cm  
 HZCM 252.84842 Hz/cm

Ek 16. Bileşik 3'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

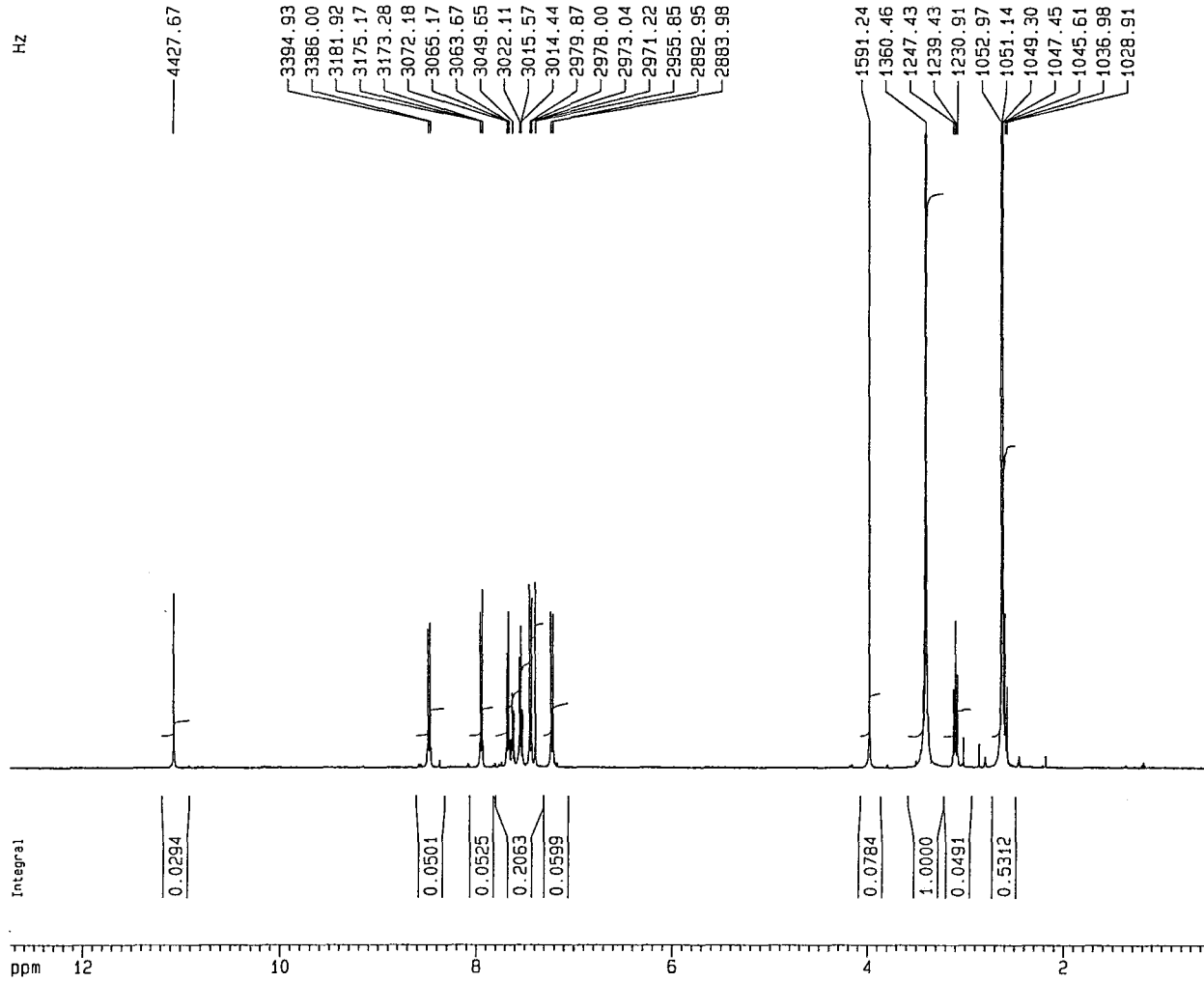
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 10.43  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 300  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1290.2  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1323083 MHz

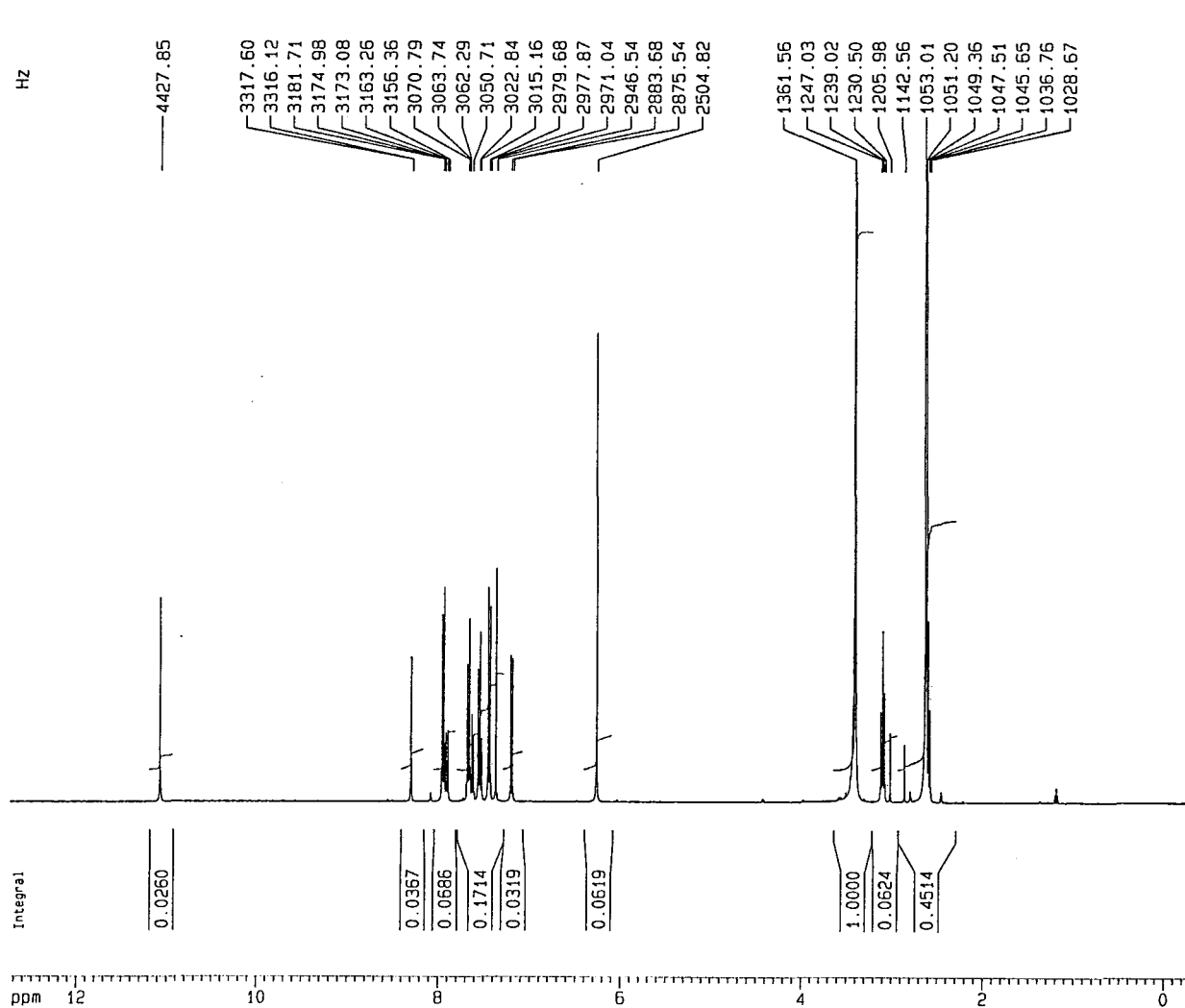
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 14.438 ppm  
 F1 5777.12 Hz  
 F2P -0.550 ppm  
 F2 -220.14 Hz  
 PPMCM 0.74941 ppm/cm  
 HZCM 299.86331 Hz/cm

Ek 17. Bileşik 4'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Ek 18. Bileşik 5'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 6  
 PROCNO 1

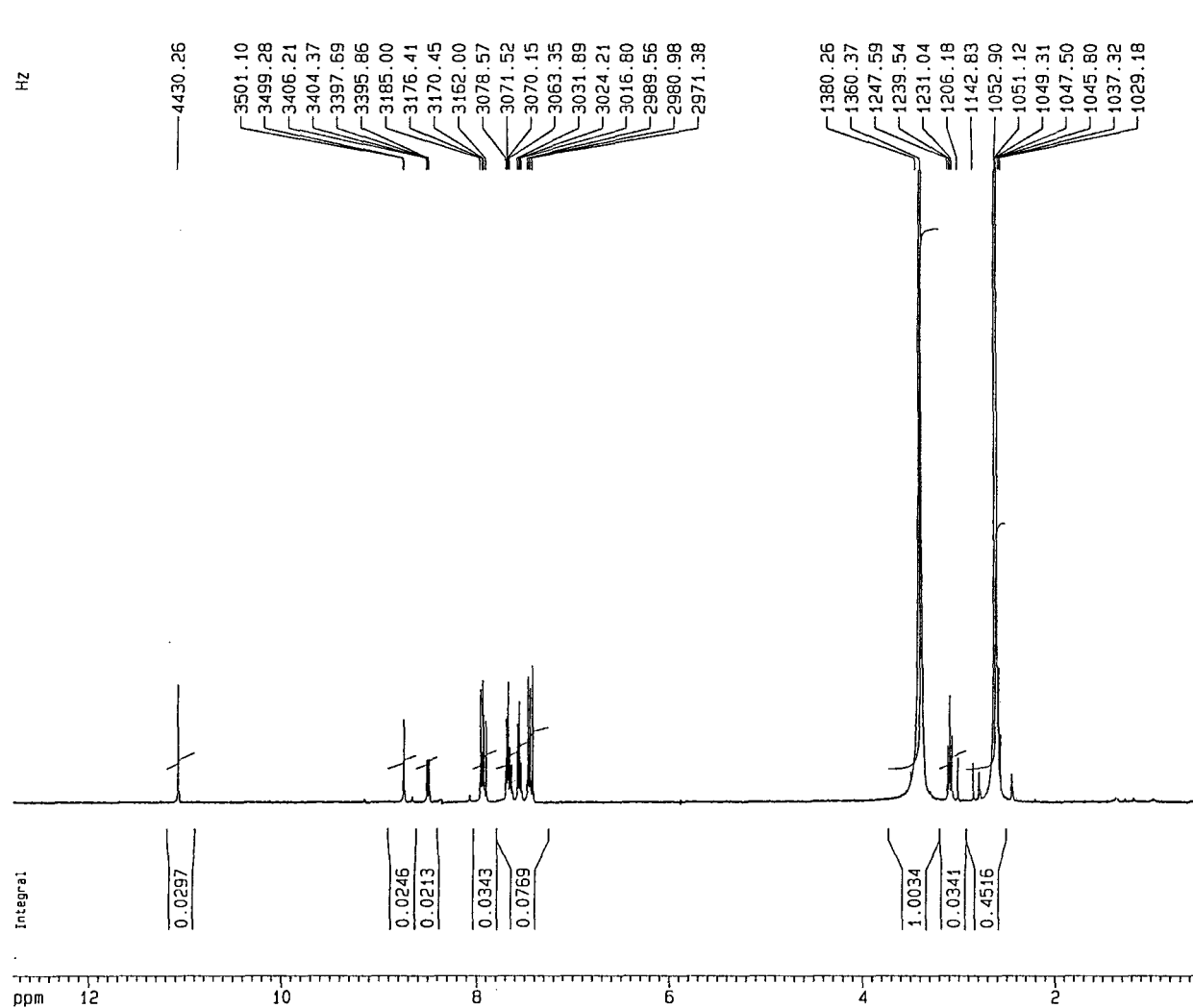
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 12.41  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 265  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 12.719 ppm  
 F1 5089.10 Hz  
 F2P -0.436 ppm  
 F2 -174.28 Hz  
 PPMCM 0.65771 ppm/cm  
 HZCM 263.16876 Hz/cm

Ek 19. Bileşik 6'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 4  
 PROCNO 1

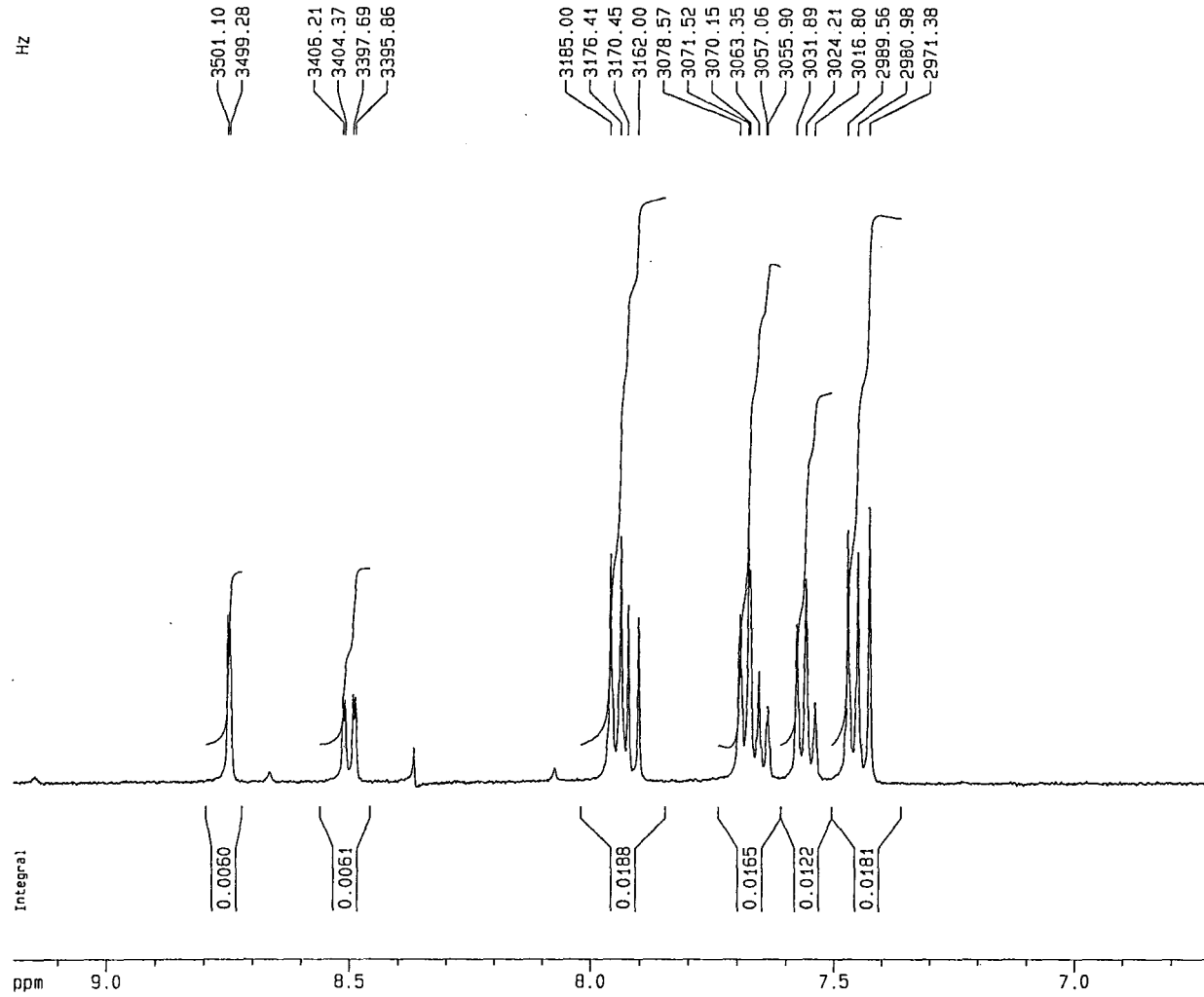
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 11.39  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 200  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 12.776 ppm  
 F1 5112.03 Hz  
 F2P 0.424 ppm  
 F2 169.74 Hz  
 PPMCM 0.61759 ppm/cm  
 HZCM 247.11490 Hz/cm

Ek 20. Bileşik 7'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 4  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 11.39  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TO 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 200  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

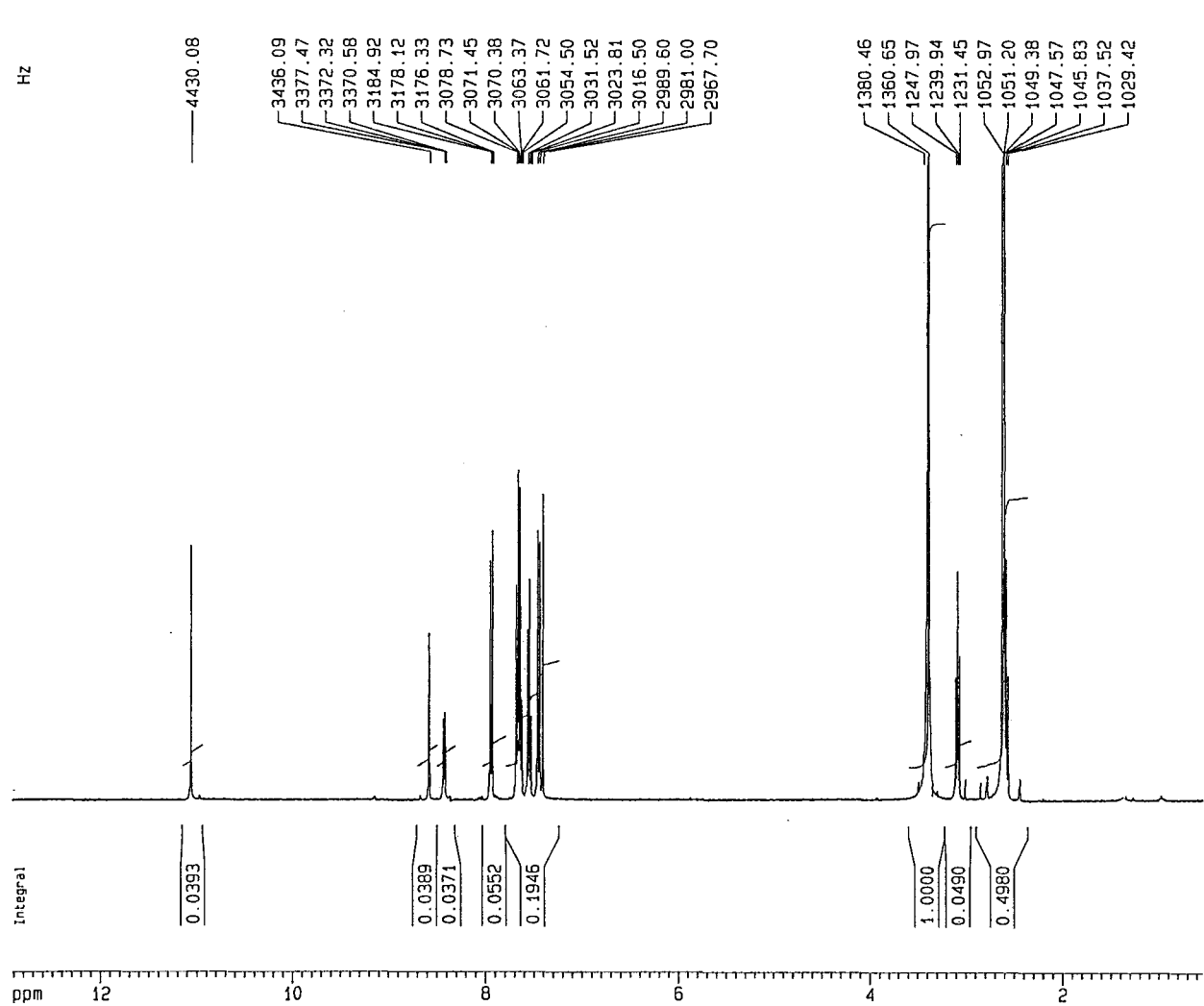
----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 9.194 ppm  
 F1 3678.65 Hz  
 F2P 6.700 ppm  
 F2 2681.02 Hz  
 PPMCM 0.12466 ppm/cm  
 HZCM 49.88166 Hz/cm

Ek 21. Bileşik 7'nin genişletilmiş <sup>1</sup>H-NMR spektrumu





Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1

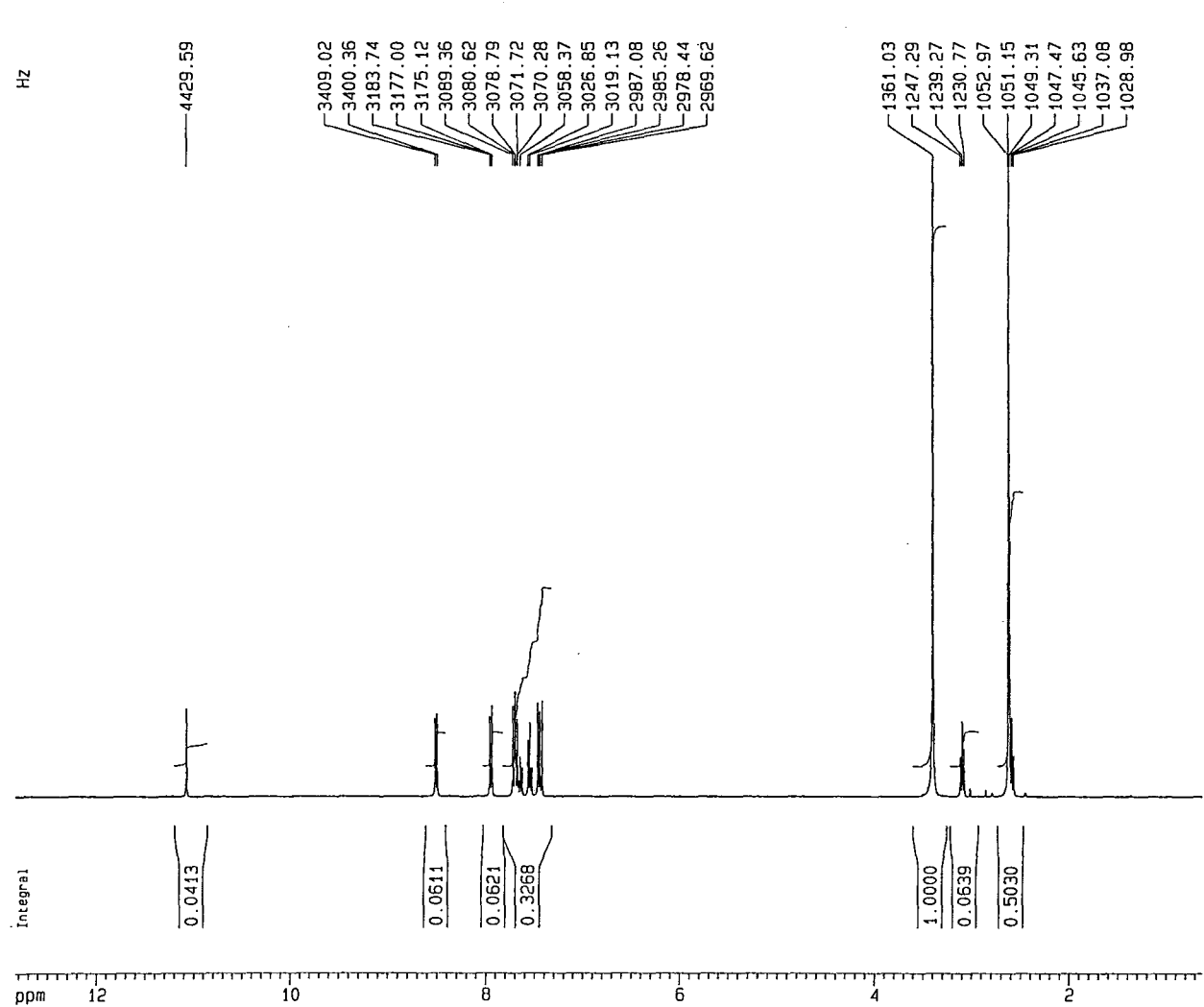
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 12.06  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 151  
 DS 2  
 SMH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 NDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 12.919 ppm  
 F1 5169.37 Hz  
 F2P 0.539 ppm  
 F2 215.60 Hz  
 PPMCM 0.61902 ppm/cm  
 HZCM 247.68825 Hz/cm

Ek 22. Bileşik 8'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 8  
 PROCNO 1

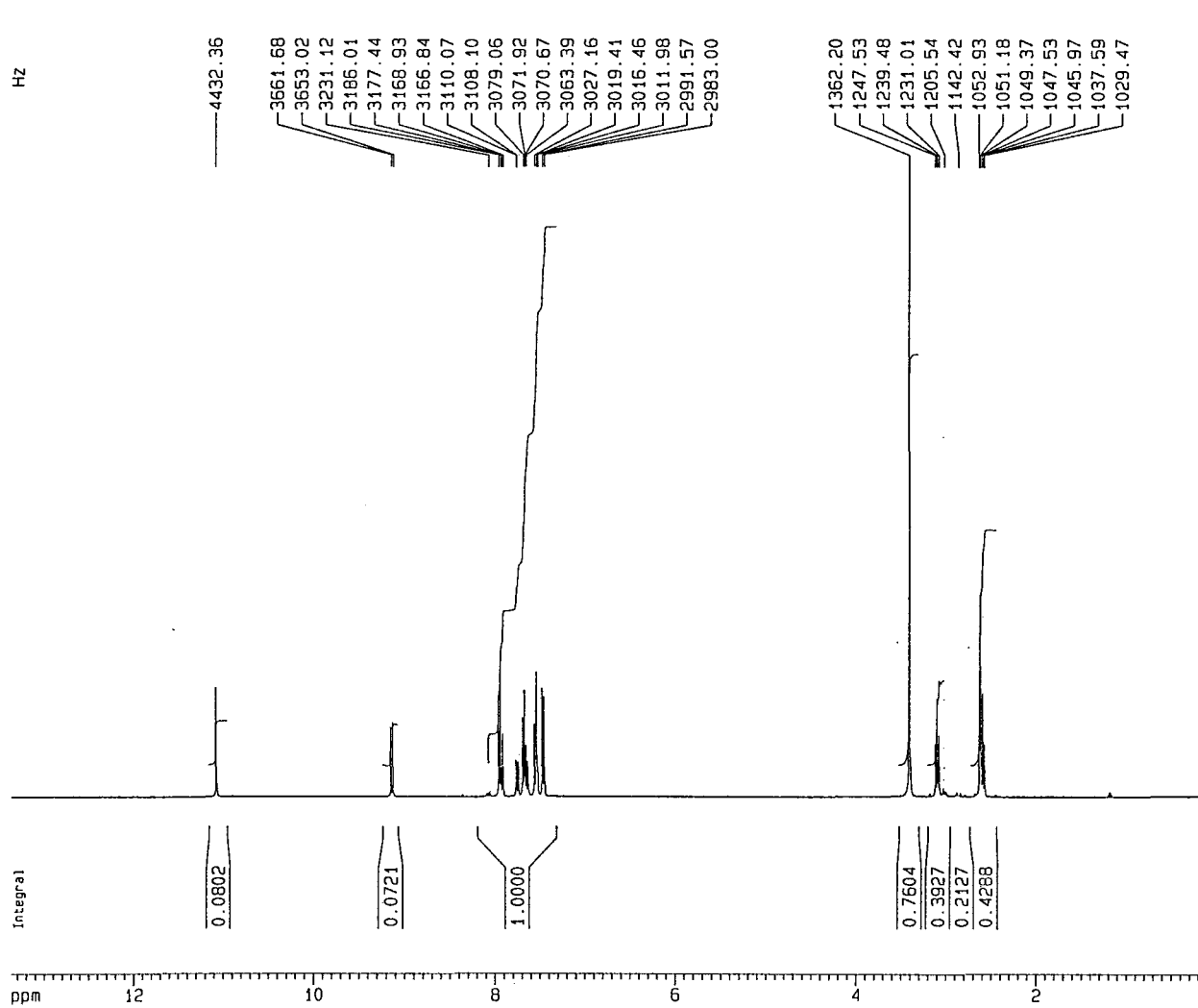
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 12.57  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TO 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 47  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 12.833 ppm  
 F1 5134.97 Hz  
 F2P 0.625 ppm  
 F2 250.00 Hz  
 PPMCM 0.61042 ppm/cm  
 HZCM 244.24814 Hz/cm

Ek 23. Bileşik 9'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 27ag  
 EXPNO 7  
 PROCNO 1

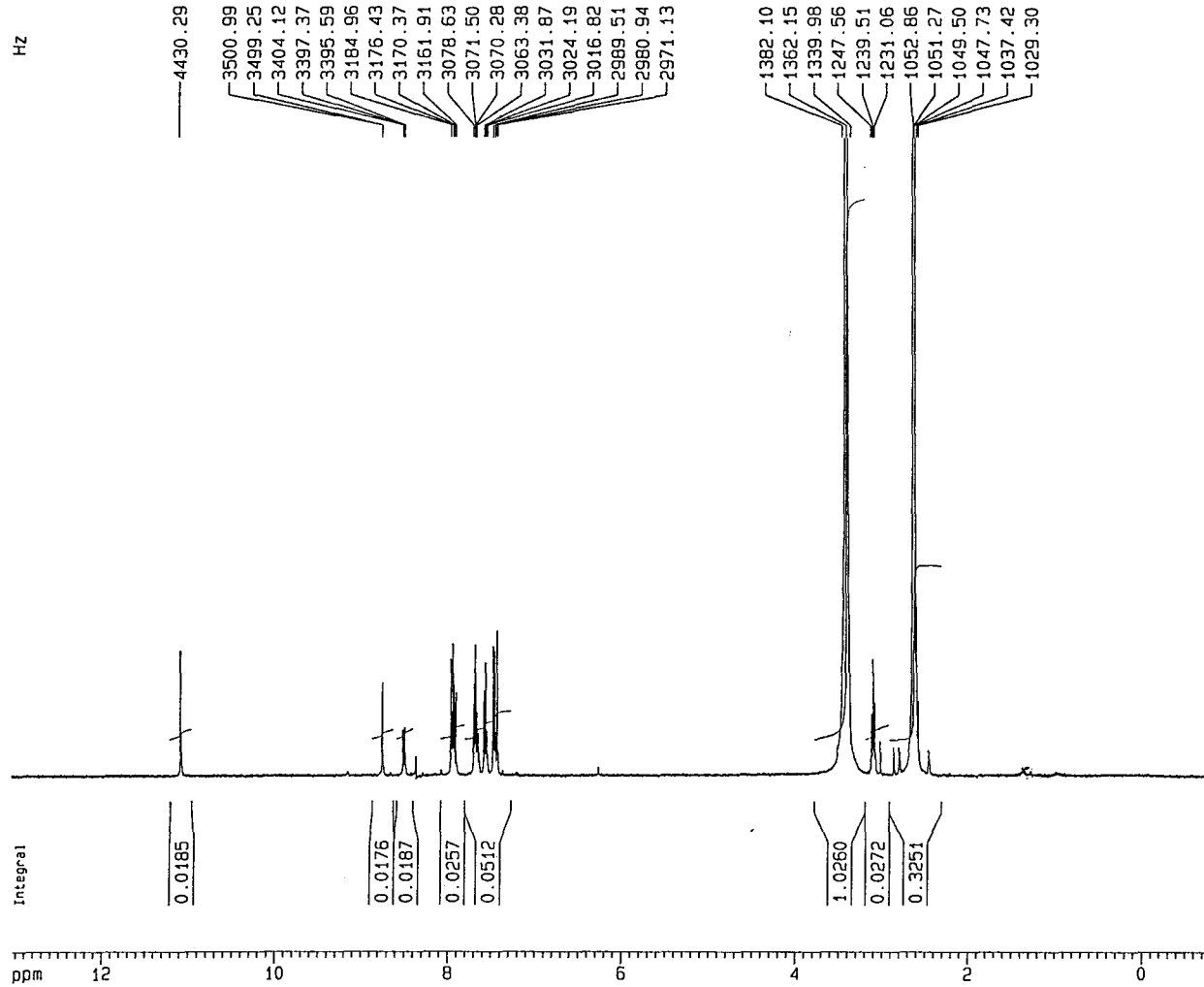
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 12.48  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 44  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 574.7  
 DM 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 400.1323083 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 NDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 13.378 ppm  
 F1 5352.84 Hz  
 F2P 0.138 ppm  
 F2 55.07 Hz  
 PPMCH 0.66201 ppm/cm  
 HZCM 264.88882 Hz/cm

Ek 24. Bileşik 10'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Current Data Parameters  
 NAME 278g  
 EXPNO 9  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20010827  
 Time 13.03  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm GNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 100  
 DS 2  
 SWH 8680.556 Hz  
 FIDRES 0.132455 Hz  
 AQ 3.7749236 sec  
 RG 1149.4  
 DW 57.600 usec  
 DE 19.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

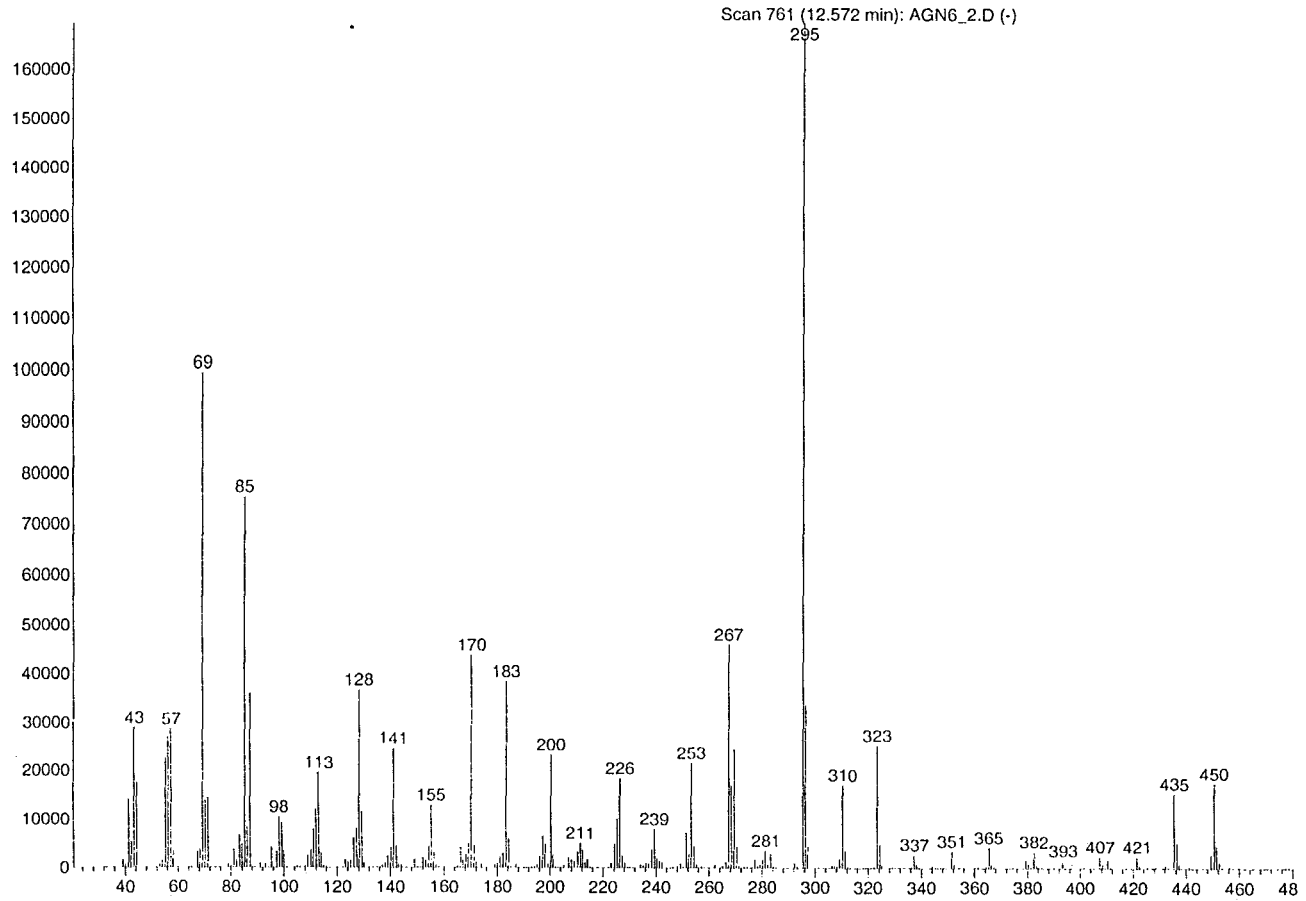
----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 400.1323063 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1299541 MHz  
 NDM EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 13.034 ppm  
 F1 5215.24 Hz  
 F2P -0.865 ppm  
 F2 -346.28 Hz  
 PPMCN 0.69496 ppm/cm  
 HZCM 278.07593 Hz/cm

Ek 25. Bileşik 11'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\MUSTERI\EYLUL\AGN6\_2.D  
Operator : Hamide Senyuva  
Acquired : 7 Sep 2001 14:25 using AcqMethod MUSTE\_5M  
Instrument : GC-MS  
Sample Name: Seref Demirayak AGN6  
Misc Info : in DCM  
Vial Number: 2



Ek 26. Bileşik 4'ün MS spektrumu