

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-4-(FURAN-2-İLMETİL)-6-METİLPİRİDAZİN-3(2H)-ON  
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Burcu KARAYAVUZ**

**Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2021**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-4-(FURAN-2-İLMETİL)-6-METİLPİRİDAZİN-3(2H)-ON  
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Burcu KARAYAVUZ**

**Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN**

**ANKARA  
2021**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-4-(FURAN-2-İLMETİL)-6-METİLPİRİDAZİN-3(2H)-ON TÜREVLERİ**  
**ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**  
**Öğrenci: Burcu KARAYAVUZ**  
**Danışman: Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN**

Bu tez çalışması 28/06/2021 tarihinde jürimiz tarafından “Farmasötik Kimya Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof.Dr. Ayla Balkan*  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Tez Danışmanı:** *Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN*  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Dr. Öğr.Üyesi Keriman ÖZADALI SARI*  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR*  
*Gazi Üniversitesi*

**Üye:** *Doç. Dr. Çiğdem KARAASLAN KIRMIZIOĞLU*  
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

08 Temmuz 2021

*Prof. Dr. Diclehan Orhan*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

12/07/2021  
(İmza)

Burcu KARAYAVUZ

i

*“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ay aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*(İmza)*

*Ecz. Burcu KARAYAVUZ*

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bana her aşamada yol gösteren, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, çalışmalarımın her aşamasını büyük bir titizlikle inceleyen, her zaman sonsuz sevgi ve desteğini hissettiren değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN'a,

Çalışmalarım sırasında Anabilim Dalının tüm imkanlarından yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayla Balkan'a,

Mezuniyetimin ardından beni lisansüstü eğitime yönlendiren ve tez çalışmalarım sırasında bileşiklerin kütle spektrum analizlerini yaparak değerli katkılarını sunan Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

Bileşiklerin IR spektrum analizlerini gerçekleştiren Arş. Gör. Ahmet Avcı'ya,

Bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan Göker'e, eleman analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Mehmet Alp'e,

Biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Dr. Vagolu Siva Krishna'ya,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında bana her zaman sevgisini hissettiren ve danışma fırsatı veren Dr. Öğr. Üyesi Keriman ÖZADALI SARI'ya,

Gösterdikleri destek, dostça tutum ve ilgileri için Arş. Gör. Merve ZENGİN ve Arş. Gör. Ebru KOÇAK ASLAN'a,

Destek ve yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve çalışanlarına,

Ve beni bugünlere getiren, her daim arkamda olan, varlıkları ile bana güç veren sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Karayavuz, Burcu., Bazı 2-Sübstitüe-4-(Furan-2-ilmetil)-6-Metilpiridazin-3(2H)-on Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2021.** Bu çalışmada, 2-[5-(furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(aril)asetamit (5a-j) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (6a-f) olmak üzere, furan ve piridazin-3(2H)-on halkalarının hibridizasyon ürünü olan 16 yeni bileşik sentezlenmiş ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on (2), 6-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on (1) ve furfuralin potasyum hidroksit varlığında kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir. Bileşik 2'nin, potasyum karbonat varlığında 2-kloro-N-arilasetamitler (3a-j) ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonlar (4a-f) ile reaksiyonları sonucu hedef bileşiklere (5a-j ve 6a-f) ulaşılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Hedef bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* aktiviteleri Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi (MABA) metodu kullanılarak incelenmiştir. *M. tuberculosis*'e karşı 50 µM MİK değeri ile **5e**, **5g**, **5i** ve **6e** serinin en aktif bileşikleri olarak bulunmuştur. Fenil grubuna klor sübstitüentinin gelmesi antimikobakteriyel aktiviteyi arttırmıştır. Ayrıca fenil (5a, MİK= 200 µM) ve piridin (5j, MİK= 200 µM) gibi küçük grupların yerine bifenil (5i, MİK= 50 µM) ve naftil (5h, MİK= 100 µM) gibi daha hacimli grupların gelmesi ile aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, antitüberküler aktiviteye sahip piridazin-3(2H)-onların kazanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Piridazin-3(2H)-on, furan, antimikobakteriyel aktivite.



## ABSTRACT

**Karayavuz, Burcu., Studies on Some 2-Substituted-4-(Furan-2-ylmethyl)-6-Methylpyridazine-3(2H)-one Derivatives, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2021.** In this study, 16 new compounds, 2-[5-(furan-2-ylmethyl)-3-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]-*N*-(aryl)acetamide (5a-j) and 4-(furan-2-ylmethyl)-6-methyl-2-[2-oxo-2-(4-arylpiperazin-1-yl)ethyl]pyridazin-3(2H)-one (6a-f), which are hybridization products of pyridazine-3(2H)-one and furan rings were synthesized and their antimycobacterial activities were investigated. 4-(2-Furylmethyl)-6-methylpyridazin-3(2H)-one (2) which was used as starting material in the synthesis of compounds was obtained by condensation of 6-methyl-4,5-dihydropyridazine-3(2H)-one (1) and furfural in the presence of potassium hydroxide. The reaction of compound 2 with 2-chloro-*N*-arylacetamides (3a-j) and 2-chloro-1-(4-arylpiperazin-1-yl)ethanones (4a-f) in the presence of potassium carbonate gave the target compounds (5a-j and 6a-f). The chemical structures of the synthesized compounds were elucidated by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, mass spectroscopy and elemental analysis methods. In vitro activities of target compounds against *M. tuberculosis* H37Rv were investigated using the Microplate Alamar Blue Assay (MABA) method. Among the series, **5e**, **5g**, **5i** and **6e** were found to be the most active compounds with MIC of 50 μM against *M. tuberculosis*. The substitution of a chlorine (**5e** and **6e**) at the phenyl ring increased antimycobacterial activity. On the other hand, the increased activity was observed by introducing larger groups such as biphenyl (5i, MIC = 50 μM) and naphthyl (5h, MIC= 100 μM) instead of smaller groups such as phenyl (5a, MIC= 200 μM) and pyridine (5j, MIC= 200 μM). These results showed that more studies are needed to gain pyridazin-3(2H)-ones with antitubercular activity.

**Keywords:** Pyridazin-3(2H)-one, furan, antimycobacterial activity.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xviii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. Piridazin-3(2H)-onlar	6
2.1.1. Piridazin-3(2H)-on Halkasının Sentez Yöntemleri	7
2.1.2. Piridazin-3(2H)-on Halkasının Kimyasal Özellikleri	21
2.1.3. Piridazin-3(2H)-onların Spektral Özellikleri	28
2.1.4. Piridazin-3(2H)-onların Biyolojik Özellikleri	34
2.2. Tüberküloz ve Antitüberküler İlaçlar	47
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>57</b>
3.1. Kimyasal Çalışmalar	57
3.1.1. Materyal	57

3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	57
3.1.3. Analitik Yöntemler	59
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	60
3.2.1. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları	60
<b>4. BULGULAR</b>	61
4.1. Kimyasal Çalışmalar	61
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	84
<b>5. TARTIŞMA</b>	89
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	96
<b>7. KAYNAKLAR</b>	95
<b>8. EKLER</b>	
EK-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-2: Dijital Makbuz	
EK-3: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verileri	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	111

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b><math>\alpha</math></b>	Alfa
<b><math>\beta</math></b>	Beta
<b><math>\gamma</math></b>	Gama
<b><math>\mu</math></b>	Mikro
<b>ATR</b>	Azaltılmış Toplam Yansıma
<b>BCG</b>	<i>Basil Calmette-Guérin</i>
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Dötero Kloroform
<b>COX</b>	Siklooksijenaz
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamit
<b>DMFDMA</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamit dimetilasetal
<b>DMSO</b>	Dimetil Sülfoksit
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EC<sub>50</sub></b>	Yarı Maksimum Etkili Konsantrasyon
<b>E.d</b>	Erime Derecesi
<b>ESI-MS</b>	Elektrosprey İyonizasyonu Kütle Spektroskopisi
<b>FT-IR</b>	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
<b>GI<sub>50</sub></b>	Büyümenin Yarisını İnhibe Eden Konsantrasyon
<b>HBV</b>	Hepatit B Virüsü
<b>HCV</b>	Hepatit C Virüsü

<b>HIV</b>	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>IC<sub>50</sub></b>	Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>IR</b>	İnfrared
<b>MABA</b>	Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi
<b>Mdr-Tb</b>	Çoklu İlaça Dirençli Tüberküloz
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MİK</b>	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b><i>M. tuberculosis</i></b>	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>PABA</b>	Para-Aminobenzoik Asit
<b>PDE</b>	Fosfodiesteraz
<b>Rr-Tb</b>	Rifampisine Dirençli Tüberküloz
<b>Tb</b>	Tüberküloz
<b>TBAB</b>	Tetrabutilamonyum Bromür
<b>Tdr-Tb/ Xdr-Tb</b>	Tüm İlaçlara Dirençli Tüberküloz
<b>Xr-Tb</b>	Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Antimikobakteriyel aktiviteye sahip bazı piridazin-3(2H)-on yapısı taşıyan bileşikler	3
1.2. Antimikobakteriyel aktiviteye sahip furan ve nitrofuran yapısı taşıyan bileşikler	4
2.1. Piridazin-3(2H)-on yapısı	6
2.2. Piridazin-3(2H)-on ve piridazin-3-ol tautomerizmi	6
2.3. Levulinik asit fenilhidrazondan hareketle piridazin-3(2H)-on sentezi	7
2.4. 1,4-Ketoasit türevlerinden hareketle piridazin-3(2H)-on sentezi	8
2.5. 1,4-Ketoasitlerin semikarbazit ile siklizasyonu	8
2.6. 6-(4-Metoksifenil)-piridazin-3(2H)-on bileşiğinin sentezi	9
2.7. Mukohaloasitlerden hareketle 4,5-dihalopiridazin-3(2H)-on sentezi	9
2.8. Mukobromik/ Mukoklorik asitten hareketle tek basamakta 2-sübstitüe-4,5-dihalopiridazin-3(2H)-on eldesi	10
2.9. Mukobromik asitten hareketle 6-aril-5-bromo-piridazin-3(2H)-onların sentezi	10
2.10. 2(3H)-Furanondan hareketle piridazin-3(2H)-on sentezi	11
2.11. Furandiondan hareketle bir piridazin-3(2H)-on sentezi	11
2.12. Levulinik asit ve aromatik aldehitlerden 5-sübstitüebenziliden-6-metilpiridazin-3(4H)-on sentezi	11
2.13. Levulinik asidin benzaldehit ile <i>Claisen</i> kondenzasyonu ve ardından hidrazin hidrat ile siklizasyonu sonucu piridazin-3(2H)-on sentezi	12
2.14. Dietil malonat ve fenaçil klorürden hareketle 4- etoksikarbonil-6-fenilpiridazin-3(2H)-on sentezi	12
2.15. Şalkonlardan hareketle 4,6-difenilpiridazin-3(2H)-on sentezi	13
2.16. Kiral 6-aril-5-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin sentezi	13
2.17. 1,4-Ketoasitlerden hareketle 4,6-diarilpiridazin-3(2H)-on sentezi	13

<b>2.18.</b>	Katı faz piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	14
<b>2.19.</b>	Maleik asit türevlerinden hareketle piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	14
<b>2.20.</b>	Monosüstitüe maleik anhidrit ve monosüstitüe hidrazinin reaksiyonu	14
<b>2.21.</b>	Maleik anhidritten hareketle 3-karboksiakrilohidrazin veya piridazin-3(2 <i>H</i> )-onların eldesi	15
<b>2.22.</b>	<i>Friedel Craft</i> açılması ile 6-süstitüe-fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i> )-on Sentezi	15
<b>2.23.</b>	Schmidt-Druey piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	16
<b>2.24.</b>	Gliksalik asit ve asetofenondan hareketle 6-süstitüefenil-piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	17
<b>2.25.</b>	1,2-Dikarbonil bileşiklerinin monohidrazonlarından hareketle piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	17
<b>2.26.</b>	Metilgliksal ve siyanoasetohidrazitten hareketle izomerik piridazin-3(2 <i>H</i> )-onların sentezi	18
<b>2.27.</b>	Halopiridazinin hidrolizi ile piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	18
<b>2.28.</b>	3,4,6-Trikloropiridazinin sulu sodyum hidroksit ile hidrolizi	18
<b>2.29.</b>	3,6-Dialkoksipiridazinin N-alkilasyonu sonucu piridazin-3(2 <i>H</i> )-on eldesi	19
<b>2.30.</b>	3,6-Dikloropiridazinden hareketle 6-süstitüe-piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	19
<b>2.31.</b>	Keten dietilasetalden hareketle aromatik piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	19
<b>2.32.</b>	3-Aminoenon türevi bileşiklerden hareketle piridazinon sentezi	20
<b>2.33.</b>	4-Bromometilkumarinlerden hareketle 5-süstitüe-fenil-piridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	20
<b>2.34.</b>	$\gamma$ -Bisiklik laktamların 4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i> )-onlara dönüşümü	20
<b>2.35.</b>	4,5-Dihidropiridazin-3(2 <i>H</i> )-onların HY-zeolit katalizörlüğünde tek kaplık Sentezi	21
<b>2.36.</b>	4-Pentinoik asit ve arilhidrazinlerden hareketle 4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i> )-on sentezi	21
<b>2.37.</b>	6-Metilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-on bileşiğinin bazı N-alkilasyon tepkimeleri	22
<b>2.38.</b>	6-Metilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-onun diazometan ile O-alkilasyonu	22
<b>2.39.</b>	Piridazin-3(2 <i>H</i> )-onların faz transfer katalizli N-alkilasyonu	23

<b>2.40.</b>	Piridazin-3(2H)-onların DMFDMA ile N-metilasyonu	23
<b>2.41.</b>	Piridazin-3(2H)-on halkasının <i>Mannich</i> reaksiyonu	23
<b>2.42.</b>	2-Aril-piridazin-3(2H)-on türevlerinin <i>Mannich</i> reaksiyonları	23
<b>2.43.</b>	Aril-sübstitüe-piridazin-3(2H)-on türevi bileşiğin <i>Mannich</i> reaksiyonu	24
<b>2.44.</b>	4,5-Dihidropiridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin <i>Mannich</i> reaksiyonu	24
<b>2.45.</b>	Azot atomunda sübstitüent taşımayan halopiridazinonların kuvvetli bazik nükleofillerle reaksiyonu	25
<b>2.46.</b>	4,5,6-Trifloropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin azotlu nükleofiller ile yer değiştirme reaksiyonu	25
<b>2.47.</b>	2-Sübstitüe-4,5-dikloropiridazin-3(2H)-onların aprotik ve protik çözücülerde gerçekleştirilen nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu	26
<b>2.48.</b>	Aromatik piridazin-3(2H)-on türevlerinin aromatik Grignard bileşikleri ile reaksiyonu	26
<b>2.49.</b>	2,6-Disübstitüe-piridazin-3(2H)-onların halojenasyonu	27
<b>2.50.</b>	Piridazin-3(2H)-ondan hareketle 3-kloropiridazin eldesi	27
<b>2.51.</b>	Piridazin-3(2H)-onların <i>Michael</i> tipi katılma reaksiyonu	28
<b>2.52.</b>	5-Metilpiridazin-3(2H)-on	30
<b>2.53.</b>	6-(4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il)piridazin-3(2H)-on bileşiği	30
<b>2.54.</b>	6-Metoksifenil-2-arilpiperazinometil-piridazin-3(2H)-on türevleri	31
<b>2.55.</b>	6-Sübstitüe-piridazin-3(2H)-on-2-ilasetat türevi bileşikler	31
<b>2.56.</b>	6-Hidroksimetilpiridazin-3(2H)-on	32
<b>2.57.</b>	(E)-4-(4-Metilbenzil)-6-stirilpiridazin-3(2H)-on	33
<b>2.58.</b>	4-Etoksi-2-metil-5-(4-morfolinil)piridazin-3(2H)-on	33
<b>2.59.</b>	Klinik olarak kullanılan bazı piridazin-3(2H)-on türevi ilaçlar	34
<b>2.60.</b>	N'-(2,4-Diklorobenziliden)-2-(3-metil-6-okso-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il)asetohidrazit	35
<b>2.61.</b>	2-Allil-6-(4-bromofenil)piridazin-3(2H)-on ve etil 2-(3-(4-klorofenil)-6-oksopiridazin-1(6H)-il)propanoat	35
<b>2.62.</b>	5-(3'-Okso-6'-fenil-2',3',4',5'-tetrahidropiridazin-2-ilmetil)-2-fenilamino-1,3,4-oksadiazol	36



- 2.63.** 6-(4'''-Klorofenil)-2-[3'-(2'',4''-dimetilfenil)piridazin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-on 36
- 2.64.** 6-Süstitüe-3(2*H*)-piridazinon-2-asetil-2-(süstitüe/nonsüstitüe asetofenon)hidrazonlar 37
- 2.65.** 4-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2*H*)-on 37
- 2.66.** 6-Aril-2-(imidazol-1-il/1,2,4-triazol-1-il)-2-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onlar 38
- 2.67.** 6-(4-Metilfenil)-2-(1,2-dihidro-10*H*-fenotiyazin-10-ilmetil)-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on 38
- 2.68.** 1,3,4-Tiyadiazol grubu taşıyan bazı 6-aril-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onlar 39
- 2.69.** 5-[4-((4-Amino-3-metilbenzil)sülfonil)piperazin-1-il]-2- (3-klorofenil)-4-((1-metilsiklopropil)metoksi)piridazin-3(2*H*)-on 39
- 2.70.** 4-[(5-(2,6-Dibromo-4-metilfenoksi)-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]benzonitril 40
- 2.71.** 2-(4-Klorobenzil)-6- (2,6-difloropiridin-3-il)-4-metilpiridazin-3(2*H*)-on 40
- 2.72.** *N*-[4-(1-(4-Klorobenzil)-5-metil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil]asetamit 41
- 2.73.** 6-(Adamant-1-il)-2-fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on 41
- 2.74.** *N*-Oktil-2-[6-(3,5-dimetil-4-kloro-pirazol-1-il)piridazin-3(2*H*)-on-2-il]asetamit 42
- 2.75.** *N*1-(3,4-Diflorofenil)-2-[3-(6-okso-1,6-dihidro-3-piridazinilmetil)fenoksi]asetamit 42
- 2.76.** 2-[2-[4-(4-Florofenil)piperazin-1-il]etil]-6-(4-klorofenil) piridazin-3(2*H*)-on 43
- 2.77.** Güçlü kardiyotonik aktiviteye sahip bazı piridazin-3(2*H*)-on 43
- 2.78.** 6-(Asetamido/siyano)fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on 44
- 2.79.** 6-[4-(2-Okso-2-pirolidin-1-il-etoksi)fenil]-2-(4-florofenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on 44
- 2.80.** Antiplatelet aktiviteye sahip bazı piridazin-3(2*H*)-onlar 45
- 2.81.** 2-(4-(Metansülfonil)fenil)-6-(4-metilfenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on 45
- 2.82.** Antikanser aktiviteye sahip bazı 4-süstitüe-6-fenil-2-[3-(4-süstitüe-

	piperazin-1-il)propil]piridazin-3(2 <i>H</i> )-on	46
<b>2.83.</b>	1-[4-(6-Fenil-3-oksopiridazin-2-il)benzensülfonil]-3-(sikloheksil)üre ve 1-[4-(6-(4-kloro-3-metilfenil)-3-oksopiridazin-2-il)benzensülfonil]-3- (sikloheksil)üre	46
<b>2.84.</b>	Birinci basamak antitüberküler ilaçlar	50
<b>2.85.</b>	Enjeksiyon yoluyla verilen antitüberküler ilaçlar	52
<b>2.86.</b>	Florokinolonlar	53
<b>2.87.</b>	Etiyonamit ve protiyonamit yapısı	53
<b>2.88.</b>	Sikloserin ve terizidon	54
<b>2.89.</b>	4-Aminosalisilik asit	54
<b>2.90.</b>	Linezolit yapısı	55
<b>2.91.</b>	Klofazimin	55
<b>2.92.</b>	Amoksisilin, imipenem, meropenem, klavulanik asitve silastatin yapısı	56
<b>2.93.</b>	Tiyasetazon ve klaritromisin	56
<b>5.1.</b>	Bileşiklerin genel sentez şeması	87
<b>5.2.</b>	1,4-Ketoasitlerin sübstitüe/nonsübstitüe hidrazinler ile siklokondenzasyonu	88
<b>5.3.</b>	4-(2-Furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-on ( <b>2</b> ) sentez mekanizması	88
<b>5.4.</b>	2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6 <i>H</i> )-il]- <i>N</i> -(sübstitüearil- 2-il)asetamit ( <b>4a-j</b> ) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4- sübstitüepiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2 <i>H</i> )-on ( <b>6a-f</b> ) türevlerinin sentez mekanizması	89

## TABLolar

Tablo		Sayfa
1.1.	Sentezi yapılan 2-[5-(furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6 <i>H</i> )-il]- <i>N</i> -(süstitüearil-2-il)asetamit (4a-j) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2 <i>H</i> )-on (6a-f) türevleri	4
2.1.	Bazı piridazin-3(2 <i>H</i> )-on türevi bileşiklere ait IR spektrum verileri	29
2.2.	Bazı 5-hidroksi ve 5-metoksipiridazin-3(2 <i>H</i> )-on türevi bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR spektrumları	31
4.1.	2-Kloro- <i>N</i> -arilasetamitler (3a-j) ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonların (4a-f) % verimleri, erime dereceleri ve literatür erime dereceleri	62
4.2.	Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları	87
5.1.	Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri	89

## 1. GİRİŞ

Tüberküloz (Tb), dünya çapında ilk 10 ölüm nedeni arasında yer alan ve *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) basilinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2019 raporuna göre tüberküloz, 2018 yılında 1,5 milyon kişinin ölümünden sorumludur. Aynı yıl dünyada yaklaşık 10 milyon kişinin (%57'si erkek, %32'si kadın ve %11'i çocuk) bu hastalığa yakalandığı ve bu vakaların 484,000'inin rifampisine dirençli (Rr-Tb), 377,500'ünün çoklu ilaca dirençli (Mdr-Tb) ve yaklaşık 23,400'ünün yaygın ilaca dirençli tüberküloz (Xr-Tb) vakaları olduğu bildirilmiştir (1).

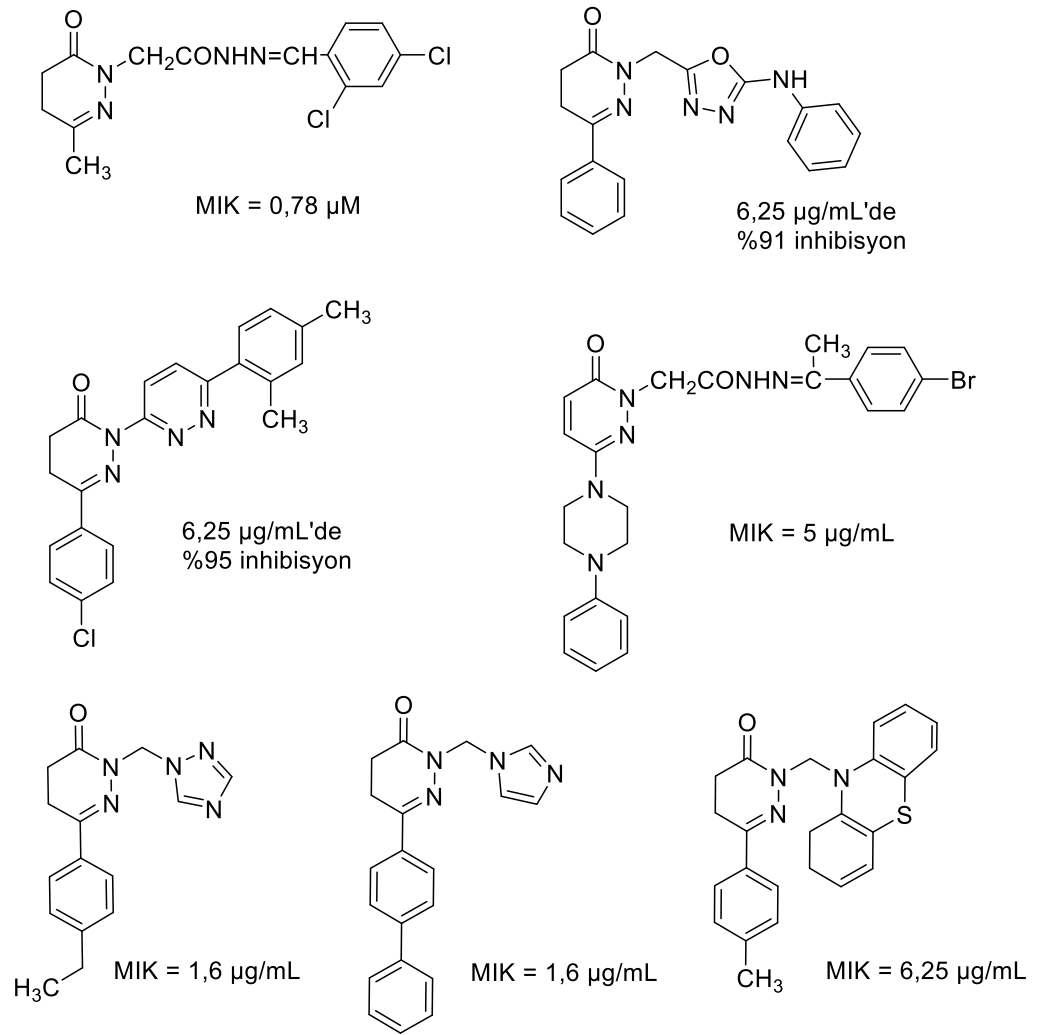
Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri *M. tuberculosis* ile enfekte olduğundan tüberküloz hastalığı geliştirme riski altındadır (1). *M. tuberculosis* ile enfekte bireylerin çoğu patojene karşı etkin bir immünite geliştirir, böylece tüberküloz hastalığının belirtileri görülmez ve enfeksiyon vücuda yayılamaz. Bu duruma latent tüberküloz denir (2). Latent tüberküloz enfeksiyonunun yeniden aktivasyonu, özellikle tüberküloz insidansının düşük olduğu ülkelerde, yeni tüberküloz vakalarının çoğunluğunu oluşturur (3). Reaktivasyonda konağın immün durumu önemli bir etkidir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte insanlar arasında hastalığın gelişme olasılığı çok daha yüksektir (4).

Tüberküloz olgularında DSÖ'nün önerdiği tedavi, dört birinci basamak ilacın (izoniyazit, rifampisin, etambutol ve pirazinamid) 6 aylık rejimidir. Rejime göre ilk 2 ay izoniyazit, rifampisin, etambutol ve pirazinamid tedavisi uygulanırken, takip eden 4 ay izoniyazit ve rifampisin ile devam edilir. Rr-Tb ve Mdr-Tb'li hastaların tedavisi daha uzun ve zordur (1).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2019'da yayınladığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine göre, 2017 yılında ülkemizde tüberküloz tanısı alan toplam 12.046 hasta olup, bunların 191'inde Mdr-Tb görülmektedir (4). Mdr-Tb, en güçlü iki birinci basamak antitüberküler ilaç olan izoniyazit ve rifampisine dirençli suşların neden olduğu tüberkülozdur ve halk sağlığı için ciddi bir tehdittir. Xdr-Tb ise rifampisin ve

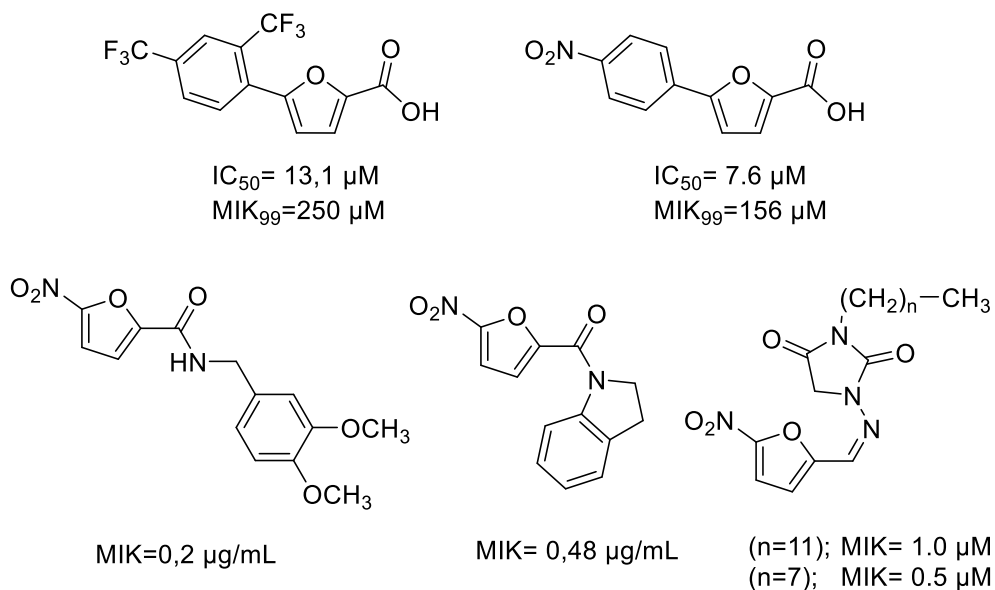
izoniyazitin yanında, herhangi bir florokinolona ve ikinci basamak enjekte edilebilir ilaçlardan birine (kanamisin, amikasin veya kapreomisin) daha dirençle karakterizedir (2,5). Dirençli suşların varlığı tedaviyi oldukça kısıtlamaktadır (6). Tedavideki uyunç sorunu, giderek artan çoklu ilaç direnci ve basille enfekte olmuş çok sayıda latent tüberkülozlu bireyin ortaya çıkışı göz önüne alındığında yeni etkili antitüberküler ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır (7,8).

Piridazin-3(2*H*)-onlar, gösterdikleri antibakteriyel(9), antifungal(10), antiviral(11), analjezik-antienflamatuvar(12,13), antihipertansif(14), antikanser(15), antikonvülsan(16) gibi çok çeşitli farmakolojik aktiviteleri ve halkanın farklı konumlarından kolayca modifiye edilebilmeleri nedeniyle medisinal kimya alanında dikkat çeken heterosiklik yapılardır (17,18). Literatürde piridazin-3(2*H*)-on iskeletine sahip birçok bileşiğin antimikobakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir (**Şekil 1.1**) (7,8,10,19–24). Bunların arasından özellikle, 2 numaralı konumundan türevlendirilmiş piridazin-3(2*H*)-onların güçlü antimikobakteriyel etki gösterdikleri tespit edilmiştir (8).



**Şekil 1.1.** Antimikobakteriyel aktiviteye sahip bazı piridazin-3(2H)-on yapısı taşıyan bileşikler

Ayrıca, literatürde furan ve nitrofuran yapısı taşıyan birçok bileşiğin güçlü *in vitro* antimikobakteriyel aktivite sergiledikleri belirlenmiştir (**Şekil 1.2**)(25–32).



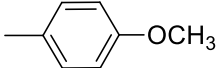
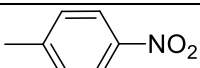


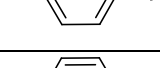
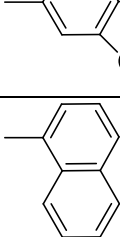
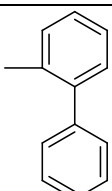
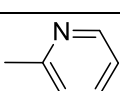
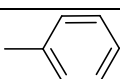
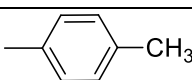
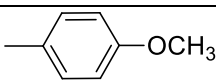
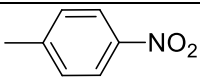
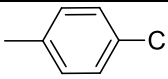
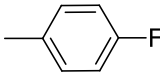
**Şekil 1.2.** Antimikobakteriyel aktiviteye sahip furan ve nitrofuran yapısı taşıyan bileşikler

Bu tez kapsamında antimikobakteriyel aktivite göstermesi beklenen, piridazin-3(2*H*)-on ve furan yapılarının hibridizasyonu sonucu elde edilmiş olan 2-sübstitüe-4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-piridazin-3(2*H*)-on yapısında iki seri bileşik tasarlanarak sentezleri yapılmış, yapıları kanıtlanmış ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sentezi yapılan bileşikler **Tablo 1.1**'de verilmiştir.

**Tablo 1.1.** Sentezi yapılan 2-[5-(furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6*H*)-il]-*N*-(aril)asetamit (**5a-j**) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2*H*)-on (**6a-f**) türevleri

Bileşik	Ar
<b>5a-j</b>	
<b>6a-f</b>	
<b>5a</b>	
<b>5b</b>	

**Tablo 1.1. (devam)** Sentezi yapılan 2-[5-(furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6*H*)-il]-*N*-(aril)asetamid (**5a-j**) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2*H*)-on (**6a-f**) türevleri

<b>5c</b>	
<b>5d</b>	
<b>5e</b>	
<b>5f</b>	
<b>5g</b>	
<b>5h</b>	
<b>5i</b>	
<b>5j</b>	
<b>6a</b>	
<b>6b</b>	
<b>6c</b>	
<b>6d</b>	
<b>6e</b>	
<b>6f</b>	

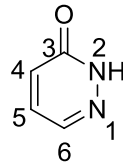


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Piridazin-3(2H)-onlar

Piridazin yapısı doğada nadir olmakla birlikte, piridazin-3(2H)-on, gerek sentez koşullarının ılımlı olması gerekse çeşitli pozisyonlarından kolayca türevlendirilmesi nedeniyle medisinai kimyacılar için önemli bir heterosiklik halkadır (33,34).

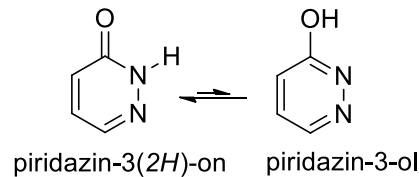
Piridazin-3(2H)-onlar, 3 numaralı konumda karbonil grubu taşıyan 1,2-diazin yapısında bileşiklerdir (**Şekil 2.1**).



**Şekil 2.1.** Piridazin-3(2H)-on yapısı

Piridazin-3(2H)-on, erime derecesi 98-104 °C, kaynama noktası 101 °C (1,5 mm Hg) olarak bildirilmiş sarı-beyaz renkli bir katıdır (35).

İki numaralı konumda sübstitüent taşımayan piridazin-3(2H)-on türevlerinde, laktam-laktim tautomerisi görülmektedir (**Şekil 2.2**). Piridazinonların laktam/laktim tautomerizmi üzerine yapılan çalışmalar, okso formunun katı halde ve çözeltilerde baskın form olarak bulunduğunu göstermektedir (35–39). Ayrıca piridazin-3(2H)-onların 1,4-dioksan içindeki seyreltik çözeltileri ile yapılan IR çalışmalarında, çözelti seyreltikçe baskın laktam formu ile laktim tautomeri arasındaki dengede laktim miktarının arttığı bulunmuştur (37,38)

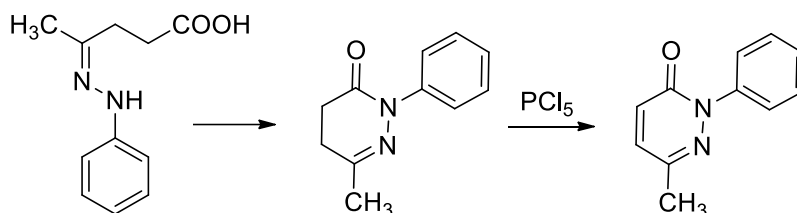


**Şekil 2.2.** Piridazin-3(2H)-on ve piridazin-3-ol tautomerizmi

İki numaralı konumda süstitüent taşımayan piridazin-3(2*H*)-on türevleri, zayıf asidik karakterdedir. Piridazin-3(2*H*)-onun pKa değeri 3,44'dür. Kuvvetli bazlarla hatta bazı durumlarda amonyak ve daha bazik aminlerle tuz oluşturmaktadır (36).

### 2.1.1. Piridazin-3(2*H*)-on Halkasının Sentez Yöntemleri

Piridazin-3(2*H*)-on yapısı taşıyan ilk bileşik, 1886'da E. Fischer tarafından levulinik asit fenilhidrazonun siklizasyonu ve ardından fosfor pentaklorür varlığında oksidasyonu yoluyla elde edilmiştir (**Şekil 2.3**)(36).



**Şekil 2.3.** Levulinik asit fenilhidrazondan hareketle piridazin-3(2*H*)-on sentezi

Piridazin-3(2*H*)-on halkası temel olarak, en az dört karbonlu bir zincire sahip, 1 ve 4 numaralı karbon atomları üzerinde hidrazin veya diazo grupları ile kondenzasyona uğrayabilen grupları içeren ve uygun doymamışlık gösteren alifatik bileşiklerden sentezlenmektedir. Farklı heterosiklik sistemler veya piridazin halkasının modifikasyonu da piridazin-3(2*H*)-on türevlerinin eldesi için kullanılan daha az yaygın diğer yaklaşımlardır (36,40).

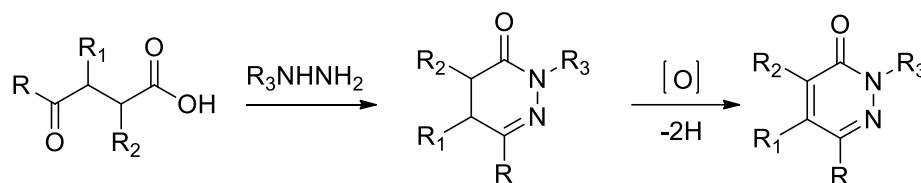
Genel olarak başlangıç maddelerine göre piridazin-3(2*H*)-onların sentezi aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- i) 1,4-Ketoasit türevlerinden hareketle piridazin-3(2*H*)-on sentezi
- ii) 1,4-Dikarboksilik asitlerden hareketle piridazin-3(2*H*)-on sentezi
- iii) 1,2-Dikarbonil bileşiklerinden hareketle piridazin-3(2*H*)-on sentezi
- iv) Piridazin türevlerinden hareketle piridazin-3(2*H*)-on sentezi

v) Diğer sentez yöntemleri

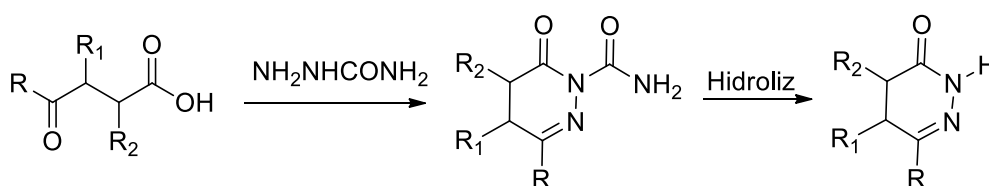
**i) 1,4-Ketoasitlerden Hareketle Piridazin-3(2H)-on Sentezi**

1,4-ketoasitler veya bunların esterlerinin sübstitüe veya nonsübstitüe hidrazinler ile siklokondenzasyonu sonucu oluşan 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların, dehidrojenasyon ile 6-sübstitüe-piridazin-3(2H)-onlara dönüştürülmesi en yaygın kullanılan sentez yöntemlerinden biridir (**Şekil 2.4**). 4,5-Dihidro-piridazin-3(2H)-on türevlerinin yükseltgenmesinde kullanılan en yaygın ve yararlı oksidasyon ajanının, glasiyel asetik asit içindeki brom olduğu bildirilmiştir (40).



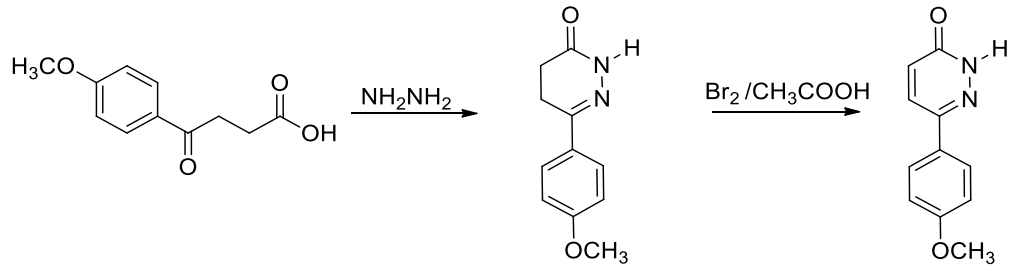
**Şekil 2.4.** 1,4-Ketoasit türevlerinden hareketle piridazin-3(2H)-on sentezi

Hidrazine bağlı sübstitüentlerin çoğunlukla alkil ya da aril grupları olduğu, ayrıca siklokondenzasyonda hidrazinin yanı sıra semikarbazit ve semikarbazon yapılarının da kullanılabileceği ve bu durumda oluşan N-karboksamido grubunun reaksiyon koşullarına bağlı olarak hidroliz edilebildiği veya korunabildiği literatürde bildirilmiştir (**Şekil 2.5**) (36).



**Şekil 2.5.** 1,4-Ketoasitlerin semikarbazit ile siklizasyonu

2000 yılında Doğruer ve arkadaşları 4-(4-metoksifenil)-4-oksobütanoik asit ve hidrazin hidrattan hareketle 6-(4-metoksifenil)-piridazin-3(2H)-on bileşiğini sentezlemişlerdir (**Şekil 2.6**)(41).

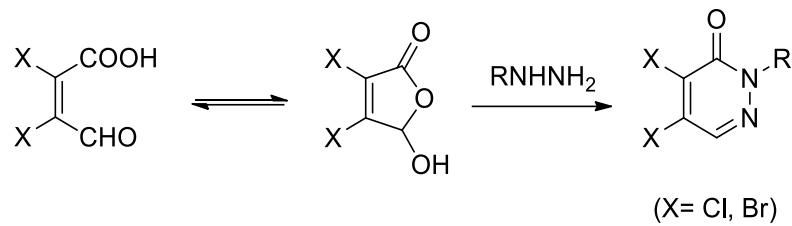


**Şekil 2.6.** 6-(4-Metoksifenil)-piridazin-3(2H)-on bileşiğinin sentezi

1,4-Ketoasitlerin *Wolff-Kishner* redüksiyonu sırasında, indirgeme tepkimesiyle yarışmalı olarak piridazinonların da elde edildiği, siklizasyonun gerçekleşmesinde ketoasite bağlı aril grubunun etkili olduğu ve asit yerine ester kullanılmasının piridazinon oluşumunu baskıladığı bildirilmiştir (36,40).

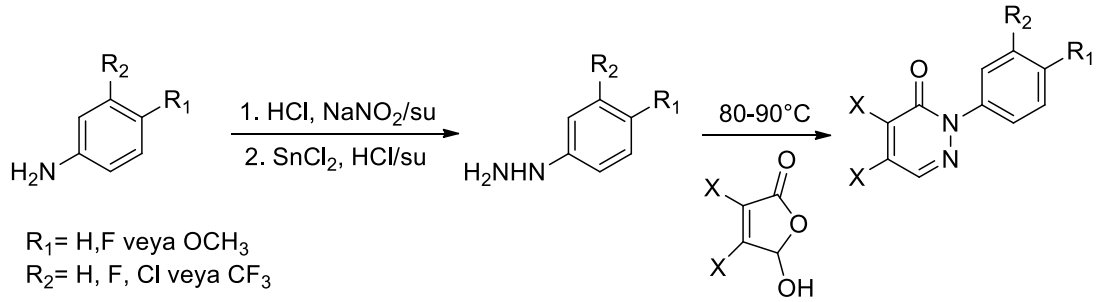
Ayrıca 3-bromo, 3-alkiltiyo veya 2-hidroksi- gibi süstitüe 1,4-ketoasitlerden hareketle elde edilmiş süstitüe-piridazin-3(2H)-on türevleri literatürde kayıtlıdır (40).

Müsik asitler olarak da bilinen  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-aldehidoasitlerin halojenli türevleri (mukohaloasitler), hidrazinlerle tepkimeye girerek 4,5-dihalopiridazin-3(2H)-onları oluşturmaktadır (**Şekil 2.7**)(40). Mukobromik asit (42,43) , mukoklorik asit (42,44) ve mukobromoklorik asit (45), bu amaçla kullanılan başlangıç maddeleridir.



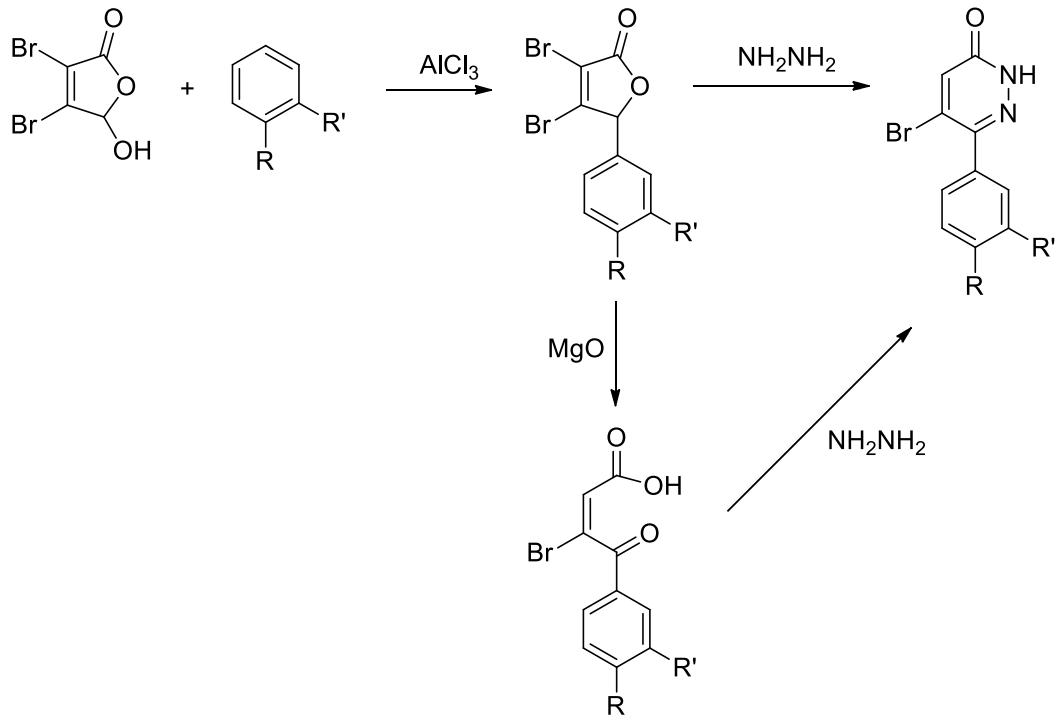
**Şekil 2.7.** Mukohaloasitlerden hareketle 4,5-dihalopiridazin-3(2H)-on sentezi

2006 yılında Zhang ve arkadaşları, uygun süstitüe anilinlerden hareketle hazırladıkları arilhidrazin ve mukobromik/mukoklorik asitleri tepkimeye sokarak 2-süstitüe-4,5-dihalopiridazin-3(2H)-onları tek basamakta elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.8**)(42).



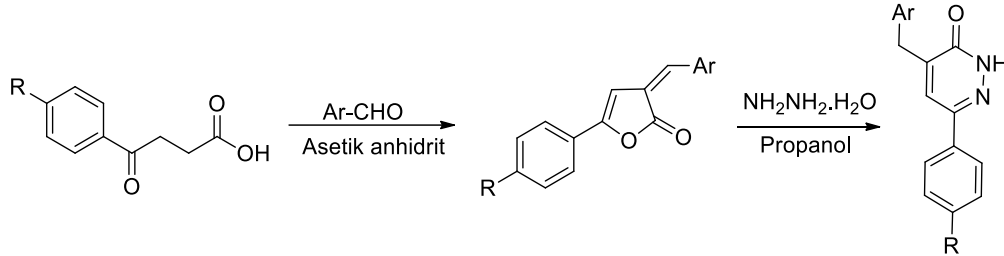
**Şekil 2.8.** Mukobromik/ Mukoklorik asitten hareketle tek basamakta 2-sübstitüe-4,5-dihalopiridazin-3(2H)-on eldesi

Mukobromik asitin benzen ile alimünyum triklorür varlığında *Friedel-Crafts* tepkimesinden hazırlanan 4-fenil-3,3-dibromokrotonolaktonun, dietilen glkol içinde hidrazin hidratla reaksiyonundan 6-aril-5-bromo-piridazin-3(2H)-onun sentezlendiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada alternatif olarak, 4-fenil-3,3-dibromokrotonolaktonun magnezyum oksit ile muamelesi sonucu  $\alpha$ -konumundaki halojenin kaybedilmesiyle elde edilen *E*-akrilik asitlerin, metanol içinde hidrazin hidratla reaksiyonundan yine 6-aril-5-bromo-piridazin-3(2H)-onlara ulaşıldığı bildirilmiştir (**Şekil 2.9.**)(46).



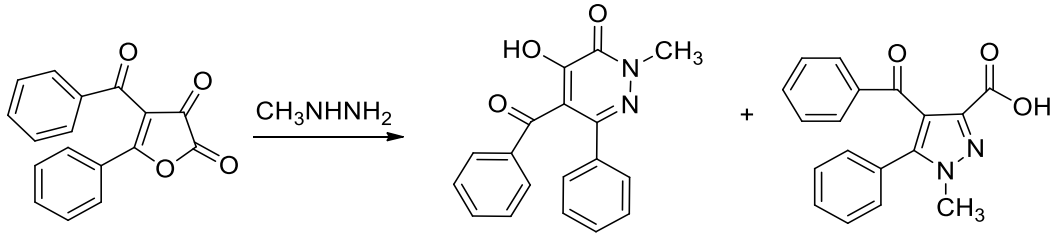
**Şekil 2.9.** Mukobromik asitten hareketle 6-aril-5-bromo-piridazin-3(2H)-onların sentezi

1,4-ketoasitlerden hareketle hazırlanan furanon bileşiklerinin, hidrazin türevleri ile reaksiyonu sonucu çeşitli piridazin-3(2*H*)-on bileşikleri elde edilmiştir (**Şekil 2.10**) (47–49).



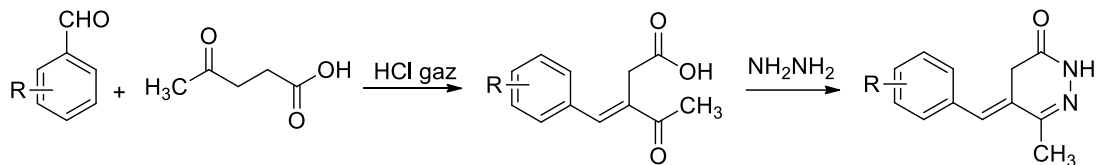
**Şekil 2.10.** 2(3*H*)-Furanondan hareketle piridazin-3(2*H*)-on sentezi (15)

2005 yılında yapılan bir çalışmada, furandion türevi bir bileşiğin metilhidrazinle reaksiyonu sonucu 1*H*-pirazol-3-karboksilik asit ve yeni bir piridazin-3(2*H*)-on bileşiğine ulaşıldığı bildirilmiştir (**Şekil 2.11**) (50).



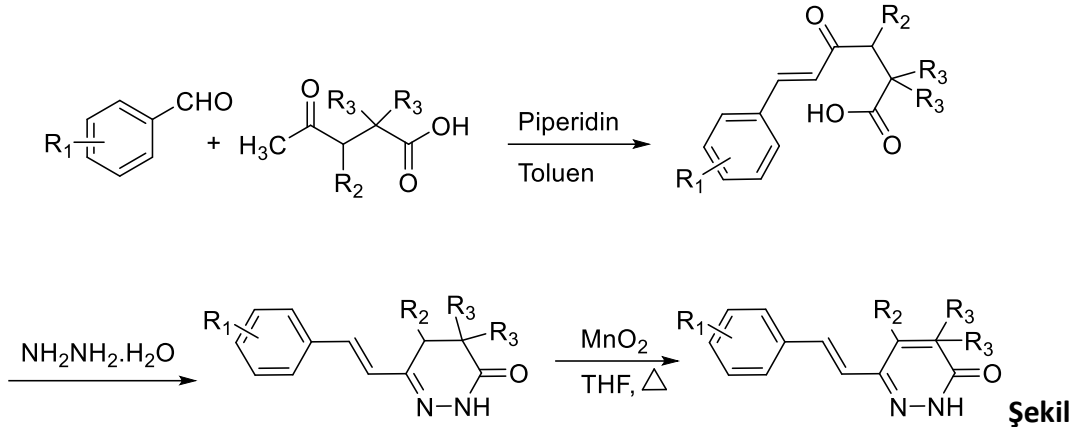
**Şekil 2.11.** Furandiondan hareketle bir piridazin-3(2*H*)-on sentezi

Rubat ve arkadaşları, levulinik asidi aromatik aldehytlar ile kuru hidrojen klorür varlığında çözücü kullanmaksızın soğukta kondanse ederek, önce 4-okso-3-sübstitübenzilidenpentanoik asitleri, ardından bunların etanol içinde hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu 5-sübstitübenziliden-6-metilpiridazin-3(4*H*)-onları elde etmişlerdir (**Şekil 2.12**) (51,52).



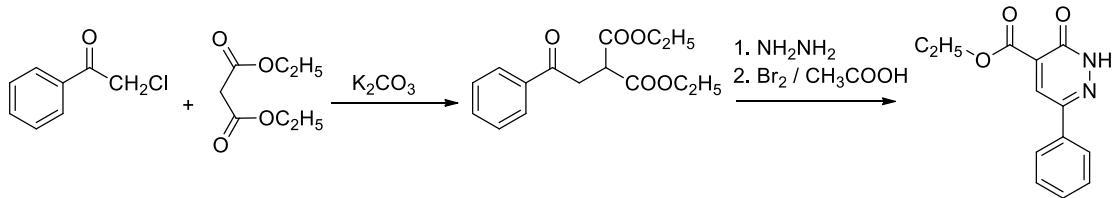
**Şekil 2.12.** Levulinik asit ve aromatik aldehytlardan 5-sübstitübenziliden-6-metilpiridazin-3(4*H*)-on sentezi

Ayrıca levulinik asidin benzaldehit ile *Claisen* kondenzasyonu ve ardından hidrazin hidrat ile reaksiyonundan da piridazin-3(2*H*)-onların elde edildiği literatürde bildirilmiştir (**Şekil 2.13**)(53).



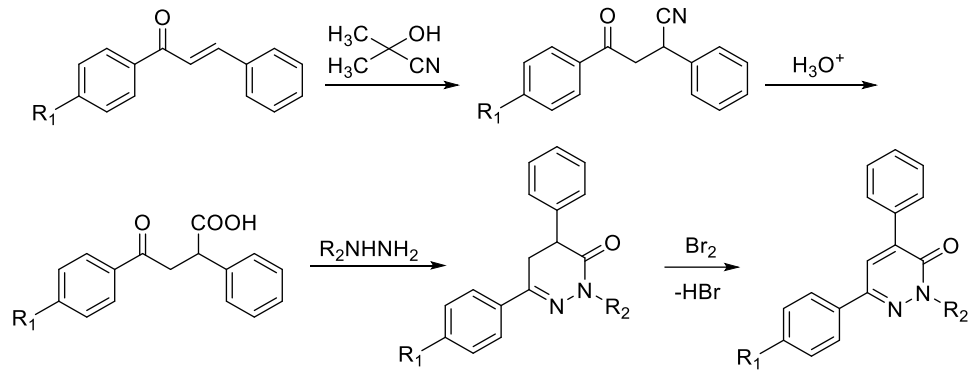
**Şekil 2.13.** Levulinik asidin benzaldehit ile *Claisen* kondenzasyonu ve ardından hidrazin hidrat ile siklizasyonu sonucu piridazin-3(2*H*)-on sentezi

Dietilmalonatın bazik ortamda fenaçil klorür ile alkilasyonu sonucu elde edilen etil 2-karboksi-3-benzoilpropanoatın hidrazin hidrat ile siklizasyonu ve ardından brom-asetik asit ile oksidasyonu yoluyla 4-etoksikarbonil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-on sentezlenmiştir (**Şekil 2.14**)(54).



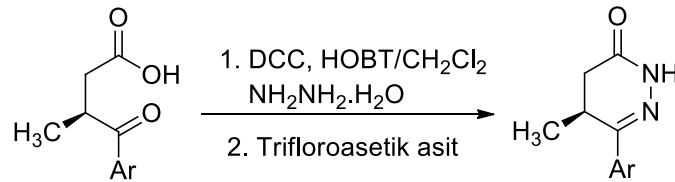
**Şekil 2.14.** Dietil malonat ve fenaçil klorürden hareketle 4- etoksikarbonil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-on sentezi

Sübstitüe şalkonlara hidrojen siyanür katımıyla hazırlanan  $\gamma$ -ketonitrillerin, önce 10 N hidroklorik asit ile hidroliz edilerek karşılık gelen 2,4-diaril-4-oksobütanoik asitlerin oluşturulduğu, ardından hidrazin hidratla kondanse edildiği ve elde edilen 4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onların asetik asit içinde brom ile oksidasyonu sonucu 4,6-diarilpiridazin-3(2*H*)-onların sentezlendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.15**)(55).



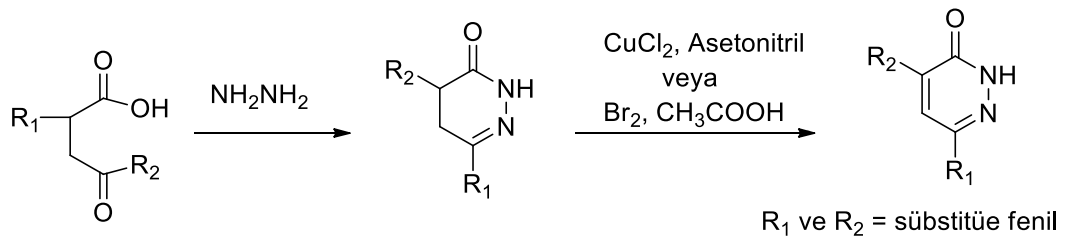
**Şekil 2.15.** Şalkonlardan hareketle 4,6-difenilpiridazin-3(2H)-on sentezi

2013 yılında Kojima ve Kohno, kiral bir  $\beta$ -metil- $\gamma$ -ketokarboksilik asitten hareketle rasemizasyon olmadan kiral bir 6-aril-5-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on bileşiğini sentezlemişlerdir (**Şekil 2.16**)(56).



**Şekil 2.16.** Kiral 6-aril-5-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin sentezi

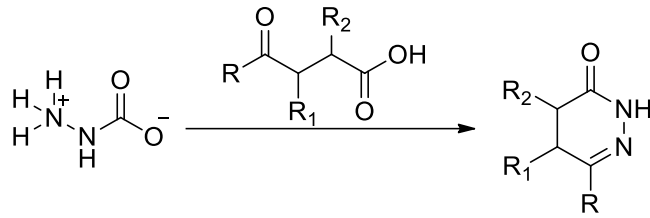
2,4-Diariloksoasitlerin hidrazin hidrat ile siklasyonu ve ardından asetonitril içinde bakır klorür ile veya asetik asit içinde brom ile oksidasyonu sonucu 4,6-diarilpiridazin-3(2H)-onlar elde edilmiştir (**Şekil 2.17**)(13).



**Şekil 2.17.** 1,4-Ketoasitlerden hareketle 4,6-diarilpiridazin-3(2H)-on sentezi

2013 yılında yapılan bir çalışmada, hidrazinyum karboksilat ve  $\gamma$ -ketoasitlerin çözücü olmadan gerçekleştirilen katı faz reaksiyonu sonucu yüksek verimler ile piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklere ulaşılmıştır (**Şekil 2.18**)(57).

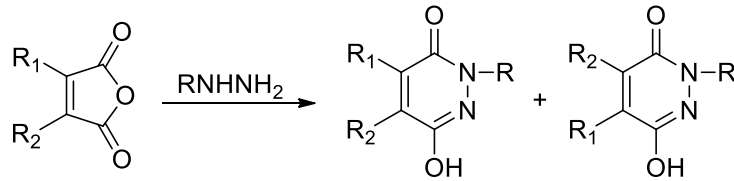




**Şekil 2.18.** Katı faz piridazin-3(2H)-on sentezi

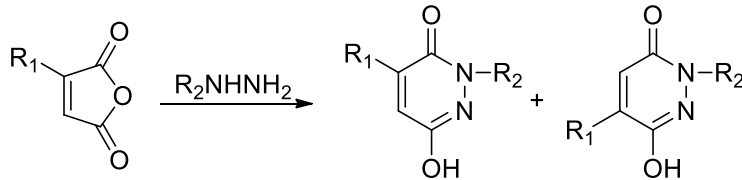
### ii) 1,4-Dikarboksilik Asitlerden Hareketle Piridazin-3(2H)-on Sentezi

Piridazin-3(2H)-onların hazırlanması için kullanılan en yaygın ve çok yönlü yaklaşımlardan biri, maleik asit türevlerinin ve bunların mono- ve disübstitüe analoglarının hidrazinler ile siklizasyonudur (**Şekil 2.19**). Hareket maddesi olarak en sık maleik anhidritler kullanılır, bununla birlikte asit, esterler, asit halojenürler, imidler gibi diğör fonksiyonel türevlerin de kullanılabileceğö belirtilmiştir (36).



**Şekil 2.19.** Maleik asit türevlerinden hareketle piridazin-3(2H)-on sentezi

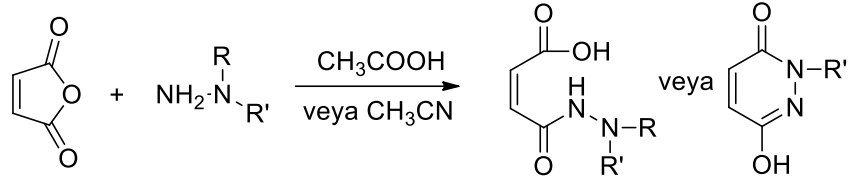
Monosübstitüe maleik anhidrit ile monosübstitüe bir hidrazin kullanıldığında genellikle yaklaşık olarak eşit miktarda iki izomerin oluştuğö (**Şekil 2.20**), izomerler arasındaki oranın reaksiyon koşulları, yapısal farklılıklar ve sterik etkilere bağılı olduğö belirtilmiştir (36).



**Şekil 2.20.** Monosübstitüe maleik anhidrit ve monosübstitüe hidrazinin reaksiyonu

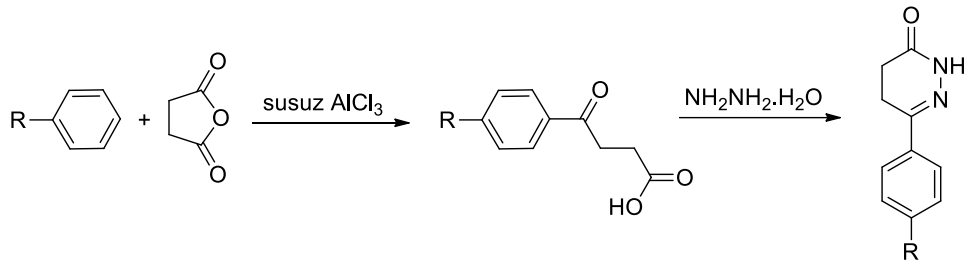
Ayrıca literatürde maleik anhidrit ve sübstitüe hidrazinin asetik asit veya asetonitril içindeki tepkimesinin, hidrazin azotu üzerindeki grupların elektronik ve sterik etkilerine bağılı olduğö, azot üzerinde elektron donörö grupların bulunmasının

piridazinonların oluşumuna yol açtığı, nötr veya elektron çekici grupların bulunması halinde ise 3-karboksiakriloilhidrazinlerin elde edildiği bildirilmiştir (**Şekil 2.21**). Bu iki yapının halka-zincir tautomeri olarak düşünülebileceği ve ikisi arasındaki dengenin azot atomunun nükleofilikliğine bağlı olduğu belirtilmiştir (58).



**Şekil 2.21.** Maleik anhidritten hareketle 3-karboksiakriloilhidrazin veya piridazin-3(2H)-onların eldesi

Literatürde maleik anhidritlerin doymuş analogu olan süksinik anhidritten hareketle sentezlenmiş piridazin-3(2H)-on türevleri de mevcuttur (59–62). Uygun aromatik hidrokarbon ve süksinik anhidritin susuz alüminyum klorür varlığında *Friedel-Craft* açılması sonucu elde edilen aroilpropiyonik asitlerin, hidrazin hidratla reaksiyonundan 6-sübstitüe-fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların sentezlendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.22**)(13,61).



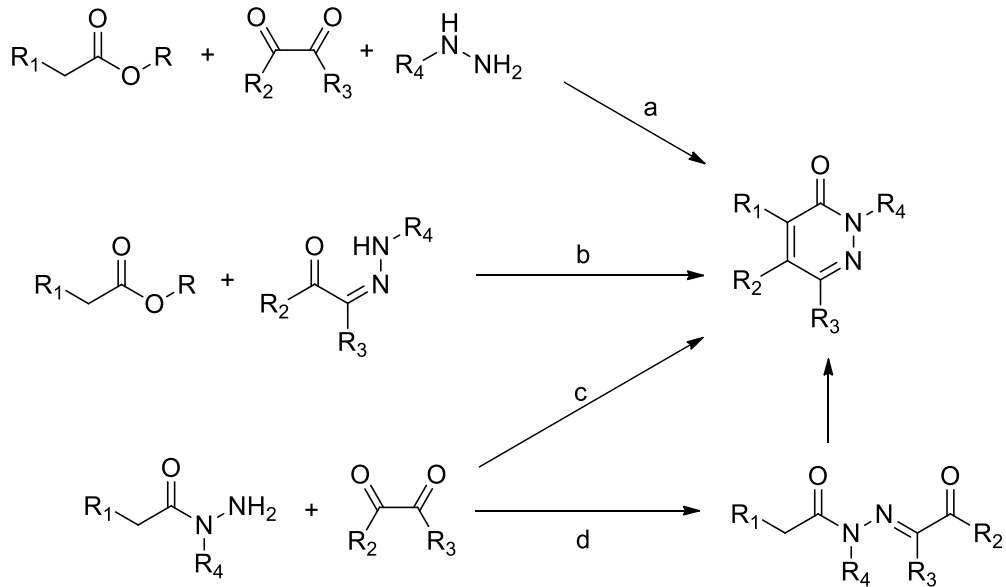
**Şekil 2.22.** *Friedel Craft* açılması ile 6-sübstitüe-fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on sentezi

### iii) 1,2-Dikarbonil Bileşiklerinden Hareketle Piridazin-3(2H)-on Sentezi

1954 yılında Schmidt ve Druey tarafından piridazin-3(2H)-onların elde edilmesi için üç bileşenden oluşan kullanışlı ve kolay uygulanabilir bir sentez yöntemi geliştirilmiştir (63). Yönteme göre 1,2-dikarbonil bileşiği, reaktif metilen grubu içeren karboksilik asit türevi bir bileşik ve mono- veya nonsübstitüe bir hidrazinin kondenzasyonu sonucu sübstitüe-piridazin-3(2H)-onlara ulaşılmaktadır. Tepkimede dikarbonil bileşikleri olarak 1,2-diketonlar,  $\alpha$ -ketoasitler ya da gliksal

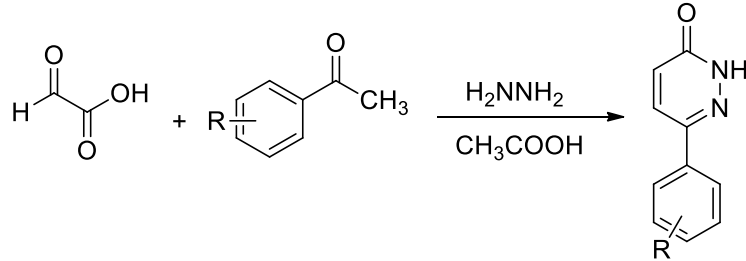
kullanılırken; reaktif  $\alpha$ -metilen grubuna sahip karboksilik asit türevleri olarak malonik, asetoasetik, siyanoasetik, benzoilasetik ya da hippurik asit esterleri kullanılmaktadır. Bu yöntemle pek çok 3-, 4- ve 5-sübstitüe-3(2H)-piridazinon iyi verimle elde edilmiştir. (40).

Tepkimenin dört ayrı yoldan biri ile gerçekleştirilebileceği (**Şekil 2.23**), üç bileşenin tek basamakta kondenzasyonunun mümkün olmasına rağmen (yolak a), halkanın iki bileşen ile kapatılmasının daha iyi sonuçlar verdiği ve tercih edilen yol olduğu bildirilmiştir. Bu yaklaşıma göre özellikle de aromatik diketonlar kullanıldığında, önce diketonun monohidrazonu hazırlanmakta ve sonrasında uygun ester ile siklize edilmektedir (yolak b). Alternatif olarak, çoğunlukla da alifatik diketon bileşikleri kullanıldığında önce asit hidraziti oluşturulup, ardından sodyum etoksit katalizörlüğünde diketon bileşiği ile halka kapatılmaktadır (yolak c). Tepkimede katalizör olarak glasiyel asetik asit-amonyum asetat da kullanılabilir. Katalizör kullanılmaması halinde ise asit hidrazit ve diketon bileşiğinin ara hidrazon oluşturduğu ve bu yapının katalizör varlığında yine piridazin-3(2H)-onları verdiği (yolak d) belirtilmiştir (36,40).



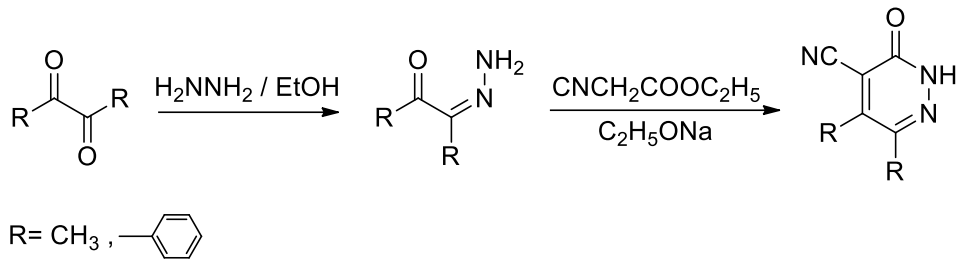
**Şekil 2.23.** Schmidt-Druey piridazin-3(2H)-on sentezi

Gliksalik asit ve asetofenon türevi bileşiklerin, asidik ortamda hidrazin hidrat ile ısıtılması sonucu 6-sübstitüefenil-piridazin-3(2*H*)-onlar sentezlenmiştir (**Şekil 2.24**) (62,64–66).



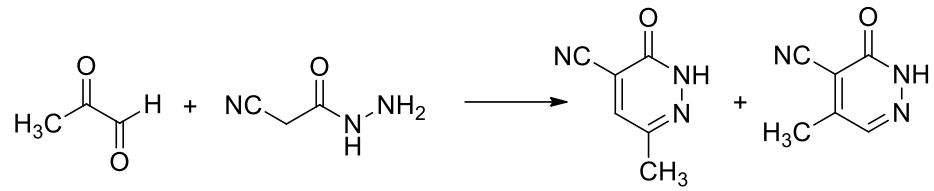
**Şekil 2.24.** Gliksalik asit ve asetofenondan hareketle 6-sübstitüefenil-piridazin-3(2*H*)-on sentezi

Schmidt-Druey piridazin-3(2*H*)-on sentezine verilebilecek bir diğer örnek, diasetil veya benzil türevinin etanol içinde hidrazin hidrat ile muamele edilmesi sonucu oluşan monohidrazonun, sodyum etoksit varlığında etilsiyanoasetat ile siklokondenzasyonudur (**Şekil 2.25**)(67,68).



**Şekil 2.25.** 1,2-Dikarbonil bileşiklerinin monohidrazonlarından hareketle piridazin-3(2*H*)-on sentezi

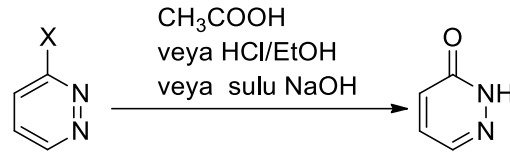
Ayrıca Schmidt-Druey sentezi, simetrik sübstituent taşımayan 1,2-dikarbonil bileşikleri ve asit hidrazitin kondenzasyonu yoluyla gerçekleştirildiğinde (Şekil 23'teki yolak c veya d) izomerik ürünler verebileceği, metilgliksalin siyanoasetohidrazit ile siklokonzansasyonu sonucu 2:1 oranında 6-metil ve 5-metil-4-siyanopiridazin-3(2*H*)-onların elde edildiği bildirilmiştir (**Şekil 2.26**)(40,63).



**Şekil 2.26.** Metilglioksal ve siyanoasetohidrazitten hareketle izomerik piridazin-3(2H)-onların sentezi

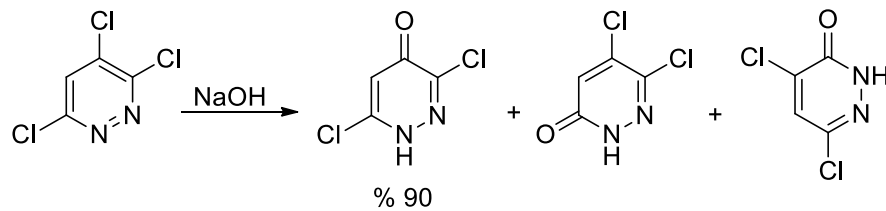
#### iv) Piridazin Türevlerinden Hareketle Piridazin-3(2H)-on Sentezi

Piridazin-3(2H)-onların sentezine yönelik bir diğer yaklaşım, halojen ya da alkoksil grupları taşıyan piridazinlerin hidrolizidir (**Şekil 2.27**). Halojenlerin hidrolizi için kullanılan en yaygın reaktif tek başına veya sodyum asetat ile birlikte asetik asittir. Etanol içinde hidroklorik asit ve sülfirik asidin de kullanılabildiği, ayrıca seyreltik sulu bazların da halojenleri uzaklaştırmada etkili olduğu ancak hassas grupların varlığında asidik koşulların tercih edildiği bildirilmiştir (1).



**Şekil 2.27.** Halopiridazinlerin hidrolizi ile piridazin-3(2H)-on sentezi

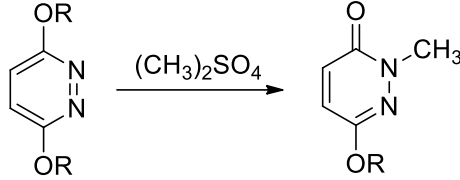
Ayrıca 4 ve 5. konumlardaki halojenlerin hidrolize karşı daha duyarlı olduğu, 3,4,6-trikloropiridazin sulu sodyum hidroksit ile hidrolizi sonucu esas olarak 3,6-dikloro-4(1H)-piridazinonun (% 90), az miktarlarda da izomerik dikloro-piridazin-3(2H) onların oluştuğu bildirilmiştir (**Şekil 2.28**)(36).



**Şekil 2.28.** 3,4,6-Trikloropiridazin sulu sodyum hidroksit ile hidrolizi

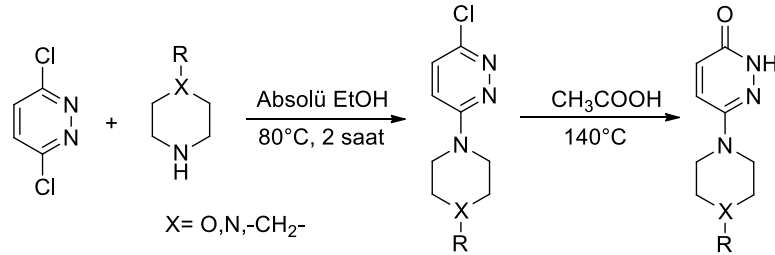
Alkoksil gruplarının hidrolizinde ise genellikle seyreltik sulu halojen asitlerin tercih edildiği, ayrıca alkali çözeltilerin de kullanılabileceği bildirilmiştir (36,69).

3,6-Dialkoksipiridazinlerin dimetil sülfat veya alkil halojenürler ile *N*-alkilasyonu sonucu piridazin-3(2*H*)-onların elde edildiği literatürde mevcuttur (**Şekil 2.29**)(70)



**Şekil 2.29.** 3,6-Dialkoksipiridazinlerin *N*-alkilasyonu sonucu piridazin-3(2*H*)-on eldesi

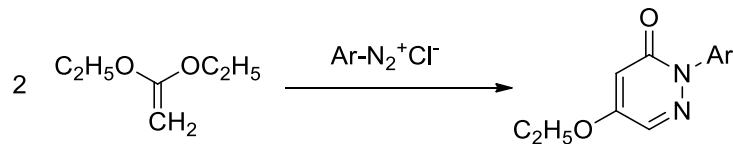
3,6-Dikloropiridazinlerin siklik aminlerle termal füzyonu sonucu oluşan 3-kloro-6-sübstitüe-piridazin türevlerinin, glasiyel asetik asit ile hidrolizinden 6-sübstitüe-piridazin-3(2*H*)-onların elde edilmiştir (**Şekil 2.30**)(13,71).



**Şekil 2.30.** 3,6-Dikloropiridazinden hareketle 6-sübstitüe-piridazin-3(2*H*)-on sentezi

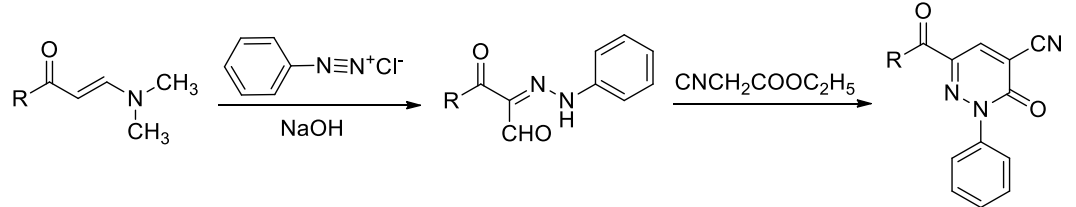
#### v) Diğer Sentez Yöntemleri

Piridazin-3(2*H*)-on türevleri, keten dietil asetalin aromatik bir diazonyum tuzu ile muamele edilmesiyle de elde edilebilmektedir. Diazonyum grubu, ketenin iki molekülüne eklenir ve etanolün eliminasyonu ile piridazinon türevlerine siklize olur (**Şekil 2.31**)(1,19,34).



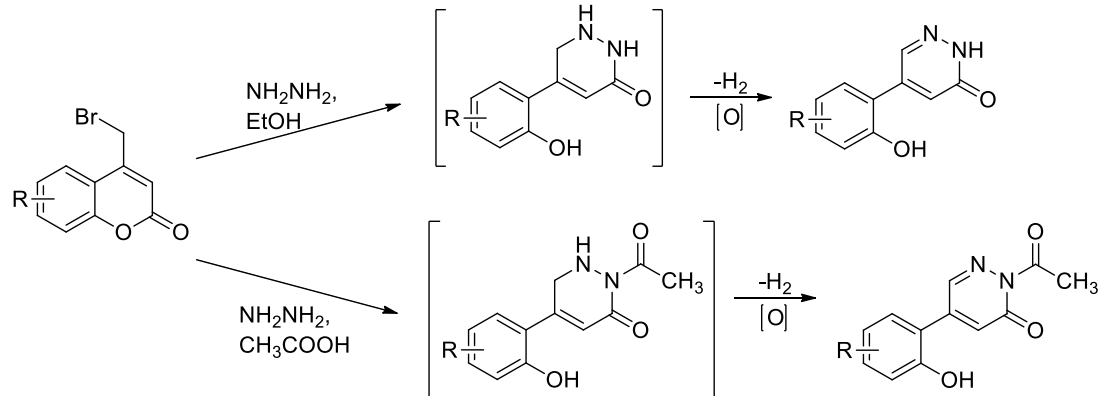
**Şekil 2.31.** Keten dietilasetalden hareketle aromatik piridazin-3(2*H*)-on sentezi

2002 yılında yapılan bir çalışmada ise, 3-aminoenon türevi bileşikler önce sodyum hidroksit varlığında benzendiazonyum klorür ile birleştirilmiş ve elde edilen 2-fenilhidazonopropanal bileşiği, etil siyanoasetat ile kondanse edilerek piridazinon türevlerine ulaşılmıştır (**Şekil 2.32**)(72).



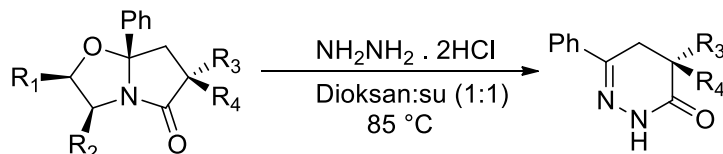
**Şekil 2.32.** 3-Aminoenon türevi bileşiklerden hareketle piridazinon sentezi

Literatürde 4-bromometilkumarinlerin hidrazin hidrat ile etanol veya asetik asit içinde ısıtılmasıyla 5-sübstitüe-fenil-piridazin-3(2*H*)-onlara ulaşıldığı, tepkimenin hidrazin hidratın lakton karboniline olan nükleofilik atağı sonucu gerçekleştiği bildirilmiştir (**Şekil 2.33**)(73).



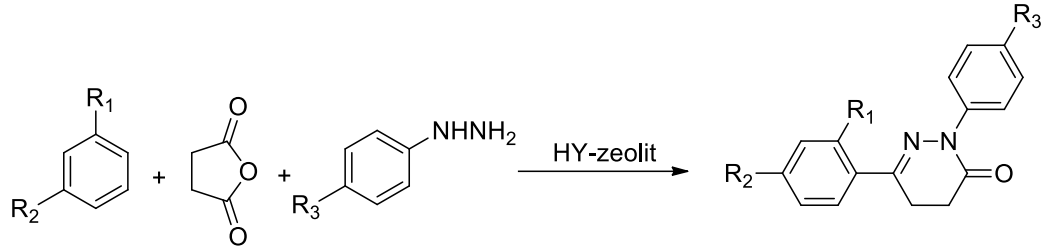
**Şekil 2.33.** 4-Bromometilkumarinlerden hareketle 5-sübstitüe-fenil-piridazin-3(2*H*)-on sentezi

2003 yılında Lim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,  $\gamma$ -bisiklik laktam ve hidrazin hidratın reaksiyonundan 4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onların hazırlandığı rapor edilmiştir (**Şekil 2.34**)(74).



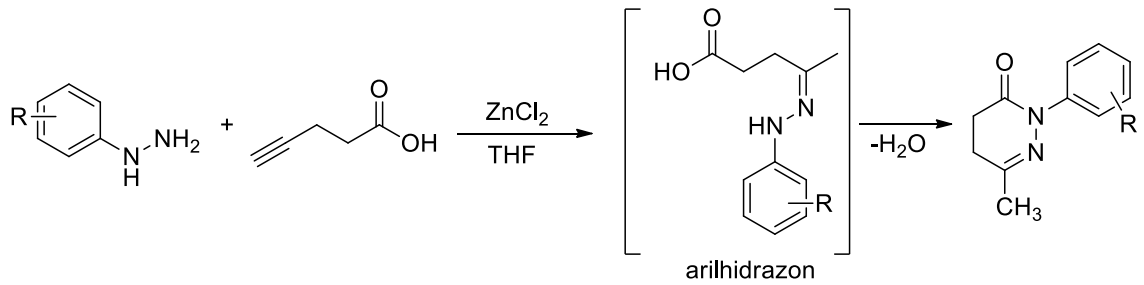
**Şekil 2.34.**  $\gamma$ -Bisiklik laktamların 4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onlara dönüşümü

2011 yılında, HY-zeolit katalizörlüğünde arenler, anhidritler ve aromatik hidrazinlerin tek kaplık bir reaksiyonu sonucu 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların iyi verimle sentezlendiği bildirilmiştir ve kısa reaksiyon süresi ile katalizörün yeniden kullanılabilirliğinin yönetime avantaj sağladığı belirtilmiştir (**Şekil 2.35**)(75).



**Şekil 2.35.** 4,5-Dihidropiridazin-3(2H)-onların HY-zeolit katalizörlüğünde tek kaplık sentezi

2008 yılında yapılan bir çalışmada, 4-pentinoik asidin farklı arilhidrazinler ile çinko klorür varlığında hidrohidrazinasyonu sonucu aril süstitüe 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların elde edildiği ve bunun 4-pentinoik asit türevlerinin  $\gamma$ -ketoasitlere benzer davranış göstermesinden ileri geldiği bildirilmiştir (**Şekil 2.36**)(76).



**Şekil 2.36.** 4-Pentinoik asit ve arilhidrazinlerden hareketle 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on sentezi

### 2.1.2. Piridazin-3(2H)-on Halkasının Kimyasal Özellikleri

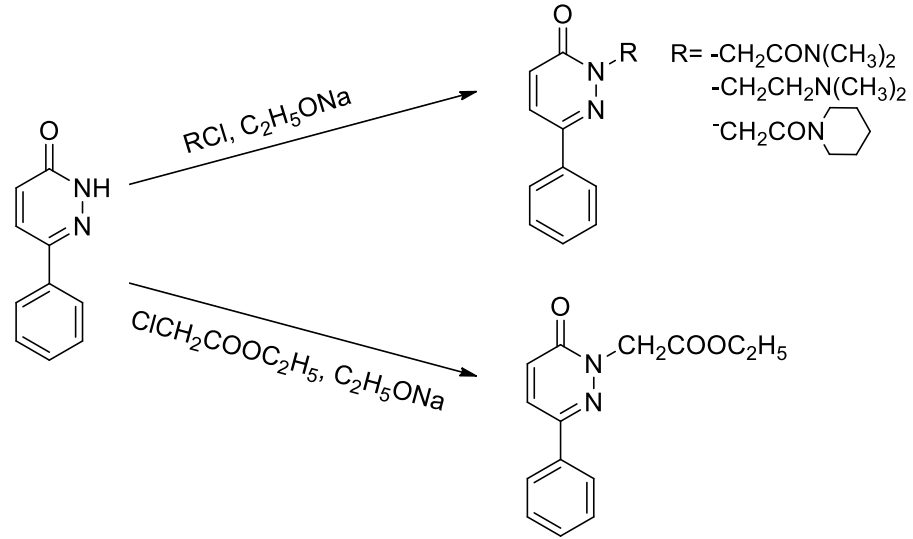
#### Alkilasyon Reaksiyonları

Piridazin-3(2H)-onlar, azot veya oksijen atomu üzerinden alkilasyon reaksiyonları verebilirler. Reaksiyonun bazik ortamda alkil halojenürler veya dialkil sülfat ile gerçekleştirilmesi durumunda, genellikle N-alkil ürünleri oluştuğu



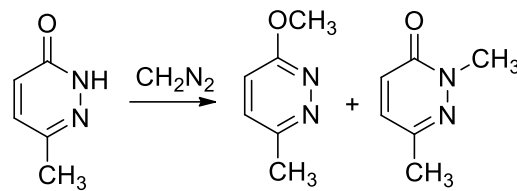
bildirilmiştir (36,77). Ayrıca alkilleyici ajan olarak alkilamino alkil halojenürler(78),  $\alpha$ -halo asitler veya esterleri (78,79) kullanılabilir. (78).

6-Metilpiridazin-3(2H)-on bileşiğinin bazı N-alkilasyon tepkimeleri aşağıda verilmiştir (**Şekil 2.37**)(78).



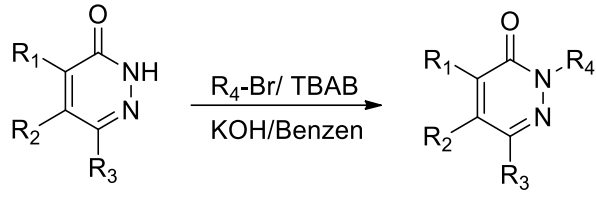
**Şekil 2.37.** 6-Metilpiridazin-3(2H)-on bileşiğinin bazı N-alkilasyon tepkimeleri

6-Metilpiridazin-3(2H)-onun diazometan ile tepkimesinden ise, O-alkilasyon ürünü olan 6-metil-6-metoksipiridazin elde edildiği, yan ürün olarak N-metil türevinin oluştuğu belirtilmiştir (**Şekil 2.38**)(36).



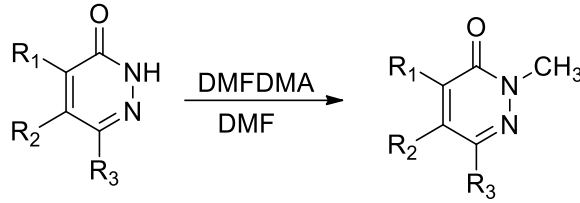
**Şekil 2.38.** 6-Metilpiridazin-3(2H)-onun diazometan ile O-alkilasyonu

Yamada ve Ohki tarafından yapılan bir çalışmada, piridazin-3(2H)-onların faz transfer kataliz yöntemiyle N-alkilasyonu rapor edilmiştir. İki fazlı bir reaksiyon sisteminde, faz transfer katalizörü olarak tetrabutilamonyum bromür (TBAB) kullanılarak piridazin-3(2H)-onların çeşitli alkil bromürler ile alkilasyonu gerçekleştirilmiştir (**Şekil 2.39**)(80).



**Şekil 2.39.** Piridazin-3(2H)-onların faz transfer katalizli *N*-alkilasyonu

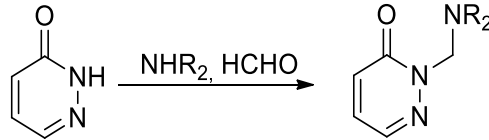
2002 yılında yapılan bir çalışmada, piridazin-3(2H)-onların *N*-metilasyonunda *N,N*-dimetilformamit dimetilasetalin (DMFDMA) kullanıldığı, reaksiyonun DMF içinde ve yüksek verimle gerçekleştiği bildirilmiştir (**Şekil 2.40**)(81).



**Şekil 2.40.** Piridazin-3(2H)-onların DMFDMA ile *N*-metilasyonu

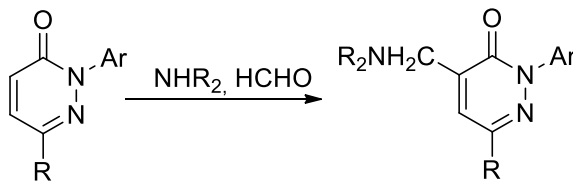
### **Mannich Reaksiyonları**

Piridazin-3(2H)-on halkası asidik azot atomu üzerinden *Mannich* reaksiyonlarına uğrayabilmektedir (23,61,82)(**Şekil 2.41**).



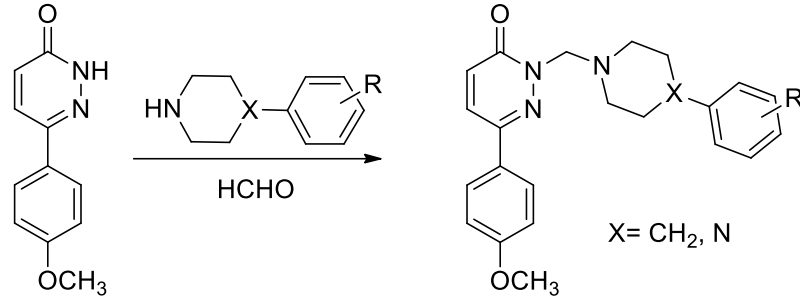
**Şekil 2.41.** Piridazin-3(2H)-on halkasının *Mannich* reaksiyonu

2-Aril-piridazin-3(2H)-on türevlerinin *Mannich* reaksiyonlarında ise aminoalkilasyonun 4 numaralı karbon atomu üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir (**Şekil 2.42**)(36).



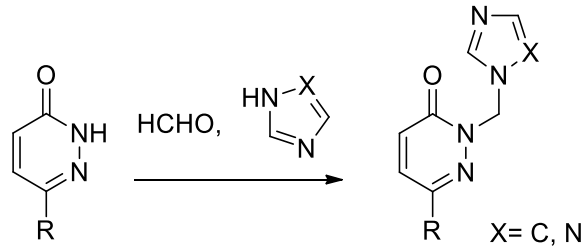
**Şekil 2.42.** 2-Aril-piridazin-3(2H)-on türevlerinin *Mannich* reaksiyonları

2005 yılında Gökçe ve arkadaşları, 6-(4-metoksifenil)-piridazin-3(2H)-on bileşiğinin formaldehit ve arilpiperidin / arilpiperazinler ile *Mannich* reaksiyonunu gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.43**)(82).



**Şekil 2.43.** 6-(4-metoksifenil)-piridazin-3(2H)-on bileşiğinin *Mannich* reaksiyonu

2018 yılında Asif ve arkadaşları, 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların, formaldehit varlığında imidazol veya triazol ile *Mannich* reaksiyonu gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir. (**Şekil 2.44**)(23).



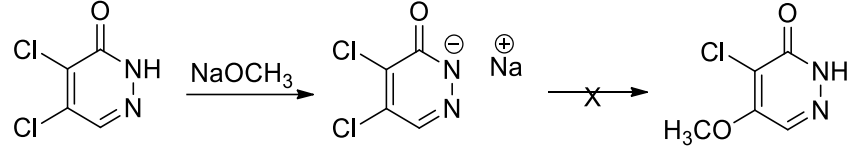
**Şekil 2.44.** 4,5-Dihidropiridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin *Mannich* reaksiyonu

### Nükleofilik Yer Değişirme Reaksiyonları

Elektronegatif gruplar taşıyan piridazinon türevlerinin, nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı duyarlı olduğu, özellikle halopiridazinonların amonyak(83), çeşitli aminler(83,84), hidrazin(85), alkali metal oksitler(86), fenoksitler(87), sulu inorganik bazlar(86), tiyoller(85) gibi pek çok nükleofil ile kolayca reaksiyona girebildikleri literatürde bildirilmiştir (36).

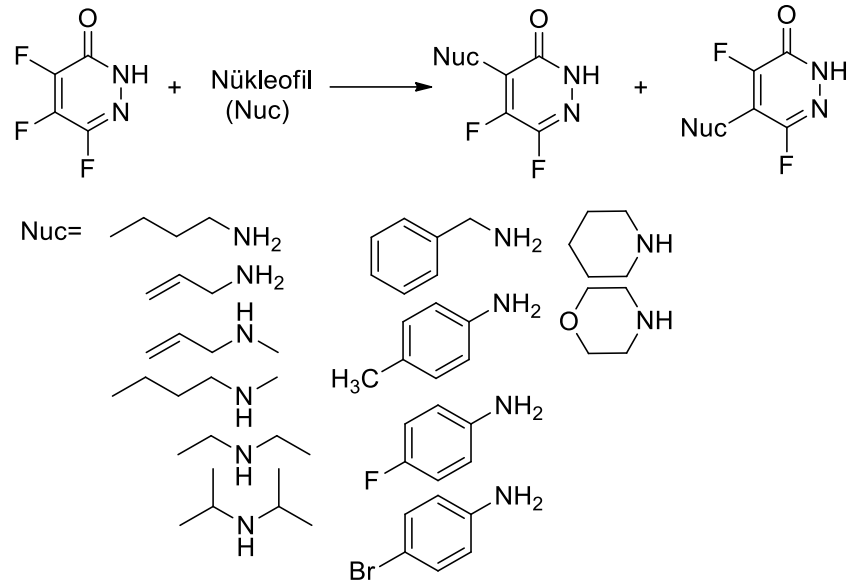
2 numaralı konumdaki azot atomunda alkil veya aril grubu taşıyan halopiridazinonların güçlü bazik nükleofiller ile kolayca tepkime vermesine karşılık, sübstitüent içermeyen halopiridazinonların sodyum metoksit gibi kuvvetli bazik

nükleofiller ile çok yavaş tepkime verdiği veya hiç vermediği bildirilmiştir. Bu durumun piridazinonların asidik özelliğinden ötürü kuvvetli bazik şartlarda iyonize olmasından ve sisteme verdiği negatif yükün nükleofilik yer değiştirmeye karşı halkayı deaktive etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (**Şekil 2.45**)(36,88).



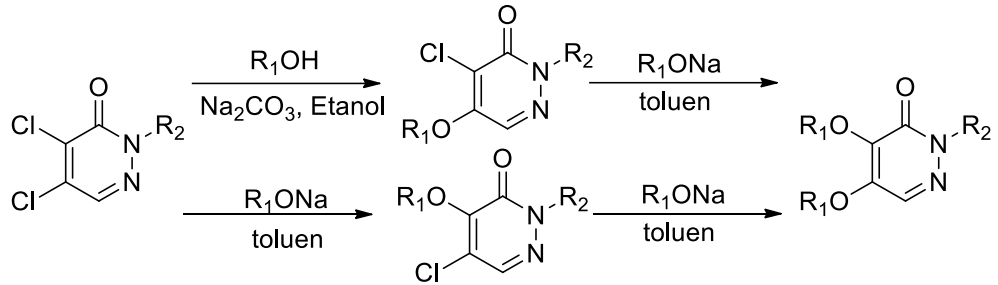
**Şekil 2.45.** Azot atomunda süstitüent taşımayan halopiridazinonların kuvvetli bazik nükleofillerle reaksiyonu

2009 yılında yapılan bir çalışmada 4,5,6-trifloropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin çeşitli azotlu nükleofiller ile reaksiyonundan 4- ve 5-süstitüe ürünlerin bir karışımının elde edildiği, tepkime primer aminler ile gerçekleştirildiğinde elde edilen regioizomerlerin oranının birbirine yakın olduğu, sekonder aminler veya anilin gibi daha zayıf nükleofillerle ise 4. konumdan süstitüsyonun daha baskın olarak gerçekleştiği ve ürünlerin kolon kromatografisi ile kolayca ayrıldığı bildirilmiştir (**Şekil 2.46**)(84).



**Şekil 2.46.** 4,5,6-Trifloropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin azotlu nükleofiller ile yer değiştirme reaksiyonu

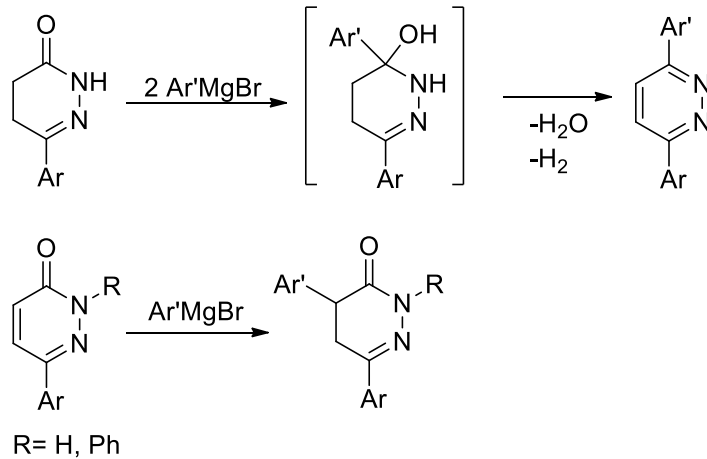
Piridazinon halkasına bağlı süstitüent ve nükleofilin yapısına ek olarak, reaksiyonlarda kullanılan çözücü de nükleofilik süstitüsyonun hangi konumdan gerçekleşeceği üzerinde etkili olmaktadır. Konecny ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2-süstitüe-4,5-dikloropiridazin-3(2H)-onların nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları protik ve aprotik çözücüler içinde değerlendirilmiştir (**Şekil 2.47**)(86). Yüksek dielektrik sabitine sahip protik çözücüler (su, etanol) kullanıldığında 5 numaralı karbonun nükleofilik süstitüsyona karşı daha reaktif olduğu (83,86), aprotik çözücülerle (toluen, ksilen) ise süstitüsyonun 4 numaralı karbon üzerinden daha fazla tercih edildiği (86,89) bildirilmiştir.



**Şekil 2.47.** 2-Süstitüe-4,5-dikloropiridazin-3(2H)-onların aprotik ve protik çözücülerde gerçekleştirilen nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu

### **Grignard Reaktifi ile Reaksiyonları**

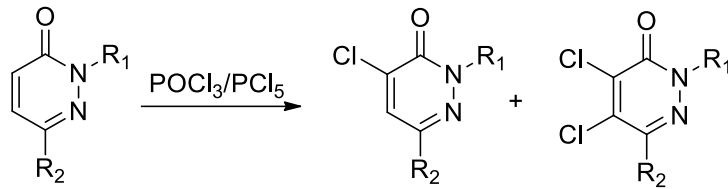
6-Aril-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların aromatik *Grignard* bileşikleri ile reaksiyona girerek 3,6-diarilpiridazinleri verdiği, 6-arilpiridazin-3(2H)-onların ise aromatik *Grignard* bileşikleri ile reaksiyonu sonucu 4,6-diaril-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların elde edildiği bildirilmiştir (**Şekil 2.48**)(90–92).



**Şekil 2.48.** Aromatik piridazin-3(2H)-on türevlerinin aromatik Grignard bileşikleriyle reaksiyonu

### Elektrofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

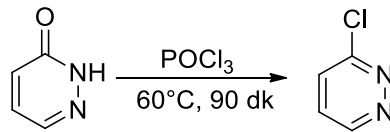
Piridazin-3(2H)-onların kolayca elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına girmedikleri ancak bazı halojenlenme tepkimeleri verdikleri ve halojenasyonun genellikle karbonile komşu karbon üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir. 2,6-Disüstitüe-piridazin-3(2H)-onların fosfor pentaklorür veya fosfor pentaklorür-fosfor oksiklorür karışımı ile muamele edilmesiyle 4-kloro- türevi ile birlikte yan ürün olarak 4,5-dikloro türevinin oluştuğu bildirilmiştir (**Şekil 2.49**)(36).



**Şekil 2.49.** 2,6-Disüstitüe-piridazin-3(2H)-onların halojenasyonu

### Oksijen Atomunun Halojen ile Yer Değiştirmesi

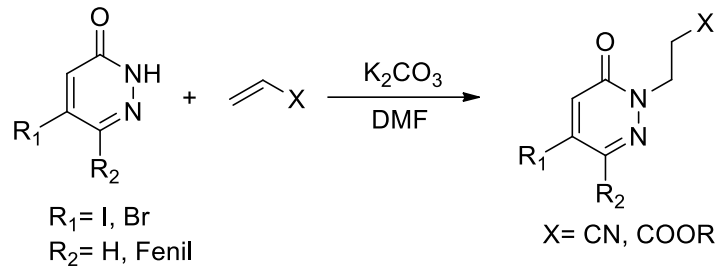
Piridazin-3(2H)-on bileşiğinin fosfor oksiklorür ile ısıtılmasıyla oksijen atomunun halojen ile yer değiştirmesi sonucu 3-kloropiridazin hazırlanabilmektedir (**Şekil 2.50**)(93).



**Şekil 2.50.** Piridazin-3(2H)-ondan hareketle 3-kloropiridazin eldesi

### Michael Tipi Katım Reaksiyonları

Piridazin-3(2H)-onların aktive olmuş olefinik bileşiklerle *Michael* tipi katılma reaksiyonları verdiği ve bunun sonucunda *N*-süstitüe-piridazin-3(2H)-onlara ulaşıldığı literatürde mevcuttur (**Şekil 2.51**)(94,95).



**Şekil 2.51.** Piridazin-3(2H)-onların *Michael* tipi katılma reaksiyonu

### 2.1.3. Piridazin-3(2H)-onların Spektral Özellikleri

#### IR Spektrumları

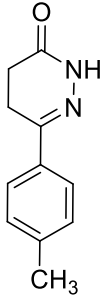
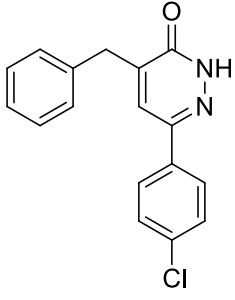
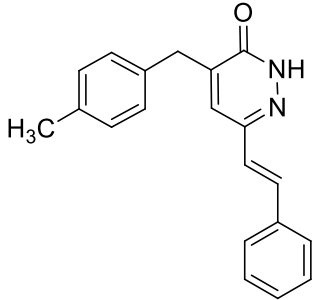
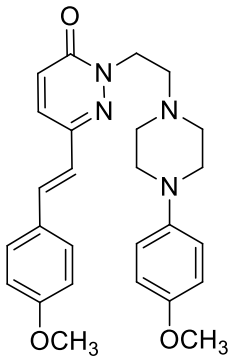
Piridazin-3(2H)-on bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde  $3387 \text{ cm}^{-1}$ 'de N-H gerilme ve  $1681 \text{ cm}^{-1}$ 'de karakteristik C=O gerilme bantları verdiği literatürde bildirilmiştir (36). 1997'de Matrai tarafından yapılan bir çalışmada ise aynı bileşiğe ait  $1647/1653 \text{ cm}^{-1}$ 'de dublet C=O gerilme,  $3400 \text{ cm}^{-1}$ 'de güçlü N-H gerilme ve  $3200-2600 \text{ cm}^{-1}$ 'de intermoleküler hidrojen bağlarından kaynaklanan zayıf ancak geniş bantlar görüldüğü bildirilmiştir (37).

Bazı piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklere ait IR spektrum verileri **Tablo 2.1'**de verilmiştir.

**Tablo 2.1.** Bazı piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklere ait IR spektrum verileri

Bileşik	IR Spektrum Verileri
	$1667$ (laktam C=O gerilme), $1495-1594$ (C=N gerilme)(96)

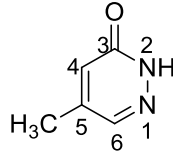
**Tablo 2.1. (devam)** Bazı piridazin-3(2*H*)-on türevi bileşiklere ait IR spektrum verileri

 <p>Chemical structure of 4-(4-methylphenyl)pyridazin-3(2<i>H</i>)-one. It features a pyridazin-3(2<i>H</i>)-one ring system with a 4-methylphenyl group attached to the 4-position.</p>	<p>3217 (N-H gerilme), 1659 (C=O gerilme), 1511 (C=N gerilme)(23)</p>
 <p>Chemical structure of 4-(4-chlorophenyl)-2-phenylpyridazin-3(2<i>H</i>)-one. It features a pyridazin-3(2<i>H</i>)-one ring system with a phenyl group at the 2-position and a 4-chlorophenyl group at the 4-position.</p>	<p>3186 (N-H gerilme), 2949 (C-H gerilme), 1683 (C=O gerilme) (47)</p>
 <p>Chemical structure of 4-(4-methylphenyl)-2-((<i>E</i>)-2-phenylvinyl)pyridazin-3(2<i>H</i>)-one. It features a pyridazin-3(2<i>H</i>)-one ring system with a 4-methylphenyl group at the 4-position and an (<i>E</i>)-2-phenylvinyl group at the 2-position.</p>	<p>3021 (N-H gerilme), 2875-2958 (C-H gerilme), 1652 (C=O gerilme), 1589 (C=N gerilme), 1547 (C=C gerilme)(97)</p>
 <p>Chemical structure of 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyridazin-3(2<i>H</i>)-one. It features a pyridazin-3(2<i>H</i>)-one ring system with a 4-methoxyphenyl group at the 2-position and another 4-methoxyphenyl group at the 4-position.</p>	<p>3028 (aromatik C-H gerilme), 2935, 2814 (alifatik C-H gerilme), 1685 (C=O gerilme), 1604 (C=N gerilme) (98)</p>



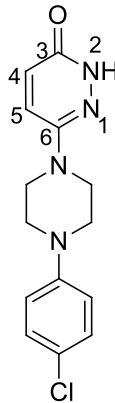
### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları

Literatürde 5-metilpiridazin-3(2H)-on bileşiğinin (**Şekil 2.52**) dimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>) içinde gerçekleştirilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, NH protonu 12,6 ppm'de yayvan singlet, 4. konumundaki proton 6,58 ppm'de dublet (*J*= 2 Hz), 6. konumundaki proton 7,66 ppm'de dublet (*J*= 2 Hz) ve metile ait protonlar 2,15 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir (99). Aynı bileşiğin dötero kloroform (CDCl<sub>3</sub>) içindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda ise söz konusu protonların sırasıyla 11,38 (yayvan), 6,74, 7,66 ve 2,25 ppm'de singlet olarak sinyal verdiği gözlenmiştir (100).



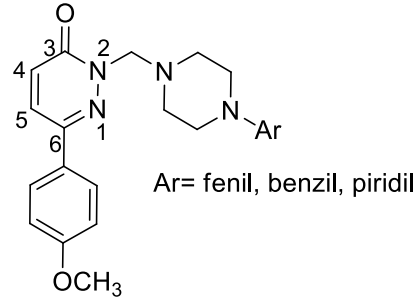
**Şekil 2.52.** 5-Metilpiridazin-3(2H)-on

2004 yılında yapılan bir çalışmada, bazı 6-sübstitüe-piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin DMSO-d<sub>6</sub> içinde <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelenmiş ve 6-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)piridazin-3(2H)-on bileşiğinin NH protonuna ait sinyalin 12,09 ppm'de singlet, piridazinon halkasının 4 ve 5. konumlarındaki protonlara ait sinyallerin ise sırasıyla 7,57 ppm ve 6,95 ppm'de dublet olarak gözleendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.53**)(101).



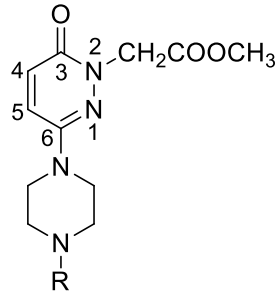
**Şekil 2.53.** 6-(4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il)piridazin-3(2H)-on bileşiği

Gökçe ve arkadaşları, 6-metoksifenil-2-arilpiperazinometil-piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin DMSO-d<sub>6</sub> içinde <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını incelemişler ve piridazinon halkasının 5 numaralı konumundaki hidrojenin 7,9-8,0 ppm’de dublet, 4 numaralı konumundaki hidrojenin ise 6,9-7,0 ppm civarında dublet olarak gözlemlendiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.54**)(82).



**Şekil 2.54.** 6-Metoksifenil-2-((4-arilpiperazino)metil)piridazin-3(2H)-on türevleri

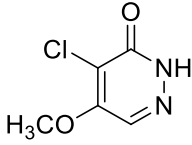
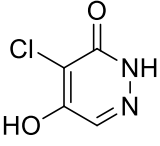
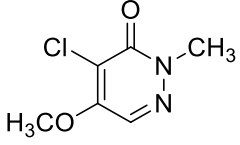
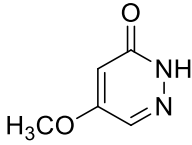
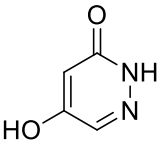
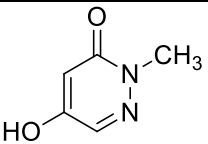
Şahin ve arkadaşları, sentezledikleri 6-süstitüe-piridazin-3(2H)-on-2-ilasetat türevi bileşiklerin DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, piridazinon halkasının 4 ve 5. konumlarındaki hidrojenlere ait piklerin sırasıyla 6,9 ppm ve 7,6 ppm civarında dublet olarak gözlemlendiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.55**)(96).



**Şekil 2.55.** 6-Süstitüe-piridazin-3(2H)-on-2-ilasetat türevi bileşikler

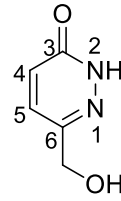
Wagner ve arkadaşları, sentezledikleri çeşitli 5-hidroksi ve 5-metoksi-piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında; piridazinon halkasının 4 ve 6. konumlarındaki protonlara ait sinyalleri sırasıyla 5,8-6,6 ppm ve 7,5-8,4 ppm civarında gözlediklerini, NH protonunun ise 12-13 ppm civarında sinyal verdiğini bildirmişlerdir (**Tablo 2.2**)(102).

**Tablo 2.2.** Bazı 5-hidroksi ve 5-metokspiridazin-3(2*H*)-on türevi bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları

Bileşik	<sup>1</sup> H-NMR Verileri
	(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 4,3 (s, OCH <sub>3</sub> ), 8,4 (s, piridazinon H <sub>6</sub> ), 13,5 (yayvan s, NH) ppm
	(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 7,7 (s, piridazinon H <sub>6</sub> ), 12,9 (yayvan s, NH) ppm
	(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 3,7 (s, NCH <sub>3</sub> ), 4,1 (s, OCH <sub>3</sub> ), 8,2 (piridazinon H <sub>6</sub> ) ppm
	(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 3,8 (s, OCH <sub>3</sub> ), 6,1 (d, <i>J</i> = 1 Hz, piridazinon H <sub>4</sub> ), 7,5 (d, <i>J</i> = 1 Hz, piridazinon H <sub>6</sub> ), 12,4 (yayvan s, NH) ppm
	(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 5,8 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, piridazinon H <sub>4</sub> ), 7,5 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, piridazinon H <sub>6</sub> ), 12,5 (yayvan s, NH) ppm
	(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 3,7 (s, NCH <sub>3</sub> ), 6,6 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, piridazinon H <sub>4</sub> ), 7,6 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, piridazinon H <sub>6</sub> ), 8,4 (yayvan s, OH) ppm

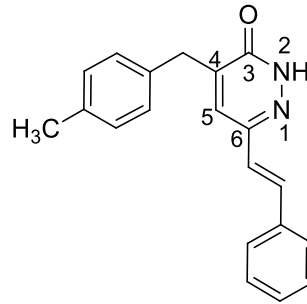
### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları

Beseda ve arkadaşları, 6-hidroksimetilpiridazin-3(2*H*)-on bileşiğinin CDCl<sub>3</sub> içindeki <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, piridazinon halkasının C<sub>3</sub> karbonunun 163,7 ppm'de, C<sub>4</sub> karbonunun 130,8 ppm'de, C<sub>5</sub> karbonunun 134,6 ppm'de ve C<sub>6</sub> karbonunun 150,2 ppm'de pik verdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.56**)(103).



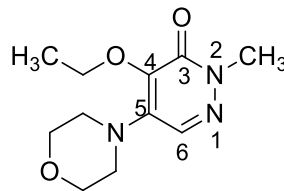
**Şekil 2.56.** 6-Hidroksimetilpiridazin-3(2H)-on

Kalai ve arkadaşları, (*E*)-4-(4-metilbenzil)-6-stirilpiridazin-3(2H)-on bileşiğinin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, piridazinon halkasındaki C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> ve C<sub>6</sub> karbon atomlarına ait piklerin sırasıyla 154,18, 143,46, 121,93, 139,97 ppm'de gözlendiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.57**)(97).



**Şekil 2.57.** (*E*)-4-(4-Metilbenzil)-6-stirilpiridazin-3(2H)-on

Bahçeli ve arkadaşları, 4-etoksi-2-metil-5-(4-morfolinil)piridazin-3(2H)-on bileşiğinin CDCl<sub>3</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, piridazinon halkasına ait C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> ve C<sub>6</sub> karbon atomlarının sırasıyla 159,17, 140,22, 139,91, 131,14 ppm'de pik verdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.58**)(104).



**Şekil 2.58.** 4-Etoksi-2-metil-5-(4-morfolinil)piridazin-3(2H)-on

### Kütle Spektrumları

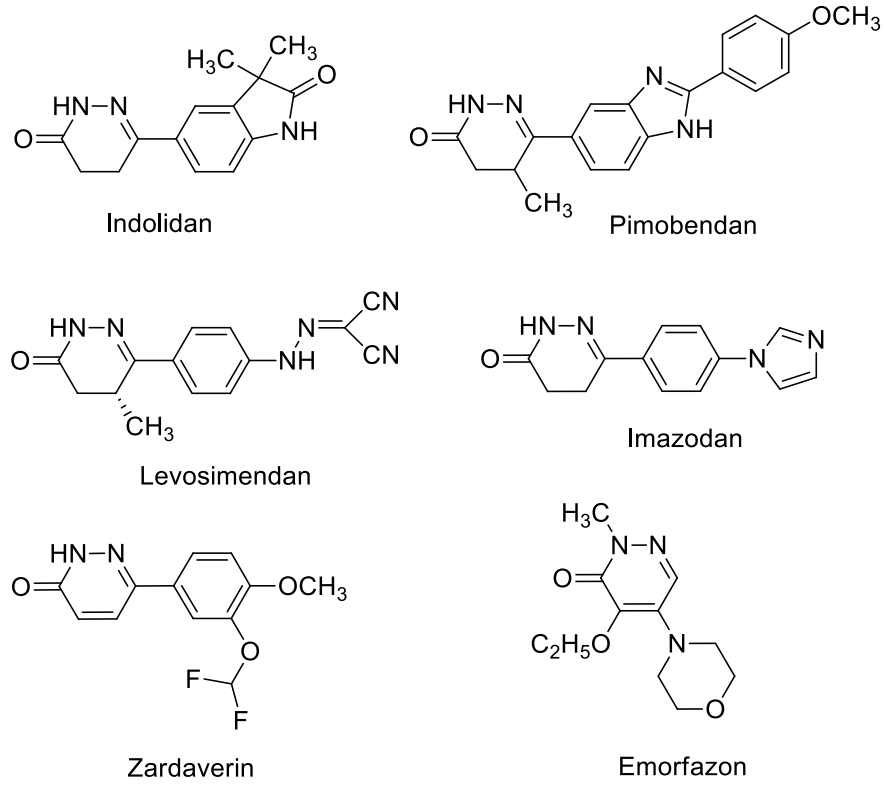
Elektrosprey iyonizasyon kütle spektroskopisi (ESI-MS), termal açıdan kararsız moleküllerin gaz fazında iyonlarının, parçalanma olmadan oluşturulup

ölçülmesine dayanan bir teknik olup (105), moleküle ait  $[M+H]^+$ ,  $[M+Na]^+$  ve  $[M+K]^+$  pikleri görülebilmektedir (106).

#### 2.1.4. Piridazin-3(2H)-onların Biyolojik Özellikleri

Piridazin-3(2H)-onlar hem farklı konumlarından kolayca modifiye edilebilmeleri hem de gösterdikleri antitüberküler(7,10,19,20), antibakteriyel(9), antifungal(10), antiviral(11), analjezik-antiinflamatuvar(12,13), antikoagülan(107), kardiyotonik(60), antihipertansif(14), antikanser(15), antikonvülsan(16), antidiyabetik(108), antiülser(94), antidepresan(109) gibi çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olmaları nedeniyle medisinal kimya alanında dikkat çeken heterosiklik yapılardır (17,18,110,111).

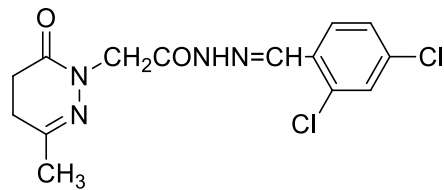
Klinik olarak kullanılan bazı piridazin-3(2H)-on türevi ilaçlar **Şekil 2.59**'da verilmiştir. İndolidan, pimobendan, levosimendan ve imazodan kardiyotonik ve vazodilatör özellikte ajanlar olup, levosimendan (ticari adı Simdax®) ve pimobendan (ticari adı Acardi®) konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır(111,112). Emorfazon analjezik-antiinflamatuvar, zardaverin ise fosfodiesteraz III-IV inhibitörü ve bronkodilatör aktiviteye sahiptir(17,111,112).



**Şekil 2.59.** Klinik olarak kullanılan bazı piridazin-3(2H)-on türevi ilaçlar

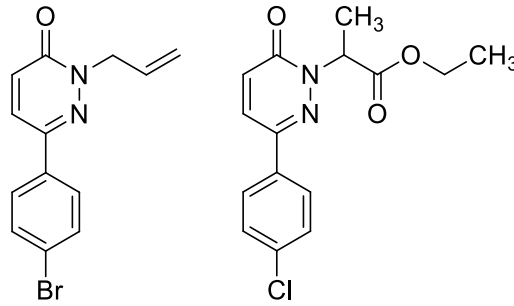
#### Antimikobakteriyel Etkili Piridazin-3(2H)-onlar

Tan ve arkadaşları, sentezledikleri *N*-açilhidrazon ve tiyosemikarbazit grubu taşıyan 6-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin, agar dilüsyon metodu kullanılarak *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında *N'*-(2,4-diklorobenziliden)-2-(3-metil-6-okso-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il)asetohidrazidin, 0,78 µM minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ile serinin en aktif bileşiği olduğu ve etambutol ve siprofloksasinden daha aktif olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.60**)(8).



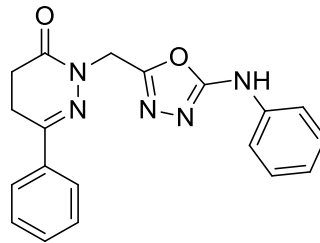
**Şekil 2.60.** *N'*-(2,4-Diklorobenziliden)-2-(3-metil-6-okso-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il)asetohidrazit

Mantu ve arkadaşları, 6. konumda sübstitüe fenil halkası taşıyan bazı *N*-sübstitüe-piridazin-3(2*H*)-on yapısına sahip bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin *in vitro* antitüberküler etkinliğini incelemişlerdir. Bileşikler arasından 2-allil-6-(4-bromofenil)piridazin-3(2*H*)-on ve etil 2-(3-(4-klorofenil)-6-oksopiridazin-1(6*H*)-il)propanoatın *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı orta derecede aktif bulunduğu ( $IC_{90} < 50 \mu\text{g/mL}$ ) bildirilmiştir (**Şekil 2.61**)(7).



**Şekil 2.61.** 2-Allil-6-(4-bromofenil)piridazin-3(2*H*)-on ve etil 2-(3-(4-klorofenil)-6-oksopiridazin-1(6*H*)-il)propanoat

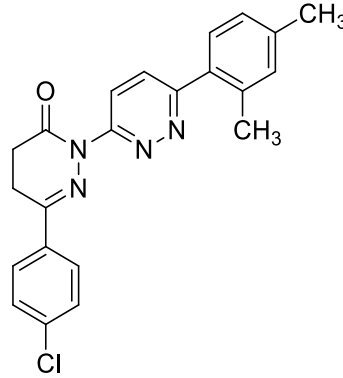
Islam ve arkadaşları, piridazinon yapısı taşıyan bir dizi 5-[3'-okso-6'-(sübstitüefenil)-2',3',4',5'-tetrahidropiridazin-2-il]metil-2-sübstitüe-1,3,4-oksadiazoller sentezlemişler ve bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin  $6,25 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı % 48-91 arasında değişen inhibisyon gösterdiği bulunmuştur. Serinin en aktif bileşiğinin 5-(3'-okso-6'-fenil-2',3',4',5'-tetrahidropiridazin-2-ilmetil)-2-fenilamino-1,3,4-oksadiazol (**Şekil 2.62**) olduğu belirtilmiştir (21).



**Şekil 2.62.** 5-(3'-Okso-6'-fenil-2',3',4',5'-tetrahidropiridazin-2-ilmetil)-2-fenilamino-1,3,4-oksadiazol

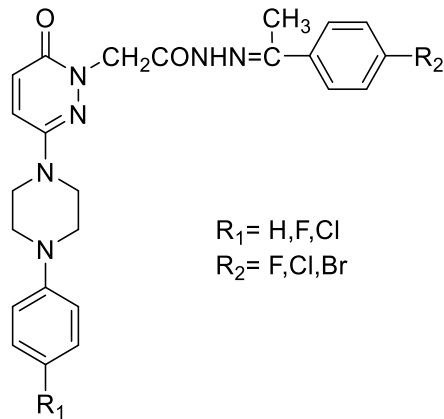
Islam ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında, sentezledikleri bir dizi 6-sübstitüefenil-2-(3'-sübstitüefenilpiridazin-6'-il)-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-on

türevi bileşiğin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı *in vitro* antitüberküler aktivitesini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin 6,25 µg/mL'de %32-95 arasında değişen inhibisyon yüzdesi gösterdiği ve 6-(4'''-klorofenil)-2-[3'-(2'',4''-dimetilfenil)piridazin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-onun (**Şekil 2.63**) serinin en aktif bileşiği olduğu bildirilmiştir (10).



**Şekil 2.63.** 6-(4'''-Klorofenil)-2-[3'-(2'',4''-dimetilfenil)piridazin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-on

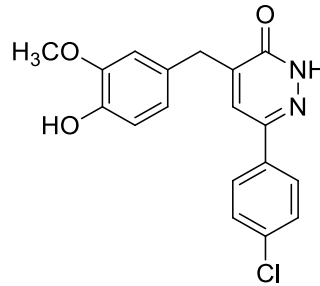
Utku ve arkadaşları, 6-süstitüe-3(2*H*)-piridazinon-2-asetil-2-(süstitüe/nonsüstitüe asetofenon)hidrazon türevi bileşikler (**Şekil 2.64**) sentezlemişler ve *in vitro* antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. 5 µg/mL MİK değerleri ile 6-(4-fenilpiperazin)-3(2*H*)-piridazinon-2-asetil-2-(4-bromoasetofenon)hidrazon ve 6-(4-(4-florofenilpiperazin))-3(2*H*)-piridazinon-2-asetil-2-(4-bromoasetofenon) hidrazonun güçlü antimikobakteriyel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (22).





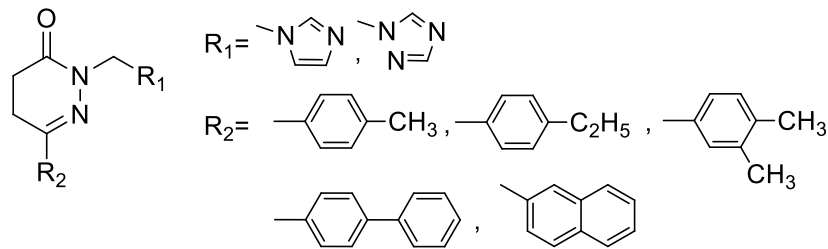
**Şekil 2.64.** 6-Süstitüe-3(2H)-pidridazinon-2-asetil-2-(süstitüe/nonsüstitüe asetofenon)hidrazonlar

Husain ve arkadaşları, sentezledikleri 4-(süstitüebenzil)-6-aril-piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin, *M. tuberculosis*'in H37Rv suşuna karşı antitüberküler aktivitesini incelemişler ve bunlar arasında 4-(4-hidroksi-3-metoksibenzil)-6-(4-klorofenil)-piridazin-3(2H)-on bileşiğinin 12,5 µg/mL MİK değeri ile streptomisine benzer antitüberküler etkinlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır (**Şekil 2.65**)(20).



**Şekil 2.65.** 4-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-6-(4-klorofenil)-pidridazin-3(2H)-on

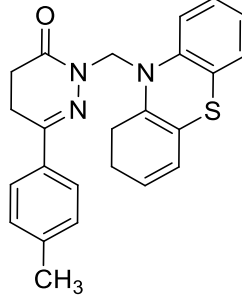
Asif ve arkadaşları, 6-aril-2-(imidazol-1-il/1,2,4-triazol-1-il)-2-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin H37Rv suşuna karşı 1,6-6,25 µg/mL arasında değişen MİK değerleri ile pirazinamit (3,125 µg/mL) ve streptomisine (6,25 µg/mL) benzer antitüberküler aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.66**)(23).



**Şekil 2.66.** 6-Aril-2-(imidazol-1-il/1,2,4-triazol-1-il)-2-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onlar

Asif ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada, iki seri 6-aril-2-süstitüe-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on türevi bileşik sentezlenmiş, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı *in vitro* aktivitesi değerlendirilmiştir. 2. Konumunda fenotiyazin halkası taşıyan 6-(4-metilfenil)-2-(1,2-dihidro-10H-fenotiyazin-10-ilmetil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin pirazinamit (3,125 µg/mL) ve

streptomisine (6,25 µg/mL) kıyasla 6,25 µg/mL'lik MİK değeri ile serinin en aktif üyesi olduğu belirtilmiştir (**Şekil 2.67**)(24).

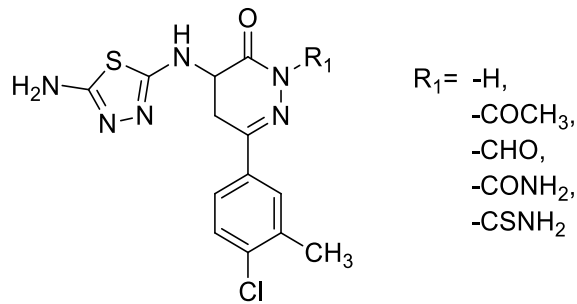


**Şekil 2.67.** 6-(4-Metilfenil)-2-(1,2-dihidro-10H-fenotiyazin-10-ilmetil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on

### Antimikrobiyal Aktivite

Bazı piridazinon türevleri güçlü antibakteriyel ve antifungal ajanlar olarak rapor edilmiştir (111).

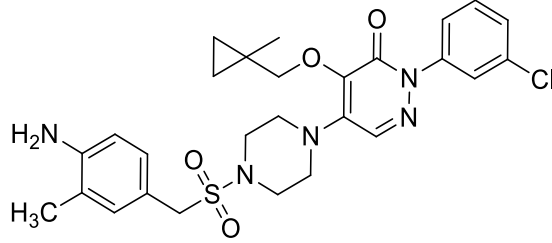
Sallam ve arkadaşları, 1,3,4-tiyadiazol grubu taşıyan bazı 6-aril-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin umut verici antibakteriyel (MİK= 0,6-2,5 mg/mL) ve antifungal (MİK= 1,25-5 mg/mL) aktivite sergilediğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.68**)(113).



**Şekil 2.68.** 1,3,4-Tiyadiazol grubu taşıyan bazı 6-aril-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onlar

Kuang ve arkadaşları, sentezledikleri bir dizi piridazinon türevi bileşiğin antifungal aktivitesini incelemişlerdir. 5-[4-((4-Amino-3-metilbenzil)sülfonil)piperazin-1-il]-2-(3-klorofenil)-4-((1-metilsiklopropil)metoksi)-

piridazin-3(2H)-on bileşiğinin *Candida albicans* C697'ye karşı güçlü antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir (**Şekil 2.69**)(114).

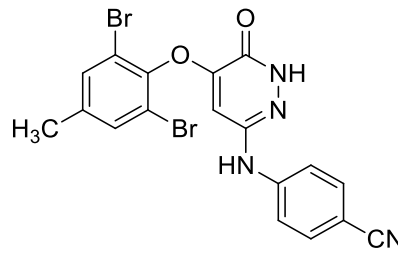


**Şekil 2.69.** 5-[4-((4-Amino-3-metilbenzil)sülfonil)piperazin-1-il]-2-(3-klorofenil)-4-((1-metilsiklopropil)metoksi)piridazin-3(2H)-on

### Antiviral Aktivite

Literatürde çeşitli piridazinon türevi bileşiklerin İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)(11), Hepatit B virüsü (HBV)(115,116) ve Hepatit C virüsü (HCV)(117), gibi farklı virüs türlerine karşı antiviral aktiviteleri incelenmiştir.

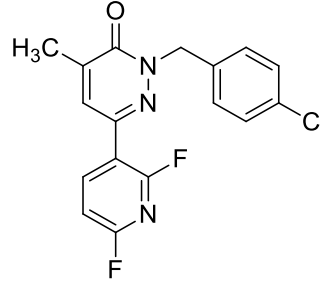
Li ve arkadaşları, sentezledikleri bir dizi piridazinon yapısına sahip bileşiklerin anti-HIV-1 aktivitelerini incelemişlerdir. 4-[(5-(2,6-Dibromo-4-metilfenoksi)-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]benzonitrilin  $0,21 \pm 0,03 \mu\text{M}$  yarı maksimum etkili konsantrasyon ( $\text{EC}_{50}$ ) değeriyle serinin en güçlü bileşiği olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.70**)(11).



**Şekil 2.70.** 4-[(5-(2,6-Dibromo-4-metilfenoksi)-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]benzonitril

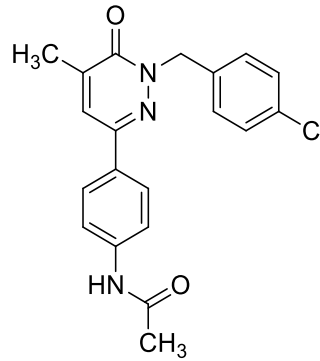
Lu ve arkadaşları, 6. konumunda piridin halkası taşıyan bazı piridazin-3(2H)-onların anti-HBV aktivitesini incelemişlerdir. 2-(4-Klorobenzil)-6-(2,6-difloropiridin-3-il)-4-metilpiridazin-3(2H)-onun serinin en aktif üyesi olduğunu ( $\text{IC}_{50} = 0,087 \pm 0,002$

$\mu\text{M}$ ) ve virüsün kapsid oluşumunu bozarak HBV-replikasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.71**)(115).



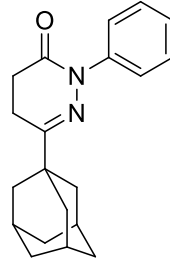
**Şekil 2.71.** 2-(4-Klorobenzil)-6-(2,6-difloropiridin-3-il)-4-metilpiridazin-3(2H)-on

Wang ve arkadaşları, piridazinon türevi *N*-[4-(1-(4-klorobenzil)-5-metil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil]asetamit bileşiğinin, HBV'nin kapsid oluşumunu bozarak güçlü anti-HBV aktivitesi ( $\text{IC}_{50} = 1,5 \pm 0,2$ ) gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.72**)(116).



**Şekil 2.72.** *N*-[4-(1-(4-Klorobenzil)-5-metil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil]asetamit

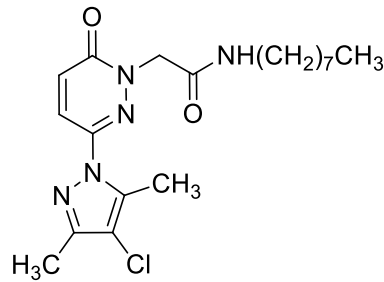
Shiryaev ve arkadaşları, sentezledikleri bir dizi bileşik arasından 6-(adamant-1-il)-2-fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin HCV'nin p7 iyon kanallarını inhibe ederek güçlü bir anti-HCV aktivitesi ( $\text{IC}_{50} < 0,52 \mu\text{M}$ ) gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.73**)(117).



**Şekil 2.73.** 6-(Adamant-1-il)-2-fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on

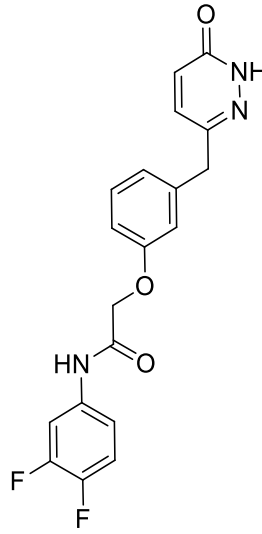
### Antienflamatuvar-Analjezik Aktivite

Şüküroğlu ve arkadaşları, bir dizi [6-(3,5-dimetil-4-kloro-pirazol-1-il)-3(2H)-piridazinon-2-il]asetamid türevi bileşik sentezlemişler ve *in vivo* analjezik ve antienflamatuvar aktivitesini incelemişlerdir. Bileşikler arasında *N*-oktil-2-[6-(3,5-dimetil-4-kloro-pirazol-1-il)piridazin-3(2H)-on-2-il]asetamidin (**Şekil 2.74**) dikkate değer analjezik-antienflamatuvar etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (118).



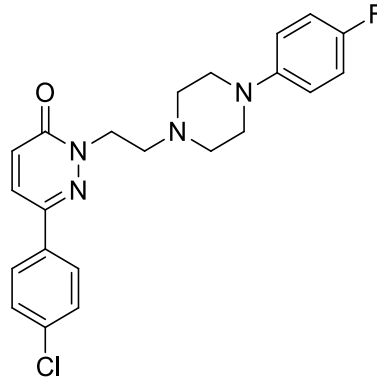
**Şekil 2.74.** *N*-Oktil-2-[6-(3,5-dimetil-4-kloro-pirazol-1-il)piridazin-3(2H)-on-2-il]asetamid

Chintakunta ve arkadaşları, sentezledikleri 6-benzilpiridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin siklooksijenaz enzimi üzerinde etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden  $N^1$ -(3,4-diflorofenil)-2-[3-(6-okso-1,6-dihidro-3-piridazinilmetil)fenoksi]asetamidin seçici bir şekilde COX-2 enzimini inhibe ettiği ve yüksek antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.75**)(119).



**Şekil 2.75.**  $N^1$ -(3,4-Diflorofenil)-2-[3-(6-okso-1,6-dihidro-3-piridazinilmetil)fenoksi]asetamit

Tiryaki ve arkadaşları, sentezledikleri 2,6-disübstitüe-piridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin analjezik ve antienflamatuvar etkinliğini belirlemişler ve 2-[2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]etil]-6-(4-klorofenil)piridazin-3(2H)-onun serinin en aktif üyesi olduğunu bildirmişlerdir (**Şekil 2.76**)(66).

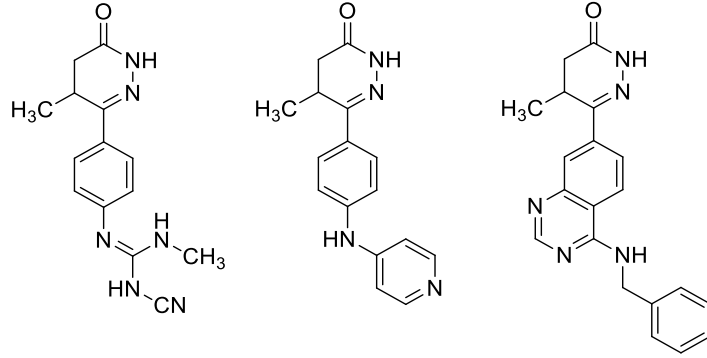


**Şekil 2.76.** 2-[2-[4-(4-Florofenil)piperazin-1-il]etil]-6-(4-klorofenil) piridazin-3(2H)-on

### Kardiyovasküler Aktivite

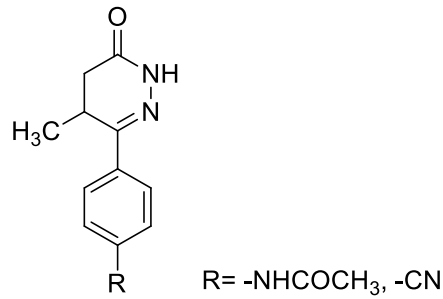
Literatürde piridazinon yapısı taşıyan bileşiklerin antihipertansif, vazodilatör, inotropik, kardiyotonik, platelet agregasyonunu inhibe etme gibi kardiyovasküler etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır(111).

Piridazin-3(2*H*)-on halkası taşıyan çeşitli bileşiklerin, fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonuna bağlı güçlü kardiyotonik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Bunlardan bazıları **Şekil 2.77**'de verilmiştir (120).



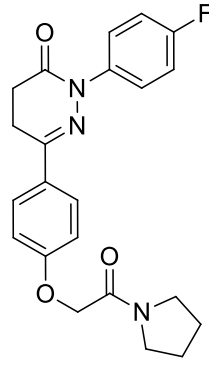
**Şekil 2.77.** Güçlü kardiyotonik aktiviteye sahip bazı piridazin-3(2*H*)-onlar

Curran ve arkadaşları çeşitli 6-sübstitüefenil-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onların antihipertansif aktivitelerini incelemişlerdir. Özellikle 5. konumunda metil ve 6. konumda asetamido- veya siyanofenil grubu taşıyan bileşiklerin güçlü ve uzun süreli hipotansif aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.78**)(121).



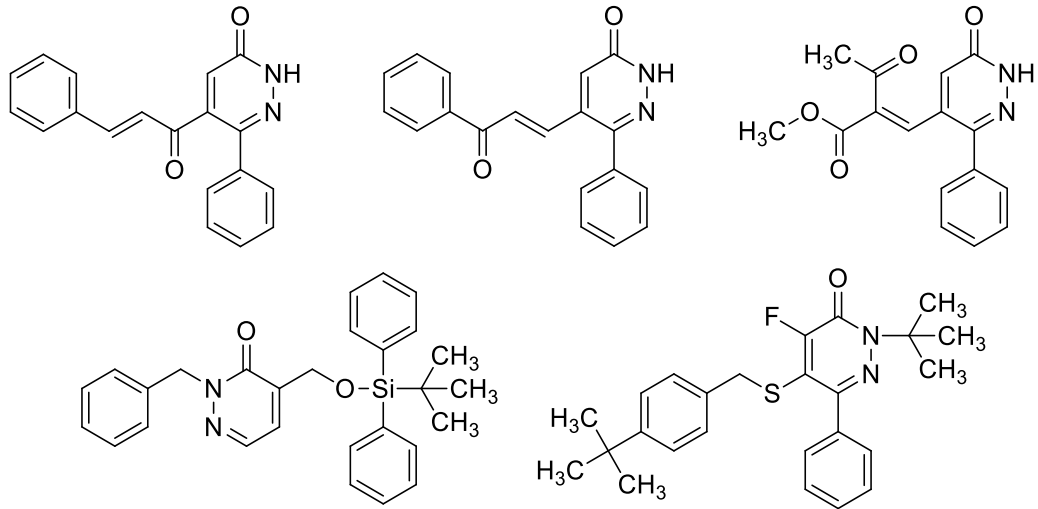
**Şekil 2.78.** 6-(Asetamido/siyano)fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on

Bansal ve arkadaşları, 2-sübstitüe-6-(4-karboksimetiloksifenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onun bazı amit türevlerini sentezlemişler ve vazodilatör etkinliğini araştırmışlardır. 6-[4-(2-okso-2-pirolidin-1-il-etoksi)fenil]-2-(4-florofenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-on bileşiğinin serinin en aktif üyesi olup, nanomolar aralıkta vazodilatör aktivite sergilediğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.79**)(122).



**Şekil 2.79.** 6-[4-(2-Okso-2-pirolidin-1-il-etoksi)fenil]-2-(4-florofenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on

Ayrıca literatürde piridazinon yapısı taşıyan çok sayıda bileşiğin platelet agregasyonunu inhibe edici aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Antiplatelet aktivite gösteren bazı piridazin-3(2H)-on türevi bileşikler **Şekil 2.80**'de verilmiştir (17,123–126).



**Şekil 2.80.** Antiplatelet aktiviteye sahip bazı piridazin-3(2H)-onlar

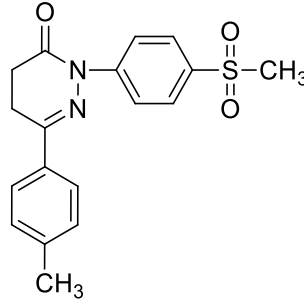
### Antikanser Aktivite

Piridazinon yapısına sahip birçok bileşiğin antikanser aktivite gösterdiği literatürde mevcuttur(17).

Ovais ve arkadaşları, sentezledikleri 6-aryl-2-(4-(metansülfonil)fenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on türevi bileşiklerin *in vitro* antikanser etkinliklerini incelemişlerdir. Çok sayıda insan tümör hücresi hattına karşı 1  $\mu\text{M}$ 'dan az  $\text{GI}_{50}$

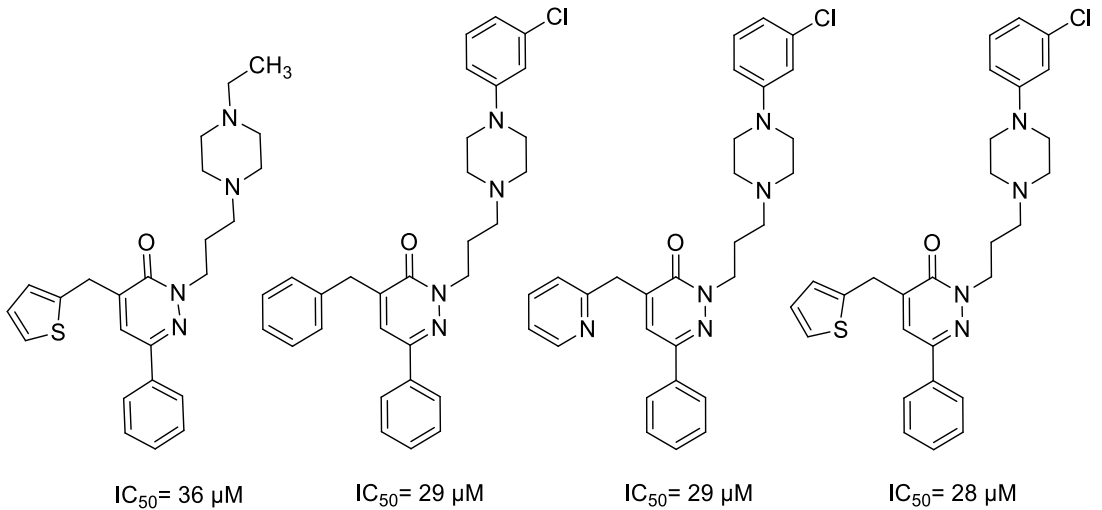


değerleri ile 2-(4-(metansülfonil)fenil)-6-(4-metilfenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on bileşiğinin serinin en aktif üyesi olduğu ve güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği bildirilmiştir (**Şekil 2.81**)(127).



**Şekil 2.81.** 2-(4-(Metansülfonil)fenil)-6-(4-metilfenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on

Murty ve arkadaşları, geliştirdikleri bir dizi 4-(aril/heteroaril-2-ilmetil)-6-fenil-2-[3-(4-süstitüepiperazin-1-il)propil]piridazin-3(2H)-on türevi bileşiğin antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Serinin güçlü antiproliferatif aktivite gösteren bazı üyeleri **Şekil 2.82**'de verilmiştir(128).

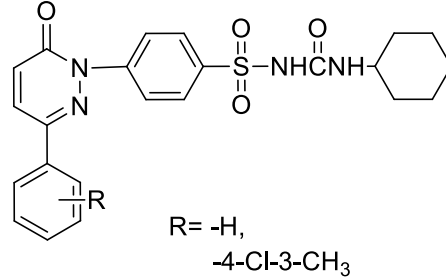


**Şekil 2.82.** Antikanser aktiviteye sahip bazı 4-süstitü-6-fenil-2-[3-(4-süstitüepiperazin-1-il)propil]piridazin-3(2H)-on

### Antidiyabetik Aktivite

Rathish ve arkadaşları, bir dizi piridazinon halkası taşıyan benzensülfonilüre türevi bileşik sentezlemişler ve antidiyabetik aktivitelerini incelemişlerdir. 1-[4-(6-Fenil-3-oksopiridazin-2-il)bensensülfonil]-3-(sikloheksil)üre ve 1-[4-(6-(4-kloro-3-

metilfenil)-3-oksopiridazin-2-il)benzensülfonil]-3-(sikloheksil)ürenin kan glukoz seviyesinde % 50'den fazla azalma gösterdiği ve serinin en aktif üyeleri olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.83**)(108).



**Şekil 2.83.** 1-[4-(6-Fenil-3-oksopiridazin-2-il)benzensülfonil]-3-(sikloheksil)üre ve 1-[4-(6-(4-kloro-3-metilfenil)-3-oksopiridazin-2-il)benzensülfonil]-3-(sikloheksil)üre

## 2.2. Tüberküloz ve Antitüberküler İlaçlar

Tüberküloz, dünya çapında ilk 10 ölüm nedeni arasında yer alan ve *M. tuberculosis* basilinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (1). İnsan iskeletleri üzerinde yapılan çalışmalar, hastalığın binlerce yıldır insanları etkilediğini göstermektedir ancak nedeni ilk kez, Dr. Robert Koch'un 1882'de *Mycobacterium tuberculosis* adını verdiği basili keşfetmesiyle açıklanmıştır (129). Hastalık solunum yoluyla bulaşır. Tipik olarak akciğerleri (pulmoner Tb) etkiler, ancak omurga, böbrekler, beyin gibi diğer bölgeleri de etkileyebilir (akciğer dışı Tb) (1). Pulmoner tüberküloz balgam, gece terlemeleri, kronik öksürük, anoreksi ve hemoptizi (ağızdan kan gelmesi) ile karakterizedir (130).

Tüberküloz, her yaştan ve cinsiyetten insanı etkiler ancak yetişkin erkeklerde görülme oranı daha yüksektir. DSÖ verilerine göre tüberküloz, 2018 yılında 1,5 milyon kişinin ölümünden sorumludur. Aynı yıl dünyada yaklaşık 10 milyon kişinin (%57'si erkek, %32'si kadın ve %11'i çocuk) bu hastalığa yakalandığı ve bu vakaların 484,000'inin Rr-Tb, 377,500'ünün Mdr-Tb ve yaklaşık 23,400'ünün Xr-Tb tüberküloz vakaları olduğu bildirilmiştir. HIV ile ilişkili vakalar, tüm vakaların % 8,6'lık bir kısmını oluşturmaktadır (1).

Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri *M. tuberculosis* ile enfekte olduğundan tüberküloz hastalığı geliştirme riski altındadır (1). *M. tuberculosis* ile enfekte bireylerin çoğu patojene karşı etkin bir immünite geliştirir, böylece tüberküloz hastalığının belirtileri görülmez ve enfeksiyon vücuda yayılamaz. Bu duruma latent tüberküloz denir (2). Latent tüberküloz enfeksiyonunun yeniden aktivasyonu, özellikle tüberküloz insidansının düşük olduğu ülkelerde, yeni tüberküloz vakalarının çoğunluğunu oluşturur (3). Ancak *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu tahmin edilen 1,7 milyar insanın sadece % 5-10'u yaşamları boyunca bu hastalığı geliştirecektir. Reaktivasyonda konağın immün durumu önemli bir etkidir. HIV ile enfekte insanlar arasında Tb hastalığı geliştirme olasılığı çok daha yüksektir; ayrıca yetersiz beslenme, diyabet, böbrek yetmezliği, immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımı, sigara ve alkol tüketimi de riski arttıran faktörlerdendir (1,6).

Hastalık yükü ülkeler arasında büyük ölçüde değişir. DSÖ'ye göre 8 ülke küresel toplam yükün üçte ikisini oluşturmaktadır: Hindistan (%27), Çin (%9), Endonezya (%8), Filipinler (%6), Pakistan (%6), Nijerya (%4), Bangladeş (%4) ve Güney Afrika (%3). Bu ve DSÖ'nün tüberküloz yükü yüksek 30 ülke listesindeki diğer 22 ülke, dünyadaki vakaların %87'sini oluşturmaktadır (1).

Ülkemizde kayıtlı tüberküloz insidansında, son 10 yıldır yıllık ortalama %5 düşüş görülmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın 2019'da yayınladığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine göre, 2017 yılında ülkemizde tüberküloz tanısı alan toplam 12.046 hasta (%92,2'si yeni olgu, %7,8'i önceden tedavi görmüş olgular) bulunmakta, bunların %42,3'ünü kadınlar, %57,7'sini erkekler oluşturmaktadır. Akciğer tutulumu olanlar %66,1 iken, sadece akciğer dışı organ tutulumu olanlar %33,9'dur. Aynı yıl bildirilen Mdr-Tb sayısı 191'dir (4).

Mdr-Tb, en güçlü iki birinci basamak antitüberküler ilaç olan izoniyazit ve rifampisine dirençli *M. tuberculosis* suşlarının neden olduğu tüberkülozdur ve halk sağlığı için ciddi bir tehdittir. Daha pahalı, daha fazla yan etkiye sahip ve daha düşük tedavi oranları gösteren ikinci basamak ilaçlarla tedaviyi gerektirir (4,8).

Xr-Tb, ilk kez Mart 2006'da ortaya atılmıştır. Rifampisin ve izoniyazitin yanında, herhangi bir florokinolona ve ikinci basamak enjekte edilebilir ilaçlardan birine (kanamisin, amikasin veya kapreomisin) daha dirençle karakterizedir (4,8). Son zamanlarda, tüm ilaçlara dirençli tüberküloz (Tdr-Tb veya Xxdr-Tb) vakaları da bildirilmiştir. Tüm ilaçlara dirençli tüberküloz, tüm birinci ve ikinci basamak antitüberküler ilaçlara karşı direnç göstermektedir (4,9).

Tüberküloz hastalığının önlenmesi için lisanslı tek aşı *Basil Calmette-Guérin* (BCG) aşısıdır. BCG aşısı neredeyse yüz yıl önce geliştirilmiş olup, çocuklarda ciddi tüberküloz formlarını önlemekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Şu anda yetişkinlerde tüberküloz enfeksiyonuna maruziyetten önce veya sonra hastalığın önlenmesinde etkili bir aşı bulunmamaktadır (1).

### **Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

Etkili ilaç tedavileri ilk olarak 1940'larda geliştirilmiştir. İlaça duyarlı tüberküloz vakaları için DSÖ'nün önerdiği tedavi, dört birinci basamak ilacın (izoniyazit, rifampisin, etambutol ve pirazinamid) 6 aylık rejimidir ve %85'lik başarı oranına sahiptir. Rejime göre ilk 2 ay izoniyazit, rifampisin, etambutol ve pirazinamid tedavisi uygulanırken, takip eden 4 ay izoniyazit ve rifampisin ile devam edilir (1).

Rr-Tb ve Mdr-Tb'li hastaların tedavisi daha uzun ve zorlu olup tedavi başarı oranı daha düşüktür (Mdr-Tb için %56). Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisi için, tek başına izoniyazit veya rifampisin, izoniyazitle beraber rifapentin ya da izoniyazitle beraber rifampisin olmak üzere farklı rejimler kullanılabilir (1).

Antimikobakteriyel ilaçlar, farklı yollar üzerinden etki göstermektedir. Bu yollardan bazıları; protein sentezi inhibisyonu (streptomisin, amikasin, kapreomisin, kanamisin), mikolik asit sentezinin inhibisyonu (izoniyazit, etiyonamid), RNA sentezi inhibisyonu (rifampisin), arabinogalaktan sentezinin inhibisyonu (etambutol), DNA giraz inhibisyonu (florokinolonlar), folik asit sentezinin inhibisyonu (PAS), peptidoglikan sentezi inhibisyonudur (sikloserin, terizidon) (3).

DSÖ, antitüberküler ilaçları etkinlik ve toksisitelerine göre 5 gruba ayırmıştır. Grup 1, ilk seçenek olan birinci basamak antitüberküler ilaçlardan oluşurken, Grup 2-5 ikinci basamak antitüberküler ilaçları içermektedir (132).

**Grup 1:** Birinci basamak oral antitüberküler ilaçlar

**Grup 2:** Enjeksiyon yoluyla verilen antitüberküler ilaçlar

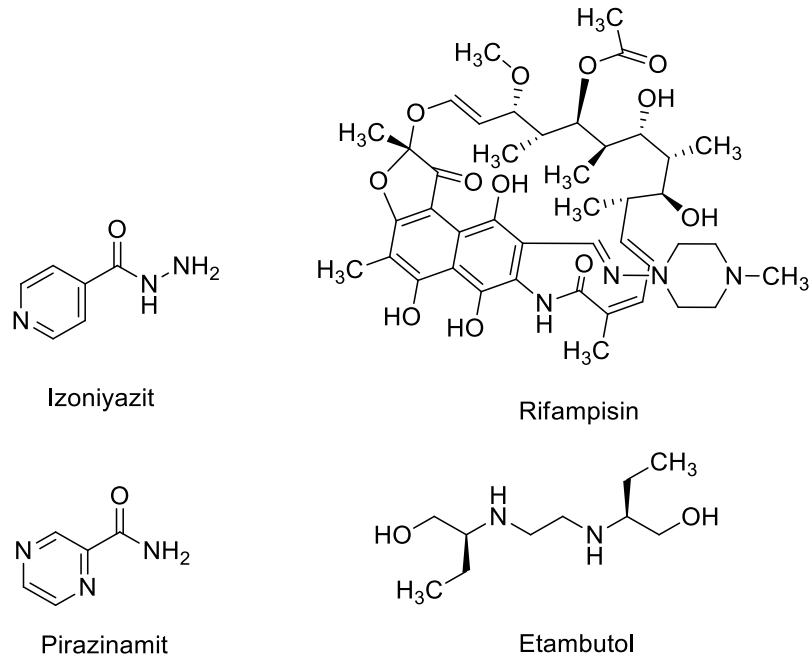
**Grup 3:** Florokinolonlar

**Grup 4:** İkinci seçenek oral bakteriyostatik antitüberküler ilaçlar

**Grup 5:** İlaça dirençli tüberküloz tedavisinde uzun vadeli kullanımda etkinlik ve güvenilirliği hakkında sınırlı bilgi olan ilaçlar

**Grup 1: Birinci Basamak Oral Antitüberküler İlaçlar**

Bu grupta izoniyazit, rifampisin, pirazinamit ve etambutol bulunmaktadır (Şekil 2.84).



**Şekil 2.84.** Birinci basamak antitüberküler ilaçlar

İzoniyazit, kimyasal olarak piridin-4-karboksihidrazit yapısında bir ön ilaçtır. İlk olarak 1912'de sentezlenmiş ve 1952'de antimikobakteriyel ilaç olarak

onaylanmıştır. Pasif difüzyon yoluyla hücre içine girdikten sonra *KatG* enzimi tarafından aktif formuna dönüştürülmektedir. İzonyazit, *InhA* geni tarafından kodlanan ve mikolik asit biyosentezinde hayati rol oynayan *enoil-ACP redüktazı* inhibe ederek mikolik asit sentezini bozmakta ve bakterisidal etki göstermektedir. *KatG* enzimi ve *InhA* genindeki mutasyonlar, izonyazit ile ilişkili en yaygın direnç mekanizmalarıdır (3,11).

Rifampisin, mikobakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek bakterisidal etki göstermektedir. RNA polimerazın  $\beta$ -alt birimini kodlayan *rpoB* geninde meydana gelen mutasyonların, rifampisin direncinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Sadece rifampisine dirençli suşlar oldukça nadir olup, rifampisine direnç genellikle çoklu ilaca dirençli tüberkülozun bir göstergesidir (134).

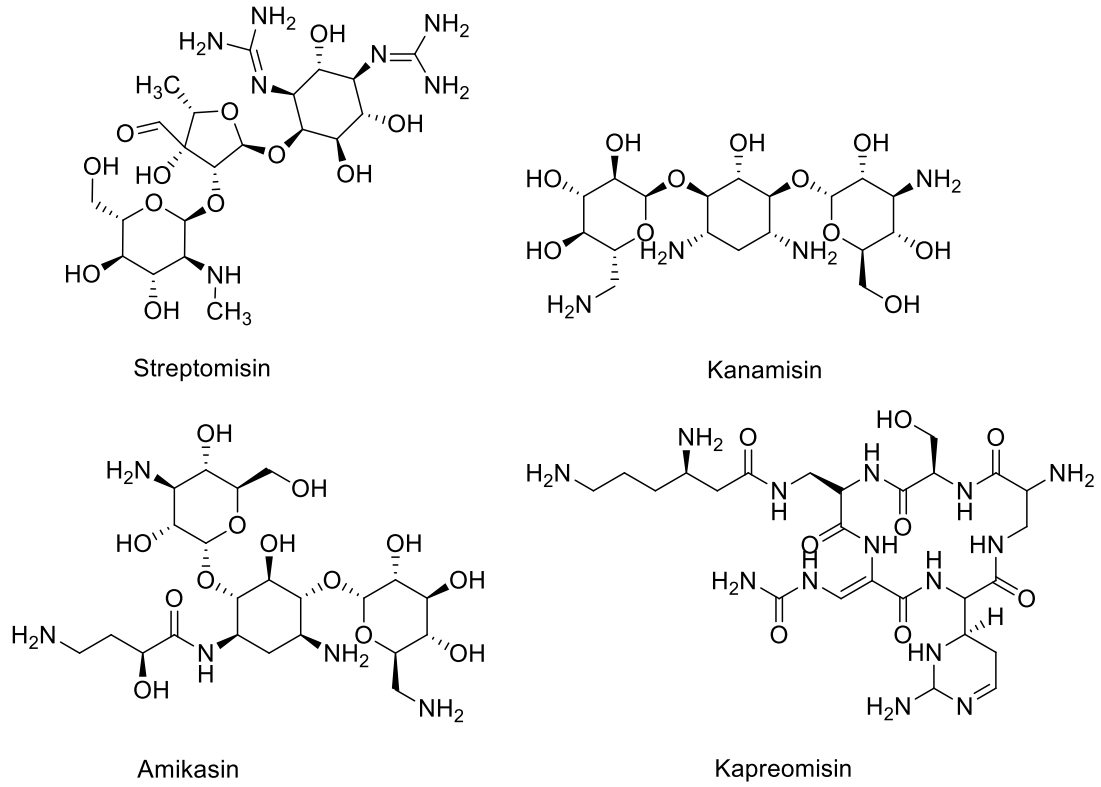
Pirazinamit, ilk olarak 1936 yılında sentezlenmiş ve 1952'de antimikobakteriyel ilaç olarak onaylanmıştır. Kimyasal olarak pirazin-2-karboksamit yapısına sahip bir nikotinamit analogu olup, tüberkülozda standart tedavi süresini 9 aydan 6 aya düşürmüştür (3). Mikobakteriyel bir enzim olan pirazinamidaz tarafından, aktif formu olan pirazinoik asite dönüştürülmekte ve mikobakteriyel yağ asiti sentezini inhibe ederek bakterisidal etki göstermektedir (135,136).

Etambutolün ilk sentezi ve aktivitesi 1961 yılında bildirilmiştir. Kimyasal olarak dekstro-(2,2'-etilendiimino)di-1-butanol yapısındadır. Mikobakteriyel hücre duvarının önemli bir bileşeni olan arabinogalaktanın biyosentezinden sorumlu arabinozil transferazları inhibe ederek bakteriyostatik etki göstermektedir. Molekülün kiralitesinin aktiviteyi önemli ölçüde etkilediği ve (*S,S*) izomerin (*R,R*) izomerden yaklaşık 500 kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir (137).

## **Grup 2: Enjeksiyon Yoluyla Verilen Antitüberküler İlaçlar**

Mdr-Tb tedavisi, sıklıkla yardımcı parenteral tedavinin kullanılmasını gerektirir. Bu grupta parenteral kullanılan aminoglikozit türevi streptomisin, kanamisin, amikasin ve kapreomisin yer almaktadır (**Şekil 2.85**). Aminoglikozitler, *M.*

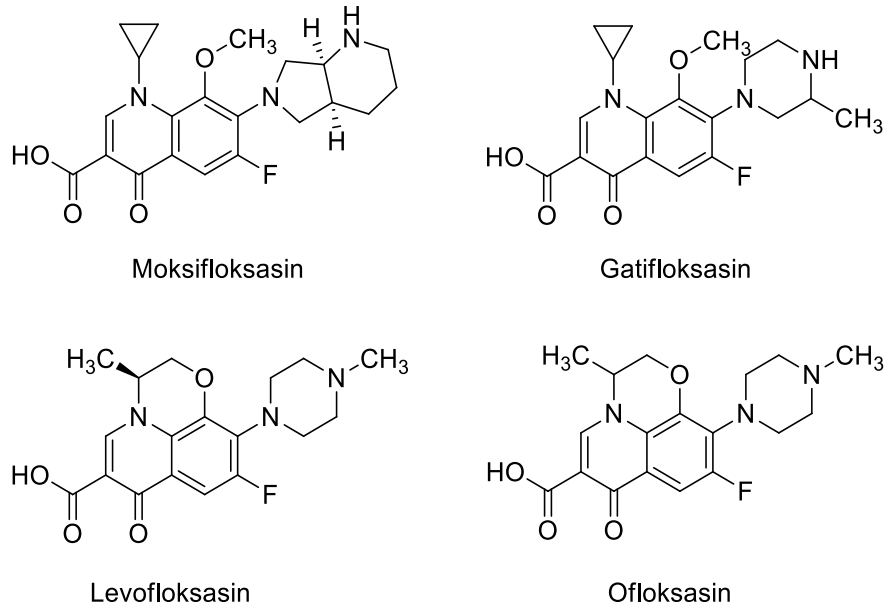
*tuberculosis*'in ribozomal 30S alt birimine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak, protein sentezini inhibe etmekte ve bakterisidal etki göstermektedir (138). Nefrotoksisite, ototoksisite gibi yan etkilerin ve paranteral kullanımın getirdiği dezavantajlar, bu ajanların ikinci basamak tedavide yer almasına neden olan temel etkenlerdir (139).



**Şekil 2.85.** Enjeksiyon yoluyla verilen antitüberküler ilaçlar

### Grup 3: Florokinolonlar

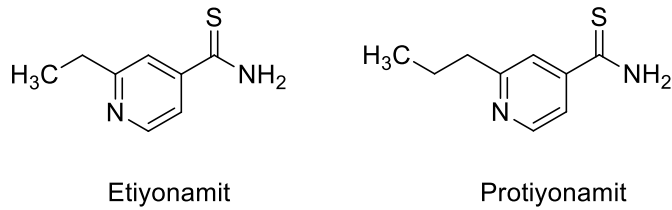
Bu grupta yer alan ilaçlar moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin ve ofloksasindir (**Şekil 2.86**). Florokinolonlar hem bakterisidal ve sterilize edici etkileri hem de iyi güvenlik profilleri nedeniyle, çoklu ilaca dirençli tüberküloz tedavisinin temel ilaçlarıdır (140). *M.tuberculosis*'in DNA giraz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir. DNA giraz enzimini kodlayan *gryA* ve *gryB* genlerindeki mutasyonlar, florokinolonlara karşı gelişen direncin ana mekanizmasını oluşturmaktadır (141).



Şekil 2.86. Florokinolonlar

#### Grup 4: İkinci Seçenek Oral Bakteriyostatik Antitüberküler İlaçlar

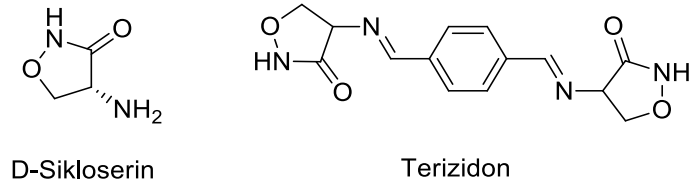
Etiyonamit ve onun propil analogu olan protiyonamit (Şekil 2.87), yapısal olarak izoniyazite benzer. İzoniyazit gibi, etiyonamit ve propiyonamit de aktivasyonlarını takiben mikolik asit sentezini inhibe eden ön ilaçlardır (142).



Şekil 2.87. Etiyonamit ve protiyonamit yapısı

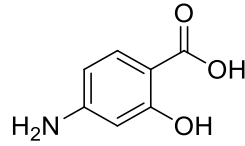
Sikloserin ve terizidon (Şekil 2.88), alanin rasemaz ve D-alanin ligaz enzimlerini inhibe ederek peptidoglikan biyosentezini bozmakta ve böylece mikobakteriyel hücre duvarı sentezini bloke etmektedir. Diğer birinci ve ikinci basamak antitüberküler ilaçlarla çapraz direnç göstermezler. Sikloserin, yapısal olarak D-alanin'in siklik analogudur. Terizidon, iki sikloserin molekülünden oluşmakta ve daha iyi tolere edilmektedir. (21,22,23).





**Şekil 2.88.** Sikloserin ve terizidon

4-Aminosalisilik asidin (**Şekil 2.89**) etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. *p*-Aminobenzoik asit (PABA) analogu olduğu için, dihidropteroat sentaz enzimini PABA ile yarışmalı olarak inhibe ederek, folik asit sentezini bloke ettiği düşünülmektedir (4,22,23).



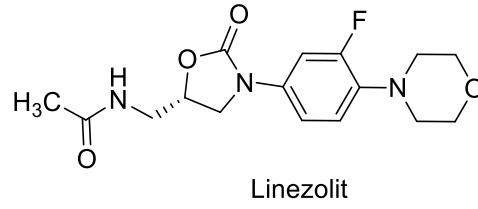
4-Aminosalisilik asit

**Şekil 2.89.** 4-Aminosalisilik asit

#### **Grup 5: İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisinde Uzun Vadeli Kullanımda Etkinlik ve Güvenilirliği Hakkında Sınırlı Bilgi Olan İlaçlar**

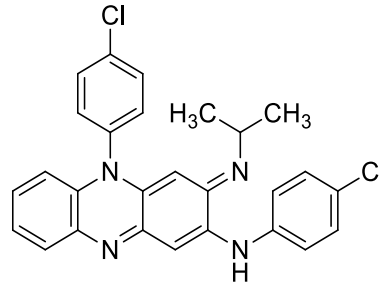
Bu grupta yer alan ilaçlar, çoklu ilaca dirençli tüberkülozun rutin tedavisinde önerilmeyen, *in vitro* veya hayvan çalışmaları aktif bulunmasına rağmen insanlardaki etkinlik ve güvenlik verileri sınırlı olan ilaçlardır. Grubun üyeleri linezolit, klofazimin, amoksisilin/klavulanik asit, imipenem/silastatin, meropenem, yüksek doz izoniyazit, tiyasetazon ve klaritromisindir (21).

Linezolit (**Şekil 2.90**), oksazolidinon sınıfı bir antibiyotiktir. *M. tuberculosis*'in 50S ribozomal alt birimine bağlanarak, 70S kompleksinin oluşumunu ve protein sentezini inhibe etmektedir (17,22).

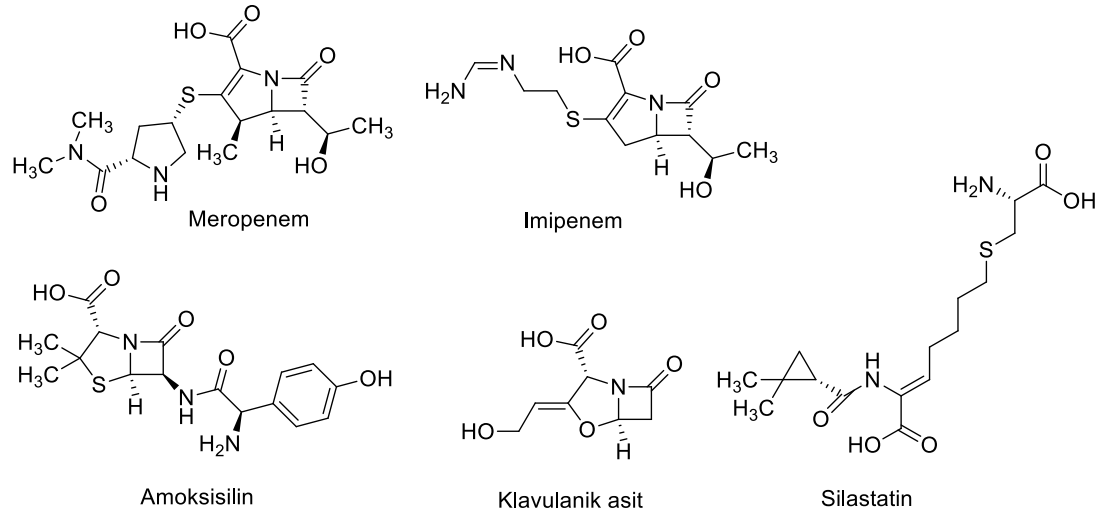


**Şekil 2.90.** Linezolit yapısı

Klofaziminin (**Şekil 2.91**) etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Antimikobakteriyel etkilerine ek olarak antienflamatuvar ve immünsupresif etkileri de mevcuttur (23,24).

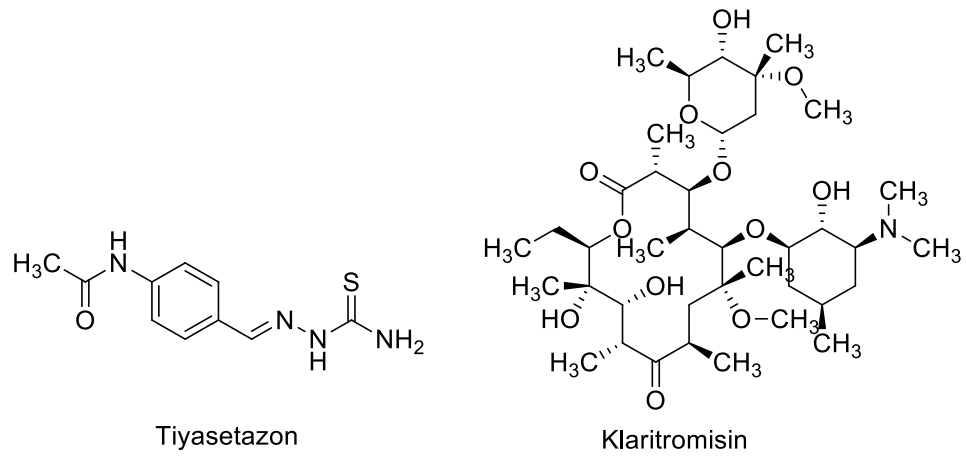


Amoksisilin/klavulanik asit, meropenem ve imipenem/silastatin (**Şekil 2.92**)  $\beta$ -laktam antibiyotik grubuna ait ilaçlardır. *M. tuberculosis*'in hücre duvarı sentezini bloke ederler (146). Amoksisilin /klavulanik asit, nispeten zayıf antitüberküler aktiviteye sahip olmakla birlikte, ucuz, az yan etkiye sahip ve kolay bulunabilir olması sebebiyle tedaviye eklenebilmektedir. İmipenem ve meropenemin intravenöz uygulanması ve pahalı olmaları sebebiyle kullanımları sınırlıdır. İmipenem, renal dipeptidazlar tarafından hızla parçalandığı için silastatin ile kombine halde pazarlanmaktadır (21).



**Şekil 2.92.** Amoksisilin, imipenem, meropenem, klavulanik asitve silastatin yapısı

Tiyasetazon ve makrolit grubu antibiyotik olan klaritromisinin (**Şekil 2.93**) çoklu ilaca dirençli tüberküloz tedavisindeki rolleri hakkındaki bilgiler sınırlıdır (147). Tiyasetazonun zayıf bakteriyostatik etki gösterdiği ve *M. tuberculosis*'in mikolik asit sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir (148).



**Şekil 2.93.** Tiyasetazon ve klaritromisin

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Bu tez kapsamında kullanılan 1-fenilpiperazin, 1-(4-florofenil)piperazin, 1-(4-klorofenil)piperazin, 1-(4-metoksifenil)piperazin, anilin, 4-metilanilin, 4-metoksianilin, 4-nitroanilin, 4-kloroanilin, 4-floroanilin, 3-kloro-4-floroanilin, 1-naftilamin, 1,1'-bifenil-2-amin, 2-aminopiridin, furfural "*Sigma-Aldrich*", 1-(4-metilfenil)piperazin "*TCI*", kloroasetil klorür, susuz potasyum karbonat "*Fluka*", levulinik asit, hidrazin hidrat ve silikajel 60 "*Merck*" firmalarının ürünleridir.

##### 3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

###### 6-Metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on (1)

50 mmol levulinik asidin 60 ml etanol içindeki çözeltisine, 50 mmol hidrazin hidrat eklenerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılır. Çözücü rotavaporda uçurulur. Oluşan katı süzülerek eterle yıkanır ve madde elde edilir.

###### 4-(2-Furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on (2)

3,36 g (30 mmol) 6-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on (1), 35 ml etanol içindeki % 5 (a/h) KOH çözeltisinde çözülür. Çeker ocak altında 2,48 ml (30 mmol) furfural ilave edilerek, geri çeviren soğutucu altında 4 saat kaynatılır. Çözücünün bir kısmı uzaklaştırılarak karışım yoğunlaştırılır. Takiben buzlu suya dökülen çözelti 2N HCl ile asitlendirilir (pH = 2). Çöken katı etil asetat ile kristallendirilir.

###### 2-Kloro-N-arilasetamid Türevleri (3a-j)

Aril aminler (10 mmol), 10 ml asetonda çözülür. Potasyum karbonat (20 mmol) eklenerek buz banyosu içinde 5 dakika karıştırılır. Çeker ocak altında damla damla kloroasetil klorür (12 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı buz banyosundan

alınarak oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlanınca karışım buzlu su içine dökülerek çöken katı süzülür ve 2-kloro-*N*-arilasetamitler elde edilir.

### **2-Kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanon Türevleri (4a-f)**

*N*-arilpiperazinler (10 mmol), 10 ml asetonda çözülür. Potasyum karbonat (20 mmol) eklenerek buz banyosu içinde 5 dakika karıştırılır. Çeker ocak altında damla damla kloroasetil klorür (12 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı buz banyosundan alınarak oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlanınca karışım buz içine dökülerek çöken katı süzülür ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonlar elde edilir.

### **2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okspiridazin-1(6*H*)-il]-*N*-(aril)asetamit (Bileşik 5a-j)**

4-(2-Furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2*H*)-on (2 mmol) (2) ve potasyum karbonatın (4 mmol) 20 ml asetone içindeki karışımı geri çeviren soğutucu altında 30 dakika kaynatılır. 2-kloro-*N*-arilasetamitler (3a-j) eklenerek 4-6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmaya devam edilir. Reaksiyon tamamlanınca buzlu suya dökülür. Etil asetat ile ekstre edilir. Etil asetat fazı ayrılarak susuz sodyum sülfat ile kurutulur ve süzülür. Bu faz konsantre edilir ve uygun etil asetat : n-hekzan çözücü sistemi ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırılır.

### **4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2*H*)-on (Bileşik 6a-f)**

4-(2-Furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2*H*)-on (2 mmol) (2) ve potasyum karbonatın (4 mmol) 20 ml asetone içindeki karışımı geri çeviren soğutucu altında 30 dakika kaynatılır. 2-Kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonlar (4a-f) eklenerek 4-8 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmaya devam edilir. Reaksiyon tamamlanınca buzlu suya dökülür. Etil asetat ile ekstre edilir. Etil asetat fazı ayrılarak susuz sodyum sülfat ile kurutulur ve süzülür. Bu faz konsantre edilir ve uygun etil asetat : n-hekzan çözücü sistemi ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırılır.

### 3.1.3. Analitik Yöntemler

#### **Erime Derecesi Tayini**

Sentezlenen bileşiklerin erime dereceleri, "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus" erime derecesi tayin cihazı ile ölçülmüştür. Verilen erime dereceleri düzeltme yapılmamış değerlerdir.

#### **Spektrofotometrik Kontroller**

##### ***IR Spektrumları***

Bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, "Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX" spektrofotometresinde "Azaltılmış Toplam Yansıma" (ATR) aparatı (MIRacle™ PIKE Technologies, çinko selenit (ZnSe) kristal) yardımıyla ölçülmüş ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirilmiştir.

##### ***<sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları***

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda "Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometre" cihazı ile ölçülmüş, çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>, Merck) ve dötero kloroform (CDCl<sub>3</sub>) kullanılmış, *J* değerleri Hz cinsinden verilmiş ve spektrumlar  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

##### ***Kütle Spektrumları***

Bileşiklerin kütle spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ESI yöntemi ile "Micromass ZQ LC-MS Spectrometer" cihazında ölçülmüş ve "Mass Lynx" yazılımı kullanılarak alınmıştır.

##### ***Elementel Analizler***

Bileşiklerin karbon, hidrojen ve azot elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda "Leco CHNS-932 Analyzer" cihazı kullanılarak yapılmıştır.

### 3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite çalışmaları, Oslo Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

#### 3.2.1. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları

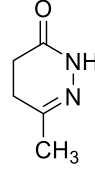
Bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel aktivite tayini, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi (MABA) metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

*M. tuberculosis* H37Rv, öncelikle OADC içeren 7H9 ortamında inoküle edilerek büyütülmüş ve logaritmik olarak büyüyen suş, daha sonra her kuyucuk için 200 µL'de  $4 \times 10^5$  CFU/mL'ye karşılık gelecek şekilde, artan konsantrasyonlarda test bileşikleri içeren 96 kuyucuklu plaklarda, Sauton ortamına aşılanmıştır. Plaklar bir hafta boyunca 37°C'de inkübe edildikten sonra 32,5 µL resazurin-tween karışımı (1XPBS'de 0,6 mM Resazurin: %20 Tween 80, %8:5 oranında) eklenmiş ve 37°C'de gece boyunca yeniden inkübe edilmiştir. Floresan resorufin üretimi, numuneler plaktan çıkarılıp formalin ile karıştırıldıktan sonra eksitasyon ( $\lambda_{ex} = 530$  nm) ve emisyon ( $\lambda_{em} = 590$  nm) dalga boylarında floresans ölçülmesiyle belirlenmiştir. Her bir analiz için, ortam tek başına negatif kontrol görevi görürken, işlenmemiş *M. tuberculosis* pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Maviden pembeye renk değişimi (resorufin üretimi), bakterilerin çoğalmasını göstermektedir. MİK, renkteki bu değişimi önleyen en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

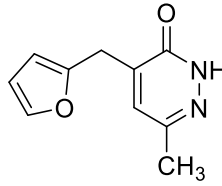
#### 6-Metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on (1)



50 mmol levulinik asit ve 50 mmol hidrazin hidrattan 3.1.2'de verilen genel yöntemle sentez edilmiştir. Verim: 4,760 g (% 84,90).

Erime derecesi: 103 °C'dir. (Lit E.d.: 103 °C(57)).

#### 4-(2-Furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on (2)



30 mmol 6-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on ve 30 mmol furfuralden hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle sentez edilmiş, etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,5087 g (%61,56).

Erime derecesi: 126-127 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3124 (N-H gerilim), 2960, 2842 (C-H gerilim, alifatik), 1648 (C=O gerilim), 1609, 1562, 1505, 1473, 1434 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1299, 1255, 1239, 1186, 1154, 1123, 1071 (C-N ve C-O gerilim), 955, 941, 873, 837, 810, 742, 726 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,18 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,80 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 6,20 (1H; d; furan  $\text{H}_3$ ,  $J = 3,2$  Hz), 6,39 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$ ,  $J_1 = 3,2$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz),



6,98 (1H; s; piridazinon H<sub>5</sub>), 7,56 (1H; d; furan H<sub>5'</sub> *J* = 1,6 Hz), 12,76 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 20,21 (CH<sub>3</sub>), 27,20 (CH<sub>2</sub>), 107,38, 110,61 (furan C<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>), 131,08 (piridazinon C<sub>5</sub>), 139,11 (piridazinon C<sub>4</sub>), 142,17 (furan C<sub>5</sub>), 144,11 (piridazinon C<sub>6</sub>), 150,89 (furan C<sub>2</sub>), 160,18 (piridazinon CO) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 191,27 [M+H]<sup>+</sup>, 213,27 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100)'de pikler görülür.

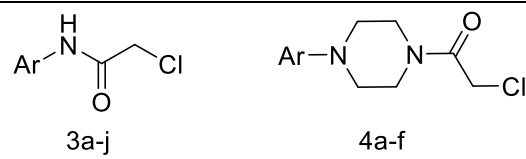
Analiz: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M.A. 190,20 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	63,15	5,30	14,73
Bulunan:	62,96	5,34	14,70

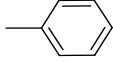
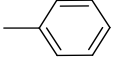
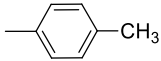
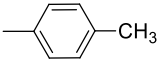
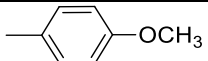
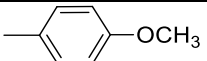
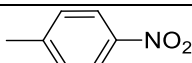
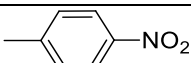
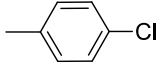
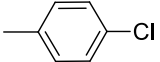

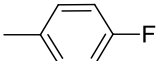
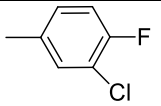
### 2-Kloro-*N*-arilasetamitler (3a-j) ve 2-Kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonlar (4a-f)

Kloroasetil klorürden hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle sentez edilen **3a-j** ve **4a-f** ara ürünlerinin % verimleri, erime dereceleri ve literatür erime dereceleri **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

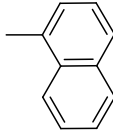
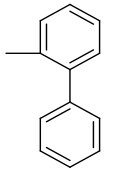
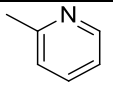
**Tablo 4.1.** 2-Kloro-*N*-arilasetamitler (3a-j) ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonların (4a-f) % verimleri, erime dereceleri ve literatür erime dereceleri

					
Bileşik	Ar	% Verim	Bileşik	Ar	% Verim
		E.D.			E.D.
		[E.D. (Lit)]			[E.D. (Lit)]

**Tablo 4.1. (devam)** 2-Kloro-*N*-arilasetamitler (3a-j) ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonların (4a-f) % verimleri, erime dereceleri ve literatür erime dereceleri

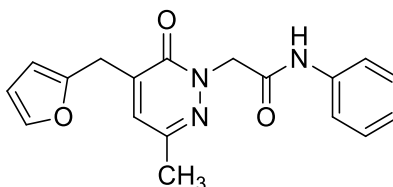
<b>3a</b>		% 94,98 133 °C [132 °C(149)]	<b>4a</b>		%67,66 75°C [77 °C(150)]
<b>3b</b>		% 96,83 119 °C [130 °C(151)]	<b>4b</b>		% 83,25 75 °C
<b>3c</b>		% 96,08 119 °C [119-120°C(152)]	<b>4c</b>		% 81,49 106 °C
<b>3d</b>		% 92,03 118 °C [118°C(151)]	<b>4d</b>		% 78,28 140 °C
<b>3e</b>		% 93,21 148 °C [150°C(151)]	<b>4e</b>		% 77,17 81°C [84-85 °C (153)]
<b>3f</b>		% 94,19 131°C [130-131 °C (154)]	<b>4f</b>		% 85,13 104 °C
<b>3g</b>		% 92,42 75°C [75-77°C (155)]			

**Tablo 4.1. (devam)** 2-Kloro-*N*-arilasetamitler (3a-j) ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonların (4a-f) % verimleri, erime dereceleri ve literatür erime dereceleri

<b>3h</b>		% 90,14 150°C [154 °C(156)]			
<b>3i</b>		% 86,20 152°C [152-153 °C (156)]			
<b>3j</b>		% 83,41 175°C [178-180 °C (157)]			

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okspiridazin-1(6H)-il]-*N*-fenilasetamit**

(Bileşik 5a)



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,339 g 2-kloro-*N*-fenilasetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,290 g (%44,89).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 124-125 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3265 (N-H gerilim), 3088 (C-H gerilim, aromatik), 1671, 1658 (C=O gerilim), 1613, 1600, 1553, 1501, 1446 (C=N ve C=C gerilim, N-H

bükülme), 1314, 1300, 1255, 1204, 1141 (C-N ve C-O gerilim), 958, 930, 918, 894, 810, 771, 753, 725, 694 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,30 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,95 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,95 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,21 (1H; d; furan  $\text{H}_3$ ,  $J=3,2$  Hz), 6,35-6,36 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$ ,  $J_1=3$  Hz,  $J_2=2$  Hz), 6,85 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,05 (1H; t; Ar- $\text{H}_{4''}$ ), 7,23-7,27 (2H; m; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$  ve  $\text{CHCl}_3$ ), 7,38 (1H; dd; furan  $\text{H}_5$ ,  $J_1=2$  Hz,  $J_2=0,8$  Hz), 7,48 (2H; d; Ar- $\text{H}_{2'',6''}$ ,  $J=7,6$  Hz), 8,95 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

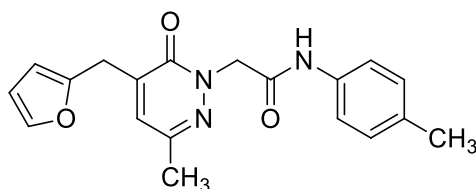
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  20,94 ( $\text{CH}_3$ ), 28,34 ( $\text{CH}_2$ ), 57,83 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,15, 110,63 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 119,83, 124,25, 128,84, 131,17, 137,70, 140,16, 142,26, 145,76 (aromatik karbonlar), 150,14 (furan  $\text{C}_2$ ), 160,59 (piridazinon CO), 165,19 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 324,34  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 346,30  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  (M.A. 323,35 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	66,66	5,30	13,00
Bulunan:	67,01	5,43	13,00

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-metilfenil)asetamit (Bileşik 5b)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,367 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(4-metilfenil)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel

yönteme göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:4) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,265 g (% 39,32).

Açık sarı-beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 112 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3271 (N-H gerilim), 3072 (C-H gerilim, aromatik), 1702, 1640 (C=O gerilim), 1607, 1546, 1515, 1446 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1308, 1295, 1249, 1188, 1144 (C-N ve C-O gerilim), 998, 947, 933, 878, 808, 722, 666 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,23 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 2,25 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,85 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,83 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,22 (1H; d; furan  $\text{H}_3$   $J= 2,8$  Hz), 6,40-6,42 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$   $J_1= 3,2$  Hz,  $J_2= 2$  Hz), 7,05 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,11 (2H; d; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$   $J= 8,4$  Hz), 7,45 (2H; d; Ar- $\text{H}_{2'',6''}$   $J= 8,8$  Hz), 7,58 (1H; d; furan  $\text{H}_5'$   $J= 1,2$  Hz), 10,18 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

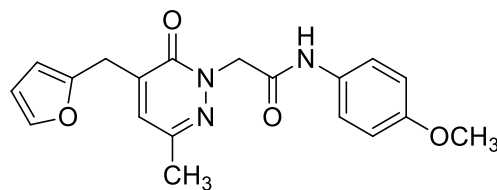
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 100 MHz);  $\delta$  20,27( $\text{CH}_3$ ), 20,40 ( $\text{CH}_3$ ), 27,59 ( $\text{CH}_2$ ), 54,73 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 107,54, 110,64 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 119,00, 129,15, 130,93, 132,27, 136,22, 138,79, 142,24, 143,85(aromatik karbonlar), 150,73 (furan  $\text{C}_2$ ), 159,09 (piridazinon CO), 164,90 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 338,35  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 360,31  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  (M.A. 337,37 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	67,64	5,68	12,46
Bulunan:	67,42	5,74	12,41

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-metoksifenil)asetamit (Bileşik 5c)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,399 g (0,002 mol) 2-kloro-*N*-(4-metoksifenil)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,270 g (% 38,24).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 73 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3268 (N-H gerilim), 1649 (C=O gerilim), 1600, 1546, 1463, 1440, 1415 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1301, 1238, 1172, 1143 (C-N ve C-O gerilim), 927, 883, 828, 730 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,23 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,72 (3H; s;  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,81 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,22 (1H; d; furan  $\text{H}_3$   $J=3,2$  Hz), 6,41 (1H; t; furan  $\text{H}_4$ '), 6,88 (2H; d; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$   $J=9,2$  Hz), 7,05 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,48 (2H; d; Ar- $\text{H}_{2'',6''}$   $J=9,2$  Hz), 7,58 (1H; m; furan  $\text{H}_5$ '), 10,12 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 100 MHz);  $\delta$  20,27 ( $\text{CH}_3$ ), 27,60 ( $\text{CH}_2$ ), 54,66 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 55,12 ( $\text{OCH}_3$ ), 107,54, 110,64 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 113,89, 120,51, 130,91, 131,88, 138,79, 142,24, 143,83, 155,25 (aromatik karbonlar), 150,74 (furan  $\text{C}_2$ ), 159,09 (piridazinon CO), 164,65 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

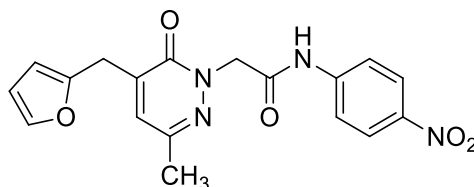
Kütle spektrumunda (m/z); 354,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 376,26  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  (M.A. 353,37 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	64,58	5,42	11,89

Bulunan: 64,31 5,56 11,66

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-nitrofenil)asetamit (Bileşik 5d)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,429 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(4-nitrofenil)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,275 g (% 37,36).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 165-166 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3227 (N-H gerilim), 1719, 1648 (C=O gerilim), 1595, 1576, 1503 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1299, 1260, 1194, 1177, 1144, 1112 (C-N ve C-O gerilim), 950, 927, 895, 862, 825, 806, 786, 752, 728, 690 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,35 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,97 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 5,02 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,20 (1H; dd; furan  $\text{H}_3$   $J_1= 3,2$  Hz,  $J_2= 0,8$  Hz), 6,36 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$   $J_1= 3$  Hz,  $J_2= 2$  Hz), 6,98 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,37 (1H; dd; furan  $\text{H}_5$   $J_1= 1,6$  Hz,  $J_2= 0,8$  Hz), 7,48-7,52 (2H; m; Ar- $\text{H}_{2'',6''}$ ), 7,96-8,00 (2H; m; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$ ), 9,95 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

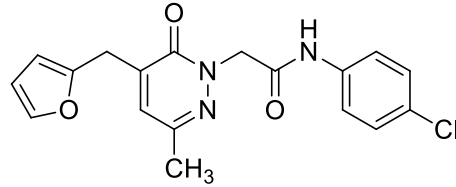
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  20,95 ( $\text{CH}_3$ ), 28,48 ( $\text{CH}_2$ ), 58,09 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,12, 110,68 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 119,10, 124,64, 131,95, 139,83, 142,35, 143,28, 143,62, 146,33 (aromatik karbonlar), 149,91 (furan  $\text{C}_2$ ), 160,77 (piridazinon CO), 165,79 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 369,27 [M+H]<sup>+</sup>, 391,21 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M.A. 368,34 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	58,69	4,38	15,21
Bulunan:	58,26	4,25	15,11

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-klorofenil)asetamit (Bileşik 5e)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,408 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(4-klorofenil)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,325 g (% 45,52).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 131 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3277 (N-H gerilim), 3082 (C-H gerilim, aromatik), 1708, 1649 (C=O gerilim), 1551, 1489, 1421, 1400 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1305, 1251, 1199, 1176, 1146, 1089 (C-N ve C-O gerilim), 977, 951, 927, 918, 896, 847, 810, 789, 730, 698 (C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.24 (3H; s; CH<sub>3</sub>), 3,85 (2H; s; CH<sub>2</sub>), 4,85 (2H; s; CH<sub>2</sub>CONH), 6,22 (1H; d; furan H<sub>3'</sub> J= 3,2 Hz), 6,40-6,41 (1H; dd; furan H<sub>4'</sub> J<sub>1</sub>=3,2 Hz, J<sub>2</sub>= 2 Hz), 7,06 (1H; s; piridazinon H<sub>5</sub>), 7,37 (2H; d; Ar-H<sub>3'',5''</sub> J= 8,8



Hz), 7,58-7,61 (3H; m; Ar-H<sub>2'',6''</sub> ve furan H<sub>5'</sub>), 10,43 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

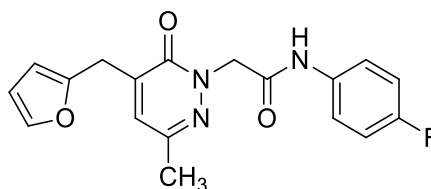
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 20,24 (CH<sub>3</sub>), 27,59 (CH<sub>2</sub>), 54,86 (CH<sub>2</sub>CO), 107,54, 110,64 (furan C<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>), 120,57, 126,95, 128,71, 131,02, 137,66, 138,80, 142,25, 143,95 (aromatik karbonlar), 150,71 (furan C<sub>2</sub>), 159,08 (piridazinon CO), 165,37 (CONH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 358,24 [M+H]<sup>+</sup>, 380,21 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 382,20 [M+Na+2]<sup>+</sup> de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M.A. 357,79 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,42	4,51	11,74
Bulunan:	60,12	4,43	11,66

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-florofenil)asetamit (Bileşik 5f)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,375 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(4-florofenil)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,376 g (% 55,13).

Sarı-beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 132 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3294 (N-H gerilim), 3095 (C-H gerilim, aromatik), 1703, 1645 (C=O gerilim), 1598, 1557, 1537, 1409 (C=N ve C=C gerilim, N-H

bükülme), 1305, 1256, 1208, 1190, 1157, 1098, 1074 (C-N ve C-O gerilim), 976, 943, 874, 828, 807, 780, 736 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.24 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3.85 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4.84 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6.22 (1H; d; furan  $\text{H}_3$ ;  $J=2,8$  Hz), 6.40-6.41 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$ ;  $J_1=2,6$  Hz,  $J_2=1,6$  Hz), 7.06 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7.13-7.18 (2H; t; Ar- $\text{H}_{3',5'}$ ), 7.57-7.60 (3H; m; Ar- $\text{H}_{2',6'}$  ve furan  $\text{H}_5'$ ), 10.34 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

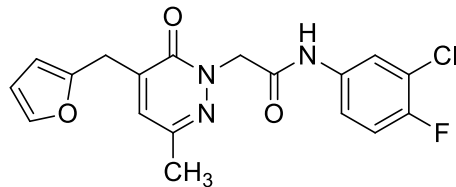
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 100 MHz);  $\delta$  20,26 ( $\text{CH}_3$ ), 27,59 ( $\text{CH}_2$ ), 54,75 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 107,54, 110,64 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 115,36, 120,76, 130,99, 135,11, 138,80, 142,24, 143,92, 156,83 (aromatik karbonlar), 150,72 (furan  $\text{C}_2$ ), 159,14 (piridazinon CO), 165,12 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 342,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 364,26  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$  (M.A. 341,34 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	63,34	4,72	12,31
Bulunan:	63,23	4,79	12,15

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(3-kloro-4-florofenil)asetamit (Bileşik 5g)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,444 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(3-kloro-4-florofenil)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen

genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,293 g (% 39,07).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 140-141 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3280 (N-H gerilim), 3076 (C-H gerilim, aromatik), 1711, 1644 (C=O gerilim), 1593, 1555, 1538, 1400 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1317, 1257, 1217, 1144, 1073, 1056 (C-N ve C-O gerilim), 934, 876, 803, 787, 728, 694 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,32 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,95 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,95 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,19 (1H; dd; furan  $\text{H}_3$   $J_1=3$  Hz,  $J_2=0,6$  Hz), 6,35 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$   $J_1=3$  Hz,  $J_2=1,8$  Hz), 6,92 (2H; ; piridazinon  $\text{H}_5$  ve Ar- $\text{H}_6''$ ), 7,13,7,15 (1H; m; Ar- $\text{H}_5''$ ), 7,37 (1H; dd; furan  $\text{H}_5'$   $J_1=2$  Hz,  $J_2=0,8$  Hz), 7,63 (1H; dd; Ar- $\text{H}_2''$   $J_1=6,8$  Hz  $J_2=2,4$  Hz), 9,41 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

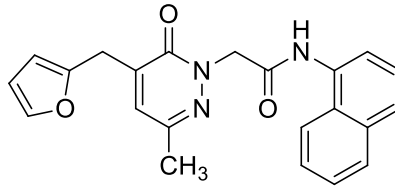
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  20,92 ( $\text{CH}_3$ ), 28,42 ( $\text{CH}_2$ ), 57,84 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,09, 110,64 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 116,20, 119,16, 120,74, 121,64, 131,60, 134,46, 139,89, 142,27, 146,00, 153,27, 155,71 (aromatik karbonlar), 150,02 (furan  $\text{C}_2$ ), 160,64 (piridazinon CO), 165,24 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 398,18  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 400,17  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ 'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_3$  (M.A. 375,78 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	57,53	4,02	11,18
Bulunan:	57,41	3,91	11,06

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okspiridazin-1(6H)-il]-N-(naftalen-1-il)asetamit (Bileşik 5h)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,439 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(1-naftil)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (6:4) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,304 g (% 40,75).

Sarı-beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 165 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3303 (N-H gerilim), 2956 (C-H gerilim, alifatik), 1671, 1651 (C=O gerilim), 1603, 1544, 1504, 1467, 1434 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1303, 1258, 1210,1169, 1154, 1140, 1074 (C-N ve C-O gerilim), 1000, 980, 959, 934, 907, 804, 791, 777, 675 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,33 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 4,01 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 5,10 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,22 (1H; d; furan  $\text{H}_{3'}$   $J= 3,2$  Hz), 6,34 (1H; dd; furan  $\text{H}_{4'}$   $J_1= 3,4$  Hz,  $J_2= 2$  Hz), 6,87 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,36-7,37 (1H; dd; furan  $\text{H}_{5'}$   $J_1= 1,8$  Hz,  $J_2= 1,2$  Hz), 7,43-7,56 (3H; m; Ar-H), 7,65 (1H; d; Ar-H  $J= 8,4$  Hz), 7,84 (1H; d; Ar-H  $J= 7,6$  Hz), 7,98 (1H; d; Ar-H  $J= 8,4$  Hz), 8,14 (1H; d; Ar-H  $J= 7,2$  Hz), 9,39 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

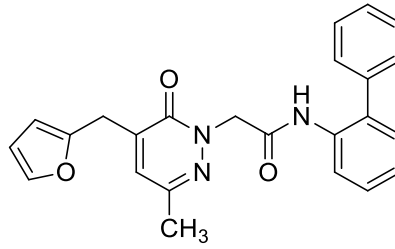
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  20,96 ( $\text{CH}_3$ ), 28,29 ( $\text{CH}_2$ ), 58,34 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,22, 110,65 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 119,21, 120,73, 125,26, 125,74, 125,91, 126,12, 126,37, 128,64, 131,28, 132,47, 133,96, 140,36, 142,31, 146,10 (aromatik karbonlar), 150,05 (furan  $\text{C}_2$ ), 160,80 (piridazinon CO), 165,79 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 374,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 396,25  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  (M.A. 373,40 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	70,76	5,13	11,25
Bulunan:	70,47	5,14	11,23

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okspiridazin-1(6H)-il]-N-((1,1'-bifenil)-2-il)asetamit (Bileşik 5i)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,491 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(1,1'-bifenil-2-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (6:4) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,357 g (% 44,74).

Sarı-turuncu renkte bir bileşik olup erime derecesi 158-159 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3288 (N-H gerilim), 3045 (C-H gerilim, aromatik), 1697, 1642 (C=O gerilim), 1522,1475, 1449, 1437, 1418 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1302, 1280, 1254, 1224, 1190, 1159, 1141, 1072, 1043 (C-N ve C-O gerilim), 974, 955, 935, 894, 826, 809, 792, 773, 737, 699, 674 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$  de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,14 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,82 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,79 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,22 (1H; d; furan  $\text{H}_3$ ,  $J = 3,2$  Hz), 6,39 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$ ,  $J_1 = 3$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz), 6,66 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,14-7,19 (2H; m; Ar-H), 7,23-7,26 (2H; m; Ar-H), 7,34-7,38 (4H; m; Ar-H), 7,43 (1H; m; furan  $\text{H}_5$ ), 7,75 (1H; s; NH), 8,36 (1H; d; Ar-H  $J = 8,4$  Hz) ppm'de pikler görülür.

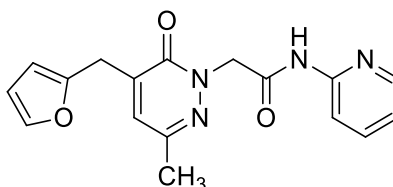
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ 20,92 (CH<sub>3</sub>), 28,15 (CH<sub>2</sub>), 56,20 (CH<sub>2</sub>CO), 108,32, 110,70 (furan C<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>), 121,30, 124,51, 127,75, 128,44, 128,84, 129,17, 130,03, 130,50, 132,38, 134,28, 137,97, 140,35, 142,29, 145,50 (aromatik karbonlar), 150,12 (furan C<sub>2</sub>), 159,74 (piridazinon CO), 165,03 (CONH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 400,27 [M+H]<sup>+</sup>, 422,25 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M.A. 399,44 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	72,16	5,30	10,52
Bulunan:	72,08	5,39	10,30

**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(piridin-2-il)asetamit (Bileşik 5j)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,341 g (0,002 mol) 2-kloro-N-(piridin-2-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (6:4) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,287 g (% 44,29).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 178 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3264 (N-H gerilim), 3087 (C-H gerilim, aromatik), 2983, 2949 (C-H gerilim, alifatik), 1671, 1658 (C=O gerilim), 1613, 1600, 1553, 1501, 1445 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1300, 1279, 1254, 1141, 1070 (C-N ve C-O

gerilim), 958, 930, 893, 810, 771, 753, 724, 694, 672 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,28 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,97 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,99 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 6,21 (1H; dd; furan  $\text{H}_{3'}$   $J_1= 3,2$  Hz,  $J_2= 0,8$  Hz), 6,36 (1H; dd; furan  $\text{H}_{4'}$   $J_1= 3$  Hz,  $J_2= 2$  Hz), 6,79 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,03 (1H; ddd; Ar-H  $J_1= 7,4$  Hz,  $J_2= 5$  Hz,  $J_3= 0,8$  Hz), 7,39 (1H; m; furan  $\text{H}_{5'}$ ), 7,68 (1H; ddd; Ar-H  $J_1= 8,6$  Hz,  $J_2= 7,2$  Hz,  $J_3= 1,4$  Hz), 8,19 (1H; d; Ar-H  $J=8,4$  Hz), 8,28 (1H; ddd; Ar-H;  $J_1= 5,1$  Hz,  $J_2= 2$  Hz,  $J_3= 0,8$  Hz), 9,18 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

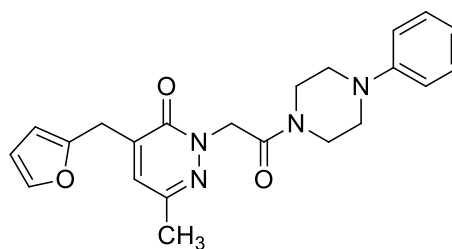
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  21,00 ( $\text{CH}_3$ ), 28,23 ( $\text{CH}_2$ ), 56,51 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,25, 110,61 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 114,37, 120,03, 130,80, 138,42, 140,56, 142,24, 145,55, 147,77, 150,25, 151,09 (aromatik karbonlar), 160,32 (piridazinon CO), 165,57 ( $\text{CONH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 325,31  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 347,27  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  (M.A. 324,33 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	62,95	4,97	17,27
Bulunan:	62,66	4,92	16,97

**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (Bileşik 6a)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,477 g (0,002 mol) 2-kloro-1-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (6:4) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,316 g (% 40,31).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 124 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3116 (C-H gerilim, aromatik), 2982, 2828 (C-H gerilim, alifatik), 1647 (C=O gerilim), 1605, 1535, 1493, 1443 (C=N ve C=C gerilim), 1302, 1276, 1240, 1222, 1207, 1148, 1076, 1046 (C-N ve C-O gerilim), 978, 933, 893, 805, 793, 775, 763, 697 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  2,22 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,12-3,14 (4H; m; piperazin), 3,59-3,66 (4H; m; piperazin), 3,84 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,99 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,22 (1H; d; furan  $\text{H}_3$ ,  $J = 3,05$ ), 6,41 (1H; m; furan  $\text{H}_4$ ), 6,83 (1H; m; Ar-H), 6,98 (2H; d; Ar-H  $J = 8,25$ ), 7,05 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 7,25 (2H; m; Ar-H), 7,58 (1H; s; furan  $\text{H}_5$ ) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 125 MHz);  $\delta$  20,73 ( $\text{CH}_3$ ), 28,14 ( $\text{CH}_2$ ), 44,43, 48,88 (piperazin karbonları), 53,25 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,00, 111,13 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 116,42, 119,88, 129,48, 131,35, 139,19, 142,72, 144,17 (aromatik karbonlar), 151,26 (furan  $\text{C}_2$ ), 159,57 (piridazinon CO), 165,20 ( $\text{CH}_2\text{CON}$ ) ppm'de pikler görülür.

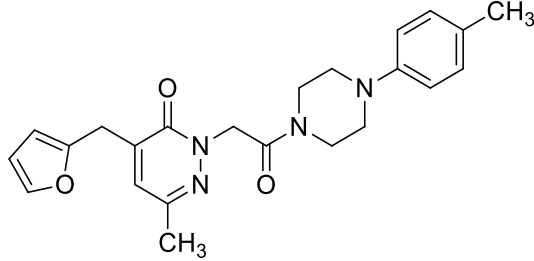
Kütle spektrumunda (m/z); 393,31  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 415,30  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  (M.A. 392,45 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	67,33	6,16	14,28
Bulunan:	67,24	6,10	14,21



**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (6b)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,505 g (0,002 mol) 2-kloro-1-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,378 g (46,55).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 140 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3127, 3105 (C-H gerilim, aromatik), 2982, 2810 (C-H gerilim, alifatik), 1679, 1649 (C=O gerilim), 1605, 1537, 1512, 1445 (C=N ve C=C gerilim), 1297, 1276, 1207, 1147, 1076 (C-N ve C-O gerilim), 977, 945, 932, 900, 890, 809, 789, 767, 708, 683 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,27 (6H; d;  $\text{CH}_3$ ), 3,11-3,19 (4H; m; piperazin-H), 3,64-3,67 (2H; m; piperazin-H), 3,78-3,80 (2H; m; piperazin-H), 3,93 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,99 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,19 (1H; d; furan  $\text{H}_{3'}$   $J= 3,2$ ), 6,35 (1H; dd; furan  $\text{H}_{4'}$   $J_1= 2,8$  Hz,  $J_2= 1,6$  Hz), 6,78 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 6,83-6,86 (2H; m; Ar- $\text{H}_{2'',6''}$ ), 7,10 (2H; d; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$   $J= 8$  Hz), 7,38 (1H; m; furan  $\text{H}_5$ ) ppm'de pikler görülür.

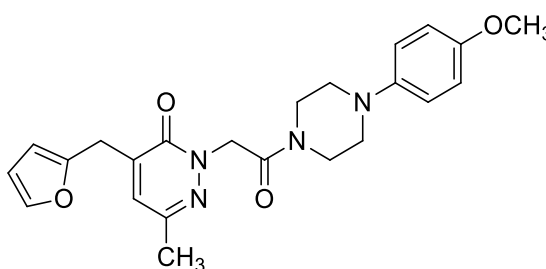
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  20,46 ( $\text{CH}_3$ ), 21,00 ( $\text{CH}_3$ ), 28,25 ( $\text{CH}_2$ ), 42,10, 44,88, 50,00 (piperazin karbonları), 52,96 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,06, 110,58 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 117,16, 130,23, 140,08, 142,11, 144,67, 148,77 (aromatik karbonlar), 150,57 (furan  $\text{C}_2$ ), 160,04 (piridazinon CO), 164,71 ( $\text{CH}_2\text{CON}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 429,28  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M.A. 406,48 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	67,96	6,45	13,78
Bulunan:	67,83	6,51	13,68

**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (6c)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,537 g (0,002 mol) 2-kloro-1-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (9,5:0,5) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,398 g (% 47,16).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 121-122 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3047 (C-H gerilim, aromatik), 2996, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1671, 1641 (C=O gerilim), 1599, 1510, 1463, 1447 (C=N ve C=C gerilim), 1302, 1281, 1211, 1189, 1150, 1073 (C-N ve C-O gerilim), 984, 938, 906, 832, 802, 754, 722, 707 (C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ 2,26 (CH<sub>3</sub>), 3,04-3,12 (4H; m; piperazin-H), 3,64-3,66 (2H; m; piperazin-H), 3,77-3,80 (5H; m; piperazin-H ve OCH<sub>3</sub>), 3,93 (2H; s; CH<sub>2</sub>), 4,99 (2H; s; CH<sub>2</sub>CO), 6,19 (1H; d; furan H<sub>3'</sub> J= 2,8 Hz), 6,35

(1H; dd; furan H<sub>4'</sub>  $J_1= 3$  Hz,  $J_2= 1,8$  Hz), 6,78 (1H; s; piridazinon H<sub>5</sub>), 6,84-6,92 (4H; m; Ar-H), 7,37 (1H; m; furan H<sub>5'</sub>) ppm'de pikler görülür.

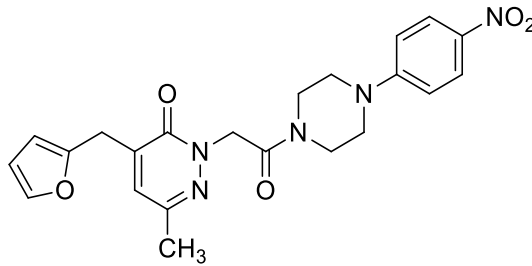
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz);  $\delta$  20,98 (CH<sub>3</sub>), 28,24 (CH<sub>2</sub>), 42,22, 44,99, 50,93 (piperazin karbonları), 52,96 (CH<sub>2</sub>CO), 55,54 (OCH<sub>3</sub>), 108,04, 110,57 (furan C<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>), 114,54, 119,08, 130,58, 140,08, 142,10, 144,67, 145,18, 154,50 (aromatik karbonlar), 150,57 (furan C<sub>2</sub>), 160,05 (piridazinon CO), 164,71 (CH<sub>2</sub>CON) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 423,42 [M+H]<sup>+</sup>, 445,39 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M.A. 422,48 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	65,39	6,20	13,26
Bulunan:	65,17	6,20	13,16

**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (6d)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,567 g (0,002 mol) 2-kloro-1-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (9:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,445 g (% 50,92).

Sarı renkte bir bileşik olup erime derecesi 153-154 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 2879 (C-H gerilim, alifatik), 1673, 1650 (C=O gerilim), 1595, 1505, 1483, 1434 (C=N ve C=C gerilim), 1223, 1144, 1112, 1023 (C-N ve C-O gerilim), 994, 947, 907, 884, 820, 807, 749, 733, 693 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  2,22 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,52-3,54 (2H; m; piperazin-H), 3,62 (4H; m; piperazin-H), 3,72 (2H; m; piperazin-H), 3,84 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 5,00 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,22 (1H; dd; furan  $\text{H}_3$   $J_1= 3,2$  Hz,  $J_2= 0,7$  Hz), 6,41 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$   $J_1= 3,1$  Hz,  $J_2= 1,9$  Hz), 7,03-7,05 (3H; m; piridazinon  $\text{H}_5$  ve Ar- $\text{H}_{2'',6''}$ ), 7,58 (1H; dd; furan  $\text{H}_5$   $J_1= 1,8$  Hz,  $J_2= 0,8$  Hz), 8,09 (2H; m; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$ ) ppm'de pikler görülür.

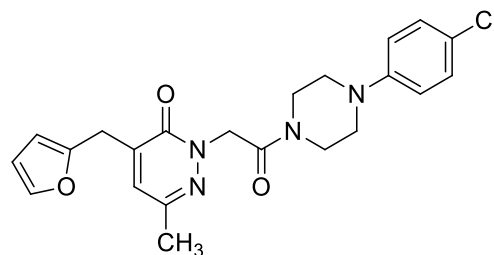
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 125 MHz);  $\delta$  20,72 ( $\text{CH}_3$ ), 28,14 ( $\text{CH}_2$ ), 43,71, 46,21, 46,42 (piperazin karbonları), 53,25 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 107,99, 111,13 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 113,06, 126,21, 131,37, 137,50, 139,20, 142,71, 144,20, 154,80 (aromatik karbonlar), 151,28 (furan  $\text{C}_2$ ), 159,57 (piridazinon CO), 165,52 ( $\text{CH}_2\text{CON}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 460,38  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100)'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$  (M.A. 437,45 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,40	5,30	16,01
Bulunan:	60,35	5,38	15,79

**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (6e)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,546 g (0,002 mol) 2-kloro-1-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (8:2) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,436 g (% 51,17).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 146-147 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3047 (C-H gerilim, aromatik), 2935 (C-H gerilim, alifatik), 1677, 1649 (C=O gerilim), 1537, 1497, 1467, 1451, 1432 (C=N ve C=C gerilim), 1289, 1274, 1236, 1217, 1156, 1143, 1101, 1072 (C-N ve C-O gerilim), 998, 976, 952, 929, 895, 878, 823, 799, 746, 726, 701, 669 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,25 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,13-3,21 (4H; m; piperazin-H), 3,65-3,67 (2H; m; piperazin-H), 3,77-3,80 (2H; m; piperazin-H), 3,92 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,98 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,19 (1H; d; furan  $\text{H}_3$   $J= 2,8$  Hz), 6,35 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$   $J_1= 3,2$  Hz,  $J_2= 2$  Hz), 6,78 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 6,82-6,84 (2H; m; Ar- $\text{H}_{2'',6''}$ ), 7,21-7,26 (2H; m; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$ ), 7,37 (1H; d; furan  $\text{H}_5$   $J= 1,6$  Hz) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  20,98 ( $\text{CH}_3$ ), 28,23 ( $\text{CH}_2$ ), 41,90, 44,71, 49,40 (piperazin karbonları), 52,92 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,06, 110,57 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 117,96, 125,59, 129,13, 130,61, 140,07, 142,11, 144,71, 149,46 (aromatik karbonlar), 150,53 (furan  $\text{C}_2$ ), 160,03 (piridazinon CO), 164,79 ( $\text{CH}_2\text{CON}$ ) ppm'de pikler görülür.

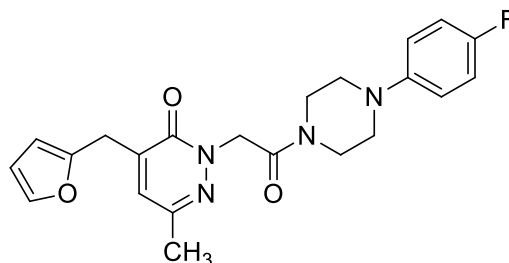
Kütle spektrumunda (m/z); 427,38  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 449,35  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 451,34  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ 'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$  (M.A. 426,90 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,90	5,43	13,12

Bulunan: 61,79 5,57 12,91

**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (6f)**



0,380 g (0,002 mol) 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on ve 0,513 g (0,002 mol) 2-kloro-1-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il)asetamitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan (9,5:0,5) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,412 g (% 50,24).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 105 °C'dir. Etanol, etil asetat, aseton ve kloroformda çözünür. Su ve n-hekzanda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 2921, 2855 (C-H gerilim, alifatik), 1667, 1644 (C=O gerilim), 1606, 1507, 1446 (C=N ve C=C gerilim), 1277, 1236, 1163, 1147, 1104, 1071 (C-N ve C-O gerilim), 984, 937, 906, 883, 841, 814, 804, 746, 720, 705 (C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,26 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ), 3,08-3,16 (4H; m; piperazin-H), 3,65-3,67 (2H; m; piperazin-H), 3,78-3,80 (2H; m; piperazin-H), 3,93 (2H; s;  $\text{CH}_2$ ), 4,99 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,19 (1H; d; furan  $\text{H}_3$   $J=3,2$ ), 6,35 (1H; dd; furan  $\text{H}_4$   $J_1=3$  Hz,  $J_2=1,8$  Hz), 6,78 (1H; s; piridazinon  $\text{H}_5$ ), 6,87-6,90 (2H; m; Ar- $\text{H}_{2'',6''}$ ), 6,96-7,00 (2H; m; Ar- $\text{H}_{3'',5''}$ ), 7,37 (1H; dd; furan  $\text{H}_5'$   $J_1=2$  Hz,  $J_2=0,8$  Hz) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  20,99 ( $\text{CH}_3$ ), 28,23 ( $\text{CH}_2$ ), 42,10, 44,88, 50,46 (piperazin karbonları), 52,95 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 108,06, 110,58 (furan  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ), 115,73, 118,76, 130,62, 140,08, 142,12, 144,73, 147,53, 156,52, 158,90 (aromatik

karbonlar), 150,53 (furan C<sub>2</sub>), 160,06 (piridazinon CO), 164,76 (CH<sub>2</sub>CON) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 411,46 [M+H]<sup>+</sup>, 433,43 [M+Na]<sup>+</sup>(% 100)'de pikler görülür.

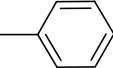
Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M.A. 410,44 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	64,38	5,65	13,65
Bulunan:	64,11	5,77	13,47

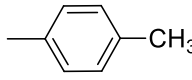
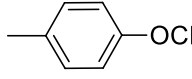
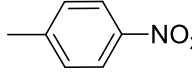
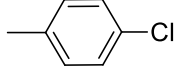
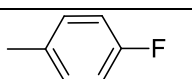
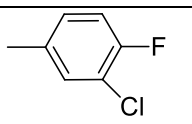
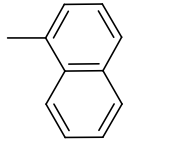
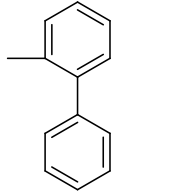
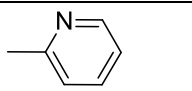
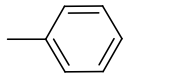
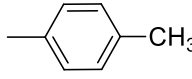
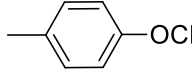
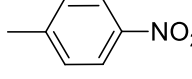
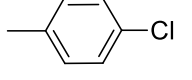
#### 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okso-1,2,4-piridazin-1(6H)-il]-N-(aril)asetamid (5a-j) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (6a-f) türevi bileşiklerin, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antimikobakteriyel aktiviteleri Mikroplak Alamar Mavisı Deneyi (MABA) yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Antimikobakteriyel aktivite çalışmalarında referans bileşik olarak, izoniyazit ve bedakilin kullanılmıştır. Bileşiklerin MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) değerleri, µM cinsinden **Tablo 4.2'**de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları

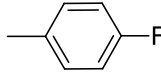
Bileşik	Ar	MİK (µM)
5a		200

**Tablo 4.2. (devam)** Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları

<b>5b</b>		200
<b>5c</b>		200
<b>5d</b>		100
<b>5e</b>		50
<b>5f</b>		100
<b>5g</b>		50
<b>5h</b>		100
<b>5i</b>		50
<b>5j</b>		200
<b>6a</b>		100
<b>6b</b>		100
<b>6c</b>		100
<b>6d</b>		100
<b>6e</b>		50



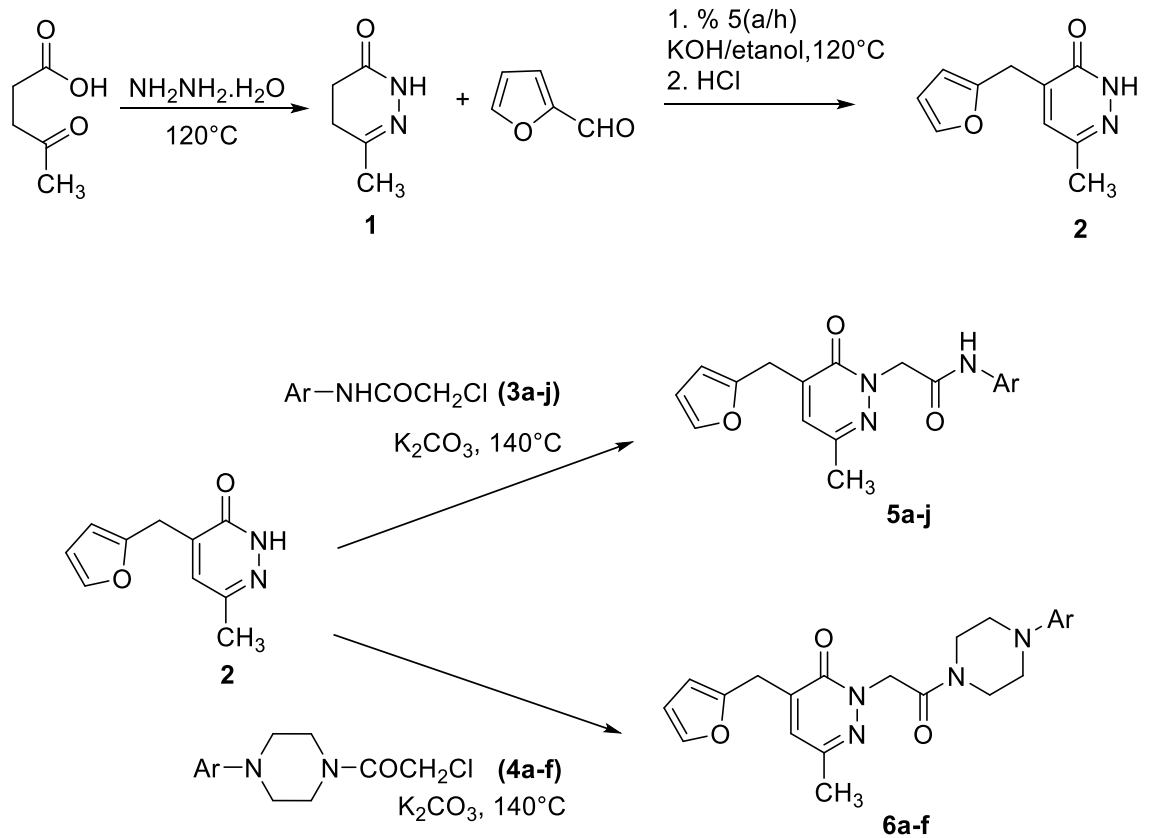
**Tablo 4.2. (devam)** Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları

<b>6f</b>		100
<b>İzoniyazit</b>		0,17
<b>Bedakilin</b>		0,14

## 5. TARTIŞMA

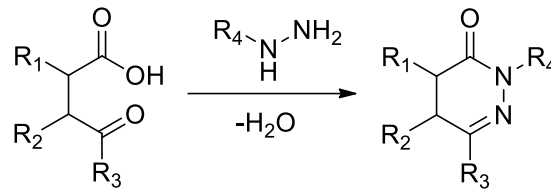
Bu çalışmada, 2-[5-(furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(aril)asetamit (**Bileşik 5a-j**) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (**Bileşik 6a-f**) olmak üzere, furan ve piridazin-3(2H)-on halkalarının hibridizasyon ürünü olan 16 yeni bileşiğin sentezi yapılarak, yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri ile kanıtlanmıştır. Hedef bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antimikobakteriyel aktiviteleri MABA (Mikroplak Alamar Mavisı Deneyi) yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Bileşiklerin eldesinde kullanılan genel sentez şeması **Şekil 5.1**'de verilmiştir.



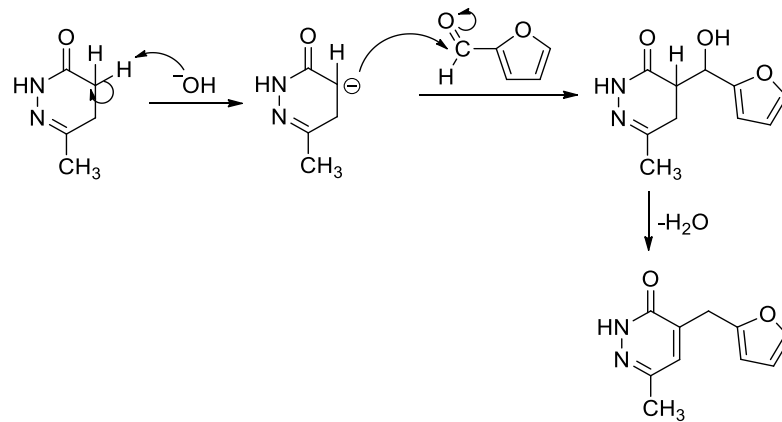
**Şekil 5.1.** Bileşiklerin genel sentez şeması

Bileşiklerin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılan ve literatürde kayıtlı olan 6-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on (**1**), levulinik asit ve hidrazin hidratin etanol içinde ısıtılmasıyla elde edilmiştir (158,159). Reaksiyon 1,4-ketoasitlerin hidrazinler ile siklokondenzasyonuna dayanmakta olup, 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onların eldesi için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (36,41)(Şekil 5.2).



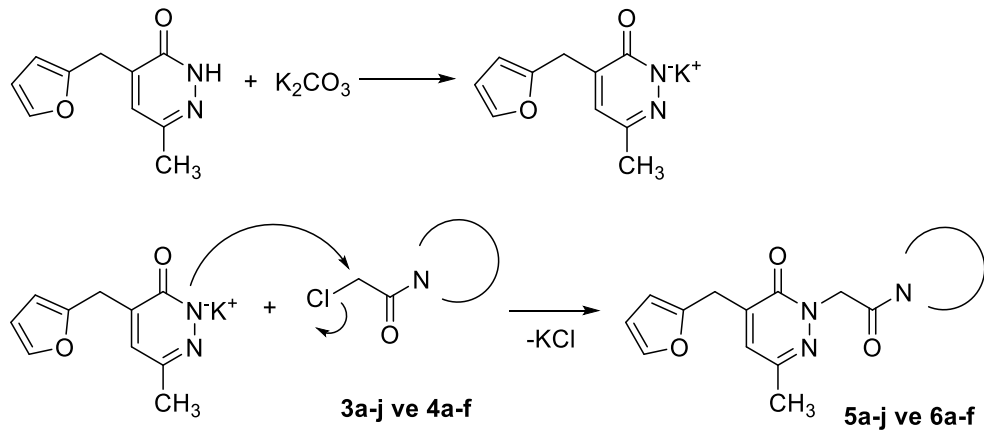
Şekil 5.2. 1,4-Ketoasitlerin sübstitüe/nonsübstitüe hidrazinler ile siklokondenzasyonu

Sentez çalışmalarının devamında 6-metil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on (**1**), potasyum hidroksit varlığında furfural ile reaksiyona sokulmuş ve reaksiyonun tamamlanmasını takiben ortamın hidroklorik asit ile asitlendirilmesi sonucu, literatürde kayıtlı olmayan 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on (**2**) bileşiğine ulaşılmıştır. Potasyum hidroksit, piridazinon halkasının  $\alpha$  karbon atomundan bir protonu uzaklaştırır. Oluşan anyon, nükleofil gibi davranarak furfuralin karbonil karbonuna atak yapar ve yapıdan 1 mol su çıkışı sonucu reaksiyon tamamlanır (Şekil 5.3). Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri ile kanıtlanmış ve erime derecesi tayin edilmiştir.



Şekil 5.3. 4-(2-Furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on (**2**) sentez mekanizması

Son aşamada, 4-(2-furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**2**) bileşiği, potasyum karbonat varlığında 2-kloro-*N*-arilasetamitler (**3a-j**) ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanonlar (**4a-f**) ile reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonda öncelikle potasyum karbonat ile piridazinon halkasının N-H bağı iyonize edilir. Bu sayede nükleofilisitesi artırılmış azotun, 2-kloro-*N*-arilasetamit (**3a-j**) ve 2-kloro-1-(4-arilpiperazin-1-il)etanon türevleri (**4a-f**) ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu sonucunda, hedef bileşikler olan 2-[5-(furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6*H*)-il]-*N*-(aril)asetamit (**5a-j**) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2*H*)-onlar (**6a-f**) elde edilmiştir (**Şekil 5.4**).



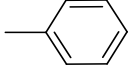
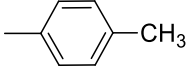
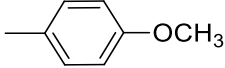
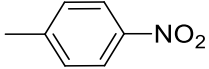
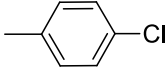
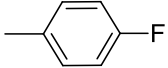
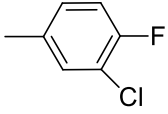
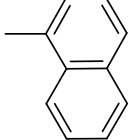
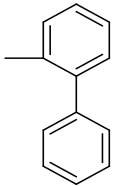
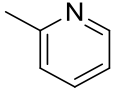
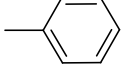
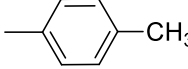
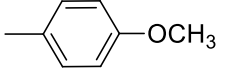
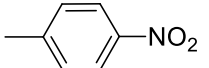
**Şekil 5.4.** 2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6*H*)-il]-*N*-(aril)asetamit (**5a-j**) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2*H*)-on (**6a-f**) türevlerinin sentez mekanizması

Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri **Tablo 5.1**'de verilmiştir.

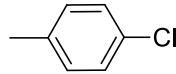

**Tablo 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri

<p style="text-align: center;"><b>5a-j</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>6a-f</b></p>	
Bileşik	Ar	E.D. (°C)	(%) Verim

**Tablo 5.1. (devam)** Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri

5a		124-125	44,89
5b		112	39,32
5c		73	38,24
5d		165-166	37,36
5e		131	45,52
5f		132	55,13
5g		140-141	39,07
5h		165	40,75
5i		158-159	44,74
5j		178	44,29
6a		124	40,31
6b		140	46,55
6c		121-122	47,16
6d		153-154	50,92

**Tablo 5.1. (devam)** Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri

6e		146-147	51,17
6f		105	50,24

Hedef bileşiklerin (**5a-j** ve **6a-f**) yapıları, IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , kütle spektroskopisi ve elementel analiz verileri kullanılarak kanıtlanmıştır. Bileşiklere ait bütün spektral veriler **EK-3'**te verilmiştir.

İlk serideki hedef bileşiklerin (**5a-j**) IR spektrumları incelendiğinde; 3303-3227  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H gerilim, 1719-1640  $\text{cm}^{-1}$ 'de laktam ve amide ait C=O gerilimleri, 1613-1400  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N, C=C gerilim ve N-H bükülme, 1317-1043  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O ve C-N gerilim, 1000-666  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-H bükülme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir. İkinci serideki hedef bileşiklerin (**6a-f**) IR spektrumları incelendiğinde; 3127-3047  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik halka C-H gerilimi, 2996-2810  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H gerilimi, 1679-1641  $\text{cm}^{-1}$ 'de laktam ve amide ait C=O gerilimleri, 1606-1432  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N ve C=C gerilim, 1302-1023  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O ve C-N gerilim, 998-669  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-H bükülme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.

Bileşik **5a-j**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde; furan halkasının 3',4' ve 5' konumundaki protonlar sırasıyla 6,19-6,22 ppm'de dublet, 6,34-6,42 ve 7,36-7,58 ppm aralığında dubletin dubleti olarak görülmüştür. Piridazinon halkasının 5. konumundaki protonlar 6,66-7,06 ppm aralığında singlet ve NH protonuna ait pikler 8,95-10,43 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Fenil halkası üzerindeki protonların ise 6,88-8,36 ppm aralığında pik verdiği görülmüştür. Bileşik **6a-f**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde; piperazin halkasına ait protonlar 3,04-3,21 ppm, 3,62-3,67 ppm ve 3,72-3,80 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Piridazinon halkasının 5. konumundaki proton 6,78 ppm'de singlet, fenil halkası üzerindeki protonlar ise 6,82-8,09 ppm'de multipler olarak görülmüştür. Furan halkasının 3',4' ve 5' konumundaki protonlara ait pikler ise sırasıyla 6,19-6,22 ppm

(dublet), 6,35-6,41 ppm (dubletin dubleti), 7,37-7,58 ppm (dubletin dubleti) aralıklarında gözlenmiştir.

Bileşik **5a-j**'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları incelendiğinde; furan halkasının 3 ve 4 numaralı karbon atomlarının 107-110 ppm, 2 numaralı karbon atomunun ise 149-150 ppm aralıklarında pik verdiği görülmüştür. Laktam karbonili karbonuna ait pik 159-160 ppm'de gözlenirken, amit karboniline ait pik 164-165 ppm aralığında, yapıda bulunan aromatik karbonlar 113-156 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşik **6a-f**'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları incelendiğinde; piperazin halkasındaki karbon atomlarının 41-43 ppm, 44-46 ppm ve 46-50 ppm'de, aromatik karbon atomlarının 113-158 ppm aralıklarında pik verdikleri görülmüştür. Furan halkasının 3 ve 4 numaralı karbon atomlarının 107-110 ppm, 2 numaralı karbon atomunun ise 149-150 ppm aralığında pik verdiği gözlenirken, laktam karbonili karbonuna ait pik 159-160 ppm'de ve piperazinin bağlı olduğu karbonilin karbonuna ait pik ise 164-165 ppm aralığında görülmüştür.

Hedef bileşiklerin (**5a-j ve 6a-f**) Elektrosprey İyonizasyon (ESI<sup>+</sup>) tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumları incelendiğinde gözlenen [M+H]<sup>+</sup> ve [M+Na]<sup>+</sup> iyon pikleri, bileşiklerin yapısını kanıtlamıştır. Ayrıca klor taşıyan **5e**, **5g** ve **6e**'nin kütle spektrumunda, [M+Na+2]<sup>+</sup> izotop iyon pikleri gözlenmiştir.

Yapıları aydınlatılan hedef bileşiklerin (**5a-j ve 6a-f**) *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi (MABA) ile incelenmiş, izonyazit ve bedakilin referans ilaç olarak kullanılmıştır. Sonuçlar **Tablo 4.2**'de verilmiştir.

İlk serideki bileşiklerin (**5a-j**) 50-200  $\mu\text{M}$ , ikinci serideki bileşiklerin (**6a-f**) ise 50-100  $\mu\text{M}$  aralığında MİK değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bileşikler arasından **5e**, **5g**, **5i** ve **6e**'nin (MİK= 50  $\mu\text{M}$ ), *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı serinin en aktif türevleri olduğu gözlenmiştir. Fenil halkasına klor süstitüsyonunun (**5e**, **5g**, **6e**) her iki seri için de aktivitede artışa sebep olduğu bulunmuştur. 2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(aril)asetamit (**5a-j**) türevleri için, fenil

(**5a**, MİK= 200  $\mu$ M) ve piridin (**4j**, MİK= 200  $\mu$ M) gibi küçük grupların yerine bifenil (**5i**, MİK = 50  $\mu$ M) ve naftil (**5h**, MİK= 100  $\mu$ M) gibi daha hacimli grupların gelmesi ile aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca aynı seri için eletron sunan grupların fenil halkasına getirilmesinin (**5b** ve **5c**, MİK= 200  $\mu$ M) aktiviteye katkısının olmadığı görülmüştür. Piperazin halkasının dahil edildiği ikinci seri bileşiklerin (**6a-f**) antimikobakteriyel aktivitesinde önemli bir artış gözlenmemiştir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, antimikobakteriyel aktivite göstermesi beklenen 2-[5-(furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okso-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]-N-(aril)asetamid (**5a-j**) ve 4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-arilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (**6a-f**) olmak üzere, 2-sübstitüe-4-(furan-2-ilmetil)-6-metil-piridazin-3(2H)-on yapısında iki seri bileşik sentezlenerek yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri ile kanıtlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* aktiviteleri izoniyazit ve bedakilin ile karşılaştırmalı olarak test edilmiştir. Bileşik **5e**, **5g**, **5i** ve **6e**'nin (MİK= 50 µM) *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı serinin en aktif türevleri olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte yapıya klor girişinin (**5e**, **5g**, **6e**) her iki seri için de aktivitede artışa sebep olduğu gözlenmiştir. 2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okso-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]-N-(aril)asetamid (**5a-j**) türevleri için, bifenil ve naftil gibi hacimli sübstitüentlerin fenil ve piridin gibi daha küçük gruplara kıyasla aktiviteyi arttırdığı görülmüştür. Piperazin halkasının dahil edildiği ikinci seri bileşiklerin (**6a-f**) antimikobakteriyel aktivitesinde önemli bir artış gözlenmemiştir.

Tez kapsamında yer alan bileşikler kuvvetli antimikobakteriyel etkinlik göstermemekle birlikte, piridazin-3(2H)-on halkasının antitüberküler etkinliğini incelemeye yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Piridazin-3(2H)-on çekirdeğinin ikinci konumuna, antimikobakteriyel aktivitesi bildirilen benzimidazol (160–162), imidazol (163,164), tiyazol (165,166), tiyazolidin-4-on (167,168), pirazol (165,166), 1,3,4-oksadiazol (165,169) gibi heterosiklik halkaların getirilmesinin veya furan/nitrofuran yapısının piridazin-3(2H)-on halkasının farklı bir konumuna dahil edilmesinin antimikobakteriyel aktiviteyi iyileştirebileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva; 2019.
2. Vasava MS, Bhoi MN, Rathwa SK, Borad MA, Nair SG, Patel HD. Drug development against tuberculosis: Past, present and future. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2017;64(4):252–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.03.002>
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–35.
4. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi [Internet]. Ankara; 2019. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz\\_db/dosya/rehbeler/Tuberkuloz\\_Tani\\_ve\\_Tedavi\\_Rehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/rehbeler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf)
5. Guidance E. ECDC guidance on management of contacts of MDR-TB and XDR-TB patients. *Eur Respir J*. 2012;40.
6. Gandhi NR, Brust JCM, Sarita Shah N. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;52(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01350-2018>
7. Mantu D, Cătălina Luca M, Moldoveanu C, Zbancioc G, Mangalagiu II. Synthesis and antituberculosis activity of some new pyridazine derivatives. Part II. *Eur J Med Chem*. 2010;45(11):5164–8.
8. Tan OU, Ozadali K, Yogeewari P, Sriram D, Balkan A. Synthesis and antimycobacterial activities of some new N-acylhydrazone and thiosemicarbazide derivatives of 6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one. *Med Chem Res*. 2012;21(9):2388–94.
9. Verma SK, Irrchhaiya R, Namdeo KP, Singh VK, Khurana S, Singh A. Synthesis and antimicrobial activity of some pyridazinone derivatives. *Biomed Pharmacol J*. 2008;1(1):213–8.
10. Islam, Mojahidul; Siddiqui, Anees A; Rajesh R. Synthesis, antitubercular, antifungal and antibacterial activities of 6-substituted phenyl-2-(3'-Substituted Phenyl Pyridazin-6'-yl)-2, 3, 4, 5-tetrahydropyridazin-3-one. *Drug Synth* [Internet]. 2008;65(3):353–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18646555/>
11. Li D, Zhan P, Liu H, Pannecouque C, Balzarini J, De Clercq E, et al. Synthesis and biological evaluation of pyridazine derivatives as novel HIV-1 NNRTIs. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2013;21(7):2128–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.12.049>

12. Abida M, Alam T, Asif M. Pharmacological activities of pyridazines and pyridazinone Derivatives: A Review on biologically active scaffold. *South Asian Res J Pharm Sci.* 2019;01(01):16–37.
13. Singh J, Sharma D, Bansal R. Pyridazinone: an attractive lead for antiinflammatory and analgesic drug discovery. *Future Med Chem.* 2017;9(1):95–127.
14. Mishra R, Siddiqui AA, Husain A, Rashid M, Prakash A, Tailang M, et al. Synthesis, characterization and antihypertensive activity of some new substituted pyridazine derivatives. *J Chil Chem Soc.* 2011;56(4):856–9.
15. Yue Q, Zhao Y, Hai L, Zhang T, Guo L, Wu Y. First synthesis of novel 3,3'-bipyridazine derivatives as new potent antihepatocellular carcinoma agents. *Tetrahedron* [Internet]. 2015;71(40):7670–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2015.07.063>
16. Asif M, Singh A, Bilkanti L. In-vivo anticonvulsant and In-vitro antitubercular activity of methyl indole derivative of some 6-aryl-4, 5-dihydropyridazin-3(2H)-ones and their expected anticonvulsant mechanisms. *Iran J Pharm Sci.* 2014;9(1):67–80.
17. Akhtar W, Shaquiquzzaman M, Akhter M, Verma G, Khan MF, Alam MM. The therapeutic journey of pyridazinone. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2016;123:256–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.061>
18. Dubey S, Bhosle PA. Pyridazinone: An important element of pharmacophore possessing broad spectrum of activity. *Med Chem Res.* 2015;24(10):3579–98.
19. Asif M, Singh A, Lakshmayya. Development of structurally diverse antitubercular molecules with pyridazine ring. *Chronicles Young Sci.* 2013;4(1):1–8.
20. Husain A, Ahmad A, Bhandari A, Ram V. Synthesis and antitubercular activity of pyridazinone derivatives. *J Chil Chem Soc.* 2011;56(3):778–80.
21. Islam M, Siddiqui AA, Rajesh R, Bakht A, Goyal S. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Oxadiazole Derivatives. *Acta PolPharm.Pharm* [Internet]. 2008;65(4):441447. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19051585/>
22. Utku S, Gökçe M, Aslan G, Bayram G, Ülger M, Emekdaş G, et al. Synthesis and in vitro antimycobacterial activities of novel 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(substituted/nonsubstituted acetophenone) hydrazone. *Turkish J Chem.* 2011;35:331–9.

23. Asif M, Singh A, Khan SA, Husain A. Studies on new substituted pyridazinones: Synthesis and biological evaluation. *Brazilian J Pharm Sci.* 2018;54(3):1–12.
24. Asif M, Abida, Imran M. Synthesis, characterization and antitubercular activity of 6-(aryl)-2-(substituted methyl)-4,5-dihydro(2H)pyridazin-3-one derivatives against mycobacterium tuberculosis H37Rv. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2020;11(2):826–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(2\).826-31](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(2).826-31)
25. Chiarelli LR, Mori M, Beretta G, Gelain A, Pini E, Sammartino JC, et al. New insight into structure-activity of furan-based salicylate synthase (MbtI) inhibitors as potential antitubercular agents. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2019;34(1):823–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1589462>
26. Chiarelli LR, Mori M, Barlocco D, Beretta G, Gelain A, Pini E, et al. Discovery and development of novel salicylate synthase (MbtI) furanic inhibitors as antitubercular agents. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2018;155:754–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.033>
27. Tangallapally RP, Yendapally R, Lee RE, Hevener K, Jones VC, Lenaerts AJM, et al. Synthesis and evaluation of nitrofuranylamides as novel antituberculosis agents. *J Med Chem.* 2004;47(21):5276–83.
28. Fan YL, Wu JB, Ke X, Huang ZP. Design, synthesis and evaluation of oxime-functionalized nitrofuranylamides as novel antitubercular agents. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2018;28(18):3064–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.046>
29. Tangallapally RP, Sun D, Rakesh, Budha N, Lee REB, Lenaerts AJM, et al. Discovery of novel isoxazolines as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2007;17(23):6638–42.
30. Tawari NR, Bairwa R, Ray MK, Rajan MGR, Degani MS. Design, synthesis, and biological evaluation of 4-(5-nitrofuran-2-yl)prop- 2-en-1-one derivatives as potent antitubercular agents. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2010;20(21):6175–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.127>
31. Zuma NH, Aucamp J, N'Da DD. An update on derivatisation and repurposing of clinical nitrofurans. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2019;140:105092. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105092>
32. Zuma NH, Smit FJ, Seldon R, Aucamp J, Jordaan A, Warner DF, et al. Single-step synthesis and in vitro anti-mycobacterial activity of novel nitrofurantoin analogues. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020;96(December 2019):103587.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103587>

33. Tišler M, Stanovnik B. Advances in Pyridazine Chemistry. In: Katritzky ARBT-A in HC, editor. Academic Press; 1990. p. 385–474.
34. Lee S-G, Kim J-J, Kim H-K, Kweon D-H, Kang Y-J, Cho S-D, et al. Recent Progress in Pyridazin-3(2H)-Ones Chemistry. Vol. 8, Current Organic Chemistry. 2004. p. 1463–80.
35. Boukharsa Y, Zaoui Y, Taoufik J, Ansar M. Review Article Pyridazin-3(2H)-ones : Synthesis , reactivity , applications in pharmacology and agriculture. J Chem Pharm Res. 2014;6(12):297–310.
36. Lenhert AG, Castle RN. Pyridazines. Castle RN, editor. Vol. 28, The Chemistry of heterocyclic compounds. John Wiley and Sons; 1973.
37. Matrai E. Infrared spectroscopic studies on polarity and tautomerism of 3 (2H)-pyridazinone derivatives. J Mol Struct [Internet]. 1997;408:467–71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(96\)09732-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(96)09732-3)
38. Haider N, Holzer W. Product class 8: pyridazines. In: Yamamoto Y, editor. Science of Synthesis. Stuttgart: Thieme; 2004. p. 127.
39. Asif M, Singh A. Exploring potential, synthetic methods and general chemistry of pyridazine and pyridazinone: A brief introduction. Int J ChemTech Res. 2010;2(2):1112–28.
40. M. Tišler BS. Pyridazines [Internet]. Vol. 9. Elsevier; 1968. 211–320 p. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60374-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60374-8)
41. Dogruer DS, Sahin MF, Ünlü S, Ito S. Studies on some 3(2H)-pyridazinone derivatives with antinociceptive activity. Arch Pharm (Weinheim). 2000;333(4):79–86.
42. Zhang J, Morton HE, Ji J. Confirmation and prevention of halogen exchange: practical and highly efficient one-pot synthesis of dibromo- and dichloropyridazinones. Tetrahedron Lett. 2006;47(49):8733–5.
43. Humphries PS, Oliver RM. Facile synthesis of 4,5-disubstituted-3(2H)-pyridazinones. Tetrahedron Lett [Internet]. 2009;50(22):2682–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.144>
44. Dang M, Liu M, Huang L, Ou X, Long C, Liu X, et al. Design, synthesis, and bioactivities of novel pyridazinone derivatives containing 2-phenylthiazole or oxazole skeletons. J Heterocycl Chem. 2020;57(11):4088–98.
45. Kuraishi T. 4, 5-Substituted Pyridazines. VII. Synthesis and Acylation of 3, 4-Dichloro-5-aminopyridazine. Chem Pharm Bull [Internet]. 1958;6(6):641–4.

Available from: <https://doi.org/10.1248/cpb.6.641>

46. Estevez I, Raviña E, Sotelo E. Pyridazines. XV. Synthesis of 6-aryl-5-amino-3(2H)-pyridazinones as potential platelet aggregation inhibitors. *J Heterocycl Chem*. 1998;35(6):1421–8.
47. Husain A, Drabu S, Kumar N, Alam MM, Ahmad A. Synthesis and biological evaluation of some new pyridazinone derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2011;26(5):742–8.
48. Li CS, Brideau C, Chan CC, Savoie C, Claveau D, Charleson S, et al. Pyridazinones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2003;13(4):597–600.
49. El-Ziaty AK, Abou-Elmagd WSI, Ramadan SK, Hashem AI. Synthesis and biological screening of some chromonyl-substituted heterocycles derived from 2(3H)-furanone derivative. *Synth Commun [Internet]*. 2017;47(5):471–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2016.1271896>
50. Akbas E, Berber I, Sener A, Hasanov B. Synthesis and antibacterial activity of 4-benzoyl-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and derivatives. *Farmaco*. 2005;60(1):23–6.
51. Moreau S, Coudert P, Rubat C, Gardette D, Vallee-Goyet D, Couquelet J, et al. Synthesis and Anticonvulsant Properties of New Benzylpyridazine Derivatives. *J Med Chem*. 1994;37(14):2153–60.
52. Munekazu IINUMA, Toshiyuki TANAKA, Mizuo MIZUNO, Tomoyuki KATSUZAKI HO. Anticonvulsant Activity of 3-oxo-5-substituted Benzylidene-6-methyl-(4H)-2-pyridazinylacetamides, 2-pyridazinylacetylhydrazides. *Chem Pharm Bull*. 1990;38(11):3009–13.
53. Jakhmola V, Jawla S, Tangri P, Mishra R. A Review on Synthetic Protocols of Pyridazine and Pyridazone Analogues. *Indo Glob J Pharm Sci*. 2016;6(2):65–71.
54. Wermuth C, Schlewer G, Bourguignon J, Maghioros G. 3-Aminopyridazine Derivatives with Atypical Antidepressant, Serotonergic, and Dopaminergic Activities. 1989;32(3):528–37. Available from: <https://doi.org/10.1021/jm00123a004>
55. Tronche PCJCP. A new synthetic route to 4,6-diarylpyridazinones and some of their derivatives. *J Heterocycl Chem*. 1988;25(3):799–802.
56. Kojima A, Kohno Y. A mild and efficient synthesis of a chiral pyridazinone derivative. *Tetrahedron [Internet]*. 2013;69(5):1658–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2012.11.072>

57. Lee B, Kang P, Lee KH, Cho J, Nam W, Lee WK, et al. Solid-state and solvent-free synthesis of azines, pyrazoles, and pyridazinones using solid hydrazine. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2013;54(11):1384–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.106>
58. Rubinstein H, Skarbek J, Feuer H. Reactions of 3-Carboxyacryloylhydrazine and the Formation of Maleimides, Isomaleimides, and Pyridazinones. *J Org Chem* [Internet]. 1971;36(22):3372–3376. Available from: <https://doi.org/10.1021/jo00821a023>
59. Zare L, Ollah N, Yahyazadeh A, Nikpassand M. Ultrasonics Sonochemistry Ultrasound-promoted regio and chemoselective synthesis of pyridazinones and phthalazinones catalyzed by ionic liquid [bmim] Br / AlCl<sub>3</sub>. *Ultrason - Sonochemistry* [Internet]. 2012;19(4):740–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2011.11.008>
60. Kumar D, Carron R, Calle CD La, Jindal DP, Bansal R. Synthesis and evaluation of 2-substituted-6-phenyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones as potent inodilators. *Acta Pharm.* 2008;58(4):393–405.
61. Siddiqui AA, Mishra R, Shaharyar M. Synthesis, characterization and antihypertensive activity of pyridazinone derivatives. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2010;45(6):2283–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.003>
62. Berna A, Özdemir Z, Sari S, Utku S, Uysal M. A new series of pyridazinone derivatives as cholinesterases inhibitors: Synthesis, in vitro activity and molecular modeling studies. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2019;71:1253–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2019.07.006>
63. Druey PSJ. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 10. Mitteilung. Pyridazine VII. Zur neuen Pyridazin-Synthese. Methylpyridazine. *Helv Chim Acta.* 1954;37(5):1467–71.
64. Özdemir Z, Alagöz MA, Akdemir AG, Özçelik AB, Özçelik B, Uysal M. Studies on a novel series of 3(2H)-pyridazinones: Synthesis, molecular modelling, antimicrobial activity. *J Res Pharm.* 2019;23(5):960–72.
65. Baytaş S, İnceler N, Mavaneh KF, Uludağ MO, Abacıoğlu N, Gökçe M. Synthesis of antipyrine/pyridazinone hybrids and investigation of their in vivo analgesic and anti-inflammatory activities. *Turkish J Chem.* 2012;36:734–48.
66. Tiryaki D, Sukuroglu M, Dogruer DS. Synthesis of some new 2,6-disubstituted-3(2H)-pyridazinone derivatives and investigation of their analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Med Chem Res.* 2012;22(6):2553–60.

67. Alonazy HS, Al-hazimi HMA, Korraa MMS. Novel 5,6-bis-(4-substitutedphenyl)-2H(3)-pyridazinones: Synthesis and reactions. Arab J Chem [Internet]. 2009;2(2):101–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2009.10.005>
68. El-Dean AMK, El-Gaby MSA, Gaber AM, Eyada HA, Al-Kamali ASN. Novel Synthesis of Thieno[2,3-c]Pyridazine and Pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazine Derivatives. Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem [Internet]. 2005;180(2):413–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/104265090509216>
69. Lintholter S, Kristensen AB, Rosenorn R, Nielsen SE, Kaaber H. Pyridazine Studies. I. The Preparation of Some 3,6-Disubstituted 4-Methyl-pyridazines. Acta Chem Scand. 1961;15:1660–6.
70. Eichenberger K, Staehelin A, Druey J. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 8. Mitteilung. Pyridazine V. Alkylierungen und Umlagerungen in der Reihe des cyclischen Maleinsäurehydrazids. Helv Chim Acta. 1954;37(3):837–48.
71. Gokçe M, Dogruer D, Sahin MF. Synthesis and antinociceptive activity of 6-substituted-3-pyridazinone derivatives. Farmaco. 2001;56(3):233–7.
72. Sayed SM, Khalil MA, Ahmed MA, Raslan MA. Synthesis of new pyridazin-6-ones, pyridazin-6-imines, 4-pyridazinals, and pyridines. Synth Commun. 2002;32(3):481–95.
73. Ghate MD, Jadhav VB, Shastri LA, Kulkarni M V., Kulkarni GM, Chen CH, et al. 5-Phenylpyridazinones-A serendipitous route from coumarins. Tetrahedron Lett. 2008;49(28):4394–6.
74. Lim YJ, Angela M, Buonora PT. Conversion of  $\gamma$ -bicyclic lactams to 4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-ones. Tetrahedron Lett. 2003;44(42):7799–801.
75. Zare L, Mahmoodi N, Yahyazadeh A, Mamaghani M, Tabatabaeian K. An Efficient One-Pot Synthesis of Pyridazinones and Phthalazinones Using HY-Zeolite. J Heterocycl Chem. 2011;48(4):864–7.
76. Alex K, Tillack A, Schwarz N, Beller M. First synthesis of 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones via Zn-mediated hydrohydrazination. Tetrahedron Lett. 2008;49(31):4607–9.
77. Boulton A, Tisler M, Stanovnik B, Katritzky A. Advances in Heterocyclic Chemistry. In: Advances in Heterocyclic Chemistry. New York: Academic Press; 1968.
78. Nitta Y, Yoneda F, Ohtaka T, Kato T. Pyridazin-derivate. V. Synthese der



- Derivate des 6-Phenyl-3 (2H)-pyridazinons. *Chem Pharm Bull.* 1964;12(1):69–73.
79. Meshram HM, Reddy BC, Goud PR. Triton B–Mediated Mild, Convenient, and Efficient Method for the Selective Alkylation of Cyclic Secondary Amines and Thiols. *Synth Commun* [Internet]. 2009;39(13):2297–303. Available from: <https://doi.org/10.1080/00397910802654740>
  80. Yamada T, Ohki M. Phase-Transfer Catalyzed N-Alkylation of 3(2H)-Pyridazinones (3-Oxo-2,3-dihydropyridazines). *Synthesis* (Stuttg). 1981;(8):631–3.
  81. Sotelo E, Raviña E. Pyridazine derivatives. XXIV. Efficient N-methylation of diversely substituted 3(2H)-pyridazinones using N,N-dimethylformamide dimethylacetal. *Synth Commun* [Internet]. 2002;32(11):1675–80. Available from: <https://doi.org/10.1081/SCC-120004258>
  82. Gökçe M, Bakir G, Şahin MF, Küpeli E, Yeşilada E. Synthesis of new Mannich bases of arylpyridazinones as analgesic and anti-inflammatory agents. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2005;55(6):318–25.
  83. Pilgram KH, Pollard GE. 4(And 5)-cyclopropylamino-5(and 4)halo-3(2H)pyridazinones. Formation and characterization of isomers. 1977;14(6):1039–43.
  84. Pattison G, Sandford G, Yufit DS, Howard JAK, Christopher JA, Miller DD. Polysubstituted pyridazinones from sequential nucleophilic substitution reactions of tetrafluoropyridazine. *J Org Chem.* 2009;74(15):5533–40.
  85. Takaya M, Yamashita T, Yamaguchi A, Kohara H. Studies on pyridazinone derivatives. IX. Synthesis and hemostatic activity of 2,4,5-trisubstituted-3 (2H)-pyridazinones. *Yakugaku Zasshi.* 1978;98(11):1530–5.
  86. Konečný V, Kováč Š, Varkonda Š. Synthesis, spectral properties, and IHR of 2,4,5-trisubstituted 3-oxo-2H-pyridazines. *Chem Pap.* 1985;39(4):513–26.
  87. Dajka-Halász B, Monsieurs K, Éliás O, Károlyházy L, Tapolcsányi P, Maes BUW, et al. Synthesis of 5H-pyridazino[4,5-b]indoles and their benzofurane analogues utilizing an intramolecular Heck-type reaction. *Tetrahedron.* 2004;60(10):2283–91.
  88. Mason JW, Salisbury RG. Studies in the Diazine System II. A New Synthesis of 1-Alkyl-6(1H)-pyridazinones. *J Heterocycl Chem* [Internet]. 1968;5(4):555–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570050418>
  89. Wu B, Wang HL, Pettus L, Wurz RP, Doherty EM, Henkle B, et al. Discovery of pyridazinopyridinones as potent and selective p38 mitogen-activated protein

- kinase inhibitors. *J Med Chem.* 2010;53(17):6398–411.
90. Baddar G, Nosseir MH, Messiha N. Pyridazines. Part IV. Action of Grignard Reagents on 6-Methyl- and 4,5-Dihydro-6-*a*-styryl -pyridazin-3(2H)-ones. *J Chem Soc [Internet].* 1972;3:1091–4. Available from: <https://doi.org/10.1039/P19720001091>
  91. Baddar FG, Latif N, Nada AA. Pyridazines. Part III. Synthesis of 6-aryl-2,3,4,5-tetra-hydro- and -2,3-dihydro-pyridazin-3-ones and 3,6-diarylpyridazines. *J Chem Soc [Internet].* 1965;7005–8. Available from: <https://doi.org/10.1039/JR9650007005>
  92. Kashima C, Katoh A, Fukasawa M, Omote Y. Reaction of 6-Phenyl-2-(*p*-toluenesulfonyl)-3(2H)pyridazinone with Grignard Reagents. *J H.* 1985;22(3):927–30.
  93. Bertani B, Bonanomi G, Capelli AM, Checchia A, Di Fabio R, Gentile G, et al. Azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives as modulators of dopamine D3 receptors. WO2007113232 A1, 2007. p. 122.
  94. Yamada T, Nobuhara Y, Yamaguchi A, Ohki M. Pyridazinones. 1. Synthesis and Antisecretory and Antiulcer Activities of Thio Amide Derivatives. *J Med Chem.* 1982;25(8):975–82.
  95. Coelho A, Sotelo E. Straightforward entry to libraries of diversely substituted azinones by a consecutive aza-Michael/palladium-catalyzed functionalization strategy. *J Comb Chem.* 2006;8(3):388–400.
  96. Şahin MF, Badiçoglu B, Gökçe M, Küpeli E, Yeşilada E. Synthesis and analgesic and antiinflammatory activity of methyl 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-ylacetate derivatives. *Arch Pharm (Weinheim).* 2004;337(8):445–52.
  97. Kalai F El, Çınar EB, Lai C-H, Daoui S, Chelfi T, Allali M, et al. Synthesis, spectroscopy, crystal structure, TGA/DTA study, DFT and molecular docking investigations of (E)-4-(4-methylbenzyl)-6-styrylpyridazin-3(2H)-one. *J Mol Struct.* 2020;1228:129435.
  98. Saeed MM, Khalil NA, Ahmed EM, Eissa KI. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel pyridazine and pyridazinone derivatives as non-ulcerogenic agents. *Arch Pharm Res.* 2012;35(12):2077–92.
  99. Yanai M, Takeda S, Nishikawa M. Studies on the Heterocyclic Compounds. XXI. A New Alkylation of Pyridazines with Nitromethane and Nitroethane. *Chem Pharm Bull.* 1977;25(8):1856–61.
  100. Isaac M, Slassi A, Edwards L, Dove P, Xin T, Stefanac T. MGLUR5

MODULATORS [Internet]. WO/2008/041075, 2008. p. 54. Available from: <https://patentimages.storage.googleapis.com/e6/ba/98/7a4c39c2903191/WO2008041075A1.pdf>

101. Gökçe M, Şahin MF, Küpeli E, Yeşilada E. Synthesis and evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activity of new 3(2H)-pyridazinone derivatives. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2004;54(7):396–401.
102. Wagner UG, Kratky C, Kappe T. Pyridazines with heteroatom substituents in position 3 and 5, part 1: 5-Hydroxy-3(2H)-pyridazinone and its derivatives. *Monatshefte für Chemie / Chem Mon* [Internet]. 1989;120:329–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00811746>
103. Besada P, Costas T, Vila N, Chessa C, Terán C. Synthesis and complete assignment of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of 6-substituted and 2,6-disubstituted pyridazin-3(2H)-ones. *Magn Reson Chem.* 2011;49(7):437–42.
104. Dede B, Avcı D, Bahçeli S. Study on the 4-ethoxy-2-methyl-5-(4-morpholinyl)-3(2H)-pyridazinone using FT-IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, UV-vis spectroscopy, and DFT/HSEH1PBE method. *Can J Phys.* 2018;96(9):1–29.
105. Banerjee S, Mazumdar S. Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Technique to Access the Information beyond the Molecular Weight of the Analyte. *Int J Anal Chem.* 2012;2012:1–40.
106. Reniero F, Vicente JL, Chassaigne H, Holland M, Tirendi S, Kolar K, et al. Report on characterisation of New Psychoactive Substances (NPS). *JRC Sci Policy Reports.* 2014;30.
107. Costas T, Costas-Lago MC, Vila N, Besada P, Cano E, Terán C. New platelet aggregation inhibitors based on pyridazinone moiety. *Eur J Med Chem.* 2015;94:113–22.
108. Rathish IG, Javed K, Bano S, Ahmad S, Alam MS, Pillai KK. Synthesis and blood glucose lowering effect of novel pyridazinone substituted benzenesulfonylurea derivatives. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2009;44(6):2673–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.12.013>
109. Boukharsa Y, Meddah B, Tiendrebeogo RY, Ibrahim A, Taoufik J, Cherrah Y, et al. Synthesis and antidepressant activity of 5-(benzo[b]furan-2-ylmethyl)-6-methylpyridazin-3(2H)-one derivatives. *Med Chem Res.* 2016;25(3):494–500.
110. Abdelbaset M, Abdel-Aziz M, Abuo-Rahma G, Ramadan M, Abdelrahman M. Pyridazinones and pyrrolones as promising Scaffolds in Medicinal Chemistry. *J Adv Biomed Pharm Sci.* 2019;2(1):19–28.

111. Bansal R, Thota S. Pyridazin-3(2H)-ones: The versatile pharmacophore of medicinal significance. *Med Chem Res*. 2013;22(6):2539–52.
112. Asif M. Some Recent Approaches of Biologically Active Substituted Pyridazine and Phthalazine Drugs. *Curr Med Chem*. 2012;19(18):2984–91.
113. Sallam MS, El-Hashash MA, Dalal MAE. Synthesis and antimicrobial activity of some novel substituted pyridazin-3(2H)-ones containing 1,3,4-thiadiazole moiety. *Med Chem Res [Internet]*. 2016;25(2):369–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00044-015-1492-8>
114. Kuang R, Wu H, Ting PC, Aslanian RG, Cao J, Kim DW, et al. The optimization of pyridazinone series of glucan synthase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett [Internet]*. 2012;22(16):5268–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.06.091>
115. Lu D, Liu F, Xing W, Tong X, Wang L, Wang Y, et al. Optimization and Synthesis of Pyridazinone Derivatives as Novel Inhibitors of Hepatitis B Virus by Inducing Genome-free Capsid Formation. *ACS Infect Dis*. 2017;3(3):199–205.
116. Wang YJ, Lu D, Xu Y Bin, Xing WQ, Tong XK, Wang GF, et al. A novel pyridazinone derivative inhibits hepatitis B virus replication by inducing genome-free capsid formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(11):7061–72.
117. Shiryaev VA, Radchenko E V., Palyulin VA, Zefirov NS, Bormotov NI, Serova OA, et al. Molecular design, synthesis and biological evaluation of cage compound-based inhibitors of hepatitis C virus p7 ion channels. *Eur J Med Chem*. 2018;158:214–35.
118. Sukoroglu M, Ergun A, Unl S, Sahin F, Kupeli E, Yesilada E, et al. Synthesis, Analgesic, and Anti-Inflammatory Activities of [6-(3,5-Dimethyl-4-Chloropyrazole-1-yl)-3(2H)-Pyridazinon-2-yl]Acetamides. *Arch Pharm Res [Internet]*. 2005;28(5):509–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02977751>
119. Chintakunta VK, Akella V, Vedula MS, Mamnoor PK, Mishra P, Casturi SR, et al. 3-O-Substituted benzyl pyridazinone derivatives as COX inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2002;37:339–47.
120. Wang T, Dong Y, Wang LC, Xiang BR, Chen Z, Qu LB. Design, synthesis and structure-activity relationship studies of 6-phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone derivatives as cardiostimulant agents. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2008;58(11):569–73.
121. Curran W V, Ross A. 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A series of hypotensive agents. *J Med Chem*. 1974;17(3):273–81.

122. Bansal R, Kumar D, Carron R, Calle C De. Synthesis and vasodilatory activity of some amide derivatives of 6-(4-carboxymethoxyphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2009;44(11):4441–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.006>
123. Coelho A, Sotelo E, Fraiz N, Yáñez M, Laguna R, Cano E, et al. Pyridazines. Part 36: Synthesis and antiplatelet activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2004;14(2):321–4.
124. Crespo A, Meyers C, Coelho A, Yáñez M, Fraiz N, Sotelo E, et al. Pyridazines part 41: Synthesis, antiplatelet activity and SAR of 2,4,6-substituted 5-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)- or 5-(3-phenylprop-2-enoyl) pyridazin-3(2H)-ones. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2006;16(4):1080–3.
125. Sotelo E, Fraiz N, Ya M, Laguna R, Cano E, Ravin E. Pyridazines. Part 28: 5-alkylidene-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones, a new family of platelet aggregation inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2002;12(12):1575–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00246-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00246-9)
126. Sotelo E, Fraiz N, Yáez M, Terrades V, Laguna R, Cano E, et al. Pyridazines. Part XXIX: Synthesis and platelet aggregation inhibition activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. Novel aspects of their biological actions. *Bioorganic Med Chem*. 2002;10(9):2873–82.
127. Ovais S, Javed K, Yaseen S, Bashir R, Rathore P, Yaseen R, et al. Synthesis, antiproliferative and anti-inflammatory activities of some novel 6-aryl-2-(p-(methanesulfonyl)phenyl)-4,5-dihydropyridazi-3(2H)-ones. *Eur J Med Chem*. 2013;67:352–8.
128. Murty MSR, Rao BR, Ram KR, Yadav JS, Antony J, Anto RJ. Synthesis and preliminary evaluation activity studies of novel 4-(aryl/heteroaryl-2-ylmethyl)-6-phenyl-2-[3-(4-substitutedpiperazine-1-yl) propyl]pyridazin-3(2H)-one derivatives as anticancer agents. *Med Chem Res*. 2012;21(10):3161–9.
129. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, May H, Lee OYC, Feldman M, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. *Tuberculosis*. 2015;95(S1):S122–6.
130. Mishra SK, Tripathi G, Kishore N, Singh RK, Singh A, Tiwari VK. Drug development against tuberculosis: Impact of alkaloids. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2017;137:504–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.005>
131. Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, McNerney R, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 3):S102–18.

132. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;49(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
133. Fernandes GF dos S, Salgado HRN, Santos JL dos. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Crit Rev Anal Chem* [Internet]. 2017;47(4):298–308. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408347.2017.1281098>
134. Lorenzo D, Mousa SA. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and current status of rapid molecular diagnostic testing. *Acta Trop* [Internet]. 2011;119(1):5–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.04.008>
135. Zimhony O, Cox JS, Welch JT, Vilchèze C, Jacobs WR. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med*. 2000;6(9):1043–7.
136. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Research* [Internet]. 2001;2(3):164. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11686881/>
137. Yendapally R, Lee RE. No Title. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008;18(5)(Design, Synthesis and Evaluation of Novel Ethambutol Analogues):1607–11.
138. Arbex MA, Varella M de CL, Siqueira HR de, Mello FAF de. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):626–40.
139. Ramanathan MR, Howell CK, Sanders JM. *Drugs in Tuberculosis and Leprosy* [Internet]. 1st ed. Vol. 40, *Side Effects of Drugs Annual*. Elsevier B.V.; 2018. 363–376 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.seda.2018.06.014>
140. Tiberi S, Scardigli A, Centis R, D’Ambrosio L, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama MÁ, et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis*. 2017;56:181–4.
141. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der heijden YF, Mayer C, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(4):819–31.
142. Thee S, Garcia-Prats AJ, Donald PR, Hesseling AC, Schaaf HS. A review of the use of ethionamide and prothionamide in childhood tuberculosis. *Tuberculosis* [Internet]. 2016;97:126–36. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2015.09.007>

143. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(10):1257–66.
144. DONOWITZ GR, COX HL. Linezolid and Other Oxazolidinones. *Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis.* 2010;471–4.
145. Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, Germishuizen WA, Anderson R. Clofazimine: Current status and future prospects. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):290–8.
146. Wong EB, Cohen KA, Bishai WR. Rising to the challenge: New therapies for tuberculosis. *Trends Microbiol [Internet].* 2013;21(9):493–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2013.05.002>
147. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization. 2014. 464 p.
148. Alahari A, Trivelli X, Guérardel Y, Dover LG, Besra GS, Sacchetti JC, et al. Thiacetazone, an antitubercular drug that inhibits cyclopropanation of cell wall mycolic acids in mycobacteria. *PLoS One.* 2007;2(12).
149. Sahu NP, Pal C, Mandal NB, Banerjee S, Raha M, Kundu AP, et al. Synthesis of a novel quinoline derivative, 2-(2-methylquinolin-4-ylamino)-N-phenylacetamide - A potential antileishmanial agent. *Bioorganic Med Chem.* 2002;10(6):1687–93.
150. Sharma RK, Younis Y, Mugumbate G, Njoroge M, Gut J, Rosenthal PJ, et al. Synthesis and structure-activity-relationship studies of thiazolidinediones as antiplasmodial inhibitors of the Plasmodium falciparum cysteine protease falcipain-2. *Eur J Med Chem [Internet].* 2015;90:507–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.061>
151. Desai AD, Chikhaliya KH. Synthesis and Studies of 1-[2-(Aryl Amino-2-Oxo Ethyl)Amino] -4-(N-Methyl Piperazino)-Benzene Derivatives. *E-Journal Chem [Internet].* 2005;2(1):15–20. Available from: <https://doi.org/10.1155/2005/575290>
152. Peixoto IN, Souza HDS, Lira BF, Silva DF, Lima EO, Barbosa-Filho JM, et al. Synthesis and Antifungal Activity Against Candida Strains of Mesoionic System Derived From 1,3-Thiazolium-5-thiolate. *J Braz Chem Soc [Internet].* 2016;27(10):S1–19. Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160063>

153. Kamiński K, Wiklik B, Obniska J. Synthesis and anticonvulsant activity of new N-phenyl-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)acetamide derivatives. *Med Chem Res.* 2015;24(7):3047–61.
154. Baraldi PG, Preti D, Tabrizi MA, Fruttarolo F, Saponaro G, Baraldi S, et al. N6-[(Hetero)aryl/(cyclo)alkyl-carbamoyl-methoxy-phenyl]-(2-chloro)-5'-N-ethylcarboxamido-adenosines: The first example of adenosine-related structures with potent agonist activity at the human A2B adenosine receptor. *Bioorganic Med Chem.* 2007;15(7):2514–27.
155. Singh DCP, Hashim SR, Singhal RG. Synthesis and antimicrobial activity of some new thioether derivatives of quinoxaline. *E-Journal Chem.* 2011;8(2):635–42.
156. Pace V, Castoldi L, Holzer W. Addition of lithium carbenoids to isocyanates: A direct access to synthetically useful N-substituted 2-haloacetamides. *Chem Commun.* 2013;49(75):8383–5.
157. Patil V, Tilekar K, Mehendale-Munj S, Mohan R, Ramaa CS. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives. *Eur J Med Chem [Internet].* 2010;45(10):4539–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.014>
158. Banerjee A, Patil S, Pawar MY, Gullapalli S, Gupta PK, Gandhi MN, et al. Imidazopyridazinones as novel PDE7 inhibitors: SAR and in vivo studies in Parkinson's disease model. *Bioorganic Med Chem Lett [Internet].* 2012;22(19):6286–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.077>
159. Meng Q, Hesse M. N-N Bond Cleavage: A Route to Macrocyclic Dilactams. *Synlett [Internet].* 1990;(3):148–50. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-1990-21015>
160. Keri RS, Rajappa CK, Patil SA, Nagaraja BM. Benzimidazole-core as an antimycobacterial agent. *Pharmacol Reports [Internet].* 2016;68(6):1254–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.08.002>
161. Sirim MM, Krishna VS, Sriram D, Unsal Tan O. Novel benzimidazole-acrylonitrile hybrids and their derivatives: Design, synthesis and antimycobacterial activity. *Eur J Med Chem [Internet].* 2020;188:112010. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.112010>
162. Yadav S, Narasimhan B, Lim SM, Ramasamy K, Vasudevan M, Shah SAA, et al. Synthesis and evaluation of antimicrobial, antitubercular and anticancer activities of benzimidazole derivatives. *Egypt J Basic Appl Sci [Internet].* 2018;5(1):100–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2017.11.001>



163. Pandey J, Tiwari VK, Verma SS, Chaturvedi V, Bhatnagar S, Sinha S, et al. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2009;44(8):3350–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.02.013>
164. Pieroni M, Wan B, Zuliani V, Franzblau SG, Costantino G, Rivara M. Discovery of antitubercular 2,4-diphenyl-1H-imidazoles from chemical library repositioning and rational design. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015;100:44–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.05.048>
165. Sharma S, Sharma PK, Kumar N, Dudhe R. A review on various heterocyclic moieties and their antitubercular activity. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2011;65(4):244–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2011.04.005>
166. Takate SJ, Shinde AD, Karale BK, Akolkar H, Nawale L, Sarkar D, et al. Thiazolyl-pyrazole derivatives as potential antimycobacterial agents. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2019;29(10):1199–202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.03.020>
167. Trotsko N. Antitubercular properties of thiazolidin-4-ones – A review. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2021;215:113266. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113266>
168. Subhedar DD, Shaikh MH, Arkile MA, Yeware A, Sarkar D, Shingate BB. Facile synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones as antitubercular agents. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2016;26(7):1704–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.056>
169. Dhumal ST, Deshmukh AR, Bhosle MR, Khedkar VM, Nawale LU, Sarkar D, et al. Synthesis and antitubercular activity of new 1,3,4-oxadiazoles bearing pyridyl and thiazolyl scaffolds. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2016;26(15):3646–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.093>

## 8. EKLER

### EK 1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

#### BAZI 2-SÜBSTİTÜE-4-(FURAN-2-İLMETİL)-6-METİLPİRİDAZİN-3(2H)-ON TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

##### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>22</b>	% <b>21</b>	% <b>5</b>	% <b>9</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

##### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>10</b>
<b>2</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>5</b>
<b>3</b>	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% <b>2</b>
<b>4</b>	<a href="http://dspace.gazi.edu.tr">dspace.gazi.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://vetdergi.kafkas.edu.tr">vetdergi.kafkas.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="http://www.freepatentsonline.com">www.freepatentsonline.com</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>9</b>	<a href="http://www.tandfonline.com">www.tandfonline.com</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

## EK 2: Dijital Makbuz



### Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

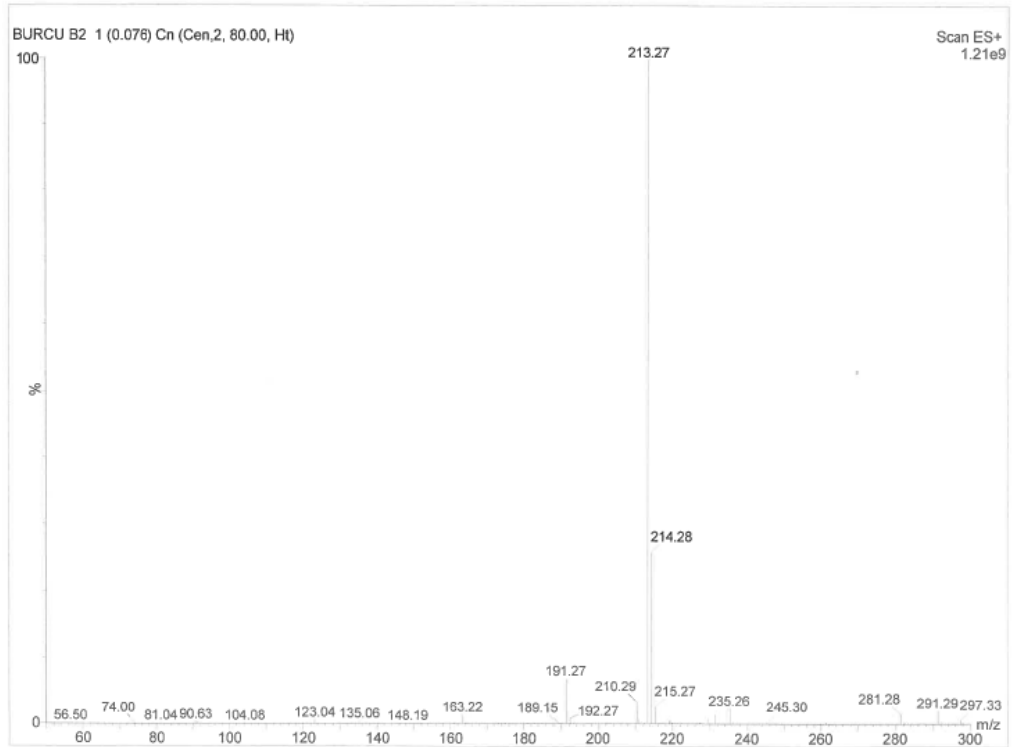
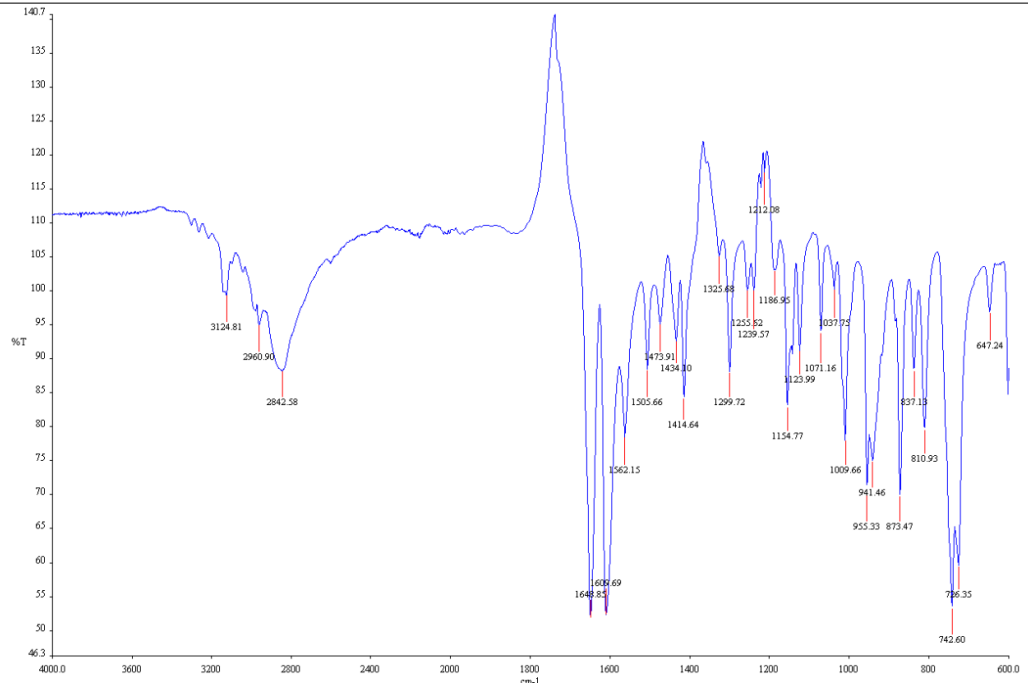
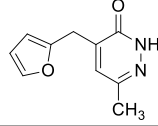
The first page of your submissions is displayed below.

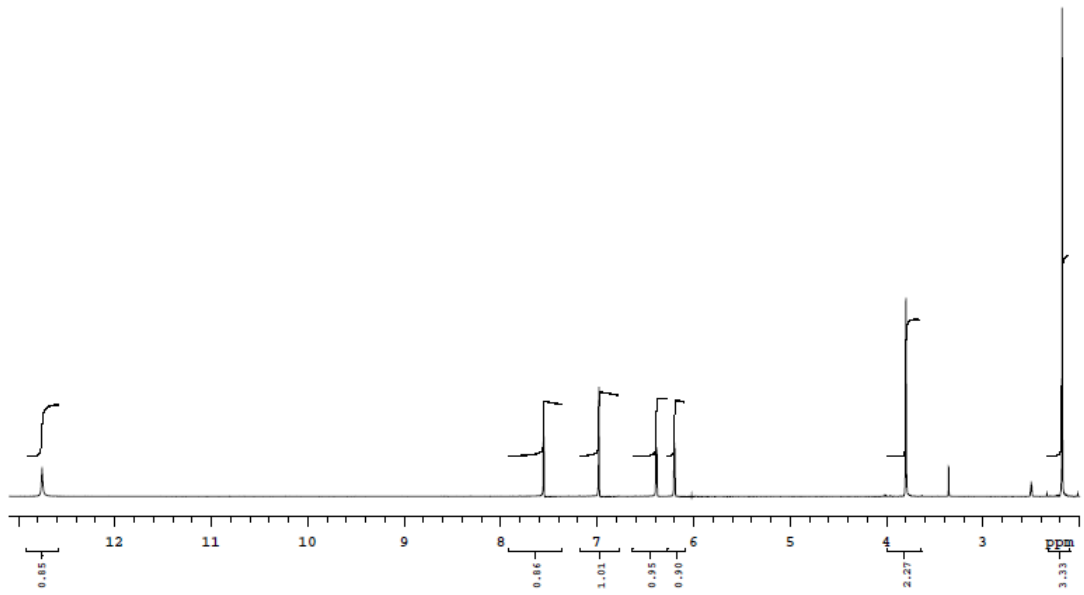
Submission author: **Burcu Karayavuz**  
Assignment title: **YL-burcu**  
Submission title: **BAZI 2-SÜBSTİTÜE-4-(FURAN-2-İLMETİL)-6-METİLPİRİDAZİN-3(...**  
File name: **BURCU\_TEZ-turnitin.doc**  
File size: **8.74M**  
Page count: **149**  
Word count: **14,395**  
Character count: **113,593**  
Submission date: **02-Jul-2021 11:44AM (UTC+0300)**  
Submission ID: **1614880621**



### EK-3: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verileri

#### 4-(2-Furilmetil)-6-metilpiridazin-3(2H)-on (2)





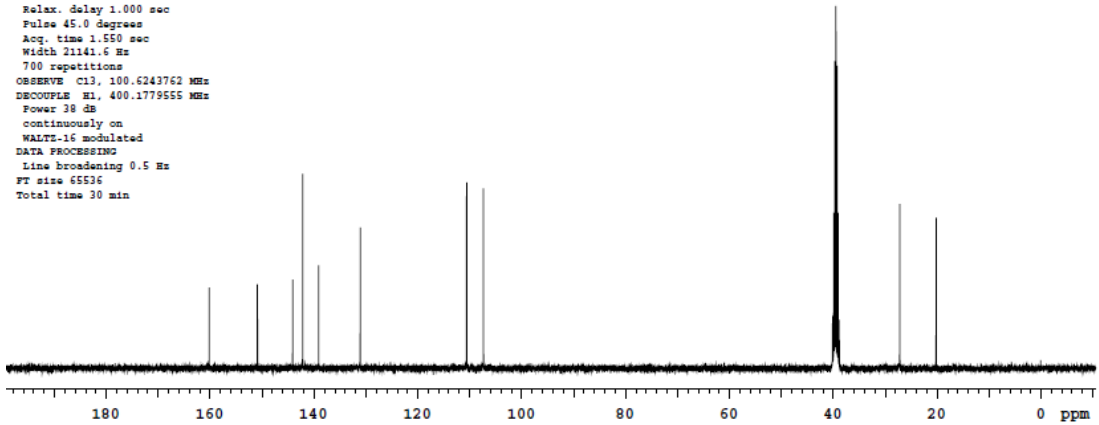
B2

Sample Name:  
B2  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
B2\_20210220\_01  
FidFile: CARBON\_01  
  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: Feb 20 2021



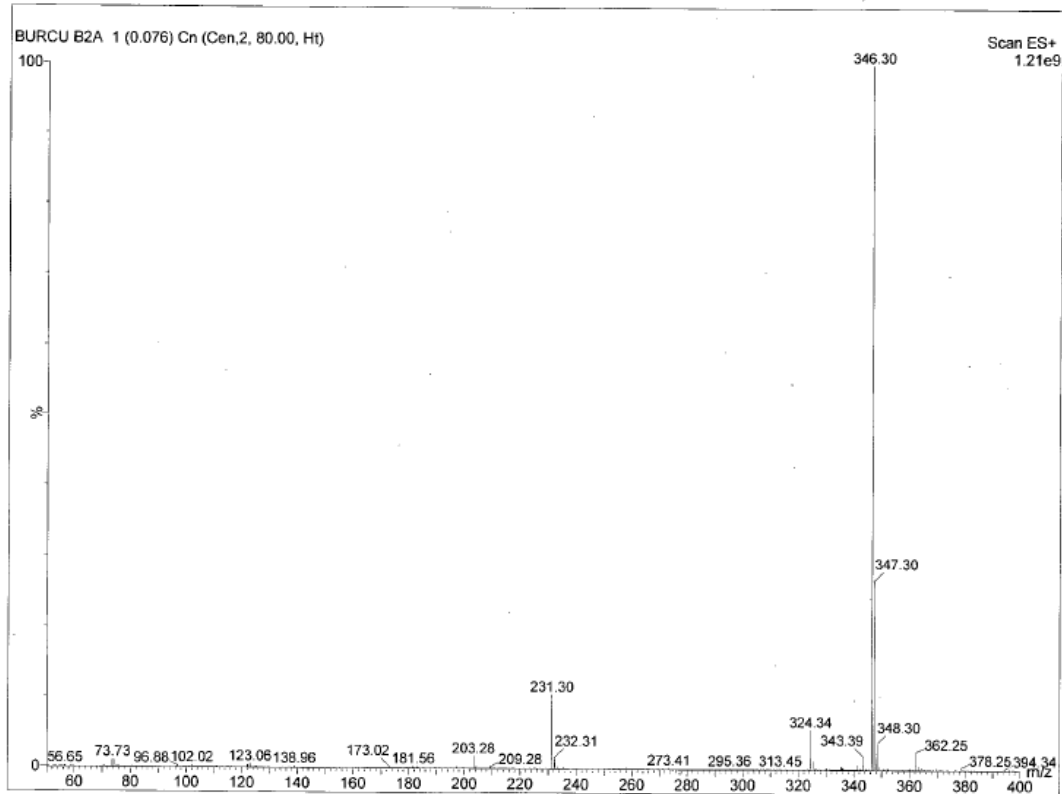
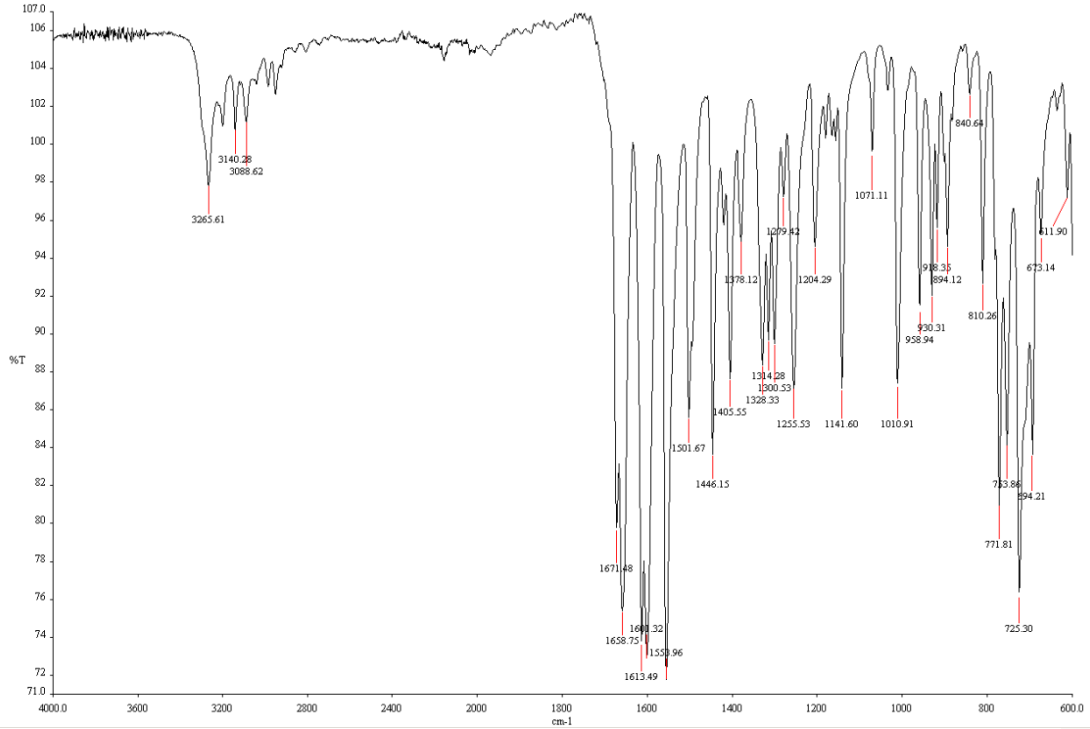
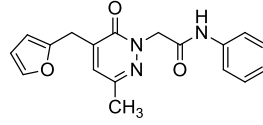
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1

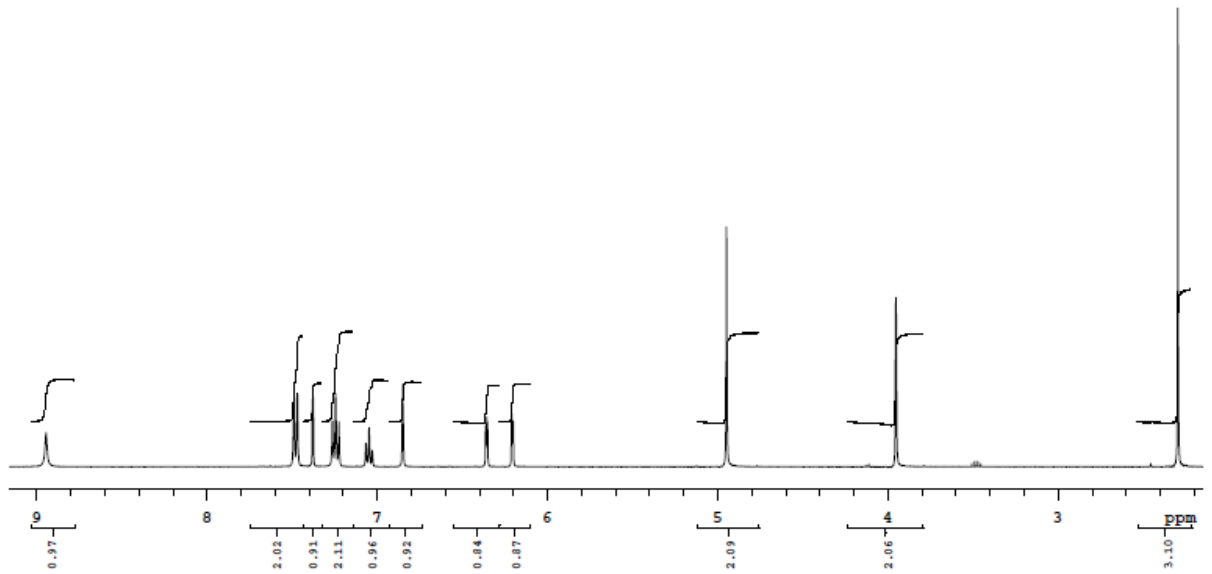
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
700 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz  
NUC13C13 H1, 400.1779555 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 30 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-fenilasetamid

(Bileşik 5a)





B2A

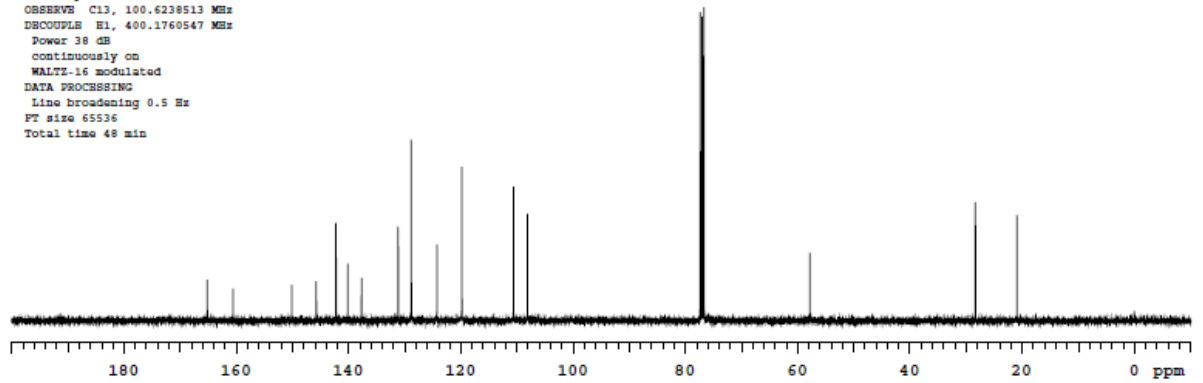
Sample Name:  
 B2A  
 Data Collected on:  
 mercury400-mercury400  
 Archive directory:  
 /home/vnmr1/vnmrsys/data  
 Sample directory:  
 B2A\_20201130\_01  
 FidFile: current



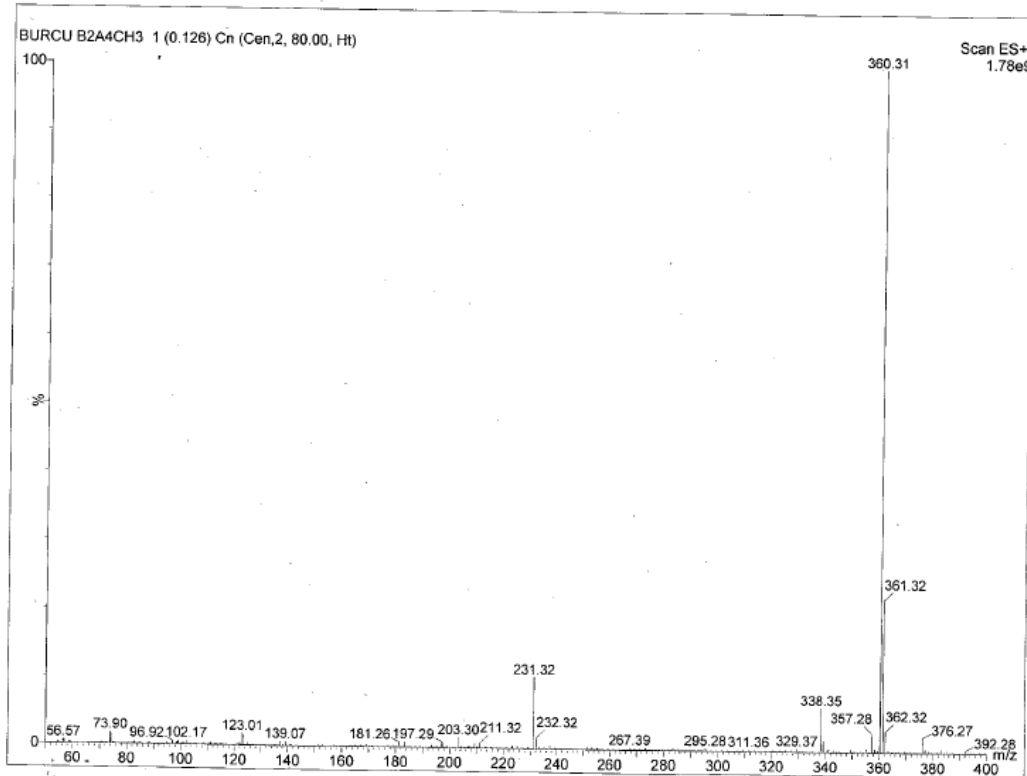
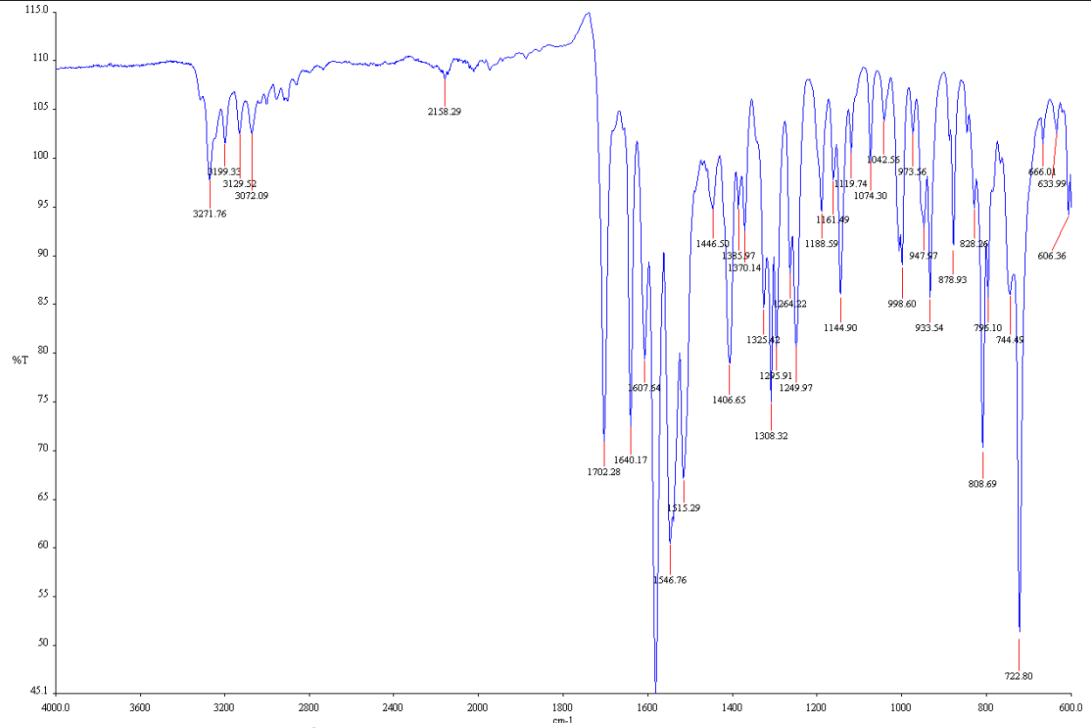
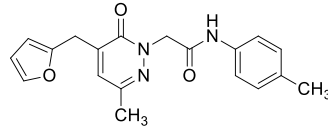
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: cdcl3  
 Data collected on: Nov 30 2020

Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vnmr1

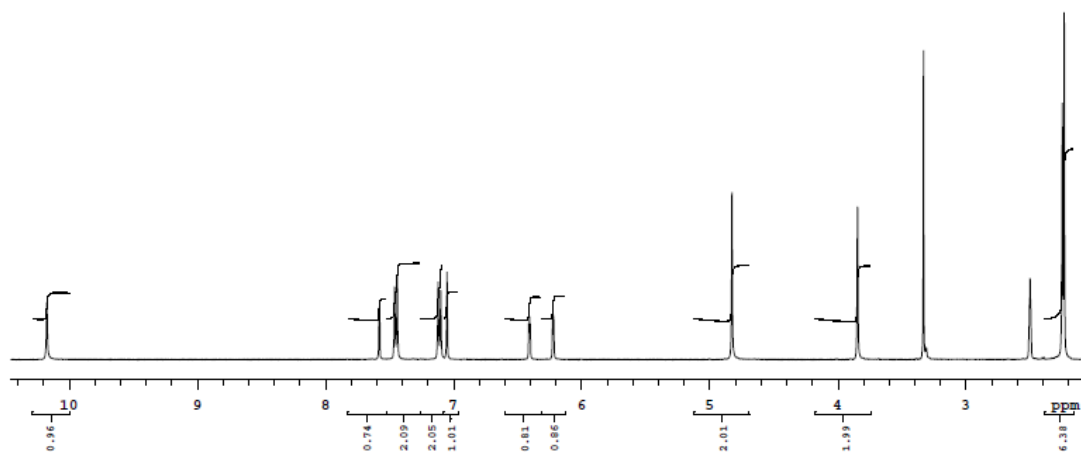
Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 512 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
 Power 39 dB  
 Continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 48 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-metilfenil)asetamit (Bileşik 5b)



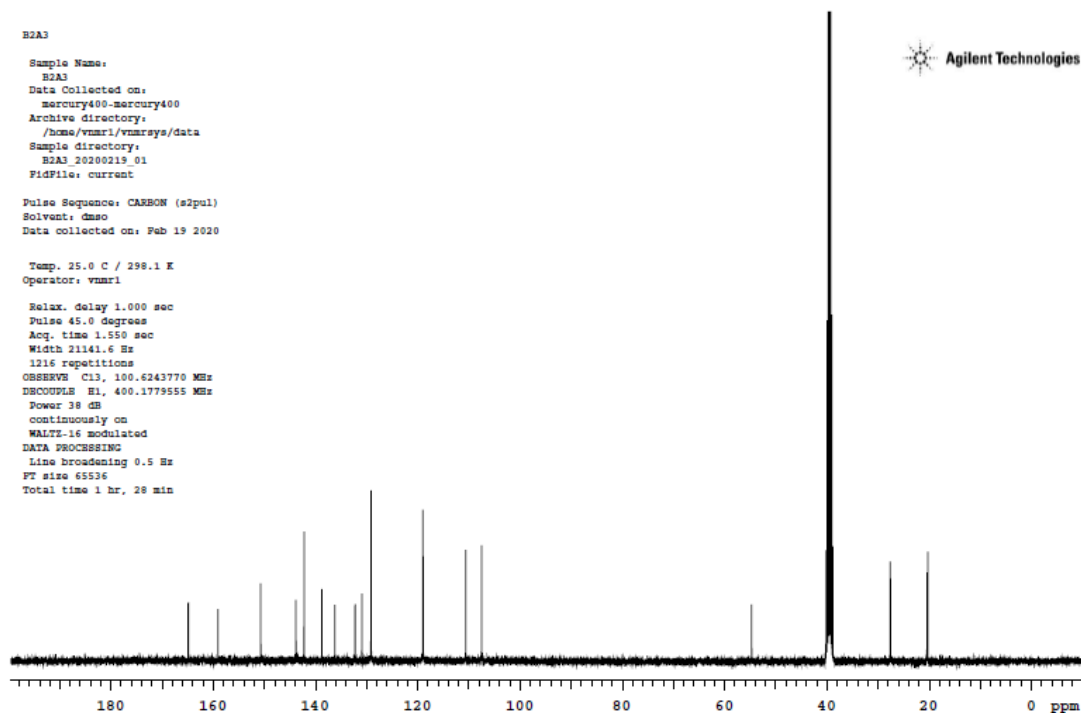




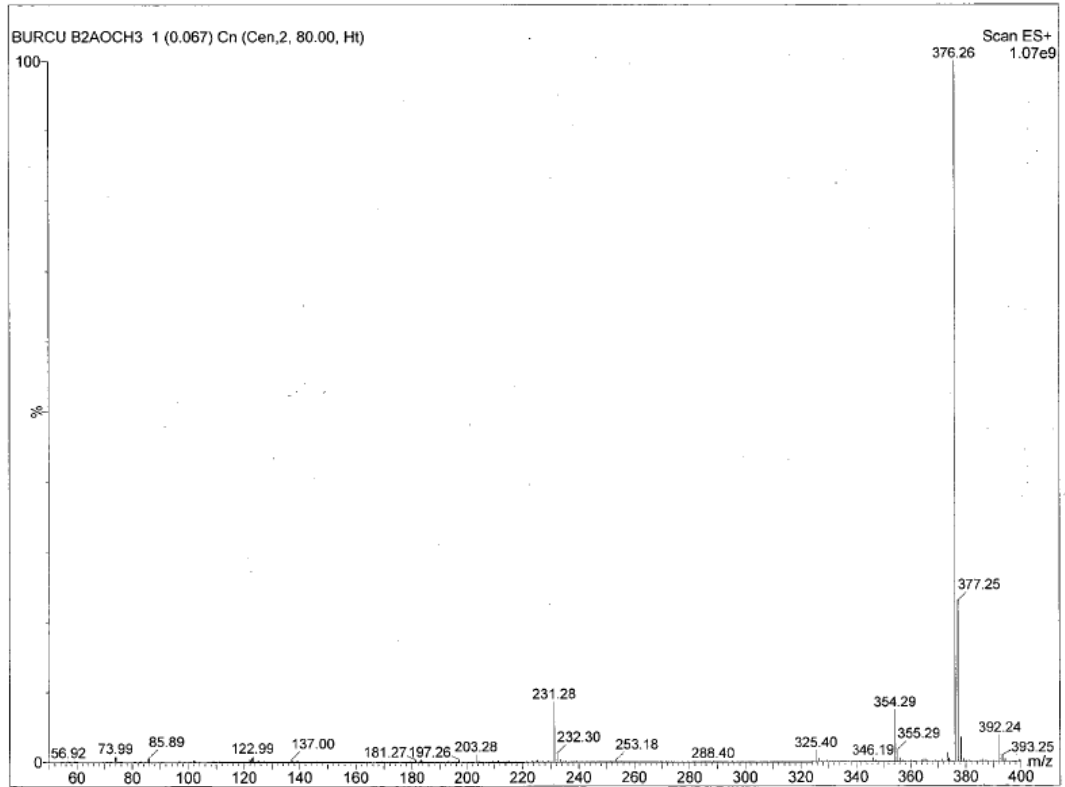
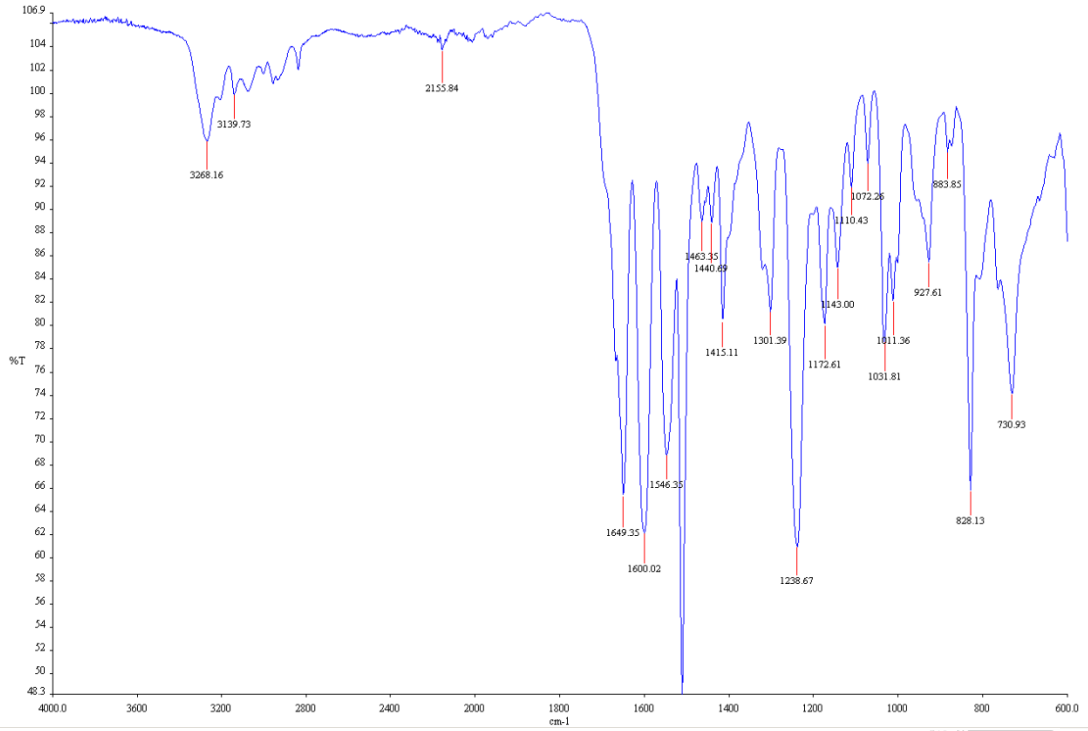
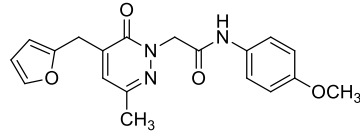
R2A3  
 Sample Name:  
 R2A3  
 Data Collected on:  
 mercury400-mercury400  
 Archive directory:  
 /home/vmr1/vmrsys/data  
 Sample directory:  
 R2A3\_20200219\_01  
 FidFile: current  
 Pulse Sequence: CARBON (s2pol)  
 Solvent: dmsc  
 Data collected on: Feb 19 2020

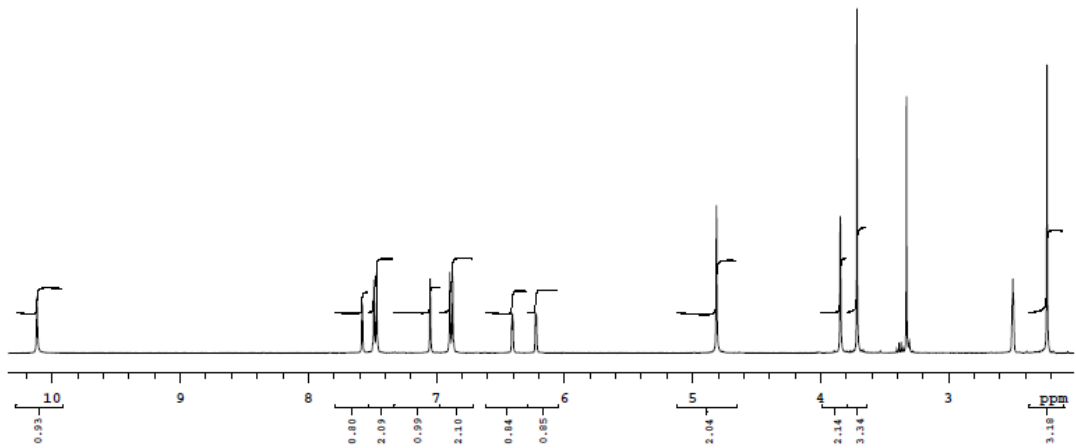


Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vmr1  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 1216 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6243770 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
 Power 38 dB  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 1 hr, 28 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-metoksifenil)asetamit (Bileşik 5c)



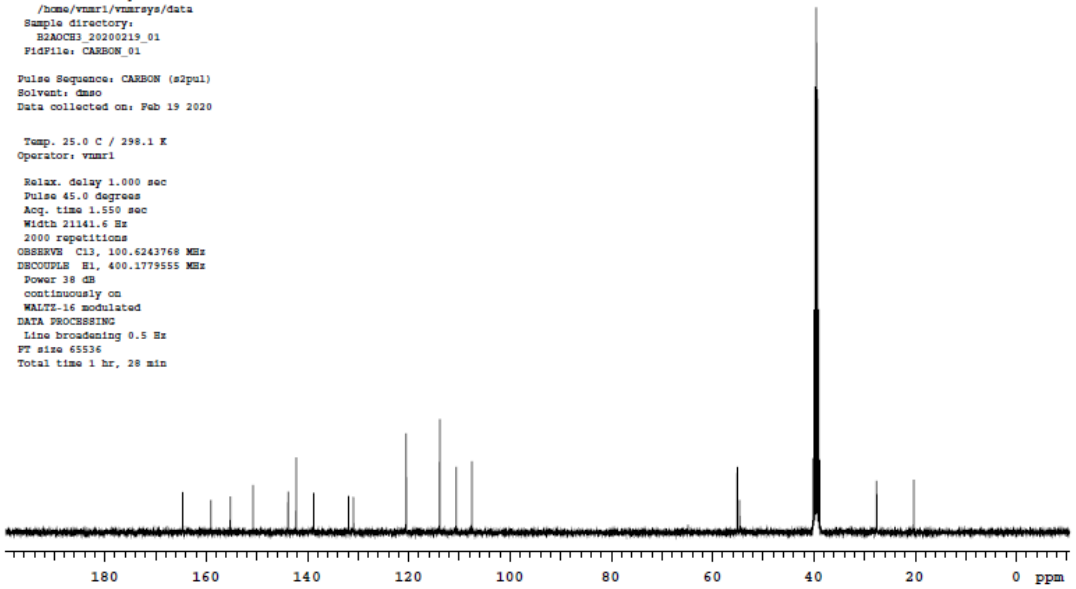


B2AOCH3

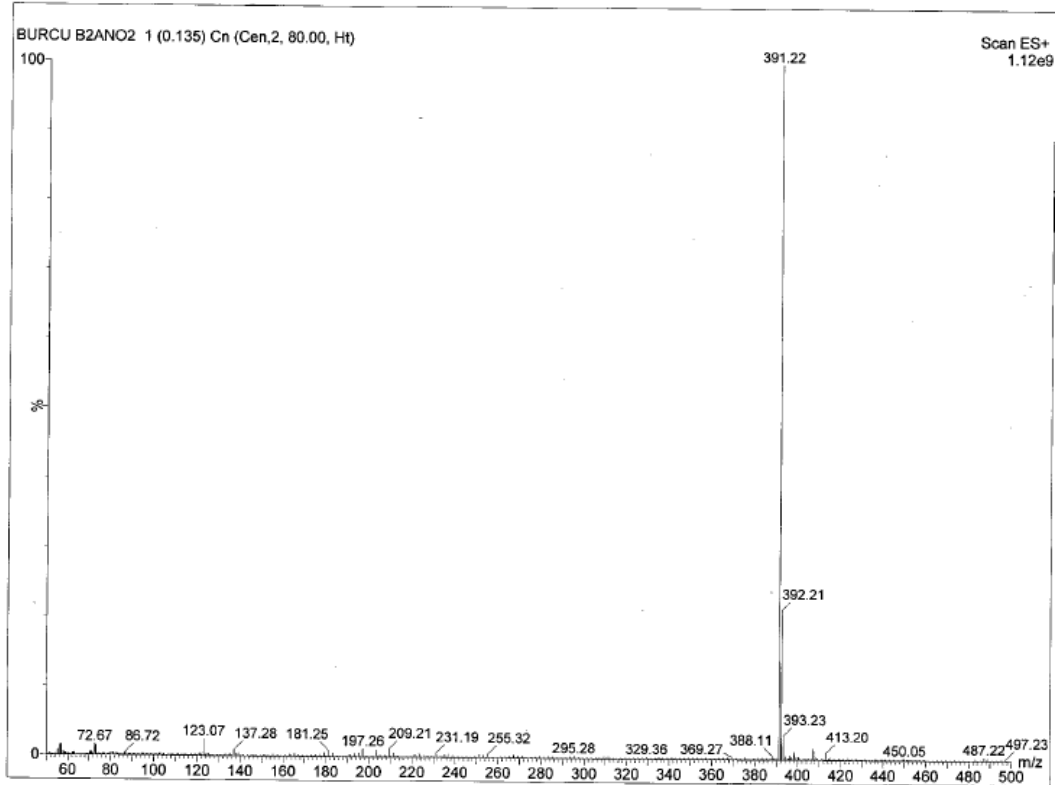
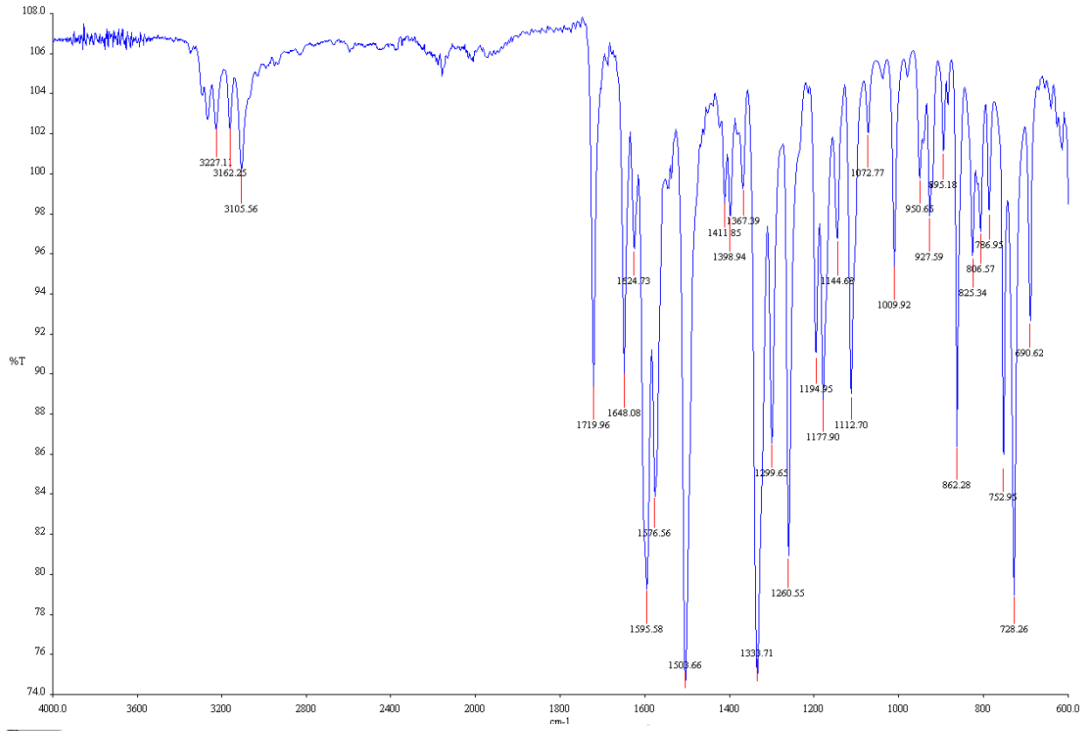
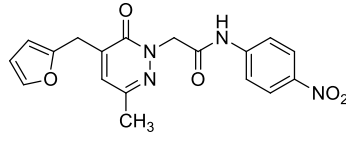


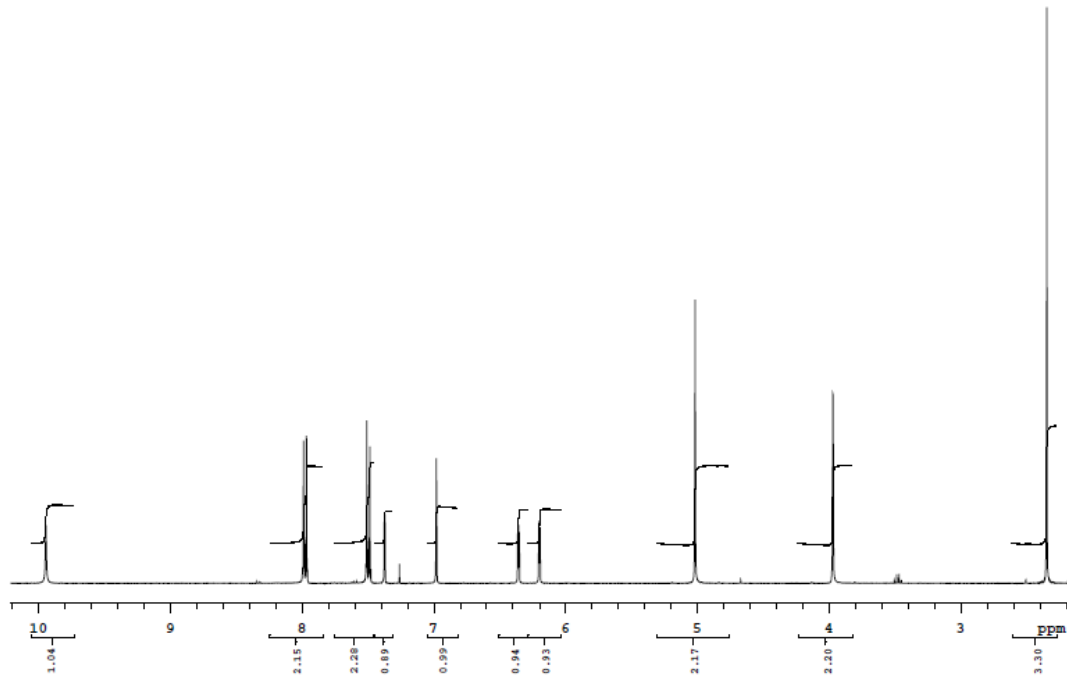
Sample Name: B2AOCH3  
 Data Collected on: mercury400-mercury400  
 Archive directory: /home/vnmr1/vnmrsys/data  
 Sample directory: B2AOCH3\_20200219\_01  
 FidFile: CARBON\_01  
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: dmsd  
 Data collected on: Feb 19 2020

Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vnmr1  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 2000 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6243768 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
 Power 38 dB  
 Continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 1 hr, 28 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-nitrofenil)asetamit (Bileşik 5d)





B2AN02

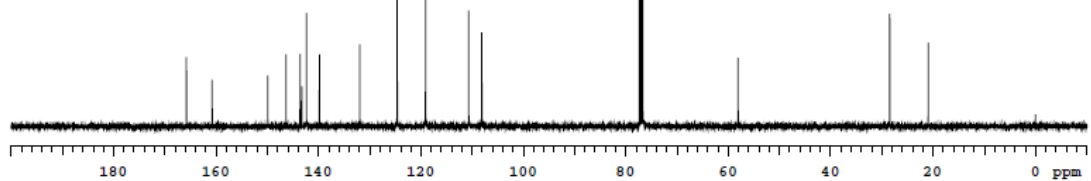
Sample Name:  
 B2AN02  
 Data Collected on:  
 mercury400-mercury400  
 Archive directory:  
 /home/vnmr1/vnmrsys/data  
 Sample directory:  
 B2AN02\_20201130\_01  
 FidFile: current



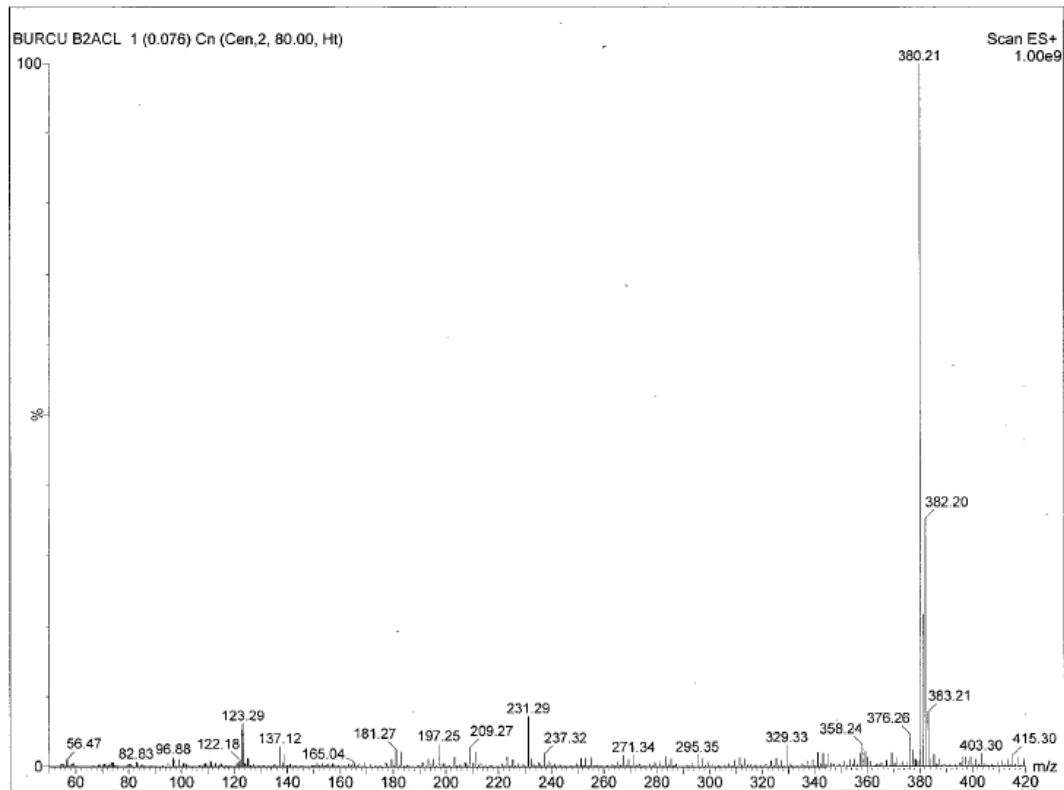
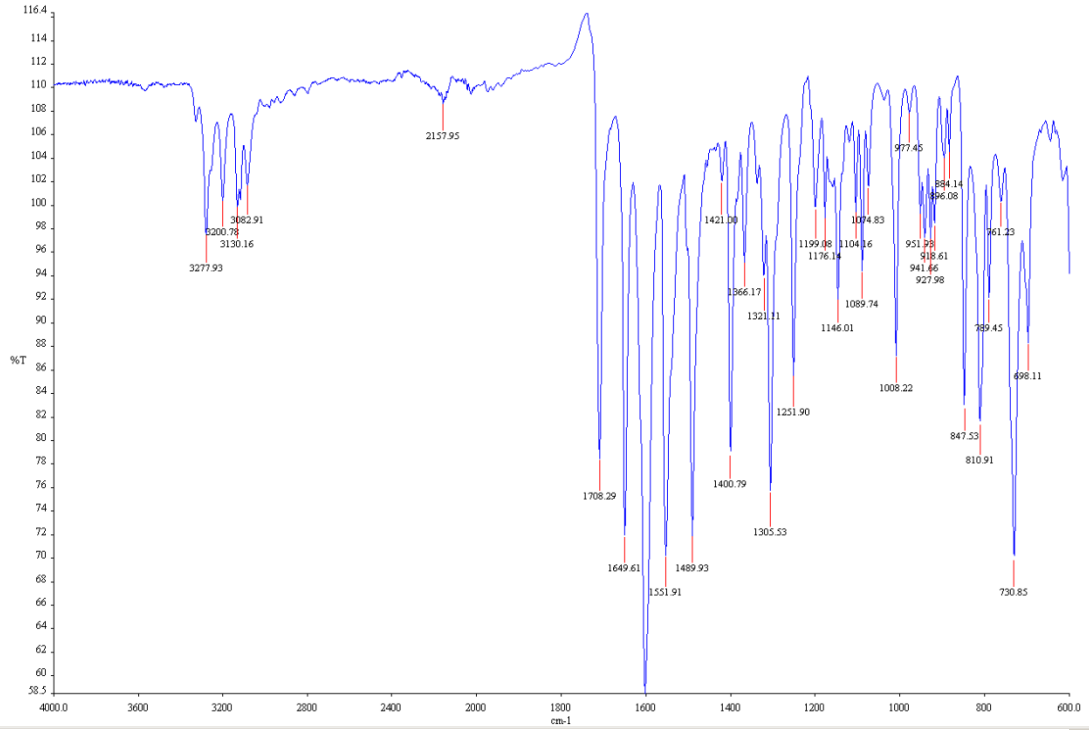
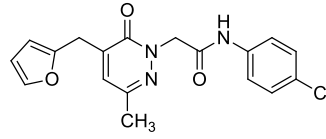
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: cdcl3  
 Data collected on: Nov 30 2020

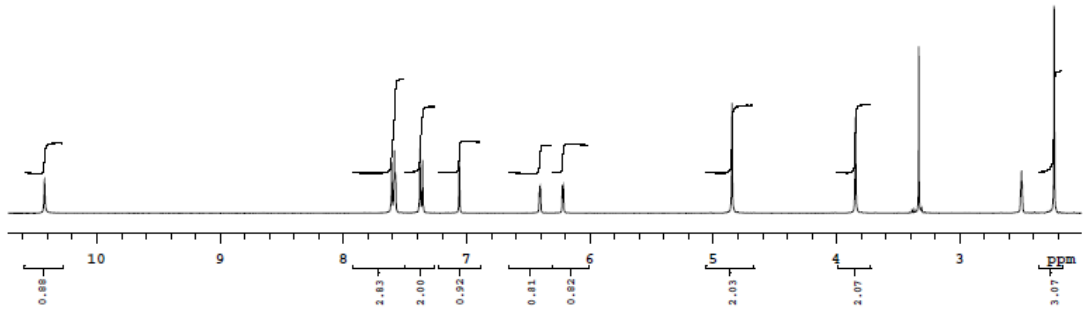
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 448 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
 Power 38 dB  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 1 hr, 6 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-  
klorofenil)asetamit (Bileşik 5e)





B2AC1

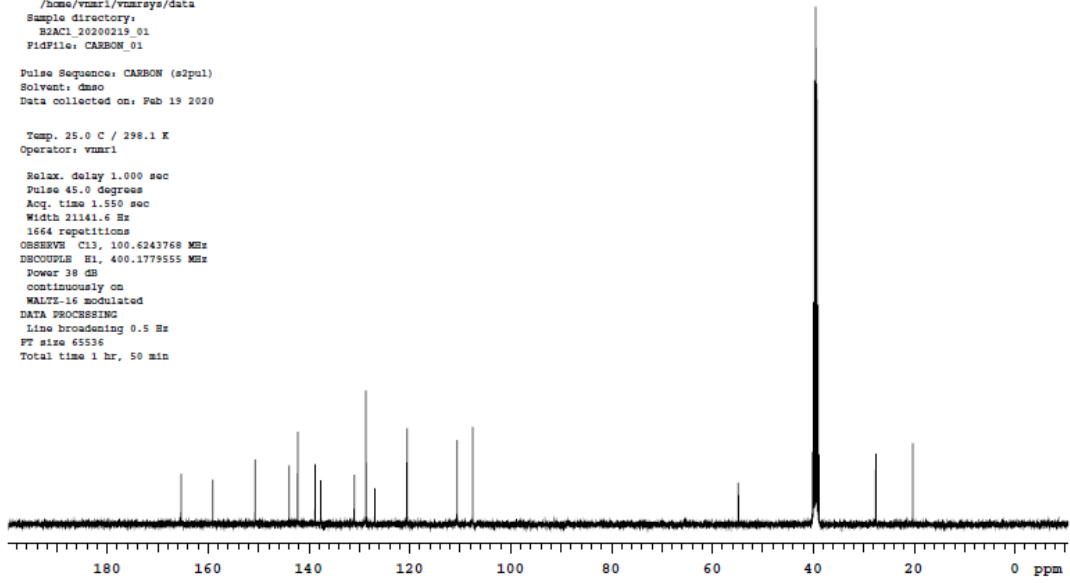
Sample Name:  
 B2AC1  
 Data Collected on:  
 mercury400-mercury400  
 Archive directory:  
 /home/vmr1/vmrsys/data  
 Sample directory:  
 B2AC1\_20200219\_01  
 FIDFile: CARBON\_01



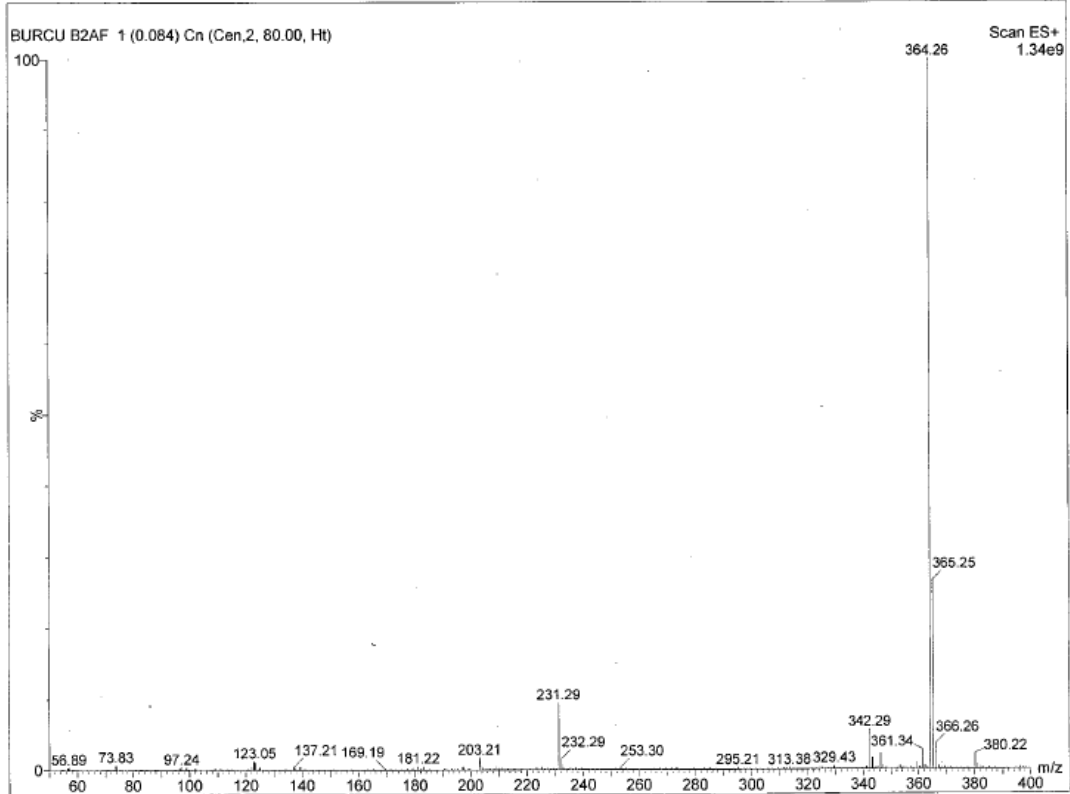
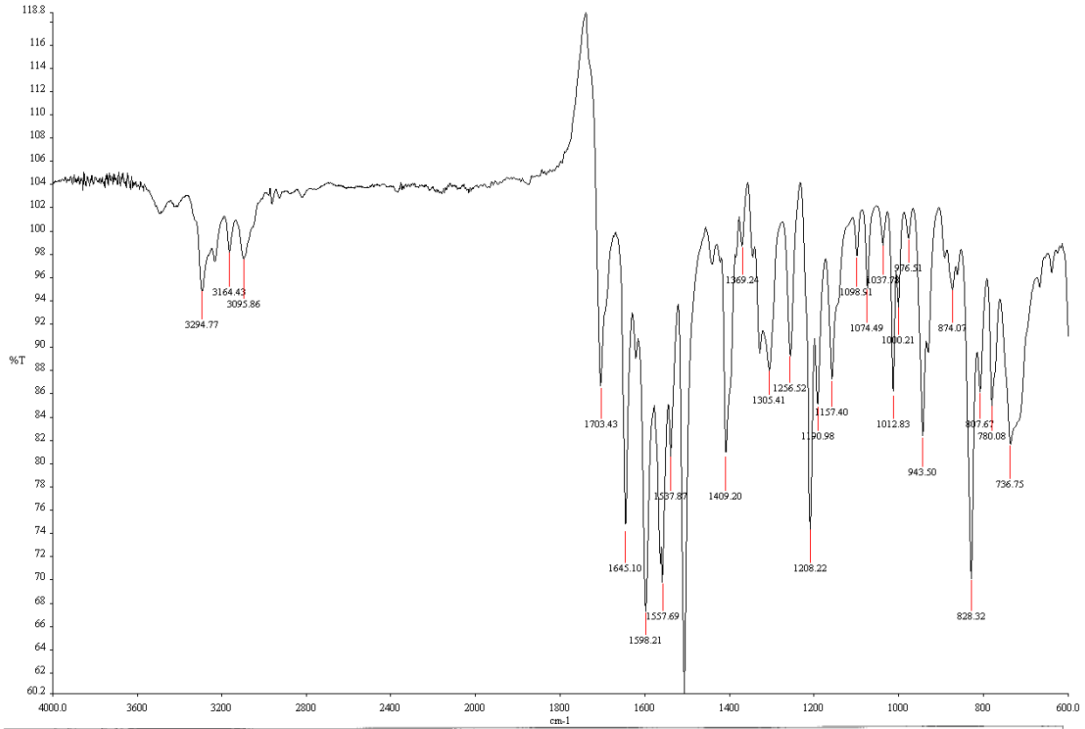
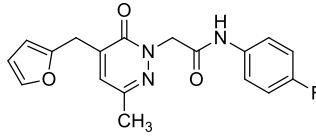
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: dms  
 Data collected on: Feb 19 2020

Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vmr1

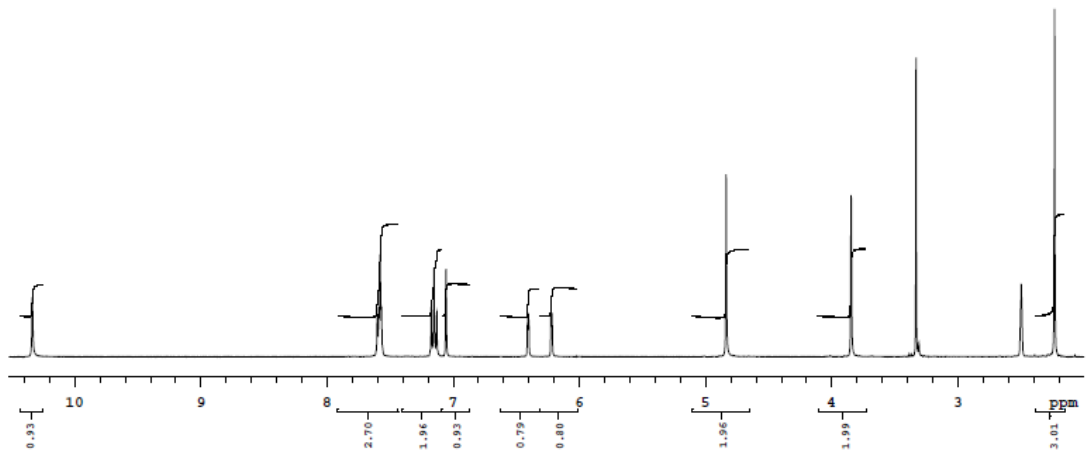
Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 1664 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6243768 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
 Power 38 dB  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 1 hr, 50 min



**2-[5-(Furan-2-ylmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(4-florofenil)asetamit (Bileşik 5f)**



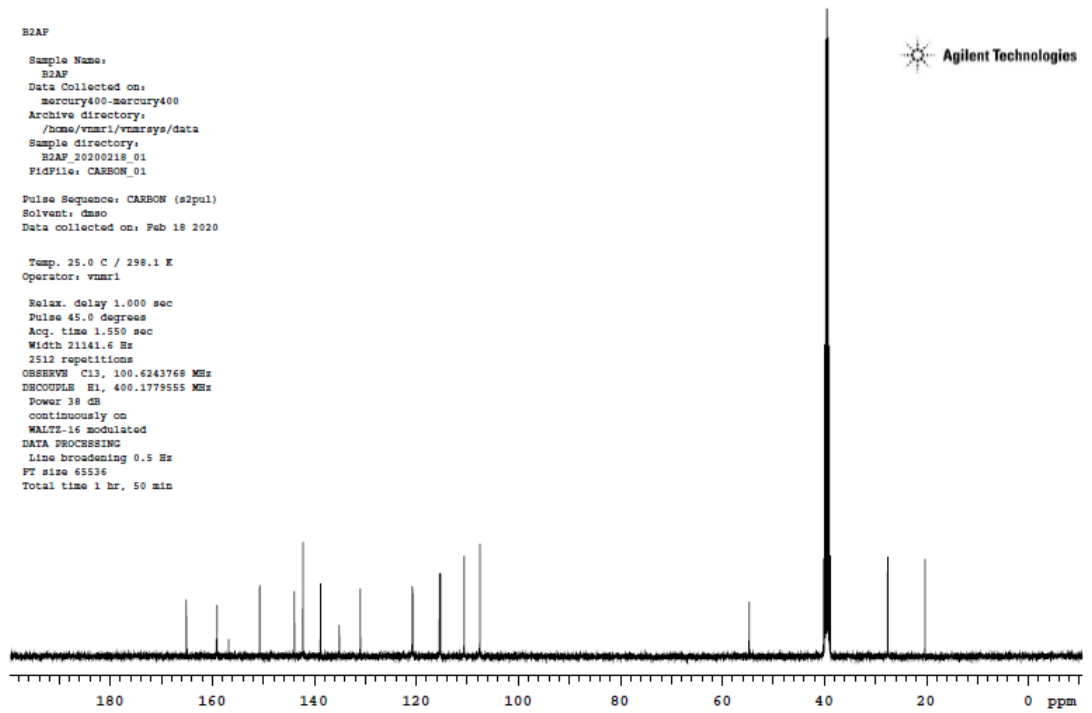




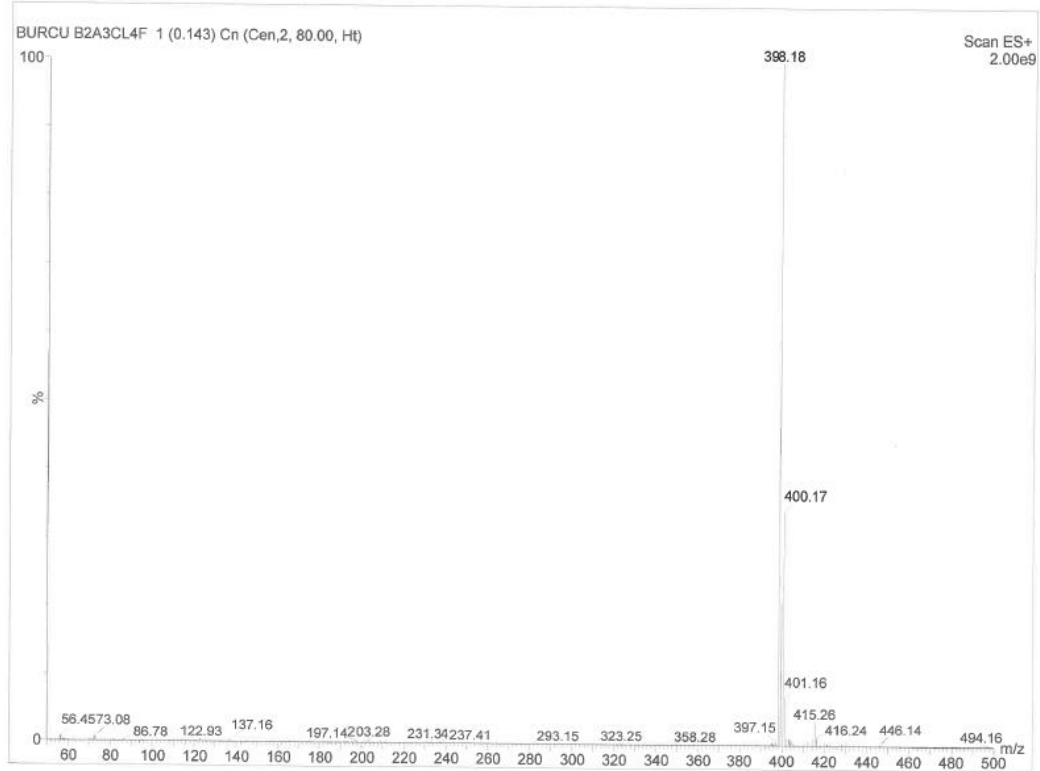
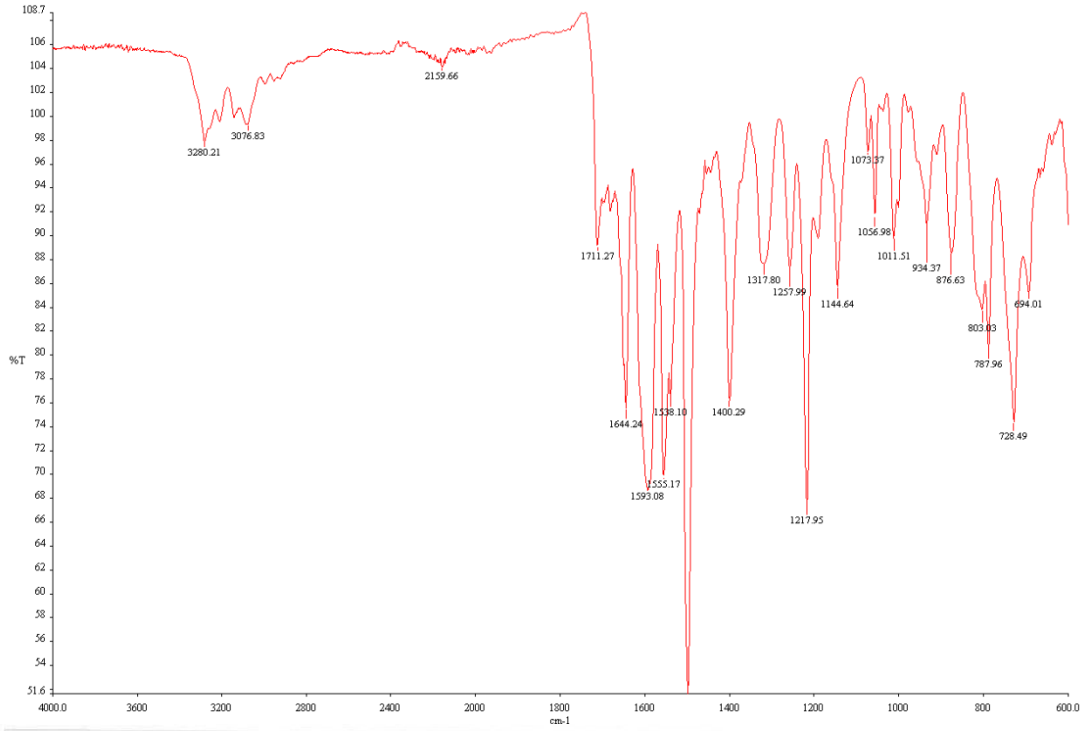
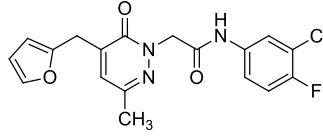
B2AF  
 Sample Name:  
 B2AF  
 Data Collected on:  
 Mercury400-Mercury400  
 Archive directory:  
 /home/vnmr1/vnmrsys/data  
 Sample directory:  
 B2AF\_20200218\_01  
 FidFile: CARBON\_01  
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: cmao  
 Data collected on: Feb 18 2020

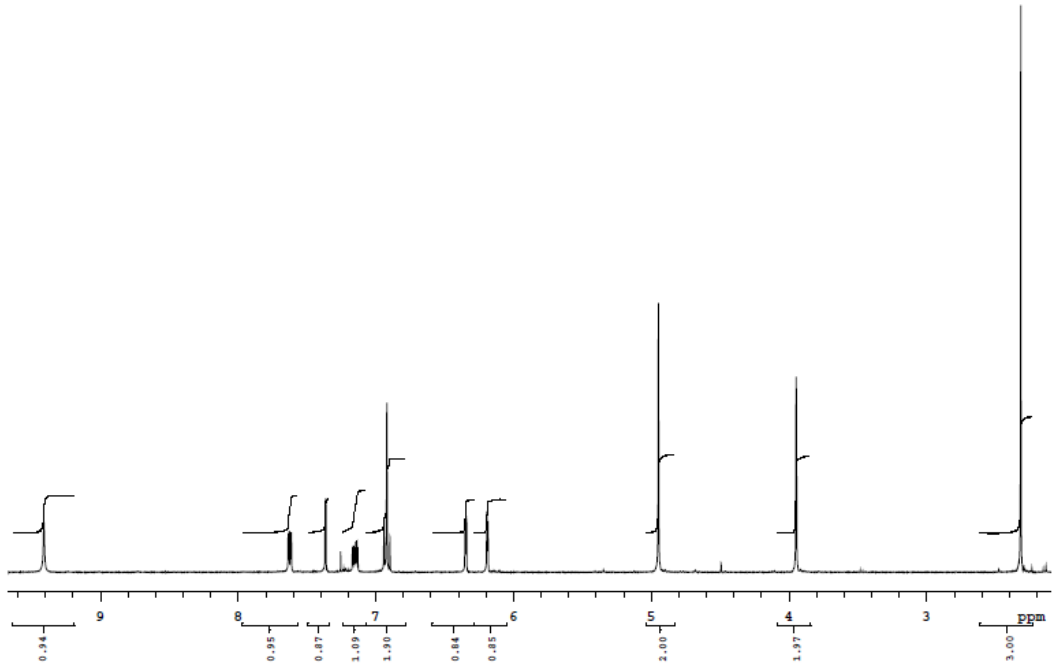


Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vnmr1  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 2512 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6243768 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
 Power 38 dB  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 1 hr, 50 min



**2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okspiridazin-1(6H)-il]-N-(3-kloro-4-florofenil)asetamit (Bileşik 5g)**





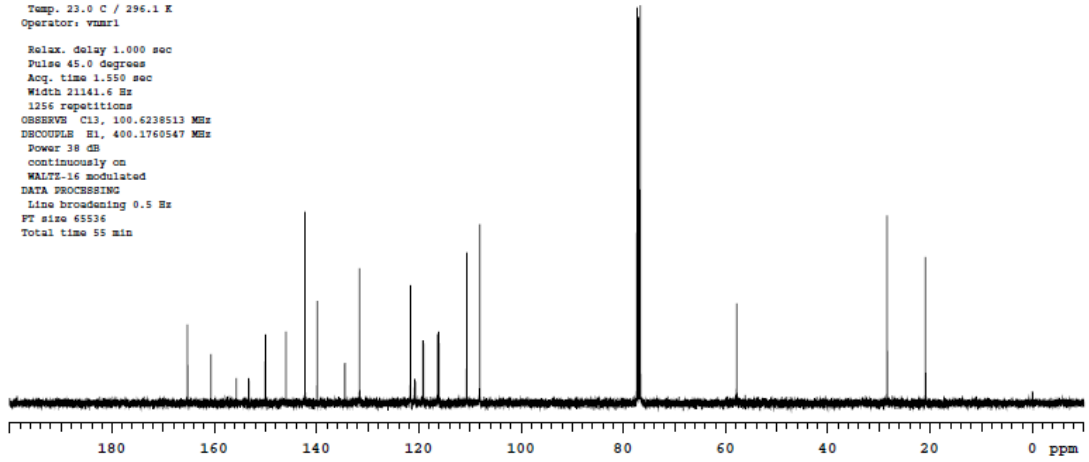
B2A3C14P

Sample Name:  
B2A3C14P  
Data Collected on:  
Mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
B2A3C14P 20210221\_01  
FidFile: CARBON\_01

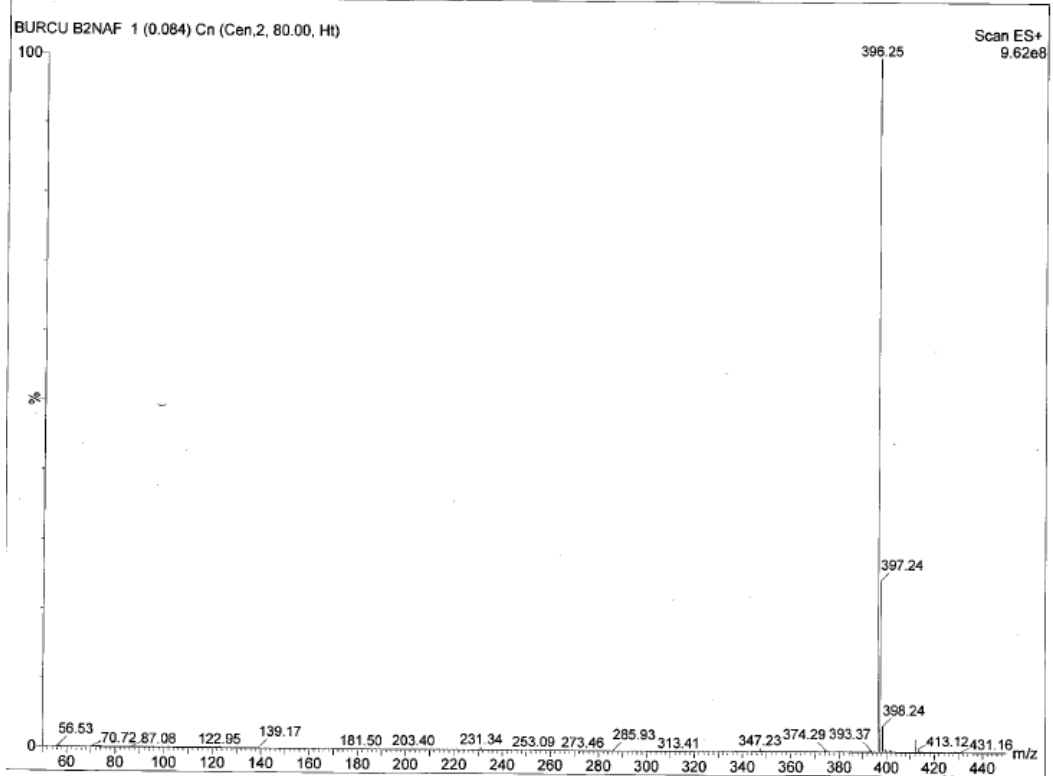
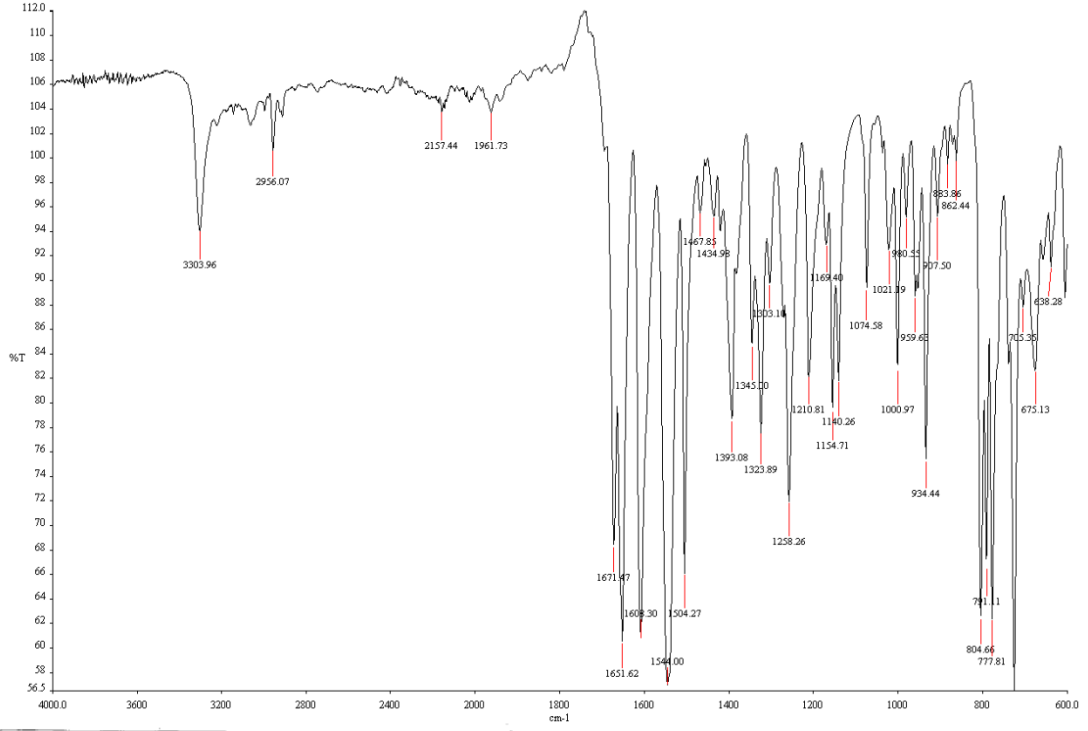
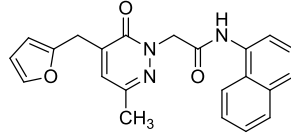


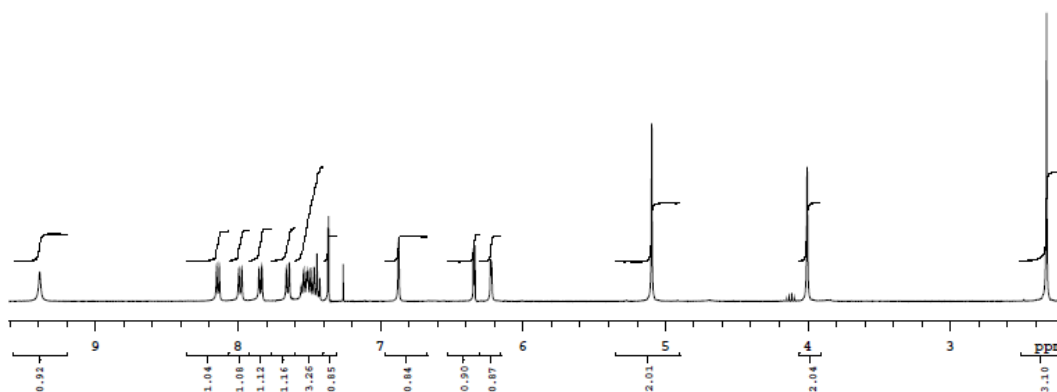
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: Feb 21 2021

Temp. 23.0 C / 296.1 K  
Operator: vnmr1  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 Degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
1256 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 55 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-okspiridazin-1(6H)-il]-N-(naftalen-1-il)asetamid (Bileşik 5h)





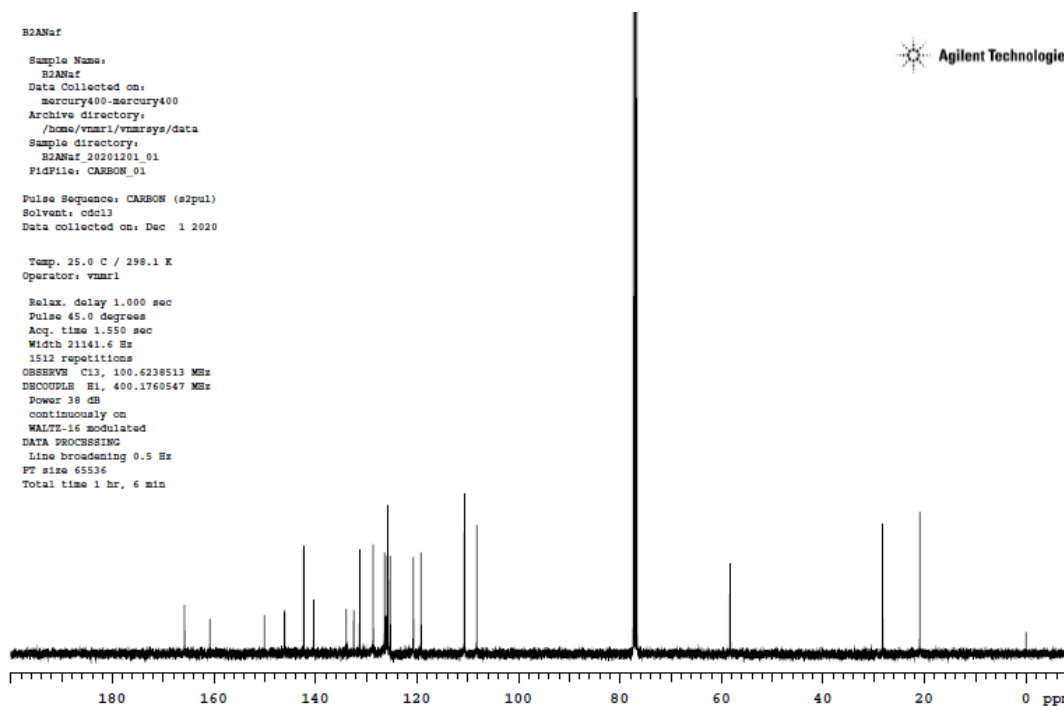
B2ANaf

Sample Name:  
B2ANaf  
Data Collected on:  
Mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vmr1/vmrays/data  
Sample directory:  
B2ANaf\_20201201\_01  
FidFile: CARBON\_01

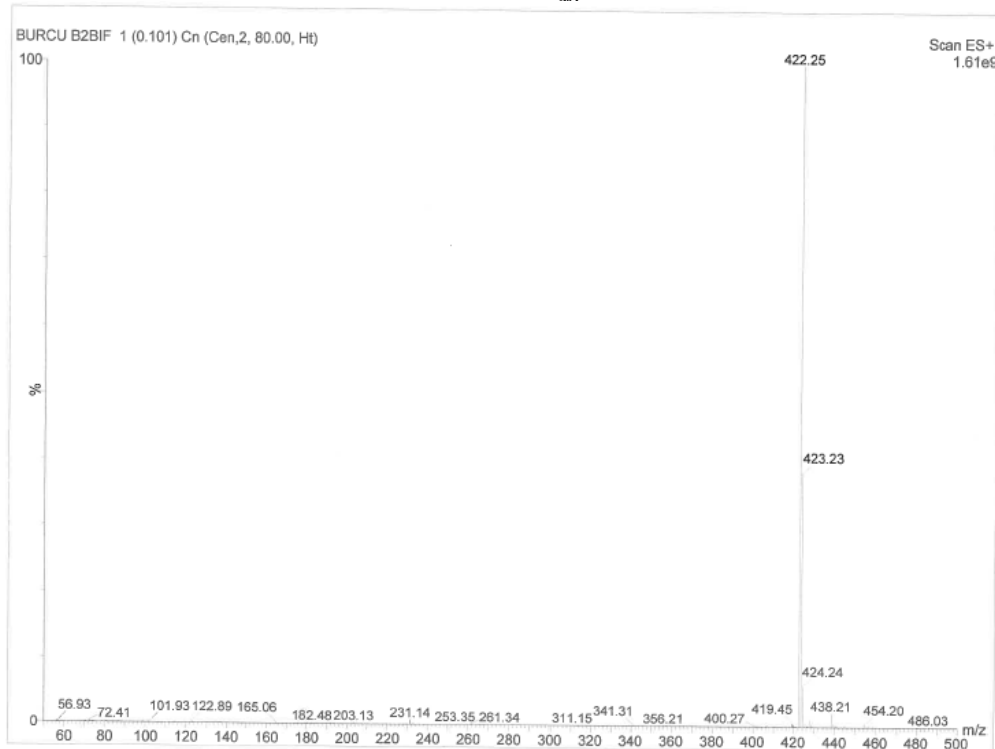
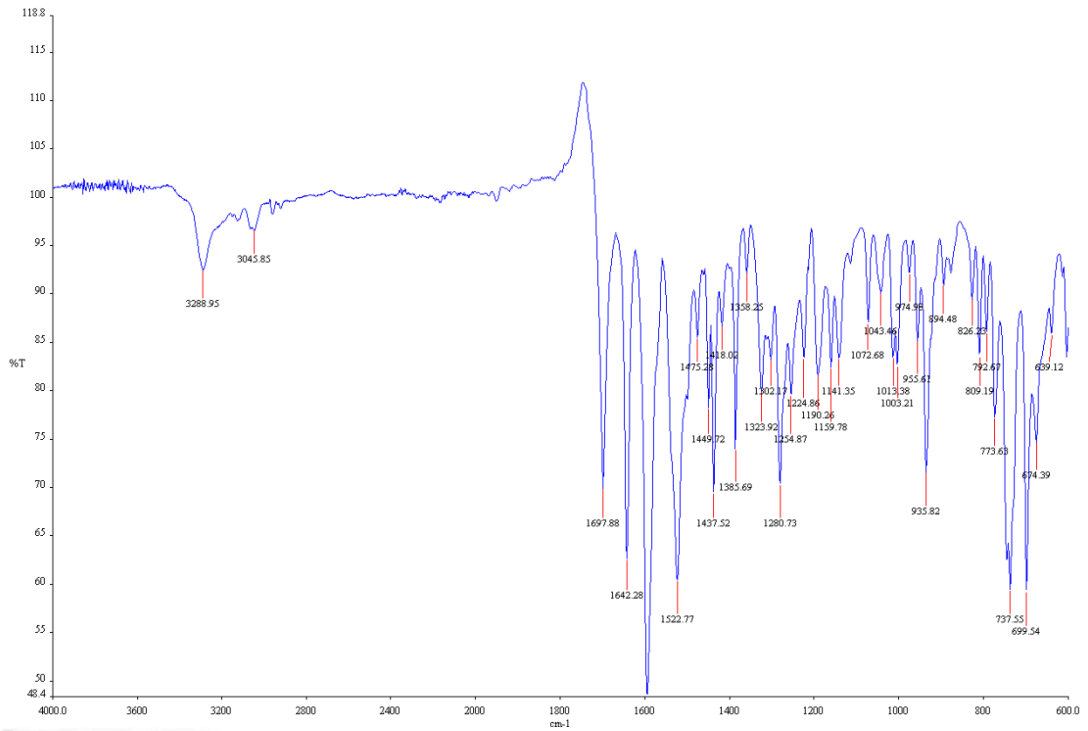
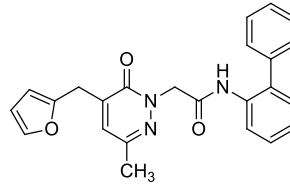
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: Dec 1 2020

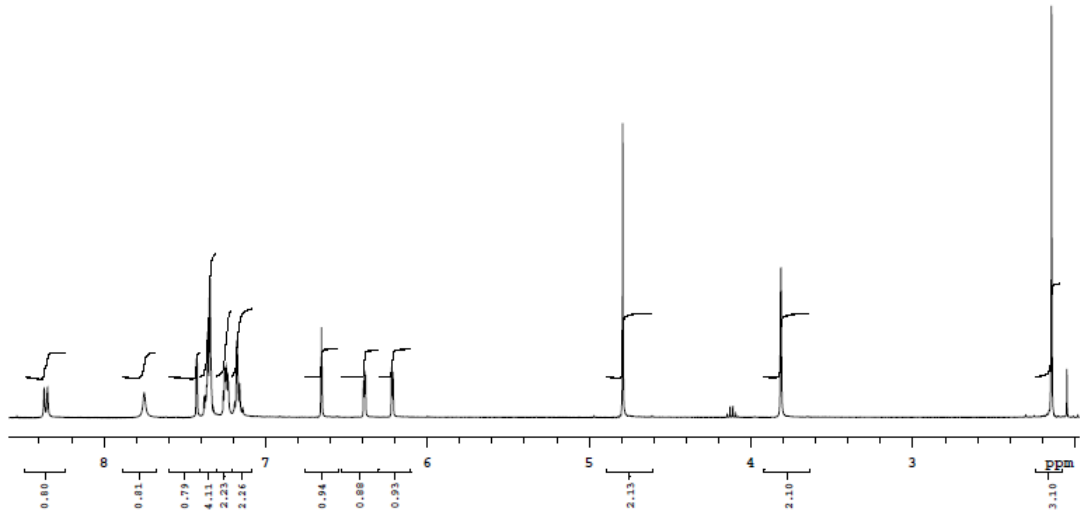
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vmr1

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
1512 repetitions  
OBSERVE CH3, 100.6238513 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 1 hr, 6 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-((1,1'-bifenil)-2-il)asetamit (Bileşik 5i)





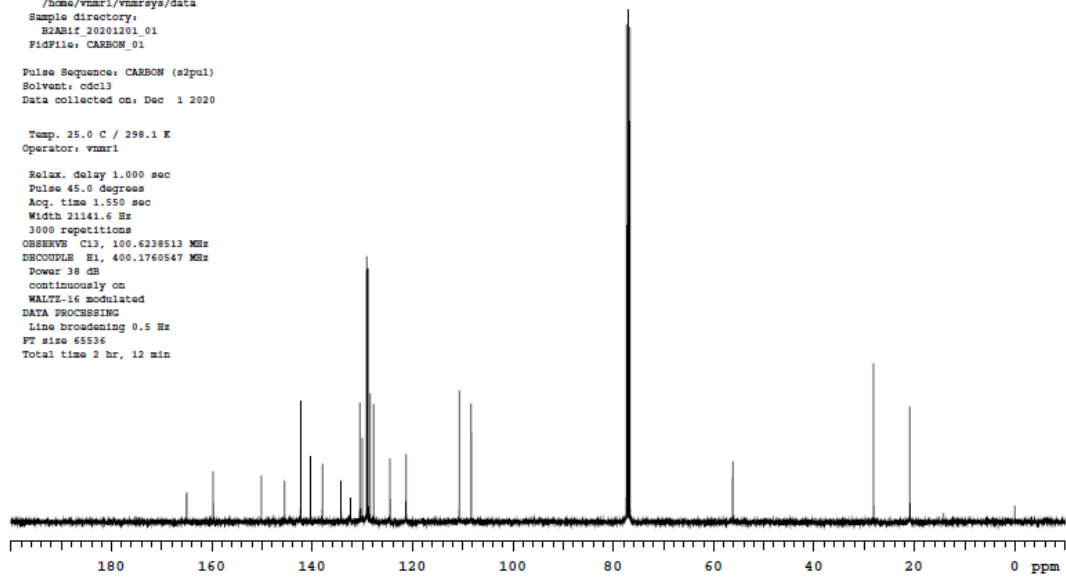
B2AB1f

Sample Name:  
B2AB1f  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vmari/vmarsys/data  
Sample directory:  
B2AB1f\_20201201\_01  
FidFile: CARBON\_01

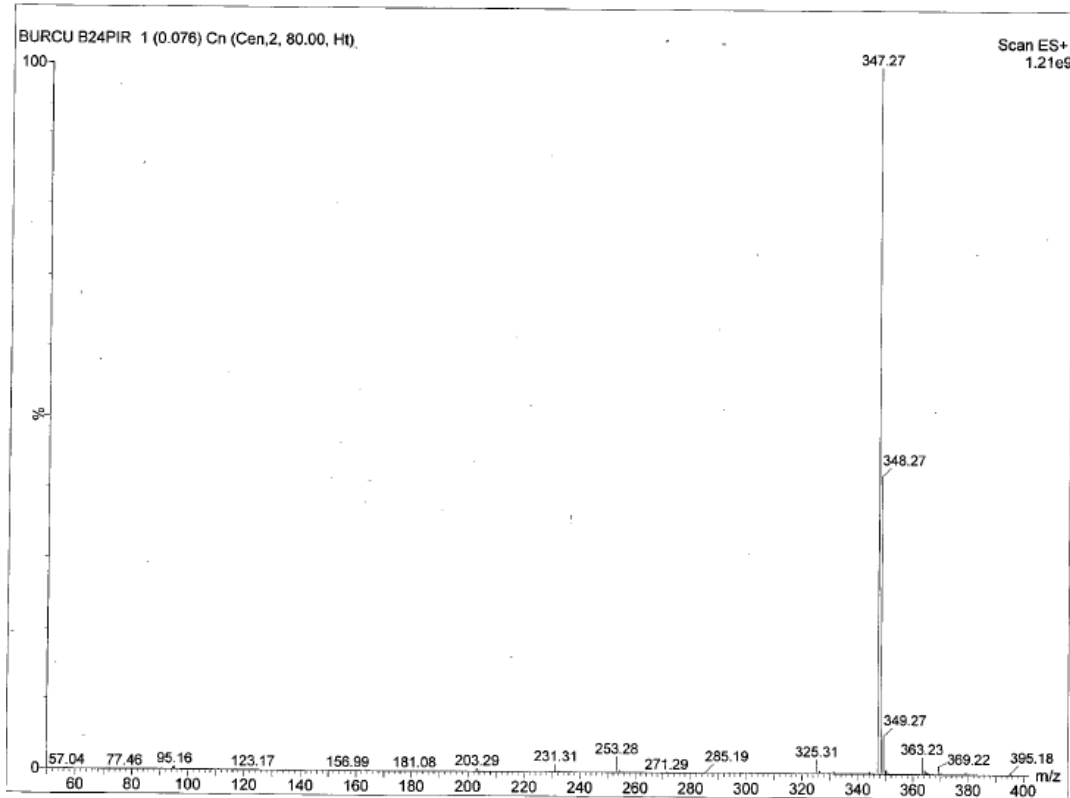
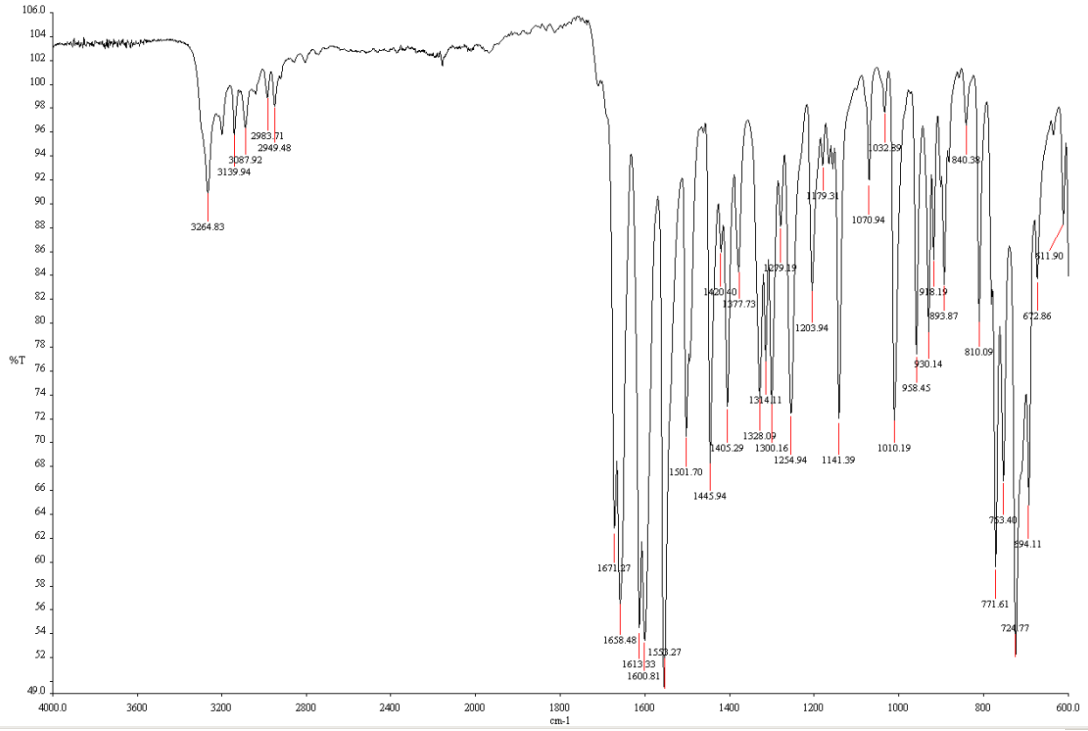
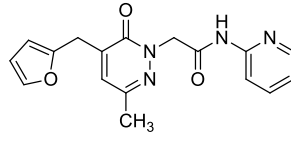
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: Dec 1 2020

Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vmari

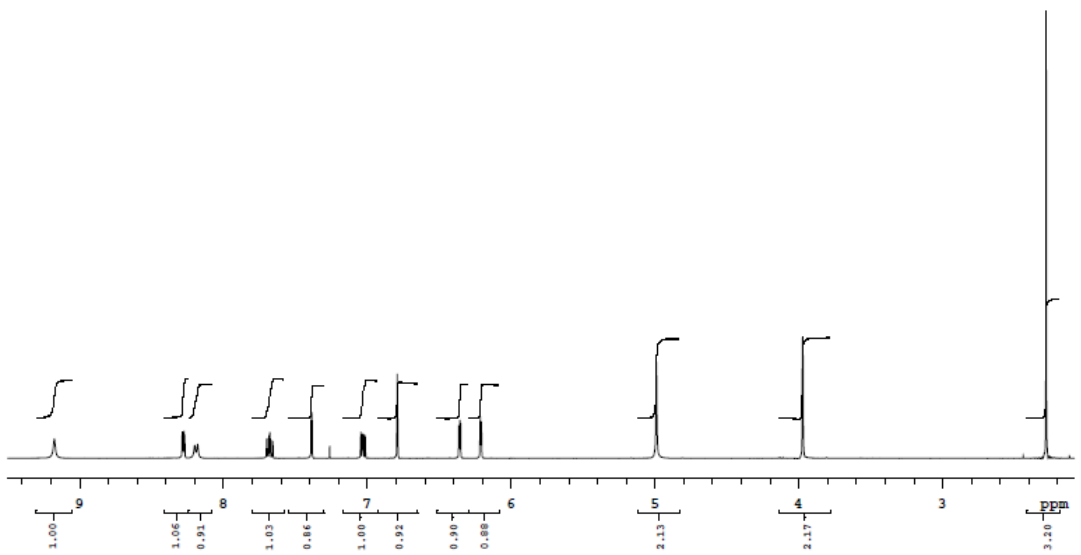
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 Degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
3800 repetitions  
OBSERVE CH1, 100.6228513 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 2 hr, 12 min



2-[5-(Furan-2-ilmetil)-3-metil-6-oksopiridazin-1(6H)-il]-N-(piridin-2-il)asetamit (Bileşik 5j)







B2APir

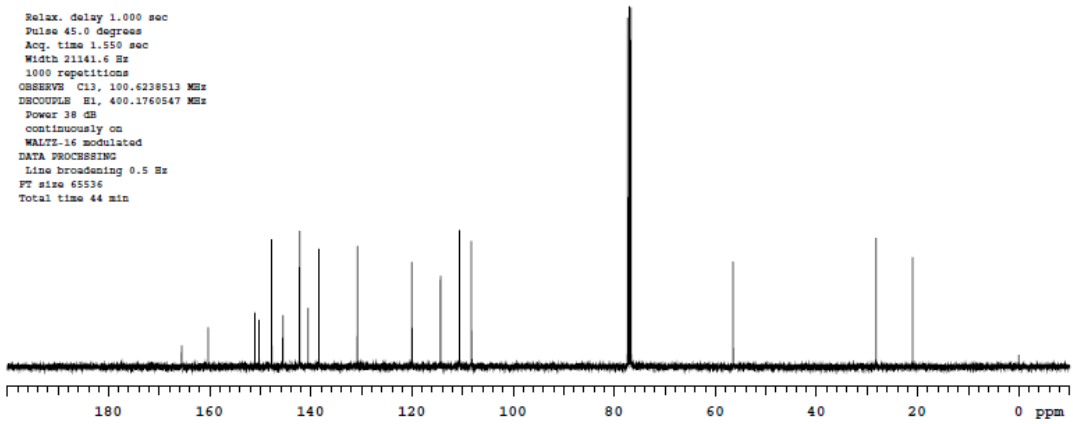


Sample Name: B2APir  
 Data Collected on: Mercury400-Mercury400  
 Archive Directory: /home/vnmr1/vnmrsys/data  
 Sample Directory: B2APir\_20201201\_01  
 FidFile: CARBON\_01

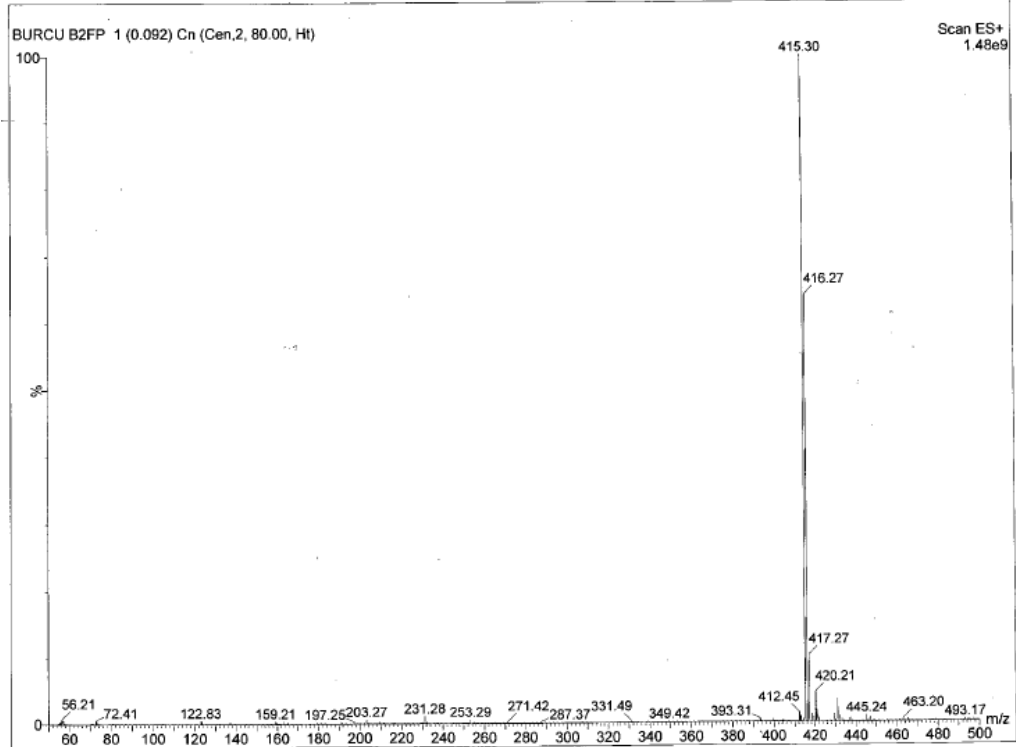
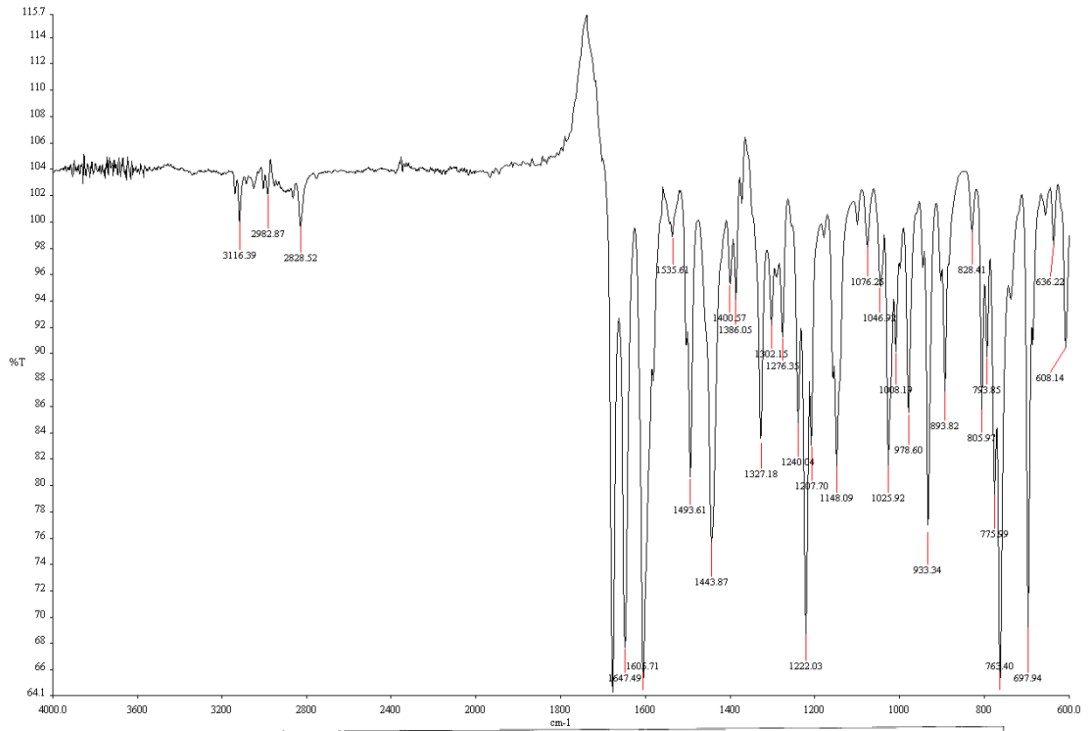
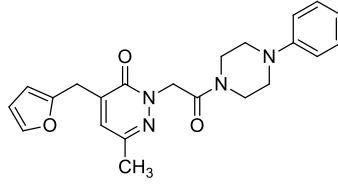
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: cdcl3  
 Data collected on: Dec 1 2020

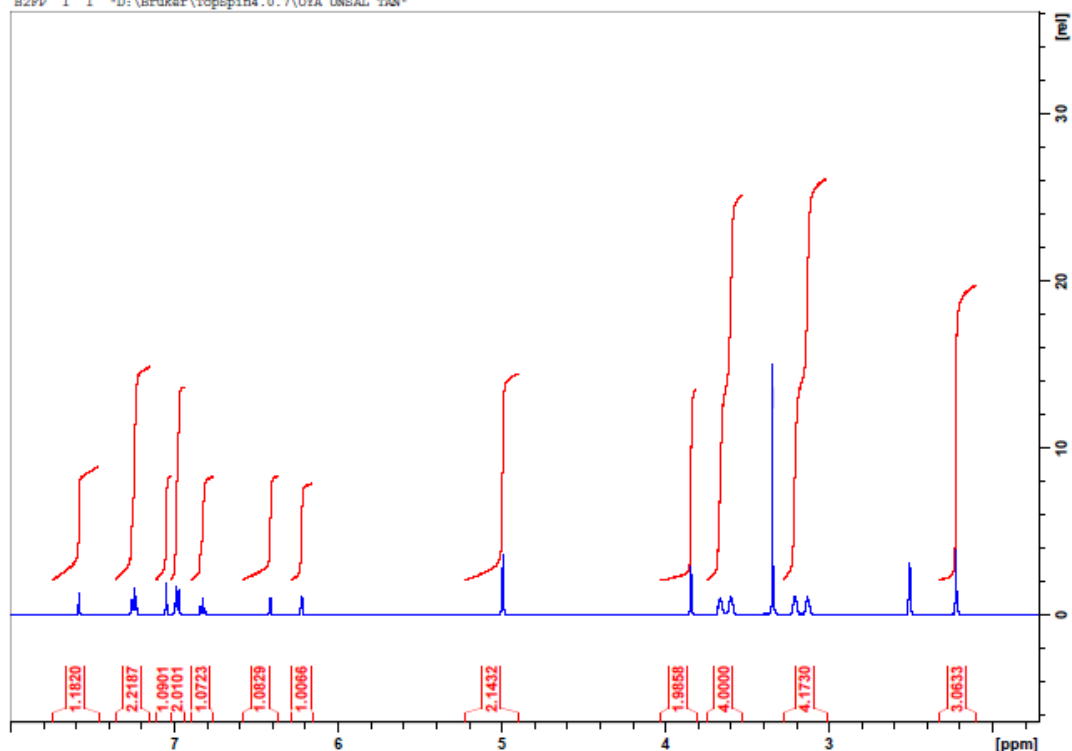
Temp: 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 1000 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
 Power 38 dB  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 44 min



**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (Bileşik 6a)**

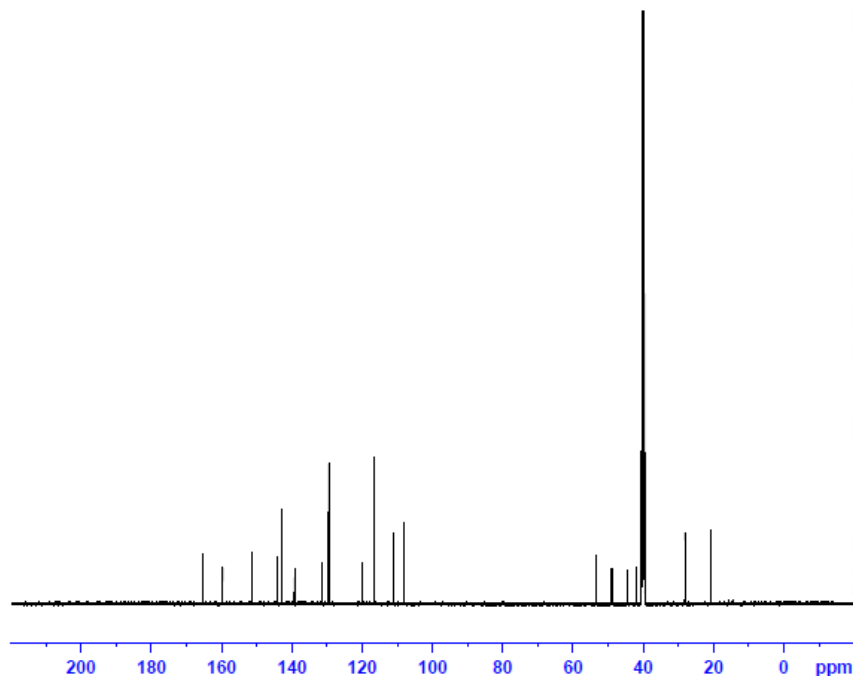




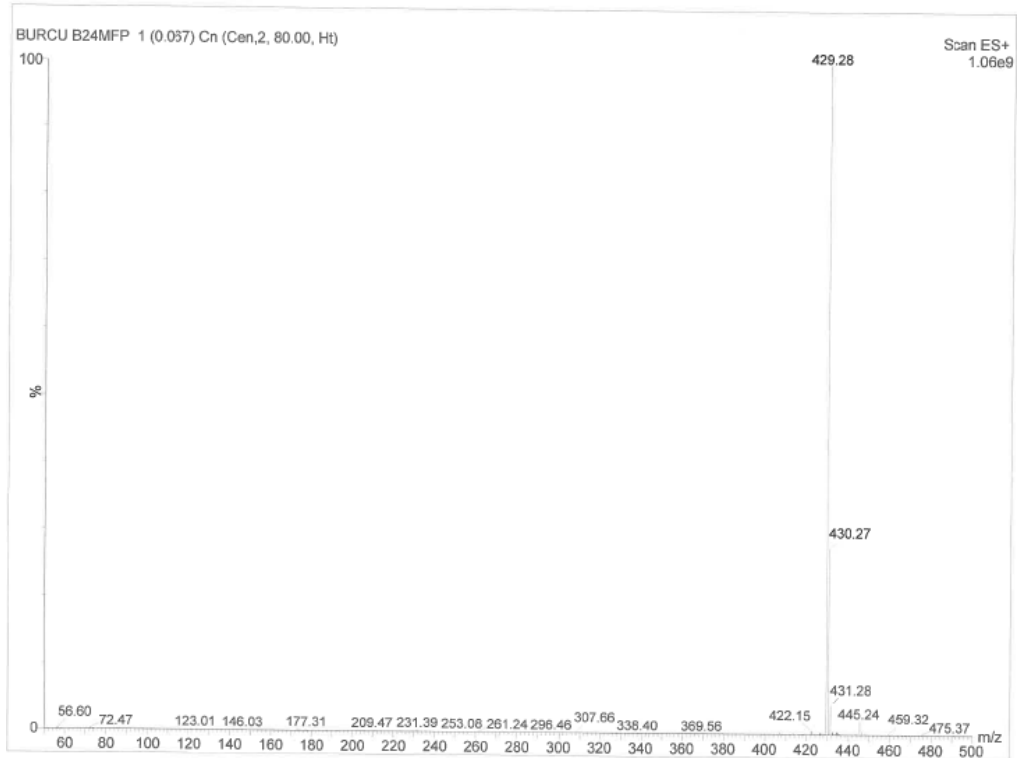
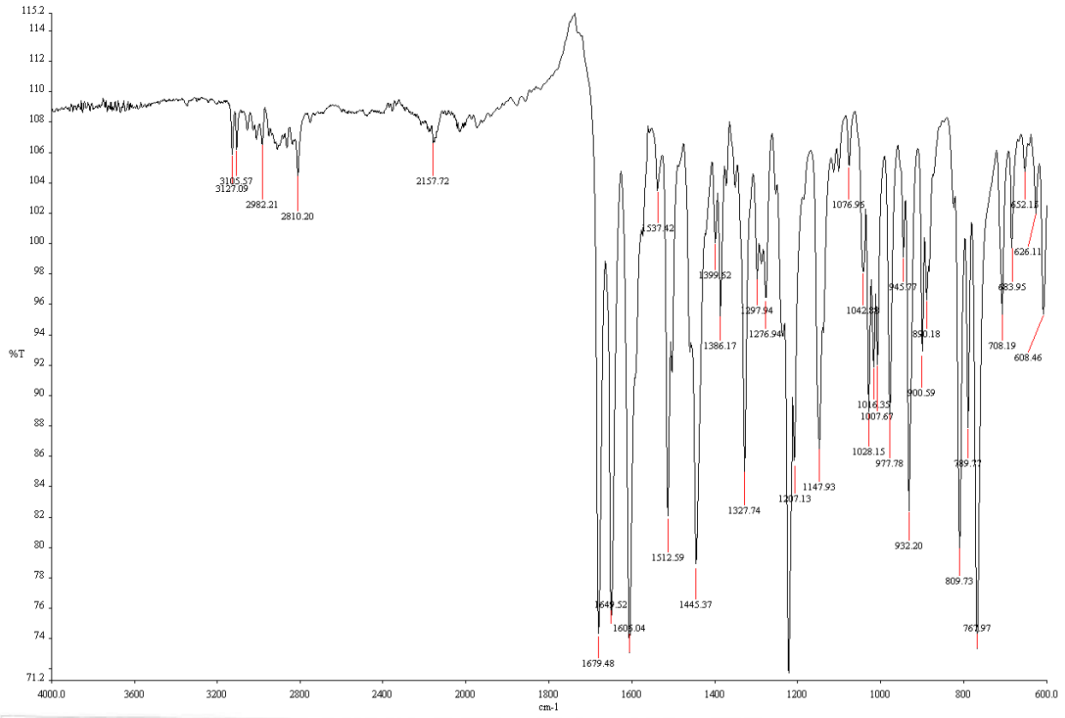
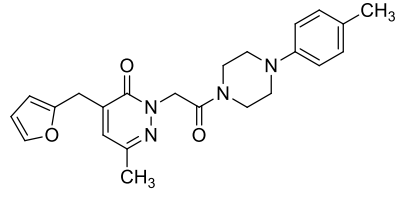
Current Data Parameters  
 NAME B2FP  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

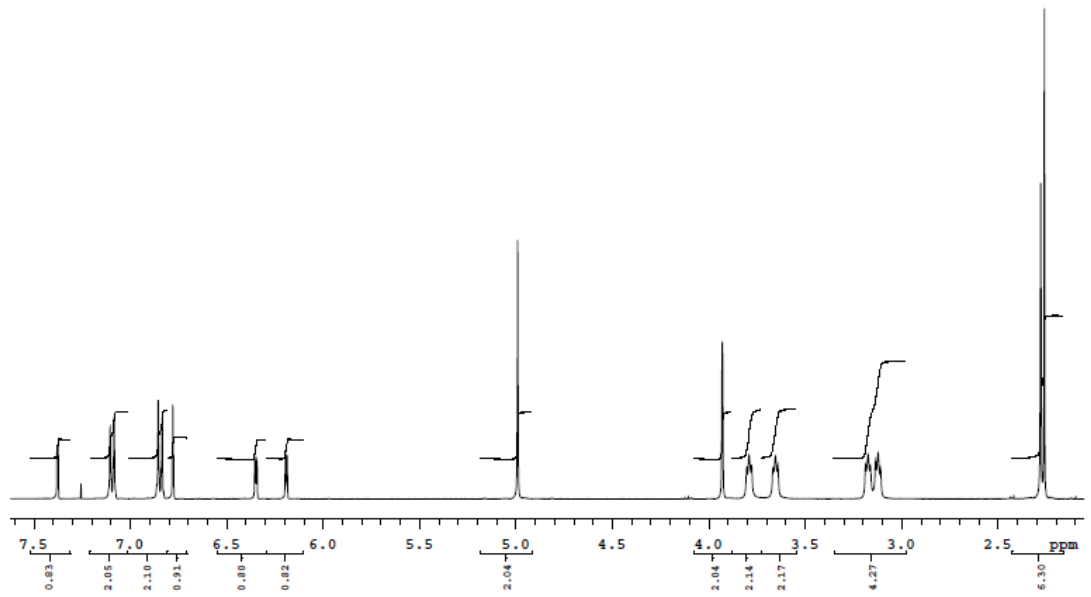
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20201022  
 Time 10.30 h  
 INSTRUM Avance  
 PROBRD Z151574\_0038 (   
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 1500  
 DS 4  
 ESW 30120.482 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 1.0878977 sec  
 RG 101  
 DW 16.600 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 297.7 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 1  
 SFO1 125.7703643 MHz  
 NUCL1 13C  
 P0 3.33 usec  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 85.18099976 W  
 SFO2 500.1320005 MHz  
 NUCL2 1H  
 CPDPRG2 waltz65  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 24.04299927 W  
 PLW12 0.24043000 W  
 PLW13 0.12093000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 125.7577885 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (Bileşik 6b)**





B24MFP

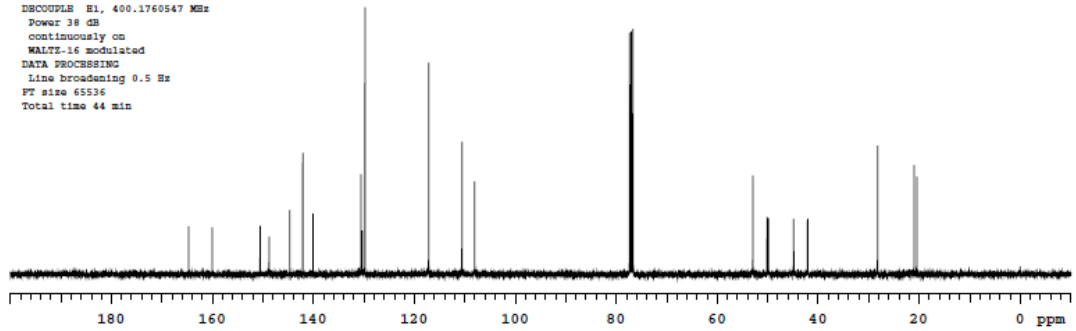


Sample Name:  
B24MFP  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
B24MFP\_20210221\_01  
FidFile: CARBON\_01

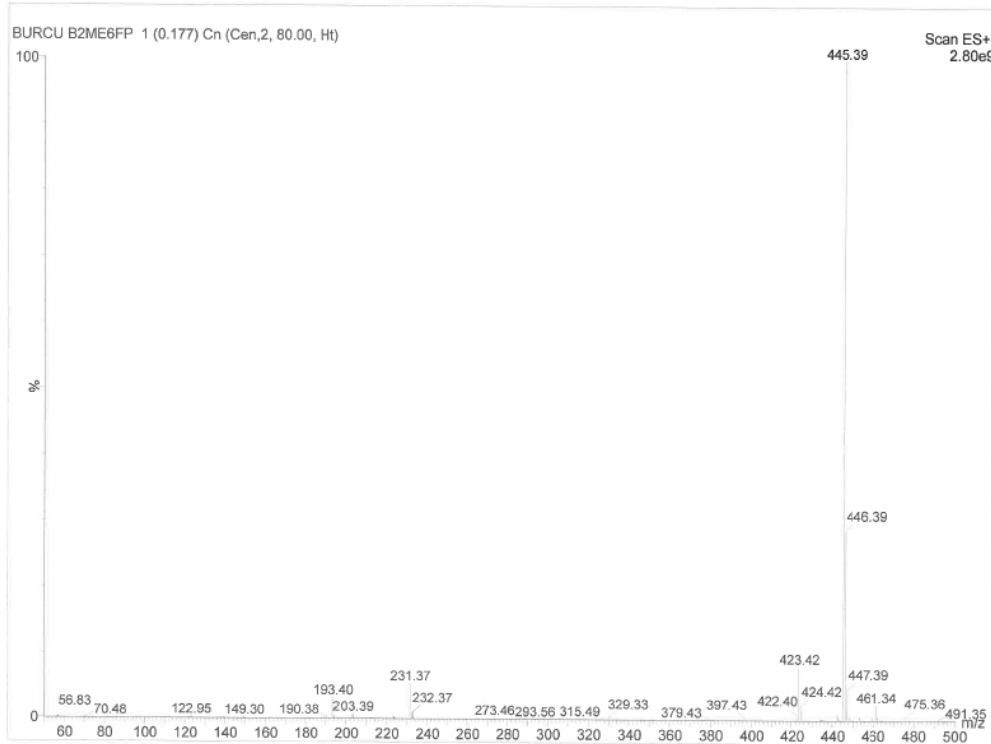
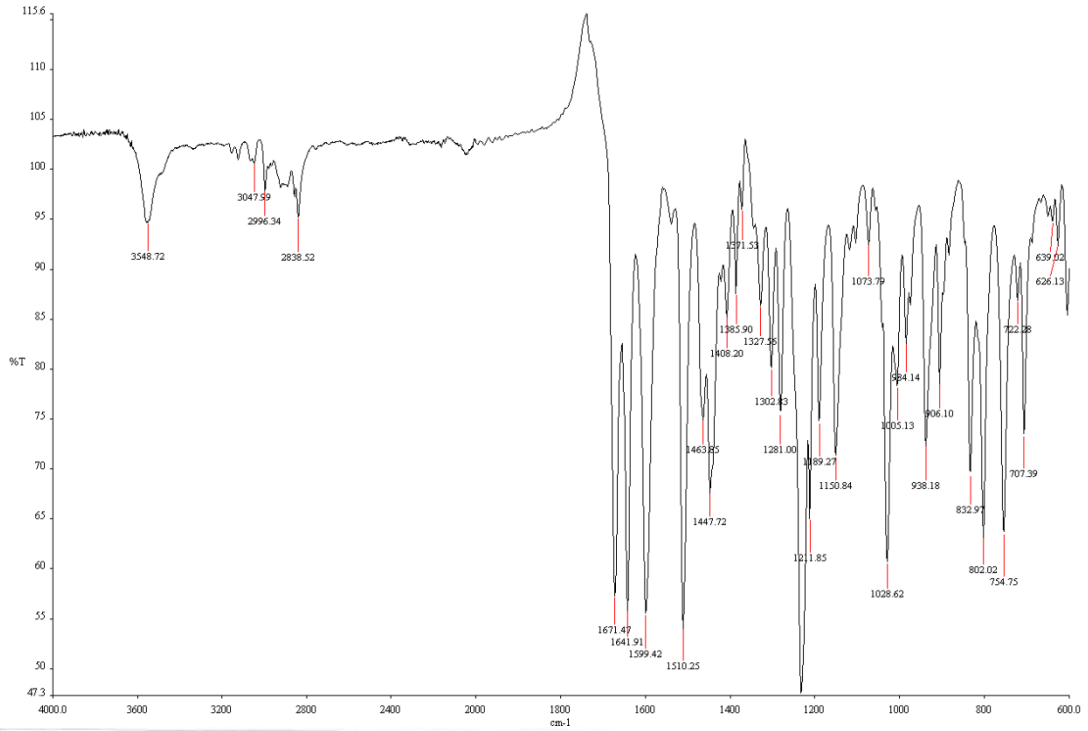
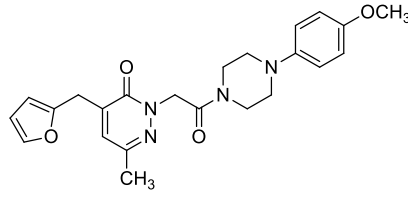
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: Feb 21 2021

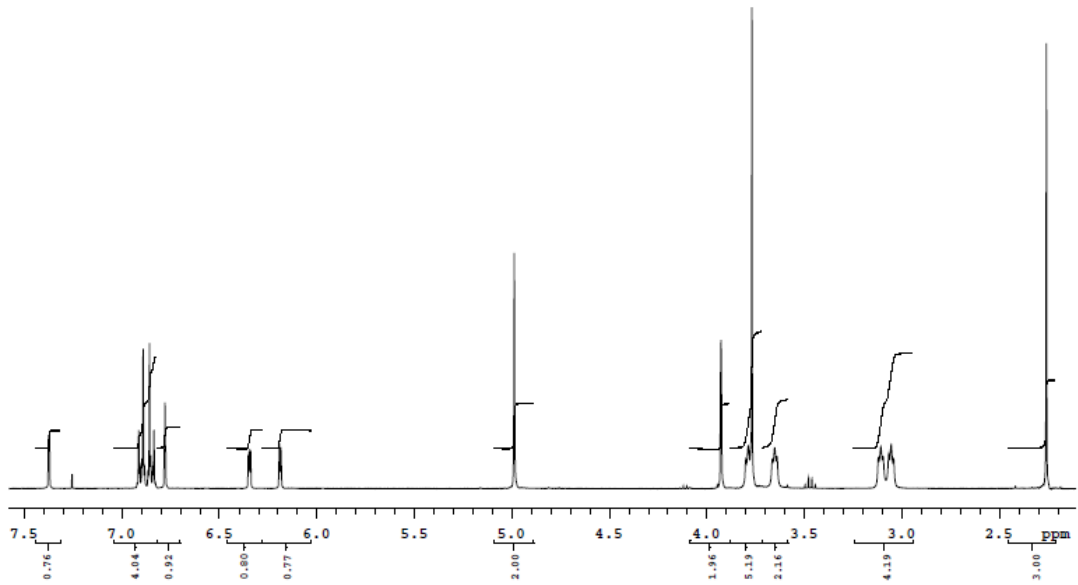
Temp. 23.0 C / 296.1 K  
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
1000 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 44 min



**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (Bileşik 6c)**





B2MeOFF

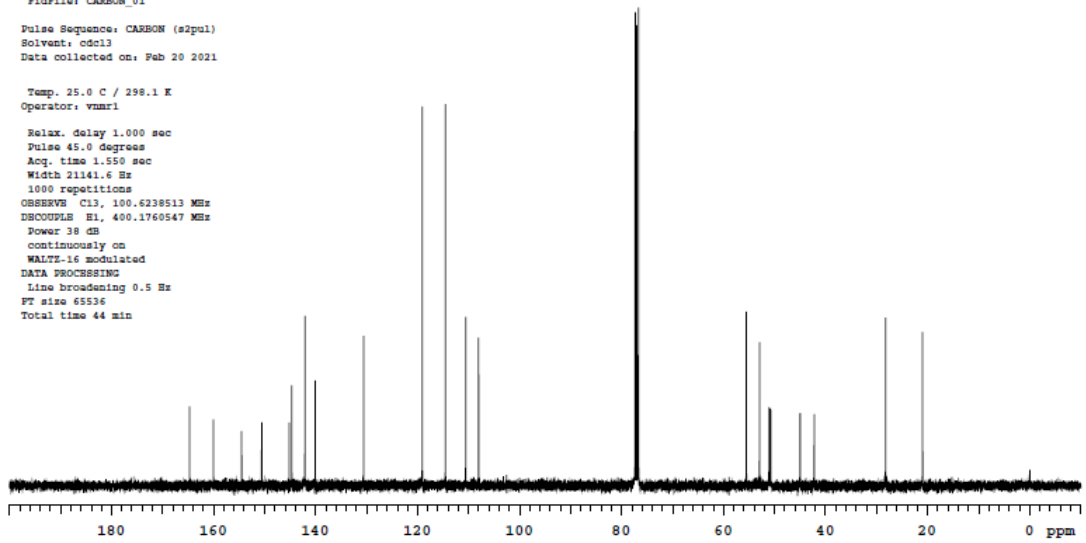


Sample Name:  
 B2MeOFF  
 Data Collected on:  
 mercury400-mercury400  
 Archive directory:  
 /home/vnmr1/vnmrns/data  
 Sample directory:  
 B2MeOFF\_20210220\_01  
 FidFile: CARBON\_01

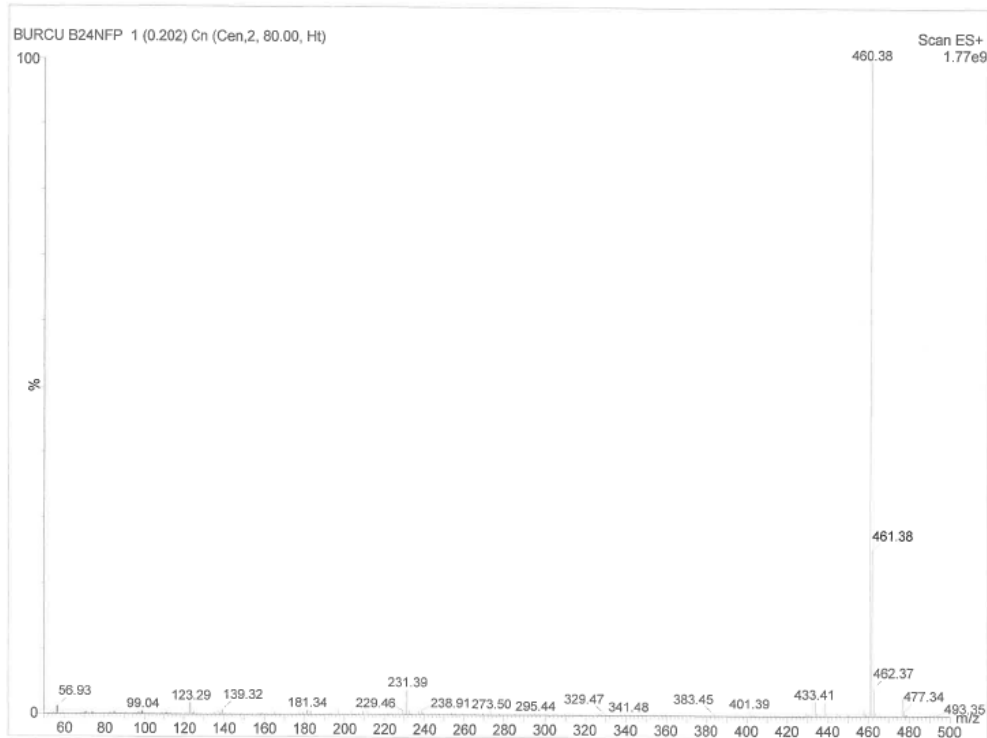
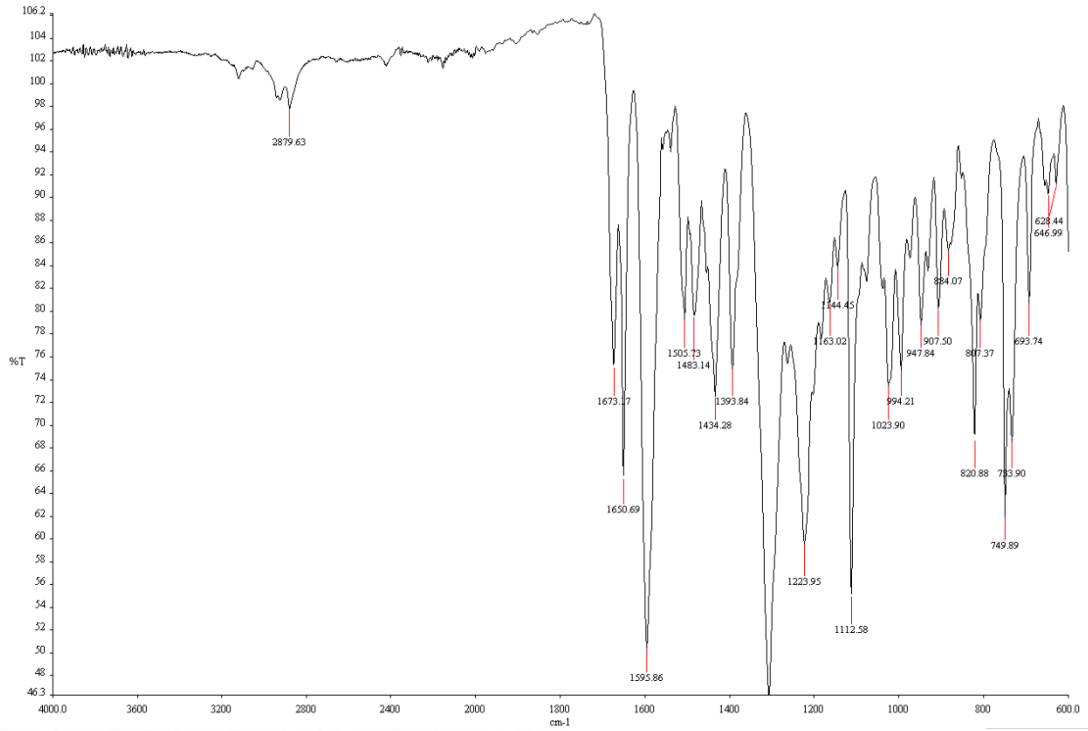
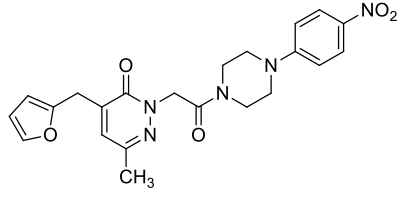
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: cdcl3  
 Data collected on: Feb 20 2021

Temp: 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 1000 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
 Power 38 dB  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 44 min

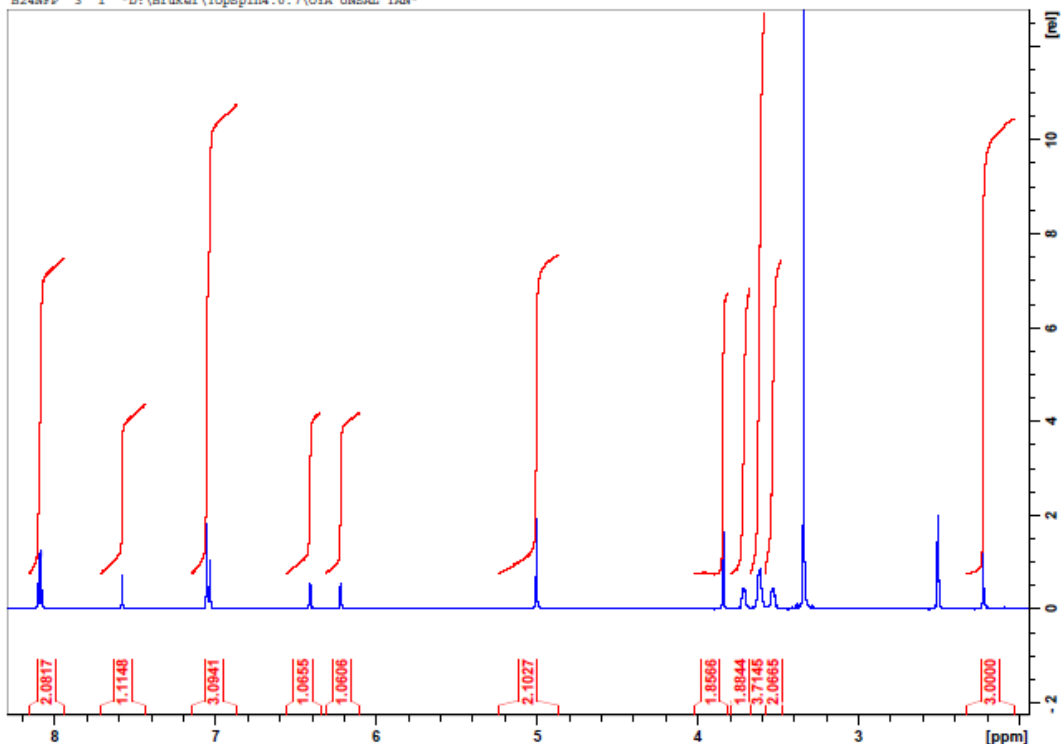


**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (Bileşik 6d)**





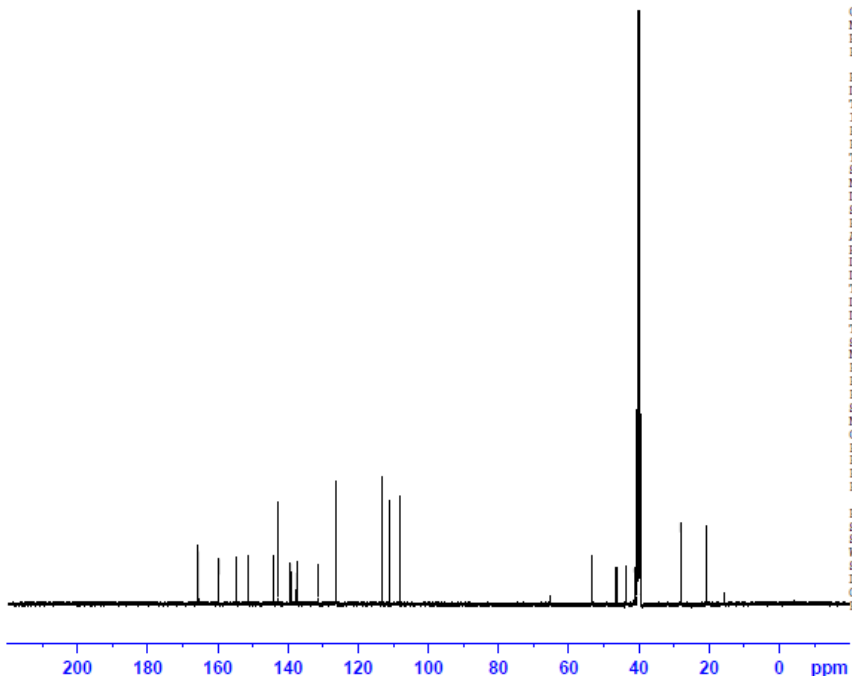
B24NFP 3 1 \*D:\Bruker\TopSpin4.0.7\OYA UNSAL TAN\*



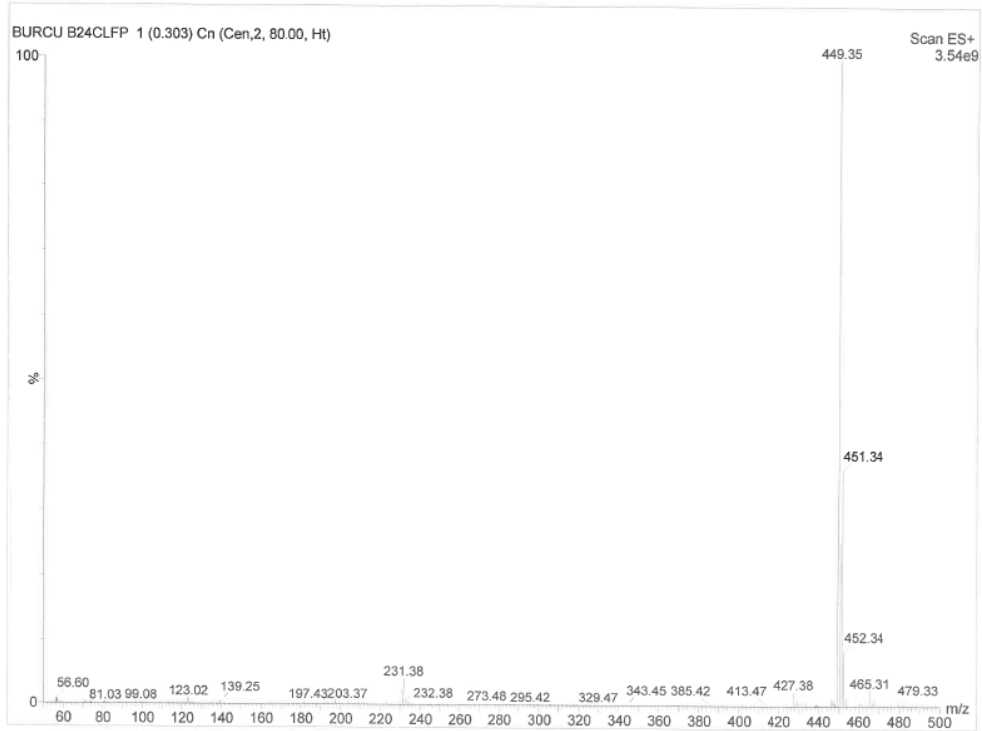
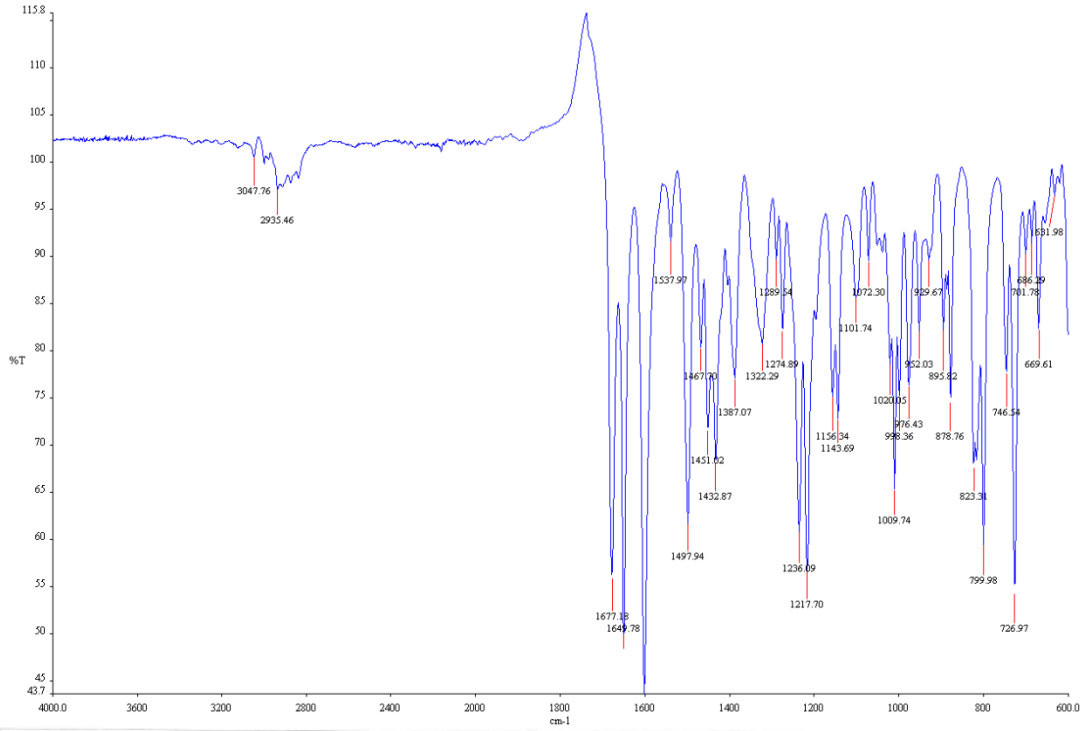
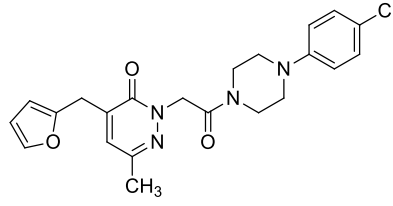
Current Data Parameters  
 NAME B24NFP  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

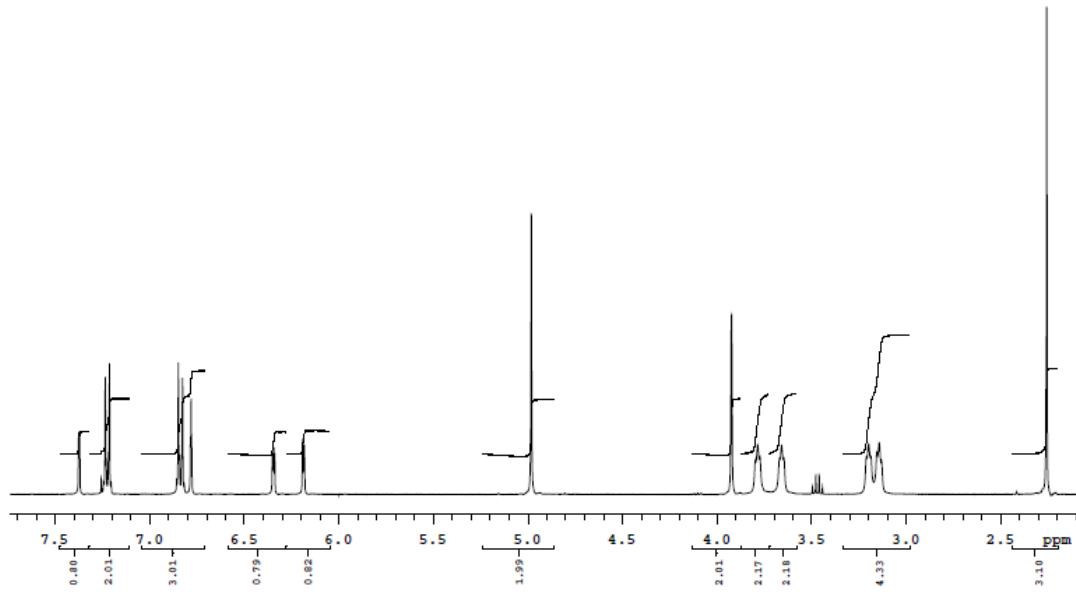
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20201022  
 Time 12.00 h  
 INSTRUM Avance  
 PROBRD Z151574\_0038 ( )  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 1600  
 DS 4  
 SWH 30120.482 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 1.0878977 sec  
 RG 101  
 DW 16.600 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 299.2 K  
 D1 2.0000000 sec  
 D11 0.0300000 sec  
 TDD 1  
 SFO1 125.7703643 MHz  
 NUC1 13C  
 P0 3.33 usec  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 85.18099976 W  
 SFO2 500.1320005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz65  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 24.04299927 W  
 PLW12 0.24043000 W  
 PLW13 0.12093000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 125.7577885 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**4-(Furan-2-ilmetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (Bileşik 6e)**





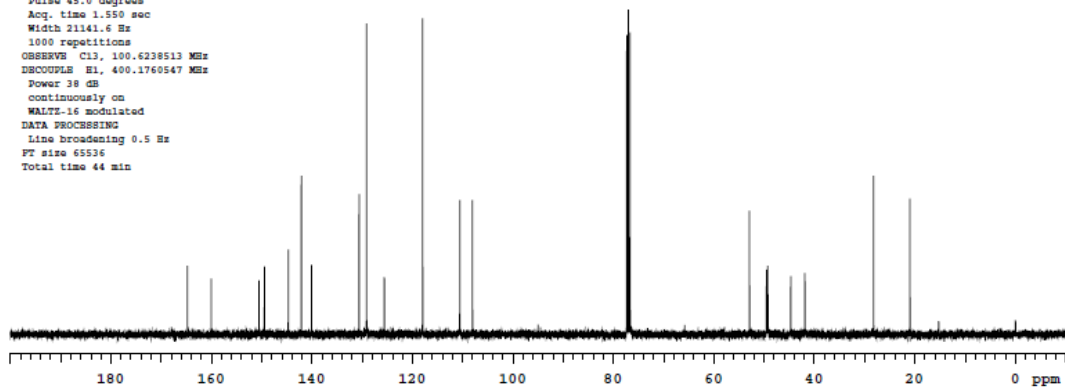
B24CLFP  
 Sample Name:  
 B24CLFP  
 Data Collected on:  
 mercury400-mercury400  
 Archive Directory:  
 /home/vmari/vmarsys/data  
 Sample directory:  
 B24CLFP 20210220\_01  
 FidFile: CARBON\_01



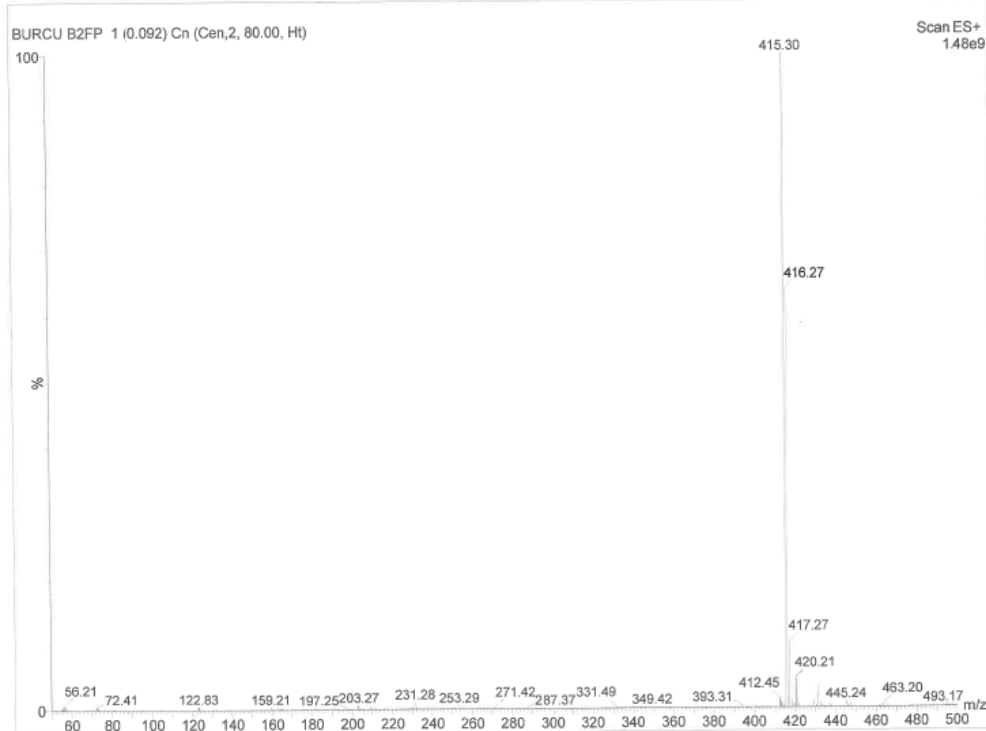
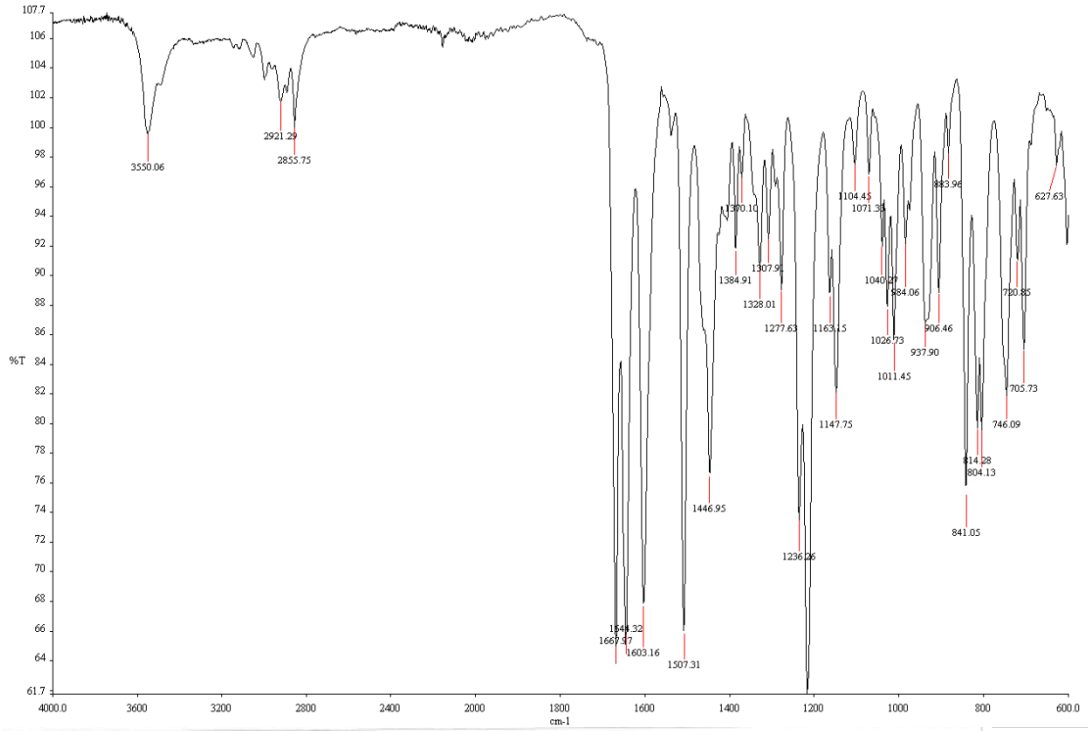
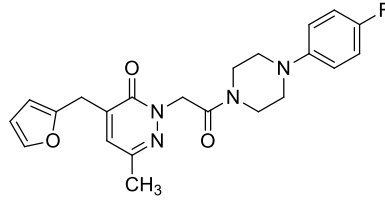
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
 Solvent: cdcl3  
 Data collected on: Feb 20 2021

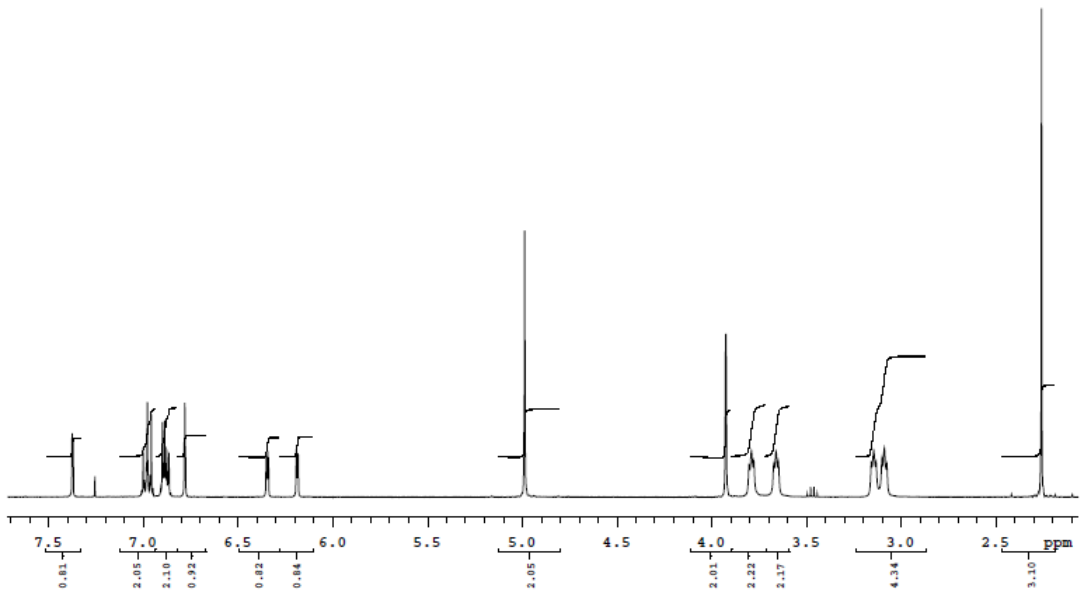
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Operator: vmari

Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.550 sec  
 Width 21141.6 Hz  
 1000 repetitions  
 OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
 DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
 Power 38 dB  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.5 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 44 min



**4-(Furan-2-imetil)-6-metil-2-[2-okso-2-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il)etil]piridazin-3(2H)-on (Bileşik 6f)**



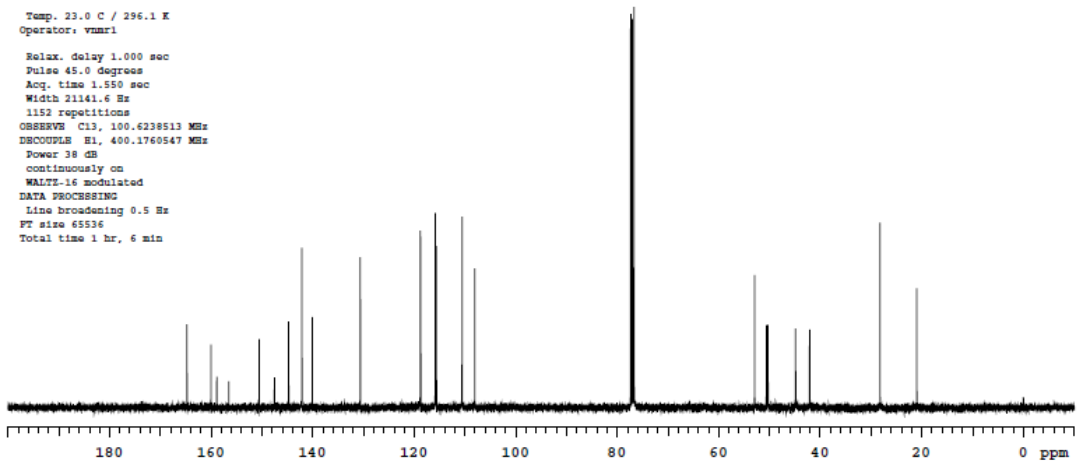


B24FFP

Sample Name:  
B24FFP  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vmr1/vmrsys/data  
Sample directory:  
B24FFP\_20210221\_01  
FidFile: current  
  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: Feb 21 2021



Temp. 23.0 C / 296.1 K  
Operator: vmr1  
  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
1152 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6238513 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 1 hr, 6 min



## 9. ÖZGEÇMİŞ