

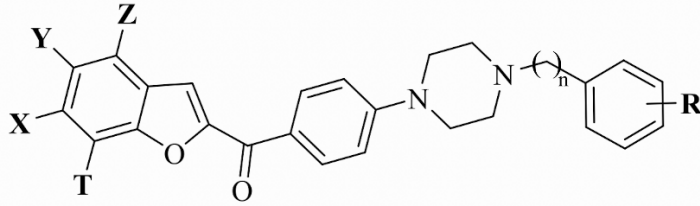
ÖZET

YENİ ASETİLKOLİN ESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Mevcut buluş yeni asetilkolinesteraz inhibitörlerine, buluşa uygun asetilkolinesteraz inhibitörlerinin hazırlanmasında kullanılan yöntemlere ve söz konusu asetilkolinesteraz inhibitörlerini içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

5 İSTEMLER

1. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıma uygun molekül olup özelliği Formül I ile gösterilmesidir,



Formül I

10 ki burada,

X: -H, -OCH₃

Y: -H, -OCH₃, Cl

veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,

Z: -H, -OCH₃

15 T: -H, -OCH₃

R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂,

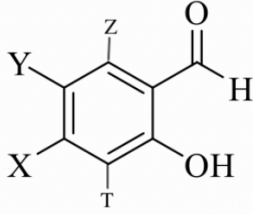
n: 0 veya 1 içerisinde seçilir.

20 2. Etken madde olarak İstem 1'e göre Formül I ile gösterilen molekülü içeren farmasötik bileşimler.

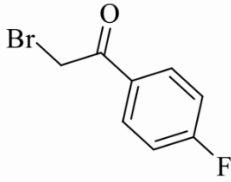
3. İstem 2'ye göre bir farmasötik bileşim olup özelliği, farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.

4. İstem 1'e göre Formül I ile gösterilen moleküllerin hazırlanmasında kullanılacak bir yöntem (Yöntem 1) olup özelliği;

- 5 a) Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküllerin

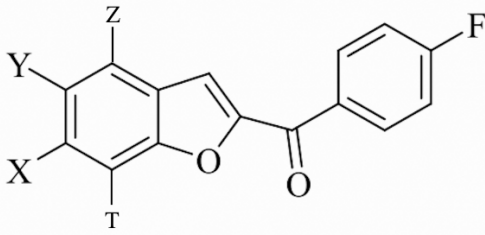


Formül II



Formül III

- 10 b) K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül IV ile gösterilen molekülün elde edilmesi ve



Formül IV

- 15 c) Formül IV'ün aril piperizin veya benzil piperazin türevi, çözücü 1 ve K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül I'in veya tercihen Formül I.1-Formül I.95'in veya özellikle tercihen formül I.1-formül I.16'nın elde edilmesi adımlarını içerir, ki burada;

X: -H, -OCH₃

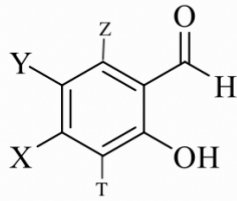
Y: -H, -OCH₃, Cl

- 5 veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,
Z: -H, -OCH₃
T: -H, -OCH₃
R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, ve

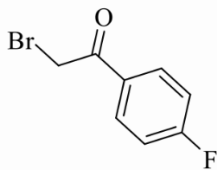
10 n: 0 veya 1 içerisinde seçilir.

5. İstem 1'e göre Formül I ile gösterilen moleküllerin hazırlanmasında kullanılacak bir yöntem (Yöntem 2) olup özelliği;

a) Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküllerin

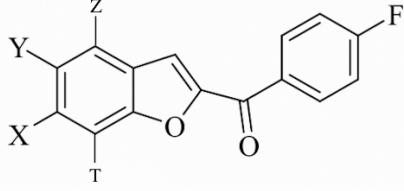


15 Formül II



Formül III

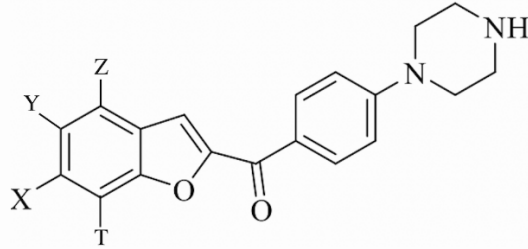
b) K₂CO₃ varlığında reaksiyona girmesi ile Formül IV ile gösterilen molekülün elde edilmesi ve



5

Formül IV

- c) Formül IV'ün piperazin, çözücü 1 ve K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül V'in elde edilmesi ve



10

Formül V

- d) Formül V'in benzil halojenür veya sübstitüe benzil halojenür , çözücü 2 ve K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül I'in, tercihen Formül I.1-Formül I.95'in elde edilmesi adımlarını içerir ki burada;

X: -H, -OCH₃

15

Y: -H, -OCH₃, Cl

veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,

Z: -H, -OCH₃

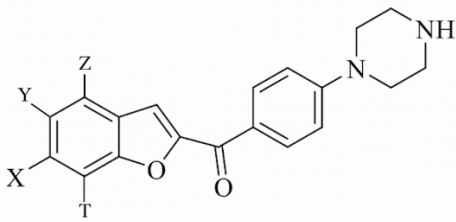
T: -H, -OCH₃

20

R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, ve

n: 0 veya 1 içerisinde seçilir.

- 5 6. İstem 5'e göre bir yöntem olup özelliği, benzil halojenürün benzil klorür, benzil bromür, benzil iyodür veya sübstitüe benzil klorür veya sübstitüe benzil bromür veya sübstitüe benzil iyodür içerisindeinden seçilmesidir.
7. İstem 1'e göre moleküllerin hazırlanmasında ara madde olarak kullanım için Formül V molekülü;



Formül V

ki burada;

X: -H, -OCH₃

Y: -H, -OCH₃, Cl

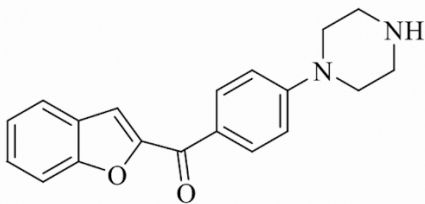
veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,

Z: -H, -OCH₃

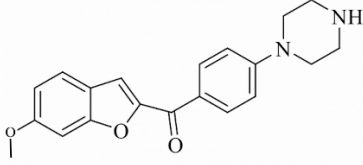
T: -H, -OCH₃

R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, içerisindeinden seçilir.

8. İstem 7'ye göre bir molekül olup özelliği Formül V.1 ve/veya Formül V.2 ile gösterilmesidir.



5 Formül V.1



Formül V.2

9. Asetilkolinesteraz inhibitörü olarak kullanım için İstem 1'e göre Formül I ile gösterilen moleküller.
- 10 10. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanım için İstem 1'e göre Formül I ile gösterilen moleküller.

YENİ ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ**10 Teknik Alan**

Mevcut buluş yeni asetilkolinesteraz inhibitörlerine, buluş konusu asetilkolinesteraz inhibitörlerinin hazırlanmasında kullanılan yöntemlere ve söz konusu asetilkolinesteraz inhibitörlerini içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Tekniğin Bilinen Durumu

15 Alzheimer hastalığı (AH), beyindeki nöron fonksiyonunun bozulması sonucu unutkanlık ve davranış bozuklukları gibi bilişsel belirtilere neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık henüz tam olarak çözülememiş ve bu nedenle tedavi palyatif hale getirilmiştir. β -amiloid plaklar, senil plaklar, lizozomal disfonksiyon ve kolinergik iletimin bozulması gibi hastalığın temelini ve semptomlarını açıklayan teoriler vardır. Tüm bu teorilerin hastalıkta nedensel ya da sonuçsal rolü
20 olduğu açıkça gösterilmiştir. Bu nedenle, bu alandaki ilaç geliştirme çabaları esas olarak etkili küçük moleküller geliştirmek için bu yolları hedeflemeye odaklanmıştır. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan fizostigmin, 19. yüzyılın sonlarında izole edilen doğal bir alkaloid olan ana ilaçtı. Takrin ise daha önce solunum yolu hastalıkları için geliştirilmiş olmasına rağmen, sonrasında Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıldı. Daha sonra rivastigmin, galantamin ve donepezil
25 takip eden süreçte onaylandı. Günümüzde donepezil, memantin, galantamin ve rivastigmin, hafif ila orta dereceli AH'nin tedavisinde reçete edilen başlıca ilaçlardır. Tüm bu ilaçlar, etkinlikleri ve yan etkileri açısından olumlu rapor edilmektedir. Bunların arasında donepezil, düşük mikromolar düzeyde en yüksek afiniteyi göstermekle birlikte ekstrapiramidal etkiler, düşük tansiyon, şiddetli kusma, bradikardi ve aritmi gibi önemli yan etkileri de vardır.

30

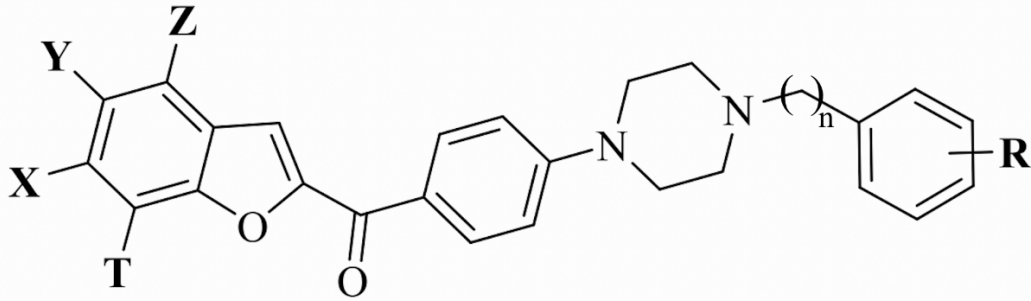
İnsan ömrünün uzamasıyla beraber daha sıklıkla görülmeye başlanan Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanım için asetilkolinesteraz inhibitörü etkinlik gösteren, alternatif moleküllere ihtiyaç bulunmaktadır.

Buluşun amacı ve kısa özeti

Buluşun amaçlarından biri Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıma uygun yeni asetilkolinesteraz inhibitörü moleküller geliştirmektir.

Buluşun bir diğer amacı ise Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıma uygun potansiyele sahip ve tercihen asetilkolinesteraz inhibitörü etkisi gösteren yeni moleküller geliştirmektir.

Buluş sahipleri bu amaçla yaptıkları çalışmalarda, aşağıda yer alan Formül I ile gösterilen yeni moleküllerin yüksek asetilkolinesteraz inhibitörü aktivitesi gösterdiğini tespit etmişlerdir.

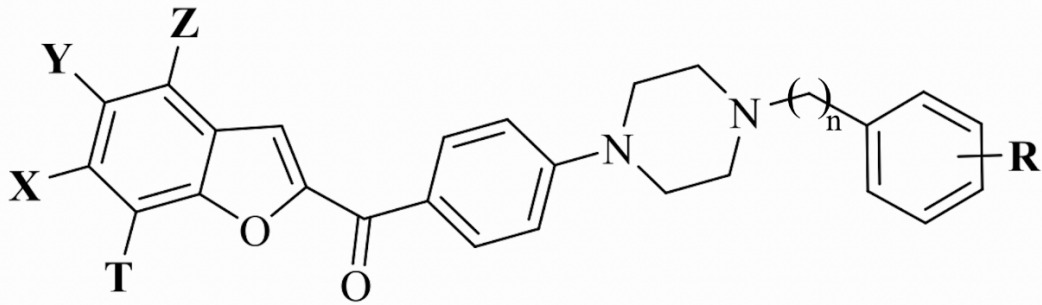


15 Formül I

Buluşun Detaylı Anlatımı

Mevcut buluş, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanım potansiyeli taşıyan yeni asetilkolinesteraz türevleri moleküllere ilişkin olup, buluş konusu moleküller aşağıda verilen

20 Formül I ile gösterilmektedir,



5 Burada;

X: -H, -OCH₃

Y: -H, -Cl, OCH₃

veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,

Z: -H, -OCH₃

10 T: -H, -OCH₃

R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂,

n: 0 veya 1

içerisinden seçilir.

15 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, buluşa uygun moleküller Formül I.1-I.95 ile gösterilmekte olup, bahsi geçen moleküllerin X, Y, Z, T, R ve n değişkenleri aşağıda yer alan tabloda (Tablo 1) yer almaktadır.

Molekül Numarası	X	Y	Z	T	R	n
Formül I.1	-H	-H	-H	-H	-H	0
Formül I.2	-H	-H	-H	-H	2-CH ₃	0
Formül I.3	-H	-H	-H	-H	3-CH ₃	0
Formül I.4	-H	-H	-H	-H	4-CH ₃	0
Formül I.5	-H	-H	-H	-H	2-OCH ₃	0
Formül I.6	-H	-H	-H	-H	3-OCH ₃	0

Formül I.7	-H	-H	-H	-H	4-OCH ₃	0
Formül I.8	-H	-H	-H	-H	2-Cl	0
Formül I.9	-H	-H	-H	-H	3-Cl	0
Formül I.10	-H	-H	-H	-H	4-Cl	0
Formül I.11	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	0
Formül I.12	-OCH ₃	-H	-H	-H	4-OCH ₃	0
Formül I.13	-OCH ₃	-H	-H	-H	4-Cl	0
Formül I.14	-H	-Cl	-H	-H	-H	0
Formül I.15	-H	-Cl	-H	-H	4-OCH ₃	0
Formül I.16	-H	-Cl	-H	-H	4-Cl	0
Formül I.17	-H	-H	-H	-H	-H	1
Formül I.18	-H	-H	-H	-H	4-Cl	1
Formül I.19	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	1
Formül I.20	-OCH ₃	-H	-H	-H	4-Cl	1
Formül I.21	-OCH ₃	-H	-H	-H	2-OCH ₃	1
Formül I.22	-OCH ₃	-H	-H	-H	3-OCH ₃	1
Formül I.23	-OCH ₃	-H	-H	-H	2-Cl	1
Formül I.24	-OCH ₃	-H	-H	-H	3-Cl	1
Formül I.25	-OCH ₃	-H	-H	-H	2-F	1

Formül I.26	-OCH ₃	-H	-H	-H	3-F	1
Formül I.27	-OCH ₃	-H	-H	-H	4-F	1
Formül I.28	-OCH ₃	-H	-H	-H	2-NO ₂	1
Formül I.29	-OCH ₃	-H	-H	-H	3-NO ₂	1
Formül I.30	-OCH ₃	-H	-H	-H	4-NO ₂	1
Formül I.31	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	1
Formül I.32	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	2-OCH ₃	1
Formül I.33	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	3-OCH ₃	1
Formül I.34	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	4-OCH ₃	1
Formül I.35	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	2-Cl	1
Formül I.36	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	3-Cl	1
Formül I.37	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	4-Cl	1
Formül I.38	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	2-F	1
Formül I.39	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	3-F	1
Formül I.40	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	4-F	1
Formül I.41	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	2-NO ₂	1
Formül I.42	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	3- NO ₂	1
Formül I.43	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	4- NO ₂	1
Formül I.44	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-H	1

Formül I.45	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	2-OCH ₃	1
Formül I.46	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	3-OCH ₃	1
Formül I.47	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	4-OCH ₃	1
Formül I.48	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	2-Cl	1
Formül I.49	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	3-Cl	1
Formül I.50	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	4-Cl	1
Formül I.51	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	2-F	1
Formül I.52	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	3-F	1
Formül I.53	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	4-F	1
Formül I.54	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	2-NO ₂	1
Formül I.55	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	3- NO ₂	1
Formül I.56	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	4- NO ₂	1
Formül I.57	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	H	1
Formül I.58	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	2-OCH ₃	1
Formül I.59	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	3-OCH ₃	1
Formül I.60	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	4-OCH ₃	1
Formül I.61	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	2-Cl	1
Formül I.62	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	3-Cl	1
Formül I.63	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	4-Cl	1

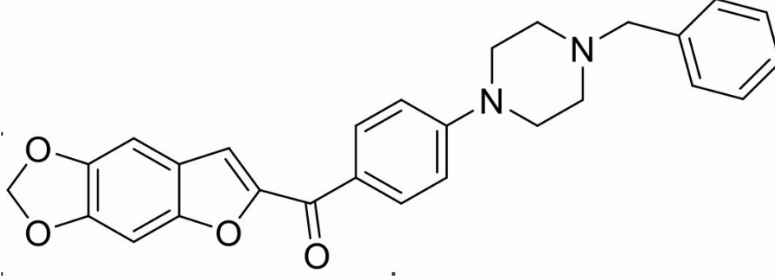
Formül I.64	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	2-F	1
Formül I.65	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	3-F	1
Formül I.66	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	4-F	1
Formül I.67	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	2-NO ₂	1
Formül I.68	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	3- NO ₂	1
Formül I.69	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	4- NO ₂	1
Formül I.70	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	H	1
Formül I.71	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	2-OCH ₃	1
Formül I.72	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	3-OCH ₃	1
Formül I.73	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	4-OCH ₃	1
Formül I.74	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	2-Cl	1
Formül I.75	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	3-Cl	1
Formül I.76	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	4-Cl	1
Formül I.77	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	2-F	1
Formül I.78	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	3-F	1
Formül I.79	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	4-F	1
Formül I.80	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	2-NO ₂	1
Formül I.81	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	3- NO ₂	1
Formül I.82	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	4- NO ₂	1

Formül I.83	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	-H	1
Formül I.84	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	2-OCH ₃	1
Formül I.85	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	3-OCH ₃	1
Formül I.86	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	4-OCH ₃	1
Formül I.87	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	2-Cl	1
Formül I.88	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	3-Cl	1
Formül I.89	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	4-Cl	1
Formül I.90	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	2-F	1
Formül I.91	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	3-F	1
Formül I.92	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	4-F	1
Formül I.93	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	2-NO ₂	1
Formül I.94	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	3- NO ₂	1
Formül I.95	-O-CH ₂ -O-	-H	-H	4- NO ₂	1

5

Tablo 1’de verilen moleküller yalnızca buluşu örneklendirmek amacıyla verilmiş olup herhangi bir şekilde buluş bu örneklerle sınırlandırılmamaktadır.

Buluşa uygun Formül I.83 ile gösterilen molekülün kimyasal yapısı buluşun daha iyi anlaşılması için verilmiştir.



Formül I.83

Buluşun tercih edilen bir uygulaması, Formül I ve/veya Formül I.1 - Formül I.95 ile gösterilen moleküllerin farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerine ilişkindir. Burada bahsi geçen farmasötik olarak kabul edilebilir türevler Formül I veya Formül I.1 - Formül I.95 ile gösterilen moleküllerin tuzları, solvatları, esterleri, hidratları olabilir. Bu başvuru kapsamında bahsedilen “farmasötik olarak kabul edilebilir türevler” ifadesi Formül I ve/veya Formül I.1 - Formül I.95 ile gösterilen moleküllerin çözünürlüğünü arttırmak veya formülasyonunu kolaylaştırmak veya biyoyararlanımını arttırmak için molekülün terapötik aktivitesinde bir değişikliğe yol açmayan kimyasal veya fiziksel modifikasyonları ifade etmektedir.

Buluşun uygulaması; Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıma uygun yeni asetilkolinesteraz inhibitörü türevi moleküllere ilişkin olup, buluş konusu moleküller Formül I.1, Formül I.2, Formül I.3, Formül I.4, Formül I.5, Formül I.6, Formül I.7, Formül I.8, Formül I.9, Formül I.10, Formül I.11, Formül I.12, Formül I.13, Formül I.14, Formül I.15, Formül I.16, Formül I.17, Formül I.18, Formül I.19, Formül I.20 ile gösterilir.

Buluşun bir uygulaması Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıma uygun yeni asetilkolinesteraz inhibitörü türevi moleküllere ilişkin olup, buluş konusu moleküller Formül I.1, Formül I.2, Formül I.3, Formül I.4, Formül I.5, Formül I.7, Formül I.8, Formül I.9, Formül I.10, Formül I.11, Formül I.12, Formül I.13, Formül I.14, Formül I.15, Formül I.19, Formül I.20 ile gösterilir.

Buluşun bir uygulaması Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıma uygun yeni asetilkolinesteraz inhibitörü türevi moleküllere ilişkin olup, buluş konusu moleküller Formül I.1, Formül I.2, Formül I.3, Formül I.4, Formül I.5, Formül I.7, Formül I.8, Formül I.9, Formül I.10,

5 Formül I.11, Formül I.12, Formül I.13, Formül I.14, Formül I.15, Formül I.19, Formül I.20, Formül I.21, Formül I.22, Formül I.23, Formül I.24, Formül I.25, Formül I.26, Formül I.27, Formül I.28, Formül I.29, Formül I.30, Formül I.31, Formül I.32, Formül I.32, Formül I.33, Formül I.34, Formül I.35, Formül I.36, Formül I.37, Formül I.38, Formül I.39, Formül I.40, Formül I.41, Formül I.42, Formül I.43, Formül I.44, Formül I.45, Formül I.46, Formül I.47, Formül I.48, Formül I.49, Formül
10 I.50, Formül I.51, Formül I.52, Formül I.53, Formül I.54, Formül I.55, Formül I.56, Formül I.57, Formül I.58, Formül I.59, Formül I.60, Formül I.61, Formül I.62, Formül I.63, Formül I.64, Formül I.65, Formül I.66, Formül I.67, Formül I.68, Formül I.69, Formül I.70, Formül I.71, Formül I.72, Formül I.73, Formül I.74, Formül I.75, Formül I.76, Formül I.77, Formül I.78, Formül I.79, Formül I.80, Formül I.81, Formül I.82, Formül I.82, Formül I.83 Formül I.84, Formül I.85, Formül I.86,
15 Formül I.87, Formül I.88, Formül I.89, Formül I.90, Formül I.91, Formül I.92, Formül I.93, Formül I.94, Formül I.95 ile gösterilir.

Buluşun bir başka uygulaması Formül I ve/veya Formül I.1 - Formül I.95 ile gösterilen molekülleri içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

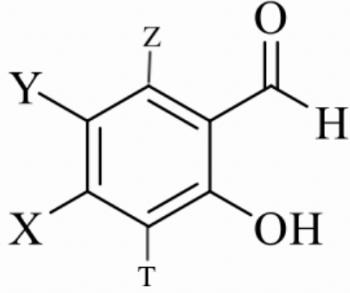
Buluşa uygun farmasötik bileşimler oral dozaj formlarında formüle edilebilir. Buluşa uygun
20 farmasötik bileşimler içerisinde etken madde olarak kullanılan Formül I ve/veya Formül I.1 - Formül I.95 ile gösterilen moleküllerinin yanı sıra farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler kullanılabilir.

Burada bahsi geçen yardımcı madde ifadesi buluşa uygun etken maddeleri formüle etmek için kullanılan ve herhangi bir terapötik etkinliği olmayan maddeleri ifade etmektedir. Bahsi geçen
25 yardımcı maddeler farmasötik teknolojide kullanımı bilinen ajanlar içerisinde seçilebilir.

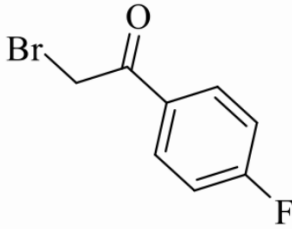
Buluş bir diğer açıdan formül I ile gösterilen moleküllerin, tercihen formül I.1, formül I.2, formül I.3, formül I.4, formül I.5, formül I.6, formül I.7, formül I.8, formül I.9, formül I.10, formül I.11, formül I.12, formül I.13, formül I.14, formül I.15, formül I.16 sentezinde kullanılacak bir yöntem (Yöntem 1) ilişkin olup söz konusu yöntem;

30 a) Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküllerin

5



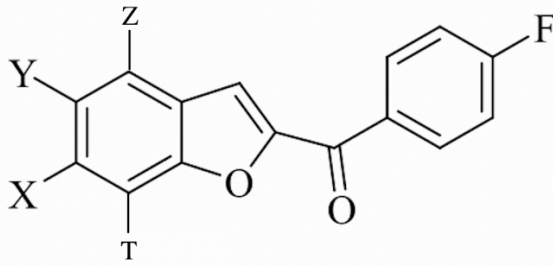
Formül II



Formül III

10

K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül IV ile gösterilen molekülün elde edilmesi ve



Formül IV

15

- b) Formül IV'ün aril piperizin veya benzil piperazin türevi, çözücü 1 ve K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül I'in veya tercihen Formül I.1-Formül I.95'in, özellikle tercihen formül I.1-formül I.16'nın elde edilmesi adımlarını içerir, ki burada;

X: -H, -OCH₃

Y: -H, -OCH₃, Cl

5 veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,

Z: -H, -OCH₃

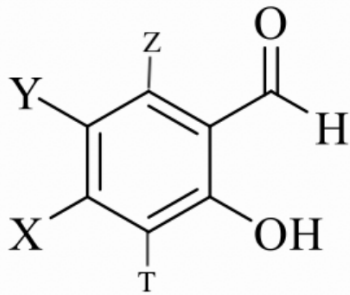
T: -H, -OCH₃

R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, ve

10 n: 0 veya 1 içerisinde seçilir.

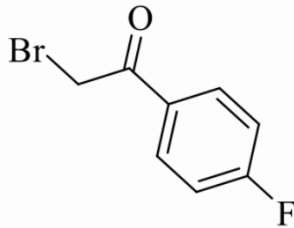
Buluş bir diğer açıdan formül I ile gösterilen moleküllerin, tercihen formül I.17 ile formül I.95 ile gösterilen moleküllerin sentezinde kullanılacak bir yöntem (Yöntem 2) ilişkin olup söz konusu yöntem;

1. Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküllerin



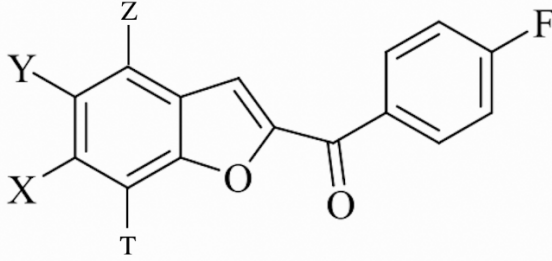
15

Formül II



Formül III

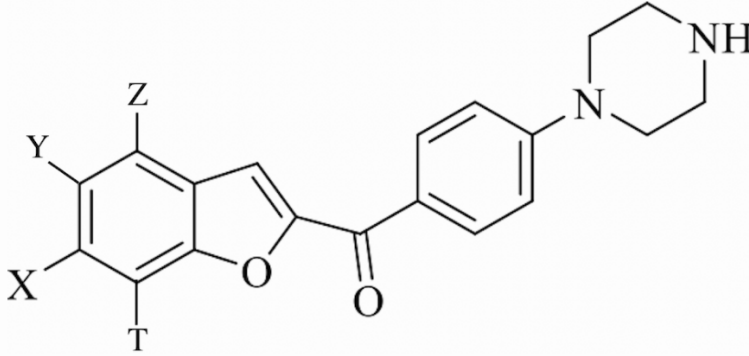
20 K₂CO₃ varlığında reaksiyona girmesi ile Formül IV ile gösterilen molekülün elde edilmesi ve



5

Formül IV

2. Formül IV'ün piperazin, çözücü 1 ve K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül V'in elde edilmesi ve



10

Formül V

3. Formül V'in benzil halojenür veya sübstitüe benzil halojenür, çözücü 2 ve K_2CO_3 varlığında reaksiyona girmesi ile Formül I'in, tercihen Formül I.1-Formül I.95'in, özellikle tercihen formül I.17-formül I.95'in elde edilmesi adımlarını içerir ki burada;

X: -H, -OCH₃

15

Y: -H, -Cl, OCH₃

veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,

Z: -H, -OCH₃

T: -H, -OCH₃

R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, ve

20

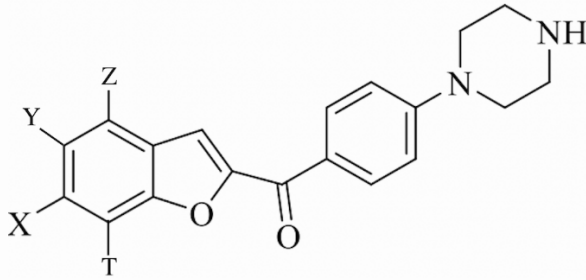
5 n: 0 veya 1

içerisinden seçilir.

Yöntem 1 ve Yöntem 2’de bahsi geçen çözücü 1 ve çözücü 2, birbirinden bağımsız olarak DMF, DMSO, etanol, metanolden oluşan bir grubun içerisinden seçilebilir.

10 Yukarıdaki yöntemde yer alan benzil halojenür veya sübstitüe benzil halojenür maddeleri benzil klorür veya benzil bromür veya benzil iyodür, veya sübstitüe benzil klorür, sübstitüe benzil bromür veya sübstitüe benzil iyodür olabilir.

Buluş bir diğer açıdan, buluşa uygun Formül I ve/veya Formül I.1-Formül I.95 moleküllerinin elde edilmesinde ara ürün olarak kullanılan Formül V molekülüne ilişkindir



15 Formül V

Burada;

X: -H, -OCH₃

Y: -H, Cl, OCH₃

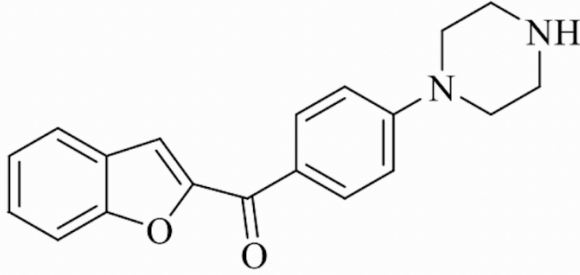
veya X ve Y bir birleşik halka oluşturacak şekilde -O-CH₂-O- olabilir ve,

20 Z: -H, -OCH₃

T: -H, -OCH₃

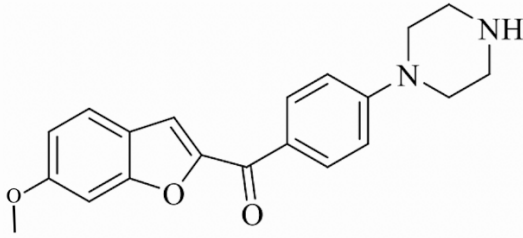
R: -H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, içerisinden seçilir.

- 5 Buluşun tercih edilen bir uygulaması, buluşa uygun Formül I ve/veya Formül I.1-Formül I.95 moleküllerinin elde edilmesinde ara ürün olarak kullanılan Formül V.1 molekülüne ilişkindir.



Formül V.1

- 10 Buluşun tercih edilen bir uygulaması, buluşa uygun Formül I ve/veya Formül I.1-Formül I.95 moleküllerinin elde edilmesinde ara ürün olarak kullanılan Formül V.2 molekülüne ilişkindir.



Formül V.2

- Buluş bir diğer açıdan Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanım için buluşa uygun formül I ve/veya Formül I.1-Formül I.95 numaralı moleküllere ilişkindir.
- 15 Buluş bir diğer açıdan asetilkolinesteraz inhibitörü olarak kullanım için Formül I ve/veya Formül I.1-Formül I.95 numaralı moleküllere ilişkindir.

Bu tarifname içerisinde yer alan tüm buluş özellikleri gerekli olması durumunda birbiri ile birleştirilebilir. Şimdi sadece buluşun daha iyi anlaşılması amacıyla, buluş örneklendirilecektir, buluş kapsamı burada verilen örneklerle sınırlandırılmamaktadır.

- 20 ÖRNEKLER:

5 **Örnek 1: Formül IV ile gösterilen moleküllerin genel sentez yöntemi**

2-hidroksi benzaldehit türevleri (Formül II, 1 ekivalans) solventsiz olarak 4-florofenasil bromür (Formül III) ve potasyum karbonat (1 ekivalans) ile mikrodalga sentezleyicide 850W ve 1 dakikada reaksiyona sokuldu. Ham ürün suyla yıkandı ve ardından etanolden yeniden kristalleştirildi. Bu, Rap-Stoermer reaksiyonunun bir mikrodalga uygulamasıdır.

10 **Benzofuran-2-il(4-fluorofenil)metanon**

Verim: 85% **e.n.:** 125-127 °C. **Lit:** 133-135 °C [26, 27]. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3127.03 (C-H), 1648.79 (C=O)

(6-Metoksibenzofuran-2-il)(4-fluorofenil)metanon

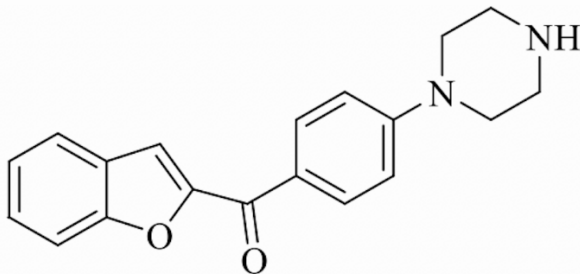
15 **Verim:** 80% **e.n.:** 163-166 °C (ethanol). **Lit:** 156-158 °C (ethyl acetate)[28]. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3116.81-2839.36 (C-H), 1617.94 (C=O)

(5-Klorobenzofuran-2-il)(4-fluorofenil)metanon

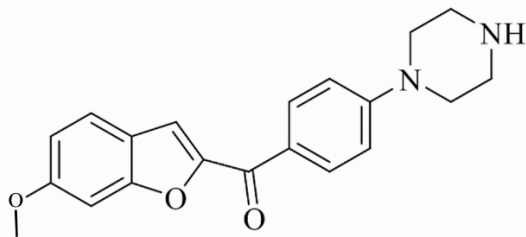
Verim: 78% **e.n.:** 159 - 162 °C. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3115.32 (C-H), 1642.07 (C=O)

Örnek 2: Formül V.1 ve Formül V.2 moleküllerinin genel sentez yöntemi

20 4-florofenil benzofuran metanon türevleri (1 ekivalans), N,N-DMF içinde piperazin (2 ekivalans) ve K_2CO_3 (1 ekivalans) ile reaksiyon tamamlanana kadar 8 saat boyunca reflux altında reaksiyona sokuldu. Karışım soğutuldu, su eklendi ve oluşan çökelti süzüldü. Su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden yeniden kristallendirildi.



Formül V.1



Formül V.2

Benzofuran-2-il(4-piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül V.1)

Verim: 74% **e.n.:** 263-265 °C. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2925.18 (N-H), 2674.29-2471.31 (C-H), 1600.87 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.23 (4H, brs, pip-CH₂), 3.65 (4H, brs, pip-CH₂), 7.14 (2H, d, *J*: 8.90 Hz, Ar), 7.39 (1H, t, *J*: 7.66 Hz, Ar), 7.55 (1H, t, *J*: 7.66 Hz, Ar), 7.71-7.80 (2H, m, Ar), 7.85 (1H, d, *J*: 8.07 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, *J*: 8.47 Hz, Ar), 9.37 (1H, s, NH). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 42.70 (piperazin CH₂), 44.25 (piperazin CH₂), 112.65, 114.37, 115.58, 115.63, 124.00, 124.47, 125.41, 127.06, 127.34, 128.55, 131.95, 152.65, 153.61, 155.44, 181.64 (C=O). **MS (M+H):** For C₁₉H₁₈N₂O₂ hesaplanan: 307, bulunan: 307.

(6-metoksibenzofuran-2-il)(4-(piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül V.2)

Verim: 68% **e.n.:** 109-114 °C. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3263.86 (N-H), 2934.18-2753.27 (C-H), 1610.05 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 2.85 (1H, s, NH), 3.30 (4H, brs, pip-CH₂), 3.62 (4H, brs, pip-CH₂), 6.97-7.05 (3H, m, Ar), 7.33 (1H, d, *J*: 1.74 Hz, Ar), 7.62 (1H, d, *J*: 0.67 Hz, Ar), 7.69 (1H, d, *J*: 8.69 Hz, Ar), 7.94 (1H, d, *J*: 8.95 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 45.62 (piperazin CH₂), 47.83 (piperazin CH₂), 56.26 (O-CH₃), 96.23, 113.50, 114.49, 115.82, 115.86, 120.54, 124.24, 126.04, 131.77, 152.40, 154.65, 157.01, 160.87, 180.88 (C=O). **HRMS (M+H):** For C₂₀H₂₀N₂O₃ hesaplanan: 337.1547, bulunan: 337.1551.

Örnek 3: Formül I.1 - Formül I.16'nın genel sentez yöntemi

4-florofenil benzofuran metanonlar (1 ekivalans), 50 mmol uygun arilpiperazin türevi (1 ekivalans) ve K₂CO₃ (1 ekivalans) ile DMSO içinde reaksiyon tamamlanana kadar 8 saat geri akıtılarak (reflux

5 altında) reaksiyona sokuldu. Karışım soğutuldu, su eklendi ve çökelti süzüldü. Su ile yıkandı, kurutuldu ve karakterizasyonda verilen uygun çözücünden yeniden kristalleştirildi.

Benzofuran-2-il(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.1)

Verim: 70%, **e.n.:** 165-167 °C (EtOH). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3054.08-2825.09 (C-H), 1628.45 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.30 (4H, brs, piperazin), 3.57 (4H, t, *J*: 4.5 Hz, piperazin), 6.82 (1H, t, *J*: 7.25 Hz, Ar), 7.00 (2H, d, *J*: 7.97 Hz, Ar), 7.13 (2H, d, *J*: 8.81 Hz, Ar), 7.25 (2H, dd, *J*: 8.98 Hz, *j*: 7.37 Hz, Ar), 7.38 (1H, t, *J*: 7.20 Hz, Ar), 7.54 (1H, td, *J*: 7.88 Hz, *j*: 1.31 Hz, Ar), 7.72 (1H, s, benzofuran), 7.76 (1H, d, *J*: 8.90 Hz, Ar), 7.85 (1H, d, *J*: 7.70 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, *J*: 8.99 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 46.87 (piperazin CH₂), 48.43 (piperazin CH₂), 112.61, 113.74, 115.24, 116.09, 119.67, 123.92, 124.41, 126.08, 127.37, 128.40, 129.48, 132.02, 151.20, 152.86, 154.33, 155.40, 181.42 (C=O). **HRMS (M+H):** For C₂₅H₂₂N₂O₂ hesaplanan: 383.1754, bulunan: 383.1741.

Benzofuran-2-il(4-(4-(*o*-tolil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.2)

Verim: 65%, **e.n.:** 131-133 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3124.31-2827.27 (C-H), 1629.44 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 2.31 (3H, s, CH₃), 2.99 (4H, brs, piperazin), 3.54 (4H, brs, piperazin), 6.96-7.21 (6H, m, Ar), 7.35-7.42 (1H, m, Ar), 7.54 (1H, tq, *J*: 7.68 Hz, *j*: 1.31 Hz, Ar), 7.71 (2H, m, Ar), 7.84 (1H, d, *J*: 6.94 Hz, Ar), 8.01 (2H, dd, *J*: 8.96 Hz, *j*: 2.57 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 18.08 (CH₃), 47.52 (piperazin CH₂), 51.62 (piperazin CH₂), 112.62, 113.74, 115.25, 119.31, 123.64, 123.92, 124.41, 126.09, 127.09, 127.37, 128.39, 131.36, 132.02, 132.33, 151.38, 152.87, 154.56, 155.40, 181.40 (C=O). **HRMS (M+H):** For C₂₆H₂₄N₂O₂ hesaplanan: 397.1911, bulunan: 397.1904.

Benzofuran-2-il(4-(4-(*m*-tolil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.3)

Verim: 66%, **e.n.:** 146-149 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3105.75-2834.64 (C-H), 1625.69 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 2.27 (3H, s, CH₃), 3.28 (4H, t, *J*: 4.83 Hz, piperazin), 3.55 (4H, t, *J*: 5.05 Hz, piperazin), 6.64 (1H, d, *J*: 7.36 Hz, Ar), 6.77-6.83 (2H, m, Ar), 7.10-7.16 (3H, m, Ar), 7.38 (1H, t, *J*: 7.53 Hz, Ar), 7.54 (1H, td, *J*: 7.72 Hz, *j*: 1.26 Hz, Ar), 7.71 (1H, s, benzofuran), 7.75 (1H, d, *J*: 8.43 Hz, Ar), 7.85 (1H, d, *J*: 7.60 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, *J*: 8.99

5 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 21.89 (CH₃), 46.88 (piperazin CH₂), 48.55 (piperazin CH₂), 112.61, 113.36, 113.74, 115.23, 115.26, 116.79, 120.57, 123.92, 124.41, 126.08, 127.37, 128.40, 129.31, 132.02, 138.57, 151.20, 152.86, 154.34, 155.40, 181.41 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₆H₂₄N₂O₂ için hesaplanan: 397.1911, bulunan: 397.1906.

Benzofuran-2-il(4-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.4)

10 **Verim:** 53%, **e.n.:** 194-196 °C (DMSO). **FT-IR ν_{max} (cm⁻¹):** 3059-2827.83 (C-H), 1626.90 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 2.22 (3H, s, CH₃), 3.24 (4H, t, *J*: 4.83 Hz, piperazin), 3.56 (4H, t, *J*: 5.05 Hz, piperazin), 6.91 (2H, d, *J*: 8.73 Hz, Ar), 7.06 (2H, d, *J*: 8.50 Hz, Ar), 7.14 (2H, d, *J*: 9.07 Hz, Ar), 7.39 (1H, t, *J*: 7.17 Hz, Ar), 7.55 (1H, td, *J*: 7.77 Hz, 1.19 Hz, Ar), 7.72 (1H, s, Ar), 7.77 (1H, d, *J*: 8.48 Hz, Ar), 7.85 (1H, d, *J*: 7.68 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, *J*: 8.96 Hz, Ar).
15 **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 20.55 (CH₃), 46.94 (piperazin CH₂), 49.02 (piperazin CH₂), 112.62, 113.78, 115.27, 116.46, 123.92, 124.42, 126.07, 127.37, 128.40, 128.60, 129.92, 132.02, 149.17, 152.85, 154.37, 155.40, 181.42 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₆H₂₄N₂O₂ için hesaplanan: 397.1911, bulunan: 397.1916.

Benzofuran-2-il(4-(4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.5)

20 **Verim:** 78%, **e.n.:** 100-101 °C (DMSO). **FT-IR ν_{max} (cm⁻¹):** 3109.64-2766.46 (C-H), 1629.09 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.17 (4H, t, *J*: 4.63 Hz, piperazin), 3.60 (4H, t, *J*: 4.66 Hz, piperazin-CH₂), 3.87 (3H, s, CH₃), 6.91-7.07 (4H, m, Ar), 7.19 (2H, d, *J*: 9.02 Hz, Ar), 7.44 (1H, d, *J*: 7.51 Hz, Ar), 7.60 (2H, td, *J*: 7.72 Hz, 1.05 Hz, Ar), 7.78 (1H, s, Ar), 7.82 (1H, d, *J*: 8.35 Hz, Ar), 8.06 (2H, d, *J*: 8.94 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 47.26
25 (piperazin-CH₂), 50.33 (piperazin-CH₂), 55.87 (OCH₃), 112.38, 112.62, 113.69, 115.21, 118.56, 121.33, 123.29, 123.92, 124.41, 126.00, 127.38, 128.39, 132.02, 141.26, 152.48, 152.87, 154.53, 155.39, 181.39 (C=O). **HRMS (M+H):** For C₂₆H₂₄N₂O₃ hesaplanan: 413.1860, bulunan: 413.1839.

30 **Benzofuran-2-il(4-(4-(3-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.6)**

5 **Verim:** 81%, **e.n.:** 139-141 °C (EtOH). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):** 3114.97-2834.27 (C-H), 1635.89 (C=O). **^1H NMR (300 MHz) DMSO- d_6 δ (ppm):** 3.31 (4H, m, piperazin), 3.56 (4H, t, J : 5.17 Hz, piperazin-CH₂), 3.74 (3H, s, CH₃), 6.41 (1H, dd, J : 8.02 Hz, 1.98 Hz, Ar), 6.52 (1H, t, J : 2.29 Hz, Ar), 6.59 (1H, dd, J : 8.13 Hz, 1.82 Hz, Ar), 7.11-7.18 (3H, m, Ar), 7.39 (1H, dd, J : 7.55 Hz, 0.88 Hz, Ar), 7.55 (1H, td, J : 7.58 Hz, 1.30 Hz, Ar), 7.72 (2H, d, J : 0.82 Hz, Ar), 7.74 (1H, d, J : 8.40 Hz, 0.82 Hz, Ar), 7.85 (1H, d, J : 7.57 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, J : 8.95 Hz, Ar). **^{13}C NMR (75 MHz) DMSO- d_6 δ (ppm):** 46.82 (piperazin-CH₂), 48.37 (piperazin-CH₂), 55.39 (OCH₃), 102.15, 105.01, 108.65, 112.62, 113.73, 115.25, 123.92, 124.42, 126.06, 127.37, 128.41, 130.19, 132.03, 152.56, 152.85, 154.31, 155.40, 160.71, 181.42 (C=O). **HRMS (M+H):** For C₂₆H₂₄N₂O₃ hesaplanan: 413.1860, bulunun: 413.1841.

Benzofuran-2-il(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.7)

Verim: 74%, **e.n.:** 184.5-186 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):** 3114.72-2768.64 (C-H), 1621.43 (C=O). **^1H NMR (300 MHz) DMSO- d_6 δ (ppm):** 3.17 (4H, t, J : 4.94 Hz, piperazin), 3.57 (4H, t, J : 4.94 Hz, piperazin-CH₂), 3.70 (3H, s, CH₃), 6.85 (2H, d, J : 9.10 Hz, Ar), 6.97 (2H, d, J : 9.10 Hz, Ar), 7.14 (2H, d, J : 9.10 Hz, Ar), 7.39 (1H, td, J : 7.53 Hz, 0.87 Hz, Ar), 7.55 (1H, td, J : 7.79 Hz, 1.30 Hz, Ar), 7.72 (1H, d, J : 1.03 Hz, Ar), 7.76 (1H, dd, J : 8.41 Hz, 0.77 Hz, Ar), 7.85 (2H, d, J : 7.61 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, J : 9.00 Hz, Ar). **^{13}C NMR (75 MHz) DMSO- d_6 δ (ppm):** 47.06 (piperazin-CH₂), 50.02 (piperazin-CH₂), 55.67 (OCH₃), 112.62, 113.80, 114.79, 115.26, 118.29, 123.93, 124.42, 126.07, 127.37, 128.41, 132.02, 145.59, 152.84, 153.73, 154.41, 155.39, 181.42 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₆H₂₄N₂O₃ hesaplanan: 413.1860, bulunun: 413.1840.

Benzofuran-2-il(4-(4-(2-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.8)

Verim: 66%, **e.n.:** 153.4-156 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):** 3075.73-2764.49 (C-H), 1625.19 (C=O). **^1H NMR (300 MHz) DMSO- d_6 δ (ppm):** 3.14 (4H, t, J : 4.75 Hz, piperazin), 3.57 (4H, t, J : 4.91 Hz, piperazin-CH₂), 7.08 (1H, td, J : 7.58 Hz, 1.57 Hz, Ar), 7.14 (2H, d, J : 9.18 Hz, Ar), 7.21 (1H, dd, J : 8.12 Hz, 1.55 Hz, Ar), 7.30-7.39 (2H, m, Ar), 7.44 (1H, td, J : 8.37 Hz, 1.52 Hz,

5 Ar), 7.54 (1H, td, *J*: 7.8 Hz, 1.28 Hz, Ar), 7.73 (1H, d, *J*: 0.92 Hz, Ar), 7.74 (1H, dd, *J*: 8.40 Hz, 0.80 Hz, Ar), 7.85 (1H, d, *J*: 7.63 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, *J*: 9.01 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm)**: 47.27 (piperazin-CH₂), 51.07 (piperazin-CH₂), 112.62, 113.80, 115.28, 121.44, 123.93, 124.41, 124.70, 126.17, 127.37, 128.13, 128.41, 128.64, 130.86, 132.01, 149.11, 152.83, 154.47, 155.40, 181.43 (C=O). **HRMS (M+H)**: C₂₅H₂₁ClN₂O₂ hesaplanan:, 417.1364
10 bulunan: 417.1376.

Benzofuran-2-il(4-(4-(3-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.9)

Verim: 80%, **e.n.**: 167-170 °C (DMSO). **FT-IR ν_{max} (cm⁻¹)**: 3144.85-2819.94 (C-H), 1602.76 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm)**: 3.37 (4H, m, piperazin), 3.56 (4H, t, *J*: 4.97 Hz, piperazin-CH₂), 6.82 (1H, td, *J*: 7.88 Hz, 1.35 Hz, Ar), 6.96 (1H, dd, *J*: 8.38 Hz, 1.85 Hz, Ar), 7.01
15 (1H, t, *J*: 2.04 Hz, Ar), 7.12 (1H, d, *J*: 9.12 Hz, Ar), 7.25 (1H, t, *J*: 8.15 Hz, Ar), 7.38 (1H, td, *J*: 7.48 Hz, 0.85 Hz, Ar), 7.54 (1H, td, *J*: 7.81 Hz, 1.28 Hz, Ar), 7.72 (1H, d, *J*: 0.86 Hz, Ar), 7.76 (1H, dd, *J*: 8.40 Hz, 0.74 Hz, Ar), 7.85 (1H, d, *J*: 7.65 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, *J*: 8.98 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm)**: 46.62 (piperazin-CH₂), 47.71 (piperazin-CH₂), 112.62,
20 113.71, 114.22, 115.12, 115.26, 118.77, 123.92, 124.42, 126.09, 127.36, 128.41, 130.97, 132.03, 134.34, 152.37, 152.84, 154.21, 155.40, 181.42 (C=O). **HRMS (M+H)**: C₂₅H₂₁ClN₂O₂ hesaplanan:, 417.1364 bulunan: 417.1353.

Benzofuran-2-il(4-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.10)

25 **Verim**: 76%, **e.n.**: 200-202 °C (DMSO). **FT-IR ν_{max} (cm⁻¹)**: 3069.82-2837.21 (C-H), 1623.42 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm)**: 3.29 (4H, m, piperazin CH₂), 3.57 (4H, t, *J*: 5.07 Hz, piperazin CH₂), 7.02 (2H, d, *J*: 9.11 Hz, Ar), 7.13 (2H, d, *J*: 9.11 Hz, Ar), 7.27 (2H, d, *J*: 7.28 Hz, Ar), 7.39 (1H, td, *J*: 8.00 Hz, 0.77 Hz, Ar), 7.55 (1H, td, *J*: 7.81 Hz, 1.22 Hz, Ar), 7.72 (1H, d, *J*: 0.88 Hz, Ar), 7.76 (1H, dd, *J*: 8.37 Hz, 0.68 Hz, Ar), 7.85 (1H, d, *J*: 7.72 Hz, Ar), 8.01 (2H, d, *J*: 9.04 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm)**: 46.71(piperazin-CH₂), 48.17 (piperazin-CH₂), 112.62, 113.76, 115.29, 117.49, 123.12, 123.93, 124.42, 126.10, 127.36, 128.41, 129.17,
30

5 132.02, 149.99, 152.83, 154.25, 155.39, 181.43 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₅H₂₁ClN₂O₂ hesaplanan: 417.1364 bulunan: 417.1380.

(6-Metoksibenzofuran-2-il)(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.11)

Verim: 77%, **e.n.:** 184.5-186 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3124.61-2830.25 (C-H), 1590.05 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.30 (4H, m, piperazin CH₂), 3.55 (4H, t, *J*: 4.99 Hz, piperazin CH₂), 3.86 (3H, s, CH₃), 6.82 (1H, d, *J*: 7.23 Hz, Ar), 7.01 (3H, dd, *J*: 8.69 Hz, 2.08 Hz, Ar), 7.12 (2H, d, *J*: 9.05 Hz, Ar), 7.25 (2H, t, *J*: 7.97 Hz, Ar), 7.35 (1H, d, *J*: 1.57 Hz, Ar), 7.66 (1H, d, *J*: 0.79 Hz, Ar), 7.71 (1H, d, *J*: 8.67 Hz, Ar), 7.98 (2H, d, *J*: 8.92 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 46.95 (piperazin-CH₂), 48.46 (piperazin-CH₂), 56.24 (OCH₃), 96.26, 10
113.80, 114.54, 115.99, 116.10, 119.68, 120.55, 124.29, 126.43, 129.49, 131.80, 151.21, 152.36, 154.19, 157.05, 160.92, 180.98 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₆H₂₄N₂O₃ hesaplanan: 413.1860, 15
bulunan: 413.1843.

(6-Metoksibenzofuran-2-il)(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.12)

Verim: 68%, **e.n.:** 202-204 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 2959.30-2831.36 (C-H), 1614.84 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.17 (4H, brs, piperazin CH₂), 3.54 (4H, brs, piperazin CH₂), 3.70 (3H, s, CH₃), 3.87 (3H, s, CH₃), 6.86 (2H, d, *J*: 9.26 Hz, Ar), 6.92-7.06 (3H, m, Ar), 7.13 (2H, d, *J*: 8.63 Hz, Ar), 7.35 (1H, s, Ar), 7.66 (1H, s, Ar), 7.71 (1H, d, *J*: 8.63 Hz, Ar), 7.97 (2H, d, *J*: 8.88 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 47.14 (piperazin-CH₂), 20
50.03 (piperazin-CH₂), 55.75 (OCH₃), 96.25, 113.85, 114.54, 114.78, 118.28, 124.29, 126.42, 131.78, 145.60, 154.26, 160.92, 180.97 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₇H₂₆N₂O₄ hesaplanan: 443.1965, 25
bulunan: 443.1971.

(4-(4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il)fenil)(6-metoksibenzofuran-2-il)metanon (Formül I.13)

5 **Verim:** 80%, **e.n.:** 205-207 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3120.72-2830.72 (C-H), 1613.78 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.30 (4H, m, piperazin CH₂), 3.55 (4H, t, *J*: 5.08 Hz, piperazin CH₂), 3.86 (3H, s, OCH₃), 6.96-7.06 (3H, m, Ar), 7.12 (2H, d, *J*: 9.04 Hz, Ar), 7.27 (2H, d, *J*: 9.04 Hz, Ar), 7.35 (1H, d, *J*: 1.57 Hz, Ar), 7.66 (1H, d, *J*: 0.83 Hz, Ar), 7.71 (1H, d, *J*: 8.64 Hz, Ar), 7.97 (2H, d, *J*: 8.89 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 46.80 (piperazin-CH₂), 48.19 (piperazin-CH₂), 58.85 (OCH₃), 96.26, 113.82, 114.55, 117.51, 124.29, 129.17, 131.80, 147.83, 150.11, 154.11, 160.98, 182.81 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₆H₂₃ClN₂O₃ hesaplanan: 447.1470, bulunan: 447.1488.

(5-Klorobenzofuran-2-il)(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.14)

15 **Verim:** 65%, **e.n.:** 201.5-203 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3109.92-2839 (C-H), 1626.47 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.57 (4H, m, piperazin CH₂), 3.74 (4H, m, piperazin CH₂), 6.82 (1H, t, *J*: 7.18 Hz, Ar), 7.01 (1H, d, *J*: 7.20 Hz, Ar), 7.14 (2H, dd, *J*: 9.10 Hz, 1.75 Hz, Ar), 7.25 (2H, td, *J*: 8.07 Hz, 1.93 Hz, Ar), 7.57 (1H, td, *J*: 8.83 Hz, 2.12 Hz, Ar), 7.68 (1H, m, Ar), 7.81 (1H, d, *J*: 9.37 Hz, Ar), 7.92 (1H, t, *J*: 1.95 Hz, Ar), 8.00 (2H, dd, *J*: 8.99 Hz, 1.86 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 46.8 (piperazin-CH₂), 48.42 (piperazin-CH₂), 113.71, 114.41, 114.52, 116.09, 119.68, 123.14, 125.71, 128.29, 128.68, 128.94, 129.49, 132.11, 151.18, 154.44, 180.97 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₅H₂₁Cl₂N₂O₂ hesaplanan: 417.1364, bulunan: 417.1359.

25 **(5-Klorobenzofuran-2-il)(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.15)**

Verim: 80%, **e.n.:** 198-200 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3000-2835.73 (C-H), 1626.21 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.16 (4H, brs, piperazin CH₂), 3.57 (4H, brs, piperazin CH₂), 3.70 (3H, s, OCH₃), 6.85 (2H, d, *J*: 8.67 Hz, Ar), 6.97 (2H, d, *J*: 8.67 Hz, Ar), 7.14 (2H, d, *J*: 8.86 Hz, Ar), 7.57 (1H, d, *J*: 8.65 Hz, Ar), 7.68 (1H, s, Ar), 7.81 (1H, d, *J*: 8.88 Hz, Ar), 7.93 (1H, s, Ar), 8.00 (2H, d, *J*: 8.65 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 47.00 (piperazin-CH₂), 50.01 (piperazin-CH₂), 113.77, 114.77, 118.29, 121.81, 122.38, 123.23, 125.92,

5 128.30, 132.11, 134.13, 136.54, 138.67, 145.75, 154.67, 181.30 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₆H₂₃ClN₂O₃ hesaplanan: 447.1470, bulunan: 447.1471.

(5-Klorobenzofuran-2-il)(4-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.16)

Verim: 74%, **e.n.:** 210-212 °C (DMSO). **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3107.79-2826.69 (C-H), 1626.39 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.30 (4H, m, piperazin CH₂), 3.58 (4H, brs, piperazin CH₂), 7.02 (2H, d, *J*: 9.08 Hz, Ar), 7.14 (2H, d, *J*: 8.48 Hz, Ar), 7.27 (2H, d, *J*: 8.96 Hz, Ar), 7.56 (1H, d, *J*: 8.72 Hz, 2.18 Hz, Ar), 7.67 (1H, s, Ar), 7.81 (1H, d, *J*: 8.72 Hz, Ar), 7.93 (1H, d, *J*: 2.08 Hz, Ar), 8.00 (2H, d, *J*: 8.92 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 46.65 (piperazin-CH₂), 48.15 (piperazin-CH₂), 88.05, 113.72, 114.40, 114.55, 117.48, 123.12, 128.29, 15 129.17, 132.11, 149.11, 152.21, 153.98, 167.70, 184.51 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂ hesaplanan: 451.0975, bulunan: 451.0981.

Örnek 4: Formül I.17-Formül I.95'in Genel Sentez Yöntemi

Formül V ile gösterilen moleküller (1 ekivalans) benzil klorür veya 4-klorobenzil (1 ekivalans) kullanılarak DMSO içerisinde, K₂CO₃ (1 ekivalans) varlığında 6 saat boyunca reflux altında 20 reaksiyona sokulur. Reaksiyon tamamlandıktan sonra su eklenir ve oluşan çökelti toplanır. Toplanan çökelti iki kez su ile yıkanır ve etanolden rekristalize edilir.

Benzofuran-2-il(4-(4-benzilpiperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.17)

Verim: 68% **e.n.:** 164-167 °C. **FT-IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹):** 3124.17 - 2776.43 (C-H), 1591.07 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 2.52 (4H, m, piperazin CH₂), 3.40 (4H, t, *J*: 4.60 Hz, piperazin CH₂), 3.53 (2H, s, CH₂), 7.23-7.44 (6H, m, Ar), 7.53 (1H, d, *J*: 7.81 Hz, Ar), 7.71 (1H, s, Ar), 7.75 (1H, d, *J*: 8.44 Hz, Ar), 7.84 (1H, d, *J*: 7.81 Hz, Ar), 7.97 (2H, d, *J*: 8.86 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 46.95 (piperazin-CH₂), 52.69 (piperazin-CH₂), 62.41 (benzil-CH₂), 112.61, 113.60, 115.20, 115.24, 123.91, 124.40, 125.84, 127.36, 127.51, 128.38, 128.70, 129.41, 131.99, 138.36, 152.84, 154.47, 155.37, 181.36 (C=O). **HRMS (M+H):** 30 C₂₆H₂₄N₂O₂ hesaplanan: 397.1911, bulunan: 397.1921.

Benzofuran-2-il(4-(4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)fenil)metanon (Formül I.18)

Verim: 70% e.n.: 177-179 °C. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3104.42-2828.01 (C-H), 1602.01 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 3.30-3.71 (10H, m, piperazin CH₂, benzil CH₂), 6.89-8.18 (12H, m, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 46.94 (piperazin-CH₂), 52.62 (piperazin-CH₂), 61.42 (benzil-CH₂), 112.62, 113.63, 115.22, 123.92, 124.41, 125.87, 127.36, 128.39, 128.68, 131.17, 132.00, 137.50, 152.82, 154.45, 155.37, 181.37 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₆H₂₃ClN₂O₂ hesaplanan: 431.1521, bulunan: 431.1541.

(4-(4-benzilpiperazin-1-il)fenil)(6-metoksibenzofuran-2-il)metanon (Formül I.19)

Verim: 70% e.n.: 158-161 °C. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3107.96-2773.77 (C-H), 1602.95 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 2.52 (4H, m, piperazin CH₂), 3.38 (4H, t, *J*: 4.60 Hz, piperazin CH₂), 3.53 (2H, s, CH₂), 3.85 (3H, s, Ar), 6.94-7.10 (3H, m, Ar), 7.22-7.41 (6H, m, Ar), 7.64 (1H, s, Ar), 7.70 (1H, d, *J*: 8.37 Hz, Ar), 7.94 (2H, d, *J*: 8.86 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 47.01 (piperazin-CH₂), 52.70 (piperazin-CH₂), 56.26 (OCH₃), 62.42 (benzil-CH₂), 96.24, 113.64, 114.52, 115.92, 120.54, 124.26, 126.19, 127.50, 128.70, 129.41, 131.76, 138.37, 152.37, 154.32, 157.02, 160.89, 180.92 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₇H₂₆N₂O₃ hesaplanan: 427.2016, bulunan: 427.2016.

(4-(4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)fenil)(6-metoksibenzofuran-2-il)metanon (Formül I.20)

Verim: 75% e.n.: 218-220 °C. **FT-IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3108.20-2835.19 (C-H), 1602.28 (C=O). **¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 2.54 (4H, m, piperazin CH₂), 3.341 (4H, m, piperazin CH₂), 3.53 (2H, s, CH₂), 3.86 (3H, s, Ar), 6.97-7.09 (3H, m, Ar), 7.32-7.47 (5H, m, Ar), 7.65 (1H, s, Ar), 7.70 (1H, d, *J*: 8.65 Hz, Ar), 7.94 (2H, d, *J*: 9.14 Hz, Ar). **¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆ δ (ppm):** 52.64 (OCH₃), 60.31 (piperazin CH₂), 94.88, 113.67, 128.68, 131.17, 131.77, 142.13, 148.28,

- 5 151.35, 154.04, 156.35, 175.17, 187.85 (C=O). **HRMS (M+H):** C₂₇H₂₅ClN₂O₃ hesaplanan: 461.1626, bulunan: 461.1632.

Örnek 5: Formül I.1 - Formül I.22'nin Asetilkolinesteraz (AChE) ve Bütilkolinesteraz (BuChE) Enzim İnhibisyonu Analizi

Molekül	AChE IC₅₀ (μM) ±SS	BuChE IC₅₀ (μM) ±SS
Formül I.1	1.14 ± 0.08	82.89 ± 1.08
Formül I.2	1.08 ± 0.21	ND
Formül I.3	22.22 ± 1.15	75.12 ± 0.93
Formül I.4	31.65 ± 1.20	ND
Formül I.5	34.08 ± 1.43	95.44 ± 2.07
Formül I.7	17.37 ± 0.98	ND
Formül I.8	19.11 ± 0.56	ND
Formül I.9	16.22 ± 0.67	ND
Formül I.10	45.12 ± 0.78	72.09 ± 1.87
Formül I.11	54.11 ± 2.01	76.34 ± 1.43
Formül I.12	41.45 ± 2.54	65.28 ± 2.98
Formül I.13	3.07 ± 1.09	ND
Formül I.14	2.32 ± 0.95	ND
Formül I.15	2.99 ± 1.13	ND

Formül I.19	1.95 ± 0.32	43.26 ± 1.18
Formül I.20	1.98 ± 0.45	ND
Formül I.21	1.07 ± 0.18	ND
Formül I.22	0.98 ± 0.12	ND
Donepezil	0.12 ± 0.01	ND

5

Bileşiklerin enzim aktiviteleri incelendiğinde, bütirilkolinesteraz üzerine etkilerinin olmadığı, asetilkolinesteraz üzerine ise etkili oldukları görülmüştür. Bu durumun başlıca nedeninin, asetilkolinesteraza özgü bağlanma modu olan donepezile benzer bir bağlanma biçimi olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlara göre, bileşiklerden elde edilen yapı-aktivite değerlendirilmesi donepezil yapı-etki ilişkilerine oldukça paralellik göstermektedir.

10

Örnek 6: Formül I.19 ve Formül I.20'nin Moleküler Modelleme Çalışmaları Sonuçları

Moleküler modelleme çalışmalarında, 4EY7 kodlu protein data bank verisi kullanılmıştır. Bu dosya, Maestr Schrödinger programında açılıp işlenerek aktif yöresi tanımlanmış, donepezil dock edilerek 0.45 rmsd değeriyle validasyonu yapılmıştır. Giriş kısmında açıklanan donepezil-aktif yöre etkileşimlerine benzer ve uyumlu etkileşimler olduğu gözlenmiştir. Formül I.19'un aktif yöre etkileşimleri incelendiğinde, piperazine bağlı benzil halkasının Trp86 ile aromatik etkileşimde olduğu görülmektedir. Benzofuran halkasına bağlı karbonil grubu, donepezildeki karbonile benzer şekilde Phe295 ile hirojen bağı etkileşimi içindedir. Metoksi grubunun çift su köprüsüyle Trp286 NH grubuyla H bağı etkileşimi vardır. Piperazin azot grubunun da donepezildeki piperidine benzer şekilde Tyr337, Tyr341 ve Phe338 ile çevrelenen bölgeye yerleştiği görülmektedir. Ayrıca benzofuran halkasının, donepezildeki indenon halkasına benzer şekilde Trp286 ile aromatik etkileşimde olduğu görülmektedir.

15

20

Formül I.20'nin aktif yöre etkileşimleri incelendiğinde, piperazine bağlı benzil halkasının Trp86 ile aromatik etkileşimde olduğu görülmektedir. Piperazin azot grubunun Tyr 337 ile π -katyon

- 5 etkileşiminde olduğu, ayrıca donepezildeki piperidine benzer şekilde Tyr337, Tyr341 ve Phe338 ile çevrelenen bölgeye yerleştiği görülmektedir. Ayrıca benzofuran halkasının, donepezildeki indenon halkasına benzer şekilde Trp286 ile aromatik etkileşimde olduğu görülmektedir. Benzofuran halkasına bağlı metoksi grubunun HOH793 ve HOH953 su molekülleriyle hidrojen bağı yapacak şekilde konumlandığı görülmektedir.
- 10 Tüm bu sonuçlar buluşa uygun Formül I bileşiklerinin asetilkolinesteraz inhibitörü olma potansiyelini ortaya koymaktadır.

15

20

25