

Kinoksalin Türevlerinin Medikal Uygulamalarındaki Son Gelişmeler

Nazan Kaloğlu¹

Özet

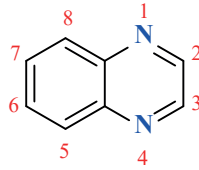
Kinoksalin türevleri, geniş bir yelpazeye sahip biyolojik özellikleri nedeniyle özellikle medikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerdir. Kinoksalin türevlerinin medikal uygulamaları günümüzde oldukça dikkat çeken bir çalışma alanıdır. Bununla birlikte, bu bileşiklerin koordinasyon kimyası ve malzeme bilimi alanlarında çeşitli uygulamalara sahip oldukları da bilinmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar kinoksalin türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküloz, antihipertansif, antiprotozoal, böcek öldürücü, antimalaryal, antikonvülsan, antidiyabetik, antikanser, kinaz inhibitörleri, antitümör, antiproliferatif, antioksidan aktiviteye sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Bu bileşiklerin medikal uygulamalardaki önemi, araştırmacıların büyük ilgisini çekmekte ve araştırmacıları yeni ilaç adaylarının geliştirilmesi amacıyla farklı sentetik yollar tasarlamaya yöneltmektedir.

Bu bölümde, kinoksalin türevlerinin medikal uygulamaları alanında yaşanan son gelişmeler özetlenmiştir.

1. Kinoksalinler ve Özellikleri

Kinoksalin, benzen ve pirazin halkalarının birleşmesiyle oluşan heterosiklik bir bileşiktir (Şekil 1). Bu bileşik “1,4-benzodiazin”, “benzoparadiazin”, “fenpiazin” veya “benzopirazin” olarak da adlandırılır. Kinoksalin ve türevleri, azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur. Bu bileşikler, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ve farmakolojik açıdan önemli bileşiklerdir. Bununla birlikte kinoksalin türevleri koordinasyon kimyası ve organik malzeme kimyası alanlarında da çeşitli uygulamalara sahiptir.

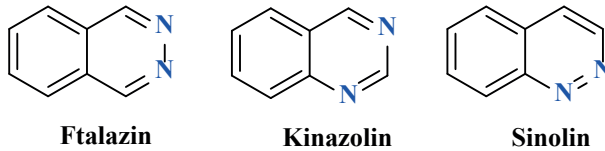
1 Doç. Dr. Nazan Kaloğlu, Adıyaman Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, 02040, Adıyaman, Türkiye, E-mail: nkaloglu@adiyaman.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3547-4209.



Kinoksalin

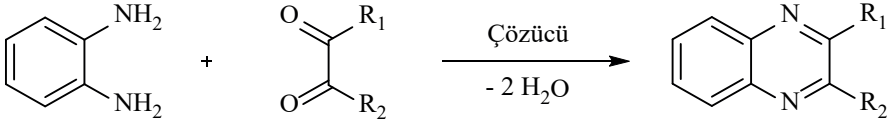
Şekil 1. Kinoksalinin yapısı.

Kinoksalin, molekül formülü $C_8H_6N_2$ olan, beyaz renkli ve oda sıcaklığında katı halde bulunan bir bileşiktir. Kinoksalin düşük molekül ağırlığına (130.15 g/mol), düşük erime noktasına (29-32 °C) ve düşük kaynama noktasına (108-111 °C) sahiptir. Kinoksalinler suda çözünebilirler, sulu çözelti ortamında zayıf bir baz özelliği sergilerler ve asitlerle tuz oluşturabilirler. Kinoksalinin dipol momentı 0,51 Debye'dir ve foton elektron spektroskopisi ile ölçülen birinci ve ikinci iyonlaşma potansiyelleri sırasıyla 8,99 ve 10,72 eV'dir [1]. Kinoksalinler suda çözünür, dimetil sülfat ve metil *p*-toluen sülfonat gibi kuaternerleştirici maddelerle etkileştirildiğinde monokuaterner tuzlar oluştururlar. Ftalazin, kinazolin, sinolenler kinoksalin ile benzer yapılarla sahiptir (Şekil 2).



Şekil 2. Kinoksalinin diğer izomerlerinin yapısı

Kinoksalinlerin sentezi üzerine yapılan araştırmalar son yirmi yılda kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Kinoksalin ve türevlerinin sentezi için çok sayıda yöntem mevcuttur [2]. Bu yöntemlerden en yaygın olanı 1,2-diaminobenzenin (*o*-fenilendiamin) 1,2-dikarbonil bileşiği ile uygun bir çözücü içinde kondenzasyonudur (Şema 1). Bu yöntem ile süstitüye kinoksalin türevlerinin sentezi mümkündür. Kinoksaline bağlı substratlarının yapısındaki değişiklikler sayesinde, bu tür bileşiklerin çeşitli alanlardaki uygulamalarının sayısı arttırılabilir.



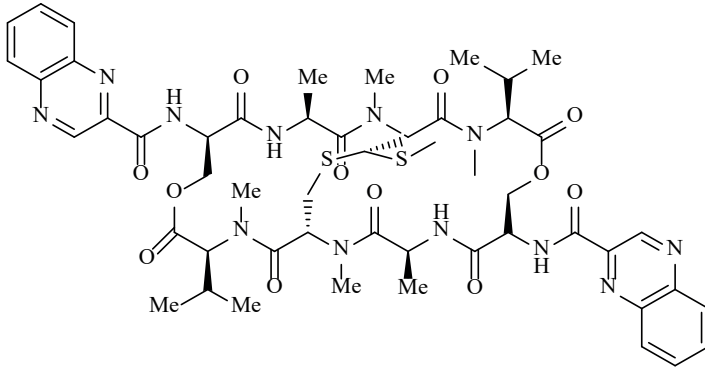
Şema 1. Kinoksalin türevlerinin kondenzasyon yöntemiyle sentezi.

Bu sentez yöntemi yüksek sıcaklıklar, güçlü bir asit katalizörü ve uzun tepkime süreleri gerektirir [3, 4]. Kinoksalin türevlerinin sentezi için diğer yöntemler, 1,2-diaminlerin diketonlarla yoğunlaştırılmasını [5], 1,2-diaminlerin diazenilbütenlere 1,4-katılması [6], fenasil bromürlerin siklizasyon-oksidasyonunu [7] ve epoksitlerin ene-1,2-diaminlerle oksidatif bağlanmasını [8] içerir. Ayrıca geri dönüştürülebilir katalizörler kullanma [9], tek kapta sentez [10], mikrodalga destekli sentez [11, 12] ve sulu ortamda tepkimeler [13] gibi birkaç yeşil sentetik yöntem de mevcuttur.

2. Kinoksalin Türevi İlaçlar

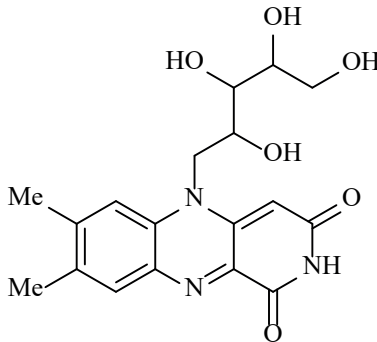
Son yirmi yılda, birçok küçük ilaç adayı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (ABD-FDA) tarafından onaylandı. Bunların birçoğu (lider adaylar) klinik deneylerde veya çeşitli geliştirme aşamalarında. Aşağıda açıklanan kinoksalin türevi ilaçlar, çeşitli hedeflere karşı kabul edilen veya çok sayıda geliştirme aşamasında olan ilaçların örneklerini göstermektedir.

Ekinomisin, doğal bir antibiyotiktir, kükürt çapraz bağı içeren bir siklik oktadepsipeptide bağlı iki terminal kinoksalin-2-karboksilik asit çekirdeğine sahiptir. Ekinomisin, SW-163s ve triostin A, kinomisin ailelerinden gelen önemli sekonder metabolitlerdir. Bu ribozomal olmayan peptitler, tercihen DNA'nın sitozin-guanin (C-G) baz çiftlerinin yanına kinoksalin ünitesini yerleştirerek bisinterkalatörler olarak işlev görür. Doğada nadir oldukları için sentetik kinoksalinler, ekinomisin, levomisin ve aktinomisin gibi çeşitli antibiyotiklere dahil edilir ve bunların gram pozitif bakterilerin büyümesini engellediği ve ayrıca nakil tümörlerine karşı aktif olduğu iyi bilinmektedir [14, 15].



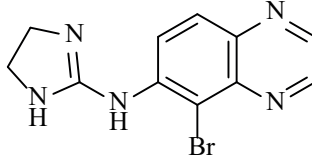
Ekinomisin

Riboflavin (Vitamin B2), B vitamini ailesinin bir alt türü olup hücresel solunum veya insan sağlığı için temel bir takviyedir ve kanser hastalarında tümör büyümesini azaltmada önemli bir rol oynar. Riboflavin 50'-fosfat, suda çözünen bir vitamin olup, iki koenzim olan flavin adenin dinükleotid ve flavin mononükleotidin temel bileşenidir. FAD ve riboflavin fosfatın enzimatik hidrolizi, gıdalardaki bağırsak lümeninde serbest riboflavin üretir ve daha sonra üst ince bağırsaklarda emilir. Riboflavinin başlıca takviye kaynakları yumurta, süt, maltlanmış arpa, kalp, böbrek, karaciğer, yapraklı sebzeler ve mayadan gelen ek büyük doğal katkılarıdır. Yenidoğan sarılığı da dahil olmak üzere birçok tedavide takviyeleri reçete edilir. 30 yıldan uzun bir süredir, yenidoğan sarılığı ve kornea lektazisinin fototerapi tedavisinin bir parçası olarak riboflavin takviyeleri kullanılıyor [16]. B2 vitamini, kırmızı kan hücresi oluşumunda, tiroid hormonlarının düzenlenmesinde, sağlıklı bir cilt için ve göz rahatsızlıklarının (Katarakt) tedavisinde hayati bir rol oynar [17]. Ayrıca glutasyon redüktazdan glutasyonun aşırı salgılanmasını kontrol ederek antioksidan aktiviteyi yönetir [18].



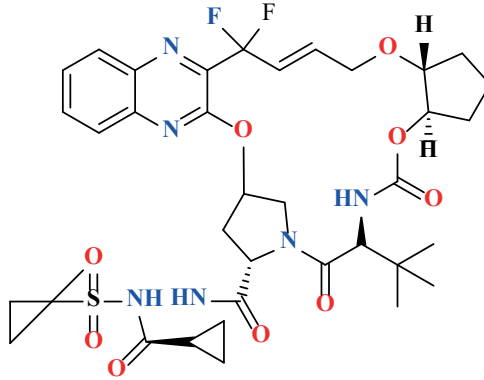
Riboflavin (Vitamin B2)

Brimodin (Allergan), 1996 yılında icat edilen bir α -adrenerjik agonistin imidazol türevidir [19]. Brimodin, klonidin veya apraklonidin gibi diğer α_2 -adrenerjik agonistlere kıyasla α_2 -adrenerjik reseptöre karşı daha fazla seçicilik göstermiştir [20]. Brimonidinin ilgili formu FDA tarafından Mirvaso marka adı altında kabul edilmiştir. Brimonidinin topikal formu FDA tarafından Ağustos 2013'te yetişkinlerde yüz kızarıklığı ve kalıcı yüz eritemi rosacea'nın semptomatik tedavisi için onaylanmıştır [21].



Brimodin

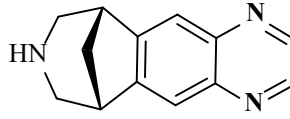
Glecaprevir, NS3/4A proteaz inhibitörleri aracılığıyla virüslerde RNA çoğalmasını engelleyen ve Hepatit C virüsünün (HCV) neden olduğu viral hastalıklardan koruyan bir antiviral ilaçtır. Glecaprevir ve Pibrentasvir'in oral kombinasyonu Mavyret marka adı altında onaylandı. Son zamanlarda, 2017'de FDA, siroz (karaciğer hastalığı) ve böbrek hastalıkları gibi ek bir hastalığı olan ve Mavyret ile tedavi edilen bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için Mavyret marka adı altında sabit dozlu kombinasyon tedavisini onaylamıştır [22].



Glecaprevir

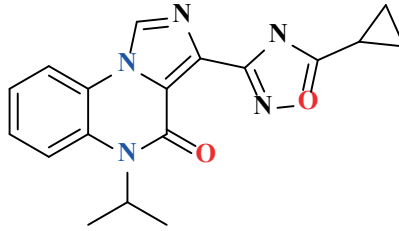
Vareniklin, nikotinik bağımlılığın yönetimi için önerilen oral yoldan alınabilen küçük bir ilaç adayıdır. İlaç ilk olarak ABD-FDA tarafından kabul

görmüş, daha sonra 2006 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından da onaylanmıştır.



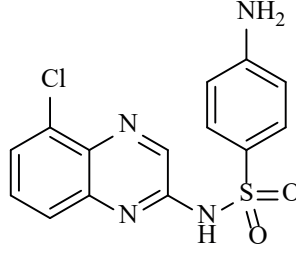
Vareniklin

Panadiplon, (önceden U-78875 olarak biliniyordu), benzodiazepin reseptörlerine yüksek afinitesi olan bir bileşik olarak bilinmektedir [23]. Kaygı bozukluklarının tedavisinde merkezi sinir sisteminde minimum depresyona neden olan eşsiz bir kaygı giderici olarak bilinmektedir. Ancak sağlıklı gönüllülerde karaciğer toksin profilinin öngörülememesi nedeniyle panadiplon ilacının klinik denemeleri durdurulmuştur. İlaç kullanımına hayvan çalışmalarında hala izin verilmektedir, çoğunlukla GABAA agonistlerine karşı başkalarını ilişkilendirmek için benzer seçici bir referans adayı olarak kullanılmaktadır. İlacın karaciğerdeki mitokondriyal bozukluğu rasyonalize ettiği ve bu bozukluğun karboksilik asit metabolitiyle ilişkilendirilebileceği önerilmiştir [24, 25].



Panadiplon

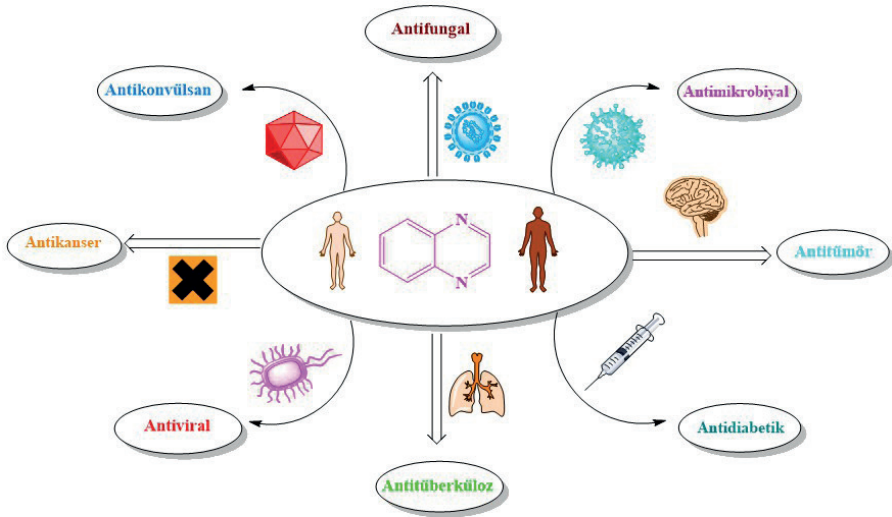
Klorokinoksalin sülfonamid, CQS veya NSC339004 olarak adlandırılmıştır. İnsan ve fare tümör hücre hatlarına karşı son derece etkilidir. Ayrıca akciğer ve kolorektal hücre hatları üzerinde büyük klinik çalışmaları (faz-II) tamamlanmıştır.



Klorokinoksalin sülfonamid

3. Kinoksalin Türevlerinin Medikal Uygulamaları

Heterosiklik bileşikler tıbbi kimyada geniş araştırma alanlarına sahiptir. Kinoksalin, benzodiazin ailesinin bir üyesidir. Kinoksalin türevleri, biyolojik, farmakolojik ve materyal bilimi gibi uygulamalarda oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Çalışmalar, birçok kinoksalin türevinin biyosidal yeteneklerinin, fizyolojik koşullar altında DNA'ya bağlanma ve onu parçalama yeteneğinden kaynaklandığını göstermiştir [26]. Aynı zamanda bu yeteneğin, kinoksalin iskeletindeki azotun DNA'ya bağlanmasının dışında mikroorganizma bazlarıyla da hidrojen bağı oluşturabilmesi sayesinde mümkün olduğu gözlenmiştir. Kinoksalin çekirdekleri içeren ilaçların, iyi farmakokinetik özellikleri nedeniyle oral kapsüller, intramüsküler solüsyonlar veya rektal fitiller olarak uygulanması nispeten kolaydır [27]. Şimdiye kadar gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, kinoksalin türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküloz, antimalaryal (sıtma önleyici), antikonvülsan, antidiyabetik, antikanser, antitümör vb. özelliğe sahip olduklarını göstermiştir (Şekil 3) [28, 29, 30, 31, 32].



Şekil 3. Kinoksalin türevlerinin çeşitli biyolojik uygulamaları.

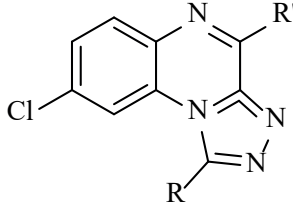
Kinoksalin türevlerinin iskelet yapılarındaki küçük bir değişiklik, farklı hastalıklara karşı çok az yan etkiyle mücadele etme konusunda dikkate değer bir farmakolojik etkiye sahip olan farklı bileşiklerin oluşmasını sağlamaktadır. Kinoksalin türevlerinin bu farmakolojik aktiviteleri, birçok araştırmacıyı yeni ilaç adayları geliştirme konusunda farklı sentetik tepkimeler ve yeni bileşikler tasarlamaya yöneltmiştir.

3.1. Kinoksalin Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivitesi

Antimikrobiyal direnç (AMR), antibiyotiklerin yaygın ve dikkatsiz kullanımı sonucu küresel halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır [33]. Bu sebepten dolayı dirençli patojenik mikroorganizmalara karşı daha aktif ve etki süresi daha uzun olan antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi oldukça önemlidir. Bu bakımdan düşünüldüğünde, şimdiki kadar yapılan çalışmalarda AMR'ye karşı daha kararlı ve yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip çok sayıda kinoksalin türevi geliştirilmiştir [34].

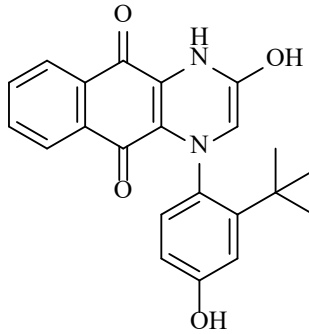


8-Kloro-1,4-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinoksalin türevlerinin bir serisi sentezlenerek, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Antibakteriyel aktivite, kloramfenikol referans ilaç olarak kullanılarak Gram pozitif *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* ile Gram negatif *Proteus vulgaris* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı incelenmiş ve bu bakterilere karşı aktif olduğu görülmüştür.



8-Kloro-1,4-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinoksalin türevi

Vishnu ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1,4-dihidrobenzokinoksalin-5,10-dion türevleri, antibakteriyel ajan olarak rapor edilmiştir (Şekil 7) [35].



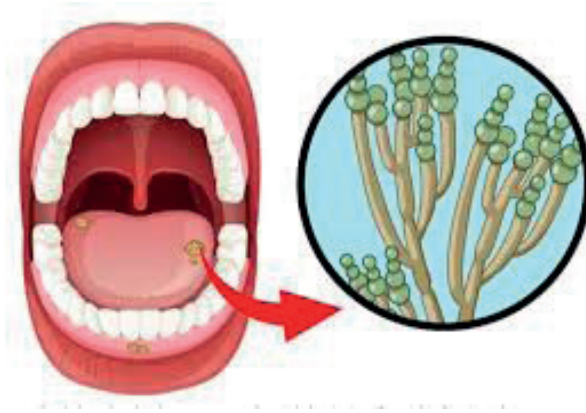
1,4-Dihidrobenzokinoksalin-5,10-dion türevi

3.2. Kinoksalin Türevlerinin Antifungal Aktivitesi

Mantar hastalıklarının yaygınlığı son 50 yılda önemli ölçüde artmıştır. Mantar hastalıkları kendilerini farklı şekilde göstermektedirler. Cilt, saç, tırnaklardaki mikozlar ya da sistemik mikozlar olarak da görülebilir. Bu da bağışıklık sistemi zayıflamış hasta popülasyonundaki artış nedeniyle büyük bir tıbbi endişe kaynağı haline gelmiştir.



En yaygın mantar enfeksiyonlarından biri, hem maya hem de filamentli hücreler olarak büyüyen diploid bir mantar olan *Candida albicans*'ın neden olduğu **Candidiasis**'dir [36]. Bu mantar ayrıca piyasada mevcut olan antimikotik ilaçlara karşı direnç geliştirmiş [37] ve bu da yeni ilaçlar ve tedaviler için sürekli bir arayış içinde olunmasına sebep olmuştur.



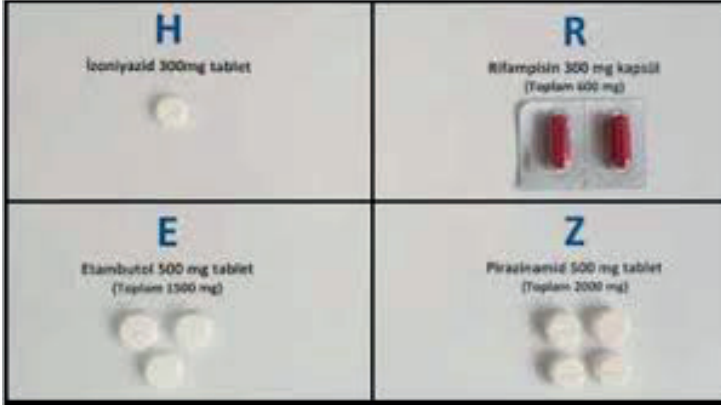
Thieno[2,3-d]pirimidinler ve pirrolo[3,4-b]kinoksalinler sentezlenmiş, *Candida albicans*'a karşı test edilmiş ve antifungal aktivite gösterdiği raporlanmıştır. Araştırmacılar ayrıca bazı 2-sülfonilkinoksalinler ve 3[(alkiltiyo)metil]kinoksalin-1-oksit türevlerini yüksek antifungal aktiviteye sahip bileşikler olarak bildirmişler [38] ve ayrıca mantar enfeksiyonlarına karşı aktif olduğu gözlemlenen pirazolokinoksalinleri de rapor etmişlerdir.

3.3. Kinoksalin Türevlerinin Antitüberküloz Aktivitesi

Tüberküloz, mikobakteri tüberkülozun bir enfeksiyonudur ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde bulaşıcı hastalıklar arasında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Her yıl yaklaşık 3 milyon kişi tüberkülozdan ölmekte ve her yıl 8 milyon yeni vaka tahmin edilmekte ve bunların %95'i gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir.

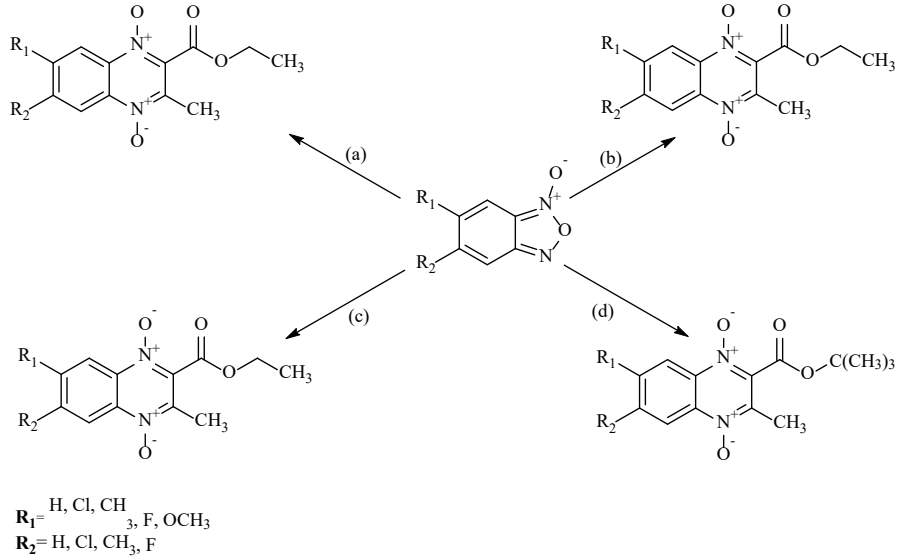


Günümüzde tüberküloz ile mücadelede kullanılan tedavi, 2 ay boyunca üç ilaçtan birinin (izoniazid, rifampin veya pirazinamid) verilmesinden ve ardından 4 ay boyunca izoniazid ve rifampin ile takip tedavisinden oluşmaktadır.



Ancak, çoklu ilaca dirençli (MDR) tüberkülozun ortaya çıkması nedeniyle, hastalığın MDR formlarını tedavi edebilen benzersiz bir mekanizmaya sahip yeni terapötik ajanların geliştirilmesini gerekli kılmıştır [39].

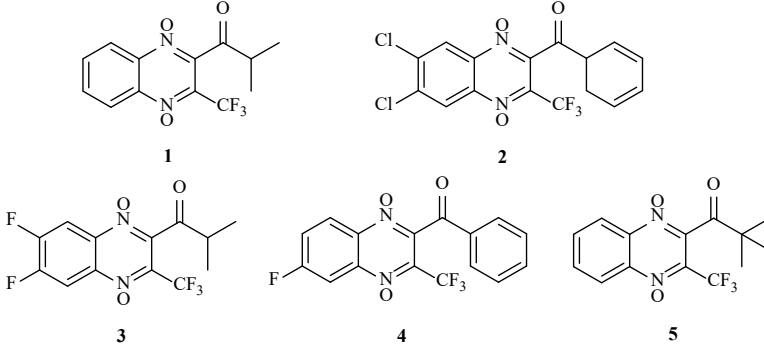
Kinoksalin-2-karboksilat 1,4-dioksit türevleri sentezlenmiş ve EC90/MIC ile *in vitro* antitüberküloz aktivitesi incelenmiş ve etkili olduğu görülmüştür (Şema 2) [40].



Şema 2. Kinoksalin-2-karboksilat 1,4-dioksit türevleri sentezi.

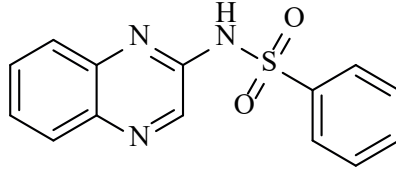
3.4. Kinoksalin Türevlerinin Antikanser Aktivitesi

Kinoksalin türevlerinin potansiyel kanser karşıtı aktivite göstermesi, onları kanser karşıtı ilaçlar için önemli bir temel haline getirmiştir. Antikanser ilaçlara yönelik arayış, birkaç kinoksalin-1,4-di-*N*-oksit türevinin antikanser aktivitesinde bir atılıma yol açmıştır. 2-Alkillkarbonil ve 2-benzoil-3-triflorometil kinoksalin-1,4-di-*N*-oksitin yeni bir serisinin, MCF7 (meme), NCI-H 460 (akciğer), SF-268 (CNS)'den oluşan üç hücre hattı paneline karşı *in vitro* tümör aktivitesi gösterdiğini rapor etmişlerdir [41]. Sentezlenen bileşikler (Şekil 4) 2-(3-metilbüt-1-en-2-il)-3-(triflorometil)kinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (1), 2-benzoil-6,7-dikloro-3-triflorometilkinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (2), bunların diflorlu analogları 6,7-difloro-2-izobütiril-3-triflorometilkinoksalin 1,4-di-*N*-oksit ve 2-benzoil-6,7-difloro-3-triflorometilkinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (3 ve 4) ve 2-(2,2-dimetilpropanoil)-3-triflorometil-kinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (5) en aktif olanlarıdır ve sırasıyla 1,02, 0,42, 0,52, 0,15 ve 0,49 μM ortalama GI_{50} (Büyüme İnhibisyonu) değerleriyle yüksek antikanser aktivitesine sahip olduğu yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir.



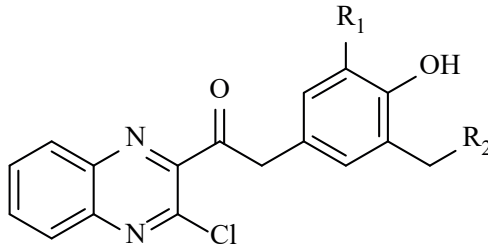
Şekil 4. Antikanser aktiviteye sahip bazı kinoksalin türevleri.

Trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) reseptör kinaz, Gao ve arkadaşları tarafından bildirilen kloro kinoksalin sülfonamid türevi tarafından seçici olarak inhibe edilmiştir [42]. Böylece kinoksalin türevlerinin, insan kanser hücre hatlarına karşı da inhibitör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.



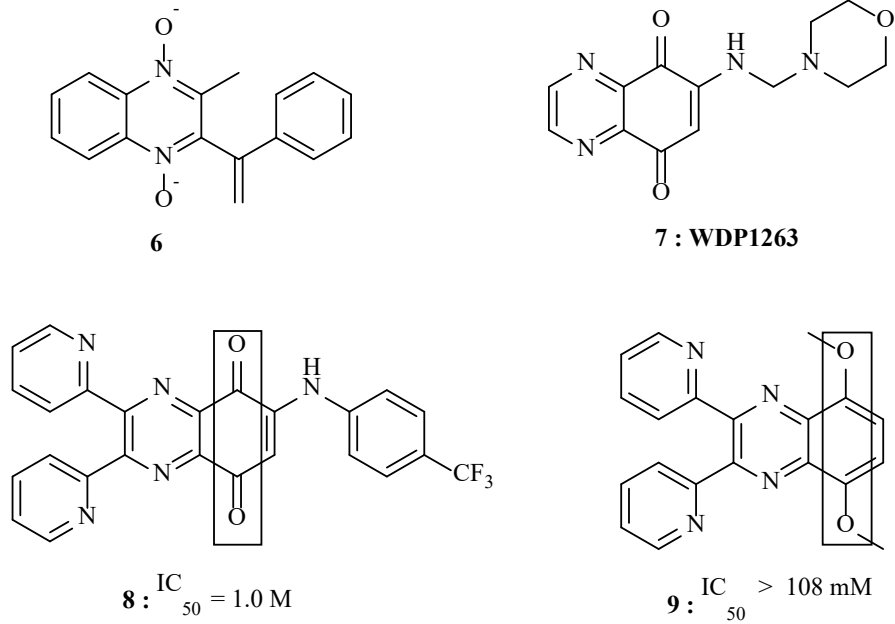
Kloro kinoksalin sülfonamid türevi

Mahesh ve arkadaşları tarafından sentezlenen karboksamid kinoksalin türevleri, kansere bağlı bulantı ve kusmayı tedavi eden ilaç olarak bildirilmiştir [43].



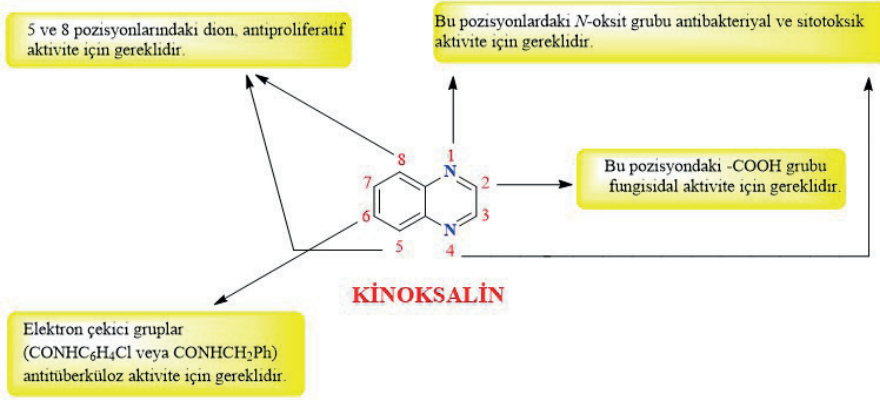
Karboksamid kinoksalin türevi

Yapı ve aktivite ilişkisi (SAR) çalışmalarında, genel olarak 1,4-*N*-oksitin varlığının antibakteriyel (6), antitüberküloz (7) ve antikanser aktiviteler (8, 9) gibi birçok biyolojik aktiviteden sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır [44]. Antikanser aktiviteye yönelik çalışmalar, 1,4-*N*-oksitin varlığının antianjiyojenik etkiden sorumlu olduğunu ve dolayısıyla antitümör aktivite gösterdiğini göstermiştir (Şekil 5).



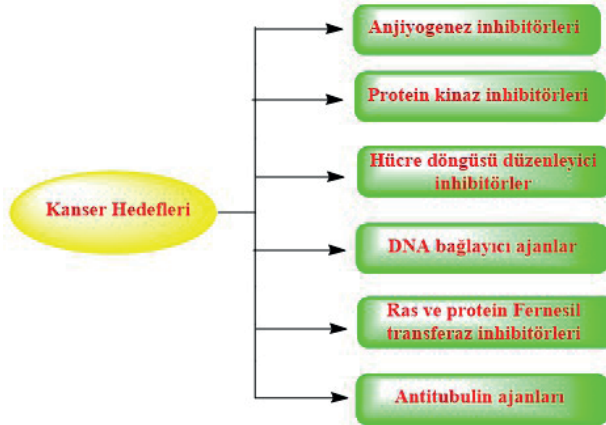
Şekil 5. Antikanser aktivite gösteren kinoksalin türevleri.

Ayrıca kinoksalin türevlerinin hedefe özgü kanser önleyici ilaçlar olarak kullanılması da düşünülmektedir (Şema 3).



Şema 3. Kinoksalin bileşiklerinin yapı aktivite ilişkisi.

Hedefe özgü kanser ilaçları, sitotoksik ilaçların birçok sorununu çözebilen nispeten yeni bir kanser ilacı yaklaşımıdır. Bunlar iki gruba ayrılır; küçük moleküller ve antikorlar. **Küçük moleküller**, hücrenin içinde bulunan kanser hedefleri için geliştirilir, çünkü bu tür bileşikler hücrelere daha kolay bir şekilde girebilmektedir. **Monoklonal antikorlar** nispeten daha büyük boyuttadır ve genellikle hücrelerin içine giremezler, bu nedenle yalnızca hücrelerin dışındaki veya hücre yüzeyindeki hedefler için kullanılırlar. Hedefli tedaviler, kanser hücreleri tarafından kullanılan hücre proteinleri veya süreçleri etkilemek için tasarlanmıştır. Bu tedavi şekli, diğer dokulara daha düşük dozda, kanser dokularına ise daha yüksek dozda ilaç verilmesine olanak tanımaktadır. Burada bazı araştırmacılar bu tedavi şeklini, etkili kinoksal türevleri ile tedavi etmeyi düşünmektedir (Şema 4) [45].



Şema 4. Kinoksalin bazlı antikanser ajanları tarafından modüle edilen çeşitli kanser hedefleri.

3.5. Kinoksalin Türevlerinin Antiviral Aktivitesi

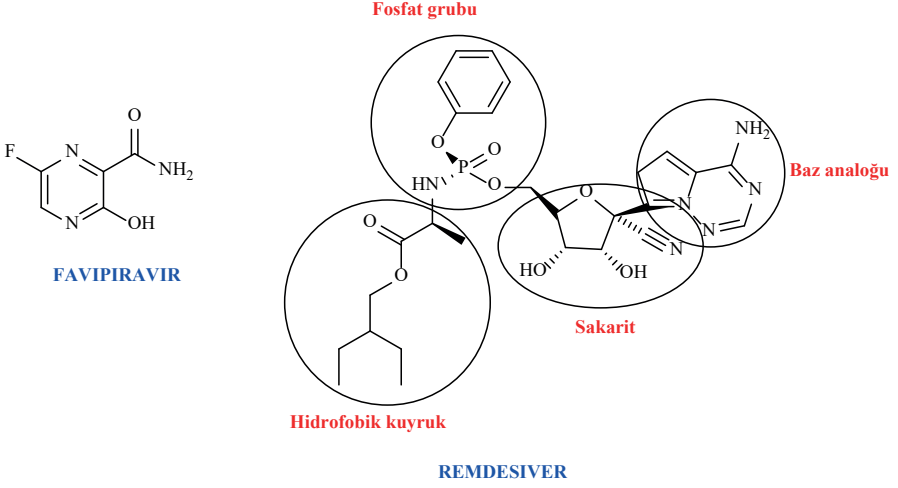
İnsanlar viral enfeksiyonlarla mücadelede karşı uzun bir geçmişe sahiptir. Bazı viral hastalıklar için aşılar ve antiviral ilaçlar enfeksiyonları önlemeyi mümkün kılmış veya enfekte olanların iyileşmesine yardımcı olmuştur. Son zamanlardaki antiviral ilaç geliştirmeleri, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ve Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarını kontrol etmek için etkili yeni tedavilerin keşfedilmesine yol açmıştır [46]. Ancak bazı virüsler hayvanlardan insanlara sıçrayarak büyük salgınlara yol açmıştır. Örneğin, Batı Afrika'da 2014-2016 yıllarında yaşanan Ebola salgınıdır.



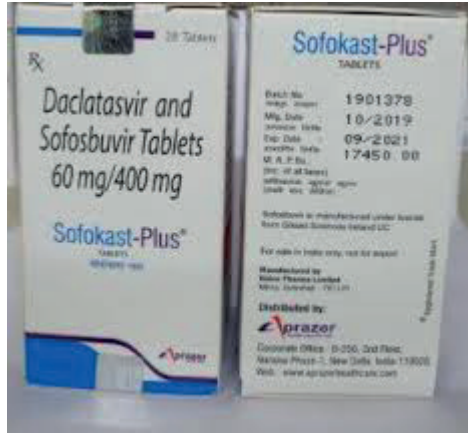
Bu salgın 28.000'den fazla enfekte hastaya ve 11.000'den fazla ölüme neden olmuş [47] ve bu da onu Ebola ailesinin en ölümcül üyesi yapmıştır.



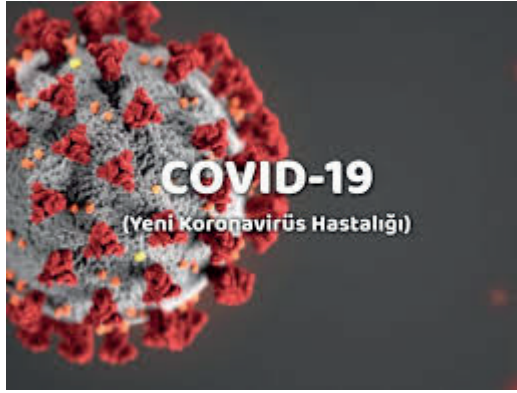
SARS-COV-2 salgını dünya çapında halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaya devam etmekte ve henüz tam keşfedilmiş bir tedavisi de bulunmamaktadır. Son on yılda yalnızca remdesivir ve favipiravir gibi birkaç yeni antiviral ilaç geliştirilmiştir. Bunlar başlangıçta sırasıyla Ebola ve influenza tedavisinde kullanılmış ve SARS-CoV-2 salgınında yeniden kullanılması için de önerilmiştir.



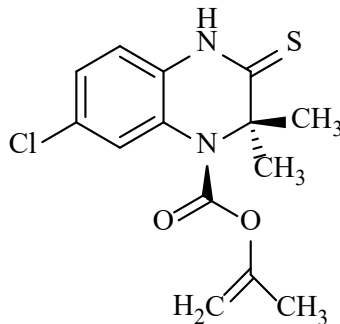
Sofosbuvir ve Daklatasvir, HCV enfeksiyonunda prognozu önemli ölçüde değiştirmiştir [48, 49].



Ancak bu benzeri görülmemiş SARS-CoV-2 krizi, ölümcül patojenle mücadele için yeni ve uygun maliyetli tedaviler geliştirmenin aciliyetini vurgulamaktadır. Pandemi, insanlarda yeni bir virüs veya bakteri türünün tespit edilmesi ve bir kişiden diğerine kolaylıkla bulaşabilmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu patojenler son derece bulaşıcıdır ve zamanla mutasyona uğrayarak bu enfeksiyonla mücadele için etkili bir ilaç geliştirilmesini ve kontrol altına alınmasını zorlaştırmıştır. 2020 yılında SARS-COVID-19 adı verilen ve Çin Wuhan 'da ortaya çıkan yeni bir pandemi durumu ortaya çıkmıştır [50].



Kısa sürede küresel olarak yayılarak milyonlarca insanı etkilemiştir. Yarasa koronavirüsüne çok benzediği için ve yarasaya kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Çin'deki Wuhan kentinde, ıslak hayvan pazarlarından insanlara bulaştığı düşünülmektedir [51]. Koronavirüse karşı etkili ilaçların keşfi ve bunların hazırlanması için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Bazı ilaçlar klinik olarak halen test aşamasında olduğundan, çok sayıdaki biyolojik özellikleri nedeniyle, kinoksalin bazlı heterosik bileşikler COVID-19 hastalarında incelenmek için büyük bir şansa sahiptir. Uygun şekilde işlevselleştirilmiş polisubstitüe edilmiş kinoksalinler çok ilginç biyolojik özellikler göstermişlerdir (antiviral [52], antikanser [53] ve antileishmanial [54]) ve bu da onlara tıbbi kimyada parlak bir gelecek sağlamıştır [55]. Kinoksalin çekirdek yapıları taşıyan birçok ilaç adayı tanımlanmıştır. Örneğin S-2720'nin HIV-1 ters transkriptazın çok güçlü bir inhibitörü olduğu bulunmuştur (Şekil 6) [56].



Şekil 6. S-2720'nin kimyasal yapısı.

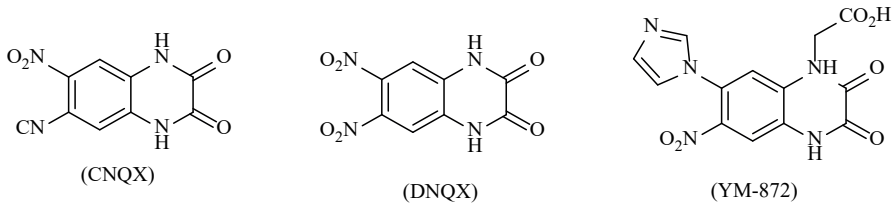
3.6. Kinoksalin Türevlerinin Antikonvülsan Aktivitesi

En yaygın nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsi, beklenmedik yüksek seviyeli kranial nöronalin salgı salgılanması ile ortaya çıkar [57]. Günümüzde kullanılan antikonvülsanlar nöbet kontrolünde yetersiz bir etkinliğe sahiptir ve uyuşukluk, ataksi, gastrointestinal rahatsızlık, hepatotoksisite ve megaloblastik anemi [58] gibi bazı olumsuz tepkimelere ve bazı nadir durumlarda yaşamı tehdit eden durumlara neden olmaktadır. Bu nedenle, daha güvenli ve daha etkili anti-epileptik tedaviye hayati bir ihtiyaç bulunmaktadır. Azot içeren heterosiklik bileşikler, tıbbi kimyagerler için vazgeçilmez yapısal birimlerdir. Çeşitli heterosiklik bileşikler arasında, kinoksalin antikonvülsan ajanlar olarak biyolojik olarak aktif molekül oluşturmaktadırlar [59].

Glutamat reseptörleri iki ana alt tipe ayrılır: *N*-metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol propionat reseptörleri (AMPA-R). Aslında, NMDA-R antagonistlerinin klinik kullanımı, halüsinasyon ve ataksi gibi merkezi yan etkiler nedeniyle sınırlıdır [60]. Ayrıca şizofreni benzeri semptomları, algısal değişiklikleri ve hafıza bozukluğunu tetikleyebilmektedirler. Öte yandan, AMPA-R antagonistleri daha yüksek nöroprotektif güce ve azaltılmış yan etkilere sahiptir [61]. Bu nedenle, AMPA-R inhibitörleri, klinik fayda için daha büyük bir potansiyele sahip nöroprotektif ajanlar olarak yararlı olabilmektedirler. Antikonvülsan ajanların çoğunluğu etkilerini GABA reseptörlerinin aktivasyonu veya glutamat reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla göstermektedirler. Literatüre bakıldığında, yüksek afinite ve seçicilikle karakterize edilen AMPA-R antagonistlerinin çoğunun, kinoksalin-2,3-dion iskeleti temelinde oluşturulduğu görülmüştür.

Nöbetler epilepsiyi kategorize eder, kranial nöronalin beklenmedik salgı salgılanması ile ortaya çıkar [62]. Halihazırda reçete edilen antikonvülsan ilaçlar nöbet yönetiminde yetersiz etkinliğe sahiptir ve ataksi, hepatotoksisite, uyuşukluk, megaloblastik anemi ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkiler üretmektedir.

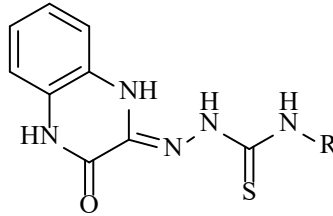
2013 yılında Elkaced ve arkadaşları benzersiz bir kinoksalin türevleri serisini sentezlemişlerdir. Yeni hazırlanan bileşikler epilepsi tedavisi için incelenmiş ve referans ilaç olarak fenobarbiton sodyum kullanılmıştır. Bu bileşiklerden bazıları önemli antikonvülsan aktivite göstermiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Antikonvülsan aktivite gösteren kinoksalin türevleri.

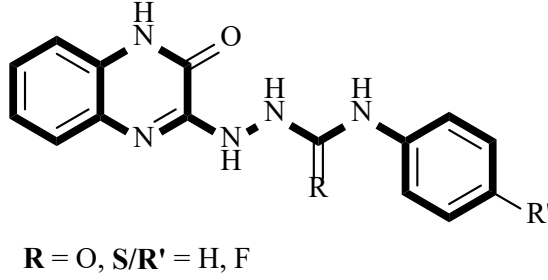
3.7. Kinoksalin Türevlerinin Antidiabet Aktivitesi

Diabet, glikoz seviyelerinin anormal görüldüğü ve hiperglisemiye eğilim gösterildiği glukoz homeostazının işlev bozukluğundan kaynaklanan bir hastalıktır. Tip 1 diyabet insüline bağımlıdır ve günlük deri altı insülin enjeksiyonu gerektirirken, Tip 2 diyabet insüline bağımlı değildir ve sülfonilüreler, nateglinid ve biguanidler gibi çeşitli ilaçlarla tedavi edilebilir. Ancak bu tedavilerin etkinliği ve tolere edilebilirliği sınırlıdır ve ciddi yan etkilere neden olabilmektedirler. Bu bağlamda, kinoksalin-tiyosemikarbazon ligandları L^1H_2 ve L^2H_2 'nin yeni geçiş metal kompleksleri hazırlanmıştır. Ligandlar diyabet oluşturulmuş Wister sıçanlarında bakır ve çinko kompleksleriyle araştırılmıştır. $[ZnL^1(H_2O)]$ ve L^2H_2 bileşikler kan glikoz seviyesinde belirgin bir azalma gösterdi ve $[CuL^1(H_2O)]$, $[ZnL^1(H_2O)]$ ve $[CuL^2(H_2O)]$ kompleksleri oral glikoz tolerans testinde (OGTT) iyi aktivite gösterdiği ve düşük toksisite gösterdiği rapor edilmiştir [63].



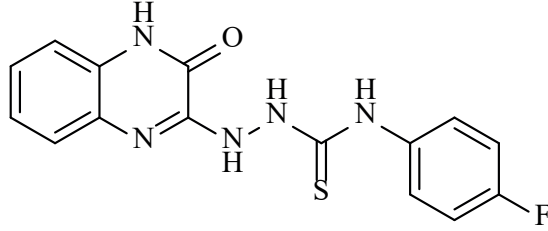
L^1H_2 ve L^2H_2 ligantları. L^1H_2 , $R = CH_3$ ve L^2H_2 , $R = C_6H_5$

Ayrıca (*N*-arilkarbamoil ve *N*-aril tiyokarbamoil) hidrazinkinoksalin-2-(1*H*) ılımlı hipoglisemik ajanlar olarak bildirilmiştir (Şekil 8) [64].



Şekil 8. N-arilkarbamoil ve N-aril tiyokarbamoil hidrazinokinoxalin-2-(1H)'nin yapısı.

Reddy ve arkadaşları tarafından sentezlenen karbotiyoamit sübstitüye kinoksalin türevleri, yüksek şeker seviyesinin tedavisi için anti-diabetik ajan olarak bildirilmiştir (Şekil 9) [65].



Şekil 9. Reddy ve arkadaşları tarafından bildirilen karbotiyoamit sübstitüye kinoksalin türevleri.

SONUÇ

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, kinoksalin türevlerinin biyolojik olarak aktif bileşikler olduğu ve bu nedenle bu tür bileşiklerin sentezinin ve uygulamalarının büyük ilgi gördüğü görülmektedir. Kinoksalin türevleri, biyolojik uygulamalara ek olarak boyalarda, verimli elektron ışıldaayan malzemelerde, organik yarı iletkenlerde, kimyasal olarak kontrol edilebilir anahtarlarda, anyon reseptörlerinin sentezinde, kavitandlarda ve dehidroanülenlerde farklı uygulamalar bulmuştur. Ayrıca moleküler tanımda makrosiklik reseptörlerde yararlı katı alt birimler olarak da kullanılmaktadır. Son zamanlarda çeşitli metal katalizörleri için geliştirilen ligandların yapısında kinoksalin kısımlarının yer aldığı da görülmektedir. Ayrıca kinoksalin bileşikleri, tarım alanında fungusitler, herbisitler ve insektisitler olarak kullanılmaktadırlar. Kinoksalin türevlerinin sentezi oldukça kolay olduğundan, bu bileşikler potansiyel biyolojik, farmakolojik ve tıbbi

uygulamaları olan farklı türevlere kolaylıkla dönüştürülebilir. Kinoksalin bazlı birçok aday ilaç şu anda çeşitli klinik araştırma aşamalarında. Bunların birçoğu ileri kanser hedeflerine karşı geliştirilmektedir. Potansiyel öncü bileşikler, spesifik hayvan modellerine karşı klinik öncesi olarak daha fazla değerlendirilmektedir. Bunlardan birkaçının gelecekte klinik ilaç olarak piyasa sürüleceği öngörülmektedir. Ayrıca, çeşitli kinoksalin bazlı farmakoforlar hazırlamak için birçok etkili sentetik yöntemler geliştirilmiştir. Kinoksalinler alanında şimdiye kadar yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, yakın bir gelecekte kinoksalin bileşiklerinin sentezi ve uygulamaları alanında heyecan verici gelişmeler yaşanacağından hiçbir şüphe yoktur.

Kaynaklar

- [1] Chessemann, G.W.H. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyrazines, vol. 35, John Wiley & Sons, Inc., **1979**.
- [2] Kaushala, T., Srivastava, G., Sharma, A., Negi, A. S. *An insight into medicinal chemistry of anticancer quinoxalines*. Bioorganic and Medicinal Chemistry, **2019**, *27*, 16-35.
- [3] Chessemann, G.W.H., Cookson, R.F. Condensed Pyrazines. In The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Weissberger, A., Taylor, E.C., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, NY, USA, **1979**, *35*, 78-111.
- [4] Pereira, J.A., Pessoa, A.M., Cordeiro, M.N.D.S., Fernandes, R., Prudencio, C., Noronha, J.P., Vieira, M. Quinoxaline, its derivative and applications: A state of the art review. Eur. J. Med. Chem. **2015**, *97*, 664-672.
- [5] Brown, D.J., Ellman, J.A. The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Wiley: Amsterdam, The Netherlands, **2004**.
- [6] Aparicio, D., Attanasi, O.A., Filippone, P., Ignacio, R., Lillini, S., Mantellini, E., Palacios, E., De Los Santos, J.M. Straightforward access to pyrazines, piperazinones, and quinoxalines by reactions of 1,2-diaza-1,3-butadienes with 1,2-diamines under solution, solvent-free, or solid-phase conditions. J. Org. Chem. **2006**, *71*, 5897-5905.
- [7] Kunkuma, V., Bethala, L.A.P.D., Bhongiri, Y., Rachapudi, B.N.P., Potharaju, S.S.P. An efficient synthesis of quinoxalines catalyzed by monoammonium salt of 12-tungstophosphoric acid. Eur. J. Med. Chem. **2011**, *2*, 495-498.
- [8] Antoniotti, S., Dunach, E. Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines. Tetrahedron Lett. **2002**, *43*, 3971-3973.
- [9] Cai, J.J., Zou, J.P., Pan, X.Q., Zhang, W. Gallium triflate catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 7386-7390.
- [10] Thakuria, H., Das, G. One-pot efficient green synthesis of 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione derivatives. J. Chem. Sci. **2006**, *118*, 425-428.
- [11] Gris, J., Glisoni, R., Fabian, L., Fernandez, B., Moglioni, A.G. Synthesis of potential chemotherapeutic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinsberg reaction. Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 1053-1056.
- [12] Rostamizadeh, S., Jafari, S. The synthesis of quinoxalines under microwave irradiation Indian. J. Heterocycl. Chem. **2001**, *10*, 303-304.
- [13] Nageswar, Y.V.D., Reddy, K.H.V., Ramesh, K., Murthy, S.N. Recent developments in the synthesis of quinoxaline derivatives by green synthetic approaches. Org. Prep. Proc. Int. **2013**, *45*, 1-27.

- [14] Patidar, J. M., Mobiya, A., Selvam, G. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 386-392.
- [15] Khan, S.A., Saleem, J.K., Khan, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42* (1), 103-108.
- [16] Dubinsky, B., Vaidya, A. H., Rosenthal, D. I., Hochman, C., Crooke, J. J., DeLuca, S., DeVine, A., Cheo-Isaacs, C.T. Carter, A.R., Jordan, A.D., Reitz, A.B., Shank, R.P. 5-ethoxymethyl-7-fluoro-3-oxo-1,2,3,5-tetrahydro benzo[4,5]imidazo [1,2a]pyridine-4-N-(2-fluorophenyl) carboxamide (RWJ-51204), a new nonbenzodiazepine anxiolytic, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **2002**, *303* (2), 7770.
- [17] Christie, A.B., Mitchell, A.A.B., Walker R. S., Quinacillin, A study of a new penicillin, *Scot. Med. J.* **1966**, *11*, 176.
- [18] Barbara J. Henriques, Claudio Gomes, M. Riboflavin (vitamin B2) and mitochondrial energy. **2020**, 225-244.
- [19] Knapp, R.J., Goldenberg, R., Shuck, C., Cecil, A., Watkins, J., Miller, C., Crites, G., Malatynska, E. Antidepressant activity of memory-enhancing drugs in the reduction of a submissive behavior model, *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *440* (1), 27-35.
- [20] Cantor, L.B. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an alpha 2 adrenergic agonist, after four years of continuous use, *Expet Opin. Pharmacother.* **2000**, *1* (4), 815-834.
- [21] Greenfield, D.S., Liebmann, J.M., Ritch, R. Brimonidine: a new α 2-adrenoreceptor agonist for glaucoma treatment, *J. Glaucoma.* **1997**, *4*, 250-258.
- [22] Gao, H., Yamasaki, Kenneth, E.F., Chan K., Shen, L.L., M. Robert, Snapka2 chloroquinoxaline sulfonamide (NSC 339004) is a topoisomerase IIa/b Poison1, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5937-5940.
- [23] Rollema, H., Coe, J.W., Chambers, L.K., Hurst, R.S., Stahl, S.M., Williams, K.E. Rationale, pharmacology, and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *7*, 316-325.
- [24] Steensland, P., Simms, J.A., Holgate, J., Richards, J.K., Bartlett, S.E. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104* (30), 12518-12523.
- [25] Tang, A.H., Franklin, S.R., Himes, C.S., Ho, PM. Behavioral effects of U-78875, a quinoxalinone anxiolytic with potent benzodiazepine antagonist activity, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **1991**, *259* (1), 248-254.
- [26] Dharmapandian, P., Joseph, J., Dharmaraja. Therapeutical potential of metal complexes of quinoxaline derivatives: a review. *J. Int. J. Emerg. Sci. Eng.* **2018**, *5*, 10.

- [27] Mamedov, V.A. Quinoxalines: Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure, 1st Edn, p. 1, Springer, Switzerland (2016).
- [28] Tariq, S., Somakala, K., Amir, M. Quinoxaline: An insight into the recent pharmacological advances. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 542-557.
- [29] Irfan, A., Sabeeh, I., Umer, M., Naqvi, A.Z., Fatima, H., Yousaf, S., Fatma, Z. A review on the therapeutic potential of quinoxaline derivatives. *World J. Pharm. Res.* **2017**, *6*, 47-68.
- [30] Husain, A., Madhesia, D. J. Recent advances in pharmacological activities of quinoxaline derivatives. *Pharm. Res.* **2011**, *4*, 924-929.
- [31] Abu-Hashem. Am. A.A. Synthesis, Reactions and Biological Activity of Quinoxaline Derivatives, *J. Org. Chem.* **2015**, *5*, 14.
- [32] Pereira, J.A., Pessoa, A.M., Cordeiro, M.N.D.S., Fernandes, R., Prudencio, C., Noronha, J.P., Vieira, M. Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 664.
- [33] Ferraz, R., Prudencio, C., Vieira, M., Fernandes, R., Noronha, J.P., Petrovski, Z. Bacterial Resistance. *Biochem. Pharmacol. Open Access* (2012).
- [34] Vieira, M., Pinheiro, C., Fernandes, R., Noronha, J.P., Prudencio, C. Antimicrobial activity of quinoxaline 1,4-dioxide with 2- and 3-substituted derivatives. *Microbiol. Res.* **2014**, *169* (4), 287-293.
- [35] Vishnu, K.T., Dharmendra, B.Y., Hardesh, K.M., Ashok, K.C., Praveen, K.S. *Design, synthesis and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2006**, *14*, 6120-6126.
- [36] Ryan, K.J., Sherris, R.C. *Medical Microbiology*, 2004; Thomas J. Walsh, D.M. D., *Spectrum of mycoses*, in: S.E. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*, fourth ed., 1996.
- [37] Cowen, L. E., Malcolm, A. N., Whiteway, S., Thomas, D. Y., Tessier, D. C., Kohn, L. M., Anderson, J. B. Population genomics of drug resistance in *Candida albicans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99* (14), 9284-9289.
- [38] Carta, A., Nikoogar, G. P. M., Sanna, P., Sechi, L., Zanetti, S. Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida activity, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 355-366.
- [39] Palomino, J.C., Martin, A., Tuberculosis Clinical Trial Update and the Current Anti-Tuberculosis Drug Portfolio. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20* (30), 3785-3796.
- [40] Khatoo, H., Abdulmalek, E. Novel Synthetic Routes to Prepare Biologically Active Quinoxalines and Their Derivatives: A Synthetic Review for the Last Two Decades, *Molecules.* **2021**, *26*, 1055.

- [41] Husain, A., Madhesia, D. Recent advances in pharmacological activities of quinoxaline derivatives. *J. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 924–929.
- [42] Gao, H., Yamasaki, E.F., Chan, K.K., Shen, L.L., Snapka, R.M. *Chloroquinoxaline sulfonamide (NSC 339004) is a topoisomerase II α / β poison.* *Cancer Research Journal*, **2000**, *60*, 5937-5940.
- [43] Mahesh, R., Perumal, R.V., Pandi, P.V. *Pharmacophore based synthesis of 3-chloroquinoxaline-2-carboxamides as serotonin 3 (5-HT₃) receptor antagonist.* *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2004**, *27*, 1403-1405.
- [44] Ismail, MMF, Amin, KM., Noaman, E., Soliman, DH., Ammar, YA. New quinoxaline I, 4-di-N-oxides: Anticancer and hypoxia-selective therapeutic agents. *Eur J Med Chem.* **2010**, *45*, 2733–2738.
- [45] McKeage MJ. The potential of DMXAA (ASA404) in combination with docetaxel in advanced prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* **2008**, *17*, 23–29.
- [46] Blair, W., Cox, C. Current Landscape of Antiviral Drug Discovery. *F1000 Research* **2016**, *5*, F1000.
- [47] Loughran, H.M., Han, Z., Wrobel, J.E., Decker, S.E., Ruthel, G., Freedman, B.D., Harty, R.N., Reitz, A.B. Quinoxaline-based inhibitors of Ebola and Marburg VP40 egress. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3429-3435.
- [48] Elfiky, A.A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): Amolecular docking study. *Life Sci.* **2020**, *253*, 117592.
- [49] Pol, S., Corouge, M., Vallet-Pichard, A. Daclatasvir-sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: From the clinical trials to real life. *Hepatic Med. Evid.Res.* **2016**, *8*, 21–26.
- [50] Coltart, C.E.M.; Lindsey, B.; Ghinai, I.; Johnson, A.M.; Heymann, D.L. The Ebola outbreak, 2013–2016: Old lessons for new epidemics. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2017**, *372*, 20160297.
- [51] Perlman, S. Another decade, another coronavirus. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 760–762.
- [52] Harmenberg, J.; Akesson-Johansson, A.; Graslund, A.; Malmfors, T.; Bergman, J.; Wahren, B.; Akerfeldt, S.; Lundblad, L.; Cox, S. The mechanism of action of the anti-herpes virus compound 2,3-dimethyl-6(2 dimethylaminoethyl)-6H-indolo-(2,3-b)quinoxaline. *Antiviral. Res.* **1991**, *15*, 193–204.
- [53] Montana, M.; Mathias, F.; Terme, T.; Vanelle, P. Antitumoral activity of quinoxaline derivatives: A systematic review. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 136–147.

- [54] Cogo, J., Cantizani, J., Cotillo, I., Pereira sangi, D., Gonçalves Corrêa, A., Ueda-Nakamura, T., Prado Dias Filho, B., Martin, J.J., Vataru Nakamura, C. Quinoxaline derivatives as potential antitrypanosomal and antileishmanial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *7*, 4065–4072.
- [55] González, M., Cerecetto, H. Quinoxaline derivatives: A patent review (2006–present). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2012**, *22*, 1289–1302.
- [56] Kleim, J.P., Bender, R., Billhardt, U.M., Meichsner, C., Riess, G., Rösner, M., Winkler, I., Paessens, A. Activity of a novel quinoxaline derivative against human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and viral replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1659–1664.
- [57] Loscher, W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *342*, 1-13.
- [58] Perucca, E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *42*, 531-543.
- [59] Olayiwola, G., Obafemi, C. A., Taiwo, F. O., Synthesis and neuropharmacological activity of some quinoxalinone derivatives, *African J. of Biotechnology.* **2007**, *6* (6), 777-786.
- [60] Meldrum, B. S., Rogawski, M. A. Molecular Targets for Antiepileptic Drug Development, *Neurotherapeutics.* **2007**, *4*, 18-61.
- [61] Christoph, T., Reißmüller, E., Schiene, K., Englberger, W., Chizh, B. A. Antiallodynic effects of NMDA glycine antagonists in neuropathic pain: Possible peripheral mechanisms, *Brain Res.* **2005**, *1048*, 218-227.
- [62] Loscher, W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion, *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *342*, 1-13.
- [63] Kulkarni, N.V., Kirasur, V. K., Mallinath B.N., Hugar, H. Transition metal complexes of thiosemicarbazones with quinoxaline hub: an emphasis on antidiabetic property. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 8.
- [64] S. Reddy, C.V. Marwah, A.K. Marwah, G.S. Rao, *Synthesis and biological activity of some new N-arylcarbamoyl and arylthiocarbamoyl hydrazinoquinoxalin-2-ones.* *Indian Journal of Chemistry*, **1989**, *8B*, 885-891.

