

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRÜ ETKİ GÖSTERMESİ
BEKLENEN YENİ HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
MOLEKÜLER MODELLEMESİ VE MAO-A /MAO-B
SEÇİCİLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Gülsema KARAAĞAÇLI

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2022**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRÜ ETKİ GÖSTERMESİ
BEKLENEN YENİ HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
MOLEKÜLER MODELLEMESİ VE MAO-A /MAO-B
SEÇİCİLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Gülsema KARAAĞAÇLI

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ

ANKARA
2022

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRÜ ETKİ GÖSTERMESİ BEKLENEN YENİ HİDRAZON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, MOLEKÜLER MODELLEMESİ VE MAO-A /MAO-B
SEÇİCİLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI
Öğrenci: Gülsema KARAAĞAÇLI
Danışman: Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ

Bu tez çalışması 27/01/2022 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

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

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Erhan PALASKA*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Oya BOZDAĞ*
Ankara Üniversitesi

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

11 Şubat 2022

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
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. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

14/02/2022

Ecz. Gülsema KARAAĞAÇLI

“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**ın 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 internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik 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**ın 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 zgn olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Gülsema KARAAĞAÇLI

TEŞEKKÜR

Uzun bir süre ara verdikten sonra tekrar başladığım yüksek lisans eğitimim sırasında bana sınırsız bir sabır ile her türlü desteği veren ve olanağı sağlayan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi'ye,

Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmam konusunda desteklerini esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayla Balkan'a,

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

Bileşiklerin kütle spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya

Biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Yusuf Özkay ve Sayın Doç. Dr. Nurpelin Begüm Sağlık'a,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri, araştırma görevlisi arkadaşlarım ve çalışanlarına,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında sonsuz yardım ve desteklerini esirgemeyen canlarım; kızım Bahar Cemre, oğlum Yağız Efe ve eşim Metin Karaağaçlı'ya,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Ö Z E T

Karaağaçlı, G., Monoamin Oksidaz İnhibitörü Etki Göstermesi Beklenen Yeni Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi, Moleküler Modellemesi ve MAO-A /MAO-B Seçiciliklerinin Araştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2022. Bu çalışmada, *N'*-sübstitüebenziliden-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit yapısında 2 bileşik (Bileşik **1, 2**), 3-(sübstitüearil metilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)imidazolidin-2,4-dion yapısında 6 bileşik (Bileşik **3-8**) ve *N'*-sübstitüebenziliden-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit yapısında 8 bileşik (Bileşik **9-16**) olmak üzere toplam 16 bileşiğin sentezi yapılmış, yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisinden elde edilen verilerle aydınlatılmış, saflıkları elemental analiz ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sentezine 5-kloro-2-benzoksazolinondan hareketle başlanmış ve alkali ortamda etil kloroasetat/etil 3-bromopropiyonat reaksiyonundan elde edilen ester türevi hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)aseto/propiyohidrazit türevlerine ulaşılmıştır. Hedeflenen bileşiklere hidrazit türevlerinin aromatik aldehitlerle asidik ortamda ısıtılması sonucu ulaşılmıştır. Bileşiklerin monoamin oksidaz enzimi üzerindeki inhibitor etkileri ve seçicilikleri insan MAO-A ve MAO-B izoformları kullanılarak *in vitro* fluorometrik yöntem ile tayin edilmiştir. Bileşiklerin MAO-B enzimine karşı daha seçici olduğu ve propiyohidrazit kimyasal yapısına sahip türevlerin diğer iki gruptan daha etkili olduğu görülmüştür. Daha etkili çıkan bileşik **9, 13** ve **15** nolu bileşikler için 10⁻³ molar konsantrasyondan 10⁻⁹ molar konsantrasyona kadar MAO-B inhibisyonu için doz çalışması yapılmıştır. Tüm bileşiklerin MAO-B'ye karşı bağlanma afiniteleri moleküler kenetleme çalışmaları sonucu hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: 5-Kloro-2-benzoksazolinon, hidrazon, imidazolidin-2,4-dion, MAO-B moleküler kenetleme.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: THD-2019-18095) tarafından desteklenmiştir

ABSTRACT

Karaağaçlı, G., The Synthesis, Molecular Modelling and Investigation of MAO-A / MAO-B Selectivity of New Hydrazone Compounds Expected to Show Impact of Monoamine Oxidase Inhibition. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2022. In this study, 16 compounds were synthesized as 2 compounds (Compound 1 and 2) of *N'*-substitutedbenzylidene-2-(5-chloro-2-benzoxazolinon-3-yl)acetohydrazide, 6 compounds (Compounds 3-8) of 3-(substituted arylmethyleamino)-1-(2-hydroxy-5-chloro phenyl)imidazolidin-2,4-dione and 8 compounds (Compounds 9-16) of *N'*-substitutedbenzylidene-3-(5-chloro-2-benzoxazolinon-3-yl)propiohydrazide. Their structures were illuminated with the data from FT-IR, ¹H-NMR and mass spectroscopy and their purity with elemental analysis. The synthesis of the compounds was initiated with 5-chloro-2-benzoxazolinone. Its reaction with ethyl chloroacetate/ethyl 3-bromopropionate in alkaline medium led to an ester derivative which reacted with hydrazine hydrate as 2-(5-chloro-2-benzoxazolinon-3-yl)aceto/propiohydrazide derivatives were obtained. The aimed compounds were obtained through heating of hydrazide derivatives with aromatic aldehydes in acidic medium. The compounds' inhibition effects and selectivities on monoamine oxidase enzyme were determined with *in vitro* fluorometric method by using human MAO-A and –B isoforms. It was seen that the compounds are more selective against MAO-B enzyme and the derivatives with propiohydrazide chemical structure are more effective. For the more effective compounds **9**, **13** and **15**, dose study for MAO-B inhibition was performed from 10⁻³ to 10⁻⁹ molar concentration. The binding affinities against MAO-B of all the compounds were examined with the result of molecular docking studies.

Keywords: 5-Chloro-2-benzoxazolinone, hydrazone, Imidazolidin-2,4-dione, MAO-B molecular docking.

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Project Coordination Unit (Project No: THD-2019-18095).

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	xxvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Benzoksazolinonlar	7
2.1.1. Sentez Yöntemleri	7
2.1.2. Kimyasal Özellikleri	10
2.1.3. Spektral Özellikleri	13
2.1.4. Biyolojik Özellikleri	17
2.2. Hidrazonlar	27
2.2.1. Sentez Yöntemleri	28
2.2.2. Kimyasal Özellikleri	47
2.2.3. Spektral Özellikleri	56
2.2.4. Biyolojik Özellikleri	65
2.3. Depresyon	117
2.3.1. MAO Enzimi ve İnhibitörleri	119
3. GEREÇ VE YÖNTEM	126
3.1. Kimyasal Çalışmalar	126
3.1.1. Materyal	126
3.1.2. Sentez Yöntemleri	126
3.1.3. Analitik Yöntemler	127
3.1.4. Spektrometrik Kontroller	128
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	128
3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	130
4. BULGULAR	132
4.1. Kimyasal Çalışmalar	132
4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	148
4.3. İn siliko Çalışmalar	150

5. TARTIŞMA	154
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	172
7. KAYNAKLAR	174
8. EKLER	
EK-1: Dijital Makbuz	
EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	



SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
AChE	Asetil kolinesteraz
ACh	Asetilkolin
AC	Asit keramidaz
ADP	Adenozin difosfat
Al³⁺	Alüminyum
AlCl₃	Alüminyum triklorür
ASA	Asetil salisilik asit
BACE	β – APP dönüştürücü enzim
BuChE	Bütiril kolinesteraz
ChE	Kolinesteraz
CDCl₃	Dötoro kloroform
COX-1/2	Siklojenaz enzimi 1/2
DMAD	Dimetil asetilendikarboksilat
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMSO-d₆	Dötoro dimetil sülfoksit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
FAD	Flavin adenin dinükleotit
FRAP	Antioksidan güç aktivitesini düşüren demir
FRET	Floresans rezonans enerji transferi
GİS	Gastrointestinal sistem
Glu	Glutamat
HCT 116	İnsan kolon kanseri hücre hattı
HeLa	İnsan serviks kanseri hücre hattı
HepG2	Karaciğer kanser hücre hattı
HIV	İnsan immun yetmezlik sendromu

HO	Hemoksijenaz
5-HT7	5-Hidroksitriptamin 7
5-HT1A	5-Hidroksitriptamin 1A
INH	İzoniazid
5-LOX	Lipoksijenaz enzimi
MAO	Monoamin oksidaz
MAOI	Monoaminoksidaz inhibitörleri
MCF-7	İnsan meme kanseri hücre hattı
MDB	Majör depresif bozukluk
MES	Maksimum elektroşok
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyon
MS	Multiple skleroz
MTT	3-4,5-Dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NRİ	Norepinefrin gerialım inhibitörleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
RIMA	Geri dönüşümlü monoaminoksidaz-A inhibitörleri
ScMet	Sübkütan metrazol
SGİ	Seratonin geri alım inhibitörleri
SSRİ	Seçici seratonin geri alım inhibitörleri
SNRİ	Seratonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri
TCA	Trisiklik antidepresanlar
THF	Anhidr tetrahidrofuran
ToIF₂	Hipervalent iyot reaktifi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Günümüzde kullanılan değişik etki mekanizmalı antidepresan ilaçların yapıları.	2
1.2. MAO-B inhibitör etkili değişik bileşiklerin kimyasal yapıları.	3
1.3. MAO inhibitör etki gösteren diazo ve hidrazon taşıyan türevler.	5
2.1. 2-Benzoksazol, 2-benzoksazolinon ve etil üretan yapısı.	7
2.2. 2- Benzoksazolinon halkasında laktam-laktim tautomeri.	7
2.3. Fosgen ve üre ile 2-benzoksazolinon sentezi.	8
2.4. 3-Hidroksibenzoksazolden 2-benzoksazolinon sentezi.	8
2.5. 6-Metoksi-2-benzoksazolinon sentezi.	8
2.6. 2-Benzoksazolinonun Curtis çevrilmesi ile sentezi.	8
2.7. 5-Açıl-2-benzoksazolinon sentezi.	9
2.8. 7-Açıl-5-kloro-2-benzoksazolinon sentezi.	9
2.9. 2-Benzoksazolinonun CO ve Pd/C ile sentezi.	10
2.10. 2-Benzoksazolinonun 1,1'-karbonildiimidazol ile sentezi.	10
2.11. 2-Benzoksazolinonun üre ile sentezi.	10
2.12. 3-Açıl-2-benzoksazolinonun sentezi.	10
2.13. 6-Kloro-2-benzoksazolinonunun sentezi.	11
2.14. 3-Amino-2-benzoksazolinonun sentezi.	11
2.15. N-(2-Piridilmetil)-2-benzoksazolinonun sentezi.	11
2.16. Alkil (2-benzoksazolinon-3-il)metilditiyokarboksilatın sentezi.	11
2.17. 3-Aminoalkil-2-benzoksazolinonun sentezi.	12
2.18. 3-[2-(2-/4-Piridil)]etil-2-benzoksazolinonun sentezi.	12
2.19. 2-Benzoksazolinonun o-aminofenole dönüşümü.	12
2.20. 2-Benzoksazolinon halkasının 1,4-difenilsemikarbazite dönüşümü.	13
2.21. 6-Açıl-2-benzoksazolinon sentezi.	13
2.22. 5-Kloro-2-benzoksazolinon halkası.	14
2.23. 3-Aminometil-2-benzoksazolinon türevleri.	15
2.24. Karbonları numaralandırılmış-2-benzoksazolinon halkası.	15

2.25. 2-Benzoksazolinon bileşiğinin kütle spektrumundaki parçalanmaları.	16
2.26. 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.	17
2.27. Fenilüretan, 2-benzoksazolinon ve oksazolidin-2,4-dion türevi bileşikler.	18
2.28. 1-(2-Naftil)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)-1-etanon ve etanol türevleri.	18
2.29. 6-Aminoalkilkarbonil-2-benzoksazolinon türevleri.	19
2.30. Antidepresan etkili 6-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevleri.	19
2.31. Serotonin inhibitörü 3-piperazinoalkil-2-benzoksazolinon türevleri.	19
2.32. Analjezik etkili 6-(4-bromobenzoil)-2-benzoksazolinon ve 3-(4-piridiletıl)-6-(4-florobenzoil)-2-benzoksazolinon.	20
2.33. Analjezik etkili 3-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevleri.	20
2.34. Antinosiseptif etkili 3-(1,2,3-triazolometil)-2-benzoksazolinon türevleri.	21
2.35. Antioksidan etkili siklopentanon ile kondanse 4-hidroksi-3,5-di-t-bütilfenilmetil taşıyan 2-benzoksazolinon.	22
2.36. DU-145, PC-3, MB-231, MCF-7 hücre hatları üzerinde etkili 3-imidazolilalkil-2-benzoksazolinon türevleri.	22
2.37. 6-Benzoil-3-(2-fenilbütilkarboksamit)-2-benzoksazolinon.	23
2.38. HeLa, MCF-7, A549, SW-480 hücre hatları üzerinde etkili 3-[3-(4-sübstitüepiperazin-1-il)propil]-2-benzoksazolinon.	23
2.39. HT29 hücre hattı üzerine etkili 2-benzoksazolil hidrazon türevleri.	24
2.40. Karaciğer kanser hücreleri üzerinde etkili (Z)-3-metil-6-(3,4,5-trimetoksisistiril)-2-benzoksazolinon.	24
2.41. <i>C. Krusei</i> 'ye karşı aktivite sergileyen-6-sübstitüe benzoil-3-sübstitüe piperazinometil-2-benzoksazolinon.	25
2.42. Antibakteriyel etkili 2-arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metiltiyazol.	25
2.43. Antibakteriyel etkili 1- β -metilkarbapenem taşıyan 5-kloro-2-benzoksazolinon.	26
2.44. Anti-HIV etkili 6-metoksi-2-benzoksazolinon.	26
2.45. Tiyadiazol içeren HIV-1 virüsüne karşı etkili 2-benzoksazolinon türevleri.	26

2.46. HIV üzerinde inihibisyon gösteren 2-benzoksazolinon türevleri.	27
2.47. Hidrazon yapısı.	27
2.48. Hidrazon oluşum mekanizması.	28
2.49. Karbonil merkezine yakınlık ve tetrahedral ara ürün bozulum mekanizması.	29
2.50. 3-(2-(2-Fenilhidraziniliden)asetamido)benzoik asit türevlerinin sentezi.	29
2.51. (<i>E</i>)-Piridin-2-karbaldehitbenzoksazol-2-il hidrazon türevlerinin eldesi.	29
2.52. 4-Kloro-N'-(piridin-2-il-metilen)benzohidrazit sentezi.	30
2.53. 4-(1H-Benzimidazol-2-il)-aminometil)-N'-(4-süstitübenziliden) benzohidrazit türevlerinin sentezi.	30
2.54. Piridazinon yapısı taşıyan benzalhidrazon türevlerinin sentezi.	30
2.55. (<i>E</i>)-2-(Kumarin-4-il-oksi)asetohidrazit türevlerinin eldesi.	31
2.56. N'-Furfuriliden-2-siyono-3-fenilakrilohidrazit.	31
2.57. Dimetil 2-(2-fenilhidraziniliden)süksinat bileşiği.	32
2.58. 4-(Fenilhidrazonometil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilat türevi.	32
2.59. 4-amino-N'-benziliden benzohidrazit türevlerinin sentezi.	32
2.60. Fischer esterleşmesi ile nitrofuran içeren açıl hidrazonların eldesi.	33
2.61. N'-(2-tiyenilkarbonil)-3,4-metilendioksi benzal hidrazon sentezi.	33
2.62. N'-Ariliden-2-metoksibenzohidrazit sentezi.	33
2.63. Nikotinohidrazit türevlerinin eldesi.	34
2.64. N'-(2-hidroksi-5-metoksibenziliden)benzohidrazit türevlerinin sentezi.	34
2.65. 3-Fenil-5-benzil-6-(2-feniletildihidrazin)-1,2,4-triazin sentezi.	34
2.66. Ariliden-2-(3-kloroanilino) nikotinik asit hidrazit türevlerinin eldesi.	35
2.67. N'-(ariliden)-3-[4-(7-kloro-4-kinolil)piperazin-1-il] propiyohidrazit türevlerinin eldesi.	35
2.68. Şalkon içeren açıl hidrazonların sentezi.	36
2.69. N'-Benziliden-5,6,7,8-tetrahidramidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-2-karbohidrazit türevlerinin sentezi.	36

2.70. N'-Arididen-4,5-dibromo-1 <i>H</i> -pirol-2-karbohidrazit türevlerinin sentezi.	37
2.71. N'-Arididen benzohidrazit türevlerinin sentezi.	37
2.72. (<i>E</i>)- N'-[(4-florofenil)propil-1-iliden]-2-(2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il) asetohidrazit türevlerinin sentezi.	37
2.73. N'-([2-Aril-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metilen)nikotin hidrazit türevlerinin sentezi.	38
2.74. N'-(Sübstitüebenziliden)pirimidin-4-il hidrazin türevlerinin sentezi.	38
2.75. 4-(4-iyodofenil)-tiyazol-2-il)hidrazon türevlerinin sentezi.	39
2.76. 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)hidrazon türevlerinin sentezi.	39
2.77. 3-((2-((6-(N'-(5-Bromo-2-oksoindol-3-iliden)hidraziniliden)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4-iliden)amino)etil)amino)kinazolin-2(1 <i>H</i>)-on sentezi.	40
2.78. Alkil sülfonil hidrazon türevlerinin sentezi.	40
2.79. Nükleofilik <i>in-situ</i> siklizasyon reaksiyonu ile pirazol karbohidrazit türevinin sentezi.	41
2.80. (<i>E</i>)-N'-(1-(4-etoksifenil)etiliden)benzohidrazit sentezi.	41
2.81. (<i>R</i>)-N'-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)sikloheks-2-en-1-iliden)-2-(ariloksi) asetohidrazit türevlerinin sentezi.	41
2.82. N'-Diarilaçilhidrazon türevlerinin sentezi.	42
2.83. 3-(2-(2-Nitrofenil)hidrazono)-5-fenil-2,3-dihidrofuran-2-on türevinin sentezi.	42
2.84. N-Alkil hidrazon türevlerinin sentezi.	43
2.85. Triflorometil fenil hidrazon türevlerinin eldesi.	43
2.86. Trifloroetil içeren hidrazon türevlerinin sentezi.	43
2.87. N-Fenil-N'-benzilidenhidrazon türevlerinin sentezi.	44
2.88. N'-(3,6-Disübstitüe-2-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-3-iliden)-5-nitrofuro-2-karbohidrazit türevlerinin sentezi.	44
2.89. Kinoksalin-2,3-bishidrazon türevlerinin sentezi.	44
2.90. N'-(Arididen)-2-(1 <i>H</i> -benzo-1,2,3-triazol-1-il)asetohidrazit türevlerinin sentezi.	45
2.91. N'-[(4-Sübstitüefenil)-1,3-tiyazol-2-il)]-4-((4-metoksifenoksi)benziliden)hidrazon türevlerinin sentezi.	45
2.92. Kinoksalin içeren aril hidrazon türevlerinin sentezi.	46

2.93. Etil-2-(piridin-2-il-metilen)hidrazin-1-asetat sentezi.	46
2.94. Moleküler entegrasyon yolu ile sentezlenen hidrazon bileşiği.	47
2.95. Hidrazit-hidrazon türevlerinde tautomeri.	47
2.96. N'-[4-(5-(N,N,N-trimetilamino)pentoksi)-2-hidroksibenziliden]-piridin-2-karbohidrazitin keto-enol tautomeri.	47
2.97. N'-(2-Piridil)-2-hidroksinaftilidenhidrazin.	48
2.98. Naftil bazlı hidrazon bileşiğinin floresan etkisi.	48
2.99. N-Metil-N-(2-piridil)-2-hidroksibenzaldehit hidrazonu.	48
2.100. Hidrazon türevlerinin çözücüsüz ortamda montmorillonit K10 ışınlama yöntemi ile siklizasyonu.	49
2.101. Hidrazon türevlerinin 1-metil-3-(4-triflorometilfenil)-4-kloropirazol bileşiğine siklizasyonu.	49
2.102. Hidrazon türevlerinin tris(pentaflorofenil)boran varlığında indirgeme reaksiyonu sonucu hidrazinlere dönüşümü.	49
2.103. Hidrazon türevlerinde polar çaprazlama reaksiyonu.	50
2.104. Aldehit türevi hidrazonların alkilasyon reaksiyonu.	50
2.105. Hidrazon türevlerinde haloalkilasyon reaksiyonu.	50
2.106. Hidrazon türevlerinin enzimatik polimerizasyonu.	51
2.107. Hidrazon türevlerinin ester oksidasyon oluşum reaksiyonu.	51
2.108. Hidrazon türevlerinin <i>Lewis</i> asitleri ile reaksiyonu.	52
2.109. Hidrazonlarda siklo katılma reaksiyonu.	52
2.110. Hidrazonların oksidatif siklizasyonu.	52
2.111. Hidrazonların Cadagon reaksiyonu ile indazol-2-aminlere dönüşümü.	53
2.112. Hidrazonlarda oksidasyon reaksiyonu.	53
2.113. Hidrazonların alkali ortamda siklizasyonu sonucu 1,5-disüstitüe pirazollerin eldesi.	53
2.114. Hidrazonların benzaldehit ile boron triflorür dietil eterat varlığındaki seçici reaksiyonu ile 2,3-diaril indollerin oluşumu.	54
2.115. Hidrazonların trifloroetildifenil sülfonyum triflat ile pirazolin türevlerine dönüşümü.	54
2.116. Hidrazon türevlerinin aril iyodürlerle siklizasyon reaksiyonu.	54
2.117. Pirimidin türevi hidrazonların Diels-Alder siklizasyon reaksiyonu.	55

2.118. Hidrazon türevlerinden radikalik ayrışma reaksiyonu sonucu keton oluşumu.	55
2.119. Hidrazonlarda radikal katılma reaksiyonu.	55
2.120. Benzen yapısı taşıyan hidrazon türevi.	56
2.121. İzonikotinik asit türevi hidrazon bileşiği.	56
2.122. Kinolin-2-on yapısı içeren hidrazon türevi.	56
2.123. Benzoksazol içeren hidrazon türevi.	57
2.124. Piperidin içeren hidrazon bileşiği.	57
2.125. N'-Benziliden-2-siyano-3-(2-naftil)akrilohidrazin.	58
2.126. Sikloheksil taşıyan hidrazon.	58
2.127. N'-(4-(4-iyodofenil)tiyazol-2-il)-2-(tiyofen-2-il-metilen)hidrazin.	58
2.128. Nikotinik asit içeren hidrazon bileşiği.	59
2.129. 4-Triflorometilbenziliden-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2- karbohidrazit yapısı.	59
2.130. (E)-N'(2-hidroksibenziliden)-2-(3H-benzo[f]kromen-4-il)asetohidrazit yapısı.	59
2.131. N-Açıl/Aroil hidrazonlarda izomeri.	60
2.132. Kumarin içeren hidrazonlarda izomeri.	60
2.133. N'-(8-hidroksikinolin-2-metiliden)-2-klorobenzohidrazit yapısı.	61
2.134. Sülfonil hidrazon türevi.	61
2.135. İzoksazol içeren hidrazon bileşiği.	61
2.136. N'-(2-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-3-metilbenzohidrazit yapısı.	62
2.137. N'-[(2S,5R)-2-isopropil-5-metilsikloheksiliden]-2-(4-klorofenoksi)-asetohidrazit yapısı.	62
2.138. N'-(3-Etil-2,6-difenilpiperidiniliden)-N-(2-benzotriazol-1-ilasetil) hidrazin yapısı.	63
2.139. N'-(2-Klorobenziliden)-2-fenilasetohidrazit.	63
2.140. 3-[N'-(2-Nitrofenil)hidrazono]-5-fenil-3H-furan-2-on.	64
2.141. (E)-N'-(2-hidroksi)-5-süstitüe-benziliden)izonikotinohidrazit bileşiği.	64
2.142. HeLa, MCF-7 hücre hatlarında sitotoksik etkili N'-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzoik asit hidrazit.	66

2.143. N'-(Kinolin-8-il-metilen)asetohidrazit bileşiğinin metaller ile yaptığı kompleksler.	67
2.144. Piridin yapısı taşıyan hidrazon bileşiğinde antitümör aktivite.	67
2.145. L1210, CEM, HeLa hücre hatları üzerinde etkin olan benzimidazol içeren hidrazon türevleri.	68
2.146. Antiproliferatif etki gösteren kumarin türevi hidrazonlar.	68
2.147. Kinolin içeren hidrazon bileşiği ve metal kompleksleri.	69
2.148. PC-3 hücre hattı üzerinde etkili tetrahidrobenzotiyofen yapısı taşıyan hidrazon türevleri.	69
2.149. DAN-G, SISO hücre hattında etkin olan kinolin hidrazon türevi.	70
2.150. HCT-16 hücre hattı üzerine etkili N'-(6-bromoindol-3-il-metiliden)-2-6-diflorobenzohidrazit.	70
2.151. MCF-7 BUS hücre hattı üzerinde etkili olan indol taşıyan hidrazon türevleri.	71
2.152. MCF-7 ve CaCO-2 hücre hatlarında etkili piridil-hidrazon türevleri.	71
2.153. HCT116 hücre hatları üzerinde etkili benzimidazol yapısı taşıyan hidrazon türevleri.	72
2.154. Sitotoksik etkili N'-(5-Kloro-2-oksoindol-3-iliden)-2-propilpentahidrazit.	72
2.155. Sitotoksik etkili piridin türevi hidrazonlar.	72
2.156. Sitotoksik aktivite gösteren benziliden benzohidrazit türevleri.	73
2.157. HepG2 hücre hatlarında etkili 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazinil)piridin.	73
2.158. Sitotoksik etkili bazı tiyokrom-4-on hidrazon türevleri.	73
2.159. HEP33 ve SHSY5Y hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösteren piridazinon taşıyan bazı hidrazon türevleri.	74
2.160. HT-29, HCT-15 ve MCF-7 hücre hatlarında sitotoksik etki gösteren N'-[(6- (morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-2-hidroksibenzilidenhidrazin bileşiği.	74
2.161. Antifungal ve antibakteriyel etkili o-hidroksiasetofenon [N-(3-hidroksi-2-naftoil)]hidrazon.	75
2.162. <i>S. aureus</i> üzerinde etki gösteren N'-((5-nitrofur-2-il)metilen)-4-sübstitübenzohidrazit.	75

2.163. <i>S. mutans</i> ve <i>E. faecalis</i> 'e etkili hidralazin taşıyan 3-klorobenziliden hidrazin bileşiği.	76
2.164. Antiprotozoal etkili N'-[3-(4-(7-kloro-4-kinolil)piperazin-1-il)propanoil]-3-metoksi-4-asetiloksibenzilidenhidrazin.	76
2.165. Gr- bakteriler üzerine etkili N'-ariliden-4-(4-klorofenil)siklohekzan karbohidrazit türevleri.	77
2.166. <i>B. subtilis</i> üzerinde etkili N'-benziliden-3-sübstitüebenzohidrazit türevleri.	77
2.167. <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. tuberculosis</i> 'e karşı etkili olan nitrofuran taşıyan hidrazon türevleri.	77
2.168. <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> 'ya karşı aktivite sergileyen aril hidrazon türevleri.	78
2.169. <i>S. aureus</i> , <i>B. cereus</i> , <i>E. coli</i> üzerinde etkili 3-[[{(1H-Benzoksazol-2-il)metil]amino}-1- (2,5-diflorobenzoil)-4-(sübstitüefenil hidrazono)- 1H-pirazol-5(4H)-on türevleri.	78
2.170. <i>P. aeruginosa</i> 'ya karşı etkili N'-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)-2-hidroksi propiyohidrazit.	78
2.171. N'-(3,5-Dibromobenziliden)-4-metilbenzohidrazit.	79
2.172. Antibakteriyel etkili piridin türevi açıl hidrazon.	79
2.173. <i>B. subtilis</i> ve <i>S. aureus</i> 'a karşı etkili hidrazon bileşiği.	79
2.174. Gr+ ve G- bakterilere karşı etkili kinolin bazlı hidrazon türevleri.	80
2.175. <i>P. fluorescens</i> 'e karşı etkili N'-(2-hidroksi-5-metoksibenziliden)-3-kloro-benzohidrazit.	80
2.176. <i>B. subtilis</i> 'a karşı aktivite sergileyen hidrazon bileşiği.	80
2.177. <i>Candida</i> türlerine karşı etkili tiyazol türevi hidrazonlar.	81
2.178. <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> ve <i>C. tropicalis</i> üzerinde etkili benzimidazol hidrazon türevleri.	81
2.179. <i>C. glabrata</i> üzerinde etkili 5,6,7,8-tetrahidronaftalen yapısı taşıyan hidrazon türevleri.	82
2.180. <i>Aspergillus</i> türleri üzerinde aktivite sergileyen imidazol içeren hidrazon türevleri.	82
2.181. N'-[(Piridin-2-il)etiliden]-1-(fitalazin-1(2H)-on) hidrazon.	82
2.182. <i>L. braziliensis</i> 'e karşı aktivite gösteren kinolin bazlı hidrazon türevleri.	83
2.183. <i>L. tropica</i> 'ya karşı etkin arilhidrazon bileşiği.	83

2.184. <i>L. panamensis</i> 'e karşı aktivite gösteren tiyokromen içeren hidrazon türevleri.	84
2.185. Antiprrozoal etkili benzoil hidrazon türevleri.	84
2.186. Antidepresan etkili sülfonamit hidrazon türevleri.	84
2.187. Antidepresan aktivite gösteren 5-sülfonamidoindol taşıyan açıl-hidrazon türevleri.	85
2.188. Antidepresan etkili N'-(5-bromo-2-hidroksi)benziliden)-4-hidroksibenzohidrazit türevi.	85
2.189. MAO-B inhibitörü aktivite sergileyen ariltiyazol türevi hidrazonlar.	86
2.190. MAO-B inhibitörü piridin içeren hidrazon türevleri.	86
2.191. MAO-A inhibitörü etkili N'-(4-florobenziliden)-1-metil-4,5-dibromopirrol-2-karbohidrazit bileşiği.	86
2.192. MAO-A ve -B seçici inhibitör etkili şalkon türevi hidrazon bileşiği.	87
2.193. MAO-B inhibitör etkili N'-(2-metilsikloheksiliden)-4-feniltiyazol-2-hidrazin türevleri.	87
2.194. MAO-A inhibitör etki gösteren 1-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden)-2-fenilhidrazon.	88
2.195. MAO-A inhibitör etkili 4-(4-metoksifenoksi)benzal-N'-[4-(2,4-diklorofenil)- 1,3-tiyazol-2-il]hidrazon türevi.	88
2.196. N'-[(Piridin-3-il)metilen]-4-[(prop-2-in-1-il)benzimidazol-2-il] benzohidrazit.	88
2.197. 2-[2-[4-(4-(1-(N,N-dimetilamino)metil)piperazin-1-il)benziliden]hidrazinil]kinoksalin.	89
2.198. MAO-B inhibitörü bileşikler.	89
2.199. MAO-B İnhibitör etkili kondanse piridazin türevleri.	89
2.200. 5-(4-Metoksifenil)-3 <i>H</i> -1,2-tiyol-3-tiyon.	90
2.201. 2-(4-Benzoksi)benzilidenhidrazin türevleri.	90
2.202. MAO-B inhibitör etkili 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevleri.	90
2.203. MAO inhibitör etkili 1,2,4,5-tetrasübstitueimidazol ve difenil eter türevi.	91
2.204. MAO inhibitörü trisiklik triterpenler.	91
2.205. AChE ve MAO inhibitörü olan bileşikler.	92
2.206. AChE ve BuChE inhibitör etki gösteren tiyazol-kumarin taşıyan hidrazon türevleri.	92

2.207. 8-Hidroksikinolin-2-karboksialdehit N'-(izonikotinoil) hidrazon.	93
2.208. N'-(2,6-Difenilpiperidin-4-iliden)-4-klorobenzohidrazit.	93
2.209. Anti-AChE etki gösteren aril-alkil hidrazon türevleri.	93
2.210. Antikolinesteraz aktivite gösteren piperidin taşıyan hidrazon türevleri.	94
2.211. (E)-2-[2-(1-(2,4-dibromofenil)etiliden)hidrazinil]-3-metil kinoksalin.	94
2.212. Metil 2,6-bis[(E)-1-(2-Fenil-2-(piridin-2-il)hidrazono)etil] izonikotinat.	95
2.213. BACE-1 inhibitör etki veren kinazolin bazlı hidrazon türevleri.	96
2.214. Vazorelaksan etkili tiyofen içeren 2-karbohidrazit bileşiği.	96
2.215. Gestasyonel hipertansiyonda kullanılan fitalazin içeren hidrazon bileşiği.	97
2.216. Antitrombotik etkili indol-3-karbaldehit türevi hidrazonlar.	97
2.217. Trombosit agregasyonunu inhibe eden ariliden propiyohidrazit bileşikler.	98
2.218. 1-Benzil-4-(2-fenilhidraziniliden)piperidin.	98
2.219. Antikonvülsan etki gösteren 3-(2-fenilhidraziniliden)-2-oksoindol türevleri.	98
2.220. Antikonvülsan etkili tirazin içeren hidrazon bileşiği.	99
2.221. Antikonvülsan etkili 4-(4-etilfenil)-4-oksobütirik asit hidrazon türevi.	99
2.222. Antikonvülsan etkili [(E)-N'-[4-(4-florofenoksi)-fenil]metiliden]piridin-3-karbohidrazit türevi.	99
2.223. Antikonvülsan etkili 2-sikloheksanon taşıyan hidrazon türevleri.	100
2.224. Nöroprotektif etki gösteren kinoksalin bishidrazon türevleri.	100
2.225. Analjezik etki gösteren 3-butil-2-(2-butiliden)hidrazino-3H-kinazolin-4-on.	101
2.226. Antienflamatavuar etkili fenil içeren açıl hidrazon türevleri.	101
2.227. Analjezik etkili N'-(sübstitübenziliden)-2-(3-kloroanilino)nikotinik asit hidrazit türevleri.	102
2.228. (Z)- N'-[piridin-4-ilmetilen]-6-(metilamino)nikotinohidrazit.	102
2.229. N'-(2-Klorobenziliden)-2-fenilasetohidrazit.	102

2.230. N'-Naftiliden-2-(6-metoksinaftalin-2-il)-propiyohidrazit.	103
2.231. Antienflamatuvar etkili nitrofuran içeren hidrazon türevleri.	103
2.232. Antienflamatuvar etki gösteren 2-{N'-[3-amino-5-imino-1-(4-sulfamoil fenil)-1,5-dihidropirazol-4-iliden]-hidrazino}benzoik asit türevleri.	103
2.233. Sülfamoil yapısı içeren antienflamatuvar etkili açıl hidrazon bileşiği.	104
2.234. Antienflamatuvar etki gösteren N-ariliden-4,5-dibromo-1 <i>H</i> -pirol-2-karbohidrazit türevleri.	104
2.235. Antienflamatuvar etki gösteren yapısında 1,2,4 triazol bulunan bazı hidrazon türevleri.	105
2.236. Antienflamatuvar aktivite gösteren 4-sübstitüe-2-[2-(anilino)benzoilhidrazon]-4-oksobutanoik asit türevleri.	105
2.237. N'-(2-Hidroksibenziliden)izonikotinohidrazit.	106
2.238. Yapısında hidroksi kromen halkası içeren antioksidatif etkili hidrazon bileşiği.	106
2.239. Antioksidan etkili trimetoksifenoksi taşıyan hidrazon türevleri.	107
2.240. Antioksidan etki gösteren indol hidrazon türevleri.	107
2.241. Antioksidan etkili 4-hidroksi-N'-[(<i>E</i>)-(2-metil-2 <i>H</i> -kromen-3-il)metiliden]piridohidrazit bileşiği.	108
2.242. Proparjil grubu taşıyan antioksidan etkili hidrazon türevleri.	108
2.243. Antiaging etkili N'-(2,3,4-trihidroksibenziliden)kinolin-4-karboksihidrazit.	109
2.244. MİF inhibitörü 1-(3-floro-4-hidroksifenil)-4-hidroksifenil hidrazon.	109
2.245. Antioksidatif etkili 2-okso-1,2-dihidrokinolin-3-karbaldehit-N-(4-metilbenzoil)hidrazon.	109
2.246. İndol bazlı <i>M. tuberculosis</i> 'e karşı etkili hidrazon türevleri.	110
2.247. N'-(1-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)etiliden)benzofuran-2-karbohidrazit.	110
2.248. Oksazol yapısı taşıyan antitüberküler etki gösteren hidrazon türevleri.	111
2.249. Dinitro fenil içerikli nöroaminidaz enzim inhibitörü hidrazon türevleri.	111
2.250. Nöroaminidaz inhibitör etkili siklopropanla kondanse kromen halkası taşıyan hidrazit türevi.	112

2.251. Anti-HIV etkili benzoizotiyazol içeren hidrazon türevleri.	112
2.252. Anti-HIV aktivite gösteren 2-[N' (sübstitüebenziliden) hidraziniliden]-5-(2-oksopropiliden)-4-oksotiyazol bileşiği.	112
2.253. Antidiyabetik etkili N'-(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)-4-florobenzohidrazit bileşiği.	113
2.254. Antidiyabetik etkili N'-(5-nitro-4,6-dioksotetrahidropirimidin-2-iliden)tiyofen-2-karbohidrazit bileşiği.	113
2.255. Antidiyabetik aktivite gösteren bis-hidrazon türevleri.	114
2.256. Metil benzofuran içeren antidiyabetik etkili hidrazon türevleri.	114
2.257. Amilaz inhibisyonu yapan hidrazon-kalay kompleksi bileşikler.	114
2.258. Protein kinaz inhibitör etkili 5-(2-metilhidrazono)-4-[(1-(3-florobenzil)-1 <i>H</i> -indazol-5-il-amino)]pirimidin-6-diamin.	115
2.259. Alopesial etkili 2-[2-(1-sübstitüeamino-1,3-dioksobütan-2-iliden)hidrazinil]benzoik asit bileşiği.	115
2.260. Spermatojenik hücre üzerine etkili hidrazon bileşiği.	116
2.261. Üreaz inhibitör etki gösteren aril hidrazon türevleri.	116
2.262. Üreaz inhibitör etkili N'-(sübstitüebenziliden)-2-(5,6-dikloro-2-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit türevleri.	116
2.263. Üreaz inhibitörü etkili 2-[(2-sübstitüebenzil-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)-N'-(2-furfiriliden)asetohidrazit türevleri.	117
2.264. Osteoporoz aktivitesi olan tiyazol bazlı hidrazon bileşiği.	117
2.265. MAO enziminin FAD-peptit kısmı.	120
2.266. Monoaminlerin deaminasyon reaksiyonu.	120
2.267. hMAO-A ve hMAO-B'sinde FAD'ın kimyasal yapısı	121
2.268. MAO-B enziminin sırasıyla dimer ve monomer yapısının şerit şeklindeki diyagramı.	121
2.269. Klorjilin bağlı MAO-A ile deprenil bağlı hMAO-B'nin aktif kısım kavitelerinin gösterimi.	122
2.270. İlk sentezlenen MAO inhibitörleri.	123
2.271. Seçici MAO inhibitörleri.	124
2.272. Geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleri.	124
5.1. Tez kapsamında yapılan bileşiklerin genel sentez şeması.	154
5.2. Sentezlenen aseto/propiyohidrazon türevlerinin sentez mekanizması.	155

5.3. İmidazolidindion türevlerinin oluşum mekanizması.	156
5.4. Bileşik 1'nin FT-IR spektrumu.	158
5.5. Bileşik 1'nin DMSO'da alınan ¹H-NMR spektrumu.	159
5.6. Sentezlenen asetohidrazit türevlerinin kütle spektrumlarında öngörülen parçalanma.	159
5.7. Bileşik 1'nin kütle spektrumu.	160
5.8. Bileşik 6'nin FT-IR spektrumu.	161
5.9. Bileşik 6'nin DMSO'da alınan ¹H-NMR spektrumu.	162
5.10. Sentezlenen imidazolidindion türevlerinin kütle spektrumlarında öngörülen parçalanma.	162
5.11. Bileşik 6'nin kütle spektrumu.	163
5.12. Bileşik 14'nin FT-IR spektrumu.	164
5.13. Bileşik 14'nin DMSO'da alınan ¹H-NMR spektrumu.	165
5.14. Sentezlenen propiyohidrazit türevlerinin kütle spektrumunda öngörülen parçalanma.	165
5.15. Bileşik 14'nin kütle spektrumu.	166
5.16. Bileşik 13'ün MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.	167
5.17. Bileşik 13'ün MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.	167
5.18. Bileşik 9'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.	168
5.19. Bileşik 9'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.	169
5.20. Bileşik 2'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.	170
5.21. Bileşik 2'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.	170
5.22. Bileşik 4'ün MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.	171
5.23. Bileşik 4'ün MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.	171

TABLOLAR

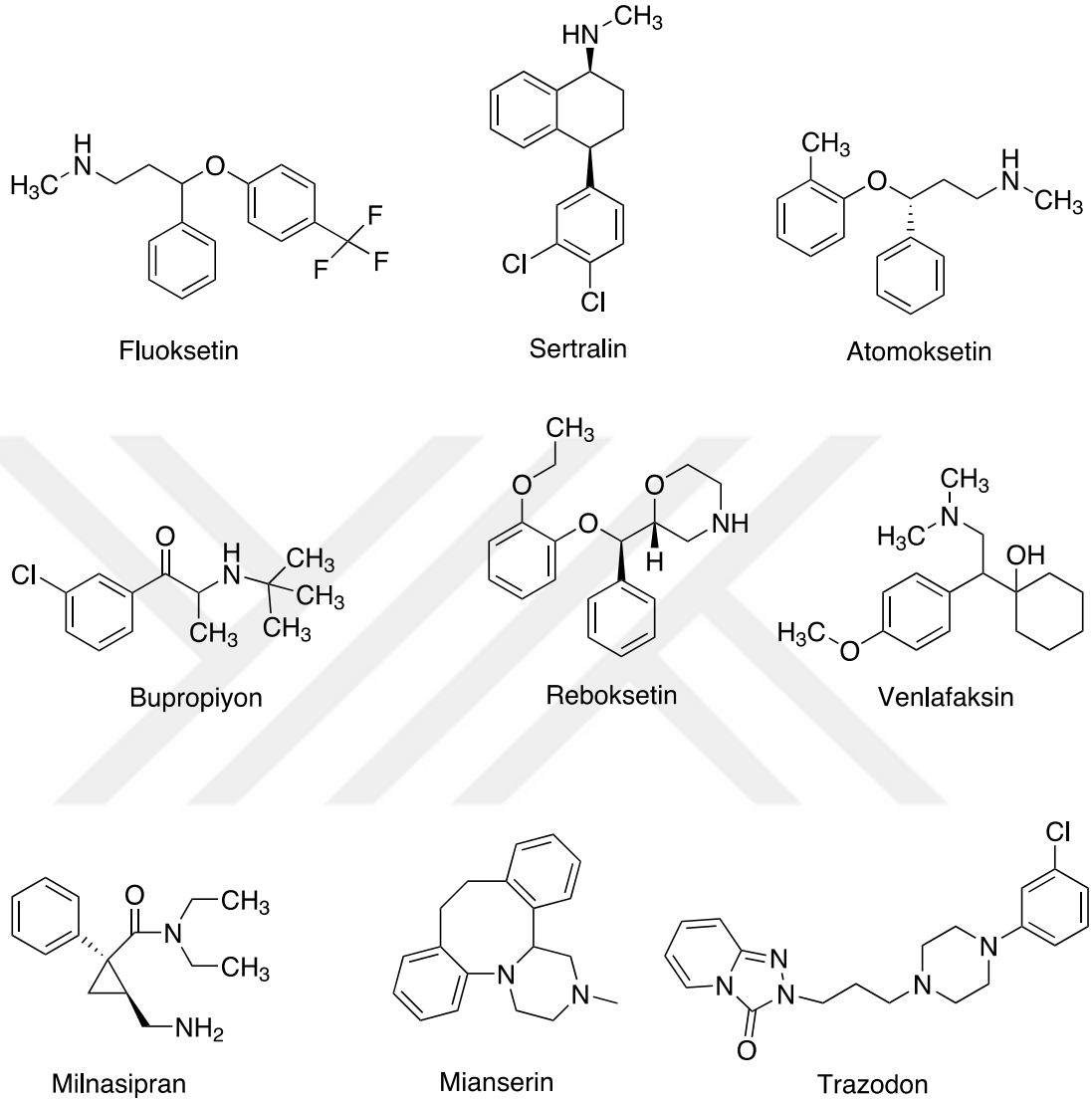
Tablo	Sayfa
1.1. Sentezi yapılan aseto/propiyohidrazit ve imidazolidin-2,4-dion türevleri.	6
4.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı % inhibisyon oranları.	148
4.2. Bileşik 9, Bileşik 13, Bileşik 15 ve referans bileşik selejilinin 10^3 - 10^{-9} M konsantrasyonlarında MAO-B enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri.	150
4.3. Sentezlenen bileşiklerin MAO-B enzimine bağlanma afiniteleri.	150
4.4. Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan ADME parametreleri.	152
5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime noktaları, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüleri.	156

1. GİRİŞ

Depresyon karamsarlık, özgüven kaybı, motivasyon bozukluğu gibi duygu durum bozukluğu ile karakterize, kişinin iş-aile düzeni ile ekonomik durumu gibi sürdürülebilir hayat kalitesinde ciddi olumsuz etkilere sebep olan psikiyatrik bir hastalıktır. Antik çağlardan beri bilinen ve Yunan ve Romalı hekimlerce mani ve melankoli olarak tanımlanmış olan hastalık hakkındaki modern düşüncelerin çoğu 19. yüzyılda gelişmeye başlamıştır (1). On yedi ülkede yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre her yirmi kişiden birinin ömründe bir kez depresyon geçirmiş olması ve depresyon geçiren bir kişinin ikinci bir depresyon geçirme ihtimalinin %40 gibi yüksek bir oran olması depresyonun ciddi bir halk sağlığı problemi olarak tanımlanmasına neden olmuştur (2-5). Hastalığın devam sürecinde beslenme bozukluğuna bağlı diyabet oluşumu ve buna bağlı majör depresif bozuklukların (MDB) gelişmesi sonucu intihar vakalarının artış göstermesi birinci basamak tedavi merkezlerinde teşhis konmasının önemini ortaya koymuşsa da uzman görüşü olmadan tanı koymadaki zorluk ve sıkıntıların hastalığın farkedilmesini zorlaştırdığı dolayısıyla tedavisini güçleştirdiği görülmektedir.

Depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar (TCA) ve Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) birinci nesil antidepresanlar olarak tanımlanmışlardır. 1990'lı yıllardan itibaren ikinci nesil antidepresan ilaçlar olarak gösterilen seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (sitalopram, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin), norepinefrin geri alım inhibitörleri (NRI) (amoksapin, atomoksetin, desipramin, maprotilin, nortriptilin) ve serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) (doksepin, duloksetin, imipramin, milnasipran, trimipramin) ile seçici serotonin reseptör modülatörü ilaçların (bupropion, fluoksetin, fluvoksamin, maprotilin, mianserin, nomifensin, trazodon, viloksazin, zimelidin) keşfi depresif ve anksiyete hastalıkları ile bulimia tedavisinde önemli başarılar sağlamıştır (Şekil 1.1). Takip eden süreçte geliştirilen venlafaksin, reboksetin, nefazodon ve mirtazapin ise üçüncü nesil antidepresanlar olarak literatürde yer almıştır. İkinci nesil antidepresanlardan itibaren ilaç etkinliğinde artış, hastalığın tekrarının önlenmesi, ilaç etkisinin çabuk başlaması ve

kardiyotoksik/antikolinerjik yan etkilerin azalması sonucu tedavinin daha güvenli olduğu bildirilmiştir (6-10).



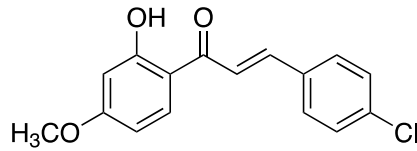
Şekil 1.1. Günümüzde kullanılan değişik etki mekanizmalı antidepresan ilaçların yapıları.

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaç grupları arasında MAOI, SSRI ve TCA'ları takiben ikinci sırada yer almaktadırlar (11). 1950'li yılların sonunda geliştirilen MAOI ilk geliştirilen antidepresanlardır. Hidrazin yapısı taşıyan ilk grup bileşiklerin seçici olmaması ve bazı yan etkilerinin açığa çıkması sonucu MAOI'nin ikinci kuşağını oluşturan bileşikler bulunmuştur. Bu bileşiklerin seçici olmakla birlikte geri dönüşümsüz etki oluşturmaları daha selektif ve geri dönüşümlü üçüncü kuşak

MAOI'nin geliştirilmesini sağlayarak MAOI'nin tekrar güncellik kazanmasına fırsat yaratmıştır.

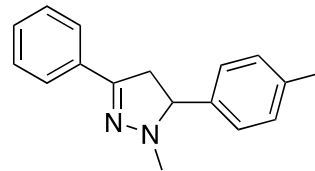
Tedavi yaklaşımında yer alan MAOI'nin, monoamin oksidaz enzimini inhibe edip, serotonin, noradrenalin ve dopamin seviyelerini arttırarak antidepresan etki oluşturmaları seçici MAO-A inhibitörlerinin antidepresan olarak kabul edilmelerini sağlamıştır (8, 12). Diğer taraftan bazı biyojenik aminlerin MAO-B enzimi ile katalizlenen oksidatif deaminasyonu sonucu hidrojen peroksit ve diğer reaktif oksijen türleri oluşturmalarının Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara zemin teşkil etmesi ve yaşlandıkça MAO-B'nin senil plaklar çevresinde yüksek düzeyde bulunduğu rapor edilmesi, MAO-B inhibitörlerinin nöroprotektif etki amacıyla değerlendirilebileceğini düşündürmüştür (13-19).

Son yıllarda şalkonlar (I) (20-22), pirazoller (II) (23-27), kromonlar (III) (28-30), kumarinler (IV) (31-38), ksantinler (V) (39-44), izatinler (VI) (45-47), tiyazolidindionlar (VII) (48-51) ve tiyazol-2-il hidrazon (VIII) (52-62) gibi değişik farmakolojik profil ve kimyasal yapıya sahip bileşikler üzerinde MAO-B inhibitör etki değerlendirilmesi yapılmış ancak rasyonel tasarım için mevcut yapısal bilgilerin yetersiz olması rasyonel sonuca ulaşmayı zorlaştırmış, bu da yeni, güçlü, seçici MAO inhibitör etkili bileşik arayışının öneminin devam etmesine neden olmuştur (Şekil 1.2).



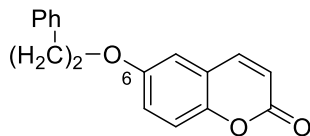
hMAO-B IC_{50} = 4.4 nM,
Si>11364, geri dönüşümsüz
inhibitör

I



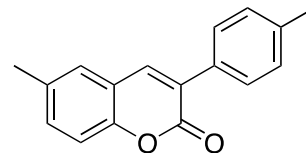
hMAO-B IC_{50} = 9.6 nM,
Si>145

II



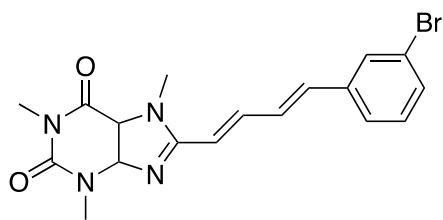
hMAO-B IC_{50} = 21 nM

III



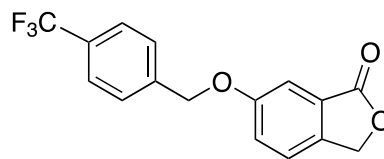
hMAO-B IC_{50} = 0.3 nM
Si>333333

IV



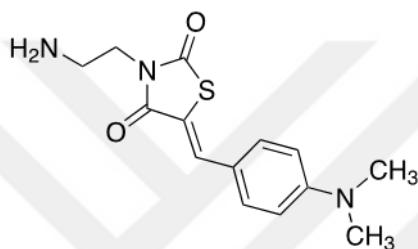
MAO-B $K_i = 17$ nM
babun karaciğeri MAO-B

V



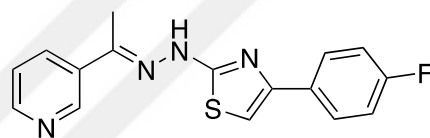
hMAO-B $IC_{50} = 1.4$ nM
Si= 214, geri dönüşümlü
ve yarışmalı inhibitör

VI



hMAO-B $IC_{50} = 195$ nM
Si=35

VII

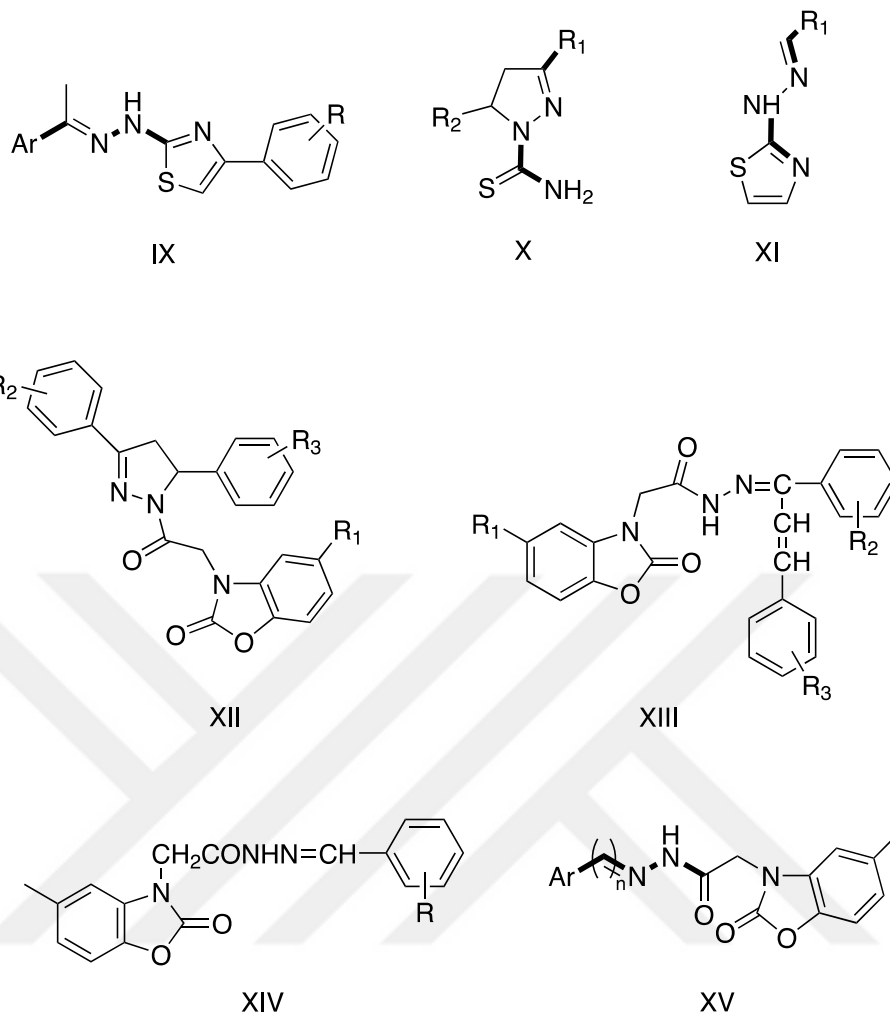


hMAO-B $IC_{50} = 1.7$ nM
Si>58820, geri dönüşümlü
inhibitör

VIII

Şekil 1.2. MAO-B inhibitör etkili değişik bileşiklerin kimyasal yapıları.

Hidrazonların hidrazinler gibi MAO enziminin aktif yoresiyle etkileşmesinde rol oynayan amino ya da imino grubunu taşıması hidrazonlar üzerinde çalışmaların artmasını sağlamıştır (58, 63-66). Özellikle Chimenti ve ark.'nın 2-tiyazolilhidrazon (IX) yapısındaki bileşiklerin güçlü MAOI etki gösterdiğini bildirmesi ve siklo-tiyosemikarbazon kısmının farmakofor parçayı temsil ettiğinin ve 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinler (X) ile 2-tiyazolilhidrazonların (XI) oryantasyonlarının birbirine benzediğine işaret etmesi ayrıca 2-benzoksazolinon taşıyan pirazolin (XII) ve hidrazon türevlerinin (XIII, XIV) de MAO inhibitör etki göstermesi tasarımı yapılan yeni bileşiklerin de (XV) MAO-B inhibitör etkilerinin yüksek olabileceğini düşündürmüştür (13, 52, 55, 56, 61, 65, 67) (Şekil 1.3).

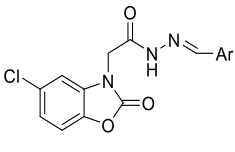
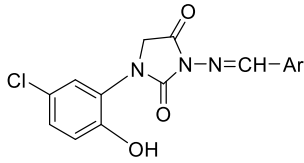
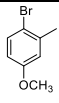
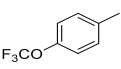
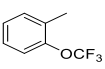
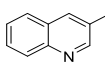
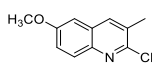
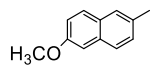
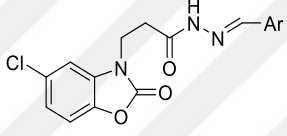
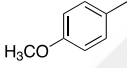
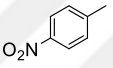
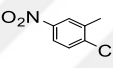
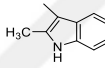
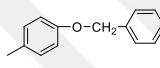
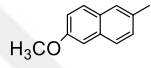


Şekil 1.3. MAO inhibitör etki gösteren diazo ve hidrazon taşıyan türevler.

Bu bağlamda yeni, etkin bileşiklere olan ihtiyaç ve eldeki bilgiler eşliğinde bu çalışmada 5-kloro-2-benzoksazolinondan hareketle literatüre kayıtlı olmayan 2 adet *N'*-arilmetiliden-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit, 6 adet 3-arilmetilidenamino-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)-imidazolidin-2,4-dion ve 8 adet *N'*-arilmetiliden-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit türevi bileşiklerin sentezinin yapılması, yapılarının IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılması, elementel analiz ile safsızlıklarının kontrol edilmesi ve MAOİ etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır (Tablo 1.1). Hidrazon oluşumunda yer alan aldehit türevleri seçilirken laboratuvar imkanları yanında farklı elektronik ve sterik özelliklere sahip türevlerinin kullanılması ile hedef moleküller üzerinde yapılan değişikliklerin MAO inhibitör aktiviteye etkisinin irdelenmesi hedeflenmiştir. Aynı zamanda MAO-B

enzimi üzerinde inhibitör etkili moleküllerin moleküler kenetleme çalışması ile hedef enzimle nasıl etkileştiğinin anlaşılması amaçlanmıştır.

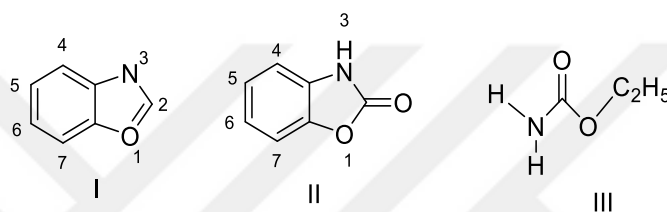
Tablo 1.1. Sentezi yapılan aseto/propiyohidrazit ve imidazolidin-2,4-dion türevleri.

							
1	2	3	4	5	6	7	8
							
							
9	10	11	12	13	14	15	16
							

2. GENEL BİLGİLER

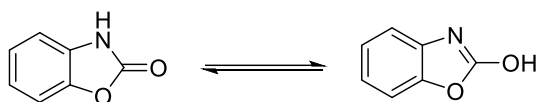
2.1. 2-Benzoksazolinonlar

Benzoksazol halkası [I] oksijen ve azot içeren beş üyeli oksazol halkası ile benzen halkasının kaynaşmasından oluşmuş heterosiklik bir halkadır (68). 2 Numaralı konumda karbonil içeren 2-benzoksazolinon halkasının isimlendirilmesi 1900'den önce o-oksikarbonil veya karbonil-o-aminofenol olarak yapılırken günümüzde II numaralı bileşikte gösterildiği gibi yapılmaktadır (69). Halka üretan [III] yapısına benzerliğinden dolayı sıklıkla üretan olarak da düşünülmüştür (70) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. 2-Benzoksazol, 2-benzoksazolinon ve etil üretan yapısı.

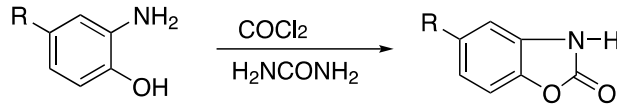
Morais ve ark. (71) 2-benzoksazolinonun enol formu olan 2-hidroksibenzoksazol ile yapısal izomer halinde bulunduğunu ve halkanın düzlemsel olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. 2- Benzoksazolinon halkasında laktam-laktim tautomeri.

2.1.1. Sentez Yöntemleri

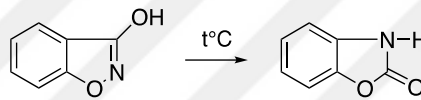
2-Benzoksazolinon halkası ilk kez 1876 yılında Groenvik (72) tarafından etil N-(2-hidroksifenil)karbamattan hareketle sentezlenmiştir. Bu tarihten sonra 2-benzoksazolinon türevlerinin sentezinde geliştirilen yöntemler arasında halka kapatılmasına dayanan yöntemler ön sırada gelmiştir. o-Hidroksifenil üretanın siklizasyonunda reaksiyon veriminin düşüklüğü günümüzde o-aminofenolün fosgen veya üre ile reaksiyonunun tercih edilmesini sağlamıştır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Fosgen ve üre ile 2-benzoksazolinon sentezi.

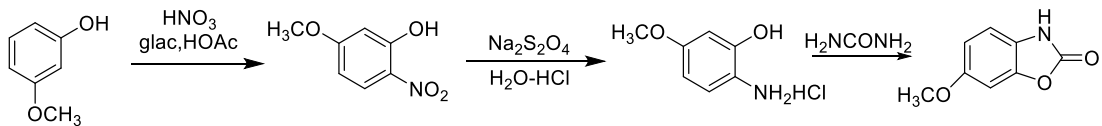
Fosgen ve o-aminofenolden hareketle 2-benzoksazolinon sentezi ilk defa von Chetmicki (73) 1887 yılında gerçekleştirilmiştir. İlerleyen yıllarda reaksiyon verimi von Meyer (74) tarafından %82'ye, Close ve arkadaşları (75) tarafından %90'a çıkarılmıştır.

Üre ve aminofenolden yararlanarak 2-benzoksazolinonun sentezi ilk kez Sandmeyer (76) tarafından gerçekleştirilmiştir. Kinstle ve Darlage (77) 3-hidroksibenzizoksazolün ısıtılmasıyla 2-benzoksazolinonları elde etmişlerdir (Şekil 2.4).



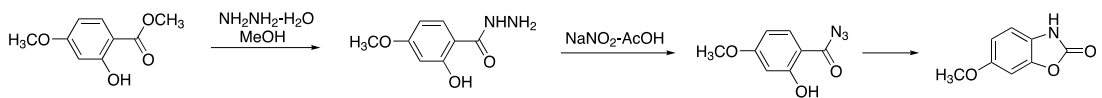
Şekil 2.4. 3-Hidroksibenzoksazolden 2-benzoksazolinon sentezi.

John ve ark. (78) 3-metoksifenolü nitrolayarak elde ettikleri 5-metoksi-2-nitrofenolün indirgenmesi ve üre ile reaksiyonu sonucu 6-metoksi-2-benzoksazolinonun elde edildiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.5).



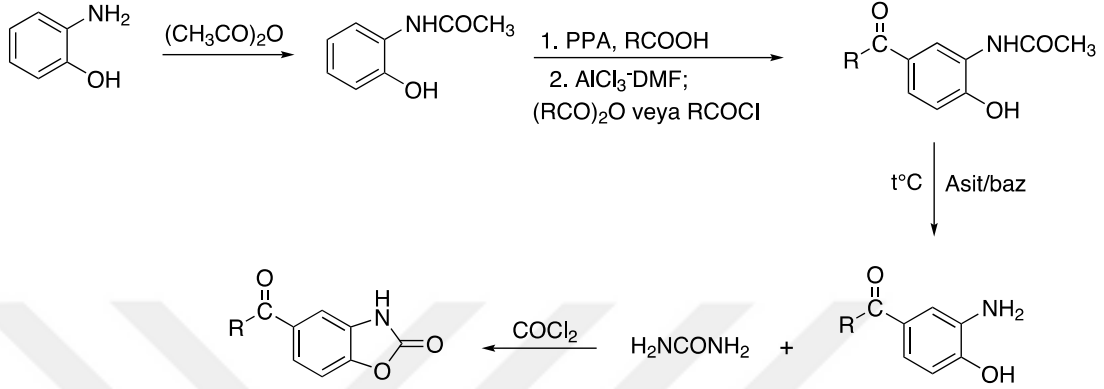
Şekil 2.5. 6-Metoksi-2-benzoksazolinon sentezi.

Kubo ve Kamikawa (79) 4-metoksi salisilik asidi hidrazinle reaksiyona sokarak hidrazidi ve takiben azit türevini elde etmiş, Curtis çevrilmesi sonucu da 6-metoksi-2-benzoksizolinonu kazandıklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.6).



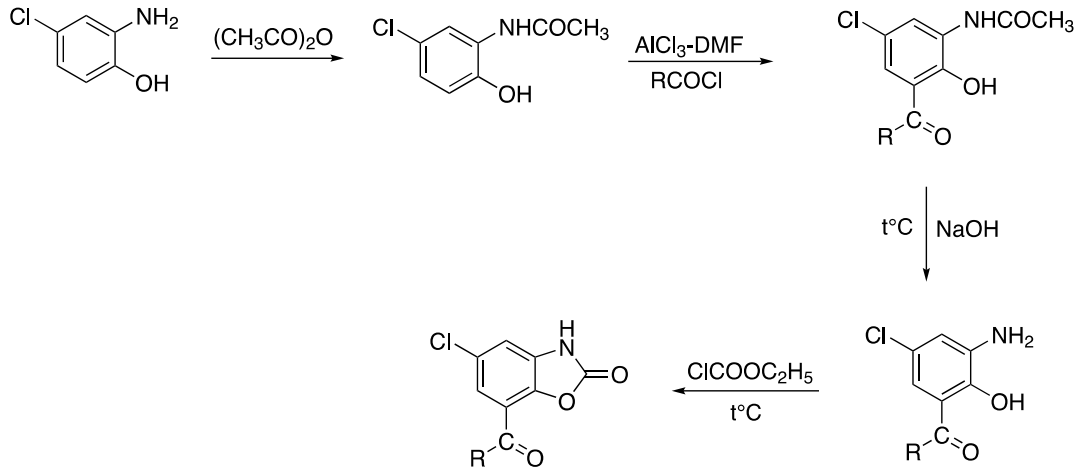
Şekil 2.6. 2-Benzoksazolinonun Curtis çevrilmesi ile sentezi.

5-Açıl-2-benzoksazolinon türevleri 2-aminofenolün asetik anhidritle açılmesi, oluşan asetamid türevinin polifosforik asit katalizörlüğünde karboksilli asit, açıl klorür ya da anhidritlerle açılmesi ve deasetilasyonu takiben üre veya fosgen ile reaksiyona sokulması sonucu sentezlenmiştir (80) (Şekil 2.7).



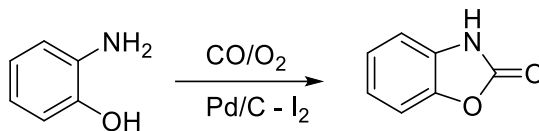
Şekil 2.7. 5-Açıl-2-benzoksazolinon sentezi.

7-Açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin sentezi için de 4-kloro-2-aminofenolden başlanılmıştır. N-Asetilasyonu takiben alüminyum triklorür (AlCl_3) varlığında asit halojenürlerle açılasyonu takiben etil kloroformatla halka siklizasyonu yapılması sonucu 7-açıl türevi elde edilmiştir (81) (Şekil 2.8).



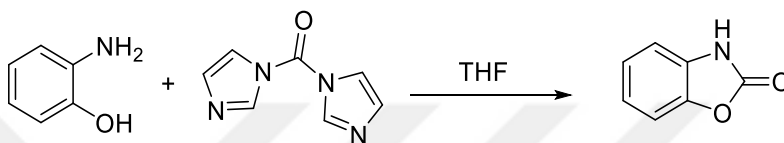
Şekil 2.8. 7-Açıl-5-kloro-2-benzoksazolinon sentezi.

Başka bir çalışmada Li ve Xia (82) 2-aminofenolün karbon monoksit ile oksidasyonunu takiben palladyum karbonu (Pd/C) ve iyot (I_2) kombinasyonu ile siklokarbonilasyonu gerçekleştirmiştir (Şekil 2.9).



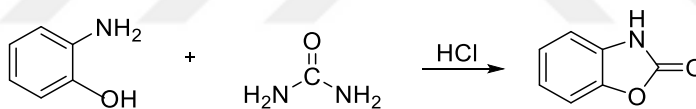
Şekil 2.9. 2-Benzoksazolinonun karbon monoksit ve palladyum karbonu ile sentezi.

Haider ve ark. (83) 2-aminofenolün anhidr tetrahidrofuran (THF) içinde 1,1'-karbonildiimidazol ile 65°C de 5-6 saat ısıtılması sonucu 2-benzoksazolinon halkasını elde ettiklerini bildirmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. 2-Benzoksazolinonun 1,1'-karbonildiimidazol ile sentezi.

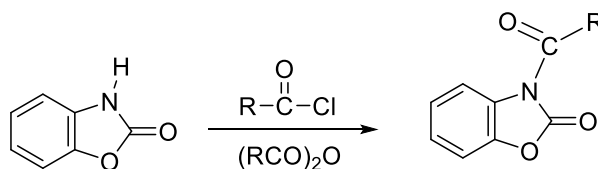
Safakish ve ark. (84) ile Verma ve Silakari (68) 2-amino fenol ile üreyi hidroklorik asit katalizörlüğünde kaynaştırarak 2-benzoksazolinon halkasını elde etmiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. 2-Benzoksazolinonun üre ile sentezi.

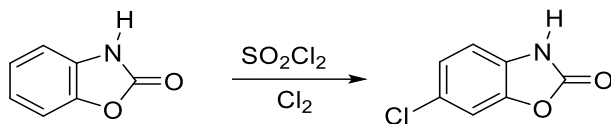
2.1.2. Kimyasal Özellikleri

2-Benzoksazolinonun asit klorürler ya da alkali varlığında anhidritler ile reaksiyona girmesiyle 3-açıl-2-benzoksazolinonlar sentezlenmiştir (75) (Şekil 2.12).



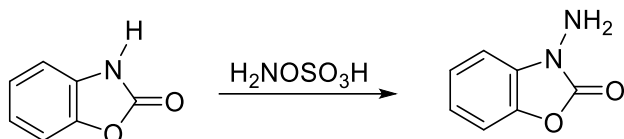
Şekil 2.12. 3-Açıl-2-benzoksazolinonun sentezi.

2-Benzoksazolinonun sülfürl klorürle asit ortamda klorlanması sonucu 6-kloro-2-benzoksazolinonunun elde edildiği bildirilmiştir (85) (Şekil 2.13).



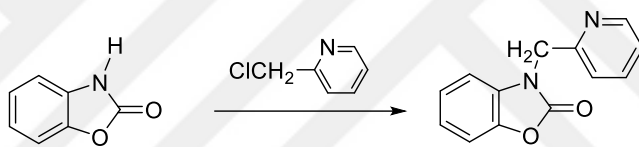
Şekil 2.13. 6-Kloro-2-benzoksazolinonunun sentezi.

2-Benzoksazolinonun sodyum karbonat varlığında hidroksilamin-o-sülfonik asit ile reaksiyonu sonucu 3-amino-2-benzoksazolinon elde edilmiştir (86) (Şekil 2.14).



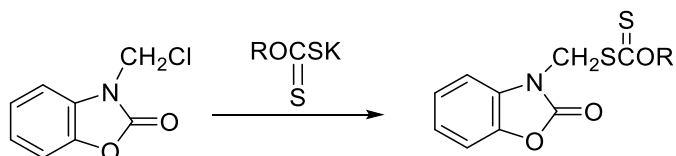
Şekil 2.14. 3-Amino-2-benzoksazolinonunun sentezi.

2-Benzoksazolinonun alkali ortamda 2-klorometilpiridin ile reaksiyonu sonucu N-(2-piridilmetil)-2-benzoksazolinon elde edilmiştir (87) (Şekil 2.15).



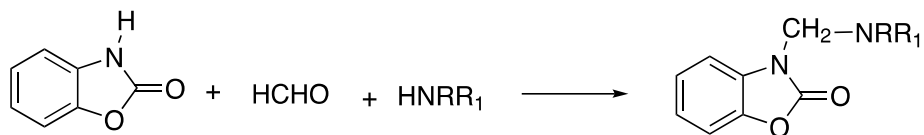
Şekil 2.15. N-(2-Piridilmetil)-2-benzoksazolinonunun sentezi.

3-Klorometil-2-benzoksazolinonun alkil ditiyokarboksilik asit tuzu ile reaksiyonu sonucu alkil (2-benzoksazolinon-3-il)metilditiyokarboksilat elde edilmektedir (87) (Şekil 2.16).



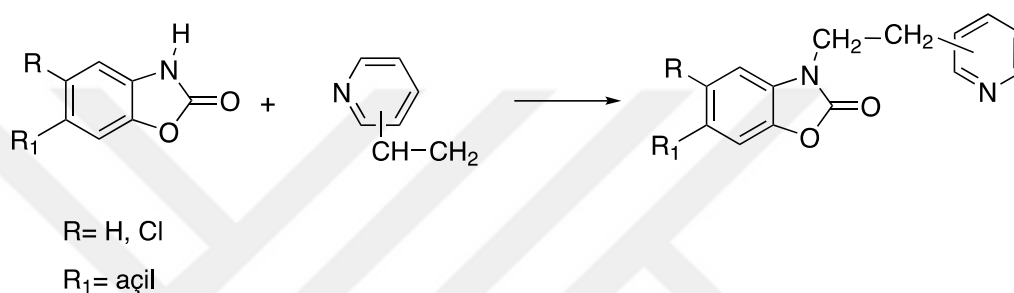
Şekil 2.16. Alkil (2-benzoksazolinon-3-il)metilditiyokarboksilatın sentezi.

Yapılan çalışmalarda 3-numaralı konumdaki azot atomunun sekonder aminler ile formaldehit varlığında reaksiyonu sonucu *Mannich* bazlarının oluştuğu bildirilmiştir (88-90) (Şekil 2.17).



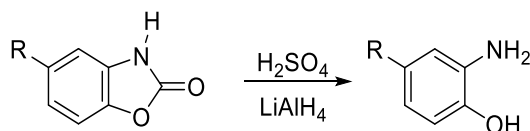
Şekil 2.17. 3-Aminoalkil-2-benzoksazolinonun sentezi.

Gökhan ve ark. (91) 2-benzoksazolinonların 2-/4-vinilpiridinle *Michael* katım reaksiyonu sonucu 3-[2-(2-/4-piridil)]etil-2-benzoksazolinon yapısının elde edildiğini bildirmiştir (Şekil 2.18).



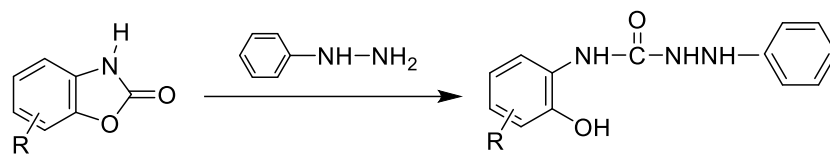
Şekil 2.18. 3-[2-(2-/4-Piridil)]etil-2-benzoksazolinonun sentezi.

2-Benzoksazolinon türevlerinin hidrolize dayanıklı olmakla birlikte derişik asit ve alkali çözeltileri ile uzun süre ısıtılmaları sonucu 2-oksazolinon halkası açılarak o-aminofenol türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (69, 92) (Şekil 2.19).



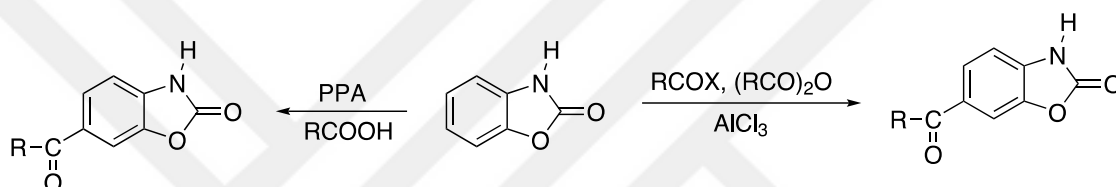
Şekil 2.19. 2-Benzoksazolinonun o-aminofenole dönüşümü.

Wagner ve ark. (93) sübstitüe 2-benzoksazolinonun fenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu halka yapısının açılarak 1,4-difenilsemikarbazit oluştuğunu bildirmiştir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. 2-Benzoksazolinon halkasının 1,4-difenilsemikarbazite dönüşümü.

Halkanın açılasyon reaksiyonlarında reaktif olan 6 numaralı konumu yer almıştır. Bu reaksiyonda çözücü ve katalizör olarak polifosforik asit ve karboksilli asitlerin kullanımı yanında (94, 95), alüminyum triklorür–dimetilformamit (DMF) varlığında asit halojenür veya anhidritler de (*Friedel Crafts reaksiyonu*) kullanılmıştır (80, 96) (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. 6-Açıl-2-benzoksazolinon sentezi.

2.1.3. Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

2-Benzoksazolinonun UV spektrumunda C=C ve C=O kromofor gruplarına ait absorpsiyon bantları gözlenmiş, sübstituentlerin ve çözücülerin E, K, B, R bantları üzerindeki etkileri tartışılmıştır. Karbontetraklorürde alınan UV spektrumunda benzen halkasının C=C grubuna ait π - π^* absorpsiyon bantları λ_{maks} 282 (log ϵ : 4.04) ve 276 nm (log ϵ : 4.12)'de, 5-kloro-2-benzoksazolinonun C=O grubunun $n \rightarrow \pi^*$ geçişine ait maksimum absorpsiyon bantları 221 ve 226 nm (log $\epsilon > 4$)'de gözlemlendiği bildirilmiştir (97).

IR Spektrumları

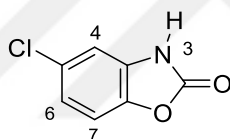
2-Benzoksazolinonun karakteristik N-H pikinin 3140-3215 cm^{-1} civarında, laktam karboniline ait pikin 1750-1795 cm^{-1} civarında gözlemlendiği, C=O ile N-H grupları arasındaki hidrojen bağından dolayı C=O pikinin kuvvetli, geniş ve dublet olarak

görüldüğü bildirilmiştir (98). Spektrumlarda O-H gerilim pikinin saptanamamasının maddenin katı halde iken laktam tautomer formunda olduğunu kanıtladığı belirtilmiştir (92).

¹H-NMR Spektrumları

Araştırmacılar 2-benzoksazolinonun yapısında bulunan N-H protonunun döteryum değişimine uğrayabilmesi nedeni ile pik vermeyebileceğini bildirmiştir (99). 5-Metil/5-nitro/4-nitro-2-benzoksazolinonun dötero dimetilsülfoksit içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında da N-H piki gözlenmemiştir.

Ferrando (100) 5-kloro-2-benzoksazolinonun dötero metanol içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 3, 4, 6, 7 numaralı konumdaki protonların sırasıyla δ 4.76, 6.95, 7.08 ve 7.18 ppm'de pik verdiğini bildirmiştir. Bu protonlara ait etkileşme sabitleri J (H₄, H₅)=8.2 Hz, J (H₄, H₇)=0.7 Hz ve J (H₅, H₇)=1.8 Hz olarak bulunmuştur (Şekil 2.22).



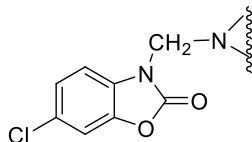
Şekil 2.22. 5-Kloro-2-benzoksazolinon halkası.

6-Benzoil-2-benzoksazolinonun dötero dimetil sülfoksit (DMSO-d₆) içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda aromatik halka protonlarının 6-açıl türevlerinde δ 7.44-7.75 (m; 7H; H₄, H₅, H₇, H_{2'}, H_{3'}) ve 7.21 ppm'de (d; 1H; H_{4'}) pik verdiğini, 5-açıl türevlerinde ise δ 7.36 (d; 1H; J : 8.4 Hz, H₇), 7.56 (d; 1H; J : 1.8 Hz, H₄) ve 7.77 ppm'de (dd, 1H, J : 8.4 Hz, H₆) pik verdiğini bildirilmiştir (80).

Ökçelik ve ark. (101) ve Ünlü ve ark. (81) 5-kloro-7-açıl-2-benzoksazolinonun dötero kloroform içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 4 ve 6 numaralı aromatik protonların δ 7.58 (d; 1H; J : 2.03, H₆) ve 7.44 ppm'de (d; 1H; J : 2.03 Hz, H₄) pik verdiğini bildirmiştir.

Gökhan ve ark. (90, 102) 3-sübstiüeaminometil-2-benzoksazolinon türevlerinin ¹H-NMR spektrumunda 2-benzoksazolinon azotu ile amin azotu arasındaki metilen (-N-CH₂-N-) protonlarının 4.60-4.98 ppm'de, amin olarak

kullanılan piperazin ve piperidin halkasına ait protonların da beklenen kimyasal kayma ve integral değerlerinde gözlemlendiğini bildirmiştir (Şekil 2.23).

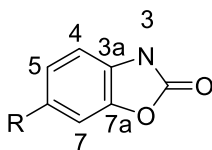


Şekil 2.23. 3-Aminometil-2-benzoksazolinon türevleri.

2-Benzoksazolinonun üç numaralı konumunda asetik asit etil esteri taşıyan türevlerde δ 4.60 ppm'de N-CH₂-COO- ve δ 7.00-8.00 ppm'de 2-benzoksazolinon halkası protonlarına ait pikler görülmüş, karboksilli asit protonuna ait pik ise dötoryum değişimi nedeniyle tespit edilememiştir. Bileşiğin etil esterinde (-OCH₂CH₃) metil grubu grubu δ 1.25 ppm'de triplet, metilen grubu δ 4.23 ppm'de kuartet olarak gözlenmiştir (103).

¹³C-NMR Spektrumları

Ferrando (100) 6-süstitüe-2-benzoksazolinonun DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumunda C-2, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a karbonlarının sırasıyla 154.8, 130.5, 109.9, 123.6, 132, 109.3 ve 146.3 ppm de görüldüğünü bildirmiştir. Maleski ve ark. (104) 5-metil-2-benzoksazolinonun DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumunda 5-metil grubunun 21 ppm'de pik verdiğini belirtmiştir (Şekil 2.24).

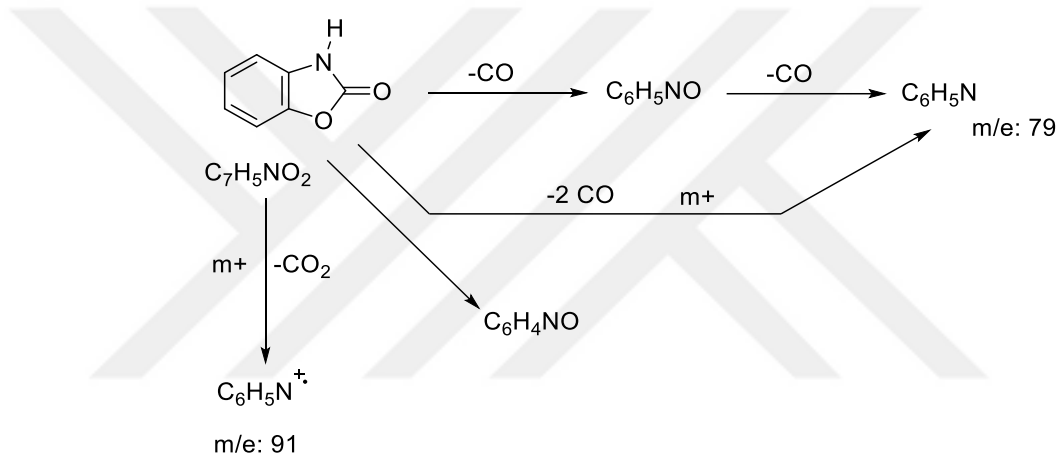


Şekil 2.24. Karbonları numaralandırılmış 2-benzoksazolinon halkası.

3-Metil-2-benzoksazolinon ve 6-süstitüe-3-metil-2-benzoksazolinon türevlerinin dötero kloroform içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumlarında azot atomuna bağlı metil grubunun 27.9-28.4 ppm'de çıktığı belirtilmiştir (105, 106).

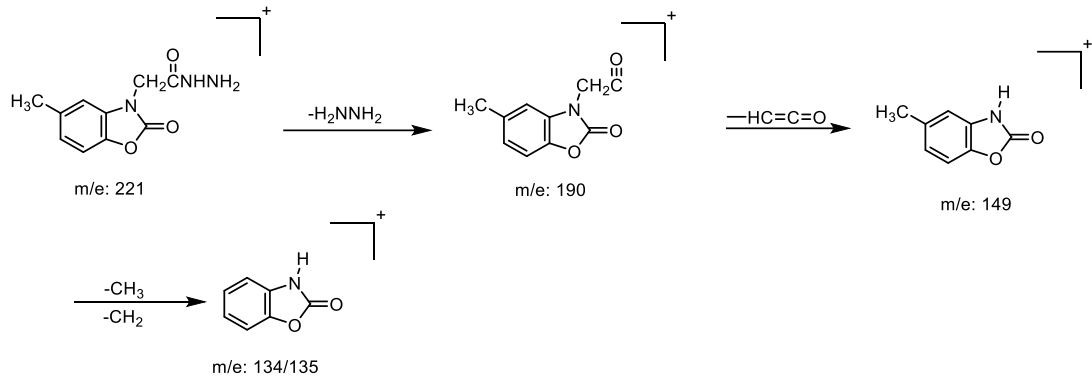
Kütle Spektrumları

Thomson ve Dejongh (107) 2-benzoksazolinonların elektron iyonizasyon yöntemi ile 70 eV'da aldıkları kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin aynı zamanda temel pik olduğunu ve %10 bağıl bolluğa sahip olduğunu, molekülden iki karbonmonoksit ve/veya bir mol CO₂ ayrılması sonucu oluşan metastabl pikin karakteristik olduğunu bildirmiştir. Kimyasal iyonizasyon tekniği ile 15 eV'da alınan kütle spektrumunda m/e: 91 ve m/e: 79 da oluşan parçalanma piklerinin eşit bollukta olduğu ve M+H iyonunun olduğu diğer parçalanma ürünlerinin ise kayda değer olmadığı bildirilmiştir (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. 2-Benzoksazolinon bileşiğinin kütle spektrumundaki parçalanmaları.

Salgın (108) üzerinde çalıştığı 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazidin kütle spektrumunda m/e: 221'de moleküler iyon pikinin, yapıdan sırasıyla -H₂NNH₂- ve HC=C=O gruplarının kopmasıyla m/e: 190 ve m/e: 149 da parçalanma gruplarına ait piklerin ve 2-benzoksazolinona ait temel pikin ise m/e=134 de görüldüğünü belirtmiştir (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

2.1.4. Biyolojik Özellikleri

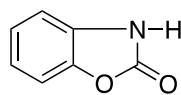
2-Benzoksazolinon çekirdeği üzerinde yapılan kimyasal çalışmalar daha çok molekülün üç, beş ve altı numaralı konumlarından olmuş ve değişik etkilere sahip bileşikler elde edilmiştir. Molekülde halka içi üretan yapısının olması, üretan türevi bileşiklerde gözlenen hipnotik, antipiretik ve analjezik etkilerin 2-benzoksazolinonlarda da incelenmesine yol açmış ve bileşiğin hipnotik özelliğinin bu yapıdan kaynaklandığı bildirilmiştir (109, 110). 2-Benzoksazolinonun üç numaralı konumuna ve benzen halkası üzerine yapılan alkil sübstütüsyonlarının hipnotik etkiyi arttırdığı bildirilmiştir.

Antikonvülsan Etki

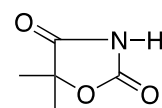
Siklik üretan yapısında olan 2-benzoksazolinonların, antikonvülsan etkili oksazolidin-2,4-dion ile yapısal benzerlik göstermesi bu bileşiklerin antikonvülsan olarak da incelenebileceğini düşündürmüştü ve yapılan çalışmalarda benzoksazolinon 2-alkil ve 2-aril türevleri ile 2-benzoksazolinonların 6-karbamido türevlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduğu ve hipnotik etki göstermediği bildirilmiştir (111, 112) (Şekil 2.27).



Fenil üretan



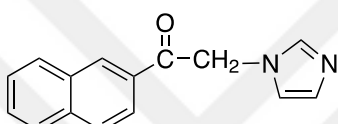
2-Benzoksazolinon



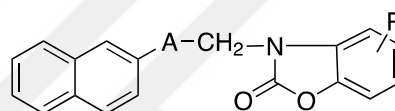
Oksazolidin-2,4-dionlar

Şekil 2.27. Fenilüretan, 2-benzoksazolinon ve oksazolidin-2,4-dion türevi bileşikler.

Antikonvülsan etkili nafimidonun imidazol halkası yerine 2-benzoksazolinon halkası getirilerek sentezlenen 1-(2-naftil)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)-1-etanon ve indirgenmiş türevlerinin maksimum elektroşok (MES) ve subkütan metrazol (ScMet) ile oluşturulan nöbetlere karşı etkili olduğu görülmüştür (113) (Şekil 2.28).



Nafimidon



A: C=O, CH-OH

Şekil 2.28. 1-(2-Naftil)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)-1-etanon ve etanol türevleri.

1998 yılında yapılan bir çalışmada 6-açıl-3-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin antikonvülsan etkinlikleri incelenmiş ve 3-metil-2-benzoksazolinonun antikonvülsan etkinliği oldukça yüksekken molekülün altı numaralı konumdan açılınması ile elde edilen 6-açıl türevlerinde etkinin düştüğü, açıl grubu alkile indirgenğinde ise anti-MES etkinliğinde yeniden bir artış olduğu bildirilmiştir (114).

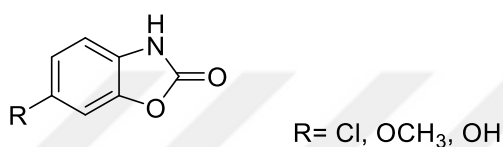
Antidepresan Etki

Depresyonun patofizyolojisinin glutamat (Glu) ve gama amino butirik asitin ağ seviyelerindeki dengesizlik sonucu oluşan işlevsel bozukluk ile karakterize olduğu ve majör serotonerjik nöronal fonksiyondaki değişikliklerin depresyona neden olduğu belirtilmiştir (115, 116). Bu kapsamda Hadizadeh ve ark. (117) sentezledikleri 6-aminoalkilkarbonil-2-benzoksazolinon türevlerinin 2,5-20 mg/kg doz aralığında farelerde yaptıkları zorla yüzdürme testinde bileşiklerin aktivite açısından standart bupropiondan daha etkin olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.29).



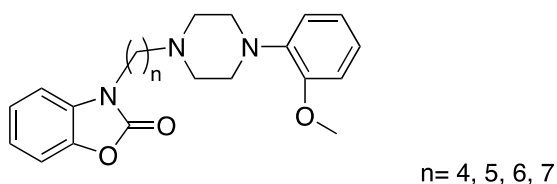
Şekil 2.29. 6-Aminoalkilkarbonil-2-benzoksazolinon türevleri.

Manikandan ve ark. (118) 6-sübstitüe-2-benzoksazolinonun kurşun ile yaptığı kompleksin hem serotoninini hem de norepinefrini hedef aldığını ve bu türevlerin depresyon yanında ağrı kesici özelliği ile de potansiyel ilaç adayı olarak düşünülebileceği bildirmiştir (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. Antidepresan etkili 6-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevleri.

Salerno ve ark. (119) 3-sübstitüe piperazinoalkil taşıyan 2-benzoksazolinon türevlerinin 5-hidroksitriptamin 7 (5-HT₇) ve 5-hidroksitriptamin 1A (5-HT_{1A}) reseptörleri üzerindeki yapısal etkileşimi incelemişler ve moleküler yerleştirme çalışmaları sonucu bildirilen türevlerin her iki reseptör üzerinde güçlü inhibitör etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.31).

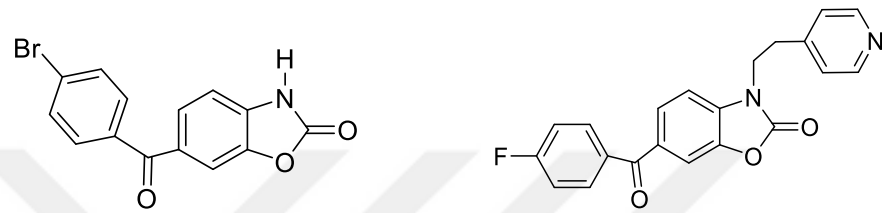


Şekil 2.31. Serotonin inhibitörü 3-piperazinoalkil-2-benzoksazolinon türevleri.

Analjezik-Antienflamatuvar Etki

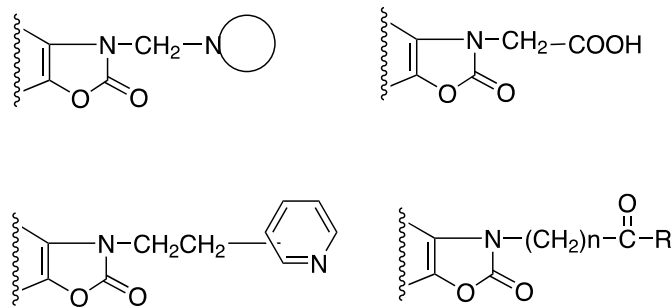
6-Açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin analjezik etkisinin aspirinden daha yüksek olduğu ilk olarak Bonte ve Renard tarafından bildirilmiştir (94, 95). Daha sonra Gökhan ve ark. (90) 6-(4-sübstitübenzoil)-2-benzoksazolinon türevleri üzerinde yapılan analjezik-antiinflamatuvar etki taraması çalışmasında 6 numaralı konumda 4-bromobenzoil türevini taşıyan bileşiğin %46.51'lik sonuç ile referans ilaç

indometazinden (%24) güçlü olduğunu bildirmiştir. Palaska ve ark. (120) 3,6-disüstitüe-2-benzoksazolinon türevleri üzerinde yaptıkları analjezik etki çalışmasında bileşiklerin ilaç olabilecek güçte antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu, 6 numaralı konumda 4-florobenzoil ve 3 numaralı konumda 4-piridiletıl taşıyan türevlerin en güçlü analjezik etkiyi gösterdiğini ve bileşiklerin hiçbirinin 100 mg/kg seviyesinde gastrointestinal sistem (GİS) kanamasına neden olmadığını bildirmiştir (121) (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. Analjezik etkili 6-(4-bromobenzoil)-2-benzoksazolinon ve 3-(4-piridiletıl)-6-(4-florobenzoil)-2-benzoksazolinon.

Daha sonra çeşitli araştırmacılar halkadaki süstitüent değışikliğı ve bu değışikliğın analjezik-antienflamatuvar etkiyi nasıl etkilediğini araştırmışlardır. Bunun sonucunda 2-benzoksazolinonun 6-açıl-3-süstitüe aminometil (89, 102, 122-129), 3-alkanoik asit ve amit (95, 103, 127, 130-136), 3-benzoilmetil (137) ve 3-piridiletıl (91, 120, 138, 139) türevlerinin yüksek analjezik etki gösterdiği, bazı türevlerin ise aspirinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.33).

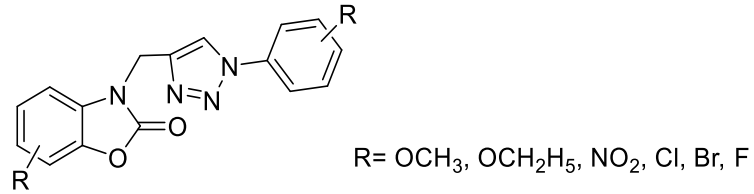


R: Amin Türevleri

Şekil 2.33. Analjezik etkili 3-süstitüe-2-benzoksazolinon türevleri.

3 Numaralı konumda 1,2,3-triazol alkil içeren 2-benzoksazolinon türevleri üzerinde yapılan antinosiseptif etki çalışmasında bileşiklerin %41,83 değeri ile

standart ilaç indometazine (%44,69) yakın etki gösterdiği, triazol halkasına bağlı fenilin meta ve para konumlarında yer alan elektronegatif halojen atomların etkilerinin, elektron sunan metoksi ve etoksi gruplarına kıyasla daha güçlü olduğu bildirilmiştir (140) (Şekil 2.34).

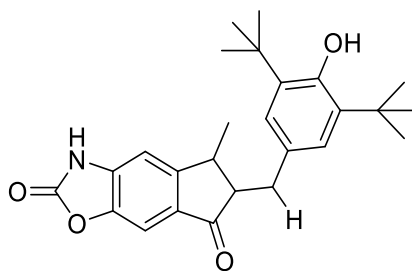


Şekil 2.34. Antinosiseptif etkili 3-(1,2,3-triazolometil)-2-benzoksazolinon türevleri.

Analjezik-antienflamatuvar etkinin yanında 2-benzoksazolinon türevleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 5-kloro-2-benzoksazolinon (klorzoksazon, Paraflex®) ile 2-amino-5-klorobenzoksazol (Flexin®) kas gevşetici ilaç olarak kliniğe sunulmuştur (141-143).

Antioksidan Etki

Serbest radikal seviyeleri ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik durumuna antioksidan kullanımının faydalı olduğu, antioksidanların oksidasyonun başlamasını önleyerek veya zincir reaksiyonları tetikleyerek antioksidan etkiyi oluşturdukları bildirilmiştir. Bu kapsamda Aichaoui ve ark. (144), siklopentanon ile kondanse 4-hidroksi-3,5-di-t-bütilfenilmetil taşıyan 2-benzoksazolinon bileşiği üzerinde yaptıkları *in vitro* antioksidan etki çalışmasında bileşiğin standart ilaç piperidondan 10 kat daha fazla güçlü antioksidan etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.35).

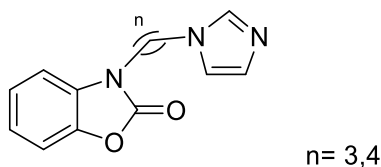


Şekil 2.35. Antioksidan etkili siklopentanon ile kondanse 4-hidroksi-3,5-di-*t*-bütilfenilmetil taşıyan 2-benzoksazolinon.

Antiproliferatif-Antikanser Etki

Hemoksijenaz (HO) kanser gibi bazı patolojik durumlarda aşırı eksprese edilen sitoprotektif bir enzimdir. Kanser etiyojisinde rol alan HO-1 ve HO-2 enzimlerinin inhibisyonunun tümör hücrelerinin çoğalmasında ve büyümesinde gerileme ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Doğal nükleobazlara biyoizoster olan benzoksazol türevlerinin güçlü biyolojik etkide oldukları ve biyopolimerler ile kolayca etkileşime girdikleri belirtilmiştir (145).

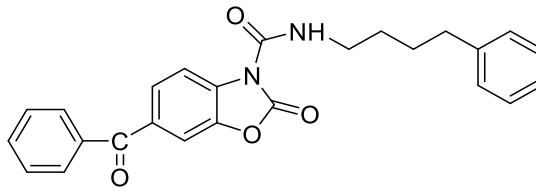
Salerno ve ark. (146) 3 numaralı konumda alkil imidazol taşıyan 2-benzoksazolinon türevlerinin maksimum inhibisyon yaptığını ve inhibisyonda 3 numaradaki azol grubunun, alkil zincirinin ve hidrofobik karakterdeki benzoksazolinon halkasının önemli olduğunu bildirmiştir. Prostat ve meme kanseri hücreleri (DU-145, PC-3, MB-231, MCF-7) üzerinde yapılan aktivite çalışmasında benzoksazolinon halkasının etkiyi güçlendirirken alkil zincir uzunluğunun etkinin seçiciliğini artırdığı bildirilmiştir (Şekil 2.36).



Şekil 2.36. DU-145, PC-3, MB-231, MCF-7 hücre hatları üzerinde etkili 3-imidazolilalkil-2-benzoksazolinon türevleri.

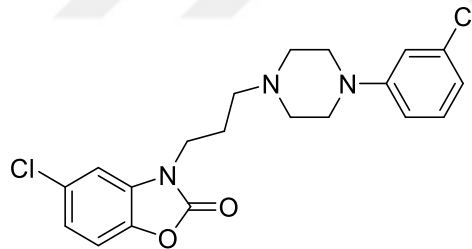
Yapısında karboksamit bulunan benzoksazolinon türevlerinin güçlü asit keramidaz (AC) inhibitörleri olduğu, 6. konumdaki benzoil grubunun stabilite için önemli olduğu ve fenil üzerinde elektron çeken grupların aktiviteyi önemli ölçüde

artırdığı p-metoksibenzoil en az etkiyi gösterirken p-florobenzoilin güçlü etki gösterdiği bildirilmiştir (20, 147, 148) (Şekil 2.37).



Şekil 2.37. 6-Benzoyl-3-(2-fenilbütilkarboksamit)-2-benzoksazolinon.

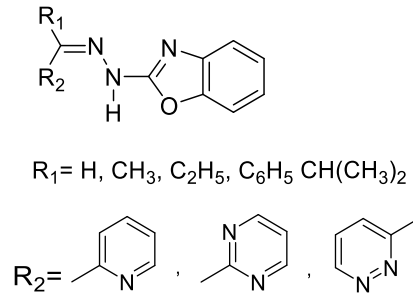
Murty ve ark. (149) 3-[3-(4-süstitüepiperazin-1-il)propil]-2-benzoksazolinon türevlerinin antikanser etkisine HeLa, MCF-7, A549, SW-480 hücre hatlarını kullanarak bakmışlar ve yapılan çalışmada bileşiklerin akciğer, rahim ağzı, kolon kanser hücrelerinde standart olarak kullanılan kurkuminden daha az etki gösterdiğini, 5-kloro-3-{3-[4-(3-klorofenil)piperazin-1-il]propil}-2-benzoksazolinonun ise 52-57 μM IC_{50} ile standarda paralel aktivite sergilediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar yapıda bulunan propil zinciri ve klor süstitüsyonlarının aktivite için gerekli olduğu sonucuna varmışlardır (Şekil 2.38).



Şekil 2.38. HeLa, MCF-7, A549, SW-480 hücre hatları üzerinde etkili 3-[3-(4-süstitüepiperazin-1-il)propil]-2-benzoksazolinon.

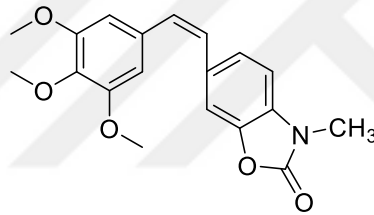
Hari Narayana Moorthy ve ark. (150) 2-benzoksazolinil hidrazon türevlerini antitümör aktivite açısından değerlendirmiş ve bileşikte azometin grubuna bağlı süstitüsyonun benzil, bütıl gibi büyük hidroforik grupların olması halinde HT29 hücrelerine karşı antitümör aktivite de azalma eğilimi gösterdiği ve 2-piridin taşıyan türevlerin pirimidin ve piridazin türevlerinden daha iyi antitümör aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca QSAR çalışmasında elde edilen bağlanma sahası topolojisinde antitümör aktivitede farmakofor grup olan *Schiff* bazı bölgesi,

molekölün hidrofobikliği, boyutu ve polarize edilebilirliğinin önemli olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.39).



Şekil 2.39. HT29 hücre hattı üzerine etkili 2-benzoksazolil hidrazon türevleri.

Gero va ve ark. (151) 6 numaralı konumda stiril taşıyan 2-benzoksazolinon türevleri üzerinde yaptığı etki çalışmasında (Z)-3-metil-6-(3,4,5-trimetoksistiril)-2-benzoksazolinonun karaciğer kanser hücreleri olan HepG2, EA-hy 926 ve K562’de güçlü antikanser etki gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.40).



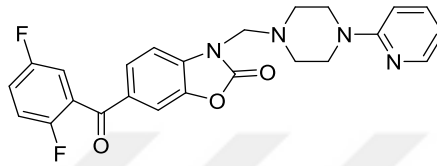
Şekil 2.40. Karaciğer kanser hücreleri üzerinde etkili (Z)-3-metil-6-(3,4,5-trimetoksisistiril)-2-benzoksazolinon.

Antibakteriyel-Antifungal Etki

Varma ve Nobles’in (152), 2-benzoksazolinonun *Pseudomonas aeruginosa*’ya karşı antibakteriyel etki gösterdiğini tespit etmesi bu gruptan başka antibakteriyel türevlerin araştırılmasına neden olmuştur. Daha sonra aynı araştırmacı tarafından 3-sübstiüe-6-nitro-2-benzoksazolinonun *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhosa*’ya karşı etkili olduğu bildirilmiştir (153).

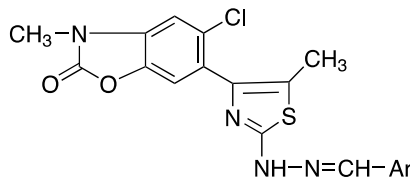
Son yıllarda 2-benzoksazolinonların Mannich bazlarının antimikrobiyal etkilerinin anlaşılmasından sonra bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmış, 1979 Yılında Sen Gupta ve arkadaşları (154), *Bacillus subtilis* ve *Bacillus pumilus*’a karşı antibakteriyel etkiyi, *Fusarium roseum*’a karşı da antifungal etkiyi incelemiştir. Bu

çalışmada bileşiğin *Mannich* bazlarında amin olarak kullanılan morfolin grubunun antifungal özelliği artırdığı bildirilmiştir. Gökhan ve ark. 6-süstitüe benzoil-3-süstitüe piperazinometil taşıyan 2-benzoksazolinon türevlerinin flukonazol standardına karşı yapılan antifungal etki çalışmasında 3 numaralı konumda 4-(2-piridil)piperazinometil taşıyan bileşiğin *Candida krusei*'ye karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiğini, mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan antibakteriyel aktivite çalışmasında ise *S. aureusa*'ya karşı orta seviye aktivite gösterdiğini bildirmiştir (128) (Şekil 2.41).



Şekil 2.41. *C. krusei*'ye karşı aktivite sergileyen-6-süstitüe benzoil-3 süstitüe piperazinometil-2-benzoksazolinon.

2-Benzoksazolinon molekülü hidrazinotiyazol çekirdeği ile birleştirilerek 2-arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metiltiyazol elde edilmiş ve bileşiğin *S. aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı tüp dilüsyon metodu ile antibakteriyel etkisi incelenmiş ve minimum inhibitör konsantrasyonu 400 µg/L'den yüksek bulunmuştur (155) (Şekil 2.42).

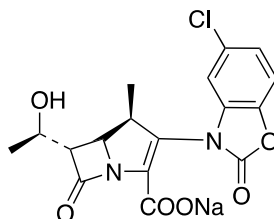


Şekil 2.42. Antibakteriyel etkili 2-arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metiltiyazol.

Kalcheva ve ark. (156) 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada 2-benzoksazolinonların 3-alkanoik asit türevlerinin sefalosporinle kombinasyonu sonucu halkanın antibakteriyel özelliğinin arttığı ve bu bileşiklerin sefaleksinin ve sefalazinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Shibata ve Sugimura (157) yüksek antibakteriyel etkiye sahip 1-β-metilkarbapenem türevlerinin kimyasal ve metabolik yolda dayanıklılığının iyi

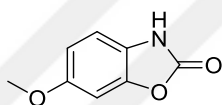
olmasından yola çıkarak 2-benzoksazolinon türevleri ile 1- β -metilkarbapenem analoglarının stereoselektif sentezini yapmış ve sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel etkilerini incelemiştir (Şekil 2.43).



Şekil 2.43. Antibakteriyel etkili 1- β -metilkarbapenem taşıyan 5-kloro-2-benzoksazolinon.

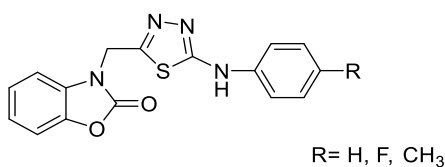
Anti-HIV Etki

Wang ve Ng (158) 6-metoksi-2-benzoksazolinonun radyoaktif olmayan bir ELISA kiti kullanılarak yapılan anti-HIV etki çalışmasında bileşiğin referansdan daha güçlü etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (159-160) (Şekil 2.44).



Şekil 2.44. Anti-HIV etkili 6-metoksi-2-benzoksazolinon.

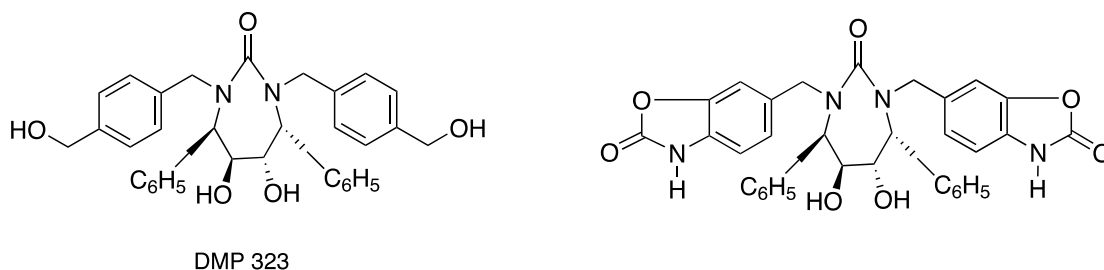
Safakish ve ark. (84) 3 numaralı konumda anilino-1,2,4-tiyadiazol taşıyan 2-benzoksazolinon türevinin insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) karşı yapılan etkinlik çalışmasında, bileşiklerin HIV-1 virüsüne karşı aktif olduğu ve yapıda tiyadiazol bulunmasının aktiviteyi %84'e yükselttiğini bildirmiştir (Şekil 2.45).



Şekil 2.45. Tiyadiazol içeren HIV-1 virüsüne karşı etkili 2-benzoksazolinon türevleri.

Rodgers ve ark. (161) HIV proteazın oldukça güçlü bir inhibitörü olan DMP 323'ün zayıf çözünürlüğü ve benzilik hidroksimetil gruplarının metabolik dayanıksızlığını ortadan kaldırmak için benzil alkol grupları yerine 2-benzoksazolinon

halkasını getirmiş ve elde edilen türevin HIV proteaz etki yanında güçlü antiviral etki gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.46).

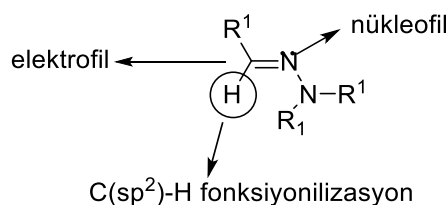


Şekil 2.46. HIV üzerinde inhibisyon gösteren 2-benzoksazolinon türevleri.

2.2. Hidrazonlar

Pechmann and Seeberger (162)'in 1894'te benzoik asitin fosfor pentaklorür ile reaksiyonunu takiben fenil hidrazin ile muamelesi sonucu elde ettiği hidrazonlar bileşikler sentezlenen ilk hidrazon türevleri olarak bildirilmiştir. Hidrazonlar, temel yapısında azometin ($RCH=N-NH-R_1$) grubu taşıyan organik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır (163, 164). Genellikle karakteristik erime noktalarına sahip katı yapıda bileşiklerdir. Bu nedenle hidrazonlar bilinmeyen aldehit ve ketonların teşhisi amacıyla kullanılırlar (165). Oluştukları aldehit ya da ketonun ismine, hidrazon veya moleküldeki divalan radikalın ismine hidrazin sözcüğü eklenerek isimlendirilirler. Örneğin $CH_3-CH=NNH_2$ formülü asetaldehit hidrazon, asetal hidrazon, asetilidenhidrazin.

Biyoaktif heterosikliklerin eldesi üzerinde hidrazonun azometin ($-C=N-$) grubunun fiziksel ve kimyasal aktivitesi önemlidir. Azot atomları nükleofilik karaktere sahipken, karbon atomu elektrofilik karaktere sahiptir (90, 166-169) (Şekil 2.47).



Şekil 2.47. Hidrazon yapısı.

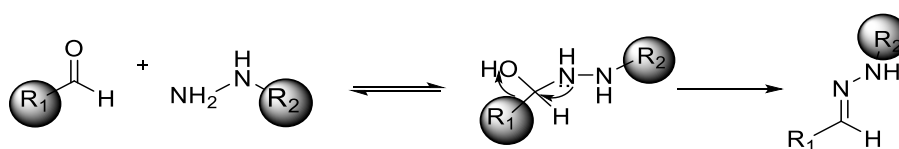
Hidrazonların geçiş metalleri ile renkli şelatlar oluşturmaları spektrofotometrik olarak kullanımlarını sağlamış (170, 171), bu özellikleri elektro optik cihazlarda optik malzemeler olarak büyük ilgi görmelerine imkân yaratmıştır (172-176).

2.2.1. Sentez Yöntemleri

Kondenzasyon Yöntemi

Aldehitler ile sentez

Hidrazonlar geleneksel yöntem olarak en çok kondenzasyon yöntemi ile elde edilirler. Etanol, etanol-glasiyel asetik asit, tetrahidrofuran, butanol, metanol, glasiyel asetik asit gibi çözücülerden biri içerisinde uygun katalizör ve ısı etkisiyle hidrazin/hidrazit grubundaki $-NHNH_2$ fonksiyonel grubunun keton/aldehit bileşiklerindeki karbonil oksijeni ile yer değiştirmesi sonucu hidrazon bileşikleri oluşur. Sentez yönteminde hidrazit/hidrazinler ile aromatik/ hetero aromatik aldehit/keton kullanıldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar tarafından bu yöntemle değişen verimlerde sentezlenmiş birçok hidrazon türevi bildirilmiştir (164, 171, 173, 177-189) (Şekil 2.48).

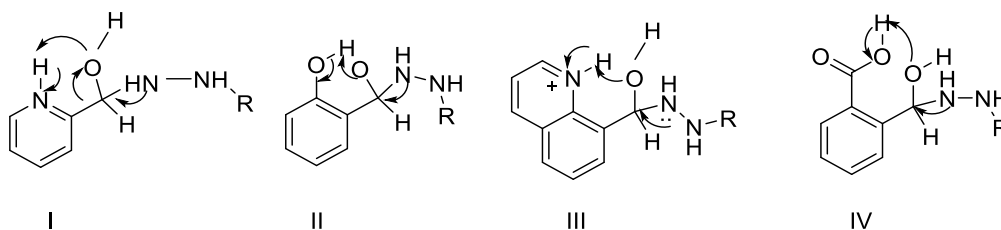


Şekil 2.48. Hidrazon oluşum mekanizması.

Biyolojik pH'da (pH 7.4) sulu tamponda farklı yapılarıdaki çeşitli aldehit ve ketonlar üzerinde yapılan kinetik çalışmalarda, asit/baz gruplarını taşıyan karbonil bileşiklerinin hidrazon oluşumunu hızlandırdığı ortaya konmuştur. Benzer şekilde, karboksilik asit grubu taşıyan hidrazin bileşiğinin daha yüksek hızda reaksiyona girdiği görülmüştür.

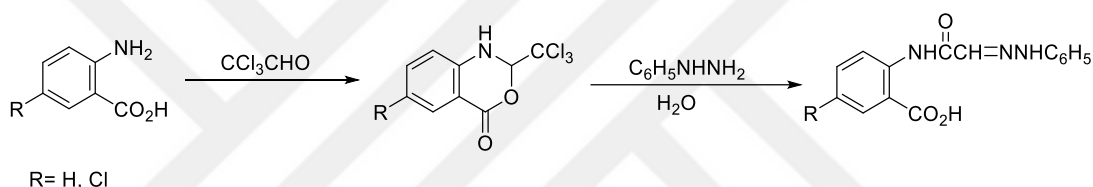
Normal şartlarda gerçekleşen hidrazon reaksiyonunda tetrahedral ara ürünün bozunması hız sınırlayıcı basamakken, reaktif karbonile komşu göreceli imin (I), hidroksi (II), enamin (III), karboksi (IV) grupları taşıyan bileşiklerde self-katalitik

aktivite sayesinde ayrılan grubun molekül içi protonlamasının tetrahedral ara maddenin parçalanmasını hızlandırdığı bildirilmiştir (190) (Şekil 2.49).



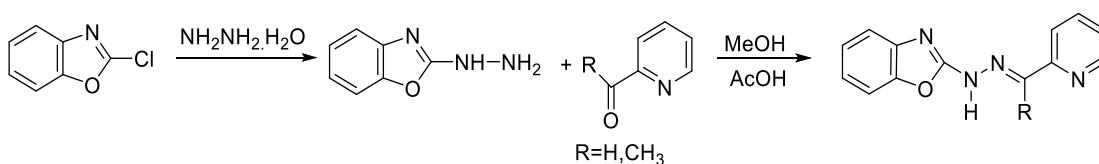
Şekil 2.49. Karbonil merkezine yakınlık ve tetrahedral ara ürün bozulum mekanizması.

Gilman ve ark. (191) 1976 yılında antranilik asidin kloral ile siklizasyonu sonucu 2-triklorometil-3,1-benzoksazinon elde edildiğini, bunun fenil hidrazin ile reaksiyonu sonucunda da hidrazon yapısını elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.50)



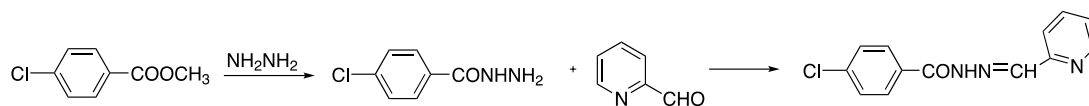
Şekil 2.50. 3-(2-(2-Fenilhidraziniliden)asetamido)benzoik asit türevlerinin sentezi.

Easmon ve ark. (192) 2-klorobenzoksazolden başlayarak elde ettikleri hidrazin türevi ile 2-piridinkarboksaldehit/2-asetilpiridini reaksiyona sokarak %85-90 verimle (*E*)-piridin-2-karbaldehit benzoksazol-2-il hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.51).



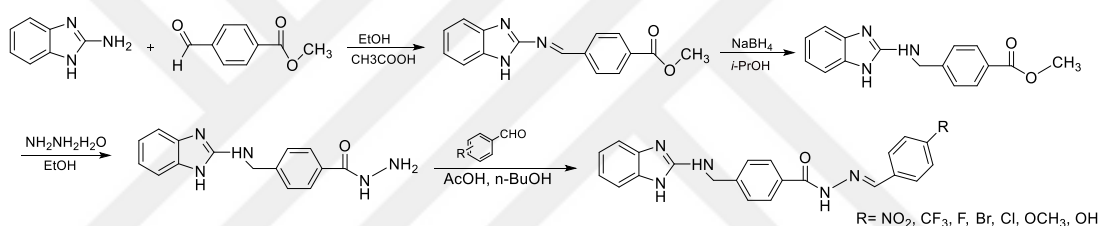
Şekil 2.51. (*E*)-Piridin-2-karbaldehitbenzoksazol-2-il hidrazon türevlerinin eldesi.

Tian ve ark. (193) metil 4-klorobenzoatın etanollü ve asetik asitli ortamda hidrazinle reaksiyonu sonucu hidrazidi, oradan da piridin-2-karbaldehit ile reaksiyonu sonucu %93 verim ile hidrazit türevi 4-kloro-N'-(piridin-2-il-metilen)benzohidrazonu elde etmişlerdir (Şekil 2.52).



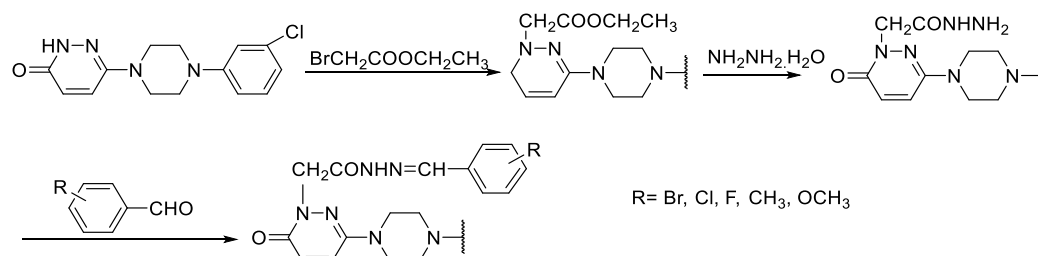
Şekil 2.52. 4-Kloro-N'-(piridin-2-il-metilen)benzohidrazit sentezi.

Genel yöntemin kullanıldığı başka bir sentezde başlangıç maddelerinden elde edilen metil 4-(1H-benzimidazol-2-il-aminometil)benzoat ile hidrazin hidratın etanollü ortamdaki reaksiyonu sonucu 4-(1H-benzimidazol-2-il-aminometil)benzohidrazit elde edildiği, bunun da butanollü ortamda asetik asit katalizörlüğünde 4-süstitüe benzaldehit ile reaksiyonu sonucu % 73 verim ile 4-(1H-benzimidazol-2-il-aminometil)-N'-(4-süstitüebenziliden)benzohidrazit türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (194) (Şekil 2.53).



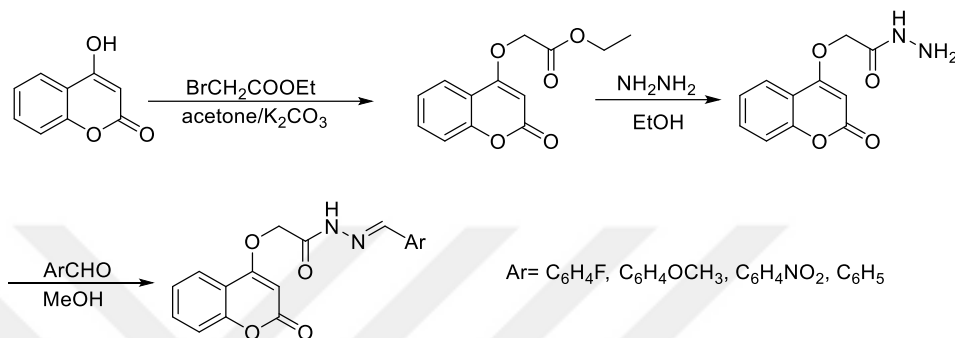
Şekil 2.53. 4-(1H-Benzimidazol-2-il)-aminometil)-N'-(4-süstitüebenziliden) benzohidrazit türevlerinin sentezi.

Utku ve ark. (195) 6-süstitüe-3(2H)-piridazinonun aseton içinde potasyum karbonat varlığında etil bromoasetat ile reaksiyonu sonucu elde ettikleri ester türevini, hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak hidrazit türevini; onun da süstitüe benzaldehit türevleriyle reaksiyonu sonucu %44-81 verim ile N'-benziliden-2-(3-süstitüe-6-oksopiridazin-1-il)asetohidraziti elde etmişlerdir (Şekil 2.54).



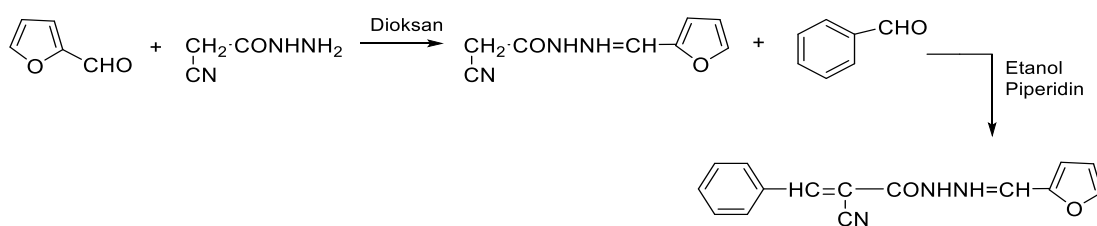
Şekil 2.54. Piridazinon yapısı taşıyan benzalhidrazon türevlerinin sentezi.

Hamdi ve ark. (196) benzer bir reaksiyonu 4-hidroksikumarin türevinden başlayarak alkali ortamda yapmış, etil bromo asetat ile geri çeviren soğutucu altında 10 saat karıştırma ve % 80 verimle ester türevini, onun hidrazin hidratla etanollü ortamda reaksiyonu sonucu (*E*)-2-(kumarin-4-il-oksi)asetohidrazit türevini elde etmiştir. Takiben metanollü ortamda süstitüe aromatik aldehytler ile 5 saatte % 72-75 verim ile hidrazon türevine geçmişlerdir (Şekil 2.55).



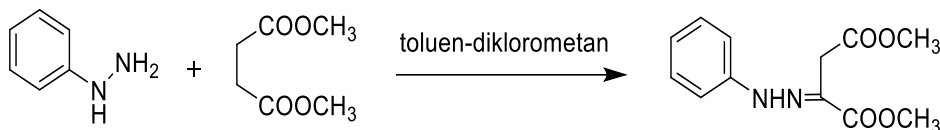
Şekil 2.55. (*E*)-2-(Kumarin-4-il-oksi)asetohidrazit türevlerinin eldesi.

Wardakhan ve ark. (197) 2-furaldehit ve siyanoasetil hidrazinden hareketle önce furfuriliden 2-siyanoasetohidrazidi, takiben bu ürünün benzaldehit ile reaksiyonu sonucu N'-furfuriliden-2-siyano-3-fenilakrilohidrazidi %95 verim ile elde etmişlerdir (Şekil 2.56).



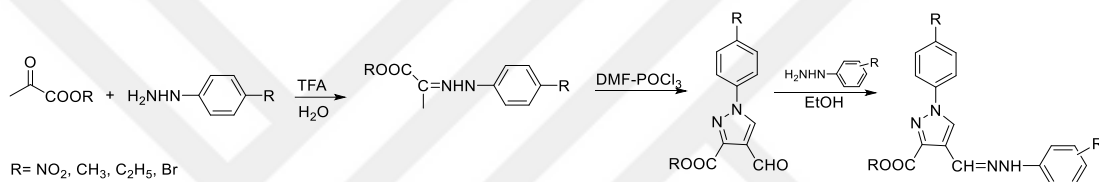
Şekil 2.56. N'-furfuriliden-2-siyono-3-fenilakrilohidrazit.

Araştırmacılar hidrazon sentezinde yapısında karboksilli asit tuzu ya da esteri taşıyan bileşikler de kullanmışlardır (192, 198-200). Saeed ve ark. (172) fenil hidrazin ve süksinik asit dimetil esterini kullanarak 2-(fenilhidrazono)-süksinik asit dimetil esterini elde etmişlerdir (Şekil 2.57).



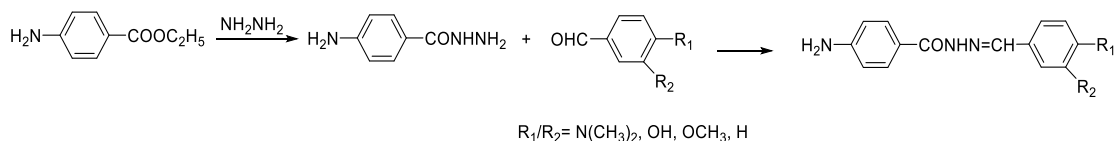
Şekil 2.57. Dimetil 2-(2-fenilhidraziniliden)süksinat bileşiği.

Alkil 2-oksopropanoatın trifluoroasetik asit varlığında fenil hidrazin ile oda ısısında reaksiyonu sonucu %90 verimle hidrazon elde edilmiş, bunun DMF ve fosforoksi klorür ile muamelesi sonucu halka siklizasyonu ile pirazolin halkası ele geçmiş, takiben halkanın 4 numaralı konumunda yer alan formil grubunun fenilhidrazinle reaksiyonu sonucu %93 verimle 4-(fenilhidrazonometil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilat elde edilmiştir (201) (Şekil 2.58).



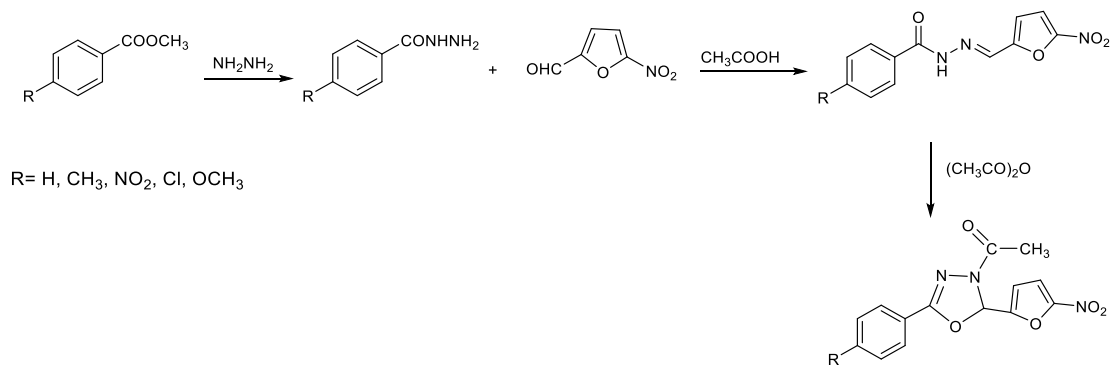
Şekil 2.58. 4-(Fenilhidrazonometil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilat türevi.

Cachiba ve ark. (202) etil 4-aminobenzoatın hidrazin hidrat ile reaksiyonunu takiben asit katalizörler (hidroklorik asit, asetik asit, sülfürik asit) karşısında, oda sıcaklığında çeşitli benzaldehitler ile bir seri hidrazon türevini sentezlemiştir (Şekil 2.59).



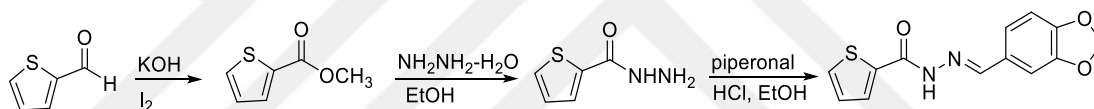
Şekil 2.59. 4-Amino-*N'*-benziliden benzohidrazit türevlerinin sentezi.

De Oliveria ve ark. (203) Fischer esterleşmesi ile elde ettikleri aromatik esterlerden önce hidrazit türevini, takiben asetik asitli ortamda 5-nitro-2-furfural ile hidrazon türevini elde etmişler, bunun asetik anhidritli ortamda muamelesi sonucu da 2-fenil-4-asetil-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 2.60).



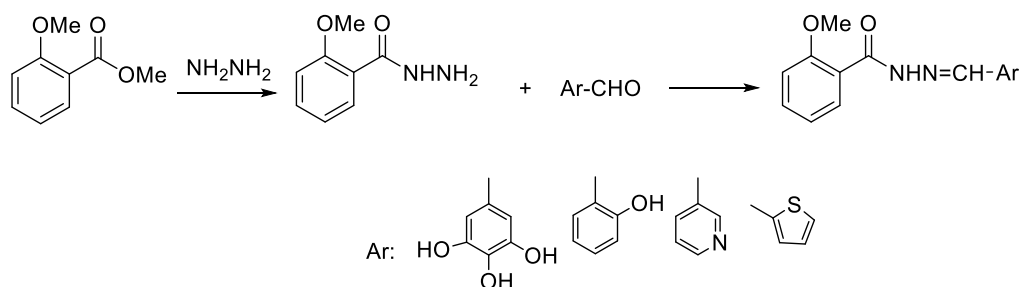
Şekil 2.60. Fischer esterleşmesi ile nitrofuran içeren açıl hidrazonların eldesi.

Yapılan başka bir çalışmada tiyofen-2-karbaldehit potasyum hidroksitli ortamda iyodun metanoldeki çözeltisi ile 0°C'de karıştırılarak önce metil tiyofen-2-karboksilat, bunun hidrazin hidrat ve takiben piperonal ile muamelesi sonucu % 89 verimle N'-(2-tiyenilkarbonil)-3,4-metilendioksi benzal hidrazon elde edilmiştir (204) (Şekil 2.61).



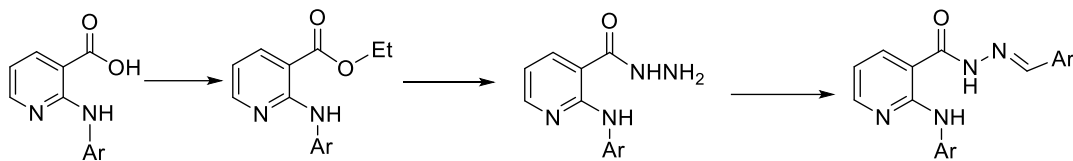
Şekil 2.61. N'-(2-tiyenilkarbonil)-3,4-metilendioksi benzal hidrazon sentezi.

Bir başka çalışmada metil 2-metoksibenzoatın hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu elde edilen hidrazit türevi aromatik aldehytlerle reaksiyona sokularak % 82-92 verimle N'-ariliden-2-metoksibenzohidrazit türevleri elde edilmiştir (205) (Şekil 2.62).



Şekil 2.62. N'-Ariliden-2-metoksibenzohidrazit sentezi.

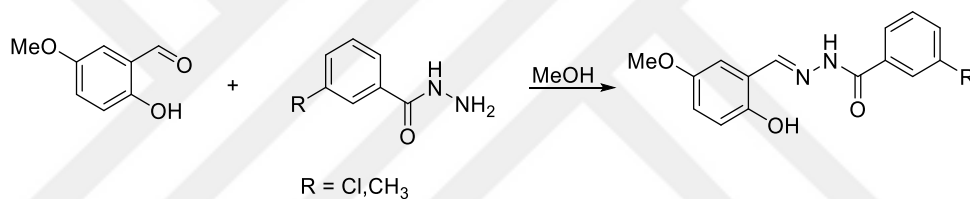
Kheradmand ve ark. (206) 2-aril/alkilaminoizonikotinik asiti esteri ve takiben hidrazide dönüştürdükten sonra aromatik aldehytlerle hidrazon bileşiklerini elde etmiştir (Şekil 2.63).



Ar = C₆H₅, C₆H₄F, C₆H₄Cl, piridil, C₆H₄OH

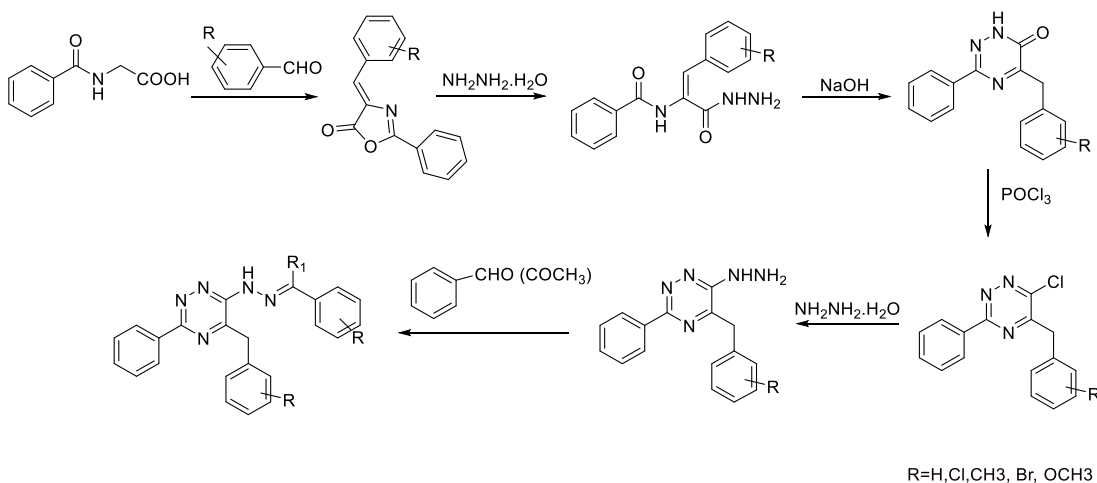
Şekil 2.63. Nikotinohidrazit türevlerinin sentezi.

Hu ve ark. (207) oda sıcaklığında ve metanollü ortamda sübstitue benzaldehit ve sübstitue benzohidrazidden 30 dakikada %55-76 arasında değişen verim ile N'-(2-hidroksi-5-metoksibenziliden)benzohidrazit türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.64).



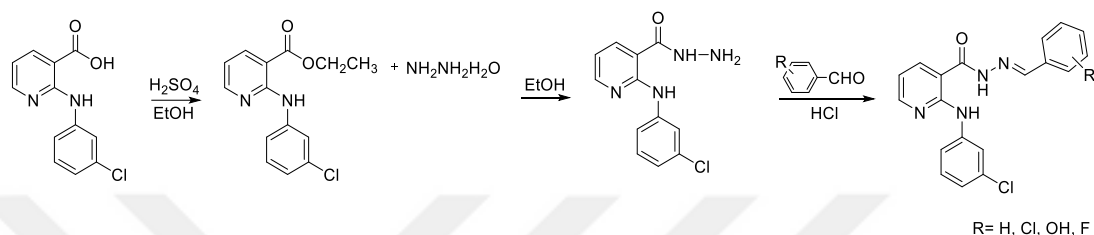
Şekil 2.64. N'-(2-Hidroksi-5-metoksibenziliden)benzohidrazit türevlerinin sentezi.

Amir ve ark. (208) hüppürük asit kullanarak bir dizi reaksiyon sonucu %48-68 verimle 3-fenil-5-sübstitüebenzil-6-(2-feniletildenhidrazin)-1,2,4-triazin türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.65).



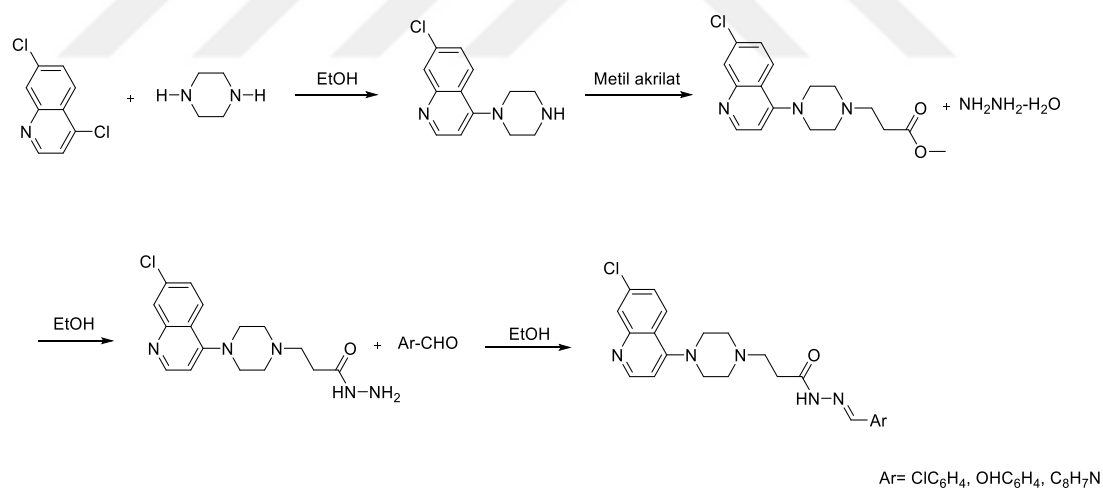
Şekil 2.65. 3-Fenil-5-benzil-6-(2-feniletildenhidrazin)-1,2,4-triazin sentezi.

2-(3-Kloroanilino)nikotinik asitten sülfürik asit ve etanollü ortamda esterleşme reaksiyonunu takiben etil 2-(3-kloroanilino)nikotinat ve takiben etanollü ortamda hidrazin hidrat ilavesi ile 2-(3-kloroanilino)nikotinik asit hidrazidi elde edilmiştir. Bu bileşiğin hidroklorik asit katalizörlüğünde eş molar miktarda aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonucu süstitüe N'-ariliden-2-(3-kloroanilino)nikotinik asit hidrazit türevleri % 50-95 verim ile elde edilmiştir (209) (Şekil 2.66).



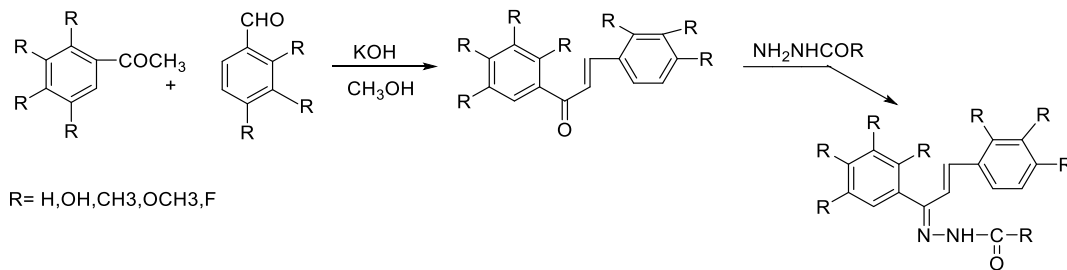
Şekil 2.66. Ariliden-2-(3-kloroanilino) nikotinik asit hidrazit türevlerinin eldesi.

İnam ve ark. (210) 7-kloro-4-piperazin-1-il-kinolin içeren N-açilhidrazonlarını 4 aşamalı olarak % 55-77 verim ile sentezlemişlerdir (Şekil 2.67).



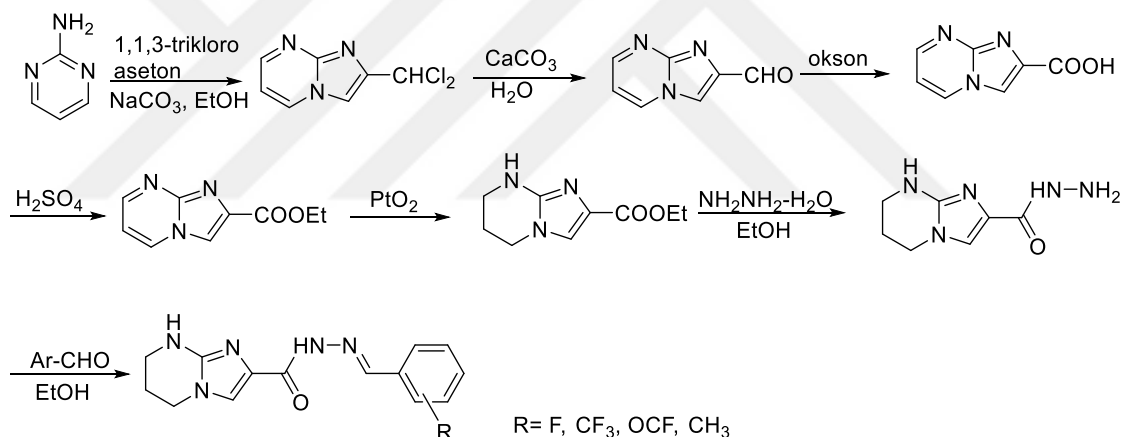
Şekil 2.67. N'-(Ariliden)-3-[4-(7-kloro-4-kinolil)piperazin-1-il]propiyohidrazit türevlerinin eldesi.

Evrano-Aksöz ve ark. (211) asetofenon ve benzaldehit türevlerinden hareketle metanol içinde alkali ortamda sentezledikleri şalkon türevlerini açıl hidrazitler ile etanollü ortamda reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.68).



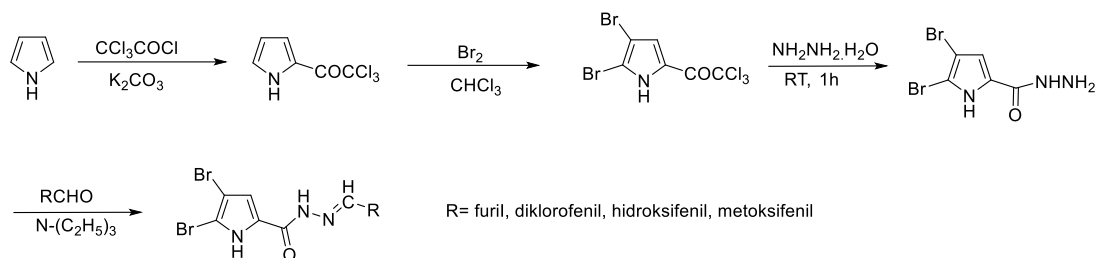
Şekil 2.68. Şalkon içeren açıl hidrazonların sentezi.

Başka bir araştırmada 2-aminopirimidin-2-karboksilik asidin platin oksit ile hidrojenasyonundan elde edilen etil 5,6,7,8-tetrahidroimidazo-(1,2-a)-pirimidin-2-karboksilatın hidrazin hidratla reaksiyo-nu ve takiben etanollü ortamda aldehitler ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu % 80-92 verim ile hidrazon türevleri elde edilmiştir (177) (Şekil 2.69).



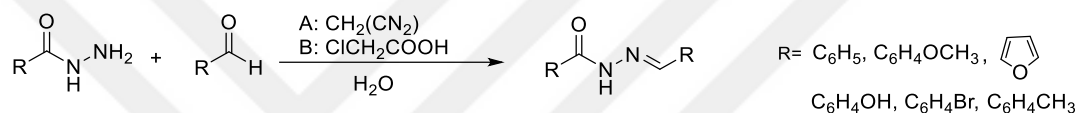
Şekil 2.69. N'-Benziliden-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-karbohidrazit türevlerinin sentezi.

Bir grup araştırmacı başlangıç maddesi olarak pirol kullanarak anhidr eter ve potasyum karbonatlı ortamda trikloroasetil klorür ile 2-trikloroasetil pirol eldesinden sonra eşdeğer miktarda brom kullanarak kloroformlu ortamda 4,5-dibromo-2-trikloroasetil-1H-pirole geçiş sağlamış, ardından oda ısısında 1 saat gibi kısa bir sürede hidrazin hidrat ile hidrazit türevini elde etmiştir. Son basamakta trietil aminli ortamda aromatik aldehitler ile N'-ariliden-4,5-dibromo-1H-pirol-2-karbohidrazitleri % 78 verimle sentezlemişlerdir (212) (Şekil 2.70).



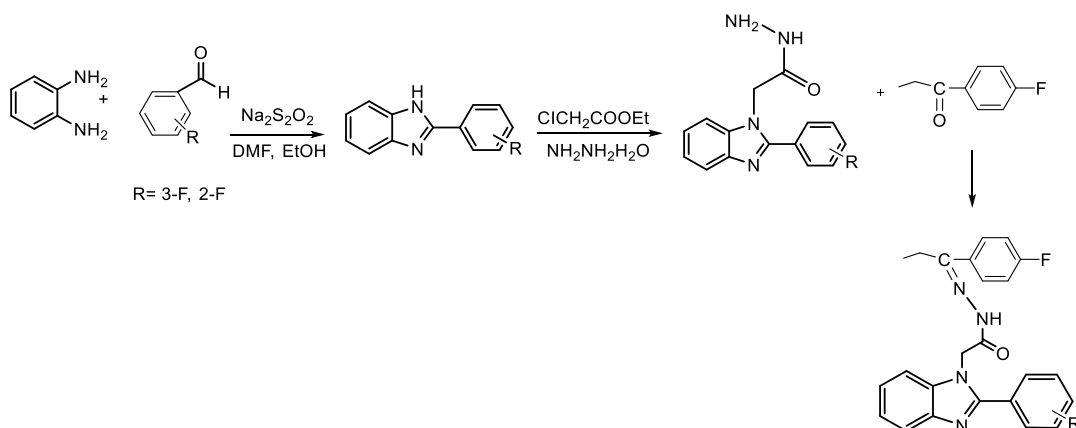
Şekil 2.70. N'-Ariliden-4,5-dibromo-1H-pirol-2-karbohidrazit türevlerinin sentezi.

Periakaruppan ve ark. (173) hidrazon sentezini su içerisinde ve oda ısısında gerçekleştirmişlerdir. Yöntem A'da hidrazit malonnitril ile su içerisinde ve oda ısısında 20 dakikada hidrazon verirken, Yöntem B'de hidrazit ve sulu kloroasetik asitli ortamda 1 dakikadan daha kısa süre içinde % 91-99 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.71).



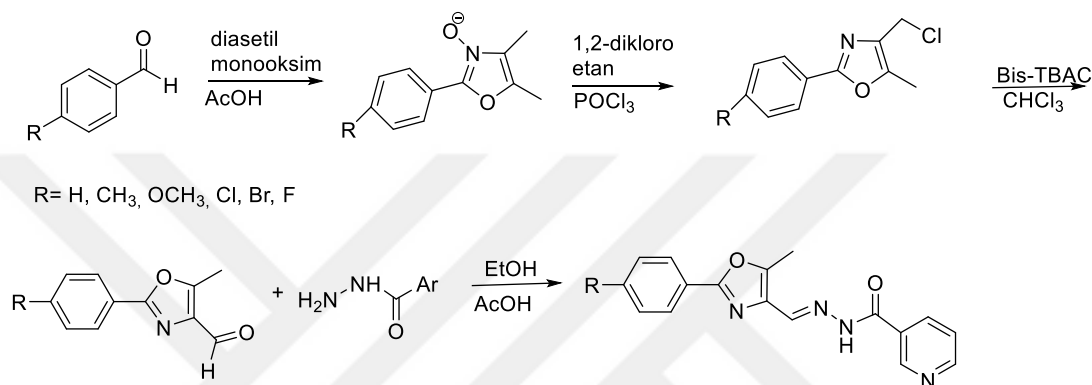
Şekil 2.71. N'-Ariliden benzohidrazit türevlerinin sentezi.

Rafiq ve ark. (213) o-fenilendiamin ve süstitue benzaldehitin reaksiyonu ile 1H-benzimidazolü, takiben etil kloroasetat ile esterini ve hidrazin hidrat ile hidrazidini elde etmiş, 4-florofenil etil keton ile oksidatif kondenzasyonu sonucu (E)-N'-[(4-florofenil)propil-1-iliden]-2-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.72).



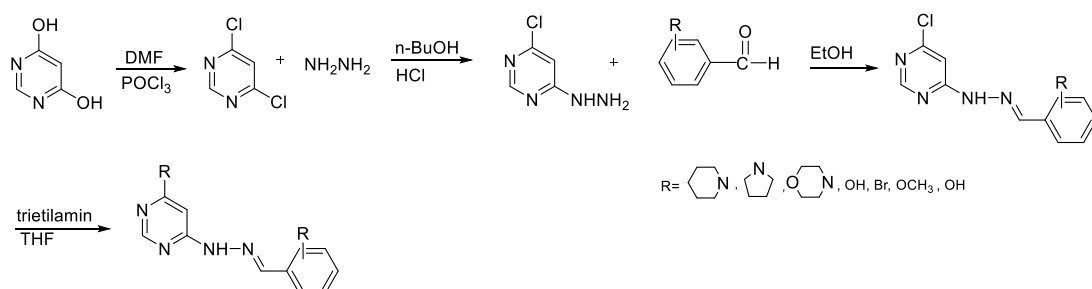
Şekil 2.72. (E)-N'-[(4-florofenil)propil-1-iliden]-2-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit türevlerinin sentezi.

Shah ve Katariya (214) yaptıkları çalışmada 4-sübsitüe benzaldehitden başlayarak glasiyel asetik asitli ortamda diasetil monoooksim ile halka kapatarak 2-aril-4,5-dimetil-1,3-oksazol-3-oksiti, takiben dikloroetan içinde fosforoksiklorür ile 2-aril-4-klorometil-5-metil-1,3-oksazolü elde etmişlerdir. Bis-tetrabutilaminyumbikromat ve kloroformlu ortamda metil grubunun oksitlenmesi sonucu elde edilen aldehitin nikotinil hidrazit ile reaksiyonu ile N'-([2-aril-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metilen)nikotin hidrazit türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.73).



Şekil 2.73. N'-([2-Aril-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metilen)nikotin hidrazit türevlerinin sentezi.

Pirimidin-4,6-diolün dimetilformamit içinde eşdeğer miktarda fosforoksitriklorür ile 2 saat oda ısısında reaksiyonu sonucu pirimidin-4,6-dikloro, takiben hidrazin hidratla reaksiyonu sonucu hidrazin türevi ve bunun da aromatik aldehitle kondenzasyon reaksiyonu sonucu hidrazon türevi elde edilmiştir (215) (Şekil 2.74).

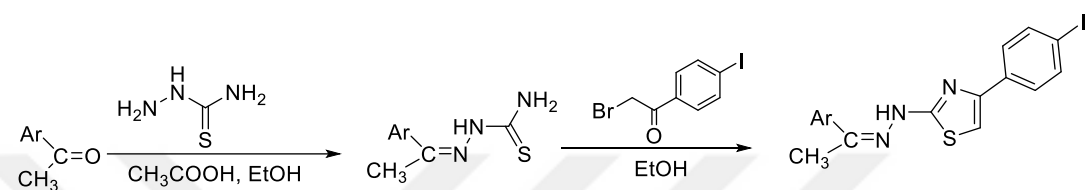


Şekil 2.74. N'-(Sübsitüebenziliden)pirimidin-4-il hidrazin türevlerinin sentezi.

Ketonlar ile sentez

Kondenzasyon yönteminde aldehitler kadar ketonlar da birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (194, 216-231).

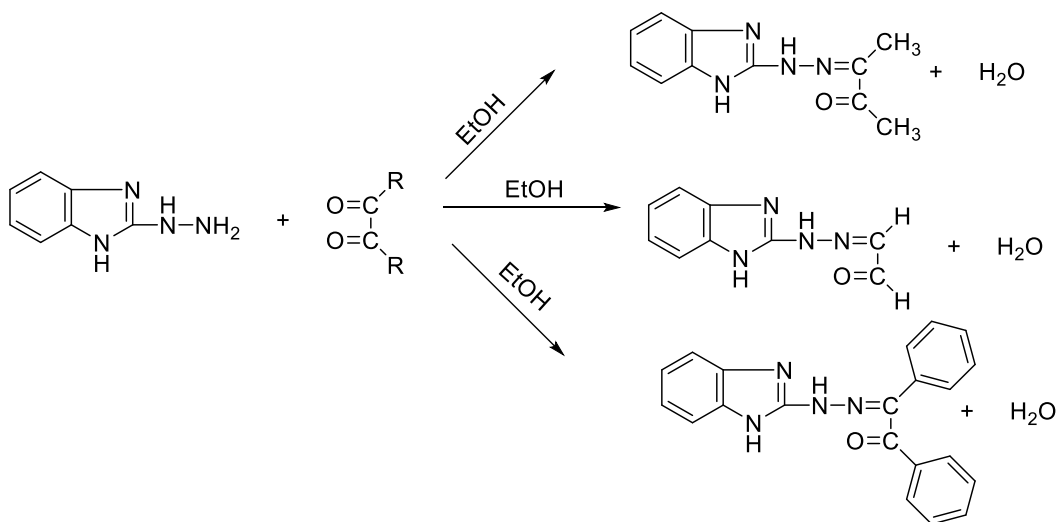
Secci ve ark. (232) uygun karbonil bileşiğinin etanol içinde katalitik miktarda asetik asit varlığında tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazon türevini, bunun da 4-iyodofenaçil bromürle reaksiyonu sonucu tiyazol içeren hidrazon türevinin elde edildiğini bildirmiştir (Şekil 2.75).



Ar= piridil, furil, naftil, tiyenil, kumaril-3-il

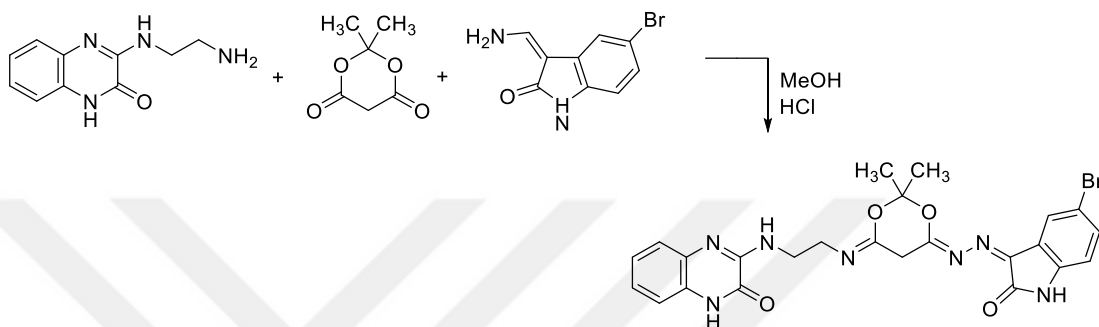
Şekil 2.75. 4-(4-iyodofenil)-tiyazol-2-il)hidrazon türevlerinin sentezi.

Mohapatra ve ark. (233) 2-hidrazinobenzimidazolün gliksal aldehit, diasetil ya da dibenzil diketonlar ile etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında reaksiyonu sonucu % 58-80 verim ile 2-(1H-benzimidazol-2-il)hidrazon türevlerini elde etmiştir (Şekil 2.76).



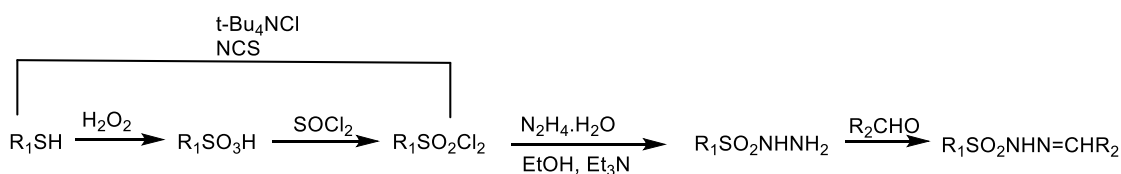
Şekil 2.76. 2-(1H-Benzimidazol-2-il)hidrazon türevlerinin sentezi.

Başka bir çalışmada ekimolar miktarda 3-((2-aminoetil)amino)kinoksalin-2(1*H*)-on, 3-(aminometilen)-5-bromo-indol-2-on ve 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion'un metanol içinde hidroklorik asit katalizörlüğünde sııcaktaki reaksiyonu sonucu 3-((2-((6-(*N'*-(5-bromo-2-oksoindol-3-iliden)hidraziniliden)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4-iliden)amino)etil)amino)kinazolin-2(1*H*)-on yapısındaki bileşiğin elde edildiği bildirilmiştir (234) (Şekil 2.77).



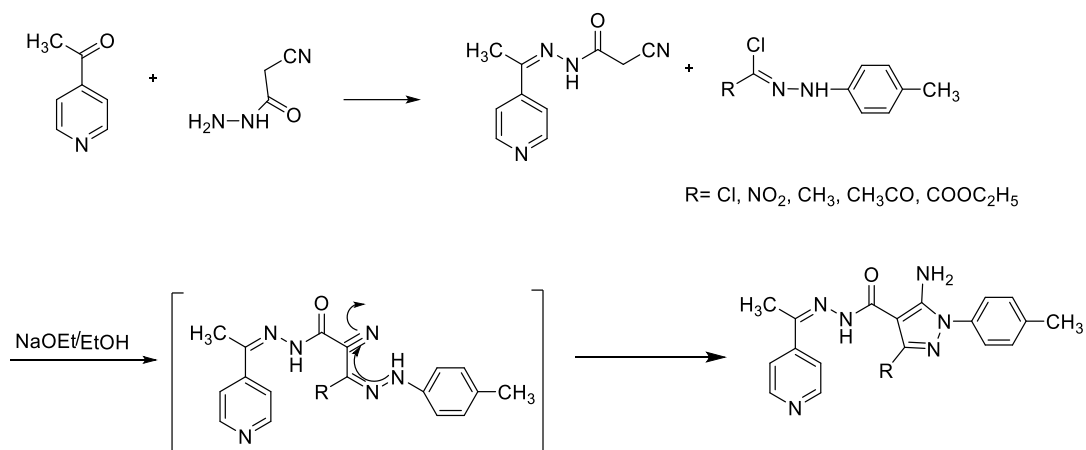
Şekil 2.77. 3-((2-((6-(*N'*-(5-Bromo-2-oksoindol-3-iliden)hidraziniliden)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4-iliden)amino)etil)amino)kinazolin-2(1*H*)-on sentezi.

Sülfonil hidrazonlar genel olarak tiyol grubunun oksitlenmesi, klorlanması ve hidrazinle hidrazit türevine geçilmesini takiben aldehit/keton türevleriyle protik çözücüler içinde reaksiyonu sonucu elde edilir. Sülfonil klorürler tiyonil klorür ile elde edilebileceği gibi, tiyollerin doğrudan tetrabutylamonyum tuzu ve *N*-klorosüksinimit ile reaksiyonu sonucu da elde edilebilir (235) (Şekil 2.78).



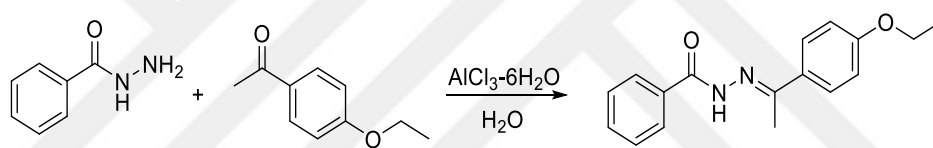
Şekil 2.78. Alkil sülfonil hidrazon türevlerinin sentezi.

Bir başka çalışmada, 2-siyanoasetohidrazidin etanollü ortamda 4-asetilpiridin ile reaksiyonu sonucu 2-siyano-*N'*-(1-(piridin-4-il)etiliden)asetohidrazit elde edilmiştir. Reaksiyon ürününün siyano grubu ile kloroalkiliden-4-metilfenilhidrazinin nükleofilik in-situ siklizasyon reaksiyonu sonucu 5-amino-1-(4-metilfenil)-3-sübstitue-*N'*-(1-(piridin-4-il))etiliden-1*H*-pirazol-4-karbohidrazit elde edilmiştir (236) (Şekil 2.79).



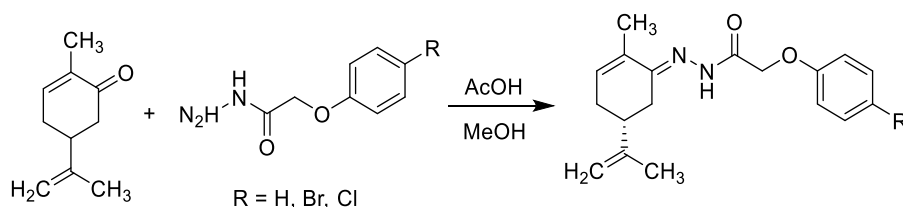
Şekil 2.79. Nükleofilik *in-situ* siklizasyon reaksiyonu ile pirazol karbohidrazit türevinin sentezi.

Aril ketonların sulu ortamda alüminyum klorür heksahidrat katalizörlüğünde aromatik açıl hidrazidlerle reaksiyonu sonucu %70 verimle hidrazonlar çevre dostu bir şekilde elde edilmiştir (180) (Şekil 2.80).



Şekil 2.80. (*E*)-*N'*-(1-(4-etoksifenil)etiliden)benzohidrazit sentezi.

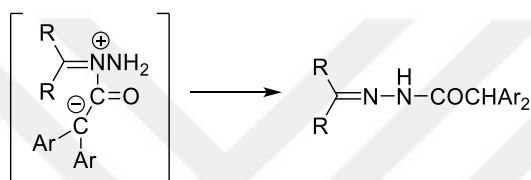
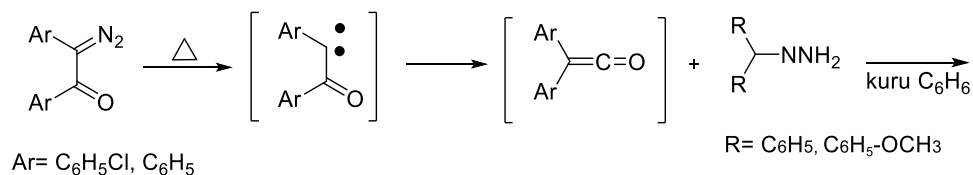
Nesterkina ve ark. (237) 2-metil-5-(prop-1-en-2-il)sikloheks-2-en-1-onun metanollü ortamda, glasiyel asetik asit katalizörlüğünde 4-sübstitüefenoksiasetik asit hidrazitleri ile reaksiyonu sonucu %70-75 arasında değişen verimlerde (*R*)-*N'*-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)sikloheks-2-en-1-iliden)-2-(ariloksi)asetohidrazit türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.81).



Şekil 2.81. (*R*)-*N'*-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)sikloheks-2-en-1-iliden)-2-(ariloksi)asetohidrazit türevlerinin sentezi.

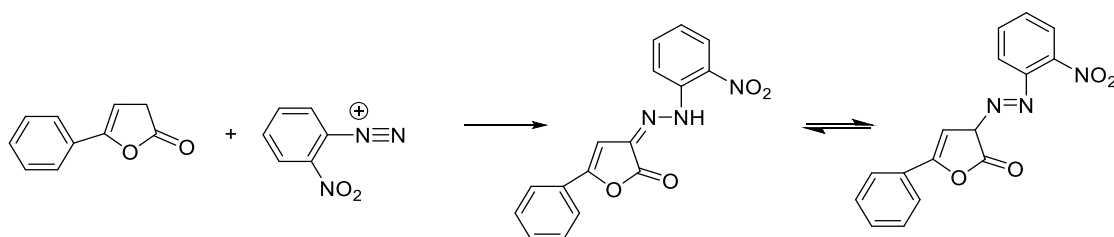
Diazonyum tuzları ile sentez yöntemi

Al-Kahraman ve ark. (218) tarafından yapılan çalışmada 2-diazodiaril ketonlardan Wolff yeniden düzenlenmesi reaksiyonuyla keten yapısına geçilmiş, ardından süstitüe hidrazinler ile diaril açıl hidrazonları % 58-80 arasında değışen verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 2.82).



Şekil 2.82. N'-Diarilaçılhidrazon türevlerinin sentezi.

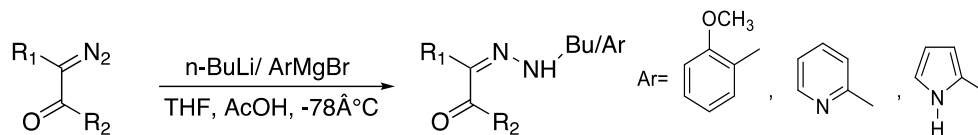
Maiorova ve ark. (238) 5-fenil-2,3-dihidrofuran-2-onun 3-nitrofenildiazonyum tuzlarıyla reaksiyonu sonucu 3-(2-(2-nitrofenil)hidrazono)-5-fenil-2,3-dihidrofuran-2-onu elde etmişlerdir (Şekil 2.83).



Şekil 2.83. 3-(2-(2-Nitrofenil)hidrazono)-5-fenil-2,3-dihidrofuran-2-on türevinin sentezi.

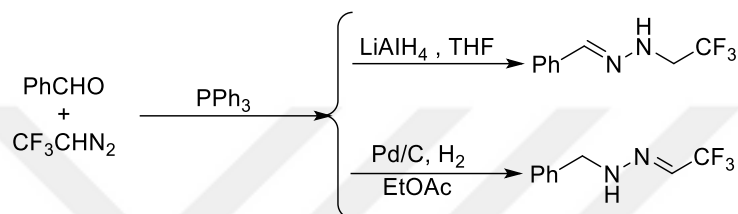
Çeşitli araştırmacılar tarafından da diazo bileşikleri kullanılarak hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Bunlara örnek verecek olursak;

Zhang ve ark. (239) diazo ketonların organo lityum ve *Grignard* reaktifi ile nükleofilik N- alkilasyonu ile N-alkilhidrazonları elde etmişlerdir (Şekil 2.84).



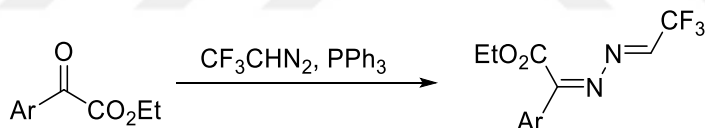
Şekil 2.84. N-Alkil hidrazon türevlerinin sentezi.

Zhang ve ark. (240) 2,2,2-triflorodiazoetan ile aril aldehytleri trifenilfosfin varlığında Wittig olefinasyonu ve Aza-witting reaksiyonuna sokarak triflorometil fenil hidrazonları elde etmişlerdir (Şekil 2.85).



Şekil 2.85. Triflorometil fenil hidrazon türevlerinin eldesi.

Ayrıca α -ketoesterlerin diazotrifloroetan ile reaksiyonu sonucu % 76-91 gibi yüksek verimle hidrazonlar elde edilmiştir (240) (Şekil 2.86).

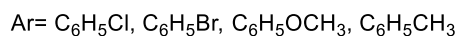
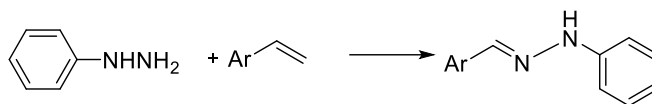


Ar = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-OMeC₆H₄, 2-Naftil

Şekil 2.86. Trifloroetil içeren hidrazon türevlerinin sentezi.

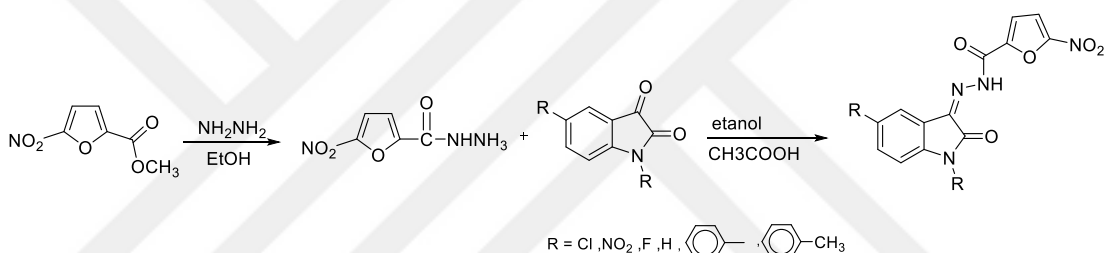
Diğer yöntemler

Araştırmacılar fenilhidrazin ile sübstitüe alkenin oda ısısında, metilen mavisi 2,6-lutidin/metil siyanür ortamındaki mavi ışık altında (7W) reaksiyonu ile %52-78 verimle hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir (198) (Şekil 2.87).



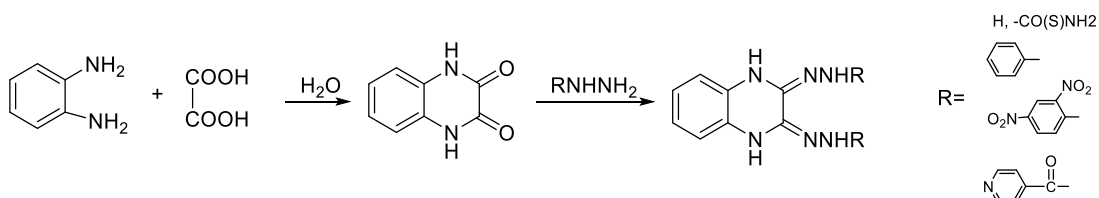
Şekil 2.87. N-Fenil-N'-benzilidenhidrazon türevlerinin sentezi.

Hassan ve Aboul-Fadi (241) mikrodalga ışınlama yöntemi ile izatin-hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Bu yöntemde önce metil 5-nitrofuran-2-karboksilatın hidrazin hidrat ile etanollü ortamda 0°C de 1 saatlik reaksiyonu sonucu 5-nitrofuran-2-karbohidrazit elde edilmiş, bunun sübstitüe izatin ile etanollü ve glasiyel asetik asitli ortamda 90°C'de 7 dakikalık reaksiyonu sonucu % 80-96 verimle N'-(3,6-disübstitüe-2-okso-2,3-dihidro-1H-inden-3-iliden)-5-nitrofuro-2-karbohidrazit türevi elde edilmiştir (Şekil 2.88).



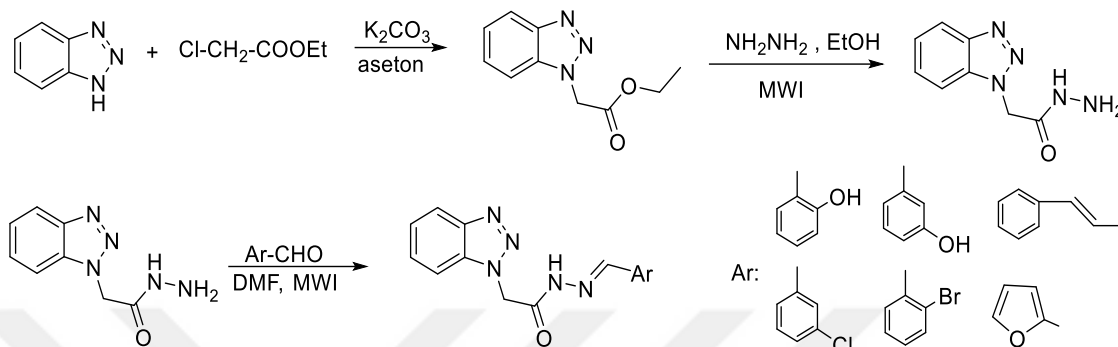
Şekil 2.88. N'-(3,6-Disübstitüe-2-okso-2,3-dihidro-1H-inden-3-iliden)-5-nitrofuro-2-karbohidrazit türevlerinin sentezi.

Rajamanickam ve ark. (242) kinoksalin-2,3-bishidrazon türevlerini mikrodalga ışınlama yöntemi ve konvansiyel yöntem ile sentezlemiştir. Her iki yöntemde kinoksalin-2,3-dion ile farklı hidrazinlerin DMF ve sülfürik asit varlığında nükleofilik katılma reaksiyonu sonucu bis-hidrazon türevi elde edilirken mikrodalga koşullarında kinoksalin-2,3-bishidrazon türevinin % 88'e varan oranla geleneksel yöntemden daha yüksek verimle elde edildiği belirtilmiştir (Şekil 2.89).



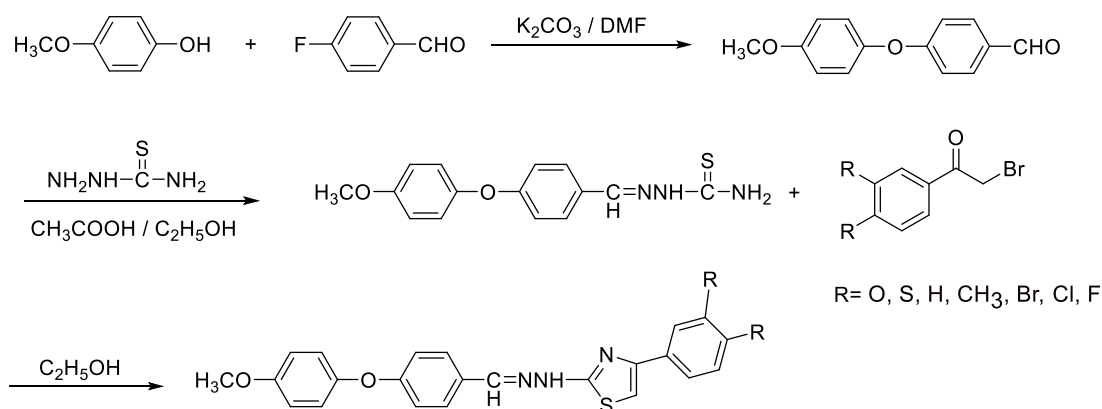
Şekil 2.89. Kinoksalin-2,3-bishidrazon türevlerinin sentezi.

1*H*-Benzo[1,2,3]triazol içeren hidrazidin aril aldehitlerle dimetil formamit ya da asetik asit varlığında etanol içerisinde mikrodalga ışınlama yöntemi ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu hidrazon türevleri sentezlenmiştir (243) (Şekil 2.90).



Şekil 2.90. N'-(Ariliden)-2-(1*H*-benzo-1,2,3-triazol-1-il)asetohidrazit türevlerinin sentezi.

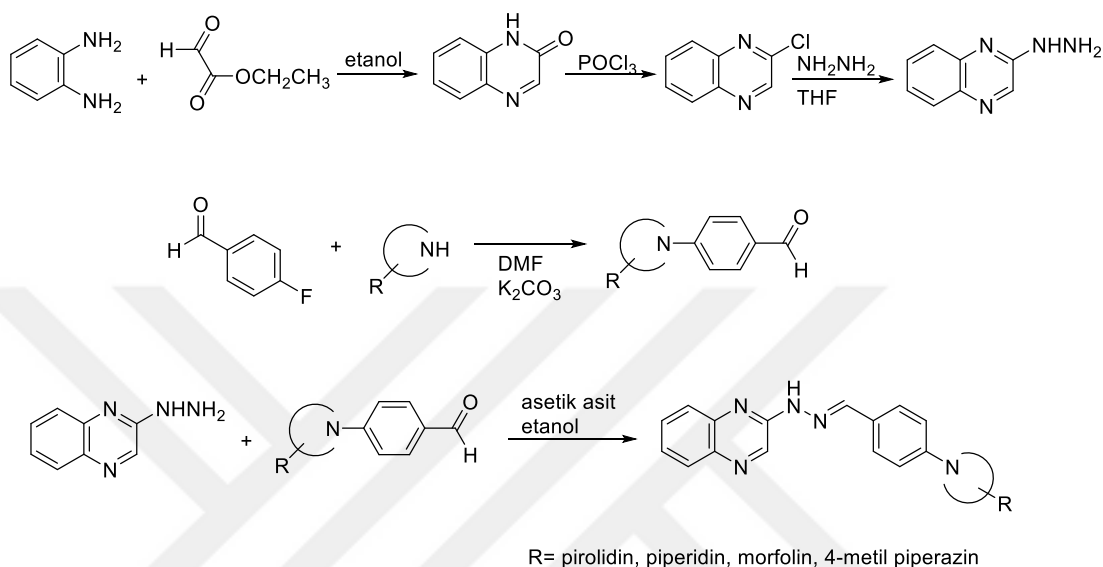
Atlı ve Özkay (244) mikrodalga koşullarında çok kısa sürede ve yüksek verim (%88-96) ile 4-metoksifenol ve florobenzaldehitten hareketle elde ettiği 4-(4-metoksifenoksi)benzaldehyti asetik asitli ortamda tiyosemikarbazit takiben sübtitüe fenaçıl bromürle reaksiyona sokarak N'-[(4-sübtitüefenil)-1,3-tiyazol-2-il]-4-((4-metoksifenoksi)benziliden) hidrazonu elde etmişlerdir (Şekil 2.91).



Şekil 2.91. N'-[(4-Sübtitüefenil)-1,3-tiyazol-2-il]-4-((4-metoksifenoksi)benziliden) hidrazon türevlerinin sentezi.

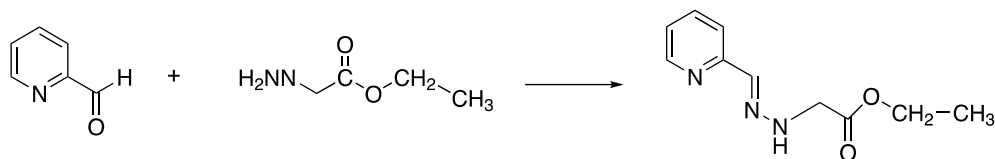
Acar Çevik ve ark. (245) bir seri kinoksalin hidrazon türevi sentezlemiştir. Bunun için 1,2-fenilendiamin ve etil gliksalat başlangıç maddeleri kullanılarak 2-

klorokinoksaline geçilmiş ardından tetrahidrofuran içinde hidrazin hidrat ile 170°C'da 15 dakika mikrodalga sentezi ile kinoksalin-2-hidrazin sentezlenip takiben benzaldehit türevleri ile etanollü ortamda asetik asit katalizörlüğünde reaksiyona sokularak 2-[2-(4-süstitübenziliden)hidrazinil]-kinoksalin %65-78 arası değişen verim ile elde edilmiştir (Şekil 2.92).



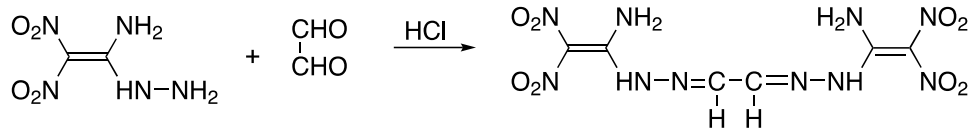
Şekil 2.92. Kinoksalin içeren aril hidrazon türevlerinin sentezi.

Sathiyakumar ve ark. (246) çözücüsüz ortamda kimyasal sentez yöntemi ile etil 2-hidrazinoasetat ile piridin-2-karbaldehiti mekanik olarak havanda on dakika boyunca öğütürerek %61 verim ile etil (Z)-2-(piridin-2-il-metilen)hidrazino asetatı elde etmiştir (Şekil 2.93).



Şekil 2.93. Etil 2-(piridin-2-il-metilen)hidrazin-1-asetat sentezi.

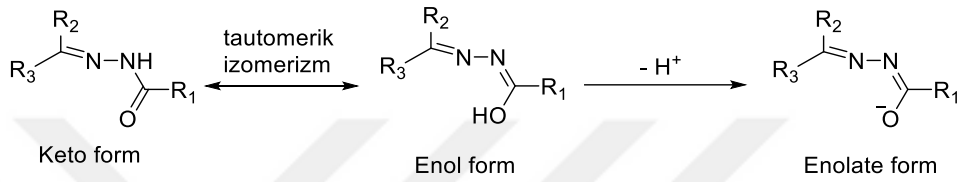
Başka bir çalışmada Cai ve ark. (247) başlangıç maddesi olarak 1-amino-1-hidrazino-2,2-dinitroetilen ve glioksal kullanarak farklı asit-baz koşullarında ekzotermik ayrışma süreci sonucu moleküler entegrasyon yolu ile etandial-1,2-bis-(2-(1-amino-2,2-dinitroetenil))hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.94).



Şekil 2.94. Moleküler entegrasyon yolu ile sentezlenen hidrazon bileşiği.

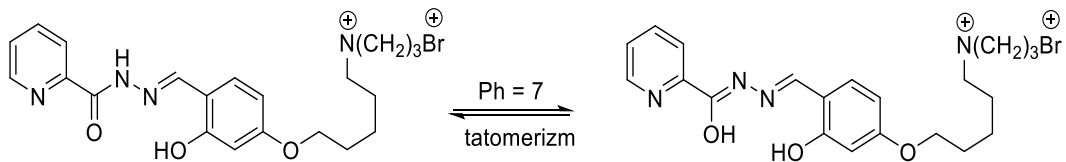
2.2.2. Kimyasal Özellikleri

Hidrazit kaynaklı hidrazonlar keto-enol tautomerleri halinde bulunurlar (248-258). Keto-enol formunda bulunmaları ortamın pH'sından etkilenir (Şekil 2.95).



Şekil 2.95. Hidrazit-hidrazon türevlerinde tautomeri.

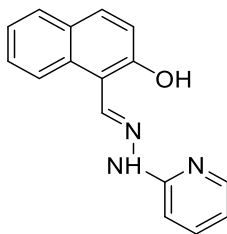
Diana ve ark. (259) N'-[4-(5-(N,N,N-trimetilamino)pentoksi)-2-hidroksibenziliden]-piridin-2-karbohidrazidin keto-enol tautomerik formu üzerine yaptıkları çalışmada keto formun kararlı olduğunu, maddenin katı formunda bu durumun x-ışını analizi ile teyit edildiği, çözelti halinde ise moleküller arası veya çözücüyle hidrojen bağları etkileşiminin olduğu teyit edilmiştir (Şekil 2.96).



Şekil 2.96. N'-[4-(5-(N,N,N-trimetilamino)pentoksi)-2-hidroksibenziliden]piridin-2-karbohidrazidin keto-enol tautomeri.

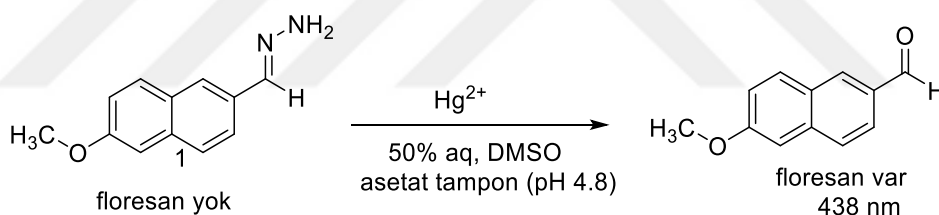
Hidrazonlar ortamda bulunan metal iyonlarının niteliğine ve konsantrasyonlarına bağlı olarak metal iyonlarına bağlanırlar. İyonik formdaki alüminyum (Al^{+3})'un aşırılığının insan sinir hücrelerine zarar vermesi ve Alzheimer, Parkinson ve demans gibi nöronal bozukluklara neden olduğunun bildirilmesi Al^{+3} miktarının tespitinin büyük önem taşımasına neden olmuştur (260). Bu bağlamda Yu ve arkadaşları 2-hidroksi-1-naftaldehit-(2-piridil)hidrazonun Al^{+3} kompleksini

kullanarak bileşiğin floresan özelliğini spektrofotometrik yöntemle tespit etmiş ve bileşiğin geri dönüşümlü ve umut verici bir kemosensör olduğunu bildirmiştir (261) (Şekil 2.97).



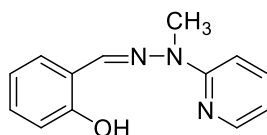
Şekil 2.97. N'-(2-Piridil)-2-hidroksinaftilidenhidrazin.

Hidrazonların kimyasal özellikleri arasında floresan özellik de önemli bir yer tutar. Choi ve ark. (164) keton ya da aldehit kullanarak sentezledikleri metoksinaftalin bazlı hidrazonların dimetil sülfoksitli (DMSO) ortamda hidrolizi sonucu Hg^{+2} iyonlarına verdikleri yanıtı floresan spektrofotometrisi ile belirlemiş ve yapısında aldehit olan bileşiğin belirgin floresans sinyal verdiğini rapor etmiştir (Şekil 2.98).



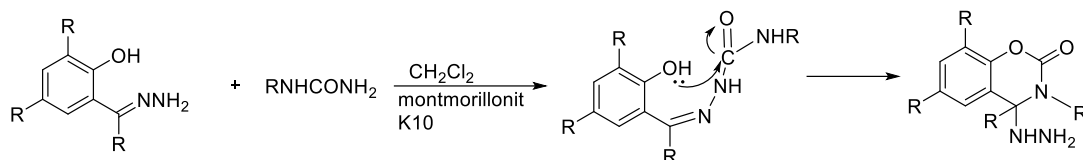
Şekil 2.98. Naftil bazlı hidrazon bileşiğinin floresan etkisi.

Benzer şekilde N-metil-N-(2-piridil)-2-hidroksibenzaldehit hidrazonun Al^{+3} ile oluşturduğu kompleksin floresan etkisi meme kanseri hücre hattı (MCF-7) içerisinde bulunan yaşayan hücrelerin görüntülenmesinde kullanılmış ve kompleksin iyi ve hassas bir prop olduğu gösterilmiştir (262) (Şekil 2.99).



Şekil 2.99. N-Metil-N-(2-piridil)-2-hidroksibenzaldehit hidrazonu.

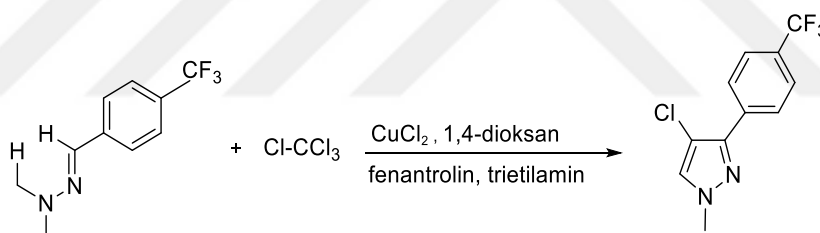
Yadav ve Kapoor (263) sübstitüe aril/alkil üre ile eşmolar miktarda hidrazonu çözücüsüz ortamda montmorillonit K10 ısınlama yöntemi ile siklize ederek 3,4-dihidro-3-aril/alkil-4-hidrazino-2H-benz-1,3-oksazin-2-onları %78 verim ile elde etmişlerdir (Şekil 2.100).



R = C₆H₅, C₂H₅, H, Br, Cl, CH₃

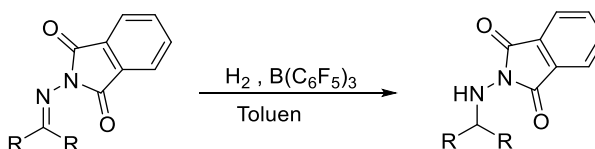
Şekil 2.100. Hidrazon türevlerinin çözücüsüz ortamda montmorillonit K10 ısınlama yöntemi ile siklizasyonu.

4-Triflorometilbenzaldehit hidrazonu 1,4-dioksanlı varlığında, bakır katölizörlüğünde karbontetraklorür ile elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonuna girerek 1-metil-3-(4-triflorometilfenil)-4-kloropirazol aromatik bileşiğini verir (264) (Şekil 2.101).



Şekil 2.101. Hidrazon türevlerinin 1-metil-3-(4-triflorometilfenil)-4-kloropirazol bileşiğine siklizasyonu.

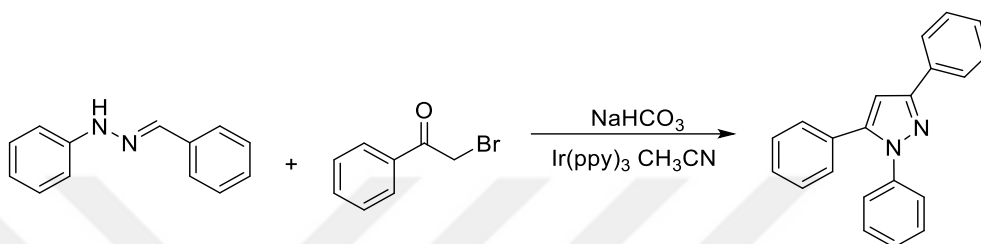
Yapısında aldehit ya da keton taşıyan hidrazonların tolüen içinde tris(pentaflorofenil)boran gibi bir Lewis asidi varlığında indirgenme reaksiyonu sonucu hidrazilere dönüştüğü, reaksiyon veriminin 1,4-dioksan içinde daha düşük olduğu bildirilmiştir (265) (Şekil 2.102).



R: Sübstitüe fenil

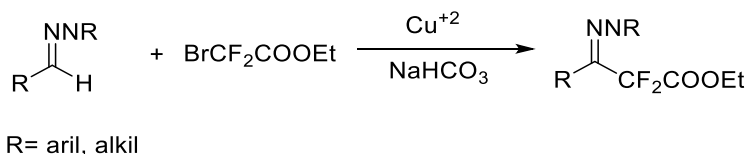
Şekil 2.102. Hidrazon türevlerinin tris(pentaflorofenil)boran varlığında indirgeme reaksiyonu sonucu hidrazinlere dönüşümü.

Fan ve ark. (266) fotoredoks yöntemiyle hidrazonlar ve fenaçil bromürden görünür ışıkla katalize edilmiş polar çaprazlama reaksiyonu sonucu 1,3,5-trifenilpirazolü elde etmiştir. Bu yöntem düşük maliyeti, kolay radikal geçiş sağlaması ve tek elektron transferi ile gerçekleştirilmesi nedeniyle çok sayıda organik sentezde kullanılmıştır (Şekil 2.103).



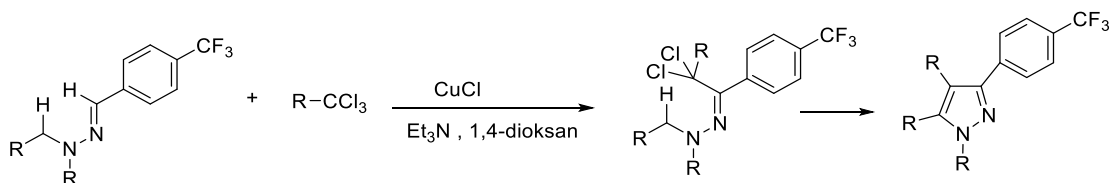
Şekil 2.103. Hidrazon türevlerinde polar çaprazlama reaksiyonu.

Ke ve Song (267) aldehit türevi hidrazonların alkali ortamda Cu(II) katalizörlüğünde etil bromodifloroasetat ile alkilasyon reaksiyonu sonucu yüksek verimle alkillemenin gerçekleştiğini, ortamda kullanılan farklı bazlardan en iyi sonucun sodyum bikarbonat ile alındığını bildirmişlerdir (Şekil 2.104).



Şekil 2.104. Aldehit türevi hidrazonların alkilasyon reaksiyonu.

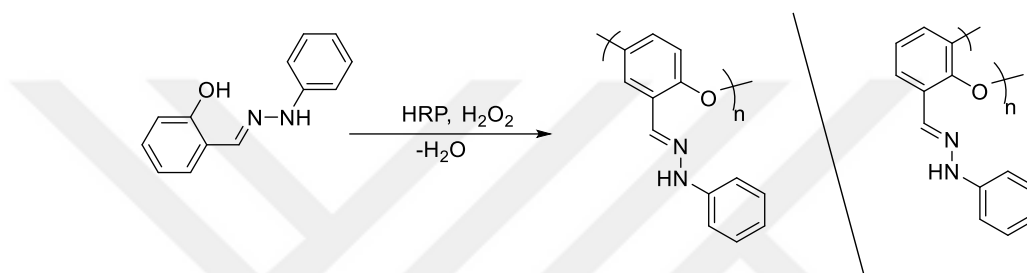
Prieto ve ark. (268) N,N-dialkilhidrazonlar üzerinde polihalometanlar ve bakır tuzu katalizörlüğünde haloalkilasyon reaksiyonunu gerçekleştirerek, pirazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.105).



R = Cl, Br, CN, CO₂Et, F

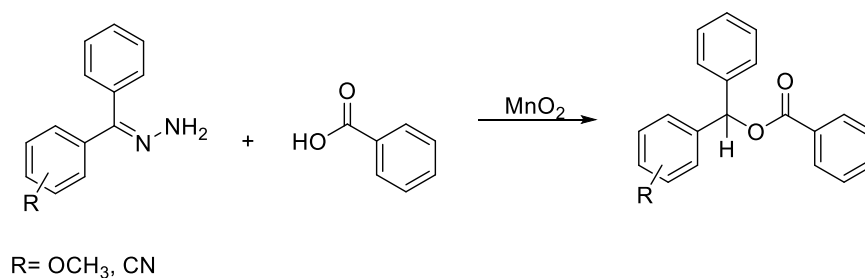
Şekil 2.105. Hidrazon türevlerinde haloalkilasyon reaksiyonu.

Isçi ve ark. (269) (*E*)-*N'*-(2-hidroksibenziliden)fenilhidrazinin Harseradish peroksidaz (HRP) ile katalize edilen enzimatik polimerizasyon reaksiyonu sonucu oligofenollerin oluştuğunu belirtmiştir. Araştırmacılar peroksit katalizli polimerizasyonda fenolik monomerleri kullanmışlardır. Öncelikle orto ve para pozisyonlarında karbon-oksijen ve karbon-karbon eşleşmesi gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda oksifenilin ve fenillerin birbiri ardına bağlanmasıyla polifenoller elde edilmiştir (Şekil 2.106).



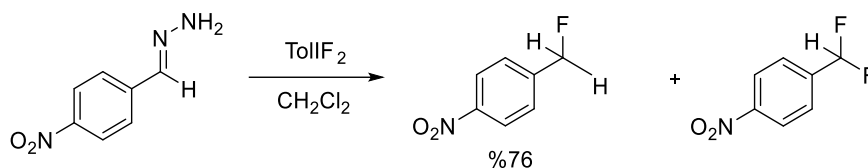
Şekil 2.106. Hidrazon türevlerinin enzimatik polimerizasyonu.

Benzaldehit ya da arilketon hidrazonlarının karboksilik asitler ile okside olarak esterleşme reaksiyonu verdiği ve diazo izolasyonu olmadan esterlerin güvenli bir şekilde hazırlandığı belirtilmiştir (270) (Şekil 2.107).



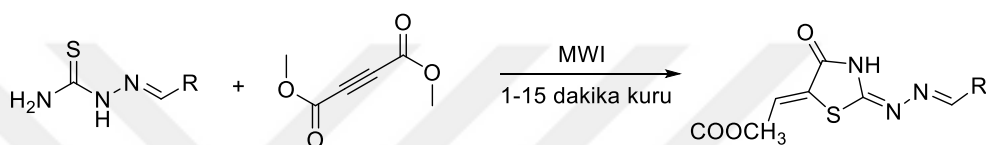
Şekil 2.107. Hidrazon türevlerinden ester oksidasyon oluşum reaksiyonu.

Aromatik aldehit hidrazonları Lewis asidi özellik gösteren hipervalent iyot reaktifi (ToIIF₂) kullanılarak mono ve diflorometillenmiş arenlere dönüştürülmüşlerdir (271) (Şekil 2.108).



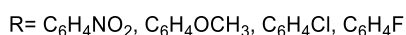
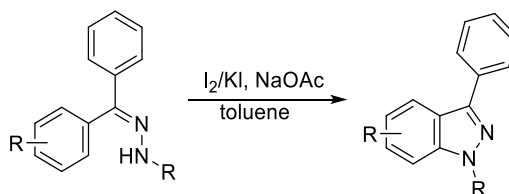
Şekil 2.108. Hidrazon türevlerinin *Lewis* asitleri ile reaksiyonu.

Tiyosemikarbazonlar elektrofilik bir reaktif olan ve siklo katılma reaksiyonlarında dienofil olarak sıklıkla kullanılan dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile reaksiyona girerek 2,5-disüstitüe-tiyazol-4-on'ları oluştururlar (272) (Şekil 2.109).



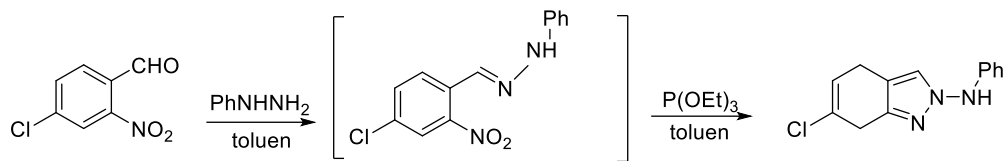
Şekil 2.109. Hidrazonlarda siklo katılma reaksiyonu.

Wei ve ark. (273) diaril ve tersiyer butil aril içeren keton türevi hidrazonlardan potasyum iyodür varlığında iyot aracılı oksidatif siklizasyon yoluyla 1,3-disüstitüe-1H-indazoller elde etmiştir (Şekil 2.110).



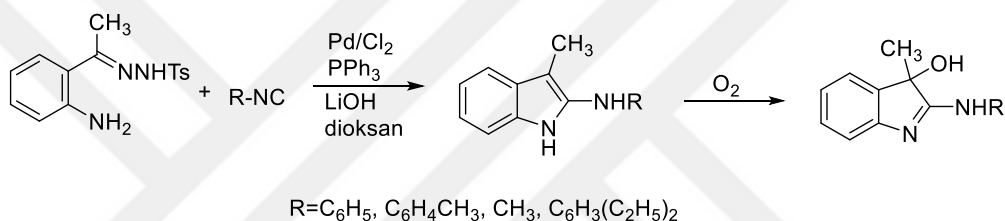
Şekil 2.110. Hidrazonların oksidatif siklizasyonu.

Schoene ve ark. (274) 2-nitro-4-klorobenzaldehitin fenilhidrazin ile reaksiyonundan elde ettiği hidrazonları çözücü olarak toluen, metanol, DMF ve sikloheksanlı ortamda organofosforun kullanıldığı indirgeyici siklizasyon yoluyla (Cadogan reaksiyonu) indazol-2-aminlere dönüştürmüştür (Şekil 2.111).



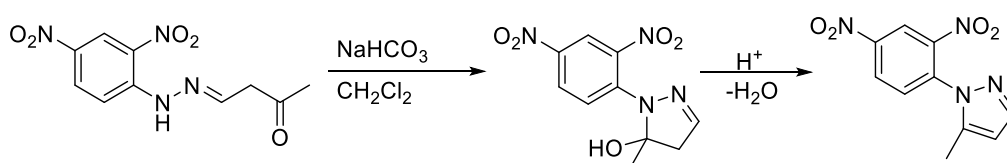
Şekil 2.111. Hidrazonların Cadagon reaksiyonu ile indazol-2-aminlere dönüşümü.

Chu ve ark. (275) N'-[1-(2-aminofenil)etiliden]-p-tosilhidrazon ile izonitrillerin in situ hibridizasyonu ile ketiminlerin oluştuğunu ve ketiminler ile molekül içi nükleofilik saldırı sonucu 2-aminoindollerin, bu bileşiğin de oksijen ile oksidasyonu sonucu 2-amino-3-hidroksi-3-metil-3*H*-indollerini elde ettiklerini belirtmiştir (Şekil 2.112).



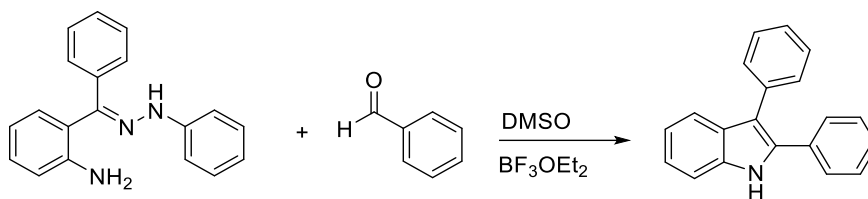
Şekil 2.112. Hidrazonlarda oksidasyon reaksiyonu.

Frey ve ark. (276) N'-(3-oksobutaniliden)-2,4-dinitrofenilhidrazinin diklorometan ve alkali ortamda siklizasyonu ve takiben su çıkışı sonucu 1,5-disübstitüepirazollerin elde edildiğini bildirmiştir (Şekil 2.113).



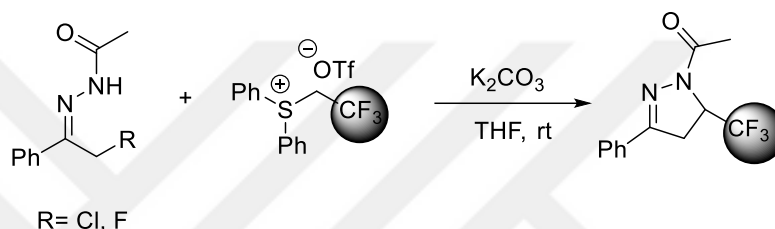
Şekil 2.113. Hidrazonların alkali ortamda siklizasyonu sonucu 1,5-disübstitüe pirazollerin eldesi.

Maurya ve ark. (277) 2-aminobenzofenon fenilhidrazinin benzaldehit ile boron triflorür dietil eterat (BF_3OEt_2) varlığındaki seçici reaksiyonu ile 2,3-diaril indollerini sentezlemiştir (Şekil 2.114).



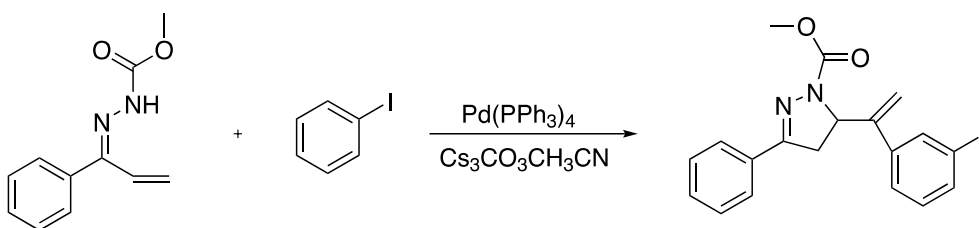
Şekil 2.114. Hidrazonların benzaldehit ile boron triflorür dietil eterat varlığındaki seçici reaksiyonu ile 2,3-diaril indollerin oluşumu.

Hidrazonlar katalizörsüz in-situ ortamda trifloroetildifenil sülfonyum triflat ile pratik ve güvenilir bir şekilde pirazolin türevlerine dönüştürülmüştür (278) (Şekil 2.115).



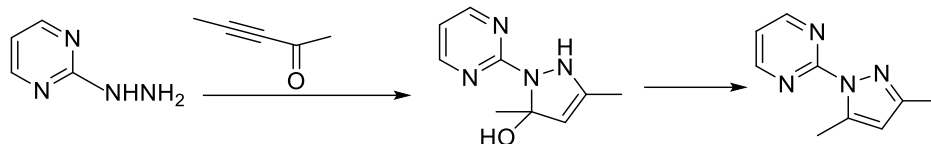
Şekil 2.115. Hidrazonların trifloroetildifenil sülfonyum triflat ile pirazolin türevlerine dönüşümü.

Ding ve ark. (279) tarafından yapılan bir başka siklizasyon reaksiyonunda hidrazonların aril iyodürler ile palladyum tarafından katalizlenen siklizasyon reaksiyonu sonucu 4,5-dihidropirazollere dönüştüğü bildirilmiştir (Şekil 2.116).



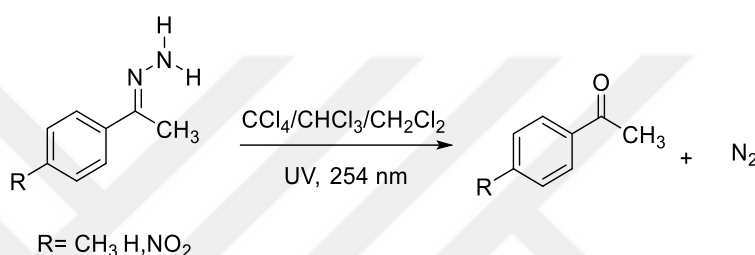
Şekil 2.116. Hidrazon türevlerinin aril iyodürlerle siklizasyon reaksiyonu.

Araştırmacılar 2-hidrazinilpirimidinin asetilpropin ile *Diels-Alder* siklizasyon reaksiyonu sonucu 1-(2-pirimidinil)-2,4-dimetilpirazol yapısını elde etmişlerdir (280, 281) (Şekil 2.117).



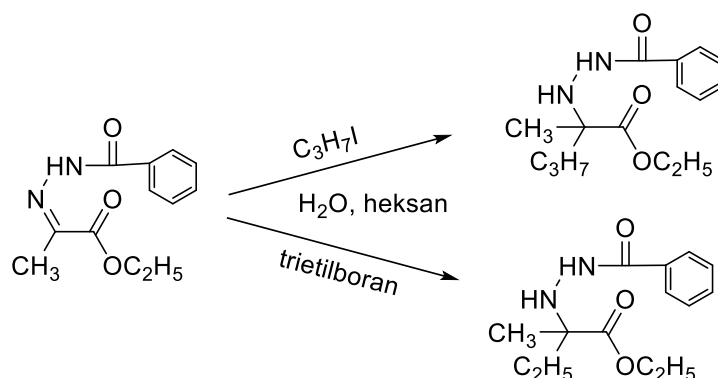
Şekil 2.117. Pirimidin türevi hidrazonların Diels-Alder siklizasyon reaksiyonu.

Martins ve ark. (282) sübstitüe asetofenon hidrazonlardan 254 nm de UV ışığı altında karbontetraklorür, kloroform, diklorometan gibi klorlu bir çözücü varlığında radikalik eliminasyon reaksiyonu sonucu keton yapısının elde edildiğini, en iyi verimin klorlu çözücülerden karbontetraklorür ile alındığını bildirmişlerdir (Şekil 2.118).



Şekil 2.118. Hidrazon türevlerinden radikalik ayrışma reaksiyonu sonucu keton oluşumu.

Etil N-benzoil-2-hidrazinilidenpiruvatın alkil halojenürlerle sulu ya da nonpolar ortamdaki radikalik reaksiyonu sonucu C=N bağına radikalik katım gerçekleştiği, (Z)-hidrazonların (E)-hidrazonlardan daha yüksek verim gösterdiği ve reaksiyonun sulu çözeltide, organik bir çözücüde gerçekleştirilenden daha hızlı ve daha yüksek verimle ilerlediği bildirilmiştir (283, 284) (Şekil 2.119).

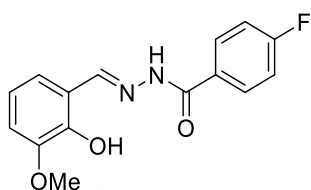


Şekil 2.119. Hidrazonlarda radikal katılma reaksiyonu.

2.2.3. Spektral Özellikleri

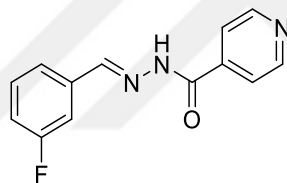
UV Spektrumları

4-Floro-N'-(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazidin vanadyum ile yaptığı kompleksin metanol ve asetonitril içinde alınan UV spektrumunda 200-600 nm aralığında bantların olduğu, 280 nm ve 298 nm'de gözlenen bantların π - π geçişi olduğu bildirilmiştir (285) (Şekil 2.120).



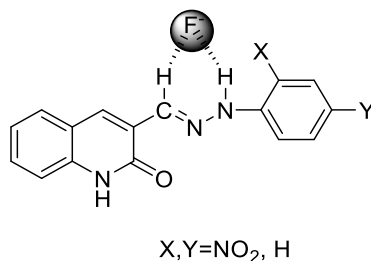
Şekil 2.120. Benzen yapısı taşıyan hidrazon türevi.

Yaneva ve ark. (286) (*E*)-N'-(3-florobenziliden)izonikotinik asit hidrazidin 250 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığını bildirmiştir (Şekil 2.121).



Şekil 2.121. İzonikotinik asit türevi hidrazon bileşiği.

Nie ve ark. (287) elektron çekici özelliğe sahip fenil hidrazon türevlerinin F, Cl, Br, I gibi ligandlarla etkileşiminin UV- spektral etkileri üzerine çalışmış ve nitro gibi elektron çekici özelliğe sahip türevlerin flor atomuna karşı oldukça seçici bir yanıt sergilediğini bildirmiştir (Şekil 2.122).

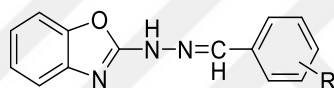


Şekil 2.122. Kinolin-2-on yapısı içeren hidrazon türevi.

IR Spektrumları

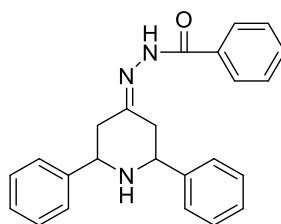
Hidrazon ve N-açilhidrazonların IR spektrumunda amit karboniline ait C=O karakteristik gerilim piki $1622-1697\text{ cm}^{-1}$ civarında görülürken, azometin grubundaki C=N çift bağı gerilme titreşiminin $1546-1651\text{ cm}^{-1}$ arasında, N-H gerilim titreşimlerinin ise $3104-3498\text{ cm}^{-1}$ aralığında güçlü olarak görüldüğü bildirilmiştir (145, 173, 178, 194, 195, 197, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 221, 227, 245, 254, 255, 257, 269, 288, 289-320).

Mohammed ve Dahham (321) sentezlediği 2-(2-benzilidenhidrazinil) benzaksazol türevi bileşiklerin IR spektrumlarında $1610-1652\text{ cm}^{-1}$ 'de C=N gerilim, $1430-1596\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik C=C gerilim, $3055-3070\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H gerilim, $3194-3400\text{ cm}^{-1}$ 'de N-H geilim, $2833-2940\text{ cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H gerilim ve $1227-1376\text{ cm}^{-1}$ 'de C-N gerilim titreşimlerine ait piklerin görüldüğünü bildirmiştir (Şekil 2.123).



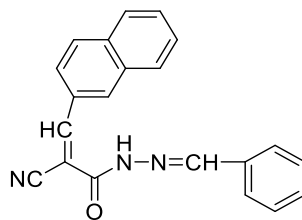
Şekil 2.123. Benzoksazol içeren hidrazon türevi.

Karaman ve ark. (322) N'-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzohidrazidin IR spektrumunda C=N gerilim $1630-1667\text{ cm}^{-1}$ 'de, C=O grubunun $1643-1667\text{ cm}^{-1}$ 'de, N-H gerilim titreşimlerinin $3150-3370\text{ cm}^{-1}$ 'de karakteristik pikler verdiğini belirtmiştir (Şekil 2.124).



Şekil 2.124. Piperidin içeren hidrazon bileşiği.

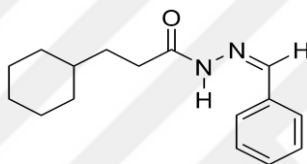
N'-Benziliden-2-siyano-3-(2-naftil)akrilohidrazitin IR spektrumunda 2255 cm^{-1} 'de C≡N, 1537 cm^{-1} 'de C=C, 1591 cm^{-1} 'de C=N, 3411 cm^{-1} 'de N-H ve 1661 cm^{-1} 'de C=O gerilim titreşimlerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (323) (Şekil 2.125).



Şekil 2.125. N'-Benziliden-2-siyano-3-(2-naftil)akrilohidrazin.

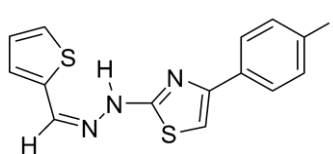
¹H- NMR Spektrumları

N'-Benziliden-3-sikloheksilpropiyohidrazit türevi hidrazon bileşiğinin DMSO-*d*₆ da alınan ¹H-NMR spektrumunda NH protonunun *syn/anti* izomerisinden dolayı 11.19 ve 11.35 ppm'de, iki ayrı singlet olarak 1H integrasyonunda görüldüğü belirtilmiştir (92) (Şekil 2.126).



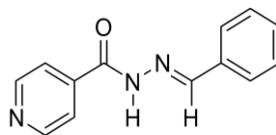
Şekil 2.126. Sikloheksil taşıyan hidrazon.

Secci ve ark. (232) N'-(4-(4-iyodofenil)tiyazol-2-il)-2-(tiyofen-2-il-metiliden)hidrazin yapısındaki hidrazon türevi bileşiğin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda NH protonunun 12.23 ppm'de geniş singlet olarak görüldüğünü, azometin grubuna ait CH protonunun ise 8.20 ppm'de singlet olarak gözlendiğini bildirmiştir (Şekil 2.127).



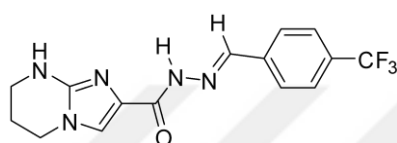
Şekil 2.127. N'-(4-(4-iyodofenil)tiyazol-2-il)-2-(tiyofen-2-il-metilen)hidrazin.

Sıddiqui ve ark. (324) N'-benzilidenizonikotinohidrazit türevi hidrazon bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda NH protonunun 12.02 ppm'de, azometin grubuna ait CH protonunun ise 8.48 ppm'de singlet olarak gözlendiğini bildirmiştir (Şekil 2.128).



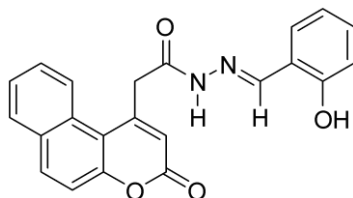
Şekil 2.128. Nikotinik asit içeren hidrazon bileşiği.

N'-(4-Triflorometilbenziliden)-5,6,7,8-tetrahidroimidazozo[1,2-a]pirimidin-2-karbohidrazit yapısındaki bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarında N-H protonu 11.26 ppm'de, azometin grubuna ait CH protonunun 8.52 ppm'de singlet olarak gözlendiği belirtilmiştir (177) (Şekil 2.129).



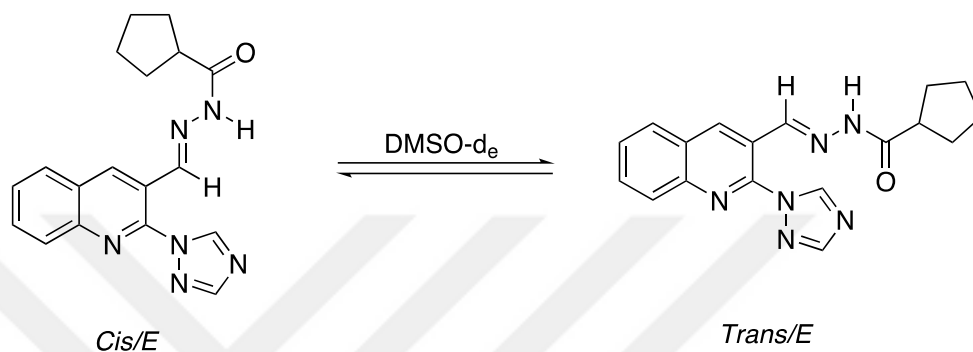
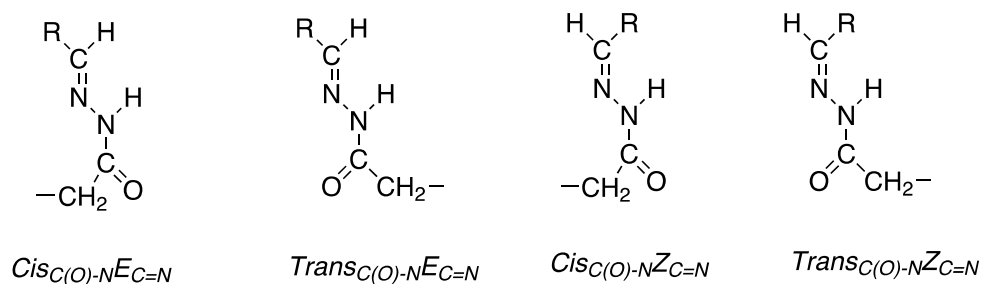
Şekil 2.129. 4-Triflorometilbenziliden-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-karbohidrazit yapısı.

Elsayed ve ark. (299) (*E*)-N'-(2-hidroksibenziliden)-2-(3*H*-benzo[f]kromen-4-il)asetohidrazidin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumunda N-H protonunun 9.0 ppm'de, azometin grubuna ait CH protonunun ise 8.6 ppm'de singlet olarak görüldüğünü bildirmiştir (Şekil 2.130).



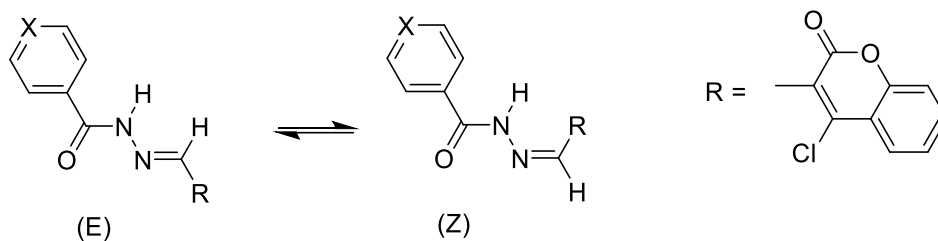
Şekil 2.130. (*E*)-N'-(2-hidroksibenziliden)-2-(3*H*-benzo[f]kromen-4-il)asetohidrazit yapısı.

N-Açıl ve N-aroilhidrazonların -CH=N- çift bağı ve amit yapısından (HN-C=O) dolayı *E/Z* ve *cis/trans* izomerlerin karışımları halinde bulunduğu, DMSO- d_6 da alınan ^1H -NMR da bileşiklerin katı fazda sadece *E* konfigürasyonunu gösterdiği, *Z* izomerde görülen sterik engellemenin yapının kompaktlığını azaltması nedeniyle daha düşük oranda bulunduğu bildirilmiştir (325) (Şekil 2.131).



Şekil 2.131. N-Açıl/Aroil hidrazonlarda izomeri.

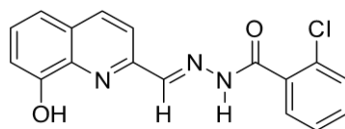
Angelova ve ark. (326) kumarin türevi hidrazonlar üzerinde yaptığı çalışmada bileşiğin en kararlı izomer formunun imin yapısı kaynaklı *E* izomeri olduğunu ve amit etrafında antiperiplanar konformasyonu tercih ettiğini bildirmiştir (Şekil 2.132).



$X = CH, C-OH, N$

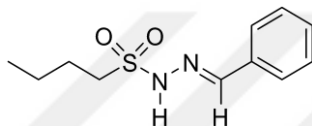
Şekil 2.132. Kumarin içeren hidrazonlarda izomeri.

Yu ve ark. (179) *N'*-(8-hidroksikinolin-2-il-metiliden)-2-klorobenzohidrazidin dötoro kloroform ($CDCl_3$) içinde alınan ^1H -NMR spektrumunda NH protonunun her iki izomerden dolayı 9.90 ve 9.87 ppm'de singlet olarak iki pik olarak, azometin grubuna ait metin protonu sinyalinin ise 8.49 ve 8.30 ppm'de benzer şekilde iki pik olarak singlet olarak gözlemlendiğini bildirmiştir (Şekil 2.133).



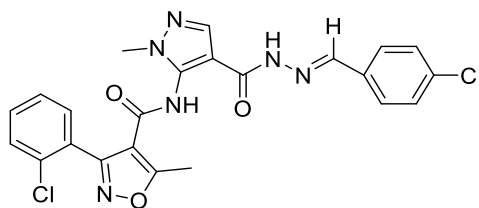
Şekil 2.133. N'-(8-hidroksikinolin-2-metiliden)-2-klorobenzohidrazit yapısı.

Cunha ve ark. (235) sülfonil hidrazonların ^1H -NMR spektrumlarında hidrazon protonlarının tek bir pik verdiğini ve bunun bileşiğin çözelti içinde tek bir stereoizomer olarak elde edildiğini gösterdiğini belirtmişlerdir. Buna göre NH protonu CDCl_3 içinde 8.35 ppm'de görülürken azometin grubuna ait CH protonu 7.86 ppm'de singlet olarak görülmektedir (Şekil 2.134).



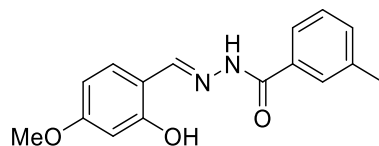
Şekil 2.134. Sülfonil hidrazon türevi.

Yang ve ark. (230) sentezledikleri pirazol içeren hidrazon türevi bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda 11.54 ppm'de pirazole bağlı NH grubunun, 10,32 ppm'de pirazolün üç numaralı konumundaki amide bağlı N-H protonları ve 8.31 ppm'de $\text{N}=\text{CH}$ grubunun görüldüğünü belirtmiştir (Şekil 2.135).



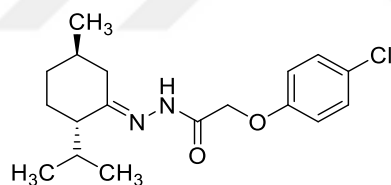
Şekil 2.135. İzoksazol içeren hidrazon bileşiği.

Liu ve ark. (311) üzerinde çalıştığı N'-(2-hidroksi-4-metoksibenziliden)-3-metilbenzohidrazit türevinin ^1H -NMR spektrumunda O-H protonunun 12.20 ppm'de, aromatik protonların 8.87-7.36 ppm'de, N-H protonunun 11.58 ppm'de, fenil halkasındaki CH_3 protonlarının 2,31 ppm'de, OCH_3 protonlarının ise 3.75 ppm'de görüldüğünü bildirmiştir (Şekil 2.136).



Şekil 2.136. N'-(2-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-3-metilbenzohidrazit yapısı.

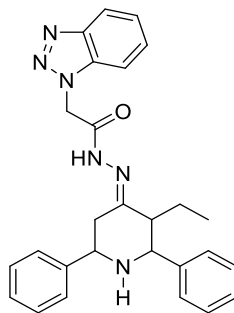
Nesterkina ve ark. (319) N'-[(2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilsikloheksiliden]-2-(4-klorofenoksi)-asetohidrazit bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda CH₂ protonlarının 4.58/4,62 ppm'de, N-H protonlarının 10.34/10.51 ppm aralıklarında iki ayrı singlet olarak gözlemlendiğini bildirmiştir. DMSO-*d*₆ gibi polar aprotik çözücülerde hidrazon bileşiklerinin CH₂ (metilen) ve N-H (imin) protonlarının kimyasal kaymalarından anlaşılacağı üzere *cis* ve *trans* amit konformer özelliği gösterdiği, *cis* formun C=O---H-N stabilizasyonundan dolayı daha çok görüldüğü, *trans* konformerine ait metilen grubunun ise yukarı bölgede çıktığı bildirilmiştir. Araştırmacılar hidrazonların *Z/E* geometrik izomerlerini ayırt etmek için iyon hareketliliği-tandem kütle spektrometrisi (IM-MS)/MS analizini uygulamışlardır (Şekil 2.137).



Şekil 2.137. N'-[(2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilsikloheksiliden]-2-(4-klorofenoksi)-asetohidrazit yapısı.

¹³C –NMR Spektrumları

Pillai ve ark. (305) sentezlediği N'-(3-etil-2,6-difenilpiperidiniliden)-N-(2-benzotriazol-1-ilasetil) hidrazinin ¹³C-NMR'da spektrumunda amit karbonunun 167.6 ppm'de, fenil halkasındaki karbon atomlarının sırasıyla 142.2 ppm'de ve 142.6 ppm'de görüldüğünü, ¹³C-NMR spektrumunun karakteristik piki olan imin karbonunun ise 156.2 ppm'de rezonans olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.138).

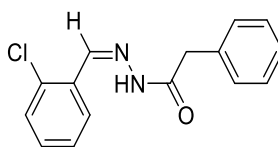


Şekil 2.138. N'-(3-Etil-2,6-difenilpiperidiniliden)-N-(2-benzotriazol-1-ilasetil) hidrazin yapısı.

Mohammed ve Dahham (321) tarafından sentezlenen benzoksazol hidrazon türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumunda 133.29 ppm'de $\text{N}=\text{C}-\text{C}$ pikinin, 169.13 ppm'de $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ pikinin, 122.82-131.23 ppm'de ise $\text{C}=\text{C}$ pikinin gözlemlendiği belirtilmiştir (Bkz. Şekil 2.123).

Kütle Spektrumları

Rathore ve Jadon'un sentezlediği (221) N'-(2-klorobenziliden)-2-fenilasetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin (M^+) pikinin 279, temel pikin ise 261.1 m/e değerinde olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.139).



Şekil 2.139. N'-(2-Klorobenziliden)-2-fenilasetohidrazit.

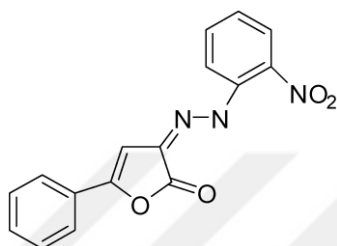
Nesterkina ve ark. (319) N'-[(2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilsikloheksiliden]-2-(4-klorofenoksi)-asetohidrazit bileşiğinde *Z/E* izomerlerin farklı parçalanmalara sahip olduğunu, *Z* izomerlerinde sterik engelleme sonucu yapı kompaktlığının azalması sonucu parçalanmanın daha az olduğunu bildirmiştir (Bkz. Şekil 2.137).

Hidrazonlar üzerinde yapılan başka çalışmalarda da *E*-formun daha kararlı olduğu bildirilmiştir (251, 254, 327, 328).

X-Işınları Kristalografi Analizleri

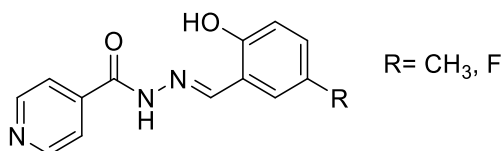
Literatürlerde değişik hidrazon türevleri üzerinde X-ray yapı tayini çalışmaları bulunmaktadır (238, 312, 329-335).

Maiorova ve ark. (238) 3-[N'-(2-nitrofenil)hidrazono]-5-fenil-3*H*-furan-2-on bileşiğinin etil asetatdan kristallendirdikleri kristali üzerinde Bruler APEX-II CDD difraktometresi ile yaptıkları kristalografik analiz sonucu N-N ve C=N bağının 1.3437 ve 1.2984 Å interatomik uzunluğuna karşılık geldiğini bulmuştur (Şekil 2.140).



Şekil 2.140. 3-[N'-(2-Nitrofenil)hidrazono]-5-fenil-3*H*-furan-2-on.

Chainok ve ark. (336) (*E*)-N'-(2-hidroksi-5-süstitüe-benziliden) izonikotinohidrazit bileşiğinin yapısını tek kristal x-ışını kırımı ile karakterize etmiş, bileşiklerin düzlemsellikten biraz saptığını, Rms sapmalarının sırasıyla 0.145 Å ve 0.110 Å olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.141).



Şekil 2.141. (*E*)-N'-(2-hidroksi-5-süstitüe-benziliden)izonikotinohidrazit bileşiği.

Ayrıca C=N çift bağının *E*-konfigürasyonu gösterdiği, O-H...N arasında molekül içi hidrojen bağı olduğu, izonikotinoil halkası ile metil fenol ya da florofenol halkası arasındaki hidrojen bağı dihedral açılarının sırasıyla 10.49 Å, 9.43 Å olduğu, N-H....N arasındaki hidrojen bağlarının zikzak zincirler oluşturduğu ve zincirin zayıf olduğu ve üç boyutlu supramoleküler mimaride C-H....O hidrojen bağları sonucu bitişik zincirlerin paralel tabakalar oluşturduğu tespit edilmiştir (336).

2.2.4. Biyolojik Özellikleri

Hidrazonlar taşıdıkları azometin ($-\text{NHN}=\text{CH}-$) grubundan dolayı kompleks oluşturmada, monoamin oksidaz enzim inhibitörü (52, 61, 211, 312, 337-341), antikonvülsan (208, 237, 342-344), antidepresan (339-341), analjezik (212, 221, 345), antienflamatuar (222, 346-348), antimikrobiyal (145, 234, 293, 296, 308, 317, 321, 323, 327, 329, 349-369), antitrombosit (370, 371), vazodilatör (204, 372), antiviral (373-376), antikanser (193, 197, 358, 377, 378), antitüberküloz (241, 379, 380, 381), antioksidatif (140, 179, 304, 322, 327, 382-385), antidiyabetik (243, 285, 327), antimalaryal (205, 386) ve antiplatelet (387) gibi farklı biyolojik etkiler göstermede hedef bileşikler olup, çok sayıda heterosiklik bileşiğin yapısında yer almışlardır (170, 173, 177, 338, 340). Fizyolojik aktiviteleri nedeniyle herbisit, böcek öldürücü ve bitki büyümesini uyarıcı olarak da kullanıldıkları bildirilmiştir. Diğer taraftan hidrazonlar sentetik olarak endüstride plastikleştirici, polimer stabilize edici ve polimerizasyon başlatıcı olarak da kullanılmaktadır (170).

Hidrazonlar ve Metal Kompleksleri

İnsan vücudunda çok bulunan demir (Fe^{+3}), çinko (Zn^{+2}) ve bakır (Cu^{+2})'ın farklı oksidasyon durumlarına sahip olmaları ve vücuttaki redoks enzim sistemlerinde biyolojik olarak güçlü ve aktif rol oynamaları metal kompleksleri konusunda geniş çapta çalışılmasını sağlamış ve bu alan modelleme çalışmalarının temelini oluşturmada birçok araştırmacıya yol gösterici olmuştur (290, 291, 388, 389).

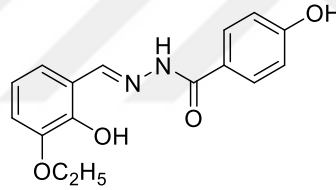
Metaller ile yapılan komplekslerde öne çıkan diğer bir grup da molibden (Mo^{+1}) ve vanadyum (V^{+2}) ile kompleksleridir. Bunlardan vanadyum koordinasyon bileşikleri biyolojik reaksiyonlarda önemli bir rol oynar ve katalitik olarak gerçekleştirilen redoks reaksiyonlarında rolleri büyüktür (313, 362, 365, 367, 369, 390-392).

Araştırmacılar aynı zamanda nikel (Ni^{+2}), gümüş (Ag^{+1}), kobalt (Co^{+2}), mangan (Mn^{+3}), platin (Pt^{+1}) ile kompleks yapabilen hidrazonların da canlıda tespiti ve aktivitesi üzerinde kapsamlı şekilde çalışmışlardır (254, 255, 310, 364, 377, 393-398).

Antikanser-Sitotoksik Etkileri

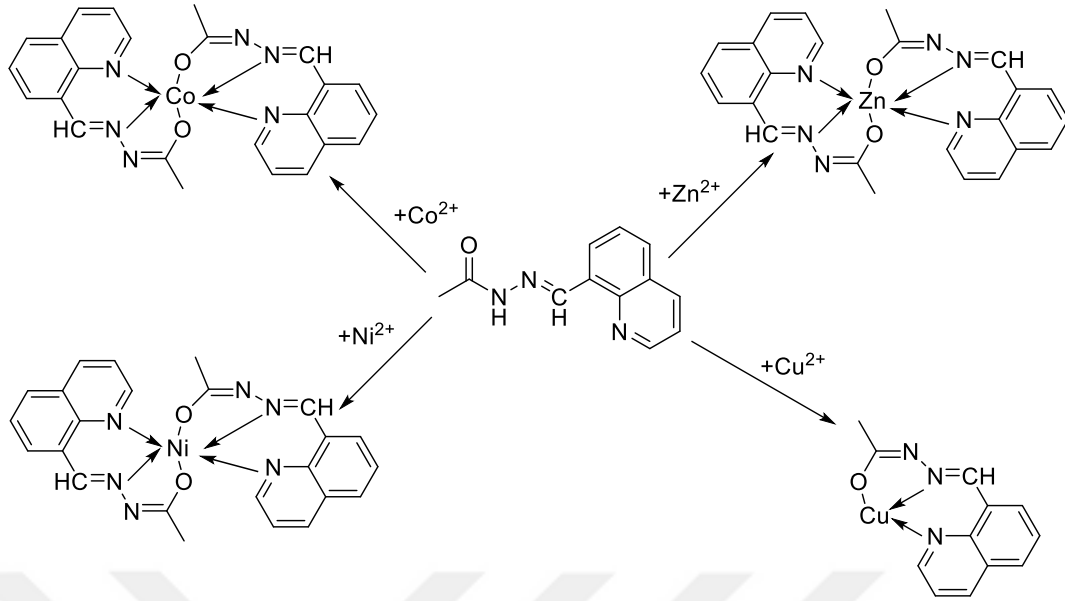
Günümüzde antikanserojen olarak kullanılan ilaçların hedefe yöneliminin azlığı, direnç gelişimi ve yüksek toksisiteyi araştırmacıları DNA ile elektrostatik etkileşim yoluyla kovalent olarak bağlanan ve interkalasyon yapan ligand bazlı kompleks ya da şelat ilaçlara yöneltmiştir. Antikanser etkili ilaçlardan platin türevlerinin DNA ve proteinlerle kompleks oluşturarak etkilerini göstermesi potansiyel bir alternatif olarak palladyum Pd (II) iyonu kompleksinin geliştirilmesini sağlamış ve her ikisinin de benzer sitotoksikite gösterdiği ve standart olarak kullanılan cisplatin ve benzerlerinden daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (395).

Araştırmacılar tarafından N'-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzoik asit hidrazidin palladyum ile yaptığı kompleksin insan serviks karsinomu (HeLa) ve MCF-7 hücreleri üzerinde 3,4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) yöntemi ile sitotoksik etkisine bakılmış ve kompleksin liganddan daha etkili olsa da standart cisplatinden daha az aktif olduğu bildirilmiştir (399) (Şekil 2.142).



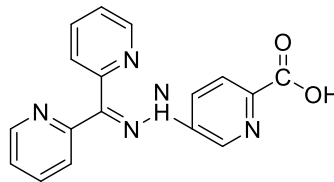
Şekil 2.142. HeLa, MCF-7 hücre hatlarında sitotoksik etkili N'-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzoik asit hidrazit.

Wu ve ark. (310) kinolin içeren asetil hidrazonların Co^{+2} , Ni^{+2} , Zn^{+2} , Cu^{+2} iyonları ile yaptığı komplekslerin stabil olduğunu belirlemiştir. Ayrıca HeLa hücrelerini belirlemede Zn^{+2} ile yapılan kompleksin kolay bulunur, ucuz ve seçici olması nedeni ile floresan kemosenör olarak kullanımının önceliğini bildirmişlerdir (Şekil 2.143).



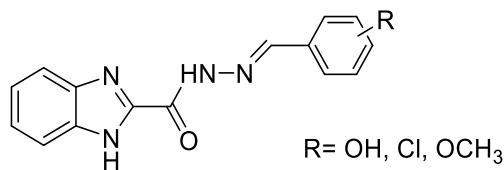
Şekil 2.143. N'-(Kinolin-8-il-metilen)asetohidrazit bileşiğinin metaller ile yaptığı kompleksler.

Neoplastik hücrelerin büyümeleri için normalden daha yüksek demir ve bakır konsantrasyonuna ihtiyaç duyması Fe-Cu şelatörlerinin geliştirilmesini umut verici bir antikanser stratejisi haline getirmiştir. Buna göre Fe-şelatör olan triapin ve di-2-piridil keton ile 5-hidrazinopiridin-2-karboksilik asit arasında oluşan hidrazon birçok kanser türüne karşı belirgin şekilde antitümör aktivite göstermiştir (400) (Şekil 2.144).



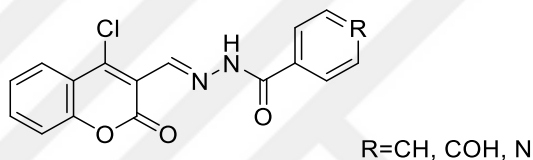
Şekil 2.144. Piridin yapısı taşıyan hidrazon bileşiğinde antitümör aktivite.

Onnis ve ark. (401) benzimidazol hidrazon türevlerinin Murin lösemi (L1210), İnsan T hücreli lenfoma (CEM), HeLa ve insan pankreas karsinomu (Mia-Paca-2) hücrelerinde belirgin antiproliferatif aktivite gösterdiklerini, OH süstitüentinin etkiyi güçlendirdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.145).



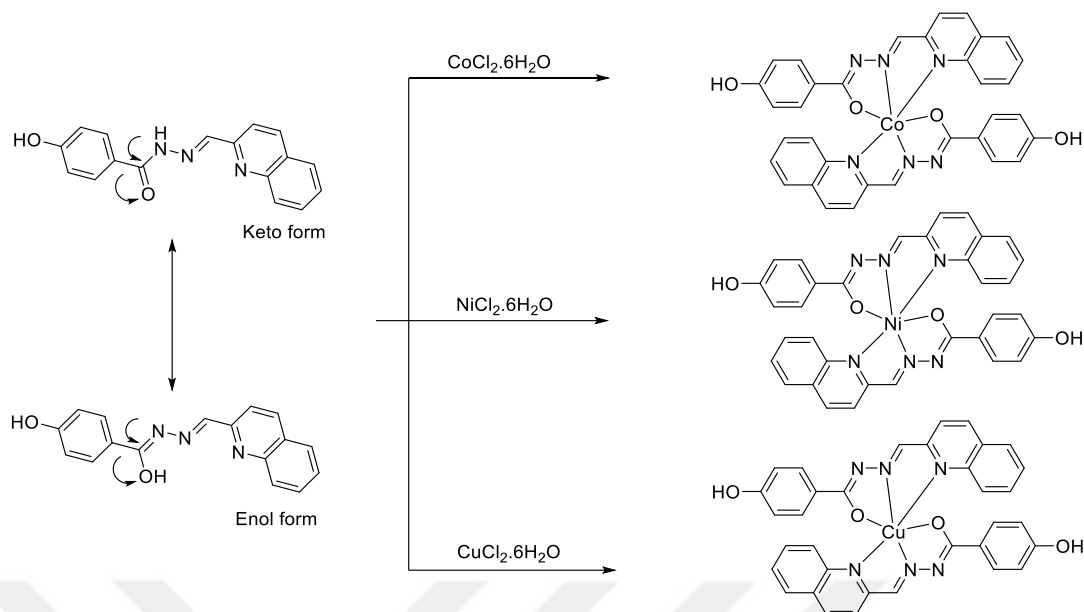
Şekil 2.145. L1210, CEM, HeLa hücre hatları üzerinde etkin olan benzimidazol içeren hidrazon türevleri.

Angelova ve ark. (326) kumarin türevi hidrazonların antikanser etkisini akut miyeloid lösemi (H260), lösemi (SKW-3-T, KE-37), kronik miyeloid lösemi (K562) ve meme adenokarsinomu (MDA-MB-231) hücrelerini kullanarak değerlendirmiş ve bu türevlerin standart melfalandan daha yüksek antiproliferatif etki gösterdiğine, buna da hidrazondaki yüksek azot içeriğinin neden olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.146).



Şekil 2.146. Antiproliferatif etki gösteren kumarin türevi hidrazonlar.

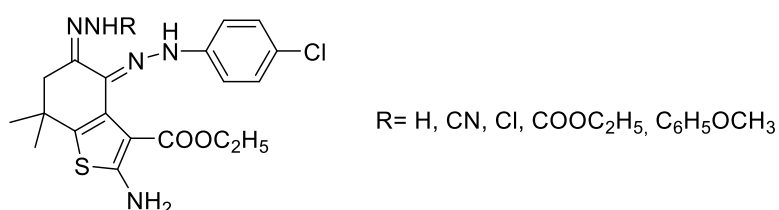
Hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) düzeyinin kanser oluşumunda önemli rol oynadığı bilgisi üzerine Du ve ark. (402) (E) N'-(kinolin-2-il-metilen)-4-hidroksibenzohidrazidin Co⁺², Ni⁺² ve Cu⁺² ligandları ile oluşturdukları heterosiklik hidrazon ligand komplekslerinin etkilerini incelemiş ve bileşiğin bakır kompleksinin kanser hücreleri üzerinde mikromolar düzeyde toksisite göstererek ROS düzeyi üzerinde yüksek etkiye sahip olduğunu, bunun da antitümoral etkiyi artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca bakır ligandının apoptotik proteinlerden kaspaz-7 ve kaspaz-3'ün aktivasyonu ile mitokondriyal disfonksiyona yol açarak hücrelerde antiapoptotik ve proapoptotik proteinlerin ekspresyonunu düzenlediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.147).



Şekil 2.147. Kinolin içeren hidrazon bileşiği ve metal kompleksleri.

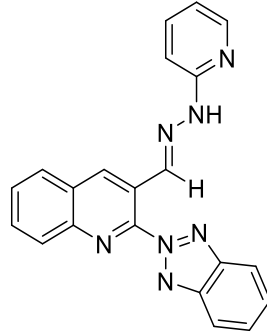
Hidrazonların antikanser aktivite için önemli farmokofor grup olduğu ve o-/p-hidroksi benzhidrazidlerin monoamin oksidaz, epoksit hidrolaz, katepsin gibi enzim kaynaklı tümörlerin inhibisyonunda öne çıktığı bildirilmiştir (275).

Mohareb ve ark. (403) sentezlediği bir seri etil 4-[2-(4-klorofenil)hidrazono]-5-sübstitüe hidrazono-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2-amino-benzotiyofen-3-karboksilat türevlerinin sitotoksik etkilerini *in vitro* şartlarda PC-3 ve C-metkinaza bağımlı insan karaciğer (A549, SMMC-7721), insan kolon (HT-29), insan mide (MKN-45), insan glioblastoma (487MG) kanser hücre hatlarına karşı incelemiş, özellikle prostat kanserine karşı yüksek oranda tirozin kinaz inhibisyonu yaparak güçlü antiproliferatif aktivite sergilediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.148).



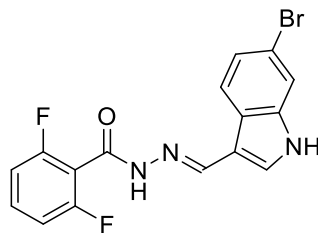
Şekil 2.148. PC-3 hücre hattı üzerinde etkili tetrahydrobenzotiyofen yapısı taşıyan hidrazon türevleri.

Korcz ve ark. (325) aşağıda formülü gösterilen hidrazon türevinin insan pankreas (DAN-G) ve insan serviks (SISO) kanser hücre hatlarında güçlü sitotoksik etkiyi gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.149).



Şekil 2.149. DAN-G, SISO hücre hattında etkin olan kinolin hidrazon türevi.

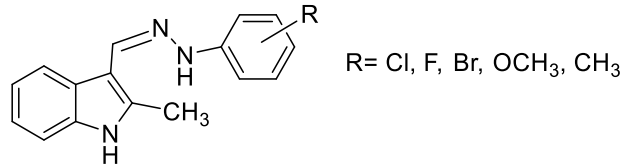
Yeni nesil kanser kemoterapötiklerinin kanser hücrelerindeki mitokondriyi hedeflemeleri hidrazit-hidrazon bazlı küçük moleküllerin bu etkiyi gösterip, göstermeyeceğini düşündürmüş ve yapılan çalışmada bu türevlerin mitokondriyal dış zar geçirgenliğini uyararak antiapoptatik B hücreleri CLL/ lenfoma 2 proteinlerini inhibe ettiği, bunu proapoptatik sitokrom C hücrelerinin birikiminin takip ettiği ve bu yolla kanser hücre ölümünün tetiklendiği bildirilmiştir. Ayrıca HCT-116 kolon kanser hücreleri üzerinde toksisite oluşturmaya rağmen fibroblast hücrelerini koruduğunu ve zarar vermediğini göstermiştir. Bu kapsamda N'-(6-bromoindol-3-il-metiliden)-2,6-diflorobenzohidrazidin mitokondri üzerinde etkili olacak yeni kanser aday adayı molekül potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (200) (Şekil 2.150).



Şekil 2.150. HCT-16 hücre hattı üzerine etkili N'-(6-bromoindol-3-il-metiliden)-2,6-diflorobenzohidrazit.

Özcan-Sezer ve ark. (404) 2-metilindol-3-karbaldehitin fenil hidrazinle oluşturduğu hidrazon türevlerinin insan meme kanser hücreleri (MCF-7 BUS)

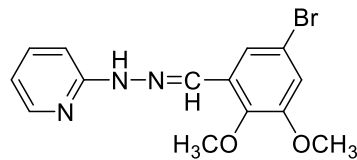
üzerinde aromataz inhibisyonuna bakmış ve fenil halkasındaki p-Cl grubunun en güçlü etkiyi gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.151).



Şekil 2.151. MCF-7 BUS hücre hattı üzerinde etkili olan indol taşıyan hidrazon türevleri.

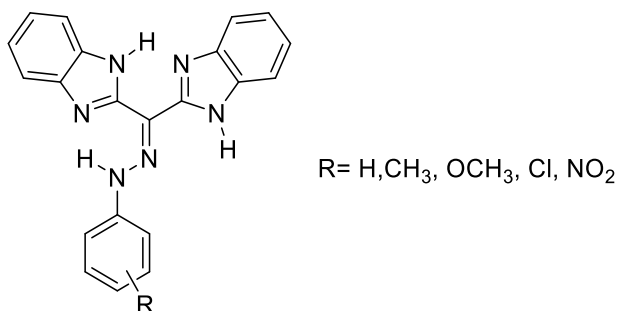
Du ve ark. (405) tarafından hidrazin ile NPHF/D olarak isimlendirilen tümör hedefli nanopartiküller birleştirilerek reseptör hedefli, pH'a duyarlı, kansere karşı optimal terapötik etki elde edebileceği düşünülen nanoparçacıklı bir bileşik sentezlenmiş ve folat reseptör bloke edici etkisi *in vitro* olarak çalışılarak NPHF/D nanoparçacıklı molekülün dikkat çekici şekilde tümör büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir.

Noma ve ark. (382) N'-(5-bromo-2,3-dimetoksibenziliden)piridin-2-il-hidrazin türevlerinin MCF-7, kolon kanser (CaCo-2) hücreleri üzerinde cisplatinden daha güçlü antikanser etki sergilediğini bildirmiştir (Şekil 2.152).



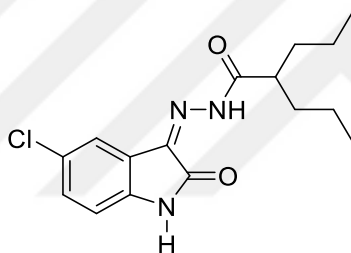
Şekil 2.152. MCF-7 ve CaCO-2 hücre hatlarında etkili piridil-hidrazon türevleri.

Stýskala ve ark. (406) benzimidazol taşıyan hidrazon türevlerinin kolon kanseri hücreleri (HCT 116) üzerinde sitotoksik aktivitesini incelemiş, incelenen bileşiklerden çoğunun referans bileşikten 2-10 kata daha etkili olduğunu ve fenil üzerindeki metil/metoksi süstitüentinin aktiviteyi ciddi ölçüde artırdığını bildirmişlerdir (Şekil 2.153).



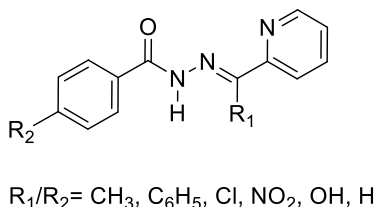
Şekil 2.153. HCT116 hücre hatları üzerinde etkili benzimidazol yapısı taşıyan hidrazon türevleri.

El-Faham ve ark. (407) (Z) N'-(5-kloro-2-oksoindol-3-iliden)-2-propilpentahidrazidin sitotoksik aktivitesini insan karaciğer (HepG2), insan böbrek (HEK293) kanser hücre hatlarında incelemiş ve yapıdaki valproik asit kısmının seçiciliği, indol kısmındaki 5 kloro sübstitüentinin ise aktiviteyi artırdığını belirtmiştir (Şekil 2.154).



Şekil 2.154. Sitotoksik etkili N'-(5-Kloro-2-oksoindol-3-iliden)-2-propilpentahidrazit.

Ferreira ve ark. (359) üzerinde çalıştığı benzohidrazitlerin sitotoksik etkilerini MCF-7 ve HCT 116 hücre hatları üzerinde değerlendirmiş ve her iki türevin de güçlü ve seçici sitotoksik etki gösterdiklerini bildirmiştir (Şekil 2.155).



Şekil 2.155. Sitotoksik etkili piridin türevi hidrazonlar.

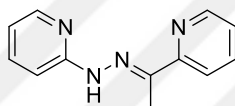
Alam ve Lee (298) (E)-N'-benzilidenbenzohidrazit türevlerini doksorubisin standardına karşı akciğer kanseri (A549), yumurtalık kanseri (SK-OV-3), cilt kanseri

(SK-MEL-2) ve kolon kanseri (HCT-15) hücre hatlarında değerlendirmiş ve sitotoksik aktivite çalışmasında fenil halkasındaki orta/para pozisyonunun etki için önemli olduğunu, elektronegatif sübstitüentlerin ve meta substitüsyonun etkiyi azalttığını bildirmiştir (Şekil 2.156).



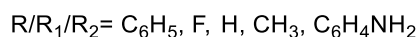
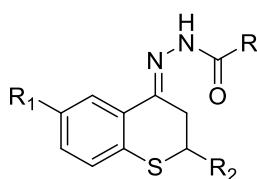
Şekil 2.156. Sitotoksik aktivite gösteren benziliden benzohidrazit türevleri.

Bir başka çalışmada 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazinil)piridinin çinko kompleksinin hepatosellüler HepG2 karşı düşük sitotoksositeye sahipken, Cu II komplekslerinin üstün sitotoksik aktivite sergilediği bildirilmiştir (307) (Şekil 2.157).



Şekil 2.157. HepG2 hücre hatlarında etkili 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazinil)piridin.

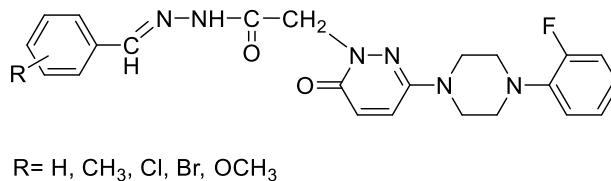
Vargas ve ark. (408) tiyokrom-4-on hidrazon türevlerinin sitotoksik aktivitesini insan makrofaj (U-937ATCC CRL- 1593.2) hücrelerinde incelemiş ve *in vitro* şartlarda bütün bileşiklerin amfoterisin-B'den daha az etkili ancak daha seçici olduğunu bulmuşlardır (Şekil 2.158).



Şekil 2. 158. Sitotoksik etkili bazı tiyokrom-4-on hidrazon türevleri.

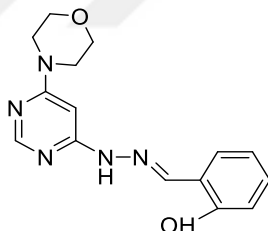
Özdemir ve ark. (398) aşağıda formülü gösterilen hidrazon türevlerinin karaciğer kanser hücreleri (HEP33), insan fibroblas hücreleri (SHSY5Y) üzerindeki aktivitesini incelemişler ve bileşiklerin her iki hücre hattı için düşük

konsantrasyonlarda etkili olduğunu ve R grubu olarak metoksi gibi güçlü elektron verici grupların sitotoksik etkiyi arttırdığını bildirmişlerdir (Şekil 2.159).



Şekil 2.159. HEP33 ve SHSY5Y hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösteren piridazinon taşıyan bazı hidrazon türevleri.

Khazir ve ark. (215) sentezlediği pirimidin hidrazon analoglarının sitotoksik etkilerini kolon kanseri (HCT-1, HCT-15 ,HT-29), MCF-7, prostat kanseri (PC-3) ve CNS kanseri (SF268) hücre hatlarında MTT yöntemi ile taramış, benzen halkasının etki için önemli olduğunu ve N'-[(6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-2-hidroksibenzilidenhidrazin molekülünün sırasıyla HT-29, HCT-15 ve MCF-7 hücre hatlarında gösterdiği 0.76, 2.6 ve 3.2 mikromolar IC₅₀ değeri ile güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.160).



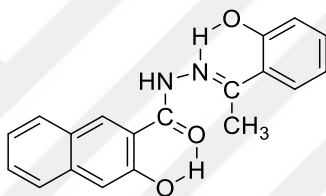
Şekil 2.160. HT-29, HCT-15 ve MCF-7 hücre hatlarında sitotoksik etki gösteren N'-[(6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-2-hidroksibenzilidenhidrazin bileşiği.

Antibakteriyel-Antifungal Etkileri

Hidrazonlar üzerinde antibakteriyel çalışmalar 1983 yılından itibaren hızla artmaya başlamış ve arilhidrazonlar güçlü koordinasyon yeteneği, mükemmel biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilaç ve analitik alanlarda daha fazla dikkat çekmişlerdir. Hidrofilik gruplar içeren arilhidrazonlar özellikle hedef bileşikler olmuş, bunların bizmut, vanadyum, molibden, kadmiyum ile yaptığı komplekslerin hidrazon ligandlarından daha etkin antibakteriyel etki gösterdiği ve antibakteriyel etkinin F, Cl,

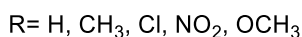
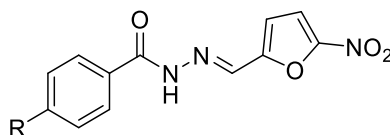
Br, I süstitüsyonuna bağı olarak elektronegatiflik arttıkça arttığı bildirilmiştir (349, 394, 409-411).

Zaky ve ark. (290) tarafından yapılan çalışmada o-hidroksiasetofenon [N-(3-hidroksi-2-naftoil)] hidrazonunun nikel, bakır ve çinko ile yapılan komplekslerinin antifungal ve antibakteriyel aktivitesine bakılmış, bakır kompleksinin 1,5 mg/ml konsantrasyonda *Aspergillus* türlerine karşı %96 etki ile en aktif bileşen olduğu, benzer şekilde aynı kompleksin *Stemphylium* türlerine karşı yüksek aktivite gösterdiği (%94), bütün komplekslerin *Aspergillus türlerine* karşı mikonazolden daha etkili olduğu belirtilmiştir. Hazırlanan komplekslerin *E.coli* ve *Clostridium* türlerine karşı antibakteriyel aktivitesi incelendiğinde komplekslerin 2.0 mg/ml konsantrasyonda *Clostridium* türlerine karşı daha etkin olduğu bulunmuştur (Şekil 2.161).



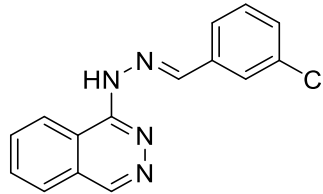
Şekil 2.161. Antifungal ve antibakteriyel etkili o-hidroksiasetofenon [N-(3-hidroksi-2-naftoil)]hidrazon.

De Oliveira ve ark. (203) sentezlediği N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)-4-süstitübenzohidrazit ile *S. aureus* üzerinde yaptığı antibakteriyel aktivite çalışmasında tüm bileşiklerin referans olarak kullanılan kloramfenikolden daha aktif olduğunu ve bileşiklerin aktiviteleri arasındaki farka fenil halkasının para pozisyonunda bulunan elektron veren ve çeken grupların neden olduğunu, ayrıca etkide lipofilikliğin de önemli olduğunu belirtmiştir (Şekil 2.162).



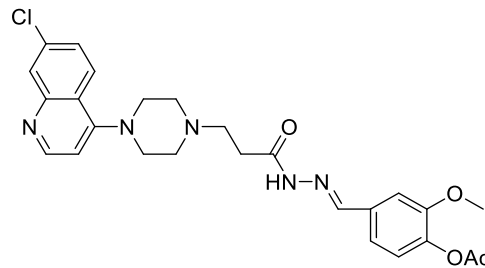
Şekil 2.162. *S. aureus* üzerinde etki gösteren N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)-4-süstitübenzohidrazit.

Bakale ve ark. (412) 3-klorobenzaldehit ile hidralazinden hazırladıkları hidrazonun kobalt, nikel, bakır ve çinko komplekslerinin dış çürümesine neden olan Gr+ *Streptococcus mutans* ve *Enterococcus faecalis* türlerine karşı siprofloksasin standardına kıyasla mükemmel etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.163).



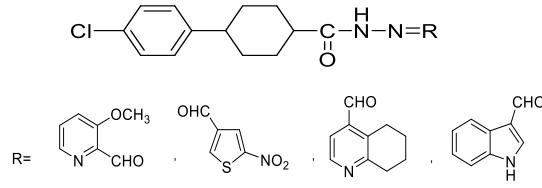
Şekil 2.163. *S. mutans* ve *E. faecalis*'e etkili hidralazin taşıyan 3-klorobenziliden hidrazin bileşiği.

Entamoeba histolytica ve *Plasmodium falciparum* dünyada 1 milyondan fazla insanı etkileyen, yılda dört milyon kişinin ölümüne neden olan dizanteri ve sıtma kaynaklarıdır. Antiprotozoal ajan olarak kullanılan ilk bileşikler kinolinlerdir. Araştırmacılar kinolinlerden türevledikleri N-açıl hidrazonlar üzerinde yaptıkları aktivite çalışmalarında (E)-N'-[3-(4-(7-kloro-4-kinolil)piperazin-1-il)propanoil]-3-metoksi-4-asetiloksibenzilidenhidrazinin metronidazolden daha etkili olduğunu bildirmiştir (210) (Şekil 2.164).



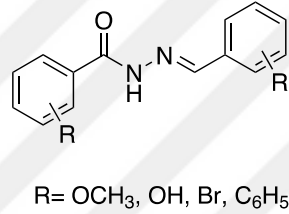
Şekil 2.164. Antiprotozoal etkili N'-[3-(4-(7-kloro-4-kinolil)piperazin-1-il)propanoil]-3-metoksi-4-asetiloksibenzilidenhidrazin.

N'-Ariden-4-(4-klorofenil)sikloheksan karbohidrazit türevlerinin siprofloksazin standardının kullanıldığı biyolojik aktivite çalışmasında gram negatif bakteriler olan *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı mükemmel antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir (351) (Şekil 2.165).



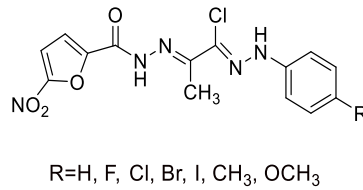
Şekil 2.165. Gr- bakteriler üzerine etkili N'-ariliden-4-(4-klorofenil)sikloheksan karbohidrazit türevleri.

Popiolek ve Biernasuik (413) N'-benziliden-3-sübstitüebenzhidrazit türevlerinin *B. subtilis* ATCC 633'e karşı yapılan bakterisit etki çalışmasında bileşiklerin sübstitüentlere (2-OH, 4-OCH₃/3-Br, 4-OCH₃/ 2-OH, 3,5-dilfenil) bağlı olarak sefuroksim ve ampisilinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.166).



Şekil 2.166. *B. subtilis* üzerinde etkili N'-benziliden-3-sübstitüebenzohidrazit türevleri.

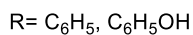
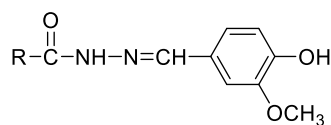
Aşağıda formülü verilen bileşiğin amfoterisin standardına karşı *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı 0.06-0.98 µg/ml minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri ile değişen derecelerde güçlü ve geniş spektrumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (352, 414) (Şekil 2.167).



Şekil 2.167. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *M. tuberculosis*'e karşı etkili olan nitrofuran taşıyan hidrazon türevleri.

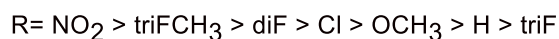
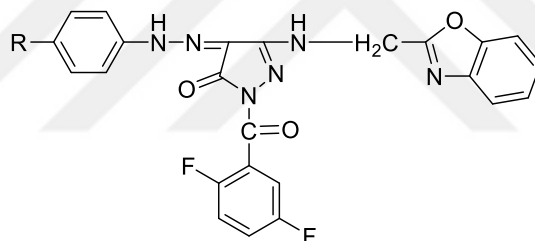
4-Hidroksi-3-metoksibenzaldehitten türevlendirilmiş aril hidrazonların *S. aureus* ATCC 9027, *E. coli* ATCC 2592, *P. aeruginosa* ATCC 9027 kültürleri üzerinde 50 µg/ml konsantrasyonda antimikrobiyal aktivitelerine bakılmış ve hidrazon

türevlerinin hidrazitlerden daha etkin olduğu ve etkinin hidroksi sübstitüsyonunun sayısı ve konumundan etkilendiği belirtilmiştir (202, 293, 415) (Şekil 2.168).



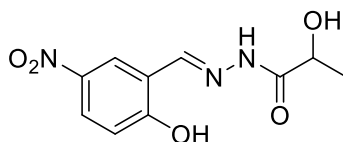
Şekil 2.168. *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*'ya karşı aktivite sergileyen aril hidrazon türevleri.

3-[[*(1H*-Benzoksazol-2-il)metil]amino]-1-(2,5-diflorobenzoyl)-4-(sübstitüefenil hidrazono)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on türevlerinin antiviral, antibakteriyel, antifungal ve antitüberküler etki gösterdiği, benzoksazol grubunun farmakoforik çekirdek olduğu ve kloromfenikol standardı ile *S. aureus* NCCS 2079, *Bacillus cereus* NCCS 2106 ve *E. coli* NCCS 2065'nin kullanıldığı aktivite çalışmasında nitro sübstitüsyonunun en yüksek aktiviteyi gösterdiği bildirmiştir (145) (Şekil 2.169).



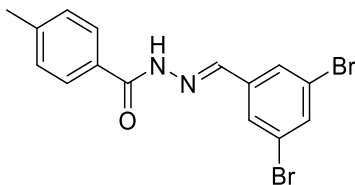
Şekil 2.169. *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli* üzerinde etkili 3-[[*(1H*-Benzoksazol-2-il)metil]amino]-1-(2,5-diflorobenzoyl)-4-(sübstitüefenil hidrazono)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on türevleri.

(*S*),(*E*)-*N'*-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)-2-hidroksi propiyohidrazidin *P. aeruginosa*'ya karşı etkili olduğu bildirilmiştir (416) (Şekil 2.170).



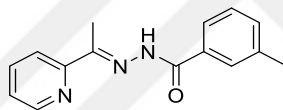
Şekil 2.170. *P. aeruginosa*'ya karşı etkili *N'*-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)-2-hidroksi propiyohidrazit.

N'-(3,5-Dibromobenziliden)-4-metilbenzohidrazit *S. aureus*, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'e karşı tetrasiklin referans standardına karşı incelenmiş ve brom süstitüsyonunun etkinin artışında önemli olduğu bildirilmiştir (296, 308, 350, 352, 353, 358) (Şekil 2.171).



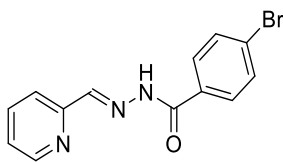
Şekil 2.171. N'-(3,5-Dibromobenziliden)-4-metilbenzohidrazit.

Wang ve ark. (314) tarafından yapılan diğer bir çalışmada N'-(1-(piridin-2-il)etiliden)-3-metilbenzohidrazidin bakır, çinko, vanadyum ile yaptığı komplekslerden bakır kompleksinin 0,30 µg/ml konsantrasyonda mükemmel etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.172).



Şekil 2.172. Antibakteriyel etkili piridin türevi açıl hidrazon.

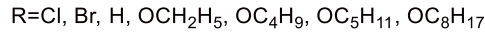
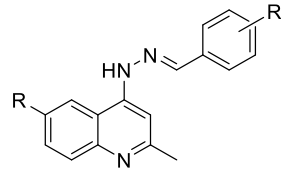
4-Bromo-N'-(piridin-2-il-metilen)benzohidrazidin kobalt ile yaptığı kompleksin *B. subtilis*'a karşı 1,2 µg/ml, *S. aureus*'a karşı 2,3 µg/ml MIC değerleri ile penisilin G'den daha yüksek aktivite gösterdiği belirtilmiştir (364) (Şekil 2.173).



Şekil 2.173. *B. subtilis* ve *S. aureus*'a karşı etkili hidrazon bileşiği.

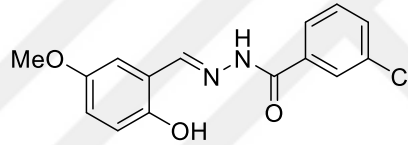
Kinolin bazlı hidrazonların gram pozitif *S. aureus*, *B. subtilis* ve gram negatif *E. coli*, *P. aeruginosa*'ya karşı 625-100 µg/ml konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Moleküler kenetleme çalışmalarında bileşiklerin DNA-

topoizomeraz-I'in aktif bölgesine bağlanarak etkileşim sağladığı bildirilmiştir (368) (Şekil 2.174).



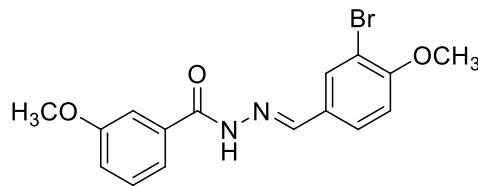
Şekil 2.174. Gr+ ve G- bakterilere karşı etkili kinolin bazlı hidrazon türevleri.

Hu ve ark. (207) N'-(2-hidroksi-5-metoksibenziliden)-3-klorobenzohidrazidin, *Pseudomonas fluorescens*'e karşı referans molekül kanamisininden daha etkin olduğunu, *E. coli*'ye karşı da yüksek aktivite gösterdiğini ve fenil halkasının üç numaralı konumunda klor olmasının antibakteriyel aktivite için önemli olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.175).



Şekil 2.175. *P. fluorescens*'e karşı etkili N'-(2-hidroksi-5-metoksibenziliden)-3-klorobenzohidrazit.

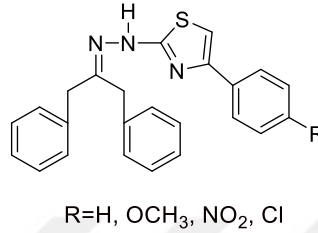
N'-[(3-Bromo-4-metoksifenil)metiliden]-3-metoksibenzohidrazidin Gram pozitif *B. subtilis*'a karşı ampisilin ve sefuroksimden daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (413) (Şekil 2.176).



Şekil 2.176. *B. subtilis*'a karşı aktivite sergileyen hidrazon bileşiği.

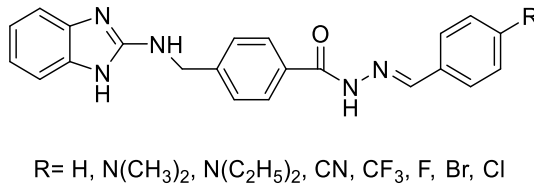
Candida türleri üzerinde birçok araştırma yapılmıştır (145, 218, 234, 289, 290, 292, 308, 317, 350, 353, 361, 362, 368, 417). Bu çalışmalardan birinde, Özdemir ve ark. (289) sentezledikleri N'-(1-benzil-2-feniletilden)-4-(4-sübstitüefenil)tiyazol-2-il)hidrazon türevlerinin *Candida* türleri üzerinde antifungal aktivitesini incelemişler;

bileşiklerin *Candida albicans* üzerinde güçlü etki gösterirken, *Candida zeylanoides*'e karşı standard ketokonazol kadar etkin olduğunu, *Candida glabrata*, *C. krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida utilis*, *Candida tropicalis*'e karşı ise standartdan daha az etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Etkinin farklılaşmasını sağlayan sübstitüentlerden 4-kloro ve 4-metoksinin etkinin güçlenmesinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Şekil 2.177).



Şekil 2.177. *Candida* türlerine karşı etkili tiyazol türevi hidrazonlar.

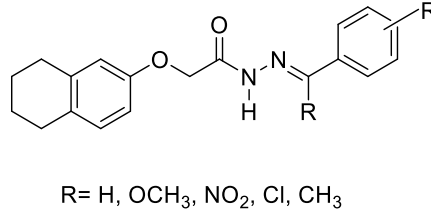
4-(1*H*-Benzimidazol-2-il-aminometil)-N'-(4-sübstitüebenziliden) benzohidrazit türevleri *E. coli* ve *Candida* türlerine karşı incelendiğinde bileşiklerin *E. coli*'ye karşı etkisiz olduğu, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* üzerindeki etkilerinin ise referans olarak kullanılan ketokonazolden daha iyi olduğu, elektron çekici sübstitüsyonların (NO₂, F, CH₃, CN, COOH) aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (194) (Şekil 2.178).



Şekil 2.178. *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* üzerinde etkili benzimidazol hidrazon türevleri.

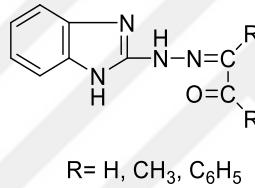
Turan-Zitouni ve ark. (292) sentezledikleri naftalen türevi hidrazonların *Candida* türleri üzerinde (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. utilis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) antifungal aktivitelerini değerlendirmiş, çalışmalar sonucunda N'-(sübstitüebenziliden)-2-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oksi]aseto hidrazitlerin *C. glabrata*'ya karşı ketokonazol kadar etkili olduğunu ve fenil halkası üzerindeki elektro negatif grupların varlığının (nitro, kloro) etkiyi artırdığı, yapıdaki hidrazon-tetrahidro

naftalin kombinasyonunun ise antifungal aktiviteye katkı sağladığını belirtmiştir (Şekil 2.179).



Şekil 2.179. *C. glabrata* üzerinde etkili 5,6,7,8-tetrahidronaftalen yapısı taşıyan hidrazon türevleri.

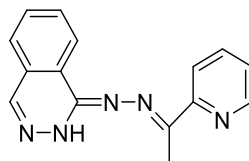
Mohapatra ve ark. (233) sentezledikleri benzimidazol taşıyan hidrazon türevlerinin *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus* üzerinde standart gentamisinden daha az etkili olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.180).



Şekil 2.180. *Aspergillus* türleri üzerinde aktivite sergileyen imidazol içeren hidrazon türevleri.

Anti-onkosertal Etkileri

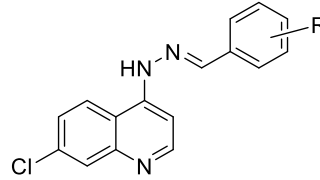
Yong ve ark. (226) parazit bir solucanın neden olduğu nehir körlüğünde (insan onkoserciasis) fitalazin-1(2H)-on içeren piridin hidrazon türevinin etkin olabileceği düşüncesiyle solucanlar üzerinde biyolojik çalışmalarda bulunmuş ve hidrazonda yer alan karbon-azot çifte bağının bileşiğin anti-onkosertal aktivitesinin etkinliğinde önemli olduğunu, standart olarak kullanılan ivermektinin 10.0 µg/ml IC₅₀ değerine karşın bileşiğin 0.3125 µg/ml IC₅₀ değeri gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.181).



Şekil 2.181. N'-[(Piridin-2-il)etiliden]-1-(fitalazin-1(2H)-on) hidrazon.

Antiprotozoal Etkileri

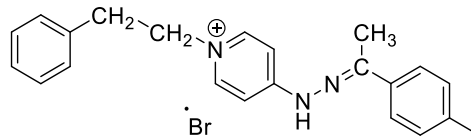
Coimbra ve ark. (386) 7-kloro-4-kinolin hidrazon bileşiklerinin *Leishmania braziliensis* için etki gösterdiğini, antiprotozoal aktivitenin amfoterisinden 5000-7500 kez daha fazla seçici olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.182).



R= Cl, OH, OCH₃, NO₂, CN

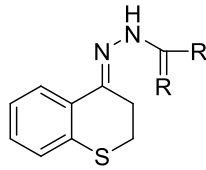
Şekil 2.182. *L. braziliensis*'e karşı aktivite gösteren kinolin bazlı hidrazon türevleri.

Alptüzün ve ark. (418) bir seri fenil etiliden hidrazinil piridinyum türevleri üzerinde yaptıkları *in vitro* aktivite çalışmasında *Leishmania tropica*'ya karşı en etkili bileşiğin 4-[2-(1-[4-metilfenil]etiliden)hidrazinil]-1-(2-feniletıl)-piridinyum bromür olduğunu, bileşiklerin glukantimden (meglumin antimonat) daha aktif olduğunu, gelecekte *Leishmania* tedavisinde değerlendirilebilecek ilaç aday adayı molekül olabileceğini belirtmiştir (Şekil 2.183).



Şekil 2.183. *L. tropica*'ya karşı etkin arilhidrazon bileşiği.

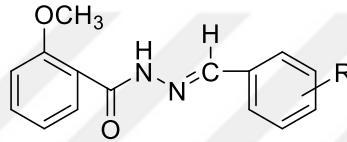
Kutanöz *Leishmania tropikal* hastalığına neden olan *Leishmania panamensis*'e karşı tiyokromen-4 serisi hidrazonların etkili olduğu, etkinin vazgeçilmezinin hidrazon yapısı olduğu ve fenil halkasının etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (408) (Şekil 2.184).



R= H, C₆H₅, CH₃, F

Şekil 2.184. *L. panamensis*'e karşı aktivite gösteren tiyokromen içeren hidrazon türevleri.

Taha ve ark. (205) 2-metoksibenzoil hidrazon türevlerinin antiprotozoal aktivitesinde fenile bağlı 2-metoksi grubunun aktivite için vazgeçilmez olduğunu bildirmiştir. Başka araştırmacılar da bu konuda çalışmışlardır (419) (Şekil 2.185).

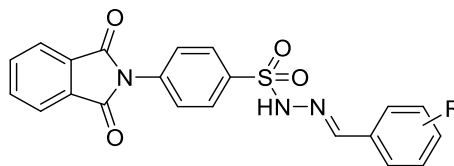


R= F, Br, Cl, NO₂, OH, OCH₃

Şekil 2.185. Antiprotozoal etkili benzoil hidrazon türevleri.

Antidepresan ve MAO İnhibitör Etki

Antidepresan ilaçların uygun doz ve sürede kullanıldığında hastaların %50' sinde tam düzelme, %10-15' inde de kısmi düzelme sağladığı bildirilmiştir. Bu ilaçların bağımlılık yapmadıkları ve etkilerinin zamanla azalmadığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. De Oliveira ve ark. (337) sülfonamit ve sülfanil hidrazon türevleri üzerinde yaptığı çalışmada fenil üzerinde metil ve klor sübstitüsyonunun aktiviteyi çok artırdığını bildirmiştir (Şekil 2.186).

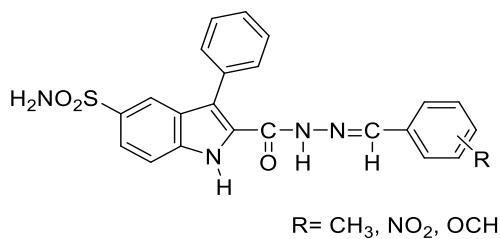


R= Cl, CH₃, OCH₃, NO₂

Şekil 2.186. Antidepresan etkili sülfonamit hidrazon türevleri.

Negi ve ark. (338) aşağıda kimyasal yapısı gösterilen N'-(sübtitübenziliden)-3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asit hidrazit türevlerinin 100 mg/kg'da

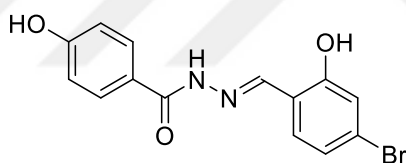
yapılan antidepresan aktivite testinde güçlü antidepresan aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.187).



Şekil 2.187. Antidepresan aktivite gösteren 5-sülfonamidoindol taşıyan açıl-hidrazon türevleri.

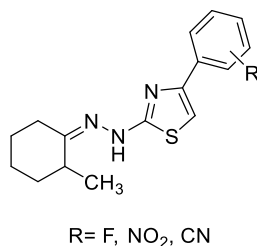
Thomas ve ark. (339) piridin-4-karbohidrazit türevleri üzerinde yaptığı *in vivo* hayvan deneylerinde antidepresan etki sonuçlarının dikkate değer olduğunu belirtmiştir.

Nurkenov ve ark. (340) N'-(5-bromo-2-hidroksi)benziliden)-4-hidroksibenzohidrazit üzerinde yapılan aktivite çalışmasında bileşiğin antidepresan etki gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.188).



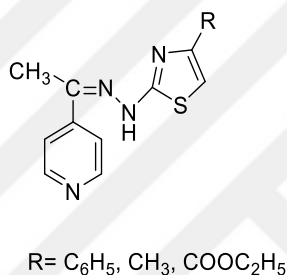
Şekil 2.188. Antidepresan etkili N'-(5-bromo-2-hidroksi)benziliden)-4-hidroksibenzohidrazit türevi.

Chimenti ve ark. (52) [N'-(2-metilsikloheksiliden)hidrazinil]-4-sübstüeariltiyazol enantiyomerlerinin MAO-A ve MAO-B inhibisyonuna bakmış, bileşiklerin MAO-A'yı 100 µM konsantrasyonda inhibe ederken, MAO-B'yi 1 mM konsantrasyonda inhibe ettiğini, tiyazole bağlı fenil halkasında 4-floro sübstitüentinin MAO-B aktivitesini artırdığını, 4-nitro sübstitüentinin ise selektiviteyi artırdığını ve R enantiyomerin etkin olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.189).



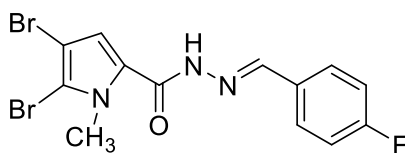
Şekil 2.189. MAO-B inhibitörü aktivite sergileyen ariltiazol türevi hidrazonlar.

Chimenti ve ark. (61) piridin taşıyan 4-süstitüe-2-tiyazol hidrazon türevleri üzerinde yaptığı çalışmada 4-numaralı konumdaki süstitüsyonun ve 4-asetilpiridinhidrazonunun MAO-B inhibitörü etkide önemli olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.190).



Şekil 2.190. MAO-B inhibitörü piridin içeren hidrazon türevleri.

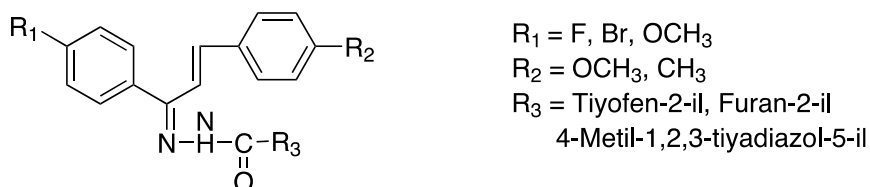
Rane ve ark. (341) albino farelerde yaptığı antidepresan aktivite testinde N'-(4-florobenziliden)-1-metil-4,5-dibromopirrol-2-karbohidrazidin fluoksetin standardına karşı 2,4 µM Ki değeri ile en yüksek MAO-A inhibitör etkiyi gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.191).



Şekil 2.191. MAO-A inhibitörü etkili N'-(4-florobenziliden)-1-metil-4,5-dibromopirrol-2-karbohidrazit bileşiği.

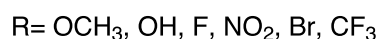
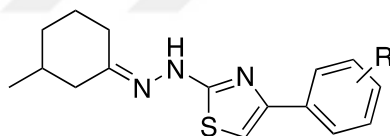
Evrano-Aksöz ve ark. (211) bir grup şalkon yapısı içeren hidrazonlar üzerinde yaptığı MAO aktivite çalışmalarında karbonile bağlı 5-metil-1,2,3-tiyadiazol-4-il süstitüsyonu bulunan bileşiğin 0.008 mM Ki değeri ile en güçlü ve seçici MAO-A

inhibitörü olduğunu bulmuştur. Fenil halkalarından birinde p-bromo, diğerinde p-metil sübstütüsyonunun MAO-B seçiciliğini artırdığını bildirmiştir. Karbonile bağlı sübstütüsyonun tiyofen-2-il ve fenil halkasındakilerin 4-floro ve 4-metoksi olduğu bileşiğin seçici olmadığı, hem MAO-A'yı hem de MAO-B'yi güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Şekil 2.192).



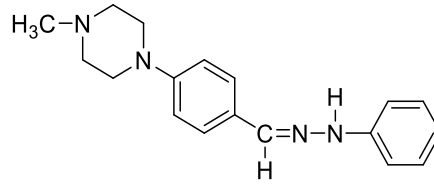
Şekil 2.192. MAO-A ve -B seçici inhibitör etkili şalkon türevi hidrazon bileşiği.

4-Feniltiyazol-2-hidrazin türevleri üzerinde yapılan çalışmada fenil halkasındaki sübstütüsyonların MAO-B'nin seçiciliği açısından kritik olduğu, 4-metoksifenilin yüksek MAO-B inhibe edici etki gösterdiği, *R*-izomerlerin *S*-izomerlerinden daha güçlü ve seçici olduğu, fenil halkasındaki F, NO₂, CN sübstütüentlerinin de MAO-B seçiciliğini arttırdığı belirtilmiştir (420) (Şekil 2.193).



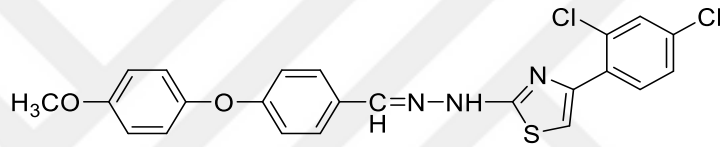
Şekil 2.193. MAO-B inhibitör etkili N'-(2-metilsikloheksiliden)-4-feniltiyazol-2-hidrazin türevleri.

Aşağıda kimyasal yapısı gösterilen bir seri hidrazon türevi üzerinde yapılan aktivite çalışmasında 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazonun MAO-A üzerinde %50'den daha fazla inhibisyon gösterdiği, MAO-B'yi etkilemediği belirtilmiştir (18) (Şekil 2.194).



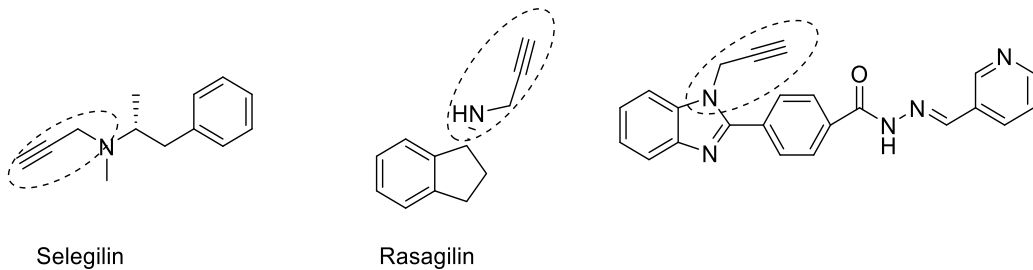
Şekil 2.194. MAO-A inhibitör etki gösteren 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazon.

Bir dizi tiyazol-hidrazon türevi *in vitro* florometrik yöntemle MAO-A ve MAO-B inhibe edici aktiviteleri açısından taranmış ve 1,20 μM IC_{50} değeri ile güçlü, seçici MAO-A inhibisyonu gösterdiği ve çalışılan dozda sağlıklı NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücreleri (ATCC CR2 1658) üzerinde yapılan sitotoksosite çalışmasında toksisite göstermedikleri bulunmuştur (244) (Şekil 2.195).



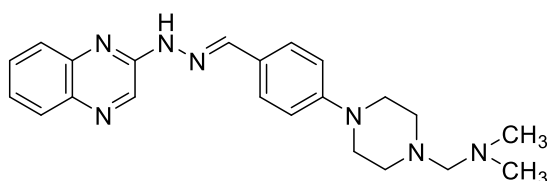
Şekil 2.195. MAO-A inhibitör etkili 4-(4-metoksifenoksi)benzal-N'-[4-(2,4-diklorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]hidrazon türevi.

Can ve ark. (421) sentezledikleri benzimidazol yapısı taşıyan bir seri hidrazon bileşiğinin MAO-A/MAO-B inhibitör etkisini *in vitro* florometrik yöntem kullanarak incelemiş, hidrazon ve proparjil grubunun bileşiğin farmokofor grubu olduğunu ve tüm bileşiklerin MAO-B'ye karşı seçici olduğunu bildirmişlerdir. Piridin sübstitüe türevin 0,075 μM IC_{50} değeri ile referans bileşikler olan rasagilin (IC_{50} = 0,066 μM) ve selegilin (IC_{50} = 0,040 μM) kadar etkili ve onlardan daha seçici olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.196).



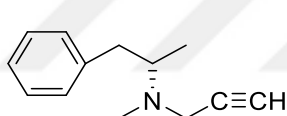
Şekil 2.196. N'-[(piridin-3-il)metilen]-4-[1-(prop-2-in-1-il)benzimidazol-2-il]benzohidrazit.

Acar Çevik ve ark. (245) son yıllarda antidepresan ilaç sentezi için önemli bir prototip haline gelen kinoksalin hidrazon türevlerinin MAO-A ve MAO-B inhibitör aktivitesini incelemiş, selegilin ve moklobemid standardına karşı 4-(dimetilaminometil)piperazin sübstütüsyonun MAO-B'ye karşı 10^{-3} μ M IC₅₀ değeri ile selegilinden daha yüksek bir aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.197).

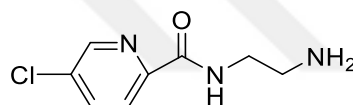


Şekil 2.197. 2-[2-[4-(1-(N,N-dimetilamino)metil)piperazin-1-il]benziliden]hidrazinil]kinoksalin.

N-Propargilaminler MAO-B'ye spesifik, seçici, geri dönüşümsüz inhibitörlerin en eski örneklerindendir. Yüksek potens ve selektiviteye sahip bu grubun öncülü *L*-deprenil (422). En önemli geri dönüşlü MAO-B inhibitörlerinden Lazabemidin, MAO-A inhibitörü moklobemidin türevi olduğu görülmektedir (423) (Şekil 2.198).



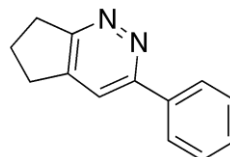
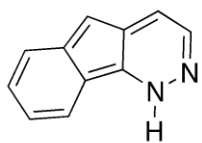
L-deprenil



Lazabemid

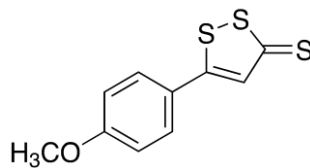
Şekil 2.198. MAO-B inhibitörü bileşikler.

Altomare ve ark. (424) piridazinlerin geri dönüşlü MAO-B inhibitörleri olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.199).



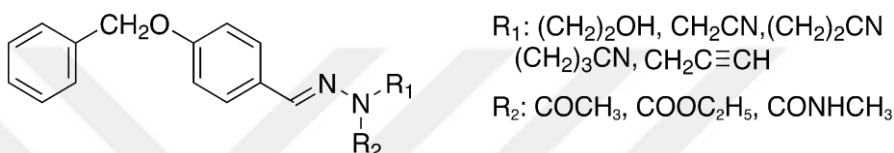
Şekil 2.199. MAO-B inhibitör etkili kondanse piridazin türevleri.

Solvay ilaç tarafından yapılan çalışmalarda anetol ditiyoltiyonun hücresel düzeyde MAO-B üzerinde güçlü inhibitör etki gösterirken MAO-A üzerinde inaktif olduğu rapor edilmiştir (425) (Şekil 2.200).



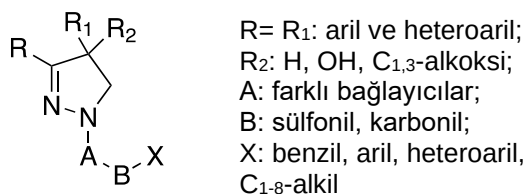
Şekil 2.200. 5-(4-Metoksifenil)-3H-1,2-ditiyol-3-tiyon.

Benziloksifenil hidrazon yapısındaki bileşiklerin yaşa bağlı gelişen depresyon ve Alzheimer hastalığının tedavisinde faydalı olup, MAO-B üzerinde 0.02-1 μ M IC₅₀ değeri ile etkili olduğu bildirilmiştir (426) (Şekil 2.201).



Şekil 2.201. 2-(4-Benzoksi)benzilidenhidrazin türevleri.

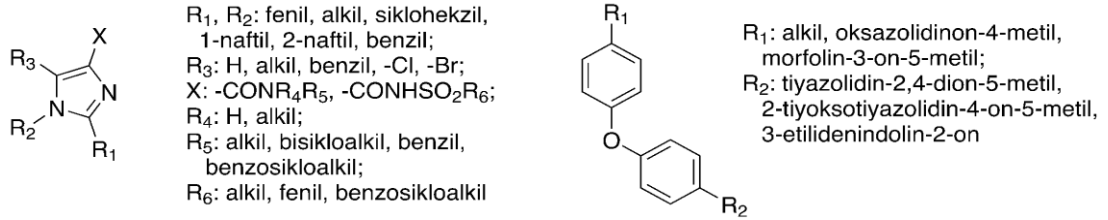
Yapılan çalışmalar ışığında siklik hidrazin türevi 1,3,5-trifenil-2-pirazolinlerin MAO inhibisyonu yaptığı ve 2-pirazolin türevlerinin MAO-A'dan çok MAO-B'ye karşı seçici olduğu rapor edilmiştir (427) (Şekil 2.202).



Şekil 2.202. MAO-B inhibitör etkili 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevleri.

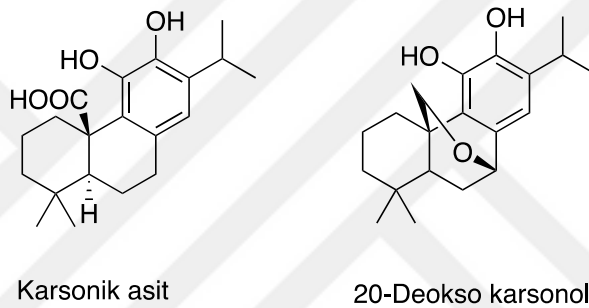
Araştırmacılar hidrazon türevlerinin biyoaktivitesinde metal komplekslerinin önemli olduğunu ve tautomerik özellik gösteren aril hidrazon schiff bazı ligandlarının ilgi odağı olduğunu bildirmişlerdir (349, 390).

İlaç sanayisinde de bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Bayer ilaç bir dizi selektif imidazol türevini sentezlerken, Orchid Laboratuvarındaki araştırmacılar difenil eter türevlerinin MAO inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir (428, 429) (Şekil 2.203).



Şekil 2.203. MAO inhibitör etkili 1,2,4,5-tetrasüstitueimidazol ve difenil eter türevi.

Çeşitli araştırmacılar trisiklik diterpenlerin monoamin oksidaz enzimini inhibe ettiklerini ve bu türevlerin tedavide etkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca karsonik asit, 20-deokso karsonol ve karsonik asit-12-metil eterin MAO inhibitör aktivitesinin mikromolar düzeyde olduğu rapor edilmiştir (430) (Şekil 2.204).



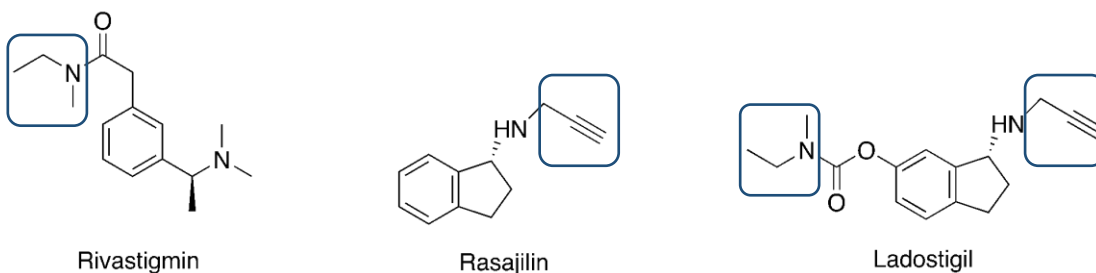
Şekil 2.204. MAO inhibitörü trisiklik triterpenler.

AntiAlzheimer Etki

Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer'ın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte düşük asetilkolin (ACh) seviyelerinin, β -amiloid birikiminin, vücutta biriken biyometallerin miktarının artmasının ve oksidatif stresin hastalığın patojenezinde önemli olduğu düşünülmüştür. Asetil kolinesteraz (AChE) hem ACh hem de BuCh nin yıkımını katalizlemektedir. Yapılan birçok çalışmada Alzheimer hastalığında AChE aktivitesi azalırken bütiril kolinestrazın (BuChE) etkisinin arttığı belirtildiğinden (246), AChE inhibisyonu Alzheimer ile ilişkilendirilerek cazip hedef olarak bildirilmiştir.

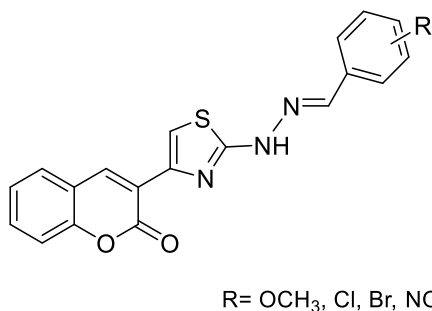
Donepezil, rivastigmin, galantamin Alzheimer hastalığının tedavisinde hafıza ve bilişsel işlevde gelişme sağlamasına rağmen hastalığın ilerlemesini durduramayan birinci basamak ilaçlardır. Bu konuda devam eden ilaç araştırmalarında MAO ve AChE tek yapıda dual hedef olarak düşünülmüştür. Bu kapsamda rivastigmin ile rasajilinin

AChE ve MAO farmakoforları bir araya getirilerek oluşturulan Ladostigil molekülü FDA'dan onay almıştır (245, 431, 432) (Şekil 2.205).



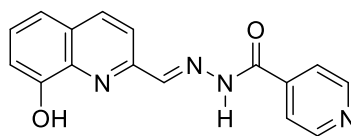
Şekil 2.205. AChE ve MAO inhibitörü olan bileşikler.

Raza ve ark. (219) bir seri tiyazolokumarin içeren benziliden hidrazin türevlerinin AChE ve BuChE inhibisyonunu incelemiş, tüm bileşiklerin AChE inhibisyonunun referans olarak kullanılan neostigminden daha iyi olduğunu, donapezilden ise daha az etkili olduğunu, BuChE karşı da 10-90 kat daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Aktiviteden sorumlu grubun kumarin olduğu belirtilirken hidrazine bağlı benziliden grubundaki süstitüentlerden metoksi grubunun etkiyi daha çok artırdığı bildirilmiştir (Şekil 2.206).



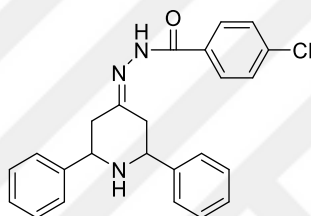
Şekil 2.206. AChE ve BuChE inhibitör etki gösteren tiyazol-kumarin taşıyan hidrazon türevleri.

Hauser-Davis ve ark. (433) 8-hidroksikinolin-2-karboksaldehit N'-(izonikotinoil) hidrazon üzerinde *in vivo* çalışmalar yapmıştır. Bu kapsamda deneyde sağlıklı erkek wistar albino fare kullanılarak Alzheimer hastalarında izoniazid türevi hidrazonların biyometallerle A β etkileşimini mükemmel bir şekilde inhibe ettiği ve 30 mg/kg'a kadar toksik olmadığı bildirilmiştir (Şekil 2.207).



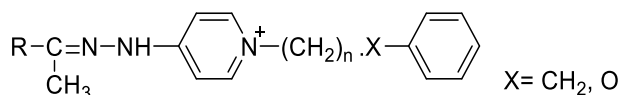
Şekil 2.207. 8-Hidroksikinolin-2-karboksialdehit N'-(izonikotinoil) hidrazon.

Karaman ve ark. (322) N'-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-klorobenzohidrazit türevleri üzerinde yaptıkları moleküler kenetleme yönteminde bileşiklerin kolinesteraz (ChE) inhibitör etki gösterdiğini ve takiben at serumundan elde edilen mayi enzim üzerinde spektrofotometrik Ellman yöntemi ile yapılan tarama sonucu BuChE inhibitör etkilerinin standart ilaç galantaminden daha güçlü olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.208).



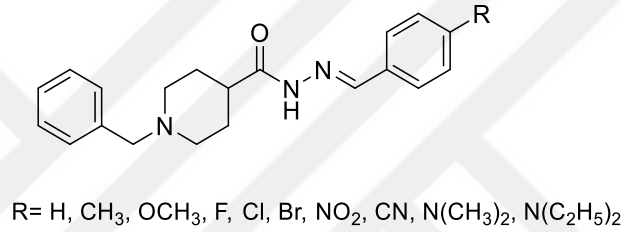
Şekil 2.208. N'-(2,6-Difenilpiperidin-4-iliden)-4-klorobenzohidrazit.

Parlar ve ark. (434) sentezledikleri 1-fenilalkil-4-(alkiliden/ariliden hidrazino)piridinyum tuzu türevlerinin kolinesteraz inhibitör aktivite çalışmalarını Ellman'ın spektrofotometrik yöntemini kullanarak yapmış ve tüm bileşiklerin önemli ölçüde AChE ve BuChE inhibisyonu gösterdiğini ve bazı bileşiklerin referans bileşik galantamine kıyasla dikkate değer anti-AChE aktivite sergilediğini bildirmiştir. Aril grubu olarak benzofuran taşıyan 4-[2-(1-(benzofuran-2-il)etiliden)hidrazinil]-1-(3-fenilpropil)piridinyum bromür'ün 0.23 μm IC₅₀ değeri ile AChE'a, 0.95 μm IC₅₀ değeri ile BuChE'a karşı galantaminden daha fazla inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 2.209).



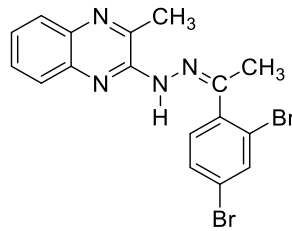
Şekil 2.209. Anti-AChE etki gösteren aril-alkil hidrazon türevleri.

Parlar ve arkadaşlarının (435) devam eden çalışmalarında piperidin içeren hidrazonların tümünün AChE'ı inhibe ettiğini, BuChE inhibisyonunda en etkin bileşiğin 1-benzil-N'-(4-(dietilamino)benziliden)piperidin-4-karbohidrazit olarak bulunduğu ve genel olarak AChE inhibisyonunun BuChE inhibisyonundan 10 kat daha güçlü olduğu, CH₃ grubunun varlığının aktiviteyi düşürdüğü, NO₂ taşıyan bileşiklerin ise rivastigmiden 2 kat daha etkili olduğu bildirilmiştir. Karbohidrazit parçasının ChE ve A β inhibisyonunu etkileyen başlıca grup olduğu, yapılan moleküler kenetleme çalışmasında hidrazon NH'nın Ala328 ile hidrojen bağı yoluyla geçit oluşturduğu, piperidin azotunun His438 ile hidrojen bağı oluşturduğu, Trp82 ve benzil kısmının ise π - π etkileşimi yaptığı bildirilmiştir (Şekil 2.210).



Şekil 2.210. Antikolinesteraz aktivite gösteren piperidin taşıyan hidrazon türevleri.

Fo ve ark. (436) 3-metilkinoksalin-2-hidrazon serisi üzerinde yaptığı çalışmada hidrazon yapısı üzerindeki benzilidenin nonsüstitüe ya da 4-floro olduğu durumda BuChE inhibisyonunun fazla olduğu, 2,4-dibromo olduğu durumda ise hem AChE hem de BuChE aktivitesinin arttığı ve tüm bileşiklerin standart bileşikten daha fazla seçici olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.211).

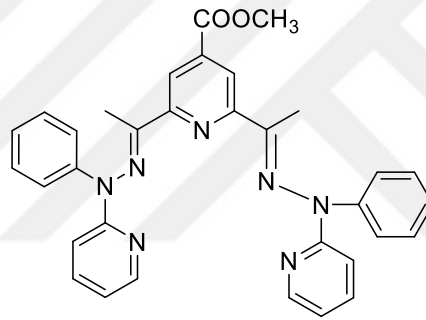


Şekil 2.211. (E)- 2-[2-(1-(2,4-dibromofenil)etiliden)hidrazinil]-3-metilkinoksalin.

Ajayeoba ve ark. (397) sentezledikleri 3-hidroksibenziliden-4-nitrobenzoik asit hidrazidi üzerinde enzim aktivite çalışmaları yapmışlardır. Serbest ligand özelliğinin, hidrofobik özelliğın, aromatik halka yanındaki karbonil (C=O) grubunun ve serbest

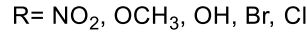
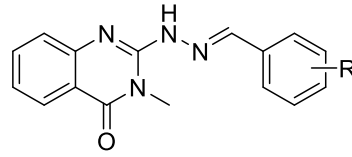
dönüş yapabilen N-N bağının iyi bir enzim inhibitör etki için önemli olduğu belirtilmiştir.

Alzheimer hastalığının tedavisinde öne çıkan ikinci hipotez amiloid hipotezidir. Bu amaçla araştırmacılar β -amiloid öncü proteinini parçalayan β – APP dönüştürücü enzim (BACE) inhibitörleri üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmışlar ve kan beyin bariyeri geçirgenliğine sahip peptit olmayan, yeni BACE-1 inhibitörlerinin keşfinin Alzheimer hastalığının tedavisinde çok önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Yeni moleküllerin antioksidan etkisinin de bulunması -tek molekül-çift etki yaklaşımından dolayı- bu molekülleri tasarım aşamasında cazip hale getirmiştir (437). Rastogi ve ark. (438) metil 2,6-bis[(E)-1-(2-Fenil-2-(piridin-2-il)hidrazono)etil] izonikotinatin manganez ile yaptığı kompleksin amiloid- β plaklar ile bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu, bu durumun tanı ve tedavi için yön verici olacağını bildirmiştir (Şekil 2.212).



Şekil 2.212. Metil 2,6-bis[(E)-1-(2-Fenil-2-(piridin-2-il)hidrazono)etil]izonikotinatin.

Haghighijoo ve ark. (437) sentezledikleri kinazolin bazlı hidrazonlar üzerinde Floresans rezonans enerji transferi (FRET) bazlı bir enzimatik test kullanarak *in vitro* BACE-1 inhibitör etkilerini ve antioksidan etkilerini incelemişler ve 2,3-dikloro sübstitüsyonunun BACE-1'e karşı 3.7 μ M IC₅₀ değeri ile en yüksek aktiviteyi, 2,4-dihidroksifenil sübstitüsyonunun ise 8.4 μ M IC₅₀ değeri önemli bir antioksidan etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.213).

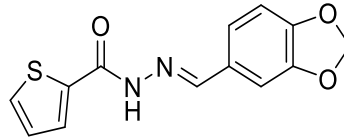


Şekil 2.213. BACE-1 inhibitör etki gösteren kinazolin bazlı hidrazon türevleri.

Antihipertansif Etki

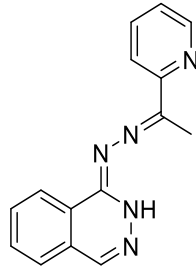
George ve ark. (372) 2-kloro-5-nitrobenzaldehit N'-(2-hidroksietil)hidrazon üzerinde MAO inhibitör ve antihipertansif etkileri incelemiş, bileşiğin standart olarak kullanılan pargilinden daha iyi antihipertansif etki gösterirken, MAO inhibitör etkilerinin daha az olduğunu bildirmiştir.

Leal ve ark. (204) (E)-N'-[(benzo(1,3-dioksol-5-il-metilen)]tiyofen-2-karbohidrazidin sıçanlara 10 mg/kg dozda intraperitoneal uygulanması sonucu vazorelaksan etki gözlemlendiğini ve adenozin reseptörlerine bağlanma affinitesi gösteren bileşiğin arteriel hipertansiyon tedavisinde potansiyel olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.214).



Şekil 2.214. Vazorelaksan etkili tiyofen içeren 2-karbohidrazit bileşiği.

Araştırmacıların üzerinde çalıştığı, ilaç olarak kullanılan ilk örneklerden birisi olan apresolin (1-(fitalazin-1(2H)-on)piridin-2-il)etilidenhidrazin hidroklorür)'in güçlü bir arter vazodilatörü olduğu, özellikle hamile ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda hipertansif bozuklukların tedavisinde etkili bir şekilde kullanıldığı belirtilmiştir (226) (Şekil 2.215).

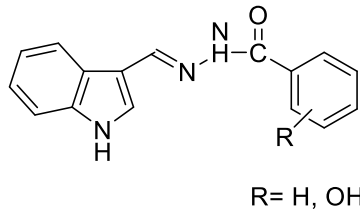


Şekil 2.215. Gestasyonel hipertansiyonda kullanılan fitalazin içeren hidrazon bileşiği.

Seliem (302) piridazinon taşıyan sübstitüe pirazol türevi hidrazonlar üzerinde yaptığı araştırmalarda heterosiklik sübstitüsyona uğramış hidrazonların düşük toksisite ile hipertansiyon tedavisinde potansiyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir.

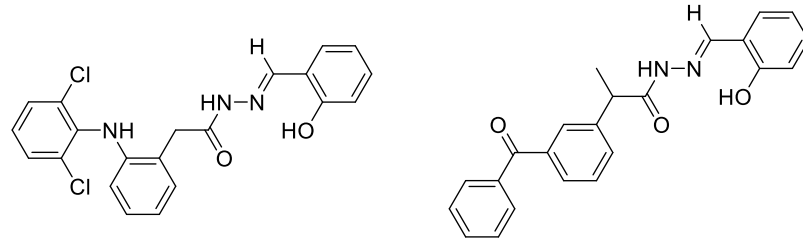
Antiplatelat-Antitrombotik Etki

Mashayekhi ve ark. (387) benzoil sübstitüe indol-3-karbaldehithidrazon türevlerinin antiplatelet agregasyon aktivitesini adenosin difosfat (ADP) ve araşidonik asit (AA) kullanarak incelemiş ve indometazin ile karşılaştırdığında indol-3-karbaldehit türevlerinin hem ADP hem de AA tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini, indol ve fenil halkasının etkiyi artırmada önemli olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.216).



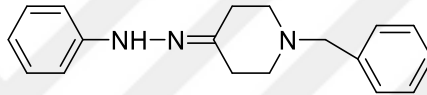
Şekil 2.216. Antitrombotik etkili indol-3-karbaldehit türevi hidrazonlar.

Bir grup araştırmacı asetil salisilik asit (ASA) ile tedavi edilen farelerde açıl hidrazon türevlerinin antiplatelet ve antitrombotik aktivitesini incelemiş, ADP ve AA neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe eden bu bileşiklerin farelerin hayatta kalma oranını %3-10 oranında arttırdığını bildirmişlerdir (370) (Şekil 2.217).



Şekil 2.217. Trombosit agregasyonunu inhibe eden arilidenpropiyohidrazit bileşikleri.

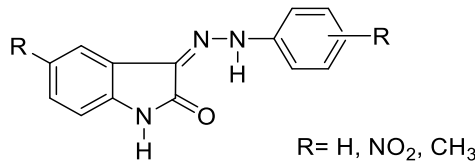
Trombolitik ilaçların yaygın kullanıldığı hastalıklardan biri olan serebral venöz sinüs trombozu hastalığında 1-benzil-4-(2-fenilhidraziniliden)piperidin bileşiği incelenmiş ve streptokinaz enzimi ile karşılaştırıldığında trombolitik aktivitesinin mükemmel olduğu bildirilmiştir (371) (Şekil 2.218).



Şekil 2.218. 1-Benzil-4-(2-fenilhidraziniliden)piperidin.

Antikonvülsan Etki

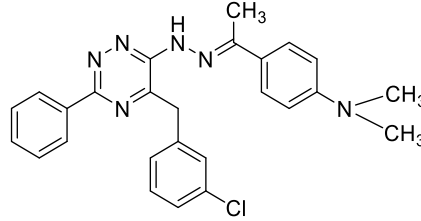
Hidrazonların antikonvülsan aktivitesi üzerine çok sayıda araştırmacı katkıda bulunmuştur (380, 439, 440, 441). Sridhar ve arkadaşlarının (342) sentezlediği izatin içeren hidrazon bileşikleri üzerinde 30 mg/kg dozda erkek albino sıçanlar kullanılarak yapılan MES testi çalışmasında tüm bileşiklerin toksisitesinin fenitoinden daha az olduğu, aktif bileşiklerin tümünün sodyum valproattan daha fazla koruma sağladığı ve antikonvülsan etki için izatin halkasının önemli olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.219).



Şekil 2.219. Antikonvülsan etki gösteren 3-(2-fenilhidraziniliden)-2-oksoindol türevleri.

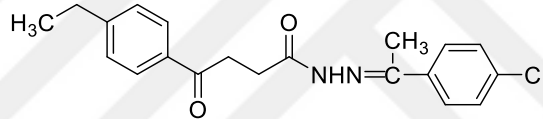
Amir ve ark. (208) triazin içeren hidrazonlar üzerinde yaptıkları antikonvülsan etki değerlendirmesini MES ve scPT2 nöbetleri üzerinden irdelemiş ve hidrojen bağlanma bölgesinin, elektron salan grupların (OH, CH₃, O, Cl, F, Br) varlığının ve

hidrofobik aril bölgesinin etki için önemli olduğunu bildirmiştir. Serideki en etkili bileşiğin Şekil 2.220’de verilen bileşik olduğu ve bileşiğin karbamazepinden daha az etkili olduğu bulunmuştur.



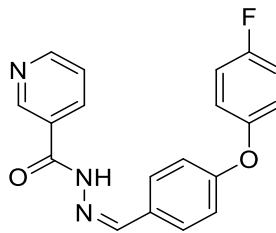
Şekil 2.220. Antikonvülsan etkili triazin içeren hidrazon bileşiği.

4-(4-Etilfenil)-4-oksobütirik asit hidrazonların erkek albino sıçanlar kullanılarak yapılan antikonvülsan aktivite çalışmasında fenitoin standardına karşı önemli etki sağlandığı ve nörotoksitesinin minimum olduğu bildirilmiştir (343) (Şekil 2.221).



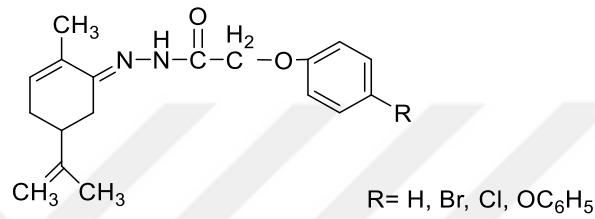
Şekil 2.221. Antikonvülsan etkili 4-(4-etilfenil)-4-oksobütirik asit hidrazon türevi.

Angelova ve ark. (344) (N'-benziliden)piridin-3-karbohidrazit türevleri üzerinde yaptıkları antikonvülsan aktivite çalışmasında [(E)-N'-[4-(4-florofenoksi)-fenil]metiliden]piridin-3-karbohidrazidin standart olarak kullanılan fenitoin, karbamazepin ve valproik asitten daha iyi etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yapı-etki ilişkisine bakıldığında elektron salan grupların varlığının, hidrojen bağlanma alanının, aril hidrofobik bölgesinin farmakokinetik etkide ve aktivitede önemli olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.222).



Şekil 2.222. Antikonvülsan etkili [(E)-N'-[4-(4-florofenoksi)-fenil]metiliden]piridin-3-karbohidrazit türevi.

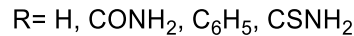
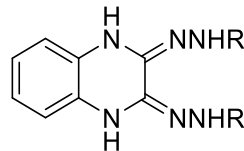
Antikonvülsan olarak tasarlanan ilaçlarda farmakofor grup olarak moleküllerde hidrofobik bağlanma (örn: aril) bölgesinin, elektron salan ve alan grupların varlığı ile hidrojen bağı yapabilirliğinin önem arzettiği, bu nedenle karbonil ve azometin gruplarının etkin gruplar olduğu belirtilmiştir. Bu kapsamda Nesterkina ve ark. (237) farelerde yaptığı antikonvülsan aktivite çalışmasında (*R*)-5-(izopropen-2-il)-2-metil-2-siklohekzen hidrazon türevlerini incelemiş ve valproik asit referansının kullanıldığı bu çalışmada non-süstitüe türev ile fenoksi süstitüe türevlerin nöbetleri 1 saat gibi kısa bir süre engellediğini bulmuştur (Şekil 2.223).



Şekil 2.223. Antikonvülsan etkili 2-siklohekzanon taşıyan hidrazon türevleri.

Nöroprotektif Etki

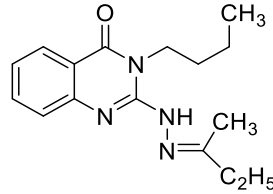
Hidrazon türevlerinin multiple skleroz, ilerleyici çok odaklı lökoensefalopati, optik neritis gibi idiyopatik inflamasyonda, idiyopatik demiyelizan hastalıklarda nöroprotektif aktivite sergilediği bildirilmiştir (242, 442). Kinoksalin-2,3 dionların nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde etkili olduğu, dion yapısından dolayı reseptör etkileşimlerinde yüksek afinite ve seçiciliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bu amaçla kinoksalin-2,3-bis hidrazon türevleri sıçanlar üzerinde demiyelizan lezyon oluşturmak için çalışmaya alınmıştır. Nörotoksisitenin göstergesi olan miyelin kılıf dejenerasyonu üzerinde kinoksalin-2,3-bishidrazonun miyelin yenilenmesini hızlandığı ve dolayısıyla etidyum bromürün neden olduğu demiyelizan etkiyi tersine çevirdiği ortaya konmuştur (242) (Şekil 2.224).



Şekil 2.224. Nöroprotektif etki gösteren kinoksalin bishidrazon türevleri.

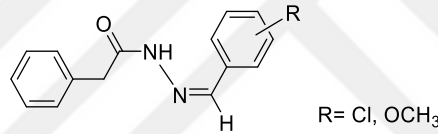
Analjezik-Antienflamatuvar Etki

Alargarsamy ve ark. (443) hidrazon çekirdeği üzerinde yaptığı analjezik aktivite çalışmasında 3-butil-2-[(2-butiliden)hidrazino]-3H-kinazolin-4-on bileşiğinin referans bileşik diklofenak sodyumdan daha etkili olduğunu bulmuştur (Şekil 2.225).



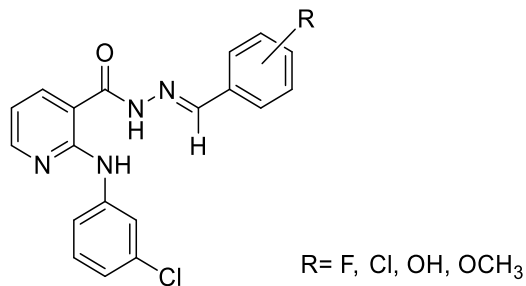
Şekil 2.225. Analjezik etki gösteren 3-butil-2-(2-butiliden)hidrazino-3H-kinazolin-4-on.

Albino wistar sıçanlar kullanılarak antienflamatuvar etkinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada N'-(sübstitüebenziliden)-2-fenilasetohidrazit türevlerinin diklofenak sodyuma yakın etki gösterdiği bulunmuştur (221) (Şekil 2.226).



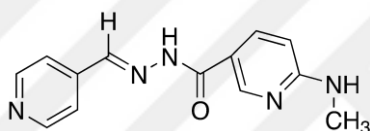
Şekil 2.226. Antienflamatuvar etkili fenil içeren açıl hidrazon türevleri.

Navidpour ve ark. (209) sentezlediği bir seri N'-(sübstitüebenziliden)- 2-(3-kloroanilino)nikotinik asit hidrazidinin İrlanda yosununun neden olduğu sıçan pençesi ödem testinde güçlü antienflamatuvar etki gösterdiğini, Cl sübstitüsyonu olduğunda bileşiğin etkisinin arttığını bildirmişlerdir. Aynı grup fareler üzerinde yaptığı kıvrınma testinde 4-metoksi ya da 2,4-dimetoksi sübstitüentlerini taşıyan bileşiklerin niflumik asitten daha güçlü analjezik aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (Şekil 2.227).



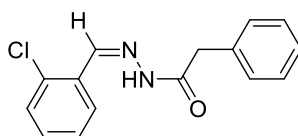
Şekil 2.227. Analjezik etkili N'-(süstitübenziliden)-2-(3-kloroanilino)nikotinik asit hidrazit türevleri.

Kheradmand ve ark. (206) nikotinik asit-N-arilidenhidrazonların antienflamatuvar etkilerini incelemiş ve piridin-4'-il-metilen-6-metilaminonikotinik asit hidrazidin niflumik asit standardına göre ilaçtan 1 saat sonraki enflamasyonu %80 azaltarak, en güçlü bileşik olduğunu tespit etmiştir. Yapıdaki piridin grubunun da aktiviteyi belirgin şekilde artırdığı belirtilmiştir (Şekil 2.228).



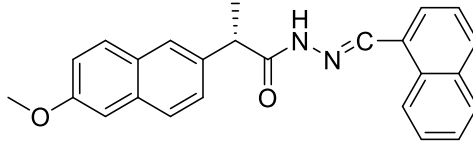
Şekil 2.228 (Z)- N'-[piridin-4-ilmetilen]-6-(metilamino)nikotinohidrazit.

Rathore ve Jadon (221) N'-(2-klorobenziliden)-2-fenilasetohidrazit türevleri üzerinde albino wistar sıçanlar kullanarak antienflamatuvar etkilerini incelemiş ve bütün bileşiklerin diklofenak sodyuma yakın etki gösterdiğini bulmuştur (Şekil 2.229).



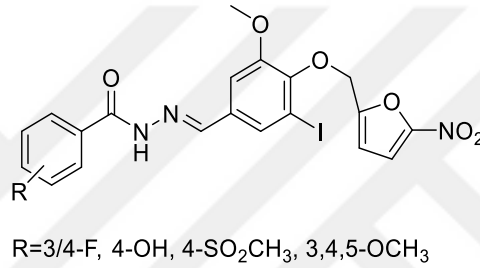
Şekil 2.229. N'-(2-Klorobenziliden)-2-fenilasetohidrazit.

Abbas ve ark. (222) sentezlediği N'-naftiliden-3-(6-metoksinaftil-2-il)-2-metil propiyohidrazit bileşiği üzerinde albino sıçanlar kullanarak yaptığı aktivite çalışmasında bileşiğin naproksenden daha yüksek aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.230).



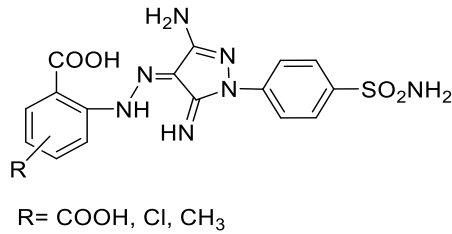
Şekil 2.230. N'-naftiliden-2-(6-metoksinaftil-2-il)-propiyohidrazit.

Reddy ve Kathale (444) karagenin ile oluşturulan pençe ödem testi ile (*E*)-N'-[(4-(5-nitrofur-2-il)-metoksi)-3-iyodo-5-metoksibenziliden]-4-süstitübenzohidrazit türevlerinin antienflamatuvar aktivitesini değerlendirmiş ve standart ilaç diklofenak sodyum ile karşılaştırıldığında fenil halkasındaki süstitüsyonların tümünün yüksek antienflamatuvar etki gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.231).



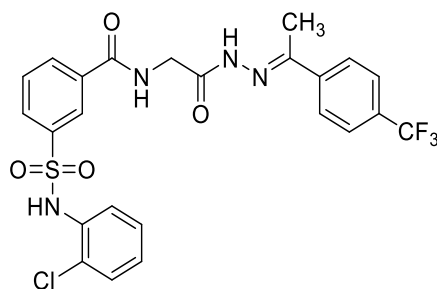
Şekil 2.231. Antienflamatuvar etkili nitrofuran içeren hidrazon türevleri.

Abdelgawad ve ark. (445) pirazol-hidrazon türevi bileşikler üzerinde siklojenaz enzimi (COX-1, COX-2) ve lipoksigenaz enzimi (5-LOX) inhibisyonunu incelemiş ve karagenin ile oluşturulan sıçan pençesi ödem deneyinde 2-{N'-[3-amino-5-imino-1-(4-sülfamoilfenil)-1,5-dihidropirazol-4-iliden]-hidrazino}benzoik asit türevlerinin %15-20 değeri ile standart selekoksibin %15.7-17.5 değerine kıyasla daha etkin çıktığını belirtmiştir (Şekil 2.232).



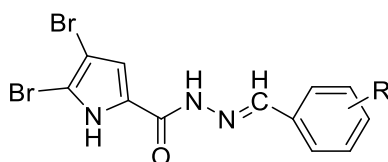
Şekil 2.232. Antienflamatuvar etki gösteren 2-{N'-[3-amino-5-imino-1-(4-sulfamoilfenil)-1,5-dihidropirazol-4-iliden]hidrazino}benzoik asit türevleri.

Gorantla ve ark. (446) sentezlediği 3-[(N-(2-klorofenil)sülfamoil)]-N'-[(2-(2-(1-(4-triflorometilfenil)etiliden)hidrazinil)-2-oksoetil)]benzamid bileşiğinin antienflamatuvar etkisinin ibuprofenden fazla olduğunu, ancak COX seçiciliğinin olmadığını bildirmiştir (Şekil 2.233).



Şekil 2.233. Sülfamoil yapısı içeren antienflamatuvar etkili açıl hidrazon bileşiği.

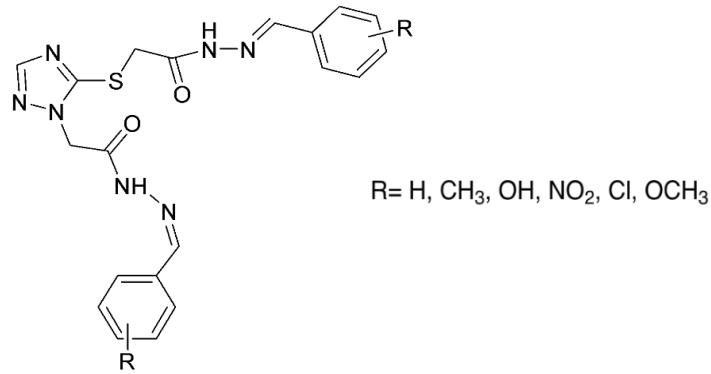
Rane ve ark. (212) üzerinde çalıştığı N-ariliden-4,5-dibromo-1H-pirol-2-karbohidrazit türevlerinin karagenin pençe ödemi testi ile aktivitesini incelemiş ve sıçanlara 40 mg/kg dozda uygulanan bütün bileşiklerin % 64,78 - 86,03 arasında değişen oranlarda antienflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bileşiklerin antienflamatuvar etkisini güçlendireceği bildirilen antihistaminik ve antiserotonerjik aktiviteleri de incelenmiş, standart olarak kullanılan mepiramin ve ondansetrondan daha az aktif oldukları gözlenmiştir (Şekil 2.234).



R= Br, CH₃, OCH₃, Cl, F

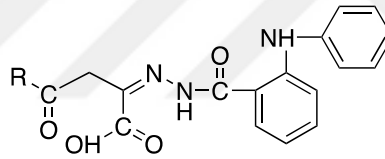
Şekil 2.234. Antienflamatuvar etki gösteren N-ariliden-4,5-dibromo-1H-pirol-2-karbohidrazit türevleri.

Khan ve ark. (447) 2-[[[(2-(benzilidenhidrazin)-2-oksoetil)-1,2,4-triazol-5-il]-tiyo]sübstitübenzilidenasetohidrazit serisinde her iki fenil üzerinde OH taşıyan bileşiğin hem *in vitro* şartlarda hem de karagenin kaynaklı *in vivo* enflamasyon modelinde indometazine yakın yüksek antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.235).



Şekil 2.235. Antienflamatuvar etki gösteren yapısında 1,2,4 triazol bulunan bazı hidrazon türevleri.

Kizimova ve ark. (448) 4-sübstitüe-2-[2-(anilino)benzoilhidrazono]-4-oksobütanoik asit türevleri üzerinde yaptıkları asetik asitle indüklenen kıvrınma testi sonucuna göre bütanoik asitin dört numaralı konumundaki sübstitüsyonun 3-amino ya da 3H-furan olduğu durumda bileşiğin nimesulid ve sodyum metamizol standardına karşı daha yüksek aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.236).



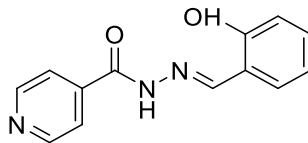
Şekil 2.236. Antienflamatuvar aktivite gösteren 4-sübstitüe-2-[2-(anilino)benzoilhidrazono]-4-oksobutanoik asit türevleri.

Antioksidan Etki

Vücudun sağlık durumunun korunmasında serbest radikaller ile antioksidan sistem arasındaki denge hayati öneme sahiptir. Reaktif oksijen türevlerinin aşırı üretimi oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır ve bu da kardiyovasküler, enflamatuvar, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklara neden olmaktadır. Ayrıca son kanıtlar oksidatif stresin, kardiyovasküler patogenezin birçok yönüyle ortak bir paydada bulunduğu göstermiştir. Hücrelerdeki serbest demir yüksek oranda toksik hidroksil radikallerinin oluşumunda çok önemli bir katalitik rol oynamakta, bu da oksidatif stresin etkisini arttırmaktadır.

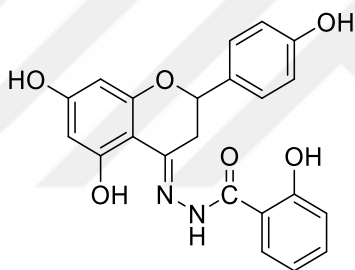
Bir grup araştırmacı bu sonuçları göz önüne alarak salisilaldehit izonikotinoil hidrazon üzerinde farelerdeki H9C2 hücrelerini kullanarak aktivite çalışması

yapmıştır. Bileşiğin demir ile 3 $\mu\text{mol/l}$ konsantrasyonda yaptığı şelasyonun mitokondrial hasara neden olan oksidatif stresin ortadan kaldırılmasında güçlü bir ajan olduğunu ortaya çıkarmıştır (449) (Şekil 2.237).



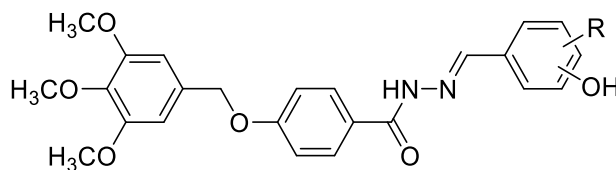
Şekil 2.237. N'-(2-Hidroksibenziliden)izonikotinohidrazit.

Antioksidan aktiviteye başka bir örnek Li ve arkadaşlarının üzerinde çalıştığı 2-hidroksibenzoilhidrazonun bir tür flavonoid olan naringenin ile yaptığı ligandın nadir toprak elementlerinden itriyum Y(III), evropiyum Eu(II) ile olan komplekslerinin DNA'ya interkalasyonla bağlanarak antioksidatif etki göstermesidir (450) (Şekil 2.238).



Şekil 2.238. Yapısında hidroksi kromen halkası içeren antioksidatif etkili hidrazon bileşiği.

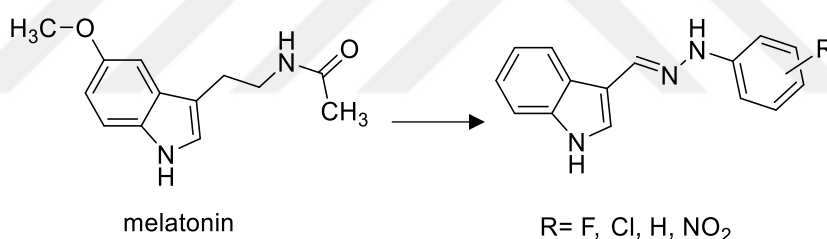
Kareem ve ark. (451) sentezlediği benziliden 4-(3,4,5-trimetoksibenziloksi)benzohidrazit türevlerinin antioksidan etkilerini 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve demir(III) iyonu indirgeyici güç yöntemleri ile değerlendirmiş, elektron salan grupların aktiviteyi artırırken elektron çeken grupların aktiviteyi azalttığını, hidrazon oluşumunda yer alan fenolik hidroksil grubunun ve azometin grubunun antioksidan etkide birincil öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.239).



Şekil 2.239. Antioksidan etkili trimetoksifenoksi taşıyan hidrazon türevleri.

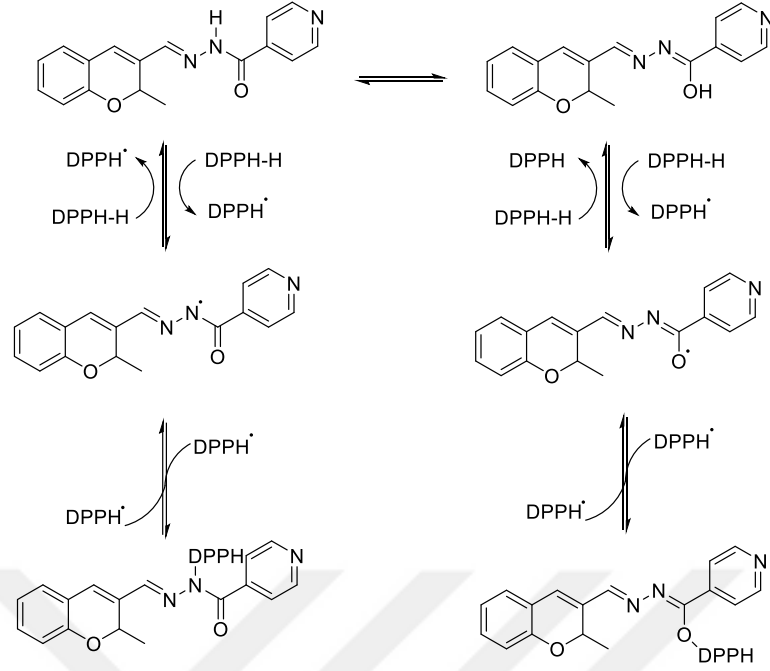
Benzer şekilde Surov ve ark. (452) (2-sübstüebenzaldehit)izonikotinoil hidrazon üzerinde yaptığı çalışmada hidrazon fenilindeki OH ya da metoksi sübstüsyonunun antioksidan aktiviteye katkısının önemli olduğunu bildirmiştir.

Püsküllü ve ark. (453) güçlü bir serbest radikal temizleyici ve antioksidan olarak bilinen melatoninin modifikasyonu ile indol-3-karboksaldehitindol hidrazon türevlerini sentezlemiş ve bunların antioksidan etkilerini süperoksit dismutaz ve lipit peroksidasyon deneyleri ile tespit etmişlerdir. indol yapısının antioksidan etkiden sorumlu olduğu ve yapısında flor taşıyan bileşik dışında tüm bileşiklerin güçlü antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.240).



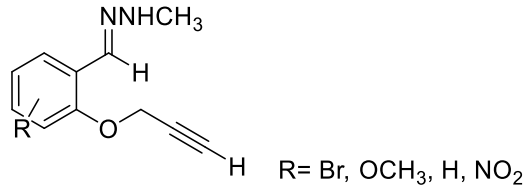
Şekil 2.240. Antioksidan etki gösteren indol hidrazon türevleri.

Angelova ve ark. (326) kromenon halkası taşıyan hidrazonların antioksidan etkilerinin ölçümünü DPPH yöntemi ile C vitamini ile karşılaştırarak test etmiş ve en yüksek antioksidan etkiyi 4-hidroksi-N'-[(E)-(2-metil-2H-kromen-3-il)metiliden]piridohidrazidin gösterdiğini bulmuştur. Kromen halkasının antioksidan etkisinin N-H grubundan bir hidrojen atomunun ayrılmasıyla oluşan radikal üzerinden yürüdüğü belirtilmiştir (Şekil 2.241).



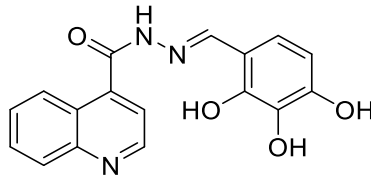
Şekil 2.241. Antioksidan etkili 4-hidroksi-N'-[(*E*)-(2-metil-2*H*-kromen-3-il)metiliden]piridohidrazit bileşiği.

Kıvrak ve ark. (454) üzerinde çalıştığı 1-metil-2-[2-(prop-2-in-1-iloksi)benziliden]hidrazin türevlerinin standart olarak kullanılan E vitamini analogu Troloksdan 1.7 kat daha fazla antioksidan etki gösterdiğini bulmuştur (Şekil 2.242).



Şekil 2.242. Proparjil grubu taşıyan antioksidan etkili hidrazon türevleri.

Osorio ve ark. (455) kinolin-hidrazon analoglarının antiaging aktivitesini antielastaz, antikollejenaz ve antihiyelinidaz etkileri ve ROS söndürme potansiyelleri üzerinden ölçmüş ve en güçlü antiaging etkinin trihidroksikinolin hidrazonlar üzerinde görüldüğünü, antielastaz aktivitenin oleanolik asitten daha güçlü olduğunu belirtmiştir (Şekil 2.243).

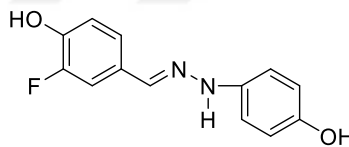


Şekil 2.243. Antiaging etkili N'-(2,3,4-trihidroksibenziliden)kinolin-4-karboksihidrazit.

Değişik araştırmacılar da ilaçlar ile bağışıklık sisteminde önemli rol alan protein kinazlar, proteolitik enzimlerden katepsin E ve nötrofil elastaz enzim inhibisyonu arasındaki etkileşimleri incelemiştir (340, 456, 457).

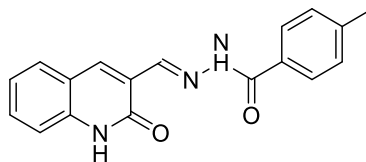
Bağışıklık Sistemine Etkileri

Bilindiği gibi makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF), MIF geni tarafından kodlanan bir proteindir ve bağışıklığın doğuştan gelen önemli bir düzenleyicisidir. Aktivite için fenol halkasının kilit olduğu bildirilmiştir. Al-Abed (458) sentezlediği 1-(3-floro-4-hidroksifenil)-N-(4-metoksifenil) hidrazonun MIF aktivitesi inhibisyon (IC_{50}) değerinin 130 nM gibi etkili bir sonuç verdiğini belirtmiştir. Ayrıca çalışmada aktivite için hidrofobik bir yapıya ihtiyaç duyulduğu da bildirilmiştir (Şekil 2.244).



Şekil 2.244. MİF inhibitörü 1-(3-floro-4-hidroksifenil)-4-hidroksifenil hidrazon.

Raja ve ark. (291) antioksidatif-sitotoksik etkisini incelediği 2-okso-1,2-dihidrokinolin-3-karbaldehit N-(4-metilbenzoil) hidrazonların bakır ile kompleks yaptığında etkilerinin ciddi seviyede arttığını bildirmiştir (Şekil 2.245).

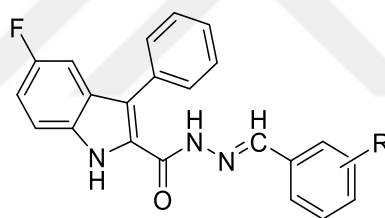


Şekil 2.245. Antioksidatif etkili 2-okso-1,2-dihidrokinolin-3-karbaldehit-N-(4-metil benzoil)hidrazon.

Antitüberküler Aktivite

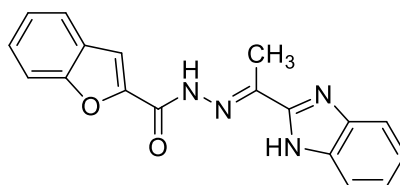
Tüberküloz dünyada her yıl 3 milyon hastanın ölümüne yol açan yaygın, küresel bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Tedavide önemli yer tutan, azot içeren heterosikliklerden nikotinik asit hidrazidi yapısındaki izoniazit (INH) 60 yıldır kullanılmasına rağmen hala en etkili antitüberküler bir moleküldür. Hidrazonların metal iyonları ile şelat oluşturma yeteneği kanser kemoterapisi çalışmalarında kullanımının yanı sıra antitüberküloz çalışmalarda da yer bulmuştur. Martins ve ark. (459) izoniazit molekülünden türevlendirerek yaptığı hidrazon türevlerinin H37Rv ATCC 27294 suşu kullanılarak antitüberküloz aktivitesini incelemiş ve bileşiklerin izoniazitten daha aktif olduğunu bildirmiştir.

Araştırmacıların üstünde çalıştığı indol bazlı hidrazon bileşiklerinin *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 suşlarına karşı aktif olduğu, benzen halkasının aktivite üzerinde önemli olduğu ve CN, NO₂, CF₃ süstitüentlerinin etkiyi artırdığı gözlenmiştir (295) (Şekil 2.246).



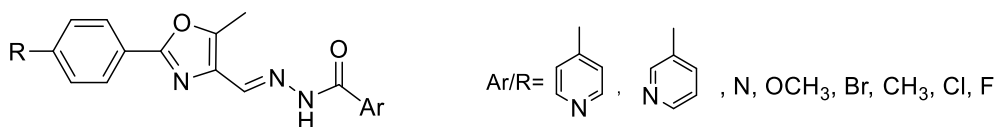
Şekil 2.246. İndol bazlı *M. tuberculosis*'e karşı etkili hidrazon türevleri.

Kokare ve ark. (227) benzofuran hidrazonlarının *M. tuberculosis* ATCC 27294 suşuna karşı streptomisin standardı kullanarak yaptığı aktivite çalışmasında bileşiğin Ni, Cu, Zn ile yaptığı komplekslerinin standarttan 8 kat daha güçlü olduğunu bildirmiştir (Şekil 2.247).



Şekil 2.247. N'-(1-(1H-Benzimidazol-2-il)etiliden)benzofuran-2-karbohidrazit.

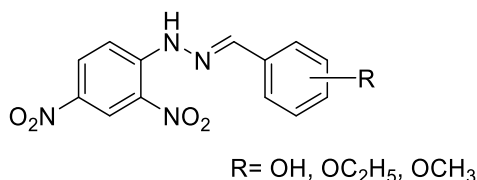
Diğer bir çalışmada Shah ve Katariya (214) üzerinde çalıştıkları N'-[(2-aril-5-metil-1,3-oksazol-4-il)metilen]izonikotino/nikotino hidrazit türevlerinin INH, rifampisin ve etambutol standardı ile karşılaştırıldığında *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 suşuna karşı önemli antitüberküler aktivite gösterdiğini ve bu etkinin metil ve metoksi gruplarının varlığı ile önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (Şekil 2.248).



Şekil 2.248. Oksazol yapısı taşıyan antitüberküloz etki gösteren hidrazon türevleri.

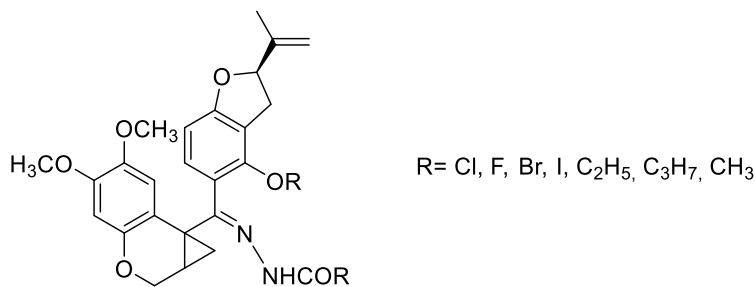
Anti-Influenza Etki

Günümüzde sık görülen ve büyük kitleleri etkisi altına alan grip hastalığına karşı ilaç geliştirme çabaları son yıllarda daha da artmış, nöroaminidaz enzim inhibisyonu ile etkisini gerçekleştiren oseltamavir, zanamivir, peramivir molekülleri bu konuda çalışan araştırmacılara ilham kaynağı olmuştur. Ping ve ark. (376) fenil halkasındaki 2,4-dinitro grubunun nöroaminidaz aktivitede önemli olduğunu, 3-OCH₃-4-OH substitüsyonunun ise % 76,8 inhibitör etki gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.249).



Şekil 2.249. Dinitro fenil içerikli nöroaminidaz enzim inhibitörü hidrazon türevleri.

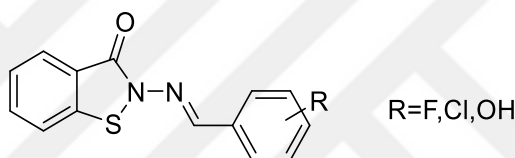
Yapılan başka bir çalışmada siklopropanla kondanse kromen halkası taşıyan hidrazitlerin nöroaminidaz inhibitör etkilerinin yüksek olduğu ve influenza için potansiyel molekül olabileceği bildirilmiştir (375) (Şekil 2.250).



Şekil 2.250. Nöroaminidaz inhibitör etkili siklopropanla kondanse kromen halkası taşıyan hidrazit türevi.

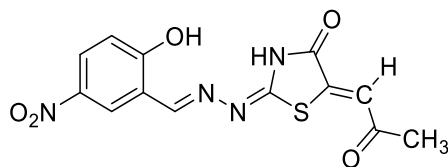
Anti-HIV Etki

Vicini ve ark. (374) benzoizotiyazol hidrazonların HIV virüsüne karşı yaptıkları aktivite çalışmalarında izotiyazol hidrazonların EFVR mutantlarına karşı iyi aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.251).



Şekil 2.251. Anti-HIV etkili benzoizotiyazol içeren hidrazon türevleri.

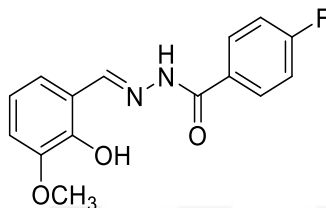
Saeed ve ark. (460) 2-[N'-(süstitübenziliden)hidraziniliden]-5-(2-oksopropiliden)-4-okso-tiyazol serisi üzerinde yaptıkları Anti-HCV, Anti-HIV-1 (suş III_B), Anti-HV-2 (ROD suşu) ve HCV tip 1b (Con1 suşu) aktivite testleri sonucunda N'-(2-hidroksi-5-nitrobenzilidenhidrazin)-4-okso-tiyazol-5-asetiliden bileşiğinin Anti HIV etkili olduğunu ayrıca bu bileşiğin Hepatit-C virüsüne karşı da seçici olduğunu rapor etmişlerdir (Şekil 2.252). Singh ve ark. (373) ise pirazol grubu taşıyan hidrazonların HIV virüsünün TZM mutantına karşı iyi aktivite gösterdiğini bildirmiştir.



Şekil 2.252. Anti-HIV aktivite gösteren 2-[N'-(süstitübenziliden)hidraziniliden]-5-(2-oksopropiliden)-4-okso-tiyazol bileşiği.

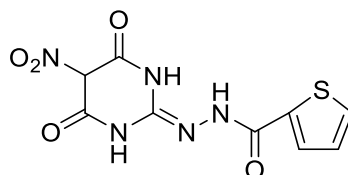
Antidiyabetik Etki

Lei ve ark. (285) 4-floro-N'-(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazit monohidratın vanadyum kompleksi ile C2C12 kas hücreleri üzerinde insülin-mimetik etki testi yapmış ve standart bileşikler olan metformin ve insüline göre hücrenin glikoz alınımlı sonrası glikoz kullanım yüzdesinin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (Şekil 2.253).



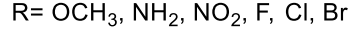
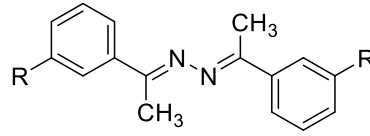
Şekil 2.253. Antidiyabetik etkili N'-(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)-4-florobenzohidrazit bileşiği.

Nikolaevich ve ark. (461) diyabetes mellitus tedavisinde heterosiklik hidrazonların antiglikat etkileri üzerinde çalışmış ve 5-nitro-4,6-dioksotetrahidropirimidin-2-iliden tiyofen-2-karbohidrazidin proteinlerin glikasyon reaksiyonunu baskıladığını ve diyabet komplikasyonlarının tedavisi ve önlenmesi için tıpta kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Şekil 2.254).



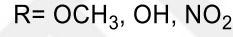
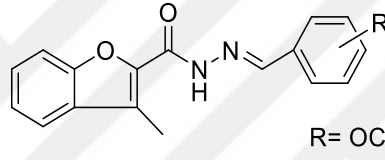
Şekil 2.254. Antidiyabetik etkili N'-(5-nitro-4,6-dioksotetrahidropirimidin-2-iliden)tiyofen-2-karbohidrazit bileşiği.

Boonnak ve ark. (309) (1*E*, 2*E*)-1,2-bis[3-sübstitüefenil]etiliden]hidrazon üzerinde yaptıkları çalışmada bileşiklerin nitro ve metoksi sübstitüenti taşıdığı durumda akarbozdan daha etkin olduğunu ve α -glukozidaz inhibitör aktivitenin % 84.98'e çıktığını bildirmiştir (Şekil 2.255).



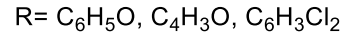
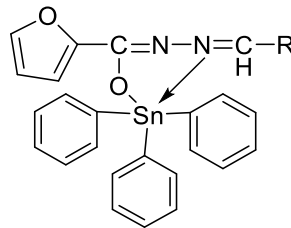
Şekil 2.255. Antidiyabetik aktivite gösteren bis-hidrazon türevleri.

Taha ve ark. (243) (*E*)-N'-(süstitübenziliden)-3-metilbenzofuran-2-karboksihidrazit türevlerinin moleküler kenetleme yöntemi ile α amilaz enzim inhibisyonunu incelemiş ve biyolojik aktivite için benzofuran yapısının vazgeçilmez olduğunu, disubstitüe ya da o-OH ve p-NO₂ süstitüsyonunun akarboz ile karşılaştırıldığında daha iyi inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.256).



Şekil 2.256. Metil benzofuran içeren antidiyabetik etkili hidrazon türevleri.

Mehmood ve ark. (327) furan türevi hidrazonların kalay ile yaptığı kompleksler üzerinde çalışmışlar, α -amilaz inhibisyon deneyi sonucu aktivite gücünü trifeniltin > tribenziltin > trimetiltin olarak sıralamışlardır. Araştırmacılar bileşiğin diyabet tedavisinde gelecek vadettiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.257).

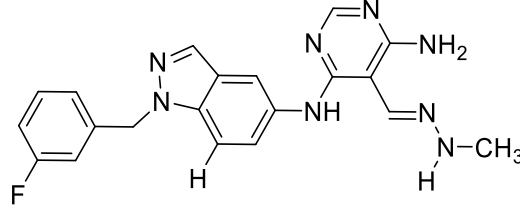


Şekil 2.257. Amilaz inhibisyonu yapan hidrazon-kalay kompleksi bileşikler.

Protein-Kinaz İnhibitör Etki

Düzensiz kinaz aktivitesinin osteoartrit, romatoid artrit, multiple skleroz (MS), miyastenia gravis, diabetes mellitüs, retinopati, septik şok, crohn hastalığı, lupus, kalp hastalığı ve viral enfeksiyonların açığa çıkışında etkili olduğu bilinmektedir. Pirimidin

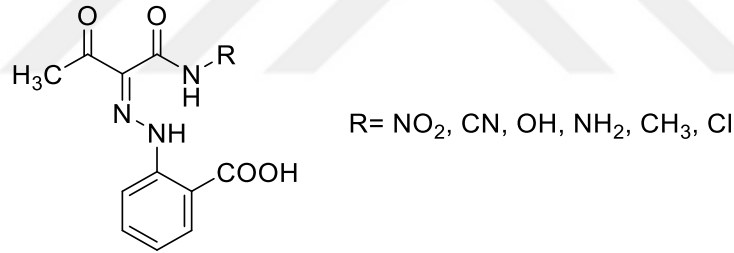
halkası taşıyan hidrazonların protein kinaz inhibitörü oldukları bildirilmiştir. Xu ve ark. (462) dişi atimik fareler kullanarak yaptıkları çalışmalarda 5-(2-metilhidrazono)-4-[(1-(3-florobenzil)-1H-indazol-5-il)amino]-pirimidin-6-aminin tedavide ümit verici olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.258).



Şekil 2.258. Protein kinaz inhibitör etkili 5-(2-metilhidrazono)-4-[(1-(3-florobenzil)-1H-indazol-5-il-amino]-pirimidin-6-amin.

Alopesial Etki

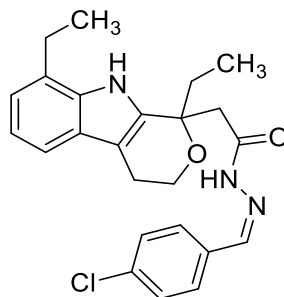
Dan'e ve ark. (463) 2-[2-(1-sübstitüeamino-1,3-dioksobütan-2-iliden)hidrazinil]benzoik asit yapısındaki hidrazonamit türevlerinin saç foliküllerini uyarak saç dökülmesini önlediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.259).



Şekil 2.259. Alopesial etkili 2-[2-(1-sübstitüeamino-1,3-dioksobütan-2-iliden)hidrazinil]benzoik asit bileşiği.

İnsan Üremesine Etkileri

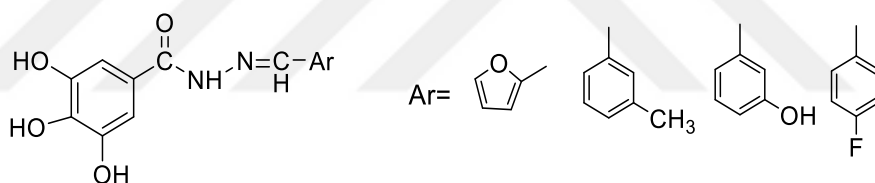
Sarıözkan ve ark. (464) erkek kısırlığında önemli rol alan spermatojenik hücreler üzerinde çalışmış ve etadolok hidrazitinin 4-klorobenzaldehit ile oluşturduğu hidrazonun sağlıklı sıçanların testisinde lipit peroksidasyonu, apoptoz ve DNA bütünlüğünü etkilediğini, bileşiğin yüksek dozunun sağlıklı sıçanların testiküler spermatojenik hücrelerine zarar vererek spermatozon sayısını ve motilitesini azalttığını bildirmiştir (Şekil 2.260).



Şekil 2.260. Spermatojenik hücre üzerine etkili hidrazon bileşiği.

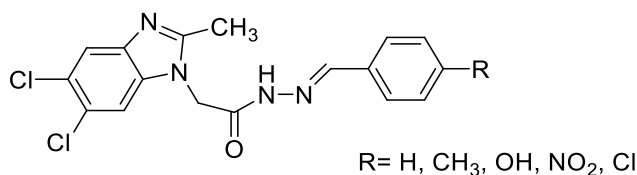
Üreaz İnhibisyonu Etkileri

Mide ülserinin oluşumunda yer aldığı düşünülen *Helicobacter pylori* ve diğer birçok bakteri türünün ürettiği üreaz mide pH'sının 3'ten 7'ye çıkmasına neden olarak ülser oluşumunu tetiklemektedir. Bu bağlamda Taha ve ark. (465) 3,4,5-trihidroksibenzohidrazon türevlerinin üreaz inhibitör etkilerini incelemiş ve aril grubu olarak furil ve 3-hidroksifenil türevlerinin mükemmel üreaz inhibitör etki gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.261).



Şekil 2.261. Üreaz inhibitör etki gösteren aril hidrazon türevleri.

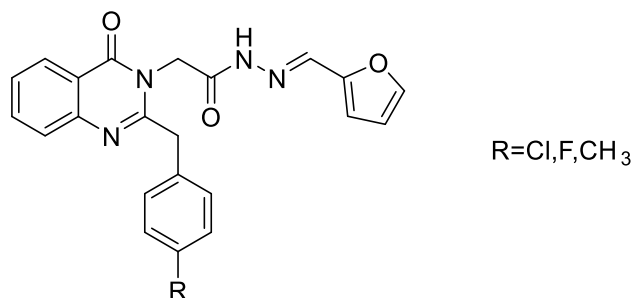
Menteşe ve Sökmen (315) N'-(sübstüebenziliden)-2-(5,6-dikloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit serisi bileşiklerin tümünün tiyoüre standardından daha güçlü üreaz inhibitör etki gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.262).



Şekil 2.262. Üreaz inhibitör etkili N'-(sübstüebenziliden)-2-(5,6-dikloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit türevleri.

Akyüz ve arkadaşları (466) 2-[(2-sübstüebenzil-4-oksokinazolin-3(4H)-il)-N'-(2-furfuriliden)asetohidrazit türevlerini üreaz aktivitesi açısından değerlendirmiş ve

bileşiklerin çoğunun mükemmel inhibitör etki gösterdiğini, aktivitede kinazolinon çekirdeği ve hidrazon iskeletinin önemli yer tuttuğunu bildirmiştir (Şekil 2.263).

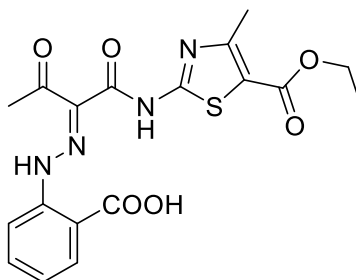


Şekil 2.263. Üreaz inhibitörü etkili 2-[(2-sübstitüebenzil-4-oksokinazolin-3(4H)-il]-N'-(2-furfiriliden)asetohidrazit türevleri.

N'-(Sübstitüebenziliden)-2-(4-nitrofenoksi)asetohidrazit bileşiklerinin özellikle 2-bromo ya da 4-nitrofenil olduğu durumlarda güçlü üreaz inhibe edici etki gösterdiği bildirilmiştir (467, 468).

Osteoporoz Etkileri

Dan ve arkadaşları (469) amit türevi hidrazonların kırık riskini azaltma ihtimaline karşı anti-osteoporoz etkisini araştırmışlar ve osteoklast farklılaşma önleyici aktivite ve yüksek terapötik etkinlik bularak gelecekte umut vaad eden molekül olarak bildirmişlerdir (Şekil 2.264).



Şekil 2.264. Osteoporoz aktivitesi olan tiyazol bazlı hidrazon bileşiği.

2.3. Depresyon

Depresyon duygu ya da duygu durum bozukluğu ile karakterize bir hastalık olup, karamsarlık, özgüven kaybı, motivasyon bozukluğu gösteren psikiyatrik bir hastalıktır (470).

Duygu durum bozuklukları iş gücü kaybına, uykusuzluğa, libidoda azalmaya neden olarak kişinin sosyal hayatındaki başlıca öğelerden olan aile düzeninde ve ekonomik durumunda ciddi olumsuz etkilerle sonuçlanmaktadır. Hastalığın sık tekrarlanabilir olması ve bunun sonucunda majör depresif bozukluğun gelişmesi ve intihar vakalarının artış göstermesi tedavi merkezlerinde teşhis ve tedavi gerekliliğini ortaya koymuştur. Ancak tanı koymadaki zorluklar tedaviyi zorlaştırmaktadır.

Beyindeki nörotransmitter sistemlerdeki bozulmayı takiben serotonin, noradrenalin ve dopamin nörotransmitterlerinden herhangi birisinin yetersizliği sonucu açığa çıkan depresyonda kalıtsal, biyokimyasal ve psikososyal birçok faktör etkilidir. Depresyon atağı geçiren bir kişinin ikinci bir depresyon atağı geçirme ihtimalinin % 40 gibi yüksek bir orana sahip olması ve 17 ülkede yapılan araştırma sonuçlarına göre her 20 kişiden birinin ömründe bir kez depresyon geçirme ihtimali Dünya Sağlık Örgütü'nün depresyonu halk sağlığı problemi olarak tanımlamasına neden olmuştur (2, 3, 4, 6).

Antidepresan ve antimanik ilaçlar timoleptikler olarak da adlandırılmaktadır. Antidepresanlar etki şekilleri, kimyasal yapıları açısından aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadırlar.

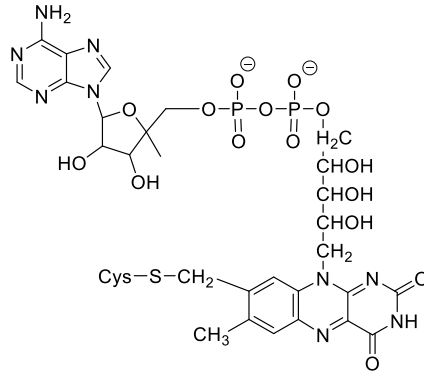
- Trisiklik Antidepresanlar: Opipramol (İnsidon drj®), İmipramin (Tofranil tb®), Klomipramin (Anafranil drj®), Amitriptilin (Laroxyltb®),
- Geri Alım İnhibitörleri ve Reseptör Antagonistleri
 - a. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri: [Sertralin (Lustral tb®), Fluoksetin (Prozac cap®), Paroksetin (Paxil tb®), Fluvoksamin (Faverin cap®), Sitalopram (Cipram tb®), Essitalopram (Cipralex tb®)]
 - b. Seçici Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri: Reboksetin, Atomoksetin, Maprotilin (Ludiomil tb®)
 - c. Seçici Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri: Venlafaksin (Efexor tb®), Milnasipran (Ixel cap®) Duloksetin (Cymbalta cap®)]
 - d. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri: Nefazodon, Frazoden [Bupropion (Wellbutrin xl tb®)]

- e. α_2 Adrenoreseptör Antagonistleri: Mianserin (Tolvon tb®), Mirtazapin (Remeron tb®)
- f. Serotonin Antagonistleri / Geri Alım İnhibitörleri: Nefezadon (Serzone tb®), Trazadon (Jatrasom tb®)
- Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
 - a. Seçici Olmayan ve Geri Dönüşsüz MAOI: İproniazit, İzokarboksazıt, Tranilsipromin, Fenelzin
 - b. Seçici ve Geri Dönüşsüz MAOI: Klorjilin
 - c. Seçici ve Geri Dönüşlü MAOI: Moklobemit (Aurorix tb®), Brofaromin, Toloksaton, Befloksaton
- Lityum ve Diğer Duygu-Durum Dengeleyiciler: Lityum (Lithuriltb®), Karbamazepin (Tegretol tb®), Oksakarbazepin, Lamotrijin (Lamictal tb®)
- Antimanik / Antidepresanlar: Amineptin (Survectör cap®), Tianeptin, Risperidon (Risperdal tb®), Olanzapin (Olfrex tb®), Aripiprazol (Abilify tb®), Valproik asit (Convule tb®), Alprazolam (Xanax tb®), L-Triptofan (Aminomix tb®) (4, 471, 472, 473).

2.3.1. MAO Enzimi ve İnhibitörleri

Mary Bemheim tarafından karaciğer hücrelerinde tespit edilen MAO enzimi üzerindeki c-DNA klonlama çalışmaları MAO'nun MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoform halinde bulunduğunu, nöronal ve glial hücreler başta olmak üzere pek çok doku tarafından MAO-A ve MAO-B'nin salgılandığını, trombositlerde ise sadece MAO-B'nin salgılandığını göstermiştir. MAO seviyesinin karaciğer ve plasentada en yüksek düzeydeyken dalakta en düşük seviyede olduğu, plasenta, akciğer ve ince bağırsakta MAO-A bulunurken, MAO-B'nin yoğun olarak miyokard dokusunda bulunduğu, insan beyninin pek çok alanında ise her iki izoformun da bulunduğu bildirilmiştir.

MAO çeşitli monoaminlerin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen flavin adenin dinükleotid (FAD) kofaktörünü içermektedir (Şekil 2.265). Bu kataliz işlemi amin azotundan oksijene elektron transferi için gereklidir.



Şekil 2.265. MAO enziminin FAD-peptit kısmı.

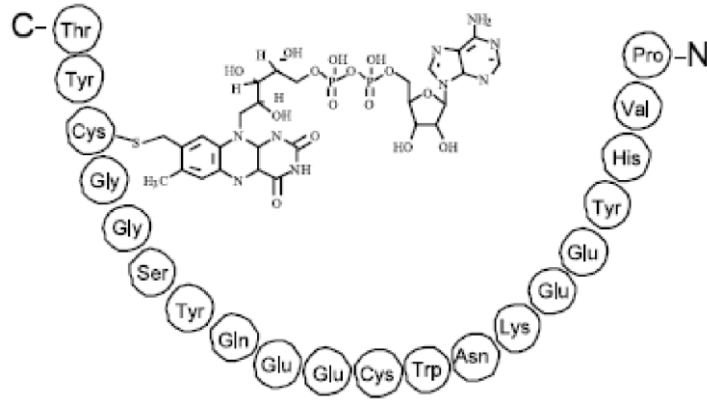
Bu reaksiyonda amin protonlanmış iminyuma dönüşerek aktif bölgeden salınmakta ve hidroliz olarak ortamda aldehit ve amonyum iyonu oluşturmaktadır. Bu substratlardaki aminlerin α -karbon atomuna bağlı iki hidrojen taşıması en önemli yapısal özelliktir. Bu amaçla kullanılan genel denklem aşağıda verilmiştir (474) (Şekil 2.266).



Şekil 2.266. Monoaminlerin deaminasyon reaksiyonu.

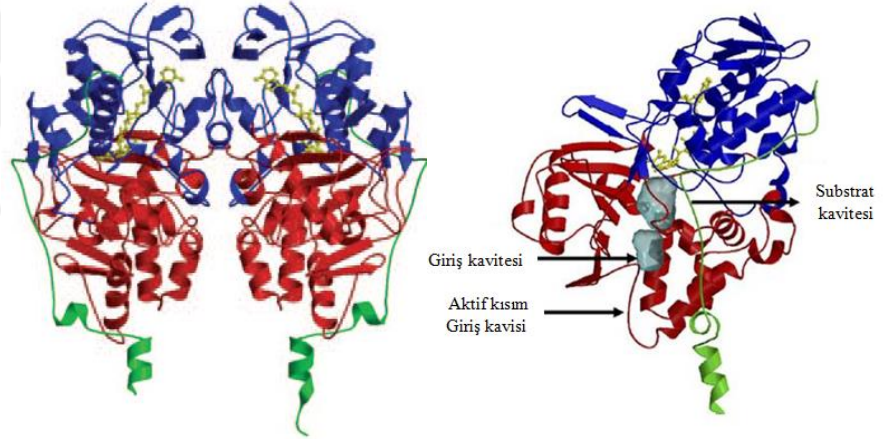
MAO izozimlerinden MAO-A serotonin, adrenalin ve noradrenalin metabolize ederken, MAO-B feniletamin ve benzilamin gibi biyolojik aminlerin metabolizmasından sorumludur. Tiramin ve dopamin gibi aminler ise her iki izoform tarafından metabolize edilmektedir (20, 474).

Yapılan deneysel çalışmalarda insan ve kemirgen MAO izoformlarının yapı benzerliklerinin büyük olduğu, MAO-A'nın 526 aminoasitten oluşurken MAO-B'nin 529 aminoasitten oluştuğu bildirilmiştir (475). MAO-B enziminin kristalografik yapısı ilk defa 2002 yılında, MAO-A'nın ise 2004 yılında Ma ve ark. tarafından aydınlatılmıştır. MAO-A ve MAO-B'nin insandaki en önemli farklılığı MAO-A'nın monoamin yapıda iken MAO-B'nin dimer yapıda kristal olmasıdır (476-478). Her iki izoform içinde kovalent bağlı FAD-koenzimi ile tirozin 398, tirozin 435 aminoasitleri içeren aktif bölge aynıdır ve aktif olarak enzime bağlanan grup FAD'nin olduğu kısımdır (Şekil 2.267).



Şekil 2.267. hMAO-A ve -B’inde FAD’ın kimyasal yapısı

Bu bölgenin substrat oksidasyonu ve MAO-A/MAO-B’nin katalitik mekanizmalarının sürekliliği için gerekli olduğu ve her iki izoformun aktif bölge yapılarının konformasyon ve hacim açısından değişiklikler taşıdığı bildirilmiştir (479).

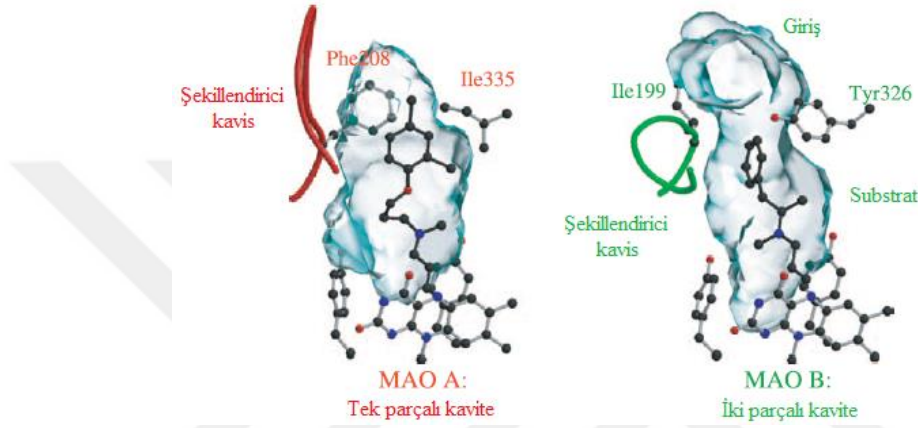


Şekil 2.268. MAO-B enziminin sırasıyla dimer ve monomer yapısının şerit şeklindeki diyagramı.

MAO-B enzim yapısındaki en önemli özellik birbirine komşu iki kavitenin oluşudur (Şekil 2.268). Dimer yapısında olan MAO-B’deki en büyük kavite flavin kofaktörünün önünde yer alan substrat bağlama bölgesidir. 390 Å³ büyüklüğünde olan bu kısım fenil, lizin, tirozin, alanin gibi aminoasitlerin varlığından dolayı hidrofobiktir. Substrat bağlama kavitesi, giriş boşluğuna zıt yöndedir (479). İnsan kaynaklı olan MAO-A enzimi tek bir hidrofobik giriş kavitesine sahip olmakla birlikte insan MAO-B ve sıçan MAO-A enzimleri diğerinden daha küçük ikinci bir giriş kavitesine sahiptir. Buna bağlı olarak aktivite açısından fonksiyonlardaki farklılığa

bakıldığında klorjilinin insan MAO-A enzimini sıçan MAO-A enzimine göre 10 kez daha düşük konsantrasyonda, spesifik ve geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiği açığa çıkarılmıştır (479).

MAO-B enzimi iki kısımdan oluşan uzun bir şekle sahipken MAO-A enziminin şekli daha yuvarlaktır. Enzimlerin aktif bölgesindeki aminoasit yan zincirlerinin analizi ile MAO-B'nin substrat rotasyonu için daha az serbestliğe sahip olduğu ortaya konmuştur (477) (Şekil 2.269).



Şekil 2.269. Klorjilin bağlı MAO-A ile deprenil bağlı hMAO-B'nin aktif kısım kavitelerinin gösterimi.

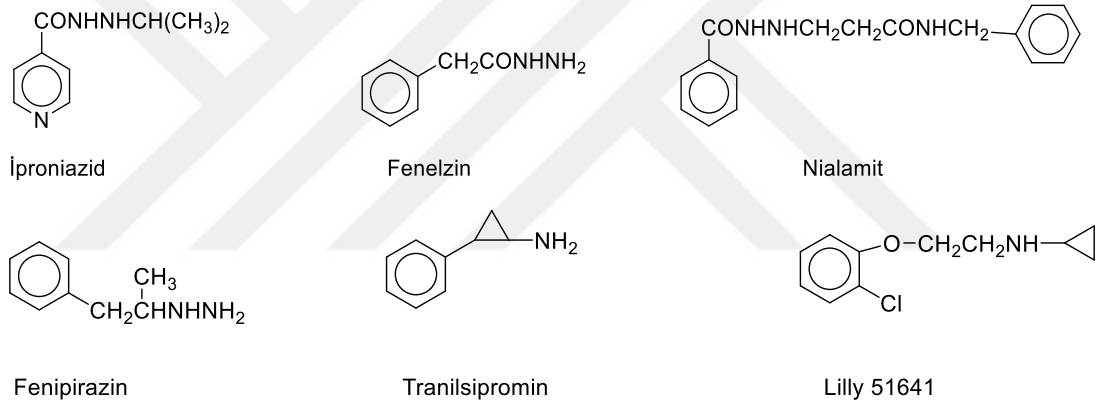
MAO-A ve MAO-B enzimleri substratları ve inhibitörleri açısından farklılık gösterirler (18). Bu iki enzim substrat kavitelerinde farklı aminoasit kalıntıları taşımaktadır. İzofomların aminoasit dizilişleri, üç boyutlu yapıları, dokularda yerleşimleri, substrat tercihleri seçici inhibitör özellikleri açısından da farklılık göstermektedir (480). Bunlardan lösin 171, izolösin 199 ve tirozin 326 giriş kavitesini substrat kavitesinden ayırmaktadır. Bu konumlardaki yan zincir değişiklikleri substrat kavitesi ve giriş kavitesini birbirinden ayırarak substratların sterik yerleşimini etkilemektedir. Ayrıca hacimsel farklılıkların ve hidrofobik substrat kavitesinin MAO-A ve MAO-B enziminin substrat ile inhibitörler üzerindeki etkisini de farklılaştırdığı bildirilmiştir (481).

MAO İnhibitörleri

MAO inhibitörü ilaçlar yaklaşık 40 yıldır kullanılan fakat güvenilirliği tartışılan önemli antidepresanlardır.

1. Birinci Kuşak MAO İnhibitörleri

Araştırmacıların 1950'li yılların sonlarında bulduğu ilk kuşak antidepresan ilaçlar iproniazid, fenelzin, nialamit ve fenipirazindir. Bu grubun prototipi olan iproniazid (N'-isonikotinoil-N''-isopropilhidrazin) Marsilid ticari adı ile tedaviye giren ilk antidepresandır. Bu grubun yan etkilerinin çok olması araştırmacıları yeni ilaç molekülleri keşfetmeye yöneltmiş ve bu çalışmalar sonucu tranilsipromin ve Lilly 51641 sentezlenmiştir (482) (Şekil 2.270). Bu ilaçların seçici olmakla birlikte geri dönüşümsüz inhibisyon yapmaları 1950-60'lı yıllarda tanıtımı yapılan pek çok ilaçtan günümüze sadece fenelzin ve tranilsiprominin kalmasına neden olmuştur. Bu grup MAO inhibitörü ilaçların yapısındaki amin, hidrazin ve hidrazit bölümlerinin antidepresan aktiviteden sorumlu farmakoforik kısımlar olduğu tespit edilmiştir.

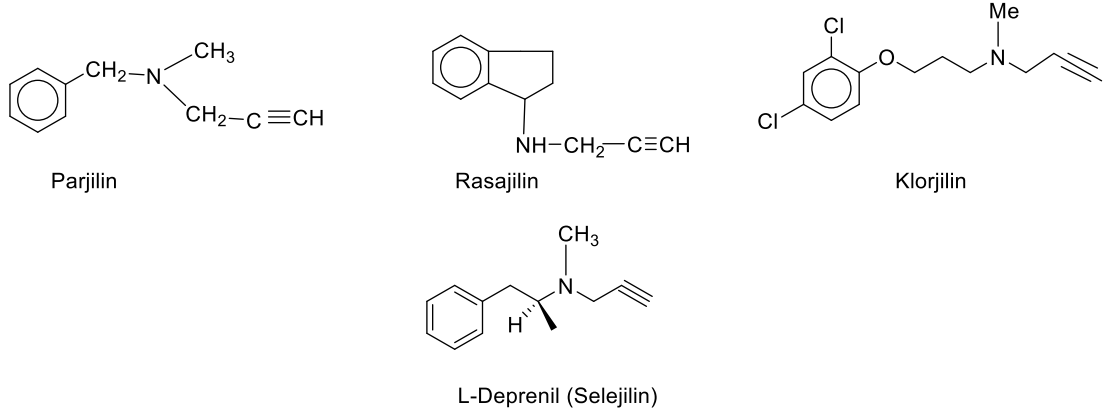


Şekil 2.270. İlk sentezlenen MAO inhibitörleri.

2. İkinci Kuşak MAO İnhibitörleri

Parjilin, rasajilin ve selejilin MAO-B'yi seçici olarak inhibe ederken, klorjilin MAO-A'yı inhibe eder. Etkileri çoğunlukla enzimin aktif bölgesine kovalent bağlanması nedeniyle geri dönüşümsüzdür. Selektif ilk MAO-B inhibitörü L-deprenildir (Şekil 2.271). L-deprenilin kimyasal yapısına bağlı olarak *in vivo* metamfetamin bileşiklerine metabolize olması sonucu güçlü semptomimetik aktivite göstermesi ilacın en başta gelen dezavantajı sayılmıştır. Yine bu grupta bulunan rasajilinin güçlü nöroprotektif etki göstermesi ve amfetamin türevi olmaması molekülü diğerlerine göre avantajlı kılmıştır. Ancak bu ilaçların baş dönmesi, görmede

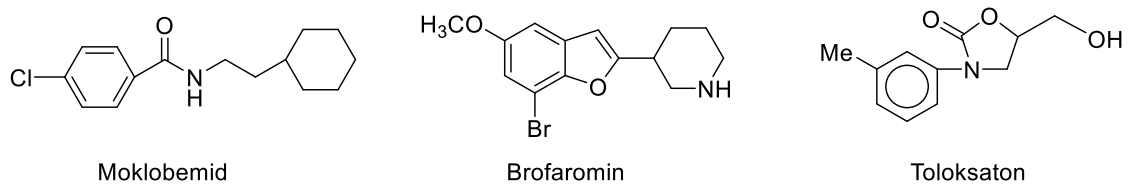
bulanıklık, ilaç-ilaç etkileşimleri ve serotonin sendromuna neden olması tedavide kullanımlarını kısıtlamıştır.



Şekil 2.271. Seçici MAO inhibitörleri.

3. Üçüncü Kuşak MAO İnhibitörleri

Üçüncü kuşak MAO inhibitörleri, MAO izozimlerini seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. 1980’lerde ortaya çıkmış ve kısaca Geri Dönüşümlü Monoamin Oksidaz-A İnhibitörleri (RIMA) grubu olarak adlandırılmıştır. Bu grupta geri dönüşümlü ve seçici MAO-A inhibitörlerinden moklobemid, brofaromin ve oksazolidinon türevlerinden toloksaton, befloksaton ve simoksaton yer alır (Şekil 2.272). Bu grup ilaçların kullanımı sırasında diyet kısıtlamasına gerek olmadığı ve moleküllerin serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) ile karşılaştırılabilecek kadar etkin olduğu bildirilmiştir (18, 432).



Şekil 2.272. Geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleri.

Tedavi yaklaşımında yer alan monoamin oksidaz inhibitörlerinin, monoamin oksidaz enzimini inhibe edip, serotonin, noradrenalin ve dopamin seviyelerini arttırarak antidepresan etki oluşturmaları seçici MAO-A inhibitörlerinin güçlü antidepresan olarak tercih edilmesini sağlamıştır (8, 12). Diğer taraftan bazı biyojenik

aminlerin MAO-B enzimi ile katalizlenen oksidatif deaminasyonu sonucu hidrojen peroksit ve diğ er reaktif oksijen türleri oluşturmasının Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara zemin teşkil etmesi MAO-B inhibitörlerinin nöroprotektif etki amacıyla değerlendirilebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca Parkinson hastalığında ve yaşlandıkça MAO-B'nin senil plakların çevresinde yüksek düzeyde bulunduğunun rapor edilmesi, seçici MAO-B inhibitörlerinin Parkinson hastalığına karşı da etkili bileşikler olabileceğini düşündürmüştür (18, 19).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmamızda kullanılan bütün kimyasallar Aldrich ve Merck firmalarının ürünleridir.

3.1.2. Sentez Yöntemleri

Etil (2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat/propiyonat

1.69 g (0.01 mol) 5-kloro-2-benzoksazolinon 37.5 ml asetonda çözülür, üzerine 2.07 g (0.015 mol) susuz potasyum karbonat eklenip geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Daha sonra ortama her seri için ayrı ayrı olacak şekilde 1.07 ml (0.01 mol) etil kloroasetatın/ 1.28 ml aseton ve (0.01 mol) etil 3-bromopropiyonatın 10 ml asetondaki çözeltisi 10 dakika ara ile ilave edilip, geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Ardından çözücünün bir kısmı uçurulur ve buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür ve etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır [Asetat türevi için verim: 2,085 g (% 82), Erime noktası 76-78 °C (483) / Propiyonat türevi için verim: 4,84 g (% 90), Erime noktası 62-64°C'dir].

2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)aseto/propiyohidrazit

2.55 g (0.01 mol) /2.69 g (0,01mol) etil (5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat/ propiyonat 15 ml etanolde çözülür ve 0.97 ml (0.02 mol) hidrazin hidrat (%100) eklenerek geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamında oluşan katı süzülür ve etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. [Asetohidrazit için verim: 0,958 (% 39,75), Erime noktası 237-239°C (484-486) / Propiyohidrazit için verim: 1,88 (% 73,21), Erime noktası 178-180 °C'dir].

N'-(Arilmetiliden)-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)aseto/propiyohidrazit

2.41 g (0.01mol) / 2.55 g (0.01mol) 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)aseto/ propiyohidrazidin 10 ml etanoldeki çözeltisi üzerine 0.01 mol uygun aldehit türevi ve

2 damla hidroklorik asit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 2 ile 18 saat ısıtılır. Soğutulduktan sonra ortamda çöken katı süzülür ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3-(Arilmetilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)imidazolidin-2,4-dion

2.41 g (0.01mol) 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin 15 ml etanoldeki çözeltisi üzerine 0.01 mol uygun aldehit türevi ve 2 damla hidroklorik asit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4-7 saat ısıtılır. Soğutulduktan sonra ortamda çöken katı süzülür ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3.1.3. Analitik Yöntemler

Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerimizin erime dereceleri “*Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus*” erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal

Plaklar: Çalışmalarımızda Kieselgel HF₂₅₄ Typ 60 (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanılmıştır.

S-1: Benzen: Aseton: Asetik Asit (75: 25: 1)

S-2: Kloroform: Metanol (97: 3)

S-3: Etil Asetat: n-Heksan (60: 40)

Yöntem

Sürüklenme Şartları: Kromatografi kuvvetlerine çözücü sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek kuvvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç

maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R_f değerleri oda sıcaklığında 10 cm'lik sürüklenme sağlandıktan sonra tayin edilmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm) yararlanılmıştır.

3.1.4. Spektrometrik Kontroller

IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, *Perkin Elmer SpectrumOne, Nicolet 520 FT-IR* spektrofotometresinde alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları, dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d_6 , Merck) içerisindeki çözeltiden Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan *Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR* spektrometre cihazı ile alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon Elektrosprey İyonizasyon (ESI) tekniği ile Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan *Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC-MS Spectrometer* cihazı ve *MassLynx 4.1* yazılımı kullanılarak alınmıştır.

Eleman Analizleri

Bileşiklerin karbon, hidrojen, azot ve kükürt elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda *LECO CHNS 932* cihazı kullanılarak yapılmıştır. Değerler $\pm \%0.4$ olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin monoamin oksidaz inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmalarının her aşamasında Milipor,

Milli-Q Synthesis A10 saflaştırma cihazından elde edilen distile su kullanılmıştır. Kullanılan bütün çözeltilerin taze hazırlanmasına ve hazırlandıktan sonra 1 hafta içerisinde tüketilmesine özen gösterilmiştir. Enzim inhibisyon çalışmasında hazırlanan çözeltilerin porsiyonlar halinde ayrılması, test bileşiklerinin 96 kuyucuklu plakalara uygulanması, enzim substrat çözeltilerinin ilave edilmesi işlemlerinde BioTek-Precision Power (Amerika Birleşik Devletleri) robotik pipetleme sisteminden yararlanılmıştır. Enzim protokolünün oluşturulması, izlenmesi ve spektrofotometrik ölçümlerin alınması işlemleri, BioTek-Synergy H1 Microplate Reader (Amerika Birleşik Devletleri) cihazında yapılmıştır.

Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, öncelikle ön tarama niteliğinde olan 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık iki konsantrasyonda %2'lik DMSO içerisinde hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. Aktivite değerleri %0-100 aralığında inhibisyon şeklinde değerlendirilmiştir. Bileşiklerin 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve daha fazla değerde inhibisyon görüldüğü takdirde, 10^{-9} M konsantrasyona kadar alt konsantrasyonlarda inhibisyon oranları araştırılmıştır.

Monoamin Oksidaz Enzim İnhibisyon Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin MAO-A ve MAO-B enzim inhibitör aktiviteleri florometrik metod ile araştırılmıştır (18, 421, 487-490).

Enzim inhibisyon deneyinde günlük hazırlanan üç farklı çözelti kullanılmıştır. İlk çözelti için, sentezi tamamlanan sonuç bileşikler ve referans bileşikler hazırlanmıştır. Enzim çözeltileri için rekombinant *h*MAO-A (0.5 U/mL) ve rekombinant *h*MAO-B (0.64 U/mL) enzimleri fosfat tamponu içinde çözündürülerek hacimleri 10 mL'ye tamamlanmıştır. Son olarak da çalışma çözeltileri: Horseradish Peroksidaz (200 U/mL, 100 µL), Ampliflu™ Red (20 mM, 200 µL) ve tiramin (100 mM, 200 µL), fosfat tamponu içinde çözündürülerek hacmi 10 mL'ye tamamlanmıştır.

İnhibitör çözeltilerinden (20 µL) ve *h*MAO-A (100 µL) veya *h*MAO-B (100 µL) siyah renkli düz tabanlı 96 kuyucuklu mikro test plakasına konulmuş ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda çalışma çözeltileri (100 µL) eklenerek reaksiyon başlatılmıştır. Bu karışım 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiş ve her

5 dakikada flüoresan (Ex/Em=535/587 nm) ölçümü yapılmıştır. Kontrol deneyinde inhibitör solüsyonu yerine %2'lik DMSO kullanılmıştır. İnhibitörlerin horseradish peroksidaz üzerine inhibitör etkisini kontrol etmek için enzim solüsyonu yerine %3 H₂O₂ (20 mM) kullanılarak paralel okuma yapılmıştır. Boş, kontrol ve tüm inhibitör konsantrasyonları dördümlü tekrar şeklinde yapılmış ve aşağıdaki denkleme göre yüzde inhibisyonları hesaplanmıştır:

$$\%Inhibition = \frac{(FCt_2 - FCt_1) - (Flt_2 - Flt_1)}{FCt_2 - FCt_1} \times 100$$

FCt₂: Kontrolün t₂ zamanında ölçülen floresansı

FCt₁: Kontrolün t₁ zamanında ölçülen floresansı

Flt₂: İnhibitörün t₂ zamanında ölçülen floresansı

Flt₁: İnhibitörün t₁ zamanında ölçülen floresansı

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri Microsoft Office Excel-2013 programında non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden hesaplanmıştır.

MAO-A/MAO-B enzim kinetik çalışmaları

Kinetik çalışmalarda, inhibisyon çalışmasında belirtilen deney protokolü aynen uygulanmıştır. Ancak, inhibisyon yönteminden farklı olarak, inhibitör bileşiklerin hesaplanan 2xIC₅₀, IC₅₀, ve IC₅₀/2 değerlerindeki konsantrasyonları kullanılmıştır. Substrat (tiramin) çözeltisi ise seri seyreltmeler ile 20-0.625 µM aralığındaki 6 farklı konsantrasyonda kullanılmıştır. Ölçümler, inhibitör madde varlığında ve inhibitör madde olmaksızın iki farklı şekilde gerçekleştirilmiştir. Testler sonucunda elde edilen absorbans değerlerinin, değişen substrat konsantrasyonlarına karşı Microsoft Office Excel-2013 bilgisayar programında analizleri gerçekleştirilmiş ve Lineweaver-Burk grafikleri çizilmiştir.

3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde MAO-B enzimi üzerinde en güçlü inhibitör etkinlik gösteren **13** kodlu bileşiğin ilgili enzimin aktif bölgesiyle olası bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* kenetleme

metodu uygulanmıştır. Bu amaçla MAO-B enzimi için PDB: 2V5Z (491) kristal yapısı üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

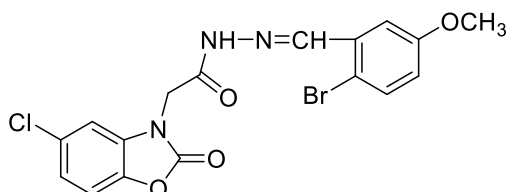
Kristal yapısı öncelikle *Schrödinger Suite 2015 Update 2*'de (492) yer alan *Protein Preparation Wizard* protokolü uygulanarak kenetleme çalışmaları için hazır hale getirilmiş, *OPLS 2005* kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş, yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Kenetleme yapılacak bileşikler *LigPrep 3.8* (493) modülü ile kenetleme için hazırlanmıştır. *Glide 7.1* (494) ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak *single precision (SP)* ile kenetleme işlemi gerçekleştirilmiştir.



4. B U L G U L A R

4.1. Kimyasal Çalışmalar

N'-(2-Bromo-5-metoksibenziliden)-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 1)



200 mg (0.00083 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 178 mg 2-bromo-5-metoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle sentezlenip metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 218 mg (% 59,89).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime noktası: 269-270°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.80; 0.77; 0.70'dir.

IR spektrumunda; 3362 (N-H gerilme), 2968 (C-H gerilim, alfatik), 1760 (C=O gerilim, laktam), 1704 (C=O gerilim, hidrazit), 1592, 1574, 1490, 1470, 1453 (C=C ve C=N gerilim), 1346 (C-O gerilim) ve 958, 907, 872, 814, 789, 742 cm⁻¹'de (trisüstitüe benzen C-H deformasyon) pikleri görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.68 ve 5.14 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 6.99–7.61 (m, 6H, Arom-H), 8.35 ve 8.53 (s, 1H, -N=CH), 12.03 (bs, 1H, CO-NH-N=) ppm'de pikler görülmektedir.

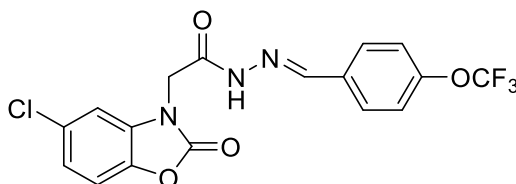
Kütle spektrumunda (MS:ESI); m/e: 460 [M+Na]⁺, 462 [M+Na+2]⁺ (temel pik, %100), 271, 211, 209, 197, 137, 123'de pikler görülmektedir.

Analiz: C₁₇H₁₃BrClN₃O₄ için MA: 436.98

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	46.55	2.99	9.58

Bulunan: 46.62 3.04 9.71

***N'*-(4-Triflorometoksibenziliden)-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit
(Bileşik 2)**



200 mg (0.00083 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.111 ml (0.00083 mol) 4-triflorometoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 178 mg (% 51,89)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 263-264°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde değerleri sırası ile 0,73; 0.56; 0.78'dir.

IR spektrumunda; 3088 (C-H gerilim, aromatik), 2951 (C-H gerilim, alifatik), 1776 (C=O gerilim, laktam), 1681 (C=O gerilim, hidrazit), 1621, 1419, 1492 (C=C ve C=N gerilim), 1344 (C-O gerilim), 954, 928, 851, 796, 744 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen ve p-disüstitü C-H deformasyon) pikleri görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 4.68 ve 5.10 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 7.19-7.91 (m, 7H, Arom-H), 8.09-8.27 (s, 1H, -N=CH), 11.93 (s, 1H, CO-NH-N=) ppm'de pikler görülmektedir.

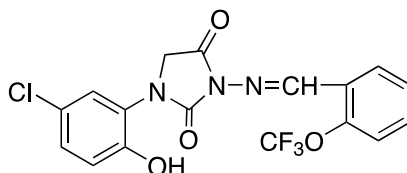
Kütle spektrumunda (ESI); m/e: 436 (M+Na⁺), (temel pik, %100), 438 ([M+Na+2]⁺, 414 [M+H]⁺, 237, 197, 137, 123'de pikler görülmektedir.

Analiz: C₁₇H₁₁ClF₃N₃O₄ için MA: 413.74

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	49.35	2.68	10.16

Bulunan: 49.28 2.74 10.34

3-(2-Triflorometoksifenilmetilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)imidazolidin-2,4-dion (Bileşik 3)



200 mg (0.00083 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0,119 ml 4-triflorometoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle sentezlenip asetondan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 201 mg (% 58,60)'dır.

Sarı renkte kristalize bir bileşik olup erime noktası: 176-178°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Aseton, kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile , 0.76; 0.70'dir.

IR spektrumunda; 3305 (O-H gerilim), 3098 (C-H gerilim aromatik), 2951 (C-H gerilim alifatik), 1778, 1715 (C=O gerilim karbonil), 1605, 1510, 1443, 1410, (C=C ve C=N gerilim), 1257, 1155 (C-O gerilim), 961, 929, 905, 882, 823, 757 cm^{-1} 'de (trisüstitüe ve o-süstitüe benzen C-H deformasyon) pikleri görülür.

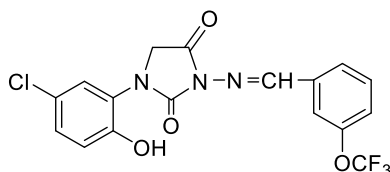
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); 4.40 (s, 2H, -N- CH_2 -CO), 6.96–8.14 (m, 7H, Arom-H), 9.70 (s, 1H, -N=CH), 10.19 (s, 1H, -OH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (MS:ESI); m/e: 436 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (temel pik, %100), 438 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ 'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ için MA: 413.74

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	48.30	2.86	9.94
Bulunan:	48.57	2.85	10.21

3-(3-Triflorometoksifenilmetilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)imidazolidin-2,4-dion (Bileşik 4)



200 mg (0.00083 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve (0,00083 mol) 0,119ml 3-triflorometoksi benzaldehitten söz konusu yöntemle göre sentezlenip etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 324 mg (% 94,46)'dır.

Turuncu renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası: 275-27°C'dir. Su ve n-heksanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Aseton, kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0,72; 0,55; 0,50 dir.

IR spektrumunda; 3186 (O-H gerilim), 3061 (C=H gerilim aromatik), 2881 (C-H gerilim alifatik), 1784, 1698 (C=O gerilim karbonil), 1604, 1579 (C=C gerilim), 1489, 1414, 1244, 1209, 1159 (C-O gerilim), 968, 912, 888, 811, 791, 684 cm⁻¹'de (trisüstitüe ve m-süstitüe benzen C-H deformasyon) pikleri görülür.

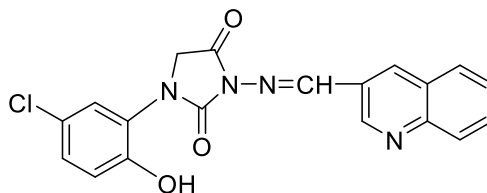
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 4.42 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 6.96–7.92 (m, 7H, Arom-H), 9.43 (s, 1H, -N=CH), 10.21 (s, 1H, OH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e: 436 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 438 [M+Na+2]⁺, 394, 299, 211, 102'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₁ClF₃N₃O₄ için MA: 413.74

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	49.35	2.68	10.16
Bulunan:	49.54	2.84	9.75

3-(Kinolin-3-il-metilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)imidazolidin-2,4-dion
(Bileşik 5)



703 mg (0.003 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 417 mg (0.003 mol) kinolin-3-karboksialdehitten hareketle söz konusu yöntemle göre sentezlenip etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 534 mg (% 75.94)'dır.

Sarı renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 235-237°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.32; 0.25; 0.92'dir.

IR spektrumunda; 3278 (O-H gerilim), 1773 ve 1713 (C=O gerilim), 1508, 1458, 1406 (C=C ve C=N gerilim) 1301, 1275, 1175 (C-O gerilim), 968, 907, 829, 759 cm⁻¹'de (trisübstitüebenzen C-H deformasyon) pikleri görülür.

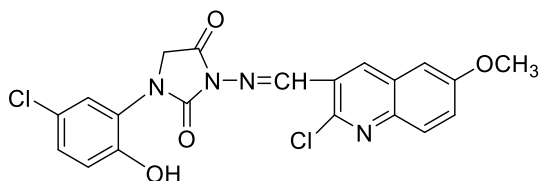
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 4.46 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 6.99–9.44 (m, 9H, Arom-H), 9.66 (s, 1H, -N=CH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 381 [M+H]⁺ (temel pik, %100), 383 [M+H+2]⁺, 403 [M+Na]⁺, 405 [M+Na+2]⁺, 198, 172, 155, 56'da pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₃ClN₄O₃.0.5C₂H₅OH için MA: 380.79

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59.93	3.44	14.71
Bulunan:	59.49	3.99	13.87

3-(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il-metilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil) imidazolidin-2,4- dion (Bileşik 6)



200 mg (0.00083 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 184mg (0,00083mol) 2-Kloro-6-metoksi 3-kinolinokarboksi aldehitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip asetondan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 323 mg (% 87,53)'dır.

Açık sarı renkte kristalize bir bileşik olup, erime noktası: 264-266°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Aseton, kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0,87; 0.55; 0.78'dir.

IR spektrumunda; 3312 (O-H gerilim), 2966 (C-H gerilim alifatik), 1775 ve 1725 (C=O gerilim), 1686, 1575, 1490, 1447, 1420 (C=C ve C=N gerilim), 1329, 1228, 1182, 1166 (C-O gerilim), 965, 918, 848, 814, 768, 682 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen C-H deformasyon) pikleri görülür.

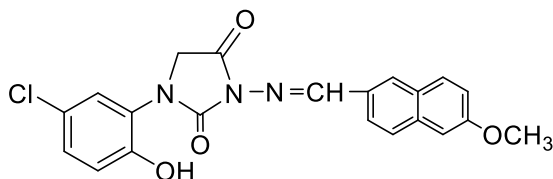
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 3.92 (s, 3H, -OCH₃), 4.45 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 6.97–8.96 (m, 7H, Arom-H), 9.91 (s, 1H, -N=CH), 10.22 (s, 1H, OH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e: 123 (temel pik, %100), 467 [M+Na]⁺, 469 [M+Na+2]⁺, 445 [M+H], 365, 237, 209, 197, 137, 72'de pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₄ için MA: 444.04

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	53.95	3.17	12.58
Bulunan:	53.86	3.24	12.81

3-(6-Metoksinaftalen-2-il(metilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)imidazolidin-2,4-dion (Bileşik 7)



200 mg (0.00083 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 155mg (0,00083 mol) 6-metoksi-2-naftaldehitten hareketle genel yönetime göre sentezlenip, asetondan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 311 mg (% 91,47)'dir.

Açık sarı renkte kristalize bir bileşik olup erime noktası: 283-285°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Aseton, kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.61; 0.73; 0.90'dır.

IR spektrumunda; 3078 (C-H gerilim aromatik), 2936 (C-H gerilim alifatik), 1764 (C=O gerilim), 1696, 1607, 1506, 1484 (C=C ve C=N gerilim), 1385, 1332, 1291, 1265, 1157 (C-O gerilim), 973, 960, 907, 852, 814, 730, 697 cm⁻¹'de (trisüstitüebenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

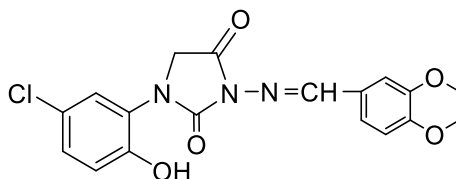
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 6.97–8.27 (m, 9H, Arom-H), 9.38 (s, 1H, -N=CH), 11.21 (bs, 1H, -OH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 123 (temel pik, %100), 432 [M+Na]⁺, 434 [M+Na+2]⁺, 209, 197, 181, 137'de pikler görülür.

Analiz: C₂₁H₁₆ClN₃O₄ için MA: 409.83

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61.55	3.94	10.25
Bulunan:	61.47	3.95	10.34

3-(Benzodioksan-6-il-metilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)imidazolidin-2,4-dion (Bileşik 8)



200 mg (0.00083 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 136 mg 1,4 Benzodioksan 6-karboksialdehitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, asetondan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 257 mg (% 79.81)'dir.

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası: 275-27°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Aseton, kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.61; 0.63; 0.84'dür.

IR spektrumunda; 3302 (O-H gerilim), 2946 (C-H gerilim alifatik), 3065 (gerilim aromatik), 1772, 1719 (C=O gerilim karbonil), 1598, 1573, 1505, 1420 (C=C ve C=N gerilim), 1319, 1290, 1175, 1115 (C-O gerilim), 968, 921, 886, 806, 768, 728, 684 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

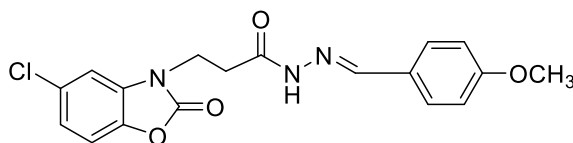
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 4.29 (t, 2H, -O-CH₂-CH₂-O), 4.32 (t, 2H, -O-CH₂-CH₂-O), 4.38 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 6.95-7.47 (m, 6H, Arom-H), 9.09 (s, 1H, -N=CH), 10.18 (bs, 1H, -CO-NH-N=) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e: 410 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 412([M+Na+2]⁺, 388 [M+H]⁺, 209, 197, 137, 123'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₄ClN₃O₅ için MA: 387.78

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	55.75	3.64	10.84
Bulunan:	56.01	3.48	11.00

N'-(4-metoksibenziliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit (Bileşik 9)



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 0,111 ml (0.00078 mol) 4-triflorometoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 178 mg (%82)'dir.

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 254°C'dir. Su ve n-hekzonda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.53; 0.63; (0,64)'tür.

IR spektrumunda; 3189 (N-H gerilim), 3090 (C-H gerilim aromatik), 2973 (C-H gerilim alifatik), 1786 (C=O gerilim laktam), 1664 (C=O gerilim, hidrazit), 1607, 1484, 1433, 1407 (C=C ve C=N gerilim), 1337, 1277, 1249, 1171 (C-O gerilim), 952, 935, 927, 889, 829, 802, 759, 639 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen ve p-süsbtitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

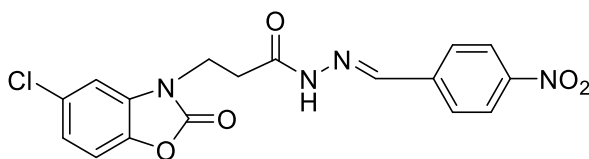
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 2.66 ve 3.05 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CO), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 4.05–4.12 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO), 6.90 –7.59 (m, 6H, arom-H), 7.84 ve 8.01 (s, 1H, -N=CH), 11.25 ve 11.30 (bs, 1H-CO-NH-N=) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 436 [M+Na]⁺ (temel pik %100), 438 [M+Na+2]⁺, 414 [M+H]⁺, 72'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₆ClO₄N₃ için MA: 373.08

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	57.84	4.31	11.24
Bulunan:	57.65	4.34	11.36

N'-(4-Nitrobenziliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit (Bileşik 10)



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 118 mg(0.00078 mol) 4-nitrobenzaldehyitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 302 mg (%95)'dir.

Sarı renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 210-212°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Aseton ve dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.46; 0.56; 0.51'dir.

IR spektrumunda; 3073 (C-H gerilim, aromatik), 2953 (C-H gerilim, alifatik), 1779 (C=O gerilim, laktam), 1672 (C=O gerilim, hidrazit), 1577, 1513, 1487, 1422 (C=C ve C=N gerilim), 1335, 1282, 1245, 1150, 1047 (C-O gerilim), 989, 954, 853, 800, 746, 691 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen ve p-süsbtitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

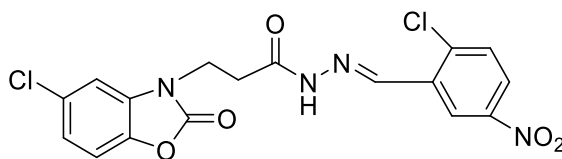
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); 2.76 ve 3.14 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CO), 4.09-4.16 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO), 7.12-8.28 (m, 7H, arom-H), 8.03 (s, 1H, -N=CH), 11.73 (bs, 1H-CO-NH-N=) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 411 [M+Na]⁺ (temel pik %100), 413 [M+Na+2]⁺, 329, 271, 237, 209, 137, 123' de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₃ClN₄O₅ için MA: 388.06

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	52.52	3.37	14.41
Bulunan:	52.46	3.31	14.50

**N'-(2-Kloro-5-nitrobenziliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit
(Bileşik 11)**



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 144.7 mg (0.00078 mol) 2-kloro-5-nitrobenzaldehyitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 214 mg (% 64.85)'dir.

Sarı renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 240-242°C'dir. Su ve n-hekzonda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.47; 0.64; 0.67'dir.

IR spektrumunda; 3203 (N-H gerilim), 3071 (C-H gerilim, alfatik), 1778 (C=O gerilim, laktam), 1664 (C=O gerilim, hidrazit), 1607, 1560, 1524, 1481 (C=C ve C=N gerilim), 1370, 1342, 1294, 1243, 1147 (C-O gerilim), 954, 911, 843, 815, 784, 739 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

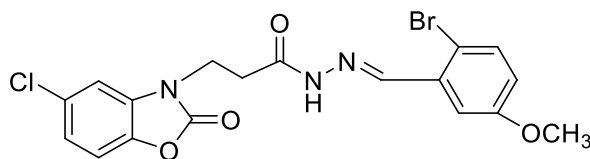
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); 2.76 ve 3.15 (t, 1H, N-CH₂-CH₂-CO), 4.11-4.16 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO), 7.03-8.61 (m, 6H, arom-H), 8.31 (s, 1H, -N=CH), 11.78 ve 11.92 (bs, 1H-CO-NH-N=) ppm'de pikler görülür

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 445 [M+Na]⁺ (temel pik %100), 447 [M+Na+2]⁺, 209, 197, 137, 123'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₂Cl₂N₄O₅ için MA: 423.21

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	48.25	2.86	13.24
Bulunan:	47.80	2.81	13.52

***N'*-(2-Bromo-5-metoksibenziliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit (Bileşik 12)**



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 168 mg (0.00078 mol) 2-bromo-5-metoksibenzaldehitten söz konusu yöntemle göre sentezlenip asetondan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 255 mg (%69,86)'dır.

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası; 235-236°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Aseton, kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.82; 0.70; 0.72'dir.

IR spektrumunda; 3203 (N-H gerilim), 3071 (C-H gerilim, aromatik), 2940 (C-H gerilim, alifatik), 1778 (C=O gerilim, laktam), 1663 (C=O gerilim, hidrazit), 1562, 1485, 1462, 1374 (C=C ve C=N gerilim), 1278, 1245, 1229, 1167, 1046, 1016 (C-O gerilim), 955, 940, 881, 819, 795, 741 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

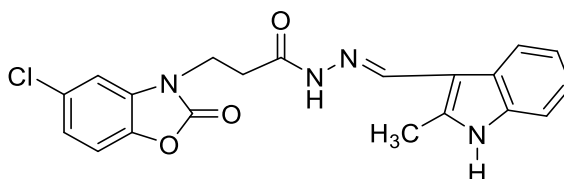
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 2.72 ve 3.12 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CO), 4.08-4.15 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO), 6.94-7.57 (m, 6H, arom-H), 8.21 ve 8.40 (s, 1H, -N=CH), 11.61 ve 11.73 (bs, 1H-CO-NH-N=) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 474 [M+Na]⁺, 476 [M+Na+2]⁺ (temel pik %100), 209, 197, 137, 123'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₅BrClN₃O₄ için MA: 450.99

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	47.76	3.34	9.28
Bulunan:	47.75	3.40	9.44

***N'*-(2-Metilindol-3-il-metiliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit
(Bileşik 13)**



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 124.1 mg (0.00078 mol) 2-metilindol-3-karboksialdehitten hareketle genel yöntemle sentezlenip asetondan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 333 mg (% 83.94)'dır.

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 208-210°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, aseton, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.62;0.92;0.63'tür.

IR spektrumunda; 3289 (N-H gerilim), 2917 (C-H gerilim, alifatik), 1748 (C=O gerilim, laktam), 1658 (C=O gerilim, hidrazit), 1615, 1580, 1485, 1461, 1383 (C=C ve C=N gerilim), 1249, 1240, 1155, 1066, 1050 (C-O gerilim), 967, 937, 800, 782, 745, 691 cm^{-1} 'de (trisüstitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

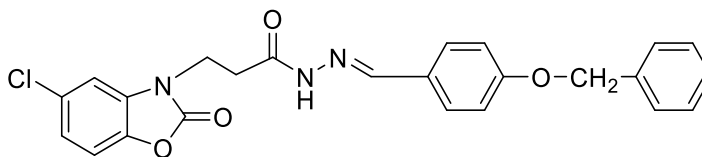
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); 2.45 (d, 3H, CH_3), 2.68 ve 3.07 (t, 2H, N- CH_2 - CH_2 -CO), 4.09-4.19 (m, 2H, - CH_2 - CH_2 -CO), 7.01-8.10 (m, 7H, arom-H), 8.22 ve 8.31 (s, 1H, -N= CH), 10.93 ve 11.04 (bs, 1H-CO-NH-N=), 11.42 (s, 1H, -C-NH-C-) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 419 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (temel pik %100), 421 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 318, 123'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3$ için MA: 396.83

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60.53	4.32	14.12
Bulunan:	59.88	4.31	14.24

***N'*-(4-Benziloksibenziliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit**
(Bileşik 14)



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 165 mg 4-benziloksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 379 mg (%84) 'dır.

Sarı renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 207-208°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.79; 0.92; 0.93'tür.

IR spektrumunda; 3165 (N-H gerilim), 3057 (C-H gerilim, aromatik), 2959 (C-H gerilim, alifatik), 1785 (C=O gerilim, laktam), 1652 (C=O gerilim, hidrazit), 1605, 1515, 1486, 1447, 1416, 1371 (C=C ve C=N gerilim), 1338, 1309, 1168, 1105 (C-O gerilim) 954, 907, 851, 823, 813, 748, 749, 733, 693 cm⁻¹'de (trisüstitüebenzen, p-süstitüebenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

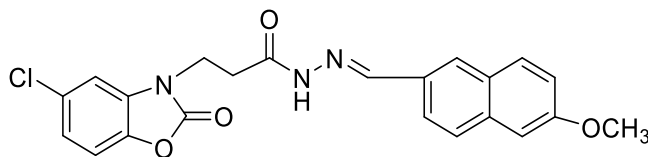
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 2.68 ve 3.05 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CO), 4.07-4.14 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO), 5.14 (s, 2H, -O-CH₂-fenil), 7.00-7.61 (m, 12H, arom-H), 7.86 ve 8.03 (s, 1H, -N=CH), 11.28 ve 11.33 (bs, 1H, CO-NH-N=) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 472 [M+Na]⁺ (temel pik %100), 474 [M+Na+2]⁺, 450 [M+H]⁺, 123'de pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₁₈ClN₃O₄ için MA: 449.89

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	64.07	4.48	9.34
Bulunan:	64.03	4.55	9.54

***N'*-(6-Metoksinaftil-2-metiliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit
(Bileşik 15)**



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 155 mg 6-metoksinaftalen-2-karboksialdehitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 187.6 mg (%93.66)'dır.

Sarı renkte kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 234-235°C'dir. Su ve n-hekzonda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.72; 0.61; 0.58'dir.

IR spektrumunda; 3069 (C-H gerilim, aromatik), 2950 (C-H gerilim, alifatik), 1774 (C=O gerilim, laktam), 1665 (C=O gerilim, hidrazit), 1621, 1504, 1459, 1394, 1480 (C=C gerilim), 1346, 1240, 1175, 1162, 1035 (C-O gerilim), 929, 888, 846, 812, 750 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

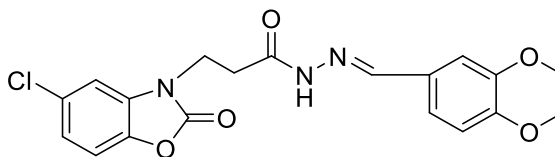
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 2.73 ve 3.14 (t, 1H, N-CH₂-CH₂-CO), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.09–4.17 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO), 7.13-8.02 (m, 9H, arom-H), 8.05 ve 8.20 (s, 1H, -N=CH), 11.43 ve 11.49 (bs, 1H, CO-NH-N=) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 446 [M+Na]⁺ (temel pik %100), 448 [M+Na+2]⁺, 329, 237, 211, 181, 137, 123, 115, 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₁₈ClN₃O₄ için MA: 423.86

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	62.34	4.28	9.91
Bulunan:	62.40	4.30	10.05

***N'*-(1,4-Benzodioksan-6-metiliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit (Bileşik 16)**



200 mg (0.00078 mol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyonilhidrazin ve 165 mg 1,4-benzodioksan-6-karboksialdehitten hareketle genel yöntemle göre sentezlenip etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 265 mg (%76)'dır.

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime noktası 278-279°C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Dimetilsülfoksit ve asetonda soğukta çözünür. Kloroform, etanol, metanol'de sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.76; 0.64; 0.67'dir.

IR spektrumunda; 3085 (C-H gerilim, aromatik), 2971 (C-H gerilim, alifatik), 1783 (C=O gerilim, laktam), 1660 (C=O gerilim, hidrazit), 1606, 1578, 1486, 1402, 1373 (C=C ve C=N gerilim), 1311, 1252, 1239, 1158, 1115, 1060 (C-O gerilim), 952, 927, 892, 847, 810, 778, 748, 714, 682 cm⁻¹'de (trisüstitübenzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); 2.68 ve 3.06 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CO), 4.07-4.13 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO), 4.24-4.27 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 6.84-7.53 (m, 6H, arom-H), 7.79 ve 7.96 (s, 1H, -N=CH), 11.28 ve 11.34 (bs, 1H, CO-NH-N=) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/e 424 [M+Na]⁺ (temel pik %100), 426 [M+Na+2]⁺, 402 [M+H]⁺ 'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₆ClN₃O₅ için MA: 401

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	56.80	4.01	10.46
Bulunan:	56.73	4.04	10.54

4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Tablo 4.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı % inhibisyon oranları.

Bileşikler	MAO-A % İnhibisyon		MAO-A IC ₅₀ (μM)	MAO-B % İnhibisyon		MAO-B IC ₅₀ (μM)	Seçicilikleri	Seçicilik indeksi
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M		10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M			
Bileşik 1	62.237±1.012	41.927±0.898	> 100	71.118±1.244	47.968±0.861	> 100	-	-
Bileşik 2	65.818±1.166	42.578±0.987	> 100	75.539±1.489	46.748±0.891	> 100	-	-
Bileşik 3	61.421±1.007	44.842±0.830	> 100	70.886±1.302	48.338±0.921	> 100	-	-
Bileşik 4	43.396±0.788	36.987±0.801	> 1000	50.37±0.896	42.462±0.788	> 100	MAO-B	>10
Bileşik 5	46.192±0.871	37.878±0.629	> 1000	52.155±0.996	41.465±0.814	> 100	MAO-B	>10
Bileşik 6	41.263±0.805	38.401±0.799	> 1000	59.245±0.992	43.749±0.867	> 100	MAO-B	>10
Bileşik 7	41.001±0.719	33.489±0.711	> 1000	48.167±0.893	43.599±0.799	> 1000	-	-
Bileşik 8	42.159±0.935	31.475±0.718	> 1000	54.364±0.907	40.879±0.901	> 100	MAO-B	>10
Bileşik 9	83.719±1.374	46.441±0.819	> 100	90.248±1.997	83.342±1.874	0.123 ±0.005	MAO-B	>813
Bileşik 10	70.948±1.489	41.614±0.935	> 100	86.419±1.520	47.910±0.892	> 100	-	-
Bileşik 11	65.694±1.052	38.608±0.631	> 100	84.123±1.627	48.139±0.926	> 100	-	-

Tablo 4.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı % inhibisyon oranları (Devam).

Bileşik 12	65.756±0.997	36.269±0.709	> 100	87.055±1.313	46.033±0.879	> 100	-	-
Bileşik 13	87.886±1.248	48.701±0.893	> 100	94.223± 1.742	90.877± 1.891	0.053 ± 0.002	MAO-B	>1886
Bileşik 14	61.590±1.106	35.855±0.602	> 100	88.304±1.711	49.827±0.997	> 100	-	-
Bileşik 15	79.571±1.209	42.472±0.875	> 100	90.579± 1.856	85.019± 1.714	0.140 ± 0.006	MAO-B	>714
Bileşik 16	63.040±0.963	39.454±0.677	> 100	83.664±1.475	45.679±0.908	> 100	-	-
Klorjilin	99.411±1.955	98.257±1.824	-	-	-	-	MAO-A	-
Selejilin	-	-	-	98.258±1.052	96.107±1.165	-	MAO-B	-

Tablo 4.2. Bileşik 9, Bileşik 13, Bileşik 15 ve referans bileşik selejilinin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarında MAO-B enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri.

Bileşik	MAO-B % İnhibisyon							IC_{50} (μ M)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
Bileşik 9	90.248	83.342	80.135	78.759	48.889	25.682	20.107	0.123
	± 1.997	± 1.874	± 1.711	± 1.245	± 0.967	± 0.896	± 0.711	± 0.005
Bileşik 13	94.223	90.877	86.914	82.258	64.357	43.654	22.159	0.053
	± 1.742	± 1.891	± 1.388	± 1.465	± 0.963	± 0.871	± 0.745	± 0.002
Bileşik 15	90.579	85.019	80.643	77.294	48.052	31.677	18.820	0.140
	± 1.856	± 1.714	± 1.956	± 1.308	± 0.928	± 0.876	± 0.627	± 0.006
Selejilin	99.387	95.629	86.205	78.324	66.871	42.875	16.748	0.037
	± 1.385	± 1.456	± 1.200	± 1.108	± 1.056	± 0.865	± 0.596	± 0.001

4.3. İn siliko Çalışmalar

Sentezi yapılan bileşiklerin MAO-B'ye karşı yapılan moleküler kenetleme çalışmaları sonucu bağlanma afiniteleri Tablo 4.3.'de, sentezlenen bileşiklerin hesaplanan ADME parametreleri Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin MAO-B enzimine bağlanma afiniteleri.

Bileşik	Bağlanma affinitesi (Kcal/mol)		
	Kenetleme score	Glide gscore	Glide emodel
1	-9.250	-9.250	-75.373
2	-11.904	-11.904	-92.730
3	-9.949	-9.949	-83.945
4	-10.096	-10.136	-79.954

Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin MAO-B enzimine bağlanma afiniteleri (Devam).

5	-9.659	-9.723	-74.882
6	-9.934	-9.998	-54.495
7	-11.394	-11.394	-89.121
8	-8.928	-8.966	-71.613
9	-7.621	-7.621	-55.553
10	-9.334	-9.334	-79.146
11	-10.316	-10.316	-90.776
12	-9.782	-9.782	-88.054
13	-12.032	-12.032	-99.093
14	-8.624	-9.975	-50.286
15	-7.914	-7.914	-36.931
16	-9.274	-9.274	-71.221
Safinamid	-11.247	-11.331	-86.584

Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan ADME parametreleri.

Bileşik	MW	RB	DM	MV	DHB	AHB	PSA	logP	logS	PCaco	logBB	PMDCK	CNS	PM	%HOA	VRF	VRT
1	438.664	6	7.425	1115.808	1	6.250	100.533	3.677	-5.417	770.858	-0.668	2149.315	0	2	100	0	0
2	413.740	6	7.960	1108.603	1	5.500	100.494	4.170	-5.893	771.593	-0.549	4061.970	0	2	100	0	1
3	413.740	6	6.253	1113.559	1	5.500	99.154	4.208	-5.959	771.589	-0.557	4053.925	0	2	100	0	1
4	413.740	5	7.310	1099.815	1	5.750	99.420	3.867	-5.799	524.572	-0.658	2576.063	0	3	100	0	1
5	380.790	4	5.549	1121.018	1	6.750	103.328	3.097	-5.334	308.141	-1.156	341.930	-2	3	89.622	0	0
6	445.261	5	5.876	1279.416	1	7.500	111.611	3.952	-6.543	389.348	-1.050	919.795	-2	3	96.447	0	1
7	409.828	5	6.224	1200.345	1	6.500	99.430	3.806	-5.907	497.991	-1.014	574.476	-2	3	100	0	1
8	387.779	4	4.865	1094.025	1	7.250	108.306	2.740	-4.828	497.65	-0.878	574.050	-1	2	91.261	0	0
9	427.767	7	10.004	1163.793	1	5.500	101.320	4.446	-6.196	624.683	-0.730	3232.869	-1	2	100	0	1
10	388.766	7	11.682	1141.608	1	6.500	141.519	2.730	-5.184	65.209	-2.122	63.739	-2	2	75.401	0	0
11	423.212	7	10.018	1178.902	1	6.500	141.540	3.154	-5.775	65.157	-2.001	138.287	-2	2	77.879	0	1
12	452.691	7	7.751	1170.995	1	6.250	101.357	3.952	-5.716	624.088	-0.848	1710.614	-1	2	100	0	1
13	396.832	6	5.436	1196.964	2	5.500	105.193	3.992	-6.047	445.04	-1.134	508.108	-2	2	100	0	1
14	449.893	9	7.191	1339.090	1	6.250	97.796	4.942	-6.240	670.356	-1.175	605.514	-2	3	100	0	1
15	423.855	7	8.100	1263.845	1	6.250	101.314	4.398	-6.247	624.962	-1.056	733.393	-2	2	100	0	1

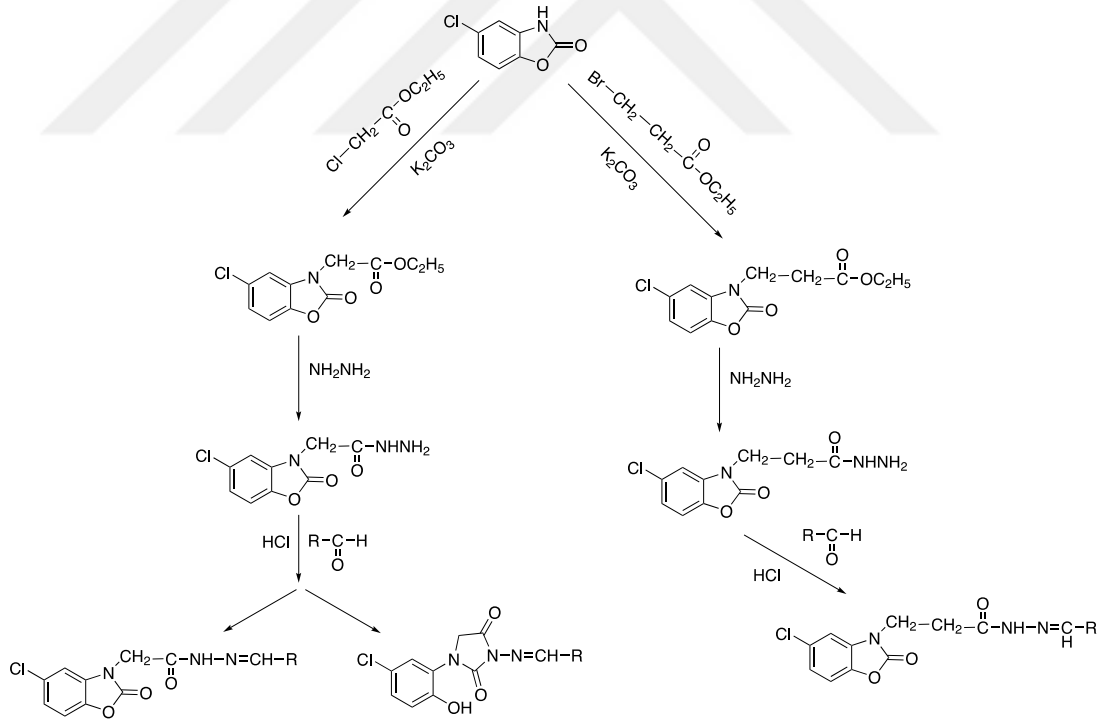
Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan ADME parametreleri (Devam).

16	401.805	6	8.567	1159.406	1	7.000	110.133	3.321	-5.185	603.754	-0.959	706.529	-1	1	96.160	0	0
----	---------	---	-------	----------	---	-------	---------	-------	--------	---------	--------	---------	----	---	--------	---	---

MW: Molekül ağırlığı **RB:** Döndürülebilir bağ sayısı (önerilen değer: 0-15) **DM:** Hesaplanan dipol momenti (önerilen değer: 1-2.5) **MV:** Çözücü ile erişilebilen toplam hacim (önerilen değer: 500-2000) **DHB:** Tahmini hidrojen bağı sayısı (önerilen değer: 0-6) **AHB:** Tahmini hidrojen bağı alıcı sayısı (önerilen değer: 2-20) **PSA:** Van der Waals polar nitrojen ve oksijen atomlarının ve karbonil karbon atomlarının yüzey alanı (önerilen değer: 7 -200) **logP:** Öngörülen oktanol/su bölme katsayısı (önerilen değer: -2-6.5) **logS:** Öngörülen suda çözünürlük (önerilen değer: -6.5-0.5) **PCaco:** Öngörülen görünür Caco-2 hücre geçirgenliği (önerilen değer: <25 zayıf , >500 büyük) **logBB:** Öngörülen beyin/kan geçiş katsayısı (önerilen değer: -3-1.2) **PMDCK:** Öngörülen görünür MDCK hücre geçirgenliği (önerilen değer: <25 zayıf , >500 büyük) **CNS:** -2 (etkin değil) - +2 (etkin) ölçeğinde tahmini merkezi sinir sistemi aktivitesi (önerilen değer: -2 (etkin değil), +2 (aktif)) **PM:** Muhtemel metabolik reaksiyonların sayısı (önerilen değer: 1-8) **%HOA:** Tahmin edilen insan oral absorpsiyon yüzdesi (önerilen değer: >%80 yüksek, <%25 zayıf) **VRF:** Lipinski beş kuralının ihlal sayısı. Kurallar: MW < 500, logP < 5, DHB ≤ 5, AHB ≤ 10, Pozitif PSA değeri. VRT: Jorgensen'in üç kuralının ihlal sayısı. Üç kuralı şunlardır: logS > -5.7, PCaco > 22 nm/s, PM < 7

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada MAO enzim inhibitör aktivite göstermesi beklenen *N'*-(arilmetiliden)-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit, *N'*-(arilmetiliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit ve 3-(arilmetilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)-imidazolidin-2,4-dion yapısında 16 adet yeni bileşik sentez edilerek, IR, ¹H-NMR, kütle spektrokopisi ile yapıları aydınlatılmış, elementel analiz ile saflıkları doğrulanmıştır. Bileşikler selejilin ve klorjilin ile karşılaştırmalı olarak hMAO-A/-B izoformlarını inhibisyonları açısından değerlendirilmiş ve etkinliği yüksek bulunan bileşiklerin moleküler kenetleme çalışmaları yapılarak MAO-B izoformu ile nasıl etkileştikleri incelenmiştir.

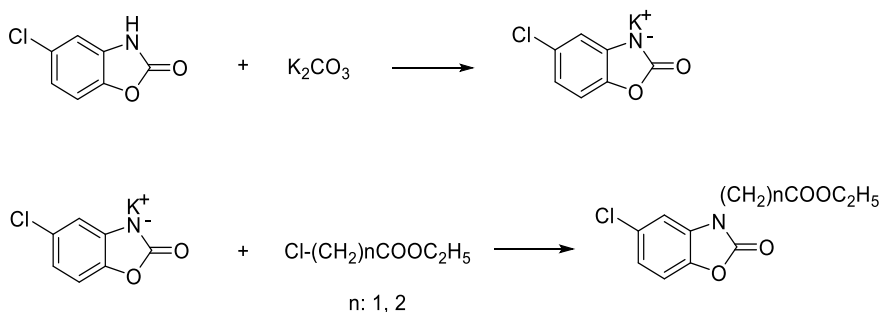


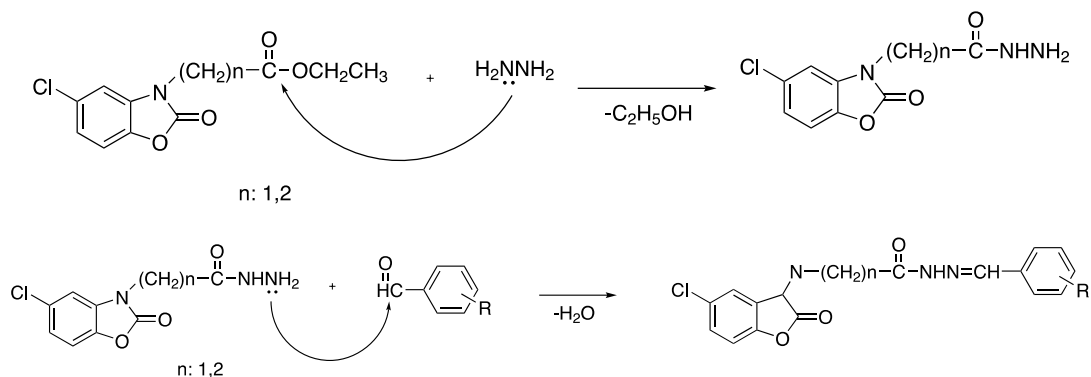
Şekil 5.1. Tez kapsamında yapılan bileşiklerin genel sentez şeması (Bileşik 1-16).

Bileşiklerin sentezinde 5-kloro-2-benzoksazolinonun ester türevinden hareket edilmiştir. 5-Kloro-2-benzoksazolinonun asetonadaki çözeltisine alkali varlığında etil

kloroasetatin/propiyonatın aynı çözücüdeki çözeltisi bir saat boyunca yavaş yavaş ilave edilmiş, sekiz saat ısıtılmış ve saflaştırma işlemleri sonucu etil 2-/3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat/propiyonat'a ulaşılmıştır. Reaksiyonda kullanılan potasyum karbonat ortamın alkali olmasını sağlayıp laktam azotunu iyonize hale getirmiş ve böylece nükleofilik sübstitüsyon reaksiyon hızının artması sonucu etil asetat ve etil propiyonat türevleri kolayca elde edilmiştir.

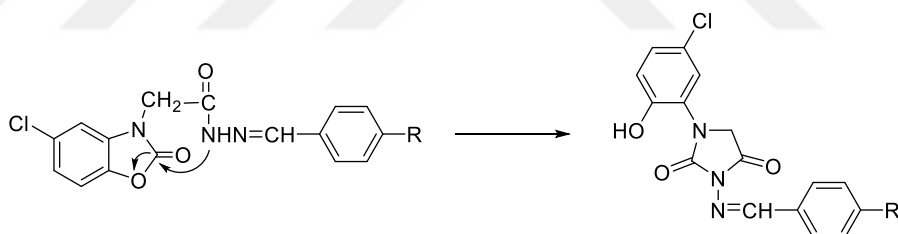
Nonsübstitüe ve sübstitüe hidrazit türevlerinin sentezinde esterler, yüksek reaktiviteye sahip açıl halojenür ve asit anhidritlere kıyasla istenmeyen reaksiyonların oluşma ihtimalinin azlığından dolayı daha çok tercih edilirler. Bu kapsamda etil 2-/3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat/propiyonat bileşiğinin hidrazin hidrat ile etanol içerisinde iki-üç saat ısıtılması sonucu 2-/3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)aseto/propiyohidrazit türevlerine ulaşılmış, yapıları erime noktaları ile doğrulanmış ve literatür verileri ile uyum içinde bulunmuştur. Ester ve hidrazin hidrat ile yapılan sübstitüsyon reaksiyonunda su ve alkol gibi polar çözücüler daha çok kullanıldığından, bu çalışmada da çözücü olarak etanol kullanılmıştır. Takiben elde edilen hidrazit türevlerinin çeşitli aldehitlerle etanol içinde ve hidroklorik asit katalizörlüğünde nükleofilik katım reaksiyonu sonucu hidrazonlar elde edilmiş (Şekil 5.2), erime noktaları ve İTK incelemeleri yapıldıktan sonra gerçekleştirilen IR, ^1H -NMR, Mass spektral analizleri ile yapıları aydınlatılmış, element analizleri ile saflıkları kontrol edilmiştir (Tablo 5.1).





Şekil 5.2. Sentezlenen aseto/propiyohidrazon türevlerinin sentez mekanizması.

Hidrazon bileşiklerinin sentezi sırasında etil bromo asetatdan yapılan hidrazit türevlerinin aldehitlerle reaksiyonu aşamasında bazı bileşiklerde hidrazit azotunun benzoksazolinon karboniline nükleofilik atağı sonucu asidik reaksiyon şartlarına bağlı olarak 2-benzoksazolinon halkasının açıldığı ve yeni bir halka olarak imidazolidin-2,4-dion halkası oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 5.3) (**Bileşik 3-8**).

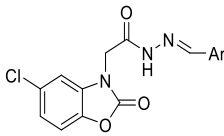
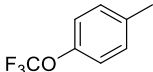
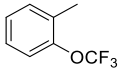
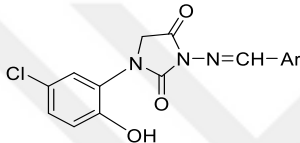
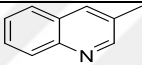
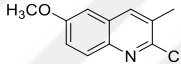
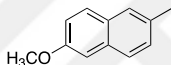
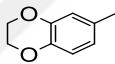
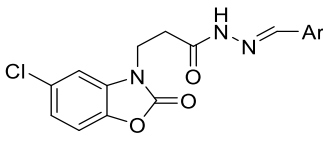
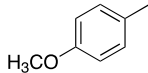
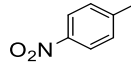
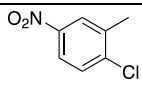
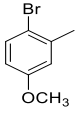
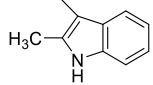
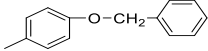
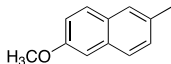
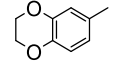


Şekil 5.3. İmidazolidindion türevlerinin oluşum mekanizması.

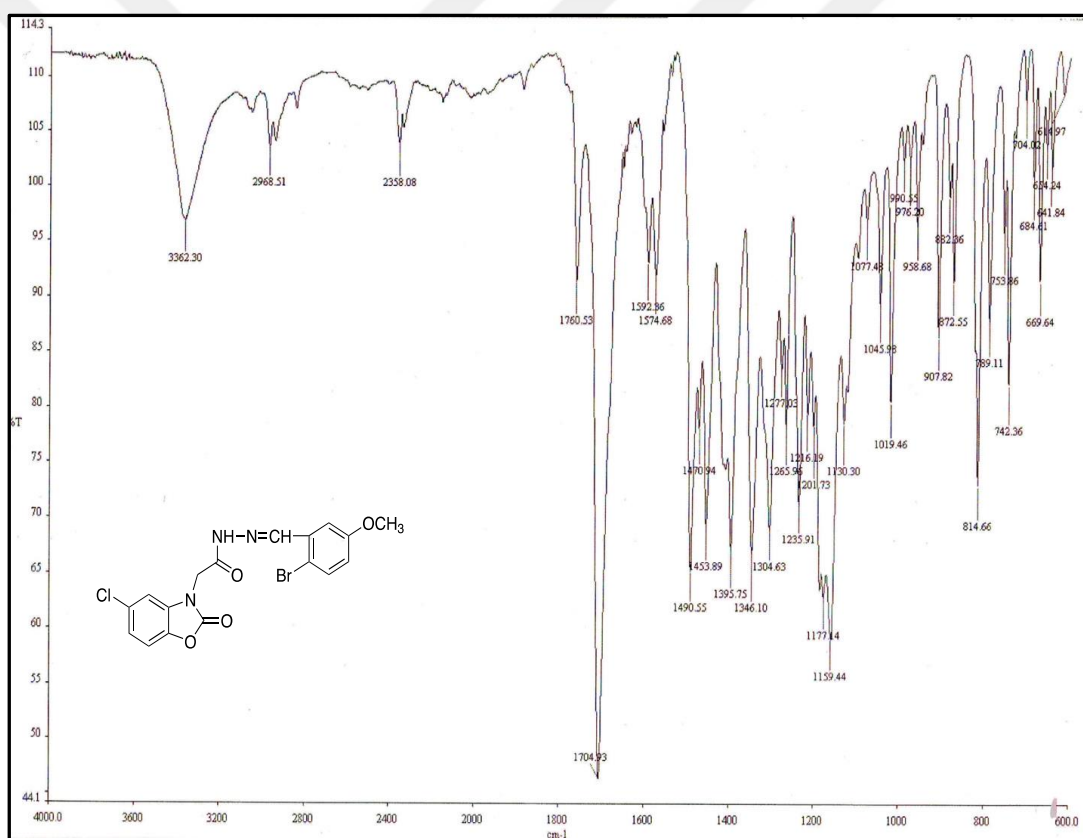
Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime noktaları, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüler.

Molekül	Bil. No	R	E.N. (°C)	(%) Verim	Krist. Çöz.
	1		269-270	60	Metanol

Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime noktaları, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüler (Devam).

	2		263-264	52	Etanol
	3		235-237	76	Etanol
	4		283-285	91	Aseton
	5		275-277	79	Aseton
	6		264-266	88	Aseton
	7		176-178	59	Aseton
	8		275-277	94	Etanol
	9		208-210	84	Aseton
	10		240-242	65	Etanol
	11		207-208	84	Etanol
	12		234-235	94	Etanol
	13		235-236	70	Aseton
	14		278-279	76	Etanol
	15		254	82	Etanol
	16		210-212	95	Etanol

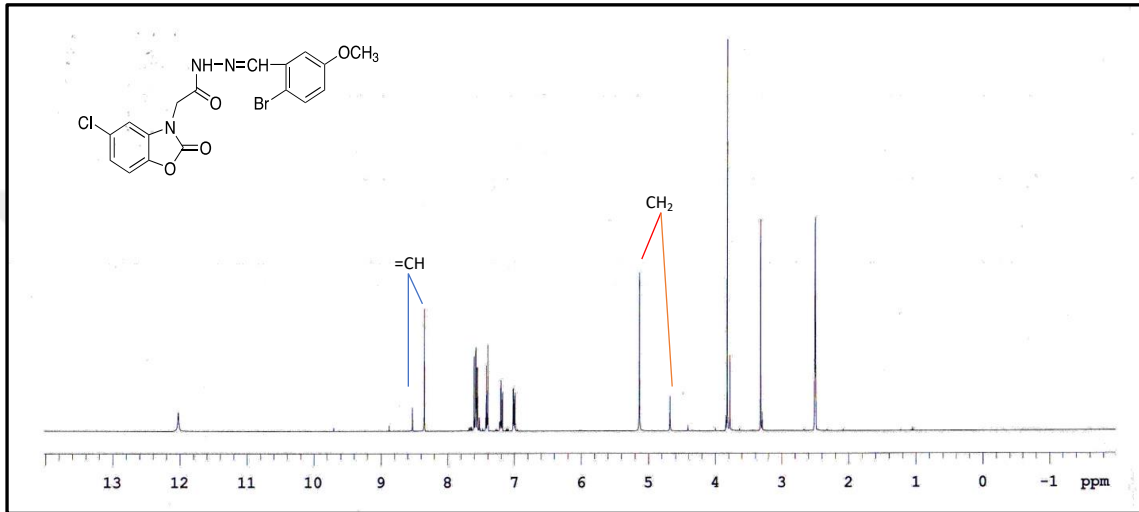
N'-(Sübstitüebenziliden)-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit türevlerinin (**Bileşik 1 ve 2**) IR spektrumları incelendiğinde 3362-3088 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri, 2951-2968 cm⁻¹ aralığında alifatik C-H gerilme titreşimleri, 1760-1776 cm⁻¹ aralığında laktam C=O gerilme titreşimleri, 1681-1704 cm⁻¹ aralığında hidrazit C=O gerilme titreşimleri, 1492-1490 cm⁻¹ aralığında aromatik C=C gerilim titreşimleri, 1346-1344 cm⁻¹ aralığında C-O gerilim titreşimleri gözlenmiştir. Bu bantların varlığı reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Bileşik 1'nin FT-IR spektrumu.

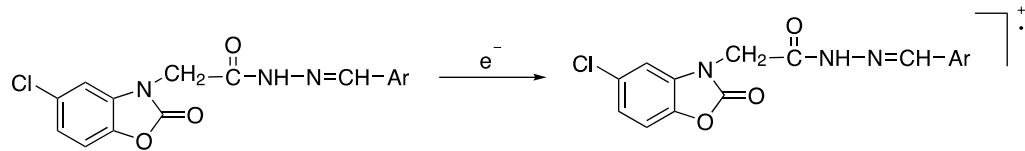
Bileşiklerin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında hidrazon azotu üzerindeki protonlar (-CO-NH-N=) 11.98-12.03 ppm'de yayvan singlet olarak, 5-kloro-2-benzoksazolinonun aromatik protonları 6.99-7.91 ppm'de multipler olarak, hidrazit karboniline bağlı metilen protonları 4.68-5.14 ve 4.68-5.10 ppm'de iki ayrı singlet olarak

ve benziliden protonları 8.09-8.27 ve 8.35-8.53 ppm'de iki ayrı singlet olarak farklı oranlarda gözlenmiştir. Ayrıca 1 numaralı bileşikte fenile bağlı metoksi protonları 3.82 ppm'de singlet olarak görülmüştür. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur (Şekil 5.5).

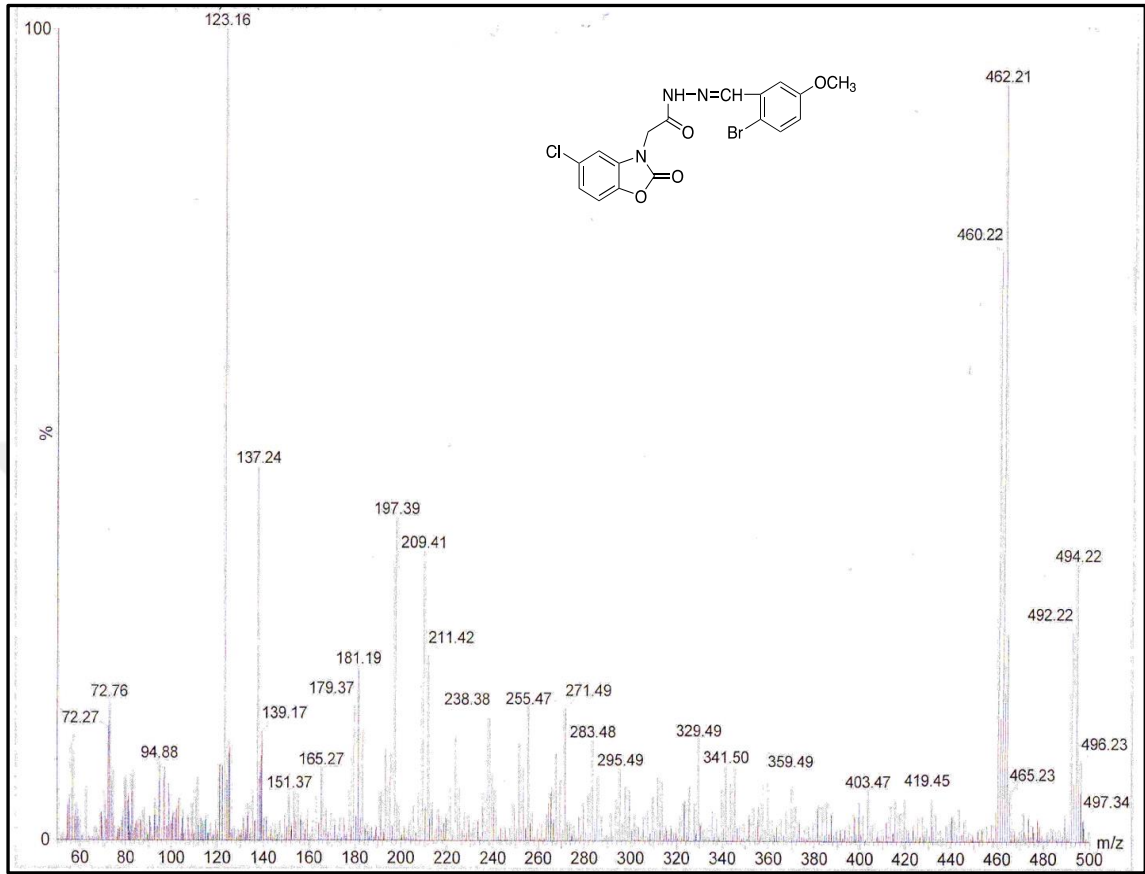


Şekil 5.5. Bileşik 1 'nin DMSO'da alınan ^1H -NMR spektrumu.

Bileşik 1 ve **2**'nin ESI tekniği ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon pikleri m/e 460 ve 436 da $[\text{M}+\text{Na}]^+$ olarak, benzer şekilde 5 numaralı konumdaki Cl izotopundan dolayı m/e 462 ve 438 de $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ izotop pikleri olarak üçte bir oranında gözlenmiştir (Şekil 5.6). **Bileşik 1'e** ait kütle spektrumu Şekil 5.7'da görülmektedir.

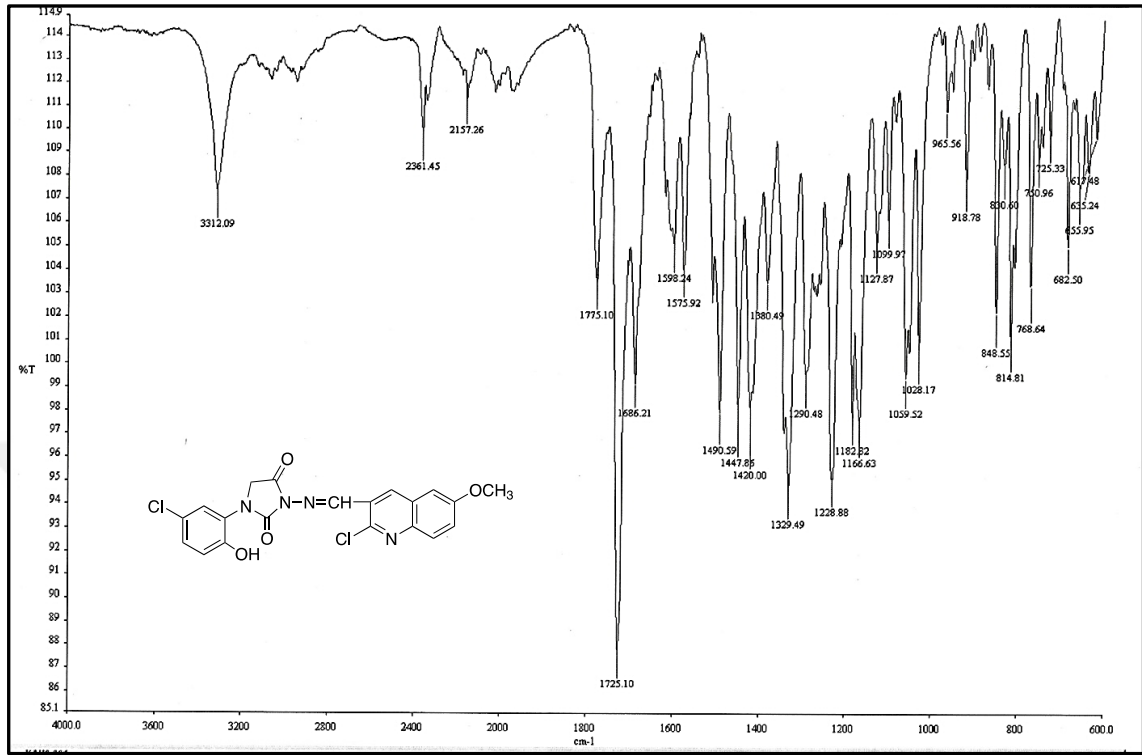


Şekil 5.6. Sentezlenen asetohidrazit türevlerinin kütle spektrumlarında öngörülen parçalanma.



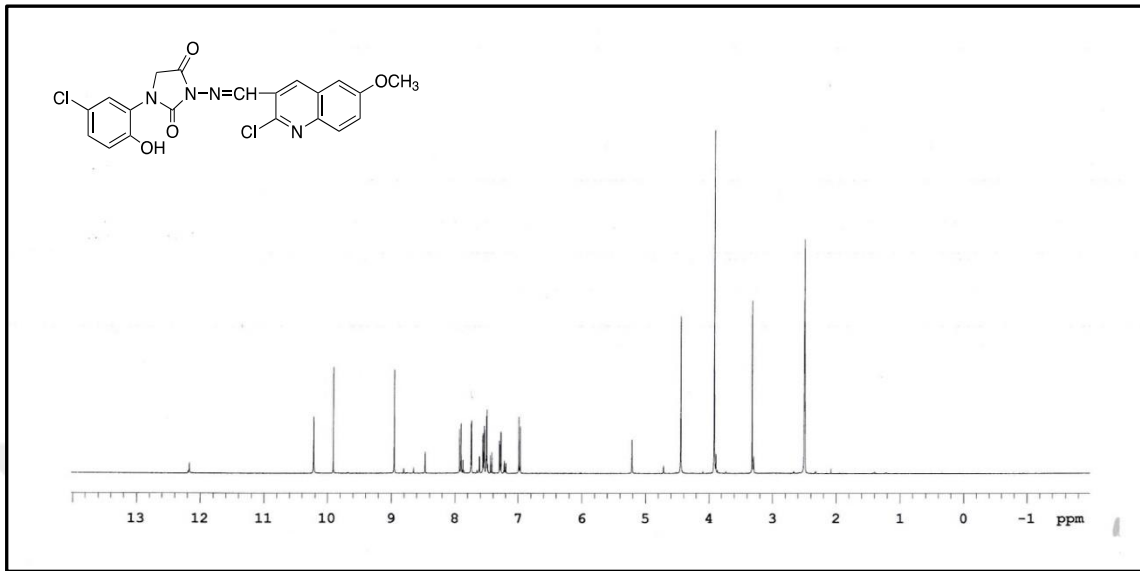
Şekil 5.7. Bileşik 1'nin kütle spektrumu.

3-(Süstitüemetilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)-imidazolidin-2,4-dion (Bileşik 3, 4, 5, 6, 7, 8) türevlerinde 3312–3186 cm^{-1} civarında OH gerilim bantları, 2966–2936 cm^{-1} aralığında alifatik C-H gerilim bantları, 1778-1764 cm^{-1} 'de $\text{CH}_2\text{-CO-N}$ gerilim bantları, 1725-1698 cm^{-1} 'de diğer C=O bandı ve 1605-1510 cm^{-1} aralığında C=C gerilim bantları tespit edilmiştir (Şekil 5.8).



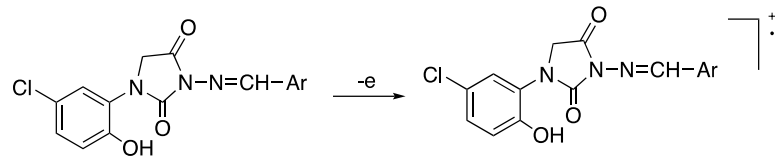
Şekil 5.8. Bileşik 6'nin FT-IR spektrumu.

Bileşiklerin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumlarında imidazol halkasında karbonile komşu karbondaki protonlar 4.45-4.40 ppm aralığında singlet olarak gözlenirken schiff bazı yapısındaki azota bağlı metilen protonu singlet olarak 9.91-9.09 ppm'de gözlenmektedir. Fenil halkasındaki aromatik protonlar 9.44-6.95 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. İmidazolidindion halkasında NH grubu halka siklizasyonuna dahil olduğundan NH'a ait pik ^1H -NMR'da gözükmemektedir. **Bileşik 6** ve **7**'de aromatik halkadaki metoksi protonları sırasıyla 3.92 ve 3.90 ppm'de pikler vermiştir. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur (Şekil 5.9).



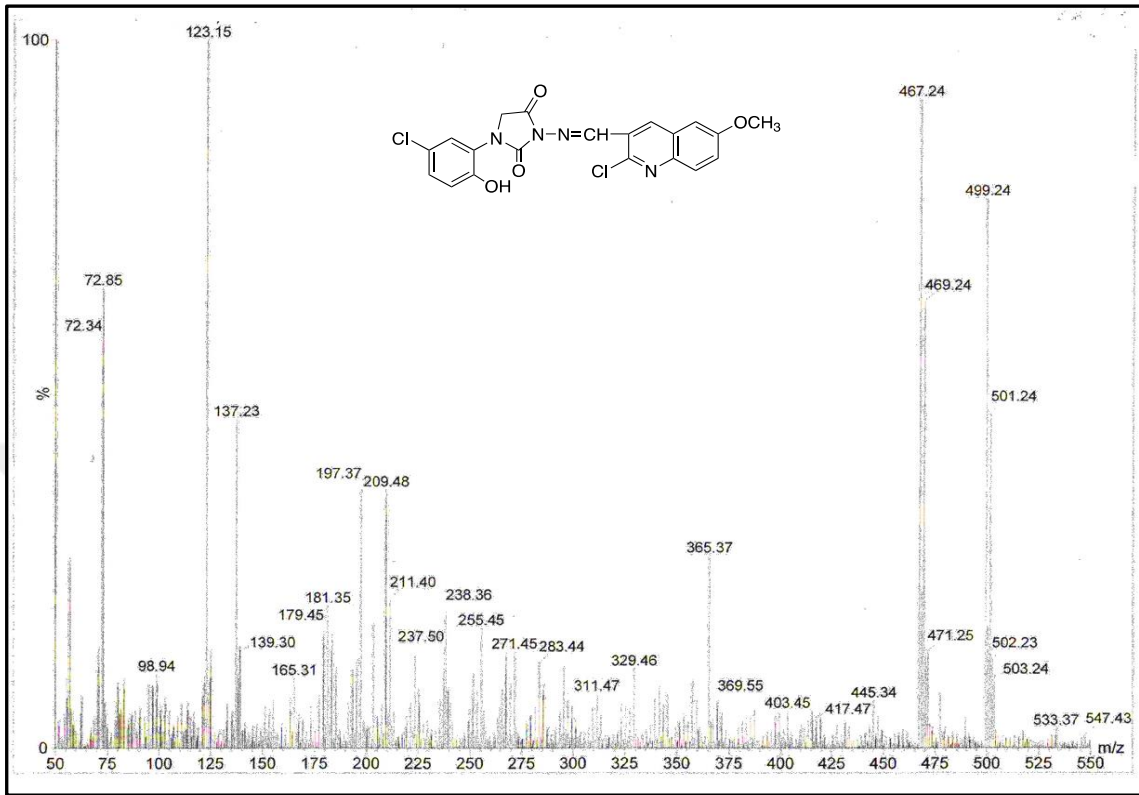
Şekil 5.9. Bileşik 6'nın DMSO'da alınan ^1H -NMR spektrumu.

Bileşik 3, 4, 5, 6, 7 ve 8'in ESI tekniği ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon pikleri yerine bileşiklerin molekül ağırlığını doğrulayan $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve/veya $[\text{M}+\text{Na}]^+$ pikleri tespit edilmiştir (Şekil 5.10).



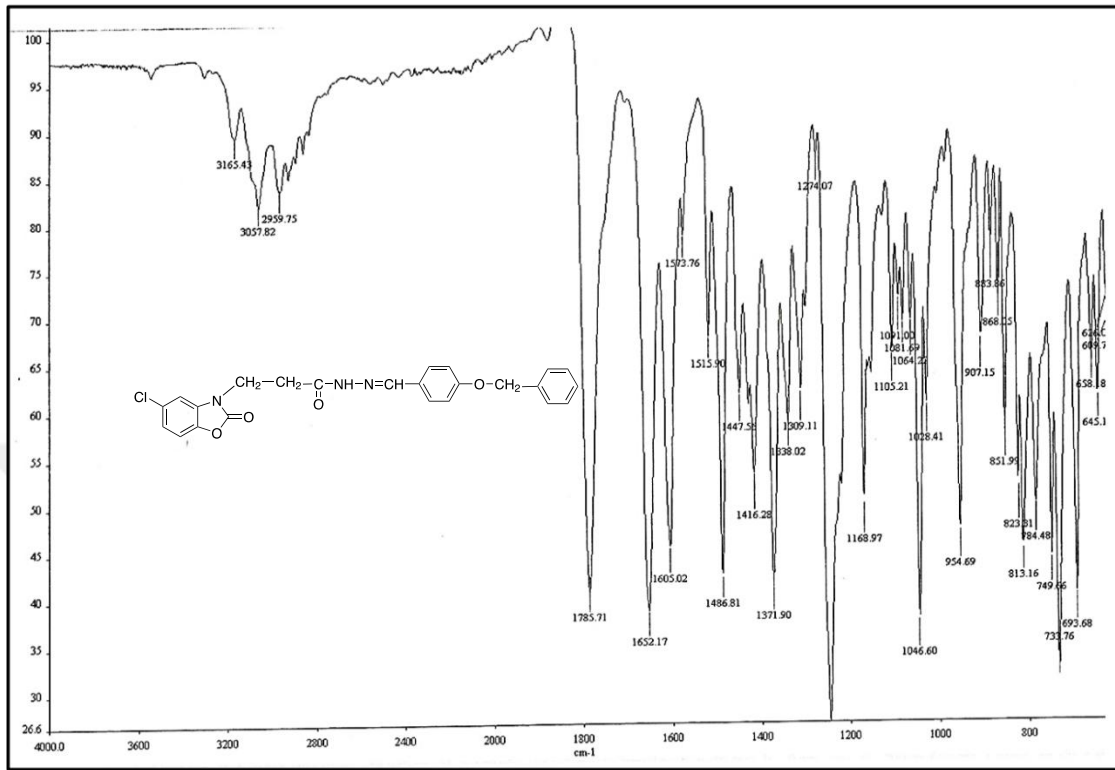
Şekil 5.10. Sentezlenen imidazolidindion türevlerinin kütle spektrumlarında öngörülen parçalanma.

Ayrıca molekül ağırlığını doğrulayan $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve/veya $[\text{M}+\text{Na}]^+$ pikleri temel pik olarak gözlenmiştir. Yapılarında bir klor atomu taşıyan bileşiklerin (**Bileşik 3, 4, 5, 6, 7, 8**) kütle spektrumlarında $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve/veya $[\text{M}+\text{Na}]^+$ piklerinin yanısıra bunların üçte biri şiddetinde $[\text{M}+2]^+$ ve $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ pikleri, 2 klor atomu taşıyan **Bileşik 6** de bu piklerin yanısıra $[\text{M}+\text{Na}+4]^+$ piki de 9:6:1 oranında gözlenmiştir. **Bileşik 6**'ya ait kütle spektrumu Şekil 5.11'da görülmektedir.



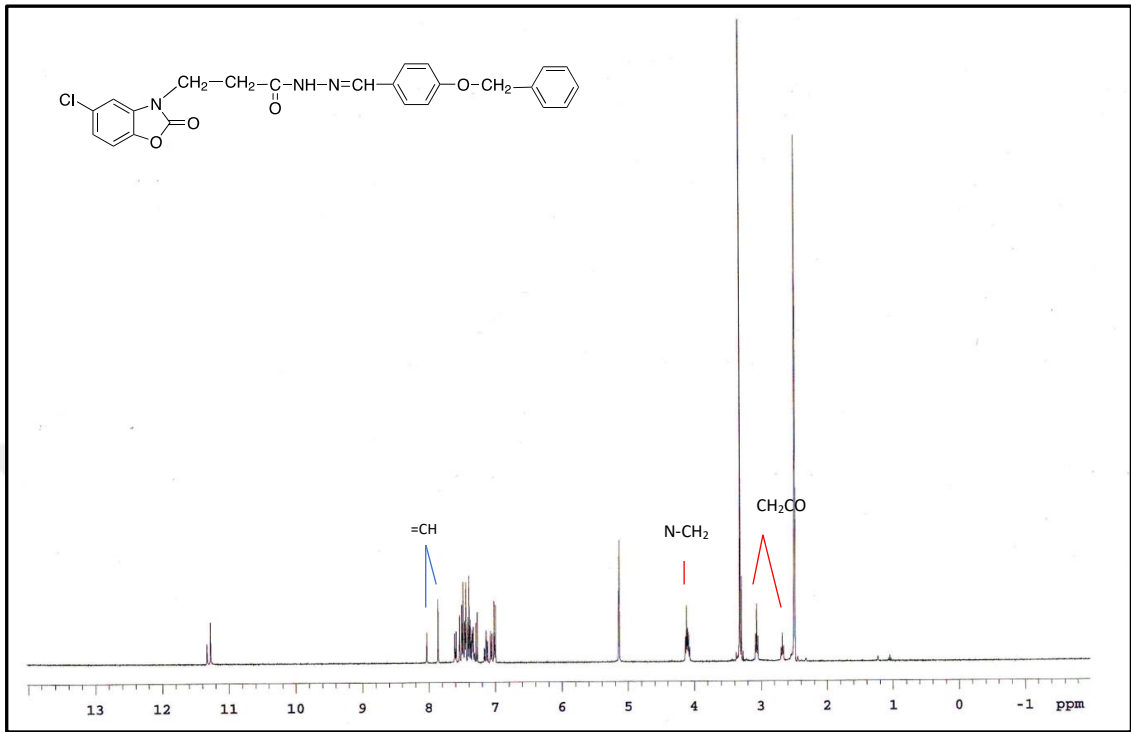
Şekil 5.11. Bileşik 6'nin kütle spektrumu.

N'-(Süstitüebenziliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit (Bileşik 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) türevlerinin IR spektrumlarında 3289-3069 cm^{-1} aralığında N-H gerilim bantları, 3090-3057 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilim bantları, 3071-2917 cm^{-1} aralığında alifatik C-H gerilim bantları, 1779-1748 cm^{-1} aralığında laktam C=O gerilim bantları, 1672-1652 cm^{-1} aralığında hidrazit C=O gerilim bantları, 1562-1451 cm^{-1} C=C gerilim bantları, 1385-1335 cm^{-1} aralığında C-O gerilim bantlarının olması reaksiyonların gerçekleştirdiğini göstermektedir (Şekil 5.12).



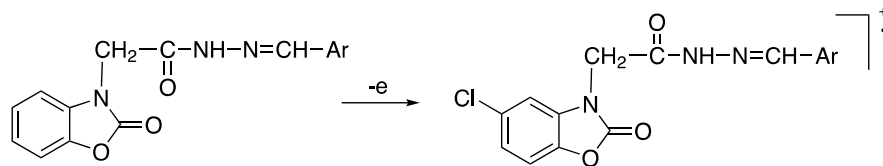
Şekil 5.12. Bileşik 14 'nin FT-IR spektrumu.

Bu türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında hidrazon azotu üzerindeki protonlar 11.92 ve 10.93 ppm'de iki ayrı singlet olarak gözlenmiştir. 5-Kloro-2-benzoksazolinonun ve benziliden grubunun aromatik protonları multipler olarak 8.61-6.84 ppm de, benzoksazolinon azotuna bağlı metilen grubu 4.19-4.05 ppm de multipler olarak, karbonile komşu metilen grubu 3.15-2.66 ppm de triplet olarak, benziliden protonları 8.31-7.79 ppm'de doublet olarak gözlenmiştir. 9 ve 12 kodlu bileşikte fenile bağlı metoksi protonları 3.76 ve 3.78 ppm'de singlet olarak görülmüştür. 13 kodlu bileşikte indol halkasına bağlı metil protonları 2.44 ppm'de singlet olarak, 15 kodlu bileşikte naftil halkasındaki metoksi protonları 3.83 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur (Şekil 5.13).



Şekil 5.13. Bileşik 14 'nin DMSO'da alınan ^1H -NMR spektrumu.

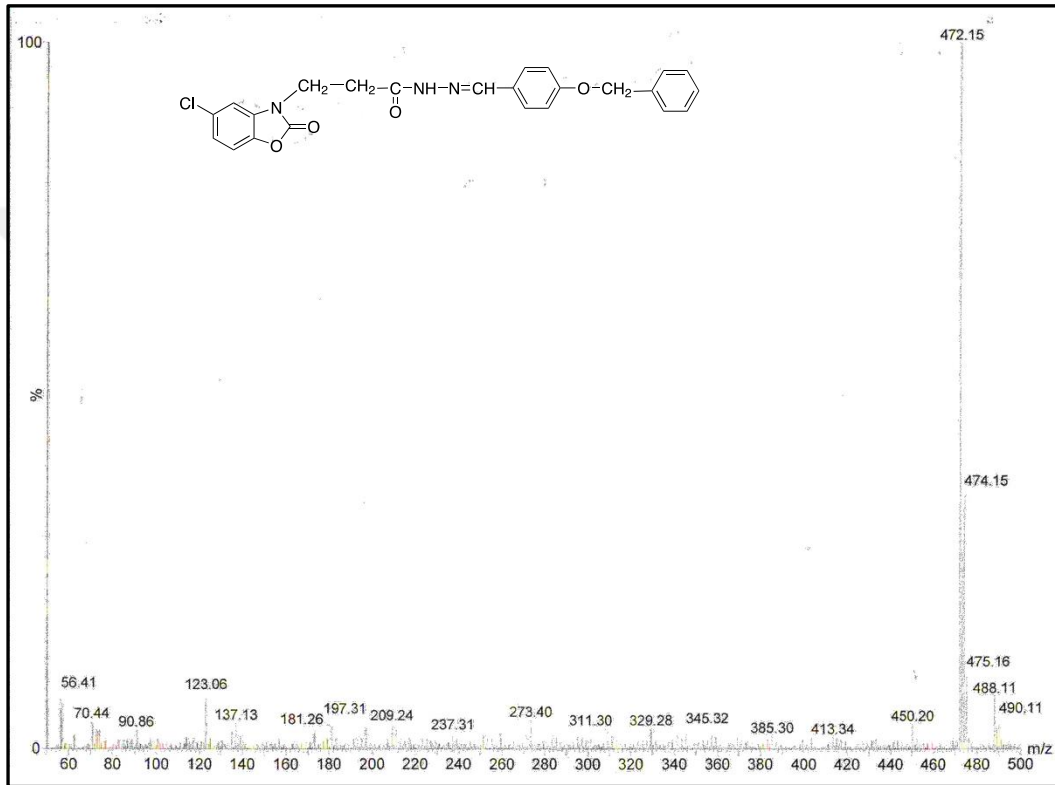
N'-(Sübstitübenziliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyohidrazit (Bileşik 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) türevlerinin ESI tekniği ile alınan kütle spektrumlarında moleküler iyon piki kararlı yapıda olup, parçalanma çok fazla görülmemiştir. Bu bileşiklerde moleküler iyon pikleri aynı zamanda temel pik olarak da görülmektedir (Şekil 5.14).



Şekil 5.14. Sentezlenen propiyohidrazit türevlerinin kütle spektrumunda öngörülen parçalanma.

Yapılarında bir klor atomu taşıyan bileşiklerin (Bileşik 9, 10, 13, 14, 15, 16) kütle spektrumlarında $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve/veya $[\text{M}+\text{Na}]^+$ piklerinin yanı sıra bunların üçte biri şiddetinde $[\text{M}+2]^+$ ve $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ pikleri, 2 klor atomu taşıyan Bileşik 11 de bu piklerin

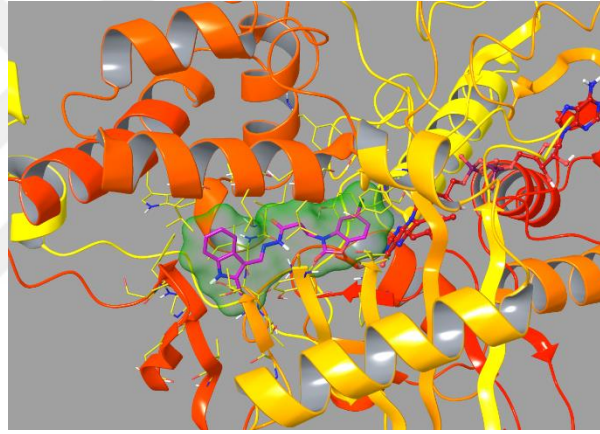
yanı sıra $[M+Na+4]^+$ piki ve bir klor, bir brom taşıyan **Bileşik 12'**de $[M+2]^+$, $[M+Na+2]^+$ ve $[M+Na+4]^+$ piki gözlenmiştir. **Bileşik 14** 'e ait kütle spektrumu Şekil 5.15'de görülmektedir.



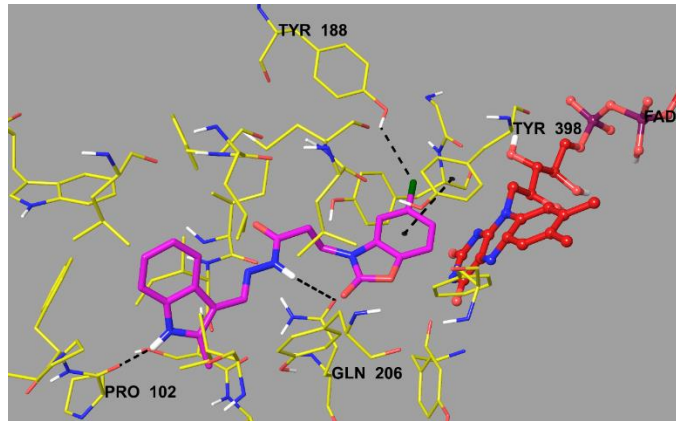
Şekil 5.15. Bileşik 14'nin kütle spektrumu.

Sentezlenen bileşiklerin MAO izoformları ile nasıl etkileştiklerini ya da nasıl kompleks yaptıklarını anlayabilmek için moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmıştır (Tablo 4.1). Sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde MAO-B enzimi üzerinde en güçlü inhibitör etkinlik gösteren **13** kodlu bileşiğin ilgili enzim aktif bölgesiyle olası bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* kenetleme metodu uygulanmıştır. Bu amaçla MAO-B enzimi için PDB: 2V5Z [1] kristal yapısı üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir. **13** kodlu bileşiğin yapısında bulunan benzoksazol halkasının fenili ile Tyr398 amino asidinin fenili arasında π - π etkileşimi olduğu görülmektedir. Ayrıca benzoksazol halkasının 5. konumunda yer alan klor

atomunun Tyr188 amino asidinin hidroksili ile halojen bağı kurduğu tespit edilmiştir. Yapıda bulunan hidrazon kısmının polar etkileşimler açısından önemli olduğu görülmektedir. Hidrazon grubunun amino grubu ile Gln206 amino asidinin karbonili arasında hidrojen bağı oluşumu görülmektedir. **13** kodlu bileşikte, seri içerisindeki diğer bileşiklerden farklı olarak yer alan indol halkasının enzim aktivitesi üzerinde olumlu katkısı olduğu moleküler kenetleme çalışması neticesinde bulunmuştur. İndol halkasındaki azot atomunun enzim aktif bölgesi amino asitlerinden Pro102'nin karbonili ile hidrojen bağı kurduğu tespit edilmiştir (Şekil 5.16, 5.17).

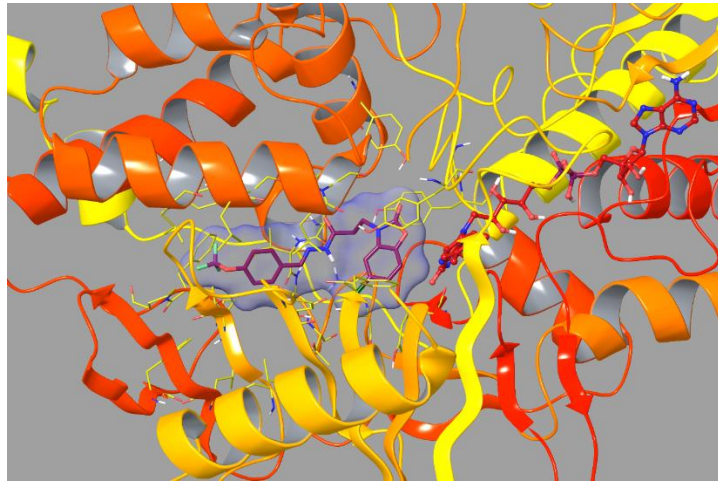


Şekil 5.16. Bileşik 13'ün MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.

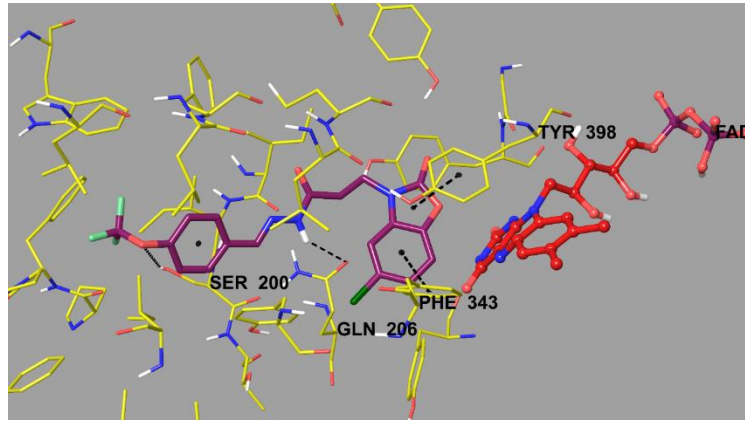


Şekil 5.17. Bileşik 13'ün MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.

Sentezi tamamlanan ve biyolojik aktivite sonuçlarına göre MAO-B enzimine karşı en yüksek oranda inhibisyon gösteren ikinci bileşik **9**'un moleküler kenetleme çalışmaları analiz edildiğinde bileşiğin yapısında bulunan benzoksazol halkasının fenili ile Phe343 amino asidinin fenili arasında ve oksazol halkası ile de Tyr398'in fenil halkası arasında π - π etkileşimlerinin olduğu görülmektedir. Yapıda bulunan hidrazon kısmının polar etkileşimler açısından önemli olduğu görülmektedir. Hidrazon grubunun amino grubu ile Gln206 amino asidinin karbonili arasında hidrojen bağı oluşumu bu bileşikte de görülmektedir. Ayrıca bileşiğin yapısında yer alan 4-metoksifenil grubunun oksijen atomu ile Ser200 amino asidinin hidroksili arasında bir hidrojen bağı oluşumu tespit edilmiştir. Moleküler kenetleme çalışmaları neticesinde **13** kodlu bileşiğin etkileşimlerinde yapıda yer alan klor atomunun sağladığı halojen bağının 9 kodlu bileşikte görülmediği saptanmıştır. Bu durumun söz konusu iki bileşik arasında enzim inhibisyon gücünde farklılığa sebep olduğu düşünülmektedir (Şekil 5.18, 5.19).



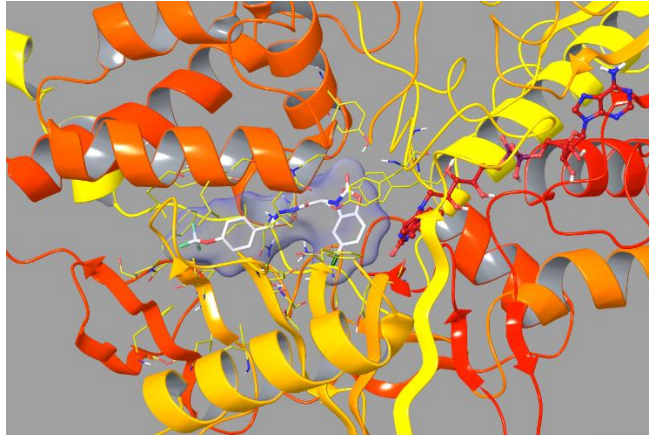
Şekil 5.18. Bileşik 9'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.



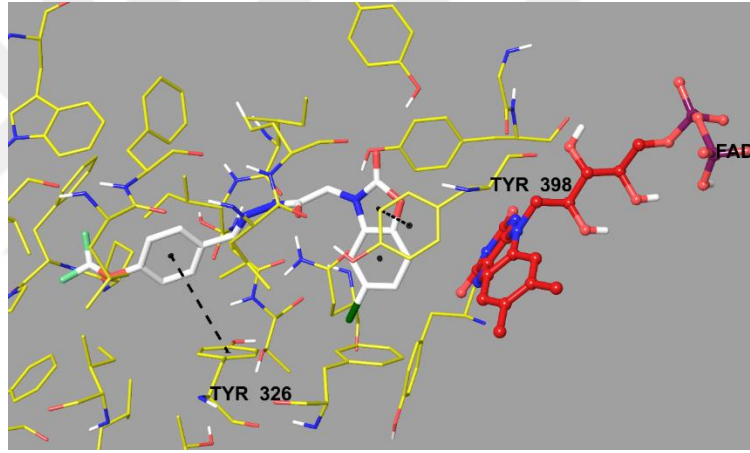
Şekil 5.19. Bileşik 9'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.

Moleküler kenetleme çalışmalarına, sentezi tamamlanan ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilen bileşikler arasında önemli derecede etki göstermeyen **4** ve **2** kodlu bileşikler de dahil edilmiştir. **2** kodlu bileşikte yapıda bulunan benzoksazol halkası ile Tyr398'in fenili arasında π - π etkileşimi görülmektedir (Şekil 5.20, 5.21). Aynı etkileşim 4-florometoksifenil ile Tyr326 amino asidinin fenili arasında da tespit edilmiştir. Elde edilen bileşik serisi kimyasal açıdan analiz edildiğinde **2** ile **9** kodlu bileşiklerin yapıca çok benzer olduğu, tek farklılığın benzoksazol halkası ile hidrazon grubu arasında ara zincirdeki C atom sayısı olduğu görülmektedir. Ancak bu farklılığın enzim inhibitör aktivitesinde önemli olduğu kenetleme çalışmaları neticesinde görülmüştür. **2** ve **9** kodlu bileşiklerde biyolojik etkiden sorumlu olduğu düşünülen ve gözlenen hidrazon grubuna ve 4-florometoksifenile ait etkileşimler tespit edilmemiştir.

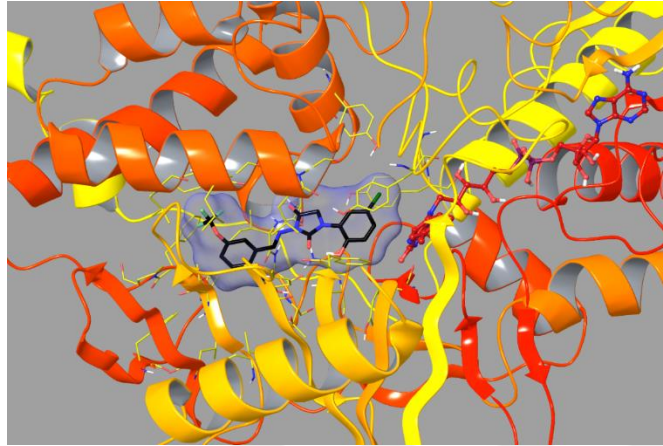
4 kodlu bileşiğin kenetleme pozu incelendiğinde yapıda bulunan 4-klorofenol üzerinden Tyr398 amino asidinin fenili ile π - π etkileşimi görülmektedir. Yapıda bulunan diğer fonksiyonel gruplar üzerinden başka herhangi bir etkileşimin görülmemesi ilgili bileşiğin MAO-B enzime zayıf inhibisyon profilini açıklamaktadır (Şekil 5.22, 5.23).



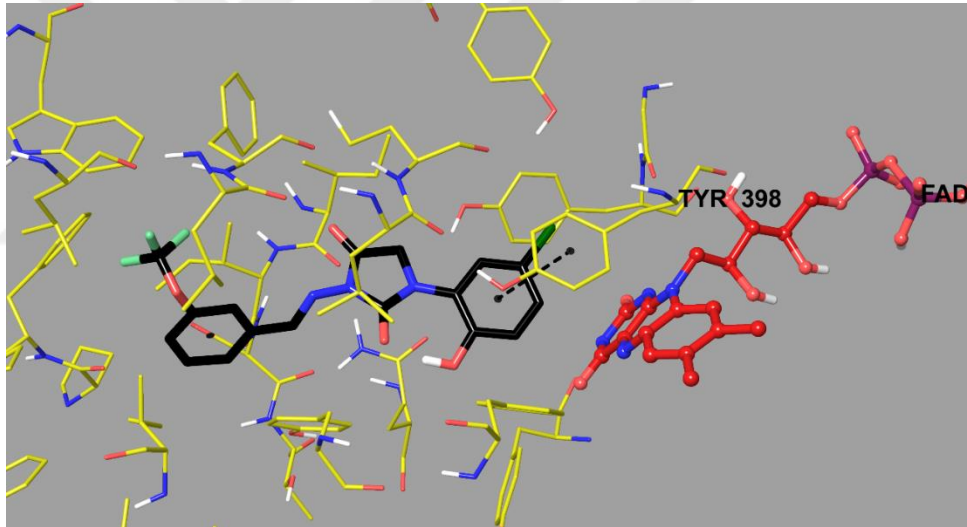
Şekil 5.20. Bileşik 2'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.



Şekil 5.21. Bileşik 2'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.



Şekil 5.22. Bileşik 4'ün MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.



Şekil 5.23. Bileşik 4'ün MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 5-kloro-2-benzoksazolinondan hareketle *N'*-(arilmetiliden)-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit, *N'*-(arilmetiliden)-3-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)propiyo-hidrazit ve 3-(arilmetilenamino)-1-(2-hidroksi-5-klorofenil)-imidazolidin-2,4-dion okunuşlarına sahip 16 adet bileşik sentez edilerek, yapıları aydınlatılmış, monoamin oksidaz inhibitörü etkileri incelenmiştir. Sentezlenen moleküllerin yapısal değişiklikleri ile farklı elektronik ve sterik özelliklere sahip aldehitlerin yapıya getirdiği değişikliklerin MAO inhibitör etki üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Asetohidrazit türevlerinden hidrazon oluşumu sırasında bazı bileşiklerde hidrazit azotunun benzoksazolinon karboniline nükleofilik atağı sonucu asidik reaksiyon şartlarına bağlı olarak 2-benzoksazolinon halkasının açıldığı ve yeni bir halka olarak imidazolidin-2,4-dion halkası oluştuğu tespit edilmiştir.

Bileşiklerin çoğunlukla seçici MAO-B inhibitörü olduğu, propiyohidrazit serisinin diğer gruplara göre daha etkili olduğu görülmüştür. Sentez edilen bileşikler arasında MAO-B enzim inhibisyonu açısından bileşik **13** 0.053 μM IC_{50} değeri ile serinin en aktif bileşiği (%94.22) bulunmuştur. Bunun ardından 0.140 μM IC_{50} değeri ile **15** numaralı bileşik (%90.57) ve 0.123 μM IC_{50} ile **9** numaralı bileşik (%90.24) etkin olarak bulunmuştur. Her üç bileşikte MAO-B inhibisyon çalışmasında standart olarak kullanılan Selejiline (%98) yakın aktivite göstermişlerdir.

Bileşikler üzerinde yapılan moleküler kenetleme çalışmasında propiyohidrazit türevlerinden bileşik **13** ve **9**'un farklı aminoasitler ile farklı bölgelerde dört adet π - π ve hidrojen bağı yaparken, **9** numaralı bileşiğin asetohidrazit eşleniği olan **2** numaralı bileşiğin farklı aminoasitler ile 2 bölgede π - π bağı yaparak MAO-B üzerinde daha az etkin olduğu ve benzoksazolinon halkasına bağlı zincir uzunluğunun enzimle etkileşimde önemli olduğu gözlenmiştir.

Bu yapılan çalışmaların ışığında bileşik **9**, **13** ve **15** numaralı bileşikler üzerinde Parkinson ve Alzheimer hastalığına yönelik *in vivo* testlerin ve hücre toksisite

alışmalarının yapılması bileşiklerin biyolojik ortamdaki davranışları ile ilgili destekleyici bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Yetkin S, Özgen F. Tarihsel bakış içinde depresyon. Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg. 2007;3(47):1–5.
2. Akkaya C. Depresyon etiyolojisinde serotonin ve noradrenalin. Yeni Symposium. 2005;43(3):91-6.
3. Tunca Z, Monkul S. Antidepresan İlaçlar. In: Köroğlu E, Güleç C, editors. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. p. 658-66.
4. Uzbay İT. Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul: Yorum Yayıncılık & İstanbul Tıp Kitapevi; 2007.
5. World Health Organization. Depression: A Global Crisis; 2012 [Erişim: 10.10.2021]. Ağ Sitesi:http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf
6. Akgün H, Aytemir M, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S ve ark. Farmasötik ve Medisinal Kimya 1. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2021. Antidepresan İlaçlar; s.347.
7. Mai A, Artico M, Valente S, Cerbara I, Befani O, Turini P, et al. Synthesis and biochemical evaluation of (R)-5-acyloxymethyl-and (S)-5-acylaminomethyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)-2-oxazolidinones as new anti-monoamine oxidase (anti-MAO) agents. Ann Arbor, MI: Michigan Publishing, University of Michigan Library; 2004.
8. Uğuz Ş, Yurdağül E. Noradrenerjik Sistem ve Depresyon. Psikiyatr Klin. 2002;4:19–23.
9. Youdim MBH, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. Nat Rev Neurosci. 2006;7(4):295–309.
10. Valente S, Tomassi S, Tempera G, Saccoccio S, Agostinelli E, Mai A. Novel Reversible Monoamine Oxidase A Inhibitors: Highly Potent and Selective 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-2-oxazolidinones. J Med Chem. 2011;54(23):8228–32. <https://doi.org/10.1021/jm201011x>
11. Song MS, Matveychuk D, MacKenzie EM, Duchcherer M, Mousseau DD, Baker GB. An update on amine oxidase inhibitors: Multifaceted drugs. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013;44:118-24.
12. Ma J, Yoshimura M, Yamashita E, Nakagawa A, Ito A, Tsukihara T. Structure of Rat Monoamine Oxidase A and Its Specific Recognitions for Substrates and Inhibitors. J Mol Biol. 2004;338:103–14.
13. Chimenti F, Maccioni E, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, et al. Selective inhibitory activity against MAO and molecular modeling studies of 2-thiazolylhydrazone derivatives. J Med Chem. 2007;50(4):707–12.

- 14.** Malaty IA, Fernandez HH. Role of rasagiline in treating Parkinson's disease: Effect on disease progression. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(4):413–9.
- 15.** Yüksel N. Alzheimer hastalığının ilaçla tedavisi. *Klinik Psikiyatri*, 2000;3:137-41.
- 16.** Saura J, Luque JM, Cesura AM, Da Prada M, Chan-Palay V, Huber G, et al. Increased monoamine oxidase B activity in plaque-associated astrocytes of Alzheimer brains revealed by quantitative enzyme radioautography. *Neuroscience.* 1994;62(1):15–30.
- 17.** Volz HP, Gleiter CH. Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging.* 1998;13(5):341–55.
- 18.** Can NÖ, Osmaniye D, Levent S, Sağlık BN, Inci B, Ilgin S, Kaplancikli, ZA. Synthesis of new hydrazone derivatives for MAO enzymes inhibitory activity. *Molecules.* 2017;22(8):1–19.
- 19.** Malaty IA, Hubert HF. Role of rasagiline in treating Parkinson's disease: Effect on disease progression. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:413–9.
- 20.** Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, Chimenti P, Secci D, Rossi F, et al. Chalcones: A valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors. *J Med Chem.* 2009;52(9):2818–24.
- 21.** Robinson SJ, Petzer JP, Petzer A, Bergh JJ, Lourens ACU. Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(17):4985–9.
- 22.** Desideri N, Fioravanti R, Proietti Monaco L, Biava M, Yáñez M, Ortuso F, et al. 1,5-Diphenylpenta-2,4-dien-1-ones as potent and selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2013;59:91–100.
- 23.** Fioravanti R, Bolasco A, Manna F, Rossi F, Orallo F, Yáñez M, et al. Synthesis and molecular modelling studies of prenylated pyrazolines as MAO-B inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(22):6479–82.
- 24.** Chimenti F, Carradori S, Secci D, Bolasco A, Bizzarri B, Chimenti P, et al. Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of N1-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero)aryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010;45(2):800–4.
- 25.** Maccioni E, Alcaro S, Orallo F, Cardia MC, Distinto S, Costa G, et al. Synthesis of new 3-aryl-4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives. An investigation on their ability to inhibit monoamine oxidase. *Eur J Med Chem.* 2010;45(10):4490–8.
- 26.** Secci D, Carradori S, Bolasco A, Bizzarri B, D'Ascenzio M, Maccioni E. Discovery and optimization of pyrazoline derivatives as promising monoamine oxidase inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(20):2240–57.
- 27.** Fioravanti R, Desideri N, Biava M, Proietti Monaco L, Grammatica L, Yáñez M. Design, synthesis, and in vitro hMAO-B inhibitory evaluation of some 1-methyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(18):5128–30.

- 28.** Gaspar A, Silva T, Yáñez M, Vina D, Orallo F, Ortuso F, et al. Chromone, a privileged scaffold for the development of monoamine oxidase inhibitors. *J Med Chem.* 2011;54(14):5165–73.
- 29.** Gaspar A, Teixeira F, Uriarte E, Milhazes N, Melo A, Cordeiro MNDS, et al. Towards the discovery of a novel class of monoamine oxidase inhibitors: structure-property-activity and docking studies on chromone amides. *ChemMedChem.* 2011;6(4):628–32.
- 30.** Legoabe LJ, Petzer A, Petzer JP. Inhibition of monoamine oxidase by selected C6-substituted chromone derivatives. *Eur J Med Chem.* 2012;49:343–53.
- 31.** Chimenti F, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Bizzarri B, Granese A, et al. Synthesis, molecular modeling, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidases of 3-carboxamido-7-substituted coumarins. *J Med Chem.* 2009;52(7):1935–42.
- 32.** Matos MJ, Terán C, Pérez-Castillo Y, Uriarte E, Santana L, Viña D. Synthesis and study of a series of 3-aryl coumarins as potent and selective monoamine oxidase B inhibitors. *J Med Chem.* 2011;54(20):7127–37.
- 33.** Secci D, Carradori S, Bolasco A, Chimenti P, Yáñez M, Ortuso F, et al. Synthesis and selective human monoamine oxidase inhibition of 3-carbonyl, 3-acyl, and 3-carboxyhydrazido coumarin derivatives. *Eur J Med Chem.* 2011;46(10):4846–52.
- 34.** Serra S, Ferino G, Matos MJ, Vázquez-Rodríguez S, Delogu G, Viña D, et al. Hydroxycoumarins as selective MAO-B inhibitors. *Bioorganic & Med Chem Lett.* 2012;22(1):258–61.
- 35.** Viña D, Matos MJ, Yáñez M, Santana L, Uriarte E. 3-Substituted coumarins as dual inhibitors of AChE and MAO for the treatment of Alzheimer's disease. *Med Chem Commun.* 2012;3(2):213–8. <http://dx.doi.org/10.1039/C1MD00221J>
- 36.** Matos MJ, Vilar S, Gonzalez-Franco RM, Uriarte E, Santana L, Friedman C, et al. Novel (coumarin-3-yl)carbamates as selective MAO-B inhibitors: synthesis, in vitro and in vivo assays, theoretical evaluation of ADME properties and docking study. *Eur J Med Chem.* 2013;63:151–61.
- 37.** Meiring L, Petzer JP, Petzer A. Inhibition of monoamine oxidase by 3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(20):5498–502.
- 38.** Ferino G, Cadoni E, Matos MJ, Quezada E, Uriarte E, Santana L, et al. MAO inhibitory activity of 2-arylbenzofurans versus 3-aryl coumarins: synthesis, in vitro study, and docking calculations. *ChemMedChem.* 2013;8(6):956–66.
- 39.** Pretorius J, Malan SF, Castagnoli NJ, Bergh JJ, Petzer JP. Dual inhibition of monoamine oxidase B and antagonism of the adenosine A(2A) receptor by (E,E)-8-(4-phenylbutadien-1-yl)caffeine analogues. *Bioorg Med Chem.* 2008;16(18):8676–84.
- 40.** Strydom B, Bergh JJ, Petzer JP. 8-Aryl- and alkyloxycaffeine analogues as inhibitors of monoamine oxidase. *Eur J Med Chem.* 2011;46(8):3474–85.

- 41.** Okaecwe T, Swanepoel AJ, Petzer A, Bergh JJ, Petzer JP. Inhibition of monoamine oxidase by 8-phenoxyethylcaffeine derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2012;20(14):4336–47.
- 42.** Rivara S, Piersanti G, Bartoccini F, Diamantini G, Pala D, Riccioni T, et al. Synthesis of (E)-8-(3-chlorostyryl)caffeine analogues leading to 9-deazaxanthine derivatives as dual A(2A) antagonists/MAO-B inhibitors. *J Med Chem.* 2013;56(3):1247–1261.
- 43.** Koch P, Akkari R, Brunschweiler A, Borrmann T, Schlenk M, Küppers P, et al. 1,3-Dialkyl-substituted tetrahydropyrimido[1,2-f]purine-2,4-diones as multiple target drugs for the potential treatment of neurodegenerative diseases. *Bioorg Med Chem.* 2013;21(23):7435–52.
- 44.** Petzer A, Grobler P, Bergh JJ, Petzer JP. Inhibition of monoamine oxidase by selected phenylalkylcaffeine analogues. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(5):677–87.
- 45.** Van der Walt EM, Milczek EM, Malan SF, Edmondson DE, Castagnoli NJ, Bergh JJ, et al. Inhibition of monoamine oxidase by (E)-styrylisatin analogues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19(9):2509–13.
- 46.** Manley-King CI, Bergh JJ, Petzer JP. Inhibition of monoamine oxidase by selected C5- and C6-substituted isatin analogues. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(1):261–74.
- 47.** Strydom B, Bergh JJ, Petzer JP. Inhibition of monoamine oxidase by phthalide analogues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(5):1269–73.
- 48.** Geldenhuys WJ, Darvesh AS, Funk MO, Van der Schyf CJ, Carroll RT. Identification of novel monoamine oxidase B inhibitors by structure-based virtual screening. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(17):5295–8.
- 49.** Binda C, Aldeco M, Geldenhuys WJ, Tortorici M, Mattevi A, Edmondson DE. Molecular Insights into Human Monoamine Oxidase B Inhibition by the Glitazone Anti-Diabetes Drugs. *ACS Med Chem Lett.* 2011;3(1):39–42.
- 50.** Carroll RT, Dluzen DE, Stinnett H, Awale PS, Funk MO, Geldenhuys WJ. Structure-activity relationship and docking studies of thiazolidinedione-type compounds with monoamine oxidase B. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(16):4798–803.
- 51.** Geldenhuys WJ, Funk MO, Van der Schyf CJ, Carroll RT. A scaffold hopping approach to identify novel monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(3):1380–3.
- 52.** Chimenti F, Maccioni E, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, et al. Synthesis, stereochemical identification, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidase-B of 2-methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *J Med Chem.* 2008;51(16):4874–80.

- 53.** Chimenti F, Carradori S, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, et al. Synthesis and biological evaluation of novel conjugated coumarin-thiazole systems. *J Heterocycl Chem.* 2009;46(3):575–8. <https://doi.org/10.1002/jhet.110>
- 54.** Chimenti F, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Granese A, Carradori S, et al. Investigations on the 2-thiazolyldiazine scaffold: synthesis and molecular modeling of selective human monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(15):5715–23.
- 55.** Chimenti F, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, Carradori S, et al. Synthesis and selective inhibition of human monoamine oxidases of a large scaffold of (4,5-substituted-thiazol-2-yl)hydrazones. *Med Chem Commun.* 2010;1(1):61–72. <http://dx.doi.org/10.1039/C0MD00014K>
- 56.** Chimenti F, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, Carradori S, et al. Synthesis, semipreparative HPLC separation, biological evaluation, and 3D-QSAR of hydrazothiazole derivatives as human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(14):5063–70.
- 57.** Chimenti F, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, Carradori S, et al. Synthesis, Stereochemical Separation, and Biological Evaluation of Selective Inhibitors of Human MAO-B: 1-(4-Arylthiazol-2-yl)-2-(3-methylcyclohexylidene)hydrazines. *J Med Chem.* 2010;53(17):6516–20. <https://doi.org/10.1021/jm100120s>
- 58.** Distinto S, Yáñez M, Alcaro S, Cardia MC, Gaspari M, Sanna ML, et al. Synthesis and biological assessment of novel 2-thiazolyldiazones and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B. *Eur J Med Chem.* 2012;48:284–95.
- 59.** Secci D, Bolasco A, Carradori S, D'Ascenzio M, Nescatelli R, Yáñez M. Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors: (hetero)arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. *Eur J Med Chem.* 2012;58:405–17.
- 60.** Carradori S, D'Ascenzio M, De Monte C, Secci D, Yáñez M. Synthesis and selective human monoamine oxidase B inhibition of heterocyclic hybrids based on hydrazine and thiazole scaffolds. *Arch Pharm (Weinheim).* 2013;346(1):17–22.
- 61.** Chimenti P, Petzer A, Carradori S, D'Ascenzio M, Silvestri R, Alcaro S, et al. Exploring 4-substituted-2-thiazolyldiazones from 2-, 3-, and 4-acetylpyridine as selective and reversible hMAO-B inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2013;66:221–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.032>
- 62.** D'Ascenzio M, Carradori S, Secci D, Mannina L, Sobolev AP, De Monte C, et al. Identification of the stereochemical requirements in the 4-aryl-2-cycloalkylidenhydrazinylthiazole scaffold for the design of selective human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2014;22(10):2887–95.
- 63.** Pignatello R, Mazzone S, Castelli F, Mazzone P, Raciti G, Mazzone G. MAOI activity of thiosemicarbazides and related 2-thiazolyldiazines. *Pharmazie.* 1994;49(4):272–6.

- 64.** Bernard S, Paillat C, Oddos T, Seman M, Milcent R. Selective and potent monoamine oxidase type B inhibitors: substituted semicarbazones and acylhydrazones of aromatic aldehydes and ketones. *Eur J Med Chem.* 1995;30(6):471–82.
- 65.** Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Yabanoglu-Çiftci S, Yelekçi K, Uçar G. Synthesis, molecular modeling, and in vitro screening of monoamine oxidase inhibitory activities of some novel hydrazone derivatives. *J Neural Transm.* 2013;120(6):883–91.
- 66.** Evranos-Aksoz B, Yabanoglu-Ciftci S, Uçar G, Yelekci K, Ertan R. Synthesis of some novel hydrazone and 2-pyrazoline derivatives: monoamine oxidase inhibitory activities and docking studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014;24(15):3278-84.
- 67.** Salgın-Gökşen U, Telli G, Erikci A, Dedecengiz E, Tel BC, Kaynak FB, et al. New 2-Pyrazoline and Hydrazone Derivatives as Potent and Selective Monoamine Oxidase A Inhibitors. *J Med Chem.* 2021;64(4):1989–2009. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01504>
- 68.** Verma H, Silakari O. Chapter 10 Benzoxazolinone: A Scaffold With Diverse Pharmacological Significance. In: Silakari O, editor. *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules.* Elsevier Ltd; 2018. p. 343–367 <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102083-8.00010-8>
- 69.** Sam J, Valentine JL. Preparation and properties of benzoxazolinones. *J. Pharm. Sci.* 1969; 58(9): 1043-54.
- 70.** Ilieva S, Galabov B, Musaev DG, Morokuma K. Computational Study of the Aminolysis of 2-Benzoxazolinone. *J Org Chem.* 2003;68(9):3406–12.
- 71.** Morais VM, Miranda MS, Matos MA, Liebman JF. Experimental and computational thermochemistry of three nitrogen-containing heterocycles: 2-benzimidazolinone, 2-benzoxazolinone and 3-indazolinone, *Molecular Physics* 2006;104(3):325–34.
- 72.** Groenvik E. 2-Oxo-benzoxazolin, Benzoxazolon, 2-Oxybenzoxazol. *Bull. Soc. Chim.* 1876;25(2):178. [Ref. Beilstein 27, (177)].
- 73.** Von Chetmicki St. Ueber das Carbonyl-o-amidophenol und Thiocarb-o-amidophenol. *Chem Ber.* 1887;20:17-178.
- 74.** Von Meyer F. Derivatives of o-aminophenol and α -amino- β -naphthol. *J. Prakt. Chem.* 1915;92:255-71. [Ref: C. A., 10, 3060, 1916].
- 75.** Close WJ, Tiffany BD, Spielman MA. The analgesic activity of some benzoxazolone derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1949;71:1265-8.
- 76.** Sandmeyer T. Effect of Imido Carbonic Ester on Aromatic Ortho Compounds. *Chem. Ber.* 1886;19:2650-7.
- 77.** Kinstle TH, Darlage LJ. Thermal Conversion of 3-hydroxy-2, 2-benzisoxazole to Benzoxazolinone. *Heterocycl. Chem.* 1969;6(1):123.

- 78.** John DR, Allen JS, Albert LC, Bemiller JN. On the Synthesis of 6-Methoxy-2-benzoxazolinone. *Agr Biol Chem.* 1975;39(3):683–5.
- 79.** Kubo I, Kamikawa T. Identification and efficient synthesis of 6-methoxy-2-benzoxazolinone (MBOA), an insect antifeedant. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 1983;39(4):355.
- 80.** Aichaoui H, Poupaert JH, Lesieur D, Henichart JP. Regioselectivity in the C-Acylation of 2(3H)-Benzoxazolones. *Tetrahedron.* 1991;47(33):6649-54.
- 81.** Ünlü S, Nacak Baytaş S, Küpeli E, Yeşilada E. Studies on Novel 7-Acyl-5-chloro-2-oxo-3H-benzoxazole Derivatives as Potential Analgesic and Anti-inflammatory Agents. *Arch. Pharm.* 2003;336:310-21.
- 82.** Li F, Xia C. Synthesis of 2-oxazolidinone catalyzed by palladium on charcoal : a novel and highly effective heterogeneous catalytic system for oxidative cyclocarbonylation of β -aminoalcohols and 2-aminophenol. *J of Catalysis.* 2004;227:542–6.
- 83.** Haider S, Alam MS, Hamid H, Dhulap A, Umar S, Yar MS, et al. Design, synthesis and docking studies of 2-benzoxazolinone-based 1,2,4-triazoles as proinflammatory cytokine inhibitors. *Med Chem Res.* 2014;23:4250–68.
- 84.** Safakish M, Hajimahdi Z, Zabihollahi R, Aghasadeghi MR, Vahabpour R, Zarghi A. Design, synthesis, and docking studies of new 2-benzoxazolinone derivatives as anti-HIV-1 agents. *Med Chem Res.* 2017;26(11):2718–26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-017-1969-8>
- 85.** Sam J, Plampin JN. Benzoxazoles, potent skeletal muscle relaxants. *J. Pharm. Sci.* 1964; 53(5):538-44.
- 86.** Atkinson RS, Rees CW. Reactive intermediates part VII oxidation of 3-aminobenzoxazolin-2-one: Stereospecific addition of the amino nitrene to olefins. *J. Chem. Soc.* 1969;5(C):772-8.
- 87.** D’Amico JJ, Bollinger FG. Carbamates thiolcarbamates dithiocarbamates and thiocarbamates derived from 2-benzothiazolinone and benzoxazolinone. *J. Heterocycl. Chem.* 1989;26:655-60.
- 88.** Zinner H, Hübsch H, Burmeister D. Benzazoles VI. Mannich bases from benzoxazolethione, *Chem. Ber.* 1957;90:2209-17.
- 89.** Pilli G, Erdoğan H, Şafak C, Çalış Ü, Sunal R. Some N-Mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. *Arch. Pharm.* 1992; 325(8):537-40.
- 90.** Gökhan N, Erdogan H, Tel BC, Demirdamar R. Analgesic and antiinflammatory activity screening of 6-acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone derivatives. *Eur J Med Chem.* 1996;31:625–8.
- 91.** Gökhan N, Erdogan H, Durlu T, Demirdamar R. Novel Antiinflammatory Analgesics: 3-(2-/4-Pyridylethyl)-Benzoxazolinone and Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one Derivatives. *Arch*

Pharm Pharm Med Chem. 1999;332:43–9.

92. Zinner H, Herbig H. Benzazoles. I. the lactam-lactim tautomerism of benzoxazolinone. Chem. Ber. 1955;88:693-7.

93. Wagner G, Leistner S. Preparation of 4,6-dinitrobenzoxazolinonens and their splitting in 3,5-dinitro-2-aminophenols. Pharmazie. 1971;26:280-2.

94. Bonte JP, Lesieur D, Lespagnol C, Plat M, Cazin JC, Cazin M. Acyl-6 Benzoxazolinones. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1974;9(5):491-6.

95. Renard P, Lesieur D, Lespagnol C. 6-Acylbenzoxazolinones and 6-acyl-2-oxo-3-benzoxazolinyl alkanoic acids. Chemical and pharmacological study. Eur J Med Chem. 1980;15(5):453-456.

96. Yous S, Poupaert JH, Lesieur I, Depreux P, Lesieur D. AlCl₃-DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to the Acylation Reaction of 2(3H)-Benzothiazolones. J. Org. Chem. 1994;59:1574-6.

97. Krachmar J, Krachmarova J, Remsova M, Kovarova A, Moravcova B, Helingerova H. Ultraviolet spectrophotometry in drug analysis part 41 drug with chromophores and auxochromes in monocyclic (pyrazolone, pyrazolidine, pyridazine, pyrimidine and pyrazine) or bicyclic systems (benzoxazole, benzimidazole, benzothiazole, benzothiadiazole and indene). Pharmazie. 1988;43(10):681-6.

98. Uçar H, Van K, Depovere P, Lesieur D, Isa M, Masereel B, et al. "Fries Like" Rearrangement: a Novel and Efficient Method for the Synthesis of 6-Acyl-2(3H)-benzoxazolones and 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones. Tetrahedron. 1998;54:1763–72.

99. Desai RD, Hunter RF, Rahman A, Khalidi K, Firdaus AA. Unsaturation and tautomeric mobility of heterocyclic compounds XI α - and β -naphthoxazole and 5-bromobenzoxazole derivatives The ultraviolet-absorption spectra of some tautomeric selenazoles. J. Chem. Soc. 1938:321-9.

100. Ferrando FS. Assignment of quaternary carbons via two-bond heteronucleat selective NOE difference, a useful structure elucidation aid. Mag. Res. Chem. 1985; 23(3):185-91.

101. Ökçelik B, Ünlü S, Banoğlu E, Küpeli E, Yeşilada E, Şahin MF. Investigations of New Pyridazinone Derivatives for the Synthesis of Potent Analgesic and Anti-inflammatory Compounds with Cyclooxygenase. Inhibitory Activity. Arch. Pharm. 2003;336(9):406-12.

102. Gökhan N, Köksal M, Küpeli E, Yeşilada E, Erdoğan H. Some New Mannich Bases of 5-Methyl-2-Benzoxazolinones With Analgesis and Anti-Inflammatory Activities. Turk J Chem. 2005;29(4):445–54.

103. Pilli G, Erdoğan H, Sunal R. Some New Benzoxazolinone Derivatives with Analgesic and Antiinflammatory Activities. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1993;43(12):1351-4.

104. Maleski RJ, Osborne CE, Cline SM. A simple synthesis of 2(3H)-benzoxazolones using

phenyl chloroformate. *J. Heterocycl. Chem.* 1991;28(8):1937-39.

105. Barbry D, Couturier D, Merdji B, Lesieur D, Lespagnol C. ^1H and ^{13}C -NMR Study of Derivatives of Benzoxazolinone. *Org. Mag. Res.* 1982;19(2):116-9.

106. Llinares J, Galy JP, Faure R, Vincent EJ, Elguero J. Structure and Reactivity of Benzoxazoles: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Study. *Can. J. Chem.* 1979;57:937-945.

107. Thomson ML, Dejongh DC. Pyrolyses and mass spectra of 2-benzoxazolinone, 2-benzimidazolinone and 2-benzothiazolinone. *Can J. Chem.* 1973;51:3313-21.

108. Salgın U. Yeni 5-metil-2-benzoksazolinon türevlerinin sentezi ve analjezik antienflamatuar aktivitelerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2006.

109. Lespagnol A, Durbet M. Hypnotic action of benzoxazolone derivatives. *C. R. Seances Soc Biol Fil.* 1942;135:1255-8.

110. Lespagnol A, Lefebvre Mme. Hypnotic Effect of Benzoxazolone Substituents. *Bull Soc Chim.* 1945;12:386-8.

111. Bywater WG, Coleman WR, Kamm O, Merritt HH. Synthetic Anticonvulsants. Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J Am Chem Soc.* 1945;67:905-7.

112. Orcutt JA, Prytherch JB, Konicov M, Michaelson SM. Some New Compounds Exhibiting Selective Central Nerve Depressant Activities. I. Preliminary Observations. *Arch Intern Pharmacodyn.* 1964;152(1-2):121-31.

113. Dalkara S, Çalış Ü, Sunal R. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some New 2(3H)-benzoxazolone Derivatives. *J Pharm Belg.* 1988;43(5):372-8.

114. Uçar H, Derpoorten KV, Cacciaguerra S, Spampinato S, Stables JP, Depovere P, et al. Synthesis and Anticonvulsant Activity of 2(3H)-Benzoxazolone and 2(3H)-Benzthiazolone Derivatives. *J Med Chem.* 1998;41:1138-45.

115. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry.* 1994;40(2):288-95.

116. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Review Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry.* 2017;81(10):886–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>

117. Hadizadeh F, Ebrahimzadeh MA, Hosseinzadeh H, Motamed-Shariaty V, Salami S, Bekhradnia AR. Antidepressant and antioxidant activities of some 2-benzoxazolinone derivatives as bupropion analogues. *Pharmacologyonline.* 2009;1:331–5.

118. Manikandan S, Saranya AR, Ramanathan T, Kesavanarayanan KS, Teh LK, Salleh MZ. Identification of Benzoxazolinone Derivatives Based Inhibitors for Depression and Pain

Related Disorders Using Human Serotonin and Norepinephrine Transporter as Dual Therapeutic Target : A Computational Approach. *Int J Drug Deliv.* 2014;6:389–95.

119. Salerno L, Pittala V, Modica MN, Siracusa MA, Intagliata S, Cagnotto A, et al. Structure activity relationships and molecular modeling studies of novel arylpiperazinylalkyl 2-benzoxazolones and 2-benzothiazolones as 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptor ligands. *Eur J Med Chem j.* 2014;85:716–26.

120. Palaska E, Gökhan N, Erdoğan H, Tel BC, Demirdamar R. Synthesis of Some New Pyridyl-ethylated Benzoxazolinones with Analgesic and Anti-inflammatory Activities. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1999;49(9):754–8.

121. Zaki J, Wager TD, Singer T, Keysers C, Gazzola V. The anatomy of suffering: Understanding the relationship between nociceptive and empathic pain. *Trends Cogn Sci.* 2017;20(4):249–59.

122. Erol DD, Demirdamar R. Analgesic and Antiinflammatory Activity Screening of 6-Acyl-3-piperidinomethyl-2(3H)-benzoxazolone Derivatives. *Farmaco.* 1994;49(10):663-6.

123. Erdoğan H. Studies on Analgesic Activity of 6-Acyl-2-(3H)-benzoxazolinone Mannich Bases. *FABAD Farm Bil Der.* 1988;13:319-25.

124. Erdoğan H, Ünlü, S, Sunal R. Analgesic Activity of Some 3-(Arylpiperidinomethyl)-2-Benzoxazolinone Derivatives. *Arch. Pharm.* 1989;322(2):75-77.

125. Erol DD, Demirdamar(Sunal) R, Duru S. Analgesic and Antiinflammatory Effects of Some New 6-Acyl-3-substituted-2(3H)benzoxazolone Derivatives. *J Pharm Sci.* 1994;83(39):273-5.

126. Palaska E, Ünlü S, Özkanlı F, Pilli G, Erdoğan H, Şafak C, et al. 3-Substituted Piperazinomethyl Benzoxazolinones: Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1995;45(1):693-7.

127. Doğruer DS, Ünlü S, Şahin MF, Yeşilada E. Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activity of Some (2-Benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl)acetic Acid Derivatives. *Farmaco.* 1998;53(1), 80-84, 1998.

128. Gökhan N, Erdoğan H, Durlu NT, Demirdamar R, Özalp M. Synthesis and Evaluation of Analgesic, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of 6-Acyl-3-piperazinomethyl-Synthesis and Evaluation of Analgesic, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of 6-Acyl-3-piperazinomethyl- 2-benzoxazolinones. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 2003;53(2):114–20.

129. Köksal, M, Gökhan N, Küpeli E, Yeşilada E, Erdoğan H. Synthesis, Analgesic and Antiinflammatory of Certain 5-/6-Acyl-3-(4-substituted-1-piperazinylmethyl)-2-benzoxazolinones Derivatives. *Arch Pharm.* 2005;338:117-125.

- 130.** Pilli HG, Özkanlı F, Şafak C, Erdoğan H, Ünlü S, Gümüşel B, et al. 2-(6-Acyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetamide and 2-(6-Acyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetonitril Derivatives and Analgesic Activities. *Pharmazie*. 1994;49:63-4.
- 131.** Önkol T, Ito S, Yıldırım E, Erol K, Şahin MF. Synthesis and Antinociceptive Activity of (2-Benzoxazolone-3-yl)propionamide Derivatives. *Arch Pharm*. 2001;334:17-20.
- 132.** Ünlü S, Önkol T, Dündar Y, Ökçelik B, Küpeli E, Yeşilada E, et al. Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of Some New (6-Acyl-2-benzoxazolinone and 6-Acyl-2-benzothiazolinone Derivatives with Acetic Acid and Propanoic Acid Residues. *Arch. Pharm*. 2003;336(8):353-60.
- 133.** Banoğlu E, Ökçelik B, Küpeli E, Ünlü S, Yeşilada E, Amat M, et al. Amide Derivatives of [5-Chloro-6-(2-chloro/fluorobenzoyl)-2-benzoxazolinone-3-yl]acetic Acids as Potential Analgesic and Anti-inflammatory Compounds. *Arch Pharm*. 2003;336(4-5):251-7.
- 134.** Gülcan HO, Küpeli E, Ünlü S, Yeşilada E, Şahin MF. 4-(5-Chloro-2(3H)-benzoxazolon-3-yl)butanoic Acid Derivatives: Synthesis, Antinociceptive and Anti-inflammatory Properties. *Arch Pharm*. 2003;336(10):477-82.
- 135.** Gülcan HO, Ünlü S, Banoğlu E, Şahin MF, Küpeli E, Yeşilada E. Synthesis of New 4-(5-Chloro-2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl)butanamide Derivatives and Their Analgesic and Anti-inflammatory Properties. *Turk J. Chem*. 2003;27(4), 467-76.
- 136.** Önkol, T, Şahin MF, Yıldırım E, Erol K, Ito S. Synthesis and Antinociceptive Activity of (5-Chloro-2(3H)-benzoxazolon-3-yl)propanamide derivatives. *Arch Pharm Res*. 2004;27(11):1086-92.
- 137.** Erol DD, Sunal R, Duru S. Synthesis and Screening of Analgesic and Anti-inflammatory Activity of 6-Acyl-3-(4-substituted benzoylmethyl)-2(3H)benzoxazolones. *Arzneim-Forsch/Drug Res*. 1990;40(4):478-80.
- 138.** Şafak C, Erdoğan H, Palaska E, Sunal R, Duru S. Synthesis of 3-(2-Pyridylethyl)benzoxazolinone Derivatives: Potent Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂. *J Med Chem*. 1992;35(7):1296-9.
- 139.** Gökhan N, Aktay G, Erdoğan H. Synthesis of Some New Pyridylethylated Benzoxa(Thia)zolinones with Analgesic Activitiy. *Turk J. Chem*. 2004;28:123-32.
- 140.** Haider S, Alam MS, Hamid H, Sha S, Nargotra A, Mahajan P, et al. Synthesis of novel 1,2,3-triazole based benzoxazolinones: Their TNF-a based molecular docking with in-vivo anti-inflammatory, antinociceptive activities and ulcerogenic risk evaluation. *Eur J Med Chem*. 2013;70:579–88.
- 141.** Wang S, Xiangbin Y, Deyu X. Improved Preparation of Muscle Relexant Chlorzoxazone. *Yiyao Gongye*. 1987;18(2):49. [Ref: C. A. 107, 198147, 1987].
- 142.** Sam J, Plampin JN, Poos GI. Methylated 2-Amino-5-chlorobenzoxazoles. *J Org Chem*. 1958;23:1500-1503.

- 143.** Sam J, Valentine JL, Richmond CW. 3-Substituted-2-benzoxazolinones. *J Pharm Sci.* 1968;57(10):1763-8.
- 144.** Aichaoui H, Guenadil F, Kapanda CN, Lambert DM, McCurdy CR, Poupaert JH. Synthesis and pharmacological evaluation of antioxidant chalcone derivatives of 2(3H)-benzoxazolones. *Med Chem Res.* 2009;18:467–76.
- 145.** Kumari MS, Ravindhranath L, Babu KS, Tripathi H. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Novel difluorobenzoyl) -4- (2-phenyl hydrazono) -1H-Pyrazol-5 (4H) -one. *J Chem Pharm Res.* 2017;9(10):34–42.
- 146.** Salerno L, Pittala V, Romeo G, Modica MN, Marrazzo A, Siracusa MA, Sorrenti V, Di Giacomo C, Vanella L, Parayath NN, Greish K. Novel imidazole derivatives as heme oxygenase-1 (HO-1) and heme oxygenase-2 (HO-2) inhibitors and their cytotoxic activity in human-derived cancer cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015;96:162–72.
- 147.** Bach A, Pizzirani D, Realini N, Vozella V, Russo D, Penna I, et al. Benzoxazolone Carboxamides as Potent Acid Ceramidase Inhibitors: Synthesis and Structure – Activity Relationship (SAR) Studies. *J Med Chem.* 2015;58:9258–72.
- 148.** Advani SB, Sam J. Potential anticancer and antiviral agents. Substituted 3-[1'(2', 3', 4'-tri-O-benzoyl- β -d-ribofuranosyl)]-2-benzoxazolinones. *J Heterocycl Chem.* 1968;5(1):119–22.
- 149.** Murty MSR, Ram KS, Rao R V, Yadav JS, Rao J V, Cheriyan VT, et al. Synthesis and preliminary evaluation of 2-substituted-1,3- benzoxazole and 3-[(3-substituted)propyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)- one derivatives as potent anticancer agents. *Med Chem Res.* 2011;20:576–86.
- 150.** Hari Narayana Moorthy NS, Cerqueira NS, Ramos MJ, Fernandes PA. QSAR analysis of 2-benzoxazolyl hydrazone derivatives for anticancer activity and its possible target prediction. *Med Chem Res.* 2012;21(2):133–44.
- 151.** Gerova MS, Stateva SR, Radonova EM, Kalenderska RB, Rusew RI, Nikolova RP, et al. Combretastatin A-4 analogues with benzoxazolone scaffold: Synthesis, structure and biological activity. *Eur J Med Chem.* 2016;120:121–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.012>
- 152.** Varma RS, Nobles WL. Synthesis and Antibacterial Activity of Certain 3-Substituted Benzoxazolinones. *J Pharm Sci.* 1968;57:39-44.
- 153.** Varma Rajendra S. Potential Biologically Active Agents VI. Synthesis of 3-Substituted-6-Nitrobenzoxazolin-2-ones. *Curr Sci.* 1973; 42: 464-6.
- 154.** Sen Gupta AK, Garg M, Chandra U. Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from Substituted Benzimidazole, Benzoxazole-2-one, Benzoxazol-2-thione, Oxadiazol-2-thiones and Their Biological Activities. *J Indian Chem Soc.* 1979;56(12):1230-2.

- 155.** Erdoğan H, Şafak C, Ertan M, Yuluğ N. Synthesis of Some Aylidenehydrazinothiazoles and Their Antimicrobial Activities. *J Ind Chem Soc.* 1989;66:45-7.
- 156.** Kalcheva V, Mincheva Z, Andreeva P. Synthesis and In Vitro Activity of New Cephalosporin Derivatives Containing a Benzoxazolone Ring. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1990;40(9):1030-4.
- 157.** Shibata T, Sugimura Y. Synthetic Studies of 1- β -Methylcarbapenem Antibiotics. *The Journal of Antibiotics.* 1989;XLII(3):374-381.
- 158.** Wang HX, Ng TB. Demonstration of antifungal and anti-human immunodeficiency virus reverse transcriptase activities of 6-methoxy-2-benzoxazolinone and antibacterial activity of the pineal indole 5-methoxyindole-3-acetic acid. *Comp Biochem Physiol Part C.* 2002;132:261-8.
- 159.** He M, Zhang H, Yao X, Eckart M, Zuo E, Ming Y. Design, Biologic Evaluation , and SAR of Novel Pseudo-peptide Incorporating Benzheterocycles as HIV-1 Protease Inhibitors. *Chem Biol Drug Des.* 2010;76:174-80.
- 160.** Verma R, Khanna P, Chawla S, Dhankar M. HIV vaccine: Can it be developed in the 21st century? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(1):222-4.
- 161.** Rodgers JD, Johnson BL, Wang H, Greenberg RA, Erickson-Viitanen S, Klabe RM, et al. Potent Cyclic Urea HIV Protease Inhibitors with Benzofused Heterocycles as P2/P2' Groups. *Bioorg Med Chem Lett.* 1996;6(24):2919-24.
- 162.** Pechmann HV, Seeberger L. Ueber die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf s-Benzoylphenylhydrazin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 1894;27(2):2121-25.
- 163.** Singh V, Srivastava VK, Palit G, Shanker K. Coumarin congeners as antidepressants. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(8):993-6.
- 164.** Choi MG, Ryu H, Han MS, Chang SK. Hg²⁺-selective fluorogenic signaling probe based on the hydrolysis of hydrazone. *Tetrahedron Lett.* 2016;57(39):4360-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.08.048>
- 165.** Solomon T.W.G. Organic Chemistry. United States of America: John Wiley Sons, Inc.; 1992.
- 166.** Rollas S, Küçükgüzel SG. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules.* 2007;12(8):1910-39.
- 167.** Rakha TH, El-Gammal OA, Metwally HM, El-Reash GA Synthesis, characterization, DFT and biological studies of (Z)-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene) picolinohydrazide and its Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes. *Journal of Molecular Structure.* 2014;1062:96-109.
- 168.** Singh AK, Ravindra KS. Synthesis, crystal structure, spectroscopic analysis and computational study of (Z)-1-(2, 4-dinitrophenyl)-2-((E)-3-(4-methoxyphenyl)-1-

(thiophen-2-yl) allylidene) hydrazine by DFT and AIM approach. *Journal of Molecular Structure*. 2015;1089:191-205.

169. Xu X, Zhang J, Xia H, Wu J. C(sp²)-H functionalization of aldehyde-derived hydrazones: Via a radical process. *Org Biomol Chem*. 2018;16(8):1227–41.

170. Jankulovska M, Spirevska I, Dimova V. A UV study of the behavior of some benzaldehyde hydrazones in acid medium. *J Iran Chem Soc*. 2011;8(2):502–12.

171. Maity D, Halder S, Roy P. High pH Sensing Properties of a New Schiff-base Compound. *ChemistrySelect*. 2018;3(2):440–5.

172. Saeed A, Ifzan Arshad M, Bolte M, Fantoni AC, Delgado Espinoza ZY, Erben MF. On the roles of close shell interactions in the structure of acyl-substituted hydrazones: An experimental and theoretical approach. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2016;157:138–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2015.12.026>

173. Periakaruppan P, Abraham R, Mahendran K, Ramanathan M. Simple synthesis of hydrazones with quorum quenching activity at room temperature in water. *Environ Chem Lett*. 2018;16(3):1063–7. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-0720-0>

174. Patil D V., Patil VS, Sankpal SA, Kolekar GB, Patil SR. Synthesis of novel probe 2-chloro-6-methoxy-3-phenyl hydrazone quinoline and its application to detection of persulphate in aqueous ethanol solution by fluorescence turn on. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 2018;90(1–2):99–104. <http://dx.doi.org/10.1007/s10847-017-0767-8>

175. Mohan B, Modi K, Patel C, Bhatia P, Kumar P, Kumar A, et al. Selectivity for La³⁺ ion by synthesized 4-((5-methylfuran-2-yl)methylene)hydrazono)methyl)phenol receptor and its spectral analysis. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2018;204:581–9. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.06.084>

176. Wang P, Fu J, Yao K, Chang Y, Xu K, Xu Y. Sensors and Actuators B : Chemical A novel quinoline-derived fluorescent “ turn-on ” probe for Cu²⁺ with highly selectivity and sensitivity and its application in cell imaging. *Sensors Actuators B Chem*. 2018;273:1070–6. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.07.028>

177. Kethireddy S, Eppakayala L, Maringanti TC. Synthesis and antibacterial activity of novel 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a] pyrimidine-2-carbohydrazide derivatives. *Chem Cent J*. 2015;9(51):4–9.

178. Gomathi G, Gopalakrishnan R. A hydrazone Schiff base single crystal (E)-Methyl N'-(3,4,5-trimethoxybenzylidene) hydrazine carboxylate: Physicochemical, in vitro investigation of antimicrobial activities and molecular docking with DNA gyrase protein. *Mater Sci Eng C*. 2016;64:133–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.03.084>

179. Yu X, Feng G, Huang J, Xu H. Evaluation of some quinoline-based hydrazone derivatives as insecticidal agents. *RSC Adv*. 2016;6(36):30405–11.

180. Zhao ZX, Li T, Cheng LP, Li M, Zhong ZJ, Pang W. AlCl₃ · 6H₂O - catalyzed Schiff -

base reaction between aryl ketones and aromatic acylhydrazines / hydrazines in water. *Monatshefte für Chemie - Chem Mon.* 2019;150(10):1833–9. <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02488-2>

181. Toledano-Magaña Y, Meléndrez-Luévano R, Navarro-Olivarria M, García-Ramos JC, Flores-Alamo M, Ortiz-Frade L, et al. Synthesis, characterization and evaluation of the substituent effect on the amoebicide activity of new hydrazone derivatives. *Medchemcomm.* 2014;5(7):989–96.

182. Meng X-F, Li W-N, Jing-Jun M. Synthesis, characterization and crystal structures of benzohydrazone compounds derived from 5-methylsalicylaldehyde xu-feng. *J Chil Chem Soc.* 2014;59(4):2647–51.

183. Elmaci G, Aktan E, Seferoğlu N, Hökelek T, Seferoğlu Z. Synthesis, molecular structure and computational study of (Z)-2-((E)-4-nitrobenzylidene)hydrazone)-1,2-diphenylethan-1-one. *J Mol Struct.* 2015;1099:83–91.

184. Popiołek Ł, Biernasiuk A. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of hydrazide–hydrazones of 2-substituted acetic acid. *Chem Biol Drug Des.* 2016;88(6):873–83.

185. Yao YR, Chen X, Hu YP, Yan B, Guan YL, Song JR, et al. Synthesis, crystal structure and thermodynamic properties of 3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-6-(benzylmethylene) hydrazone-s-tetrazine. *J Chem Thermodyn.* 2017;104(30169):67–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jct.2016.09.020>

186. Mohamad ADM. Synthesis and Characterization of 2-Pyridinylmethylene-2-quinolyl Hydrazone Cobalt(III) Complexes. Reactivity Trends and Solvent Effect on the Initial and Transition States of Base Catalyzed Hydrolysis. *J Solution Chem.* 2017;46(8):1575–95.

187. Kaneria A, Thumar N, Ladva K, Vadodaria M. Synthesis, Characterisation and Antimicrobial Activity Studies of Some New N-Substituted Piperidine Derivatives of 2-(4-chloro-4-(4 chlorophenyl)) Piperidine. *J Chem Pharm Res.* 2017;9(5):348–53.

188. Aydemir A, Kaban S. Synthesis of 4,7-Dimethylquinoline-2-carboxaldehyde by Condensation Reactions and Formation of Some New 3-Hetarylformazans. *Asian J Chem.* 2018;30(7):1460–4.

189. Akhramez S, Hafid A, Khouili M, Saadi M, El Ammari L, Ketatni EM. Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 2-chloro-3- [(E) - (2-phenylhydrazinylidene)methyl] quinoline research communications. 2019;E75:964–8.

190. Kool ET, Park DH, Crisalli P. Fast hydrazone reactants: Electronic and acid/base effects strongly influence rate at biological pH. *J Am Chem Soc.* 2013;135(47):17663–6.

191. Gilman NW, Blount JF, Fryer RI. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. LXXII. Synthesis of Benzoxazinones from Anthranilic Acids. Revision of Structures Originally Described as 1,4-Benzodiazepines. *J Org Chem.* 1976;41(4):737–9.

- 192.** Easmon J, Puerstinger G, Roth T, Fiebig HH, Jenny M, Jaeger W, et al. 2-Benzoxazolyl and 2-benzimidazolyl hydrazones derived from 2-acetylpyridine: A novel class of antitumor agents. *Int J Cancer*. 2001;94(1):89–96.
- 193.** Tian FF, Li JH, Jiang FL, Han X Le, Xiang C, Ge YS, et al. The adsorption of an anticancer hydrazone by protein: An unusual static quenching mechanism. *RSC Adv*. 2012;2(2):501–13.
- 194.** Özkay Y, Tunalı Y, Karaca H, Işıkdag I. Antimicrobial activity of a new series of benzimidazole derivatives. *Arch Pharm Res*. 2011;34(9):1427–35.
- 195.** Utku S, Gökçe M, Orhan I, Şahin MF. Synthesis of novel 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2- acetyl-2-(substituted/-nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives and acetylcholinesterase and butyrylcholinesteraseinhibitory activities in vitro. *Arzneimittelforsch* 2011;61(1)1–7.
- 196.** Hamdi N, Passarelli V, Romerosa A. Synthesis, spectroscopy and electrochemistry of new 4-(4-acetyl-5- substituted-4, 5-dihydro-1, 3,4-oxodiazol-2-yl)methoxy)-2H-chromen-2-ones as a novel class of potential antibacterial and antioxidant derivatives. *Comptes Rendus Chim*. 2011;14(6):548–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.11.001>
- 197.** Wardakhan WW, Sherif SM, Mohareb RM, Abouzied AS. The Reaction of Cyanoacetylhydrazine with Furan-2-Aldehyde: Novel Synthesis of Thiophene, Azole, Azine and Coumarin Derivatives and Their Antitumor Evaluation. *Int J Org Chem*. 2012;2:321–31.
- 198.** Ding Y, Li H, Meng Y, Zhang T, Li J, Chen QY, et al. Direct synthesis of hydrazones by visible light mediated aerobic oxidative cleavage of the CC bond. *Org Chem Front*. 2017;4(8):1611–4.
- 199.** Nagula N, Kunche S, Jaheer M, Mudavath R, Sivan S, Ch SD. Spectro Analytical, Computational and In Vitro Biological Studies of Novel Substituted Quinolone Hydrazone and it's Metal Complexes. *J Fluoresc*. 2018;28(1):225–41. <http://dx.doi.org/10.1007/s10895-017-2185-0>
- 200.** Patil S, Kuman MM, Palvai S, Sengupta P, Basu S. Impairing Powerhouse in Colon Cancer Cells by Hydrazide-Hydrazone-Based Small Molecule. *ACS Omega*. 2018;3(2):1470–81.
- 201.** Swami S, Agarwala A, Malik B, Shrivastava R. A new class of efficient 4-[(nitro substituted-phenyl)-hydrazonomethyl]-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate derived colorimetric chemosensor for selective sensing of fluoride and other biologically important anions. *J Chem Sci*. 2016;128(9):1451–7.
- 202.** Cachiba TH, Carvalho BD, Carvalho DT, Cusinato M, Prado CG, Dias ALT. Síntese e avaliação preliminar da atividade antibacteriana e antifúngica de derivados N-acilidrazônicos. *Quim Nova*. 2012;35(8):1566–9.

- 203.** De Oliveira CS, Lira BF, Falcao-Silva VDS, Siqueira-Junior JP, Barbosa-Filho JM, De Athayde-Filho PF. Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Molecules*. 2012;17(5):5095–107.
- 204.** Leal CM, Pereira SL, Kümmerle AE, Leal DM, Tesch R, De Sant’Anna CMR, et al. Antihypertensive profile of 2-thienyl-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazone is mediated by activation of the A2A adenosine receptor. *Eur J Med Chem*. 2012;55:49–57.
- 205.** Taha M, Baharudin MS, Ismail NH, Khan KM, Jaafar FM, Samreen, et al. Synthesis of 2-methoxybenzoylhydrazone and evaluation of their antileishmanial activity. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2013;23(11):3463–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.051>
- 206.** Kheradmand A, Navidpour L, Shafaroodi H, Saeedi-Motahar G, Shafiee A. Design and synthesis of niflumic acid-based N-acylhydrazone derivatives as novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Med Chem Res*. 2013;22(5):2411–20
- 207.** Hu X, Xue L, Zhao G, Yang W. Synthesis, structures, and antibacterial activities of 3-chloro-n’-(2-hydroxy-5-methoxybenzylidene)benzohydrazide and n’-(2-hydroxy-5-methoxybenzylidene-3-methylbenzohydrazide xiao-ming. *J Chil Chem Soc*. 2015;60(3):2997–3000.
- 208.** Amir M, Ali I, Hassan MZ, Mulakayala N. Design, synthesis, and biological evaluation of hydrazone incorporated 1,2,4-triazines as anticonvulsant agents. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2014;347(12):958–68.
- 209.** Navidpour L, Shafaroodi H, Saeedi-Motahar G, Shafiee A. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activities of arylidene-2-(3-chloroanilino)nicotinic acid hydrazides. *Med Chem Res*. 2014;23(6):2793–802.
- 210.** İnam A, Siddiqui SM, Macedo TS, Moreira DRM, Leite ACL, Soares MBP, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 3-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionic acid hydrazones as antiprotozoal agents. *Eur J Med Chem*. 2014;75:67–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.023>
- 211.** Evranos-Aksöz B, Baysal I, Yabanoğlu-Çiftçi S, Djikic T, Yelekçi K, Uçar G, et al. Synthesis and Screening of Human Monoamine Oxidase-A Inhibitor Effect of New 2-Pyrazoline and Hydrazone Derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2015;348(10):743–56.
- 212.** Rane RA, Nandave M, Nayak S, Naik A, Shah D, Alwan WS, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of marine bromopyrrole alkaloid-based hybrids with anti-inflammatory activity. *Arab J Chem*. 2017;10(4):458–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.06.004>
- 213.** Rafiq M, Khalid M, Tahir MN, Ahmad MU, Khan MU, Naseer MM, et al. Synthesis, XRD, spectral (IR, UV–Vis, NMR) characterization and quantum chemical exploration of benzoimidazole-based hydrazones: A synergistic experimental-computational analysis. *Appl Organomet Chem*. 2019;33(e5182):1–17.

- 214.** Shah SR, Katariya KD. 1,3-Oxazole-isoniazid hybrids: Synthesis, antitubercular activity, and their docking studies. *J Heterocycl Chem.* 2020;57(4):1682–91.
- 215.** Khazir J, Mir BA, Gousia C, Maqbool T, Riley D, Pilcher L. Design, synthesis , and anticancer evaluation of acetamide and hydrazine analogues of pyrimidine. *J Heterocycl Chem.* 2020;57:1306–18.
- 216.** Handong Y, Xinting W, Qijun Z. An aceylhydrazone Schiff base compound and its preparation method, China Patent No. CN 102060759 A. China; Jinan Shengda Intellectual Agency; 2011.
- 217.** Xue LW, Han YJ, Zhao GQ, Feng YX. Synthesis, characterization and crystal structures of N'-(5-bromo-2- hydroxybenzylidene)-2-fluorobenzohydrazide in unsolvated and monohydrate forms. *J Chem Crystallogr.* 2011;41(11):1599–603.
- 218.** Al-Kahraman YMSA, Yasinai M, Singh GS. Evaluation of some classical hydrazones of ketones and 1,2-diketones as antileishmanial, antibacterial and antifungal agents. *Arch Pharm Res.* 2012;35(6):1009–13.
- 219.** Raza R, Saeed A, Arif M, Mahmood S, Muddassar M, Raza A, et al. Synthesis and Biological Evaluation of 3-thiazolocoumarinyl Schiff-base Derivatives as Cholinesterase Inhibitors. *Chem Biol Drug Des.* 2012;80(4):605–15.
- 220.** Taha M, Ismail NH, Ali M, Khan KM, Jamil W, Kashif SM, et al. Synthesis of indole-2-hydrazones in search of potential leishmanicidal agents. *Med Chem Res.* 2014;23(12):5282–93.
- 221.** Rathore KS, Jadon G. Synthesis, Characterization and Anti-Inflammatory Activity of Some Hydrazone Derivatives. *J Drug Deliv Ther.* 2014;4(1):131–9.
- 222.** Abbas AH, Elias AN, Fadhil AA. Synthesis, characterization and biological evaluation of new potentially active hydrazones of naproxen hydrazide. *Der Pharma Chem.* 2015;7(10):93–101.
- 223.** El-Wahab HA. The synthesis and characterization of the hydrazone ligand and its metal complexes and their performance in epoxy formulation surface coatings. *Prog Org Coatings.* 2015;89:106–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.porgcoat.2015.08.001>
- 224.** Nikalje AP, Ansari A, Bari S, Ugale V. Synthesis, biological activity, and docking study of novel isatin coupled thiazolidin-4-one derivatives as anticonvulsants. *Arch Pharm (Weinheim).* 2015;348(6):433–45.
- 225.** Murashevich B V., Nichik NA, Zamyatina AK, Toropin N V., Burmistrov KS. Synthesis of substituted 3-[(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-hydrazinylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones and their reactions with hydrogen chloride. *Russ J Org Chem.* 2016;52(5):650–4.
- 226.** Yong JN, Majoumo-mbe F, Samje M, Nfor EN. Synthesis, Molecular Structure and Anti-Onchocercal Studies of 1-(Phthalazin-1(2H)-one) [(Pyridin-2-yl)ethylidene]

hydrazone. *Int J Org Chem.* 2016;6:77–84.

227. Kokare DG, Naik K, Nevrekar A, Kotian A, Kamat V, Revankar VK. Synthesis and spectroscopic characterization of transition metal complexes derived from novel benzofuran hydrazone chelating ligand: DNA cleavage studies and antimicrobial activity with special emphasis on antituberculosis. *Appl Organomet Chem.* 2016;30(4):181–7.

228. Gup R, Erer O, Dilek N. One-pot synthesis of a new 2-substituted 1, 2, 3-triazole 1-oxide derivative from dipyrindyl ketone and isonitrosoacetophenone hydrazone: Nickel(II) complex, DNA binding and cleavage properties. *Bioorg Chem.* 2017;71:325–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.03.003>

229. Singh RK, Singh AK, Siddiqui S, Arshad M, Jafri A. Synthesis, molecular structure, spectral analysis and cytotoxic activity of two new aroylhydrazones. *J Mol Struct.* 2017;1135:82–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.01.059>

230. Yang Z, Li P, Gan X. Novel pyrazole-hydrazone derivatives containing an isoxazole moiety: Design, synthesis, and antiviral activity. *Molecules.* 2018;23(1798):1–12.

231. Mohamed HA, Khidre RE, Kariuki BM, El-Hiti GA. Synthesis of novel heterocycles using 1,2,3-triazole- 4-carbohydrazides as precursors. *J Heterocycl Chem.* 2020;57:1055–62.

232. Secci D, Bizzarri B, Bolasco A, Carradori S, D’Ascenzio M, Rivanera D, et al. Synthesis, anti-Candida activity, and cytotoxicity of new (4-(4-iodophenyl)thiazol-2-yl)hydrazine derivatives. *Eur J Med Chem.* 2012;53:246–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.006>

233. Mohapatra RK, Dash M, Mishra UK, Mahapatra A, Dash DC. Synthesis, spectral characterization, and fungicidal activity of transition metal complexes with benzimidazolyl-2-hydrazones of glyoxal, diacetyl, and benzil. *Synth React Inorganic, Met Nano-Metal Chem.* 2014;44(5):642–8.

234. Siddappa K, Nabiya Sultana M. Synthesis, structural characterization, antimicrobial activity and synthesis, structural characterization, antimicrobial activity and dna cleavage of transition metal (ii) complexes derived from 5 dna cleavage of transition metal (ii) complexes derived. *Int J Curr Res.* 2015;7(1):11349–54.

235. Cunha MR, Tavares MT, Carvalho CF, Silva NAT, Souza ADF, Pereira GJV, et al. Environmentally Safe Condition for the Synthesis of Aryl and Alkyl Sulfonyl Hydrazones via One-Pot Reaction. *ACS Sustain Chem Eng.* 2016;4(4):1899–905.

236. Gomha SM, Abdelrazek FM, Abdelrahman AH, Metz P. Synthesis of some new Pyridine-based Heterocyclic Compounds with Anticipated Antitumor Activity. *J Heterocycl Chem.* 2018;55(7):1729–37.

237. Nesterkina M, Barbalat D, Konovalova I, Shishkina S, Atakay M, Salih B, et al. Novel (–)-carvone derivatives as potential anticonvulsant and analgesic agents. *Nat Prod Res.*

2020;1–10. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1756804>

238. Maiorova OA, Grinev VS, Yegorova AY. Crystal structure of 3-(2-(2-nitrophenyl)hydrazono)-5-phenyl-3H-furan-2-one. *J Struct Chem*. 2015;56(4):803–5.

239. Zhang L, Meng XH, Liu P, Chen J, Zhao YL. Tbuli-promoted intermolecular regioselective nucleophilic addition of arenes to diazo compounds as n-terminal electrophiles: efficient synthesis of hydrazine derivatives. *Eur. J. Org. Chem*. 2017:6137–45.

240. Zhang FG, Lv N, Zheng Y, Ma JA. Phosphine-Relayed Aldehyde-Olefination and Aza-Wittig Reaction with 2,2,2-Trifluorodiaoethane. *Chinese J Chem*. 2018;36(8):723–30.

241. Hassan M, Aboul-Fadi T. Isatin derivatives and their use in therapy, Riyadh SA Patent No. EP 2 604 600 A1. München; European Patent Office; 2011.

242. Rajamanickam G, Selvaraj J, Selvaraj S, Rajendran T. A facile synthesis and neuroprotective role of novel quinoxaline-2,3-bis hydrazones in ethidium bromide-induced demyelinated rats. *Med Chem Res*. 2016;25(7):1403–10.

243. Taha NI. Synthesis of 1,3-Oxazepine Derivatives Derived from 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]Triazol-1-yl) Acetohydrazide by Using Microwave Irradiation. *Int J Org Chem*. 2017;07(03):219–28.

244. Atlı Ö, Özkay Y. Synthesis and MAO inhibitory activity of novel thiazole-hydrazones. *Turkish J Chem*. 2017;41(5):685–99.

245. Acar Çevik U, Osmaniye D, Sağlık BN, Çavuşoğlu BK, Serkan L, Karaduman AB, et al. Multifunctional quinoxaline-hydrazone derivatives with acetylcholinesterase and monoamine oxidases inhibitory activities as potential agents against Alzheimer' s disease. *Med Chem Res*. 2020;29:1000–11.

246. Sathiyakumar S, Selvam P, Hakkim FL, Srinivasan K, Harrison WTA. Mechanochemical syntheses, crystal structures, and photo-luminescent properties of a new hydrazone and its nickel and cadmium complexes. *J Coord Chem*. 2018;71(21):3521–33. <https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1519553>

247. Cai M, Zhou T-H, Li N-L, Lv L, Xu K-Z. Two interesting derivatives of 1-amino-1-hydrazino-2,2-dinitroethylene (AHDNE): synthesis and thermal properties. *J Therm Anal Calorim*. 2020;140:2237-45. <https://doi.org/10.1007/s10973-019-09013-x>

248. Vafazadeh R, Moghadas Z, Willis AC. Anion and solvent effects on the coordination behavior of N-(2-pyridinylmethylene)benzoylhydrazone with copper(II): Synthesis and structural characterization. *J Coord Chem*. 2015;68(24):4255–71. <http://dx.doi.org/10.1080/00958972.2015.1096349>

249. Shebl M, Adly OMI, El-Shafiy HF, Khalil SME, Taha A, Mahdi MAN. Structural variety of mono- and binuclear transition metal complexes of 3-[(2-hydroxy-benzylidene)-hydrazono]-1-(2-hydroxyphenyl)-butan-1-one: Synthesis, spectral, thermal, molecular

modeling, antimicrobial and antitumor studies. *J Mol Struct.* 2017;1134:649–60.

250. Kumar SS, Biju S, Sadasivan V. Synthesis, structure characterization and biological studies on a new aromatic hydrazone, 5-(2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)hydrazono)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, and its transition metal complexes. *J Mol Struct.* 2018;1156:201–9. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.057>

251. Lyčka A. ¹⁵N NMR study of (E)- and (Z)-2-(2-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)hydrazono)-1-phenylbutane-1,3-diones. A suitable method for analysis of hydrazone isomers. *Dye Pigment.* 2018;150(October 2017):181–4.

252. Hegde D, Dodamani S, Kumbar V, Jalalpure S, Gudasi KB. Synthesis, crystal structure, DNA interaction and anticancer evaluation of pyruvic acid derived hydrazone and its transition metal complexes. *Appl Organomet Chem.* 2017;31(12):1–19.

253. Anwar MU, Rawson JM, Gavey EL, Pilkington M, Al-Harrasi A, Thompson LK. Synthesis, characterization and magnetic studies on mono-, di-, and tri-nuclear Cu(II) complexes of a new versatile diazine ligand. *Dalt Trans.* 2017;46(7):2105–13.

254. Hegde GS, Netalkar SP, Revankar VK. Copper (II) complexes of 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzoylhydrazones of 2-formylpyridine and 2-acetylpyridine, with tautomeric azine-scaffold-based architecture: Synthesis, crystal structures, the effect of counteranions on complexation, and their anti-microbial and anti-tuberculosis evaluation. *Appl Organomet Chem.* 2019;33(7):1–15.

255. Burlov AS, Zaichenko SB, Popov LD, Vlasenko VG, Borodkin GS, Makarova NI, et al. Synthesis, Structure, and Spectral Properties of 3,5-Di-tert-butyl-1,2-benzoquinone 3-Hydroxynaphthoyl Hydrazone and Its Complexes with Zn(II), Cd(II), Ni(II), and Co(II). *Russ J Gen Chem.* 2019;89(4):727–35.

256. Abdel-Motaal M, Nabil A. Biological activity of some newly synthesized hydrazone derivatives derived from (dicyclopropylmethylene)hydrazone. *Eur Chem Bull.* 2018;7(10):280–7.

257. Lgaz H, Chung IM, Albayati MR, Chaouiki A, Salghi R, Mohamed SK. Improved corrosion resistance of mild steel in acidic solution by hydrazone derivatives: An experimental and computational study. *Arab J Chem.* 2020;13(1):2934–54. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.08.004>

258. Hristova S, Kamounah FS, Molla N, Hansen PE, Nedeltcheva D, Antonov L. The possible tautomerism of the potential rotary switch 2-(2-(2-Hydroxy-4-nitrophenyl)hydrazono)-1-phenylbutane-1,3-dione. *Dye Pigment.* 2017;144:249–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.05.021>

259. Diana R, Panunzi B, Tuzi A, Piotto S, Concilio S, Caruso U. An Amphiphilic Pyridinoyl-hydrazone Probe for Colorimetric and Fluorescence pH Sensing. *Molecules.* 2019;24(3833):1–22.

- 260.** Li CR, Liao ZC, Qin JC, Wang BD, Yang ZY. Study on 2-Acetylpyrazine (pyridine-2'-acetyl) hydrazone as a fluorescent sensor for Al³⁺. *J Lumin.* 2015;168:330–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jlumin.2015.07.055>
- 261.** Yu F, Hou LJ, Qin LY, Chao J Bin, Wang Y, Jin WJ. A new colorimetric and turn-on fluorescent chemosensor for Al³⁺ in aqueous medium and its application in live-cell imaging. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2016;315:8–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2015.09.006>
- 262.** Rahman FU, Ali A, Khalil SK, Guo R, Zhang P, Wang H, et al. Tuning sensitivity of a simple hydrazone for selective fluorescent “turn on” chemo-sensing of Al³⁺ and its application in living cells imaging. *Talanta.* 2017;164:307–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.085>
- 263.** Yadav LDS, Kapoor R. Novel salicylaldehyde-based mineral-supported expeditious synthesis of benzoxazin-2-ones. *J Org Chem.* 2004;69(23):8118–20.
- 264.** Chan PQ, Lee YK, Rahman NA. Facile Intramolecular Cyclization of N-(2-Hydroxybenzoyl)hydrazones to N,N'-Diacetyl Benzo-1,3,4-oxadiazepine Derivatives. *Asian J Org Chem.* 2018;7(4):707–10.
- 265.** Mohr J, Porwal D, Chatterjee I, Oestreich M. Extending the Scope of the B(C₆F₅)₃-Catalyzed C=N Bond Reduction: Hydrogenation of Oxime Ethers and Hydrazones. *Chem - A Eur J.* 2015;21(49):17583–6.
- 266.** Fan XW, Lei T, Zhou C, Meng QY, Chen B, Tung CH, et al. Radical Addition of Hydrazones by α -Bromo Ketones to Prepare 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles via Visible Light Catalysis. *J Org Chem.* 2016;81(16):7127–33.
- 267.** Ke M, Song Q. Copper-Catalyzed C(sp²)-H Difluoroalkylation of Aldehyde Derived Hydrazones with Diboron as Reductant. *J Org Chem.* 2016;81(9):3654–64.
- 268.** Prieto A, Bouyssi D, Monteiro N. Copper-Catalyzed Double C-H Alkylation of Aldehyde-Derived N,N-Dialkylhydrazones with Polyhalomethanes: Flexible Access to 4-Functionalized Pyrazoles. *ACS Catal.* 2016;6(10):7197–201.
- 269.** Isci I, Gokturk E, Turac E, Sahmetlioglu E. Chemoenzymatic polymerization of hydrazone functionalized phenol. *Polym Sci - Ser B.* 2016;58(4):411–20.
- 270.** Squitieri RA, Shearn-Nance GP, Hein JE, Shaw JT. Synthesis of esters by in situ formation and trapping of diazoalkanes. *J Org Chem.* 2016;81(13):5278–84.
- 271.** Kulkarni KG, Miokovic B, Sauder M, Murphy GK. Denitrogenative hydrofluorination of aromatic aldehyde hydrazones using (difluoroiodo)toluene. *Org Biomol Chem.* 2016;14(41):9907–11.
- 272.** Channar PA, Saeed A, Larik FA, Rafiq M, Ashraf Z, Jabeen F, et al. Synthesis, computational studies and enzyme inhibitory kinetics of substituted methyl[2-(4-dimethylamino-benzylidene)-hydrazono)-4-oxo-thiazolidin-5-ylidene]acetates as

mushroom tyrosinase inhibitors. *Bioorganic Med Chem.* 2017;25(21):5929–38. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.009>

273. Wei W, Wang Z, Yang X, Yu W, Chang J. Divergent Synthesis of 1H-Indazoles and 1H-Pyrazoles from Hydrazones via Iodine-Mediated Intramolecular Aryl and sp³ C–H Amination. *Adv Synth Catal.* 2017;359(19):3378–87.

274. Schoene J, Bel Abed H, Christmann M, Nazaré M. A straightforward approach to N-substituted-2H-indazol-2-amines through reductive cyclization. *Tetrahedron Lett.* 2017;58(16):1633–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.03.031>

275. Chu H, Dai Q, Jiang Y, Cheng J. Synthesis of 2-Amino-3-hydroxy-3H-indoles via Palladium-Catalyzed One-Pot Reaction of Isonitriles, Oxygen, and N-Tosylhydrazones Derived from 2-Acylanilines. *J Org Chem.* 2017;82(15):8267–72.

276. Frey J, Schneider F, Schink B, Huhn T. Synthesis of short-chain hydroxyaldehydes and their 2,4-dinitrophenylhydrazone derivatives, and separation of their isomers by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 2018;1531:143–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2017.11.046>

277. Maurya RK, Patel OPS, Anand D, Yadav PP. Substrate selective synthesis of indole, tetrahydroquinoline and quinoline derivatives: Via intramolecular addition of hydrazones and imines. *Org Chem Front.* 2018;5(7):1170–5.

278. Wang Z, Yang Y, Gao F, Luo Q, Fang L. Synthesis of 5-(Trifluoromethyl)pyrazolines by Formal [4 + 1]-Annulation of Fluorinated Sulfur Ylides and Azoalkenes. *Org Lett.* 2018;20(4):934–7.

279. Ding R, Lu R, Fang Z, Liu Y, Wang S, Liang X, et al. Synthesis of 4,5-Dihydropyrazoles via Palladium-Catalyzed Cyclization Reactions of β , γ -Unsaturated Hydrazones with Aryl Iodides. *Organometallics.* 2019;38:4561–4.

280. Hamzehloueian M. A density functional theory study on the reaction mechanism of hydrazones with α -oxo-ketenes: Comparison between stepwise 1,3-dipolar cycloaddition and Diels–Alder pathways. *Comptes Rendus Chim.* 2017;20(5):508–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2016.09.002>

281. Le Fouler V, Chen Y, Gandon V, Bizet V, Salomé C, Fessard T, et al. Activating Pyrimidines by Pre-distortion for the General Synthesis of 7-Aza-indazoles from 2-Hydrazonylpyrimidines via Intramolecular Diels–Alder Reactions. *J Am Chem Soc.* 2019;141(40):15901–9.

282. Martins DE, Madeira RM, Fernandes CS, Galembeck SE, Basso EA, Pontes RM. Recovery of acetophenones from acetophenone hydrazones using ultraviolet radiation and chlorinated solvents. An experimental and theoretical investigation. *J Mol Struct.* 2020;1201(127209):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127209>

283. Nam TK, Jang DO. Radical “on Water” Addition to the C=N Bond of Hydrazones: A

Synthesis of Isoindolinone Derivatives. *J Org Chem*. 2018;83(14):7373–9.

284. Nam TK, Jang DO. A synthetic route toward α , β -dialkyl α -amino ester derivatives via radical addition to hydrazone derivatives of α -ketoesters under “on-water” conditions. *Tetrahedron Lett*. 2020;61(151411):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151411>

285. Lei JX, Wang J, Huo Y, You Z. 4-Fluoro-N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) benzohydrazide and its oxidovanadium(V) complex: Syntheses, crystal structures and insulin-enhancing activity. *Acta Chim Slov*. 2016;63(3):670–7.

286. Yaneva Z, Georgieva N. A sensitive analytical (RP-HPLC-PDA, UV/VIS) method for the determination of newly synthesized N-isonicotinoyl-N'-(3-fluorobenzal)hydrazone (SH2) in aqueous phase. *Stud Univ Babes-Bolyai Chem*. 2017;62(2TOM2):199–211.

287. Nie L, Zhang Q, Hu L, Liu Y, Yan Z. Modified hydrazone derivatives for ratiometric and colorimetric F[−] recognition: Relationship between architectures and performances. *Sensors Actuators, B Chem*. 2017;245:314–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2017.01.152>

288. El-Dissouky A, Z. El-Sonbat A. Complexing ability of uranyl(VI) with some aroylhydrazone derivatives of 7-carboxaldehyde-8-hydroxyquinoline. 1987;12:256–60.

289. Özdemir A, Turan-zitouni G, Asim kaplancikli Z, Demirci F, Iscan G. Studies on hydrazone derivatives as antifungal agents. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2008;23(4):470–5.

290. Zaky RR, Ibrahim KM, Gabr IM. Bivalent transition metal complexes of o-hydroxyacetophenone [N-(3-hydroxy-2-naphthoyl)] hydrazone: Spectroscopic, antibacterial, antifungal activity and thermogravimetric studies. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2011;81(1):28–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2011.05.028>

291. Raja DS, Bhuvanesh NSP, Natarajan K. Structure-activity relationship study of copper(II) complexes with 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde (4'-methylbenzoyl) hydrazone: Synthesis, structures, DNA and protein interaction studies, antioxidative and cytotoxic activity. *J Biol Inorg Chem*. 2012;17(2):223–37.

292. Turan-Zitouni G, Altintop MD, Özdemir A, Demirci F, Mohsen UA, Kaplancikli ZA. Synthesis and antifungal activity of new hydrazide derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2013;28(6):1211–6.

293. Wang L, Guo DG, Wang YY, Zheng CZ. 4-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyde series aroyl hydrazones: Synthesis, thermostability and antimicrobial activities. *RSC Adv*. 2014;4(102):58895–901

294. Kaya B, Özkay Y, Temel HE, Kaplancikli ZA. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Piperazine Containing Hydrazone Derivatives. *J Chem*. 2016;2016:1–7.

- 295.** Cihan-Üstündağ G, Şatana D, Özhan G, Çapan G. Indole-based hydrazide-hydrazones and 4-thiazolidinones: Synthesis and evaluation as antitubercular and anticancer agents. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2016;31(3):369–80.
- 296.** Lei Y, Li TZ, Fu C, Guan XL, Tan Y. Synthesis, crystal structures, and antibacterial activity of a series of hydrazone compounds derived from 4-methylbenzohydrazide. *J Chil Chem Soc.* 2015;60(2):2961–5.
- 297.** Ibrahim KM, Zaky RR, Gomaa EA, Yasin LA. Computational simulation and biological studies on 3-(2-(2-hydroxybenzoyl)hydrazono)-N-(pyridine-2-yl)butanamide complexes. *J Mol Struct.* 2015;1101:124–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.08.008>
- 298.** Alam MS, Lee DU. Synthesis, biological evaluation, drug-likeness, and in silico screening of novel benzylidene-hydrazone analogues as small molecule anticancer agents. *Arch Pharm Res.* 2016;39(2):191–201.
- 299.** Elsayed BA, Ibrahim IA, Attia MS, Shaaban SM, Elsenety MM. Highly sensitive spectrofluorimetric analysis and Molecular Docking using benzocoumarin hydrazide derivative doped in sol-gel matrix as optical sensor. *Sensors Actuators, B Chem.* 2016;232:642–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2016.04.024>
- 300.** Zawawi NKNA, Taha M, Ahmat N, Wadood A, Ismail NH, Rahim F, et al. Benzimidazole derivatives as new α -glucosidase inhibitors and in silico studies. *Bioorg Chem.* 2016;64:29–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.11.006>
- 301.** Kakarla RK, Vinnakota S, Sudha Rani B, Swethanjali M, Golla NS. Synthesis and structural elucidation of some novel Pyrazolin-5-ones. *Rasayan J Chem.* 2016;9(2):227–33.
- 302.** Seliem AF. Novel 4-(substituted) pyrazolyl 5,6-dipyridylpyridazin-3(2H)-ones likely to possess antihypertensive and anti-inflammatory activities. *Der Pharma Chem.* 2016;8(19):450–7.
- 303.** Barry AH, Gaye M, Retailleau P. Synthesis and characterization of novel m(ii) (m = mn(ii), ni(ii), cu(ii) or zn(ii)) complexes with tridentate n²,o-donor ligand. *Bull Chem Soc Ethiop.* 2016;30(1):101–10.
- 304.** Devi KR, Patnaik KS. R, Ashok D, Bakshi V, Bathula R, Rani SS. Microwave Irradiation Synthesis and Antioxidant Activity of Isatin-Oxadiazole Derivatives. *Int J Adv Res.* 2017;5(6):2329–36.
- 305.** Pillai MV, Rajeswari K, Kumar CU, Krishnan KG, Mahendran S, Ramalingan C, et al. Stereoselective synthesis and spectral studies of some benzotriazolylacetyl hydrazones of 3-alkyl-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *J Mol Struct.* 2017;1150:558–65. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.010>
- 306.** Therese SK, Geethamalika G. Synthesis, characterization and anti mycobacterial activity of novel hydrazones. *Orient J Chem.* 2017;33(1):335–45.

- 307.** Megger DA, Rosowski K, Radunsky C, Kösters J, Sitek B, Müller J. Structurally related hydrazone-based metal complexes with different antitumor activities variably induce apoptotic cell death. *Dalt Trans.* 2017;46(14):4759–67.
- 308.** Abid OUR, Khatoon G, Arfan M, Sajid I, Langer P, Rehman W, et al. Synthesis of Hydrazones from Amino Acids and their Antimicrobial and Cytotoxic Activities. *J Chinese Chem Soc.* 2017;64(9):1079–87.
- 309.** Boonnak N, Chantrapromma S, Ruanwas P, Sontimuang C, Fun HK. Synthesis, Spectroscopy, and α -Glucosidase Inhibitory Activity of 3-Substituted Hydrazone Derivatives and Crystal Structure of (1E,2E)-1,2-Bis[1-(3-methoxyphenyl) ethylidene]hydrazone. *Crystallogr Reports.* 2017;62(7):1104–8.
- 310.** Wu WN, Mao PD, Wang Y, Zhao XL, Xu ZQ, Xu ZH, et al. Quinoline containing acetyl hydrazone: An easily accessible switch-on optical chemosensor for Zn²⁺. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;188:324–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2017.07.020>
- 311.** Liu HY, Yang HH, Diao YX, Ye YF, Zou XL. Synthesis, Characterization, and Crystal Structures of Dioxomolybdenum(VI) Complexes Derived from Similar Tridentate Hydrazone Compounds with Catalytic Property. *Russ J Coord Chem Khimiya.* 2018;44(9):572–8.
- 312.** Cukierman DS, Accardo E, Gomes RG, De Falco A, Miotto MC, Freitas MCR, et al. Aroylhydrazones constitute a promising class of ‘metal-protein attenuating compounds’ for the treatment of Alzheimer’s disease: a proof-of-concept based on the study of the interactions between zinc(II) and pyridine-2-carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone. *J Biol Inorg Chem.* 2018;23(8):1227–41. <https://doi.org/10.1007/s00775-018-1606-0>
- 313.** Sarkheil M, Lashanizadegan M. New magnetic supported hydrazone Schiff base dioxomolybdenum (VI) complex: An efficient nanocatalyst for epoxidation of cyclooctene and norbornene. *Appl Organomet Chem.* 2018;32(e4459):1–13.
- 314.** Wang LH, Qiu XY, Liu SJ. Synthesis, characterization and crystal structures of copper(II), zinc(II) and vanadium(V) complexes, derived from 3-methyl-N’-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)benzohydrazide, with antibacterial activity. *J Coord Chem.* 2019;72(5–7):962–71. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1590561>
- 315.** Menteşe E, Sökmen BB. Synthesis and In Vitro Urease Inhibition of Some Novel Benzimidazole- based Hydrazones. *J Heterocycl Chem.* 2019;56:2442–8.
- 316.** Cheng L, Li M, Wang B, Xiao L, Xie J, Zhou Q. Nickel-catalyzed hydroalkylation and hydroalkenylation of 1,3-dienes with hydrazones. *Chem Sci.* 2019;10:10417–21.
- 317.** Manawar RB, Gondaliya MB, Mamtora MJ, Shah M. Synthesis and bioactivity study of 2- ((E) - (((E) -2 , 6- dichlorobenzylidene) hydrazono) methyl) phenol have N , O- Bidentate ligand site and it ’ s metal complex. *World Sci News.* 2019;126:222–47.

- 318.** Mandewale MC, Kokate S, Thorat B, Sawant S, Yamgar R. Zinc complexes of hydrazone derivatives bearing 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one nucleus as new anti-tubercular agents. *Arab J Chem*. 2019;12(8):4479–89. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.07.016>
- 319.** Nesterkina M, Barbalat D, Zheltvay I, Rakipov I, Atakay M, Salih B, et al. (2S, 5R) 2-Isopropyl-5-methylcyclohexanone Hydrazones. *Molbank*. 2019;2019(2):M1062, 1-6.
- 320.** Albayati MR, Kans S, Dege N, Lgaz H, Salghi R, Ali IH, et al. Synthesis, crystal structure , Hirshfeld surface analysis and DFT calculations of 2-[(2 , 3-dimethylphenyl) amino] -N'-[(E)-thiophen-2- ylmethylidene] benzohydrazide. *J Mol Struct*. 2020;1205(127654):1–11.
- 321.** Mohammed OA, Dahham OS. Synthesis, Characterization, and Study of Antibacterial Activity of Some New Formazan Dyes Derivatives, Derived from 2-Mercapto Benzoxazole. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2018;454(1):1–11.
- 322.** Karaman N, Sıcak Y, Taşkın-Tok T, Öztürk M, Karaküçük-İyidoğan A, Dikmen M, et al. New piperidine-hydrazone derivatives: Synthesis, biological evaluations and molecular docking studies as AChE and BChE inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2016;124:270–83.
- 323.** Devi TS, Rajitha G. Synthesis and Evaluation of n-acyl aryl Hydrazones for Antimicrobial and Anthelmintic Activities. *J Chem Pharm Res*. 2016;8(11):42–6.
- 324.** Siddiqui SM, Salahuddin A, Azam A. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some hydrazone and azole derivatives bearing pyridyl moiety as a promising heterocyclic scaffold. *Eur J Med Chem*. 2012;49:411–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.030>
- 325.** Korcz M, Saczewski F, Bednarski PJ, Kornicka A. Synthesis, structure, chemical stability, and in vitro cytotoxic properties of novel quinoline-3-carbaldehyde hydrazones bearing a 1,2,4-triazole or benzotriazole moiety. *Molecules*. 2018;23(1497):1–23.
- 326.** Angelova VT, Vassilev NG, Nikolova-Mladenova B, Vitas J, Malbaša R, Momekov G, et al. Antiproliferative and antioxidative effects of novel hydrazone derivatives bearing coumarin and chromene moiety. *Med Chem Res*. 2016;25(9):2082–92.
- 327.** Mehmood M, Imtiaz-ud-Din, Nawaz Tahir M, Haq I ul, Zahra SS. Synthetic stratagem, characterization and biocidal applications of triorganotin(IV) complexes derived from hydrazide/hydrazone analogues. *Inorganica Chim Acta*. 2019;486:387–94. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.10.009>
- 328.** Hristova S, Kamounah FS, Crochet A, Erik P, Fromm KM, Nedeltcheva D, et al. Isomerization and aggregation of 2-(2-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)hydrazono)-1-phenylbutane-1 , 3-dione : Recent evidences from theory and experiment. *J Mol Liq*. 2019;283:242–8. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.03.073>
- 329.** Noshiranzadeh N, Heidari A, Haghi F, Bikas R, Lis T. Chiral lactic hydrazone

derivatives as potential bioactive antibacterial agents: Synthesis, spectroscopic, structural and molecular docking studies. *J Mol Struct.* 2017;1128:391–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.006>

330. Saravanan M, Abraham Rajasekar S. Growth and characterization of benzaldehyde 4-nitro phenyl hydrazone (BPH) single crystal: A proficient second order nonlinear optical material. *Opt Mater (Amst).* 2016;54:217–28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.optmat.2016.02.039>

331. Jiajaroen S, Chainok K, Kielar F. Crystal structure of (E)-N'-(3-fluoro-2-hydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide. *Acta Crystallogr Sect E Crystallogr Commun.* 2017;73:1151–3.

332. Kaynar NK, Yavuz M, Tanak H, Şahin S, Büyükgüngör O, Ağar E. Crystal Structure of 2-((E)-(5-Bromo-2- hydroxybenzylidene)hydrazono)-1,2-diphenylethanone. *Crystallogr Reports.* 2018;63(3):375–8.

333. Li CR, Liu ZC, Wang BD, Li TR, Yang ZY. Synthesis and fluorescence properties of Sm-2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde-isonicotinyl hydrazone decorated with 1,10-phenanthroline. *Synth Met.* 2015;209:273–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.synthmet.2015.08.009>

334. Xu Z, Mao X, Zhang P, Li H, Wang Y, Liu M, et al. Photocatalytic and luminescent properties of three novel complexes based on a pyridine-pyrimidine-hydrazone ligand. *J Mol Struct.* 2017;1128:665–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.041>

335. Kumaravel M, Mague JT, Balakrishna MS. Hydrazone derivatives appended to diphenylphosphine oxide as anion sensors. *J Chem Sci.* 2017;129(4):471–81.

336. Chainok K, Makmuang S, Kielar F. Crystal structures of (E)-N'-(2-hydroxy-5-methylbenzylidene)isonicotinohydrazide and (E)-N'-(5-fluoro-2-hydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide. *Acta Crystallogr Sect E Crystallogr Commun.* 2016;72(I):980–3.

337. De Oliveira KN, Costa P, Santin JR, Mazzambani L, Bürger C, Mora C, et al. Synthesis and antidepressant-like activity evaluation of sulphonamides and sulphonyl-hydrazones. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(14):4295–306.

338. Negi VJ, Sharma AK, Negi JS, Ram V. Biological activities of hydrazone derivatives in the new. *Int J Pharm Chem.* 2012;2(3):100–9.

339. Thomas AB, Nanda RK, Kothapalli LP, Hamane. Synthesis and biological evaluation of Schiff's bases and 2-azetidinones of isonocotinyl hydrazone as potential antidepressant and nootropic agents. *Arab. J. Chem.* 2016;9(1):79-90.

340. Nurkenov OA, Satpaeva ZB, Schepetkin IA, Khlebnikov AI, Turdybekov KM, Seilkhanov TM, et al. Synthesis and biological activity of hydrazones of o- and p-hydroxybenzoic acids. Spatial structure of 5-Bromo-2-hydroxybenzylidene-4-hydroxybenzohydrazide. *Russ J Gen Chem.* 2017;87(10):2299–306.

- 341.** Rane RA, Napahde S, Bangalore PK uma., Sahu NU, Shah N, Kulkarni YA, et al. Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloid-based derivatives as potential antidepressant agents. *Chem Biol Drug Des.* 2014;84(5):593–602.
- 342.** Sridhar SK, Pandeya SN, Stables JP, Ramesh A. Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Eur J Pharm Sci.* 2002;16(3):129–32.
- 343.** Raj V, Kumar P, Kumar A. Design and synthesis of 4-(4-ethyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid (3-oxo-1, 3-diphenyl-propylidene)/[1-(4-chloro-phenyl)-ethylidene]-hydrazide as potential anticonvulsant agents. *Med Chem Res.* 2015;24(2):603–10.
- 344.** Angelova V, Karabeliov V, Andreeva-Gateva PA, Tchekalarova J. Recent Developments of Hydrazide/Hydrazone Derivatives and Their Analogs as Anticonvulsant Agents in Animal Models. *Drug Dev Res.* 2016;77(7):379–92.
- 345.** Kajal A, Bala S, Sharma N, Kamboj S, Saini V. Therapeutic Potential of Hydrazones as Anti-Inflammatory Agents. *Int J Med Chem.* 2014;2014:1–11.
- 346.** Chamakuri K, Muppavarapu SM, Yellu NR. Synthesis, characterization, and pharmacological evaluation of some novel hydrazone derivatives derived from 3-((4-formyl-2-methoxyphenoxy) methyl) benzonitrile. *Int J Pharm Sci Res.* 2016;7(4):1633–9.
- 347.** Kumar Reddy ALV, Kathale NE. Synthesis and anti-inflammatory activity of hydrazones bearing biphenyl moiety and vanillin based hybrids. *Orient J Chem.* 2017;33(2):971–8.
- 348.** Mohan BJ, Sarojini BK, Narayana B, Sindhu Priya ES. (Z)-4-[2-(3,4-difluorophenyl)hydrazono]-3-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-one. *Molbank.* 2018;2018(M989):1–9.
- 349.** Mure M, Brown DE, Saysell C, Rogers MS, Wilmot CM, Kurtis CR, et al. Role of the interactions between the active site base and the substrate schiff base in amine oxidase catalysis. Evidence from structural and spectroscopic studies of the 2-hydrazinopyridine adduct of Escherichia coli amine oxidase. *Biochemistry.* 2005;44(5):1568–82.
- 350.** Zhi F, Shao N, Wang Q, Zhang Y, Wang R, Yang Y. Crystal structures and antibacterial activity of hydrazone derivatives from 1H-indol-3-acetohydrazide. *J Struct Chem.* 2013;54(1):148–54.
- 351.** Venkatasatyanarayana G, Rao VL, Chary MT, Ram B, Balram B, Laxminarayana E. Synthesis and Biological Evaluation of 4-(4-Chlorophenyl)cyclohexane Carbohydrazide Derivatives as Anti-Bacterial Agents. *Asian J Chem.* 2015;27(6):2267–72.
- 352.** Abdel-Aziz HAK, Eldehna WM, Fares M, Elsaman T, Abdel-Aziz MM, Soliman DH. Synthesis, in vitro and in Silico studies of some novel 5-nitro-furan-2-yl hydrazones as antimicrobial and antitubercular agents. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(10):1617–30.
- 353.** Vasantha K, Basavarajaswamy G, Vaishali Rai M, Boja P, Pai VR, Shruthi N, et al. Rapid “one-pot” synthesis of a novel benzimidazole-5-carboxylate and its hydrazone

derivatives as potential anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2015;25(7):1420–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.043>

354. Ragipindi AR, Vanka KR, Bhavani R, Bhavani B. Synthesis and antibacterial activity of some novel hydrazone derivatives of anthranilic acid. *World J Pharm Res.* 2015;4(11):1219–29.

355. Siddappa K, Nabiya Sultana M. Synthesis, physico-chemical investigations and biological screening of metal (ii) complexes with hydrazone schiff base derived from 5-fluoro- 3-hydrazoneindolin-2-one and isophthalaldehyde. *Int J Pharm Sci Res.* 2016;7(1):236–43.

356. Srinivasa Rao Y, Islam A, Nageswar D, Hari Babu B. International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Some New Hydrazone-Hydrazone Derivatives Linked With Bezafibrate Scaffold. *Int J CurrResChemPharmaSci.* 2015;2(2):25–30.

357. Namratha B, Shetty NS, Gaonkar SL. Synthesis and antibacterial screening of few new 5-membered heterocyclic sugar hydrazones. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016;9(3):8–11.

358. Guda R, Narsimha S, Babu R, Muthadi S, Lingabathula H, Palabindela R, et al. Novel substituted hydrazono indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione analogues as cytostatic agents: Synthesis, crystal structure, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2016;26(22):5517–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.006>

359. Ferreira IP, Piló EDL, Recio-Despaigne AA, Da Silva JG, Ramos JP, Marques LB, et al. Bismuth(III) complexes with 2-acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived hydrazones: Antimicrobial and cytotoxic activities and effects on the clonogenic survival of human solid tumor cells. *Bioorganic Med Chem.* 2016;24(13):2988–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.007>

360. Sarma J, Singh G, Gupta M, Gupta R, Kapoor B. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial evaluation of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(16):1–6.

361. Pham VH, Phuong T, Phan D, Phan DC, Vu BD. Synthesis and Bioactivity of Hydrazone-Hydrazones with the 1-Adamantyl-Carbonyl Moiety. *Molecules.* 2019;24(4000):1–11.

362. Zhang C, Qiu X, Liu S. Vanadium (V) Complexes with Bromo-Substituted Hydrazones : Synthesis , Characterization , X-ray Crystal Structures and Antimicrobial Activity. *Acta Chim Slov.* 2019;66:719–25.

363. Popiołek Ł, Rysz B, Biernasiuk A, Wujec M. Synthesis of promising antimicrobial agents : hydrazone - hydrazones of 5 - nitrofurantoin - 2 - carboxylic acid. *Chem Biol Drug Des.* 2020;95:260–9.

- 364.** Tan Y. Syntheses, Characterization, Crystal Structures and Antimicrobial Activity of 4-Bromo- N' - (pyridin-2-ylmethylene) benzohydrazide and Its Cobalt (III) and Manganese (II) Complexes. *Acta Chim Slov.* 2019;66:1002–9.
- 365.** Qian H. Synthesis, Characterization, X-Ray Crystal Structures and Antibacterial Activities of Oxidovanadium (V) Complexes with Hydrazone and Hydroxamate Ligands. *Acta Chim Slov.* 2019;66:995–1001.
- 366.** Alghamdi IA, Abdelbaset M, Mannoubi IEL. Mixed Ligand Complexes of Copper (II) and Cobalt (II) with Hydrazones Derivatives and ortho-Vanillin: Syntheses, Characterizations and Antimicrobial Activity. *Orient J Chem.* 2019;35(6):1722–30.
- 367.** Zhang C, Qiu X, Liu S. Synthesis, characterization and single crystal X-ray structures of oxidovanadium (V) complexes derived dimethoxybenzohydrazide with antibacterial activity. *J Coord Chem.* 2019;72(19–21):3248–57. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1690647>
- 368.** Katariya KD, Shah SR, Reddy D. Anticancer, antimicrobial activities of quinoline based hydrazone analogues: Synthesis , characterization and molecular docking. *Bioorg Chem.* 2020;94(103406):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103406>
- 369.** Sang YL, Zhang XH, Lin XS, Liu YH, Liu XY. Syntheses, crystal structures, and antibacterial activity of oxidovanadium(V) and dioxidomolybdenum(VI) complexes derived from N'-(2-hydroxy-4-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide. *J Coord Chem.* 2020;73(1):164–74. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1707192>
- 370.** Chelucci RC, Dutra LA, Pires MEL, De Melo TRF, Bosquesi PL, Chung MC, et al. Antiplatelet and antithrombotic activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs containing an n-Acyl hydrazone subunit. *Molecules.* 2014;19(2):2089–99.
- 371.** Sundaresan K, Priyadarshini V, Tharini K. Synthesis, characterization and thrombolytic activity of n-benzyl piperidin 4- one phenyl hydrazone. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9(2):180–2. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2678>
- 372.** George T, Kaul CL, Grewal RS, Mehta D V. Antihypertensive and Monoamine Oxidase Inhibitory Activity of Some Azacycloalkyl-Substituted Benzaldehyde Hydrazone Derivatives. *J Med Chem.* 1971;14(10):909–13.
- 373.** Singh UP, Bhat HR, Verma A, Kumawat MK, Kaur R, Gupta SK. Singh RK. Phenyl hydrazone bearing pyrazole and pyrimidine scaffolds: design and discovery of a novel class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) against HIV-1 and their antibacterial properties. *RSC Adv.* 2013;3(38):17335-48.
- 374.** Vicini P, Incerti M, La-Colla P, Loddo R. Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones. *Eur. J Med. Chem.* 2009;44(4):1801-07.

- 375.** Zehui Y, Danfeng S, Aixi YH. Cyclopropionate roterozide and its use as a neuraminidase inhibitor, China Patent No. CN 105198866 A. China; State Intellectual Property Office; 2015.
- 376.** Ping C, Aiyu C, Aixi C. 2,4-Dinitrophenylhydrazonederivative and its preparation method and application, China Patent No. CN 110229081 A. China; State Intellectual Property Office of the People's Republic of China; 2019.
- 377.** Hu K, Li F, Zhang Z, Liang F. Synthesis of two potential anticancer copper(ii) complex drugs: their crystal structure, human serum albumin/DNA binding and anticancer mechanism. *New J Chem.* 2017;41(5):2062–72.
- 378.** Hussein B, Ikhmais B, Kadirvel M, Magwaza RN, Halbert G, Bryce RA, et al. Discovery of potent 4-aminoquinoline hydrazone inhibitors of NRH:quinoneoxidoreductase-2 (NQO2). *Eur J Med Chem.* 2019;182(111649):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111649>
- 379.** Jagadeesh Prathap K, Himaja M, Mali S V., Munirajasekhar D. Synthesis of New (Pyrazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazole Derivatives by Unexpected Aromatization During Oxidative Cyclization of 4,5-Dihydro-1H-pyrazole-3- carbohydrazones and Their Biological Activities. *J Heterocycl Chem.* 2014;51:726–32.
- 380.** Kumar V. Hydrazone: A promising pharmacophore in medicinal chemistry. *J Pharmacogn Phytochem.* 2018;7(2):40–3.
- 381.** Nunes ED, Villela AD, Basso LA, Teixeira EH, Andrade AL, Vasconcelos MA, et al. Light-induced disruption of an acyl hydrazone link as a novel strategy for drug release and activation: isoniazid as a proof-of-concept case. *Inorg Chem Front.* 2020;7(4):859–70.
- 382.** Noma SAA, Erzengin M, Tunç T, Balcioğlu S. Synthesis, characterization and biological assessment of a novel hydrazone as potential anticancer agent and enzyme inhibitor. *J Mol Struct.* 2020;1205(127550):1–8.
- 383.** Raghu PS. Synthesis, characterization and antioxidant activity of novel indolehydrazones derivatives. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2018;5(2):1176–9.
- 384.** Taha M, Alkadi KAA, Ismail NH, Imran S, Adam A, Kashif SM, Shah SAA, Jamil W, Sidiqqi S, Khan KM. Antiglycation and antioxidant potential of novel imidazo[4,5-b]pyridine benzohydrazones. *Arab J Chem.* 2019;12(8):3118–28. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.08.004>
- 385.** Baldisserotto A, Demurtas M, Lampronti I, Moi D, Balboni G, Vertuani S, et al. European Journal of Medicinal Chemistry Benzofuran hydrazones as potential scaffold in the development of multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant , photoprotective and antiproliferative activity. *Eur J Med Chem.* 2018;156:118–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.001>

- 386.** Coimbra ES, Antinarelli LMR, da Silva AD, Bispo MLF, Kaiser CR, De Souza MVN. 7-chloro-4-quinolinyl hydrazones: A promising and potent class of antileishmanial compounds. *Chem Biol Drug Des.* 2013;81(5):658–65.
- 387.** Mashayekhi V, Tehrani KHME, Amidi S, Kobarfard F. Synthesis of novel indole hydrazone derivatives and evaluation of their antiplatelet aggregation activity. *Chem Pharm Bull.* 2013;61(2):144–50.
- 388.** Bakir M, Green O, Mulder WH. Synthesis, characterization and molecular sensing behavior of $[ZnCl_2(\eta^3-N,N,O-dpkbh)]$ (dpkbh = di-2-pyridyl ketone benzoyl hydrazone). *J Mol Struct.* 2008;873(1–3):17–28.
- 389.** Xu P, Li W, Xie J, Zhu C. Exploration of C-H Transformations of Aldehyde Hydrazones: Radical Strategies and beyond. *Acc Chem Res.* 2018;51(2):484–95.
- 390.** Kuriakose M, Prathapachandra Kurup MR, Suresh E. Synthesis, spectroscopic studies and crystal structures of two new vanadium complexes of 2-benzoylpyridine containing hydrazone ligands. *Polyhedron.* 2007;26(12):2713–8.
- 391.** Nandy M, Shit S, Rizzoli C, Pilet G, Mitra S. Syntheses, characterization, and crystal structures of few dioxomolybdenum(VI) complexes incorporating tridentate hydrazones. *Polyhedron.* 2015;88:63–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2014.12.017>
- 392.** Kuriakose D, Kurup MRP. Crystal structures and supramolecular architectures of ONO donor hydrazone and solvent exchangeable dioxidomolybdenum (VI) complexes derived from 3, 5-diiodosalicylaldehyde-4- methoxybenzoylhydrazone : Hirshfeld surface analysis and interaction energy calculations. *Polyhedron.* 2019;170:749–61. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.06.041>
- 393.** Tamayo L V., Santos AF, Ferreira IP, Santos VG, Lopes MTP, Beraldo H. Silver(I) complexes with chromone-derived hydrazones: investigation on the antimicrobial and cytotoxic effects. *BioMetals.* 2017;30(3):379–92.
- 394.** He LY, Qiu XY, Cheng JY, Liu SJ, Wu SM. Synthesis, characterization and crystal structures of vanadium(V) complexes derived from halido-substituted tridentate hydrazone compounds with antimicrobial activity. *Polyhedron.* 2018;156:105–10. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.09.017>
- 395.** Thirunavukkarasu T, Sparkes HA, Natarajan K, Gnanasoundari VG. ONO pincer-type palladium(II) complexes of heterocyclic hydrazone: Synthesis, characterization and biological evaluation. *Appl Organomet Chem.* 2018;32(e4403):1–11.
- 396.** Yang QY, Cao QQ, Qin QP, Deng CX, Liang H, Chen ZF. Syntheses, crystal structures, and antitumor activities of copper(II) and nickel(II) complexes with 2-((2-(Pyridin-2-yl)hydrazono)methyl)quinolin-8-ol. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1874):1–17.
- 397.** Ajayeoba TA, Akinyele OF, Ayeni AO, Olawuni IJ. Synthesis, Characterisation and Acetylcholinesterase Inhibition Activity of Nickel (II) and Copper (II) Complexes of 3 -

Hydroxybenzaldehyde- 4 -nitrobenzoic Acid Hydrazone. *Am J Appl Chem*. 2019;7(2):64–71.

398. Özdemir Z, Başak-Türkmen N, Ayhan İ, Çiftçi O, Uysal M. Synthesis of New 6-[4-(2-Fluorophenyl)piperazine-1-yl]-3(2H)-Pyridazinone-2-Acethyl-2-(Substitutedbenzal) Hydrazone Derivatives and Evaluation of Their Cytotoxic Effects in Liver and Colon Cancer Cell Lines. *Pharm Chem J*. 2019;52(11):923–9.

399. Ayyannan G, Veerasamy P, Mohanraj M, Raja G, Manimaran A, Velusamy M, et al. Biological evaluation of organometallic palladium(II) complexes containing 4-hydroxybenzoic acid (3-ethoxy-2-hydroxybenzylidene)hydrazide: Synthesis, structure, DNA/protein binding, antioxidant activity and cytotoxicity. *Appl Organomet Chem*. 2017;31(5):1–13.

400. Li C, Huang T, Fu Y, Liu Y, Zhou S, Qi Z, et al. Interaction of di-2-pyridylketone 2-pyridine carboxylic acid hydrazone and its copper complex with BSA: Effect on antitumor activity as revealed by spectroscopic studies. *Molecules*. 2016;21(563):1–13.

401. Onnis V, Demurtas M, Deplano A, Balboni G, Baldisserotto A, Manfredini S, et al. Design, synthesis and evaluation of antiproliferative activity of new benzimidazolehydrazones. *Molecules*. 2016;21(579):1–9.

402. Du Y, Chen W, Fu X, Deng H, Deng J. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic hydrazone transition metal complexes as potential anticancer agents. *RSC Adv*. 2016;6(111):109718–25.

403. Mohareb RM, Al Farouk FO, Wardakhan WW. Uses of dimedone for the synthesis of new heterocyclic derivatives with anti-tumor, c-Met, tyrosine, and Pim-1 kinases inhibitions. *Med Chem Res*. 2018;27(8):1984–2003. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-018-2208-7>

404. Özcan-Sezer S, Ince E, Akdemir A, Ceylan ÖÖ, Suzen S, Gurer-Orhan H. Aromatase inhibition by 2-methyl indole hydrazone derivatives evaluated via molecular docking and in vitro activity studies. *Xenobiotica*. 2019;49(5):549–56. <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1482029>

405. Du X, Li L, Wei S, Wang S, Li Y. A tumor-targeted, intracellular activatable and theranostic nanodiamond drug platform for strongly enhanced in vivo antitumor therapy. 2020;1660–71.

406. Stýskala J, Stýskalová L, Slouka J, Hajdúch M. Synthesis of 2-aryl-4-(benzimidazol-2-yl)-1,2-dihydro[1,2,4]triazino-[4,5-a]benzimidazol-1-one derivatives with preferential cytotoxicity against carcinoma cell lines. *Eur J Med Chem*. 2008;43(3):449–55.

407. El-Faham A, Farooq M, Khattab SN, Abutaha N, Wadaan MA, Ghabbour HA, et al. Synthesis, Characterization, And anti-Cancer Activity of some new n' (2-Oxoindolin-3-Ylidene)-2-Propylpentane Hydrazide-Hydrazones derivatives. *Molecules*. 2015;20(8):14638–55.

- 408.** Vargas E, Echeverri F, Upegui YA, Robledo SM, Quiñones W. Hydrazone derivatives enhance antileishmanial activity of thiochroman-4-ones. *Molecules*. 2018;23(70):11–8.
- 409.** Chen F, Wu W, Jin Z, He S, Qiao C, Yuan F. Synthesis, Characterization and Bioactivity of Three Carboxylic Arylhydrazone Compounds. *JChemSocPak*. 2020;42(01):149–54.
- 410.** El-Saied FA, Shakdofa MME, Al-Hakimi AN. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of hydrazone ligands derived from 2-(phenylamino)acetohydrazide and their metal complexes. *J Korean Chem Soc*. 2011;55(3):444–53.
- 411.** Kumar P, Kadyan K, Duhan M, Sindhu J, Singh V, Saharan BS. Design, synthesis, conformational and molecular docking study of some novel acyl hydrazone based molecular hybrids as antimalarial and antimicrobial agents. *Chem Cent J*. 2017;11(115):1–14. <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0344-7>
- 412.** Bakale RP, Pathan AH, Naik GN, Machakanur SS, Mangannavar C V., Muchchandi IS, et al. Synthesis and characterization of transition metal complexes of hydrochloride salt of 3-chlorobenzaldehyde hydralazine hydrazone: A new class of possible anti-cariogenic agents. *Appl Organomet Chem*. 2014;28(9):720–4.
- 413.** Popiołek Ł, Biernasiuk A. Hydrazide-hydrazones of 3-methoxybenzoic acid and 4-tert-butylbenzoic acid with promising antibacterial activity against *Bacillus* spp. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31:62–69.
- 414.** Nazirkar B, Patil U, Thorat B, Mandewale M, Gaokar H, Pandhare A, et al. Synthesis and Anti-Tubercular Study of Some Transition Metal Complexes of Hydrazone Derivatives Derived from Benzofuran-2-Carbohydrazide. *Der Pharma Chem*. 2017;9(3):45–53.
- 415.** Popiołek Ł. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Med Chem Res*. 2017;26(2):287–301.
- 416.** Heidari A, Haghi F, Noshiranzadeh N, Bikas R. (S,E)-2-hydroxy-N-(2-hydroxy-5-nitrobenzylidene) propane hydrazide as a quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa*. *Med Chem Res*. 2017;26(9):1947–55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-017-1908-8>
- 417.** De Azambuja Carvalho PH, Duval AR, Manzolli Leite FR, Nedel F, Cunico W, Lund RG. (7-Chloroquinolin-4-yl)arylhydrazones: *Candida albicans* enzymatic repression and cytotoxicity evaluation, Part 2. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(1):126–31.
- 418.** Alptüzün V, Cakiroglu G, Limoncu ME, Erac B, Hosgor-Limoncu M, Erciyas E. Synthesis and antileishmanial activity of novel pyridinium-hydrazone derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2013;28(5):960–7.
- 419.** Souza DCMD, Sousa VCD, Cruz LPLD, Carneiro SMP, Alves MMDM, Carvalho FADA, da Costa, MP, Correa, CM, de Assis Gonsalves A, Araújo, CRM. Síntese, atividade

antileshmania e citotóxica de hidrazonas derivadas de aldeídos naturais. *Quim Nov.* 2019;XY(00):1–8.

420. Carradori S, Silvestri R. New Frontiers in Selective Human MAO-B Inhibitors. *J Med Chem.* 2015;58(17):6717–32.

421. Can ÖD, Osmaniye D, Demir Özkay Ü, Sağlık BN, Levent S, Ilgın S, Baysal M, Ozkay Y, Kaplancikli ZA. MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *Eur J Med Chem.* 2017;131:92–106.

422. Boulton AA, Davis BA, Durden DA, Dyck LE, Juorio A V, Li X-M, Paterson AI, Yu PH. Aliphatic propargylamines: New antiapoptotic drugs. *Drug Dev Res.* 1997;42(3–4):150–6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2299\(199711/12\)42:3/4%3C150::AID-DDR6%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2299(199711/12)42:3/4%3C150::AID-DDR6%3E3.0.CO).

423. Da Prada M, Kettler R, Keller HH, Cesura AM, Richards JG, Marti JS, Muggli-Maniglio D, Wyss PC, Kyburz E, Imhof R. From moclobemide to Ro 19-6327 and Ro 41-1049: The development of a new class of reversible, selective MAO-A and MAO-B inhibitors. In: Youdim MBH, Tipton KF, editors. *Neurotransmitter Actions and Interactions*. Vienna: Springer Vienna;1990. p.279-292.

424. Altomare C, Cellamare S, Summo L, Catto M, Carotti A, Thull U, Carrupt PA, Testa B, Stoeckli-Evans, H. Inhibition of monoamine oxidase-B by condensed pyridazines and pyrimidines: effects of lipophilicity and structure-activity relationships. *J Med Chem.* 1998;41(20):3812–20.

425. Drukarch B, Schoffemeer ANM, Feenstra RW, Christen MO, Burgot JL, Chollet M, Iwema Bakker WI, Van Vliet BJ, Tulp MThM. Anethole dithiolethione and other dithiolethiones for the treatment of conditions associated with dysfunction of monoamine neurotransmission, Uluslararası Patent No. WO2006089861. World Intellectual Property Organization; 2006.

426. Lohri B. Method for preparing enantiomerically pure 4-pyrrolidinophenyl, benzyl, ether derivatives, Uluslararası Patent No. WO2006097197. World Intellectual Property Organization; 2006.

427. Ortiz A. Pyrazole derivatives for the treatment of psychiatric disorders, Uluslararası Patent No. WO2006060201. World Intellectual Property Organization; 2006.

428. Dey D, Singh G, Neogi P, Ramachandran U, Santhanagopalan C. MAO A Inhibitors with a diphenyl ether-substructure, Uluslararası Patent No. WO2009030968. World Intellectual Property Organization; 2009.

429. Ortiz A. Imidazole derivatives for the treatment of psychiatric disorders, Uluslararası Patent No. WO2006060202. World Intellectual Property Organization; 2006.

430. Bolasco A, Carradori S, Fioravanti R. Focusing on new monoamine oxidase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat.* 2010;20(7):909–39.

- 431.** Sterling J, Herzig Y, Goren T, Finkelstein N, Lerner D, Goldenberg W, et al. Novel dual inhibitors of AChE and MAO derived from hydroxy aminoindan and phenethylamine as potential treatment for Alzheimer's disease. *J Med Chem.* 2002;45(24):5260–79.
- 432.** Tural Ü, Önder E. Geri Dönüşümlü Monoamin Oksidaz-A İnhibitörleri (RIMA) Farmakolojisi. *Klin Psikiyatr.* 1995;4–5:5–11.
- 433.** Hauser-Davis RA, De Freitas L V., Cukierman DS, Cruz WS, Miotto MC, Landeira-Fernandez J, et al. Disruption of zinc and copper interactions with A β (1-40) by a non-toxic, isoniazid-derived, hydrazone: A novel biometal homeostasis restoring agent in Alzheimer's disease therapy? *Metallomics.* 2015;7(5):743–7.
- 434.** Parlar S, Bayraktar G, Tarikogullari AH, Alptüzün V, Erciyas E. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of hydrazone-containing pyridinium salts as cholinesterase inhibitors. *Chem Pharm Bull.* 2016;64(9):1281–7.
- 435.** Parlar S, Sayar G, Tarikogullari AH, Karadagli SS, Alptuzun V, Erciyas E, et al. Synthesis, bioactivity and molecular modeling studies on potential anti-Alzheimer piperidinehydrazide-hydrazones. *Bioorg Chem.* 2019;87:888–900. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.051>
- 436.** Fo T, Em O, Ij O, Da I, To I. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 3-Methlyquinoxaline-2-Hydrazone Derivatives. *Org Chem Curr Res.* 2017;6(2):6–11.
- 437.** Haghighijoo Z, Firuzi O, Hemmateenejad B, Emami S, Edraki N, Miri R. Synthesis and biological evaluation of quinazolinone-based hydrazones with potential use in Alzheimer's disease. *Bioorg Chem.* 2017;74:126–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.07.014>
- 438.** Rastogi N, Tyagi N, Singh O, Hemanth Kumar BS, Singh UP, Ghosh K, et al. Mn(II) based T1 and T2 potential MRI contrast agent appended with tryptamine: Recognition moiety for A β -plaques. *J Inorg Biochem.* 2017;177:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.08.007>
- 439.** Elhelby AA, Ayyad RR, Zayed MF. Synthesis and biological evaluation of some novel quinoxaline derivatives as anticonvulsant agents. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(7):379–81.
- 440.** Kahveci B, Menteşe E, Akkaya E, Yilmaz F, Doğan IS, Özel A. Synthesis of some novel 1,2,4-triazol-3-one derivatives bearing the salicyl moiety and their anticonvulsant activities. *Arch Pharm (Weinheim).* 2014;347(6):449–55.
- 441.** Sinha R, Singh UVS, Khosa RL, Jain J. Anticonvulsant activity of isonicotinic acid hydrazone derivatives using mes, scptz and rotorod neurotoxicity models. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research.* 2018;1(1):16-22.
- 442.** Compagnone N, Chaim-Bault C, Drouot C. Nouveaux derives de n-alk-(e)-ylidene-n'-pyrimidin-2-yl- hydrazines et leurs utilisations comme medicament, République

Française Patent No. 05 13410. Paris; Institut National de La Propriété Industrielle; 2007.

443. Alagarsamy V, Meena S, Ramaseshu K V., Solomon VR, Kumar TDA, Thirumurugan K. Synthesis of novel 3-butyl-2-substituted amino-3H-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents. *Chem Biol Drug Des.* 2007;70(3):254–60.

444. Reddy ALVK, Kathale EN. Synthesis, Characterization and Anti-Inflammatory Activity of Hydrazones Bearing 5-Nitro-Furan Moiety and 5-Iodo-Vanillin Hybrid. *World J Pharm Res.* 2017;6(11):982–93.

445. Abdelgawad MA, Labib MB, Abdel-Latif M. Pyrazole-hydrazone derivatives as anti-inflammatory agents: Design, synthesis, biological evaluation, COX-1,2/5-LOX inhibition and docking study. *Bioorg Chem.* 2017;74:212–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.08.014>

446. Gorantla V, Gundla R, Jadav SS, Anugu SR, Chimakurthy J, Nidasanametla SK, et al. Molecular hybrid design, synthesis and biological evaluation of N-phenyl sulfonamide linked N-acyl hydrazone derivatives functioning as COX-2 inhibitors: New anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-bacterial agents. *New J Chem.* 2017;41(22):13516–32.

447. Khan B, Naiyer A, Athar F, Ali S, Thakur SC. Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity evaluation of 1,2,4-triazole and its derivatives as a potential scaffold for the synthesis of drugs against prostaglandin-endoperoxide synthase. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1–19. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1711193>

448. Kizimova IA, Igidov NM, Chaschina S V, Chernov IN, Rubtsov AE. Chemistry of Iminofuran: XVI. 1 Synthesis , Structure , Biological Activity , and Cyclization of 4-Oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono) butanoic Acids. *Russ J Org Chem.* 2019;55(11):1704–11.

449. Šimůnek T, Boer C, Bouwman RA, Vlasblom R, Versteilen AMG, Štěrbá M, et al. SIH-A novel lipophilic iron chelator - Protects H9c2 cardiomyoblasts from oxidative stress-induced mitochondrial injury and cell death. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39(2):345–54.

450. Li TR, Yang ZY, Wang BD, Qin DD. Synthesis, characterization, antioxidant activity and DNA-binding studies of two rare earth(III) complexes with naringenin-2-hydroxy benzoyl hydrazone ligand. *Eur J Med Chem.* 2008;43(8):1688–95.

451. Kareem HS, Ariffin A, Nordin N, Heidelberg T, Abdul-Aziz A, Kong KW, et al. Correlation of antioxidant activities with theoretical studies for new hydrazone compounds bearing a 3,4,5-trimethoxy benzyl moiety. *Eur J Med Chem.* 2015;103:497–505.

452. Surov AO, Voronin AP, Simagina AA, Churakov A V., Perlovich GL. Pharmaceutical salts of biologically active hydrazone compound salinazid: Crystallographic, solubility, and thermodynamic aspects. *Cryst Growth Des.* 2016;16(5):2605–17.

- 453.** Puskullu MO, Shirinzadeh H, Nenni M, Gurer-Orhan H, Suzen S. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of new quinoline-2-carbaldehyde hydrazone derivatives: Bioisosteric melatonin analogues. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2016;31(1):121–5.
- 454.** Kivrak A, Yilmaz C, Konus M, Koca H, Aydemir S, Oagaz JA. Synthesis and biological properties of novel 1-methyl-2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidene) hydrazine analogues. *Turkish J Chem.* 2018;42(2):306–16.
- 455.** Osorio E, Bravo K, Cardona W, Yepes A, Osorio EH, Coa JC. Antiaging activity, molecular docking, and prediction of percutaneous absorption parameters of quinoline–hydrazone hybrids. *Med Chem Res.* 2019;28(11):1959–73. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-019-02427-0>
- 456.** Khizhan EI, Vinogradov V V., Morenko V V., Nikolaevskii AN, Khizhan AI, Zarechnaya OM, et al. Antiradical activity of aryl- and hetarylhydrazones in ethylbenzene oxidation. *Russ J Gen Chem.* 2013;83(8):1529–36.
- 457.** Khan NS, Khan P, Inam A, Ahmad K, Yousuf M, Islam A, et al. Discovery of 4-(2-(dimethylamino)ethoxy) benzohydrazide derivatives as prospective microtubule affinity regulating kinase 4 inhibitors. *RSC Adv.* 2020;10:20129–37.
- 458.** Al-Abed Y. Phenolic hydrazone macrophage migration inhibitory factor inhibitors, U.S. Patent No: 8, 742, 173 B2. U.S.; The Feinstein Institute for Medical Research; 2014.
- 459.** Martins F, Santos S, Ventura C, Elvas-Leitão R, Santos L, Vitorino S, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel isoniazid derivatives with potent antitubercular activity. *Eur J Med Chem.* 2014;81:119–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.077>
- 460.** Saeed A, Al-Masoudi NA, Latif M. Synthesis and antiviral activity of new substituted methyl [2-(arylmethylene-hydrazino)-4-oxo-thiazolidin-5-ylidene]acetates. *Arch Pharm (Weinheim).* 2013;346(8):618–25.
- 461.** Nikolaevich KY, Semyonovna BR, Valentinovna LM, Alekseevich SA, Ivanovich PV, Mikhailovich VP, Andreevna KV, Igorevna KA. The application of heterocyclic hydrazones as antiglycating agents. Russia Patent No. RU 2658 819 C2. Russia; Federal Service Intellectual Property; 2016.
- 462.** Xu G, Searle LL, Huang S. Hydrazone derivatives as kinase inhibitors, U.S. Patent No. WO 2008/054633 A1. U.S.; World Intellectual Property Organization International Bureau; 2008.
- 463.** Dan'e H, Chao Z, Qiong G, Jun X. Hydrazone amide derivatives and their preparation for preventing and treating hair loss, China Patent No CN 110330465A. China; State Intellectual Property Office of the People's Republic of China; 2019.
- 464.** Sariözkan S, Türk G, Çikla-Süzgün P, Güvenç M, Yüce A, Yay AH, et al. Effect of

etodolac hydrazone, a new compound synthesised from etodolac, on spermatozoon quality, testicular lipid peroxidation, apoptosis and spermatozoon DNA integrity. *Andrologia*. 2016;48(2):177–88.

465. Taha M, Shah SAA, Khan A, Arshad F, Ismail NH, Afifi M, Imran S, Choudhary MI. Synthesis of 3,4,5-trihydroxybenzohydrazone and evaluation of their urease inhibition potential. *Arab J Chem*. 2019;12(8):2973–82. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.036>

466. Akyüz G, Beriş FŞ, Kahveci B, Menteşe E. Synthesis of novel 2,3-disubstituted quinazolin-4(3H)-one derivatives containing hydrazone skeleton as potent urease inhibitors and their antimicrobial activities. *J Heterocycl Chem*. 2019;56(11):3065–72.

467. Sheng GH, Chen XF, Li J, Chen J, Xu Y, Han YW, et al. Synthesis, crystal structures and urease inhibition of N'-(2-bromobenzylidene)-2-(4-nitrophenoxy) acetohydrazide and N'-(4-nitrobenzylidene)-2-(4-nitrophenoxy)acetohydrazide. *Acta Chim Slov*. 2015;62(4):940–6.

468. You Z, Yu H, Zheng B, Zhang C, Lv C, Li K, et al. Syntheses, structures, and inhibition studies of Jack bean urease by copper(II) complexes derived from a tridentate hydrazone ligand. *Inorganica Chim Acta*. 2018;469:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.09.011>

469. Dan H, Chao Z, Qiong G, Jun X. Hydrazone amide derivatives and their use in the preparation of anti-osteoporosis drugs, China Patent No. CN 110229118 A. China; State Intellectual Property Office of the People's Republic of China; 2019.

470. Örsel S. Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*. 2004; 4: 17-24.

471. Kost AN, Golubeva GA. Reactions of hydrazine derivatives. XXXVI. Hydrogenation of 1-acylpyrazolines and preparation of pyrazolidines. *Zhurnal Obs Khimii*. 1963;33(1):248–52.

472. Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furst S. Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem*. 2001;8(2):89–100.

473. Borsini F, Meli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*. 1988;94(2):147–60.

474. Kalgutkar AS, Dalvie DK, Castagnoli N, Taylor TJ. Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with Monoamine Oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chem Res Toxicol*. 2001;14(9):1139–62.

475. Dostert P, Benedetti M.S. Structure-modulated recognition of substrates and inhibitors by monoamine oxidase-A and oxidase-B. *Biochemical Society Transactions*. 1991;19(1):207-211.

- 476.** Ma J, Yoshimura M, Yamashita E, Nakagawa A, Ito A, Tsukihara T. Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors. *Journal of Molecular Biology*. 2004;338(1):103-14.
- 477.** Edmondson DE, De Colibus L, Binda C, Li M, Mattevi A. New insights into the structures and functions of human monoamine oxidases A and B. *J Neural Transm*. 2007;114:703–5.
- 478.** Edmondson DE, Binda C, Mattevi A. Structural insights into the mechanism of amine oxidation by monoamine oxidases A and B. *Arch Biochem Biophys*. 2007;464(2):269–76.
- 479.** De Colibus L, Li M, Binda C, Lustig A, Edmondson DE, Mattevi A. Three-dimensional structure of human monoamine oxidase A (MAO A): relation to the structures of rat MAO A and human MAO B. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(36):12684–9.
- 480.** Cesura AM, Pletscher A. The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *Prog drug Res Fortschritte der Arzneimittelforschung Prog des Rech Pharm*. 1992;38:171–297.
- 481.** Binda C, Newton-vinson P, Hubálek F, Edmondson DE, Mattevi A. Structure of Human Monoamine Oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat Struct Biol*. 2002;9(1):22–6.
- 482.** Eşkazan E, Kayaalp O. Duygudurum bozukluklarında kullanılan ilaçlar (Antidepresanlar). In: O. Kayaalp, editors. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Pelikan Yayıncılık; Ankara, 2009. s. 770-796.
- 483.** Milcent R, Akhnazarian A, Lensen N. Synthesis of 1-(2-hydroxyphenyl)-2,4-imidazolidinedione derivatives through cyclic transformations of ethyl 2-oxo-3(2H)-benzoxazoleacetate derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1996;33:1829-33.
- 484.** Gökçe M, Geciken AE, Yıldırım E, Tosun AU (2008). Synthesis and anticonvulsant activity of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(o/p-substituted benzal) hydrazone derivatives. *Arzneimittel-Forschung*. 2008;58:537-42.
- 485.** Önkol T, Gökçe M, Tosun AU, Polat S, Serin MS, Tezcan S. Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted benzal)hydrazone and 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted acetophenone)hydrazone derivatives. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;5(3):155-66.
- 486.** Davey W, Tivey DJ. Chalcones and related compounds. Part IV. Addition of hydrogen cyanide to chalcones. *Journal of the Chemical Society*. 1958;1230-36.
- 487.** Can NO, Osmaniye D, Levent S, Sağlık BN, Korkut B, Atli O, Ozkay Y, Kaplancikli ZA. Design, synthesis and biological assessment of new thiazolylhydrazine derivatives as selective and reversible hMAO-A inhibitors. *Eur. J. Med. Chem*. 2018;144:68-81.

- 488.** Tok F, Kocyigit-Kaymakcioglu B, Saglik BN, Levent S, Ozkay Y, Kaplancikli ZA. Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors. *Bioorg. Chem.* 2019;84:41-50.
- 489.** Kaya Cavusoglu B, Saglik BN, Ozkay Y, Inci B, Kaplancikli ZA. Design, synthesis, monoamine oxidase inhibition and docking studies of new dithiocarbamate derivatives bearing benzylamine moiety. *Bioorg. Chem.* 2018;76:177-187.
- 490.** Saglik BN, Kaya Cavusoglu B, Osmaniye D, Levent S, Acar Cevik U, Ilgin S, Ozkay Y, Kaplancikli ZA, Ozturk Y. In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Chem.* 2019;85:97-108.
- 491.** Binda C, Wang J, Pisani L, Caccia C, Carotti A, Salvati P, Edmondson DE, Mattevi A. Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs. *J. Med. Chem.* 2007;50(23):5848-52.
- 492.** Schrödinger L. LigPrep Version 3. LLC, New York, USA. 2016.
- 493.** Release S. 2: LigPrep Version 3.8 LLC, New York, USA. 2016.
- 494.** Schrödinger L. Glide Version 7.1. LLC, New York, USA. 2016.

EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

Tezson9Subat			
ORJİNALLİK RAPORU			
% 17	% 15	% 2	% 9
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%5	
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4	
3	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	%3	
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2	
5	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	%1	
6	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1	
7	Umut Salgın-Gökşen, Nesrin Gökhan-Kelekçi, Özgür Göktaş, Yavuz Köysal et al. "1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007	<%1	

9. ÖZGEÇMİŞ

