

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**5-SÜBSTİTÜE-1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON’LARIN
BİSİKLIK MODİFİYE MANNICH TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
ANTİİNFLAMATUVAR VE ANALJEZİK ETKİLERİ**

Ecz. Ş. ŞEYMA SERT

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2012

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**5-SÜBSTİTÜE-1,2,4-TRIAZOL-3-TİYON’LARIN
BİSİKLIK MODİFİYE MANNICH TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
ANTIİNFLAMATUVAR VE ANALJEZİK ETKİLERİ**

Ecz. Ş. ŞEYMA SERT

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mevlüt ERTAN**

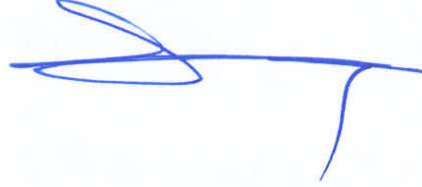
ANKARA

2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Erhan Palaska
Hacettepe Üniversitesi



Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mevlüt Ertan
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Birsen Tozkoparan
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Oya Bozdağ Dündar
Ankara Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Hakan S. Örer
Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve yorumlarıyla bana ışık tutan değerli danışman hocam Prof. Dr. Sn. Mevlüt ERTAN'a,

Tez çalışmam sırasında bana her konuda daima ilgi ve sabırla yol gösteren, destek olan ve bu konudaki tecrübelerini bana aktaran hocam Prof. Dr. Sn. Birsen TOZKOPARAN'a,

Farmakolojik aktivite çalışmalarındaki katkılarından ve özellikle çalışmalarım süresince gösterdikleri ilgi, sabır ve samimiyetlerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Sn. Banu Cahide TEL, Uzm. Ecz. Elif İnci ÖZTÜRK ve Uzm. Ecz. İnci KAZKAYASI'na,

Çalışmalarım sırasında Anabilim Dalı olanaklarından en iyi şekilde faydalanmamı sağlayan ve kütle spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Sn. Erhan PALASKA'ya,

Bileşiklerin IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve eleman analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Sn. Hakan GÖKER'e,

Çalışmalarım sırasındaki destek ve ilgilerinden dolayı tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlisi ve çalışanlarına,

Daima yanımda olan sevgili arkadaşlarım Gülşah KARAKAYA ve Gizem YÜCEL'e,

Her türlü manevi desteği ve özveriyi gösteren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

Sert, Ş. Ş., 5-Sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon'ların Bisiklik Modifiye Mannich Türevlerinin Sentezi, Antiinflamatuvar ve Analjezik Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2012. Bu çalışmada analjezik ve antiinflamatuvar etki göstermesi beklenen, yedisi literatürde kayıtlı, 5-sübstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (**1-3**) ve 2,6-disübstitüe-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin (**1a-3d**) yapısında ondört bileşiğin sentezi yapılmıştır. **1** Numaralı bileşik benzoil klorürün tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu oluşan 1-açiltiyosemikarbazitin alkali ortamda siklizasyonu ile elde edilmiştir. **2** ve **3** Numaralı bileşiklerin sentezi için uygun asit *N*-hidroksisüksinimit ile disikloheksilkarbodiimit (DCC) varlığında ester türevleri elde etmek üzere reaksiyona sokulmuştur. Bu bileşiklerin tiyosemikarbazit ile reaksiyonu 1-açiltiyosemikarbazitleri vermiştir. Ara ürün olan tiyosemikarbazitlerin potasyum hidroksit ile ısıtılması sonucu istenilen bileşikler elde edilmiştir. **1-3** Numaralı bileşiklerin absöü etanol içerisinde formaldehit ve uygun primer aminler ile bis-Mannich reaksiyonu sonucu **1a-3d** bileşikleri kazanılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri saptanmış, yapıları spektral yöntemlerle (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi) ve elemental analiz ile kanıtlanmıştır. Sentezlenen bütün bileşiklerin analjezik etkileri “hot plate” ve “tail-flick”, antiinflamatuvar etkileri “karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi” testleri ile incelenmiştir. Ayrıca, bileşiklerin akut uygulamada ülser oluşturma riskleri de değerlendirilmiştir. **1a** ve **3a** ile **3a** ve **3b** numaralı bileşikler sırasıyla “hot plate” ve “tail-flick” testlerine göre belirgin analjezik aktivite göstermişlerdir. “Karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi” testine göre **1d**, **2a-c** ve **3d** numaralı bileşikler en yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip bileşiklerdir. Ayrıca **3d** numaralı bileşik hariç bütün bileşikler mide üzerinde güvenli bulunmuştur. Tüm aktivite test sonuçları göz önüne alındığında, **1a**, **1d**, **2a**, **2b** ve **3b** numaralı bileşikler sentezlenen bileşikler arasında yüksek analjezik-antiinflamatuvar aktiviteyi göstermelerinin yanısıra düşük ülser riskine sahip oldukları sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: 1,2,4-Triazol, mannich bazlar, antiinflamatuvar, analjezik.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (010D06301002).

ABSTRACT

Sert, Ş. Ş., **Synthesis, Antiinflammatory and Analgesic Effects of Bicyclic Modified Mannich Derivatives of 5-Substituted-1,2,4-triazole-3-thiones, Hacettepe University Health Sciences Institute M.Sci. Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2012.** In this study, fourteen compounds, seven of them were reported in literatures, having 5-substituted-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione (**1-3**) and 2,6-disubstituted-6,7-dihydro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-thiadiazine (**1a-3d**) structures which are expected to show analgesic-antiinflammatory activity were synthesized. In alkaline medium compound **1** was prepared by cyclization of 1-acylthiosemicarbazide, synthesized by the reaction of benzoyl chloride and thiosemicarbazide. For the synthesis of compounds **2** and **3** appropriate acid was reacted with *N*-hydroxysuccinimide in the presence of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) to obtain ester derivatives. The reaction of these compounds with thiosemicarbazide give 1-acylthiosemicarbazides. Cyclization of the intermediate thiosemicarbazides by heating with potassium hydroxide give desired compounds. **1a-3d** were prepared by reacting compounds **1-3** with appropriate primary amines and formaldehyde in anhydrous ethanol by the bis-Mannich reaction. Physical properties of the synthesized compounds were determined and their structures were confirmed by using spectral methods (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass spectroscopy) and elementary analyses. All of the synthesized compounds were screened for their analgesic activity using “hot plate” and “tail-flick” tests and for antiinflammatory activity using “carrageenan-induced hind paw edema” test. Ulserogenic risk on acute administration of the compounds were also tested. Compounds **1a** and **3a**, compounds **3a** and **3b** showed significant analgesic activity according to “hot plate” and “tail-flick” test results respectively. Compounds **1d**, **2a-c** and **3d** had the highest antiinflammatory activity in “carrageenan-induced hind paw edema” test. Moreover, all the synthesized compounds except **3d** found to be safe on the stomach. Regarding all the activity test results, compounds **1a**, **1d**, **2a**, **2b** and **3b** have lower ulserogenic risk as well as they reveal higher analgesic-antiinflammatory activity among the synthesized compounds.

Key Words: 1,2,4-Triazole, mannich basis, antiinflammatory, analgesic.

This study is supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (010D06301002).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Sentez Yöntemleri	5
2.1.1. 5-Sübstitüe-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyonlar	5
2.1.2. Elde Edilişleri	7
2.1.3. Triazolotiyadiazinler	14
2.1.4. 2,6-Disübstitüe-5 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,2- <i>b</i>]-1,3,5-tiyadiazinler	14
2.2. Kimyasal Özellikleri	14
2.2.1. 5-Sübstitüe-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyonların Kimyasal Özellikleri	14
2.2.1.1. Triazol halkasının 2- ve 4-numaralı konumundaki azot atomu üzerinden yürüyen reaksiyonlar	15
2.2.1.2. Merkaptol grubu üzerinden yürüyen reaksiyonlar	17
2.2.1.3. Triazol halkasının 2- ve 3-numaralı konumlarından yürüyen kondenzasyon reaksiyonları	21
2.2.1.4. Triazol halkasının 3- ve 4-numaralı konumlarından yürüyen kondenzasyon reaksiyonları	29
2.3. Spektral Özellikleri	34
2.3.1. UV Spektrumları	34
2.3.2. IR Spektrumları	34

2.3.3.	¹ H-NMR Spektrumları	35
2.3.4.	¹³ C-NMR Spektrumları	35
2.3.5.	Kütle Spektrumları	35
2.4.	Biyolojik Özellikleri	37
2.4.1.	5-Sübstitüe-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyonların Biyolojik Özellikleri	37
2.4.2.	2,6-Disübstitüe-5 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,2- <i>b</i>]-1,3,5-tiyadiazinlerin Biyolojik Özellikleri	48
2.5.	Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler	49
2.5.1.	Analjezik Etki Mekanizmaları ve Analjezik Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler	49
2.5.2.	Antiinflamatuvar Etki Mekanizmaları ve Antiinflamatuvar Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler	53
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	62
3.1.	Kimyasal Çalışmalar	62
3.1.1.	Materyal	62
3.1.2.	Genel Sentez Yöntemleri	62
3.1.2.1.	5-Fenil-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyon'un (1) sentezi	62
3.1.2.2.	5-Benzil-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyon (2) ve 5-[1-(6-Metoksinaftalen-2-il)etil]-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyon'un (3) sentezi	62
3.1.2.3.	2,6-Disübstitüe-5 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,2- <i>b</i>]-1,3,5-tiyadiyazin türevlerinin (1a-d, 2a-c, 3a-d) sentezi	63
3.1.3.	Analiz Yöntemleri	63
3.2.	Biyolojik Etki Çalışmaları	66
3.2.1.	Analjezik Aktivite Tayini	67
3.2.2.	Antiinflamatuvar Etki Tayini	68
3.2.3.	Gastrik Ülserasyon Tayini	69
3.2.4.	İstatistiksel Analiz	69
4.	BULGULAR	70
4.1.	Kimyasal Çalışmalar	70
4.2.	Biyolojik Etki Çalışmaları	85
5.	TARTIŞMA	90

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR	114
ÖZGEÇMİŞ	133
EKLER	

Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

Ek 2. “IMMPC-ISPC Joint Meeting, 4th International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry”, September 30-October 2, (2010). Ankara-Turkey başlıklı sempozyum poster özeti.

Ek 3. “21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 5. Klinik Farmakoloji Sempozyumu”, 19-22 Ekim, (2011). Eskişehir başlıklı sempozyum poster özeti.

Ek 4. “Annual One-Day Meeting on Medicinal Chemistry of SRC & KVCV”, Novemver 25, (2011). Belgium başlıklı sempozyum poster özeti.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CMC	Karboksimetilselüloz
COX, CO	Siklooksijenaz
CSF-1	Koloni stimüle edici faktör-1
DCC	Disiklohekzilkarbodiimit
DCU	Disiklohekzilüre
DMSO	Dimetilsülfoksit
HETE	Hidroeikozatetraenoik asit
HPETE	Hidroperoksi eikozatetraenoik asit
İFN- γ	İnterferon-gama
İL	İnterlökin
İNDÖ	İndometazin
İTK	İnce tabaka kromatografisi
LO	Lipooksijenaz
LT	Lökotrien
MKPBA	<i>m</i> -Kloroperoksibenzoik asit
MPE	Maksimum olası antinosiseptif etki
NAP	Naproksen sodyum
NBS	<i>N</i> -Bromosüksinimit
NSAİİ	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
OKSİ	Oksikodon hidroklorür
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PFA	Polifosforik asit
PG	Prostaglandin
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGI ₂	Prostasiklin
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TxA ₂	Tromboksan A ₂
DMF	Dimetilformamit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No.
2.1. 2-Benzil-6-sübstitüe-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,2- <i>b</i>]-1,3,5-tiyadiyazin bileşiği için literatürde öngörülen parçalanma ürünleri	37
2.2. İnflamasyon oluşumu	54
4.1. Sentezlenen bileşiklerin hot plate testine göre 30 mg/kg dozda analjezik aktiviteleri	87
4.2. Sentezlenen bileşiklerin tail-flick testine göre 30 mg/kg dozda analjezik aktiviteleri	87
4.3. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda antiinflamatuvar aktiviteleri	88
4.4. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda gastrik ülserasyonu	88
4.5. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda hot plate ve tail-flick testlerine göre analjezik aktivitelerinin karşılaştırılması	89
4.6. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda hot plate, tail-flick ve karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi testlerine göre analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerinin karşılaştırılması	89
5.1. 5-Fenil-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyon bileşiğinin sentezi	90
5.2. 1-(2-Feniletanoil)/1-[2-(6-metoksinaftalen-2-il)propanoil] tiyosemikarbazitlerin sentezi	91
5.3. 5-Benzil-/5-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyon bileşiklerinin sentezi	92
5.4. 2,6-Disübstitüe-5 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,2- <i>b</i>]-1,3,5-tiyadiazin bileşiklerinin sentezi	93
5.5. 1 Numaralı bileşiğin sentez mekanizması	94
5.6. 2 ve 3 Numaralı bileşiklerin sentezindeki esterleştirme reaksiyonunun mekanizması	95
5.7. Esterlerden 2 ve 3 numaralı bileşiklerin elde edilme reaksiyonunun mekanizması	95
5.8. 1a-3d Numaralı bileşiklerin sentez mekanizması	96
5.9. 2 Numaralı bileşiğin UV spektrumu	98
5.10. 2c Numaralı bileşiğin UV spektrumu	98

5.11. 1 Numaralı bileşiğin IR spektrumu	99
5.12. 2b Numaralı bileşiğin IR spektrumu	100
5.13. 3 Numaralı bileşiğin DMSO-d ₆ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	101
5.14. 3c Numaralı bileşiğin CDCl ₃ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	102
5.15. 1d Numaralı bileşiğin CDCl ₃ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	103
5.16. 1d Numaralı bileşiğin CDCl ₃ içerisinde alınan HSQC spektrumu	104
5.17. 1d Numaralı bileşiğin CDCl ₃ içerisinde alınan COSYspektrumu	104
5.18. 1d Numaralı bileşiğin CDCl ₃ içerisinde alınan NOESYspektrumu	105
5.19. 1d Numaralı bileşiğin <i>S</i> konfigürasyon formülü	105
5.20. 1a ve 2c Numaralı bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri	106
5.21. 1a Numaralı bileşiğin CDCl ₃ içerisinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu	106
5.22. 2c Numaralı bileşiğin DMSO içerisinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu	107
5.23. 2 Numaralı bileşiğin ESI yöntemi ile alınan kütle spektrumu	107
5.24. 1-3 Numaralı bileşiklerin kütle spektrumunda öngörülen parçalanma ürünleri	108
5.25. 2b Numaralı bileşiğin ESI yöntemi ile alınan kütle spektrumu	108
5.26. 2b Numaralı bileşiğin kütle spektrumunda öngörülen parçalanma ürünleri	109

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa No.
1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları	4
4.1. Sentezi yapılan bileşiklerin 30 mg/kg dozda analjezik aktivite sonuçları	85
4.2. Sentezi yapılan bileşiklerin 30 mg/kg dozda antiinflamatuvar aktivite sonuçları ve ülser skoru	86
5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri	97

1. GİRİŞ

Ağrı, insanların yaşam kalitesini düşüren, fiziksel olarak kısıtlayıp üretici konumdan uzaklaştıran, psikolojik açıdan zorlayan, kişiye ve duruma göre farklılık gösteren ve aslında yaşamsal önemi olan duyuşsal bir olaydır. Dünya Sağlık Teşkilatı'na göre hastalıkların % 90'ı ağrı ile ilişkili olduğundan bu hastalıklar toplumlar için önemli tıbbi çalışmalara ve ekonomik maliyetlere sebep olmaktadır. Buna rağmen bazı ağrı türleri için hala kesin bir tedavi sağlanamamıştır. Bugün tedavide kullanılan analjezikler; narkotik analjezikler ve non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) olarak başlıca iki ana gruba ayrılmaktadır (1, 2).

Narkotik analjezikler, merkezi sinir sisteminde opiat reseptörlerini aktive ederek etki gösterirler. Daha çok terminal kanser vakalarında kullanılan ve kuvvetli analjezikler olarak tanımlanan bu grup bileşiklerin akut solunum depresyonu, bağırsak motilitesinde azalma ve fiziksel bağımlılık gibi ciddi yan etkileri vardır (1, 2).

NSAİİ'ler zayıf analjezikler olarak tanımlansalar da bazı bileşikler narkotik analjeziklerin bazılarında daha iyi analjezik etki gösterir (1, 2). Dünya çapında en çok reçete edilen ilaç gruplarından biridir. Osteoartrit, romatoid artrit ve gut gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların, aynı zamanda akut ağrı ile karakterize durumların semptomatik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 milyon kişinin düzenli NSAİİ aldığı bilinmektedir (3). İlaç bağımlılığı yapmadıkları, bilinç bulanıklığı ve uyuşukluk şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıkları için ağrılı hastaların çoğunda tercihen kullanılırlar. Ancak bu ilaçlarda gözlenen gastrik ülser ve nefrotoksiste gibi yan etkiler bu grup ilaçların kullanımını kısıtlayan en önemli dezavantajlardır (1, 2).

NSAİİ'lerin, dokularda arasıdonik asitten oluşan ve vücudun homeostazında rol oynayan prostaglandinlerin (PG) oluşum mekanizmasını katalizleyen siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek PG'lerin, tromboksan A₂'nin (TxA₂) ve prostasiklinin (PGI₂) oluşumunu azalttıkları bildirilmiştir (1, 2). Bu nedenle PG biyosentezinde katalizör görevi gören COX enzimi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sonucunda COX enziminin konstitütif (yapısal) ve indüklenebilir olmak üzere iki tipinin olduğu gösterilmiştir. Konstitütif siklooksijenaz COX-1, indüklenebilir siklooksijenaz ise COX-2 olarak isimlendiril-

miştir (4). COX-1 fizyolojik koşullarda hemen hemen bütün dokularda bulunmakta ve homeostatik fonksiyonlara aracılık eden prostanooidleri üretmektedir. COX-1 miktarı inflamasyon sırasında artmazken (5), COX-2 inflamasyon durumu, mitojenik ve onkojenik uyarılar, büyüme faktörleri, hormonlar, yüksek stres, böbreğin tuz/su yoksunluğu vb. diğer fizyolojik uyarılar ile artmaktadır (5, 6).

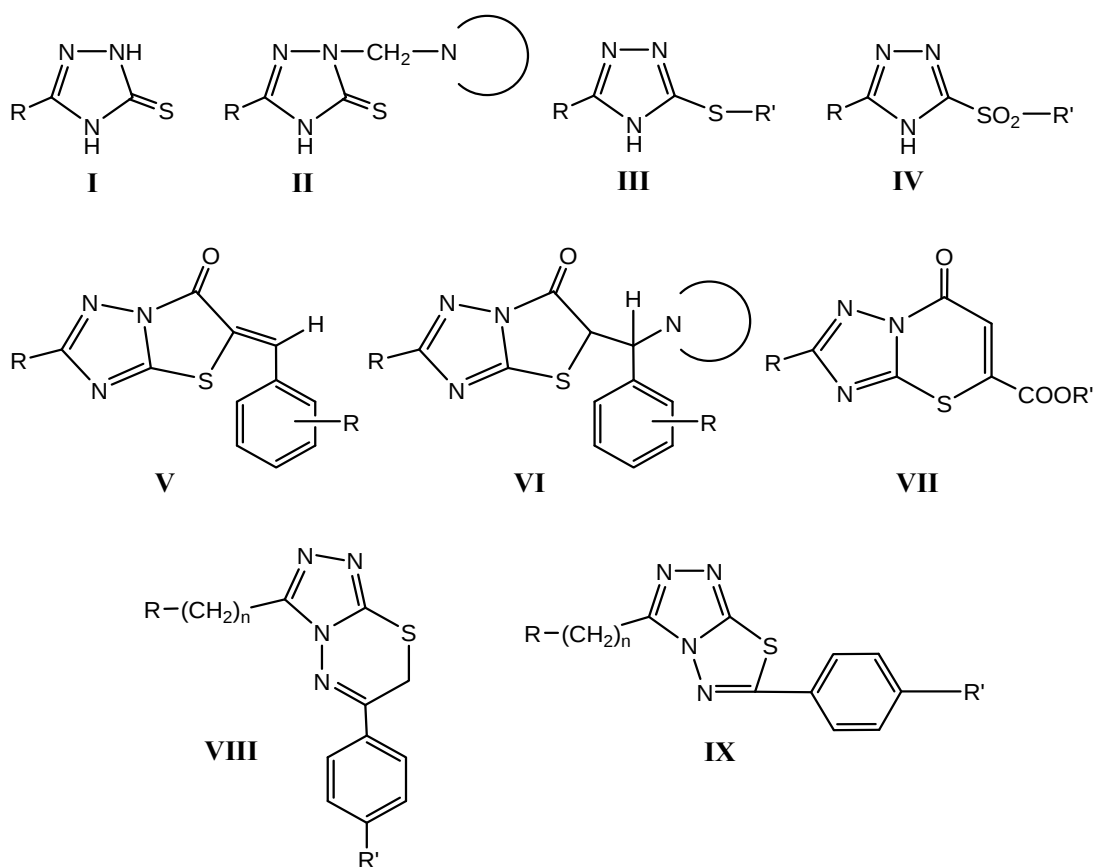
NSAİİ'lerin gastrik ülser ve nefrotoksisiteye yol açması bu grup ilaçların COX-1 ve COX-2 inhibisyonunda bir seçicilik göstermemesi ile ilişkilendirilmektedir. Tüm klasik NSAİİ'ler standart dozlarda hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe etmektedirler. Yapılan araştırmalar gastrointestinal ve renal fonksiyonlarda önemli olan PG'lerin COX-1; inflamasyon, ateş ve ağrıya aracılık eden PG'lerin ise COX-2 aracılığıyla üretildiği hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Dolayısıyla yararlı analjezik ve antiinflamatuvar etkilerin COX-2 inhibisyonuna bağlı olduğu, gastrointestinal toksisitenin ise COX-1'in eş zamanlı inhibisyonuna dayandığı tespit edilmiştir (5, 6).

Bu durum COX-2'ye selektif olarak etki gösteren bileşiklerin geliştirilmesine öncü olmuş ve 1999 yılında ilk selektif COX-2 inhibitörleri selekoksib ve rofekoksib, 2001 yılında ise valdekoksib klinik kullanıma girmiştir (6). Ancak bir süre sonra bu grup ilaçların uzun süre kullanılmasının miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler vakaların riskini arttırdığı gözlenmiştir (7-9). Bu durum, COX-2 enziminin sadece inflamasyonla ilgili bir enzim olmaması, vücutta damar endotel hücrelerinde PGI_2 üretiminden sorumlu olması, dolayısıyla COX-2 inhibisyonuna bağlı olarak PGI_2/TxA_2 dengesinin TxA_2 lehine bozulması ve böylece damar endotelinde trombojenik bir duruma zemin hazırlanması ile açıklanmıştır (7). Kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle rofekoksib 2004, valdekoksib ise 2005 yılında tedaviden çekilmiştir (10). Bütün bu olumsuzluklara rağmen, opioidler kadar etkili, yan etki ve toksisitesi minimuma indirilmiş analjezik-antiinflamatuvar etkili yeni bileşiklere ihtiyaç duyulmakta ve ilaçların geliştirilmesi çalışmalarına hala devam edilmektedir.

Yapısında *s*-triazol taşıyan bileşikler üzerinde analjezik ve antiinflamatuvar ilaç geliştirme çalışmaları yapılmış ve bu çalışmalarda bileşiklerin aktiviteleri ile midede ülser oluşturma riskleri incelenmiştir. Literatürlerde bazı triazol (11-15) ve

kondanse türevlerinin (16-19) analjezik-antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir.

Tozkoparan ve diğerleri, son onbeş yıldır yaptıkları çalışmalarda sentezledikleri bazı triazoller (**I-IV**) ve onların kondanse türevleri, tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol (**V,VI**), 1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyazin-7-on (**VII**), 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiyazin (**VIII**) ve 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiyazol (**IX**) üzerinde yaptıkları araştırmalarda bileşiklerde yüksek analjezik-antiinflamatuvar etkinin yanısıra düşük gastrik toksisite gözlemişlerdir (20-29).

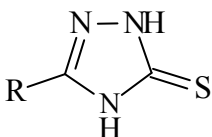
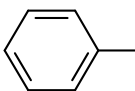
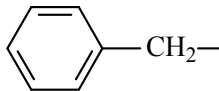
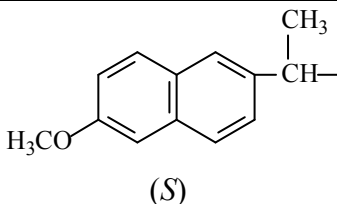
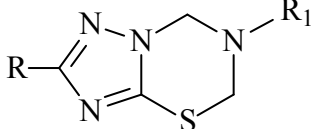


1,2,4-Triazol çekirdeği taşıyan kondanse bileşiklerden elde edilen umut verici sonuçlar ve literatür bilgileri, kondanse triazol türevi bileşiklerin sentezine devam etmemizde teşvik edici olmuştur.

Bu çalışmada yüksek analjezik-antiinflamatuvar etki ve düşük gastrointestinal toksisite olasılığına sahip kondanse triazol yapısında bir grup yeni 2,6-disüstitüe-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin (**1a-3d**) bileşiğinin sentezinin

yapılması, enstrümental yöntemlerle yapılarının aydınlatılması ve analjezik-antiinflamatuvar etkilerinin incelenerek molekül üzerinde yapılan değişikliklerin aktivite üzerindeki etkisinin tartışılması amaçlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları **Tablo 1.1.**'de verilmiştir.

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları.

	R			
	1	2	3	
				
	R ₁			
	1a, 2a, 3a	1b, 2b, 3b	1c, 2c, 3c	1d, 3d
	-C ₄ H ₉	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅ (S)

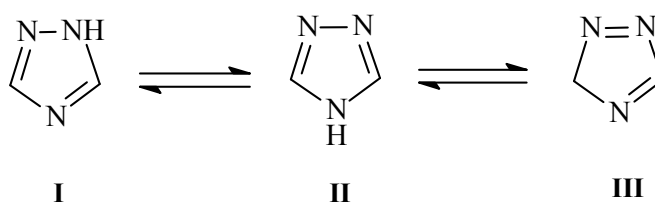
2. GENEL BİLGİLER

Çalışmamıza konu olan 2,6-disübstitüe-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazın bileşikleri 1-açiltiyosemikarbazit türevlerinin bazık ortamda siklizasyonu ile elde edilen 5-sübstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonların, uygun primer aminlerle (bütilamin, benzilamin, (-)-1-fenetilamin, 2-fenetilamin) absölü etanol içerisinde Mannich reaksiyonu sonucu sentezlenmişlerdir. Bu nedenle genel bilgiler kısmında, sentez reaksiyonunda başlangıç maddesi olarak kullandığımız 5-sübstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlar ve sonuç ürünlerimiz olan 2,6-disübstitüe-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazın türevleri ile ilgili literatür bilgilerine yer verilmiştir.

2.1. Sentez Yöntemleri

2.1.1. 5-Sübstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlar

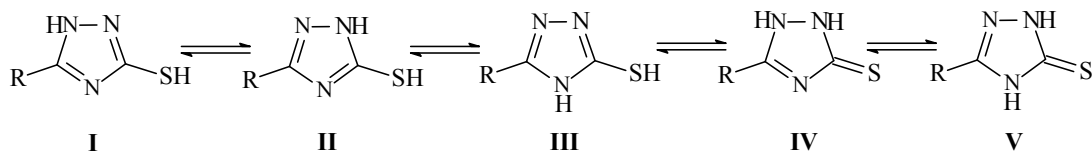
Triazol, üç azot atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik bir halka olup, azot atomları visinal (v)-1,2,3-triazol veya simetrik (s)-1,2,4-triazol şeklinde düzenlenebilirler. 1,2,4-Triazol için üç totomerik formdan (**I**, **II**, **III**) söz etmek mümkünse de; halkanın en kararlı olduğu form, **I** ve **II** numaralı yapılardır (30).



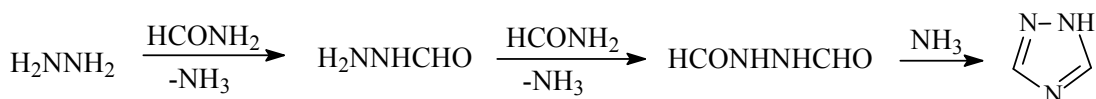
1,2,4-Triazol sistemi dört numaralı azot atomundan geçen simetri eksenine dikkate alınarak *s*-triazol olarak da adlandırılmaktadır. 1,2,4-1*H*-triazol, 1-*N*-sübstitüe triazolleri; 1,2,4-4*H*-triazol, 4-*N*-sübstitüe triazolleri açıklamak için kullanılmaktadır.

Halka sisteminde çifte bağlardan biri doyurulduğunda “triazolin”, ikisi birden doyurulduğunda “triazolidin” veya “dihidrotiazol” olarak isimlendirilmektedir.

1,2,4-Triazol-3-tiyonlar için ise literatürlerde 5 olası totomerik formdan (**I**, **II**, **III**, **IV**, **V**) bahsedilmektedir (31).



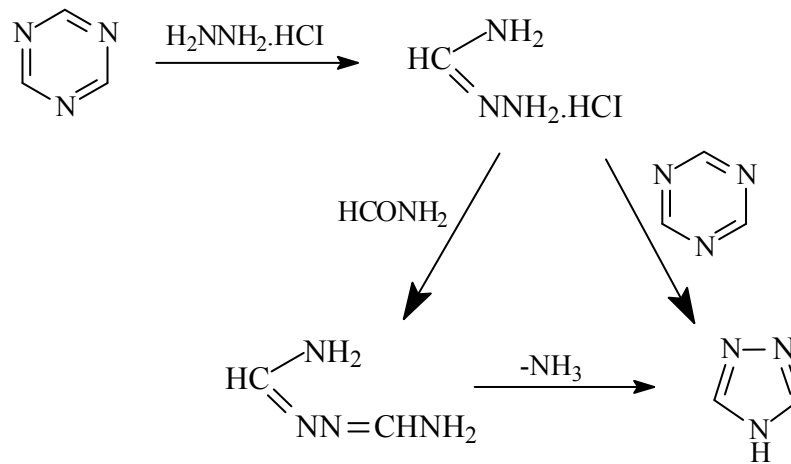
s-Triazol halkası üzerinde ilk çalışmalar, Pelizzari ve Blain'in (32) 1885 yılında hidrazin ve formamiti reaksiyona sokarak ana halkayı sentezlemeleriyle başlamıştır. Reaksiyon veriminin düşük olması nedeniyle bu halka sisteminin sentezlenmesi için farklı yöntemler geliştirilmiştir.



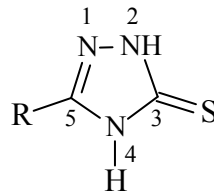
1892 yılında Andreocci 3-metil-1,2,4-triazolün potasyum permanganat ile oksitlenmesi sonucu elde edilen karboksilik asit türevlerinin dekarboksilasyonu sonucu 1,2,4-triazolü elde etmiştir (33).



Grundmann ve Ratz (34), *s*-triazin ve hidrazin hidroklorürü reaksiyona sokarak daha yüksek verimle *s*-triazolü elde etmişlerdir. Bu reaksiyonda ara ürün olarak amidrazon oluşmuş ve daha sonra *s*-triazinle birleşerek *s*-triazolü oluşturmuştur. Diğer bir yöntemde, amidrazonun formamit ile reaksiyonu sonucu oluşan üründen bir mol amonyağın uzaklaştırılmasıyla 1,2,4-triazol yapısı kazanılmıştır.

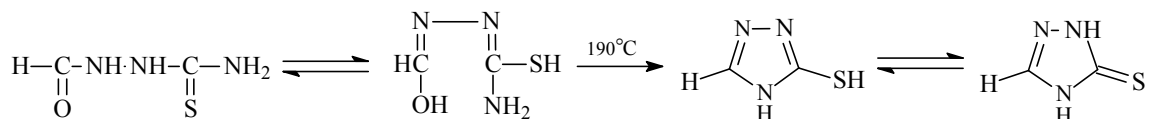


Çalışmamıza konu olan 5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonların isimlendirilmesinde 3 ve 5 numaralı konumdaki süstitüentlerin numaralandırılması açısından literatürlerde farklılıklar bulunmaktadır. Biz isimlendirmede bir karmaşaya yol açmamak amacıyla, “tiyon” grubunun bağlı bulunduğu karbon atomunu 3-numaralı karbon olarak belirledik.

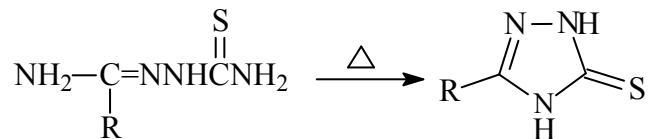


2.1.2. Elde Edilişleri

1,2,4-Triazol-3-tiyon, ilk kez 1896’da Freund tarafından, 1-formil-3-tiyosemikarbazitin $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’de kuru kuruya ısıtılması ile kazanılmıştır (35).

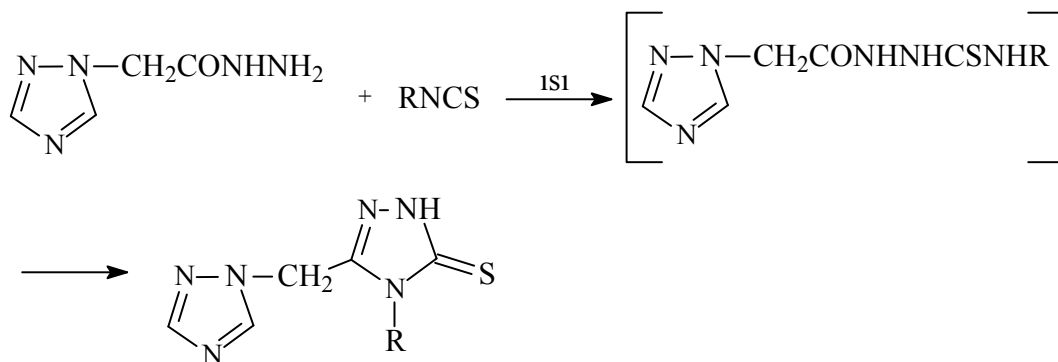


1984 yılında Malbec ve diğerleri (36), triazoltiyon türevi bileşikleri tiyosemikarbazonları ısıtarak elde etmişlerdir.



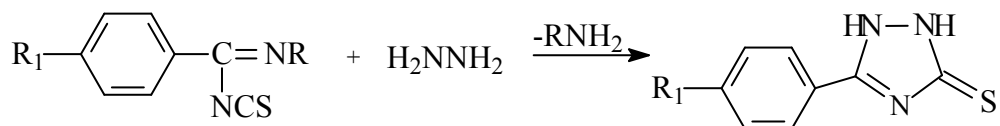
R: CH₃-, C₂H₅-, C₃H₇-, C₆H₅-, C₆H₅CH₂-
4-CH₃C₆H₄-, 4-CH₃OC₆H₄-, 4-ClC₆H₄-

Dobosz ve Sikorska, 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini açıl hidrazinlerin süstitüe izotiyosiyanatlarla yüksek sıcaklıkta uzun süreli ısıtılması ile elde etmişlerdir (37).



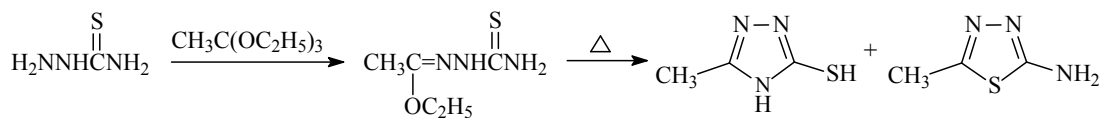
R: Alkil, aril

Yapılan başka bir çalışmada, izotiyosiyanatların hidrazin ile reaksiyonu sonucu primer amin çıkışı sonucu 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler elde edilmiştir (38).

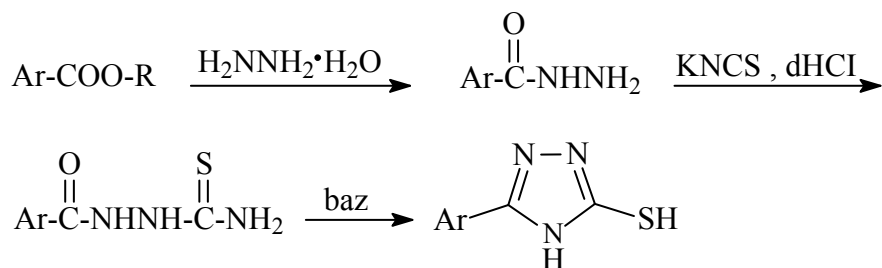


R₁: H-, NO₂- ; R: C₆H₅-, C₄H₉-, 4-BrC₆H₄-, 4-ClC₆H₄-

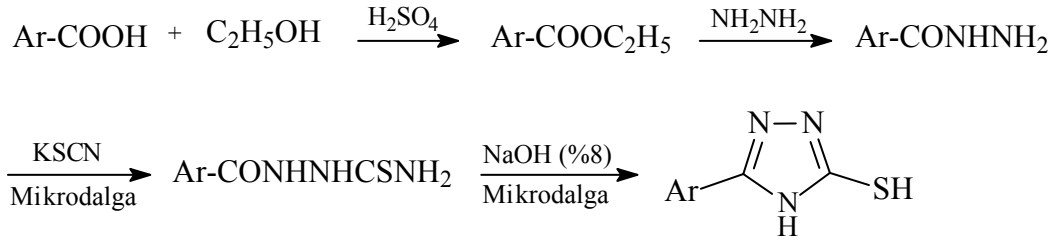
Ainsworth (39), tiyosemikarbaziti trietil ortoasetat ile 180 °C'ye ısıttığında etil asetat tiyosemikarbazon ara ürünü üzerinden 5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol ve 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiyazol karışımını elde etmiştir.



Merkaptotriazol sentezinde esterlerden başlanılarak yapılan çalışmalarda, esterlerin hidrazin hidrat ile absöü etanol içerisinde ısıtılmasıyla hidrazitleri sentezlenmiş, elde edilen hidrazitlerin derişik hidroklorik asit ve potasyum tiyosiyanat ile ısıtılmasıyla da tiyosemikarbazitleri elde edilmiştir. Bu türevler sodyum hidroksit ve sodyum metilat gibi bir baz varlığında siklize edilerek, 5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon türevi bileşikler elde edilmiştir (40-45).

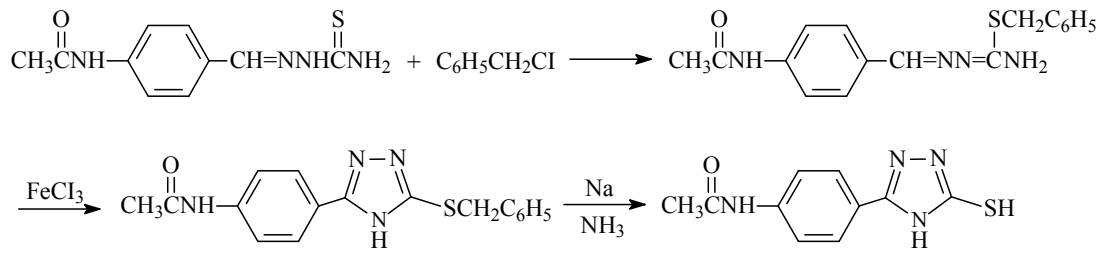


Merkaptotriazollerin sentezinde, konvansiyonel yöntemin yanısıra mikrodalga yöntemi kullanılarak da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda karboksihidrazitlerin potasyum izotiyosiyanat ile etanol içerisinde katalitik miktardaki derişik hidroklorik asit varlığında mikrodalga fırında ısıtılmasıyla tiyosemikarbazitler veya tiyosemikarbazitin potasyum tuzları sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit gibi bazik bir çözelti içerisinde mikrodalga fırında ısıtılmasıyla 5-aril-3-merkapto-1,2,4-triazollerin elde edildiği bildirilmiştir (46-48).

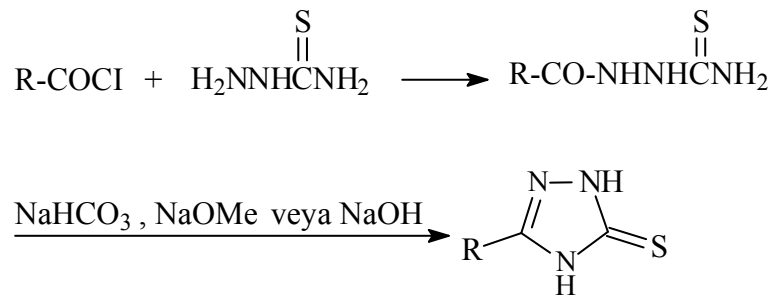


Ar: *o*-CH₃OC₆H₄-, *p*-CH₃OC₆H₄-, *p*-O₂NC₆H₄-, C₆H₅-, 3-piridinil

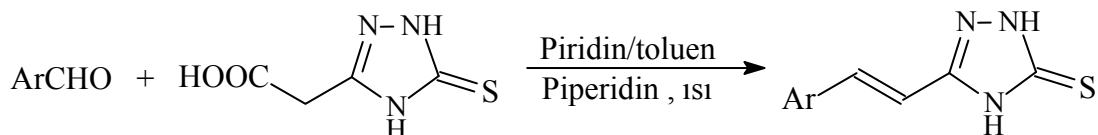
Duschinsky ve Gainer (49), 1951 yılında yaptıkları çalışmada 4-asetamidobenzaldehitin tiyosemikarbazonunu benzil klorür ile reaksiyona sokarak merkaptol grubunu korumuşlar, bu bileşiğin demir-III-klorürle oksidasyonu sonucu siklize ederek 5-(4-asetamidofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğini tek ürün olarak elde etmişlerdir.



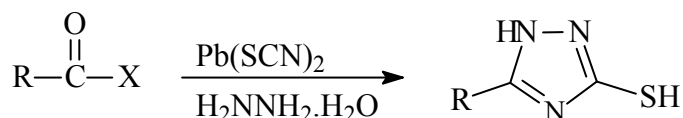
5-Sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin, açıl klorürlerin tiyosemikarbazitle uygun bir çözücü içerisinde reaksiyonu sonucu elde edilen 1-açiltiyosemikarbazitlerin sodyum bikarbonat, sodyum metoksit veya sodyum hidroksit gibi bir baz varlığında siklize edilmesiyle elde edildiği bildirilmiştir (18, 50-52).



Mullican ve diğerleri (18), benzaldehit ve 2-(3-tiyokso-1,2,4-triazol-5-il)asetik asiti piridin/toluen karışımı içerisinde piperidin varlığında kaynatmışlar, Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu sonucu (*E*)-5-(benzilidenmetil)-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi (*E*)-5-[2-[4-hidroksi-3,5-bis(1,1-dimetiletil)fenil]etenil]-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğini elde etmişlerdir.

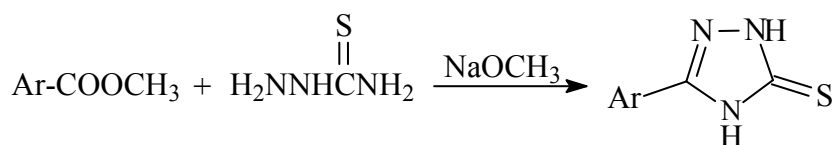


Andreae ve Schmitz (53), merkaptotriazolleri asit halojenürlerle kurşun (II) tiyosiyanat ve hidrazin hidratı uygun bir çözücünde -70 °C'den +200 °C'ye kadar ısıtarak elde etmişlerdir.



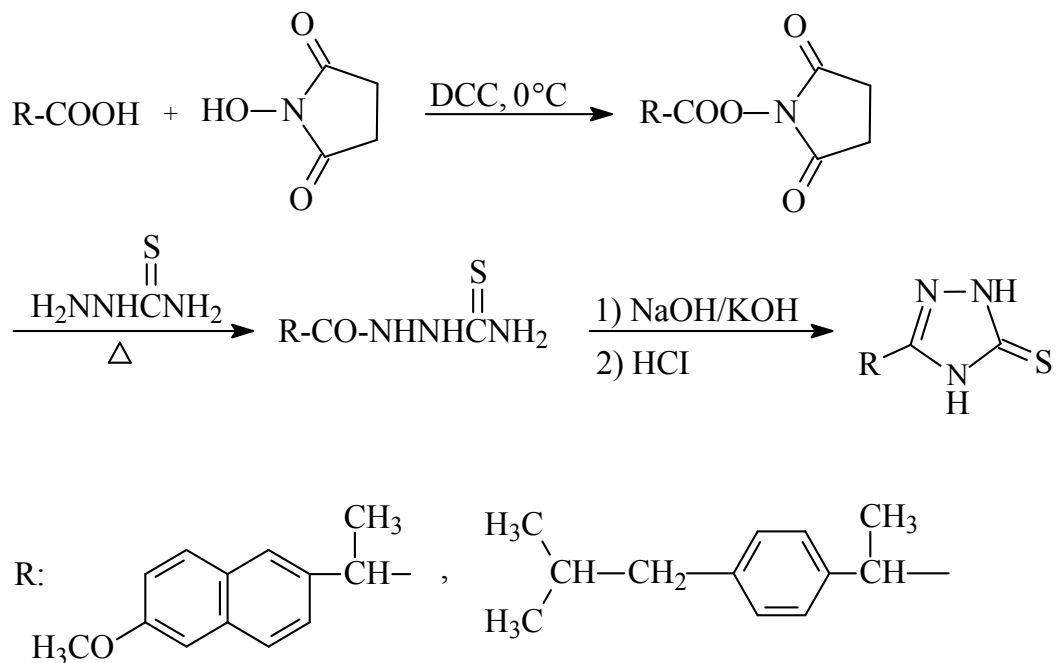
R: alkil , aril
X: Cl , Br

5-Süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin, ester ve tiyosemikarbazitin metanol ya da piridin gibi uygun bir çözücünde sodyum metoksit varlığında elde edildiği bildirilmiştir (54-57).

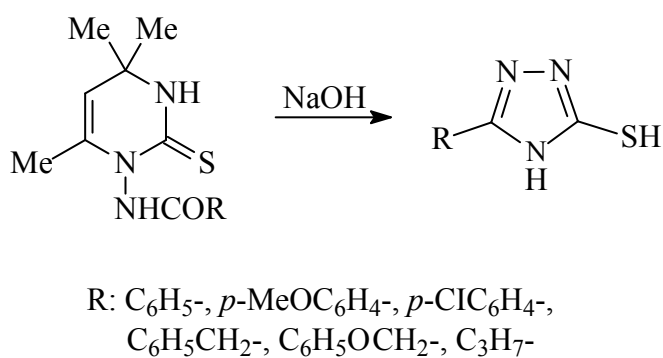


5-Süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyonların sentezinde ilgili asit türevlerinin DCC varlığında *N*-hidroksisüksinimit ile reaksiyonu sonucu süksinimit esterleri elde edilmiş ve bunların tiyosemikarbazit ile ısıtılmasıyla tiyosemikarbazit türevleri,

takiben sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit gibi bir baz ve derişik hidroklorik asit muamelesiyle 1,2,4-triazoller elde edilmiştir (21, 58).

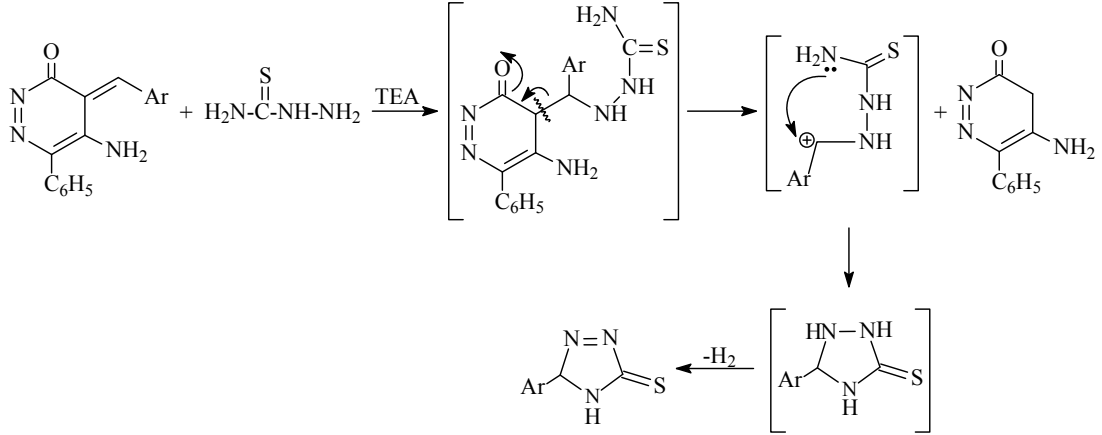


Heydenhauss ve diğerleri (59), 1-(ačilamino)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyonları sıvı sodyum hidroksit ile ısıtarak 5-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyol türevi bileşikleri elde etmişlerdir.



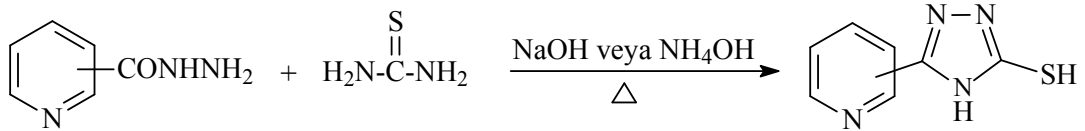
4-Amino-5-arilmetiliden-3-fenil-piridazin-6-on, trietilamin (TEA) varlığında absölü etanol içerisinde tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokulmuştur. Oluşan ara üründe bağ kırılması sonucu 4-amino-3-fenil-piridazin-6-on bileşiğı ayrılmış, kalan

tiyosemikal-bazit katyonu ise molekül içi siklik katıma uğrayarak 5-aril-1,2,4-triazol-3-tiyon molekülünü vermiştir (60).

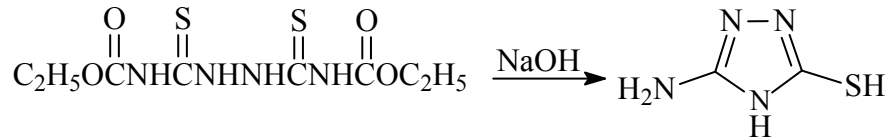


Ar: C₆H₅-, *p*-ClC₆H₄-, *p*-OCH₃C₆H₄-

Piridin 2- veya 3-karboksihidrazit bileşikleri ile tiyürenin ısıtılmasıyla meydana gelen ekzotermik reaksiyon sonucu elde edilen karışımın sodyum hidroksit veya amonyum hidroksit ile muamele edilmesinin ardından hidroklorik asit ile çöktürülmesiyle 3-merkapto-5-(2-/3-piridil)-4*H*-1,2,4-triazol bileşikleri elde edilmiştir (61, 62).

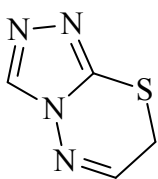


5-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentezi 1,6-bis(etoksikarbonil)-bitiyürenin sodyum hidroksit içinde ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir (63).



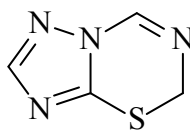
2.1.3. Triazolotiyadiazinler

Bu zamana kadar yapılan araştırmalarda ortaya konulmuş sadece 3 sınıf triazolotiyadiazin heterosiklik halkası bulunmaktadır (64). Çalışmamız kapsamında *5H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin ve *7H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin yapıları işlenmiştir.



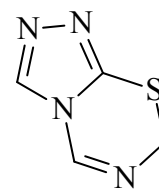
I

7H-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-
1,3,4-tiyadiazin



II

5H-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-
1,3,5-tiyadiyazin



III

7H-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-
1,3,5-tiyadiyazin

2.1.4. 2,6-Disüstitüe-*5H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazinler

2,6-Disüstitüe-*5H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazinlerin sentez yöntemleri konu bütünlüğü açısından 5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiklerinin “Kimyasal Özellikleri” başlığı altında detaylı olarak incelendiği için, bu bölümde ele alınmamıştır.

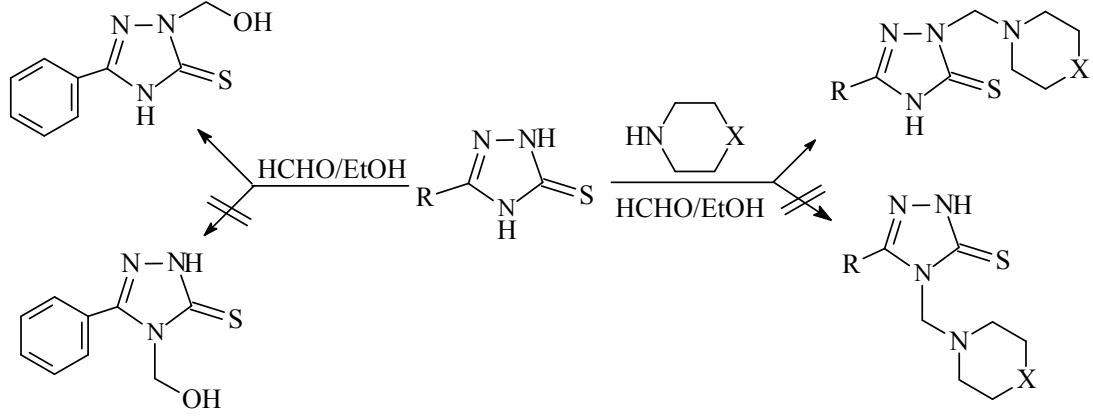
2.2. Kimyasal Özellikleri

2.2.1. 5-Süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonların Kimyasal Özellikleri

Merkaptotriazoller, 2- ve 4-numaralı konumlardaki azot atomları ve 3-numaralı konumdaki merkaptol üzerinden süstitüsyon reaksiyonlarına, 2- ve 3- ile 3- ve 4-numaralı konumlardan kondenzasyon reaksiyonlarına girerler.

2.2.1.1. Triazol halkasının 2- ve 4-numaralı konumundaki azot atomu üzerinden yürüyen reaksiyonlar

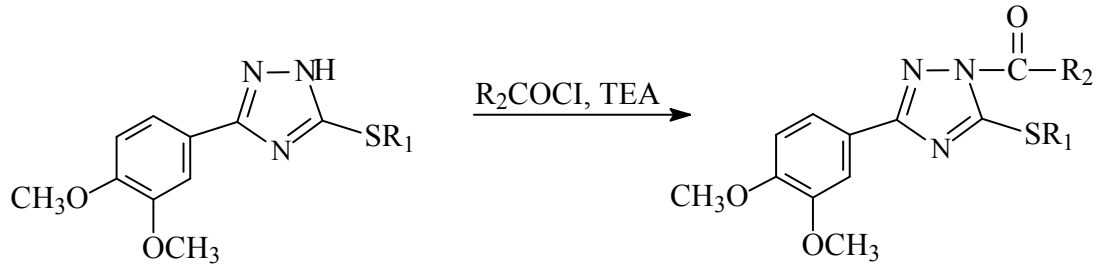
5-Süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin sekonder aminler ve formaldehit ile etanol içerisindeki reaksiyonu sonucu 2-numaralı konumdaki azot atomunun süstitüsü ile 2-(*N*-süstitüemetil)-5-süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyonlar elde edilmiştir. Benzer şekilde 5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyonun formaldehit ile etanol içerisindeki reaksiyonu sonucu 2-numaralı azot atomunun süstitüsü ile 2-(*N*-hidroksimetil)-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (25, 65).



R : C₆H₅-, 4-BrC₆H₄-, 4-ClC₆H₄-, 4-CH₃C₆H₄-, 4-(OCH₃)C₆H₄-

X : O, CH₂, N-CH₃, CH₂CH₃, N-C₆H₅, N-CH₂-C₆H₅, N-(4-FC₆H₄), N-CO-OC₂H₅

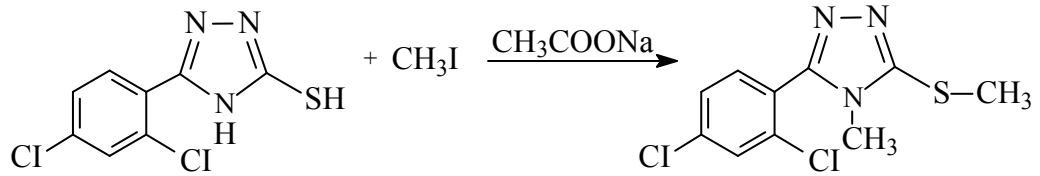
3-Alkiltiy-5-(3,4-dimetoksifenil)-2*H*-1,2,4-triazollerin, susuz kloroform içerisinde TEA varlığında açıl klorürler ile ısıtılmasıyla 2-açıl-*S*-alkilsüstitüemerkapto-1,2,4-triazollerin elde edildiği bildirilmiştir (66).



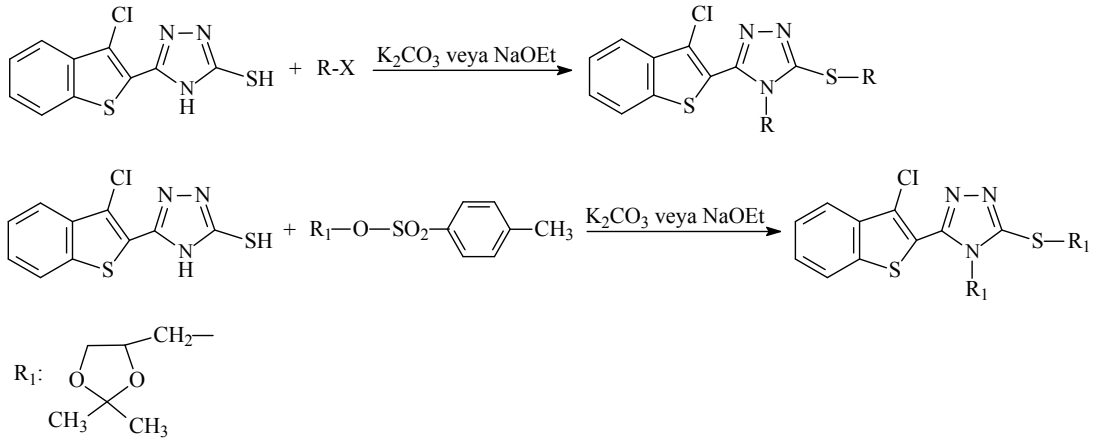
R₁: CH₃-, C₄H₉-

R₂: CH₃-, C₆H₅-, 4-FC₆H₄-, 2-furil, 2-tiyenil, 3-piridil

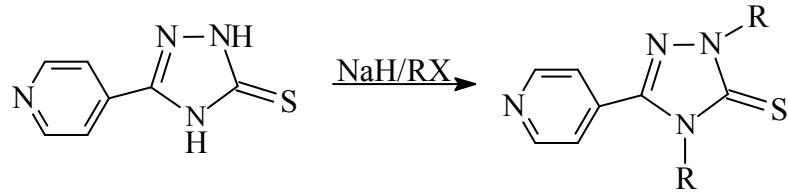
Goswami ve diğerleri (42), 5-(2,4-diklorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyolü metil iyodür ile sodyum asetat varlığında ısıtarak *S,N*-dimetiltriazol bileşiğini elde etmişlerdir. Buradaki metilasyon 4-numaralı konumdaki azot atomu üzerinden gerçekleşmiştir.



Daha sonraki yıllarda El Ashry ve diğerleri (67), uygun çözücüdeki 5-(3-klorobenzo[*b*]tiyen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolü uygun alkil halojenürler veya 2,3-*O*-izopropiliden-1-*O*-(*p*-tolilsülfonil)-gliserol ile potasyum karbonat veya sodyum etoksit varlığında konvansiyonel yöntemle veya mikrodalga fırında ısıtarak ya da merkaptotriazol ile uygun alkilasyon ajanını bentonitin katı yüzeyine adsorbe edip mikrodalga fırında ısıtarak *S,N*-bis(alkillenmiş) analoglarını elde etmişlerdir.



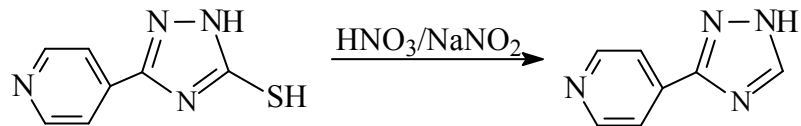
Ertan ve Ertan (68), 5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tiyon ve sodyum hidrürü benzen ve dimetilformamit (DMF) karışımı içerisinde gaz çıkışı bitene kadar ısıtıktan sonra asetobromglukoz/asetoklorglukozamin ilave edip karıştırarak 2,4-*N*-diglikozitlerini sentezlemişlerdir.



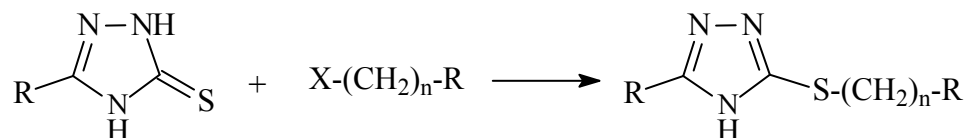
RX : Asetobromglukoz , asetoklorglukozamin

2.2.1.2. Merkaptol grubu üzerinden yürüyen reaksiyonlar

Dutta ve diğerleri (69), konsantre nitrik asit, su ve sodyum nitrit karışımına 5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğini yavaş yavaş ekleyerek 3-(4-piridil)-1,2,4-triazolü elde etmişlerdir.

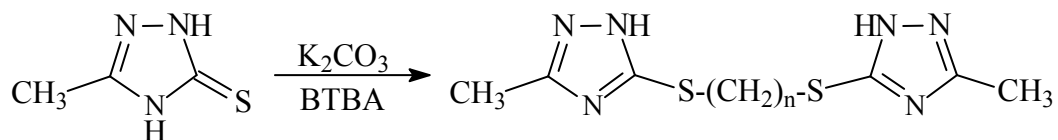


Merkaptotriazollerin bir baz varlığında metanol, etanol, 2-propanol ya da DMF içerisinde alkilhalojenürler, benzil klorür ya da 2,3-*O*-izopropiliden-1-*O*-(*p*-tolilsülfonil)-gliserol ile süstitüsyon reaksiyonları sonucu *S*-alkil ürünleri oluşturduğu bildirilmiştir (27, 56, 66, 67, 70-75).



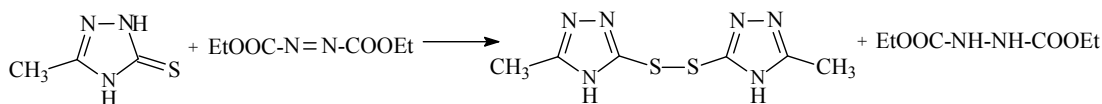
Aynı reaksiyonda uygun bir çözücüdeki merkaptotriazollerle bir baz ve uygun bir alkilasyon ajanının veya bentonitin katı yüzeyine adsorbe edilmiş merkaptotriazol ve uygun alkilasyon ajanı karışımının mikrodalga fırında ısıtılmasıyla da *S*-alkil ürünlerinin oluştuğu bildirilmiştir (67).

5-Metil-1,2,4-triazol-3-tiyonun DMF içerisinde 1,*n*-dibromoalkan ile potasyum karbonat ve triton-B varlığında reaksiyonu sonucu 1,*n*-bis[3-(1,2,4-triazolil)tiyo]alkan bileşikleri elde edilmiştir (70).

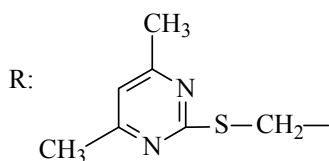
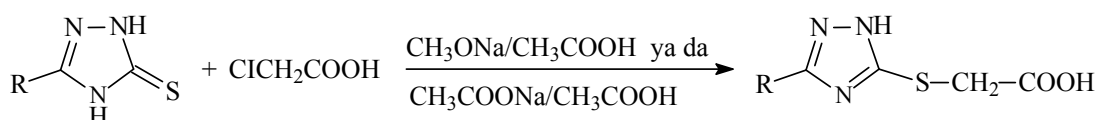


n: 10, 12

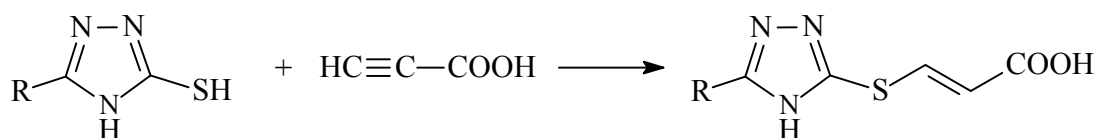
Yapılan başka bir çalışmada, 5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyonun dietil azodikarboksilat ile asetonitril içerisinde ısıtılmasıyla 3,3'-ditiyobis[5-metil-4*H*-1,2,4-triazol] elde edilmiştir (76).



Burbuliene ve diğerleri (56), 5-(4,6-dimetil-2-pirimidinilsülfanil)metil-1,2,4-triazol-3-tyonu kloroasetik asit ve sodyum metoksit ile metanol içerisinde ısıtılıp asetik asit ile asitlendirerek veya başka bir yöntem olarak aynı başlangıç maddesi ile kloroasetik asit ve sodyum asetatı asetik asit içerisinde ısıtarak 3-karboksimetil-sülfanil-5-(4,6-dimetil-2-pirimidinilsülfanil)metil-1,2,4-triazol bileşiğini sentezlemişlerdir.

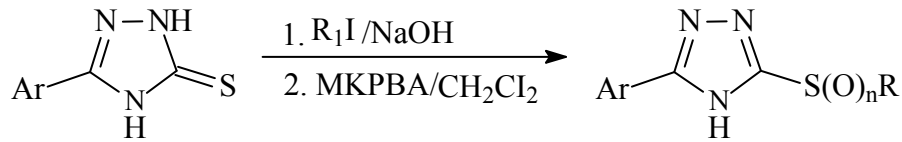


5-Süstitüe-1,2,4-triazol-3-tyollerin eşit miktarda propiyolik asitle metanol varlığında Michael katımı reaksiyonu sonucu *S*-süstitüe akrilik asit türevi bileşikler elde edilmiştir (77).



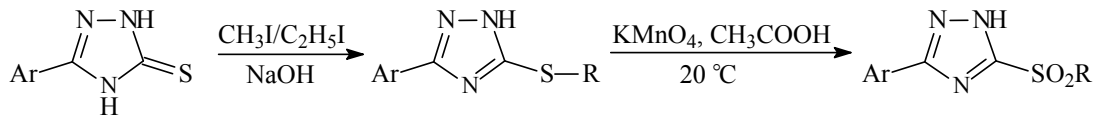
R : H- , CH₃- , C₆H₅-

5-Aril-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tyonların, aril ve alkil iyodürlerle sıvı sodyum hidroksit içerisindeki reaksiyonu sonucu elde edilen *S*-alkil türevlerinin diklorometan içerisinde *m*-kloroperoksibenzoik asit (MKPBA) ile oksidasyonu sonucu 3-(alkil-sülfinil/sülfonil)-5-aril-1,2,4-triazol türevi bileşikler elde edilmiştir (71).



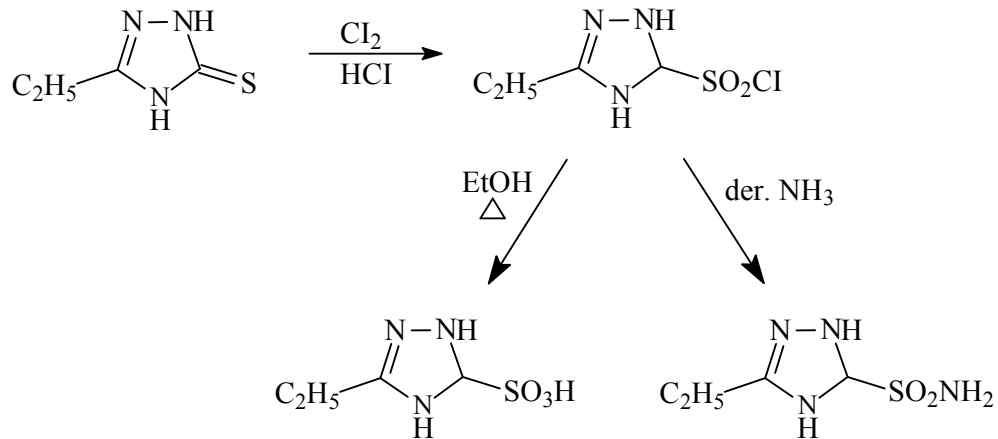
Ar : 4-FC₆H₄-, R: CH₃-, n : 1,2

Yapılan başka bir çalışmada, 5-aril-3-merkaptotriazol bileşiklerinin alkali ortamda metil iyodür/etil iyodür karışımı ile oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonucu 3-(alkiltio)-5-aril-1,2,4-triazol türevi bileşikler kazanılmış, takiben elde edilen *S*-alkil türevlerinin asetik asit içerisinde potasyum permanganat ile oksidasyonu ile 3-(metil/etilsülfonil)-5-aril-1,2,4-triazoller sentezlenmiştir (27).

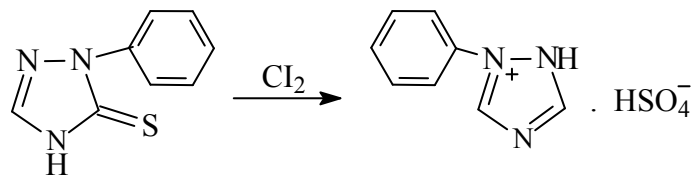


R: CH₃-, C₂H₅-

Blackman ve Polya (78), 5-etil-1,2,4-triazolin-3-tiyonun hidroklorik asit içerisindeki çözeltisini 0°C'ye kadar soğutup içinden klor gazı geçirerek gerçekleştirdikleri oksidasyon sonucu 5-etil-1,2,4-triazol-3-sülfonil klorürü elde etmişler, elde edilen bileşiğin yarısını etanol içerisinde ısıtarak 5-etil-1,2,4-triazol-3-sülfonik asiti sentezlemişlerdir. Sülfonil klorür bileşiğinin diğer yarısını konsantre sıvı amonyağa ekleyerek gerçekleştirdikleri reaksiyon sonucu ile de 5-etil-1,2,4-triazol-3-sülfonamidi elde etmişlerdir.

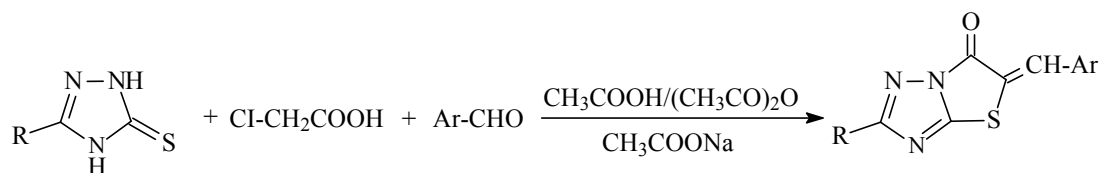


Aynı çalışmada, 2-fenil-1,2,4-triazolin-3-tiyonun hidroklorik asit ve asetik asit içerisindeki çözeltisini 0°C 'de klor gazı ile muamele ederek 1-fenil-1,2,4-triazolyum hidrojen sülfat bileşiğini elde etmişlerdir.

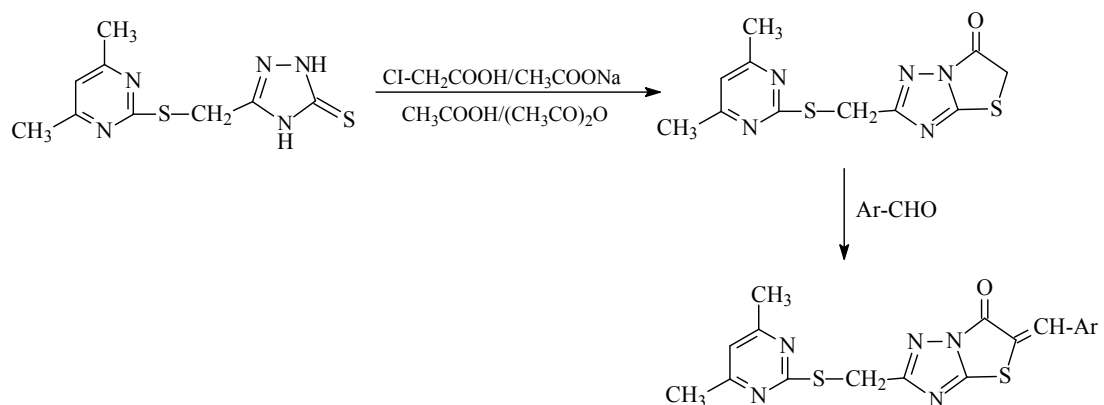


2.2.1.3. Triazol halkasının 2- ve 3-numaralı konumlarından yürüyen kondenzasyon reaksiyonları

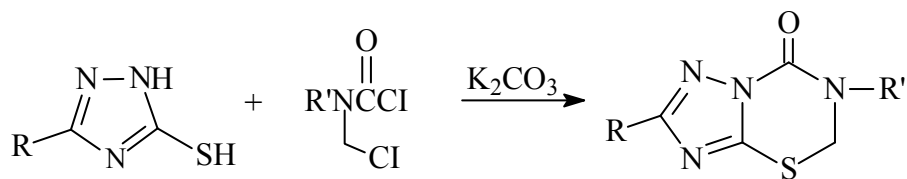
5-Süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyonların kloroasetik asit ve benzaldehit türevi bileşiklerle sodyum asetat varlığında asetik asit-asetik anhidrit karışımı içerisinde ısıtılmasıyla 6-alkil/aril-2-arilmetilentiyaolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-3(2*H*)-on türevi bileşikler elde edilmiştir (20-22, 56, 58).



Burbuliene ve diğerleri (56), 5-(4,6-dimetil-2-pirimidinilsülfanil)metil-1,2,4-triazol-3-iyonu asetik asit-asetik anhidrit karışımı içerisinde kloroasetik asit ve sodyum asetat ile ısıtarak 6-(4,6-dimetil-2-pirimidinilsülfanil)metiltiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-3(2*H*)-on bileşiğini kazanmışlar, elde edilen bileşiği asetik asit içerisinde aromatik aldehit ile ısıtarak 6-[(4,6-dimetil-2-pirimidinilsülfanil)metil]-2-arilmetilentiyaolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-3(2*H*)-on bileşiğini yukarıdaki araştırmacılar-dan farklı olarak 2 basamaklı bir reaksiyon sonucu elde etmişlerdir.



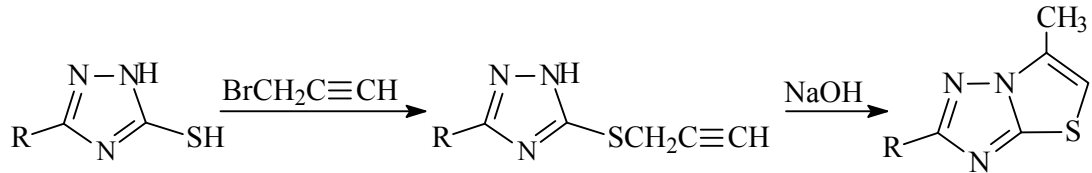
5-Aril-3-merkapto-1,2,4-triazolün susuz potasyum karbonat varlığında *N,N*-dimetilformamid içerisinde *N*-süstitüe-*N*-klorometilkarbamoil klorür ile oda sıcaklığında karıştırılmasıyla 2,6-disüstitüe-1,2,4-triazolo-[3,2-*b*]1,3,5-tiyadiyazin-7-on türevi bileşikler sentezlenmiştir (79).



$\text{R}' : \text{C}_2\text{H}_5-, \text{C}_6\text{H}_5-$

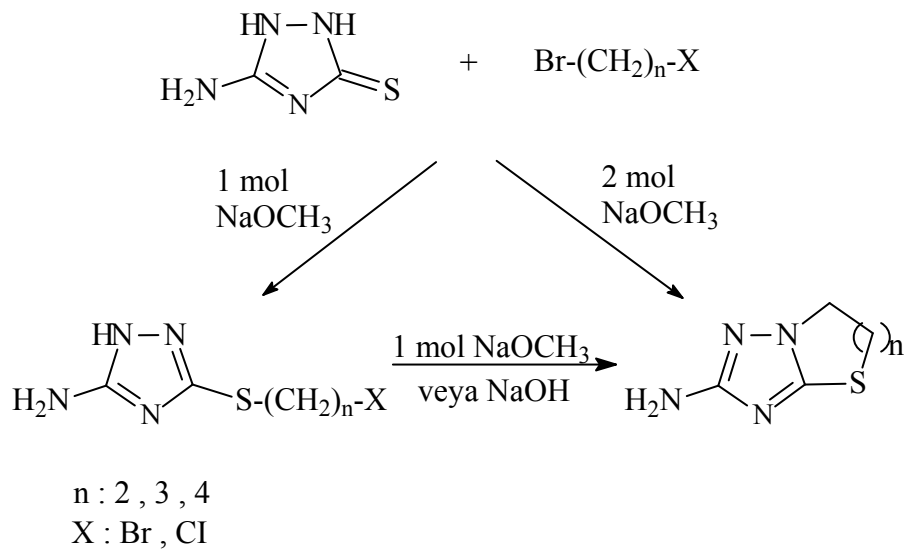
$\text{R} : 2\text{-FC}_6\text{H}_4-, 3\text{-FC}_6\text{H}_4-, 4\text{-FC}_6\text{H}_4-, 2,4\text{-dikloro-5-F-C}_6\text{H}_2-$

Heravi ve Tajbakhsh (80) yaptıkları çalışmada uygun *s*-triazol-3-tiyolün propinil bromür ile etanol içerisinde baz kullanılmadan ısıtılmasıyla 5-süstitüe-3-propiniltiyo-*s*-triazoller sentezlenmiş, elde edilen bileşiğin sodyum hidroksit içerisinde ısıtılmasıyla 2-süstitüe-5-metiltiyazolo[3,2-*b*]-*s*-triazoller sentezlenmiştir.

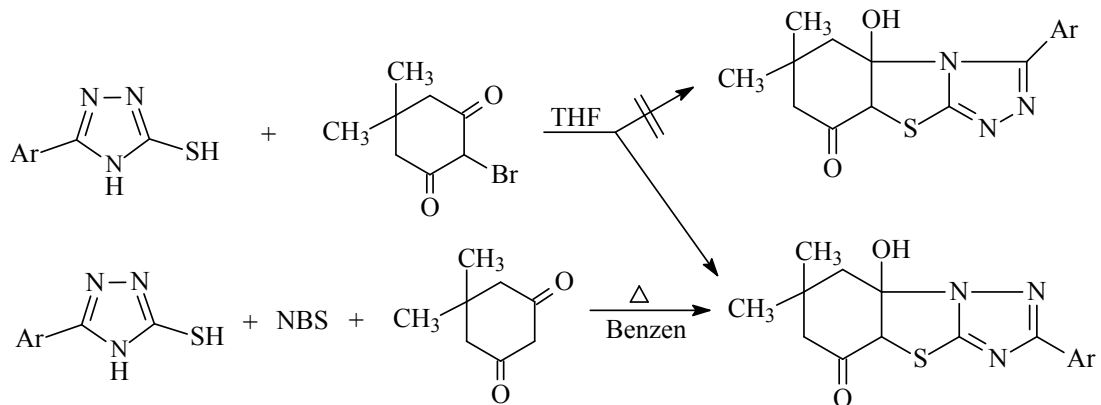


R : H- , CH₃- , C₆H₅- , *o*-CH₃C₆H₄- , *p*-CH₃C₆H₄- , *o*-ClC₆H₄- , *p*-ClC₆H₄-

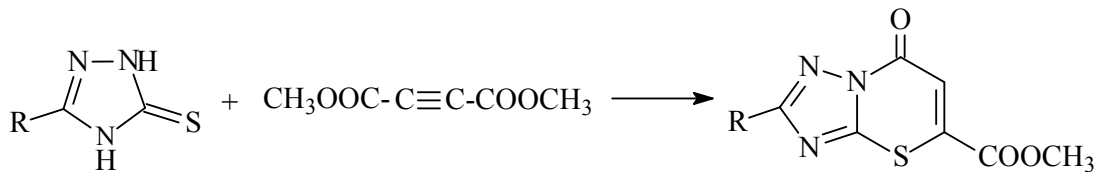
Prauda ve Reiter (81), 5-amino-2,3-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonu α,ω -dihaloalkanlar ile metanol içerisinde 1 mol sodyum metoksit varlığında oda ısısında karıştırarak *S*-alkil türevlerini sentezlemişler, elde edilen bileşikleri 1 mol sodyum metoksit veya sodyum hidroksit varlığında metanol içerisinde yine oda ısısında karıştırarak halkanın 2- ve 3-numaralı konumlarından kondanse bileşikleri elde etmişlerdir. Bununla birlikte, aminomerkoptotriazollerle α,ω -dihaloalkanların 2 mol sodyum metoksit varlığında önce 0°C'de daha sonra oda sıcaklığında reaksiyona sokulması ile de aynı bileşikler elde edilmiştir.



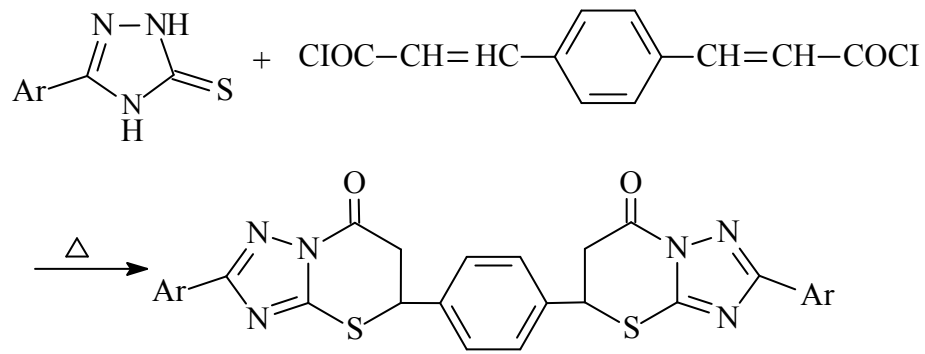
2-Aril-6,6-dimetil-8-okso-4a-hidroksi-4a,5,6,7,8,8a-heksahidro-1,2,4-4*H*-triazolo[3,2-*b*]benzotiyazol bileşikleri, 5-aril-3-merkapt-1,2,4-4*H*-triazoller ile 2-bromodimedonun THF içerisinde oda sıcaklığında reaksiyonuyla elde edilmiştir. Aynı çalışmada dimedon, *N*-bromosüksinimit (NBS) varlığında 5-aril-3-merkapt-1,2,4-4*H*-triazollerin ve az miktarda benzoil peroksitin benzen içerisinde ısıtılmasıyla gerçekleştirilen tek basamaklı reaksiyon sonucu da 1,2,4-4*H*-triazolo[3,2-*b*]benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (82).



Tozkoparan ve diğerleri (23), 3-sübstitüe-5-merkapt-1,2,4-triazol ve dimetil asetilendikarboksilatı toluen içerisinde ısıtarak 5-karbometoksi-2-sübstitüe-7*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyazin-7-on bileşiklerini elde etmişlerdir.

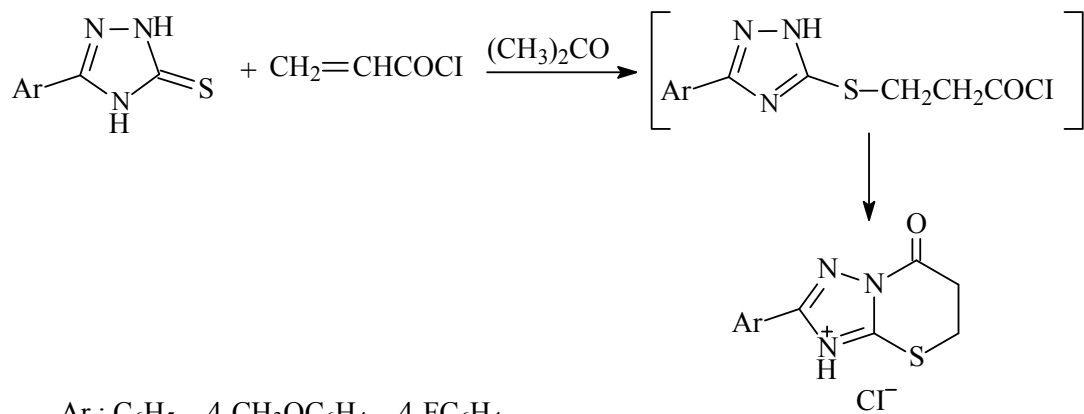


5-Aril-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun piridin içerisindeki çözeltisinin 20°C’de benzen-1,4-diilbisakrilolil klorürün benzendeki çözeltisine eklenip ısıtılmasıyla benzen-1,4-diilbis(2-aril-5,6-dihidro-7*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyazin-7-on-5-il) türevi bileşikler elde edilmiştir (83).



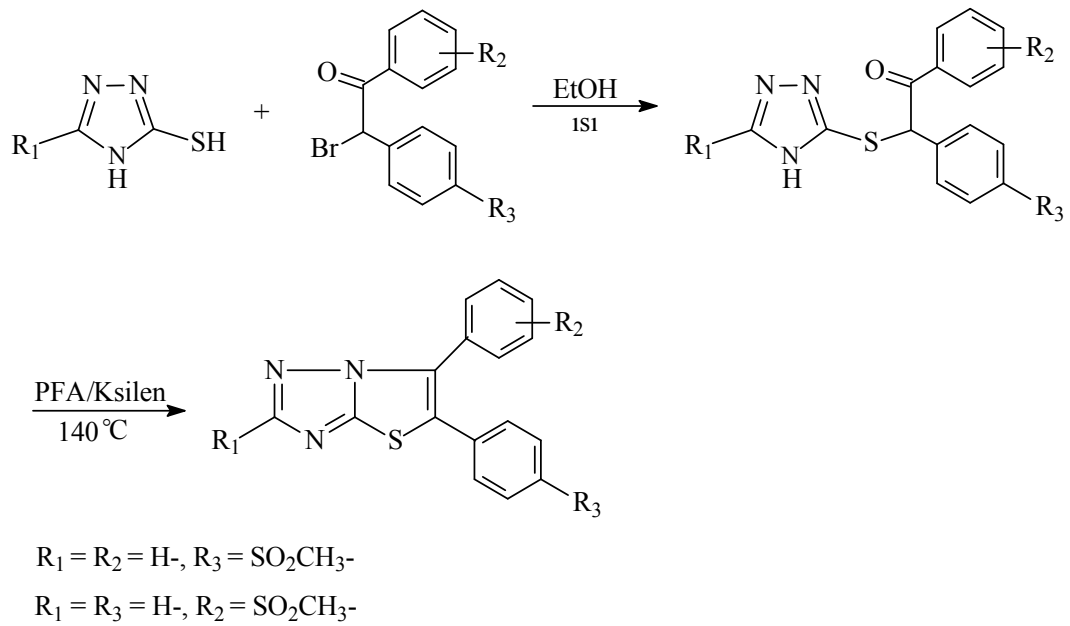
Ar : C₆H₅- , 4-CH₃OC₆H₄- , 4-CH₃C₆H₄- , 4-FC₆H₄-

Aynı çalışmada, aseton içerisindeki 5-aril-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun 25°C’de akriloil klorür içerisine eklenip karıştırılmasıyla 2-aril-5,6-dihidro-7*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyazin-7-on bileşiklerinin hidroklorür tuzları elde edilmiştir (83).

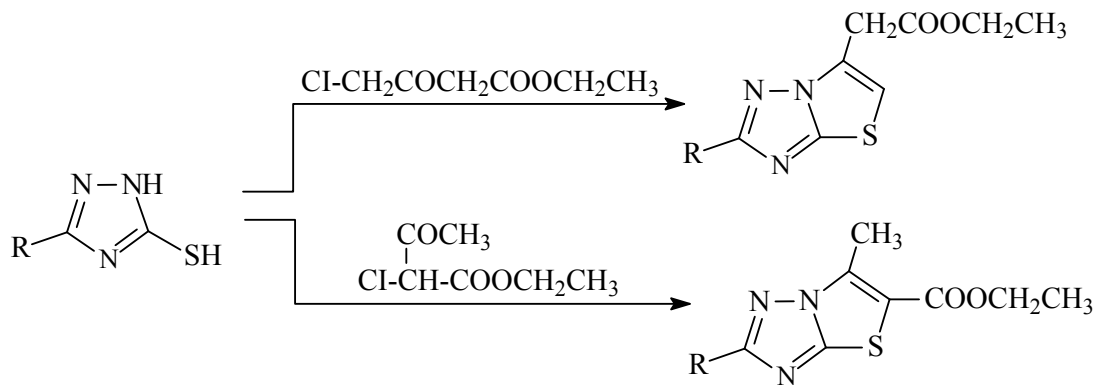


Ar : C₆H₅- , 4-CH₃OC₆H₄- , 4-FC₆H₄-

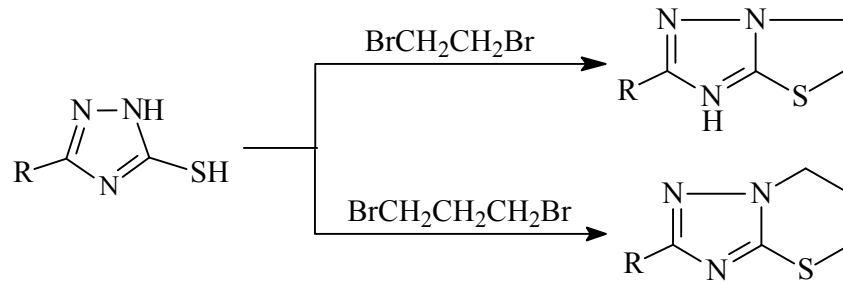
Merkaptotriazolün, 2-bromo-1,2-diariletanonlarla etanol içerisinde ısıtılmasıyla *S*-aril türevi bileşikler, elde edilen bileşiklerin polifosforik asit (PFA) ve ksilen karışımında 140 °C’de ısıtılmasıyla 2-süstitüe-5,6-diariltiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazoller sentezlenmiştir (51).



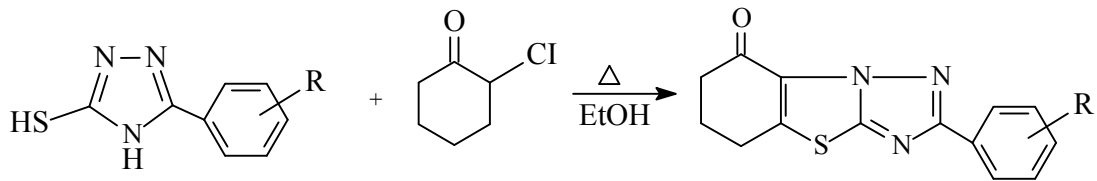
5-Sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri, etil 4-kloro-3-oksobütirat veya etil 2-kloroasetoasetat ile absölü etanol içerisinde 4 gün bir reaksiyon periyodu üzerinde ısıtıldıklarında 2,6-disübstitüe ve 2,5,6-trisübstitüe tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol türevi bileşikler elde edilmiştir (84).



Dhaka ve diğerleri (85), 3-merkaptos-*s*-triazol türevleri ile 1,2-dibromoetan veya 1,3-dibromopropanı susuz etanol içerisinde ısıtarak sırasıyla 2-sübstitüe-5,6-dihidrotiyazolo[3,2-*b*]-*s*-triazol ve 2-sübstitüe-5*H*-6,7-dihidro-*s*-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyazin türevi bileşikler elde etmişlerdir.

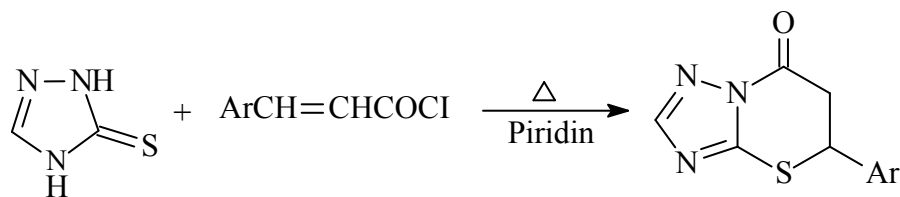


2-Aril-5,6,7,8-tetrahidro-*s*-triazolo[3,2-*b*]benzotriazol-8-on türevi bileşikler, 3-merkapt-*s*-triazol ve 2-klorosikloheksanonun etanol içerisinde ısıtılmasıyla elde edilmiştir (86).



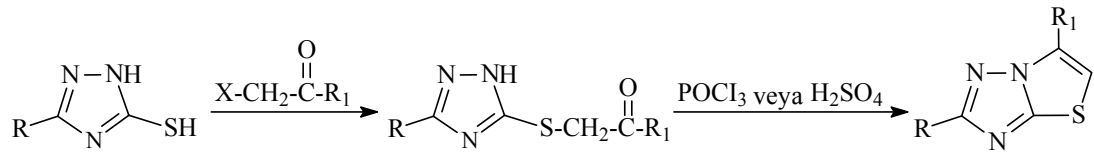
R : H- , 2-Cl- , 4-Cl- , 3-CH₃- , 4-CH₃- , 4-CH₃O-

Britsun ve diğerlerinin (87) yaptıkları bir çalışmada, benzen içerisindeki sinnamoil klorür çözeltisinin piridin içerisindeki 2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tyon çözeltisine 20°C'de eklenip ısıtılmasıyla 5-aril-5,6-dihidro-7*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*][1,3]tiyazin-7-on bileşikleri elde edilmiştir.

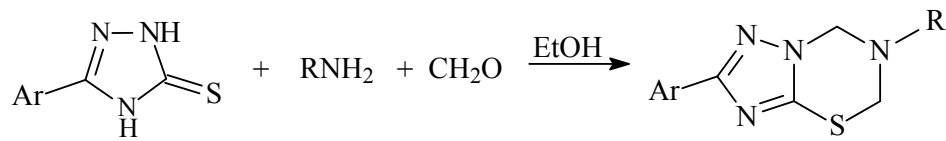


Ar : C₆H₅- , 4-OCH₃C₆H₄- , 3-NO₂C₆H₄-

5-Sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tyollerin α-haloketon bileşikleri ile reaksiyonu sonucu elde edilen *S*-alkil türevlerinin fosforil klorür ve sülfürik asit gibi uygun bir asit varlığında siklizasyonuyla 2,6-disübstitüe-1,3-tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol bileşikleri sentezlenmiştir (88, 89).



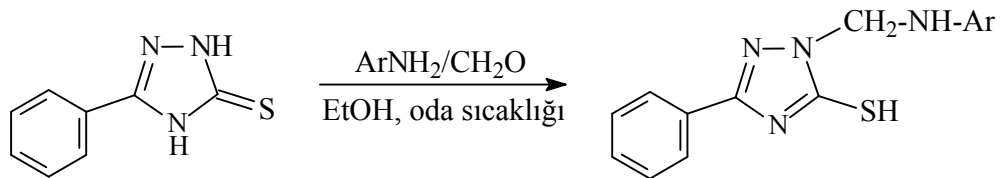
5-Fenil-/benzil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonun formaldehit ve alifatik primer aminlerle etanol içerisinde oda ısısında karıştırılmasıyla gerçekleştirilen bis-Mannich reaksiyonu sonucu 6-süstitüe-2-fenil-/benzil-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin bileşikleri elde edilmiştir (64, 65).



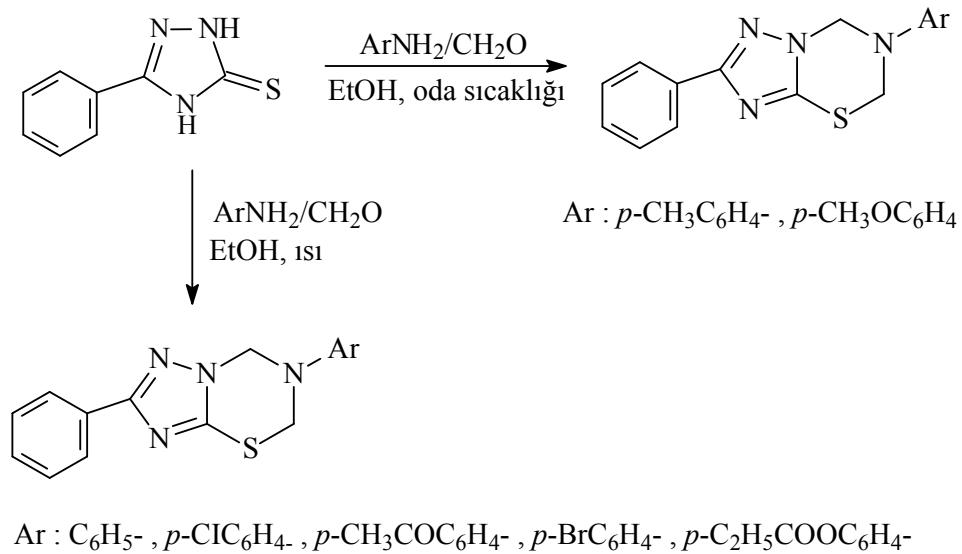
R : CH₃-, C₂H₅-, (CH₃)₂CH-, C₄H₉-, (CH₃)₂CHCH₂-, C₆H₅CH₂-

Ar : C₆H₅-, C₆H₅CH₂-

Hozien ve diğerleri (65), 5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonun alifatik primer aminler yerine aromatik primer aminlerle yukarıda belirtilen koşullarda reaksiyonunu gerçekleştirdiklerinde siklik olmayan 2-arilaminometil-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini kazanmışlardır. Ancak aromatik primer amin olarak *p*-toluidin ve *p*-anisidin kullandıklarında siklik 6-aril-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir. Merkaptotriazolün aromatik primer aminlerle ısı varlığında reaksiyonu sonucunda ise bisiklik sistemler olan 1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin bileşiklerini elde etmişlerdir.



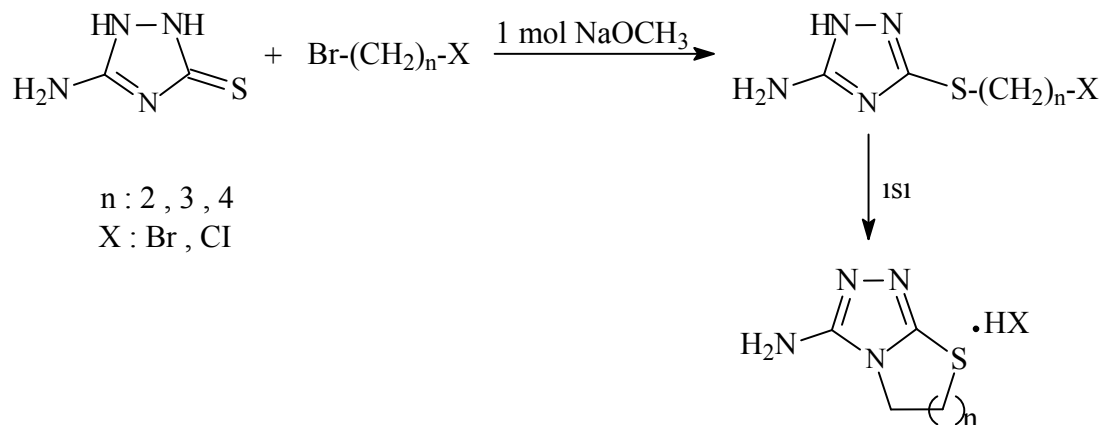
Ar : C₆H₅-, *p*-ClC₆H₄-, *p*-CH₃COC₆H₄-, *p*-BrC₆H₄-,
p-C₂H₅COOC₆H₄-, 2-piridil, 3-piridil



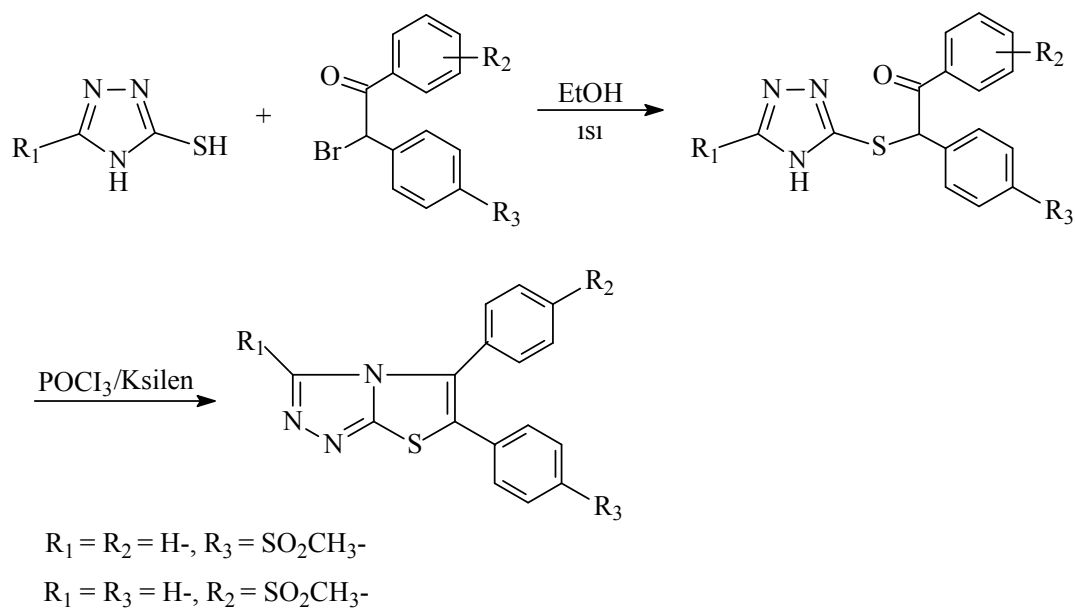
2.2.1.4. Triazol halkasının 3- ve 4-numaralı konumlarından yürüyen kondenzasyon reaksiyonları

Merkaptotriazollerin kondenzasyon reaksiyonları genellikle 2- ve 3-numaralı konumlardan gerçekleşmektedir. Bu durum 2-numaralı azot atomunun bazik özelliğinin 4-numaralı azot atomundan daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Buna rağmen literatürlerde halkanın 3- ve 4-numaralı konumlarından bis-nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile gerçekleşen bazı kondenzasyon reaksiyonlarına rastlanmıştır. Bu reaksiyonlar aşağıda özetlenmiştir.

Prauda ve Reiter (81), 5-amino-2,3-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-iyonu α,ω -dihaloalkanlar ile metanol içerisinde 1 mol sodyum metoksit varlığında oda ısısında karıştırarak *S*-alkil türevlerini sentezlemişler, elde edilen bileşiği DMF içerisinde ısıtarak halkayı 3- ve 4-numaralı konumlarından kondanase hale getirmiş, bileşiklerini hidrohalojenürlerine dönüştürmüşlerdir.

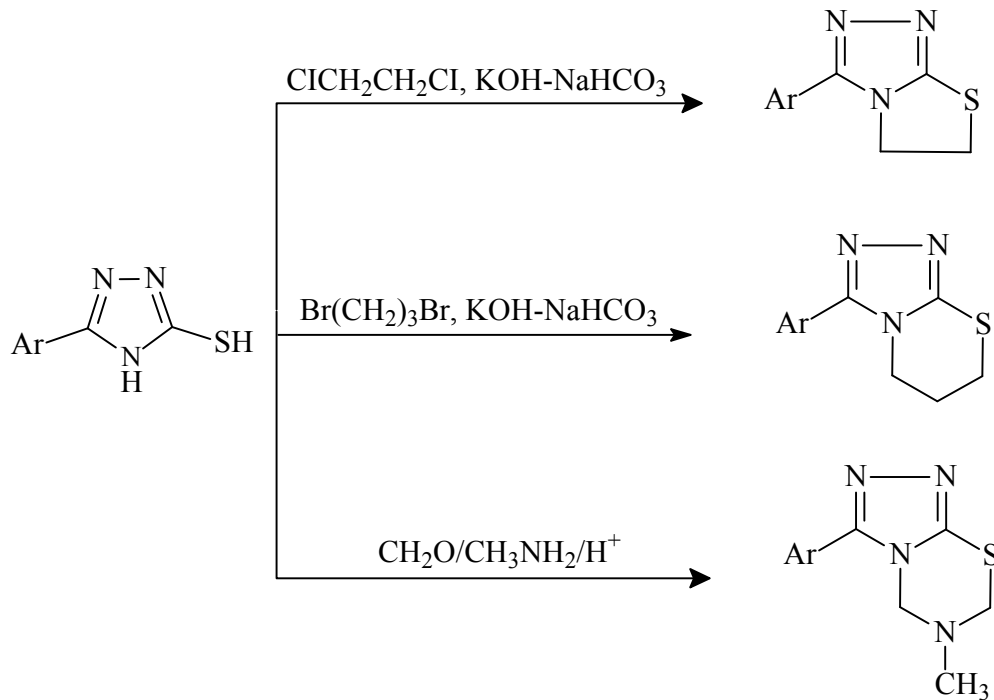


Merkaptotriazolün, 2-bromo-1,2-diariletanonlarla etanol içerisinde ısıtılmasıyla *S*-aril türevi bileşikler, elde edilen bileşiklerin fosforil klorür ve ksilen karışımı ile ısıtılmasıyla 3-süstitüe-5,6-diariltiyazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazoller sentezlenmiştir (51).

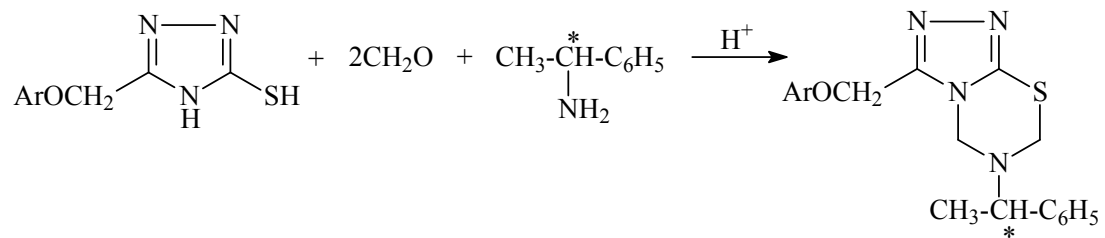


5-Aril-3-merkaptotriazolün izopropanol varlığında potasyum hidroksit-sodyum bikarbonat katalizörlüğünde 1,2-dikloroetan ve 1,3-dibromopropan ile bis-nükleofilik süstitüsyonları sonucu sırasıyla 3-aril-5,6-dihidrotiyazolo[2,3-*c*]-*s*-triazol ve 3-aril-6,7-dihidro-*s*-triazolo[3,4-*b*]-1,3-tiyazin bileşikler elde edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada 5-aril-3-merkaptotriazolün, etanol içerisinde asit

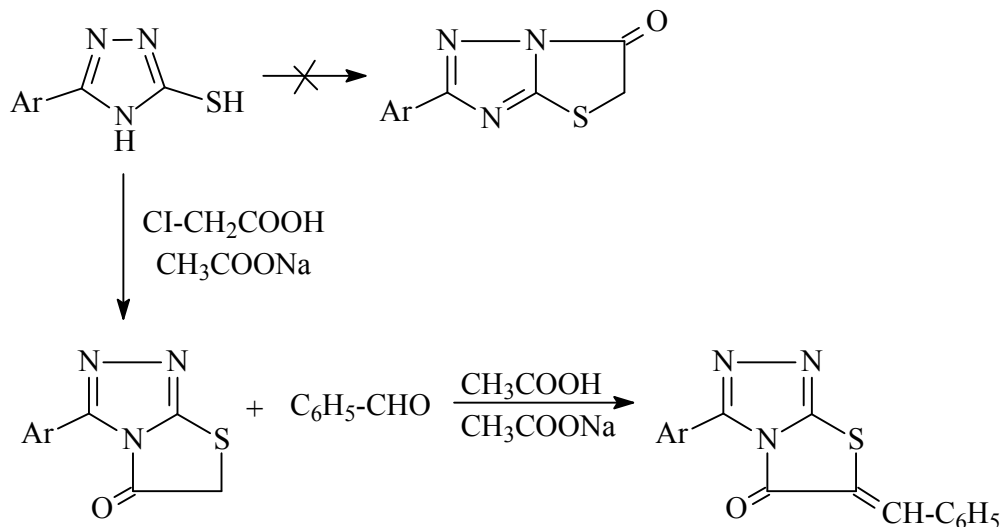
varlığında formaldehit ve metilamin ile bis-Mannich reaksiyonu sonucu 3-aril-6-metil-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,5-tiyadiyazinler sentezlenmişlerdir (46).



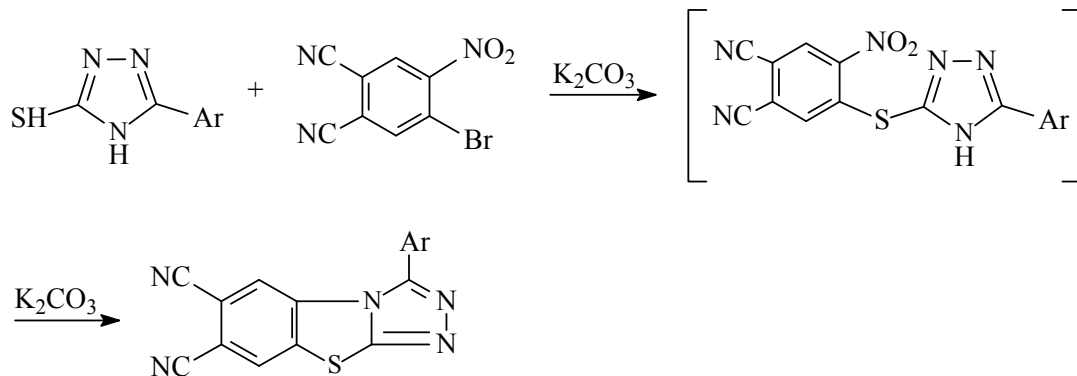
Shi ve diğerleri (44), etanol içerisindeki poliformaldehit (paraform) ile *S*-(-)- α -feniletilamin karışımına 5-ariloksimetil-3-merkaptotriazoller ekledikten sonra hidroklorik asit ile asitlendirip potasyum fluorür ekleyerek tek kapta bis-Mannich reaksiyonunu gerçekleştirmiş ve (*S*)-3-ariloksimetil-6- α -feniletil-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin türevi bileşikler elde etmişlerdir.



Burbulienne ve diğerlerinin (56) aksine, Sahu ve Nayak (90), 5-aril-3-merkaptotriazolü α -kloroasetik asit ve susuz sodyum asetat ile etanol içerisinde ısıtarak 3-aril-tiyazolo[2,3-*c*]-s-triazol-5(6*H*)-on türevi bileşikler kazanmışlar, elde edilen bileşiği benzaldehit ve susuz sodyum asetat ile glasiyel asetik asit içerisinde ısıtarak 3-aril-6-benzilidentiyazolo[2,3-*c*]-s-triazol-5(6*H*)-on bileşiklerini sentezlemişlerdir.

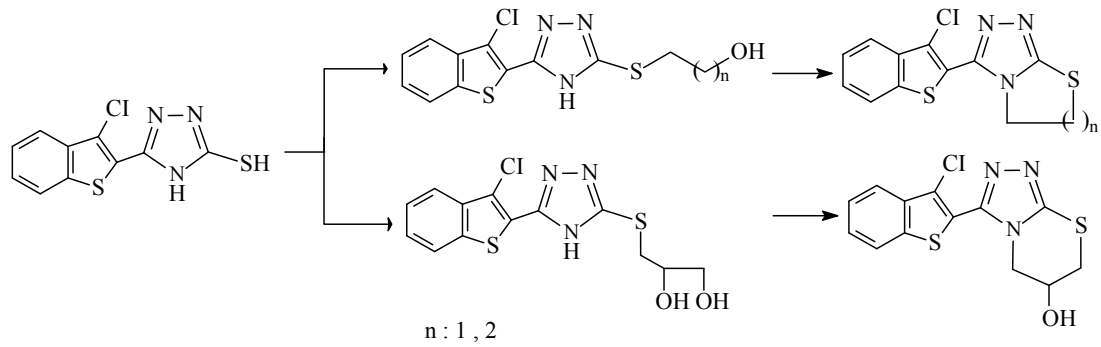


5-Aril-4*H*-triazol-3-tiyollerin, 4-bromo-5-nitroftalonitril ile potasyum karbonat varlığında DMF içerisinde 90°C’de kuvvetlice karıştırılmasıyla 3-aril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3-benzotiyazol-6,7-dikarbonitril türevi bileşikler elde edilmiştir (91).

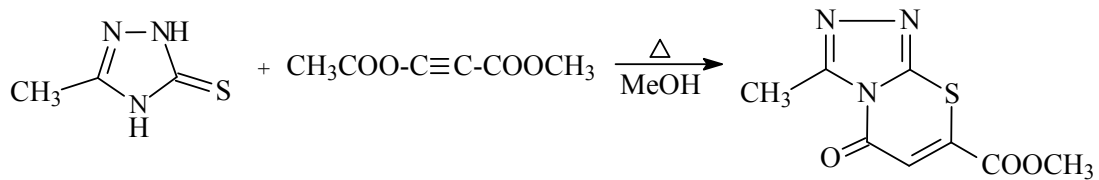


Ar : C₆H₅- , 4-Piridil , 4-BrC₆H₄- , 3-CH₃OC₆H₄- , 3,5-(*t*-Bütil)₂C₆H₃-

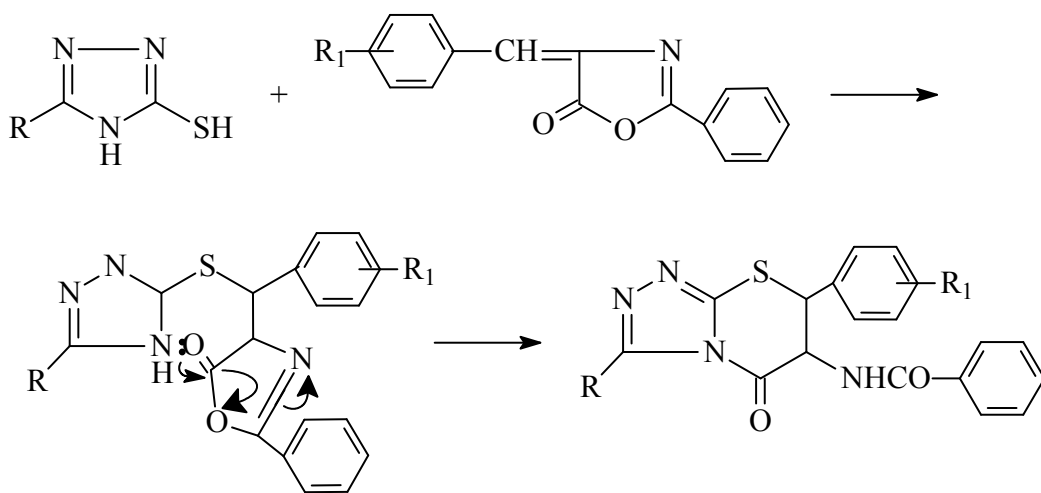
El Ashry ve diğerleri (67), uygun çözücüdeki 5-(3-klorobenzo[*b*]tiyen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolü uygun alkil halojenürler ile sodyum etoksit veya sodyum asetat varlığında konvansiyonel yöntemle veya mikrodalga fırında ısıtarak ya da merkaptotriazol ile uygun alkilasyon ajanını bentonitin katı yüzeyine adsorbe edip mikrodalga fırında ısıtarak elde ettikleri *S*-alkil türevlerini DMF içerisinde potasyum karbonat varlığında konvansiyonel yöntemle veya mikrodalga fırında ısıtarak intramoleküler siklizasyonlarını gerçekleştirmişlerdir.



Giammona ve diğerleri (76), 5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyonu metanol içerisinde dimetil asetilendikarboksilat ile ısıtarak metil 3-metil-5-okso-5*H*-s-triazolo[3,4-*b*]-1,3-tiyazin-7-karboksilat bileşiğini elde etmişlerdir.



Eşit moldeki 5-aril-/ariloksimetil-3-merkaptos-*s*-triazoller ile 4-(*m*/*p*-fluorobenziliden)-2-fenil-5-oksazolon bileşiklerinin dioksan içerisinde ısıtılmasıyla gerçekleştirilen Michael katımı sonucu 2,6-diaril-2,3-dihidro-3-benzamido-*s*-triazolo-[3,4-*b*]-1,3-tiyazin-4(*H*)-on türevi bileşikler sentezlenmiştir (92).



$R_1 : m\text{-F-}, p\text{-F-}$

$R : C_6H_5\text{-}, 3\text{-ClC}_6H_5\text{-}, 2\text{-CH}_3OC_6H_4\text{-}, 2\text{-ClC}_6H_4\text{-OCH}_2\text{-}, 3\text{-ClC}_6H_4\text{-OCH}_2\text{-}$

2.3. Spektral Özellikleri

2.3.1. UV Spektrumları

5-Metil-*s*-triazol-3-tiyolün metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 207 nm ($\log \epsilon$: 3.62)'de (93), 5-[4-kloro-2-(2-klorofenoksi)fenil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun etanol içerisinde 256 nm ($\log \epsilon$: 4.26)'de (94), 5-(5-okso-1-benzil-2-pirolidinil)-1,2,4-triazol-3-tiyonun ise metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 203 nm ($\log \epsilon$: 2.00) ve 255 nm ($\log \epsilon$: 1.70)'lerde iki absorpsiyon bandına sahip oldukları bildirilmiştir (73). 5-Sübstitüefenil-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, bileşiklerin UV spektrumlarında 235-236 nm ($\log \epsilon$: 4.09-4.24) ve 251-258 nm ($\log \epsilon$: 4.22-4.27)'lerde gözlenen bantların sübstitüe benzen halkalarından, 284-293 nm ($\log \epsilon$: 3.96-4.08)'de gözlenen bantların ise benzen halkası ile konjuge triazol halkasından kaynaklandığı saptanmıştır (75).

2.3.2. IR Spektrumları

5-Sübstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında 3441-3095 cm^{-1} aralığında N-H gerilim titreşimleri (21, 47, 48, 52, 94), 1680-1500 cm^{-1} aralığında C=N gerilim titreşimleri (42, 56, 73, 84, 95), 1375-1180 cm^{-1} aralığında C=S gerilim titreşimleri (21, 42, 52, 56, 73, 84, 95) görüldüğü bildirilmiştir. 2- ve 4-nonsübstitüe türevler 3-numaralı konumdaki tiyoketon grubundan dolayı tiyol-tiyon totomerizmi gösterebilirler. Bazı araştırmacılar sentezledikleri merkaptotriazollerin IR spektrumlarında 2600-2550 cm^{-1} aralığında gördükleri bandın S-H gerilim bandı olduğunu, dolayısıyla halkanın tiyol formunda bulunduğunu IR spektrumundan yararlanarak kanıtlamışlardır (75, 78, 90, 96).

1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin kondanse türevleri olan 2,6-disübstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin türevlerinin IR spektrumlarında başlangıç maddesinden farklı olarak N-H ve C=S/S-H gerilme bantları gözlenmezken, C=N gerilme bandı 1610-1600 cm^{-1} aralığında görülmüştür (64, 65).

2.3.3. ^1H -NMR Spektrumları

Literatürlerde merkaptotriazollerin ^1H -NMR spektrumlarında heteroatom protonlarına ait pikler çözücü, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak farklı kimyasal kaymaya uğramaktadır. 2- ve 4-numaralı konumlarda yer alan -NH protonlarına ait piklerin genellikle 10.30-13.84 ppm aralığında gözlemlendiği bildirilmiştir (21, 48, 56, 58, 60, 72, 73, 79, 84). Bazı araştırmacılar tiyol-tiyon tautomerisi nedeniyle 1,2,4-triazol-3-tiyol/tiyon yapısındaki bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarında hem 13.70-14.20 ppm aralığında -NH protonlarına ait pikleri, hem de 13.20-14.00 ppm aralığında -SH protonlarına ait pikleri gözlemişlerdir (45, 47, 96). Ancak -NH ve -SH protonlarına ait piklerin bu çalışmalardan farklı olarak 3.5-5.7 ppm aralığında görüldüğünü bildiren çalışmalara da rastlanmıştır (44, 75).

2,6-Disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazinlerin dötero kloroform içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumlarında kondanse halka üzerindeki -SCH₂- protonlarının 4.50-5.45 ppm aralığında, -NCH₂- protonlarının 4.9-5.85 ppm aralığında görüldüğü bildirilmiştir (64, 65).

2.3.4. ^{13}C -NMR Spektrumları

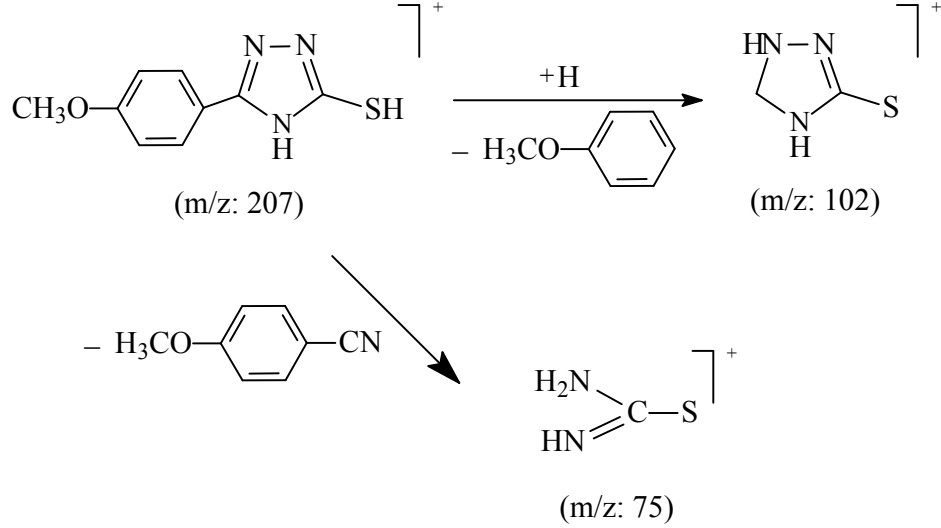
^{13}C -NMR spektrumlarında karbonlara ait pikler her zaman beklenen yerlerde tespit edilmiştir. 5-Süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerde 3-numaralı konumdaki karbon atomu 186.00 ppm, 5-numaralı konumdaki karbon atomu ise 155.00 ppm civarında gözlenmiştir.

2,6-disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazinlerin ^{13}C -NMR spektrumlarında ise 2- ve 3a-numaralı karbon atomlarına ait pikler sırasıyla 160.30 ve 151.50 ppm civarında, 5- ve 7- numaralı karbon atomlarına ait pikler ise sırasıyla 61.00 ve 67.90 ppm civarında görülmesi öngörülmektedir.

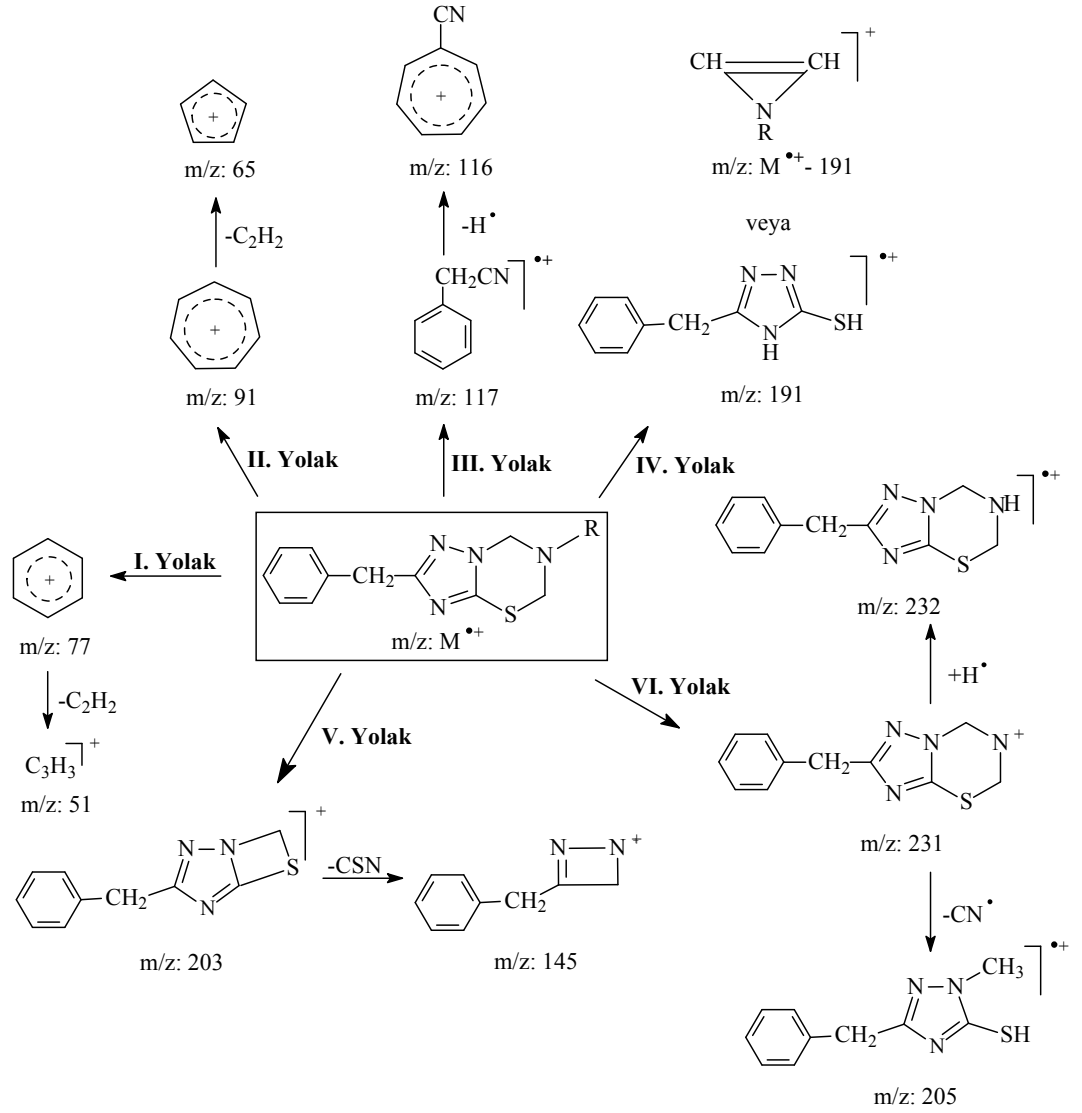
2.3.5. Kütle Spektrumları

El-Dawy ve diğerleri (97), 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiyazin türevlerinin kütle spektrumlarında ara ürün olarak oluşan 5-süstitüe-3-merkpto-1,2,4-triazol

iyonundan (m/z: 207) metoksibenzen kopması sonucu 1,2,4-triazol-3-tiyon (m/z: 102), 4-metoksibenzonitril kopması ile psödotiyoüre (m/z: 75) yapısının oluştuğunu göstermişlerdir.



Mahmoud ve diğerleri (64), sentezini yaptıkları bir seri 2-benzil-6-süstitüe-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin türevi bileşiklerin kütle spektrumlarında gerçekleşen parçalanmaları 6 temel yolakla izah etmişlerdir. İlk yolakta molekülden benzen halkasının, ikinci yolakta benzil grubunun, üçüncü yolakta 2-fenilasetonitril iyonunun ayrıldığını göstermişlerdir. Dördüncü yolakta 5-benzil-3-merkapt-4*H*-1,2,4-triazol veya 1-süstitüeziridin iyonunun, beşinci yolakta 3-benzil-6-tiya-1,2,4-triazabisiklo[3.2.0]hepta-2,4-dien iyonunun ayrıldığını ve altıncı yolakta ise 6-numaralı konumdan süstitüe olan grubun ayrılmasıyla 2-benzil-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin iyonunun meydana geldiğini bildirmişlerdir. Spektrumda bu iyonlardan oluşan ikincil parçalanmalara ait iyonların da gözlemlendiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.1**).



Şekil 2.1. 2-Benzil-6-süstitüe-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin bileşiği için literatürde öngörülen parçalanma ürünleri.

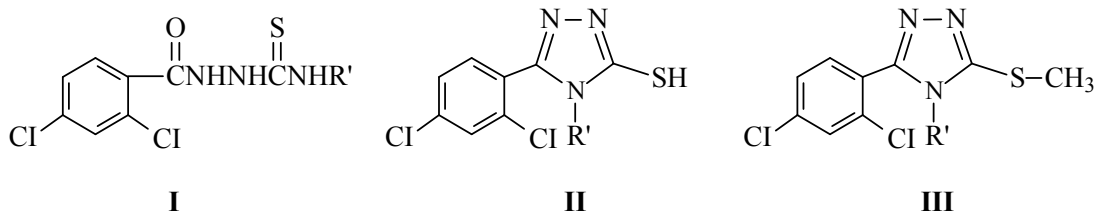
2.4. Biyolojik Özellikleri

2.4.1. 5-Süstitüe-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyonların Biyolojik Özellikleri

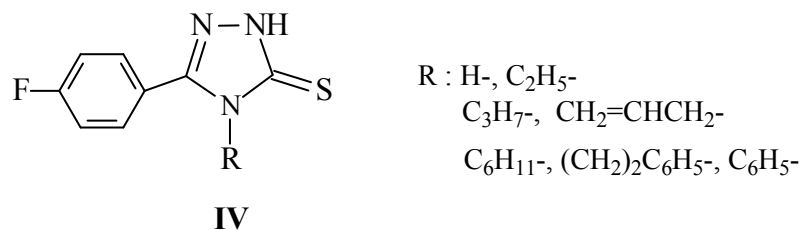
Literatürlerde 5-süstitüe-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiklerinin antibakteriyel-antifungal, antikonvülsan, antidepresan, antitüberküloz, antiviral, antioksidan, diüretik-natriüretik, melanin oluşumunu inhibe edici, antitiroid, analjezik-antiinflatuvar etkileri üzerinde çok sayıda araştırma vardır.

Antibakteriyel-Antifungal Etkileri

1984 yılında Goswami ve diğerleri (42), bir seri 1-(2,4-diklorobenzoil)-tiyosemikarbazit (**I**), 5-(2,4-diklorobenzen)-3-merkaptotriazol (**II**) ve bu triazollerin *S*-metil türevlerini (**III**) sentezlemişler, agar difüzyon tekniği kullanarak *in vitro* ortamda *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas solanarium*'a karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin en az bir türe karşı etki gösterdiğini, tiyosemikarbazitlerin siklik analogları ile karşılaştırılabilir oranda aktivite gösterdiğini ve sadece birkaç durumda triazollerin daha fazla inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bileşiklerin büyük çoğunluğu *Escherichia coli*'ye karşı daha fazla, *Pseudomonas solanarium*'a karşı az inhibisyon göstermiştir.

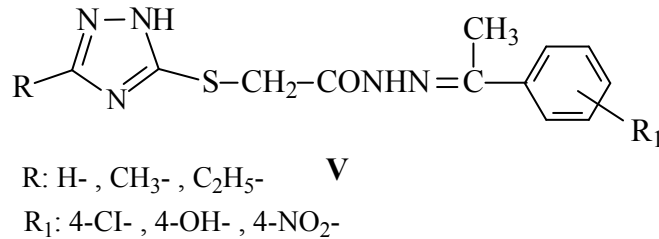


1997 yılında Gülerman ve diğerleri (52), 5-(4-fluorofenil)-4-alkil/aril-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (**IV**) üzerinde yaptıkları antimikobakteriyel etki taraması sonucunda bileşiklerin çoğunun *Mycobacterium fortuitum* ATCC 6841'e karşı aktif olduğunu bildirmişlerdir.

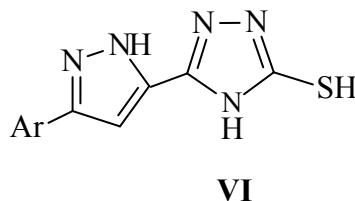


1998 yılında Ersan ve diğerleri (98), 5-süstitüe-3-merkaptotriazol-1,2,4-triazollerden hareketle sentezledikleri bir seri *N*-[(α -metil)süstitübenziliden]-(5-süstitüe-1,2,4-triazol-3-il-tiyo)asetohidrazitlerin (**V**) antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemişler, sentezlenen bileşiklerin MIC $\geq$ 400 μ g/ml değeri ile Gram-

pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı zayıf antibakteriyel aktivite gösterdiklerini, MIC 100-400 µg/ml aralığındaki değer ile *Candida albicans*, *parapsilosis* ve *krusei* türlerine karşı orta seviyede antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Benziliden yapısında klor veya nitro grubu taşıyan türevler en aktif bileşikler olarak gözlemlenmiştir.

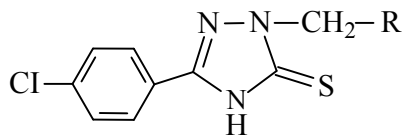


2001 yılında Dhiman ve diğerleri (95), sentezledikleri tiyosemikarbazit, heterosiklik halka süstitüe edilmiş *s*-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol türevi bir grup bileşiğin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* ve *Proteus mirabilis* patojenik bakterilerine karşı gösterdikleri antibakteriyel aktiviteyi, kloramfenikolü referans alarak incelemişler ve sentezlenen bütün bileşikler Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı aktif bulmuşlardır. Test edilen bileşiklerden 5-(3-aril-1*H*-pirazol-5-il)-4*H*-3-merkapt-1,2,4-triazol (**VI**) türevi bir bileşiğin *Shigella dysenteriae* ve *Salmonella typhi*'ye karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiğini, bileşiklerin büyük çoğunluğunun *Proteus vulgaris*'e karşı yüksek etki, tümünün *Escherichia coli*'ye karşı orta derecede etki gösterdiklerini gözlemişlerdir.

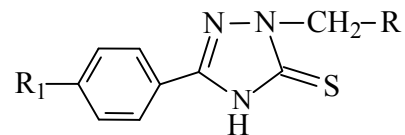


2005 yılında Tozkoparan ve diğerleri (25), 5-aril-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinden sentezledikleri bir seri Mannich bazı üzerinde mikrodilüsyon yöntemi kullanarak yaptıkları antibakteriyel-antifungal aktivite çalışmaları sonucu, 5 numaralı konumunda 4-klorofenil bulunan türevlerin (**VII**) Gram-pozitif bakterilere karşı

Gram-negatif bakterilerden daha fazla aktivite gösterdiklerini; bu gruptaki bazı bileşiklerin *Candida albicans*'a karşı etkin olduğunu ve 2-(4-benzilpiperazinometil)-5-(4-bromofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyon (**VIII**), 2-(4-fenilpiperazinometil)-5-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyon (**IX**) ve 2-(4-karbetoksipiperazinometil)-5-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyon (**X**) bileşiklerinin *Candida parapsilosis*'e karşı daha yüksek antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

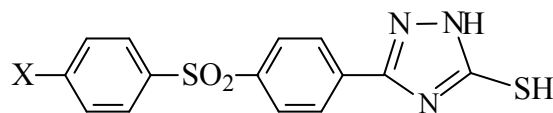
**VII**

R : 4-Metilpiperidino ,
4-Fenil-/4-Benzil-/
4-Fluorofenil-/4-Karbetoksipiperazino

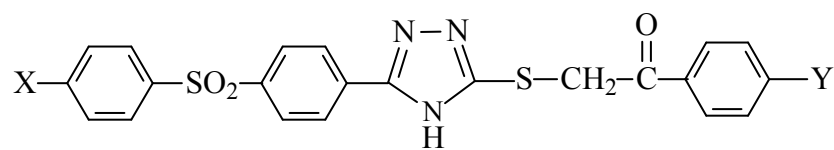


R₁ : Br- R: 4-Benzilpiperazino (**VIII**)
R₁ : Cl- R: 4-Fenilpiperazino (**IX**)
4-Karbetoksipiperazino (**X**)

2009 yılında Berbuceanu ve diğerleri (89), 5-[4-(4-süstitüefenilsülfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyoller (**XI**) ve bu bileşiklerden hareketle sentezledikleri 5-[4-(4-süstitüefenilsülfonil)fenil]-3-(4-süstitüefenaçiltiyo)-4H-1,2,4-triazollerin (**XII**) *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Bacillus cereus*'a karşı zayıf antibakteriyel aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. 3-Fenaçiltiyotriazol türevleri sentez başlangıç bileşiklerine göre daha aktif bulunmuştur. Bu durum, karbonil grubu ve başka bir aromatik halkanın varlığının triazol çekirdeğinin etkisini arttırdığını düşündürmüştür.

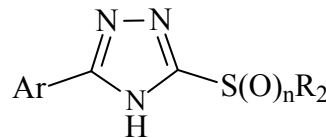
**XI**

X : H-, Cl-, Br-
Y : H-, Br-

**XII**

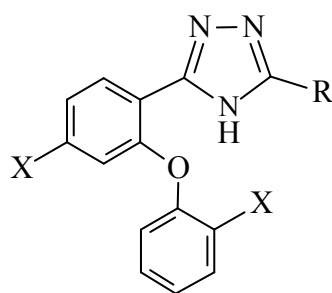
Antikonvülsan Etkileri

1994 yılında Kane ve diğerleri (71), merkaptotriazollerden üç seri izomerik *S*-alkil-1,2,4-triazol bileşiği sentezlemişler ve antikonvülsan aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Üç seri bileşikten 5-aril-3-(alkiltiyo)-4*H*-1,2,4-triazoller (**XIII**) farelerde strikninle indüklenen konvülsiyonun seçici antagonisti olarak belirlenmiştir.



XIII

2003 yılında Akbarzadeh ve diğerleri (94), 5-(2-fenoksi)fenil-4*H*-1,2,4-triazolün 3-süstitüe analogları ve klorlanmış türevlerinin (**XIV**) benzodiazepin reseptör agonisti aktivitesini diazepamı referans alarak rotarod ve pentilentetrazolle indüklenen letal konvülsiyon testleriyle incelemişler; fenoksi grubunun 2-numaralı ve fenil halkasının 4-numaralı konumlarına klor süstitüe edilmiş analoglarının nonsüstitüe bileşiklere göre daha aktif olduğunu gözlemişlerdir. En yüksek antikonvülsan aktivite ise klorlanmış türevler arasında triazol halkasının 5-numaralı konumuna amino grubu getirildiğinde elde edilmiştir.



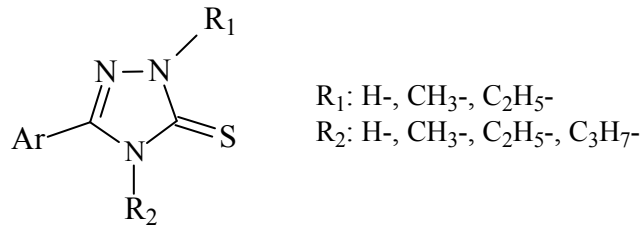
X: H-, Cl-
R: NH₂-, C₂H₅O-, CH₃S-,
CH₃SO₂-, C₆H₅CH₂SO₂-,
SH-, OH-

XIV

Antidepresan Etkileri

1988 yılında Kane ve diğerleri (50), bir seri 5-aril-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**XV**) bileşiğinin antidepresan aktivitesini araştırmışlar, birkaç bileşiğin hem RO 4-1284'ün indüklediği hipotermimin hem de rezerpinin indüklediği

pitozisin güçlü antagonisti olduğunu gözlemişlerdir. *s*-Triazol çekirdeğinin 5-numaralı konumunda haloaril grubu taşıyan ve 2- ve 4-numaralı konumlarında metil grubu taşıyan bileşiklerin seri içerisinde daha aktif üyeler olduğunu, 3-numaralı konumdaki tiyokarbonil grubunun karbonil grubu ile yer değiştirdiğinde ise aktivite kaybı gözlemlendiğini bildirmişlerdir.



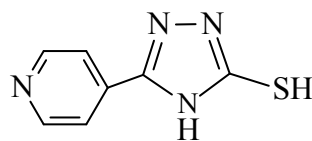
XV

Antitüberküloz Etkileri

1951 yılında Duschinsky ve Gainer (49), sentezini yaptıkları bir grup tiyosemikarbazon, tiyosemikarbazit, bunların siklik türevleri olan 1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyolün *in vivo* antitüberküloz aktivitesini incelemişler, sentezlenen hiçbir bileşikte antitüberküloz aktivite gözlememişlerdir.

Antiviral Etkileri

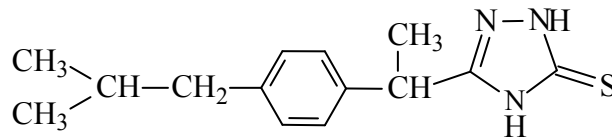
1965 yılında Jones ve diğerleri (61), intraserebral olarak *neurovaccinia*'nın I.H.D. türü ile infekte edilmiş farelerde tiyosemikarbazon türevlerinin subkutan uygulanmasının aksine oral olarak verilmesinin korumayı belirgin derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Bu türevlerden oksidatif siklizasyonla elde edilen merkaptotriazollerin antiviral aktivitesini incelemişler, 3-merkaptotriazol-5-(4-piridil)-1,2,4(*H*)-triazol (**XVI**) bileşiğinin de oral olarak etkin olduğunu gözlemişlerdir.



XVI

Antioksidan Etkileri

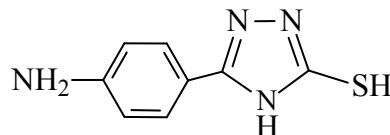
2005 yılında Aktay ve diğerleri (99), 5-[1-(4-(2-metilpropil)fenil)etil]-1,2,4-triazol-3-tiyon ve bu bileşiğin bir seri kondanse türevlerinin farelerin beyin ve karaciğerlerinde etanolle indüklenen oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmışlar; 5-[1-(4-(2-metilpropil)fenil)etil]-1,2,4-triazol-3-tiyon (**XVII**) halkasının hem beyin hem de karaciğer dokularında oluşan peroksidatif hasarın iyileştirilmesinde önemli bir rol üstlendiğini bildirmişlerdir.



XVII

Diüretik-Natriüretik Etkileri

1966 yılında Yale ve Piala (41), süstitüe *s*-triazol bileşiklerini sentezlemişler ve bu türevlerden 5-(*p*-aminofenil)-*s*-triazol-3-tiyol (**XVIII**) bileşiğini sıçanlarda karın içine uyguladıklarında diüretik ve natriüretik aktiviteye neden olduğunu gözlemişlerdir. Bileşiğin 5-numaralı konumundaki *p*-aminofenil yerine 4-piridil grubu getirildiğinde diüretik ve natriüretik etkinin azaldığını; 2-pirazinil grubu getirildiğinde diüretik aktivitenin azaldığını, *o*-hidroksi grubu getirildiğinde ise diüretik aktivitenin arttığını ancak natriüretik aktivite bakımından etkisiz bileşikler elde edildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bileşiğin 3-numaralı konumundaki tiyol grubu yerine sülfonil amin grubu getirildiğinde diüretik ve natriüretik etkinin azaldığını gözlemişlerdir.



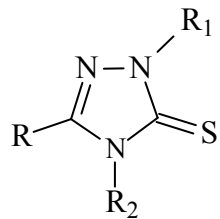
XVIII

Melanin Oluşumunu İnhibe Edici Etkileri

1993 yılında yapılan bir çalışmada, içerisinde 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler bulunan topikal preperatların melanin oluşumunu inhibe edici etki gösterdiği bildirilmiştir (100).

Antitiroid Etkileri

1990 yılında Kumamoto ve diğerleri (101), fare tiroidinden iyodür alım oranını ölçerek 2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**XIX**) ve tiyosemikarbazon türevi bir grup bileşiğin antitiroid aktivitesini incelemişler; test edilen bileşiklerden 5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin en güçlü antitiroid aktiviteye ve düşük toksisiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar triazol çekirdeğinin 5-numaralı konumuna alkil grubu süstitüe olduğunda aktivitede dikkat çekici bir artış, 2- ve/veya 4-numaralı azot atomlarında gerçekleştirilen süstitüsyonlarda ise aktivitede büyük ölçüde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda triazol halkasının açık hali olan tiyosemikarbazon türevlerinde de halkanın kapalı formu ile karşılaştırılabilir ölçüde antitiroid aktivite gözlenirken, bir tiyosemikarbazon türevinin kapalı formuna göre çok yüksek toksisite gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu durum halkalı yapının antitiroid aktivite için gerekli olmadığını ancak toksisiteyi azaltmak için gerekli olduğunu düşündürmüştür.



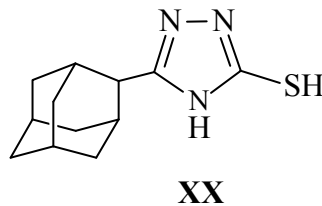
$R_1=R_2$: H-, CH₃-

R : H-, CH₃-, C₆H₅-, CH₃OC₆H₄-,
(CH₃)₂NC₆H₄-, Piridil, C₆H₅CH₂-

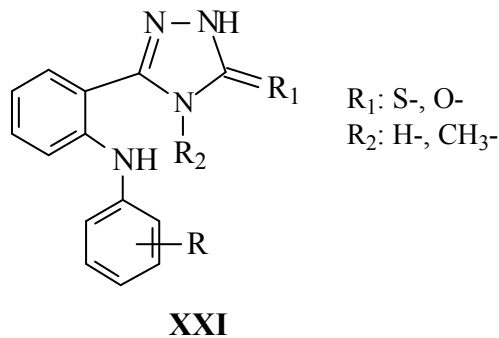
XIX

Analjezik-Antiinflamatuvar Etkileri

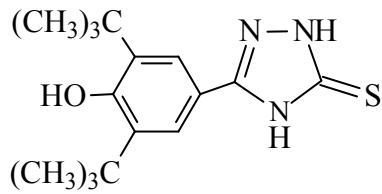
1991 yılında El-Emam ve diğerleri (13), bazı 5-(2-adamantil)-4-süstitüe-3-merkpto-1,2,4-triazollerin analjezik-antiinflamatuvar etki taraması sonucunda 5-(2-adamantil)-4*H*-3-merkpto-1,2,4-triazol (**XX**) bileşiğinin karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi testi sonucu orta derecede antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



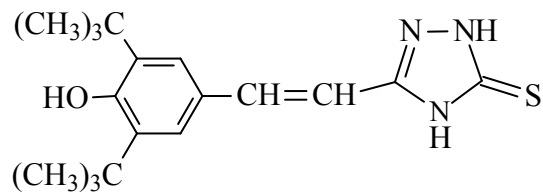
1993 yılında Boschelli ve diğerleri (102), fenamat grubunun bir seri 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol analoglarını sentezlemişler ve bileşiklerin *in vitro* olarak siklooksijenaz (CO) ve 5-lipooksijenaz (LO) enzimlerine karşı inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir. 5-Numaralı konumunda fenilaminofenil grubu bulunan 1,2,4-triazol-3-tiyon, 1,2,4-triazol-3-on, 4-metil-1,2,4-triazol-3-on ve 4-metil-1,2,4-triazol-3-tiyon (**XXI**) bileşiklerinden sadece 5-[2-(süstitüefenilamino)fenil]-4-metil-1,2,4-triazol-3(2*H*)-tiyon bileşiğinde aktivite gözlenmemiştir.



1993 yılında Mullican ve diğerleri (18), 5-LO ve CO'nun dual inhibitörlerini elde etmek amacıyla 5-(3,5-di-*ter*-bütil-4-hidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol yapısında bileşikler sentezlemişler ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişlerdir. Bileşikler arasında, 5-[3,5-di-*ter*-bütil-4-hidroksifenil]-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**XXII**) bileşiğinin güçlü dual inhibitör olduğunu, (*E*)-2,4-dihidro-5-[2-[3,5-di-*ter*-bütil-4-hidroksifenil]etenil]-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**XXIII**) bileşiğinin çifte bağ taşımayan bileşiklere göre daha güçlü 5-LO inhibitörü ancak daha zayıf CO inhibitörü etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

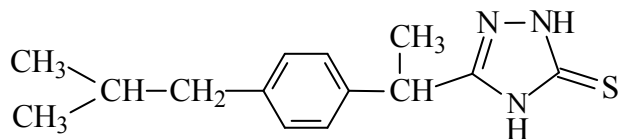


XXII



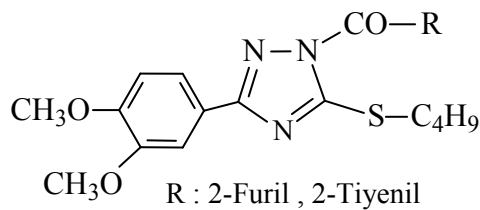
XXIII

2000 yılında Tozkoparan ve diğerleri (21), 5-[1-(4-(2-metilpropil)fenil)etil]-1,2,4-triazol-3-tiyon ve bu bileşiğin kondanse türevleri üzerinde yaptıkları, referans bileşik olarak fenilbütazon ve ibuprofeni kullandıkları karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi testi sonucunda 5-[1-(4-(2-metilpropil)fenil)etil]-1,2,4-triazol-3-tiyonun (**XXIII**) dikkat çekici antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini gözlemişlerdir.



XXIII

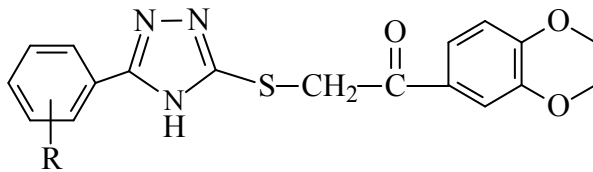
2001 yılında Labanauskas ve diğerleri (66), 5-(3,4-dimetoksifenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolden hareketle sentezledikleri 3-alkiltiyon-5-(3,4-dimetoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazolün 2-açıl türevlerinin antiinflamatuvar aktivitelerini incelemişler ve 2-(2-tiyenoil)-3-bütiltiyon-5-(3,4-dimetoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol bileşiğinde zayıf etki gözlerken, 2-(2-furanoil)-3-bütiltiyon-5-(3,4-dimetoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol (**XXIV**) bileşiğinde ibuprofen ile karşılaştırılabilir oranda aktivite gözlemişlerdir.



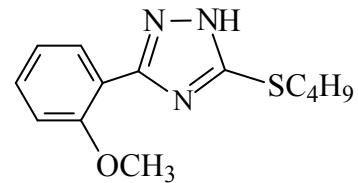
XXIV

2004 yılında Labanauskas ve diğerleri (72), 5-(2-/3-/4-metoksifenil)-4,5-dihidro-2*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonlardan hareketle sentezledikleri bir seri *S*-alkil türevinin farede karagenin ve bentonitle indüklenen arka pençe ödemi testleri ile

antiinflamatuvar aktivitelerini incelenmişler; bu türevler içerisinde 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-[5-(2-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsülfanil]-1-etanon (**XXV**) bileşiğinin asetilsalisilik asitle, 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-[5-(3-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsülfanil]-1-etanon (**XXVI**) ve 3-bütilsülfanil-5-(2-metoksifenil)-2*H*-1,2,4-triazol (**XXVII**) bileşiklerinin ibuprofen ile karşılaştırılabilir oranda antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

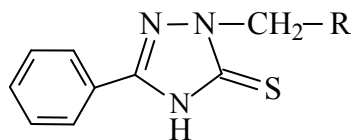


R: 2-CH₃O- (**XXV**)
3-CH₃O- (**XXVI**)



XXVII

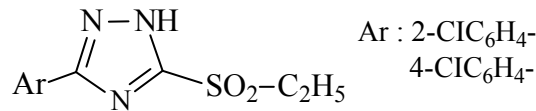
2005 yılında Tozkoparan ve diğerleri (25), 5-aryl-1,2,4-triazol-3-tyon bileşiklerinden sentezledikleri bir seri Mannich bazı üzerinde yaptıkları analjezik/antiinflamatuvar aktivite çalışmaları sonucu *s*-triazol halkasının 5-numaralı konumunda nonsüstitüe fenil halkası taşıyan türevlerinde (**XXVIII**) dikkat çekici aktivite gözlemişlerdir.



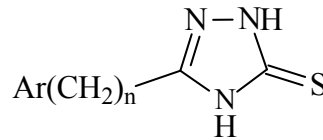
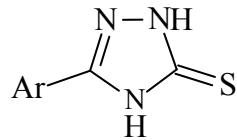
R : 4-Metilpiperidino ,
4-Fenil-/4-Benzil-/
4-Fluorofenil-/
4-Karbetoksipiperazino

XXVIII

2007 yılında Tozkoparan ve diğerleri (27), 5-aryl-1,2,4-triazol-3-tyon bileşiklerinden hareketle sentezledikleri alkiltiyo ve alkilsülfonil türevleri üzerinde yaptıkları analjezik/antiinflamatuvar aktivite çalışmaları sonucu, 3-(etilsülfonil)-5-(2-/4-klorofenil)-1,2,4-triazollerin (**XXIX**) en dikkat çekici aktiviteye sahip olduklarını gözlemişlerdir. Ayrıca alkilsülfon yapısı içeren bileşiklerin alkiltiyo içeren bileşiklere göre daha aktif olduğu, fenil halkasında klor taşıyan bileşiklerin her zaman iyi aktivite gösterdiği ve sülfonil türevlerindeki alkil zincirinin uzamasının hem analjezik hem de antiinflamatuvar aktivitede artışa neden olduğu sonuçlarına varılmıştır.



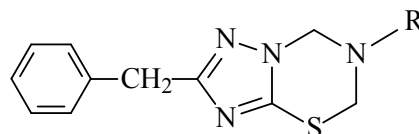
2010 yılında Tozkoparan ve diğerleri (84), bir seri 5-aril-1,2,4-triazol-3-tiyon (XXX), 5-arilalkil-1,2,4-triazol-3-tiyon (XXXI) ve tiyazolotriazolilkarboksilik ve asetik asit esterlerini sentezlemişler, karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi testi sonucu merkaptotriazol türevlerinden 3-numaralı konuma fenil, 4-metoksifenil, 2-(4-metoksifenil)etil, (3,4,5-trimetoksifenil)metil ve 2-(3,4,5-trimetoksifenil)etil süstitüe olan bileşiklerin çeşitli dozlarda, orta dereceden iyiye doğru giden antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



2.4.2. 2,6-Disüstitüe-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiazinlerin Biyolojik Özellikleri

Antibakteriyel-Antifungal Etkileri

2007 yılında Mahmoud ve diğerleri (64), 2-benzil-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiazin (XXXII) iskeletine sahip bileşikler üzerinde antibakteriyel ve antifungal etki taraması çalışması yapmışlar ve bileşiklerin çoğunun *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Chrysosporium tropicum*, *Fusarium oxysporum*, *Geotrichum candidum*, *Microsporum nanum*, *Trichophyton rubrum* türlerinin çoğuna karşı standart olarak kullanılan klotrimazol ile karşılaştırıldıklarında antifungal aktivite gösterdiklerini ancak bileşiklerin tümünün Gram-pozitif bakterilerden *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli*, *Serratia*'ya karşı inaktif olduklarını bildirmişlerdir.



2.5. Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler

2.5.1. Analjezik Etki Mekanizmaları ve Analjezik Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler

Ağrı, gerçek ya da potansiyel doku zedelenmesine eşlik eden, özgün sinir lifleriyle beyne taşınan, nosiseptif nitelikte hoş olmayan bir algıdır. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür ve ağrının duyuşal bileşenidir. Aljezi, bir uyarı tarafından ağrı meydana getirilmesi, analjezi ise bu ağrının hafifletilmesi ya da ortadan kaldırılmasıdır.

Ağrı açıklanması oldukça zor olan subjektif bir deneyimdir. II. Dünya Savaşı sırasında, savaş stresi gibi birtakım durumsal faktörlerin ağrı hissini modifiye edebileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, giren nosiseptif uyarıların şiddeti ile ağrının algılanışı arasında kesin bir bağlantı olmadığını göstermiştir (103).

Sıçanlarda yapılan incelemeler inflamatuvar reaksiyona bağlı ağrının, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörü tarafından duyuşal sinir uçlarının sinerjistik bir şekilde stimüle edilmesine bağlı olduğunu göstermiştir. Dokuda oluşan ağrı mediyatörlerinin bir grubu, sinir ucunu doğrudan doğruya stimüle eder. Direkt sinir ucunu uyaran histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi ve anjiyotensin aljezik mediyatörlerdendir. Ağrı mediyatörlerinin ikinci grubu ise tek başlarına ağrı oluşturmazlar, duyuşal ve sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlılığını artırırlar ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler. Bu ikinci grup mediyatörlere hiperaljezik ağrı mediyatörleri $[(PGI_2) \text{ ve } \text{prostaglandin } E_2 \text{ (PGE}_2)]$ denir. Hiperaljezik etkenlerin duyuşal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek sAMP düzeyini yükselttikleri ve sinir ucuna Ca^{2+} girişini arttırdıkları saptanmış ve hiperaljezik etkinin hücresel düzeyde bu temele dayandığı ileri sürülmüştür (2).

Yapılan araştırmalarda antiinflamatuvar ilaçların analjezik etkilerini, periferdeki etkilerine ek olarak, kısmen, santral sinir sisteminde ağrı ile ilgili sinapslarda PG etkinliğini azaltmak suretiyle yaptıkları ileri sürülmüştür (2).

Fizyolojide iki tür ağrı duygusu olduğunu tartışmıştır: Hızlı ve yavaş ağrı. Hızlı ağrı, birdenbire şiddetlenip hızlı bir şekilde kaybolan nispeten lokalize ağrı

şeklidir ve A-delta lifleriyle taşınır. Yavaş ağrı ise, devamlı ve yaygın bir ağrıdır. Bu ağrının C lifleriyle taşındığı bildirilmiştir (103).

Klinik öncesi ve klinik dönemde aljezi-analjezi etkileşimlerini incelemek ve bileşiklerin analjezik etkilerini değerlendirmek için çeşitli aktivite testleri geliştirilmiştir. Bu değerlendirmelerde kullanılan testlerin birçoğu, deney hayvanlarına dışarıdan bir uyarı uygulanması ve deneklerin bu uyarıdan korunmak için yaptığı hareketlerin izlenmesi esasına dayanmaktadır. Hayvanlarda ağrı eşiğinin ve analjezinin değerlendirilmesi oldukça zordur. Ağrı kavramının tek başına subjektif olmasının dışında hayvan davranışı ile ilişkilendirilmesi hala yeterince tanımlanabilmiş değildir. Analjezik etki tayininde ısı, elektrik, basınç ve kimyasal olmak üzere dört farklı aljezik uyarı kullanılmaktadır.

a. Isı Uyarısı: Bu uyarı sisteminin kullanıldığı önemli yöntemler tail-flick, tail immersiyon, hot plate ve soğuk uyaran testleridir.

Tail-flick testi ilk kez D'Amour ve Smith (104) tarafından 1941'de, tail immersiyon testi ise Ben-Bassat (105) tarafından 1959'da tanımlanmış olmasına rağmen hala en çok kullanılan testlerdir. Testler hem fare hem de sıçan için kullanılabilirler.

Tail-flick testinde radyant ısı kuyruğun belli bir bölümüne uygulanmakta ve hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğunu çekmektedir, fotosensör aracılığıyla devre kapanmaktadır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğun ısı uygulanan noktadan çekilmesine kadar geçen süre tespit edilmektedir. Kuyruk çekme süresi olarak değerlendirilen bu basit spinal refleks o hayvanın ağrı eşiğini belirlemektedir ve analjezik ilaç uygulanması bu süreyi anlamlı bir biçimde uzatmaktadır. Test direkt ağrı ölçümünden çok spinal nosiseptif refleksin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bir farenin normal reaksiyon süresi ortalama 2-10 sn arasında değişmektedir. Doku hasarına sebep olacağı için radyant ısıнын 20 sn'den fazla uygulanması tavsiye edilmemektedir. Bu nedenle uygulama için mutlaka bir sonlandırma süresi (cut-off time) belirlenmelidir. Yöntemin en büyük avantajı basit olması ve reaksiyon süresinin çok fazla bireysel değişkenlik göstermemesidir (106). Ayrıca kuyruk hareketinin reaksiyon süresi radyant ısı kaynağının şiddetine, stimüle edilen yüzey alanına ve stimüle edilen bölgeye göre değişiklik göstermektedir (107-110).

Tail immersiyon testinde ise hayvanın kuyruğu bir termostat vasıtasıyla sabit ısıda tutulan suya batırılmaktadır. Kuyruğun sıcak suya batırılması birkaç saniye içinde kuyruğun, bazen de tüm bedenin çekilmesi ile sonlanmaktadır. Tail-flick testinde olduğu gibi reaksiyon süresi hayvanın ağrı eşiğini belirlemektedir. Bu test sıçan ve fare dışında maymunlara da uygulanabilmektedir (111). Ayrıca bazı araştırmacılar testi sıcak yerine soğuk uygulayarak da yapmışlardır (112, 113). Bu testin tail-flick testinden en büyük farkı ve avantajı düşük sıcaklıkta da çalışılabileceği için düşük analjezi potansiyeli olan ilaçlar için de kullanılabilmesidir (114, 115).

Tail-flick ve tail immersiyon testleri benzer görünseler de, fiziksel açıdan farklılık göstermektedirler. Tail-flick testinde deri sıcaklığı zamanın karekökü ile değişirken, diğerinde daha hızlı değişmektedir. Ayrıca tail immersiyon testinde stimüle edilen yüzey alanı çok daha fazladır.

Hot plate testi ilk kez Woolfe ve MacDonald (116) tarafından 1944'de tanımlanmış olmasına rağmen en çok Eddy ve Leimbach (117) tarafından tanımlanan modifiye formu kullanılmaktadır. Hot plate testi rodentlerin ağrı eşiğinin değerlendirilmesinde hala en çok kullanılan yöntemlerdendir. Temel olarak 50-56°C'ye ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşmaktadır. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde belli bölge sınırlarında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte cam veya pleksiglas silindirler kullanılmaktadır. Yüzeye farenin bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edilmektedir. Literatürlerde en çok kullanılan yöntemlerden biri olmasına rağmen hayvanın ağrıyı algıladığını gözlemlene kriteri çeşitlilik göstermektedir, hangi davranışın ağrı belirtisi olarak kabul edileceği konusunda sorunlar vardır. Platform üzerinde fare davranışı stereotipik olmasına rağmen sıçanlarda bu durum daha karmaşıktır. Arka ayağın çekilmesi, yalama olabileceği gibi, tekmeleme, sallama, dans etme, sıçrama, dik durma, burnunu çekme veya ayağını yere vurma şeklinde olabilir. Daha az sıklıkla hayvan sadece ön ayaklarını yalayabilir veya ön ayaklarla başlayan reaksiyon arka ayağın yalanmasıyla sonlanabilir. Bugüne kadar tanımlanmış 12 farklı davranış vardır. Bu nedenle sıçanın davranışı "kaotik savunma hareketleri" (chaotic defensive movements) olarak adlandırılmaktadır (118, 119). Bir farenin normal reaksiyon süresi ortalama 5-20 sn arasında değişmektedir. Doku

hasarına sebep olacağı için test 30 sn'den fazla uygulanmamalıdır. Yöntemin en büyük dezavantajı reaksiyon süresinin çok fazla bireysel değişkenlik göstermesidir (120).

Hot plate testinde ayak çekme refleksi spinaldir, fakat modülasyonu supraspinaldir. Dolayısıyla testin sadece supraspinal düzeyde ağrı değerlendirilmesi için kullanıldığını kabul etmek doğru olmayacaktır.

Isı uyarısı kullanılan bir diğer yöntem ise kuyruğun soğuk suya batırılması veya hayvanın soğuk platforma bırakılması ile gerçekleştirilen soğuk uyaran testidir.

b. Elektrik Uyarısı: Elektriksel uyarı elektrotların deri yüzeyine, deri altı dokulara, kaslara veya iç organlara uygulanması ile gerçekleştirilmektedir (121-123). Bu uyarı sisteminin kullanıldığı önemli yöntemler arasında maymunların Gasser gangliyonlarına elektrot implante edilerek veya ayaklarından uyarı verilerek hayvanın kabul edebileceği uyarı düzeyinin kontrolü; kedi, köpek ve tavşanın diş pulpasının elektriksel olarak uyarılması; sıçan veya fare kuyruğunun elektriksel olarak uyarılmasıyla oluşan refleks değişimlerinin gözlenmesi sayılabilir (124).

c. Basınç Uyarısı: Bu uyarının kullanıldığı testler ayak çekme (paw withdrawal/paw pressure test) ve kuyruk sıkıştırma (tail pinch/tail clip test) testleridir. İlk testte hayvanın pençesine, ikinci testte ise kuyruğuna basınç uygulayarak bileşiklerin analjezik aktivitesi tayin edilmektedir (125).

d. Kimyasal Uyarı: Narkotik ve narkotik olmayan analjezik bileşiklerin etkisini ölçmek için kimyasal bir uyarının kullanıldığı ve en sık uygulanan yöntemlerden birisi *writhing* (kasılma) testidir. Bu test ağrı yapıcı özelliği bulunan bazı bileşiklerin fare ve sıçanlara intraperitoneal (i.p.) uygulanması sonucu “kıvrınma, gerilme, kasılma veya abdominal kasılma” adı verilen karakteristik bir cevap oluşması esasına dayanır (126). Aljezik bileşik i.p. olarak deneklere verildikten sonra, oluşan kıvrınmalar kontrol gruplarında belli bir süre için sayılır. Kontrol ve test gruplarındaki kıvrınma sayılarının karşılaştırılmasıyla analjezik etkinlik tayin edilir. Daha çok zayıf analjezi potansiyeli olan maddelerin etki gücünü tespit etmekte kullanılır (127, 128).

En çok kullanılan kimyasal uyaranlardan birisi de formalindir. %37'lik formalin solüsyonu subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine enjekte edilir. Enjeksiyonu izleyen temel davranış hayvanın ayağını yalaması ve/veya ısırmasıdır. (129).

2.5.2. Antiinflamatuvar Etki Mekanizmaları ve Antiinflamatuvar Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler

İnflamasyon, iç ve dış etkenlere karşı konakçı savunma sisteminde cevap olarak gelişen dinamik biyolojik olaylar dizisidir. Bu etkenler bakteri, mantar, riketsiya, virüs, bağırsak parazitleri, kimyasal etkenler, ısı, yaralanmalar, radyasyon, çeşitli antijen-antikor etkileşimleri inflamasyon etkeni olabilmekte ve bu etkenlere bağlı olarak immünolojik değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (2). Günümüzde henüz nedenleri, oluşum mekanizması, organizmada neden olduğu hastalıklara yönelik bilgiler tam olarak aydınlatılamamıştır.

İnsan organizması, inflamatuvar etkenlere karşı oluşan cevabı, ciltte kızarma, yanma, ateş yükselmesi, lokal ödem veya fiziksel formasyon bozukluğu şeklinde açığa çıkarabilmektedir. Bu olaylar, birbirini takip eden üç fazda meydana gelmektedir:

Kısa süren akut faz: Lokal vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı ile karakterizedir.

Gecikmeli subakut faz: Lökosit ve fagositik hücrelerin damar dışına sızması ile karakterizedir.

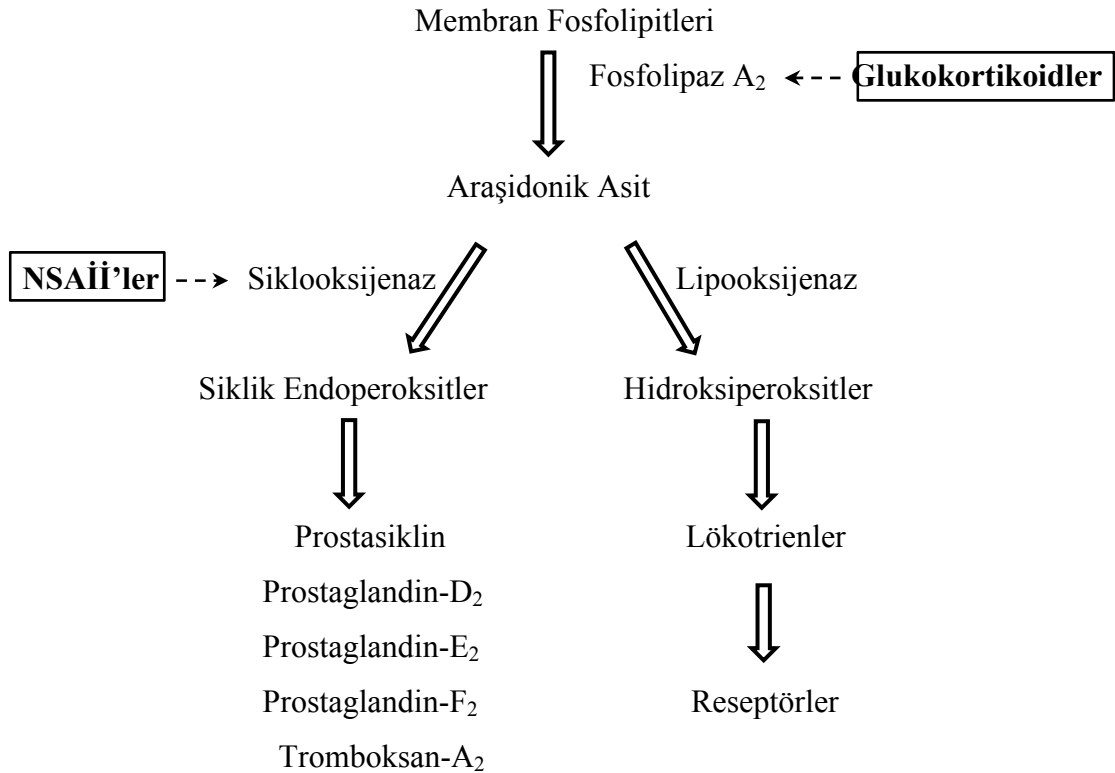
Kronik faz: Lökositlerin damar dışında dokunun dejenere olduğu alana birikmesi ve fagositoz, fibrozis ile karakterizedir.

NSAİİ olarak bilinen ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle inflamasyonda oluşan lokal belirtileri ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan bileşiklerin antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Bu belirsizliğin başlıca nedeni inflamasyonun, erken (vasküler dönem) ve geç (hücresel dönem) olarak meydana gelen ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan oluşması ve bunlar sırasında çok sayıda mediyatör veya modülatör endojen maddelerin salıverilmesidir (2). Klinikte kullanılan antiinflamatuvar ilaçların etkileriyle ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Prostaglandin hipotezi

Ağrı yapıcı etkenler, dokuda meydana gelen tahriş, zedelenme ve ayrıca immünolojik reaksiyonlar, lokal araşidonik asitten (eikozatetraenoik asit) siklooksijenaz (COX-1/COX-2) enzimi aracılığı ile siklik endoperoksitler olan PGG₂ ve PGH₂, PGI₂ maddeleri, TxA₂ ve trombosit aktive edici faktör (PAF) oluşumunu arttırmırlar. Ayrıca iltihaplı dokuda araşidonik asitten LO enzimi etkisi ile oluşan hidroperoksi yağ asitlerinin (HPETE: hidroperoksi eikozatetraenoik asit), monohidroksi yağ asitlerinin (HETE: hidroeikozatetraenoik asit) ve lökotrienlerin (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) miktarlarını arttırmırlar (**Şekil 2.1**).

NSAİİ'lerin, dokularda araşidonik asitten oluşan ve vücudun homeostazında rol oynayan PG'lerin oluşum mekanizmasını katalizleyen COX enzimini inhibe ederek PG'lerin, TxA₂'nin ve PGI₂'nin oluşumunu azalttıkları bildirilmiştir. Fakat çoğunun LO'lar tarafından araşidonik asitten LT'lerin ve lipoksinlerin oluşturulması üzerine belirgin bir etkisi yoktur (2).



Şekil 2.2. İnflamasyon oluşumu

1990'lı yılların başına kadar tek tip olduğu bilinen siklooksijenazın 1991 yılında konstitütif (yapısal) ve indüklenebilir olmak üzere, iki tipinin olduğu gösterilmiştir. Konstitütif siklooksijenaz, COX-1, indüklenebilir siklooksijenaz ise COX-2 olarak isimlendirilmiştir (4). COX-2'nin iltihap olayına yol açan çeşitli etkenler tarafından indüklenmesi proinflatuvar etkili PG'lerin oluşumuna yol açarken; COX-1 aracılığıyla mide mukozasında koruyucu etkiden sorumlu PGE₂ oluşmaktadır. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların midede ülserasyon gibi yan etkileri, COX-1 enziminin inhibisyonu sonucu gastrointestinal sistemin korunmasından sorumlu PGE₂'nin oluşumunun önlenmesine dayandırılmaktadır.

Klasik NSAİİ'ler nonselektif olarak hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe etmektedir (130-133). COX-1 ve COX-2'nin dokularda farklı dağılım göstermesi ve etkilerinin farklı olması, özellikle COX-1'in gastrointestinal ve hematolojik yönden koruyucu etkisinin olması, selektif ve spesifik COX-2 inhibitörü analjezik ve antiinflatuvar bileşiklerin geliştirilmesi düşüncesini doğurmuştur. Bu hipotez hayvan deneyleriyle onaylanmış ve COX-2'yi inhibe eden 2-diarilheterosiklik yapıya sahip olan selekoksib ve rofekoksib mide kanaması gibi yan etkileri azaltılmış analjezik-antiinflatuvarlar olarak piyasaya sürülmüştür (134-141). Ancak bir süre sonra bu grup ilaçların uzun süre kullanılmasının miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler vakaların riskini arttırdığı gözlenmiştir (7-9). Bu durum, COX-2 enziminin sadece inflamasyonla ilgili bir enzim olmaması, vücutta damar endotel hücrelerinde prostasiklin (PGI₂) üretiminden sorumlu olması, dolayısıyla COX-2 inhibisyonuna bağlı olarak PGI₂/TxA₂ dengesinin bozulması ve böylece damar endotelinde trombojenik bir duruma zemin hazırlanması ile açıklanmıştır (7).

COX-2 inhibisyonu yapan selektif nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların uzun süreli kullanımlarında meydana gelen kardiyovasküler riskler daha belirgin olmasına rağmen, kısa süreli kullanımlarında da bu yan etkiler gözlenmiştir. Özellikle kardiyovasküler ameliyatlardan sonra parekoksib ve valdekoksibin kısa süreli kullanımının kardiyovasküler riski arttırdığı bildirilmiştir (142).

Yukarıda belirttiğimiz nedenlerden dolayı seçici COX-2 inhibitörü bileşik tasarımı ve kullanımı hızını kaybetmiştir, hatta yapılan araştırmalar sonucunda piyasadaki COX-2 inhibitörleri kanda pıhtılaşmaya ve beraberinde damar

tıkanıklığına sebep olması böylece kalp krizi riskini arttırması nedeniyle üretici firmalar tarafından piyasadan çekilmiştir. Bütün bu olumsuzluklara rağmen, opioidler kadar etkili, yan etki ve toksisitesi minimuma indirilmiş analjezik/antiinflamatuvar etkili yeni bileşiklere ihtiyaç duyulmakta ve ilaçların geliştirilmesi çalışmalarına hala devam edilmektedir.

İltihap mediyatörü sitokinlerle etkileşme

Aktive edilmiş mononükleer fagositler (monositler) ve makrofajlar, interlökin-1 (İL-1) adı verilen bir grup polipeptit yapılı sitokin salgırlar. İL-1, T-lenfositlerinin proliferasyonunu arttırır; ayrıca vücut sıcaklığı artışı yanında, fibroblast proliferasyonu, karaciğer hücrelerinde akut faz proteini salgılanması, kondrositler ve fibroblastlar tarafından PG ve kollajenaz salgılanması, kırıkta ve kemik rezorbsiyonunun artması gibi etkiler de oluşturur. Aktive edilmiş monositler/makrofajlar ve fibroblastlar İL-1'den başka, İL-6, koloni stimüle edici faktör-1 (CSF-1), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (İFN- γ) gibi diğer proinflamatuvar sitokinleri de salgırlar (2).

NSAİ'lerin monositlerde/makrofajlarda, İL-1 ve İL-6 üretimini ve salgılanmasını inhibe etmelerine ilave olarak, eklemlerde bir inflamasyon nedeni olarak görülen İL-6 üretiminin artışına sebep olan İL-1, TNF- α ve İFN- γ 'yı da inhibe ettikleri bildirilmiştir (2).

PMNL'lerin (polimorfonükleer lökositlerin) çeşitli uyarılar tarafından aktivasyonunun inhibisyonu

PG'ler, HPETE'ler, HETE'ler, LTB₄ ve TxA₂, PMNL'leri, monosit ve makrofajları aktive ederek iltihap odağına çekerler. PMNL'ler akut inflamatuvar reaksiyonunun oluşmasında rol oynayan en önemli hücrelerdir. Aktive edilen PMNL'ler, mikrovaskülatürün çeperine yapışrlar (marjinasyon), sonra kısmen agregasyona uğrarlar ve kısmen de iltihaplı alana geçmek üzere damar dışına kaçarlar (emigrasyon) (2).

Antiinflamatuvar ilaçlar, iltihaba yol açan etkenler tarafından nötrofil lökositlerin aktive edilmesini ve ona eşlik eden olayları doza bağımlı bir şekilde önlerler, oluşmuşsa inhibe ederler (2).

Aktif oksijen radikallerinin bağlanması

PGG₂'nin PGH₂'ye dönüşümü sırasında ve araşidonik asitten LO aracılığı ile lipit peroksitler oluşurken, meydana gelen sitotoksik etkili, reaktif oksijen radikalleri süperoksit anyonu (O₂⁻) ve serbest hidroksil (OH) radikali iltihap olayının meydana gelmesine katkıda bulunmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri hücrede inflamasyon olmadığı durumlarda da oluşmaktadır, fakat süperoksit dismutaz gibi enzimlerle hemen inaktive edilirlere ortamdan uzaklaştırılırlar. İltihaplı dokuda, özellikle PMNL'ler ve makrofajlar tarafından aşırı derecede ve kontrolsüz bir şekilde aktif oksijen radikali üretilmektedir. Birçok analjezik/antiinflamatuvar bileşiğin etkilerini kısmen iltihaplı dokuda oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe ederek ve/veya oluşmaları bağlayıp inaktive etmeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2).

Lizozom membranının stabilizasyonu

Romatoid artritli hastalarda sinovial sıvıda ve kıkırdakların yüzeyinde bol miktarda damar endotelinden sızan PMNL'ler toplanırlar. Bunlar PG'ler, LT'ler ve aktif oksijen radikallerinden başka, çeşitli lizozomal enzimleri (kollajenaz, proteoglikonaz, elastaz, katepsinler vb) salıverirler. Antiinflamatuvar ilaçların çoğu yüksek konsantrasyonlarda lizozomların membranlarını stabilize ederek proinflamatuvar etkili olan bu lizozomal enzimlerin salıverilmesini inhibe ederler (2).

Akut İnflamasyon Modelleri

Akut inflamasyon, zedeleyici etkene karşı vasküler olayların temel rol oynadığı, dokuda ilk oluşan cevaptır; kısa süre içinde gelişmekte, birkaç dakika ile birkaç gün içerisinde sonlanmaktadır. Kızarıklık, sıcaklık artışı, ödem, ağrı ve fonksiyon kaybı ile kendini göstermektedir. Bu değişiklikler aşağıda sıralanan hücrel ve vasküler olaylar sonucunda gözlenmektedir:

- Vazodilatasyon ve kan akımının artması
- Vasküler permeabilitenin artması, buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkması (eksüdasyon)
- Lökositin endoteli geçerek zedelenen bölgede toplanması

Akut inflamasyonun ödem fazı ve hücre faz olmak üzere başlıca iki fazı olduğu ileri sürülmektedir. Deneysel çalışmalarda, ödem fazı daha çok dikkate alınmakta; doku zedelenmesi ile akut olarak meydana gelen ödem, protein sızması ve lökosit birikiminin inhibe edilme mekanizmaları araştırılmaktadır. Bazı durumlarda ise test maddesinin geçirgenlikte değişkenliğe yol açan kimyasal mediyatörler üzerindeki etkisi incelenmektedir (143-145).

Akut inflamasyon modellerinde ödem oluşumu, iltihaplı organın hacim, kalınlık veya ağırlık değişiminin çeşitli şekillerde ölçümü ile takip edilirken; protein sızması, ya da i.v. (intravenöz) olarak uygulanan ve plazma proteinine bağlanma özelliğine sahip bir boya maddesinin geçirgenliğinin iltihaplı alanında ölçülmesi ile de incelenmektedir.

Deneysel çalışmalarda ödem oluşturmak amacıyla çeşitli irritan maddeler kullanılmaktadır. Bunlar karagenin, kaolin, dekstran, bradikinin, histamin, serotonin, PGE₁ ve formalindir (146-151). Bunlar arasında karagenin ödemi modeli, antiinflamatuvar etki çalışmalarında en yaygın kullanılan akut inflamasyon modelidir. Arka ayak pençe ödemi modelleri; duyarlılık, kolaylık ve sonuçların çabuk alınarak değerlendirilebilmesi gibi avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Yöntemin dezavantajları ise pençe hacminin küçük olması nedeniyle dozlamamanın homojen yapılamaması ve oluşturulan inflamasyonun ölçümünde güçlüklerle karşılaşılmasıdır.

Karagenin ve diğer ajanlar ile oluşturulan pençe ödemi üzerindeki inhibisyonun ölçülmesi

NSAİİ'lerin toksik olmayan tek doz uygulaması karagenin ile oluşturulan ödemin giderilebilmesinde etkilidir ancak en güçlü antiinflamatuvar ilaç olan kortikosteroidler ile aynı etki elde edilememiştir. Karagenin, uygulandığı bölgede sistemik etki oluşturmadan lokal inflamasyon oluşturabilmektedir. Ayrıca tek doz subkütan enjeksiyonuyla inflamasyon oluşturabilmekte ve enjeksiyon sonrası antijenik bir cevap meydana getirmemektedir. Hemen hemen klinikte kullanılan tüm antiromatizmal maddeler karageninle oluşturulan inflamasyonu inhibe etmektedirler. Bütün bu avantajlar sebebiyle inflamasyon oluşturmak için en sık tercih edilen kimyasal uyarıcı karagenindir. Ödem oluşturmak amacıyla karagenin (152, 153)

dışında yaygın olarak kullanılan kimyasal uyarıcılar; bira mayası (124, 153, 154), hardal yağı, dekstran ve taze ve dilüe edilmemiş yumurta akıdır (124).

Deney hayvanlarının pençesine uygulanan antiinflamatuvar aktivite ölçümlerinde genellikle sıçanlardan faydalanılmaktadır. Pençe ödemeine dayalı çalışmalarda çoğu zaman fareler de kullanılmaktadır (155). Karagenin ilk olarak Winter ve diğerleri (152) tarafından kullanılmış, daha sonra çeşitli modifikasyonları uygulanmıştır. Çalışmamızda, farelere oral yoldan antiinflamatuvar etkisi araştırılan maddenin uygulanmasından bir saat sonra sağ arka ayak pençesinin bazal ölçümü alınmış ve ölçümü yapılan pençenin subplantar dokusuna ödem oluşturmak amacıyla karagenin enjekte edilmiş, 2 saat sonra hayvanda oluşan pençe ödemi mikrometrik kompas ile ölçülmüştür.

Serotonin ile oluşturulan pençe ödemi üzerindeki inhibisyonun ölçülmesi

Serotonin ödemi modeli, inflamasyonun histamin ve serotonin salgılanan ilk fazında iyi sonuçlar vermektedir. Bu nedenle karagenin ile oluşturulan ödemden daha dar kapsamlı bir testtir, ancak kısa aralıklarla tamamlanabilmesi bakımından avantajlıdır. İnflamasyonun birinci fazında serotonin ve histaminin salgılanmasından yola çıkarak farelere oral yoldan antiinflamatuvar etkisi araştırılan maddenin uygulanmasından yarım saat sonra, farelerin sağ pençesinin subplantar dokusuna çeşitli dozlarda serotonin enjekte edilir ve 6 dakika sonra her iki pençe arasındaki şişme farkı belirlenir (150).

Asetik asit ile oluşturulan kılcal damar geçirgenliğinin artışının inhibisyonu (Whittle Yöntemi)

Whittle'ın (156) deney hayvanlarında uygulanmak üzere geliştirdiği bir modeldir. Deney hayvanlarına i.p. enjeksiyonla verilen asetik asit, kılcal damarların proteinlere olan geçirgenliğinin artışına neden olarak, plazmanın vücut boşluklarına sızmasına yol açmaktadır. Antiinflamatuvar bileşiğin vücut boşluklarına plazma sızıntısını engelleyip engellemediğinin belirlendiği bu yöntemde, deney hayvanına i.v. yolla verilen ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma kapasitesine sahip "Pontamine Sky Blue" veya "Evans' Blue" gibi boyar maddelerden yararlanılmaktadır (156).

Sıçanlarda hint yağı ile oluşturulan ishalin inhibisyonu

Hint yağı oral yolla uygulandığında, bileşiminde bulunan risinoleik asidin irritan özelliğine bağlı olarak bağırsak mukozasında inflamasyona neden olur. Awouters ve diğerleri (157) tarafından, sıçanlarda uygulanmak üzere geliştirilen yöntemde, 44 NSAİİ'nin hint yağı ile oluşturulan ishali giderici etkisi olduğu tespit edilmiştir. Yöntemde hint yağının ileumun peristaltik hareketlerinde sebep olduğu artış, PG sentez inhibitörleri tarafından engellenmektedir.

Subakut İnflamasyon Modelleri

İnflamasyon onarım fazı, fibroblastların çoğalması ile başlamaktadır. Çoğalan hücreler inflamasyon sıvısına penetre olarak granülasyon dokusu olarak bilinen kızarmış bir kütle oluşturur. Subakut inflamasyon deney modelleri çeşitli şekillerde sağlanan lokal granüloma dokusu oluşumunun, test maddesi tarafından inhibisyonunun ölçülmesine dayanmaktadır. Granüloma oluşumunu sağlamak üzere, pamuk pellet veya çözünmeyen benzeri bir fibröz materyal subkütan olarak implante edilmekte veya bu implante edilen materyale irritan maddeler absorblandırılmakta ya da subkütan hava kesesi oluşturularak içine irritan bileşik enjekte edilmektedir. Granüloma tekniği ile antiinflamatuvar aktivite değerlendirilirken kortikosteroidler iyi sonuçlar verirken tek doz NSAİİ uygulaması etkisizdir (158).

Subkütan Hava Kesesi Modeli

Bu modelde inflamasyon cevabının kuvvetlenmesi için, deney hayvanlarının sırt kısımlarında hava enjeksiyonu ile oval veya elips şeklinde hava kesesi oluşturulmaktadır. 24 saat sonra bu hava kesesi içine karagenin, kroton yağı gibi çeşitli irritan maddeler enjekte edilerek inflamasyon oluşturulmaktadır. İrritan bileşik enjeksiyonundan itibaren beş gün boyunca, hayvanlara test maddesi verilmekte ve süre bitiminde anestezi altındaki hayvanların sırt kısımları açılıp, inflamasyon sıvısı toplanmakta ve ağırlığı ölçülerek test maddesinin antiinflamatuvar etkisi tayin edilmektedir (159).

Kronik İnflamasyon Modeli

Akut inflamasyon ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü, uzun süreli (haftalar, aylar, yıllar) bir inflamasyon olarak kabul edilmektedir. Vasküler değişiklikler, ödem ve büyük miktarda nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir (143, 160). İnatçı enfeksiyonlarda (tüberküloz, sifiliz gibi), otoimmün hastalıklarda (romatoit artrit) ve potansiyel toksik ajanlara uzun süre maruz kalmada kronik inflamasyon ortaya çıkabilir (160, 161). Adjuvant poliartrit modeli kronik olması ve de immünolojik temele dayalı bir model olması bakımından, insan romatoit artritinin iki önemli karakteristiğini göstermekte ve bu nedenle en geçerli kronik tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir (162). Bunun dışında kronik inflamasyon için sık kullanılan ve tercih edilen “cotton-pellet aracılığıyla granülom oluşturulması testi” bulunmaktadır (163, 164).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan fenil asetik asit, naproksen, *N*-hidroksisüksinimit, disiklohegzilkarbodiimit, tiyosemikarbazit, bütülin, benzilamin, 1-fenetilamin, 2-fenetilamin ve trietilamin Merck firmasının ürünleridir.

3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

3.1.2.1. 5-Fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon'un (1) sentezi

I.Sentez basamağı: 22 mmol Benzil klorür ve 22 mmol tiyosemikarbazit 12 ml izopropanolde geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Isıtma işlemi süresince reaksiyon ortamında oluşan çökelek süzülerek madde elde edilmiştir.

II.Sentez basamağı: Halka siklizasyonunun sağlanması için ilk basamakta elde edilen açiltiyosemikarbazitin 13 mmol'ü 20 ml %10'luk potasyum hidroksit çözeltisinde geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılmıştır. Bu süre sonunda karışım soğutularak derişik HCl ile pH= 4 civarına ayarlanmıştır. Çöken madde uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

3.1.2.2. 5-Benzil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (2) ve 5-[1-(6-Metoksinaftalen-2-il)etil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon'un (3) sentezi

I.Sentez basamağı: 22 mmol Aril asetik asit ve 28 mmol *N*-hidroksisüksinimit kuru THF içerisinde çözülerek 0°C'a kadar soğutulmuştur. Bu karışım üzerine THF'da çözülen 28 mmol DCC yavaş yavaş eklenerek iki saat boyunca karıştırılmıştır. İnce tabaka kromatografisinde (İTK) tek leke gözlemlendikten sonra, çöken disikloheksilüre (DCU) süzölmüş ve THF uçurularak elde edilen yağmsı bileşik, dietileterden kristallendirilmiştir.

II.Sentez basamağı: Bir önceki basamakta elde edilen süksinimit türevi maddenin 10 mmol'ü THF'de çözülmüş, dimetilsülfoksitte çözülen 10 mmol tiyosemikarbazit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır, reaksiyonun sonlanması İTK ile takip edilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra suya dökülmüş, oluşan katı madde süzülerek elde edilmiştir.

III.Sentez basamağı: İkinci sentez basamağında elde edilen açiltiyosemikarbazitin 6 mmol'üne 20 ml %10'luk potasyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek dört saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Bu süre sonunda karışım soğutularak derişik HCl ile pH= 4 civarına ayarlanmıştır. Çöken madde uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

3.1.2.3. 2,6-Disüstitüe-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin türevlerinin (1a-d, 2a-c, 3a-d) sentezi

5 mmol 5-süstitüe-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğı 10 ml absolü etanolde çözüldükten sonra 5 mmol uygun primer amin (benzilamin, bütilamin, (-)-1-fenetilamin ve 2-fenetilamin) ve 1,2 ml formaldehit ilave edilmiş, 5 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım suya dökülmüş, bir gece buzdolabında bekletilmiştir. Çöken madde süzülerek alınmıştır. Ancak **2c** numaralı bileşik sentezlenirken 10 mmol trietilamin de ilave edilerek reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra %5'lik asetik asit-buz karışımına dökülmüş ve yine bir gece buzdolabında bekletilmiştir. Çöken madde süzülerek alınmıştır.

3.1.3. Analiz Yöntemleri

Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerin erime derecesi tayinleri *Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus* erime derecesi tayin cihazıyla saptanmış ve değerler düzeltilmeden verilmiştir.

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Kontroller

Materyal

Plaklar: Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır. Örnekler 1.5 cm aralıklarla 6-8 mm çapında leke olacak şekilde tatbik edilmiş ve kurutulduktan sonra uygun solvanlarla sürüklenmiştir.

Solvan Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde bizim geliştirdiğimiz aşağıdaki solvan sistemleri kullanılmıştır:

S1 : Kloroform: Aseton (80:20)

S2 : n-Hekzan: Etil asetat (70:30)

S3 : Etil asetat: n-Hekzan (60:30)

S4 : Benzen: Etil asetat (60:40)

Sürüklenme Şartları: Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek kuvet atmosferinin mobil faz buharı ile doygunlukları sağlanmıştır.

Yukarıda özellikleri verilen hazır plaklara sentez ürünleri ile bunların sentezlenmesinde kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş plaklar kromatografi tankına yerleştirilmiştir. Her örneğin R_f değerleri 20 °C’de 10 cm’lik sürüklenme sağlandıktan sonra tespit edilmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (λ :254 ve 366 nm) ve ayrıca aşağıda verilen belirteçlerden yararlanılmıştır:

İyot Buharı (165)

İyot buharı ile doyurulmuş kapalı bir kuvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharı ile 5-10 dakika teması sağlanır, sarıdan koyu sarıya kadar renklenme görülür.

Dragendorff Belirteci (166)

Çözelti I: 0.86 g bizmut bazik nitratin 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II: 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi.

Stok Çözelti: Çözelti I ve II’nin eşit hacimlerdeki karışımı.

Püskürtme Çözeltisi: 1 ml stok çözelti üzerine, 2 ml asetik asit ve 10 ml su eklenip hemen püskürtülür.

Alkali Potasyum Permanganat (167)

Çözelti I: Potasyum permanganatın sudaki %1 'lik çözeltisi.

Çözelti II: Sodyum karbonatın sudaki %5'lik çözeltisi.

Püskürtme Çözeltisi: Çözelti I ve II kullanılmadan önce eşit hacimlerde karıştırılarak püskürtülür.

Spektrometrik Kontroller

UV Spektrumları

Bileşiklerin UV spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde, metanoldeki (Merck) yaklaşık 5×10^{-5} M konsantrasyondaki çözeltilerden 1 cm'lik kuvarz küvetlerde, *Agilent 8453 UV-Visible* spektrofotometresinde alınmıştır.

IR Spektrumları

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

^1H -NMR Spektrumları

Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları, dimetilsülfoksit (DMSO- d_6 , Merck) veya kloroform (CDCl_3 , Merck) içerisindeki çözeltilerden Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda *Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR* spektrometre cihazı ile alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

^{13}C -NMR Spektrumları

1a, **3b** numaralı bileşiklerin spektrumları kloroform (CDCl_3 , Merck) ve **2c** numaralı bileşiğin spektrumu dimetilsülfoksit (DMSO- d_6 , Merck) içerisindeki çözeltisinden Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda *Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR* spektrometre cihazı ile alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektromları

Bileşiklerin kütle spektrumları, metanol içerisindeki çözeltilerden pozitif iyon elektrospey iyonizasyon (ESI+) tekniği ile *Micromass ZQ MS Spektrometer* cihazı ve *MassLynx 4.1* yazılımı kullanılarak alınmıştır. Cihazda kapiller voltajı 3.92 kV, koni voltajı 42.37 kV; kaynak sıcaklığı 120 °C, desolvasyon sıcaklığı 180 °C, koni gaz akışı 50 lt/saat, desolvasyon gaz akışı olarak ise 500 lt/saat ayarları kullanılmıştır.

Eleman Analizleri

Bileşiklerin C, H, N ve S 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

Materyal

Deneyde kullanılan 20-25 gram ağırlığındaki Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nden alınan erkek Swiss albino fareler Hacettepe Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda deneyden en az 1 hafta önce laboratuvara getirilmiş ve standart pellet diyeti ile beslenerek çevre şartlarına alışmaları sağlanmıştır. Maddelerin antiinflamatuvar aktivite ve ülserojenik etkilerini incelemek için yapılan deneylerden 18 saat, analjezik aktivitesini incelemek için yapılan deneylerden 2 saat önce farelerin yiyecekleri kesilerek sadece su verilmiştir. Sentezlenmiş test maddeleri %0,5'lik karboksimetilselüloz (CMC) çözeltisi içerisinde süspande edildikten sonra 30 mg/kg dozda oral olarak gastrik gavaj aracılığı ile verilmiştir. Belirlenen dozda kullanılan denek sayısı 7'dir. Cevapları standardize edebilmek için deneyler aynı saatte yapılmıştır.

3.2.1. Analjezik Aktivite Tayini

Hot plate Testi

Modifiye edilmiş “Eddy ve Leimbach” (117) yöntemi kullanılarak yapılan testte sıcaklığı $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ de sabit tutulan hot plate aletine (9601 Analgesic Hot Plate Commat Ltd.-Ankara) hayvanlar tek tek yerleştirilmiş, aynı anda aletin kronometresi çalıştırılarak hayvanların pençelerini ilk yaladıkları veya sıçradıkları süre kaydedilmiştir. Fareler sıcaklığa tepki vermediği takdirde zarar görmemeleri için test 15. saniyede sona erdirilmiştir (*cut-off* zamanı 15 sn). İlaç uygulamasından 30 dakika önce ve ilaç uygulamasından 2 saat sonra olmak üzere iki kez ölçüm yapılmıştır. Referans grup olarak naproksen sodyum, indometazin ve santral etkili narkotik analjezik oksikodon hidroklorür (30 mg/kg, p.o.) kullanılmıştır. Kontrol grubuna yalnızca %0,5’lik CMC çözeltisi verilmiştir.

Analjezik cevabı değerlendirmede, bireysel farklılıkları azaltan % *maksimum olası antinoseptif etki (maximum possible effect, MPE)* kullanılmıştır (168).

$$\% \text{ MPE} = [(\text{isd}) - (\text{iöd})] / [(\text{md}) - (\text{iöd})] \cdot 100$$

isd: İlaç sonrası değer (son ölçüm)

iöd: İlaç öncesi değer (ilk ölçüm)

md: Maksimum değer (*cut-off* zamanı)

Tail-flick Testi

Modifiye edilmiş “D’Amour ve Smith Yöntemi” (104) kullanılarak sakın bir ortamda yapılan testte, hayvanlar eldiven yardımıyla nazik bir şekilde immobilize edilerek radyan ısı kaynağı içeren yarı otomatik cihaza (TF 0703, 8V/50W Tailflick Commat Ltd.-Ankara) yerleştirilmiştir. Cihazdan çıkan radyan ışık bir lamba aracılığıyla farelerin kuyruk dibinden yaklaşık 2 cm uzakta ve her seferinde aynı noktaya gelecek şekilde odaklanmıştır. Kuyruğun konulduğu alanın altında bulunan fotosensör kuyruk hareketini algılayarak devreyi kapatmaktadır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğun ışık uygulanan noktadan çekilmesine kadar geçen süre *latans* (ısıya dayanma süresi) olarak kaydedilmiştir. Kuyruğa gelen ışık hüzmelerinin

yoğunluğu %25 ve ilaç öncesi hayvanların kuyruklarını çekme süresi (latansı) 5-8 sn olacak şekilde ayarlanmıştır. Çalışma sırasında kuyruk dokusuna zarar vermemek için radyan ışık uygulaması 15 sn'yi (*cut-off* zamanı) aşmamaktadır. İlaç uygulamasından 30 dakika önce ve ilaç uygulamasından 2 saat sonra olmak üzere iki kez ölçüm yapılmıştır. Referans grup olarak naproksen sodyum, indometazin ve santral etkili opioid analjezik oksikodon hidroklorür (30 mg/kg, p.o.) kullanılmıştır. Kontrol grubuna yalnızca %0,5'lik CMC çözeltisi verilmiştir.

Analjezik cevabı değerlendirmede, bireysel farklılıkları azaltan % *maksimum olası antinosisseptif etki (MPE)* kullanılmıştır (168).

$$\% \text{ MPE} = [(isd) - (iöd)] / [(md) - (iöd)] \cdot 100$$

isd: İlaç sonrası değer (son ölçüm)

iöd: İlaç öncesi değer (ilk ölçüm)

md: Maksimum değer (*cut-off* zamanı)

3.2.2. Antiinflamatuvar Etki Tayini

Karageninle İndüklenen Fare Arka Pençe Ödem Testi

Modifiye edilmiş “Winter Yöntemi” (152) kullanılarak yapılan testte deneklere %0,5'lik CMC çözeltisinde süspande edilen 30 mg/kg dozundaki test maddeleri, kontrol grubuna ise %0,5'lik CMC çözeltisi oral yolla verilmiştir. Bir saat sonra, deneklerin sağ arka ayak pençelerinde ödem oluşturmak amacıyla pençenin subplantar dokusuna 0.01 ml %2'lik karagenin (Sigma) çözeltisi enjekte edilmiştir. Farelerin arka sağ pençeleri karagenin enjeksiyonundan hemen önce ve enjeksiyondan 2 saat sonra hayvanda oluşan pençe ödemi mikrometrik kompas (Dial Thickness Gauge, Ozaki Co., Japonya; 0.01-1.0 mm) ile ölçülmüştür. Referans madde olarak 30 mg/kg naproksen sodyum ve indometazin kullanılmıştır.

Bileşiklerin % antiinflamatuvar aktiviteleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (169) :

$$\% \text{ İnhibisyon (\% antiinflamatuvar aktivite)} = [(n - n') / n] \cdot 100$$

n = Kontrol deneklerinin pençelerindeki ödem farkı

n' = Test deneklerinin pençelerindeki ödem farkı

3.2.3. Gastrik Ülserasyon Tayini

Modifiye edilmiş “Magistretti Yöntemi” (170) kullanılarak yapılan testte hayvanlar deneyden 16 saat önce aç bırakılmıştır. Ülserojenik etki antiinflamatuvar aktivite deneylerinden hemen sonra incelenmiştir. Test maddeleri (30 mg/kg), referans madde olarak naproksen sodyum (30 mg/kg) ve indometazin (10 mg/kg) ve kontrol grubu olarak %0,5’lik CMC çözeltisi oral yolla uygulandıktan 3 saat sonra, fareler eter anestezisi altında öldürülmüştür. Mideleri çıkartılarak lezyonlar veya kanama odakları diseksiyon mikroskobu altında incelenmiştir.

Her mide için mukozal hasar aşağıdaki skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir:

0→ hasarsız (normal) mide

1→ mukozada kızarıklık

2→ az miktarda peteşiyal kanama

3→ yaygın peteşiyal kanama

4→ az sayıda çizgisel hemoraji

5→ yaygın çizgisel hemoraji

6→ ülser odakları (4’ten az)

7→ ülser odakları (5 veya fazla) /massif kanama /mide içeriğinde sindirilmiş kan bulunması

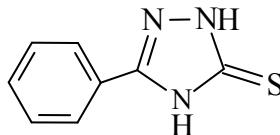
3.2.4. İstatistiksel Analiz

Deneylerin sonuçları, ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) olarak verilmiş olup, ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık dereceleri analjezik ve antiinflamatuvar deney sonuçları için tek yönlü ANOVA testi ardından *post hoc* Dunnett testi ile, ülser skor sonuçları için Kruskal-Wallis testi ardından *post hoc* Dunn testi değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ ise ortalamalar arası fark anlamlı kabul edilmiştir. “n” kullanılan denek sayısını göstermektedir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

5-Fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (1)



2.55 ml (22 mmol) benzoil klorür ve 2.01 g (22 mmol) tiyosemikarbazitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, uygun çözücünde kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.154 g (% 49.08).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 258-260 °C dir . Literatürde ölçülen erime derecesi de 258-260 °C dir (171).

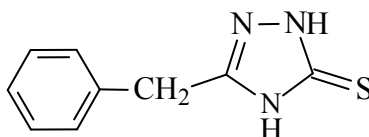
Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 202 (λ_{maks} , log ϵ : 4.35), 257 (log ϵ : 4.31) ve 224 (log ϵ : 4.17) nm’lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3005 (aromatik C-H gerilim), 1611 (C=N gerilim), 1508 (aromatik C=C gerilim), 1224 (C=S gerilim) ve 685 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} ’de pikler görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.50-7.91 (5H; m; ArH), 13.69 (1H; s; -NH), ve 13.86 (1H; s; -NH) ppm’de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 200 ($M^+ + \text{Na}$, % 76.92), 178 ($M^+ + \text{H}$, % 100), 162, 136, 119, 102, 91, 71 ve 60’da pikler görülür.

5-Benzil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (2)



3.00 g (22 mmol) fenil asetik asit ve 3.22 g (28 mmol) N-hidroksisüksinimitten hareketle genel yönteme göre sentez edilip, uygun çözücüde kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2.000 g (% 61.11).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 221-222  C dir. Literatürde  l  len erime derecesi de 224  C dir (36).

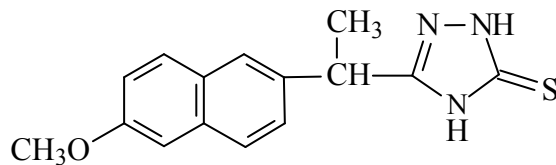
Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 254 (λ_{maks} , log ϵ : 4.26) ve 207 (log ϵ : 4.15) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3027 (aromatik C-H gerilim), 2929 (alifatik C-H gerilim), 1602 (C=N gerilim), 1478 (aromatik C=C gerilim), 1221 (C=S gerilim), 1033 (C-N gerilim) ve 712 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 3.91 (2H; s; Ar-CH_2 -), 7.27-7.46 (5H; m; ArH), 12.97 (1H; s; -NH) ve 13.00 (1H; s; -NH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 214 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, % 100), 192 ($\text{M}^+ + \text{H}$, % 47.34), 177, 146, 122, 105, 91, 71 ve 60'da pikler görülür.

(S)-5-[1-(6-Metoksinaftalen-2-il)etil]-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (3)



5.12 g (22 mmol) naproksen ve 3.22 g (28 mmol) N-hidroksis ksinimitten hareketle genel yönteme göre sentez edilip, uygun çözücüde kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.610 g (% 43.13).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 205-206  C dir . Literatürde  l  len erime derecesi de 214-216  C dir (58).

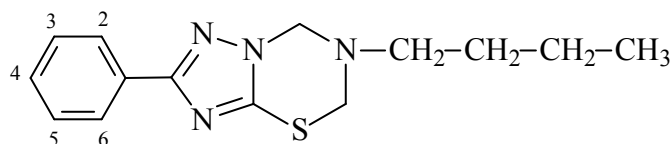
Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 230 (λ_{maks} , log ϵ : 4.78), 196 (log ϵ : 4.32) ve 254 (log ϵ : 4.30) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3113 (aromatik C-H gerilim), 2982 (alifatik C-H gerilim), 1605 (C=N gerilim), 1464 (aromatik C=C gerilim), 1235 (C=S gerilim), 1205 (C-O gerilim), 1023 (C-N gerilim) ve 754 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda δ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 1.61 (3H; d; $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.86 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 4.23 (1H; q; $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 7.15-7.81 (6H; m; ArH), 13.22 (1H; s; $-\text{NH}$) ve 13.33 (1H; s; $-\text{NH}$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 308 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, % 100), 286 ($\text{M}^+ + \text{H}$, % 73.37), 264, 185, 158, 128, 104, 71 ve 60'da pikler görülür.

6-Bütil-2-fenil-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin (1a)



0.8862 g (5 mmol) 5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**1**), 0.49 ml (5 mmol) bütil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.148 g (% 83.68).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 80-81 °C dir. Literatürde ölçülen erime derecesi de 90 °C dir (65).

Metanol, etanol, aseton, etil asetat, dietil eter, kloroform ve benzende soğukta, su ve sikloheksanda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.89, 0.33, 0.90 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 203 (λ_{maks} , log ϵ : 4.50), 255 (log ϵ : 4.40) ve 225 (log ϵ : 4.35) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3062 (aromatik C-H gerilim), 2956 (alifatik C-H gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1439 (aromatik C=C gerilim), 1130 (alifatik C-N gerilim), 726

(monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 633 (C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 0.94 (3H; t; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.38 (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.57 (2H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.81 (2H; t; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 4.73 (2H; s; $-\text{S}-\text{CH}_2$), 5.17 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2$) ve 7.27-8.07 (5H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

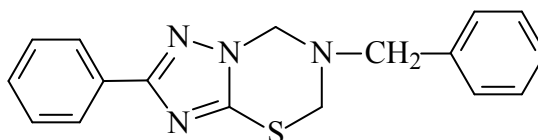
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 14.07 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 20.30 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 29.62 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 50.25 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 55.78 (C-5), 68.09 (C-7), 126.43 (fenil C-2, C-6), 128.79 (fenil C-4), 129.53 (fenil C-3, C-5), 130.79 (fenil C-1), 147.89 (C-3a), 160.70 (C-2) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 297 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, % 30.77), 275 ($\text{M}^+ + \text{H}$, % 28.99), 212, 190, 184, 170, 152 (% 100), 108 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ (M.A. : 274.38 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	61.28	6.61	20.42	11.69
Bulunan :	61.22	6.72	20.16	11.57

6-Benzil-2-fenil-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin (1b)



0.8862 g (5 mmol) 5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**1**), 0.55 ml (5 mmol) benzil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.256 g (% 81.45).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 132-134 °C dir. Literatürde ölçülen erime derecesi de 125 °C dir (65).

Suda çözünmez. Metanol, etanol, aseton, etil asetat, dietil eter, kloroformda ve benzende soğukta, sikloheksanda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.90, 0.30, 0.91 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk

verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 203 (λ_{maks} , log ϵ : 4.35) ve 256 (log ϵ : 4.14) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3032 (aromatik C-H gerilim), 2823 (alifatik C-H gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1436 (aromatik C=C gerilim), 1133 (alifatik C-N gerilim), 725 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 644 (C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

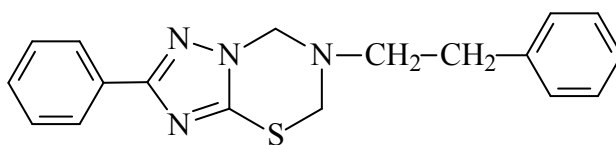
^1H -NMR spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 3.99 (2H; s; -N- CH_2 -Ar), 4.66 (2H; s; -S- CH_2), 5.22 (2H; s; -N- CH_2) ve 7.26-8.09 (10H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 331 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, % 22.49), 309 ($\text{M}^+ + \text{H}$, % 13.02), 218, 204, 186 (% 100), 164, 142, 102 ve 91'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ (M.A. : 308.4 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	66.21	5.23	18.17	10.40
Bulunan :	66.15	5.48	18.05	10.44

6-Fenetil-2-fenil-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin (1c)



0.8862 g (5 mmol) 5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**1**), 0.63 ml (5 mmol) 2-fenetil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 0.875 g (% 54.30).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 116-117 °C dir.

Su ve benzende çözünmez. Metanol, etanol, aseton, etil asetat, dietil eter, kloroform ve sikloheksanda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.88, 0.25, 0.89 dir. UV ışığında 254 nm’de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 203 (λ_{maks} , log ϵ : 4.43) ve 256 (log ϵ : 4.23) nm’lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3029 (aromatik C-H gerilim), 2850 (alifatik C-H gerilim), 1602 (C=N gerilim), 1438 (aromatik C=C gerilim), 1134 (alifatik C-N gerilim), 719 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 634 (C-S gerilim) cm^{-1} ’de pikler görülmektedir.

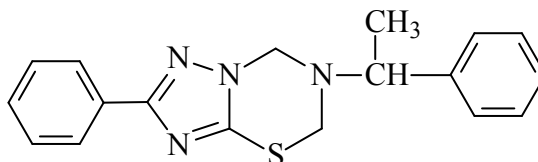
1H -NMR spektrumunda δ ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.90 (2H; t; $-CH_2-Ar$), 3.10 (2H; t; $-CH_2-CH_2-$), 4.71 (2H; s; $-S-CH_2$), 5.16 (2H; s; $-N-CH_2$) ve 7.20-8.06 (10H; m; ArH) ppm’de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 345 (M^+Na , % 4.73), 323 (M^+H , % 7.10), 232, 218, 200 (% 100), 186, 168, 146 ve 105’de pikler görülür.

Analiz : $C_{18}H_{18}N_4S$ (M.A. : 322.43 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	67.05	5.63	17.38	9.94
Bulunan :	66.74	5.74	17.20	9.90

(S)-(-)-2-Fenil-6-(1-fenetil)-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin (1d)



0.8862 g (5 mmol) 5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**1**), 0.64 ml (5 mmol) (-)-1-fenetil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 0.9108 g (% 56.50).

Açık sarı renkte toz madde olup erime derecesi 84-86 °C dir.

Suda çözünmez. Metanol, etanol, aseton, etil asetat, dietil eter, kloroformda ve benzende soğukta, sikloheksanda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.92, 0.36, 0.91 dir. UV ışığında 254 nm’de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 204 (λ_{maks} , $\log \epsilon$: 4.52) ve 256 ($\log \epsilon$: 4.30) nm’lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

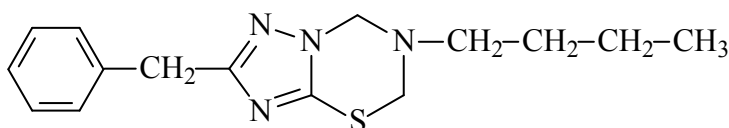
IR spektrumunda 2984 (aromatik C-H gerilim), 2848 (alifatik C-H gerilim), 1603 (C=N gerilim), 1438 (aromatik C=C gerilim), 1132 (alifatik C-N gerilim), 693 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 608 (C-S gerilim) cm^{-1} ’de pikler görülmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.48 (3H; d; -CH- CH_3), 4.07 (1H; q; -CH- CH_3), 4.59 (1H; d; J : 12.4 Hz; -S- CH_2), 4.86 (1H; d; J : 12.4 Hz; -S- CH_2), 5.11 (1H; d; J : 13.6 Hz; -N- CH_2), 5.34 (1H; d; J : 13.6 Hz; -N- CH_2) ve 7.26-8.07 (10H; m; ArH) ppm’de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 345 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, % 4.73), 323 ($\text{M}^+ + \text{H}$, % 15.38), 232, 219, 200, 190, 156, 148 ve 105 (%100)’de pikler görülür.

Analiz	: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ (M.A. : 322.43 g/mol)			
	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	: 67.05	5.63	17.38	9.94
Bulunan	: 66.81	5.53	16.88	9.88

2-Benzil-6-bütil-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiazin (2a)



0.9563 g (5 mmol) 5-Benzil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (**3**), 0.49 ml (5 mmol) bütül amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.2258 g (% 85.00).

Açık sarı renkte toz madde olup erime derecesi 75-77 °C dir. Literatürde belirtilen erime derecesi 64 °C dir (64).

Su, dietileter ve sikloheksanda çözünmez. Metanol, etanol, aseton, etil asetat, kloroform ve benzende soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.82, 0.20, 0.76 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 254 (λ_{maks} , log ϵ : 4.20) ve 206 (log ϵ : 4.13) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2930 (alifatik C-H gerilim), 1568 (C=N gerilim), 1496 (aromatik C=C gerilim), 1176 (alifatik C-N gerilim), 723 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 695 (C-S gerilim) cm^{-1} de pikler görülmektedir.

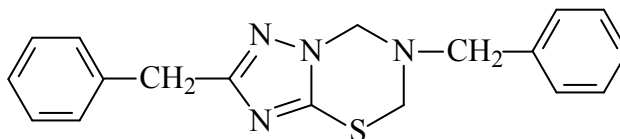
1H -NMR spektrumunda δ ($CDCl_3$, 400 MHz) 0.85 (3H; t; $-CH_2-CH_3$), 1.27 (2H; m; $-CH_2-CH_3$), 1.46 (2H; m; $CH_2-CH_2-CH_2-$), 2.61 (2H; t; $-N-CH_2-CH_2-$), 3.86 (2H; s; $Ar-CH_2-$), 4.83 (2H; s; $-S-CH_2$), 5.09 (2H; s; $-N-CH_2$) ve 7.17-7.27 (5H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 311 (M^+Na , % 31.25), 289 (M^+H , % 90.63), 258, 252, 236, 216, 184 (% 100), 170 ve 152'de pikler görülür.

Analiz : $C_{15}H_{20}N_4S$ (M.A. : 288.41 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	62.47	6.99	19.43	11.12
Bulunan :	62.16	7.093	19.17	11.22

2,6-Dibenzil-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin (2b)



0.9563 g (5 mmol) 5-Benzil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (**3**), 0.55 ml (5 mmol) benzil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.315 g (% 81.57).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 130-131 °C dir. Literatürde belirtilen erime derecesi 142 °C dir (64).

Suda çözünmez. Metanol, etanol, aseton, etil asetat, dietil eter, kloroform, benzen ve sikloheksanda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.86, 0.19, 0.77 dir. UV ışığında 254 nm’de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 206 (λ_{maks} , log ϵ : 4.31) ve 254 (log ϵ : 4.06) nm’lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3031 (aromatik C-H gerilim), 2858 (alifatik C-H gerilim), 1605 (C=N gerilim), 1494 (aromatik C=C gerilim), 1152 (alifatik C-N gerilim), 759 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 698 (C-S gerilim) cm^{-1} ’de pikler görülmektedir.

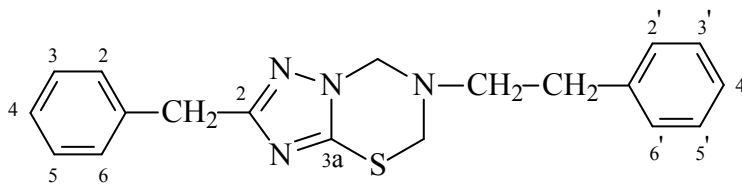
1H -NMR spektrumunda δ ($CDCl_3$, 400 MHz) 3.93 (2H; s; -N- CH_2 -Ar), 4.04 (2H; s; Ar- CH_2 -), 4.58 (2H; s; -S- CH_2), 5.11 (2H; s; -N- CH_2) ve 7.22-7.38 (10H; m; ArH) ppm’de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 345 ($M^+ + Na$, % 100), 323 ($M^+ + H$, % 84.02), 226, 218, 204, 186, 120, 91 ve 60’de pikler görülür.

Analiz : $C_{18}H_{18}N_4S$ (M.A. : 322.43 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	67.05	5.63	17.38	9.94
Bulunan :	67.29	5.63	17.21	9.87

2-Benzil-6-fenetil-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiazin (2c)



0.9563 g (5 mmol) 5-Benzil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**3**), 0.63 ml (5 mmol) 2-fenetil amin, 1.4 ml (10 mmol) trietilamin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.3652 g (% 81.15).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 78-80 °C dir.

Su, dietil eter ve sikloheksanda çözünmez. Aseton, etil asetat, kloroform ve benzende soğukta, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.83, 0.19, 0.74 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 207 (λ_{maks} , log ϵ : 4.34) ve 254 (log ϵ : 4.23) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3027 (aromatik C-H gerilim), 2927 (alifatik C-H gerilim), 1604 (C=N gerilim), 1440 (aromatik C=C gerilim), 1120 (alifatik C-N gerilim), 747 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 696 (C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda δ (DMSO, 400 MHz) 2.84 (2H; t; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.91 (2H; t; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.89 (2H; s; $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 4.90 (2H; s; $-\text{S}-\text{CH}_2$), 5.15 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2$) ve 7.19-7.30 (10H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

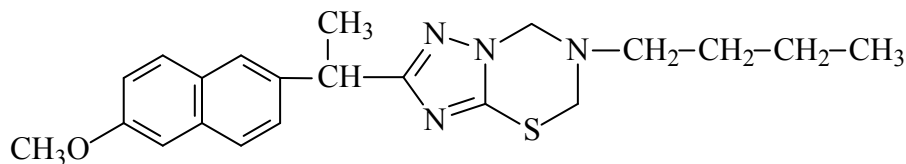
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO, d_6) δ 32.75 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 33.86 ($\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 50.74 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 54.96 (C-5), 67.03 (C-7), 125.98 (fenil C-4), 126.11 (fenil C-4'), 128.17 (fenil C-2', C-6'), 128.54 (fenil C-3, C-5, C-3', C-5'), 128.64 (fenil C-2, C-6), 138.07 (fenil C-1), 139.20 (fenil C-1'), 146.60 (C-3a), 160.33 (C-2) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 359 (M^+Na , % 49.70), 337 (M^+H , % 31.95), 232 (% 100), 200, 146, 134, 105, 71 ve 60'de pikler görülür.

Analiz : $C_{19}H_{20}N_4S$ (M.A. : 336.45 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	67.83	5.99	16.65	9.53
Bulunan :	67.68	6.33	16.48	9.34

(S)-6-Bütil-2-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin (3a)



1.4268 g (5 mmol) 5-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**2**), 0.49 ml (5 mmol) bütil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 0.951 g (% 49.73).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 88-90 °C dir.

Su, dietileter ve sikloheksanda çözünmez. Metanol, aseton, etil asetat, kloroform ve benzende soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.88, 0.20, 0.81 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 229 (λ_{maks} , log ϵ : 4.80) ve 254 (log ϵ : 4.32) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2934 (alifatik C-H gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1440 (aromatik C=C gerilim), 1264 (C-O gerilim), 1031 (alifatik C-N gerilim) ve 631 (C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

1H -NMR spektrumunda δ ($CDCl_3$, 400 MHz) 0.93 (3H; t; $-CH_2-CH_3$), 1.36 (2H; m; $-CH_2-CH_3$), 1.53 (2H; m; $CH_2-CH_2-CH_2-$), 1.75 (3H; d; $-CH-CH_3$), 2.76

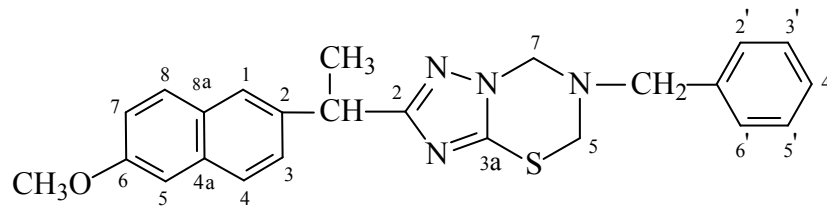
(2H; t; -N-CH₂-CH₂-), 3.89 (3H; s; -OCH₃), 4.34 (1H; q; -CH-CH₃), 4.64 (2H; s; -S-CH₂), 5.05 (2H; s; -N-CH₂) ve 7.09-7.72 (6H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 405 (M⁺+Na, % 28.40), 383 (M⁺+H, % 26.04), 184, 170, 152 (% 100), 108, 100, 86 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₂₁H₂₆N₄OS (M.A. : 382.52 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	65.94	6.85	14.65	8.38
Bulunan :	65.73	6.49	14.28	7.89

(S)-6-Benzil-2-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin (3b)



1.4268 g (5 mmol) 5-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**2**), 0.55 ml (5 mmol) benzil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.242 g (% 59.63).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 82-84 °C dir.

Su, dietileter ve sikloheksanda çözünmez. Aseton, etil asetat, kloroform ve benzende soğukta, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.89, 0.16, 0.81 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 229 (λ_{maks}, log ε: 4.77) ve 254 (log ε: 4.30) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2975 (alifatik C-H gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1455 (aromatik C=C gerilim), 1264 (C-O gerilim), 1030 (alifatik C-N gerilim), 698

(monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 642 (C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.77 (3H; d; $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.90 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 3.94 (2H; s; $-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 4.37 (1H; q; $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 4.56 (2H; s; $-\text{S}-\text{CH}_2$), 5.12 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2$) ve 7.10-7.74 (11H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

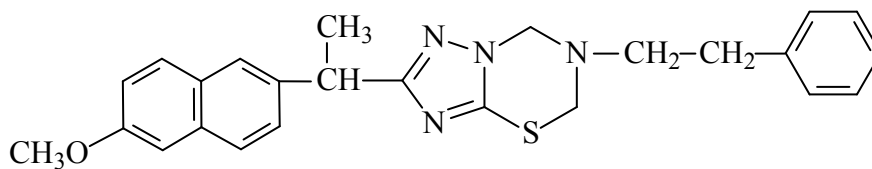
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 20.87 ($-\text{CH}-\text{CH}_3$), 39.77 ($-\text{CH}-\text{CH}_3$), 54.57 ($-\text{OCH}_3$), 54.96 ($-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 55.52 (C-5), 67.85 (C-7), 105.81 (naftalen C-7), 118.88 (naftalen C-5), 125.85 (naftalen C-3), 126.88 (fenil C-4'), 127.21 (naftalen C-8a), 128.42 (naftalen C-1), 129.02 (naftalen C-4), 129.26 (fenil C-3', C-5'), 129.41 (naftalen C-8), 129.55 (fenil C-2', C-6'), 133.67 (naftalen C-4a), 135.95 (fenil C-1'), 139.32 (naftalen C-2), 147.10 (C-3a), 157.60 (naftalen C-6), 166.21 (C-2) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 439 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, % 24.26), 417 ($\text{M}^+ + \text{H}$, % 33.73), 218, 204, 186, 164, 120, 102 ve 91 (% 100)'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$ (M.A. : 416.54 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	69.20	5.81	13.45	7.70
Bulunan :	68.90	6.10	13.32	7.27

(S)-6-Fenetil-2-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin (3c)



1.4268 g (5 mmol) 5-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**2**), 0.63 ml (5 mmol) 2-fenetil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.7944 g (% 83.35).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 138-140 °C dir.

Su, dietileter ve sikloheksanda çözünmez. Metanol, aseton, etil asetat, kloroform ve benzende soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.87, 0.12, 0.78 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 229 (λ_{maks} , $\log \epsilon$: 4.80) ve 254 ($\log \epsilon$: 4.34) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

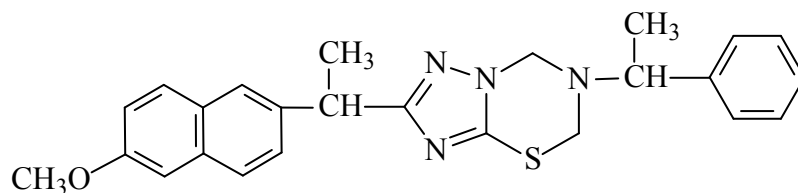
IR spektrumunda 2846 (alifatik C-H gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1488 (aromatik C=C gerilim), 1264 (C-O gerilim), 1025 (alifatik C-N gerilim), 750 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 628 (C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.74 (3H; d; -CH-CH₃), 2.86 (2H; t; -CH₂-Ar), 3.05 (2H; t; -N-CH₂-CH₂-), 3.90 (3H; s; -OCH₃), 4.33 (1H; q; -CH-CH₃), 4.62 (2H; s; -S-CH₂), 5.06 (2H; s; -N-CH₂) ve 7.08-7.71 (11H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 453 (M^+Na , % 15.98), 431 (M^+H , % 20.71), 232 (%100), 218, 200, 168, 146, 134 ve 105'de pikler görülür.

Analiz	: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ (M.A. : 430.57 g/mol)			
	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	: 69.74	6.09	13.01	7.45
Bulunan	: 69.66	5.99	12.89	7.24

(S,S)-(-)-6-(1-Fenetil)-2-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo-[3,2-b]-1,3,5-tiyadiyazin (3d)



1.4268 g (5 mmol) 5-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (**2**), 0.64 ml (5 mmol) (-)-1-fenetil amin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Verim: 1.6254 g (% 75.50).

Beyaz renkte toz madde olup erime derecesi 140-142 °C dir.

Su ve sikloheksanda çözünmez. Metanol, etanol, aseton, etil asetat, dietil eter, kloroform ve benzende soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.92, 0.21, 0.83 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahverengi, Dragendorf belirteciyle sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

Metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 231 (λ_{maks} , log ϵ : 4.80) ve 254 (log ϵ : 4.28) nm'lerde absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2976 (alifatik C-H gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1488 (aromatik C=C gerilim), 1267 (C-O gerilim), 1028 (alifatik C-N gerilim), 702 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 626 (C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülmektedir.

1H -NMR spektrumunda δ ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.46 (3H; d; $-CH_3-CH-C_6H_5$), 1.75 (3H; d; $-CH_3-CH-naftil$), 3.90 (3H; s; $-OCH_3$), 4.01 (1H; q; $-CH-CH_3$), 4.35 (1H; q; $-CH-CH_3$), 4.49 (1H; d; J : 12.4 Hz; $-S-CH_2$), 4.77 (1H; d; J : 12.4 Hz; $-S-CH_2$), 4.99 (1H; d; J : 13.6 Hz; $-N-CH_2$), 5.24 (1H; d; J : 13.6 Hz; $-N-CH_2$) ve 7.09-7.73 (11H; m; ArH) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (ESI+) m/z 453 (M^+Na , % 28.40), 431 (M^+H , % 30.18), 327, 232, 218, 200, 172, 156 ve 105 (%100)'de pikler görülür.

Analiz : $C_{25}H_{26}N_4OS$ (M.A. : 430.57 g/mol)

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan :	69.74	6.09	13.01	7.45
Bulunan :	69.67	6.30	12.92	7.14

4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan 14 bileşiğin analjezik aktivite sonuçları **Tablo 4.1.**'de, antiinflamatuvar aktivite sonuçları ve ülser skoru **Tablo 4.2.**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Sentezi yapılan bileşiklerin 30 mg/kg dozda analjezik aktivite sonuçları.

Bileşikler	Hot plate %MPE $\pm$ S.H.	Tail-flick %MPE $\pm$ S.H.
Kontrol	1.89 $\pm$ 0.66	4.77 $\pm$ 1.54
1	9.96 $\pm$ 2.73 ⁺	16.60 $\pm$ 3.60 ⁺
2	9.18 $\pm$ 2.46 ⁺	13.66 $\pm$ 4.92 ⁺
3	10.46 $\pm$ 1.53 ⁺	16.37 $\pm$ 2.66 ⁺
1a	30.55 $\pm$ 2.57 *	28.51 $\pm$ 4.41 ^{++*}
1b	17.99 $\pm$ 2.14 ^{++*}	25.97 $\pm$ 5.26 ^{++**}
1c	23.13 $\pm$ 1.52 ^{++*}	24.57 $\pm$ 3.06 ^{++**}
1d	25.80 $\pm$ 3.38 ^{++*}	22.90 $\pm$ 3.44 ^{++**}
2a	18.80 $\pm$ 1.88 ^{++*}	27.16 $\pm$ 4.72 ^{++*}
2b	20.42 $\pm$ 1.25 ^{++*}	26.34 $\pm$ 2.49 ^{++*}
2c	18.47 $\pm$ 1.99 ^{++*}	23.08 $\pm$ 4.67 ⁺
3a	29.28 $\pm$ 6.63 *	27.80 $\pm$ 4.96 *
3b	23.35 $\pm$ 2.41 ^{++*}	31.09 $\pm$ 9.39 *
3c	16.66 $\pm$ 1.74 ^{++*}	18.00 $\pm$ 6.72 ⁺
3d	23.78 $\pm$ 2.22 ^{++*}	25.69 $\pm$ 5.30 ^{++**}
NAP (30 mg/kg)	38.89 $\pm$ 1.20 ⁺	48.80 $\pm$ 7.75 ^{++*}
OKSİ (30 mg/kg)	50.31 $\pm$ 3.74 *	54.22 $\pm$ 5.71 *

(n=6; kontrolden anlamlı olarak farklı * p<0.01, ** p<0.05; naproksenden anlamlı olarak farklı ⁺ p<0.01, ⁺⁺ p<0.05)

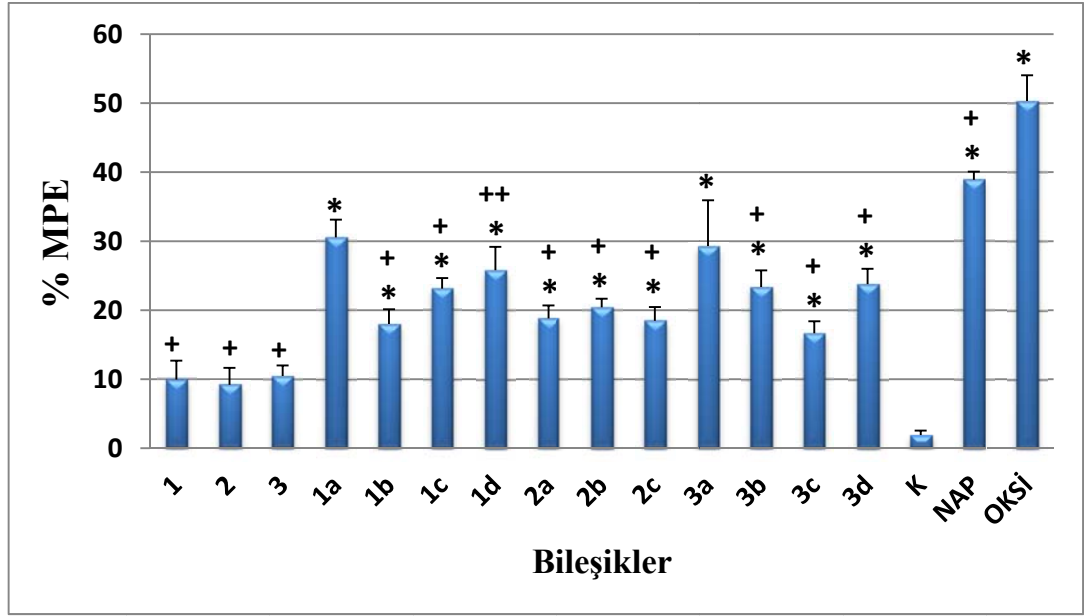
(NAP: Naproksen sodyum, OKSİ: Oksikodon hidroklorür)

Tablo 4.2. Sentezi yapılan bileşiklerin 30 mg/kg dozda antiinflamatuvar aktivite sonuçları ve ülser skoru.

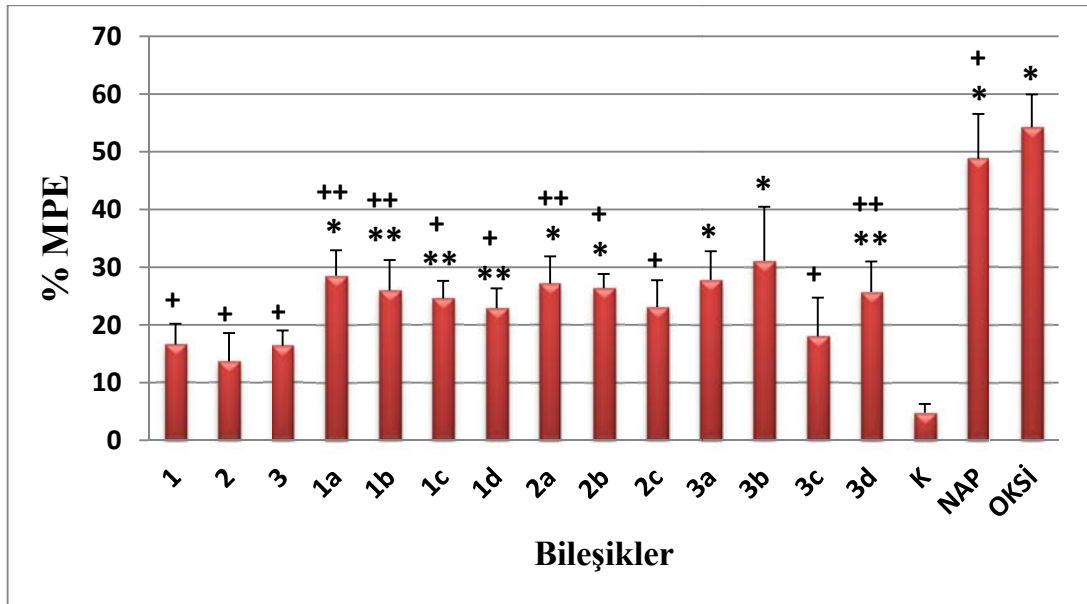
Bileşikler	% İnhibisyon $\pm$ S.H.	Ülser skor ort. $\pm$ S.H.
Kontrol	-	1.80 $\pm$ 0.13
1	19.05 $\pm$ 6.06 ⁺	1.75 $\pm$ 0.17 ⁺
2	36.90 $\pm$ 6.89 ⁺	2.75 $\pm$ 0.17
3	17.71 $\pm$ 2.95 ⁺	1.75 $\pm$ 0.17 ⁺
1a	42.86 $\pm$ 5.98 ⁺⁺	2.50 $\pm$ 0.19
1b	31.82 $\pm$ 5.51 ⁺	2.63 $\pm$ 0.18
1c	35.42 $\pm$ 6.70 ⁺	2.13 $\pm$ 0.13 ⁺
1d	48.33 $\pm$ 5.99	2.25 $\pm$ 0.17 ⁺⁺
2a	58.33 $\pm$ 5.28	2.44 $\pm$ 0.18
2b	58.33 $\pm$ 3.93	2.30 $\pm$ 0.17 ⁺
2c	53.13 $\pm$ 3.16	2.38 $\pm$ 0.18
3a	38.54 $\pm$ 2.73 ⁺	2.25 $\pm$ 0.17 ⁺⁺
3b	41.67 $\pm$ 6.21 ⁺⁺	2.56 $\pm$ 0.44 ⁺⁺
3c	32.58 $\pm$ 4.14 ⁺	2.63 $\pm$ 0.27
3d	49.07 $\pm$ 3.53	3.38 $\pm$ 0.38
NAP (30 mg/kg)	66.67 $\pm$ 3.80	3.65 $\pm$ 0.29 ^{++**}
İNDÖ (10 mg/kg)	37.2 $\pm$ 1.54 ⁺⁺	3.60 $\pm$ 0.40 ^{**}

(n=6; kontrolden anlamlı olarak farklı * p<0.01, ** p<0.05; naproksenden anlamlı olarak farklı ⁺ p<0.01, ⁺⁺ p<0.05)

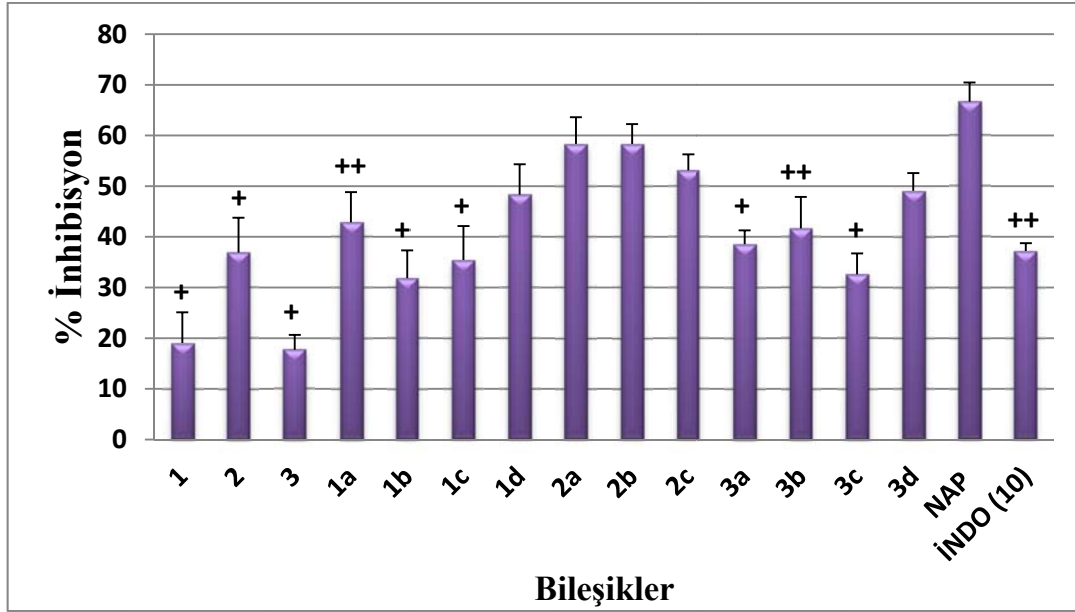
(NAP: Naproksen sodyum, İNDÖ: İndometazin)



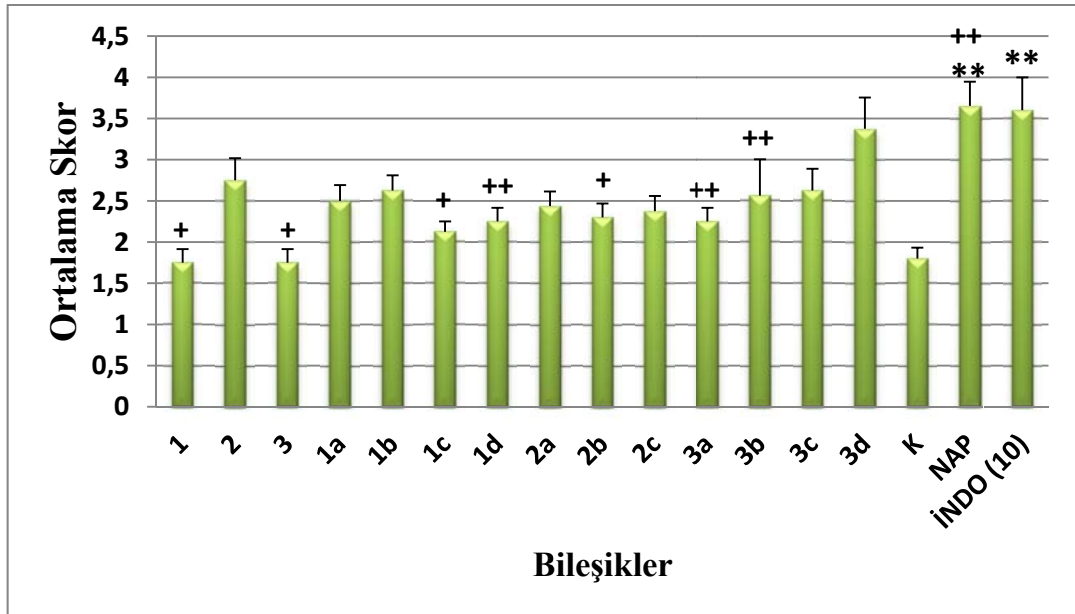
Şekil 4.1. Sentezlenen bileşiklerin hot plate testine göre 30 mg/kg dozda analjezik aktiviteleri (n=6; kontrolden anlamlı olarak farklı * $p<0.01$; naproksenden anlamlı olarak farklı + $p<0.01$, ++ $p<0.05$)



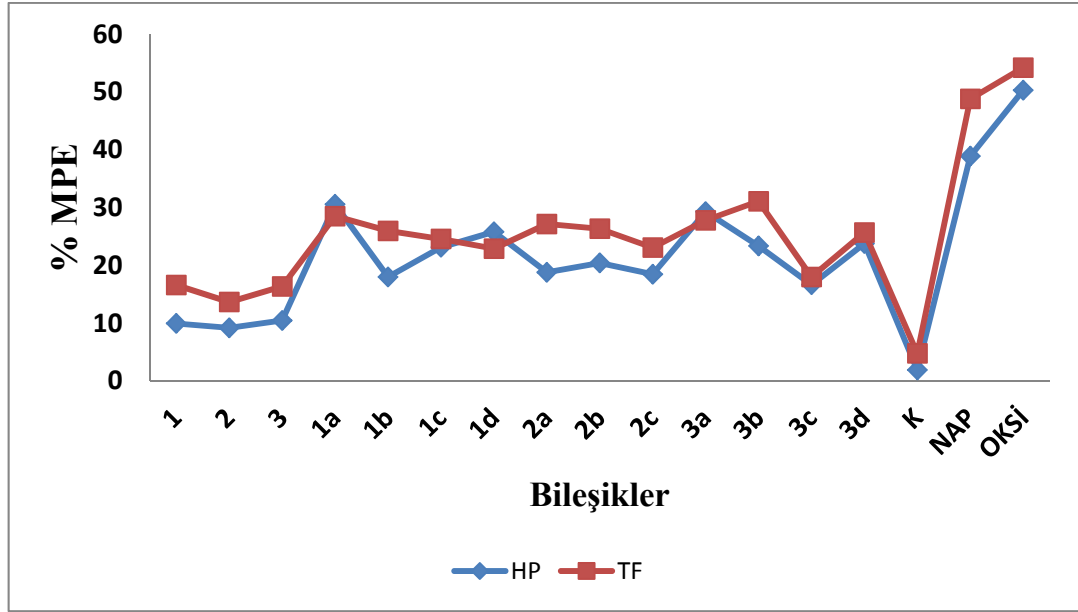
Şekil 4.2. Sentezlenen bileşiklerin tail-flick testine göre 30 mg/kg dozda analjezik aktiviteleri (n=6; kontrolden anlamlı olarak farklı * $p<0.01$, ** $p<0.05$; naproksenden anlamlı olarak farklı + $p<0.01$, ++ $p<0.05$)



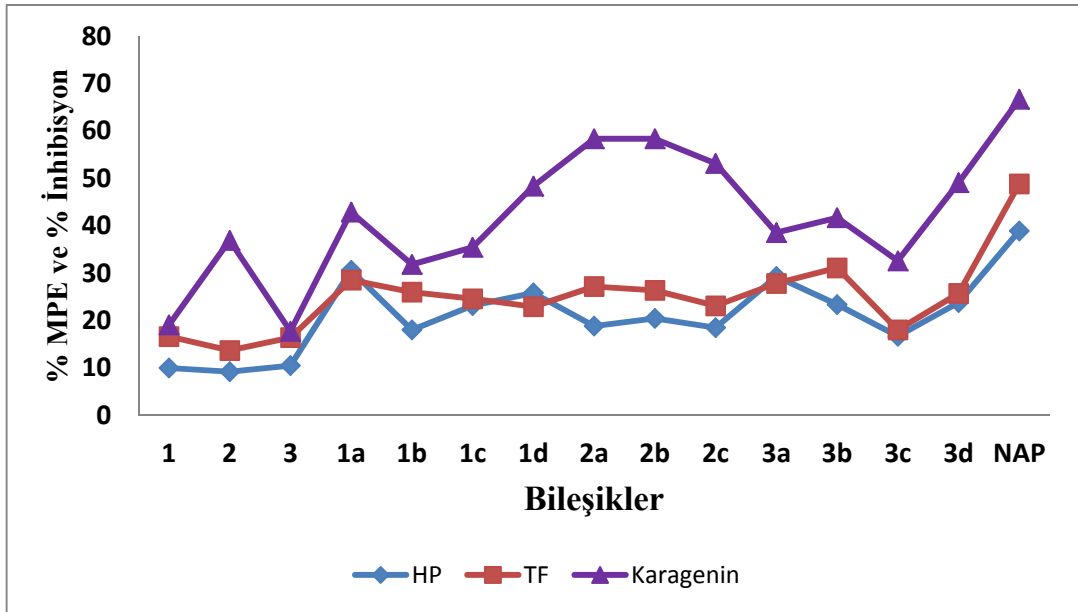
Şekil 4.3. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda antiinflamatuvar aktiviteleri (n=6; naproksenden anlamlı olarak farklı + p<0.01, ++ p<0.05)



Şekil 4.4. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda gastrik ülserasyonu (n=6; kontrolden anlamlı olarak farklı ** p<0.05; naproksenden anlamlı olarak farklı + p<0.01, ++ p<0.05)



Şekil 4.5. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda hot plate ve tail-flick testlerine göre analjezik aktivitelerinin karşılaştırılması



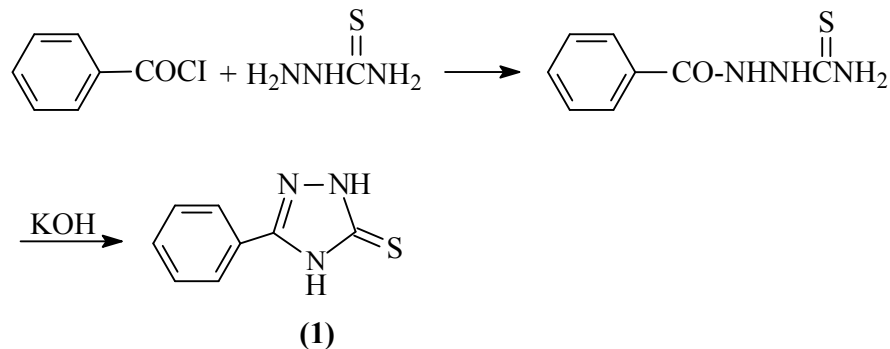
Şekil 4.6. Sentezlenen bileşiklerin 30 mg/kg dozda hot plate, tail-flick ve karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi testlerine göre analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 5-fenil-/5-benzil-/5-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlar (**1-3**) ve bu bileşiklerden hareketle 6-süstitüe-2-fenil-/2-benzil-/2-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin (**1a-3d**) türevlerinin sentezlenmesi, yapılarının çeşitli spektral yöntemler ile aydınlatılması, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin incelenmesinin yanısıra gastrik toksisite yönünden de araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamında toplam 14 bileşik sentezlenmiştir; sentezlenen bileşiklerden **1**, **2**, **3**, **1a**, **1b**, **2a** ve **2b** numaralı bileşikler literatürlerde kayıtlıdır (36, 58, 64, 65, 171). Kondanse bileşikler **1a**, **1b**, **2a** ve **2b** literatürde kayıtlı olmalarına rağmen, analjezik-antiinflamatuvar etkileri ve ülserojenik riskleri açısından incelenmedikleri için çalışma kapsamına alınmıştır.

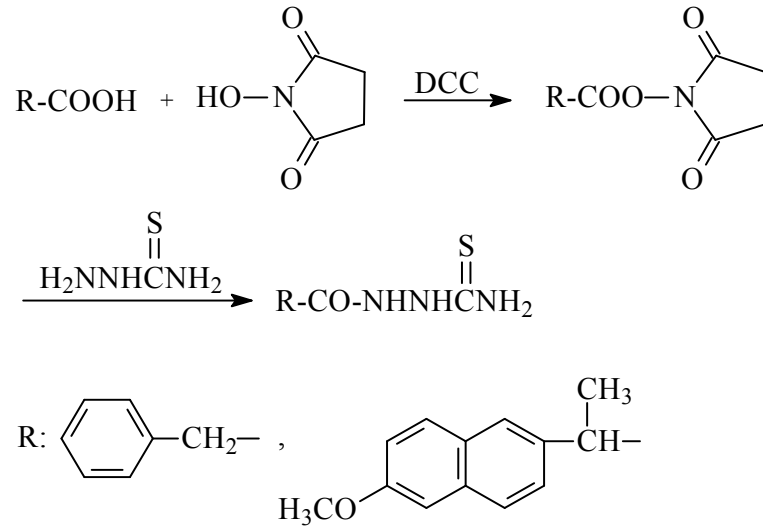
Çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan 5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (**1**) bileşiği benzoil klorürün tiyosemikarbazitle reaksiyonu sonucu elde edilen 1-açiltiyosemikarbazitin, potasyum hidroksitli ortamda siklizasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Şekil 5.1.) (20).



Şekil 5.1. 5-Fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiğinin sentezi.

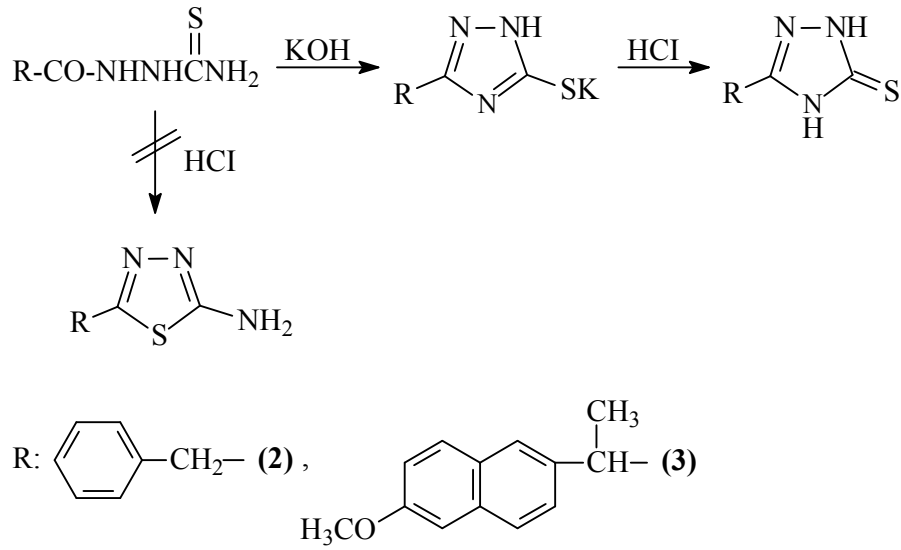
Diğer başlangıç maddeleri olan 5-benzil-/5-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonların (**2**, **3**) sentezinde ilk basamakta fenil ve naftalen asetik asit DCC varlığında *N*-hidroksisüksinimit ile süksinimit esterlerine dönüştürülmüştür (21, 26, 58). Takiben tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak amit yapısın-

daki 1-feniletanoil/1-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)propanoil)tiyosemikarbazitler elde edilmiştir (21, 58) (**Şekil 5.2.**).



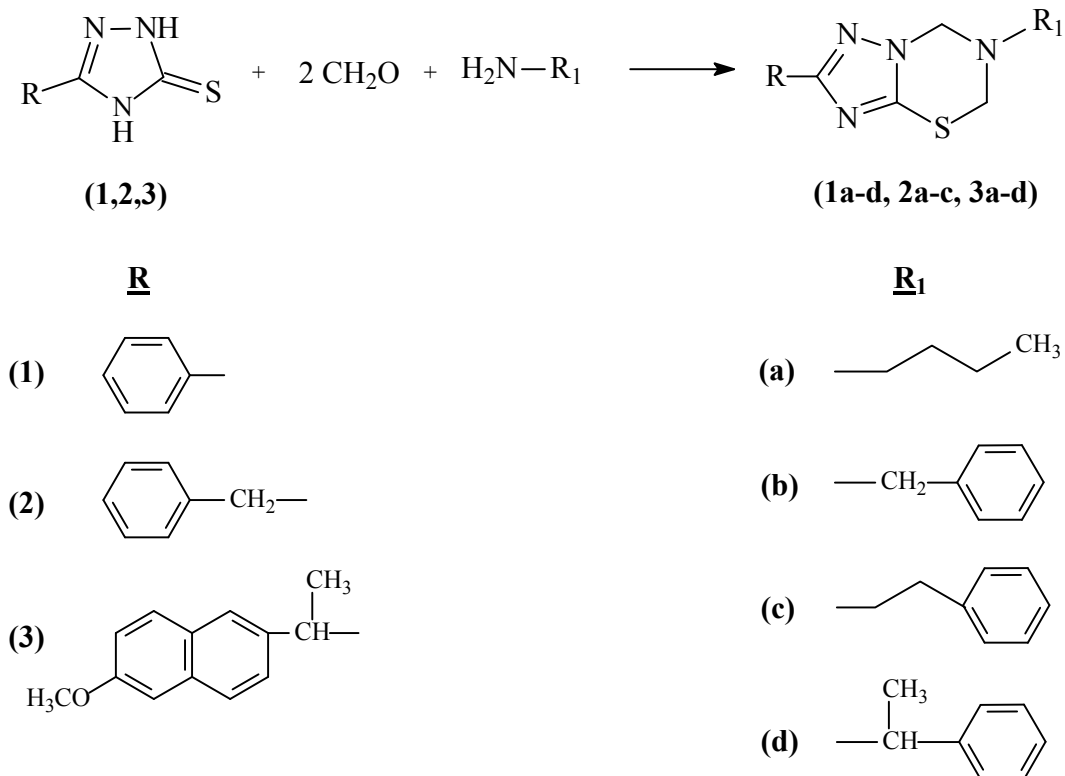
Şekil 5.2. 1-(2-Feniletanoil)/1-[2-(6-metoksinaftalen-2-il)propanoil]tiyosemikarbazitlerin sentezi.

Literatürlerde verildiği gibi (21, 40-45, 58) 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının kapatılması, alkali ortamda sağlanmıştır. Sulu ortamda alkali tuzu şeklinde çözünmüş halde bulunan ürün, pH 'nın 4 olacak şekilde ayarlanmasıyla çöktürülmüştür. Sübstitüe tiyosemikarbazitin asit etkisiyle yan ürün olan tiyadiazol türevlerine dönüşme olasılığı nedeniyle, halka kapanması için gerekli olan süre kromatografik kontrollerle belirlenmiş ve iyi bir verimle 5-benzil-/5-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlar (**2, 3**) elde edilmiştir (21, 58) (**Şekil 5.3.**).



Şekil 5.3. 5-Benzil-/5-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-
tiyon bileşiklerinin sentezi.

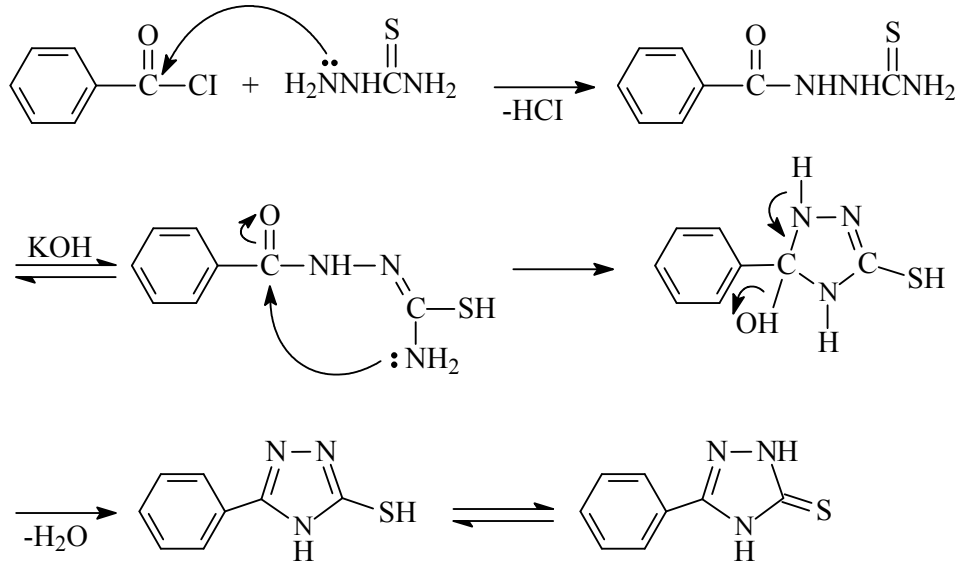
5-Süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlardan hareketle 2,6-disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazinlerin (**1a-3d**) sentezi, çalışmalarımızın ikinci aşamasını oluşturmaktadır. Çalışmamızda yer alan bisiklik 2,6-disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin yapısındaki bileşikler, 5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonların ekimolar miktarda uygun primer aminler (benzilamin, bütilamin, (-)-1-fenetilamin ve 2-fenetilamin) ile 2 mol formaldehit varlığında absölü etanol içerisinde gerçekleştirilen bis-Mannich reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Ancak **2c** numaralı bileşik sentezlenirken reaksiyon ortamına trietilamin ilave edilmiş; bileşik reaksiyon tamamlandıktan sonra %5'lik asetik asit-buz karışımına dökülülerek elde edilmiştir (**Şekil 5.4**).



Şekil 5.4. 2,6-Disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin bileşiklerinin sentezi.

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri **Tablo 5.1.**'de bildirilmiştir.

Benzoil klorür ile tiyosemikarbazitin halka siklizasyon reaksiyonunda ilk aşamada tiyosemikarbazitin 1-numaralı azot atomunun açıl karboniline nükleofilik atağı ile 1-açiltiyosemikarbazitlerin oluştuğu; ikinci aşamada 4-numaralı azot atomunun açıl karboniline atağı ve takiben molekülden bir mol su çıkışı sonucu halka siklizasyonunun gerçekleştiği düşünülmektedir (**Şekil 5.5.**).

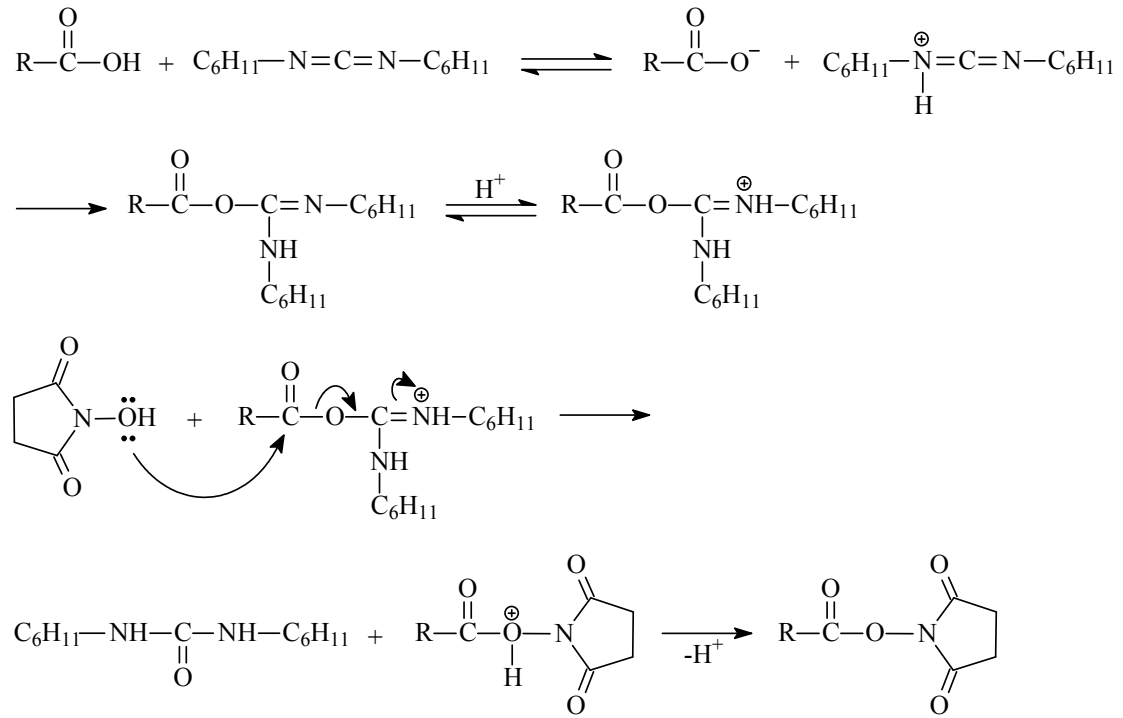


Şekil 5.5. 1 Numaralı bileşiğin sentez mekanizması.

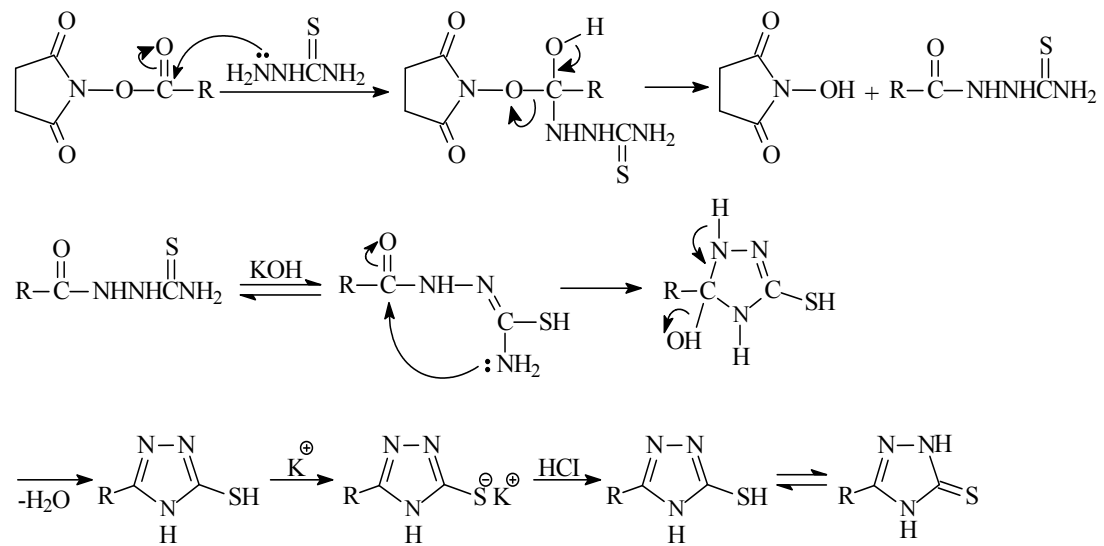
Asitlerin *N*-hidroksisüksinimit ile DCC varlığında esterleştirme reaksiyonunda, karboksilik asit DCC ile ara ürün olan *O*-açıl-izoüre türevini vermek üzere reaksiyona girmektedir. Oluşan *O*-açıl-izoüre türevi bileşik serbest asitten daha reaktiftir. *N*-Hidroksisüksinimitin *O*-açıl-izoüre ara ürününe saldırmasıyla DCU ve karşılık gelen ester oluşmuştur (**Şekil 5.6.**).

Esterleştirme reaksiyonlarında en çok kullanılan dehidratasyon bileşiklerinden biri DCC'dir. DCC esterleştirme sürecinde disikloheksilüreye (DCU) dönüşmektedir (172, 173).

N-[Feniletanoiloksi/(2-(6-metoksinaftalen-2-il)propanoiloksi)]süksinimit ile tiyosemikarbazitin halka siklizasyon reaksiyonunda ilk aşamada tiyosemikarbazitin 1-numaralı azot atomunun ester karboniline nükleofilik atağı ile 1-açiltiyosemikarbazitlerin oluştuğu; ikinci aşamada 4-numaralı azot atomunun açıl karboniline atağı ve takiben molekülden bir mol su çıkışı sonucu halka siklizasyonunun 5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tanyonun reaksiyon mekanizmasına benzer şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir (**Şekil 5.7.**). Bu reaksiyonda da ortamın bazik oluşu 1,2,4-triazol, asidik oluşu 1,3,4-tiyadiyazol halka sisteminin oluşması şeklinde sonuçlanmaktadır.

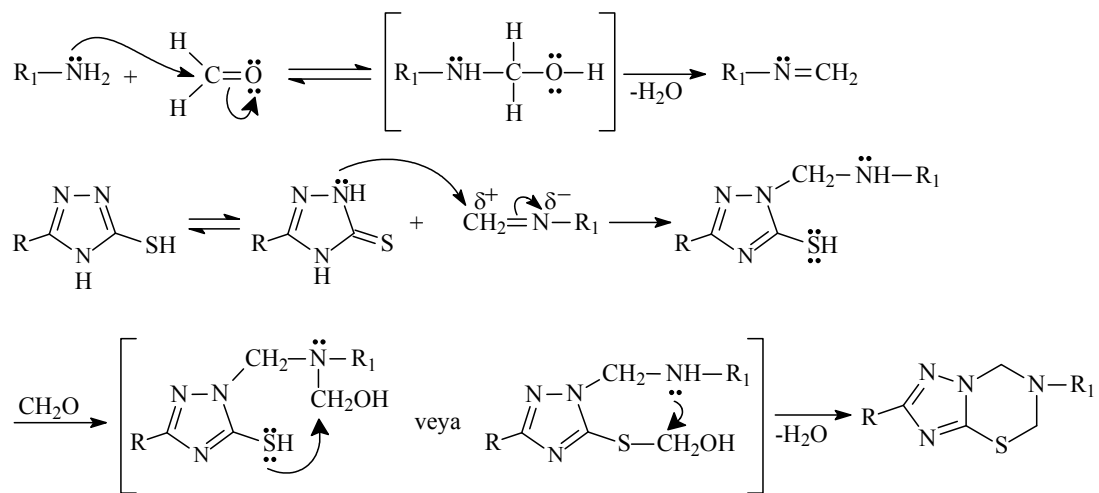


Şekil 5.6. 2 ve 3 Numaralı bileşiklerin sentezindeki esterleştirme reaksiyonunun mekanizması.



Şekil 5.7. Esterlerden 2 ve 3 numaralı bileşiklerin elde edilme reaksiyonunun mekanizması.

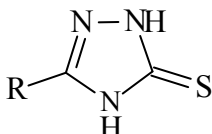
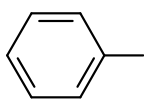
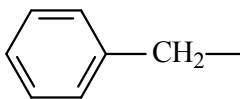
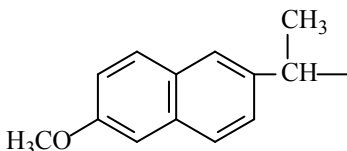
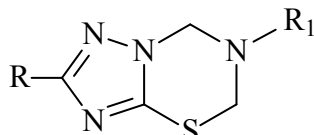
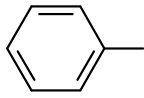
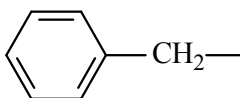
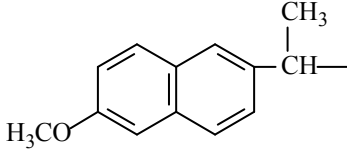
1a-3d Numaralı bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan bis-Mannich reaksiyonunda ilk aşamada primer amindeki azot atomunun formaldehit karboniline nükleofilik atağı ve takiben bir mol su çıkışı sonucu *N*-süstitüemetilenamin bileşiğinin oluştuğu; ikinci aşamada ise triazoltiyonun 2-numaralı azot atomunun *N*-süstitüemetilenamin bileşiğindeki metilen karbonuna nükleofilik atağı ile 2-(*N*-süstitüeaminometil)-5-süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyollerin oluştuğu, *N*-süstitüeaminometil grubundaki azot atomunun ya da merkapt grubundaki kükürt atomunun tekrar formaldehit karboniline nükleofilik atağı ve takiben bir mol su çıkışı sonucu halkanın kapandığı öngörülmektedir (44, 65, 96) (**Şekil 5.8.**).



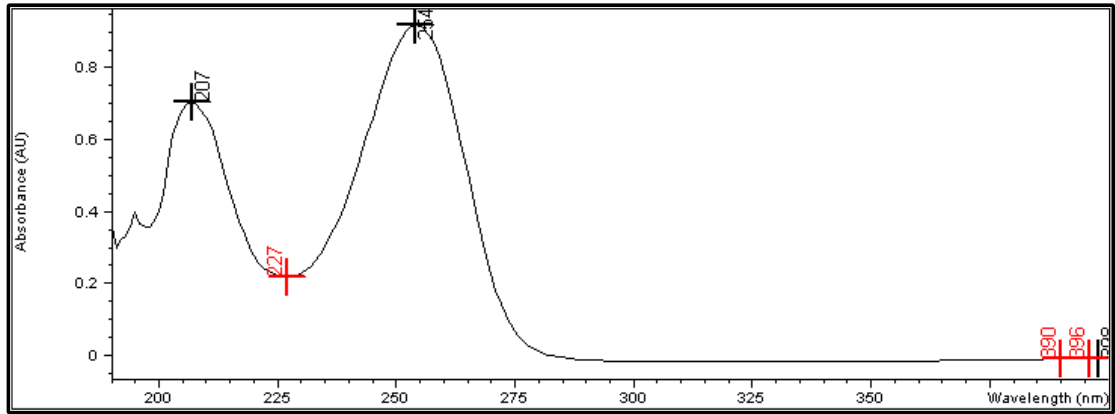
Şekil 5.8. 1a-3d Numaralı bileşiklerin sentez mekanizması.

Sentezi yapılan ve **Tablo 5.1.**'de gösterilen bileşiklerin UV absorpsiyon özellikleri belirlenmiş, yapıları IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi verileriyle kanıtlanmıştır.

Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri.

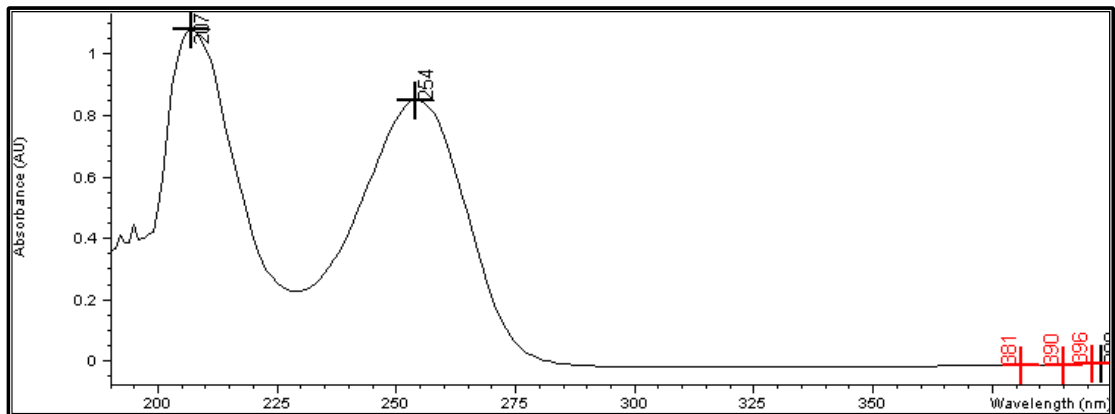
				
Bileşik	R	E. d. (°C)	% Verim	
1		258-260 258-260 (171)	49	
2		221-222 224 (36)	61	
3		205-206 214-216 (58)	43	
				
Bileşik	R	R ₁	E. D. (°C)	% Verim
1a		-C ₄ H ₉	80-81 90 (65)	84
1b		-CH ₂ -C ₆ H ₅	132-134 125 (65)	81
1c		-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	116-117	54
1d		-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	84-86	57
2a		-C ₄ H ₉	75-77 64 (64)	85
2b		-CH ₂ -C ₆ H ₅	130-131 142 (64)	82
2c		-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	78-80	81
3a		-C ₄ H ₉	88-90	50
3b		-CH ₂ -C ₆ H ₅	82-84	60
3c		-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	138-140	83
3d		-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	140-142	76

5-Süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerin (1-3) metanol içerisinde alınan UV spektrumları incelendiğinde 5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (1) bileşiğinin 202 nm’de, 5-benzil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (2) bileşiğinin 254 nm’de ve 5-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (3) bileşiğinin ise 230 nm’de maksimum absorpsiyon gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 5.9.).



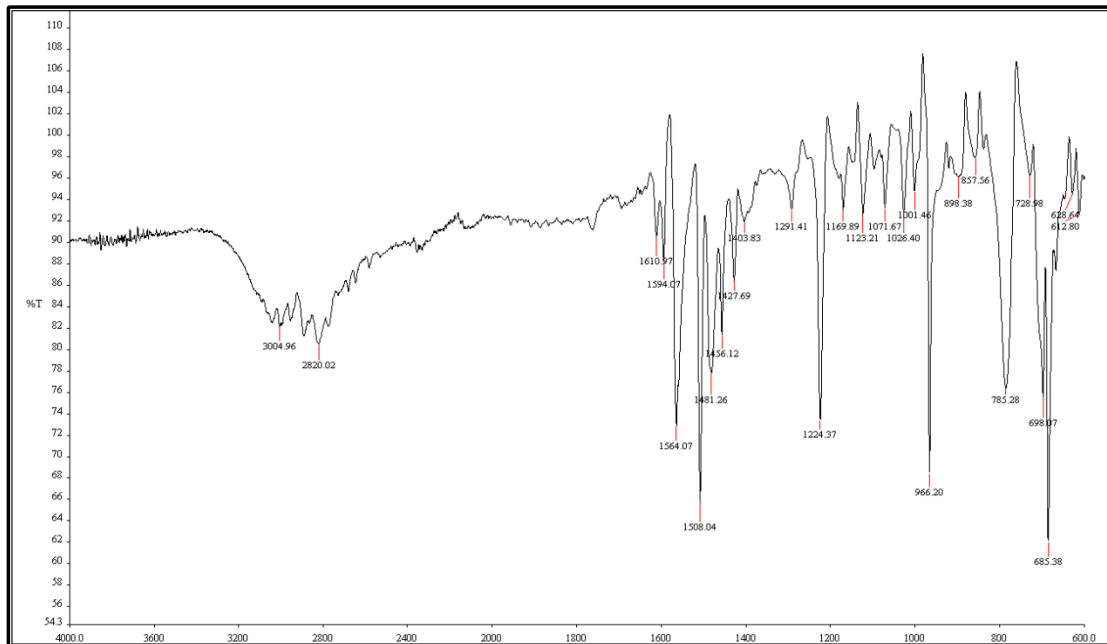
Şekil 5.9. 2 Numaralı bileşiğin UV spektrumu.

2,6-Disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin bileşiklerinin (1a-3d) metanol içerisinde alınan UV spektrumlarında 203-231 nm’de kuvvetli, 225-256 nm’de zayıf absorpsiyon bantları görülmüştür (Şekil 5.10.).



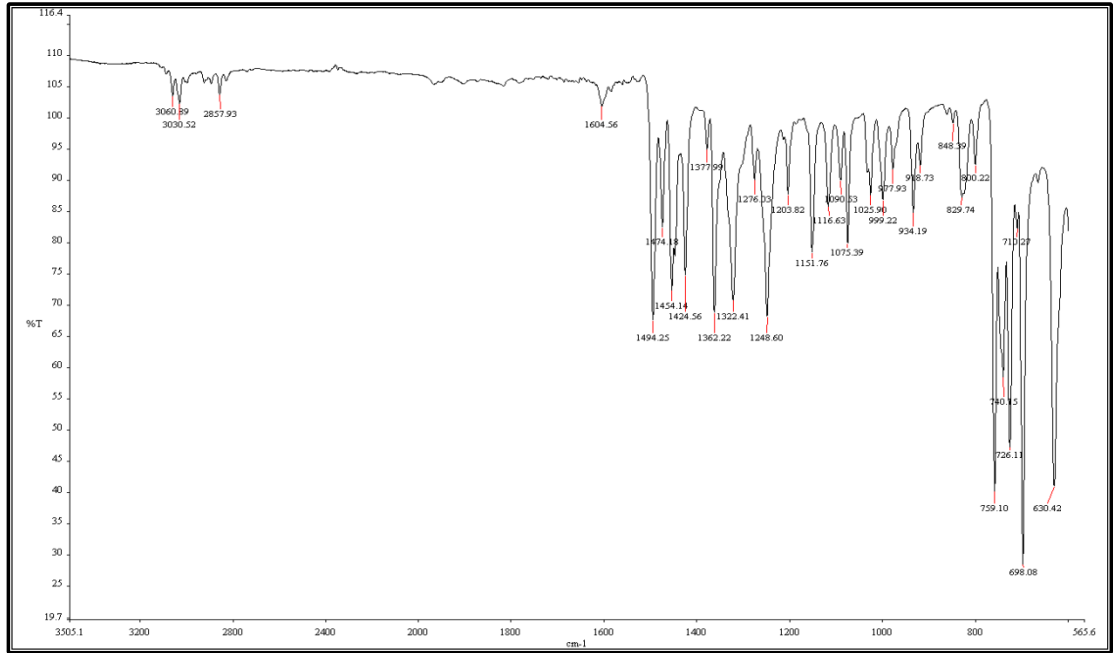
Şekil 5.10. 2c Numaralı bileşiğin UV spektrumu.

Başlangıç maddesi 5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiklerinin (**1-3**) IR spektrumları incelendiğinde, 3113-3005 cm^{-1} 'de aromatik, 2982-2820 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilim, 1611-1602 cm^{-1} 'de C=N gerilim, 1508-1464 cm^{-1} 'de aromatik C=C gerilim, 1235-1221 cm^{-1} 'de C=S gerilim ve 1033-966 cm^{-1} 'de C-N gerilimine ait pikler, bu pikler dışında 754-685 cm^{-1} 'de monosüstitüe benzen C-H deformasyon pikleri gözlenmiştir. N-H grubuna ait olduğu düşünülen pik yayvan bir şekilde aromatik halkanın C-H pikleriyle birlikte görülmüştür. **3** Numaralı bileşikte bunların dışında 1205 cm^{-1} 'de C-O eter gerilimine ait pik de gözlenmiştir (**Şekil 5.11**). Bileşikler keto-enol totomerizasyonu nedeniyle tiyol veya tiyon formunda bulunabilirler. IR spektrumlarında literatürlerde 2600-2550 cm^{-1} 'de görüldüğü bildirilen S-H gerilim titreşimlerine ait bandın görülmemesi ve pik yoğunluğu açısından kalabalık bir bölge olmasına rağmen tüm bileşiklerde C=S gerilim titreşimlerine ait olabileceği düşünülen 1235-1221 cm^{-1} 'de gerilim piklerinin görülmesi, bileşiklerin 3-numaralı konumda keton formunda olduklarını düşündürmüştür (75, 78, 90, 96).



Şekil 5.11. 1 Numaralı bileşiğin IR spektrumu.

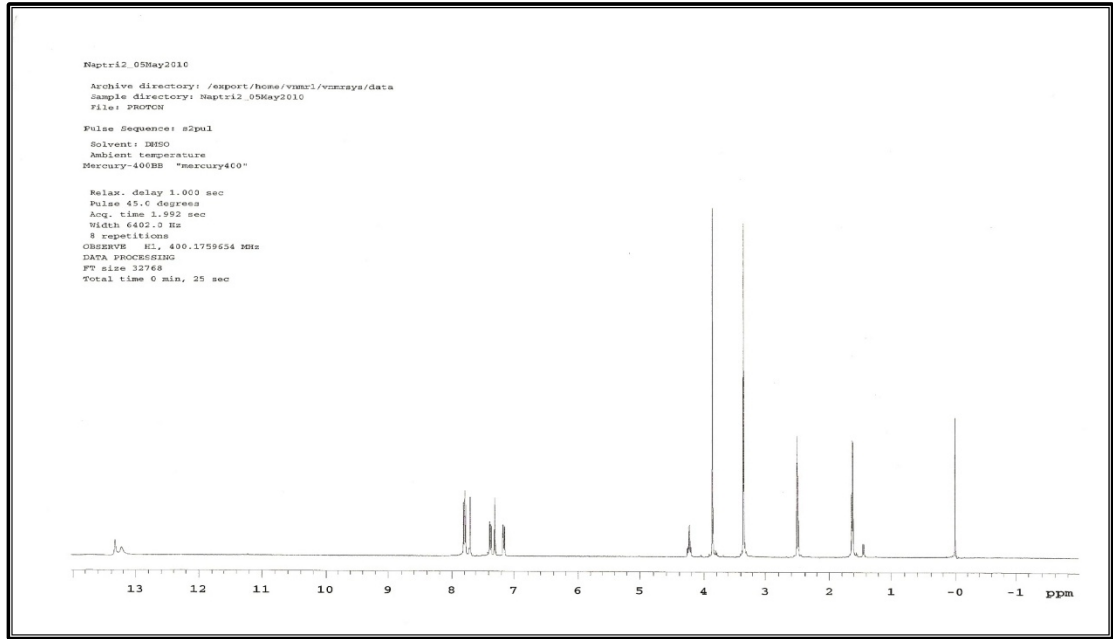
2,6-Disübstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin türevlerinin (**1a-3d**) IR spektrumlarında gözlenen aromatik C-H, N-H gerilim titreşimleri ve C=S gerilim titreşimlerine ait piklerin kaybolması ve 698-608 cm^{-1} 'de C-S tiyoeter gerilim titreşimlerine ait piklerin görülmesi halka siklizasyonunun gerçekleştiğine dair ipuçları vermektedir. Spektrumlarda ayrıca 3062-2984 cm^{-1} 'de aromatik, 2976-2823 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilim, 1608-1568 cm^{-1} 'de C=N gerilim, 1496-1436 cm^{-1} 'de aromatik C=C gerilim, 1176-1025 cm^{-1} 'de alifatik C-N gerilim ve 759-693 cm^{-1} 'de monosübstitüe benzen C-H deformasyon pikleri gözlenmiştir. **3a-d** Numaralı bileşiklerde bunların dışında 1267-1264 cm^{-1} 'de C-O gerilimine ait pikler gözlenmiştir (Şekil 5.12).



Şekil 5.12. 2b Numaralı bileşiğin IR spektrumu.

5-Sübstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon türevlerinden **1** ve **3** numaralı bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları DMSO- d_6 'da, **2** numaralı bileşiğinki ise CDCl_3 içerisinde alınmıştır. Spektrumlar incelendiğinde **2** numaralı bileşikteki metilen grubuna ait protonlar 3.91 ppm'de singlet olarak; **3** numaralı bileşikteki naftalen halkasına komşu etil grubundaki metil protonları 1.61 ppm'de dublet olarak, naftalen halkasındaki metoksi grubuna ait protonlar 3.86 ppm'de singlet olarak ve naftalen

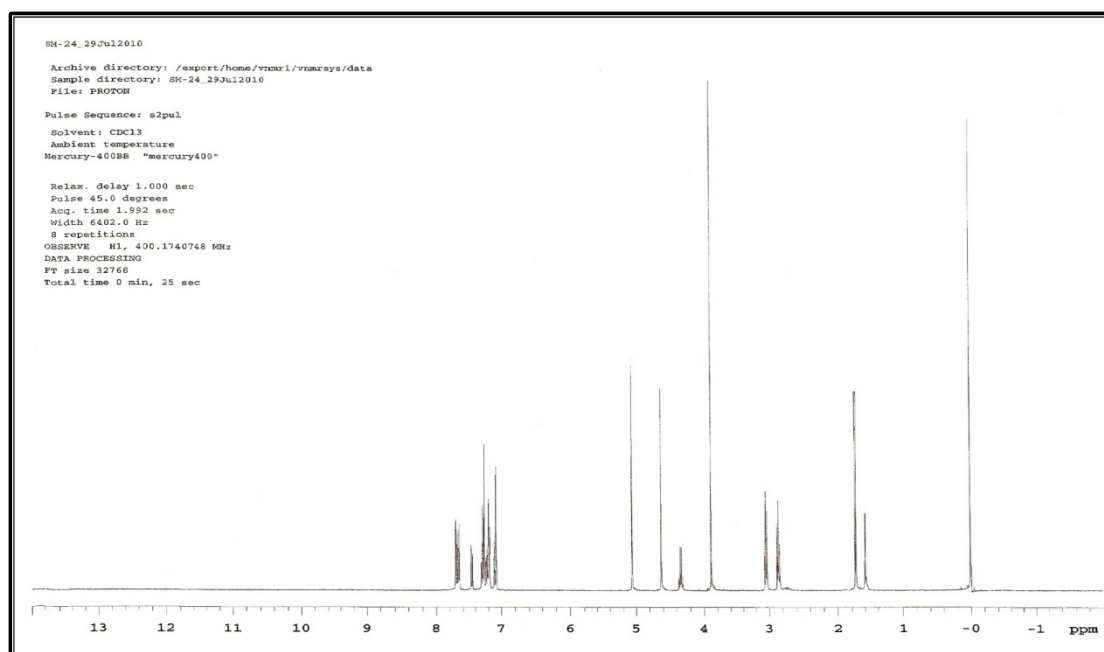
halkasına komşu etil grubunun 1-numaralı konumundaki proton ise 4.23 ppm'de quartet olarak gözlenmiştir. Benzen ve naftalen halkasındaki protonlar 7.15-7.91 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Halkadaki heteroatom protonları ise 12.97-13.86 ppm aralığında her üç bileşikte iki ayrı singlet olarak gözlenmiştir (Şekil 5.13.). Spektrumlarda tüm pikler beklenen integral değerlerine sahiptir.



Şekil 5.13. 3 Numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

2,6-Disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin bileşiklerinin (**1a-3d**) DMSO-d₆ veya CDCl₃ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddelerinin spektrumlarında görülen NH protonlarına ait piklerin kaybolması, triazolotiyadiazin halkasının 5- ve 7-numaralı konumlarındaki metilen protonlarına ait olduğu düşünülen piklerin sırasıyla 4.56-4.90 ve 5.05-5.22 ppm aralıklarında iki ayrı singlet olarak gözlenmesi kondenzasyonun gerçekleştiğini düşündürmüştür. Kondanse halkanın 6-numaralı konumundaki bütıl grubuna ait protonlar 0.85-2.81 ppm aralığında triplet veya multiplet, benzil grubundaki metilen protonları 3.93-3.99 ppm aralığında singlet, fenetil grubuna ait protonlar 2.84-3.10 ppm aralığında triplet ve 1-fenetil grubuna ait metil protonları 1.46 ve 1.48 ppm'de dublet, metin protonu ise 4.01 ve 4.07 ppm'de quartet olarak gözlenmiştir. Kondanse

halkanın 2-numaralı konumundaki benzil grubuna ait metilen protonları 3.86-4.04 ppm aralığında singlet ve 1-(6-metoksi-2-naftil)etil grubuna ait etil grubundaki metil protonları 1.74-1.77 ppm aralığında dublet, metin protonları 4.33-4.37 ppm aralığında quartet, metoksi protonları 3.89 ve 3.90 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Benzen ve naftalen halkasındaki protonlar 7.08-8.09 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir (Şekil 5.14.). Spektrumlarda tüm pikler beklenen integral değerlerine sahiptir.

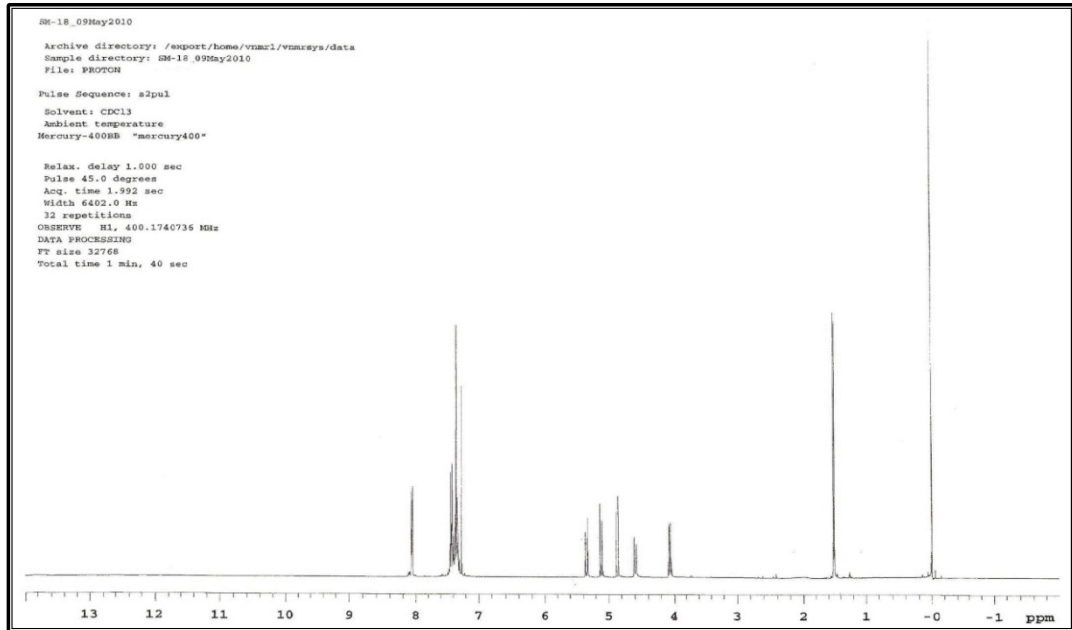


Şekil 5.14. 3c Numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.

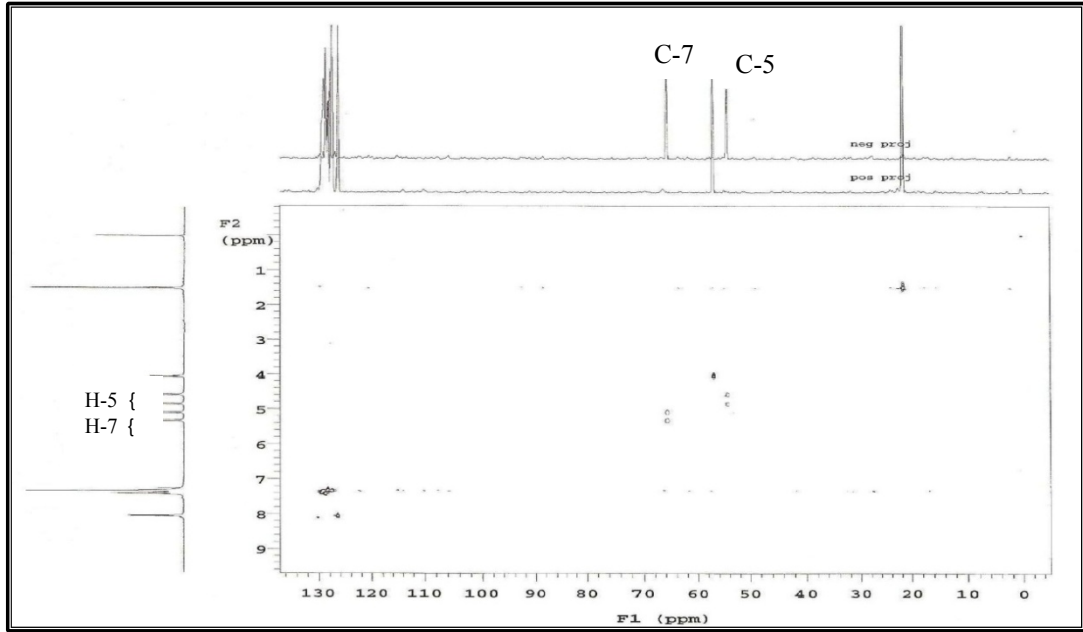
1a-3c Bileşiklerinin 5- ve 7-numaralı konumlarındaki metilen grupları sırasıyla 4.70 ve 5.10 ppm civarında iki ayrı singlet pik şeklinde görülmesine rağmen, (-)-1-fenetilamin kullanılarak sentezlenen **1d** ve **3d** bileşiklerinde bu protonlara ait pikler dört ayrı dublet şeklinde gözlenmiştir. Örneğin bileşik **1d**'nin ^1H -NMR spektrumunda bütün metilen protonları bir hidrojen integrasyonu ile ayrı dubletler olarak 4.59 ve 4.86 (J : 12.4 Hz) ile 5.11 ve 5.34 ppm'de (J : 13.6 Hz) pikler vermiştir (Şekil 5.15.).

Yapılan daha ileri düzey NMR çalışmaları ile bu dubletlerin hangi karbonlara ait pikler olduğu ve hangi protonların birbirlerinden ne şekilde etkilendiği

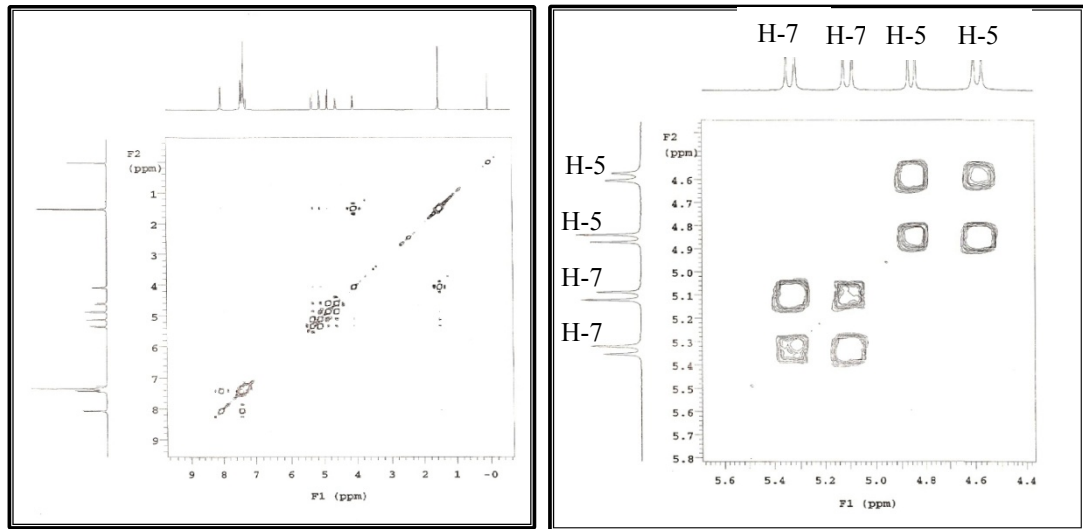
açıklanmaya çalışılmıştır. **1d** Bileşiğinin klorofom içerisinde alınan HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation) spektrumu sonucunda 4.59, 4.86 ve 5.11, 5.34 ppm'lerde gözlenen piklerin sırasıyla C-5 ve C-7'deki karbonlara ait olduğu sonucuna varılmıştır (**Şekil 5.16.**). COSY spektrumu incelendiğinde C-5 ve C-7'deki geminal protonların birbirlerinden etkilendiği belirlenmiştir (**Şekil 5.17.**). C-5 ve C-7 konumundaki metilen proton çiftlerinden bir tanesinin (aksiyal veya ekvatoryal) diğerine göre daha düşük alanda (yaklaşık 0.26 ppm) rezonans vermesi, fenil halkasının halka akım etkisi (manyetik anizotropi) oluşturmasından kaynaklandığını düşündürmüştür. Bunun yanı sıra NOESY spektrumunda metil grubu ve aşağı alanda çıkan her iki metilen protonu arasında NOE etkisi gözlenmiştir (**Şekil 5.18.**). Dreiding modeline göre ancak kiral merkezin (*S*) konfigürasyonunda, asimetrik merkeze bağlı metil grubunun ekvatoryal protonlara daha yakın konuma geldiği görülmüştür (**Şekil 5.19.**). Bütün bu çalışmalar göstermiştir ki (*S*)-(-)-1-fenetil amin kullanılarak sentezlenen **1d** ve **3d** türevlerinde 6-numaralı konuma bağlı benzilik karbon (*S*) konfigürasyondadır. Bileşik **3d**'nin hazırlanmasında (*S*)-naproksen kullanıldığı için bileşik **3d**'deki kiral merkezlerin konfigürasyonu da (*S,S*) olarak tanımlanmıştır. Bileşik **1d** ve **3d**'nin 0.6 mg/ml konsantrasyonda kloroform içerisindeki çözeltilerinin spesifik çevirme açıları sırasıyla (-) 56.7 ve (-) 40.0 olarak bulunmuştur.



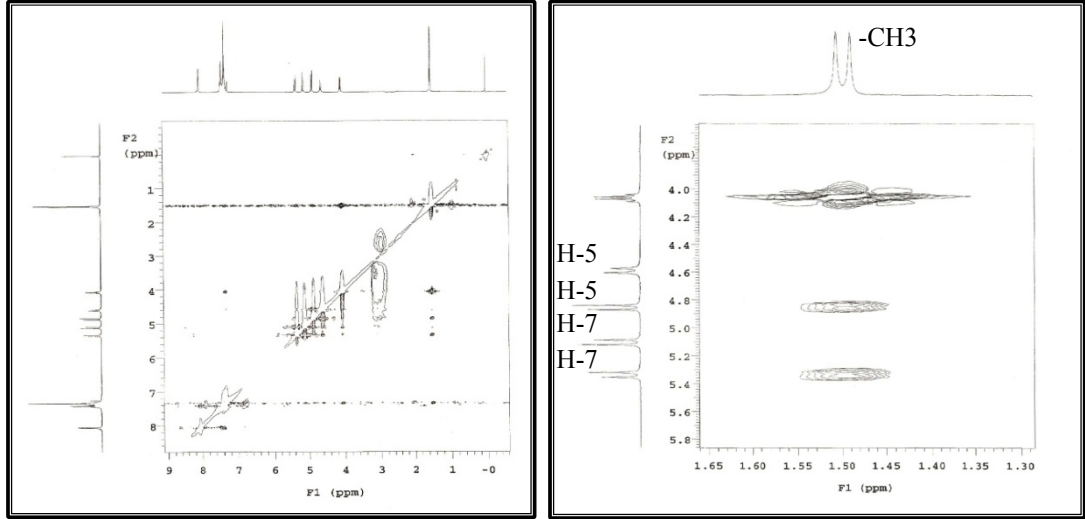
Şekil 5.15. **1d** Numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.



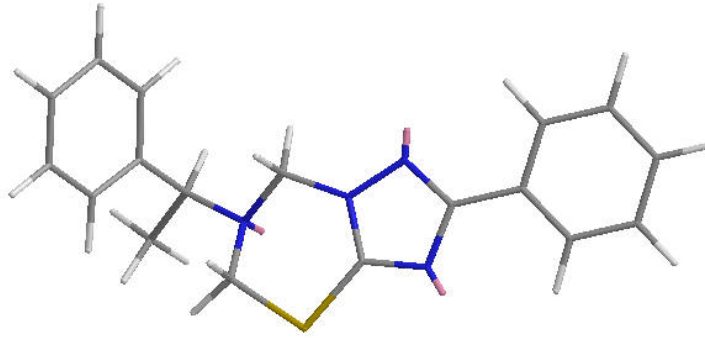
Şekil 5.16. 1d Numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan HSQC spektrumu.



Şekil 5.17. 1d Numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan COSY spektrumu.

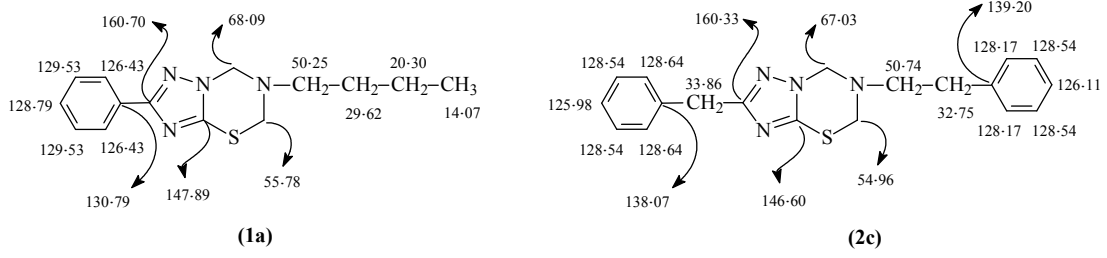


Şekil 5.18. 1d Numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan NOESYspektrumu.

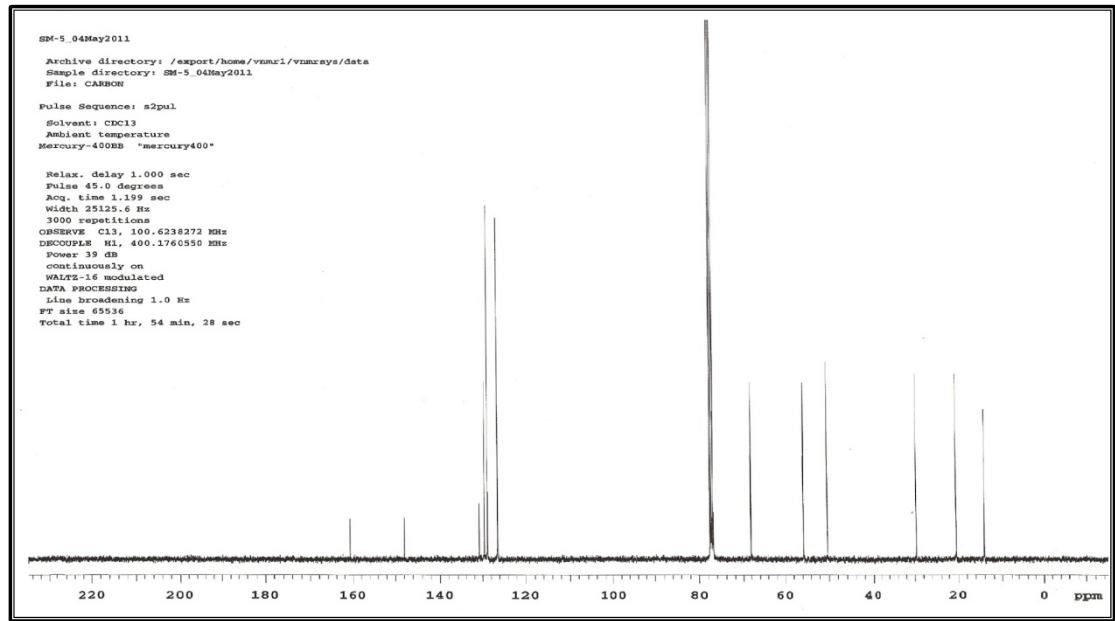


Şekil 5.19. 1d Numaralı bileşiğin *S* konfigürasyon formülü.

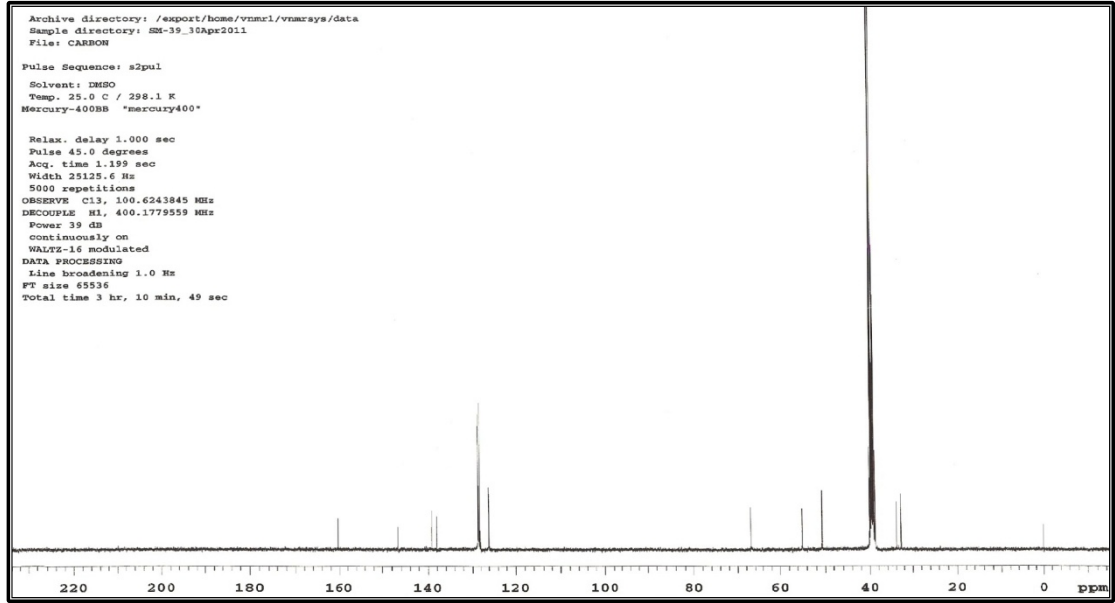
2,6-Disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin türevlerinden **1a** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu CDCl_3 içerisinde, **2c** bileşiğinin ise DMSO içerisinde alınmıştır. Spektrumlar incelendiğinde, yapılarda bulunan karbon sayısına ve beklenen kimyasal kayma değerlerine uygun yerlerde pikler gözlenmiştir (Şekil 5.20., 5.21. ve 5.22.)



Şekil 5.20. 1a ve 2c Numaralı bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.

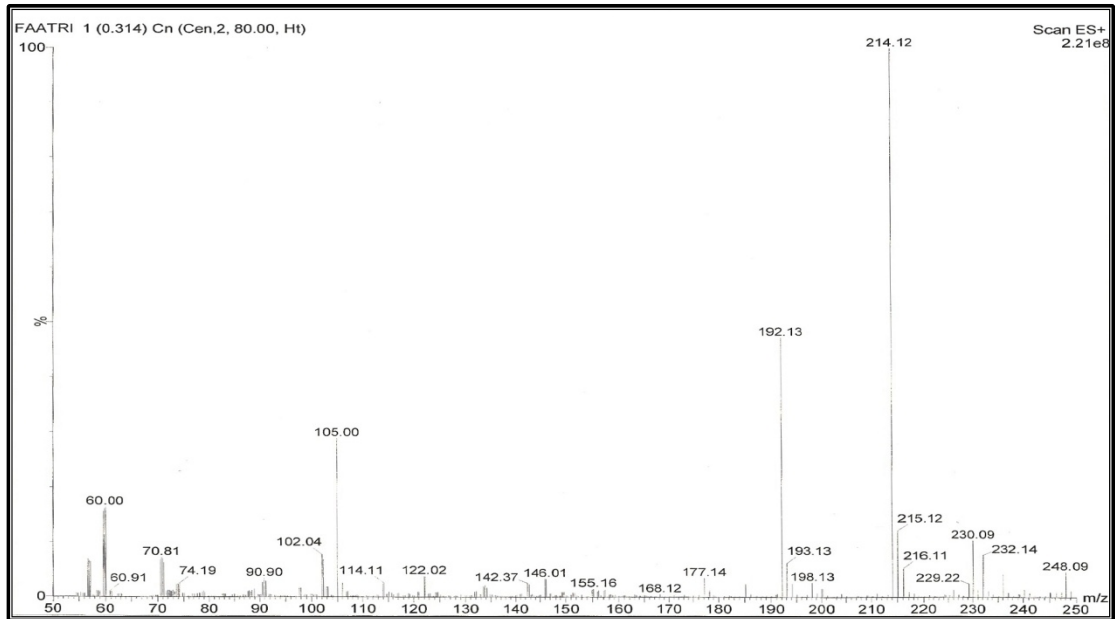


Şekil 5.21. 1a Numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu.

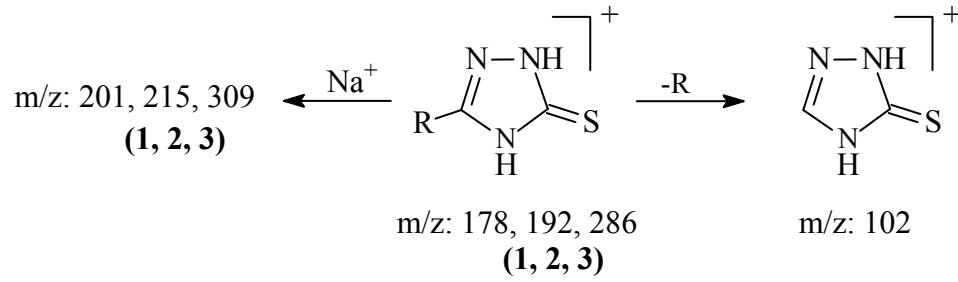


Şekil 5.22. 2c Numaralı bileşiğin DMSO içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu.

Kütle spektroskopisi çalışmalarında elektrosprey iyonizasyon (ESI) tekniği kullanılmıştır. **1-3** Numaralı bileşiklerin spektrumlarında $\text{M}^+ + \text{H}$ ve $\text{M}^+ + \text{Na}$ piklerinin görülmesi yapıyı kanıtlamaktadır. Ayrıca bileşiklerde 5-numaralı konumdaki süstitüentin kopmasıyla 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğine ait pik de gözlenmiştir. **1** Numaralı bileşikte $\text{M}^+ + \text{H}$ piki, **2** ve **3** numaralı bileşiklerde ise $\text{M}^+ + \text{Na}$ piki temel pik olarak belirlenmiştir (Şekil 5.23. ve 5.24.).

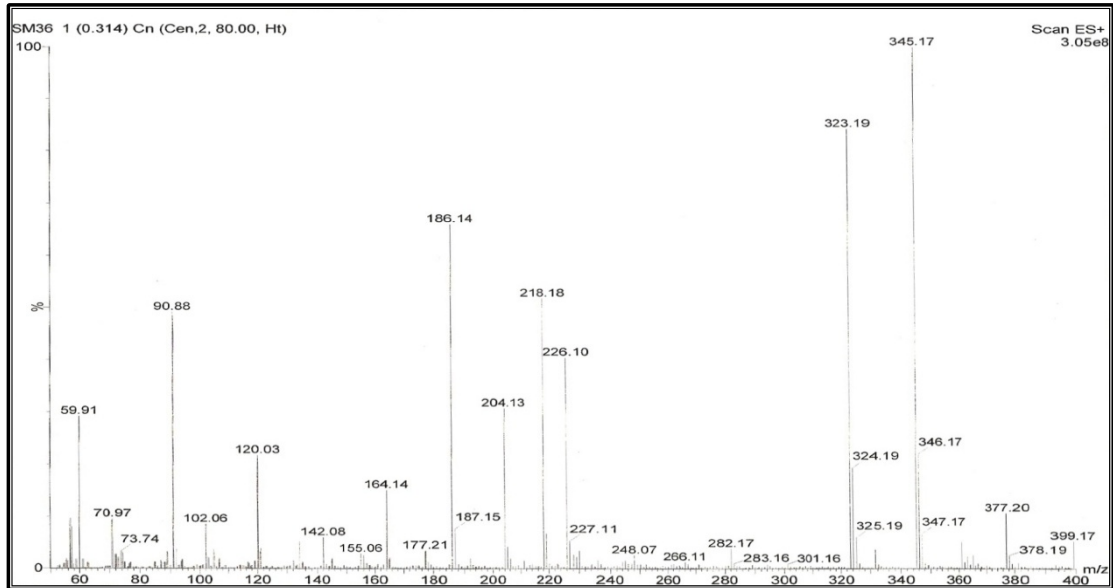


Şekil 5.23. 2 Numaralı bileşiğin ESI yöntemi ile alınan kütle spekttrumu.

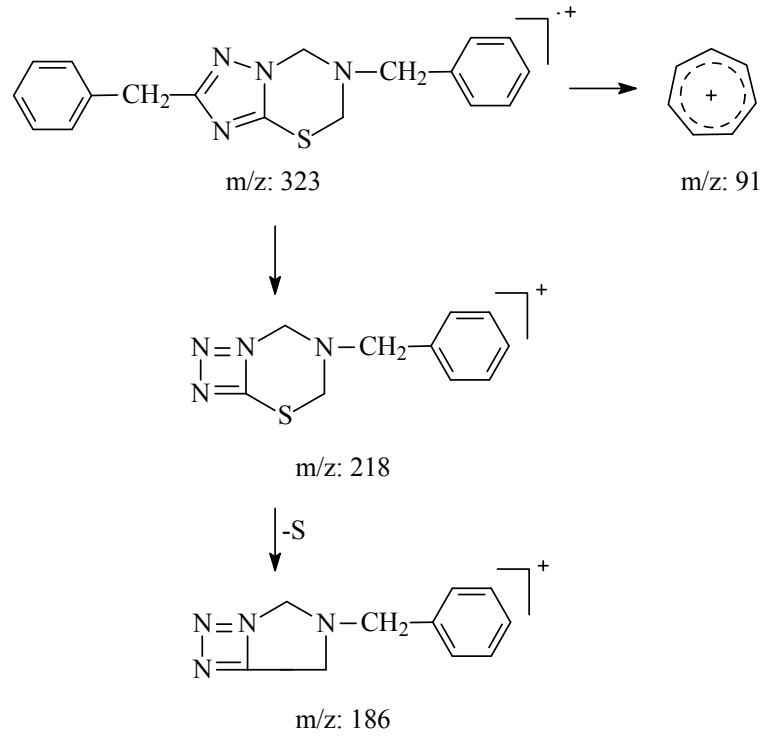


Şekil 5.24. 1-3 Numaralı bileşiklerin kütle spektrumunda öngörülen parçalanma ürünleri.

2,6-Disüstitüe-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin bileşiklerinin (**1a-3d**) kütle spektrumları incelendiğinde $M^+ + H$ ve $M^+ + Na$ piklerinin bulunması yapıyı kanıtlamaktadır. Bileşiklerde gözlenen temel pikler değişiklik göstermektedir. Kütle spektrumlarındaki parçalanmalar, ortak bir kalıba uymamakla birlikte spektrumlarda görülen bazı iyonların muhtemel oluşumları **2b** numaralı bileşik için öngörülen parçalanma yolları üzerinden açıklanmıştır. Molekülün 2-numaralı konumundaki grupların bağlı olduğu karbon atomuyla birlikte kopması sonucu oluşan pikler ve oluşan bu bileşikten kükürt atomunun ayrılması ile oluşan iyonlara ait pikler tüm spektrumlarda gözlenmiştir. Bunların dışında moleküllerin 6-numaralı konumunda gerçekleşen kopma ile bütıl, benzil, 2-fenetil ve 1-fenetil iyonlarına ait pikler ilgili spektrumlarda gözlenmiştir (**Şekil 5.25.** ve **5.26.**).



Şekil 5.25. 2b Numaralı bileşiğin ESI yöntemi ile alınan kütle spektrumu.



Şekil 5.26. 2b Numaralı bileşiğin kütle spektrumunda öngörülen parçalanma ürünleri

Biyolojik etki çalışmaları kısmında hem başlangıç maddeleri (**1-3**) hem de bu maddelerden hareketle sentezlenen kondanse türevlerin (**1a-3d**) analjezik ve antiinflatuvar etkileri incelenmiş, bu etkilerin yanısıra bileşiklerin gastrik yan etkileri de değerlendirilmiştir.

Maddelerin analjezik etkilerinin tayini için “hot plate” ve “tail-flick” testleri uygulanmıştır. “Hot plate” testi hayvanın ağrıyı algıladığına dair gözlemlene kriterinin çeşitlilik göstermesi gibi dezavantajlarına rağmen literatürlerde en çok kullanılan yöntemlerden biri olması ve uygulama kolaylığı, “tail-flick” testi ise basit olması ve reaksiyon süresinin çok fazla bireysel değişkenlik göstermemesi nedeniyle tercih edilmiştir.

Analjezik etki çalışmalarında bileşikler 30 mg/kg dozda oral yoldan uygulanmış, sonuçlar kontrol grubu, naproksen sodyum (30 mg/kg) ve santral etkili opioid analjezik oksikodon hidroklorür (30 mg/kg) referans alınarak değerlendirilmiştir. 30 mg/kg oral dozda “hot plate” analjezik aktivite taramasında **1-3** numaralı bileşikler dışındaki tüm bileşiklerin kontrol ile karşılaştırıldığında yüksek analjezik aktivite gösterdikleri görülmüştür. Bileşikler arasında **1a** ve **3a** numaralı bileşikler en

dikkat çekici aktiviteyi göstermiştir. Naproksen sodyum ile karşılaştırıldığında **1d** numaralı bileşik orta dereceli analjezik aktivite gözlenmiştir.

“Tail-flick” testi ile yapılan aktivite taramasında ise **1-3**, **2c** ve **3c** numaralı bileşikler dışındaki tüm bileşikler kontrole göre anlamlı analjezik aktivite göstermiştir. En yüksek aktivite **3a** ve **3b** numaralı bileşiklerde gözlenmiştir. **1a**, **1b**, **2a** ve **3d** ise naproksen sodyuma göre orta derecede aktivite göstermişlerdir.

“Hot plate” ve “tail-flick” testlerinden elde edilen analjezik aktivite sonuçlarını karşılaştırdığımızda, bileşiklerin her iki testteki aktiviteleri birbiriyle paralellik göstermiştir (**Bkz. Şekil 4.5.**). Bileşiklerimizden hiçbiri oksikodon hidroklorür kadar aktivite göstermemiştir.

Analjezik etki dikkate alındığında hem “hot plate” hem “tail-flick” testinde istatistiksel olarak yapılan değerlendirme sonucu **1-3** numaralı başlangıç maddelerinde aktivite gözlenmemiştir. 2-Numaralı konumunda [1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil] bulunan seride, bileşiklerin 6-numaralı konumuna bütıl grubu getirildiğinde elde edilen bileşik (**3a**) en dikkat çekici aktiviteyi gösterirken, bu konuma fenetil grubu getirildiğinde elde edilen bileşik (**3c**) zayıf analjezik etki göstermiştir. **1a-d**, **2a**, **2b**, **3b** ve **3d** Numaralı bileşiklerde ise naproksen sodyumla karşılaştırıldığında orta derecede analjezik aktivite gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde bileşiklerin 2-numaralı konumuna fenil grubu, 6-numaralı konumuna bütıl ve benzil grupları getirildiğinde aktivitenin arttığını göstermiştir.

Antiinflamatuvar etki tayini için “karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi” testi uygulanmış, bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri naproksen sodyum (30 mg/kg) ve indometazin (10 mg/kg) referans alınarak değerlendirilmiştir. Kullanılan yöntem; duyarlılık, kolaylık ve sonuçların çabuk alınması ve değerlendirilmesi gibi üstünlükleri nedeniyle tercih edilmiştir.

Antiinflamatuvar etki çalışmalarında 30 mg/kg dozda oral yoldan uygulanan tüm bileşikler kontrole karşılaştırıldığında pençe ödemi azaltırken, sadece **1** ve **3** numaralı bileşikler ödem miktarını düşürmemişlerdir. **1d**, **2a-c** ve **3d** Numaralı bileşiklerde naproksen sodyum kadar yüksek aktivite gözlenmiştir. **1a** ve **3b** Numaralı bileşikler ise naproksen sodyumla karşılaştırıldığında orta derecede aktif bulunmuştur. Antiinflamatuvar aktivite çalışmasında 30 mg/kg dozda uygulanan

bileşikler 10 mg/kg indometazin ile karşılaştırıldığında, **1** ve **3** numaralı bileşikler haricindeki tüm bileşiklerde yüksek aktivite gözlenmiştir.

Antiinflamatuvar etki dikkate alındığında istatistiksel olarak yapılan değerlendirme sonucu **1** ve **3** numaralı başlangıç maddelerinde zayıf etki gözlenirken, 2-numaralı konumunda benzil grubu bulunan türevlerin tümünde (**2a-c**) ve diğer türevlerde 6-numaralı konumda 1-fenetil grubu bulunan bileşiklerde (**1d**, **3d**) naproksen sodyum kadar yüksek aktivite gözlenmiştir.

Bileşiklerin analjezik aktiviteleri ile antiinflamatuvar aktivitelerini karşılaştırdığımızda, **2**, **1d**, **2a-c** numaralı bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitesinin analjezik aktivitesine göre daha yüksek olduğu, diğer bileşiklerin ise analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerinin paralellik gösterdiği gözlenmiştir (**Bkz. Şekil 4.6.**).

Antiinflamatuvar aktivite çalışmasından sonra farelerin mideleri, bileşiklerin mide üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere kullanılmıştır. Bileşiklerin ülserojenik etkileri kontrol grubu, naproksen sodyum (30 mg/kg) ve indometazin (10 mg/kg) referans alınarak değerlendirilmiştir. **3d** Numaralı bileşik hariç bütün bileşikler mide üzerinde kontrol kadar güvenli bulunmuştur. **1**, **3**, **1c**, **1d**, **2b**, **3a** ve **3b** numaralı bileşiklerin gastrik ülserasyon yapma eğilimi düşüktür ve naproksen sodyumla kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır. **2**, **1a**, **1b**, **2a**, **2c** ve **3c** bileşiklerinin ülser skorları naproksen sodyuma göre düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa erişmemişlerdir. **3d** Numaralı bileşiğin gastrik lezyonları indüklediği düşünülse de, ülser skoru naproksen sodyuma göre daha düşüktür. 10 mg/kg indometazin gastrik ülserasyon açısından incelendiğinde ülser skorlaması naproksen sodyum kadar yüksek bulunmuştur, bu nedenle mide açısından güvenli değildir. Sentezi yapılan bileşiklerin (**1a-3d**) mide toksisiteleri indometazin (10 mg/kg) ile karşılaştırıldığında bileşiklerin 30 mg/kg dozda, indometazinden daha güvenli olduğu gözlenmiştir.

Bileşiklerimizle yürütülen biyolojik etki çalışmaları sırasında herhangi bir akut toksisite, diyare, kilo kaybı ya da depresyon gibi sıklıkla görülebilecek yan etkiler gözlenmemiştir.

Başlangıç maddeleri 5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlar ile kondanse türevlerinin *in vivo* deney sonuçlarını karşılaştırdığımızda, merkaptotriazollerin tiya-

diyazin halkası ile kondanse edilmesinin aktiviteye önemli katkısı olduğu sonucuna varılmıştır.

Kondanse türevler içerisinde **1a**, **1d**, **2a**, **2b** ve **3b** numaralı bileşiklerin iyi analjezik-antiinflamatuvar aktivite göstermesinin yanısıra düşük ülserojenik riske sahip olduğu görülmüştür. **3d** numaralı bileşik ise iyi analjezik-antiinflamatuvar etki göstermesine rağmen, mide üzerinde diğer bileşikler kadar güvenli bulunmamıştır; ancak ülser skoru günümüzde yaygın olarak kullanılan eşdeğer dozda naproksen sodyumdan daha düşüktür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada analjezik ve antiinflamatuvar etki göstermesi beklenen 5-[fenil-/benzil-/(1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil)]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (**1-3**) ve bu bileşiklerden hareketle, 6-(bütil/benzil/1-fenetil/2-fenetil)-2-[fenil-/benzil-/(1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil)]-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazin (**1a-3d**) yapısında ondört bileşik sentezlenmiştir.

Sentezi yapılan tüm bileşiklerin erime dereceleri belirlenmiş, yapılarının kanıtlanmasında spektral yöntemler ve eleman analizinden yararlanılmıştır.

Bileşiklerin analjezik etkileri “hot plate” ve “tail-flick”, antiinflamatuvar etkileri ise “karageninle indüklenen fare arka pençe ödemi” testleri ile değerlendirilmiştir. Ayrıca bileşiklerin ülserojenik riskleri de incelenmiştir.

Başlangıç maddeleri 5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlar ile kondanse türevlerinin *in vivo* deney sonuçlarını karşılaştırdığımızda, merkaptotriazollerin tiyadiyazin halkası ile kondanse edilmesinin aktiviteye önemli katkısı olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerde dikkat çekici analjezik-antiinflamatuvar etkinin yanısıra düşük gastrik risk gözlenmesi, molekülün 2 ve 6 numaralı konumlarında yapılacak değişikliklerle yeni bileşiklerin sentezinin yapılması, yapılarının aydınlatılması ve farmakolojik etkilerinin incelenmesi için teşvik edici olmuştur.

Çalışmamıza konu olan kondanse triazol türevleri, 2,6-disüstitüe-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiyazinler, henüz üzerinde çok çalışılmamış bir bileşik grubunu temsil etmektedir. Bu yüzden gelecekte de moleküler değişikliklere devam edilerek analjezik-antiinflamatuvar etkisi yüksek, yan etki ve toksisitesi düşük, ilaç etken maddesi olmaya aday yeni bileşiklerin sentezi üzerinde yoğunlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S. ve diğerleri. (2004). *Farmasötik Kimya* (2. bs.). Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
2. Kayaalp, S. O. (2009). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (12. bs.) (c. 2) Ankara: Pelikan Yayıncılık.
3. Wolfe, M. M., Lichtenstein, D. R., Singh, G. (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine*, 340 (24), 1888-1899.
4. Kujubu, D. A., Fletcher, B. S., Varnum, B. C., Lim, R. W., Herschman, H. R. (1991) TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *Journal of Biological Chemistry*, 266 (20), 12866-12872.
5. Dannhardt, G., Laufer, S. (2000) Structural approaches to explain the selectivity of COX-2 inhibitors: Is there a common pharmacophore? *Current Medicinal Chemistry*, 7 (11), 1101-1112.
6. Dannhardt, G., Kiefer, W. (2001) Cyclooxygenase inhibitors-Current status and future prospects. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (2), 109-126.
7. Schnitzer, T. J. (2001) Cyclooxygenase-2-specific inhibitors: Are they safe? *The American Journal of Medicine*, 110 (1), 46S-49S.
8. Psaty, B. M., Furberg, C. D. (2005) COX-2 inhibitors-Lessons in drug safety. *New England Journal of Medicine*, 352 (11), 1133-1135.
9. Antman, E. M., Bennett, J. S., Daugherty, A., Furberg, C., Roberts, H., Taubert, K. A. (2007) Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 115 (12), 1634-1642.
10. McGettigan, P., Henry, D. (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 296 (13), 1633-1644.

11. George, T., Mehta, D. V., Tahilram.R, David, J.,Talwalke.Pk. (1971) Synthesis of some *s*-triazoles with potential analgesic and antiinflammatory activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14 (4), 335-338.
12. Kothari, P. J., Kishore, V., Stenberg, V. I., Parmar, S. S. (1978) Synthesis of 5-(1-naphthylmethyl)-4-aryl-*s*-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic acids as possible anti-inflammatory agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 15 (7), 1101-1104.
13. El-Emam, A. A., Ibrahim, T. M. (1991) Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of some 3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 41-2 (12), 1260-1264.
14. Palaska, E., Sahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T., Altinok, G. (2002) Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco*, 57 (2), 101-107.
15. Amir, M., Shikha, K. (2004) Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (6), 535-545.
16. Prasad, A. R., Ramalingam, T., Rao, A. B., Diwan, P. V., Sattur, P. B. (1989) Synthesis and biological evaluation of 3-aryloxyalkyl-6-aryl-7*H*-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 24 (2), 199-201.
17. Pignatello, R., Mazzone, S., Panico, A. M., Mazzone, G., Pennisi, G., Castana, R. ve diğerleri. (1991) Synthesis and biological evaluation of thiazolo-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 26 (9), 929-938.
18. Mullican, M. D., Wilson, M. W., Connor, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J.,Dyer, R. D. (1993) Design of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles, and 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazoles as orally active, nonulcerogenic antiinflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (8), 1090-1099.

19. Mekuskiene, G., Gaidelis, P., Vainilavicius, P. (1998) Synthesis and properties of 5-(4,6-diphenyl-2-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazoline-3-thione and its derivatives. *Pharmazie*, 53 (2), 94-96.
20. Tozkoparan, B., Kilcigil, G. A., Ertan, R., Ertan, M., Kelicen, P., Demirdamar, R. (1999) Synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity of some thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-ones and their michael addition products. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 49 (12), 1006-1011.
21. Tozkoparan, B., Gokhan, N., Aktay, G., Yesilada, E., Ertan, M. (2000) 6-benzylidenethiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-ones substituted with ibuprofen: Synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (7-8), 743-750.
22. Tozkoparan, B., Aktay, G., Yesilada, E., Ertan, M. (2001) Synthesis of some thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-ones and their novel michael addition products with anti-inflammatory activities. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research*, 51 (6), 470-477.
23. Tozkoparan, B., Aktay, G., Yeşilada, E. (2002) Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities *Il Farmaco*, 57 (2), 145-152.
24. Tozkoparan, B., Gokhan, N., Kupeli, E., Yesilada, E., Ertan, M. (2004) Synthesis, characterization and antiinflammatory-analgesic properties of 6-(α -amino-4-chlorobenzyl)thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-5-ols. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 54 (1), 35-41.
25. Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E., Isik, S., Ozalp, M., Ertan, M. (2005) Synthesis and evaluation of analgesic/anti-inflammatory and antimicrobial activities of 3-substituted-1,2,4-triazole-5-thiones. *Arzneimittel-Forschung /Drug Research*, 55 (9), 533-540.
26. Dogdas, E., Tozkoparan, B., Kaynak, F. B., Eriksson, L., Kupeli, E., Yesilada, E. ve diğ erleri. (2007) Design and synthesis of some new thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-ones substituted with flurbiprofen as anti-inflammatory and analgesic agents. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 57 (4), 196-202.

27. Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E., Ertan, M. (2007) Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (4), 1808-1814.
28. Aytac, S. P., Tozkoparan, B., Kaynak, F. B., Aktay, G., Gökteş, Ö., Ünüvar, S. (2009) Synthesis of 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazines as novel analgesic/anti-inflammatory compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (11), 4528-4538.
29. Tozkoparan, B., Aytac, S. P., Aktay, G. (2009) Novel 3,6-disubstituted-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines: Synthesis, characterization and evaluation of analgesic/anti-inflammatory, antioxidant activities. *Archiv Der Pharmazie*, 342 (5), 291-298.
30. Chande, M. S., Karnik, B. M., Inamdar, A. N., Ganguly, N. (1990) Design, synthesis and biological screening of new sym-triazolothiadiazine derivatives. *Journal of the Indian Chemical Society*, 67 (3), 220-222.
31. Buzykin, B. I., Mironova, E. V., Gubaidullin, A. T., Litvinov, I. A., Nabiullin, V. N. (2008) Tautomerism of azacycles: III. Molecular and crystal structures of 3H- and 2-phenyl-1H,4H-4,5-dihydro-1,2,4-triazole-5-thiones. *Russian Journal of General Chemistry*, 78 (4), 634-648.
32. Temple, C. (1981). The Chemistry of Heterocyclic Compounds: 1,2,4-Triazoles (c. 37). New York: John Wiley and Sons.
33. Andreocci, A. (1892) Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des freien Pyrrodiazols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 25 (1), 225-230.
34. Grundmann, C., Ratz, R. (1956) Triazines.16. A new synthesis for 1,2,4-triazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 21 (9), 1037-1038.
35. Freund, M. (1896) Ein verfahren zur darstellung des triazols und seiner homologen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 29 (3), 2483-2490.

36. Malbec, F., Milcent, R., Barbier, G. (1984) Derivatives of 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thiones and of 2-amino-1,3,4-thiadiazole from new thiosemicarbazones of esters. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (6), 1689-1698.
37. Dobosz, M., Sikorska, M. (1994) The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives with 1,2,4-triazole system I. The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives of 1,2,4-triazole-1-acetic acid. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 51 (4-5), 369.
38. Barnikow, G., Ebeling, H. (1980) Isothiocyanates .37. Reactions of imidoisothiocyanates with substituted hydrazines. *Zeitschrift Fur Chemie*, 20 (2), 55-56.
39. Ainsworth, C. (1956) The reaction of thiosemicarbazide with orthoesters. *Journal of the American Chemical Society*, 78 (9), 1973-1975.
40. Ainsworth, C., Jones, R. G. (1954) 3-Aminoalkyl-1,2,4-triazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 76 (22), 5651-5654.
41. Yale, H. L., Piala, J. J. (1966) Substituted *s*-triazoles and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 9 (1), 42-46.
42. Goswami, B. N., Katakya, J. C. S., Baruah, J. N. (1984) Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (4), 1225-1229.
43. Abdel-Gawad, M., El-Telbany, F. A., Badran, M., Ghoneim, K. M. (1988) Some novel 2-substituted amino-3-heteroaryl-pyridines as potential antimicrobial agents. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (1-4), 233-241.
44. Shi, H., Shi, H., Wang, Z. (2001) Efficient one-pot synthesis of *s*-triazolo[3,4-*b*]-[1,3,5]thiadiazines containing a chiral side chain by double mannich type reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38 (4), 929-932.
45. Karthikeyan, M. S., Holla, B. S. (2008) Synthesis, antiinflammatory and antimicrobial activities of some 2,4-dichloro-5-fluorophenyl substituted arylidenetriazolothiazolidinones. *Monatshefte Fur Chemie*, 139 (6), 691-696.

46. Wang, Z. Y., Shi, H. X., Shi, H. J. (2001) Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring. *Synthetic Communications*, 31 (18), 2841-2848.
47. El Ashry, E. S.H., Kassem, A. A., Abdel-Hamid, H., Louis, F. F., Khattab, S. A. N., Aouad, M. R. (2006) Synthesis and alkylation of 5-(3-chlorobenzo[*b*]thien-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol under classical and microwave conditions. AM1 semiempirical calculations for investigating the regioselectivity of alkylation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 43 (6), 1421-1429.
48. Gasparova, R., Moncman, M., Horvath, B. (2008) Microwave assisted reactions of 2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-*R*¹-furo[3,2-*b*]pyrrole-5-carbox-hydrazides. *Central European Journal of Chemistry*, 6 (2), 180-187.
49. Duschinsky, R., Gainer, H. (1951) Oxidation and reduction of 4-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. *Journal of the American Chemical Society*, 73 (9), 4464-4466.
50. Kane, J. M., Dudley, M. W., Sorensen, S. M., Miller, F. P. (1988) 2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31 (6), 1253-1258.
51. Roy, P., Leblanc, Y., Ball, R. G., Brideau, C., Chan, C. C., Chauret, N. ve diğeri. (1997) A new series of selective COX-2 inhibitors: 5,6-Diarylthiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7 (1), 57-62.
52. Gulerman, N., Rollas, S., Kiraz, M., Ekinci, A. C., Vidin, A. (1997) Evaluation of antimycobacterial and anticonvulsant activities of new 1-(4-fluorobenzoyl)-4-substituted-thiosemicarbazide and 5-(4-fluorophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Farmaco*, 52 (11), 691-695.
53. Andreae, S., Schmitz, E. (1985) 5-Substituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles. *Ger. (East) , Chem. Abstr.*, 106, 5048.
54. Moustafa, O. S. (1995) Synthesis and reactions of 3-(3-mercapto-1,2,4-triazole-5-yl)quinoxalin-2(1*H*)-on. *Bulletin of the Faculty of Science, Assuit University, B: Chemistry*, 24 (1), 289-298.

55. Moustafa, O. S. (2000) Synthesis and some reactions of quinoxalinecarboazides. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 47 (2), 351-357.
56. Burbuliene, M. M., Jakubkiene, V., Mekuskiene, G., Vainilavicius, P. (2003) Synthesis of novel derivatives of 5-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl-sulfanyl)methyl-1,2,4-triazole-3-thione. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 178 (11), 2431-2440.
57. Willems, J. F., Vandenberghe, A. (1966) Preparation of 5 -substituted-1,2,4-triazoline-3-thiones and of alkylene and arylene-5,5'-bis-1,2,4-triazoline-3-thiones. *Bulletin Des Societes Chimiques Belges*, 75 (5-6), 358-365.
58. Berk, B., Aktay, G., Yesilada, E., Ertan, M. (2001) Synthesis and pharmacological activities of some new 2-[1-(6-methoxy-2-naphthyl)ethyl]-6-(substituted)benzylidenethiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5(6*H*)one derivatives. *Pharmazie*, 56 (8), 613-616.
59. Heydenhauss, D., Jaenecke, G., Feuerstein, B. (1981) Reactions with 1-acylamino-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-2-thiones. *Zeitschrift Fur Chemie*, 21 (1), 31-32.
60. El Rady, E. A. (2006) Facile route for the synthesis of pyridazine derivatives: Unexpected pathway to benzothiazole, benzimidazole, and triazole derivatives. *Synthetic Communications*, 36 (1), 37-49.
61. Jones, D. H., Slack, R., Squires, S., Wooldridge, K. R. H. (1965) Antiviral Chemotherapy. I. Activity of pyridine and quinoline derivatives against neurovaccinia in mice. *Journal of Medicinal Chemistry*, 8 (5), 676-680.
62. Kubota, S., Uda, M., Ohtsuka, M. (1971) 1,2,4-Triazoles .1. Methylation of 3- α -pyridyl-1,2,4-triazoline 5-thione. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 19 (11), 2331-&.
63. Kurzer, F., Secker, J. L. (1989) Addition-cyclizations of ethoxycarbonyl isothiocyanate with hydrazine derivatives as a source of thiadiazoles and triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26 (2), 355-360.
64. Mahmoud, A. M., El-Sherif, H. A. H., Habib, O. M. A., Sarhan, A. A. O. (2007) Synthesis and studies of triazolothiadiazines. An approach toward new

biologically active heterocyclic compounds. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 182 (8), 1757-1766.

65. Hozien, Z. A., Sarhan, A. E. A. O., El-Sherief, H. A. H., Mahmoud, A. M. (1997) A convenient one-pot synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines and *s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,5]thiadiazines. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section B-a Journal of Chemical Sciences*, 52 (11), 1401-1412.
66. Labanauskas, L., Kalcas, V., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukstus, A., Dauksas, V. (2001) Synthesis of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol and 2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Pharmazie*, 56 (8), 617-619.
67. El Ashry, E. S. H., Kassem, A. A., Abdel-Hamid, H., Louis, F. F., Khattab, S. A. N., Aouad, M. R. (2007) Novel regioselective formation of *S*- and *N*-hydroxyl-alkyls of 5-(3-chlorobenzo[*b*]thien-2-yl)-3-mercapto-4*H*-1,2,4-triazole and a facile synthesis of triazolo-thiazoles and thiazolo-triazoles. Role of catalyst and microwave. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, 26 (5), 437-451.
68. Ertan, M., Ertan, R. (1977) (s)-Triazol-*N*-Glikozitleri. I. "İzoniazit" İzonikotinik asit hidrazitinden hareketle hazırlanan 5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tiyon'un *N*-glikozitleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 2 (7), 182-188.
69. Dutta, S., Acharyya, A. K., Basu, U. P. (1968) On formation of 1,2,4-triazole-5-thiol. *Journal of the Indian Chemical Society*, 45 (4), 338-340.
70. Chebabe, D., Dermaj, A., Chikh, Z. E. A. A., Hajjaji, N., Rico-Lattes, I., Lattes, A. (2004) Synthesis of new surfactants mono and bipolar derived from 1,2,4-triazole-5-thione. *Synthetic Communications*, 34 (22), 4189-4198.
71. Kane, J. M., Staeger, M. A., Dalton, C. R., Miller, F. P., Dudley, M. W., Ogden, A. M. L. ve diğerleri. (1994) 5-Aryl-3-(alkylthio)-4*H*-1, 2, 4-triazoles as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (1), 125-132.
72. Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukstus, A. (2004) Synthesis of 5-(2-, 3- and 4-methoxyphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Il Farmaco*, 59 (4), 255-259.

73. Rigo, B., Couturier, D. (1989) Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 5-(5-oxo-2-pyrrolidinyl)-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26 (6), 1723-1727.
74. Al-Awadi, N. A., Ibrahim, Y. A., Kaul, K., Dib, H. (2003) Regioselective synthesis of 1,2,4-triazol-3(2*H*)-ones and their 3(2*H*)-thiones: Kinetic studies and selective pyrolytic deprotection. *Heteroatom Chemistry*, 14 (1), 50-55.
75. Saramet, I., Banciu, M. D., Draghici, C. (1991) Synthesis and characterization of some 5-substituted-3-mercapto-1,2,4-triazoles. *Rev. Roum. Chim*, 36 (1-3), 135-143.
76. Giammona, G., Neri, M., Carlisi, B., Palazzo, A., Larosa, C. (1991) Reactions of azoesters and dimethyl acetylenedicarboxylate with 3-methyl-1,2,4-triazole-5-thione. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 28 (2), 325-327.
77. Heravi, M. M., Montazeri, N., Rahimizadeh, M., Bakavoli, M., Ghassemzadeh, M. (2001) Sulfuric acid: A mild catalyst for the regioselective synthesis of 2-substituted[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-7-ones. *Monatshefte Fur Chemie*, 132 (10), 1225-1228.
78. Blackman, A. J., Polya, J. B. (1970) Triazoles. Part XI. Synthesis of 1,2,4-triazole-3-sulphonic acids by oxidation of 1,2,4-triazoline-3-thiones. *Journal of the Chemical Society C-Organic* (17), 2403-2408.
79. Liu, S., Qian, X., Song, G., Chen, J., Chen, W. (2000) Fluorine containing heterocyclic compounds: Synthesis of 6-substituted-2-substituted-aryl-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]1,3,5-thiadiazin-7-one derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 105 (1), 111-115.
80. Heravi, M. M., Tajbakhsh, M. (1998) Sodium hydroxide: A mild and inexpensive catalyst for the regioselective synthesis of 2-substituted 5-methylthiazolo[3,2-*b*]-s-triazoles. *Journal of Chemical Research-S* (8), 488-489.
81. Prauda, I., Reiter, J. (2003) On triazoles XLVIII [1]. Synthesis of isomeric amino-thiazolo-[1,2,4]triazole, amino-[1,2,4]triazolo-[1,3]thiazine and -[1,3]thiazepine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 40 (5), 821-826.

82. Khazi, I., Mahajanshetti, C. (1995) Synthesis of 2-aryl-6, 6-dimethyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-4*H*-triazolo[3,2-*b*]benzothiazoles and their 3-aryl-[3,4-*b*] isomers. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 126 (6), 759-766.
83. Britsun, V. N., Esipenko, A. N., Kudryavtsev, A. A., Lozinskii, M. O. (2004) Synthesis and transformations of 2-R-5-aryl-5,6-dihydro-7*H*[1,2,4]-triazolo[5,1-*b*]-[1,3]thiazin-7-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 40 (2), 232-238.
84. Tozkoparan, B., Aytaç, S. P., Gürsoy, S., Aktay, G. (2010) Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 1-10.
85. Dhaka, K. S., Mohan, J., Chadha, V. K., Pujari, H. K. (1974) Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom: Part XVIII-Reaction of 2-mercapto-*s*-triazoles with α -haloketones and with alkyl halides. *Indian Journal of Chemistry* 12 (5), 485-489.
86. Balse, M. N., Mahajanshetti, C. S. (1980) Condensed tetrahydrobenzothiazoles. 2. Synthesis of 2-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-*s*-triazolo[3,2-*b*]benzothiazoles and 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-*s*-triazolo[3,4-*b*]benzothiazoles. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 19 (4), 260-262.
87. Britsun, V. N., Pirozhenko, V. V., Lozinskii, M. O. (2001) New synthesis of 5-aryl-5,6-dihydro-7*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazine-7-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 37 (7), 1056-1057.
88. Gupta, G. D., Pujari, H. K. (1982) Heterocyclic-systems containing bridgehead nitrogen atom. 61. Reaction of 3-*p*-chlorophenyl-5-mercapto-*s*-triazole with α -halogenoketones and 1,2-dibromoethane. *Annales De La Societe Scientifique De Bruxelles Series I-Sciences Mathematiques Astronomiques Et Physiques*, 96 (3), 155-161.
89. Barbuceanu, S. F., Almajan, G. L., Saramet, L., Draghici, C., Tarcomnicu, A. I., Bancescu, G. (2009) Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial activity of some thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole incorporating

- diphenylsulfone moieties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (11), 4752-4757.
90. Sahu, M., Nayak, A. (1990) Studies on thiazolidinones. Part XX. Synthesis of thiazolo[2,3-*c*]-*s*-triazol-5(6*H*)-ones and their arylidene derivatives. *Journal of the Indian Chemical Society*, 67 (3), 226-228.
 91. Abramov, I., Smirnov, A., Kalandadze, L., Gerasimova, N., Nozhnin, N., Sakharov, V. (2005) Synthesis of 3-aryl[1,2,4]thiazolo[3,4-*b*]-[1,3]benzothiazole-6,7-dicarbonitriles from 5-aryl-4*H*-triazole-2-thiols and 5-bromo-5-nitrophthalonitrile. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 41 (2), 238-240.
 92. Mishra, A. R., Singh, S., Wahab, A. (2001) Synthesis of fungitoxic 2,3-dihydro-*s*-thiazolo[3,4-*b*]-1,3-thiazin-4(*H*)-ones by ring transformation of Michael-adducts of 4-benzylidene-5-oxazolones and 3-mercapto-*s*-triazoles. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 40 (3), 252-254.
 93. Potts, K. T., Husain, S. (1971) 1,2,4-Triazoles. XXVII. Synthesis of thiazolo[2,3-*c*]-*s*-triazole and thiazolo[3,2-*b*]-*s*-triazole systems. *Journal of Organic Chemistry*, 36 (1), 10-13.
 94. Akbarzadeh, T., Tabatabai, S. A., Khoshnoud, M. J., Shafaghi, B., Shafiee, A. (2003) Design and synthesis of 4*H*-3-(2-phenoxy)phenyl-1,2,4-triazole derivatives as benzodiazepine receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11 (5), 769-773.
 95. Dhiman, A. M., Wadodkar, K. N., Patil, S. D. (2001) Synthesis and anti-microbial study of heterocyclyl substituted *s*-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles, oxadiazoles and related heterocycles. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 40 (7), 636-639.
 96. Wang, Z., You, T., Shi, H. (1996) Synthesis of 3,6-disubstituted tetrahydro-*s*-thiazolo[3,4-*b*][1,3,5] thiadiazines. *Molecules Online*, 1 (8), 89-92.
 97. El-Dawy, M. A., Omar, A., Mohsen, M. E., Ismail, A. M., Hazzaa, A. A. B. (1983) Potential broad spectrum anthelmintics IV: Design, synthesis and antiparasitic screening of certain 3,6-disubstituted-(7*H*)-*s*-thiazolo-[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72 (1), 45-50.

98. Ersan, S., Nacak, S., Berkem, R. (1998) Synthesis and antimicrobial activity of *N*-[(α -methyl)benzylidene]-(3-substituted-1,2,4-triazol-5-yl-thio) aceto-hydrazides. *Farmaco*, 53 (12), 773-776.
99. Aktay, G., Tozkoparan, B., Ertan, M. (2005) Protective effects of thiazolo-[3,2-*b*]-1,2,4-triazoles on ethanol-induced oxidative stress in mouse brain and liver. *Archives of pharmacal research*, 28 (4), 438-442.
100. Yamamoto, S. (1993). Melanin formation-inhibiting topical preparations containing 1,2,4-triazoles., Tokyo, JP 05,124,947 Patent No.
101. Kumamoto, T., Toyooka, K., Nishida, M., Kuwahara, H., Yoshimura, Y., Kawada, J. ve diğerleri. (1990) Effect of 2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: The Relationship between their structure and antithyroid activity. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38 (9), 2595-2596.
102. Boschelli, D. H., Connor, D. T., Bornemeier, D. A., Dyer, R. D., Kennedy, J. A., Kuipers, P. J. ve diğerleri. (1993) 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: In-vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (13), 1802-1810.
103. Sudarsky, L., Hauser, S. L. (1990). Pathophysiology of the nervous system: Little, Brown and Company.
104. D'amour, F. E., Smith, D. L. (1941) A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 72 (1), 74-79.
105. Ben-Bassat, J., Peretz, E., Sulman, F. (1959) Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the receptacle method. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, 122, 434-447.
106. Tjolsen, A., Lund, A., Berge, O. G., Hole, K. (1989) An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature. *Journal of Neuroscience Methods*, 26 (3), 259-265.
107. Kawakita, K., Funakoshi, M. (1987) A quantitative study on the tail flick test in the rat. *Physiology & Behavior*, 39 (2), 235-240.

108. Ness, T. J., Jones, S. L., Gebhart, G. F. (1987) Contribution of the site of heating to variability in the latency of the rat tail flick reflex. *Brain research*, 426 (1), 169-172.
109. Carstens, E., Wilson, C. (1993) Rat tail-flick reflex-Magnitude measurement of stimulus-response function, suppression by morphine and habituation. *Journal of Neurophysiology*, 70 (2), 630-639.
110. Prentice, T. W., Joynes, R. L., Meagher, M. W., Grau, J. W. (1996) Impact of shock on pain reactivity: III. The magnitude of hypoalgesia observed depends on test location. *Behavioral Neuroscience*, 110 (3), 528-541.
111. Dykstra, L. A., Woods, J. H. (1986) A tail withdrawal procedure for assessing analgesic activity in rhesus-monkeys. *Journal of pharmacological methods*, 15 (3), 263-269.
112. Pizziketti, R. J., Pressman, N. S., Geller, E. B., Cowan, A., Adler, M. W. (1985) Rat cold water tail-flick: A novel analgesic test that distinguishes opioid agonists from mixed agonist-antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 119 (1-2), 23-29.
113. Wang, J. J., Ho, S. T., Hu, O. Y. P., Chu, K. M. (1995) An innovative cold tail-flick test: The Cold ethanol tail-flick test. *Anesthesia and Analgesia*, 80 (1), 102-107.
114. Sewell, R., Spencer, P. (1976) Antinociceptive activity of narcotic agonist and partial agonist analgesics and other agents in the tail-immersion test in mice and rats. *Neuropharmacology*, 15 (11), 683-688.
115. Luttinger, D. (1985) Determination of antinociceptive efficacy of drugs in mice using different water temperatures in a tail-immersion test. *Journal of pharmacological methods*, 13 (4), 351-357.
116. Woolfe, G., MacDonald, A. (1944) The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 80 (3), 300-307.
117. Eddy, N. B., Leimbach, D. (1953) Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenylamines and dithienylbutylamines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 107 (3), 385-393.

118. Hunskaar, S., Berge, O. G., Hole, K. (1986) A modified hot-plate test sensitive to mild analgesics. *Behavioural Brain Research*, 21 (2), 101-108.
119. Espejo, E. F., Mir, D. (1993) Structure of the rat's behavior in the hot plate test. *Behavioural Brain Research*, 56 (2), 171-176.
120. Hunskaar, S., Berge, O. G., Hole, K. (1985) Antinociceptive effects of orphenadrine citrate in mice. *European Journal of Pharmacology*, 111 (2), 221-226.
121. Brennum, J., Arendt-Nielsen, L., Secher, N. H., Jensen, T. S., Bjerring, P. (1992) Quantitative sensory examination in human epidural-anesthesia and analgesia-Effects of lidocaine. *Pain*, 51 (1), 27-34.
122. Arendt-Nielsen, L., Drewes, A. M., Hansen, J. B., Tage-Jensen, U. (1997) Gut pain reactions in man: An experimental investigation using short and long duration transmucosal electrical stimulation. *Pain*, 69 (3), 255-262.
123. Curatolo, M., Petersen-Felix, S., Arendt-Nielsen, L., Lauber, R., Hogstrom, H., Scaramozzino, P. ve diğ erleri. (1998) Adding sodium bicarbonate to lidocaine enhances the depth of epidural blockade. *Anesthesia and Analgesia*, 86 (2), 341-347.
124. Domer, F. R. (1971). Techniques for evaluation of analgesics in animal experiments in pharmacological analysis. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher.
125. McLeod, L. J. a. T. S. o. t. D. o. P., University of Edinburgh. (1970). Methods of assessing analgesia in: Pharmacological experiments on intact preparations. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone.
126. Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W. (2001) Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*, 53 (4), 597-652.
127. Siegmund, E., Cadmus, R., Lu, G. (1957) A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 95 (4), 729-731.
128. Koster, R., Anderson, M., Debeer, E. J. (1959) Acetic acid for analgesic screening. *Federation Proceedings*, 18 (1), 412-412.
129. Tjolsen, A., Berge, O. G., Hunskaar, S., Rosland, J. H., Hole, K. (1992) The Formalin test : An evaluation of the method. *Pain*, 51 (1), 5-17.

130. Vane, J. (1994) Pharmacology-Towards a better aspirin. *Nature*, 367 (6460), 215-216.
131. Griswold, D. E., Adams, J. L. (1996) Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): Rationale for selective inhibition and progress to date. *Medicinal Research Reviews*, 16 (2), 181-206.
132. Warner, T. D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J. A., Vane, J. R. (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 (13), 7563-7568.
133. Roberts, L., Morrow, J. (2001). Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout (c. 10): McGraw-Hill Companies.
134. Talley, J. J. (1997) Selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 7 (1), 55-62.
135. Prasit, P., Riendeau, D. (1997) Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol 32, 32, 211-220.
136. Carter, J. S. (1998) Recently reported inhibitors of cyclooxygenase-2. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 8 (1), 21-29.
137. Simon, L. S., Lanza, F. L., Lipsky, P. E., Hubbard, R. C., Talwalker, S., Schwartz, B. D. ve diğeri. (1998) Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: Efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis and Rheumatism*, 41 (9), 1591-1602.
138. Ehrich, E. W., Dallob, A., De Lepeleire, I., Van Hecken, A., Riendeau, D., Yuan, W. Y. ve diğeri. (1999) Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 65 (3), 336-347.
139. Kalgutkar, A. S. (1999) Selective cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic antiinflammatory agents. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 9 (7), 831-849.

140. Marnett, L. J., Kalgutkar, A. S. (1999) Cyclooxygenase 2 inhibitors: Discovery, selectivity and the future. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20 (11), 465-469.
141. Prasit, P., Wang, Z., Brideau, C., Chan, C. C., Charleson, S., Cromlish, W. ve diğ erleri. (1999) The discovery of rofecoxib, [MK 966, Vioxx (R), 4-(4 '-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5*H*)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9 (13), 1773-1778.
142. Nussmeier, N. A., Whelton, A. A., Brown, M. T., Langford, R. M., Hoeft, A., Parlow, J. L. ve diğ erleri. (2005) Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*, 352 (11), 1081-1091.
143. Dunne, M. W. (1990) Inflammation and repair. *Pathophysiology. Ed. Porth CM, Lippincott, Philadelphia*, 165-176.
144. Bullock, B. L. (1996). Inflammation and repair. *Pathophysiology* (s. 276-311). New York: Lippincott
145. Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins, S. L. (2000). *Basic Pathology* (s. 26-46). Philadelphia: W. B. Saunders
146. Emele, J. F., Shanaman, J. (1963) Bradykinin writhing: A method for measuring analgesia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 114 (3), 680.
147. Di Rosa, M., Sorrentino, L. (1968) The mechanism of inflammatory effect of carrageenin. *European Journal of Pharmacology*, 4 (3), 340-342.
148. Hulström, D., Svensjö, E. (1979) Intravital and electron microscopic study of bradykinin-induced vascular permeability changes using FITC-dextran as a tracer. *The Journal of Pathology*, 129 (3), 125-133.
149. Higgs, G. A., Eakins, K. E., Mugridge, K. G., Moncada, S., Vane, J. R. (1980) The effects of non-steroid antiinflammatory drugs on leukocyte migration in carrageenin-induced inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 66 (1), 81-86.

150. Kasahara, Y., Hikino, H., Tsurufuji, S., Watanabe, M., Ohuchi, K. (1985) Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Medica*, 51 (4), 325-331.
151. Amann, R., Schuligoi, R., Lanz, I., Donnerer, J. (1995) Histamine induced edema in the rat paw-Effect of capsaicin denervation and a cgrp receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*, 279 (2-3), 227-231.
152. Winter, C. A., Risley, E. A., Nuss, G. W. (1962) Carrageenin-induced edema in hind paw of rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 111 (3), 544-&.
153. Rafanell, J.G., Belles, L., Sanchez, M.S.,Forn, J. (1980) Pharmacological study of 2-phosphonoxybenzoic acid (Fosfosal), a new analgesic drug. *Arzneimittel Forschung/Drug Research*, 30-2 (7), 1091-1098.
154. Ferreira, S. H., Nakamura, M. (1979) Prostaglandin hyperalgesia II: Peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. *Prostaglandins*, 18 (2), 191-200.
155. Çitoğlu, G., Tanker, M., Gümüşel, B. (1998) Antiinflammatory effects of lycorine and haemanthidine. *Phytotherapy Research*, 12 (3), 205-206.
156. Whittle, B.A. (1964) The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 22 (2), 246-253.
157. Awouters, F., Niemegeers, C. J. E., Lenaerts, F. M., Janssen, P. A. J. (1978) Delay of castor oil diarrhea in rats: A new way to evaluate inhibitors of prostaglandin biosynthesis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 30 (1), 41-45.
158. Tsurufuji, S. (1986) Analysis of the action of anti-inflammatory drugs with the aid of various inflammatory models of subcutaneous pouch type. *Advances in Inflammation Research*, ad. by F. Russo Marie, JM Mencia-Huertz, and M. Chignard, 10, 400-403.
159. Tsurufuji, S., Yoshino, S., Ohuchi, K. (1982) Induction of an allergic air-pouch inflammation in rats. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 69 (3), 189-198.

160. Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins, S. L., Çevikbaş, U. (1992). Basic pathology: Saunders Philadelphia.
161. Vervoordeldonk, M. J. B. M., Tak, P. P. (2002) Cytokines in rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*, 4 (3), 208-217.
162. Billingham, M. E. J., Davies, G. E. (1979) Experimental models of arthritis in animals as screening tests for drugs to treat arthritis in man. *Handbook of experimental pharmacology*, 50 (2), 108–144.
163. Winter, C. A., Porter, C. C. (1957) Effect of alterations in side chain upon anti-inflammatory and liver glycogen activities of hydrocortisone esters. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 46 (9), 515-519.
164. Narayanan, N., Thirugnanasambantham, P., Viswanathan, S., Reddy, M. K., Vijayasekaran, V., Sukumar, E. (2000) Antipyretic, antinociceptive and anti-inflammatory activity of Premna herbacea roots. *Fitoterapia*, 71 (2), 147-153.
165. Barrett, G. C. (1962) Iodine as a non-destructive colour reagent in paper and thin-layer chromatography. *Nature*, 194 (4834), 1171.
166. Stahl, E. (1969). Thin-Layer Chromatography (2 bs.). New York: Springer-Verlag.
167. Hay, G. W., Smith, F., Lewis, B. A. (1963) Thin-film chromatography in study of carbohydrates. *Journal of Chromatography*, 11 (4), 479-&.
168. Turan-Zitouni, G., Sivaci, M., Kilic, F. S., Erol, K. (2001) Synthesis of some triazolyl-antipyrine derivatives and investigation of analgesic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (7-8), 685-689.
169. Fernandez-Duenas, V., Sanchez, S., Planas, E., Poveda, R. (2008) Adjuvant effect of caffeine on acetylsalicylic acid anti-nociception: Prostaglandin E2 synthesis determination in carrageenan-induced peripheral inflammation in rat. *European Journal of Pain*, 12 (2), 157-163.
170. Magistretti, M. J., Conti, M., Cristoni, A. (1988) Antiulcer activity of an anthocyanidin from Vaccinium Myrtillus. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 38-1 (5), 686-690.
171. Britsun, V. N., Esipenko, A. N., Pirozhenko, V. V., Lozinskii, M. O. (2005) Aminolysis of 2-aryl-5-R-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 41 (10), 1334-1338.

172. Oskay, E. (1990). Organik Kimya. (c. 4, s. 214). Ankara: Hacettepe Üniversitesi
173. Smith, M. B., March, J. (2007). March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. (c. 6, s. 1414-1423). New Jersey: Wiley

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Konya’da doğmuştur. İlkokulu İnkılap İlkokulu’nda, ortaokul ve liseyi Konya Dolapoğlu Anadolu Lisesi’nde tamamlamıştır. 2003 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 2007 yılında mezun olmuştur. 2007-2009 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi’nde hastane eczacısı olarak çalışmıştır. 2009 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Yüksek Lisans programına başlamıştır. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.



Sayı: B.30.2.HAC.0.05.06.00/

67

26 Temmuz 2010

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 23.07.2010 (CUMA)
TOPLANTI SAYISI	: 2010/7
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2010/33
KARAR NUMARASI	: 2010/33-3
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Mevlüt Ertan
HAYVAN DENEYLERİNDEN	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Yrd. Doç. Dr. Banu Cahide Tel, Uzm. Ecz. Elif İnci Öztürk
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Ecz. Ş. Şeyma Sert, Ecz. İnci Kazkayası
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 376 adet Swiss-NIH Fare
ONAY GEÇERLİLİK SÜRESİ	: 12 ay

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mevlüt Ertan'ın yürütücüsü olduğu 2010/33 dosya numaralı ve *"5-Sübstütüe-1,2,4-Triazol-3-tiyon'ların Bisiklik Modifiye Mannich Türeylerinin Sentezi, Antienflamatuar ve Analjezik Etkileri"* isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür

Prof. Dr. Hakan S. ORER
Etik Kurul Başkanı



4th International
Meeting on Medicinal and
Pharmaceutical Chemistry

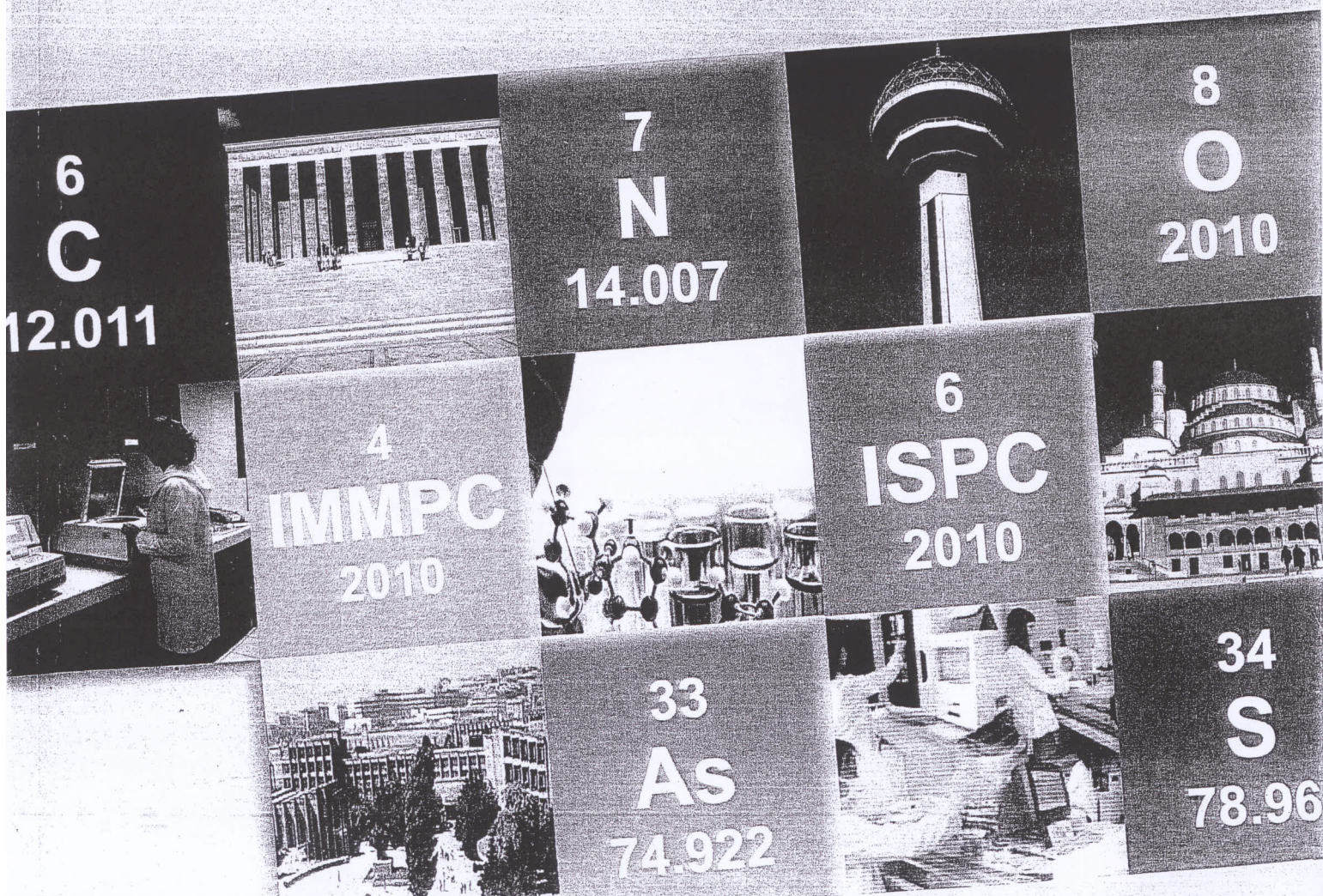


6th International
Symposium on
Pharmaceutical Chemistry

IMMPC – ISPC JOINT MEETING

September 30 – October 2, 2010
Ankara, TURKEY

BOOK of ABSTRACTS





SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF SOME NEW *BIS* MANNICH BASES DERIVED FROM 1,2,4-TRIAZOLES

S.Seyma SERT¹*, Birsen TOZKOPARAN¹, Mevlüt ERTAN¹, Elif İnci ÖZTÜRK²,
İnci KAZKAYASI² and Banu Cahide TEL²

¹Dept. of Pharm.Chemistry, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, 06100, Ankara, Turkey.

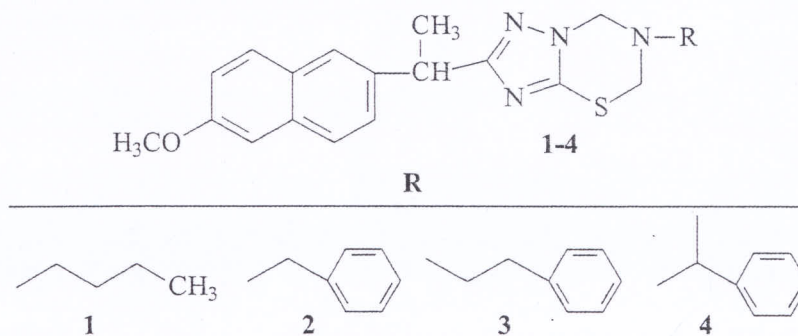
²Dept. of Pharmacology, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, 06100, Ankara, Turkey.

*E-mail: sseymas@hacettepe.edu.tr

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used therapeutics for treatment of pain and inflammation especially arthritis in the world. Long term use of the NSAIDs causes gastrointestinal ulceration, bleeding and nephrotoxicity. Thus, although a number of anti-inflammatory/analgesic drugs exist in the market, research on the nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic drugs is receiving continuous interest in industrial and academic laboratories.

The fact that some heterocyclic compounds derived from 3-substituted-1,2,4-triazole-5-thiones had shown promising analgesic/anti-inflammatory activities together with low ulcerogenic properties in our previous studies led us to design and synthesize new derivatives of triazol-5-thiones fused heterocycles.

In the present investigation, a series of novel *bis* Mannich bases, namely 2,6-disubstituted-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazines, were synthesized and characterized by spectral and elementary analysis.



The preliminary pharmacological studies of the synthesized compounds is currently under investigation. Detail of the results will be discussed in poster.

Acknowledgement: The authors gratefully acknowledge Hacettepe University Research Center for their financial supports (Project no: 010D06301002).

21. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ



5. Klinik Farmakoloji Sempozyumu
4. Klinik Toksikoloji Sempozyumu

19-22 EKİM 2011, ESKİŞEHİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kongre Merkezi

KONGRE KİTABI



www.farmakoloji2011.org

[P-139]

FENİL ASETİK ASİT İÇEREN KONDANSE TRIAZOL BİLEŞİKLERİN ANALJEZİK, ANTIİNFLAMATUVAR AKTİVİTESİ VE ÜLSEROJENİK ETKİSİ

Kazkaya İ¹, Öztürk Eİ¹, Sert Ş², Tozkoparan B², Ertan M², Tel BC¹

¹Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji AbD, Ankara

²Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya AbD, Ankara

Ağrı ve inflamasyon tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) mide-barsak sistemi üzerinde yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yan etkileri azaltılmış yeni NSAİİ'ler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Fenil asetik asit (FAA) yapısı içeren diklofenak sodyum, antiinflamatuvar ve analjezik etkisi güçlü ancak mide üzerinde yan etkisi fazla olan bir NSAİİ'dir. Bu çalışmada diklofenak'a kıyasla COX-2 selektivitesi yüksek ve mide-barsak sistemi üzerinde yan etkisi düşük olduğu düşünülen, FAA yapısı içeren bileşiklerin aril/alkil sübtitüe türevlerinin analjezik, antiinflamatuvar ve ülserojenik etkilerinin fareler üzerinde araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Deneylerde swiss albino farelere; sentez başlangıç maddeleri, sübtitüe FAA bileşikleri, çözücü ve diklofenak sodyum gavaj ile 30 mg/kg dozunda uygulandı (her grupta n=7). Analjezik aktivite için tail-flick testi yapıldı ve bu testin protokolüne oksikodon grubu da eklendi. İnflamasyon deneylerindeyse 18 saat aç bırakılan farelere karageninle (%2) indüklenen pençe ödemi testi yapıldı. Bu farelerin mideleri deney sonunda ülserojenik etki için mikroskop altında skorlandı. Antiinflamatuvar etki için % antiinflamatuvar aktivite, analjezik etki için % mümkün olan maksimum etki (%MPE) değerleri Ort±SH olarak verildi.

Bulgular: Sentezlenen bileşiklerin tümünde diklofenak sodyum kadar antiinflamatuvar etki gözlenirken (MD1:60.58±5.23, MD2:56.20±4.64, MD3:50.72±7.03 ve diklofenak sodyum:64.96±8.95), diklofenak sodyumdan düşük analjezik etki gözlendi (MD1:26.34±2.49, MD2:27.15±4.72, MD3:23.07±4.76 ve diklofenak sodyum:34.02±2.11). Bu maddeler aynı zamanda düşük ülserojenik etki gösterdi (Tablo 1). Sentez başlangıç maddelerinde ülserojenik etki diklofenak sodyumdan düşük iken, zayıf analjezik ve antiinflamatuvar etki gözlendi (Tablo 1).

Sonuçlar: Diklofenak sodyumla kıyaslandığında, sübtitüe FAA bileşiklerinin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri korunurken, ülserojenik yan etkilerinin iyileştirilmesi bu bileşikler ilerleyen dönemlerde yan tesiri azaltılmış yeni NSAİİ'ler için öncü bileşikler kılmaktadır.

Tablo 1. FAA içeren bileşiklerin antiinflamatuvar, analjezik etkileri ve ülser skorları

Maddeler	% Antiinflamatuvar Aktivite	% MPE	Ortalama Ülser Skoru
MD1	60.58±5.23	26.34±2.49**	2.3±0.1
MD2	56.20±4.64	27.15±4.72	2.4±0.1
MD3	50.72±7.03	23.07±4.76**	2.3±0.1
FAT (Sentez Kök1)	33.68±8.97**	13.65±4.92*	2.7±0.1
FPT (Sentez Kök2)	30.90±4.77**	15.75±2.16*	2.4±0.1
Diklofenak Sodyum	64.96±8.95	34.02±2.11	4.2±0.1
Kontrol (Çözücü)		4.76±1.54	1.8±0.1
Oksikodon		51.74±5.44	

Sonuçlar Ort±SH olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık tek yönlü ANOVA'yı takiben Dunnet's test kullanılarak verildi. * $p<0.01$ Diklofenak sodyuma kıyasla, ** $p<0.05$ Diklofenak sodyuma kıyasla.

Anahtar Kelimeler: Diklofenak sodyum, fare, inflamasyon, pençe ödemi testi, ülserojenik etki



Het Pand, Ghent - November 25, 2011

Emerging Targets and Treatments: Opportunities and Challenges for Drug Design

Annual One-Day Meeting on Medicinal Chemistry of SRC & KVCV (MedChem 2011)

SRC & KVCV ONE-DAY SYMPOSIUM

SCIENTIFIC AND ORGANISING COMMITTEE :

Prof. K. AUGUSTYNS (UA)	Prof. B. PIROTTE (ULg)
Prof. W. DEHAEN (KU)	Prof. J. QUÉLIN-LECLERCQ (UCL)
Dr. E. DIFFERDING (DIFFERDING CONSULTING)	Dr. D. SURLERAUX (Idenix Pharmaceuticals)
Prof. P. HERDEWIJN (KU)	Dr. P. TEN HOLTE (J & J PRD)
Dr. B. KENDA (UCB)	Prof. D. TOURWE (VUB)
Prof. D. LAMBERT (UCL)	Prof. S. VAN CALENBERGH (UGent)
Prof. B. MAES (UA)	Prof. J. VAN DER EYCKEN (UGent)
Prof. B. MASEREEL (FUNDP)	Dr. G. VAN LOMMEN (Galapagos)
Prof. J. NEVE (ULB)	

sponsored by



EFMC
European Federation
for Medicinal Chemistry

SECRETARIAT

LD Organisation sprl
Scientific Conference Producers
Av. Michel de Ghelderode 33/2
B - 1348 Louvain-la-Neuve
Belgium
Tel: +32 10 45 47 77 - Fax: +32 10 45 97 19

secretariat@ldorganisation.com

www.medchem.be

NOVEL BIS MANNICH BASES DERIVED FROM 1,2,4-TRIAZOLES: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Ş. Seyma SERT (1), Birsen TOZKOPARAN (1), Banu C. TEL (2), İnci KAZKAYASI (2), E. İnci ÖZTÜRK (2), Mevlüt ERTAN (1)

(1) Dept. of Pharmaceutical Chemistry, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, 06100, Ankara, Turkey.

(2) Dept. of Pharmacology, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, 06100, Ankara, Turkey.

Today treatment of inflammatory diseases is largely based on interrupting the synthesis or action of mediators that drive the host's response to injury. Non-steroidal antiinflammatories (NSAIDs), steroids and antihistamines, for instance, were developed on this basis. The NSAIDs such as aspirin, indomethacin and ibuprofen inhibit early steps in the biosynthesis pathway of prostaglandins by inhibition of cyclooxygenase (COX) enzymes and are the main drugs used to reduce the unwanted consequences of inflammation. However, the side effects including gastrointestinal perforation, ulceration, and bleeding (PUB) and renal toxicity of currently available NSAIDs pose a major problem in their clinical use¹. Thus, although a number of anti-inflammatory/analgesic drugs exist in the market, there is an increasing need to design new analgesic and anti-inflammatory agents with improved safety profile.

The fact that some heterocyclic compounds derived from 3-substituted-1,2,4-triazole-5-thiones had shown promising analgesic/anti-inflammatory activities together with low ulcerogenic properties in our previous studies led us to design and synthesize new derivatives of s-triazol-5-thiones fused heterocycles²⁻⁵. In present investigation a series of novel *bis* mannich bases, namely 2,6-disubstituted-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazines, with possible analgesic anti-inflammatory activity were synthesized and their structures were confirmed by spectroscopic and elemental analysis. With pharmacological experiments in mice, all synthesized derivatives showed excellent anti-inflammatory activity in carageenin-induced paw edema test and moderate analgesic activity in hot plate and tail-flick assays compared to references. However, ulcer scores were lower than naproxen or references. These results showed that 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazine derivatives might afford a safer alternative to state of art analgesic/anti-inflammatory agents for the treatment of inflammatory disease and pain.

This study is supported by Hacettepe University Scientific Research Fond (P.N.: 010D06301002).

References

- 1) Allison, M.C., A.G. Howatson, C.J. Torrance, et.al. N. Engl. J. Med. 327, 749 (1992).
- 2) Tozkoparan, B., N. Gökhan, G. Aktay, et.al. Eur. J. Med. Chem. 35, 743 (2000).
- 3) Tozkoparan, B., G. Aktay, E. Yeşilada, Il Farmaco 57, 145 (2002).
- 4) Doğdaş, E., B. Tozkoparan, F. B. Kaynak, et.al. Arzneim. Forsch./Drug Res. 57, 196 (2007).
- 5) Aytaç, P.S., B. Tozkoparan, B.F. Kaynak, et.al. Eur. J. Med. Chem. 44, 4528 (2009).