



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BİYOLOJİK ETKİLİ YENİ BAZI
TİYAZOLİLTİYAZOLİDİNDİON TÜREVLERİ
ÜZERİNE SENTEZ ÇALIŞMALARI**

Melis EZER

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. OYA BOZDAĞ DÜNDAR**

2010- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOLOJİK ETKİLİ YENİ BAZI
TİYAZOLİLTİYAZOLİDİNDİON TÜREVLERİ
ÜZERİNE SENTEZ ÇALIŞMALARI**

Melis EZER

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. OYA BOZDAĞ DÜNDAR**

2010- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

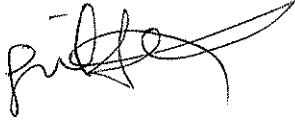
Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından,
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

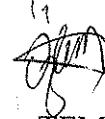
Tez Savunma Tarihi: 23 / 09 / 2010



Prof. Dr. Rahmiye ERTAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



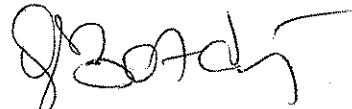
Prof. Dr. T.Gül ALTUNTAŞ DİNLENÇ
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI
Ankara Üniversitesi
Raportör



Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN
Hacettepe Üniversitesi



Prof. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Denklemler	viii
Formüller	ix
Şekiller	x
Şemalar	xii
Çizelgeler	xiii

1.	GİRİŞ	
1.1.	Giriş ve Amaç	1
1.2.	Genel Bilgiler	6
1.2.1.	Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgiler	6
1.2.2.	Diabetes Mellitus'un Tarihçesi	7
1.2.3.	Diabetes Mellitus'ta Hastalık Seyri	8
1.2.4.	Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	10
1.2.4.1.	Tip 1 Diabetes Mellitus	10
1.2.4.2.	Tip 2 Diabetes Mellitus	13
1.2.4.3.	Gestasyonel Diabetes Mellitus	15
1.2.4.4.	Diabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Türleri	15
1.2.5.	Diabetes Mellitus'un Tanısı	17
1.2.6.	Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	19
1.2.7.	Diabetes Mellitus'un Tedavisi	20
1.2.8.	Antidiyabetik İlaçlar	22
1.2.9.	Tiyazoller	40
1.2.9.1.	Süstitüe Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi	42
1.2.9.2.	Tiyazollerin Kimyasal Reaksiyonları	47
1.2.9.3.	Tiyazollerin Biyolojik Etkileri	49
1.2.9.4.	Tiyazol Türevi Bileşiklerin Metabolizması	50
1.2.10.	2,4-Tiyazolidindionlar	51
1.2.10.1.	2,4-TZD'ların Etki Mekanizması	53
1.2.10.2.	2,4-TZD'ların Sentez Yöntemleri	56
1.2.10.3.	2,4-TZD'ların Kimyasal Reaksiyonları	69
1.2.10.4.	2,4-TZD'ların Fotokimyasal Reaksiyonları	72
1.2.10.5.	2,4-TZD Türevlerinin Metabolizması	73
1.2.10.6.	2,4-TZD'ların Biyolojik Etkileri	77
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	
2.1.	Gereç	79
2.1.1.	Sentezi Yapılan Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	79
2.1.1.1.	Kromatografik Analizler	79
2.1.1.2.	Ergime Noktası Tayinleri	79

2.1.1.3.	Elementel Analizler	80
2.1.2.	Spektral Analizler	80
2.1.3.	X-Işınları Kristalografik İncelemeleri	80
2.1.4.	Sentez İşlemleri Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler	81
2.1.5.	Biyolojik Deneyler	82
2.2.	Yöntem	83
2.2.1.	Tasarlanan Türevlerin Sentezi	83
2.2.1.1.	Başlangıç Maddelerinin Sentezi	83
2.2.1.2.	Başlangıç maddelerinden hareketle tiyazolil-2,4-TZD yapısındaki sonuç bileşiklerinin sentezi	85
3.	BULGULAR	
3.1.	Başlangıç Maddelerinin Sentezi	86
3.1.1.	2,4- Tiyazolidindion Sentezi	86
3.1.2.	2,4-Dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid sentezi	86
3.1.3.	4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid sentezi	87
3.1.4.	3-(p- Ve/veya o- süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	88
3.1.4.1.	Benzil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	88
3.1.4.2.	3-(4-Fluorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	88
3.1.4.3.	3-(4-Klorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	89
3.1.4.4.	3-(4-Bromobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	89
3.1.4.5.	3-(4-Diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	90
3.1.4.6.	3-(2,4-nitrobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	90
3.1.5.	3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion(Va-f) bileşiklerinin sentezi	91
3.1.5.1.	3-(2-Fenil-2-oksoetil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	91
3.1.5.2.	3-(2-(4-Fluorofenil-2-oksoetil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	91
3.1.5.3.	3-(2-(4-Klorofenil-2-oksoetil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	92
3.1.5.4.	3-(2-(4-Bromofenil-2-oksoetil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	92
3.1.5.5.	3-(2-(4-Diklorofenil-2-oksoetil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	93
3.1.5.6.	3-(2-(4-Nitrofenil-2-oksoetil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi	93
3.1.6.	Etil 2-(2,5-dioksotiyazolidin-3-il)asetat sentezi	94
3.2.	Morfolino tiyazolilmetiliden-2,4-TZD bileşiklerinin sentezi	95
3.2.1.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion	95
3.2.2.	3-Benzil-5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-tiyazolidin-2,4-dion	97
3.2.3.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(4-fluorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion	99
3.2.4.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(4-klorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion	101
3.2.5.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(4-bromobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion	103
3.2.6.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(2,4-diklorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion	105
3.2.7.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(4-nitrobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion	107
3.2.8.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(2-okso2-feniletıl)-tiyazolidin-2,4-dion	109

3.2.9.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(2-(4-fluorofenil)-2-oksoetil)-tiyazolidin-2,4-dion	111
3.2.10.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetil)-tiyazolidin-2,4-dion	113
3.2.11.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(2-(4-bromofenil)-2-oksoetil)-tiyazolidin-2,4-dion	115
3.2.12.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil)-tiyazolidin-2,4-dion	117
3.2.13.	5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5- il)metilen)-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil)-tiyazolidin-2,4-dion	119
3.2.14.	(Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat	121
3.2.15.	(Z)-2-(5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-diokzotiyazolidin-3-il)asetik asit	123
3.3.	X-Işımları Kırınım Analizleri	125
3.4.	Biyolojik Deney Sonuçları	129
4.	TARTIŞMA	131
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	134
ÖZET		137
SUMMARY		139
KAYNAKLAR		142
ÖZGEÇMİŞ		170

ÖNSÖZ

Bu çalışmada; gelişen teknolojiye bağlı olarak sedanter yaşam ve obezitenin yaygınlaşması ile global bir sağlık sorunu haline gelen diyabet ve diyabete neden olan faktörlerin incelenmesi; diyabetin tanısı ve tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bileşiklerin sınıflandırılması ve bu bileşiklerin etki mekanizmalarının açıklanmasına ilaveten tiyazolidindion türevlerinin diyabet tedavisinde güçlü etkinliğinin bulunmasından yola çıkarak ekibimiz tarafından yapılan önceki çalışmalardan hareketle, mevcut bileşiklerin yapı-etki ilişkilerini de gözönüne alarak, tiyazol halka sistemi içeren yeni bazı 2,4-tiyazolidindion türevi bileşiklerin sentez edilmesi ve sentez edilen bu bileşiklerin antidiyabetik etki açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yüksek lisans dönem projemin hazırlanması sırasında, çalışmalarımı yakından izleyerek bana yol gösteren, mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana her zaman destek olan danışman hocam, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Oya Bozdağ Dündar'a saygılarımı ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince bana katkıda bulunan, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine,

Maddi ve manevi destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

2,4-TZD	2,4-Tiyazolidindion
6-APA	6-Aminopenilanik asit
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
ADH	Antidiüretik hormon
AMP	Ammonium-12-molibdophosphate (Amonyum-12-molibdofosfat)
ATP	Adenozin trifosfat
CMD	Chemical mangesedioxide (Kimyasal mangandioksit)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide (Disikloheksilkarbodiimid)
DEAD	Dietilazodikarboksilat
DEPC	Diethyl phosphorocyanate (Dietil fosfosiyanat)
DM	Diabetes Mellitus
DMF	Dimetilformamid
DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
EtOAc	Etilasetat
FDA	Food&Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu)
FFA	Free fatty acid (Serbest yağ asidi)
GIP	Glucose-dependent insulintropic peptide
GLP-1	Glucagon like peptide-1 (Glukagon benzeri peptid-1)
GLUT	Glucose transporter (Glukoz taşıyıcısı)
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HLA	Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
HMPA	Hexamethylphosphoramide (Hekzametilfosforamid)
IDF	International Diabetes Federation (Uluslar arası Diyabet Federasyonu)
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LDA	Lityum diizopropilamid
LDL	Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
MCPBA	m-Chloroperbenzoic acid (m-kloroperbenzoik asit)
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young (Gençlerde görülen erişkin diyabeti)
MTEP	3-[(2-metil-1,3-tiyazol-4-il) etinil]-piridin
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PPAR	Peroxisom proliferatör aktive edici reseptör
PPh ₃	Triphenylphosphin (Trifenilfosfin)
SU	Sülfonilüre
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TNF- α	Tumor necrosis factor- α (Tümör nekroz faktörü- α)
TPP	Tiyamin pirofosfat

DENKLEMLER

Denklem 1.1.	α --Halojenli-karbonil bileşiklerinden hareketle tiyazol sentezi	42
Denklem 1.2.	Mangandioksit kullanımı ile 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol sentezi	43
Denklem 1.3.	C-4 tiyazol kainoid analogları sentezi	43
Denklem 1.4.	Amonyum-12-molibdofosfat kullanımı ile 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi	43
Denklem 1.5.	Süstitüe tiyoüre ve substitute florofenaçil bromürden hareketle 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol sentezi	44
Denklem 1.6.	2-Aminotiyazol analogu sentezi	44
Denklem 1.7.	Aldehit ve etil dikloroasetattan hareketle 4,5-Disüstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi	45
Denklem 1.8.	Karbanotiyoat veya karbanotritiyoat bileşiklerinden hareketle 2. ve 5. konumdan süstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi	45
Denklem 1.9.	Vilsmeier formilasyonu ile 2., 4. ve 5. konumdan süstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi	46
Denklem 1.10.	5-(1,1,1,3,3,3-Hekzafluoropropan-2-il)-4-metiltiyazol-2-amin sentezi	46
Denklem 1.11.	Tiyazol halkasına elektrofilik süstitüsyon	48
Denklem 1.12.	Tiyazol halkasına nükleofilik süstitüsyon	48
Denklem 1.13.	Tiyoüre ve kloroasetik asitten hareketle 2,4-TZD sentezi	57
Denklem 1.14.	Rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi	57
Denklem 1.15.	Psödotiyohidantoininden hareketle 2,4-TZD sentezi	57
Denklem 1.16.	3 Numaralı konumdan metilli 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi	58
Denklem 1.17.	Alkil ve/veya açıl halojenürlerle 3 Numaralı konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi	58
Denklem 1.18.	Süstitüe alkollerle 3. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi	59
Denklem 1.19.	Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile 5-süstitüe 2,4-TZD sentezi	60
Denklem 1.20.	Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile elde edilen bileşiklerin redüksiyonu ile süstitüe 2,4-TZD sentezi	60
Denklem 1.21.	3,5-Disüstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi	62
Denklem 1.22.	N-Süstitüe 5,5-dimetil-2,4-TZD'nin sentez reaksiyonu	62
Denklem 1.23.	Mono-süstitüe hidrazinlerden hareketle 3-süstitüe 2,4-TZD sentezi	64
Denklem 1.24.	Süstitüe aminlerden hareketle 2,4-TZD sentezi	64
Denklem 1.25.	3,5-Disüstitüe 2,4-TZD sentezi	66
Denklem 1.26.	3,5-Disüstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin süstitüe hidrazinlerden sentezi	66
Denklem 1.27.	3,5-Disüstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin süstitüe tiyoürelerden sentezi	67
Denklem 1.28.	3,4-Dimetoksifenetilaminden hareketle 3 numaralı konumdan süstitüe 2,4-TZD sentezi	67
Denklem 1.29.	Süstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi	68
Denklem 1.30.	2,4-TZD'nin nükleofilik süstitüsyonu	72

FORMÜLLER

Formül 1.1.	Sintalin A	2
Formül 1.2.	Hipoglisin A	2
Formül 1.3.	SU'lerin genel formülü	2
Formül 1.4.	Biguanidlerin genel formülü	3
Formül 1.5.	2,4-Tiyazolidindion (2,4-TZD)'ların genel formülü	5
Formül 1.6.	Repaglinid	26
Formül 1.7.	Nateglinid	26
Formül 1.8.	Troglitazon	30
Formül 1.9.	Pioglitazon	30
Formül 1.10.	Roziglitazon	30
Formül 1.11.	Akarboz	32
Formül 1.12.	Eksenatid	35
Formül 1.13.	Sitagliptin	36
Formül 1.14.	Vildagliptin	36
Formül 1.15.	Pramlintid	37
Formül 1.16.	Penisilinlerin genel formülü	40
Formül 1.17.	Sülfatiazol	40
Formül 1.18.	Vitamin B1	40
Formül 1.19.	Tiyamin pirofosfat	41
Formül 1.20.	2,4-Tiyazolidindion (2,4-TZD)'ların genel yapısı	51

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	PPAR γ aktivasyonu ile 2,4-TZD'ların etki mekanizması	54
Şekil 3.1.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	96
Şekil 3.2.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	96
Şekil 3.3.	3-Benzil-5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	98
Şekil 3.4.	3-Benzil-5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	98
Şekil 3.5.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-fluorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	100
Şekil 3.6.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-fluorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	100
Şekil 3.7.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-klorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	102
Şekil 3.8.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-klorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	102
Şekil 3.9.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-bromobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	104
Şekil 3.10.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-bromobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	104
Şekil 3.11.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2,4-diklorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	106
Şekil 3.12.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2,4-diklorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	106
Şekil 3.13.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-nitrobenzyl)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	108
Şekil 3.14.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-nitrobenzyl)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	108
Şekil 3.15.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-okso-2-feniletıl) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	110
Şekil 3.16.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-okso-2-feniletıl) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	110
Şekil 3.17.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-florofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	112
Şekil 3.18.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-florofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	112
Şekil 3.19.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	114
Şekil 3.20.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	114
Şekil 3.21.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-bromofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H	

	NMR spektrumu	116
Şekil 3.22.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-bromofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	116
Şekil 3.23.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-dikolorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	118
Şekil 3.24.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-dikolorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	118
Şekil 3.25.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-nitrofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	120
Şekil 3.26.	5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-nitrofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu	120
Şekil 3.27.	(Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	122
Şekil 3.28.	(Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat bileşiğinin IR spektrumu	122
Şekil 3.29.	(Z)-2-(5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	124
Şekil 3.30.	(Z)-2-(5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit bileşiğinin IR spektrumu	124
Şekil 3.31.	Moleküler yapı ve bileşiğin atomik etiketleme şeması	125
Şekil 3.32.	Bileşik 14'ün konformasyonel geometrisi	128

ŞEMALAR

Şema 1.1.	Sentezi Tasarlanan 2,4-TZD Türevi Bileşikler	5
Şema 1.2.	2 Numaralı karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans	47
Şema 1.3.	4 Numaralı karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans	47
Şema 1.4.	5 Numaralı karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans	47
Şema 1.5.	Tiyazol türevi bileşiklerin metabolizması	49
Şema 1.6.	Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 2,4-tzd türevlerinin sentezi	61
Şema 1.7.	Disüstitüe tiyoüretürevlerinden hareketle 3 numaralı konumdan süstitüe 2,4-TZD sentezi	63
Şema 1.8.	Meerwein arilasyonu ile 5-süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi	65
Şema 1.9.	Süstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi	68
Şema 1.10.	2,4-TZD'nin siklik katım reaksiyonu	69
Şema 1.11.	Süstitüe 2,4-TZD'nin sikloaddisyon reaksiyonu	70
Şema 1.12.	2,4-TZD'nin nükleofilik addisyon reaksiyonu	71
Şema 1.13.	Troglitazon'un fotokimyasal reaksiyonu	72
Şema 1.14.	Pioglitazon'un metabolitleri	74
Şema 1.15.	Troglitazon'un metabolitleri	75
Şema 1.16.	Roziglitazon'un metabolitleri	76
Şema 2.1.	Tasarlanan 2,4-TZD türevi bileşiklerin sentezi	84

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	11
Çizelge 1.2.	DM'ta görülen semptomlar	18
Çizelge 1.3.	DM tanı kriterleri	18
Çizelge 1.4.	DM komplikasyonları	19
Çizelge 1.5.	SU grubu antidiyabetik bileşikler	24
Çizelge 1.6.	Biguanid grubu antidiyabetik bileşikler	28
Çizelge 1.7.	Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri	39
Çizelge 1.8.	2,4-TZD grubu oral antidiyabetik bileşikler	52
Çizelge 3.1.	Kristal veri ve deneysel bileşik detayları	126
Çizelge 3.2.	Bileşik V için seçilen bağ uzunlukları ve açıları	127
Çizelge 3.3.	Donör, akseptör ve hidrojen arasındaki bağların yapısal parametreleri	128
Çizelge 3.4.	INS-1 hücrelerinden sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin glukoz-aracılı insülin salınımı üzerindeki etkileri	130

1. GİRİŞ

1.1.Giriş ve Amaç

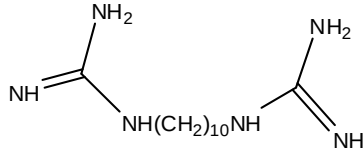
Diabetes mellitus (DM); insülin salınımı, etkisi veya her ikisinde birden oluşan bozukluktan kaynaklanan, hiperglisemiyle karakterize, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabette oluşan hiperglisemi, uzun vadede göz, böbrek, sinir sistemi, kalp ve kan damarları başta olmak üzere çeşitli organ ve dokuların hasarına, fonksiyon bozukluğuna ve yetmezliğine yol açar (Hatemi, 1990; Sencer, 2001; Başkal, 2003; Heydari ve ark. 2010).

Diyabetin görülme sıklığı ilerleyen yaşa bağlı olarak artar. Hareketsiz yaşam biçiminin hızla yaygınlaşması DM’da, kronik komplikasyonlardan etkilenmiş büyük bir hasta kitlesinin oluşmasına neden olmaktadır (Stratton ve ark., 2000; Diabetes Prevention Program Research Group, 2005). 40-49 yaşları arasında diyabet görülen bireylerde yaşam süresi 7-10 yıl, 60-69 yaşları arasında ise 3-5 yıl azalmaktadır (Wild ve ark., 2004; Satman, 2006). Ayrıca gün geçtikçe diyabetin neden olduğu ölüm oranı da giderek artmaktadır.

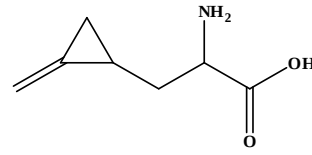
DM tedavisinin amacı; diyabete özgü semptomların giderilmesi, akut metabolik komplikasyonlarının önlenmesi veya durdurulması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını kapsamaktadır. Bunun için glisemik kontrolün sağlanması temel esası oluşturmaktadır. Glisemik kontrol ise diyet, yaşam tarzı değişikliği ve antidiyabetik ilaçlarla sağlanmaya çalışılmaktadır (Laakso, 1999).

Antidiyabetik tedavi kapsamında yapılan sistemli araştırmalar, 1920’li yıllarda insülinin yaralanılabileceğini ortaya koymuştur (Auterhoff ve ark., 1991). İnsülin ilk olarak 1922 yılında tedaviye girmiştir ve diyabet tedavisinde güçlü bir etkinliğe sahiptir, fakat oral yolla kullanılamaması ve direnç gelişimi, allerjik yan etkiler gibi

sakıncalarının bulunması, oral yoldan etkili antidiyabetik ilaçların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu konuda; ilk olarak 1920’lerde bitkisel kaynaklı bir alkaloid olan dekametilenbiguanid (Sintalin A (Formül 1.1)) bileşiğinin hipoglisemik etkisi gözlenmiş, fakat belirgin hepatotoksik etkisi görüldüğünden kullanımı mümkün olmamıştır (Duhault ve Lavielle, 1991; Kayaalp, 2009). Daha sonra bir aminoasit olan Hipoglisin A (Formül 1.2), hipoglisemik etkisi olmasına rağmen toksik etkilerinin fazlalığı nedeniyle tedaviye girmemiştir (Kayaalp, 2009).

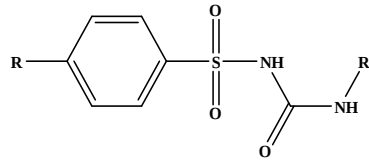


Formül 1.1. Sintalin A



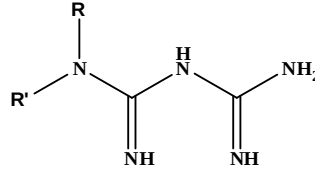
Formül 1.2. Hipoglisin A

II. Dünya Savaşı sırasında, özellikle tifo tedavisi görmekte olan hastaların beklenmeyen ölümlerinin, verilen sülfonamid grubu antimikrobiyal bileşiklere bağlı hipoglisemiden kaynaklandığının anlaşılması ile bu grup ilaçların antidiyabetik amaçla kullanımlarının mümkün olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Daha sonra molekül yapılarında bazı değişiklikler sağlanarak, sülfonilüreler (SU) (Formül 1.3) adı verilen antidiyabetik etkili bileşik grubu geliştirilmiştir. 1955 yılında Almanya’da ilk SU türevi olan “Karbutamid” diyabet tedavisine sunulmuş, ancak ciddi yan etkileri nedeniyle kısa sürede kullanımdan kaldırılmıştır. Daha sonra yan etkisi az, daha uzun etkili, daha güvenilir SU türevleri elde edilmeye çalışılmıştır. Böylece I. kuşak olarak adlandırılan Klorpropamid, Tolbutamid, Tolazamid ve Asetoheksamid’in ardından II. kuşak olarak adlandırılan; Glipizid, Gliburid, Gliklazid, Glikidon, Glimeprid geliştirilmiştir. İkinci kuşak SU’ler, birinci kuşak SU’lere göre daha düşük dozda, daha yüksek antidiyabetik etkiye ve daha az yan etkiye sahiptirler (Craig ve Stitzel, 1997).



Formül 1.3. SU’lerin genel formülü

SU'lerin yanı sıra 1950'lerde guanidin yapısı taşıyan biguanid türevi bileşikler (fenformin, buformin ve metformin (Formül 1.4)) farklı bir etki mekanizması ile diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu gruptan fenformin ve buformin'in laktik asidoz yan etkileri, kullanımlarını engellemiştir. Günümüzde tedavide sadece metforminden yararlanılmaktadır (Kayaalp, 2009).



Formül 1.4. Biguanidlerin genel formülü

Günümüzde birçok antidiyabetik bileşik geliştirilmiş olmasına rağmen hastalığın tedavisinde istenen hedeflerin yeterli düzeyde sağlanamamış olması, yeni yaklaşımların ortaya çıkarılması ihtiyacını doğurmuştur. Günümüzde yapılan araştırmalar, “inkretinleri” hedef alarak antidiyabetik tedavide yeni bir bakış açısı sağlamanın mümkün olabileceğine odaklanmıştır.

İnkretinler, oral yoldan glukoz alındığında pankreastan insülin salgılanmasını sağlayan bileşiklerdir. İlk kez 1932’de Le Borre tarafından kullanılan inkretin terimi, gıda alımıyla birlikte insülin salınımını uyaran, bağırsakta üretilen hormonları tanımlamaktadır (Elrick ve ark., 1964; McIntyre ve ark., 1964; Perley ve Kipnis, 1967; Creutzfeldt, 1979; Creutzfeldt, 2005; Leon ve ark., 2006). İnkretinlerin en önemli bileşeni glukagon benzeri peptid-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)’dir .

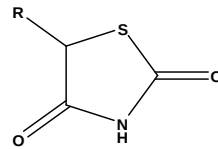
GLP-1, besinlerin alımından sonra ince ve kalın barsak L hücrelerinden salgılanan, 30 amino asit zinciri içeren bir hormondur (Tahara ve ark., 2009) ve insülin salınımını pankreas beta hücrelerindeki GLP-1 reseptörleri aracılığı ile stimüle etmektedir (Holst, 1997). Yalnızca glukozla bağımlı olarak insülin salgılattığı için hipoglisemi oluşturmadığı bildirilmektedir (MacDonald ve ark., 2002).

Amilin, pankreas β hücrelerinden insülinle birlikte salgılanan, glukagon salınımını azaltarak ve mide boşalmasını yavaşlatarak kan glukoz seviyesini düşüren (Davis, 2007), 37 amino asitten oluşan bir peptid hormondur (Sengewald, 1999).

Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen, GLP-1 ve amilin gibi peptid analoglarının, oral yoldan kullanılamaması ve uzun dönemde ne gibi yan etkilere yol açacağına bilinmemesi, antidiyabetik tedavide kullanımlarını belirsiz kılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, insülin direncinin, kas ve karaciğerde bulunan serbest yağ asitleriyle ve hücre içi lipid içeriği ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek düzeyde serbest yağ asidine uzun süre maruz kalınması, insülin direnci gelişmesinde temel rol oynamaktadır. Bu durumun düzeltilmesine yönelik yaklaşımlar bir tedavi seçeneği haline gelmektedir (Brown ve Brillon, 1999).

İnsülin direnci, tip 2 diyabetin patojenezinde ve şiddetlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Obezite, insülin direncinin en yaygın sebebidir. Diyabet tedavisinde birincil hedef, obezite ile ilişkili olan insülin direncinin azaltılmasıdır (Takamura ve ark., 2001). 1980'li yıllardan beri üzerinde çalışılan 2,4-TZD halka sistemi içeren güçlü hipoglisemik etki gösteren bileşikler, tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncini azaltan, glukoz atılımını artıran, plazma glukoz düzeyini azaltan, insüline duyarlılığı artıran bileşiklerin bir sınıfı olarak tanımlanmaktadır (Strumvoll ve Haring, 2002). Tiyazolidindion sınıfı bu oral antidiyabetik ilaçlar genel yapı olarak 2,4-TZD halkasına sahiptirler (Formül 1.5) (Cantello ve ark., 1994; Lohray ve ark., 1998; Parker, 2002; Wrobel ve ark., 1998).

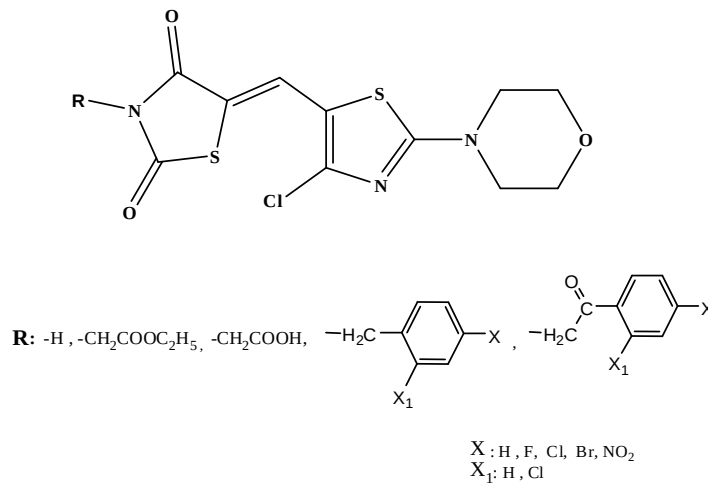


Formül 1.5. 2,4-Tiyazolidindion (2,4-TZD)'ların genel formülü

İnsüline dirençli hayvan modellerinde insülin hassasiyetini artırarak etki gösterdikleri saptanan (Sohda ve ark., 1992; Cantello ve ark., 1994) bu grup bileşiklerden ilk olarak troglitazon 1997 yılında tedaviye girmiştir. Ancak bu bileşik, ölümcül veya karaciğer transplantasyonu gerektirecek kadar ağır karaciğer harabiyeti yaptığı için 1999 yılında tedaviden kaldırılmıştır. Troglitazonun tedaviden kaldırılmasından sonra hepatotoksik etkileri nispeten düşük olan pioglitazon ve roziglitazon, bu ilacın yerini almıştır (Parker, 2002).

Günümüzde, antidiyabetik tedavide yararlanılabilecek çok fazla alternatif bileşik bulunmadığı düşüncesi ile ekibimiz tarafından 2,4-TZD türevleri üzerinde yapılan çalışmalarla ümit verici sonuçlara ulaşılarak yeni birtakım bileşikler geliştirilmiştir (Ertan ve Bozdağ., 1997; Bozdağ ve ark., 2000a; 2000b; 2001; 2006; 2008).

Bu yüksek lisans tez kapsamında, tiyazolidindion türevlerinin diyabet tedavisinde güçlü etkinliğinin bulunması düşüncesinden hareketle, mevcut bileşiklerin yapı-etki ilişkilerini de gözönüne alarak, tiyazol halka sistemi içeren yeni bazı 2,4-TZD türevi bileşiklerin sentez edilmesi ve sentez edilen bu bileşiklerin antidiyabetik etkileri açısından incelemesi amaçlanmıştır (Şema 1.1).



Şema 1.1. Sentezi Tasarlanan 2,4- TZD Türevi Bileşikler

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgiler

Diabetes Mellitus (DM), en çok gözlenen ve bilinen en eski metabolik hastalıklardan biridir. DM, tüm dünyada hızla artış gösteren ve bir çok toplumda ölüme neden olan hastalıklar içinde 5. sırada yer alan olan önemli sağlık problemlerinden biridir (Bretzel, 2007).

DM görülme sıklığı; yaşam tarzındaki hızlı değişim, fiziksel aktivitenin azalması, şişmanlığın artması ve insanların yaşam sürelerinin giderek uzaması ile birlikte gelişmekte olan toplumların tümünde önemli oranda artmıştır. Tüm dünyada diyabetli hasta sayısı epidemi halinde artmaktadır. Önümüzdeki çeyrek yüzyıl için beklenen artışlar “Diyabet Epidemisi” kavramını gündeme getirmiştir (Eschwege ve ark., 1997; King ve ark. 1998; Boyle ve ark., 2001; IDF, 2003; Wild ve ark., 2004). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, (IDF))’nun yaptığı hesaplamalara göre, diyabetli hasta sayısının 2001 yılında 177 milyon iken, 2003 yılında 194 milyon, 2025 yılında ise %72 artışla 333 milyona ulaşması beklenmektedir (IDF, 2005).

İnsülin; karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusunda karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Remington, 2000). İnsülin yetersizliği ve/veya duyarsızlığı, glukoz metabolizmasının bozulmasına, kanda glukoz düzeyinin yükselmesine ve sonuç olarak diyabete neden olmaktadır (Dennerly, 2006).

Çeşitli nedenlerle kan glukoz düzeyinin yüksek konsantrasyonlarda seyretmesi başta kardiyovasküler ve sinir sistemi olmak üzere birçok sistemi etkileyerek çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Reaven ve Strom, 2003).

Dolayısıyla diyabet, tek bir hastalık değildir; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar içeren bir takım uzun süreli, kronik hastalık geliştirme riski taşır (Sobel ve Schneider, 2002; Başkal, 2003; Davis, 2007).

Diyabet, koroner kalp hastalığı ile eşdeğer risk taşıyan kronik bir hastalık olarak görülmektedir ve önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür (Chia Lee ve ark., 2009). Kardiyovasküler mortalite görülme sıklığı, diyabetli olmayanlara göre diyabetli erkeklerde 2-3, diyabetli kadınlarda ise 3-5 kat daha fazladır. Tüm diyabetli hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin $\frac{3}{4}$ 'ü koroner arter hastalığına bağlıdır (Işık ve ark., 2009). Diyabet ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin görülme sıklığı, çeşitli etnik gruplar arasında, genetik, çevresel, sosyal ve kültürel faktörlerin etkisiyle farklılık göstermektedir (Uitewaal ve ark., 2004).

Diyabet vücutta bazı sistemleri etkileyerek oluşturduğu çeşitli komplikasyonlar sonucu ölüme yol açmaktadır dolayısıyla, başlıca ölüm sebeplerindendir (Bevan, 2006; Dennerly, 2006). Diyabetli insanlarda ölüm riski, diyabetli olmayanlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır (Bevan, 2006).

1.2.2. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diyabetin tarihçesi çok eskilere uzanır. İlk tanımına milattan önce 1500 yıllarına ait Mısır Ebers Papirüslerinde “bol su içilen ve fazla idrar yapılan bir hastalık” olarak rastlanmaktadır. Milattan sonra birinci yüzyılda Kapadokyalı Areteus fazla su içen ve idrara çıkan hastaların durumuna “**diabetes**” yani “**akıp gitme**” adını vermiştir. Milattan sonra 7.yüzyılda Mısırlı, Hintli ve Çinlilerce idrarın şekerli olduğu tadılmış ve ‘Lemadhumeha (ballı idrar)’ tanımlaması yapılmıştır. Büyük Türk İslam alimi İbn-i Sina da diyabeti bugünkü tanımına yakın bir şekilde ifade etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki ‘İbn el-İsehezzar’ adlı kitabı 900 yıllarından 1500 yıllarına kadar dünya tıp okullarında

ders kitabı olarak okutulmuştur. 16.yüzyılda Thomas Willis idrarda şeker tayini yaparak bu hastalığa ilk defa ‘şekerli’ sıfatını yani ‘diabetes mellitus’ adını vermiştir. 1800’lü yılların ortalarında Langerhans, pankreas adacıklarını bulmuş; Claude Bernard nöro-hormonal mekanizmayı tanımlamış; Fehling, idrarda glukozu kantitatif olarak tayin metodunu geliştirmiştir. 1921 yılında ise Best ve Banting pankreas ekstrelerinden insülin elde ederek, hastalığın tedavisine yeni bir boyut getirmiştir. 1964’te Çinliler ve Amerikalılar birbirinden bağımsız olarak insülin molekülünün sentezini başarmışlardır. Halen hastalığın önlenmesi için immünolojik ve genetik çalışmalarla birlikte yeni ilaçların sentez çalışmaları devam etmektedir (Olefsky, 1988; Hatemi, 1990; Bağrıaçık, 1997; Yenigün, 2001; Başkal, 2003).

1.2.3. Diabetes Mellitus’ta Hastalık Seyri

DM hiperglisemi ile karakterize, sistemik ve kronik bir metabolizma hastalığı olup seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Pankreas insülin salınımının mutlak veya göreceli yetersizliği veya insülinin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık; etiolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellik gösteren bir sendromdur(Hatemi, 1990; Bağrıaçık 1997; Sencer, 2001;Başkal, 2003; İmamoğlu ve Karşıdağ, 2005).

Hastalığın doğal seyrinde dört farklı evre tanımlanmıştır:

-**1. evre** prelinik evre olup; “erken, ileri ve geç prediyabetik evreler” şeklinde dönemlere ayrılmaktadır.

Erken prelinik evrede adacık hücrelerinde, insüline, glutamik asit dekarboksilaza ve adacık tirozin fosfatazına karşı antikorlar ortaya çıkmaktadır.

İleri preklinik evrede buna ek olarak glukoz metabolizmasında bozulma görülmektedir.

Geç preklinik evrede ise bu bozukluklar ilerlemektedir. Tüm preklinik dönemler oral veya intravenöz glukoz stimülasyonuna karşı birinci faz insülin yanıtının bozulduğu dönemdir ve 10 yıldan uzun sürebildiği bildirilmektedir.

- **2. evre** preklinik evreden yıllar sonra başlayan klinik diyabetin ortaya çıktığı evredir. Pankreas beta hücre kitlesinin %80-90 kaybı ile insülin salgı kapasitesi yetersiz hale gelmekte ve karaciğer glukoz üretimi düzenlenememektedir. Başlangıçta sadece postprandiyal (=tokluk) hiperglisemisi olmakta, besinlerin emilimi sırasında hepatik glukoz üretimi yeterince baskılanamamakta, diğer taraftan periferik glukoz tüketimi azalmaktadır. Ancak insülin salgısının giderek azalması ile açlık hiperglisemisi de oluşmaktadır. Aynı zamanda hiperglisemiye bağlı olarak, dokulardaki glukoz taşıyıcılarının sayı ve aktivite olarak azalması sonucunda, periferik glukoz daha fazla kullanılamamaktadır. Bu hastaların büyük bir kısmında bu dönemde, ketoz ve ketoasidoz gibi akut metabolik komplikasyonlar gelişmektedir.

- **3. evre**, klinik semptomatik hipergliseminin insülin kullanımı ile düzeltilmesinin ardından aylar veya yıllar sürebilen, geçici iyileşmenin olduğu, balayı dönemi de denilen evredir ve daha sonra;

- **4. evre**, kronik evre de denilen bu dönemde, hastalığa bağlı akut ve kronik komplikasyonları ortaya çıkar ve insülin tedavisi zorunludur (Beyan ve ark., 2006; Pietropaolo ve ark., 2007; Matveyenko ve ark., 2008).

1.2.4. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus, değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve farklı etyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içerisinde değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır (Patel ve Macerollo, 2010).

DM sınıflandırmasında 4 ana klinik grup yer almaktadır. Bunlar Tip 1 DM, Tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer spesifik tiplerdir (Başkal, 2003). Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90-95'ini Tip 2 DM, %5-10'unu Tip 1 DM ve %2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır (Kayaalp, 2009). Günümüzde DM sınıflandırması aşağıda Çizelge 1.1'de verilmiştir.

1.2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM (insüline bağımlı diyabet), otoimmün, virütik veya idiopatik nedenlerle pankreas langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin hasarına bağlı olarak insülin üretiminin ortadan kalkması nedeniyle ortaya çıkar (Atkinson ve Maclaren, 1994). Bu tip diyabet genellikle sağlıklı, obez olmayan çocuklarda ya da ergenlik çağındaki gençlerde gözlenir. Hastaların çoğunluğu tanı anında 30 yaşın altında bulunmaktadır. İnsülin tedavisi zorunludur. Her iki cinsiyette de eşit oranda görülür (Alp, 1987; Olefsky, 1988; Hatemi, 1990; Kayaalp, 2009).

Tip 1 diyabetin yıllar süren semptomsuz önlinik dönemi olduğu düşünülmektedir. Bu dönemde pankreasta β hücreleri, human leukocyte antigen (HLA), genetik faktörler ve çevre tarafından etkilenen bir otoimmün saldırıyla yavaşça yok edilmektedir. Bazı hastalarda ise herhangi bir akut hastalık, preklinik dönemden klinik döneme geçişi hızlandırabilir (Kayaalp, 2009).

Çizelge 1.1. Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması
(American Diabetes Association (ADA) 2009)

1. Tip 1 Diabetes Mellitus	
-İmmün kaynaklı= Tip 1A	
-İdiyopatik= Tip 1B	
2. Tip 2 Diabetes Mellitus	
-İnsülin rezistansı ± göreceli insülin eksikliği	
-İnsülin salınım bozukluğu ± insülin direnci	
3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelik Diyabeti)	
4. Diğer Spesifik Tipler	
A) Genetik yatkınlığın yol açtığı spesifik mutasyonlar:	3- Enfeksiyonlar;
1- <i>Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt;</i>	- Konjenital rubella
- HNF-4 alfa geni (MODY 1)	- Sitomegalovirus
- Glukokinaz geni (MODY 2)	- Epstein-Barr virusu
- HNF-1 alfa geni (MODY 3)	- Cocksackie B virusu
- IPF-1 geni (MODY 4)	- Mumps virusu
- HNF-1 beta (MODY 5)	- Diğerleri
- Mitokondriyal gen (MIDD)	
- Amilin geni	4- İmmün diyabetin nadir görülen formları;
- Diğerleri	- Stiff-man sendromu
	- Anti- insülin reseptör antikoru
2- <i>İnsülin etkisinde genetik defekt;</i>	- İnsülin otoimmün sendromu
- Tip A insülin direnci	- Diğerleri
- Leprechaunism	
- Rabson- Mendelhall sendromu	5- İlaç ya da kimyasallara bağlı;
- Diğerleri	- Glukokortikoidler
	- İnterferon
	- Diğerleri
B) Diğer spesifik hastalıklar ve durumlar:	6- Karaciğer hastalıkları;
1- <i>Ekzokrin pankreas hastalıkları;</i>	- Kronik hepatit
- Pankreatit	- Siroz
- Travma / pankreatektomi	- Diğerleri
- Neoplazm	
- Hemakromatozis	7- Diyabetle birlikte olan genetik sendromlar;
- Diğerleri	- Down sendromu
2- <i>Endokrin hastalıklar;</i>	- Klinefelter sendromu
- Akromegali	- Turner sendromu
- Cushing sendromu	- Wolfram sendromu
- Glukagonoma	- Miyotonik distrofi
- Feokromasitoma	- Prader-Willi sendromu
- Hipertiroidizm	- Seruloplazmin defekti
- Somatostatinoma	- Lipoatrofik diyabet
- Aldesteronoma	- Werner sendromu
- Diğerleri	- Diğerleri

DM'un gelişmesinde bir çok patojenik süreç vardır. Bu süreçteki protein, yağ ve karbohidrat metabolizmalarındaki bozuklukların temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. İnsülin salınımındaki bozukluk ve insülin etkisindeki eksiklikler sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur. Hipergliseminin primer nedeni (eğer ikisi birden değilse hangi bozukluktan kaynaklandığı) çoğunlukla belirsiz kalır (Galvanin ve ark., 2009).

Hipergliseminin poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve bulanık görme gibi belirgin semptomlarının yanı sıra gelişme bozukluğu ve bazı enfeksiyonlara karşı yatkınlık da görülebilir. Tip 1 DM'da hiperglisemi ile beraber ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar sendrom; akut, yaşamı tehdit eden sonuçlarıdır (Rottiers, 2003).

Hiperglisemiyi kontrol altına almak, ketoasidozu önlemek ve hastanın yaşamını sürdürmek için dışarıdan insülin vererek, mutlak insülin eksikliğinin giderilmesi gerekir. Son yıllarda pankreas β hücrelerini yerine koyabilecek kök hücre tedavisi uygulaması çalışmaları da yeni bir tedavi yaklaşımı olarak hız kazanmıştır. (Kayaalp, 2009).

Tip 1 DM iki ana kategoriye ayrılır:

- İmmünolojik Tip 1 DM
- İdiyopatik Tip 1 DM

- **İmmünolojik Tip 1 DM**

Pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu gelişir. DM'un bu formunda, β hücrelerinin harabiyet hızı oldukça değişkendir, bazı kişilerde hızlı olurken, diğerlerinde yavaştır (Zimmet ve ark.,1994). Glutamik asit dekarboksilaza ve tirozin fosfataza karşı otoantikorlar içerir (Schmidli ve ark., 1994). Açlık

hiperglisemisi ilk algılandığında bireylerin %85-90'ında bu otoantikorlar mevcuttur (Huang ve ark., 1996) .

Bazı hastalarda, özellikle çocuk ve gençlerde, ketoasidoz hastalığının ilk ortaya çıkışı olabilir. Diğerlerinde, enfeksiyon veya hızla görülen ciddi veya ketoasidoza dönüşebilen orta derecede hiperglisemi vardır. Kalan diğerleri ise özellikle yetişkinler, yıllarca ketoasidozu engellemeye yetecek kadar beta hücre fonksiyonunu devam ettirebilirler. Beta hücrelerinin otoimmün harabiyetinin birçok genetik nedeni vardır ve ayrıca çevresel etmenlerle de ilişkili olabilir. Bu tip diyabette hastalar nadiren obezdirler. Bu hastalar Graves hastalığı, Hashimoto tiroidi, Addison hastalığı, vitiligo ve Permisiz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkındırlar (ADA, 2009).

- İdiyopatik Tip 1 DM

Tip 1 diyabetin, etiolojisi tam olarak bilinmeyen formudur. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülinopeni vardır ve hastalar ketoasidoza yatkındırlar ancak hiçbir otoimmünite kanıtı bulunmaz. Tip 1 DM'lu hastaların sadece az bir kısmı bu sınıfa girmektedir ve bu hastaların çoğunluğu Afrika veya Asya kökenlidir. Bu tür Tip 1 DM'lu hastalar ketoasidozdan dolayı çok sıkıntılıdırlar ve ataklar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği görülür. Tip 1 DM'un bu formunda, beta hücre otoimmünitesine ait immünolojik kanıt olmaksızın, güçlü bir genetik geçiş vardır ve hastalık HLA ile ilişkili değildir. Bu hastalarda insülin tedavisinin gerekliliği kesin değildir (Banerji ve Lebovitz, 1989).

1.2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), insülin direnci ve genellikle göreceli insülin eksikliği bulunan kişiler için kullanılan bir terimdir (Olefsky, 1982). En azından hastalığın ilk aşamasında ve genellikle yaşamları boyunca, bu kişiler yaşamak için

insülin tedavisine gereksinim duymazlar. DM'un bu türünün olası birçok değişik nedeni vardır. Spesifik etiolojileri bilinmemesine rağmen, beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti gerçekleşmez (ADA, 2009)

T2DM olan hastaların çoğu obezdir ve bu da insülin direncine neden olur (Bogardus ve ark., 1985). Geleneksel ağırlık kriterlerine göre şişman olmayan hastalar, ağırlıklı olarak karın bölgesine dağılmış artmış vücut yağ oranına sahip olabilirler (Kissebah, 1982). Bu tip DM'ta ketoasidoz seyrek olarak kendiliğinden olur. Ketoasidoz, genellikle enfeksiyon gibi bir diğer hastalığın varlığıyla ilişkili olarak gelişmektedir (Butkiewicz, 1995). DM'un bu türü çoğunlukla yıllarca tanı konmadan devam edebilir, çünkü hiperglisemi yavaş gelişir ve erken dönemlerde sıklıkla hasta, DM klinik semptomlarıyla birlikte, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi yönünden risk taşımaktadır (Andersson ve Svaardsudd, 1995). Tip 2 DM hastalarda insülin düzeyleri normal veya yüksektir. Bu hastalardaki yüksek kan glukoz düzeylerinin; beta hücresi fonksiyonlarının normal bireylerde olduğundan daha da yüksek insülin değerlerine yol açması olasılığı vardır (Polonsky ve ark., 1996). Bununla birlikte, bu T2DM'lu hastalarda insülin salınımı bozuktur ve insülin direnci gelişmiştir. İnsülin direnci, hastanın zayıflamasıyla veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile düzelebilir, ancak nadiren normale döner (Firth ve ark., 1986). Dolayısıyla T2DM oluşumunda; periferik dokularda insülin direnci gelişmesi, pankreastan insülin salınım bozukluğu ve karaciğerde glukoz üretiminin artması şeklinde üç faktörün rol oynadığı ileri sürülmektedir (Brown ve Brillon, 1999).

Tip 2 DM gelişme riski; yaş, şişmanlık ve fiziksel aktivite yokluğu ile artar. Daha önce gebelik diyabeti geçirmiş kadınlarda ve hipertansiyonu ile dislipidemisi olan bireylerde daha sık görülür ve sıklığı, değişik ırk/etnik alt gruplarda farklıdır (Zimmet, 1992).

Tip 2 DM, genellikle uzun süre tanı konmadan ilerler. Orta yaş/yaşlılık çaığında başlar ve başlangıcı sinsidir. Etiolojisinde kalıtsal faktörler ön plandadır. Seyrinde ketoasidoz daha az görülür (Alp, 1987; Olefsky, 1988; Hatemi, 1990).

1.2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus (gebelik diyabeti) terimi, ilk kez gebelik sırasında oluşan veya saptanan glukoz tolerans bozukluğunu ifade etmektedir. Gestasyonel DM, genellikle gebelikle ilgili insülin antagonistik hormonlarının yükseldiği hamileliğin ikinci ya da üçüncü dönemlerinde ortaya çıkar ve gebe kadınların yaklaşık %2'sinde gelişir (Sherwin, 2000). Gestasyonel DM olgularının çoğunda, doğumdan sonra glukoz düzeni normale dönmektedir (Rottiers, 2003).

Hastalarda genellikle hafif ve asemptomatik hiperglisemi görülmesine rağmen, insülin tedavisi gerekebilir (Sherwin, 2000). ADA, gebeliğin sonlanmasından en az 6 hafta sonra glukoz toleransının; bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet veya normoglisemi olarak sınıflandırılmasını ve hastaların uzun dönem takibinin gerekli olduğunu vurgulamaktadır (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999). Doğumdan sonra her zaman olmamakla birlikte, genellikle glukoz toleransı normale döner. Buna rağmen bu hastaların %30-40'ında 5-10 yıl sonra tip 2 diyabet, ortaya çıkabilir (Sherwin, 2000).

1.2.4.4. Diabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Türleri

DM'un bazı formları beta hücre fonksiyonundaki genetik bozukluklarla ilgilidir. DM'un bu formları sıklıkla hipergliseminin erken yaşlarda (genellikle 25 yaşından önce) ortaya çıkması ile kendini göstermektedir. Bunlar, yetişkin insanların gençlikte ortaya çıkan diyabeti (Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)) olarak isimlendirilirler. Bu türde, bozulmuş insülin salgılanması ile birlikte insülinin çalışmasında bozukluk ya hiç yoktur ya da minimal düzeydedir (Clement ve ark., 1996). Günümüze kadar değişik kromozomlar üzerinde genetik bozukluklar saptanmıştır (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2008).

İnsülin aktivitesindeki genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan diğer bir tür ise reseptördeki mutasyonlarla ilişkili metabolik bozukluklar, hiperinsülinemi ile orta derecede hiperglisemiden ciddi DM'a kadar uzanmaktadır (Taylor, 1992).

Birçok genetik sendromda artan oranda ilerlemiş DM bulunur (Rimoin, 1976). Bunlar arasında Down sendromu, Kline-Felter's sendromu ve Turner's sendromunun kromozom bozuklukları vardır. Wolfrom sendromu, insülin eksikliği bilinen diyabet ve beta hücrelerinin bulunmaması ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur (Barret ve ark., 1995).

Diğer bir özel DM türü ise bazı virüslerin beta hücre harabiyeti yapması ile gelişir. Konjenital Rubella tanısı olan hastalarda DM meydana gelir (Forrest ve ark., 1988), ancak bu hastaların çoğunda Tip 1 DM'un karakteristik immün göstergeleri ve HLA'sı vardır. Ayrıca, koksaki virüs B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak virüsü diyabette belli olgulardan sorumlu tutulmaktadır (Pak, 1988).

Pankreasta hasara neden olan herhangi bir durum diyabete neden olabilir. Pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreatik karsinoma bu duruma neden olabilecek etkenler arasındadır (Cersosimo ve ark., 1991).

Büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin gibi hormonlar insülin aktivitesi üzerinde antagonist etki oluşturur. Bu hormonların fazla miktarda bulunması diyabete neden olabilir. Genellikle daha önceden insülin salınımında bozukluk olan bireylerde ortaya çıkan bu durum, bu hormonların seviyeleri normale döndüğünde ortadan kalkar (Berelowitz ve ark., 1996).

Birçok ilaç insülin salınımını bozabilmektedir. Tek başlarına diyabete neden olmayan bu ilaçlar, insülin direnci olan bireylerde diyabet oluşumunu hızlandırırlar.

Glukokortikoidler ve nikotinik asit gibi birçok ilaç insülin aktivitesini bozabilir (Pandit ve ark., 1993).

Ayrıca insülin reseptör antikoları diyabete neden olabilmektedir. Bu antikolar insülinin hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanarak, insülinin bu reseptörlere bağlanmasını engellerler. Ancak bazı durumlarda, bu antikolar reseptörlere bağlandıklarında insülin agonisti gibi davranarak hipoglisemiye neden olabilirler. İnsülin reseptör antikoları genellikle sistemik lupus eritematoz ve diğer bazı otoimmün bozuklukların bulunduğu bireylerde görülmektedir (Taylor, 1992).

1.2.5. Diabetes Mellitus Tanısı

DM tanısı; öykü, fizik muayene ve çeşitli fizyolojik durumlarda, plazma glukoz değerlerinin ölçülmesiyle konulmaktadır. DM tanı kriterleri şu şekildedir:

I. DM semptomları ve rastgele bir zamanda bakılan plazma glukozunun 200mg/dl veya daha yüksek bulunması

II. Açlık plazma glukozunun iki kez 126mg/dl veya üzerinde olması

III. Oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde bakılan plazma glukoz değerinin 200mg/dl veya üzerinde bulunması (Skyler, 2004; ADA, 2006; The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2008)

Genellikle DM'ta semptomlar (Çizelge 1.2) çok belirgin değildir ve hastayı rahatsız etmediğinden tanı konmasının gecikmesine neden olabilir. Farkına varılmayan hiperglisemi de organ ve sistemlerde hasar yapabilir (Codario, 2005). Tesadüfen teşhis edilen hastalarda tip 2 diyabet genellikle 4-7 yıl öncesinden başlamış fakat farkedilememiştir. Bu nedenle bir çok hastada teşhis esnasında

diyabetik retinopati, nöropati ya da nefropati gibi komplikasyonlar görülebilir (İmamoğlu ve Karşıdağ, 2005).

Çizelge 1.2. DM'ta görülen semptomlar (Skyler, 2004)

- Poliüri	- Halsizlik, çabuk yorulma
- Polifaji veya iştahsızlık	- Noktüri
- Ağız kuruluğu	- Açıklanamayan kilo kaybı
- Bulanık görme	- Tekrarlayan mantar enfeksiyonları
- İnatçı enfeksiyonlar	- Ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma
- Ciltteki yaraların, kesiklerin geç iyileşmesi	
- Polidipsi	

OGTT diyabetin tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilmemesi ve hastaların hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirmelere yol açabilir. OGTT sırasında birçok faktör, glukoz toleransına etki ederek hiperglisemik bir eğrinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Açlık plazma glukoz değerleri en az iki kez 140mg/dl'nin üzerinde ise diyabetin tanısı için OGTT gerekmez (Skyler, 2004).

ADA'ya göre DM'un en basit tanısı (Çizelge 1.3) açlık gliseminin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. ADA açlık plazma glukoz düzeyinde bir değişiklik yaparak ≥ 140 mg/dl yerine ≥ 126 mg/dl'lik glisemi düzeyini kabul etmiş ve 110 mg/dl ile 126mg/dl arasındaki değer için "bozulmuş açlık glukozu" adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir (ADA, 2006).

Çizelge 1.3. DM tanı kriterleri (Yenigün ve Ener, 2001; ADA, 2006)

Rastgele glukoz (+diyabet semptomları)	≥ 200 mg/dl
AKŞ (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥ 126 mg/dl
OGTT'de 2.saat kan şekeri	≥ 200 mg/dl

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

OGGT: Oral Glukoz Tolerans Testi

1.2.6. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM kronik ve ilerleyici bir hastalık olup seyri sırasında çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar Çizelge 1.4'te özetlenmiştir (Uysal, 2003; İmamoğlu ve Karşıdağ, 2005).

Çizelge 1.4. DM komplikasyonları

A.	<u>Akut metabolik komplikasyonları</u>
1.	Diyabetik ketoasidoz ve koma
2.	Hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma
3.	Laktik asidoz
4.	Hipoglisemi ve koması
B.	<u>Kronik Komplikasyonları</u>
a)	Mikrovasküler Komplikasyonlar
1.	Diyabetik nöropati
2.	Diyabetik nefropati
3.	Diyabetik retinopati
b)	Makrovasküler Komplikasyonlar
1.	Hipertansiyon
2.	Koroner kalp hastalığı
3.	Serebrovasküler hastalık
c)	Diğer Kronik Komplikasyonlar
1.	Diyabetik ayak
2.	Gastrointestinal problemler
3.	Seksüel fonksiyon bozuklukları
4.	Kemik ve mineral metabolizması bozuklukları
5.	Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

1.2.7. Diabetes Mellitus Tedavisi

T2DM tedavisinin başlıca hedefleri, diyabete özgü semptomların giderilmesi, akut metabolik kronik komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi ve hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesine yöneliktir. Mikrovasküler komplikasyonları önlemek için gerekli olan esas unsur glisemik kontrolü sağlamaktır. Dolayısıyla DM tedavisinde hedef, glisemik kontrol ve komplikasyonların önlenmesi veya durdurulmasıdır. Sıkı glisemik kontrolle birlikte, diyabete eşlik eden diğer metabolik bozuklukların da tedavi edilmesi gerekir (Kayaalp, 2009).

DM tedavisi, diyet ve tıbbi tedavi ile gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde üç genel hedef;

- I. Hastaları ketoasidoz ve hiperosmolar komadan korumak,
- II. Hiperglisemi semptomlarını (örn: poliüri) ve katabolizma semptomlarını (örn: yorgunluk, kilo kaybı, aşırı yemek yeme) önlemek,
- III. Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını gidermektir (Sobel ve Schneider, 2002).

Tip2DM'da hasta obez ise obezitenin yol açtığı insülin direncini azaltmak amacı ile günlük kalori ihtiyacının altında kalori vermek uygundur. Obez olmayan Tip 2 DM'lularda ise rejim listesi hastayı ideal vucüt ağırlığının altında tutacak şekilde düzenlenir.

İnsüline bağımlı DM'lularda ise hasta obez ve erişkin ise düşük kalorili diyet uygulanır. Büyüme çağında bir çocuk ise büyümesine engel olmayacak beslenme ve insülin rejimi ayarlanır. Yemeklerin zamanında verilmesi önemlidir. Sadece diyetle düzenleniyorsa ilaç tedavisine gerek duyulmaz (Kayaalp, 2009).

- DM'un tıbbi tedavisi;
- insülin ve/veya
 - antidiyabetik ilaçlarla yapılmaktadır.

- İnsülin

İnsülin, pankreas langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde üretilen ve salınan bir hormondur. İnsülin, birçok dokuda bulunan ve insüline yüksek afinite gösteren reseptörlerine geri dönüşlü olarak bağlanır. İnsüline biyolojik yanıtta değişiklik ya insülin için reseptör afinitesinin değişmesi ya da reseptörlerin total sayısındaki değişiklik sonucu ortaya çıkar. Reseptörlerin sayısındaki değişiklik, obezite ve kronik olarak yüksek insülin düzeylerine maruz kalınması sonucu oluşabilir. Her iki durumda da reseptörlerin azalmasından “downregulation fenomeni” sorumludur (Altan ve ark., 2000).

İnsülin, hedef organları farklı yollardan ve farklı derecelerde etkiler. Beslenme sırasında karaciğerde glukoz yapımını baskılayarak hücrelere glukoz girişini artırır. Duyarlı dokularda glukoz alımının azalması sonucu hiperglisemi oluşur. Bu metabolik bozukluğun sonucu olarak ya da enfeksiyon ve diğer akut hastalıklara bağlı olarak karşıt-düzenleyici hormonların (glukagon, kortizol, katekolamin, büyüme hormonu) salınımı artar. Bu durum hepatik glukoz üretimini ayrıca artırır (Campbell ve ark., 1988; Kayaalp, 2009).

Besinlerle vücuda giren glukozun %80-90'ı kaslarda kullanılır (DeFronzo, 1988; Olefsky ve Nolan, 1995). İnsülin, kas ve karaciğerdeki etkisinin yanı sıra yağ dokusunda da lipolizisi baskılar (DeFronzo, 1997). İnsülinin yağ dokusunda lipolizisi baskılamasının aksaması, tip 2 diyabette insülin direncinin ve glukoz tolerans bozukluğunun gelişmesi açısından önemli olabilir (Reaven, 1995). Yağ dokusunda trigliseridler, lipolizise uğrayarak gliserole ve serbest yağ asitlerine dönüşür. Gliserol, karaciğer tarafından glukoneogeneze kullanılır. Üretilen glukozun %2 kadarı gliserolden elde edilmektedir. Lipid ve glukoz oksidasyonu, birbiriyle ters

orantılıdır ve lipid oksidasyonunun artması, insülin direncinin artmasıyla sonuçlanır (DeFronzo, 1997). Bu nedenle, insülinin yağ dokusunda lipolizi inhibe edici etkinliği, plazma glukoz düzeylerinin fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmasında önemli bir rol oynar. İnsülinin normalde lipolizis üzerindeki baskılayıcı etkinliğinin ortadan kalkması diyabetik ketoasidoz ile sonuçlanmaktadır (Altan ve ark., 2000).

İnsülin sindirim enzimleriyle hidrolize olduğu için oral kullanılmaz. Pankreastan salgılanan insülin etkisi 30 dakikada başlar, 2-4 saat sonra maksimum seviyeye çıkar, etkisi 6-8 saat sürer. Geç etkili depo insülinler, hazırlanışında çinko ile beraber büyük moleküllü protein kullanılan insülinlerdir. Katılan proteinler etkinin uzamasını sağlarken insüline karşı antikor oluşumunu hızlandırır (Kayaalp, 2009).

1.2.8. Antidiyabetik İlaçlar

Antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilirler:

1. İnsülin salınımını uyaran ilaçlar (Sekretagoglar)

- Sülfonilüreler
- Meglitinidler (Glinidler)

2. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar (Sensitizerler, Duyarlılaştırıcılar)

- Biguanidler
- Tiyazolidindionlar

3. Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Glukoz emilimini yavaşlatan ilaçlar)

4. Peptid analogları

- İncretin-mimetikler
GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) analogları
GLP-1 analogları ve agonistleri
- Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri
- Amilin analogları

5. Aldoz-redüktaz inhibitörleri

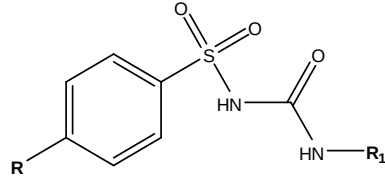
1- İnsülin Salınımını Uyarıcı İlaçlar (Sekretagoglar)

Sülfonilüreler

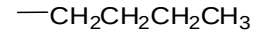
Sülfonilüreler (SU) (Çizelge 1.5) pankreastan insülin salgılanmasını arttırmak suretiyle etkilerini gösterirler. SU'ler pankreas beta hücre membranı üzerindeki SU reseptörüne bağlanarak ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederler. Böylece potasyumun hücre içinden hücre dışına çıkışı önlenerek hücre membranı depolarize olur. Bunun sonucu voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılarak hücre dışından kalsiyumun hücre içine girişi artar. Hücre içinde kalsiyum konsantrasyonunun artması beta hücresi içinde sentezlenmiş, salınıma hazır insülin granüllerinin hücre yüzeyine ulaşmasını ve dolaşıma geçmesini sağlar. Sonuç olarak, SU'ler esas olarak glukoz ve glukoz dışı (aminoasitler gibi) uyaranlara beta hücre cevabını arttırarak insülin salınımını uyarırlar. İnsülin salınımını arttırıcı etkileri kan glukoz konsantrasyonuna bağımlı değildir. Beta hücresi fonksiyon gören diyabetlilerde etkilidirler. İnsülin biyosentezinde bir artış yapmazlar (Remington, 2000; Legtenberg ve ark., 2001; McClenaghan ve ark., 2001; Oiknine ve Mooradian, 2003; Nikolac ve ark., 2009).

Bütün SU'ler karaciğerde metabolizmaya uğrar. Birinci kuşak SU'lerin metabolitleri böbrekle (Jurica ve ark., 2010), ikinci kuşak SU'lerin metabolitleri ise böbrek ve feçesle atılır (Perfetti ve Ahmad, 2000).

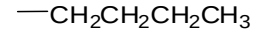
SU grubu ilaçlardan herhangi birinin seçimi, hastaya uygunluğuna, kullanım kolaylığına ve maliyet gibi faktörlere bağlıdır.

Çizelge 1.5. SU grubu oral antidiyabetik bileşikler.**Bileşik****R****R₁****1.KUŞAK SU**

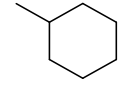
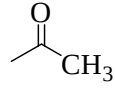
Karbutamid



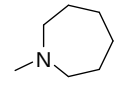
Tolbutamid



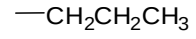
Asetohekzamid



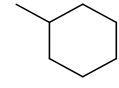
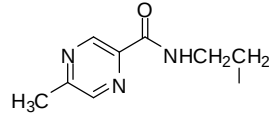
Tolazamid



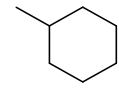
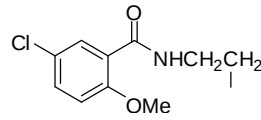
Klorpropamid

**2.KUŞAK SU**

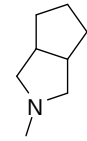
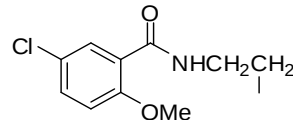
Glipizid



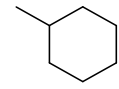
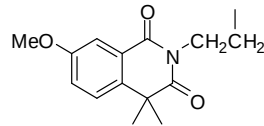
Gliburid



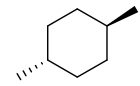
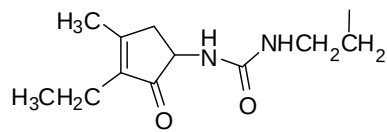
Gliklazid



Glikidon



Glimepid



Bu grup ilaçların hemen hemen hepsi kan şekerinde %60-70, HbA1c'de %1,5-2,0 azalma sağlarlar. Fakat zamanla ilaçların etkisinde bir azalma görülür (sekonder yanıtızsızlık) (Turfaner, 2007). SU'ler, başlangıçta tip 2 diyabetli hastaların %10-20'sinde etkisizdirler ve her yıl %5-7 hastada etkisiz olmaya başlarlar (Parker, 2002). 10 yıllık bir tedaviden sonra SU'ler ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'u tedaviye cevap vermemeye başlarlar (Oiknine ve Mooradian, 2003).

SU'lerin en önemli yan etkisi hipoglisemi (Parker, 2002; Szoke ve ark., 2006) ve kilo artışıdır (Emilien ve ark., 1999; Tahrani ve ark., 2010). Kilo artışı, zayıf olan yaşlı hastalar için arzu edilen bir etki olmasına rağmen SU tedavisinin belirgin yan etkisidir (Oiknine ve Mooradian, 2003). Diğer yan etkileri arasında asetaldehit metabolizmasının inhibisyonu, hematolojik anormallikler (hematolitik anemi, trombositopeni), allerjik reaksiyonlar (kaşıntı, eritema nodosum, ışığa hassasiyet), hepatotoksiste, uygun olmayan antidiüretik hormon (ADH) salınımı bulunmaktadır (Yılmaz, 1996; Azal, 2006).

SU'lerin kontrendikasyonları (Bailey ve Turner, 1996):

SU'lerin kullanılmaması gereken durumlar aşağıda görüldüğü gibi sıralanabilir.

- Mutlak kontrendikasyonlar:

- Tip 1 DM veya endojen insülin noksanlığı şüphesi
- İlaça karşı primer veya sekonder yanıtızsızlık
- Pankreasın tamamen tahrip olduğu durumlar, pankreatektomi
- Gebelik, laktasyon
- Prekoma, akut ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik koma
- Enfeksiyon esnasında metabolik dekompanseasyon gelişmesi
- Sülfonamid allerjisi
- Karaciğer ve böbrek yetersizliği
- Büyük cerrahi müdahaleler

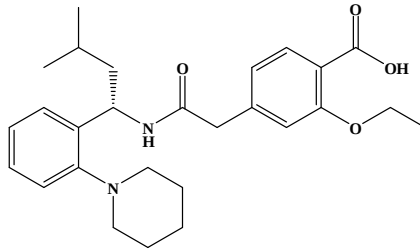
- Göreceli kontrendikasyonlar:

- Serebral yetersizlik (ateroskleroz, demans)
- Yüksek ateşli enfeksiyonlar esnasında
- Diyet, ileri yaş ve alkolizm nedeniyle uyumu düşük hastalarda
- SU'ye bağlı ciddi hipoglisemi öyküsü olanlarda
- SU tedavisine yanıtızsızlık

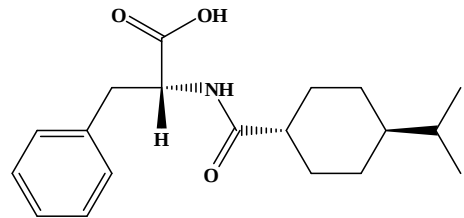
Meglitinidler (Glinidler)

Meglitinidler, SU yapısında olmayan fakat insülin salınımını uyarıcı (insülin salgılatıcı), kısa etkili, glukoz düşürücü ilaçlardır. Etki süreleri SU'lerden daha kısadır (Tahrani ve ark., 2010). Yemek sonrası/tokluk glukoz seviyesi kontrolünde en çok kullanılan gruptur (Reedy, 2002). Birinci faz insülin salınımını etkili bir şekilde düzeltirler (Li ve ark., 2009).

Bu ilaç grubunda benzoik asit türevi olan repaglinid (Formül 1.6) ve fenilalanin türevi olan nateglinid (Formül 1.7) bulunmaktadır. Meglitinidler, yapısal olarak SU'lerden farklıdır, ancak etki mekanizmaları benzerdir. Pankreas beta hücrelerinde ATP bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin salınımını artırırlar (McCulloch, 2004a).



Formül 1.6. Repaglinid



Formül 1.7. Nateglinid

İnsülin salınımını uyarıcı etkileri SU'lerden farklı olarak yalnızca glukoz varlığında mümkündür. Bu ilaçlar Tip 2 DM tedavisinde tek başına veya

metforminle kombine olarak kullanılırlar. Monoterapi veya metforminle birlikte kullanıldığında özellikle tokluk glukoz konsantrasyonlarını etkin şekilde düşürdüğü ve genel olarak glisemik kontrolü iyileştirdiği de saptanmıştır. Kombine kullanıldığında etkinliği daha fazladır. Meglitinidler, HbA1c seviyesini %0,5-2,0 oranında düşürürler (Fonseca ve Kulkarni, 2008). HbA1c değerlerindeki düşüş metforminle birlikte kullanılırsa daha fazla olmaktadır. Esas olarak karaciğerde metabolizmaya uğramaktadır. Repaglinid daha çok safra ile atılırken, Nateglinid böbreklerden atılmaktadır. Bu nedenle hafif veya orta derecede böbrek yetmezliğinde repaglinid kullanılabilirken nateglinid kullanılmamaktadır. Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonu bozuk hasta grubunda repaglinidin normal sağlıklı kişilere göre fazla hipoglisemi riski taşımadığı gösterilmiştir. Karaciğer hastalarında ve karaciğer yetmezliğinde ise repaglinid kullanılmamalıdır (Perfetti ve Ahmad, 2000).

Meglitinidler kısa etkilidirler. Öğünler arasında ve gece boyunca daha az oranda hipoglisemiye yol açabilirler. Özellikle tokluk hiperglisemisinde etkilidirler. SU'ler gibi kilo almaya neden olabilirler. Nateglinid daha kısa etkilidir. Yan etkileri açısından meglitinidlerin kullanımı sınırlandırılmıştır (Luna, 1999; Luna ve Feinglos, 2001; Black ve ark., 2007).

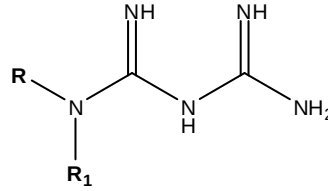
2-İnsülin duyarlılığını artıran-insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar (sensitizerler-duyarlaştırıcılar)

Biguanidler

İnsüline duyarlılığı artıran ilaçlardan olan biguanidler (Çizelge 1.6) oral antidiyabetik ilaçların ikinci büyük grubudur. Bu grup bileşiklerden günümüzde sadece metformin kullanımdadır (Harrigan ve ark., 2001; Parker, 2002). Buformin ve fenformin, ölümcül laktik asidoza neden olduğu için piyasadan kaldırılmıştır (Dykens ve ark., 2008).

Metformin, günümüzde DM tedavisinde en çok kullanılan antihiperglisemik ilaçtır. Diyabetli hastalarda yüksek plazma glukoz düzeyini normal değere düşürür, fakat normalin altına indirmez (Brunmair ve ark., 2004). Metforminin moleküler etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, karaciğer glukoz yapımını azalttığı ve periferik dokularda insülin duyarlılığını ve insülin etkisini arttırdığı, bunlara ek olarak bağırsaklarda glukoz emilimini azalttığı belirtilmektedir. İnsülin salınımı üzerine etkisi yoktur (Bailey, 1992; 1996; McCulloch, 2004b).

Çizelge 1.6. Biguanid grubu oral antidiyabetik bileşikler



BİLEŞİK	R	R ₁
Metformin	—CH ₃	—CH ₃
Buformin	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
Fenformin		-H

Metformin, özellikle tip 2 diyabet ile birlikte hipertansiyon veya hiperlipidemisi olan obez ve obez olmayan tip 2 diyabet hastalarında, serum lipid düzeyine olumlu etkilere sahiptir. Metforminin açlık trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyini yükselttiği, HbA1c düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise kan basıncını düşürmesinin yanısıra fibrinolitik aktiviteyi artırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle, özellikle kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Metformin, yemek esnasında alınmalıdır (Inzucchi ve ark., 1998; Hundal ve ark., 2000; Reddy ve ark., 2000).

Metformin esas olarak ince barsaktan emilir. Biyoyararlanımı %50-60 kadardır. Alınmasından 1-2 saat sonra plazmada maksimum düzeye ulaşır. Yarı ömrü 1,5-2 saattir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Birçok dokuda eşit dağılırken karaciğer, böbrek, tükürük bezleri ve bağırsak duvarındaki konsantrasyonu çok yüksektir. Alınmasından 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yolu ile %90 oranında vücuttan atılır (Inzucchi ve ark., 1998; Hundal ve ark., 2000; Reddy ve ark., 2000).

Metforminin yan etkileri arasında; gastrointestinal irritasyon, kramp, diyare, ağızda metalik tat bırakma, B-12 vitamin eksikliği, laktik asidoz, konjestif kalp yetmezliği, kronik pulmoner hastalık ve periferik damar hastalığı bulunmaktadır (Berelowitz ve Eugene, 1996).

Metforminin kontrendikasyonları (Bailey ve ark., 1996; Berelowitz ve Eugene, 1996; Riddle, 1999; Reddy ve ark., 2000)

Metformin kullanılmaması gereken durumlar aşağıda görüldüğü gibi sıralanabilir:

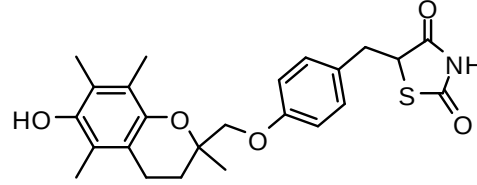
- | | |
|-------------------------------|---|
| - Renal fonksiyon bozukluğu | - Laktik asidoz öyküsü |
| - Hepatik fonksiyon bozukluğu | - Kardiyovasküler kollaps, akut miyokard infarktüs, şok |
| - Ağır akciğer hastalığı | - Ketonemi ve ketonüri |
| - Kalp yetmezliği | - Gebelik ve laktasyon |
| - Kronik alkolizm | |

Tiyazolidindionlar

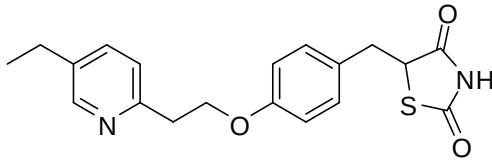
2,4-Tiyazolidindionlar (2,4-TZD), nispeten yeni oral antidiyabetik ilaç grubudur ve “Glitazonlar” olarak da adlandırılmaktadır (Uwaifo ve Ratner, 2007).

2,4-TZD grubu ilaçlar, karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kaslarda glukoz kullanımını artırır, ayrıca kas ve karaciğerde insülin hassasiyetini artırır. Bu grubun

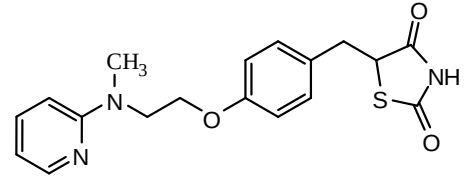
ilk ilacı olan troglitazon (Formül 1.8), ciddi hepatotoksisite ve ölüme yol açması nedeniyle klinik kullanımdan çekilmiştir. Günümüzde pioglitazon (Formül 1.9) ve roziglitazon (Formül 1.10), tedavi de kullanılan 2,4-TZD grubu ilaçlardır (Bloom ve Cruthclow, 2008).



Formül 1.8. Troglitazon



Formül 1.9. Pioglitazon



Formül 1.10. Rosiglitazon

2,4-TZD'lar, etkilerini peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama (peroksisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ)'ya bağlanarak gösterirler (Lee ve ark., 2005, Thareja ve ark., 2010). 2,4-TZD'lar, insülin varlığında kas ve yağ dokusunda glukoz alımını, glukoz taşıyıcı GLUT-1 ve GLUT-4 reseptör düzeyini, insülin sinyalini, glikojen sentez aktivitesini arttırırken, serbest yağ asitlerini, trigliserid klirensini, hepatik glukoneojenezisi ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)'yı azaltırlar. Preadipositlerin adipositlere dönüşümünü arttırarak adipoz dokuyu yeniden yapılandırır (Yu ve ark., 2008).

2,4-TZD'ların sadece glisemik kontrol üzerinde değil, lipid profili, arteriyel tansiyon ve inflamasyon üzerindeki olumlu etkileri de düşünüldüğünde, diyabetlilerde tek başına veya kombine olarak kullanılabilmesi mümkün olabilmektedir (Diamant ve ark., 2003). Ancak, özellikle 'tiyazolidindion-insülin' kombinasyonunda kalp yetmezliği sıklığını arttırabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Azal, 2006) .

2,4-TZD'lar günde bir veya iki kez alınırlar. Açlık ve tokluk kan şekerini düşürürler ve HbA_{1c} seviyesinde %1-2 oranında düşüş sağlarlar. Tek ilaç olarak

kullanıldıklarında hipoglisemiye sebep olmazlar. Kilo artışı ve ödem yaptıkları için 2,4-TZD kullanan hastaların tükettikleri kalori miktarını düşürmeleri ve sıvı retansiyonunu azaltmak için sodyum alımını azaltmaları tavsiye edilmelidir (Chia Lee ve ark., 2008; Fonseca ve Kulkarni, 2008).

Bugüne kadar 2,4-TZD grubu bileşiklerle ilgili çok ciddi hepatotoksisite ve ölümler belirtilmemişse de potansiyel olarak hepatotoksisite yapabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. 2,4-TZD’lerin kilo almaya neden olabildiği, ödem yaptığı belirtilmektedir (Riddle, 1999; Reddy ve ark., 2000; Luna, 2001; Zinman, 2001; Nesto ve ark., 2003). Plazma hacminin artması konjestif kalp yetmezliğine sebep olmaktadır. Bu yüzden 2,4-TZD’lar kalp yetmezliği olanlarda kontrendikedir. 2,4-TZD’lar, kan basıncını ve lipid düzeylerini düşürürler, fibrinolizisi artırır, endotelial fonksiyonu geliştirirler, vasküler inflamasyonu azaltırlar (Oiknine ve Mooradian, 2003). 2,4-TZD tedavisi başlanan hastaların karaciğer fonksiyonları tedavinin ilk 3-6 ayında düzenli olarak izlenmelidir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise 2,4-TZD kullanılmamalıdır (Reedy, 2002).

Tiyazolidindion türevlerinin kontrendikasyonları (Riddle, 1999; Reddy ve ark., 2000; Luna, 2001; Zinman, 2001; Nesto ve ark., 2003)

TZD’lerin kullanılmaması gereken durumlar aşağıda görüldüğü gibi sıralanabilir.

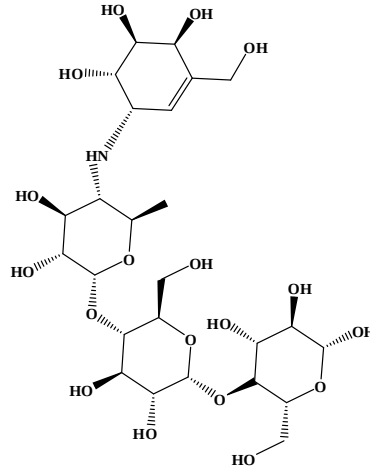
- Alanin amino transferaz enzim düzeyi 2.5’tan yüksek olanlarda
- Konjestif kalp yetmezliği olduğu durumlarda
- Kronik ağır böbrek yetmezliği bulunan vakalarda ve
- Gebelik ve emzirme durumunda

3- Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Glukoz emilimini yavaşlatan ilaçlar)

Alfa glukozidaz inhibitörleri, ince bağırsaktaki alfa glukozidaz enzimini bloke etmek suretiyle karbohidratların emilimini geciktirirler (Fonseca ve Kulkarni, 2008).

Alfa-glukozidaz enzimleri sukraz, maltaz, izomaltaz ve glukoamilazdır. Alfa-glukozidaz inhibitörleri bu enzimleri yarışmalı olarak baskırlar ve karbohidrat absorpsiyonunu ve emilimini geciktirirler. Böylece tokluk sonrası glisemiye etkirlir. Tip 2 DM yanında Tip 1 DM’lu hastalarda da benzer etkileri gösterilmiştir. Hipoglisemi riskinde artış yapmazlar (Beyhan, 2006).

Akarboz (Formül 1.11) bağırsakta bulunan alfa-glukozidaz enzimlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır.



Formül 1.11. Akarboz

Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek başına, gerekse sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde %1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur (Rosak, 2002; Oiknine ve Mooradian, 2003; Fonseca ve Kulkarni, 2008; Neumiller ve Setter, 2009).

Alfa glukozidaz inhibitörleri böbrek, karaciğer ve herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı olanlar tarafından kullanılmamalıdır. Yan etkileri, abdominal distansiyon, abdominal kramplar, bağırsakta gaz birikmesi, diyare ve karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselmedir (Beyhan, 2006; Fonseca ve Kulkarni, 2008).

Alfa-glukozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları (Beyhan, 2006)

Alfa-glukozidaz inhibitörlerinin kullanılmaması gerektiği durumlar aşağıda görüldüğü gibi sıralanabilir:

- Gebelik ve emzirme durumu
- Ağır gastrointestinal hastalıklar
- İlacı aşırı duyarlılık
- Malabsorbsiyon
- Siroz
- Parsiyal barsak tıkanması

4- Peptid Analogları

İnkretin-mimetikler

İnkretin hormonları ince bağırsakta üretilen, oral glukoz alımından sonra insülin salgılanmasını artıran peptid hormonlardır (Hardikar, 2004; Holst ve Gromada, 2004; Kaushal ve ark., 2006). İnkretinlerin pankreas üzerindeki etkisinin başlıca iki inkretin hormon aracılığıyla gerçekleştiğine inanılmaktadır:

- 1-Glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (gastrik inhibitör peptid; GIP),
- 2-Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)(Holst ve Gromada, 2004).

İlk izole edilen inkretin, mide asidini inhibe ettiği için gastrik inhibitör polipeptid (gastric inhibitory polypeptide (GIP)) olarak adlandırılmıştır. Daha sonrasında GIP molekülünün, insülinotropik ve kan şekeri düzenleme etkisinin daha baskın, gastrik inhibitör etkisinin ise daha zayıf olduğu anlaşılmıştır. Bu keşif sonrası molekülün ismi glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) olarak değiştirilmiştir. Sonraki çalışmalar ile gastro

intestinal sistemden birden fazla inkretin salgılandığı saptanmıştır. İntestinal bölgeden salgılanan en önemli inkretinin glukagon benzeri peptid-1 (glucagon-like peptide (GLP-1)) olduğu görülmüştür (Baggio ve Drucker, 2007; Ükinç ve ark., 2007). Tip 2 diyabetli hastalarda, inkretinlerin etkisi bozulmuştur (Baggio ve Drucker, 2007).

GIP Analogları, tanımlanan ilk inkretinlerdir. Domuz bağırsak ekstresinden saflaştırılmıştır. Gastrik asit salınımı üzerine zayıf etkisi vardır, fakat güçlü insülinotropik etkiye sahiptir. Enteral glukoz, lipidler ve besinlerin sindirim ürünleri tarafından konsantrasyona bağımlı şekilde artar (Verspohl, 2009). Biyoaktif formda duodenum ve jejunumun K-hücrelerinden salgılanır. 42 adet aminoasitten oluşan bir peptiddir. GLP-1'den farklı olarak alfa-hücrelerinden glukagon salınımının inhibisyonu ve mide boşalması üzerinde etkisi yoktur (Tahrani ve ark., 2010). Yarı ömrü çok kısadır. Salındıktan kısa süre sonra dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından inaktive edilir (McIntosh ve ark., 2005).

Glukagon benzeri peptid analogları ve agonistleri, ince bağırsak distalindeki L-hücrelerinden salınan inkretin hormonlarıdır. Pankreas alfa hücrelerinden, glukagon salınımını inhibe eder, insülin salgılanmasını uyarır ve glukoz bağımlı insülin duyarlılığını artırıcı fonksiyona sahiptir (King, 2008). Yemek sonrası mide boşalmasını ve asit salgılanmasını inhibe eder. GLP-1'in biyolojik yarı ömrü çok kısadır (Sherr ve ark., 2009). GLP-1, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enzimi tarafından hızla inaktive edilir. Bu sebeple son zamanlarda tip 2 diyabet tedavisi için GLP-1 mimetikleri ve DPP-4 inhibitörlerinin geliştirilmesi yönündeki çalışmalarda hızlı bir artış olmuştur (Jain ve Saraf, 2010).

GLP-1 hızla inaktif hale geldiği için sadece sürekli infüzyon şeklinde kullanılabilmektedir (Nielsen ve Baron, 2003). Kabul edilebilir farmakokinetik profile sahip olan, kimyasal olarak değişiklik yapılmış daha dayanıklı peptidler geliştirilmiştir. Bu peptidler araştırılırken, GLP-1 bilgi bankasındaki bilinen yapılarla

karşılaştırılmıştır. Eksendin-4 (36 aminoasit) bir kertenkelede (Gila monsterin tükürük bezi zehiri) keşfedilmiştir ve GLP-1 ‘den daha stabil ve daha az hızla yıkıldığı gözlenmiştir (Eng ve ark., 1992; Raufman, 1996). Eksendin-4 (sentetik; eksenatid (Formül 1.12)) belli bir genden kopyalanarak elde edilmesine rağmen, memeli GLP-1’i ile aminoasit dizininde %53 oranında örtüşür (Chen ve Drucker, 1997). Eksendin-4, GLP-1 ‘den 5-10 kat kadar yüksek etkinliğe sahiptir.

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-
Met-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-
Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

Formül 1.12. Eksenatid

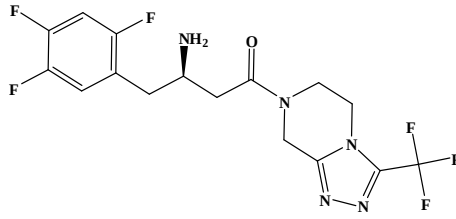
Eksenatid, bir GLP-1 agonisti olarak, pankreatik GLP-1 reseptörlerine bağlanır ve doğal olarak oluşan GLP-1’in etkilerini taklit ederek, glukoz homeostazını geliştirir; glukoz-bağımlı insülin salgılanmasını stimüle eder (Egan ve ark., 2002; Kolterman ve ark., 2005), ilk faz insülin salınımını düzeltir (Fineman ve ark., 2003; Quddusi ve ark., 2003; Fehse ve ark., 2005), mide boşalmasının gecikmesini sağlar ve gıda alımını azaltır (Kolterman ve ark., 2005; Blase ve ark., 2005).

Eksenatid’in genellikle en çok belirtilen yan etkisi mide bulantısıdır (%45-51; plasebo %7-23), bu etki de zamanla kaybolmaktadır. Aç bırakılan deneklerde bu yan etki, daha açıktır ve muhtemelen direkt merkezi etkisinden kaynaklanmaktadır. Hastaların %10’undan daha fazlasında görülen diğer yan etkiler ise diyare (%12.8) ve kusmadır (%12.8). Mide bulantısının etiyolojisi tam olarak açık değildir, fakat kısmen mide boşalmasının gecikmesiyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Mide bulantısı, eksenatid tarafından indüklenen kilo kaybının esas nedeni değildir, çünkü kilo kaybı ve bulantı süreçleri arasında hiçbir bağıntı yoktur (DeFronzo ve ark., 2005; Kendall ve ark., 2005).

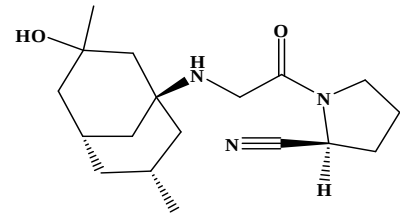
Kontrendikasyonları ketoasidoz ve böbrek yetmezliğidir. Çok yakın dönemde umut verici etkileri olduğu iddia edildi ise de eksenatid tip 1 diyabetiklerde kullanılmamalıdır. Akut pankreatit yaptığı bildirilmiştir (Verspohl, 2009).

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri

Bu grupta sitagliptin (Formül 1.13) ve vildagliptin (Formül 1.14) bulunmaktadır. Ülkemizde sitagliptin kullanıma girmiştir.



Formül 1.13. Sitagliptin



Formül 1.14. Vildagliptin

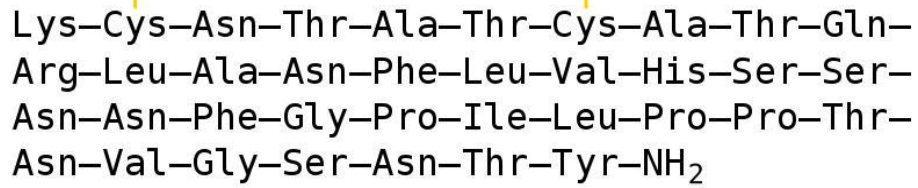
İnkretin hormonları olan GIP ve GLP-1, DPP-4 enzimi tarafından hızlı bir şekilde bozulmaya uğrar (Tahrani ve ark., 2010). DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enziminin proteolitik aktivitesini inhibe ederek doğal inkretinler olan GIP ve GLP-1'in biyoaktivitelerini uzatırlar (Gilbert ve Pratley, 2009).

DPP-4 inhibitörleri HbA1c seviyesinde %0,5-1,1 düşüş sağlar. Hipoglisemi ve kilo artışı yapmazlar. DPP-4 inhibitörleri tek ilaç olarak veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanılır. Ağızdan alınan, aktif, güvenilir, yüksek oranda tolere edilebilir ilaçlardır (Halimi, 2008).

Bu grup bileşiklerin DPP-4 enzime seçici olmamaları, uzun dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyon riskini artırmaktadır.

Amilin Analogları

Amilin, 37 aminoasitten oluşan bir polipeptid olup insülinle birlikte salınır. 1986'da ilk olarak tanımlanmasından sonra, amilinle ilgili bilgiler hızla artmış ve klinik uygulamaya geçilmiştir. Amilin, hayvanlarda glukoz düzenleyici ve nöroendokrin bir hormon olarak tanınmış; ancak insan fizyolojisindeki rolü bu kadar iyi tanımlanmamıştır. Bir amilin analogu olan pramlintid (Formül 1.15), geliştirilerek günümüzde diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (Schmitz ve ark., 2004).



Formül 1.15. Pramlintid

Yemeklerden sonra insülinle beraber salgılanır. Glukagon salınımını azaltarak ve mide boşalmasını yavaşlatarak kan glukoz seviyesini düşürür (Davis, 2007). Yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetliler ve yemek saatlerinde insülin kullanarak yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 1 diyabetliler için onaylanmıştır (Neumiller ve Setter, 2009). Amilin, özellikle postprandiyal dönemde, mide boşalmasını geciktirerek ve glukagon salınımını inhibe ederek glukoz homeostazında anlamlı bir rol oynar. Amilin öncüsü pro adacık amiloid polipeptidinin düzenlenmesindeki bir bozukluk, amiloid birikimine yol açabilir; ancak bunun, tip 2 diyabette primer mi yoksa sekonder bir olay mı olduğu henüz bilinmemektedir. Pramlintid, tip 1 ve insülinle tedavi edilen tip 2 diyabette tedavi edici bir bileşik olarak değerlendirilmekte olup glikozile hemoglobin düzeylerinden de anlaşıldığı gibi, glisemik kontrol üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Akut olarak verildiğinde tokluk hissi oluşturduğundan; kronik kullanımı kilo kaybına yol açabilir (Schmitz ve ark., 2004).

5- Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

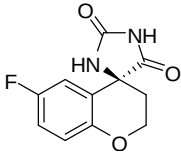
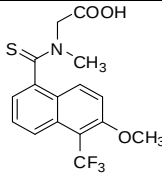
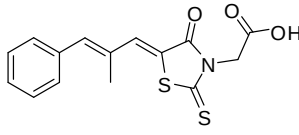
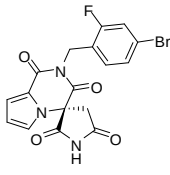
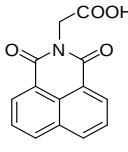
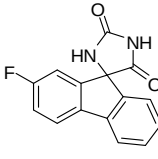
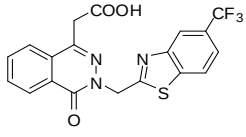
Diyabetli hastalar, uzun vadede nefropati, nöropati, retinopati, ateroskleroz gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi riski altındadırlar. Bu komplikasyonların klinik sonucu olarak alt ekstremitte amputasyonları, ileri derecede böbrek yetmezliği ve görme kaybı meydana gelir. Halen bu diyabetik komplikasyonlar için uygun spesifik bir tedavi yoktur. Metabolik yaklaşım, aldoz redüktaz enzimi inhibitörleriyle, poliol yolunun ilk basamağında, diyabetik dokulara aşırı glukoz akışını kontrol etmektir. Aldoz redüktaz enzimi, poliol yolunun en önemli enzimidir ve glukozu sorbitole dönüştürür. Toksik olan sorbitol hücre zarını geçemez ve hücre içinde birikerek doku hasarına sebep olur (Sambasivarao ve ark., 2006). Hücreler arası sorbitol birikimi hücre içi elektrolit dengesizliği, Na-K ATPaz bozukluğuna yol açar. Bunu bazal membran kalınlaşması doğal olarak da hücre ölümü izler. Normal kan şekeri değerlerinde poliol yolağı çok az veya hiç aktivite göstermez (Maccari ve ark., 2010).

Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri, özellikle böbrek, periferik sinirler ve göz merceği gibi dokularda sorbitol birikimini baskılamak için geliştirilmiştir. Ağız yoluyla kullanılan aldoz redüktaz enzim inhibitörleri (Çizelge 1.7), kimyasal olarak iki ana grupta toplanmıştır:

- siklik imidler (çoğunlukla hidantoinler, örnek: Sorbinil)
- karboksilik asitler (örnek: Tolrestat, Epalrestat)

Karboksilik asitler *in vitro* ortamda çok aktif olmalarına rağmen *in vivo* ortamda siklik imidlerden daha az aktiviteye sahiptirler. Ancak günümüzde tedavide kullanılan bir aldoz redüktaz enzim inhibitörü bulunmamaktadır (Dündar ve Evcimen, 2006).

Çizelge 1.7. Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri

			
Sorbinil	Tolrestat	Epalrestat	
			
Ranirestat	Alrestatin	Alconil	Zopolrestat

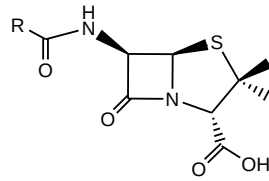
Bu tez çalışması kapsamında sentezi tasarlanan “Tiyazolil tiyazolidindion” bileşikleri;

- **Tiyazol** ve

- **2,4-Tiyazolidindion** halkası taşımakta olduğundan bu yapılar detayları ile incelenecektir:

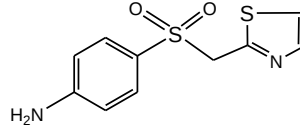
1.2.9. TİYAZOLLER

Tiyazolidindion halinde olmak üzere, penisilinlerin ana halka sisteminde yer almaktadır. Penisilinler (Formül 1.16), betalaktam ve tiyazolidin halkalarını içeren bir 6-aminopenisilanik asid (6-APA) türevi olan güçlü antibakteriyal etkili ve düşük toksisiteli betalaktam grubu antibiyotiktir. 6-APA, bakterilerin ve mantarların oluşturduğu amidaz ile penisilinlerin amid bağından hidroliz reaksiyonu ile ayrılır (Chen ve Heal, 2008).



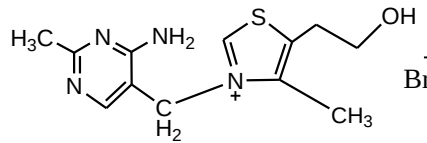
Formül 1.16. Penisilinlerin genel formülü

Ayrıca antibakteriyal sülfonamidlerden sülfatiazol (Formül 1.17)'ün yapısında da tiyazol halkası bulunmaktadır.



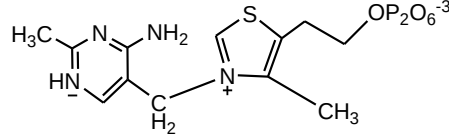
Formül 1.17. Sülfatiazol

Tiyazol halkası, vitamin B1 (tiyamin) (Formül 1.18)'in etkiden sorumlu ana halkasını oluşturur. Tiyamin suda çözünen ve vücutta depo edilebilen bir vitamindir. Tiyamin, vücutta piruvat oksidasyonunda ve ilgili metabolik yollarda görev alan enzimlerde kofaktör olarak rol oynar (Gardian ve ark., 1999).



Formül 1.18. Vitamin B1 (tiyamin)

Tiyamin pirofosfat (TPP) (Formül 1.19), pirüvik asidi asetil-CoA'ya dönüştüren pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin dekarboksilaz kısmının bir koenzimidir. Tiyamin eksikliği gebelik, laktasyon ve tirotoksikoz gibi özel durumlarla ilişkili olarak gelişebilir (Wilson, 1994).



TPP

Formül 1.19. Tiyamin pirofosfat

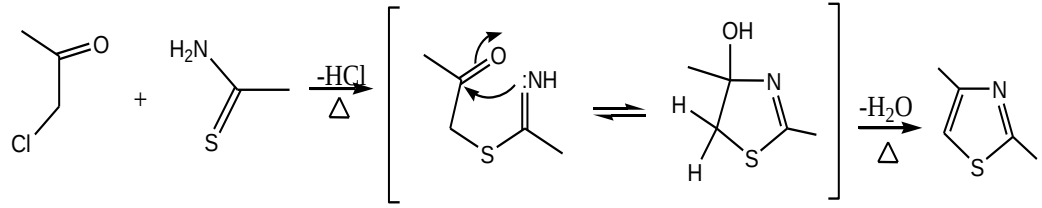
B1 vitamininin aktif formu olan tiyamin pirofosfat, bir çok kimyasal reaksiyonda, özellikle karbohidrat metabolizmasında kofaktör olarak rol oynamaktadır. Sinir iletiminde önemli fonksiyonu vardır. Eksikliğinde piruvat ve laktat birikimi olur, nöronlarda ve Schwann hücrelerinde enerji metabolizması bozulur. Sonuçta B1 vitamininin eksiklik düzeyine bağlı olarak periferik sinirlerde harabiyet ile nöropati (kuru beriberi) ve konjestif kalp yetmezliği (yaş beriberi) gelişir (Bradley ve Walton, 1974).

Aynı zamanda B1 vitamini olarak da adlandırılan tiyaminin eksikliğinde ortaya çıkan en tipik klinik tablo Wernicke-Korsakoff sendromudur (McCormick ve ark., 1994). Eksiklik durumunda ayrıca kardiyak ve periferik sinir sistemini değişik oranlarda etkileyen bir tablo olan beriberi de gelişebilmektedir (Adams ve ark., 1997). Çok katı bir zayıflama diyeti uygulamasına bağlı tiyamin eksikliği sonucu geliştiği düşünülen çeşitli metabolik bozukluklara ve nadiren nörolojik komplikasyonlara neden olur (Sotaniemi ve ark., 1984).

1.2.9.1. Sübstitüe Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi

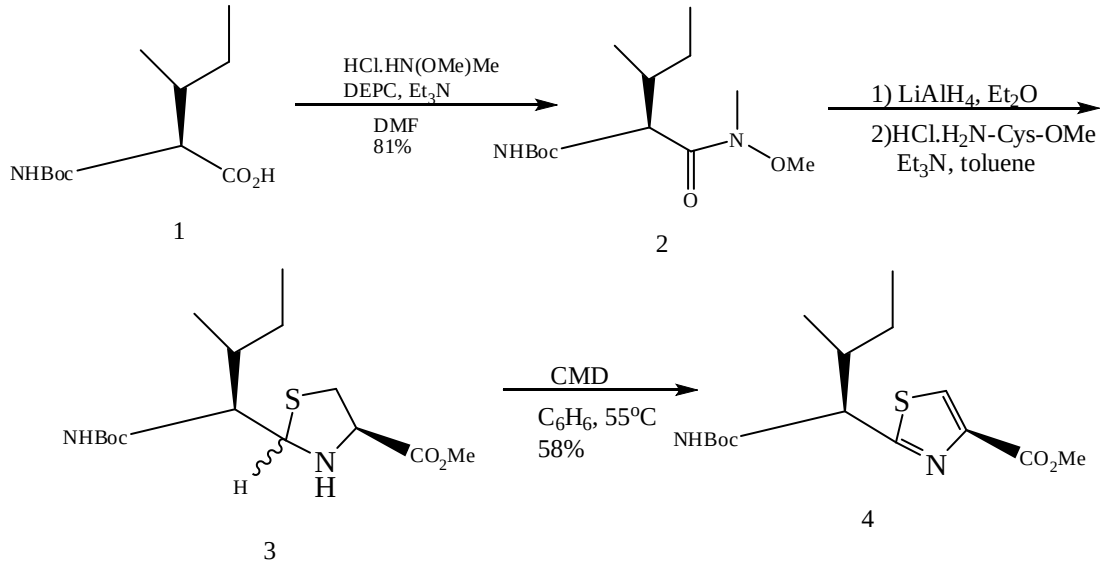
1) 2. ve 4. Numaralı Konumdan 2,4-Disübstitüe Tiyazol Bileşikleri

a) Genel olarak, α -halojeno-karbonil bileşiklerinin tiyoamitle reaksiyonuyla tiyazol türevleri elde edilebilir (Denklem 1.1) (Qiao ve ark., 2001; Ikemoto ve ark., 2003).



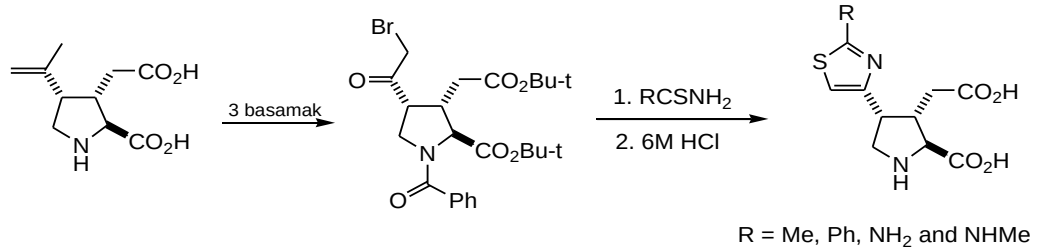
Denklem 1.1. α -Halojenli-karbonil bileşiklerinden hareketle tiyazol sentezi

b) 2. ve 4. numaralı konumdan sübstitüe tiyazol'un (4) sentezinde, sübstitüe tiyazolidinin tiyazole dönüşmesi için mangandioksit (CMD) kullanılmıştır (Denklem 1.2). Dietil fosforosiyaniat (DEPC, $(\text{EtO})_2 \text{P}(\text{O})\text{CN}$) kullanılarak, *N,O*-dimetilhidroksil amin ile (*S*)-Boc-izolözin (1)'nin bağlanması %81 verimle amidi (2) oluşturmuştur. Sistein metil ester ile sonuç aldehidin kondensasyonunu takip eden amidin (2) lityum alüminyum hidrür ile redüksiyonu %69 verimle tiyazolidini (3) vermektedir. Tiyazolidinin (3) sonraki CMD oksidasyonu ile, tiyazol halkasının α -kiral merkezinde epimerizasyon olmadan %58 verimle tiyazol bileşiği (4) elde edilmiştir (Denklem 1.2) (Yokokawa ve ark., 2001; Chen ve Heal, 2008).



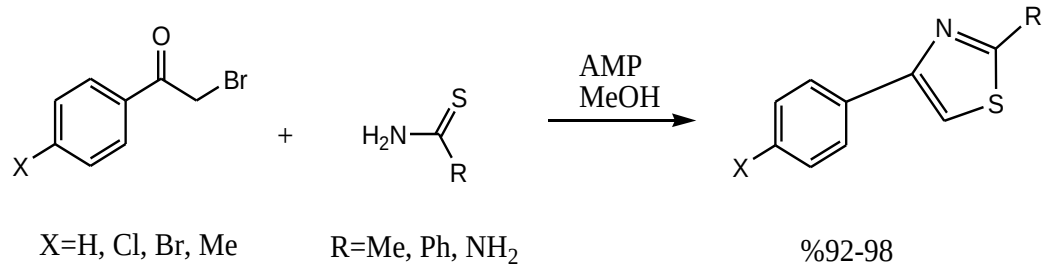
Denklem 1.2. Mangandioksid kullanımı ile 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol sentezi

c) C-4 Tiyazol kainoid analogları, kainik asitten sentez edilebilmektedir (Denklem 1.3) (Baldwin, 2000).



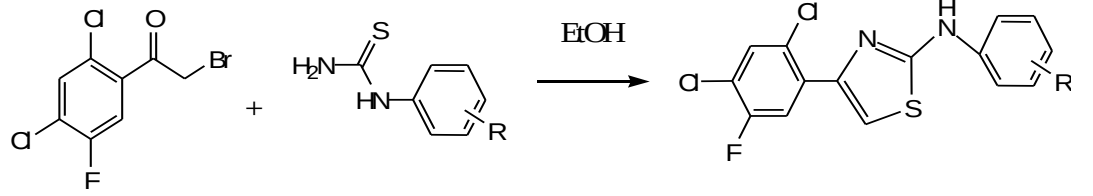
Denklem 1.3. C-4 tiyazol kainoid analogları sentezi

d) Fenilaçilbromür ve tiyoamit veya tiyoüre karışımı ile metanol içerisinde, katalizör olarak amonyum-12-molibdofosfat [AMP], (NH₄)₃[PMo₁₂O₄₀] kullanılarak yüksek verimle tiyazol ve amino tiyazol sentez edilebilmektedir (Denklem 1.4) (Das ve ark., 2006).



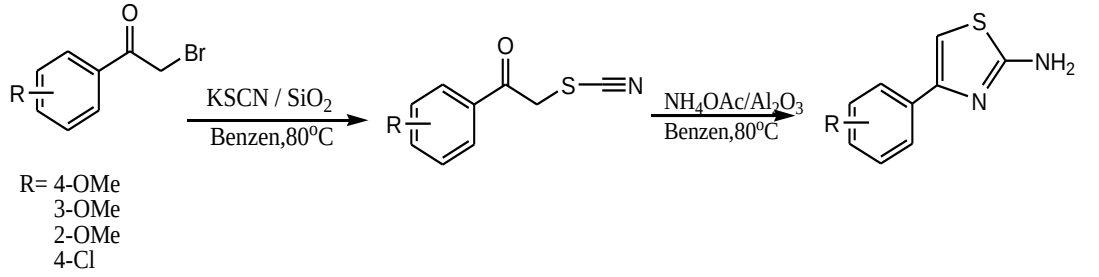
Denklem 1.4. Amonyum-12-molibdofosfat kullanımı ile 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi.

e) Süstitüe tiyoüre, 2,4-dikloro-5-florofenaçil bromür ile etanol içinde reaksiyona sokularak 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol bileşiği elde edilebilmektedir (Denklem 1.5) (Holla ve ark., 2003).



Denklem 1.5. Süstitüe tiyoüre ve substitute florofenaçil bromürden hareketle 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol sentezi

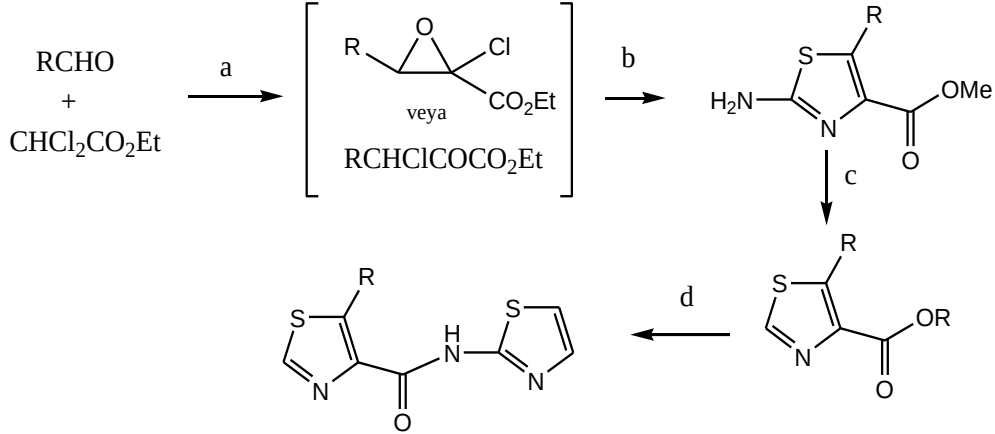
f) 2-Aminotiyazol analogu bileşik, amonyum asetatla birlikte alüminyum oksit varlığında, 2-tiyosiyanoasetofenonun siklizasyonundan elde edilebilmektedir (Denklem 1.6) (Chen ve Heal, 2008).



Denklem 1.6. 2-Aminotiyazol analogu sentezi

2) 4,5-Disübstitüe Tiyazol Bileşikleri

4,5-disübstitüe bileşik, aldehit ve etil dikloroasetat'ın reaksiyonu ile elde edilen 5-alkil-sübstitüe-tiyazol-4-karboksilik asitin, 2-amino tiyazol ile disikloheksilkarbodiimid (DCC) varlığında, dimetilformamit (DMF) içinde kondensasyonu ile elde edilmektedir (Denklem 1.7) (Chen ve Heal, 2008).

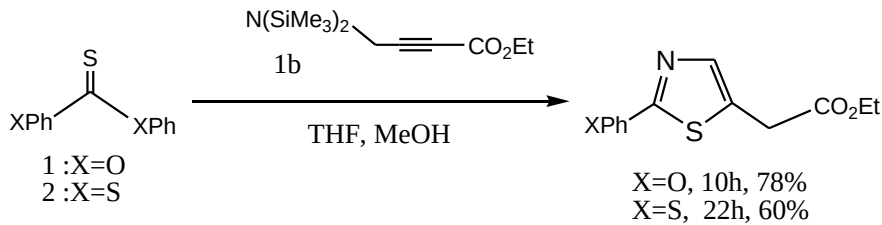


(a) NaOMe, Et₂O; (b) NH₂CSNH₂, MeOH, ısı; (c) NaNO₂, H₃PO₂; (d) 2-aminotiyazol, DCC, HOBt, DMF.

Denklem 1.7. Aldehit ve etil dikloroasetattan hareketle 4,5-Disübstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi

3) 2, 5-Disübstitüe Tiyazol Bileşikleri

o,o-Difenil karbanotiyoat ve difenil karbanotritiyoat bileşikleri, aminle (**1b**) reaksiyona sokulduğunda sentezi istenen tiyazol iyi bir verimle elde edilmiştir. Söz konusu bileşiğin sentezi, molekül içi tiya-Michael sikloizomerizasyon yöntemini takiben N-desilasyon, tiyoaçılasyon / oksitiyoaçılasyon / tiyotiyoaçılasyon gibi reaksiyonlar sonunda gerçekleştirilmiştir (Denklem 1.8) (Chen ve Heal, 2008).



Denklem 1.8. Karbanotiyoat veya karbanotritiyoat bileşiklerinden hareketle 2. ve 5. konumdan sübstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi

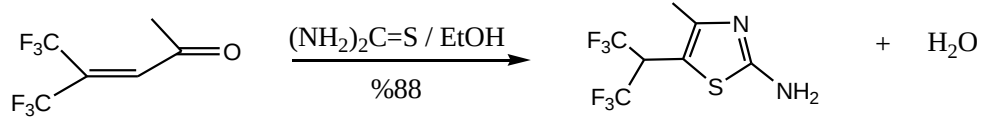
4) 2,4,5- Trisübstitüe Tiyazol Bileşikleri

a) 2,4-Dikloro-tiyazol-5-karbaldehit bileşiği, 2,4-TZD'nin POCl_3 ve DMF varlığında, Vilsmeier formilasyonu reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Denklem 1.9) (Athmani ve Iddon, 1992).



Denklem 1.9. Vilsmeier formilasyonu ile 2., 4. ve 5. konumdan sübstitüe tiyazol bileşiklerinin sentezi

b) 5,5,5-Trifloro-4-triflorometil-pent-3-en-2-on bileşiği, etanol içerisinde tiyüre ile reaksiyona sokulduğunda %88 verimle 5-(1,1,1,3,3,3-hekzaflüoropropan-2-il)-4-metiltiyazol-2-amin elde edilebilmektedir (Denklem 1.10) (Boyer ve ark., 2006).

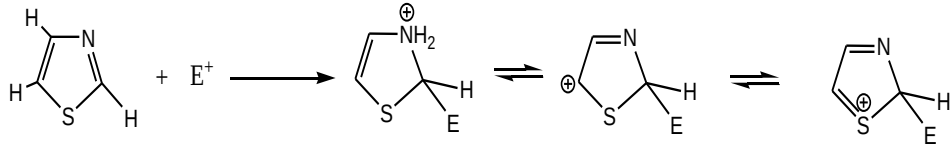


Denklem 1.10. 5-(1,1,1,3,3,3-Hekzaflüoropropan-2-il)-4-metiltiyazol-2-amin sentezi

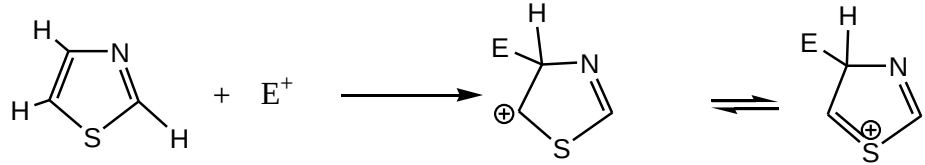
1.2.9.2. Tiyazollerin Kimyasal Reaksiyonları

1) Elektrofilik Reaksiyonları

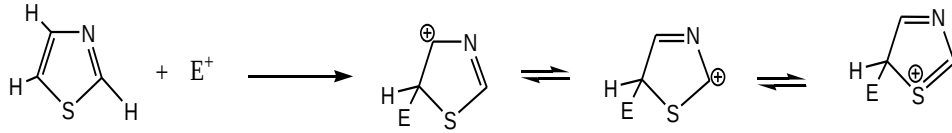
Tiyazol halkasının 2,4 ve 5 numaralı konumları elektrofilik reaktifler bağlanabilir (Şema 1.2, 1.3 ve 1.4).



Şema 1.2. 2 Numaralı karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans



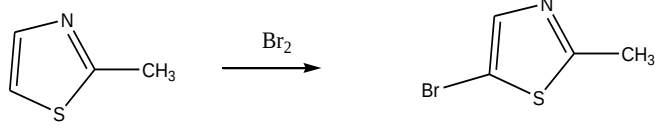
Şema 1.3. 4 Numaralı karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans



Şema 1.4. 5 Numaralı karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans

2-numaralı konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanmasının rezonans formülünde N^+ çok kararsız olduğundan bu şekildeki bir bağlanma, dolayısıyla C2'de süstitüsyon gerçekleşmez. Halkanın daha çok 4.numaralı ve 5. numaralı konumdaki karbon atomların elektrofili ile bağlanması ve süstitüsyon mümkün olmaktadır (<http://www.cem.msu.edu/~reusch/VirtualText/heterocy.htm>).

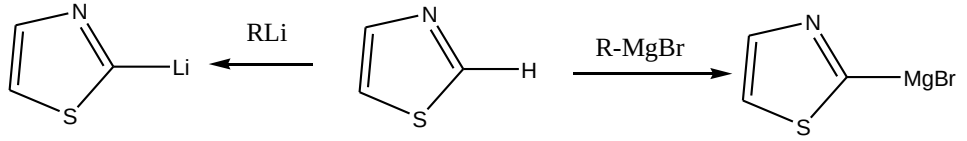
5-Numaralı konumda elektrofilik süstitüsyon rxn bir, örneği olan, bromlama reaksiyonunda 2 numaralı konumda metil grubu gibi aktive edici bir grup bulunmalıdır (Denklem 1.11) (http://en.wikipedia.org/wiki/Thiazole#_note-org).



Denklem 1.11. Tiyazol halkasına elektrofilik süstitüsyon

2. Nükleofilik Reaksiyonları

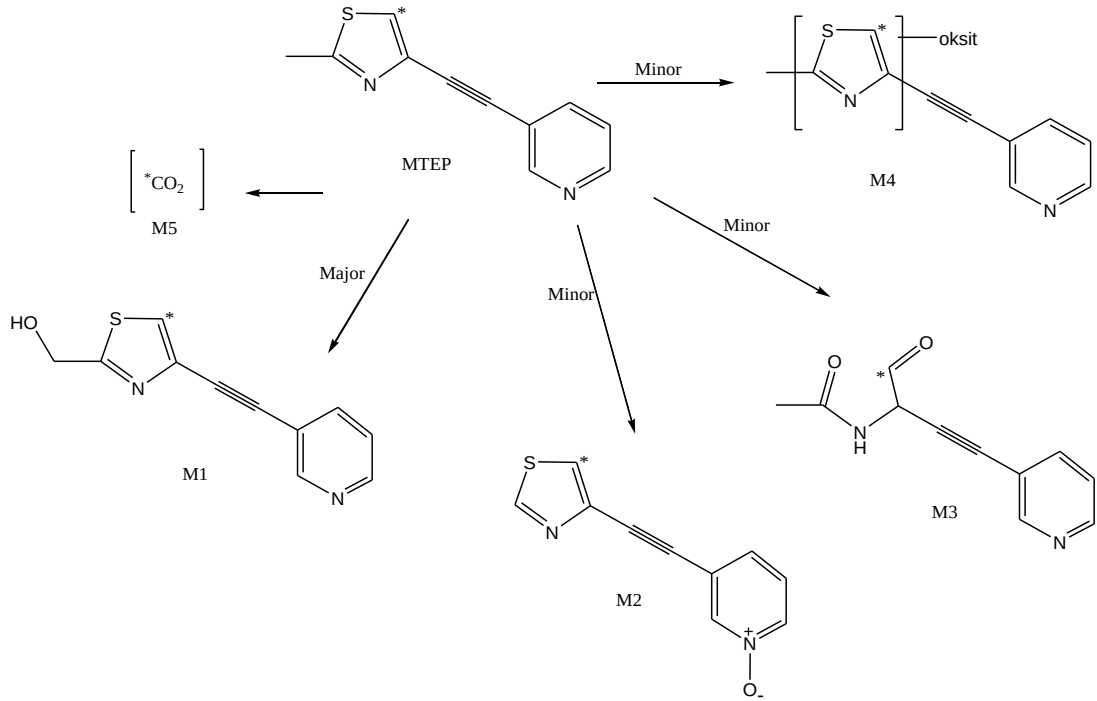
Alkil lityum (R-Li), tiyazolün iki hidrojenini alarak anyon haline dönüştürmektedir. Grignard reaktifleri ve organolityum bileşikleri, tiyazolün C-2 hidrojeni ile yer değiştirmektedir (Denklem 1.12) (Chen ve Heal, 2008).



Denklem 1.12. Tiyazol halkasına nükleofilik süstitüsyon

1.2.9.3. Tiyazol Türevi Bileşiklerin Metabolizması

mGluR5 antagonisti olan 3-[(2-metil-1,3-tiyazol-4-il)etnil]-piridin (MTEP)'in, hidroksimetil (**M1**), piridin-N-oksit (**M2**), asetamid / aldehyd molekülüne açılan yeni bir halka (**M3**) ve tahmini olarak tanımlanan tiyazol oksit (**M4**) ve karbondioksit (**M5**) metabolitlerinin olduğu gösterilmiştir (Şema 1.5) (Green ve ark., 2006). MTEP ile yapılan metabolizma çalışmalarından yola çıkarak tiyazollerin, tiyazol halkasının 5.numaralı konumundan oksidasyona ve sonrasında S1-C5 atomları arasından halka açılması uğrayarak metabolizmaya uğradığı söylenebilir.



Şema 1.5. Tiyazol türevi bileşiklerin metabolizması

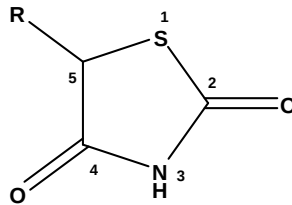
1.2.9.4. Tiyazollerin Biyolojik Etkileri

Tiyazollerin, **antienfamatuvlar** (Wilson ve ark., 2001), **nöroleptik** (Jaen ve ark., 1990), **antibakteriyal** (Wilson ve ark., 2001; Ceylan-Ünlüsoy ve ark., 2006), **antifungal** (Wilson ve ark., 2001; Ceylan-Ünlüsoy ve ark., 2006), **antimikrobiyal** (Karegoudar ve ark., 2008; Bozdağ-Dündar ve ark., 2007), **antidiyabetik** (Bozdağ-Dündar ve ark., 1997; 2006; 2008), **antitümöral** (Andreani ve ark., 2008), **aldoz redüktaz enzim inhibitörü** (Bozdağ-Dündar ve ark., 2007; 2008), **antioksidan** (Bozdağ-Dündar ve ark., 2009), **herbisidal** (Andreani ve ark., 1996), **histamin H3 antagonisti** (Walczynski ve ark., 2005), **kardiyodepresan aktivite** (Budriesi ve ark., 2008), **sodyum kanal inhibitörü** (Tyagarajan ve ark., 2010) aktiviteleri görölmüştür.

1.2.10. TİYAZOLİDİNDİONLAR

2,4-Tiyazolidindionlar (2,4-TZD), nispeten yeni oral antidiyabetik ilaç grubudur ve “Glitazonlar” olarak da adlandırılmaktadır (Uwaifo ve Ratner, 2007). 2,4-TZD’lerin antihiperglisemik potansiyelleri siglitazonun bulunmasıyla keşfedilmiştir. 2,4-TZD’lerin prototipi olarak kabul edilen siglitazon, diyabetik deney hayvanlarında insülin salgılanmasını doğrudan uyarmadan insülin aktivitesini artırarak antidiyabetik etkinlik göstermiştir, ancak tedavi alanına girememiştir (Parker, 2002). FDA tarafından 1997 yılında ilk onayı alan 2,4-TZD bileşiği troglitazon, 3 yıl sonunda ağır karaciğer toksisitesine yol açması nedeniyle Mart 2000’de tedaviden geri çekilmiştir (Harrigan ve ark., 2001; Doucet, 2005; Bloom ve Crutchlow, 2008). Roziglitazon ve pioglitazon, bu grubun halen diyabet tedavisinde kullanılan iki ilacıdır.

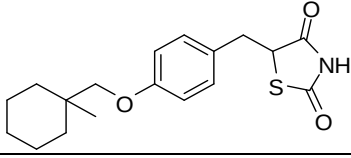
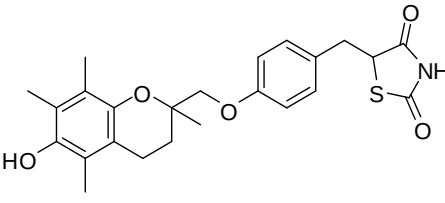
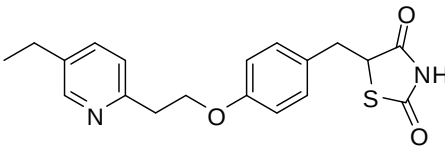
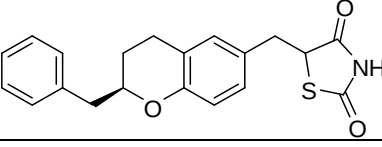
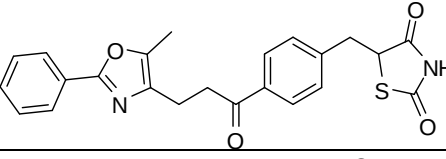
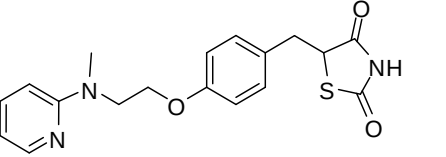
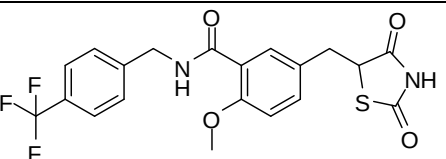
İnsülin direnci, tip 2 diyabetin patojenezinde ve şiddetlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Obezite, insülin direncinin en yaygın sebebidir. Diyabet tedavisinde birincil hedef, obezite ile ilişkili olan insülin direncinin azaltılmasıdır (Takamura ve ark., 2001). 1980’li yıllardan beri üzerinde çalışılan 2,4-TZD halka sistemi içeren güçlü hipoglisemik etki gösteren bileşikler, tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncini azaltan, glukoz atılımını artıran, plazma glukoz düzeyini azaltan, insüline duyarlılığı artıran bileşiklerin bir sınıfı olarak tanımlanmaktadır (Strumvoll ve Haring, 2002). Tiyazolidindion sınıfı bu oral antidiyabetik ilaçlar genel yapı olarak 2,4-TZD halkasına sahiptirler (Formül 1.20). Bu ilaçlarda etkiden sorumlu grubun 2,4-TZD halkası olduğu, 2,4-TZD halkasının 5.numaralı konumundan yapılan süstitüsyonların ise bileşiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini belirlediği belirtilmektedir (Fürnsinn ve Waldhausl, 2002).



Formül 1.20. 2,4-Tiyazolidindion (2,4-TZD)’ların genel yapısı

2,4-TZD'lar, pankreastan insülin salgılanmasını artırmadan çizgili kas, yağ dokusu ve karaciğerde insülin etkisini artırarak insülin direncini düşürürler (Harrigan ve ark., 2001; Ratner, 2001; Reedy, 2002). Periferel dokularda özellikle çizgili kas dokusunda glukoz alımını ve kullanımını artırırılar (Reedy, 2002). Tedavide kullanılan ve klinikte değeriendirilen 2,4-TZD grubu antidiyabetik bileşikler Çizelge 1.8'de gösterilmiştir (Parker, 2002).

Çizelge 1.8. Tedavide kullanılan ve klinikte değeriendirilen 2,4-TZD grubu oral antidiyabetik bileşikler

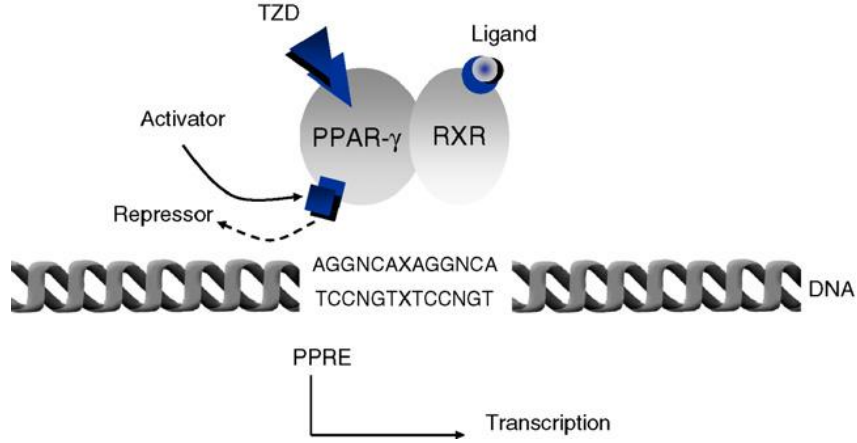
Jenerik adı (Firma kodu)	Kimyasal yapısı	Firma adı	Klinik aşama
Siglitazon (ADD-3878)		Takeda	Çalışmalar devam etmedi
Troglitazon (CS-045)		Sankyo	1997'de tedaviye girdi, 2000'de piyasadan geri çekildi
Pioglitazon (ADD-4833)		Takeda	1999'da tedaviye girdi
Englitazon (CP-68722)		Pfizer	Çalışmalar devam etmedi
Darglitazon (CP-86325)		Pfizer	Çalışmalar devam etmedi
Rozigitazon (BRL-49653)		Smith Kline-Beecham	1999'da tedaviye girdi
(KRP-297)		Kyorin	Çalışmalar devam etmedi

1.2.10.1. 2,4-TZD'ların Etki Mekanizması

2,4-TZD'lar, glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan insüline duyarlı genlerin transkripsiyonunu artıran “peroksizom proliferatörünü aktive eden reseptör-gama (PPAR γ)”nın agonistidirler (Rosak, 2002). PPAR γ 'ya yüksek afinite ile bağlanırlar ve PPAR γ 'yı aktive ederler (Emilien ve ark., 1999; Reedy, 2002).

PPAR; retinoik asit reseptörleri, tiroid hormon reseptörleri ve diğer steroid hormon nükleer reseptörlerini de içeren nükleer reseptörlerin bir alt ailesidir (Chen ve ark., 2006). Her biri ayrı genler tarafından kodlanan, ayrı dokularda dağılım gösteren ve ayrı ligandlara özgüllük gösteren PPAR- α , PPAR- β/δ , ve PPAR- γ olmak üzere alt tipleri mevcuttur. Bunlar arasında bugüne kadar en kapsamlı şekilde PPAR γ tanımlanmıştır (Gélinas ve ark., 2007). PPAR γ büyük ölçüde, insülin etkisi için önemli olan iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda dağılmıştır. PPAR γ , glukoz üretimini, taşınmasını ve kullanımını kontrol eden genlerin, aktivasyonu yoluyla insülin duyarlılığını geliştirerek glisemik kontrolü iyileştirir (Yu ve ark., 2008). PPAR γ , karbohidrat ve lipid metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir. Endojen olarak, doğal uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, lipid hidroperoksitleri ve çeşitli eikozanoidler, özellikle prostaglandin J₂ metabolitleri tarafından aktive edilir. 2,4-TZD'lar, PPAR γ için sentetik ligandlardır (Chen ve ark., 2006).

2,4-TZD'lar, PPAR γ 'ya bağlandıktan sonra, PPAR γ ve retinoik asit reseptörü peroksizom proliferatör cevap elementlerinin DNA transkripsiyonunu sağlayan, aktivatörü çalıştıran makromoleküler bir kompleks oluşturur (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. 2,4-TZD'ların PPAR γ aktivasyonu ile gerçekleşen etki mekanizması (Elte ve Brickle, 2007)

PPAR γ genellikle yağ dokusunda bulunmaktadır. Adiposit farklılaşması ve lipid metabolizmasında yer alan genleri kontrol etmektedir. 2,4-TZD'lar, adipoz dokunun, insüline duyarlılığı büyük adipositlerden daha fazla olan küçük adipositlere ayrışmasını ve böylece kan dolaşımına daha az serbest yağ asiti, daha fazla adinopektin, daha az tümör nekrozu faktörü alfa (tumor necrosis factor alpha (TNF α)), resistin ve leptin salınmasını sağlar. Bu durum, iskelet kasında glukoz alımının artmasına, hepatik glukoz üretiminin düşmesine ve adipoz dokuda yağ depolanmasının artmasına neden olmaktadır. Bu sebeple yağ dokusunun, 2,4-TZD'ların ana etki yeri olduğu sanılmaktadır (Elte ve Blicklé, 2007).

Serbest yağ asitleri (free fatty acid (FFA)), periferik dokularda insülin etkisini inhibe ederek insülin direncine katkıda bulunurlar. 2,4-TZD grubu ilaçlar, FFA'in adipoz doku tarafından tutulmasını ve insülin-aracılı FFA mobilizasyonunun inhibisyonunu artırır. Ayrıca kaslarda ve olgunlaşmamış adipozitlerde glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu arttırabilirler. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)'nın insülin direncinde önemli bir aracı olduğu bilinmektedir. 2,4-TZD grubu bileşikler TNF- α 'nın etkilerini antagonize ederler. 2,4-TZD, insanda kas ve diğer dokularda glukoz kullanımını arttırarak insüline duyarlılığı düzeltir. Daha az oranda da hepatik glukoz üretimini baskıladıkları bildirilmiştir. 2,4-TZD tedavisi ile serum insülin ve FFA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. (Elte ve Blicklé, 2007)

Hücre yüzeyinde glukoz taşıyıcısı-4 (glucose transporter-4 (GLUT-4)) düzeyinin düşük olmasının insülin direncinin gelişmesinde birincil genetik sebep olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle GLUT-4 transkripsiyonunun artması bu direncin aşılmasına yardımcı olmaktadır (Malinowski ve Bolesta, 2000). 2,4-TZD'ların PPAR γ 'yı uyarıcı etkileri dışında diğer bir etki mekanizması da glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4'ün sentezini ve dağılımını artırmalarıdır. Böylece hücre yüzeyine GLUT-4 göçü sonucu hücre içine glukoz girişi gerçekleşmektedir (Schaalan ve ark., 2009).

2,4-TZD'ların Tedavide Kullanımı

2,4-TZD'lar, hiperinsülinemi ve insülin direncinin birlikte görüldüğü tip 2 diyabette kullanılır, tip 1 diyabette kullanılmazlar. Diyet ve egzersizle kontrol altına alınamayan veya metformin ile yeterli glukoz kontrolünün sağlanamadığı vakalarda tek başlarına kullanılabilirler (Chia Lee ve ark., 2008). Aynı zamanda sülfonilüreler ya da metformin ile yeterli cevap alınamamışsa onlara eklenebilirler. Bu şekilde kombine tedavi özellikle obez hastalarda tercih edilmektedir (Kayaalp, 2009). Genellikle iyi tolere edilirler ve yaşlı diyabetliler için öncelikle tercih edilirler (Ratner, 2001).

2,4-TZD'lar günde bir veya iki kez alınırlar. Açlık ve tokluk kan şekerini düşürürler. HbA_{1c} seviyesinde %1-2 oranında düşme sağlarlar. Tek ilaç olarak kullanıldıklarında hipoglisemiye sebep olmazlar. Kilo artışı ve ödem yaptıkları için 2,4-TZD kullanan hastaların tükettikleri kalori miktarını düşürmeleri ve sıvı retansiyonunu azaltmak için sodyum alımını azaltmaları tavsiye edilmelidir (Chia Lee ve ark., 2008; Fonseca ve Kulkarni, 2008).

2,4-TZD kullanımı ile PPAR γ etkinliğinin artması, yağ depolanmasını artırmak suretiyle kilo artışına sebep olmaktadır. Bu durumda insülin direnci gelişecektir. Dolayısıyla belirli bir vücut ağırlığı düzeyinden sonra, 2,4-TZD'ların terapötik etkisinin, tersine çevrilmesi beklenmektedir (Kayaalp, 2009). Ayrıca 2,4-

TZD'lar, vücutta plazma hacmini artırdıkları için kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır (Oiknine ve Mooradian, 2003).

2,4-TZD tedavisi başlanan hastaların karaciğer fonksiyonları, tedavinin ilk 3-6 ayında düzenli olarak izlenmelidir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise 2,4-TZD'lar kullanılmamalıdır (Reedy, 2002).

1.2.10.2. 2,4-TZD'lerin Sentez Yöntemleri

Bu grup bileşikler üç ayrı yöntemle sentez edilebilmektedir:

I- 2,4-TZD halka sistemi sentez edildikten sonra bu halkanın uygun molekül bölümleri ile süstitüsüonu

a) 2,4-TZD halkasının sentezi

b) Süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

II- Doğrudan uygun süstitüent bölümlerini içeren 2,4-TZD halkasını taşıyan bileşiklerin sentezi

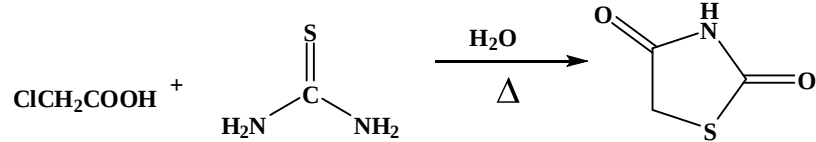
III- Diğerleri

I-a. 2,4-TZD halkasının sentezi

Günümüze kadar yapılan çeşitli araştırmalarda 2,4-diokso-1,3-tiyazolidin, aminoformil-tiyoglikolikasit-laktamı veya hardal asetik asiti olarak da adlandırılan (Beilstein, 27 233) 2,4-TZD halkasının sentezi için önerilen yöntemler başlangıç maddelerine göre 3 grupta incelenmiştir.

YÖNTEM-1: Tiyoüre ve kloroasetik asit'ten hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

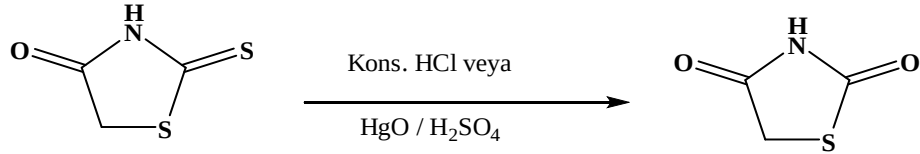
Tiyoüre ve kloroasetik asit, su içerisinde ısıtıldığında 2,4-TZD'yi oluşturmaktadır (Denklem 1.13) (Kanolt, 1907; Goes ve ark., 1991; Amorim ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; De Lima ve ark., 1994).



Denklem 1.13. Tiyoüre ve kloroasetik asitten hareketle 2,4-TZD sentezi

YÖNTEM-2: Rodanin'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

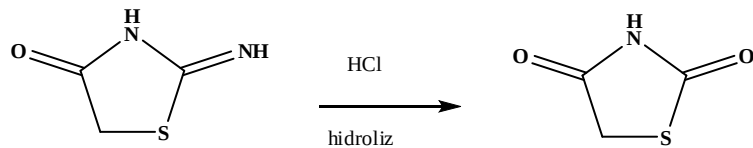
Rodanin, konsantre HCl (Beilstein, 27 233) veya HgO / H₂SO₄ (Labouta ve ark., 1987) ile ısıtıldığında 2,4-TZD'yi oluşturmaktadır (Denklem 1.14).



Denklem 1.14. Rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi

YÖNTEM-3: Psödotiyohidantoin'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

4-Okso-2-imino-tiyazolidin veya izotiyohidantoin olarak da adlandırılan psödotiyohidantoin (Beilstein, 27 233), hidroklorik asitli sulu ortamda ile ısıtıldığında 2,4-TZD'yi (Denklem 1.15) oluşturmaktadır.



Denklem 1.15. Psödotiyohidantoininden hareketle 2,4-TZD sentezi

I-b. Sübstütü 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Çeşitli etki profili olan 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri için günümüze kadar değişik yöntemler önerilmiştir. Bunlar arasında, 2,4-TZD halkası sentezlendikten sonra farklı yöntemlerle;

A- 3 Numaralı konumdan sübstütü 2,4-TZD bileşikleri veya 3-Sübstütü 2,4-TZD bileşikleri

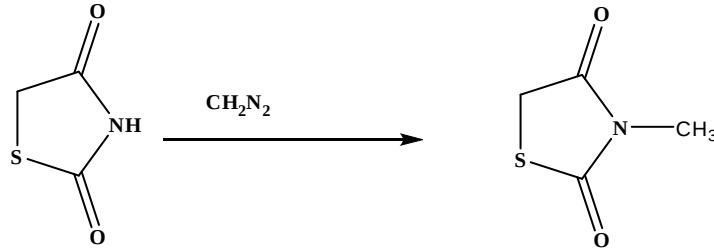
B- 5 Konumdan sübstütü 2,4-TZD bileşikleri ve

C- 3 ve 5 Numaralı konumdan 3,5-disübstütü 2,4-TZD bileşikleri elde edilebilmektedir. Bu bileşiklere göre sübstütü 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi üç grup altında incelenebilecektir.

A- 3. Konumdan sübstütü 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

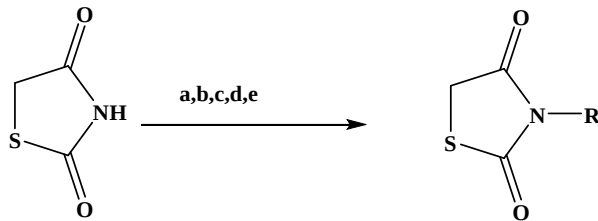
Azot atomu üzerinden sübstütü edilmiş 2,4-TZD bileşikleri, 2,4-TZD halkasının;

1) Diazometanla (Denklem 1.16) verdiği reaksiyon sonucunda (Lo ve Shropshire, 1957) N-metil-2,4-TZD elde edilmektedir.



Denklem 1.16. 3 Numaralı konumdan metilli 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

2) Alkil ve/veya açıl halojenürlerle (Denklem 1.17) reaksiyonuyla da alkil ve açilli türevleri elde edilebilir:



Denklem 1.17. Alkil ve/veya açıl halojenürlerle 3 Numaralı konumdan sübstütü 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

a- sodyum metanolat varlığında muamele edilmesiyle (Bradsher ve ark., 1956; Lo ve Shropshire, 1957),

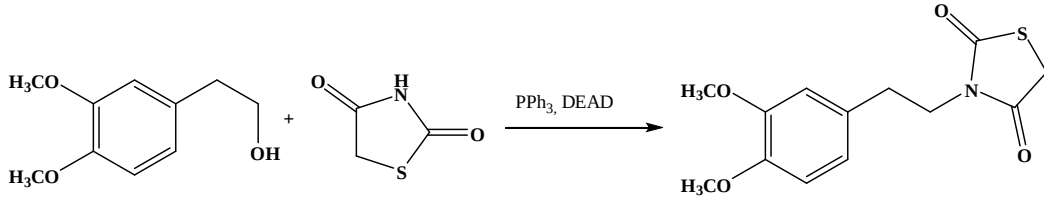
b- gümüş tuzları varlığında 2,4-TZD'nin reaksiyonuyla (Lo ve Shropshire, 1957),

c- 2,4-TZD'nin etanol içinde KOH ile muamele edilmesiyle elde edilen potasyum tuzunun, DMF içindeki reaksiyonuyla (Lo ve Shropshire, 1957; Rida ve ark., 1985),

d- susuz K_2CO_3 varlığında, DMF içinde 2,4-TZD'nin reaksiyonuyla (Sohda ve ark., 1984),

e- NaOH veya KOH'un %50 etanol:su karışımı içinde 2,4-TZD'nin reaksiyonuyla (Goes ve ark., 1991; Amorim ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; De Lima ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995; Costa ve ark., 1995) N-alkil veya N açıl türevleri elde edilmektedir.

3) 3,4-Dimetoksifenetilalkol ve 2,4-TZD, PPh_3 (trifenilfosfin) / DEAD (dietilazodikarboksilat) ile $20^\circ C$ 'de karıştırıldığında, 3. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir (Denklem 1.18) (Collado ve ark., 1997).



Denklem 1.18. Süstitüe alkollerle 3. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

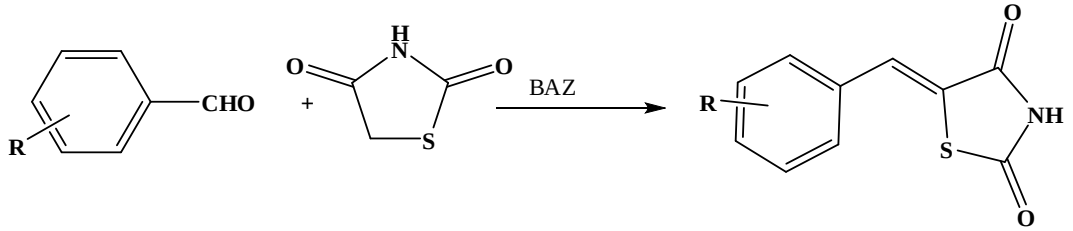
B- 5-Süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Bu grup bileşikler dört ayrı yöntemle sentez edilebilmektedirler:

1) Knoevenagel kondenzasyonu ile 5-süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri

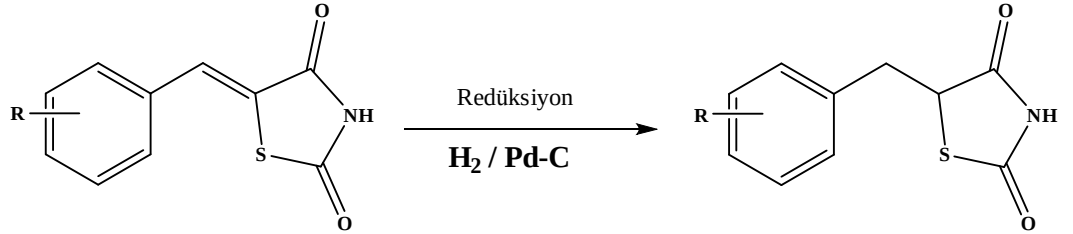
5-Süstitüe 2,4-TZD bileşikleri 2,4-TZD halkasının, süstitüe aromatik aldehitlerle katalitik miktarda, sodyum asetat varlığında asetik asit içinde $140-150^\circ C$ 'de ısıtılarak (Eshba ve Salama, 1985); sodyum asetat varlığında $140-190$

°C’de ısıtılarak (Clarck ve ark., 1991); piperidin (Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; DeNanteuil ve ark., 1995; Hulin ve ark., 1996) veya pirolidin (Momose ve ark., 1991) varlığında etanol içinde ısıtılarak; piperidinyum asetat (Cantello ve ark., 1994) veya piperidinyum benzoat (Cantello ve ark., 1994; Lohray ve ark., 1998) varlığında toluen içinde ısıtılarak; pirolidin varlığında toluen içinde ısıtılarak (Andreani ve ark., 1996) veya pirolidin varlığında asetonitril içinde ısıtılarak (Stille ve ark., 1996) kenetlenme reaksiyonunu takiben (Denklem 1.19) elde edilmektedir.



Denklem 1.19. Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile 5-süstitüe 2,4-TZD sentezi

Knoevenagel kondenzasyonu ile elde edilen bileşiklerdeki aromatik yapı ve 2,4-TZD halkası arasındaki çifte bağ, H_2 / Pd-C ile redüklenabilir (Denklem 1.20) (Clarck ve ark., 1991; Cantello ve ark., 1994; De Nanteuil ve ark., 1995; Stille ve ark., 1996; Lohray ve ark., 1998).



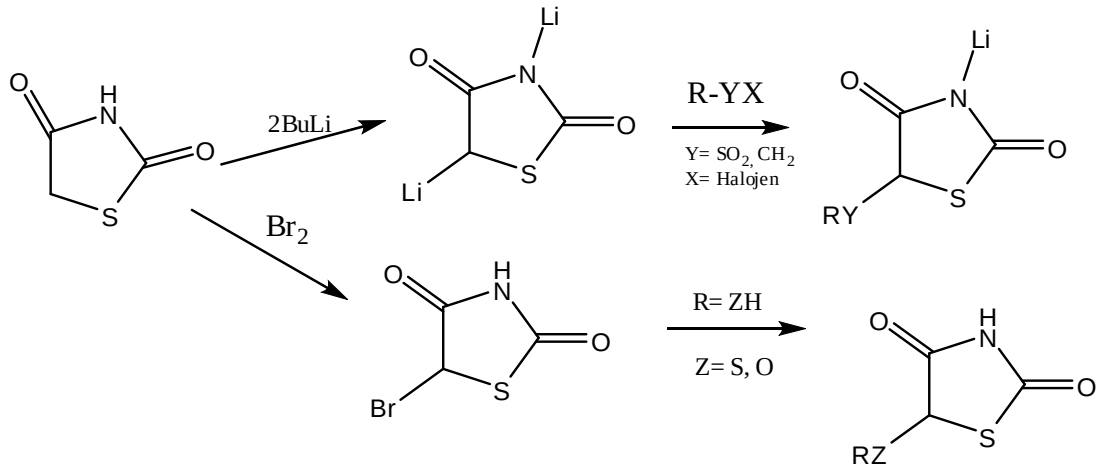
Denklem 1.20. Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile elde edilen bileşiklerin redüksiyonu ile süstitüe 2,4-TZD sentezi

Katalizörün etki gücünün azalması durumunda, bazı bileşiklerde etilenik yapının redüksiyonu, magnezyum-metanol elektron transfer tekniği (Watt ve ark., 1975; Cantello ve ark., 1994) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ayrıca mikrobiyolojik hidrojenasyon kullanımı ile de redüksiyonun gerçekleştirilebileceği belirtilmektedir. Bu amaçla kullanılan *Rhodotorula rubra* CBS 6469 bira mayası

suşunun, selektif olarak benziliden çifte bağının redüksiyonunu gerçekleştirdiği kaydedilmektedir (Cantello ve ark., 1994; Heath ve ark., 1997).

2) Organolityum bileşiklerinin kullanımı ile 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri

2,4-TZD'nin -78°C 'de, azot atmosferi altında, n-butillityum ile hazırlanan dilityum-türevinin, alkil halojenürlerle muamele edilmesi sonucu 5-süstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir (Yoshioka ve ark., 1991) (Şema 1.6).



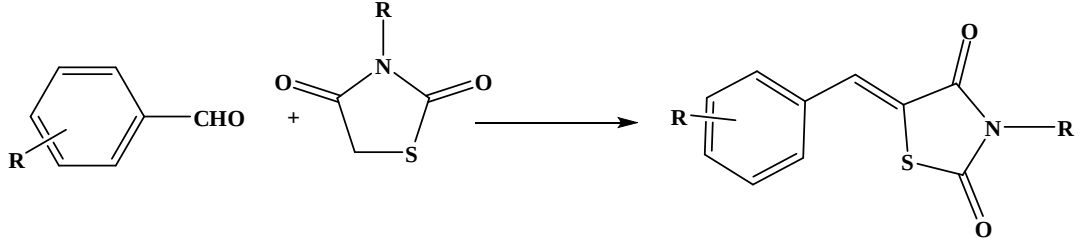
Şema 1.6. Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 2,4-TZD türevlerinin sentezleri

Alkol veya tiyol bileşiklerinin, 5-bromo-2,4-TZD ile lityum diizopropilamid (LDA) veya lityum bis(trimetilsilil)amid varlığında, -78°C 'de, azot atmosferi altındaki reaksiyonla 5 numaralı konumdan süstitüe 2,4-TZD türevleri sentez edilebilmektedir (Zask ve ark., 1990). 5-Bromo-2,4-TZD ile SH grubu taşıyan bileşiklerin süstitüsyonu ayrıca, Na_2CO_3 veya H_2O_2 varlığında NaOH ile tuzu hazırlandıktan sonra DMF içindeki reaksiyonu ile de gerçekleştirilebilmektedir (Wrobel ve ark., 1998).

C- 3,5-Disüstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

N-Süstitüe-2,4-TZD ile aromatik aldehytler, katalitik miktarda baz varlığında Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonunu takiben 3,5-disüstitüe 2,4-TZD

bileşiklerini meydana getirmektedir (Denklem 1.21) (Hanefeld ve Borho, 1990; Goes ve ark., 1991; Amorim ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Albuquerque ve ark., 1995; Costa ve ark., 1995, Ertan ve Bozdağ-Dündar, 1997).



Denklem 1.21. 3,5-Disüstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

N-Süstitüe-2,4-TZD'ler -78°C 'de LDA ile muamele edildikten sonra metil iyodür/HMPA (hegzametilfosforamid) karışımında reaksiyona sokulduğunda 5. konumdan dimetil türevlerini (Denklem 1.22) vermektedir.

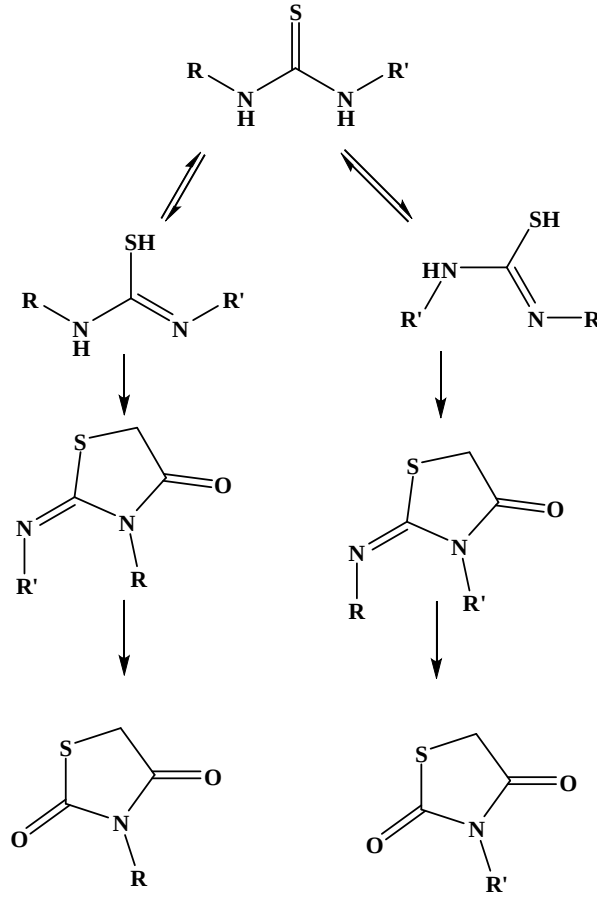


Denklem 1.22. *N*-Süstitüe 5,5-dimetil-2,4-TZD'nin sentez reaksiyonu

Seçilen başlangıç maddelerine göre süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin elde edildiği bu yöntemle bileşikler, 3. konumdan, 5. konumdan, 3. ve 5. konumdan süstitüe olmak üzere elde edilmektedir.

II. A- Disübstitüe tiyoürele türevlerinden hareketle 3. Numaralı konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi

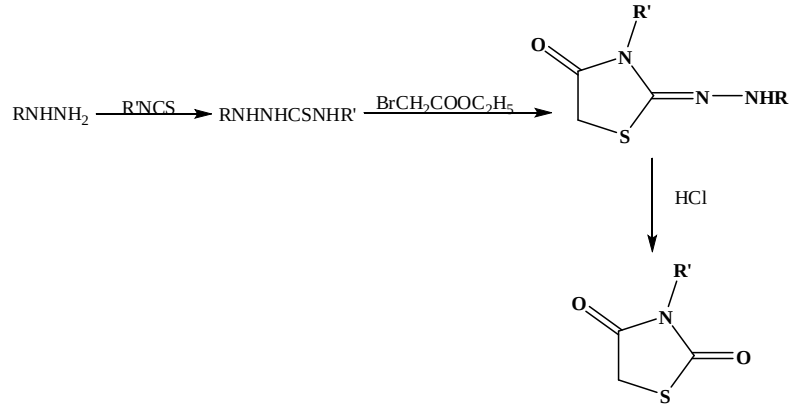
a) Kloroasetik asit, disübstitüe tiyoüre türevleriyle CH_3COONa /etanol içinde reaksiyona girdiğinde, 2. ve 3. konumdan sübstitüe psödotiyohidantoin bileşikleri oluşmaktadır (Sahu ve ark., 1985; 1987; Badawy ve ark., 1990). Aynı bileşiklere, trietilamin veya %5'lik NaOH varlığında kloroasetiklorürler ile de ulaşıldığı kaydedilmektedir (Kabashima ve ark., 1990). Oluşan bu bileşiklerin HCl içinde hidrolizi ile N-sübstitüe 2,4-TZD bileşik karışımına (Şema 1.7) ulaşılmaktadır (Sahu ve ark., 1985; 1987).



Şema 1.7. Disübstitüe tiyoüre türevlerinden hareketle 3 numaralı konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi

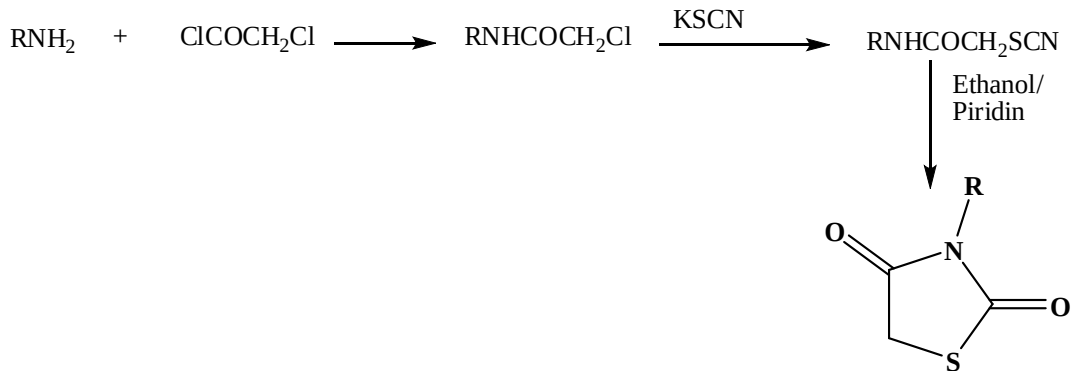
b) Mono-sübstitüe hidrazinlerin izotiyosiyanatlarla muamelesi sonucu oluşan tiyosemikarbazidlerin, etil bromoasetat ile verdiği 2,-3. dissübstitüe psödotiyohidantoin bileşiklerinin (Farghaly ve ark., 1990; El-Feky, 1993; Habib ve

El-Hawash, 1997), HCl içinde hidrolizi ile *N*-süstitüe 2,4-TZD bileşiklerine (Denklem 1.24) ulaşılmaktadır (Beilstein, 27 233).



Denklem 1.23. Mono-süstitüe hidrazinlerden hareketle 3-süstitüe 2,4-TZD sentezi

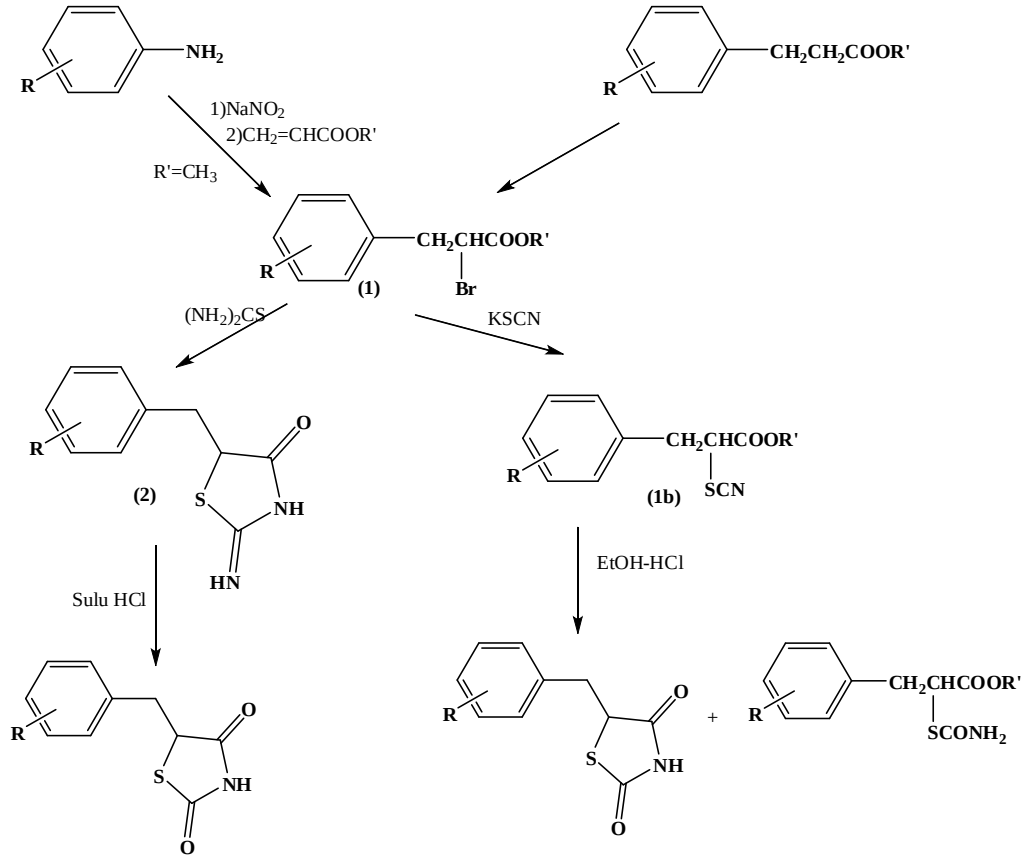
c) Süstitüe aminlerle kloroasetil klorürün reaksiyonu sonucu oluşan amidlerin, KSCN ile muamele edildikten sonra etanol/pridin içinde 3. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 1.24) oluşturdıkları kaydedilmiştir (Berghot ve ark., 1992).



Denklem 1.24. Süstitüe aminlerden hareketle 2,4-TZD sentezi

II. B- 5-Süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

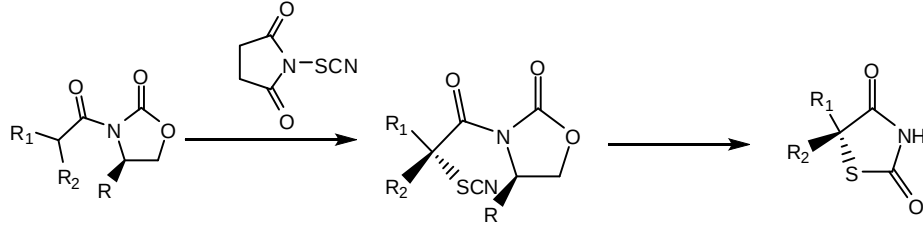
a) Bileşikler, Meerwein arilasyonu ile elde edilebilmektedir. Anilin türevlerinden Meerwein arilasyonu sonucu elde edilen 3-aril-2-bromopropiyonatların **(1)**, tiyoüre ile muamele edildiğinde oluşturdukları iminotiyazolidinonlar **(2)**, asit ortamda hidroliz edildiklerinde 5-benzil süstitüe 2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadır (Şema 1.8) (Sohda ve ark., 1982; 1990; 1992; Yoshioka ve ark., 1989; 1990; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; 1996; DeNanteuil ve ark., 1995).



Şema 1.8. Meerwein arilasyonu ile 5-süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri

3-Aril-2-bromopropiyonik asitler, arilpropiyonik asitlerin **(1a)** Br₂/P ile muamele edilmesiyle de elde edilebilmektedirler. Bunlar da Şema 1.8'de görüldüğü gibi tiyoüre ile iminotiyazolidinonlar **(2)** ve hidrolizi ile de 5-benzil-2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadırlar (Sohda ve ark., 1984; Mukarram ve ark., 1986). Bileşikler ayrıca, 3-aril-2-bromopropiyonatların, KSCN ile reaksiyonu sonucu oluşturduğu 2-tiyosiyanato-propiyonatların **(1b)**, etanol-hidroklorik asit karışımı ile muamelesiyle de elde edilmektedir (Sohda ve ark., 1984).

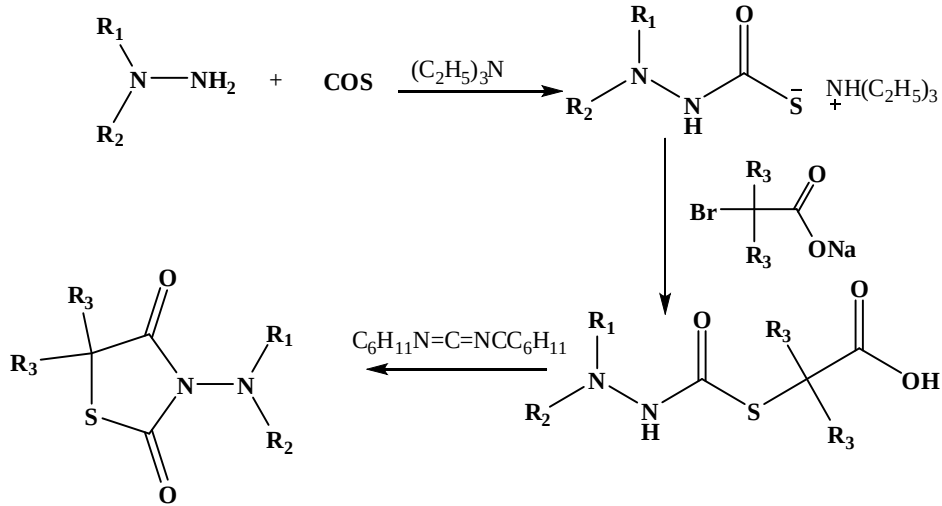
b) *N*-Açıl karboksimidlerin *N*-tiyosiyanatosüksinimid kullanarak alfa tiyosiyanat türevleri oluşturulduktan sonra bu türevin hidrolitik siklizasyonu ile oldukça iyi bir verimle 5 numaralı konumdan sübstitüe 2,4-TZD türevleri hazırlanmıştır. (Denklem 1.25) (Falck ve ark., 2008)



Denklem 1.25. 3,5-Disübstitüe 2,4-TZD sentezi

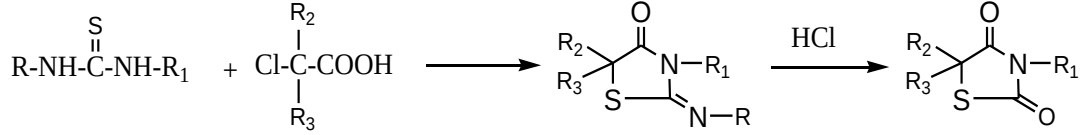
II. C- 3,5-Disübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

1) Sübstitüe hidrazinlerin, trietilamin varlığında karbonoksisülfür ile oluşturdukları trietilamonyumtiyolkarbazatlar, sodyum bromoasetat veya α -karbon üzerinden sübstitüe bromoasetik asit türevleriyle 2-karbazoiltiyoasetik asitlerini verirler. Bunlar da DCC (1,3-disikloheksilkarbodiimid) ile muamele edildiğinde 3,5-disübstitüe 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 1.26) meydana getirirler (Hanefeld ve Jalili, 1986).



Denklem 1.26. 3,5-Disübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sübstitüe hidrazinlerden sentezi

2) Sübstitüe tiyoürelerin, α -karbon üzerinden sübstitüe kloroasetik asit türevleriyle reaksiyonu sonucu oluşan psödotiyohidantoinlerin (El-Emary, 1996) HCl ile ısıtılmasıyla, 3,5-disübstitüe 2,4-TZD bileşikleri (Denklem 1.27) elde edilmektedir.

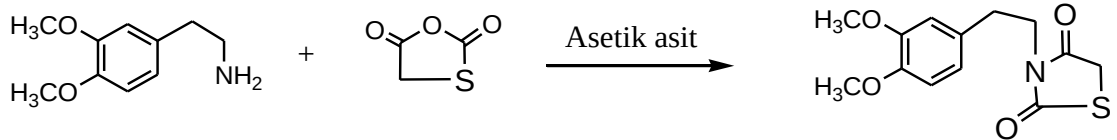


Denklem 1.27. 3,5-Disübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sübstitüe tiyoürelerden sentezi

III-Diğerleri

III. A- 3 Numaralı konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

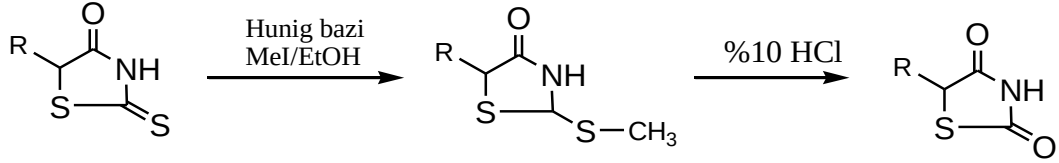
3,4-Dimetoksifenetilamin ve uygun bir siklik anhidrit, asetik asit içinde ısıtıldığında, 3 numaralı konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir (Denklem 1.28) (Collado ve ark., 1997).



Denklem 1.28. 3,4-Dimetoksifenetilaminden hareketle 3 numaralı konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi

III.B- 5 Numaralı konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

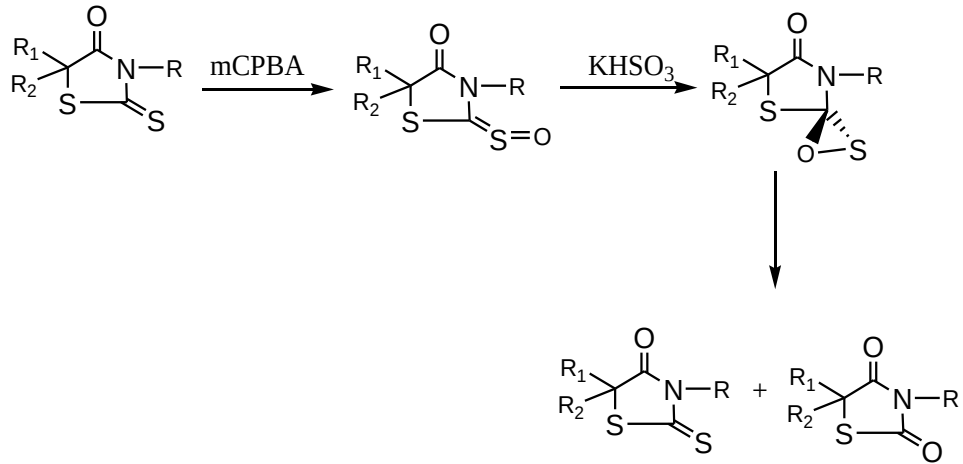
Rodaninin, Hunig bazı varlığında etanol içinde metil iyodür ile muamele edilmesiyle oluşan S-Metil türevi, %10'luk HCl ile ısıtıldığında (Denklem 1.29) 2,4-TZD bileşiğini oluşturmaktadır (Boschelli ve ark., 1992).



Denklem 1.29. Süstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi

III.C- 3,5-Disüstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

3,5-Disüstitüe rodaninlerin, m-kloroperbenzoik asit (MCPBA) ile oksidasyona uğrayarak tiyon S-oksitlerine, bunların da 2,4-TZD bileşiklerine (Şema 1.9) dönüştükleri kaydedilmiştir (Hanefeld ve ark., 1992).

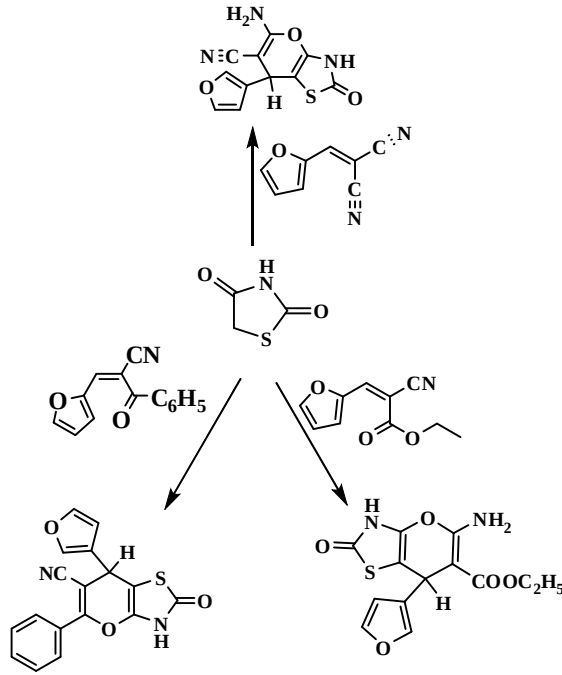


Şema 1.9. Süstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

1.2.10.3. 2,4-TZD'lerin Kimyasal Reaksiyonları

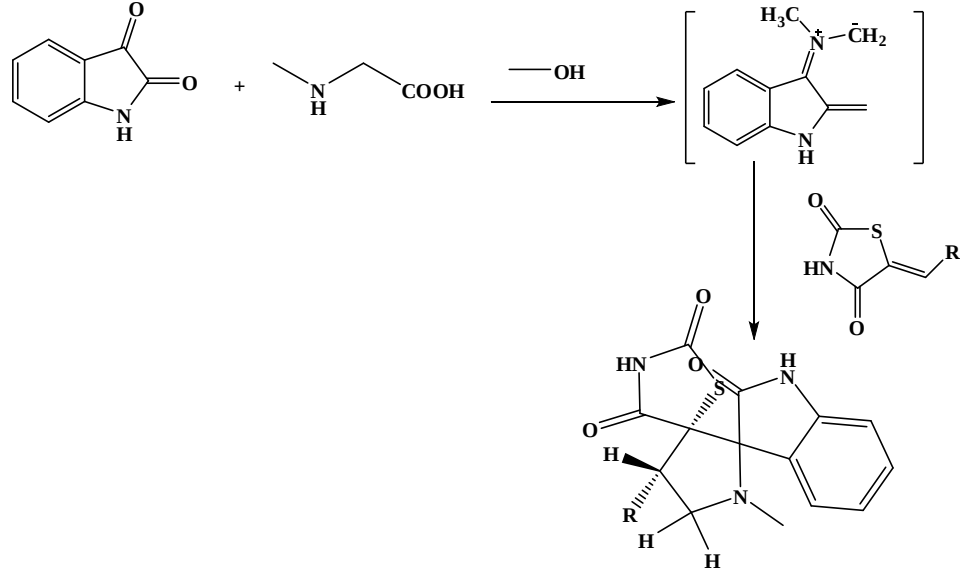
1. Siklik Katım Reaksiyonları

a) β -(2-Furil)akrilonitril türevlerinin siyano ya da karbonil gruplarına, bazik ortamda, 2,4-TZD halkasının karbonil grubunun atak yapmasını takiben Michael katımı ile bir molekül su çıkışı sonucu siklik katım reaksiyonu gerçekleşmektedir (Şema 1.10) (Abdelrazek ve ark., 1985).



Şema 1.10. 2,4-TZD'nin siklik katım reaksiyonu

b) İzanatin, sarkozin ve 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-2,4-dionun metanol içinde ısıtılması ile tiyazolidindion dispiropirolidin türevleri elde edilmiştir. (Şema 1.11) (Murugan ve ark., 2009).



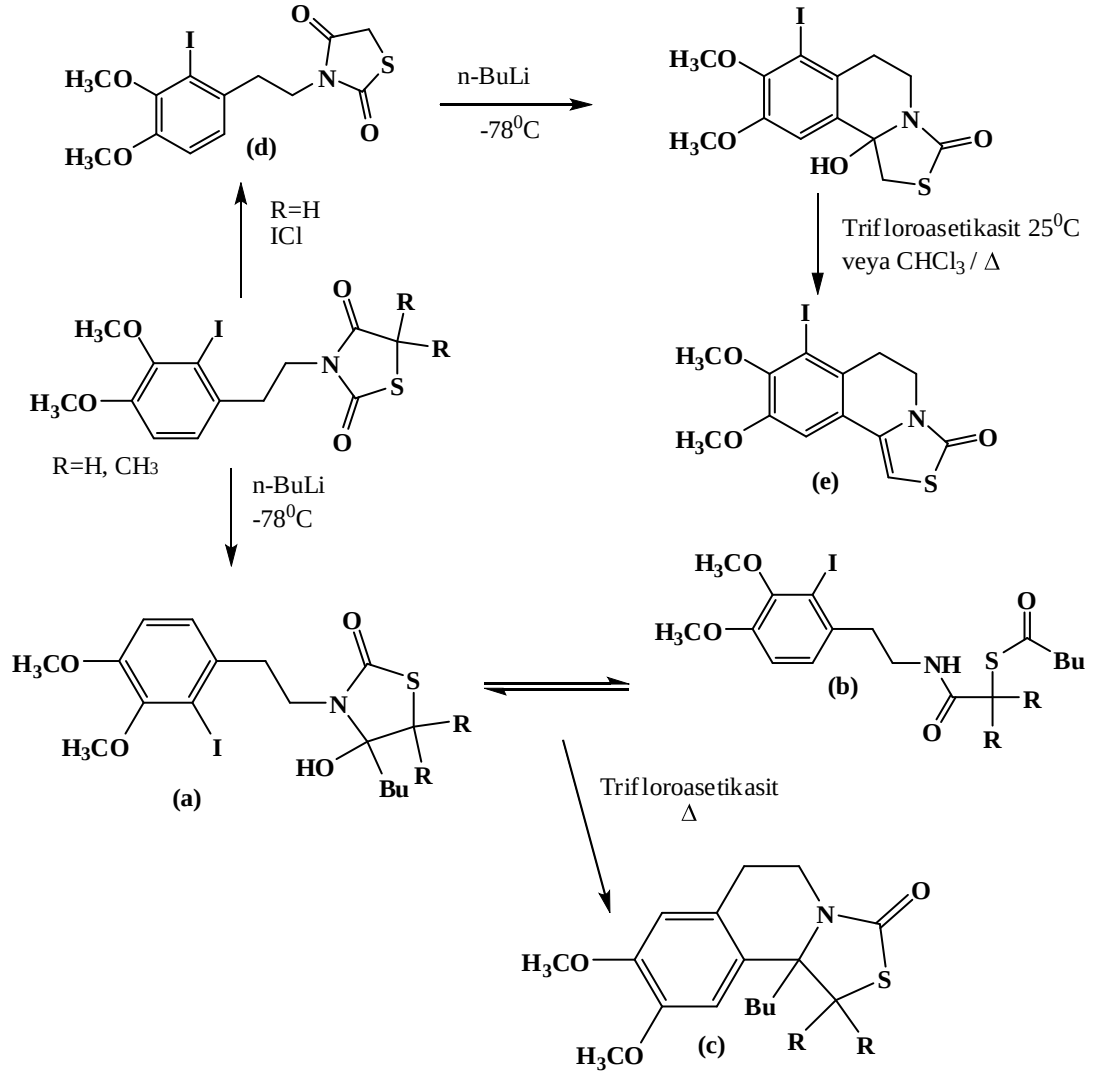
Şema 1.11. Süstitüe 2,4-TZD'nin sikloadisyon reaksiyonu

2. Nükleofilik Katım Reaksiyonları

3-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]-5,5-dimetil-2,4-TZD, -78°C 'de n-butillityum ile muamele edildiğinde butillityum, imid karboniline nükleofilik atak yaparak ana ürün olarak hidroksi laktamları **(a)** (%75), az miktarda da kükürt atomunun indüktif etkisine bağlı olarak açık zincirli oksoamidlerini **(b)** (%8) oluştururlar. Oluşan her iki ürün de trifloroasetik asit içinde ısıtıldığında tiyazoloizokinolinler **(c)** olarak adlandırılan bileşiklere dönüşürler. Açılımınyum iyonlarının siklizasyonunda kullanılan trifloroasetik asitin HCl'den daha yüksek verimle tiyazoloizokinolinleri oluşturduğu kaydedilmiştir.

3-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]-5,5-dimetil-2,4-TZD'nun, iyotmonoklorür ile reaksiyonu sonucu elde edilen iyotlu türevi **(d)**; butillityum varlığında, halojenli imidlerin verdiği Parham siklizasyonunu oluşturdukları hidroksi laktamlar, trifloroasetik asit ile 25°C 'de karıştırıldığında veya kloroform içinde ısıtıldığında

dehidratasyona uğrayarak siklik enamidleri **(e)** oluşturmaktadırlar (Şema 1.12) (Collado ve ark., 1996; 1997).



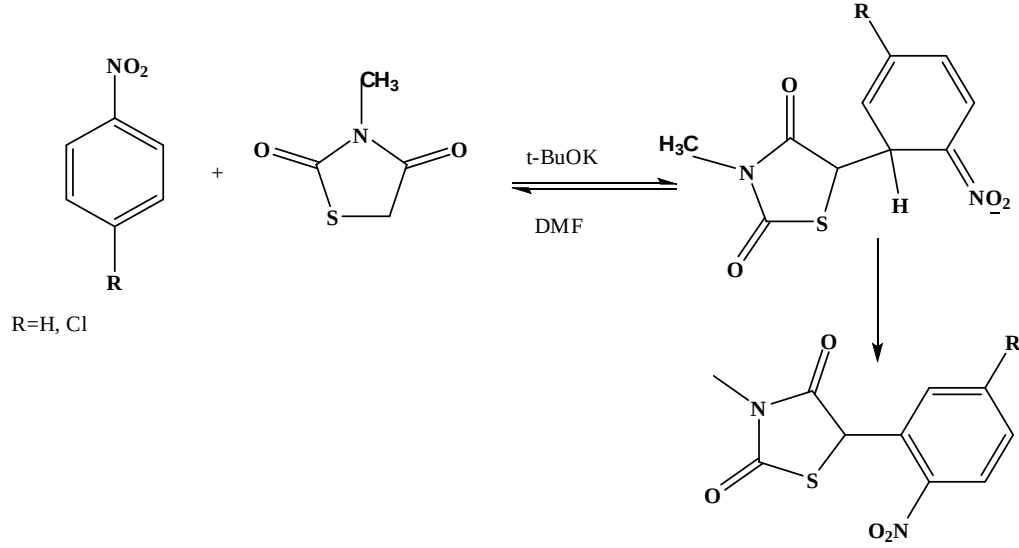
Şema 1.12. 2,4-TZD'nin nükleofilik katım reaksiyonu

Reaksiyonda ana basamağı *N*-açiliminium iyonuna bağlı karbon-karbon bağı oluşumu teşkil etmektedir (Speckamp ve Hiemstra, 1985; Maryanoff ve Rebarchak, 1992). Açiliminium iyonlarının, π -nükleofillerinin çeşitli siklizasyonlarının önemli ara ürünleri olduğu kaydedilmiştir (Rigo ve ark., 1996).

3. Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları

5-Üyeli ve kükürt içeren heterosiklik bir halka olan 2,4-TZD'nin karbanyonunun, nitroarenlerle *o*-konumundan nükleofilik sübstitüsyon reaksiyona girdiği (Denklem

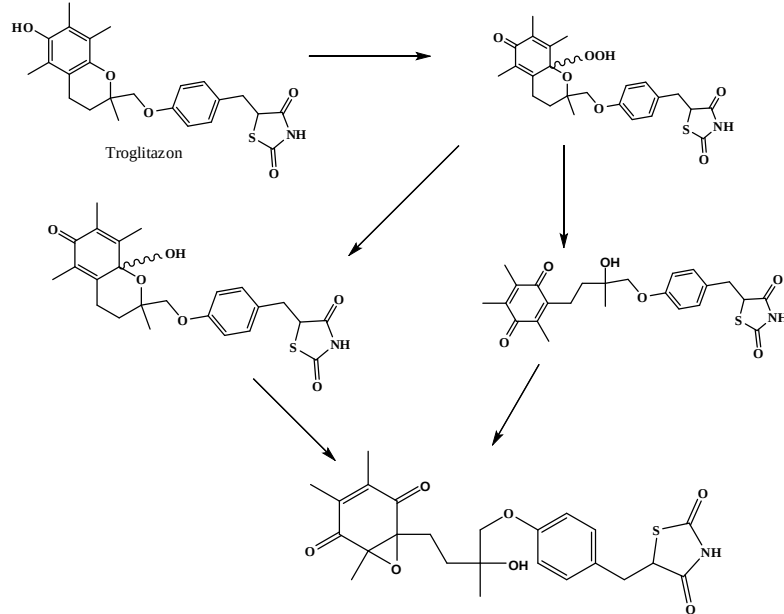
1.13) belirtilmiştir. Reaksiyon, potasyum t-butilat ve DMF içinde argon gazı altında gerçekleştirilmiştir (Makosza ve ark., 1996).



Denklem 1.30. 2,4-TZD'nin nükleofilik süstitüsüonu

1.2.10.4. 2,4-TZD Türevlerinin Fotokimyasal Reaksiyonları

2,4-TZD sınıfı bileşiklerden troglitazon'un, hidrosikroman grubu üzerinden, fotokimyasal reaksiyona uğrayarak, dayanıklı yapıdaki kinon ve kinon epoksitlere dönüştüğü (Şema 1.13) kaydedilmiştir (Fu ve ark., 1996).

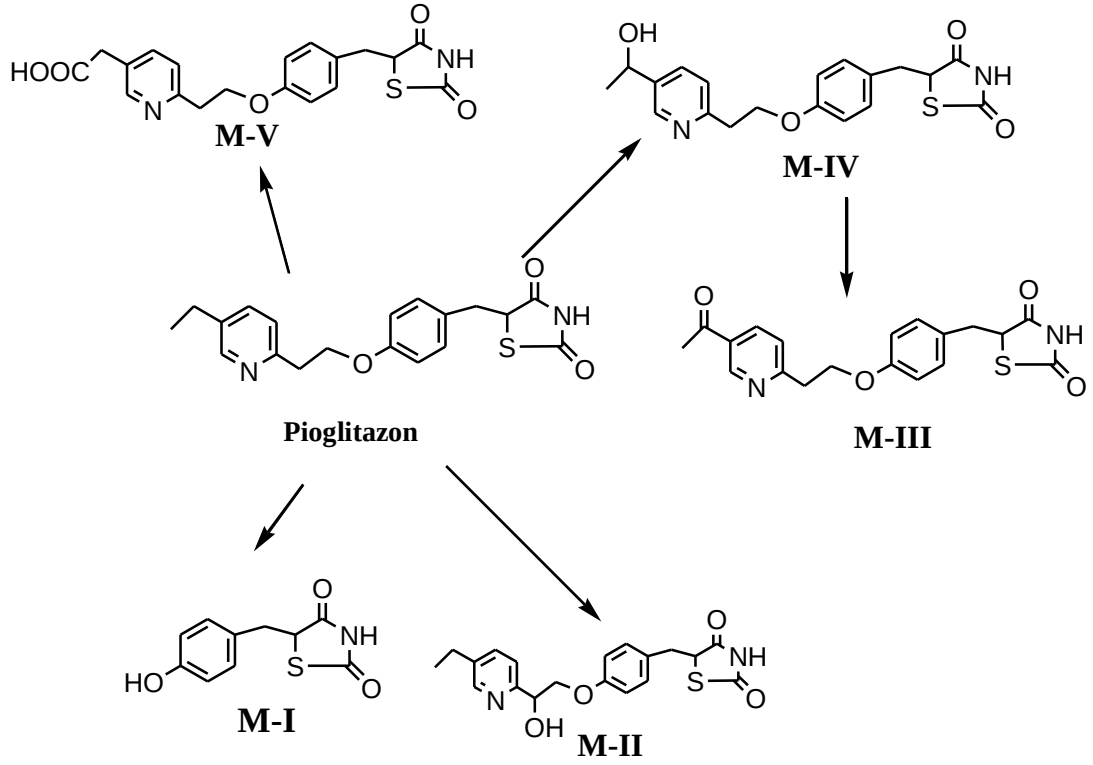


Şema 1.13. Troglitazon'un fotokimyasal reaksiyonu

1.2.10.5. 2,4-TZD Türevlerinin Metabolizması

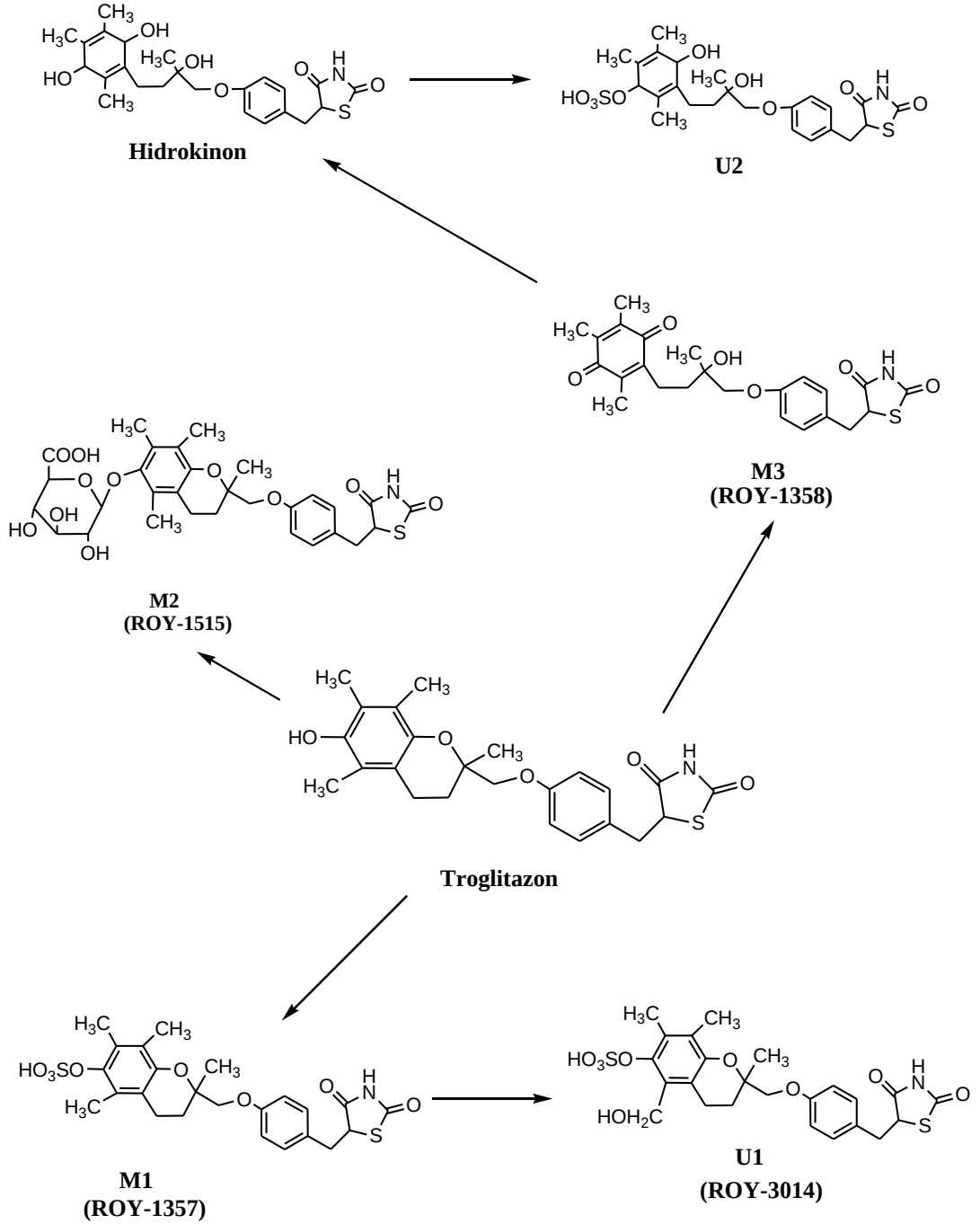
2,4-TZD türevi antidiyabetik bileşikler, 5-benzil-2,4-tiyazolidindion ortak yapısına sahiptirler. Siglitazon (Sohda ve ark., 1984; Yoshida ve ark., 1984), pioglitazon (Sohda ve ark., 1995; Johnson ve ark., 1996; Tanis ve ark., 1996; Kiyota ve ark., 1997), troglitazon (Kawai ve ark., 1997) ve englitazon (Fouda ve ark., 1991) ile yapılan metabolizma çalışmalarından yola çıkarak 2,4-TZD sınıfı bileşiklerin, 5-benzil-2,4-tiyazolidindion yapısı üzerinden metabolizmaya uğramadığı söylenebilir; ancak englitazon'un metabolitleri arasında, kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte 2,4-TZD halkasının 5.numaralı konumundan hidroksillenmiş bir türevin var olabileceği önerilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalara göre pioglitazon'un metabolizması Şema 1.14'deki gibi şematize edilebilir. Pioglitazon hidroksilasyon ve oksidasyon yoluyla metabolize olmaktadır.

. Pioglitazon; alifatik C-O bağının kırılması ile M-I; alifatik metilen gruplarının hidroksilasyonu ile M-II ve M-IV; M-IV metabolitinin oksidasyonu ile M-III; piridine bağlı etil grubunun ω -oksidasyonu ile M-V ve terminal karbonun oksidatif kaybı ile M-VI metabolitlerine dönüşmektedir (Kiyota ve ark., 1997).



Şema 1.14. Pioglitazon'un metabolitleri

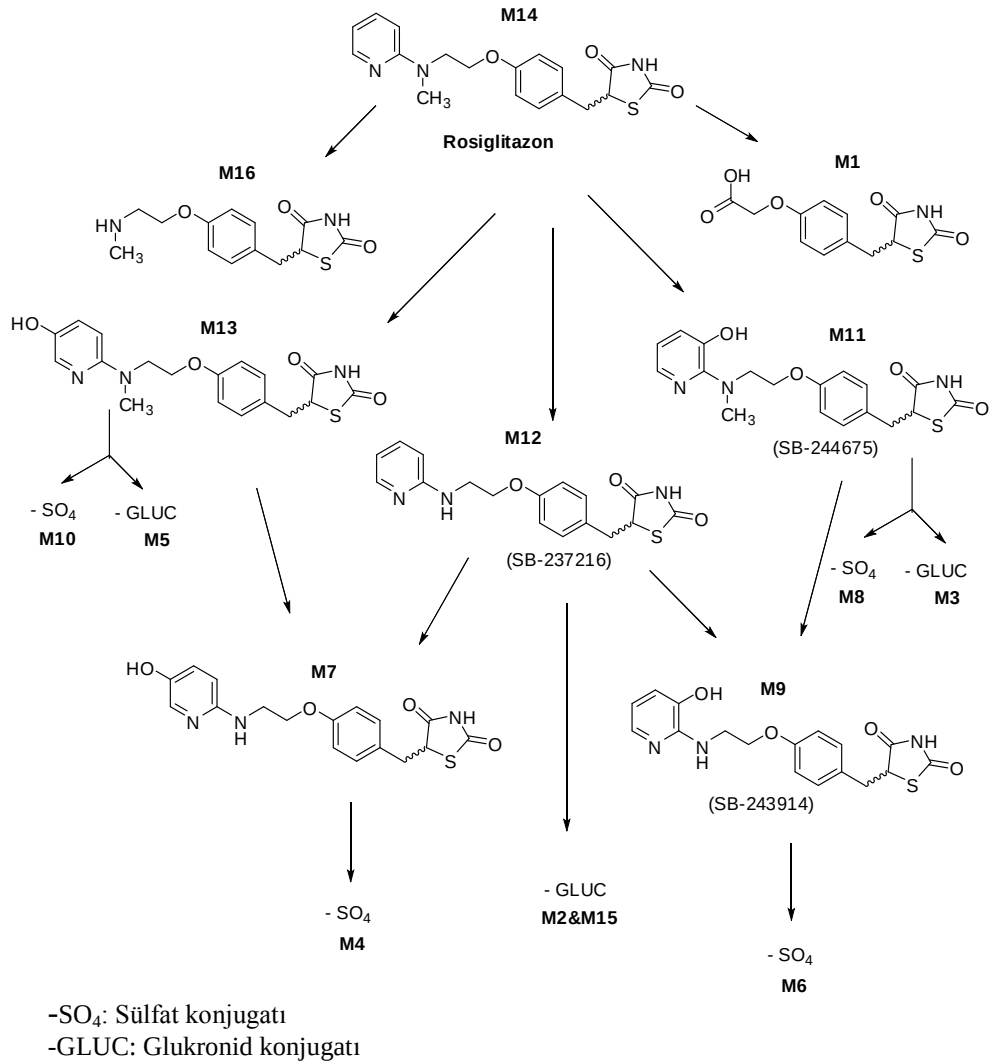
Troglitazon ile yapılan metabolizma çalışmalarında (Şema 1.15) troglitazon'un, esas olarak kroman halkasının 6 numaralı konumunda bulunan $-OH$ grubu üzerinden sülfat (**M1**) (Kawai ve ark., 1997) ve glukuronat (**M2**) (Yoshioka ve ark., 1991; Kawai ve ark., 1997) konjugatlarına dönüştüğü gösterilmiştir. Kinonik yapıya okside olmuş metabolitin (**M3**) de ayrıca sülfat konjugatı (**U2**) verdiği tespit edilmiştir. Kroman halkasının 5 numaralı konumundaki $-CH_3$ grubunun $-CH_2OH$ 'a oksitlenen metabolitin de 6 numaralı konumdaki $-OH$ grubu üzerinden sülfat konjugatına (**U1**) dönüştüğü görülmüştür (Kawai ve ark., 1997).



Şema 1.15. Troglitazon'un metabolitleri

Roziglitazonun metabolitleri, Cox ve arkadaşları tarafından, ¹⁴C işaretli roziglitazonun oral ve intravenöz uygulanmasını takiben gönüllü insanların plazma ve dışkılarında araştırılmıştır. Roziglitazonun metabolizma sonucu, N-demetilasyon veya N-demetilasyon olmadan piridin halkası üzerinden hidroksilasyona uğradığı

belirtilmiştir. O-hidroksilasyonun p-hidroksilasyona oranı yaklaşık 1/9'dur. Hidroksillenmiş metabolitler büyük oranda konjugasyona uğrarlar ve toplam metabolitlerin yaklaşık 2/3'ünü oluştururlar. Sülfasyonun glukuronidasyona oranı yaklaşık 6/1'dir. Muhtemelen metabolitler ilk olarak konjugatlar şeklinde safra içine salgılandığı ve ardından intestinal mikroflora tarafından hidroliz edildiği için araştırmada, feçeste sadece konjuge olmamış metabolitler teşhis edilmiştir. Roziglitazonun metabolitleri Şema 1.16'da gösterilmiştir (Cox ve ark., 2000).



Şema 1.16. Roziglitazonun metabolitleri

1.2.10.6. 2,4-TZD'ların Biyolojik Etkileri

Çeşitli çalışmalarda bazı 2,4-TZD'lerin **antidiyabetik** (Yoshioka ve ark., 1989; Aizawa ve ark., 1991; Clark ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; Goldstain ve ark., 1993; DeLima ve ark., 1993; Cantello ve ark., 1994; Kees ve ark., 1995; Ertan ve Bozdağ, 1997; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998; Bozdağ-Dündar ve ark., 2000a, 2000b, 2001, 2006, 2008; Lee ve ark., 2005; Chaudhry ve ark., 2007; Bhattarai ve ark., 2009; Uchiyama ve ark., 2010), **antiaritritik aktivite** (Missbach ve ark., 1996; Moretti ve ark., 2001), **anti-aterosklerotik aktivite** (Rival ve ark., 2009) **aldoz redüktaz enzim inhibitör aktivite** (Lipinski ve Hutson, 1984; Bozdağ-Dündar ve ark., 2007, 2008), **antifungal** (Bradsher ve ark., 1956; Rida ve ark., 1985; Labouta ve ark., 1987; Garnaik ve Behera, 1988; El-Gendy ve ark., 1989; Goes ve ark., 1991; Amorim ve ark., 1992; Berghot ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Diurno ve ark., 1993; Bozdağ ve ark., 2000, 2001, 2006, 2007), **antibakteriyal** (Bradsher ve ark., 1956; Rida ve ark., 1985; Labouta ve ark., 1987; Garnaik ve Behera, 1988; Millet-Clerc ve ark., 1989; Goes ve ark., 1991; Amorim ve ark., 1992; Diurno ve ark., 1993; Alagawadi ve Alegaon, 2010), **antineoplastik** (Eshba ve Salama, 1985), **antikanser aktivite** (Sarraf ve ark., 1998; Elstner ve ark., 1998; Kubota ve ark., 1998; Panigrahy ve ark., 2002; Moretti ve ark., 2001; Herrera ve ark., 2004; Russu, 2007; Zhang ve ark., 2008; Dong ve ark., 2009; Patil ve ark., 2010), **antilösemik** (Omar ve ark., 1984; Eshba ve Salama, 1985), **hipoglisemik/hipolipidemik** (Grupta ve ark., 2005; Lee ve ark., 2005; Brunmair ve ark., 2004), **sitotoksik aktivite** (Costa ve ark., 1995), **lipid peroksidaz inhibitör aktivite** (Yoshioka ve ark., 1989), **protein tirozin fosfataz inhibisyonu** (Maccari ve ark., 2007) **lüteinleştirici enzim inhibitör etkisine bağlı antikanser aktivite** (Ip ve ark., 1986), **büyüme hormonuna bağlı meme ve prostat tümörlerini baskılayıcı etki** (Sylvester ve ark., 1988), **serotonin (5HT) reseptörlerinin alt tipi olan 5HT_{1B/1D} üzerine antagonistik etki** (Moloney ve ark., 1997), **retinoidal aktivite** (Tashima ve ark., 1997), **tirozin protein kinaz inhibitör aktivite** (Geissler ve ark., 1990), **kardiyotonik etki** (Andreani ve ark., 1993; 1996), **atipik antipsikotik etki** (New ve ark., 1988), **antikonvülzan etki** (El-Feky, 1993; DeLima ve ark., 1994), **analjezik etki** (DeLima ve ark., 1994;

Albuquerque ve ark., 1995), **antitümör etki** (Davies ve ark., 20010; Wang ve ark., 2009; Wei ve ark., 2009, Yamauchi ve ark., 2009), **antiromatizmal etki** (DeLima ve ark., 1994), **antiinflamatuvar etki** (Boschelli ve ark., 1992; DeLima ve ark., 1994;Albuquerque ve ark., 1995; Kurebayashi ve ark., 2005; Celinski ve ark., 2009; Rival ve ark., 2009), **steatohepatit (karaciğer yağlanması ve enflamasyonunu) önleyici etki** (Nan ve ark. 2009), **Alzheimer hastalığı, tümör oluşumu, metastazi ve eklem harabiyetine yol açan Cathepsin D'nin inhisiyonu** (Whitesitt ve ark., 1996; DeFelice ve ark., 2009) gibi değişik etkiler gösterdiği belirtilmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. GEREÇ

2.1.1. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.1.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak ve R_f değerlerini bulmak amacıyla ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (İTK) uygulamalarında

(i) kloroform : etilasetat (2:1) ve

(ii) diklorometan : etilasetat : hekzan (5:1:2) çözücü sistemleri kullanılmıştır.

Sürükleme işlemi tamamlandıktan sonra, açık havada kurutulan plaklardaki lekeler, UV lambası altında, 254 ve 366 nm’de gözlemlenmiştir.

Saflaştırma işlemleri için, katı faz olarak silikajel 60 (230-400 mesh ASTM (Merck) ve mobil faz olarak

(i) kloroform : etilasetat (5:1) ve

(ii) diklorometan : hekzan (2:1) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisinden yararlanılmıştır.

2.1.1.2. Ergime Noktası Tayinleri

Ergime noktası tayini, Electrothermal 9100 kapiller ergime noktası cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.1.1.3. Elementel Analizler

Elementel analizler, Leco CHNS 932 Analyzer cihazı ile yapılmıştır.

2.1.2. Spektral Analizler

IR Spektrumları

İnfrared (IR) analizleri, Jasco FT/IR-420 Spektrometresinde ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) KBr (Merk) diski hazırlanarak yapılmıştır.

*^1H NMR Spektrumları**

Bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde alınmıştır. Çözücü olarak CDCl_3 ve DMSO-d_6 kullanılmıştır.

*Mass Spektrumları**

Kütle (Mass) analizleri, Waters ZQ mikromass LC-MS spektrometresinde, Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

2.1.3. X-Işınları Kristallografik İncelemeleri**

EnrafNonius CAD4/W-2 θ difraktometresi kullanılarak H.Ü. Fizik Mühendisliği Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

**Bileşiklerin NMR ve Mass Analizleri Prof.Dr.Hakan Göker, elementel analizleri Dr. Mehmet Alp tarafından gerçekleştirilmiştir. Kendilerine içtenlikle teşekkür ederiz.*

*** Prof.Dr. Leyla Yıldırım tarafından gerçekleştirilen X-Işınları kristallografik analizleri için kendisine içtenlikle teşekkür ederiz.*

2.1.4. Sentez İşlemleri Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kloroasetik asit, tiyoüre, dimetilformamid, kloroform, diklorometan, asetonitril, etanol, potasyum hidroksit, hidroklorik asit, metanol, tetrahirofuran, sodyum hidrür, n-hekzan, asetik asit, sodyum asetat, morfolin, kieselgel (MERCK), fosforoksitriklorür₃, sodyumbikarbonat, sodyumsülfat, sodyumkarbonat, 4-benzilbromür, 4-fluorobenzilbromür, 4-klorobenzilbromür, 4-bromobenzilbromür, 2,4-diklorobenzilbromür, 4-nitrobenzilbromür, 2-bromoasetofenon, 2-bromo-4'-fluoroasetofenon, 2-bromo-4'-kloroasetofenon, 4,ω-dibromoasetofenon, ω,2,4-trikloroasetofenon, 2-bromo-4'-nitroasetofenon (ALDRICH), etilasetat, etanol (RIEDEL-DE HAËN) firmalarından temin edilmiştir.

2.1.5. Biyolojik Deneyler ¹

Hücre Kültürü:

Dr. C. Wollheim (Cenova, İSVİÇRE) tarafından sağlanan INS-1 hücreleri, plastik kültür şişeleri veya mikro-well’lerde 4-6 günde %10 v/v dana serumu, 100 U/ml penisilin ve 0.1 mg/ml streptomisin ilave edilmiş RPMI ortamında büyütülmüştür (yarı confluence $1-2 \times 10^6$ hücre/ml). Hücreler önceden iki defa yıkanmış ve sonra 10 nM HEPES ve % 0.5 sığır serum albumini (KRBH) içeren Krebs-Ringer tamponunda inkübe edilmiştir.

İnsülin Salınımı:

İnsülin salınımının ölçülmesi için mikro-well’lerdeki half-confluent hücreler 37°C’de 90 dakika yukarıda sözü edilen KRBH tamponunda inkübe edilmiştir. Ortama salınan insülin, standart olarak sıçan insülini (Novo Nordisk, Bagsvaerd, DANİMARKA), işaretli bileşik olarak mono¹²⁵I-Tyr A14-domuz insülini ve Linco (St Louis, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ) anti-insülin antikorları kullanarak radioimmunoassay ile ölçülmüştür. Veriler, çözücü olarak kullanılan DMSO’nun etkileri için düzeltilmiştir.

¹ Münster Üniversitesi, Medisinal Kimya Enstitüsü, Farmakoloji Departmanı, Hittorfstr. 58-62 48149 Münster, Almanya’da Prof. Dr. Eugen J. Verspohl ve ekibi tarafından yapılmıştır. Katkıları için Prof. Dr. Eugen J. Verspohl ve ekibine sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

2.2. YÖNTEM

2.2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi

Tasarlanan tiyazolil-2,4-TZD türevi bileşiklerin sentezi 2 genel basamak altında gerçekleştirilmiştir (Şema 2.1) :

- Başlangıç maddelerinin sentezi
- Başlangıç maddelerinden hareketle tiyazolil-2,4-TZD yapısındaki sonuç bileşiklerinin sentezi

2.2.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

a) 2,4-TZD (I) sentezi

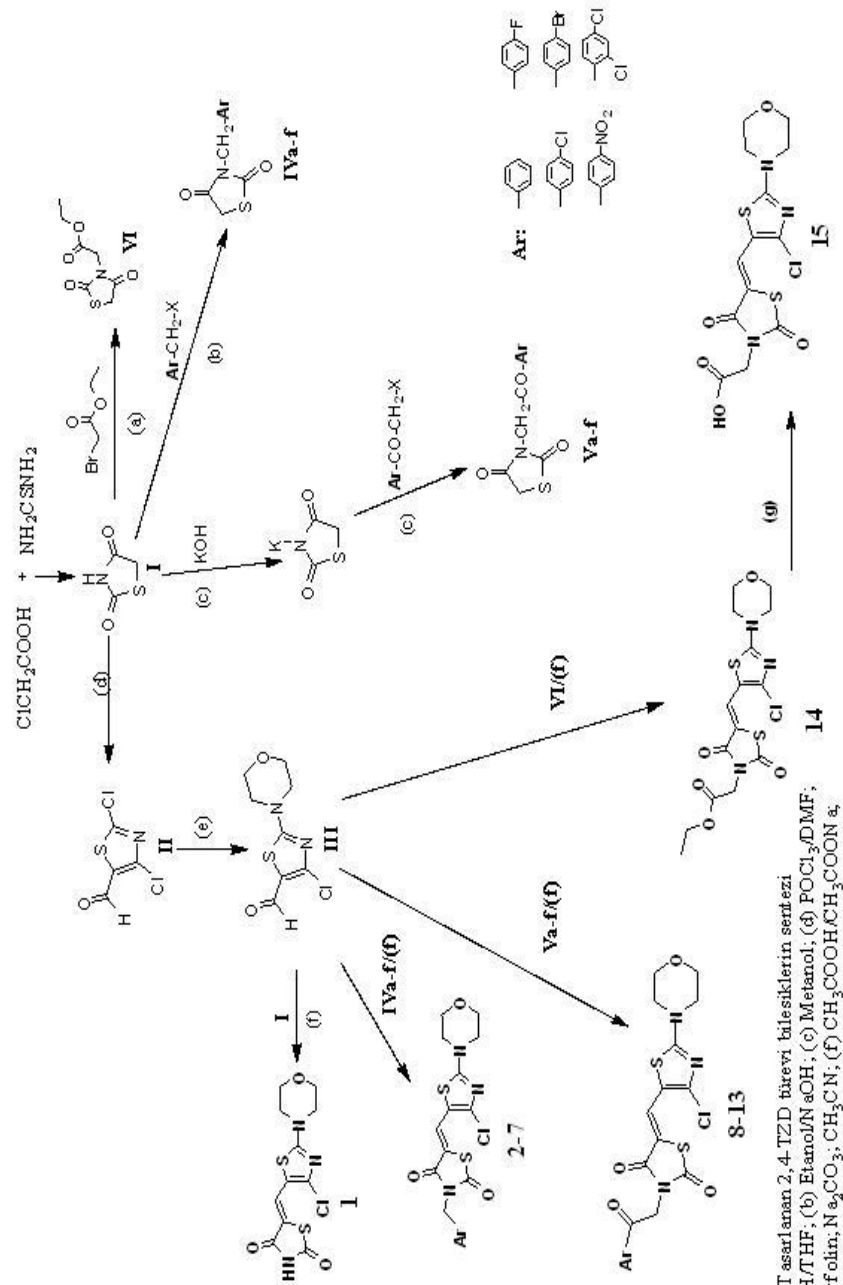
Reaksiyonlar için gerekli tiyazolidindion kloroasetik asitin, tiyoüre ile su içinde 40 saat ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

b) 2,4-Dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (II) sentezi

2,4-TZD (I)'nin POCl_3 içinde DMF ile muamelesinden elde edilmiştir.

c) 4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (III) sentezi

2,4-Dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (II)'in oda sıcaklığında Na_2CO_3 varlığında asetonitril içinde morfolin ile muamele edilmesi, 4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (III) eldesini gerçekleştirmiştir.



Şem a. T asarlanan 2,4-TZD türevi bileşiklerin sentezi

(a) NaH/THF; (b) Etanol/N aOH; (c) Metanol; (d) POCl₃/DMF; (e) morfolin; N a₂CO₃; CH₃CN; (f) CH₃COOH/CH₃COON a; (g) CH₃COOH/HCl

d) 3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVa-f) sentezi

Bileşik **IVa-f**, 2,4-TZD'nin ilgili süstitüe benzil bromür/klorür ile NaOH/Etanol varlığında geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

e) 3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Va-f) sentezi

Bileşik **Va-f**, KOH-metanol çözeltisine oda sıcaklığında 2,4-TZD ilave edilerek 2,4-TZD'nin potasyum tuzu hazırlandıktan sonra üzerine ilgili α -bromo asetofenon ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

f) Etil 2-(2,5-dioksotiyazolidin-3-il) asetat (VI) sentezi

Bileşik **VI**, 2,4-TZD'nin THF içinde NaH varlığında etil bromoasetat ile oda sıcaklığında ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

2.2.1.2. Başlangıç maddelerinden hareketle tiyazolil-2,4-TZD yapısındaki sonuç bileşiklerinin sentezi

a) Morfolino tiyazolil-2,4-TZD yapısındaki sonuç bileşiklerinin sentezi (1-14)

4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) ile ilgili 2,4-TZD türevlerinin (**I,IV-VI**) 110-120° C 'de ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

b) Bileşik 15 ((Z)-2-(5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit)'in sentezi

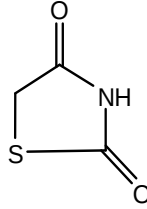
Bileşik (**15**), (Z)-etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (**14**)'ın, 2,4-TZD halkasının, N3 konumundaki asetik

asit etil esteri yapısının, HCl/CH₃COOH içinde ısıtılarak, ester grubunun hidroliz edilmesiyle elde edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

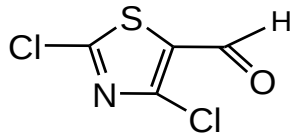
3.1.1. 2,4- Tiyazolidindion (I) Sentezi



10.00 g (0.106 mol) kloroasetik asit, 8.055 g (0.106 mol) tiyoüre ile 10 ml su içinde 40 saat 100 °C’de ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı soğutulduğunda oluşan çökelti alındı ve sudan kristallendirildi. 11.45 g beyaz kristalize ürün elde edildi. Verim: % 92.5

E.N: 125 °C (125 °C Lima ve ark., 1992)

3.1.2. 2,4-Dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (II) sentezi

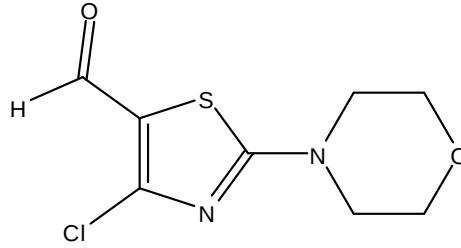


2.5 g (0.021 mol) 2,4-TZD’ye, 12 ml (0.131 mol) POCl₃ ilave edilerek çözüldü ve reaksiyon ortamı 10-20°C’ye soğutuldu. 1.72 ml (0.022 mol) DMF damla damla ilave edildi. Reaksiyon ortamı, 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 80-90

$^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat ısıtıldı. Daha sonra sıcaklık 115°C 'ye getirilerek 4 saat tekrar ısıtıldı. Bu işlemlerin ardından reaksiyon ortamı buz üzerine ilave edilerek, CH_2Cl_2 (diklorometan) ile 3 kez ekstre edildi ve daha sonra CH_2Cl_2 fazı; NaHCO_3 çözeltisi ve su ile yıkandı, ve Na_2SO_4 'ile kurutulduktan sonra rotavapor uçuruldu. Yağimsı kalıntı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 2.84 g ürün elde edildi. Verim: % 73.0

E.N: 48°C (48°C Athmani ve ark., 1992)

3.1.3. 4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (III) sentezi

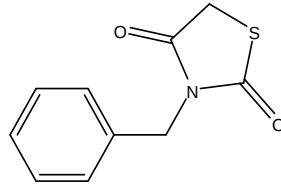


0,6 g (0.006 mol) Na_2CO_3 üzerine 20 ml asetonitril ilave ettikten sonra reaksiyon ortamına 1.00 g (0.006 mol) 2,4-diklorotiyazol-5-karbaldehid (**II**) ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 0,5 ml (0.006 mol) morfolin ilave edildi. 25°C sıcaklıkta 12 saat karıştırıldı. Çökelti süzülerek ayrıldı. Süzüntü döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1.3 g ürün elde edildi. Verim: % 93.0

E.N: 200°C (200°C Debski ve ark., 1997)

3.1.4. 3-(p- ve/veya o- sübstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVa-f) bileşiklerinin sentezi

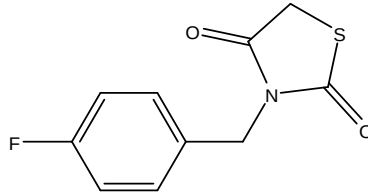
3.1.4.1. Benzil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVa) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2.02 ml (0.017 mol) 4-benzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.9 g madde elde edildi. Verim: % 82.0

E.N: 62-63°C (61°C Lima ve ark., 1992).

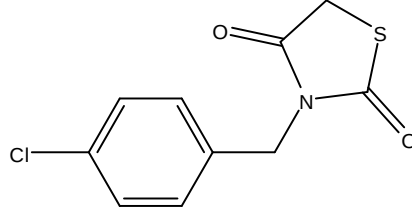
3.1.4.2. 3-(4-Fluorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVb) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2.12 ml (0.017 mol) 4-fluorobenzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.72 g madde elde edildi. Verim: % 71.4

E.N: 83°C (82°C, Lima ve ark., 1992).

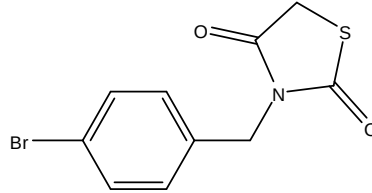
3.1.4.3. 3-(4-Klorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVc) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2.76 g (0.017 mol) 4-klorobenzil klorür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.68 g ürün elde edildi. Verim: %65.0

E.N: 95°C (96°C Goes ve ark.,1991)

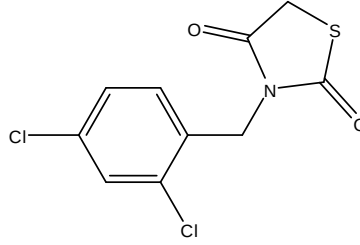
3.1.4.4. 3-(4-Bromobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVd) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 4.25 g (0.017 mol) 4-bromobenzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 3.24 g madde elde edildi. Verim: % 67.0

E.N: 91°C (90-91°C Costa ve ark., 1995).

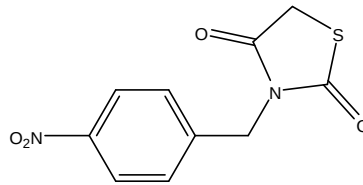
3.1.4.5. 3-(2,4-Diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVe) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2.36 ml (0.017 mol) 2,4-diklorobenzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.85 g madde elde edildi. Verim: % 88.0

E.N: 72°C (68.5-70.5°C Lo ve Shropshire, 1957)

3.1.4.6. 3-(4-Nitrobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IVf) sentezi

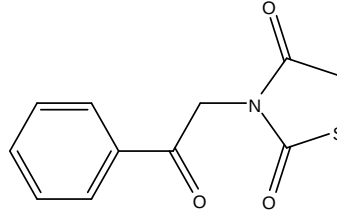


0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.67 g (0.017 mol) 4-nitrobenzil bromür ilave edildi. 18 saat geri çeviren soğutucu altında 78°C'de ısıtıldı. Ham ürün etanolden kristallendirildi. 2.87 g madde elde edildi. Verim: %67.0

E.N: 117°C (117°C Amorim ve ark.,1992).

3.1.5. 3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Va-f) bileşiklerinin sentezi

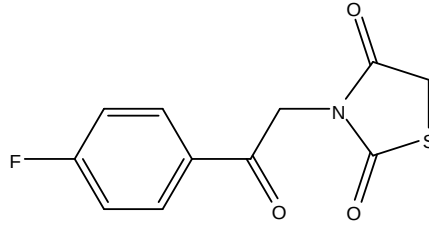
3.1.5.1. 3-[2-Fenil-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Va) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.4 g (0.017 mol) 2-bromoasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında karıştırıldı, daha sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzüldü, ortamda elde edilen madde, su ve eterden yıkandı ve ham ürün etanolden kristallendirildi. 2.76 g ürün elde edildi. Verim: %78.0

E.N: 128.4 °C (128-129°C Eschba ve Salama, 1985).

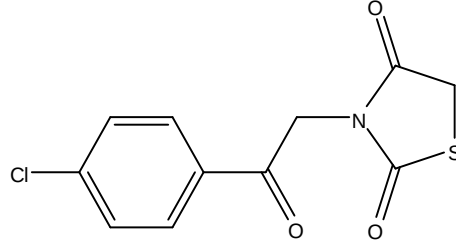
3.1.5.2. 3-[2-(4-Fluorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Vb) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.71 g (0.017 mol) 2-bromo-4’-fluoroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzüldü, ortamda elde edilen madde, su ve eterden yıkandı ve ham ürün etanolden kristallendirildi. 2.95 g ürün elde edildi. Verim: % 68.0

E.N: 127 °C (127 °C Bozdağ-Dündar ve ark., 2008)

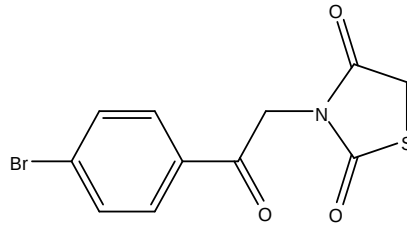
3.1.5.3. 3-[2-(4-Klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Vc) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.99 g (0.017 mol) 2-bromo-4'-kloroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C'de ısıtıldı. Süzüldü, ortamda elde edilen madde, su ve eterden yıkandı ve ham ürün etanolden kristallendirildi. 2.80 g ürün elde edildi. Verim: % 61.0

E.N: 83 °C (82 °C Eschba ve Salama, 1985).

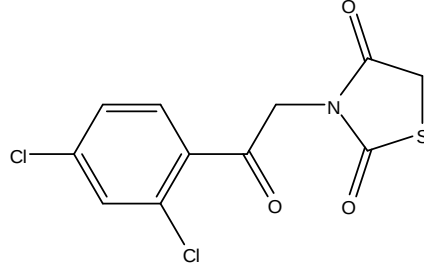
3.1.5.4. 3-[2-(4-Bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Vd) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 4.75 g (0.017 mol) 4, ω-dibromoasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C'de ısıtıldı. Süzüldü, ortamda elde edilen madde, su ve eterden yıkandı ve ham ürün etanolden kristallendirildi. 3.88 g ürün elde edildi. Verim % 72.0

E.N: 134° C (133-137° C Albuquerque ve ark., 1995).

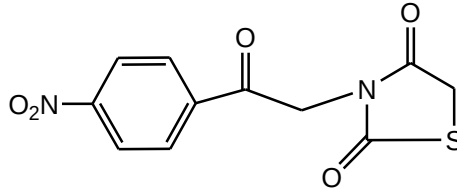
3.1.5.5. 3-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ve) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.82 g (0.017 mol) ω, 2,4-trikloroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzüldü, ortamda elde edilen madde, su ve eterden yıkandı ve ham ürün etanolden kristallendirildi. 2.12 g ürün elde edildi. Verim: % 41.0

E.N: 150 ° C (150°C Bozdağ-Dündar ve ark., 2008)

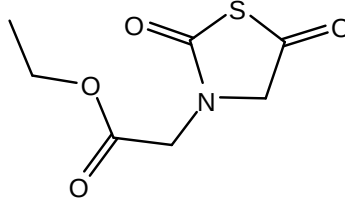
3.1.5.6. 3-[2-(4-Nitrofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Vf) sentezi



0.96 g (0.017 mol) KOH, 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 4.17 g (0.017 mol) 2-bromo-4’-nitroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzüldü, elde edilen madde, su ve eterden yıkandı ve ürün etanolden kristallendirildi. 3.72 g ürün elde edildi. Verim: % 78.0

E.N: 83 ° C (82 °C Eschba ve Salama, 1985).

3.1.6. Etil 2-(2,5-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (VI)

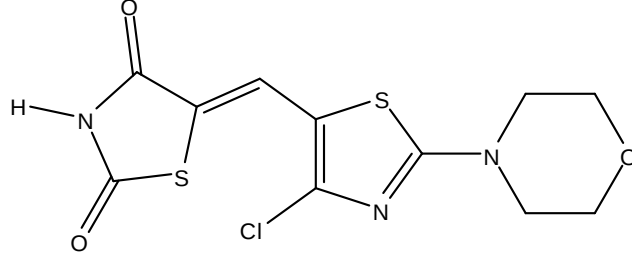


2.0 g (0.017 mol) 2,4-TZD 20 ml THF içinde çözüldü, üzerine 0.41 g (0.017 mol) NaH ilave edildi. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2.8 g (0.017 mol) etil-2-bromoasetat ilave edildi. 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelti süzülerek ayrıldı. Süzüntü döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Sıvı ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan:hekzan (2:1) kullanıldı. 2.0 g ürün elde edildi. Verim: %58.0

E.N: 41°C (44 °C Rida ve ark., 1985)

3.2. Morfolino tiyazolil-2,4-TZD bileşiklerinin (1-15) sentezi

3.2.1. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metiliden)tiyazolidin-2,4-dion (1)



151 mg (1.3 mmol) 2,4-TZD (**I**) ile 300 mg (1.3 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**), 3-4 damla asetik asit varlığında 176 mg (2.1 mmol) CH_3COONa ile 110-120⁰C'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su⁴² ilave edildikten sonra, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz, Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 185 mg ürün elde edildi. Verim=% 43.0

Reaksiyonun takibi İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak yapıldı. Rf değerleri R_{f_i} , $R_{f_{ii}}$ olarak saptandı.

$$R_{f_i} = 0,758$$

$$R_{f_{ii}} = 0,364$$

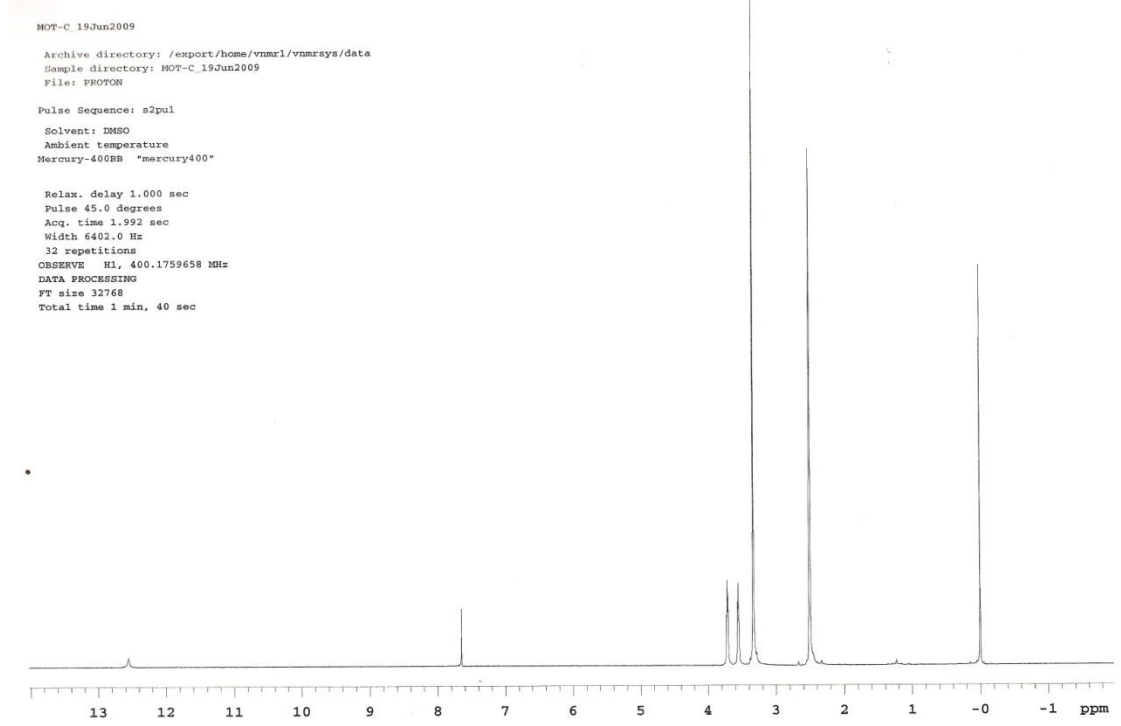
E.N. 304-306⁰C.

Kütle Spektrumu, ES (+), m/e= 332 (m+1)

Elementel Analiz ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$) M.A.331.798

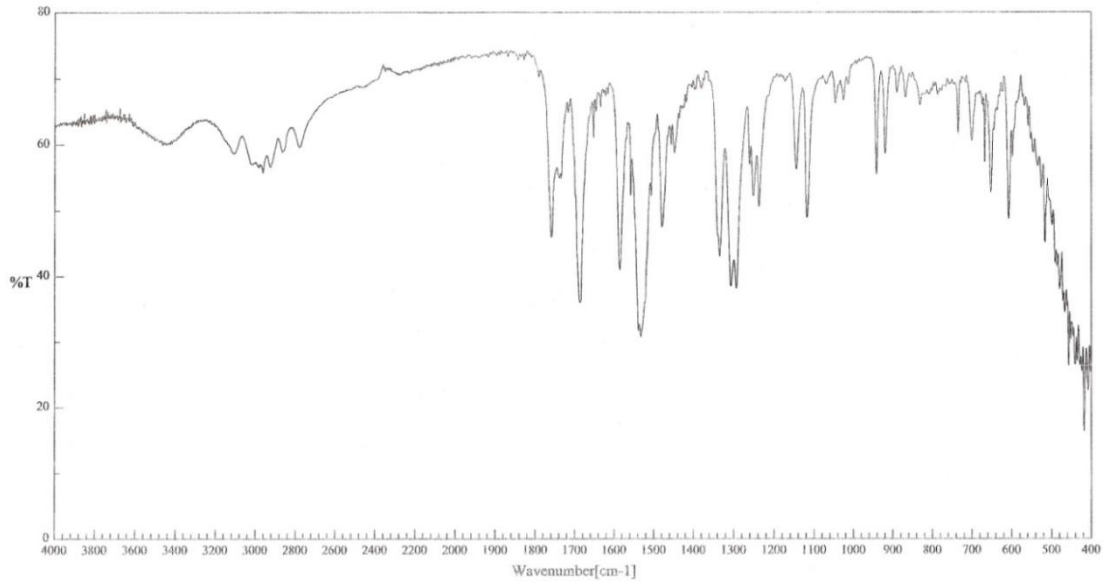
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	39.82	3.04	12.66	19.33
Bulunan	40.16	2.93	12.49	19.34

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6): 3.56 (t, 4H, NCH_2), 3.72 (t, 4H, OCH_2), 7.65 (s, 1H, $=\text{CH}$), 12.59 (s, 1H, TZD-NH).



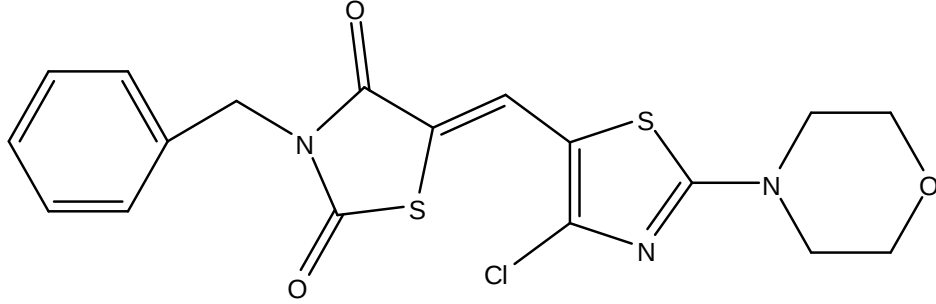
Şekil 3.1. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

IR (KBr): $\text{C}=\text{O}$ (cm^{-1}): 1759, 1687



Şekil 3.2. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.2. 3-Benzil-5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion (2)



179 mg (0.9 mmol) benzil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IVa**) ile 210 mg (0.9 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 125 mg (1.5 mmol) CH_3COONa ile $110-120^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 128 mg ürün elde edildi. Verim= % 33

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{fi} , R_{fii} olarak saptandı.

$$R_{fi} = 0,899$$

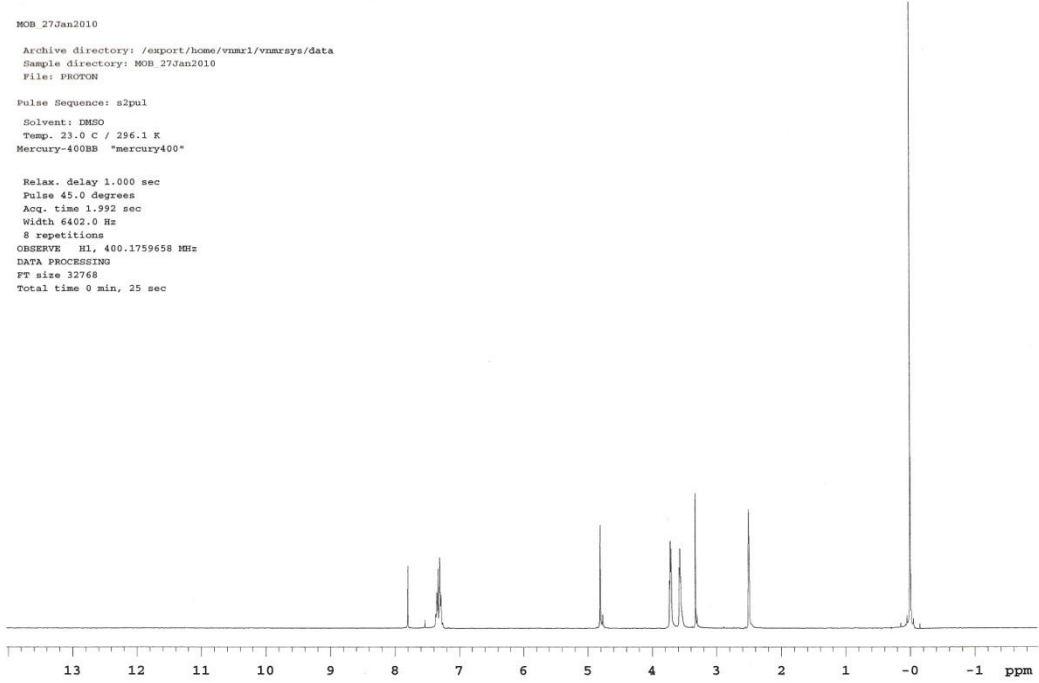
$$R_{fii} = 0,625$$

E.N. 205°C .

Elementel Analiz ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) M.A.430.93

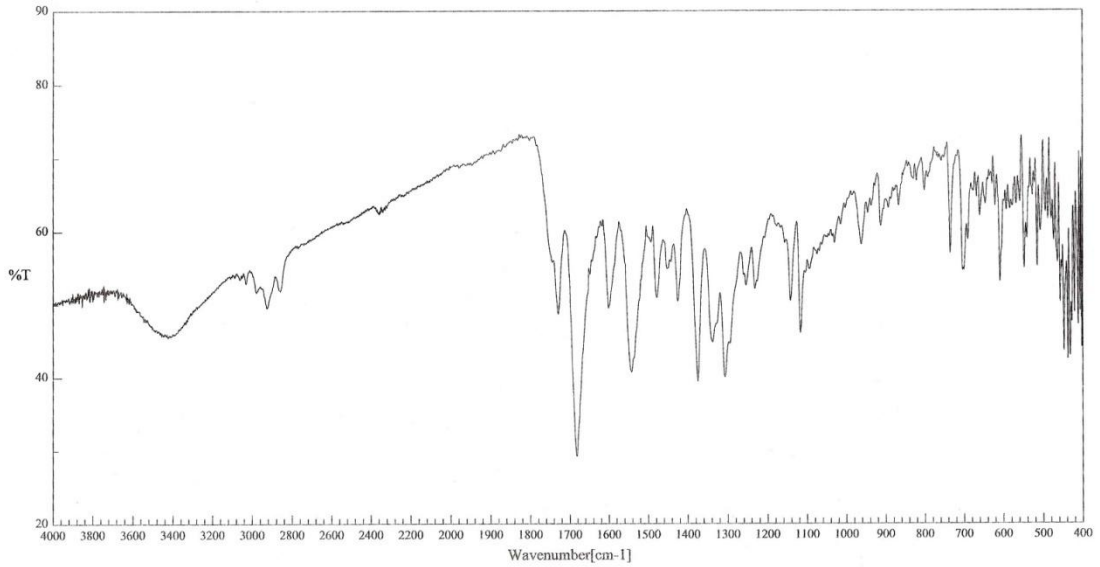
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	50.22	3.98	9.76	14.86
Bulunan	50.19	3.59	9.72	14.59

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6): 3.57 (t, 4H, NCH_2), 3.72 (t, 4H, OCH_2), 4.81 (s, 2H, TZD-NCH_2), 7.29-7.31 (m, 3H, Ar-o,p-H), 7.33-7.35 (m, 2H, Ar-m-H), 7.80 (s, 1H, $=\text{CH}$).



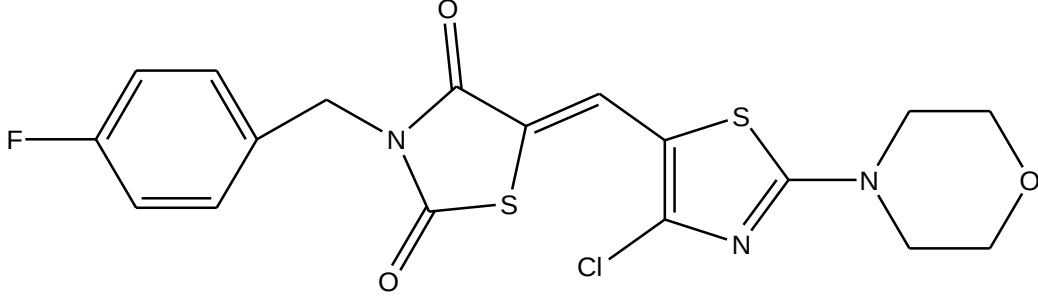
Şekil 3.3. 3-Benzil-5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

IR (KBr): $\text{C}=\text{O}$ (cm^{-1}): 1729, 1682



Şekil 3.4. 3-Benzil-5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.3. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)- 3-(4-fluorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion (3) sentezi



217 mg (0.96 mmol) 3-(4-fluorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IVb**) ile 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH_3COONa ile $110-120^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 270 mg ürün elde edildi. Verim= % 64

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{fi} , R_{fii} olarak saptandı.

$$R_{fi} = 0,967$$

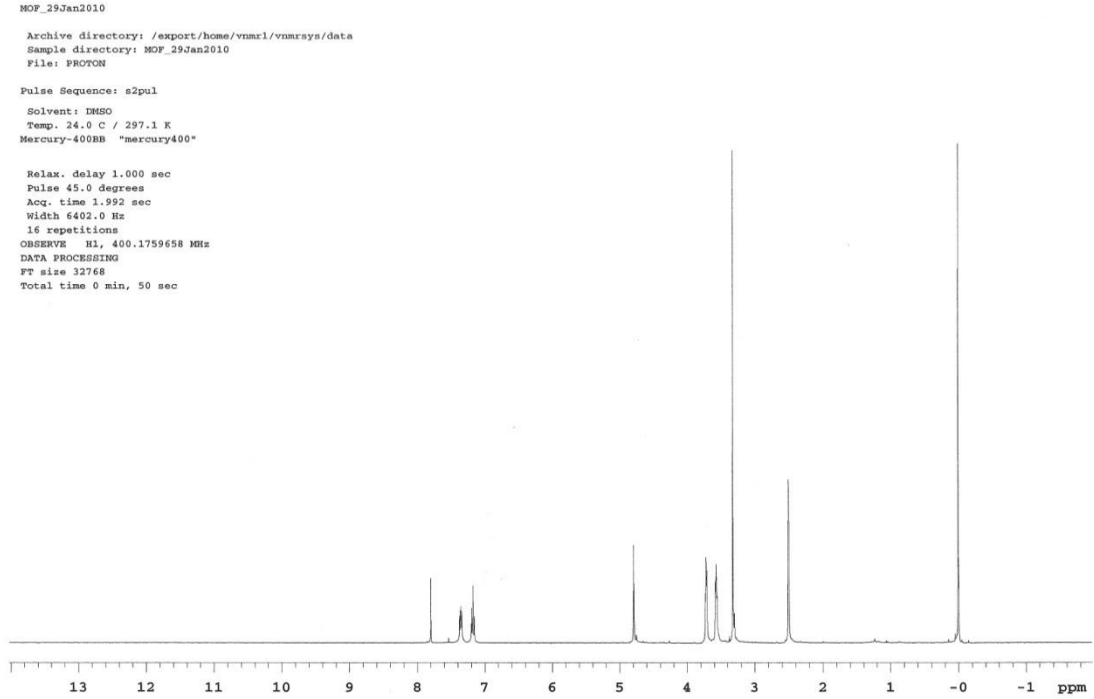
$$R_{fii} = 0,964$$

$$\text{E.N. } 197.6^\circ\text{C.}$$

Elementel Analiz ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}_2$) M.A.439.92

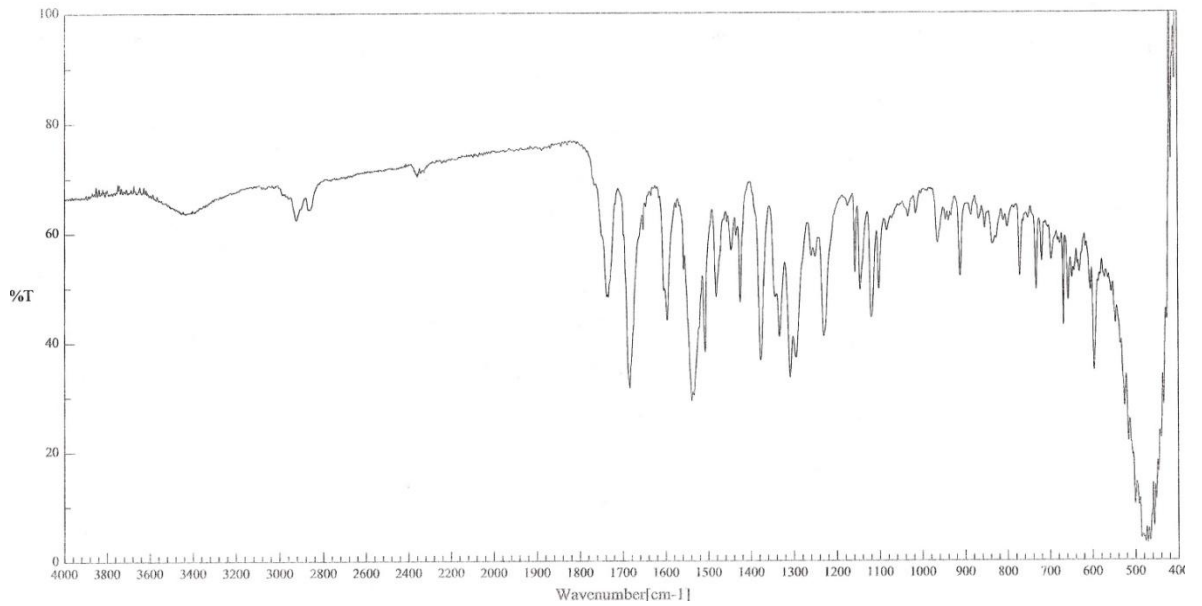
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	49.14	3.44	9.55	14.58
Bulunan	48.94	3.33	9.55	14.69

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 3.57 (t, 4H, NCH₂), 3.72 (t, 4H, OCH₂), 4.79 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.15-7.20 (m, 2H, Ar-o-H), 7.34-7.37 (m, 2H, Ar-m-H), 7.79 (s, 1H, =CH).



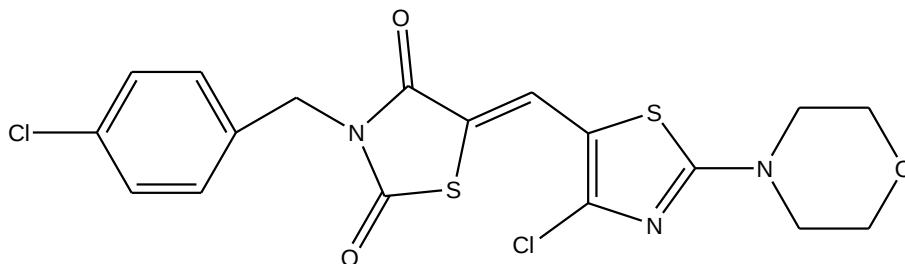
Şekil 3.5. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)- 3-(4-fluorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr): C=O (cm⁻¹): 1734, 1684



Şekil 3.6. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)- 3-(4-fluorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.4. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-klorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion (4) sentezi



231 mg (0.96 mmol) 3-(4-klorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IVc**) ile 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH₃COONa ile 110-120⁰C'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 365 mg ürün elde edildi. Verim= % 83

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl₃ : EtOAc (5:1) ve CH₂Cl₂ : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i}, R_{f_{ii}} olarak saptandı.

$$R_{f_i} = 0.877$$

$$R_{f_{ii}} = 0.622$$

$$E.N. 179.4^{\circ}C.$$

Elementel Analiz (C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₃S₂) M.A.456.366

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	47.37	3.31	9.21	14.05
Bulunan	47.42	3.09	9.13	13.76

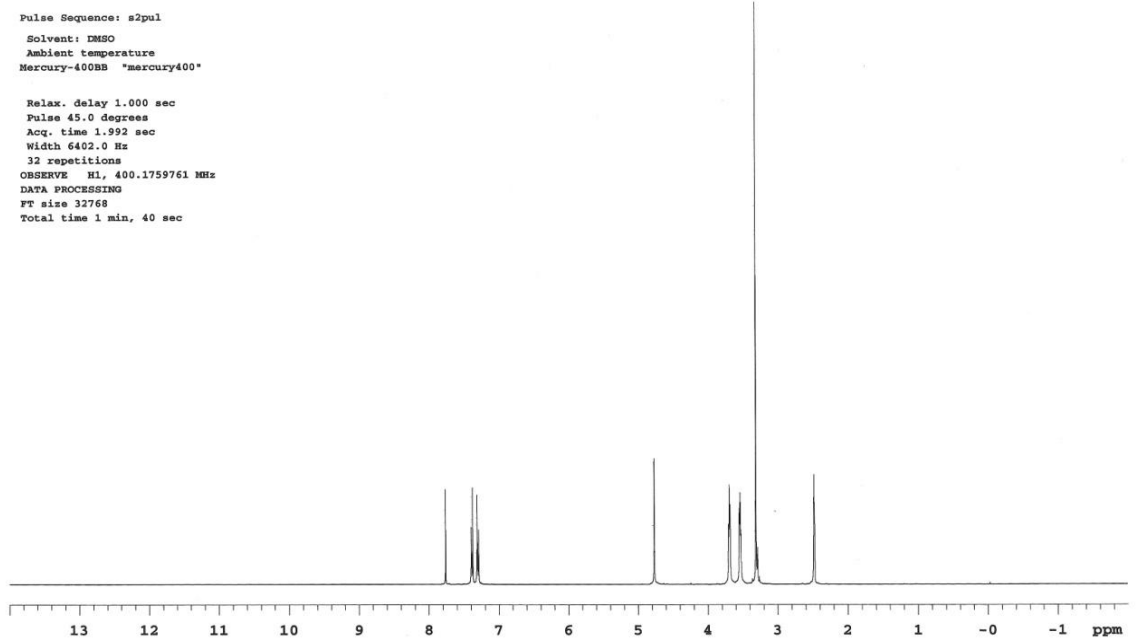
¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 3.54 (t, 4H, OCH₂), 3.69 (t, 4H, NCH₂), 4.77 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.30 (d, 2H, Ar-o-H), 7.39 (d, 2H, Ar-m-H), 7.76 (s, 1H, =CH).

MOCL_25Aug2010

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: MOCL_25Aug2010
File: PROTON

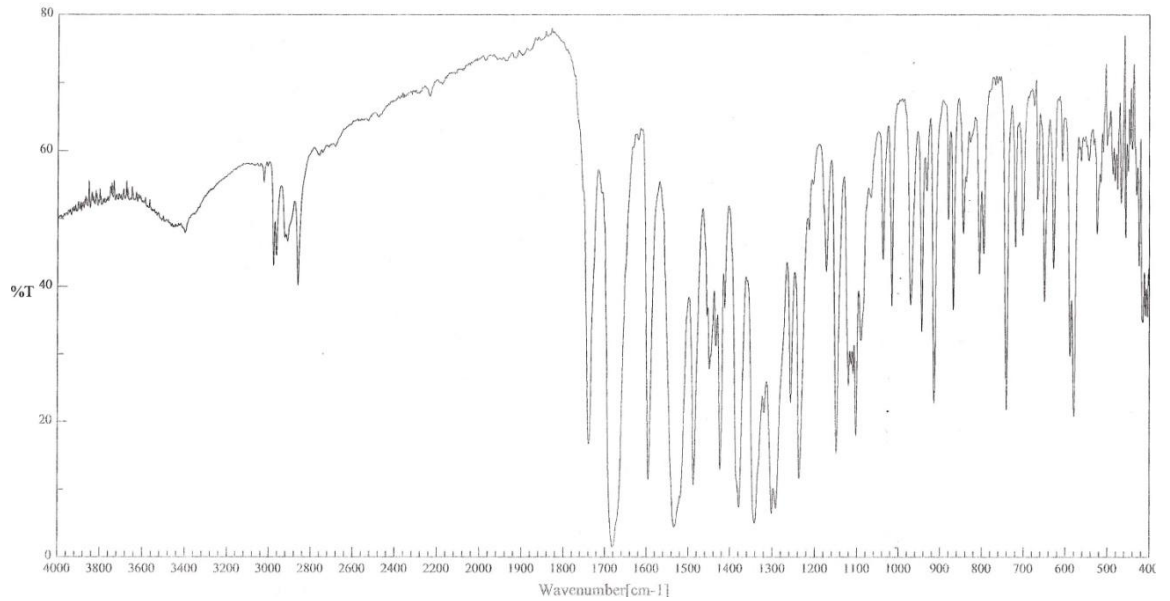
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 40 sec



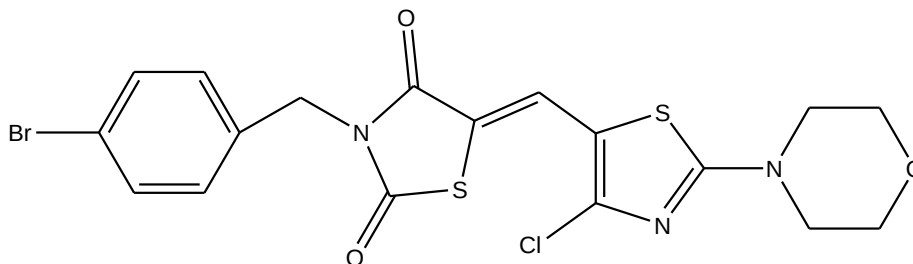
Şekil 3.7. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-klorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr): C=O (cm⁻¹): 1738, 1682



Şekil 3.8. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-klorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.5. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-bromobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion (5) sentezi



269 mg (0.94 mmol) 3-(4-bromobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IVd**) ile 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH_3COONa ile $110-120^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 406 mg ürün elde edildi. Verim= % 86

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i} , $R_{f_{ii}}$ olarak saptandı.

$$R_{f_i} = 0,875$$

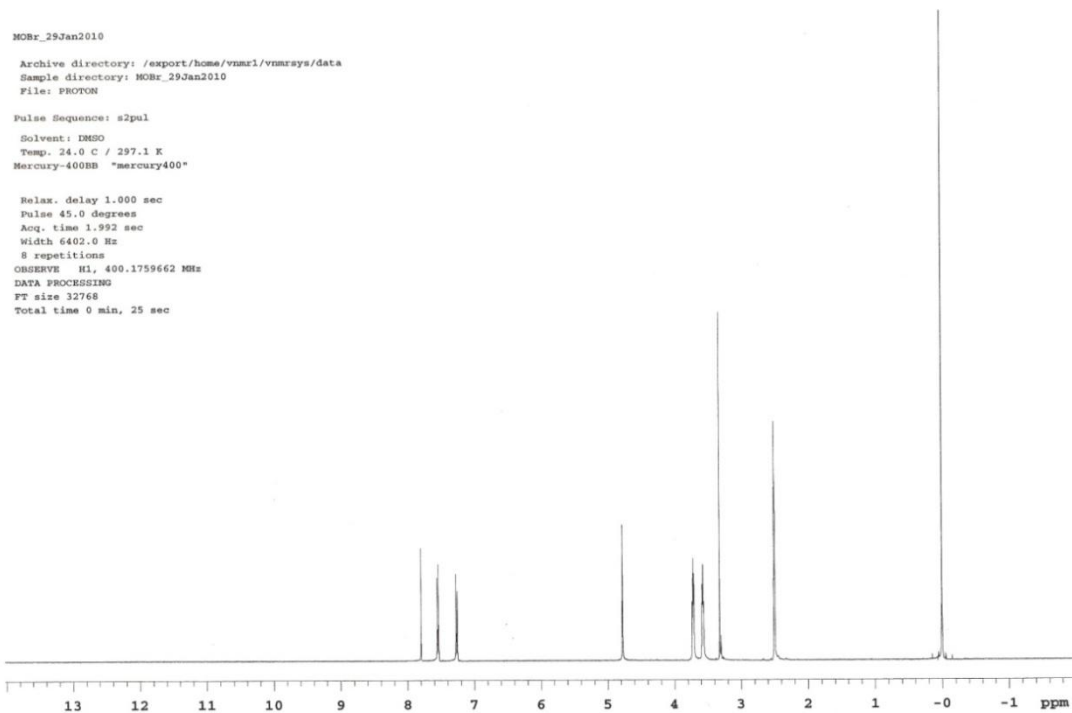
$$R_{f_{ii}} = 0,644$$

$$\text{E.N. } 192.6^\circ\text{C.}$$

Elementel Analiz ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$) M.A. 500.8

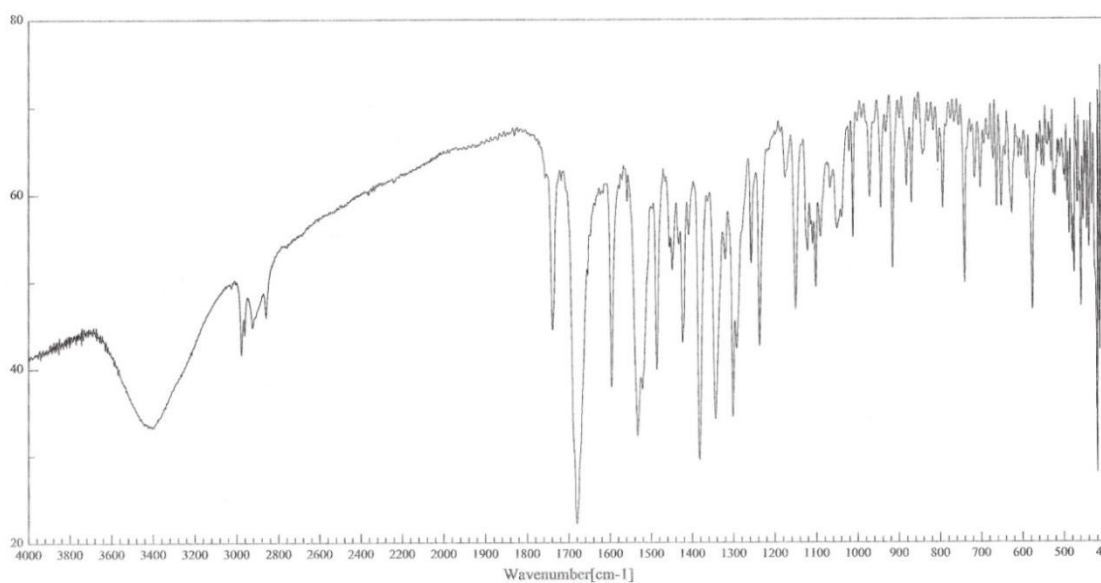
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	43.17	3.02	8.39	12.81
Bulunan	43.02	3.07	8.40	12.47

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6): 3.57 (t, 4H, NCH_2), 3.72 (t, 4H, OCH_2), 4.78 (s, 2H, TZD-NCH_2), 7.26 (d, 2H, Ar-o-H), 7.54 (d, 2H, Ar-m-H), 7.79 (s, 1H, =CH).



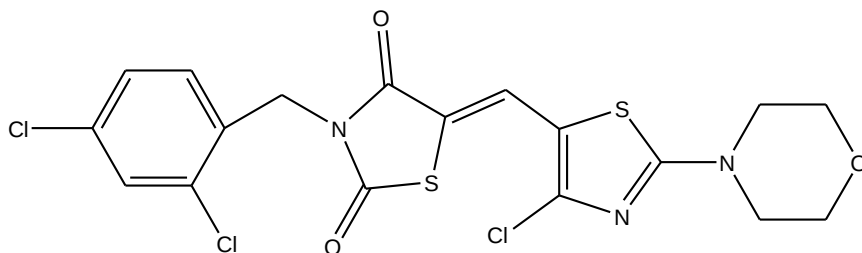
Şekil 3.9. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-bromobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

IR (KBr): C=O (cm^{-1}) : 1738, 1680



Şekil 3.10. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-bromobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.6. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2,4-diklorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion (6) sentezi



261 mg (0.95 mmol) 3-(2,4-diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IVe**) ile 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH_3COONa ile $110-120^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan :hekzan (2:1) kullanıldı. 355 mg ürün elde edildi. Verim= % 76

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i} , $R_{f_{ii}}$ olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,896$$

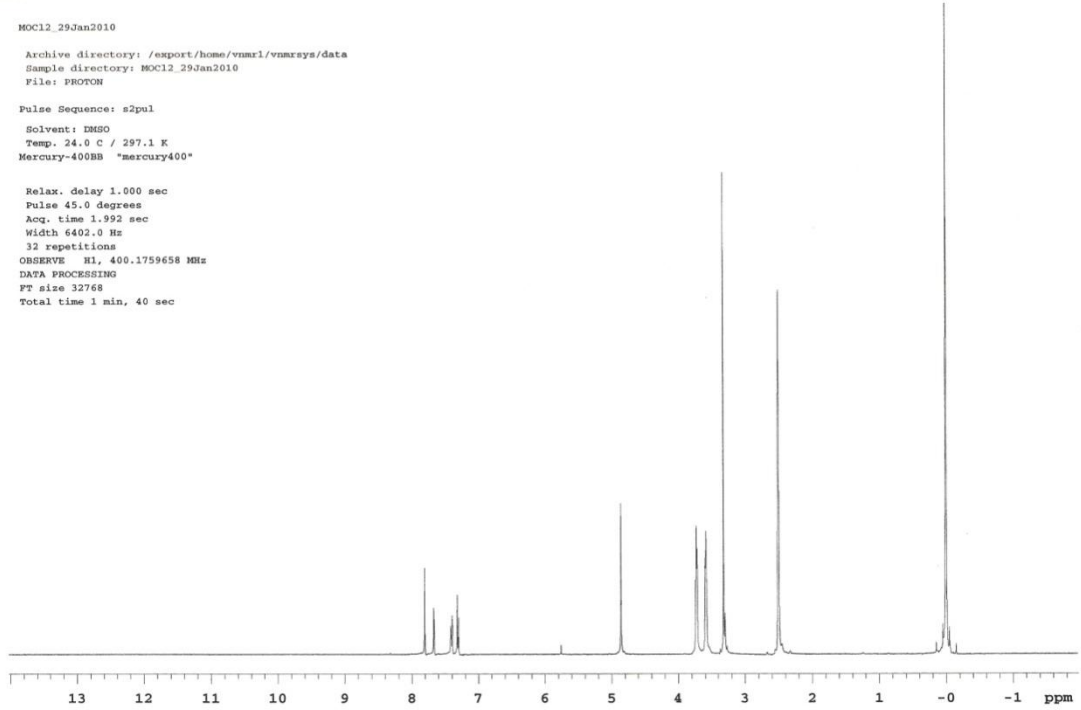
$$R_{f_{ii}}=0,689$$

$$\text{E.N. } 238.4^\circ\text{C.}$$

Elementel Analiz ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$) M.A.490.81

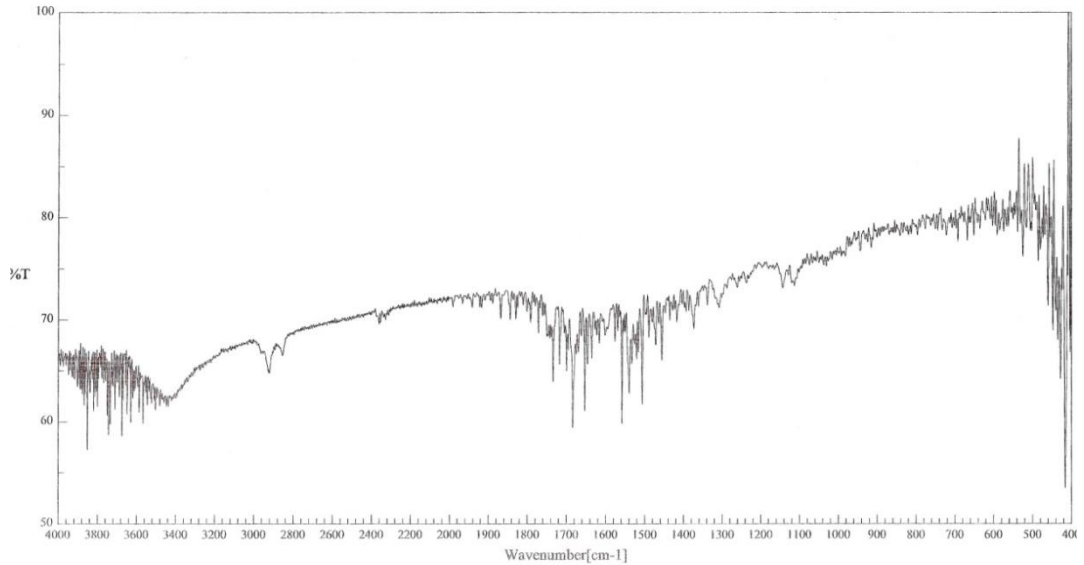
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	44.05	2.88	8.56	13.07
Bulunan	43.71	2.69	8.57	12.72

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 3.58 (t, 4H, NCH₂), 3.73 (t, 4H, OCH₂), 4.86 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.31 (d, 1H, $J_o=8.40\text{Hz}$, Ar-o-H), 7.40 (dd, 1H, $J_o=8.40\text{Hz}$, $J_m=2.00\text{Hz}$, Ar-m-H), 7.67 (d, 1H, $J_m=2.00\text{Hz}$, Ar-m-H), 7.81 (s, 1H, =CH).



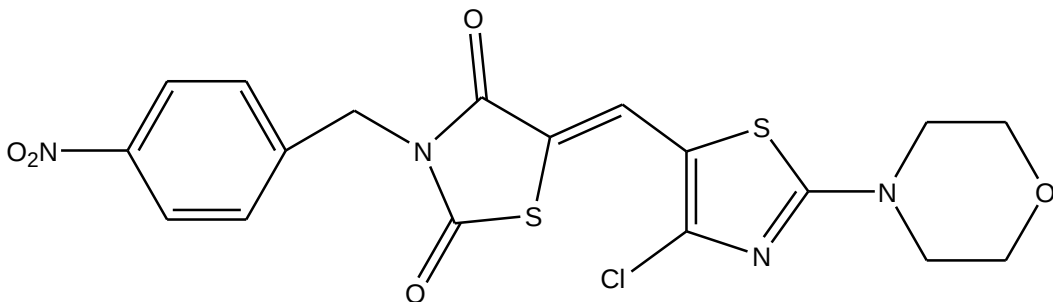
Şekil 3.11. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2,4-dikolorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr) cm⁻¹ : C=O (cm⁻¹): 1717, 1699



Şekil 3.12. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2,4-dikolorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.7. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-nitrobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion (7) sentezi



240 mg (0.96 mmol) 3-(4-nitrobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IVf**) ile 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH_3COONa ile $110-120^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 362 mg ürün elde edildi. Verim= % 81

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i} , $R_{f_{ii}}$ olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,862$$

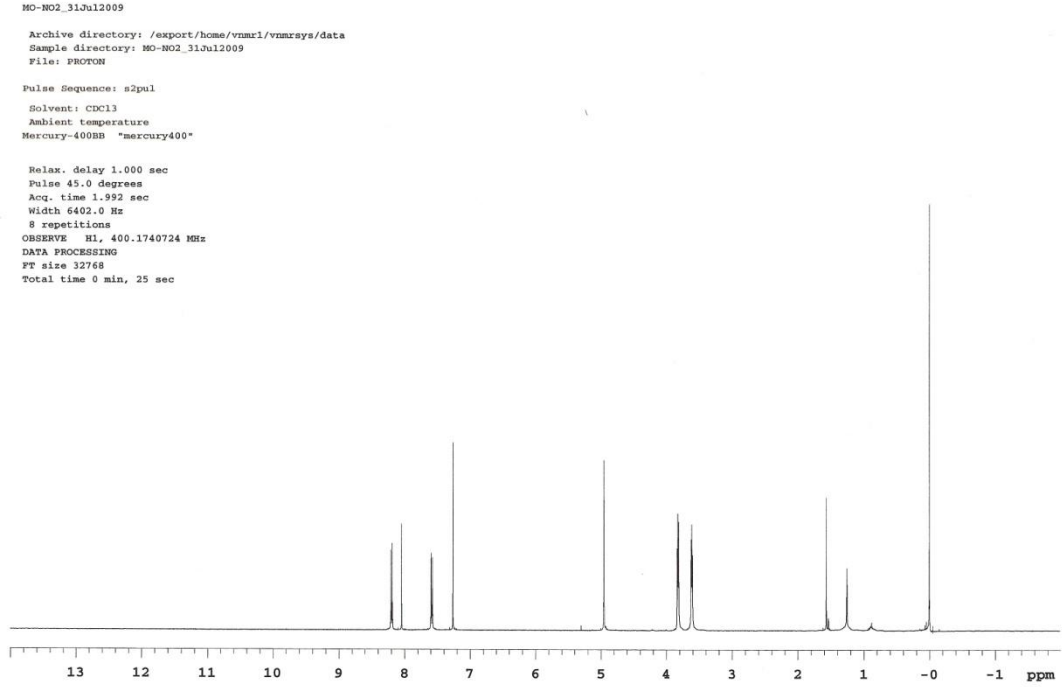
$$R_{f_{ii}}=0,523$$

$$\text{E.N. } 253.1^\circ\text{C.}$$

Elementel Analiz ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}_2$) M.A.466.9185

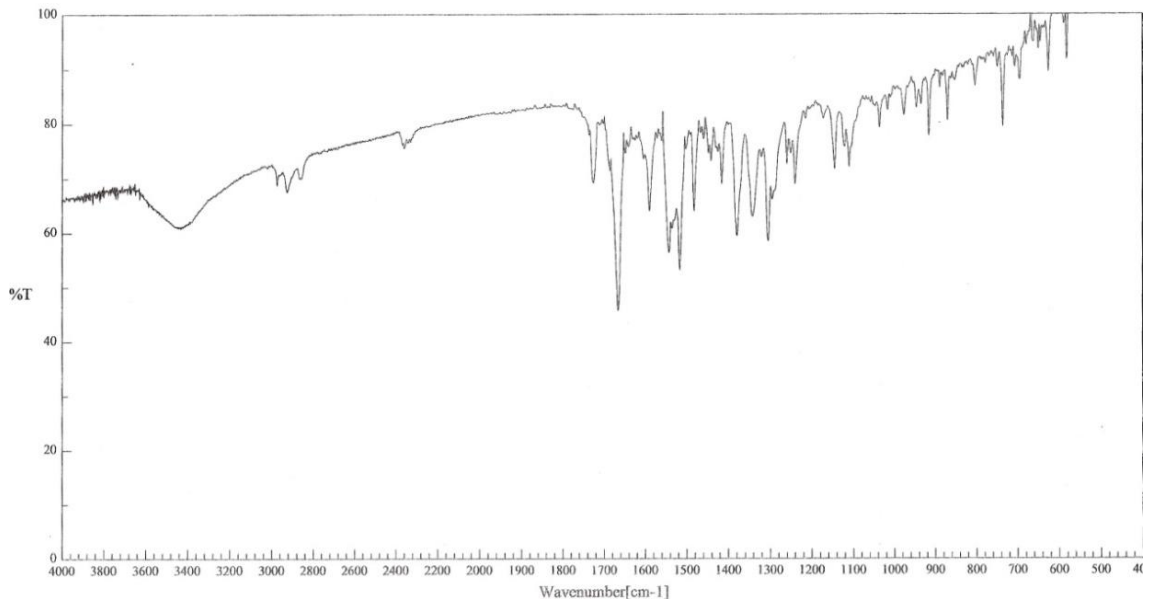
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	46.30	3.24	12.00	13.73
Bulunan	46.67	3.26	11.76	13.35

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 3.62 (t, 4H, NCH₂), 3.83 (t, 4H, OCH₂), 4.96 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.59 (d, 2H, Ar-o-H), 8.04 (s, 1H, =CH), 8.19 (d, 2H, Ar-m-H).



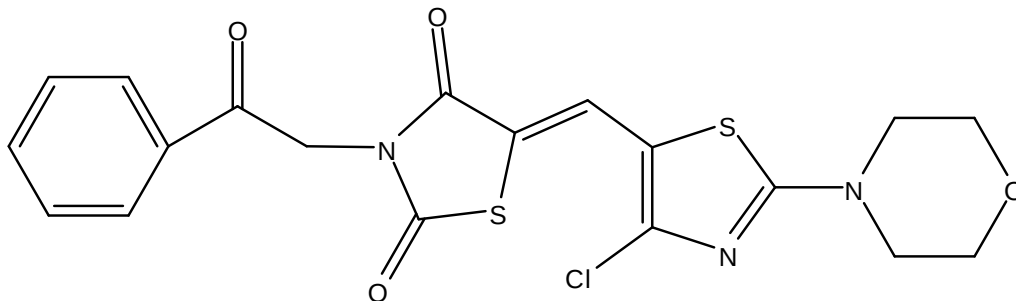
Şekil 3.13. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-nitrobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr) cm⁻¹ : C=O (cm⁻¹): 1725, 1666



Şekil 3.14. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-nitrobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin IR spektrumu

3.2.8. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-okso-2-feniletil) tiyazolidin-2,4-dion (8) sentezi



225 mg (0.96 mmol) 3-(2-okso-2-feniletil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Va**) ve 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH_3COONa ile $110-120^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 172 mg ürün elde edildi. Verim= % 40

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i} , $R_{f_{ii}}$ olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,800$$

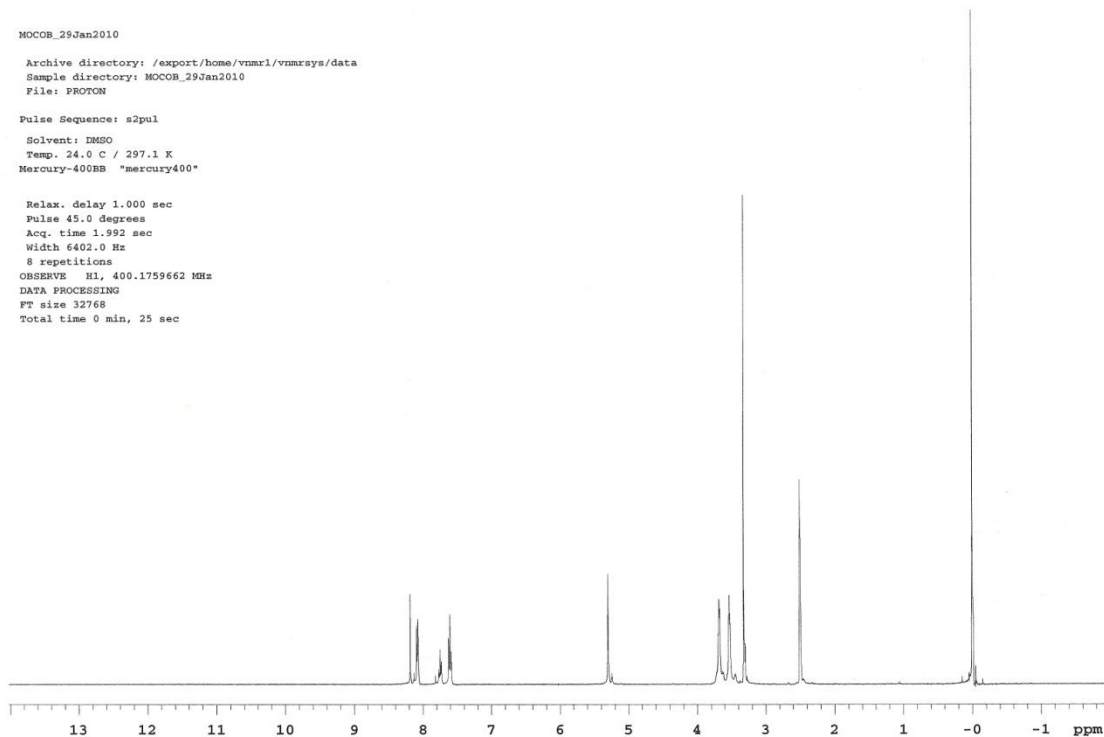
$$R_{f_{ii}}=0,255$$

$$\text{E.N. } 283.6^\circ\text{C.}$$

Elementel Analiz ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$) M.A.449.931

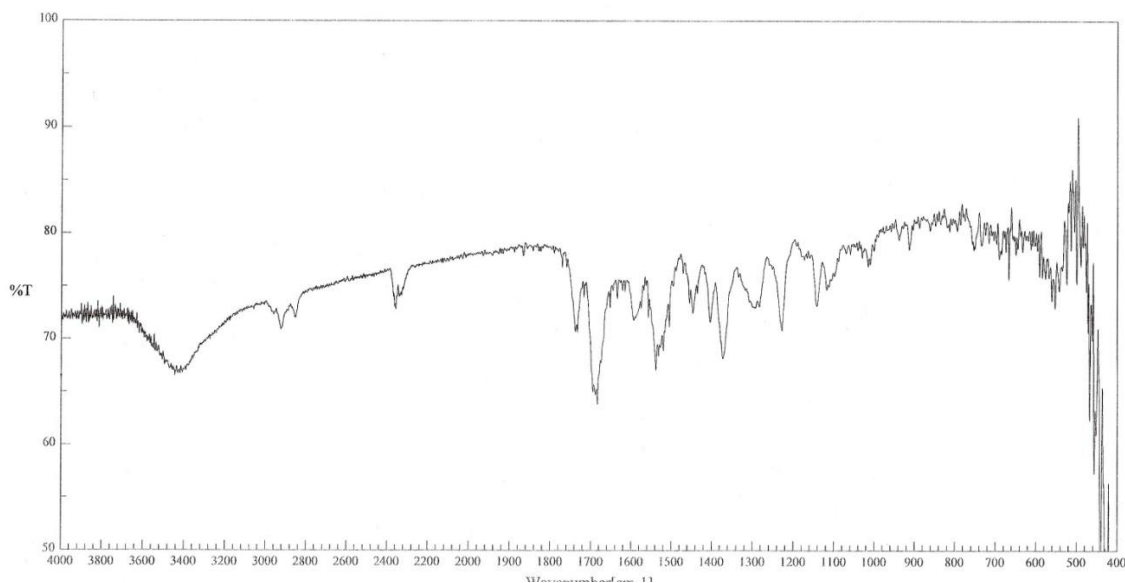
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	50.72	3.58	9.34	14.25
Bulunan	50.72	3.74	9.76	14.62

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6): 3.51 (t, 4H, NCH_2), 3.68 (t, 4H, OCH_2), 5.30 (s, 2H, TZD- NCH_2), 7.59-7.63 (m, 2H, Ar-m-H), 7.73-7.68 (m, 2H, Ar-o-H), 8.07-8.09 (m, 1H, Ar-p-H), 8.18 (s, 1H, =CH).



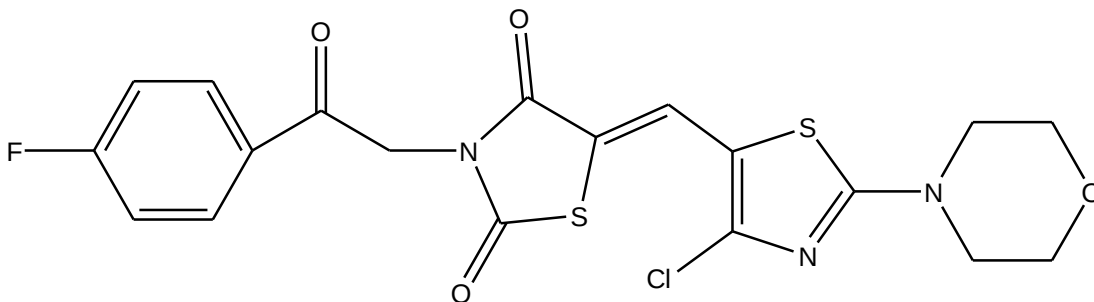
Şekil 3.15. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-okso-2-feniletıl) tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin ^1H NMR spektrumu

IR (KBr) cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}(\text{cm}^{-1})$: 1738, 1684



Şekil 3.16. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-okso-2-feniletıl) tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin IR spektrumu

3.2.9. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-fluorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion (9) sentezi



241 mg (0.93 mmol) 3-(2-okso-2-(4-fluorofenil)etil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Vb**) ve 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH₃COONa ile 110-120⁰C’de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 321 mg ürün elde edildi. Verim= % 74

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl₃ : EtOAc (5:1) ve CH₂Cl₂ : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i}, R_{f_{ii}} olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,729$$

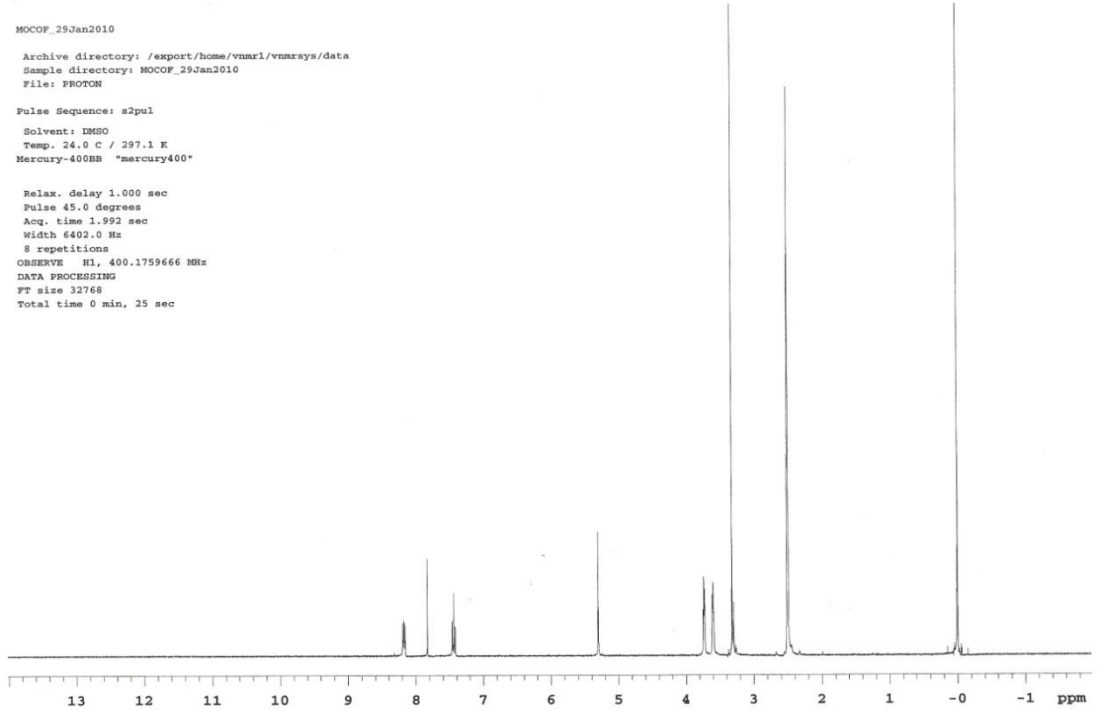
$$R_{f_{ii}}=0,422$$

$$E.N. 210.3^{\circ}C.$$

Elementel Analiz (C₁₉H₁₅ClFN₃O₄S₂ . 0.1 H₂O) M.A.469.93

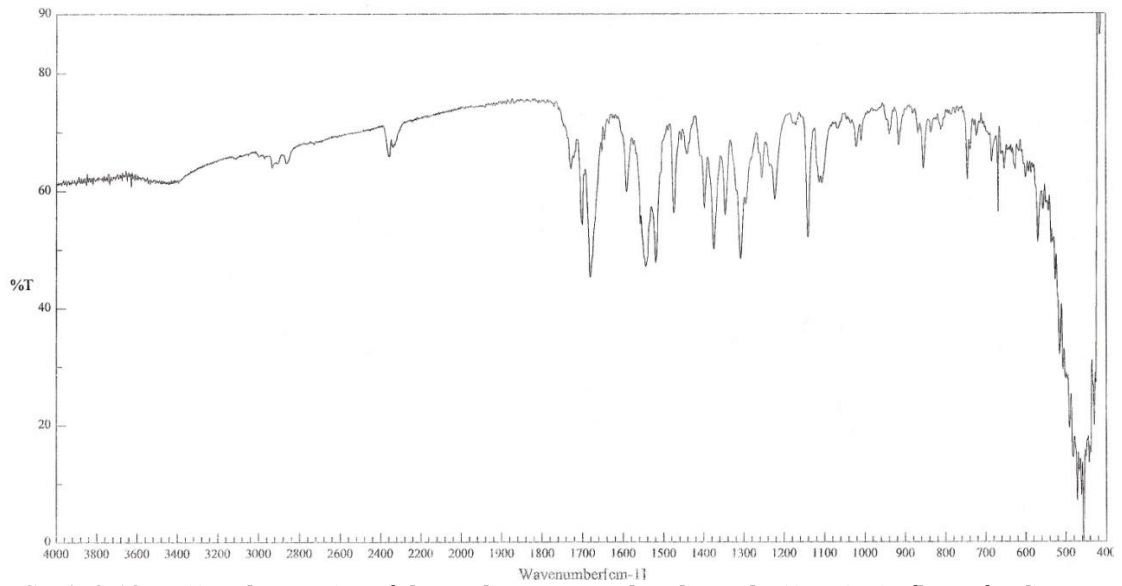
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	48.63	3.26	8.96	13.63
Bulunan	48.28	3.20	8.92	13.46

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 3.60 (t, 4H, NCH₂), 3.74 (t, 4H, OCH₂), 5.30 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.42-7.46 (m, 2H, Ar-m-H), 7.83 (s, 1H, =CH), 8.16-8.19 (m, 2H, Ar-o-H).



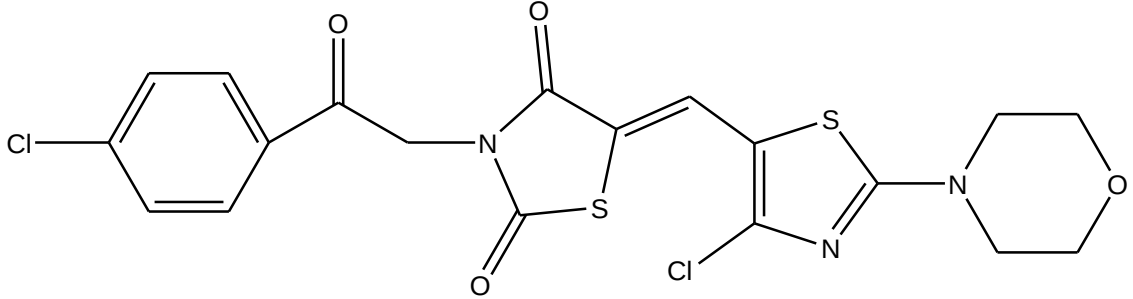
Şekil 3.17. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-fluorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr) cm⁻¹ : C=O (cm⁻¹) : 1729, 1700, 1681



Şekil 3.18. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-fluorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin IR spektrumu

3.2.10. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion (10) sentezi



255 mg (0.94 mmol) 3-(2-okso-2-(4-klorofenil)etil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Vc**) ve 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH₃COONa ile 110-120⁰C'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 335 mg ürün elde edildi. Verim= % 73

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl₃ : EtOAc (5:1) ve CH₂Cl₂ : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f*i*}, R_{f*ii*} olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,855$$

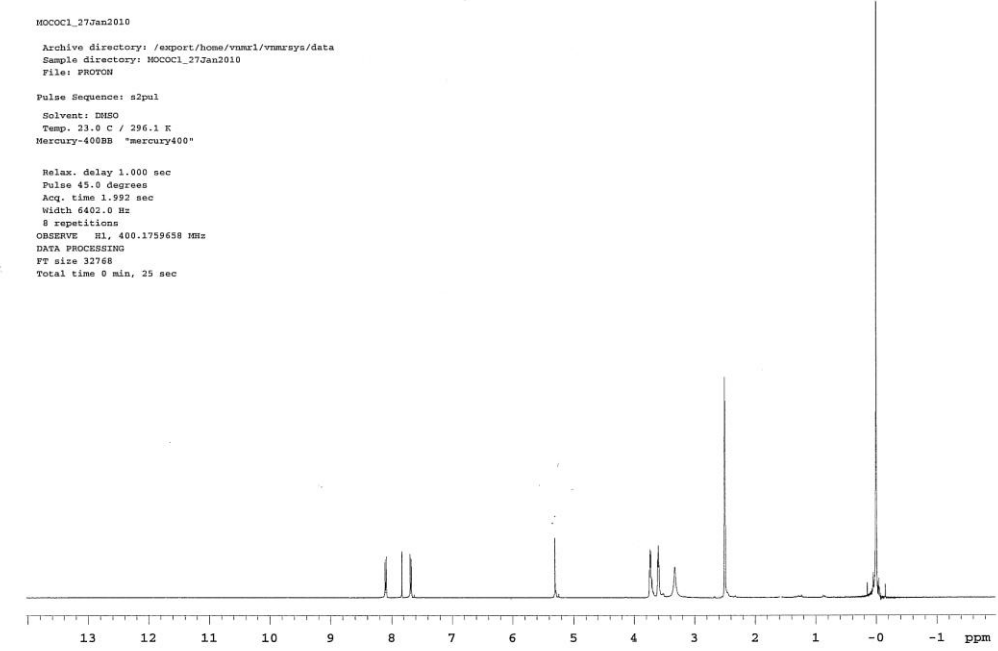
$$R_{f_{ii}}=0,511$$

$$E.N. 236.5^{\circ}C.$$

Elementel Analiz (C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₄S₂ . 0.4 H₂O) M.A.491.58

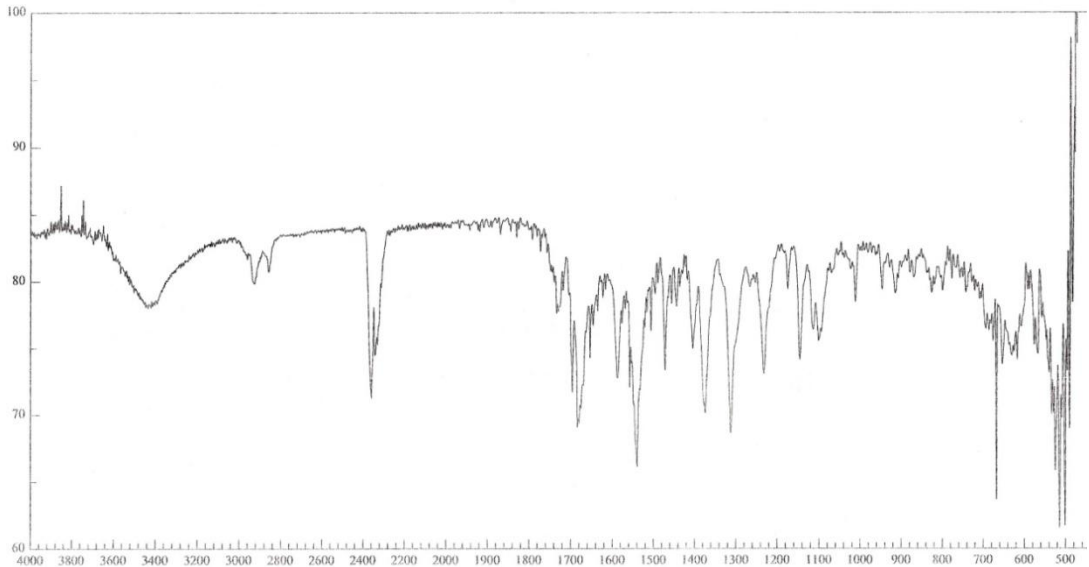
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	46.51	3.24	8.57	13.04
Bulunan	46.15	3.18	8.72	12.61

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 3.60 (t, 4H, NCH₂), 3.74 (t, 4H, OCH₂), 5.31 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.68 (d, 2H, Ar-m-H), 7.83 (s, 1H, =CH), 8.10 (d, 2H, Ar-o-H).



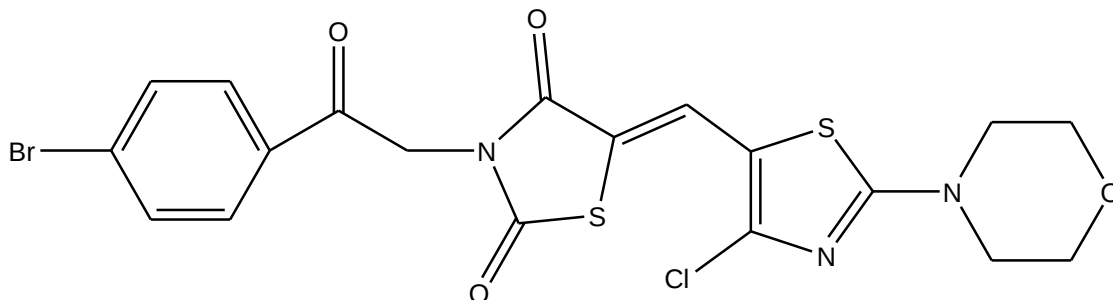
Şekil 3.19. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiminin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr) cm⁻¹ : C=O (cm⁻¹) : 1733, 1695, 1683



Şekil 3.20. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiminin IR spektrumu

3.2.11. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-bromofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion (11) sentezi



293 mg (0.93 mmol) 3-(2-okso-2-(4-bromofenil)etil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Vd**) ve 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (III) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH₃COONa ile 110-120⁰C’de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 265 mg ürün elde edildi. Verim= % 54

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl₃ : EtOAc (5:1) ve CH₂Cl₂ : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f*i*}, R_{f*ii*} olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,983$$

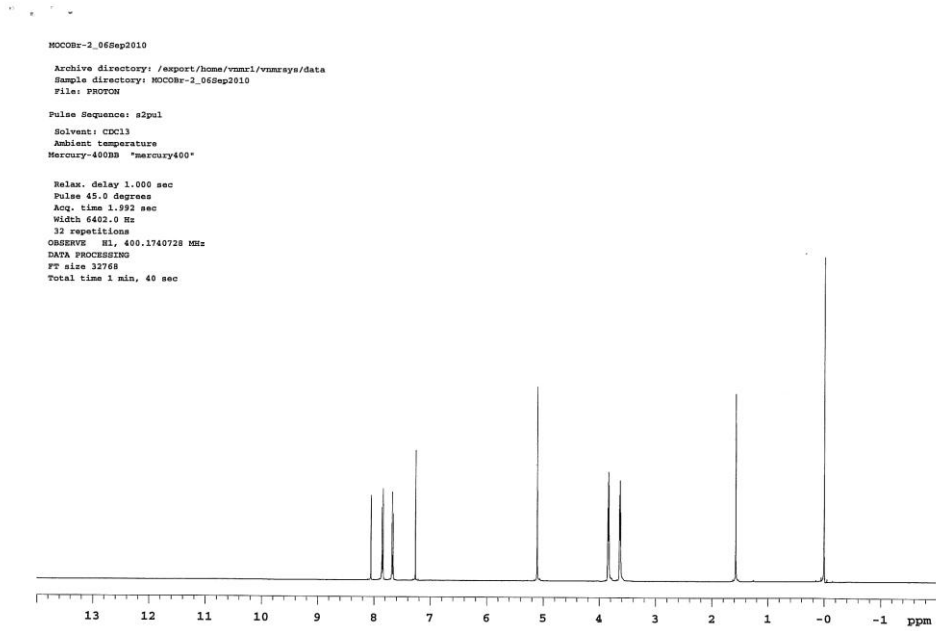
$$R_{f_{ii}}=0,909$$

$$E.N. 285-286^{\circ}C.$$

Elementel Analiz (C₁₉H₁₅BrClN₃O₄S₂) M.A.528.827

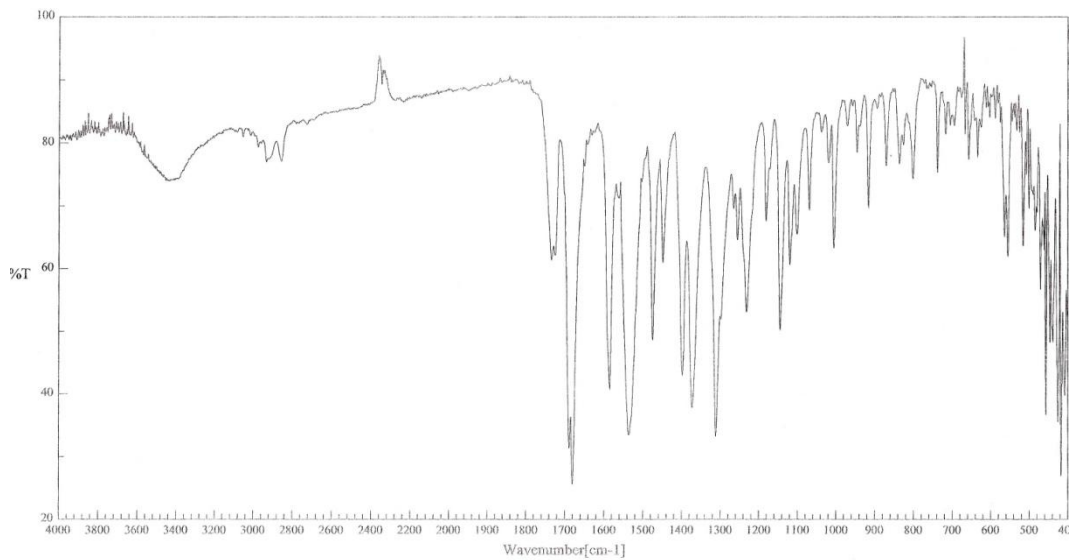
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	43.15	2.86	7.95	12.13
Bulunan	43.14	2.72	8.14	12.30

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3): 3.63 (t, 4H, NCH_2), 3.84 (t, 4H, OCH_2), 5.11 (s, 2H, TZD- NCH_2), 7.67 (d, 2H, Ar-m-H), 7.85 (d, 2H, Ar-o-H), 8.05 (s, 1H, =CH).



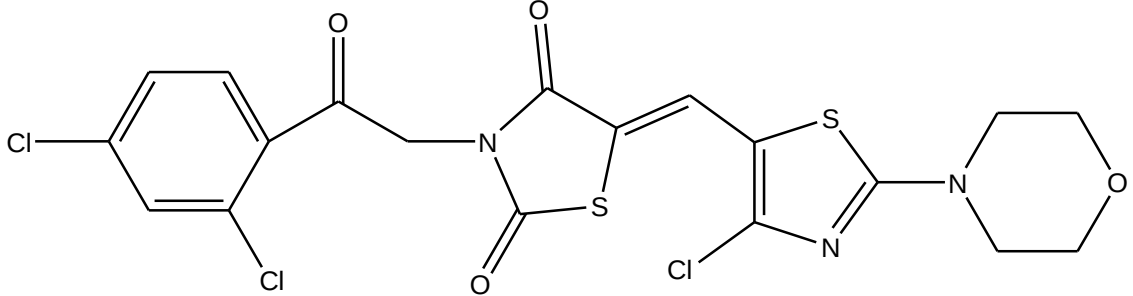
Şekil 3.21. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-bromofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

IR (KBr) : C=O (cm^{-1}) : 1734, 1688, 1680



Şekil 3.22. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-bromofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.12. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion (12) sentezi



286 mg (0.93 mmol) 3-(2-okso-2-(2,4-diklorofenil)etil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Ve**) ve 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH_3COONa ile 110-120°C'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan:hekzan (2:1) kullanıldı. 265 mg ürün elde edildi. Verim= % 55

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i} , $R_{f_{ii}}$ olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,892$$

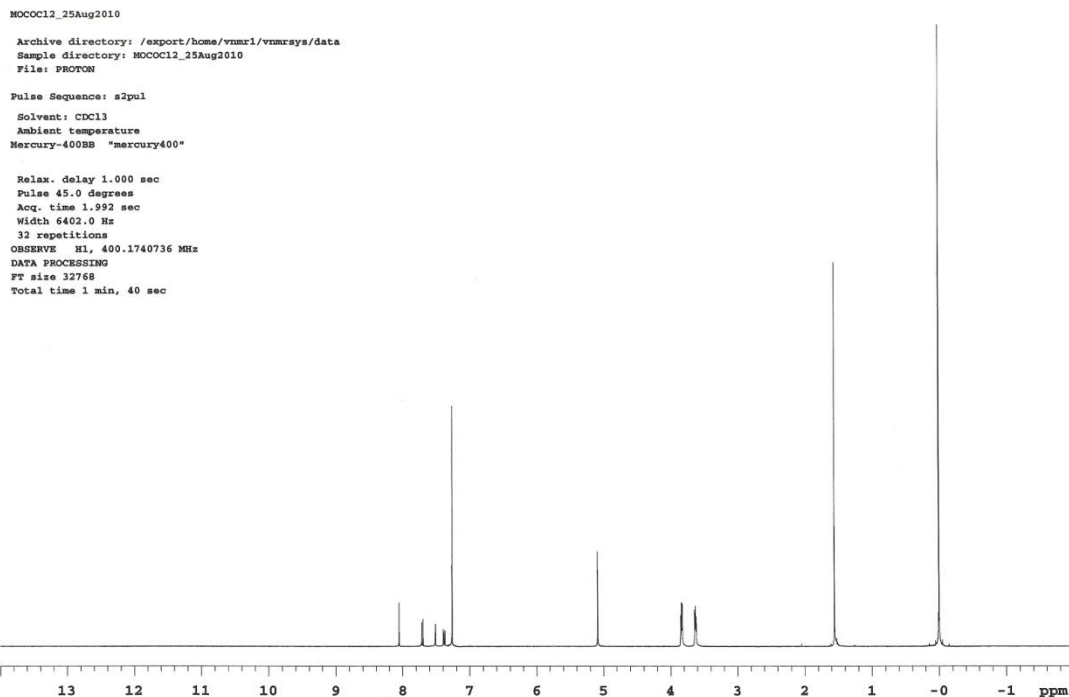
$$R_{f_{ii}}=0,615$$

$$\text{E.N. } 216^\circ\text{C}$$

Elementel Analiz ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$) M.A.518.82116

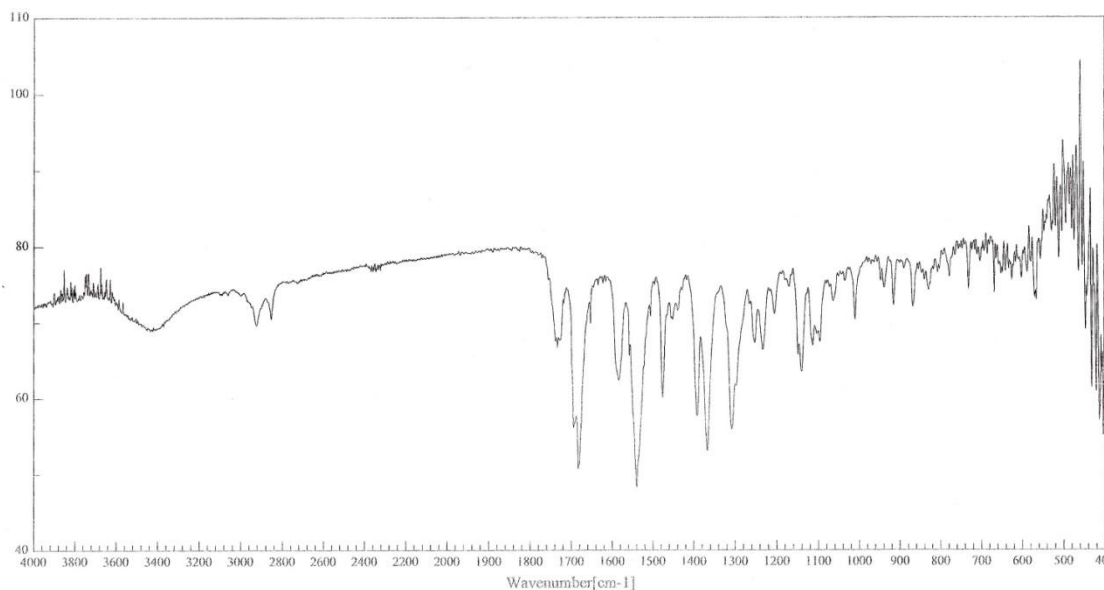
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	43.98	2.72	8.10	12.36
Bulunan	43.80	2.65	8.22	12.44

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 3.63 (t, 4H, NCH₂), 3.84 (t, 4H, OCH₂), 5.08 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.38 (dd, 1H, $J_o=8.80\text{Hz}$, $J_m=2.00\text{Hz}$, Ar-5'-H), 7.51 (d, 1H, $J_m=2.00\text{Hz}$, Ar-3'-H), 7.71 (d, 1H, $J_o=8.40\text{Hz}$, Ar-6'-H), 8.05 (s, 1H, =CH).



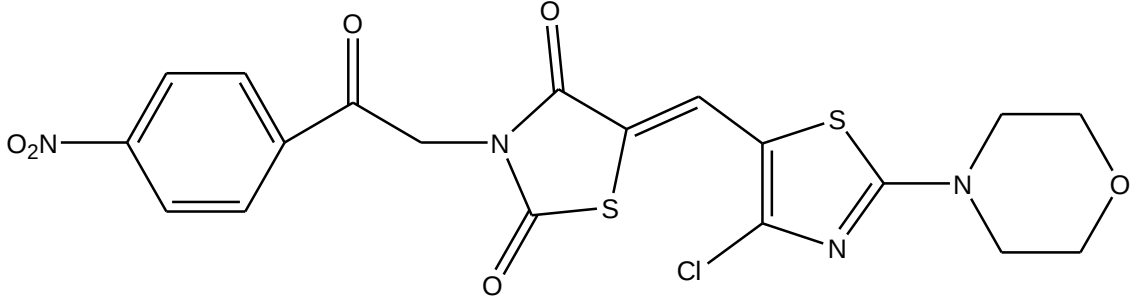
Şekil 3.23. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr) : C=O (cm⁻¹) : 1733, 1683



Şekil 3.24. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin IR spektrumu

3.2.13. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-nitrofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion (13) sentezi



264 mg (0.92 mmol) 3-(2-okso-2-(4-nitrofenil)etil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Vf**) ve 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH₃COONa ile 110-120⁰C’de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 320 mg ürün elde edildi. Verim= %70

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl₃ : EtOAc (5:1) ve CH₂Cl₂ : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f*i*}, R_{f*ii*} olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,769$$

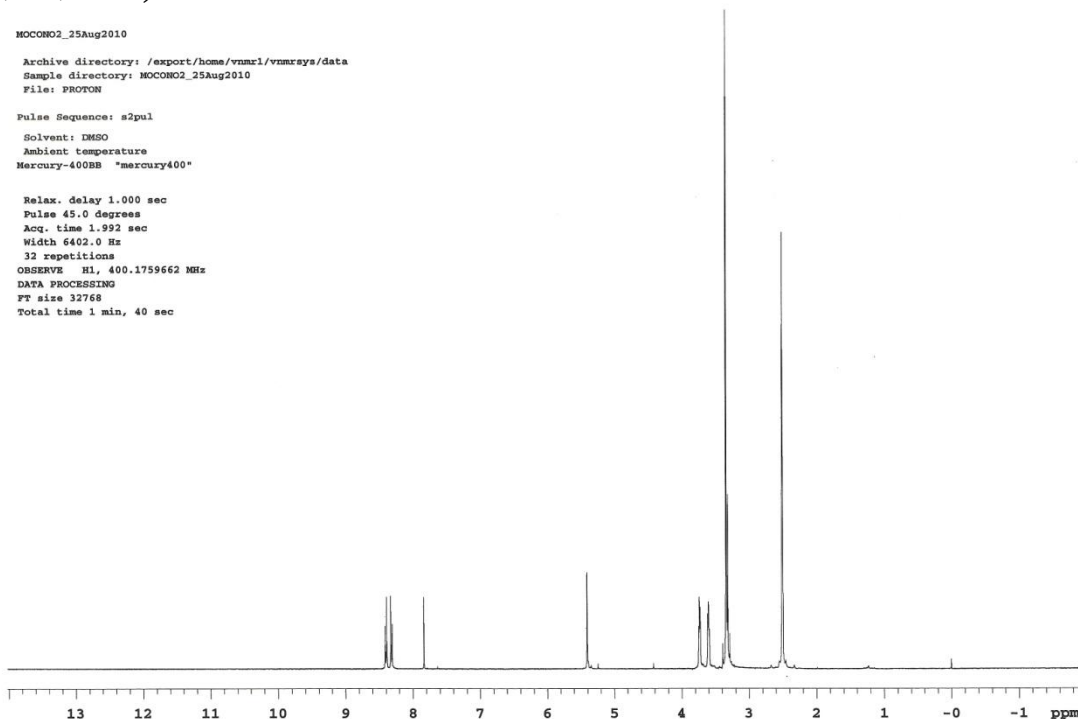
$$R_{f_{ii}}=0,369$$

$$E.N. 243^{\circ}C.$$

Elementel Analiz (C₁₉H₁₅ClN₄O₆S₂) M.A.494.9286

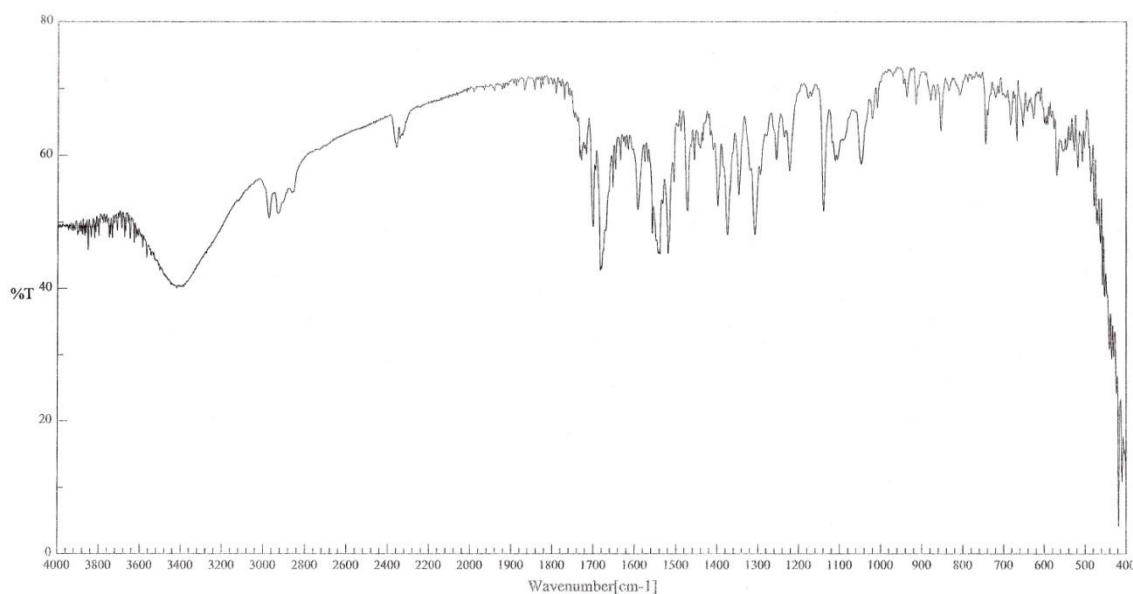
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	46.11	3.05	11.32	12.96
Bulunan	46.03	2.89	11.32	12.91

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 3.60 (t, 4H, NCH₂), 3.74 (t, 4H, OCH₂), 5.40 (s, 2H, TZD-NCH₂), 7.84 (s, 1H, =CH), 8.32 (d, 2H, Ar-H), 8.40 (d, 2H, Ar-H).



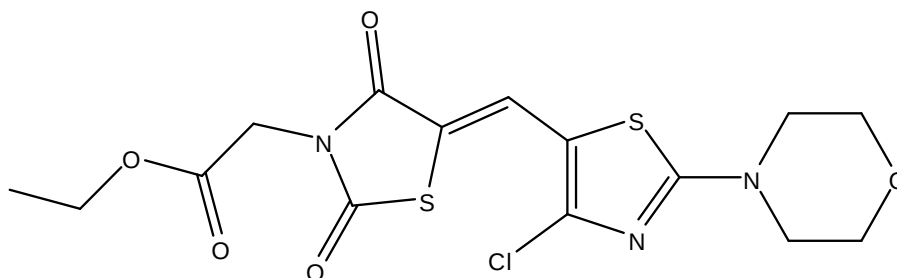
Şekil 3.25. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-nitrofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr) cm⁻¹ : C=O (cm⁻¹) : 1728, 1700, 1683



Şekil 3.26. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-nitrofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion bileşiginin IR spektrumu

3.2.14. (Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (14) sentezi



175 mg (0.86 mmol) etil 2-(2,4-diokso-1,3-tiyazolidin-3-il)asetat (**VI**) ve 200 mg (0.86 mmol) 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) 3-4 damla asetik asit varlığında 117 mg (1.4 mmol) CH_3COONa ile $110-120^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek, kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroformlu faz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak diklorometan : hekzan (2:1) kullanıldı. 195 mg ürün elde edildi. Verim= % 54

Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl_3 : EtOAc (5:1) ve CH_2Cl_2 : EtOAc : hekzan (5:1:2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değerleri R_{f_i} , $R_{f_{ii}}$ olarak saptandı.

$$R_{f_i}=0,792$$

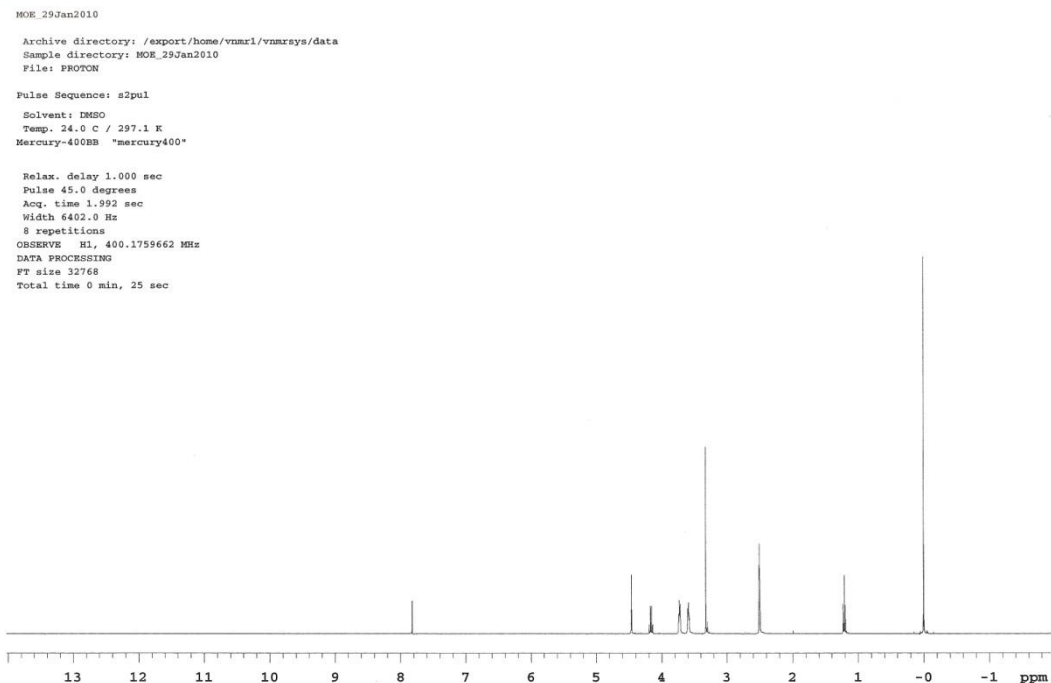
$$R_{f_{ii}}=0,511$$

$$\text{E.N. } 187^\circ\text{C.}$$

Elementel Analiz ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2$) M.A.417.89

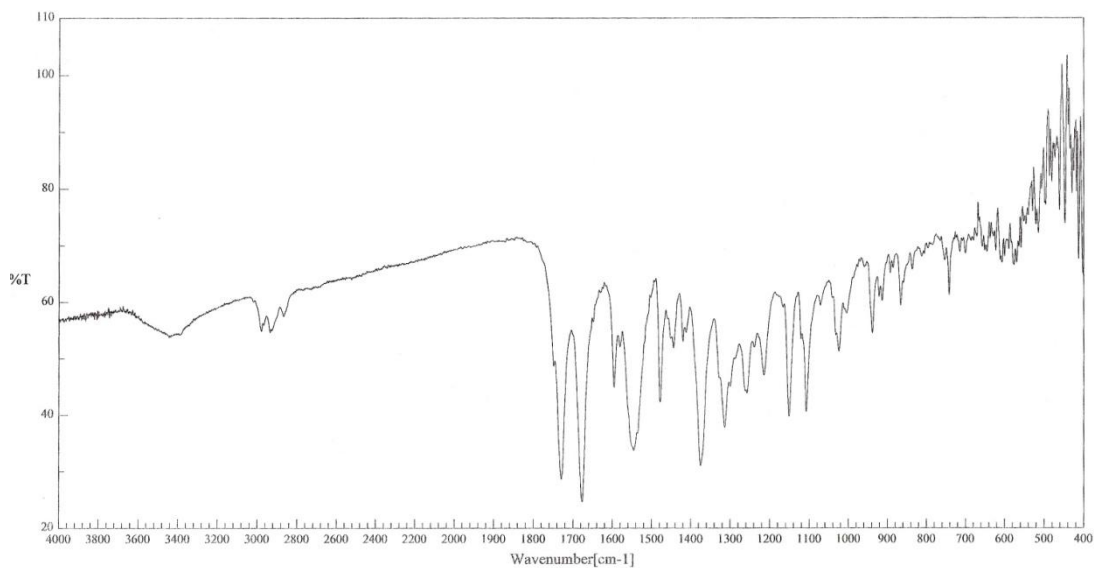
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	46.11	3.05	11.32	12.96
Bulunan	46.03	2.89	11.32	12.91

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 1.21 (t, 3H, CH₃), 3.59 (t, 4H, NCH₂), 3.73 (t, 4H, OCH₂), 4.17 (q, 2H, CH₂CH₃), 4.46 (s, 2H, CH₂COOEt), 7.82 (s, 1H, =CH).



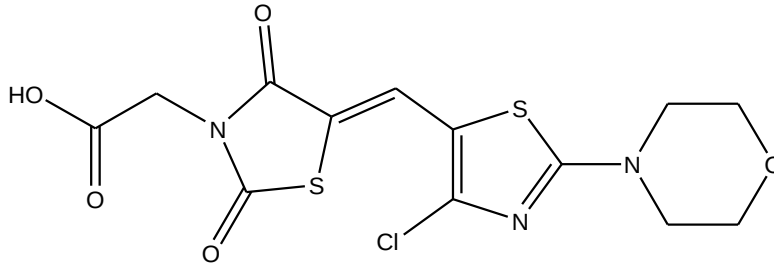
Şekil 3.27. (Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat bileşiginin ¹H NMR spektrumu

IR (KBr) : C=O (cm⁻¹) : 1729, 1676



Şekil 3.28. (Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat bileşiginin IR spektrumu

3.2.15. (Z)-2-(5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit (15) sentezi



75 mg (0.18 mmol) (Z)-etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (**14**) asetik asit:HCl (4 ml:2 ml) içinde geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Tekrar asetik asit:HCl (4 ml:2 ml) ilave edilerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı, çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün etanolden kristallendirildi. 52 mg ürün elde edildi.

Reaksiyon İTK ile CHCl_3 : AcAc (5:0.2) solvan sistemi kullanılarak takip edildi. R_f değeri R_{f_i} olarak saptandı.

$R_{f_i}=0,44$

Verim= %74

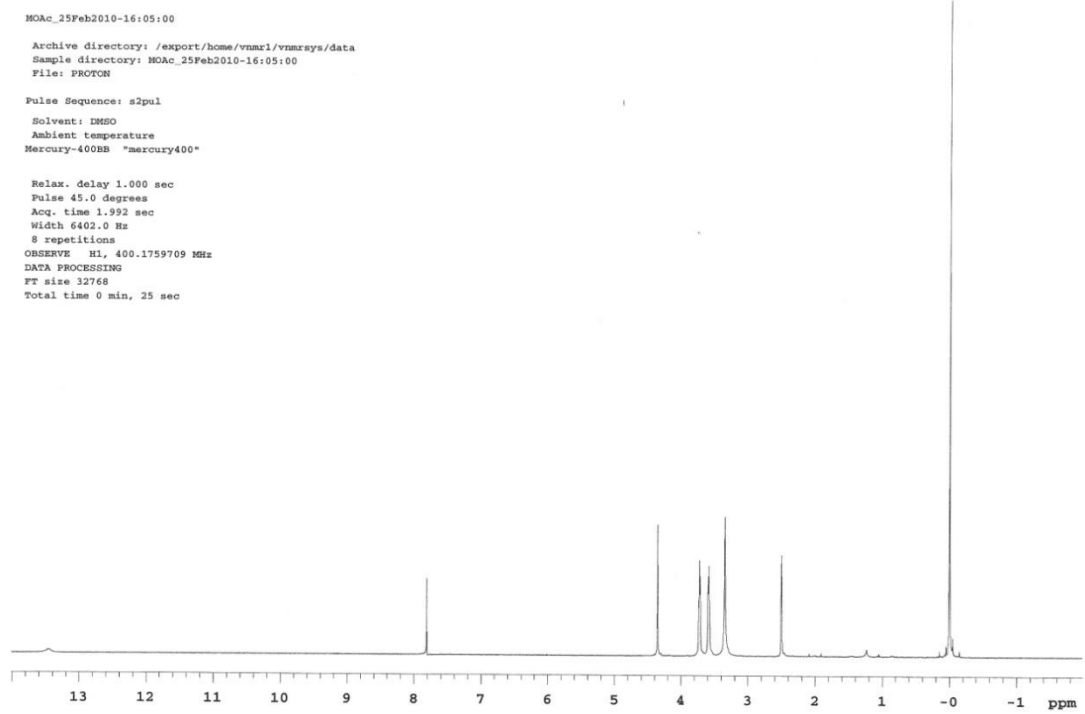
E.N. 269°C.

Kütle Spektrumu, ES (+), $m/e= 390 (m+1)$

Elementel Analiz ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2$) M.A.389.83448

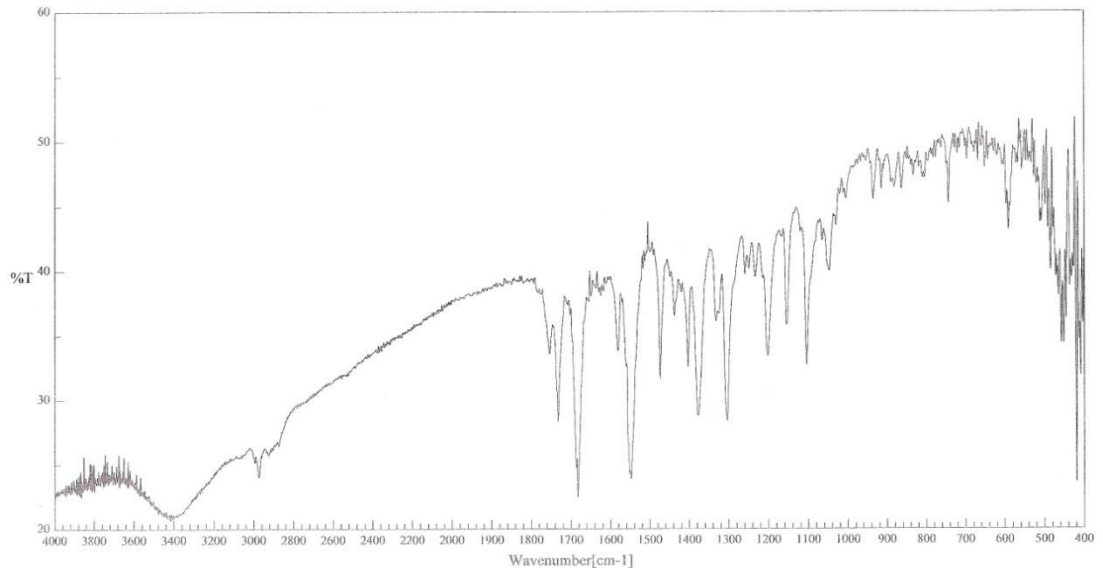
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	40.05	3.10	10.78	16.45
Bulunan	39.66	3.03	10.79	16.45

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6): 3.59 (t, 4H, NCH_2), 3.73 (t, 4H, OCH_2), 4.35 (s, 2H, CH_2COOH), 7.81 (s, 1H, $=\text{CH}$), 13.45 (yaygın s, 1H, COOH).



Şekil 3.29. (Z)-2-(5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

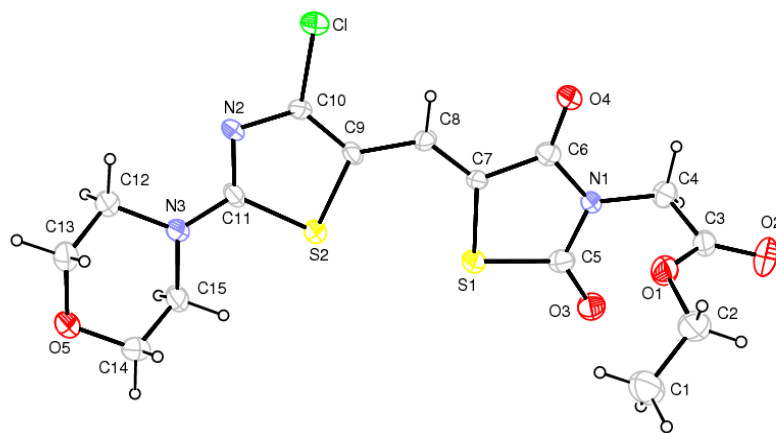
IR (KBr) : $\text{C}=\text{O}$ (cm^{-1}) : 1729, 1676



Şekil 3.30. (Z)-2-(5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit bileşiğinin IR spektrumu

3.3. X-ışını kırınım yapı analizi

Tek kristalli (Z)-etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat [$C_{15}H_{16}ClN_3O_5S_2$] (**14**) için X-ışını kırınım verileri, oda sıcaklığında $\lambda/2\theta$ tarama modunda çalışan Enraf-Nonius CAD4 difraktometre üzerindeki grafit monokrom MoK_{α} ($\lambda=0.71073$ Å) radyasyonu ile toplanmıştır. Birim hücre parametreleri, $5.60 \leq \theta \leq 17.98^\circ$ aralığında 25 ortalananmış yansımali ayar açılarından elde edilmiştir. Hücre saflaştırılması CAD-4 EXPRESS (Enraf-Nonius,1993) kullanılarak yapılmıştır. Veri azaltma (eleme) aşamasında ise XCAD4 (Harms ve Wocadlo, 1995) kullanılmıştır. Yapı, SHELX97 (Sheldrick,2008) kullanılarak direkt metodlarla çözülmüş ve WinGX (Farrugia,1999) paketinde SHELXL97 (Sheldrick, 2008) kullanılarak ve hidrojen olmayan atomlar için anizotropik termal parametreler varsayarak F^2 üzerinde tam-matriks en küçük kareler metodu ile saflaştırılmıştır (Çizelge 3.1). C8 atomları üzerindeki hidrojen atomları, Fourier haritası üzerindeki farklılıktan alınmış ve isotropik termal parametrelerle saflaştırılmıştır. Molekülün tüm diğer atomları geometrik olarak yerleştirilmiştir. Molekülün ORTEP çizimi (Farrugia,1999) Şekil-3.31’de gösterilmiştir. Seçilen bağ uzunlukları ve açıları Çizelge 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.31. Moleküler yapı ve bileşiğin (**14**) atomik etiketleme şeması. Termal elipsoidler %30 olasılıkta çizilmiştir.

Çizelge 3.1. Kristal veri ve deneysel bileşik detayları [C₁₅H₁₆C/N₃O₅S₂] (**14**)

Formül	[C ₁₅ H ₁₆ C/N ₃ O ₅ S ₂]
Formül ağırlığı	417.90
Kristal şekli / rengi	prizma / sarı
Kristal boyutu (mm ³)	0.3x0.3x0.1
Isı (K)	295(2)
Kristal sistemi / uzay grubu	triklinik / $P\bar{1}$
a (Å)	7.3714(10)
b (Å)	9.0874(10)
c (Å)	14.0399(10)
α (°)	85.387(7)
β (°)	86.857(7)
γ (°)	75.032(7)
Hacim (Å ³)	905.07(17)
Z	2
Yoğunluk (hesaplanan) (Mg/m ³)	1.533
μ (mm ⁻¹)	0.474
F(000)	432
Veri toplama için θ aralığı (°)	2.33- 26.29
Ölçülen yansımalar	3842
R _{int}	0.1172
Bağımsız gözlemlenen yansımalar	3562
Bağımsız yansımalar [$I > 2\sigma$]	1026
Veriler/sınırlamalar/parametreler	3562/ 2 / 240
R indisleri (tüm veri)	R ₁ = 0.1811, wR ₂ = 0.3388
R indisleri [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0690, wR ₂ = 0.1207
F^2 ye uyma	0.893
$\Delta\rho_{\min}, \Delta\rho_{\max}$ (eÅ ⁻³)	-0.355, 0.322

Destekleyici Veriler

Yapı için kristallografik veriler Cambridge Crystallographic Veri Merkezi (CCDC depo numarası) tarafından depolanmıştır. Verilerin kopyaları, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK'den depo numaraları verilerek istenilebilir.

Çizelge 3.2. Bileşik **14** (Å,°) için seçilen bağ uzunlukları ve açıları.

S1 – C5	1.763(8)	N3 – Cl5	1.433(8)	C7 – S1 – C5	91.4(4)
S1 – C7	1.752(7)	N3 – C12	1.467(8)	C11 – S2 – C9	88.6(4)
S2 – C9	1.756(7)	O1 – C2	1.450(9)	C5 – N1 – C4	120.7(7)
S2 – C11	1.739(8)	O1 – C3	1.303(9)	C6 – N1 – C4	122.4(6)
N1 – C5	1.358(9)	O2 – C3	1.206(8)	C5 – N1 – C6	116.4(7)
N1 – C6	1.395(9)	O3 – C5	1.210(8)	C11 – N2 – C10	107.5(6)
N1 – C4	1.450(8)	O4 – C6	1.220(8)	C11 – N3 – C12	122.1(6)
N2 – C10	1.352(8)	O5 – C13	1.427(8)	C11 – N3 – C15	124.7(7)
N2 – C11	1.327(9)	O5 – C14	1.397(8)	C15 – N3 – C12	113.0(6)
N3 – C11	1.332(8)	Cl – C10	1.717(7)	C14 – O5 – C13	111.0(6)
				C3 – O1 – C2	118.7(7)
				C9 – C10 – Cl	122.3(6)

X-ışını yapı analizi, $C_{15}H_{16}Cl/N_3O_5S_2$ molekül formülü içeren (Z)-etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (**14**) uzay grubunda özellikle triklinik hücre grubu vermiştir. N=C bağ uzunluğu ve ortalama C=C ve C=O uzaklıkları sırasıyla 1.327(9) – 1.342(10) – 1.212(8) Å'dır.

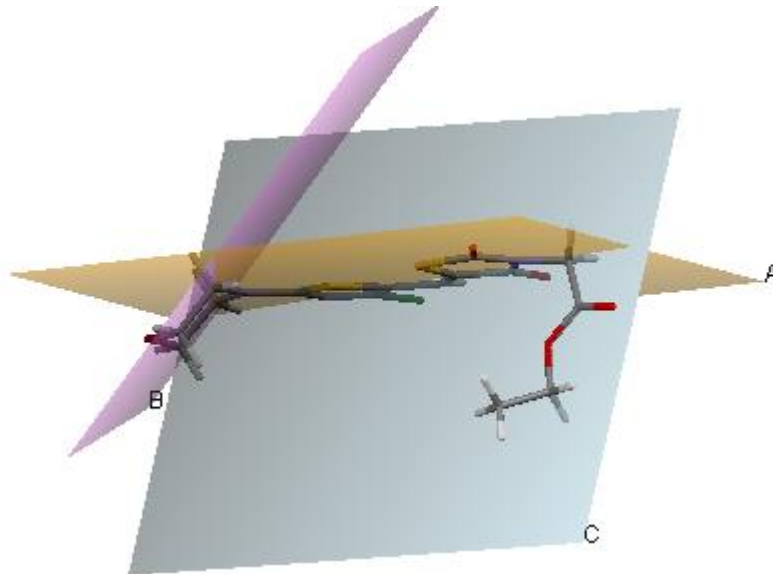
Hidrojen bağı ve moleküler geometrisi PLATON (Spek, 2003) ve MERCURY (Macrae ve ark., 2006) programları kullanılarak yapılmıştır. Molekülün molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları bulunmaktadır. Hidrojen bağ geometrisinin detayları Çizelge 3.3'te verilmiştir. İki değişik 5-üyeli $Cg1 \cdots Cg2$ [$Cg1 = S1/C5/N1/C6/C7 - Cg2^i = S2/C9/C10/N2/C11$] halkalar arasında etkileşim bulunmaktadır ve bu da yapıyı, daha kısa moleküller arası $\pi-\pi^i$ etkileşimi ve 3.777(5) Å [*i*: 2-x, 1-y, 1-z]'lük uzaklık ile daha stabil hale getirmektedir.

Çizelge 3.3. Donör (D), akseptör (A) ve hidrojen (H) arasındaki bağların yapısal parametreleri.

D – H ... A	D – H (Å)	A...H (Å)	D...A (Å)	D–H... A (°)
C2 – H2B ... O2	0.97	2.32	2.725(12)	104
C4 – H4B ... O4	0.97	2.44	2.836(9)	104
C4 – H4B ... O5 ⁱⁱ	0.97	2.47	3.395(10)	159
C8 – H8 ... Cl	0.91(4)	2.66(5)	3.166(8)	116(4)
C12 – H12C ... N2	0.97	2.41	2.836(9)	106
C15 – H15B ... S2	0.97	2.52	3.060(7)	115
C15 – H15B ... O3 ⁱⁱⁱ	0.97	2.44	3.273(10)	143

[Simetri kodu: ii = x, y, 1+z; iii = 2-x, -y, 1-z]

Konformasyonel ve halka kırınım analizleri (Cremer ve Pople, 1975; Evans ve Boeyens, 1989) molekülün üç boyutlu yapısını açıklamıştır. 6-üyeli halka sandalye formundayken her iki 5-üyeli halkalar ise neredeyse düzlemseldir. A / B, A / C ve B / C'nin en küçük kare düzlemleri arasındaki dihedral açılar sırasıyla 50.83, 74.84 ve 48.79°'dir. Düzlemler Şekil 3.32'de gösterilmiştir [A: 5-üyeli halkalar ve en yakın komşu atomları bu halkalarla bağ kurmuştur, B: 6-üyeli halkanın karbon atomlarının düzlemi, C: C2/O1/C3/O2/C4 düzlemi].



Şekil 3.32. Bileşik 14'ün konformasyonel geometrisi

3.4. Biyolojik Deney Sonuçları

Sentezi gerçekleştirilen sonuç bileşiklerinin INS-1 hücrelerinden, glukoz-aracılı insülin salınımı üzerine etkileri glibenklamid ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir (Çizelge 3.4). Multi-well'ler içindeki INS-1 hücreleri üç kez temizlenmiş ve KRBH-tamponu içerisinde 5.6mM glukozda 90 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Bu sonuçlar insülin salınımının yüzdesi olarak sadece 5.6 mM glukozda belirtilmiştir. 3.0 mM glukoz (substimulator konsantrasyon) ve glibenklamid (1 µg/ml) varlığında elde edilen sonuçlar negatif ve pozitif kontroller amacıyla kullanılmıştır. DMSO çözücüsünün son konsantrasyonu ya % 0.01 ya da % 0.1'dir. Tablo'da görüldüğü gibi DMSO' nun (%1'de bile) hiç bir etkisi yoktur. Her bir değer 6 bağımsız deneyin ortalama $\pm$ S.E.M.'sini göstermektedir.

Çizelge 3.4. INS-1 hücrelerinden sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin glukoz-aracılı insülin salınımı üzerindeki etkileri

Bileşik	İnsülin Salınımı (%)
<i>Glukoz [3.0 mM]</i>	74.10 ± 4.78
<i>Glukoz [5.6 mM]</i>	100
Plus 1 [1 µg/ml]	37.83 ± 12.33
Plus 1 [10 µg/ml]	47.03 ± 7.88
Plus 2 [1 µg/ml]	84.50 ± 4.97
Plus 2 [10 µg/ml]	145.5 ± 32.58
Plus 3 [1 µg/ml]	101.4 ± 9.41
Plus 3 [10 µg/ml]	143.3 ± 20.16
Plus 4 [1 µg/ml]	92.85 ± 7.56
Plus 4 [10 µg/ml]	143.3 ± 33.42
Plus 5 [1 µg/ml]	87.31 ± 10.33
Plus 5 [10 µg/ml]	97.51 ± 10.81
Plus 6 [1 µg/ml]	70.87 ± 12.93
Plus 6 [10 µg/ml]	106.8 ± 18.89
Plus 7 [1 µg/ml]	91.53 ± 4.83
Plus 7 [10 µg/ml]	146.1 ± 26.69
Plus 8 [1 µg/ml]	96.95 ± 18.91
Plus 8 [10 µg/ml]	139.0 ± 39.47
Plus 9 [1 µg/ml]	104.9 ± 12.00
Plus 9 [10 µg/ml]	94.46 ± 6.51
Plus 10 [1 µg/ml]	121.0 ± 21.80
Plus 10 [10 µg/ml]	107.7 ± 24.86
Plus 11 [1 µg/ml]	102.8 ± 3.12
Plus 11 [10 µg/ml]	116.3 ± 7.89
Plus 12 [1 µg/ml]	122.3 ± 11.34
Plus 12 [10 µg/ml]	129.4 ± 26.18
Plus 13 [1 µg/ml]	109.8 ± 22.65
Plus 13 [10 µg/ml]	127.5 ± 3.25
Plus 14 [1 µg/ml]	76.97 ± 10.24
Plus 14 [10 µg/ml]	91.19 ± 6.18
Plus 15 [1 µg/ml]	79.23 ± 9.76
Plus 15 [10 µg/ml]	122.0 ± 25.01
DMSO 0.01 %	93.88 ± 9.68
DMSO 0.1 %	104.5 ± 13.86
Plus glibenklamid (1 µg/ml)	160.4 ± 18.04

4. TARTIŞMA

2,4-Tiyazolidindion halkası içeren türevlerin, antidiyabetik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Yoshioka ve ark., 1989; Aizawa ve ark., 1991; Clark ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; DeLima ve ark., 1993; Goldstain ve ark., 1993; Cantello ve ark., 1994; Kees ve ark., 1995; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998; Lee ve ark., 2005; Chaudhry ve ark., 2007; Bhattarai ve ark., 2009; Uchiyama ve ark., 2010). Bu bileşiklerde antihiperглиsemik aktiviteden tiyazolidindion halkasının sorumlu olduğu bilinmekte ve tiyazolidindion halkasının 3 ve 5 numaralı konumlarından yapılan süstitüsyonların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri düzenlediği belirtilmektedir (Fürnsinn ve ark., 2002). Bu tez kapsamında, anabilim dalımızda ekibimiz tarafından daha önce yapılan çalışmalarla varılan ümit verici sonuçlardan yola çıkarak 2,4-TZD halkası içeren yeni bazı morfolino-tiyazolil-2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentezi amaçlanmıştır.

Tasarlanan 2,4-tiyazolidindion türevi bu bileşiklere ulaşmak için öncelikle sentez başlangıç maddeleri hazırlanmıştır. Bunun için ilk önce kloroasetik asit ve tiyoüre, su içinde ısıtılarak 2,4-tiyazolidindion (**I**) elde edilmiş (Lima ve ark., 1992) , ardından 2,4-tiyazolidindionun (**I**) *N,N*-dimetilformamid, fosforoksitriklorür ile reaksiyonuyla, 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**II**) (Athmani ve ark., 1992) sentez edilmiştir. Bileşik **II**'den hareketle, Na₂CO₃ ve morfolin varlığında asetonitril içinde 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) bileşiği elde edilmiştir.

Aldehit bileşiği **III**'ün sentezini takiben ilgili 2,4-TZD başlangıç bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun için 3-(*p*- ve/veya *o*-süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IVa-f**) türevleri, etanol varlığında potasyum 2,4-tiyazolidindion ile süstitüe benzil bromür/klorür türevlerinden hareketle sentez edilmiştir. 3-[2-(*p*- ve/veya *o*-süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Va-f**) türevleri, metanol varlığında potasyum 2,4-tiyazolidindion ile 2-bromoasetofenon ile reaksiyonu sonucu sentez edilmiştir. 2,4-TZD-N³-asetik asit etil

esteri (**VI**) ise 2,4-TZD'nin THF içinde NaH varlığında etil bromoasetat ile muamele edilmesiyle elde edilmiştir.

Tez kapsamında sentezi tasarlanan 2,4-TZD yapısındaki sonuç ürünlerin elde edilmesi için aldehit bileşiği **III**, ilgili 2,4-TZD (**I,IV-VI**) ile $\text{CH}_3\text{COONa}/\text{CH}_3\text{COOH}$ ortamında muamele edilmiştir. Buna göre aldehit bileşiği **III**'ün TZD (**I**) ile muamelesi **1**, **IVa-f** ile muamelesi **8-13**, **VI** ile muamelesi ise **14** nolu bileşiklerin elde edilmesini sağlamıştır.

15 nolu bileşik ((Z)-2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit) ise, **14** nolu bileşiğin ((Z)-etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat), 2,4-TZD halkasının N3 konumundaki ester yapısının asetik asit:HCl ile hidroliz edilmesiyle elde edilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin saflık kontrolleri, ergime noktası ve İTK incelemeleri ile yapıldıktan sonra, yapılarını kanıtlamak üzere spektral analizleri yapılmıştır. Bileşiklerin elementel analiz, IR, ^1H -NMR, mass spektral analizleri ile elde edilen bulgularının beklenen yapıları kanıtlar nitelikte olduğu görülmüştür.

Tiyazolil-2,4-tiyazolidindion bileşikleri (**1-14**), $\text{CH}_3\text{COONa} / \text{CH}_3\text{COOH}$ ortamında Knoevenagel reaksiyonu ile sentez edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler, reaksiyon sonunda, 2,4-TZD halkasının 5 numaralı konumundan tiyazol halkasının 5 numaralı konumuna metilen köprüsü ile bağlanmaktadır. Yapılarında taşıdıkları ikili bağ nedeniyle moleküller, E veya Z geometrik izomer formunda oluşacaklardır.

Önceki çalışmamızda, metilen protonları; ^1H NMR spektrumunda, Z izomer yapısındaki bileşikler için 8.05-8.04 ppm, E izomer yapısındaki bileşikler için 7.34 - 7.33 ppm değerlerinde gözlenmiştir. Z izomer yapısındaki bileşik için metilen proton, E izomerine göre, kimyasal kaymaya uğrayarak daha düşük alanda gözlenmiştir (Bozdağ-Dündar ve ark., 2007a).

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen moleküllerden, -etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (**14**)'ın, uygun kristal formu hazırlandıktan sonra yapılan X-Ray kristallografik analizi ile **Z** izomer yapısında olduğu saptanmıştır. Bu bileşiğin metilen protonu 7.82 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **14**'ün etil esteri grubunun hidroliz edilmesiyle elde edilen bileşik **15**'in metilen protonu ise 7.81 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **1-13**'e ait metilen protonları 7.65-8.18 ppm değerleri arasında singlet şeklinde gözlenmiştir. Buna göre, tüm sonuç bileşikleri (**1-13**), bileşik **14** ve önceki çalışmamızdakilerle (Bozdağ-Dündar ve ark., 2007a) benzer koşullar altında elde edildiğinden, bileşiklerin "**Z**" izomer yapısında oldukları söylenebilir.

Sentezi gerçekleştirilen tiyazolil-2,4-tiyazolidindion bileşiklerinin, INS-1 hücrelerinden insülin salınımı üzerine etkileri, glibenklamid ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen deney sonuçlarına göre **3, 9-13** bileşikleri, 1 µg/ml konsantrasyonda, insülin salınımını artırmaktadır. **2-4, 6-8, 10-13** ve **15** nolu bileşiklerin ise daha yüksek konsantrasyonda (10 µg/ml) kayda değer bir oranda, insülin salınımını artırdığı görülmektedir. **10** ve **12** no'lu bileşiklerin serinin en aktif bileşikleri olduğu görülmektedir. Bunlar, 2,4-TZD halkasının 3 numaralı konumuna p-kloro (**10**) ve o,p-dikloro (**12**) fenaçil gruplarının getirildiği bileşiklerdir.

Bileşik **2-15**, bileşik **1**'in 2,4-TZD halkasının 3 numaralı konumuna getirilen süstitüentlerle oluşturulmuştur. Böylece, yapılan bu süstitüsyonların aktiviteye ne gibi katkı sağlayacağı gözlenmek istenmiştir. Biyolojik aktivite sonuçları, süstitüsyonların aktiviteyi artırdığını, aktivite artışının, en fazla süstitüe fenaçil grupları ile elde edildiğini ortaya koymuştur. Bu verilere göre, 2,4-TZD halkasının 3 numaralı konumuna getirilen p-kloro ve o,p-dikloro fenaçil gruplarının, INS-1 hücrelerinden insülin salgılatıcı aktiviteyi en çok artıran gruplar olduğu söylenebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diabetes Mellitus (DM), en çok gözlenen ve bilinen en eski metabolik hastalıklardan biridir. DM, tüm dünyada hızla artış gösteren ve bir çok toplumda ölüme neden olan hastalıklar içinde 5. sırada yer almaktadır. Diyabet, günümüzde değişen yaşam koşulları ve obezitenin katkısı ile “diyabet epidemisi” kavramını ortaya koyacak kadar yaygın boyutlara ulaşmıştır.

Diyabet tedavisinde temel hedef, iyi bir glisemik kontrolün sağlanması ve devam ettirilmesidir. Aksi taktirde kontrol edilemeyen kan glukoz düzeyi, yüksek komplikasyon riski oluşturarak hastanın yaşamını tehdit edebilecek sonuçlara yol açar. Dolayısıyla diyabet; hasta, toplum ve ekonomi için büyük bir problem ve yük oluşturur. Diyabet tedavisinde yapılan sistemli araştırmalar, çeşitli antidiyabetik ilaç gruplarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ancak günümüzde mevcut ilaç grupları yeterli antidiyabetik etkinliğe sahip değil ve/veya istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Bu durumun doğal sonucu olarak bu alanda yapılacak çalışmaların zorunluluğu açıktır.

Antidiyabetik tedavide, özellikle oral yoldan etkili, pankreas β hücresi onarımının ve yapımının güçlendirilmesini, insülin salgılanmasını, salgılanan insülinin etkisinin iyileştirilmesini sağlayacak, uzun dönemde ortaya çıkabilecek yan etki potansiyellerinin mümkün olduğunca düşük ya da kabul edilebilecek düzeyde olacak yeni ilaçlara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Günümüzde diyabet tedavisinde kullanılan çeşitli ilaç grupları değerlendirildiğinde, 2,4-TZD türevlerinin hedeflenen tedavi yaklaşımını önemli ölçüde sağlayabileceği görülmektedir. Ancak bugün tedavide kullanılan 2,4-TZD grubunun mevcut bileşikleri, kilo artışı yapma ve ödem oluşturmaları açısından, özellikle kardiyak problemi olan hastalar için kullanımlarında sakınca teşkil etmektedirler. Tiyazolidindion halkasının antihiperglisemik aktiviteden sorumlu olduğu, halkanın 3 ve 5 numaralı konumlarından yapılan süstitüsyonlarının bileşiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini düzenlediği

bilindiğinden; mevcut bileşiklerin yapı-etki ilişkilerini de göz önüne alarak yan etkilerinden arındırılmış 2,4-TZD grubu bileşiklere ulaşılması mümkün olabilecektir. Bu çalışmada, bu grup üzerindeki önceki çalışmalarımızı da göz önüne alarak tasarlanan morfolinotiyazolilmetiliden-2,4-tiyazolidindion türevleri sentez edilmiştir.

Çalışmamızda öncelikle başlangıç maddeleri sentez edilmiştir. (2,4-tiyazolidindion (**I**), 2,4-dikloro-tiyazol-5-karbaldehid (**II**), 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**), 3-(p- ve/veya o- sübstitüe benzil)-tiyazolidin-2,4-dion (**IVa-f**), 3-[2-(p- ve/veya o- sübstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Va-f**), etil 2- (2,5-diokso-tiyazolidin-3-il)asetat (**VI**)). Bu başlangıç maddelerinden bileşik **III**'ün; CH₃COONa / CH₃COOH ortamında, **I** ile muamelesi **1**, **IVa-f** ile muamelesi **2-7**, **Va-f** ile muamelesi **8-13**, **VI** ile muamelesi ise **14** nolu bileşiklerin elde edilmesini sağlamıştır. **14** nolu bileşiğin 2,4-TZD halkasının 3.numaralı konumundaki azot atomu üzerinde bulunan ester grubunun, asetik asit:HCl ile muamelesi ile hidroliz edilmesiyle **15** nolu bileşik elde edilmiştir. **1-14** nolu bileşiklerin sentezi, Knoevenagel reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak toplam 15 adet orijinal morfolino-tiyazolil-2,4-tiyazolidindion türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Sonuç bileşikleri, 2,4-TZD halkasının 5.numaralı konumundan, tiyazol halkasının 5.numaralı konumuna metilen köprüsü ile bağlanmaktadır. Kaynaklarda, ariliden tiyazolidindionların ve imidazolidindionların asidik ortamda *Z* izomer formunda oluştukları belirtilmiştir (Vögeli ve Philipsborn,1978; Tan ve ark. 1986; Albuquerque ve ark. 1995). Bu çalışmada da kaynaklarla uyumlu olarak bileşikler tek izomer formunda elde edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen moleküllerden, -etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (**14**) bileşiğinin, uygun kristal formu hazırlandıktan sonra yapılan X-Ray kristallografik analizi ile *Z* izomer yapısında olduğu görülmüştür.

Sentezi gerçekleştirilen tiyazolil-2,4-tiyazolidindion bileşiklerinin, INS-1 hücrelerinden insülin salınımı üzerine etkileri, glibenklamid ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen deney sonuçlarına göre **3**, **9-13** bileşikleri, 1 µg/ml

konsantrasyonda, insülin salınımını artırmaktadır. **2-4, 6-8, 10-13** ve **15** nolu bileşiklerin ise daha yüksek konsantrasyonda (10 µg/ml) kayda değer bir oranda, insülin salınımını artırdığı görülmektedir. **10** ve **12** no'lu bileşikler serinin en aktif bileşikleri olarak görülmektedir. Bunlar, 2,4-TZD halkasının 3 numaralı konumuna p-kloro (**10**) ve o,p-dikloro (**12**) süstitüe fenaçil gruplarının getirildiği bileşiklerdir.

2,4-TZD halkasının 3 numaralı konumuna getirilen süstitüentlerle farklılandırılmış olan bileşiklerin biyolojik aktivite sonuçları, süstitüsyonların aktiviteyi artırdığını, aktivite artışının, en fazla süstitüe fenaçil grupları ile elde edildiğini ortaya koymuştur. Bu verilere göre sonuç olarak, 2,4-TZD halkasının 3 numaralı konumuna getirilen p-kloro ve o,p-dikloro fenaçil gruplarının, INS-1 hücrelerinden insülin salgılatıcı aktiviteyi en çok artıran gruplar olduğu söylenebilir.

ÖZET

Biyolojik Etkili Yeni Bazı Tiyazoliltiyazolidindion Türevleri Üzerinde Sentez Çalışmaları

Bu çalışmada, 2,4-tiyazolidindion bileşiğinin 3. ve 5. konumundan süstitüe yeni bazı türevlerinin sentezleri ve bunların antidiyabetik aktivitelerinin incelenmesi amaçlandı.

Bileşiklerin Sentezi:

5-({4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil/fenaçil)tiyazolidin-2,4-dion sentezi:

1) 2,4-TZD (**I**) sentezi

2) 2,4-Dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**II**) sentezi

3) Etil 2-(2,5-dioksotiyazolidin-3-il) asetat (**VI**) sentezi

4) 3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil/fenaçil)tiyazolidin-2,4-dion (**IVa-f/Va-f**) sentezi gerçekleştirildi.

5) TZD (**I**) / N3 süstitüe TZD (**IVa-f, Va-f, VI**) ve 4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**III**) başlangıç maddelerinden hareketle morfolino tiyazolil 2,4-TZD türevi 15 adet orijinal bileşik sentez edilmiştir.

1. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion

2. 3-Benzil-5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion

3. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen)- 3-(4-fluorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion

4. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-klorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion

5. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-bromobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion

6. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2,4-diklorobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion

7. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(4-nitrobenzil)-tiyazolidin-2,4-dion

8. 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-okso-2-feniletıl) tiyazolidin-2,4-dion

- 9.** 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-fluorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion
- 10.** 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion
- 11.** 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(4-bromofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion
- 12.** 5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion
- 13.** 5-((4-Kloro-2-(morfolino-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-3-(2-(2,4-nitrofenil)-2-oksoetil) tiyazolidin-2,4-dion
- 14.** (Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat
- 15.** (Z)-2-(5-((4-Kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetik asit

Elde edilen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra ergime noktaları saptanmış ve yapıları IR, ¹H NMR, kütle ve elementel analiz verileri ile kanıtlanmıştır.

(Z)-Etil 2-(5-((4-kloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiyazol-5-il)metilen))-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetat (**14**) bileşiğinin konformasyonel yapısı X-Ray kristallografik analizi ile aydınlatılmıştır. Buna göre **14** nolu bileşiğin Z izomer yapısında olduğu belirlenmiştir. Sentez edilen bileşikler, insülinotropik etki yönünden incelenmiştir. **10** ve **12** nolu bileşiklerin en etkili türevler oldukları görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Biyolojik aktivite, sentez, tiyazol, tiyazoliltiyazolidindion türevleri, TZD, yapı aydınlatması.

SUMMARY

Synthesis Studies on Some Novel Thiazolylthiazolidinedione Derivatives with Biologic Effect

In this study, synthesis of some new derivatives of 2,4-thiazolidinedione compound from 3rd and 5th location and their antidiabetic activities aimed to be investigated.

Synthesis of Compounds:

5-({4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl}methylene)-3-(p- and/or o-substituted benzyl/phenacyl)thiazolidine-2,4-dione synthesis:

- 1) 2,4-TZD (**I**) synthesis
 - 2) 2,4-Dichloro-thiazol-5-carbaldehyde (**II**) synthesis
 - 3) Ethyl 2-(2,5-dioxothiazolidine-3-yl) acetate (**IV**) synthesis
 - 4) 3-(p- ve/veya o- süstitüe benzyl/phenacyl)thiazolidine-2,4-dione (**IVa-f/Va-f**) synthesis was carried out.
 - 5) By setting out from starting materials TZD (**I**) / N3 substituted TZD (**IVa-f, Va-f, VI**) ve 4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-carbaldehyde (**III**); 15 pieces of original compounds were synthesized which are derivative of morpholino thiazolyl 2,4-TZD.
1. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione
 2. 3-Benzyl-5-((4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione
 3. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene)-3-(4-fluorobenzyl)thiazolidine-2,4-dione
 4. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(4-chlorobenzyl)thiazolidine-2,4-dione
 5. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(4-bromobenzyl)thiazolidine-2,4-dione

6. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(2,4-dichloro benzyl)thiazolidine-2,4-dione
7. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(4-nitrobenzyl) thiazolidine-2,4-dione
8. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(2-oxo-2-phenylethyl) thiazolidine-2,4-dione
9. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(2-(4-fluoro phenyl)-2-oxoethyl)thiazolidine-2,4-dione
10. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(2-(4-chloro phenyl)-2-oxoethyl)thiazolidine-2,4-dione
11. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(2-(4-bromo phenyl)-2-oxoethyl)thiazolidine-2,4-dione
12. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(2-(2,4-dichloro phenyl)-2-oxoethyl)thiazolidine-2,4-dione
13. 5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-3-(2-(2,4-nitro phenyl)-2-oxoethyl)thiazolidine-2,4-dione
14. (Z)-Ethyl 2-(5-((4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-2,4-dioxothiazolidine-3-yl)acetate
15. (Z)-2-(5-((4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-2,4-dioxo thiazolidine-3-yl)acetic acid

After purity of obtained compounds had been checked by TLC, the melting points of these compounds were detected and their structures were proved by IR, ^1H NMR, mass and elemental analysis data.

Conformational structure of (Z)-ethyl 2-(5-((4-chloro-2-(morpholino-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)methylene))-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)acetate (**14**) compound has been revealed by X-Ray Crystallographic Analysis. According to this, compound **14** was observed in Z isomer structure. Synthesized compounds were tested for their insulinotropic activities in INS-1 cells. It was showed that compounds **10** and **12** are the most potent derivatives.

Keywords: Biological activity, thiazol, thiazolylthiazolidinedion derivatives, TZD, structure elucidation, synthesis.

KAYNAKLAR

- ABDELRAZEK, F. M., KANDEEL, Z. E. S., HIMLY, K. M. H., ELNAGDI, M. H. (1985). Substituted acrylonitriles in heterocyclic synthesis. The reaction of a-substituted b-(2-furyl)-acrylonitriles with some active-methylene heterocycles. *Synthesis.*, 432-434.
- ADAMS, R.D., VICTOR, M., ROPPER, A.H. (1997). Diseases of Nervous System Due to Nutritional Deficiency. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 1138-65
- AIZAWA, Y., KANAI, T., FUJITA, T. HORIKOSHI, H., YOSHIOKA, T. (1991). Studies on hindered phenols and analogues. 4. Formation of 3,9-dioxabicycles. *32(2)*: 285-295.
- ALBUQUERQUE, J. F. C., ALBUQUERQUE, A., AZEVEDO, C. C., THOMASSON, F., GALDINO, L. S., CHANTEGREL, J., CATANHO, M. T. J., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1995). Substituted thiazolidinediones and thioimidazolidinones: Synthesis, structural study and pharmacological activity. *Pharmazie.* (50): 387-389.
- ALP, H. (1987). Şekerli Diyabet, Endokrin Hastalıklar, editörler: Alp H, Molvalılar S, 1.Baskı, bölüm 16, İstanbul, s: 207-297.
- ALTAN, Ö., ALTAN, A., OĞUZ, İ., PAPUÇCUOĞLU, A. AND KONYALIOĞLU, S., 2000. Effect of heat stress on growth, some blood variables and lipid oxidation in broilers exposed to high temperature at early age. *Br. Poultry Sci.* 41:489-493.
- American Diabetes Association (2006). Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 29(Suppl 1): 4.
- American Diabetes Association (2009). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 32(Suppl 1): 62.
- AMORIM, E. L. C., BRANDAO, S. S. F., CAVALCANTI, C. O. M., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthese et structure des bromo et nitrobenzyl benzyldene thiazolidinediones et imidazolidinediones substituees. *Ann. Pharm. Fr.*, 50(2): 103-111.
- ANDERSSON, D.K.G., SVAARDSUDD, K. (1995). Long-Term Glycemic Control Relates to Mortality in Type II Diabetes. *Diabetes Care.* (18): 1534-1543.
- ANDREANI, A., RAMBALDI, M., LEONI, A., LOCATELLI, A., BOSSA, R., CHIERICOZZI, M., GALATULAS, I., SALVATORE, G. (1993). Synthesis of

lactams with potential cardiotoxic activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 28: 825-829.

ANDREANI, A., RAMBALDI, M., LEONI, A., LOCATELLI, A., BOSSA, R., CHIERICOZZI, M., GALATULAS, I., SALVATORE, G. (1996). Synthesis and cardiotoxic activity of imidazo [2,1-b] thiazoles bearing a lactam ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 31: 383-387.

ANDREANI, A., RAMBALDI, M., LEONI, A., LOCATELLI, A., ANDREANI, F., GEHRE, J. (1996). Synthesis of imidazo[2,1-b]thiazoles as Herbicides. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 71(4): 247-252.

ANDREANI, A., BURNELLI, A., GRANAIOLO, M., LEONI, A., LOCATELLI, A., MORIGI, R., RAMBALDI, M., VAROLI, L., CALONGHI, N., CAPPADONE, C., FARRUGGIA, G., ZINI, M., STEFANELLI, C., MASOTTI, L., RADIN N.S., SHOEMAKER, R.H. (2008). New Antitumor Imidazo[2,1-b]thiazole Guanyldrazones and Analogues. *J. Med. Chem.* (51): 809-816.

ATHMANI, S., IDDON, B. (1992). Azoles. Part 10. Thiazolo[4',5',4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine, a New Heterocyclic Ring System. *Tetrahedron*, 48, 7689-7702.

ATKINSON, M.A., MACLAREN, N.K. (1994). The Pathogenesis of Insulin Dependent Diabetes. *N Engl J Med*, 331:1428-1436.

AUTERHOFF, H., KNABE, J., HÖLTJE, H. D. (1991). *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart-GERMANY

AZAL, Ö. (2006). İnsülin Seviyesini Artıran İlaçlar, *Diabetes Mellitus*. 1.Baskı, 137-44.

BADAWY, M. A., ABDEL-HADY, S. A., IBRAHIM, Y. A. (1990). Synthesis and structure of some thiazole derivatives. *Liebigs. Ann. Chem.*, 393-395.

BAGGIO, L.L., DRUCKER, D.J. (2007). Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, (132): 2131-2157.

BAĞRIAÇIK, N. (1997). Diabetes mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu*, 18-19 Aralık: 9-18.

BAILEY, C.J. (1992). Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, 15: 755-772.

BAILEY, C.J., TURNER, R.C. (1996). Metformin. *N. Engl. J. Med.*, 334: 574-578

BALDWIN, J.E., FRYER, A.M., PRITCHARD, G. J. (2000). Novel C-4 Heteroaromatic Kainoid Analogues: A Parallel Synthesis Approach .

Biorg.Med.Chem. Lett., 309

BANERJI, M., LEOVITZ, H. (1989). Insulin Sensitive and Insulin Resistant Variants in IDDM. Diabetes, (38): 784-792.

BARRET, T.G., BUNDEY, S.E., MACLEOD, A.F. (1995). Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram Syndrome. Lancet, (346): 1458-1463.

BAŞKAL, N. (2003). Diabetes Mellitus Tanım, Klasifikasyon, Tanı, Klinik, Laboratuvar ve Patogenezi, Klinik Endokrinoloji. 3.Baskı, s:207-232.

BEILSTEIN, 27, 233. 2,4-dioxo-thiazolidin (senfölessigsäure) und derivative.

BERELOWITZ, M., EUGENE, H.G. (1996). Non-insulin dependent diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. In Diabetes Mellitus. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, Eds. New York, Lippincott-Raven, p. 496–502.

BERGHOT, M. A., HANNA, M. A., GIRGES, M. M. (1992). Synthesis and biological activity of some heterocyclic systems containing anthraquinone. Pharmazie, 47: 340-343

BEVAN, J.L. (2006). Diabetes Mellitus: A review of select ADA standards for 2006. The Journal for Nurse Practitioners, 11-12: 674-679.

BEYAN, H., OLA, T., DAVID, R., LESLIE, G. (2006) Progression of Autoimmune Diabetes Slowly Progressive Insulin-Dependent Diabetes Mellitus or Latent Autoimmune Diabetes of Adult. Ann. N.Y. Acad. Sci. (1079): 81-89

BEYHAN, Z. (2006). Tip 2 Karbohidrat Absorbsiyonunu Azaltanlar, Diabetes Mellitus. 1.Baskı, 149-9.

BHATTARAI, B.R., KAFLE, B., HWANG, J., KHADKA, D., LEE, S., KANG, J., HAM, S.W., HAN, I., PARK, H., CHO, H. (2009). Thiazolidinedione Derivatives as PTP1B Inhibitors with Antihyperglycemic and Antiobesity Effects, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (19): 6161-6165.

BLACK, C., DONNELLY, P., MCINTYRE, L., ROYLE, P.L., SHEPHERD, J.P., THOMAS, S. (2007). Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews

BLASE, E., TAYLOR, K., GAO, H. (2005). Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. J Clin Pharmacol 45, 570–577.

BLOOM, R.D., CRUTCHLOW, N.F. (2008). Transplant-associated

hyperglycemia. *Transplantation Reviews*, (22): 39-51.

BOGARDUS, C., LILLIOJA, S., MOTT, D.M., HOLLENBECK, C., REAVEN, G. (1985). Relationship Between Degree of Obesity and In vivo Insulin Action in Man. *Am J Physiol* (248): 286-291.

BOSCHELLI, D. H., CONNOR, D. T., KUIPERS, P. J., WRIGHT, C. D. (1992). Synthesis and cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitory activity of some thiazolidene-4-one analogs of meclofenamic acid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2(7), 705-708.

BOYER, C., FINAZZI, G., LAURENT, P., HAAS, A., BLANCOU, H. (2006). Synthesis and photosynthetic inhibition activity of substituted 5-(bis-trifluoromethyl)methyl)-2-aminothiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry.*, 127, 1522–1527

BOZDAĞ, O., VERSPOHL, E.J, ERTAN, R. (2000a). Synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives 2nd communication: 4'-flavonyl-2,4-thiazolidinediones. *Arzneim.-Forsch.*, 50(6): 539-543.

BOZDAĞ, O., VERSPOHL, E.J, ERTAN, R. (2000b). Synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives. 3rd Communication: 3'-flavonyl-2,4-thiazolidinediones. *Arzneim. Forsch.*, 50(7): 626-630.

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., WAHEED, A., VERSPOHL, E.J., ERTAN, R. (2001). Synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives: 4th communication: 6-flavonyl-2,4-thiazolidinediones. *Arzneim.-Forsch.*, 51(8): 623-627.

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., CEYLAN-ÜNLÜSOY, M., VERSPOHL, E.J., ERTAN, R. (2006). Synthesis and antidiabetic activity of novel 2,4-thiazolidinedione derivatives containing a thiazole ring. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 56(9): 621-625.

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., DAŞ-EVCİMEN, N., CEYLAN-ÜNLÜSOY, M., ERTAN, R., SARIKAYA, M. (2007). Some new thiazolyl thiazolidinedione derivatives as aldose reductase inhibitors. *Med. Chem. Res.*, 16(1): 39-47.

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., OZGEN, O., MENTEŞE, A., ALTANLAR, N., ATLI, O., KENDİ, E., ERTAN, R. (2007a). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Thiazolyl thiazolidine-2,4-dione Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 15(18): 6012-6017.

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., VERSPOHL, E.J., DAŞ-EVCİMEN, N., KAUP, R.M., BAUER, K., SARIKAYA, M., EVRANOS, B., ERTAN, R. (2008). Synthesis and

biological activity of some new flavonyl-2,4-thiazolidinediones. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(14): 6747-6751.

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., ÇOBAN, T., CEYLAN-ÜNLÜSOY, M., ERTAN, R. (2009). Radical Scavenging Capacities of Some thiazolythiazolidine-2,4-dione Derivatives. *Med. Chem. Res.*, 18(1): 1-7.

BRADLEY, W.G., WALTON, J.N. (1974). Diseases causing peripheral nerve damage. In: Bradley WG, Walton JN, eds. *Disorders of Peripheral Nerves*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 163-4.

BRADSHAW, C. K., BROWN, F. C., SINCLAIR, E. F. (1956). Some analogs of 3-benzylrhodanine. *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6189-6192.

BRETZEL, R.G. (2007). Comorbidity of diabetes mellitus and hypertension in the Clinical setting: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment perspectives. *Clinical Therapeutics*, 29: S35-S43.

BROWN, D.L., BRILLON, D. (1999). New Directions in Type 2 Diabetes Mellitus: An Update of Current Oral Antidiabetic Therapy, *Journal of the National Medical Association*, vol. 91, no. 7

BRUNMAIR, B., STANIEK, K., GRAS, F., SCHARF, N., ALTHAYM, A., CLARA, R., RODEN, M., GNAIGER, E., NOHL, H., WALDHAUSL, W., FURNSINN, C. (2004). Thiazolidinediones, Like Metformin, Inhibit Respiratory Complex I A Common Mechanism Contributing to Their Antidiabetic Actions. *Diabetes*, (53): 1052-1059.

BUDRIESI, R., IOAN, P., LOCATELLI, A., COSCONATI, S., LEONI, A., UGENTI, M.P., ANDREANI, A., TORO R.D., BEDINI, A., SPAMPINATO, S., MARINELLI, L., NOVELLINO E., CHIARINI, A. (2008). Imidazo[2,1-b]thiazole System: A Scaffold Endowing Dihydropyridines with Selective Cardiodepressant Activity. *J. Med. Chem.* (51): 1592-1600.

BUTKIEWICZ, E.K., LEIBSON, C., O'BRIEN, P.C., PALUMBO, P.J., RIZZA, R.A. (1995). Insulin Therapy for Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*, (18): 1187-1190.

CAMPBELL M, ADAMS P, PERRY R VE ARK. (1988) Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children: A prospective study. *Psychopharmacol Bull*, 24: 251-255.

CANTELLO, B.C.C., CAWTHORNE, M.A., COTTAM, G.P., DUFF, P.T., HAIGH, D., HINDLEY, R.M., LISTLER, C.A., SMITH, S.A., THURLBY, P.L. (1994). [[w-(heterocyclylamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as potent antihyperglycemic agents, *J. Med. Chem.*, 37(23), 3977-3985.

CERSOSIMO, E., PISTER, P.W.T., PESOLA, G., MC-DERMOTT, K., BAJORUNAS, D., BRENNAN, M.F. (1991). Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. *Cancer* (67):486–493

CELINSKI, K., MADRO, A., PROZOROW-KROL, B., KOROLCZUK, A., CICHOSZ-LACH, H., SLOMKA, M., KOROBOWICZ, E. (2009). Rosiglitazone, a Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ (PPAR- γ)-specific Agonist, as a Modulator in Experimental Acute Pancreatitis. *Medical Science Monitor*, 15(1): BR21-BR29.

CEYLAN-ÜNLÜSOY, M., BOZDAĞ-DÜNDAR, O., ALTANLAR, N., ERTAN, R. (2006). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 3-substituted Benzyl-5-(4-chloro-2-piperidin-1yl-thiazole-5-yl-methylene)-thiazolidine-2,4-dione Derivatives. *Turk. J. Chem.*, (30): 1-6.

CHAUDHRY, J., GHOSH, N.N., ROY, K., CHANDRA, R. (2007). Antihyperglycemic effect of a new thiazolidinedione analogue and its role in ameliorating oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Life Sciences*. 80, 1135–1142

CHEN, Y. E., & DRUCKER, D. J. (1997). Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard. *J Biol Chem* 272, 4108–4115.

CHEN, Y., JIMENEZ, A.R., MEDH, J.D. (2006). Identification and regulation of novel PPAR- γ splice variants in human THP-1 macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1759: 32-43.

CHEN, B., HEAL, W. (2008). Thiazoles, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Volume 4, p: 635-754.

CHIA-LEE, J.Y., FERLYN, T.M.L., CHAN, A. (2009). Evaluation of thiazolidinediones on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *The Journal for Nurse Practitioners*, 176-184.

CLARCK, D.A., GOLDSTEIN, S.W., VOLKMANN, R.A., EGGLER, J.F., HOLLAND, G.F., HULIN, B., STEVENSON, R.W., KREUTTER, D.K., GIBBS, E.M., KRUPP, M.N., MERRIGAN, P., KELBAUGH, P.L., ANDREWS, E.G., TICKNER, D.L., SULESKE, R.T., LAMPHERE, C.H., RAJECKAS, F.J., KAPPELER, W.H., McDERMOTT, R. E., HUTSON, N.J., JOHNSON, M.R. (1991). Substituted dihydrobenzopyran and dihydrobenzofuran thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 34(1): 319-325.

CLEMENT, K., PUEYO, M.E., VAXILLAIRE, M., RAKOTOAMBININA, B., THUILLIER, F., PASSA, P., FROGUEL, P., ROBERTS, J., VELHO, G. (1996). Assesment of Insulin Sensitivity in Glucokinase- Deficient Subjects. *Diabetologia*.

(39): 82-90.

CODARIO, R.A. (2005). Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom: Birinci Basamak Tanı ve Tedavi. 1-10,13-24, 93-115.

COLLADO, M. I., SOTOMAYOR, N., VILLA, M. J., LETE, E. (1996). Parham-type cyclization and nucleophilic addition-N-acyliminium ion cyclization sequences for the construction of the isoquinoline nucleus. *Tetrahedron Letters.*, 37(34): 6193-6196.

COLLADO, M. I., MANTECA, I., SOTOMAYOR, N., VILLA, M.-J., LETE, E. (1997). Metalation vs nucleophilic addition in reactions of N-phenethylimides with organolithium reagents. Ready access to isoquinoline derivatives via N-acyliminium ions and parham-type cyclizations. *J. Org. Chem.*, (62): 2080-2092.

COSTA, D. L. B., CHANTEGREL, J., ALVES DE LIMA, M. C., ALBUQUERQUE, J. F. C., CORREA LIMA, R. M. O., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1995). Imidazolidinediones et thiazolidinediones substitutes: synthese, etude structurale et active cytotoxique. *J. Pharm. Belg.*, 50(1): 5-10.

COX, P., RYAN, D.A., HOLLIS, F.J., HARRIS, A.M., MILLER, A.K., VOUSDEN, M., COWLEY H. (2000). Absorption, Disposition, and Metabolism of Rosiglitazone, A Potent Thiazolidinedione Insulin Sensitizer, In Humans. *Drug Metabolism And Disposition*, 28: 772-780.

CRAIG, C.R., STITZEL, R.E. (1997). *Modern Pharmacology With Clinical Applications*. 5th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, p:763-765.

CREMER, D., POPLE, J.A., (1975), *J.Amer.Chem.Soc.*, 97,1354-1358

CREUTZFELDT, W. (1979). The incretin concept today. *Diabetologia* 16, 75–85.

CREUTZFELDT, W. (2005). The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept* 128, 87–91.

DAS, B., REDDY, V.S., RAMU, R. (2006). A rapid and high-yielding synthesis of thiazoles and aminothiazoles using ammonium-12-molybdophosphate. *Journ. of Mol. Cat. A: Chem.* 252, 235–237

DAVIES, G.F., ROSS, A.R., ARNASON, T.G., JUURLINK, B.H.J., HARKNESS, T.A.A. (2010). Troglitazone inhibits Histone Deacetylase Activity in Breast Cancer Cells, *Cancer Letters*, (288): 236-250.

DAVIS, S.N. (2007). Management of type 2 diabetes mellitus with basal-prandial insulin therapy: a case-based review. *Insulin*, 2 (3): 118-126.

DE FELICE, F.G., VIEIRA, M.N.N., BOMFIM, T.R., DECKER, H., VELASCO, P.T., LAMBERT, M.P., VIOLA, K.L., ZHAO, W.Q., FERREIRA, S.T., KLEIN, W.L. (2009). Protection of Synapses Against Alzheimer's-linked Toxins: Insulin Signaling Prevents the Pathogenic Binding of A β Oligomers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(6): 1971-1976.

De LIMA, J.G., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., CATANHO, M.T.J., PERRISSIN, M., LUU-DUC, C. (1993). Relations quantitatives structure-activité hypoglycémiant de quelques thiazolidine- et imidazolidine-2, 4-diones. *Ann. Pharm. Fr.*, 51(6): 283-291.

De LIMA, J.G., PERRISSIN, M., CHANTEGREL, J., LUU-DUC, C., ROUSSEAU, A., NARCISSE, G. (1994). Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenacyl- 5-benzylidene-thiazolidine-2,4-diones. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 44(2): 831-834.

DEBSKI, N., HANEFELD, W., SCHLITZER, M. (1997). Improved Synthesis of 2-Substituted 4-Chlorothiazole-5-carbaldehydes, *J Heterocyclic Chem.*, (34): 1427.

DENANTEUIL, G., HERVE, Y., DUHAULT, J., ESPINAL, J., BOULANGER, M., RAVEL, D. (1995). Euglycaemic and biological activities of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 45(2): 1176-1181.

DEFRONZO RA. (1988) The triumvirate: B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. (37): 667–687

DEFRONZO R. (1997). Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews*. (5):177–269.

DEFRONZO, R.A., RATNER, R.E., HAN, J., KIM, D.D., FINEMAN, M.S., BARON, A.D. (2005). Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin Treated Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, (28): 1092–1100.

DENNERY, P.A. (2006). Introduction to serial review on the role of oxidative stress in diabetes mellitus. *Free Radical Biology & Medicine*, 40: 1-2.

Diabetes Prevention Program Research Group. (2005). Impact of Intensive Lifestyle and Metformin Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* (28):888-894

DIAMANT, M., HEINE, R.J. (2003). Thiazohdinediones in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, (63):1373-405.

DIURNO, M. V., MAZZONI, O., PISCOPO, E. (1993). On antimicrobial activity of 3'-phenylspiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1H)-diones. *Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica Facoltà di Farmacia, Università di Napoli*

Federico II, Italy Farmaco (Societa chimica italiana : 1989). 48(3), 435-41

DONG, Y.-W., WANG, X.-P., WU, K. (2009). Suppression of pancreatic carcinoma growth by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ involves angiogenesis inhibition. *World J. Gastroenterol.*, 15(4): 441-448.

DOUCET, J. (2005). Use of Antidiabetic Drugs in Elderly Patients. *Diabetes Metab.*, (31): 5S98-5S104.

DUHAULT, J., LAVIELLE, R. (1991). History and evolution of the concept of oral therapy in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 14: S9-S14.

DÜNDAR, O.B., EVCİMEN, N.D. (2006). Etil {5-[(2-(4-klorobenzilsulfanil)-4-klorotiyazol-5-İl)metilen]-2,4-diokso-tiyazolidin-3-il} asetat Bileşiğinin Sentezi ve Aldoz Redüktaz İnhibitör Etkisi. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 35 (4): 245-254.

DYKENS, J.A., JAMIESON, J., MARROQUIN, L., NADANACIVA, S., BILLIS, P.A., WILL, Y. (2008). Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields

EGAN, J. M., CLOQUET, A. R., ELAHI, D. (2002). The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: Comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.* (87): 1282–1290.

EL-EMARY, T. I. (1996). Synthesis of some new heterocycles containing indole moiety. *Polish J. Chem.*, (70): 1143-1150.

EL-FEKY, S. A. H. (1993). Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie.* (48): 894-896.

EL-GENDY, Z., ABDEL-RAHMAN, R. M., ABDEL-MALIK, M. S. (1989). Synthesis and reactions of phthalazine derivatives: Part III-synthesis of heterocyclic compounds containing 4-phenylphthalazin-1-yl moiety as fungicidal agents. *Indian J. Chem.*, 28B: 479-485.

ELIANE, M. H., GOES, A. J. S., DIU, M. B. S., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthesis and structure of substituted benzyl imidazolidinedione and chlorobenzyl thiazolidinedione compounds. *Pharmazie.* 47: 457-458.

ELRICK, H., STIMMLER, L., HLAD, C. J., ARAI, Y. (1964). Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* (24): 1076–1082.

ELSTNER, E., MULLER, C., KOSHIZUKA, K., WILLIAMSON, E. A., PARK, D., ASOU, H., SHINTAKU, P., SAID, J.W., HEBER, D., KOEFFLER, H. P.

(1998). Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BXN mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, (95): 8806.

ELTE, J.W.F., BLICKLÉ, J.F. (2007). Thiazolidinediones for the treatment of type 2 diabetes. *Eur. J. Int. Med.*, 18: 18-25.

EMILIEN, G., MALOTEAUX, J.M., PONCHON, M. (1999). Pharmacological management of diabetes: recent progress and future perspective in daily drug treatment. *Pharmacol. Ther.*, (81): 37- 51.

ENG, J., KLEINMAN, W. A., SINGH, L., SINGH, G., RAUFMAN, J. P. (1992) Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analog, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J. Biol. Chem.*, 267(11): 7402-5.

ENRAF-NONIUS, (1993) CAD-4 Express Software, Version 1.1 Enraf-Nonius, Delft, Netherlands.

ERTAN, R., BOZDAĞ, O. (1997). Synthesis and antihyperglycemic activity of novel flavonyl 2,4-thiazolidinediones. *Acta Pharmaceutica Turcica*, 39(1): 33-37.

ESHBA, N. H., SALAMA, H. M. (1985). 5-(2-Oxo-3-indolinylidene)thiazolidine-2,4-dione-1,3-di-mannich base derivatives: synthesis and evaluation for antileukemic activity. *Pharmazie*. 40: 320-322.

ESCHWEGE, E., SIMON, D., BALKAU, B. (1997). The Growing Burden of Diabetes in the World Population, *International Diabetes Federation Bulletin*, 42:14-9.

EVANS, G.G., BOEYENS, J.A., (1989), B45, 581-590.

FALCK, J.R., GAO, S., PRASAD R.N., KODURU, S.R. (2008). Electrophilic a-thiocyanation of Chiral and Achiral N-acyl Imides: A Convenient Route to 5-substituted and 5,5-disubstituted 2,4-thiazolidinediones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (18): 1768-1771.

FARGHALY, A. M., HABIB, N. S., KHALIL, M. A., EL-SAYED, O. A. (1990). Synthesis of novel 2- substituted quinoline derivatives: antimicrobial, inotropic, and chronotropic activities. *Arch. Pharm.*, 323: 247-251.

FARRUGIA, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* (32): 837-838.

FEHSE, F.C., TRAUTMANN, M., HOLST, J.J., (2005). Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, (90): 5991–5997.

FINEMAN, M.S., BICSAK, T.A., SHEN, L.Z. (2003). Effect on glycemic control

of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, (26): 2370–2377.

FIRTH, R.G., BELL, P.M., RIZZA, R.M. (1986). Effects of Tolazamide and Exogenous Insulin on Insulin Action in Patients with Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. (314): 1280-1286.

FONSECA, V.A., KULKARNI, K.D. (2008). Management of type 2 diabetes: oral agents, insulin and injectables. *Supp.J. American Dietetic Association*, 108 (4): S29-S33.

FORREST, J.A., MENSER, M.A., BURGESS, J.A. (1988). Antibodies at the Clinical Manifestation of Type I Diabetes. *Diabetologia*, (31): 146-152.

FOUDA, H. G., LUKASZEWICZ, J., CLARK, D. A., HULIN, B. (1991). Metabolism of a new thiazolidinedione hypoglycemic agent CP-68, 722 in rat: metabolite identification by gas chromatography mass spectrometry. *Xenobiotica*. 21(7): 925-934.

FU, Y., SHEU, C., FUJITA, T., FOOTE, C. S. (1996). Photooxidation of troglitazone, a new antidiabetic drug. *Photochemistry and photobiology*. 63(5): 615-620.

FÜRNSINN, C., WALDHÄUSL, W. (2002). Thiazolidinediones: metabolic actions in vitro. *Diabetologia*, 45(9): 1211-1223.

GALVANIN, F., BAROLO, M., MACCHIETTO, S., BEZZO, F. (2009). Optimal Design of Clinical Tests for the Identification of Physiological Models of Type 1 Diabetes Mellitus, *Ind. Eng. Chem. Res*, (48), 1989–2002

GARDIAN, G., VOROS, E., JARDANHAZY, T., UNGUREAN, A., VECSEI, L. (1999). Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurol Scand*, 99:196-198.

GARNAIK, B. K., BEHERA, R. K. (1988). Synthesis, antimicrobial and antifungal activities of some 2-arylimino-4-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-4-thiazolidinones. *Indian J. Chem. B*, 27B(12):1157-1158.

GEISLER, J. F., TRAXLER, P., REGENASS, U., MURRAY, B. J., ROESEL, J. L., MEYER, T., McGLYNN, E., STORNI, A., LYDON, N. B. (1990). Thiazolidine-diones. *J. Biol. Chem.*, 265(36): 22255-22261.

GÉLINAS, D.S., LAMBERMON, M.H.L., MCLAURIN, J. (2005). Ciglitazone Increases Basal Cytokine Expression in the Central Nervous System of Adult Rats. *Brain Research*, (1034): 139– 146.

GILBERT, M.P., PRATLEY, R.E. (2009). Efficacy and Safety of Incretin-Based Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 122: S11-S24.

GOES, A. J. S., DE LIMA, M. C. A., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1991). Synthèse et activité antifongique des chlorobenzyl benzylidène thiazolidinediones et imidazolidinediones substituées. *Ann. Pharm. Fr.*, 49(2):92-98.

GOLDSTEIN, S. W., McDERMOTT, R. E., GIBBS, E. M., STEVENSON, R. W. (1993). Hydroxyurea derivatives as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 36(15): 2238-2240.

GREEN, M.D., YANG, X. , CRAMER, M. , KING, C. D. (2006). In Vitro Metabolic Studies on the Selective Metabotropic Glutamate Receptor Sub-type 5 (mGluR5) Antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl) ethynyl]-pyridine (MTEP). *Neuroscience Letters.*, (391): 91–95

GRUPTA, D., GHOSH, N.N., CHANDRA, R. (2005). Synthesis and pharmacological evaluation of substituted 5-[4-2-(6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4- quinoxalinyloxy)- phenyl]methylene]thiazolidine-2,4-dione derivatives as potent euglycemic and hypolipidemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(4): 1019-1022.

HABIB, N. S., EL-HAWASH, S. A. (1997). Synthesis and antimicrobial testing of thiazolinyl-, thiazolidinonyl-quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-a] quinoxalines. *Pharmazie*, 52: 594-598.

HALIMI, S. (2008). DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? *Diabetes & Metabolism*, 34: S91-S95.

HANEFELD, W., JALILI, M. A. (1987). Synthese von 2-carbazoylthioessigsäuren und deren cyclisierung zu 3-amino-thiazolidin-2,4-dionen. *Arch. Pharm.*, 320: 367-373.

HANEFELD, W., BORHO, B. (1990). Cyclische keten-S, N-acetale aus iminiumthiokohlensäureesterchlorid-chloriden und doppelt aktivierten cyclischen methylenkomponenten. *Arch. Pharm.*, 323: 619-621.

HANEFELD, W., SCHLITZER, M., SCHUTZ, H., WOCADLO, S., MASSA, W. (1992). Synthese, kristallstruktur, oxidation und photochemie der thion-S-oxide cyclischer dithiourethane und dithiocarbazate. *Liebigs. Ann. Chem.*, 337-344.

HARDIKAR, A.A. (2004). Role of Incretins in Pancreas Growth and

Development. JOP. J Pancreas (Online), 5(6): 454-456.

HARRIGAN, R.A., NATHAN, M.S., BEATTIE, P. (2001). Oral Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Pharmacology, Toxicity, and Treatment. *Annals of Emergency Medicine*, 38 (1): 68-78.

HATEMİ, H. (1990). Diabetes mellitus ve endokrin pankreas hastalıkları, İç Hastalıkları: editörler: Öbek, A., Bayındır, Ö., Dinç İ., Hatemi H, KılıçTurgay K, Tunalı A, Urgancıoğlu İ, Yazıcıoğlu N, 4. Baskı, Bölüm 1, Bursa, s: 46-90.

HERRERA, F., MAYO, J.C., MARTÍN, V., SAINZ, R.M., ANTOLIN, I. , RODRIGUEZ, C. (2004). Cytotoxicity and oncostatic activity of the thiazolidinedione derivative CGP 52608 on central nervous system cancer cells. *Cancer Lett.*, (211): 47–55.

HEYDARI, I., RADI, V., RAZMJOU, S., AMIRI, A. (2010). Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. *International Journal of Diabetes Mellitus*, (2): 61–63.

HOLLA, B.S. , MALINI, K.V. , RAO, B. S. , SAROJINI, B.K., KUMARI, N. S. (2003). Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (38): 313-318.

HOLST, J. J. (1997). Enteroglucagon. *Ann Rev Physiol* 59, 257–271.

HOLST, J.J., GROMADA, J. (2004). Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, (287): E199–E206.

HUANG ,W, CONNOR, E, DELAROSA, T, MUIR, A, SCHALTZ, D, SILVERSTEIN, J, CROCKETT, S, SHE, J.X., MACLAREN, N.K. (1996). Although DR3-DQB1 may be Associated with Multiple Component Diseases of the Autoimmune Polyglandular Syndromes, the Human Leukocyte Antigen DR4-DQB110302 Haplotype is Implicated only in Beta Cell Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*, (81): 1-5.

HULIN, B., CLARK, D. A., GOLDSTEIN, S. W., McDERMOTT, R. E., DAMBEK, P. J., KAPPELER, W. H., LAMPHERE, C. H., LEWIS, D. M., RIZZI, J. P. (1992). Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 35(10): 1853-1864.

HULIN, B., NEWTON, L. S., LEWIS, D. M., GENEUREUX, P. E., GIBBS, E. M., CLARK, D. A. (1996). Hypoglycemic activity of a series of α -alkylthio and α -alkoxy carboxylic acids related to ciglitazone. *J. Med. Chem.*, 39(20): 3897-3907.

HUNDAL, R.S., KRSSAK, M., DUFOUR, S., LAURENT, D., LEBON, V.,

CHANDRAMOULI, V., INZUCCHI, S.E., SCHUMANN, W.C., PETERSEN, K.F., LANDAU, B.R., SHULMAN, G.I.(2000). Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 49:2063–2069.

IKEMOTO, N., LIU, J., BRANDS, K.M.J., MCNAMARA, J.M., REIDER, P.J.(2003). Practical routes to the triarylsulfonyl chloride intermediate of a b3 adrenergic receptor agonist. *Tetrahedron*, 59, 1317-1325

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, (2003) *Diabetes Atlas*, 2nd ed, Brussels.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, (2005) *Clinical Guidelines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes*, Brussels.

INZUCCHI, S.E., MAGGS, D.G., SPOLLETT, G.R., PAGE, S.L., RIFE, F.S., WALTON, V., SHULMAN, G.I. (1998). Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* (338): 867–872.

IP, M .M., SYLWESTER, P. W., SCHENKEL, L. (1986). Antitumor efficacy in rats of CGP 19984, a thiazolidinedione derivative that inhibits luteinizing hormone secretion. *Cancer Res.*, (46): 1735-1740.

IŞIK, S., DELİBAŞI, T., BERKER, D., AYDIN, Y., GÜLER, S. (2009). Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. *Anadolu Kardiyol Derg.*, 9: 238-247.

İMAMOĞLU, Ş., KARŞIDAĞ, K. (2005), *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları*, İç Hastalıkları 1.baskı, s:692-709.

JAEN, J., WISE, L. D., HEFFNER, T. G., PUGSLEY, T. A., MELTZER, L. T. (1991). Dopamine autoreceptor agonists as potential antipsychotics. 2. (aminoalkoxy)-4H-1-benzopyran-4-ones. *J. Med. Chem.*, 34: 248-256.

JAIN, S., SARAF, S. (2010). Type 2 Diabetes Mellitus-Its Global Prevalence and Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, (4): 48–56.

JOHNSON, R. A., MARSHALL, V. P., LI, G. P., SIH, J. C., CIALDELLA, J. I., LIGGETT, W. F., NIDY, E. G. (1996). Microbiological N-deoxygenation and C-oxygenation of pioglitazone- N-oxide in a single fermentation. *J. Antibiot.*, 49(8): 788-793.

JURICA, J., KONECNY, J., ZAHRADNIKOVÁ, L.Z., TOMANDL, J. (2010). Simultaneous HPLC determination of tolbutamide, phenacetin and their metabolites as markers of cytochromes 1A2 and 2C6/11 in rat liver perfusate. *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, (52): 557-564.

KABASHIMA, S., TOMITA, Y., OHKAWARA, T., YAMASAKI, T., FURUKAWA, M. (1990). Heterocyclizations of thiosemicarbazones with α -chloroacetyl chloride. *Heterocycles*, 31(12): 2139-2145.

KANOLT, C. W. (1907). Ionization of water at 0°, 18° and 25° derived from conductivity measurements of the hydrolysis of the ammonium salt of diketotetrahydrothiazole. *Am. Soc.*, 29: 1402-1407.

KAREGOUDAR P., KARTHIKEYAN, M.S., PRASAD, D.J., MAHALINGA, M., HOLLA, B.S., KUMARI, N.S. (2008). Synthesis of Some Novel 2,4-disubstituted Thiazoles as Possible Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(2): 261-267.

KAUSHAL, S., CHOPRA, S.C., ARORA, S. (2006). Exenatide: An Incretin-mimetic Agent. *Indian J Pharmacol*, 38 (1): 76-8.

KAWAI, K., TOKUI, Y. K., ODAKA, T., TSURUTA, F., KAZUI, M., IWABUCHI, H., NAKAMURA, T., KINOSHITA, T., IKEDA, T., YOSHIOKA, T., KOMAI, T., NAKAMURA, K. I. (1997). Disposition and metabolism of the new oral antidiabetic drug troglitazone in rats, mice and dogs. *Arzneim.Forsch./Drug Res.*, 47(1): 356-368.

KAYAALP, S.O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, s:1039-1078.

KEES, K. L., CAGGIANO, T. J., STEINER, K. E., FITZGERALD, J. J, KATES, M J., CHRISTOS, T. E., KULISHOFF, J. M., MOORE, R. D., McCALEB, M. L. (1995). Studies on new acidic azoles as glucose-lowering agents in obese, diabetic db/db mice. *J. Med. Chem.*, 38(4): 617-628.

KENDALL, D. M., Riddle, M. C., Rosenstock, J., et al. (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, (28): 1083–1091.

KING, H., AUERT, R.E., HERMAN, W.H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025 : prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*. 21 (9):1414-31.

KING, A.B. (2008). The Variable Weight Effect of Exenatide Treatment, *Journal of Diabetes Science and Technology*, (2): 3.

KISSEBACH, A.H., VYDELINGUM, N., MURRAY, R., EVANS, D.F., HARTZ, A.J., KALKHOFF, R.K., ADAMS, P.W. (1982). Relationship of Body Fat Distribution to Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, (54): 254-260.

KIYOTA, Y., KONDO, T., MAESHIBA, Y., HASHIMOTO, A., YAMASHITA, K., YOSHIMURA, Y., MOTOHASHI, M., TANAYAMA, S. (1997). Studies on the metabolism of the new antidiabetic agent pioglitazone. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 47(1): 22-28.

KOLTERMAN, O.G., KIM, D.D., SHEN, L. (2005). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Health Syst Pharm*, (62): 173–181.

KUBOTA, T., KOSHIZUKA, K., WILLIAMSON, E. A., ASOU, H., SAID, J. W., HOLDEN, S., MIYOSHI, I., KOEFFLER, H. P.(1998). Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Res.*, 58(15): 3344-3352.

KUREBAYASHI, S., XU, X., ISHII, S., SHIRAISHI, M., KOUHARA, H., KASAYAMA, S. (2005). A novel thiazolidinedione MCC-555 down-regulates tumor necrosis factor- α -induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, (182): 71.

LAAKSO, M. (1999). Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*, 937-942.

LABOUTA, I. M., SALAMA, H. M., ESHBA, N. H., KADER, O., EL-CHRBINI, E. (1987). Potential anti-microbial: syntheses and in vitro anti-microbial evaluation of some 5-arylazo-thiazolidones and related compounds. *Eur. J. Med. Chem.*, (22): 485-489.

LEE, H. W., KIM, B. Y., AHN, J. B., KANG, S. K., LEE, J. H., SHIN, J. S., AHN, S. K, LEE, S. J., YOON, S. S. (2005). Molecular design, synthesis, and hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel pyrimidine derivatives having thiazolidinedione. *Eur. J. Med. Chem.*, (40): 862-874.

LEGTENBERG, R.J., HOUSTON, R.J.F., OESEBURG, B., SMITS, P. (2001). Effects of sulfonylurea derivatives on ischemia-induced loss of function in the isolated rat heart. *European J. Pharmacology*, (419): 85-92.

LEON, D.D., CRUTCHLOW, M.F., HAM, J.Y., STOFFERS, D.A. (2006). Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*, (38): 845–859.

LI, H., LI, W., GU, Y., HAN, Y., WANG, J., XU, B., LI, F., YU, Y., WU, G. (2009). Comparison of continual insulin or secretagogue treatment in type 2 diabetic patients with alternate insulin–secretagogue administration. *Diabetes Res.*

and Clinical Practice, (84): 158-162.

LIMA, M. C. A., COSTA, D. L. B., GOES, A. J. S., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthèse et activité antimicrobienne de dérivés chlorobenzyl benzylidène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. *Pharmazie*. 47: 182-184.

LIPINSKI, C.A., HUTSON, N. (1984). Aldose reductase inhibitors as a new approach to the treatment of diabetic complications. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Ed.: Bailey, d. M., Academic Pres, Inc., New York, Vol. 19, pp.: 169-177.

LO, C.-P., SHROPSHIRE, E. (1957). The alkylation of 2,4-thiazolidinedione. *J. Org. Chem.*, (22): 999-1001.

LOHRAY, B. B., BHUSHAN, V., RAO, B. P., MADHAVAN, G. R., MURALI, N., RAO, K. N., REDDY, A. K., RAJESH, B. M., REDDY, P. G., CHAKRABARTI, R., VIKRAMADITHYAN, R. K., RAJAGOPALAN, R., MAMIDI, R. N. V. S., JAJOO, H. K., SUBRAMANIAM, S. (1998). Novel euglycemic and hypolipidemic agents, *J. Med. Chem.*, 41(10): 1619-1630.

LUNA, B. (1999). The use of insulin secretagogues in the treatment of type 2 diabetes. *Prim Care*, (26): 895-915.

LUNA, B., FEINGLOS, M.N. (2001). Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 63(9):1747-56.

MACCARI, R., CIURLEO, R., GIGLIO, M., CAPPIELLO, M., MOSCHINI, R., DEL CORSO, A., MURA, U., OTTANÀ, R. (2010). Identification of new non-carboxylic acid containing inhibitors of aldose reductase, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, (18):4049–4055

MACDONALD, P.E., EL-KHOLY, W., RIEDEL, M.J., SALAPATEK, A.M., LIGHT, P.E., WHEELER, M.B. (2002). The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 51(Suppl 3): 434-442.

MACRAE, C. F., EDGINGTON, P. R., MCCABE, P., PIDCOCK, E., SHIELDS, G. P., TAYLOR, R., TOWLER, M. & VAN DE STREEK, J. (2006). *J. Appl. Cryst.* (39): 453-457.

MAKOSZA, M., SYPNIEWSKI, M., GLINKA, T. (1996). Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen proceedings via heterocyclic ring opening. *Tetrahedron*., 52(9): 3189-3194.

MALINOWSKI, J.M., BOLESTA, S. (2000). Rosiglitazone in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Critical Review. *Clinical Therapeutics*, 22 (10): 1151-

1168.

MARYANOFF, B. E., REBARCHAK, M. C. (1992). Use of the N-formyliminium ion cyclization for the synthesis of 3-aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines. *Synthesis*, 1245-1248.

MATVEYENKO, A.V., BUTLER, P.C., (2008) Relationship Between Beta-cell Mass and Diabetes Onset. *Diabetes Obes Metab.* (4): 23-31.

MCCLLENAGHAN, N.H., BALL, A.J., FLATT, P.R. (2001). Specific desensitization of sulfonylurea-but not imidazoline-induced insulin release after prolonged tolbutamide exposure. *Biochemical Pharmacology*, (61): 527-536.

MCCORMICK, D.B., GREENE, H.L. (1994). Vitamins. In: Burtis VA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 2nd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders. 1275–1316

MCCULLOCH, D.,K. (2004a). Drugs That Increase Insulin Secretion: Sulfonylureas and Meglitinides. *UpToDate* (12.2).

MCCULLOCH, D.,K. (2004b). Drugs That Improve Insulin Action: Biguanides (metformin) and Thiazolidinediones. *UpToDate* (12.2).

MCINTOSH, C.H.S., DEMUTH, H.U., J. POSPISILIK, J.A., PEDERSON, R. (2005). Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: How do they work as new antidiabetic agents? *Regulatory Peptides*, 128: 159– 165.

MCLNTYRE, N., HOLDSWORTH, C.D., TURNER, D.S. (1964). New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet*, (41): 20–21.

MILLET-CLERC, J., MICHEL, D., CHAUMONT, J. P. (1989). Effects antifongiques in vitro de la jasmone et de q47(3): 157-161.

MISSBACH, M., JAGHER, B., SIGG, I., NAYERI, S., CARLBERG, C., WIESSENBERG, I. (1996). Thiazolidine diones, specific ligands of the nuclear receptor retinoid Z Receptor/retinoid acid receptorrelate orphan receptor a with potent antiarthritic activity, *J. Biol. Chem.* 271: 13515–13522.

MOLONEY, G. P., ROBERTSON, A. D., MARTIN, G. R., MacLENNAN, S., MATHEWS, N., DODSWORTH, S., SANG, P. Y., KNIGHT, C., GLEN, R. (1997). A novel series of 2,5-substituted tryptamine derivatives as vascular 5HT_{1B/1D} receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 40(15): 2347-2362.

MOMOSE, Y., MEGURO, K., IKEDA, H., HATANAKA, C., OI, S., SOHDA, T. (1991). Studies on antidiabetic agents. X. synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(6): 1440-1445.

- MORETTI, R. M., MONTAGNANI, M. M., MOTTA, M., LIMONTA, P. (2001). Oncostatic activity of a thiazolidinedione derivative on human androgen-dependent prostate cancer cells. *Int. J. Cancer*, 92(5): 733-737.
- MUKARRAM, M., AHMAD, I., FAROOQI, J. A., AHMAD, M. (1986). Synthesis of long chain substituted 2-imino-4-thiazolidineones and 2,4-thiazolidinediones. *Fette Seifen Anstrichmittel*, 88(6): 224-226.
- MURUGAN, R., ANBAZHAGAN, S., NARAYANAN, S.S. (2009). Synthesis and in vivo Antidiabetic Activity of Novel Dispiropyrrolidines through [3 + 2] Cycloaddition Reactions with Thiazolidinedione and Rhodanine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(8): 3272-3279.
- NAN, Y.-M., FU, N., WU, W.J., LIANG, B.L., WANG, R.Q., ZHAO, S.-X., ZHAO, J.M., YU, J. (2009). Rosiglitazone Prevents Nutritional Fibrosis and Steatohepatitis in Mice. *Scand. J. Gastroenterol.*, 44(3): 358-365.
- NESTO, R.W., BELL, D., BONOW, R.O., FONSECA, V, GRUNDY, S.M., HORTON, E.S., (2003). Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. *Circulation*. 108: 2941–8.
- NEUMILLER, J.J., SETTER, S.M. (2009). Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 7 (6): 324-342.
- NEW, J. S., YEIVICH, J. P., TEMPLE, D. L., NEW, K. B., GROSS, S. M., SCHLEMMER, R. F., EISON, M. S., TAYLOR, D. P., RIBLET, L. A. (1988). Atypical antipsychotic agents: patterns of activity in a series of 3-substituted 2-pyridinyl-1-piperazine derivatives. *J. Med. Chem.*, 31(3): 618-624.
- NIELSEN, L.L., BARON, A.D. (2003). Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4) for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 4, 401–405.
- NIKOLAC, N., SIMUNDIC, A.M., KATALINIC, D., TOPIC, E., CIPAK, A., ROTKVIC, V.Z. (2009). Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (sur-1) but not with *kcnj11* polymorphisms. *Archives of Medical Research*, (40): 387-392.
- OIKNINE, R., MOORADIAN A.D. (2003). Drug therapy of diabetes in the elderly. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, (57): 231-239.
- OLEFSKY, J.M., KOLTERMAN, O.G., SCARLETT, J.A. (1982) Insulin Action and Resistance in Obesity and Noninsulin Dependent Type II Diabetes Mellitus. *Am J Physiol* (243): 15-30.
- OLEFSKY, J.M. (1988). Diabetes Mellitus, *Cecil Essential of Medicine*, eds:

Wyngaarden, J.B., Smith H.L., 18th edition, vol.2, chapter 231 WB Saunders Company, Philadelphia, p:1360-1381

OLEFSKY, J.M., NOLAN, J. (1995) Insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. *Am J Clin Nutr.* (61):980S–986S.

OMAR, A. M. M. E., SALAMA, H. M., ESHBA, N. H. (1984). Novel thiazolidine-2,4-dione-4-thiosemicarbazone and 4-[(3,4-diaryl-3H-thiazol-2yl)azo]thiazolidine-2-one derivatives: synthesis and evaluation for antimicrobial and anticancer properties. *Il Farmaco*, 40(1): 49-57.

PAK, C.Y., EUN, H., MCARTHUR, R.G., YOON, J. (1988) Association of Cytomegalovirus-Infection with Autoimmun Type 1 Diabetes. *Lancet*, (ii): 1-4.

PANDIT, M.K., BURKE, J., GUSTAFSON, A.B., MINOCHA, A., PEIRIS, A.N. (1993). Drug-induced disorder of glucose tolerance. *Ann Int Med.* (118):529-40

PANIGRAHY, D.; SINGER, S.; SHEN, L. Q.; BUTTERFIELD, C. E.; FREEDMAN, D. A.; CHEN, E. J.; MOSES, M. A.; KILROY, S.; DUENSING, S.; FLETCHER, C., FLETCHER, J. A., HLATKY, L., HAHNFELDT, P., FOLKMAN, J., KAIPAINEN, A. (2002) *J. Clin. Invest.*, 110: 923.

PARKER, J.C. (2002). Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Advanced Drug Delivery Reviews*, (54): 1173-1197.

PATEL, P., MACEROLLO, A. (2010). Diabetes Mellitus: Diagnosis and Screening, *American Family Physician*, Volume 81, No 7.

PATIL, V., TILEKAR, K., MEHENDALE-MUNJ, S., MOHAN, R., RAMAA, C.S. (2010, article in press). Synthesis and Primary Cytotoxicity Evaluation of New 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1-6.

PERFETTI, R., AHMAD, A. (2000). Novel Sulfonylurea and Non-sulfonylurea Drugs to Promote the Secretion of Insulin. *TEM*, 11 (6): 218-223.

PERLEY, M.J., KIPNIS, D.M. (1967). Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Investig*, (46): 1954–1962.

PIETROPAOLO, M., BARÍNAS-MITCHELL, E., KULLER, L.H. (2007). The Heterogeneity of Diabetes Unraveling a Dispute: Is Systemic Inflammation Related to Islet Autoimmunity? *Diabetes* (56): 1189-1197

POLONSKY, K.S., STURÍS, J., BELL, G.I. (1996). Non Insulin Dependent

Diabetes Mellitus: A Genetically Programmed Failure of the Beta Cell to Compensate for Insulin Resistance. *N Engl J Med.* (334): 777-784.

QIAO Q., SO, S.S., GOODNOW, R.A., JR. (2001). Stereochemical control factors in the Hantzsch thiazole synthesis: a Hammett substitution correlation analysis. *Org. Lett.* (3): 3655-3658

QUDDUSI, S., VAHL, T. P., HANSON, K., PRIGEON, R. L., & D'ALESSIO, D. A. (2003). Differential Effects of Acute and Extended Infusions of Glucagon-like Peptide-1 on First- and Second-phase Insulin Secretion in Diabetic and Nondiabetic Humans. *Diabetes Care*, (26): 791–798.

RATNER, R.E. (2001). Controlling Postprandial Hyperglycemia. *Am J Cardiol*, (88): 26H–31H.

RAUFMAN, J. P. (1996). BioactivePeptides from lizard venoms. *Regul Pept* (61): 1–18.

REAVEN G. (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.*; 75:473–486.

REAVEN, G. STROM, T. (2003). Tip 2 Diyabet - Sorular ve Cevaplar. Çeviri ed: İ. Satman. Publishing International, s: 17-35.

REDDY, V. S., SAHAY, R. K., BHADADA, S. K., AGRAWAL, J. K., AGRAWAL, N. K. (2000). Newer Oral Antidiabetic Agents. *J. Indian Acad. Clin. Med.*, 1(3):245-251

REEDY, N.J. (2002). Addressing the epidemic: pharmacotherapeutic management of diabetes in women. *J. Midwifery & Women's Health*, 47 (6): 471-486.

REMINGTON (The Science and Practice of Pharmacy) (2000). Ed: A.R. Gennaro. 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, p:1081-1375.

RIDA, S. M., SALAMA, H. M., LABOUTA, I. M., GHANY, Y. S. A. (1985). Synthesis of some 3-(benzimidazol-2ylmethyl)thiazolidinone derivatives as potential antimicrobial agents. *Pharmazie*. (40): 727-728.

RIDDLE, M.C. (1999). Oral pharmacologic management of type 2 diabetes. *Am Fam Physician*. (60): 2613-2620.

RIDDLE, M. C., HENRY, R. R., POON, T. H. (2006). Exenatide Elicits Sustained Glycaemic Control and Progressive Reduction of Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Sulphonylureas with or without Metformin. *Diabetes Metab Res Rev*, (22): 483–491.

RIGO, B., GHAMMARTI, S. E., COUTURIER, D. (1996). On the cyclization of acyliminium salts derived from pyroglutamic acid. *Tetrahedron Lett.*, 37(4): 485-486

RIMOIN, D.L. (1976). Genetic Syndromes Associated with Glucose Intolerance. In *The Genetics of Diabetes Mellitus*. Berlin, Springer- Verlag.

RIVAL, Y., PUECH, L., TAILLANDIER, T., BENETEAU, N., ROUQUETTE, A., LESTIENNE, F., DUPONT-PASSELAIGUE, E., LE ROY, I., PATOISEAU, J.F., JUNQUERO, D. (2009). PPAR activators and COX inhibitors selectively block cytokine-induced COX-2 expression and activity in human aortic smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 606(1-3): 121-129.

ROSAK, C. (2002). The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 16(1): 123-32.

ROTTIERS, R. (2003). New Classification and New Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, *Acta Clinica Belgica*, 58-5.

RUSSU, W.A., (2007)Thiazolidinedione anti-cancer activity: Is inhibition of microtubule assembly implicated? *Medical Hypotheses* , (68): 343–346.

SAHU, J., MEHER, S. S., NAIK, S. (1985). Studies on thiazolidinones. Part XV. Synthesis of thiazolidinones from mono-and di-substituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents. *J. Indian Chem. Soc.*, (72): 71-73.

SAHU, M., GARNAIK, B. K., BEHERA, R. (1987). Influence of substituents on the synthesis of thiazolidineones. *Indian J. Chem.*, 26B: 779-781.

SAMBASIVARAO, S.V., SONI, L.K., GUPTA, A.K., HANUMANTHARAO, P., KASKHEDIKAR, S.G. (2006). Quantitative structure–activity analysis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones as aldose reductase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (16): 512–520.

SARRAF, P., MUELLEN, E., JONES, D., KING, F. J., DEANGELO, D. J., PARTRIDGE, J. B., HOLDEN, S. A., CHEN, L. B., SINGER, S., FLETCHER, C., SPIEGELMAN, B. M. (1998). Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR γ . *Nat. Med.*, 4(9), 1046-1052.

SATMAN, İ. (2006). Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. 1.Baskı, s:27-52.

SCHAALAN, M., EL-ABHAR, H.S., BARAKAT, M., EL-DENSHARY, E.S. (2009). Westernized-like-diet-fed rats: effect on glucose homeostasis, lipid profile, and adipocyte hormones and their modulation by rosiglitazone and glimepiride.

Journal of Diabetes and Its Complications, (23): 199–208.

SCHMIDLI, R.S., COLMAN, P.G., HARRISON, L.C.(1994). Do Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Improve the Prediction of IDDM in first-degree Relatives at risk for IDDM? J Autoimmunity, (7): 873-879.

SCHMITZ, O., BROCK, B., RUNGBY, J. (2004) Amylin Agonists: A Novel Approach in the Treatment of Diabetes, Diabetes, 53(3).

SENCER, E. (2001) Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. s:246-249.

SENGEWALD, J.M. (1999). Update on diabetes medications. Journal of Emergency Nursing, 25 (1): 28-30.

SHELDRIK, G. M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

SHERR, J., CENGİZ, E., TAMBORLANE, W.V. (2009). From pumps to prevention: recent advances in the treatment of type 1 diabetes. Drug Discovery Today, (14): 973-981.

SHERWIN, R.S. (2000). Diabetes Mellitus. Goldman L, Claude Bennet J.(eds) Cecil Textbook of Medicine 21st Edition WB Saunders Company p.1263-85.

SKYLER, J.S. (2004). Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Treatment Strategies. J. Med. Chem. (47): 4113-4117.

SOBEL, B.E., SCHNEIDER, D.J. (2002). Medical Management of Diabetes and Heart Disease. Marcer Dekker, New York, p: 177-184.

SOHDA, T., MIZUNO, K., IMAMIYA, E., SUGIYAMA, Y., FUJITA, T., KAWAMATSU, Y. (1982). Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)- benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. Chem. Pharm. Bull., 30(10): 3580-3600.

SOHDA, T., MEGURO, K., KAWAMATSU, Y. (1984). Studies on antidiabetic agents. IV. Synthesis and activity of the metabolites of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-2, 4-thiazolidinedione (ciglitazone). Chem. Pharm. Bull., 32(6): 2267-2278.

SOHDA, T., MOMOSE, Y., MEGURO, K., KAWAMATSU, Y., SUGIYAMA, Y., IKEDA, H. (1990). Studies on Antidiabetic Agents: Synthesis and Hypoglycemic Activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40 (1): 37-42.

SOHDA, T., MIZUNO, K., MOMOSE, Y., IKEDA, H., FUJITA, T., MEGURO, K. (1992). Studies on antidiabetic agents. 11. Novel thiazolidinedione derivatives

as potent hypoglycemic and hypolipidemic agents. *J. Med. Chem.*, 35(14): 2617-2626.

SOHDA, T., IKEDA, H., MEGURO, K. (1995). Studies on antidiabetic agents. XII. Synthesis and activity of the metabolites of ($\pm$)-5-[p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinedione (pioglitazone). *Chem. Pharm. Bull.*, 43(12): 2168-2172.

SOTANIEMI, K.A. (1984). Slimmer's paralysis-peroneal neuropathy during weight reduction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (47): 564-566.

SPEK, A. L. (2003). *J. Appl. Cryst.* (36): 7-13.

SPECKAMP, W. N., HIEMSTRA, H. (1985). Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates. *Tetrahedron*, 41(20): 4367-4416.

STILLE, J. R., WARD, J. A., LEFFELMAN, C., SULLIVAN, K. A. (1996). 5-Formyl salicylaldehyde as a linker for the synthesis of benzofuran containing insulin sensitivity enhancer compounds. *Tetrahedron Lett.*, 37(52): 9267-9270.

STRATTON, I.M., ADLER, A.I., NEIL, H.A.(2000). Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular complications of Type 2 Diabetes, *BMJ* (321):405-412.

STRUMVOLL, M., HARING, H.U. (2002). Glitazones: Clinical Effects and Molecular Mechanisms. *Ann. Med.*, (34): 217-222.

SYLVESTER, P.W., UTZ, P.J., IP, M.M. (1988). Effects of the Thiazolidinedione Derivative CGP 19984 on Growth and Endocrine Function of the MtT-W10 Transplantable Mammosomatotropic Pituitary Tumor in Female Rats. *Int. J. Cancer*, (42): 289-294.

SZOKE, E., GOSMANOVA, N.R., SINKIN, J.C., NIHALANI, A., FENDER, A.B., CRYER, P.E., MEYER, C., GERICH, J.E. (2006). Effects of glimepiride and glyburide on glucose counterregulation and recovery from hypoglycemia. *Metabolism Clinical and Experimental*, 55: 78-83.

TAHARA, K., NISHIKAWA, T., HATTORI, Y., IJIMA, S., KOUNO, Y., ABE, Y. (2009). Production of a reactive metabolite of troglitazone by electrochemical oxidation performed in nonaqueous medium. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, (50): 1030-1036.

TAHRANI, A.A., PIYA, P.K., KENNEDY, A., BARNETT, A.H. (2010). Glycaemic control in type 2 diabetes: Targets and new therapies. *Pharmacology & Therapeutics*, (125): 328-361.

TAKAMURA, T., NOHARA, E., NAGAI, Y., KOBAYASHI, K. (2001). Stage-

specific Effects of a Thiazolidinedione on Proliferation, Differentiation and PPAR γ mRNA Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *European Journal of Pharmacology*, (422): 23–29.

TAN, S.F., ANG, K.P., FONG, Y.Y. (1986). (Z)- and (E)-5-(Arylmethylene)hydantoins: Spectroscopic Properties and Configuration Assignment. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 12, 1941.

TANIS, S. P., PARKER, T. T., COLCA, J. R., FISHER, R. M., KLETZEIN, R. F. (1996). Synthesis and biological activity of metabolites of the antidiabetic, antihyperglycemic agent pioglitazone. *J. Med. Chem.*, 39(26): 5053-5063.

TASHIMA, T., KAGECHIKA, H., TSUJI, M., FUKASAWA, H., KAWACHI, E., HASHIMOTO, Y., SHUDO, K. (1997). Polyenyldene thiazolidine derivatives with retinoidal activities. *Chem. Pharm. Bull.*, 45(11): 1805-1813.

TAYLOR, S.I., (1992). Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes*. (41):1473-90

THAREJA, S., AGGARWAL, S., BHARDWAJ, T.R., KUMAR, M. (2010) Self-organizing Molecular Field Analysis of 2,4-thiazolidinediones: A 3D-QSAR Model for the Development of Human PTP1B inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (45):2537-2546.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl. 1):5-19

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl. 1):55-60

TYAGARAJAN, S., CHAKRAVARTY, P.K., ZHOU, B., FISHER, M.H., WYVRATT, M.J., LYONS, K., KLATT, T., LI, X., KUMAR, S., WILLIAMS, B., FELIX, J., PRIEST, B.T., BROCHU, R.M., WARREN, V., SMITH, M., GARCIA, M., KACZOROWSKI, G.J., MARTIN, W.J., ABBADIE, C., MCGOWAN, E., JOCHNOWITZ, N., PARSONS, W.H. (2010). Substituted Biaryl Oxazoles, Imidazoles and Thiazoles as Sodium Channel Blockers. *Bioorg Med Chem Lett.*, 15; 20 (18): 5536-40.

TURFANER, N. (2007). Tip 2 Diyabet Tedavisinde Son Gelişmeler. *Türk Aile Hek Derg.*, 11 (1): 43-47.

UCHIYAMA, M., OGUCHI, M., YAMAMURA, N., KODA, H., FISCHER, T., MUELLER, J., IZUMI, T., IWABUCHI, T. (2010). Identification of Novel

Metabolites of Rosiglitazone in Freshly Isolated Human, Rat, and Monkey Hepatocytes by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, (58): 1.

UITEWAAL, P.J.M., MANNA, D.R., BRUIJNZEELS, M.A., HOES, A.W., THOMAS, S. (2004). Prevalence of type 2 diabetes mellitus, other cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease in Turkish and Moroccan immigrants in North West Europe: a systematic review. *Preventive Medicine*, (39): 1068– 1076.

UWAIFO, G.I., RATNER, R.E. (2007). Differential Effects of Oral Hypoglycemic Agents on Glucose Control and Cardiovascular Risk. *The American J. Cardiology*, (99): 52B-67B.

UYSAL, A.R. (2003). Diabetes Mellitusun Komplikasyonları, *Klinik Endokrinoloji*. 3.Baskı, s:287-311.

ÜKİNÇ, K., GÜRLEK, A., USMAN, A. (2007). Yeni antidiyabetik ilaçlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*, (38): 113-120.

VERSPOHL, E. J., BOZDAG-DÜNDAR, O., KAUP, R. M., BAUER, K., ERTAN, R. (2009). Insulinotropic activity of chromonyl-2,4-thiazolidinediones. *Med. Chem. Res.*, DOI 10.1007/s00044-008-9158-4.

VÖGELI, U., PHILIPSBORN, W. (1978). 49. Structures of addition products of acetylenedicarboxylic acid ester with various dinucleophiles. An application of C, H-spin-coupling constants. *Helv. Chim. Acta*, 61, 607

WALCZYNSKI, ZUIDERVELD, O.P., TIMMERMAN, H. (2005). *Eur. J. Med. Chem.* (40):15.

WANG, P., CHOU, F., BLOOMSTON, M., VONAU, M.S., SAJI, M., ESPINOSA, A., PINZONE, J.J. (2009). Thiazolidinediones Downregulate Wnt/ β -Catenin Signaling Via Multiple Mechanisms in Breast Cancer Cells, *Journal of Surgical Research*, (153): 210-216.

WATT, D. S., PROFITT, J. A., COREY, E. J. (1975). A Reagent for the α , β reduction of conjugated nitriles. *J. Org. Chem.*, (40): 127-128.

WEI, S., YANG, J., LEE, S., KULP, S.K., CHEN, C. (2009). PPAR γ -Independent Antitumor Effects of Thiazolidindiones, *Cancer Letters*, (276): 119-124.

WHITESITT, C. A., SIMON, R. L., REEL, J. K., SIGMUND, S. K., PHILLIPS, M. L., SHADLE, J. K., HEINZ, L. J., KOPPEL, G. A., HUNDEN, D. C., LIFER, S. L., BERRY, D., RAY, J., LITTLE, S. P., LIU, X., MARSHALL, W. S., PANETTA, J. A. (1996). Synthesis and structure-activity relationship of benzophenones as inhibitors of cathepsin D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(18):

2157-2162.

WILD, S., ROGLIC, G., GREEN, A., SICREE, R., KING, H. (2004). Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*, 27: 1047–1053.

WILSON, J.D. (1994). Vitamin deficiency and excess. In: Isselbacher KJ, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw Hill. 474-475.

WILSON, K.J., UTIG, C.R., SUBHASINGHE, N., HOFFMAN, J.B., RUDOLPH, N.J., SOLL, R., MOLLOY, C.J., BONE, R., GREEN, D., RANDALL, J. (2001). Synthesis of thiophene-2-carboxamides Containing 2-amino-thiazoles and Their Biological Evaluation as Urokinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (11): 915-918.

WROBEL, J., LI, Z., DIETRICH, A., MCCALEB, M., MIHAN, B., SREDY, J., SULLIVAN, D. (1998). Novel 5-(3-aryl-2-propynyl)-5-(arylsulfonyl) thiazolidine-2,4-diones as antihyperglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 41(7): 1084-1091.

YAMAUCHI, A., TAKAHASHI, I., TAKASAWA, S., NATA, K., NOGUCHI, N., IKEDA, T., YOSHIKAWA, T., SHERVANI, N.J., SUZUKI, I., URUNO, A., UNNO, M., OKAMOTO, H., SUGAWARA, A. (2009). Thiazolidinediones Inhibit REG 1 α gene Transcription in Gastrointestinal Cancer Cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, (379): 743-748.

YENİĞÜN, M., ENER, E. (2001) *Diabetes Mellitusun Tarihçesi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, 2.baskı, s:3-6

YILMAZ (1996). Tip II Diabetin Medikal Tedavisi. *Aktüel tıp dergisi* 8:560-563.

YOKOKAWA, F., SAMESHIMA, H., SHIOIRI, T. (2001). Total synthesis of lyngbyabellin A, a potent cytotoxic metabolite from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Tetrahedron Letters*. (42): 4171-4174

YOSHIDA, K., TORII, H., SUGIYAMA, Y., FUJITA, T., TANAYAMA, S. (1984). Rat-plasma metabolites of ciglitazone, a new antidiabetic agent. *Xenobiotica*, 14(3): 249-257.

YOSHIOKA, T., FUJITA, T., KANAI, T., AIZAWA, Y., KURUMADA, T., HASEGAWA, K., HORIKOSHI, H., (1989). Studies on hindered phenols and analogues. 1. Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation. *J. Med. Chem.*, 32(2): 421-428.

YOSHIOKA, T., AIZAWA, Y., KANAI, T., FUJITA, T., KAWAI, K. (1990). Studies on Hindered Phenols. *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, 28(8): 911-920.

YU, J., TANG, L., YANG, Y., JI, R. (2008). Synthesis and evaluation of a series

of benzopyran derivatives as PPAR α/γ agonists. *Eur. J. Med. Chem.*, (43): 2428-2435.

ZASK, A., JIRKOVSKY, I., NOWICKI, J. W., McCALEB, M. L. (1990). Synthesis and antihyperglycemic activity of novel 5-(naphthalenylsulfonyl)-2,4-thiazolidinediones. *J. Med. Chem.*, 33(5): 1418-1423.

ZHANG, T., ZHANG, Q., CHEN, D., JIANG, J., ZHOU, Q. (2008). Growth inhibition of human breast cancer cell line MDA-MB-231 by rosiglitazone through activation of PPAR γ , *Chin. J. Clin. Oncol.*, 5(6): 407-412.

ZIMMET, P.Z., (1992). Challenges in Diabetes Epidemiology. *Diabetes Care*. (15): 232-252.

ZIMMET P.Z., TUONOMI T, MACKAY R, ROWLEY M.J., KNOWLES W, COHEN M, LANG D.A. (1994) The Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency. *Diabet Med.*, 11:299-303.

ZINMAN, B. (2001). Actos (pioglitazone hydrochloride) package insert; Avandia (rosiglitazone maleate) package insert, *Diabetes Obes. Metabol.*, 3(suppl 1): 34-43.

ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER

Adı: Melis

Soyadı: Ezer

Doğum Yeri : TEKİRDAĞ

Doğum Tarihi : 18/03/1983

Uyruğu : T.C.

Medeni Durum : Bekar

İletişim adresi ve telefonu: ezymelis@gmail.com, 0 537 732 36 18

EĞİTİM

2008 – Halen Ankara Üniversitesi, Ankara
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Eğitimi

2001 – 2007 Hacettepe Üniversitesi, Ankara
Fen Bilimleri Fakültesi
Kimya Bölümü, Lisans Eğitimi

BİLGİ VE BECERİLER

Bilgisayar

İşletim Sistemleri : MS Windows

Yabancı Dil Bilgisi

İngilizce (ileri düzey): KPDS Mayıs-2005 (76/100) puan

Almanca (orta düzey): Goethe Institute kurs katılım belgeleri 2002-2004

POSTERLER

Bozdağ-Dündar, O., Ezer, M. Studies on the synthesis of 5-{{4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl} methylidene}-thiazolidin-2,4-dione derivatives as antidiabetic agent, 18th International Conference on Organic Synthesis, 1-6 August 2010, Bergen, Norway

Bozdağ-Dündar, O., Yıldırım-Tatar, L., Ezer, M. Synthesis and crystal structural studies of ethyl [(5z)-5-{{4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl} methylidene}-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]acetate as antidiabetic agent, 45th International Conference on Medicinal Chemistry, 1-3 July 2009, Orleans, France