

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Biyolojik Etkili Bazı 2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(süstitüe
benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on Türevleri
Üzerinde Sentez Çalışmaları**

Ecz. Emine DOĞDAŞ

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2005

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Biyolojik Etkili Bazı 2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe
benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on Türevleri
Üzerinde Sentez Çalışmaları**

Ecz. Emine DOĞDAŞ

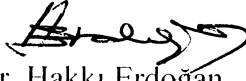
Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mevlüt ERTAN

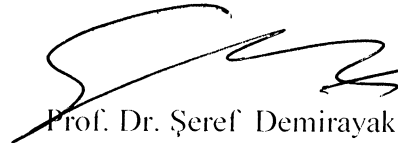
ANKARA
2005

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

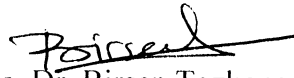
Bu çalışma jürimiz tarafından **Farmasötik Kimya** Programında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hakkı Erdoğan
(Hacettepe Üniversitesi)


Danışman: Prof. Dr. Mevlüt Ertan
(Hacettepe Üniversitesi)

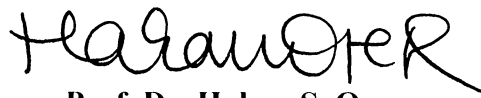

Üye: Prof. Dr. Şeref Demirayak
(Anadolu Üniversitesi)


Üye: Prof. Dr. Selma Saraç
(Hacettepe Üniversitesi)


Üye: Doç. Dr. Birsen Tozkoparan
(Hacettepe Üniversitesi)

Onay:

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


Prof. Dr. Hakan S. Orer
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında çalışmalarına yön veren ve her türlü olanağı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Mevlüt Ertan'a,

Tez çalışmam sırasında Anabilim Dalı olanaklarından en iyi şekilde yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakkı Erdoğan'a,

Çalışmalarım sırasındaki her türlü katkılarından dolayı Doç. Dr. Birsen Tozkoparan'a,

Kütle spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Sn. Kim. Ebru Uçantürk'e,

Bileşiklerin analjezik, antiinflamatuvar ve mide de ülser yapıcı etkilerinin incelenmesinde katkılarından dolayı Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Erdem Yeşilada ve Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'ndan Dr. Esra Küpeli'ye,

Beni bugünlere getiren, her zaman en büyük desteğim olan aileme,

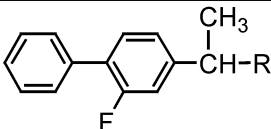
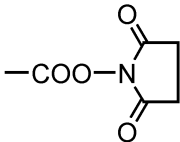
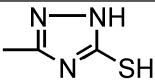
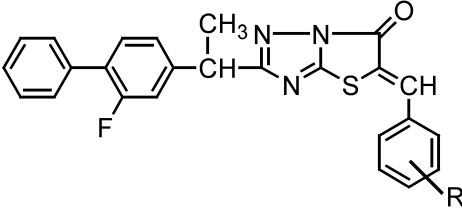
Tezimi hazırlarken hep yanımda olan dostlarıma,

Her zaman ilgi ve desteklerini esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalının tüm Öğretim Üyelerine, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalışanlarına,

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

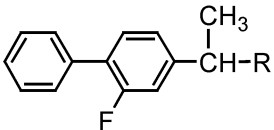
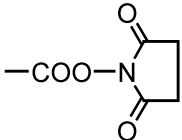
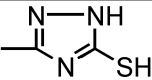
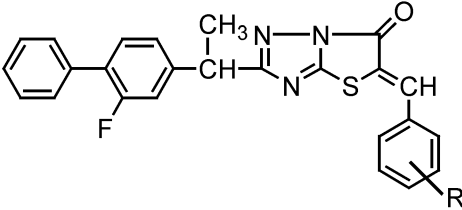
Doğdaş, E., Biyolojik Etkili Bazı 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on Türevleri Üzerinde Sentez Çalışmaları, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2005. Bu çalışmada nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) 2-arilpropiyonik asit grubuna dahil olan flurbiprofenden hareketle 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe/nonsübstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on yapısına sahip 17 adet bileşiğin sentezi yapılmış, analjezik/antiinflamatuvar ve ülser yapıcı etkileri incelenmiştir. Flurbiprofen ile N-hidroksisüksinimitin reaksiyonuyla N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimit sentezlenmiş ve bu bileşiğin tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazit (**E2**) elde edilmiştir. Oluşan N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazitin alkali ortamda siklizasyonu 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon (**E3**) türevini vermiştir. 3-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyonun sodyum asetat, asetik asit, asetik anhidrit, kloroasetik asit varlığında, nonsübstitüe ve sübstitüe aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonucu 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe/nonsübstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevleri elde edilmiştir (**E3a-E3v**). Bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisindeki R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış, yapıları IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi verileriyle kanıtlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri farelerde sırasıyla karagenin ile indüklenen arka pençe ödem ve p-benzokinon ile indüklenen karın bölgesi kasılma testi ile yapılmıştır. Ayrıca bileşiklerin ülserojenik etkileri de incelenmiştir. Ana yapı triazol bileşiği (**E3**) ve nonsübstitüe benziliden halkası taşıyan bileşik **E3v** dikkati çeken analjezik/antiinflamatuvar etki göstermemiştir. Farmakoloji çalışmalarının ilk sonuçlarına göre triazol halkasının siklizasyonunun kondanse halkanın 6. konumundaki benziliden halkası üzerindeki sübstitüente göre, başlangıç bileşiği ile karşılaştırıldığında, analjezik ve antiinflamatuvar etkide artmaya sebep olduğu söylenebilir. Bileşikler arasında en ümit verici aktivite, benziliden üzerinde bir fluor taşıyan bileşiklerde görülmüştür (**E3j-E3m**). Benziliden halkasında klor taşıyan bileşiklerde de fluor bileşiklerine oldukça benzer aktivite gözlenmiştir (**E3a-E3c**). Brom taşıyan bileşikler inaktif olmalarının yanısıra ülserojeniktirler (**E3g-E3ı**). Daha az dikkat çeken ama söylemeye değer sonuçlar metoksi taşıyan bileşiklerle elde edilmiştir. Diğer aktif bileşiklerin aksine bu bileşikler 100 mg/kg dozda ülserojenik etki göstermişlerdir. Genellikle, analjezik/antiinflamatuvar etki gösteren bileşikler flurbiprofen ile karşılaştırıldığında 100 mg/kg dozda mide de daha güvenli bulunmuşlardır. Analjezik aktivite çalışmalarında deney, 100 mg/kg doz taramasında % 30'dan daha fazla analjezik etki gösteren bileşikler için iki ilave dozda tekrarlanmıştır (50 ve 200 mg/kg). Her nasılsa seçilen tüm bileşiklerde 200 mg/kg dozda analjezik etkide bir azalma görülmüştür. Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve yüzde verimleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

			
Bileşik	R	Verim (%)	E.D. (°C)
E1		88.24	91-93
E2	-CONHNHCSNH ₂	70.83	201-202
E3		82.19	257-258
			
E3a	2-Cl	66.85	141-142
E3b	3-Cl	68.46	150-151
E3c	4-Cl	59.84	160-162
E3d	2-OCH ₃	61.24	150-151
E3e	3-OCH ₃	51.26	139-142
E3f	4-OCH ₃	59.46	164-166
E3g	2-Br	72.47	144-145
E3h	3-Br	74.89	143-144
E3i	4-Br	85.62	159-162
E3j	2-F	67.83	164-165
E3k	3-F	58.29	147-148
E3m	4-F	69.52	146-148
E3o	3-CH ₃	70.81	146-147
E3p	4-CH ₃	71.99	160-161
E3s	3-NO ₂	69.40	150-152
E3t	4-NO ₂	73.51	223-224
E3v	-H	72.36	151-152

Anahtar Kelimeler: Flurbiprofen, tiyosemikarbazit, 1,2,4-trizol-5-tiyon, tiyazolo [3,2-b]-1,2,4-triazol, antiinflamatuvar ve analjezik aktivite

ABSTRACT

Doğdaş, E., Studies on Synthesis of Some 2-[(2-fluoro-4-biphenyl)ethyl]-6-(substituted benzylidene)thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-on Derivatives with Biological Effect, Hacettepe University Institute of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2005. In this study, seventeen thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole derivatives having 2-[(2-fluoro-4-biphenyl)ethyl]-6-substituted benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-on structure (**E3a-E3v**) starting from flurbiprofen which belongs to the class of 2-aryl propionic acid derivatives of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) were synthesized and screened for their analgesic/antiinflammatory activities and ulcerogenic potential. N-[2-(2-Fluoro-4-biphenyl)propanoiloxy)]succinimide was prepared by reacting flurbiprofen with N-hydroxysuccinimide and the reaction of this compound with nonsubstituted thiosemicarbazide gives N-[2-(2-fluoro-4-biphenyl)propanoyl]thiosemicarbazide (**E2**). The cyclization of compound **E2** in alkaline medium gives 3-[(2-fluoro-4-biphenyl)ethyl]-5-mercapto-1,2,4-triazole (**E3**). 2-[(2-Fluoro-4-biphenyl)ethyl]-6-substituted benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-on derivatives (**E3a-E3v**) were prepared by reacting compound **E3** with nonsubstituted or substituted benzaldehyde derivatives in the presence of sodium acetate, acetic acid, acetic anhydride and chloroacetic acid. The physical properties, R_f values of thin layer chromatography, UV absorption properties of the synthesized compounds were determined. The structures attributed to the result compounds were elucidated by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, mass spectroscopy and elemental analysis. All of the synthesized compounds were screened for their antiinflammatory and analgesic activity in two different bioassay namely, carrageenan-induced hind paw edema and p-benzoquinone-induced abdominal constriction test in mice, respectively. In addition ulcerogenic effects of the compounds were determined. Main skeleton triazole compound (**E3**) and compound **E3v** which have nonsubstituted benzylidene ring did not show any noticeable analgesic and antiinflammatory activity. As a result of preliminary pharmacological studies it can be concluded that cyclization of triazole ring caused a noticeable increase in both analgesic and antiinflammatory activity depending on the substituent on the benzylidene at 6th position of the condensed ring compared with the starting compound (**E3**). Among the synthesized derivatives most promising results were obtained with the compounds carrying a fluoro on the benzylidene ring (**E3j-E3m**). A quiet similar activity pattern was observed with that the compounds bearing a chloro substituent (**E3a-E3c**). The compounds having a bromo substituent were inactive as well as ulcerogenic (**E3g-E3i**). Less remarkable but worthy of note results were obtained with methoxybenzylidene carrying compounds. In contrast to other active compounds, methoxybenzylidene carrying compounds showed ulcerogenesis at 100 mg/kg dose. In general the compounds which showed analgesic/antiinflammatory activity were found to be more safer in stomach at 100 mg/kg dose level when compared with flurbiprofen. In the analgesic activity study, the experiment was repeated in two additional dose levels (50 and 200 mg/kg) for the selected test compounds which possessed more than 30% analgesic effect at 100 mg/kg dose. However, all of the selected compounds exhibited reduced analgesic activity at 200 mg/kg dose when compared with the results at 100 mg/kg dose. Melting points and percentage yields of the synthesized compounds are given below.

			
Compound	R	Yield (%)	M.p. (°C)
E1		88.24	91-93
E2	-CONHNHCSNH ₂	70.83	201-202
E3		82.19	257-258
			
E3a	2-Cl	66.85	141-142
E3b	3-Cl	68.46	150-151
E3c	4-Cl	59.84	160-162
E3d	2-OCH ₃	61.24	150-151
E3e	3-OCH ₃	51.26	139-142
E3f	4-OCH ₃	59.46	164-166
E3g	2-Br	72.47	144-145
E3h	3-Br	74.89	143-144
E3i	4-Br	85.62	159-162
E3j	2-F	67.83	164-165
E3k	3-F	58.29	147-148
E3m	4-F	69.52	146-148
E3o	3-CH ₃	70.81	146-147
E3p	4-CH ₃	71.99	160-161
E3s	3-NO ₂	69.40	150-152
E3t	4-NO ₂	73.51	223-224
E3v	-H	72.36	151-152

Key words: Flurbiprofen, thiosemicarbazide, 1,2,4-triazole-5-thione, thiazolo [3,2-b]-1,2,4-triazole, antiinflammatory and analgesic activity

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiyosemikarbazitler	4
2.2. 1,2,4-Triazoller	12
2.3. Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-Triazoller	24
2.3.1. Genel Yapı	24
2.3.2. Sentezleri	25
2.3.3. Kimyasal Özellikleri	27
2.3.4. Spektral Özellikleri	28
2.3.5. Biyolojik Özellikleri	30
2.4. İnflamasyon ve Antiinflatuvar Etki Mekanizmaları	35
2.5. Analjezik ve Antiinflatuvar Aktivite Tayin Yöntemleri	40
2.6. Flurbiprofen	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Kimyasal Çalışmalar	42
3.1.1. Materyal	42
3.1.2. Sentez Yöntemleri	42
3.1.3. Erime Derecesi Tayinleri	43
3.1.4. İnce Tabaka Kromatografisi İle Yapılan Kontroller	43
3.1.5. Spektrometrik Kontroller	44
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	45

3.2.1. Materyal	45
3.2.2. Yöntem	46
4. BULGULAR	48
4.1. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Fizikokimyasal Özellikleri	48
4.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Biyolojik Etki Sonuçları	71
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	92
KAYNAKLAR	93
ÖZGEÇMİŞ	116

KISALTMALAR DİZİNİ

NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
COX I / II	Siklooksijenaz I / II
PGG ₂ / PGH ₂	Prostoglandin G ₂ / H ₂
TXA ₂	Tromboksan A ₂
PGI ₂	Prostasiklin
PAF	Trombosit aktive edici faktör
HPETE	Hidoperoksi eikosatetraenoik asit
HETE	Hidro eikosatetraenoik asit
LT	Lökotrien
LO	Lipooksijenaz
EI	Elektron iyonizasyon
İL	İnterlökin
CSF	Kolon stimüle edici faktör
TNF	Tümör nekrozis faktör

ŞEMALAR/ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şema 2.4.1. Prostaglandin sentez inhibisyonunun şematik gösterimi	36
Şekil 5.1. Bileşik E3f 'nin X-ışınları kristalogramı	78
Şekil 5.2. Bileşik E1 'in UV spektrumu	79
Şekil 5.3. Bileşik E2 'nin UV spektrumu	79
Şekil 5.4. Bileşik E3 'ün UV spektrumu	79
Şekil 5.5. Bileşik E3s 'nin UV spektrumu	80
Şekil 5.6. Bileşik E1 'in FT-IR spektrumu	80
Şekil 5.7. Bileşik E2 'nin FT-IR spektrumu	81
Şekil 5.8. Bileşik E3 'ün FT-IR spektrumu	81
Şekil 5.9. Bileşik E3s 'nin FT-IR spektrumu	82
Şekil 5.10. Bileşik E1 'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	83
Şekil 5.11. Bileşik E2 'nin CDCl ₃ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	83
Şekil 5.12. Bileşik E3 'ün CDCl ₃ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	84
Şekil 5.13. Bileşik E3s 'nin CDCl ₃ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	85
Şekil 5.14. Bileşik E3s 'nin genişletilmiş aromatik bölge ¹ H-NMR spektrumu	85
Şekil 5.15. Bileşik E3s 'nin CDCl ₃ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri	86
Şekil 5.16. Bileşik E3s 'nin CDCl ₃ içerisinde alınan C ¹³ - NMR spektrumu	86
Şekil 5.17. Bileşik E1 'in elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu	87
Şekil 5.18. Bileşik E2 'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu	88
Şekil 5.19. Bileşik E3 'ün elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu	88
Şekil 5.20. Bileşik E3s 'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu	90

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve yüzde verimleri	vi
Melting points and percentage yields of the synthesized compounds	viii
2.4.1. İnflamasyonda rol alan mediatörler	39
4.2.1. Sentezi yapılan bileşiklerin ve flurbiprofenin karageninle oluşturulan inflamasyonu ve p-benzokinon ile oluşturulan ağrıyı % inhibe edici etkileri ve ülser yapıcı oranları	71
4.2.2. 100 mg/kg dozda %30'dan fazla analjezik etki gösteren bileşiklerin 50 ve 100 mg/kg dozda p-benzokinon ile oluşturan ağrıyı inhibe edici etkileri ve ülser yapıcı oranları	72

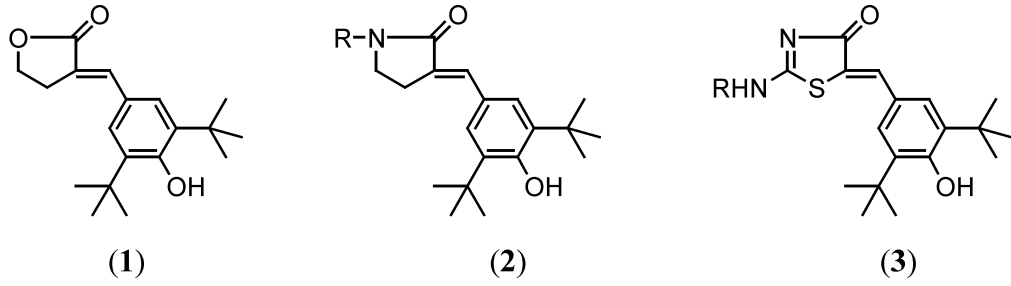
1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamasyon iç veya dış enfeksiyon etkenine karşı konakçı savunma sisteminde cevap olarak gelişen dinamik olaylar dizisidir. Günümüzde henüz nedenleri, oluşum mekanizması, organizmada neden olduğu hastalıklara yönelik bilgiler kesinlik kazanmamıştır (1).

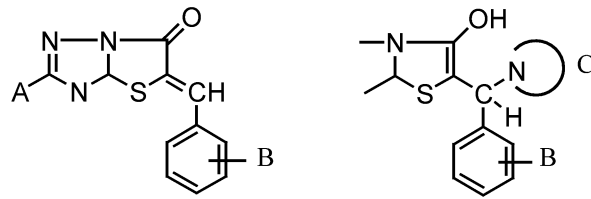
Narkotik olmayan analjezikler olarak bilinen ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle inflamasyonda oluşan lokal belirtileri ve iltihaba bağlı olan ağrıyı ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan ilaçların etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunun başlıca nedeni; inflamasyonda birbiri içine girmiş birçok hümmoral olayın bir arada gelişmesi ve bu sırada çok sayıda endojen maddenin aynı anda salgılanmasıdır. Bu nedenle bugüne kadar farklı kimyasal yapıya sahip çok sayıda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tanımlanmıştır. Bu gruptaki ilaçlar kaynaklarda zayıf analjezikler olarak tanımlansalar da bazı örnekler, narkotik analjeziklerin bazılarında daha iyi analjezik etkileri olduğunu gösterir. İlaç bağımlılığı yapmadıklarından, bilinç bulanıklığı ve uyuşukluk şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağırlı hastaların çoğunda tercihen kullanılırlar. Özellikle, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar. Bu gruptaki pek çok bileşiğin dezavantajı gastrik ülser ve nefrotoksisite gibi yan etkilere sahip olmalarıdır (2-5). Bu nedenle klinikte kullanılan çok sayıda nonsteroidal antiinflamatuvar bileşik olmasına rağmen, opioitler kadar etkili; yan etki ve toksisitesi minimuma indirilmiş yeni bileşiklerin geliştirilmesi çalışmaları hala medisinal kimyanın temel araştırma konularından birini oluşturmaktadır.

Literatürde bazı triazol (6-11) ve kondanse türevlerinin (11-15) analjezik ve antiinflamatuvar etkileri bildirilmiştir.

Son yıllarda α -(3,5-di-ter-butyl-4-hidroksibenziliden)- γ -butirolakton (**1**) (16, 17), 3-(3,5-di-ter-butyl-4-hidroksibenziliden)pirolidin-2-on (**2**) (18) ve 5-(3,5-di-ter-butyl-4-hidroksibenziliden)tiyazol-4-on (**3**) yapısındaki bileşikler siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzim çiftine etkili (dual etkili) yeni antiinflamatuvar bileşikler olarak dikkat çekmektedir.



Bu çalışmaların ışığında daha önce anabilim dalımızda Tozkoparan ve diğ. (19) benzilidentiyazolidin-4-on yapısını halka içerisinde taşıyan bazı tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on yapısında bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin bazılarında yüksek antiinflamatuvar etkinin yanısıra gastrik toksisitede azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

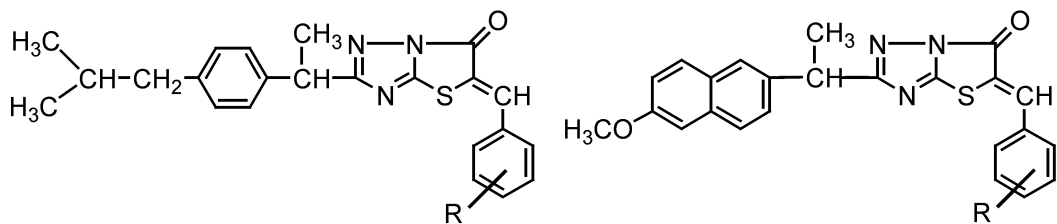


A: Çeşitli alkil, aril grupları

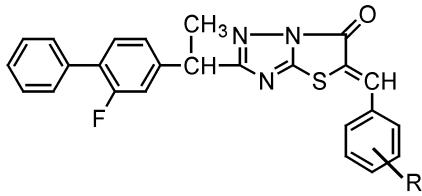
B: Metil, metoksi, halojenler, nitro

C: Çeşitli sekonder aminler (pirolidin, morfolin, piperidin, N-metilpiperazin)

Tozkoparan ve diğ. (20-22), çalışmalarının devamında kondanse triazol türevlerinde gözledikleri etkiyi iyileştirmek amacıyla, triazol türevi bileşikler 2-arilpropionik asit türevi antiinflamatuvar bileşiklerle (ibuprofen, naproksen) birleştirmişler ve analjezik/antiinflamatuvar etkilerinin yanısıra midede ülser yapıcı etkilerini de incelemişlerdir. Yapılan çalışmalarda geliştirilen bazı bileşikler, ilk farmakolojik aktivite tarama testi sonucunda dikkate değer antiinflamatuvar etkilerinin yanısıra, referans bileşikten daha düşük ülser insidansı ile dikkat çekmiştir. Bu sonuçlar bu grup bileşiklerin sentezine devam etmemizde teşvik edici olmuştur.



Bu çalışmaların ve literatür bilgilerinin ışığında çalışmamızda, klinikte kullanılan bir diğer analjezik/antiinflamatuvar bileşik olan flurbiprofenden hareketle yeni bazı tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevi bileşiklerin sentezlenmesi, sentezlenen bileşiklerin analjezik/antiinflamatuvar etkilerinin incelenmesi ve molekül üzerinde yapılan değişiklikler ile aktivite arasındaki ilişkinin tartışılması amaçlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları aşağıda gösterilmiştir:



R: E3a: 2-Cl; **E3b:** 3-Cl; **E3c:** 4-Cl

E3d: 2-OCH₃; **E3e:** 3-OCH₃; **E3f:** 4-OCH₃

E3g: 2-Br; **E3h:** 3-Br; **E3i:** 4-Br

E3j: 2-F; **E3k:** 3-F; **E3m:** 4-F

E3o: 3-CH₃; **E3p:** 4-CH₃

E3s: 3-NO₂; **E3t:** 4-NO₂

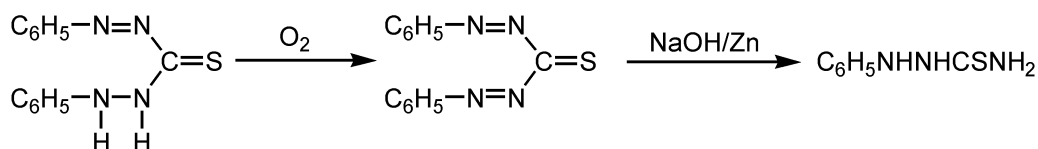
E3v: -H

2. GENEL BİLGİLER

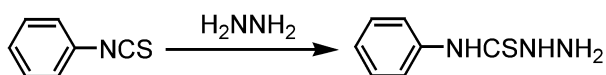
Çalışmamıza konu olan 6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on yapısındaki bileşikler, 1-açiltiyosemikarbazitlerin bazik ortamda siklizasyonu ile elde edilen 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonun kloroasetik asit, süstitüe ve/veya nonsüstitüe benzaldehit türevleri, asetik asit, asetik anhidrit ve sodyum asetatlı ortamda tek kap reaksiyonu ile elde edilmiştir. Bu nedenle sözü geçen temel yapılara, tiyosemikarbazitler, 1,2,4-triazoller ve tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevi bileşiklere genel bilgiler başlığı altında yer verilmiştir.

2.1. Tiyosemikarbazitler

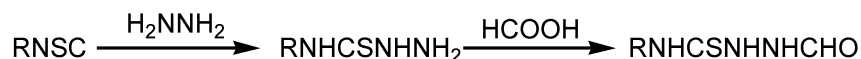
İlk süstitüe tiyosemikarbazit olan 1-feniltiyosemikarbazit, Fischer ve Besthorn (23) tarafından 1882 yılında, difeniltiyokarbazonun oksidasyonu ile elde edilen difeniltiyokarbodiazonalden alkali ortamda metalik çinko ile muamele edilerek kazanılmıştır.



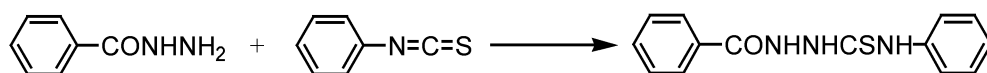
Pulvermacher (24), fenilizotiyosiyanat ile hidrazin hidratın reaksiyonu sonucu 1-feniltiyosemikarbazitin yapı izomeri olan 4-feniltiyosemikarbaziti elde etmiştir.



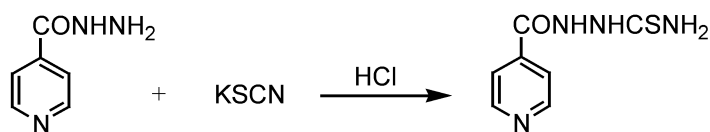
Daha sonra aynı araştırmacı, metil- ve allilizotiyosiyanatlara hidrazin hidrat etkisiyle 4-metil- ve 4-alliltiyosemikarbazitleri ve bunların formik asitle reaksiyonu sonucu 1-formil-4-metil- ve 1-formil-4-alliltiyosemikarbazitleri elde etmiştir (25).



Markwald ve Bott (26), benzoik asit hidraziti ile fenil izotiyosiyanatı reaksiyona sokarak 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbaziti sentezlemişlerdir.

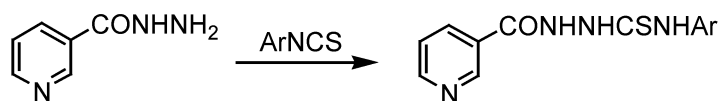


Yoshida ve Asai (27), izonikotinic asit hidraziti ile potasyum tiyosiyanatı kullanarak, asit ortamda, 1-izonikotinoiltiyosemikarbaziti elde etmişlerdir.

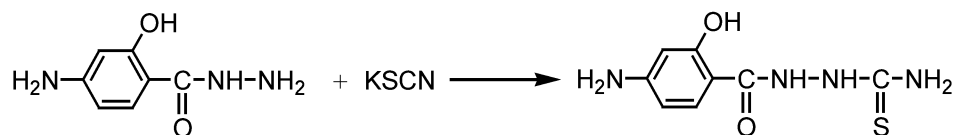


Chen ve Chang (28) da izonikotinic asit hidrazitine ve arilhidrazinlere aroil izotiyosiyanatların etkisiyle açiltiyosemikarbazit yapılı tüberkülostatik bileşikleri elde etmişlerdir.

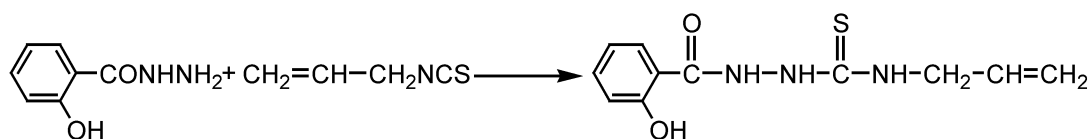
Zhang ve diğ. (29) ise nikotinic asit hidrazitini çeşitli izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevi bileşikleri sentezlemişlerdir.



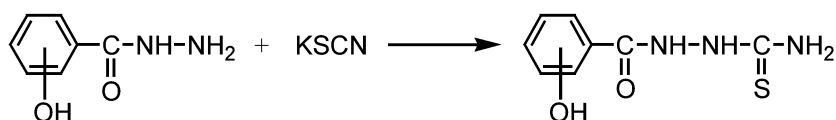
Bellotti ve Bava (30), 4-aminosalisilik asit hidraziti ile potasyum tiyosiyanatı reaksiyona sokarak 1-(4-aminosalisiloyl)tiyosemikarbaziti elde etmişlerdir.



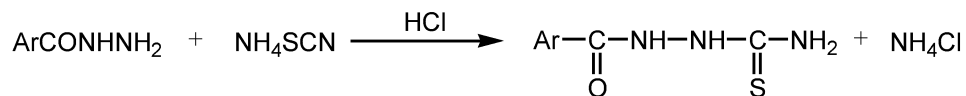
Budeanu ve diğ. (31) ise salisilik asit hidraziti ile allil izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak antifungal aktivite gösteren tiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir.



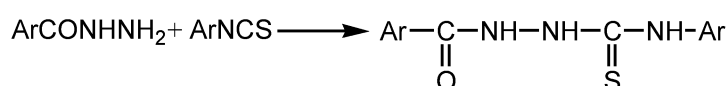
Taniyama ve diğ. (32), 2-/4-hidroksibenzoik asit hidraziti ile potasyum tiyosiyanatı reaksiyona sokarak 1-(2-/4-hidroksibenzoil)tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



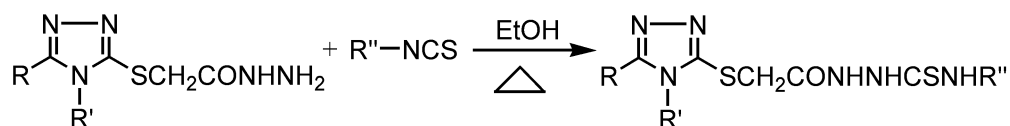
Lora-Tamayo ve diğ. (33), asit ortamda amonyum tiyosiyanatla çeşitli 1-aroilhidrazinleri reaksiyona sokarak tüberkülostatik etkili 1-açiltiyosemikarbazit türevi bileşikleri sentezlemişlerdir.



Buu-Hoi ve diğ. (34), tüberkülostatik maddeler hazırlamak amacıyla aril izotiyosiyanatlarla hidrazitleri reaksiyona sokarak 1-açıl-4-ariltiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



Zota ve Gasmet (35), sübstitüe triazolotiyoasetik asit hidrazitleriyle izotiyosiyanatları etanollü ortamda ısıtarak 1-[(sübstitüe-1,2,4-triazoliltiyo)asetil]-4-sübstitüe tiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir.

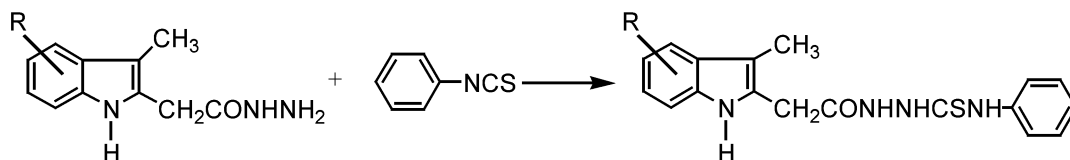


R= aril, allil

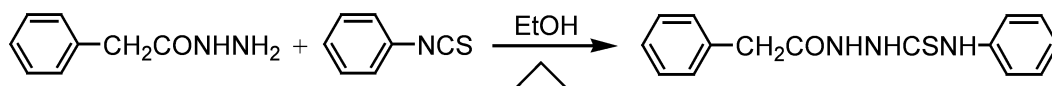
R' = aril

R'' = -H, -CH₃

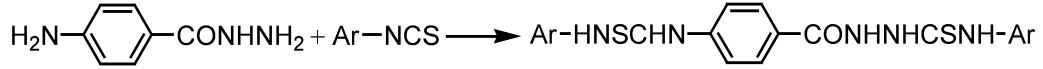
Stroh ve Beitz (36), sübstitüe indolasetik asit hidrazitlerini, fenil izotiyosiyanatla reaksiyona sokarak 1-[(sübstitüe indol-2-il)asetil]-4-fenil tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



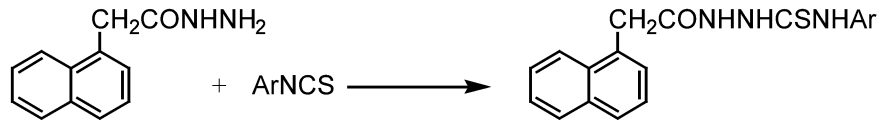
Matel ve Comanita (37), arilasetik asit hidrazitinin etanoldeki sıcak çözeltisine aril izotiyosiyanat ekleyerek 1-arilasetil-4-ariltiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir.



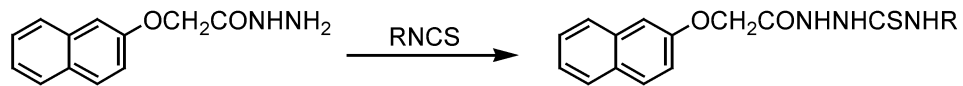
Budeanu ve diğ. (38), 4-aminobenzoik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak 1-[4-(3-ariltiyüreido)benzoil]-4-ariltiyosemikarbazitlerin sentezlerini gerçekleştirmişlerdir.



Comanita ve Tutoveanu (39), 1-naftilasetik asit hidraziti, aril izotiyosiyanat türevleriyle reaksiyona sokarak 4-aril-1-(naftilasetil)tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.

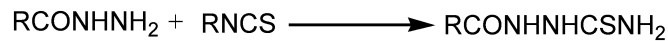


Tutoveanu ve diğ. (40), β -naftoksiasetik asit hidrazitini çeşitli alkil ve aril izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak tiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişlerdir.

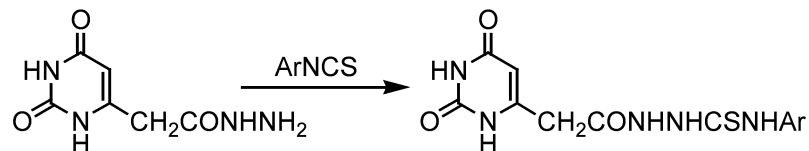


R= alkil, aril

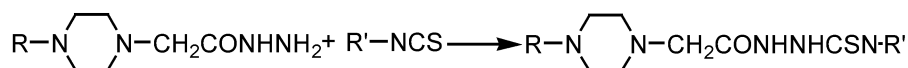
Shah ve diğ. (41), diüretik etkili 1,2,4-triazoller elde etmek amacıyla açıl hidrazin ve alkil/açıl izotiyosiyanat kullanarak çok sayıda 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevi bileşikler elde etmişlerdir.



Sasaki ve diğ. (42), 6-urasilasetik asit hidrazit türevlerini fenil izotiyosiyanat ile piridin içerisinde reaksiyona sokarak N'-(urasil-6-asetil)-N-fenil tiyosemikarbaziti sentezlemişlerdir.



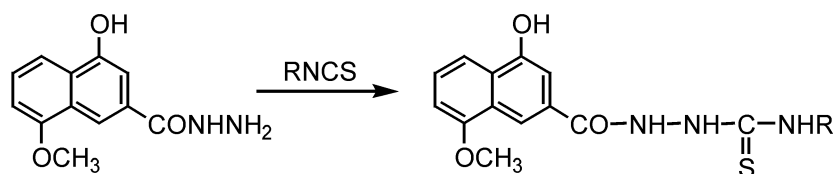
Khadse ve diğ. (43), 2-(4-süstitüe piperazin-1-il)asetik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucu 1-[2-(4-süstitüe piperazin-1-il)asetil]-4-süstitüe tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



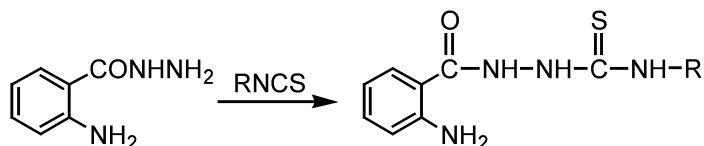
R= -C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄-, piridil

R'= -C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄-, 4-ClC₆H₄-

Sen Gupta ve diğ. (44), alkil izotiyosiyanatlar ile 4-hidroksi-8-metoksinaftalen-2-karboksihidrazitlerin reaksiyonu sonucu aroiltiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir.

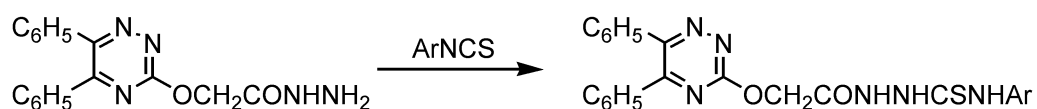


1-(2-Aminobenzoik asit)hidraziti, sübstitüe tiyosemikarbazitlerle benzen içerisinde reaksiyona sokularak 1-(2-aminobenzoil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazitler elde edilmiştir (45).

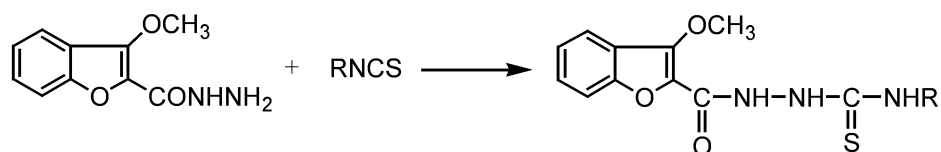


R= alkil, aril

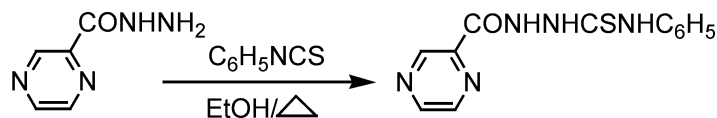
Sen Gupta ve diğ. (46), 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-iloksiasetilhidrazin ile farklı izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak 1-[(5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)oksiasetil]-4-(sübstitüe/nonsübstitüe fenil)tiyosemikarbazitleri elde etmişler ve bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimini inhibe edici etkilerini incelemişlerdir.



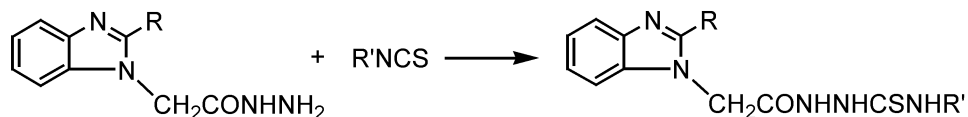
Basavaraja ve Agasimundin (47), 3-metoksibenzofuran-2-karbohidrazitlerle izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucu elde edilen tiyosemikarbazitlerin sentez ve oluşum mekanizmalarını araştırmışlardır.



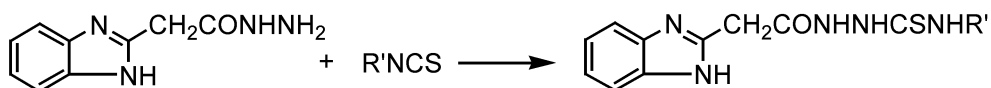
Xu ve Lei (48), 2-pirazinoik asit hidraziti fenil izotiyosiyanatlarla etanol içerisinde ısıtarak 1-(2-pirazinoil)-4-fenil tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



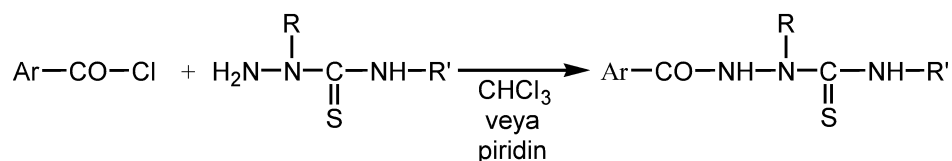
Habib ve diğ. (49), 2-alkilbenzimidazol-1-asetik asit hidraziti alkil veya aril izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 2-alkil-1-(süstitüe tiyokarbamoilhidrazino_karbonil)metilbenzimidazollerini sentezlemişlerdir.



Yine benzer bir reaksiyonu Labouta ve diğ. (50), benzimidazol-2-asetik asit hidraziti ile alkil veya aril izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak gerçekleştirmişler ve 2-(süstitüe tiyokarbamoilhidrazinokarbonil)metilbenzimidazollerini elde etmişlerdir.

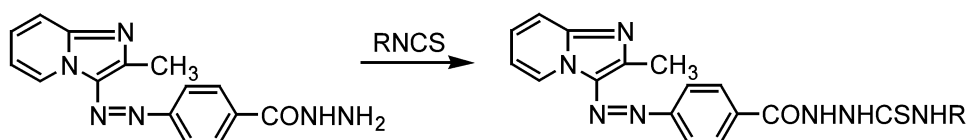


Kane ve diğ. (51), tiyosemikarbazitlerin hazırlanmasında farklı bir yöntem uygulayarak aroil klorürler ile tiyosemikarbazitleri kloroform veya piridin içerisinde reaksiyona sokarak 2-süstitüe-1-aroiltiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.

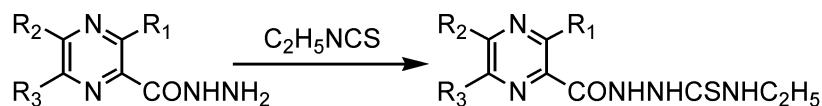


R, R' = -H, alkil

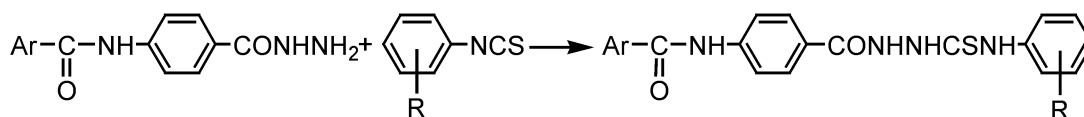
Cesur ve diğ. (52), 4-[(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)azo]benzoik asit hidraziti ile alkil ve aril izotiyosiyanatları muamele ederek 1-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)azo]benzoil-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişlerdir.



Ambrogi ve diğ. (53), pirazin-2-karboksilik asit hidraziti ile etilizotiyosiyanatı reaksiyona sokarak 1-(2-pirazonoil)-4-etiltiyosemikarbazitleri sentezlemişler ve bu bileşiklerde zayıf hipoglisemik aktivite saptamışlardır.

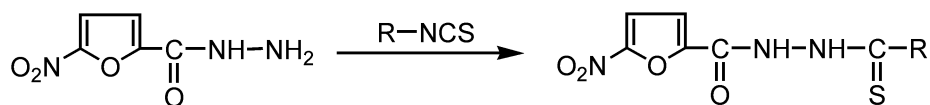


Singh ve diğ. (54), 4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzoik asit hidrazitinden hareketle sentezledikleri N-[4-[4-(ariltiyosemikarbazido)karbonil]fenil]-3,4,5-trimetoksibenzamit türevlerinde antikonvülsan aktivite araştırmışlardır.



R = -H, alkil, alkoksi, -X

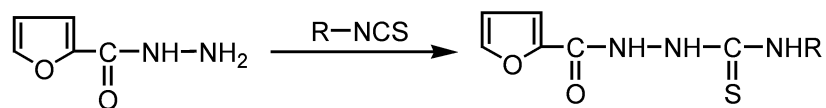
Sherman (55), 5-nitro-2-furoilhidrazini değişik izotiyosiyanatlarla ısıtarak antibakteriyel etkili 4-sübstitüe-1-(5-nitro-2-furoil)tiyosemikarbazitleri elde etmiştir.



R = -CH₃, -C₂H₅, -C₆H₅

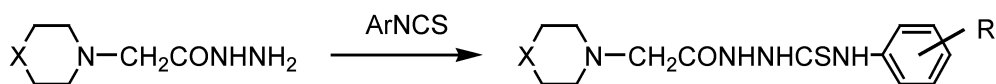
Saikawa ve diğ. (56), 5-nitrofurilakriloilhidrazini izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 1-(5-nitrofurilakriloil)-4-alkil/aril sübstitüe tiyosemikarbazitleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir.

Jigajinni ve diğ. (57), 2-furoilhidrazin ile aril/alkil izotiyosiyanatın reaksiyonu sonucu 2-furoiltiyosemikarbazitleri elde etmişler ve bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı etkili olduklarını bulmuşlardır.



R = fenil, 4-ClC₆H₄-, 4-BrC₆H₄-, 4-CH₃C₆H₄-, 4-CH₃OC₆H₄-, allil

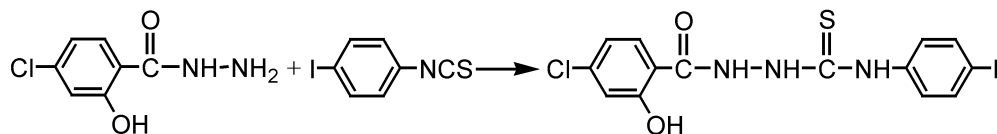
Aynı araştırmacılar, sübstitüe asetik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucu oluşan tiyosemikarbazitlerin antimikrobiyel aktivite gösterdiklerini saptamışlardır (58).



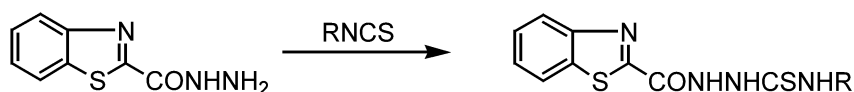
R = -H, -Cl, -Br, -CH₃, -OCH₃

X = -CH₂, -O

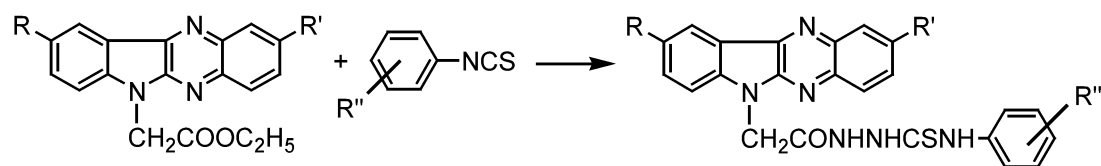
Ciugureanu ve diğ. (59), 4-kloro-2-hidroksibenzoik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanattan elde ettikleri tiyosemikarbazitlerde antifungal aktivite saptamışlardır.



Ram ve Pandey (60), 2,4-diklorofenoksiasetik asit hidraziti ve 2,4,5-triklorofenoksiasetik asit hidraziti çeşitli izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitleri elde etmiş ve bunların antifungal ve tohum filizlendirici aktivitelerini saptamışlardır. Benzotiyazol-2-karbohidrazitlerin süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu kazanılan 1-(2-benzotiyazolilkarbonil) tiyosemikarbazitlerde antiinflamatuvar etki araştırılmış; ancak aktivite bulunamamıştır (61).



Mohan ve diğ. (62), hem santral sinir sistemine etkili hem de antiinflamatuvar etkiye sahip 4-aril-1-(indofurazin-6-metilkarbonil)tiyosemikarbazitleri sentezlemişler ve bu bileşikler karagenin ile oluşturulan ödeme karşı aktif bulmuşlardır.

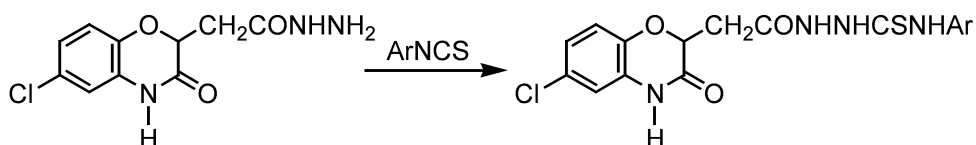


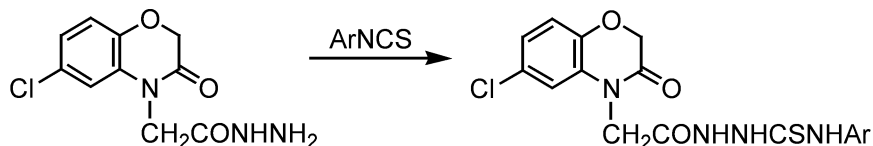
R= -H, -Br

R'= -Cl, -H

R''= -H, 4-CH₃/OCH₃/Cl, 2-OC₂H₅

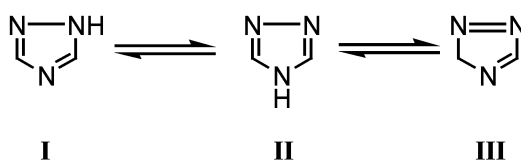
Sastry ve diğ. (63), izomerik benzoksazinil asetik asit hidrazitlerini izotiyosiyanatlar ile reaksiyona sokarak tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



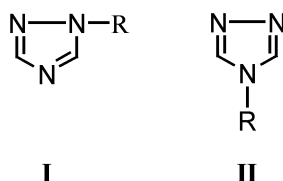


2.2. 1,2,4-Triazoller

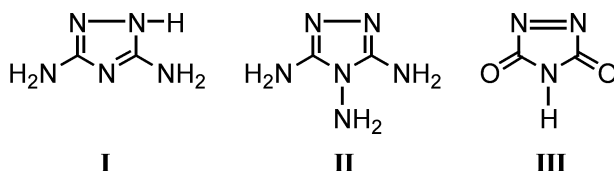
Triazol, üç azot atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik bir halka olup, azot atomları visinal (v)-1,2,3-triazol veya simetrikal (s)-1,2,4-triazol şeklinde düzenlenebilirler. 1,2,4-Triazol için üç totomerik formdan (**I**, **II**, **III**) söz etmek mümkünse de; halkanın en kararlı olduğu form I ve II numaralı yapılardır (64).



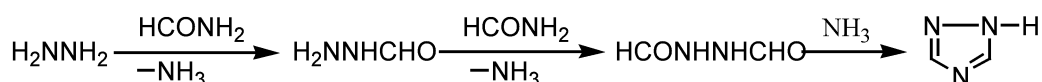
1,2,4-Triazol sistemi dört numaralı konumdaki azot atomundan geçen simetri eksenine dikkate alınarak s-triazol olarak da adlandırılmaktadır. 1,2,4-1*H*-triazol, 1*N*-süstitüe triazoller (**I**), 1,2,4-4*H*-triazoller, 4*N*-süstitüe triazoller (**II**) açıklamak için kullanılmaktadır.



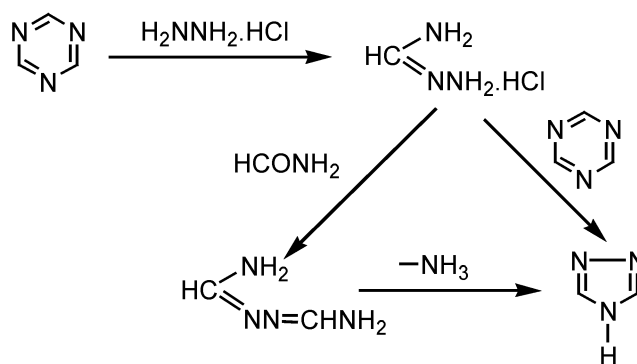
3,5-Diamino-1,2,4-triazoller için guanazol (**I**), 3,4,5-triamino-1,2,4-4*H*-triazoller için guanazin (**II**) ve 1,2,4-triazolidin-3,5-dion için ise bikarbamin veya urazol (**III**) sinonim adları da kullanılabilir. (64)



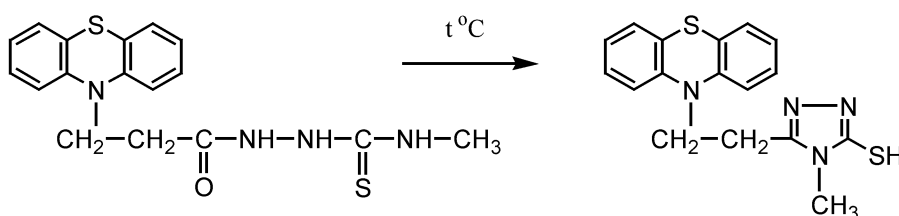
s-Triazol halkası üzerinde ilk çalışmalar, Pelizzari ve Blain'in (64) 1885 yılında hidrazin ve formamiti reaksiyona sokarak ana halkayı sentezlemeleriyle başlamıştır. Veriminin düşük olması nedeniyle bu halka sisteminin sentezlenmesi için farklı yöntemler geliştirilmiştir.



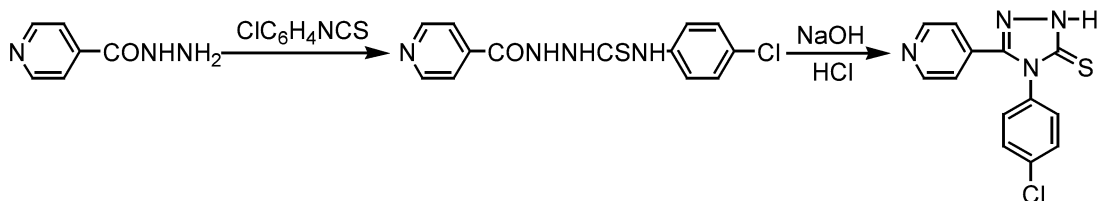
Grundmann ve Ratz (65), s-triazini ve hidrazin hidroklorürü reaksiyona sokarak daha yüksek verimle s-triazolü elde etmişlerdir. Bu reaksiyonda ara ürün olarak amidrazon oluşmuş ve daha sonra s-triazinle birleşerek s-triazolü oluşturmuştur. Diğer bir yöntemde, amidrazonun formamit ile reaksiyonu sonucu oluşan üründen bir mol amonyanın uzaklaştırılmasıyla 1,2,4-triazol yapısı kazanılmıştır.



Godefroi ve Wittle (66), 4-metil-1-[β-(10-fenotiyazininil)propiyonil]-β-tiyosemikarbaziti kuru kuruya ısıtarak 4-metil-5-[2-(10-fenotiyazininil)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyolu elde etmişlerdir.

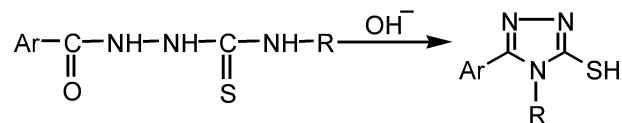


Postovskii ve diğ. (67), izonikotinik asit hidraziti ile 4-klorofenil izotiyosiyanatı reaksiyona sokarak 1-izonikotinoil-4-klorofeniltiyosemikarbazitleri; bunların da sodyum hidroksit ile ısıtılması ve daha sonra da hidroklorik asitle muamelesiyle 4-aril-5-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



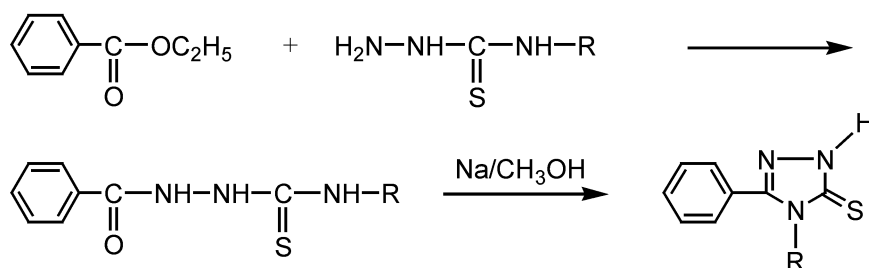
Abdou ve diğ. (68), nikotinik asit hidrazitleri ile çeşitli izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucu elde ettikleri tiyosemikarbazitleri siklize ederek triazolintiyonları elde etmişler ve bakterisit etkili olduklarını saptamışlardır.

Shah ve diğ. (69), sentezledikleri 1-açıl-4-süstitüe tiyosemikarbazit yapısına sahip bir seri bileşikten alkali ortamda halka kapatarak diüretik aktiviteli 3,4-disüstitüe-5-merkpto-4H-1,2,4-triazollerı sentezlemişlerdir.



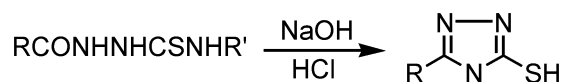
R= alkil, fenil

Bir diğır çalışmada, değışik aromatik esterlerin ve N-4 süstitüe tiyosemikarbazitlerin reaksiyonuyla elde edilen 1-açıl-4-süstitüe tiyosemikarbazitlerin metanollü ortamda sodyum veya sodyum metilat ile siklizasyonuyla 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların sentezi yapılmıştır (70).

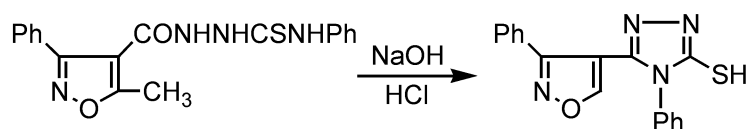


R= alkil, aril

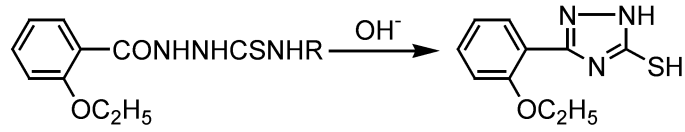
Bhat ve diğ. (71), açılhidrazinleri değışik izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 1-açıl-4-süstitüe tiyosemikarbazitleri, takiben bu bileşikleri önce sodyum hidroksit ile ısıtarak ve daha sonra da asitliğı belli seviyeye gelene kadar hidroklorik asit ilavesiyle aralarında merkpto-1,2,4-triazolünde bulunduğı bir grup bileşiğın sentezini yapmışlardır.



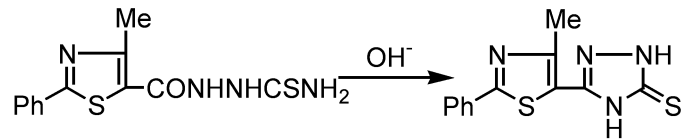
Khisamutdinov ve diğ. (72), 3-fenil-5-metil-4-isoksazol karboksilat ile hidrazin hidratın reaksiyonuyla elde ettikleri ürünü fenil izotiyosiyanatla reaksiyona sokarak disüstitüe tiyosemikarbazitleri, bunları da önce sodyum hidroksit ile ısıtarak daha sonra hidroklorik asitle muamele ederek merkpto triazollerı elde etmişlerdir.



Russo ve Ghelardoni (73), aroiltiyosemikarbazitlerin alkali ortamda siklizasyonu ile 2-merkapt-1,2,4-triazol türevlerini elde etmişlerdir.

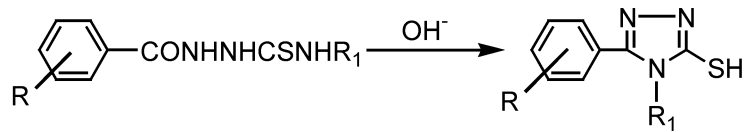


Zakharia (74), 1-[(2-fenil-4-metil-5-tiyazolil)karbonil]tiyosemikarbazitin bazik ortamda siklizasyonu ile 5-(2-fenil-4-metil-5-tiyazolil)-1,2,4-triazole-(2H,4H)-3-tiyonları sentezlemiştir.

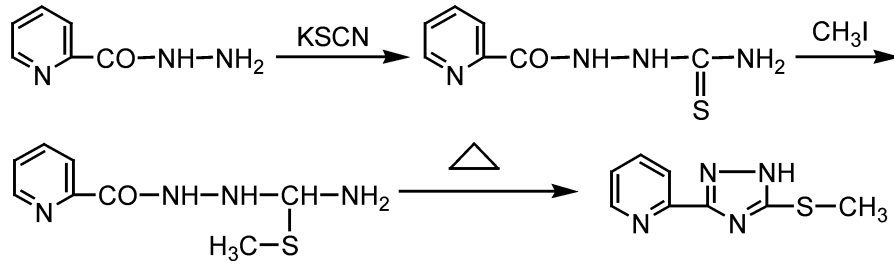


1970'li yılların başından itibaren tiyosemikarbazitler ve bunlardan türetilen triazol türevleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Burada temel prensip, 1,2,4-triazol yapısına çeşitli fonksiyonel grupların süstitüe edilmesi ve böylece biyolojik etki spektrumundaki değişimin incelenmesidir.

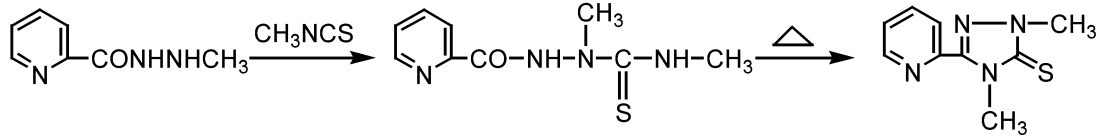
Mhasalkar ve diğ. (75-77), hipoglisemik aktiviteye sahip bileşikler elde etmek için yaptıkları çalışmalarda, 1-aril-4-alkiltiyosemikarbazitlerin alkali ortamda siklizasyonu ile 4-alkil-5-aril-4H-1,2,4-triazol-3-tiyolları elde etmişlerdir.



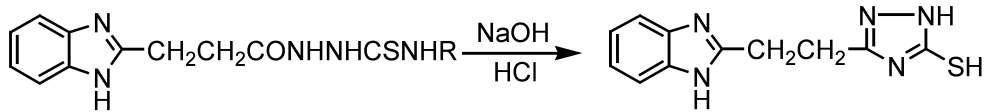
Kubota ve diğ. (78), piridin- α -karbohidrazit ile potasyum tiyosiyanatın reaksiyonu ile 1-süstitüe tiyosemikarbazitleri ve bunların metil iyodür ile reaksiyonundan da tiyoeter analoglarını elde etmişlerdir. Bu türevlerin ısıtılması uygun triazol türevlerini vermektedir.



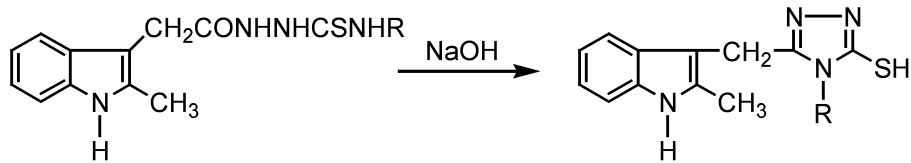
Aynı araştırma grubu (79), 1,2,4-triazollerin totomerizasyonu ile ilgili çalışmalarında 1-(2-piridilkarbonil)-2-metil hidrazini, metil izotiyosiyanatla reaksiyona sokarak elde ettikleri tiyosemikarbaziti ısıtarak 3-(2-piridil)-1,4-dimetil-1,2,4-triazol-5-tiyonu sentezlemişlerdir.



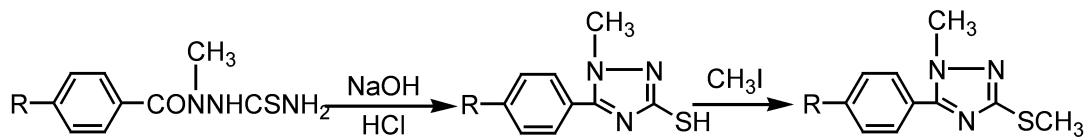
Parmar ve diğ. (80), 1-benzimidazol-2-propiyonil-4-süstitüe tiyosemikarbaziti önce sodyum hidroksit, daha sonra da hidroklorik asitle muamele ederek 5-(2-benzimidazolil)etil-4-süstitüe-3-merkapt-1,2,4-(H)-triazol türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir.



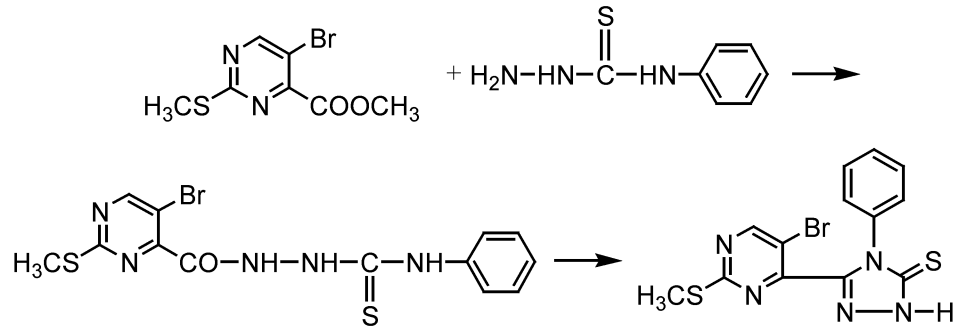
Rastogi ve diğ. (81), 2-metil-3-asetilindol hidrazini izotiyosiyanatla reaksiyona sokarak 2-metil-3-(tiyosemikarbazidoasetil)indolleri, bunların da alkali ortamda siklizasyonu sonucu 2-metil-3-(1,3,4-triazolilmetil)indol türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin monoamin oksidaz inhibitörü ve antikonvülsan aktivitelerini incelemişlerdir.



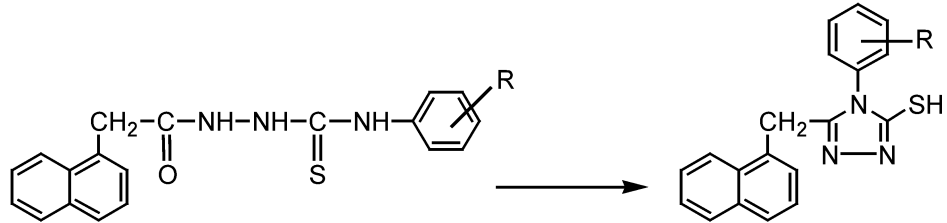
Kubota ve Uda (82), 1-metil-1-(4-nitrobenzoil)tiyosemikarbaziti önce sodyum hidroksit, daha sonra da hidroklorik asitle muamele ederek 3-süstitüe triazolin-5-tiyonları, bunları da metil iyodür ile reaksiyona sokarak 3-süstitüe-5-(metiltiyo)triazollerini sentezlemişler ve bunların totomerik durumunu incelemek amacıyla spektroskopik bir çalışma yapmışlardır.



Ayrıca Bennur ve diğ. (83), metil 2-metiltiyo-5-bromopirimidin-4-karboksilat ile feniltiyosemikarbazitten hareketle oluşan 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitin halka siklizasyonu ile elde ettikleri triazol türevlerinin tüberkülostatik aktivitelerini incelemişlerdir.

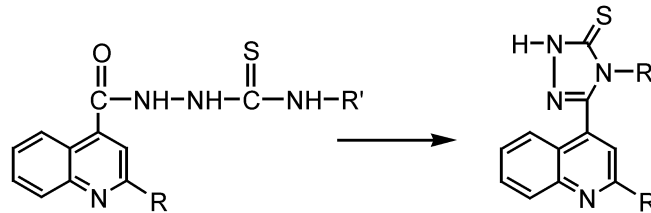


Kothari ve diğ. (7), 1-naftilasetilhidrazit ile aril izotiyosiyanatlardan hareketle elde ettikleri 1-(1-naftilasetil)-4-ariltiyosemikarbazitlerin alkali ortamda siklizasyonu ile 5-(1-naftilmetil)-4-aril-1,2,4-triazol-3-tiyolları sentezlemişler ve bu bileşiklerin antiinflamatuvar etkiye sahip olduklarını gözlemişlerdir.



R = -H, alkil, alkoksi, halojen

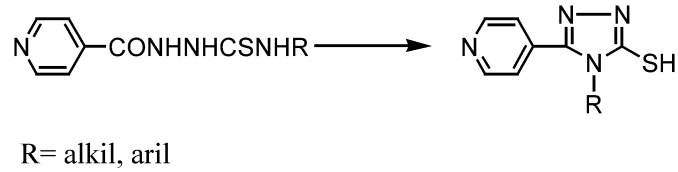
Hazzaa ve diğ. (84), 1 numaralı konumunda kinolin halkası içeren 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerden hareketle 3-kinolinil-5-merkaptotriazol türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerini incelemişlerdir.



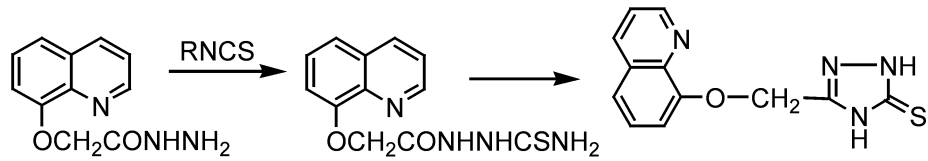
R = alkil, aril

R' = sübstitüe/nonsübstitüe fenil

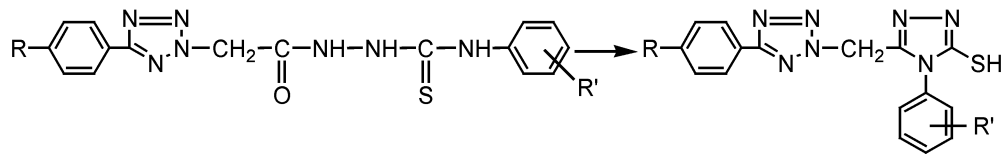
Benzer bir çalışmada, izoniyazitle alkil/aril izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucu oluşan tiyosemikarbazitler ve bunlardan hareketle 5-numaralı konumda 4-piridil taşıyan triazoller sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyel etkileri incelenmiştir (85).



Soliman ve Hammouda (86), 8-kinolinoksiasetik asit hidrazitlerini uygun izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 1-(8-kinolinoksiasetil)-4-süstitüe tiyosemi_karbazitleri ve daha sonra 3-merkaptotriazolleri sentezlemişlerdir.



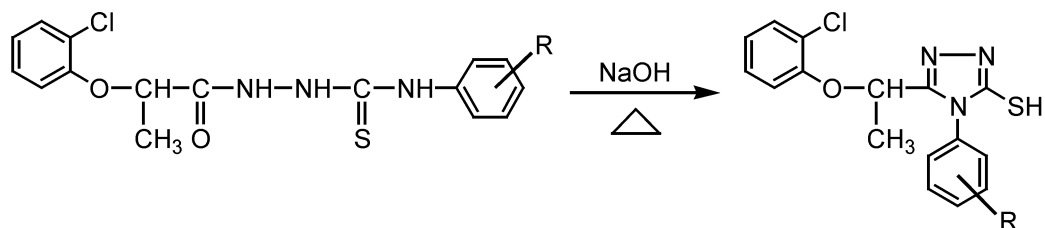
Kothari ve diğ. (87), 5-aril-2H-tetrazol-2-ilasethidrazitlerin aril izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan elde ettikleri 1-[(5-aril-2H-tetrazol-2-il)asetil]-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevlerini siklize ederek triazol türevlerinin sentezini yapmışlar ve antiinflamatuvar aktivitelerini araştırmışlardır.



R= -OCH₃, -F, -Cl, -Br

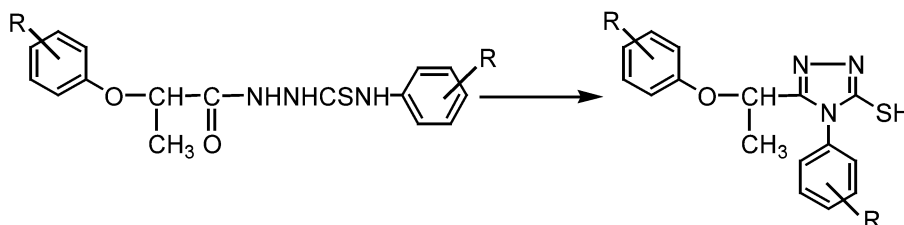
R'= -H, 2-/3-/4-CH₃, 3,4-(CH₃)₂, 2-OC₂H₅, 4-Cl

Sen Gupta ve Misra (88, 89), 4-(1-metilbütıl)fenoksiasetik asit ve nitrofenoksiasetik asit hidrazitinden hareketle çeşitli tiyosemikarbazit türevlerini ve bunların siklizasyonu sonucu 1,2,4-triazoltiyon analoglarını elde etmiş; bu bileşiklerin bakterisit, fungusit ve insektisit aktivitelerini taramışlardır. Benzer şekilde Srivastava ve diğ. (90), 2-(2-klorofenoksi)propiyonik asit hidrazitinin aril izotiyosiyanatlarla reaksiyonuyla tiyosemikarbazit türevlerini ve bunların sodyum hidroksit ile ısıtılmasıyla da triazol türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir.

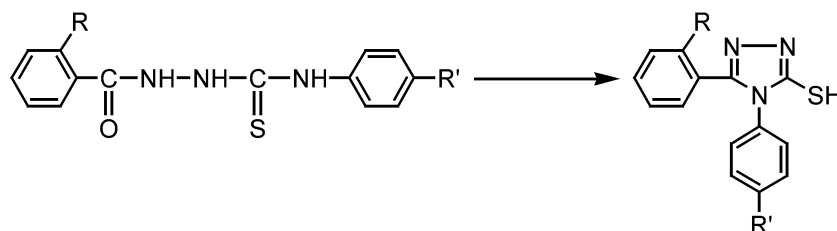


R = -H, 4-Cl, 2-/3-/4-CH₃

Pathak ve diğ. (91), sübstütie fenoksi propiyonik asit türevleri ve bunlardan hareketle 3-merkapt-1,2,4-triazol yapıları antifungal bileşikler sentezlemiştir.



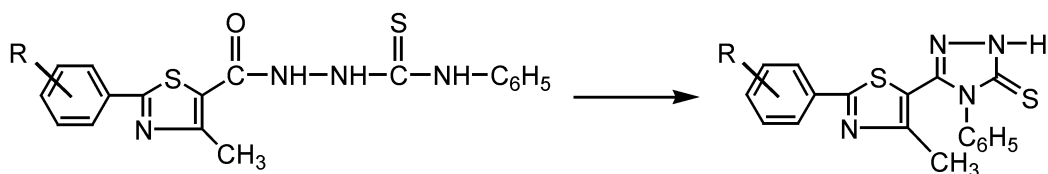
Bir diğ. çalışmada, 1-(2-sübstütiebenzoil-4-sübstütie/nonsübstütie fenil) tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda siklizasyonu ile 3-(2-sübstütie fenil)-4-sübstütie/nonsübstütie fenil-5-merkapt-1H-1,2,4-triazoller kazanılmış; bileşiklerin karegeninle oluşturulmuş ödeme karşı yüksek antiinflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir (92).



R = -Cl, -OH

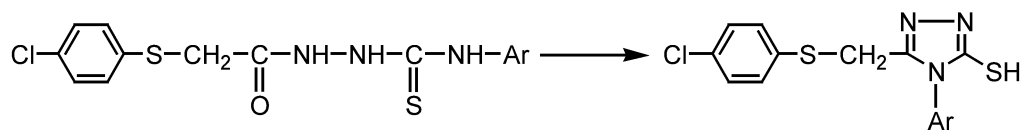
R' = -H, -Br, -CH₃

Simiti ve diğ. (93), 2-aril-4-metiltiyazol-5-karboksilik asit türevi tiyosemikarbazitleri, alkali ortamda siklize ederek 3-(2-aril-4-metil-tiyazol-5-il)-1,2,4-triazol-5-tiyonları elde etmişler ve antimikrobiyel aktivitelerini incelemiştir.

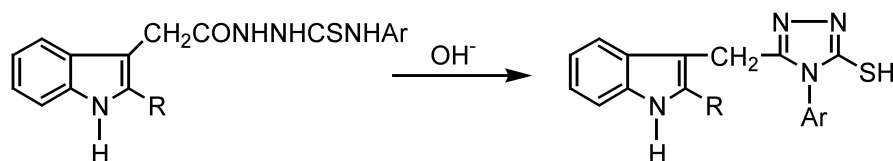


R = -H, 3-/4-CH₃, 4-Br/OC₂H₅

Bahadur ve diğ. (94), 1-(4-klorofeniltiyoasetil)-4-ariltiyosemikarbazitten hareketle sentezledikleri triazollerin antiviral aktivitelerini araştırmışlardır.

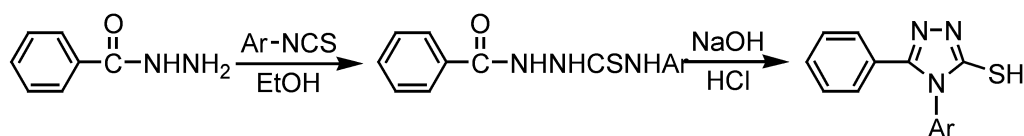


Sen Gupta ve Gupta (95) ve Kadry ve diğ. (96), etil-2-süstitüe indol-3-asetik asit hidrazitini aril izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 4-aril-1-(2-süstitüe indol-3-asetil)tiyosemikarbazit bileşiğini ve bu bileşiğin alkali ortamda siklizasyonu ile 4-aril-5-merkapt-3-(2-süstitüe indol-3-ilmetil)-1,2,4-triazollerini elde etmişlerdir.

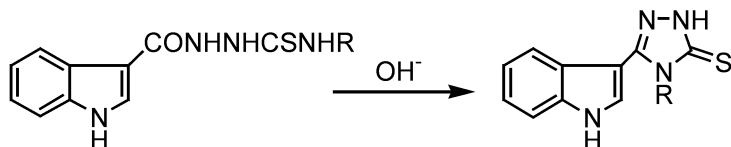


Goswami ve diğ. (97), 1-(2,4-diklorobenzoil)-4-ariltiyosemikarbazitlerden hareketle sentezledikleri 1,2,4-triazol türevlerinde antifungal etki araştırmışlardır.

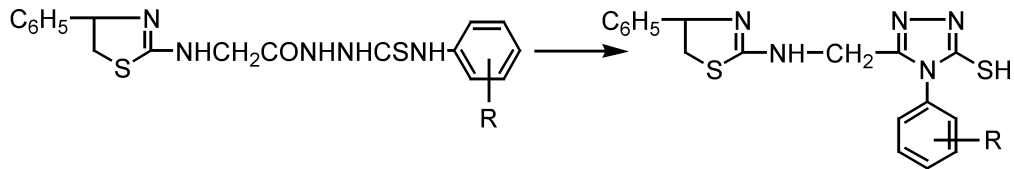
Maxwell ve diğ. (98), sentezini yaptıkları triazoliltiyoasetik asit yapısı içeren 1-aril-4-fenil tiyosemikarbazitleri, önce sodyum hidroksit ve daha sonra hidroklorik asitle muamele ederek 4-fenil-5-aril-4H-1,2,4-triazol türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin karagenin ile oluşturdukları ödeme karşı antiinflamatuvar aktivitelerini inceleyerek etkisiz olduklarını bildirmişlerdir.



Kelarev ve diğ. (99), 3-indolkarboksilik asit hidraziti ve izotiyosiyanattan hareketle elde edilen tiyosemikarbaziti alkali ortamda siklize ederek indolil grubu taşıyan 1,2,4-triazolitiyonları sentezlemişlerdir.

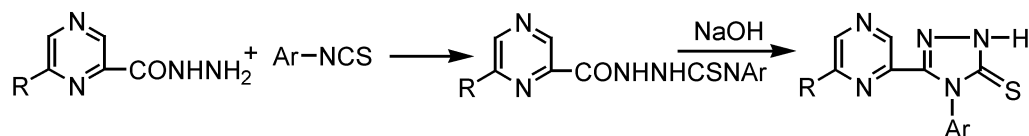


Mishra ve Bahel (100), dihidrotiyazoliltiyosemikarbazitleri ve bunların 1,2,4-triazol türevlerini sentezleyerek antifungal aktivitelerini incelemişlerdir.



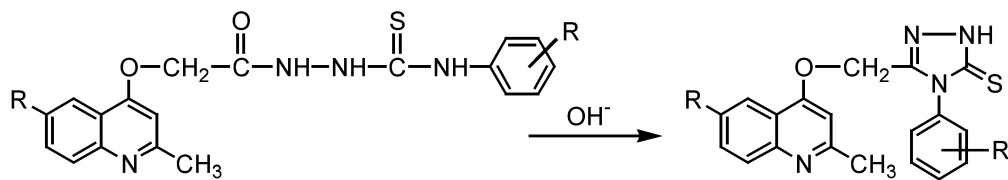
R= -H, 2-/4-CH₃

Rudnicka ve diğ. (101), 6-sübstitüe-2-pirazin karboksilik asit hidrazitleri aril izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 2-[(tiyosemikarbazido)karbonil]pirazinleri, bunların da sodyum hidroksit ile siklizasyonu ile pirazinil-1,2,4-triazoltiyonların sentezini yapmışlar ve elde ettikleri tiyosemikarbazit ve triazol türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı aktivitelerini araştırmışlardır.



R= -H, -OCH₃, -Cl, morfolinil

Shukla ve Agarwal (102), 6-sübstitüe-(2-metilkinolin-4-il)oksiasetik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak 1-(2-metil-6-sübstitüe /nonsübstitüe kinolin-4-il)oksiasetil-4-ariltiyosemikarbazitleri elde etmişler ve bu bileşiklerin alkali ortamda siklizasyonu ile sentezini yaptıkları 1,2,4-triazol türevlerinde antimalaryal etki inceleyerek yapı-aktivite ilişkileri kurmaya çalışmışlardır.

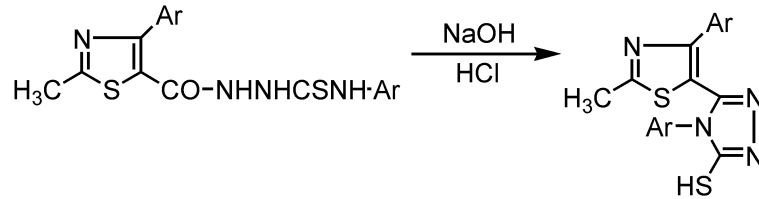


R= -H, -CH₃

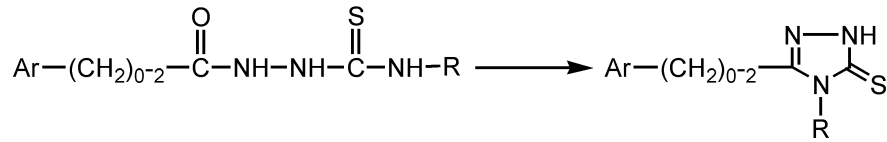
R' = -H, -Cl, -Br, -OCH₃

Bir diğer çalışmada, siyanoasetik asit hidraziti ile aromatik izotiyosiyanatlar reaksiyona sokularak 1-siyanoasetil-4-ariltiyosemikarbazit yapısına sahip bileşikler elde edilmiştir. Bu tiyosemikarbazitlerden potasyum karbonat etkisiyle 1,2,4-triazol-3-tiyonlara geçilmiştir (103). Gawande ve diğ. (104), ilk çalışmalarında 2,4-dihidroksibenzoik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak elde ettikleri tiyosemikarbazitleri siklize ederek triazol yapılarına geçmişlerdir. Bir başka

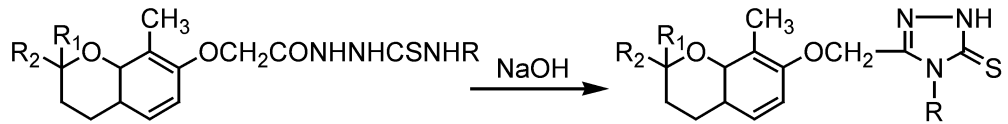
çalışmalarında ise 4-aril-2-metiltiyazol-5-karboksilik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanatların reaksiyonu ile sentezledikleri tiyazoliltiyosemikarbazitleri sodyum hidroksit ile ısıttıktan sonra hidroklorik asitle muamele ederek 4-aril-3-(4-aril-2-metiltiyazol-5-il)-5-merkaptotriazol-1,2,4-iazollerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (105).



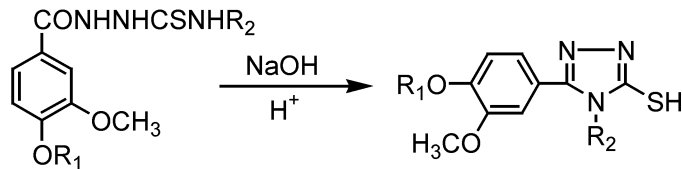
Kane ve Miller (106), 4-metil-1-(2-naftoil)tiyosemikarbazit türevi bileşiklerde ve bunların sodyum bikarbonat ile muamelesi sonucu elde edilen 2,4-dihidro-4-metil-5-(2-naftil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin kas gevşetici, antikonvülsan ve anksiyolitik aktivitelerini incelemişlerdir.



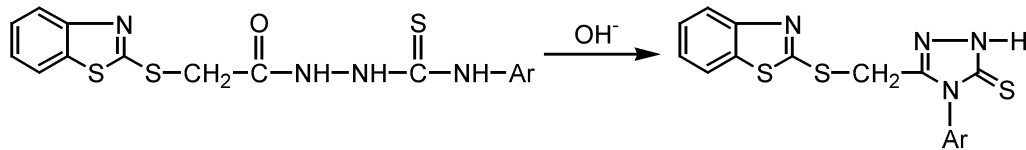
Ahluwalia ve diğ. (107), antifungal ve antibakteriyel etki bekledikleri 1-(3,4-dihidro-2,2,8-trimetil-2H-1-benzopirran-7-iloksi)asetil-4-feniltiyosemikarbazitlerini ve bu türevlerden hareketle alkali ortamda 5-(3,4-dihidro-2,2,8-trimetil-2H-1-benzopirran-7-iloksimetil)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyonları elde etmişlerdir.



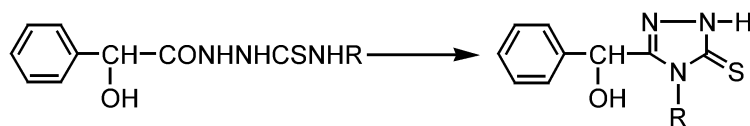
Pathak ve diğ. (108), 1-(3,4-disüstitüe benzoil)-4-süstitüe tiyosemikarbazitleri sodyum hidroksit ile ısıttıktan sonra hidroklorik asitle muamele ederek 3-merkaptotriazol-4,5-disüstitüe triazol-1,2,4-iazollerini elde etmişler ve bu bileşiklerin hipoglisemik ve diüretik aktivitelerini incelemişlerdir.



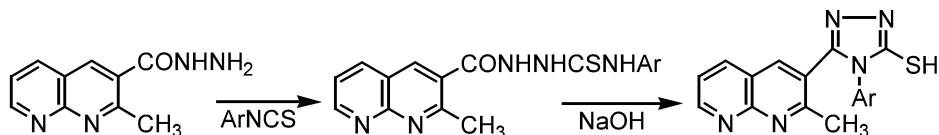
Youssef ve El-Meligie (109), benzotiyazol-2-iltiyooasetik asit hidrazitinin fenil ve naftil izotiyosiyanatlara katımı ile 1,4-diarilsüstitüe tiyosemikarbazitleri ve bunların alkali ortamda siklizasyonu ile 1,2,4-triazol-3-tiyonları elde etmişlerdir.



Cesur ve diğ. (110), α -hidroksifenilsetik asit hidraziti alkil/aril izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevlerini ve takiben 1,2,4-triazolintiyonları sentezlemişlerdir.

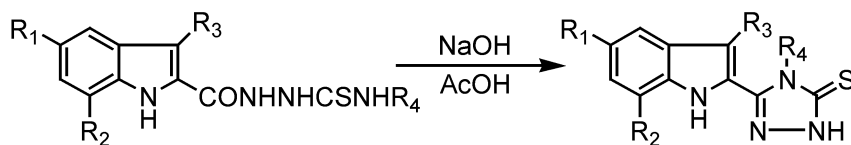


Reddy ve diğ. (111), 2-metil-1,8-naftiridin-3-karboksilik asit hidraziti ile aril izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak 4-aril-1-[(2-metil-1,8-naftiridin-3-il)karbonil]_ tiyosemikarbazitleri ve bunların da sodyum hidroksit ile siklizasyonu ile 1,2,4-triazol türevlerini elde etmişlerdir.

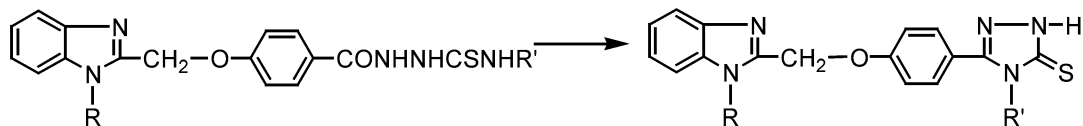


Ar = $-C_6H_5$, $4-CH_3/BrC_6H_4-$, $2-ClC_6H_4-$, $3-/4-CH_3OC_6H_4-$

Hiremath ve diğ. (112, 113), indol-2-karbohidrazit ile aril izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucu 1-fenil-3-(süstitüe indol-2-karboksamido)tiyosemikarbazitleri, bunların sodyum hidroksit ile ısıtıldıktan sonra asetik asit ile muamelesi sonucu süstitüe 2-(1,2,4-triazol-3-il)indollerini sentezleyerek, bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir.



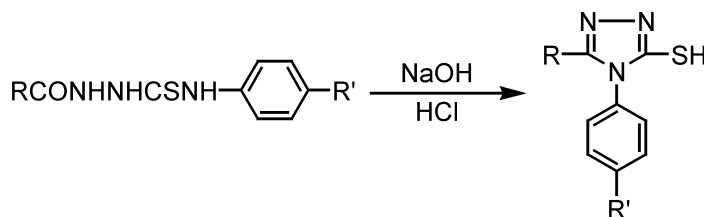
Ashour ve Almazroa (114), çeşitli benzoik asit hidrazitlerini izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak tiyosemikarbazit türevlerini elde etmişlerdir. Bu bileşikleri alkali ortamda siklize ederek triazolintiyon türevlerini sentezlemişler ve *Staphylococcus aureus*'a karşı aktif olduklarını saptamışlardır.



R = -H, -C₆H₅CH₂

R' = n-C₄H₉, -CH₂=CH-CH₂, -C₆H₁₁, -C₆H₅CH₂, -C₆H₅, 4-CH₃/ClC₆H₄-

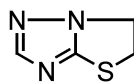
Mishra ve diğ. (115), izotiyosiyanatlar ile çeşitli asit hidrazitlerinden elde ettikleri tiyosemikarbazitleri sodyum hidroksit ile ısıttıktan sonra hidroklorik asit ile muamele ederek triazol türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerde yüksek antifungal aktivite gözlediklerini bildirmişlerdir.



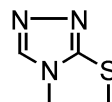
2.3. Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoller

2.3.1. Genel Yapı

Tiyazolotriazol halkası tiyazol ve 1,2,4-triazol halkalarının kaynaşmasından oluşmuş kondanse bir halka sistemidir. Bu iki halkanın kaynaşması tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (I) ve tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol (II) şeklinde olabilir.



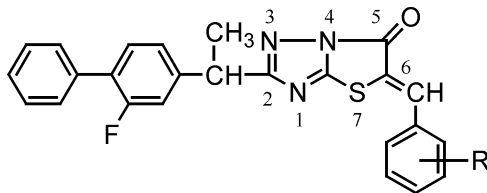
I



II

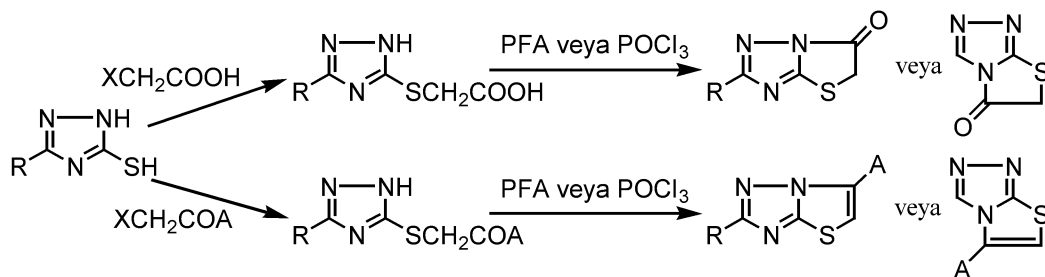
Bu halka sistemi kendini oluşturan halkaların özelliklerini taşımaları yanında kendine özgü özelliklere de sahiptir.

Literatüre uygun olarak 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(süstitüe/nonsüstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on temel yapısındaki kondanse bisiklik bileşiklerimizin IUPAC kurallarına uygun olarak numaralandırılması aşağıdaki formülde görüldüğü şekilde yapılmaktadır.



2.3.2. Sentezleri

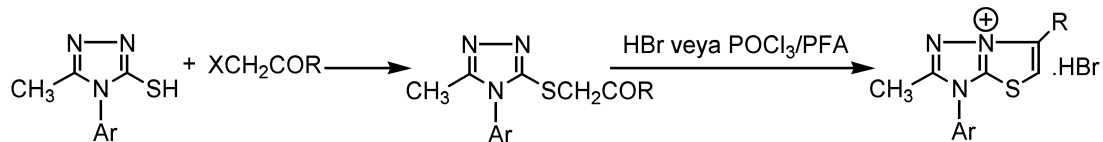
Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevi bileşiklerin sentezleri için literatürde iki farklı yöntem bildirilmiştir. Birinci yöntemde 5-merkaptotriazol α -halojenoasit veya α -halojenoketonlarla reaksiyona sokularak elde edilen ara ürün, polifosforik asit veya fosforoksitriklorür ile muamele edilerek, ilgili kondanse heterobisiklik yapılar elde edilmiştir (74, 116-120). Bu reaksiyon sonucunda tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol, tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol veya reaksiyon şartlarına bağlı olarak her iki ürününde oluşabileceği ileri sürülmektedir (119, 121).



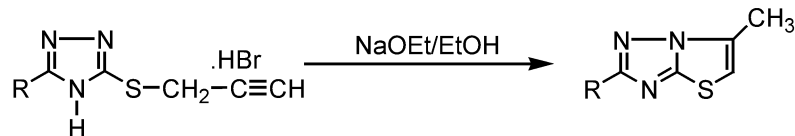
A= aril, alkil

Bu reaksiyonda beklendiği gibi iki izomerik formun oluşmadığı ve reaksiyonun tek yönlü olarak tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol oluşturacak şekilde kapandığı pek çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (116, 117, 122).

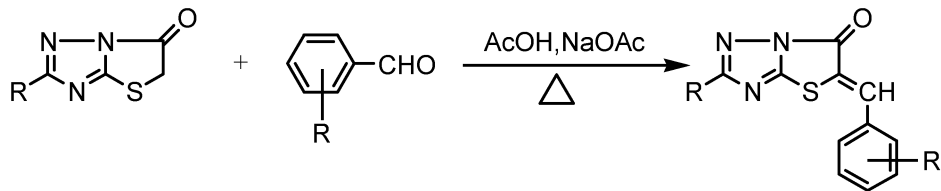
Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol halkasının başlangıç maddeleri ve kullanılan katalizörde yapılan değişikliklere bağlı olarak oluşturulan farklı reaksiyon şartlarında kapatılması mümkündür (44, 51, 52). Kovtunenko ve diğ. (123), 2,4-dihidro-5-metil-4-fenil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun α -halojenoketonlarla sodyum metilat varlığında reaksiyonu sonucu elde ettikleri ürünün siklizasyonunu hidrobromik asit içinde gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. Bunun yanında reaksiyonun siklizasyon aşamasında hidrobromik asit yerine fosforoksitriklorür veya polifosforik asit de kullanılabilir (124-126).



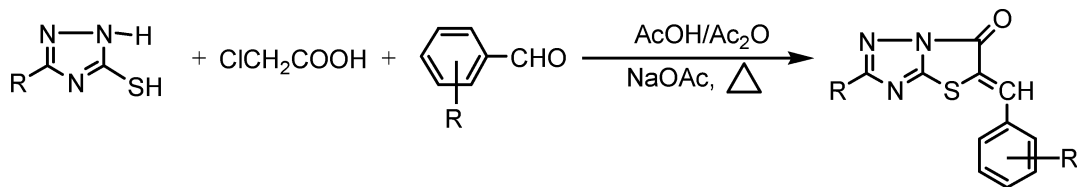
3-(2-Propiniltiyo)-1,2,4-triazol hidrobromür tuzlarının etanol içinde sodyum etilat ile muamelesi sonucu 5-metiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin elde edildiği bildirilmiştir (127-129).



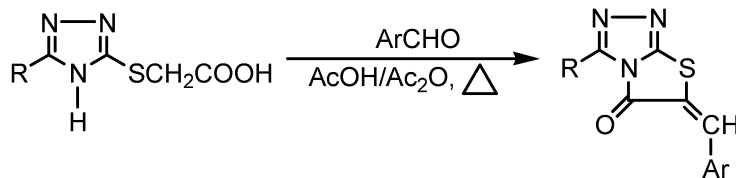
5. Konumda okso grubu taşıyan tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoller 6. konumda bulunan aktif metilen hidrojenleri nedeniyle bu konumdan kolaylıkla kondenzasyon reaksiyonlarına girebilirler. Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevlerinin süstitüe ve/veya nonsüstitüe aromatik aldehitlerle Claisen kondenzasyonu ile 6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevleri elde edilmiştir (120, 130).



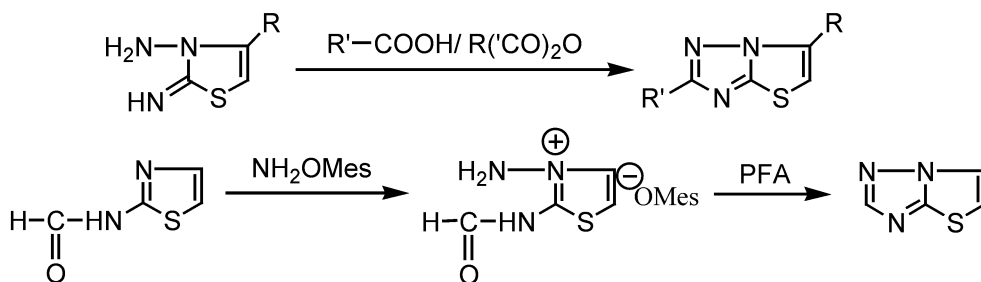
Aynı reaksiyonun 3-süstitüe-5-merkaptio-1,2,4-triazollerden hareketle sodyum asetat, asetik asit ve asetik anhidrit varlığında kloroasetik asit ve süstitüe ve/veya nonsüstitüe aromatik aldehitlerle tek kap reaksiyonu sonucu gerçekleştirildiği de bildirilmiştir (19-22, 131-135)



Bir başka araştırma grubu α -[(1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetik asitin, süstitüe ve/veya nonsüstitüe benzaldehitlerle asetik asit ve asetik anhidritli ortamda reaksiyona sokulmasıyla 6-benzilidentiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol-5-on yapısındaki bileşiklerin oluştuğunu saptamıştır (12, 136).

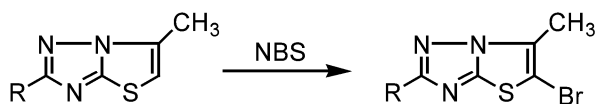


İkinci yöntemde ise 3-amino-2-iminotiyazolün asit anhidrit veya fosgen amonyum klorür ile reaksiyonu sonucu veya 2-açilamino-3-amino-1,3-tiyazolin-2-mezitilen sülfat tuzlarının polifosforik asit ile siklizasyonu tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin elde edildiği bildirilmiştir (121, 124, 125, 137-140).

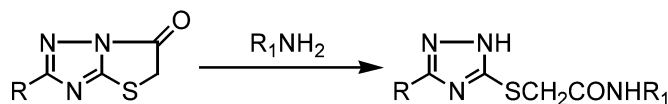


2.3.3. Kimyasal Özellikleri

Süstitüe ve nonsüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoller karşılaştırıldığında kimyasal aktivite yönünden bazı farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir (139). Örneğin; 5-metil-, 2,5-dimetil- ve 5-metil-2-fenil- türevleri N-bromosüksinimitle kloroform içinde bromlanabilirken; nonsüstitüe, 2-metil- ve 2-fenil- türevlerinin aynı şartlarda bromlanması başarısız olmuştur (127, 139, 141). Bu durum tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol halkasının, elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarına zorlukla girdiğini, fakat 5 numaralı konuma metil süstitüentinin girmesiyle oluşan indüktif hiperkonjugasyonun, 6 numaralı konumu aktive ederek reaksiyonu kolaylaştırdığını ortaya koymaktadır (139).



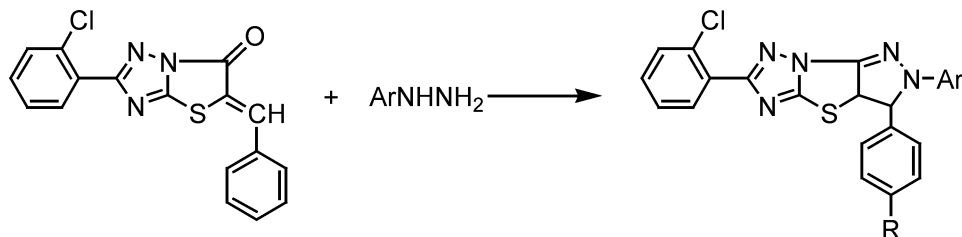
Hidrazin, fenilhidrazin ve anilin gibi nükleofillerin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-on halkasına etki etmesi sonucu laktam halkasının açıldığı bildirilmiştir (142).



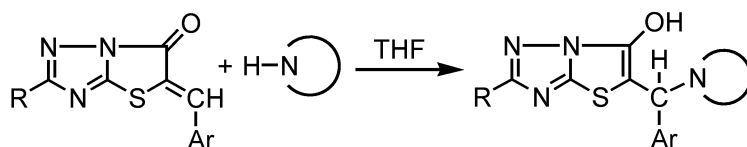
R= fenil

R₁= -NH₂, -ArNH, -Ar

Mohan ve diğ. (134, 135, 143), 2-(2-klorofenil)-6-arilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin hidrazinhidrat veya arilhidrazin ile muamele ederek pirazolo[3',4':4,5]tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini elde etmişlerdir.



6-Benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevi bileşikler yapılarındaki α,β -doymamış karbonil grubundan dolayı nükleofilik katım reaksiyonlarına uygundur. Tozkoparan ve diğ. (22), bileşiklerin kuru tetrahidrofuran içerisinde sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu 2-aril-6-(α -aminoarilmetil)-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-ol türevlerinin elde edildiğini bildirmişlerdir.



2.3.4. Spektral Özellikleri

UV spektral analiz yönteminin kondanse türevlerde elde edilen izomerik ürünlerin yapılarını kanıtlamaması nedeniyle, literatürde bu grup bileşiklerin yapılarını aydınlatmaya ilişkin tartışma ve açıklamalar IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Infrared (IR) Spektrumları

6-Benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on halkası taşıyan bileşiklerin IR spektrumlarında, halka sisteminin siklizasyonunu ifade eden ve genellikle $1700-1730\text{ cm}^{-1}$ de görülmekte olan laktam karboniline ait gerilim piki karakteristiktir (120, 127, 131-133). Halka siklizasyonunun bir diğer kanıtı merkaptol-1,2,4-triazollerde görünen serbest NH ve SH gerilim piklerinin, kondanse türev spektrumlarında görülmemesidir. Kondanse halka için $3000-3100\text{ cm}^{-1}$ de aromatik CH gerilim pikleri ve parmak izi bölgesindeki deformasyon titreşim pikleri karakteristiktir.

¹H-Nükleer Manyetik Rezonans (¹H-NMR) Spektrumları

Merkapto-1,2,4-triazollerden hareketle fenilaçilbromür veya α -halojeno asitler kullanılarak gerçekleştirilen kondanse türevlerde izomerik tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol veya tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol yapısında bileşikler elde etmek mümkünse de reaksiyon şartlarına bağlı olarak her iki ürünün de farklı oranlardaki verimlerle oluşabileceği savunulmaktadır. Reaksiyon sonucu oluşan üründe halkanın ne şekilde kapanacağı IR veya ¹H-NMR verileriyle kesin olarak belirlenememektedir. Bu nedenle birçok araştırmacı, genelde spesifik olarak tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazollerini sentezlemişler ve elde ettikleri ürünlerin ¹H-NMR verileriyle, merkapto-1,2,4-triazollerden hareketle sentezi yapılan ve yapısı bilinmeyen bileşiğin ¹H-NMR verilerini karşılaştırarak; bileşiğin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol yapısında olduğunu bildirmişlerdir (118, 119). ¹H-NMR spektrumlarında, 2,5-disüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin 6. konumundaki proton ile 3,5-disüstitüe tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazollerdeki aynı konumdaki protonla karşılaştırıldığında bu protonun diğerine oranla 0.15 ppm daha düşük manyetik alanda çıktığı bildirilmektedir. Bu şekilde sentez sonucu oluşma ihtimali olan iki yapı izomerinin ayrı ayrı teşhisi yapılmaya çalışılmıştır (122).

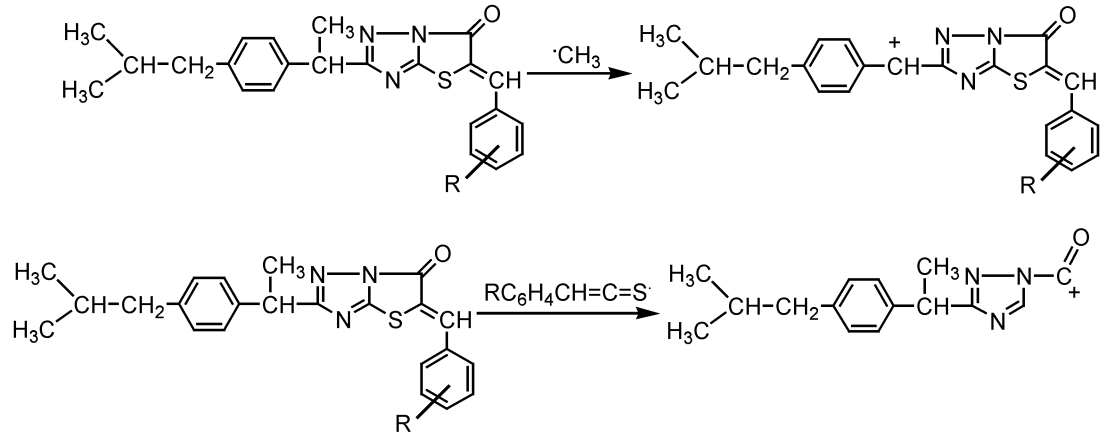
Kumar ve diğ. (120), 2-(4-tolil-1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetik asitin siklizasyonu ile oluşan ürünün tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol yapısına sahip olduğunu savunmakta olup, tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol yapısında olması durumunda 5. konumda bulunan okso grubunun etkisiyle 3. konumdaki benzen halkasının halkaya yakın olan protonlarının daha düşük alana kayması gerektiğini düşünmüşler ve elde ettikleri ürünün başlangıç maddesiyle ¹H-NMR verilerini karşılaştırdıklarında bu protona ait pikin konumunun farklılaşmadığını gözlemlemişlerdir.

3-Süstitüe-6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on yapısındaki bileşiklerin ¹H-NMR analizinde, benziliden protonlarının δ 8.50 ppm'de, süstitüsyona bağlı olarak değişen değerlerde aromatik protonlarının δ 7.70 ppm'de, 2-metilsüstitüe türevlerde ise metil protonlarının δ 2.57 ppm'de görüldüğü bildirilmektedir (120, 121, 144).

Tamura ve diğ. (140), çeşitli tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerini elde ettiklerini bildirmişler ve bileşiklerin ¹H-NMR spektrumunda H-2 ve H-6 protonları arasında long-range couplingin 1.4 Hz olduğunu gözlemişlerdir.

Kütle Spektrumları

Tozkoparan ve diğ. (22), yaptıkları bir çalışmada, 6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevlerinin kütle spektrumlarını incelemişler ve yapıdan $\text{CH}_3\cdot$ ve $\text{RC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}=\text{S}\cdot$ gruplarının ayrılması ile oluşan piklerin yapı için karakteristik olduğunu bildirmişlerdir.



2.3.5. Biyolojik Özellikler

Analjezik ve Antiinflamatuvar Etkileri

Mazzone ve diğ. (145), çeşitli 1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevi bileşiklerin, antiinflamatuvar ve antipiretik aktivite gösterdiğini saptamışlardır. Pignatello ve diğ. (146), iki seri izomerik tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol ve tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol türevlerinin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktivitelerini incelemişlerdir.

Roy ve diğ. (147), bir seri 5,6-diariltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini hazırlamışlar ve seriden L-768, 277 bileşiğinin seçimli COX-2 inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir.

Berk ve diğ. (20), naproksenden hareketle; Tozkoparan ve diğ. (21), ibuprofenden hareketle hazırladıkları 6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevlerinde oldukça iyi antiinflamatuvar etkinin yanısıra, başlangıç maddeleriyle karşılaştırıldığında mide ülserasyonunda da önemli azalma gözlediklerini bildirmişlerdir.

Crisan ve diğ. (148), yan etkisi az, güçlü antiinflamatuvar aktiviteye sahip bazı tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerini hazırlamışlardır.

İnsektisit Etkileri

Hoffmann ve Hammann (137), O-(3-metil-1,2,4-triazolo[2,3-b]tiyazol-6-il)fosfat türevlerinde *Plutella maculipennis*, *Myzus persicae* ve *Tetranychus urticae*'ye karşı pestisit etki gözlemişlerdir. Aynı grup araştırmacı, 2-metoksi-5-metiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol ve (5-metiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-2-il)dimetil karbamat yapısına sahip bileşiklerin *Phadeon cochleariane* ve *Myzus persicae*'ye karşı insektisit etkilerini saptamışlardır (138).

Kano ve diğ. (149), O,O-dialkil O-(6-halotiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolil) tiyonofosfatları elde ederek, yapıdaki fosfat esterlerinde yer alan alkil gruplarını ve 6 numaralı karbondaki halojenleri değiştirmişler, halojenlenmiş analoglarının halojenlenmemiş analoglarına oranla daha az toksik ve yüksek etkiye sahip bir pestisit olduğunu ortaya koymuşlardır. Kano ve Noguchi (124), 2,6-disüstitüe-5-metil tiyazolo-1,2,4-triazollerde insektisit etki saptamışlardır.

Çeşitli araştırmacılar, 2-tiyazolotriazolil fosforotiyoat bileşiklerinde insektisit etki gözlemişlerdir (150, 151). Hoffmann ve diğ., 5,6-disüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin dietoksimonoklorofosfotiyonit ile muamelesi ile 5,6-disüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol fosfat esterlerini hazırlamışlardır. Elde edilen bileşiklerin % 0.1 konsantrasyonda *Tetranychus urticae*, % 90 ve % 0.001 konsantrasyonda *Plutella maculipennis*'in % 50 inhibisyonunu sağladığı bulunmuştur (152).

Nomura ve diğ. (153, 154), sentezledikleri 2,5,6-trisüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin insektisit etkilerini incelemişlerdir.

Kano ve diğ. (155), O,O-dimetil-2-[5-etil-6-bromotiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolil] fosfat türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin topikal uygulamada sinekleri %100 oranında öldürdüğünü gözlemişlerdir.

Kato ve diğ. (156), 2,5,6-trisüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini elde etmişler ve insektisit etkilerini saptamışlardır. Denko (157), tiyazolotriazol türevi bileşiklerde 1000 ppm konsantrasyon düzeyinde insektisit etki gözlemlemiştir. Diğer bir araştırma grubu ise 2-disüstitüe sülfonamido-5,6-disüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini selektif herbisit olarak hazırlamışlar ve bileşiklerin *Poligonum lapathifolium* ve *Abutilon theophrasti*'e karşı % 90-100, *Echinochloa crus-galli*'e karşı % 70-89 etkili olduğunu saptamışlardır (158).

Antifungal Etkileri

Kano ve Noguchi (124), 5-benziltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolün, Simiti ve Claria (159) 2-fenil-5-alkiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolün, Prasad ve diğ. (131) 6-arilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin antifungal aktivitelerini araştırmışlardır.

Mohan (160), 3-(klorofenil)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerde *Candida albicans*'a karşı fungusit etki gözlemlemiştir. Mohan ve diğ. (161), naftil_tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini antifungal aktivite açısından test etmişlerdir. Pignatello ve diğ. (146), izomerik tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol ve tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol türevini ayrı ayrı hazırlamışlar ve bu bileşikler antifungal aktivite açısından incelemişlerdir.

Mohan ve diğ. (116, 117, 134, 135, 143, 162), çeşitli tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini sentezlemiş ve bu türevlerin antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Erol ve diğ. (163), antifungal bileşik olarak bazı yeni 2,3-dihidro-3-hidroksi-6-fenil-3-(4-süstitüe fenil)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler, *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* ve *C. pseudotropicalis*'e karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir.

Antibakteriyel Etkileri

Seki ve diğ. (164), sefalosporin ile hazırladıkları kondanse tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinin *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus faecalis*'e karşı sefazolinden dört kat fazla bakterisidal etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır.

Veverka ve Muckova (165), tiyazolotriazol kondanse sefalosporin türevlerinde *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı minimum inhibitör konsantrasyonu 0.125 mg/ml olarak saptamışlardır. Yine Veverka'nın yaptığı diğer bir çalışmada (166), bir seri 7-[(2-heteroariltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-il)asetamido]- ve 7-[(2-(2-furil)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-il)-2-metoksiminoasetamido]sefalosporinik asitleri hazırlayarak, bu bileşiklerin gram pozitif bakterilere karşı gram negatiflere oranla daha yüksek aktivite gösterdiğini bildirmiştir.

Jang ve diğ. (167), yeni 3-süstitüe sefalosporinlerin 3-[tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol-3-il] ve 3-[tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-2-il]tiyometil türevlerini hazırlamışlar

ve bu bileşiklerin geniş spektrumlu antibiyotik aktiviteye sahip olmalarına rağmen, pseudomonal bakterilere karşı sınırlı bir aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir.

Kano ve diğ. (124, 128), 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri ve 6-bromo-5-metiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinde bakterisit etki gözlemişlerdir. Yine Kano (127), 2,6-disüstitüe-5-metil-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerde bakterisit etki bildirmiştir. Simiti ve Aurelia (159), bazı 2-fenil-5-alkiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol yapılı bileşikleri sentezleyerek bu bileşiklerin bakterisit etkili olduklarını göstermişlerdir. Goswami ve diğ. (118), 5-aril-2-(2,4-diklorofenil)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini sentezlemişler ve bu bileşiklerde düşük bakterisit etki saptamışlardır.

Abdel-Gawad ve diğ. (168), çeşitli tiyazolotriazol türevlerinin bakterisit etki gösterdiğini saptamışlardır. Mohan ve diğ. (161), naftiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olduklarını göstermişlerdir. Pignatello ve diğ. (146), iki seri izomerik tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol ve tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol türevlerini hazırlamışlar ve elde edilen bileşiklerde antibakteriyel aktivite saptamışlardır.

Mohan ve diğ. (116, 117, 134, 135, 143, 162), tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerini sentezlemişler ve bu türevlerin antibakteriyel etkili olduklarını göstermişlerdir. İlhan ve diğ. (169), 6-benziliden-2-(α,α -difenil- α -hidroksiasetil)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-6(5H)-on türevlerini antimikrobiyel aktivite yönünden test etmişlerdir. Abd El-Samii ve El-Feky (170), 5-[[[(5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)oksi]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antimikrobiyel etkili olduklarını bildirmişlerdir.

Antihelmintik Etkileri

Kano (127), 2,6-disüstitüe 5-metil-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinde antihelmintik aktivite saptamıştır. Ayrıca Simiti ve Aurelia (159), 2-fenil-5-alkiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolü hazırlayarak bileşiklerin antihelmintik olduğunu göstermişlerdir.

Akarisid Etkileri

Bazı araştırmacılar, tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolilfosforotiyoat bileşiklerinde akarisid etki gözlemişlerdir (150, 151).

Antiparaziter Etkileri

Hashimoto ve diğ. (171), 2,5,6-trisüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinden hazırlanan bazı bileşiklerin evcil hayvanlarda parazitlere karşı etkili bileşikler olarak kullanılabileceğini ve toksik etki göstermediğini belirtmişlerdir.

Platelet Agregasyonu İnhibitör Etkileri

Tozkoparan ve diğ. (133), 2-metil-6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on ve 2-metil-6-(α -aminobenzil)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-ol yapıları içeren bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin platelet agregasyon inhibitör etkilerinin oldukça iyi olduğunu saptamışlardır.

Kardiyotonik ve Vasküler Etkileri

Takiguchi ve diğ. (172), kardiyotonik ve bronkodilatör etki göstermesi beklenen 2,5-disüstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol bileşiklerini sentezlemişler ve bileşiklerin, kobaylarda 50 γ /ml doz düzeyinde invitro şartlarda ventriküler kontraktiletiyi, 5 γ /ml dozda da akciğerde Tyrode çözeltisiyle yapılan perfüzyonu % 50 oranında arttırdığını tespit etmişlerdir.

Demirayak ve diğ. (173), bazı tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinin sentezini yaparak vazodilatör aktivitelerini incelemişler ve 6-aril türevlerinde metoksi grubu içerenlerin diğerlerine göre daha aktif olduklarını saptamışlardır.

Diüretik Etkileri

Mohan ve diğ. (116, 117, 162), sentezledikleri çeşitli tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinin diüretik aktivitelerini incelemişlerdir.

Antiülser Etkileri

Okitsu ve diğ. (174), 2-amino-6-metil-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerini elde ederek, bileşiklerin antiülser etkili olduklarını ve gastrik sekresyonu inhibe ederek gastrik mukozayı koruduklarını bildirmişlerdir.

Antikonvülsan Etkileri

Erol ve diğ. (163), bazı yeni 2,3-dihidro-3-hidroksi-6-fenil-3-(4-süstitüe fenil)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerini antikonvülsan aktivite açısından incelemişler, ele alınan tüm bileşiklerde, deney hayvanlarında hem maksimum

elektroşok hem de pentilentetrazol ile indüklenmiş krizlere karşı aktivite gözlemişlerdir.

Yapay Tatlandırıcı Özellikler

Kano ve diğ. (127), 2,6-disüstitüe 5-metiltiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin bazılarının yapay tatlandırıcı özellik taşıdıklarını göstermişlerdir.

2.4. İnflamasyon ve Antiinflamatuvar Etki Mekanizmaları

İnflamasyon iç ve dış enfeksiyon etkenine karşı konakçı savunma sisteminde cevap olarak gelişen dinamik biyolojik olaylar dizisidir. Günümüzde henüz nedenleri, oluşum mekanizması, organizmada neden olduğu hastalıklara yönelik bilgiler kesinlik kazanmamıştır. Bakteri, mantar, riketsiya, virüs, bağırsak parazitleri, kimyasal etkenler, ısı, yaralanmalar, radyasyon, çeşitli antijen-antikor etkileşimleri inflamasyon etkeni olabilir ve bu etkenlere bağlı olarak immunolojik değişiklikler ortaya çıkabilir (1-4).

Genel olarak bu etkenlere karşı insan organizmasında oluşan cevap kendini; ciltte kızarma, yanma, vücutta ateş yükselmesi, lokal olarak ödem veya fiziksel formasyon bozukluğu olarak göstermektedir. Bu olaylar, konakçıda birbirini takip eden üç fazda meydana gelir:

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

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

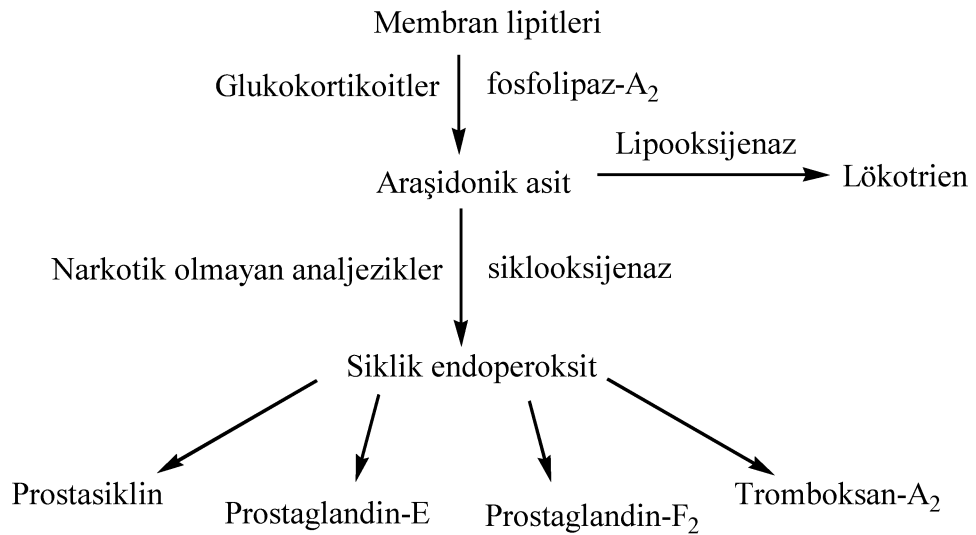
* **Kronik faz:** Lökositlerin damar dışında dokunun dejenere olduğu alana birikmesi ve fagositoz, fibrozis ile karakterizedir.

Narkotik olmayan analjezikler olarak bilinen ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle inflamasyonda oluşan lokal belirtileri ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunun başlıca nedeni; inflamasyonda birbiri içine girmiş birçok hümmoral olayın bir arada gelişmesi ve çok sayıda endojen maddenin aynı anda salgılanmasıdır. Klinikte kullanılan antiinflamatuvar ilaçların etkileriyle ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

* Prostaglandin Hipotezi

Ağrı yapıcı etkenler, dokuda meydana gelen tahriş, zedelenme ve ayrıca immünolojik reaksiyonlar lokal araşidonik asitten (eikozatetraenoik asit) siklooksijenaz (COX-1/COX-2) enzimi aracılığı ile siklik endoperoksitler olan prostaglandin-G₂ ve -H₂ (PGG₂, PGH₂), tromboksan-A₂ (TxA₂), prostasiklin (PGI₂) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) oluşumunu artırır. Ayrıca iltihaplı dokuda araşidonik asitten lipooksijenaz enzimi etkisi ile oluşan hidroperoksi yağ asitlerinin (HPETE: hidroperoksi eikozatetraenoik asit), monohidroksi yağ asitlerinin (HETE: hidro eikozatetraenoik asit) ve lökotrienlerin (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) de miktarları artar (3).

Narkotik olmayan analjezik/antiinflamatuvarların, dokularda araşidonik asitten oluşan ve vücutta sitoprotektif olarak rol oynayan prostaglandinlerin oluşum mekanizmasını katalizleyen siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandinlerin, tromboksan-A₂'nin ve prostasiklinin oluşumunu azalttıkları bildirilmiştir. Fakat çoğunun lipooksijenazlar tarafından araşidonik asitten lökotrienlerin ve lipooksinlerin oluşturulması üzerine belirgin bir etkisi yoktur (Şema 2.4.1) (1-4).



Şema 2.4.1: Prostaglandin sentez inhibisyonunun şematik gösterimi

1990'lı yılların başına kadar siklooksijenazın tek tipinin olduğu düşünülmüştür. Sonraki yıllarda bu konu ile ilgili çalışmaların hızla ilerlemesi, moleküler biyoloji tekniklerinin de bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla 1991

yılında siklooksijenazın konstitütif (yapısal) ve indüklenabilir olmak üzere, iki tipinin olduğunu gösterilmiştir (175). Konstitütif siklooksijenaz, siklooksijenaz-1 (COX-1), indüklenabilir siklooksijenaz ise siklooksijenaz-2 (COX-2) olarak adlandırılmaktadır (176). COX-2'nin iltihap olayına yol açan çeşitli etkenler tarafından indüklenmesi proinflatuvar etkili prostaglandinlerin oluşumuna yol açarken, COX-1 aracılığıyla mide mukozasında koruyucu etkiden sorumlu prostaglandin-E₂ (PGE₂) oluşmaktadır. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların mide de ülserasyon gibi yan etkileri, COX-1 enziminin inhibisyonu sonucu gastrointestinal sistemin korunmasından sorumlu PGE₂'nin oluşumunun önlenmesine dayandırılmaktadır.

Klasik nonsteroidal antinflatuvar ilaçlar hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe etmektedir (176-178). COX-1 ve COX-2'nin farklı etkilerinin olması özellikle COX-1'in gastrointestinal ve hematolojik yönden koruyucu etkisinin olması, selektif COX-2 inhibitörü analjezik ve antiinflatuvar bileşiklerin gelişmesini gerekli kılmıştır. Bu hipotez hayvan deneyleriyle onaylanmış ve COX-2'yi inhibe eden 2-diarilheterosiklik yapıya sahip olan selekoksib ve refekoksib azaltılmış yan etkili analjezik/antiinflatuvar olarak piyasaya sürülmüştür (179-186).

*** İltihap Mediatörünün Sitokinlerle Etkileşmesi**

Aktive edilmiş mononükleer fagositler (monositler) ve makrofajlar; interlökin-1 (İL-1) adı verilen bir grup polipeptid yapıli sitokin salgırlarlar. İL-1, T-lenfositlerinin proliferasyonunu arttırır; ayrıca ateş artışı yanında, fibroblast proliferasyonu, karaciğer hücrelerinde akut faz proteini salgılanması, kondrositler ve fibroblastlar tarafından prostaglandin ve kollajenaz salgılanması ve kırıkta ve kemik rezorbsiyonunun artması gibi etkiler de oluşturur. Bütün bu otokoit maddelerin önemli iltihap mediatörleri olduğu ileri sürölmektedir (3).

Aktive edilmiş monositler/makrofajlar ve fibroblastlar İL-1'den başka, İL-6, koloni stimöle edici faktör-1 (CSF-1), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (İFN- γ) gibi diğler proinflatuvar sitokinleri de salgırlarlar.

Antiinflatuvar analjeziklerin monositler/makrofajlarda, İL-1 ve İL-6 üretimini ve salgılanmasını inhibe etmelerine ilave olarak, eklemlerde bir inflamasyon nedeni olarak görölen İL-6 üretiminin artışına sebep olan İL-1, TNF- α ve İFN- γ 'yı da inhibe ettikleri bildirilmiştir (3).

***Nötrofil Lökositlerin (PMNL) Çeşitli Uyarılar Tarafından Aktivasyonunun İnhibisyonu**

PG'ler, HPETE, HETE, LTB₄ ve tromboksan-A₂, PMNL, monosit ve makrofajları aktive ederek inflamasyon odağına çekerler. Bu yapılar akut inflamasyon reaksiyonunun oluşmasında rol oynayan en önemli hücrelerdir. Aktive edilen PMNL'ler, marjinasyon adı verilen damar yüzeyine yapışmayı gerçekleştirip endotel yüzeyi boyunca yayılırlar ve endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinden iltihaplı alana geçmek üzere damar dışına çıkarlar (emigrasyon) (3).

Antiinflamatuvar ilaçlar, iltihaba yol açan etkenler tarafından nötrofil lökositlerin aktive edilmesini ve ona eşlik eden olayları doza bağımlı bir şekilde önlerler, oluşmuşsa inhibe ederler (3).

*** Aktif Oksijen Radikallerinin Bağlanması**

Araşidonik asidin siklikendoperoksitleri olan PGG₂'nin PGH₂'ye dönüşümü sırasında ve araşidonik asitten lipooksijenaz aracılığıyla lipid peroksitlerin oluşumu sırasında aktif oksijen radikali olan süper oksit anyonu (O₂⁻) ve serbest hidroksil radikali meydana gelir. Bu iki anyon da inflamasyon olayının oluşmasında oksidan özellik gösterirler. Aktif oksijen radikalleri hücrede inflamasyon olmadığı durumlarda da oluşur, fakat süperoksit dismutaz gibi enzimlerle hemen inaktive edilerek ortamdan uzaklaştırılırlar. Salisilatlar, indometazin, fenilbutazon, diklofenak, meklofenamat, sülindak ve azopropazon gibi bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri inflamasyonlu dokuda bu radikallerin oluşmasını inhibe etmeleri ve/veya oluşanları bağlayarak inaktive etmeleri ile olur (3).

*** Lizozom Membranlarının Stabilizasyonu**

Romatoit artritli hastalarda, damar endotelinden sızan PMNL'ler sinovial sıvı ve kıkırdakların yüzeylerine bol miktarda toplanır. Bunlar prostaglandinler, lökotrienler ve aktif oksijen radikallerinin yanı sıra, çeşitli lizozomal enzimleri (kollajenaz, proteoglikonaz, elastaz, katepsinler gibi) salıverirler. Bu enzimler iltihap oluşturuca (proinflamatuvar) etki gösterirler. Antiinflamatuvar ilaçlar lizozom membranlarını yüksek konsantrasyonlarda stabilize ederek proinflamatuvar etkili lizozomal enzimlerin salıverilmesini inhibe ederler (3).

Sonuç olarak; inflamasyon oluşumunda çok sayıda endojen maddenin rol oynaması nedeniyle antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla tek bir varsayım yürütülememekte ve bu nedenle araştırma grupları günümüzde de çalışmalarına halen devam etmektedirler (Tablo 2.4.1) (3).

Tablo 2.4.1. İnflamasyonda rol alan mediatörler

Mediyatör	Bulunduğu yer/oluşumu	Biyolojik aktivitesi
Histamin	Bazofilik granülositler ve mast hücrelerinde depolanır	Damar permeabilitesini artırır, vazodilatör etki, bronşiyal kontraksiyon
Bradikinin	Kininojen hidrolizi ile	Histamin benzeri kan koagülasyon faktörleri aktivasyonu, klasik komplekasyon yolağına etkin
Prostaglandin-E ₂	Makrofajlar	Vazodilatör, histamin ve lökotrien B ₄ 'ün etkisini güçlendirir, katabolik etkili
Lökotrien-D ₄ , E ₄	Eozinofilik ve bazofilik granülositler, makrofajlar, mast hücreleri	Uzun süreli damar permeabilitesini artırıcı etkili, bronkospazm
Lökotrien-B ₄	Eozinofilik ve bazofilik granülositler, makrofajlar, mast hücreleri	Eozinofilik ve bazofilik granülositler ve bunlar gibi makrofajlar üzerine kemotaktik etkili
Platalet Aktivasyon Faktörleri (PAF)	Eozinofilik, bazofilik, nötrofilik granülositler, makrofajlar, trombositler	Damar permeabilitesini arttırmalar, bazofiller ve nötrofillerin aktivasyonu, kuvvetli bronkokonstrüksiyon
Komplement faktörler C3a ve C5a	Komplement sistem	Mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin benzeri etki
Lizozomal enzimler	Eozinofilik ve nötrofilik granülositler, makrofajlar, mast hücreleri	Bakterisit etki
Oksijen üzerine etkili türevler	Eozinofilik ve nötrofilik	Sitotoksik etki

2.5. Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivite Tayin Yöntemleri

Analjezik ve antiinflamatuvar etkiler çok çeşitli hümoral etkilerin beraber yürüdüğü, yapısı günümüzde tam olarak aydınlatılamayan bir seri olaydan ibarettir. Dolayısıyla, araştırmacılar analjezik ve antiinflamatuvar etkileri araştırmada kullanılabilecek çeşitli deneysel yöntemlerin tasarımını yapmışlardır. Önceleri her ne kadar her iki etkinin birlikte araştırılabildiği kombine yöntemler düşünülmüşse de, daha sonra bağımsız modeller tasarlanmıştır.

Bu modellerden en yaygın kullanılanı, bileşiklerin sıçan pençe tabanında inflamatuvar cevap oluşturmaya dayanan pençe ödemi yöntemidir (187-189). Bu yöntemde bileşik, sıçan pençesinin plantar (iç) yüzüne enjekte edilir. Ağrı yapıcı etki, pençeye basınç uygulanarak ölçülürken; inflamatuvar etki pençenin kesilerek ağırlığının veya civalı galvanometre kullanılarak ödem hacminin ölçülmesi esasına dayanır (188, 189, 190). Diğer bir yöntemde, farelerde intraperitoneyel bölgeye bradikinin verilerek abdominal kasılmalar oluşturulmakta ve bileşiklerin bu kasılma sayısında neden olduğu azalmanın ölçülmesi esasına dayanmaktadır. İnflamatuvar etki ise plazma proteinlerine bağlanma özelliğine sahip boyar maddelerin intravenöz olarak verilmesi ve bu maddelerin inflamasyon bölgesinde biriken miktarının ölçülmesi esasına dayanır (191).

Diğer bir yöntemde, sıçan ve kobayların sırt ve yanak bölgelerine hava enjeksiyonu yapılarak inflamasyon oluşturulur. Takiben verilen bileşiklerin damar endoteli ve düz kas dokusu üzerindeki etkileri incelenir. Benzer model farelerde denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (192, 193).

Çalışmamızda sentezlenen maddelerin antiinflamatuvar etkilerinin tayini için ‘farelerde karagenin ile oluşturulan arka pençe ödemi testi’ uygulanmış ve bu bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri flurbiprofen standart alınarak değerlendirilmiştir. Pençe ödemi oluşturulan testlerde inflamasyon oluşturuca olarak bira mayası, formaldehit, dekstran, yumurta albumini, histamin, bradikinin ve karagenin gibi maddeler kullanılmaktadır (190, 191, 193, 194). Bu maddelerden karagenin en yaygın tercih edilenidir. Çünkü, hemen hemen klinikte kullanılan tüm antiromatizmal maddeler karageninle oluşturulan inflamasyonu inhibe etmektedirler. Karagenin kullanılmasının diğer avantajları, ilaçların toksik olmayan tek doz uygulamasında oluşturulan ödemin giderilebilmesinde etkili olmaları, karageninin

uygulandığı bölgede lokal inflamasyon yaratırken sistemik etkiye sebep olmaması, tek doz subkütan enjeksiyonuyla inflamasyon yaratılabilirken buna oluşan cevabın antijenik olmaması olarak sıralanabilir.

Kullanılan yöntem; duyarlılık, kolaylık ve sonuçların çabuk alınması ve değerlendirilmesi gibi üstünlükleri nedeniyle antiinflamatuvar etki ön tarama çalışmalarında oldukça yaygın kullanılmaktadır. Yöntemin dezavantajları ise pençe hacminin küçük olması nedeniyle dozlamamanın homojen yapılamaması ve oluşturulan inflamasyonun ölçümünde güçlüklerle karşılaşılması olarak sıralanabilir.

Çalışmamızda sentezlenen maddelerin analjezik etkilerinin tayini için farelere intraperitoneyal olarak p-benzokinon enjekte edilmiş ve belirli bir zaman sürecinde karın bölgesinde oluşan kasılma sayısındaki değişiklik izlenmiştir. “Writhing testi” olarak bilinen bu yöntem analjezikler için spesifik bir test değildir. Adrenerjik blokörler, antihistaminik, kas gevşetici, monoamin oksidaz inhibitörü ve nöroleptik bileşiklerle de pozitif sonuç vermektedir. Bununla birlikte tüm analjezik bileşikler abdominal kasılmaları inhibe etmekte ve bu nedenle writhing testi farmakodinamik özellikleri bilinmeyen bileşiklerin analjezik etki taramalarında kullanılabilir. Writhing testi spesifik bir test olmamasına rağmen yüksek duyarlılığı, uygulama kolaylığı ve iyi sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilen bir testtir (195).

2.6. Flurbiprofen

Başlangıç maddesi olarak kullanılan flurbiprofen kollejen ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe eden nonsteroidal antiinflamatuvar bir bileşiktir (196). Flurbiprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik olarak kullanılmakla birlikte özellikle ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi akut ve uzun süreli semptomatik tedavilerde de kullanılmaktadır (197).

Prostaglandin sentezinde inhibitör olarak rol almakta olup, hem COX-1 hem de COX-2’yi inhibe etmektedir. Dolayısıyla NSAİİ’nin çoğunda görülen gastrointestinal, renal, hematolojik yan etkiler flurbiprofende de görülmektedir.

Bayly ve diğ. (198), flurbiprofenin yan etkilerini ortadan kaldırmak için moleküler modelleme yöntemiyle bir grup bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerden 2-(2-fluoro-3’,5’-dietoksi-4-bifenil)propiyonik asit, 2-(3’5’-dietoksi-4-bifenil)propiyonik asit ve 2-[4-(2-metilindol-6-il)fenil]propiyonik asit standart bileşik DuP-697’e göre COX-2 enzimine karşı yüksek selektivite göstermişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullandığımız flurbiprofen Sanovel İlaç San. A.Ş. (Maslak İstanbul) firmasından temin edilmiştir. Kullanılan diğer kimyasal maddeler Aldrich ve Merck firmalarının ürünüdür.

3.1.2. Sentez Yöntemleri

N-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimit (E1)

22 mmol flurbiprofen ve 28 mmol N-hidroksisüksinimitin kuru tetrahidrofuran içerisindeki çözeltisi 0 °C'ye kadar soğutulmuş ve 28 mmol disiklokarbodiimit yavaş yavaş eklenerek iki saat boyunca karıştırıldıktan sonra, bir gece +4 °C'de bekletilmiştir. Çöken disikloheksilüre süzülerek ayrıldıktan sonra tetrahidrofuran uçurularak elde edilen ham ürün dietileterde çöktürülerek, dioksan-su'dan kristallendirilmiştir.

1-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazit (E2)

10 mmol N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimit tetrahidrofuranda çözülerek, dimetilsülfoksitte çözülen 11 mmol tiyosemikarbazit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmış, reaksiyonun sonlanması ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon 1 gece buzdolabında bekletildikten sonra çöken kristaller süzülerek uzaklaştırılmıştır. Daha sonra tetrahidrofuran uçurularak kalan dimetilsülfoksitli kısma buzlu su ilave edilmiş ve çöken katı etanolle kristallendirilerek söz konusu bileşik elde edilmiştir.

3-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon (E3)

6 mmol 1-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazite 50 ml % 10'luk potasyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek altı saat ısıtılmıştır. Bu süre sonunda karışım soğutularak derişik hidroklorik asitle pH=3'e ayarlandıktan sonra çöken madde, dioksan-su karışımıyla kristallendirilerek 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon elde edilmiştir.

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(Süstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3a-E3v)

4 mmol 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon, 4 mmol süstitüe ve/veya nonsüstitüe benzaldehit, 4 mmol kloroasetik asit, 4 mmol susuz sodyum asetat, 6 ml asetik anhidrit ve 8 ml asetik asit ilavesinden sonra geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılmış ve reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya dökülmüştür. Oluşan çökelek süzülüp bol su ile yıkandıktan sonra uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

3.1.3. Erime Derecesi Tayinleri

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

3.1.4. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Plaklar: Kieselgel-HF²⁵⁴ ile 0.25 mm kalınlığında kaplanmış kromatografi plakları kullanılmıştır. Örnekler 1.5 cm aralıklarla 6-8 mm çapında leke olacak şekilde tatbik edilmiş ve kurutulduktan sonra uygun solvanlarla sürüklenmiştir.

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

S1 : Benzen

S2 : n-Hekzan: Etil asetat (75:25)

S3 : Kloroform: Metanol (90:10)

S4 : Benzen: Etil asetat (50:50)

S5 : n-Hekzan: Etil asetat (70:30)

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

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

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 356 nm) ve ayrıca aşağıda verilen belirteçlerden yararlanılmıştır:

İyot Buharı (199)

İyot buharı ile doyurulmuş kapalı bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharı ile 5-10 dakika teması sağlanır.

Dragendorff Belirteci (200)

Çözelti I: 0.86 g bizmut bazik nitratın 10 ml asetik asit ve 40 ml sudaki çözeltisi.

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

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

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

Alkali Potasyum Permanganat (201)

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

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

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

3.1.5. Spektrometrik Kontroller

UV Spektrumları

Bileşiklerin UV spektrumları metanoldeki yaklaşık 10^{-5} M çözeltilerinde 1 cm'lik kuartz küvetlerde, 200–450 nm arasında, *Agilent 8453 UV-Visible* spektrofotometresinde alınmıştır.

IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, yaklaşık % 1 madde içeren, potasyum bromür (Merck) (uzun süreli 110°C etüvde kurutulmuş) ile 10 ton/cm² basınçta hazırlanmış transparan tabletler kullanılarak *Perkin Elmer FT-IR* spektrofotometresinde 400–4000 cm⁻¹ alınıp, spektrumlar dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirilmiştir.

¹H-NMR Spektrumları

Bileşiklerden **E1**, **E2**, **E3**, **E3b**, **E3c**'nin spektrumları dimetilsülfoksit-d₆ (DMSO-d₆) (Merck) ve diğerlerinin spektrumları kloroform (CDCl₃) (Merck) içerisinde Bayerische Julius-Maximilians Üniversitesi, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie Würzburg-Almanya'da ve Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi'nde *Brucker 400 MHz FT-NMR* spektrometresinde alınıp, spektrumlar δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

¹³C-NMR Spektrumları

Bileşiklerden **E3b**, **E3c**, **E3v**'nin ¹³C-NMR spektrumları DMSO-d₆ (Merck), **E3d**, **E3f-E3h**, **E3j-E3v**'nin ¹³C-NMR spektrumları ise CDCl₃ (Merck) içerisinde Bayerische Julius-Maximilians Üniversitesi, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Würzburg-Almanya'da *Brucker 400 MHz FT-NMR* spektrometresinde alınıp, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, Fakültemiz Bölümler Arası Araştırma (BAA) Laboratuvarında *Scientific Instrument Service (SIS) HPP7-M Direct Insertion Probe spektrometrede, Agilent 5973 Network Mass Selective Detector Electron Impact (EI)* dedektör kullanılarak alındı.

Eleman Analizleri

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu Enstrümental Analiz Laboratuvarında (ATAL) *Leco CHNS-932* cihazı kullanılarak yaptırılmıştır. Değerler $\pm$ % 0.5 olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

3.2.1. Materyal

Sentezi yapılan tüm bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri karagenin ile oluşturulan arka ayak pençe ödemi testi ile incelenmiştir. Deneyde kullanılan 20 $\pm$ 5 gram ağırlığındaki erkek Swiss albino fareler deneyden en az 2 gün önce laboratuvara getirilmiş ve standart pellet diyeti ile beslenerek çevre şartlarına

alışmaları sağlanmıştır. Deneyden bir gün önce yiyecekleri kesilmiş; ancak içtikleri su serbest bırakılmıştır.

Farelerin arka ayaklarında oluşturulan ödemi ölçmek için *Ozaki Co (Tokyo-Japan)*, *Dial Thickness Gauge* mikrometrik kompas kullanılmıştır. Her bileşik 100 mg/kg dozda % 0.5 karboksimetilselüloz çözeltisi içerisinde süspanse edildikten sonra, farelere oral (*per os*) olarak gastrik gavaj aracılığı ile verilmiştir. Kontrol gruplarına ise vehikül olarak sadece karboksimetilselüloz verilmiştir.

3.2.2. Yöntem

Antiinflamatuvar Aktivite

Karagenin ile oluşturulan arka ayak ödemi testi

Farelere test numuneleri ve referans olarak kullanılan flurbiprofen (100 mg/kg) oral yolla uygulandıktan 1 saat sonra, ödem oluşturmak amacıyla, hayvanların sağ arka ayaklarının subplantar dokularına 25 µl karagenin süspansiyonu (Carrageenan, Sigma Co., No:C-1013) (50 mg'ı 2.5 ml serum fizyolojik içerisinde süspanse edilmiş) enjekte edilmiştir. Hayvanların sol arka ayaklarının subplantar dokusuna ise kontrol amacıyla 25 µl serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilmiştir. Ödem oluşumundan itibaren 90 dakika ara ile her iki ayak kalınlıkları mikrometrik kompas yardımıyla ölçülerek aralarındaki şişme farkı ödem miktarları olarak kaydedilmiştir. Test numuneleri ve kontrol grubu hayvanlar ile elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bileşiklerin % inhibisyon değerleri şu formülle hesaplanır:

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

n = Kontrol hayvanlarının pençelerindeki ödem miktarı

n' = İlaçlı hayvanların pençelerindeki ödem miktarı

Referans madde olarak flurbiprofen (100 mg/kg) kullanılmıştır. Gruplardaki denek sayısı 6'dır.

Analjezik Aktivite

p-Benzokinon ile oluşturulan ağrı testi

Test maddeleri veya referans madde flurbiprofen (100 mg/kg) oral yolla uygulandıktan 1 saat sonra, farelerde ağrı oluşturmak amacıyla distile suda çözölmüş

% 2.5'luk p-benzokinon (Merck, Art. No. S 31445 028) çözeltisi 0.1 ml/10 g dozda intraperitoneyel yolla enjekte edilmiştir. p-Benzokinon uygulamasından 5 dakika sonra başlanarak 15 dakika süresince her hayvandaki writhing refleksi (kasılma) oluşumu sayılmış ve refleks oluşumundaki inhibisyon istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bileşiklerin % analjezik etkileri şu formülle hesaplanır:

$$\% \text{ Analjezik etki} = [(n-n') / n] \cdot 100$$

n = Kontrol hayvanlarındaki kasılma sayısı

n' = İlaçlı hayvanlardaki kasılma sayısı

Analjezik aktivite çalışmalarında deney, 100 mg/kg doz taramasında % 30'dan daha fazla analjezik etki gösteren bileşikler için iki ilave dozda (50 ve 200 mg/kg) tekrarlanmıştır.

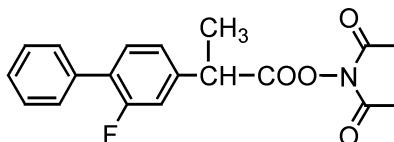
Gastrik Ülserojenik Etki

Analjezik etki tayininde hayvanlara madde uygulandıktan 3 saat sonra fareler eter anestezisi altında öldürülmüş ve mideleri çıkartılarak lup altında herhangi bir gastrik lezyonun olup olmadığı incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Fizikokimyasal Özellikleri

N-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimit (E1)



5.36 g (22 mmol) flurbiprofen, 3.25 g (28 mmol) N-hidroksisüksinimit ve 5.9 g (28 mmol) disikloheksilkarboksidiimitten hareketle genel yöntemle elde edilip, dietileterde çöktürülerek, dioksan-su'dan kristallendirilmiştir. Verim % 88.24

Beyaz renkte kristalize bir madde olup erime derecesi 91-93 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanol ve kloroformda zor; aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S1, S2, S3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.12, 0.46, 0.9'dur. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al_kali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, λ_{max} 202 (log ϵ : 7.1) ve 246 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3063 (C-H gerilim, aromatik), 3004-2950 (C-H gerilim, alifatik), 1809 (C=O gerilim, ester), 1743 (C=O gerilim, amit), 1484 (C=C gerilim, aromatik), 1208 (C-O gerilim, ester), 921, 857, 767, 699 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

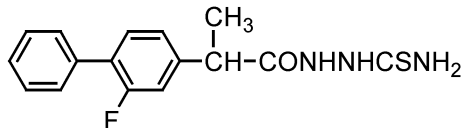
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ 1.6 (3H; d; CH-CH₃), 2.43-2.79 (4H; m; CO-CH₂-CH₂-CO), 4.39 (1H; q; CH₃-CH), 7.30-7.6 ppm'de (8H; m; aromatik H) pikleri gözlenmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 341 (M^+), 199 (% 100) ($C_{14}H_{12}F$), 184 ($C_{13}H_9F$), pikleri görülmektedir.

Analiz: $C_{19}H_{16}FNO_4$ M.A.: 341.33

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	66.86	4.72	4.10
Bulunan:	66.56	4.45	3.89

1-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazit (E2)



3.478 g (10 mmol) N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimit ve 1.001 g (11 mmol) tiyosemikarbazitten hareketle genel yöntemle elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 70.83

Beyaz renkte kristalize bir madde olup erime derecesi 201-202 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzan, toluen, benzende çözünmez; etanol, metanol, kloroformda zor; aseton, dioksan ve dimetilsulfoksitte kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S2, S3, S4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.61, 0.73'tür. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, λ_{max} MeOH 202 (log ϵ : 7.2) ve 247 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3287 (N-H gerilim), 3110 (C-H gerilim, aromatik), 2934-2851 (C-H gerilim, alifatik), 1650 (C=O gerilim, amit), 1573 (N-H, bükülme), 1483 (C=C gerilim, aromatik), 1206 (C=S gerilim), 920, 764, 693 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

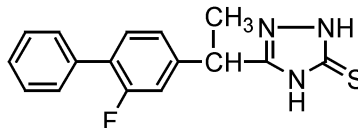
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3) δ 1.42 (3H; d; CH-CH_3), 2.58 (3H; s; NH-NH-CS-NH_2), 3.70 (1H; q; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 7.25-7.55 (8H; m; aromatik H), 7.90, 9.20, 10.00 ppm'de (1H; s; NHNHCSNH) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 317 (M^+), 301 ($\text{M}^+ \text{-NH}_2$), 283 [$\text{M}^+ \text{-(CH}_3\text{+F)}$], 257 ($\text{M}^+ \text{-CSNH}_2$), 227 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FCO}$), 199 (% 100) ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$) pikleri görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{OS}$ M.A.: 317.38

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	60.55	5.08	13.24	10.10
Bulunan:	60.63	5.10	13.35	9.75

3-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon (E3)



1.902 g (6 mmol) N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, dioksan-su solvan sisteminde kristallendirilmiştir. Verim % 82.19

Beyaz renkte kristalize bir madde olup erime derecesi 257-258 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzan, toluen, benzende çözünmez; etanol, metanol, kloroformda zor; aseton, dioksan ve dimetilsülfoksitte kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S1, S5, S4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.15, 0.59, 0.87'dir. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

MeOH

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}$ 202 (log ϵ : 7.1) ve 252 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3250 (N-H gerilim), 3050 (C-H gerilim, aromatik), 2981 (C-H gerilim, alifatik), 1590 (C=N), 1485 (C=C gerilim), 1206 (C=S), 918, 845, 768, 696 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.66 (3H; d; CH-CH_3), 4.14 (1H; q; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 7.14-7.77 (8H ; m; aromatik H) pikleri görülmektedir. Halkada azot atomları üzerinde bulunan protonlar (1H; s; C-NH) muhtemelen döteryum değişmesi sonucu spektrumda tespit edilememiştir.

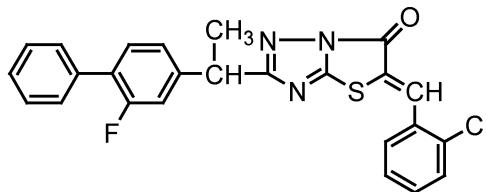
Kütle spektrumunda m/z 299 (M^+) (% 100), 284 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 267 ($\text{M}^+ - \text{S}$), 210 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2\text{N}_2\text{S} + \text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), pikleri görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{S}$

M.A.: 299.37

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	64,19	4,71	14,04	10,71
Bulunan:	64,16	5,10	13,77	10,33

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(2-klorobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3a)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.562 g (4 mmol) 2-klorobenzaldehitten hareketle genel yöntemle elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 66.85

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 141-142 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.54, 0.91'dir. UV ışıktaki, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al_kali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

MeOH

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}$ 202 (log ϵ : 7.1) ve 246 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3069 (C-H gerilim, aromatik), 2979-2934 (C-H gerilim, alifatik), 1750 (C=O gerilim, laktam), 1601 (C=N gerilim), 1507 (C=C gerilim, aromatik), 914, 763, 694 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

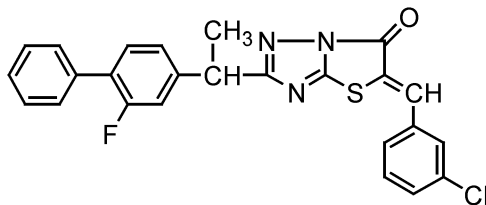
^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3) δ 1.8 (3H; d; CH-CH_3), 4.38 (1H; q; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 7.17-7.63 (12H; m; aromatik H) ve 8.56 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 461 (M^+) (% 100), 446 ($\text{M}^+ \text{-CH}_3$), 426 ($\text{M}^+ \text{-Cl}$), 418 [$\text{M}^+ \text{-(CH}_3 \text{+CO)}$], 383 [$\text{M}^+ \text{-(Cl+CH}_3 \text{+CO)}$], 297 ($\text{M}^+ \text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH=C-CO}$), 265 ($\text{M}^+ \text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO}$), 250 [$\text{M}^+ \text{-(ClC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO+CH}_3$)], 210 [$\text{M}^+ \text{-(C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2\text{OS+CH}_3$)], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 168 ($\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{OS}$ M.A.: 461.94

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	65.00	3.71	9.10	6.94
Bulunan:	64.47	3.51	8.93	6.56

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(3-klorobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3b)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.562 g (4 mmol) 3-klorobenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 68.46

Açık sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 150-151 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.62, 0.91'dir. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 7.1) ve 247 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3023 (C-H gerilim, aromatik), 2983-2933 (C-H gerilim, alifatik), 1733 (C=O gerilim, laktam), 1607 (C=N gerilim), 1508 (C=C gerilim, aromatik), 914, 867, 829, 723, 693 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6) δ 1.70 (3H; d; CH- $\underline{\text{CH}_3}$), 4.14 (1H; q; CH_3 - $\underline{\text{CH}}$), 7.09-7.48 (12H; m; aromatik H) ve 8.04 ppm'de (1H, s, Ar- $\underline{\text{CH}}$) pikleri görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6) δ 19.48 (CH_3), 40.05 (CH), 114.89-130.66 (Ar), 138.63 (=CH), 143.16 (S-C=), 155.54 (NH=C-N), 159.60 (N=C-S), 175.57 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

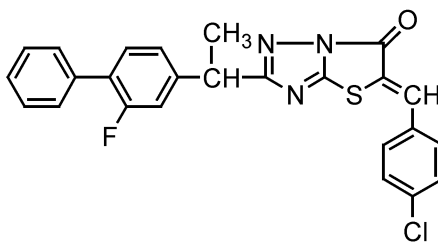
Kütle spektrumunda m/z 461 (M^+) (% 100), 446 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 418 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{CO})$], 383 [$\text{M}^+ - (\text{Cl} + \text{CH}_3 + \text{CO})$], 297 ($\text{M}^+ - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+ - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+ - (\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO} + \text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+ - (\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2\text{OS})$]

+CH₃], 199 (C₁₄H₁₂F), 184 (C₁₃H₉F), 168 (ClC₆H₄CH=CS), 133 (C₆H₄CH=CS), 89 (C₆H₄CH) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: C₂₅H₁₇ClFN₃OS M.A.: 461.94

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	65.00	3.71	9.10	6.94
Bulunan:	65.10	3.56	9.08	6.48

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(4-klorobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3c)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.562 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 59.84

Açık sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 160-162 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, etilasetat, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.64, 0.91'dir. UV ışıktaki, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al₂O₃ kalı potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, ^{MeOH}λ_{max} 202 (log ε: 7.0) ve 248 nm'de (log ε: 7.1) dir.

IR spektrumunda, 3030 (C-H gerilim, aromatik), 2979-2931 (C-H gerilim, alifatik), 1734 (C=O gerilim, laktam), 1605 (C=N gerilim), 1506 (C=C gerilim, aromatik), 907, 812, 760, 691 cm⁻¹ (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆) δ 1.77 (3H; d; CH-CH₃), 4.35 (1H; q; CH₃-CH), 7.14-7.48 (12H; m; aromatik H) ve 8.13 ppm'de (1H, s, AR-CH) pikleri görülmektedir.

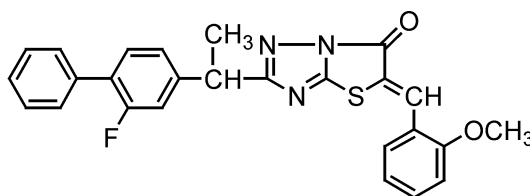
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ 19.51 (CH_3), 40.10 (CH), 113.28-130.79 (Ar), 139.01 ($=\text{CH}$), 143.28 ($\text{S}-\text{C}=\text{O}$), 155.78 ($\text{NH}=\text{C}-\text{N}$), 160.79 ($\text{N}=\text{C}-\text{S}$), 175.61 ppm'de ($\text{C}=\text{O}$) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 461 (M^+) (% 100), 446 (M^+-CH_3), 418 [$\text{M}^+-(\text{CH}_3+\text{CO})$], 383 [$\text{M}^+-(\text{Cl}+\text{CH}_3+\text{CO})$], 297 ($\text{M}^+-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+-(\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}+\text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+-(\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2\text{OS}+\text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 168 ($\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{OS}$ M.A.: 461.94

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	65.00	3.71	9.10	6.94
Bulunan:	65.60	3.92	8.95	6.72

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(2-metoksibenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3d)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.545 g (4 mmol) 2-metoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 61.24

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 150-151 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, etilasetat, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.50, 0.91'dir. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al_kali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, λ_{max} 203 (log ϵ : 7.1) ve 243 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3030 ($\text{C}-\text{H}$ gerilim, aromatik), 2972-2928 ($\text{C}-\text{H}$ gerilim, alifatik), 1738 ($\text{C}=\text{O}$ gerilim, laktam), 1593 ($\text{C}=\text{N}$ gerilim), 1511 ($\text{C}=\text{C}$ gerilim,

aromatik), 1174 (C-O gerilim), 919, 817, 762, 718, 699 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.70 (3H; d; CH-CH_3), 3.85 (3H; s; Ar-OCH_3), 4.30 (1H; q; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 7.09-7.45 (12H; m; aromatik H) ve 8.49 ppm'de (1H, s, Ar-CH) pikleri görülmektedir.

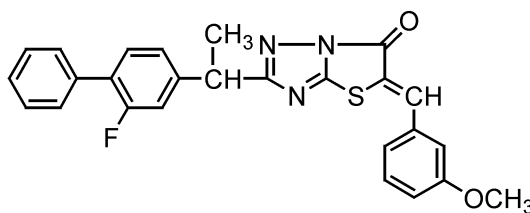
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.75 (CH_3), 39.98 (CH), 55.54 (OCH_3), 111.43-130.33 (Ar), 136.91 ($=\text{CH}$), 143.61 (S-C=), 156.53 (NH=C-N), 158.90 (N=C-S), 175.30 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 457 (M^+) (% 100), 442 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 426 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 414 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{CO})$], 383 [$\text{M}^+ - (\text{OCH}_3 + \text{CH}_3 + \text{CO})$], 297 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=C-CO}$), 265 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO}$), 250 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO} + \text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+ - (\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 164 ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ M.A.: 457.52

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	68.25	4.41	9.18	7.01
Bulunan:	68.17	4.28	9.05	6.74

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(3-metoksibenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3e)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.545 g (4 mmol) 3-metoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 51.26

Beyaz renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 139-142 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.53, 0.91'dir. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu,

alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, λ_{max} 203 (log ϵ : 7.0) ve 245 nm'de (log ϵ : 7.1) dir.

IR spektrumunda, 3056 (C-H gerilim, aromatik), 2982-2936 (C-H gerilim, alifatik), 1755 (C=O gerilim, laktam), 1595 (C=N gerilim), 1510 (C=C gerilim, aromatik), 1171 (C-O gerilim), 917, 871, 830, 764, 695 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

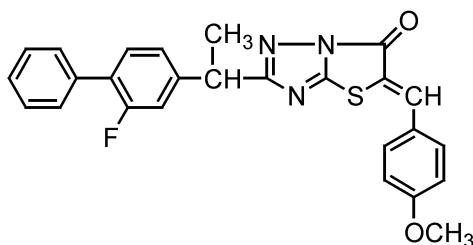
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3) δ 1.70 (3H; d; CH-CH_3), 3.73 (3H; s; Ar-OCH_3), 4.25 (1H; q; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 6.79-7.48 (12H; m; aromatik H) ve 7.50 ppm'de (1H, s, Ar-CH) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 457 (M^+) (% 100), 442 ($\text{M}^+ \text{-CH}_3$), 426 ($\text{M}^+ \text{-OCH}_3$), 414 [$\text{M}^+ \text{-(CH}_3\text{+CO)}$], 297 ($\text{M}^+ \text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=C-CO}$), 265 ($\text{M}^+ \text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO}$), 250 [$\text{M}^+ \text{-(CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO+CH}_3\text{)}$], 210 [$\text{M}^+ \text{-(C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S+CH}_3\text{)}$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 164 ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ M.A.: 457.52

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	68.25	4.41	9.18	7.01
Bulunan:	68.67	4.22	9.15	6.64

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(4-metoksibenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3f)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.545 g (4 mmol) 3-metoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 59.46

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 164-166 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, etilasetat, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.06, 0.47, 0.91'dir. UV ışıktta, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

MeOH

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}$ 202 (log ϵ : 7.1) ve 243 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3030 (C-H gerilim, aromatik), 2981-2931 (C-H gerilim, alifatik), 1724 (C=O gerilim, laktam), 1596 (C=N gerilim), 1513 (C=C gerilim, aromatik), 1181 (C-O gerilim), 913, 871, 826, 762, 730, 695 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.72 (3H; d; CH-CH_3), 3.85 (3H; s; Ar-OCH_3), 4.30 (1H; q; CH-CH_3), 6.94-7.49 (12H; m; aromatik H) ve 8.08 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

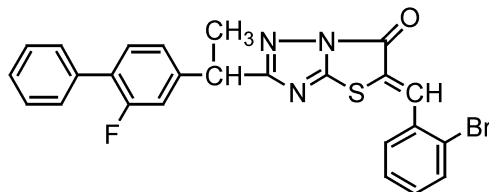
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.79 (CH_3), 40.05 (CH), 55.63 (OCH_3), 115.2-130.1 (Ar), 140.74 ($=\text{CH}$), 143.71 (S-C=), 156.58 (NH=C-N), 159.96 (N=C-S), 175.41 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 457 (M^+) (% 100), 442 (M^+-CH_3), 426 (M^+-OCH_3), 414 [$\text{M}^+- (\text{CH}_3+\text{CO})$], 297 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=C-CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO}$), 250 [$\text{M}^+- (\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO}+\text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+- (\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 164 ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ M.A.: 457.52

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	68.25	4.41	9.18	7.01
Bulunan:	68.57	3.98	9.07	6.83

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(2-bromobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3g)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.740 g (4 mmol) 2-bromobenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 72.47

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 144-145 °C'dir. Su, petrol eteri, heksanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, etilasetat, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.59, 0.91'dir. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al₂kali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

MeOH

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 7.2) ve 245 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3057 (C-H gerilim, aromatik), 2978-2935 (C-H gerilim, alifatik), 1740 (C=O gerilim, laktam), 1600 (C=N gerilim), 1507 (C=C gerilim, aromatik), 917, 877, 832, 759, 718, 698 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.70 (3H; d; CH-CH₃), 4.28 (1H; q; CH₃-CH), 7.09-7.66 (12H; m; aromatik H) ve 8.41 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

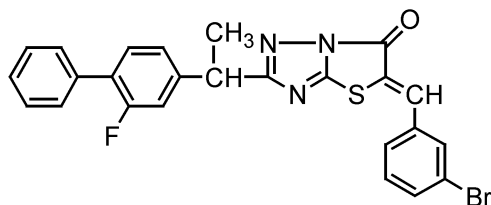
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.71 (CH₃), 40.05 (CH), 115.2-130.97 (Ar), 139.60 (=CH), 143.49 (S-C=), 158.56 (NH=C-N), 161.03 (N=C-S), 175.75 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 509 ($\text{M}^+ + 2$), 507 (M^+) (% 100), 494, 492 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 464 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{CO})$], 429, 427 ($\text{M}^+ - \text{Br}$), 383 [$\text{M}^+ - (\text{Br} + \text{CH}_3 + \text{CO})$], 297 ($\text{M}^+ - \text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+ - \text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+ - (\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO} + \text{CH}_3)$], 213 ($\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 210 [$\text{M}^+ - (\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrN}_2\text{OS} + \text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: C₂₅H₁₇BrFN₃OS M.A.: 506.39

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	59.30	3.38	8.30	6.33
Bulunan:	59.32	2.86	8.31	5.83

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(3-bromobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3h)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.740 g (4 mmol) 3-bromobenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 74.89

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 143-144 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.2, 0.63, 0.91'dir. UV ışıktaki, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al₂O₃ kalı potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

MeOH

UV spektrumunda, λ_{max} 202 (log ε: 7.1) ve 245 nm'de (log ε: 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3026 (C-H gerilim, aromatik), 2982-2932 (C-H gerilim, alifatik), 1734 (C=O gerilim, laktam), 1608 (C=N gerilim), 1508 (C=C gerilim, aromatik), 915, 867, 831, 780, 763, 723, 693 cm⁻¹ (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃) δ 1.80 (3H; d; CH-CH₃), 4.40 (1H; q; CH₃-CH), 7.19-7.73 (12H; m; aromatik H) ve 8.13 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

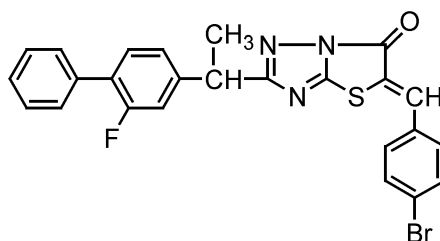
¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃) δ 19.70 (CH₃), 40.05 (CH), 115.21-130.99 (Ar), 138.78 (=CH), 143.45 (S-C=), 155.80 (NH=C-N), 161.02 (N=C-S), 175.92 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 509 ($M^{+}+2$), 507 (M^{+}) (% 100), 494, 492 ($M^{+}-CH_3$) 464 [$M^{+}-(CH_3+CO)$], 429, 427 ($M^{+}-Br$), 383 [$M^{+}-(Br+CH_3+CO)$], 297 ($M^{+}-BrC_6H_4CH=C-CO$), 265 ($M^{+}-BrC_6H_4CH=CS-CO$), 250 [$M^{+}-(BrC_6H_4CH=CS-CO+CH_3)$], 213 ($BrC_6H_4CH=CS$), 210 [$M^{+}-(C_{10}H_5BrN_2OS+CH_3)$], 199 ($C_{14}H_{12}F$), 184 ($C_{13}H_9F$), 133 ($C_6H_4CH=CS$), 89 (C_6H_4CH) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $C_{25}H_{17}BrFN_3OS$ M.A.: 506.39

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	59.30	3.38	8.30	6.33
Bulunan:	59.27	3.63	8.17	6.10

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(4-bromobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E31)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.740 g (4 mmol) 4-bromobenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, dioksan-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 85.62

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 159-162 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.25, 0.63, 0.93'tür. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al_kali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, λ_{max} 202 (log ϵ : 7.2) ve 237 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3055 (C-H gerilim, aromatik), 2969-2932 (C-H gerilim, alifatik), 1762 (C=O gerilim, laktam), 1582 (C=N gerilim), 1519 (C=C gerilim, aromatik), 911, 869, 811, 767, 699 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

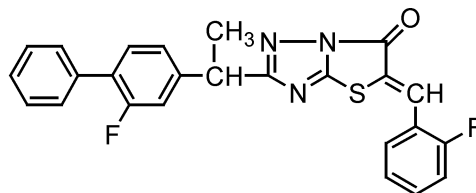
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3) δ 1.76 (3H; d; CH-CH_3), 4.30 (1H; q; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 7.10-7.68 (12H; m; aromatik H) ve 8.10 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 509 (M^++2), 507 (M^+) (% 100), 494, 492 (M^+-CH_3) 464 [$\text{M}^+-\text{(CH}_3+\text{CO)}$], 429, 427 (M^+-Br), 383 [$\text{M}^+-\text{(Br+CH}_3+\text{CO)}$], 297 ($\text{M}^+-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH=C-CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO}$), 250 [$\text{M}^+-\text{(BrC}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO+CH}_3\text{)}$], 213 ($\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 210 [$\text{M}^+-\text{(C}_{10}\text{H}_5\text{BrN}_2\text{OS+CH}_3\text{)}$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3\text{OS}$ M.A.: 506.39

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	59.30	3.38	8.30	6.33
Bulunan:	59.63	2.75	8.09	6.01

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(2-fluorobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3j)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.497 g (4 mmol) 2-fluorobenzaldehitten hareketle genel yönteme göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 67.83

Açık kahverengi renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 164-165 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.16, 0.55, 0.91'dir. UV ışıktaki, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al_kali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, λ_{max} 202 (log ϵ : 7.1) ve 248 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3031 (C-H gerilim, aromatik), 2995-2931 (C-H gerilim, alifatik), 1742 (C=O gerilim, laktam), 1613 (C=N gerilim), 1509 (C=C gerilim,

aromatik), 920, 881, 832, 764, 727, 695 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

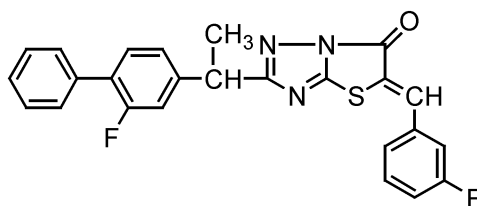
^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.70 (3H; d; $\text{CH}-\text{CH}_3$), 4.31 (1H; q; CH_3-CH), 7.10-7.55 (12H; m; aromatik H) ve 8.34 ppm'de (1H; s; $\text{Ar}-\text{CH}$) pikleri görülmektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.73 (CH_3), 40.03 (CH), 115.21-130.97 (Ar), 135.54 ($=\text{CH}$), 143.51 ($\text{S}-\text{C}=\text{O}$), 155.80 ($\text{NH}=\text{C}-\text{N}$), 161.03 ($\text{N}=\text{C}-\text{S}$), 175.79 ppm'de ($\text{C}=\text{O}$) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 445 (M^+) (% 100), 430 (M^+-CH_3), 402 [$\text{M}^+-(\text{CH}_3+\text{CO})$], 297 ($\text{M}^+-\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+-(\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}+\text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+-(\text{C}_{10}\text{H}_5\text{FN}_2\text{OS}+\text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 152 ($\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$	M.A.: 445.48			
	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	67.40	3.85	9.43	7.20
Bulunan:	67.32	3.62	9.39	7.56

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(3-fluorobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3k)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.497 g (4 mmol) 3-fluorobenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 58.29

Açık sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 147-148 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.6, 0.91'dir. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu,

alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 202 (log ϵ : 7.1) ve 247 nm'de (log ϵ : 7.2) dir.

IR spektrumunda, 3024 (C-H gerilim, aromatik), 2986-2938 (C-H gerilim, alifatik), 1731 (C=O gerilim, laktam), 1616 (C=N gerilim), 1503 (C=C gerilim, aromatik), 915, 867, 829, 776, 762, 723, 696 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.72 (3H; d; $\text{CH}-\text{CH}_3$), 4.30 (1H; q; CH_3-CH), 7.09-7.43 (12H; m; aromatik H) ve 8.07 ppm'de (1H; s; $\text{Ar}-\text{CH}$) pikleri görülmektedir.

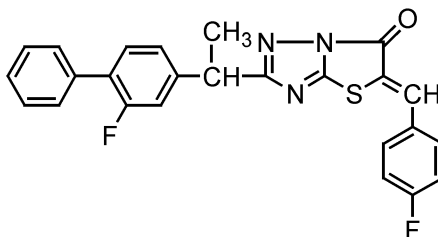
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.84 (CH_3), 40.17 (CH), 115.33-131.10 (Ar), 139.24 ($=\text{CH}$), 143.58 (S-C=), 156 (NH=C-N), 161.89 (N=C-S), 176.03 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 445 (M^+) (% 100), 430 (M^+-CH_3), 402 [$\text{M}^+-(\text{CH}_3+\text{CO})$], 297 ($\text{M}^+-\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+-(\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}+\text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+-(\text{C}_{10}\text{H}_5\text{FN}_2\text{OS}+\text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 152 ($\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir

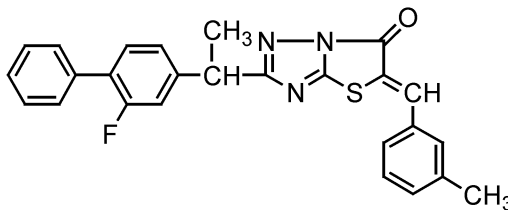
Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ M.A.: 445.48

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	67.40	3.85	9.43	7.20
Bulunan:	67.27	3.74	9.42	6.69

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(4-fluorobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3m)



2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(3-metilbenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3o)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.481 g (4 mmol) 3-metilbenzaldehyitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 70.81

Açık kahverengi renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 146-147 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.15, 0.64, 0.91'dir. UV ışıktaki, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}$ 202 (log ϵ : 7.3) ve 247 nm'de (log ϵ : 7.3) dir.

IR spektrumunda, 3024 (C-H gerilim, aromatik), 2973-2928 (C-H gerilim, alifatik), 1736 (C=O gerilim, laktam), 1603 (C=N gerilim), 1506 (C=C gerilim, aromatik), 918, 862, 829, 750, 694 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.72 (3H; d; CH-CH₃), 2.35 (3H; s; Ar-CH₃), 4.25 (1H; q; CH₃-CH), 7.10-7.43 (12H; m; aromatik H) ve 8.10 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.78 (CH₃), 21.42 (CH₃), 40.05 (CH), 115.22-130.99 (Ar), 139.51 (=CH), 143.62 (S-C=), 156.28 (NH=C-N), 161.02 (N=C-S), 175.64 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

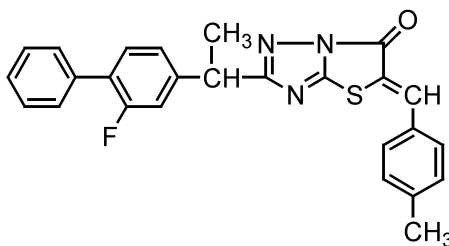
Kütle spektrumunda m/z 441 (M^+) (% 100), 426 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 411 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3$), 398 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{CO})$], 297 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO} + \text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+ - (\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS} + \text{CH}_3)$], 199

(C₁₄H₁₂F), 184 (C₁₃H₉F), 148 (CH₃C₆H₄CH=CS), 133 (C₆H₄CH=CS), 89 (C₆H₄CH) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: C₂₆H₂₀FN₃OS M.A.: 441.52

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	70.73	4.57	9.52	7.26
Bulunan:	70.76	4.69	9.40	6.99

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(4-metilbenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3p)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.481 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehyitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 71.99

Açık sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 160-161 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.13, 0.61, 0.91'dir. UV ışıktaki, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, al₂O₃ kalı potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, ^{MeOH}λ_{max} 202 (log ε: 7.4) ve 246 nm'de (log ε: 7.4) dir.

IR spektrumunda, 3031 (C-H gerilim, aromatik), 2976-2932 (C-H gerilim, alifatik), 1736 (C=O gerilim, laktam), 1593 (C=N gerilim), 1505 (C=C gerilim, aromatik), 920, 870, 810, 761, 723, 691 cm⁻¹ (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃) δ 1.72 (3H; d; CH-CH₃), 2.35 (3H; s; Ar-CH₃), 4.30 (1H; q; CH₃-CH), 7.09-7.45 (12H; m; aromatik H) ve 8.10 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

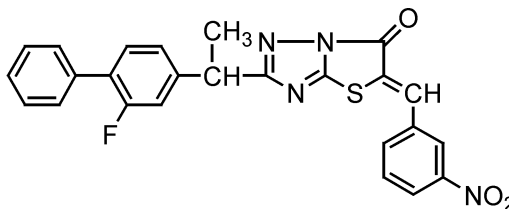
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.77 (CH_3), 21.75(CH_3), 40.04 (CH), 115.21-130.89 (Ar), 135.57 ($=\text{CH}$), 143.65 ($\text{S}-\text{C}=\text{O}$), 156.40 ($\text{NH}=\text{C}-\text{N}$), 161.02 ($\text{N}=\text{C}-\text{S}$), 175.58 ppm'de ($\text{C}=\text{O}$) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 441 (M^+) (% 100), 426 (M^+-CH_3), 411 (M^+-2CH_3), 398 [$\text{M}^+-\text{CH}_3+\text{CO}$], 297 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}+\text{CH}_3$], 210 [$\text{M}^+-\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}+\text{CH}_3$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 148 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{OS}$ M.A.: 441.52

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	70.73	4.57	9.52	7.26
Bulunan:	70.09	4.06	9.27	6.85

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(3-nitrobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3s)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.605 g (4 mmol) 3-nitrobenzaldehyitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 69.40

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 150-152 °C'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.46, 0.90'dır. UV ışıktaki λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda, λ_{max} 201 (log ϵ : 7.1) ve 247 nm'de (log ϵ : 7.3) dir.

IR spektrumunda, 3033 (C-H gerilim, aromatik), 2978-2932 (C-H gerilim, alifatik), 1747 (C=O gerilim, laktam), 1600 (C=N gerilim), 1517 (C=C gerilim, aromatik), 913, 867, 831, 761, 739, 694 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.72 (3H; d; CH-CH_3), 4.31 (1H; q; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 7.09-7.83 (12H; m; aromatik H) ve 8.15 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

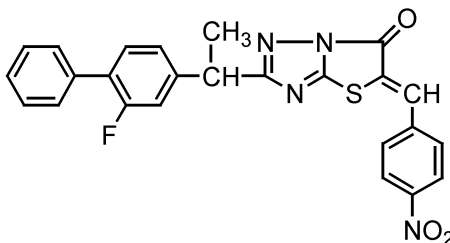
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 20.14 (CH_3), 40.51 (CH), 115.66-131.21 (Ar), 137.72 ($=\text{CH}$), 143.75 (S-C=), 155.89 (NH=C-N), 161.49 (N=C-S), 176.67 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 472 (M^+) (%100), 457 (M^+-CH_3), 426 (M^+-NO_2), 429 [$\text{M}^+-\text{(CH}_3+\text{CO)}$], 383 [$\text{M}^+-\text{(NO}_2+\text{CH}_3+\text{CO)}$], 297 ($\text{M}^+-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=C-CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO}$), 250 [$\text{M}^+-\text{(NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS-CO+CH}_3\text{)}$], 210 [$\text{M}^+-\text{(C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S+CH}_3\text{)}$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 179 ($\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ M.A.: 472.49

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	63.55	3.63	11.86	6.79
Bulunan:	63.36	3.13	11.85	6.55

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(4-nitrobenziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3t)



1.196 g (4 mmol) 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 0.605 g (4 mmol) 4-nitrobenzaldehyitten hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-su'dan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim % 73.51

Sarı renkte, kristalize bir madde olup erime derecesi 223-224 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. Su, petrol eteri, hekzanda çözünmez; etanol, metanolde zor; kloroform, aseton, toluen ve benzende kolay çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.52, 0.92'dir. UV ışıktta, λ 254 nm'de mor floresans verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile mor zeminde sarı renkli lekeler gözlenmiştir.

MeOH

UV spektrumunda, $\lambda_{\max}$ 202 (log ϵ : 7.2) ve 245 nm'de (log ϵ : 7.3) dir.

IR spektrumunda, 3024 (C-H gerilim, aromatik), 2930 (C-H gerilim, alifatik), 1745 (C=O gerilim, laktam), 1613 (C=N gerilim), 1511 (C=C gerilim, aromatik), 765, 721, 689 cm^{-1} (C-H deformasyon, aromatik) pikleri görülmektedir.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 1.80 (3H; d; $\text{CH}-\text{CH}_3$), 4.39 (1H; q; CH_3-CH), 7.17-7.72 (12H; m; aromatik H) ve 8.40 ppm'de (1H; s; Ar-CH) pikleri görülmektedir.

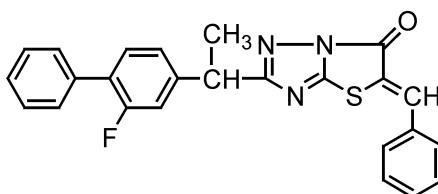
^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3) δ 19.75 (CH_3), 39.57 (CH), 115.66-131.39 (Ar), 138.35 (=CH), 144.07 (S-C=), 155.43 (NH=C-N), 159.62 (N=C-S), 174.55 ppm'de (C=O) pikleri görülmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 472 (M^+) (%100), 457 (M^+-CH_3), 426 (M^+-NO_2), 429 [$\text{M}^+- (\text{CH}_3+\text{CO})$], 383 [$\text{M}^+- (\text{NO}_2+\text{CH}_3+\text{CO})$], 297 ($\text{M}^+-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$), 265 ($\text{M}^+-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}$), 250 [$\text{M}^+- (\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}-\text{CO}+\text{CH}_3)$], 210 [$\text{M}^+- (\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{CH}_3)$], 199 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}$), 179 ($\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 184 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$), 133 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CS}$), 89 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$) iyonlara ait pikler görülmektedir.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ M.A.: 472.49

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	63.55	3.63	11.86	6.79
Bulunan:	64.07	3.44	11.74	6.49

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on (E3v)



	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan:	70.24	4.24	9.83	7.50
Bulunan:	70.62	4.09	9.80	7.10

4.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Biyolojik Etki Sonuçları

Tablo 4.2.1. Sentezi yapılan bileşiklerin ve flurbiprofenin karageninle oluşturulan inflamasyonu ve p-benzokinon ile oluşturulan ağrıyı % inhibe edici etkileri ve ülser yapıcı oranları

Test maddeleri	Doz, Per os mg/kg	Şişme kalınlığı $\pm$ SEM (10^{-2} mm) (% inhibisyon)				Antinosiseptif etki	Ülser sayısı
		90 dk	180 dk	270 dk	360 dk	Kıvrınma sayısı $\pm$ SEM (% inhibisyon)	
Kontrol		43.2 $\pm$ 6.3	49.2 $\pm$ 5.7	56.0 $\pm$ 5.7	63.8 $\pm$ 6.2	57.7 $\pm$ 5.9	
Flurbiprofen	100	28.2 $\pm$ 4.2 (34.7)	32.4 $\pm$ 4.3 (34.1)	35.4 $\pm$ 2.8 (36.8)*	37.1 $\pm$ 3.4 (41.8)**	22.3 $\pm$ 3.3 (61.4)***	3/6
E3	100	43.8 $\pm$ 8.6	43 $\pm$ 6.6 (12.6)	48.0 $\pm$ 6.5 (14.3)	53 $\pm$ 8.6 (16.9)	43.2 $\pm$ 4.8 (25.1)	1/6
E3a	100	32.9 $\pm$ 8.6 (23.8)	35.2 $\pm$ 5.4 (28.5)	35.4 $\pm$ 5.4 (36.8)*	38.8 $\pm$ 5.7 (39.2)**	21.7 $\pm$ 2.2 (62.4)***	1/6
E3b	100	30.8 $\pm$ 3.4 (28.7)	34.2 $\pm$ 3.4 (30.5)	36.2 $\pm$ 2.4 (35.4)	34.8 $\pm$ 2.1 (45.5)**	16.6 $\pm$ 1.9 (71.2)***	0/6
E3c	100	29.8 $\pm$ 4.9 (31)	34 $\pm$ 4.5 (30.9)	35.8 $\pm$ 3.6 (36.1)*	39.8 $\pm$ 5.3 (37.6)**	17.8 $\pm$ 1.8 (69.2)***	0/6
E3d	100	32.8 $\pm$ 3.4 (24.1)	36.7 $\pm$ 3.2 (25.4)	37.3 $\pm$ 3.3 (33.4)	40.4 $\pm$ 3.3 (36.5)*	24.3 $\pm$ 2.0 (57.9)***	1/6
E3e	100	27.5 $\pm$ 3.1 (36.3)	31.7 $\pm$ 2.9 (35.6)	33.7 $\pm$ 2.8 (39.8)*	33.7 $\pm$ 4.0 (47.2)**	32.4 $\pm$ 4.2 (43.8)**	2/6
E3f	100	29.5 $\pm$ 3.8 (31.7)	33.8 $\pm$ 4.0 (31.3)	37.0 $\pm$ 3.7 (33.9)*	39.3 $\pm$ 4.3 (38.4)	33.0 $\pm$ 3.3 (42.8)**	2/6
E3g	100	46.9 $\pm$ 7.7	49.6 $\pm$ 7.7	53.1 $\pm$ 6.8 (5.2)	57.2 $\pm$ 7.6 (10.3)	48.2 $\pm$ 4.4 (16.5)	3/6
E3h	100	41.3 $\pm$ 4.1 (4.4)	46.0 $\pm$ 4.1 (6.5)	49.8 $\pm$ 3.8 (11.1)	55.3 $\pm$ 4.2 (13.3)	47.0 $\pm$ 4.9 (18.5)	4/6
E3ı	100	46.7 $\pm$ 5.4	51.2 $\pm$ 5.7	55.8 $\pm$ 5.8	60.8 $\pm$ 6.0 (4.7)	49.8 $\pm$ 4.4 (13.7)	4/6
E3j	100	32.9 $\pm$ 6.7 (23.8)	35.1 $\pm$ 5.4 (28.7)	38 $\pm$ 3.8 (32.1)*	37.8 $\pm$ 3.6 (40.8)**	15.0 $\pm$ 2.5 (74.0)***	0/6
E3k	100	28.8 $\pm$ 4.4 (33.3)	29.9 $\pm$ 4.2 (39.2)*	28.4 $\pm$ 3.3 (49.3)**	35.6 $\pm$ 4.3 (44.2)**	13.7 $\pm$ 1.4 (76.3)***	1/6
E3m	100	27.3 $\pm$ 2.5 (36.8)	30.7 $\pm$ 2.2 (37.6)*	31.2 $\pm$ 2.8 (44.3)**	33.3 $\pm$ 2.2 (47.9)**	16.0 $\pm$ 1.8 (72.3)***	0/6
E3o	100	37.7 $\pm$ 4.1 (12.79)	42.5 $\pm$ 4.2 (13.6)	46.0 $\pm$ 4.5 (17.99)	50.2 $\pm$ 4.5 (21.3)	38.7 $\pm$ 3.1 (32.9)**	0/6
E3p	100	27.5 $\pm$ 3.8 (36.3)	33.2 $\pm$ 3.5 (32.5)	35.0 $\pm$ 3.4 (37.5)*	38.3 $\pm$ 2.8 (39.9)**	36.5 $\pm$ 4.4 (36.7)**	0/6
E3s	100	41.0 $\pm$ 4.4 (5.1)	45.0 $\pm$ 4.7 (8.5)	48.8 $\pm$ 4.4 (12.9)	50.3 $\pm$ 4.2 (21.2)	29.8 $\pm$ 3.0 (27.3)	0/6
E3t	100	33.8 $\pm$ 4.2 (21.8)	37.8 $\pm$ 4.8 (23.2)	43.0 $\pm$ 5.6 (23.2)	45.0 $\pm$ 5.8 (29.5)	26.7 $\pm$ 4.3 (34.8)	0/6
E3v	100	42.3 $\pm$ 2.8 (2.1)	44.7 $\pm$ 4.1 (9.19)	48.0 $\pm$ 4.7 (14.3)	51.2 $\pm$ 5.5 (19.7)	44.0 $\pm$ 3.6 (23.7)	0/6

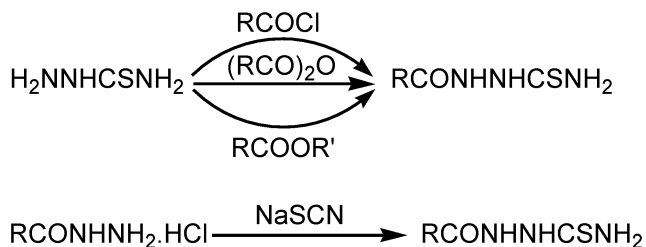
Tablo 4.2.2. 100 mg/kg dozda %30'dan fazla analjezik etki gösteren bileşiklerin 50 ve 200 mg/kg dozda p-benzokinon ile oluşturan ağrıyı inhibe edici etkileri ve ülser yapıcı oranları

Test maddeleri	Doz, per os mg/kg	Kıvrınma sayısı $\pm$ SEM (% inhibisyon)	Ülser sayısı
Kontrol		41.3 $\pm$ 7.1	0/6
E3a	50	31.3 $\pm$ 3.2 (24.2)	0/6
	200	26.5 $\pm$ 1.9* (35.8)	4/6
E3b	50	26.2 $\pm$ 2.9 (36.6)	0/6
	200	22.5 $\pm$ 3.5 (45.5)	2/6
E3c	50	30.5 $\pm$ 4.1 (26.2)	0/6
	200	24.8 $\pm$ 2.5* (39.9)	1/6
E3d	50	27.3 $\pm$ 3.5 (33.9)	0/6
	200	26.8 $\pm$ 6.3 (35.1)	1/6
E3e	50	34.2 $\pm$ 5.1 (17.2)	0/6
	200	36.4 $\pm$ 5.3 (11.9)	3/6
E3f	50	31.0 $\pm$ 3.3 (24.9)	2/6
	200	29.7 $\pm$ 3.3 (28.1)	3/6
E3j	50	26.5 $\pm$ 2.9 (35.8)	0/6
	200	20.7 $\pm$ 2.8* (49.9)	0/6
E3k	50	25.2 $\pm$ 3.9 (38.9)	0/6
	200	17.4 $\pm$ 2.6** (57.9)	1/6
E3m	50	25.0 $\pm$ 2.8* (39.5)	0/6
	200	19.2 $\pm$ 2.0* (53.5)	0/6
E3o	50	34.0 $\pm$ 3.2 (17.7)	0/6
	200	32.7 $\pm$ 3.9 (20.8)	0/6
E3p	50	32.0 $\pm$ 3.6 (22.5)	1/6
	200	32.2 $\pm$ 2.8 (22.0)	0/6

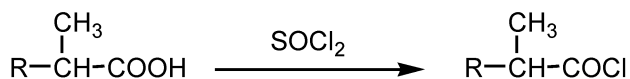
5. TARTIŞMA

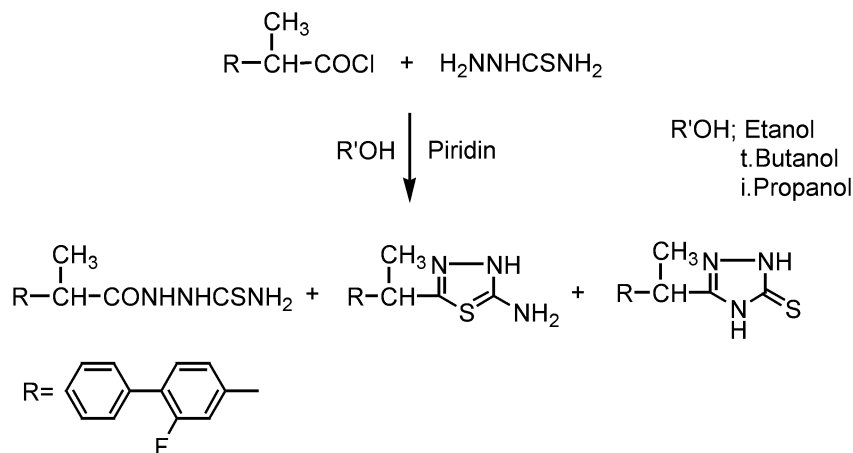
Bu çalışma, NSAİİ'ların arilpropiyonik asit türevlerinden olan flurbiprofenden hareketle elde edilen, analjezik ve antiinflamatuvar etki göstermesi beklenen 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe/nonsübstitüe benziliden)tiyazolo [3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevi bileşikleri kapsamaktadır. Çalışmada adı geçen bileşiklerin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, flurbiprofenle karşılaştırmalı olarak antiinflamatuvar, analjezik ve ülser yapıcı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1,2,4-Triazol-5-tiyonların sentezinde ilkel madde olan 1-açiltiyosemikarbazitler, tiyosemikarbazitin asit halojenürler, anhidritler veya esterler ile doğrudan reaksiyonu ile elde edilebildiği gibi (49-51, 62), asit hidrazitlerin sodyum veya potasyum tiyosiyanatla reaksiyonu sonucu da hazırlanabilmektedirler (24-30, 32-34, 36, 42, 55, 56).



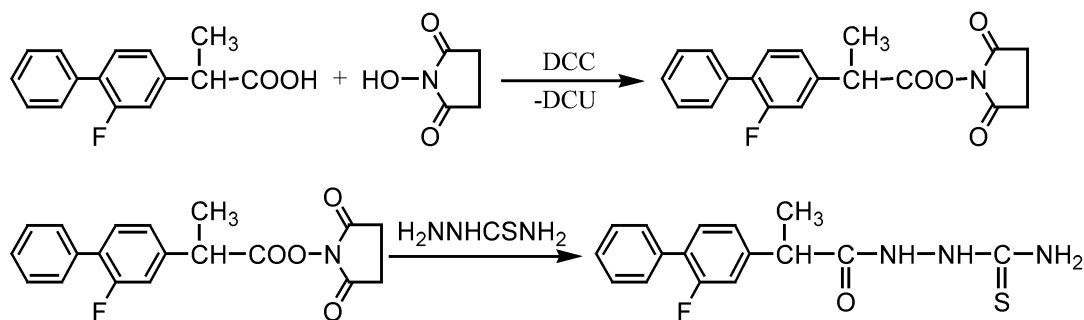
Çalışmalarımızda 1-açiltiyosemikarbazitin, yapısında karboksilik asit taşıyan flurbiprofenden hareketle hazırlanması denenmiştir. Öncelikle flurbiprofen tiyoniklorürle reaksiyona sokularak 2-(2-fluoro-4-bifenil)propiyonik asit klorürü hazırlanmış; daha sonra piridin içerisinde tiyosemikarbazit, bu asit klorürle açillenmeye çalışılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan örneklerde, ince tabaka kromatografisi ile yapılan kontrollerde üç veya daha fazla leke gözlenmiş, saf 1-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazit ve bundan hareketle ilgili 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısı elde edilememiştir.





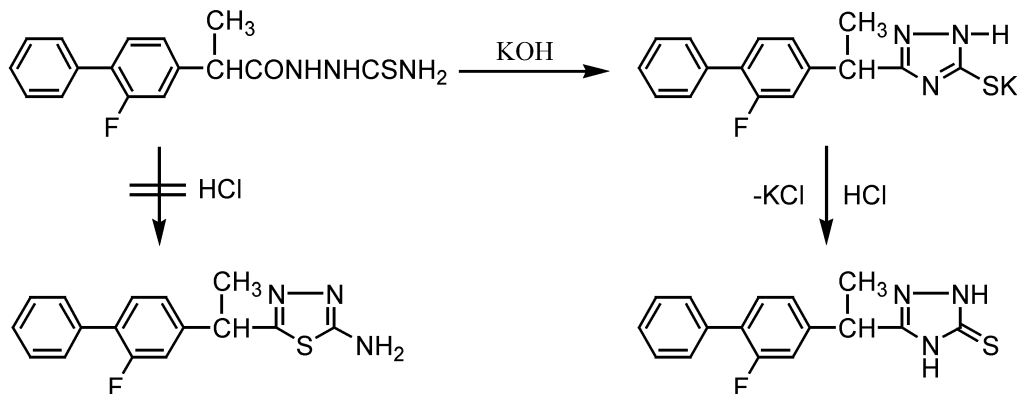
Bu tip reaksiyonların sonucunda açiltiyosemikarbazit yanısıra, 5-amino-1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-5-tiyon yapılarının da oluşabildiği bilinmektedir (64, 98, 103, 118-120, 124, 146). Çeşitli saflaştırma yöntemleri kullanılarak yapılan işlemlerde sonuç ürünün verimi oldukça düşük bulunmuştur. Bu nedenle, belirtilen yöntemlerin dışında bir yöntem kullanılarak 1-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil] tiyosemikarbazit elde edilmesi düşünülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda, flurbiprofen ve N-hidroksisüksinimitin, disikloheksilkarbodiimit varlığında açılması gerçekleştirilmiştir (19-22). Bu reaksiyon, bir çok amitleştirme reaksiyonunda başarıyla kullanılmaktadır. Oluşan N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimit, aktif ester olarak kullanılan bir maddedir. Elde edilen bu aktif ester doğrudan tiyosemikarbazitle reaksiyona sokularak 1-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil] tiyosemikarbazit elde edilmekte ve suyla yıkanarak tiyosemikarbazitin fazlası kolayca uzaklaştırılabilmektedir.

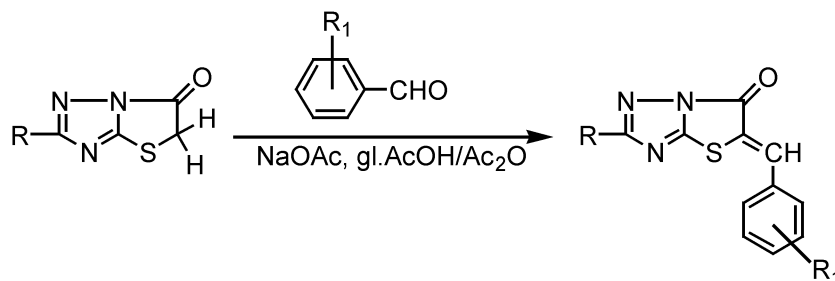


Literatürde verildiği gibi (19-22, 64, 98, 133) 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının kapatılması, alkali ortamda sağlanmıştır. Sulu vasatta alkali tuzu şeklinde çözünmüş halde bulunan ürün, ortamın pH'sının derişik hidroklorik asitle pH=3 olacak şekilde ayarlanmasıyla çöktürülmüştür. Sübstitüe tiyosemikarbazitin asit etkisiyle yan ürün

olan tiyadiazol türevlerine dönüşme olasılığı nedeniyle, halka kapanması için gerekli olan süre kromatografik kontrollerle belirlenmiş ve iyi bir verimle 3-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon elde edilmiştir.

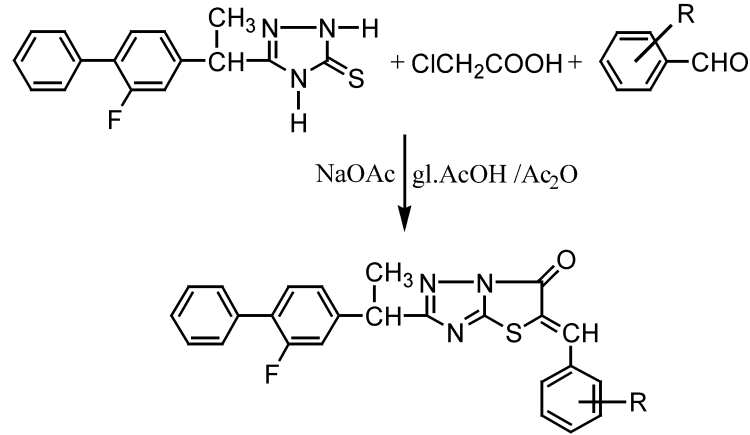


3-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyonun, 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(süstitüe/nonsüstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on yapısına dönüştürülmesi, çalışmalarımızın ikinci aşamasını oluşturmaktadır. Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on yapısındaki bileşiklerin literatürde farklı yöntemlerle sentezlendiği bildirilmektedir. Bu yöntemlerin arasında en çok kullanılanı, süstitüe-1,2,4-triazollerin, alkali ortamda α -halojeno asitlerle verdiği ürünün fosforoksitriklorür veya polifosforik asitle siklizasyonudur (119-122). Halkanın 6 numaralı konumuna süstitüe/nonsüstitüe benziliden yapısının eklenmesi için Claisen-Schmidt reaksiyonu kullanılabilir. Burada temel ilke, tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on yapısının karbonil grubuna komşu α -konumunda aktif hidrojen içermesidir.



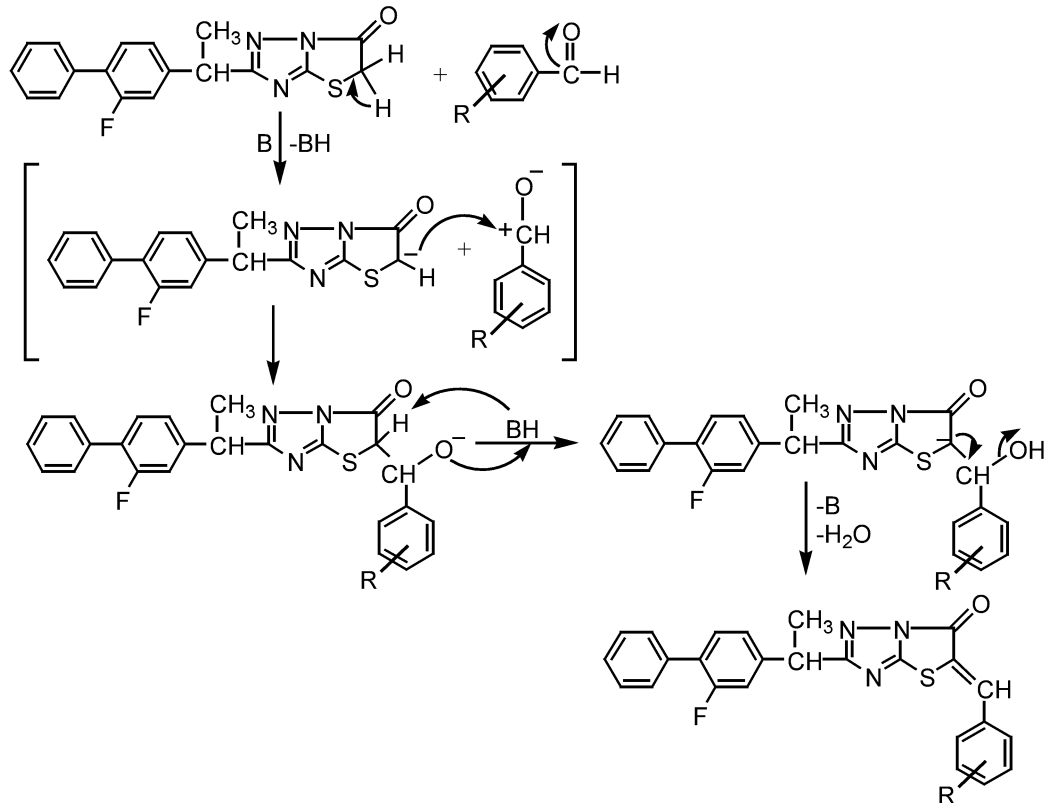
Başlangıçta bu iki reaksiyonun birbirini takiben uygulanması düşünülmüştür. Bir çok araştırmacı tarafından tercih edilen diğer bir yöntem ise, 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonun sodyum asetat, asetik asit ve asetik anhidrit varlığında kloroasetik asit ve süstitüe ve/veya nonsüstitüe benzaldehitlerle tek kap reaksiyonu sonucu söz konusu bileşiklerin elde edilmesidir (19-22, 133-135, 143).

Literatür bilgilerinin ışığında çalışmamızda, kondanse bisiklik 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstiüe/nonsübstiüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin sentezi tek kap reaksiyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

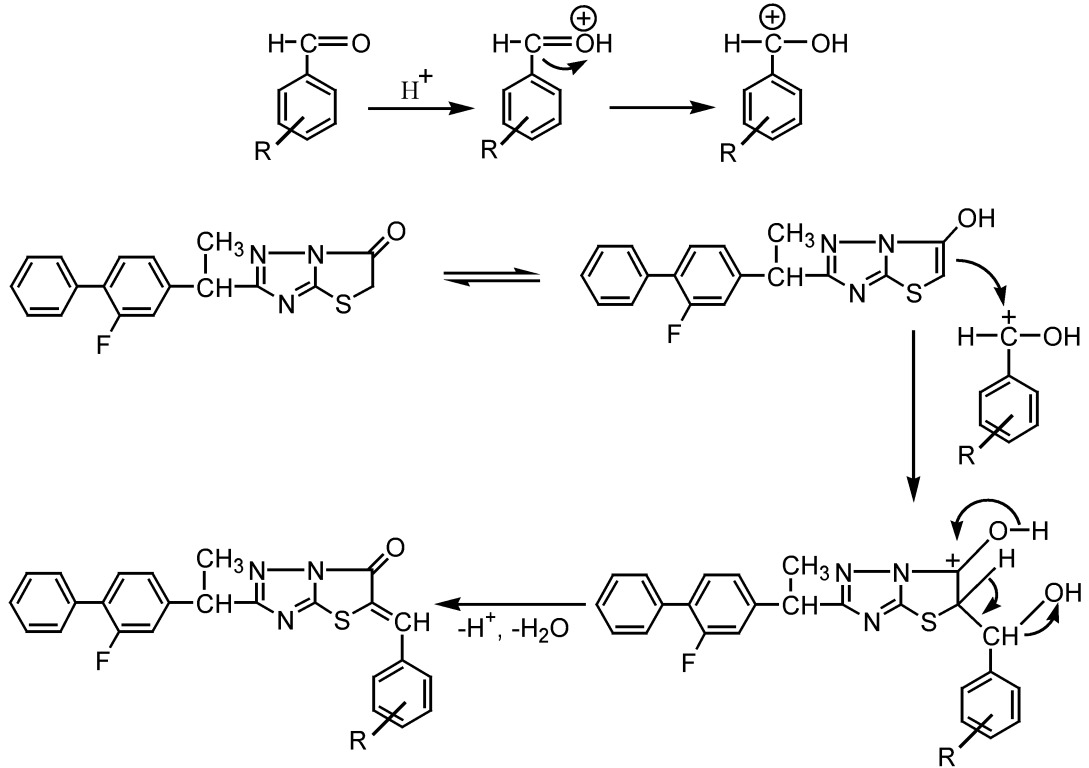


Claisen-Schmidt reaksiyonunda, aldol kondenzasyonundan farklı olarak α -konumunda hidrojen içermeyen bir mol aldehit bir mol ketonla reaksiyona girerek –iliden türevleri oluşturulmaktadır. Reaksiyon ortamının bazik veya asidik olması reaksiyon mekanizmasını değiştirmektedir (202).

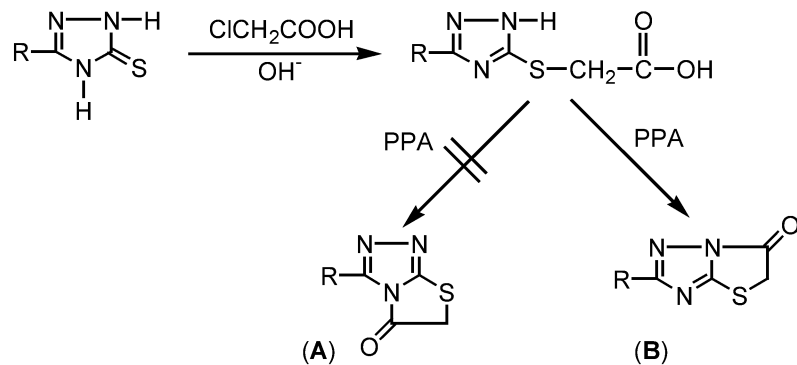
Bazik ortamda, bazın etkisiyle oluşan karbanyon, aldehit ile birleşerek hidroksil türevi, takiben su eliminasyonu ile bir çift bağ meydana gelmektedir.



Asidik ortamda ise; tiyazolon halkasının beşinci konumundaki karbonil grubu altıncı konumdaki metilen grubu ile keto-enol totomerizasyonu sonucu enol formuna dönüşmektedir. Oluşan enolün, benzaldehitte oluşan elektrofilik merkeze atağı ile reaksiyon başlamakta ve bir mol su çıkışıyla kondenzasyon tamamlanmaktadır.

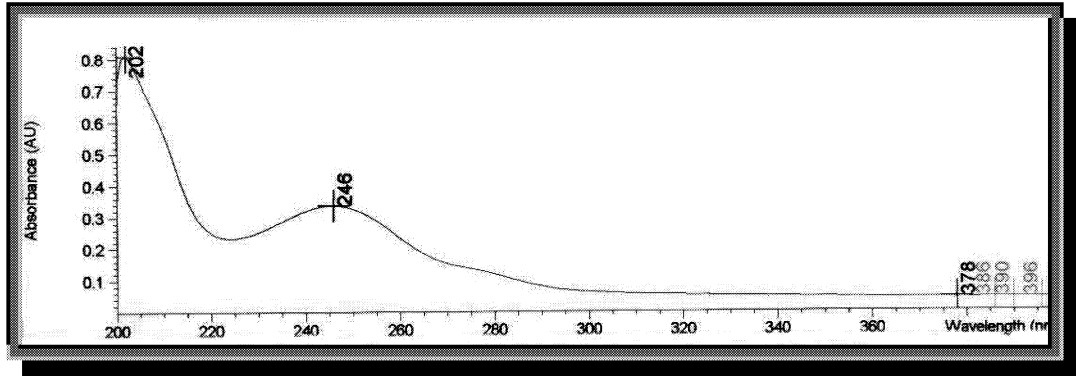


Reaksiyonla ilgili temel tartışma, bisiklik yapının tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol (**A**) veya tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (**B**) şeklinde kapanabileceği yönündeyse de, reaksiyonun genelde tek yönlü olduğu ve tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol verecek şekilde yürüdüğü ¹H-NMR verilerine dayanarak kanıtlanmıştır (121).

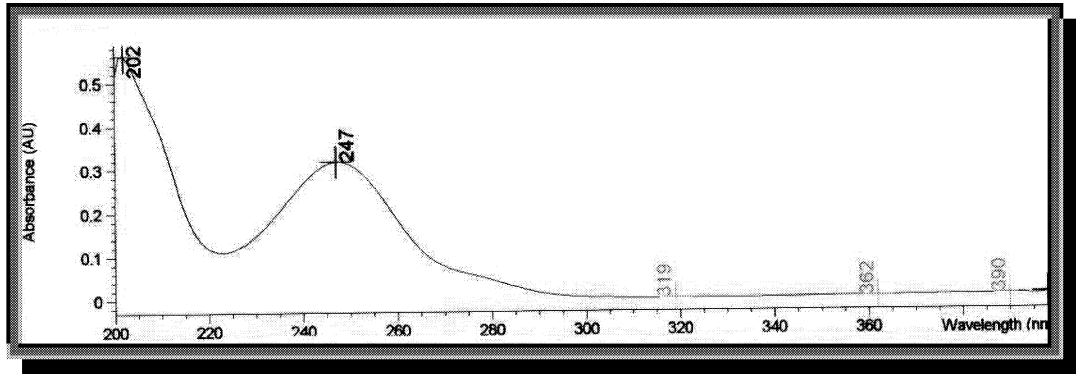


Elde edilen bileşiklerin 6 numaralı konumdaki çift bağdan dolayı E ve/veya Z konfigürasyonda bulunabileceği düşünülmüştür. Yapılan İTK çalışmalarında bileşiklerin (**E3a-E3v**) tek leke ve ¹H-NMR spektrumlarında benzilik protonun δ

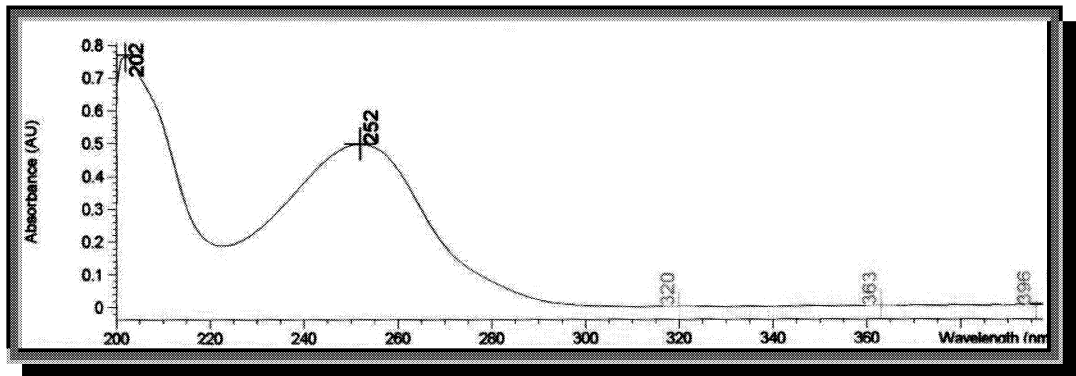
(E3) UV spektrumunda ise 252, 202 nm’de kuvvetli absorpsiyon bantları gözlenmiştir. 2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe/nonsübstitüe benziliden) tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevi yapıların (E3a-E3v) metanol içerisinde alınan UV spektrumları incelendiğinde 237-248 ve 201-203 nm aralıklarında 6. konuma getirilen benziliden sübstitüentine göre değişen kuvvetli absorpsiyon bantları gözlenmiş olup, bu yapıdaki bileşikler için beklenen değerlerdir (19-22, 133).



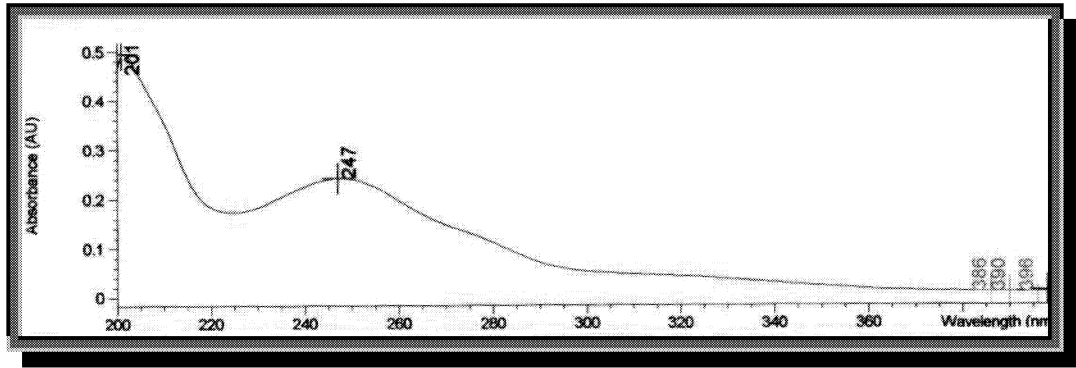
Şekil 5.2. Bileşik E1’in UV spektrumu



Şekil 5.3. Bileşik E2’nin UV spektrumu

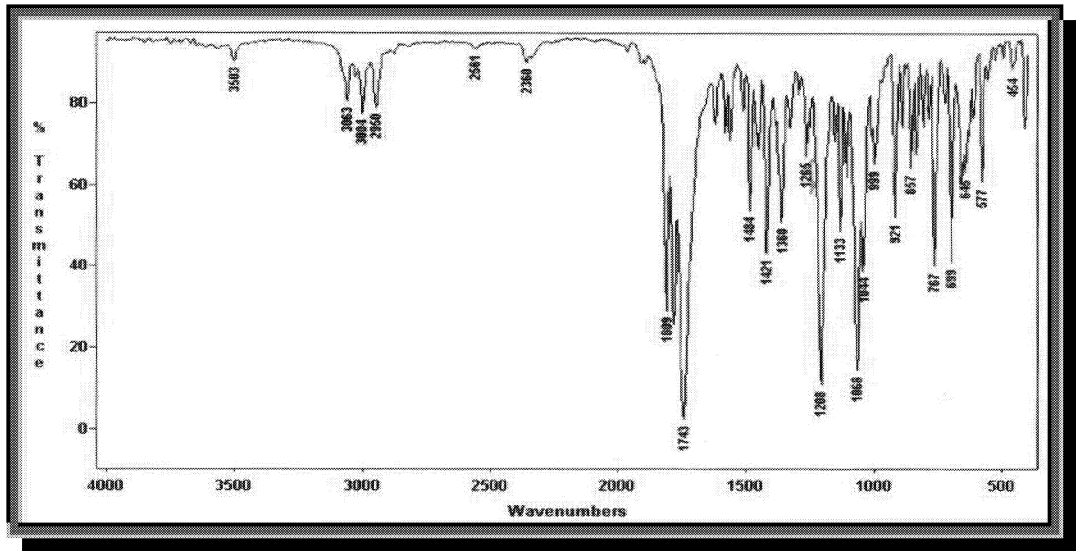


Şekil 5.4. Bileşik E3’ün UV spektrumu



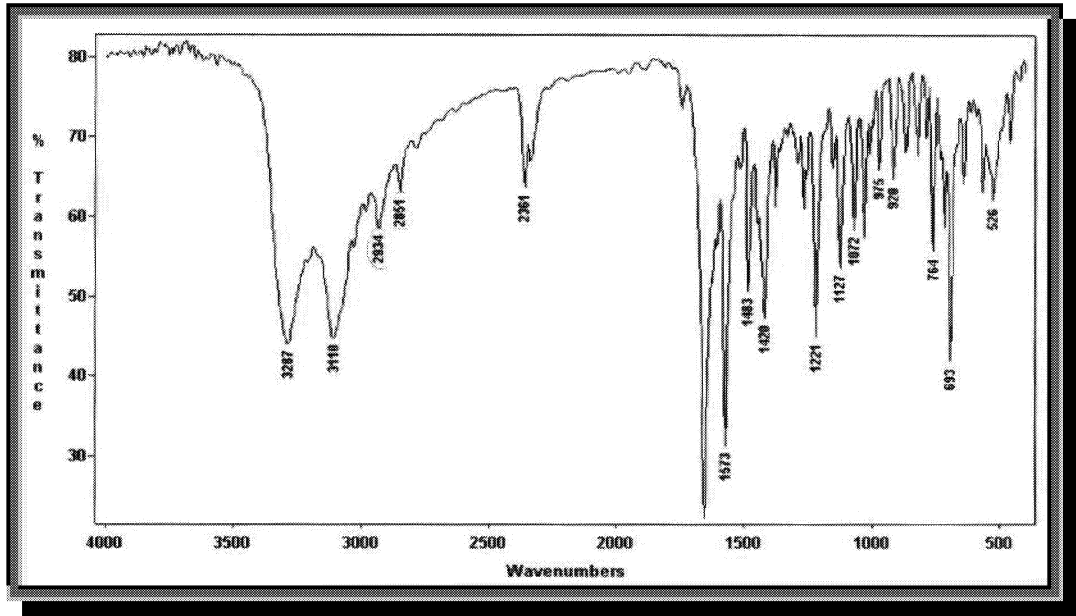
Şekil 5.5. Bileşik E3s'nin UV spektrumu

Sentezi yapılan tüm bileşiklerin IR spektrumları benzer yapılar için bildirilen değerlerle uyum içerisindedir. N-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimit (E1) bileşiğinin spektrumunda 3063 cm^{-1} de aromatik CH, $3004\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$ de alifatik CH, 1809 cm^{-1} de ester karbonili, 1743 cm^{-1} de süksinimit halkası üzerindeki amit karbonileri, 1484 cm^{-1} de C=C, 1208 cm^{-1} de ester C-O gerilim piklerine, 921 , 857 , 767 ve 699 cm^{-1} de benzen halkası CH deformasyon bantlarına rastlanmıştır.



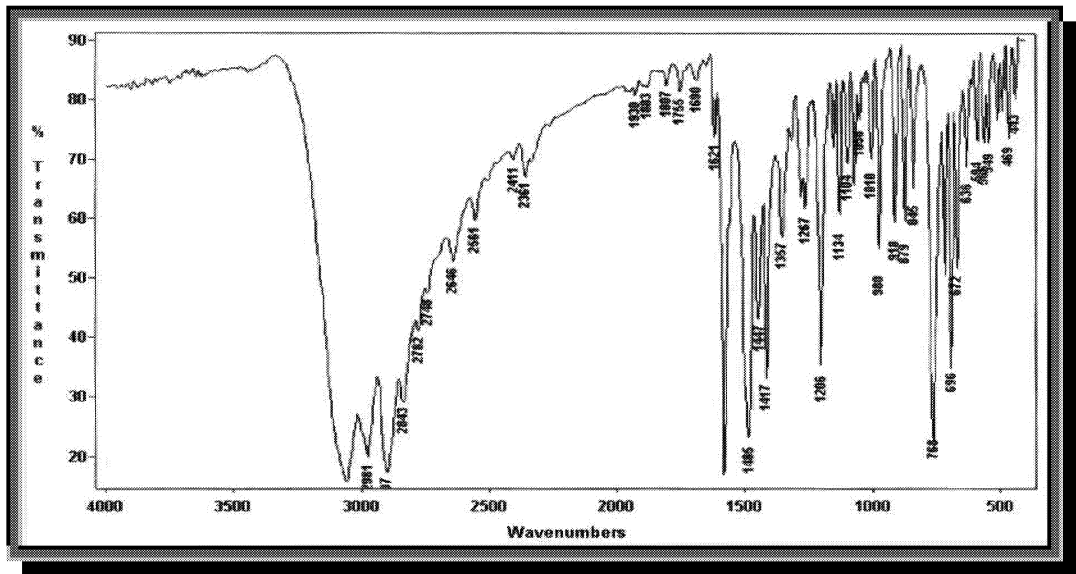
Şekil 5.6. Bileşik E1'in FT-IR spektrumu

1-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazit (E2) türevi bileşiğinin spektrumunda, 3287 cm^{-1} de tiyosemikarbazit yapısı üzerinde bulunan NH, 3110 cm^{-1} de aromatik CH, $2934\text{--}2851\text{ cm}^{-1}$ de alifatik CH, 1620 cm^{-1} de amit karbonili, 1483 cm^{-1} de C=C, 1206 cm^{-1} de C=S gerilim piklerine, 920 , 764 ve 693 cm^{-1} de benzen halkası CH deformasyon bantlarına rastlanmıştır.



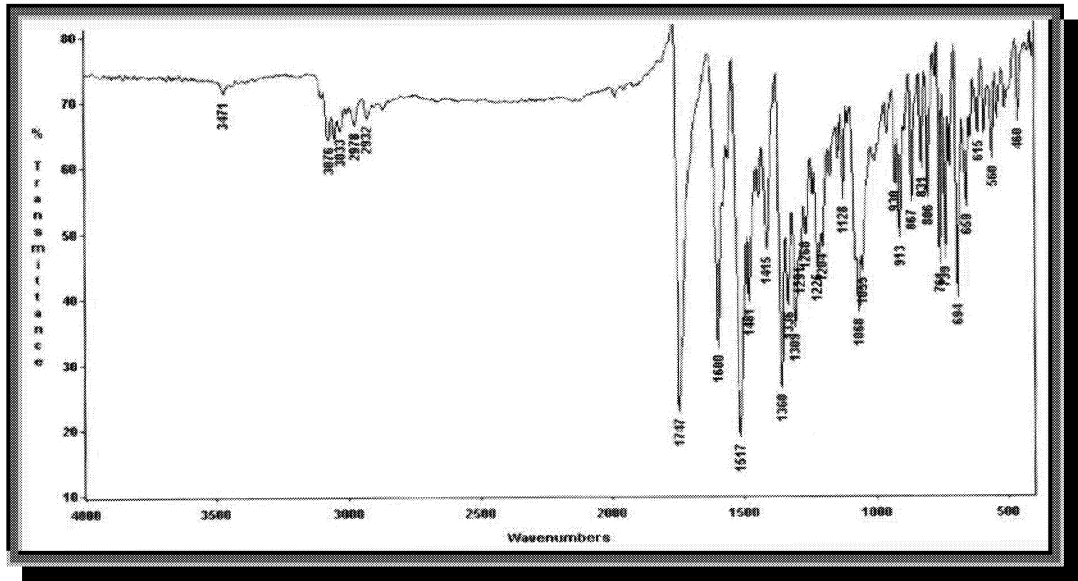
Şekil 5.7. Bileşik E2'nin FT-IR spektrumu

3-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-5-merkaptotriazolün (E3) spektrumunda, 3250 cm^{-1} de triazol yapısındaki NH, 3055 cm^{-1} de aromatik CH, 2981 cm^{-1} de alifatik CH, 1590 cm^{-1} de triazol yapısı C=N, 1485 cm^{-1} de C=C, 1206 cm^{-1} de triazoltiyon C=S gerilim piklerine, 918, 845, 768 ve 696 cm^{-1} de benzen halkası CH deformasyon bantlarına rastlanmıştır.



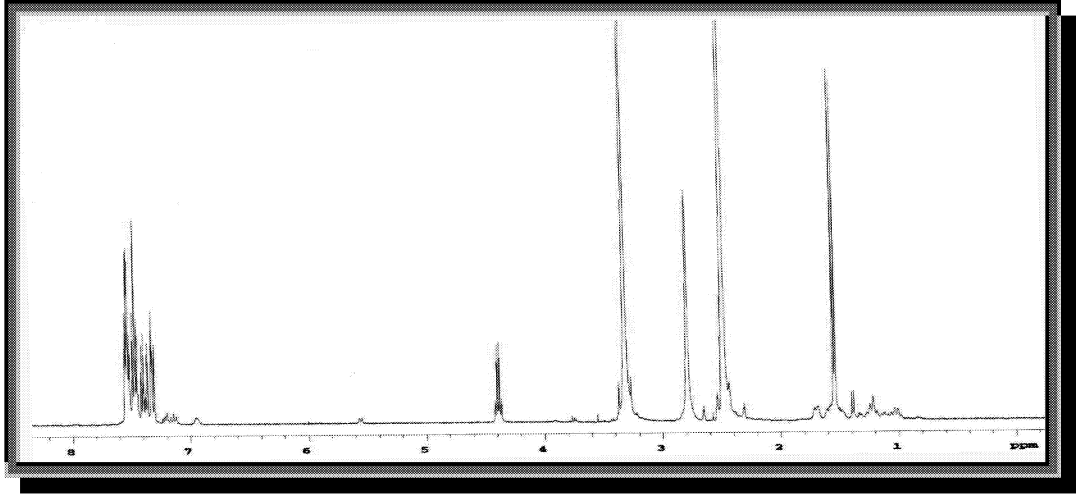
Şekil 5.8. Bileşik E3'ün FT-IR spektrumu

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe/nonsübstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on yapısındaki sonuç bileşiklerin (**E3a-E3v**) IR spektrumlarında hareket maddesinin (**E3**) IR spektrumunda 3250 cm⁻¹ de görülen NH ve 1206 cm⁻¹ de görülen C=S gerilim titreşimlerine ait bantların kaybolması ve 1762-1724 cm⁻¹ de laktam karboniline ait bir bandın görülmesi halka siklizasyonunu kanıtlamaktadır. Spektrumlarda ayrıca 3069-3023 cm⁻¹ de aromatik CH, 2995-2926 cm⁻¹ de alifatik CH, 1616-1582 cm⁻¹ de C=N gerilim piklerine, 922-689 cm⁻¹ de benzen halkası CH deformasyon bantlarına rastlanmıştır. Bu bileşiklerin tümünün spektrumlarında parmak izi bölgesinde bifenil ve benziliden yapısı nedeniyle pik sayısı fazla olup veriler literatürlere uymaktadır (120, 127, 131, 133, 144).



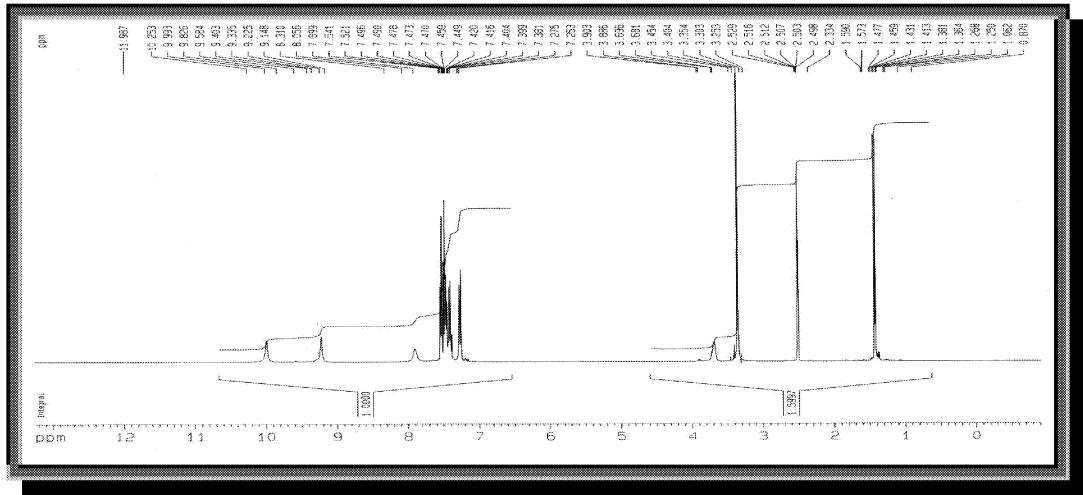
Şekil 5.9. Bileşik **E3s**'nin FT-IR spektrumu

Bileşiklerden **E1**, **E3b** ve **E3c**'nin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içerisinde, diğer bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları ise CDCl₃ içerisinde alınmıştır. N-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoiloksi]süksinimitin (**E1**) spektrumunda, propil grubunun metil grubuna ait protonları 3H integral değerinde δ 1.60 ppm'de dublet, metin grubuna ait protonu 1H integral değerinde δ 4.39 ppm'de kuartet, süksinimit üzerinde bulunan metilen protonları 4H integral değerinde δ 2.79 ppm'de siglet, bifenil grubundaki aromatik protonlar δ 7.30-7.56 ppm'de multiyet olarak gözlenmektedir.



Şekil 5.10. Bileşik **E1**'in DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu

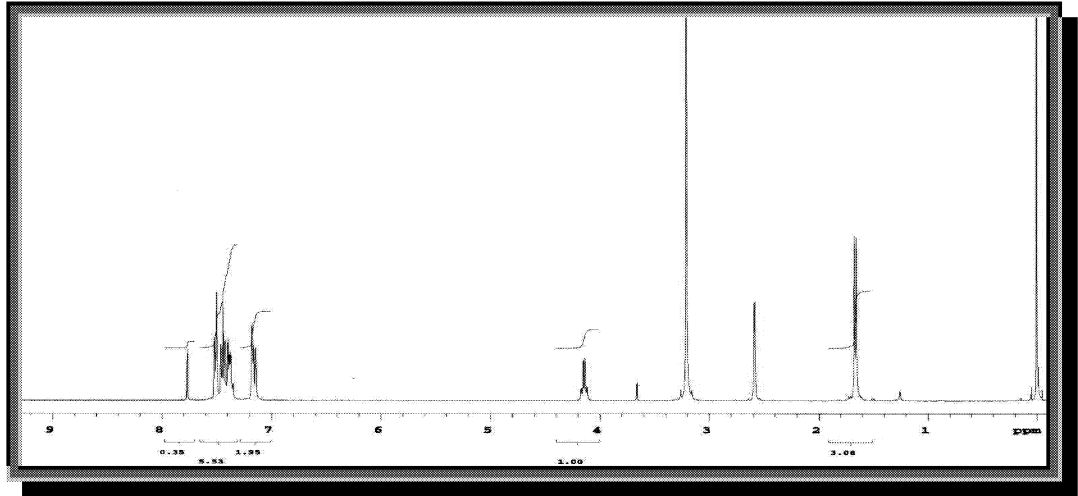
1-[2-(2-Fluoro-4-bifenil)propanoil]tiyosemikarbazitin (**E2**) spektrumunda, propil grubunun metil grubuna ait protonları 3H integral değerinde δ 1.42 ppm'de dublet, metin grubuna ait protonu 1H integral değerinde δ 3.70 ppm'de kuartet, bifenil grubundaki aromatik protonlar δ 7.25-7.55 ppm aralığında multipler, tiyosemikarbazit üzerindeki azot atomlarına ait protonlar 1H integral değerinde δ 7.90, 9.20 ve 10.00 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.



Şekil 5.11. Bileşik **E2**'in CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu

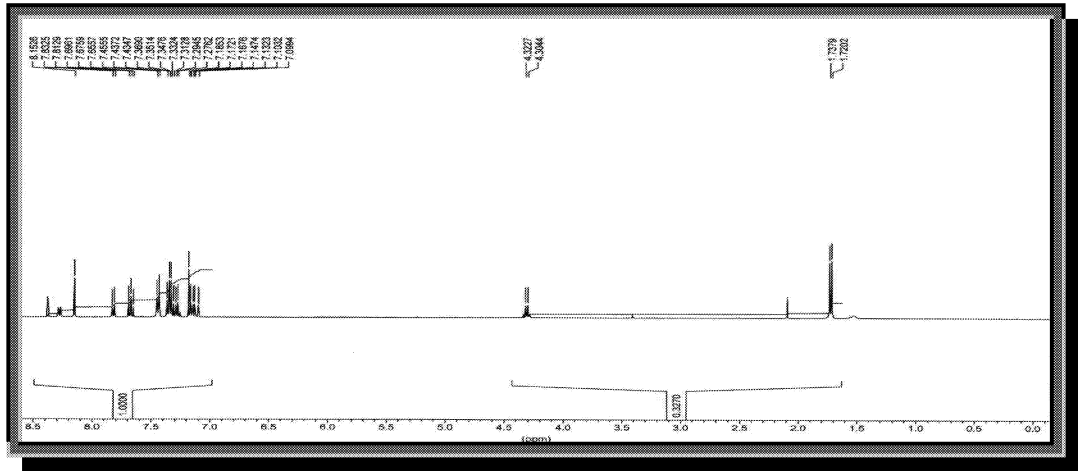
3-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**E3**) spektrumunda, etil grubunun metil grubuna ait protonları 3H integral değerinde δ 1.66 ppm'de dublet, metin grubuna ait protonu 1H integral değerinde δ 4.14 ppm'de kuartet, bifenil

halkasına ait protonlar δ 7.14-7.77 ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. Halkada azot atomları üzerinde bulunan protonlar muhtemelen döteryum değişmesi sonucu spektrumda tespit edilememiştir.



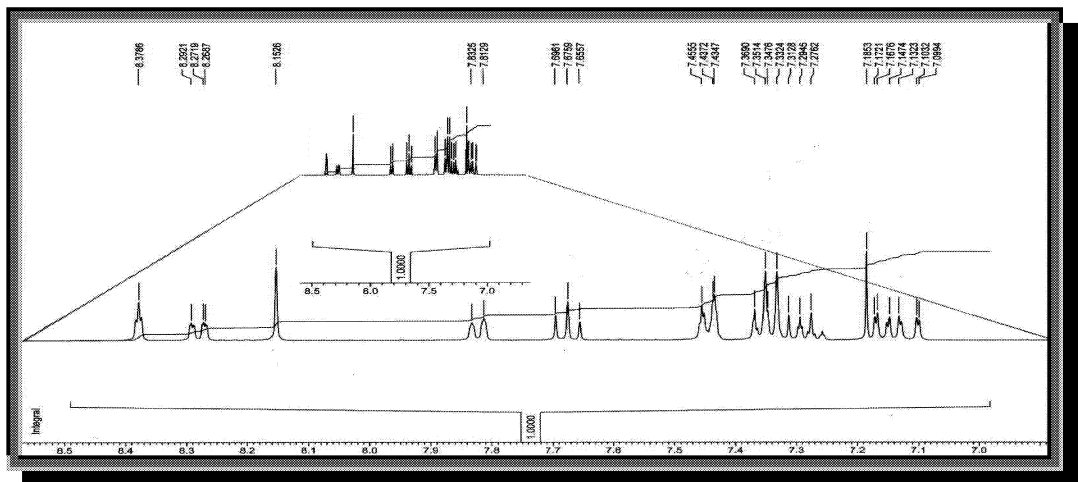
Şekil 5.12. Bileşik **E3**'ün CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu

2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(süstitüe/nonsüstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevi bileşiklerin (**E3a-E3v**) tümünün ^1H -NMR spektrumlarında, yapıda bulunan etil grubunun metil grubuna ait protonları 3H integral değerinde δ 1.62-1.80 ppm'de dublet, metin grubuna ait protonu 1H integral değerinde δ 4.14-4.40 ppm'de kuartet, bifenil ve 6. konumdaki aromatik halkaya bağlı protonlar ise 12H veya 13H integral değerinde δ 6.79-7.83 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Ayrıca benziliden üzerinde üç ve dördüncü konumlarda metil taşıyan bileşiklerde (**E3o-E3p**) metile ait protonlar 3H integral değerinde δ 2.35 ppm'de singlet, yine iki, üç ve dördüncü konumlarda metoksi taşıyanlar için metile ait protonlar ise (**E3d-E3f**) 3H integral değerinde δ 3.80 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Bir diğer ortak proton ise δ 7.50-8.56 ppm'de singlet olarak gözlenen benziliden protonudur. Bu değerler literatür verilerine uymaktadır (19, 21, 120, 121, 144, 203, 204).



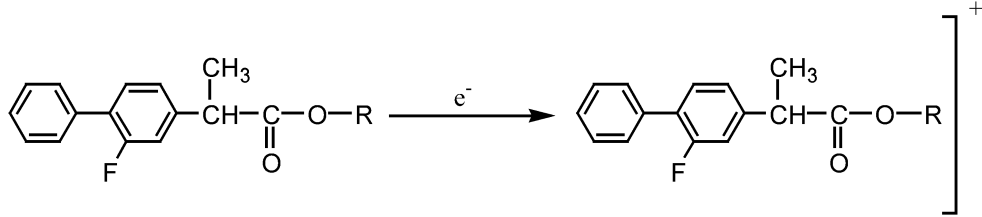
Şekil 5.13. Bileşik E3s'nin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu

E3s'nin aromatik bölgesine ait genişletilmiş olarak verdiğimiz spektrumda δ 7.10, 7.15 ppm'de bifenil grubunun fluor bağlı olan halkasındaki protonlar 1H integral değerinde dublet dublet, δ 7.18 ppm'de fluora komşu proton 1H integral değerinde singlet, δ 7.35 ppm'de fenil grubundaki protonlar 3H integral değerinde triplet, δ 7.43-7.45 ppm'de fenil grubundaki protonlar 2H integral değerinde dublet dublet, δ 7.67 ppm'de NO_2 süstitüe fenil grubundaki 5 numaralı konumdaki proton 1H integral değerinde triplet, 6 numaralı konumdaki proton δ 7.82 ppm'de 1H integral değerinde dublet, benziliden halkasındaki proton δ 8.15 ppm'de 1H integral değerinde singlet, 4 numaralı konumdaki proton δ 8.27 ppm'de 1H integral değerinde dublet, 2 numaralı konumdaki proton δ 8.30 ppm'de 1H integral değerinde singlet olarak görülmektedir.



Şekil 5.14. Bileşik E3s'nin genişletilmiş aromatik bölge ^1H -NMR spektrumu

Kütle spektroskopisi çalışmalarında elektron iyonizasyon tekniği (EI) kullanılmıştır. Bileşik **E1-E3**'ün kütle spektrumlarında farklı bağlı bolluklarda görülen moleküler iyon pikleri (M^+) bileşiklerin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

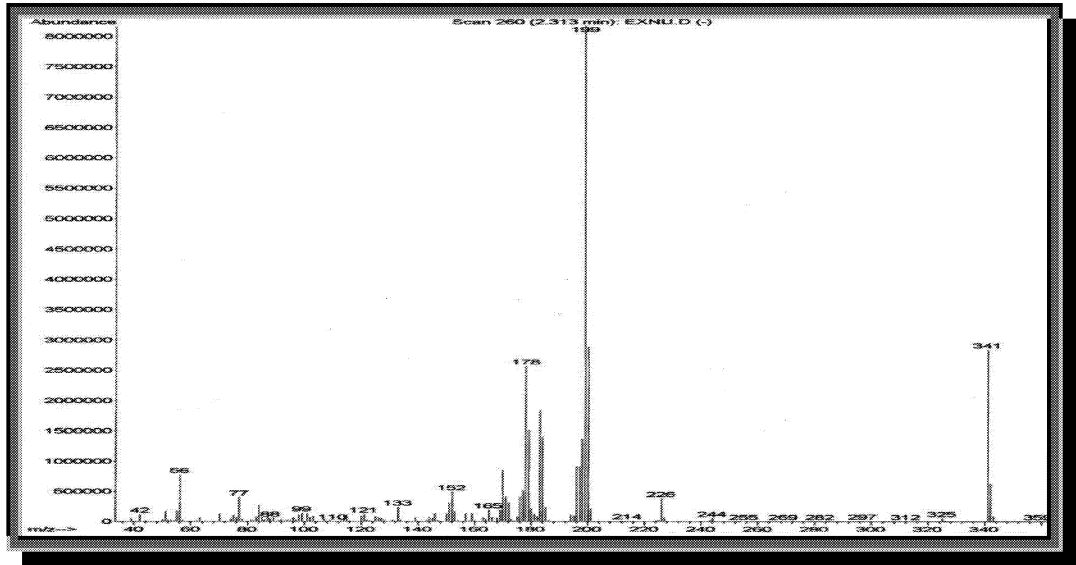
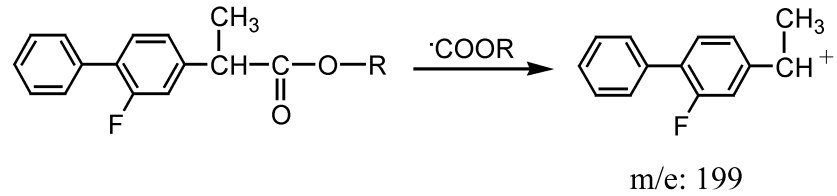


Bileşik E1: m/e: 341 (M^+)

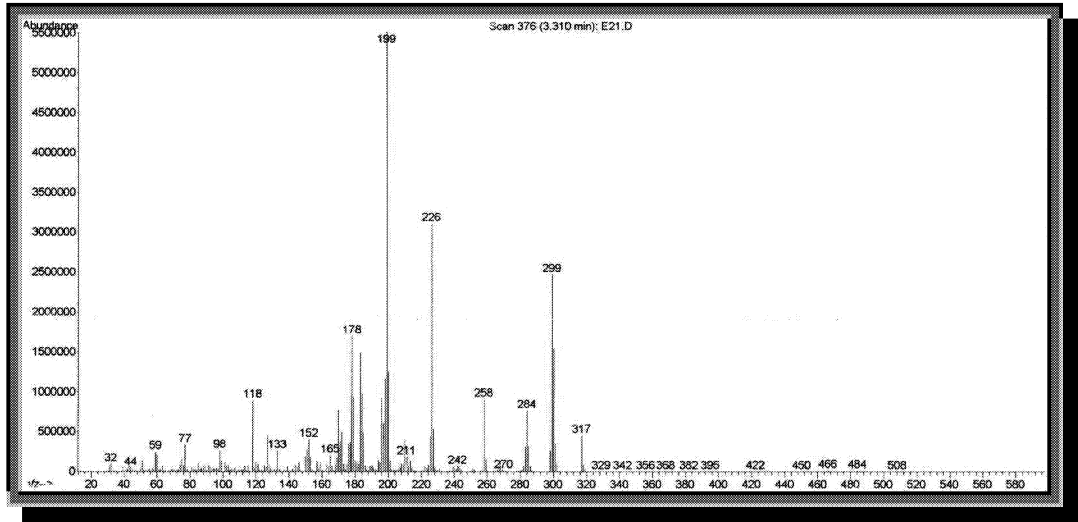
Bileşik E2: m/e: 317 (M^+)

Bileşik E3: m/e: 299 (M^+)

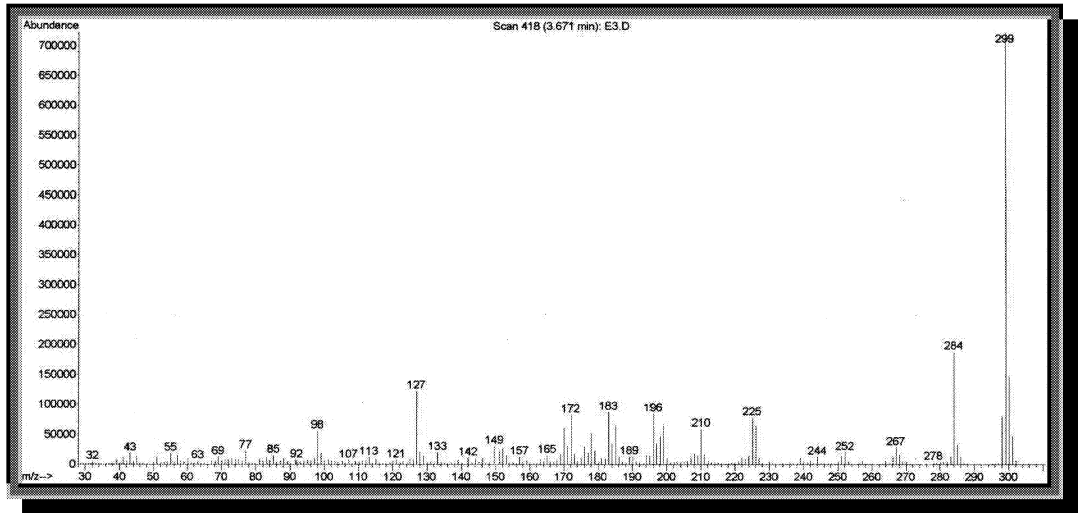
Bileşik **E3**'ün kütle spektrumunda moleküler iyon piki temel piktir. Bileşik **E1** ve **E2**'nin spektrumunda temel pik hetero atoma komşu C-C bağının kopması sonucu $\cdot\text{COOR}$ radikalinin ayrılmasıyla oluşmaktadır.



Şekil 5.17. Bileşik **E1**'in elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu

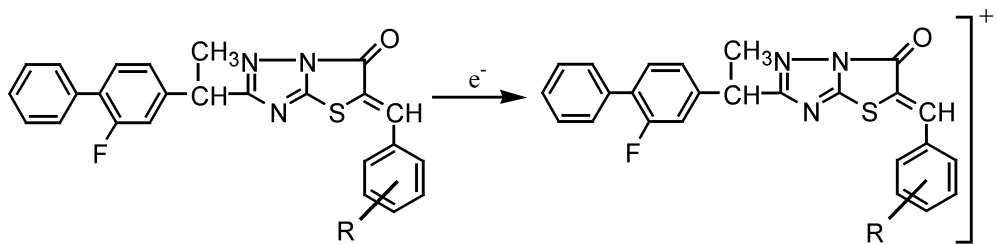


Şekil 5.18. Bileşik **E2**'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle Spektrumu



Şekil 5.19. Bileşik **E3**'ün elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu

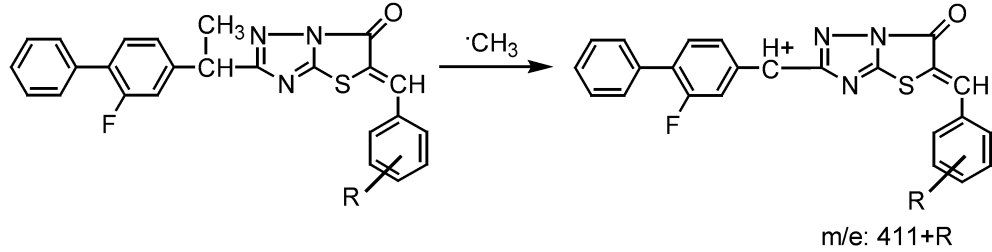
2-[(2-Fluoro-4-bifenil)etil]-6-(süstitüe/nonsüstitüe benziliden)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevi bileşiklerin (**E3a-E3v**) spektrumlarında görülen moleküler iyon piki bileşiklerin moleköl ağırlığını ispatlamaktadır.



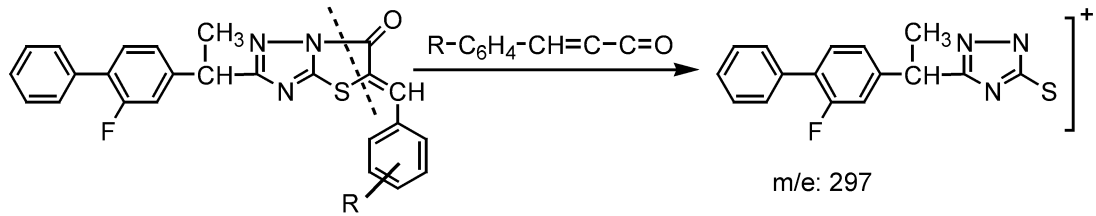
Kütle spektrumlarındaki parçalanmalar, ortak bir kalıba uymamakla birlikte temel iyonların muhtemel oluşumları aşağıda özetlenmiştir. Bulgularımız literatür verilerine uymaktadır (21, 205).

Muhtemel parçalanma yolları:

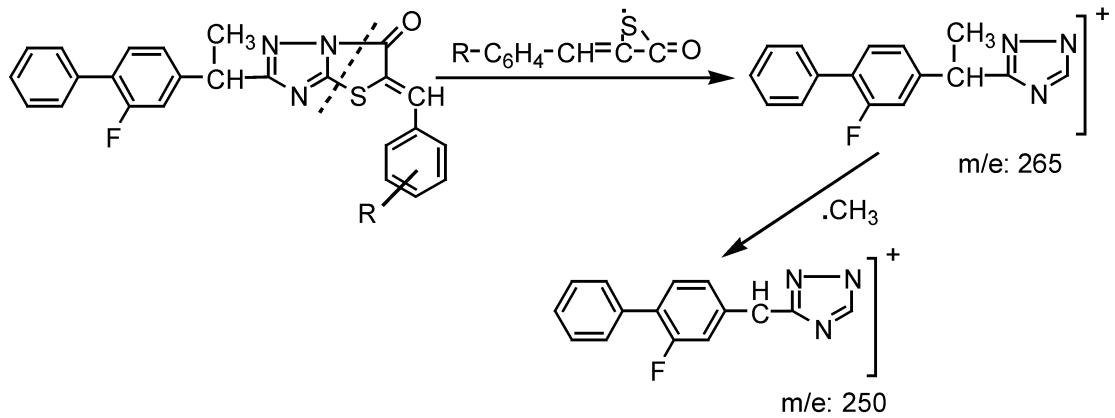
1. Bileşiklerin tümünün spektrumunda, alkil süstitüe benzen halkasının β komşuluğundan bir metil grubunun ayrılmasıyla oluşan iyon a ait pik görölmektedir.



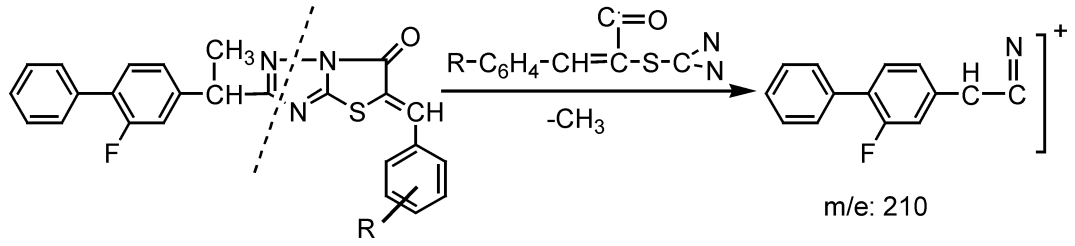
2. Moleküler iyon pikinden $R-C_6H_4-CH=C-C=O$ grubunun ayrılmasıyla oluşan pik m/e: 297’de belirlenmiştir.



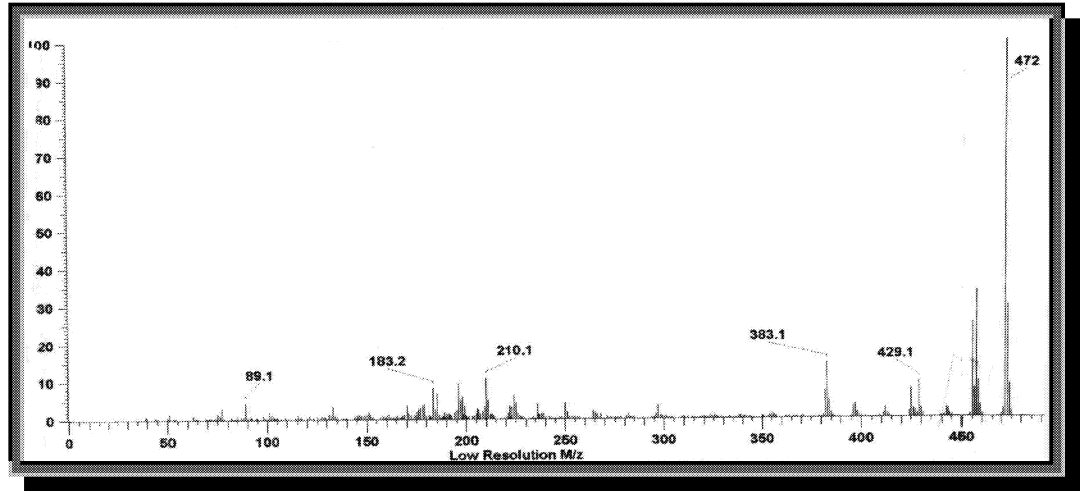
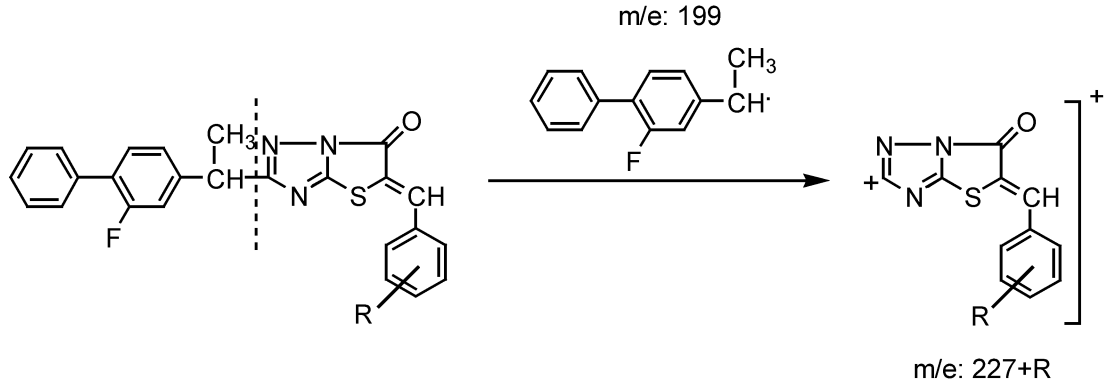
3. Moleküler iyon pikinden $R-C_6H_4-CH=CS-CO$ grubunun ayrılmasıyla oluşan pik m/e: 265’te belirlenmiştir.



4. Moleküler iyon pikinden $R-C_6H_4-CH=C-S-C(=O)N$ ve CH_3 grubunun ayrılmasıyla oluşan pik m/e: 210’da belirlenmiştir.



5. Spektrumlarda kondanse halkanın 1 ve/veya 3 numaralı konumundaki C-C bağının kopması sonucu oluşan iyonlara ait pikler de görülmektedir.



Şekil 5.20. Bileşik E3s'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle Spektrumu

Biyolojik etki çalışmaları kısmında, sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin yanısıra mide de ülser yapıcı etkileri de incelenmiştir.

Çalışmamızda sentezlenen maddelerin antiinflamatuvar etkilerinin tayini için 'farelerde karageninle oluşturulan arka pençe ödemi testi' uygulanmış ve bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri flurbiprofen standart alınarak değerlendirilmiştir. Kullanılan

yöntem; duyarlılık, kolaylık ve sonuçların çabuk alınması ve değerlendirilmesi gibi üstünlükleri nedeniyle tercih edilmiştir.

Maddelerin analjezik etkilerinin tayini için farelere intraperitoneyal olarak p-benzokinon enjekte edilmiş ve belirli bir zaman süresinde karın bölgesinde oluşan kasılma sayısındaki değişiklik izlenmiştir. Writhing testi spesifik bir test olmamasına rağmen duyarlılığın yüksekliği, uygulama kolaylığı, iyi sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(sübstitüe/nonsübstitüe benzili_den)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on (**E3a-E3v**) yapısı taşıyan onyediyeni bileşiğin sentezi yapılmış, bileşiklerin yapıları aydınlatılarak; antiinflamatuvar, analjezik ve mide de ülser yapıcı etkileri incelenmiştir.

Tarama testi sonuçlarına göre tam bir yapı-etki ilişkisi tartışmak zor olsa da sonuçlarla ilgili şu genelleme yapılabilir.

- Ana yapı triazol (**E3**) ve nonsübstitüe benziliden halkası taşıyan bileşik (**E3v**) dikkati çeken antiinflamatuvar etki göstermemiştir.

- Halka siklizasyonu, kondanse halkanın 6. konumundaki benziliden halkası üzerindeki sübstitüente göre başlangıç bileşiği ile karşılaştırıldığında, antiinflamatuvar etkide artışa sebep olmuştur.

- Benziliden üzerinde fluor (**E3j-E3m**) ve klor (**E3a-E3c**) taşıyan türevlerde benzer aktivite gözlenmiştir. Brom (**E3g-E3i**) taşıyan türevler inaktif olmalarının yanısıra ülserojeniktirler.

- Benziliden üzerinde metoksi (**E3d-E3f**) taşıyan bileşikler daha az dikkat çeken ama burada bahsetmeye değer sonuçlar göstermişlerdir. Fakat diğer aktif bileşiklerin aksine 100 mg/kg dozda ülserojenik etkiye sahiptirler.

- Genellikle bileşikler başlangıç bileşiği flurbiprofen ile karşılaştırıldığında mide de daha güvenli bulunmuşlardır.

- Taranan bileşiklerin analjezik etkileri antiinflamatuvar etkileri ile benzerdir. 100 mg/kg dozda %30'dan daha fazla analjezik etki gösteren bileşikler için deney 50 ve 200 mg/kg dozda tekrar edilmiştir. Seçilen tüm bileşiklerde 200 mg/kg dozda analjezik etkide bir azalma görülmesi ilginç bulunmuştur.

Gözlemlerimiz sonucunda bundan sonraki çalışmalarımız;

Bu grup bileşiklerde belirlenen analjezik/antiinflamatuvar etkinin iyileştirilmesi amacıyla halka üzerinde yapılacak moleküler değişikliklerle yeni bileşiklerin sentezinin yapılması, yapılarının aydınlatılması ve farmakolojik etkilerinin incelenmesi üzerinde yoğunlaşacaktır.

KAYNAKLAR

1. Shen, T.Y., Nonsteroidal antiinflammatory agents, Burgers Med. Chem., Part III, 1205, 1980.
2. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D.D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B., Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, “Farmasötik Kimya” 2. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, s. 561-613, 2004.
3. Kayaalp, S.O., Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, s. 960-986, 2002.
4. Lombardino, G., Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Wiley Interscience, John Willey and Sons, New York, 1985.
5. Li, J., Lynch, M.P., Demello, K.L., Sakya, S.M., Cheng, H., Rafka, R.J., Bronk, B.S., Jaynes, B.H., Kilroy, C., Mann, D.W., Haven, M.L., Kolosko, N.L., Petras, C., Seibel, S.B., Lund, L.A., In vitro and in vivo profile of 2-(3-difluoromethyl-5-phenylpyrazol-1-yl)-5-methanesulfonylpyridine, a potent, selective, and orally active canine COX-2 inhibitor, Bioorg. Med. Chem., 13, 1805-1809, 2005.
6. George, T., Mehta, D.V., Tahilramani, R., David, J., Talwalker, P.K., Synthesis of some s-triazoles with potential analgesic and antiinflammatory activities, J. Med. Chem., 14(4), 335-338, 1971.
7. Kothari, P.J., Kishore, V., Stenberg, V.I., Parmar, S.S., Synthesis of 5-(1-naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic acids as possible antiinflammatory agents, J. Heterocycl. Chem., 15, 1101-1104, 1978.
8. Kothari, P.J., Mehlhoff, M.A., Singh, S.P., Parmar, S.S., Stenberg, V.I., Synthesis of 5-(1-naphthylmethly)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/ylthioglycolic acids as possible antiinflammatory agents, J. Heterocycl. Chem., 17(7), 1369-1372, 1980.

9. Szilágyi, G., Somorai, T., Bozó, E., Langó, J., Nagy, G., Reiter, J., Janáky, J., Andrási, F., Preparation and antiarthritic activity of new 1,5-diaryl-3-alkylthio-1*H*-1,2,4-triazoles and corresponding sulfoxides and sulfones, *Eur. J. Med. Chem.*, 25, 95-101, 1990.
10. El-Emam, A.A., Ibrahim, T.M., Synthesis and antiinflammatory and analgesic activity of some 3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 41(12), 1260-1264, 1991.
11. Mazzone, G., Pignatello, R., Mazzone, S., Panico, A., Barbera, F., Catti, T., Chiechio, S., Arrigo-Reina, R., Castorina, C., Russo, A., Synthesis of carboxyalkylthio-triazoles and bicyclic derivatives with antiinflammatory and analgesic activity, *Il Farmaco*, 47(2), 149-169, 1992.
12. Knysh, E.G., Mazur, I.N., Zimenkovskii, B.S., Stets, V.R., Dunaev, V.V., Steblyuk, P.N, Synthesis and biological activity of 6-alkylidenethiazolidino [3,2-*c*]-1,2,4-triazole-5-ones, *Khim. Farm. Zh.*, 18(11), 1324-1327, 1984. Ref: C.A. 102, 149192w, 1985.
13. Prasad, A.R., Ramalingam, T., Rao, A.B., Diwan, P.V., Sattur, P.B., Synthesis and biological evaluation of 3-aryloxyalkyl-6-aryl-7*H*-s-triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazines, *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 199-201, 1989.
14. Mullican, M.D., Wilson, M.W., Connor, D.T., Kostlan, C.R., Schrier, D.J., Dyer, R.D., Design of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally-active, Nonulcerogenic antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, 36, 1090-1099, 1993.
15. Mekuskiene, G., Gaidelis, P., Vainilavicius, P., Synthesis and properties of 5-(4,6-diphenyl-2-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazolin-3-thione and derivatives, *Pharmazie*, 53(2), 94-98, 1998.
16. Hidaka, T., Hasoe, K., Arikawa, Y., Takeo, K., Yamashita, T., Katsumi, I., Kondo, H., Yamashita, K., Watanabe, K., Pharmacological properties of a new antiinflammatory compounds, α -(3,5-di-*tert*-butyl)-4-hydroxybenzylidene)- γ -butyrolactone (KME-4), and its inhibitory effects on prostaglandin synthetase and 5-lipoxygenase, *Japan. J. Pharmacol.*, 36(1), 77-85, 1984.

17. Katsumi, I., Kondo, H., Yamashita, K., Hidaka, T., Hosoe, K., Yamashita, T., Watanabe, K., Studies on styrene derivatives. I. Synthesis and antiinflammatory activities of α -benzylidene- γ -butyrolactone derivatives, Chem. Pharm. Bull., 34(1), 121-129, 1986.
18. Ikuta, H., Shirota, H., Kobayashi, S., Yamagishi, Y., Yamada, K., Yamatsu, I., Katayama, K., Synthesis and antiinflammatory activities of 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hidroxybenzilidene)pyrolidin-2-ones, J. Med. Chem., 30, 1995-1998, 1987.
19. Tozkoparan, B., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., Syhthesis of some thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones and their novel Michael Addition products with antiinflammatory activities, Arzneim.-Forsch./Drug. Res., 51, 470-477, 2001.
20. Berk, B., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., Synthesis and pharmacological activities of some new 2-[1-(6-methoxy-2-naphthyl)ethyl]-6-(substituted) benzylidene thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one derivatives, Pharmazie, 56, 613-616, 2001.
21. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones substituted with ibuprofen: Synthesis, characterization and evaluation of antiinfammatory activity, Eur. J. Med. Chem., 35, 743-750, 2000.
22. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., Synthesis, characterization and antiinflammatory-analgesic properties of 6-(α -amino-4-chlorobenzyl)thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-ols, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 54(1), 35-41, 2004.
23. Fischer, E., Besthorn, E., Über Die Hydrazinverbindungen, Annalen, 212, 316, 1882.
24. Pulvermacher, G., Über Einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids, Ber., 26, 2812, 1893.
25. Pulvermacher, G., Über Einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte Derselben, Ber., 27, 613, 1894.

26. Markwald, W., Bott, A., Über das 1-Benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid, Ber., 29, 2914, 1896.
27. Yoshida, S., Asai, M., Chemotherapeutics. III. Interaction of isonicotinic acid hydrazide and thiocyanic acid, J. Language Unavailable, 74, 946-948, 1954.
28. Chen, Y.T., Chang, T.I., Acylthiosemicarbazides and related compounds, Huaxue Xuebao, 30(1), 10-16, 1964. Ref: C.A. 61, 3065B, 1964.
29. Zhang, L., Zhang, Z., Zeng, F., Studies on acylthiosemicarbazides and related heterocyclic derivatives. (XII). Synthetic and spectroscopic studies on 1-nicotinoyl-4-aryl thiosemicarbazides and substituted 1,2,4-triazoles, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao, 11(2), 149-153, 1990. Ref: C.A. 114, 2389e, 1991.
30. Bellotti, A., Bava, A.M.C., Hydrazine derivatives of p-aminosalicylic acid, Boll. Chim. Farm., 94, 89-93, 1955.
31. Budeanu, C., Iorga, T., Rusan, M., Synthesis and fungucidal effect of some derivatives of salicylic acid hydrazides, Rev. Chim. (Bucharest), 34(9), 791-794, 1983.
32. Taniyama, H., Yusa, T., Inaba, K., Uchida, H., Synthesis and antibacterial activity of 2-(o-hydroxybenzylidene)hydrazino-4-thiazolidinone and its related compounds, J. Pharm. Soc. Japan, 76, 150, 1956.
33. Lora-Tamayo, M., Alonso, G., Madronero, R., Antituberculeux potentiels. I. 1-arylthiosemicarbazides, Bull. Soc. Chim. France, 1020-1023, 1964.
34. Buu-Hoi, N.P., Xuong, N.D., Nam, N.H., A new family of tuberculostatic compounds: The-1-acyl-4-arylthiosemicarbazides, Compt. Rend., 238, 295-297, 1954. Ref: C.A. 49, 3185d,e,f, 1955.
35. Zota, V., Gasmet, A., 1,2,4-Triazole series. II. Condensation of some hydrazides of the triazole mercaptoacetic acids with isothiocyanates, Farmacia, 14(1), 13-20, 1966. Ref: C.A. 65, 2251 b,c,d, 1966.
36. Stroh, H.H., Beitz, H., Substituierte Indolyl-(2)-essigsäureäthyl und Deren Reaktionen, Justus Liebigs Ann. Chem., 700, 78, 1966.

37. Matel, I., Comanita, E., New acylthiosemicarbazides and semicarbazide syntheses, Bull. Inst. Politeh. Iasi, 12(1-2), 189-198, 1966. Ref: C.A. 68, 87001b, 1968.
38. Budeanu, E., Budeanu, C.H., Ciugureanu, C., Synthesis of some new 1-[4-(3-arylthioureido)benzoyl]-4-arylthiosemicarbazides and investigation of their effect on the enzymes of the digestive juices, An. Stiint. Univ. "Al. I. Cuza" Iasi, Sect. Ic, 13(2), 157-164, 1967. Ref: C.A. 70, 47046e, 1969.
39. Comanita, E., Tutoveanu, M., Acylthiosemicarbazides and thiosemicarbazides of naphthylacetic hydrazide. Cyclization products, Bull. Inst. Politeh. Iasi, 15(1-2), 89-97, 1969. Ref: C.A. 74, 141652d, 1971.
40. Tutoveanu, M., Kasper, A., Steinberg, S., Naphthoxyacetic acid derivatives, Bull. Inst. Politeh. Iasi, 18(3-4), 125-136, 1972. Ref: C.A. 80, 59762e, 1974.
41. Shah, M.H., Mhasalkar, M.Y., Patki, V.M., Deliwala, C.V., Sheth, U.K., New 1,2,4(H)-triazole derivatives as diuretic agents, J. Pharm. Sci., 58(11), 1398-1401, 1969.
42. Sasaki, T., Ando, M., Heteroaromaticity. XXVIII. Synthesis of pyrimidine derivatives, Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi, 27(2), 169-173, 1969. Ref: C.A. 71, 22101b, 1969.
43. Khadse, B.G., Patel, M.R., Shah, M.H., New piperazine derivatives as antibacterial agents, Bull. Haffkine Inst., 4(2), 56-59, 1976. Ref: C.A. 85, 192667x, 1976.
44. Sen Gupta, P.K., Ray, M.R., Chakravorti, S.S., Quinoline derivatives: Part XXII. Synthesis of some substituted quinolyl-1,2,4-triazole, -1,3,4-thiadiazole, -1,3,4-oxadiazole derivatives, Ind. J. Chem. Sect. B, 16B(3), 231-234, 1978.
45. Mohsen, A., Omar, M.E., Ashour, F.A., The cyclodesulfurization of thiocompounds. Part XVII. Synthesis of some novel 2-substituted amino-3,4-dihydro-5H-1,3,4-benzotriazepine-5-ones by cyclodesulfurization of thiosemicarbazides with dicyclohexylcarbodiimide (DCCD), J. Heterocycl. Chem., 16(7), 1435-1438, 1979.

46. Sen Gupta, A.K., Hajela, K., Bhattacharya, T., Ahmad, S., Shanker, K., Synthesis and evaluation of AChE inhibitory activity of 5,6-diaryl-1,2,4-triazinyloxyacetyl-4-substituted thiosemicarbazides, triazoles and N-benzylidene derivatives, *J. Heterocycl. Chem.*, 20(3), 507-510, 1983.
47. Basavaraja, K.M., Agasimundin, Y.S., Studies in benzofurans: Part XIII-Synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazolyl-, thiadiazolyl and 1,2,4-triazolylbenzofurans, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 22B(5), 458-461, 1983.
48. Xu, M., Lei, X., Chemotherapeutic studies on schistosomiasis XXXVI. Synthesis of 4-phenyl and 4-allyl-5-(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole-3-thione derivatives, *Yaoxue Xuebao*, 20(2), 100-104, 1985. Ref: C.A. 103, 104893e, 1985.
49. Habib, N.S., Abdel-Hamid, S., El-Hawash, M., Synthesis of benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents, *Farmaco*, 44(12), 1225-1232, 1989.
50. Labouta, I.M., Hassan, A.M.M., Aboulwafa, O.M., Kader, O., Synthesis of some substituted benzimidazoles with potential antimicrobial activity, *Monatsh. Chem.*, 120(6-7), 571-574, 1989.
51. Kane, J.M., Dudley, M.W., Sorensen, S.M., Miller, F.P., 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents, *J. Med. Chem.*, 31(6), 1253-1261, 1988.
52. Cesur, Z., Ergenç, N., Synthesis and spectral data of some azoimidazol[1,2-a]pyridines, *J. Fac. Pharm. İstanbul*, 23, 51, 1987.
53. Ambrogi, V., Bloch, K., Daturi, S., Logemann, W., Parenti, M.A., Synthesis of pyrazine derivatives as potential hypoglycemic agents, *J. Pharm. Sci.*, 61(9), 1483-1486, 1972.
54. Singh, S.P., Pandey, B.R., Kumar, S., Parmar, S.S., Anticonvulsant activity and inhibition of respiration in rat brain homogenates by substituted trimethoxybenzamides, *J. Pharm. Sci.*, 67(12), 1682-1685, 1978.
55. Sherman, W.R., 5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-thiadiazoles, and 1,3,5-triazines, *J. Org. Chem.*, 26, 88-95, 1961.

56. Saikawa, I., Kodama, Y., Takai, A., Wada, T., Nitrofurans derivatives, Japan 21,249, 21 Sept 1965. Ref: C.A. 64, 2056c,d, 1966.
57. Jigajinni, V.B., Bennur, S.C., Bennur, R.S., Badiger, V.V., Synthesis of 1-(2-furoyl)-4-substituted thiosemicarbazides and their transformation to certain 5-membered heterocycles, J. Karnatak Univ., Sci., 20, 1-10, 1975.
58. Jigajinni, V.B., Bennur, S.C., Bennur, R.S., Badiger, V.V., Synthesis of substituted thiosemicarbazides and their conversion to 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,4-oxadiazoles, J. Karnatak Univ., Sci., 21, 176-187, 1976.
59. Ciugureanu, C., Iorga, T., Iorga, I., Study of biological effects of some new thiosemicarbazides and their derivatives with triazole and thiadiazole rings. III. Testing of the antimicrobial effects, Farmacia (Bucharest), 30(1), 57-64, 1982.
60. Ram, V.J., Pandey, H.N., Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds, Chem. Pharm. Bull., 22(12), 2778-2783, 1974.
61. Sawhney, S.N., Singh, J., Bansal, O.P., Benzothiazole derivatives: Part V- Synthesis of some 2-(5'-substituted amino-1',3',4'-oxadiazol-2'-yl)-, 2-(5'-substituted amino-1',3',4'-thiadiazol-2'-yl)- and 2-(3'-mercapto-4'-substituted 4'H-1',2',4'-triazol-5'-yl)-benzothiazoles as potential antiinflammatory agents, Ind. J. Chem., 13(8), 804-807, 1975.
62. Mohan, R.R., Agarwal, R., Misra, V.S., Synthesis of 2/9-substituted indophenazin-6-acetic acid α -aryl/methylbenzylidenhydrazines, 4-aryl-1-(indophenazin-6-methylcarbonyl)-3-thiosemicarbazides and 6-(4-aryl-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-ylmethyl)indophenazines as CNS active and antiinflammatory agents, Ind. J. Chem. Sect. B., 25B(12), 1234-1237, 1986.
63. Sastry, C.V.R., Rao, K.S., Rastogi, K., Jain, M.L., Synthesis and biological activity of some new 2- and 4-(4-aryl-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-ylmethyl)-6-chlorobenzoxazin-3-ones, Ind. J. Chem. Sect. B., 30B(4), 450-452, 1991.
64. Temple, C., The chemistry of heterocyclic compounds, Vol.37, 1,2,4-Triazoles, John Wiley and Sons, New York, 1981.

65. Grundmann, C., Ratz, R., Triazines. XVI. A new synthesis for 1,2,4-triazoles, *J. Org. Chem.*, 21, 1037-1038, 1956.
66. Godefroi, E.F., Wittle, E.L., The preparation of some derivatives of β -(10-phenothiazinyl)propionic acid and β -(2-chloro-10-phenothiazinyl)propionic acid, *J. Org. Chem.*, 21, 1163-1168, 1956.
67. Postovskii, Y., Vereshchagina, N.N., Heterocyclic compounds prepared from hydrazides. I. 1,3,4-Triazole-5-thiones, *Zhur. Obshchei Khim.*, 26, 2583-2588, 1956. Ref: C.A. 51, 5055c, 1957.
68. Abdou, N.A., Amin, F.M., Synthesis and biological activity of certain 5-mercapto-3-(3-pyridyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives, *Mansoura J. Pharm. Sci.*, 6(2), 25-29, 1990. Ref: C.A. 114, 143257x, 1991.
69. Shah, M.H., Patki, V.M., Mhasalkar, M.Y., 1,2,4-Triazole derivatives as possible diuretic agents, *J. Sci. Ind. Res. (India)*, 21C(3), 76-78, 1962. Ref: C.A. 57, 16601g, 1962.
70. Pesson, M., 3-Mercapto-1,2,4-triazoles, *Fr.* 1,273,881, 2 Feb 1962. Ref: C.A. 57, 9860f,g,h, 1962.
71. Bhat, A.K., Bhamaria, R.P., Bellare, R.A., Deliwala, C.V., Chemotherapy of fungus infections. I. 1-Acyl-4-substituted thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-4H-triazoles and related compounds, *Ind. J. Chem.*, 5(9), 397-401, 1967. Ref: C.A. 68, 59501w, 1968.
72. Khisamutdinov, G.K., Strukov, I.T., Golubkova, G.V., Chistyakov, V.E., Some reactions of 3-phenyl-5-methyl-4-isoxazolecarboxylic acid hydrazide, *Khim. Farm. Zh.*, 2(8), 35-37, 1968. Ref: C.A. 70, 11610v, 1969.
73. Russo, F., Ghelardoni, M., 1,2,4-Triazole derivatives, *Boll. Chim. Farm.*, 108(2), 128-139, 1969. Ref: C.A. 71, 49853k, 1969.
74. Zakharia, V., Heterocycles. 20. Synthesis and characterization of 2-amino-5-(2-phenyl-4-methyl-5-thiazolyl)[1,3,4]thiadiazole and 5-(2-phenyl-4-methyl-5-thiazolyl)[1,2,4]triazole-[2H,4H]-3-thione, *Farmacia (Bucharest, Romania)*, 50(1), 38-43, 2002.

75. Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H., Nikam, S.T., Anantanarayanan, K.G., Deliwala, C.V., 4-Alkyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents, *J. Med. Chem.*, 13(4), 672-674, 1970.
76. Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H., Nikam, S.T., Anantanarayanan, K.G., Deliwala, C.V., Further studies in substituted-4H-1,2,4-triazoles for possible hypoglycemic activity, *J. Med. Chem.*, 14(3), 260-262, 1971.
77. Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H., Pilankar, P.D., Nikam, S.T., Anantanarayanan, K.G., Deliwala, C.V., Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl(or pyridyl)-5-alkyl(or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1,2,4-triazoles, *J. Med. Chem.*, 14, 1000-1003, 1971.
78. Kubota, S., Uda, M., Ohtsuka, M., 1,2,4-Triazoles. I. Methylation of 3- α -pyridyl-1,2,4-triazoline-5-thione, *Chem. Pharm. Bull.*, 19(11), 2331-2336, 1971.
79. Kubota, S., Uda, M., 1,2,4-Triazoles. II. The tautomerism of 3- α -pyridyl-1,2,4-triazoline-5-thione and its methyl derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 20(10), 2096-2101, 1972.
80. Parmar, S.S., Gupta, A.K., Singh, H.H., Gupta, T.K., Benzimidazolyl-1,2,4(H)-triazoles as central nervous system depressants, *J. Med. Chem.*, 15(9), 999-1000, 1972.
81. Rastogi, V.K., Agarwal, V.K., Sinha, J.N., Chaudhari, A., Parmar, S.S., Monoamine oxidase inhibitory and cardiovascular effects of substituted indoles, *Can. J. Pharm. Sci.*, 9(4), 107-109, 1974.
82. Kubota, S., Uda, M., 1,2,4-Triazoles. IV. Tautomerism of 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles, *Chem. Pharm. Bull.*, 23(5), 955-966, 1975.
83. Bennur, S.C., Jigajinni, V.B., Badiger, V.V., Pyrimidines. VI. Synthesis of 2-methylthio-5-bromopyrimidine-4-carboxylic acid thiosemicarbazides, 3-pyrimidyl-1,2,4-4H-triazoles and 2-arylamino-1,3,4-thiadiazoles, *Rev. Roum. Chim.*, 21(5), 757-762, 1976.

84. Hazzaa, A.A.B., Habib, N.S., El-Khawass, S.M., Daabees, T.T., Sharabi, F.M., Tawil, G.G., Synthesis and biological evaluation of 3-quinolyl-5-mercapto-1,2,4-triazoles, *Sci. Pharm.*, 46(4), 298-306, 1978.
85. Hazzaa, A.A.B., Shafik, R.M., Synthesis of pyridilnitrophenylthiotriazoles as potential antimicrobial agents, *Egypt J. Pharm. Sci.*, 19(1-4), 201, 1978.
86. Soliman, R., Hammouda, N.A., Synthesis of new mercaptotriazoles with potential antibilharzial activity, *J. Pharm. Sci.*, 68(11), 1377-1381, 1979.
87. Kothari, P.J., Singh, S.P., Parmar, S.S., Stenberg, V.I., Synthesis of some newer 5-(5-aryl-2H-tetrazol-2-ylmethyl)-4-substituted-s-triazole-3-thiols as possible antiinflammatory agents, *J. Hetrocycl. Chem.*, 17(7), 1393-1398, 1980.
88. Sen Gupta, A.K., Misra, H.K., Synthesis and biological activity of N¹-aryloxyacetyl-N⁴-aryl(cyclohexyl)-3-thiosemicarbazides and -1,2,4-triazoles, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 17B(2), 185-187, 1979.
89. Sen Gupta, A.K., Misra, H.K., Studies on potential pesticides. XII. Synthesis and biological activity of N¹-aryloxyacetyl-N⁴-aryl-3-thiosemicarbazide, 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives, *Def. Sci. J.*, 30(2), 59-62, 1980. Ref: C.A. 94, 151830n, 1981.
90. Srivastava, U., Pathak, R.B., Bahel, S.C., Synthesis of some aryloxypropionylthiosemicarbazides and related compounds as possible fungicides, *J. Ind. Chem. Soc.*, 58(8), 822-823, 1981. Ref: C.A. 95, 187166k, 1981.
91. Pathak, R.B., Srivastava, U., Bahel, S.C., Synthesis of antifungal α -aryloxypropionylthiosemicarbazides and related compounds, *Bokin Bobai*, 12(2), 73-77, 1984. Ref: C.A. 100, 209709r, 1984.
92. Tandon, M., Barthwal, J.P., Bhalla, T.N., Bhargava, K.P., Synthesis and antiinflammatory activity of some new 3-(o-substituted phenyl)-4-(substituted phenyl)-5-(alkyl/alkenylthio)-1H-1,2,4-triazoles, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 20B(11), 1017-1018, 1981.

93. Simiti, I., Muresan, A., Pop, R.D., Chiorean, V., Contributions to the study of heterocycles. LIV. Synthesis and antimicrobial activity of some 2-aryl-4-methyl-5-heteroarylthiazoles, *Rev. Roum. Biochim.*, 19(1), 81-84, 1982.
94. Bahadur, S., Singh, S.P., Shukla, M.K., Synthesis of some new thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as potential antiviral agents, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 315(4), 312-317, 1982.
95. Sen Gupta, A.K., Gupta, A.A., Synthesis of some indole derivatives as potential antibacterial agents, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 22B(3), 263-266, 1983.
96. Kadry, A.M., Badawy, M.A., Hanna, H.R., Synthesis of some indole derivatives as potential antiinflammatory activity, *Pharmazie*, 41(8), 558-559, 1986.
97. Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., Boruah, J.N., Nath, S.C., Bordoloi, D.N., Synthesis and antifungal activities of some new substituted 1,2,4-triazoles and related compounds, *J. Ind. Chem. Soc.*, 61(6), 530-533, 1984.
98. Maxwell, J.R., Wasdahl, D.A., Wolfson, A.C., Stenberg, V.I., Synthesis of 5-aryl-2H-tetrazoles, 5-aryl-2H-tetrazole-2-acetic acids, [(4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, 27(12), 1565-1570, 1984.
99. Kelarev, V.I., Shvekhgeimer, G.A., Lunin, A.F., Synthesis and properties of azoles and their derivatives. 36. Synthesis of 2-amino-1,3,4-oxathiadiazoles and 1,2,4-triazoline-3-thiones containing indolyl radicals, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, (9), 1271-1276, 1984. Ref: C.A. 102, 95580a, 1985.
100. Mishra, V.K., Bahel, S.C., Synthesis of thiazolyl compounds as potential fungicides, *J. Ind. Chem. Soc.*, 61(10), 916-918, 1984.
101. Rudnicka, W., Foks, H., Janowiec, M., Zwolska-Kwiek, Z., Pyrazine derivatives. XXI. Synthesis and tuberculostatic activity of 4-aryl-1-pyrazinoylthiosemicarbazides and of the products of their cyclization to the derivatives of 1,2,4-triazol-3-thione, *Acta Pol. Pharm.*, 43(6), 523-528, 1986.
102. Shukla, J.S., Agarwal, V.K., Synthesis and QSAR study of some newer 3-mercapto/alkylmercapto-5-(2'-methyl-6'-substituted quinolin-4-yloxy)methyl-

- 4-(p-substituted phenyl)-4H-1,2,4-triazoles as potent antimalarials, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 25B(5), 511-514, 1986.
103. Zhang, Z., Yang, H., Gao, D., Acylthiosemicarbazides and related heterocyclic derivatives. I. Synthesis of 1-cyanoacetyl-4-arylthiosemicarbazides and related heterocyclic derivatives, *Huaxue Xuebao*, 45(4), 403-407, 1987. Ref: C.A. 108, 5926q, 1988.
 104. Gawande, N.G., Mandhare, P.N., Shinde, G.V., Shingare, M.S., Synthesis of some thiosemicarbazides and related compounds, *Acta Cienc. Indica, Chem.*, 13(2), 109-111, 1987. Ref: C.A. 110, 8130c, 1989.
 105. Gawande, N.G., Shingare, M.S., Synthesis of some thiazolylthiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles and their microbial activity, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 26B(4), 387-389, 1987.
 106. Kane, J.M., Miller, F.P., Preparation and testing of 3-arylalkyl-5-alkylthio-4H-1,2,4-triazoles as anticonvulsants and anxiolytics, *Eur. Pat. Appl. E.P.* 276,793, 03 Aug 1998. Ref: C.A. 109, 170443h, 1988.
 107. Ahluwalia, V.K., Mann, R.R., Bala, S., Heterocyclic systems containing chroman moiety as potential antifungal and antibacterial agents: Synthesis of mercaptotriazoles, mercaptooxadiazoles and hydrazide N-benzylidene derivatives, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 28B(3), 247-251, 1989.
 108. Pathak, U.S., Devani, M.B., Shishoo, C.J., Shah, S.A., Synthesis of 5-aryl-3-mercapto-4-substituted-triazoles, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 28B(1), 83-86, 1989.
 109. Youssef, K.M., El-Meligie, S., Novel 2-mercaptobenzothiazole derivatives, synthesis and antimicrobial activity, *Egypt J. Pharm. Sci.*, 30(1-4), 455-463, 1989. Ref: C.A. 112, 235228a, 1990.
 110. Cesur, Z., Ergenç, N., Ilhan, E., Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and 1,2,4-triazoline-5-thiones, *Act. Pharm. Turc*, 31(3), 103-109, 1989.
 111. Reddy, K.R., Mogilaiah, K., Swamy, B., Synthesis of some 1,8-naphthyridinylthiosemicarbazides, triazoles and thiadiazoles, *Acta Chim. Hung.*, 127(1), 45-50, 1990.

112. Hiremath, S.P., Sonar, V.N., Sekhar, K.R., Purohit, M.G., Synthesis of oxadiazolyl, thiadiazolyl and triazolylindols and indolylthiazolidinones, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 28B(8), 626-630, 1989.
113. Hiremath, S.P., Shivaramayya, K., Sekhar, K.R., Purohit, M.G., Synthesis of substituted 2,5-bis(1,3,4-oxadiazolyl/ thiadiazolyl/ 1,2,4-triazolyl) indoles and study of their biological activities, *Ind. J. Chem. Sect. B.*, 29B(12), 1118-1124, 1990.
114. Ashour, F.A., Almazroa, S.A., Synthesis of certain thiosemicarbazide and triazole derivatives as potential antimicrobial agents, *Farmaco*, 45(11), 1207-1218, 1990.
115. Mishra, R.K., Tewari, R.K., Srivastava, S.K., Bahel, S.C., Synthesis and antifungal activity of some 1,4-disubstituted-thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles, *J. Ind. Chem. Soc.*, 68(2), 110-112, 1991. Ref: C.A. 115, 183200a, 1991.
116. Mohan, J., Condensed heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and isomeric thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 41B(2), 403-406, 2002.
117. Mohan, J., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and bioactivity of 3-(2-thienyl)-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole, 2-(2-thienyl)thiazolo[3,2-b]-s-triazole and isomeric 3-(2-thienyl)-thiazolo[2,3-c]-s-triazole, *Ind. J. Chem. Sect B*, 42B(2), 401-404, 2003.
118. Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., Baruah, J.N., Synthesis and biological activity of bridgehead nitrogen heterocycles, *J. Heterocycl. Chem.*, 23(5), 1439-1442, 1986.
119. Jain, K.K., Pujari, H.K., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atoms. Part XLV-Reaction of 5-mercapto-3-p-tolyl-s-triazole with α , β -bifunctional compounds, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 22B(3), 249-251, 1983. Ref: C.A. 99, 139855v, 1983.

120. Kumar, S., Dahiya, R., Puri, D.M., Pujari, H.K., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part LXIX. Synthesis of 2-p-tolylthiazolo[3,2-b]-s-triazol-5(6H)-one, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 30B(1), 38-41, 1991.
121. Potts, K.T., Husain, S., 1,2,4-Triazoles. XXVII. Synthesis of the thiazolo[2,3-c]-s-triazole and the thiazolo[3,2-b]-s-triazole systems, *J. Org. Chem.*, 36(1), 10-13, 1971.
122. Bindal, V., Sharma, B.R., Narayan, S., Handa, R.N., Pujari, H.K., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part LVII-Syntheses of 2,5-disubstituted thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and 3,5-disubstituted thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 26B(6), 526-531, 1987.
123. Kovtunencko, V.A., Bubnovskaya, V.N., Babichev, F.S., 1H-Thiazolo[3,2-b]-s-triazolium Salts, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, (1), 138-139, 1975. Ref: C.A. 82, 140028h, 1975.
124. Kano, S., Noguchi, T., Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, Japan. 7137,836 (Cl. C07d, A01n), 08 Nov 1971, Appl. 13 Feb 1969.
125. Kano, S., Nomura, O., Taniguchi, T., Thiazolo[3,2-b]-s-triazole derivatives, Japan. Kokai 73 68,589 (Cl. 16 E61), 18 Sept 1973, Appl. 71 104,089, 23 Dec 1971. Ref: C.A. 80, 37118x, 1973.
126. Singh, A., Handa, R.N., Pujari, H.K., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atoms: Part XXXI. Reaction of 3-ethyl-5-mercapto-s-triazole with α -haloketones and alkylhalides, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 16B(6), 475-477, 1978.
127. Kano, S., Thiocyanation of heterocyclic compounds. IV. Synthesis of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole and thiazolo[3,2-b]-s-triazole derivatives, and thiocyanation and bromination of their compounds, *Yakugaku Zasshi*, 92(8), 935-944, 1972. Ref: C.A. 77, 126492v, 1972.
128. Kano, S., Noguchi, T., Thiazolo[3,2-b]-s-triazole compounds, Japan. 26, 500 (Cl. C 07d, A 01n), 31 Jul 1971, Ref: C.A. 75, 140863g, 1971.

129. Upadhyaya, V.P., Nath, T.G.S., Sirinivasan, V.R., Synthesis of 5-aryl-3-propynylthio-s-triazoles and their annelation to 2-aryl-5-methylthiazolo[3,2-b]-s-triazoles, *Synthesis*, (4), 288-289, 1978.
130. Garnaik, B.K., Sahu, M., Behera, R.K., Nayak, A., Synthesis of 3-[4-(4'-oxothiazolidinyl-2-imino)phenyl]-5,6-dihydro-5-oxothiazolo[2,3-a]triazole and its diarylidene derivatives, *J. Ind. Chem. Soc.*, 66(11), 832-833, 1989.
131. Prasad, A.R., Rao, A.N., Ramalingam, T., Sattur, P.B., Fused Thiazoles: Synthesis and antifungal activity of 2-arylidene-thiazolo[3',2':1,2]imidazo [5,4-b]pyridin-3(2H)-ones, 2-arylidene-thiazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-ones and 6-arylidene-thiazolo[3,2-b]-s-triazol-5(6H)-ones, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 25B(7), 776-778, 1986. Ref: C.A. 106, 138344d, 1987.
132. Babichev, F.S., Kovtunenkov, V.A., Tyltin, A.K., Lelyukh, I.G., 1H-Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolium salts, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, (8), 1132-1134, 1977. Ref: C.A. 87, 201429s, 1977.
133. Tozkoparan, B., Akgün, H., Ertan, M., Rübsemann, K., Synthesis of some thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-ones as potential platelet aggregation inhibitors, *Arch. Pharm.*, 328(2), 169-173, 1995.
134. Mohan, J., Kumar, A., Kumar, P., Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems. Synthesis, bioactivity and stereochemistry of Pyrazolo[3',4':4,5]thiazolo[3,2-b]-2-triazoles, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 12(4), 375-376, 2003.
135. Mohan, J., Kumar, A., Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems. Synthesis, bioactivity and stereochemistry of pyrazolo[3',4':4,5]thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 13(2), 97-100, 2003.
136. Knysh, E.G., Mazur, I.A., Zimenkovskii, B.S., Shelevii, D.A., Tkachuk, B.V., Stets, V.R., Steblyuk, P.N., Synthesis and biological activity of 3-R-6-ylidenethiazolidino[3,2-c]-1,2,4-triazole-5-ones, *Farm. Zh.*, (2), 66-67, 1990. Ref: C.A.114, 62015q, 1991.
137. Hoffmann, H., Hammann, I., Pesticidal O-(3-methyl-1,2,4-triazolo[2,3-b]-thiazol-6-yl)phosphates, *Ger. Offen.* 1, 942, 015 (Cl. C07d, A01n), 04 Mar 1971, *Appl.* 19 Aug 1969. Ref: C.A. 74, 141816k, 1971.

138. Hoffmann, H., Hammann, I., Insecticidal 5-methylthiazolo[3,2-b]-s-triazol-2-yl dimethyl carbamate, Ger. Offen. 2, 032, 173 (Cl. C07d, A01n), 05 Jan 1972, Appl. 30 Jun 1970. Ref: C.A. 76, 72525s, 1972.
139. Tamura, Y., Hayashi, H., Saeki, E., Kim, J., Ikeda, M., Thiazolo[3,2-b]-s-triazole, J. Heterocycl. Chem., 11(4), 459-461, 1974. Ref: C.A. 81, 136061a, 1974.
140. Tamura, Y., Hayashi, H., Kim, J., Ikeda, M., Novel synthesis of thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, J. Heterocycl. Chem., 10(4), 947-951, 1973.
141. Kano, S., Noguchi, T., 6-Bromo-thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, Japan. 71 26, 514 (Cl. C 07d, A 62k, A01n), 31 Jul 1971. Ref: C.A. 75, 140864h, (1971).
142. Mohammed, A.I., Soliman, A.A.W., Reactions with 2-methyl-6-phenylthiazolo [3,2-b]-s-triazole-3(2H)-one and 7-phenylthiazolo[3,2-b]-s-triazol-4(2H,3H)-one, J. Prakt. Chem., 325(5), 869-875, 1983. Ref: C.A. 100, 103255z, 1984.
143. Mohan, J., Kumar, A., Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: Synthesis, bioactivity and stereochemistry of pyrazolo [3',4':4,5][thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, Ind. J. Heterocycl. Chem., 11(4), 261-264, 2002.
144. Gogoi, P.C., Katakya, J.C.S., Bridgehead nitrogen heterocycles. Part III. Synthesis of fused heterocycles from 3-(2,4-dichlorophenyl)-5-mercapto-1,2,4-s-triazoles, Heterocycles, 32(2), 231-235, 1991.
145. Mazzone, G., Bonina, F., Arrigo, R.R., Blandino, G., Synthesis of pharmaceutically significant 1-aryl-4H(R)-thiosemicarbazides, the corresponding 5-aryl-4H(R)-1,2,4-triazoline-3-thiones and some derivatives, Farmaco, Ed. Sci., 36(3), 181-196, 1981.
146. Pignatello, R., Mazzone, S., Panico, A.M., Mazzone, G., Pennisi, G., Castana, R., Matera, M., Blandino, G., Synthesis and biological evaluation of thiazolotriazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 26(9), 929, 1991.
147. Roy, P., Leblanc, Y., Ball, R.G., Brideau, C., Chan, C.C., Chauret, N., Cromlish, W., Ethier, D., Gauthier, J.Y., Gordon, R., Greig, G., Guay, J., Kargman, S., Lau, C.K., O'Neill, G., Silva, J., Thérien, M., Van Staden, C., Wong, E., Xu, L., Prasit, P., A new series of selective COX-2 inhibitors: 5,6-

- Diarylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7(1), 57-62, 1997. Ref: C.A. 126, 152398u, 1997.
148. Crisan, O., Bojita, M., Varea Munoz, T., Terencio, M.C., Asensio Aguilar, G., Zaharia, V., Synthesis, characterization and pharmacological activity of some thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole derivatives, *Farmacia* (Bucharest, Romania), 49(5), 15-22, 2001.
 149. Kano, S., Nomura, O. Taniguchi, T., O,O-Dialkyl-O-(6-halothiazolo[3,2-b]-s-triazolyl)thionophosphates, Japan. Kokai 73 75,589 (Cl. 16 E61), 11 Oct 1973, Appl. 72 03,186, 30 Dec 1971. Ref: C.A. 80, 70812s, 1974.
 150. Kano, S., Nomura, O., Taniguchi, T., 6-Halothiazolo[3,2-b]-s-triazoles, Japan Kokai 73 75, 588 (Cl. 16 E61), 11 Oct 1973, Appl. 72 03,185, 30 Dec 1971. Ref: C.A. 80, 59945s, 1974.
 151. Asada, M., Ando, M., Matsuda, M., Yamada, T., Watanabe, H., Kano, S., Nomura, O., Insecticidal and acaricidal O,O-Dialkyl O-(5-ethyl-6-bromothiazolo[3,2-b]-s-triazol-2-yl)phosphorothioates, Ger Offen. 2,323,720 (Cl. C 07fd, A 01n), 17 Oct 1974, Japan. Appl. 73 39, 714, 07 Appl. 1973. Ref: C.A. 82, 16849n, 1975.
 152. Hoffmann, H., Hammann, I., Behrenz, W., Stendel, W., Thiazolothiazolyl esters of phosphorus acids and their use as acaricides and insecticides, Ger Offen. 2,350,631(Cl. C07C, A01N), 10 Apr 1975, Appl. P23 50 613.2, 09 Oct 1973. Ref: C.A. 83, 58834e, 1975.
 153. Nomura, O., Hatano, M., Ando, M., Matsuda, M., Thiazolotriazole sulphanate derivatives, Japan. Kokai. 77 00, 291 (Cl.C07D 513/04), 05 Jan 1976, Appl. 75/74,153, 18 Jun 1975). Ref: C.A. 87, 68367b, 1977.
 154. Nomura, S., Ando, M., Matsuda, K., Thiazolotriazole derivatives, Japan. Kokai. 77 91,887 (Cl. C07D 513/04), 02 Aug 1977, Appl. 76/8, 137, 28 Jan 1976. Ref: C.A. 88, 22928c, 1978.
 155. Kano, S., Nomura, S., Adachi, M., Matsuda, M., Thiazolotriazolyl phosphate insecticides, Japan. Kokai. 77 82, 726 (Cl.A01N 9/36), 11 Jul 1977, Appl. 75/158, 114, 29 Dec 1975. Ref: C.A 88, 1626n, 1978.

156. Kato, K., Ozawa, K., Kano, S., Ando, M., Nishibe, T., Thiazolotriazole phosphates, Japan. Kokai. 77,122,393 (Cl. C07F 9/65), 14 Oct 1977, Appl. 76/39, 722, 08 Apr 1976. Ref: C.A. 88, 74197h, 1978.
157. Denko, S.K.K., Thiazolotriazoles, Jpn. Kokai. Tokyo Koho JP 60 11,493 [85 11,493] (Cl. C07D 513/04), 21 Jan 1985, Appl. 83/116,872, 30 Jun 1983. Ref: C.A. 103, 6351g, 1985.
158. Gates, P.S., Preparation of thiazolo[3,2-b][1,2,4]-triazole-2-sulphonamides as herbicides, Eur. Pat. Appl. EP. 244,098 (Cl. C07D 513/04), 04 Nov 1987, GB. Appl. 86/10,530, 30 Apr 1986. Ref: C.A. 108, 75405t, 1988.
159. Simiti, I., Aurelia, M., Study on some heterocycles. Part LI. Preparation of some 2-phenyl-5-R-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles, Rev. Roum. Chim., 27(2), 273-279, 1982. Ref: C.A. 98, 34552v, 1983.
160. Mohan J., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines, thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and isomeric thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, Ind. J. Chem., 29B, 88-90, 1990.
161. Mohan, J., Anjaneyulu, G.S.R., Verma, P., Yamini, K.V.S., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines, thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and isomeric thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, Ind. J. Chem. Sect. B, 29B(1), 88-90, 1990.
162. Mohan, J., Singh, V., Kumar, V., Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and bioactivity of thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and isomeric thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, Ind. J. Heterocycl. Chem., 3(1), 47-50, 1993. Ref: C.A. 121, 35464y, 1994.
163. Erol, D.D., Çalış, Ü., Demirdamar, R., Yuluğ, N., Ertan, M., Synthesis and biological activities of some 3,6-disubstituted thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles, J. Pharm. Sci., 84(4), 462-465, 1995.

164. Seki, A., Kai, F., Saito, T., Kazuno, Y., Miyauchi, K., Ishii, T., Cephalosporin derivatives, Jpn. Kokai. Tokyo Koho 79,128,592 (Cl. C07D 501/36), 05 Oct 1979, Appl. 78/36,060, 30 Mar 1978. Ref: C.A. 92, 163979q (1980).
165. Veverka, M., Muckova, M., Preparation of cephalosporin derivatives as antibacterials, Czech. CS 240,387 (Cl. C07D 501/36), 15 Aug 1987, Appl. 84/6,771, 07 Sep 1984. Ref: C.A. 110, 114555e, 1989.
166. Veverka, M., Synthesis and antibacterial properties of 7-[(2-hetero_arylthiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl)acetamido]cephalosporanic acid derivatives, Chem. Pap., 47(2), 114-121, 1993. Ref: C.A. 120, 106611m, 1990.
167. Jang, E.S., Jeon, G.H., Nam, G., Lee, J.C., Kim, S.H., Son, H., Chi, D.Y., Kim, J.H., New 3-substituted cephalosporins. I. 3-[Thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazole-3-yl] and 3-[thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-2-yl]thiomethyl derivatives, Korean J. Med. Chem., 1(1), 8-17, 1991.
168. Abdel-Gawad, M., El-Telbany, F.A., Badran, M., Ghonein, K.M., Some novel 2-substituted amino-3-heteroarylpyridines as potential antimicrobial agents, Egypt. J. Pharm. Sci., 29(1-4), 233-241, 1989. Ref: C.A. 110, 192613m, 1989.
169. Ilhan, E., Ergenc, N., Uzun, M., Kaya, D., Synthesis of 6-benzylidene-2-(α,α -diphenyl- α -hydroxyacetyl)thiazolo[3,2-b]-s-triazole-6-ones as potential biologically active compounds, Arch. Pharm., 327(12), 825-826, 1994.
170. Abd El-Samii, Z.K., El-Feky, S.A., Synthesis of some new 3-mercapto-5-substituted-1,2,4-triazine-s-triazoles for evaluation as antimicrobial agents, J. Chem. Tech. Biotechnol., 63(2), 135-140, 1995.
171. Hashimoto, Y., Kano, S., Arima, Y., Parasitocides containing thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, Japan. Kokai 73 68,720 (Cl. 30 CO, 6B32, 30 B61, 6 CO), 19 Sep 1973, Appl. 71 104,088, 23 Dec 1971. Ref: C.A. 80, 44714s, 1974.
172. Takiguchi, D., Sato, T., Nomura, S., Thiazolo[3,2-b]-s-triazole derivatives, Jpn. Kokai. Tokyo Koho JP 61,286,387 [86,286,387] (Cl. C07D 513/04), 16 Dec 1986, Appl. 85/128,454, 13 Jun 1985. Ref: C.A. 106, 138456s, 1987.

173. Demirayak, Ş., Zitouni, G., Chevallet, P., Erol, K., Kılıç, F.S., Synthesis and vasodilatory activity of some thiazolo-triazole derivative, *Farmaco*, 48(5), 707-712, 1993.
174. Okitsu, M., Shima, K., Taniguchi, N., Yoshida, K., Preparation of 2-amino-6-substituted-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles as ulcer inhibitors, *Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 02,142,797 [90,142,797] (Cl.C07D 513/04)*, 31 May 1990, *Appl.* 88/295,818, 22 Nov 1988. Ref: C.A. 113, 172027g, 1990.
175. Kujubu, B.S., Fletcher, B.C., Varnum, R.W., Lim, Herschman, H.R., TIS10, A phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue, *J. Biol. Chem.*, 266, 12866-12872, 1991.
176. Vane, J., Towards a beter aspirin, *Nature*, 367, 215-216, 1994.
177. Griswold, D.E., Adams, J.L., Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): Nationale for selective inhibition and progress to date, *Med. Res. Rev.*, 16(2), 181-206, 1996.
178. Warner, T.D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J.A., Vane, J.R., Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity; A full in vitro analysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, 7563-7568, 1999.
179. Simon, L.S., Lanza, F.L., Lipsky, P.E., Hubbard, R.C., Talwalker, S., Schwartz, B.D., Isakson, P.C., Geis, G.S., Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor: Efficacy and safety in two placebo controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects, *Arthritis and Rheumatism*, 41(9), 1591-1602, 1998.
180. Ehrich, E.W., Dallob, A., De Lepeleire, I., Van Hecken, A., Riendeau, D., Yuan, W., Porras, A., Wittreich, J., Seibold, J.R., De Schepper, P., Mehlich, D.R., Gertz, B.J., Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65, 336-347, 1999.

181. Kalgutkar, A.S., Selective cyclooxygenase-2 inhibitors as nonulserogenic antiinflammatory agents, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 9, 831-849, 1999.
182. Marnett, L.J., Kalgutkar, A.S., Cyclooxygenase-2 inhibitors: Discovery, selectivity and the future, *Trends Pharmacol. Sci.*, 20, 465-469, 1999.
183. Talley, J.J., Selective inhibitors of cyclooxygenase-2., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 7, 55-62, 1997.
184. Carter, J.S., Recently reported inhibitors of cyclooxygenase-2, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 21-29, 1997.
185. Prasit, P., Riendeau, D., Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 32, 211-220, 1997.
186. Prasit, P., Wang, Z., Brideau, C., Chan, C.C., Charleson, S., Cromlish, W., Ethier, D., Evans, J.F., Ford-Hutchinson, A.W., Gauthier, J.Y., Gordon, R., Guay, J., Gresser, M., Kargman, S., Kennedy, B., Leblanc, Y., Léger, S., Mancini, J., O'Neill, G.P., Ouellet, M., Percival, M.D., Perrier, H., Riendeau, D., Rodger, I., Tagari, P., Thérien, M., Vickers, P., Wong, E., Xu, L.J., Young, R.N., Zamboni, R., The discovery of rofecoxib, [MK 966, VIOXX[®], 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5*H*)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2 inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 1773-1778, 1999.
187. Randal, L.O, Selitto, J.J., A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 111, 409, 1957.
188. Goldstein, S., Shemano, I., Demeo, R., Beiler, M.J., Antiinflammatory activity of several irritants in three models of experimental inflammation in rats, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 167, 39-53, 1967.
189. Garland, L.G., Smith, S.J., Sim, M.F., A device for the rapid measurement of rat foot volume, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 236, 1968.
190. Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W., Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat an assay for antiinflammatory drugs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544, 1962.

191. Emele, J.F., Shanaman, J., Bradykinin Writhing: A method for measuring analgesia, *Agent Action.*, 114, 680, 1963.
192. Svensjö, E., Arfors, K.E., Arthurson, G., Rutili, G., The hamster cheek pouch preparation as a model for studies of macromolecular permeability of the microvasculature, *Uppsala. J. Med. Sci.*, 83, 71, 1978.
193. Kelicen, P., Farelerde hava kesesi (air-pouch) inflamasyon modelinin geliştirilmesi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1996.
194. Hulström, D., Svensjö, E., Intravital and electron microscobic study of bradykinin-induced vascular permeability changes using FITC-dextran as a tracer, *J. Path.*, 129, 125-133, 1979.
195. Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W., Animal models of nociception, *Pharmacol. Rev.*, 53, 597-652, 2001.
196. Flippen, J.L., Gilardi, R.D., ($\pm$)-2-(2-Fluoro-4-biphenyl)propionic acid (Flurbiprofen), *Acta Crysta.*, B31, 926-928, 1975.
197. Reynolds, E.F.J., 2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propionic acid, Martindale-31 (The Extra Pharmacopoeia), The Pharmaceutical Press.(London), s. 18-19, 1996.
198. Bayly, C.I., Black, W.C., Léger, S., Ouimet, N., Ouellet, M., Percival, M.D., Structure-based design of COX-2 selectivity into flurbiprofen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 307-312, 1999.
199. Barrett, G.C., Iodine as a 'Non-Destructive' colour reagent in paper- and thin-layer chromatography, *Nature*, 194, 1171-1172, 1962.
200. Stahl, E., Thin-layer chromatography, 2.Edition, Springer-Verlang, New York, 1969.
201. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F., Thin-film chromatography in the study of carbohydrates, *J. Chromatog.*, 11, 497, 1963.
202. Lauge, T., Plagens, A., Namen- und Schlagwort-reaktionen der Organischen Chemie, Teuber Studienbücher Chemie, Stuttgart, 1999.

203. Köysal, Y., Işık, Ş., Doğdaş, E., Tozkoparan, B., Ertan, M., 6-(2-Fluorobenzylidene)-2-[1-(2-fluoro-4-biphenyl)ethyl]-thiazolo[3,2-b][1,2,4]-triazol-5(6H)-one, Crystal Structure Communications, C60, o356-o357, 2004.
204. Tozkoparan, B., Ertan, M., Krebs, B., Lage, M., Kelicen, P., Demirdamar, R., Condensed heterocyclic compounds: Synthesis and antiinflammatory activity of thiazolo[3,2-a]pyrimidines, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 331, 201-206, 1998.
205. Budzikiewicz, H., Massenspektrometrie Eine Einführung, Weinheim, 1992.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Samsun’da doğdu. İlk öğrenimini Gülsüm Sami Kefeli İlköğretim okulunda, orta ve lise öğrenimini Samsun Anadolu Lisesinde tamamladı. 1998 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’ni 2002 yılında bitirdi. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans programına başladı. Kasım 2003 yılında Bağkur’da çalışmaya başladı. Halen Bağkur Ankara İl Müdürlüğünde Eczacı olarak görev yapmaktadır.