



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ FLUOROKİNOLON TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

PINAR POYRAZ YILMAZ
DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İLKAY KÜÇÜKGÜZEL

İSTANBUL – 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ FLUOROKİNOLON TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

PINAR POYRAZ YILMAZ
DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İLKAY KÜÇÜKGÜZEL

İSTANBUL – 2018

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya
Tez Sahibi : PINAR POYRAZ YILMAZ
Tez Başlığı : **BAZI YENİ FLUOROKİNOLON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**
Sınav Yeri : Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi : 05/07/2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. İlkey KÜÇÜKGÜZEL

Kurumu

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Ş.Güniz KÜÇÜKGÜZEL

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Prof.Dr. Nilgün Lutfiye KARALI

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Prof.Dr. Nuray ULUSOY GÜZELDEMİRCİ

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Doç.Dr. Esra TATAR

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun1/9. 2018 tarih ve 24 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

- Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
- Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Pınar POYRAZ YILMAZ

Tarih

05.07.2018



TEŞEKKÜR

*Yüksek lisans ve doktora eğitim sürecimde danışman öğrencisi olmaktan onur duyduğum, çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, akademik ve sektörel konularda danışmanlığını benden esirgemeyen değerli hocam **Prof. Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL'e**,*

*İçinde bulunmuş olmaktan dolayı büyük mutluluk duyduğum ve her birinden büyük kazanımlar edindiğim Başta Sayın Dekanımız **Prof. Dr. Ş. Güniz Küçükgüzel** olmak üzere, tüm **Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı** ailesine,*

Çalışmalarım boyunca güler yüzleri ile benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve çalışmalarımın ilerlemesine büyük katkıları olan

Yrd.Doç.Dr. Esra Tatar ve Yrd.Doç.Dr. Necla Kulabaş'a,

*Uzun soluklu eğitim hayatımın en büyük destekçileri, bana daima inanan **anne** ve **babama**,*

*Hayattaki en büyük şansım **Meltem'e**,*

*Varlığıyla hayatımızı renklendiren **Öykü'me**,*

*Her anımı paylaşmaktan keyif aldığım **Melis, Zeynep ve Elif'e**,*

Bu zorlu sürecin en büyük destekçisi, aldığım her kararda arkamda durarak mutluluğumu ve

*huzurumu arttıran hayat arkadaşım **Erhan'a**,*

Ve son olarak tezimin son düzenlemeleri esnasında varlığını belirterek motivasyonumu

*arttıran ve bu heyecanıma aynı bedende ortak olan **minik bebeğime**,*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: SAG-C-DRP-140115-0002

İÇİNDEKİLER

BAZI YENİ FLUOROKİNOLON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ	1
BAZI YENİ FLUOROKİNOLON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ	ii
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ	x
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xi
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Kullanılan İlkel Maddeler.....	5
4.1.1. Fluorokinolon türevi antibiyotikler	5
4.1.1.1 Sınıflandırılmaları ve klinik kullanımları.....	5
4.1.1.2 Kimyasal yapıları	14
4.1.1.3 Etki mekanizmaları.....	15
4.1.1.4 Fluorokinolonlara karşı direnç gelişim mekanizması.....	17
Hedef-aracılı kinolon direnci.....	17
Plazmid-aracılı kinolon direnci	18
Kromozom-aracılı kinolon direnci	18
4.1.1.5 Farmakokinetik özellikler.....	19
4.1.1.5.1 Emilim.....	19
4.1.1.5.2 Vücuttaki akıbeti	19
4.1.1.6 Toksisite	19
4.1.1.7. Siprofloksazin ve Norfloksazin	22
4.1.2. 4-Aril-1,3-tiyazol-2-amin'lerin sentezi	31
4.1.3. 5-Alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin'lerin sentezi.....	37
4.1.3. 2-Kloro-N-(heteroaril) asetamid türevlerinin sentezi.....	39
4.2. 1-Alkil / sikloalkil-6-fluoro-7-(4-sübstitüe piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidro-3-kinolin karboksilik asit türevlerinin sentezi ve biyolojik etkileri	46
5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM).....	83
5.1. Araç ve Gereçler.....	83
5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	83
5.1.2 Kullanılan Elektronik Cihazlar	83
5.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	85

5.2.1. 4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-aminler'in [1a-e] sentezi.....	85
5.2.2. 5-(Süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminler'in [1f-1g] sentezi	85
5.2.3. 2-Kloro-N-[4-(süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit ve 2-Kloro-N-[5-(süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler'in [2a-i] sentezi	85
5.2.4. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3a-e ve 4a-e] ve 7-[4-(2-{[5-(Süstitüealkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler'in sentezi [3f-i ve 4f-i]	85
5.3. Kromatografik Çalışmalar	86
5.3.1. İnce tabaka kromatografisi çalışmaları	86
5.3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Çalışmaları.....	86
5.4. Antimikrobiyal Etki Çalışmaları	87
6. BULGULAR	89
6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektral Bulgular	89
6.1.1. 4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-aminler'in [1a-e] sentezi.....	89
6.1.1.1. 4-(1-Adamantil)-1,3-tiyazol-2-amin [1a].....	89
6.1.1.2. 4-(4-Metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1b].....	91
6.1.1.3. 4-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1c].....	93
6.1.1.4. 4-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1d].....	95
6.1.1.5. 4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1e]	97
6.1.2. 5-(Süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminler'in [1f-i] sentezi	99
6.1.2.1. 5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [1f].....	99
6.1.2.2. 1,3,4-Tiyadiazol-2-amin [1g]	101
6.1.2.3. 5-Sülfomoi-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [1i]	103
6.1.3. 2-Kloro-N-[4-(süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]asetamitler [2a-e].....	105
6.1.3.1. 2-Kloro-N-[(4-adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2a].....	105
6.1.3.2. 2-Kloro-N-[4-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2b]	107
6.1.3.3. 2-Kloro-N-[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2c]	109
6.1.3.4. 4-Kloro-N-[4-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2d]	111
6.1.3.5. 2-Kloro-N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2e]	113
6.1.4. 2-Kloro-N-[4-(süstitüe aril/alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler [2f-i].....	115
6.1.4.1. 2-Kloro-N-[(5-metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2f].....	115
6.1.4.2. 2-Kloro-N-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2g].....	117
6.1.4.3. 2-Kloro-N-[(5-etil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2h]	119
6.1.4.4. 2-Kloro-N-[(4-sülfamoi)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2i]	121
6.1.4.5. 2-Kloro-N-[(4-trifluorometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2j].....	123
6.1.5. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüefenil/sikloheksil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil) piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [3a-e].....	125
6.1.5.1. 7-[4-(2-{[4-(Adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3a]	125
6.1.5.2. 7-[4-(2-{[4-(4-Metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-	

siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3b]	128
6.1.5.3. 7-[4-(2-{[4-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3c]	131
6.1.5.4. 7-[4-(2-{[4-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3d]	136
6.1.5.5. 7-[4-(2-{[4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3e]	139
6.1.6. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe fenil/siklohekzil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [4a-e]	142
6.1.6.1. 7-[4-(2-{[4-(4-Adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4a]	142
6.1.6.2. 7-[4-(2-{[4-(4-Metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4b]	145
6.1.6.3. 7-[4-(2-{[4-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4c]	148
6.1.6.4. 7-[4-(2-{[4-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4d]	153
6.1.6.5. 7-[4-(2-{[4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4e]	156
6.1.7. 7-[4-(2-{[5-(Süstitüe fenil/siklohekzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [3f-i]	159
6.1.7.1. 7-[4-(2-{[5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3f]	159
162	
6.1.7.2. 7-[4-(2-{[1,3,4-Tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3g]	164
6.1.7.3. 7-[4-(2-{[5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3h]	167
6.1.7.4. 7-[4-(2-{[5-Sülfomoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3i]	170
6.1.7.5. 7-[4-(2-{[5-Trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3i]	173
6.1.8. 7-[4-(2-{[5-(Süstitüe fenil/siklohekzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [4f-i]	176
6.1.8.1. 7-[4-(2-{[5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4f]	176
6.1.8.2. 7-[4-(2-{[1,3,4-Tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4g]	181
6.1.8.3. 7-[4-(2-{[5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4h]	184
6.1.8.4. 7-[4-(2-{[5-Sülfomoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4i]	187
6.1.8.5. 7-[4-(2-{[5-Trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4i]	190

6.2. Antimikrobiyal Etki Bulguları.....	193
7. TARTIŞMA.....	194
7.1. Tiyazoller.....	196
7.2. Tiyadiazoller.....	199
7.3. Kloroasetamitler.....	201
7.4. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-siklopropil/etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler	204
7.4.1. HPLC Bulguları.....	204
7.4.2. IR Bulguları.....	207
7.4.3. ¹ H-NMR Bulguları	210
7.4.4. ¹³ C-NMR Bulguları	216
7.4.5. HMBC Bulguları	220
7.4.6. HR-MS Bulguları	228
7.5. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe alkil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-siklopropil/etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler.....	230
7.5.1. HPLC Bulguları.....	230
7.5.2. IR Bulguları.....	233
7.5.3. ¹ H-NMR Bulguları	235
7.5.4. ¹³ C-NMR Bulguları	240
7.5.5. HMBC Bulguları	243
7.5.6. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HR-MS) Bulguları	248
8. SONUÇ	250
9. KAYNAKLAR.....	252
10. ÖZGEÇMİŞ.....	273

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Gould ve Jacobs tepkimesinin mekanizması.....	6
Şekil 2. Kinolonların tarihsel gelişimi.....	7
Şekil 3. Avusturyalı araştırmacılar tarafından 1949'da açıklanan bileşiklerin yapıları.	7
Şekil 4. ICI patenti GB830832'de bulunan çeşitli bileşiklerin yapıları.	8
Şekil 5. İlk kinolon bileşiği	8
Şekil 6. Kinolonların klinik gelişimi.	9
Şekil 7. Kinolon türevi yeni antibakteriyel bileşikler.....	10
Şekil 8. 7-Piperazinil kinolonların yapısal gelişimi.....	12
Şekil 9. Kinolon türevi bileşiklerin kimyasal yapıları.....	15
Şekil 10. Kinolonların hücre içi etki mekanizmaları	16
Şekil 11. Kinolon direncinin mekanizmaları.....	17
Şekil 12. Substituentler ve toksik etkiler arasındaki ilişki.....	20
Şekil 13. Siprofloksazin'in sentezi	22
Şekil 14. Siprofloksazin'in sentezi (2.yöntem).	23
Şekil 15. Norfloksazin'in sentezi	24
Şekil 16. Siprofloksazin'in safsızlıkları.....	25
Şekil 17. Norfloksazin'in safsızlıkları.....	26
Şekil 18. Siprofloksazin hidroklorür'ün asidik çözeltiler içinde gün ışığına ya da belirli dalga boyunda radyasyona tabî tutulduğunda fotokimyasal parçalanma ürünleri.	27
Şekil 20. Norfloksazin'in pH 4 ve pH 8'deki ortak parçalanma ürünleri.....	29
Şekil 21. Tiyazol çekirdeği içeren önemli biyoaktif moleküller	31
Şekil 22. Dönüşüm için önerilen mekanizma.....	36
Şekil 23. Triazole-siprofloksazin türevleri için yapı-aktivite ilişkileri gözlemleri.....	75
Şekil 24. Gatifloksazin-1H-1,2,3-triazol-izatin hibridleri için tasarım stratejisinin çizimi	81
Şekil 25. Bileşik 1a'ya ait IR spektrumu.....	90
Şekil 26. Bileşik 1b'ye ait IR spektrumu.....	92
Şekil 27. Bileşik 1c'ye ait IR spektrumu.....	94
Şekil 28. Bileşik 1d'ye ait IR spektrumu.....	96
Şekil 29. Bileşik 1e'ye ait IR spektrumu.....	98
Şekil 30. Bileşik 1f'ye ait IR spektrumu.	100
Şekil 31. Bileşik 1g'ye ait IR spektrumu.....	102
Şekil 32. Bileşik 1ı'ya ait IR spektrumu.....	104
Şekil 33. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu.....	106
Şekil 34. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu.....	108
Şekil 35. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu.....	110
Şekil 36. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu.....	112
Şekil 37. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu.....	114
Şekil 38. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu.	116
Şekil 39. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu.....	118
Şekil 40. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu.....	120
Şekil 41. Bileşik 2ı'ya ait IR spektrumu.....	122
Şekil 42. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu.....	124
Şekil 43. Bileşik 3a'ya ait IR spektrumu.....	126
Şekil 44. Bileşik 3a'ya ait 1H-NMR spektrumu.....	127

Şekil 45. Bileşik 3a'ya ait kütle spektrumu.	127
Şekil 46. Bileşik 3b'ye ait IR spektrumu.	129
Şekil 47. Bileşik 3b'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	130
Şekil 48. Bileşik 3b'ye ait kütle spektrumu.	130
Şekil 49. Bileşik 3c'ye ait IR spektrumu.	132
Şekil 50. Bileşik 3c'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	133
Şekil 51. Bileşik 3c'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.	134
Şekil 52. Bileşik 3c'ye ait HMBC spektrumu.	134
Şekil 53. Bileşik 3c'ye ait kütle spektrumu.	135
Şekil 54. Bileşik 3d'ye ait IR spektrumu.	137
Şekil 55. Bileşik 3d'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	138
Şekil 56. Bileşik 3d'ye ait kütle spektrumu.	138
Şekil 57. Bileşik 3e'e ait IR spektrumu.	140
Şekil 58. Bileşik 3e'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	141
Şekil 59. Bileşik 3e'ye ait kütle spektrumu.	141
Şekil 60. Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu.	143
Şekil 61. Bileşik 4a'ya ait ¹ H-NMR spektrumu.	144
Şekil 62. Bileşik 4a'ya ait kütle spektrumu.	144
Şekil 63. Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu.	146
Şekil 64. Bileşik 4b'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	147
Şekil 65. Bileşik 4b'ye ait kütle spektrumu.	147
Şekil 66. Bileşik 4c'ye ait IR spektrumu.	149
Şekil 67. Bileşik 4c'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	150
Şekil 68. Bileşik 4c'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.	151
Şekil 69. Bileşik 4c'ye ait HMBC spektrumu.	151
Şekil 70. Bileşik 4c'ye ait kütle spektrumu.	152
Şekil 71. Bileşik 4d'ye ait IR spektrumu.	154
Şekil 72. Bileşik 4d'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	155
Şekil 73. Bileşik 4d'ye ait kütle spektrumu.	155
Şekil 74. Bileşik 4e'ye ait IR spektrumu.	157
Şekil 75. Bileşik 4e'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	158
Şekil 76. Bileşik 4e'ye ait kütle spektrumu.	158
Şekil 77. Bileşik 3f'ye ait IR spektrumu.	160
Şekil 78. Bileşik 3f'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	161
Şekil 79. Bileşik 3f'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.	162
Şekil 80. Bileşik 3f'ye ait HMBC spektrumu.	162
Şekil 81. Bileşik 3f'ye ait kütle spektrumu.	163
Şekil 82. Bileşik 3g'ye ait IR spektrumu.	165
Şekil 83. Bileşik 3g'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	166
Şekil 84. Bileşik 3g'ye ait kütle spektrumu.	166
Şekil 85. Bileşik 3h'ye ait IR spektrumu.	168
Şekil 86. Bileşik 3h'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	169
Şekil 87. Bileşik 3h'ye ait kütle spektrumu.	169
Şekil 88. Bileşik 3i'ya ait IR spektrumu.	171
Şekil 89. Bileşik 3i'ya ait ¹ H-NMR spektrumu.	172

Şekil 90. Bileşik 3i'ya ait kütle spektrumu.....	172
Şekil 91. Bileşik 3i'ye ait IR spektrumu.....	174
Şekil 92. Bileşik 3i'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	175
Şekil 93. Bileşik 3i'ye ait kütle spektrumu.....	175
Şekil 94. Bileşik 4f'ye ait IR spektrumu.	177
Şekil 95. Bileşik 4f'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.....	178
Şekil 96. Bileşik 4f'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	179
Şekil 97. Bileşik 4f'ye ait HMBC spektrumu.....	179
Şekil 98. Bileşik 4f'ye ait kütle spektrumu.	180
Şekil 99. Bileşik 4g'ye ait IR spektrumu.....	182
Şekil 100. Bileşik 4g'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	183
Şekil 101. Bileşik 4g'ye ait kütle spektrumu.....	183
Şekil 102. Bileşik 4h'ye ait IR spektrumu.....	185
Şekil 103. Bileşik 4h'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	186
Şekil 104. Bileşik 4h'ye ait kütle spektrumu.....	186
Şekil 105. Bileşik 4i'ya ait IR spektrumu.....	188
Şekil 106. Bileşik 4i'ya ait ¹ H-NMR spektrumu.	189
Şekil 107. Bileşik 4i'ya ait kütle spektrumu.....	189
Şekil 108. Bileşik 4i'ye ait IR spektrumu.....	191
Şekil 109. Bileşik 4i'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.	192
Şekil 110. Bileşik 4i'ye ait kütle spektrumu.....	192
Şekil 111. Bileşikler 3a-e ve 4a-e'nin sentezi.	194
Şekil 112. Bileşikler 3f-i ve 4f-i'nin sentezi.....	195
Şekil 113. Bileşik 2c, 3c ve siprofloksazin'e ait karşılaştırılmış YBSK kromatogramı.....	204
Şekil 114. Bileşik 2c, 3c ve siprofloksazin'e ait karşılaştırılmış uv kromatogramı.	205
Şekil 116. Bileşik 2c, 4c ve norfloksazin'e ait karşılaştırılmış uv kromatogramı.	205
Şekil 117. Siprofloksazin'e ait IR spektrumu.....	207
Şekil 121. Bileşik 3c'nin HMBC spektrumu – 3.....	222
Şekil 122. Bileşik 3c'nin HMBC spektrumu – 4.....	223
Şekil 125. Bileşik 4c'nin HMBC spektrumu – 3.....	226

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. In vitro hücre çoğalması ve siprofloksazin ve sitotoksik kinolonların in vitro hücre proliferasyonu ve öngörülen etki mekanizmaları.	53
Tablo 2. Bileşik 3a-i ve 4a-i'nin antimikrobiyal etki bulguları.	193
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin formülleri (3a-e ve 4a-e).	193
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin formülleri (3f-i ve 4f-i).	193
Tablo 5. Bileşikler 1a-e'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	193
Tablo 6. Bileşik [1a-e]'ye ait IR spektrumu bulguları.	193
Tablo 7. Bileşikler 1f-i'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	193
Tablo 8. Bileşik [1f-i]'ye ait IR spektrumu bulguları.	200
Tablo 9. Bileşik 2a-e'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	201
Tablo 10. Bileşik 2f-i'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	202
Tablo 11. Bileşik [2a-e]'ye ait IR spektrumu bulguları.	203
Tablo 12. Bileşik [2f-i]'ye ait IR spektrumu bulguları.	203
Tablo 13. Bileşik 3a-e'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	206
Tablo 14. Bileşik 4a-e'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	206
Tablo 15. Bileşik 3a-e'ye ait IR bulguları.	208
Tablo 16. Bileşik 4a-e'ye ait IR bulguları.	209
Tablo 17. Bileşik 3a-e'ye ait ¹ H-NMR bulguları (ppm, Aromatik saha).	212
Tablo 18. Bileşik 3a-e'ye ait ¹ H-NMR bulguları (ppm, Alifatik saha).	213
Tablo 20. Bileşik 4a-e'ye ait ¹ H-NMR bulguları (ppm, Alifatik saha).	216
Tablo 21. Bileşik 3a-e'ye ait HR-MS bulguları.	228
Tablo 22. Bileşik 3c-3d ve 4c-4d'ye ait izotop pikler ve bağlı bollukları.	229
Tablo 23. Bileşik 4a-e'ye ait HR-MS bulguları.	229
Tablo 24. Bileşik 3f-i'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	232
Tablo 25. Bileşik 4f-i'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.	233
Tablo 26. Bileşik 3f-i'ye ait IR bulguları.	233
Tablo 27. Bileşik 4f-i'ye ait IR bulguları.	234
Tablo 28. Bileşik 3f-i'ye ait ¹ H-NMR bulguları (ppm, Aromatik saha).	237
Tablo 30. Bileşik 4f-i'ye ait ¹ H-NMR bulguları (ppm, Aromatik saha).	239
Tablo 31. Bileşik 4f-i'ye ait ¹ H-NMR bulguları (ppm, Alifatik saha).	239
Tablo 32. Bileşik 3f-i'ye ait HR-MS bulguları.	248
Tablo 33. Bileşik 4f'ye ait HR-MS bulguları.	249
Tablo 34. Bileşik 4g-i'ye ait HR-MS bulguları.	249

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	:	Aromatik
ark.	:	Arkadaşları
ACN	:	Asetonitril
¹³ C-NMR	:	¹³ C-Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
ÇİD	:	Çoklu ilaç direnci
d	:	Dublet
DCM	:	Diklorometan
DMF	:	N,N-Dimetilformamit
DMSO-d6	:	Döterodimetilsülfoksit
DCM	:	Diklorometan
DMF	:	Dimetilformamit
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
DSC	:	Difransiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı
e.d.	:	Erime derecesi
ESI	:	Elektrosprey iyonizasyon
e.b.	:	Eğilme bandı
FDA	:	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
g.b.	:	Gerilme bandı
¹ H-NMR	:	¹ H-Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
HPLC (YBSK)	:	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IR	:	İnfrared spektroskopisi
İTK	:	İnce tabaka kromatografisi
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LC	:	Sıvı kromatografisi
MBK	:	Minimum bakterisidal konsantrasyon
MDR	:	Çoklu ilaç direnci
MFK	:	Minimum fungusidal konsantrasyon
MİK (MIC)	:	Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	:	Metisilin'e dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	:	Kütle spektrometrisi
MSSA	:	Metisilin'e duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
m/z	:	Kütle / Yük
ppm	:	Parts per million (milyonda bir)
q	:	Quartet
Rf	:	Alıkonma Faktörü
s	:	Singlet
t	:	Triplet
TEA	:	Trietilamin
UV	:	Ultraviyole spektroskopisi
v _{maks}	:	Maksimum absorpsiyon gösteren dalga sayısı
VRSA	:	Vankomisin'e dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
δ	:	Kimyasal kayma

1. ÖZET

Bazı Yeni Fluorokinolon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi

Pınar Poyraz Yılmaz

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. İlkay Küçükgül

Amaç: Fluorokinolon türevi bileşiklerin DNA sentezini doğrudan inhibe eden geniş spektrumlu tek antibiyotik grubu olması, Dünya Sağlık Örgütü tarafından çoklu ilaç direnci (MDR) gelişen tüberküloz vakalarında ikinci basamak tedavi ajanı olarak onaylanmaları ve bu bileşiklere karşı hızla gelişen direnç mekanizmalarının klinik kullanımlarını tehdit etmesi, farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri artırılmış yeni fluorokinolon türevlerinin sentezlenmesi konusunda bizi cesaretlendirmiştir.

Gereç ve Yöntem: Literatürde kayıtlı kloroasetamit türevlerinin uygun tepkime şartlarında siprofloksazin veya norfloksazin ile tepkimesi sonucunda hedeflenen 7-[4-(2-{[4-(süstitüe fenil/adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit ve 7-[4-(2-{[5-(nonsüstitüe/alkil/sülfamoil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit türevleri sentezlenmiştir.

Bulgular: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve elementel analiz yöntemi ile saflıkları tespit edilen bileşiklerimizin yapıları FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC ve kütle spektral teknikleri ile kanıtlanmıştır.

Sonuçlar: Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. 7- [4- (2 - {[1,3,4-tiyadiazol-2-il] amino} -2-oksoetil) piperazin-1-il] -1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1, 4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (**3g**), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Klebsiella pneumonia* ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288 suşlarına karşı <0.63 µg/ml MİK değeriyle aktif olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fluorokinolonlar, siprofloksazin, norfloksazin, antibakteriyel etki.

2. SUMMARY

Synthesis of Some Novel Fluoroquinolone Derivatives and Investigation of Their Biological Activities

Pınar Poyraz Yılmaz

Department of Pharmaceutical Chemistry

Supervisor: Prof.Dr. İlkey Küçükgül

Goal: The broad spectrum of fluoroquinolone derivative compounds is the only group of antibiotics that directly inhibits DNA synthesis, recent guidelines of WHO recommend the use of fluoroquinolone antibiotics as second-line drugs for MDR-TB patients and the rapidly developing resistance mechanisms against these compounds threaten their clinical use. All these information encouraged us to synthesize new fluoroquinolone derivatives with enhanced pharmacokinetic / pharmacodynamic properties.

Materials and Methods: Novel 7-[4-(2-{[4-(Substituted phenyl / adamantyl)-1,3-thiazole-2-yl]amino}-2-oxoethyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl/cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid and 7-[4-(2-{[5-(nonsubstituted/alkyl/sulfamoyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]amino}-2-oxoethyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl/cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid derivatives were synthesized by the reaction of norfloxacin or ciprofloxacin with chloroacetamide derivatives which have already been reported in literature.

Findings: While elemental analysis and HPLC data confirmed the purity of our compounds, their structures were identified by FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC and mass spectral techniques.

Results: Antibacterial activity of synthesized compounds was evaluated by using microdilution method. 7-[4-(2-{[1,3,4-thiadiazole-2-yl]amino}-2-oxoethyl)piperazine-1-yl]-1-cyclopropyl -6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (**3g**) was found to be active against *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288 with the MIC values of <0.63 µg/ml.

Keywords: Fluoroquinolones, ciprofloxacin, norfloxacin, antibacterial activity.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçlara dirençli bakteriler, tedavilerde görülen başarısızlığın ana nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Yeni antibakteriyel ajanların keşfi yüksek maliyet, araştırma ve zaman gerektirdiğinden yeni ilaç geliştirmede izlenen en stratejik ve başarılı yöntem var olan bileşiklerin direnç mekanizmaları incelenerek yapıları üzerinde buna sebep olan sübstitüentlerin türevlendirilmesidir.

Fluorokinolon türevi bileşiklerin DNA sentezini doğrudan inhibe eden geniş spektrumlu tek antibiyotik grubu olması, Dünya Sağlık Örgütü tarafından çoklu ilaç direnci (MDR) gelişen tüberküloz vakalarında ikinci basamak tedavi ajanı olarak onaylanmaları ve bu bileşiklere karşı hızla gelişen direnç mekanizmaları yeni türevlerin sentezlenmesi konusunda bize ışık tutmuştur.

Kinolonların tarihi, 1949 yılında Price ve arkadaşlarının 3-karboksi sübstitüe kinolonları keşfi ile başlamaktadır. Benzer kinolonların 1957-1960 yılları arasında sentezi ve antibakteriyel karakterizasyonu Imperial Chemical Industries tarafından 1,8-naftiridon altyapısını içeren bir patentte açıklanmıştır. İlerleyen yıllarda kimyasal yapılarının temel iskeletini oluşturan kinolon halkasının 6. konumunda taşıdıkları fluor sübstitüenti nedeniyle fluorokinolonlar olarak isimlendirilen ikinci kuşak kinolon türevleri elde edilmiştir. Kinolon antibiyotikleri, iki temel tip II topoizomerazı hedefleyerek DNA sentezini inhibe ederler; DNA giraz (giraz) ve topoizomeraz IV (topo IV). Fluorokinolonlara dirençli mutant suşlar üzerinde yapılan genetik çalışmalar ve izole topoizomeraz enzimleriyle yapılan çalışmalar sonucunda antimikrobiyal fluorokinolonların birçoğunun *Staphylococcus aureus* gibi Gram (+) bakterilerde topoizomeraz IV'e daha yüksek afinite gösterirken *Escherichia coli* gibi Gram (-) bakterilerde primer hedef olarak DNA giraz'a bağlandıkları, bu kuralın dışında kalan bileşiklerin ise her iki topoizomeraz II türüne de bağlanabilme özelliği gösterdikleri bildirilmiştir.

Kinolonların yaygın kullanımı nedeniyle, kinolon dirençli bakteri suşlarının sayısı 1990'lı yıllardan beri istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Diğer antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, kinolon direncindeki artış da bu önemli ilaç sınıfının klinik yararını tehdit etmektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında siprofloksazin ve norfloksazinden hareketle sentezlediğimiz yeni türevlerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve elementel analiz yöntemleri ile tespit edilmiştir. Bileşiklerimizin yapıları spektroskopik veriler yardımıyla kanıtlanmıştır. Sentezlenen **3a-i** ve **4a-i** bileşiklerinin antimikrobiyel etkileri taranmıştır.



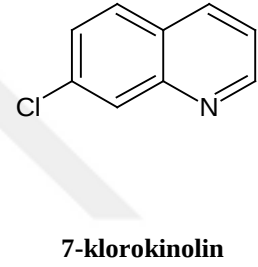
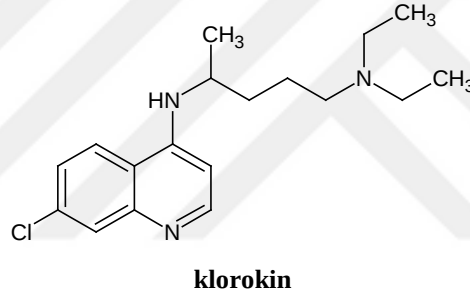
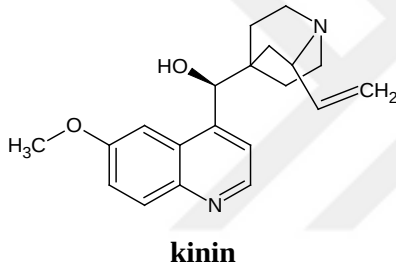
4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kullanılan İlkel Maddeler

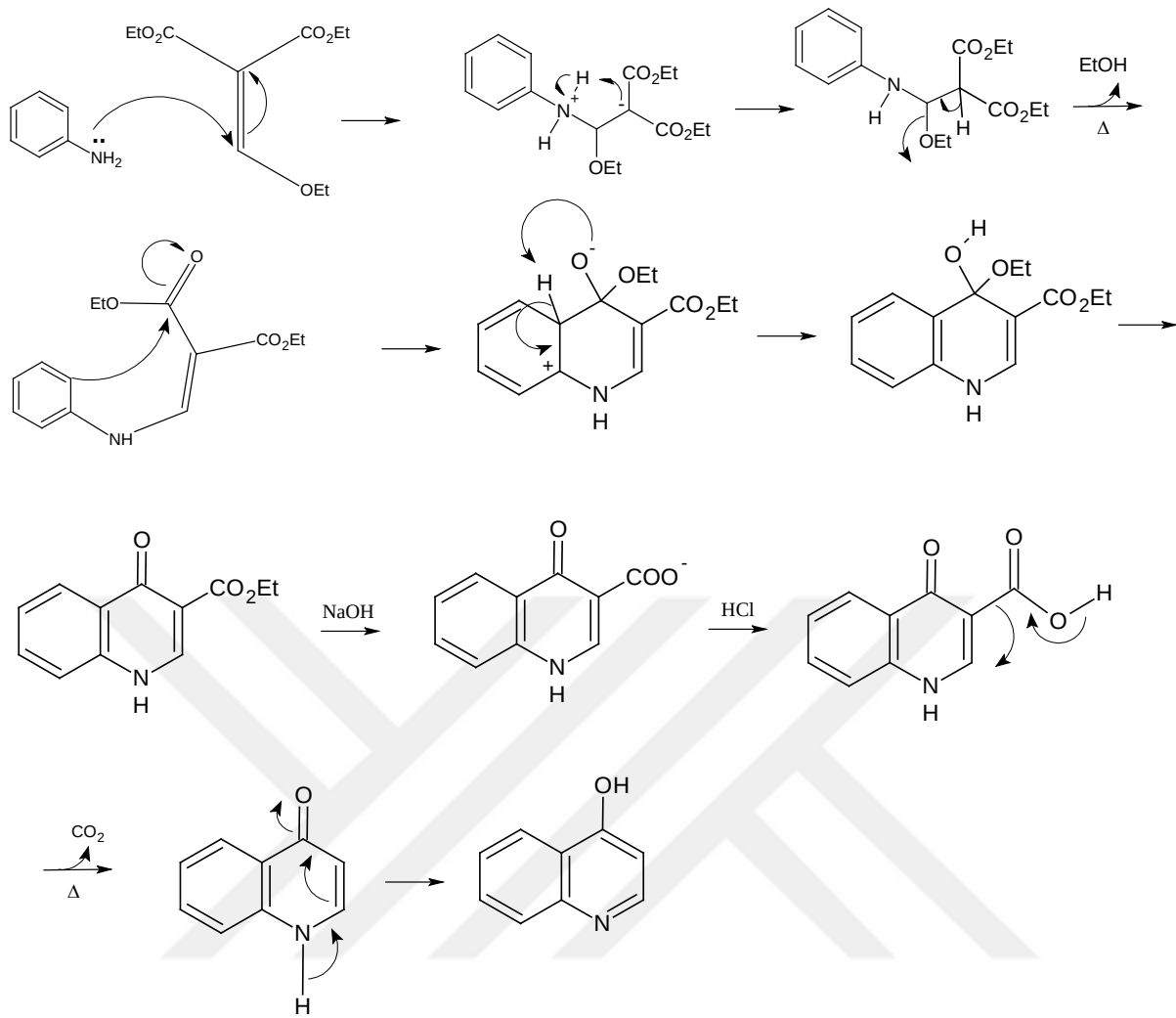
4.1.1. Fluorokinolon türevi antibiyotikler

4.1.1.1 Sınıflandırılmaları ve klinik kullanımları

Kinolonlar, heterobisiklik aromatik bir bileşik olan kinolin'den türevlendirilmiş olup, bu bileşiklere kinolon ismi kinin'in alkali ortamda distilasyonu sonucu kazanılan yağimsı bileşiğe atfen verilmiştir. Kinin'in, 1811 yılında, *Cinchona* bitkisinin kök kabuklarından izole edilmesini takiben kinolin türevi birçok bileşik doğal kaynaklardan izole edilmeye devam edilmiştir. XIX. yüzyılda ve XX. yüzyıl başlarında yeni antiplazmodyal ajanların keşfi amacıyla kinin'in sentetik analogları sentezlenmiş ve bu çalışmalar sırasında tesadüfen elde edilen bir öncü bileşik, *in vitro* antibakteriyel etkinlik gösteren klorokin, 7-klorokinolin'in keşfedilmesine neden olmuştur (Heeb ve ark., 2011).

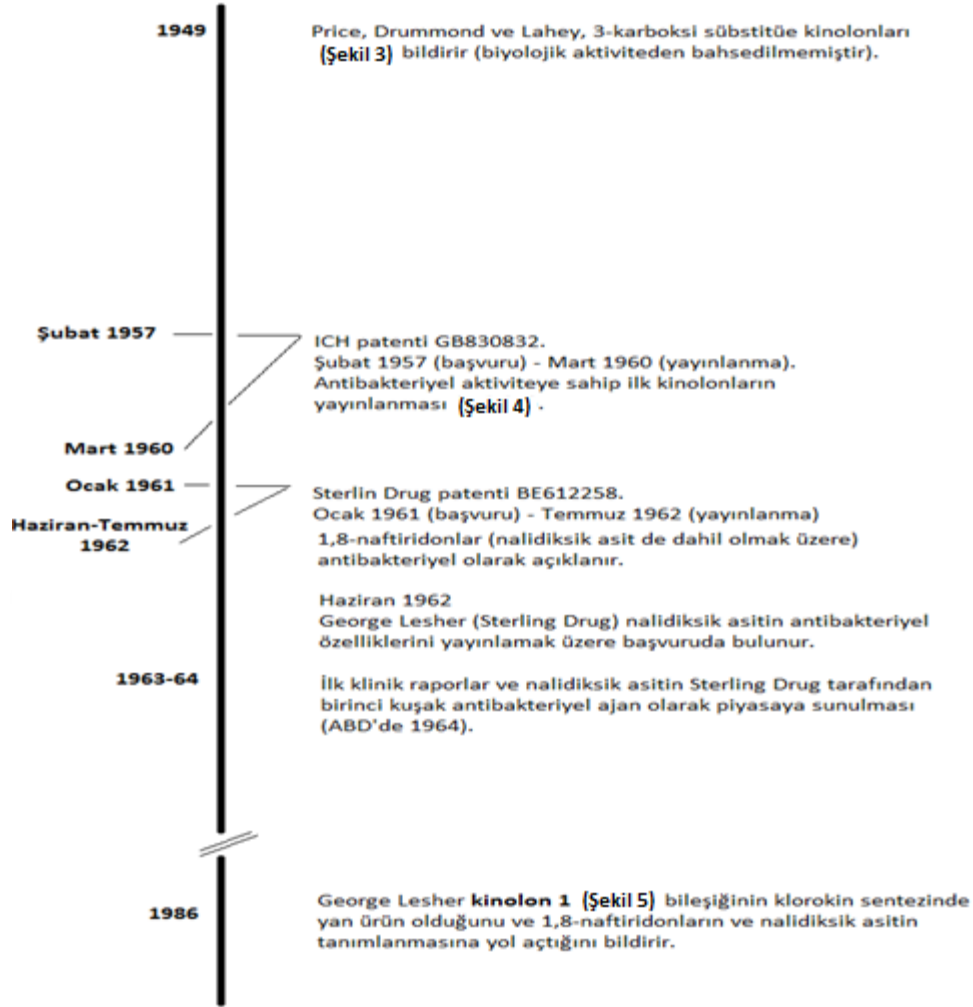


Gould ve Jacobs tarafından, 1939 yılında anilin türevleri ile dietil etoksümetilenmalonat'ın kondensasyonu ile başlayan ve kinolin halkasının kapanmasını hedefleyen sentez yöntemi yayınlanmıştır. Bahsi geçen sentez yöntemi günümüzde de Gould-Jacobs kinolin sentezi olarak anılmaktadır (Wang, 2009). Bu sentez yöntemi için önerilen mekanizma **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

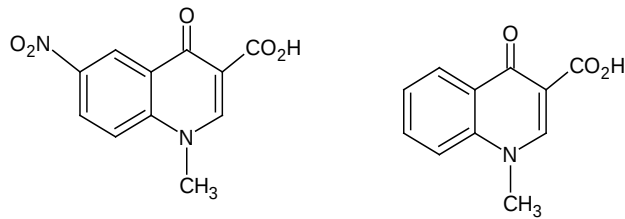


Şekil 1. Gould ve Jacobs tepkimesinin mekanizması.

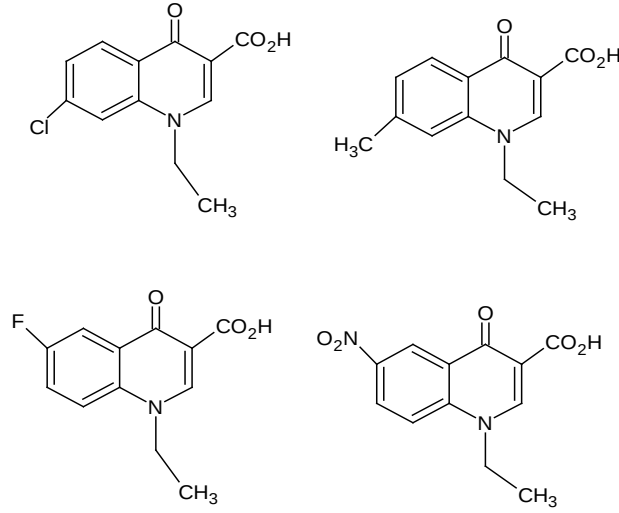
Kinolonlar, DNA sentezini doğrudan inhibe eden geniş spektrumlu antibakteriyel bileşiklerdir. Kinolonların tarihi, 1949 yılında Price ve arkadaşlarının 3-karboksi süstitüe kinolonları keşfi ile başlamaktadır (Bisacchi, 2015). Daha sonra 1957- 1960 yılları arasında benzer kinolonların sentezi ve antibakteriyel karakterizasyonu Imperial Chemical Industries tarafından 1,8-naftiridon altyapısını içeren bir patente açıklanmıştır. Bu yapı, 1962 yılında Leshner ve arkadaşları tarafından (Sterling Drug) nalidiksik asit 1,8-naftiridon yapısının keşfine sebep olmuştur. 3-Karboksi süstitüe kinolon altyapısı sonraki yıllarda ilk fluorokinolon olan norfloksazinin sentezine yol açmıştır (Bisacchi, 2015).



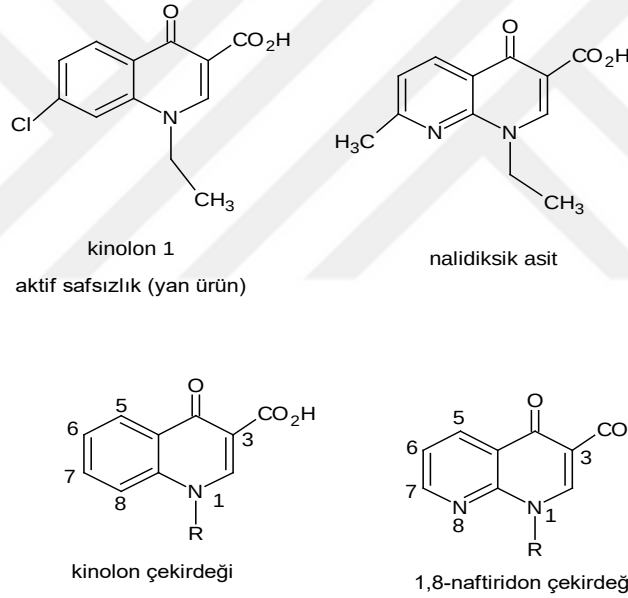
Şekil 2. Kinolonların tarihsel gelişimi (Bisacchi, 2015).



Şekil 3. Avusturyalı araştırmacılar tarafından 1949'da açıklanan bileşiklerin yapıları (Bisacchi, 2015).



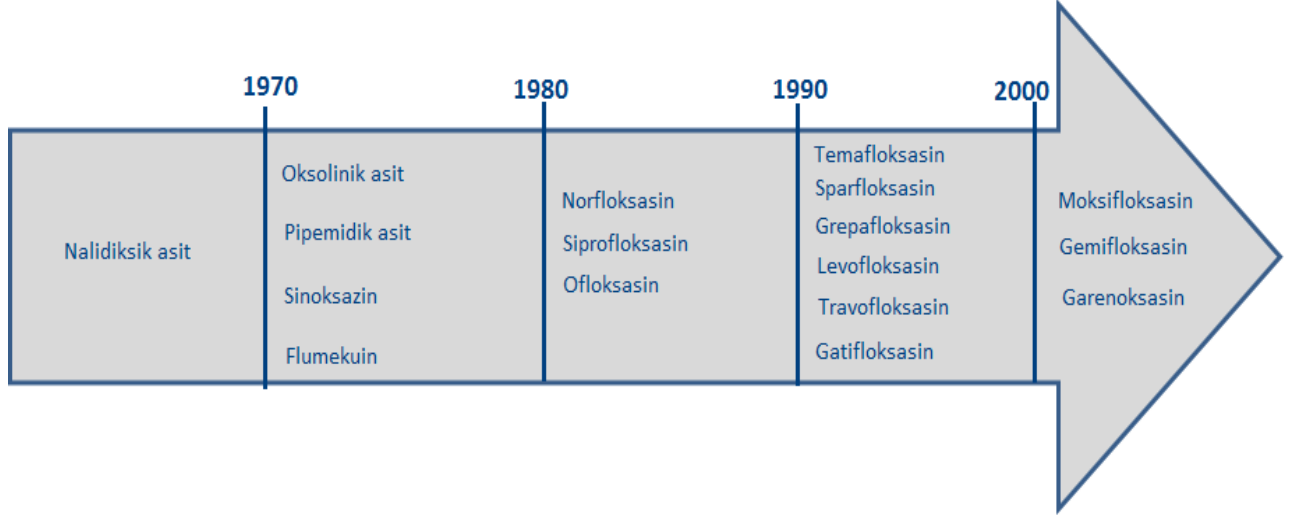
Şekil 4. ICI patenti GB830832'de bulunan çeşitli bileşiklerin yapıları (Bisacchi, 2015).



Şekil 5. İlk kinolon bileşiği, antimalaryal bileşik olan klorkinin kimyasal üretimi sırasında bir impürite olarak keşfedilmiştir (kinolon 1). Kinolon 1 yapısı da nalidiksik asit yapısının tanımlanmasına sebep olmuştur (Bisacchi, 2015).

Kinolonlar, antibakteriyel spektrumlarına dayanarak dört kuşakta sınıflandırılır. Nalidiksik asit, birinci kuşak kinolon sınıfındandır ve 1962'de klinik kullanıma girmiştir (Leshner ve ark., 1962). Bu keşif, Gram-negatif bakterilerin tedavisinde kullanılmak üzere oksolinik asit, sinoksazin ve flumekin gibi 4-kinolon yapıları antibiyotiklerin klinik kullanımına sebep olmuştur. Nalidiksik asitin, çok polar bir molekül olması ve serum proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle sistemik enfeksiyonların tedavisinde yetersiz olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, hem nalidiksik asit hem de aktif kalan 7-hidroksimetil

metabolitinin, hızlı böbrek atılımına maruz kalması ve idrar yollarında kolayca birikmesi nedeniyle bu sorunları ortadan kaldırmak amacıyla yeni türevler tasarlanmıştır (Heeb ve ark., 2011).

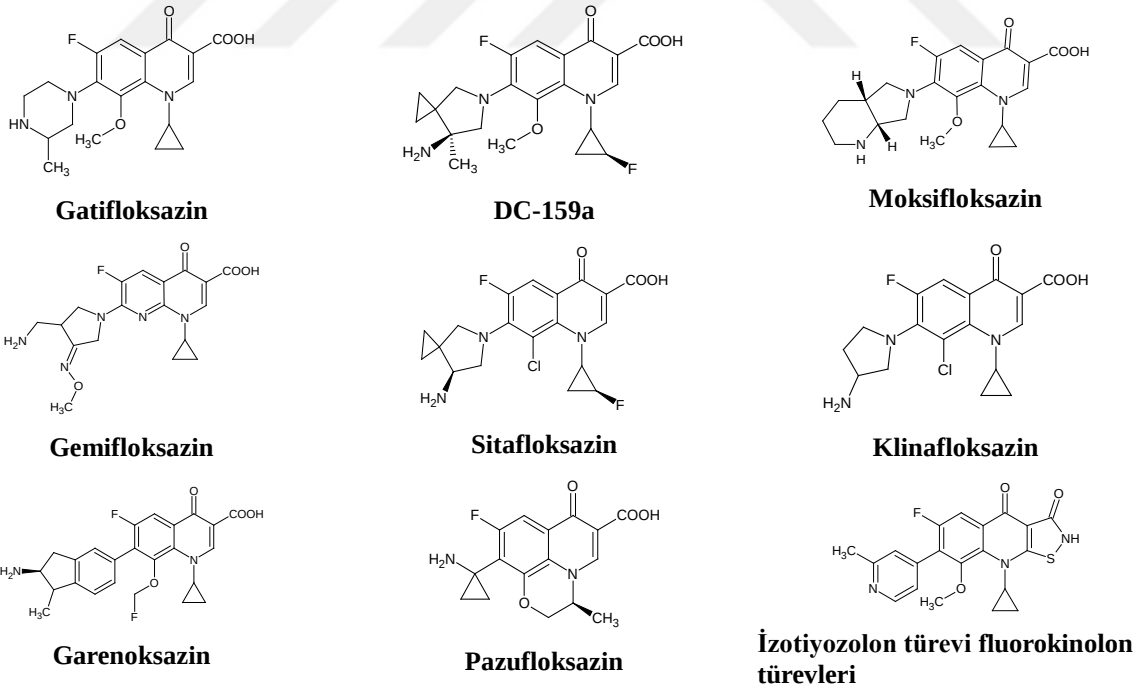


Şekil 6. Kinolonların klinik gelişimi (Emami ve ark., 2005).

İlerleyen yıllarda kimyasal yapılarının temel iskeletini oluşturan kinolon halkasının 6. konumunda taşıdıkları fluor sübstitüenti nedeniyle fluorokinolonlar olarak isimlendirilen ikinci kuşak kinolon türevleri elde edilmiştir. Fluorokinolonların, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere etkili hale gelerek etki spektrumları genişlemiş hem de farmakokinetik özellikleri birinci kuşaktaki türevlere kıyasla düzeltilmiştir. Renal ve abdominal enfeksiyonlar, solunum sistemi enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen fluorokinolonların ilk türevi olan norfloksazin 1978'de sentezlenmiş ve 1986'da klinik kullanıma girmiştir (Paton ve Reeves, 1988; Heeb ve ark., 2011). İkinci kuşak bir diğer bileşik ise, 1987'de klinik pazara sunulan ve en çok kullanılan fluorokinolonlardan biri olan siprofloksazin'dir. Norfloksazin ile karşılaştırıldığında siprofloksazin'in yapısal olarak tek farkı 1. konumunda etil grubu yerine bir siklopropil grubu taşımasıdır. Bu modifikasyon, ilacın antibakteriyel aktivitesini geliştirerek alt solunum yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (örneğin gonore), tifo ateşi dahil gastrointestinal enfeksiyonlar, *P. aureginosa*'nın neden olduğu çeşitli enfeksiyonlar (örn., kistik fibroz) ve prostat gibi birçok hastalıkta kullanılmalarını sağlamıştır (Paton ve Reeves, 1988).

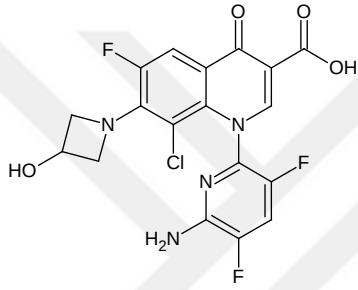
Üçüncü kuşak ilaçlar ise daha güçlü fluorokinolonların geliştirilmesine dayanmaktadır. Kinolon halkasının 7. konumundaki piperazinil sübstitüenti genellikle korunmaktadır. Bununla birlikte, yeni bileşiklerde bunun yerine pirolidinil grubu sübstitüentli türevler de bulunmaktadır. Üçüncü kuşak kinolonların en önemli ilaçlarından biri olan Levofloksazin, 1996 yılında klinik uygulamaya sokulmuştur. Bu bileşik, piperazin halkasında bir metil grubu ve 1 ve 8 konumları arasında piridobenzoksazin halkası içerir. Levofloksazin, atipik solunum patojenlerinin yanı sıra Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu aktivite gösterir (Blondeau, 2004). Son yıllarda *Helicobacter pylori* tedavisi amacıyla, levofloksazin'in amoksisilin ve bir proton pompası inhibitörü ile birlikte kullanıldığı tedavi rejimleri düzenlendiği bildirilmiştir (Chuah ve ark., 2011).

Fluorokinolonlara karşı artan direnç mekanizmaları nedeniyle Gram-pozitif organizmalara bağlı enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla yeni bileşikler geliştirilmiş ve dördüncü kuşak fluorokinolonlar ortaya çıkmıştır. Bu grubun en önemli üyelerinden biri olan moksifloksazin 1999 yılında klinik uygulamaya sokulmuştur. Sipprofloksazin'in kimyasal yapısına dayanarak ve anaerobik patojenlere karşı etkinlik kazandıracağı öngörülerek moksifloksazin bileşiğine 8. konumuna bir metoksi sübstitüenti eklenmiştir (Blondeau, 2004).

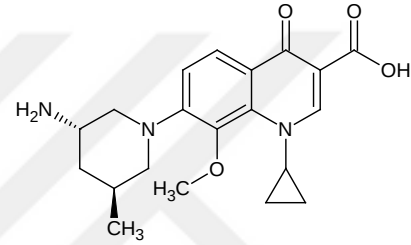


Şekil 7. Kinolon türevi yeni antibakteriyel bileşikler.

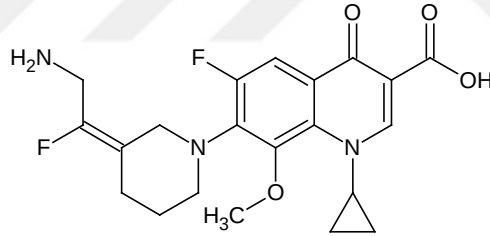
2012 Yılında yayımlanan bir derlemede; delafloksazin, nemonoksazin ve JNJ-Q2 rumuzlu bir bileşikten söz edilmiş; bahsi geçen türevlerin diğer fluorokinolonlara kıyasla Gram (+) bakterilere özellikle de ÇİD geliştirmiş *S.pneumoniae* ve siprofloksazin'e dirençli MRSA'a karşı yüksek etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (Bush K, 2012). Delafloksazin'in komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonlarının (cSSSI) tedavisinde kullanılması amacıyla Faz-2 klinik çalışmalarının tamamlandığı; nemonoksazin'in ise toplumdan kazanılmış zatürre (community-acquired pneumonia-CAP) ve diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla geliştirildiği ve Faz-2 araştırmalarının tamamlandığı belirtilmiştir (Lauderdale ve ark., 2010). JNJ-Q2 rumuzlu bileşiğin ise akut bakteriyel deri ve deri yapısı enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması planlanmaktadır (Morrow ve ark., 2010).



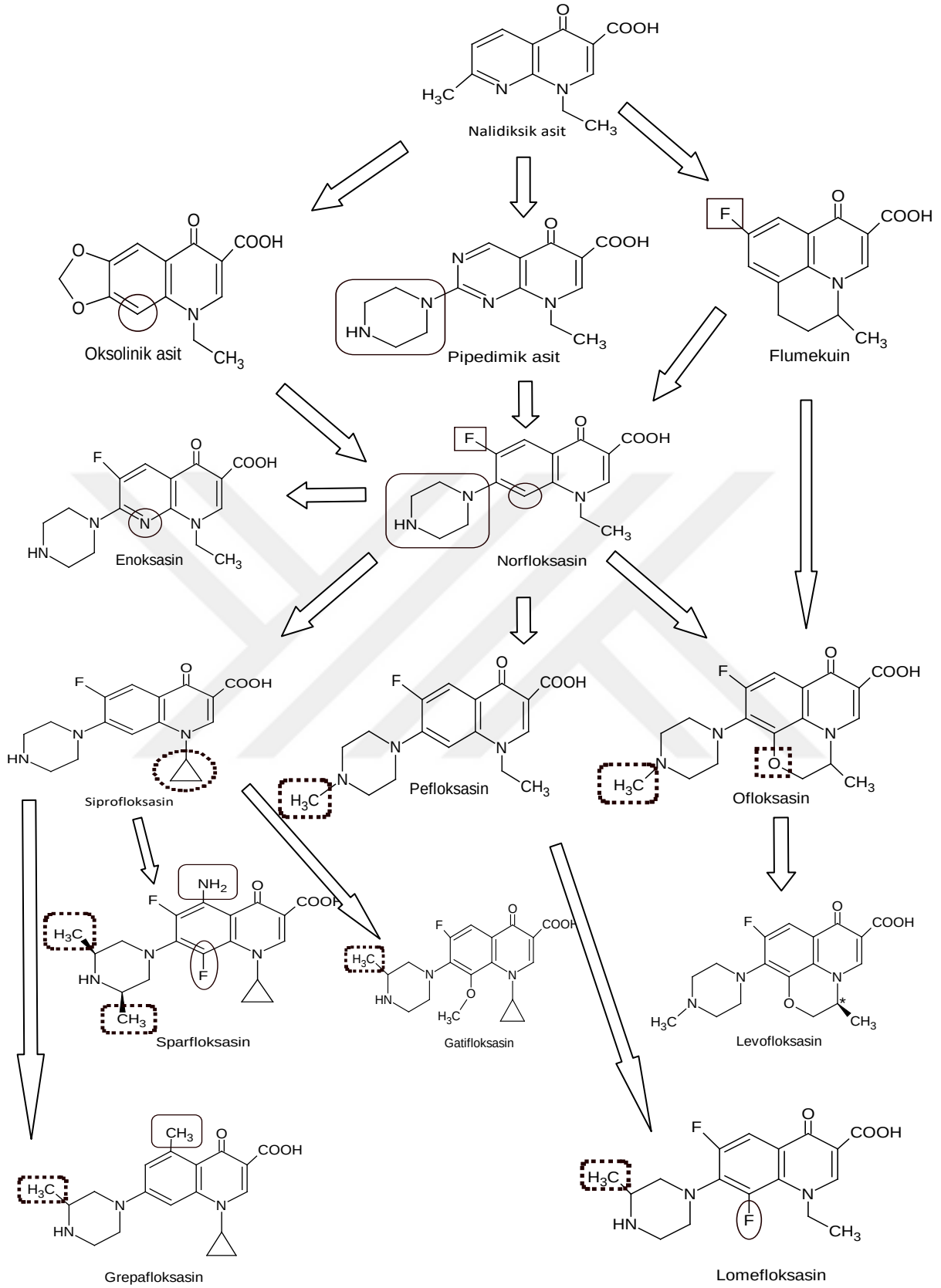
Delafloksazin



Nemonoksazin



JNJ-Q2



Şekil 8. 7-Piperazinil kinolonların yapısal gelişimi (Emami ve ark., 2005).

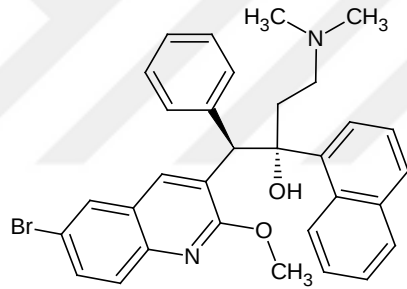
Geniş spektrumlu antibiyotikler olan fluorokinolonların, 1984 yılında tüberküloz tedavisinde yararlı oldukları bildirilmiştir (Gay ve ark., 1984). Tüberküloz, mikobakteriler, özellikle *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) tarafından tetiklenmektedir (Feng ve ark., 2010). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2015 yılında yayınlanan Küresel Tüberküloz Raporuna göre küresel sağlık için ciddi bir tehdit oluşturan tüberküloz ile ilgili her yıl 1 milyondan fazla ölüm ve yaklaşık 9 milyon yeni vaka bildirilmektedir (Zuniga ve ark., 2017).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1993 yılında tüberküloz konusunda acil durum ilan ederek tüm dünya ülkelerinde *Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi* 'nin yaygın şekilde uygulanmasını ile tüberküloz görülme sıklığındaki artışın durdurulmasını önermiştir. Türkiye, 100.000'de 26 ile tüberküloz hastalığının orta sıklıkta görüldüğü ülkeler arasındadır. Ülkemizde, tüberküloza karşı ilaç direncini gösteren ulusal çapta bir çalışma henüz yapılmamıştır; fakat farklı bölge ve illerde yapılan çalışmalarda daha önceden tüberküloz tedavisi görmüş hastalarda direnç oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çok ilaca dirençli Tüberküloz (ÇİD, MDR) olgularının görülme sıklığı; yeni olgularda %3-5, önceden tedavi görmüş olgularda ise %15-20 olarak bildirilmiştir (Kılıçaslan, 2007).

Fluorokinolonlar, Dünya Sağlık Örgütü tarafından çoklu ilaç direnci (MDR) gelişen tüberküloz vakalarında ikinci basamak tedavi ajanı olarak onaylanmıştır ve birinci basamak ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında koloni oluşturan ünite sayısını birinci basamak ilaçlara göre daha fazla azalttıkları bildirilmiştir (Sriram ve ark., 2006; Talath ve Gadad, 2006;).

İzoniazid ve rifampin'e dirençli tüberküloz vakalarının 1990'ların başında ortaya çıkması klinisyenleri tedavi programına siprofloksazin eklemeye yönlendirmiş ancak kısa bir süre sonra siprofloksazine karşı da direnç geliştiği tespit edilmiştir. Siprofloksazin'in tedavi programından çıkarılmasını takiben ofloksazin ve levofloksazin reçete edilmeye başlanmıştır. Ofloksazin ve levofloksazin'in, daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip olması ve makrofajlara penetre olma özelliklerinin siprofloksazin'e kıyasla daha yüksek olması sonucunda tedavi başarısının yükseldiği bildirilmiştir. Kinolon halkasının 8. konumunda metoksi sübstitüenti taşıyan türevlerin *M. tuberculosis*'e karşı diğer türevlere kıyasla daha etkili olduğunun tespit edilmesi üzerine sitafloksazin ve sparfloksazin tüberküloz tedavisinde kullanılmaya başlanmış, ancak bahsi geçen iki türevin de fototoksik olduğu bilinmektedir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan bir başka fluorokinolon türevi olan gatifloksazin'in de özellikle yaşlı hastalarda glukoz dengesinde değişikliklere neden olduğundan dikkatle kullanıldığı bildirilmiştir. Son yıllarda, tüberküloz tedavisinde fluorokinolon kullanımını konu alan klinik çalışmaların birçoğu moksifloksazin üzerinde yoğunlaşmıştır. DC-159a bileşiği ise,

yeni bir 8-metoksi fluorokinolon ve Faz I klinik deneyleri için prelinik bir adaydır. Geniş spektrumlu bir antibakteriyel olan DC-159a, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* suşlarının yanı sıra fluorokinolona dirençli *M. tuberculosis H37Rv* suşlarına karşı güçlü aktiviteye sahiptir. *M. tuberculosis* enfeksiyonunun fare modelinde, DC-159a bileşiğinin başlangıçtaki ve uzatılmış tedavisi sırasında bakteri klirensinde moksifloksazinden daha etkili olduğu bulunmuştur. Doza bağımlı olan bu etkinlik ve DC-159a'nın erken bakterisidal etkinliği, TB tedavisinin kısaltılması için bir aday olabileceğini göstermektedir. Fluorokinolon türevlerine kimyasal yapı olarak az da olsa benzerlik gösteren diarilkinolin türevi (DARQ), TMC 207 rumuzlu bileşik 2012 yılında *bedakilin* jenerik ismiyle (ticari ismi Sirturo®) klinik kullanıma sunulmuştur. Fluorokinolonların aksine, *bedakilin* dar spektrumlu bir antibiyotiktir ve mikobakteriyel türlerin ötesinde düşük aktivite göstermektedir. *Bedakilin*, mikobakteriyel ATP sentazı, proton pompalama mekanizmasını inhibe ederek hedefler ve hem aktif hem de çoğalmayan basil üzerinde bakterisit etkilere sahiptir. (van den Boogaard ve ark., 2009; Burman WJ, 2010; Takiff ve Guerrero, 2011; Jain PP ve ark., 2013; Quan ve ark., 2017)

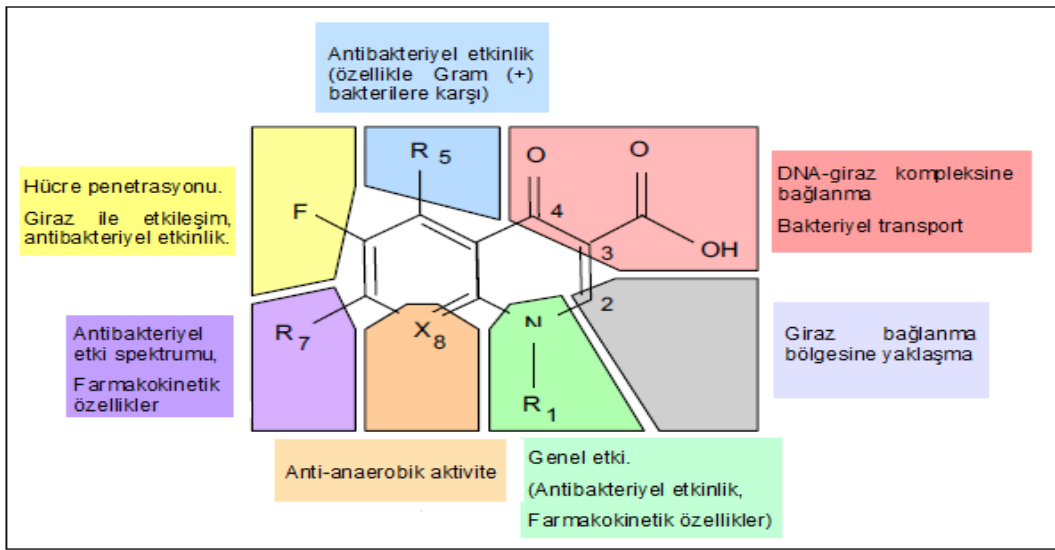


TMC 207 (Bedakilin)

4.1.1.2 Kimyasal yapıları

Yapısal açıdan, kinolonlar, bisiklik çekirdek yapısı olan heterohalkalı bileşiklerdir. Üçüncü konumundaki karboksilik asit grubu ve 4. konumundaki karbonil grubu, kinolonların etkisi için gerekli olan yapılardır. Bununla birlikte, bisiklik bileşiğin, esasen 1. ve 7. konumlarında ve bazen 5 ve 8 numaralı konumlarda hacimli gruplar bulunmakta ve bu süstitüentler kinolonun antibiyotik spektrumunun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Hu ve ark., 2003). Birinci konum, anaeroblara karşı aktivite de dahil olmak üzere genel olarak antibakteriyel aktivitenin gücünü etkiler. İkinci konum, enzim bağlama bölgesine yakın olması nedeniyle, genellikle süstitüe edilmemiş olarak bırakılır, çünkü küçük hacimli süstitüentler (örneğin, metil) biyoaktivite kaybına yol açar. Konum 3 ve 4 esas olarak, enzimin etkisiyle oluşan DNA'nın tek zincirli bölgelerinde DNA bazlarıyla hidrojen bağlama etkileşimleri için

gereklidir. Bazı sübstitüentlerin antibakteriyel aktiviteyi azalttığı düşünüldüğünden 5. konum genel olarak sübstitüe edilmemiş kalır. Bununla birlikte, şimdilerde birkaç sübstitüentin anaerobların yanı sıra Gram-pozitif organizmalara karşı etkinliğe katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Altıncı konum, genelde, yüksek giraz inhibisyonu ve hücre penetrasyonu nedeniyle yüksek antibakteriyel aktivite için gerekli olan bir fluor atomu taşır. 7. konum, kinolonların, antibakteriyel spektrum, biyoyararlanım ve yan etkiler gibi özellikleri yakından etkileyen sübstitüentleri kapsar. Sekizinci konumun oral farmakokinetikte rol oynadığı ve Gram-pozitif bakteriler ve anaeroblar da dahil olmak üzere etki spektrumunu genişlettiği gösterilmiştir (Şekil 9) (Andersson ve MacGowan, 2003; Emami ve ark., 2005).



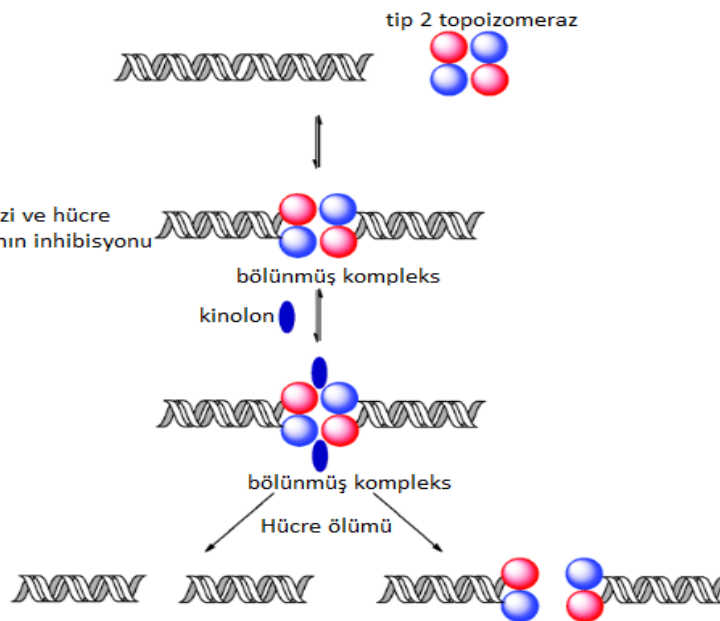
Şekil 9. Kinolon türevi bileşiklerin kimyasal yapıları. Sübstitüenler ve işlevleri arasındaki ilişki (Andersson ve MacGowan, 2003; Emami ve ark., 2005) (X=C; sinoksazin, norfloksazin, ofloksazin, siprofloksazin, temafloksazin, sparfloksazin, grepafloksazin, levofloksazin, klinafloksazin, moksifloksazin, gatifloksazin) (X=N; nalidiksik asit, enoksazin, tosufloksazin, trovafloksazin, gemifloksazin).

4.1.1.3 Etki mekanizmaları

Kinolon antibiyotikleri, iki temel tip II topoizomerazı hedefleyerek DNA sentezini inhibe ederler; DNA giraz (giraz) ve topoizomeraz IV (topo IV) (Levine ve ark., 1998). Fluorokinolonlara dirençli mutant suşlar üzerinde yapılan genetik çalışmalar ve izole topoizomeraz enzimleriyle yapılan çalışmalar sonucunda antimikrobiyal fluorokinolonların birçoğunun *Staphylococcus aureus* gibi Gram (+) bakterilerde topoizomeraz IV'e daha yüksek afinite gösterirken *Escherichia coli* gibi Gram (-) bakterilerde primer hedef olarak DNA giraz'a bağlandıkları, bu kuralın dışında kalan bileşiklerin ise her iki topoizomeraz II türüne de

bağlanabilme özelliği gösterdikleri bildirilmiştir (Nieto ve ark., 2005). Fluorokinolon sınıfı antibiyotiklerin, tip II topoizomerazları hedeflemesi diğer antibiyotik hedeflerine göre birçok avantaj sağlar. İlk olarak, tip II topoizomerazlar, tüm bakteriler için önemli bir hücre prosesi olan DNA replikasyonuna katılırlar. İkincisi, tip II topoizomerazlar, insan hücreleri üzerinde bakteri hücrelerini hedeflemede seçicilik sağlamak için yapısal olarak oldukça benzersizdir. Üçüncü olarak, hedef inhibisyonun etkisi bakterisidaldir. Son olarak, fluorokinolonların iki farklı bakteriyel enzimi potansiyel olarak inhibe etme kabiliyetine sahip olmaları dirençli mutantların seçilme olasılığını azaltır (Wiles ve ark., 2010). DNA giraz (giraz) ve topoizomeraz IV (topo IV) enzimlerinin ana fizyolojik rolü, DNA'nın replikasyonunu (çoğalma) ve transkripsiyonunu (kopyalama) kolaylaştırmaktır. Her iki enzimin yapıları ve işlevleri yüksek derecede benzerlik gösterse de, DNA replikasyonu sırasında spesifik fonksiyonları farklılık gösterir (Levine ve ark., 1998).

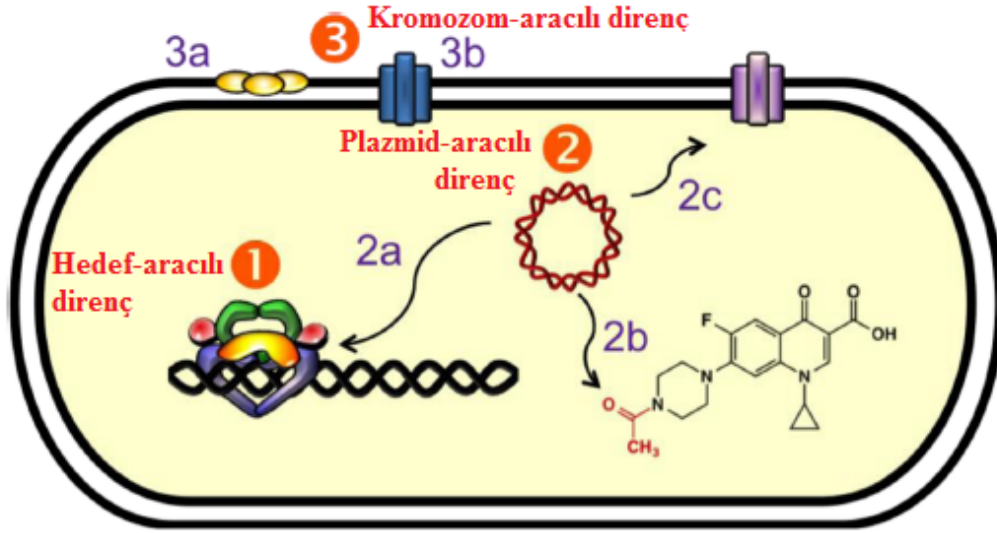
Giraz, negatif süper *sarımları* (supercoils) ilmek haline getirerek DNA'ya sokarken; topoizomeraz IV replikasyondan sonra DNA sarmallarının ayrılmasından sorumludur. Fluorokinolonlar, DNA ve DNA giraz (ya da topo IV) ile üçlü bir kompleks oluşturarak (fluorokinolon-giraz-DNA ya da fluorokinolon-topoizomeraz IV-DNA) replikasyonu engeller ve hücre ölümüne neden olurlar. Bu bakterisit etkiye yol açtığı için bakteri hücreleri ölür (Froelich-Ammon ve Osheroff, 1995).



Şekil 10. Kinolonların hücre içi etki mekanizmaları (Froelich-Ammon ve Osheroff, 1995).

4.1.1.4 Fluorokinolonlara karşı direnç gelişim mekanizması

Kinolonların yaygın kullanımı (ve aşırı kullanımı) nedeniyle, kinolon dirençli bakteri suşlarının sayısı 1990'lı yıllardan beri istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Diğer antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, kinolon direncindeki artış da bu önemli ilaç sınıfının klinik yararını tehdit etmektedir (Aldred ve ark., 2014).



Şekil 11. Kinolon direncinin mekanizmaları. (1) Hedef-aracılı direnç. Giraz ve topoizomerez IV'teki mutasyonlar kinolon-enzim etkileşimlerini zayıflatır. (2) Plazmid-aracılı direnç. (2a) Qnr proteinleri (sarı), topoizomerez-DNA bağlanmasını azaltır ve enzim-DNA komplekslerini kinolonlardan korur. (2b) Aac (6')- Ib-cr, bir aminoglikozid asetiltransferazdır; siprofloksazin ve norfloksazin C7 halkası üzerindeki serbest azotu asetilasyona tabi tutarak etkinliklerini düşürür. (2c) Plazmid kodlu geri akım (efflux) pompaları hücre içindeki kinolon konsantrasyonunu azaltır. (3) Kromozom-aracılı direnç. (3a) Gram-negatif türlerdeki porinlerin yetersiz ekspresyonu ilaç alımını azaltır. (3b) Kromozom kodlu effluks pompalarının aşırı ekspresyonu hücredeki ilaç tutma oranını düşürür (Aldred ve ark., 2014).

Hedef-aracılı kinolon direnci

Kinolon direnci, çoğunlukla, giraz ve / veya topoizomerez IV'deki spesifik mutasyonlar ile ilişkilidir. Genellikle, bir tip II enzim mutasyonu ≤ 10 kat daha fazla ilaç direnci kazandırır (Hooper, 1999, 2001; Fournier ve ark., 2000; Price ve ark., 2000; Anderson ve ark., 2001; Drlica ve ark., 2009). Kinolonlara dirençli suşlarda mutasyonlar, girazın ve topoizomerez IV'ün A ve B alt birimleri boyunca eşlenmiş olsa da en yaygın mutasyona uğramış amino asitler, su-metal iyon köprüsünü sabitleyen serin ve asidik kalıntılardır (Drlica ve Zhao, 1997; Li ve ark., 1998; Drlica ve ark., 2009; Morgan-Linnell ve ark., 2009). Genel olarak, mutant giraz ve topoizomerez IV, ilaçların yokluğunda DNA bölünmesini sürdürür (Pan ve ark., 2009;

Aldred ve ark., 2012, 2013). Bu tür mutasyonlar, klinik olarak gözlemlenen fluorokinolon direncinin büyük bir çoğunluğunu oluşturur ve fluorokinolonların klinik kullanımı için en büyük tehdidi temsil eder (Aldred ve ark., 2014).

Plazmid-aracılı kinolon direnci

Plazmid-aracılı kinolon direnci ile ilgili üç farklı mekanizma tespit edilmiştir. Bunlardan birincisi, pentapeptid tekrar protein ailesinin bir parçası olan proteinleri kodlayan Qnr genleridir (Tran ve Jacoby, 2002; Robicsek ve ark., 2006; Strahilevitz ve ark., 2009; Xiong ve ark., 2011). Bugüne kadar yaklaşık 100 Qnr varyantı belirlenmiş ve en az beş farklı alt aileye ayrılmıştır (Strahilevitz ve ark., 2009; Sun ve ark., 2010; Rodriguez-Martinez ve ark., 2011; <http://www.lahey.org/qnrstudies/> son erişim 02/11/2017). Qnr proteinlerinin iki farklı mekanizma ile kinolon direnci kazandığı görülmektedir. Giraz ve topoizomera IV'ün DNA'ya bağlanmasını azaltırlar. Böylece, kromozom üzerindeki mevcut enzim hedeflerinin sayısını düşürerek, kinolonlardan hücreleri korurlar. Ayrıca, giraz ve topoizomera IV'e bağlanırlar ve kinolonların enzimlerle kompleks oluşumunu engellerler (Tran ve Jacoby, 2002; Tran ve ark., 2005; Xiong ve ark., 2011).

Kinolon direnci ile ilişkili plazmidle kodlanmış ikinci protein aac(6')-Ib-cr'dir. Bu protein bir aminoglikozid asetiltransferaz varyantı olup iki özel nokta mutasyonu, W102R ve D179Y içerir. Enzim, norfloksazin ve siprofloksazin'de bulunan C7 piperazin halkasının sübstiüentsiz azotunu asetiller ve bu da ilacın aktivitesini düşürür. Doğal ve mutant aminoglikozid asetiltransferazlar diğer ilaçları asetillendirme yeteneğine sahip olmakla birlikte, sadece mutant enzim kinolonlara karşı aktiftir (Robicsek ve ark., 2006; Guillard ve ark., 2013).

Üçüncü gruptaki plazmid kodlu kinolon dirençli proteinler geri akım (efflux) pompalarından oluşmaktadır. Şimdiye kadar üç tanesi tanımlanmıştır: OqxAB, QepA1 ve QepA2 (Yamane ve ark., 2007; Cattoir ve ark., 2008; Strahilevitz ve ark., 2009). Son iki protein insan bakteriyel enfeksiyonlarında bulunurken, OqxAB neredeyse tamamen hayvan enfeksiyonlarında görülmektedir.

Kromozom-aracılı kinolon direnci

Gram-pozitif türlerin aksine, Gram-negatif bakterilerin dış zarları, hücrelere girmek için ilaçların geçmesi gereken ek bir bariyer içerir. Bu nedenle, Gram-negatif türlerdeki ilaç akışı, porinler olarak adlandırılan protein kanalları tarafından kolaylaştırılır. Porinlerin azalması, kinolonlara karşı düşük seviyede bir direnç mekanizması oluşmasına neden olur. Buna ek olarak kromozom kodlu geri akım pompalarının aşırı ekspresyonu da hücredeki ilaç tutma

oranını düşürür (Martinez-Martinez ve ark., 2003; Jacoby, 2005; Mitscher, 2005; Robicsek ve ark., 2006; Strahilevitz ve ark., 2009). Genel olarak, kinolon alımı ve tutulumundaki değişiklikler düşük seviyeli direnç neden olur ve ilave direnç mekanizmaları yokluğunda önemli bir klinik sorun olarak görünmemektedir (Poole, 2007).

4.1.1.5 Farmakokinetik özellikler

4.1.1.5.1 Emilim

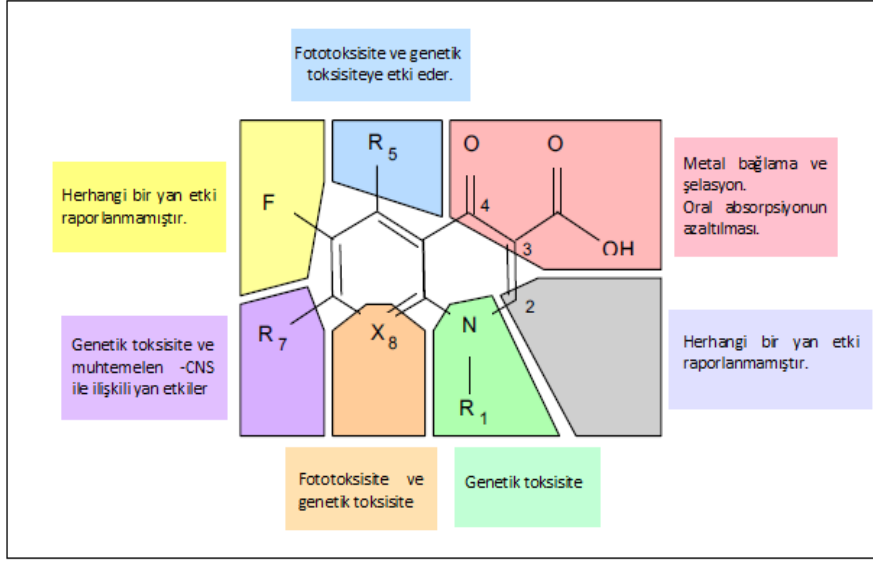
Norfloksazin oral yolla alındıktan sonra %35-70'i emilirken diğer kinolonlarda bu oran %85-95'i bulmaktadır. Fluorokinolonlar sukralfat, alüminyum ve magnezyum içeren antasidler veya demir ya da çinko içeren gıdalarla birlikte alınırsa emilimleri azalmaktadır. Kalsiyum ve diğer divalen katyonların da bu ajanların emilimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Richard D. Howland, Mary J. Mycek; Farmakoloji; Nobel Tıp Kitabevleri, 3.baskı, 2009; sayfa: 385).

4.1.1.5.2 Vücuttaki akibeti

Plazma proteinlerine %10-40 oranında bağlanırlar. Tüm fluorokinolonların tüm vücut sıvılarına ve dokularına dağılımı iyidir. Kemik, idrar, böbrek ve prostat dokusunda (prostat sıvısı hariç) yüksek derişimlere ulaşırlar ve akciğerlerdeki derişimleri plazmadan daha yüksektir. Atılımları idrar yoluyla olur (Richard D. Howland, Mary J. Mycek; Farmakoloji; Nobel Tıp Kitabevleri, 3.baskı, 2009; sayfa: 385).

4.1.1.6 Toksisite

Fluorokinolonlar birkaç yan etki ile birlikte genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Bununla birlikte varolan yan etkiler iki grupta sınıflandırılabilir. Birinci grup, kendini sınırlayan ve nadiren tedavinin kesilmesi ile sonuçlanan, yaygın fakat hafif etkileri ifade eder. Bu etkiler hastaların% 3-6'sında görülen bulantı, kusma, diyare, kabızlık ve karın ağrısı gibi gastrointestinal rahatsızlığı içerir. İkinci grup, CNS (Central Nervous System/Merkezi Sinir Sistemi) olayları (% 5'den az), kan bozuklukları (yaklaşık %5), böbrek rahatsızlıkları (yaklaşık% 4,5), aşırı deri duyarlılığı ve fotosensitivite etkileri (yaklaşık %2) gibi daha ciddi fakat daha az yaygın yan etkileri içerir (Ball 2000; King ve ark., 2000; Mandell ve Tillotson, 2002).



Şekil 12. Substituentler ve toksik etkiler arasındaki ilişki (Domagala, 1994).

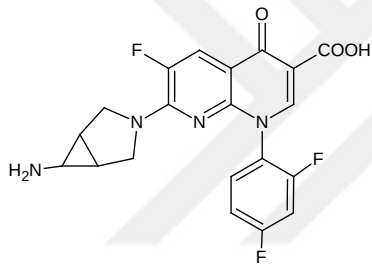
Merkezi sinir sistemi ile ilişkili advers etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, düşünce bozukluğu, uykusuzluk, konvulsiyonlar ve nadir durumlarda psikoz olmak üzere önemsizden şiddetliye kadar değişir. Bu olaylar, genellikle 7. konumdaki nonsüstitüe piperazinil halkasıyla ilişkilidir. Ofloksazin (ikinci kuşak) hastaların % 9'unda baş ağrısı,% 5'inde baş dönmesi ile ilişkilidir ve levofloksazinden daha yüksek değerler göstermektedir. Bununla birlikte, trovafloksazin (dördüncü kuşak), hastaların % 19'unda baş dönmesine neden olur ve bu ilaç en sık bildirilen advers olaydır (Ball 2000; King ve ark., 2000; Mandell ve Tillotson, 2002).

Fotoalerjik ve fototoksik olmak üzere iki tür fotoduyarlılık yanıtı tanımlanmıştır. Fotoalerjik yanıtlar nadirdir ve bir fluorokinolon ilacına önceden maruz kalmayı gerektirir. Fototoksik yanıtlar daha yaygındır ve fototerapi ilacının dozu ve morötesi A (UVA) ışığa maruz kalma yeterince yüksek ise, önceki fluorokinolon maruziyeti olmadan gelişebilir. Fluorokinolonlardan bazıları, güneşe maruz kalan deride kızarıklık gibi fotoduyarlılık yanıtlarına neden olur. Bu, 8. konumdaki halojenden kaynaklanan doza-bağımlı bir olaydır. Bu nedenle lomefloksazin (ikinci kuşak) ve sparfloksazin (üçüncü kuşak) gibi C-8 konumunda fluor süstitüenti taşıyan ve klinafloksazin (dördüncü kuşak) gibi C-8 konumunda klor süstitüenti taşıyan ilaçlar daha büyük bir fototoksiste sıklığı göstermektedir (Ball 2000; King ve ark., 2000; Mandell ve Tillotson, 2002).

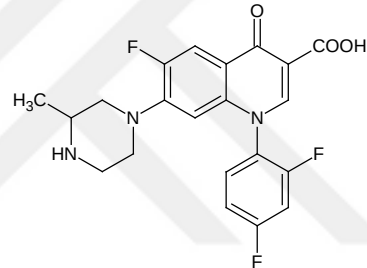
Kinolon tedavisi ile kalp atış hızının QT aralığının uzaması gibi kardiyovasküler etkiler de bildirilmiştir. Özellikle, grepafloksazin (üçüncü kuşak) ve sparfloxacin ciddi kardiyak olaylarla

ilişkilendirilmiştir. Şimdiye kadar, kardiyovasküler etkilerle ilgili belirli bir yapısal değişiklik yapılmazken her iki bileşiğin de 5. konumundaki bir yan zincire (grepafloksazin, metil grubuna ve sparfloksazin, amino grubuna) sahip olduğu bilinmektedir. Klinik uygulamada mevcut tüm kinolonlar arasında, motifloksazin, QT uzamasında en büyük riski taşıırken, siprofloksazin en düşük riskli ilaç olarak görülmektedir (Ball 2000; King ve ark., 2000; Mandell ve Tillotson, 2002).

Kinolon türevi antibiyotiklerin kullanımı ile açığa çıkan ciddi idiyosenkratik reaksiyonların ise kinolon halkasının 1. konumunda 2,4-difluorofenil süstitüenti taşıyan trovafloksazin, temafloksazin ve tosufloksazin kullanımını takiben ortaya çıkan sırasıyla hepatit, hemolitik üremi ve eozinofilik pnömoni olduğu bildirilmiştir. Trovafloksazin ve temafloksazin klinik kullanımdan kaldırılmıştır (Ball, 2003; Owens ve Ambrose, 2005; Khaliq ve Zhanel, 2003).



Trovafloksazin



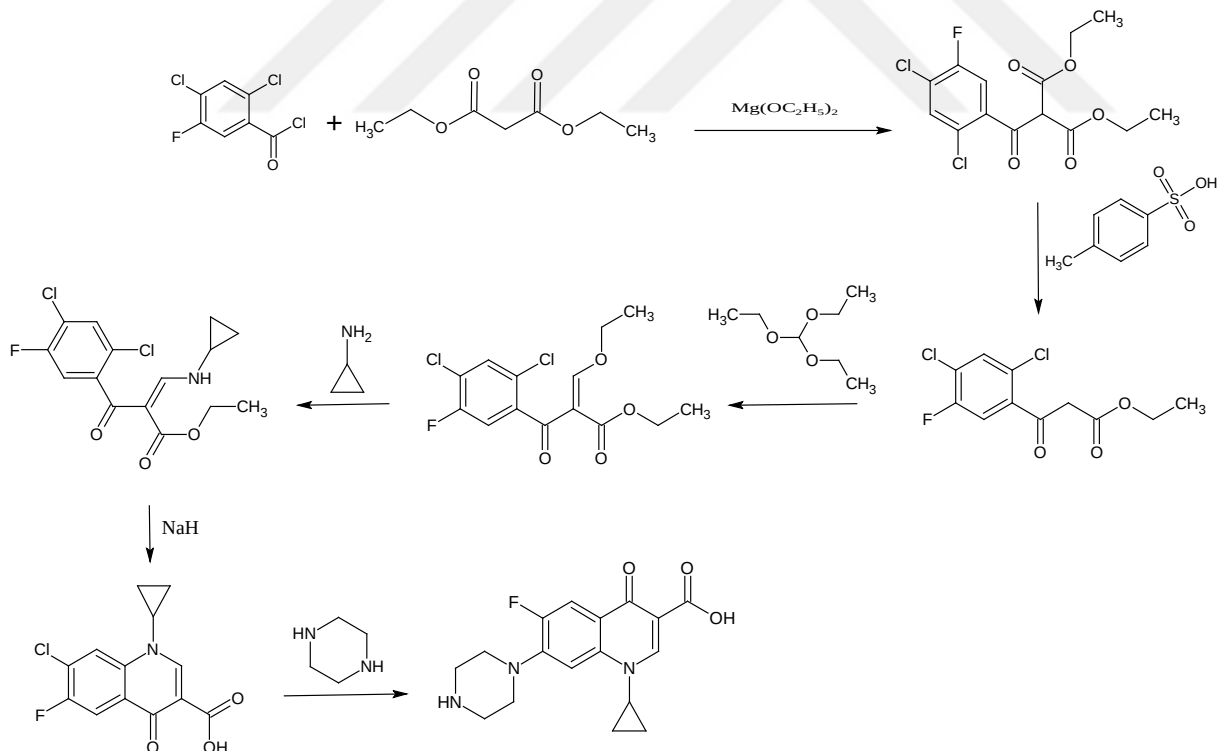
Temafloksazin

Kinolonların, memeli hücresel topoizomeraz II'yi inhibe ederek genotoksisteye de neden olduğu gösterilmiştir. Kinolon halkasının 1., 7. ve 8. konumlarındaki süstitüentler sitotoksiste için en büyük potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, kromozomun bozulması gibi bu yan etkiler genellikle sadece çok yüksek ilaç düzeylerinde ortaya çıkar (Normal doz seviyesinin 300 ila 10.000 katı) (Ball 2000; King ve ark., 2000; Mandell ve Tillotson, 2002).

4.1.1.7. Siprofloksazin ve Norfloksazin

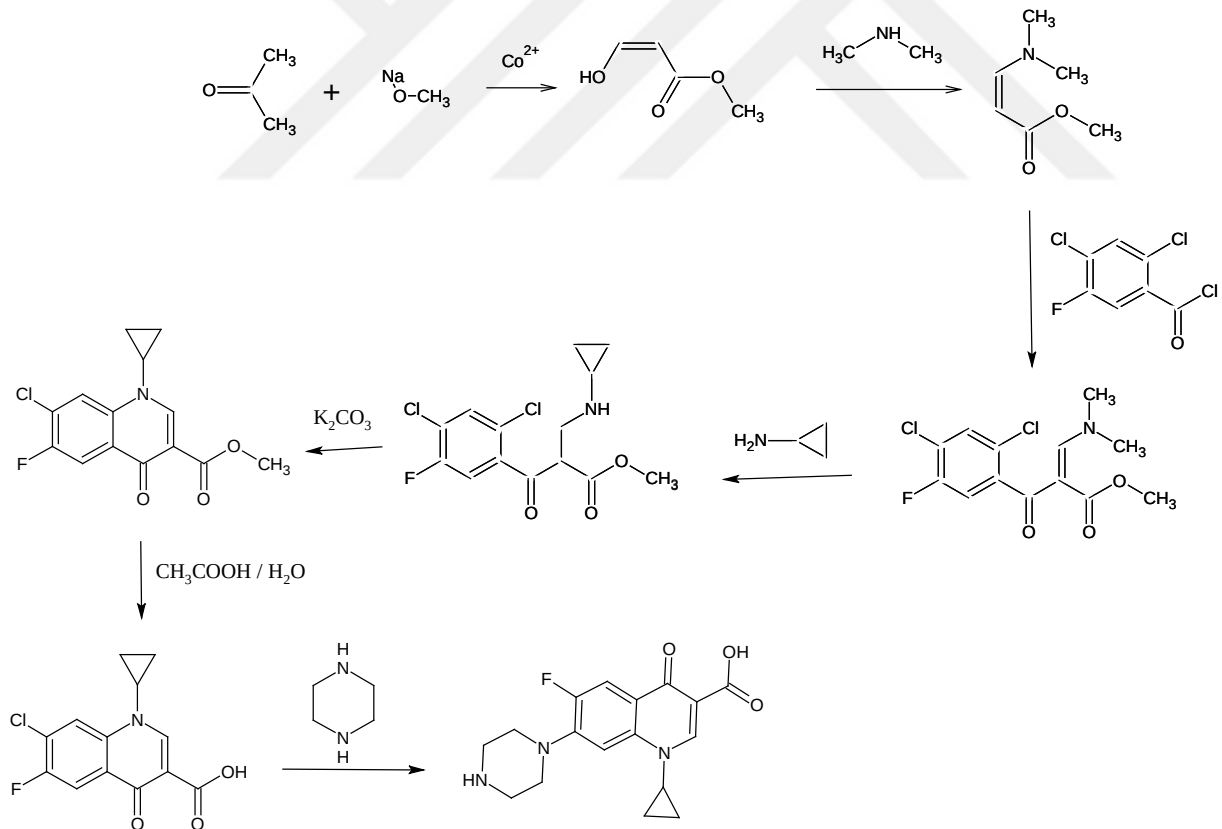
Tez çalışması kapsamında sentez ilkel maddesi olarak kullanılan siprofloksazin'in sentezi için iki yöntem önerilmiştir (Şekil 12. ve Şekil 13.) (Kleemann ve ark., 2009).

Birinci yöntemle göre gerçekleştirilen siprofloksazin sentezinde; 2,4-dikloro-5-fluorobenzoil klorür'ün dietil propandioat ile magnezyum etoksit varlığındaki tepkimesinden dietil [(2,4-dikloro-5-fluorofenil)karbonil]propandioat elde edilmiştir. Elde edilen ürünün, 4-metilbenzen sülfonik asitle tepkimesi sonucunda etil 3-(2,4-dikloro-5-fluorofenil)-3-oksopropanoat kazanılmıştır. Etil 3-(2,4-dikloro-5-fluorofenil)-3-oksopropanoat'ın (dietoksimetoksi)etan ile tepkimesi sonucunda ise etil 2-[(2,4-dikloro-5-fluorofenil)karbonil]-3-etoksiprop-2-enoat sentezlenmiştir. Elde edilen ürünün, siklopropilamin'le tepkimesi sonucunda etil 3-(siklopropilamino)-2-[(2,4-dikloro-5-fluorofenil)karbonil]prop-2-enoat elde edilmiştir. Etil 3-(siklopropilamino)-2-[(2,4-dikloro-5-fluorofenil)karbonil]prop-2-enoat'ın, sodyum hidrür ile tepkimesi sonucunda 7-kloro-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit kazanılmıştır. 7-Kloro-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit'in piperazin'le tepkimesi ile de siprofloksazin elde edilmiştir.



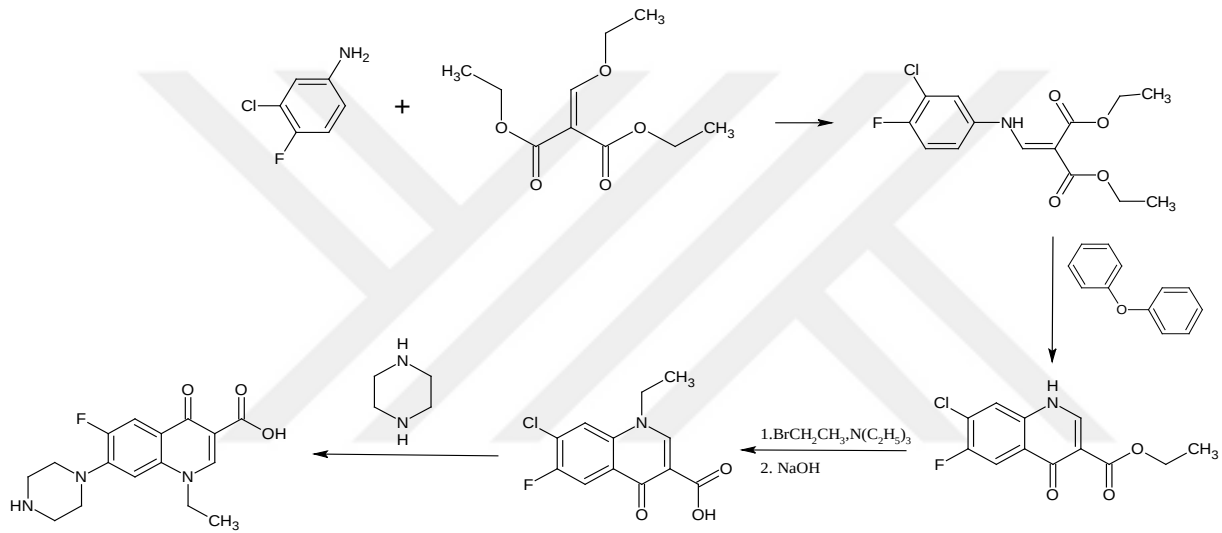
Şekil 13. Siprofloksazin'in sentezi (1.yöntem, Kleemann ve ark., 2009).

İkinci sentez yönteminde ise; aseton'un kobalt katalizörlüğünde sodyum metoksit ile tepkimesi sonucunda metil 3-hidroksiprop-2-enoat elde edilmiştir. Metil 3-hidroksiprop-2-enoat'ın, dimetil amin'le tepkimesi sonucunda kazanılan metil 3-(dimetilamino)prop-2-enoat; 2,4-dikloro-5-fluorobenzoil klorür ile tepkimeye tabî tutularak metil 2-[(2,4-dikloro-5-fluorofenil)karbonil]-3-(dimetilamino)prop-2-enoat elde edilmiştir. Elde edilen ürünün, siklopropilamin'le tepkimesi sonucunda metil 3-[siklopropil(metil)amino]-2-[(2,4-dikloro-5-fluorofenil)karbonil]prop-2-enoat sentezlenmiştir. Metil 3-[siklopropil(metil)amino]-2-[(2,4-dikloro-5-fluorofenil)karbonil]prop-2-enoat'ın potasyum karbonat ile muamelesi sonucunda metil 7-kloro-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat kazanılmış, 7-kloro-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat'ın asetik asit çözeltisi ile hidrolizi sonucunda ise 7-kloro-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit elde edilmiştir. Elde edilen ürünün piperazin'le tepkimesi sonucunda siprofloksazin kazanılmıştır.



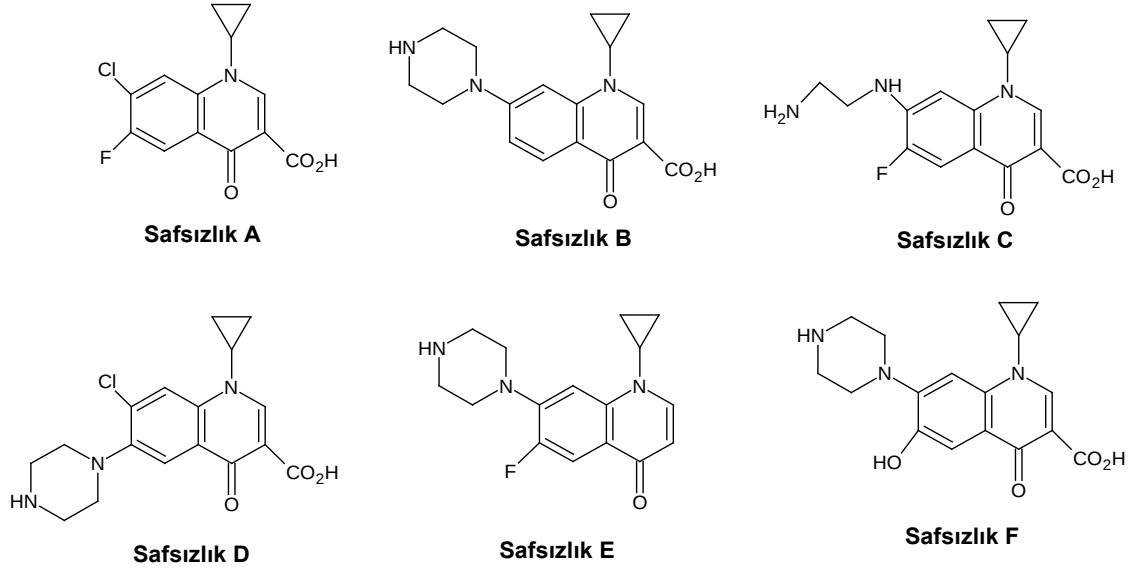
Şekil 14. Siprofloksazin'in sentezi (2.yöntem, Kleemann ve ark., 2009).

Bir diğer ilkel maddemiz olan norfloksazin'in sentezi ise Şekil 14'te verilmiştir: 3-Kloro-4-fluoroanilin'in, dietil etoksimetilen malonat ile tepkimesi sonucunda kazanılan dietil {[3-kloro-4-fluorofenil)amino]-metiliden}propandioat'ın, difenileter varlığında ısıtılması sonucunda etil 7-kloro-6-fluoro-4-okso-1,4dihidrokinolin-3-karboksilat'ın elde edildiği bildirilmiştir. Bahsi geçen ara ürünün, trietilamin varlığında etil bromür ile muamele edilmesini takiben sodyum hidroksit ile ester hidrolizi gerçekleştirilmiş ve 7-kloro-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit kazanılmıştır. 7-Kloro-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit'in piperazin'le ısıtılması sonucunda norfloksazin elde edilmiştir.



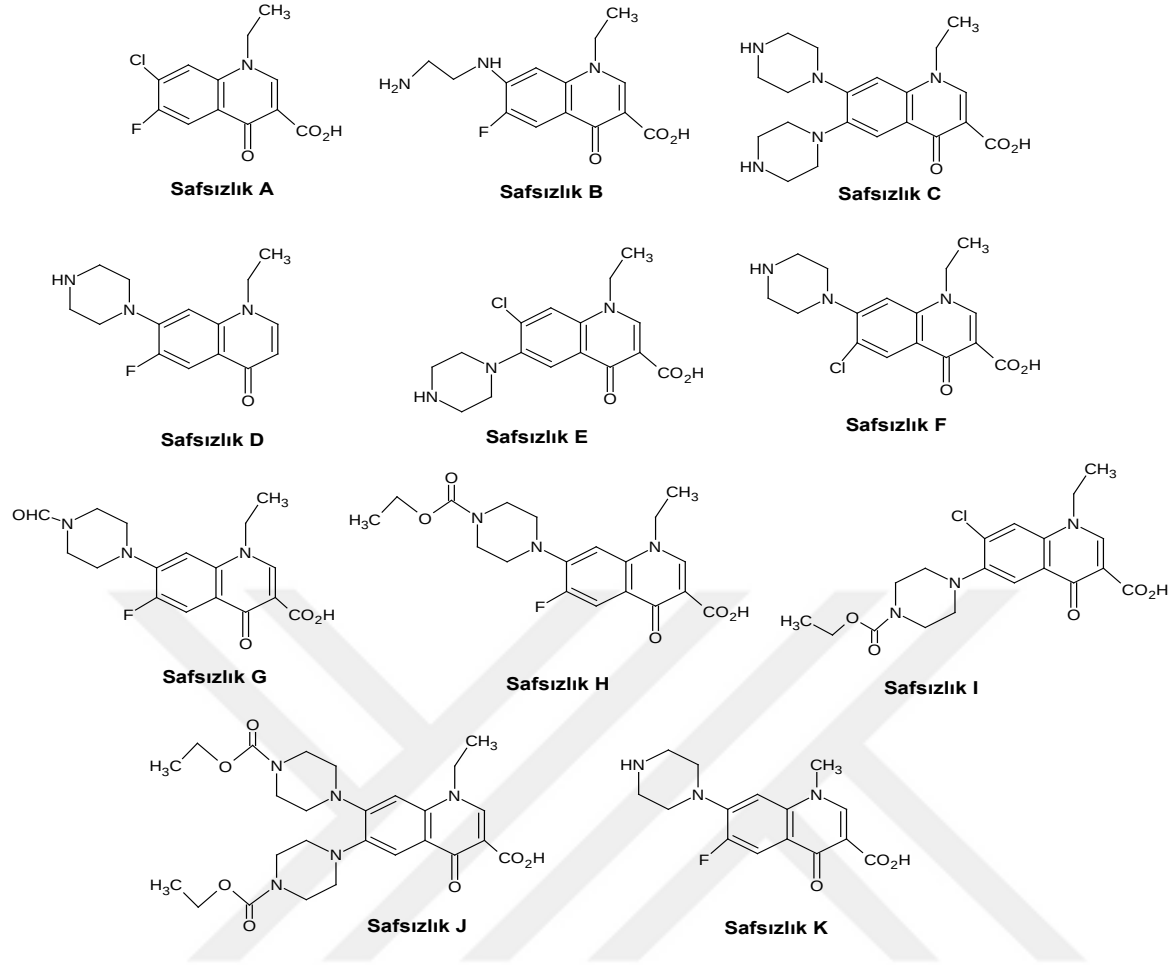
Şekil 15. Norfloksazin'in sentezi (Kleemann ve ark., 2009).

Siprofloksazin'in Avrupa Farmakopesi'nde yayınlanan belirlenen (Safsızlık A, Safsızlık B, Safsızlık C, Safsızlık D, Safsızlık E) ve saptanabilir (Safsızlık F) safsızlıkları aşağıdaki gibidir (European Pharmacopoeia 9.0/Ciprofloxacin; 2086-2088: son erişim: 06.11.2017).



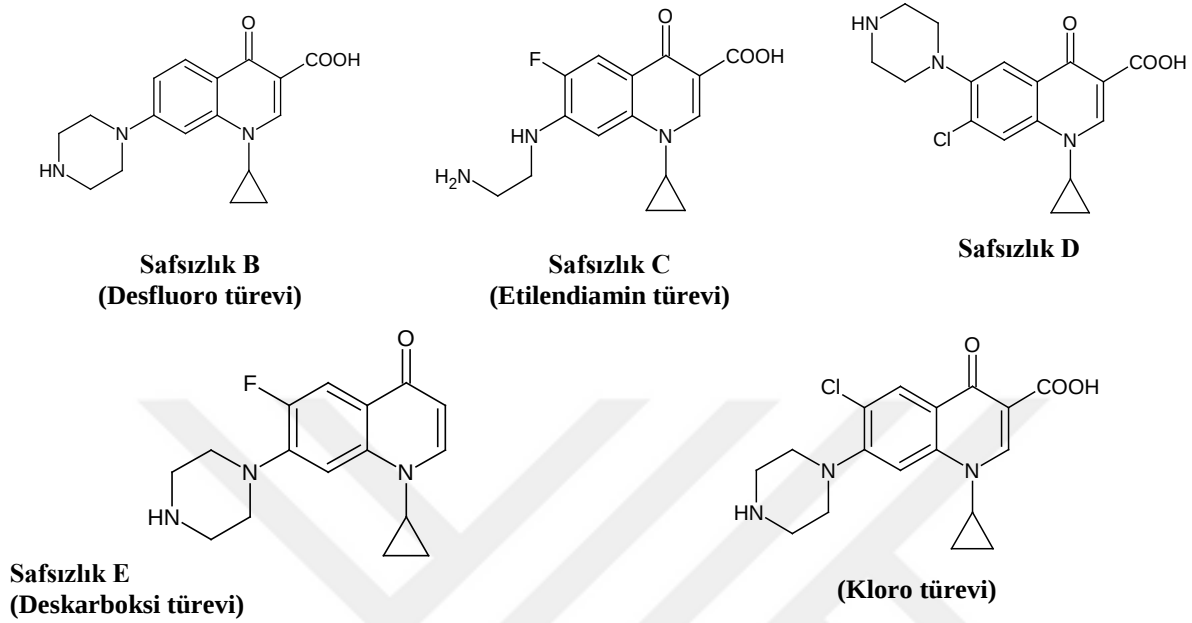
Şekil 16. Siprofloksazin'in safsızlıkları.

Norfloksazin'in Avrupa Farmakopesi'nde yayınlanan belirlenen (Safsızlık E ve K) ve saptanabilir (Safsızlık A, Safsızlık B, Safsızlık C, Safsızlık D, Safsızlık F, Safsızlık G, Safsızlık I ve Safsızlık J) safsızlıkları aşağıdaki gibidir (European Pharmacopoeia 9.0/Ciprofloxacin; 2086-2088: son erişim: 06.11.2017).

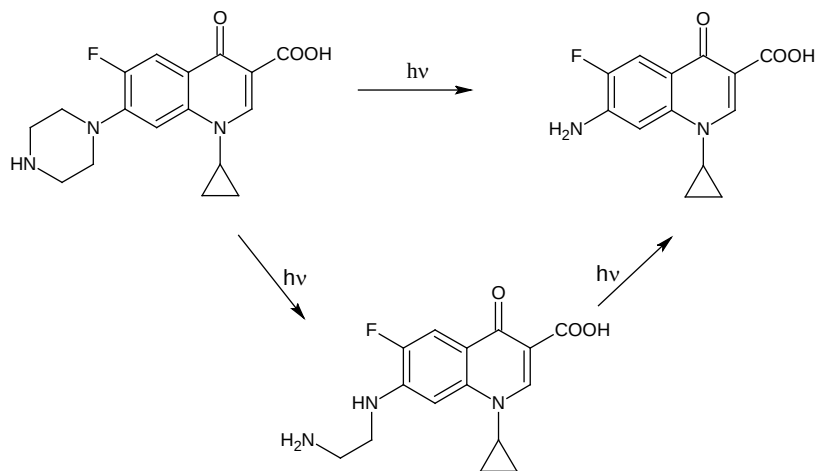


Şekil 17. Norfloksazin'in safsızlıkları.

Aksoy ve arkadaşları (Aksoy ve ark., 2007) tarafından gerçekleştirilen çalışmada siprofloksazin HCl ve 5 adet safsızlığının HPLC-UV yöntemi ile birbirinden başarıyla ayrıldığı bildirilmiştir.

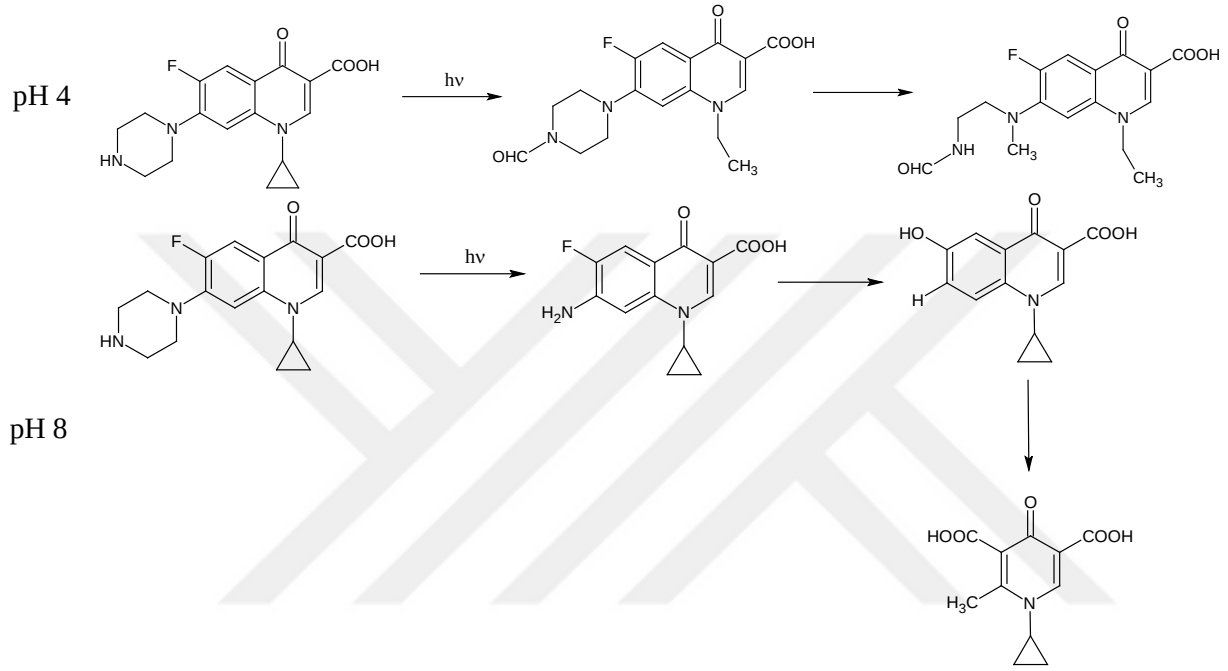


Yapılan başka bir çalışmada ise siprofloksazin hidroklorür'ün asidik çözeltiler içinde gün ışığına ya da belirli dalga boyunda radyasyona tabî tutulduğunda fotokimyasal olarak parçalandığı bildirilmiş ve bileşiğin parçalanma ürünlerinin yapıları aydınlatılmıştır (Şekil 17.) (Torniainen ve ark., 1997 [a], [b]).

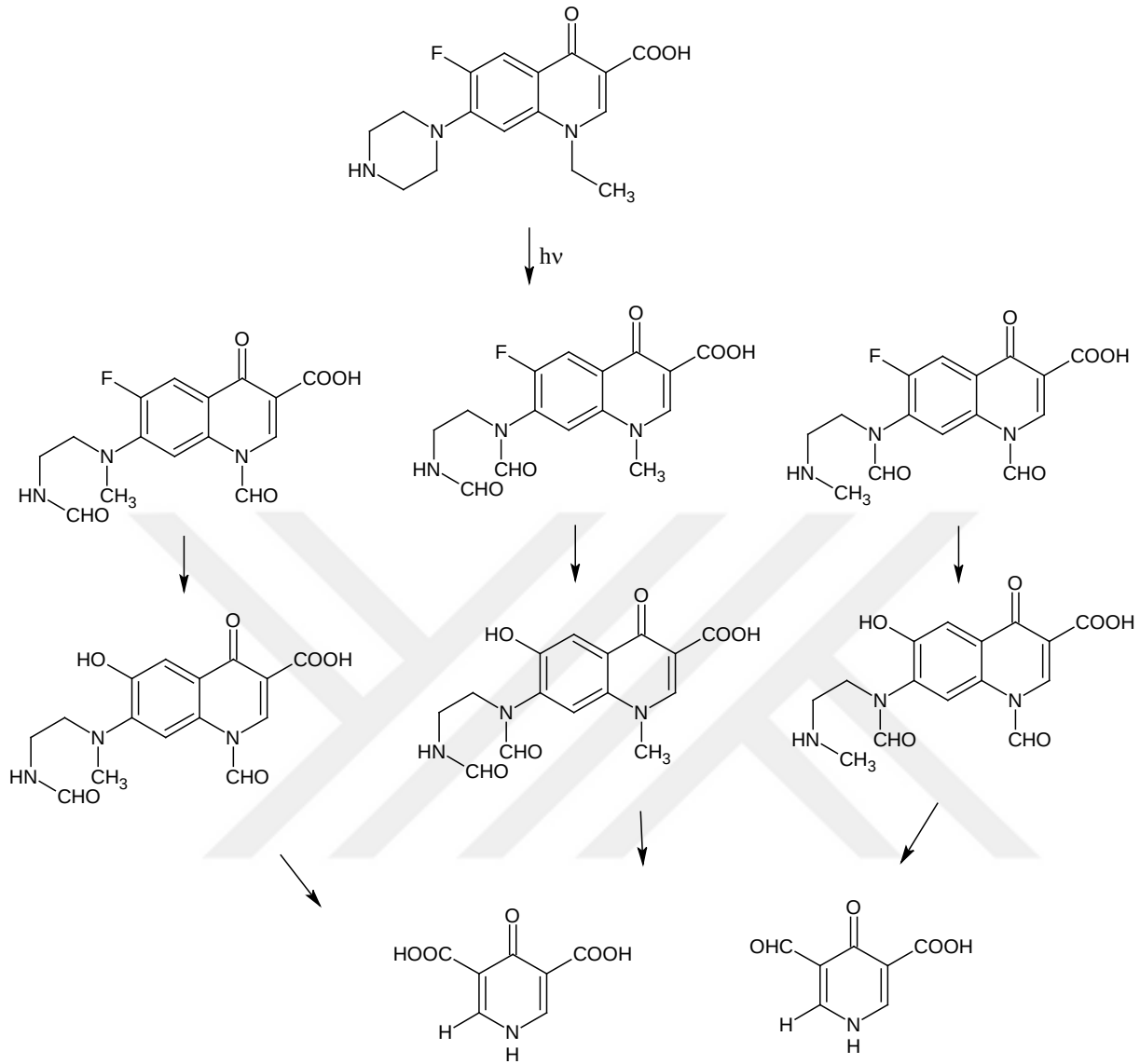


Şekil 18. Siprofloksazin hidroklorür'ün asidik çözeltiler içinde gün ışığına ya da belirli dalga boyunda radyasyona tabî tutulduğunda fotokimyasal parçalanma ürünleri.

Siprofloksazin ve norfloksazin'in pH 4 ve pH 8'deki parçalanma ürünleri Babić ve arkadaşları (Babić ve ark., 2013) tarafından yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır (Şekil 18 ve 19). Siprofloksazin'in asidik koşullarda fotolizi sırasında siklopropan halkasının açıldığı ve kinolin halkası üzerindeki fluor atomunun solvolize uğradığı, pH 8'de ise yan zincir üzerinde bazı tepkimelerinin meydana geldiği bildirilmiştir. Norfloksazin'in ortamın pH'sına da bağlı olmadığı LC-MS/MS yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir.

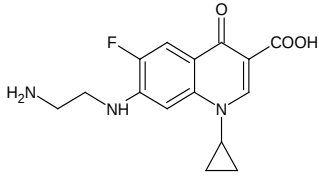


Şekil 19. Siprofloksazin'in pH 4 ve pH 8'deki parçalanma ürünleri.

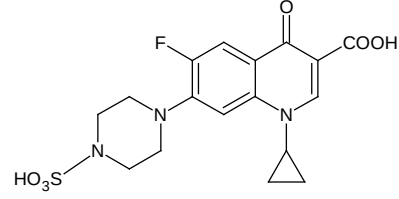


Şekil 20. Norfloksazin'in pH 4 ve pH 8'deki ortak parçalanma ürünleri.

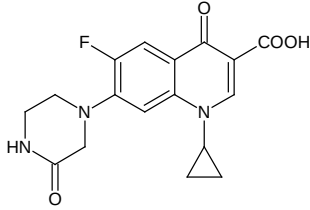
Krol ve arkadaşları (Krol ve ark., 1995), siprofloksazin'den hareketle oluşan üç farklı metaboliti insan kanı, plazması ve idrarında LC-UV yöntemi ile tespit etmişlerdir. Kamberi ve arkadaşları (Kamberi ve ark., 1998) ise, 1998 yılında, insan plazma ve idrarında yapılan çalışmada ise desetilensiprofloksazin (M1), sulfosiprofloksazin (M2) ve oksosiprofloksazin'e (M3) ek olarak minör bir metabolit olan formilsiprofloksazin'in (M4) varlığını da tespit edilmiştir.



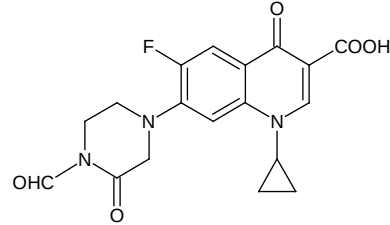
M1



M2

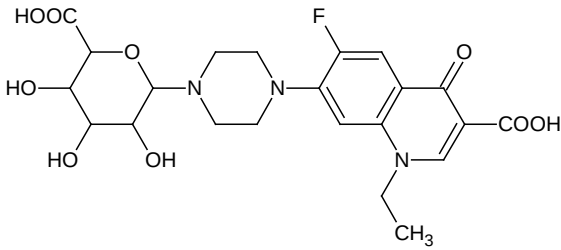


M3

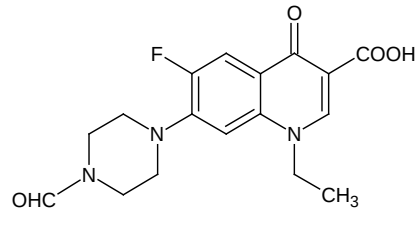


M4

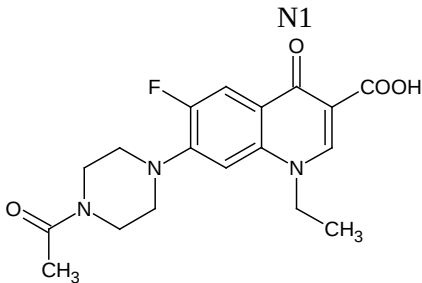
Sharma ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında norfloksazinin biyodönüşümünün kısmî olarak sitokrom P450 enzimleriyle gerçekleştirildiği, bir kısmının ise renal yoldan gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada norfloksazinin 3. konumundaki karboksilik asit grubundan hareketle glukuronidasyona uğradığı, piperazin azotu üzerinden formil ve asetil türevlerinin oluştuğu, ayrıca piperazin karbonundan hareketle oksonorfloksazin'in oluştuğu bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2008).



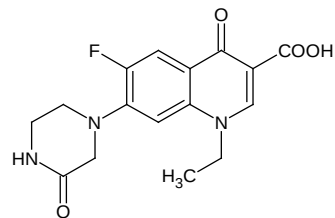
N1



N2



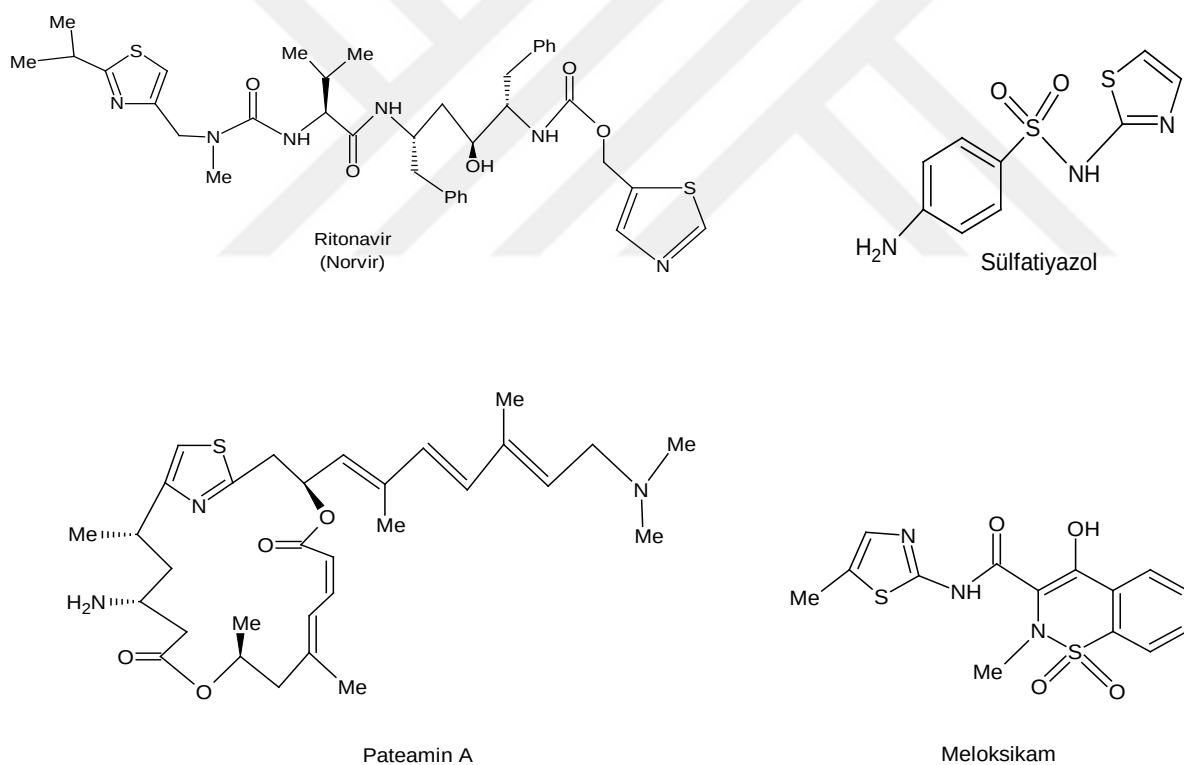
N3



N4

4.1.2. 4-Aril-1,3-tiyazol-2-amin'lerin sentezi

Tiyazol türevleri, geniş biyolojik aktivitelerinden dolayı, medisinal kimyada oldukça önemli bileşiklerdir (Dighe ve ark., 2010). B1 vitamini (tiyamin), penisilin ve karboksilaz gibi birçok doğal bileşiğin ana yapısı tiyazol heterosiklik halkasından oluşturmaktadır (Zhu ve ark., 2012). Son yıllarda, tiyazollerin uygulamaları, antifungal (Bharti ve ark., 2010; Singh ve ark., 2012), antimikrobiyal (Padmavathi ve ark., 2011; Desai ve ark., 2013), antiinflamatuvar (Giri ve ark., 2009; Deb ve ark., 2014), antikonvülsan (Azam ve ark., 2009; Siddiqui ve ark., 2010) ve antiparazitik (Ferrari ve ark., 2011) ilaçların gelişimine sebep olmuştur. En iyi bilinen tiyazol bileşikleri; sülfatiyazol (önemli bir antimikrobiyal ilaç), Meloksikam (önemli bir nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç), Pateamin (tümör hücre kültürlerinde bir anti-proliferatif ajan) ve HIV'e karşı kullanılan Ritonavir (Norvir®)'dir (Wolf ve ark., 2016).

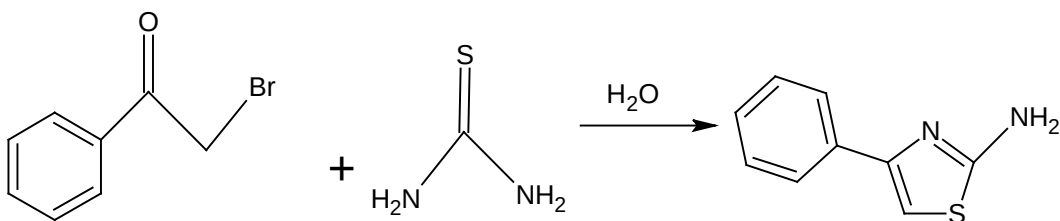


Şekil 21. Tiyazol çekirdeği içeren önemli biyoaktif moleküller (Wolf ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda 2-amino-4-aryl-1,3-tiyazol bileşiklerinin de antimikrobiyal (Bonilla ve ark., 2006; Parmar ve ark., 2010; Prajapati ve ark., 2010; Basavarajaiah ve ark., 2010; Idhayadhulla ve ark., 2011), analjezik (Sanfilippo ve ark., 1995; Saravanan ve ark., 2011), antikonvülsan (Siddiqui ve ark., 2010, 2011), antioksidan (Geronikaki ve ark., 2003), hipolipidemik (Mokale ve ark., 2010), anti-HIV-1 (Vicini ve ark., 2003; Fathalla, 2008), adenosin reseptör antagonisti (Bhattacharya ve ark., 2005; Scheiff ve ark., 2010), osteoporoz inhibitörü (Yamaguchi ve ark., 1999) ve anti-Alzheimer (Geronikaki ve ark., 2004; Laras ve ark., 2005; Lagoja ve ark., 2011) aktiviteleri de dahil olmak üzere geniş bir biyolojik etkiye sahip oldukları gözlemlenmiştir (Ali ve ark., 2013).

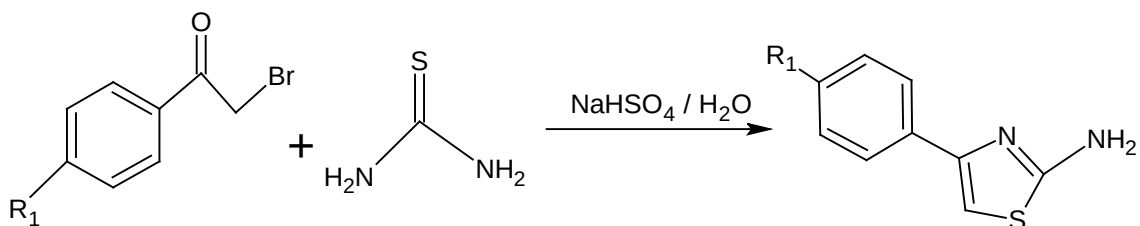
2-Aminotiyazol ve türevlerinin yaygın biyolojik uygulamaları ve fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurularak sentezleri için birçok sentetik protokol geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan Hantzsch tiyazol sentezi olarak adlandırılan halokarbonil bileşiklerinin tiyoüre veya tiyoamitlerle siklokondensasyonunu içeren yöntemdir (Potewar ve ark., 2008).

2-Bromoasetofenon bileşiğinin oda sıcaklığında su içerisinde tiyoüre ile 2 saat süren tepkimesinden Potewar ve ark. (Potewar ve ark., 2008) %97 verimle, Yan ve ark. (Yan ve ark., 2017) ise %91 verimle 4-feniltiyazol-2-amin bileşiğini elde etmişlerdir.



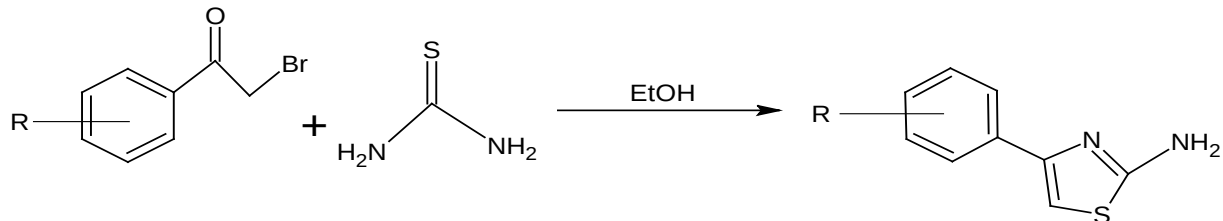
(Potewar ve ark., 2008; Yan ve ark., 2017)

Wolf ve ark. halokarbonil bileşiklerinin su içerisinde sodyum bisülfat ile tepkimelerinden 2-amino-1,3-tiyazollerini elde etmişlerdir (Wolf ve ark., 2016).



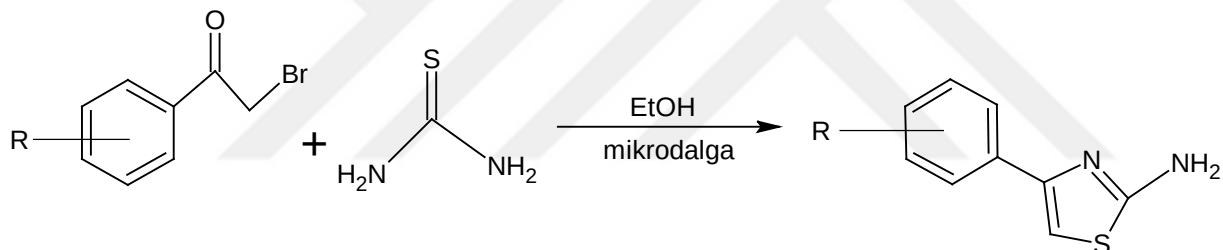
(Wolf ve ark., 2016)

α -Bromoketon bileşiklerinin etanol içerisinde tiyüre ile oda sıcaklığındaki tepkimelerinden 2-amino-1,3-tiyazol türevleri elde edilmiştir (Cheng ve ark., 2013; Duran ve Demirayak, 2013; Ghabbour ve ark., 2015; Valiveti ve ark., 2015; Ran ve ark., 2016).



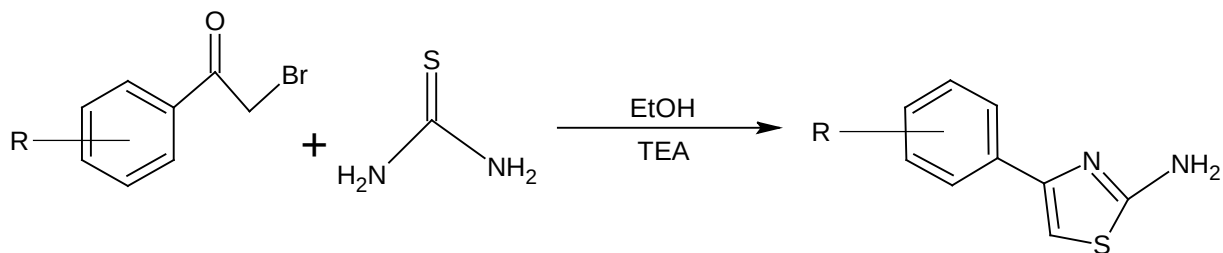
(Cheng ve ark., 2013; Ghabbour ve ark., 2015; Valiveti ve ark., 2015; Ran ve ark., 2016)

Araştırmacılar aynı yöntemi mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirerek oldukça kısa sürede 2-amino-1,3-tiyazollerini elde etmişlerdir (Kabalka ve Mereddy, 2006; Heng ve ark., 2009; Deau ve ark., 2014).



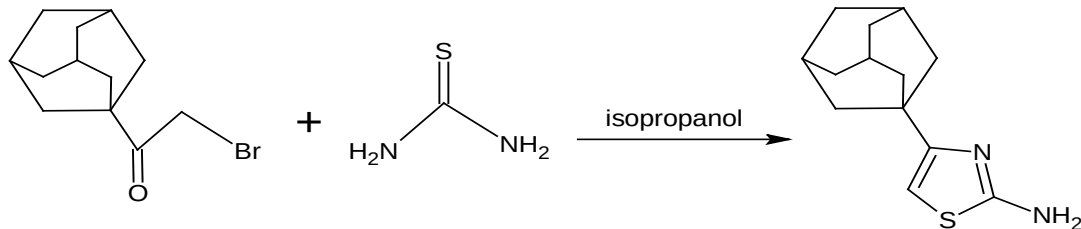
(Kabalka ve Mereddy, 2006; Heng ve ark., 2009; Deau ve ark., 2014)

Saravanan ve ark. 2-bromo-1-(4-süstitüe fenil)-etan-1-on bileşiklerinin tiyüre ile etanol ve TEA varlığındaki tepkimelerinden 2-amino-(4-süstitüe fenil)-1,3-tiyazol bileşiklerini elde etmişlerdir (Saravanan ve ark., 2017).



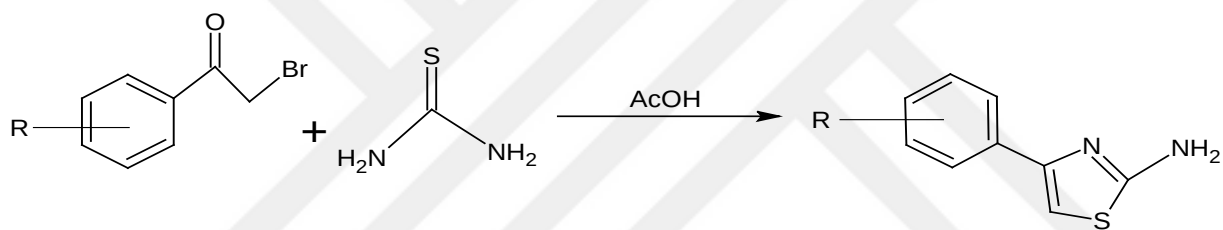
(Saravanan ve ark., 2017)

Omar ve ark. 1-adamantil bromometil keton bileşimini isopropanol varlığında tiyüre ile tepkimeye sokarak 2-amino-1,3-tiyazol-2-amin bileşimini elde etmişlerdir (Omar ve ark., 2009,2010).



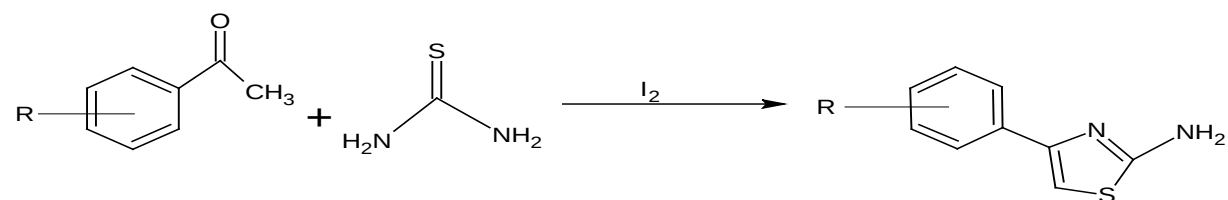
(Omar ve ark., 2009,2010)

α -Bromoketon bileşiklerinin asetik asit içerisinde tiyüre ile tepkimelerinden 1,3-tiyazoller elde edilmiştir (Siddiqui ve ark., 2010; Meissner ve ark., 2013).

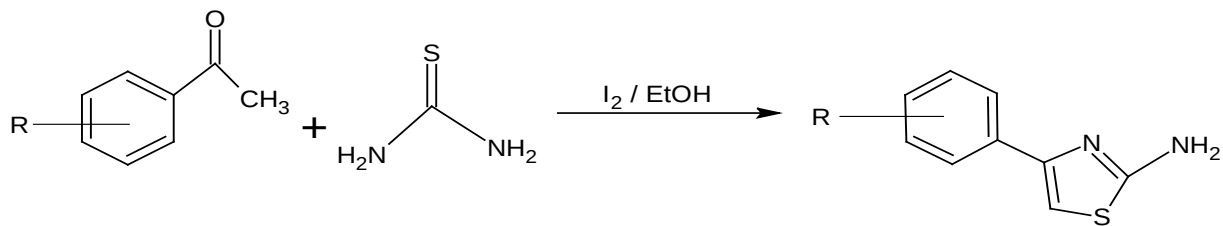


(Siddiqui ve ark., 2010; Meissner ve ark., 2013)

Süstitüe asetofenon bileşiklerinin iyot katalizörlüğündeki (Annadurai ve ark., 2012; Cáceres-Castillo ve ark., 2012; Koppireddi ve ark., 2013; Parekh ve ark., 2013; Joshi ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015) ve etanol varlığında iyodin katalizörlüğündeki (Prashanth ve ark., 2014; Jagdale ve Adole, 2015) tepkimelerinden tiyazol türevi bileşikler elde edilmiştir.

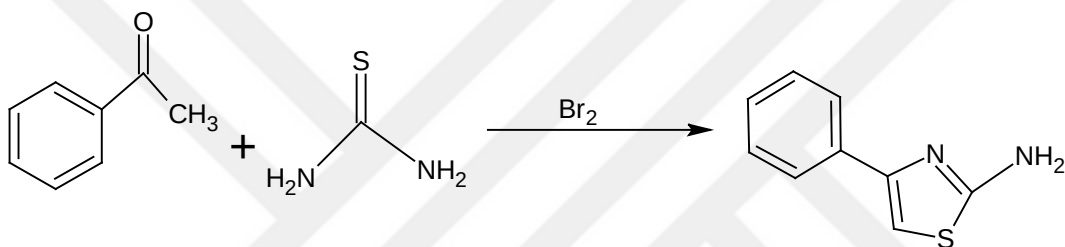


(Annadurai ve ark., 2012; Cáceres-Castillo ve ark., 2012; Koppireddi ve ark., 2013; Parekh ve ark., 2013; Joshi ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015)



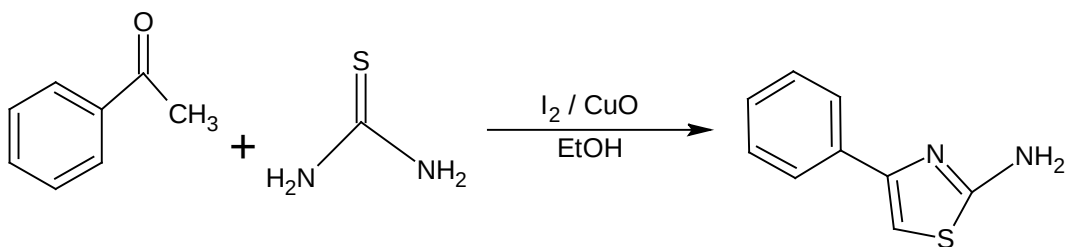
(Prashanth ve ark., 2014; Jagdale ve Adole, 2015)

Araştırmacılar asetofenon bileşiğinin tiyoüre ile bromür katalizörlüğündeki tepkimesinden 2-amino-4-fenil-1,3-tiyazol bileşiğini elde etmişlerdir (Rudrapal ve ark., 2013; Sahu ve ark., 2016; Sun ve ark., 2016).

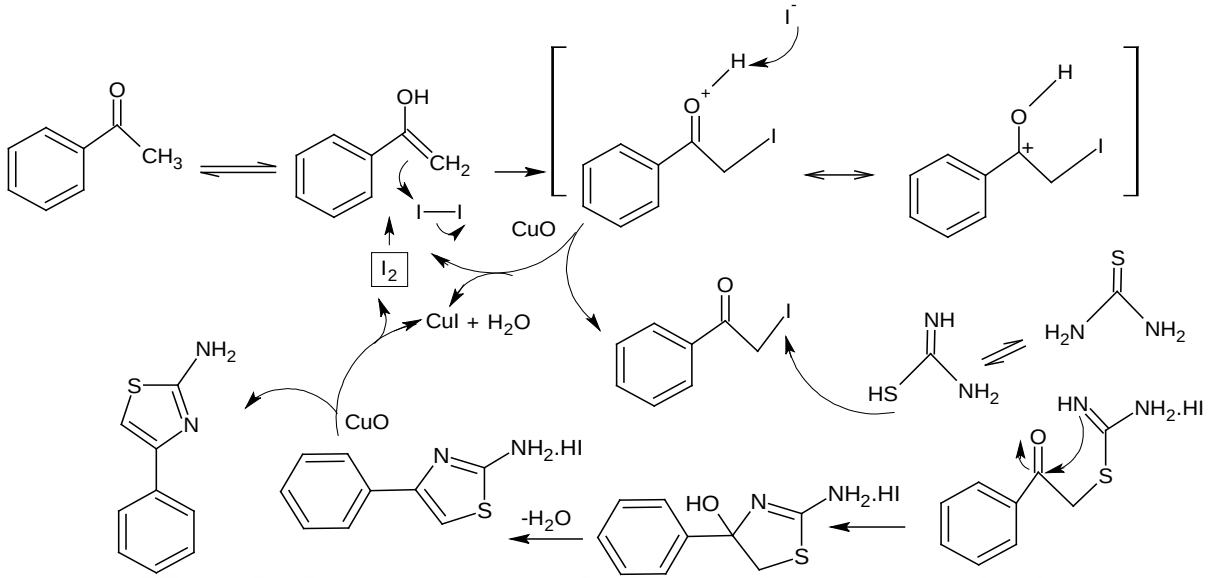


(Rudrapal ve ark., 2013; Sahu ve ark., 2016; Sun ve ark., 2016)

Zhu ve ark. ile Xue ve ark. yaptıkları çalışmalarda asetofenonun etanol varlığında, I₂/CuO katalizörlüğündeki tepkimesinden 2-amino-4-fenil-1,3-tiyazol elde etmişlerdir (Zhu ve ark., 2012; Xue ve ark., 2014). Tepkimenin önerilen dönüşüm mekanizması aşağıdaki gibidir (Şekil 22).

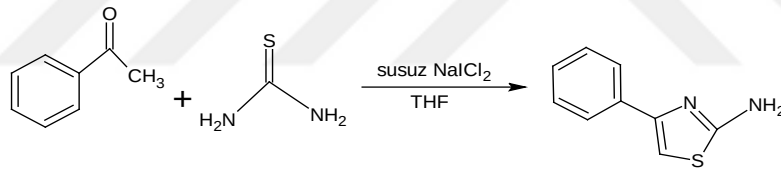


(Zhu ve ark., 2012; Xue ve ark., 2014)



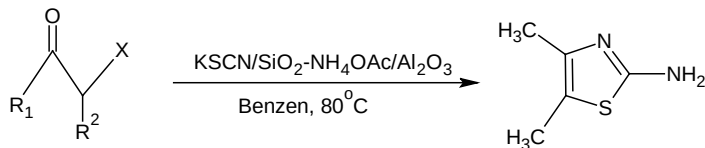
Şekil 22. Dönüşüm için önerilen mekanizma (Zhu ve ark., 2012).

Ghodse ve Telvekar yaptıkları çalışmada asetofenonun THF varlığında tiyüüre ve susuz NaICl_2 tepkimesinden 2-amino-4-fenil-1,3-tiyazol bileşiğini elde etmişlerdir (Ghodse ve Telvekar, 2015).



(Ghodse ve Telvekar, 2015)

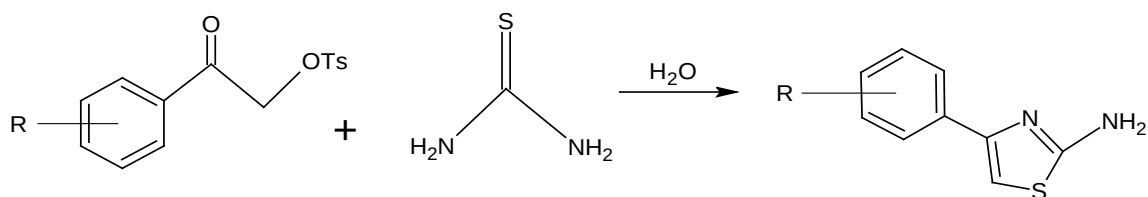
α -Bromoketonların tiyüüre ile silika destekli potasyum tiyosiyanat ve alüminyum oksit destekli aminoasetat reaktif sistemi ve benzen içerisindeki tepkimelerinden 1,3-tiyazol-2-amin türevi bileşikler elde edilmiştir (Kodomari ve ark., 2002; Aoyama ve ark., 2006).



R^1 : $-\text{CH}_3$, C_6H_5 , 4-Me- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 ; R^2 : $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$; X: Cl, Br

(Kodomari ve ark., 2002; Aoyama ve ark., 2006)

Kumar ve ark. α -tosiloksi ketonların tiyüire ile tepkimesinden 2-amino-1,3-tiyazol bileşiklerini elde etmişlerdir (Kumar ve ark., 2011).



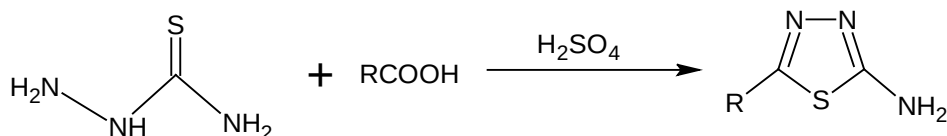
(Kumar ve ark., 2011)

4.1.3. 5-Alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin'lerin sentezi

Anti-tümör etkisi bilinen 1,3,4-tiyadiazol-2-amin iskeletinin (Oleson ve ark., 1955) çeşitli türevlerinin antikanser (Fascio ve ark., 2015), antitüberküler (Alegaon ve ark., 2012), antibakteriyel (El-Hashash ve ark., 2015), antifungal (Alwan ve ark., 2015), antikonvülsan, antienflamatuar (Jadhav ve ark., 2008) ve antisekretuar (Andreani ve ark., 2000) etkileri çeşitli çalışmalarda ayrıntılı olarak bildirilmiştir.

Tiyosemikarbazitlerin, derişik sülfürik asit ile tepkimeye sokulmasıyla tiyadiazol halkasının kapanması sağlanarak çeşitli 5-alkil/aril-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşikleri elde edilebilmektedir.

Araştırmacılar bu yöntem ile sentezledikleri bileşiklerinde 5 konumunda aşağıdaki alkil sübstituentlerinin bulunduğu 1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiklerini elde etmişlerdir (Jha ve ark., 2012; Agarwal ve ark., 2013; Pandit ve ark., 2016; Schiedel ve ark., 2016).



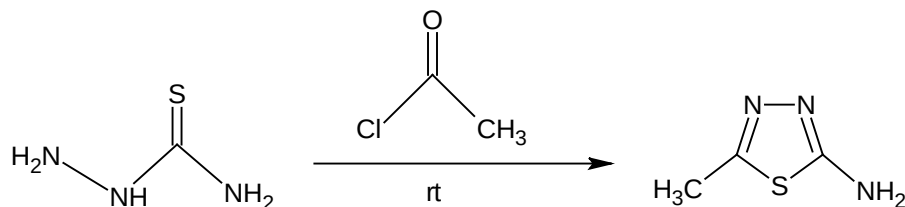
R: -CH₃, -CH₃CH₂ (Jha ve ark., 2012)

R: -H, -CH₃ (Agarwal ve ark., 2013)

R: -CH₃, -CH₃CH₂CH₂, -CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ (Pandit ve ark., 2016)

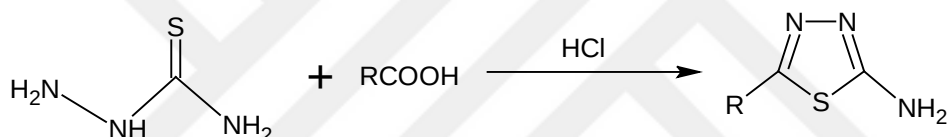
R: -CH₃, -CF₃ (Schiedel ve ark., 2016)

Schüttelkopf ve ark. ile Ramprasad ve ark. yaptıkları çalışmalarda tiyosemikarbaziti oda sıcaklığında asetil klorür ile tepkimeye sokarak 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğini elde etmişlerdir (Schüttelkopf ve ark., 2010; Ramprasad ve ark., 2015,2015).



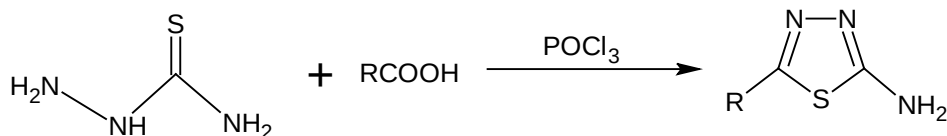
(Schüttelkopf ve ark., 2010; Ramprasad ve ark., 2015,2015)

Tiyosemikarbazitlerin derişik hidroklorik asit varlığında çeşitli karboksilik asitler ile tepkimeye sokulması sonucu 5-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-aminler elde edilmiştir (Liu ve ark., 2015).



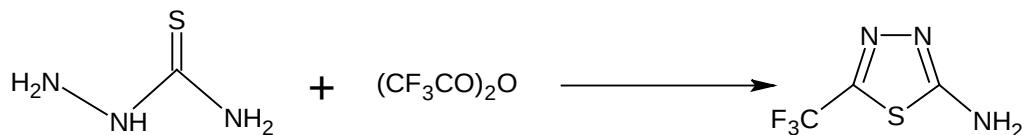
R: -H, -CH₃, -CH₃CH₂, -CH₃CH₂CH₂ (Liu ve ark., 2015)

Zheng ve ark. yaptıkları bir çalışmada tiyosemikarbazitler ile karboksilik asit türevlerinin fosforoksiklorürlü ortamda tepkimesinden 1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerini elde etmişlerdir (Zheng ve ark., 2008).



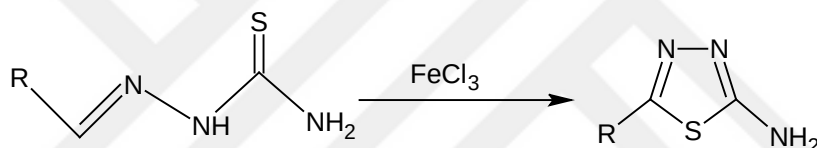
R: -CH₃, -CH₃CH₂, -CH₃CH₂CH₂, -(CH₃)₂CH (Zheng ve ark., 2008)

Alegaon ve ark. tiyosemikarbazitin trifluoroasetik anhidritlerle düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen tepkimesi sonucu 5-trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğini elde etmişlerdir (Alegaon ve ark., 2012).



(Alegaon ve ark., 2012)

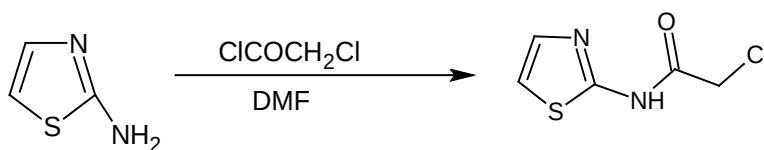
Başka bir çalışmada ise El-Subbagh ve ark. tiyosemikarbazonların demir(III) klorür ile tepkimesinden 5-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerini elde etmişlerdir (El-Subbagh ve ark., 2016).



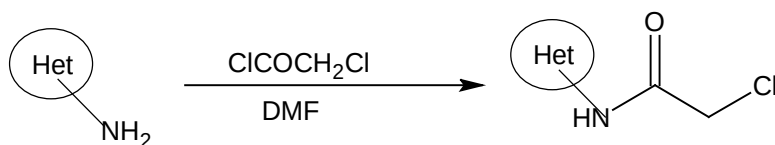
R: -CH₃, -CF₃, -CH₃CH₂ (El-Subbagh ve ark., 2016)

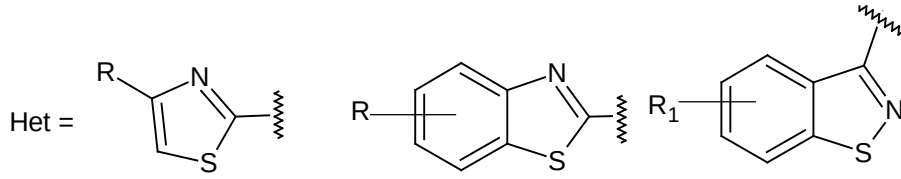
4.1.3. 2-Kloro-N-(heteroaril) asetamit türevlerinin sentezi

2-Amino tiyazol türevi bileşiklerin oda sıcaklığında DMF içerisinde kloroasetil klorür ile tepkimelerinden 2-kloroasetamit tiyazol türevi bileşikler elde edilmiştir.

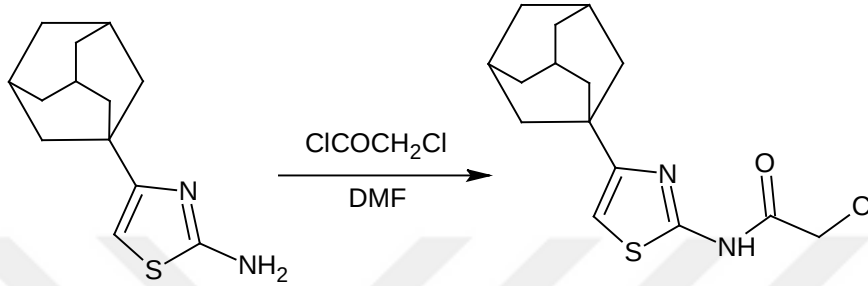


(Vicini ve ark., 2006)



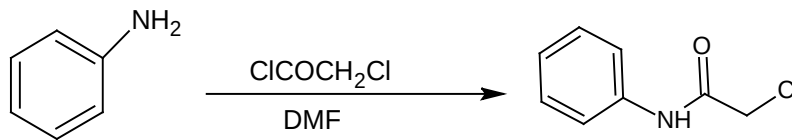


(Vicini ve ark., 2008; Geronikaki ve ark., 2008; Panico ve ark., 2011; Abdellatif ve ark., 2015)



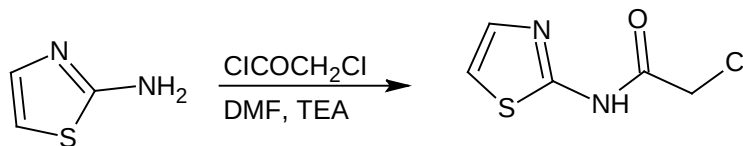
(Omar ve ark., 2010)

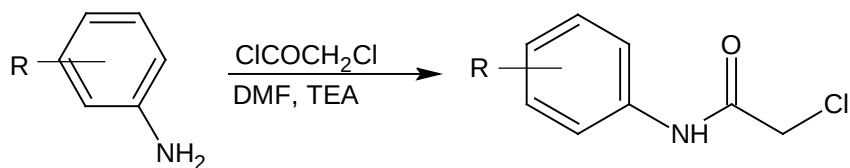
Başka bir çalışmada ise Vincetti ve ark. benzen amin bileşiğinin kloroasetil klorür ve DMF ile reaksiyonunu mikrodalga yöntemiyle 100°C'de gerçekleştirerek oldukça kısa bir sürede 2-kloro-N-fenil asetamit bileşiğini elde etmişlerdir (Vincetti ve ark., 2016).



(Vincetti ve ark., 2016)

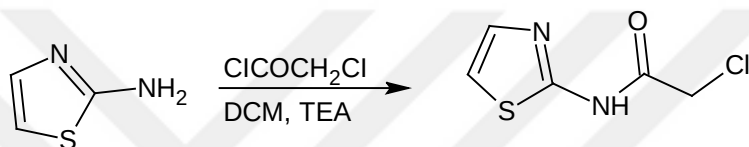
Tiyazol aminlerin ve aromatik aminlerin kloroasetil klorür ile DMF ve TEA varlığında soğuk ortamda başlatılarak oda sıcaklığında devam ettirilen tepkimeleri sonucunda da asetamit türevleri elde edilmiştir.



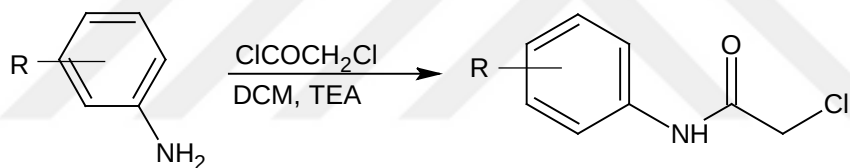


(Guo ve ark., 2014; Joshi ve ark., 2014; Pedgaonkar ve ark., 2014, 2014)

Valiveti ve ark. tiyazol aminlerin kloroasetil klorür ve DCM ile potasyum karbonat varlığında; Ashok ve ark. ise süstitüe benzen aminlerin kloroasetil klorür ve DCM ile TEA varlığında tepkimeye girmesi sonucu asetamit türevlerini elde etmişlerdir (Valiveti ve ark., 2015; Ashok ve ark., 2016).

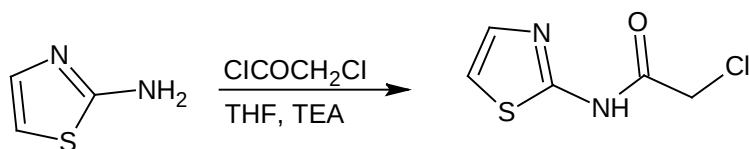


(Valiveti ve ark., 2015)

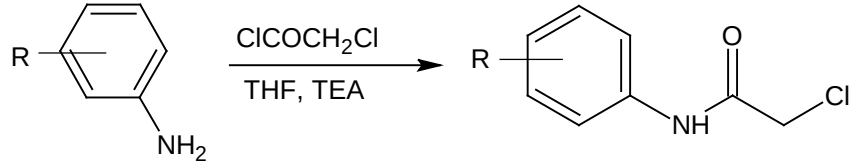
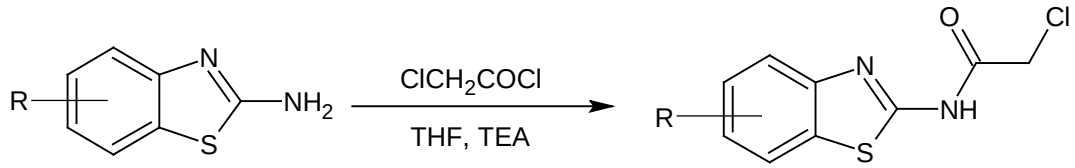


(Ashok ve ark., 2016)

Yapılan diğer çalışmalarda amin bileşiklerinin kloroasetil klorür ile THF ve TEA varlığındaki tepkimelerinden 2-Kloro-N-(heteroaril) asetamit türevleri elde edilmiştir (Deb ve ark., 2014; Sağlık ve ark., 2016).

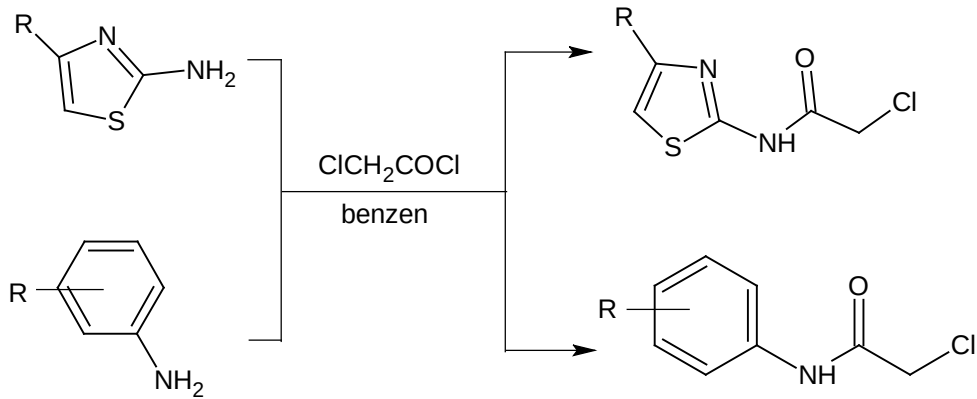


(Deb ve ark., 2014)

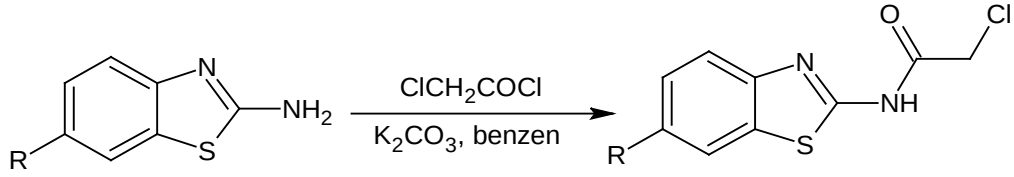


(Sağlık ve ark., 2016)

2-Aminotiyazol bileşiklerinin (Apostolidis ve ark., 2013; Zablatkaya ve ark., 2013) ve aromatik aminlerin (Saxena ve ark., 2015) kloroasetil klorür ile benzen içerisindeki tepkimesinden ve 2-aminobenzo[d]tiyazol bileşiklerinin (Patel ve ark., 2012, 2013, 2014; Hassan ve ark., 2015) kloroasetil klorür ile potasyum karbonat varlığındaki benzen içerisindeki tepkimesinden asetamitler elde edilmiştir.

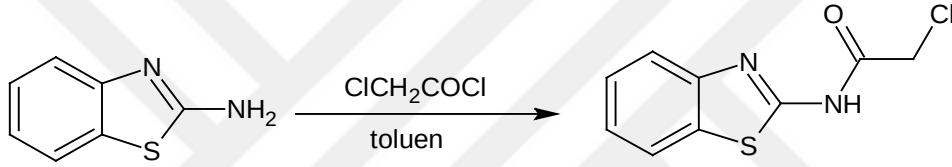


(Apostolidis ve ark., 2013; Zablatkaya ve ark., 2013; Saxena ve ark., 2015)

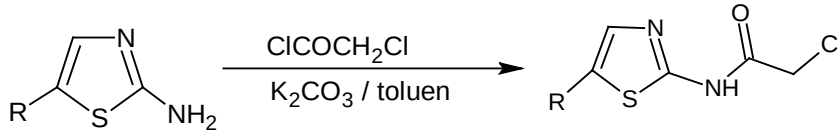


(Patel ve ark., 2012, 2013, 2014; Hassan ve ark., 2015)

2-Aminobenzo[d]tiyazol bileşiğinin kloroasetil klorür ve tolüen ile 60°C'deki tepkimesinden (Ozawa ve ark., 2007; Kitagawa ve ark., 2007) ve süstitüe 1,3-tiyazol-2-amin bileşiklerinin kloroasetil klorür ve potasyum karbonat varlığındaki tolüen ile tepkimesinden asetamitler elde edilmiştir (El-Messery ve ark., 2012).

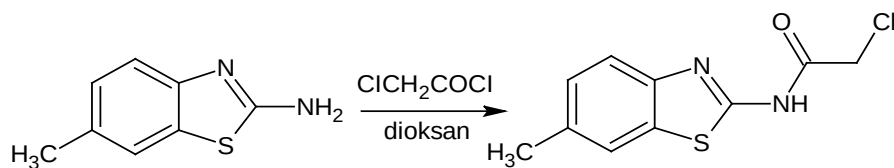


(Ozawa ve ark., 2007; Kitagawa ve ark., 2007)

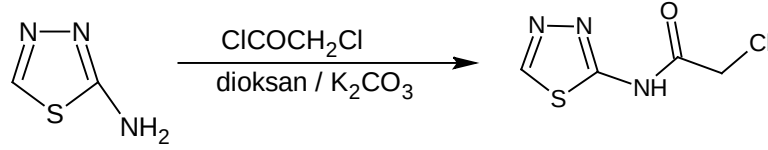


(El-Messery ve ark., 2012)

Havrylyuk ve arkadaşları 6-metil-2-aminobenzotiyazolü kloroasetil klorür ile dioksanlı ortamda tepkimeye sokarak 2-kloro-N-(6-metil-1,3-benzotiyazol-2-il)asetamit bileşiğini elde ederken; Hamama ve arkadaşları 1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin kloroasetil klorür ile potasyum karbonat varlığındaki dioksan ile tepkimesinden 2-kloro-N-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamit bileşiğini elde etmişlerdir (Havrylyuk ve ark., 2010; Hamama ve ark., 2013).

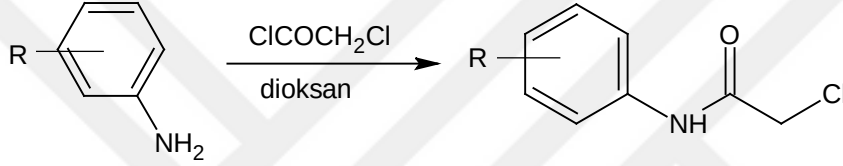


(Havrylyuk ve ark., 2010)



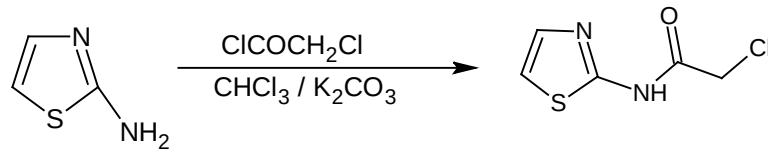
(Hamama ve ark., 2013)

Benzer şekilde aromatik aminlerin kloroasetil klorür ile dioksanlı ortamda tepkimesinden asetamit türevleri elde edilmiştir (Eldenha ve ark., 2015; Abou-Seri ve ark., 2016).

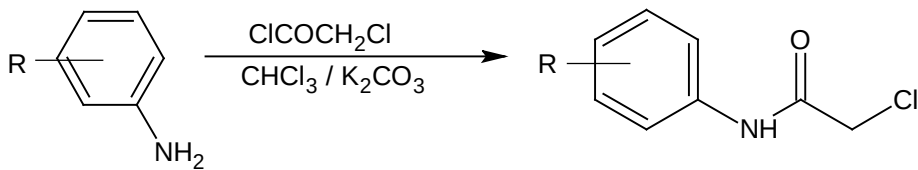


(Eldenha ve ark., 2015; Abou-Seri ve ark., 2016)

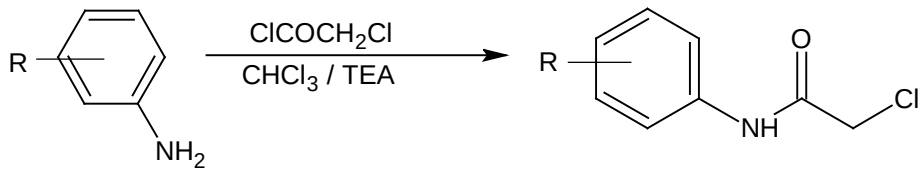
1,3-Tiyazol-2-amin bileşiklerinin (Kumar ve ark., 2010; Singh ve ark., 2010) ve aromatik aminlerin (Behbehani ve İbrahim 2012) kloroasetil klorür ile potasyum karbonat varlığındaki ve aromatik aminlerin (Kumar ve ark., 2010; Kumar ve ark., 2011) kloroasetil klorür ile TEA varlığındaki kloroform ile tepkimesinden asetamit türevleri elde edilmiştir.



(Kumar ve ark., 2010; Kumar ve ark., 2011; Singh ve ark., 2010)



(Behbehani ve İbrahim 2012)



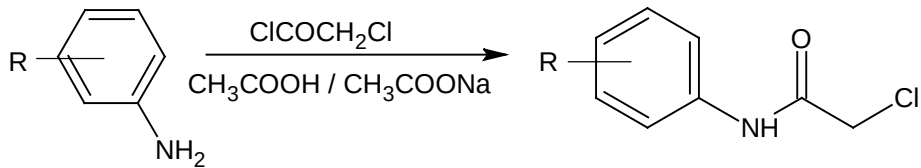
(Kumar ve ark., 2010,2011)

Aromatik aminlerin diklorometan içinde kloroasetil klorür ile tepkimelerinden asetamitler elde edilmiştir (Baraldi ve ark., 2007; Rajak ve ark., 2012).



(Baraldi ve ark., 2007; Rajak ve ark., 2012)

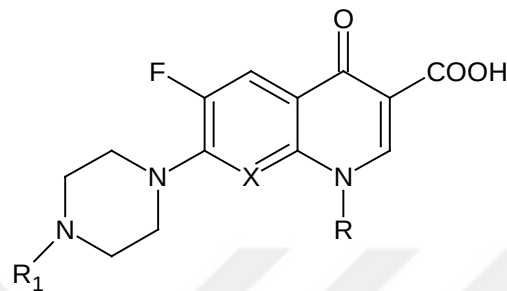
Yapılan bir başka çalışmada ise (Kumar ve ark., 2014) araştırmacılar aromatik aminlerin glasiyel asetik asit ve sodyum asetat varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesinden asetamit türevlerini elde etmişlerdir.



(Kumar ve ark., 2014)

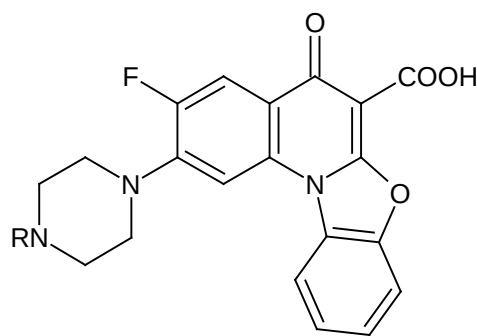
4.2. 1-Alkil / sikloalkil-6-fluoro-7-(4-sübstitüe piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidro-3-kinolin karboksilik asit türevlerinin sentezi ve biyolojik etkileri

Chu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1-aril-6,8-difluoro-7-(sübstitüe amino)-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilik asit türevleri sentezlemiş ve elde ettikleri bileşiklerin potansiyel antibakteriyel ajanlar olduklarını bildirmişlerdir (Chu ve ark., 1987).



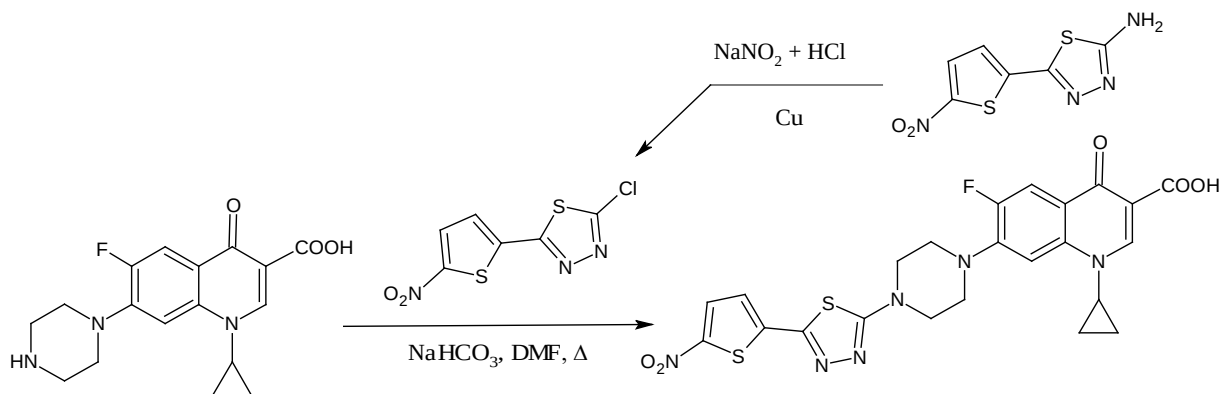
(Chu ve ark., 1987)

Kim ve arkadaşları sentezledikleri 3-fluoro-2- (4-metilpiperazin-1-il) -5,12-dihidro-5-oksobenzoksazol [3,2-a] kinolin-6-karboksilik asit türevlerinin antibakteriyel etkinlik göstermediklerini ancak in vitro sitotoksik aktivite gösterdiklerini; bu nedenle bileşiklerin antitümör ajanlar olarak geliştirilmeye uygun olduklarını bildirmişlerdir (Kim ve ark., 1995).

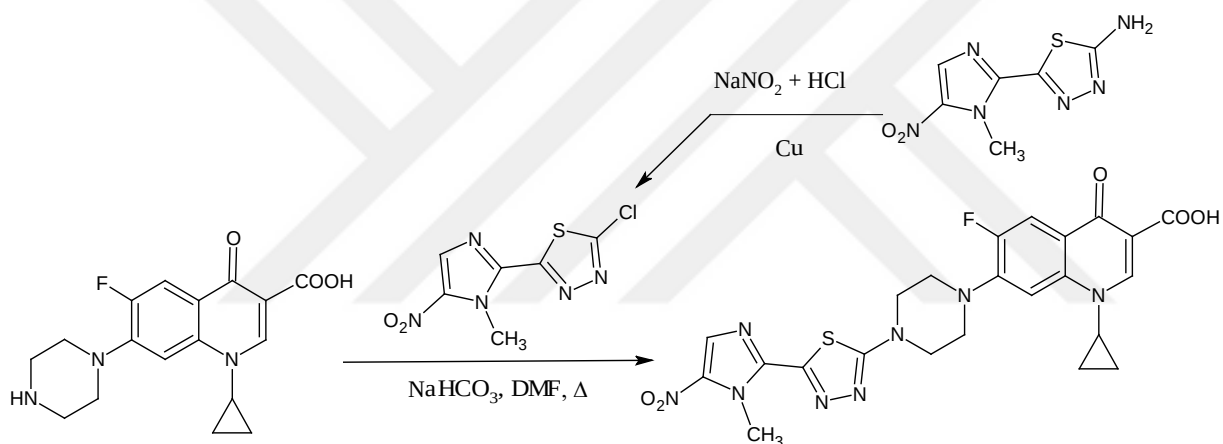


(Kim ve ark., 1995)

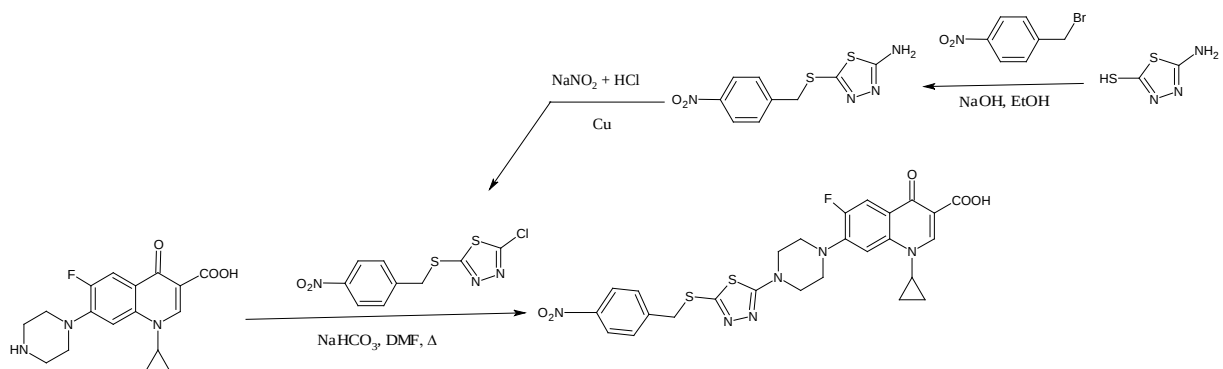
Foroumadi ve arkadaşları yeni antimikrobiyal ajanlar geliştirmek amacıyla siprofloksazin, norfloksazin ve enoksazin'inin temel yapısını oluşturan kinolon halkasının 7. konumundaki piperazin halkasının 4.konumuna çeşitli gruplar bağlayarak elde ettikleri bileşiklerin antibakteriyel etkinlikleri açısından değerlendirmişlerdir. *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e karşı MİK değerlerini sırasıyla 0,015 µg/ml ve 0,008 µg/ml (Foroumadi ve ark., 2003 [a]); 0,008 µg/ml (Foroumadi ve ark., 2003 [b]) ve *S.aureus*, *S.epidermidis* ve *B.subtilis*'e karşı MİK değerlerini sırasıyla 0,5, 0,03 ve 0,5 µg/ml (Foroumadi ve ark., 2005) olarak raporlamışlardır.



(Foroumadi ve ark., 2003 [a])



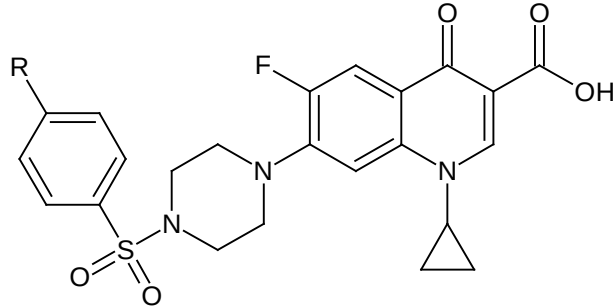
(Foroumadi ve ark., 2003 [b])



(Foroumadi ve ark., 2005)

Nieto ve arkadaşları benzensülfonamidofluorokinolonları geliştirmişler ve yaptıkları çalışmada süstituentlerin lipofilik, elektronik veya sterik karakterlerindeki değişiklik ile antibakteriyel aktivite arasındaki ilişkiyi incelemiş ve hidrofiliğin antibakteriyel aktivitedeki

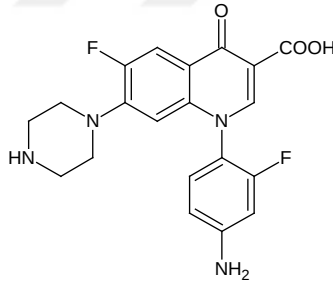
rolünün düşük olduğunu, sentezledikleri bileşiklerden metilamino türevlerinin en etkili türevler olduklarını bildirmişlerdir (Nieto ve ark., 2005).



(R= -NH₂, NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -NO₂)

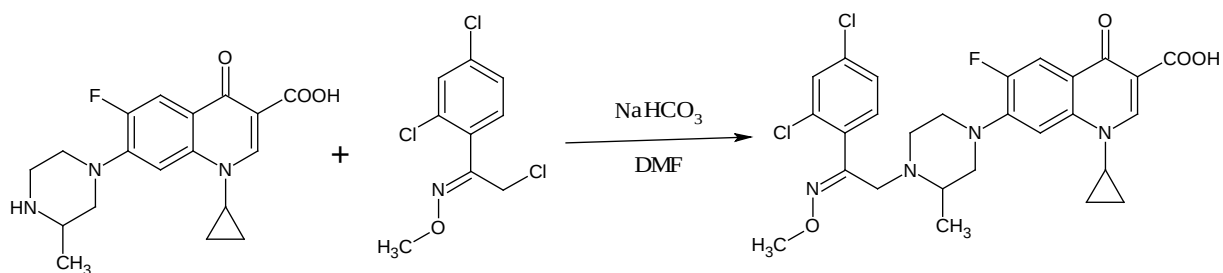
(Nieto ve ark., 2005)

Zhao ve arkadaşları sentezledikleri, 1-(4-amino-2-florofenil)-6-fluoro-7-(piperazin-4-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit'in *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294'ye karşı 6,25 µg/ml derişimde %100 inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir (Zhao ve ark., 2005).



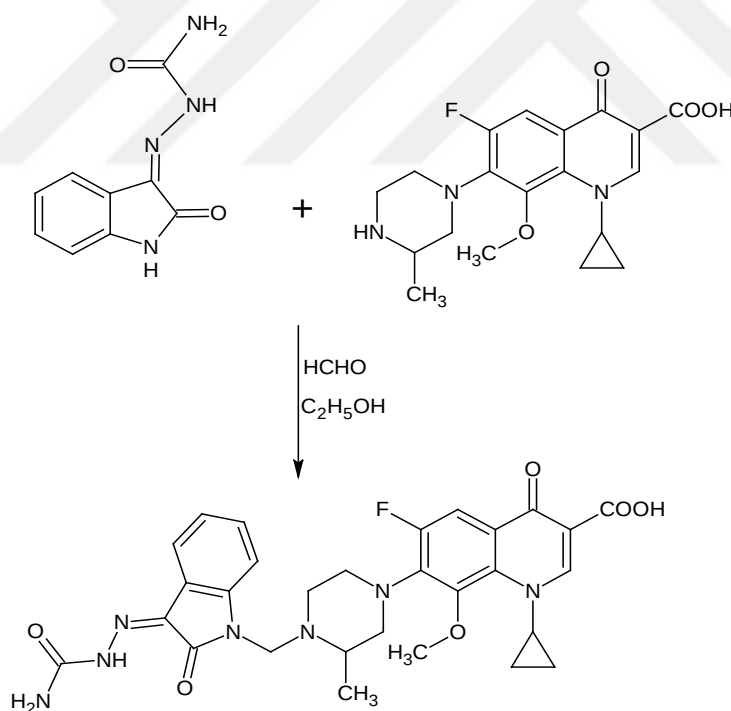
(Zhao ve ark., 2005)

Foroumadi ve ark. elde ettikleri bileşiğin *P.aeruginosa*'ya karşı MİK değerini 1,56 µg/ml olarak bildirmişlerdir (Foroumadi ve ark., 2006).



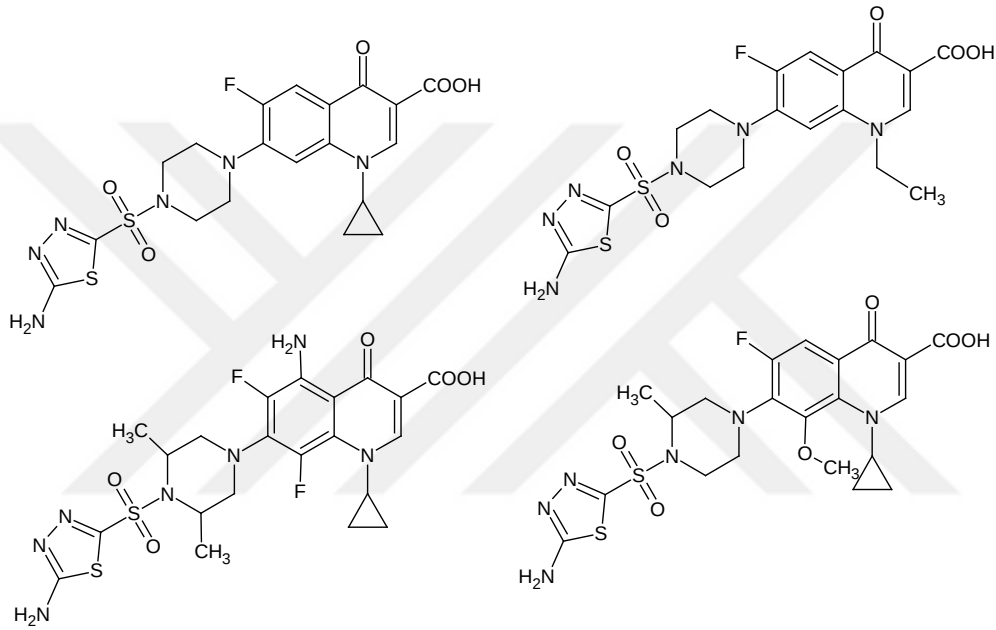
(Foroumadi ve ark., 2006)

Sriram ve ark. çalıştıkları gatifloksazin türevi bileşiklerden 1-siklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-[[[N⁴-[1'-(5-izatinil-β-semikarbazo)]metil]N¹-piperazinil]-4-okso-1,4-dihidro-3-kinolin karboksilik asit bileşiğinin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı gatifloksazine kıyasla 16 kat daha etkili olup MİK değerini 0,0125 µg/ml olarak tespit etmiş; *in vivo* hayvan modeli çalışmasında akciğer ve dalak dokusundaki bakteriyel yükü azalttığını bildirmişlerdir (Sriram ve ark., 2006).



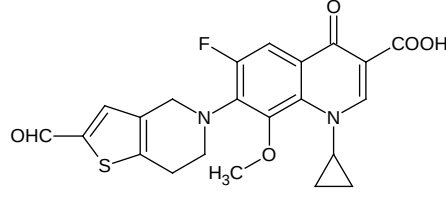
(Sriram ve ark., 2006)

Talath ve Gadad, sülfonil fluorokinolonların özellikle Gram (+) bakterilere karşı gösterdikleri yüksek etkinlik nedeniyle yeni bir sınıf antibakteriyal fluorokinolon olarak tanımlandıklarını bildirmişlerdir. Kimyasal yapı olarak incelendiklerinde hem sülfonamid hem fluorokinolon çekirdeği taşıdıkları için hibrit moleküller olarak değerlendirildiklerini ancak etki mekanizmaları incelendiğinde etkilerini kinolonlara benzer şekilde gösterdiklerinin tespit edildiğini bildirmişlerdir. Çalışma kapsamında sentezledikleri, 7-[4-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonil)]-1-piperazinilkinolonlar'ın; *S. aureus*, *E. faecalis*, *Bacillus* türlerine karşı MİK değerlerinin 1-5 µg/ml arasında değiştiğini bildirmişlerdir (Talath ve Gadad, 2006).



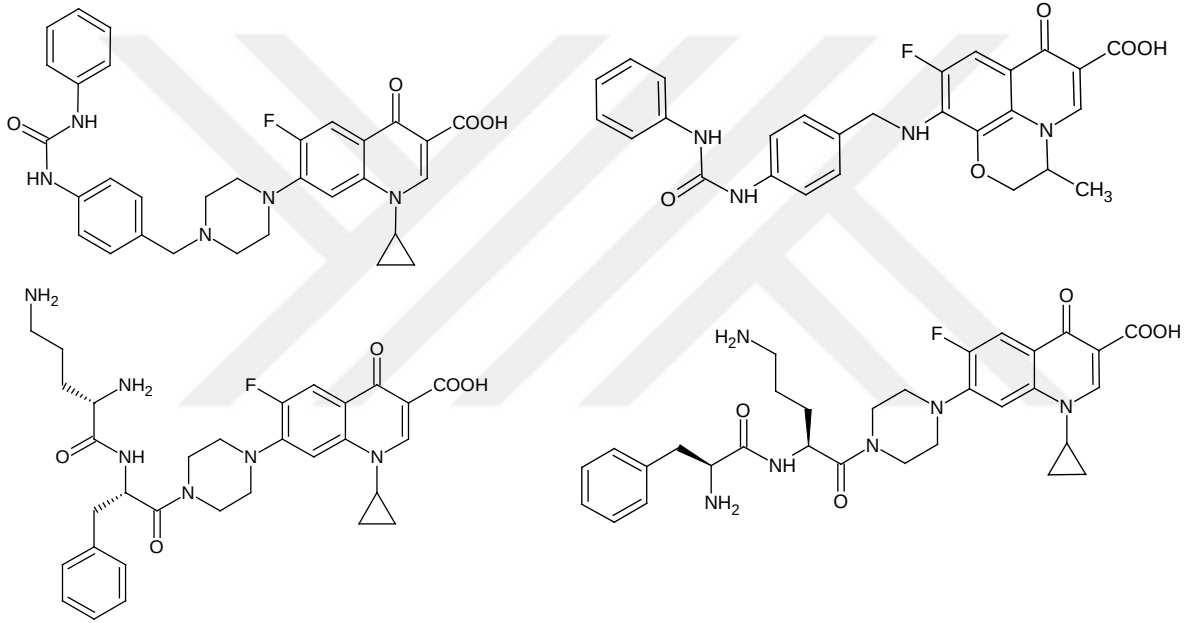
(Talath ve Gadad, 2006)

Srivastava ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 7. konumunda 4,5,6,7-tetrahidro-tiyeno[3,2-c] piridin sübstitüentli atipik yapılu fluorokinolon türevi bileşiklerin birçok Gram-pozitif suşuna karşı in vitro antibakteriyel etkiye sahip olduklarını ve seriden en ekili türevin Gatifloksazin, Siprofloksazin ve Sparfloksazine göre 4-8 kat daha fazla antibakteriyel etki göstererek *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *S. epidermidis* ATCC 12228, *S. aureus* ATCC 33591, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *K. pneumoniae*'ye karşı MİK değerinin $\leq 0,12$ µg/ml olduğunu bildirmişlerdir (Srivastava ve ark., 2007).



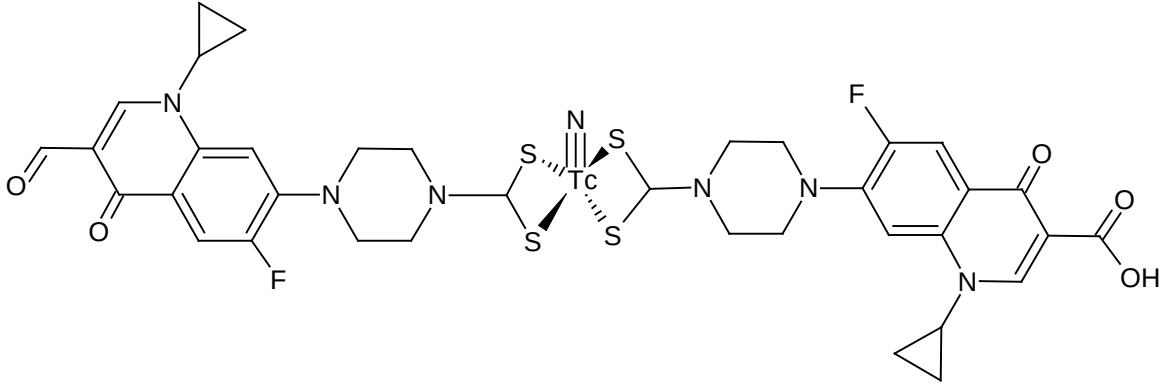
(Srivastava ve ark., 2007)

Norfloksazin'den hareketle hibrit bileşiklerin sentezlendiği bir çalışma kapsamında ise German ve arkadaşları, son yıllarda üzerinde çok durulan antibiyotiklerle birlikte eflüks pompası inhibitörlerinin kullanımı yaklaşımından ilham alarak fluorokinolon yapısı taşıyan eflüks pompası inhibitörleri geliştirmişlerdir (German ve ark., 2008).



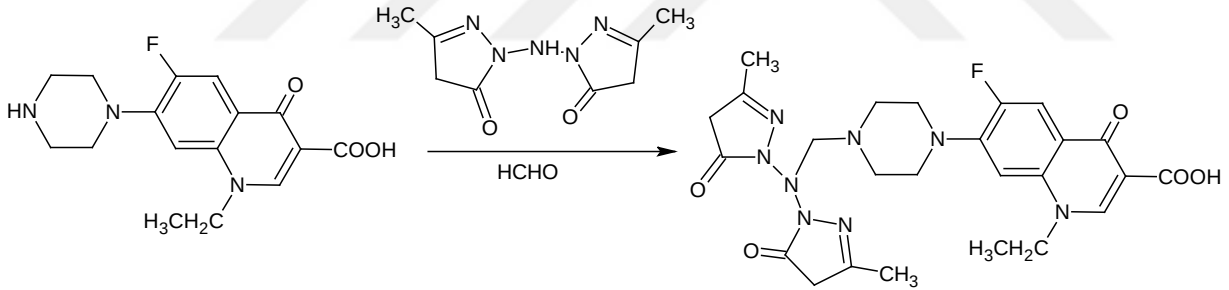
(German ve ark., 2008)

^{99m}Tc , kısa yarılanma ömrü, optimal γ -enerjisi, ucuz maliyet ve çeşitli koordinasyon kimyası sayesinde yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi için seçilen izotop olmuştur. 4-fluorokinolon iskeletine sahip olan ^{99m}Tc -siprofloksazin, bakteriyel enfeksiyon ve steril inflamasyon arasındaki ayırım için hassas ve spesifik bir araç olarak önerilmiştir. Yapılan bir çalışmada, siprofloksazin ditiyokarbamatın ^{99m}TcN kompleksi hazırlanmış ve fareler üzerinde yapılan biyodağılım çalışmaları kompleksin, enfekte bölgede yüksek miktarda tutulduğunu ve bunun da hayvan ve insanlarda yapılacak ileri çalışmaları haklı kıldığını göstermiştir (Zhang ve ark., 2008)



(Zhang ve ark., 2008)

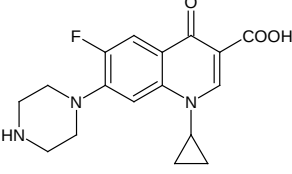
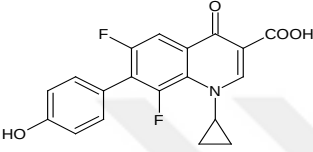
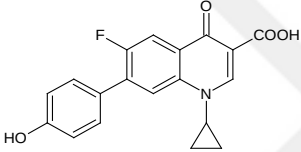
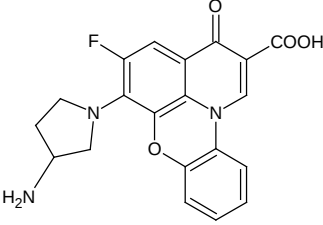
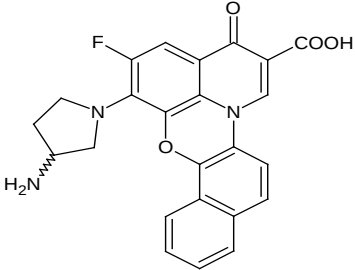
Abuo-Rahma ve arkadaşları, norfloksazinin ön ilaçları olarak çeşitli N-4 piperazinil Mannich bazları sentezlemişler ve en etkili türev olan pirazolon Mannich bazının, test edilen tüm Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere (*P. aeruginosa*, *E. Coli*, *K. Pneumonia*, *S.aureus*) karşı norfloksazine (MİK: 8 – 64 µg/ml) kıyasla daha iyi inhibisyon (MİK: <1 – 10 µg/ml) gösterdiğini bildirmişlerdir (Abuo-Rahma ve ark., 2009).

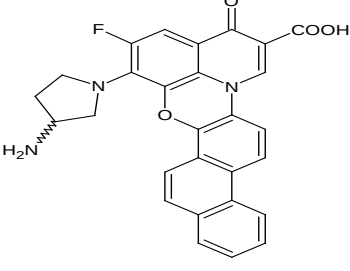


(Abuo-Rahma ve ark., 2009)

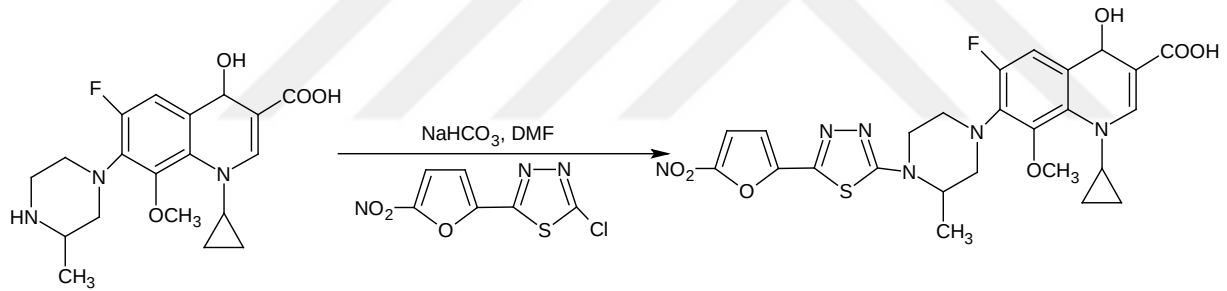
Ofloksazin, levofloksazin ve flerofloksazin'inde içinde olduğu birçok fluorokinolon türevinin mesane karsinomu hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir. Azéma ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşikler antitümöral etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, CHO-over ve vpm^R-5 mutant CHO over rumuzlarıyla adlandırılan iki yumurtalık kanseri hücre tipine karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, siprofloksazin'in etkili olduğu kanser hücresi tipleri; HeLa epitelyal hücreler, MG63 osteosarkom, K-562 lösemi, NCI-H460 NSC akciğer ve vA-549 akciğer hücreleri olarak belirtilmiştir (Azéma ve ark., 2009).

Tablo 1. In vitro hücre çoğalması ve siprofloksazin ve sitotoksik kinolonların in vitro hücre proliferasyonu ve öngörülen etki mekanizmaları (Azéma ve ark., 2009).

Bileşik	İnhibe ettiği kanser hücre hatları	Öngörülen mekanizma
 Siprofloksazin	- Hela epitelyal hücreler - MG63 osteosarkam - K-562 lösemi - NCI-H460 NSC akciğer hücreleri	Topoizomeraz katalitik aktivite inhibitörü
	- CHO-over - vpm^R-5 mutant CHO over	Topoizomeraz-II aracılı DNA bölünmesini arttırmak
	- CHO-over - vpm^R-5 mutant CHO over	Topoizomeraz-II aracılı DNA bölünmesinin artırılması
	- A-549 akciğer - HT-29 kolon - HCT-8 kolon - MCF-7 göğüs - A546 göğüs - DU-145 prostat - P-388 lösemi 8226/S myelom	Topoizomeraz-II zehiri ve katalitik inhibitörü
	- B16 melanom - MDA-231 göğüs - H226 küçük hücreli olmayan akciğer - HT-29 kolon - DU-145 prostat	DNA sarmalının açılması ve topoizomeraz II katalitik inhibitörü

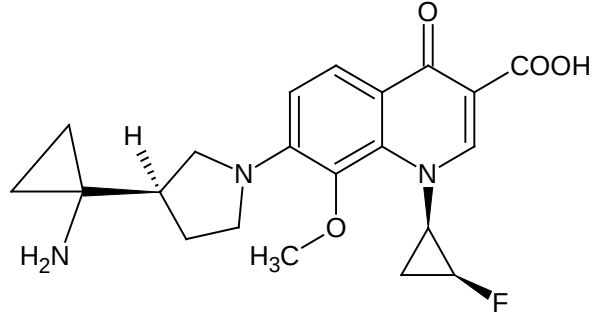
	• MCF-7 göğüs • 8226/S myelom	Stereoizomer (S) için başlıca etki mekanizması: Topoizomera II zehiri. Stereoizomer (R) için başlıca etki mekanizması: G-quadruplex etkileşimi.
---	--	---

Jazayeri ve arkadaşları sentezledikleri nitroaril tiyadiazole-gatifloksazin türevlerinden 1-siklopropil-6-fluoro-7-[4-[5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]-8-metoksi-4-okso-kinolin-3-karboksilik asit bileşinin *S. epidermis* ATCC 4940 suşuna karşı MİK değerini 0,0078 µg/ml, *B. subtilis* ATCC 6051 suşuna karşı MİK değerini 0,0039 µg/ml, *E. faecalis* NCTC 6013 suşuna karşı MİK değerini 0,125 µg/ml, *M. luteus* ATCC 1110 suşuna karşı MİK değerini 0,125 µg/ml, *E.coli* ATCC 25922 suşuna karşı MİK değerini 1 µg/ml ve *S.pneumonia* ATCC 1240 suşuna karşı MİK değerini 0,25 µg/ml olarak raporlamışlardır (Jazayeri ve ark., 2009).



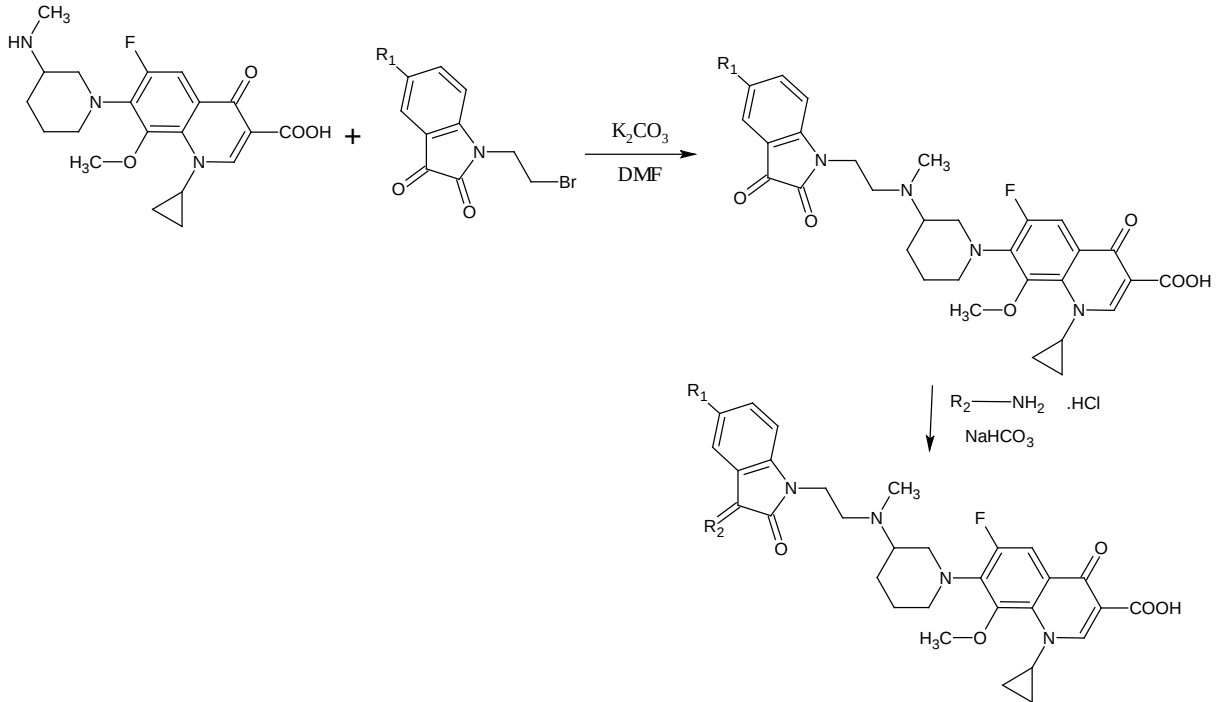
(Jazayeri ve ark., 2009)

Miyauchi ve arkadaşları sentezledikleri atipik yapılu fluorokinolon türevi 7-[(3R)-3-(1-aminosiklopropan-1-il)pirolidin-1-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorosiklopropan-1-yl]-1,4-dihidro-8-metil-4-oksokinolin-3-karboksilik asit bileşiğinin *S.aureus* FDA 209-P ve *E.coli* NIHJ suşlarına karşı MİK değerinin ≤0,003 µg/ml; *S.mitis* IID685'ye karşı MİK değerinin 0,003 µg/ml; *S.epidermidis* 56,500, *S.pneumoniae* J-24 ve *S.pyogenes* G-36'ya karşı MİK değerinin 0,006 µg/ml; *E. faecalis* ATCC19433'ye karşı MİK değerinin 0,0025 µg/ml; *K.pneumoniae* tip II'ye karşı MİK değerinin 0,05 µg/ml, *P.aeruginosa* PAO1'ye karşı MİK değerinin 0,39 µg/ml olduğunu bildirmişlerdir (Miyauchi ve ark., 2009).



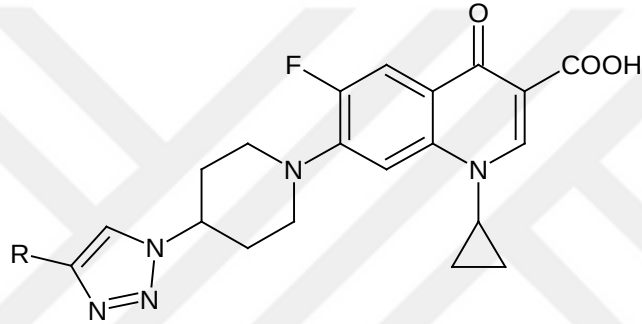
(Miyauchi ve ark., 2009)

Fluorokinolon türevlerinden kinolon halkasının 8. konumunda metoksi, N1 konumunda ise siklopropil taşıyan türevlerin dirençli *M.tuberculosis* suşlarına karşı 8. konumda hidrojen taşıyan türevlere kıyasla daha aktif olduğu bilinmektedir. İzatin türevlerinin antibakteriyel, antifungal, anti-HIV ve antitüberküler aktivitesi ise çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, Feng ve arkadaşları, kinolon halkasının 8. konumunda metoksi sübstitüenti taşıyan bir fluorokinolon türevi olan balofloksazinden hareketle sentezledikleri izatin türevi bileşiklerin *M. phlei* CMCC 93201 ve *M. smegmatis* CMCC 93202 suşlarına karşı balofloksazine kıyasla daha düşük etkinlik gösterirken *M. tuberculosis* suşuna karşı balofloksazinden daha etkili olduklarını tespit etmişlerdir (Feng ve ark., 2010).



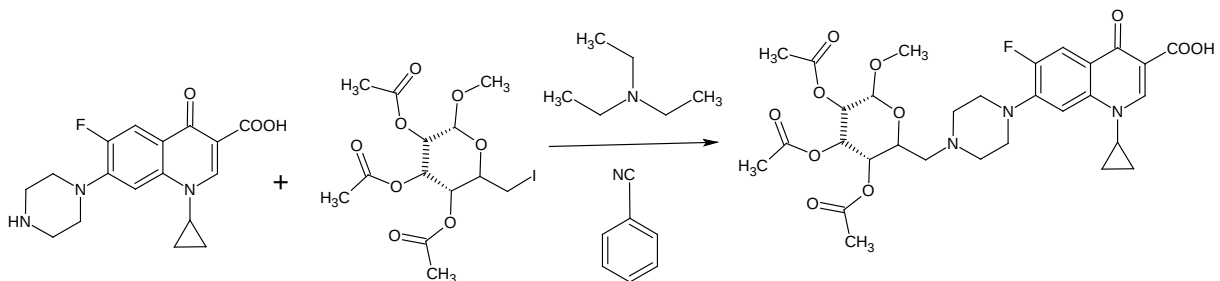
(Feng ve ark., 2010)

Kinolon türevi antibiyotiklerin farmakokinetik özelliklerinin oldukça iyi olması, yüksek antibakteriyel aktivitelerinin olması ve tüm bunların yanında yan etkilerinin oldukça az olması klinikte yaygın olarak kullanılmalarını sağlarken QT aralığının uzaması bilinen en ciddi yan etkilerindendir. Kalp atışıyla ilgili bir elektrokardiyogramda, Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanan QT aralığı, kinolon halkasının 7. konumundaki amin'in bazlığının ve kinolin çekirdeğinin lipofikliğinin azaltılması ile dirençli organizmalara karşı aktivitede değişme olmaksızın önemli derecede düşebilmektedir. Huang ve ark. 7. konumunda 4-süstitüe 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin bulunan siprofloksazin türevleri sentezleyerek antibakteriyel etki değişmeksizin QT aralığının uzatılması ile kardiyotoksisitenin azaldığını göstermişlerdir (Huang ve ark., 2010).



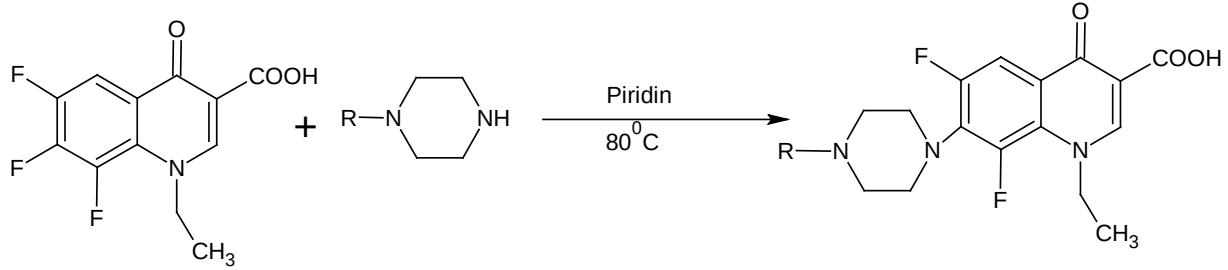
(Huang ve ark., 2010)

Saraiva ve arkadaşları siprofloksazin, gatifloksazin ve moksifloksazinden hareketle elde ettikleri, amino gruplarının karbonhidrat türevleriyle süstitüe edildiği bileşiklerde *M. tuberculosis* ATTC 27294 suşuna karşı MİK değerlerinin 2,5 - 10 µg/ml arasında olduğunu raporlamışlardır (Saraiva ve ark., 2010).



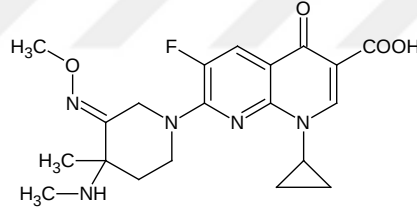
(Saraiva ve ark., 2010)

Srinivasan ve arkadaşları 7. konumunda N-aril sübstitüe piperazin türevi bulunduran bir seri yeni 1-etil-6,8-difluoro-4-okso-1,4-dihidro-kinolin-3-karboksilik asit bileşiği sentezlemiş ve tüm türevlerin Gram-pozitif *S. salivarius*, *S. mitis* ve Gram-negatif *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* suşlarına karşı duyarlı olduklarını bilmişlerdir (Srinivasan ve ark., 2010).



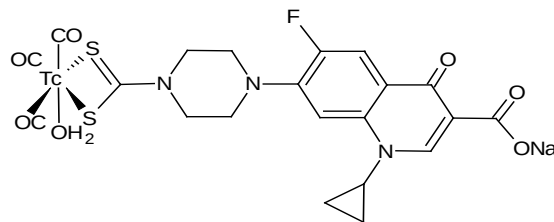
(Srinivasan ve ark., 2010)

2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise sentezlenen 7-(3-alkoksiimino-4-metil-4-metilaminopiperidin-1-il)fluorokinolon yapıları bileşiklerden en etkili türevin metisiline duyarlı *S. aureus* 08-49, *Shigella sonnei* 51592, *Bacillus typhi* 50035 ve *Acinetobacter calcoaceticus* 25001 suşlarına karşı MİK değerinin 0,06 µg/ml olduğu raporlanmıştır (Zhang ve ark., 2010).



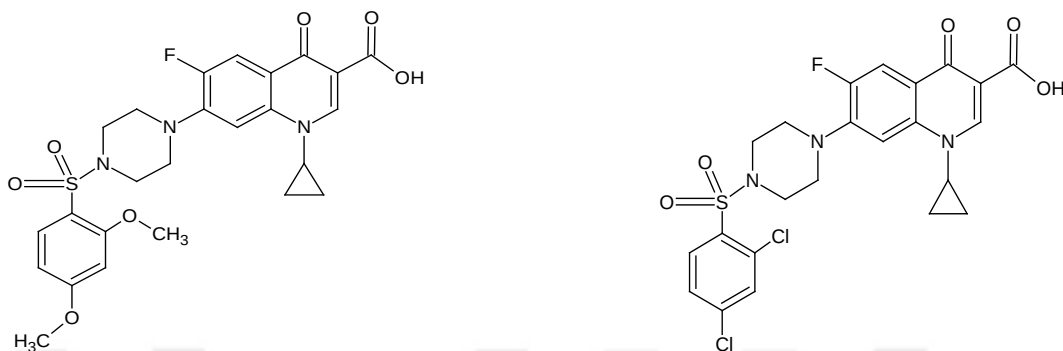
(Zhang ve ark., 2010)

Zhang ve arkadaşları geçmiş yıllarda yaptıkları çalışmalarını geliştirmek üzere siprofloksazin ditiyokarbamatın $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ kompleksini sentezlemişlerdir. Oluşan kompleksin, fareler üzerinde yapılan biyodağılım çalışmalarında enfekte bölgede ^{99m}Tc -siprofloksazin ve ^{99m}TcN -siprofloksazinditiyokarbamat komplekslerinden daha yüksek miktarda tutulduğunu ve enfekte alımının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (Zhang ve ark., 2010).



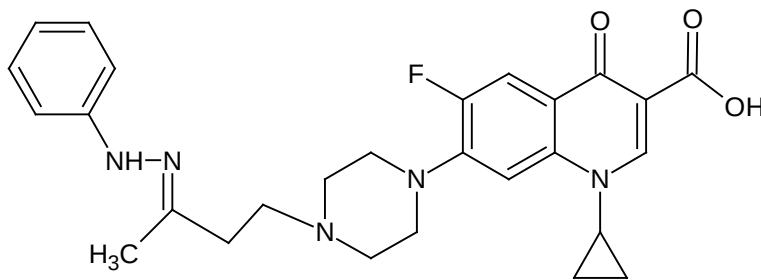
(Zhang ve ark., 2010)

Abdel-Aziz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada arensülfonilkinolon türevi bileşikler sentezlemiş ve yaptıkları detaylı QSAR çalışmalarından yola çıkarak en etkili türevlerin antibakteriyel aktivitesinin metoksi ve kloro gruplarının elektronik etkisine önemli ölçüde bağlı olduğunu bildirmişlerdir (Abdel-Aziz ve ark., 2011).



(Abdel-Aziz ve ark., 2011)

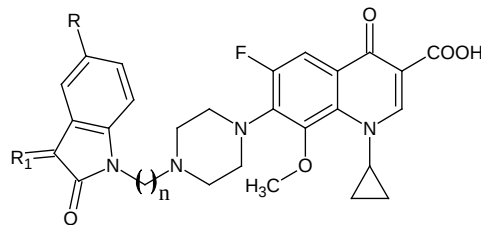
Yapılan başka bir çalışmada ise bir seri yeni gatifloksazin türevi sentezlenmiş ve en aktif bileşiğin test edilen tüm suşlara karşı geniş ve genellikle referans ilaçlar olan levofloksazin ve gatifloksazinden (MİK: 0,06 – 16 µg/ml) daha iyi bir antimikrobiyal spektruma (MİK: 0,06 – 1 µg/ml) sahip olduğu bildirilmiştir (Chai ve ark., 2011).



(Chai ve ark., 2011)

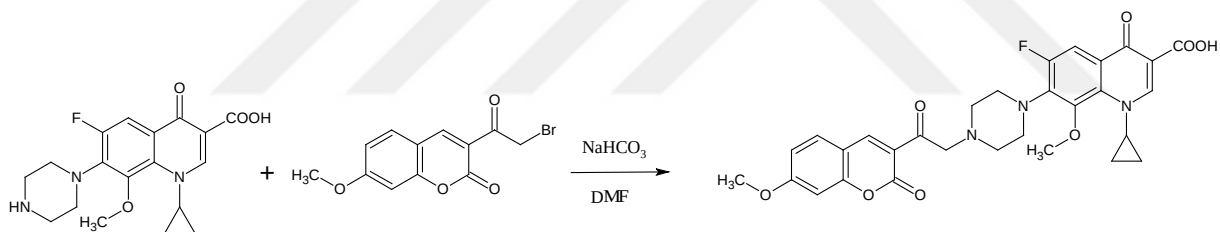
Önceki yıllarda Sriram ve arkadaşlarının gatifloksazin ve siprofloksazin metilen izatin türevlerinin gatifloksazin ve siprofloksazine kıyasla daha aktif olduğunu bildirmesi ve daha önceki çalışmalarının ışığında Feng ve arkadaşları mikobakterilere karşı bileşiklerin etkinliklerini optimize etmek üzere oksim, metiloksim, semikarbazon ve tiyosemikarbazon içeren bir seri yeni 8-metoksi siprofloksazin metilen ve etilen izatin türevi bileşik sentezlemişlerdir. Lipofiliteyi geliştirilmiş tüm hedef bileşikler *M. smegmatis* CMCC 93202

suşuna karşı 8-metoksi siprofloksazine kıyasla daha az aktif bulunurken, 8-metoksi siprofloksazin metilen izatin türevlerinin 8-metoksi siprofloksazin, siprofloksazin, rifampisin, izoniyazid ve etilen izatin türevlerine göre *M. tuberculosis H37Rv ATCC 27294* suşuna karşı daha aktif olarak raporlanmıştır (Feng ve ark., 2011).



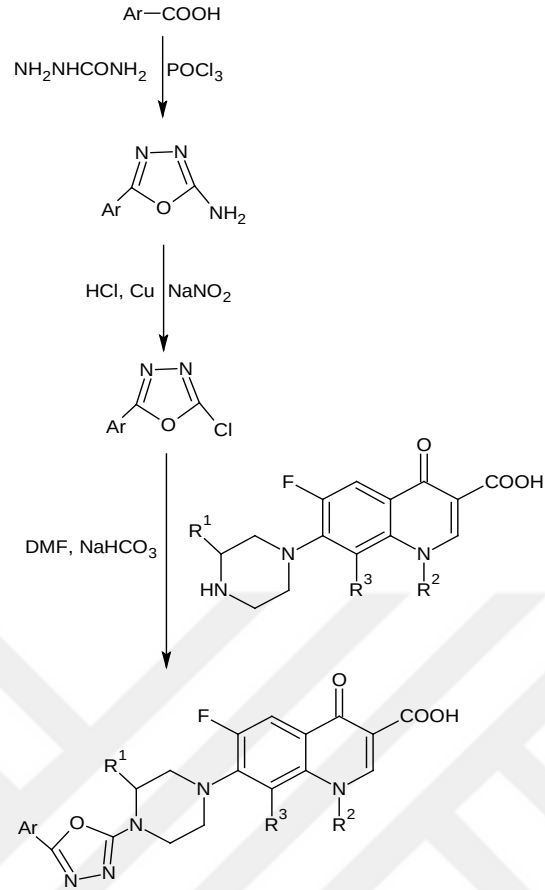
(Feng ve ark., 2011)

Başka bir çalışmada ise Guo ve arkadaşları, tarafından sentezlenen 8-metoksisiprofloksazin türevlerinden en yüksek etkili bileşiğin *M. tuberculosis H37Rv ATCC 27294* suşuna karşı MİK değerinin 1,25 µg/ml olduğu bildirilmiştir (Guo ve ark., 2011).



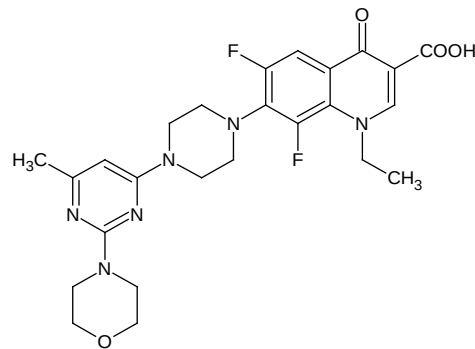
(Guo ve ark., 2011)

Kumar ve arkadaşları 7-[4-(5-aril-1,3,4-oksiazol-2-il)piperazinil] kinolon türevini önemli verimlerle başarıyla sentezlenmişler ve *E. coli*, *S. aureus* ve *B. subtilis* bakteri suşlarına karşı in vitro antibakteriyel aktivite açısından değerlendirmişlerdir. QSAR analizi ile elde edilen antibakteriyel etkinlik sonuçları ve sentez sonrası elde edilen verilerin uyumu, diğer türevlerin sentezinde QSAR tekniğinin kullanılmasının önemini göstermiştir (Kumar ve ark., 2011).



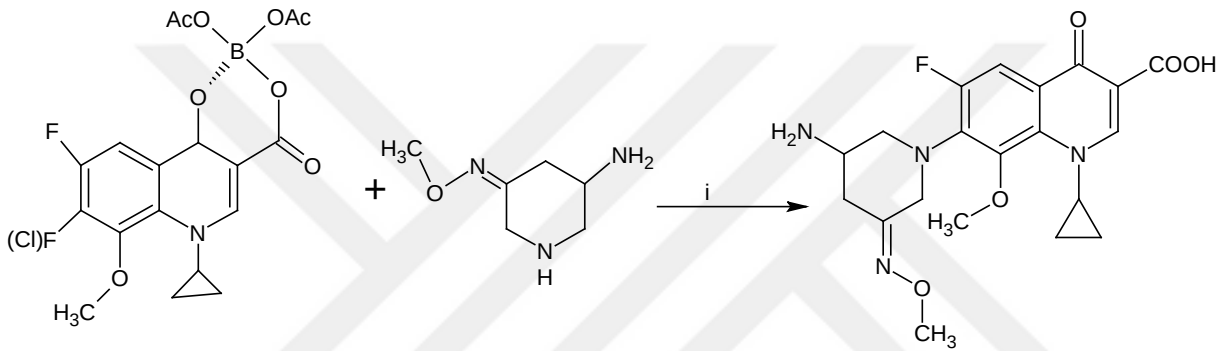
(Kumar ve ark., 2011)

Sunduru ve arkadaşları tarafından sentezlenen 8-fluoronorfloksazin türevlerinden en yüksek etkili bileşiğin *K. pneumoniae*, metisiline dirençli *S. aureus* ve metisiline ve vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarına karşı MİK değerleri sırasıyla 0,045 µg/ml, 0,39 µg/ml, 0,045 µg/ml olarak bildirmişlerdir (Sunduru ve ark, 2011).



(Sunduru ve ark., 2011)

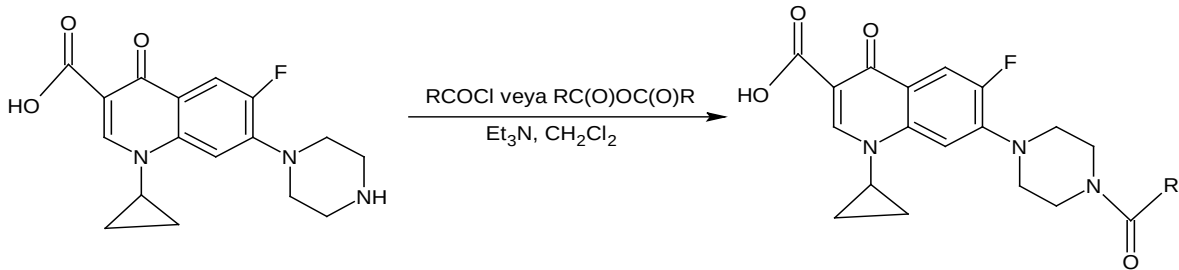
Zhang ve arkadaşları, sentezledikleri 7-(3-alkoksiimino-5-amino/metilaminopiperidin-1-il)fluorokinolon yapıları bileşiklerden en etkili türevin *S. aureus* ATCC25923, *E. coli* ATCC25922, *E. coli* 10-02 ve *S. pneumoniae* 1001'e karşı MİK değerini 0,25 µg/ml; metisiline duyarlı *S. aureus* 10-04'e karşı MİK değerini 0,5 µg/ml; metisiline duyarlı *Staphylococcus epidermidis* 10-4'e karşı MİK değerini 2µg/ml; metisiline dirençli *S. aureus* 10-05, metisiline dirençli *S. epidermidis* 10-5, *Streptococcus hemolyticus* 1002; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 ve *P. aeruginosa* 10-1 suşlarına karşı MİK değerini 4 µg/ml; *K. pneumoniae* 10-1 suşuna karşı MİK değerini 64 µg/ml olarak raporlamışlardır (Zhang ve ark., 2011).



(i) a) Et₃N, MeCN b) 2% NaOH/H₂O c) 6N HCl, H₂O

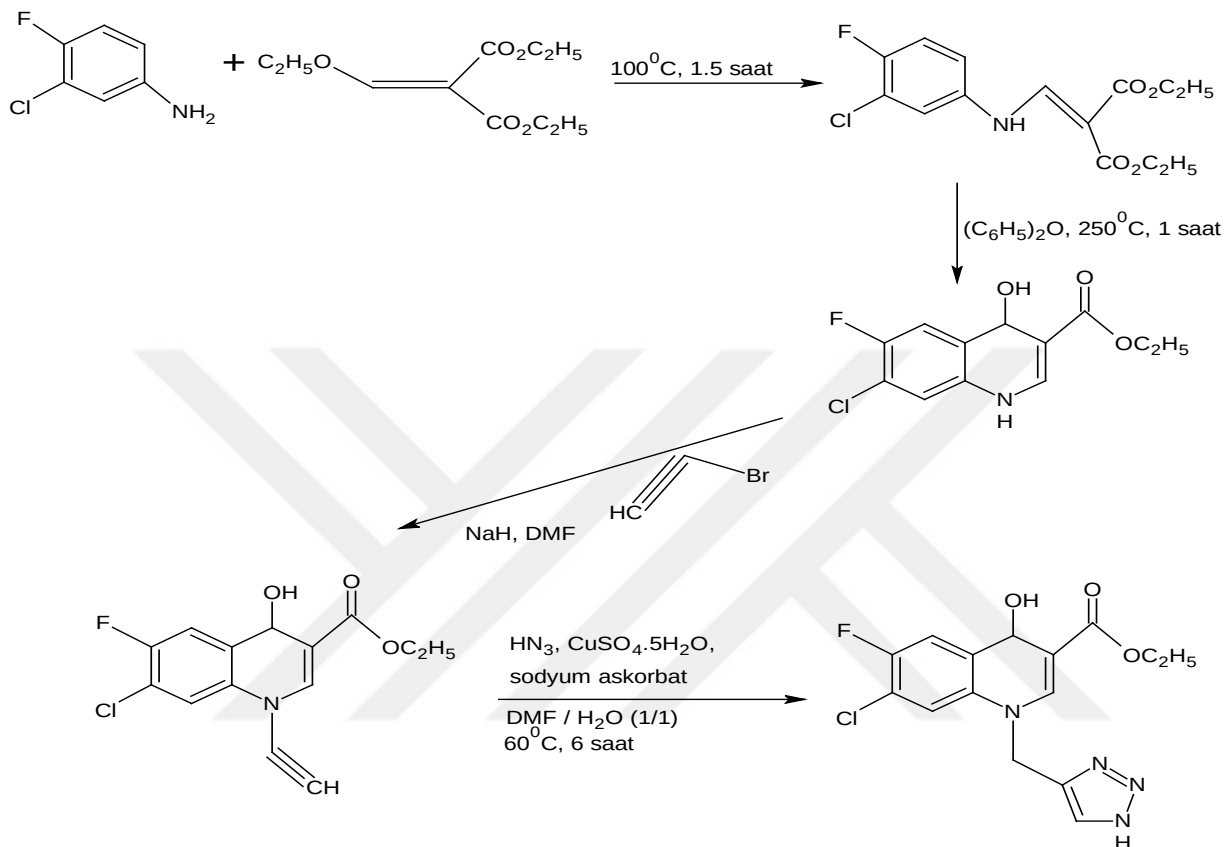
(Zhang ve ark., 2011)

Cormier ve arkadaşları, piperazinil süstitüe kinolon türevlerinde piperazin azotunun açılmasının direnç gelişimini zorlaştırdığını bildirerek *N*-asetilsiprofloksazin türevi bileşikler sentezlemişlerdir (Cormier ve ark., 2012).



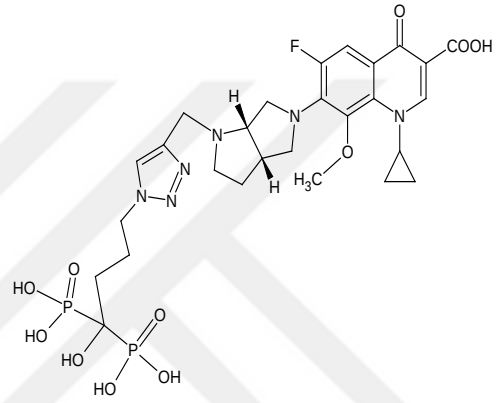
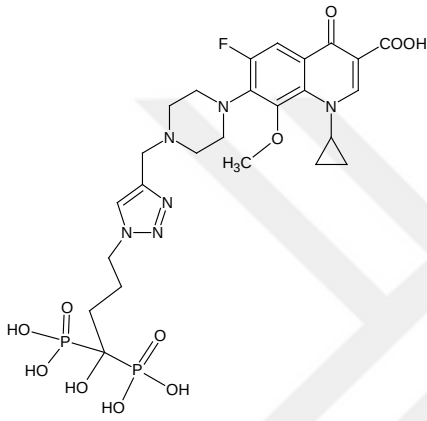
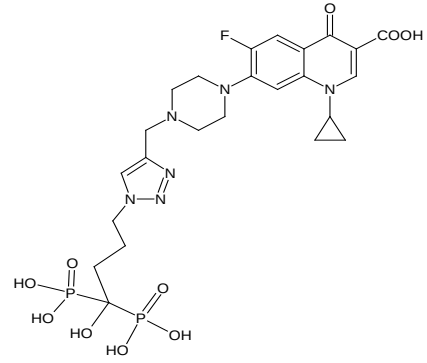
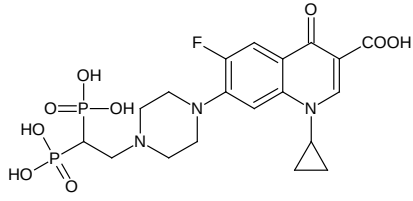
(Cormier ve ark., 2012)

Dixit ve arkadaşları antiplazmodiyal aktivitelerini incelemek üzere sentezledikleri fluorokinolon türevi bileşiklerin 1,33 ile 6,96 µg/ml arasında değişen IC₅₀ değeri vererek siprofloksazine (8,82 µg/ml) kıyasla *P. falciparum*'a karşı oldukça iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (Dixit ve ark., 2012).



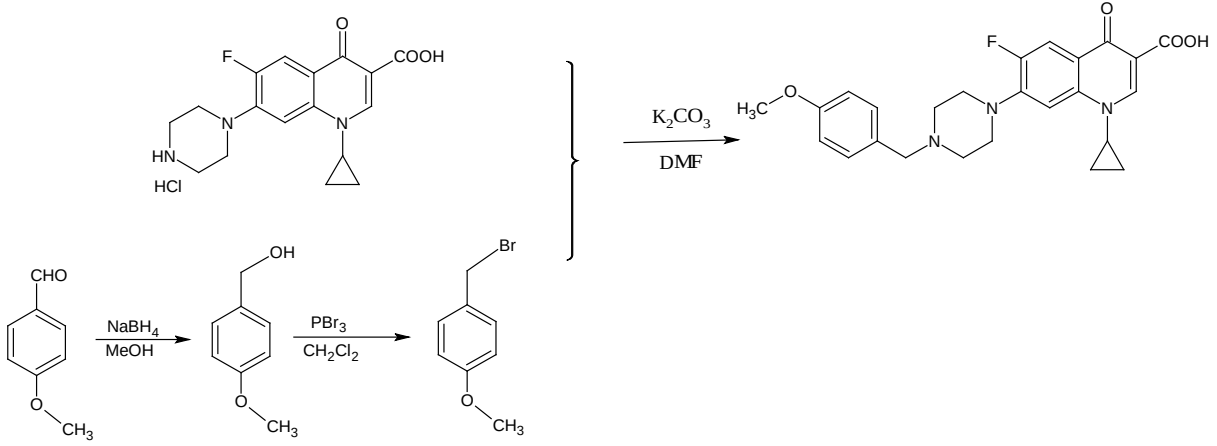
(Dixit ve ark., 2012)

Bifosfonatlar, pirofosfatın yapısal analoglarıdır ve metal iyonlarıyla kuvvetli şelatlar oluşturabilir, kemiklerdeki hidroksiapatit tabakasını absorplayabilirler. Hidroksiapatitin çözünmesini önledikleri için anti-osteoporoz ilaçlar olarak kullanılırlar. Yapılan çalışmada siprofloksazin, gatifloksazin ve moksifloksazin'in hidroksibifosfanat türevi sentezlenmiştir. Sonuçlar, siprofloksazinin hidroksibifosfanat türevinin, siprofloksazin bileşiğinin bakteriyostatik ve bakterisidal etkinliğini koruduğunu ve bifosfanat türevine kıyasla aktivitenin geliştiğini göstermektedir. Gatifloksazin hidroksibifosfanat türevinin ise gatifloksazine kıyasla Gram-negatif suşlara karşı aktivitesini kaybederken, Gram-pozitif suşlarda azalarak devam ettiğini göstermiştir. Benzer şekilde, moksifloksazin hidroksifosfanat türevinin de Gram-negatif suşlara karşı etkisi bulunmazken, çoğu Gram-pozitif bakteriye karşı etkinliğinin devam ettiği gözlemlenmiştir (McPherson ve ark., 2012).



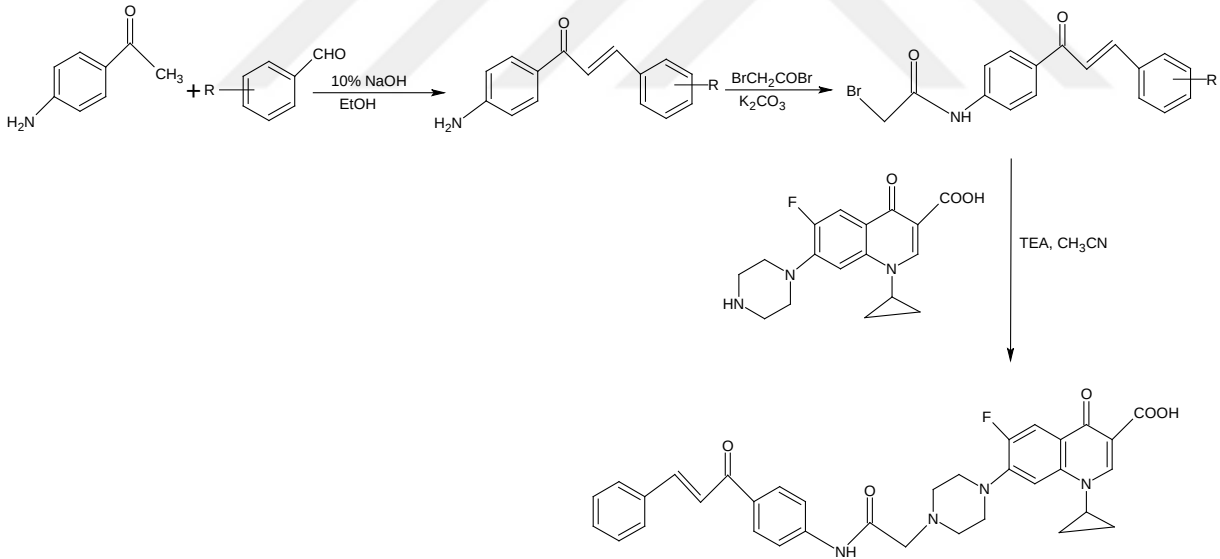
(McPherson ve ark., 2012)

Wang ve arkadaşları, tarafından sentezlenen siprofloksazin türevlerinden en yüksek etkili bileşiğin metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı MİK değerinin 0,06 µg/ml, *M. tuberculosis H37Rv ATCC 27294* suşuna karşı MİK değerinin ise 1 µg/ml olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2012).



(Wang ve ark., 2012)

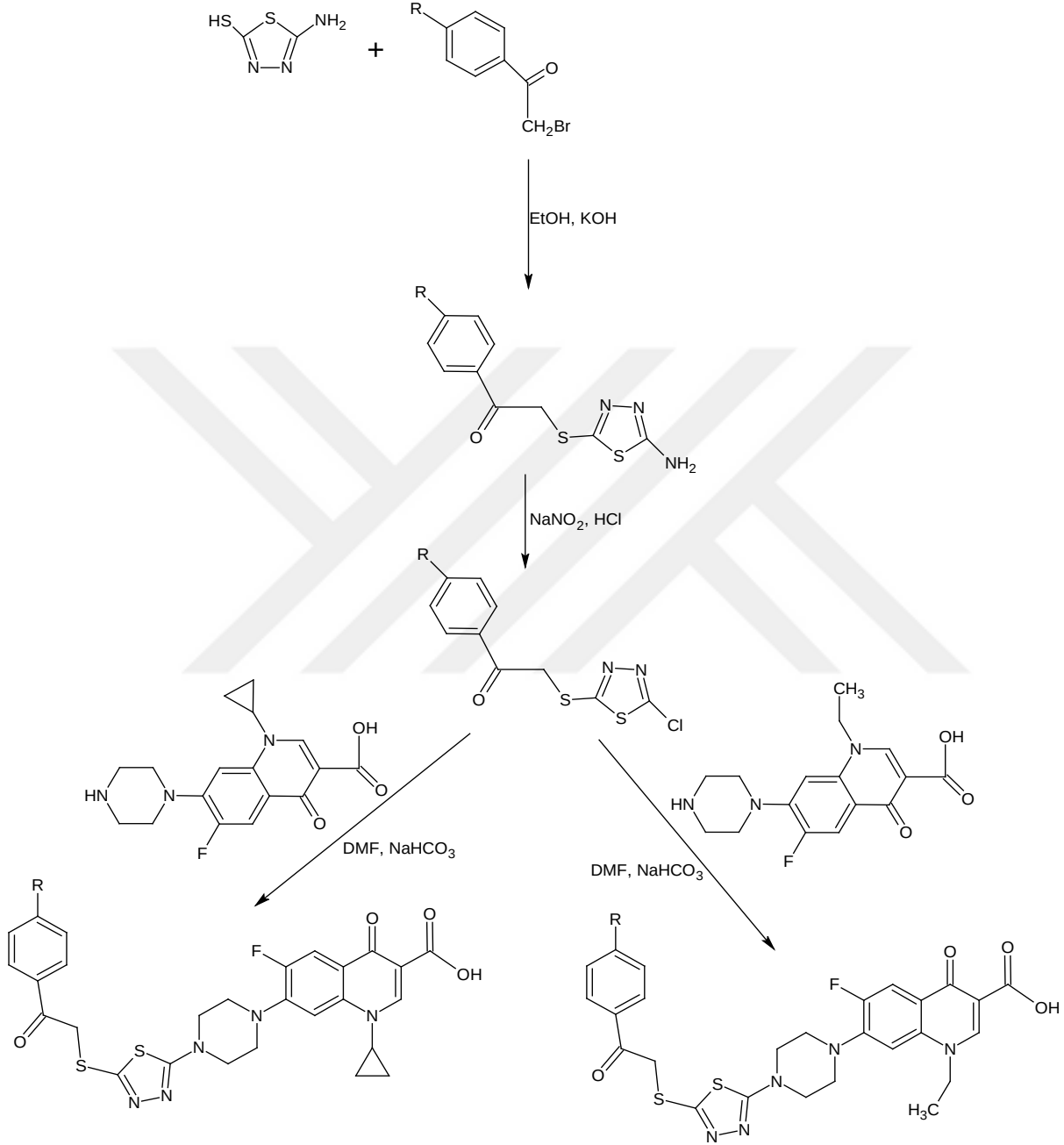
Abdel-Aziz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4-piperazinil-siprofloksazin-şalkon türevi bileşiklerin topoizomerez I ve II inhibitörü olduğunu ve antikanser etkinlik gösterdiklerini raporlamışlardır (Abdel-Aziz ve ark., 2013).



(Abdel-Aziz ve ark., 2013)

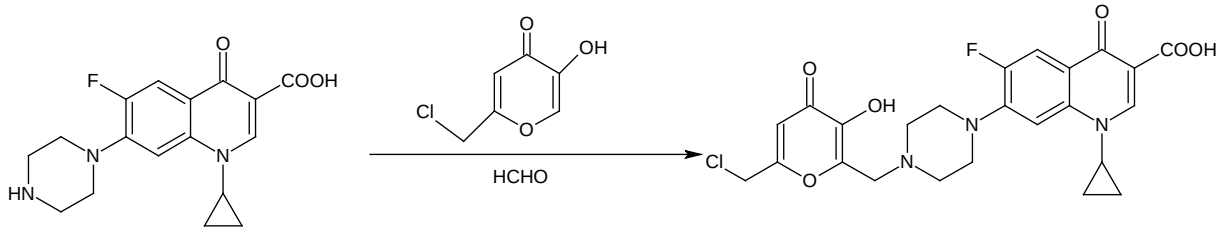
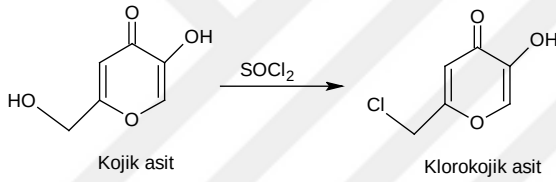
Agrawal ve Talele yaptıkları çalışmada N-piperazinil fluorokinolon türevi bileşikler sentezlemiş ve elde edilen ürünlerin, Gram-pozitif bakterilere karşı belirgin *in vitro* antibakteriyel aktivite gösterirken; Gram-negatif bakterilere karşı siprofloksazin ve norfloksazine kıyasla daha düşük aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Kinolon halka sisteminin 7. konumunda bulunan süstitüe fonksiyonel grupların karakteristiklerinin

antimikobakteriyel aktivite üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu belirtirken; -Cl, -Br, -NO₂ gibi elektron çeken grupların, elektron veren gruplardan daha iyi antimikobakteriyel aktiviteye sebep olduklarını bildirmişlerdir (Agrawal ve Talele, 2013).



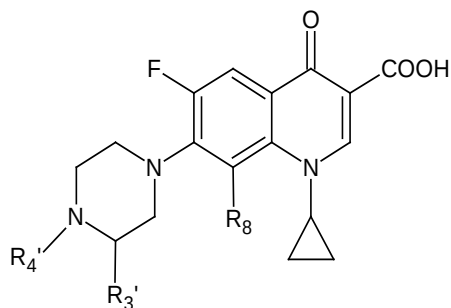
(Agrawal ve Talele, 2013)

Aspergillus ve *Penicillium*'un bazı türleri tarafından üretilen bir antibiyotik olan Kojik asitin, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* suşlarının büyümesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği bilinmektedir. Son zamanlarda, süstitüe piperazin ve klorokojik asidin mannich bazları, Gram-pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı önemli etkinliğe sahip olan antimikrobiyal maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu bilgiler ışığında sentezlenen bir seri kinolon türevi bileşikten 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-7-[4-((3-hidroksi-6-klorometil-4-okso-4H-piran-2-il)metil)piperazin-1-il]-4-oksokinolin-3-karboksilik asit'in *S. aureus* ATCC 6538 suşuna karşı MİK değeri 0,097 µg/ml, *S. epidermidis* ATCC 12228 suşuna karşı MİK değeri 0,39 µg/ml, *B. subtilis* ATCC 6633 suşuna karşı MİK değeri 0,39 µg/ml, *E. coli* ATCC 8739 suşuna karşı MİK değeri 0,78 µg/ml, *P. aeruginosa* ATCC 9027 suşuna karşı MİK değeri 0,195 µg/ml ve *K. pneumonia* ATCC 10031 suşuna karşı MİK değeri 0,195 µg/ml olarak bildirilmiştir (Emami ve ark., 2013).



(Emami ve ark., 2013)

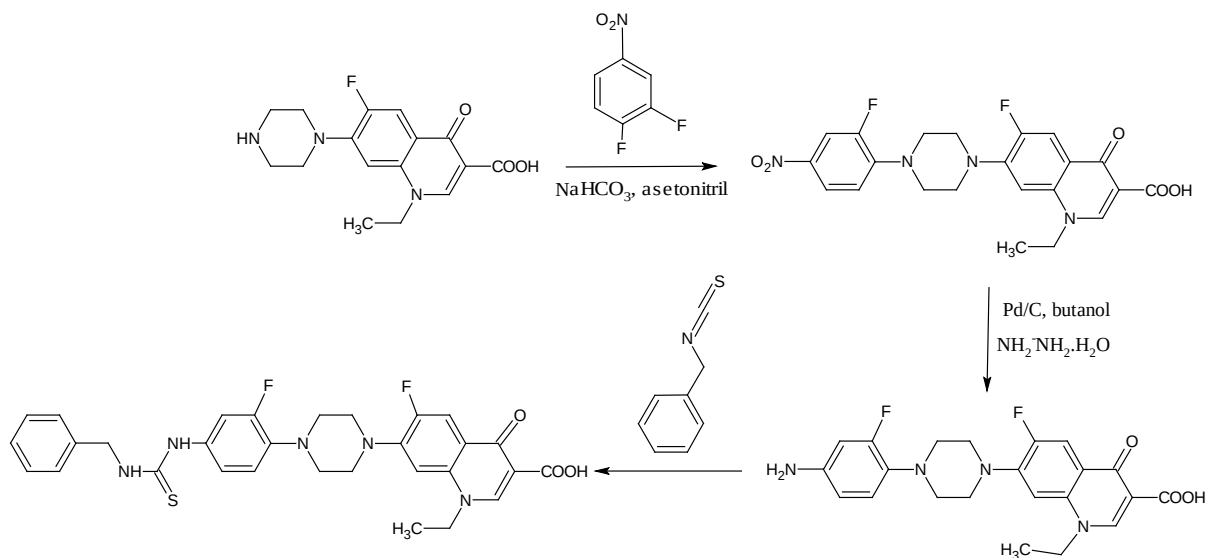
Gomez ve arkadaşları bir seri gatifloksazin türevi sentezlemiş ve elde ettikleri bileşiklerin *Mycobacterium leprae* ve *Mycobacterium tuberculosis* suşlarına karşı varolan kinolardan (siprofloksazin, ofloksazin, moksifloksazin, gatifloksazin) daha aktif olmadıklarını raporlamışlardır (Gomez ve ark., 2013).



Bileşik	R ₃ '	R ₄ '	R ₈
1	CH ₂ OC(O)NEt ₂	H	H
2	-	H	OMe
3	CH ₂ OC(O)NHBu	H	H
4	-	H	OMe
5	COOEt	H	H
6	-	H	OMe
7	COOH	H	H
8	-	H	OMe
9	-	Et	H
10	-	Et	OMe

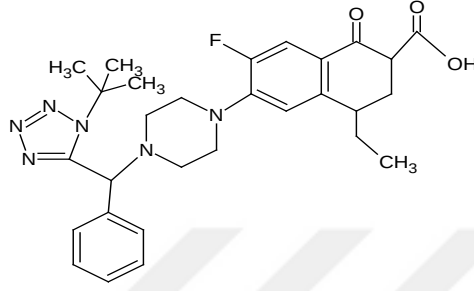
(Gomez ve ark., 2013)

Yolal-Menteşe ve arkadaşları sentezledikleri 1-Etil-6-floro-7-[4-(2-fluoro-4-aminofenil)piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3 karbosilik asit'in *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 702 Roma, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607'e karşı MİK değerlerini <1,9 µg/ml olarak raporlamıştır. Aromatik primer amin yapılı bileşiğin benziltiyoüre türevinin ise bahsi geçen mikroorganizmalara karşı etkinliği 0,97- <1,9 µg/ml olarak tespit edilmiştir (Yolal-Menteşe ve ark., 2013).



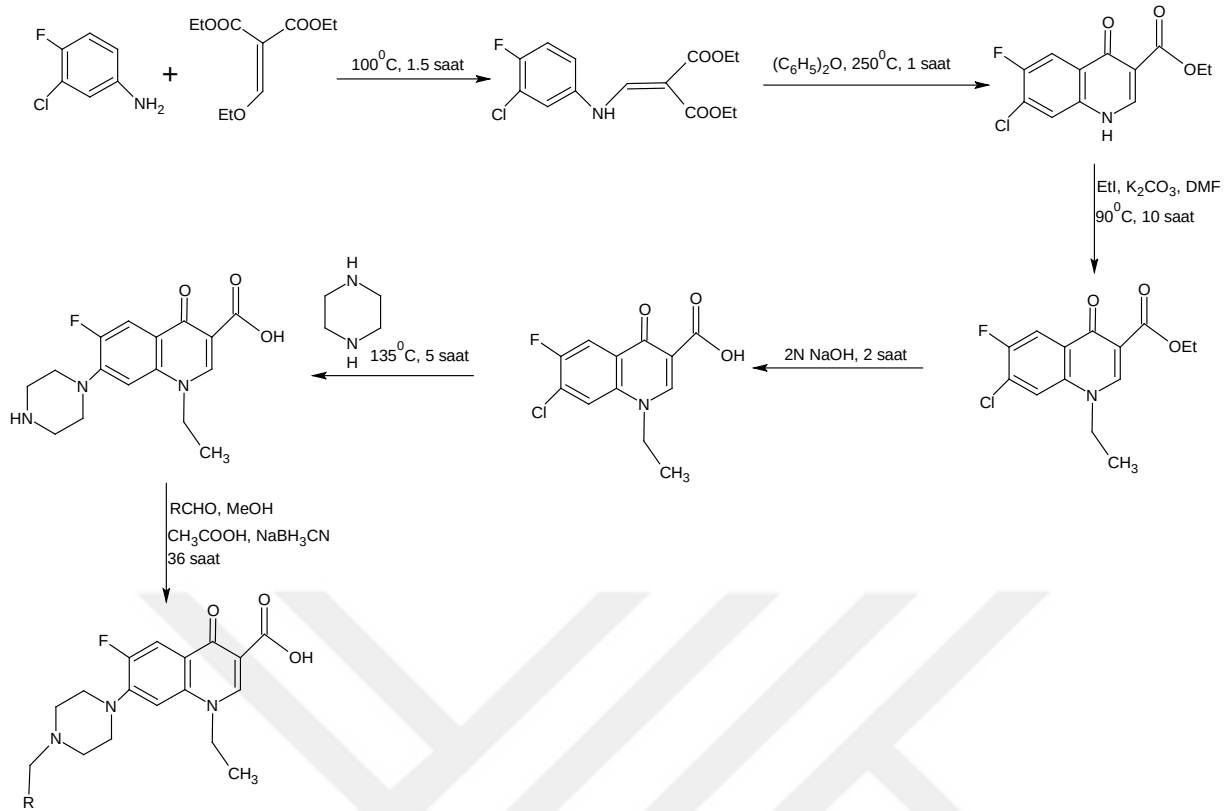
(Yolal-Menteşe ve ark., 2013)

Chauhan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sentezledikleri 1H-tetrazol-5-il-(aril)metilpiperazinil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit türevlerinden en etkili bileşin *S.aureus* ATCC 25923 suşuna karşı MİK değerini 0,39 µg/ml, metisiline dirençli *S.aureus* ATCC 700699 suşuna karşı MİK değerini 25 µg/ml, *S.aureus* ATCC 29213 suşuna karşı MİK değerini 0,78 µg/ml ve gentamisine dirençli *S.aureus* ATCC 33592 suşuna karşı MİK değerini 0,39 µg/ml olarak bildirmişlerdir (Chauhan ve ark., 2014).



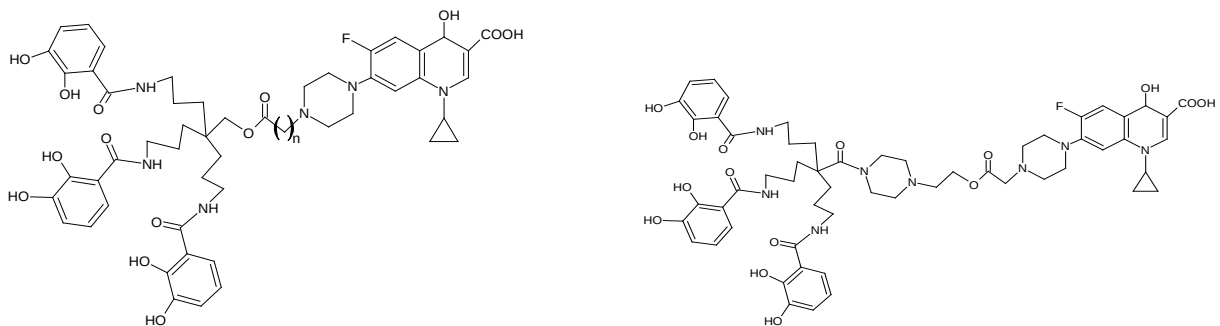
(Chauhan ve ark., 2014)

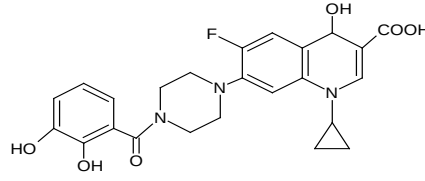
Dixit ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, önemli antibakteriyel etki elde ettikleri norfloksazin türevi bileşiklerin sentezi için kullandıkları yöntemin oldukça basit ve ucuz maliyetli olduğunu ve bunun yeni ilaç tasarımı açısından oldukça önemli olduğunu bildirmişlerdir (Dixit ve ark., 2014).



(Dixit ve ark., 2014)

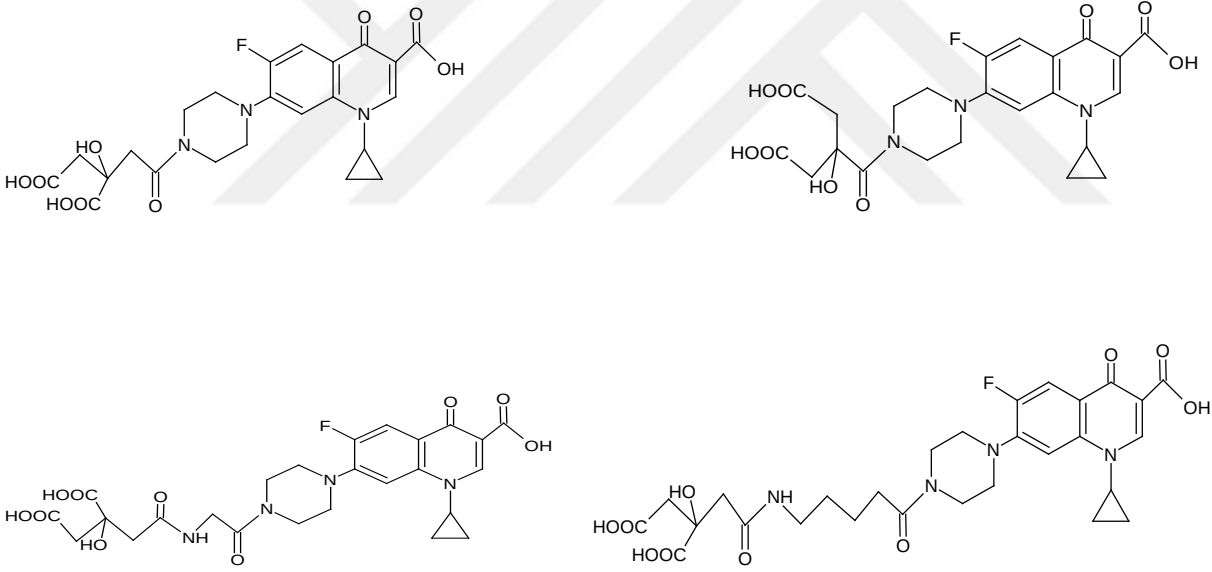
P. aeruginosa, hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde karşılaşılan en büyük güçlüklerden biridir. Siprofloksazin gibi fluorokinolonlar, *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotik sınıflarından biridir. Bununla birlikte, *P. aeruginosa*'nın bakterilerdeki hedeflerinin (topoizomeraazlar) mutasyonları, doğal olarak oluşan efflüks pompalarının aşırı ekspresyonu gibi çok sayıda mekanizma ile fluorokinolonlara karşı direnç geliştirdiği bilinmektedir. Bu bilgilerden hareketle sentezlenen kateşolat-siprofloksazin konjugatlarının, aktif demir alım yolları tarafından spesifik olarak tanınmaları sayesinde optimum antibakteriyel aktivite sağladıkları bildirilmiştir (Fardeau ve ark., 2014).





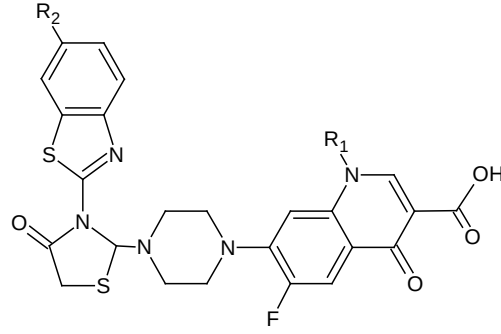
(Fardeau ve ark., 2014)

Milner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sitrik asit-siprofloksazin konjugatları sentezlemiştir. Yapılan modelleme çalışmaları ve analiz sonuçları ara zincirin uzunluğunun artmasının DNA giraz inhibisyonunu ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliği azalttığını göstermiştir (Milner ve ark., 2014).



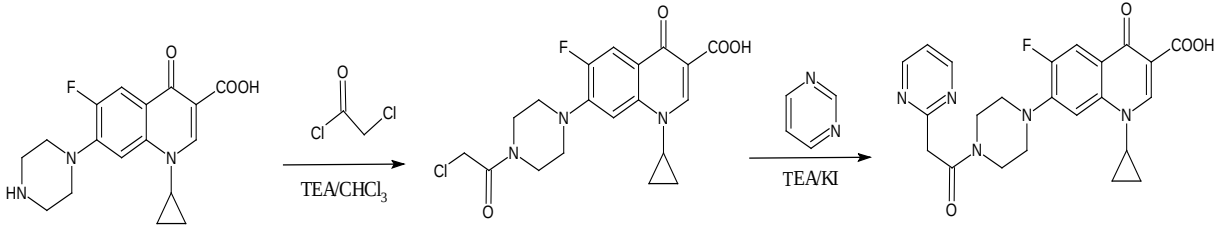
(Milner ve ark., 2014)

Patel ve Park yaptıkları çalışmada sentezledikleri fluorokinolon içeren benzotiyazolil-4-tiyazolidinon türevlerinin siprofloksazin ile karşılaştırıldığında oldukça kuvvetli antibakteriyel etki sergileyerek *in vitro* farmakolojik aktivite sonuçlarının çok motive edici olduğunu bildirmişlerdir (Patel ve Park, 2014).



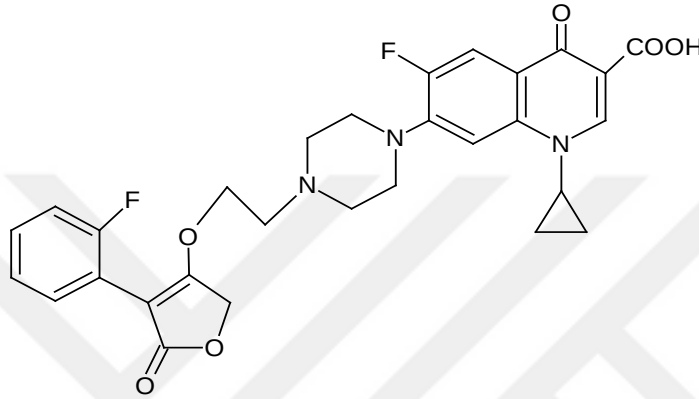
(Patel ve Park, 2014)

Suresh ve arkadaşları, 1-siklopropil-6-floro-4-okso-7-[4-(2-{4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il}asetil)piperazin-1-il]-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit'in, 59,89 μM derişimde, *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı %99 inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir. 1-Siklopropil-6-floro-4-okso-7-[4-(2-{4-fenilpiperazin-1-il}asetil)piperazin-1-il]-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit'in; *S. aureus* ATCC 29213 suşuna karşı etkinliği MİK: 0,93 μM , *E. coli* ATCC 25922'ye karşı etkinliği ise MİK: 1,87 μM olarak bildirilmiştir. 1-Siklopropil-6-floro-4-okso-7-[4-(2-{4-(2-klorofenil)piperazin-1-il}asetil)-piperazin-1-il]-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit'in; *S. aureus* ATCC 29213 suşuna karşı etkinliği MİK: 0,44 μM olarak bildirilmiştir (Suresh ve ark., 2014).



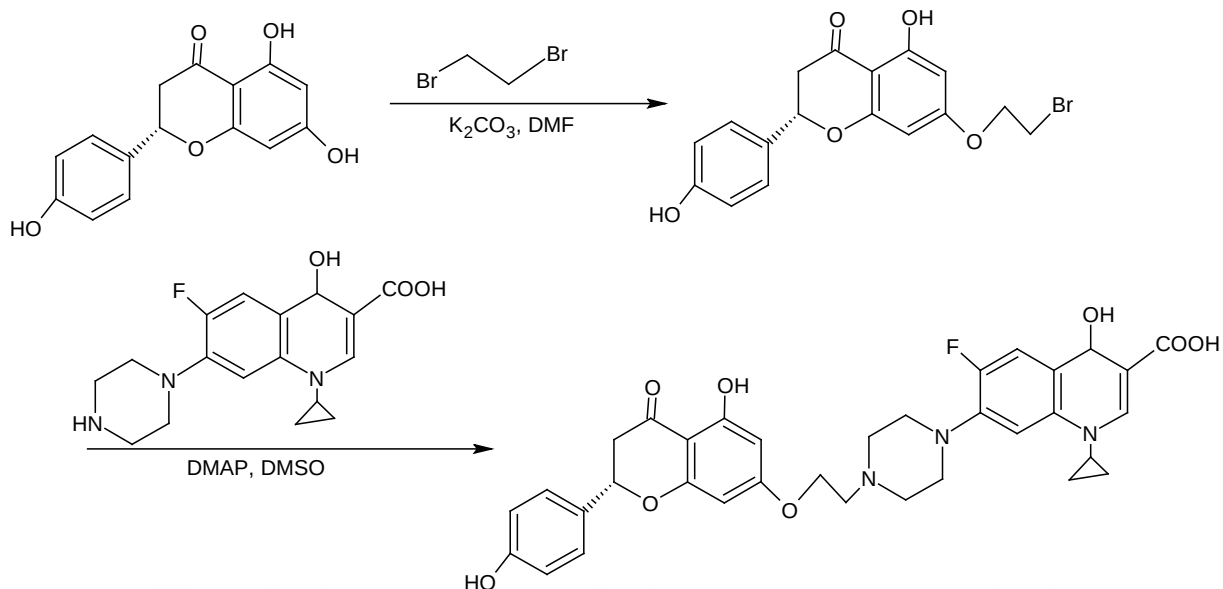
(Suresh ve ark., 2014)

Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir seri yeni 3-arilfuran-2(5H)-on-fluorokinolon türevi sentezlemiş ve antimikrobiyal etkinlik bakımından değerlendirmiştir. Bileşiklerin çoğu Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı iyi antibakteriyel etki; DNA giraz ve tirozil-tRNA sentetaza (TyrRS) karşı iyi inhibisyon gösterirken en etkili türevin tetrasiline dirençli *B.subtilis* ATCC 6633, *E.coli* ATCC 35218 ve metiline dirençli *S.aureus* ATC 25923 suşlarına karşı MİK₅₀ değerlerini sırasıyla 0,09 µg/ml, 0,11 µg/ml ve 0,19 µg/ml olarak raporlamışlardır (Wang ve ark., 2014).



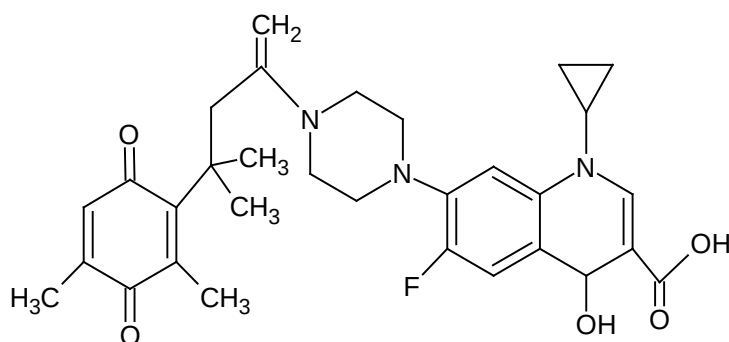
(Wang ve ark., 2014)

Son yıllarda bazı flavanoidlerin effluks pompalarına karşı inhibisyon özelliklerinin bildirilmesinden hareketle ve fluorokinolon direncini düşürmek amacıyla bir seri flavonoidfloxazin hibrid analogları tasarlanmış ve en etkili bileşiğin *E. Coli* ATCC 35218 suşuna karşı MİK değeri siprofloksazine (5,65 µg/ml) karşı 8 kat daha etkili olarak 0,71 µg/ml, tetrasikline dirençli *B.subtilis* ATC 6633 suşuna karşı MİK değeri siprofloksazine (2,70 µg/ml) karşı 43 kat daha etkili olarak 0,062 µg/ml, metisiline dirençli *S.aureus* ATCC 25923 suşuna karşı MİK değeri siprofloksazine (6,82 µg/ml) karşı 23 kat daha etkili olarak 0,29 µg/ml, amfoterisin B dirençli *C. albicans* ATCC 90873 suşuna karşı MİK değeri siprofloksazine (32,4 µg/ml) karşı 88 kat daha etkili olarak 0,14 µg/ml olarak raporlanmıştır (Xiao ve ark., 2014).



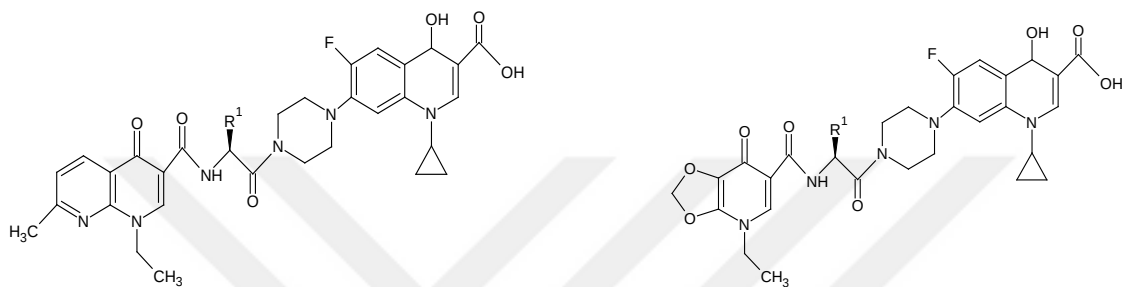
(Xiao ve ark., 2014)

Antikanser tedavisi için çeşitli kinon trimetil kilitli bileşiklerin araştırıldığı bilinmektedir. Bu bilgiden hareketle gerçekleştirilen bir çalışmada, kinon trimetil kilidin, fluorokinolonların antibakteriyel aktivitesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla, N-açıl süstitüentleri olarak kinon trimetil kilit öncülleri kullanılarak çeşitli siprofloksazin türevleri sentezlenmiş ve in vitro antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden en etkin türevin *B. subtilis* ATCC 6633 ve *S. aureus* SG511 suşlarına karşı MİK değerleri <0,05 µg/ml, *M. luteus* ATCC10240 suşuna karşı ise MİK değeri 0,2 µg/ml olarak raporlanmıştır (Ji ve ark., 2015).



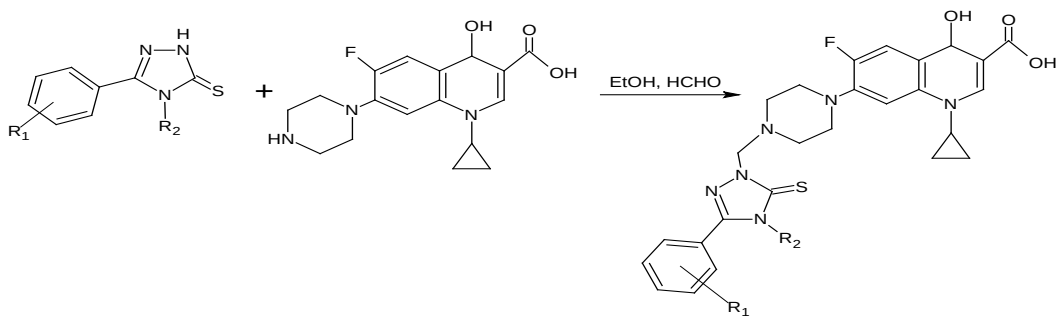
(Ji ve ark., 2015)

Kinolon türevi antibiyotiklerin istenmeyen yan etkilerini azaltmak ve aktiviteyi sürdürebilmek ya da geliştirebilmek için hedef bölgedeki konsantrasyonu arttırıp başlangıç dozunu düşürmek gerekmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, kantitatif yapı aktivite çalışmalarıyla tasarlanıp sentezlenen kinolon-fluorokinolon konjugatlarının verdiği sonuçlar ile antibakteriyel etkiyi optimize etmek için kullanılmalarının uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (Panda ve ark., 2015).

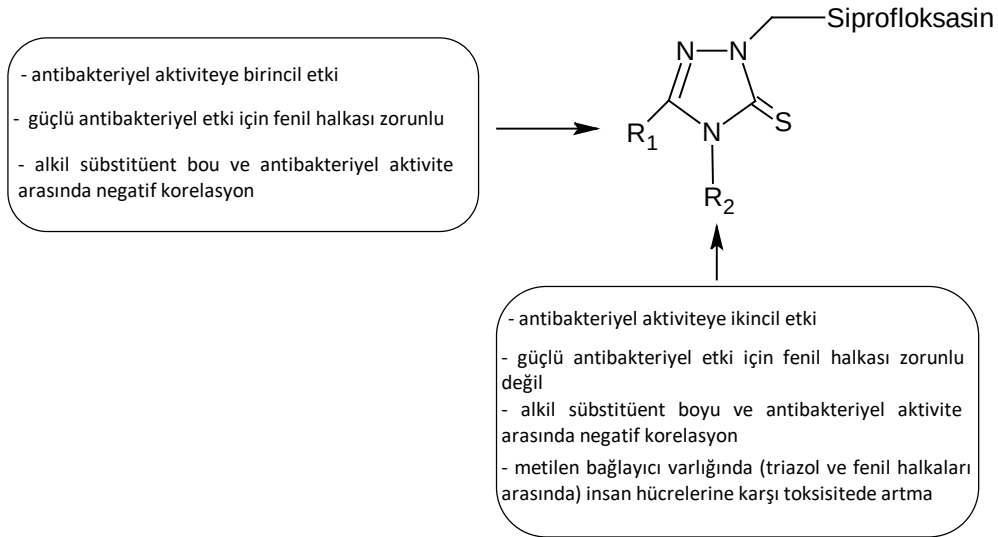


(Panda ve ark., 2015)

Plech ve arkadaşları antibakteriyel aktivite ve toksisiteye etki eden faktörleri araştırmak üzere bir seri 1,2,4-triazol-siprofloksazin türevi sentezlemişlerdir. Araştırma sonucuna göre aktivite ve toksisiteye etki eden faktörler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Plech ve ark., 2015).

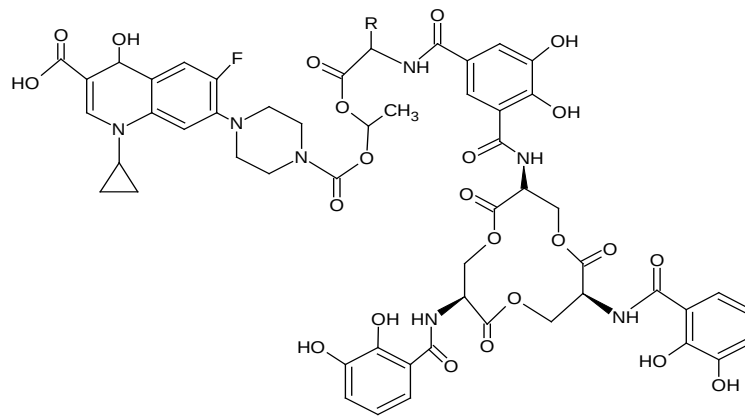


(Plech ve ark., 2015)



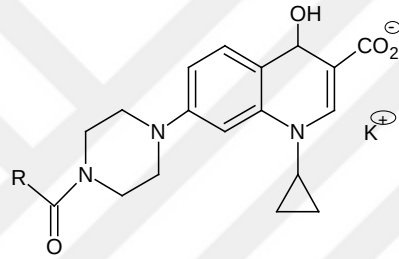
Şekil 23. Triazole-siprofloksazin türevleri için yapı-aktivite ilişkileri gözlemleri (Plech ve ark., 2015).

Başka bir çalışmada, Ross ve arkadaşları siprofloksazin dimerlerinden oluşan bir kütüphane oluşturmak amacıyla sentezledikleri bileşiklerini Gram-pozitif ve Gram-negatif organizmalarda biyokimyasal hedef inhibisyonu ve antibakteriyel aktivite açısından değerlendirmişlerdir (Ross ve ark., 2015). Zhen ve Nolan ise, *Escherichia coli*, *Salmonella* ve *Klebsiella* tarafından üretilen bir trikatşolat olan enterobaktin ile siprofloksazinden oluşan konjugatlar sentezleyerek çözünürlük ve absorpsiyon gibi fizikokimyasal parametreler açısından değerlendirmişlerdir (Zheng ve Nolan, 2015).



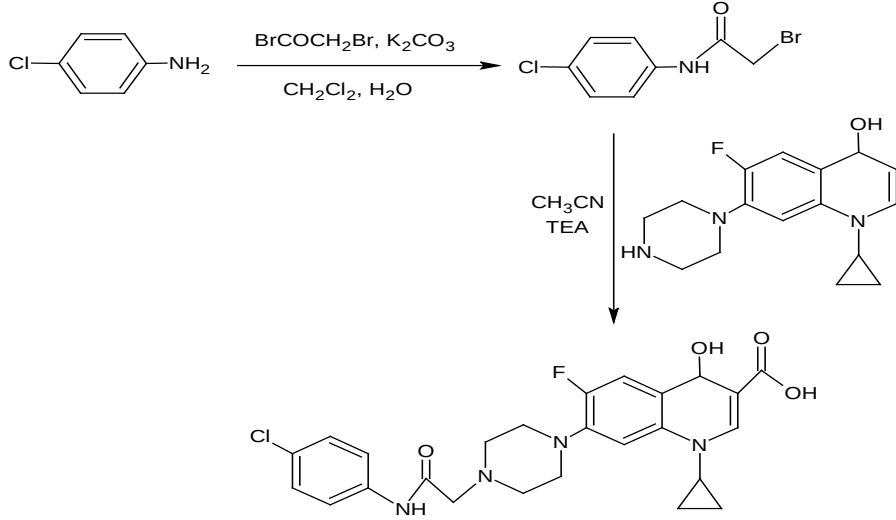
(Zheng ve Nolan, 2015)

Pseudomonas aeruginosa, akciğer hastalıklarında rol oynayan biyofilm oluşturan yaygın bir bakteri patojendir. Solunum *Pseudomonas* biyofilmlerinin hücre dışı polimerik maddeleri (EPS), büyük oranda anyonik moleküllerden oluşur. Long ve arkadaşları negatif yüklü fluorokinolonların EPS'yi çaprazlama yeteneğini ve mukoid *P. aeruginosa*'nın büyümesini inhibe etme yeteneğini incelemişlerdir. İlaç penetrasyonunu değerlendirmek için anyonik fluorokinolonlar, kistik fibrozlu bir hastadan alınan psödomonal aljinat ve solunum mukusunun, yeni bir mikrodifüzyon testi ile standart antibiyotiklerle karşılaştırılmıştır. Veriler, standart antibiyotiklerin solunum mukusuna anyonik fluorokinolonlardan daha etkili bir şekilde nüfuz ettiğini göstermekte ancak siprofloksazin türevlerinin ümit verici sonuçlarının bakteriyel EPS ve solunum mukusundaki nüfusunun artırılması için kimyasal olarak modifiye edilmeye değer olduklarını bildirmişlerdir (Long ve ark., 2016).



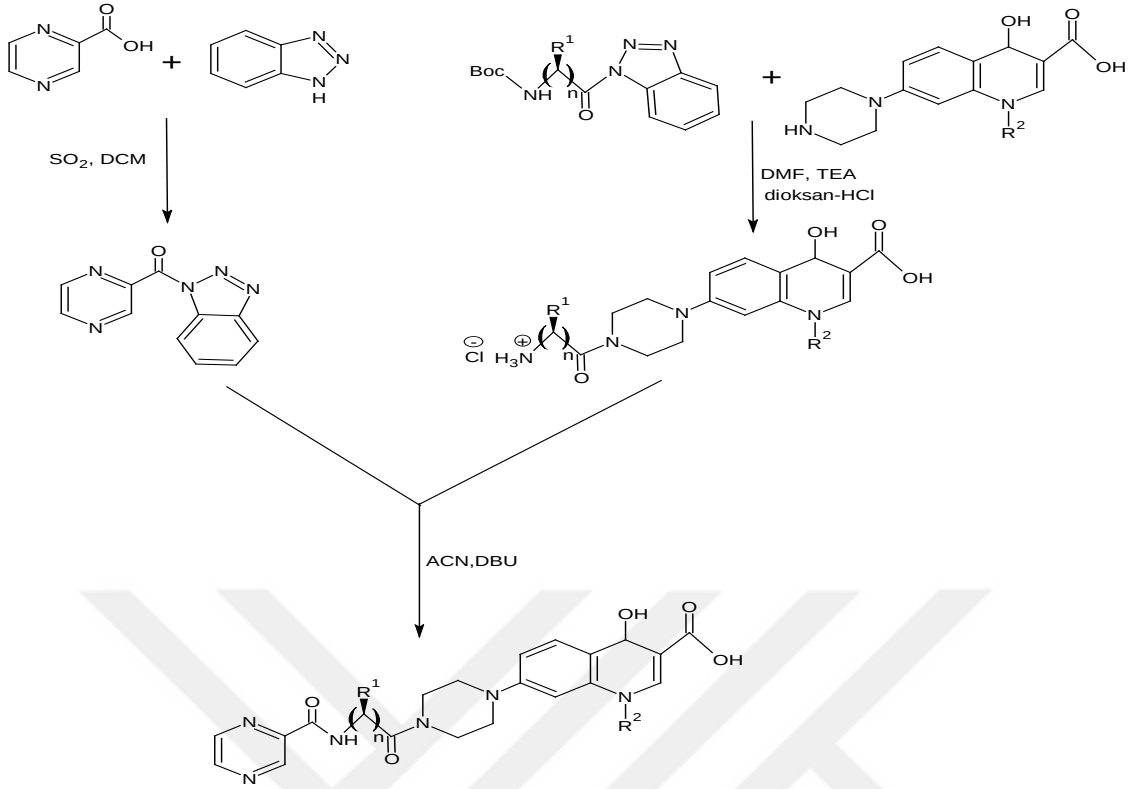
(Long ve ark., 2016)

Son yıllarda, fluorokinolonların tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halindeki türevlerinin farklı kanser hücrelerinde apoptoz ve hücre döngüsü tutuklanmasını indüklemeye kabiliyetini belgeleyen çeşitli yayınlar raporlanmıştır. Siprofloksazinin N-4-piperazinil üzerindeki süstitüentlerin, ana kinolonun biyolojik profilini antibakteriyelden antikanser aktiviteye değiştirdiği ve/veya fizikokimyasal özelliklerini geliştirdiği de literatürlerde mevcuttur. Bu bulgulara dayanarak, siprofloksazinin zayıf antikanser aktivitesini iyileştirmek amacıyla yeni 7- (4- (N-süstitüe karbamoilmetil) piperazin-1-il) siprofloksazin türevleri sentezlenmiş ve en aktif türevin p- kloro süstitüentli fenil halkası bulunan bileşik olduğu bildirilmiştir (Mohammed ve ark., 2016).



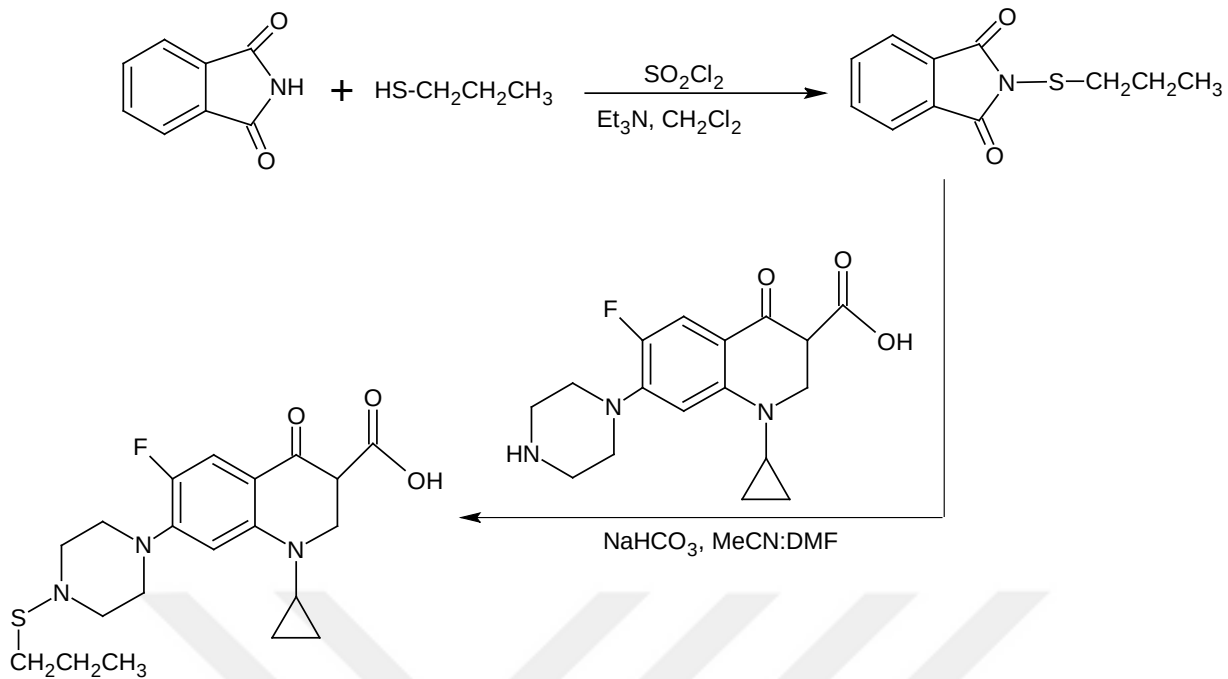
(Mohammed ve ark., 2016)

Pirazinamid, antitüberküloz tedavisi için kullanılan primer ilaçlardandır ve tüberküloz tedavisinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Pirazinamid, birden fazla etki mekanizmasına sahiptir ve ön ilaç olarak işlev görür; pirazinamidaz vasıtasıyla pirazinoik aside metabolize olur. Aminoasitler, memeli dokusuna girebilme yetenekleri nedeniyle, ilaç taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Kinolonların ve aminoasitlerin ön ilaçları, ana ilaçlardan daha fazla lipofiliktir ve bu nedenle *in vivo* anti bakteriyel özellikleri arttırdıkları bilinmektedir. Tüm bu bilgilerden hareketle Panda ve arkadaşları aminoasit bağlayıcıları ile yeni fluorokinolon-pirazin konjugatları sentezlemiş ve çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal özelliklerini değerlendirmişlerdir. Yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilerek modelleme yapılan bileşiklerin deneysel bulgularının öngörülen sonuçlar ile eşleşmekte olduğu ve konjugatların antibakteriyel ajanlar kadar antitüberküler etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (Panda ve ark., 2016).



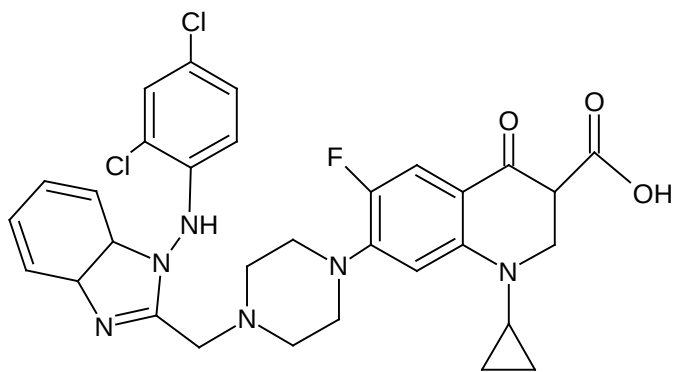
(Panda ve ark., 2016)

Hastalık Kontrolü Merkezlerinde (CDC), en tehlikeli bakteri türleri ESKAPE (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter*) adıyla listelenmiştir. Yapılan bir çalışmada bir seri yeni tiyolize fluorokinolon türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin ESKAPE patojenlerine karşı biyolojik aktivitesi incelenmiştir. N-propiltiyo analogunun en aktif türev olduğu bildirilmiştir (Sheppard ve Long, 2016).



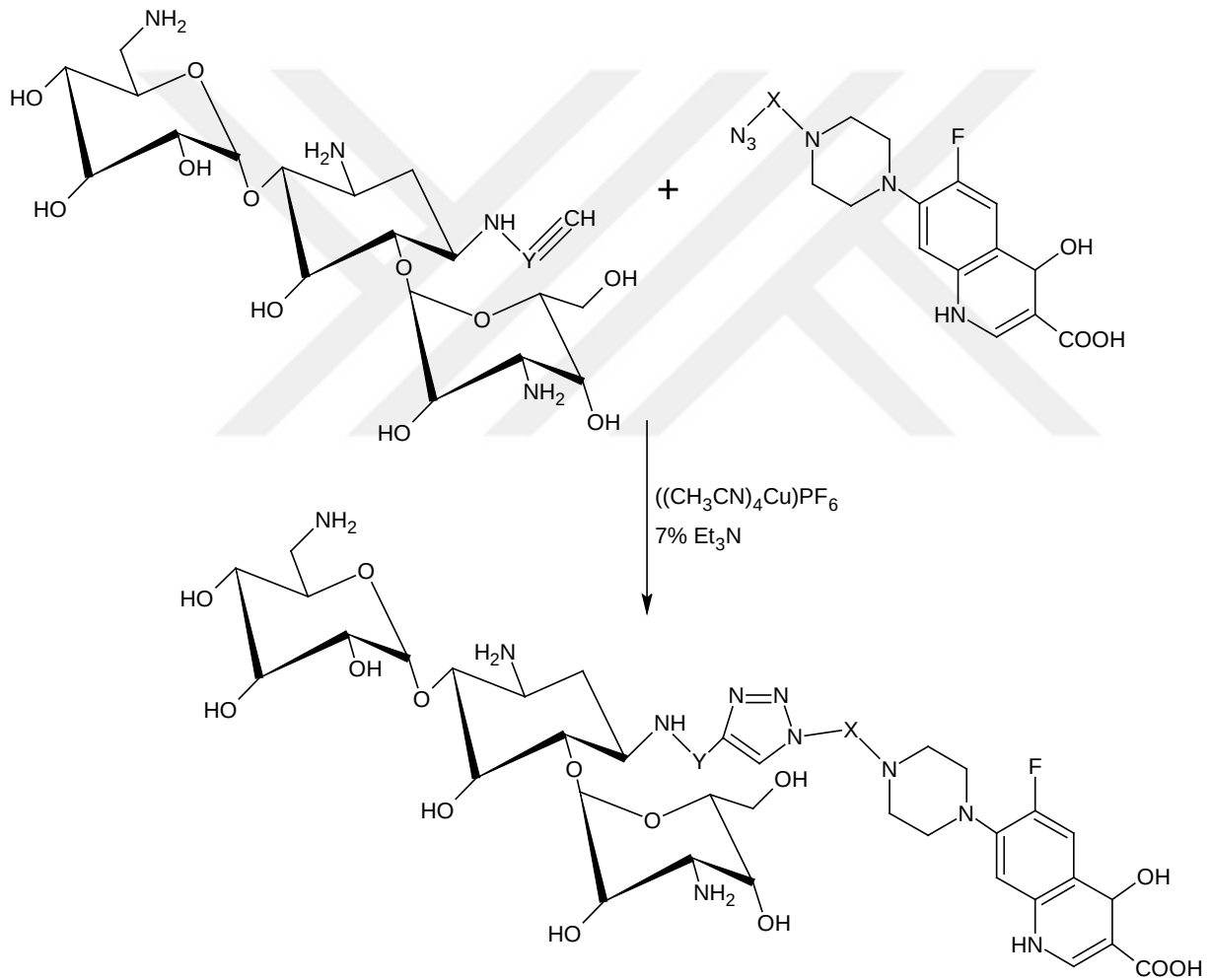
(Sheppard ve Long, 2016)

Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir seri yeni benzimidazol kinolon türevi sentezlemiş ve antimikrobiyal etkinlik bakımından değerlendirmiştir. Araştırmacılar, hedef bileşikleri (I) benzimidazol çekirdeğinde yapısal modifikasyon (II) kinolon çekirdeğinde yapısal değişiklik (III) benzimidazol ve kinolon çekirdeği arasındaki bağlayıcının varyasyonu şeklinde tasarlamışlardır. En etkili türevin tüm test edilen bakteri suşlarına karşı MİK değerinin 0,0312 ile 8 µg/ml arasında değiştiğini bildirmişlerdir (Zhang ve ark., 2016).



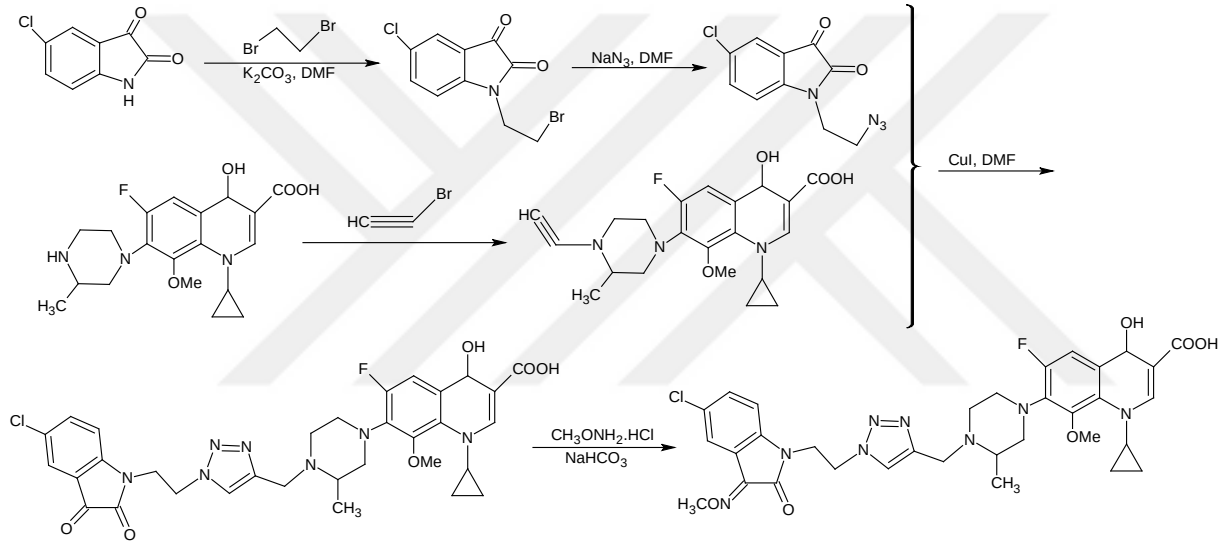
(Zhang ve ark., 2016)

İki ilacın kovalent bağla oluşturduğu hibrid moleküllerin, farmakokinetik özellikleri öngörülebilir hale getirebilir, toksisite profili iyileştirebilir ve arttırılabilir. Geçmiş yıllarda fluorokinolon sınıfı antibiyotiklerden siprofloksazin ve aminoglikozid sınıfı antibiyotiklerden neomisin B'den oluşan hibrid molekülleri sentezlenmiştir. Oluşan türevin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı aktif olduğu ve aminoglikozid mekanizmasına direncin aşıldığı bilinmektedir. Bu bilgilerden hareketle, neomisin B yerine başka bir aminoglikozid olan kanamisin A ve siprofloksazinden oluşan bir seri bileşik sentezlenmiş ve gerçekten de Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere etkinliğin gözlemlendiği; direnç gelişiminin önemli derecede yavaşladığı bildirilmiştir (Shavit ve ark., 2017).

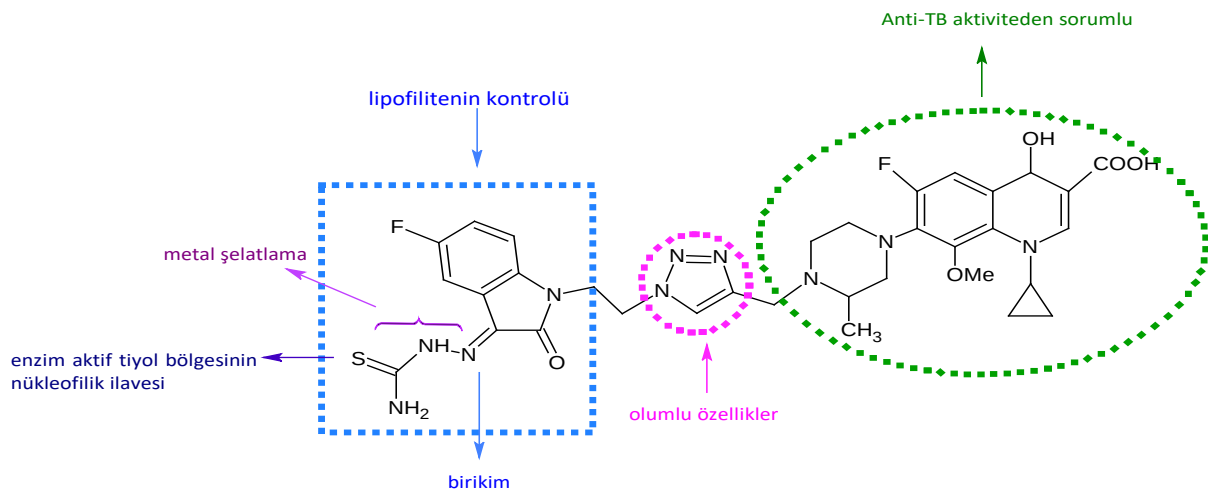


(Shavit ve ark., 2017)

Xu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada triazol ile bağlanmış gatifloksazin-izatin türevleri sentezlemiş ve en etkili türevin *MTB H₃₇R_V* suşuna karşı MİK değerinin 0,10 µg/ml olup gatifloksazin (MİK:0,78 µg/ml) ve rifampisine (MİK:0,39 µg/ml) göre daha etkin ancak izoniyazide (0,05 µg/ml) daha az etkin, *MDR-TB* suşuna karşı MİK değerinin ise 0,25 µg/ml olup gatifloksazin (MİK:1,0 µg/ml), rifampisin (MİK: >128 µg/ml) ve izoniyazide (MİK:32 µg/ml) göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar 2017 yılında yaptıkları başka bir çalışmada sentezledikleri Gatifloksazin-1H-1,2,3-triazol-izatin türevlerinden tiyosemikarbozan içeren türevin *MTB H₃₇R_V* suşuna karşı 0,025 µg/ml MİK değeri ve *MDR-TB* suşuna karşı 0,12 µg/ml MİK değeriyle en aktif türev olduğunu bildirmişlerdir (Xu ve ark., 2017).

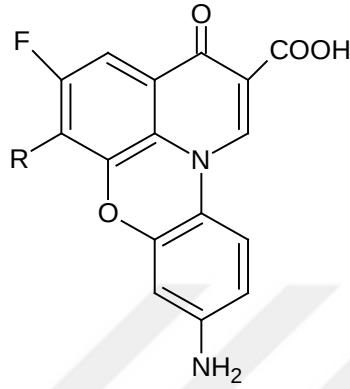


(Xu ve ark., 2017)



Şekil 24. Gatifloksazin-1H-1,2,3-triazol-izatin hibridleri için tasarım stratejisinin çizimi (Xu ve ark., 2017).

Yu ve arkadaşları bir seri fluorokinolon fenoksazin türevi sentezlemiş ve topoizomerez IA inhibitörü ve antibakteriyel etkinlik açısından değerlendirmiştir. 9 konumunda amino grubu ve 6 konumunda süstitüe amin bulunduran yapıların *E.coli* suşuna karşı mükemmel topoizomerez IA inhibitörü olduklarını (IC_{50} 0,24-3,9 μ M) ve oldukça geniş bir aktibakteriyel etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir (Yu ve ark., 2017).



(Yu ve ark., 2017)

5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM)

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Etanol (Sigma Aldrich), metanol (Merck-LiChrosolv), aseton (Riedel-de Haën), isopropanol (Merck), tiyoüre (Fluka), glasiyel asetik asit (Merck), kloroasetil klorür (Fluka), trietil amin (TEA) (Riedel de Haën %99), kloroform (Merck), N,N-dimetilformamid (DMF) (Sigma Aldrich), diklorometan (DCM) (Merck), etil asetat (Merck), 1-adamantil bromometil keton (Sigma Aldrich), 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (Sigma Aldrich), 2-bromo-4'-kloroasetofenon (Sigma Aldrich), 2,4-dibromoasetofenon (Sigma Aldrich), 2-bromo-4'-fluoroasetofenon (Sigma Aldrich), 2-amino-5-etil-1,3,4-tiyadiazol (Sigma Aldrich), 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol (Sigma Aldrich), siprofloksazin (Fluka), norfloksazin (Sigma Aldrich).

5.1.2 Kullanılan Elektronik Cihazlar

Terazi	Sartorius A200S, Shimadzu Libror EB-330H, CHYO JK-200
Su Banyosu	GFL-1042
Manyetik Karıştırıcı	Heidolph Hei-Tech Set
Çoklu Sentez Sistemi	RADLEYS
Isıtmalı Soğutmalı Sirkülatörlü su banyosu	Lauda RA8
Vakum Etüv	MMM Medcenter Vacucell 22
Erime Derecesi Tayin Cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
Ayrımsal taramalı kalorimetre (DSC)	Shimadzu DSC-60 instrument (Shimadzu Corporation, Japan)
Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatograf	Agilent 1100 Series
Kolon	Thermo-Hypersil Betabasic C8 (4.6x100 mm)
Pompa	G 1310 A Iso Pump
Detektör	G 1315B DAD
Enjeksiyon Valfi	Rheodyne 7725i

Kaydedici

HP Vectra VL-DOO DT
Hewlett Packard Deskjet 840C

Infrared Spektrofotometre

Schimadzu FTIR-8400S

Elementel Analiz Cihazı

Leco CHNS-932

Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Brüker 300 Mhz Ultrashield TM
Avance III HD AscendTM
600 ULH

Kütle Spektrometresi

Agilent 1100 LC-MS

Elektron İyonlaştırma (EI) kaynağı

Jeol JMS-700

Elektrosprey iyonlaşma kaynağı

ICR Apex-Qe

DART İyonlaşma kaynağı

ICR Apex-Qe DART



5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. 4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-aminler'in [1a-e] sentezi

0,001 Mol keton bileşiği ve 0,002 mol tiyoüre, 15 ml isopropanol içinde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırılır. Tepkime ortamı NaHCO₃ çözeltisi (%5, a/h) ile muamele edilerek nötralleştirilir. Ham ürün önce bol miktarda su ile yıkanır ve kurutulduktan sonra uygun bir çözücü ile billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.2. 5-(Süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminler'in [1f-1g] sentezi

Derişik HCl (20 ml), 0,026 mol karboksilik asit ve 0,022 mol tiyosemikarbazit 5 saat geri soğutucu altında ısıtılır. İTK ile tepkime takibi gerçekleştirilir. Tepkime tamamlandıktan sonra ortam %40 NaOH çözeltisi ile nötralleştirilir. Çöken ürün süzildükten sonra uygun çözücü ile yıkanır ya da kristallenilir.

5.2.3. 2-Kloro-*N*-[4-(süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]asetamid ve 2-Kloro-*N*-[5-(süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamidler'in [2a-i] sentezi

0,001 Mol amin bileşiği diklorometan (DCM) ya da dimetilformamid (DMF) içerisinde 0,002 mol trietilamin (TEA) beraberliğinde çözündürülür. Ortama 0,0015 mol α -kloroasetil klorür çok yavaş ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Ürün oluşumu İTK ile takip edilir. Elde edilen ürün, çözücünün uçurulması ile kazanılır. Ham ürün uygun bir çözücü ile billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.4. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3a-e ve 4a-e] ve 7-[4-(2-{[5-(Süstitüealkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler'in sentezi [3f-i ve 4f-i]

0,001 Mol bileşik **2a-i** ile 0,001 mol norfloksazin veya siprofloksazin ayrı ayrı *N,N*-dimetilformamid (DMF) içerisinde çözülerek birleştirilir. Ortama 0,0015 mol NaHCO₃ ilave edilir. Tepkime ortamı 24 saat geri çeviren soğutucu altında 70°C'yi geçmeyecek şekilde

ısıtılarak karıştırılır. İTK ile tepkime takibi gerçekleştirilir. Tepkime tamamlandıktan sonra ortam glasiyel asetik asit ile nötralleştir. Çöken ürün süzildükten sonra uygun çözücü ile yıkanır.

5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. İnce tabaka kromatografisi çalışmaları

İTK çalışmalarında, adsorban olarak 0,2 mm kalınlığındaki hazır silika jel 60 F-254 (Merck) plakları (20x20 cm) kullanılmıştır. Bileşiklerimizin saflık kontrollerinde kullanılan çözücü sistemleri hazırlanırken kullanılan çözücüler kromatografik saflıktadır. Çözücü sistemlerinin oranları aşağıda belirtilmiştir.

S_1 = Kloroform: Aseton (90:10, h/h)

S_2 = Diklorometan: Etil asetat: Etanol (60:30:10 h/h/h)

Kromatografi tanklarına belirtilen çözücü sistemleri ilave edildikten sonra ortamın doygunluğu sağlanmıştır. Bileşikler uygun çözücüler ile çözülerek İTK plaklarına tatbik edilmiştir. **1a-e**, **2a-e**, **3a-e** ve **4a-e** bileşiklerinin İTK çalışmaları S_1 fazı kullanılarak, **1f-g**, **2f-i**, **3f-i** ve **4f-i** bileşiklerinin İTK çalışmaları S_2 fazı kullanılarak yapılmıştır.

1a-g, **2a-i**, **3a-i** ve **4a-i** bileşiklerine ait lekeler UV lamba altında 254 nm’de gözlenmiştir. Bileşikler UV ışık altında mor renk vermişlerdir.

5.3.2. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Çalışmaları

Bileşiklerin saflık kontrollerinde İTK yöntemine ek olarak uygulanan, zıt fazlı yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yönteminde; Agilent 1100 Series yüksek basınçlı sıvı kromatografisi cihazı, Thermo Hypersil Betabasic C8 (4.6x100 mm, 5 μ) kolon, G 1311A Quat pompa, G 1315A DAD dedektör, yazılım programı Chem Station A-08.03 [847]-2000 olan HP Vectra VL-DOO DT bilgisayar kullanılmıştır.

Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde gradient çalışma yöntemine göre kullanılan çözücü sistemi, kromatografik çalışmalar için kullanılabilir saflıkta (HPLC-grade) olup hareketli faz oranları ve değişimi aşağıda belirtilmiştir.

Zaman (dk)	Hareketli faz oranları (Su:Asetonitril)
0-2	75:25
2-4	50:50
4-6	30:70
6-9	10:90
9-11	10:90
11-15	75:25

Sentezlenip saflaştırılan bileşiklerin, ACN'de çözünmeleri ile hazırlanan stok çözeltiler hedef derişime (10 µg/ml) hareketli fazla seyreltilmiştir. Çözeltiler, Hamilton enjektör yardımıyla, 50 µl hacminde, hareketli fazın akış hızı 1 ml/dk olan sisteme enjekte edilmiştir.

Bileşiklere ait pikler DAD dedektör ile dalga boyu 254 ve 280 nm'de kaydedilmiştir.

5.4. Antimikrobiyal Etki Çalışmaları

Tez çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen antimikrobiyal etki çalışmaları Hifzissihha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara, Türkiye) temin edilen *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC35218, *Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pseudotuberculosis*) ATCC911, *Klepsiella pneumonia* (*pneumonia*) ATCC13883, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC43288, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC25923, *Methicillin resistance clinical strain Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC29212, *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) ATCC 43251, *Bacillus cereus* (*B. cereus*) 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* (*M. smegmatis*) ATCC607, *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC60193 ve *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisia*) RSKK 251 mikroorganizmaları üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmamızda sentezlenen tüm bileşikler yaklaşık 10.000 mikrogram / mililitre (µg / ml) ekstre stok solüsyonu hazırlamak için tartılmış ve Dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözüldürülmüştür.

Maddelerin antimikrobiyal etkileri, besiyeri ortamı ile yapılan mikrodilüsyon (broth microdilution) yöntemi ile kantitatif olarak test edilmiş ve minimum inhibisyon

konsantrasyonları (MİK) değerleri ($\mu\text{g/ml}$) mikrolak kuyucuklarında (96-Well ELISA Microplates) saptanmıştır.

Antibakteriyel aktivite testleri Müller-Hinton (MH), Beyin Kalp İnfüzyonu (pH 7.2) ve MRS (pH 6.2) ortamlarında gerçekleştirilmiştir. *M. smegmatis* için Beyin Kalp İnfüzyon agar / broth (BHI) (Difco, Detroit, MI) ve *L. acidophilus* için MRS agar / broth ortamı kullanılmıştır. Norfloksazin ve Siprofloksazin standart ilaçlar olarak kullanılmıştır.

Bu alışma Recep Tayyip Edoęan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü'nde Prof.Dr.şengül Alpay Karaoğlu ve Arif Bozdeveci tarafından yrtlmştir.

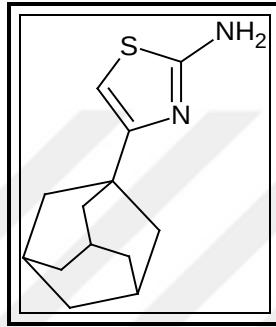


6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektral Bulgular

6.1.1. 4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-aminler'in [1a-e] sentezi

6.1.1.1. 4-(1-Adamantil)-1,3-tiyazol-2-amin [1a]



1-Adamantil bromometil keton (1,75 g; 0,0068 mol) ve tiyoüre (1,06 g; 0,0139 mol) tartılır. Ortama 50 ml isopropanol eklenir. 5.2.1.'de verilen yönteme göre madde elde edilir.  r n etil asetatтан kristallendirilir.

Kapalı form l: C₁₃H₁₈N₂S

Molekül ağırlığı: 234,360 g/mol

CAS Numarası: 19735-74-1

Verim: % 15,69

E.d.: 223 C. Lit e.d. 215-215.5 C (Kouatly ve ark., 2009)

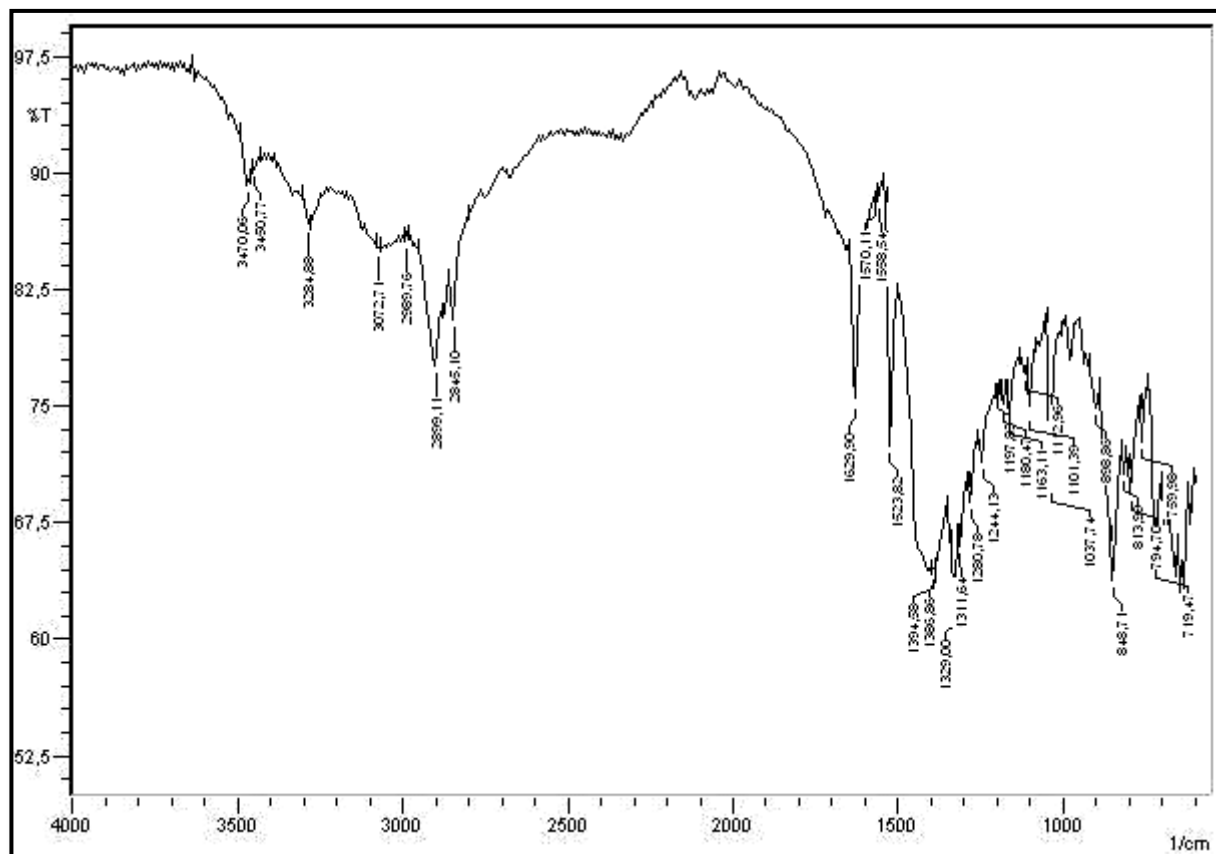
Görünüm: Beyaz renkli toz madde.

         : Metanol, etanol, DMSO ve dimetil formamitte (DMF)       .

SPEKTRAL BULGULAR

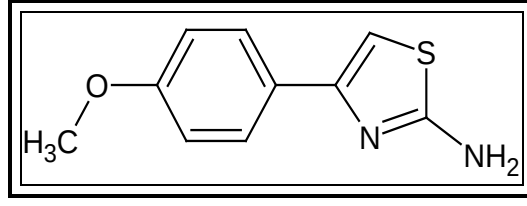
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3470 ve 3285 (N-H g.t.); 2899 ve 2845 (alifatik C-H g.t.); 1630 (N-H e.b.); 1524 (C=N g.t.); 1395-1329 (C-H e.b.); 849 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 25. Bileşik 1a'ya ait IR spektrumu.

6.1.1.2. 4-(4-Metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1b]



2-Bromo-4'-metoksi asetofenon (1,5 g; 0,0065 mol) ve tiyoüre (1,04 g; 0,0131 mol) tartılır. Ortama 100 ml isopropanol eklenir. 5.2.1.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: C₁₀H₁₀N₂OS

Molekül ağırlığı: 206,264 g/mol

CAS Numarası: 2104-04-3

Verim: % 55,68

E.d.: 211-215°C. Lit e.d. 211°C (Hoekel ve ark., 2006)

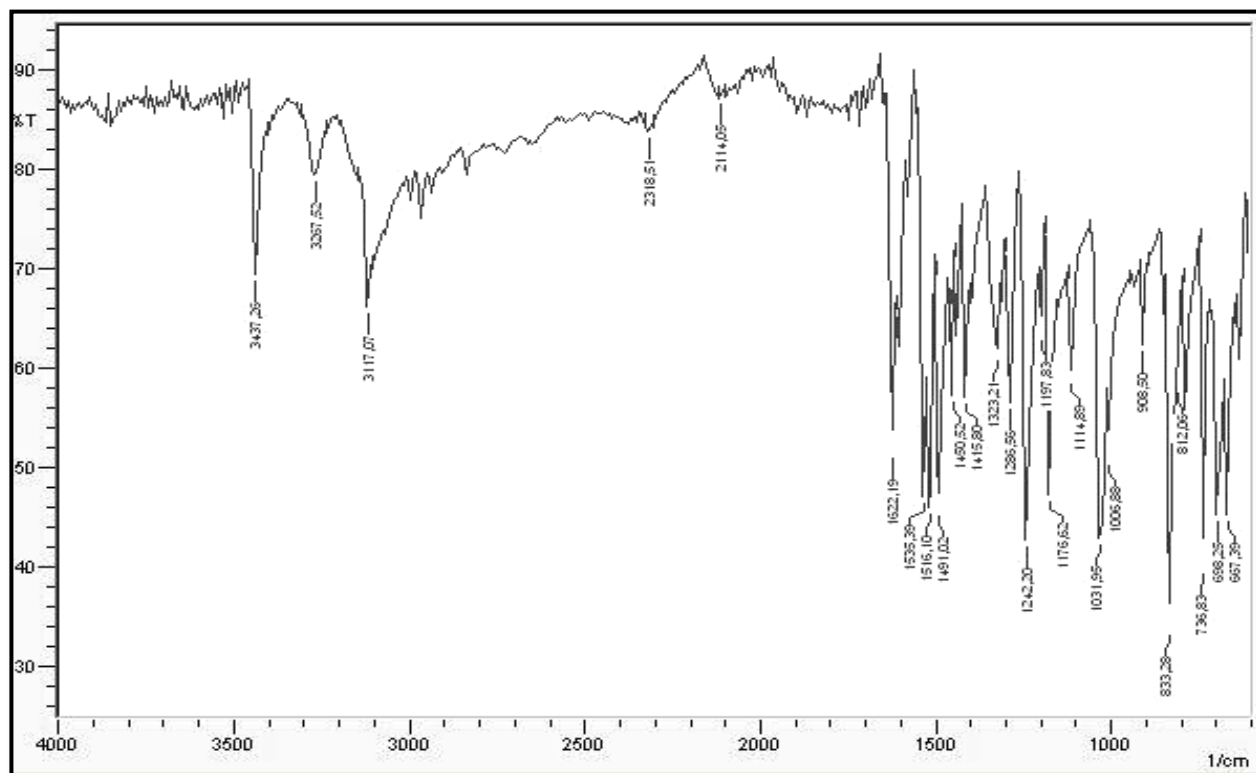
Görünüm: Açık sarı renkli kristal madde.

Çözünürlük: DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

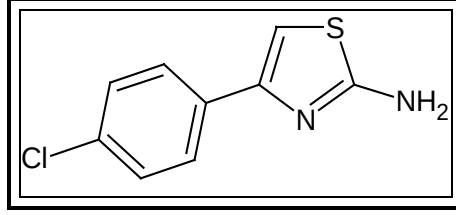
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3437 ve 3268 (N-H g.t.); 3117 (aromatik C-H g.t.); 1622 (N-H e.t.); 1535 (C=N g.t.); 1491-1416 (alifatik C-H e.b.); 1242 (C-O-C g.b.); 909, 833, 737 (aromatik C-H e.b.); 667 (C-S-C g.b.).



Şekil 26. Bileşik 1b'ye ait IR spektrumu.

6.1.1.3. 4-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1c]



2-Bromo-4'-kloro asetofenon (5,02 g; 0,021 mol) ve tiyoüre (3,19 g; 0,042 mol) tartılır. Ortama 100 ml isopropanol eklenir. 5.2.1.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: C₉H₇ClN₂S

Molekül ağırlığı: 210,683 g/mol

CAS Numarası: 2103-99-3

Verim: % 54,47

E.d.: 172-173°C. Lit e.d. 172-174°C (McKee ve Thayer,1952)

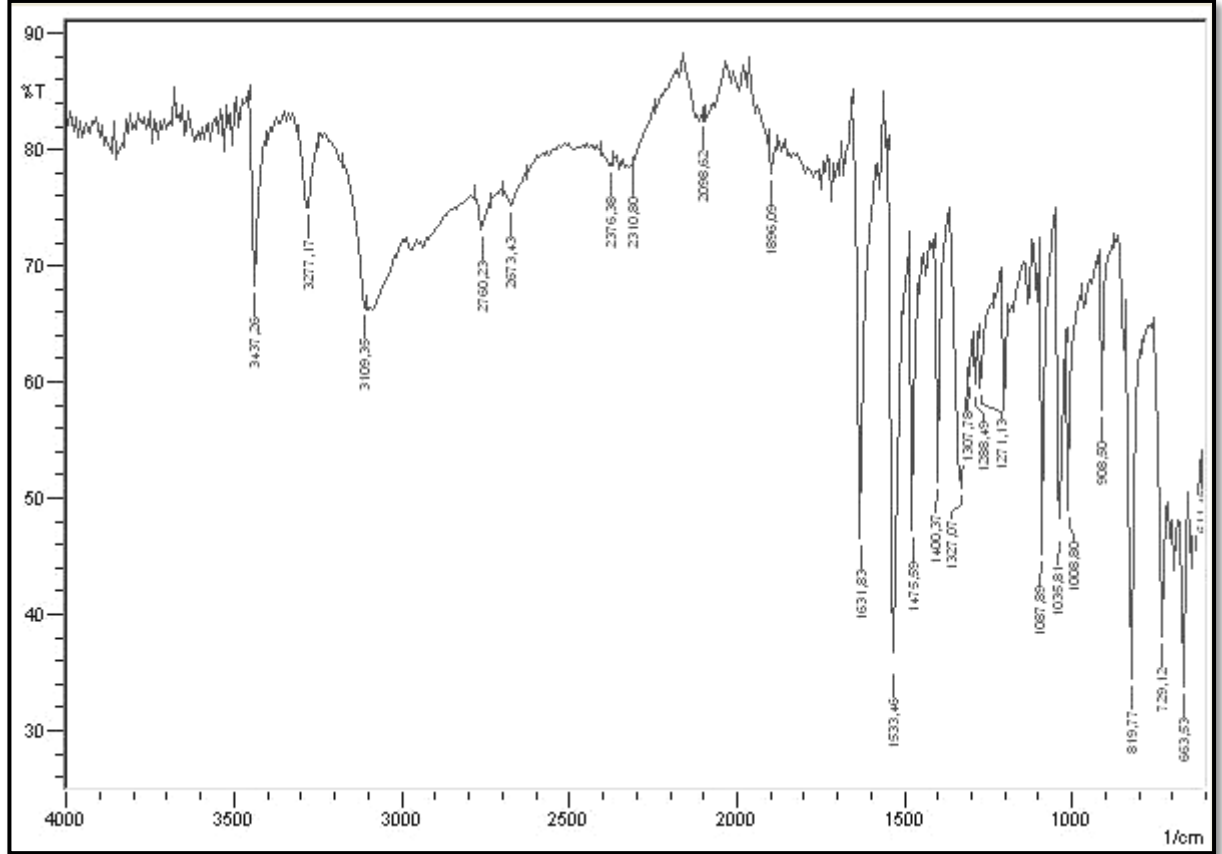
Görünüm: Beyaz renkli kristal madde.

Çözünürlük: Metanol, etanol, asetonitril, aseton, diklorometan, kloroform, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

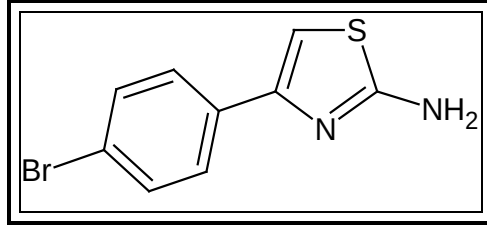
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3437 ve 3277 (N-H g.t.); 3109 (aromatik C-H g.t.); 1632 (N-H e.b.); 1533 (C=N g.t.); 1088 (C-Cl g.t.); 909, 820 (aromatik C-H e.b.); 664 (C-S-C g.b.).



Şekil 27. Bileşik 1c'ye ait IR spektrumu.

6.1.1.4. 4-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1d]



2,4-Dibromo asetofenon (5,56 g; 0,02 mol) ve tiyoüre (1,52 g; 0,02 mol) tartılır. Ortama 200 ml isopropanol eklenir. 5.2.1.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: C₉H₇BrN₂S

Molekül ağırlığı: 255,134 g/mol

CAS Numarası: 2103-94-8

Verim: % 67,17

E.d.: 186-189°C. Lit e.d. 180-181°C (King ve Hlavacek, 1950)

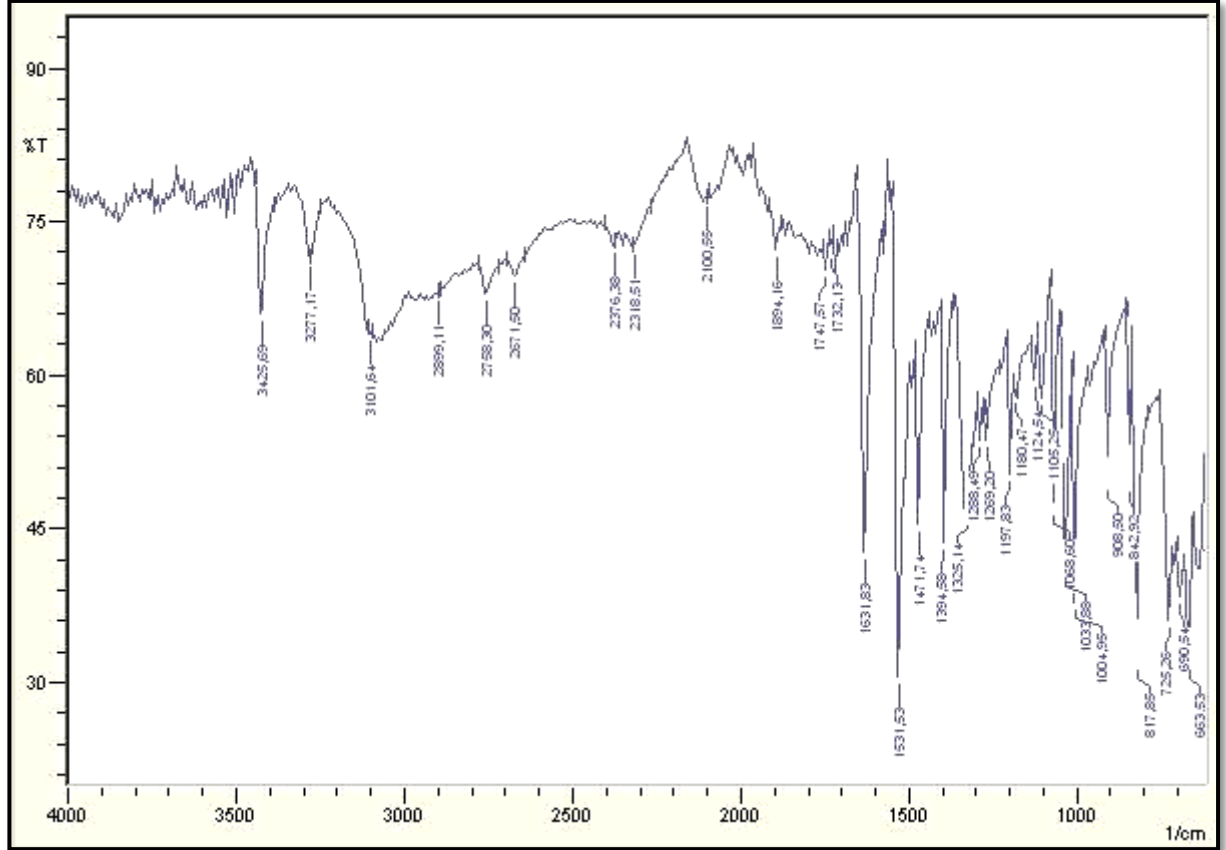
Görünüm: Açık sarı renkli kristal madde.

Çözünürlük: Metanol, etanol, asetonitril, aseton, diklorometan, kloroform, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

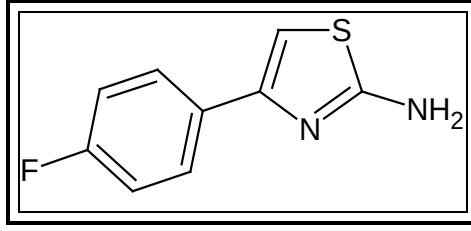
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3426 ve 3277 (N-H g.t.); 3102 (aromatik C-H g.t.); 1632 (N-H e.b.); 1532 (C=N g.t.); 1034-1069 (C-Br g.t.); 909, 818 (aromatik C-H e.b); 664 (C-S-C g.b.).



Şekil 28. Bileşik 1d'ye ait IR spektrumu.

6.1.1.5. 4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-amin [1e]



2-Bromo-4'-fluoro asetofenon (3,25 g; 0,0149 mol) ve tiyoüre (1,14 g; 0,0149 mol) tartılır. Ortama 150 ml isopropanol eklenir. 5.2.1.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Kapalı formül: C₉H₇FN₂S

Molekül ağırlığı: 194,229 g/mol

CAS Numarası: 77815-14-6

Verim: % 76,36

E.d.: 112°C. Lit e.d. 114°C (More ve ark., 2008).

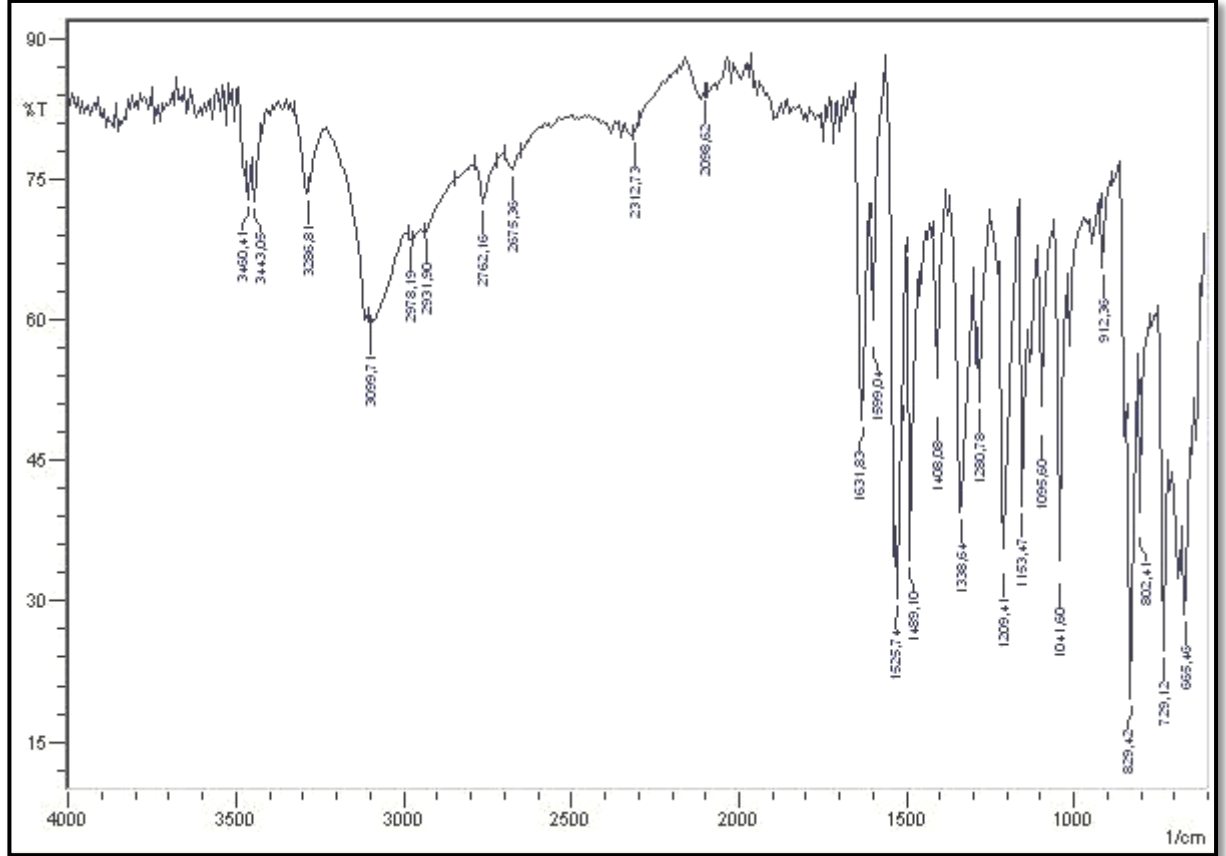
Görünüm: Açık sarı renkli toz renkli madde.

Çözünürlük: Metanol, asetonitril, aseton, diklorometan, kloroform, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

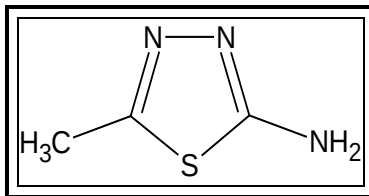
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3460 ve 3287 (N-H g.t.); 3100 (aromatik C-H g.t.); 1632 (N-H e.b.); 1526 (C=N g.t.); 1153 (C-F g.t.); 829 (aromatik C-H e.b); 666 (C-S-C g.b.).



Şekil 29. Bileşik 1e'ye ait IR spektrumu.

6.1.2. 5-(Sübstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminler'in [1f-i] sentezi

6.1.2.1. 5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [1f]



Derişik HCl (20 ml), asetik asit (3 ml; 0,052 mol) ve tiyosemikarbazit (4,03 g; 0,044 mol) yaklaşık 5 saat geri soğutucu altında ısıtılır. 5.2.2.'de verilen yönteme göre madde elde edilir.  r n etanolden kristallendirilir.

Kapalı form l: C₃H₅N₃S

Molekül ağırlığı: 115,157 g/mol

CAS Numarası: 108-33-8

Verim: % 19,23

E.d.: 226 C. Lit e.d. 236-239 C (Liu ve ark., 2015)

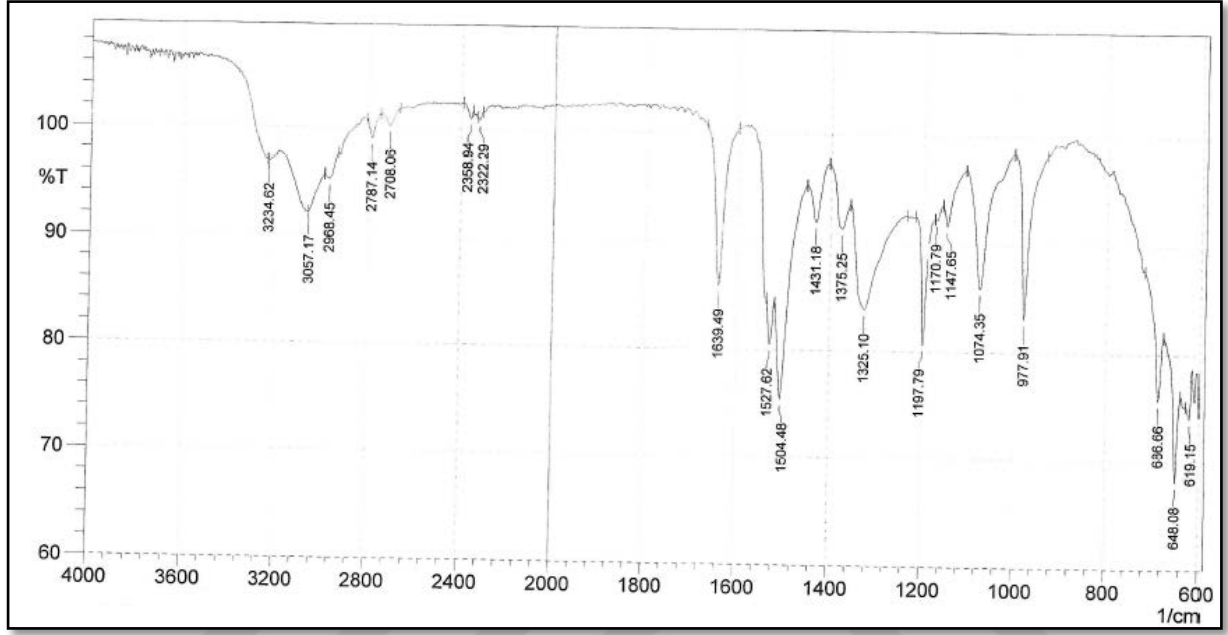
Görünüm: Açık kahverengi kristal madde.

 z n rl k: DMSO ve DMF'de  z n r.

SPEKTRAL BULGULAR

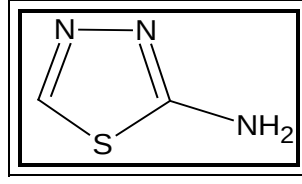
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3235 ve 3057 (N-H g.t.); 2968 (alifatik C-H g.t.); 1639 (N-H e.b.); 1527, 1504 (C=N g.t, N-H e.b.); 1431, 1325 (alifatik C-H e.b.); 648 (=C-S-C= e.b.).



Şekil 30. Bileşik 1f'ye ait IR spektrumu.

6.1.2.2. 1,3,4-Tiyadiazol-2-amin [1g]



Derişik HCl (20 ml), formik asit (2 ml; 0,052 mol) ve tiyosemikarbazit (4,03 g; 0,044 mol) yaklaşık 5 saat geri soğutucu altında ısıtılır. 5.2.2.'de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Kapalı formül: C₂H₃N₃S

Molekül ağırlığı: 101,130 g/mol

CAS Numarası: 4005-51-0

Verim: % 38,10

E.d.: 190°C. Lit e.d. 192 - 194°C (Liu ve ark., 2015)

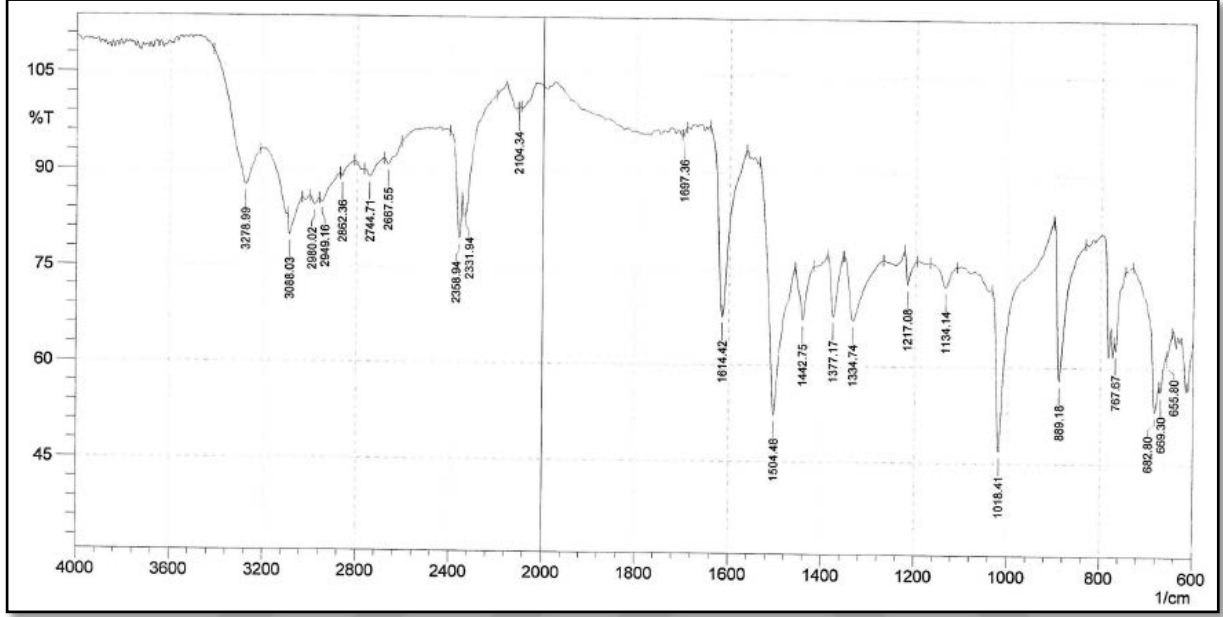
Görünüm: Beyaz renkli kristal madde.

Çözünürlük: Metanol, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

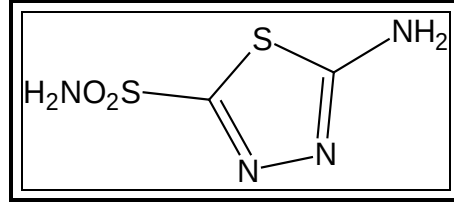
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3279 ve 3088 (N-H g.b.); 1614 (N-H e.b.); 1504 (C=N g.b); 889 (ar. C-H e.b.); 683 (=C-S-C= e.b.).



Şekil 31. Bileşik 1g'ye ait IR spektrumu.

6.1.2.3. 5-Sülfomoil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [11]



Asetazolamid (3,91 gr; 0,02 mol), 4 mL HCl ve 60 mL susuz etanol 80°C’de geri soğutucu altında yaklaşık 4 saat karıştırılır. Etanolün bir kısmı uçurulduktan sonra elde edilen süspansiyon soğumaya bırakılır. Ürün sudan kristallendirilir (Xiao ve ark., 2011).

Kapalı formül: C₂H₄N₄O₂S₂

Molekül ağırlığı: 180,208 g/mol

CAS Numarası: 14949-00-9

Verim: % 82,19

E.d.: 224°C. Lit e.d. 216-219°C (Xiao ve ark., 2011)

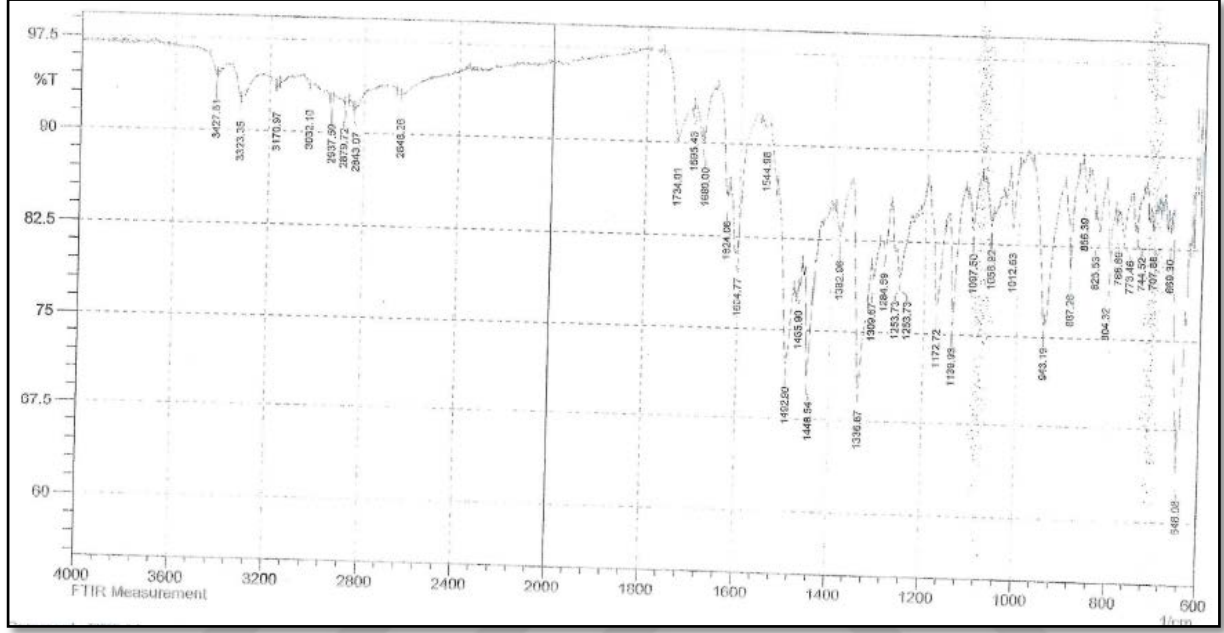
Görünüm: Kahverengi toz madde.

Çözünürlük: Etanol, metanol, aseton, DMSO ve DMF’de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

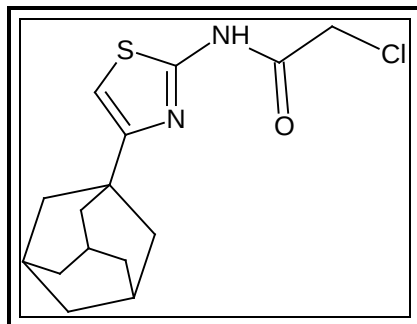
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3323 ve 3171 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubu N-H g.b.); 1605 (N-H e.b.); 1493 (C=N g.b.); 1337 ve 1173 (S=O asim. ve sim. g.t.); 648 ($=\text{C}-\text{S}-\text{C}=$ e.b.).



Şekil 32. Bileşik 1'ya ait IR spektrumu.

6.1.3. 2-Kloro-N-[4-(süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]asetamitler [2a-e]

6.1.3.1. 2-Kloro-N-[(4-adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2a]



4-(1-Adamantil)-1,3-tiyazol-2-amin (1,36 g; 0,006 mol) 20 mL DCM'de çözölür ve üzerine TEA (1 mL, 0,007 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL; 0,01 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Kapalı formöl: C₁₅H₁₉ClN₂OS

Molekül ağırlığı: 310,842 g/mol

CAS Numarası: 1146956-75-3

Verim: % 60,85

E.d.: 197°C (DSC_{başlangıç}: 191°C; DSC_{bitiş}: 204°C). Lit e.d. 185-187°C (Kouatly ve ark., 2009)

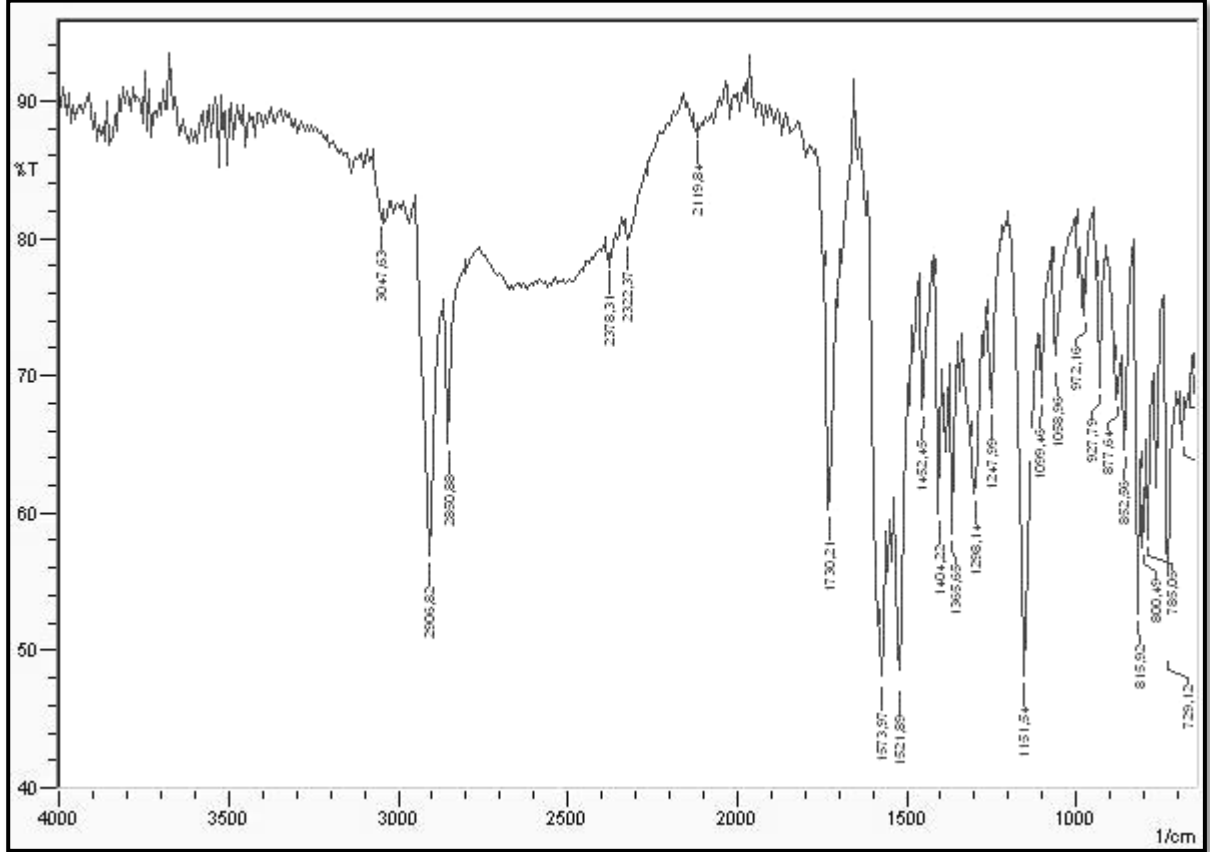
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: Aseton, diklorometan, kloroform, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

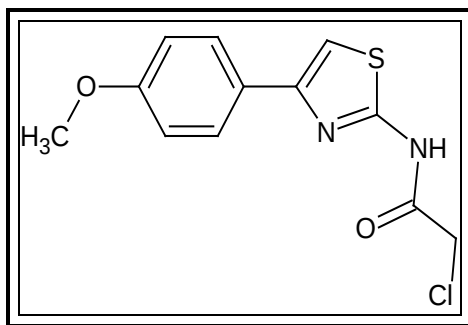
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3048 (N-H g.b.); 2907 ve 2851 (alifatik C-H g.b.); 1730 (C=O g.b., amit); 1574 ve 1522 (C=N g.b., C=C e.b.); 1404 ve 1366 (alifatik C-H. ve N-H e.b.); 816 (aromatik C-H e.b.); 729 (C-Cl g.b.).



Şekil 33. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu.

6.1.3.2. 2-Kloro-N-[4-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2b]



4-(4-Metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-amin (0,74 g; 0,0036 mol) 20 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (1 mL; 0,007 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL, 0,01 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: $C_{12}H_{11}ClN_2O_2S$

Molekül ağırlığı: 282,746 g/mol

CAS Numarası: 6202-74-0

Verim: % 57,97.

E.d.: 166°C (DSC_{başlangıç}: 162°C; DSC_{bitiş}: 169°C), Lit e.d. 161-162°C (Yan ve ark., 2017)

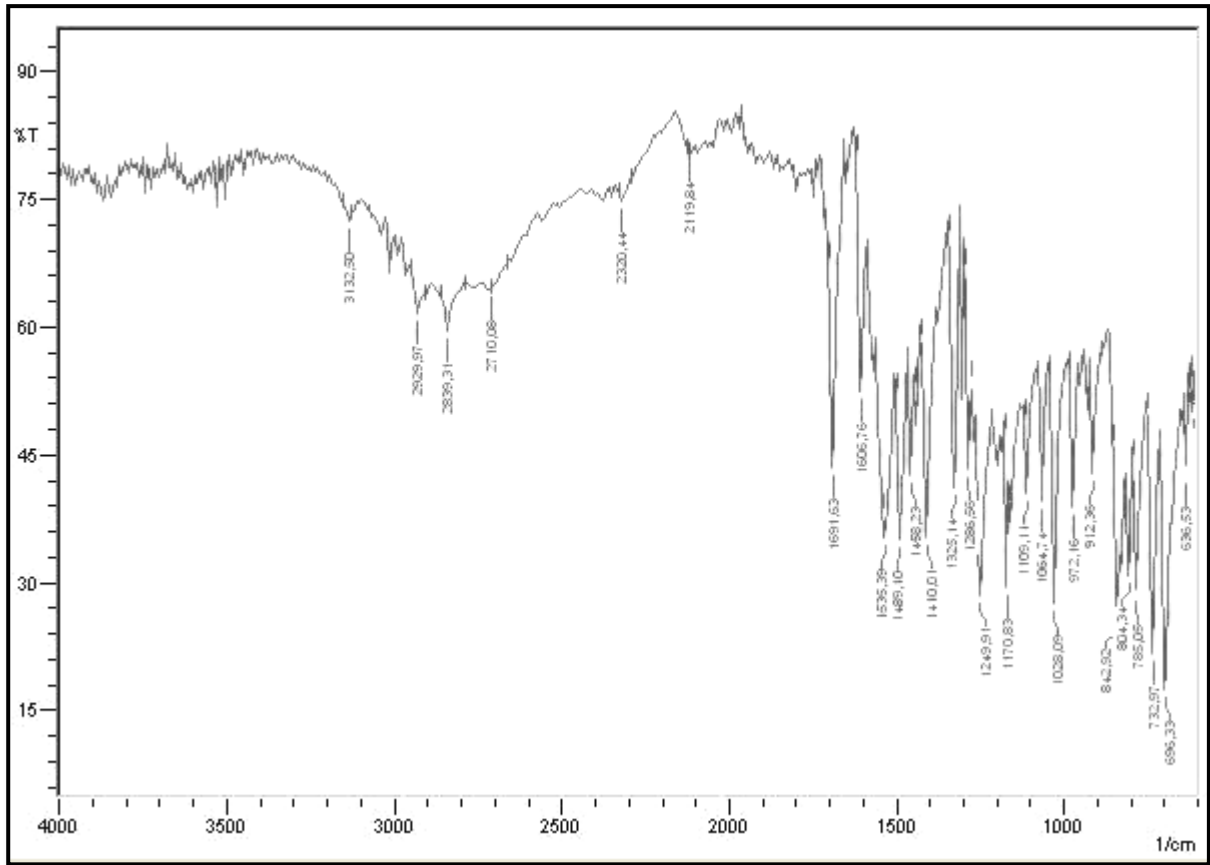
Görünüm: Kirli beyaz renkli kristal madde.

Çözünürlük: Asetonitril, aseton, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

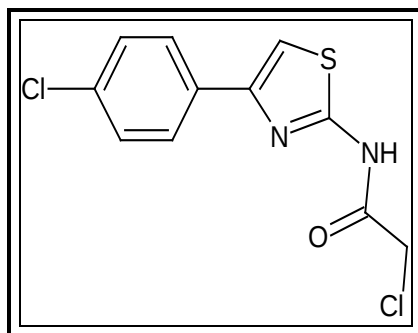
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3132 (N-H g.b.); 2930 ve 2839 (alifatik C-H g.b.); 1692 (C=O g.b., amit); 1535, 1489, 1458 ve 1410 (C=N, C=C g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1250 (C-O-C g.b.); 804 (aromatik C-H e.b.); 696 (C-Cl g.b.).



Şekil 34. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu.

6.1.3.3. 2-Kloro-N-[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2c]



4-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazol-2-amin (1,50 g; 0,007 mol) 20 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (2 mL, 0,014 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL; 0,01 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: $C_{11}H_8Cl_2N_2OS$

Molekül ağırlığı: 287,165 g/mol

CAS Numarası: 6125-31-1

Verim: % 65,95

E.d.: 184°C (DSC_{başlangıç}: 181°C; DSC_{bitiş}: 187°C), Lit E.d. : 195-196°C (Ge ve ark., 2017)

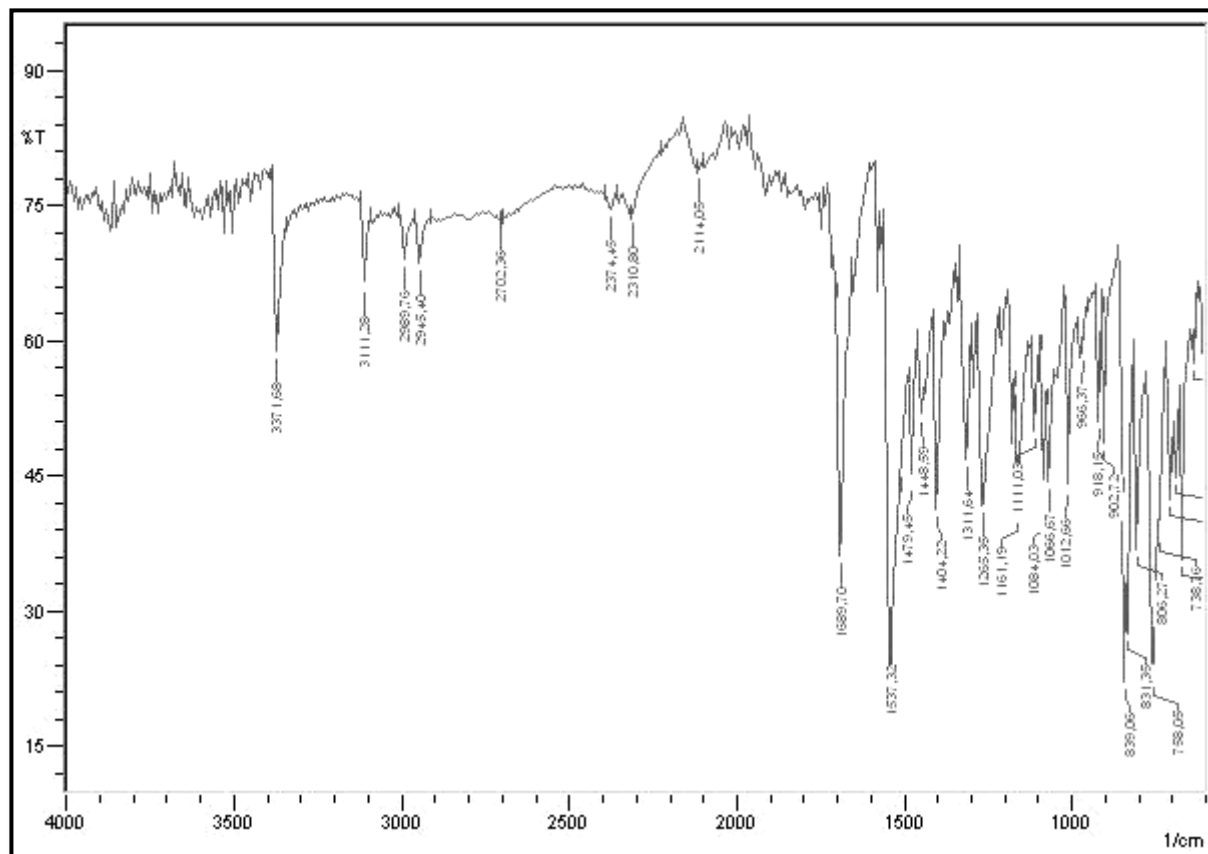
Görünüm: Kahverengi kristal madde.

Çözünürlük: Aseton, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

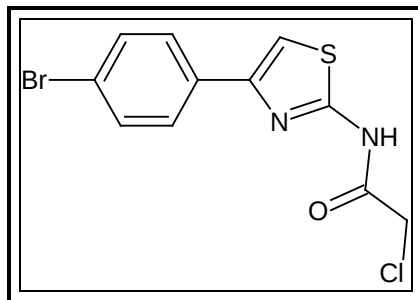
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3372 (N-H g.b.); 3111 (aromatik C-H g.b.); 2990 ve 2945 (alifatik C-H g.b.); 1690 (amit C=O g.b.); 1537, 1479, 1449 ve 1404 (C=N, C=C g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1084 (aromatik C-Cl g.t.); 839, 831, 758 (aromatik C-H e.b).



Şekil 35. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu.

6.1.3.4. 4-Kloro-N-[4-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2d]



4-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazol-2-amin (3,01 g; 0,01 mol) 20 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (3 mL, 0,02 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,2 mL; 0,015 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: C₁₁H₈BrClN₂OS

Molekül ağırlığı: 331,616 g/mol

CAS Numarası: 6125-32-2

Verim : % 50,87.

E.d. : 176°C (min. 174°C; max. 179°C) , Lit e.d. 178-180°C (Alagarsamy ve ark., 2016)

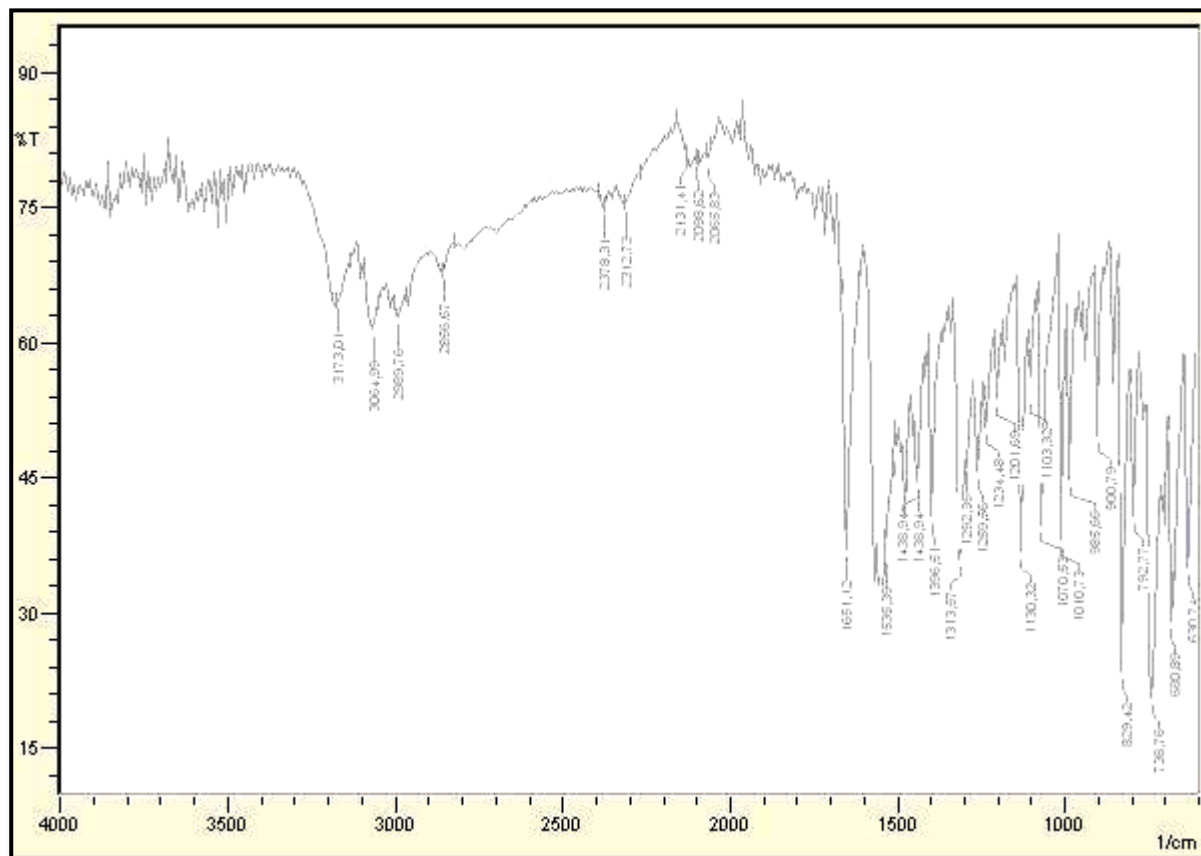
Görünüm : Kahverengi toz madde.

Çözünürlük : Aseton, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

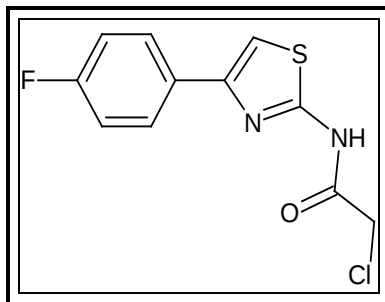
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3173 (N-H g.b.); 3065 (aromatik C-H g.bt.); 2990 ve 2860 (alifatik C-H g.b.); 1651 (amit C=O g.b.); 1535, 1439, 1397 (C=N, C=C g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1071-1011 (aromatik C-Br g.t.); 900, 829, 739 (aromatik C-H e.b); 681 (alifatik C-Cl g.t.).



Şekil 36. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu.

6.1.3.5. 2-Kloro-N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2e]



4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-amin (2,00 g; 0,01 mol) 20 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (3 mL, 0,02 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL; 0,01 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: C₁₁H₈ClFN₂OS

Molekül ağırlığı: 270,710 g/mol

CAS Numarası: 83558-09-2

Verim: % 19,97

E.d.: 143°C (DSC_{başlangıç}: 136°C; DSC_{bitiş}: 146°C). Lit e.d.*135°C (Bhargava ve ark., 1982.

*Literatüre ulaşılamamıştır.)

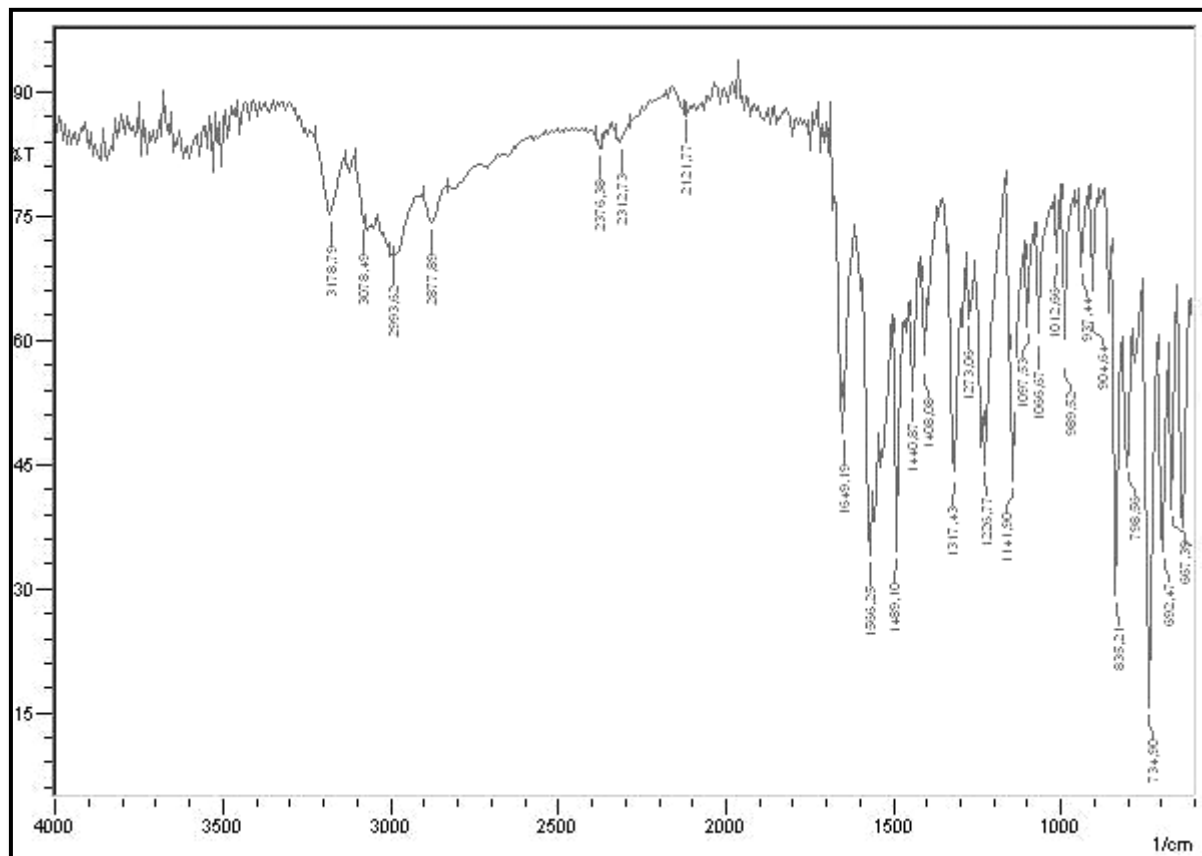
Görünüm: Kahverengi kristal madde.

Çözünürlük: Metanol, aseton, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

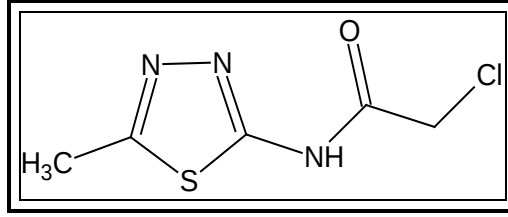
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3179 (N-H g.b.); 3078 (aromatik C-H g.b.); 2994 ve 2878 (alifatik C-H g.b.); 1649 (amit C=O g.b.); 1566, 1489, 1441 ve 1408 (C=N, C=C g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1142 (aromatik C-F g.b.); 835, 735 (aromatik C-H e.b.); 693 (alifatik C-Cl g.b.).



Şekil 37. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu.

6.1.4. 2-Kloro-N-[4-(süstitüe aril/alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler [2f-i]

6.1.4.1. 2-Kloro-N-[(5-metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2f]



5-Metil-1,3-tiyazol-2-amin (0,35 g; 0,03 mol) 20 mL DCM'de çözölür ve üzerine TEA (1 mL, 0,007 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL; 0,01 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Kapalı formöl: C₅H₆ClN₃OS

Molekül ağırlığı: 191,639 g/mol

CAS Numarası: 21521-87-9

Verim: % 16,58

E.d.: 225°C (DSC_{başlangıç}: 217°C; DSC_{bitiş}: 228°C). Lit e.d. 235-236°C (Mishra ve ark., 1990)

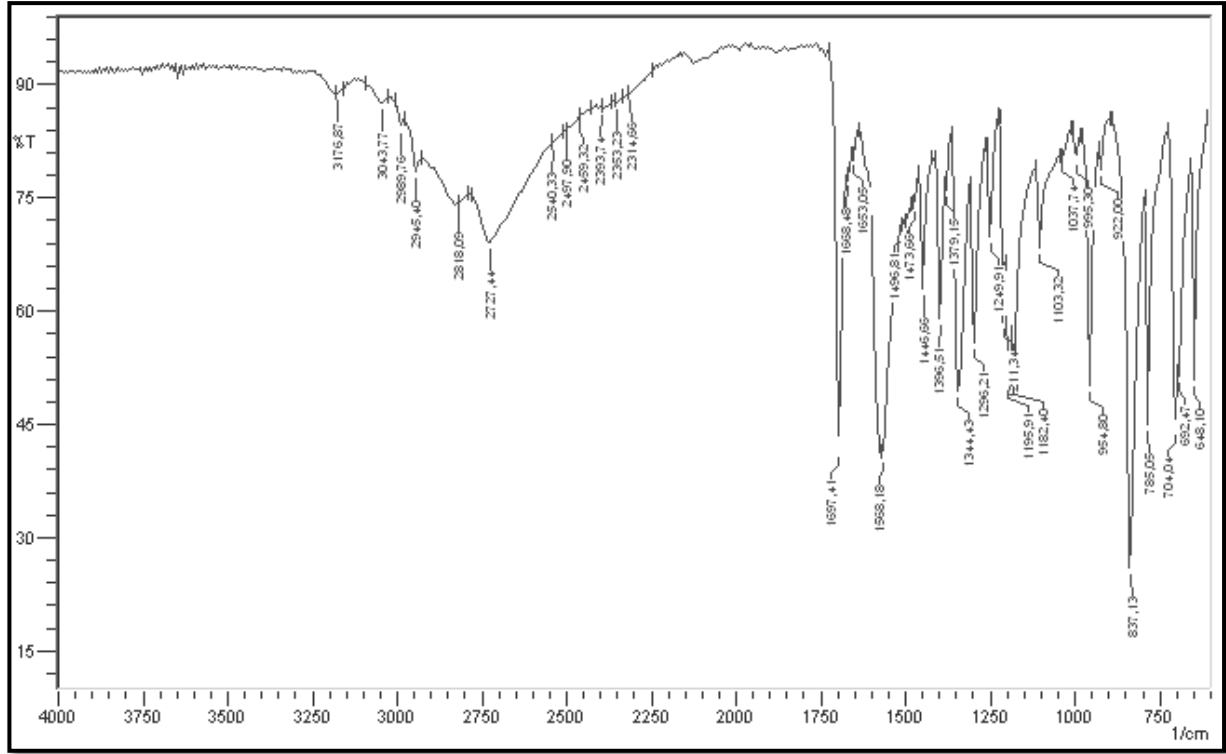
Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: Metanol, asetonitril, aseton, diklorometan, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

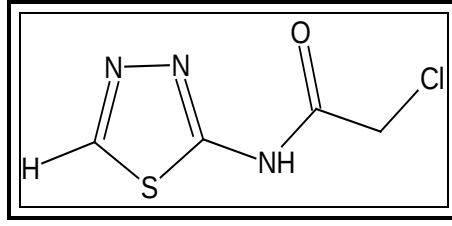
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3177 (N-H g.b.); 2945 ve 2818 (alifatik C-H g.b.); 1697 (C=O g.b., amit); 1568, 1474, 1447 ve 1395 (C=N, C=C g.t., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 693 (C-Cl g.b.).



Şekil 38. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu.

6.1.4.2. 2-Kloro-N-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2g]



1,3,4-Tiyadiazol-2-amin (1,01 g; 0,01 mol) 30 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (3 mL; 0,002 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL; 0,01 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: $C_4H_4ClN_3OS$

Molekül ağırlığı: 177,612 g/mol

CAS Numarası: 4454-63-1

Verim: % 14,56

E.d.: 183°C (DSC_{başlangıç}: 179°C; DSC_{bitiş}: 186°C). Lit e.d.*178-180°C (Kurihara ve ark., 1965; *literatüre ulaşamamıştır.)

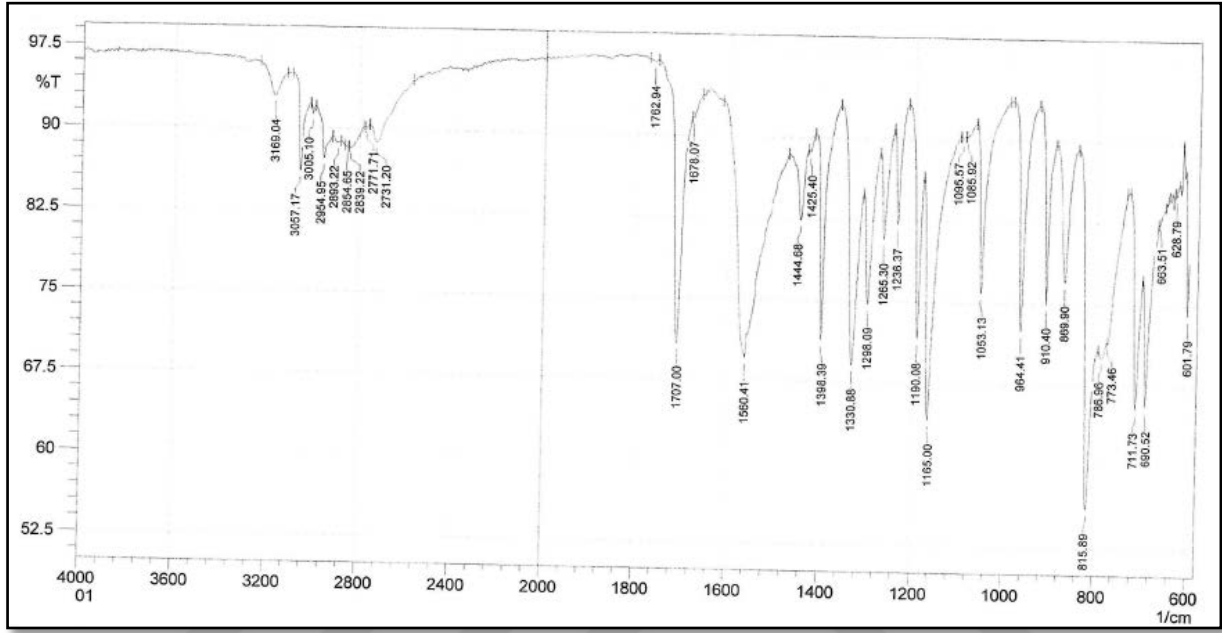
Görünüm: Kahverengi kristal madde.

Çözünürlük: DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

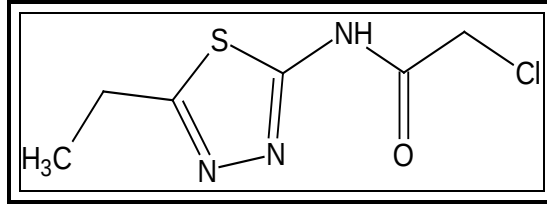
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3169 (N-H g.b.); 3057 (aromatik C-H g.b.); 2955 ve 2839 (alifatik C-H g.b.); 1707 (C=O g.b., amit); 1560, 1445, 1398 ve 1331 (C=N, C=C g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 816 (aromatik C-H e.b.); 691 (C-Cl g.b.)



Şekil 39. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu.

6.1.4.3. 2-Kloro-N-[(5-etil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2h]



5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (1,29 g; 0,01 mol) 20 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (3 mL; 0,02 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL, 0,01 mol) eklenir.

5.2.3.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Kapalı formül: $C_6H_8ClN_3OS$

Molekül ağırlığı: 205,665 g/mol

CAS Numarası: 21521-90-4

Verim: % 70,17

E.d.: 222°C (DSC_{başlangıç}: 219°C; DSC_{bitiş}: 224°C). Lit e.d. 224-226°C (Mishra ve ark., 1990).

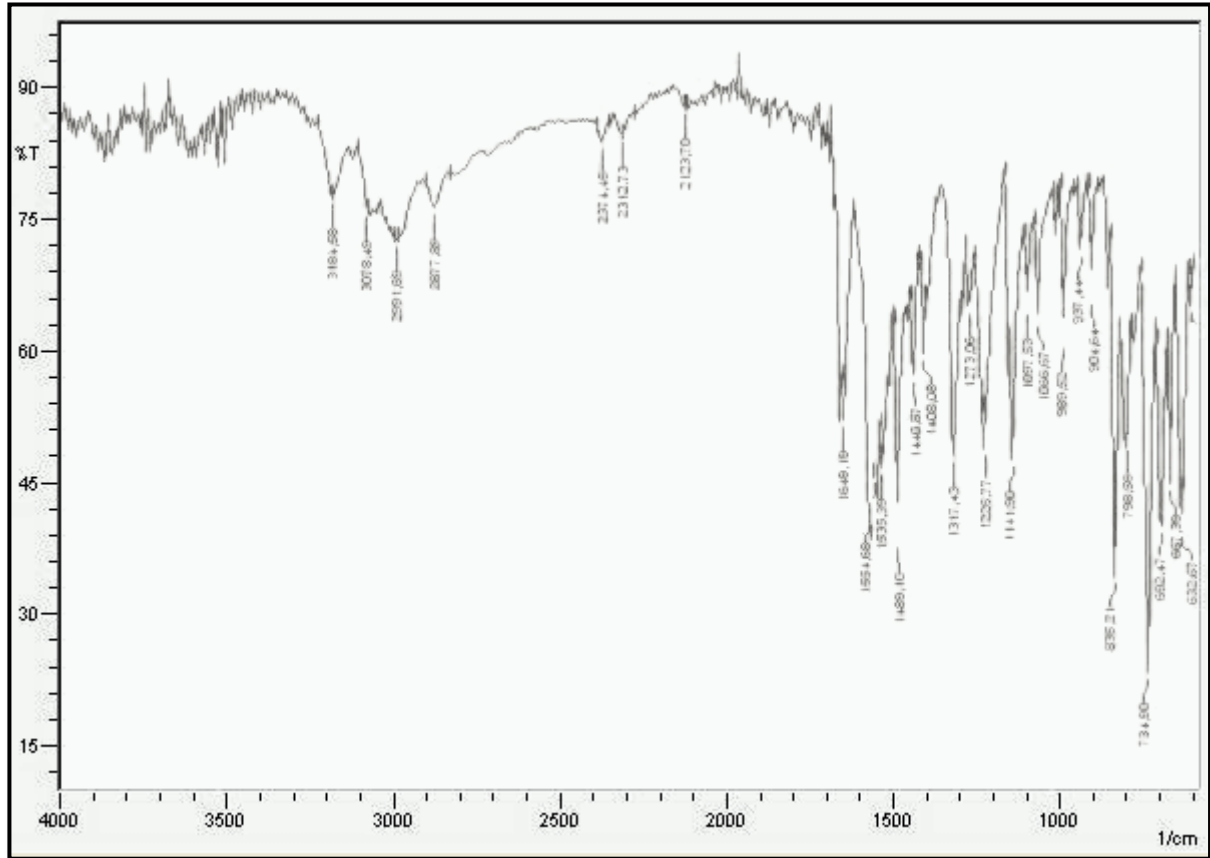
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: Asetonitril, aseton, diklorometan, kloroform, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

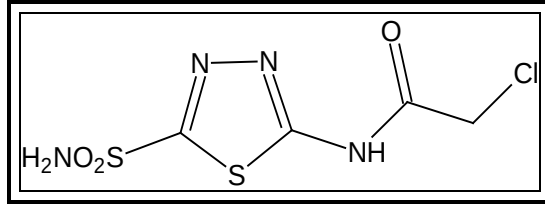
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3185 (N-H g.b.); 3078 (aromatik C-H g.b.); 2992 ve 2878 (alifatik C-H g.b.); 1649 (amit C=O g.b.); 1554, 1489, 1441 ve 1408 (C=N, C=C g.B., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 836 (aromatik C-H e.b.); 693 (alifatik C-Cl g.b.) .



Şekil 40. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu.

6.1.4.4. 2-Kloro-N-[(4-sülfamoil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [21]



5-Sülfomoil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3,21 gr; 0,02 mol) 30 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (4 mL, 0,028 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (6 mL, 0,04 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden kristallendirilir.

Kapalı formül: $C_4H_5ClN_4O_3S_2$

Molekül ağırlığı: 256,690 g/mol

CAS Numarası: 14949-02-1

Verim: % 71,59

E.d.: 219°C (DSC_{başlangıç}: 210°C; DSC_{bitiş}: 223°C). Lit e.d. 246-248°C (Supuran ve ark., 1997)

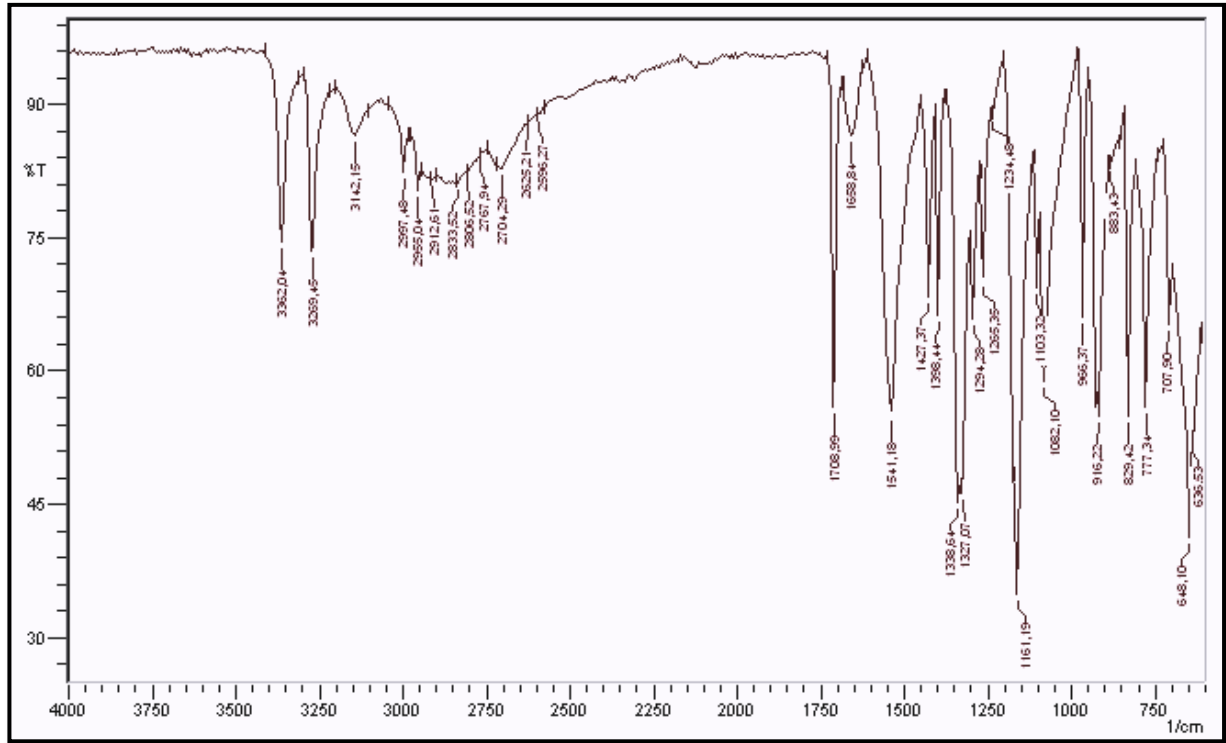
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: Aseton, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

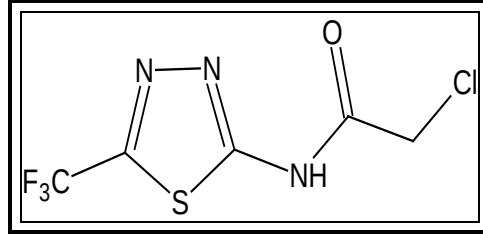
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3362 ve 3269 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubu N-H g.b.); 3142 (N-H g.b.); 2997 ve 2834 (alifatik C-H g.b.); 1709 (amit C=O g.b.); 1541, 1427, 1398 (C=N, C=C g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1339 ve 1161 (S=O asim. ve sim. g.b.); 648 (alifatik C-Cl g.t.); 637 ($=\text{C-S-C}=\text{e.b.}$).



Şekil 41. Bileşik 2r'ya ait IR spektrumu.

6.1.4.5. 2-Kloro-N-[(4-trifluorometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2i]



5-(Trifluorometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (1,72 g; 0,01 mol) 20 mL DCM'de çözülür ve üzerine TEA (3 mL; 0,02 mol) eklenir. Ortama yavaş yavaş α -kloroasetil klorür (1,5 mL; 0,01 mol) eklenir. 5.2.3.'de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Kapalı formül: C₅H₃ClF₃N₃OS

Molekül ağırlığı: 245,610 g/mol

CAS Numarası: 42458-71-9

Verim: % 92,40

E.d.: 148°C (DSC_{başlangıç}: 144°C; DSC_{bitiş}: 151°C). Lit e.d.* 139-143°C (Erime derecesi Key Organics Chemistry üreticisinin ticari ürününden alınmış olup, literatüre ulaşılamamıştır.)

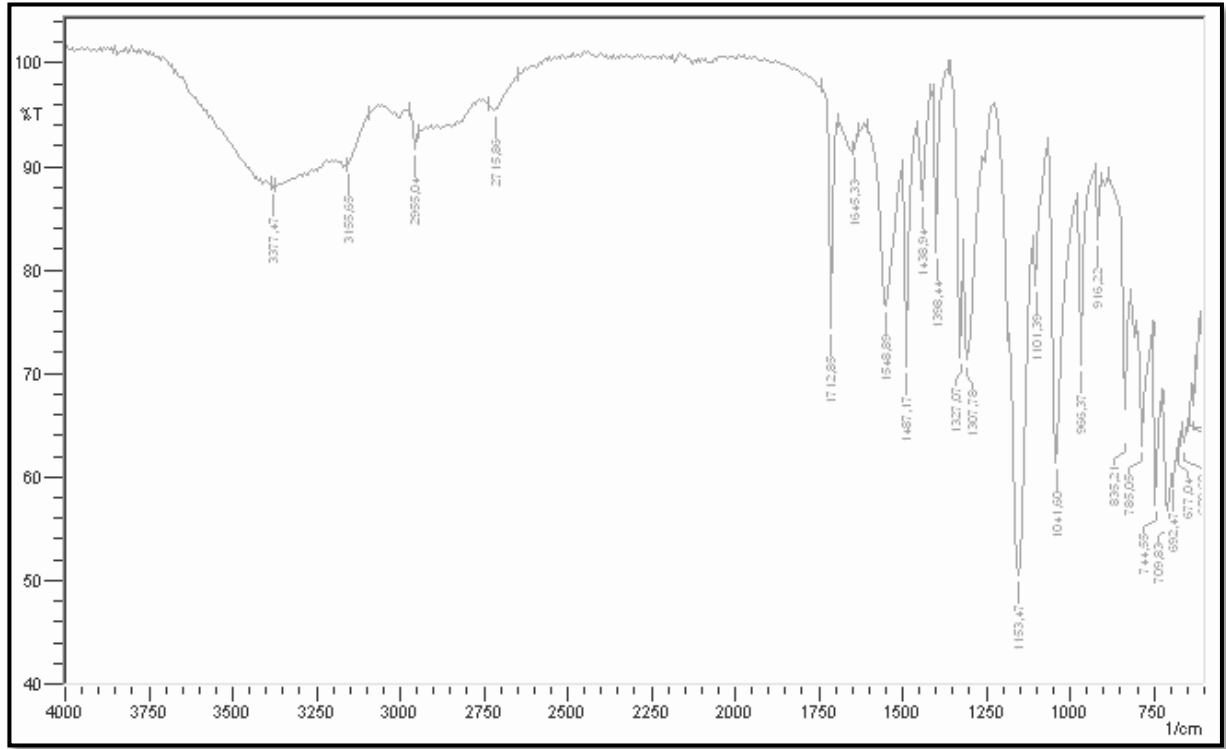
Görünüm: Kahverengi toz madde.

Çözünürlük: Metanol, asetonitril, aseton, diklorometan, kloroform, DMSO ve DMF'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

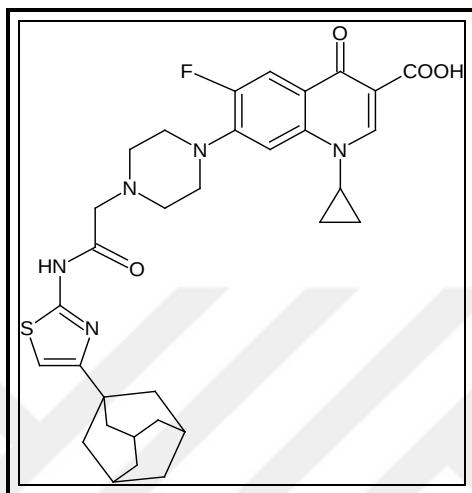
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3377 (N-H g.b.); 3156 (aromatik C-H g.b.); 2955 (alifatik C-H g.b.); 1713 (amit C=O g.b.); 1549, 1487, 1439 ve 1398 (C=N, C=C g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1153 (C-F g.b.); 693 (alifatik C-Cl g.b.) .



Şekil 42. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu.

6.1.5. 7-[4-(2-{[4-(Sübstitüefenil/sikloheksil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil) piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [3a-e]

6.1.5.1. 7-[4-(2-{[4-Adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3a]



2-Kloro-N-[5-(4-adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [**2a**] (0,2579g; $8,29 \cdot 10^{-4}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,25 g; $7,545 \cdot 10^{-4}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,1372 g; 0,0016 mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	62,52	6,07	11,39	5,22
Bulunan	62,75	6,57	11,46	5,13

Verim: % 65,02.

E.d.: 300°C ($\text{DSC}_{\text{başlangıç}}$: 294°C ; $\text{DSC}_{\text{bitiş}}$: 302°C).

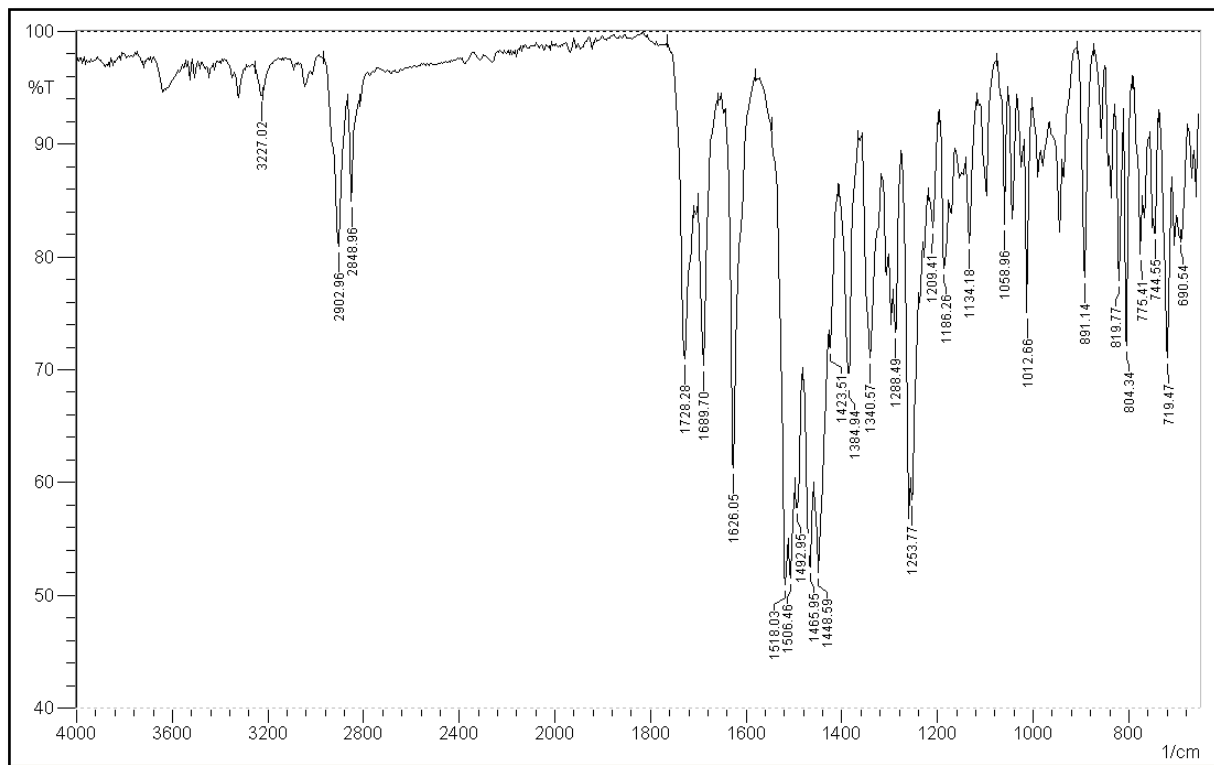
Görünüm: Beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

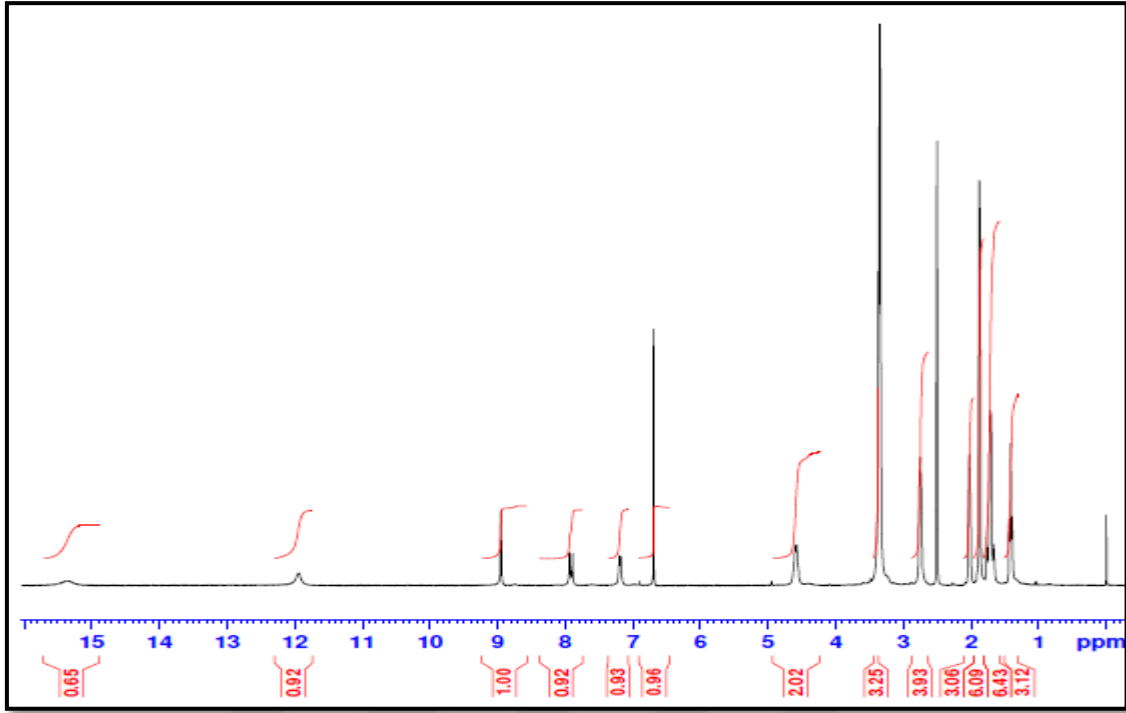
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3227 (N-H g.b.); 2903 ve 2849 (alifatik C-H g.b.), 1728 (C=O g.b., k.asit); 1690 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1518, 1506 (C=N g.b., N-H e.b.); 1466, 1449 (alifatik C-H e.b.); 1254 (C-O g.b.); 1186 (C-F g.b.); 1013 (siklopropil C-H e.b.); 891, 820, 804, 720 (aromatik C-H e.b.)



Şekil 43. Bileşik 3a'ya ait IR spektrumu.

^1H -NMR Spektrumu:

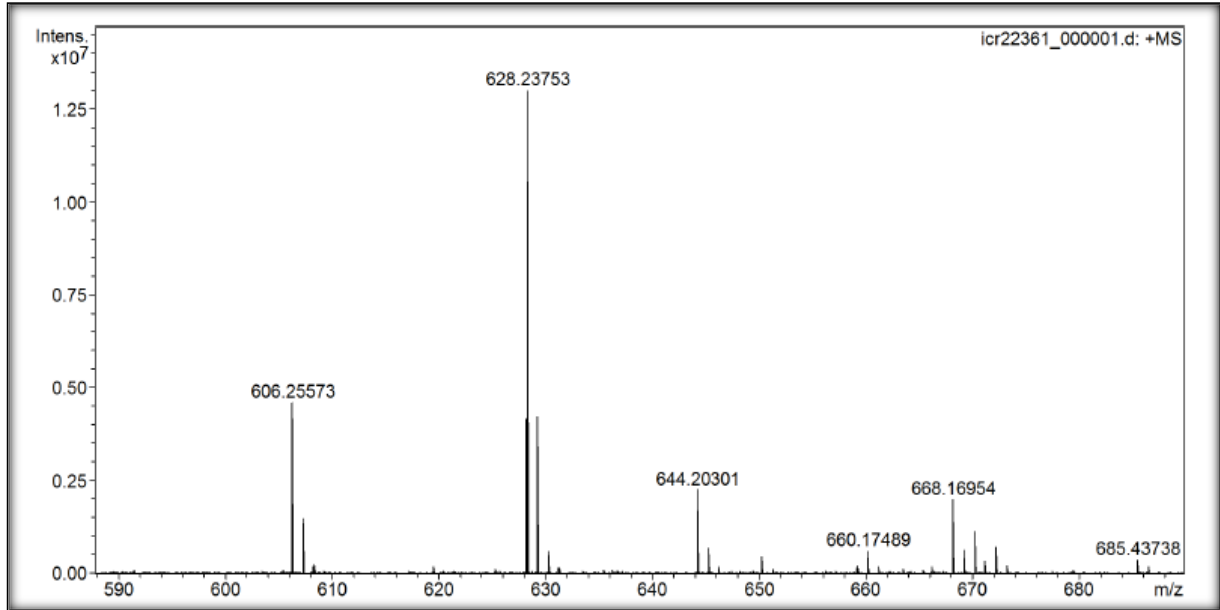
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,18- 1,19 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 1,31-1,33 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 1,72 ppm (m, 6H, adamantil- CH_2 -); 1,88 ppm (m, 6H, adamantil- CH_2 -); 2,02 ppm (ys, 3H, adamantil- CH); 2,49-2,52 ppm (m, $-\text{COCH}_2$, *DMSO sinyali ile); 2,77 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,35 ppm (ys, 4H, piperazin- H_2, H_6 , *DMSO. H_2O sinyali ile); 3,80-3,85 ppm (m, 1H, siklopropil- CH); 6,70 ppm (s, 1H, tiyazol- CH -); 7,58 ppm (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H, Ar- H_8); 7,90 ppm (d, $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H, Ar- H_5); 8,66 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 11,96 ppm (s, 1H, - NHCO -); 15,20 ppm (s, 1H, - COOH).



Şekil 44. Bileşik 3a'ya ait ^1H -NMR spektrumu.

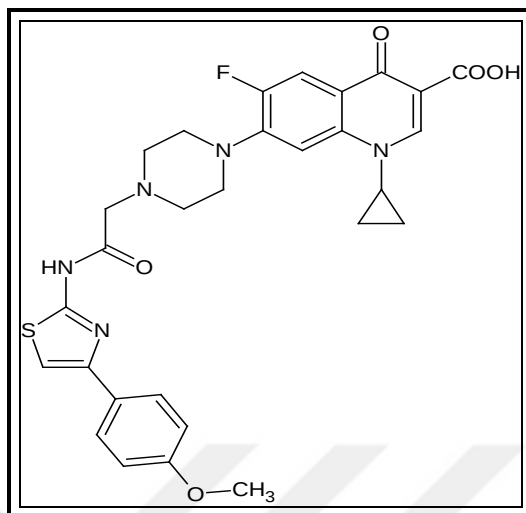
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 644,2104/644,2030 $[\text{M}+\text{K}]^+$, ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FKN}_5\text{O}_4\text{S}$); 628,2364/628,2375 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (temel pik, $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{NaO}_4\text{S}$); 606,2545/606,2557 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 45. Bileşik 3a'ya ait kütle spektrumu.

6.1.5.2. 7-[4-(2-{[4-(4-Metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3b]



2-Kloro-N-[4-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [**2b**] (0,1391g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,1622 g, 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,0831 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₉H₂₈FN₅O₅S. 3/2 H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	57,61	5,17	11,58	5,30
Bulunan	57,58	4,65	11,33	4,89

Verim: % 21,64.

E.d.: 283°C (DSC_{başlangıç}: 267°C; DSC_{bitiş}: 289°C).

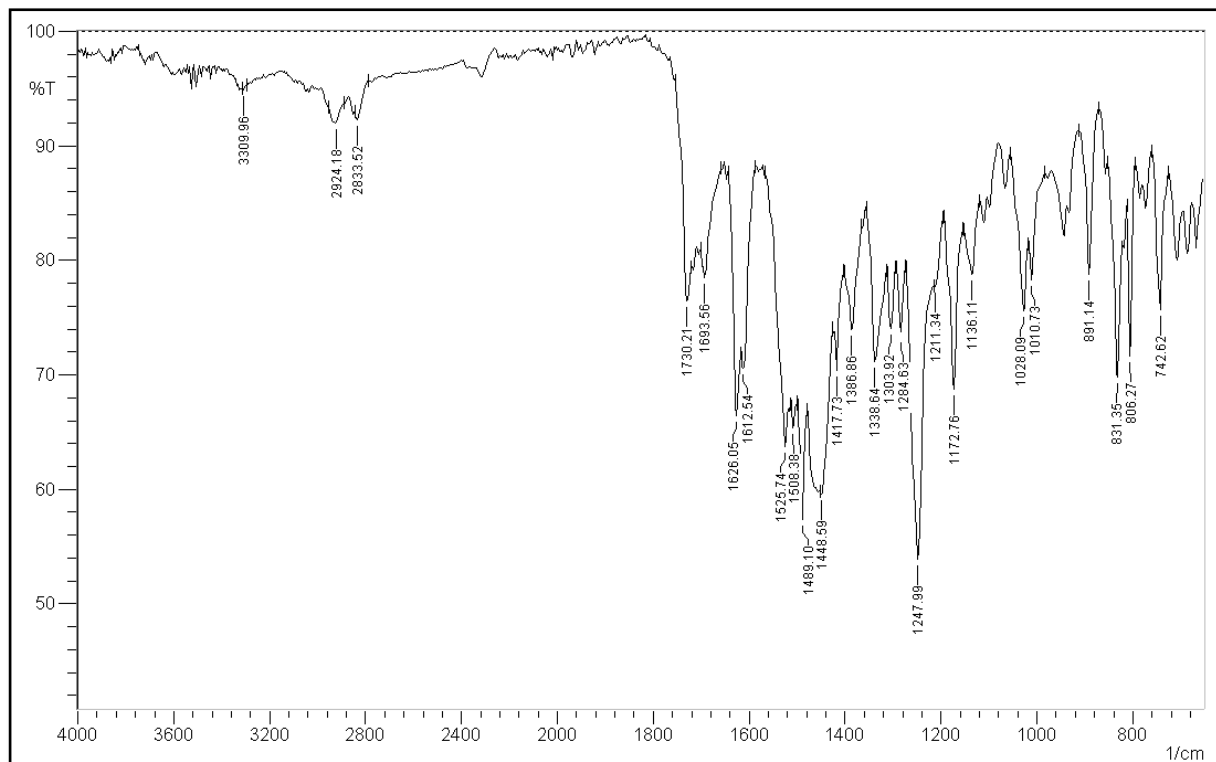
Görünüm: Kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

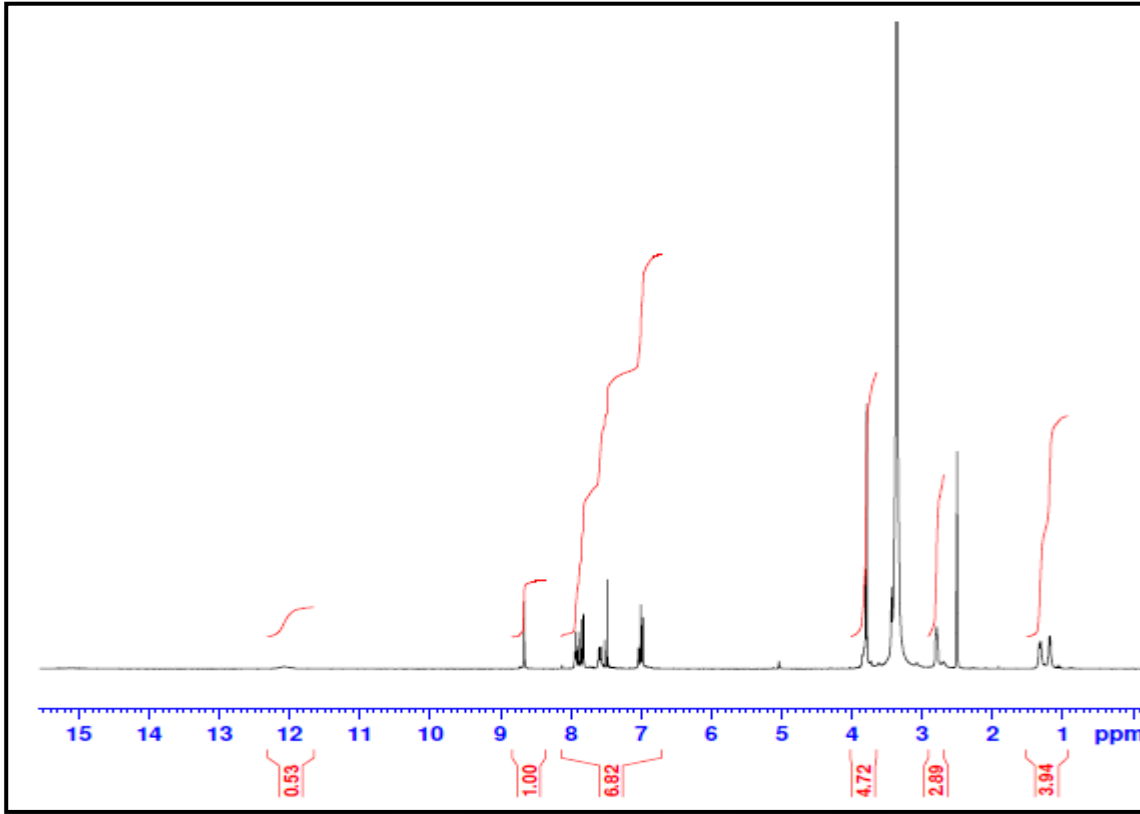
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3310 (O-H ve N-H g.b.); 2924 ve 2834 (alifatik C-H g.b.); 1730 (C=O g.b., k.asit); 1694 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1526, 1508, 1489, 1449 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1248 (C-O g.b.); 1173 (C-F g.b.); 891, 831, 806, 743 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 46. Bileşik 3b'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

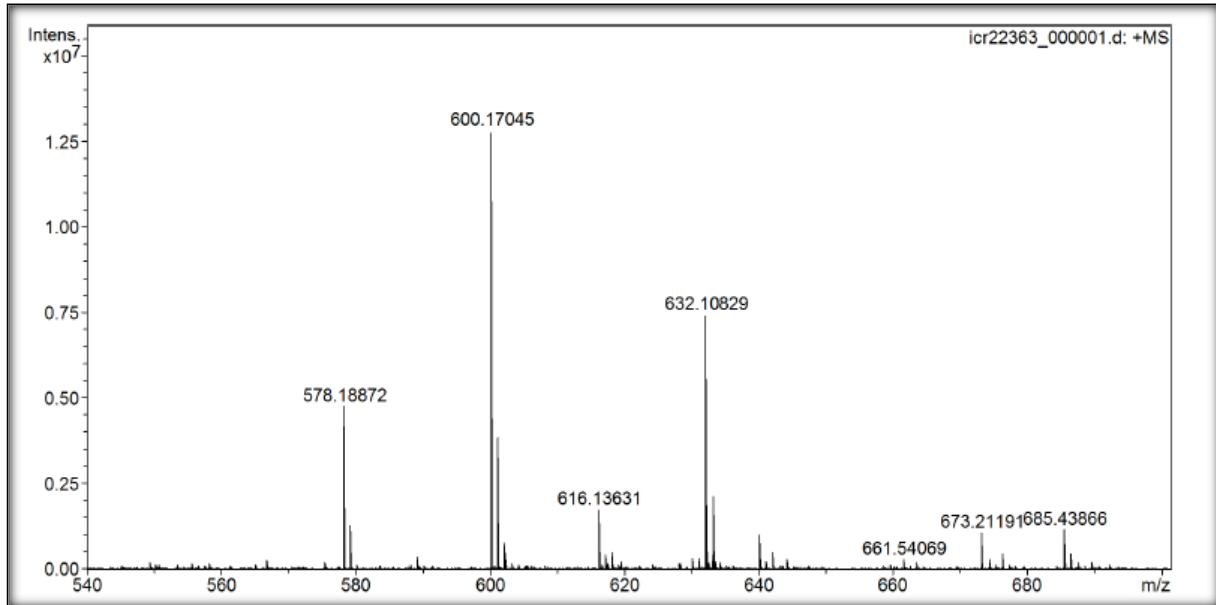
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,18 (m, 2H, siklopropil-CH₂-); 1,32-1,33 ppm (m, 2H, -siklopropil-CH₂-); 2,49-2,52 ppm (m, -COCH₂-*DMSO sinyali ile); 2,79 ppm (ys, 3H, -OCH₃); 3,36 – 3,44 ppm (m, piperazin-CH₃,H₅*DMSO.H₂O sinyali ile); 3,79 ppm (m, 4H, piperazin-CH₂,H₆); 3,81 ppm (s, 1H siklopropil-CH*DMSO.H₂O sinyali içinde); 6,97-7,04 ppm (m, 2H, Ar-H₃',H₅'); 7,48 ppm (s, 1H, tiyazol-CH); 7,58 ppm (d, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar-H₈); 7,82 -7,94 ppm (m, 3H, Ar-H₂',H₆',H₅); 8,66 ppm (s,1H, Ar-H₂); 12,08 ppm (s, 1H, -NHCO-).



Şekil 47. Bileşik 3b'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

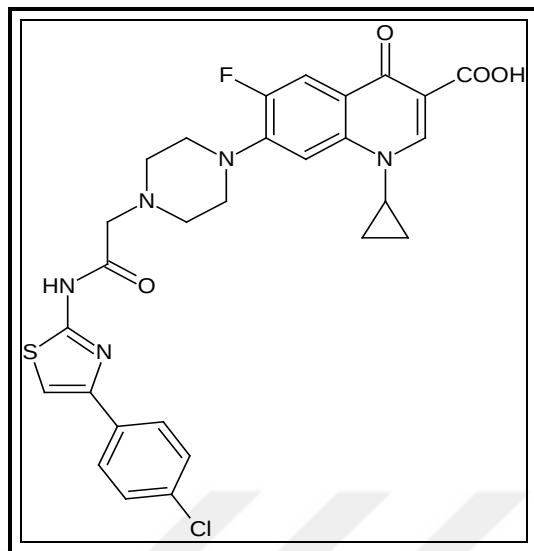
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 616,1427/616,1363 $[\text{M}+\text{K}]^+$, ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FKN}_5\text{O}_5\text{S}$); 600,1687/600,1705 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (temel pik, $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{NaO}_5\text{S}$); 578,1868/578,1887 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$).



Şekil 48. Bileşik 3b'ye ait kütle spektrumu.

6.1.5.3. 7-[4-(2-{[4-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3c]



2-Kloro-N-[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2c] (0,1450g; 0,0005 mol) DMF'de çözülür. Üzerine yine DMF'de çözülmüş siprofloksazin (0,1656 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,0826 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C'yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.'de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₈H₂₅ClFN₅O₄S. ½ H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	56,90	4,43	11,85	5,43
Bulunan	56,89	4,21	11,76	5,04

Verim: % 50,65.

E.d.: 293°C (min. 287°C; max. 297°C).

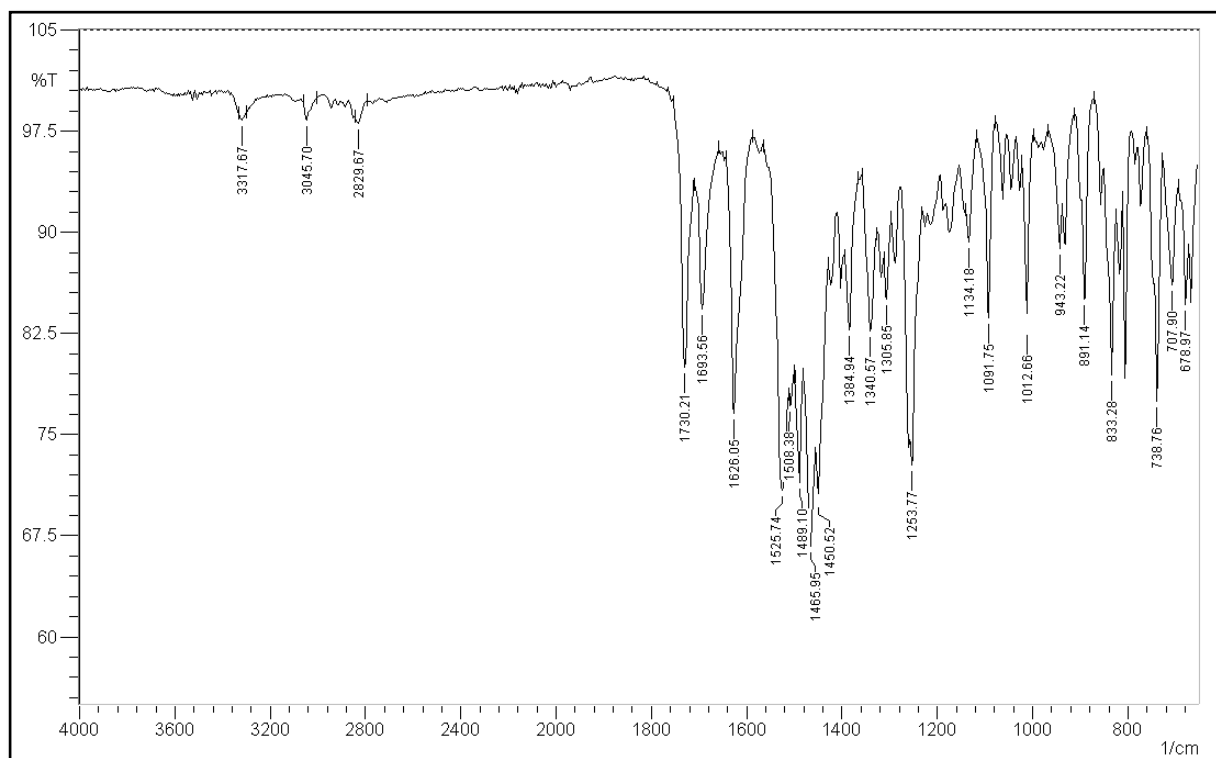
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO'da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

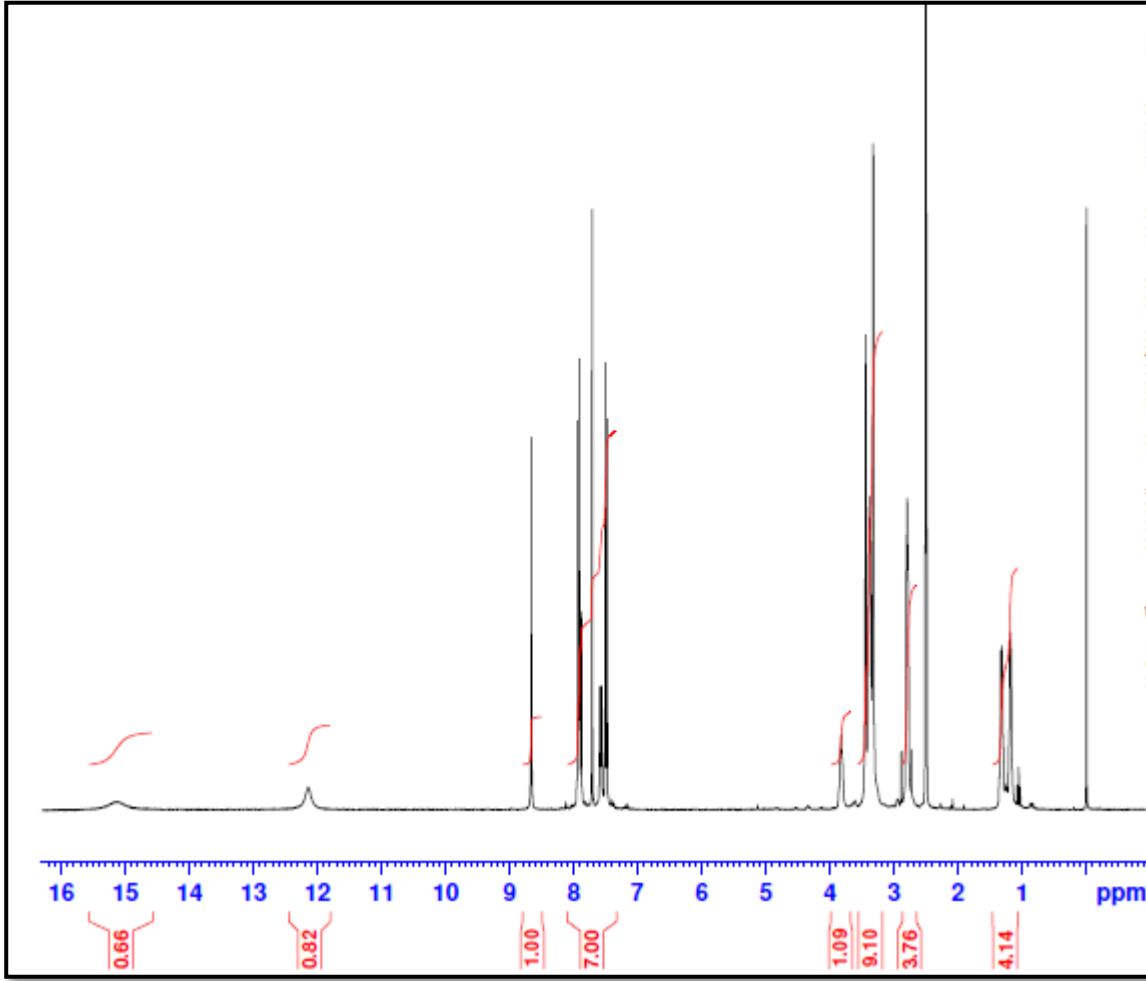
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3318 (O-H ve N-H g.b.); 3046 (Ar C-H g.b.); 2830 (Alifatik C-H g.b.); 1730 (C=O g.b., k.asit); 1694 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1526, 1489, 1466, 1451 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1254 (C-O g.b.); 1092 (C-F g.b.); 1013 (siklopropil C-H e.b.); 891, 833, 739 (aromatik C-H e.b.), 679 (C-Cl g.b.).



Şekil 49. Bileşik 3c'ye ait IR spektrumu.

^1H -NMR Spektrumu:

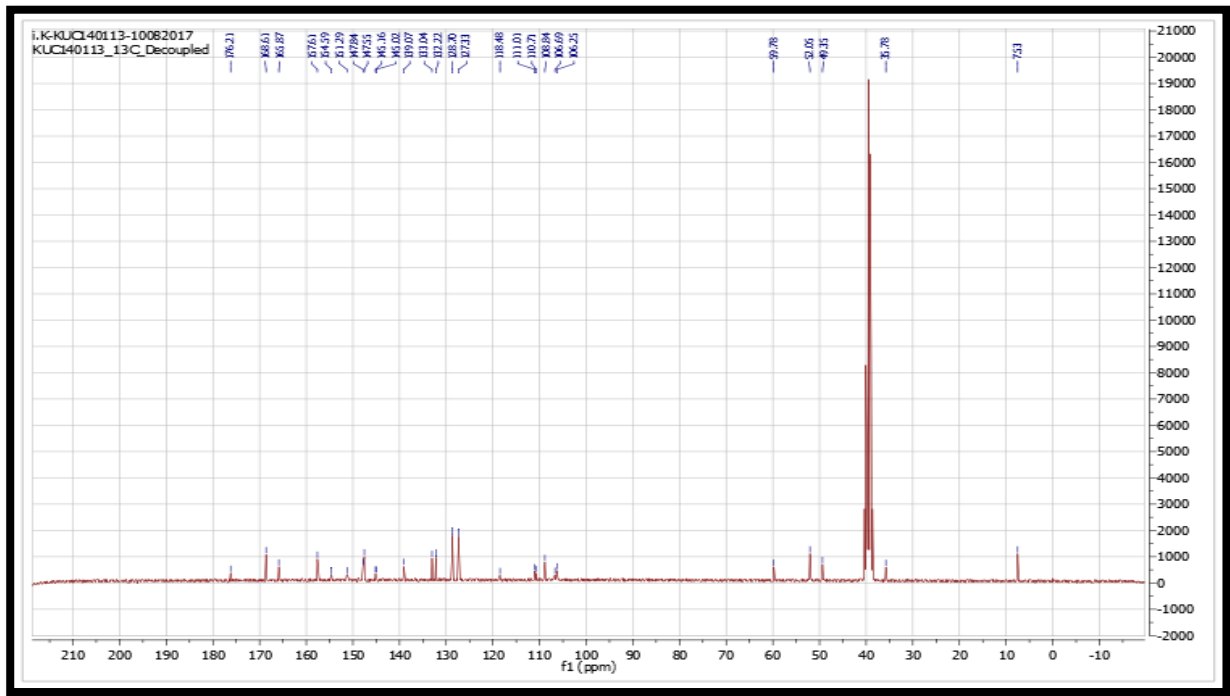
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,19 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 1,32- 1,36 ppm (m, 2H, -siklopropil- CH_2 -); 2,49-2,52 ppm (m, 2H, $-\text{COCH}_2$, *DMSO sinyali ile); 2,80 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,39 ppm (ys, 4H, piperazin- H_2, H_6 , *DMSO. H_2O sinyali ile); 3,83 ppm (s, 1H, siklopropopil- CH -); 7,49 ppm (d, $J=8,7$ Hz, 2H, Ar- H_3', H_5' -); 7,58 ppm (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,72 ppm (s, 1H, tiyazol- CH -); 7,88–7,93 ppm (m, 3H, Ar- $\text{H}_2', \text{H}_6', \text{H}_5$); 8,66 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 12,15 ppm (s, 1H, $-\text{NHCO}-$); 15,14 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 50. Bileşik 3c'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

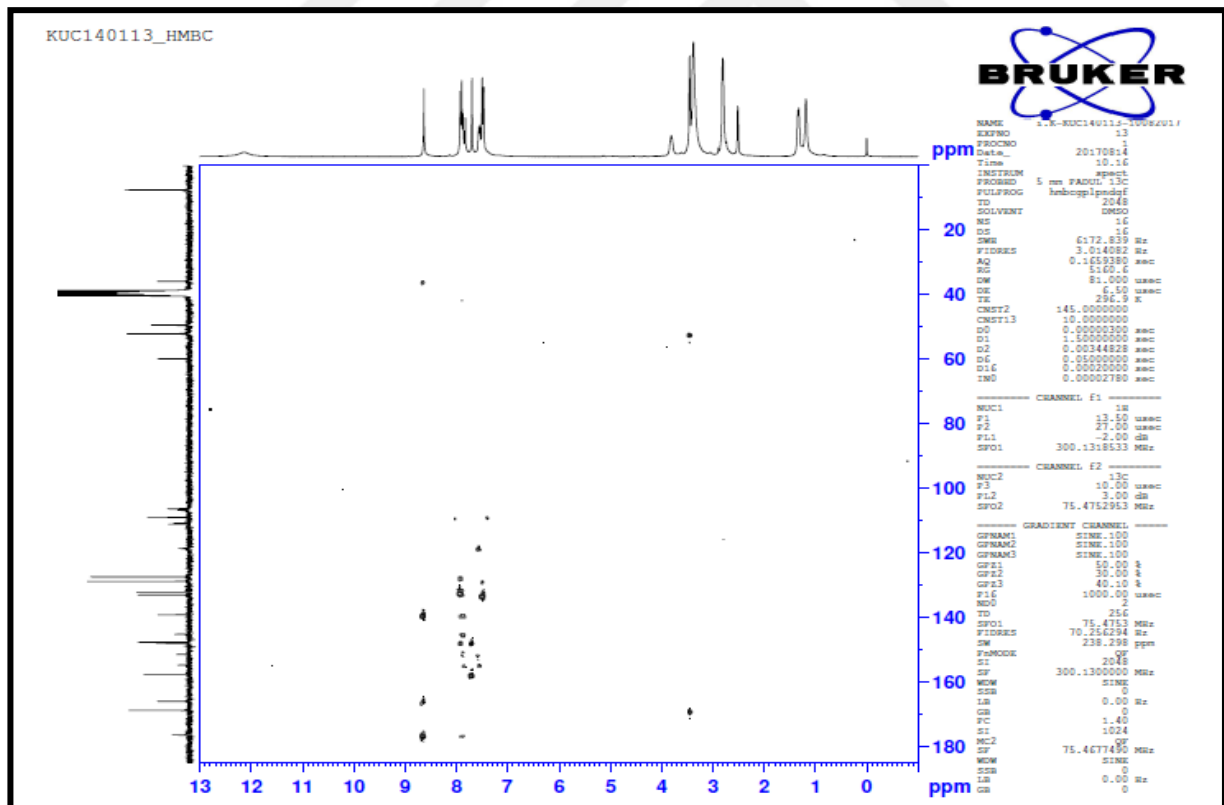
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,53 (-N-CH(CH₂)₂); 35,78 (-N-CH(CH₂)₂); 49,35 (piperazin halkasına ait C₃ ve C₅); 52,05 (piperazin halkasına ait C₂ ve C₆); 59,78 (1,3-tiyazol-NH-CO-CH₂-), 106,25 (kinolon halkasına ait C₈); 106,69 (kinolon halkasına ait C₃); 108,84 (tiyazol halkasına ait C₅); 110,86 (d, $J = 22,5$ Hz, kinolon halkasına ait C₅); 118,48 (4-piridon artığına ait C₅); 127,33, 128,70, 132,22, 133,04 (fenil halkasına ait C); 139,07 (4-piridon artığına ait C₆); 145,02 (kinolon halkasına ait C₇); 145,16 (kinolon halkasına ait C₂); 147,55 (tiyazol halkasına ait C₄); 152,94 (d, $J = 247,5$ Hz, kinolon halkasına ait C₆); 157,61 (tiyazol halkasına ait C₂); 165,87 (-COOH); 168,61 (amide ait C=O); 176,21 (kinolon halkasına ait C₄=O).



Şekil 51. Bileşik 3c'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.

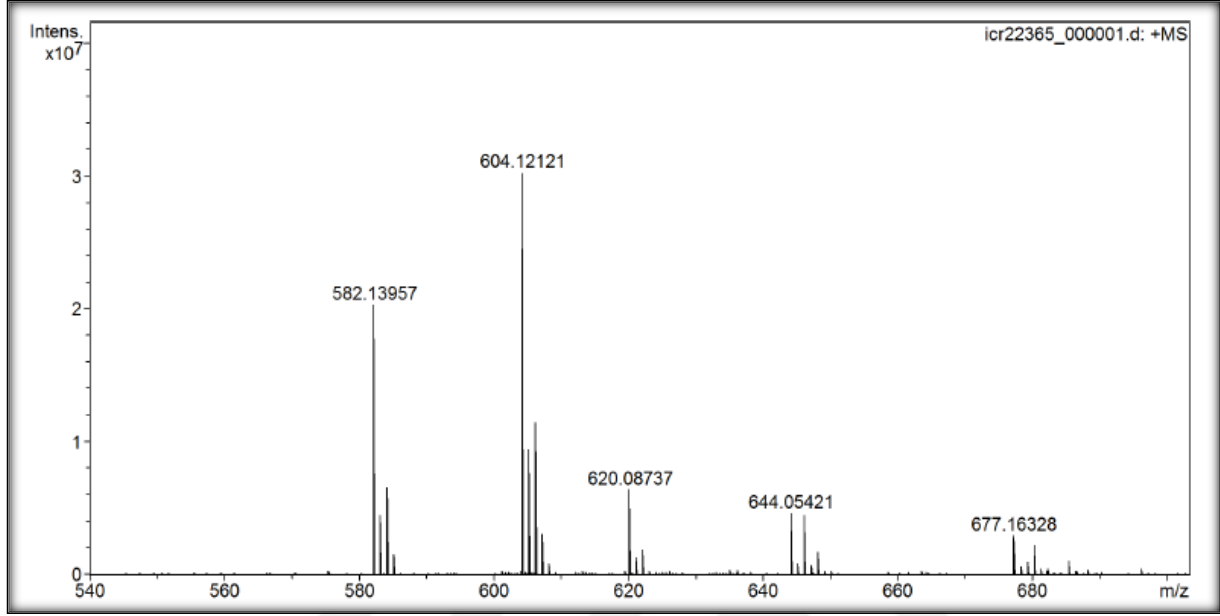
HMBC Spektrumu: (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: Tartışma bölümünde yorumlanmıştır.



Şekil 52. Bileşik 3c'ye ait HMBC spektrumu.

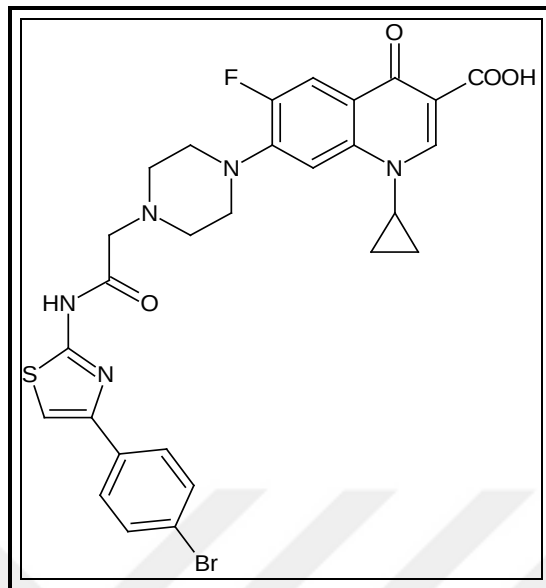
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI⁺), m/z (hesaplanan/bulunan): 620,0931/620,0874 [M+K]⁺, (C₂₈H₂₅ClFKN₅O₄S); 604,1192/604,1212 [M+Na]⁺, (temel pik, C₂₈H₂₅ClFN₅NaO₄S); 582,1373/582,1396 [M+H]⁺, (C₂₈H₂₆ClFN₅O₄S).



Şekil 53. Bileşik 3c'ye ait kütle spektrumu.

6.1.5.4. 7-[4-(2-{[4-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3d]



2-Kloro-N-[4-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [**2d**] (0,16g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,16 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,082 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₈H₂₅BrFN₅O₄S.3/2H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	51,46	4,32	10,72	4,91
Bulunan	51,13	3,80	10,64	6,14

Verim: % 28,74.

E.d.: 282°C (DSC_{başlangıç}: 277°C; DSC_{bitiş}: 296°C).

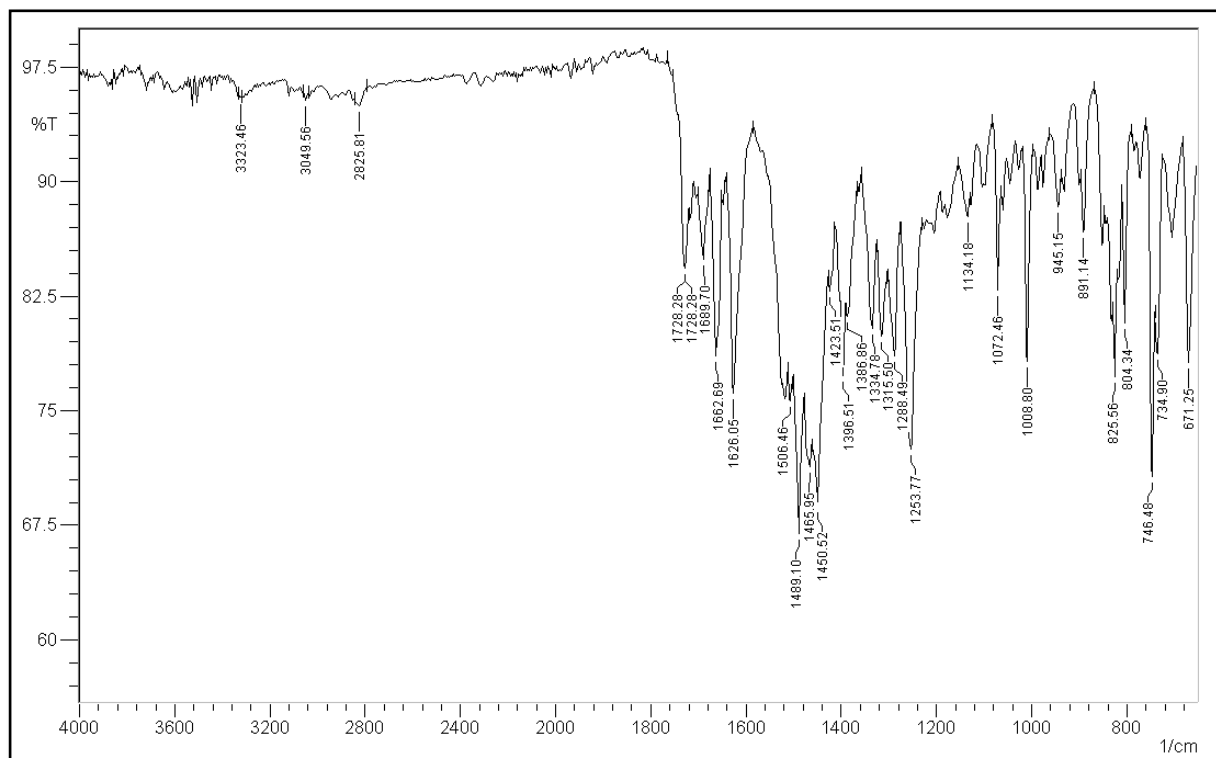
Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

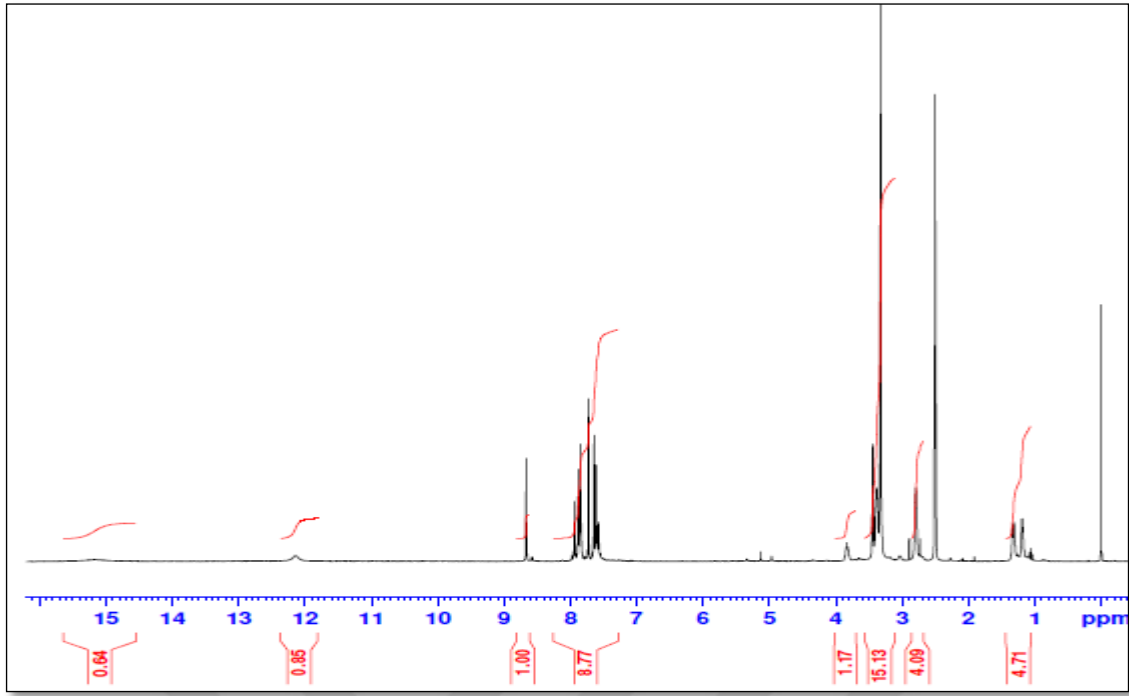
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3323 (O-H ve N-H g.b.); 3050 (Ar C-H g.b.); 2826 (alifatik C-H. g.b.); 1728 (C=O g.b., k.asit); 1663 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1506, 1489, 1466, 1451 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1254 (C-O g.b.); 1134 (C-F g.b.); 1072 (C-Br g.b.); 1009 (siklopropil C-H e.b.); 891, 826, 804, 747 (aromatik C-H e.b.)



Şekil 54. Bileşik 3d'ye ait IR spektrumu.

^1H -NMR Spektrumu:

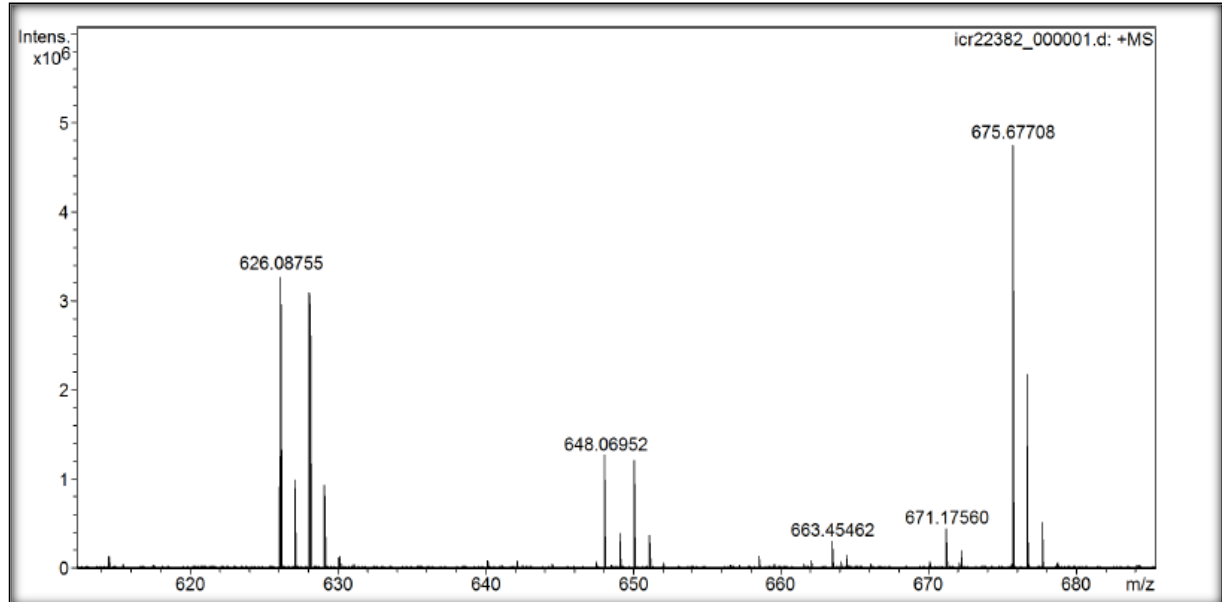
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,19- 1,21 (m, 2H, siklopropil- CH_2); 1,29- 1,33 ppm (m, 2H, $J=6,0$ Hz,- siklopropil- CH_2 -); 2,49-2,52 ppm (m, $-\text{COCH}_2$,*DMSO sinyali ile); 2,80 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,33 ppm (s, piperazin- H_2, H_6 *DMSO. H_2O ile); 3,84 ppm (s, 1H, siklopropopil-CH); 7,57-7,65 ppm (m, 3H, Ar- $\text{H}_3', \text{H}_5', \text{H}_8$); 7,73 ppm (s, 1H, tiyazol-CH-); 7,84-7,94 ppm (m, 3H, Ar- $\text{H}_2', \text{H}_6', \text{H}_5$); 8,67 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 12,14 ppm (s, 1H, $-\text{NHCO}$); 15,65 ppm (ys, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 55. Bileşik 3d'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

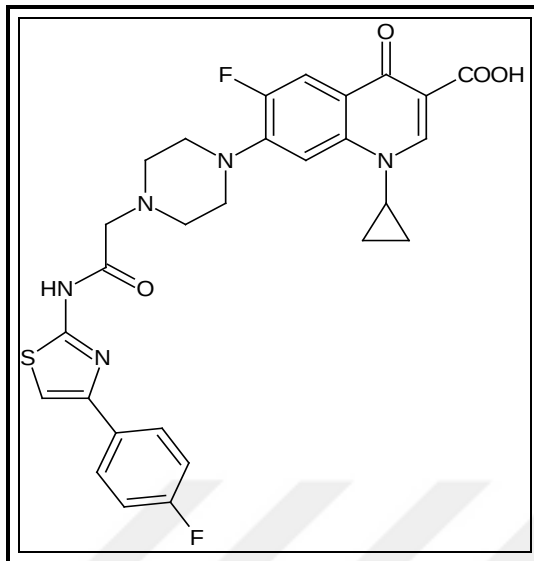
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 664,0426/663,4546 $[\text{M}+\text{K}]^+$, ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrFKN}_5\text{O}_4\text{S}$); 648,0687/648,0695 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrFN}_5\text{NaO}_4\text{S}$); 626,0867/626,0876 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrFN}_5\text{O}_4\text{S}$), 628,0867/628,08554 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrFN}_5\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 56. Bileşik 3d'ye ait kütle spektrumu.

6.1.5.5. 7-[4-(2-{[4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3e]



2-Kloro-N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2e] (0,14g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,16 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,08 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	58,53	4,56	12,19	5,58
Bulunan	58,80	4,55	11,82	5,97

Verim: % 19,77.

E.d.: 297°C ($\text{DSC}_{\text{başlangıç}}$: 282°C ; $\text{DSC}_{\text{bitiş}}$: 311°C).

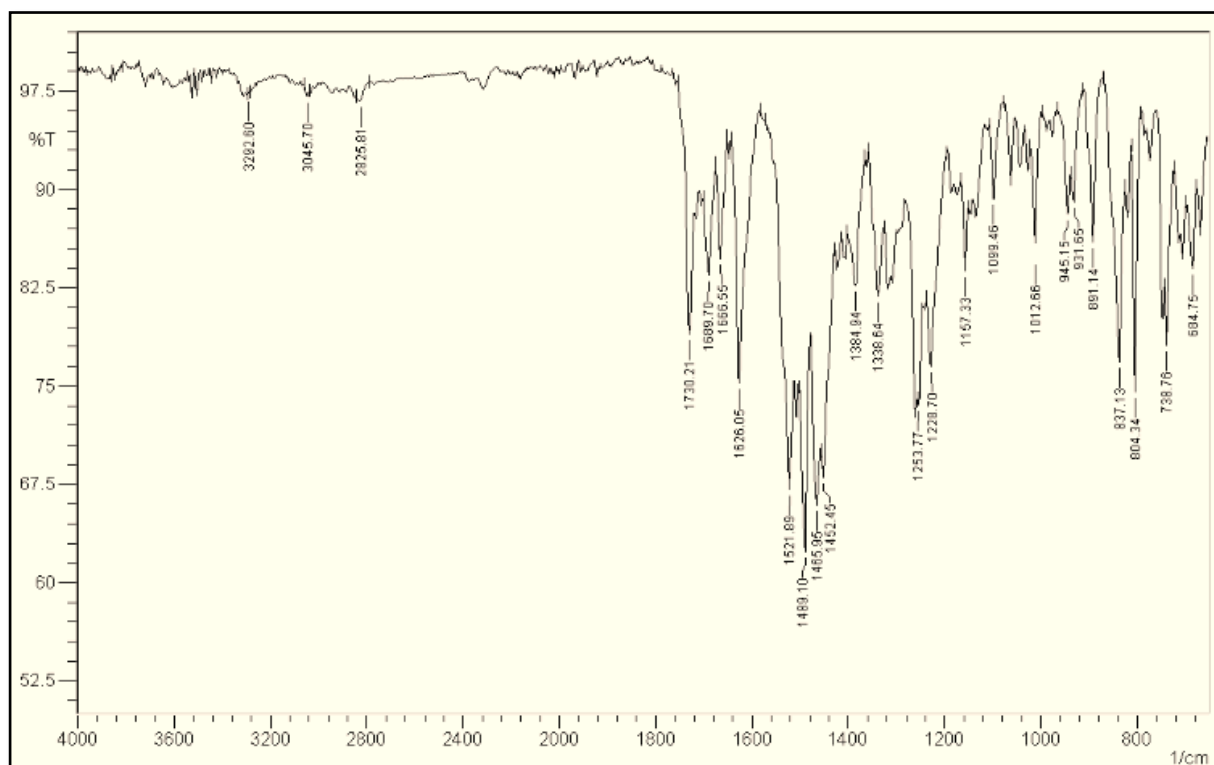
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

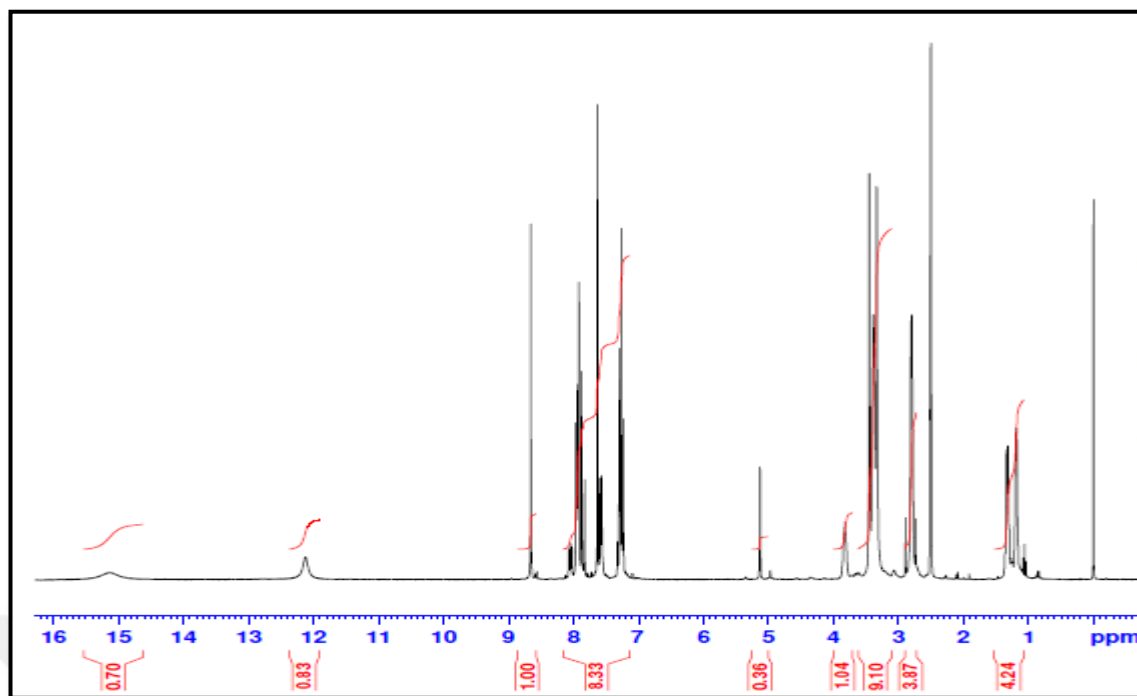
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3293 (O-H ve N-H g.b.); 3046 (Ar C-H g.b.); 2826 (alifatik C-H g.b.); 1730 (C=O g.b., k.asit); 1690 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1522, 1489, 1466, 1452 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1254 (C-O g.b.); 1157 (C-F g.b.); 1013 (siklopropil C-H e.b.); 891, 837, 804, 739 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 57. Bileşik 3e'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

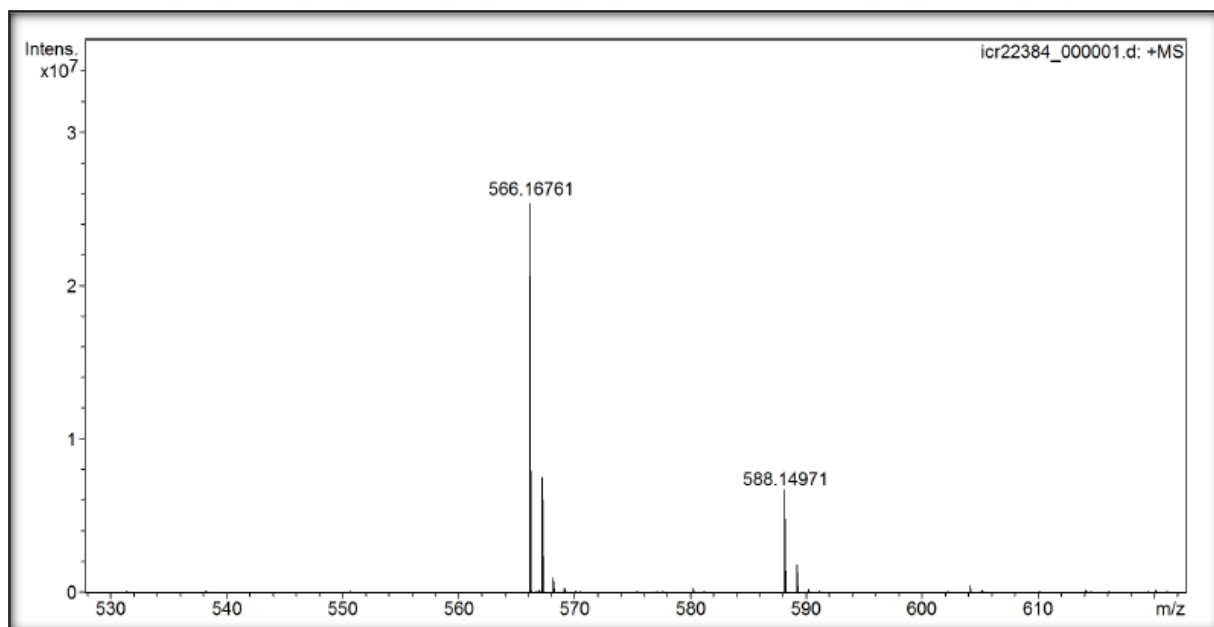
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,19 ppm (m, 2H, siklopropil-CH₂); 1,32- 1,36 ppm (m, 2H, -siklopropil-CH₂-); 2,49-2,52 ppm (m, -COCH₂,*DMSO sinyali ile); 2,80 ppm (ys, 4H, piperazin-H₃,H₅,*DMSO sinyali ile); 3,34-3,45 ppm (m, piperazin-CH₂,H₆, *DMSO sinyali ile); 3,83 ppm (s, 1H, siklopropil-CH); 7,24-7,30 ppm (t, $J=8,7$ ve $J=9,0$ Hz, 2H, Ar-H₃',H₅'); 7,58 ppm (d, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar-H₈); 7,63 ppm (s,1H, tiyazol-CH-); 7,83-7,97 ppm (m, 3H, Ar-H₂',H₆',H₅); 8,66 ppm (s,1H, Ar-H₂); 12,13 ppm (s, 1H, -NHCO-); 15,14 ppm (s, 1H, -COOH).



Şekil 58. Bileşik 3e'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

Kütle Spektrumu:

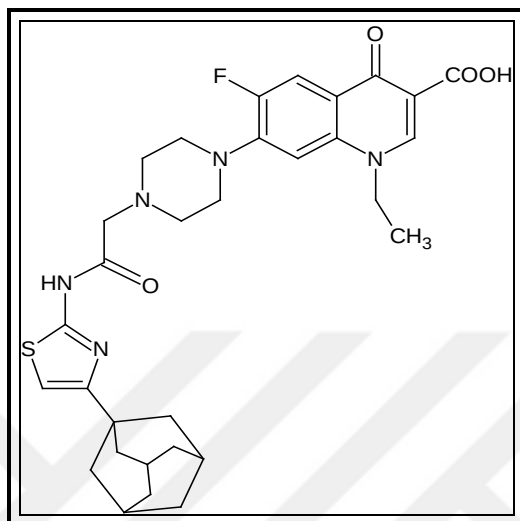
HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 588,1488/588,1497 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{NaO}_4\text{S}$); 566,1668/566,1676 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (temel pik, $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 59. Bileşik 3e'ye ait kütle spektrumu.

6.1.6. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe fenil/sikloheksil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [4a-e]

6.1.6.1. 7-[4-(2-{[(4-Adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4a]



2-Kloro-N-[(4-adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [**2a**] (0,1555 g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,1567 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,0828 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₃₁H₃₆FN₅O₄S. H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	60,87	6,26	11,45	5,24
Bulunan	60,63	6,18	11,33	4,20

Verim: % 56,34.

E.d.: 315°C (min. 309°C; max. 320°C).

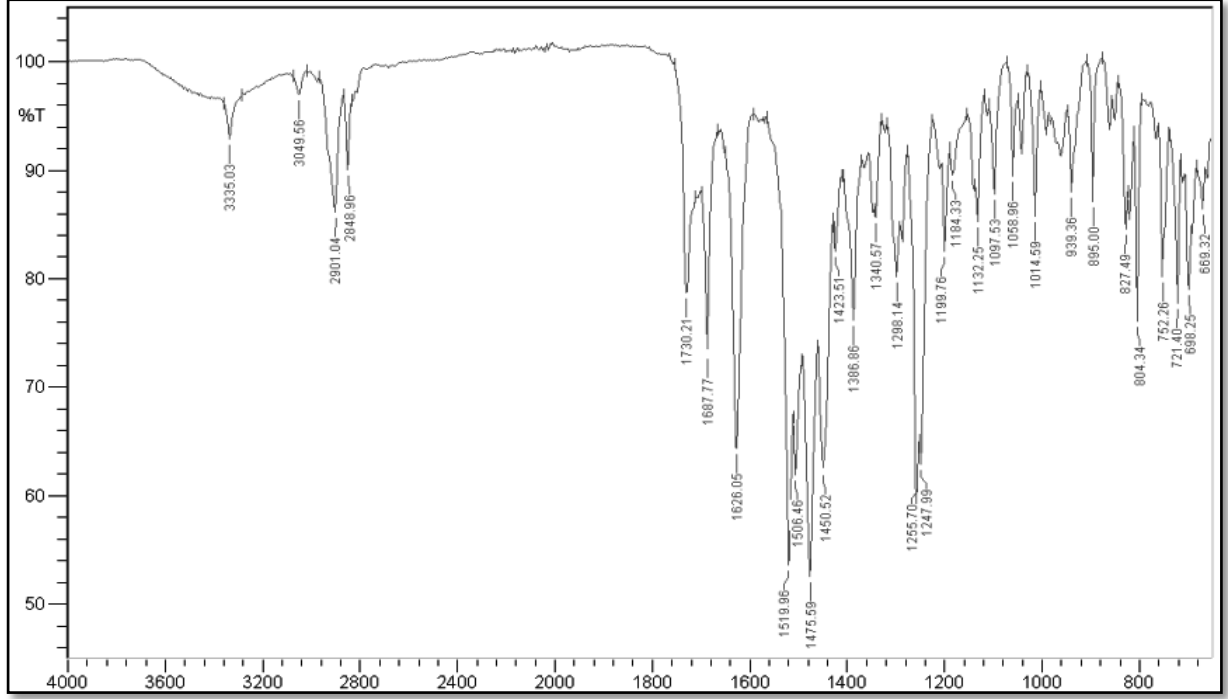
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

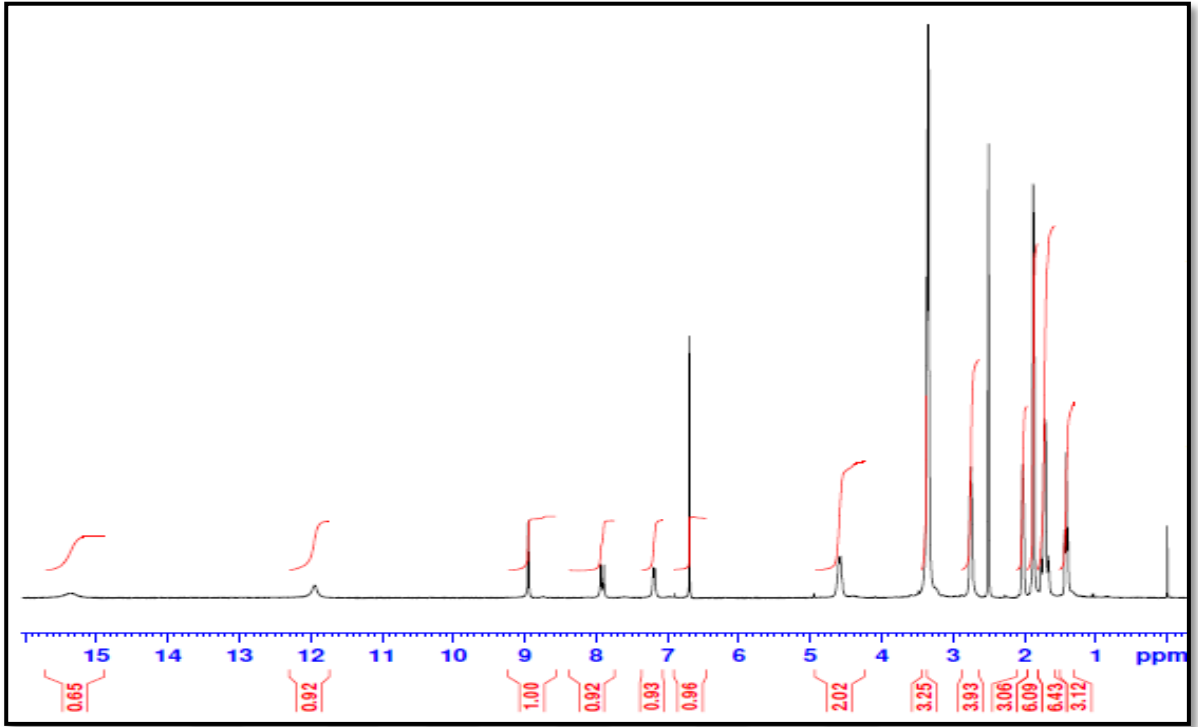
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3335 (O-H ve N-H g.b.); 3050 (Ar C-H g.b.); 2901 ve 2849 (alifatik C-H g.b.); 1730 (C=O g.b., k.asit); 1688 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1520, 1506, 1476, 1450 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1256 (C-O g.b.); 1132 (C-F g.b.); 895, 828, 804, 721 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 60. Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

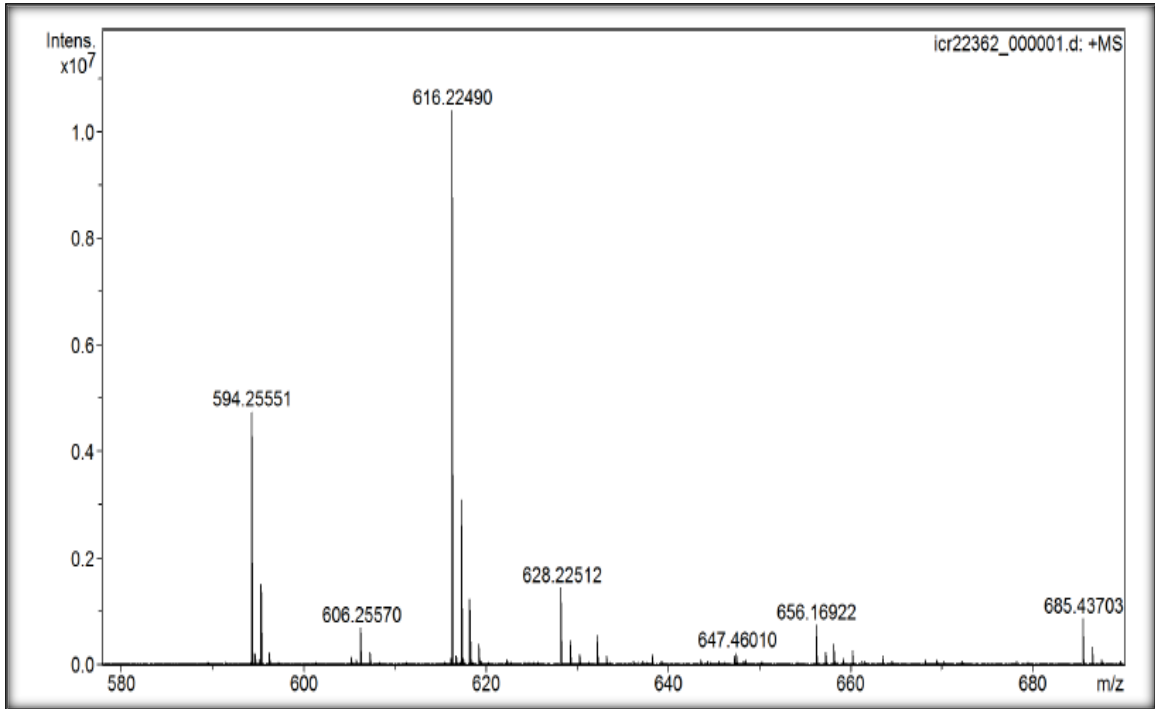
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,41 ppm (t, $J=6,6$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, -CH₂CH₃); 1,72 ppm (m, 6H, -adamantil-CH₂-); 1,87 ppm (m, 6H, -adamantil-CH₂-); 2,02 ppm (ys, 3H, adamantil-CH); 2,49-2,52 ppm (m, -COCH₂*DMSO sinyali ile); 2,75 ppm (ys, 4H, piperazin-H₃,H₅); 3,35 ppm (ys, 4H, piperazin-CH₂,H₄*DMSO.H₂O sinyali ile); 4,58-4,60 ppm (k, 2H, -CH₂CH₃); 6,69 ppm (s, 1H, tiyazol-CH); 7,19 ppm (d, $J=6,9$ Hz, 1H, Ar-H₈); 7,92 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar-H₅); 8,95 ppm (s, 1H, Ar-H₂); 11,94 ppm (s, 1H, -NHCO-); 15,36 ppm (s, 1H, -COOH).



Şekil 61. Bileşik 4a'ya ait ^1H -NMR spektrumu.

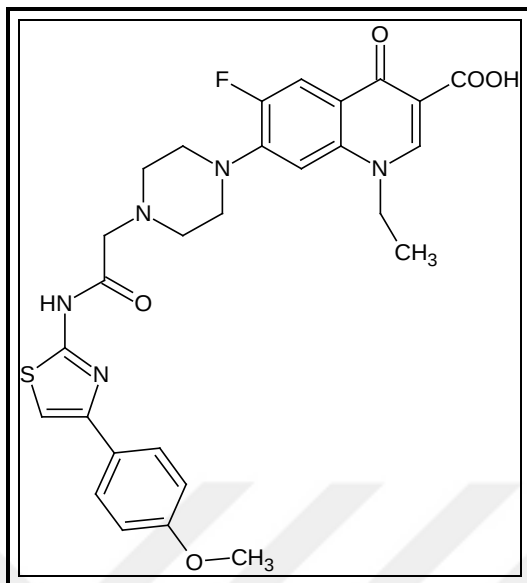
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 616,2364/616,2249 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (temel pik, $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{NaO}_4\text{S}$); 594,2545/594,2555 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 62. Bileşik 4a'ya ait kütle spektrumu.

6.1.6.2. 7-[4-(2-{[4-(4-Metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4b]



2-Kloro-N-[4-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [**2b**] (0,1386 g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,1569 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,0832 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₈H₂₈FN₅O₅S.1/2H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	58,53	5,09	12,19	5,58
Bulunan	58,81	4,85	12,20	5,39

Verim : % 45,88.

E.d. : 318°C (min. 308°C; max. 325°C).

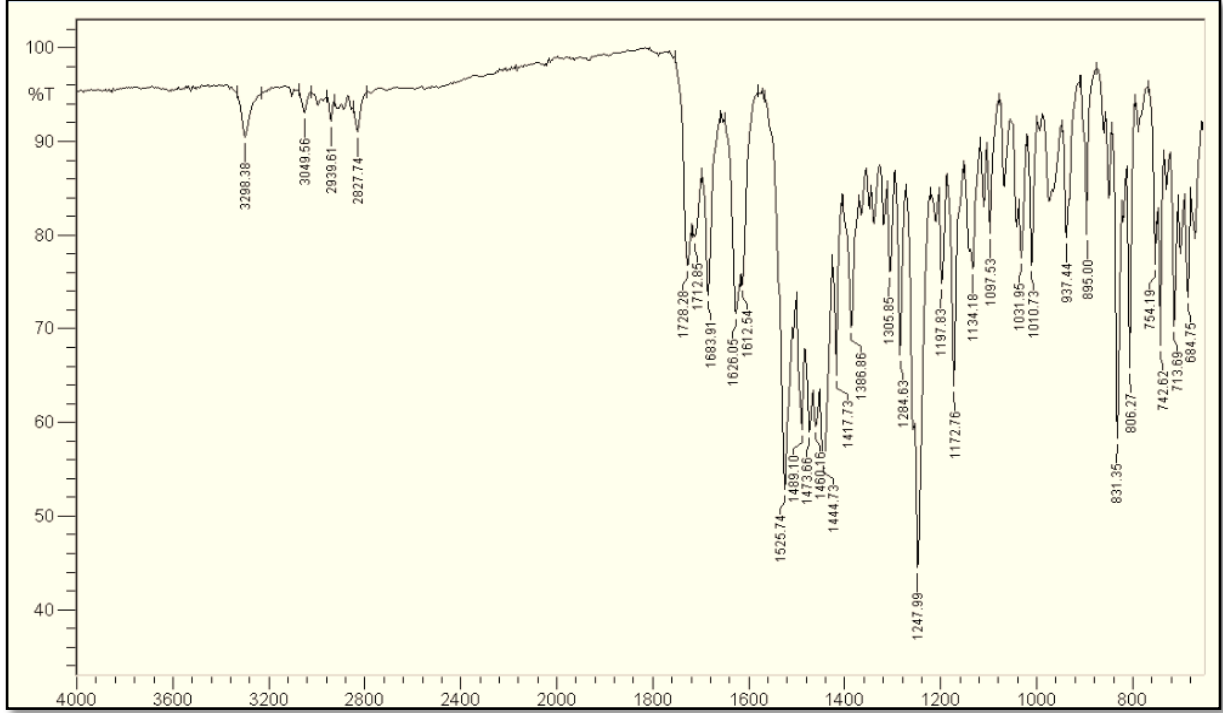
Görünüm: Beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük:DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

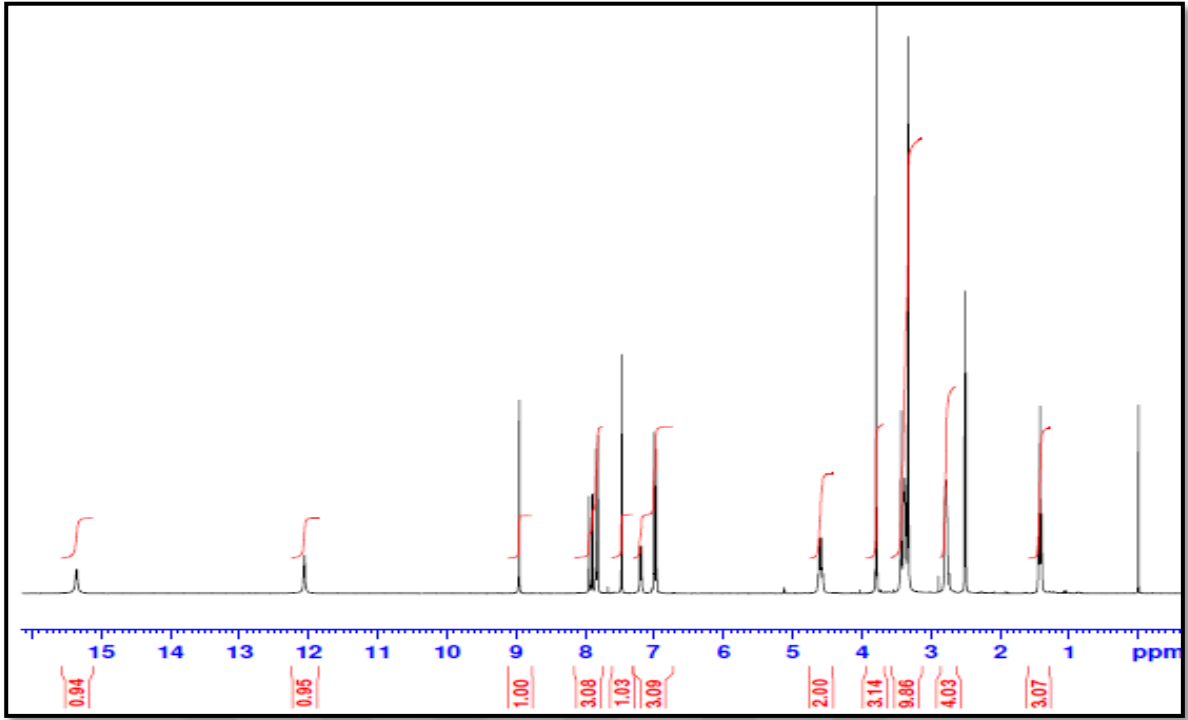
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3298 (O-H ve N-H g.b.); 3050 (Ar C-H g.b.); 2940 ve 2828 (alifatik C-H g.b.); 1728 (C=O g.b., k.asit); 1684 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1526, 1489, 1474, 1445 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1248 (C-O g.b.); 1173 (C-F g.b.); 895, 831, 806, 743 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 63. Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

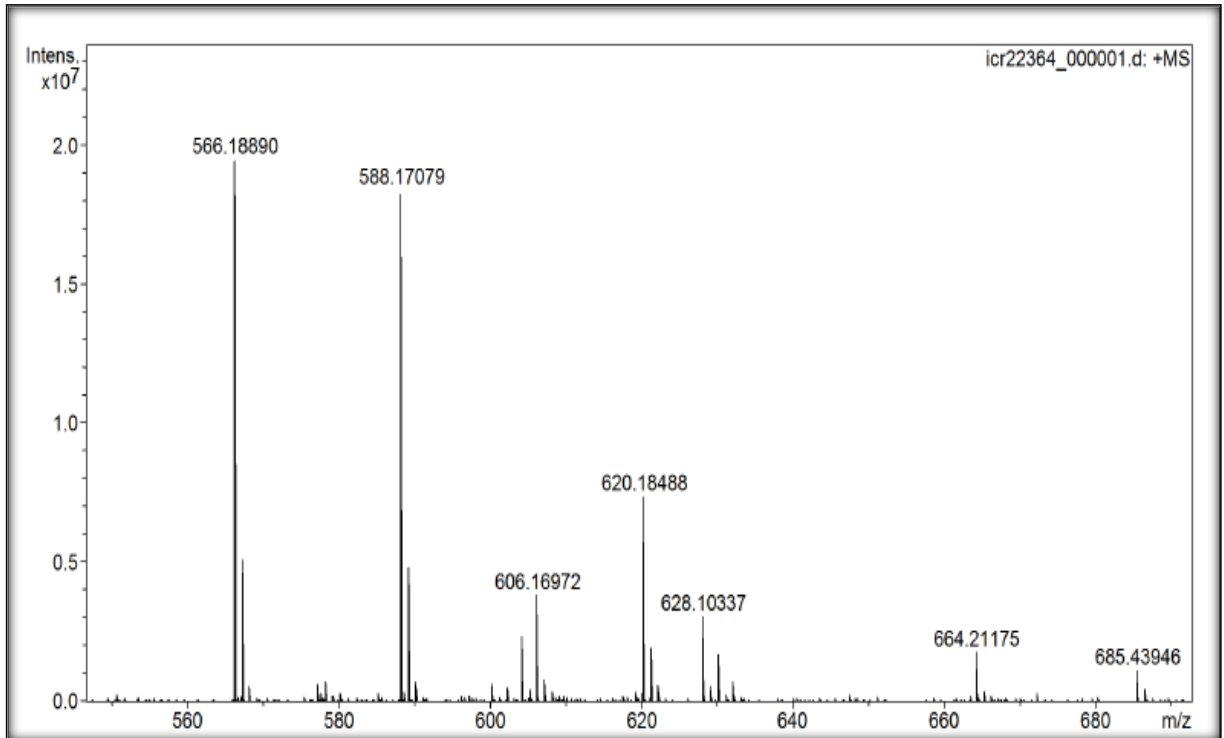
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,42 ppm (t, $J=6,9$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, -CH₂CH₃); 2,49-2,52 ppm (m, -COCH₂, *DMSO sinyali ile); 2,78 ppm (ys, 4H, piperazin-H₃,H₅); 3,33-3,43 ppm (m, piperazin-H₂,H₆*DMSO.H₂O sinyali ile); 3,79 ppm (s, 3H, -OCH₃); 4,56-4,63 ppm (k, 2H, -CH₂CH₃); 6,99 ppm (d, $J=9,0$ Hz, 2H, Ar-H₃',H₅'); 7,20 ppm (d, 1H, $J=7,2$ Hz Ar-H₈); 7,48 ppm (s, 1H, tiyazol-CH-); 7,83 ppm (d, $J=8,7$ Hz, 2H, Ar-H₂',H₆'); 7,93 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar-H₅); 8,96 ppm (s, 1H, Ar-H₂); 12,06 ppm (s, 1H, -NHCO-); 15,36 ppm (s, 1H, -COOH).



Şekil 64. Bileşik 4b'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

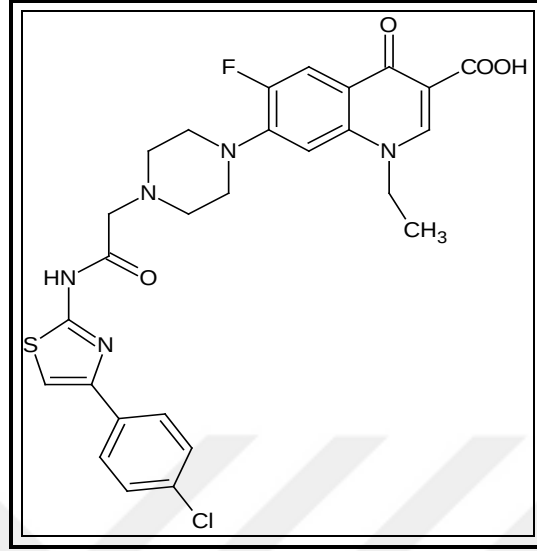
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 588,1687/588,1708 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{NaO}_5\text{S}$); 566,1868/566,1889 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (temel pik, $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$).



Şekil 65. Bileşik 4b'ye ait kütle spektrumu.

6.1.6.3. 7-[4-(2-{[4-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4c]



2-Kloro-N-[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2c] (0,1458g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,1575 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,0830 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₇H₂₅ClFN₅O₄S. H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	55,15	4,63	11,91	5,45
Bulunan	55,66	4,50	11,62	5,45

Verim: % 53,89.

E.d.: 290°C (DSC_{başlangıç}: 272°C; DSC_{bitiş}: 294°C).

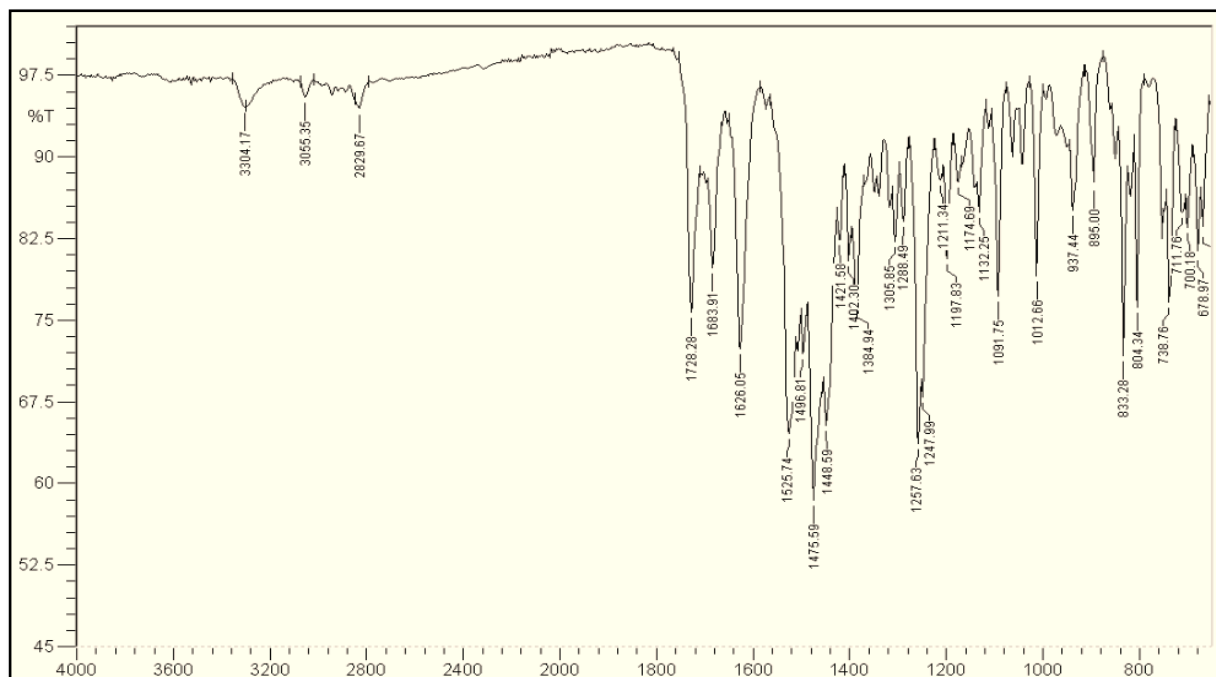
Görünüm: Beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

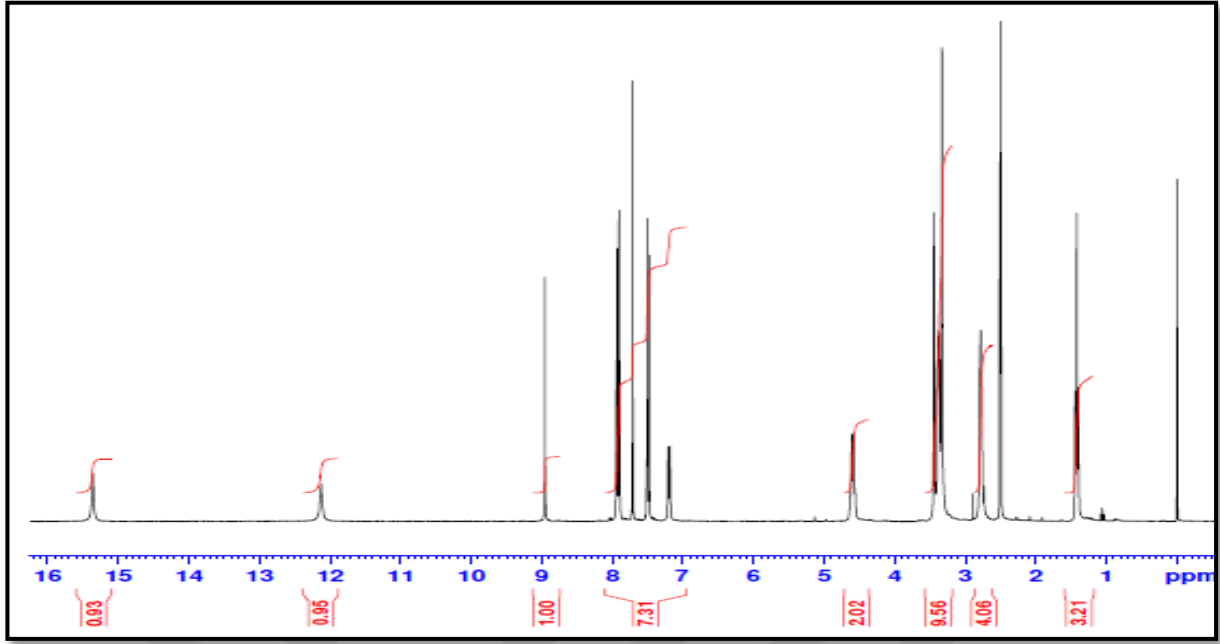
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3304 (O-H ve N-H g.b.); 3055 (Ar C-H g.b.); 2830 (alifatik C-H g.b.); 1728 (C=O g.b., k.asit); 1684 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1526, 1497, 1476, 1449 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1258 (C-O g.b.); 1092 (C-F g.b.); 895, 833, 804, 739 (aromatik C-H e.b.); 679 (C-Cl g.b.).



Şekil 66. Bileşik 4c'ye ait IR spektrumu.

¹ H-NMR Spektrumu:

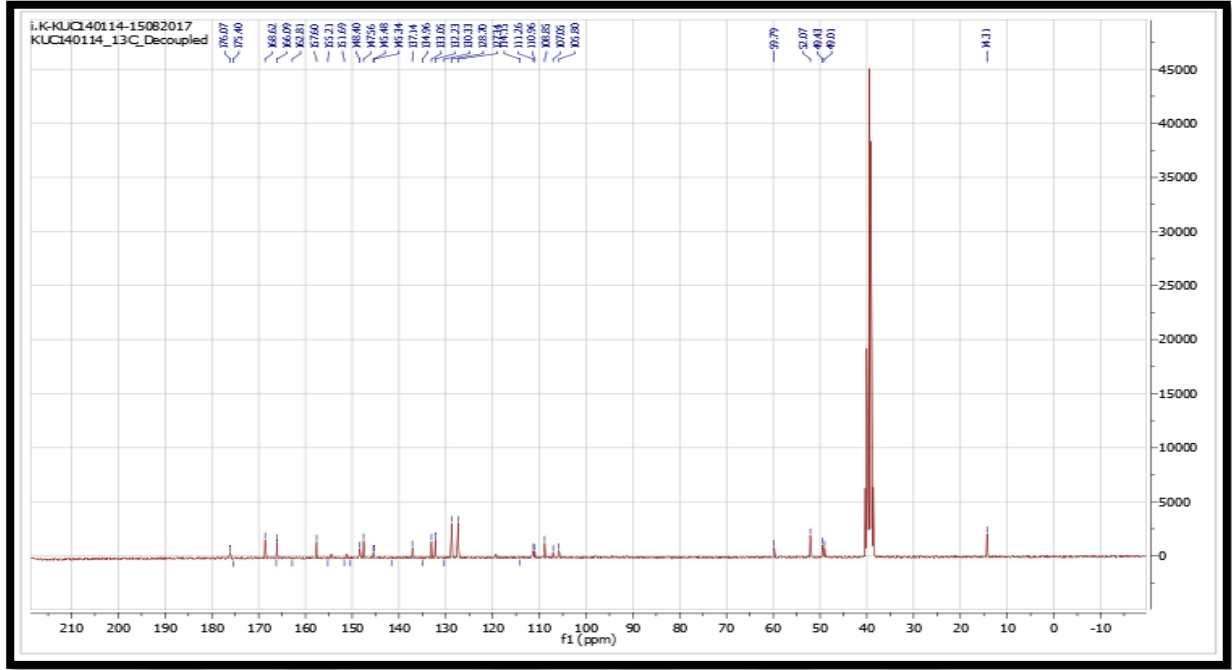
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,42 (t, $J=6,9$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, -CH₂CH₃); 2,49-2,52 ppm (m, -COCH₂*DMSO sinyali ile); 2,78 ppm (ys, 4H, piperazin-H₃, H₅); 3,38-3,44 ppm (m, piperazin-H₂, H₆, *DMSO.H₂O ile); 4,56-4,63 ppm (k, 2H, -CH₂CH₃); 7,20 ppm (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar-H₈); 7,50 ppm (d, $J=8,7$ Hz, 2H, Ar-H_{3'}H_{5'}); 7,72 ppm (s, 1H, tiyazol-CH); 7,90-7,94 ppm (m, 3H, Ar-H_{2'}, H_{6'}, H₅); 8,96 ppm (s, 1H, Ar-H₂); 12,13 ppm (s, 1H, -NHCO-); 15,36 ppm (s, 1H, -COOH).



Şekil 67. Bileşik 4c'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

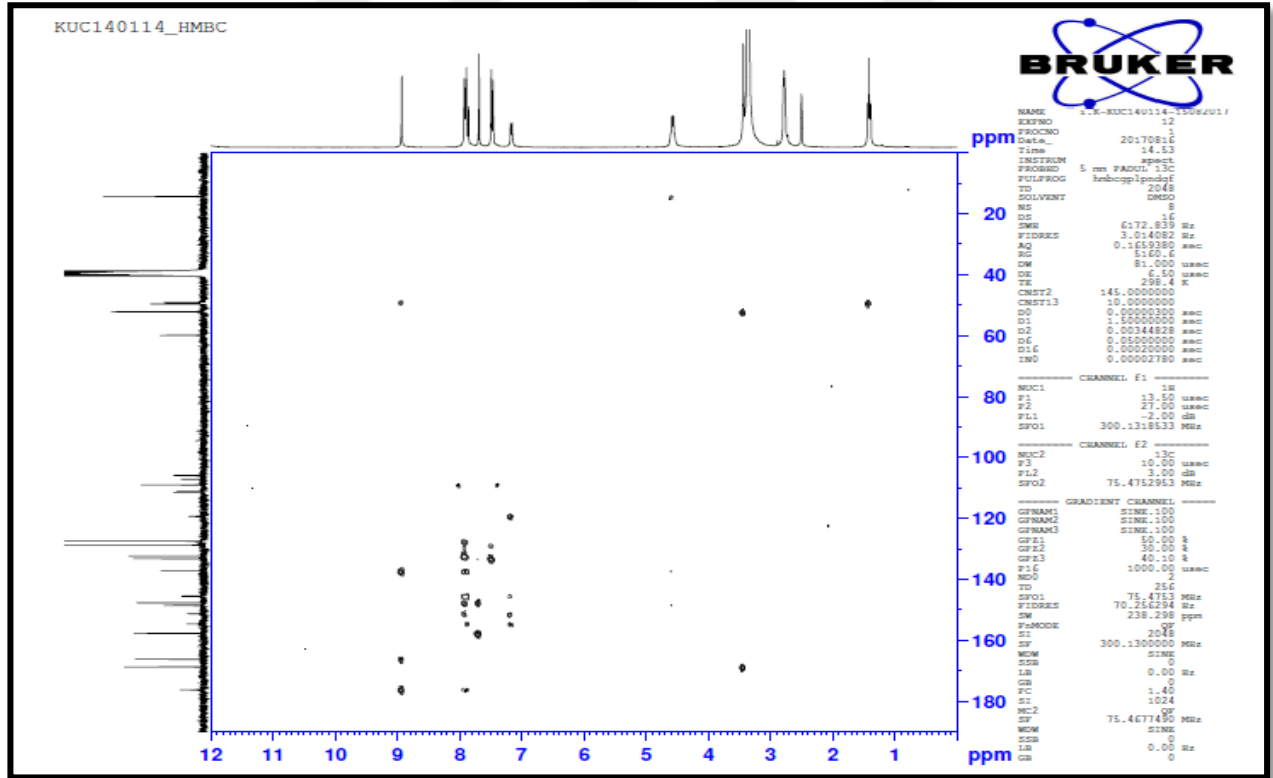
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 14,31 (-N-CH₂CH₃); 49,01 (-N-CH₂CH₃); 49,43 (piperazin halkasına ait C₃ ve C₅); 52,07 (piperazin halkasına ait C₂ ve C₆); 59,79 (1,3-tiyazol-NH-CO-CH₂-), 105,80 (kinolon halkasına ait C₈); 107,05 (kinolon halkasına ait C₃); 108,85 (tiyadiazol halkasına ait C₅); 111,11 (d, $J=22,5$ Hz, kinolon halkasına ait C₅); 119,15 (4-piridon artığına ait C₅); 127,34, 128,70, 132,23 ve 133,05 (fenil halkasına ait C); 137,14 (4-piridon artığına ait C₆); 145,34 (kinolon halkasına ait C₇); 145,48(kinolon halkasına ait C₂); 147,56 (tiyazol halkasına ait C₄); 153,51 (d, $J= 255$ Hz, kinolon halkasına ait C₆); 157,60 (tiyazol halkasına ait C₂); 166,24 (-COOH); 168,62 (amide ait C=O); 176,07 (kinolon halkasına ait C₄=O).



Şekil 68. Bileşik 4c'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.

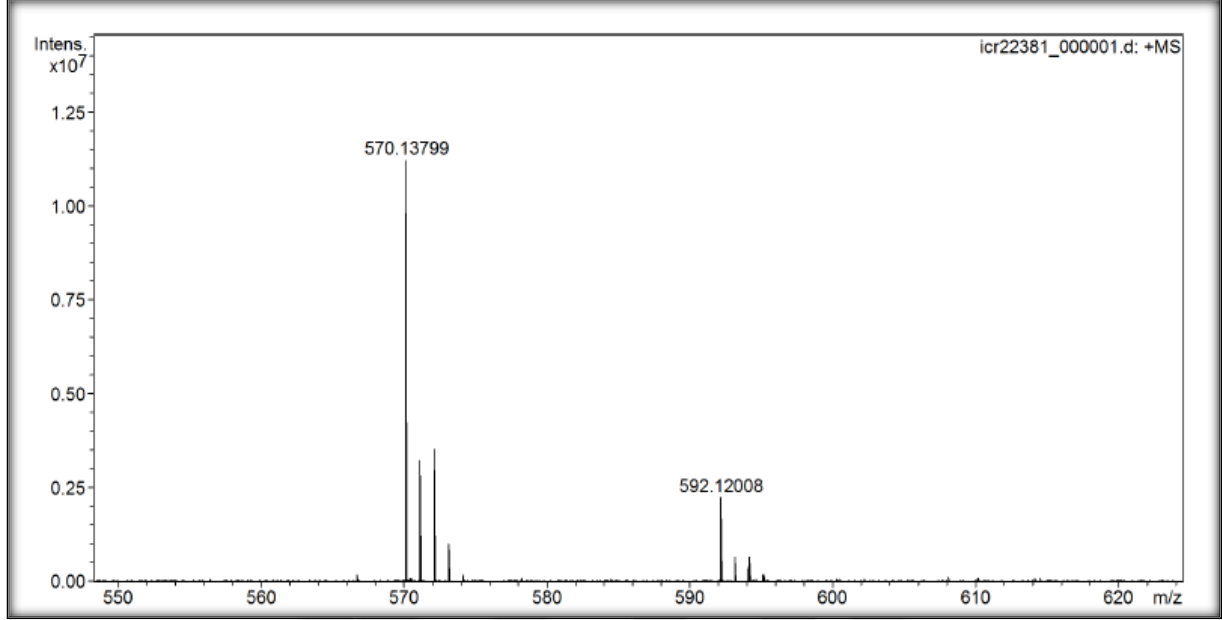
HMBC Spektrumu: (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: Tartışma bölümünde yorumlanmıştır.



Şekil 69. Bileşik 4c'ye ait HMBC spektrumu.

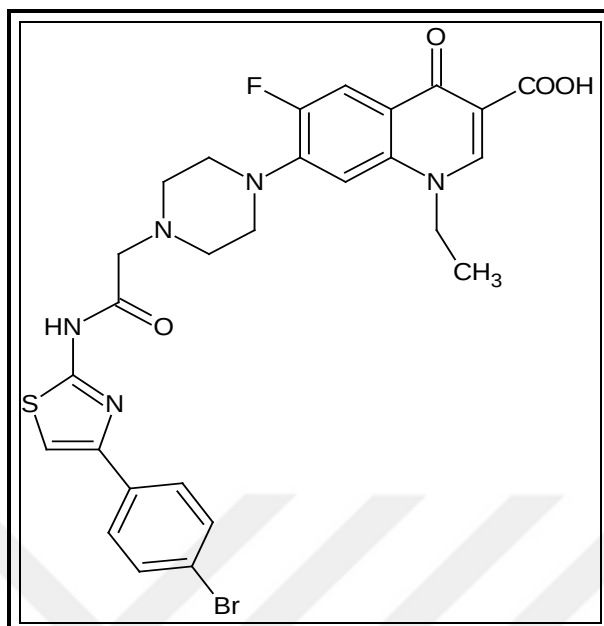
Kütle Spektrumu :

HR-MS (ESI⁺), m/z (hesaplanan/bulunan): 592,1192/592,1201 [M+Na]⁺, (C₂₇H₂₅ClFN₅NaO₄S); 570,1373/570,1380 [M+H]⁺, (temel pik, C₂₇H₂₆ClFN₅O₄S).



Şekil 70. Bileşik 4c'ye ait kütle spektrumu.

6.1.6.4. 7-[4-(2-{[4-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4d]



2-Kloro-N-[4-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [**2d**] (0,16 g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,16 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,082 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₇H₂₅BrFN₅O₄S

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	52,77	4,10	11,40	5,22
Bulunan	52,78	4,15	11,38	5,09

Verim: % 48,83.

E.d.: 268°C (DSC_{başlangıç}: 266°C; DSC_{bitiş}: 265°C).

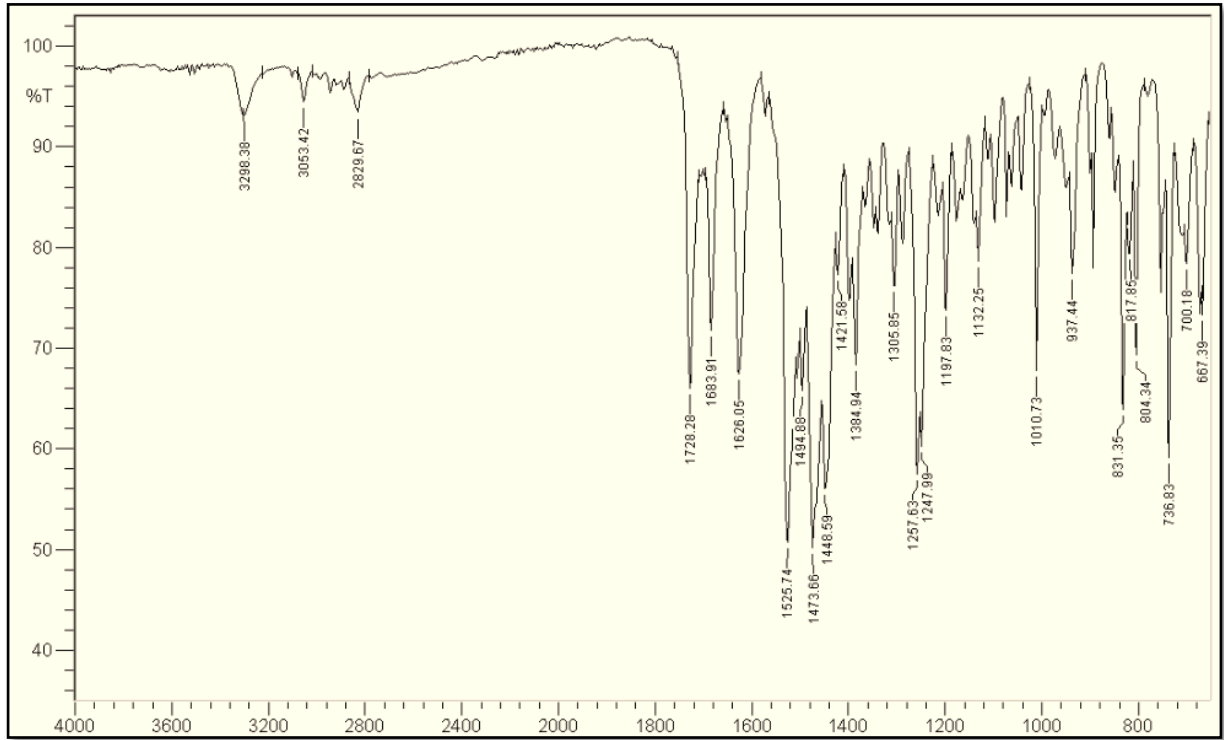
Görünüm: Beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

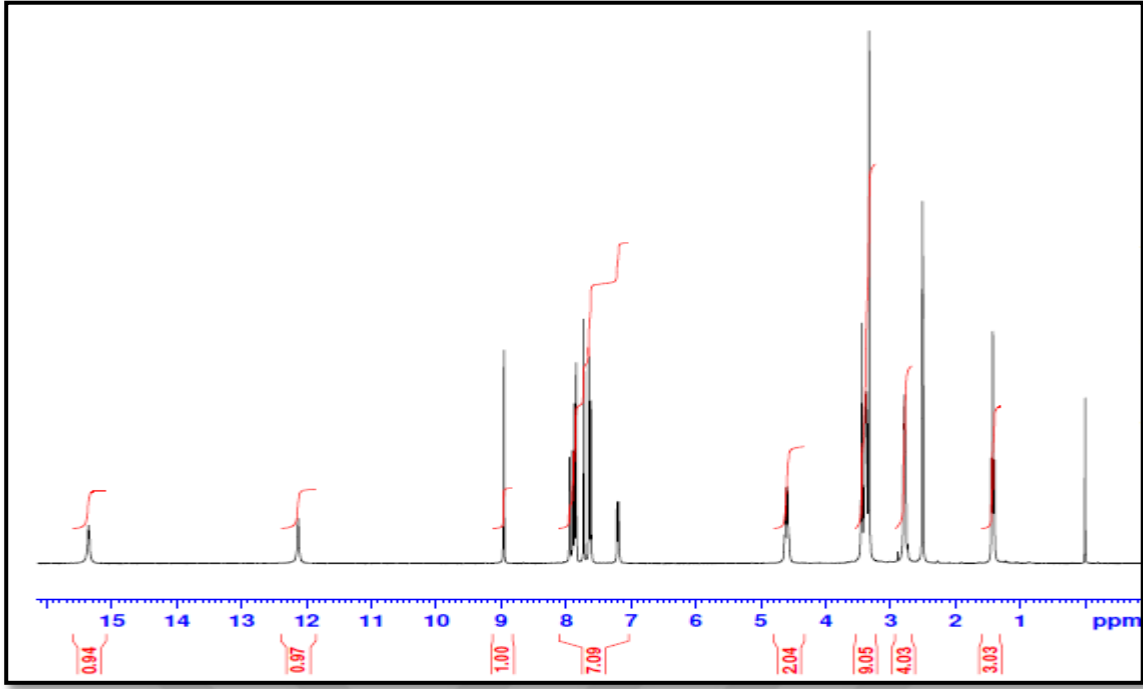
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3298 (N-H g.b.); 3053 (Ar C-H g.b.); 2830 (alifatik C-H g.b.); 1728 (C=O g.b., k.asit); 1684 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1526, 1495, 1474, 1449 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1258 (C-O g.b.); 1197 (C-F g.b.); 831, 804, 737 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 71. Bileşik 4d'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

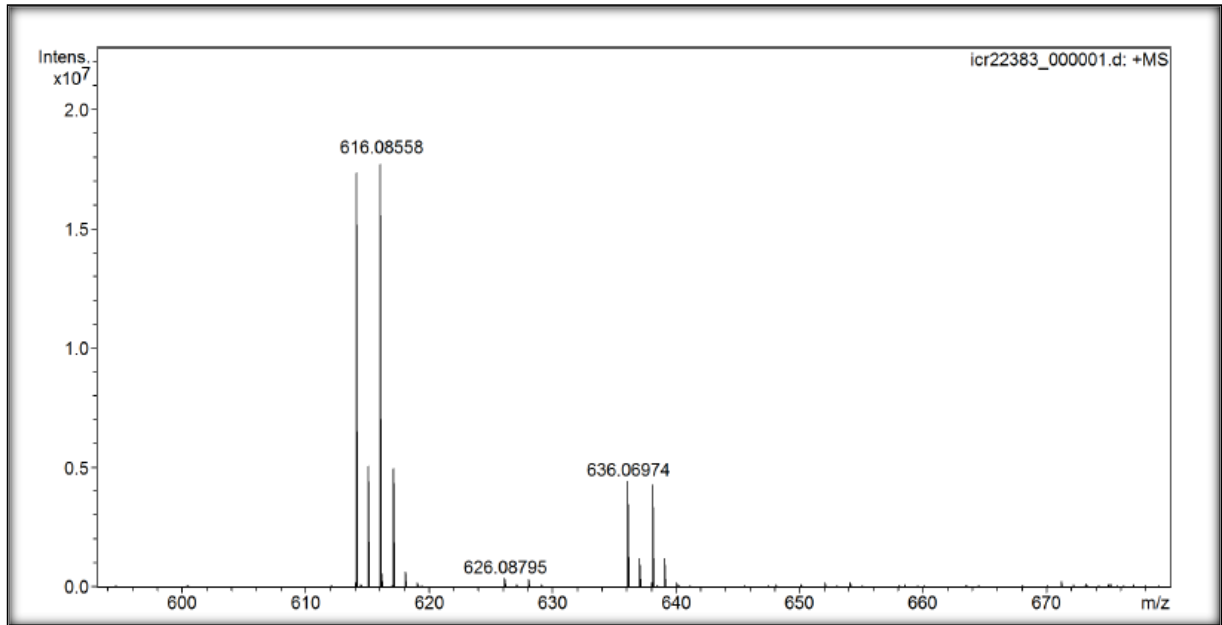
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,42 (t, $J=6,9$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,50-2,51 ppm (m, $-\text{COCH}_2$, *DMSO sinyali ile); 2,78 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,33-3,44 ppm (m, piperazin- H_2, H_6 , *DMSO sinyali ile); 4,56-4,63 ppm (k, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,20 ppm (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,63 ppm (d, $J=8,4$ Hz, 2H, Ar- H_3', H_5'); 7,73 ppm (s, 1H, tiyazol-CH); 7,86 ppm (d, $J=8,4$ Hz, 2H, Ar- H_2', H_6'); 7,93 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar- H_5); 8,96 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 12,13 ppm (s, 1H, $-\text{NHCO}-$); 15,36 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 72. Bileşik **4d**'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

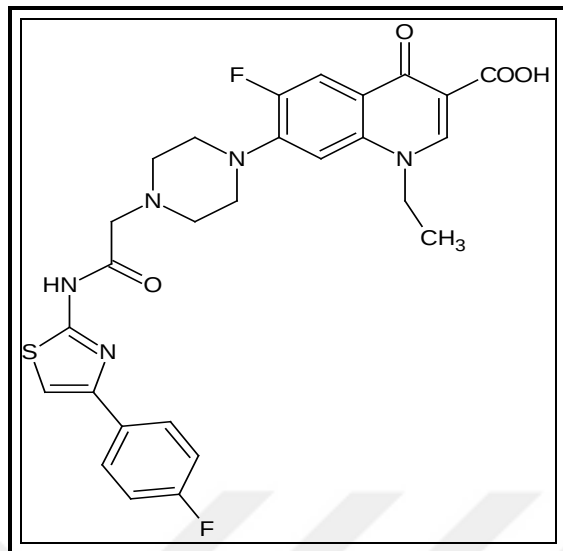
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI⁺), m/z (hesaplanan/bulunan): 636,0687/636,0697 [M+Na]⁺, (C₂₇H₂₅BrFN₅NaO₄S); 614,0867/614,0876 [M+H]⁺, (C₂₇H₂₆BrFN₅O₄S), 616,0867/616,0856 [M+H+2]⁺, (temel pik, C₂₇H₂₆BrFN₅O₄S).



Şekil 73. Bileşik **4d**'ye ait kütle spektrumu.

6.1.6.5. 7-[4-(2-{[4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4e]



2-Kloro-N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamit [2e] (0,1353 g; 0,0005 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,1599 g; 0,0005 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,0825 g; 0,0001 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₇H₂₅F₂N₅O₄S. ½ H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	57,64	4,66	12,45	5,70
Bulunan	57,43	4,46	12,30	5,55

Verim: % 46,97.

E.d.: 302°C (DSC_{başlangıç}: 298°C; DSC_{bitiş}: 311°C).

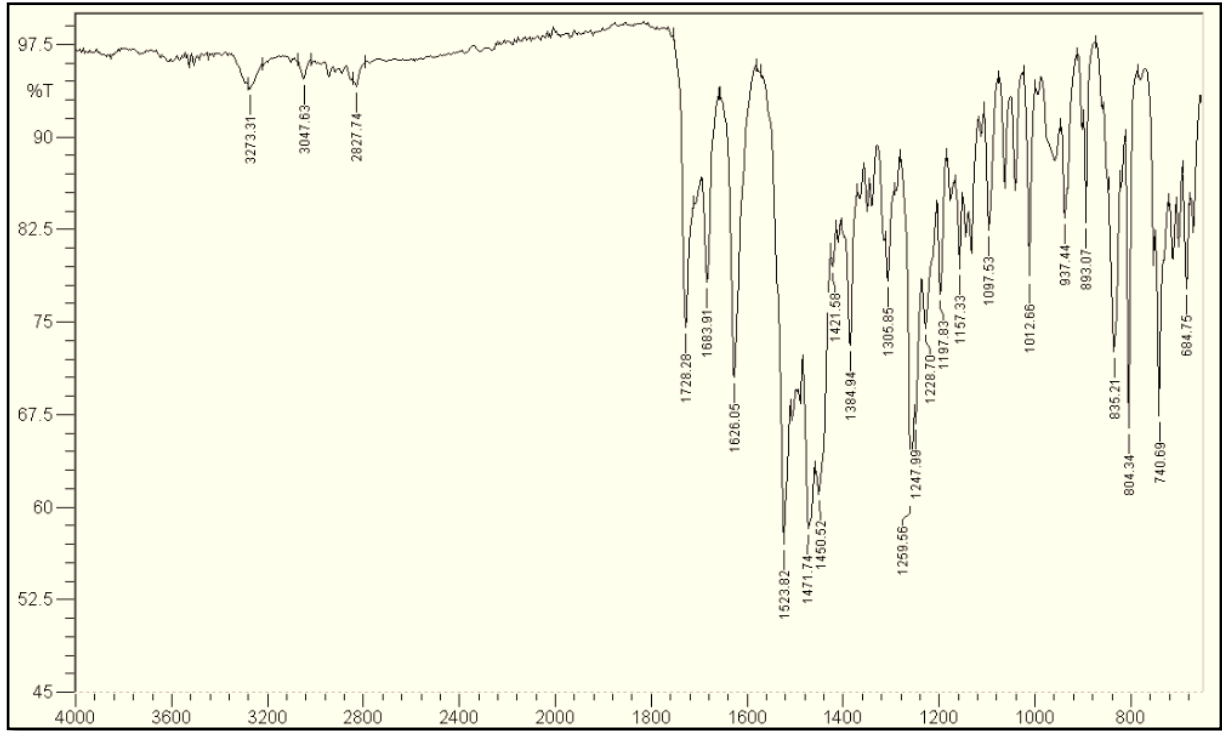
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

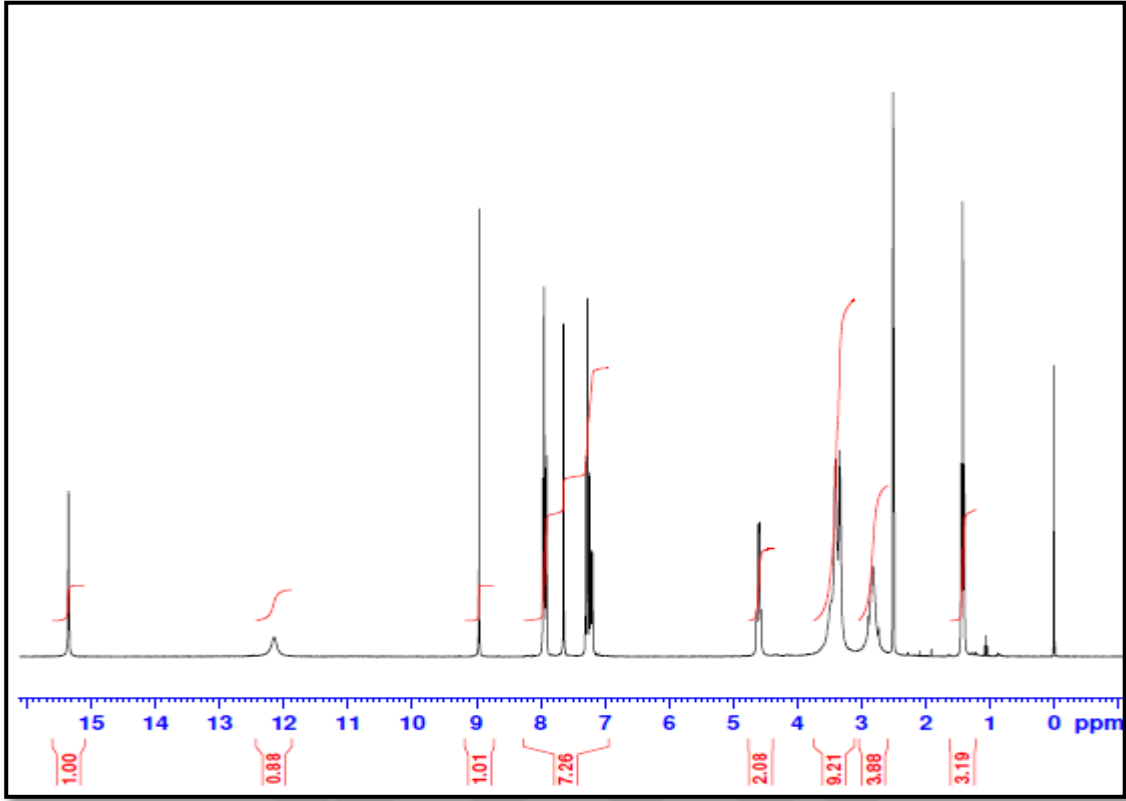
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3273 (O-H ve N-H g.b.); 3048 (Ar C-H g.b.); 2828 (alifatik C-H g.b.); 1728 (C=O g.b., k.asit); 1684 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1524, 1472, 1451 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1260 (C-O g.b.); 1197 ve 1157 (C-F g.b.); 893, 804, 835, 741 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 74. Bileşik 4e'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

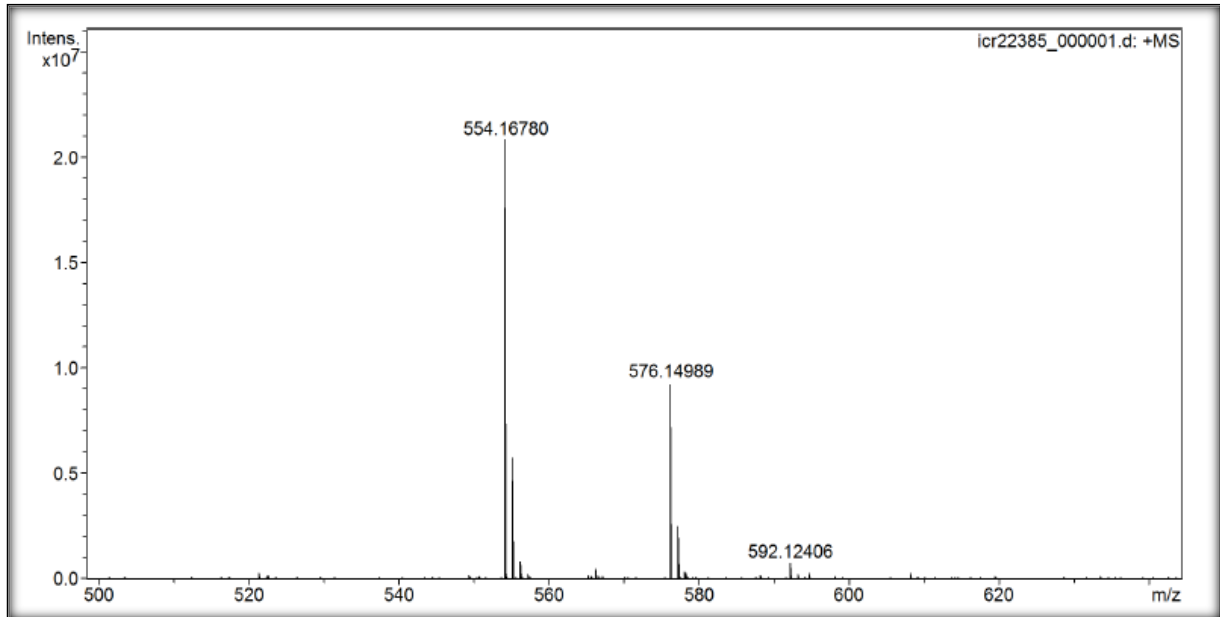
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,42 (t, $J=6,9$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,49-2,52 ppm (m, COCH_2 , *DMSO sinyali ile); 2,74 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,34-3,48 ppm (m, piperazin- CH_2, H_6 , *DMSO sinyali ile); 4,57-4,64 ppm (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,20 ppm (d, $J=7,20$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,24-7,30 ppm (t, $J=8,7$ Hz, $J=9,0$ Hz, 2H, Ar- H_3', H_5'); 7,64 ppm (s, 1H, tiyazol- $\text{CH}-$); 7,90-7,97 ppm (m, 3H, Ar- $\text{H}_2', \text{H}_6', \text{H}_5$); 8,96 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 12,15 ppm (s, 1H, $-\text{NHCO}-$); 15,36 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 75. Bileşik 4e'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

Kütle Spektrumu:

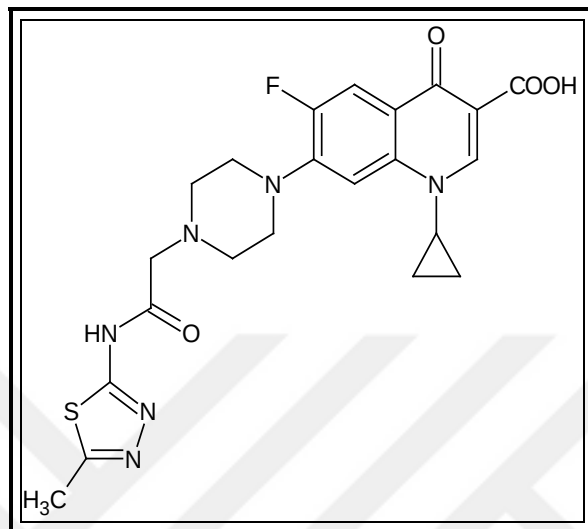
HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 592,1227/592,1241 $[\text{M}+\text{K}]^+$, ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$); 576,1488/576,1499 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{NaO}_4\text{S}$); 554,1668/554,1678 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (temel pik, $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$);



Şekil 76. Bileşik 4e'ye ait kütle spektrumu.

6.1.7. 7-[4-(2-{[5-(Süstitüe fenil/sikloheksil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [3f-i]

6.1.7.1. 7-[4-(2-{[5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]- 1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3f]



2-Kloro-N-[5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2f] (0,5826 g; 0,003 mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,9921 g; 0,003 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,5035 g; 0,006 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₂H₂₃FN₆O₄S. 2H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	50,57	5,21	16,08	6,14
Bulunan	49,58	4,95	17,18	7,43

Verim: % 19,42.

E.d.: 271°C (DSC_{başlangıç}: 244°C; DSC_{bitiş}: 296°C).

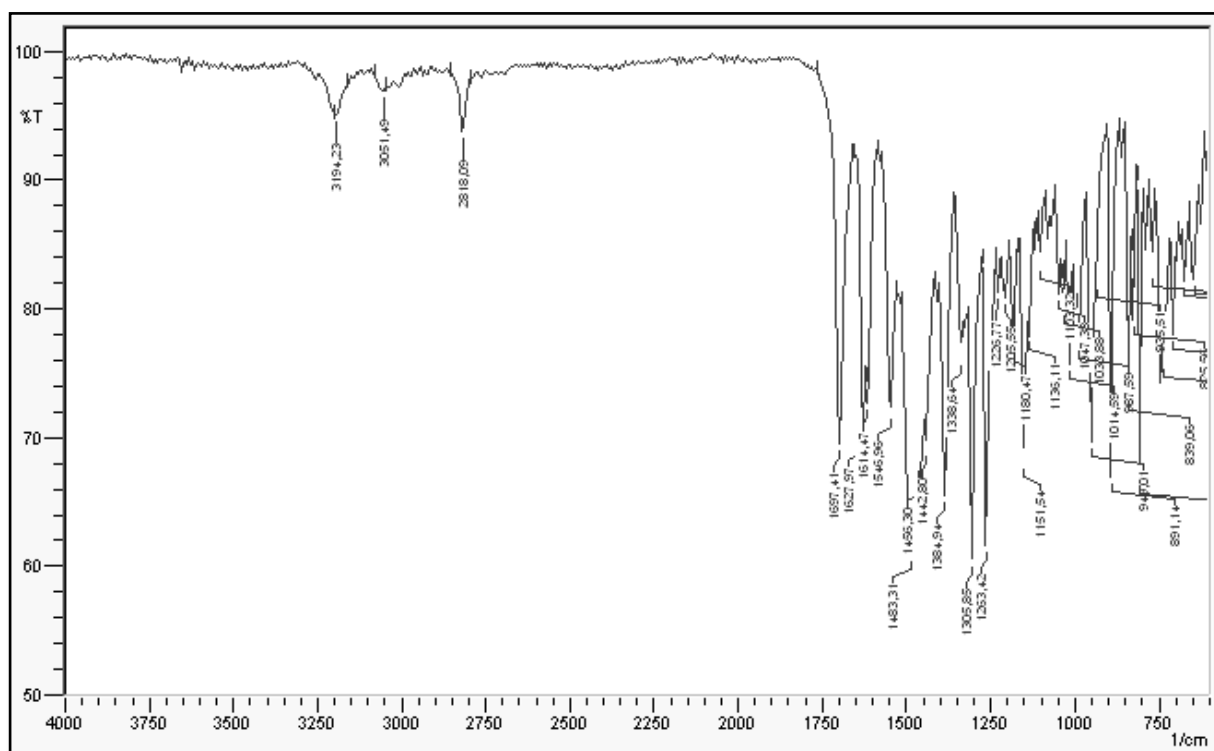
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

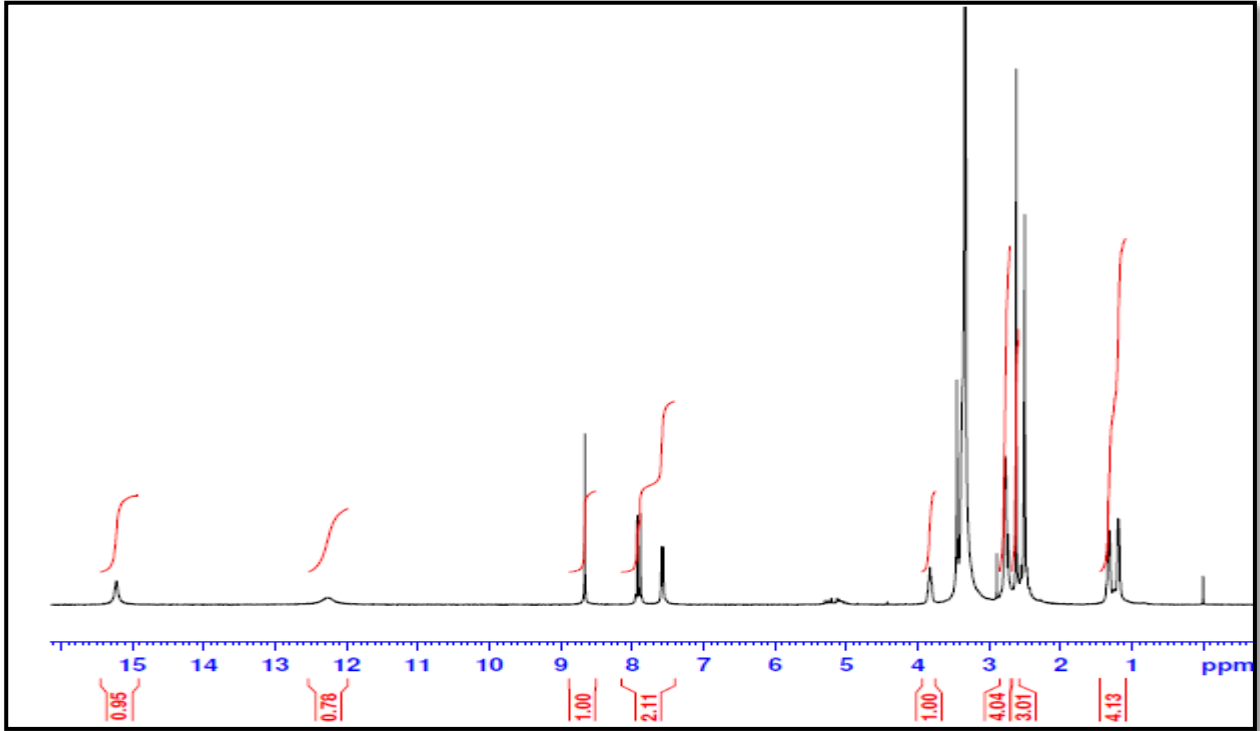
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3194 (N-H g.b.); 3051 (Ar C-H g.b.); 2818 (alifatik C-H g.b.); 1697 (C=O g.b., k.asit, amit); 1628 (C=O g.b., keton); 1547, 1483, 1385, 1306 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H ve N-H e.b.); 1263 (C-O g.b.); 1151 (C-F g.b.); 1015 (siklopropil C-H e.b.); 891, 839, 805 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 77. Bileşik 3f'ye ait IR spektrumu.

¹ H-NMR Spektrumu:

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,19- 1,20 ppm (m, 2H, siklopropil-CH₂-); 1,31- 1,33 ppm (m, 2H, siklopropil-CH₂-); 2,50-2,52 ppm (m, 2H, -COCH₂,*DMSO sinyali ile); 2,62 ppm (s, 3H, tiyadiazol-CH₃); 2,78 ppm (ys, 4H, piperazin-H₃,H₅); 3,34 ppm (ys, piperazin-H₂,H₆ *DMSO.H₂O sinyali ile); 3,82-3,84 ppm (m, 1H, siklopropil-CH); 7,58 ppm (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H₈); 7,92 ppm (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, Ar-H₅); 8,66 ppm (s, 1H, Ar-H₂); 12,27 ppm (s, 1H, -NHCO-); 15,22 ppm (s, 1H, -COOH).

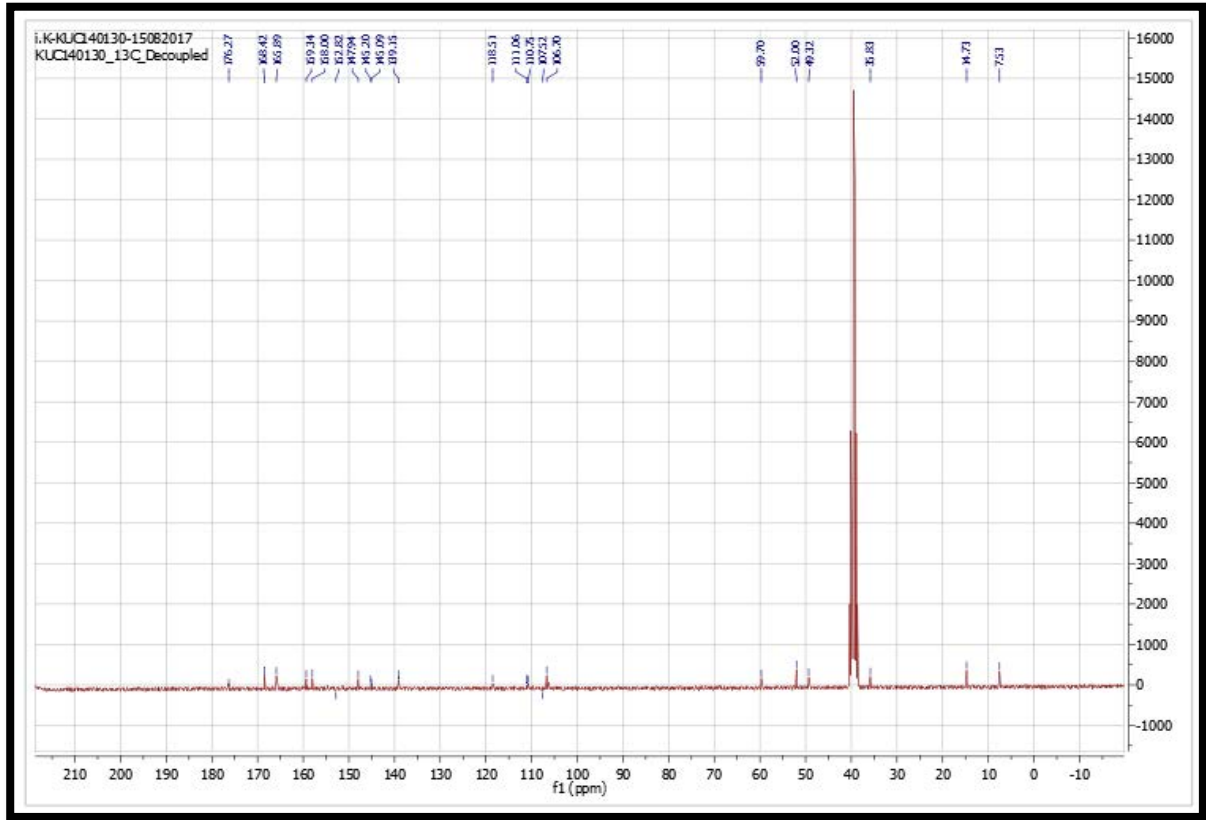


Şekil 78. Bileşik 3f'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

¹³

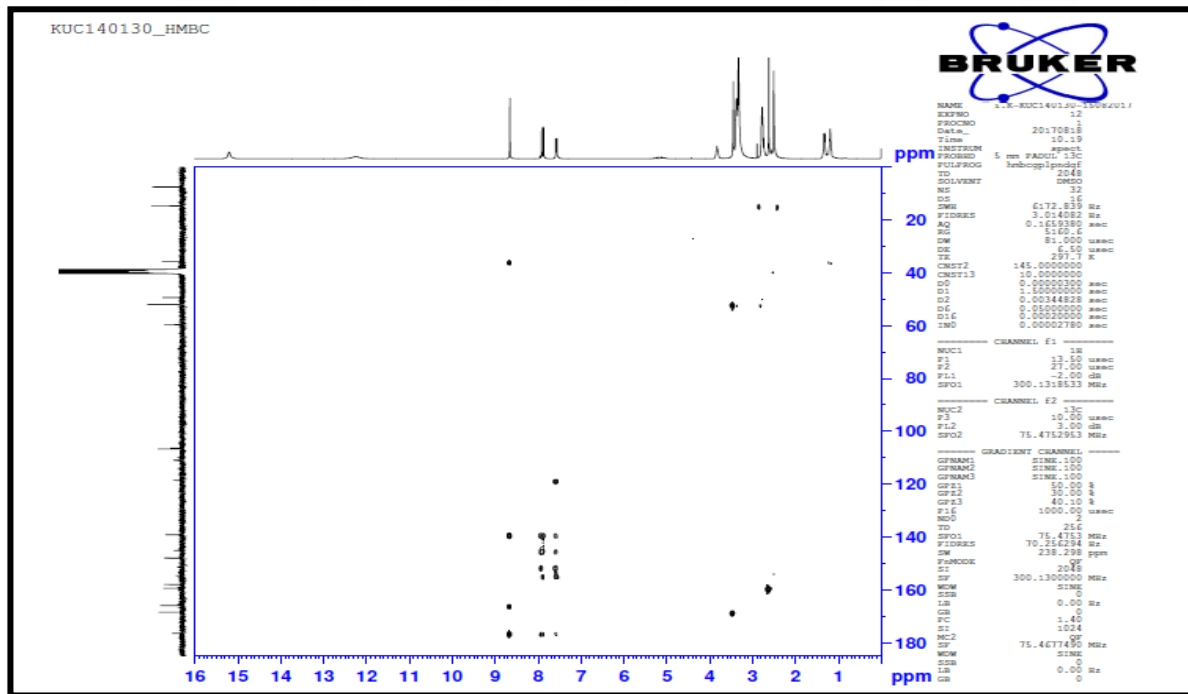
C-NMR Spektrumu:

(75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,53 (-N-CH(CH₂)₂); 14,73 (1,3,4-tiyadiazol-CH₃); 35,83 (-N-CH(CH₂)₂); 49,32 (piperazin halkasına ait C₃ ve C₅); 52,00 (piperazin halkasına ait C₂ ve C₆); 59,70 (1,3,4-tiyadiazol-NH-CO-CH₂-); 106,70 (kinolon halkasına ait C₈); 107,52 (kinolon halkasına ait C₃); 110,91 (d, $J = 23,25$ Hz, kinolon halkasına ait C₅); 118,51 (4-piridon artığına ait C₅); 139,15 (4-piridon artığına ait C₆); 145,09 (kinolon halkasına ait C₇); 145,20 (kinolon halkasına ait C₂); 153,48 (d, $J = 255$ Hz, kinolon halkasına ait C₆); 158,00 (tiyadiazol halkasına ait C₂); 159,34 (tiyadiazol halkasına ait C₅); 165,89 (-COOH); 168,42 (amide ait C=O); 176,27 (kinolon halkasına ait C₄=O).



Şekil 79. Bileşik 3f'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.

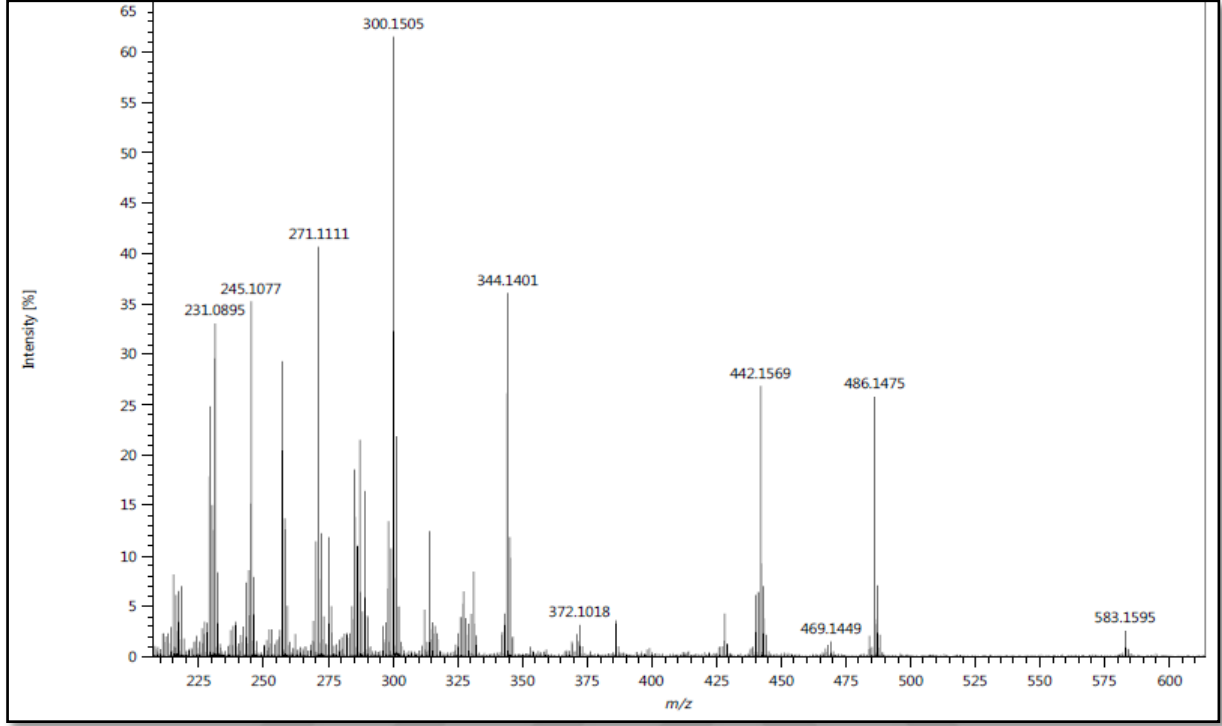
HMBC Spektrumu: (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: Tartışma bölümünde yorumlanmıştır.



Şekil 80. Bileşik 3f'ye ait HMBC spektrumu.

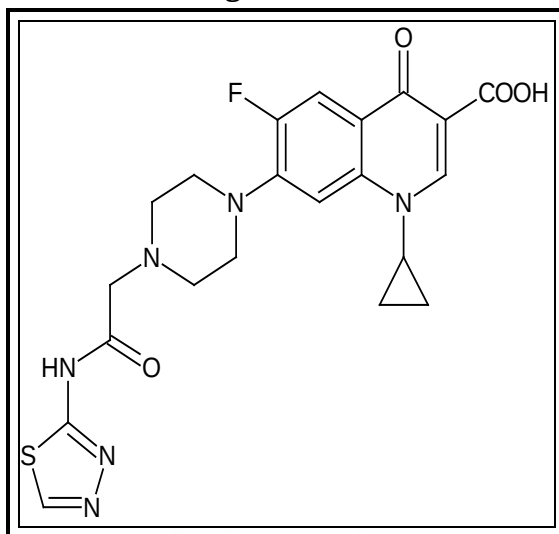
Kütle Spektrumu:

HR-MS (EI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 486,1480/486,1475 (M^+), ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 81. Bileşik 3f'ye ait kütle spektrumu.

6.1.7.2. 7-[4-(2-{[1,3,4-Tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3g]



2-Kloro-*N*-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [**2g**] (0,1370 g; $7,545 \cdot 10^{-4}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerinde yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,2533 g; $7,545 \cdot 10^{-4}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,1275 g; 0,0015 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün sırasıyla etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₁FN₆O₄S. 2 H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	49,60	4,96	16,53	6,31
Bulunan	49,53	4,91	17,13	6,67

Verim: % 28,05.

E.d.: 166°C (DSC_{başlangıç}: 159°C; DSC_{bitiş}: 174°C).

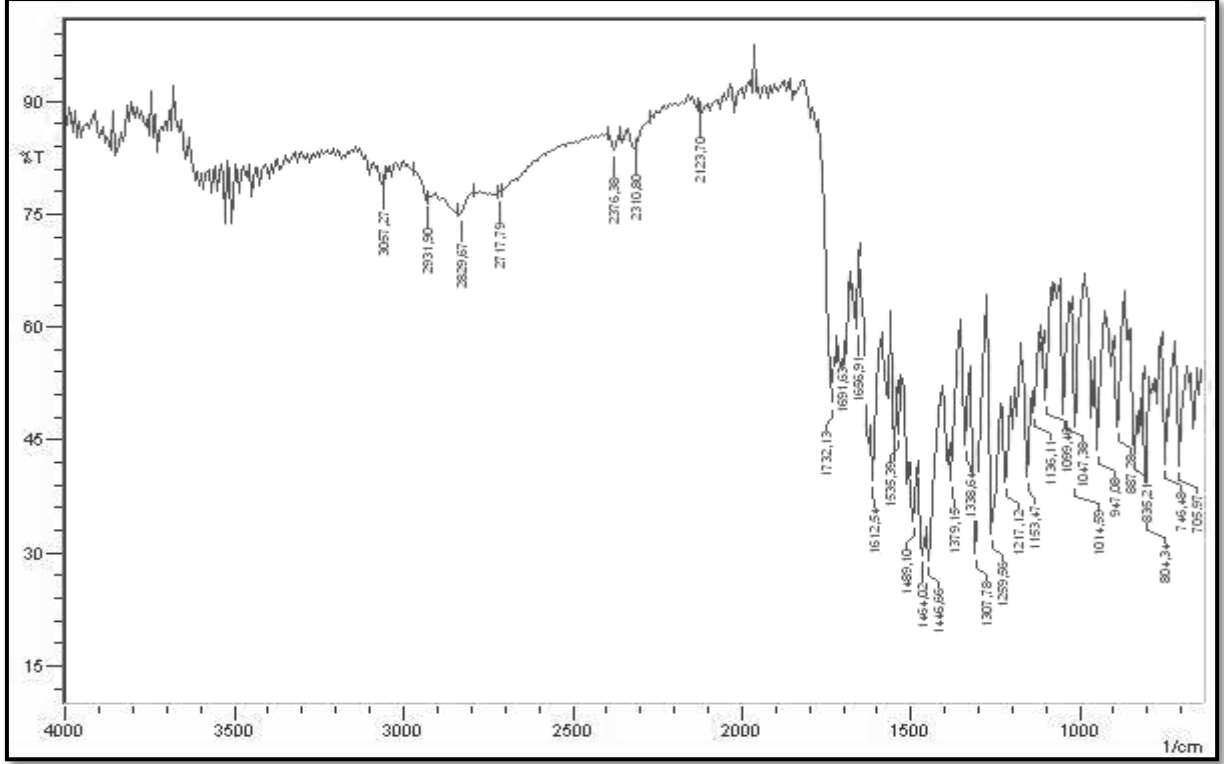
Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3057 (Ar C-H g.b.); 2932 ve 2830 (alifatik C-H g.b.); 1732 (C=O g.b., k.asit); 1692 (C=O g.b., amit); 1613 (C=O g.b., keton); 1535, 1489, 1464, 1379 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1260 (C-O g.b.); 1153 (C-F g.b.); 1015 (siklopropil C-H e.b.); 888, 835, 804, 747 (aromatik C-H e.b.).

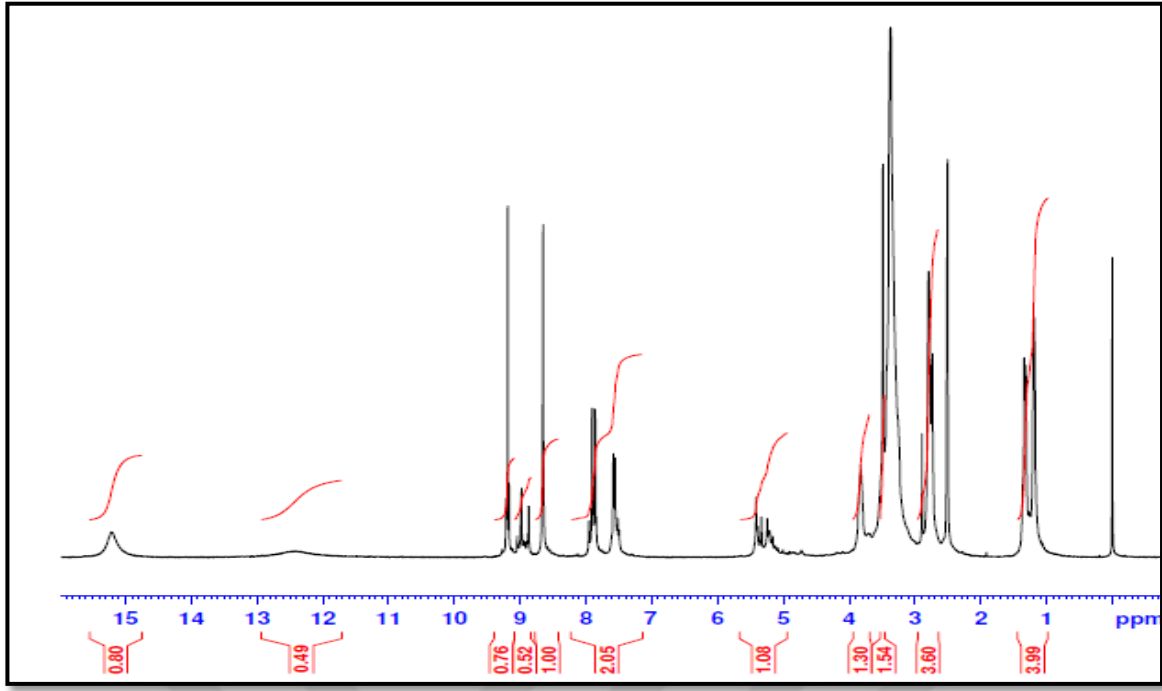


Şekil 82. Bileşik 3g'ye ait IR spektrumu.

1

¹H-NMR Spektrumu:

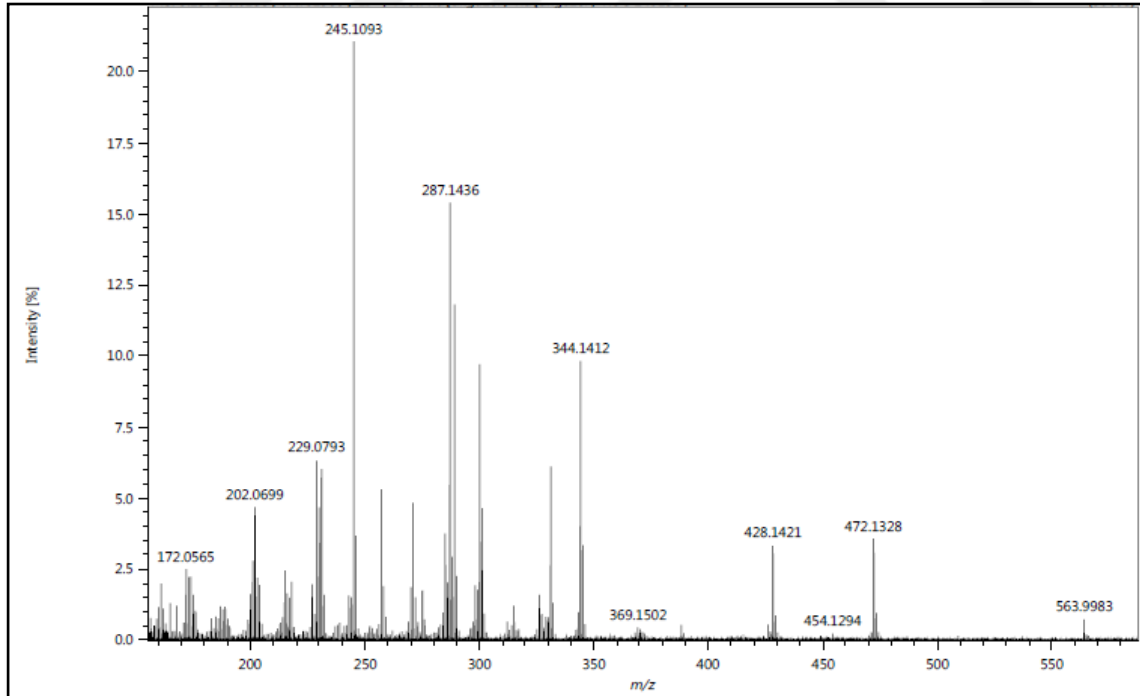
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,19 ppm (m, 2H, siklopropil-CH₂-); 1,32- 1,34 ppm (m, 2H, siklopropil-CH₂-); 2,50-2,51 ppm (m, 2H, -COCH₂,*DMSO sinyali ile); 2,79 ppm (ys, 4H, piperazin-H₃,H₅); 3,37 ppm (ys, piperazin-H₂,H₆), *DMSO.H₂O sinyali ile); 3,83 ppm (s, 1H, siklopropil-CH); 7,57 ppm (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H₈); 7,94 ppm (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, Ar-H₅); 8,65 ppm (s, 1H, Ar-H₂); 9,19 ppm (s, 1H, tiyadiazol-CH); 12,41 ppm (s, 1H, -NHCO-); 15,21 ppm (s, 1H, -COOH).



Şekil 83. Bileşik 3g'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

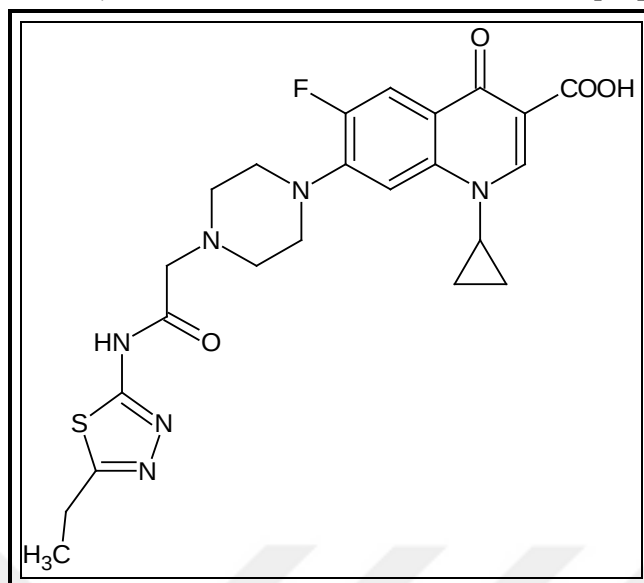
Kütle Spektrumu:

HR-MS (EI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 472,1324/472,1328 (M^+), ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 84. Bileşik 3g'ye ait kütle spektrumu.

6.1.7.3. 7-[4-(2-{[5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3h]



2-Kloro-*N*-[5-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2h] (0,31 g; 0,0015 mol) DMF’de çözülür. Üzerinde yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,5039 g; 0,0015 mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,2525 g; 0,003 mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün sırasıyla etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₃H₂₅FN₆O₄S. H₂O

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	53,27	5,25	16,21	6,18
Bulunan	53,31	4,89	17,10	7,11

Verim: % 17,12.

E.d.: 279°C (DSC_{başlangıç}: 269°C; DSC_{bitiş}: 287°C).

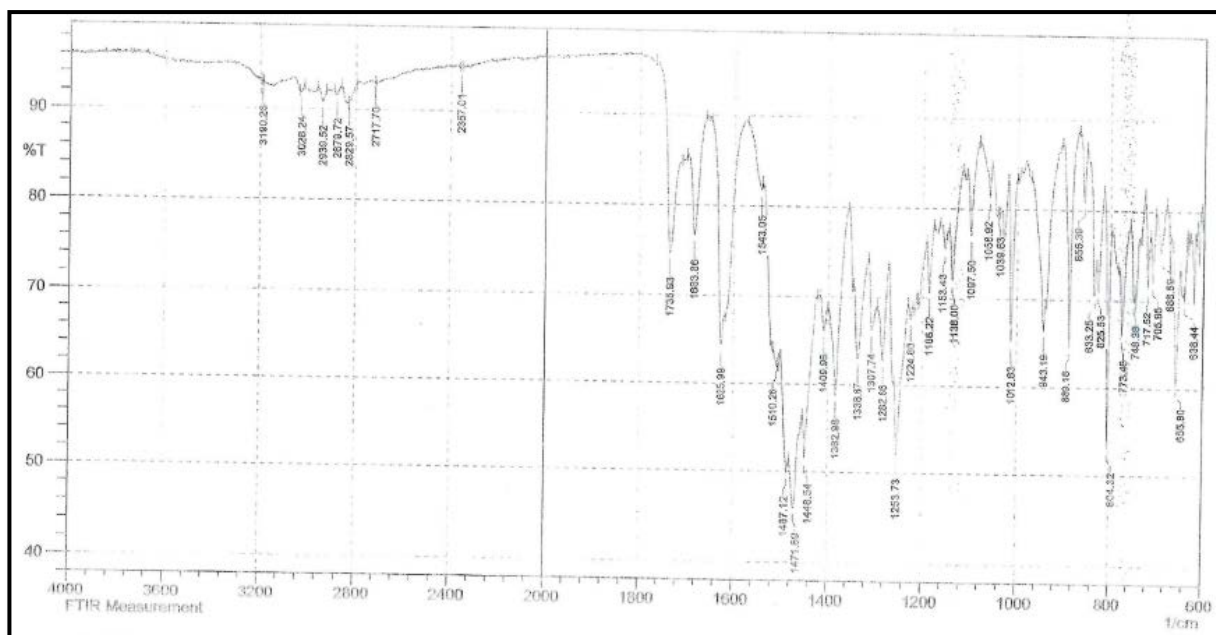
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

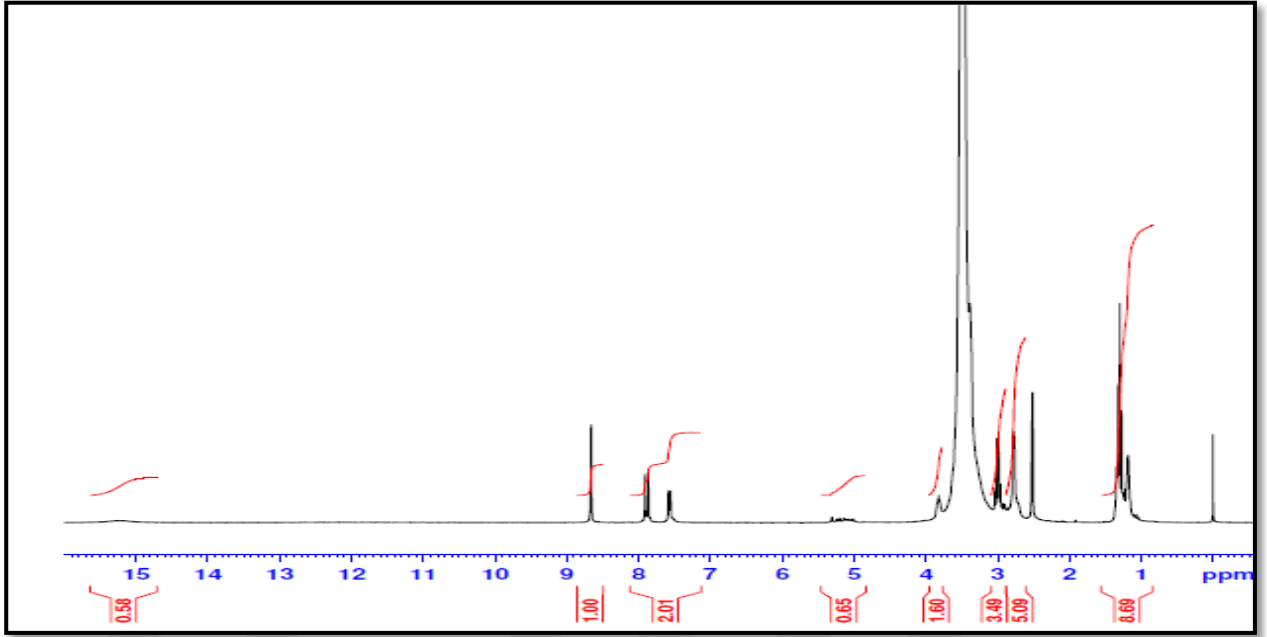
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3190 (N-H g.b.); 3028 (Ar C-H g.b.); 2940 ve 2830 (alifatik C-H g.b.); 1736 (C=O g.b., k.asit); 1684 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1510, 1487, 1472, 1449 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1254 (C-O g.b.); 1136 (C-F g.b.); 1013 (siklopropil C-H e.b.); 889, 833, 804 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 85. Bileşik 3h'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

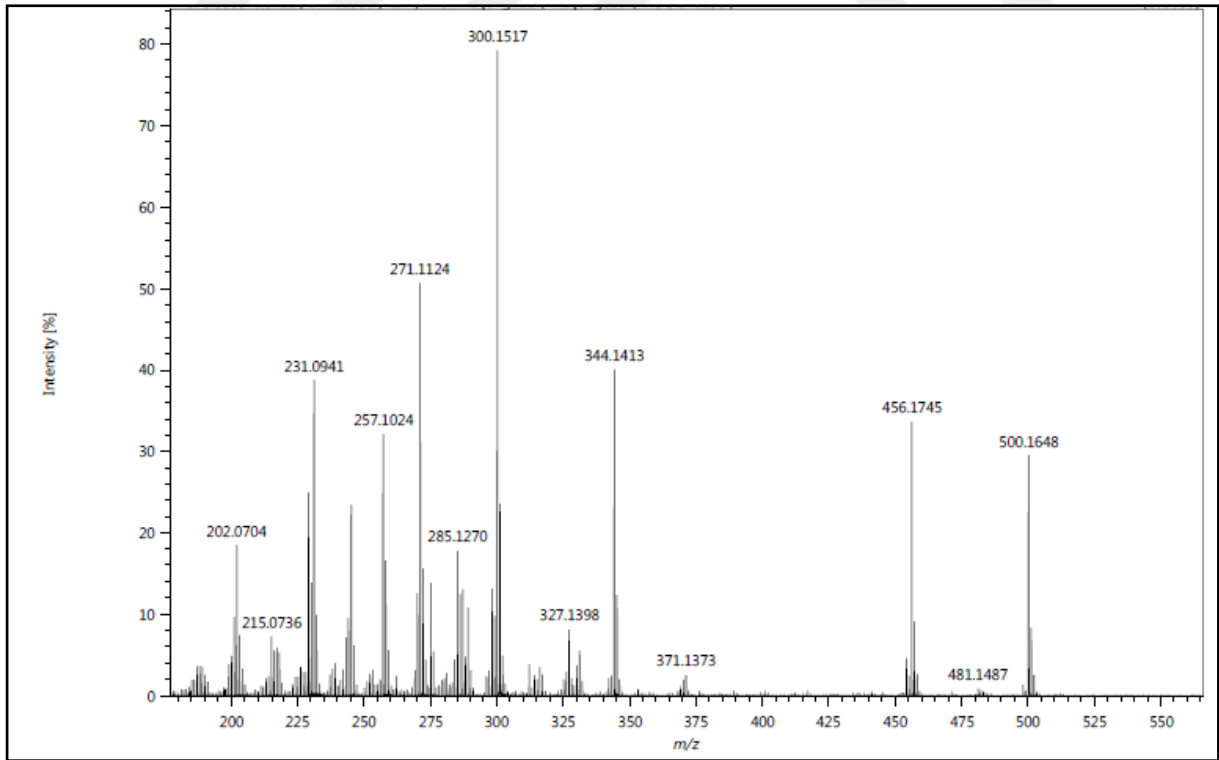
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,18 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 1,30 ppm (t, $J=7,5$ Hz, $J=7,5$ Hz, 3H, tiyadiazol- CH_2CH_3); 1,32- 1,34 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 2,50-2,52 ppm (m, $-\text{COCH}_2$, *DMSO sinyali ile); 2,78 ppm (ys, piperazin- H_3, H_5 *DMSO sinyali ile); 2,96 – 3,04 ppm (k, 2H, tiyadiazol- CH_2CH_3 *DMSO. H_2O sinyali ile); 3,50 ppm (ys, piperazin- H_2, H_6 , *DMSO. H_2O sinyali ile); 3,82 ppm (s, 1H, siklopropil- CH); 7,57 ppm (d, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,89 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar- H_5); 8,66 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 15,14 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 86. Bileşik 3h'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

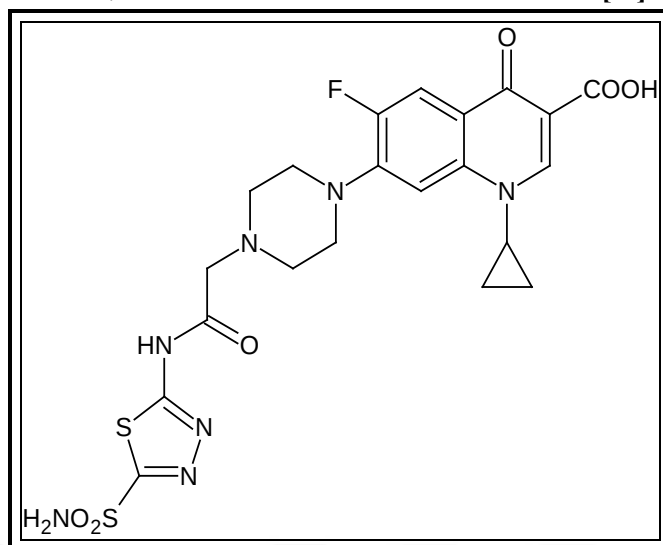
Kütle Spektrumu:

HR-MS (EI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 500,1637/500,1648 (M^+), ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 87. Bileşik 3h'ye ait kütle spektrumu.

6.1.7.4. 7-[4-(2-{[5-Sülfomoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [31]



2-Kloro-N-[5-sülfomoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [21] (0,77g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,99 g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,50 g; $6,0 \cdot 10^{-3}$ mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 5/2 \text{H}_2\text{O}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	42,28	4,56	16,43	10,75
Bulunan	41,86	4,57	16,55	10,65

Verim: % 71,53.

E.d.: 350°C ’ ye kadar DSC’de pik gözlenmemiştir.

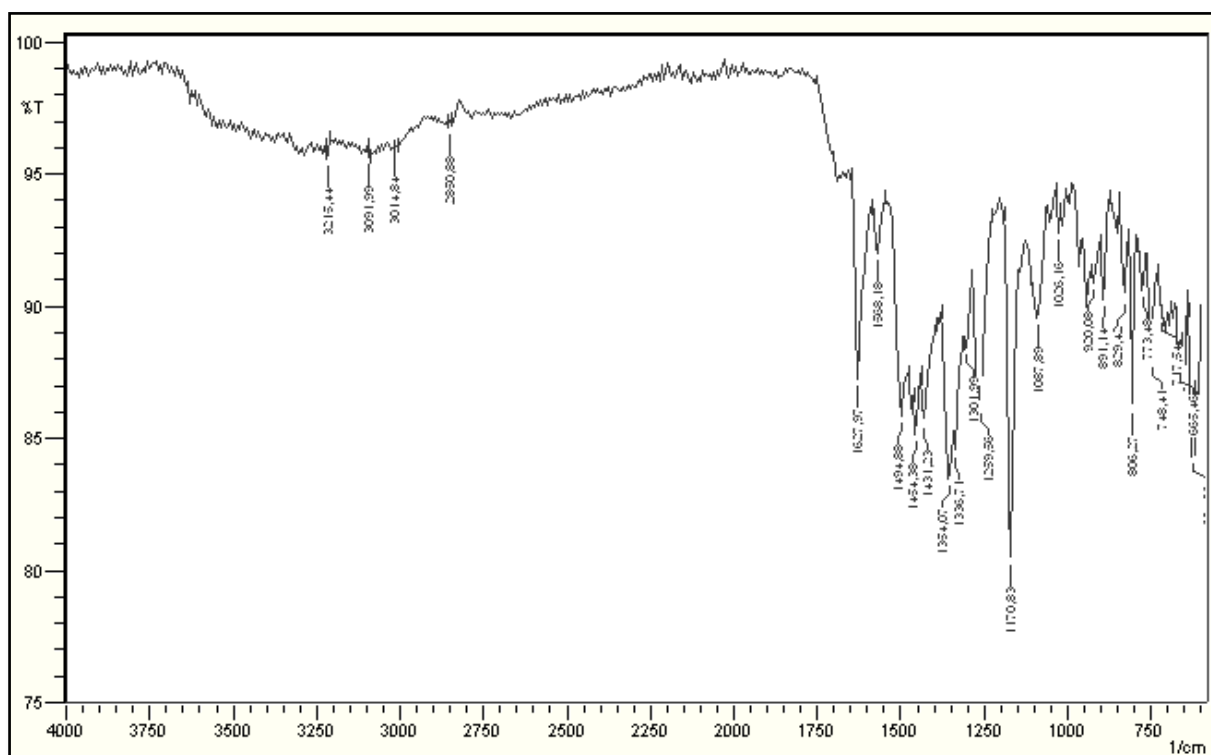
Görünüm: Açık sarı renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

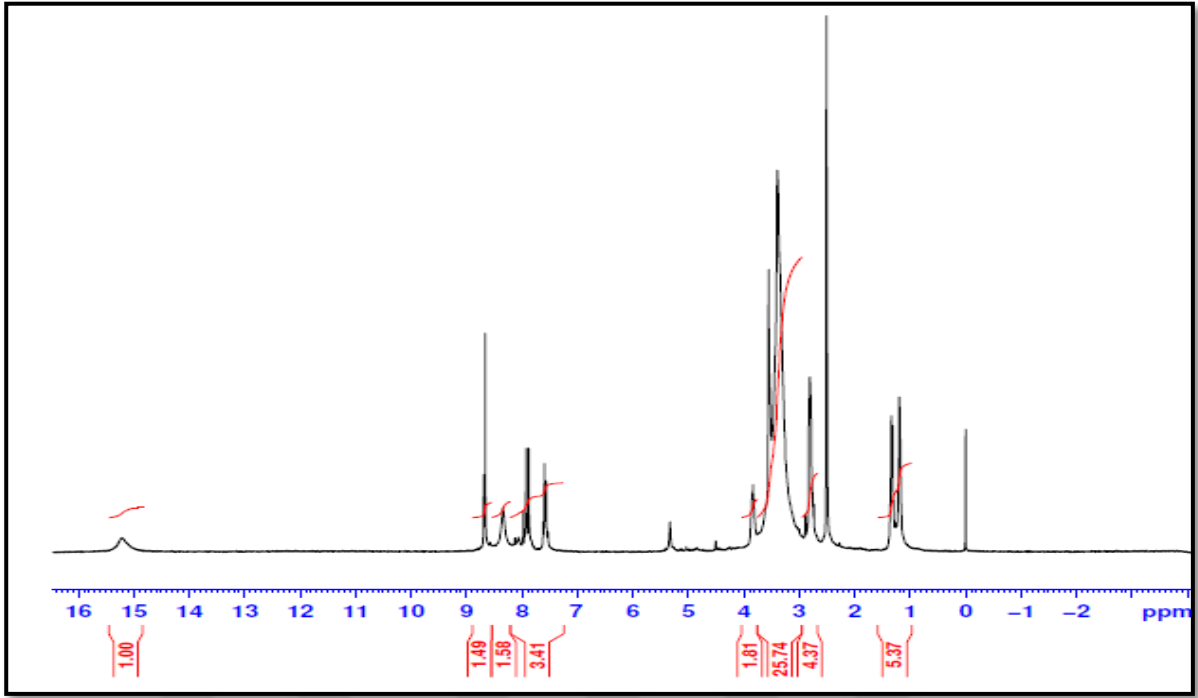
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3215 (N-H g.b.); 3092 (Ar C-H g.b.); 2851 (alifatik C-H g.b.); 1628 (C=O g.b., keton); 1568, 1495, 1454, 1431 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1354 (SO_2 g.b.); 1260 (C-O g.b.); 1171 (C-F g.b.); 1088 (siklopropil C-H e.b.); 891, 829, 806 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 88. Bileşik 31'ya ait IR spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu:

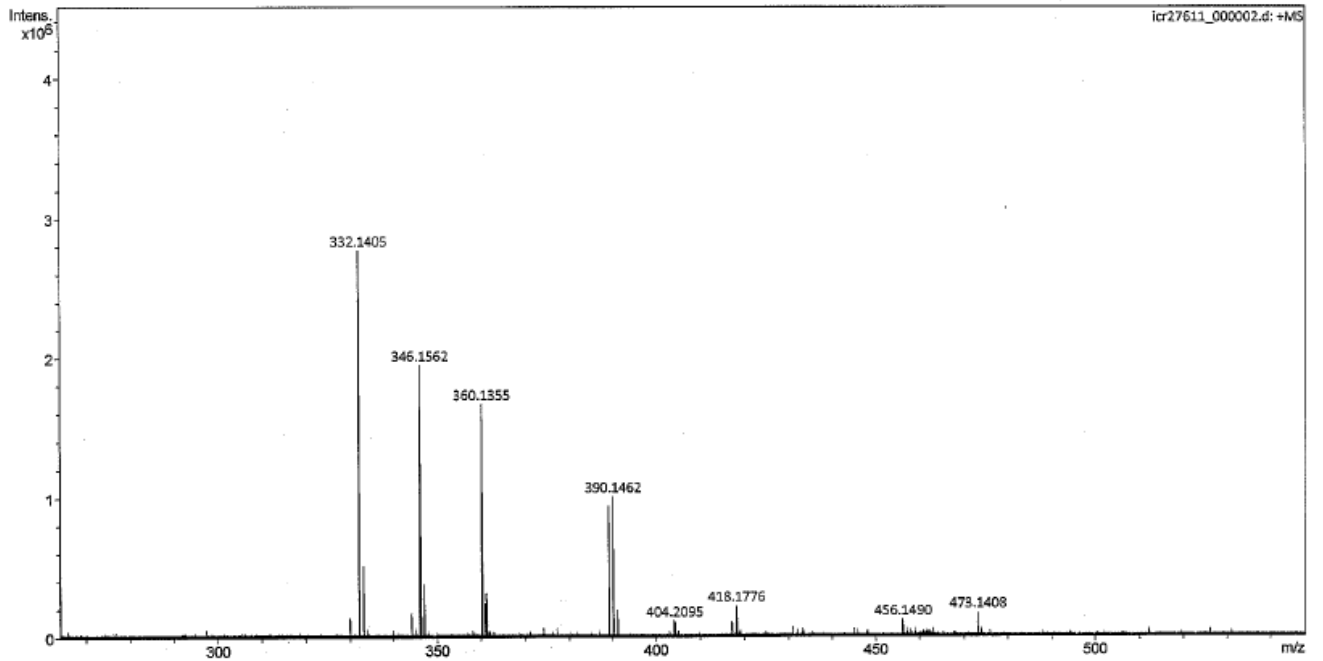
(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,20 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 1,32- 1,36 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 2,50-2,51 ppm (m, $-\text{COCH}_2$, *DMSO sinyali ile); 2,73 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,39 ppm (ys, piperazin- H_2, H_6 , *DMSO. H_2O sinyali ile); 3,84 ppm (s, 1H, siklopropil- CH); 7,58 ppm (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$ 1H, Ar- H_8); 7,91 ppm (d, $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H, Ar- H_5); 8,34 ppm (ys, 2H, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$); 8,66 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 15,22 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 89. Bileşik 3r'ya ait ^1H -NMR spektrumu.

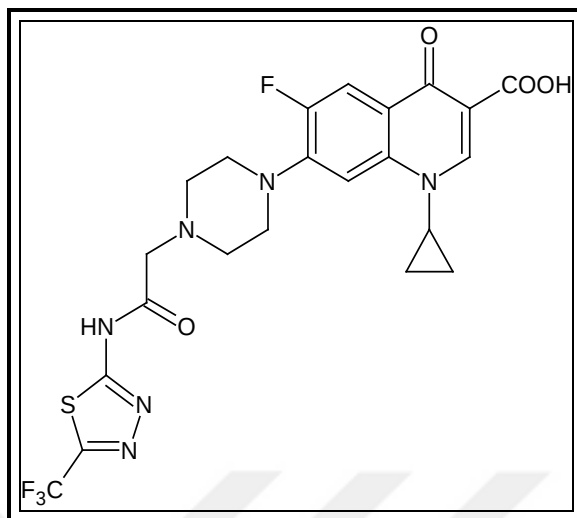
Kütle Spektrumu:

HR-MS (DART), m/z (hesaplanan/bulunan): 473,1402/473,1408 [$\text{M}+\text{H}-\text{SO}_2\text{NH}_2$], ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 90. Bileşik 3r'ya ait kütle spektrumu.

6.1.7.5. 7-[4-(2-{[5-Trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [3i]



2-Kloro-N-[5-trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2i] (0,74g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş siprofloksazin (0,99 g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,50 g; $6,0 \cdot 10^{-3}$ mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	48,89	3,73	15,55	5,93
Bulunan	48,40	3,92	15,21	6,05

Verim: % 36,99.

E.d.: 286°C ($\text{DSC}_{\text{başlangıç}}$: 282°C ; $\text{DSC}_{\text{bitiş}}$: 299°C).

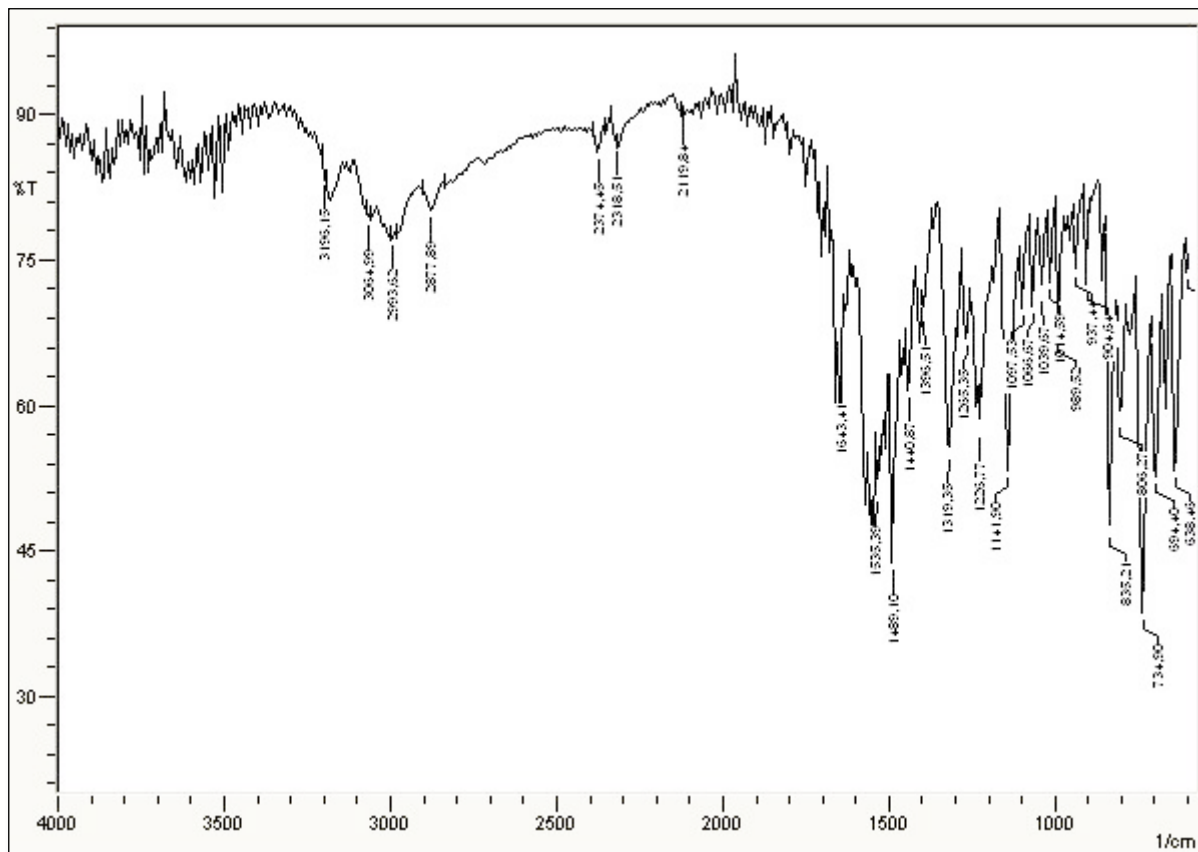
Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3196 (N-H g.b.); 3065 (Ar C-H g.b.); 2994 ve 2878 (alifatik C-H g.b.); 1643 (C=O g.b., amit); 1535, 1489, 1441, 1397 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1227 (C-O g.b.); 1142 (C-F g.b.); 835 (aromatik C-H e.b.).

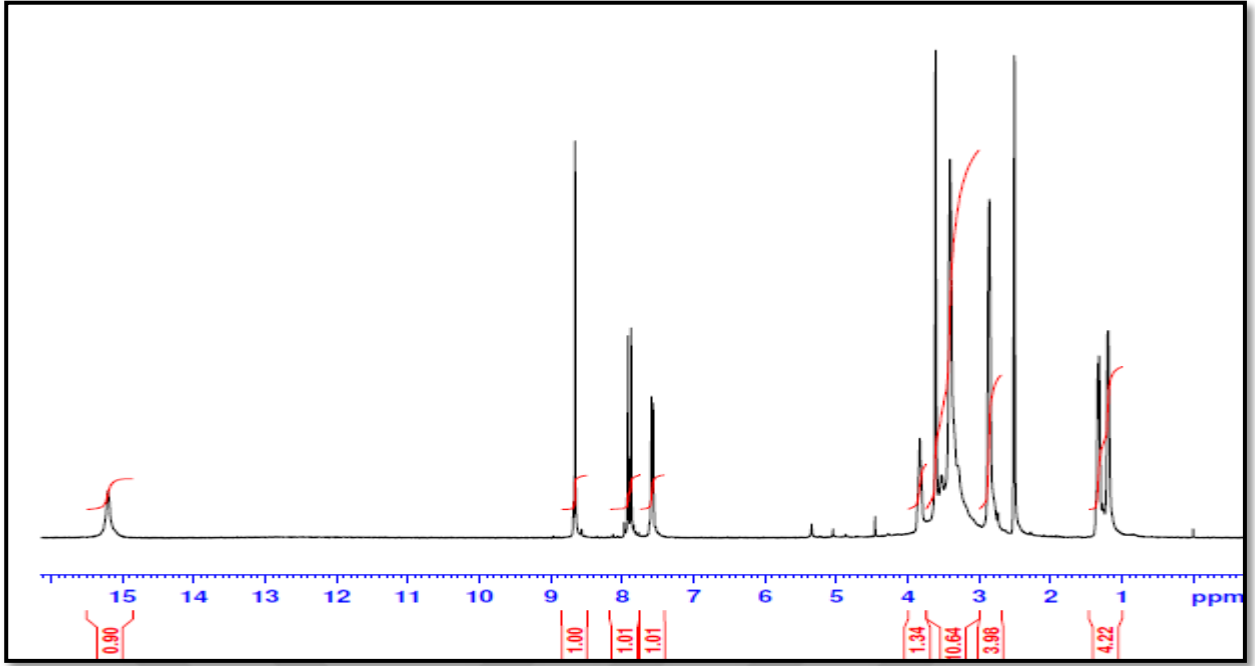


Şekil 91. Bileşik 3i'ye ait IR spektrumu.

1

¹H-NMR Spektrumu:

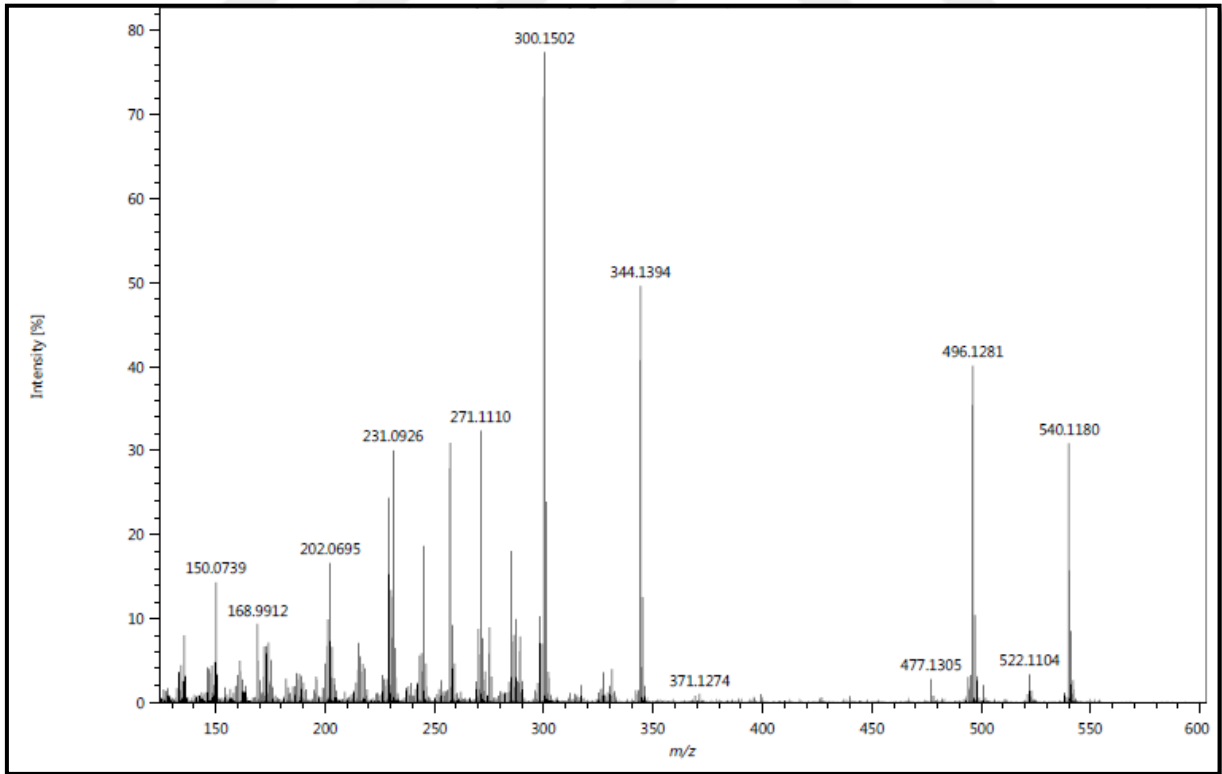
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,19- 1,20 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 1,32- 1,34 ppm (m, 2H, siklopropil- CH_2 -); 2,50-2,51 ppm (m, $-\text{COCH}_2$, *DMSO sinyali ile); 2,86 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,34 ppm (ys, piperazin- H_2, H_6 , *DMSO. H_2O sinyali ile); 3,83 ppm (s, 1H, siklopropil- CH); 7,58 ppm (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H, Ar- H_8); 7,90 ppm (d, $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H, Ar- H_5); 8,66 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 15,20 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 92. Bileşik 3i'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

Kütle Spektrumu:

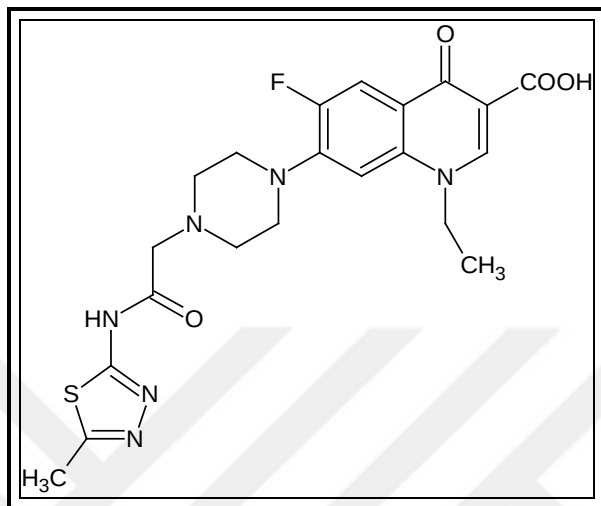
HR-MS (EI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 540,1197/540,1180 (M^+), ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 93. Bileşik 3i'ye ait kütle spektrumu

6.1.8. 7-[4-(2-{[5-(Süstitüe fenil/sikloheksil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler [4f-i]

6.1.8.1. 7-[4-(2-{[5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4f]



2-Kloro-N-[5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2f] (0,1461g; 7,545*10⁻⁴ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,2411 g; 7,545*10⁻⁴ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO₃ (0,1277 g; 15,09*10⁻⁴ mol) varlığında 70°C’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₃FN₆O₄S

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	53,15	4,89	17,71	6,76
Bulunan	53,06	5,57	17,46	6,78

Verim: % 37,71.

E.d.: 294°C (min. 291°C; max. 302°C).

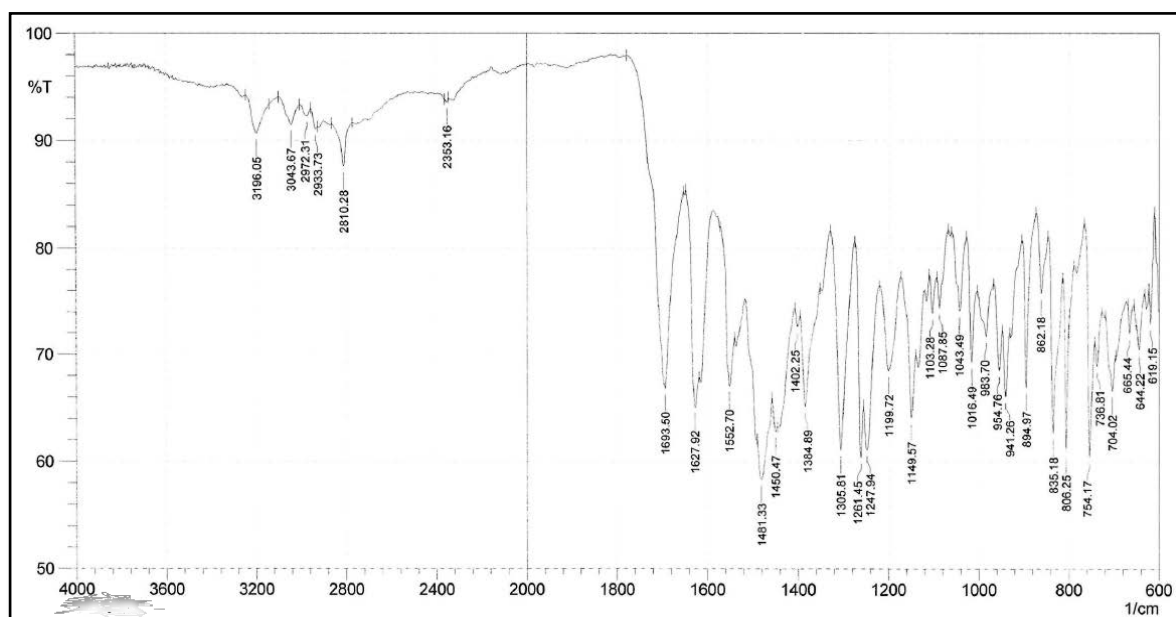
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

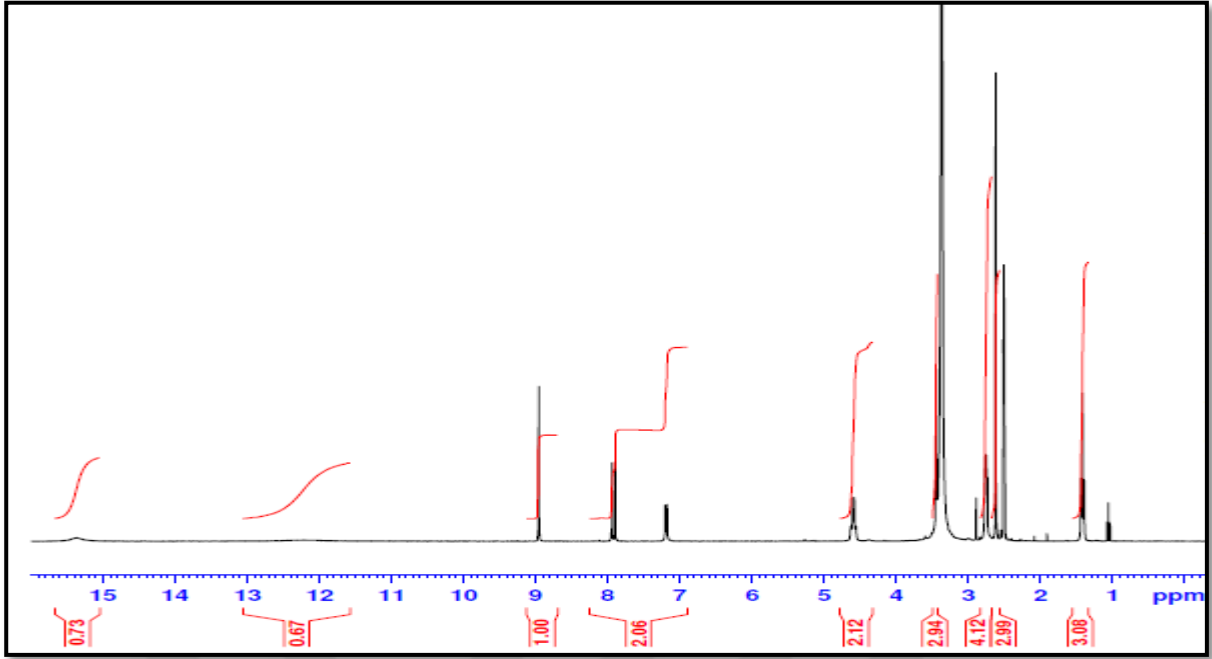
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3196 (N-H g.b.); 3044 (Ar C-H g.b.); 2934 ve 2810 (alifatik C-H g.b.); 1693 (C=O g.b., k.asit ve amit); 1628 (C=O g.b., keton); 1553, 1481, 1450, 1402 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1261 (C-O g.b.); 1150 (C-F g.b.); 895, 835, 806, 754 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 94. Bileşik 4f'ye ait IR spektrumu.

¹ H-NMR Spektrumu:

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,42 ppm (t, $J=6,9$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,49-2,52 ppm (m, $-\text{COCH}_2*\text{DMSO}$ sinyali ile); 2,62 ppm (s, 3H, tiyadiazol- CH_3); 2,73 ppm (s, 4H, piperazin- CH_3, H_5); 3,45 ppm (s, piperazin- $\text{CH}_2, \text{H}_6*\text{DMSO.H}_2\text{O}$ sinyali ile); 4,56–4,63 ppm (k, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,19 ppm (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,92 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar- H_5); 8,96 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 12,23 ppm (s, 1H, $-\text{NHCO}-$); 15,38 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).

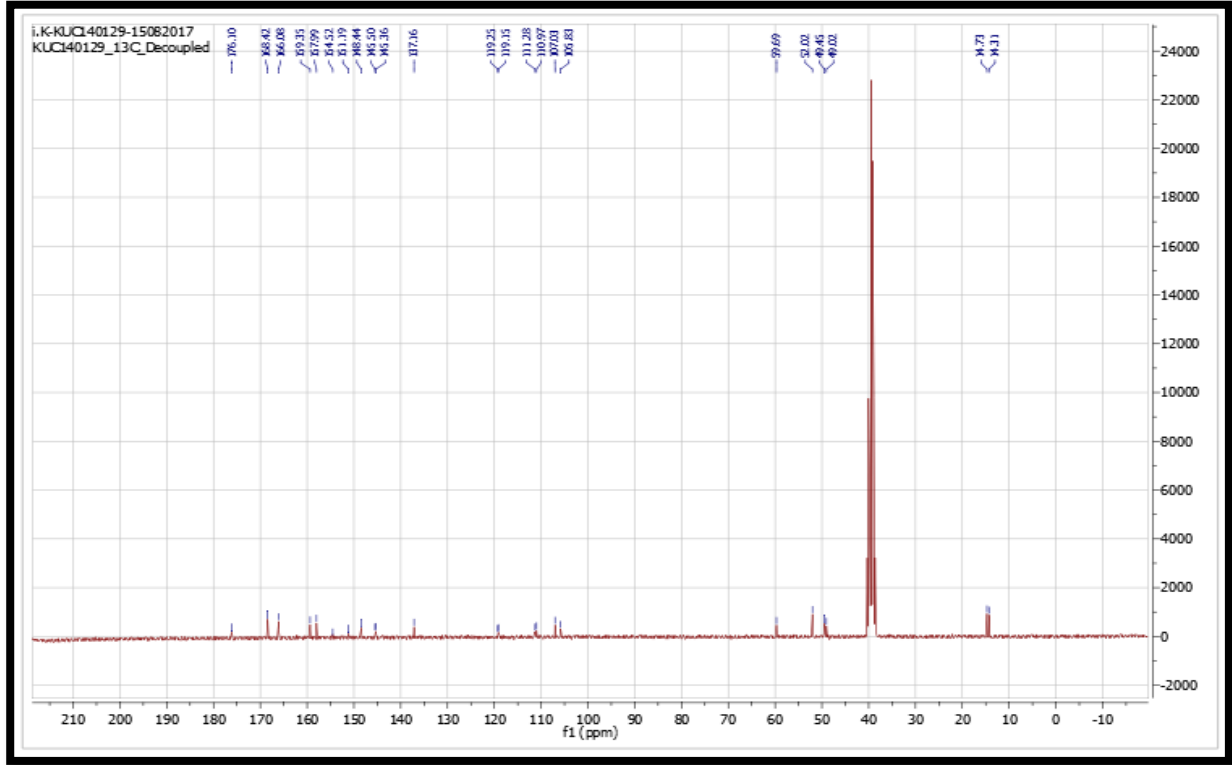


Şekil 95. Bileşik 4f'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

¹³

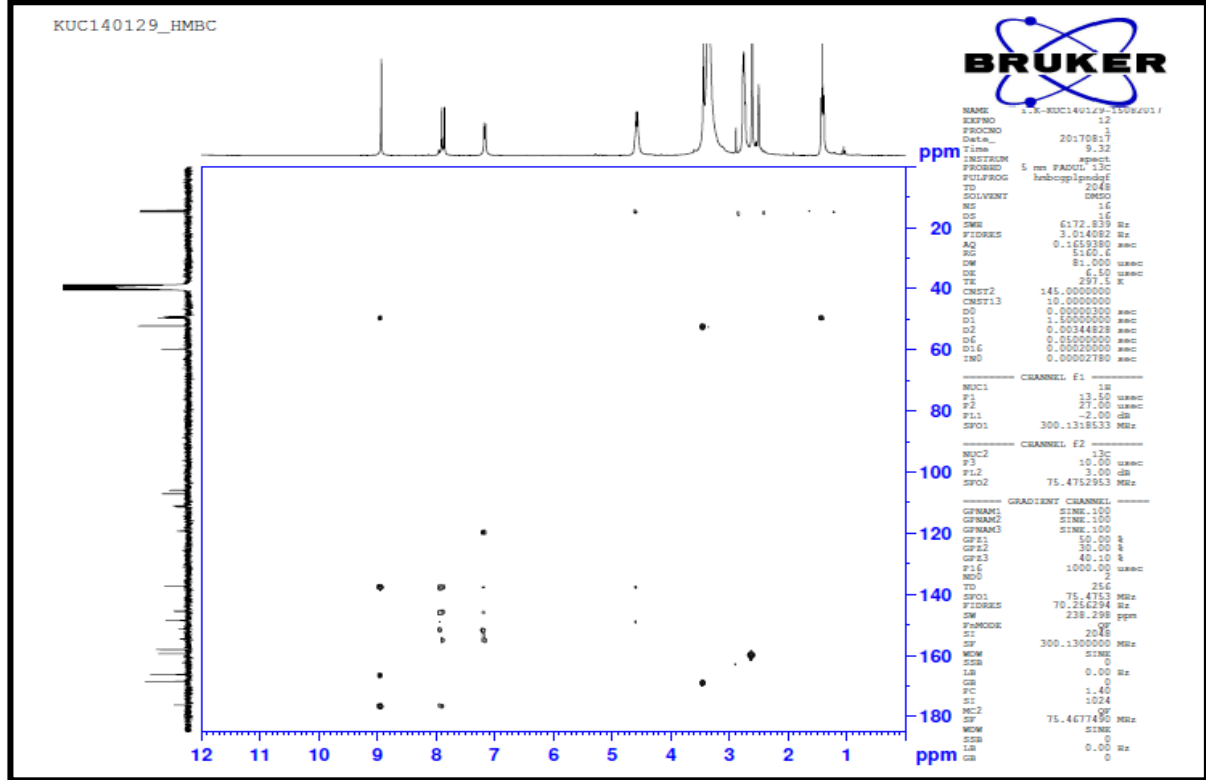
C-NMR Spektrumu:

(75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 14,31 (-N-CH₂CH₃); 14,73 (1,3,4-tiyadiazol-CH₃); 49,02 (-N-CH₂CH₃); 49,45 (piperazin halkasına ait C₃ ve C₅); 52,02 (piperazin halkasına ait C₂ ve C₆); 59,69 (1,3,4-tiyadiazol-NH-CO-CH₂-); 105,83 (kinolon halkasına ait C₈); 107,03 (kinolon halkasına ait C₃); 111,13 (d, $J = 23,25$ Hz, kinolon halkasına ait C₅); 119,15 ve 119,25 (4-piridon artığına ait C₅); 137,16 (4-piridon artığına ait C₆); 145,36 (kinolon halkasına ait C₇); 145,50 (kinolon halkasına ait C₂), 152,86 (d, $J = 249,75$ Hz, kinolon halkasına ait C₆); 157,99 (tiyadiazol halkasına ait C₂); 159,35 (tiyadiazol halkasına ait C₅); 166,08 (-COOH); 168,42 (amide ait C=O); 176,10 (kinolon halkasına ait C₄=O).



Şekil 96. Bileşik 4f'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.

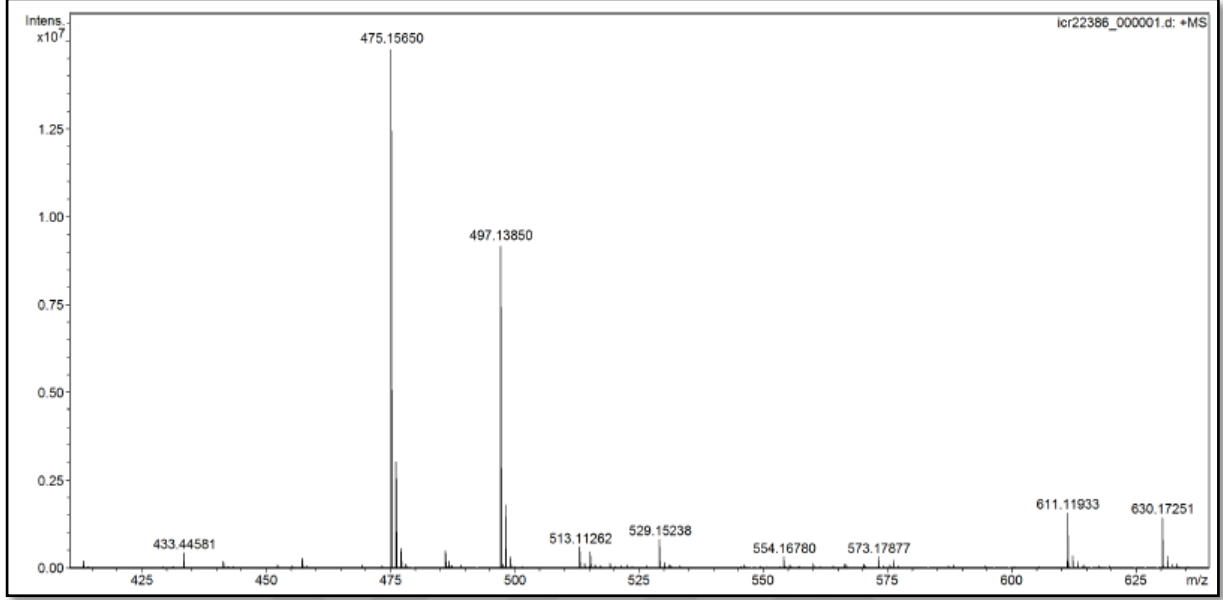
HMBC Spektrumu: (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: Tartışma bölümünde yorumlanmıştır.



Şekil 97. Bileşik 4f'ye ait HMBC spektrumu.

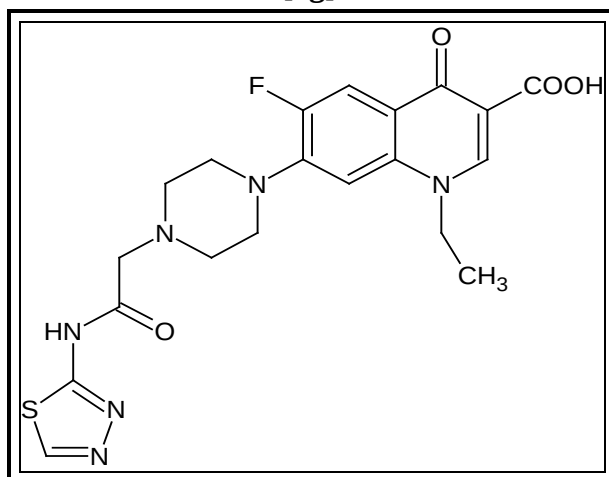
Kütle Spektrumu:

HR-MS (ESI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 513,1117/513,1126 $[\text{M}+\text{K}]^+$, ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FKN}_6\text{O}_4\text{S}$); 497,1378/497,1385 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{NaO}_4\text{S}$); 475,1558/475,1565 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 98. Bileşik 4f'ye ait kütle spektrumu.

6.1.8.2. 7-[4-(2-{[1,3,4-Tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4g]



2-Kloro-N-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit **[2g]** (0,1342g; $7,545 \cdot 10^{-4}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,2406 g; $7,545 \cdot 10^{-4}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,1276 g; $15,09 \cdot 10^{-4}$ mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. **5.2.4.**’de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	49,27	4,96	17,24	6,58
Bulunan	49,55	5,01	17,19	6,48

Verim: % 84,59.

E.d.: 299°C (min. 294°C ; max. 312°C).

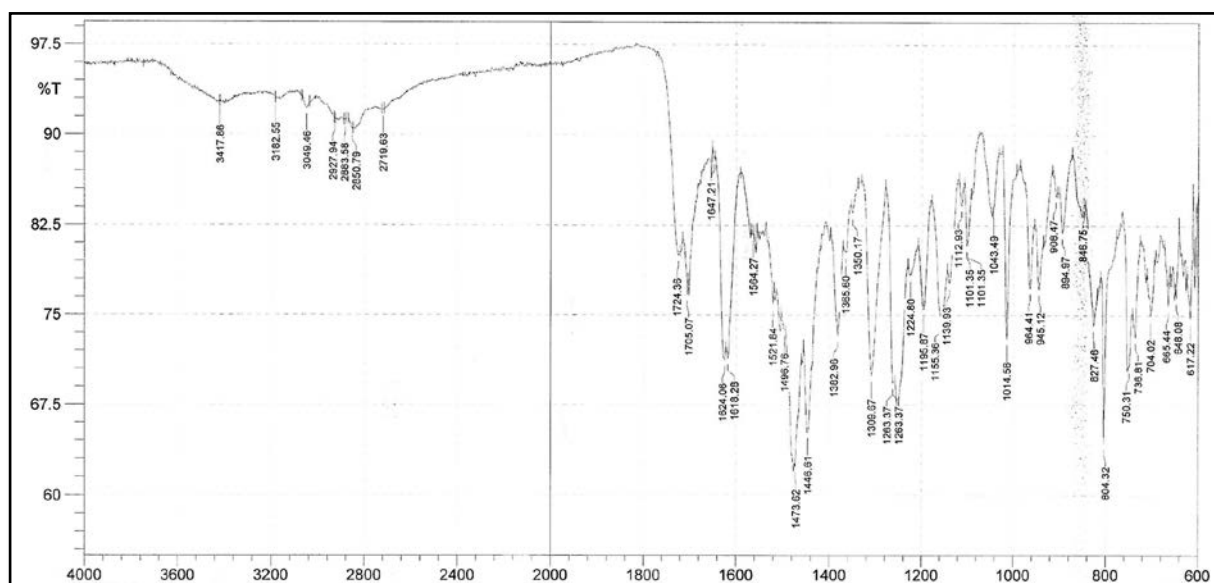
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

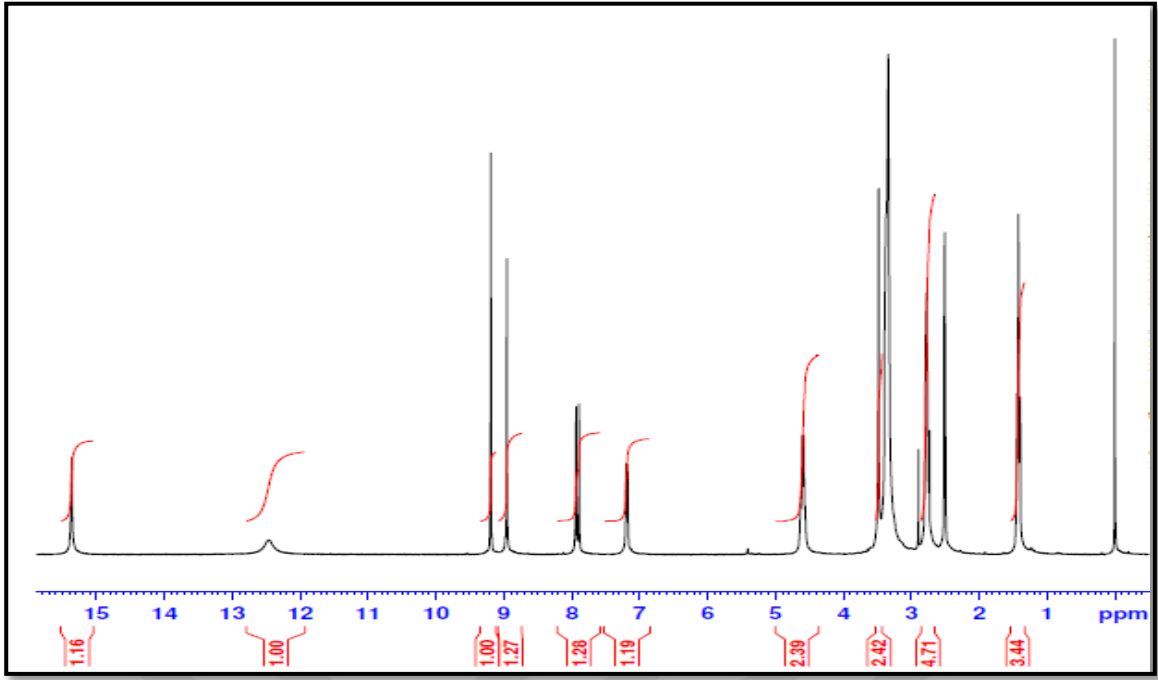
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3418 ve 3183 (O-H ve N-H g.b.); 3049 (Ar C-H g.b.); 2928 ve 2851 (alifatik C-H g.b.); 1724 (C=O g.b., k.asit); 1705 (C=O g.b., amit); 1624 (C=O g.b., keton); 1522, 1497, 1474, 1447 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1263 (C-O g.b.); 1155 (C-F g.b.); 895, 828, 804, 750 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 99. Bileşik 4g'ye ait IR spektrumu.

¹ H-NMR Spektrumu:

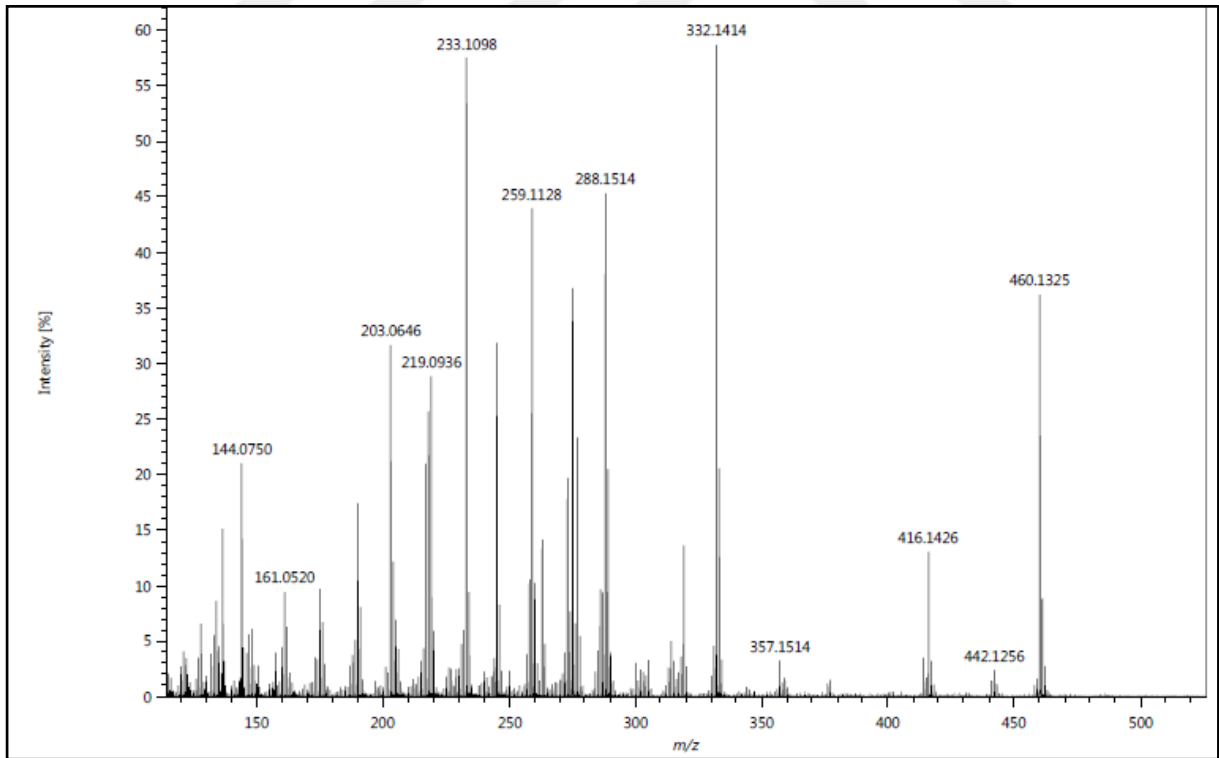
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,42 (t, $J=6,9$ Hz, $J=6,9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,50-2,51 ppm (m, $-\text{COCH}_2\text{*DMSO}$ sinyali ile); 2,78 ppm (ys, 4H, piperazin- CH_3 , H_5); 3,34 ppm (ys, piperazin- CH_2 , $\text{H}_6\text{*DMSO.H}_2\text{O}$ sinyali ile); 4,56 – 4,63 ppm (k, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,19 ppm (d, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,92 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar- H_5); 8,96 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 9,19 ppm (s, 1H, tiyadiazol- CH); 12,46 ppm (s, 1H, $-\text{NHCO}-$); 15,36 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 100. Bileşik **4g**'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

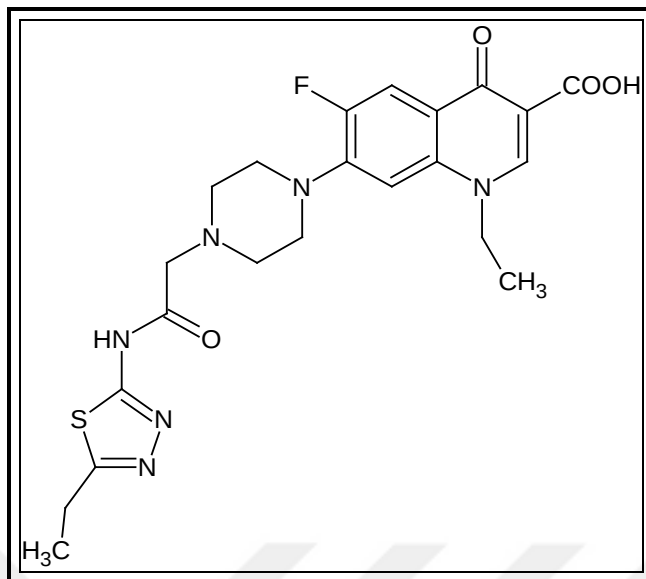
Kütle Spektrumu:

HR-MS (EI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 460,1324/460,1325 (M^+), ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 101. Bileşik **4g**'ye ait kütle spektrumu.

6.1.8.3. 7-[4-(2-{[5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4h]



2-Kloro-N-[5-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit **[2h]** (0,1552g; $7,545 \cdot 10^{-4}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,2409 g; $7,545 \cdot 10^{-4}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,1276 g; $15,09 \cdot 10^{-4}$ mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yöntemle göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	54,09	5,16	17,20	6,56
Bulunan	54,17	5,37	17,02	6,49

Verim: % 73,87.

E.d.: 298°C ($\text{DSC}_{\text{başlangıç}}$: 292°C ; $\text{DSC}_{\text{bitiş}}$: 306°C).

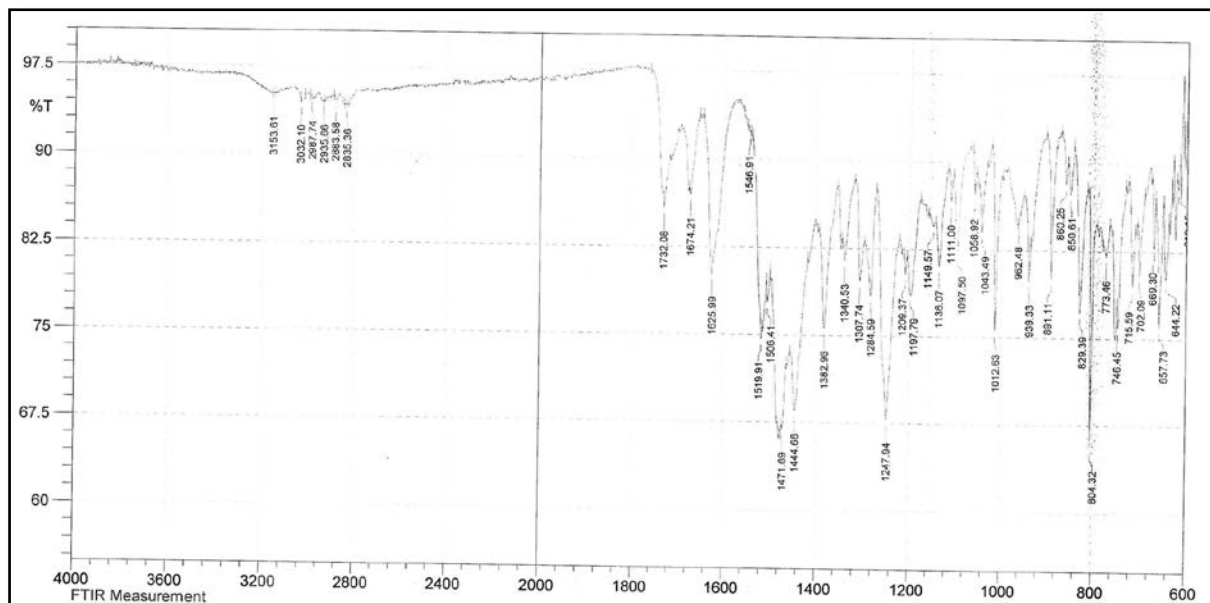
Görünüm: Beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

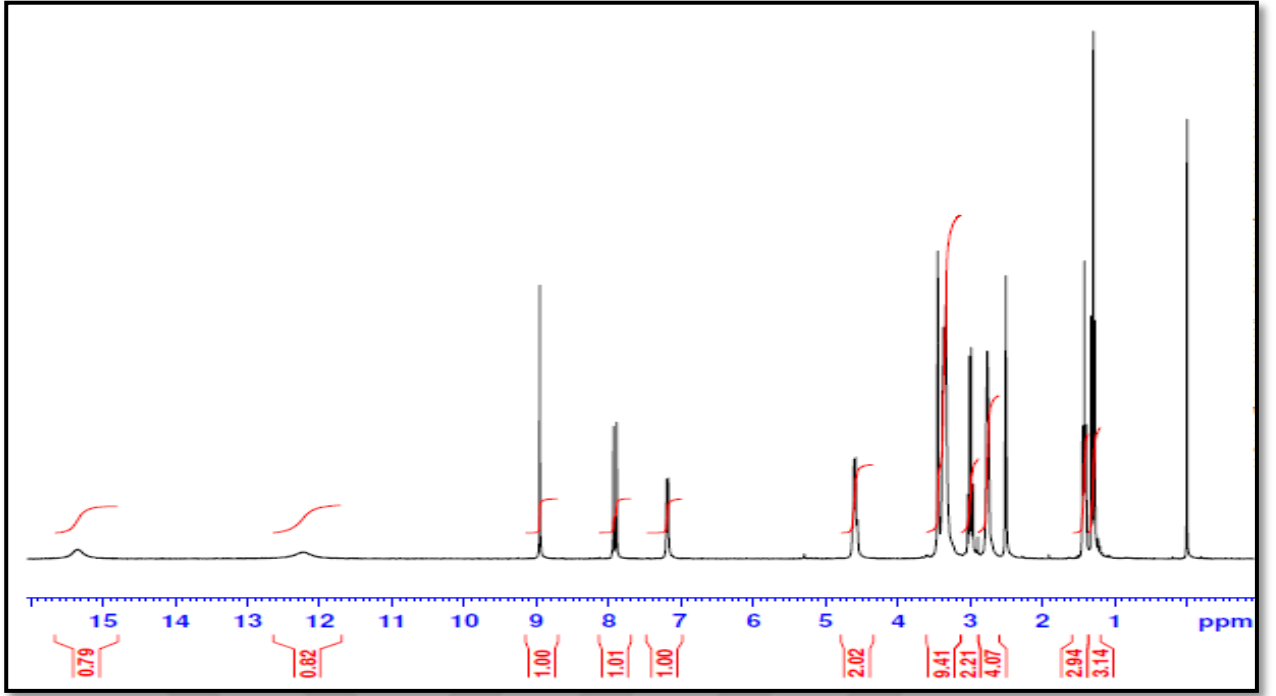
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3154 (N-H g.b.); 3032 (Ar C-H g.b.); 2936 ve 2835 (alifatik C-H g.b.); 1732 (C=O g.b., k.asit); 1674 (C=O g.b., amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1520, 1472, 1445, 1383 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H. ve N-H e.b.); 1248 (C-O g.b.); 1136 (C-F g.b.); 891, 829, 804 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 102. Bileşik 4h'ye ait IR spektrumu.

¹ H-NMR Spektrumu:

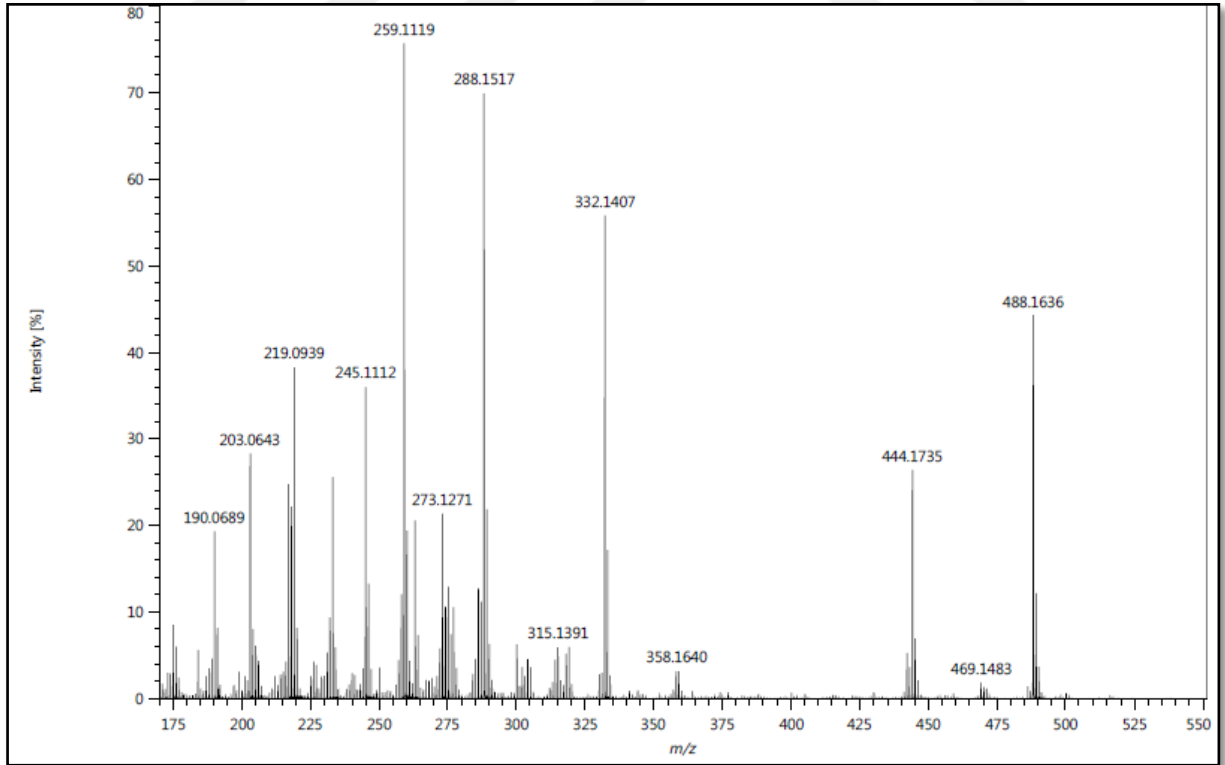
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,30 ppm (t, $J=7,5$ Hz, $J=7,5$ Hz, 3H, tiyadiazol- CH_2CH_3), 1,42 ppm (t, $J=6,9$ Hz- $J=7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,49-2,52 ppm (m, $-\text{COCH}_2^*\text{DMSO}$ sinyali ile), 2,76 ppm (ys, 4H, piperazin- CH_3H_5), 2,96 – 3,04 ppm (k, 2H, tiyadiazol- CH_2CH_3), 3,35 ppm (ys, piperazin- $\text{CH}_2\text{H}_6^*\text{DMSO.H}_2\text{O}$ sinyali ile), 4,56 – 4,63 ppm (k, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,19 ppm (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar- H_8), 7,92 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar- H_5), 8,96 ppm (s, 1H, Ar- H_2), 12,22 ppm (s, 1H, $-\text{NHCO}-$), 15,35 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 103. Bileşik 4h'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

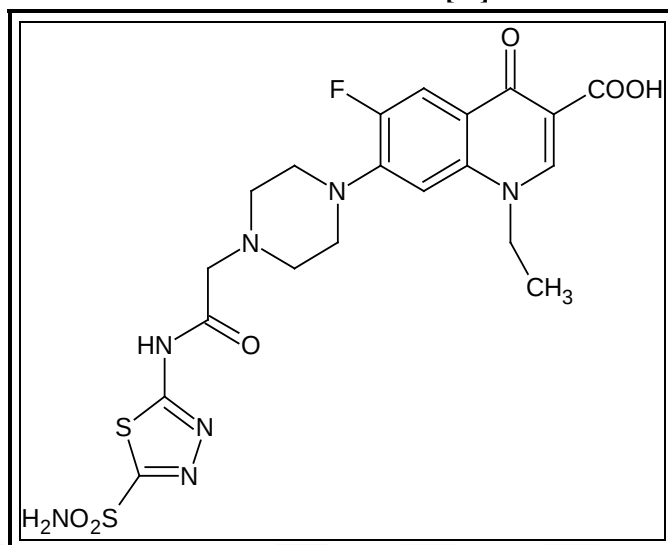
Kütle Spektrumu:

HR-MS (EI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 488,1637/488,1636 (M^+), ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 104. Bileşik 4h'ye ait kütle spektrumu.

6.1.8.4. 7-[4-(2-{[5-Sülfomoi1-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [41]



2-Kloro-N-[5-sülfomoi1-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [21] (0,77g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,96 g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,50 g; $6,0 \cdot 10^{-3}$ mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	43,08	4,34	17,58	11,50
Bulunan	43,12	4,49	17,15	10,14

Verim: % 72,22.

E.d.: 350°C ’ ye kadar DSC’de pik gözlenmemiştir.

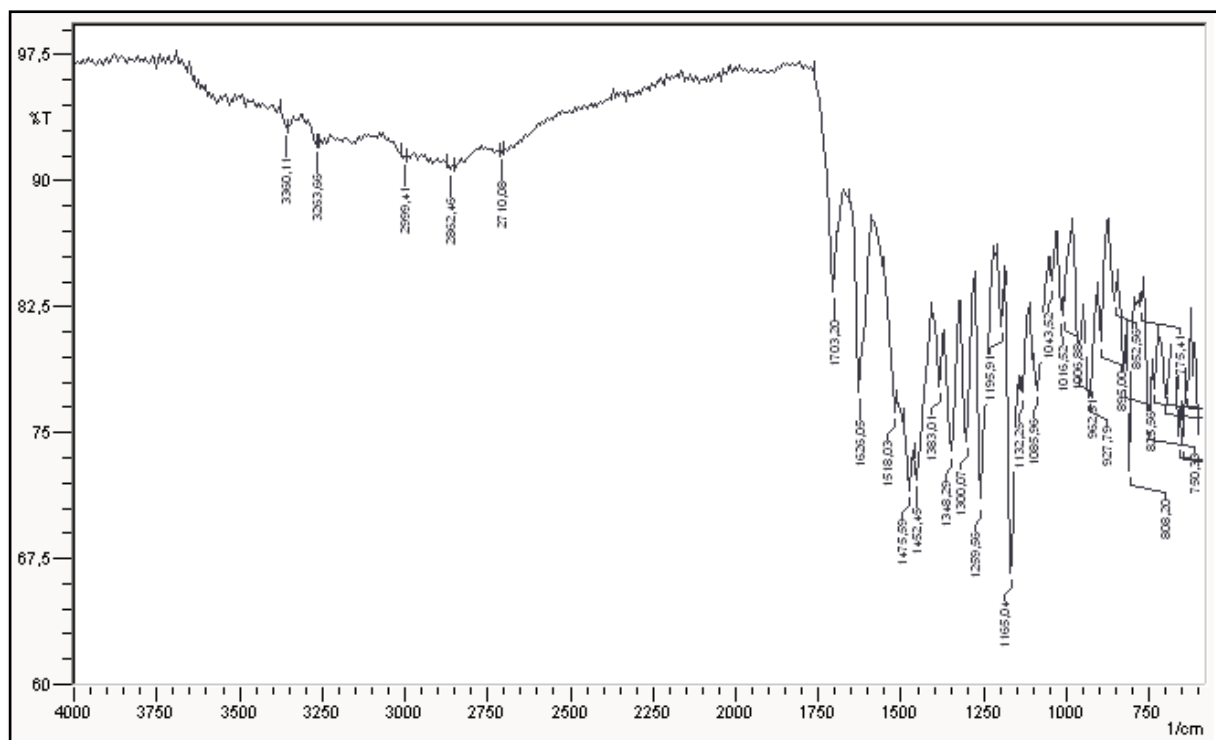
Görünüm: Açık sarı renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

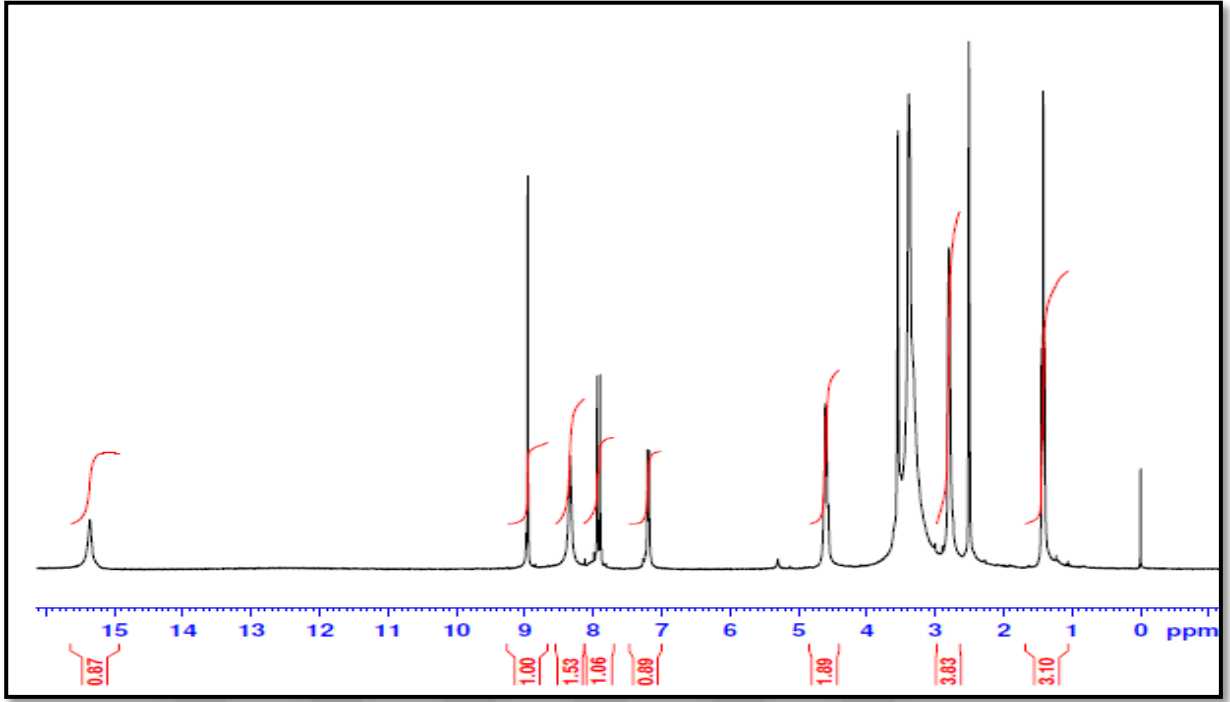
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3360 ve 3264 (O-H ve N-H g.b.); 2999 ve 2862 (alifatik C-H g.b.); 1703 (C=O g.b., k.asit, amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1518, 1476, 1452, 1383 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H ve N-H e.b.); 1348 (SO_2 g.b.); 1260 (C-O g.b.); 1165 (C-F g.b.); 808 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 105. Bileşik 4r'ya ait IR spektrumu.

¹ H-NMR Spektrumu:

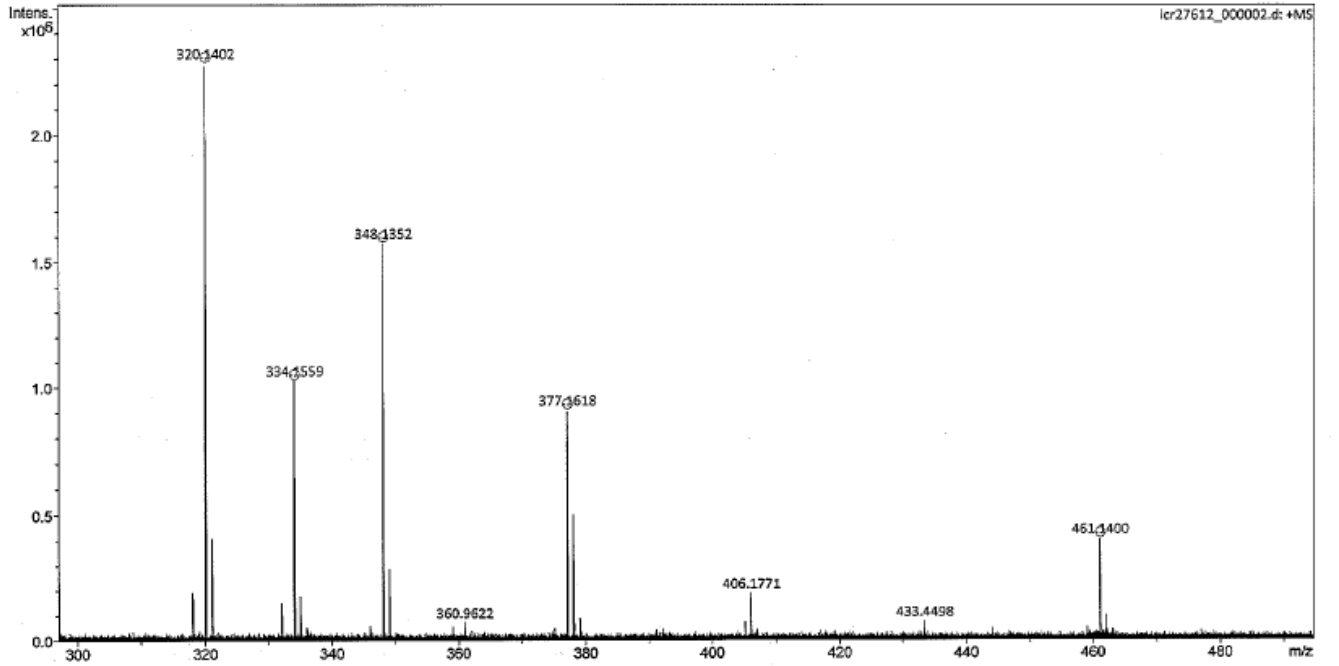
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,42 ppm (t, $J=6,9$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,50-2,51 ppm (m, $-\text{COCH}_2\text{*DMSO}$ sinyali ile); 2,80 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,39 ppm (ys, piperazin- $\text{CH}_2, \text{H}_6\text{*DMSO.H}_2\text{O}$ sinyali ile); 4,56 – 4,63 ppm (k, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,20 ppm (d, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,92 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar- H_5); 8,34 ppm (ys, 2H, $-\text{SONH}_2$); 8,96 ppm (s, 1H, Ar- H_2); 15,36 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 106. Bileşik 4r'ya ait ^1H -NMR spektrumu.

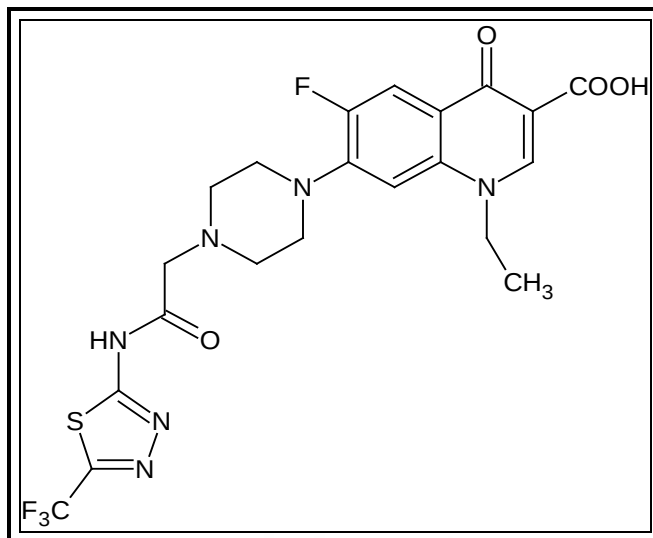
Kütle Spektrumu:

HR-MS (DART), m/z (hesaplanan/bulunan): 461,1402/461,1400 [$\text{M}+\text{H}-\text{SO}_2\text{NH}_2$], ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 107. Bileşik 4r'ya ait kütle spektrumu.

6.1.8.5. 7-[4-(2-{[5-Trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [4i]



2-Kloro-N-[5-trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [2i] (0,75g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) DMF’de çözülür. Üzerine yine DMF’de çözülmüş norfloksazin (0,96 g; $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol) ilave edilir. Tepkime ortamı NaHCO_3 (0,50 g; $6,0 \cdot 10^{-3}$ mol) varlığında 70°C ’yi geçmeyecek şekilde 24 saat karıştırılır. 5.2.4.’de verilen yönteme göre madde elde edilir. Ürün etanolden yıkanır.

Elementel Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	47,73	3,81	15,90	6,07
Bulunan	48,28	4,43	15,47	5,78

Verim: % 57,00.

E.d.: 298°C ($\text{DSC}_{\text{başlangıç}}$: 289°C ; $\text{DSC}_{\text{bitiş}}$: 307°C).

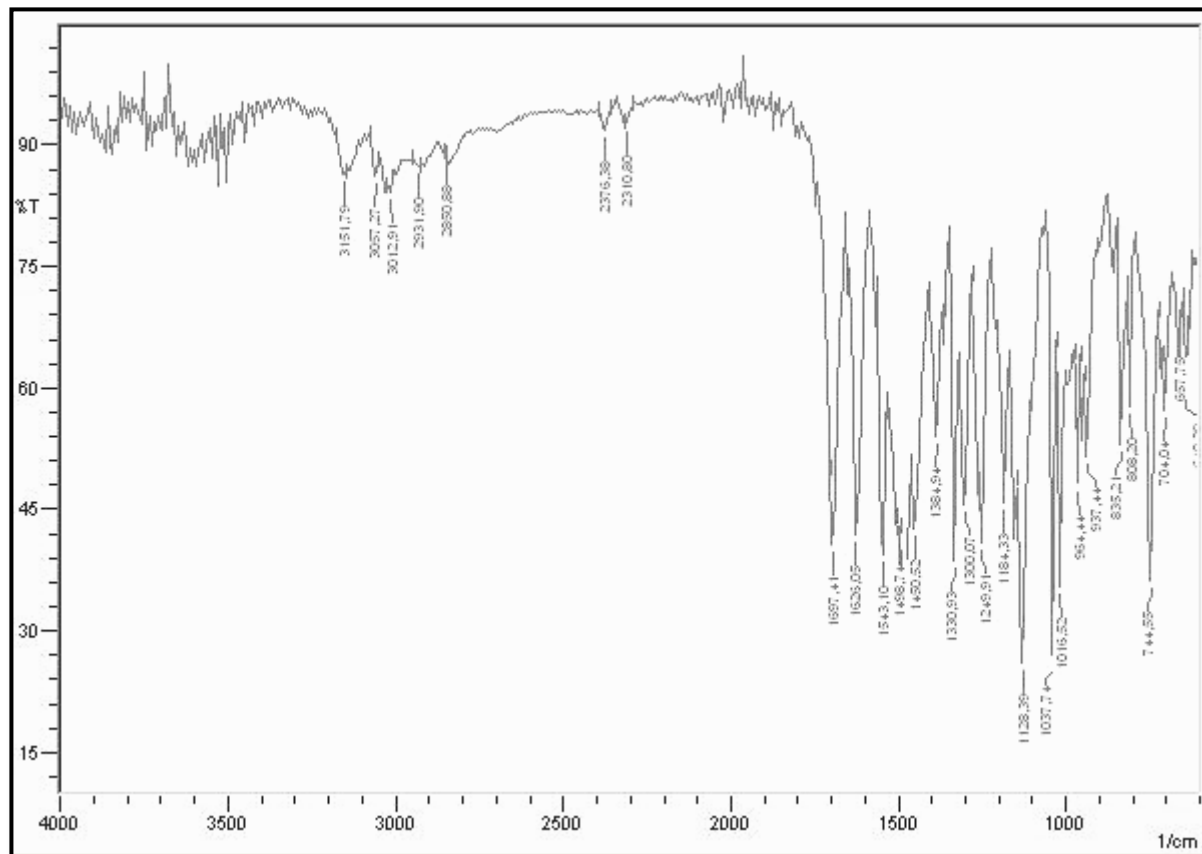
Görünüm: Kirli beyaz renkli toz madde.

Çözünürlük: DMSO’da çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

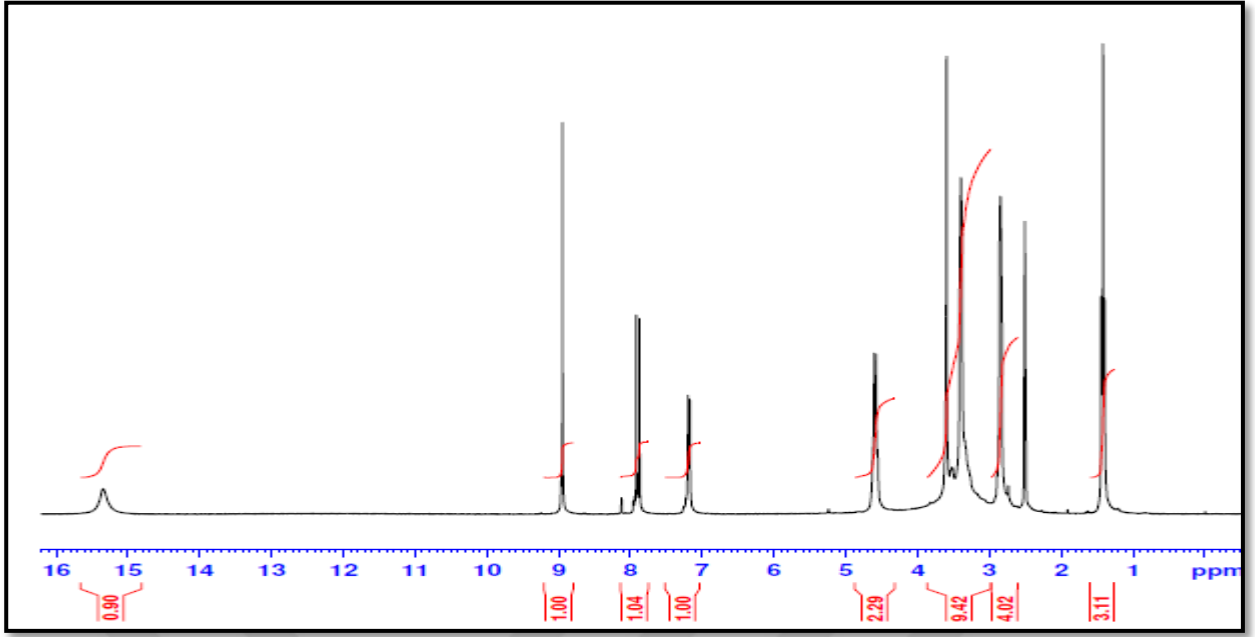
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3152 (N-H g.b.); 3013 (Ar C-H g.b.); 2932 ve 2851 (alifatik C-H g.b.); 1697 (C=O g.b., k.asit, amit); 1626 (C=O g.b., keton); 1543, 1499, 1450 (C=C, C=N g.b., alifatik C-H ve N-H e.b.); 1250 (C-O g.b.); 1128 (C-F g.b.); 835 (aromatik C-H e.b.).



Şekil 108. Bileşik 4i'ye ait IR spektrumu.

¹ H-NMR Spektrumu:

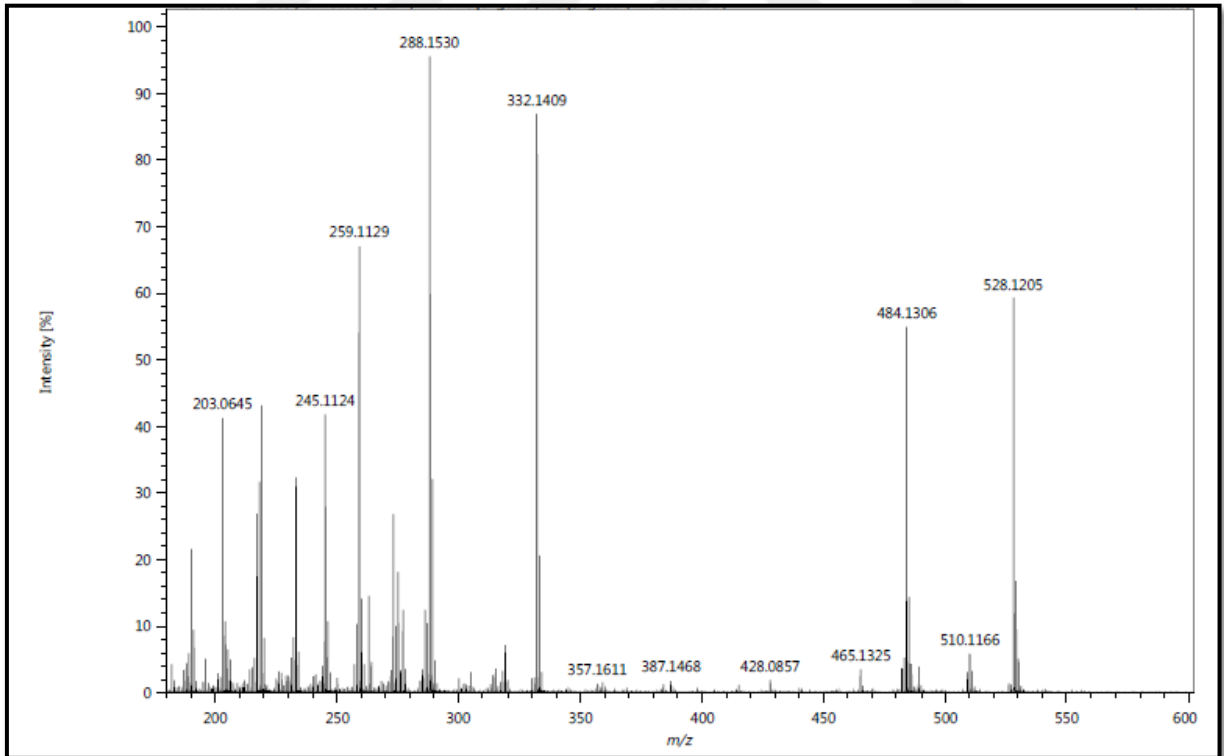
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,42 ppm (t, $J=6,9$ Hz, $J=7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,50-2,51 ppm (m, $-\text{COCH}_2\text{*DMSO}$ sinyali ile); 2,85 ppm (ys, 4H, piperazin- H_3, H_5); 3,40 ppm (ys, piperazin- $\text{CH}_2, \text{H}_6\text{*DMSO.H}_2\text{O}$ sinyali ile); 4,56 – 4,63 ppm (k, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,19 ppm (d, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar- H_8); 7,92 ppm (d, $J=13,2$ Hz, 1H, Ar- H_5); 8,96 ppm (s, 1H, Ar- H_2 ; 15,34 ppm (s, 1H, $-\text{COOH}$).



Şekil 109. Bileşik 4i'ye ait ^1H -NMR spektrumu.

Kütle Spektrumu:

HR-MS (EI^+), m/z (hesaplanan/bulunan): 528,1197/528,1205 (M^+), ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$).



Şekil 110. Bileşik 4i'ye ait kütle spektrum

6.2. Antimikrobiyal Etki Bulguları

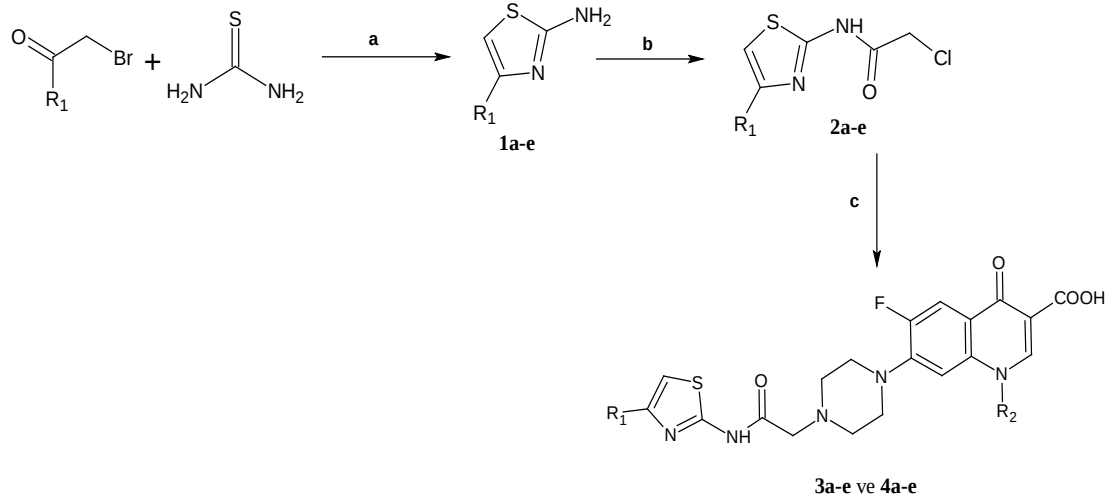
Tablo 2. Bileşik **3a-i** ve **4a-i**'nin antimikrobiyal etki bulguları.

Bileşik	MİK (µg/mL)					
	Gram-negatif bakteri				Gram-pozitif bakteri	
	<i>E. coli</i>	<i>Y. pseu</i>	<i>K. pneu</i>	<i>P. aeu</i>	<i>S. aur</i>	MRSA
3a	5,22	20,90	41,80	83,59	83,59	167,19
3b	2,59	20,70	10,35	82,81	10,35	10,35
3c	1,29	20,70	10,35	82,81	10,35	10,35
3d	2,49	19,92	19,92	79,69	19,92	19,92
3e	681,25	10,64	5,32	85,16	21,29	10,64
3f	1,29	20,7	20,7	41,41	5,18	5,18
3g	<0,63	<0,63	<0,63	<0,63	5,08	2,54
3h	<0,61	4,88	4,88	39,06	9,77	4,88
3ı	<0,63	1,26	1,26	10,06	2,51	2,51
3i	<0,64	1,28	1,28	20,51	1,28	5,13
4a	19,92	19,92	39,84	159,38	79,69	79,69
4b	39,45	78,91	78,91	252,5	315,63	315,63
4c	39,45	157,81	157,81	631,25	315,63	315,63
4d	20,12	80,47	40,23	321,88	80,47	80,47
4e	21,09	168,75	84,38	-	168,75	168,75
4f	5,03	20,12	40,23	80,47	10,06	20,12
4g	4,93	78,91	78,91	78,91	19,73	9,86
4h	2,44	19,53	19,53	78,13	9,77	9,77
4ı	5,22	41,80	20,90	83,59	41,80	41,80
4i	4,88	19,53	19,53	78,13	9,77	4,88
Norfloksazin	<0,6	0,6	1,32	5,27	1,32	0,6
Siprofloksazin	<0,6	0,6	0,6	1,31	1,31	1,31
Siprofloksazin HCl	<0,6	<0,6	<0,6	1,26	2,51	1,26
Moksifloksazin HCl	<0,6	<0,6	<0,6	5,08	1,27	<0,6

E. coli: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Y. pseu*: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *K. pneu*: *Klebsiella pneumonia* ATCC13883, *P. aeu*: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, *S. aur*: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, MRSA; Methicillin resistance *S. aureus*.

7. TARTIŞMA

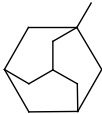
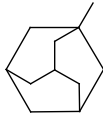
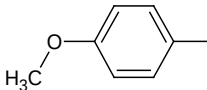
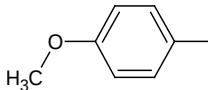
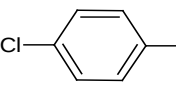
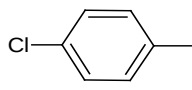
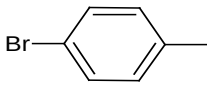
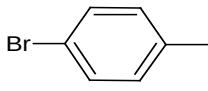
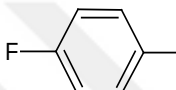
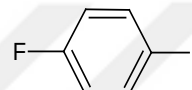
Tezimizin konusunu oluşturan 7-[4-(2-{[4-(süstitüe fenil/adamantil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler'in ve 7-[4-(2-{[5-(süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler'in sentezinde; başlangıç maddelerinin sentezi için iki farklı yol izlenmiştir. Literatüre kayıtlı 1,3-tiyazol-2-amin bileşiklerinin sentezi için çeşitli keton bileşiklerinin isopropanol varlığında tiyoüre ile reaksiyonu sonucu 1,3-tiyazol halkası kapatılarak; literature kayıtlı 4- (süstitüe fenil / adamantil)-1,3-tiyazol-2-amin'ler **1a-e** kazanılmıştır. Literatüre kayıtlı 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi için ise çeşitli karboksilik asitlerin derişik HCl ve tiyosemibarbazit ile tepkimesi sonucu halka kapatılarak literatürde kayıtlı olan 5-(süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin'ler **1f-1g** kazanılmıştır. Elde edilen bu başlangıç maddelerinin, diklorometan ya da dimetilformamit içerisinde ve TEA varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesinden literatürde kayıtlı olan kloroasetamit türevleri **2a-i** elde edilmiştir. Bileşik **2a-i**'nin sodyumbikarbonatlı ortamda ve DMF içinde siprofloksazin veya norfloksazin ile tepkimesi sonucunda sırasıyla **3a-i** ve **4a-i** bileşikleri sentezlenmiştir.

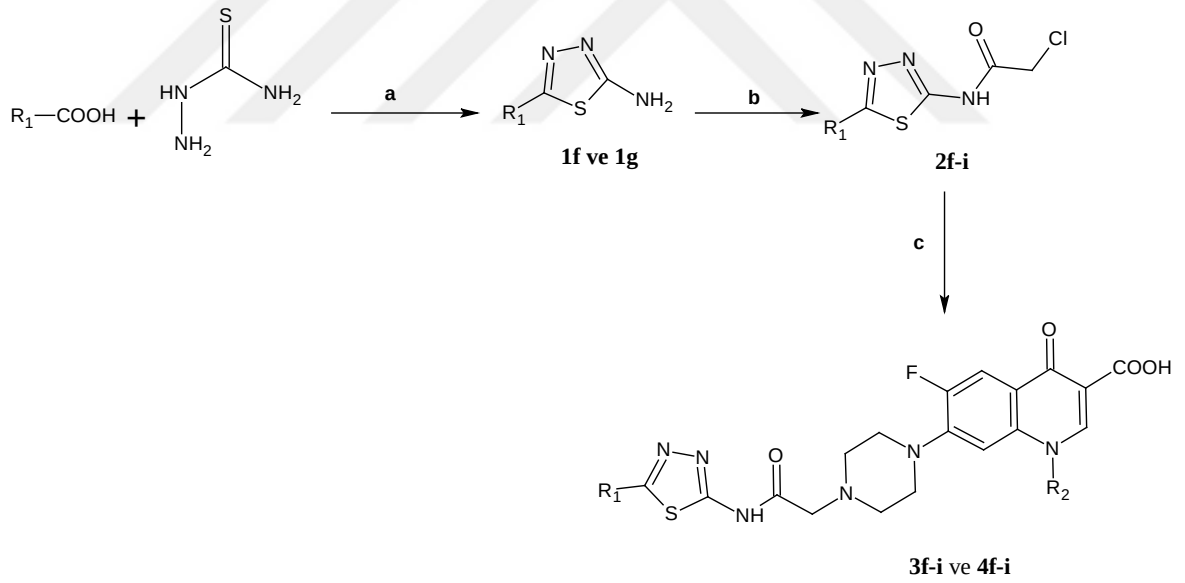


Kullanılan kimyasallar ve tepkime koşulları : (a) isopropanol; (b) ClCH₂COCl, TEA, DCM ; (c) norfloksazin veya siprofloksazin, NaHCO₃, DMF.

Şekil 111. Bileşikler **3a-e** ve **4a-e**'nin sentezi.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin formülleri (3a-e ve 4a-e).

Bileşik	R ₁	R ₂	Bileşik	R ₁	R ₂
3a		siklopropil	4a		etil
3b		siklopropil	4b		etil
3c		siklopropil	4c		etil
3d		siklopropil	4d		etil
3e		siklopropil	4e		etil



Kullanılan kimyasallar ve tepkime koşulları : (a) derişik HCl; (b) ClCH_2COCl , TEA, DCM ; (c) norfloksazin veya siprofloksazin, NaHCO_3 , DMF.

Şekil 112. Bileşikler 3f-i ve 4f-i'nin sentezi.

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin formülleri (**3f-i ve 4f-i**).

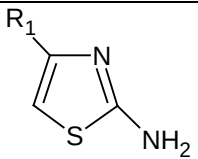
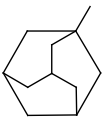
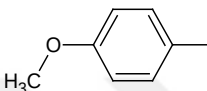
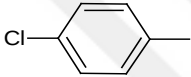
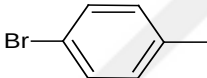
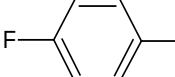
Bileşik	R ₁	R ₂	Bileşik	R ₁	R ₂
3f	-CH ₃	siklopropil	4f	-CH ₃	etil
3g	-H	siklopropil	4g	-H	etil
3h	-CH ₂ CH ₃	siklopropil	4h	-CH ₂ CH ₃	etil
3ı	-SO ₂ NH ₂	siklopropil	4ı	-SO ₂ NH ₂	etil
3i	-CF ₃	siklopropil	4i	-CF ₃	etil

7.1. Tiyazoller

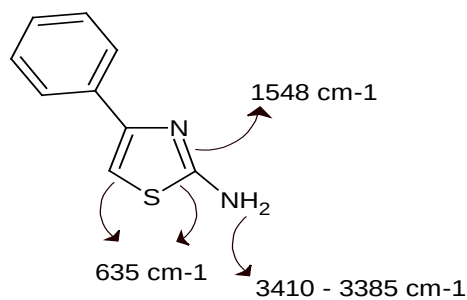
2-bromo-metil ketonların isopropanol varlığında tiyoüre ile tepkimesi sonucunda 4- (süstitüe fenil / adamantil)-1,3-tiyazol-2-amin'ler [**1a-e**] elde edilmiştir.

Tepkime takibi ince tabaka kromatografisi ile S1 sisteminde yapılmıştır. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmalar sonucunda bileşiklerin saflığı değerlendirilmiş ve alıkonma zamanı saptanmıştır. Bileşik [**1a-e**]'nin erime noktaları tayin edilmiş ve sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

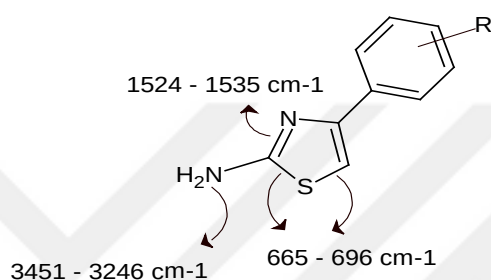
Tablo 5. Bileşikler **1a-e**'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.

				
Bileşik	R1	Verim (%)	E.D (°C)	Literatür E.D (°C)
1a		16	223	215-215,5 (Kouatly ve ark., 2009)
1b		56	211-215	211 (Hoekel ve ark., 2006)
1c		54	172-173	172-174 (McKee ve Thayer, 1952)
1d		67	186-189	180-181 (King ve Hlavacek, 1950)
1e		76	112	114 (More ve ark., 2008)

4- (süstitüe fenil / adamantil)-1,3-tiyazol-2-amin bileşiklerinin IR spektrumlarında N-H g.b. ve C-S-C g.b.'nin yanı sıra keskin bir bant olan C=N g.b.'nin varlığı yapıyı kanıtlamak için tespit edilmesi gereken bantlar arasındadır. Parekh ve ark. 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada 2-amino-4-aril-1,3-tiyazol bileşiğini sentezlemişler ve bu bileşiğin IR spektrumunda 3385-3410 cm^{-1} 'de tespit ettikleri bandı N-H g.b.'na, 1548 cm^{-1} 'de tespit ettikleri bandı C=N g.b.'na, 635 cm^{-1} 'de gözlemledikleri bandı ise C-S g.b.'na atfetmişlerdir (Parekh ve ark., 2013).



Deau ve arkadaşları sentezledikleri 4-feniltiyazol-2-amin bileşiklerine ait N-H g.b.'nı 3451-3246 cm^{-1} 'de, C=N g.b.'nı 1524-1535 cm^{-1} 'de ve C-S-C g.b.'nı ise 665-696 cm^{-1} aralığında gözlemlemişlerdir (Deau ve ark., 2014).



Tez kapsamında sentezlenen bileşik **[1a-e]**'nin IR spektrumları incelendiğinde; N-H gerilme bantları 3470-33268 cm^{-1} , C=N gerilme bantları 1524-1535 cm^{-1} , C-S-C gerilme bantları ise 664-667 cm^{-1} değerlerinde tespit edilmiş ve bu bulgular hedeflenen tiyazol amin türevlerinin elde edildiğini doğrulamıştır (Tablo 7).

Tablo 6. Bileşik **[1a-e]**'ye ait IR spektrumu bulguları.

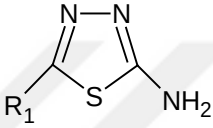
Bileşik	N-H g.b.	Ar-C-H g.b.	N-H e.b.	C=N g.b.	Ar-C-H e.b.	C-S-C g.b.
1a	3470 cm^{-1} 3285 cm^{-1}	-	1630 cm^{-1}	1524 cm^{-1}	849 cm^{-1}	-
1b	3437 cm^{-1} 3268 cm^{-1}	3117 cm^{-1}	1622 cm^{-1}	1535 cm^{-1}	909 cm^{-1} 833 cm^{-1} 737 cm^{-1}	667 cm^{-1}
1c	3437 cm^{-1} 3277 cm^{-1}	3109 cm^{-1}	1632 cm^{-1}	1533 cm^{-1}	909 cm^{-1} 820 cm^{-1}	664 cm^{-1}
1d	3426 cm^{-1} 3277 cm^{-1}	3102 cm^{-1}	1632 cm^{-1}	1532 cm^{-1}	909 cm^{-1} 818 cm^{-1}	664 cm^{-1}
1e	3460 cm^{-1} 3287 cm^{-1}	3100 cm^{-1}	1632 cm^{-1}	1526 cm^{-1}	829 cm^{-1}	666 cm^{-1}

7.2. Tiyadiazoller

Asetik asit ve formik asit'in, tiyosemikarbazit ve derişik HCl ile tepkimesi sonucunda 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin **[1f]** ve 1,3,4-tiyadiazol-2-amin **[g]** elde edilmiştir.

Tepkime takibi ince tabaka kromatografisi ile S2 sisteminde yapılmıştır. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmalar sonucunda bileşiklerin saflığı değerlendirilmiş ve alıkonma zamanı saptanmıştır. Bileşik **[1f-ı]**'nın erime noktaları tayin edilmiş ve sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Tablo 7. Bileşikler **1f-ı**'nın bazı fizikokimyasal özellikleri.

				
Bileşik	R1	Verim (%)	E.D (°C)	Literatür E.D(°C)
1f	-CH ₃	19	226	236-239 (Liu ve ark., 2015)
1g	-H	38	190	192-194 (Liu ve ark., 2015)
1ı	-SO ₂ NH ₂	82	224	216-219 (Xiao ve ark.,2011)

Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **1f-ı** bileşiklerinin IR analizlerinde N-H gerilme titreşimleri 3323-3057 cm⁻¹, C=N bantları ise 1527-1483 cm⁻¹ değerlerinde tespit edilmiştir. Liu ve ark. sentezledikleri 1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevi bileşiklerinin N-H gerilme bantlarını 3433-3082 cm⁻¹ aralığında; Shih ve Wu, 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerinin N-H gerilme bantlarını 3254-3429 cm⁻¹ aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Liu ve ark., 2015; Shih ve Wu, 2005). Bir başka çalışma kapsamında ise 5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinin IR spektrumları incelendiğinde N-H gerilme titreşimlerinin 3241-3286 ve 3288-3098 cm⁻¹ aralıklarında, C=N gerilme titreşimlerine ait bantların ise 1638-1630 cm⁻¹ aralığında gözlemlendiği bildirilmiştir. (Tu ve ark., 2008).

Tablo 8. Bileşik [1f-1]’ye ait IR spektrumu bulguları.

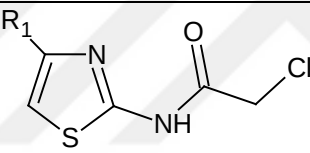
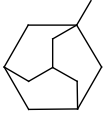
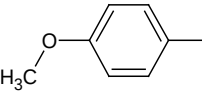
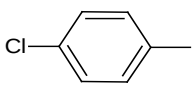
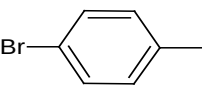
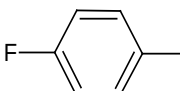
Bileşik	N-H g.b.	N-H e.b.	C=N g.b.	Al-C-H e.b.	Ar-C-H e.b.	=C-S-C= e.b.
1f	3235 cm ⁻¹ 3057 cm ⁻¹	1639 cm ⁻¹	1504 cm ⁻¹	1431 cm ⁻¹ 1325 cm ⁻¹	-	648 cm ⁻¹
1g	3279 cm ⁻¹ 3088 cm ⁻¹	1614 cm ⁻¹	1504 cm ⁻¹	-	889 cm ⁻¹	683 cm ⁻¹
1ı	3323 cm ⁻¹ 3171 cm ⁻¹	1605 cm ⁻¹	1493 cm ⁻¹	-	-	648 cm ⁻¹

7.3. Kloroasetamitler

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 4-süstitüe-1,3-tiyazol-2-amin ve 5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiklerinin diklorometan ve trietilamin varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesi sonucunda literatüre kayıtlı 2-kloro-*N*-[4-süstitüe aril-1,3-tiyazol-2-il]asetamitler **[2a-e]** % 20-66 ve 2-kloro-*N*-[5-süstitüe alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler **[2f-i]** % 15-92 verimle elde edilmiştir. Tepkime mekanizması incelendiğinde süstitüe aminlerdeki nükleofilik merkez olan azot atomunun açıl klorürdeki karbonil grubunun elektronegatifliğinden dolayı kısmî pozitif olarak yüklenen karbona hücum ettiği ve HCl çıkışı ile tepkimenin sonlandığı düşünülmektedir.

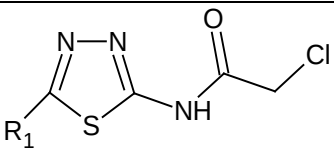
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmalar sonucunda bileşiklerin saflığı değerlendirilmiş ve alıkonma zamanı saptanmıştır. Bileşik **[2a-e]** ve **[2f-i]**'nin erime noktaları tayin edilmiş ve sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Tablo 9. Bileşik **2a-e**'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.

						
Bileşik	R1	Verim (%)	Rf	Alıkonma Zamanı (dak.)	E.D (°C)	Literatür E.D (°C)
2a		61	0,84	8,74	197	185-187 (Kouatly ve ark., 2009)
2b		58	0,78	6,78	166	161-162 (Yan ve ark., 2017)
2c		66	0,81	7,47	184	195-196 (Ge ve ark., 2017)
2d		51	0,82	7,58	173-176	178-180 (Alagarsamy ve ark., 2017)
2e		20	0,80	7,02	143	135* (Bhargava ve ark., 1982)

*: Literatüre ulaşılammıştır.

Tablo 3. Bileşik **2f-i**'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.

						
Bileşik	R1	Verim (%)	Rf	Alıkonma Zamamı (dak.)	E.D (°C)	Literatür E.D (°C)
2f	-CH ₃	17	0,64	2,24	225	235-236 (Mishra ve ark., 1990)
2g	-H	15	0,65	7,16	183	178-180* (Kurihara ve ark., 1965)
2h	-CH ₂ CH ₃	70	0,70	3,25	222	224-226 (Mishra ve ark., 1990)
2ı	-SO ₂ NH ₂	72	0,55	2,35	219	246-248 (Supuran ve ark., 1997)
2i	-CF ₃	92	0,86	6,10	148	139-143**

*: Literatüre ulaşlamamıştır.

** : Erime derecesi Key Organics Chemistry üreticisinin ticari ürününden alınmış olup, literatüre ulaşlamamıştır.

Mullick ve ark. yaptıkları bir çalışmada bir seri 2-kloro-N-[5-(substitute fenil)-[1,3,4]-tiyadiazol-2-il]asetamit türevi sentezlemişler ve bileşiklerinin IR spektrumunda 3130-3374 cm⁻¹'de tespit ettikleri bandı N-H g.b.'na, 1583-1695 cm⁻¹'de tespit ettikleri bandı C=O g.b.'na, 1524-1577 cm⁻¹'de tespit ettikleri bandı C=N g.b.'na ve 751-764 cm⁻¹'de tespit ettikleri bandı alifatik C-Cl g.b.'na atfetmişlerdir (Mullick ve ark., 2010).

Küçükgüzel ve ark. sentezledikleri 2-kloro-N-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit bileşiğine ait N-H g.b. 3185 cm⁻¹'de, C=O g.b. 1705 cm⁻¹'de ve C=N g.b. 1576 cm⁻¹'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Küçükgüzel ve ark., 2013).

Tablo 4. Bileşik [2a-e]'ye ait IR spektrumu bulguları.

Bileşik	N-H g.b.	Al-C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b.	Al-C-H e.b. Al-N-H e.b.	Ar-C-H e.b.
2a	3048 cm ⁻¹	2907 cm ⁻¹ 2851 cm ⁻¹	1730 cm ⁻¹	1574 cm ⁻¹ 1522 cm ⁻¹	1404 cm ⁻¹ 1366 cm ⁻¹	816 cm ⁻¹
2b	3132 cm ⁻¹	2930 cm ⁻¹ 2839 cm ⁻¹	1692 cm ⁻¹	1535 cm ⁻¹ 1489 cm ⁻¹	1458 cm ⁻¹ 1410 cm ⁻¹	804 cm ⁻¹
2c	3372 cm ⁻¹	2990 cm ⁻¹ 2945 cm ⁻¹	1690 cm ⁻¹	1537 cm ⁻¹ 1479 cm ⁻¹	1449 cm ⁻¹ 1404 cm ⁻¹	839 cm ⁻¹ 831 cm ⁻¹ 758 cm ⁻¹
2d	3173 cm ⁻¹	2990 cm ⁻¹ 2860 cm ⁻¹	1651 cm ⁻¹	1535 cm ⁻¹ 1439 cm ⁻¹	1397 cm ⁻¹	900 cm ⁻¹ 829 cm ⁻¹ 739 cm ⁻¹
2e	3179 cm ⁻¹	2994 cm ⁻¹ 2878 cm ⁻¹	1649 cm ⁻¹	1566 cm ⁻¹ 1489 cm ⁻¹	1441 cm ⁻¹ 1408 cm ⁻¹	835 cm ⁻¹ 735 cm ⁻¹

Tablo 5. Bileşik [2f-i]'ye ait IR spektrumu bulguları.

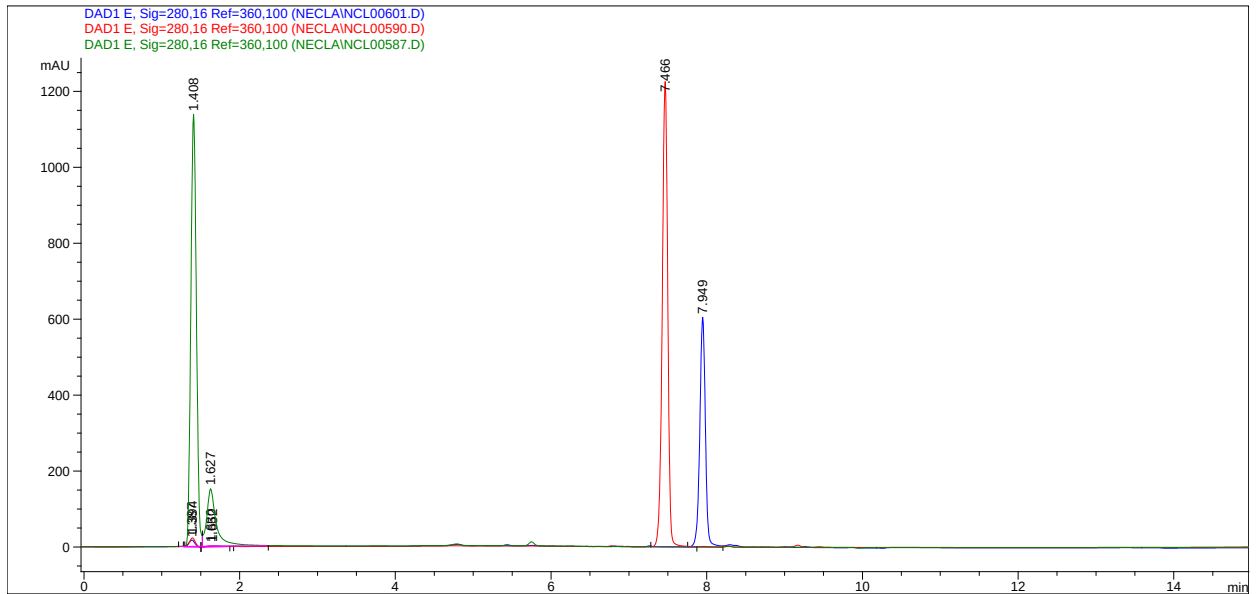
Bileşik	N-H g.b.	Al-C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b.	Al-C-H e.b. Al-N-H e.b.	Al-C-Cl g.b.
2f	3177 cm ⁻¹	2945 cm ⁻¹ 2818 cm ⁻¹	1697 cm ⁻¹	1568 cm ⁻¹ 1474 cm ⁻¹	1447 cm ⁻¹ 1395 cm ⁻¹	693 cm ⁻¹
2g	3169 cm ⁻¹	2955 cm ⁻¹ 2839 cm ⁻¹	1707 cm ⁻¹	1560 cm ⁻¹ 1445 cm ⁻¹	1398 cm ⁻¹ 1331 cm ⁻¹	691 cm ⁻¹
2h	3185 cm ⁻¹	2992 cm ⁻¹ 2878 cm ⁻¹	1649 cm ⁻¹	1554 cm ⁻¹ 1489 cm ⁻¹	1441 cm ⁻¹ 1408 cm ⁻¹	693 cm ⁻¹
2i	3142 cm ⁻¹	2997 cm ⁻¹ 2834 cm ⁻¹	1709 cm ⁻¹	1541 cm ⁻¹ 1427 cm ⁻¹	1398 cm ⁻¹	648 cm ⁻¹
2i	3377 cm ⁻¹	2955 cm ⁻¹	1713 cm ⁻¹	1549 cm ⁻¹ 1487 cm ⁻¹	1439 cm ⁻¹ 1398 cm ⁻¹	693 cm ⁻¹

Tez kapsamında sentezlenen bileşik **2a-e ve 2f-i**'nin IR spektrumları incelendiğinde sentez başlangıç maddelerinden farklı olarak 1649-1730 cm⁻¹ arasında keskin pik olarak gözlenen karbonil grubuna ait C=O gerilme titreşimleri, hedeflenen amit yapısının kazanıldığını göstermektedir.

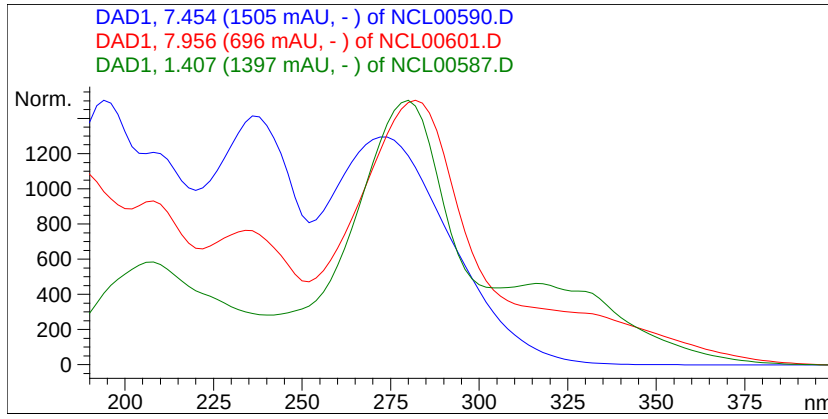
7.4. 7-[4-(2-{{4-(süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il}amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-siklopropil/etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler

7.4.1. HPLC Bulguları

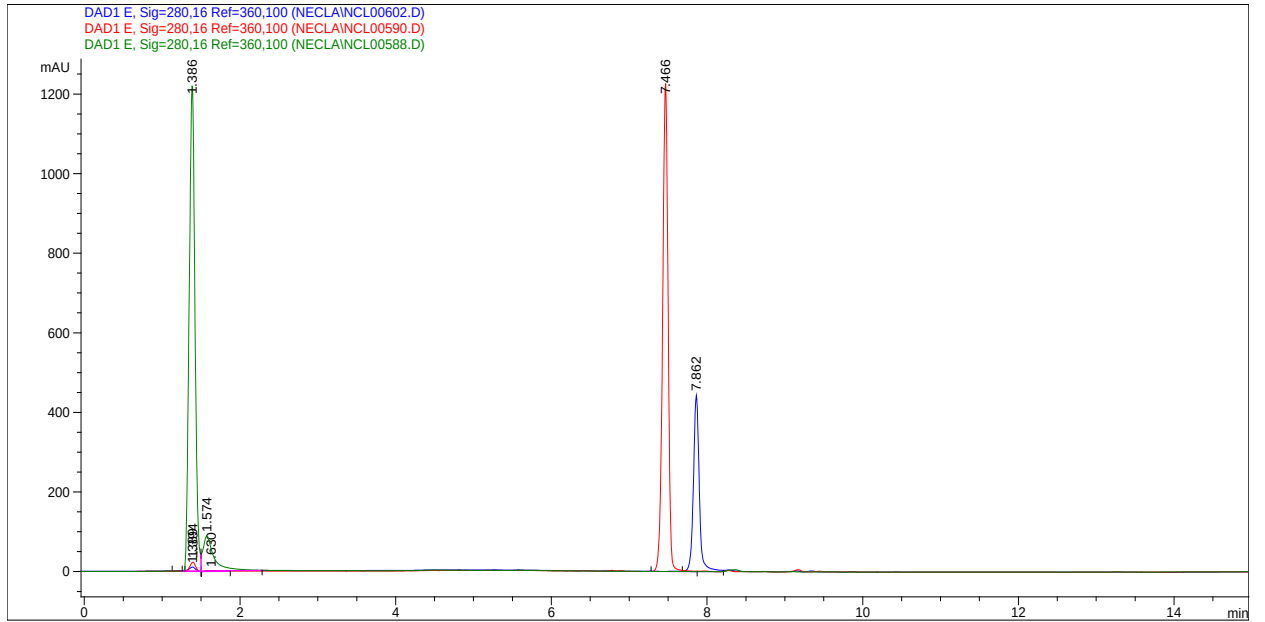
Bileşik **2a-e**'nin eşit mol miktarda siprofloksazin ile NaHCO₃'lü ortamda DMF içerisinde 70°C'yi geçmeyecek şekilde karıştırılması sonucunda 7-[4-(2-{{4-(süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il}amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler **[3a-e]** % 20-65 verimle; norfloksazin ile NaHCO₃'lü ortamda DMF içerisinde 70°C'yi geçmeyecek şekilde karıştırılması sonucunda ise 7-[4-(2-{{4-(süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il}amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler **[4a-e]** % 46-56 verimle sentezlenmiştir. Bileşiklerin saflık kontrolü ilk olarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılmış ve yapılan çalışma sonucunda sentez ilkel madde içermedikleri gözlenmiştir.



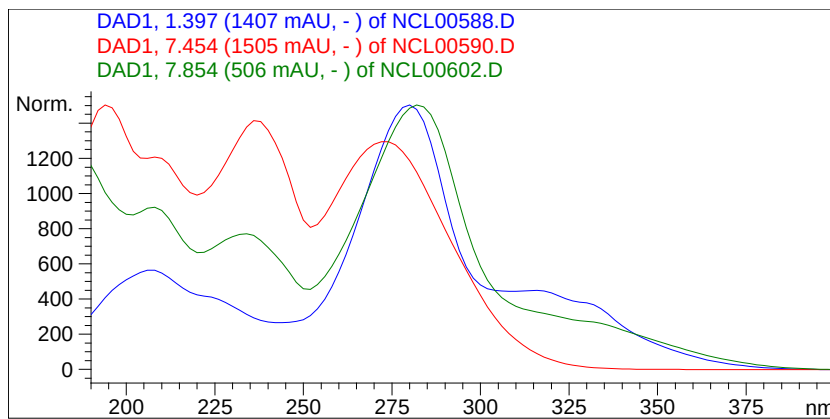
Şekil 113. Bileşik **2c**, **3c** ve siprofloksazin'e ait çakıştırılmış YBSK kromatogramı (Alıkönme zamanı (dakika); siprofloksazin 1,41; bileşik **2c** 7,47; bileşik **3c** 7,95).



Şekil 114. Bileşik 2c, 3c ve siprofloksazin'e ait çakıştırılmış uv kromatogramı.



Şekil 115. Bileşik 2c, 4c ve norfloksazin'e ait çakıştırılmış YBSK kromatogramı (Alıkonma zamanı (dakika); norfloksazin 1,39; bileşik 2c 7,47; bileşik 4c 7,86).



Şekil 115. Bileşik 2c, 4c ve norfloksazin'e ait çakıştırılmış uv kromatogramı.

Bileşiklerin saflık kontrolleri elementel analiz sonuçları ile de incelenmiş, hesaplanan ve bulunan değerlerin sentezlenen yapıyı destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin erime derecelerinin de ilkel maddeleri olan kloroasetamit türevlerinin erime derecelerinden farklı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6. Bileşik 3a-e'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.

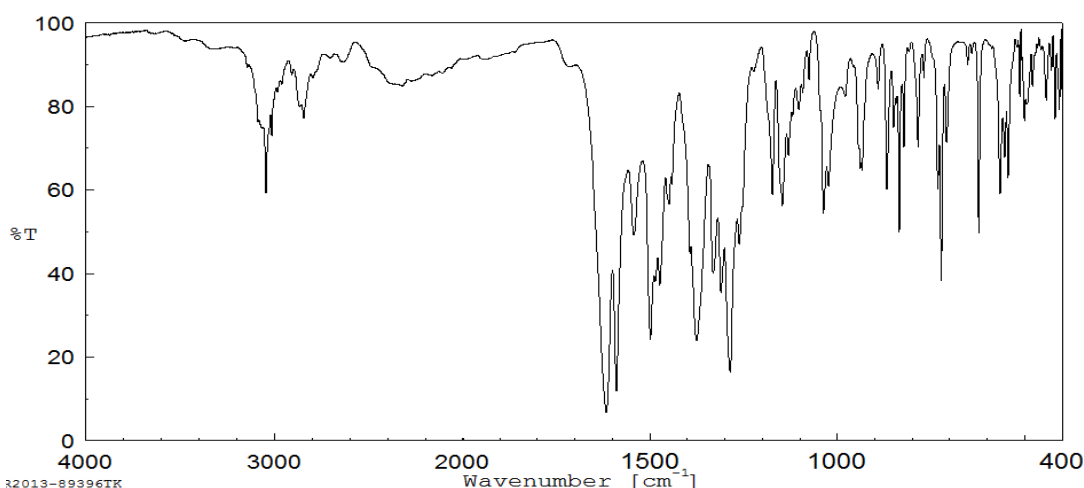
Bileşik	Molekül formülü / M.A. (g/mol)	Verim (%)	Rf	Altkonma Zamanı (dak.)	E.d. (°C)	Elementel analiz (hesaplanan/bulunan)			
						C	H	N	S
3a	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₄ S. ½ H ₂ O 614,7304	65	0,46	9,09	300	62,52/ 62,75	6,07/ 6,57	11,39/ 11,46	5,22 / 5,13
3b	C ₂₉ H ₂₈ FN ₅ O ₅ S. 3/2 H ₂ O 604,6494	22	0,35	7,38	283	57,61/ 57,58	5,17/ 4,65	11,58/ 11,33	5,30/ 4,89
3c	C ₂₈ H ₂₅ ClFN ₅ O ₄ S. ½ H ₂ O 591,0532	51	0,37	7,95	273	56,90/ 56,89	4,43/ 4,21	11,85/ 11,76	5,43/ 5,04
3d	C ₂₈ H ₂₅ BrFN ₅ O ₄ S.3/2H ₂ O 653,5195	29	0,37	8,06	282	51,46/ 51,13	4,32/ 3,80	10,72/ 10,64	4,91/ 6,14
3e	C ₂₈ H ₂₅ F ₂ N ₅ O ₄ S. ½ H ₂ O 574,5987	20	0,41	7,56	297	58,53/ 58,80	4,56/ 4,55	12,19/ 11,82	5,58/ 5,97

Tablo 7. Bileşik 4a-e'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.

Bileşik	Molekül formülü / M.A. (g/mol)	Verim (%)	Rf	Altkonma Zamanı (dak.)	E.d. (°C)	Elementel analiz (hesaplanan/bulunan)			
						C	H	N	S
4a	C ₃₁ H ₃₈ FN ₅ O ₅ S. H ₂ O 611,7273	56	0,54	9,02	293- 315	60,87/ 60,63	6,26/ 6,18	11,45/ 11,33	5,24 / 4,20
4b	C ₂₈ H ₂₈ FN ₅ O ₅ S. ½ H ₂ O 574,6235	46	0,39	7,28	302- 318	58,53/ 58,81	5,09/ 4,85	12,19/ 12,20	5,58/ 5,39
4c	C ₂₇ H ₂₅ ClFN ₅ O ₄ S. H ₂ O 588,0502	54	0,42	7,86	290	55,15/ 55,66	4,63/ 4,50	11,91/ 11,62	5,45/ 5,45
4d	C ₂₇ H ₂₅ BrFN ₅ O ₄ S 614,4859	49	0,44	7,97	268	52,77/ 52,78	4,10/ 4,15	11,40/ 11,38	5,22/ 5,09
4e	C ₂₇ H ₂₅ F ₂ N ₅ O ₄ S. ½ H ₂ O 562,5880	47	0,48	7,46	302	57,64/ 57,43	4,66/ 4,46	12,45/ 12,30	5,70/ 5,55

7.4.2. IR Bulguları

Siprofloksazin'e ait KBr içerisinde alınmış IR spektrumu (bkz. Şekil 118; http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi; son erişim tarihi:10.12.2017) incelendiğinde 3045 cm^{-1} (=C-H g.t.), 2845 cm^{-1} (C-H g.t.), 1616 cm^{-1} (konjuge ketona ait C=O g.t.), 1590 cm^{-1} (C=N g.t.), 1543 cm^{-1} (-COO-iç tuz yapısına ait a.g.t.), 1498 ve 1473 cm^{-1} (C=C g.t.), 1449 cm^{-1} (-COO-iç tuz yapısına ait s.g.t.), 1173 cm^{-1} (C=C-F g.t.), 1147 ve 1131 cm^{-1} (C-N-C g.t.) tespit edilen bantları görmek mümkündür (Erdik, 1998).



Şekil 116. Siprofloksazin'e ait IR spektrumu (http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi; son erişim tarihi:10.12.2017).

Mohammed ve ark., sentezledikleri bir seri siprofloksazin'in 7-(4-(N- sübtitüe karbometil)piperazin-1-il) türevi bileşiğinde amit C=O gerilme titreşimlerini $1680-1690\text{ cm}^{-1}$ aralığında, Srinivasan ve ark., ise sentezledikleri 1-etil-6,8-difluoro-4-okso-1,4-dihidro-kinolin-3-karboksilik asit türevlerinde karboksilik asit ait C=O gerilme titreşimlerini $1712-1720\text{ cm}^{-1}$, keton grubuna ait C=O gerilme titreşimlerini $1620-1635\text{ cm}^{-1}$ aralığında tespit etmişlerdir (Mohammed ve ark., 2016; Srinivasan ve ark., 2010).

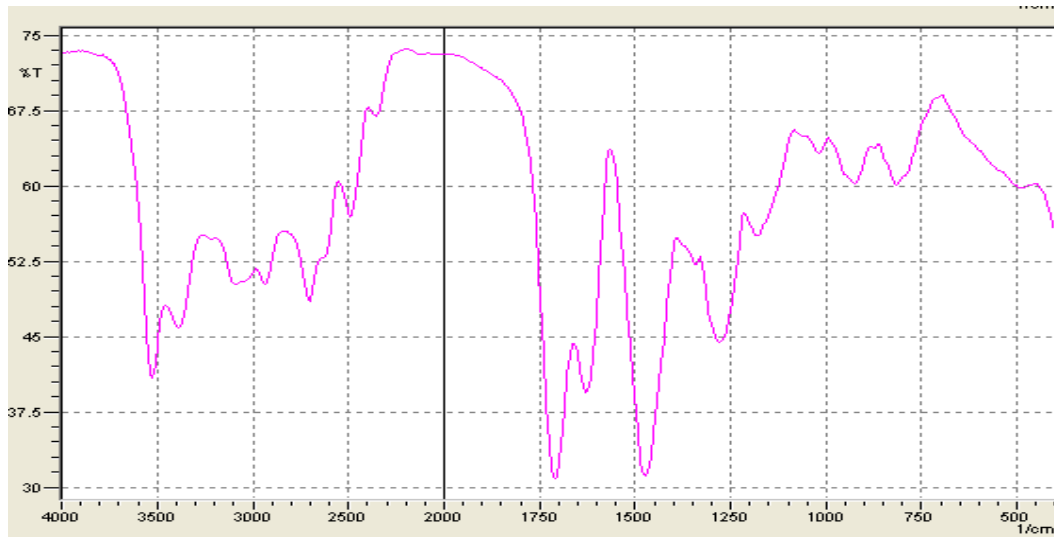
Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **3a-e** bileşiklerinin, IR spektrumları incelendiğinde O-H ve N-H, karboksilik asit, amit ve keton ödevli gruplarının C=O gerilme titreşimlerine ait bantlar sırasıyla $3323-3227$, $1730-1728$, $1694-1663$, 1626 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. Siprofloksazin yapısına ait piperazin halkasının 4.konumundaki azot atomuna 2-kloro-N-[5-sübtitüe aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler'in **2a-e** bağlanması sonucunda amit yapısının oluşumuna işaret eden amit karbonilinin **3a-e** bileşiklerinin IR spektrumlarında $1730-1728\text{ cm}^{-1}$

aralığında tespit edilmesi **3a-e** bileşiklerinin hedeflenen şekilde oluştuğuna dair bir kanıt teşkil etmektedir.

Tablo 8. Bileşik **3a-e**'ye ait IR bulguları.

Bileşik	O-H g.b.	N-H g.b.	C=O g.b. k.asit	C=O g.b. amit	C=O g.b. keton.
3a	-	3227	1728	1690	1626
3b	3310		1730	1694	1626
3c	3318		1730	1694	1626
3d	3323		1728	1663	1626
3e	3293		1730	1690	1626

Sahoo ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları çalışmada norfloksazin'e ait KBr içerisinde alınmış FTIR spektrumunda $3550-3500\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit edilen bandı O-H gerilme bandına, $3500-3300\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit edilen bandı N-H gerilme bandına, $3000-2950\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit edilen bandı aromatik ve siklik yapıya ait $=\text{C-H}$ gerilme bandına, $2750-2700\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit edilen bandı $-\text{C}_2\text{H}_5$ grubunun varlığına, 1700 cm^{-1} 'de tespit edilen bandı karboksilik asite ait C=O gerilme bandına, $1650-1600\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit edilen bandı kinolon yapısına ait N-H eğilme bandına, $1050-1000\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit edilen bandı C-F gerilme bandına ve 800 cm^{-1} 'de tespit edilen bandı aromatik protonların meta dağılımına atfetmişlerdir (Sahoo ve ark., 2011).



Şekil 118. Norfloksazin'e ait IR spektrumu (Sahoo ve ark., 2011).

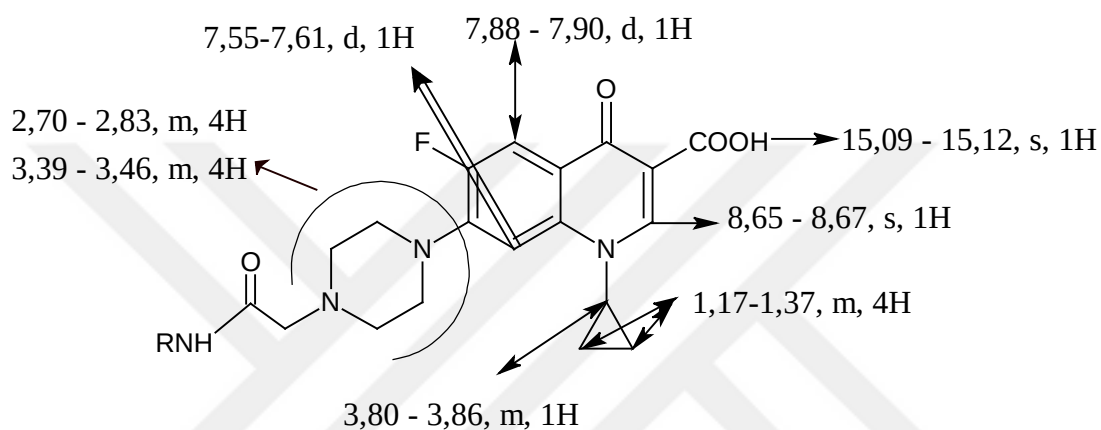
Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **4a-e** bileşiklerinin, IR spektrumları incelendiğinde O-H ve N-H, karboksilik asit, amit ve keton ödevli gruplarının C=O gerilme titreşimlerine ait bantlar sırasıyla 3335-3273, 1730-1728, 1688-1684, 1626 cm⁻¹ 'de tespit edilmiştir. Norfloksazin yapısına ait piperazin halkasının 4.konumundaki azot atomuna 2-kloro-*N*-[5-sübstitüe aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler'in **2a-e** bağlanması sonucunda amit yapısının oluşumuna işaret eden amit karbonilinin **4a-e** bileşiklerinin IR spektrumlarında 1730-1728 cm⁻¹ aralığında tespit edilmesi **4a-e** bileşiklerinin hedeflenen şekilde oluştuğuna dair bir kanıt teşkil etmektedir.

Tablo 9. Bileşik **4a-e**'ye ait IR bulguları.

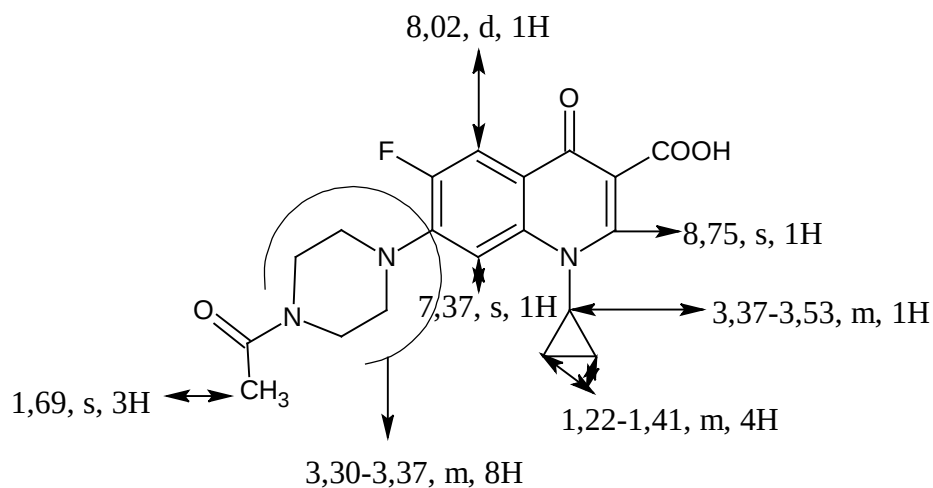
Bileşik	O-H g.t.	N-H g.t.	C=O g.t. k.asit	C=O g.t. amit	C=O g.t. keton.
4a	3335		1730	1688	1626
4b	3298		1728	1684	1626
4c	3304		1728	1684	1626
4d	3298		1728	1684	1626
4e	3273		1728	1684	1626

7.4.3. ^1H -NMR Bulguları

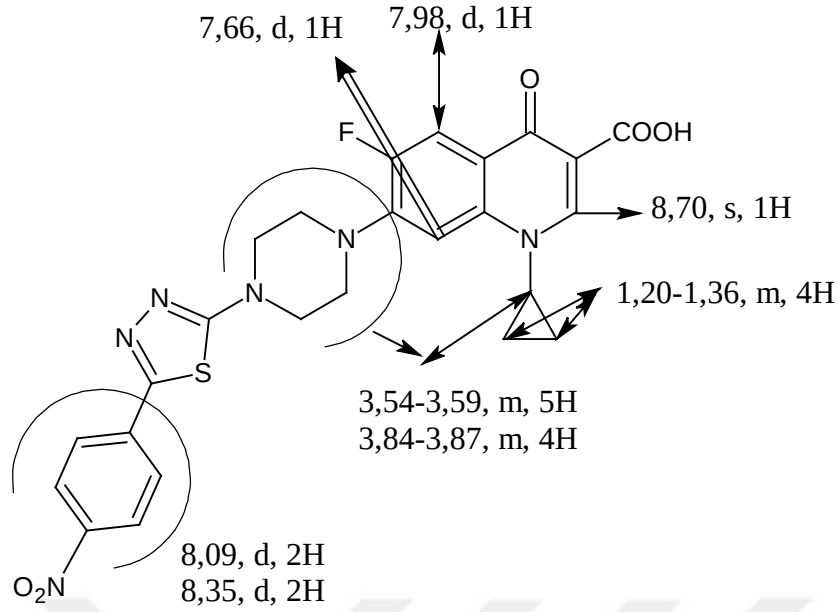
Mohammed ve arkadaşları sentezledikleri bir seri siprofloksazin türevi 7-(4-(N-süstitüe karbomoilmetil)piperazin-1-il) bileşiğin, siklopropil halkasına ait protonlarını 1,17-1,37 ppm ve 3,80-3,86 ppm aralığında; kinolon halkasının 2, 5 ve 8. karbonları üzerinde bulunan protonlarını sırasıyla 8,65-8,67 ppm, 7,88-7,90 ppm, 7,55-7,61 ppm aralığında; piperazin halkasına ait protonlarını 2,70-2,83 ppm ve 3,39-3,46 ppm aralığında ve karboksilik asite ait protonlarını 15,09-15,12 ppm aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Mohammed ve ark., 2016).



(Mohammed ve ark., 2016)

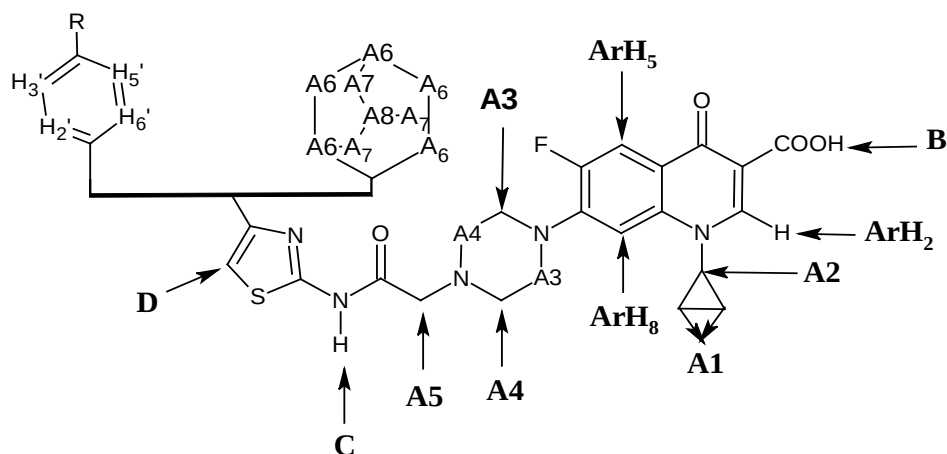


(Rabbani ve ark., 2011)



(Foroumadi ve ark., 2003 [b])

Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **3a-e** bileşiklerine ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde kinolon halkasının 2, 5 ve 8. karbonları üzerinde bulunan protonların sırasıyla 8,66-8,67; 7,82-7,97 ve 7,57-7,65 ppm aralığında literatüre uygun değerlerde (Foroumadi ve ark., 2003-b; Rabbani ve ark., 2011; Mohammed ve ark., 2016) izlenmiştir. Piperazinil halkasının 4.konumundaki azot üzerinde bulunan –NH’a atfedilebilecek bir sinyal tespit edilememesi ve 2-kloro *N*-[4-süstitüe aril -1,3-tiyazol-2-il]asetamit artığının bağlandığının kanıtı olarak asetamit artığına ait -NH- ve -CH₂- sinyalleri sırasıyla 11,96-12,15 ve 2,49-2,52 ppm aralığında tespit edilmiştir. Piperazinil halkasının 4.konumundaki azot atomuna bağlanan 2-kloro *N*-[4-süstitüe fenil-1,3-tiyazol-2-il]asetamit artığına ait fenil protonları bileşikler **3b-e**’nin ¹H-NMR spektrumunda 6,97-7,97 ppm aralığında izlenmiştir. Bileşik **3a**’nın ¹H-NMR spektrumunda ise 2-kloro *N*-[4-adamantil-1,3-tiyazol-2-il]asetamit artığına ait adamantil protonları 1,72-2,02 ppm aralığında tespit edilmiştir.



Tablo 10. Bileşik **3a-e**'ye ait ^1H -NMR bulguları (ppm, Aromatik saha).

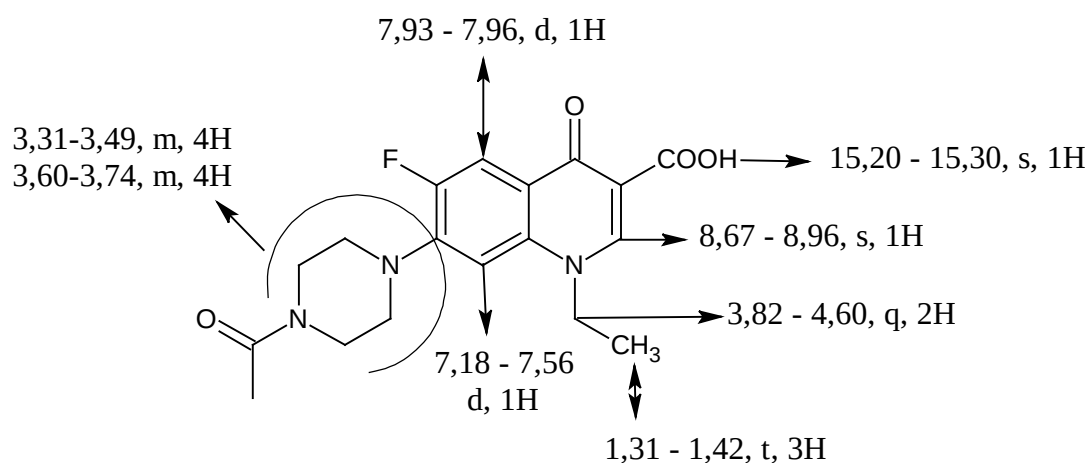
Bileşik	B	ArH ₂	ArH ₅	ArH ₈	C	D	ArH ₂	ArH ₃	ArH ₅	ArH ₆
3a	15,20 s, 1H	8,66 s, 1H	7,90 d, 1H	7,58 d, 1H	11,96 s, 1H	6,70 s, 1H	-	-	-	-
3b	-	8,66 s, 1H	7,82-7,94 m, 3H	7,58 d, 1H	12,08 s, 1H	7,48 s, 1H	7,82-7,94 m, 3H	6,97-7,04 m, 2H	6,97-7,04 m, 2H	7,82-7,94 m, 3H
3c	15,14 s, 1H	8,66 s, 1H	7,88-7,93 m, 3H	7,58 d, 1H	12,15 s, 1H	7,72 s, 1H	7,88-7,93 m, 3H	7,49 d, 2H	7,49 d, 2H	7,88-7,93 m, 3H
3d	15,65 s, 1H	8,67 s, 1H	7,84-7,94 m, 3H	7,57-7,65 m, 3H	12,14 s, 1H	7,73 s, 1H	7,84-7,94 m, 3H	7,57-7,65 m, 3H	7,57-7,65 m, 3H	7,84-7,94 m, 3H
3e	15,14 s, 1H	8,66 s, 1H	7,83-7,97 m, 3H	7,58 d, 1H	12,13 s, 1H	7,63 s, 1H	7,83-7,97 m, 3H	7,24-7,30 t, 2H	7,24-7,30 t, 2H	7,83-7,97 m, 3H

Tablo 11. Bileşik **3a-e**'ye ait ^1H -NMR bulguları (ppm, Alifatik saha).

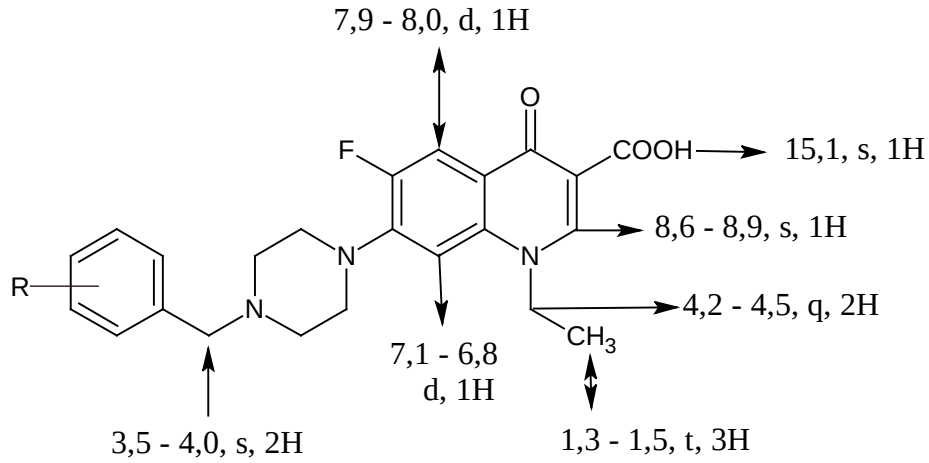
Bileşik	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
3a	1,18-1,19, m, 2H ve 1,31-1,33, m, 2H	3,80-3,85 m, 1H	3,35* ys, 4H	2,77 ys, 4H	2,49-2,52 m*	1,72 m, 6H	1,88 m, 6H	2,02 ys, 3H
3b	1,18, m, 2H ve 1,32-1,33, m, 2H	3,81* m, 1H	3,79, m, 4H	3,36-3,44, m*	2,49-2,52, m*	-	-	-
3c	1,19, m, 2H ve 1,32-1,36, m, 2H	3,83, m, 1H	3,39 ys, 4H*	2,80, ys, 4H	2,49-2,52, m, 2H*	-	-	-
3d	1,19-1,21, m, 2H ve 1,29-1,33, m, 2H	3,84, m, 1H	3,33 s*	2,80, ys, 4H	2,49-2,52, m*	-	-	-
3e	1,19, m, 2H ve 1,32-1,36, m, 2H	3,83, m, 1H	3,34-3,45 m*	2,80, ys, 4H	2,49-2,52, m*	-	-	-

*Piperazin halkası protonlarına ait sinyal kısmen DMSO- H_2O sinyali ile gölgelenmiştir.

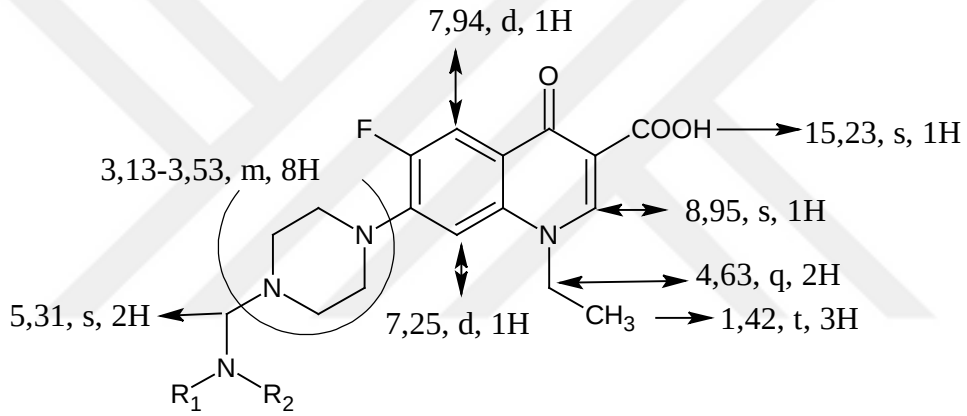
Kyprianidoua ve arkadaşları siprofloksazin ve norfloksazinden hareketle sentezledikleri ligand ve komplekslerde kinolin halkasının 2, 5 ve 8. karbonları üzerinde bulunan protonlarını sırasıyla 8,67-8,96 ppm, 7,93-7,96 ppm, 7,18-7,56 ppm aralığında; piperazin halkasına ait protonlarını 3,31-3,49 ppm ve 3,60-3,74 ppm aralığında ve karboksilik asite ait protonlarını 15,20-15,30 ppm aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Kyprianidoua ve ark., 2011).



(Kyprianidoua ve ark., 2011)

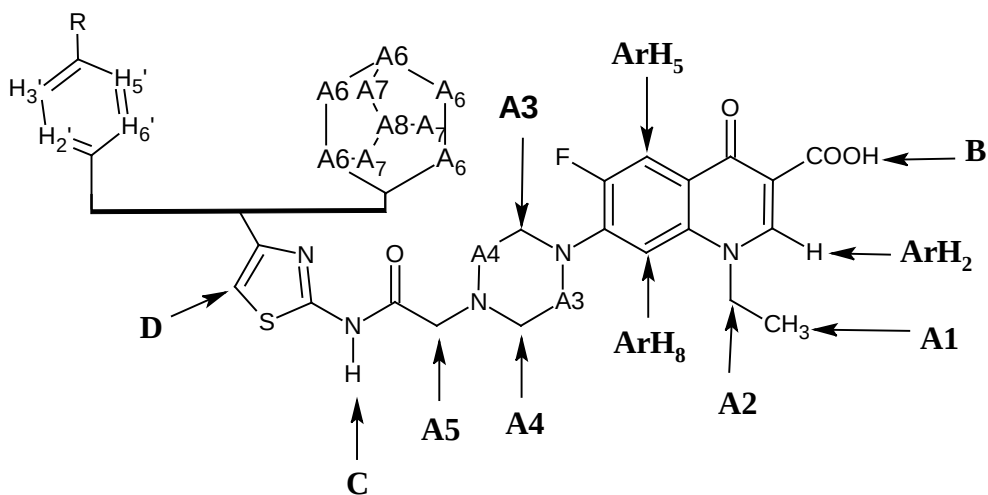


(Dixit ve ark., 2014)



(Abuo-Rahma ve ark., 2009)

Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **4a-e** bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde norfloksazine ait protonlar 1,41-1,42 ve 4,56-4,64 ppm aralığında; kinolon halkasının 2, 5 ve 8. karbonları üzerinde bulunan protonları sırasıyla 8,95-8,96; 7,90-7,97 ve 7,19-7,20 ppm aralığında, 2-kloro *N*-[4-süstitüe aril -1,3-tiyazol-2-il]asetamit artığının bağlandığının kanıtı olarak asetamit artığına ait -NH- ve -CH₂- sinyalleri sırasıyla 11,94-12,15 ve 2,49-2,52 ppm aralığında ve literatürle uyumlu şekilde tespit edilmiştir (Abuo-Rahma ve ark., 2009, Kyprianidou ve ark., 2011, Dixit ve ark., 2014).



Tablo 19. Bileşik **4a-e**'ye ait ^1H -NMR bulguları (ppm, Aromatik saha).

Bileşik	B	ArH ₂	ArH ₅	ArH ₈	C	D	ArH ₂ '	ArH ₃ '	ArH ₅ '	ArH ₆ '
4a	15,36 s, 1H	8,95 s, 1H	7,92 d, 1H	7,19 d, 1H	11,94 s, 1H	6,69 s,1H	-	-	-	-
4b	15,36 s, 1H	8,96 s, 1H	7,93 d, 1H	7,20 d, 1H	12,06 s, 1H	7,48 s,1H	7,83 d, 2H	6,99 d, 2H	7,83 d, 2H	6,99 d, 2H
4c	15,36 s, 1H	8,96 s, 1H	7,90-7,94 m, 3H	7,20 d, 1H	12,13 s, 1H	7,72 s,1H	7,90-7,94 m, 3H	7,50 d, 2H	7,50 d, 2H	7,90-7,94 m, 3H
4d	15,36 s, 1H	8,96 s, 1H	7,93 d, 1H	7,20 d, 1H	12,13 s, 1H	7,73 s,1H	7,86 d, 2H	7,63 d, 2H	7,63 d, 2H	7,86 d, 2H
4e	15,36 s, 1H	8,96 s, 1H	7,90-7,97 m, 3H	7,20 d, 1H	12,15 s, 1H	7,64 s,1H	7,90-7,97 m, 3H	7,24-7,30 t, 2H	7,24-7,30 t, 2H	7,90-7,97 m, 3H

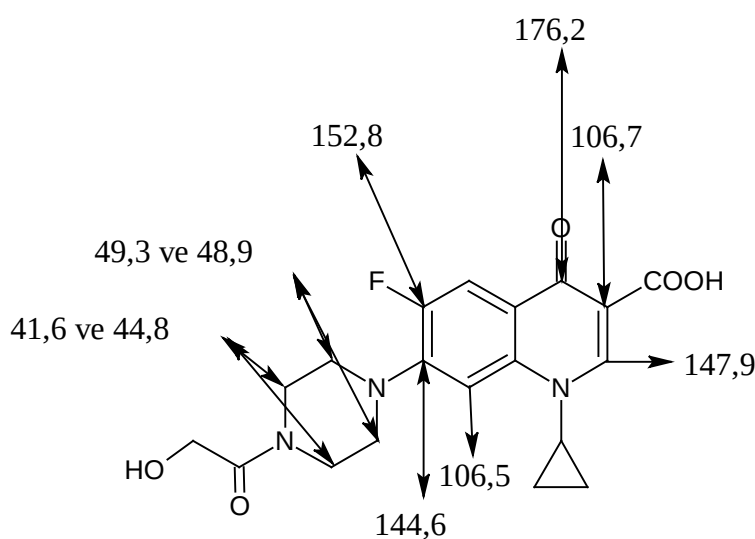
Tablo 12. Bileşik **4a-e**'ye ait ^1H -NMR bulguları (ppm, Alifatik saha).

Bileşik	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
4a	1,41 t, 3H	4,58-4,60 k, 2H	3,35* ys, 4H	2,75 ys, 4H	2,49-2,52 m*	1,72 m, 6H	1,87 m, 6H	2,02 ys, 3H
4b	1,42 t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,33-3,43 m*	2,78 ys, 4H	2,49-2,52, m*	-	-	-
4c	1,42 t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,38-3,44 m*	2,78 ys, 4H	2,49-2,52, m*	-	-	-
4d	1,42 t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,33-3,44 m*	2,78 ys, 4H	2,50-2,51 m*	-	-	-
4e	1,42 t, 3H	4,57-4,64 k, 2H	3,34-3,48 m*	2,74 ys, 4H	2,49-2,52, m*	-	-	-

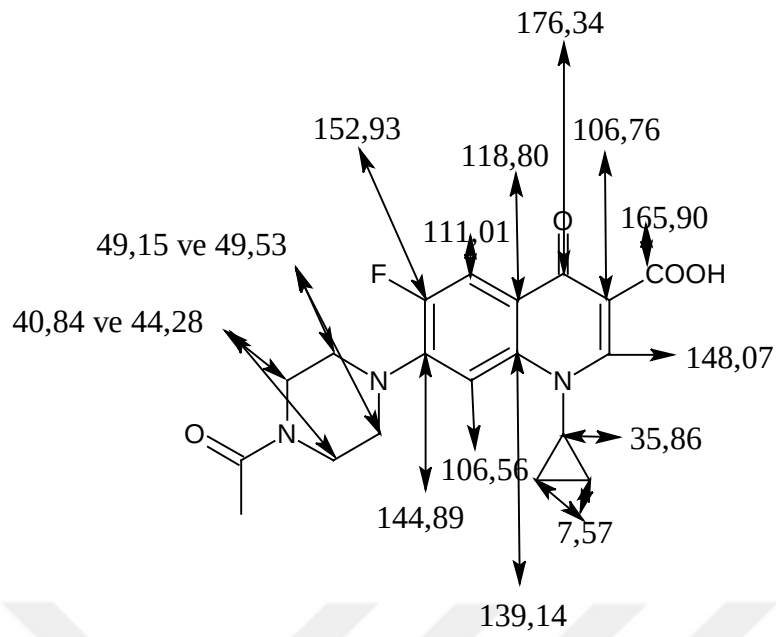
*Piperazin halkası protonlarına ait sinyal **kısmen** DMSO- H_2O sinyali ile gölgelenmiştir.

7.4.4. ^{13}C -NMR Bulguları

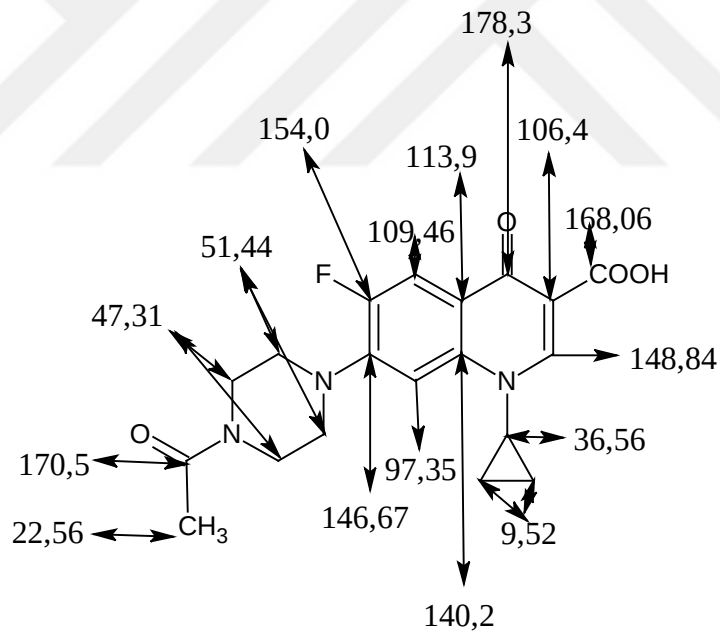
Azéma ve arkadaşları sentezledikleri 7-(4-(2-Hidroksiasetil)piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilik asit bileşiğinin kinolon halkası üzerinde bulunan konjuge ketona ait karbonu 176,2 ppm'de, piperazin halkasına ait karbonları 41,6-49,3 ppm aralığında değişen değerlerde, kinolon iskeletini oluşturan 2., 3., 6., 7. ve 8. konumdaki karbonları ise sırasıyla 147,9 ppm, 106,7 ppm, 152,8 ppm, 144,6 ppm ve 106,5 ppm'de elde ettiklerini bildirmişlerdir (Azéma ve ark., 2009).



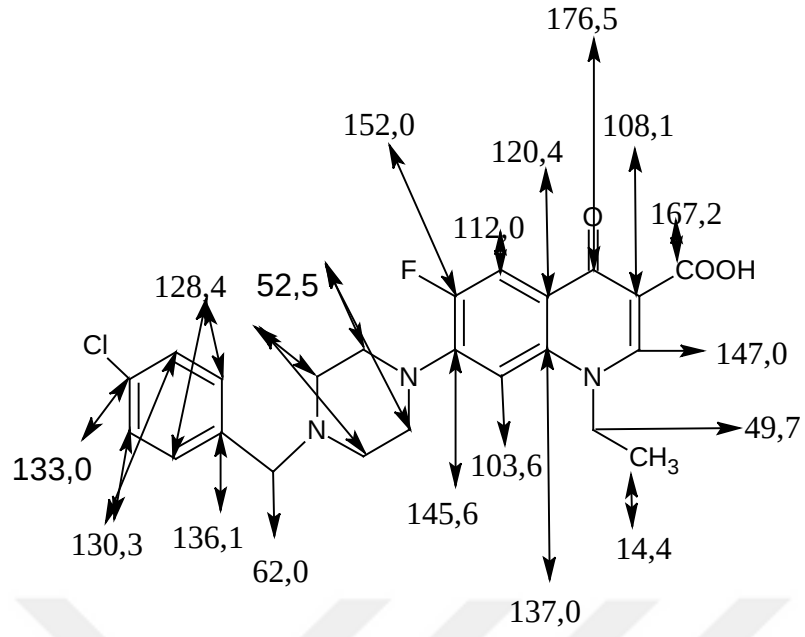
(Azéma ve ark., 2009)



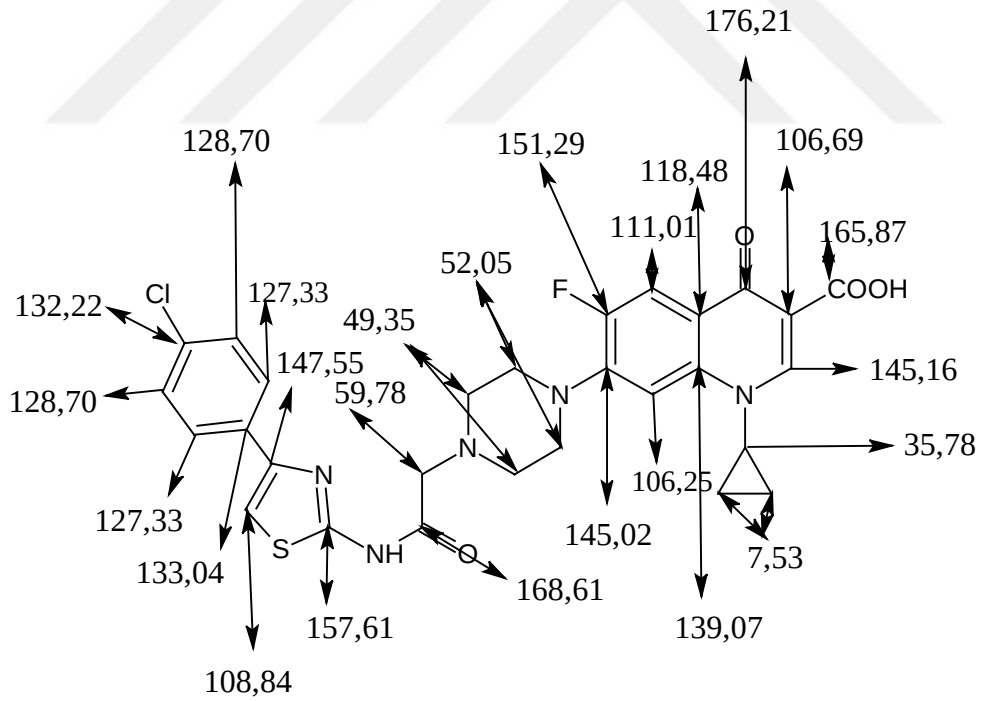
(Kyprianidou ve ark., 2011)



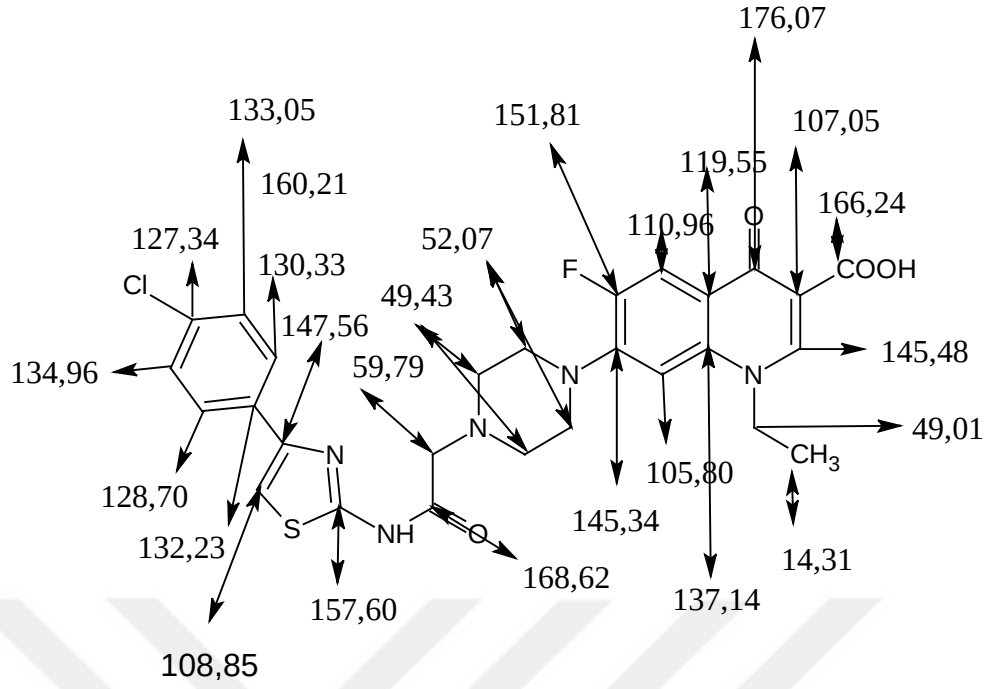
(Rabbani ve ark., 2011)



(Dixit ve ark., 2014)



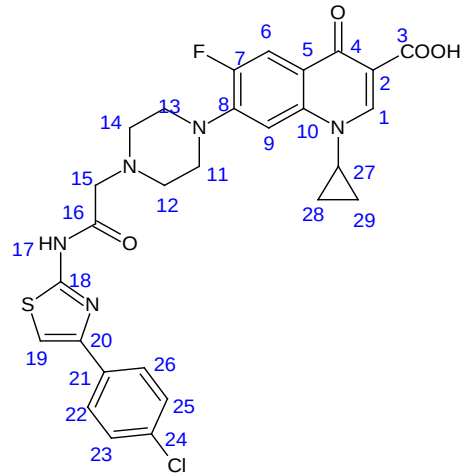
Bileşik 3c



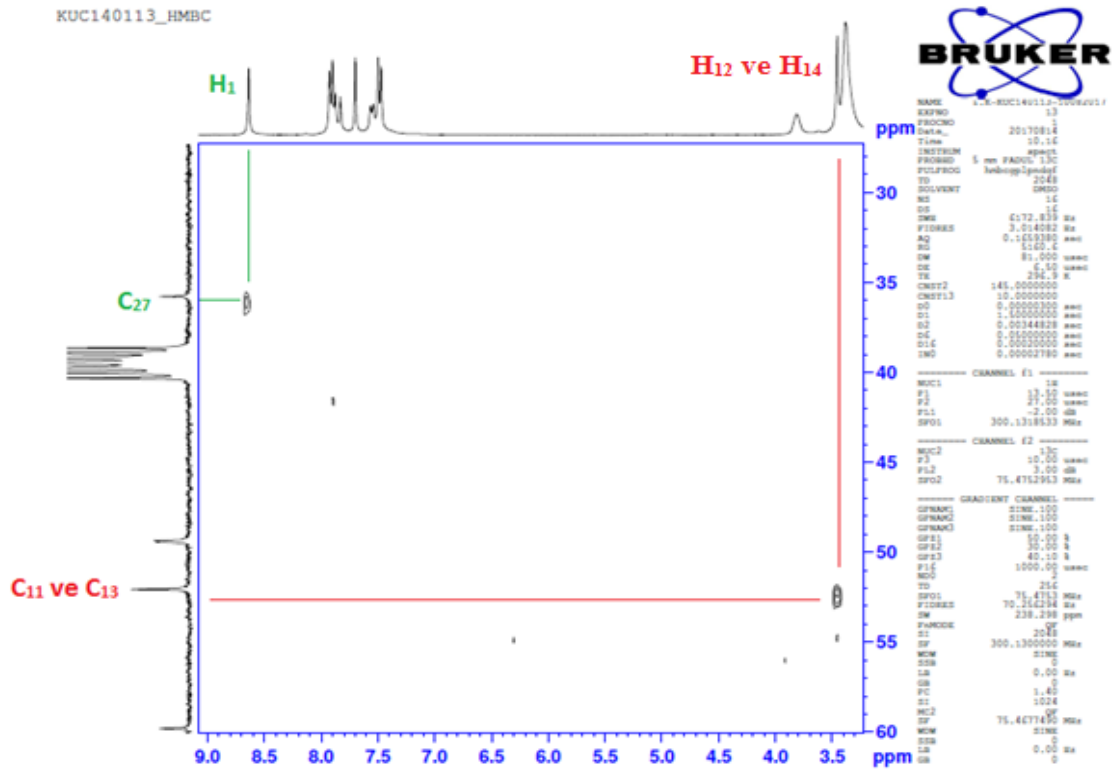
Bileşik 4c

Tezimiz kapsamında sentezlenen **3a-e** bileşiklerinden oluşan siprofloksazin serisinde **3c** bileşiğinin ve **4a-e** bileşiklerinden oluşan norfloksazin serisinde **4c** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu incelenmiştir: Kinolon halkası üzerinde bulunan konjuge ketona ait karbon 176,21 ve 176,07 ppm'de, piperazin halkasının 4. konumundaki azot atomu üzerinde bulunan asetilamino artığının karbonil karbonu 168,61 ve 168,62 ppm'de, karboksilik asit grubuna ait karbon atomu 165,87 ve 166,24 ppm'de, piperazin halkasına ait karbonlar 49-52 ppm aralığında değişen değerlerde, kinolon iskeletini oluşturan karbonlar ise 106-152 ppm aralığında değişen değerlerde, siprofloksazin halkasına ait karbonlar 7,53 ve 35,78 ppm'de ve norfloksazine ait karbonlar 14,31 ve 49,01 ppm'de edilmiştir. Elde edilen değerlerin literatürle uyumlu sonuçlar vermesi hedeflenen bileşiklerin elde edildiğini doğrulamaktadır (Azéma ve ark., 2009; Kyprianidou ve ark., 2011; Rabbani ve ark., 2011; Dixit ve ark., 2014).

7.4.5. HMBC Bulguları

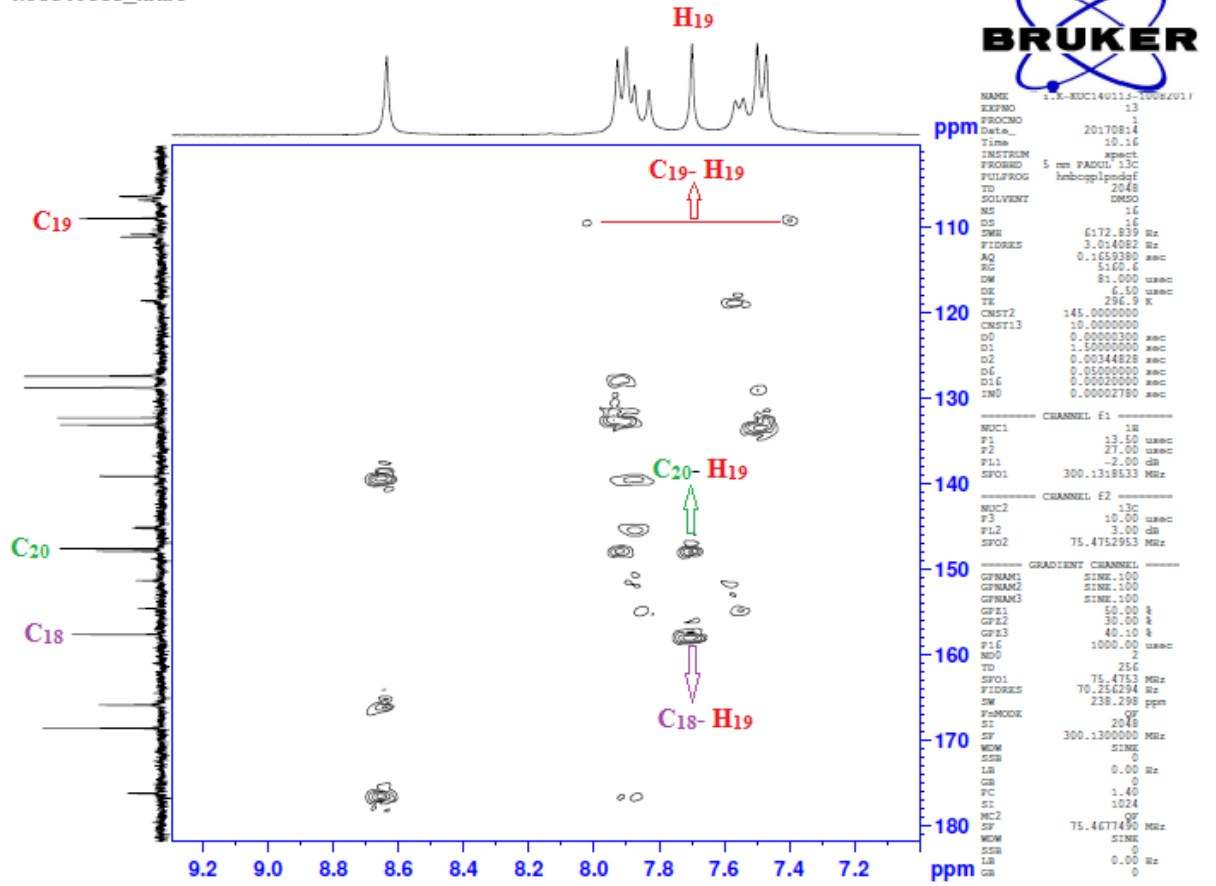


Bileşik 3c



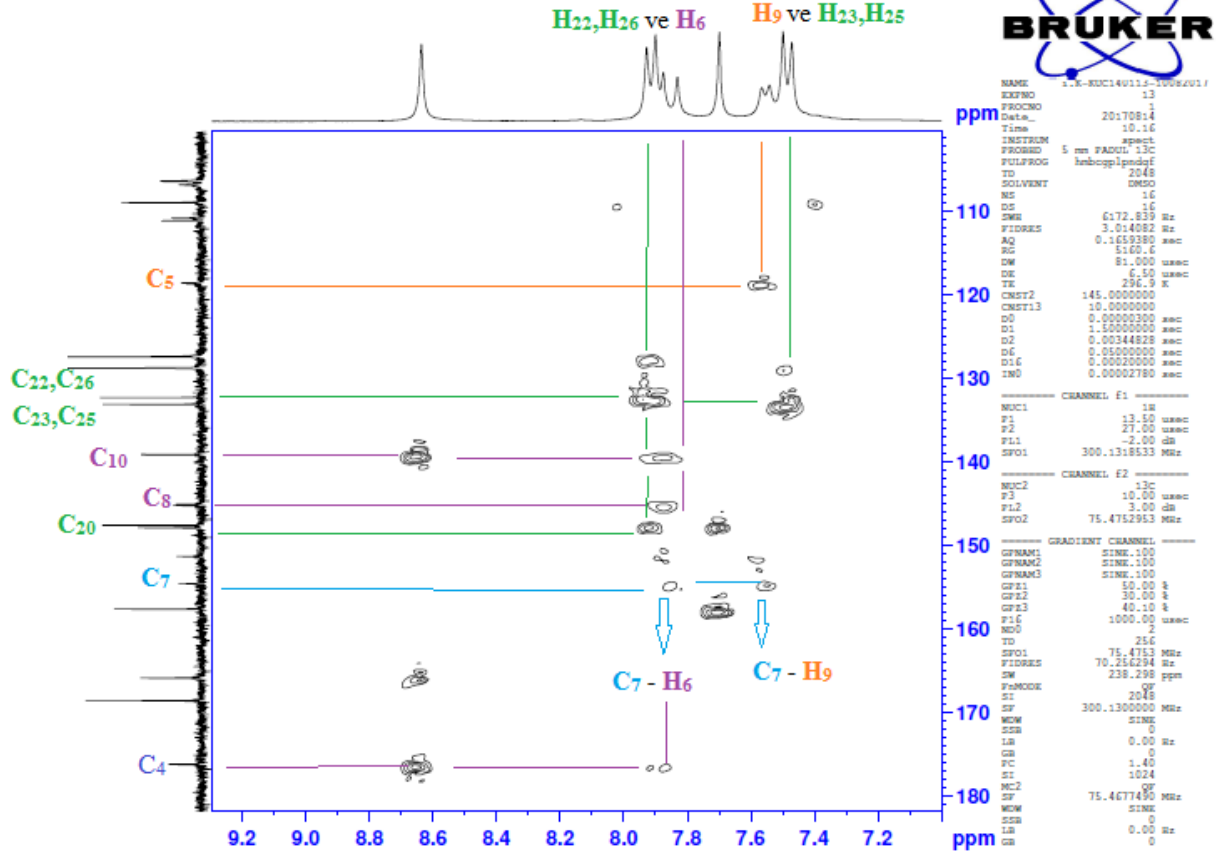
Şekil 119. Bileşik 3c'nin HMBC spektrumu – 1.

Bileşik 3c'nin yapısında yer alan C₁₁ ve C₁₃ karbon atomlarının 52,05 ppm'de sinyal verdiği gözlenmiştir. Spektrumda bu karbon atomlarının kendisine komşu protonlar (H₁₂ ve H₁₄) ile etkileştiği gözlenmektedir. Ayrıca, 35,78'de sinyal veren C₂₇ karbon atomunun, 8,66'da sinyal veren H₁ protonları ile etkileştiği gözlenmiştir.



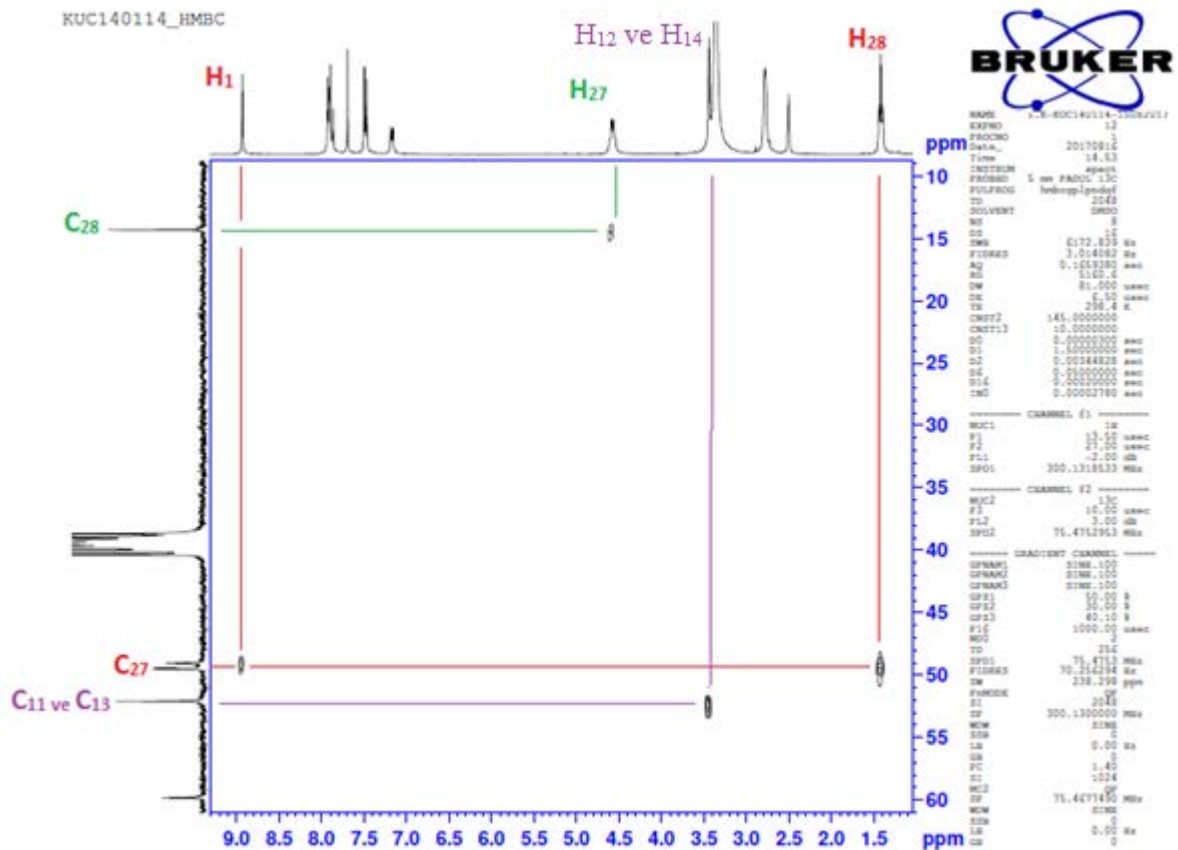
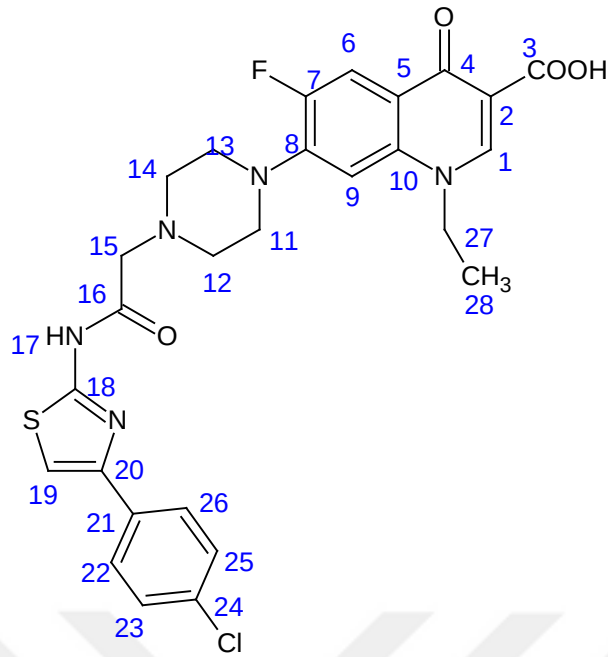
Şekil 117. Bileşik 3c'nin HMBC spektrumu – 3.

Bileşik 3c'ye ait bir diğer HMBC spektrumu incelendiğinde keskin bir pike sahip olan tiyazol protonunun (H_{19}) verdiği simetrik kontörün kendisine ait karbon atomları (C_{19}) ile etkileştiği gözlenmektedir. Aynı proton (H_{19}) 147,55'de sinyal veren C_{20} karbonu ile kesişmektedir. Yine, tiyazol halkasının protonunun (H_{19}), C_{18} karbonu ile uzun alan etkileşimi yaptığı da spektrumda gözlenmektedir.

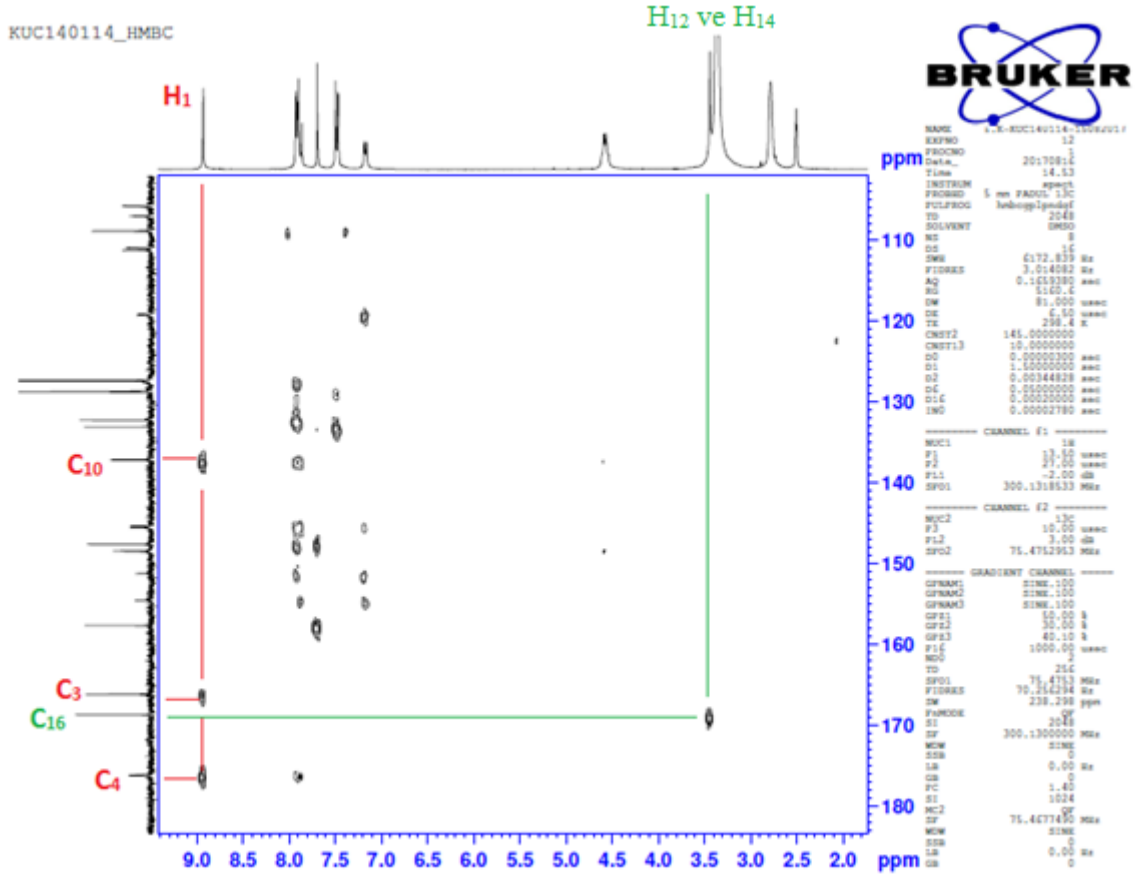


Şekil 118. Bileşik 3c'nin HMBC spektrumu – 4.

127,33-133,04 ppm aralığında tespit edilen aromatik karbon atomlarının (C_{22}, C_{26} ve C_{23}, C_{25}) komşu protonlarla etkileşimleri de (H_{23}, H_{25} ve H_{22}, H_{26}) spektrumda açıkça tespit edilebilmektedir. H_6 protonunun kendi karbon atomu ve komşu karbon atomu (C_7) ile etkileşiminin yanısıra C_{10} , C_4 , C_7 ve C_8 karbon atomları ile uzun alan etkileşimleri gözlenmiştir. H_9 protonunun ise C_5 ve C_7 karbon atomları ile uzun alan etkileşimi yaptığı gözlenmiştir.

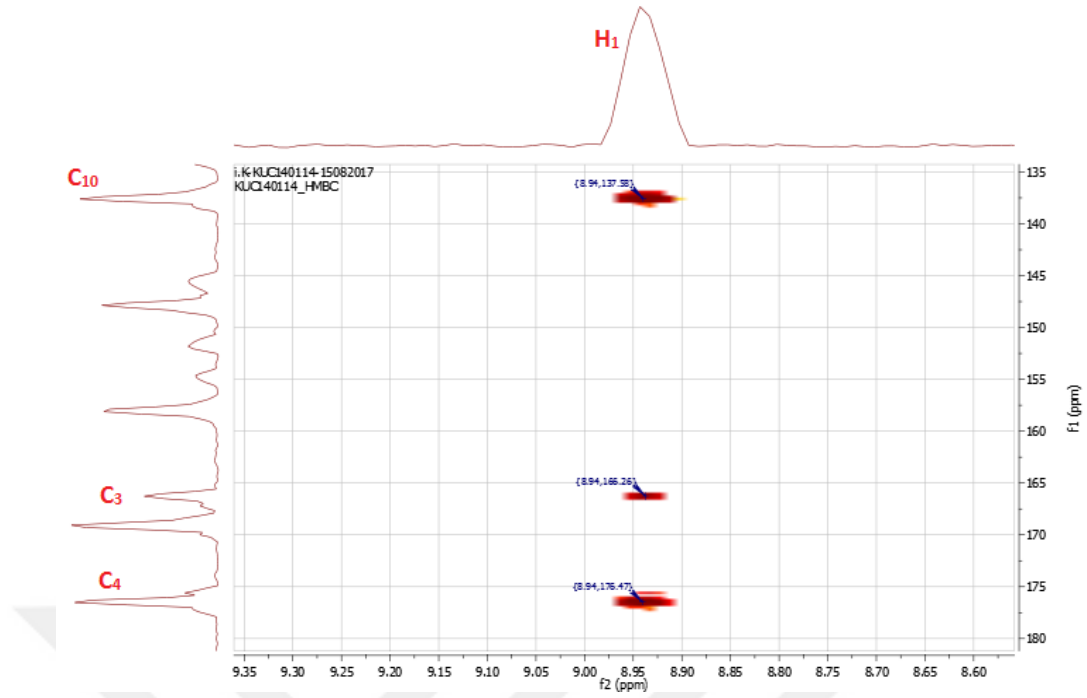


Bileşik 4c'nin HMBC spektrumu incelendiğinde etil sübstütüentine ait H₂₇ protonları ile 14,31 ppm'de pik veren C₂₈ karbonu arasındaki etkileşim ve H₂₈ protonu ile 49,01 ppm'de pik veren C₂₇ karbonu arasındaki etkileşim önemli bulgulardandır. Bunun yanısıra etil sübstütüentindeki C₂₇ karbon atomu ile H₁ protonu arasında etkileşim gözlenmektedir. 52,07 ppm'de sinyal veren C₁₁ ve C₁₃ karbon atomları komşu protonları ile (H₁₂ ve H₁₄) etkileşime girmektedir.



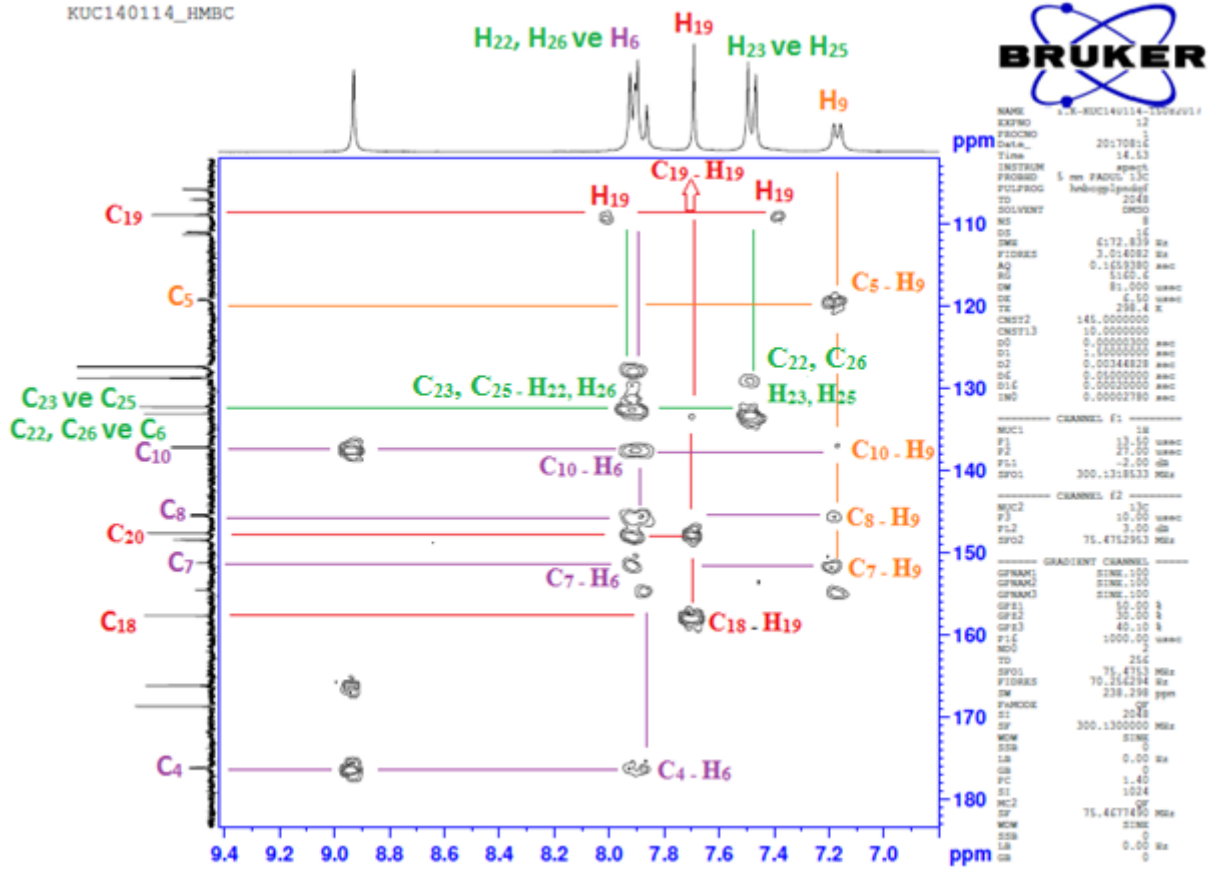
Şekil 124. Bileşik 4c'nin HMBC spektrumu – 2.

3,38-3,44 ppm'de sinyal veren H₁₂ ve H₁₄ protonları komşu karbon atomları ile etkileşim gösterdiği gibi amit yapısında bulunan karbonil karbonu (C₁₆) ile uzun alan etkileşimi göstermektedir.



Şekil 119. Bileşik **4c**'nin HMBC spektrumu – 3.

8,96 ppm'de sinyal veren H₁ protonu ise karboksilik asit karbonu (C₃), kinolin yapısındaki ketona ait karbonil karbonu (C₄) ve (C₁₀) karbonu ile oldukça belirgin etkileşimler göstermiştir.



Şekil 126. Bileşik 4c'nin HMBC spektrumu – 4.

Bileşik 4c'ye ait bir diğer HMBC spektrumu incelendiğinde göze çarpan en önemli etkileşimlerden biri aromatic C₂₂, C₂₆ ve C₂₃, C₂₅ karbon atomlarının komşu protonları (H₂₃, H₂₅ ve H₂₂, H₂₆) ile etkileşimidir. Bunun yanısıra tiyazol protonunun (H₁₉) verdiği simetrik kontörün kendisine ait karbon atomları (C₁₉) ile etkileştiği gözlenmektedir. Tiyazol protonları aynı zamanda tiyazol yapısındaki diğer C atomları (C₁₈, C₂₀) ile de etkileşmektedir. H₆ protonları komşu karbon atomu C₇ ile etkileşiminin yanısıra C₄, C₈ ve C₁₀ karbon atomları ile de uzun alan etkileşimi yapmaktadır. Benzer şekilde H₉ protonları da komşu karbon atomları C₈ ve C₁₀ karbon atomlarının yanısıra, C₅ ve C₇ karbon atomları ile de uzun alan etkileşimi yapmaktadır.

7.4.6. HR-MS Bulguları

Tezimiz kapsamında sentezlenen **3a-e** ve **4a-e** bileşikleri yüksek rezolüsyonlu kütle spektroskopisi (HR-MS) yöntemi ile analiz edilmiş ve elektrosprey iyonizasyon (ESI⁺) yöntemi ile elde edilen pikler hesaplanan m/z değerlerine uygun olarak tespit edilmiştir.

Tablo 13. Bileşik **3a-e**'ye ait HR-MS bulguları.

Bileşik	Yöntem	[M+K] ⁺		[M+Na] ⁺		[M+H] ⁺	
		Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk
3a	ESI ⁺	C ₃₂ H ₃₆ FKN ₅ O ₄ S		C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ NaO ₄ S		C ₃₂ H ₃₇ FN ₅ O ₄ S	
		644,2104/ 644,2030	0,0074 %17,4	628,2364/ 628,2375	0,0011 %100	606,2545/ 606,2557	0,0012 %35,3
3b	ESI ⁺	C ₂₉ H ₂₈ FKN ₅ O ₅ S		C ₂₉ H ₂₈ FN ₅ NaO ₅ S		C ₂₉ H ₂₈ FN ₅ O ₅ S	
		616,1427/6 16,1363	0,0064 %13,6	600,1687/ 600,1705	0,0018 %100	578,1868/5 78,1887	0,0019 %37,2
3c	ESI ⁺	C ₂₈ H ₂₅ ClFKN ₅ O ₄ S		C ₂₈ H ₂₅ ClFN ₅ NaO ₄ S		C ₂₈ H ₂₆ ClFN ₅ O ₄ S	
		620,0931/6 20,0874	0,0057 %21,1	604,1192/ 604,1212	0,002 %100	582,1373/5 82,1396	0,0023 %67,1
3d	ESI ⁺	C ₂₈ H ₂₅ BrFKN ₅ O ₄ S		C ₂₈ H ₂₅ BrFN ₅ NaO ₄ S		C ₂₈ H ₂₆ FN ₅ NaO ₄ S	
		664,0426/6 63,4546	0,588 %5,8	648,0687/ 648,0695	0,0008 %24,1	626,0867/6 26,0876	0,0009 %62,6
3e	ESI ⁺	-		C ₂₈ H ₂₅ F ₂ N ₅ NaO ₄ S		C ₂₈ H ₂₆ F ₂ N ₅ NaO ₄ S	
		-	-	588,1488/ 588,1497	0,0009 %26,2	566,1668/5 66,1676	0,0008 %100

Molekülünde bir klor atomu bulunan bileşiklerde Cl³⁷ izotopundan dolayı, moleküler iyon pikinin 1/3'ü büyüklüğünde bir M+2 piki gözlenir. Bir brom [Br⁷⁹] atomu içeren bileşiklerde ise Br⁸¹ izotopundan oluşan M+2 piki hemen hemen moleküler iyon pikine eşittir (Ergenç, 1999; Erdik, 2001). [M+H]⁺, [M+K]⁺ ve [M+Na]⁺ m/z değerlerinin hesaplanan ile uyumlu değerler vermesinin yanısıra yapısında Cl atomu bulunduran **3c** ve **4c** ile Br atomu bulunduran **3d** ve **4d** bileşiklerinde izotop piklerinin varlığı yapıların doğruluğunu ispatlamaktadır.

Tablo 14. Bileşik 3c-3d ve 4c-4d'ye ait izotop pikler ve bağıl bollukları.

Bileşik	Yöntem	[M+H] ⁺		[M+H+2] ⁺	
		Bulunan	Bağıl Bolluk	Bulunan	Bağıl Bolluk
3c	ESI ⁺	582,1396	%67,1	584,1371	%21,8
3d	ESI ⁺	626,0876	%62,6	628,0855	%58,6
4c	ESI ⁺	570,1380	%100	572,1351	%31,4
4d	ESI ⁺	614,0876	%97,1	616,0856	%100

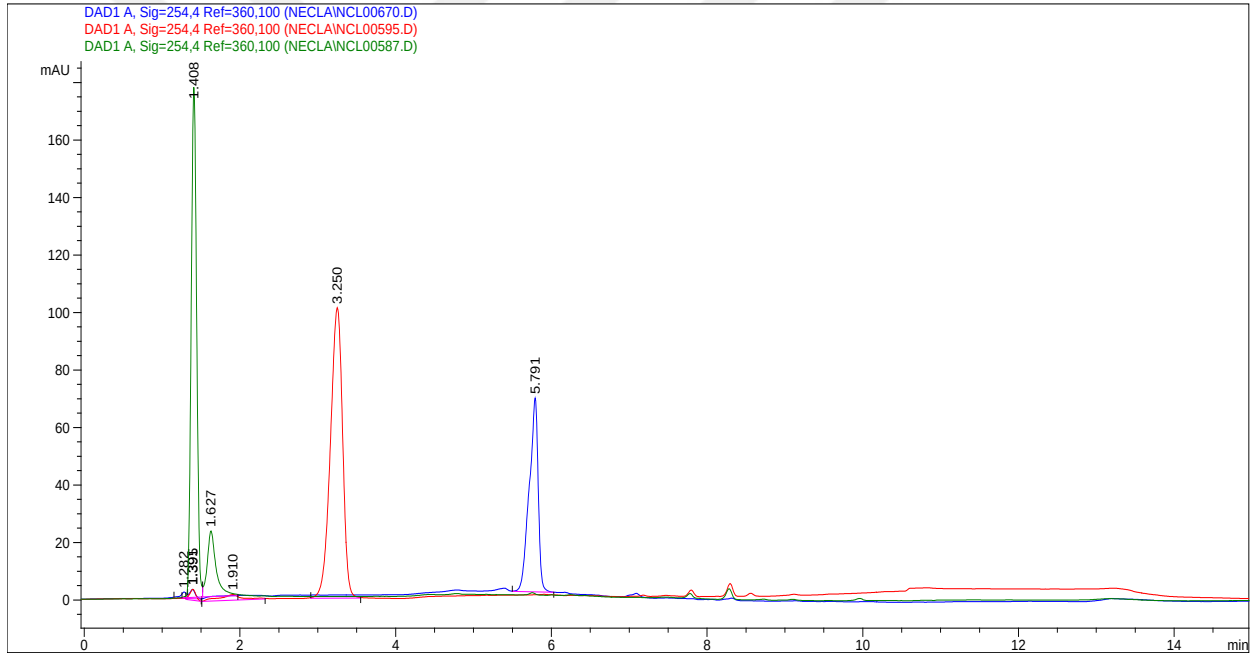
Tablo 15. Bileşik 4a-e'ye ait HR-MS bulguları.

Bileşik	Yöntem	[M+K] ⁺		[M+Na] ⁺		[M+H] ⁺	
		Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk
4a	ESI ⁺	-	-	C ₃₁ H ₃₆ FN ₅ NaO ₄ S		C ₃₁ H ₃₇ FN ₅ O ₄ S	
		-	-	616,2364/ 616,2249	0,0115 %100	594,2545/ 594,2555	0,001 %45,6
4b	ESI ⁺	-	-	C ₂₈ H ₂₈ FN ₅ NaO ₅ S		C ₂₈ H ₂₉ FN ₅ O ₅ S	
		-	-	588,1687/ 588,1708	0,0021 %94,4	566,1868/5 66,1889	0,0021 %100
4c	ESI ⁺	-	-	C ₂₇ H ₂₅ ClFN ₅ NaO ₄ S		C ₂₇ H ₂₆ ClFN ₅ O ₄ S	
		-	-	592,1192/ 592,1201	0,0009 %20,1	570,1373/5 70,1380	0,0007 %100
4d	ESI ⁺	-	-	C ₂₇ H ₂₅ BrFN ₅ NaO ₄ S		C ₂₇ H ₂₆ FN ₅ NaO ₄ S	
		-	-	636,0687/ 636,0697	0,001 %24,8	614,0867/6 14,0876	0,0009 %97,1
4e	ESI ⁺	C ₂₇ H ₂₅ F ₂ KN ₅ O ₄ S		C ₂₇ H ₂₅ F ₂ N ₅ NaO ₄ S		C ₂₈ H ₂₆ F ₂ N ₅ NaO ₄ S	
		592,1227/ 592,1241	0,0014 %3,6	576,1488/ 576,1499	0,0011 %44,8	554,1668/5 54,1678	0,001 %100

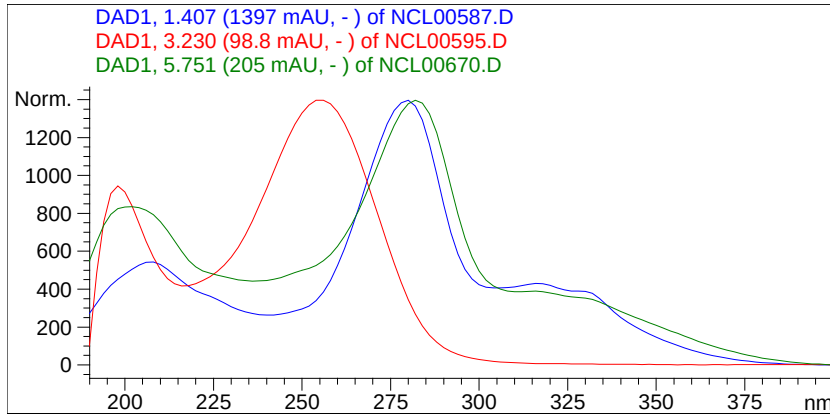
7.5. 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe alkil)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-siklopropil/etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler

7.5.1. HPLC Bulguları

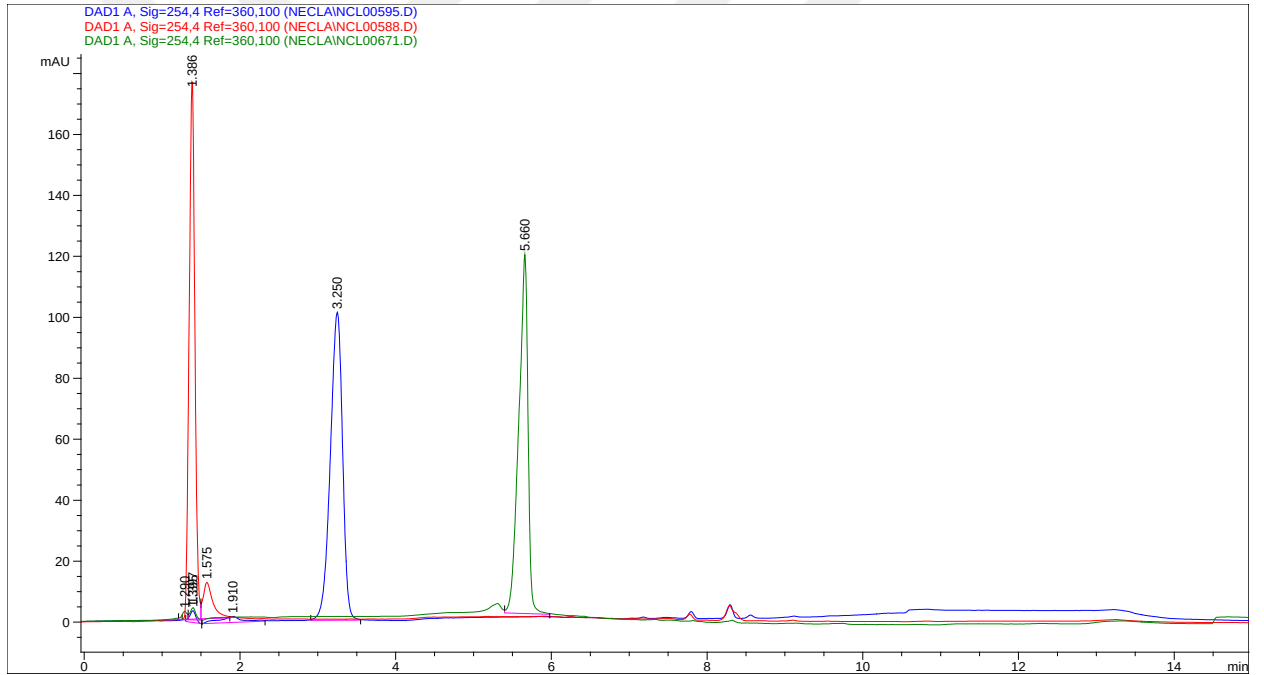
Bileşik **2f-i**'nin eşit mol miktarda siprofloksazin ile NaHCO_3 'lu ortamda DMF içerisinde 70°C 'yi geçmeyecek şekilde karıştırılması sonucunda 7-[4-(2-{[5-(süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler **[3f-i]** % 17-72 verimle; norfloksazin ile NaHCO_3 'lu ortamda DMF içerisinde 70°C 'yi geçmeyecek şekilde karıştırılması sonucunda ise 7-[4-(2-{[5-(süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitler **[4f-i]** % 38-85 verimle sentezlenmiştir. Bileşiklerin saflık kontrolü yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılarak sentez ilkel madde içermedikleri saptanmıştır.



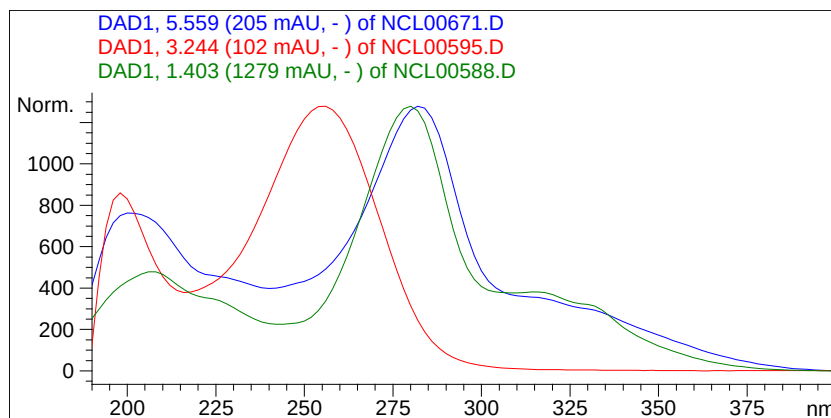
Şekil 127. Bileşik 2h, 3h ve siprofloksazin'e ait çakıştırılmış YBSK kromatogramı (Alıkonma zamanı (dakika); siprofloksazin 1,41; bileşik **2h** 3,25; bileşik **3h** 5,79).



Şekil 128. Bileşik 2h, 3h ve siprofloksazin'e ait çakıştırılmış uv kromatogramı.



Şekil 129. Bileşik 2h, 4h ve norfloksazin'e ait çakıştırılmış YBSK kromatogramı (Alıkonma zamanı (dakika); norfloksazin 1,39; bileşik 2h 3,25; bileşik 4h 5,66).



Şekil 130. Bileşik **2h**, **4h** ve norfloksazin'e ait çıkarılmış uv kromatogramı.

Bileşiklerin saflık kontrolleri elementel analiz sonuçları ile de incelenmiş, hesaplanan ve bulunan değerlerin sentezlenen yapıyı destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin erime derecelerinin de ilkel maddeleri olan kloroasetamit türevlerinin erime derecelerinden farklı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 16. Bileşik **3f-i**'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.

Bileşik	Molekül formülü / M.A. (g/mol)	Verim (%)	Rf	Alıkonma Zamanı (dak.)	E.d. (°C)	Elementel analiz (hesaplanan/bulunan)			
						C	H	N	S
3f	C ₂₂ H ₂₃ FN ₆ O ₄ S. 2H ₂ O 522,5498	20	0.31	5,27	271	50,57/ 49,58	5,21/ 4,95	16,08/ 17,18	6,14/ 7,43
3g	C ₂₁ H ₂₁ FN ₆ O ₄ S. 2 H ₂ O 508,5232	28	0.29	4,98	166	49,60/ 49,53	4,96/ 4,91	16,53/ 17,13	6,31/ 6,67
3h	C ₂₃ H ₂₅ FN ₆ O ₄ S. H ₂ O 518,5611	17	0.39	5,79	279	53,27/ 53,31	5,25/ 4,89	16,21/ 17,10	6,18/ 7,11
3i	C ₂₁ H ₂₂ FN ₇ O ₆ S ₂ .5/2 H ₂ O 596,6087	72	0.47	5,37	>350	42,28/ 41,86	4,56/ 4,57	16,43/ 16,55	10,75/ 10,65
3i	C ₂₂ H ₂₀ F ₄ N ₆ O ₄ S 540,4906	37	0.56	6,98	286	48,89/ 48,40	3,73/ 3,92	15,55/ 15,21	5,93/ 6,05

Tablo 17. Bileşik **4f-i**'nin bazı fizikokimyasal özellikleri.

Bileşik	Molekül formülü / M.A. (g/mol)	Verim (%)	R _f	Alıkonma Zamanı (dak.)	E.d. (°C)	Elementel analiz (hesaplanan/bulunan)			
						C	H	N	S
4f	C ₂₁ H ₂₃ FN ₆ O ₄ S 474,5085	38	0,22	5,12	281- 294	53,15/ 53,06	4,89/ 5,57	17,71/ 17,46	6,76 / 6,78
4g	C ₂₀ H ₂₁ FN ₆ O ₄ S. 3/2 H ₂ O 487,5049	85	0,21	4,70	284- 299	49,27/ 49,55	4,96/ 5,01	17,24/ 17,19	6,58/ 6,48
4h	C ₂₂ H ₂₅ FN ₆ O ₄ S 488,5351	74	0,27	5,66	298	54,09/ 54,17	5,16/ 5,37	17,20/ 17,02	6,56/ 6,49
4i	C ₂₀ H ₂₂ FN ₇ O ₆ S ₂ . H ₂ O 557,5751	72	0,39	5,23	>350	43,08/ 43,12	4,34/ 4,49	17,58/ 17,15	11,50/ 10,14
4i	C ₂₁ H ₂₀ F ₄ N ₆ O ₄ S 528,4799	57	0,41	6,87	298	47,73/ 48,28	3,81/ 4,43	15,90/ 15,47	6,07/ 5,78

7.5.2. IR Bulguları

Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **3f-i** bileşiklerinin, IR spektrumları incelendiğinde N-H, karboksilik asit, amit ve keton ödevli gruplarının C=O gerilme titreşimlerine ait bantlar sırasıyla 3215-3190, 1736-1697, 1697-1643, 1613-1628 cm⁻¹ aralığında tespit edilirken, **4f-i** bileşiklerinin, IR spektrumları incelendiğinde O-H ve N-H, karboksilik asit, amit ve keton ödevli gruplarının C=O gerilme titreşimlerine ait bantlar sırasıyla 3418-3152, 1732-1693, 1705-1674, 1628-1624 cm⁻¹ aralığında tespit edilmiştir.

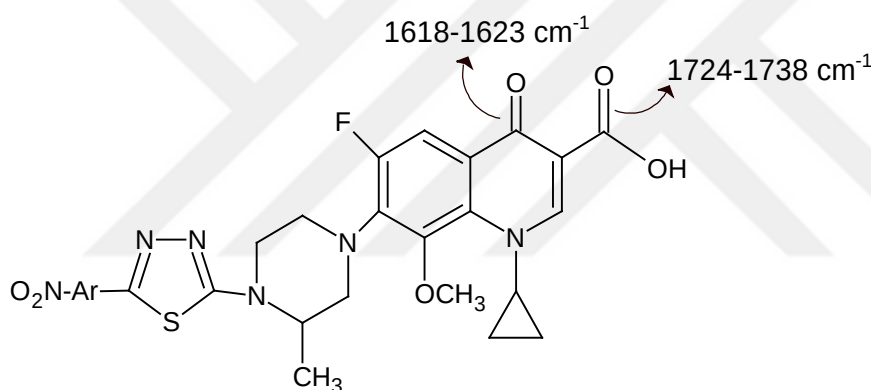
Tablo 18. Bileşik **3f-i**'ye ait IR bulguları.

Bileşik	O-H g.t.	N-H g.t.	C=O g.t. k.asit	C=O g.t. amit	C=O g.t keton.
3f	-	3194	1697		1628
3g	-	-	1732	1692	1613
3h	-	3190	1736	1684	1626
3i	-	3215	-	-	1628
3i	-	3196	-	1643	-

Tablo 19. Bileşik 4f-i'ye ait IR bulguları.

Bileşik	O-H g.t.	N-H g.t.	C=O g.t. k.asit	C=O g.t. amit	C=O g.t. keton.
4f	-	3196	1693		1628
4g	3418, 3183		1724	1705	1624
4h	-	3154	1732	1674	1626
4ı	3360, 3264		1703		1626
4i	-	3152	1697		1626

Jazayeri ve arkadaşları sentezledikleri bir seri N-[nitroaril-1,3,4-tiyadiazol-2-il]gatifloksazin türevinin IR spektrumlarında $1724\text{--}1738\text{ cm}^{-1}$ aralığında tespit ettikleri bandı karboksilik asite ait C=O bandına, $1618\text{--}1623\text{ cm}^{-1}$ aralığında tespit ettikleri bandı konjuge ketona ait C=O bandına atfetmişlerdir (Jazayeri ve ark., 2009).



Sirinivasan ve arkadaşları sentezledikleri 1-etenil-6,8-difloro-7-(4-metilaminopiperidinil)-4-(1H)-oksokinolin-3-karboksilik asit'in IR spektrumunda; karboksilik aside ait O-H ve C=O gerilme titreşimlerini sırasıyla 3415 ve 1714 cm^{-1} 'de, konjuge ketona ait C=O gerilme titreşimlerini ise 1635 cm^{-1} 'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Sirinivasan ve ark., 2010).

4-Oksokinolin türevlerinin FT-IR spektral özelliklerinin incelendiği bir çalışmada N-H gerilme titreşimlerini $3275\text{--}3160\text{ cm}^{-1}$ aralığında, karboksilik aside ait C=O gerilme titreşimlerinin $1730\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ civarında, piridon halkasına ait C=O gerilme titreşimlerinin ise $1625\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ aralığında tespit edildiği bildirilmiştir (Barbieriková ve ark., 2011).

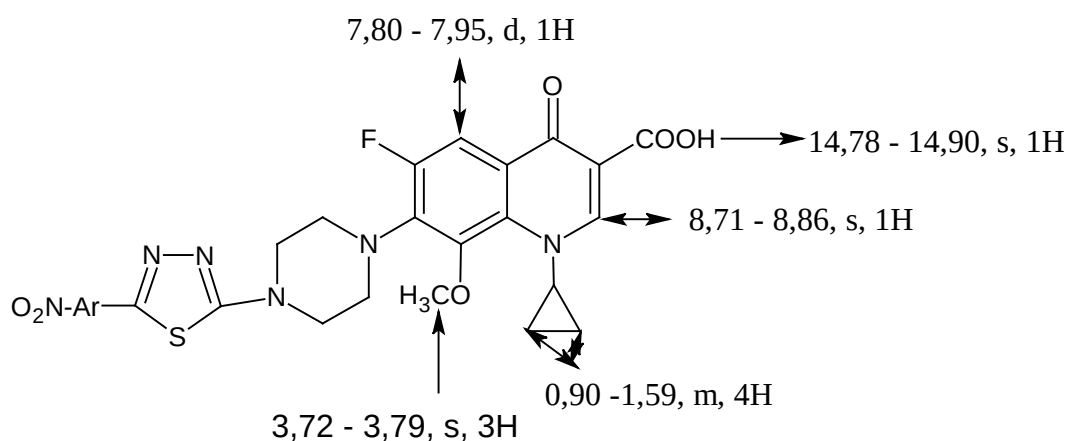
Srivastava ve Kumar sentezledikleri etil-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karbohidrazit yapıları bileşiklerinde keton grubuna ait C=O gerilme titreşimlerini ise 1615 cm^{-1} 'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Srivastava ve Kumar, 2013).

Plech ve arkadaşları sentezledikleri 1,2,4-triazol-siprofloksazin hibridlerinin IR spektrumunda; karboksilik aside ait O-H gerilme titreşimlerini 3403-3505 cm⁻¹ ve C=O gerilme titreşimlerini 1703-1753 cm⁻¹ aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Plech ve ark., 2015).

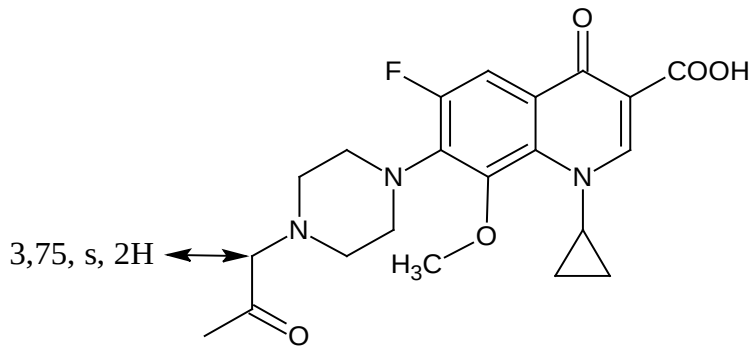
Bileşik **3f-i** ve **4f-i**'ye ait IR spektrumlarında literatur bulgularıyla uyumlu N-H gerilme titreşimleri, karboksilik aside ait C=O gerilme titreşimleri, keton grubuna ait C=O gerilme titreşimlerinin yanısıra siprofloksazin ve norfloksazin yapısına ait piperazin halkasının 4.konumundaki azot atomuna 2-kloro-*N*-[5-süstitüe alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler'in **2f-i** bağlanması sonucunda amit yapısının oluşumuna işaret eden amit karbonilinin 1697-1643 cm⁻¹ ve 1705-1674 cm⁻¹ aralığında tespit edilmesi **3f-i** ve **4f-i** bileşiklerinin hedeflenen şekilde oluştuğuna dair bir kanıt teşkil etmektedir.

7.5.3. ¹H-NMR Bulguları

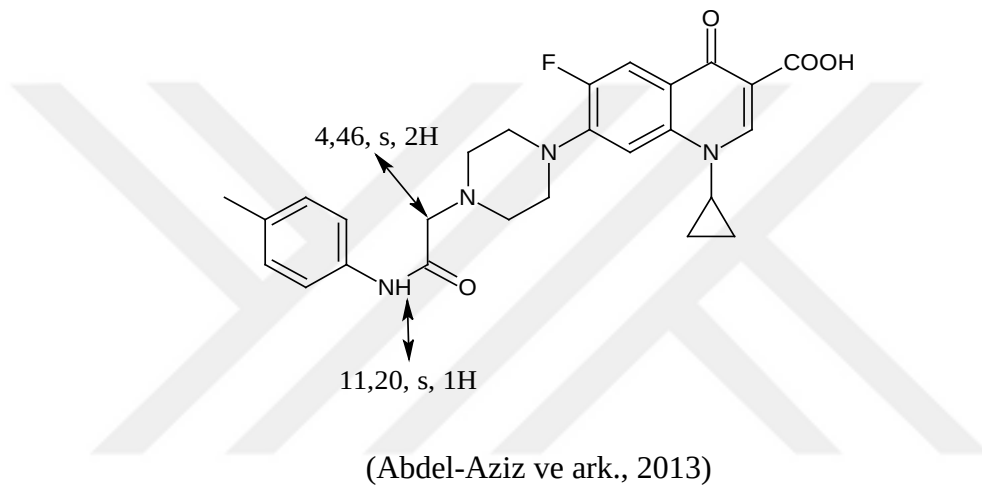
Jazayeri ve arkadaşları sentezledikleri bir seri 5-(nitroaril)-1,3,4-tiyadiazol-2-il süstitüentli gatifloksazin bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda, siklopropil halkasına ait protonlarını 0,90-1,59 ppm ve 3,30-3,99 ppm aralığında; kinolon halkasının 2 ve 5. karbonları üzerinde bulunan protonlarını 8,71-8,86 ppm ve 7,80-7,95 ppm aralığında; kinolin halkasının 8. Konumuna bağlı metoksi grubuna ait protonları 3,72-3,79 ppm aralığında ve karboksilik asite ait protonlarını 14,78-14,90 ppm aralığında tesipt ettiklerini bildirmişlerdir (Jazayeri ve ark., 2009).



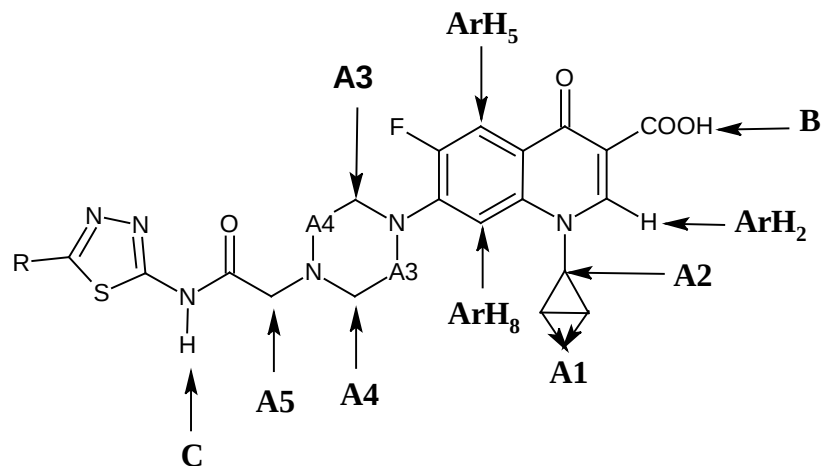
Jazayeri ve ark., 2009



Guo ve ark., 2011



Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **3f-i** bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde siprofloksazine ait protonlar 1,19-1,20 ve 1,32-1,33 ppm aralığında; kinolon halkasının 2, 5 ve 8. karbonları üzerinde bulunan protonları sırasıyla 8,96 ppm; 7,89-7,94 ve 7,57-7,58 ppm aralığında tespit edilmiştir. Bazı bileşiklerde asetamit artığına ait -NH- protonu izole bir şekilde tespit edilemese de asetamit artığına ait, literatürle ve diğer bileşiklerle uyumlu olarak -CH₂- sinyallerinin varlığı bileşiklerin yapısını kanıtlamaktadır.



Tablo 20. Bileşik 3f-i'ye ait ^1H -NMR bulguları (ppm, Aromatik saha).

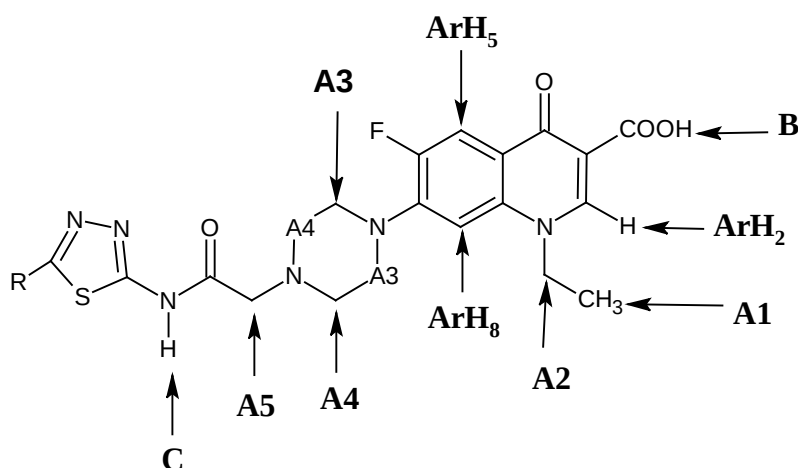
Bileşik	B	ArH ₂	ArH ₅	ArH ₈	C
3f	15,22 s, 1H	8,66 s, 1H	7,92 d, 1H	7,58 d, 1H	12,27 s, 1H
3g	15,21 s, 1H	8,65 s, 1H	7,94 d, 1H	7,57 d, 1H	12,41 s, 1H
3h	15,14 s, 1H	8,66 s, 1H	7,89 d, 1H	7,57 d, 1H	-
3i	15,22 s, 1H	8,66 s, 1H	7,91 d, 1H	7,58 d, 1H	-
3j	15,20 s, 1H	8,66 s, 1H	7,90 d, 1H	7,58 d, 1H	-

Tablo 29. Bileşik **3f-i**'ye ait ^1H -NMR bulguları (ppm, Alifatik saha).

Bileşik	A1	A2	A3	A4	A5
3f	1,19- 1,20, m, 2H ve 1,31- 1,33, m, 2H	3,82-3,84 m, 1H	3,34* ys*	2,78 ys, 4H	2,50-2,52 m, 2H*
3g	1,19, m, 2H ve 1,32- 1,34,m, 2H	3,83 m, 1H	3,37 ys*	2,79 ys, 4H	2,50-2,51 m, 2H*
3h	1,18,m, 2H ve 1,32- 1,34, m, 2H	3,82, m, 1H	3,50 ys*	2,78 ys*	2,50-2,52, m*
3i	1,20, m, 2H ve 1,32- 1,36, m, 2H	3,84, m, 1H	3,39 ys*	2,73, ys, 4H*	2,50-2,51, m*
3j	1,19- 1,20,m, 2H ve 1,32 1,34, m, 2H	3,83, m, 1H	3,34 m*	2,86, ys, 4H	2,50-2,51, m*

*Piperazin halkası protonlarına ait sinyal **kısmen** DMSO- H_2O sinyali ile gölgelenmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **4f-i** bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde norfloksazine ait protonlar 1,30-1,42 ve 4,56-4,63 ppm aralığında; kinolon halkasının 2, 5 ve 8. karbonları üzerinde bulunan protonları sırasıyla 8,96 ppm; 7,92 ppm ve 7,19-7,20 ppm aralığında tespit edilmiştir. Bazı bileşiklerde asetamit artığına ait -NH- protonu izole bir şekilde tespit edilemese de asetamit artığına ait, literatürle ve diğer bileşiklerle uyumlu olarak $-\text{CH}_2-$ sinyallerinin varlığı bileşiklerin yapısını kanıtlamaktadır.



Tablo 21. Bileşik **4f-i**'ye ait ¹H-NMR bulguları (ppm, Aromatik saha).

Bileşik	B	ArH ₂	ArH ₅	ArH ₈	C
4f	15,38 s, 1H	8,96 s, 1H	7,92 d, 1H	7,19, d, 1H	12,23 s, 1H
4g	15,36 s, 1H	8,96 s, 1H	7,92 d, 1H	7,19, d, 1H	12,46 s, 1H
4h	15,35 s, 1H	8,96 s, 1H	7,92 d, 1H	7,19, d, 1H	12,22 s, 1H
4ı	15,36 s, 1H	8,96 s, 1H	7,92 d, 1H	7,20, d, 1H	-
4i	15,34 s, 1H	8,96 s, 1H	7,92 d, 1H	7,19, d, 1H	-

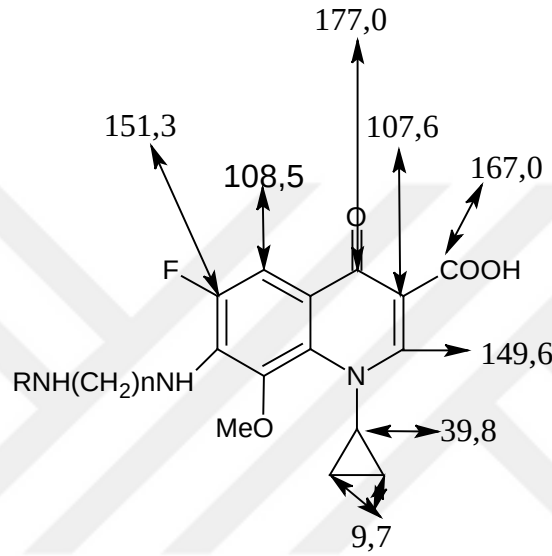
Tablo 22. Bileşik **4f-i**'ye ait ¹H-NMR bulguları (ppm, Alifatik saha).

Bileşik	A1	A2	A3	A4	A5
4f	1,42, t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,45 s*	2,73 s, 4H	2,49-2,52 m*
4g	1,42, t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,34 ys*	2,78 ys, 4H	2,50-2,51 m*
4h	1,30, t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,35 ys*	2,76 ys,4H	2,49-2,52, m*
4ı	1,42, t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,39 ys*	2,80, ys, 4H	2,50-2,51, m*
4i	1,42, t, 3H	4,56-4,63 k, 2H	3,40 ys*	2,85, ys, 4H	2,50-2,51, m*

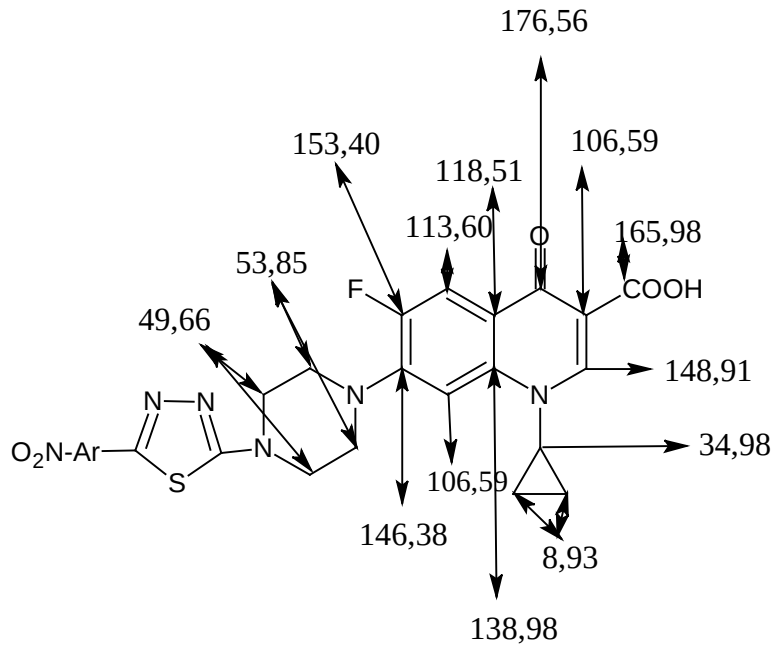
*Piperazin halkası protonlarına ait sinyal **kısmen** DMSO-H₂O sinyali ile gölgelenmiştir.

7.5.4. ^{13}C -NMR Bulguları

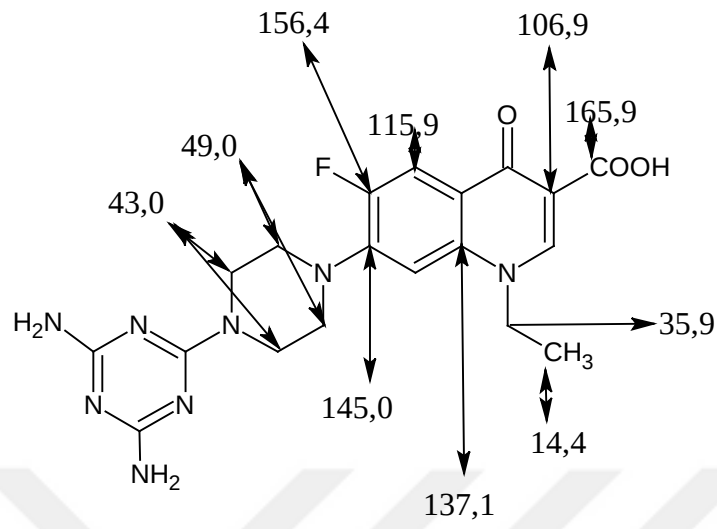
Saraiva ve arkadaşları sentezledikleri alkil galaktopiranoz fluorokinolon türevi bileşiğin kinolon halkası üzerinde bulunan konjuge ketona ait karbonu 177,0 ppm’de, kinolon iskeletini oluşturan 2., 3., 4., 5., ve 6. konumdaki karbonları sırasıyla 149,6 ppm, 107,6 ppm, 177,0 ppm, 108,5 ppm ve 151,3 ppm’de, siklopropil halkasına ait karbonları ise 9,7 ve 39,8 ppm’de elde ettiklerini bildirmişlerdir (Saraiva ve ark., 2010).



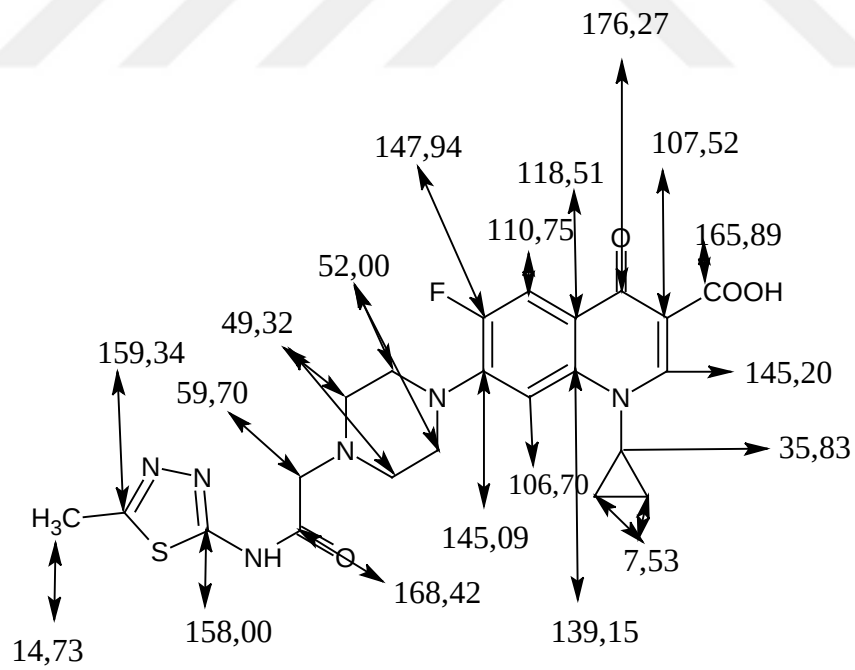
(Saraiva ve ark., 2010)



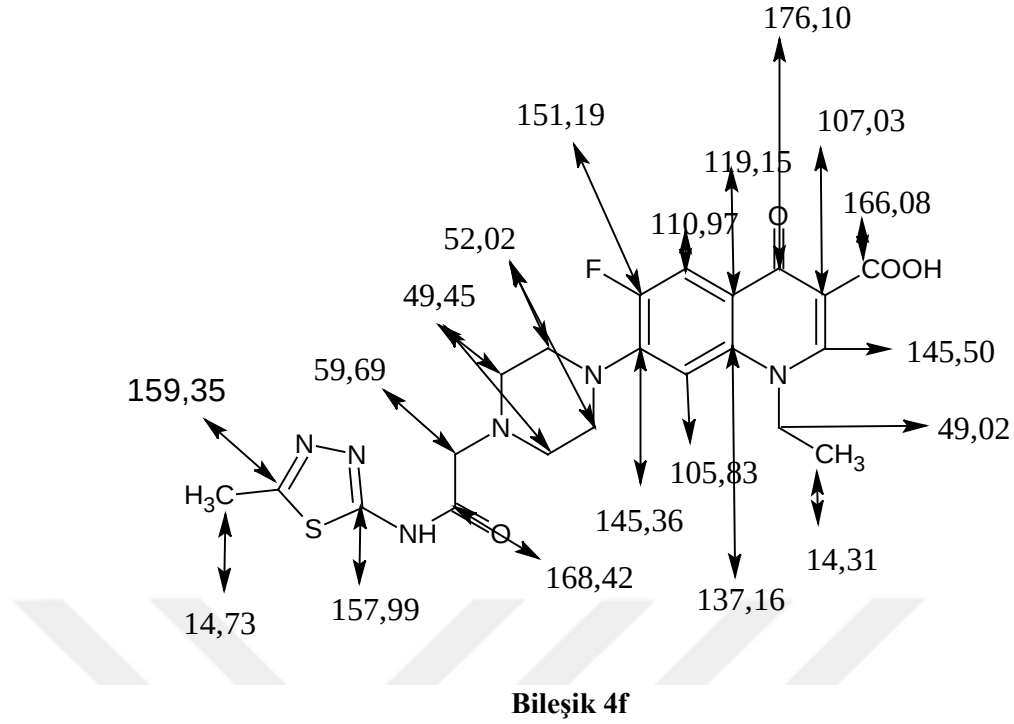
(Jazayeri ve ark., 2009)



(Chollet ve ark., 2009)

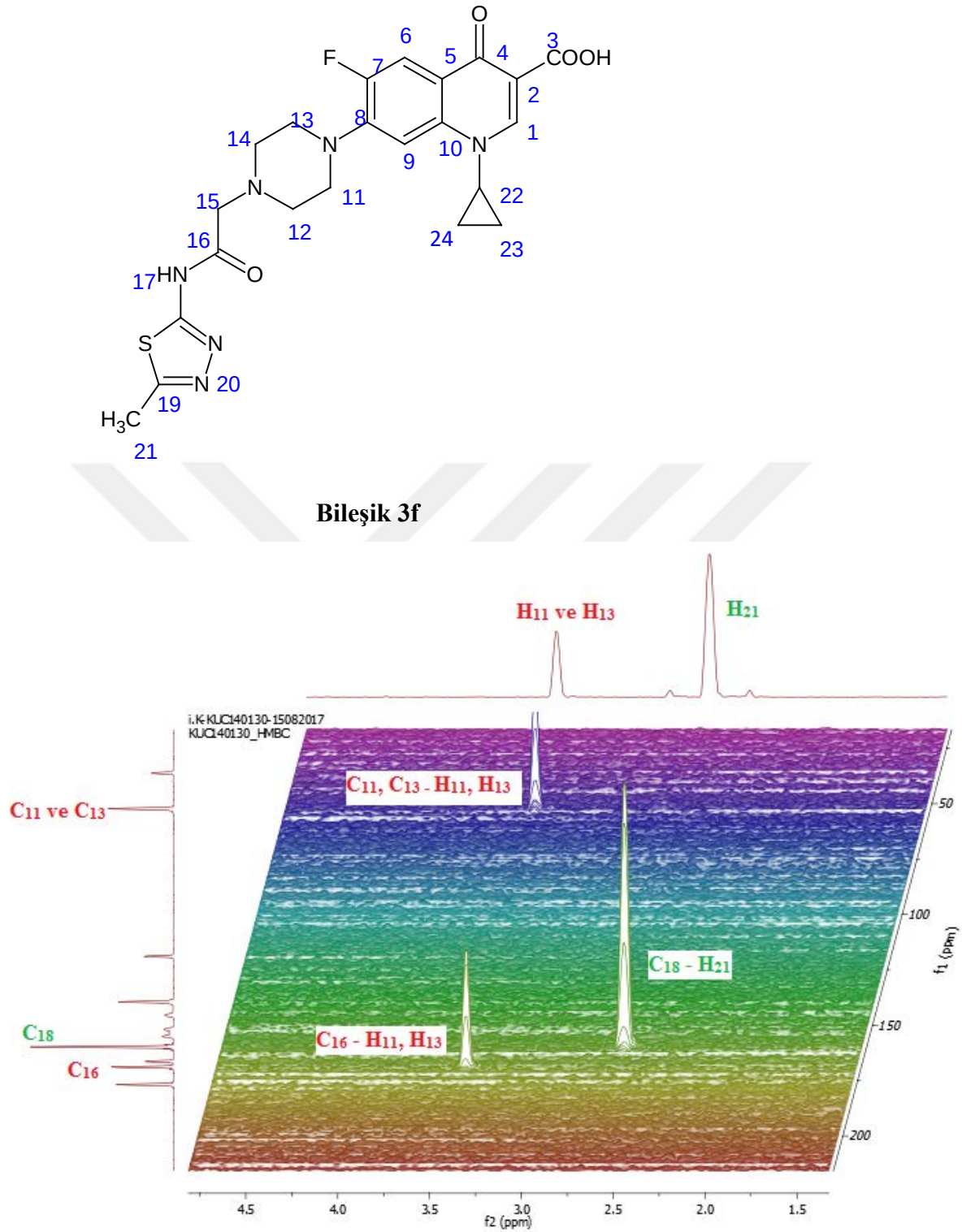


Bileşik 3f



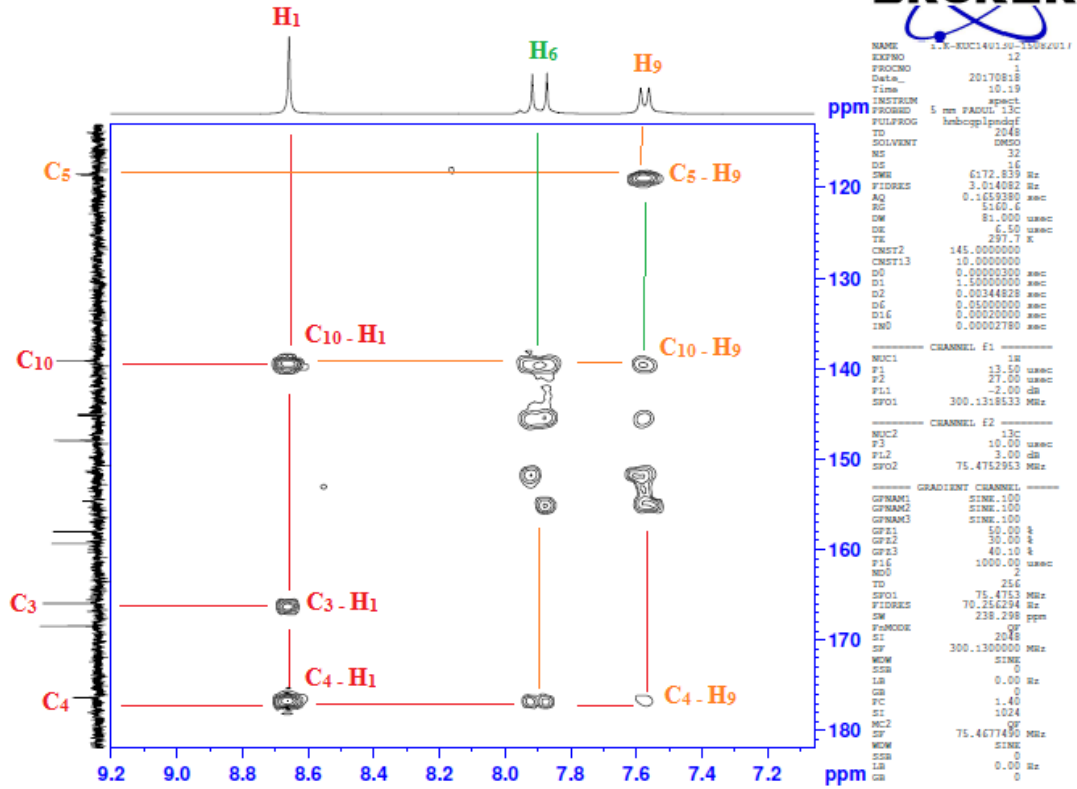
Tezimiz kapsamında sentezlenen **3f-i** bileşiklerinden oluşan siprofloksazin serisinde **3f** bileşiğinin ve **4f-i** bileşiklerinden oluşan norfloksazin serisinde **4f** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu incelenmiştir: Kinolon halkası üzerinde bulunan konjuge ketona ait karbon 176,27 ve 176,10 ppm’de, piperazin halkasının 4. konumundaki azot atomu üzerinde bulunan asetilamino artığının karbonil karbonu 168,42 ppm’de, karboksilik asit grubuna ait karbon atomu 165,89 ve 166,08 ppm’de, piperazin halkasına ait karbonlar 49-52 ppm aralığında değişen değerlerde, kinolon iskeletini oluşturan karbonlar ise 106-153 ppm aralığında değişen değerlerde, 1,3,4-tiyadiazol halkasının 2. ve 5. konumundaki karbonlar 158 ve 159 ppm aralığında değişen değerlerde, 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. konumunda bağlı bulunan metil grubuna ait karbon 14,73 ppm’de tespit edilmiştir. Elde edilen değerlerin literatürle uyumlu değerler vermesi hedeflenen bileşiklerin sentezlendiğini ispat etmektedir (Saraiva ve ark., 2010; Jazayeri ve ark., 2009; Chollet ve ark., 2009).

7.5.5. HMBC Bulguları



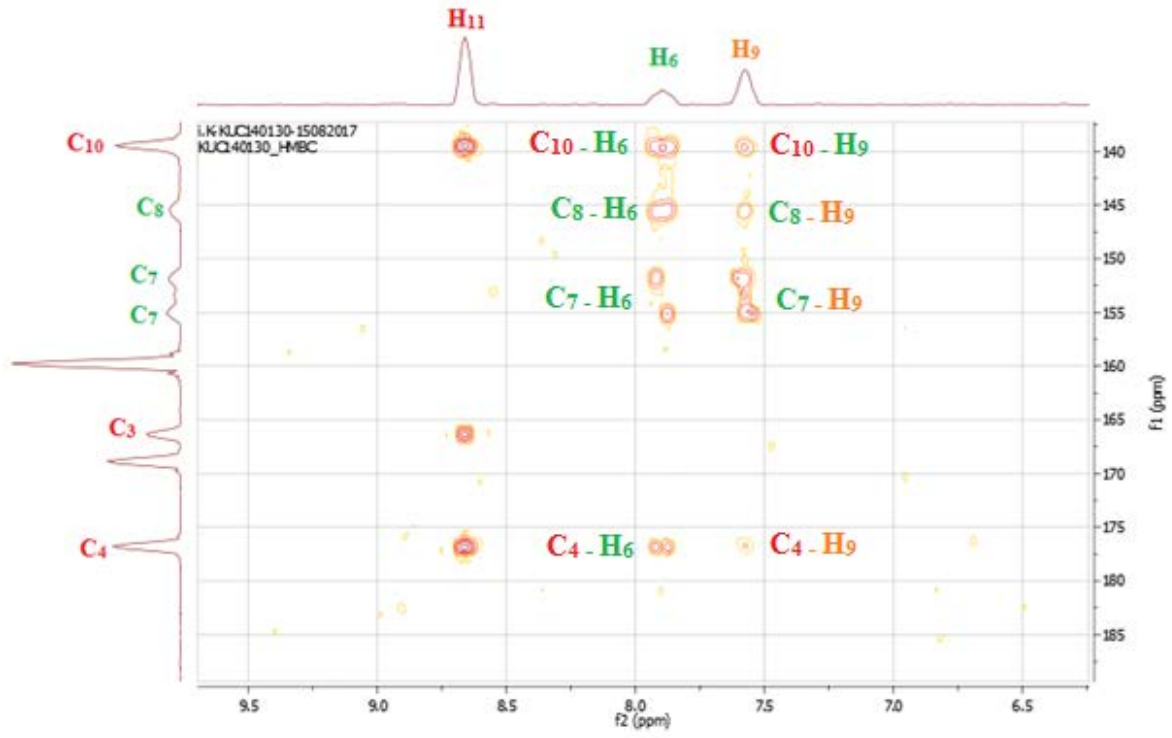
Şekil 131. Bileşik 3f'nin HMBC spektrumu – 1.

52,00 ppm'de sinyal veren H₁₁, H₁₃ protonları hem kendi karbon atomları ile etkileşmekte hem de C₁₆ karbon atomu ile uzun alan etkileşimi göstermektedir. 2,62 ppm'de sinyal veren H₂₁ protonları C₁₈ karbon atomları ile etkileşmektedir.



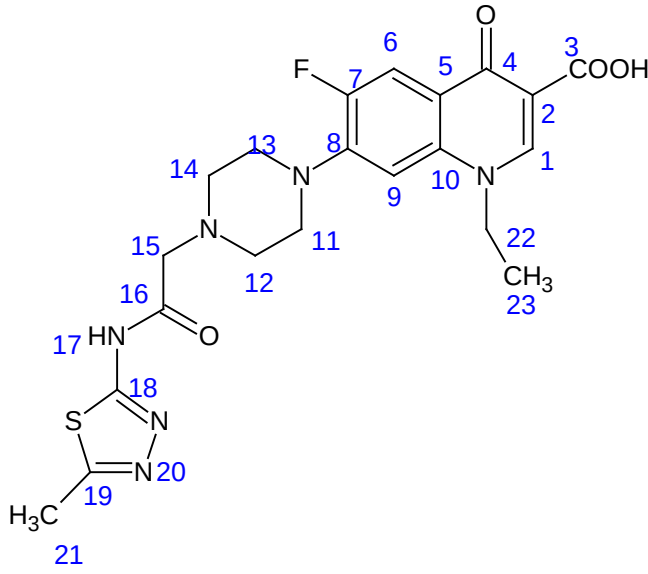
Şekil 132. Bileşik 3f'nin HMBC spektrumu – 2.

Diğer bileşiklerin HMBC spektrumlarına benzer şekilde 8,66 ppm'de sinyal veren H₁ protonu C₃, C₄ ve C₁₀ karbon atomları ile etkileşim göstermektedir.

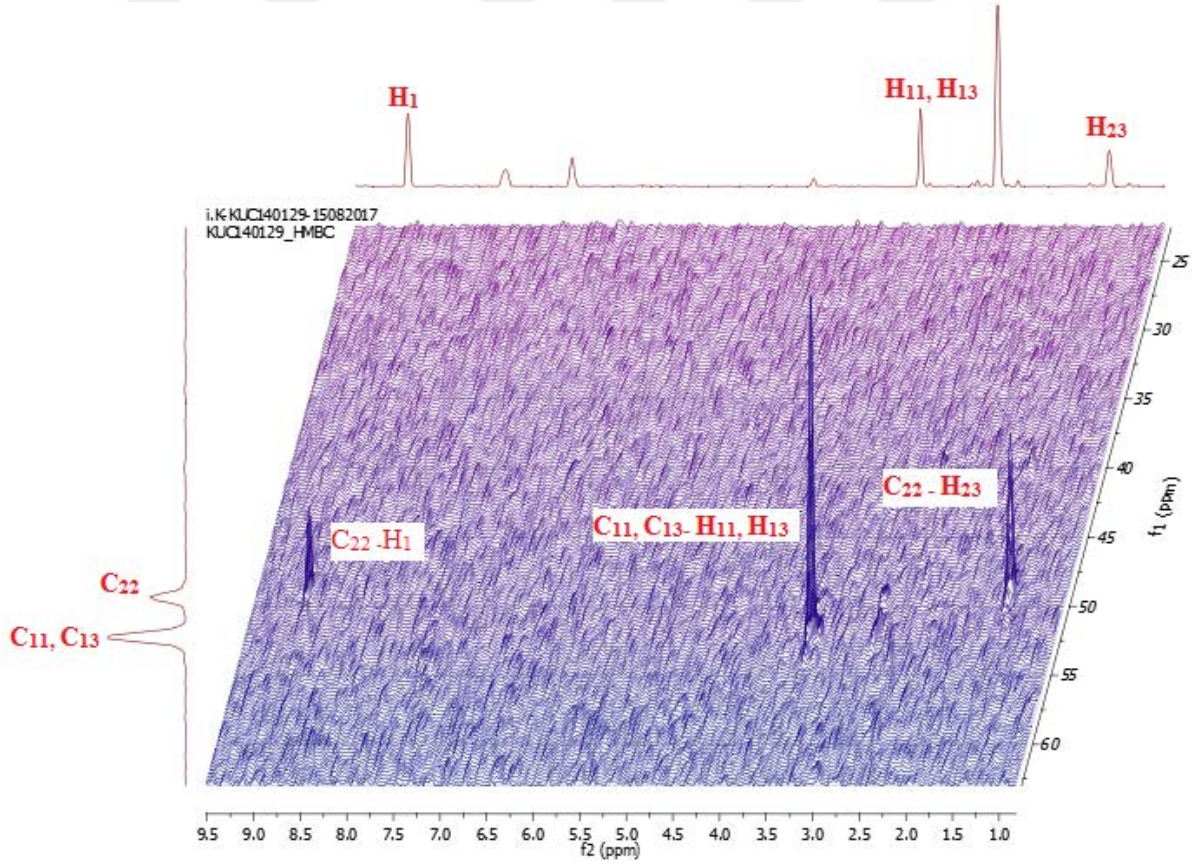


Şekil 133. Bileşik 3f'nin HMBC spektrumu –3.

Dublet sinyal veren H₆ ve H₉ protonlarının C₁₀, C₈, C₇ ve C₄ karbon atomları ile etkileşimi yukarıdaki spektrumda açıkça gözlenebilmektedir.

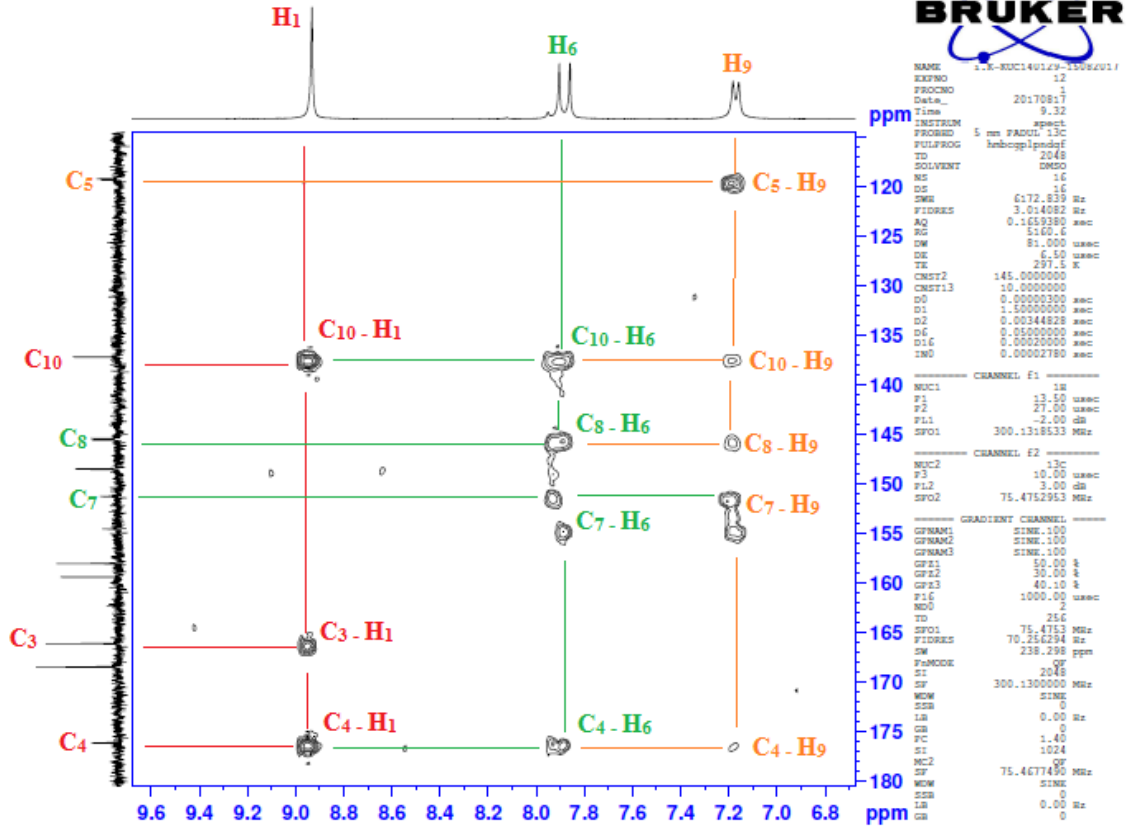


Bileşik 4f



Şekil 134. Bileşik 4f'nin HMBC spektrumu – 1.

Bileşik 4f'nin spektrumu incelendiğinde 49,02 ppm'de sinyal veren C₂₂ karbon atomunun 8,96 ppm'de sinyal veren H₁ ve 1,42 ppm'de sinyal veren H₂₃ proton atomu ile etkileştiği gözlenmektedir. 52,02 ppm'de sinyal veren C₁₁, C₁₃ karbon atomları kendi protonları ile etkileşimini 3,45 ppm'de göstermektedir.



Şekil 135. Bileşik 4f'nin HMBC spektrumu – 2.

8,96 ppm'de sinyal veren H1 protonu C₃, C₄ ve C₁₀ karbon atomları etkileşim yapmaktadır. 7,92 ppm'de dublet sinyal veren H₆ protonunun komşu karbon atomu C₇'nin yanısıra C₄, C₈ ve C₁₀ karbon atomları ile de uzun alan etkileşimi yaptığı gözlenmiştir. 7,19 ppm'de sinyal veren H₉ protonu ise komşu karbon atomları C₈ ve C₁₀ ile etkileşiminin yanısıra C₄, C₅ ve C₇ karbon atomları ile uzun alan etkileşimi yapmaktadır.

7.5.6. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HR-MS) Bulguları

Tezimiz kapsamında sentezlenen **3f-i** ve **4f-i** bileşiklerinden **3f**, **3g**, **3h**, **3i** ve **4f**, **4g**, **4h**, **4i** bileşikleri yüksek rezolüsyonlu kütle spektroskopisi (HR-MS) yöntemi ile analiz edilirken **3i** ve **4i** bileşikleri (DART) yöntemi ile analiz edilmiş ve elde edilen pikler hesaplanan m/z değerlerine uygun olarak tespit edilmiştir.

Tablo 23. Bileşik **3f-i**'ye ait HR-MS bulguları.

Bileşik	Yöntem	M ⁺ (m/z)		[M+H-SO ₂ NH ₂] (m/z)	
		Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk
3f	EI ⁺	C ₂₂ H ₂₃ FN ₆ O ₄ S		-	
		486,1480/ 486,1475	0,0005 %40,37	-	-
3g	EI ⁺	C ₂₁ H ₂₁ FN ₆ O ₄ S		-	
		472,1324/ 472,1328	0,0004 %6,58	-	-
3h	EI ⁺	C ₂₃ H ₂₅ FN ₆ O ₄ S		-	
		500,1637/ 500,1648	0,0011 %42,20	-	-
3i	DART	-		C ₂₁ H ₂₂ FN ₆ O ₄ S	
		-	-	473,1402/ 473,1408	0,0006 %4,30
3i	EI ⁺	C ₂₂ H ₂₀ F ₄ N ₆ O ₄ S		-	
		540,1197/ 540,1180	0,0017 %46,08	-	-

Tablo 24. Bileşik 4f'ye ait HR-MS bulguları.

Bileşik	Yöntem	[M+K] ⁺		[M+Na] ⁺		[M+H] ⁺	
		Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk
4f	ESI ⁺	C ₂₁ H ₂₃ FKN ₆ O ₄ S		C ₂₁ H ₂₃ FN ₆ NaO ₄ S		C ₂₁ H ₂₄ FN ₆ O ₄ S	
		513,1117/ 513,1126	0,0009 %4,1	497,1378/ 497,1385	0,0007 %62,2	475,1558/ 475,1565	0,0007 %100

Tablo 25. Bileşik 4g-i'ye ait HR-MS bulguları.

Bileşik	Yöntem	M ⁺ (m/z)		[M+H-SO ₂ NH ₂] (m/z)	
		Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk	Hesaplanan/ Bulunan	Fark/ Bağıl bolluk
4g	EI ⁺	C ₂₀ H ₂₁ FN ₆ O ₄ S		-	
		460,1324/ 460,1325	0,0001 %54,46	-	-
4h	EI ⁺	C ₂₂ H ₂₅ FN ₆ O ₄ S		-	
		488,1637/ 488,1636	0,0001 %62,88	-	-
4i	DART	-		C ₂₀ H ₂₂ FN ₆ O ₄ S	
		-	-	461,1402/ 461,1400	0,0002 %17,80
4i	EI ⁺	C ₂₁ H ₂₀ F ₄ N ₆ O ₄ S		-	
		528,1197/ 528,1205	0,0008 %67,49	-	-

8. SONUÇ

Fluorokinolon türevi bileşiklerin DNA sentezini doğrudan inhibe eden geniş spektrumlu tek antibiyotik grubu olması ve ilaçlara dirençli bakterilerin tedavilerde görülen başarısızlığın ana nedenlerinden biri olması bilgileri ışığında tezimiz kapsamında siprofloksazin ve norfloksazinden hareketle yeni fluorokinolon türevi bileşikleri sentezlenmiştir.

Tezimizin konusunu oluşturan 7-[4-(2-{[4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit **[3a-e ve 4a-e]** sentezinde; çeşitli keton bileşiklerinin, tiyoüre bileşiği ile isopropanol varlığında oda sıcaklığındaki tepkimesi sonucu 1,3-tiyazol halkası kapatılarak; literatüre kayıtlı 4-(Süstitüe aril)-1,3-tiyazol-2-aminler **[1a-e]** elde edilmiştir. Tezimizin diğer hedef bileşikler olan 7-[4-(2-{[5-(süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)-piperazin-1-il]-1-etil/siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit türevlerinin sentezi **[3f-i ve 4f-i]** için ise derişik HCl, çeşitli karboksilik asitler ve tiyosemikarbazit geri soğutucu altında ısıtılarak 1,3,4-tiyadiazol halkası kapatılmış ve 5-(Süstitüe alkil)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminler bileşikler **[1f-1g]** kazanılmıştır. Hazır olarak temin edilen 5-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin **[1h]** ve 5-trifluorometil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin **[1i]** bileşiklerine ilaveten 5-sülfomoil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiği **[1j]** eldesi için asetazolamid bileşiği derişik HCl ve etanol ile tepkimeye sokulmuş 1,3,4-tiyadiazol halkası kapatılarak hedef amin bileşiği elde edilmiştir. Bahsedilen tüm amin bileşiklerinin **[1a-e ve 1f-i]** diklorometan içerisinde ve TEA varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesinden literatürde kayıtlı, kloroasetamit türevleri **[2a-e ve 2f-i]** elde edilmiştir. Elde edilen bu kloraasetamit bileşiklerinin sodyumbikarbonatlı ortamda ve *N,N*-DMF içinde siprofloksazin ile tepkimesi sonucunda **[3a-e ve 3f-i]** bileşikler, norfloksazin ile tepkimesi sonucunda ise **[4a-e ve 4f-i]** bileşikler sentezlenmiştir.

Tepkime takibi ince tabaka kromatografisi ile yapılmıştır. Bileşikler **[1a-e]**, **[1f]**, **[1g]**, **[1j]**, **[2a-e]** ve **[2f-i]**'nin erime noktaları tayin edilmiş ve sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Hedef bileşiklerin **[3a-e ve 3f-i]**, **[4a-e ve 4f-i]** erime dereceleri Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı (DSC) ile saptanmıştır.

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmalar sonucunda bileşiklerin saflığı değerlendirilmiş ve alıkonma zamanları saptanmıştır. Bileşikler **[3a-e]**, **[3f-i]**, **[4a-e]** ve **[4f-i]**'nin saflıkları elementel analiz yöntemi ile saptanmış, yapılarının aydınlatılması amacıyla IR, ¹H-NMR ve ayrıca **[3c]**, **[4c]**, **[3f]** ve **[4f]** bileşikler için ¹³C-NMR ve HMBC yöntemleri kullanılmıştır.

Siprofloksazin ve norfloksazin yapısına ait piperazin halkasının 4.konumundaki azot atomuna 2-kloro-*N*-[4-sübstitüe aril - 1,3-tiyazol-2-il]asetamitler'in [**2a-e**] ve 2-kloro-*N*-[5-sübstitüe alkil - 1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler'in [**2f-i**] bağlanması sonucunda amit yapısının oluşumuna işaret eden amit karbonilinin IR spektrumlarında 1732-1643 cm⁻¹ aralığında tespit edilmesi (**Tablo 15, 16, 26 ve 27**) [**3a-e**], [**3f-i**], [**4a-e**] ve [**4f-i**] bileşiklerinin hedeflenen şekilde oluştuğuna dair bir kanıt teşkil etmektedir.

Piperazinil halkasının 4. konumundaki azot üzerinde bulunan -NH'a atfedilebilecek bir sinyal tespit edilemezken bahsi geçen azot atomuna 2-kloro *N*- [4-sübstitüe aril-1,3-tiyazol-2-il]asetamit ve 2-kloro *N*- [5-sübstitüe alkil -1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit bileşiklerinin bağlandığının kanıtı olarak asetamit artığına ait -NH- ve -CH₂- sinyalleri tespit edilmiştir.

Bileşiklerin kütle spektrometrisi (HR-MS/ESI ve DART) bulguları incelendiğinde elde edilen deneysel verilerin bileşiklere ait hesaplanan moleküler iyon pikleri ve izotop piklerinin değerleri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Tezimizde HMBC spektrumu alınan bileşiklerdeki [**3c**], [**4c**], [**3f**] ve [**4f**] C-H uzun alan etkileşimleri gösterilmiştir.

Tezimiz kapsamında sentezlenen [**3a-e**], [**3f-i**], [**4a-e**] ve [**4f-i**] bileşiklerinin; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Klebsiella pneumonia* ATCC13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarına karşı antibakteriyel ve antifungal etkileri, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) suşu kullanılarak yapılan çalışma ile de antitüberküler etkileri araştırılmıştır. Antibakteriyel etki çalışmaları mikrodilüsyon yöntemiyle gerçekleştirilmiş olup, 7-[4-(2-{[1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit'in [**3g**] *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288 suşlarına karşı antimikrobiyal etkinliği (MİK) <0,63 µg/ml olarak saptanmıştır.

9. KAYNAKLAR

Abdel-Aziza AM, Asiric YA, Al-Agamyd MHM. Design, synthesis and antibacterial activity of fluoroquinolones containing bulky arenesulfonyl fragment: 2D-QSAR and docking study. *Eur J Med Chem.* 2011;46: 5487-5497.

Abdel-Aziz M, Park SE, Abuo-Rahma G, Sayed MA, Kwon Y. Novel N-4-piperazinyl-ciprofloxacin-chalcone hybrids: synthesis, physicochemical properties, anticancer and topoisomerase I and II inhibitory activity. *Eur J Med Chem.* 2013; 69: 427-38.

Abdellatif KRA, Abdelall EKA, Abdelgawad MA, Abdelhakeem MM, Omar HA. Design and synthesis of certain novel arylidene thiazolidinone derivatives as anticancer agents. *Der Pharma Chemica*, 2015;8: 149-161.

Abuo-Rahma GAA, Sarhan HA, Gad GFM. Design, synthesis, antibacterial activity and physicochemical parameters of novel N-4-piperazinyl derivatives of norfloxacin. *Bioorg Med Chem.* 2009;17: 3879–3886.

Abou-Seri SM, Eldehna WM, Ali MM, El Ella DAA. 1-Piperazinylphthalazines as potential VEGFR-2 inhibitors and anticancer agents: Synthesis and in vitro biological evaluation. *Eur J Med Chem.* 2016;107: 165-179.

Agarwal A, Bele D, Singhvi I, Gupta SK. Synthesis and biological evaluation of some of N-alkylidene/arylidene-5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazol-2-amines. *Int. J. Drug Dev. & Res.* 2013;5: 99-102.

Agrawal KM, Talele GS. Synthesis and antibacterial, antimycobacterial and docking studies of novel N-piperazinyl fluoroquinolones. *Med Chem Res* 2013; 22: 818–831.

Aksoy B, Küçükgülzel İ, Rollas S. Development and validation of a stability indicating HPLC method for determination of ciprofloxacin hydrochloride and its related compounds in film-coated tablets. *Chromatographia Suppl.* 2007;66: 57-63.

Alagarsamy V, Senthilraja M, Solomon VR. Design and Synthesis of 3-Substituted-thiazolyl-2-iminothiazolidin-4-ones as a New Class of Anticonvulsants. *J. Heterocyclic Chem.* 2016;53: 1635-1639.

Aldred KJ, McPherson SA, Wang P, Kerns RJ, Graves DE, Turnbough CL, Osheroff N. Drug interactions with *Bacillus anthracis* topoisomerase IV: Biochemical basis for quinolone action and resistance. *Biochemistry* 2012;51: 370–381.

Aldred KJ, McPherson SA, Turnbough CL, Kerns RJ, Osheroff N. Topoisomerase IV-quinolone interactions are mediated through a water-metal ion bridge: Mechanistic basis of quinolone resistance. *Nucleic Acids Res.* 2013;41: 4628–4639.

Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry* 2014;53: 1565–1574.

Alegaon SG, Alagawadi KR, Sonkusare PV, Chaudhary SM, Dadwe DH, Shah AS. Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22: 1917–1921.

Ali AR, El-Bendary ER, Ghaly MA, Shehata IA. Novel acetamidothiazole derivatives: Synthesis and in vitro anticancer evaluation. *Eur J Med Chem.* 2013;69: 908-919.

Alwan WS, Karpoomath R, Palker MB. Novel imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*. *Eur J Med Chem.* 2015;95: 514-525.

Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(Suppl 1): 1-11.

Anderson VE, Osheroff N. Type II topoisomerases as targets for quinolone antibacterials: turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde. *Curr. Pharm. Des.* 2001;7: 337–353.

Andreani A, Leonia A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Simon WA, Senn-Bilfinger J. Synthesis and antisecretory activity of 6-substituted-5-cyanomethylimidazo[2,1-b]thiazoles and 2,6-dimethyl-5-hydroxymethylimidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole. *Arzneim. Drug. Res.* 2000;50: 550–553.

Annadurai S, Martinez R, Canney DJ, Eidem T, Dunman PM, Abou-Gharbia M. Design and synthesis of 2-aminothiazole based antimicrobials targeting MRSA. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22: 7719–7725.

Aoyama T, Murata S, Arai I, Araki N, Takido T, Suzukib Y, Kodomarib M. One pot synthesis using supported reagents system KSCN/SiO₂–RNH₃OAc/Al₂O₃: synthesis of 2-aminothiazoles and N-allylthioureas. *Tetrahedron* 2006;62: 3201–3213.

Apostolidis I, Liaras K, Geronikaki A, Hadjipavlou-Litina D, Gavalas A, M. Soković M, Glamočlija J, Ćirić A. Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem.* 2013;21: 532-539.

Ashok P, Chander S, Tejería A, García-Calvo L, Balaña-Fouce R, Murugesan S. Synthesis and anti-leishmanial evaluation of 1-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-b-carboline derivatives against *Leishmania infantum*. *Eur J Med Chem.* 2016;123: 814-821.

Azam F, Alkskas IA, Khokra SL, Prakash O. Synthesis of some novel N4-(naphtha[1,2-d]thiazol-2-yl)semicarbazides as potential anticonvulsants. *Eur J Med Chem.* 2009;44: 203-211.

Azéma J, Guidetti B, Dewelle J, Le Calve B, Mijatovic T, Korolyov A, Vaysse J, Malet-Martino M, Martino R, Kiss R. 7-((4-Substituted)piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin: synthesis and in vitro biological evaluation as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem.* 2009;17: 5396-5407.

Babić S, Periša M, Škorić I. Photolytic degradation of norfloxacin, enrofloxacin and ciprofloxacin in various aqueous media. *Chemosphere* 2013;91: 1635-1642.

Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob. Chemother.* 2000;46: 17-24.

Ball P. Adverse drug reactions: Implications for the development of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chem.* 2003; 51(S1): 21-27.

Baraldi PG, Preti D, Tabrizi MA, Fruttarolo F, Saponaro G, Baraldi S, Romagnoli R, Moorman AR, Gessi S, Varani K, Borea PA. N6-[(Hetero)aryl/(cyclo)alkyl-carbamoyl-methoxy-phenyl]-(2-chloro)-50-N-ethylcarboxamido-adenosines: The first example of adenosine-related structures with potent agonist activity at the human A2B adenosine receptor. *Bioorg Med Chem.* 2007;15: 2514–2527.

Barbieriková Z, Bella M, Lietava J, Dvoranová D, Stasko A, Füzik T, Milata V, Jantová S, Brezová V. Spectroscopic characterization and photoinduced processes of 4-oxoquinoline derivatives. *J Photochem Photobiol A.* 2011;224: 123–134.

Basavarajaiah SM, Mruthyunjayaswamy BHM. Synthesis and anti-microbial activity of (Z)-4-(4-substituted-thiazol-2-yl)-1-(2-oxindolin-3-ylidene)semicarbazide and its derivatives. *Indian J. Chem.* 2010;49B: 1117-1126.

Bhargava PN, Lakhan R, Tripathi R. Local anesthetics. Part II. Synthesis of 2-(N,N-disubstituted aminoacetamido)-4-p-fluorophenyl and -m-methoxyphenylthiazoles. *J Indian Chem Soc.* 1982;59: 773-775.

(Başlık bileşikleri I (R = p-F, m-MeO; R¹ = R³ = Et, Pr, Me₂CH, Bu, Me₂CHCH₂, PhCH₂; R = PhCH, R¹ = Ph; R¹R²N = piperidino, pirolidin) 2-amino-4-(p-fluorofenil)tiyazol ve 2-amino-4-(m-metoksifenil)tiyazolün, 2-CHCH₂COCl varlığında aminler ile tepkimesinden elde edilmiştir. I.HCl (R = p-F, R¹R²N = piperidino) en güçlü lokal anestetiktir ve yaklaşık olarak prokain-HCl'den 15 kat etkilidir.)

Bharti SK, Nath G, Tilak R, Singh SK. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *Eur J Med Chem.* 2010;45: 651–660.

Bhattacharya P, Leonard JT, Roy K. Exploring QSAR of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A3 receptor antagonists using FA and GFA techniques. *Bioorg Med Chem.* 2005;13: 1159-1165.

Behbehani H, Ibrahim HM. 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules* 2012;17: 6362-6385.

Bisacchi G.S. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded “Discovery Story”. *J Med Chem.* 2015;58: 4874–4882.

Blondeau JM. Fluoroquinolones: Mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv. Ophthalmol.* 2004;49: 73-78.

Bonilla PM, Cardena AP, Marmol EQ, Tellez JLA, Rejon GJM. Preparation, antimicrobial activity and toxicity of 2-amino-4-arylthiazole derivatives. *Heteroatom Chem.* 2006;17: 254-260.

Bush K. Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12: 527-534.

Cattoir V, Poirel L, Nordmann P. Plasmidmediated quinolone resistance pump QepA2 in an *Escherichia coli* isolate from France. *Antimicrob. Agents Chemother* 2008;52: 3801–3804.

Chai Y, Liu ML, Lv K, Feng LS, Li SJ, Sun LY, Wang S, Guo HY. Synthesis and in vitro antibacterial activity of a series of novel gatifloxacin derivatives. *Eur J Med Chem.* 2011;46: 4267-4273.

Chauhan K, Singh P, Kumar V, Shukla PK, Siddiqi MI, Chauhan PMS. Investigation of Ugi-4CC derived 1H-tetrazol-5-yl-(aryl) methyl piperazinyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid: Synthesis, Biology and 3D-QSAR analysis. *Eur J Med Chem.* 2014;78: 442-454.

Cheng K, Xue JY, Zhu HL. Design, synthesis and antibacterial activity studies of thiazole derivatives as potent eCKAS III inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23: 4235–4238.

Chollet C, Baliani A, Wong PE, Barrett MP, Gilbert IH. Targeted delivery of compounds to *Trypanosoma brucei* using the melamine motif. *Bioorg Med Chem.* 2009;17; 2512-2523.

Chu DTW, Fernandes PB, Maleczka RE, Nordeen CW, Pernet AG. Synthesis and structure-activity relationship of 1-aryl-6,8-difluoroquinolone antibacterial agents. *J Med Chem.* 1987;30: 504-509.

Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol.* 2011;17: 3971-3975.

Cormier R, Burda WN, Harrington L, Edlinger J, Kodigepalli KM, Thomas J, Kapolka R, Roma G, Anderson BE, Turos E, Shaw LN. Studies on the antimicrobial properties of N-acylated ciprofloxacin. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22: 6513-6520.

Cáceres-Castillo D, Carballo RM, Tzec-Interián JA, Mena-Rejón GJ. Solvent-free synthesis of 2-amino-4-arylthiazoles under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* 2012;53: 3934–3936.

Deau E, Dubouilh-Benard C, Levacher V, Besson T. Microwave-assisted synthesis of novel N-(4-phenylthiazol-2-yl)-benzo[d]thiazole-, thiazolo[4,5-b]pyridine-, thiazolo[5,4-b]pyridine and benzo[d]oxazole-2-carboximidamides inspired by marine topsentines and nortopsentines. *Tetrahedron* 2014;70: 5532-5540.

Deb PK, Kaur R, Chandrasekaran B, Bala M, Gill D, Kaki VR, Akkinepalli RR, Mailavaram R. Synthesis, anti-inflammatory evaluation, and docking studies of some new thiazole derivatives. *Med Chem Res* 2014;23: 2780–2792.

Desai NC, Bhatt N, Somani H, Trivedi A. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some novel thiazole clubbed 1,3,4-oxadiazoles. *Eur J Med Chem.* 2013;67: 54-59.

Dighe NS, Pattan SR, Musmade DS, Gaware VM, Kale SH, Shinde HV, Shirote PJ. Amino thiazole and its various biological activities: an overview. *Pharmacologyonline* 2010;1: 70-84.

Dixit SK, Mishra N, Sharma M, Singh S, Agarwal A, Awasthi SK, Bhasin VK. Synthesis and in vitro antiplasmodial activities of fluoroquinolone analogs. *Eur J Med Chem.* 2012; 51: 52-59.

Dixit SK, Yadav N, Kumar S, Good L, Awasthi S. Synthesis and antibacterial activity of novel fluoroquinolone analogs. *Med Chem Res* 2014;23: 5237-5249.

Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33: 685-706.

Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997;61: 377-392.

Drlica K, Hiasa H, Kerns R, Malik M, Mustaev A, Zhao, X. Quinolones: Action and resistance updated. *Curr. Top. Med. Chem.* 2009;9: 981-998.

Duran M, Demirayak Ş. Synthesis of 2-[4,5-dimethyl-1-(phenylamino)-1H-imidazol-2-ylthio]-N-(thiazole-2-yl)acetamide derivatives and their anticancer activities. *Med Chem Res* 2013;22: 4110-4124.

Eldehna WM, Ibrahim HS, Abdel-Aziz HA, Farrag NN, Youssef MM. Design, synthesis and in vitro antitumor activity of novel N-substituted-4-phenyl/benzylphthalazin-1-ones. *Eur J Med Chem.* 2015;89: 549-560.

El-Hashash MA, Rizk SA, Atta-Allah SA. Synthesis and Regioselective Reaction of Some Unsymmetrical Heterocyclic Chalcone Derivatives and Spiro Heterocyclic Compounds as Antibacterial Agents. *Molecules* 2015;20: 22069-22083.

El-Messery SM, Hassan GS, Al-Omary FAM, El-Subbagh HI. Substituted thiazoles VI. Synthesis and antitumor activity of new 2-acetamido- and 2 or 3-propanamido-thiazole analogs. *Eur J Med Chem.* 2012;54: 615-625.

El-Subbagh HI, Hassan GS, El-Taher KEH, El-Messery SM, Al-Azab AS, Abdelaziz AAM, Hefnawy MM. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of thiadiazolo[3,2-a][1,3]diazepine analogues of H1E-124 as a new class of short acting hypnotics. *Eur J Med Chem.* 2016;124: 237-247.

Emamia S, Shafieeb A, Foroumadib A. Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments. *Iranian J Pharma. Res.* 2005;3: 123-136.

Emami S, Ghafouri E, Faramarzi MA, Samadi N, Irannejad H, Foroumadi A. Mannich bases of 7-piperazinylquinolones and kojic acid derivatives: synthesis, in vitro antibacterial activity and in silico study. *Eur J Med Chem.* 2013;68: 185-191.

Erdik E. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. 2. Baskı. Ankara: Gazi Kitapevi; 1998, s: 82-181.

Erdik E, Obalı M, Yüksekışık N, Öktemer A, Pekel T, İhsanoğlu E. Denel Organik Kimya. Ankara: Ankara Üniversitesi Basmevi; 2001.

Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi; 1999.

Fardeau S, Dassonville-Klimpt A, Audic N, Sasaki A, Pillon M, Baudrin E, Mullié C, Sonnet P. Synthesis and antibacterial activity of catecholate-ciprofloxacin conjugates. Bioorg Med Chem. 2014;22: 4049–4060.

European Pharmacopoeia 9.0/Ciprofloxacin; 2086-2088: son erişim: 06.11.2017

Fascio ML, Errea MI, D'Accorso NB. Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties. Eur J Med Chem. 2015;90: 666-683.

Fathalla W. Syntheses and reactions of methyl [3-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-thioureido] alkanoates and related compounds. Arkivoc 2008;12: 245-255.

Feng LS, Liu ML, Wang B, Chai Y, Hao XQ, Meng S, Guo HY. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of balofloxacin ethylene isatin derivatives. Eur J Med Chem. 2010;45: 3407-3412.

Feng LS, Liu ML, Zhang S, Chai Y, Wang B, Zhang YB, Lv K, Guan Y, Guo HY, Xiao CL. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 8-OCH(3) ciprofloxacin methylene and ethylene isatin derivatives. Eur J Med Chem. 2011;46: 341-348.

Ferrari S, Morandi F, Motiejunas D, Nerini E, Henrich S, Luciani R, Venturelli A, Lazzari S, Calò S, Gupta S, Hannaert V, Michels PAM, Wade RC, Costi MP. Virtual Screening Identification of Nonfolate Compounds, Including a CNS Drug, as Antiparasitic Agents Inhibiting Pteridine Reductase. J Med Chem. 2011;54: 211-221.

Foroumadi A, Mansouri S, Kiani Z, Rahmani A. Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones. Eur J Med Chem. 2003-a;38: 851-854.

Foroumadi A, Soltani F, Moshafi MH, Ashraf-Askari R. Synthesis and in vitro antibacterial activity of some N-(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives. Farmaco 2003-b;58: 1023-1028.

Foroumadi A, Emami S, Hassanzadeh A, Rajaei M, Sokhanvar K, Moshafi MH, Shafiee A. Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives. Bioorg Med Chem Lett. 2005; 15: 4488-4492.

Foroumadi A, Ghodsi S, Emami S, Najjari S, Samadi N, Faramarzi MA, Beikmohammadi L, Shirazi FH, Shafiee A. Synthesis and antibacterial activity of new fluoroquinolones containing a substituted N-(phenethyl)piperazine moiety. Bioorg Med Chem Lett. 2006; 16: 3499-3503.

Fournier B, Zhao X, Lu T, Drlica K, Hooper DC. Selective targeting of topoisomerase IV and DNA gyrase in *Staphylococcus aureus*: Different patterns of quinolone-induced inhibition of DNA synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44: 2160–2165.

Froelich-Ammon SJ, Osheroff N. Topoisomerase poisons: harnessing the dark side of enzyme mechanism. *J Biol Chem* 1995;270: 21429–21432.

Gay JD, DeYoung DR, Roberts GD. In vitro activities of norfloxacin and cipro-floxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, and *M. kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26: 94–96.

Ge L, Hu Q, Shi M, Yanga H, Zhu G. Design and discovery of novel thiazole derivatives as potential MMP inhibitors to protect against acute lung injury in sepsis rats via attenuation of inflammation and apoptotic oxidative stress. *RSC Adv.* 2017;7: 32909–32922.

German N, Wei P, Kaatz GW, Kerns RJ. Synthesis and evaluation of fluoroquinolone derivatives as substrate-based inhibitors of bacterial efflux pumps. *Eur J Med Chem.* 2008;43: 2453–2463.

Geronikaki A, Litina DH, Chatziopoulos C, Soloupis G. Synthesis and biological evaluation of new 4,5-disubstituted thiazolyl amides, derivatives of 4-hydroxypiperidine or of 4-N-methyl piperazine. *Molecules* 2003;8: 472–479.

Geronikaki A, Dearden JC, Filimonov D, Galaeva I, Garibova TL, Glorizova T, Krajneva V, Lagunin A, Macaev FZ, Molodavkin G, Poroikov VV, Pogrebnoi SI, Shepeli F, Voronina TA, Tsitlakidou M, Vlad L. Design of new cognition enhancers: from computer prediction to synthesis and biological evaluation. *J Med Chem.* 2004;47: 2870–2876.

Geronikaki A, Eleftheriou P, Vicini P, Alam I, Dixit A, Saxena AK. 2-Thiazolylimino/Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as New Agents with SHP-2 Inhibitory Action. *J Med Chem.* 2008;51: 5221–5228.

Ghabbour HA, Kadi AA, ElTahir KEH, Angawi RF, El-Subbagh HI. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of thiazole-based pyrrolidinones and isoindolinediones as anticonvulsant agents. *Med Chem Res* 2015;24: 3194–3211.

Ghodse SM, Telvekar VN. Synthesis of 2-aminothiazole derivatives from easily available thiourea and alkyl/aryl ketones using aqueous NaCl₂. *Tetrahedron Lett.* 2015;56: 472–474.

Giri RS, Thaker HM, Giordano T, Williams J, Rogers D, Sudersanam V, Vasu KK. Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazoline-4-one derivatives as inhibitors of NF- κ B and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2009;44: 2184–2189.

Gomez C, Ponien P, Serradji N, Lamouri A, Pantel A, Capton E, Jarlier V, Anquetin G, Aubry A. Synthesis of gatifloxacin derivatives and their biological activities against

Mycobacterium leprae and *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg Med Chem*. 2013;21: 948–956.

Guillard T, Cambau E, Chau F, Massias L, Champs C, Fantin B. Ciprofloxacin treatment failure in a murine model of pyelonephritis due to an AAC(6')-Ib-cr-producing *Escherichia coli* strain susceptible to ciprofloxacin in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013;57: 5830–5835.

Guo Q, Liu ML, Feng LS, Lv K, Guan Y, Guo HY, Xiao CL. Synthesis and in-vitro antimycobacterial activity of fluoroquinolone derivatives containing a coumarin moiety, *Arch Pharm (Weinheim)* 2011; 344: 802-809.

Guo X, Mad X, Yang Q, Xu J, Huang L, Jia J, Shan J, Liu L, Chen W, Chu H, Wei J, Zhang X, Sun H, Tang Y, You Q. Discovery of 1-aryloxyethyl piperazine derivatives as Kv1.5 potassium channel inhibitors (part I). *Eur J Med Chem*. 2014;81: 89-94.

Hamama WS, Gouda MA, Badr MH, Zoorob HH. Synthesis, antioxidant, and antitumor evaluation of certain new N-substituted-2-amino-1,3,4-thiadiazoles. *Med Chem Res*. 2013;22: 3556–3565.

Hassana GS, Awdallaha FM, El-Saadib MT, Elgendic AO, Hemedab LR. Synthesis of some benzothiazole derivatives evaluated as antimicrobials and antibiofilms. *J Chem Pharm Res*. 2015;7: 1125-1143.

Havrylyuk D, Mosula L, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Gzella A, Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *Eur J Med Chem*. 2010;45: 5012-5021.

Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35: 247-274.

Heng S, Gryncel KR, Kantrowitz ER. A library of novel allosteric inhibitors against fructose 1,6-bisphosphatase. *Bioorg Med Chem*. 2009;17: 3916–3922.

Hoেকেlek T, Seferoglu Z, Ertan N. 2-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazole. *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online* 2006;62: 1609-1611.

Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs (Suppl. 2)* 1999;58: 6–10.

Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis. (Suppl. 1)* 2001;32: 9–15.

Howland RD, Mycek MJ. *Farmakoloji; Nobel Tıp Kitabevleri*, 3.baskı, 2009; sayfa: 385).

Hu XE, Kim NK, Gray JL, Almstead JK, Seibel WL, Ledoussal B. Discovery of (3S)-Amino-(4R)-ethylpiperidinyl Quinolones as Potent Antibacterial Agents with a Broad Spectrum of Activity and Activity against Resistant Pathogens. *J Med Chem*. 2003;46: 3655–3661.

Huang X, Zhang A, Chen D, Jia Z, Li X. 4-Substituted 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine: novel C7 moieties of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20: 2859-2863.

Idhayadhulla A, Kumar RS, Nasser AJA. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new pyrrole derivatives. *J Mex Chem Soc*. 2011;55: 218-223.

Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis*. (Suppl. 2) 2005; 41: 120-126.

Jadhav VB, Kulkarni MV, Rasal VP, Biradar SS, Vinay MD. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles. *Eur J Med Chem*. 2008;43: 1721-1729.

Jagdale BS, Adole VA. Facile Synthesis of 2-AminoThiazole Derivatives and their Biological Evaluation. *Int J Pharma Res. Scholars*. 2015;4: 46-49.

Jazayeri S, Moshafi MH, Firoozpour L, Emami S, Rajabalian S, Haddad M, Pahlavanzadeh F, Esnaashari M, Shafiee A, Foroumadi A. Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-gatifloxacin hybrids. *Eur J Med Chem*. 2009;44: 1205-1209.

Jha A, Murthy YLN, Sanyal U, Durga G. Rapid synthesis, characterization, anticancer and antimicrobial activity studies of substituted thiadiazoles and their dinucleating ligand metal complexes. *Med Chem Res*. 2012;21: 2548-2556.

Ji C, Miller PA, Miller MJ. Syntheses and antibacterial activity of N-Acylated ciprofloxacin derivatives based on the trimethyl lock. *ACS Med Chem Lett*. 2015;6: 707-710.

Joshi D, Parikh K. Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as antimicrobial agents. *Med Chem Res*. 2014;23: 1290-1299.

Joshi SD, More UA, Dixit SR, Korat HH, Aminabhavi TM, Badiger AM. Synthesis, characterization, biological activity, and 3D-QSAR studies on some novel class of pyrrole derivatives as antitubercular agents. *Med Chem Res*. 2014;23: 1123-1147.

Kabalka GW, Mereddy AR. Microwave promoted synthesis of functionalized 2-aminothiazoles. *Tetrahedron Lett*. 2006;47: 5171-5172.

Kamberi M, Tsutsumi K, Kotegawa T, Nakamura K, Nakano S. Determination of ciprofloxacin in plasma and urine by HPLC with ultraviolet detection. *Clin Chem*. 1998;44: 1251-1255.

Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2003;36: 1404-1410.

Kim DH, Chung SJ, Yeon SW. 3-fluoro-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5,12-dihydro-5-oxobenzoxazolo[3,2-a]quinoline-6-carboxylic acid: Synthesis and in vitro cytotoxic activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 1995;5: 1953-1956.

King DE, Malone R, Lilley SH. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am. Fam. Physician* 2000;61: 2741-2748.

King LC, Hlavacek RJ. The reaction of ketones with iodine and thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950;72: 3722–3725.

Kitagawa H, Ozawa T, Takahata S, Iida M. Phenylimidazole derivatives as new inhibitors of bacterial enoyl-ACP reductase FabK. *Bioorg Med Chem Lett.* 17 2007;17: 4982–4986.

Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. *Pharmaceutical Substances*. 5th ed. Thieme Chemistry; Almany; 2009.

Kodomari M, Aoyama T, Suzuki Y. One-pot synthesis of 2-aminothiazoles using supported reagents. *Tetrahedron Lett.* 2002;43: 1717–1720.

Koppireddi S, Komsani JR, Avula S, Pombala S, Vasamsetti S, Kotamraju S, Yadla R. Novel 2-(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamides as antioxidant and/or anti-inflammatory compounds. *Eur J Med Chem.* 2013;66: 305-313.

Kouatly O, Geronikaki A, Kamoutsis C, Hadjipavlou-Litina D, Eleftheriou P. Adamantane derivatives of thiazolyl-N-substituted amide, as possible non-steroidal anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2009;44: 1198-1204.

Krol GJ, Beck GW, Benham T. HPLC analysis of ciprofloxacin and ciprofloxacin metabolites in body fluids. *J Pharm Biomed Anal.* 1995;14: 181-190.

Kumar BRP, Nanjan MJN. Novel glitazones: Design, synthesis, glucose uptake and structure–activity relationships. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20: 1953-1956.

Kumar BRP, Soni M, Kumar SS, Singh K, Patil M, Baig RBN, Adhikary L. Synthesis, glucose uptake activity and structureactivity relationships of some novel glitazones incorporated with glycine, aromatic and alicyclic amine moieties via two carbon acyl linker. *Eur J Med. Chem.* 2011;46: 835-844.

Kumar D, Kumar NM, Patel G, Gupta S, Varma RS. A facile and eco-friendly synthesis of diarylthiazoles and diarylimidazoles in water. *Tetrahedron Lett.* 2011;52: 1983–1986.

Kumar DSK, Yadav N, Kumar S, Good L, Awasthi SK. Synthesis and antibacterial activity of novel fluoroquinolone analogs. *Med Chem Res.* 2014;23: 5237–5249.

Kumar R, Kumar A, Jain S, Kaushik D. Synthesis, antibacterial evaluation and QSAR studies of 7-[4-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)piperazinyl] quinolone derivatives. *Eur J Med Chem.* 2011;46: 3543-3550.

Kumar R, Kaur M, Bahia MS, Silakari O. Synthesis, cytotoxic study and docking based multidrug resistance modulator potential analysis of 2-(9-oxoacridin-10(9H)-yl)-N-phenyl acetamides. *Eur J Med Chem.* 2014;80: 83-91.

Kumar S, Singh RK, Varshney P, Varshney S, Mishra AK. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aminothiazole derivatives. *Int J Pharma Scien Res.* 2010;1: 67-71.

Kurihara T, Takeda H, Iino N, Chiba T. Synthesis of 2(or 2,5-di)-substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Yakugaku Zasshi.* 1965;85 : 920-925.

Küçükgülzel İ, Satılmış G, Gurukumar KR, Basu A, Tatar E, Nichols DB, Talele TT, Kaushik-Basu N. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Eur J Med Chem.* 2013;69: 931-941.

Kyprianidoua P, Tsoukalas C, Chiotellis A, Papagiannopoulou D, Raptopoulou CP, Terzis A, Pelecanou M, Papadopoulos M, Pirmettis I. First example of well-characterized Re and ^{99m}Tc tricarbonyl complexes of ciprofloxacin and norfloxacin in the development of infection-specific imaging agents. *Inorg Chim Acta* 2011;370: 236–242.

Lagoja I, Pannecoque C, Griffioen G, Wera S, Rojasdelaparra VM, Aerschot AV. Substituted 2-aminothiazoles are exceptional inhibitors of neuronal degeneration in tau-driven models of Alzheimer's disease. *Eur J Pharm Sci.* 2011;43: 386-392.

Laras Y, Quelever G, Garino C, Pietrancosta N, Sheha M, Bihel F, Wolfec MS, Kraus JL. Substituted thiazolamide coupled to a redox delivery system: a new g-secretase inhibitor with enhanced pharmacokinetic profile. *Org Biomol Chem.* 2005;3: 612-618.

Lauderdale TL, Shiao YR, Lai JF, Chen HC, King CH. Comparative in vitro activities of nemonoxacin (TG-873870), a novel nonfluorinated quinolone, and other quinolones against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54: 1338-1342.

Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage PR. 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. *J Med Chem.* 1962;5: 1063–1065.

Levine C, Hiasa H, Marians KJ. DNA gyrase and topoisomerase IV: biochemical activities, physiological roles during chromosome replication, and drug sensitivities. *Biochim Biophys Acta* 1998;1400: 29-43.

Li Z, Deguchi T, Yasuda M, Kawamura T, Kanematsu E, Nishino Y, Ishihara S, Kawada Y. Alteration in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of DNA topoisomerase IV in quinolone-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42: 3293–3295.

Liu Y, Liang G, Yin D. Synthesis and antimicrobial activity of novel mancozeb derivatives containing 1,3,4-thiadiazole. *Res Chem Intermed.* 2015;41: 2019–2024.

Long TE, Keding LC, Lewisa DD, Anstead MI, Witherse TR, Yub HD. Anionic fluoroquinolones as antibacterials against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26: 1305–1309.

Mandell L, Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis.* 2002;13: 54–61.

Martinez-Martinez L, Pascual A, Garcia I, Tran J, Jacoby GA. Interaction of plasmid and host quinolone resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51: 1037–1039.

McKee RL, Thayer JD. 2-(3-Ethylguanidino)-4-(p-chlorophenyl)thiazole. *J Org Chem.* 1952;17: 1494-1496.

McPherson JC 3rd, Runner R, Buxton TB, Hartmann JF, Farcasiu D, Bereczki I, Roth E, Tollas S, Ostorházi E, Rozgonyi F, Herczegh P. Synthesis of osteotropic hydroxybisphosphonate derivatives of fluoroquinolone antibacterials. *Eur J Med Chem.* 2012; 47: 615-618.

Meissner A, Boshoff HI, Vasan M, Duckworth BP, Barry III CE, Aldrich CC. Structure–activity relationships of 2-aminothiazoles effective against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg Med Chem.* 2013;21: 6385–6397.

Milner SJ, Snelling AM, Kerr KG, Abd-El-Aziz A, Thomas GH, Hubbard RE, Routledge A, Duhme-Klair AK. Probing linker design in citric acid–ciprofloxacin conjugates. *Bioorg Med Chem.* 2014;22: 4499–4505.

Mishra P, Shakya AK, Agrawal RK, Patnaik GK. A few 2-(substituted acetyl)-amino-5-alkyl-1,3,4-thiadiazoles as CNS depressants. *J Indian Chem Soc.* 1990;67: 520-521.

Mitscher LA. Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterial agents. *Chem Rev.* 2005;105: 559–592.

Miyauchi R, Kawakami K, Ito M, Matsushashi N, Ohki H, Inagaki H, Takahashi H, Takemura M. Design, synthesis and biological evaluations of novel 7-[3-(1-aminocycloalkyl)pyrrolidin-1-yl]-6-desfluoro-8-methoxyquinolones with potent antibacterial activity against multi-drug resistant Gram-positive bacteria. *Bioorg Med Chem* 2009;17: 6879-6889.

Mohammed HHH, El-Hafeez AAA, Abbas SH, Abdelhafez ESMN, Abuo-Rahma GEDA. New antiproliferative 7-(4-(N-substituted carbamoylmethyl)piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin induce cell cycle arrest at G2/M phase. *Bioorg Med Chem.* 2016;24: 4636–4646.

Mokale SN, Sanap PT, Shinde DB. Synthesis and hypolipidemic activity of novel 2-(4-(2-substituted aminothiazole-4-yl) phenoxy) acetic acid derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010;45: 3096-3100.

More PG, Lawand AS, Dalave NV, Nalawade AM. Spectral, thermal, XRD and biological studies on 4-(p-fluorophenyl)-2-aminothiazole. *Chemical Society* 2008;85: 862-865.

Morgan-Linnell SK, Becnel Boyd L, Steffen D, Zechiedrich L. Mechanisms accounting for fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53: 235–241.

Morrow BJ, He W, Amsler KM, Foleno BD, Macielag MJ, Lynch AS, Bush K. In vitro antibacterial activities of JNJ-Q2, a new broad-spectrum fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54: 1955-1964.

Mullick P, Khan SA, Verma S, Alam O. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new thiadiazole derivatives. *Bull. Korean Chem Soc.* 2010;31: 2345-2350.

Nieto MJ, Alovero FL, Manzo RH, Mazzieri MR. Benzenesulfonamide analogs of fluoroquinolones, antibacterial activity and QSAR Studies. *Eur J Med Chem.* 2005;40: 361-369.

Oleson JJ, Slobada A, Troy WP, Halliday SL, Landes MJ, Angier RB, Semb J, Cyr K, Williams JH. The carcinostatic activity of some 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. *J Am Chem Soc.* 1955;77: 6713–6714.

Omar K, Geronikaki A, Kamoutsis C, Hadjipavlou-Litina D, Eleftheriou P. Adamantane derivatives of thiazolyl-N-substituted amide, as possible non-steroidal anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2009;44: 1198-1204.

Omar K, Geronikaki A, Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Soković M, Ćirić A, Glamočlija J. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorg Med Chem.* 2010;18: 426–432.

Owens Jr RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41 (Suppl.2): 144-157.

Ozawa T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Takahata S, Iida M, Osakib Y, Yamadab K. Phenylimidazole derivatives as specific inhibitors of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase FabK. *Bioorg Med Chem.* 2007;15: 7325–7336.

Padmavathi V, Kumari CP, Venkatesh BC, Padmaja A. Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles. *Eur J Med Chem.* 2011;46: 5317-5326.

Pan XS, Gould KA, Fisher LM. Probing the differential interactions of quinazolinone PD 0305970 and quinolones with gyrase and topoisomerase IV. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53: 3822–3831.

Panda SS, Liaqat S, Girgis AS, Samir A, Hall CD, Katritzky AR. Novel antibacterial active quinolone–fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25: 3816–3821.

Panda SS, Detistov OS, Girgis AS, Mohapatra PP, Samir A, Katritzky AR. Synthesis and molecular modeling of antimicrobial active fluoroquinolone–pyrazine conjugates with amino acid linkers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26: 2198–2205.

Pandit N, Shah K, Agrawal N, Upmanyu N, Shrivastava SK, Mishra P. Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel fluoroquinolones. *Med Chem Res.* 2016;25: 843–851.

Panico AM, Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Cardile V, Crascì L, Messina R, Ronsisvalle S. Heteroarylimino-4-thiazolidinones as inhibitors of cartilage degradation. *Bioorg Chem.* 2011; 39: 48–52.

Parekh NM, Krunal V, Juddhawala, Rawal BM. Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives. *Med Chem Res* 2013;22: 2737–2745.

Parmar KA, Suthar BG, Parajapati S. Synthesis and antibacterial evaluation of some novel 2-arylamino-4-phenyl-thiazolyl derivatives. *Bull Korean Chem Soc.* 2010;31: 793-797.

Patel RV, Patel PK, Kumari P, Rajani DP, Chikhalia KH. Synthesis of benzimidazolyl-1,3,4-oxadiazol-2ylthio-N-phenyl (benzothiazolyl) acetamides as antibacterial, antifungal and antituberculosis agents. *Eur J Med Chem.* 2012;53: 41-51.

Patel RV, Kumari P, Chikhalia KH. New quinolinyl-1,3,4-oxadiazoles: synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antituberculosis studies. *Med Chem.* 2013;9: 596-607.

Patel RV, Park SW. Access to a new class of biologically active quinoline based 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem.* 2014;71: 24-30.

Patel RV, Park SW. Discovery of the highly potent fluoroquinolone-based benzothiazolyl-4-thiazolidinone hybrids as antibacterials. *Chem Biol Drug Des* 2014;84: 123–129.

Paton JH, Reeves DS. Fluoroquinolone antibiotics. *Microbiology, Pharmacokinetics and Clinical Use.* *Drugs* 1988;36: 193-228.

Pedgaonkar GS, Sridevi JP, Jeankumar VU, Saxena S, Devi PB, Renuka J, Yogeeswari P, Sriram D. Development of benzo[d]oxazol-2(3H)-ones derivatives as novel inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* InhA. *Bioorg Med. Chem.* 2014;22: 6134–6145.

Pedgaonkar GS, Sridevi JP, Jeankumar VU, Saxena S, Devi PB, Renuka J, Yogeeswari P, Sriram D. Development of 2-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetamide derivatives as novel enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) inhibitors for the treatment of tuberculosis. *Eur J Med Chem.* 2014;86: 613-627.

Plech T, Kaproń B, Paneth A, Kosikowska U, Malm A, Strzelczyk A, Stączek P, Świętek L, Rajtar B, Polz-Dacewicz M. Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids. *Eur J Med Chem.* 2015;97: 94-103.

Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann. Med.* 2007;39: 162–176.

Potewar TM, Ingale SA, Srinivasan KV. Catalyst-free efficient synthesis of 2-aminothiazoles in water at ambient temperature. *Tetrahedron* 2008;64: 5019-5022.

Prajapati AK, Modi VP. Synthesis and biological evaluation of some substituted aminothiazole derivatives. *J Chil Chem Soc.* 2010;55: 240-243.

Prashanth T, Thirusangu P, Avin BRV, Ranganatha VL, Prabhakar BT, Khanum SA. Synthesis and evaluation of novel benzophenone-thiazole derivatives as potent VEGF-A inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2014;87: 274-283.

Price LB, Vogler A, Pearson T, Busch JD, Schupp JM, Keim P. In vitro selection and characterization of *Bacillus anthracis* mutants with high-level resistance to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47: 2362–2365.

Quana D, Nagalingama G, Payne R, Triccas JA. New tuberculosis drug leads from naturally occurring compounds. *Int J Inf Dis*. 2017;56: 212–220.

Rabbani MG, Islam MdR, Ahmad M, Hossion AML. Synthesis of some NH-Derivatives of ciprofloxacin as antibacterial and antifungal agents. *Bangladesh J Pharmacol*. 2011;6: 8-13.

Rajak H, Kumar P, Parmar P, Thakur BS, Veerasamy R, Sharma PC, Sharma AK, Gupta AK, Dangi JS. Appraisal of GABA and PABA as linker: Design and synthesis of novel benzamide based histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2012;53: 390-397.

Ramprasad J, Nayak N, Dalimba U, Yogeewari P, Sriram D, Peethambar SK, Achur R, Kumar HSS. Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 2015;95: 49-63.

Ramprasad J, Nayak N, Dalimba U. Design of new phenothiazine-thiadiazole hybrids via molecular hybridization approach for the development of potent antitubercular agents. *Eur J Med Chem*. 2015;106: 75-84.

Ran K, Gao C, Deng H, Lei Q, You X, Wang N, Shi Y, Liu Z, Wei W, Peng C, Xiong L, Xiao K, Yu L. Identification of novel 2-aminothiazole conjugated nitrofurans as antitubercular and antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26: 3669–3674.

Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis*. 2006;6: 629–640.

Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, Bush K, Hooper DC. Fluoroquinolone-modifying enzyme: A new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med*. 2006;12: 83–88.

Roblin RO, Clapp JW. The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc*. 1950;72: 4890–4892.

Rodriguez-Martinez JM, Cano ME, Velasco C, Martinez-Martinez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: An update. *J Infect Chemother*. 2011;17: 149–182.

Ross AG, Benton BM, Chin D, Pascale G, Fuller J, Leeds JA, Reck F, Richie DL, Vo J, LaMarche MJ. Synthesis of ciprofloxacin dimers for evaluation of bacterial permeability in atypical chemical space. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25: 3468–3475.

Rudrapal M, Satyanandam RS, Swaroopini TS, Lakshmi TN, Jaha SK, Zaheera S. Synthesis and antibacterial activity of some new hydrazones. *Med Chem Res* 2013;22: 2840–2846.

Sağlık BN, Ilgın S, Özkay Y. Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *Eur J Med Chem*. 2016;124: 1026-1040.

Sahoo S, Chakraborti CK, Mishra SC, Nanda UN, Naik S. FTIR and XRD investigations of some fluoroquinolones. *Int J Pharm Pharm Sci* 2011;3: 165-170.

Sahu S, Ghosh SK, Ghoshal A, Kalita J, Gahtori P, Bhattacharyya DR. Microwave assisted synthesis, antimalarial screening and structure–activity-relationship exploration of some phenylthiazolyl-triazine derivatives against dihydrofolate reductase. *Med Chem Res.* 2016;25: 2916–2923.

Sanfilippo PJ, Jetter MC, Cordova R, Noe RA, Chourmouzis E, Lau CY, Wangt E. Novel thiazole based heterocycles as inhibitors of LFA-I/ICAM-1 mediated cell adhesion. *J Med Chem.* 1995;38: 1057-1059.

Saraiva MF, de Souza MV, Tran Huu Dau ME, Araújo DP, de Carvalho GS, de Almeida MV. Synthesis and antitubercular evaluation of new fluoroquinolone derivatives coupled with carbohydrates. *Carbohydr Res.* 2010;345: 761-767.

Saravanan G, Alagarsamy V, Prakash CR, Kumar PD, Selvam TP. Synthesis of novel thiazole derivatives as analgesic agents. *Asian J Res Pharm Sci.* 2011;1: 134-138.

Saravanan K, Elancheran R, Divakar S, Anand SAA, Ramanathan M, Kotoky J, Lokanath NK, Kabilan S. Design, synthesis and biological evaluation of 2-(4-phenylthiazol-2-yl)isoindoline-1,3-dione derivatives as anti-prostate cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27: 1199–1204.

Saxena S, Samala G, Sridevi JP, Devi PB, Yogeewari P, Sriram D. Design and development of novel Mycobacterium tuberculosis Lalanine dehydrogenase inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2015;92: 401-414.

Scheiff AB, Yerande SG, El-Tayeb A, Li W, Inamdar GS, Vasu KK, Sudarsanam V, Müller CE. 2-Amino-5-benzoyl-4-phenylthiazoles: development of potent and selective adenosine A1 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem.* 2010;18: 2195-2203.

Schiedel M, Rumpf T, Karaman B, Lehotzky A, Oláh J, Gerhardt S, Ovádi J, Sippl W, Einsle O, Jung M. Aminothiazoles as Potent and Selective Sirt2 Inhibitors: A Structure – Activity Relationship Study. *J Med Chem.* 2016;59: 1599–1612.

Schüttelkopf AW, Gros L, Blair DE, Frearson JA, Aalten DMF, Gilbert IH. Acetazolamide-based fungal chitinase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2010;18: 8334-8340.

Sharma PC, Saneja A, Jain S. Norfloxacin: A therapeutic review. *Int J Chem Sci.* 2008;6: 1702-1713.

Shavit M, Pokrovskaya V, Belakhov V, Baasov T. Covalently linked kanamycin – Ciprofloxacin hybrid antibiotics as a tool to fight bacterial resistance. *Bioorg Med Chem.* 2017;25: 2917–2925.

Sheppard JG, Long TE. Allicin-inspired thiolated fluoroquinolones as antibacterials against ESKAPE pathogens. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26: 5545–5549.

Shih MH, Wu CL. Efficient syntheses of thiadiazoline and thiadiazole derivatives by the cyclization of 3-aryl-4-formylsydnone thiosemicarbazones with acetic anhydride and ferric chloride. *Tetrahedron* 2005;61: 10917-10925.

Siddiqui N, Ahsan W. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening. *Eur J Med Chem.* 2010;45: 1536–1543.

Siddiqui N, Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of thiazolylethiadiazole derivatives. *Med Chem Res.* 2011;20: 261-268.

Singh N, Sharma US, Sutar N, Kumar S, Umesh Kumar Sharma UK. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-amino thiazole derivatives. *J Chem Pharm Res.* 2010;2: 691-698.

Singh UP, Bhat HR, Gahtori P. Antifungal activity, SAR and physicochemical correlation of some thiazole-1,3,5-triazine derivatives. *J Mycol Med.* 2012;22: 134-141.

Srinivasan S, Shafreen RMB, Nithyanand P, Manisankar P, Pandian SK. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of novel fluoroquinolone Derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010;45: 6101-6105.

Sriram D, Aubry A, Yogeewari P, Fisher LM. Gatifloxacin derivatives: synthesis, antimycobacterial activities, and inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16: 2982-2985.

Srivastava BK, Solanki M, Mishra B, Soni R, Jayadev S, Valani D, Jain M, Patel PR. Synthesis and antibacterial activity of 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridine quinolones. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17: 1924-1929.

Srivastava N, Kumar A. Synthesis and study of 1-ethyl-3-carbohydrazide and 3-[1-oxo-2-hydrazino-3-{p-toluenesulfon}]quinolone derivatives against bacterial infections. *Eur J Med Chem.* 2013;67: 464-468.

Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: A multifaceted threat. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22: 664–689.

Sun HI, Jeong U, Lee JH, Wu X, Park KS, Lee JJ, Jeong BC, Lee SH. A novel family (QnrAS) of plasmid-mediated quinolone resistance determinant. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36: 578–579.

Sun ZQ, Tu LX, Zhuo FJ, Liu SX. Design and discovery of Novel Thiazole acetamide derivatives as anticholinesterase agent for possible role in the management of Alzheimer's. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26: 747–750.

Sunduru N, Gupta L, Chauhan K, Mishra NN, Shukla PK, Chauhan PM. Synthesis and antibacterial evaluation of novel 8-floro Norfloxacin derivatives as potential probes for methicillin and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Med Chem.* 2011;46: 1232-1244.

Supuran CT, Scozzafava A, Jitianu A. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 54 Metal complexes of heterocyclic sulfonamides: a new class of antiglaucoma agents. *Metal-Based Drugs* 1997;4: 307-315.

Suresh N, Nagesh HN, Renuka J, Rajput V, Sharma R, Khan IA, Kondapalli Venkata Gowri CS. Synthesis and evaluation of 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-(4-substituted piperazin-1-yl)acetyl)piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives as anti-tubercular and antibacterial agents. *Eur J Med Chem*. 2014;71: 324-332.

Talath S, Gadad AK. Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl] fluoroquinolonic derivatives. *Eur J Med Chem*. 2006;41: 918-924.

Torniainen K, Askolin CP, Mattinen J. Isolation and structure elucidation of an intermediate in the photodegradation of ciprofloxacin. *J Pharm Biomed Anal*. 1997-a;16: 439-445.

Torniainen K, Mattinen J, Askolin CP, Tammilehto S. Structure elucidation of a photodegradation product of ciprofloxacin. *J Pharm Biomed Anal*. 1997-b;15: 887-894.

Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 2002;99: 5638-5642.

Tran JH, Jacoby GA, Hooper DC. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein Qnr with *Escherichia coli* DNA gyrase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49: 118-125.

Tran JH, Jacoby GA, Hooper DC. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein QnrA with *Escherichia coli* topoisomerase IV. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49: 3050-3052.

Tu GG, Li SH, Huang HM, Li G, Xiong F, Mai X, Zhu HW, Kuang BH, Xu WF. Novel aminopeptidase N inhibitors derived from 1,3,4-thiadiazole scaffold. *Bioorg Med Chem*. 2008;16: 6663-6668.

Valiveti AK, Bhalerao UM, Acharya J, Karade HN, Acharya BN, Raviraju G, Halve AK, Kaushik MP. Synthesis and in vitro kinetic evaluation of N-thiazolylacetamido monoquaternary pyridinium oximes as reactivators of sarin, O-ethylsarin and VX inhibited human acetylcholinesterase (hAChE). *Bioorg Med Chem*. 2015;23: 4899-4910.

Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Busonera B, Poni G, Cabras CA, Colla PL. Synthesis and biological evaluation of benzo[d]isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases. *Bioorg Med Chem*. 2003;11: 4785-4789.

Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, Incerti M and Zani F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg Med Chem*. 2006; 14: 3859-3864.

Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Franca Zani F, Deardenc J and Hewitt M. 2-Heteroaryl-imino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-

benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure–activity relationship. *Bioorg Med Chem.* 2008; 16: 3714–3724.

Vincetti P, Brianza A, Scalacci N, Costantino G, Castagnolo D, Radi M. A microwave-assisted multicomponent protocol for the synthesis of benzofuran-2-carboxamides. *Tetrahedron Letters* 2016;57: 1464–1467.

Wang S, Jia XD, Liu ML, Lu Y, Guo HY. Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of ciprofloxacin derivatives containing a N-substituted benzyl moiety. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22: 5971–5975.

Wang XD, Wei W, Wangb PF, Tang YT, Deng RC, Li B, Zhou SS, Zhang JW, Zhang L, Xiao ZP, Ouyang H, Zhu HL. Novel 3-arylfuran-2(5H)-one-fluoroquinolone hybrid: Design, synthesis and evaluation as antibacterial agent. *Bioorg Med Chem.* 2014;22: 3620–3628.

Wang Y, Yang T, Liu Q, Mab Y, Yang L, Zhou L, Xiang Z, Cheng Z, Lu S, Orband-Miller LA, Zhang W, Wub Q, Zhang K, Li Y, Xiang JN, Elliott JD, Leung S, Ren F, Lin X. Discovery of N-(4-aryl-5-aryloxy-thiazol-2-yl)-amides as potent ROR α inverse agonists. *Bioorg Med Chem.* 2015;23: 5293–5302.

Wang Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 3 Volume Set. 1st ed. John Wiley & Sons, Inc.; ABD; 2009.

Wiles J, Bradbury B, Pucci M. New quinolone antibiotics: A survey of the literature from 2005–2010. *Exp Opin Therap Patents* 2010;20: 1295–1319.

Wolf L, Quoos N, Mayer JCP, Souza D, Sauer AC, Meichtry L, Bortolotto V, Prigol M, Rodrigues OED, Dornelles L. Synthesis and free radical scavenging activity of 2-alkyl/arylchalcogenyl-N-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetamide compounds. *Tetrahedron Lett.* 2016;57: 1031–1034.

Xiao Z, Duan R, Cui W, Zhang Y, Zhang S, Chen F, Zhang Y, Liu J, Zhang D, Meng Y, Wang L, Wang H. Synthesis and evaluation of new carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2011;19: 3221–3228

Xiao ZP, Wang XD, Wang PF, Zhou Y, Zhang JW, Zhang L, Zhou J, Zhou SS, Ouyang H, Lin XY, Mustapa M, Reyinbaike A, Zhu HL. Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinoloneflavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms. *Eur J Med Chem.* 2014;80: 92–100.

Xiong X, Bromley EH, Oelschlaeger P, Woolfson DN, Spencer J. Structural insights into quinolone antibiotic resistance mediated by pentapeptide repeat proteins: Conserved surface loops direct the activity of a Qnr protein from a Gram-negative bacterium. *Nucleic Acids Res.* 2011;39: 3917–3927.

Xu Z, Zhang S, Song X, Qiang M, Lv Z. Design, synthesis and in vitro anti-mycobacterial evaluation of gatifloxacin-1H-1,2,3-triazole-isatin hybrids. *Bioorg Med Chem. Lett.* 2017;27: 3643–3646.

Xu Z, Song XF, Hu YQ, Qiang M, Lv ZS. Azide-alkyne cycloaddition towards 1H-1,2,3-triazole-tethered gatifloxacin and isatin conjugates: Design, synthesis and in vitro antimycobacterial evaluation. *Eur J Med Chem.* 2017;138: 66-71.

Xue WJ, Zheng KL, Li HZ, Gao FF, Wu AX. Iodine-promoted selective synthesis of substituted aminothiazole via a self-sorting reaction network. *Tetrahedron Lett.* 2014;55: 4212–4215.

Yamaguchi K, Yada M, Tsuji T, Hatanaka Y, Goda KI, Kobori T. 4-phenylthiazole derivatives inhibit IL-6 secretion in osteoblastic cells and suppress the bone weight loss in the ovariectomized mice. *Bioorg Med Chem Lett.* 1999;9: 957-960.

Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51: 3354–3360.

Yan G, Hao L, Niu Y, Huang W, Wang W, Xu F, Liang L, Wang C, Jin H, Xu P. 2-Substituted-thio-N-(4-substituted-thiazol/1H-imidazol-2-yl)acetamides as BACE1 inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *Eur J Med Chem.* 2017;137: 462-475.

Yolal Mentese M, Bayrak H, Uygur Y, Mermer A, Ulker S, Karaoglu SA, Demirbas N. Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities. *Eur J Med Chem.* 2013;67: 230-242.

Yu X, Zhang M, Annamalai T, Bansod P, Narula G, Tse-Dinh YC, Sun D. Derivatives as bacterial topoisomerase IA inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2017;125: 515-527.

Zablotskaya A, Segal I, Geronikaki A, Eremkina T, Belyakov S, Petrova M, Shestakova I, Zvejniece L, Nikolajeva V. Synthesis, physicochemical characterization, cytotoxicity, antimicrobial, anti-inflammatory and psychotropic activity of new N-[1,3-(benzo)thiazol-2-yl]-u-[3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl] alkanamides. *Eur J Med Chem.* 2013;70: 846-856.

Zhang J, Guo H, Zhang S, Lin Y, Wang X. Synthesis and biodistribution of a novel ^{99m}TcN complex of ciprofloxacin dithiocarbamate as a potential agent for infection imaging. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18: 5168–5170.

Zhang J, Zhang S, Guo H, Wang X. Synthesis and biological evaluation of a novel ^{99m}Tc(CO)₃ complex of ciprofloxacin dithiocarbamate as a potential agent to target infection. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20: 3781–3784.

Zhang L, Addla D, Ponmani J, Wang A, Xie D, Wang YN, Zhang SL, Geng RX, Cai GX, Li S, Zhou CH. Discovery of membrane active benzimidazole quinolones-based topoisomerase inhibitors as potential DNA-binding antimicrobial agents. *Eur J Med Chem.* 2016;111: 160-182.

Zhang Y, Li G, Liu M, You X, Feng L, Lv K, Cao J, Guo H. Synthesis and in vitro antibacterial activity of 7-(3-alkoxyimino-5-amino/methylaminopiperidin-1-yl)floroquinolone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21: 928-931.

Zhang YB, Feng LS, You XF, Guo Q, Guo HY, Liu ML. Synthesis and in vitro antibacterial activity of 7-(3-alkoxyimino-4-methyl-4-methylaminopiperidin-1-yl)-floroquinolone derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)* 2010;343: 143-151.

Zhao YL, Chen YL, Sheu JY, Chen IL, Wang TC, Tzeng CC. Synthesis and antimycobacterial evaluation of certain floroquinolone derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2005;13: 3921-3926.

Zheng KB, He J, Zhang J. Synthesis and antitumor activity of N1-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives. *Chin Chem Lett.* 2008;19: 1281–1284.

Zheng T, Nolan EM. Evaluation of (acyloxy)alkyl ester linkers for antibiotic release from siderophore–antibiotic conjugates. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25: 4987–4991.

Zhu YP, Yuan JJ, Zhao Q, Lian M, Gao QH, Liu MC, Yang Y, Wu AX. I2/CuO-catalyzed tandem cyclization strategy for one-pot synthesis of substituted 2-aminothiozole from easily available aromatic ketones/ α,β -unsaturated ketones and thiourea. *Tetrahedron* 2012;68: 173-178.

Zuniga ES, Korkegian A, Mullen S, Hembre EJ, Ornstein PL, Cortez G, Biswas K, Kumar N, Cramer J, Masquelin T, Hippskind PA, Odingo J, Parish T. The synthesis and evaluation of triazolopyrimidines as anti-tubercular agents. *Bioorg Med Chem.* 2017;25: 3922–3946.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Pınar	Soyadı	POYRAZ YILMAZ
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	17.03.1985
Uyruğu	T.C	Tel	0542 837 13 00
E-mail	pınarpoyraz@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/ Uzmanlık	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	-
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	2010
Lisans	Afyon Kocatepe Üni. Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü	2008
Lise	Ümraniye Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Ruhsatlandırma Uzmanı	Onko & Koçsel İlaç	11.2017 -
Analitik Bilimi ve Teknolojisi Uzmanı	Novartis İlaç	08.2016 – 06.2017
Metot Geliştirme Analisti	Novartis İlaç	07.2012- 08.2016
Stabilite Analisti	Novartis İlaç	10.2011 – 06.2012

Yabancı	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu							
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL	TOEFL	CAE	CPE
-	70	-	-	-	-	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	78.150	82.053	72.464

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office, Chems sketch, SAP	Çok İyi

ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN TEZ KAYNAKLI BİLDİRİLER

Pınar Poyraz Yılmaz, Necla Kulabaş, Esra Tatar, Arif Bozdeveci, Vagolu Siva Krishna, Şengül Alpay Karaoğlu, Dharmarajan Sriram, İlkay Küçükguzel. Design and Synthesis of Some Novel Fluoroquinolone Derivatives as Potential Antibacterial and Antituberculosis Agents. 2nd International Gazi Pharma Symposium Series, Ankara, Türkiye, 11-13 Ekim, 2017.