



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-[(5-ARİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)İMİNO]1,3-
TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

GÖKHAN SATILMIŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İlkay Küçükgülzel

İSTANBUL – 2013



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-[(5-ARİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)İMİNO]1,3-
TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

GÖKHAN SATILMIŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İlkay Küçükgüzel

İSTANBUL – 2013

BEYAN

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

01.07.2013

Gökhan SATILMIŞ

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya
Tez Sahibi : Gökhan Satılmış
Tez Başlığı : **BAZI 2-[(5-ARİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)İMİNO]1,3-TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**
Sınav Yeri : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 28.08.2013

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

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Zafer CESUR

Prof.Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU

Kurumu

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

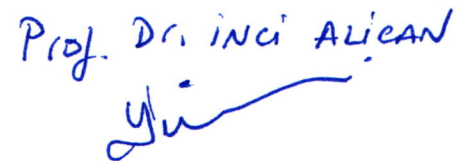
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

İmza



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05./09./2013 tarih ve 19. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü


Prof. Dr. İnci ALİCAN

İTHAF

Nurlar içinde yatan canım Dedem'e...

Yüksek lisans eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşma inceliğini gösteren Danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Hocam Prof. Dr. İlkay Küçükgüzel'e, desteğini hiç bir zaman esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Esra Tatar ve tezimi hazırlarken vermiş olduğu destekten ötürü Sayın Arş. Gör. Necla Kulabaş olmak üzere tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her anında maddi manevi desteğini üzerimden hiçbir zaman esirgemeyen aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

Gökhan SATILMIŞ

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Kullanılan İlkel Maddeler	6
4.1.1. 1-Aroil tiyosemikarbazitlerin sentezi	6
4.1.2. 5-(4-Süstitüe fenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentezi	8
4.1.3. 2-Kloro- <i>N</i> -(heteroaril) asetamit türevlerinin sentezi.....	10
4.1.4. 1,3-Tiyazolidin-4-onlar Hakkında Genel Bilgiler	12
5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM)	57
5.1. Araç ve Gereçler	57
5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	57
5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar	57
5.2. Genel Sentez Yöntemleri	58
5.2.1. 1-(4-Kloro/lorobenzoil) tiyosemikarbazitler [1a-b].....	58
5.2.2. 2-Amino-5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazoller [2a-b].....	58
5.2.3. 2-Kloro- <i>N</i> -[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler [3a-b].....	58
5.2.4. 2- {[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-onlar [4a-b].....	58
5.2.5 5-(4-Süstitüe benziliden)-2- {[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino } 1,3-tiyazolidin-4-onlar [4a ₁₋₁₁ , 4b ₁₋₁₁]	59
5.3. Kromatografik Çalışmalar	59
5.3.1. İnce tabaka kromatografisi çalışmaları	59
5.3.2. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Çalışmaları	60
5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	61
5.4.1. Antiviral aktivite çalışmaları.....	61
5.4.2. Hepatit C-RNA bağımlı NS5B polimeraz enzim inhibisyonu çalışmaları.....	62
6. BULGULAR	64
6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektral Bulgular:	64
6.1.1. 2- {[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a]	64
6.1.2. -2- {[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}5-(2-Florobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₁]	67
6.1.3. -2- {[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}5-(3-florobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₂]	70

6.1.4. 5-(4-Florobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₃]	73
6.1.5. 5-(2-Klorobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₄]	76
6.1.6. 5-(2,4-Diklorobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₅].....	78
6.1.7. 5-(2,6-Diklorobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₆].....	80
6.1.8. 5-(2-Kloro-6-florobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₇]	83
6.1.9. 5-(4-nitrobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₈]	85
6.1.10. 5-(2,6-Dimetoksibenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₉]	88
6.1.11. 2 5-(3,4 Diklorobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a ₁₀].....	91
6.1.13. 2-{{[5-(4-Florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on[4b]	96
6.1.14. 5-(2-Florobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₁]	98
6.1.15. 5-(3-Florobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₂]	101
6.1.16. 5-(4-Florobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₃]	104
6.1.17. 5-(2-Klorobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on[4b ₄]	107
6.1.18. 5-(2,4-Diklorobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₅].....	110
6.1.19. 5-(2,6-Diklorobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on[4b ₆]	112
6.1.20. 5-(2-Kloro-6-fenilbenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₇].....	115
6.1.21. 5-(4-Nitrobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₈]	117
6.1.22. 5-(2,6-Metoksibenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₉]	119
6.1.23. 5-(3,4-Diklorobenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₁₀]	122
6.1.24. 5-(3-Fenoksibenziliden)-2-{{[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino}}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b ₁₁]	124
6.2. Kromatografik Bulgular	127
6.2.1. İnce tabaka kromatografisi bulguları	127
6.2.2. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Bulguları.....	128
6.3.Biyolojik Bulgular.....	129
6.3.1. Antiviral aktivite bulguları.....	129
7. TARTIŞMA	132

7.1.	2-[(4-Kloro/lorofenil)karbonil]hidrazinkarbotiyoamid[1a-b]	133
7.2.	5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [2a-b].....	134
7.3.	2-Kloro-N-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamid [3a-b]	135
7.4.	2-[[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a-b]	136
7.5.	2-[[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-sübstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on'lar [4a ₁₋₁₁ ve 4b ₁₋₁₁]	141
7.6.	Sentezlenen bileşiklerin antiviral etkilerinin incelenmesi.....	154
7.7.	HCV NS5B Polimeraz enzim inhibisyon etkileri	156
8.	SONUÇ	163
9.	KAYNAKLAR.....	166

KISALTMA ve SİMGELER

ALD ₅₀	Approximate lethal dose (Yaklaşık Öldürücü Doz)
Ar	Aromatik
ark.	Arkadaşları
CC ₅₀	% 50 Sitotoksik Derişim
d	Dublet
DCM	Diklorometan
DMF	Dimetil Formamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	Döteryumlanmış Dimetilsülfoksit
e.b.	Eğilme bandı
e.n.	Erime noktası
EC ₅₀	% 50 Etkili Derişim
g.b.	Gerilme bandı
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi)
Hz	Hertz
IC ₅₀	% 50 İnhibitör Derişim
IR	İnfrared (Kızılötesi)
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
J	Etkileşme değışmezi
LC/MS	Liquid Chromatography / Mass Spectroscopy (Sıvı Kromatografisi / Kütle Spektrometrisi)
m	Çoklu pik (Multiplet)
MAO	Monoaminoksidaz
MES	Maksimal Elektroşok Testi
MHz	Megahertz
MİK	İnhibisyon sağlayan en düşük derişim
MTT	3-(4,5-Dimetiltriazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyumbromür (Hücre canlılığının belirlenmesi için kullanılan kolorimetrik yöntem)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
p.o.	(Peroral) Ağız yoluyla

ppm	Parts per million (Milyonda bir)
q	Quartet (Dörtlü pik)
Rf	Retention factor (Alıkonma Faktörü)
Rt	Retention time (Alıkonma zamanı)
s	Singlet (Tekli pik)
Sİ	Seçicilik indeksi
t	Triplet (Üçlü pik)
TEA	Trietilamin
TFA	Trifloroasetik asit
THF	Tetrahidrofuran
UV	Ultraviyole (Morötesi)
δ	Kimyasal kayma
$V_{maks.}$	Maksimum absorpsiyon gösteren dalga sayısı

i. Tabloların Listesi

- Tablo 6.2.1.:** Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri.
- Tablo 6.2.2.:** Sentezlenen bileşiklerin alıkonma zamanları. (R_t)
- Tablo 6.3.1.1.:** Tez kapsamında sentezlenen **4a₁₋₉**, **4b₁₋₉** bileşiklerinin HIV-I ve HIV-II'ye karşı antiviral etkileri.
- Tablo 6.3.1.2.:** Tez kapsamında sentezlenen **2a-b**, **3a-b**, **4a-b**, **4a₁₋₉**, **4b₁₋₉** bileşiklerinin **NS5B**'ye karşı antiviral aktiviteleri.
- Tablo 7.4.1.** **4a** ve **4b** bileşiklerinin ¹³C-NMR değerleri.
- Tablo 7.5.1.:** 2-{[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on'lar. [**4a₁₋₁₁**]
- Tablo 7.5.2.:** 2-{[5-(4-Florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on'lar. [**4b₁₋₁₁**]
- Tablo 7.5.3.:** Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait IR spektral bulguları
- Tablo 7.5.4.:** Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait ¹H-NMR bulguları
- Tablo 7.5.5.:** Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait ¹³C-NMR bulguları
- Tablo 7.7.1.:** Tez kapsamında sentezlenen **2a-b**, **3a-b**, **4a-b**, **4a₁₋₉**, **4b₁₋₉** bileşiklerinin **NS5B**'ye karşı antiviral aktiviteleri.

ii. Şemaların Listesi

Şema 7.1.: **4a₁₋₁₁, 4b₁₋₁₁** Bileşiklerinin Sentezi.

Şema 7.3.1.: Heteroaromatik aminlerden hareketle 2-kloro-*N*-(süstitüe)asetamit eldesi için önerilen tepkime mekanizması

Şema 7.4.1.: 2-Kloro-*N*-[süstitüe]asetamit'lerden hareketle 1,3-tiyazolidin-4-on sentezi için önerilen tepkime mekanizması.

Şema 7.5.1.: 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinden hareketle 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezine ait tepkime mekanizması

iii. Şekillerin Listesi

- Şekil 3.1. :** Sentezlenmesi tasarlanan 2-heteroarilimino-4-tiyazolidinonların ana yapısı.
- Şekil 6.1.1.1.** Bileşik **4a**'ya ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.1.2.** Bileşik **4a**'ya ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.1.3.** Bileşik **4a**'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.1.4.** Bileşik **4a**'ya ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.2.1.** Bileşik **4a₁**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.2.2.** Bileşik **4a₁**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.2.3.** Bileşik **4a₁**'e ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.2.4.** Bileşik **4a₁**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.3.1.** Bileşik **4a₂**'ye ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.3.2.** Bileşik **4a₂**'ye ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.3.3.** Bileşik **4a₂**'ye ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.3.4.** Bileşik **4a₂**'ye ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.4.1.** Bileşik **4a₃**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.4.2.** Bileşik **4a₃**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.4.3.** Bileşik **4a₃**'e ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.4.4.** Bileşik **4a₃**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.5.1.** Bileşik **4a₄**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.5.2.** Bileşik **4a₄**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.5.3.** Bileşik **4a₄**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.6.1.** Bileşik **4a₅**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.6.2.** Bileşik **4a₅**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.6.3.** Bileşik **4a₅**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.7.1.** Bileşik **4a₆**'ya ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.7.2.** Bileşik **4a₆**'ya ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.7.3.** Bileşik **4a₆**'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.7.4.** Bileşik **4a₆**'ya ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.8.1.** Bileşik **4a₇**'ye ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.8.2.** Bileşik **4a₇**'ye ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.8.3.** Bileşik **4a₇**'ye ait kütle spektrumu.

- Şekil 6.1.9.1.** Bileşik **4a₈**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.9.2.** Bileşik **4a₈**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.9.3.** Bileşik **4a₈**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.10.1.** Bileşik **4a₉**'a ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.10.2.** Bileşik **4a₉**'a ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.10.3.** Bileşik **4a₉**'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.10.4.** Bileşik **4a₉**'a ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.11.1.** Bileşik **4a₁₀**'a ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.11.2.** Bileşik **4a₁₀**'a ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.11.3.** Bileşik **4a₁₀**'a ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.12.1.** Bileşik **4a₁₁**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.12.2.** Bileşik **4a₁₁**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.12.3.** Bileşik **4a₁₁**'e ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.13.1.** Bileşik **4b**'ye ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.13.2.** Bileşik **4b**'ye ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.13.3.** Bileşik **4b**'ye ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.14.1.** Bileşik **4b₁**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.14.2.** Bileşik **4b₁**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.14.3.** Bileşik **4b₁**'e ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.14.4.** Bileşik **4b₁**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.15.1.** Bileşik **4b₂**'ye bileşiğine ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.15.2.** Bileşik **4b₂**'ye ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.15.3.** Bileşik **4b₂**'ye ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.15.4.** Bileşik **4b₂**'ye ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.16.1.** Bileşik **4b₃**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.16.2.** Bileşik **4b₃**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.16.3.** Bileşik **4b₃**'e ait ¹H-NMR spektrumu(devam).
- Şekil 6.1.16.4.** Bileşik **4b₃**'e ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.16.5.** Bileşik **4b₃**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.17.1.** Bileşik **4b₄**'e bileşiğine ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.17.2.** Bileşik **4b₄**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.17.3.** Bileşik **4b₄**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.18.1.** Bileşik **4b₅**'e ait IR spektrumu.

- Şekil 6.1.18.2.** Bileşik **4b₅**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.18.3.** Bileşik **4b₅**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.19.1.** Bileşik **4b₆**'ya ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.19.2.** Bileşik **4b₆**'ya ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.19.3.** Bileşik **4b₆**'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.19.4.** Bileşik **4b₆**'ya ait Kütle Spektrumu.
- Şekil 6.1.20.1.** Bileşik **4b₇**'ye ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.20.2.** Bileşik **4b₇**'ye ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.20.3.** Bileşik **4b₇**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.21.1.** Bileşik **4b₈**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.21.2.** Bileşik **4b₈**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.21.3.** Bileşik **4b₈**'e ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.22.1.** Bileşik **4b₉**'a ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.22.2.** Bileşik **4b₉**'a ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.22.3.** Bileşik **4b₉**'a ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.22.4.** Bileşik **4b₉**'a ait kütle spektrumu.
- Şekil 6.1.23.1.** Bileşik **4b₁₀**'a ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.23.2.** Bileşik **4b₁₀**'a ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.24.1.** Bileşik **4b₁₁**'e ait IR spektrumu.
- Şekil 6.1.24.2.** Bileşik **4b₁₁**'e ait ¹H-NMR spektrumu.
- Şekil 6.1.24.3.** Bileşik **4b₁₁**'e ait ¹³C-NMR spektrumu.
- Şekil 7.7.1.:** Bileşik **4a₆**'nın NS5B enziminin TP-II bölgesi ile etkileşimi.

1. ÖZET

Anabilim dalımızda 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri ile ilgili çalışmalar son on yıldan beri devam etmekte olup, önceki projelerimizde sentezlenen bileşiklerin bazılarında antimikrobiyal ve antiviral etkiler bulunmuş olması, 1,3-tiyazolidin-4-on'lar üzerindeki çalışmalarımızı devam ettirmeye yöneltmiştir.

Tezimizde başlangıç maddesi olarak seçilen 1-(4-kloro / floro-benzoil) tiyosemikarbazit'ten **[1a]** ve **[1b]** hareketle 2-amino-5-(4-klorofenil) / (4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol **[2a]** ve **[2b]** elde edilmiştir. Bileşik **2a** ve **2b**'nin, kloroasetil klorür ile tepkimesi sonucunda elde edilen 2-kloro-*N*-[5-(4-klorofenil) / -(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamid'in **[3a]** ve **[3b]** amonyum tiyosiyanat ile tepkimesinden 2-[[5-(4-klorofenil) / (5-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on **[4a]** ve **[4b]** elde edilmiştir. Bileşik **4a** ve **4b**'nin sodyum metoksit varlığında çeşitli aromatik aldehytler ile tepkimesinden 5-(süstitüe benziliden)-2-[[5-(4-kloro/florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri olan **[4a₁₋₁₁]** ve **[4b₁₋₁₁]** sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tepkime takipleri İTK yöntemi ile yapılmış; saflıkları yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) ve elementel analiz yöntemi ile belirlenmiş, yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC/MS yöntemleri ile saptanmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen bileşikler anti-HIV ve anti-HCV etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Bileşiklerin subtoksik dozlarda anti-HIV etkinlik göstermediği tespit edilmiştir. Seriden seçilen onbir bileşiğin HCV NS5B polimeraz inhibitör etkinliği IC₅₀: 19,8-64,9 µM olarak tespit edilmiş; en etkili bileşik olan 5-(2,6-diklorobenziliden)-2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on'un IC₅₀ değeri 5,6 µM olarak tespit edilmiştir. Yapılan moleküler modelleme çalışması kapsamında ilgili bileşiğin HCV NS5B polimerazın TP-II (NS5B thumb pocket-II) olarak isimlendirilen bölgesine bağlanabileceği üzerinde durulmuş ve HCV NS5B polimeraz enzimine daha yüksek afinite ile bağlanması olası 5-(3,4-dikloro / 3-fenoksi benziliden)-2-[[5-(4-floro / kloro fenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezlenmesi önerilmiştir.

Anahtar Sözcükler: 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on, 1,3,4-tiyadiazol, HCV, NS5B polimeraz inhibitörleri, antiviral etki.

2. SUMMARY

Synthesis and characterization of some 2-[(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)imino]-1,3-thiazolidine-4-one derivatives.

Scientific attempts concerning synthesis, characterization and biological evaluation of novel 1,3-thiazolidine-4-one derivatives has been performed since a decade by our department's members and consequential compounds with antiviral and antibacterial activity encourage us for further studies on 1,3-thiazolidine-4-one derivatives.

By using 1-[4-(chloro / fluorophenyl)carbonyl]hydrazincarbothioamides [**1a**] and [**1b**] as starting compounds, 5-(4-chloro / fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amines [**2a**] and [**2b**] were obtained. Through the reaction of compounds [**2a**] and [**2b**] with chloroacetyl chloride, 2-chloro-*N*-[5-(4-chloro / fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide [**3a**] and [**3b**] were gained. Ethanolic solutions of compounds [**3a**] and [**3b**] were then heated with ammonium thiocyanate to synthesize 2-{[5-chloro / fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]imino}-1,3-thiadiazole-4-one [**4a**] and [**4b**]. By the reaction of compounds [**4a**] and [**4b**] with appropriate aromatic aldehydes in the presence of sodium methoxyde solution compounds [**4a**₁₋₁₁] and [**4b**₁₋₁₁] were synthesized. The purities of compounds were checked with TLC, HPLC and confirmed by elemental analysis. Their structures were elucidated by the use of their UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC/MS data. Anti-HIV and anti-HCV activities of the synthesized compounds were screened. None of the tested compounds showed anti-HIV activity at subtoxic concentrations. For the selected eleven compounds anti-HCV NS5B RdRp activity was observed between the concentration of (IC₅₀) 19.8-64.9 μM except for the most active compound; 5-(2,6-dichlorobenzylidene)-2-{[5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]imino}-1,3-thiazolidine-4-one with IC₅₀ value of 5.6 μM. Molecular docking analysis predicted that the thiazolidinone derivatives bind to the NS5B thumb pocket-II (TP-II). In accordance with molecular docking data synthesis of 5-(3,4-dichloro / 3-phenoxy benzylidene)-2-{[5-(4-chloro / fluoro phenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]imino}-1,3-thiazolidine-4-ones were suggested to improve binding affinity of the scaffold to NS5B RdRp.

Keywords: 5-arylidene-1,3-thiazolidin-4-one, 1,3,4-thiadiazole, HCV NS5B polymerase inhibitors, antiviral effect.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

1,3-Tiyazolidin-4-onlarla ilgili çalışmaların büyük kısmını hidrazit-hidrazonlarından veya 1-açıl-4-alkil/aril/arilalkil tiyosemikarbazitlerden hareketle kazanılan 1,3-tiyazolidin-4-onlar oluşturmakla birlikte son yıllarda literatürlerde 2-kloro-*N*-aril/heteroaril asetamidlerden türeyen 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerine rastlanmaktadır.

Literatürde (1) 1,3-tiyazolidin-4-on yapısı içeren raitolinin antikonvülsan, spiklomazinin psikotrop, piprazolinin koleritik, etozolinin diüretik ve antihipertansif, deksetozolinin antihipertansif, ozolinonun diüretik, mezolidonun antiülser ve *Streptomyces* türlerine karşı antibiyotik olarak etkili olduğu bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada sentezlenen 2-(4-florofenil)-3-(piridin-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on ve 2-(2,6-diklorofenil)-3-(furan-2-ilmetil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin NS5B RNA polimerazına karşı IC₅₀ değerlerinin sırasıyla 31,9 µg/ml ve 32,2 µg/ml derişimde % 98 ve % 97,8 olarak bildirilmiştir (3). 2008 yılında yapılan bir çalışmada 2,4-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [2-(5-nitro-2-furil/sübstitüe fenil)-4-tiyazolidinon-3-il]amit türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin NS5B RNA polimerazına karşı 45-47 µM derişimlerde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir (4). Ayrıca; anabilim dalımızda sentezlenen bileşiklerden 2-(5-nitro-2-furil)-3-[[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]amino]-1,3-tiyazolidin-4-on ve 2-(4-florofenil)-3-[[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]amino]-1,3-tiyazolidin-4-onun *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* suşuna karşı 6,25 µg/ml derişimde sırasıyla % 90 ve % 98 inhibisyon göstermiş olması (5) ve bahsi geçen literatür verileri çalışmamızın temelini oluşturmaktadır.

Literatürde HCV NS5B polimeraz enzimini inhibe eden 4- tiyazolidinon türevi bileşiklerden 2,3-diaril/2-aril-3-açılamino-4-tiyazolidinonlar (**A₁**, **A₂**) (**3,4**); 2-amino-5-ariliden-4-tiyazolinonlar (**B₁**, **B₂**) (**6,7**); 3-sübstitüe-2-tiyokso-4-tiyazolidinonlar (**C₁**, **C₂**) (**8,9**) ile ilgili önemli bulgulara rastlanmaktadır (Şekil 3.1.). Bu bileşiklerden 5-ariliden türevlerinin (**B** ve **C** yapısındaki bileşikler) NS5B enzimini düşük IC₅₀ değerlerinde inhibe ettiği görülmektedir. Bu bulgular 4-tiyazolidinon türevleri üzerinde devam eden çalışmalarımızı olumlu yönde etkilemiş ve şekil 3.1.'de verilen bileşikler üzerinde yapılan incelemeler sonucu yeni bir sınıf güçlü HCV NS5B

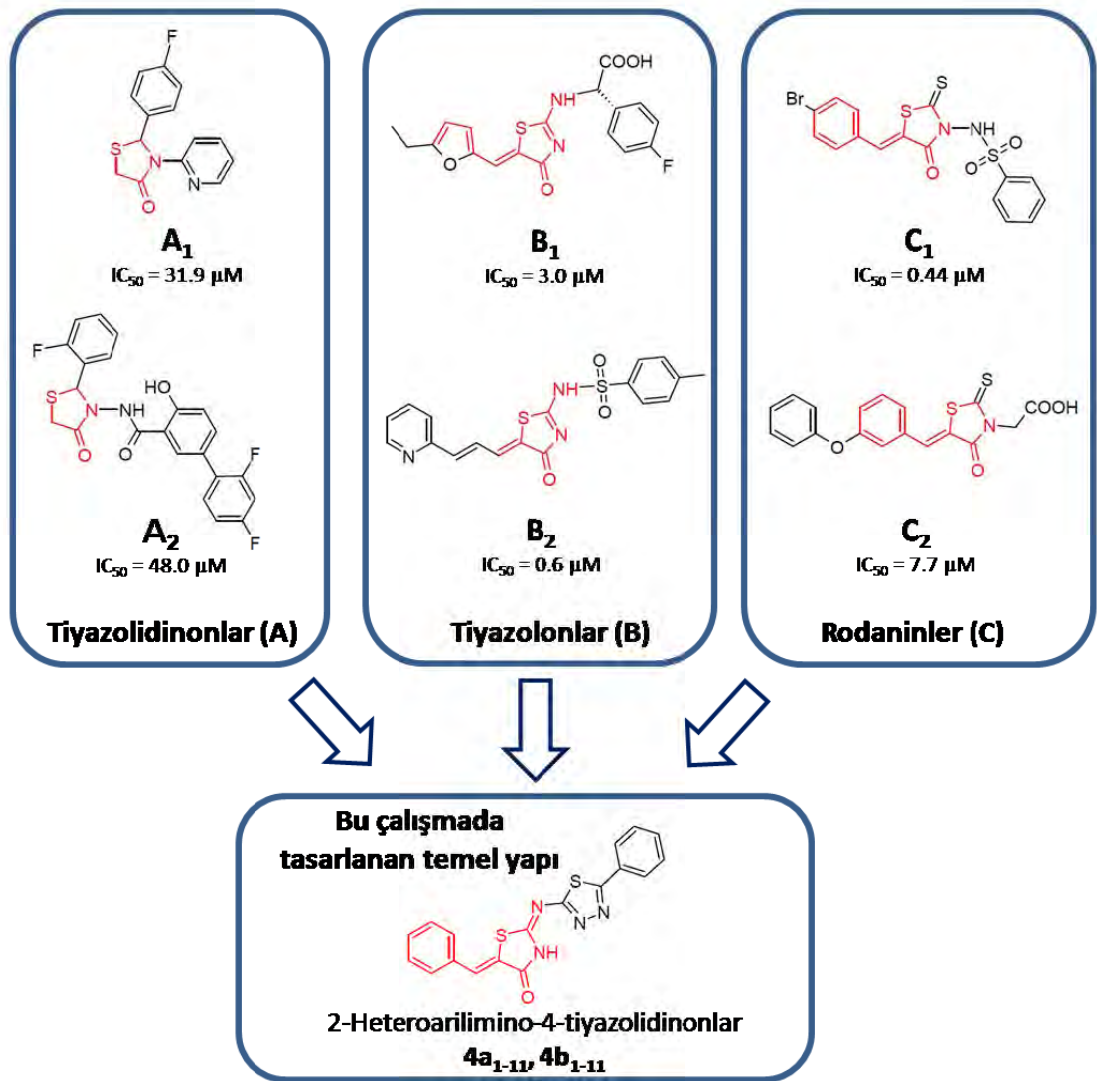
polimeraz enzim inhibitörleri sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu bileşikleri tasarlarırken 4-tiyazolidinon çekirdeğinin korunması, çekirdeğin C5 konumunda ariliden yapısının bulundurulması, çekirdeğin C2 konumunda aril, amino veya tiyokso yerine arilimino yapısının bulundurulması ve çekirdeğin N3 konumundaki hidrojen atomunun korunması hedeflenmiştir.

Bu bulgular ışığında tasarladığımız 5-(arilmetilen)-2-[(5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki orijinal bileşiklerin sentezlenmesi ve antiviral etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Hedef bileşiklerin sentezi için önce 2-amino-5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki heterosiklik aminler elde edilmiş; bu aminlerin kloroasetilasyonu ve ardından amonyum tiyosiyanat ile tepkimesi sonucu 2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri [**4a**, **4b**] hazırlanmıştır. Son aşamada ise **4a** ve **4b** bileşiklerinin aromatik aldehitlerle gerçekleştirilen *Knoevenagel* tepkimesi ile 5-ariliden-2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin [**4a**₁₋₁₁, **4b**₁₋₁₁] sentezlenmiştir.

Sentezlenen orijinal bileşiklerin saflıkları, her aşamada yapılan İTK çalışmaları, YBSK analizleri ve saflaştırılan bileşiklerin elementel analizleri ile tespit edilmiş olup; yapılarının kanıtlanması için LC-MS, IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektral analiz bulguları değerlendirilmiştir.

Tiyazolidin-4-on türevleriyle ilgili literatürler, bu tür bileşiklerin HIV-1 ve Hepatit-C virüslerine (HCV) karşı etkilerini konu aldığından; tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin bu iki virüs üzerindeki olası inhibitör etkinliklerinin incelenmesi planlanmıştır. Anti-HIV etki taramaları; MT-4 hücreleri üzerinde MTT yöntemiyle gerçekleştirilmiş; anti-HCV etkilerinin belirlenmesi için sentezlenen bileşiklerin HCV'ye ait NS5B polimeraz enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri ölçülmüştür.

Antiviral etki araştırmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi ve HCV-NS5B polimeraz enzimine karşı inhibitör etkinlikleri gözlenen bileşikler üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmaları sonucunda; ilerideki çalışmalarda daha yüksek ve seçici etkili antiviral ajanların geliştirilmesi için önemli bulgulara ulaşılması, çalışmamızın nihai hedefini oluşturmaktadır.



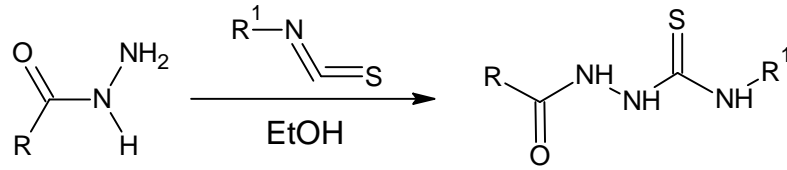
Şekil 3.1.: Sentezlenmesi tasarlanan 2-heteroarilimino-4-tiyazolidinonların ana yapısı.

4. GENEL BİLGİLER

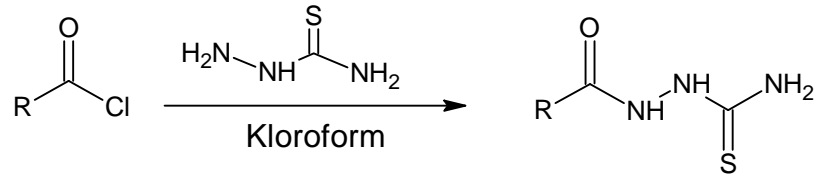
4.1. Kullanılan İlkel Maddeler

4.1.1. 1-Aroil tiyosemikarbazitlerin sentezi

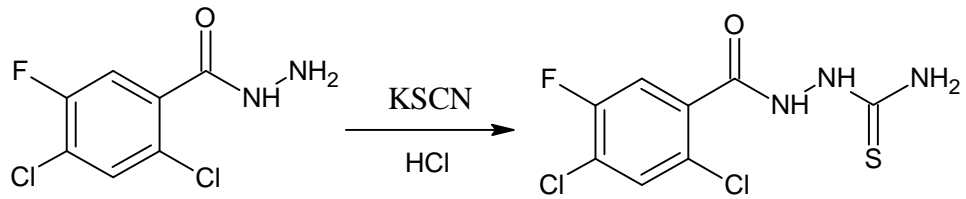
Hidrazitlerin; etanol (**10-13**), mutlak etanol (**14-16**) veya % 95'lik etanol (**17, 18**), dioksan (**19**), kuru benzen (**20, 21**) içinde çeşitli izotiyosiyanatlarla ısıtılması ile tiyosemikarbazitler kazanılmıştır.



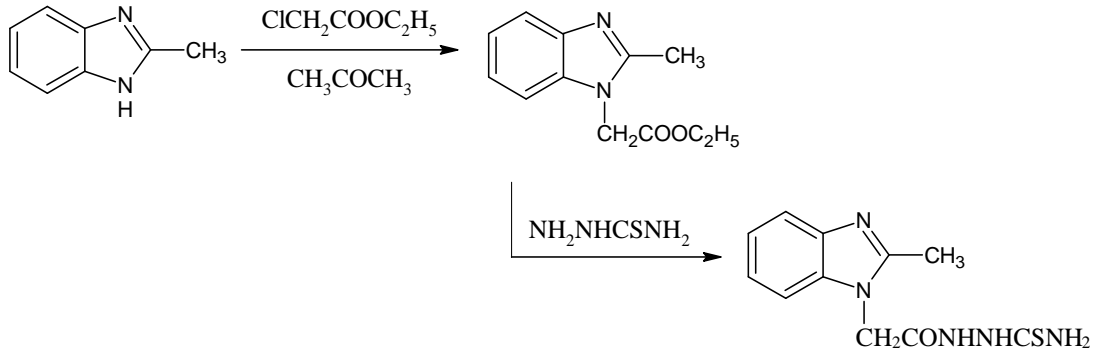
Çeşitli aroil klorürlerin; aseton (**22**), kloroform (**23**), piridin (**22, 23**) içinde tiyosemikarbazitle ısıtılmasıyla süstitüe tiyosemikarbazitler elde edilmiştir.



Karhikeyan tarafından yapılan çalışmada, hidrazit türevlerinin asitli ortamda KSCN ile karıştırılması sonucunda tiyosemikarbazit türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (**24**).



Ansari tarafından yapılan çalışmada, etil kloroasetat ve benzimidazol türevlerinin kuru aseton içinde karıştırılması sonucu etil (2-metil-1H-benzimidazol-1-il)asetat elde edilmiştir. Elde edilen ester bileşiğinin 1,4-dioksan içerisinde tiyosemikarbazit ile tepkimesinden ilgili tiyosemikarbazit türevi elde edilmiştir (**25**).

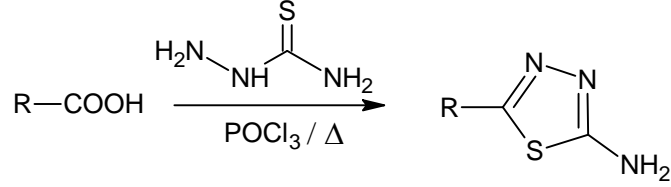


Tiyosemikarbazitlerin susuz sodyum asetat varlığında etil bromoasetat ile tepkimesi sonucunda 4-tiyazolidinonların (**16**, **26**, **30**); 4-süstitüe-2-bromoasetofenon ile tepkimesi sonucunda 4-tiyazolin türevlerinin (**27**, **31**) elde edildiği çeşitli kaynaklarda bildirilmiştir.

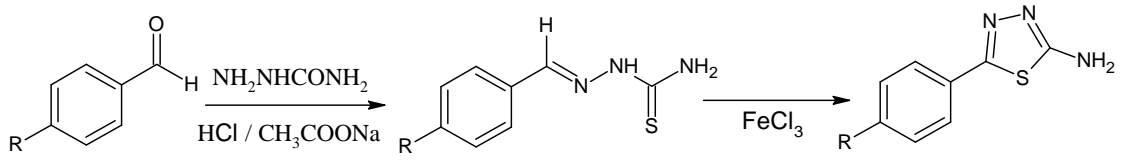
Tiyosemikarbazitlerin 2N sodyum hidroksitli ortamda ısıtılmaları ile 1,2,4-triazol-3-tiyonlar (**16**, **29**) ve 1,2,4-triazolin-5-tiyonlar (**14**), NaOH ve I_2/KI ile tepkimesi sonucunda 1,3,4-oksadiazoller (**15**, **17**, **18**), % 96'lık H_2SO_4 ile etkileştirilmesi ile de 1,3,4-tiyadiazollerin (**10**) kazanıldığı bilinmektedir.

4.1.2. 5-(4-Sübstitüe fenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentezi

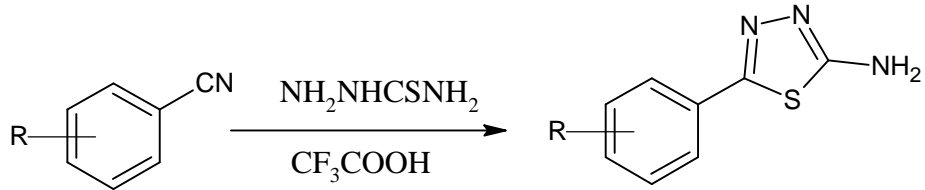
Karboksilli asitlerin tiyosemikarbazit ile POCl_3 beraberliğinde ısıtılması ile 1,3,4-tiyadiazol-2-aminlerin kazanıldığı bildirilmiştir (32-34).



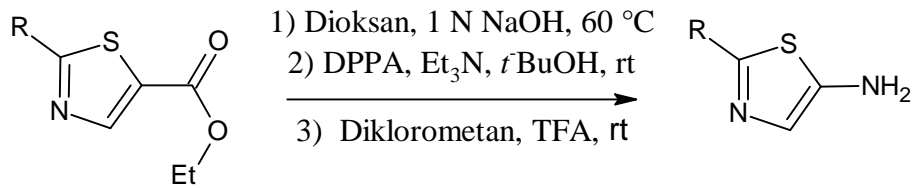
Rajak ve ark. (35) tarafından yapılan çalışmada tiyosemikarbazonların FeCl_3 ile asidik ortamda ısıtılmasıyla 1,3,4-tiyadiazol-2-aminlerin kazanıldığı bildirilmiştir.



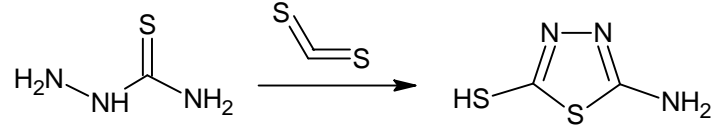
Literatürde benzonitrilin trifloroasetik asit katalizli ortamda tiyosemikarbazit ile tepkimesi sonucunda tiyadiazol aminlerin sentezlendiği bildirilmiştir (36-37).



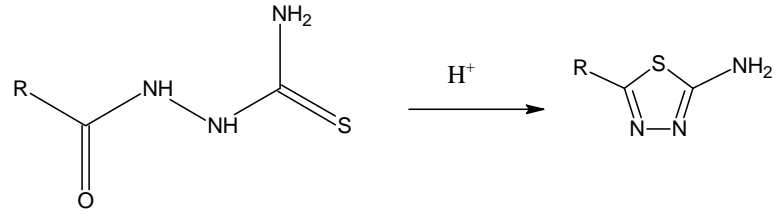
Uto ve ark. (39) tarafından yapılan bir çalışmada, etil ester türevlerinin *tert*-butanol içerisinde *Curtius* düzenlenmesine uğraması ve TFA ile *N*-Boc koruyucu grubunun uzaklaştırılması sonucu 5-aminotiyazol yapısındaki bileşiklerin 3 adımda kazanıldığı bildirilmiştir.



Yusuf ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tiyosemikarbazitlerin susuz etanol ve susuz sodyum karbonatlı ortamda, geri soğutucu altında, karbonsülfür ile oda sıcaklığında 1 saat ve ardından 75-80°C’de 4 saat karıştırılması sonucunda tiyadiazol aminlerin kazanıldığı bildirilmiştir (40).

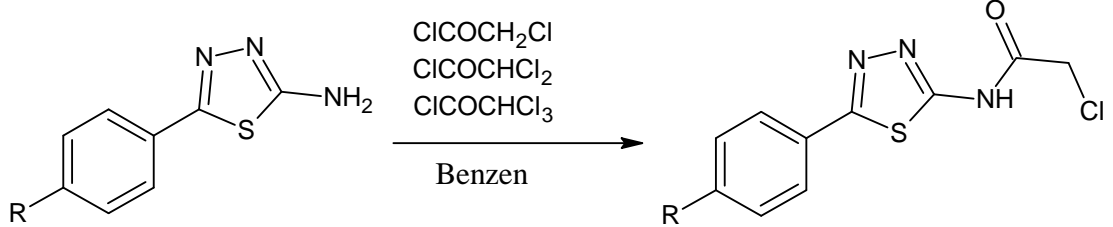


Literatürde tiyosemikarbazitlerin derişik sülfirik asit ile oda sıcaklığında karıştırılması sonucu 1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevi bileşiklerin kazanıldığı bildirilmiştir (41).

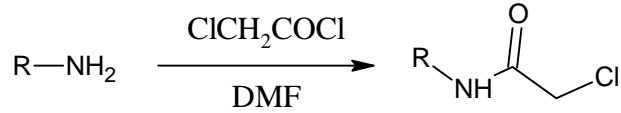


4.1.3. 2-Kloro-*N*-(heteroaril) asetamit türevlerinin sentezi

Gagiu ve Mavrodin (42) tarafından yapılan çalışmada 5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-aminlerin, benzen içerisinde mono, di, tri-kloro asetilklorür ile tepkimesinden asetamit türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.



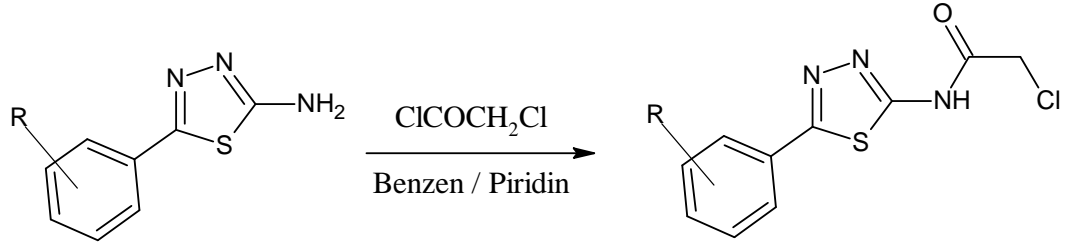
Literatürlerde aminlerin; DMF (43-45), dioksan (46-48), toluen (49), benzen (50), THF (51) içerisinde kloroasetil klorür ile ısıtılmasıyla ilgili 2-kloro asetamit türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.



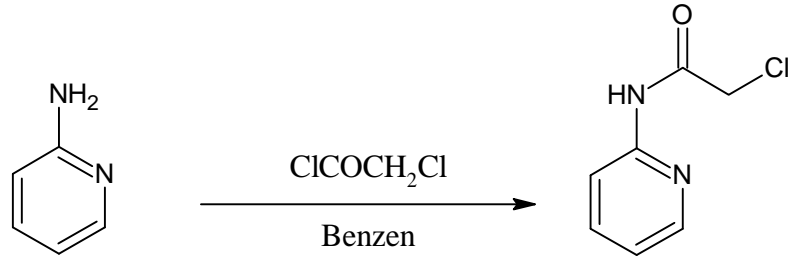
1,3-benzotiyazol-2-aminin DMF içerisinde oda sıcaklığında kloroasetil klorür varlığında iki saat karıştırılması sonucu 2-kloro asetamit türevleri elde edilmiştir (52-54).



Mullick ve ark. (55) tarafından yapılan çalışmada 1,3,4-tiyadiazol-2-aminin kuru benzen içerisinde, piridin varlığında kloroasetil klorür ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla asetamit türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir.



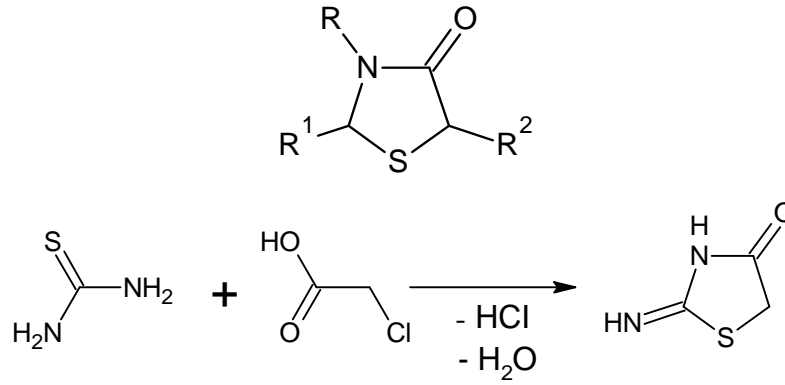
Mobinikhaled ve ark. (56) tarafından yapılan çalışmada 2-aminopiridin benzen içerisinde kloroasetil klorür ile geri çeviren soğutucu altında karıştırılması sonucu ilgili 2-kloro asetamit türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir.



4.1.4. 1,3-Tiyazolidin-4-onlar Hakkında Genel Bilgiler

4.1.4.1. 1,3-Tiyazolidin-4-onların Sentezi

1,3-Tiyazolidin-4-on halkası; 1. 3. ve 4. konumlarında sırasıyla kükürt, azot ve okso bulunan beş üyeli doymuş halkadır. İlk örneği, 1873 yılında Volhard tarafından tiyoüre ve kloroasetik asitin tepkimesiyle kazanılmış 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğidir (57). Aynı zamanda psödo tiyohidantoin olarak bilinmektedir.

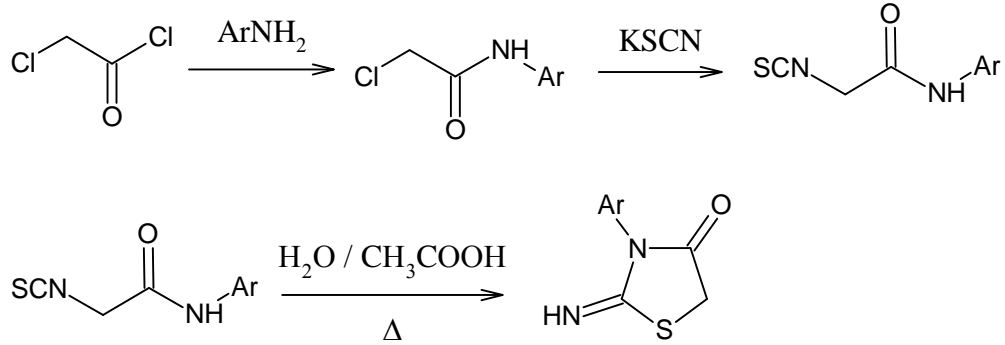


Yapılan çalışmalarda tiyazolidin-4-onların, antibakteriyel (58, 59), antimikobakteriyel (5), antifungal (30), anti-HIV-1 (60-63), antikonvülsan (1, 64), antipsikotik (65), antiinflamatuar (66), antinosiseptif ve spazmolitik (67), antidiyareik (68), antikanser (69, 70), antilösemik (71), antihistaminik (72), MAO inhibitörü (73) ve kalsiyum antagonisti (74), N-tipi kalsiyum kanal blokörü (75) etkiler göstermesi, 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında yeni moleküller sentezlememizin temel nedenini oluşturmaktadır. Ayrıca sentezlenen 3,3'-(1,2-etandil)-bis-[2-(4-sübstitüe)-tiyazolidin-4-on] yapısındaki bileşiklerin COX-2 enzimini seçici şekilde inhibe ederek antiinflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (76, 77).

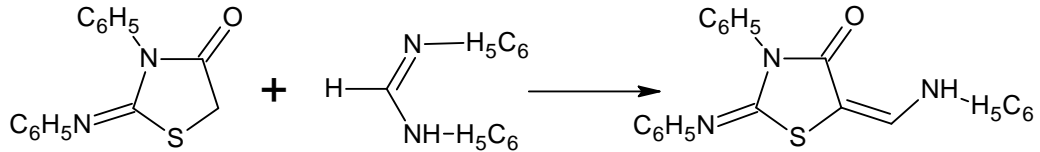
1,3-Tiyazolidin-4-on yapısı içeren ralitolinin antikonvülsan (1), spiklomazinin psikotrop, piprazolinin koleritik, etozolinin diüretik ve antihipertansif, deksetozolinin antihipertansif, ozolinonun diüretik, mezolidonun antiülser ve tiyazolidomisinin *Streptomyces* türlerine karşı antibiyotik olarak etkili olması (2) çalışmamızın temelini oluşturmaktadır.

Yukarıda bahsi geçen literatür verilerinin ışığında biyolojik etki gösterme olasılığı yüksek bileşikler olarak tanımlayabileceğimiz tiyazolidin-4-onlar araştırmacılar tarafından çeşitli yöntemlerle kazanılmıştır.

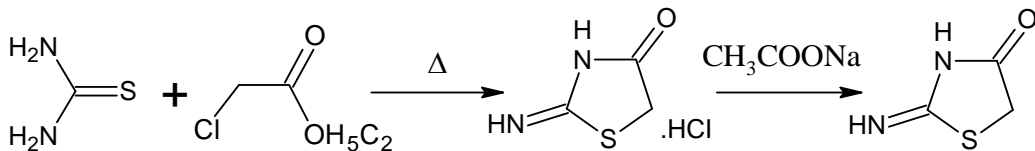
Beckurts ve Frerichs (78) yaptıkları bir çalışmada, aromatik primer aminleri kloroasetil klorürle tepkimeye sokarak *N*-arilkloro asetamitleri elde etmişler ve bu bileşikleri potasyum izotiyosiyanatla muamele ederek *N*-arilizotiyosiyoano asetamitleri kazandıklarını ve *N*-arilizotiyosiyoano asetamitleri uzun süre ısıtıp kuru şartlarda bekleterek elde ettikleri *N*-arilizotiyosiyoanoasetamitleri su ya da asetik asitle ısıtarak 2-imino-3-aril-4-tiyazolidonları kazandıklarını bildirmişlerdir.



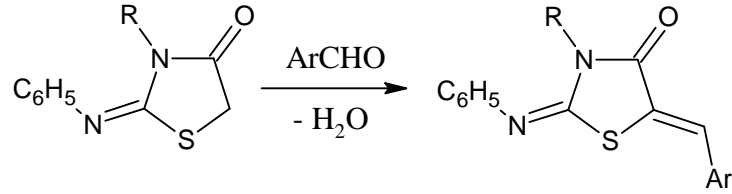
Dains ve Stephenson (79) 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu difenilformamidin ile muamele edilerek 2-fenilimino-3-fenil-4-keto-anilido metilen-tetrahidro tiyazolü elde ederek 4-tiyazolidonun 5. konumundaki hidrojenlerin aktif olduğunu bildirmiştir.



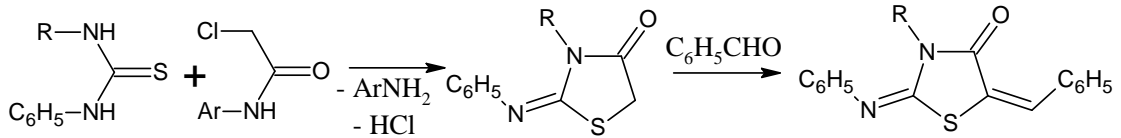
Allan ve Allan (80) tarafından yapılan çalışmada, tiyoüre ve etil kloroasetat, etanolü ortamda üç saat ısıtıldıktan sonra sodyum asetat ile muamele edilerek psödohidantoini elde edilmişlerdir.



3-sübstitüe-2-fenilimino-4-tiyazolidon, çeşitli aldehitlerle muamele edilerek 3-sübstitüe-2-fenilimino-4-tiyazolidon-5-iliden türevleri kazanılmış ve bunların UV ışığını süzen ajanlar olduğu bildirilmiştir (**81**).

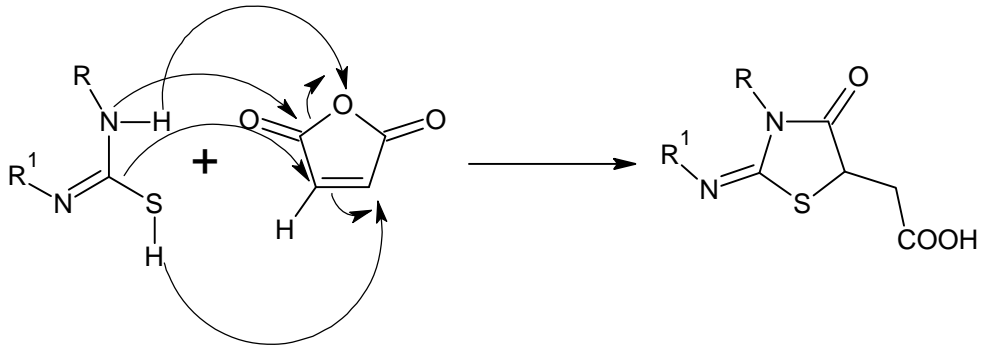


Taniyama ve Yusa (**82**) tarafından yapılan çalışmada kloro asetanilid mono-, difeniltiyöüreyle etanol varlığında ısıtılarak, 2-fenilimino-4-tiyazolidinon, 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidinon; *p*-nitro-kloro-asetanilid difeniltiyöüre ile muamele edilerek, 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidinon kazanılmış ve bu bileşik üzerinden 5-benziliden türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.

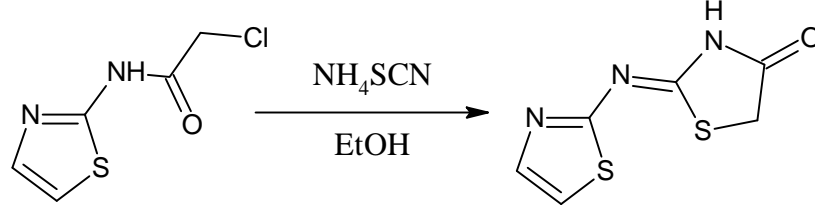


Mobinikhaled ve ark. (**56**) 2-kloro-*N*-(piridin-2-il)asetamiti potasyum tiyosiyanat ile geri çeviren soğutucu altında ısıtarak tiyazolidin-4-on türevi bileşikleri sentezlediklerini bildirmişlerdir.

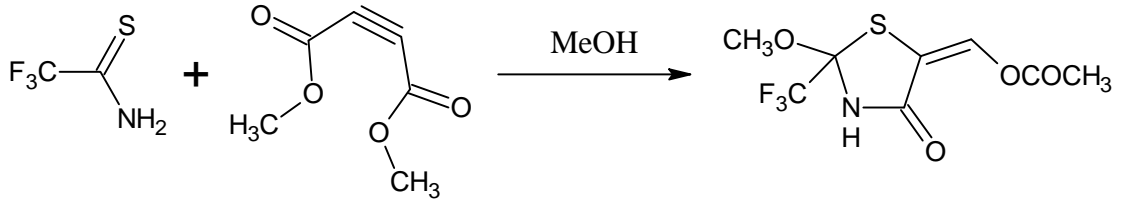
Yapılan çalışmalarda sübstitüe tiyöürelerin maleik asit anhidridiyle susuz asetonlu ortamda (**83**) veya toluen ve DMF'li ortamda (**84**) ısıtılarak sübstitüe-5-karboksimetil-4-tiyazolidonların kazanıldığı bildirilmiştir.



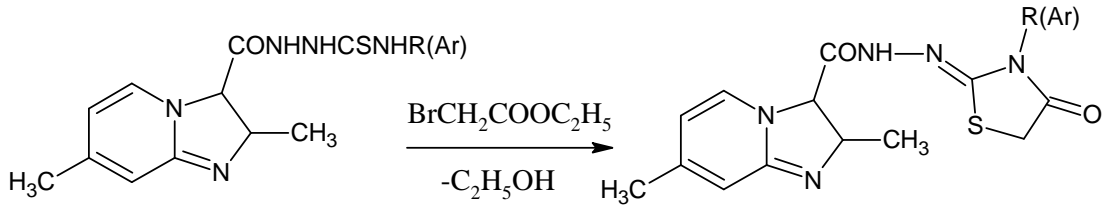
2-Kloro-*N*-alkil/aril-asetamitlerin, 1:2 mol oranında NH₄SCN ile % 96 etanol (**14**, **45**, **52**, **53**, **85**, **86**) veya mutlak etanol içinde (**43**, **54**, **55**) ısıtılmasıyla 2-sübstitüe imin-tiyazolidin-4-onların elde edildiği bildirilmiştir.



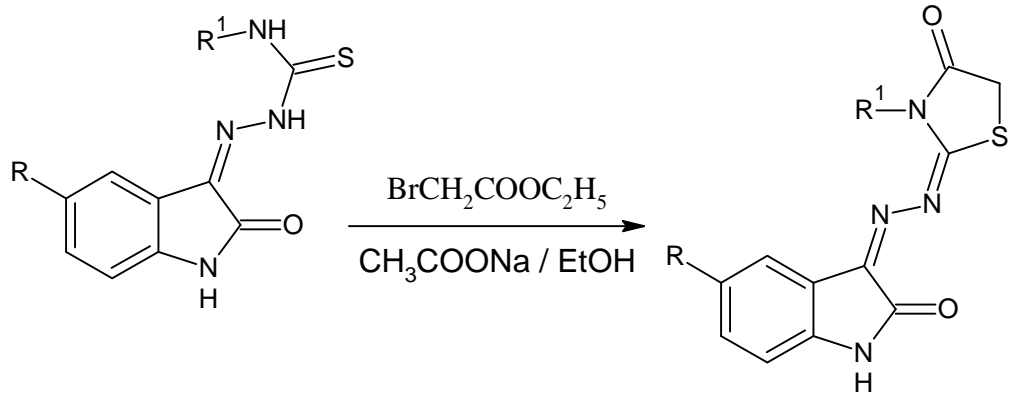
Trifloroetantiyoamit ve dimetil bütillendioatın metanol içerisindeki tepkimesinden tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmıştır (**87**).



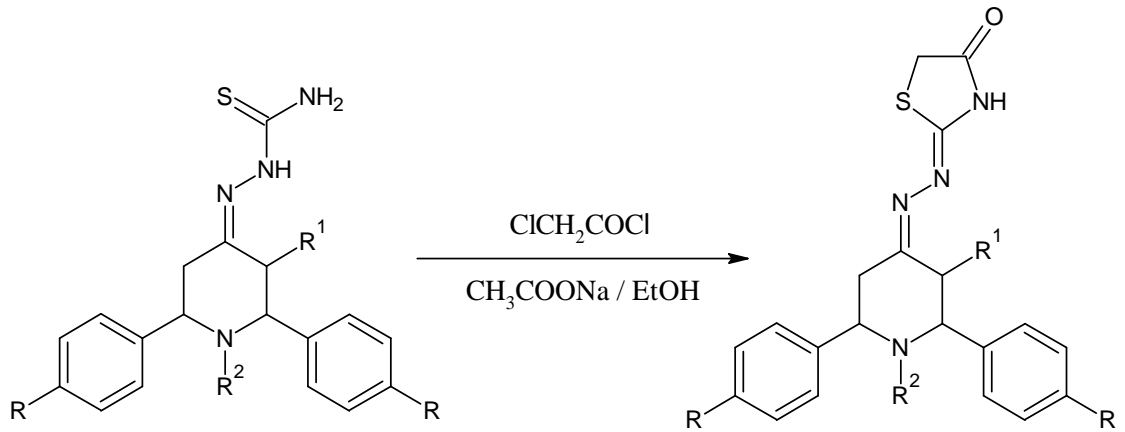
1-Sübstitüe-4-alkil/arilalkil/aril-tiyosemikarbazitlerin, eşit mol oranında etil bromoasetat ile mutlak etanol içinde (**26**, **88**, **90**) veya monokloroasetik asitle buzlu asetik asit (**91**) ya da etanol (**92**) içinde ısıtılmasıyla 3-alkil/arilalkil/aril-tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmıştır.



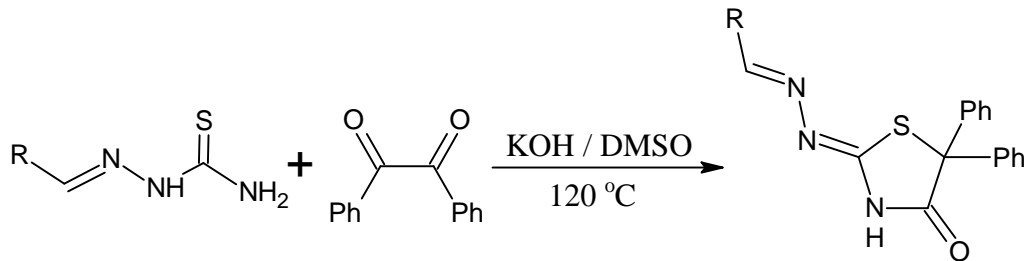
Tiyosemikarbazonların, sodyum asetat varlığında buzlu asetik asit (**93**) veya mutlak etanol (**94**) içinde monokloroasetik asit veya etil bromoasetat/etil 2-bromopropiyonat (**95**) ile ısıtılmasıyla tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmıştır.



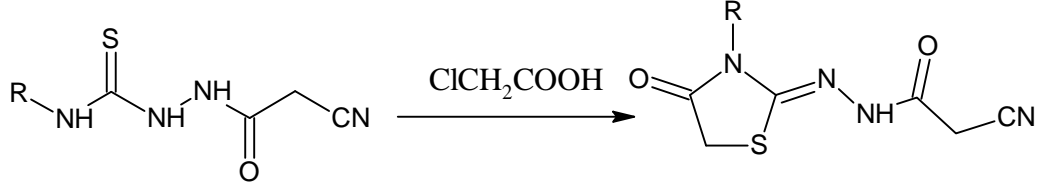
Tiyosemikarbazonların, sodyum asetat varlığında kloroasetil klorür, bromoasetil klorür, bromoetil asetat ile etanol içerisinde ısıtılması ile tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmıştır (96).



Saiz ve ark. (97) tiyosemikarbazon yapılı maddeleri benzil potasyum hidroksitli ortamda, DMSO içinde 120°C'de mikrodalga radyasyona maruz bırakarak 2-hidrazon-5,5-difenil-4-tiyazolidinon türevlerinin kazandığını bildirmişlerdir.

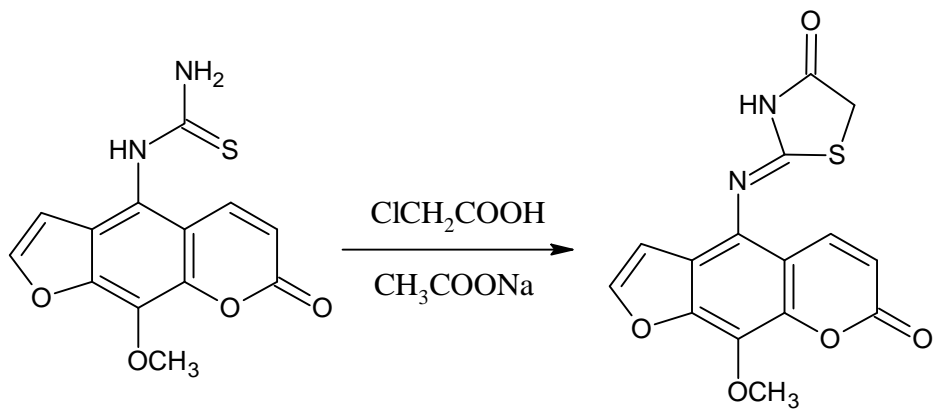


Fahmy (98), *N*-(süstitüetiyokarbamoil)siyanoasetik asit hidrazitlerinin, mutlak etanol içinde susuz sodyum asetat varlığında kloroasetik asit ile ısıtılmasıyla tiyazolidin-4-onların elde edildiğini bildirmiştir.



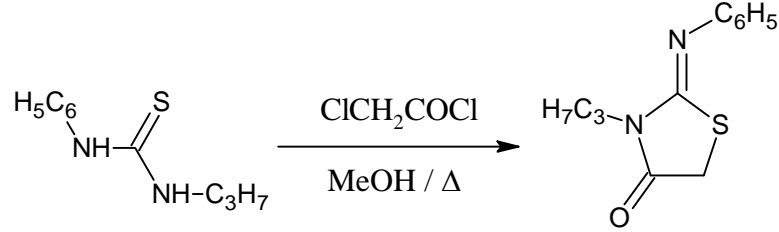
N-Alkiltiyörelerin sodyum asetat varlığında kloroasetik asit ile verdiği tepkime sonucunda 2-alkilaminotiyazolin-4-onların elde edildiği ancak aynı tepkimenin baz içermeyen ortamda yürütülmesi durumunda elde edilecek ürünün alkil süstitüentinin büyüklüğüne göre değiştiği bildirilmiştir. Başlangıç maddesi olarak *N*-metil-tiyöre kullanıldığında son ürün olarak 2-imino-3-metiltiyazolidin-4-on elde edilirken, *N*-etil ve *N*-propil içeren türevlerden hareketle oluşturulan reaksiyonlar sonucunda 3-alkil-2-iminotiyazolidin-4-on ve 2-alkilaminotiyazolin-4-onun sırasıyla 3:1,4:1 oranında karışım halinde elde edildiği bildirilmiştir (99).

Tiyörelerin, susuz sodyum asetat varlığında kloroasetik asit (100) ile mutlak etanol veya buzlu asetik asit içinde ısıtılmasıyla veya kloroform içinde kloroasetilklorür (101, 102) ile tepkimesi sonucunda tiyazolidin-4-onlar elde edilmiştir.

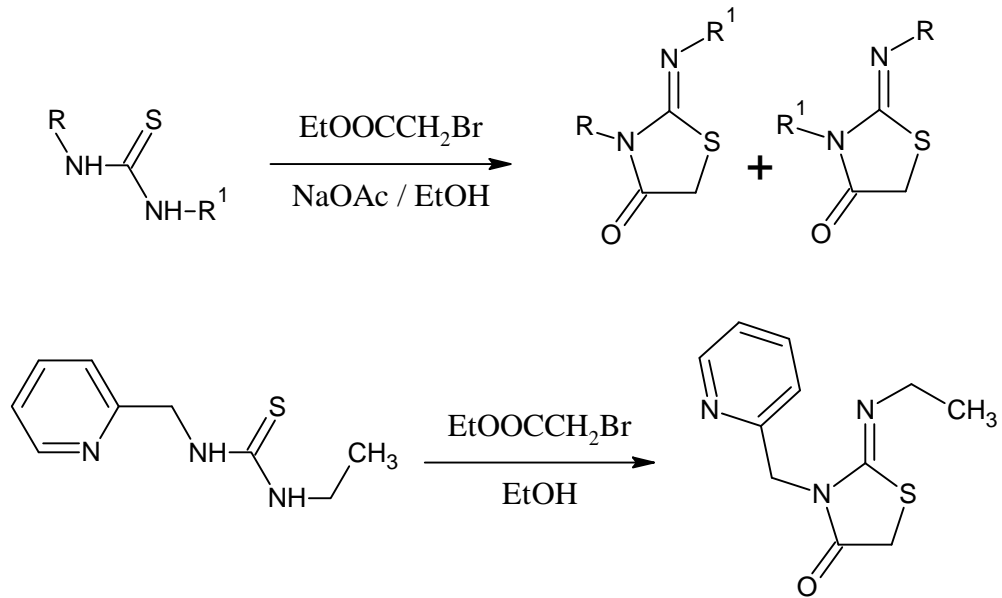


Ottanà ve ark.(103), *N*-fenil-*N'*-propil-tiyöreyi, kloroasetil klorür ile TEA varlığında kloroform içinde oda sıcaklığında 4 saat karıştırarak 2-imino-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemiş, tepkime sonucunda 2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon ve 3-fenil-2-propilimino-4-tiyazolidinon

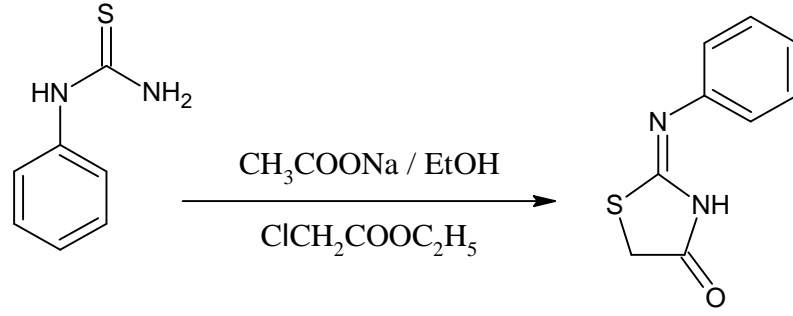
karışımı 1:2 oranında kazanılmış, aynı tepkime metanol içerisinde ısıtılarak yapıldığında ve tepkime süresi 24 saate çıkarıldığında stabilitesi daha yüksek olan 2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinonun tek ürün olarak kazanıldığını bildirmişlerdir.



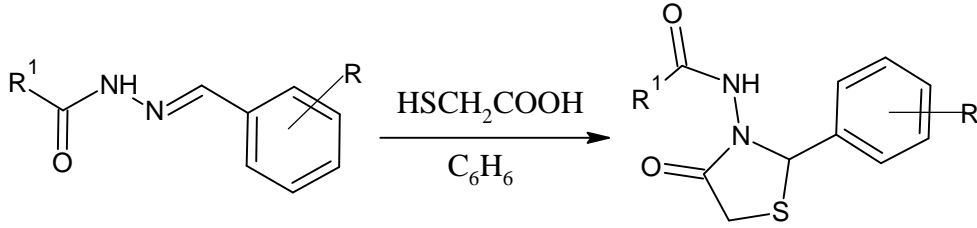
St. Laurent ve ark. (104), 1-benzil-3-(3-klorobenzil)tiyoüreyi etil bromoasetat ile sodyum asetat varlığında etanol içinde ısıtarak 1:1 oranında 3-(heteroaril)-iminotiyazolidin-4-on yapısını izomerik karışım olarak elde etmişlerdir. Aynı tepkime, bütün koşullar aynı tutularak sodyum asetat içermeyen ortamda yapılmış ve izomerlerden sadece biri elde edilmiştir.



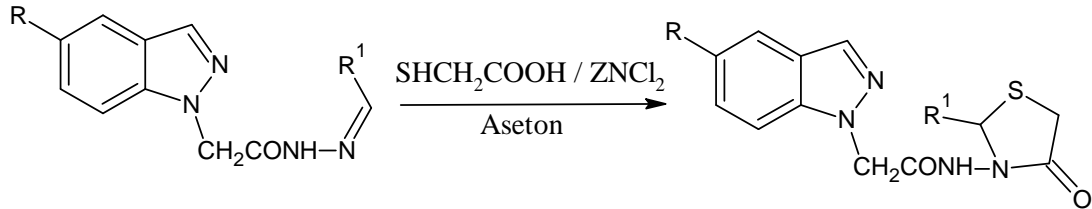
Bhandari, Bothara ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada, fenil tiyoürenin etil kloro-asetat ile sodyum asetat varlığında % 95'lik etanol içerisinde 3,5 saat karıştırılması sonucu tiyazolidin-4-on yapısının kazanıldığı bildirilmiştir.



Hidrazit-hidrazonlarının, eşit mol oranında merkptoasetik asitle veya merkptoasetik asit aşırısıyla, kuru benzen içinde *Dean-Stark* düzeneği altında ısıtılmasıyla 4-tiyazolidinonlar kazanılmıştır (**31**, **106**, **107**).



2-(5-Süstitüe-indazol-1-il) asetohidrazit hidrazonlarının eşit mol oranında tiyoglikolik asitle ZnCl₂ varlığında, 4 saat ısıtılması ile ilgili tiyazolidinonlar kazanılmıştır (**108**).

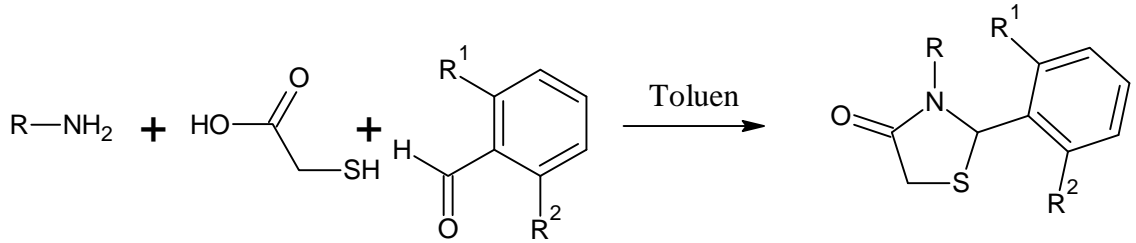


Grasso ve ark. (**71**), heteroaromatik aminleri, eşit mol oranında aldehitlerle kuru benzen içinde merkptoasetik asit aşırısıyla ısıtmak suretiyle 4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir. Aynı yöntemden hareketle, heteroaromatik aminleri eşit mol oranında 2,6-dihalobenzaldehitte merkptoasetik asit aşırısında toluen içinde ısıtmak suretiyle önemli ölçüde anti-HIV etki gösteren 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmıştır (**109**).

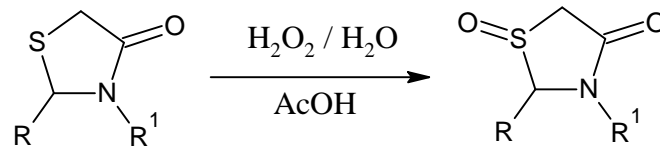
Bir başka çalışma grubu ise yukarıda belirtilen yöntemle yapılan deneyleri bir kere de mikrodalga ışınlamasına tâbi tutarak tekrarlamışlar ve mikrodalga yöntemi ile elde ettikleri bileşikleri çok daha kısa sürede (12 dakika) ve daha yüksek verimle

elde ettiklerini bildirmişlerdir. Mikrodalga ışınlama yöntemini kullanarak, heteroaromatik aminleri ve seçilen aldehytleri herhangi bir çözücüde çözüldürmeksizin merkaptoasetik asit aşırısıyla bir araya getirip 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini kazanmayı denediklerinde ise bileşikleri % 20-30 verimle elde ettiklerini bildirmişlerdir (110).

Başka bir çalışma grubu, 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-onları sentezleyebilmek için benzilidenanilin türevlerini kuru dioksan içinde merkaptoasetik asitle 1:1 ve 1:1,5 oranlarında ısıtarken ortamda % 3-5 oranında $ZnCl_2$ bulunması gerektiğini bildirmişlerdir (111).

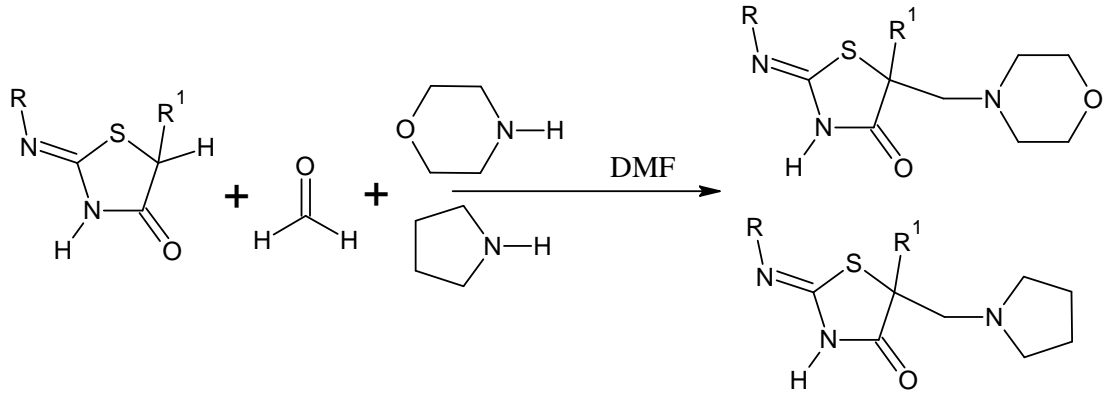


Kato ve ark. (74), kalsiyum antagonisti olarak etki gösteren, 2-(3,5-di-*ter*-butil - 4-hidroksifenil)-3-[3-[*N*-metil-*N*-[2-[3,4-(metilendioksi)fenoksi]etil]-amino]propil]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin asetik asit içindeki çözeltisini % 35'lik H_2O_2 çözeltisi aşırısıyla oda sıcaklığında karıştırarak 1,3-tiyazolidin-4-on-1-oksit yapısında yeni bir bileşik elde ettiklerini bildirmişlerdir.

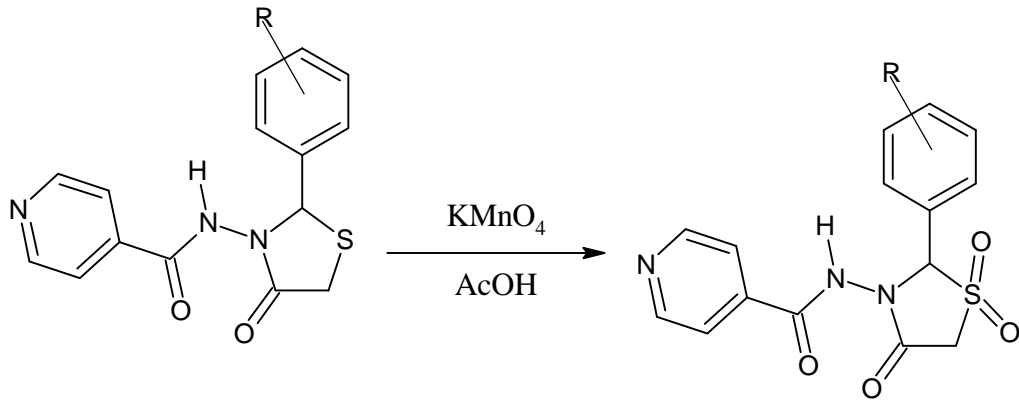


5-fenil/metil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon yapısını mutlak etanol içinde % 37'lik formaldehit ve morfolin/pirolidinle ısıtıp DMF eklemek suretiyle 5-fenil/metil-5-morfolinometil/pirolidinometil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon türevleri kazanılmıştır (112).

Altıntaş ve ark. (86) 2-[(4-karbetoksümetiltiyazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon *Mannich* bazlarını aynı yöntemi uygulayarak elde ettiklerini bildirmişlerdir.

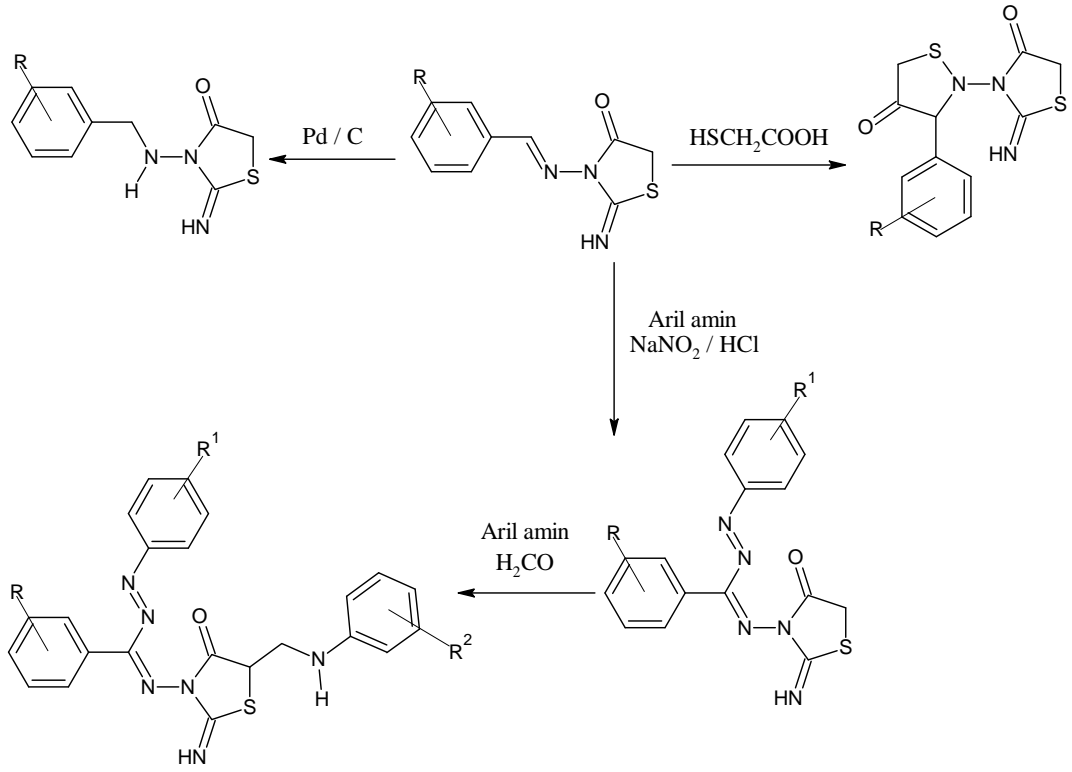


Başka bir çalışmada tepkime ortamı daima 30°C'nin altında tutulup, 2-aril-3-izonikotinoilamino-4-tiyazolidinonun buzlu asetik asit içerisindeki çözeltisine damla damla potasyum permanganat çözeltisi eklenmiş ve bahsedilen yapının 1,1-dioksit türevinin kazanıldığı bildirilmiştir (113).

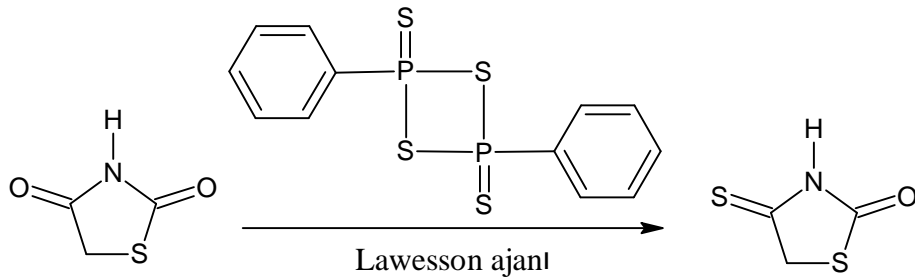


Tripathi ve ark. (73), 3-(süstitüe-benzilidenamino)-2-iminotiyazolidinon türevlerini 1:2 oranında % 98'lik hidrazin hidrat ve DMF ile Pd/C katalizörlüğünde ısıtmak suretiyle 2-amino-3-(süstitüe-benzilamino)-4-tiyazolidinon türevlerini aynı başlangıç maddesini DMF içinde susuz ZnCl₂ varlığında eşit mol sayıda merkptoasetik asitle ısıtarak 2-(2-imino-4-okso-tiyazolidinil)-3-aril-4-izotiyazolidinonları kazandıklarını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, 3-(süstitüe-benzilidenamino)-2-imino tiyazolidinon türevlerinin piridin içerisindeki çözeltisini, seçilen aril aminlerden hareketle hazırlanan diazonyum klorür ile soğukta karıştırmak suretiyle 2-imino-3-((α -arilazo)benziliden)amino-4-tiyazolidinonları kazanmışlar ve bu yapıların 1:2 oranında % 33'lük formaldehit ve eşit mol oranında aril aminlerle

dioksan içerisinde ısıtılmasıyla 5-(arilaminometil)-2-imino-3-(α -arilazobenziliden-amino)-4-tiyazolidinonlar türevlerini elde etmişlerdir.

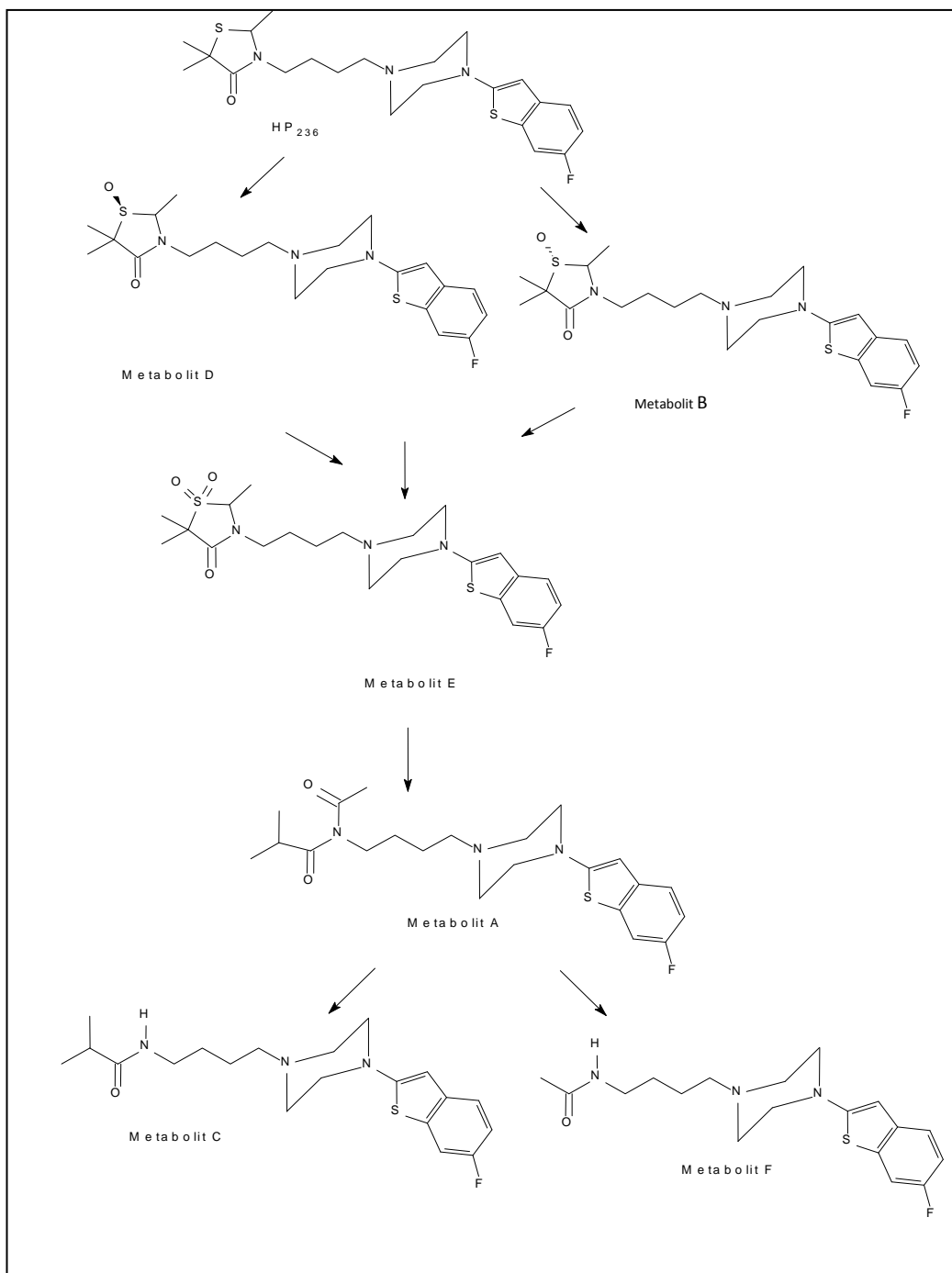


Tiyazolidin-4-on (**2**) ve tiyazolidin-2,4-dionların (**114**) Lawesson ajanı ile muamelesinden sırasıyla tiyazolidin-4-tiyon ve 4-tiyokso-tiyazolidin-2-on türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir.



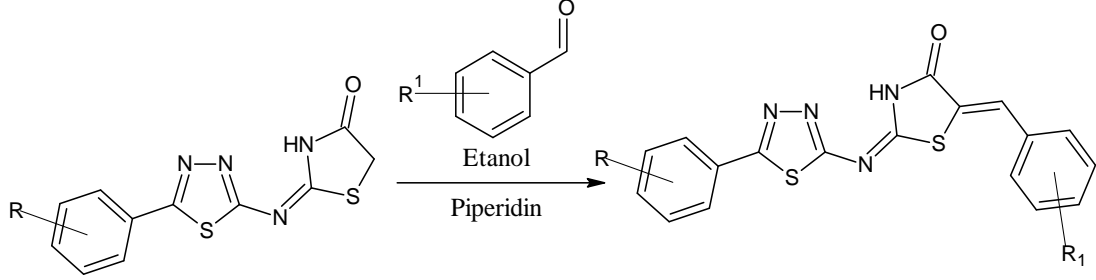
1,3-Tiyazolidin-4-onların başlıca metabolitleri tiyazolidinon halkasının parçalanması sonucunda ve/veya halka içindeki kükürt atomunun oksidasyonu ile ve/veya halka içerisindeki azottan *N*-dealkilasyon sonucunda oluşabilmektedir. Yapılan bir çalışmada antipsikotik etki gösteren HP236'nın, 3-[4-[4-(6-florobenzo[*b*]tiyen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2,5,5-trimetil-4-tiyazolidinon maleatın metabolizmasının *in vivo* (fare) ve *in vitro* çalışılması ile bu tahmini doğrulayan

veriler elde edilmiştir (115). Aynı çalışmada, bahsedilen bileşiğin başlıca metabolizma yollarının tiyazolidinon halkasının parçalanması (Metabolit A, C ve F) ve halka içi kükürt atomunun oksidasyonu sonucu sülfoksit (Metabolit B ve D) ve sülfon (Metabolit E) oluşumu şeklinde olduğu bildirilmiştir. LC/MS çalışmaları ile metabolitlerden A, B, D, E ve değişmeden atılan HP-236, plazmada ve in vitro ekstraktlarda ağırlıklı olarak tespit edilmiş ancak aynı yapılar idrarda minör ürünler olarak da saptanmıştır. İdrar örneklerinin LC/MS ile yapılan incelemeleri sonucunda ise piperazin halkasının *N*-dealkilasyonu ile kazanılan metabolitlere ağırlıklı olarak rastlandığı bildirilmiştir.

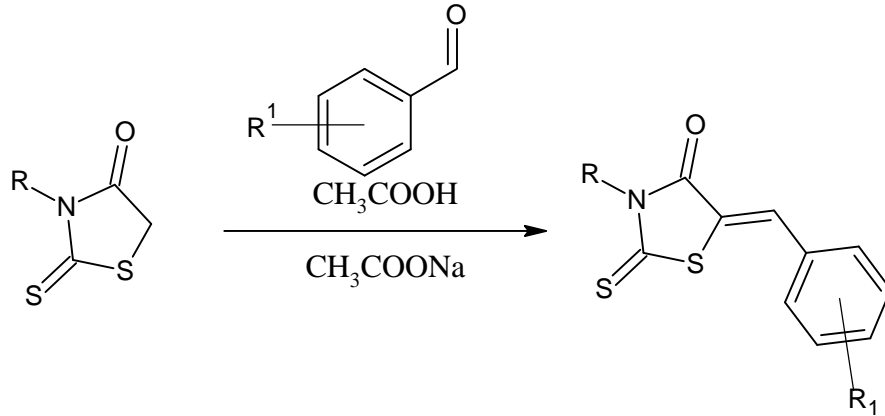


4.1.4.2. 5-Ariliden-1,3-Tiyazolidin-4-onların Sentezi

Tiyazolidin-4-onların, mutlak etanol içinde, piperidin varlığında eşit mol oranında heteroaromatik aldehitlerle ısıtılması sonucunda tiyazolidin-4-onların 5-ariliden türevleri kazanılmıştır (**55, 94, 116, 117, 118, 119, 120, 121**).

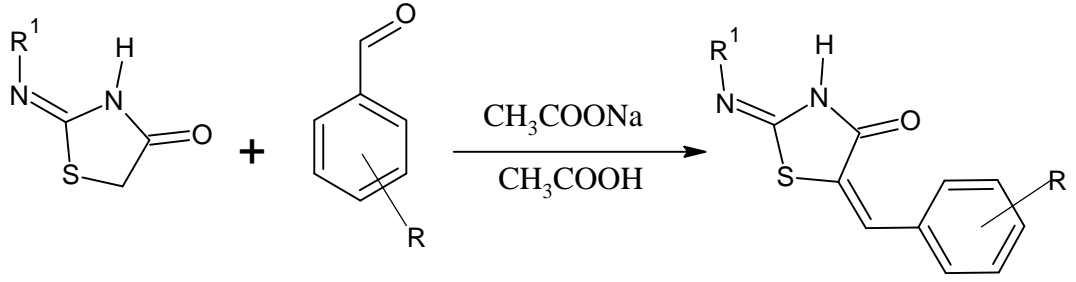


Tiyazolidin-2,4-dion ve 2-tiyokso-4-tiyazolidinonların, kuru tolüen içerisinde, piperidin varlığında aromatik aldehitlerle ısıtılması sonucunda karşılık gelen 5-ariliden türevleri kazanılmıştır (**122, 123, 124, 125, 126, 127, 128**).

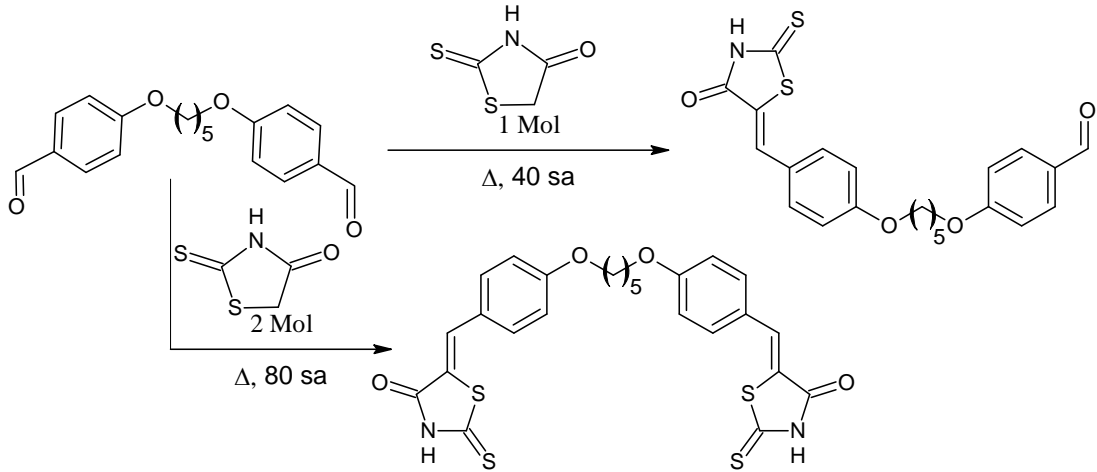


Ateş ve ark. (**58**) 5-nonsüstitüe-2-[(4-karbetoksümetiltiyazol-2-il)-4-tiyazolidinonu aromatik aldehitlerle, susuz sodyum asetat varlığında buzlu asetik asit içinde ısıtmak suretiyle 5-ariliden-2-[(4-karbetoksümetiltiyazol-2-il)-4-tiyazolidinon yapısının elde edildiklerini bildirmişlerdir.

Tiyazolidin-4-onların glasiyel asetik asit içinde, sodyum asetat varlığında eşit mol oranında aromatik aldehitlerle ısıtılması sonucunda tiyazolidin-4-onların 5-ariliden türevleri kazanılmıştır (**45, 53, 54, 56, 120, 129, 130**).



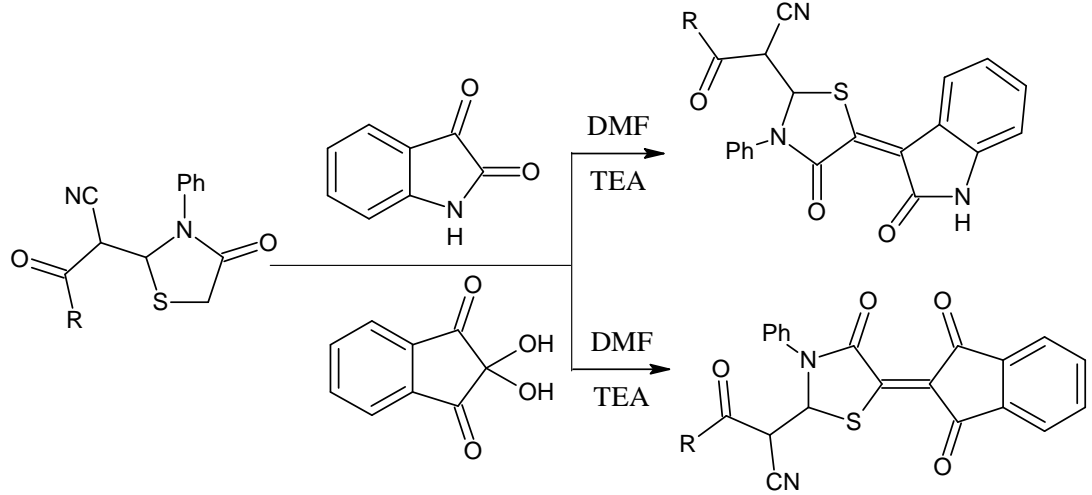
2-Tiyokso-4-tiyazolidinon türevlerini (1 mol) glasiyel asetik asit içerisinde çözüp ortama 4,4'-[pentan-1,5-diilbis(oksi)]dibenzaldehit (1 mol) ilave edildiğinde 4-(5-(4-((4-okso-2-tiyooksotiyazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pentiloksi)-benzaldehit, 2-tiyokso-4-tiyazolidinon türevlerini (2 mol) glasiyel asetik asit içerisinde çözüp ortama 4,4'-[pentan-1,5-diilbis(oksi)]dibenzaldehit (1 mol) ilave edildiğinde 5,5-(4,4-(pentan-1,5-diilbis(oksi))bis(4,1-fenilen))bis(metan-1-il-1-iliden)bis(2-tiyooksotiyazolidin-4-on) türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir (**131**).



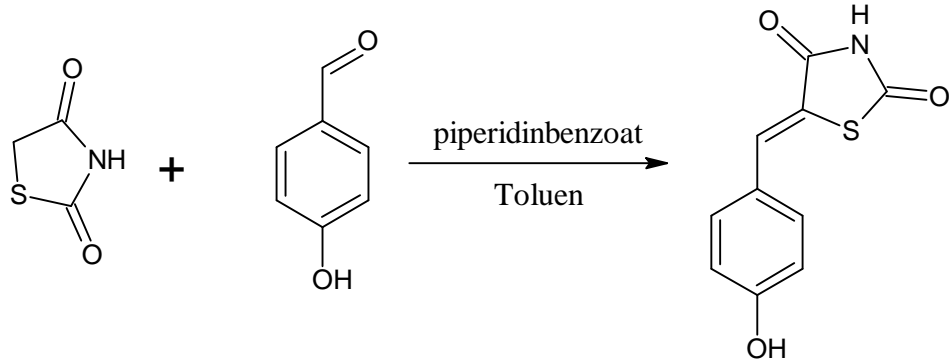
Bir başka çalışmada ise 4-okso-2-tiyazolidinon türevlerinin, 0,01 M sodyummetoksit çözeltisi ile bir müddet ısıtılıp ortama % 99'luk etanol içinde çözüldürülmüş sübtitüe benzaldehitlerin ilavesi sonucunda 5-benziliden-4-okso-2-tiyazolidinonlar kazanılmıştır (**132**).

Khalil, Berghot ve Gouda (**133**) tiyazolidin-4-onu izatin ve ninhidrinle DMF içerisinde TEA varlığında su banyosunda karıştırmak suretiyle sırasıyla 2-[4-(2-Okso-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-5-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-3-okso-3-(1,4-diokso-3,4,4a,5,10,10a-hekzahidro -1H-5,10-benzeno-benzo[g]-fitalazin-2-il)propiyonitril ve 2-[4(1,3-diokso-1,3-dihidro-2H-inden-2-iliden)5-okso-3-

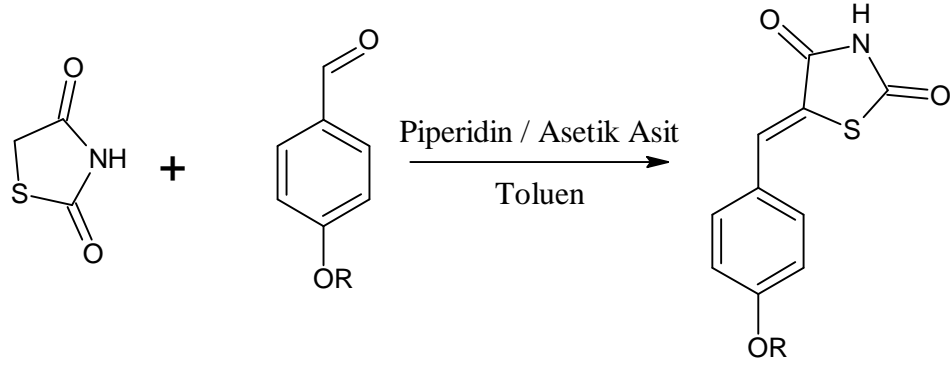
fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]3-okso-3-(1,4-diokso-3,4,4a,5,10,10a-hekzahidro -1H-5,10-benzo-benzo[g]-fitalazin-2-il)propiyononitril bileşiklerini kazanıldıklarını bildirmişlerdir.



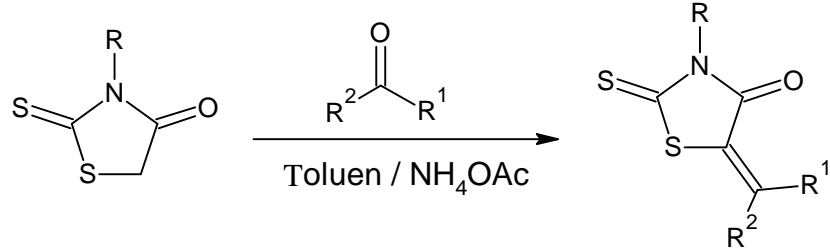
Tiyazolidin-2,4-dion ve p-hidroksibenzaldehit karışımı piperidin benzoat ve toluen içerisinde *Dean Stark* su tutucu kullanılarak, tiyazolidin-2,4-dion-5 ariliden türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir (134).



Bir çalışmada, tiyazolidin-2,4-dion ve aromatik aldehit karışımı toluen içerisinde çözündürülüp, ortama asetik asit, piperidin ve silikajel ekleyip 20 dk mikro dalgada manyetik karıştırıcı ile karıştırılması sonucu ve tiyazolidin-2,4-dion-5-ariliden türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir (135).



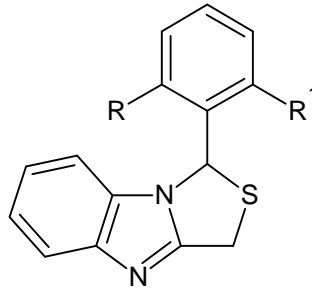
Knoevenagel kondenzasyonu ile rodanin türevlerinin 5. konumunda bulunan aktif metilenin, toluen içerisinde amonyum asetat varlığında aromatik keton ile hızlı bir şekilde reaksiyona girerek 2-tiyokso-tiyazolidin-4-on-5-ariliden türevlerinin kazanıldığını bildirilmiştir (**136**).



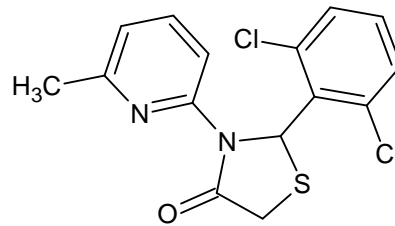
Asimetrik tiyöureleri kloroasetik asit ve aldehitlerle beraber çözücüsüz ortamda silindirik bir kuartz tüp içinde 90-110°C'de 10-20 dk. mikrodalga reaktöründe ışınlamak suretiyle 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinon türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir (**137**).

4.1.4.3. 1,3-Tiyazolidin-4-onların biyolojik özellikleri

Daha önce yapılan çalışmalarda sentezlenen 1-aril-1H,3H-tiyazolo[3,4-a]benzimidazollerin (TBZ) non nükleozit ters transkriptaz inhibitörü olarak yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (**138**). Görülen yüksek aktivite, bileşiklerin kelebek benzeri konformasyonuna atfedilmektedir ki; bu konformasyonun TBZ türevlerinin aromatik grupları ile enzimin bağlanma bölgesindeki amino asit artıklarının bağlanmasına izin verdiği saptanmıştır. Bu çalışmalardan edinilen bilgilerin 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-onlar üzerindeki çalışmaların önünü açtığı bildirilmiştir.

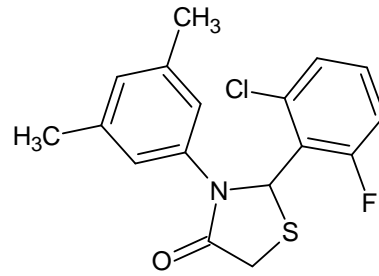


Barreca ve ark. (**109**) tarafından yapılan çalışmada ise; 2,6-dihalobenzaldehitin eşit mol oranında heteroaromatik amin ve merkaptasetik asit aşırısı varlığında toluen içinde ısıtılması sonucu 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmış ve bu yapılar anti-HIV etkileri açısından değerlendirilmiştir. Kazanılan seride yüksek aktivite göstererek öne çıkan 2-(2',6'-diklorofenil)-3-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on'un anti-HIV aktivitesi $EC_{50} = 0,044 \pm 0,003 \mu M$, sitotoksitesi $CC_{50} = 284,7 \pm 33,6 \mu M$, seçicilik indeksi 6470 olarak bildirilmiştir.

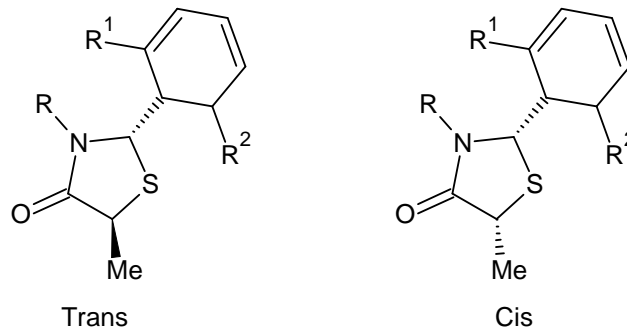


Barreca ve ark. (**60**) bir başka çalışmalarında; 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini yapı-etki ilişkisi açısından incelemiş; yüksek anti-HIV aktivite ve düşük toksisite gösteren tüm türevlerin, 6-sübstitüe-piridin-2-il artığı taşıyan yapılar olduğunu belirtmişlerdir.

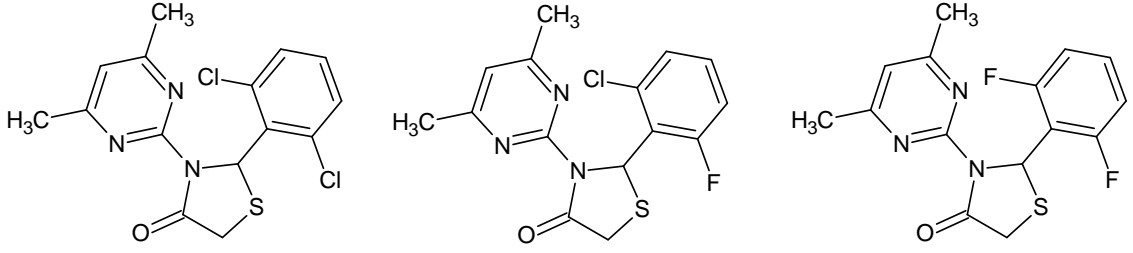
Rao ve ark. (61) tarafından seçilen anilin türevlerinin, eşit mol oranında 2,6-dihalosüstitüe benzaldehit ve merkaptasetik asit aşırısı ile tepkimeye tâbi tutulması ile karşılık gelen 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-onlar kazanılmıştır. Bu çalışmada 2-(2-kloro-6-florofenil)-3-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiyazolidin-4-on, en yüksek aktivite gösteren bileşik olarak öne çıkmıştır ($EC_{50} = 0,086 \pm 0,014 \mu M$, $SI = 394$). Elde edilen yapıların, lipofilik gruplarının meta konumunda metil, etil ve klor bulunması veya lipofilik grubun 3,5-disüstitüe durumda olması ile anti-HIV aktivitenin olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir.



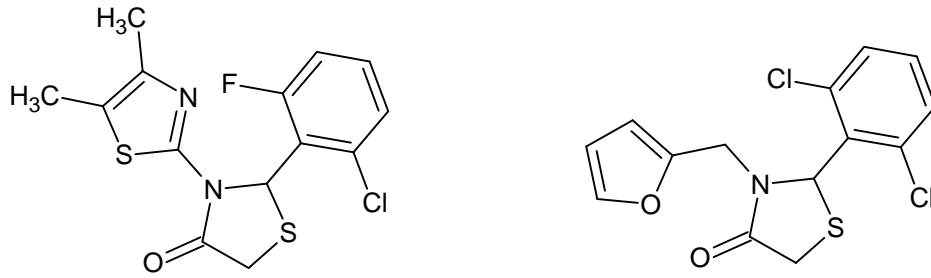
Heteroaromatik aminlerin, rasemik 2-merkaptopropiyonik asit aşırısı ve 2,6-dihalobenzaldehit türevleri ile toluen içinde tepkimeye tâbi tutulması sonucunda 5-metil-2,3-diaril-1,4-tiyazolidin-4-on yapısında yeni bileşikler kazanılmıştır. Elde edilen iki diastereoizomer, kolon kromatografisi ile ayrılmış ve tüm bileşikler anti-HIV aktivite açısından değerlendirilmiş stereokimyasal özelliklerinin anti-HIV aktivite üzerinde önemli ölçüde etkili olmadığı sonucuna varıldığı bildirilmiştir (139).



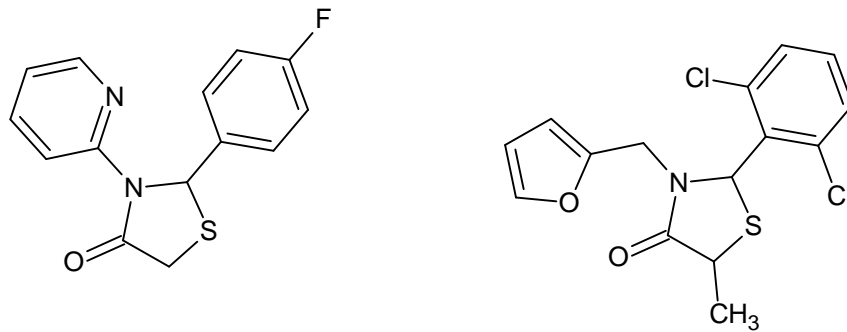
Rao ve ark. (110) tarafından 2-aminopirimidinin, 2-merkaptasetik asit aşırısı ve çeşitli aromatik aldehitlerle toluen içinde tepkimesi sonucunda bir seri 2-(2,6-dihalofenil)-3-(pirimidin-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmış ve en yüksek etkiye sahip üç bileşiğin EC_{50} değerlerinin sırasıyla $0,017 \pm 0,004 \mu M$, $0,038 \pm 0,009 \mu M$, $0,171 \pm 0,062 \mu M$ olarak tespit edildiği bildirilmiştir.



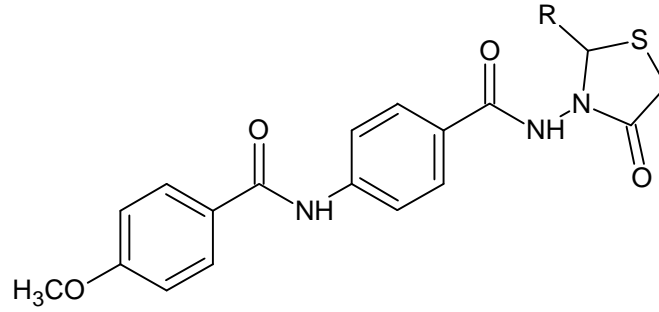
Rawal ve ark. (62) tarafından heteroaromatik aminlerin, eşit mol oranındaki 2,6-dihalosüstitüe benzaldehit ve merkптоasetik asit aşırısı ile tepkimeye sokulması ile karşılık gelen 2-aril-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir. En yüksek etki gösteren bileşiğin $EC_{50}=0,26\pm0,003 \mu\text{M}$ olarak belirlenirken, seçicilik indeksinin MT-4 hücrelerinde 113, CEM hücrelerinde 138 olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Aynı araştırmacı tarafından yapılan bir başka çalışmada sentezlenen 2-(2,6-diklorofenil)-3-furan-2-ilmetil-tiyazolidin-4-on'un, viral genetik bilginin konak hücrenin genomuna integrasyonunu sağlayan HIV-ters transkriptaz enzimini $0,204 \mu\text{M}$ derişimde inhibe ettiği bildirilmiştir (140).



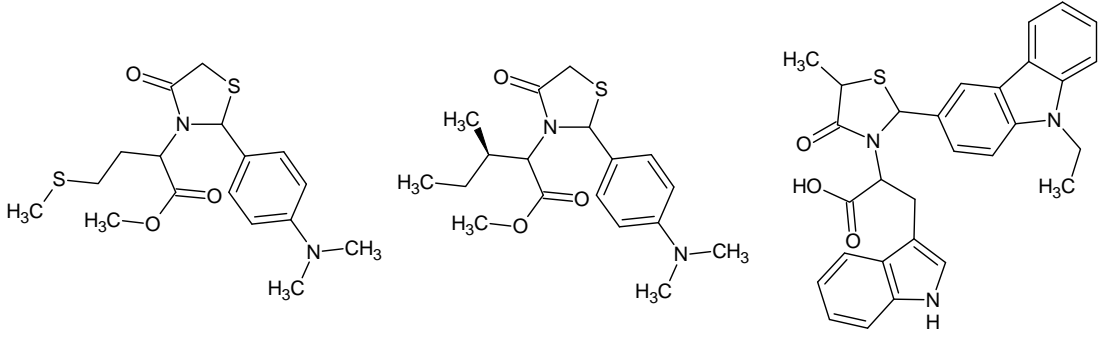
Rawal ve ark. (63) sentezledikleri 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin HCV NS5B polimeraz enzimini değişen oranlarda inhibe ettiğini saptamışlar; en yüksek etki gösteren iki türevin IC_{50} değerlerini sırasıyla $31,9 \mu\text{M}$ ve $32,2 \mu\text{M}$ olarak bildirmişlerdir.



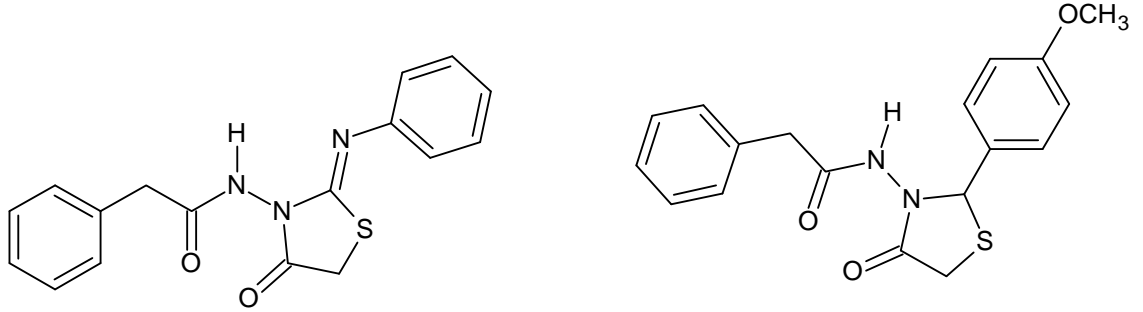
Küçükgüzel ve ark. (5) tarafından, 1-[4-(4-metoksibenzoil-amino)-benzoil]-4-sübstitüe fenil tiyosemikarbazitlerin mutlak etanoldeki çözeltisinin susuz sodyum asetat varlığında etil bromoasetat ile ısıtılması sonucunda 2-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoilhidrazono]-3-alkil-4-tiyazolidinonlar, N^1 -[4-(4-metoksibenzamido)benzoil]- N^2 -sübstitüe alkiliden hidrazinler'in benzen içerisinde merkptoasetik asitle tepkimesi sonucunda ise 2-sübstitüe-3-{[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]amino}-4-tiyazolidinon'ların kazanıldığı ve sentezlenen bileşiklerden 2-(5-nitro-2-furil)/(4-florofenil)-3-{[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]-amino}-4-tiyazolidinonlar'ın *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* suşuna karşı 6,25 µg/ml derişimde sırasıyla % 90 ve % 98 oranında inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.



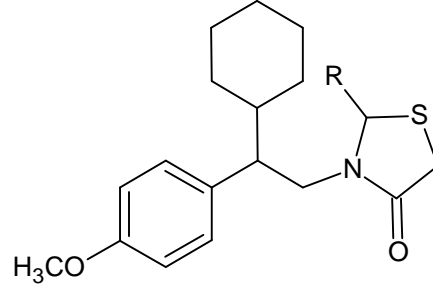
Antimikobakteriyal ilaçların geliştirilmesinde en önemli hedefin *Mycobacterium tuberculosis*'in hücre duvarı olduğu bilinmektedir. Mikobakteriyel hücre duvarı mikolilarabinogalaktan tabakasını taşır ki bu tabaka peptidoglikan tabakasına ramnoz-GlcNAc bağı vasıtasıyla tutunur. İnsan hücrelerinde ramnoz bulunmadığından mikobakteriyel hücrenin ramnozu konak hücre içerisine girdiğinde sentezlemesinin gerekliliği bilgisinden yola çıkılarak bu biyosentezi gerçekleştiren enzimlerden biri olan dTDP-ramnoz yeni antitüberküler ajanların geliştirilmesinde hedef seçilmiştir. Bu amaçla sentezlenen 2,3,5-trisübstitüe-4-tiyazolidinon yapıları 94 bileşikten bir çoğunun 20 µM dozda inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (141).



Bhatt ve ark. (132), indol-3-il-metilen-3-kloroanilini 1:4 dioksan içinde merkaptasetik asitle ısıtarak 2-(indol-3-il)-3-(3-klorofenil)-4-okso-tiyazolidin elde ettiklerini bildirmişlerdir. Başlangıç maddesi olarak 4-asetamido/benzamidofenil hidrazon alınıp aynı yöntemle çalışıldığında ise 2-fenil-3-(4-asetamido/benzamido)-4-okso-tiyazolidin elde edilmiştir. Bileşiklerin antikanser etkileri dokuz değişik kanser türüne ait altmış hücre kültüründe incelenmiş ve yapıların yüksek derişimde etkili olduğu bildirilmiştir. Bileşiklerin antibakteriyel etkinlikleri incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* suşuna karşı değişen derişimlerde etki gösterdikleri bildirilmiştir.

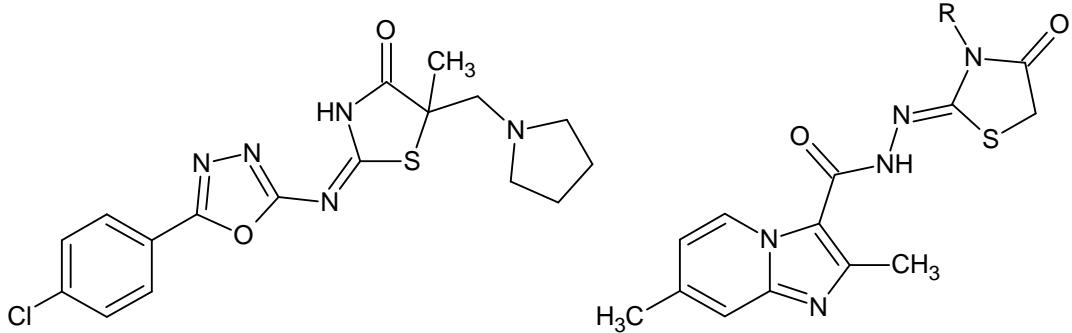


Kavitha ve ark. (59), 1-[2-amino-1-(4-metoksifenil)-etil]sikloheksanol'ü seçilen aldehitlerle tetrahidrofuran içinde merkaptasetik asit ve disikloheksilkarbodiimid varlığında ısıtarak 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemişlerdir. Elde ettikleri venlafaksin analogu türevlerin değişen derecelerde antimikrobiyal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

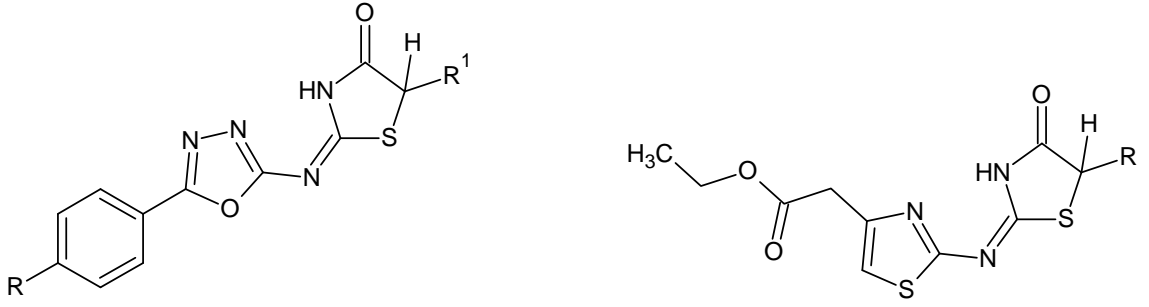


Cesur ve ark. (16) tarafından sentezlenen 2-[(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)karbonilhidrazono]-3-allil/propil/butiltiyazolidin-4-on'ların, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 suşuna karşı MİK değerleri sırasıyla 312 µg/ml, 625 µg/ml, 312 µg/ml olarak belirtilmiştir.

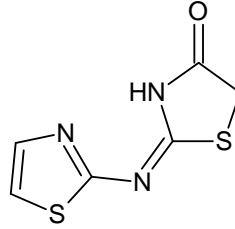
Kocabalkanlı ve ark. (112) tarafından sentezlenen bileşiklerden 5-metil-5-pirolidinometil-2-[(5-(p-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon yapısının *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 suşuna karşı gösterdiği MİK değeri 19,5 µg/ml olarak belirtilmiştir.



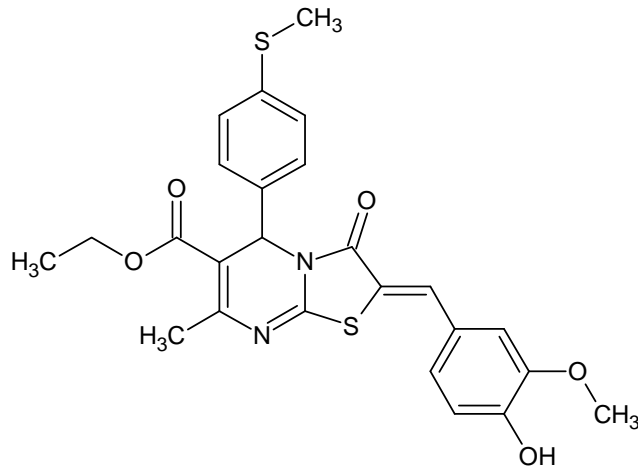
Ateş ve ark. (85) tarafından sentezlenen 5-fenil/metil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon türevlerinin *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 suşuna karşı gösterdiği MİK değerlerinin 0,24 - 62,5 µg/ml arasında değiştiği bildirilmiştir. En aktif yapılar olarak öne çıkan, 5-metil-2-[(5-(p-klorofenil/p-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinonların sırasıyla 0,24 µg/ml ve 0,49 µg/ml MİK değerleri gösterdiği bildirilmektedir. Ateş ve ark. (58) bir başka çalışmalarında elde ettikleri 5-nonsüstitüe-2-[(4-karbotoksümetiltiyazol-2-il)-4-tiyazolidinon yapısının *Shigella flexneri*'ye karşı gösterdiği MİK değerinin 39 µg/ml olduğunu bildirmişlerdir.



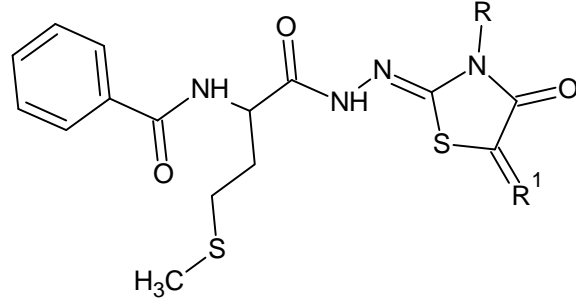
Vicini ve ark. (52) tarafından sentezlenen 2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on'un *Bacillus subtilis*'e karşı MİK değeri 50 µg/ml iken *Haemophilus influenzae*'ya karşı MİK değerinin 1,5 µg/ml olduğu bildirilmiştir.



2007 yılında yapılan bir çalışmada, 4-(4-metiltiyofenil)-5-karbetoksi-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon'u eşit mol oranında arilaldehit ve monokloroasetik asit aşırısıyla susuz sodyum asetat varlığında buzlu asetik asit-asetik anhidrit karışımında ısıtarak 2-(ariliden)-5-(4-metiltiyofenil)-6-karbetoksi-7-metil-5H-tiyazolo[2,3-b]pirimidin-3-on türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir (142). 3-Metoksi-4-hidroksi-fenil artığı taşıyan türevin *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *E.coli*'ye karşı yüksek etki gösterdiği bildirilmiştir.

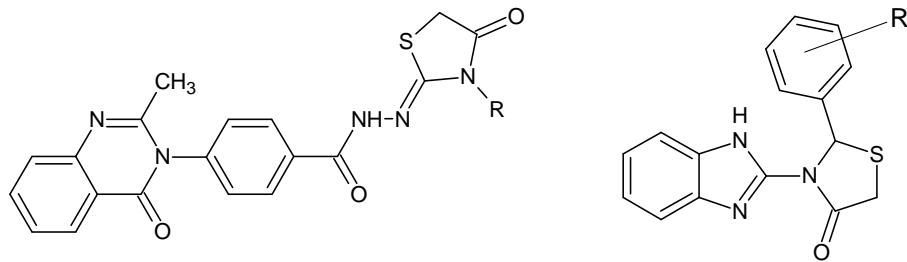


2008 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin antimikrobiyal, antitüberküler, antiviral ve antikanser etkinlikleri incenlemiş, bu bileşikler arasından *N*-[1-[[2-[5-(4-florobenziliden)-3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]hidrazino]-karbonil]-3-(metiltiyo)propil]benzamid bileşiğinin 6,25 µg/ml’de mikobakteriyal büyümeyi % 90 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir (**143**).

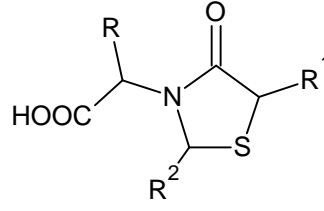


Bir başka çalışmada sentezlenen, 3-(2'-benzimidazolil)-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin tiyazolidinon halkasının ikinci konumunda fenil taşıyan türevinin *Staphylococcus albus*, *p*-metoksifenil taşıyan türevinin ise *Salmonella* türleri üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (**144**).

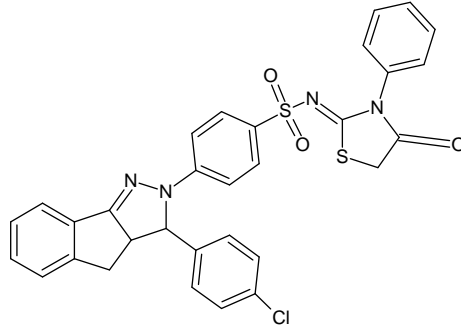
Habib ve Khalil (**145**) tarafından sentezlenen 5-tiyazolidon-2-okso-[4-(2-metil-4-oksokinazolin-3-il)-benzoil]hidrazon’ların bir çoğunun Gram pozitif mikroorganizmalara karşı *in vitro* aktivite gösterirken bazı türevlerin de antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



2000 yılında yapılan bir çalışmada, literatüre göre hazırlanan 4-tiyazolidinonların bakteriyel bir enzim olan Mur B’yi inhibe etme yetenekleri araştırılmış, R₁ konumunda *n*-butil taşıyan türevler en yüksek etkiye sahip yapılar olarak belirlenmiş; R₂ konumunda aromatik sübstitüent olarak *t*-butil-*m*-fenoksi benzaldehit taşıyan türevlerin de yüksek oranda etkili olduğu bildirilmiştir (**146**).



Rostom (**70**) tarafından sentezlenen 3-fenil-2-[4-(3-(4-klorofenil)-3a,4-dihidro-3H-indeno[1,2-c]pirazol-2-il)benzensülfonilimino]tiyazolidin-4-on'un birçok tümör hücre kültürüne karşı antitümöral etki gösterdiği bildirilmiştir.

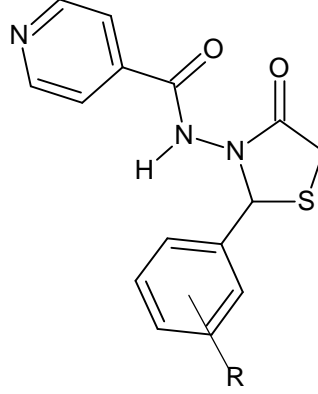


Fahmy ve ark. (**94**) tarafından sentezlenen 2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-metilidenhidrazono)-3-fenil-4-oksotiyazolidinin çalışılan tümör hücrelerinin (lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolon, santral sinir sistemi, melanom, yumurtalık, böbrek, prostat, göğüs) bir çoğuna karşı çok düşük aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

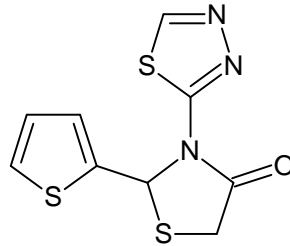
Bir başka çalışmada sentezlenen, 1,6-dihidro-3-[4-oksotiyazolidin-2-ilmerkpto]-6-spiro-(9-fluoren)-1,2,4-triazin-5(4H)-onun çeşitli kanser türlerine ait hücreler üzerinde düşük antitümöral aktivite gösterdiği bildirilmiştir (**147**).

Literatürde, 2-aril-3-izonikotinoilamino-4-tiyazolidinon türevlerinin çeşitli bakterilere karşı etkili olduğunun bildirilmesi ve 2-tiyano-3-izonikotinoilamino-4-tiyazolidinonların *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* suşuna karşı aktivitesinin tespit edilmiş olması bilgisinden hareketle Vigorita ve ark. (**113**) tarafından sentezlenen 2-aril-3-izonikotinoilamino-4-tiyazolidinonların antimikrobiyal ve antineoplastik aktiviteleri araştırılmıştır. İzonikotininik asit arilhidrazonlarının, toluen içinde merkptoasetik asit aşırısı ile tepkimesinden kazanılan 2-aril-1,3-tiyazolidin-4-on'ların, çeşitli *Mycobacterium* türleri üzerinde yapılan antibakteriyel etki

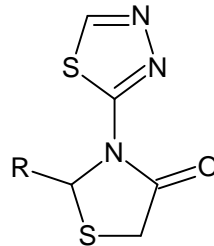
taramaları sonucunda kabul edilebilir MİK değerlerine ulaşamadıklarını bildirmişlerdir. Bahsedilen yapının, 3-florofenil ve 3-klorofenil süstitüe türevlerinin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin gelişimini seçici olarak inhibe ettiği bildirilmiştir.



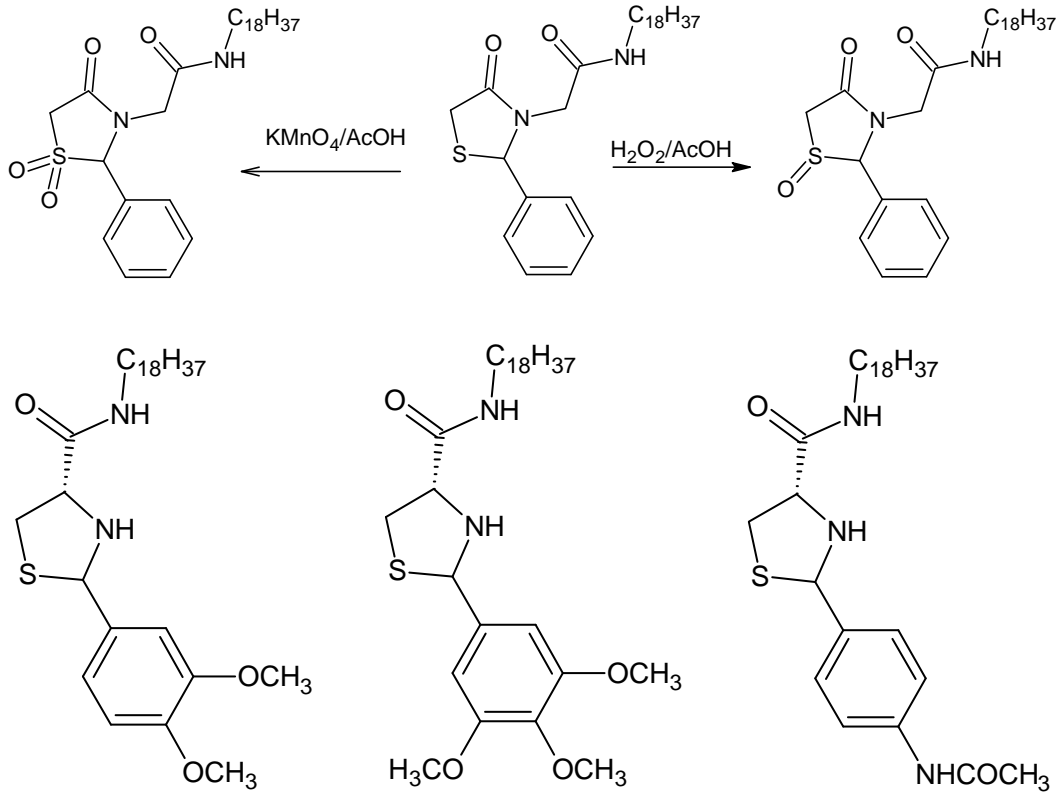
1986 yılında yapılan bir çalışmada, 2-(2-tiyenil)-3-[2-(1,3,4-tiyadiazolil)]-4-tiyazolidinon yapısının farelerde deneysel olarak oluşturulan P 388 lösemi üzerinde önemli ölçüde etkili olduğu bildirilmiştir.



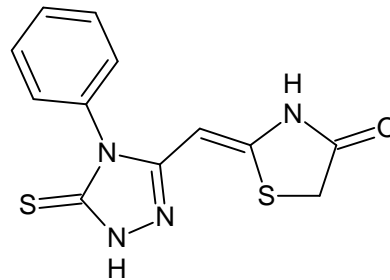
Literatürde, 2-amino-1,3,4-tiyadiazol (ATDA) ve türevlerinin hayvanlarda oluşturulmuş tümörlere karşı yüksek etki gösterdiğinin bildirimesinden hareketle Grasso ve ark. (71), 2-alkil-3-[2-(1,3,4-tiyadiazolil)]-4-tiyazolidinon'ları sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin metil, etil ve *n*-propil türevlerinin farelerde yüksek antilösemik etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir.



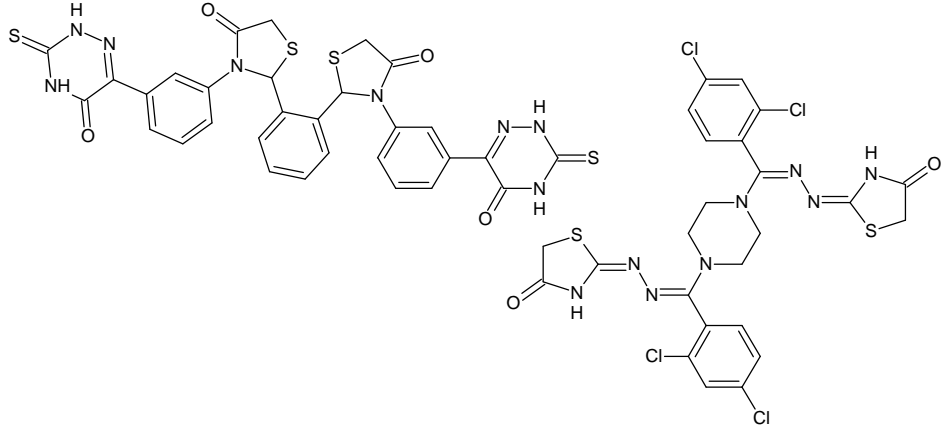
Bir başka çalışmada sentezlenen 2-aril-4-okso-tiyazolidin-3-il amit yapıları bileşiklerin prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını ve yayılmasını önlediği ve sülfoksit/sülfon taşıyan türevlerin referans ilaç olarak kullanılan 5-florourasil ile kıyaslandığında daha yüksek sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir. Aynı araştırmacı bir başka çalışmasında sentezlediği 2-ariltiyazolidin-4-karboksilik asit amitlerinin (ATCAA) düşük IC_{50} değerlerini göz önüne alarak güçlü sitotoksik ajanlar olduklarına dikkat çekmiştir (**149, 150**).



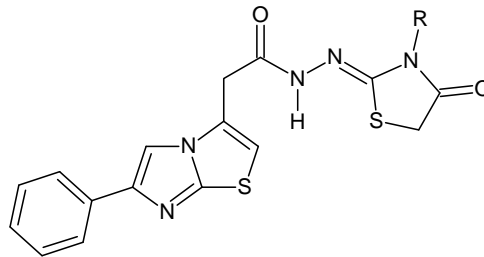
Fahmy (**116**) tarafından sentezlenen 2-[(4-fenil-5-tiyokso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-3-il)metilidenil]tiyazolidin-4-on'un *Cryptococcus neoformans*'a karşı gösterdiği MİK değeri <12,5 µg/ml olarak bildirilmiştir.



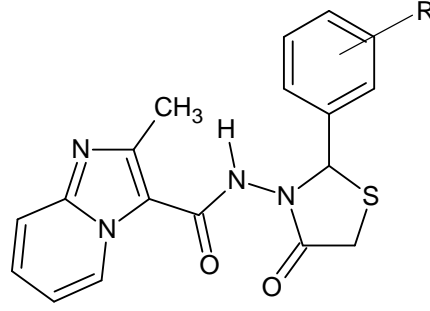
Abdel-Rahman (69) tarafından sentezlenen bis tiyazolidin-4-on yapılı bileşiğin yüksek antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada sentezlenen bis tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiğin *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* ve *B.cereus*'a karşı yüksek oranda etkili olduğu bildirilmiştir.



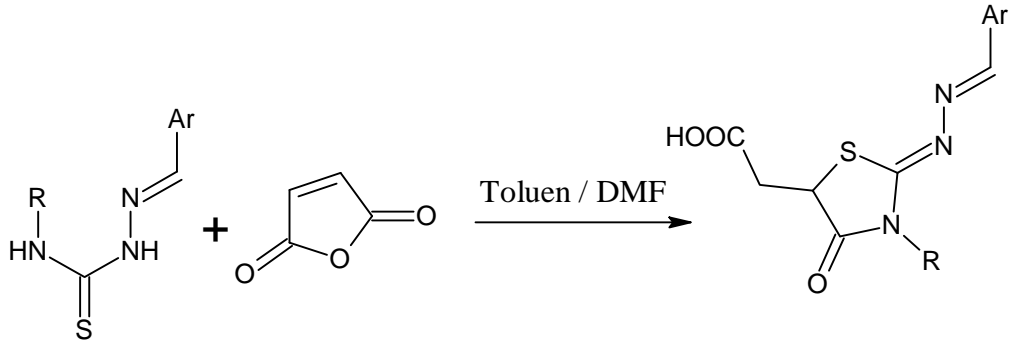
Çapan ve ark. (30) tarafından sentezlenen, 3-propil-2-[[[(6-fenilimidazol[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil]hidrazono]-4-tiyazolidinon'un, *Trichophyton rubrum* ve *Microsporum audouinii*'ye karşı, etki çalışmalarında standart olarak kullanılan ketokonazol ile aynı etkiyi (MİK = 6 µg/ml) gösterdiği bildirilmiştir.



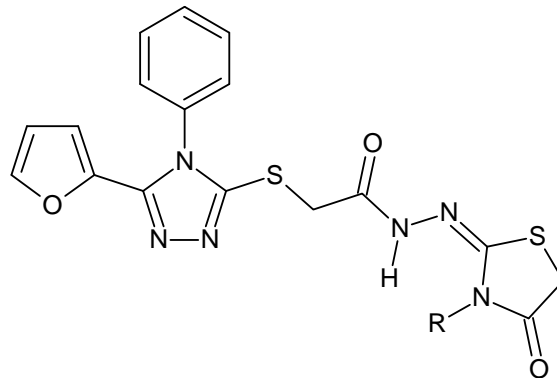
Cesur ve ark. (106), 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbohidrazit'in çeşitli aromatik aldehitlerle kondensasyonu sonucu kazanılan hidrazonları merkптоasetik asit ile benzen içerisinde ısıtarak, karşılık gelen 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen yapıların, *Candida albicans ATCC 10231* suşuna karşı 12,5-25 µg/ml arasında değişen MİK değerleri gösterdiği bildirilmiştir.



Tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin maleik anhidrit ile toluen-DMF karışımında *Dean-Stark* su tutucusu altında ısıtılmasıyla kazanılan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin *Toxoplasma gondii*'ye karşı etkinlikleri araştırılmış ancak başlangıç maddelerinin hedeflenen ürünlerden daha aktif olduğu bildirilmiştir (151).

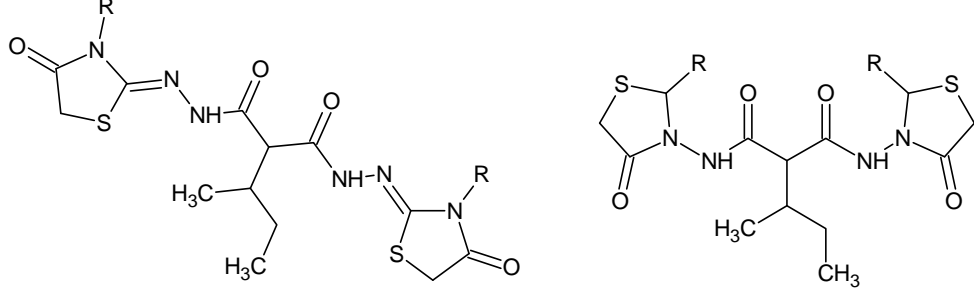


Ulusoy ve ark. (29) tarafından sentezlenen 2-[[[4-fenil-5-(2-furil)-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]asetil]hidrazono]-3-alkil/aril-4-tiyazolidinonlar türevlerinin farelerde pentilentetrazol ile indüklenmiş nöbetlere karşı düşük derecede antikonvülsan etki gösterdikleri bildirilmiştir.

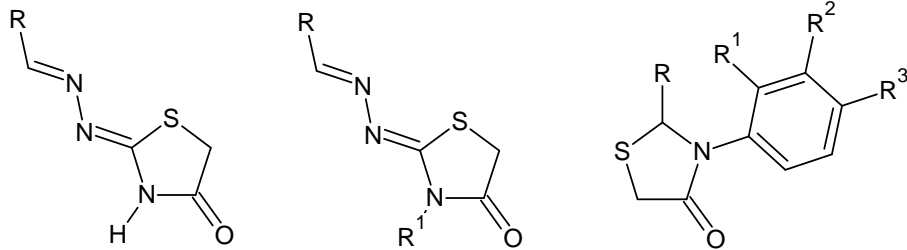


Ulusoy ve ark. (28) yaptıkları bir başka çalışmada, 1,1-bis[[2-aril-4-tiyazolidinon-3-il]amino]karbonil]-2-metilbütanları ve 1,1-bis[[3-alkil/aril-4-tiyazolidinon-2-il]hidrazono]karbonil]-2-metilbütanları kazanmışlardır. Bileşiklerin,

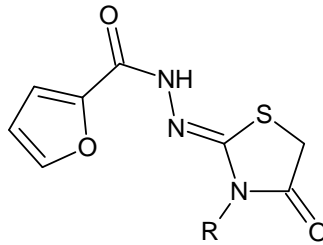
Albino Swiss farelerde pentilentetrazol ile oluşturulmuş konvülsiyonlara karşı sırasıyla % 50-90 ve % 40-70 arasında değişen değerlerde koruma sağladığı bildirilmiştir.



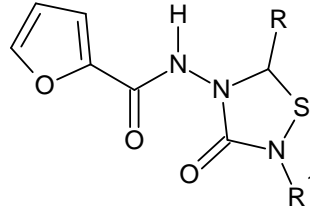
1997 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen 2-[(4,9-dimetoksi-5H-furo[3,2-g][1]benzopiran-5-on-7-il)metilenhidrazino]-tiyazolidin-4-on, 3-sübstitüe-2-[(4,9-dimetoksi-5H-furo[3,2-g][1]benzopiran-5-on-7-il)metilenhidrazino]tiyazolidin-4-on ve 3-fenil-2-[(4,9-dimetoksi-5H-furo[3,3-g][1]benzopiran-5-on-7-il)-2H-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin, farelerde pentilentetrazolle indüklenmiş nöbet modelinde fenobarbitalle kıyaslandığında daha düşük antikonvülsan etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (152).



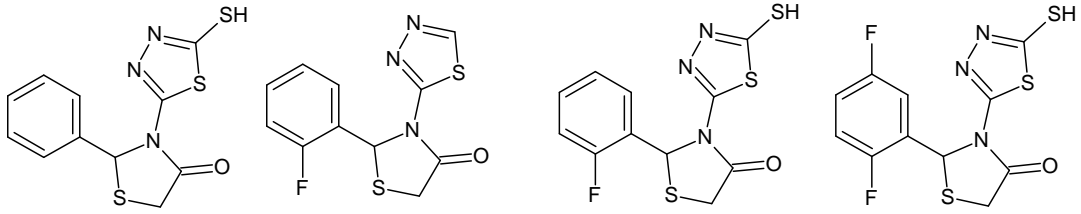
Ergenç ve Çapan (27) tarafından sentezlenen 1-(2-furoilhidrazono)-3-metil-4-tiyazolidinon'un MES testinde 50 mg/kg dozda % 50 koruma sağladığı bildirilmiştir.



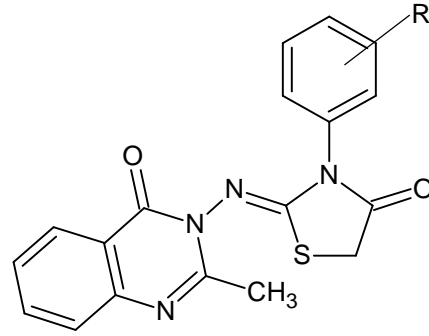
Çapan ve ark. (31) tarafından sentezlenen 2-aryl-3-[(2-furil)karbonil]amino-5-nonsübstitüe/metil-4-tiyazolidinonların Albino Swiss farelerde pentilentetrazol ile indüklenmiş nöbetlere karşı % 10-40 arasında değişen oranlarda koruma sağladığı bildirilmiştir.



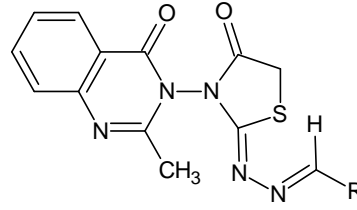
1991 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen 3-(1,3,4-tiyadiazol-2-il) tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin antikonvülsan aktivite testlerinde referans ilaç olarak kullanılan klobazamla kıyaslanabilir etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir (153).



2-Metil-3-(3-aril-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-4(3H)-kinozolinonların *Swiss Albino* farelere intraperitoneal yoldan 100 mg/kg dozda verildiğinde pentilentetrazol ile indüklenmiş ataklara karşı % 15-32 arasında değişen oranlarda koruma sağladığı bildirilmiştir (154).

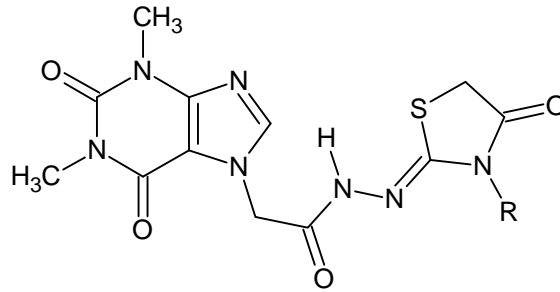


El-Feky ve El-Sami (93) tarafından sentezlenen 3-(2-metil-4(3H)-kinazolinon-3-il)-4-oksotiyazolin-2-il-süstitüe hidrazonların *Swiss Albino* farelere 100 mg/kg dozda intraperitoneal yoldan verildiğinde pentetrazole karşı % 20-75 arasında değişen oranlarda koruma sağladığı, en yüksek korumayı 4-klorofenil artığı taşıyan yapının gösterdiği belirtilmiştir.

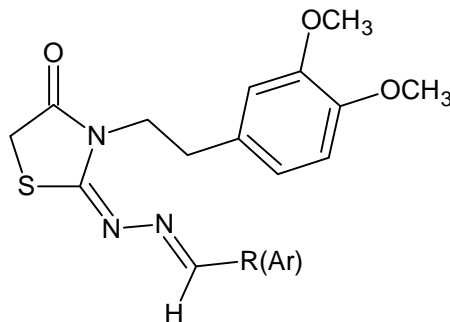


Löscher ve ark. (1) tarafından yapılan bir çalışmada ralitolinin, ((*N*-(2-kloro-6-metilfenil)-2-(3-metil-4-okso-2-tiyazolidiniliden)asetamit)) değişik nöbet modellerinde antikonvülsan etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada; intraperitoneal enjeksiyon ile verilen ralitolinin etkisinin iki dakika sonra başladığı ve MES modelinde fenitoin, fenobarbital, valproat ve diazepam ile karşılaştırıldığında en aktif bileşik olduğu belirlenmiştir.

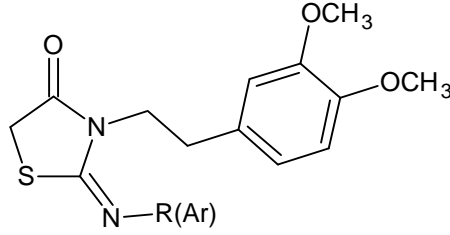
Bir başka çalışmada sentezlenen, 3-alkil/aril/arilalkil-2-(teofilin-7-asetohidrazono)-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki maddelerden hazırlanan seride, butil ve *m*-tolil taşıyan türevlerin, farelerde pentetrazol ile oluşturulmuş konvülsiyonlara karşı, 100 mg/kg dozda verildiğinde sırasıyla % 20 ve % 18 oranında koruma sağladıkları bildirilmiştir (155).



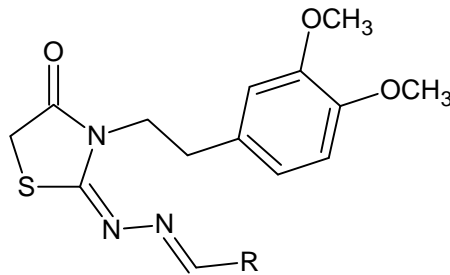
1974 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen, 3-(3,4-dimetoksifeniletıl)-4-okso-2-tiyazolidin-2-il-sübstitüehidrazonların, 100 mg/kg dozda verildiklerinde, farelerde pentilentetrazolle oluşturulmuş konvülsiyonlara karşı % 10-70 arasında değişen değerlerde koruma sağladıkları bildirilmiştir (156).



1972 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen, 2-arilimino-3-(3,4-dimetoksifenetil)tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin farelerde pentilentetrazolle oluşturulmuş konvülsiyonlara karşı 100 mg/kg dozda verildiklerinde % 10-70 arasında değişen değerlerde koruma sağladığı bildirilmiş, en yüksek korumanın tiyazolidinon halkasının 2. konumunda *o*-tolil artığı taşıyan türevle sağlandığı bildirilmiştir (157).

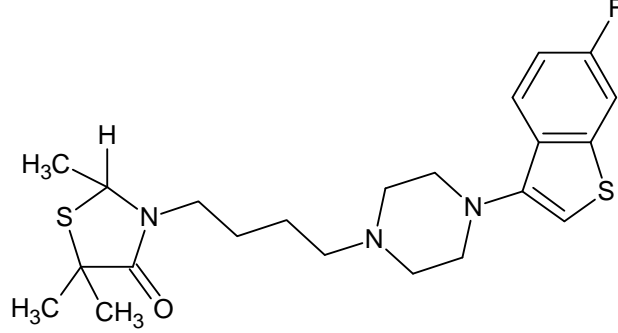


1999 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen 2-(süstitüe benziliden/furfuriliden) hidrazono-3-[2-(3,4-dimetoksifenetil)tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikler farelerde pentobarbital ile indüklenen hipnozu, değişen ölçülerde potansiyelize ederek hipnotik etkinlik göstermiştir. Sağladıkları $68,50 \pm 12,10$ ve $51,30 \pm 7,70$ dakikalık uyku süreleri ile sırasıyla 4-karboksifenil ve 2-furil yapısı taşıyan türevlerin bu çalışmada öne çıkan bileşikler oldukları bildirilmiştir (158).



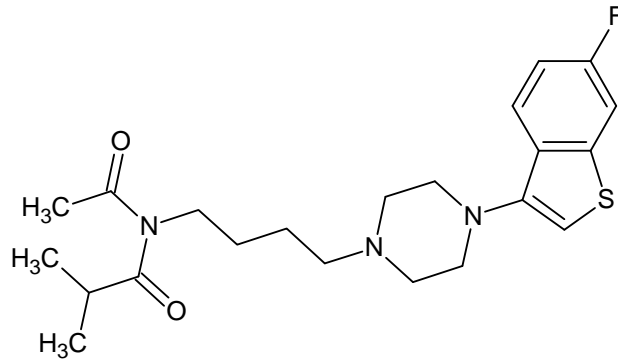
Bir çalışma grubu, HP-236 rumuzuyla simgelenen, 3-[4-[4-(6-florobenzo[b]tiyen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2,5,5-trimetil-4-tiyazolidinon maleat yapısının, atipik antipsikotik etkinlik profili gösterdiği bilgisinden hareketle bir seri piperazinilbutil tiyazolidinon sentezleyerek bileşiklerin dopamin D₂ ve serotonin 5HT₂ ve 5HT_{1A} reseptör afinitelerini *in vitro*, potansiyel antipsikotik etki ve ekstrapiramidal yan etki profillerini çeşitli hayvan modellerinde *in vivo* incelemişlerdir. Piperazinilbutil tiyazolidinon yapılı serideki bileşiklerin büyük kısmının serotonin 5HT₂ reseptörlerine dopamin D₂ reseptörlerine göre daha fazla afinite gösterdiği

bildirilmiştir. In vivo çalışmalarda da, yine bu seriden birçok bileşğin farelerde apomorfinle indüklenen tırmanmayı inhibe etmesi sonucu potansiyel antipsikotik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (159).



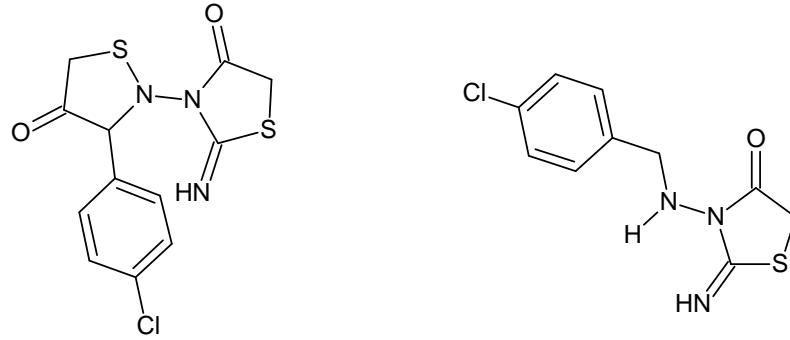
Hrib ve ark. (65) tarafından, atipik farmakolojik profil gösteren ve kullanım güvenliği olan yeni antipsikotik ajanlar kazanmak amacıyla 3-sübstitüe-4-tiyazolidinon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler içinde 3-[4-[1-(6-florobenzo[b]tiyofen-3-il)-4-piperazinil]butil]-2,5,5-trimetil-4-tiyazolidinon yapısının klozapin ile karşılaştırıldığında daha yüksek antipsikotik etki gösterdiği bildirilmiştir.

3-[4-[4-(6-Florobenzo[b]tiyen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2,5,5-trimetil-4-tiyazolidinon maleatın *in vivo* ve *in vitro* metabolizması çalışılmıştır. Tiyazolidinon halkasının parçalanması ile ortaya çıkan, *N*-asetil-*N*-[4-[4-(6-florobenzo[b]tiyen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metilpropanamit yapısının hem *in vitro* çalışmalarda hem de *in vivo* çalışmalar sonucunda sıçan plazmasında majör metabolit olarak tespit edildiği bildirilmiştir (115).

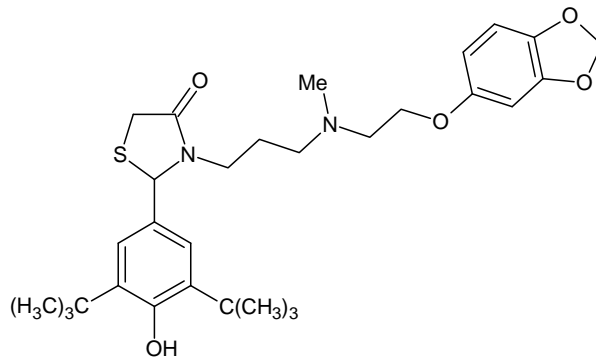


Tripathi ve ark. (73) tarafından, sübstitüe tiyosemikarbazonların susuz sodyum asetat varlığında asetik asit içinde monokloroasetik asit ile ısıtılmasıyla 3-(sübstitüe

benzilidenamino)-2-imino tiyazolidinonlar elde edilmiştir. Kazanılan bu yapının DMF içinde susuz çinko klorür varlığında merkaptasetik asitle ısıtılmasıyla 2-(2-imino-4-okso-tiyazolidinil)-3-aryl-4-izotiyazolidinonlar sentezlenmiştir. Formülü verilen yapının 1×10^{-4} mol/l derişimde %100 monoaminoksidaz (MAO) inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından, 3-(süstitüe benzilidenamino)-2-imino tiyazolidinonların Pd/C katalizörlüğünde hidrazin hidrat ve DMF ile ısıtılmasıyla 2-amino-3-(süstitüe benzilamino)-4-tiyazolidinonlar elde edilmiştir. Formülü verilen bileşğin 1×10^{-4} mol/l derişimde % 90 MAO inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir.

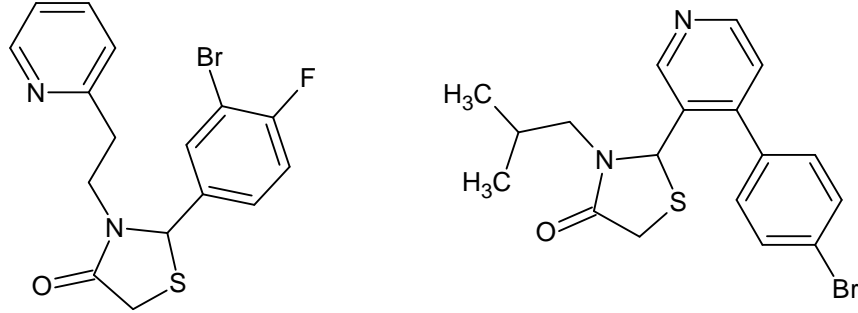


Kato ve ark. (74) tarafından daha önceki çalışmalarında sentezlenen 2-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroksifenil)-3-(aminopropil)-1,3-tiyazolidin-4-on'un, antioksidan etki gösteren önemli bir kalsiyum antagonisti olduğu bildirilmiştir. CP-060 rumuzuyla simgelenen 2-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroksifenil)-3-[3-[*N*-metil-*N*-[2-[3,4-(metilendioksi)fenoksi]etil]amino]-propil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısının ise yukarıda belirtilen her iki etkiyi de *in vitro* olarak dengeli bir kombinasyonda gösterdiği bildirilmiştir.

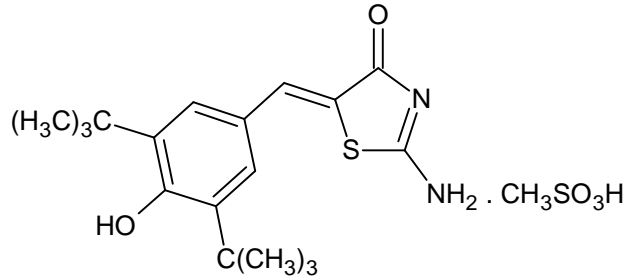


Knutsen ve ark. (75) tarafından yapılan bir çalışmada nöropatik ve enflamatuvar ağrıların tedavisinde kullanılabilecek N-tipi kalsiyum kanal blokörleri

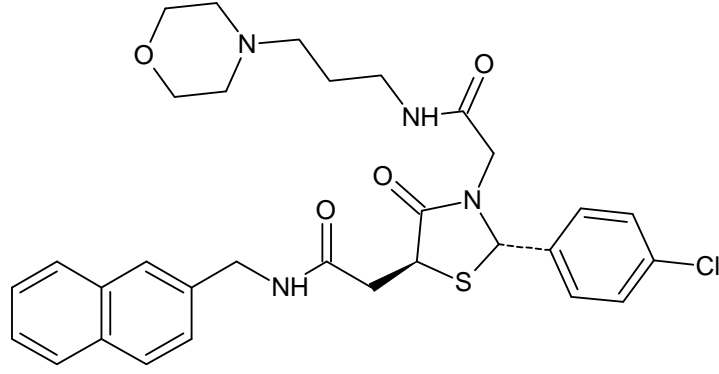
sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında 2-(3-Bromo-4-florofenil)-3-(2-piridin-2-il-etil)tiyazolidin-4-on ve bu yapının 2-[4-(4-bromofenil)-piridin-3-il]-3-izobutil analogunun öne çıkan bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.



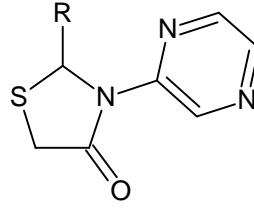
Johnson ve ark. (2001) tarafından, yapılan bir çalışmada antienflamatuvar bir ajan olan darbufelon bileşiğinin, (((Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksifenil]metil]-2-imino-4-tiyazolidinon metansülfonat)) hücrel prostaglandin ve lökotrien sentez inhibitörü olduğu bildirilmiştir.



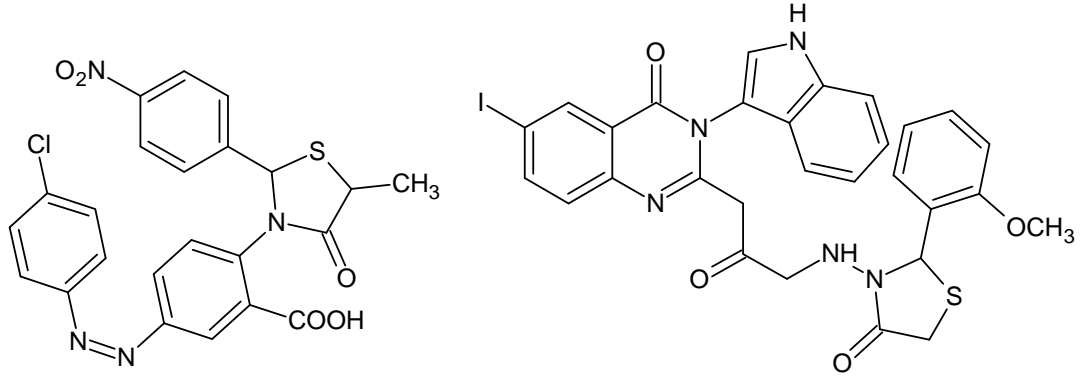
CCR4, CC kemokin reseptörlerinden biri olup astım, alerjik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik nedenli enflamasyon hastalıklarında cevabın oluşturulmasında önemli bir role sahiptir. 2-Ariltiyazolidinon diastereoizomerlerinden oluşan bir bileşiğin IC_{50} değerinin $2,4 \mu M$ olmasından yola çıkılarak diastereoizomerler ayrılmış ve bileşiğin trans formunun CCCR4 antagonisti olarak T-hücrelerinin göçünü inhibe ettiği ve IC_{50} değerinin $0,8 \mu M$ olduğu bildirilmiştir (**160**).



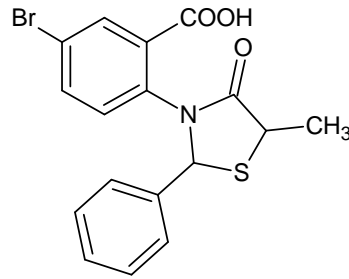
1994 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen 2-süstitüe-3-(2'-pirazinil)-tiyazolidin-4-on, 2-(3-florofenil)-3-(2'-pirazinil)-tiyazolidin-4-on ve 2-(3-triflorometilfenil)-3-(2'-pirazinil)-tiyazolidin-4-on yapılarının gösterdikleri antienflamatuvar ve analjezik etki potansiyeli ve düşük akut toksisitesi nedeniyle çalışma sonucunda öne çıkan bileşikler oldukları bildirilmiştir (**161**).



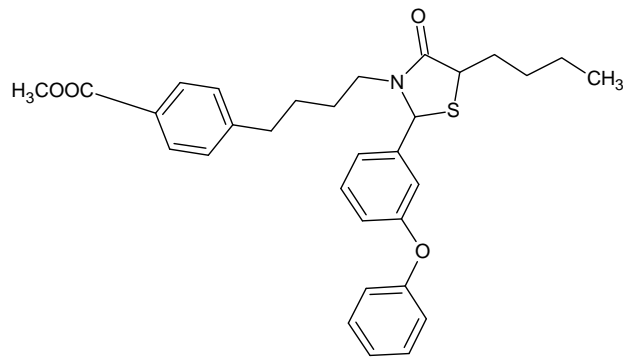
Antranilik asit (2-aminobenzoik asit) türevlerinin non-steroidal antienflamatuvar ajanlar arasında önemli bir yer tuttuğu bilgisinden hareketle, *N*-benziliden-5-(fenilazo) antranilik asitlerin merkaptasetik asitle/merkaptopropiyonik asitle çinko klorür varlığında kuru benzen içerisinde ısıtılmasıyla 2-(4-okso-2-feniltiyazolidin-3-il)-5-(fenilazo) benzoik asit yapısında bileşikler kazanılmıştır. 5-(*p*-Klorofenilazo)-2-[4-okso-2-(*p*-nitro-fenil)tiyazolidin-3-il benzoik asit, referans olarak kullanılan fenil butazon ve aspirine kıyasla daha etkili bulunmuştur (**162**). Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 2-(*o*-metoksifenilaminometilasetil-4'-okso-1'-tiyazolidinil)-3-(indol-3'-il)-6-iyodo-4(3H)-kinazolinon 25 mg/kg dozda % 39,6 oranında ödemi inhibe edici etki gösterirken ALD₅₀ değeri >2000 mg/kg olarak tespit edildiği bildirilmiştir (**163**).



1999 yılında yapılan bir çalışmada, 2-fenil-3-(4-bromo-2-karboksifenil)-5-metil-4-tiyazolidinonun 100 mg/kg dozda oral yoldan verildiğinde karagenin ile uyarılmış enflamasyona karşı % 51,20 oranında antienflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (164).

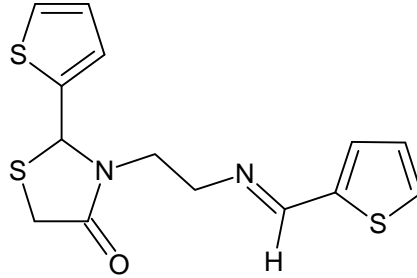


1996 yılında araştırmacı bir grup tarafından, tiyazolidin-4-on yapılı 540 bileşiğin COX-1 enzimini inhibe etme yetenekleri araştırılmış ve yapısı aşağıda verilen bileşiğin IC_{50} değeri $3,7 \pm 1,4 \mu M$ olarak bulunurken yapının cis ve trans diastereomerlerinin aynı oranda etki gösterdiği bildirilmiştir (165).



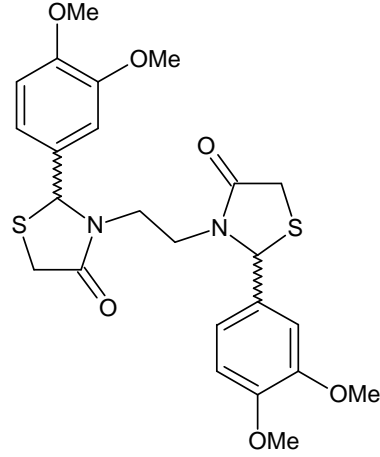
3,3'-Bis-[1,3-tiyazolidin-4-on] yapılarının dikkat çekici farmakolojik özellikler göstermesinden hareketle N,N'-bis-(heteroarilmetiliden)-1,3-diaminopropanın 1:3 oranında merkptoasetik asitle benzen içerisinde ısıtılmasıyla 3,3'-(1,3-propandiil)-

bis-(2-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on'lar kazanılmıştır. 1,2-Bis-(heteroarilmetiliden amino)etanın benzen içinde eşit mol oranında merkaptoasetik asitle tepkimesinden kazanılan 2-heteroaril-3-[2'-(heteroarilidenamino)etil]1,3-tiyazolidin-4-on yapısının 2-tiyenil türevinin analjezik ve antienflamatuvar etki göstererek öne çıktığı bildirilmiştir (166).

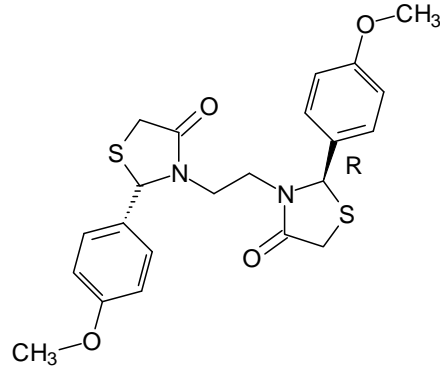


Vigorita ve ark. (77) tarafından 3,3'-(1,2-etandiil)bis[2-aril/heteroaril-4-tiyazolidinon] yapılarında 2-aril konumunda metoksifenil, 2-heteroaril konumunda ise piridin taşıyan türevlerin yüksek antienflamatuvar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Aynı temel yapının 3,4-dimetoksifenil süstitüenti taşıyan türevi incelenmiş ve COX-2 enzimine karşı seçiciliğin SS>RS>RR şeklinde olduğunu bildirmişlerdir.

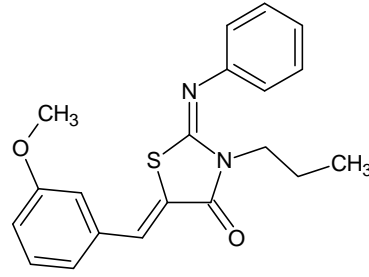
Aynı araştırmacıların, 2001 yılında yayınlanan bir başka makalelerinde, 3,3'-(1,2-etandiil)bis[2-süstitüe-4-tiyazolidinon]yapısındaki bileşiklerin 2 ve 2' konumundaki fenil süstitüenti modifiye edilerek yapı-etki ilişkisi üzerinde durulmuş ve kazanılan yapıların mezo izomerlerinin karşılık gelen rasematlara oranla daha yüksek farmakolojik etki gösterdikleri bildirilmiştir. Sentezlenen seriden, [2R,2'S-mezo]-3,3'-(1,2-etandiil)-bis[2-(3,4-dimetoksifenil)-4-tiyazolidinon]'un gösterdiği yüksek etki ile öne çıkan bileşik olmasının da bu bulguları doğrular nitelikte olduğu vurgulanmıştır (77).



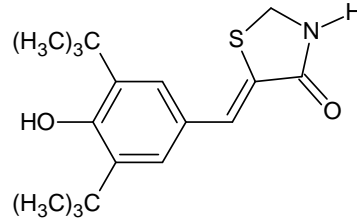
Ottaná ve ark. (76) tarafından sentezlenen 3,3'-(1,2-etandiil)bis[2-(4-metoksifenil)tiyazolidin-4-on] kolon kromatografisi ile rasemat ve mezo (V1G3b) formuna ayrılmıştır. V1G3b rumuzuyla simgelenen bileşiğin tüm insan kanında COX-2'ye karşı seçicilik gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, sıçanların plevral boşluğuna karagenin enjekte edilerek oluşturulan ödem, doku hasarı ve nötrofillerin dokuya infiltrasyonu gibi enflamasyon parametrelerinde de V1G3b ile iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.



Aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında sentezlediği 2-fenilimino-5-(3-metoksifenilmetiliden)-3-propil-4-tiyazolidinon bileşiğinin COX-2'yi seçici olarak inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Aynı bileşiğin insan kolon kanseri hücre tiplerinden biri olan HT29 hücrelerinde antiproliferatif etkiyi indüklediği tespit edilmiştir (124).

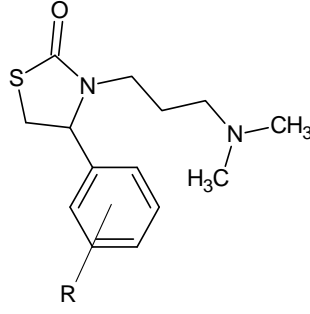


1991 yılında yapılan bir araştırmada LY 178002 rumuzlu {5-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hidroksifenil]metilen-4-tiyazolidinon} yapısının fosfolipaz A₂, yağ asidi siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz'ın aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiş ancak bileşiğin iskemi nedeniyle meydana gelen hücre ölümleri üzerindeki koruyucu etkisinin majör metabolizması açıklanamamıştır (**167**).

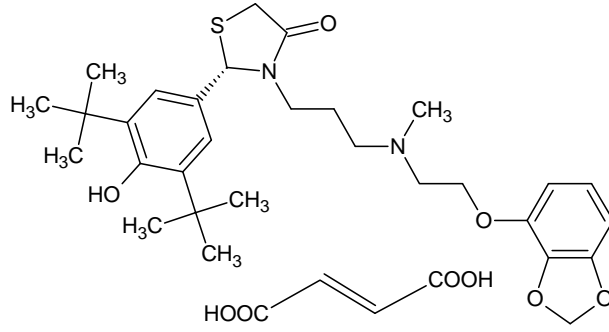


Yapılan bir araştırmada 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hidroksifenil]metilen]-3-(dimetil-amino)-4-tiyazolidinon (LY 221068) ve bu yapının monometilamino analogu olan LY 269415'in antioksidan özelliği üzerinde durulmuştur. Ayrıca, ağızdan 50 mg/kg dozda verilen LY221068'in sıçan pençelerinin yumuşak dokularındaki ödemi % 72 oranında inhibe ettiği, LY 269415'in ise ağızdan 25 mg/kg dozda verildiğinde sıçan pençelerinin yumuşak dokularındaki ödemi % 74 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir (**168**).

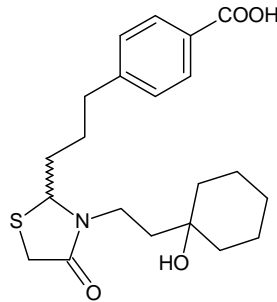
Diurno ve ark. (**72**) tarafından 2-sübstütie fenil-3-[3-(N,N-dimetilamino)-propil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikler antihistaminik aktivite açısından değerlendirilmiş, standart olarak kullanılan mepiraminin aktivitesine en yakın aktiviteyi 4'-izopropil taşıyan türev gösterirken 4'-metil ve 3'-metil taşıyan türevlerin de önemli derecede etki gösterdiği bildirilmiştir.



Bir araştırmacı grubu 1999 yılında sentezledikleri, CP-060S rumuzuyla tanımlanan (-)-(S)-2-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksifenil]-3-[3-[N-metil-N-[2-(3,4-metilendioksi)etil] amino]propil]-1,3-tiyazolidin-4-on hidrojenfumarat'ın kalsiyum antagonisti olarak etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (**169**).

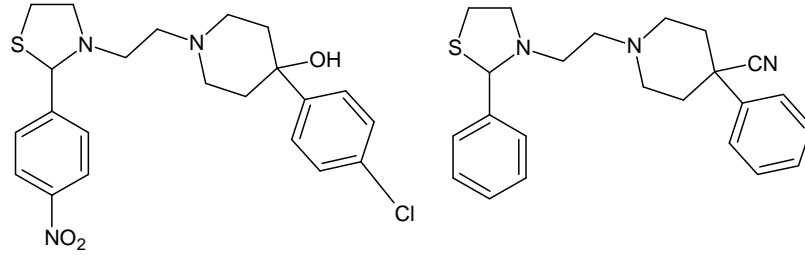


Yapılan bir çalışmada tiyazolidinon yapılı prostaglandin izosterleri üzerinde gerçekleştirilen modifikasyon sonucu, 4-[3-[3-[2-(1-hidroksisikloheksil)etil]-4-okso-2-tiyazolidinil]propil]benzoik asit kazanılmış ve elde edilen bileşiğin, ağız yoluyla 1 mg/kg dozda verildiğinde köpeklerde renal kan akımını % 70 oranında arttırdığı ve bu etkinin 5 saat sürdüğü bildirilmiştir. Bileşik, enantiyomerlerine ayrılarak renal vazodilatör etkinin R-(+) enantiyomerine ait bir özellik olduğu tespit edilmiştir (**170**).

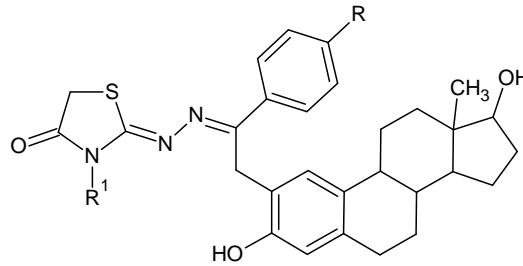


Diurno ve ark. (**68**) tarafından bir seri arilhidroksipiperidinoalkil tiyazolidinon sentezlenmiş ve bileşiklerin antidiyareik etkileri farelerde hintyağı ile oluşturulmuş ishale karşı araştırılmıştır. Sentezlenen yapılar arasında öne çıkan, 2-(p-nitrofenil)-3-

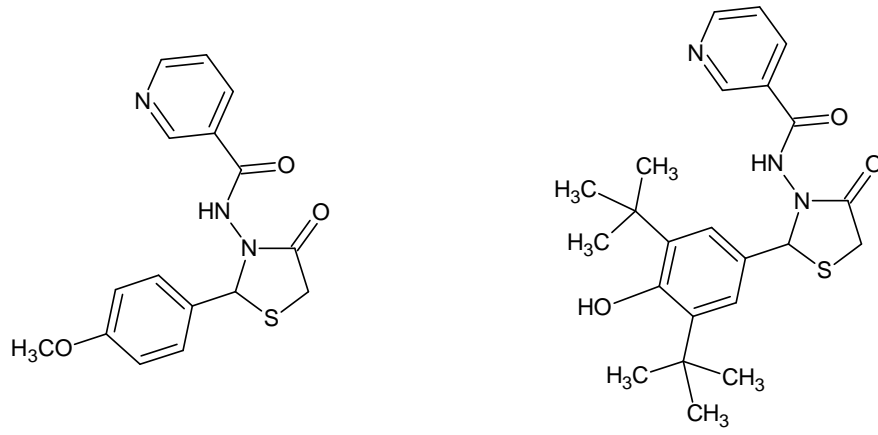
{2-[(4-(p-klorofenil)4-hidroksi)piperidino]etil}1,3-tiyazolidin-4-on'un loperamidle karşılaştırıldığında yedi kat daha az toksik olduğu ve hintyağı ile oluşturulmuş ishali doza bağlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Mazzoni ve ark. (2006) aynı farmakolojik etkiyi hedef alan çalışmalarında 2-fenil-3-[2-[(4-fenil-4-siyano)piperidino]etil]1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin en yüksek etkinliği gösterdiğini bildirmişlerdir.



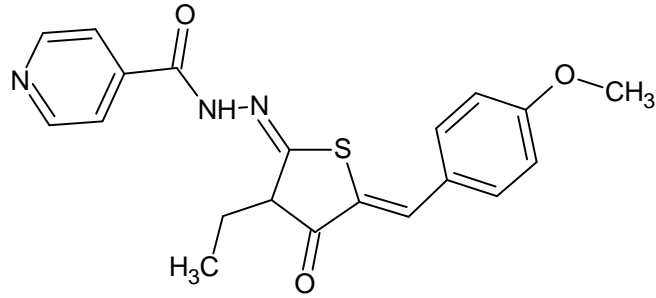
Yapısal modifikasyonun hormonların biyolojik aktivitesi üzerine etkisinin araştırılması amacıyla araştırmacı bir grup tarafından sentezlenen steroidal çekirdeğin ikinci konumunda değişik süstitüentler içeren 2-[2-aril-2-(3-süstitüe-4-okstiyazolidin-2-ilidenhidrazono)etil]estradiol yapısındaki bileşiklerin % 16-42 oranında değişen antiöstrojenik etki gösterdikleri bildirilmiştir (171).



2009 yılında yapılan bir araştırmada tiyazolidin-4-on yapısındaki iki bileşiğin streptazosin ile farelerde oluşturulmuş diyabete karşı etkili oldukları bildirilmiştir (172).



2010 yılında araştırmacı bir grup tarafından sentezlenen 2-izonikotinoilhidrazono-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin antitüberküler ve antiviral etkinlikleri incelenmiş, *M. Tuberculosis H37Rv* suşuna karşı IC_{50} değeri 1,267 $\mu\text{g/ml}$ olan ve timidin kinaz varlığında veya yoksunluğunda *varicella-zoster virus (VZV)*'e karşı IC_{50} değeri sırasıyla 2,0 ve 1,8 $\mu\text{g/ml}$ olan bileşiklere ulaşıldığı bildirilmiştir (173).



5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM)

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-Florobenzoil klorür (Merck), 4-klorobenzoil klorür (Merck), asetonitril (Merck), sodyum hidroksit (Merck), etanol (Merck-LiChrosolv), metanol (Merck-LiChrosolv), aseton (Riedel-de Haën), sodyum bikarbonat (Merck), tiyosemikarbazit (Merck), derişik sülfürik asit (Merck), derişik hidroklorik asit (Merck), buzlu asetik asit (Merck), kloroasetil klorür (Merck), trietil amin (Sigma Aldrich), DMF (Sigma Aldrich), diklorometan (Merck), amonyumtiyosiyanat (% 99,9, Sigma Aldrich), sodyum astetat (% 99 Fluka), 4-florobenzaldehit (Fluka), 2-florobenzaldehit (% 98, Fluka), 3- florobenzaldehit (% 97, Fluka), 2,6-diklorobenzaldehit (% 98, Fluka), 2-kloro,6-florobenzaldehit (% 95, Aldrich), 2,6-dimetoksibenzaldehit (% 99, Merck), 2,4-diklorobenzaldehit (% 98, Fluka), 4-nitrobenzaldehyt (% 98, Fluka), 2-klorobenzaldehit (% 98, Fluka), 3,4-diklorobenzaldehit (% 98, Fluka), 3-fenoksibenzaldehit (% 98, Fluka), sodyum metoksit.

5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

Kızılötesi (IR) Spektrofotometre	Schimadzu FTIR 8400S
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre	Bruker AVANCE-DPX 400 MHz
Kütle Spektrometre	Shimadzu LCMS-8040 LC/MS/MS
Elementel Analiz Cihazı	Leco CHNS-932
Erime Noktası Tayin Cihazı	Kleinfeld SMP-II basic model
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatograf	Agilent 1100 Series Quaternary
Kolon	Waters, Nova-Pak C18 (3,9x150 mm 5 µm)
Pompa	G 1311A Quat Pump
Detektör	G 1315A Photodiode Array Detector
Enjeksiyon Valfi	Rheodyne 7725
Kaydedici	HP Vectra VL-DOO DT Hewlett Packard Deskjet 840C

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. 1-(4-Kloro/lorobenzoil) tiyosemikarbazitler [1a-b]

Tiyosemikarbazit (0,01 mol) 20 ml aseton içerisinde çözülür. Bu çözeltiliye 0,01 mol sodyum bikarbonat ilave edilir. Buz banyosu üzerinde karıştırılarak **1a** bileşimini elde etmek için 0,01 mol 4-klorobenzoil klorür, **1b** bileşimini elde etmek için 0,01 mol 4-florobenzoil klorür çok yavaş ilave edilir. Ürün oluşumu İTK ile izlenerek başlangıç maddesi olan tiyosemikarbazit tükeninceye kadar tepkimeye devam edilir. Elde edilen ürün çözücünün uçurulması ile kazanılır. Ham ürün önce bol miktarda su ile yıkanır ve ardından etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.2. 2-Amino-5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazoller [2a-b]

Bileşik **1a** veya **1b** (0,01 mol) derişik sülfürik asit içerisinde oda sıcaklığında geri çeviren soğutucu altında 4 saat karıştırılır. % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi ile nötralize edilir. Elde edilen ürün önce bol miktarda su ile yıkanır ve ardından etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.3. 2-Kloro-N-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamitler [3a-b]

Bileşik **2a** veya **2b** (0,05 mol) 20 ml DCM içerisinde çözülerek 1 ml TEA ilave edilir. Ortama 0,1 mol α -kloroasetil klorür çok yavaş ilave edilerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 50°C de 2 saat ısıtılır. Bu sürenin sonunda reaksiyon sonlandırılır. Ürün oluşumu İTK ile izlenir. Ürün, DCM'ın vakum altında uçurulması veya suyla çöktürülmesi ile kazanılır. Ham ürün su ile yıkanır ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.4. 2-[[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-onlar [4a-b]

Bileşik **3a** veya **3b** (0,05 mol) 20 ml susuz etanol içerisinde çözündürülür. Ortama 0,1 mol amonyum tiyosiyanat ilave edilir. Geri çeviren soğutucu altında su banyosu üzerinde 6 saat ısıtılır. Bu sürenin sonunda tepkime sonlandırılır. Ürün

oluşumu İTK ile izlenir. Ürün Etanol'ün vakum altında uçurulmasıyla kazanılır. Ham ürün su ile yıkanır ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.5 5-(4-Süstitüe benziliden)-2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino]1,3-tiyazolidin-4-onlar [4a₁₋₁₁, 4b₁₋₁₁]

Bileşik **4a** veya **4b** (0,02 mol) sodyum metoksit ve metanol içerisinde çözülür. Ortama 0,03 mol benzaldehit türevi ilave edilir. Tepkimeye su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 4 saat devam edilir. Bu sürenin sonunda tepkime sonlandırılır. Ürün oluşumu İTK ile izlenir. Ürün buzlu su içerisinde asetik asit ile nötralize edilir. Ham ürün su ile yıkanır ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. İnce tabaka kromatografisi çalışmaları

İTK çalışmalarında, adsorban olarak 0,2 mm kalınlığındaki hazır silika jel F-254 (Merck) plakları (20x20 cm) kullanılmıştır.

Bileşiklerimizin kromatografik kontrollerinde üç farklı çözücü sistemi kullanılmıştır. Kullanılan çözücü sistemleri kromatografik çalışmalar için kullanılacak saflıkta olup oranları aşağıda belirtilmiştir:

S₁ = Petrol Eteri : Etil asetat (40 : 60 h/h)

S₂ = Petrol Eteri : Etil asetat (60 : 40 h/h)

S₃ = Kloroform : Metanol (80 : 20 h/h) + 400 µl glasiyel asetik asit

Kromatografi tanklarına belirtilen çözücü sistemleri ilave edildikten sonra ortamın çözücü ile doyması sağlanmıştır. Sentezlenen bileşikler metanolde çözülerek İTK plaklarına tatbik edilmiştir. Bileşiklerin 25°C'de sürüklenmesi sağlanıp R_f değerleri saptanmıştır.

1a, 2a, 3a, 4a, 1b, 2b, 3b ve **4b** bileşiklerine ait lekeler dalga boyu 254 nm olan UV lambası altında **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁** bileşiklerine ait lekeler dalga boyu 254 nm ve 366 nm olan UV lambası altında incelenmiş, verdikleri renkli lekeler tespit edilmiştir. Sentezlenen **1a, 2a, 3a, 4a, 1b, 2b, 3b** ve **4b** bileşikleri UV ışık altında mor renk **4a₁₋₁₁, 4b₁₋₁₁** bileşikleri 254 nm UV ışık altında mor renk verirken 366 nm UV ışık altında parlak yeşil renk vermiştir.

5.3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrollerinde İTK yöntemine ek olarak uygulanan, Zıt Fazlı Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (RP-HPLC) yönteminde; Agilent 1100 Series Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi cihazı, Waters, Nova-Pak C₁₈ (3,9x150 mm) 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 ve Hewlett Packard Deskjet 840C yazıcı kullanılmıştır.

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

Zaman (dk)	Hareketli faz oranları (Asetonitril) : (pH 4,51 TEA/Fosforik asit Tamponu)
0-3	50:50
3-6	75:25
6-9	100:0
9-15	100:0
15-18	75:25
18-20	50:50

Sentezlenip saflaştırılan bileşiklerin, metanolde 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 230, 254, 270 ve 310 nm dalga boylarında kromatogramlar kaydedilmiştir.

Yukarıda tanımlanan kromatografik şartlarda bileşiklerimize ait alıkonma zamanları Tablo 6.2.2.'de verilmiştir.

5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

5.4.1. Antiviral aktivite çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 18 bileşik (*Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven*) antiviral aktivite açısından değerlendirilmiştir.

5.4.1.1. HIV-1 (III_B) ve HIV-2 (ROD) Suşları kullanılarak yapılan çalışmalar

Bileşiklerin, *in vitro* antiviral etki taramaları MTT prosedürüne (174) göre HIV-1 (III_B) ve HIV-2 (ROD) suşları ile enfekte edilmiş MT-4 hücreleri ile yapılmıştır. MTT prosedürünün temeli metabolik olarak aktif hücrelerin mitokondriyal dehidrogenaz enzimleriyle sarı renkli 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromür bileşiğini 540 ve 690 nm'de spektrofotometrik olarak tayin edilebilir, mavi-mor renkli formazan yapısına redüklemesine dayanır. Test bileşiğinin, kontrol grubu hücrelerine ait absorbensı % 50 oranında azaltan derişimi % 50 sitotoksik derişim (CC₅₀) olarak tanımlanmıştır. Test bileşiğinin, virüsün, enfekte hücrelerdeki sitopatik etkisine karşı % 50 koruma sağlayan dozu % 50 etkili derişim (EC₅₀) olarak tanımlanmaktadır.

Test edilecek bileşiklere ait stok çözeltiler 10 kat seyreltmeye imkan verecek şekilde hazırlanmış ve çalışılan üç seriden ikisine ait kuyulara 25 µl eklenmiştir. Ard arda yapılan beş seyreltmeden sonra, test bileşikleri 96 kuyu içeren düz dipli *microtiter tray* cihazına alınmış ve örnekler üzerine HIV ile enfekte edilmiş veya enfekte edilmemiş hücreler eklenmiştir. Test bileşiklerinin, enfekte olmamış hücreler üzerinde oluşturabileceği toksisiteyi sınaama amacıyla deney setlerine HIV ile enfekte edilmemiş hücreler eklenmiştir. HIV-1 (III_B) (175) suşlarına ait stok çözeltilerin 50 µl hacimde ve 100-300 CCID₅₀ dozunda (hücre kültürünü enfekte eden doz) kuyulara eklendiği bildirilmiştir. Büyümekte olan MT-4 hücreleri (176) 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiş ve süpernatant ayrılmıştır. MT-4 hücreleri, 6x10⁵ hücre/ml olacak şekilde tekrar süspand edilip 50 µl hacimde *microtiter tray* cihazına alınmıştır. İnkübasyondan beş gün sonra enfekte olmuş ve enfekte olmamış hücrelerin durumu spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir.

5.4.1.2. Hepatit-C (HCV) NS5B polimeraz inhibitörü bulguları

Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır. Bileşiklerin inhibitör etki potansiyelleri konusunda fikir sahibi olabilmek için 200 µM derişimde çalışılmıştır. Tablo 6.3.1.2.'de görülebileceği gibi bileşikler 5,6–51,1 µM arasında değişen değerlerde inhibitör etki göstermişlerdir.

5.4.2. Hepatit C-RNA bağımlı NS5B polimeraz enzim inhibisyonu çalışmaları

Bileşikler % 100 DMSO içerisinde 30-50 mM'lık stok çözeltiler elde edecek şekilde çözülmüş ve çözeltiler en fazla 2 hafta müddetince -20°C'de saklanmıştır. Seri seyreltmeler DMSO içinde ve deney öncesinde yapılmıştır.

NS5B'in RdRp aktivitesi üzerine hidrazit-hidrazonların etkisi C-terminal 21 amino asit artığı taşımayan (NS5BCdelta21) Histagged-HCV NS5B polimeraz (genotip 1) üzerinde araştırılmıştır. NS5B'in terminal ucundaki 21 hidrofobik artığın ayrılması proteinin çözünürlüğünü, kinetik özelliklerini ve başlatılmamış veya başlatılmış olan RNA sentezini gerçekleştirme yeteneğini değiştirmeksizin artırır. Rekombinant NS5BC delta21'in (64 kDa) saflaştırılmasında Ni-NTA afinite kromatografi kolonu kullanılır ve %95'in üzerinde elde edilen saflık SDS-PAGE'in boyanmasını sağlayan Coomassie mavisi yardımıyla görsel duruma getirilir. Diğer taraftan, rekombinant SARS nsp12 proteininin Ni-NTA afinite reçine kullanılarak saflaştırılması ile 107 kDa ve 74 kDa'luk iki protein bandı elde edilmektedir. Bu iki bandın proteomik analizi sonucunda bu bantların sırasıyla SARS nsp12 ve E.coli formil transferaz oldukları belirlenmiştir. SARS nsp12'nin varlığı bir kez de anti-His antikollarının kullanıldığı immunoblotting tekniğiyle ispatlanmıştır.

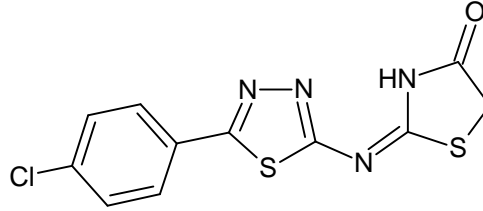
İlk olarak DMSO içinde çözüldürülen bileşikler daha sonra deneyde kullanılan tampon çözelti içine aktarılmıştır. Bileşiklerin inhibitör etki potansiyelleri konusunda fikir sahibi olabilmek için yapılan preliminere çalışmalarda 0,5 mM derişimde çözeltiler kullanılmıştır. Üzerinde çalışılan bileşiklerin HCV NS5B'ye karşı spesifik olup olmadıklarının belirlenmesi için bileşiklerin inhibitör etkilerine bir kez de yapısal olmayan protein 12 (nsp12)-SARS CoV'e ait RNA'ya bağımlı RNA

polimeraz (RdRp) kullanılarak bakılmıştır. Nsp12'nin RdRp aktivitesi, her bileşimin 0,5 mM miktarının tepkime ortamında bulunması ve bulunmaması durumlarında polimeraz (RdRp) kullanılarak bakılmıştır. Nsp12'nin RdRp aktivitesi, her bileşimin 0,5 mM miktarının tepkime ortamında bulunması ve bulunmaması durumlarında polimeraz (RdRp) kullanılarak bakılmıştır (4).

6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektral Bulgular:

6.1.1. 2-[[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a]



1,55g (0,05 mol) 2-kloro-*N*-[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [3a] 20 ml susuz etanol içerisinde çözümlenir. Ortama 0,762 g (0,01 mol) amonyum tiyosiyanat ilave edildikten sonra 5.2.4.'te verilen yonteme göre sentez edilir (Verim % 89). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflastırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 297°C.

DMF ve DMSO'de çözümlenir. Aseton, metanol, etanol ve suda çözümlenmez.

Elementel Analiz: C₁₁H₇ClN₄OS₂ için;

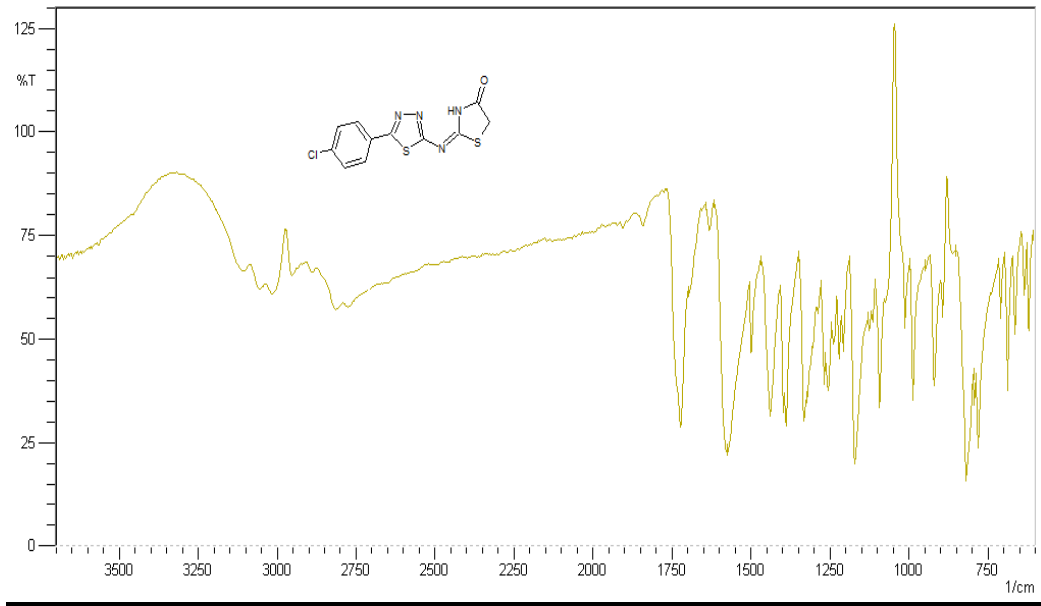
Hesaplanan C : 42,51; H : 2,27; N : 18,03

Bulunan C : 43,11; H : 2,37; N : 18,09

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

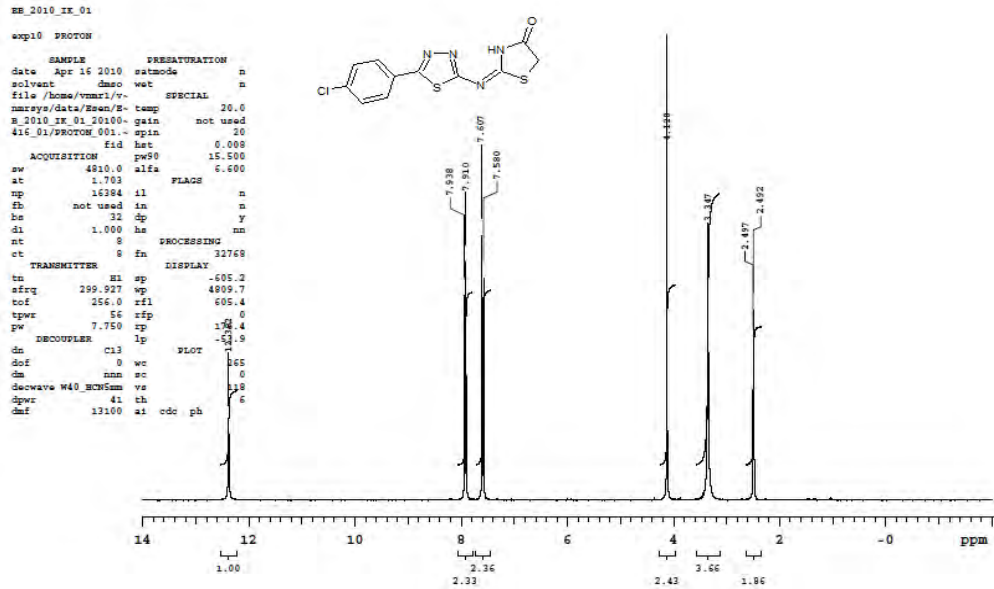
(KBr) $\nu_{maks.}$ (cm⁻¹): 3105 (N-H g.b.), 3055 (aromatik yapıya ait =C-H g.b.), 2951 ve 2889 (alifatik C-H g.b.), 1720 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1591 (C=N g.b.), 1496 (CH yapısına ait e.b.)



Şekil 6.1.1.1. Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

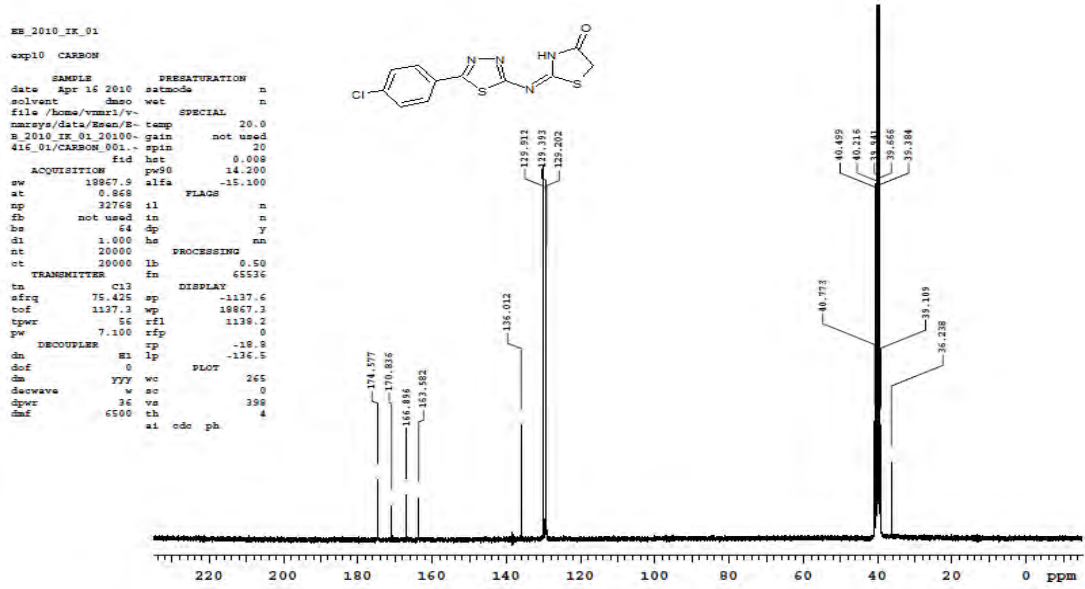
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO-d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO-d₆ içinde çözünmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 4,12 (s, 2H, tiyazolidinon-SCH₂-), 7,58 (d, *J*=8,22 Hz, 2H, Ar-H), 7,91 (d, *J*=8,51 Hz, 2H, Ar-H), 12,38 (s, 1H, tiyazolidinon-NH-).



Şekil 6.1.1.2. Bileşik 4a'ya ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

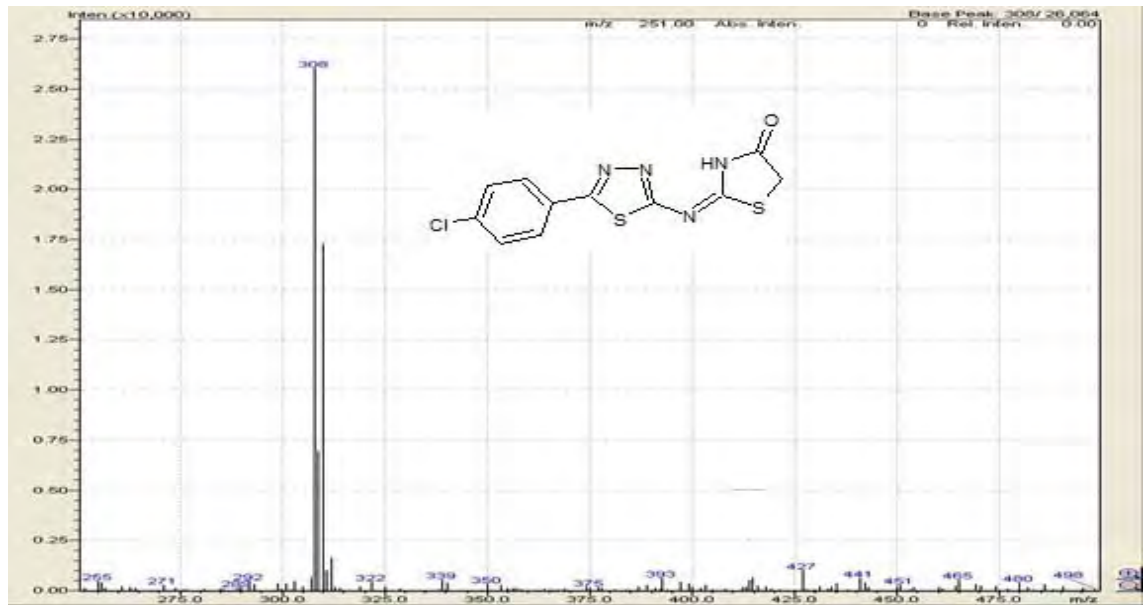
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 36,23 (tiyazolidinon C₅), 129,20-129,39-129,91-136,01 (Ar-C), 163,58 (tiyadiazol C₂), 166,89 (tiyazolidinon C₂), 170,83 (tiyadiazol C₅), 174,57 (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.1.3. Bileşik 4a'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.

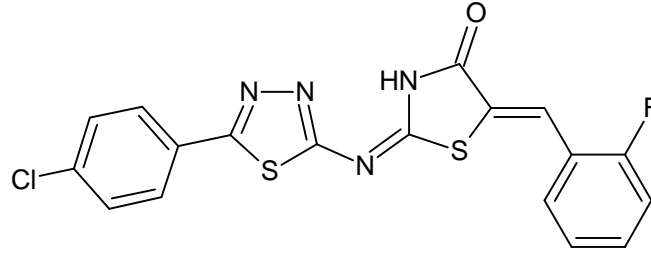
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 310,7824 için; 309,9755, 310 [M]⁻; 308,9677, 309 [M-H]⁻; 307,9598, 308 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.1.4. Bileşik 4a'ya ait kütle spektrumu.

6.1.2. -2-[[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]5-(2-Florobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₁]



0,62 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözüdürülür. Ortama 0.156 ml (0,003 mol) 2-florobenzaldehit (% 98'lik) ilave edildikten sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 78). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 284°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, etanol ve suda çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀ClFN₄OS₂ için

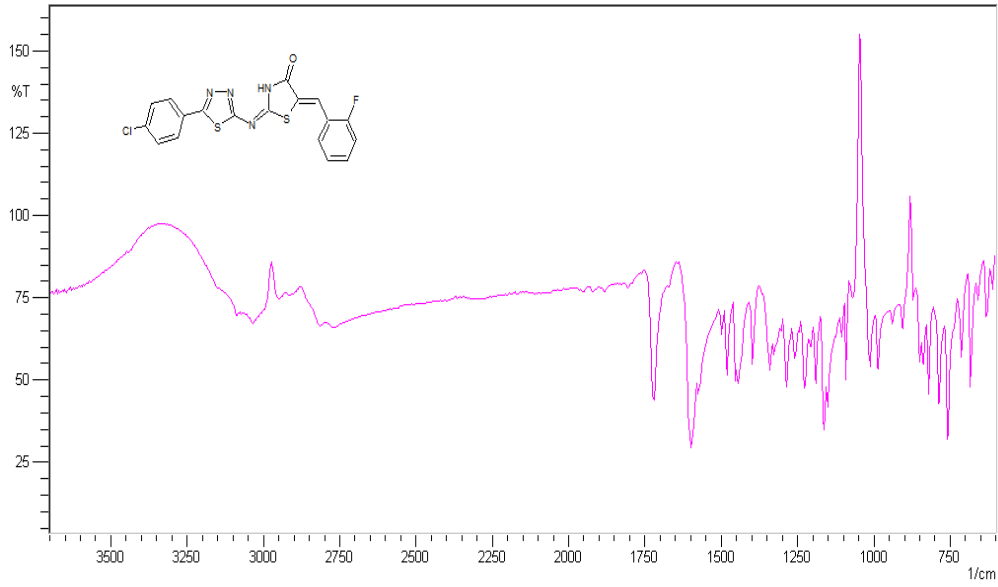
Hesaplanan C : 51,86; H : 2,42; N : 13,44

Bulunan C : 52,43; H : 2,41; N : 13,00

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

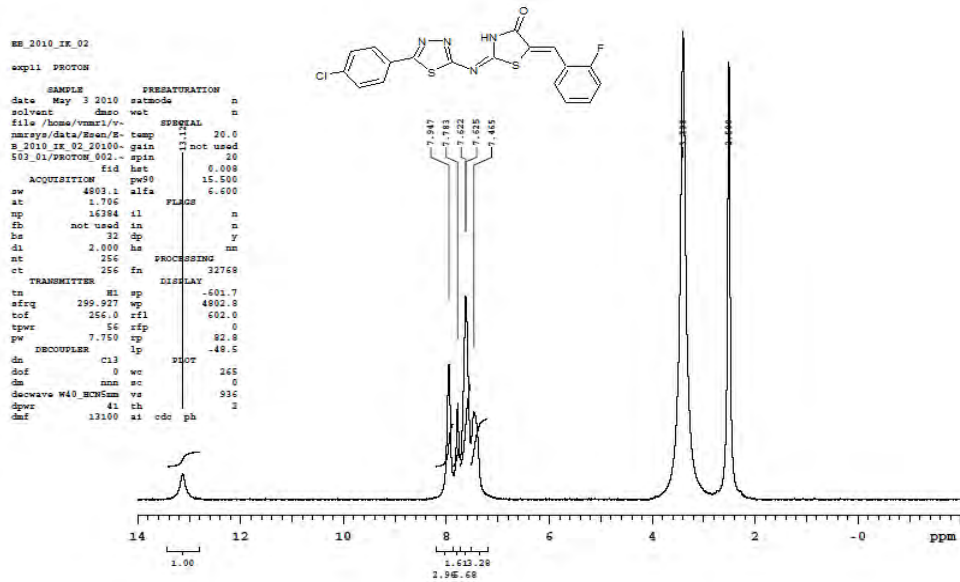
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3117 (N-H g.b.), 3068 ve 3016 (aromatik yapıya ait =C-H g.b.), 2817 ve 2769 (alifatik C-H g.b.), 1722 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1599 (C=N g.b.), 1496 ve 1481 (alifatik C-H e.b.).



Şekil 6.1.2.1. Bileşik 4a₁'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

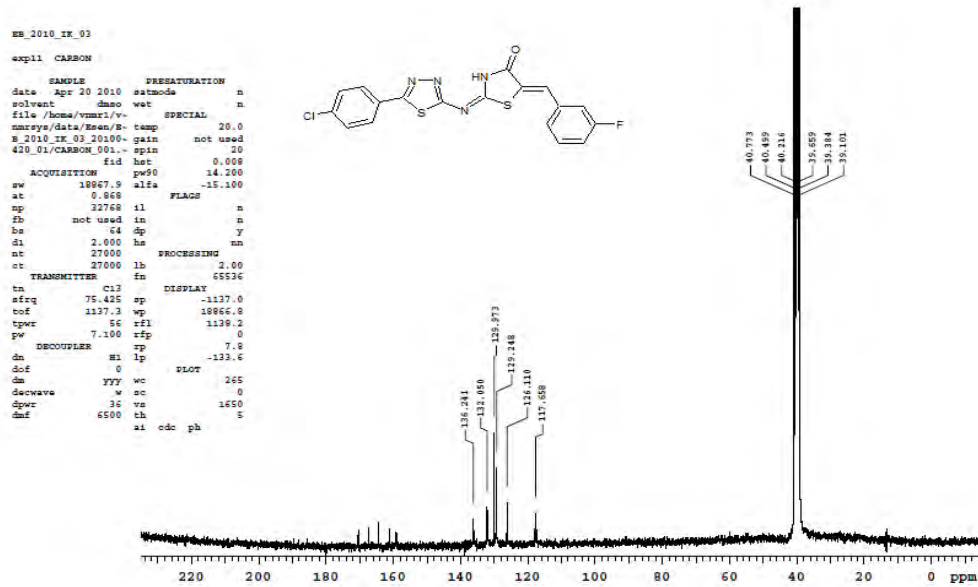
(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm: 2,54 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,42 (DMSO- d₆ içinde çözünmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,36 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d, *J*=7,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,52-7,68 (m, 3H, =CH-Ar-H), 7,79 (s, 1H, =CH-Ar), 7,93-9,98 (m, 2H, Ar-H), 13,09 (s, 1H, tiyazolidinon-NH-).



Şekil 6.1.2.2. Bileşik 4a₁'e ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

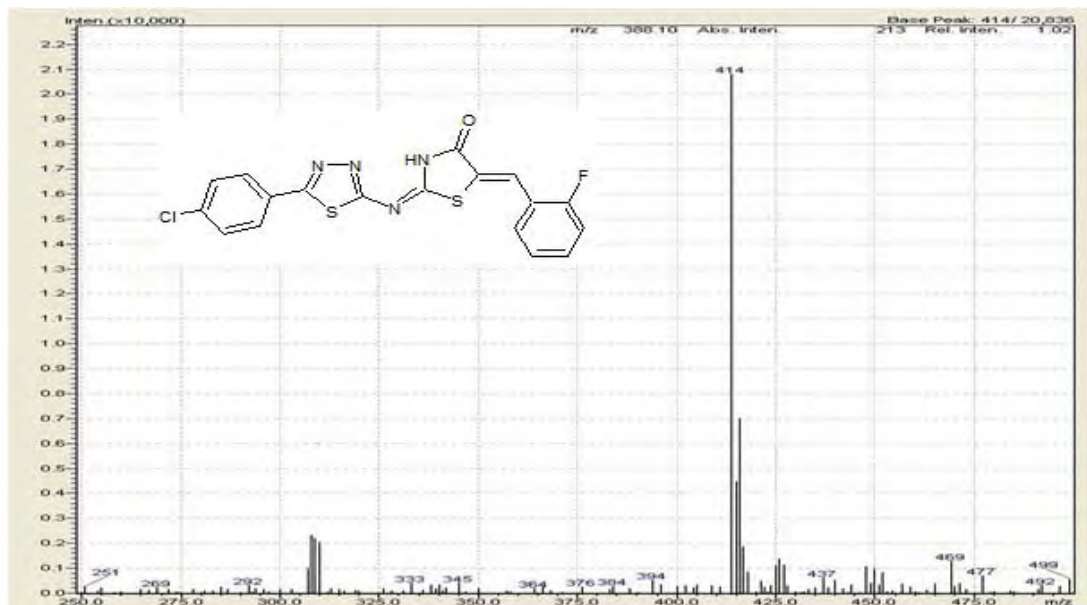
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 117,36, 117,65-117,94, 126,11, 129,28-129,97, 136,05-136,24, 159,14-161,13 (Ar-C), 132,05 (thiazolidinone C₅), 145,55 (=CH-Ar), 164,37 (thiadiazole C₂), 167,31 (thiazolidinone C₂), 170,41 (thiadiazole C₅), 171,41 (thiazolidinone C₄).



Şekil 6.1.2.3. Bileşik 4a₁'e ait ¹³C-NMR spektrumu.

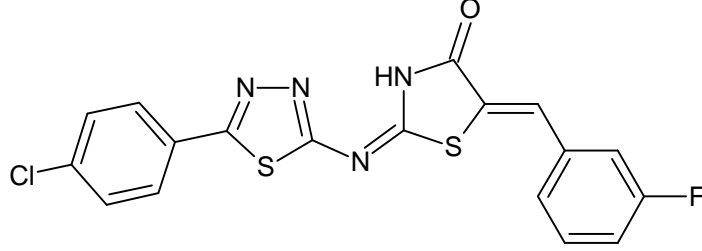
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (%) (hesaplanan, bulunan) MA : 416,8796 için; 415,9974, 416 [M]⁻; 414,9889, 415 [M-H]⁻; 413,9810, 414 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.2.4. Bileşik 4a₁'e ait kütle spektrumu.

6.1.3. -2-{[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}5-(3-florobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₂]



0,62g (0,002 mol) 2-{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,156 ml (0,003 mol) 3-florobenzaldehit (% 97'lik) ilave edildikten sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 78). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 284°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, etanol ve suda çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀ClFN₄OS₂ için;

Hesaplanan C: 51,86; H: 2,42; N: 13,44

½ mol H₂O tutmuş halde;

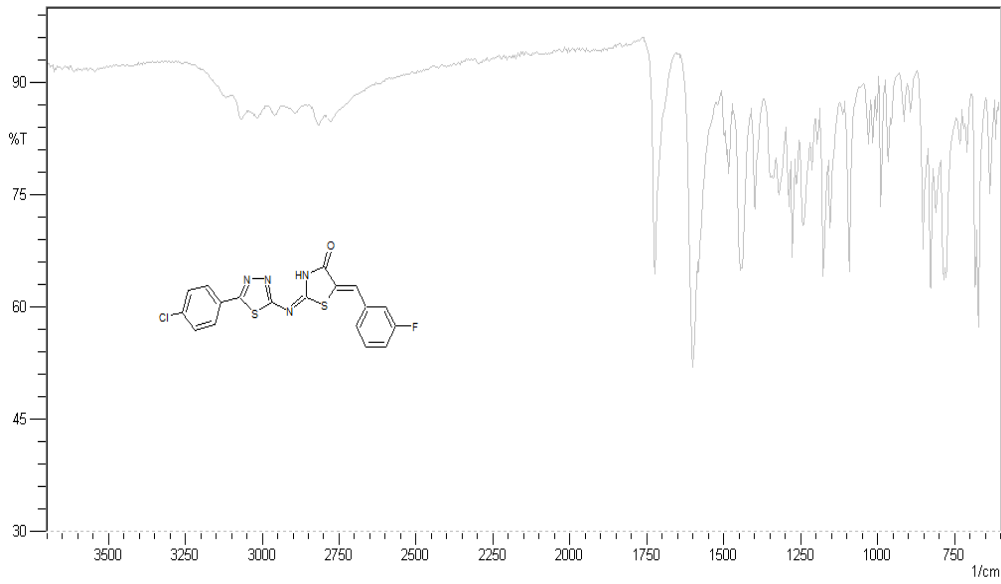
Hesaplanan C: 50,76; H: 2,60; N: 13,16

Bulunan C: 50,60; H: 2,44; N: 13,11

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

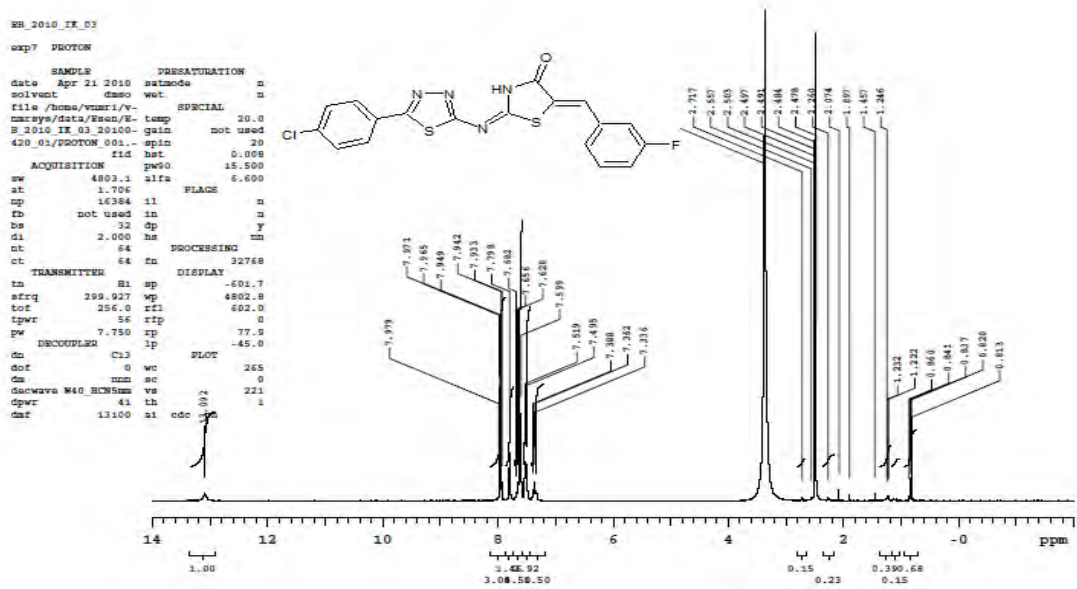
(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3117 (N-H g.b.), 3068 ve 3016 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2958 ve 2891 (alifatik C-H g.b.), 1722 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1599 (C=N g.b.), 1444 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.3.1. Bileşik 4a₂'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

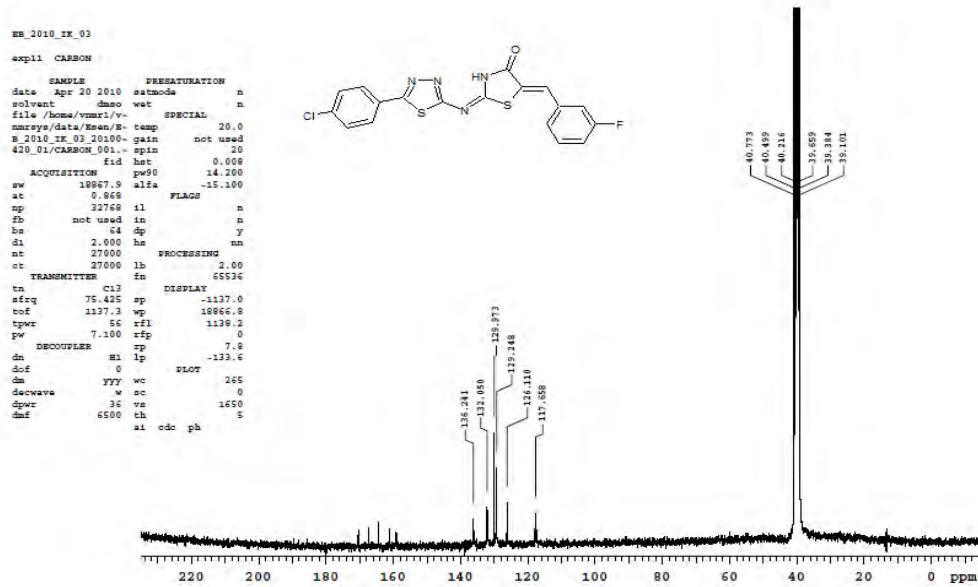
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,40 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,36 (t, *J*=7,8 Hz, *J*=7,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d, *J*=7,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,59-7,68 (m, 3H, Ar-H), 7,79 (s, 1H, =CH-Ar), 7,95-7,98 (m, 2H, Ar-H), 13,09 (s, 1H, tiyazolidinon-NH).



Şekil 6.1.3.2. Bileşik 4a₂'ye ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

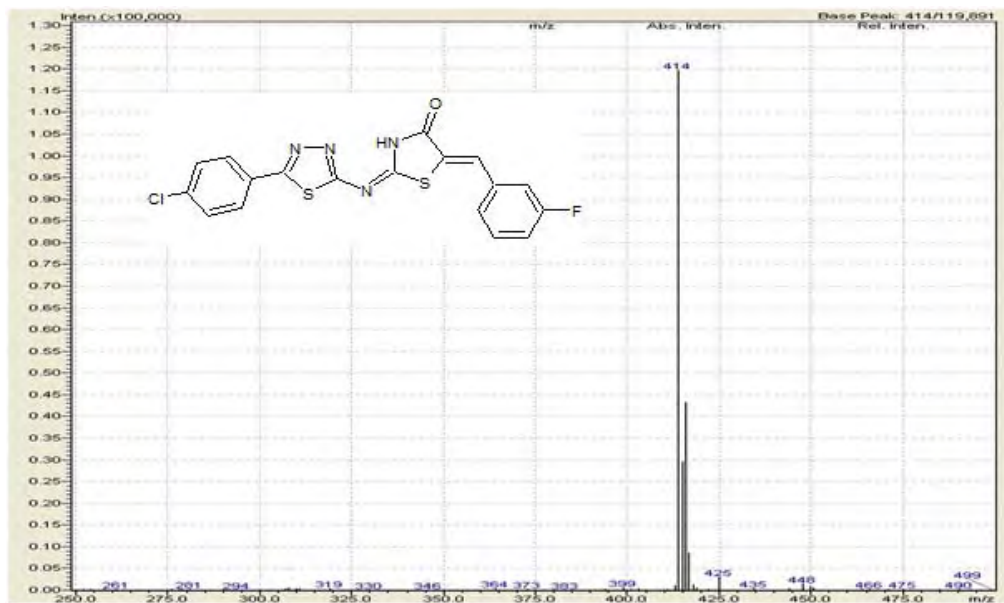
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 117,36, 117,65, 117,94, 126,11, 129,28, 129,97, 136,05, 136,24, 159,14, 161,13 (Ar-C), 132,05 (tiyazolidinon C₅), 145,55 (=CH-Ar), 164,37 (tiyadiazol C₂), 167,31 (tiyazolidinon C₂), 170,41 (tiyadiazol C₅), 171,41 (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.3.3. Bileşik 4a₂'ye ait ¹³C-NMR spektrumu.

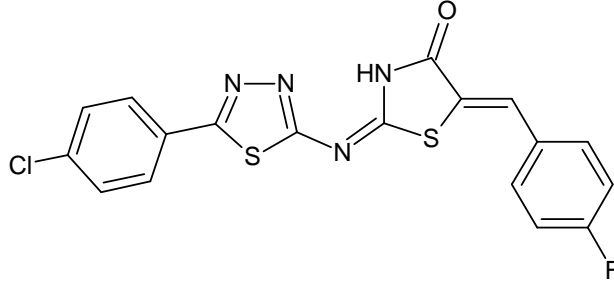
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 416,8796 için; 415,9974, 416 [M]⁻; 414,9889, 415 [M-H]⁻; 413,9810, 414 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.3.4. Bileşik 4a₂'ye ait kütle spektrumu.

6.1.4. 5-(4-Florobenziliden)-2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₃]



0,310gr (0,002 mol) 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,158 ml (0,003 mol) 3-florobenzaldehit (% 98'lik) ilave edildikten sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 78). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 318°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, etanol ve suda çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀ClFN₄OS₂ için

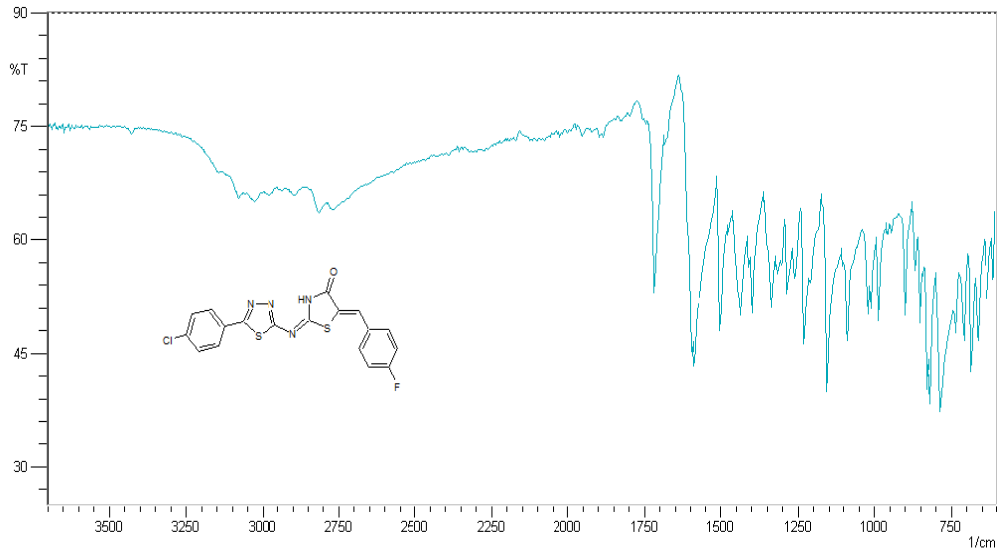
Hesaplanan C : 51,86; H : 2,42; N : 13,44

Bulunan C : 51,32; H : 2,49; N : 13,36

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

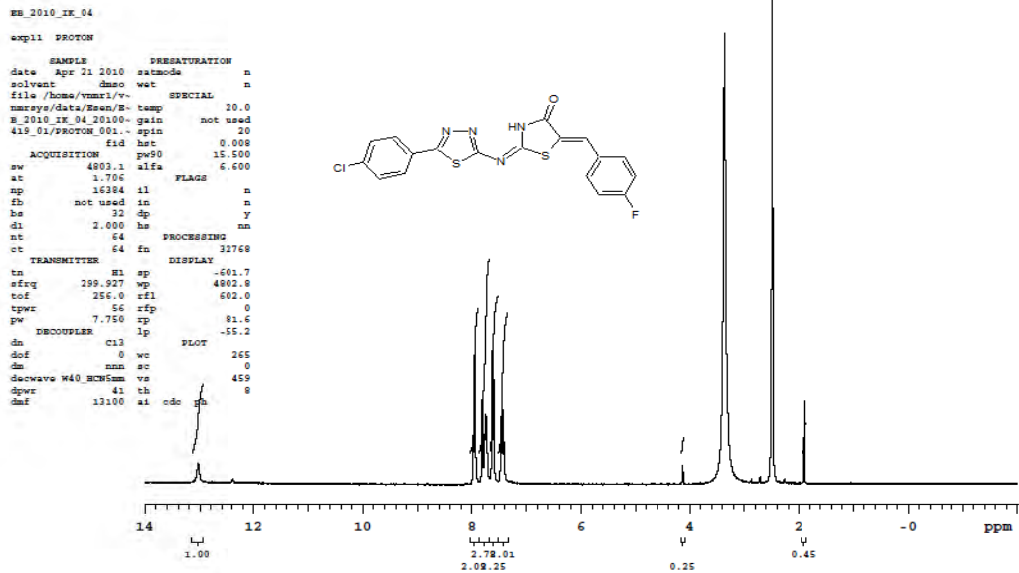
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3144 (N-H g.b.), 3076 ve 3026 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2978 ve 2895 (alifatik C-H g.b.), 1716 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1587 (C=N g.b.), 1435 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.4.1. Bileşik 4a₃'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

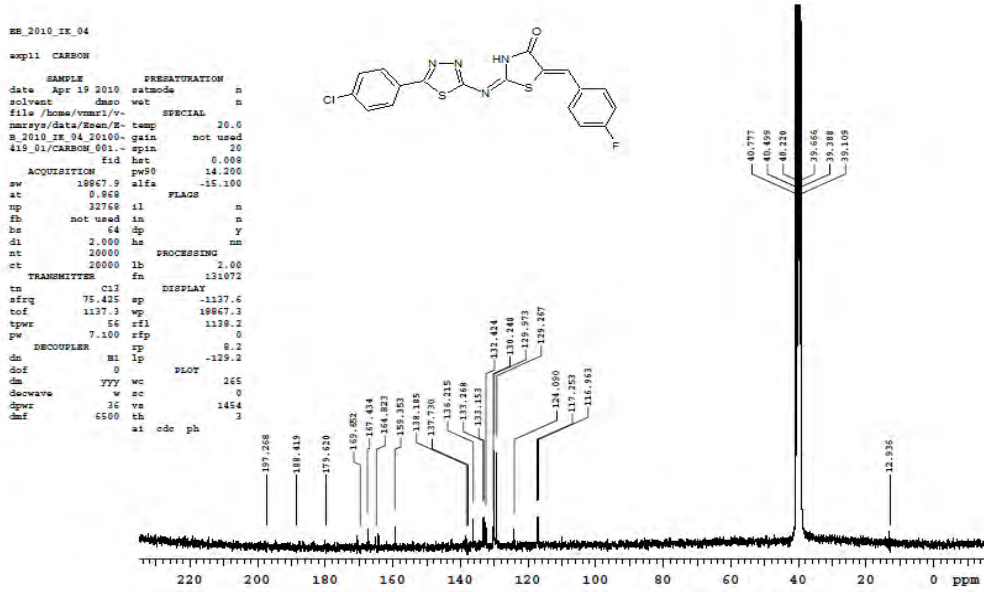
(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm: 2,50 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,40 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,43 (t, $J=6,4$, $J=6,4$ Hz, 2H, -Ar-H), 7,59 (d, $J=6,28$ Hz, 2H, Ar-H), 7,75 (t, $J=5,1$ Hz, $J=5,1$ Hz, 2H, Ar-H), 7,81 (s, 1H, =CH-Ar), 7,92-7,96 (m, 2H, Ar-H), 13,03 (s, 1H, tiyazolidinon-NH-).



Şekil 6.1.4.2. Bileşik 4a₃'e ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

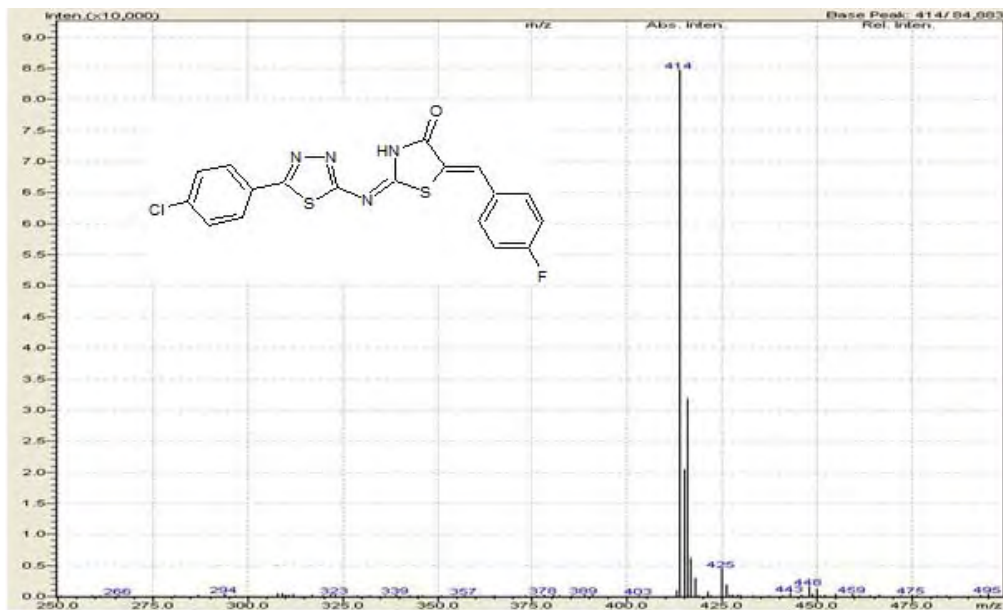
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 116,96, 117,25, 124,09, 129,26, 129,97, 130,24, 136,21, 159,35 (Ar-C), 133,26 (tiyazolidinon C₅), 137,73 (=CH-Ar), 164,82 (tiyadiazol C₂), 167,43 (tiyazolidinon C₂), 169,65 (tiyadiazol C₅, tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.4.3. Bileşik 4a₃'e ait ¹³C-NMR spektrumu.

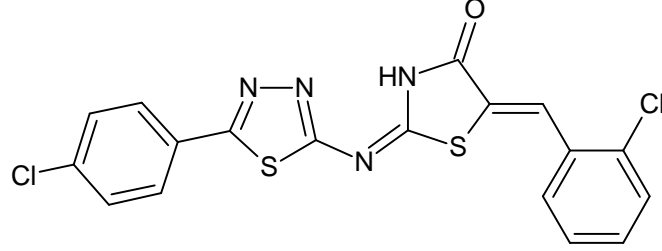
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 416,8796 için; 415,9974, 416 [M]⁻; 414,9889, 415 [M-H]⁻; 413,9810, 414 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.4.4. Bileşik 4a₃'e ait kütle spektrumu.

6.1.5. 5-(2-Klorobenziliden)-2-{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₄]



0,310 g (0,002 mol) 2-{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözüdürülür. Ortama 0,410 g (0,0030 mol) 2-klorobenzaldehit (% 98'lik) ilave edildikten sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 67). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Sarı renkli toz madde, e.n. 337°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀Cl₂N₄OS₂ için;

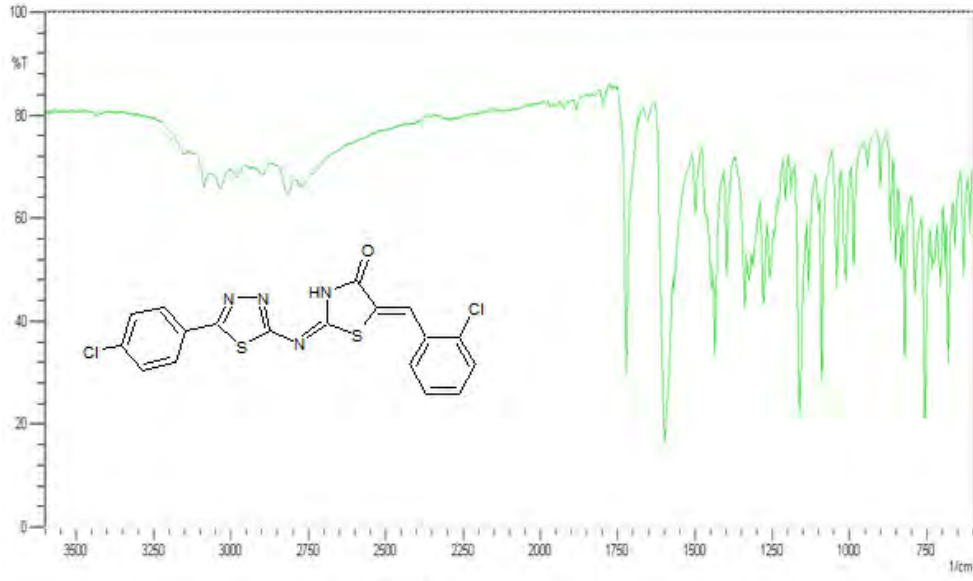
Hesaplanan C : 49,89; H : 2,33; N : 12,93

Bulunan C : 49,89; H : 2,36; N : 12,70

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

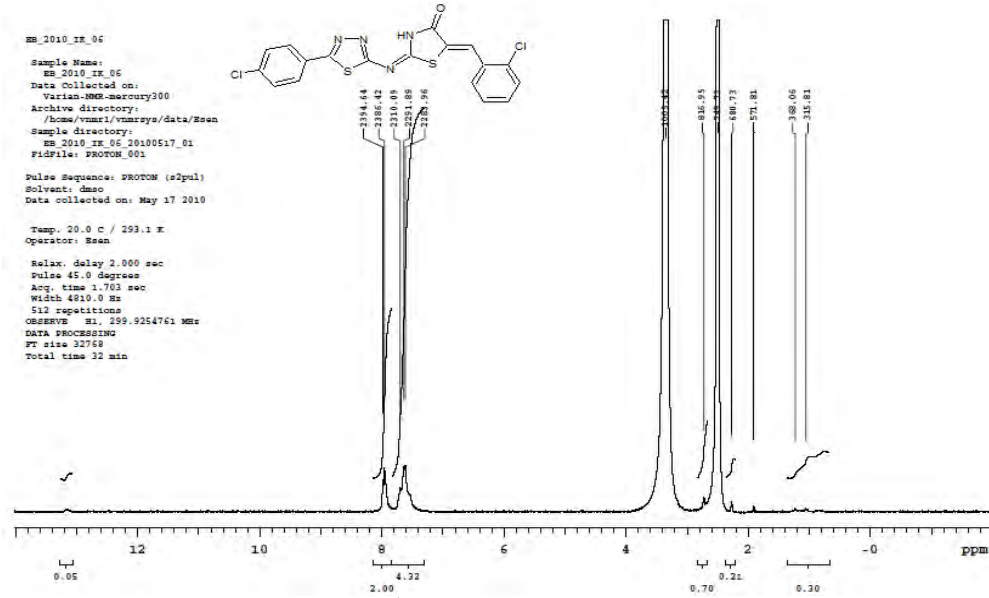
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3147 (N-H g.b.), 3086 ve 3034 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2980 ve 2899 (alifatik C-H g.b.), 1720 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1597 (C=N g.b.), 1435 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.5.1. Bileşik 4a₄'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

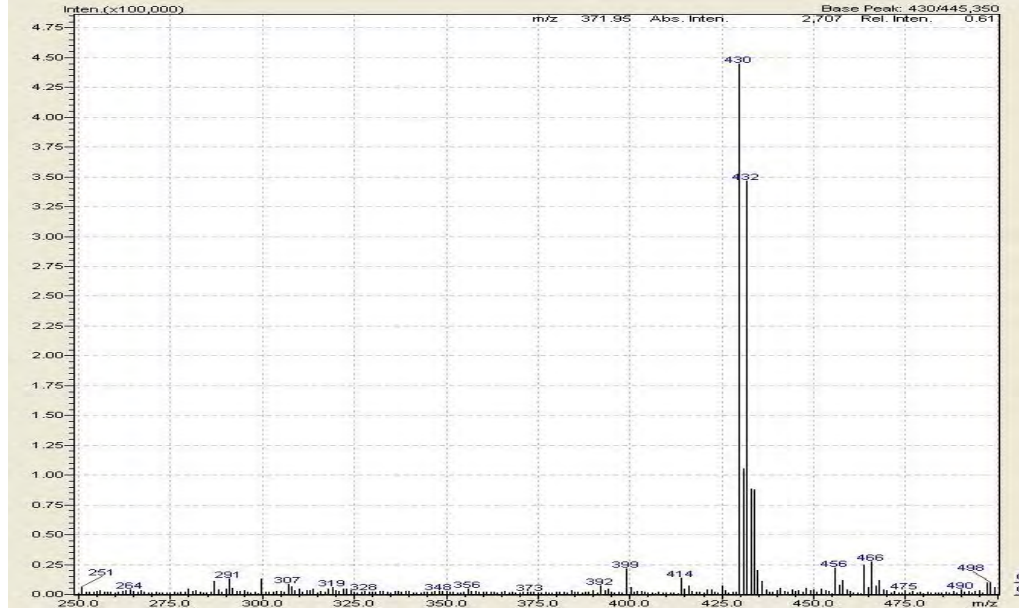
(300 MHz) (CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,61–7,70 (m, 6H, **CH-Ar**, **Ar-H**), 7,96 (d, *J*=8,1 Hz, 3H, **Ar-H**), 13,15 (s, 1H, tiyazolidinon-**NH**).



Şekil 6.1.5.2. Bileşik 4a₄'e ait ¹H-NMR spektrumu.

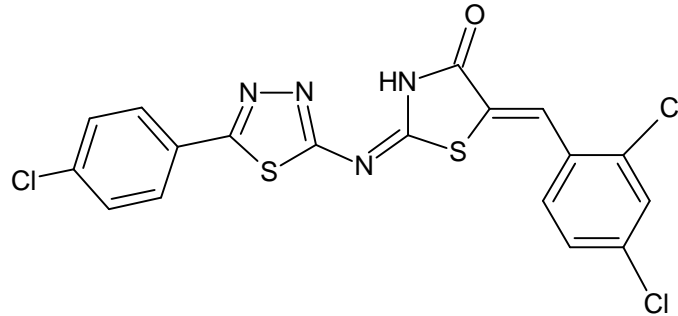
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS *m/z* (hesaplanan, bulunan) MA : 433,3342 için; 431,9678, 432 [M]⁻; 430,9600, 431 [M-H]⁻; 429,9521, 430 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.5.3. Bileşik 4a4'e ait kütle spektrumu.

6.1.6. 5-(2,4-Diklorobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a5]



0,310gr (0,002 mol) 2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on[4a], 0,046g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözümlenir. Ortama 0,525g (0,003 mol) 2,4-diklorobenzaldehit (% 98'lik) ilave edildikten sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle elde edilir (Verim % 69). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Turuncu renkli toz madde, e.n. 324°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉Cl₃N₄OS₂ için;

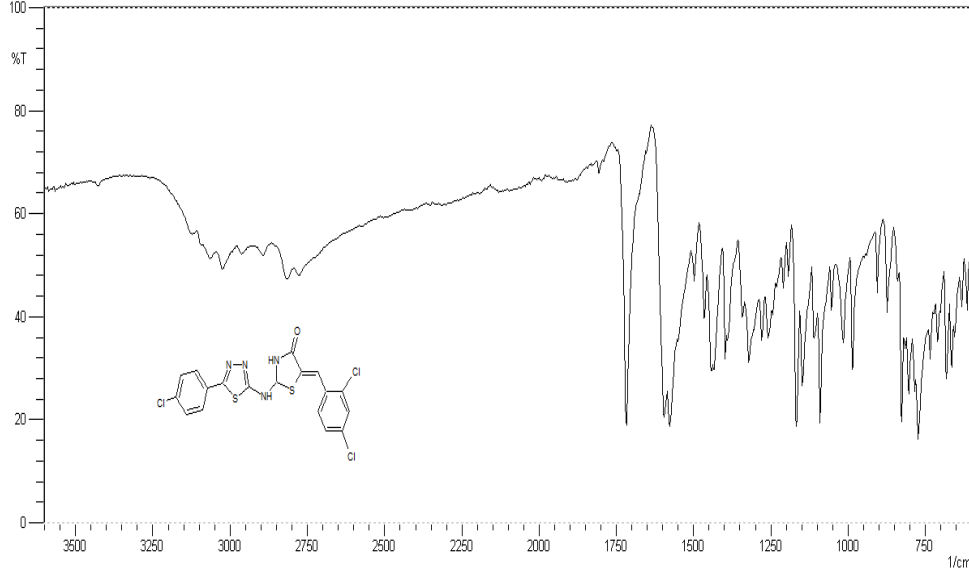
Hesaplanan C: 46,22; H: 1,94; N: 11,98

Bulunan C: 46,08; H: 2,11; N: 11,81

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

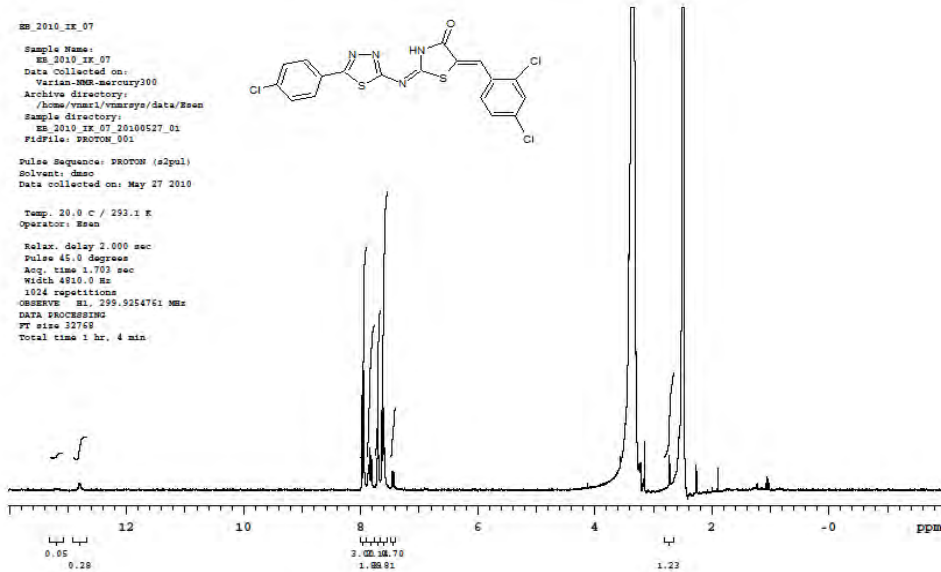
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3122 (N-H g.b.), 3064 ve 3024 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2962 ve 2893 (alifatik C-H g.b.), 1716 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1595 (C=N g.b.), 1442 ve 1435 (CH yapısına ait e.b.)



Şekil 6.1.6.1. Bileşik 4a5'e ait IR spektrumu.

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

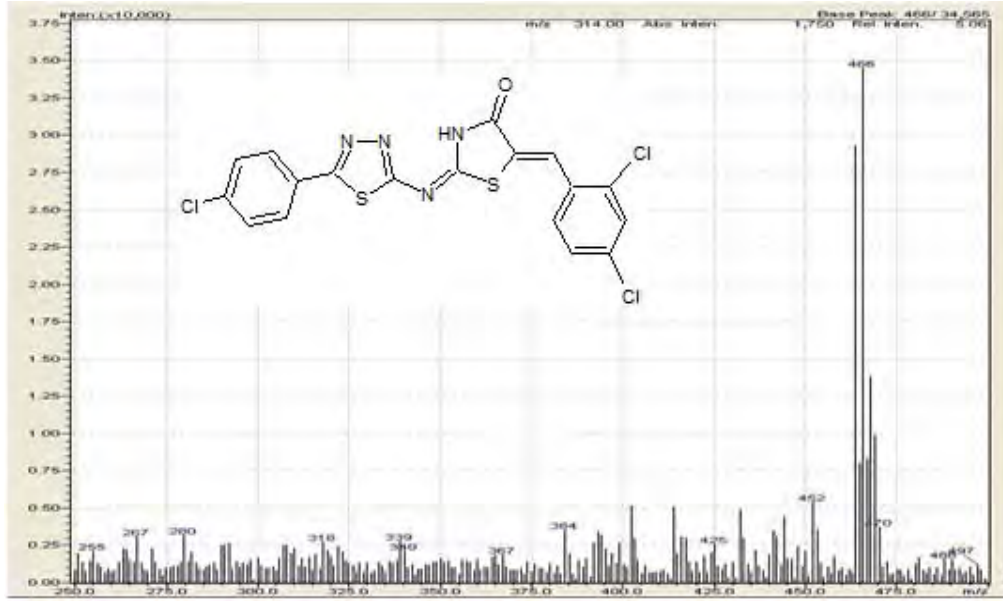
(300 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6) δ ppm: 2,52 (DMSO- d_6 'ya ait pik), 3,41 (DMSO- d_6 içinde çözülmüş bulunan H_2O 'ya ait pik), 7,43–7,70 (m, 5H, **Ar-H**), 7,82–7,84 (s, 1H, **Ar-H**), 7,95 (d, $J=8,4$ Hz 2H, **Ar-H**), 12,85 (s, 1H, tiyazolidinon -NH).



Şekil 6.1.6.2. Bileşik 4a5'e ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

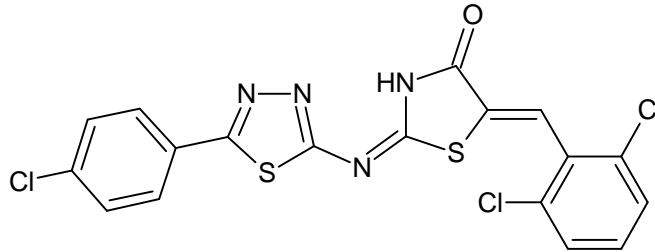
Kütle Spektromu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 467,7792 için; 465,9288, 466 [M]⁻.



Şekil 6.1.6.3. Bileşik 4a₅'e ait kütle spektromu.

6.1.7. 5-(2,6-Diklorobenziliden)-2-{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₆]



0,310 g (0,002 mol) 2-{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on[4a], 0,046g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,525 g (0,0030 mol) 2,6-diklorobenzaldehyt (% 98'lik) ilave edildikten sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 69). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Turuncu renkli toz madde, e.n. 324°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉Cl₃N₄OS₂ için;

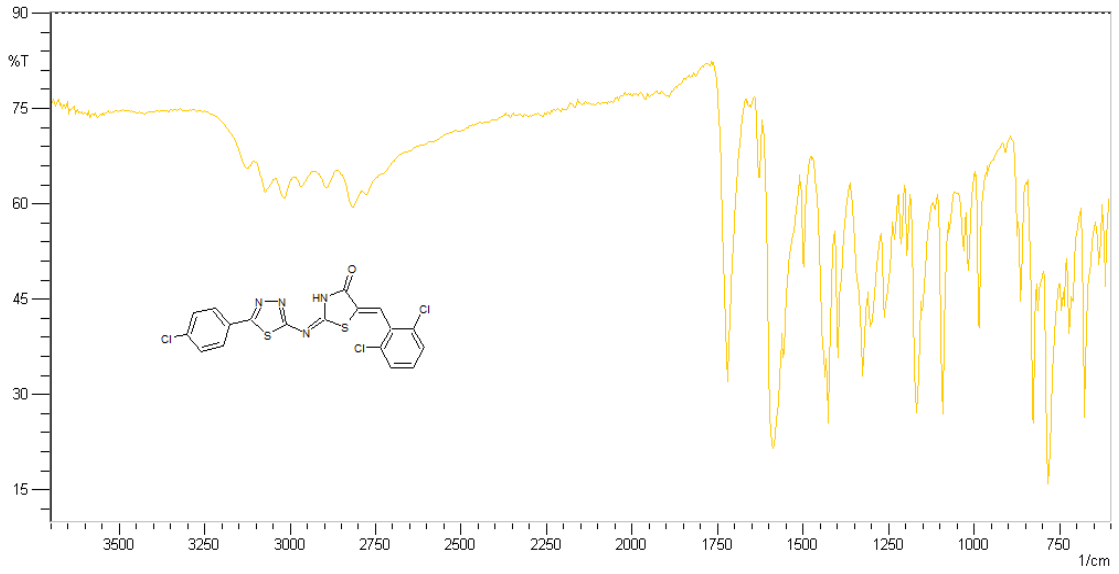
Hesaplanan C: 46,22; H: 1,94; N: 11,98

Bulunan C: 46,09; H: 2,15; N: 11,47

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

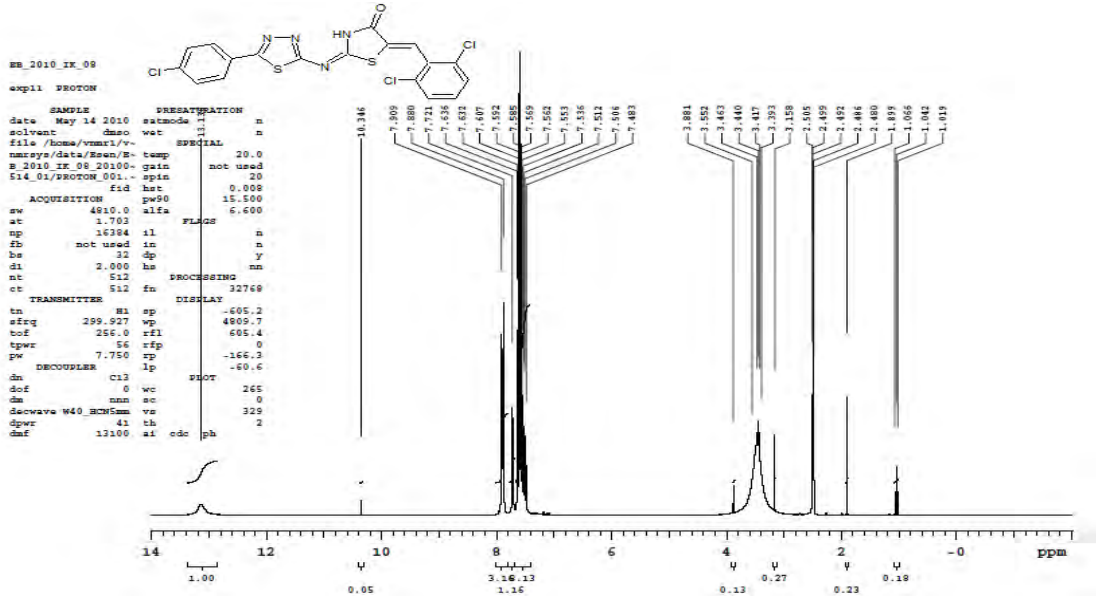
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3126 (N-H g.b.), 3070 ve 3016 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2960 ve 2893 (CH yapısına ait g.b.), 1718 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1585 (C=N g.b.), 1425 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.7.1. Bileşik 4a₆'ya ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

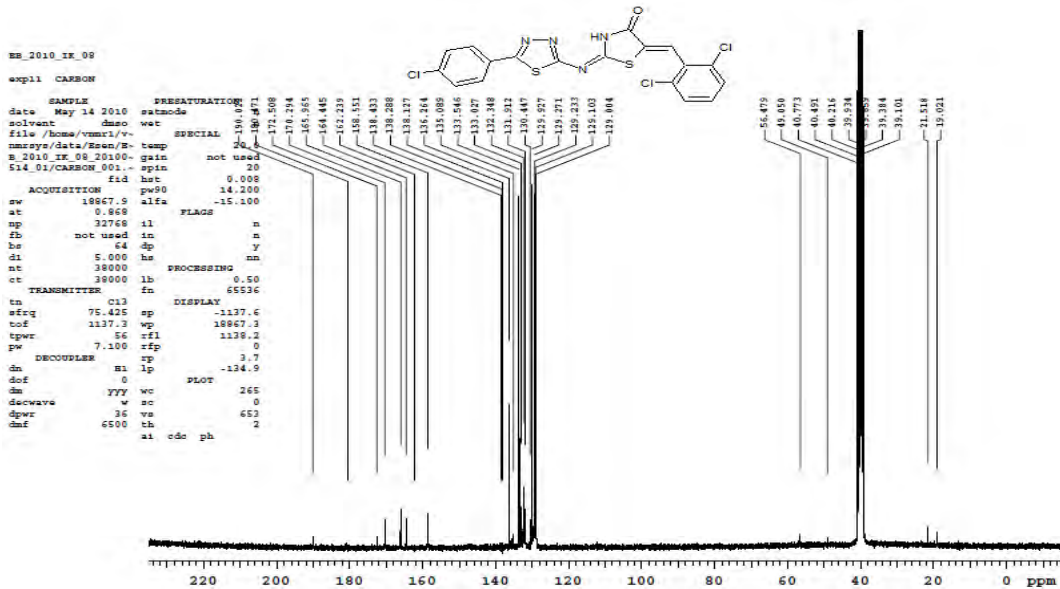
(400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,48-7,63–(m, 5H, **Ar-H**), 7,72 (s, 1H, **Ar-H**), 7,88 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, **Ar-H**), 13,13 (s, 1H, tiyazolidinon -**NH**).



Şekil 6.1.7.2. Bileşik 4a₆'ya ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

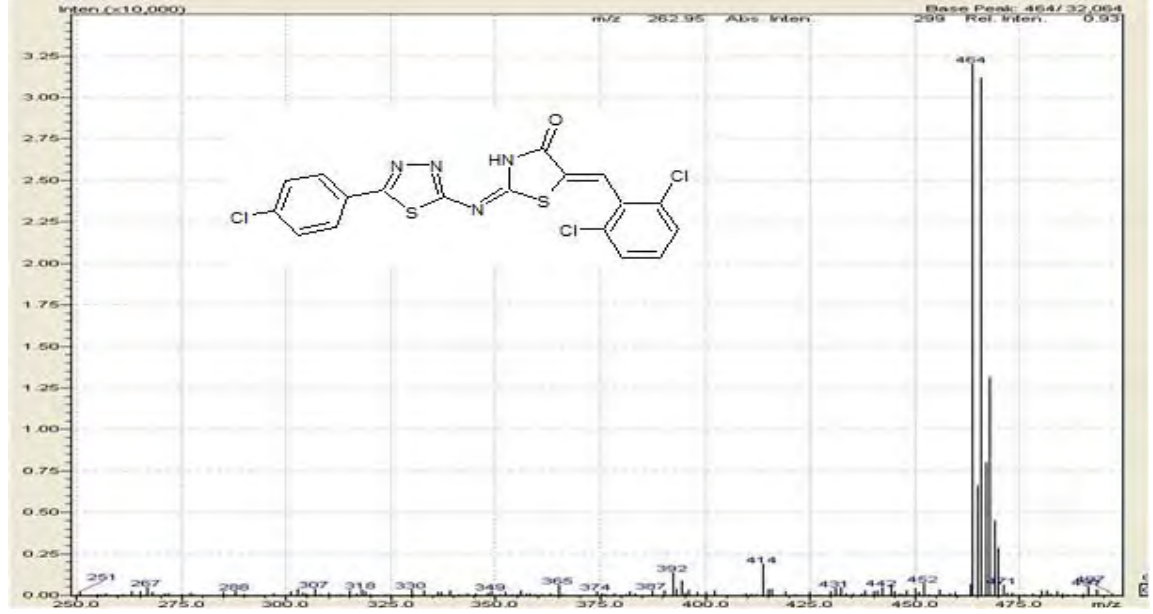
(400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 129,00, 129,10, 129,23, 129,27, 129,92, 130,44, 131,91, 132,34, 135,08, 136,26 (Ar-C), 133,54(tiyazolidinon C₅), 138,55 (=CH-Ar), 164,44 (tiyadiazol C₂), 165,96 (tiyazolidinon C₂), 170,29 (tiyadiazol C₅), 172,50 (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.7.3. Bileşik 4a₆'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.

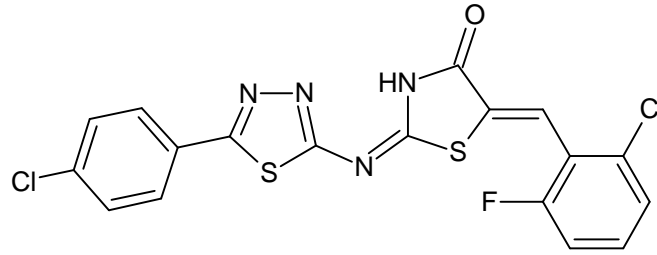
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 467,7792 için; 465,9288, 466 [M]⁻; 464,9210, 465 [M-H]⁻; 463,9131, 464 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.7.4. Bileşik 4a₆'ya ait kütle spektrumu.

6.1.8. 5-(2-Kloro-6-florobenziliden)-2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₇]



0,310 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,476g (0,003 mol) 2-kloro-6-florobenzaldehyt (% 95'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 70). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Sarı renkli toz madde, e.n. 300°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉Cl₂FN₄OS₂ için;

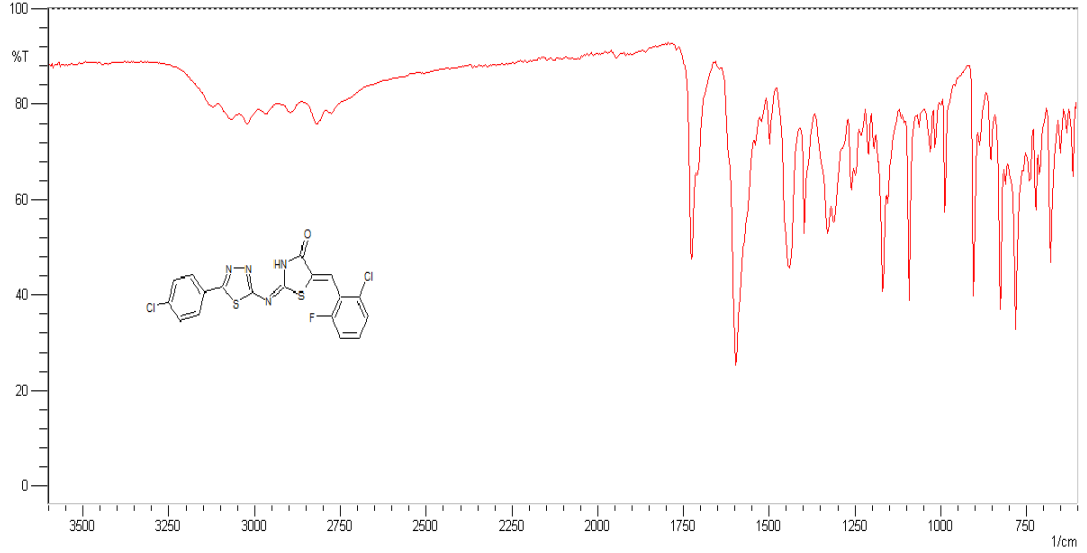
Hesaplanan C: 47,90; H: 2,01; N: 12,41

Bulunan C: 47,72; H: 2,28; N: 12,00

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

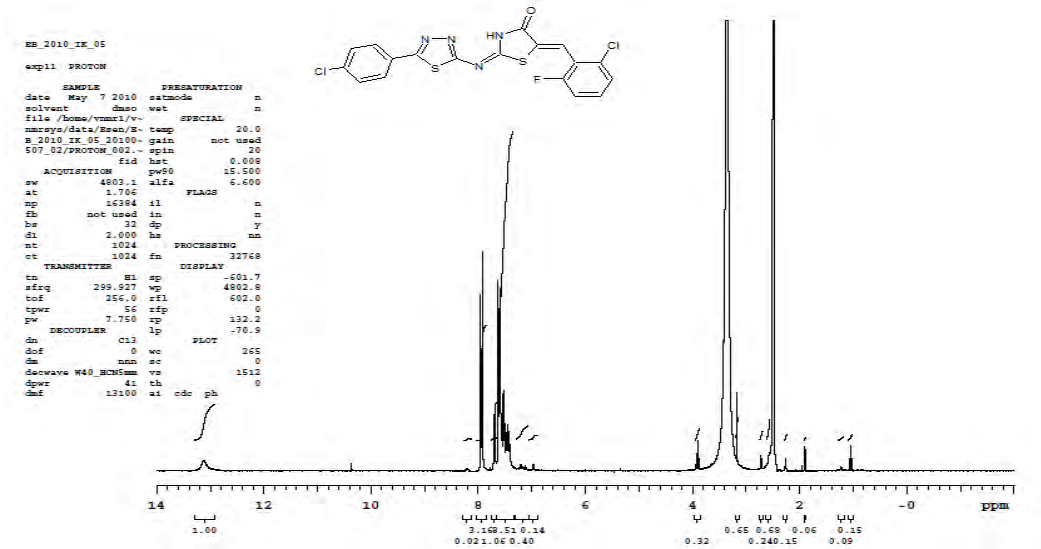
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3120 (N-H g.b.), 3068 ve 3020 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2966 ve 2895 (CH yapısına ait g.b.), 1726 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1597 (C=N g.b.), 1440 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.8.1. Bileşik 4a7'ye ait IR spektrumu.

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

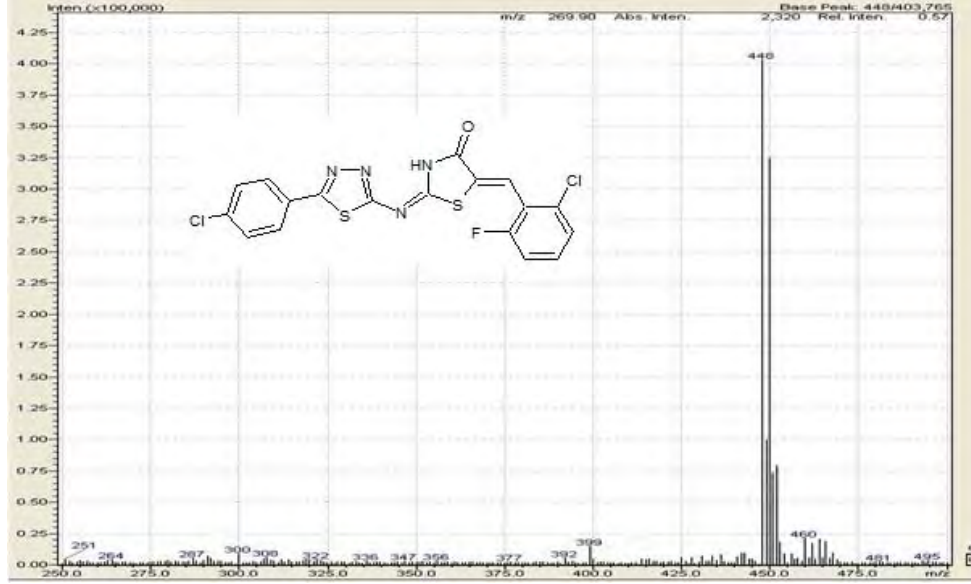
(300 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6) δ ppm: 2,49 (DMSO- d_6 'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d_6 içinde çözülmüş bulunan H_2O 'ya ait pik), 7,41–7,62 (m, 5H, Ar-H), 7,69 (s, 1H, =CH-Ar), 7,93 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, Ar-H), 13,32 (s, 1H, tiyazolidinon-NH).



Şekil 6.1.8.2. Bileşik 4a7'ye ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

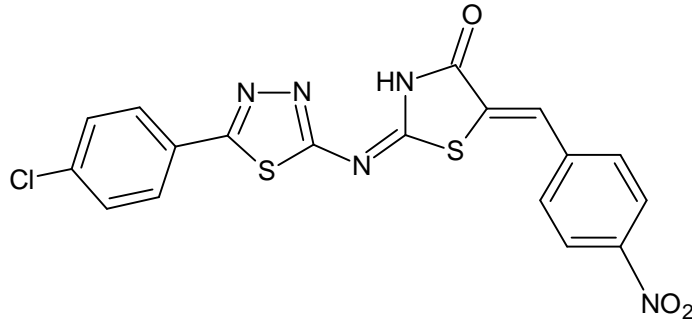
Kütle Spektromu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 451,3246 için; 449,9584, 450 [M]⁻; 448,9506, 449 [M-H]⁻; 445,9269, 446 [M-4H]⁻.



Şekil 6.1.8.3. Bileşik 4a₇'ye ait kütle spektromu.

6.1.9. 5-(4-nitrobenziliden)-2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₈]



0,310 g (0,002 mol) 2-{{[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,453 g (0,003 mol) 4-nitrobenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5'te verilen yönteme göre elde edilir (Verim % 76). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Sarı renkli toz madde, e.n. 319°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀ClN₅O₃S₂ için

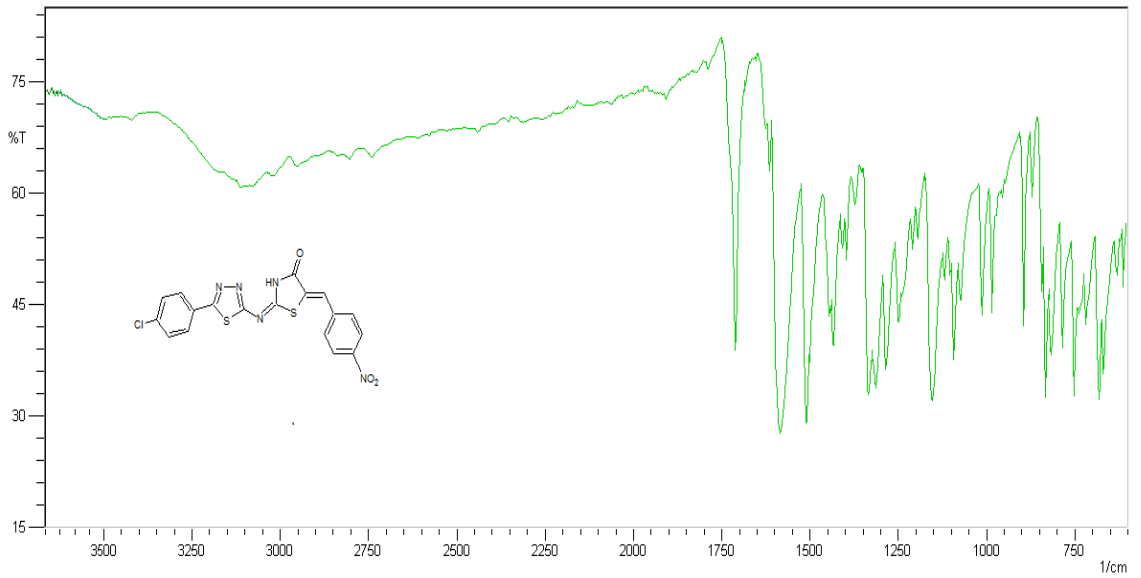
Hesaplanan C: 48,70; H: 2,27; N: 15,78

Bulunan C: 48,84; H: 2,36; N: 15,57

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

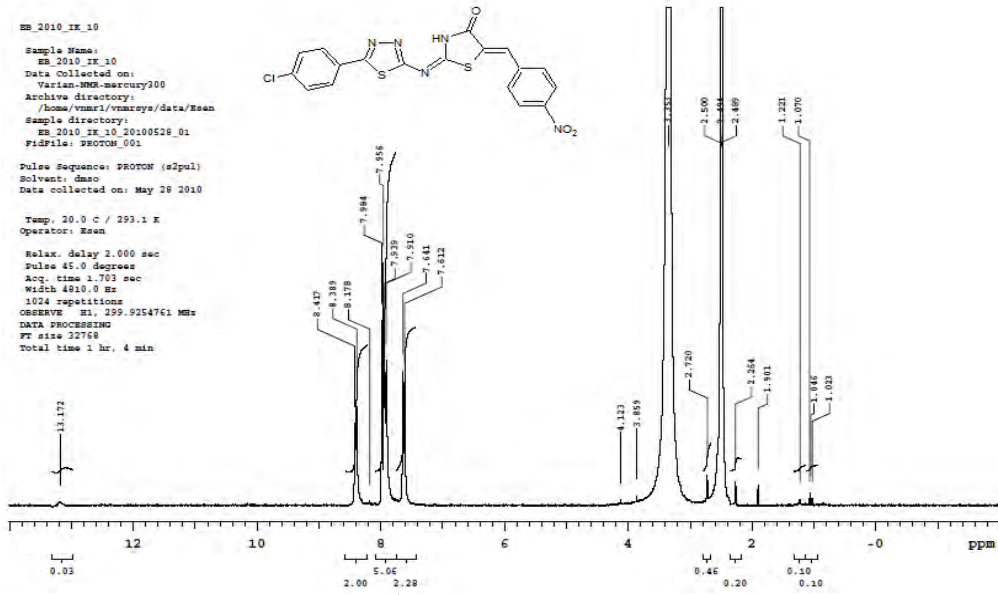
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3171 (N-H g.b.), 3100 ve 3020 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2953 ve 2893 (C-H yapısına ait g.b.), 1710 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1583 (C=N g.b.), 1550 ve 1350 (N-O, NO₂) (C-H yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.9.1. Bileşik 4a8'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

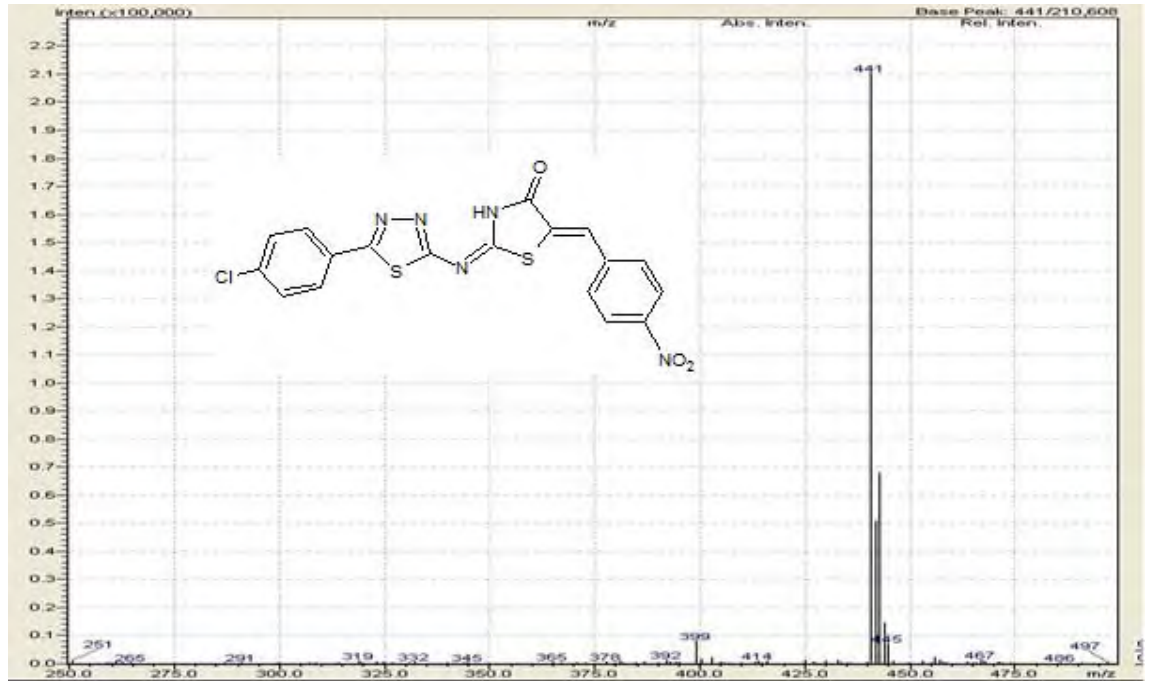
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,61 (d, $J=8,7$ Hz 2H; **Ar-H**), 7,94 (t, $J=8,7$ Hz, $J=8,7$ Hz 4H; **Ar-H**), 7,98 (s, 1H, =**CH-Ar**), 8,38 (d, $J=8,4$ Hz 2H; **Ar-H**), 13,17 (s, 1H; tiyazolidinon -**NH**).



Şekil 6.1.9.2. Bileşik 4a8'e ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

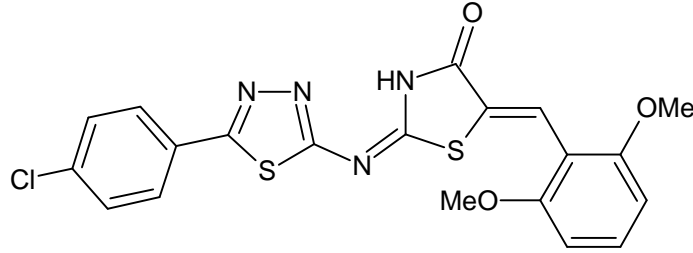
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 443,8872 için; 442,9919, 443 [M]⁻; 441,9840, 442 [M-H]⁻; 440,9761, 441[M-2H]⁻.



Şekil 6.1.9.3. Bileşik 4a8'e ait kütle spektrumu.

6.1.10. 5-(2,6-Dimetoksibenziliden)-2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₉]



0,310g (0.002 mol) 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,499 g (0,003 mol) 2,6-dimetoksibenzaldehit (% 99'luk) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 68). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Sarı renkli toz madde, e.n. 276 °C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅ClN₄O₃S₂ için;

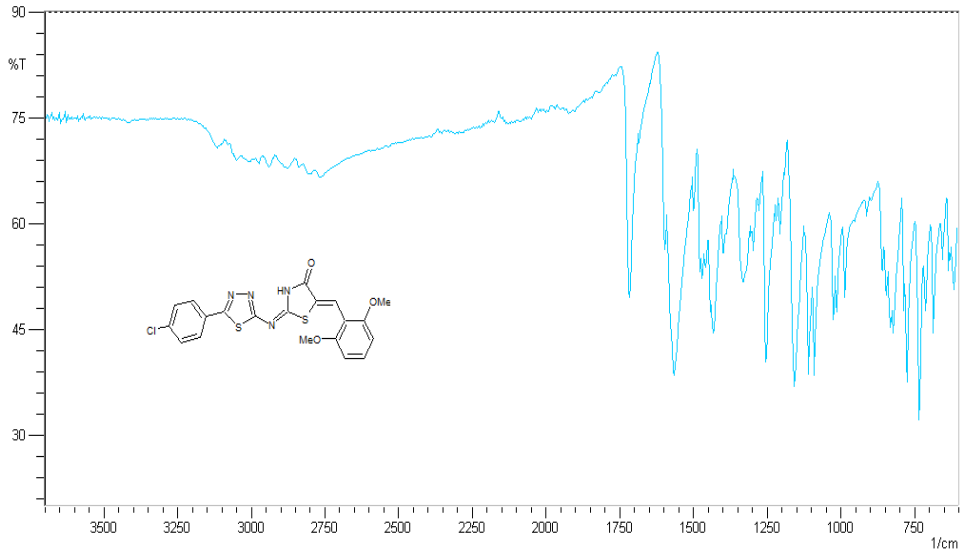
Hesaplanan C: 52,34; H: 3,29; N: 12,21

Bulunan C: 51,95; H: 3,33; N: 11,97

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

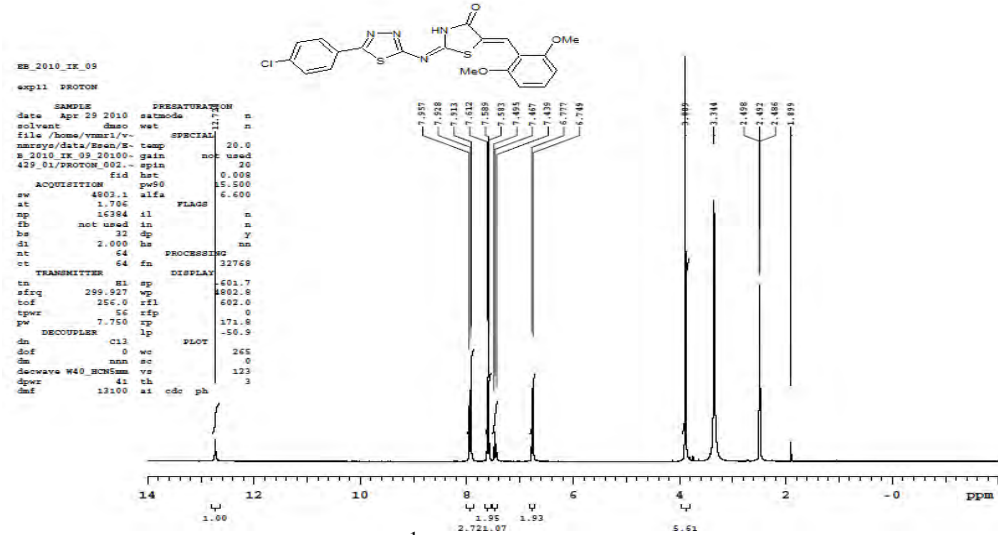
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3115 (N-H g.b.), 3049 ve 3010 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2937 ve 2870 (CH yapısına ait g.b.), 1716 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1564 (C=N g.b.), 1431 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.10.1. Bileşik 4a9'a ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 3,88 (s, 6H, -CH₃), 6,77 (d, *J*=8,4 Hz 2H, **Ar-H**), 7,46 (t, *J*=11,2 Hz, *J*=11,2 Hz 1H =Ar-H), 7,58 (d, *J*=9,2 Hz 2H, **Ar-H**), 7,91 (s, 1H, =CH) 7,93 (d, *J*=11,6 Hz 2H Ar-H) 12,73 (s, 1H, tiyazolidinon -NH).

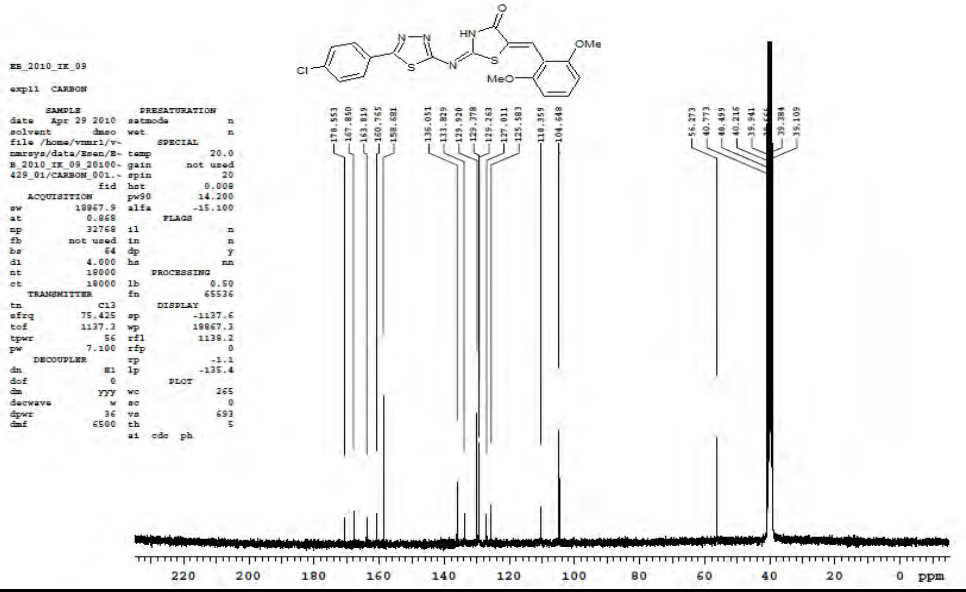


Şekil 6.1.10.2. Bileşik 4a9'a ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

(400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 56,27 (-OCH₃) 110,35, 125,58, 127,01, 129,26, 129,37, 129,92 ve 158,68 (Ar-C), 133,82 (tiyazolidinon C₅), 136,05 (=CH-Ar),

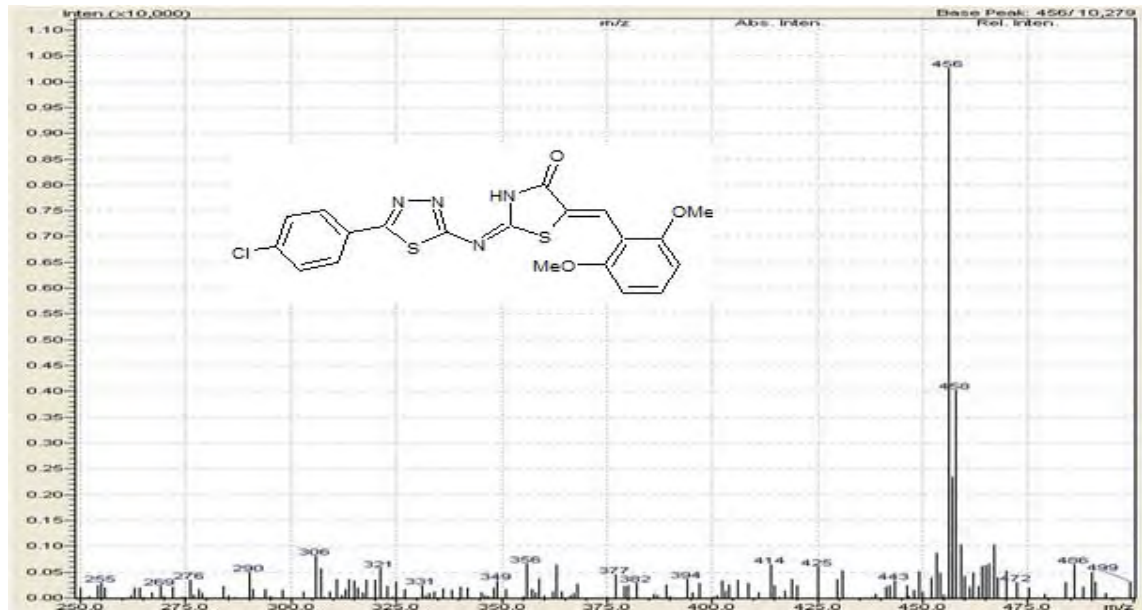
163,81 (tiyadiazol C₂), 167,85 (tiyazolidinon C₂), 170,55 (tiyadiazol C₅, tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.10.3. Bileşik 4a₉'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.

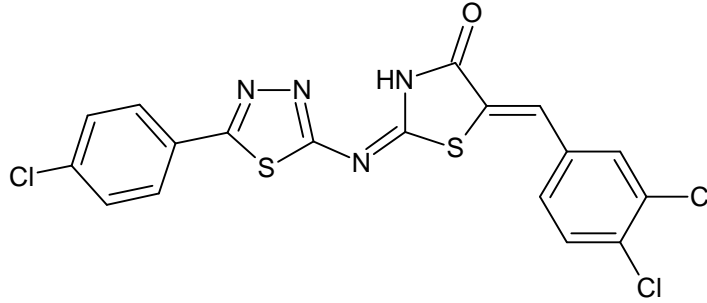
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 458,9411 için; 458,0279, 458 [M]⁻; 457,0201, 457 [M-H]⁻; 456,0122, 456 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.10.4. Bileşik 4a₉'a ait kütle spektrumu.

6.1.11.2 5-(3,4 Diklorobenziliden)-2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₁₀]



0,310 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,262 g (0,003 mol) 3,4-diklorobenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yönteme göre elde edilir (Verim % 71). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Turuncu renkli toz madde, e.n. 330-333 °C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉Cl₃N₄OS₂ için;

Hesaplanan C: 46,22; H: 1,94; N: 11,98

1 mol su tutmuş hali:

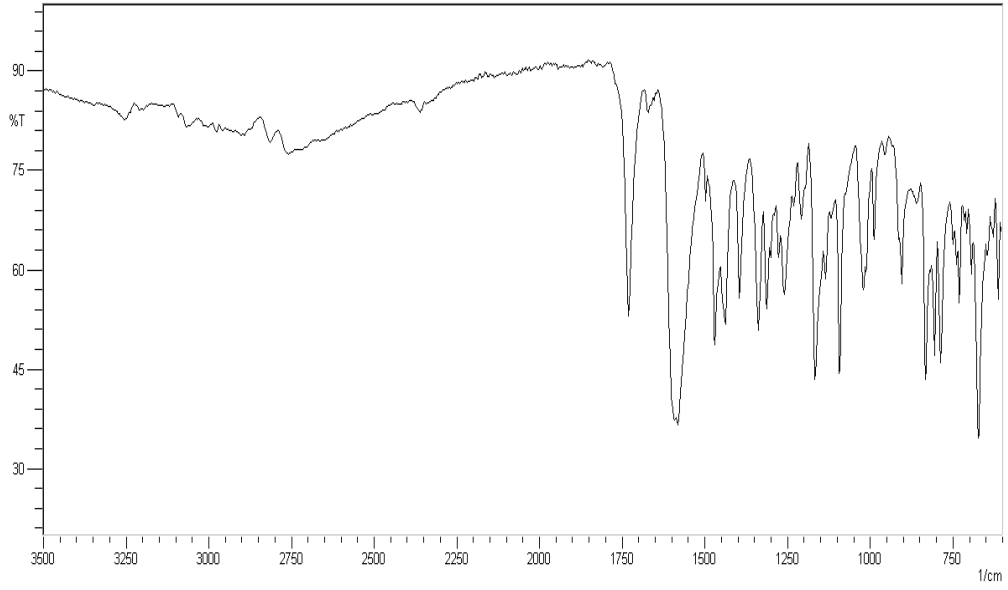
Hesaplanan C: 44,50; H: 2,28; N: 11,53

Bulunan C: 44,05; H: 2,45; N: 11,24

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

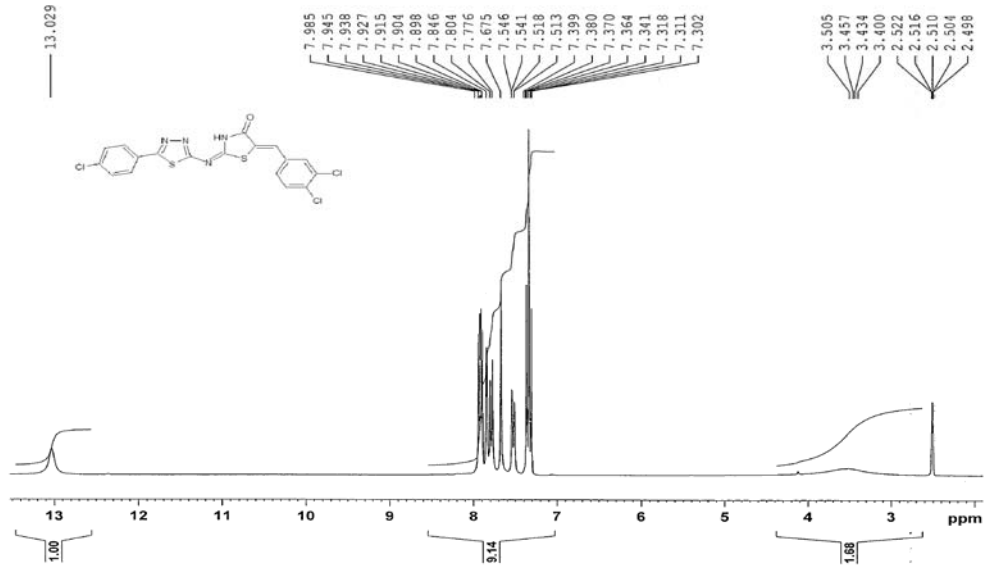
(KBr) $\nu_{maks.}$ (cm⁻¹): 3209 (N-H g.b.), 3066-3091 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2820-2976 (CH yapısına ait g.b.), 1732 (tiyazolidinon'a ait C=O g.b.), (C=C g.b.), 1571 (C=N g.b.), 1469 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.11.1. Bileşik **4a₁₀**'a ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

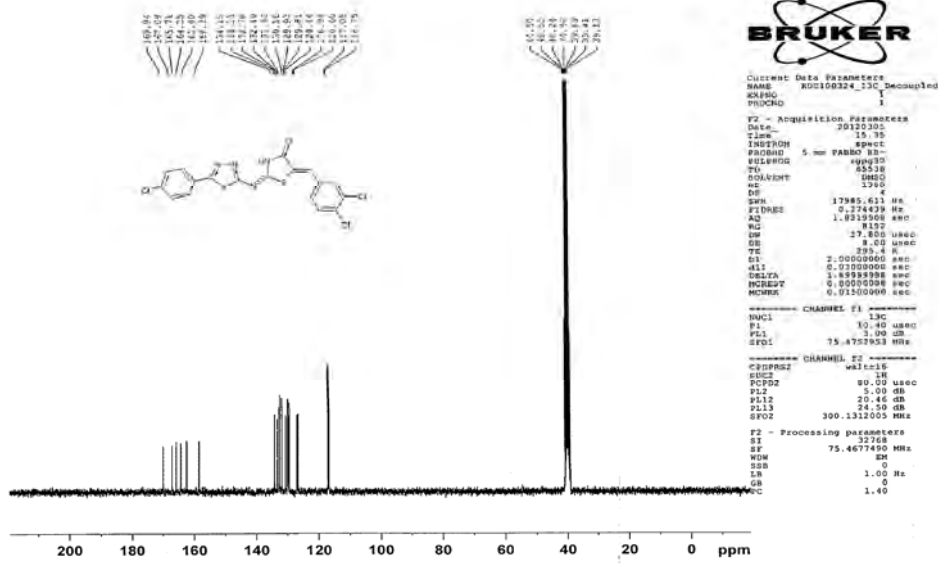
(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm : 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,55 (d, J=9,9 Hz 2H, **Ar-H**), 7,70 (s, 1H, =**CH**-Ar), 7,80 (s 2H, **Ar-H**), 7,89 (t, J=15,6 Hz 2H, =**CH**-**Ar-H**), 7,90 (t, J=1,8 Hz 1H, =**CH**-**Ar-H**), 13,03 (s, 1H, tiyazolidinon-**NH**-).



Şekil 6.1.11.2. Bileşik **4a₁₀**'a ait ¹H-NMR spektrumu.

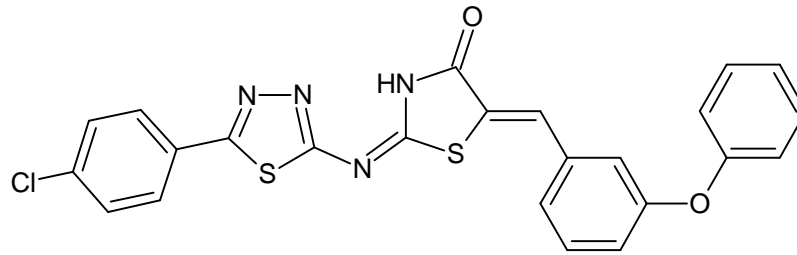
¹³C-NMR Spektrumu:

(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm : 116,75, 117,05, 126,34, 129,44, 129,81, 129,93, 130,56, 159,39 (Ar-C), 131,90 (tiyazolidinon C₅), 134,45 (=CH-Ar), 169,94 (tiyadiazol C₂), 167,5 (tiyazolidinon C₂), 169,94 (tiyadiazol C₅), (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.11.3. Bileşik 4a₁₀'a ait ¹³C-NMR spektrumu.

6.1.12. 5-(3-Fenoksi benziliden)-2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₁₁]



0,310 g (0,001 mol) 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4a] 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,595 g (0,003 mol) 3-fenoksibenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yönteme göre elde edilir (Verim % 74). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Turuncu renkli toz madde, e.n. 257°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₂₄H₁₅ClN₄O₂S₂ için;

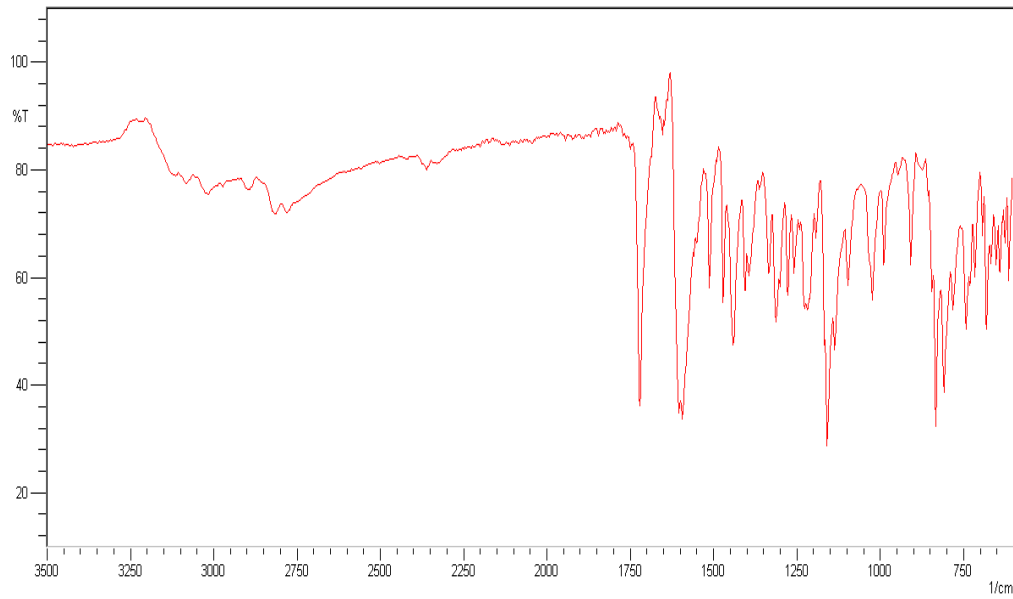
Hesaplanan C: 58,71; H: 3,08; N: 11,41

Bulunan C: 58,86; H: 3,20; N: 11,24

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

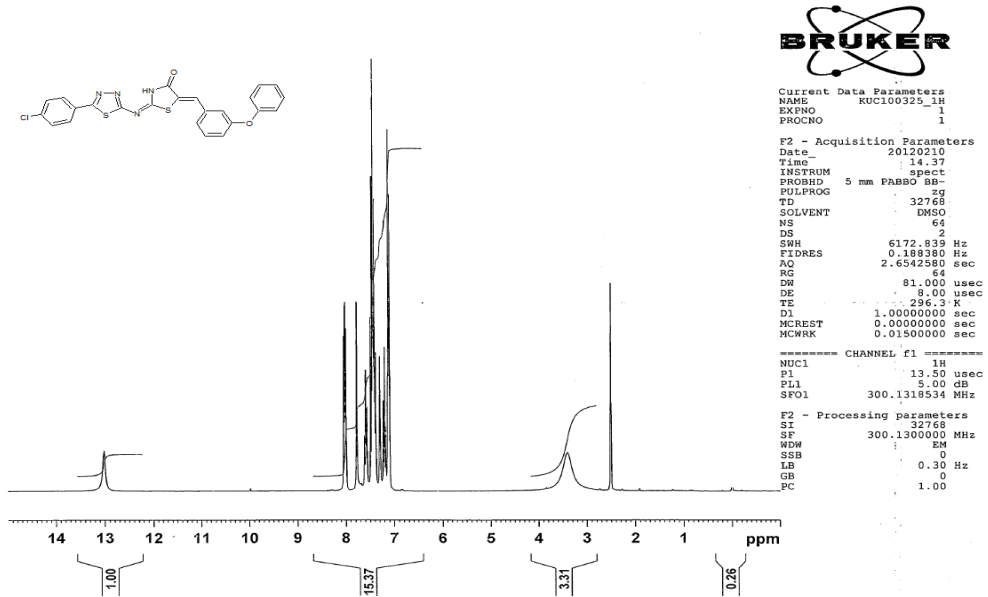
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3113 (N-H g.b.), 3082-3016 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2972-2893 (CH yapısına ait g.b.), 1720 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1602-1593 (C=N g.b.), 1440 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.12.1. Bileşik **4a₁₁**'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

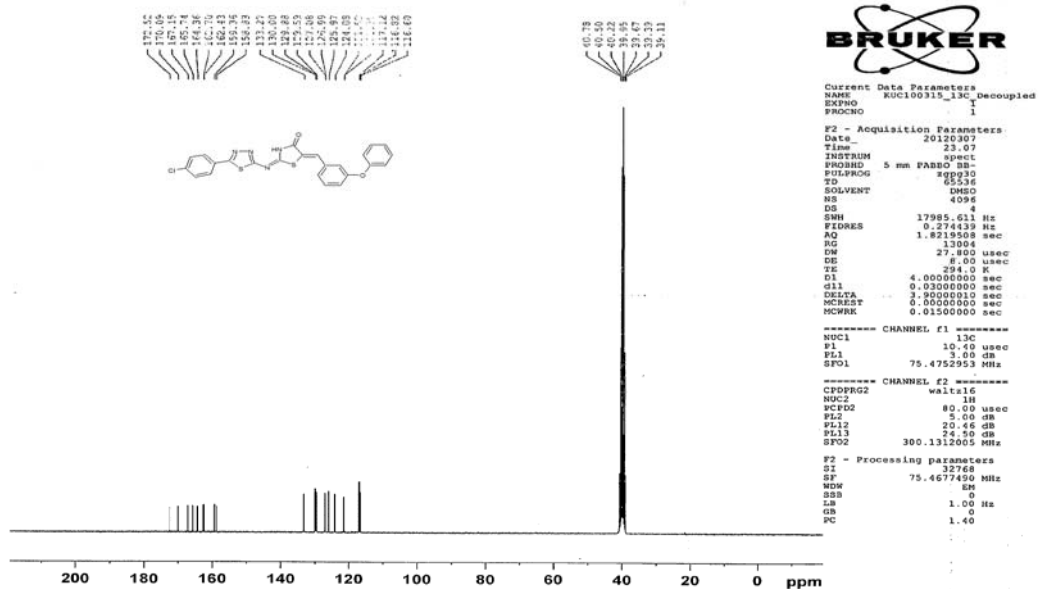
(400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,20 (d, J: 9,1 Hz 2H, **Ar-H**), 7,78 (s, 1H, =**CH-Ar**), 7,44 (t, J: 9,1 Hz 5H, **O-Ar-H**), 7,59 (d, J: 9,0 Hz 2H, =**CH-Ar-H**), 7,62 (t, J: 8,1 Hz 3H, =**CH-Ar-H**), 8,03 (s, 1H, =**CH-Ar-H**), 13,02 (s, 1H, tiyazolidinon - **NH**).



Şekil 6.1.12.2. Bileşik 4a₁₁'e ait ¹H-NMR spektrumu.

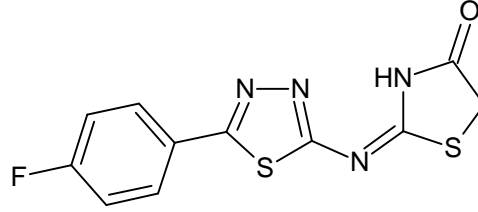
¹³C-NMR Spektrumu:

(400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 116,60, 116,32, 121,52, 124,09, 125,99, 127,00, 1128,53, 129,88, 130,27 (Ar-C), 158,83 (tiyazolidinon C₅), 162,43 (=CH-Ar), 165,74 (tiyadiazol C₂), 167,15 (tiyazolidinon C₂), 172,52 (tiyadiazol C₅), (tiyazolidinon C₄), 40,72 (-O-CH).



Şekil 6.1.12.3. Bileşik 4a₁₁'e ait ¹³C-NMR spektrumu.

6.1.13. 2-[[5-(4-Florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on[4b]



1,55 g (0,05 mol) 2-Kloro-*N*-[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [3b] 20 ml susuz etanol içerisinde çözüldürülür. Ortama 0,762 g (0,1 mol) amonyum tiyosiyanat ilavesinden sonra 5.2.4.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 87). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 232°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, etanol ve suda çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₁H₇FN₄OS₂ için;

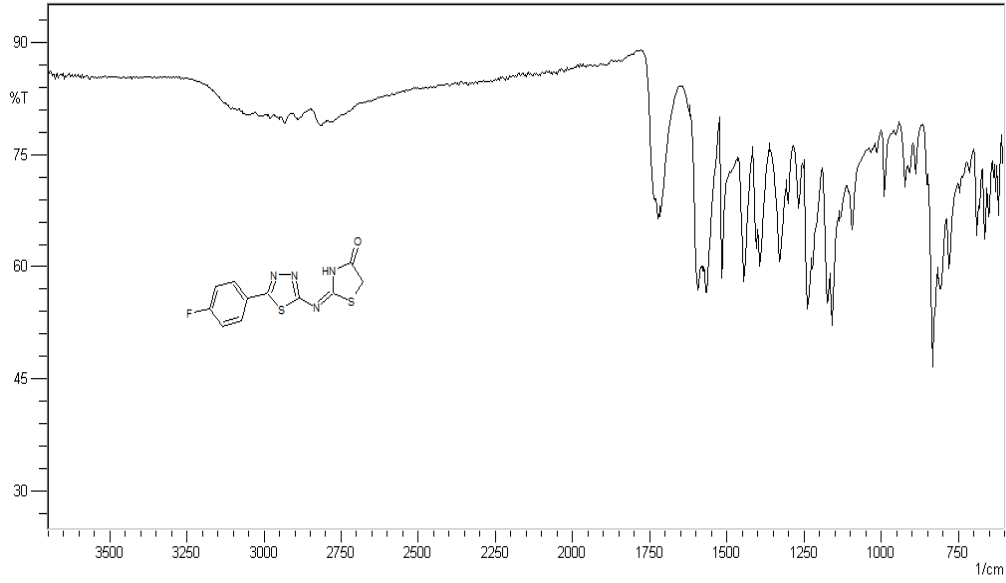
Hesaplanan C: 44,89; H: 2,40; N: 19,04

Bulunan C: 45,17; H: 2,52; N: 18,71

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

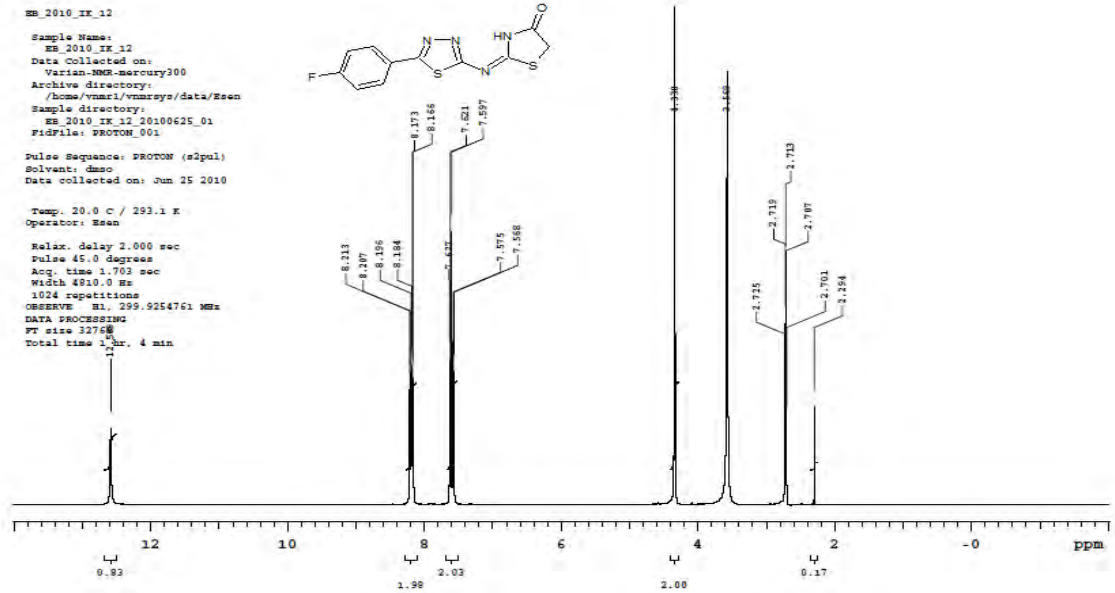
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3128 (N-H g.b.), 3057 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2931 ve 2893 (CH yapısına ait g.b.), 1720 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1591 (C=N g.b.), 1442 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.13.1. Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

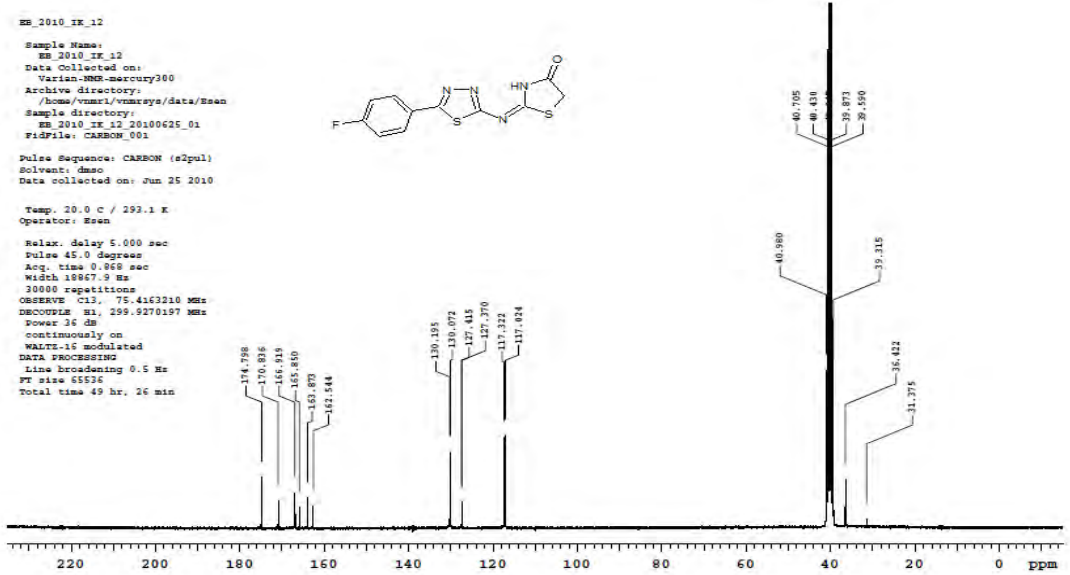
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözünmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 4,04 (s, 2H, tiyazolidinon-SCH₂-), 7,31 (t, *J*=8,73 Hz, 2H, **Ar-H**), 7,88-7,92 (q, 2H, **Ar-H**), 12,22 (s, 1H, tiyazolidinon-NH).



Şekil 6.1.13.2. Bileşik 4b'ye ait ¹H-NMR spektrumu.

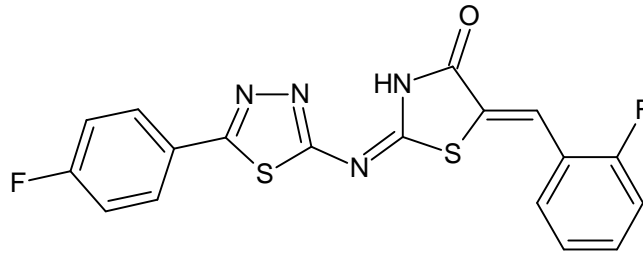
¹³C-NMR Spektrumu:

(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 36,44 (tiyazolidinon C₅), 117,03, 117,33, 127,38, 130,08, 130,19, 162,55 (Ar-C), 163,87 (tiyadiazol C₂), 166,93 (tiyazolidinon C₂), 170,83 (tiyadiazol C₅), 174,57 (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.13.3. Bileşik 4b'ye ait ¹³C-NMR spektrumu.

6.1.14. 5-(2-Florobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₁]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,156 ml (0,003 mol) 2-florobenzaldehyt (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 68). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 279°C

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀F₂N₄OS₂ için

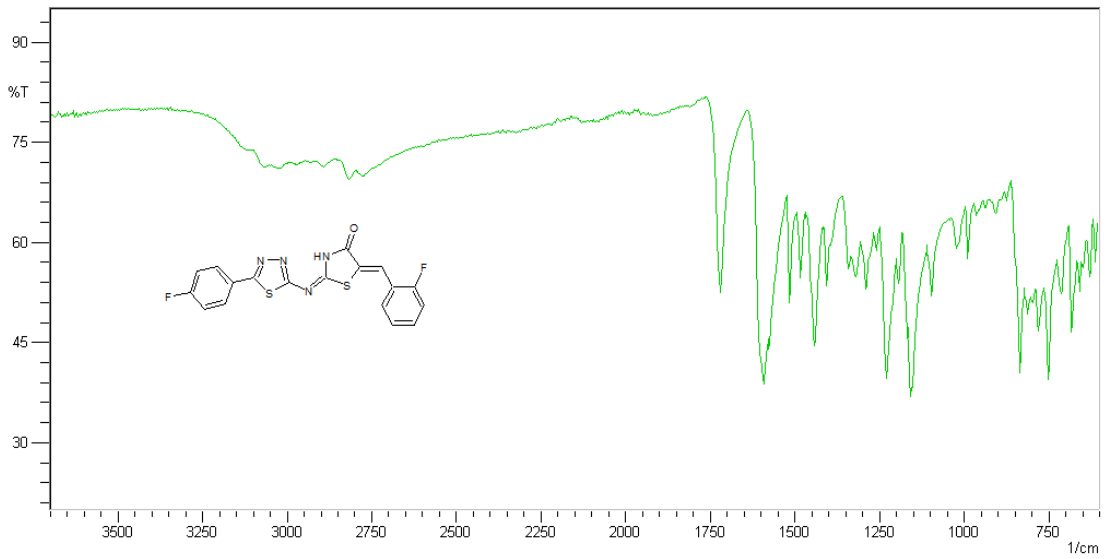
Hesaplanan C: 53,99; H: 2,52; N: 13,99

Bulunan C: 54,06; H: 2,57; N: 13,73

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

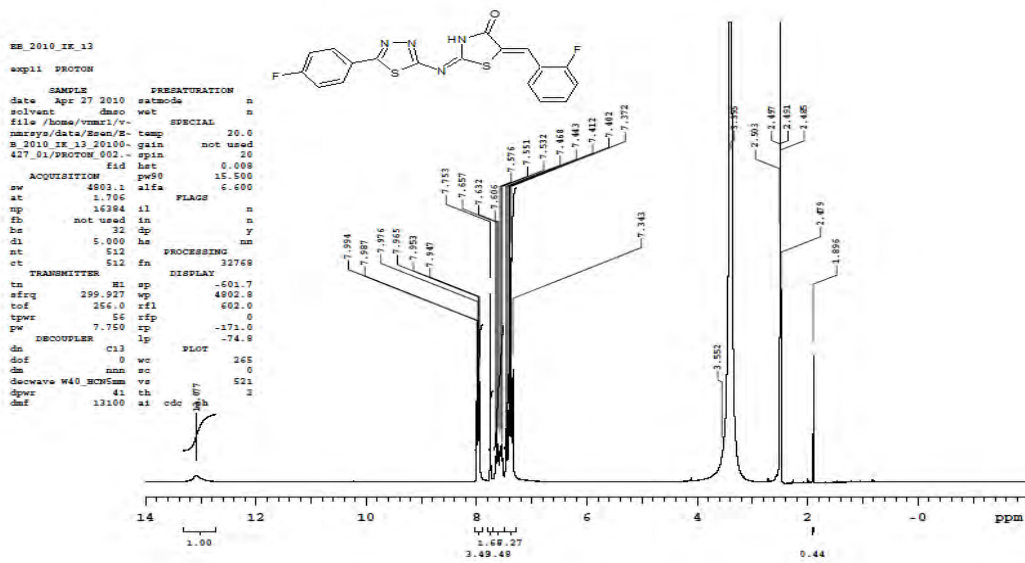
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3128 (N-H g.b.), 3057 ve 3010 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2980 ve 2931 (CH yapısına ait g.b.), 1720 (tiyazolidinon'a ait C=O g.b.), 1591 (C=N g.b.), 1442 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.14.1. Bileşik **4b₁**'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

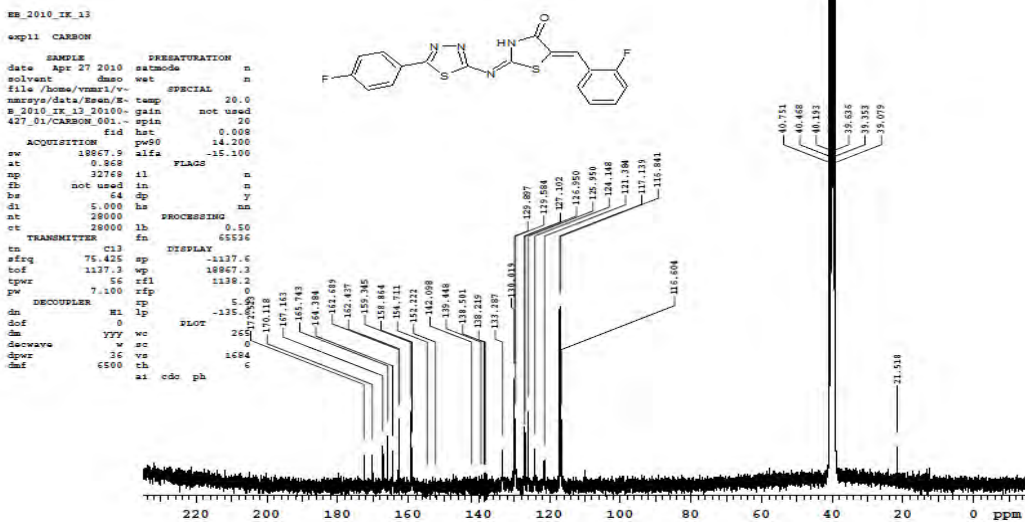
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,34-7,57 (m, 4H, **Ar-H**), 7,61-7,66 (m, 2H, **Ar-H**), 7,75 (s, 1H, =**CH-Ar**), 7,94-7,99 (m, 2H, **Ar-H**), 12,07 (s, 1H, tiyazolidinon -**NH**).



Şekil 6.1.14.2. Bileşik 4b₁'e ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

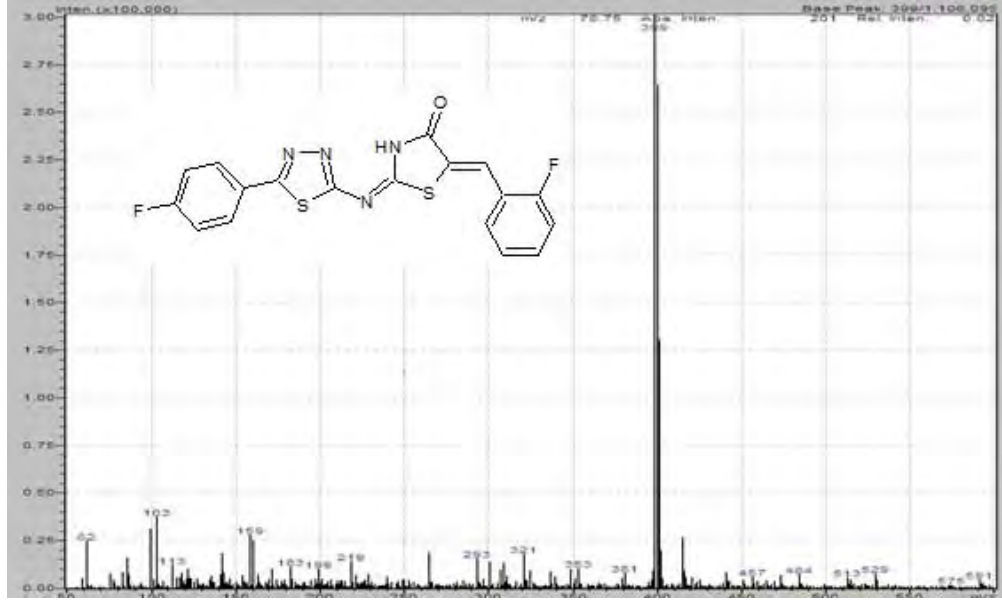
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 116,60, 116,84, 117,13, 121,38, 121,59, 124,14, 125,95, 126,99, 127,10, 129,89, 130,01, 138,21, 139,44, 152,22, 154,71, 158,86, 159,34, 162,43, 164,38 (Ar-C), 133,28 (tiyazolidinon C₅), 142,09 (=CH-Ar), 165,74 (tiyadiazol C₂), 167,16 (tiyazolidinon C₂), 170,11 (tiyadiazol C₃), 172,52 (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.14.3. Bileşik 4b₁'e ait ¹³C-NMR spektrumu.

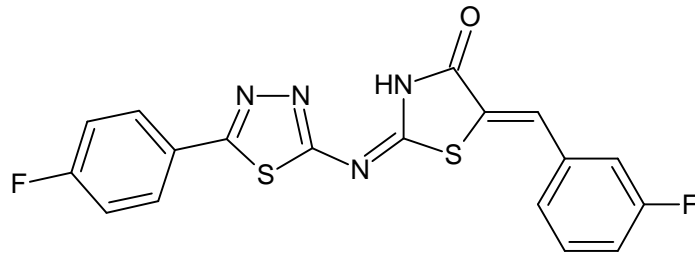
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 400,4250 için; 400,0269, 400 [M]⁻; 399,0191, 399 [M-H]⁻.



Şekil 6.1.14.4. Bileşik 4b₁'e ait kütle spektrumu.

6.1.15. 5-(3-Florobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₂]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,156 ml (0,003 mol) 3-florobenzaldehit'ten(% 97'lik) ilavesinden sonra 5.2.5'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 77). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Koyu kahve renkli toz madde, e.n. 276-277°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀F₂N₄OS₂ için;

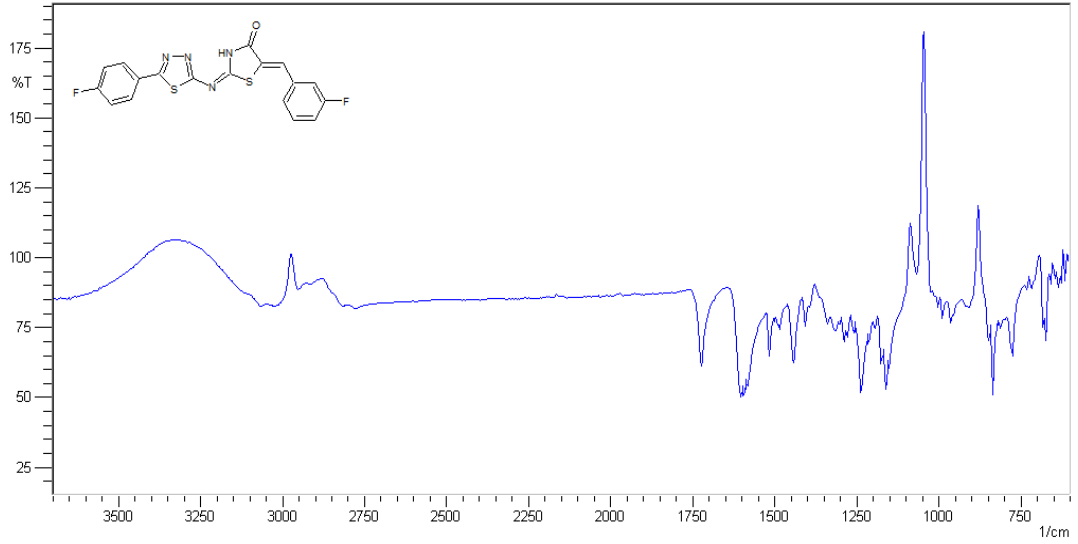
Hesaplanan C: 53,99; H: 2,52; N: 13,99

Bulunan C: 53,27; H: 2,83; N: 14,23

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

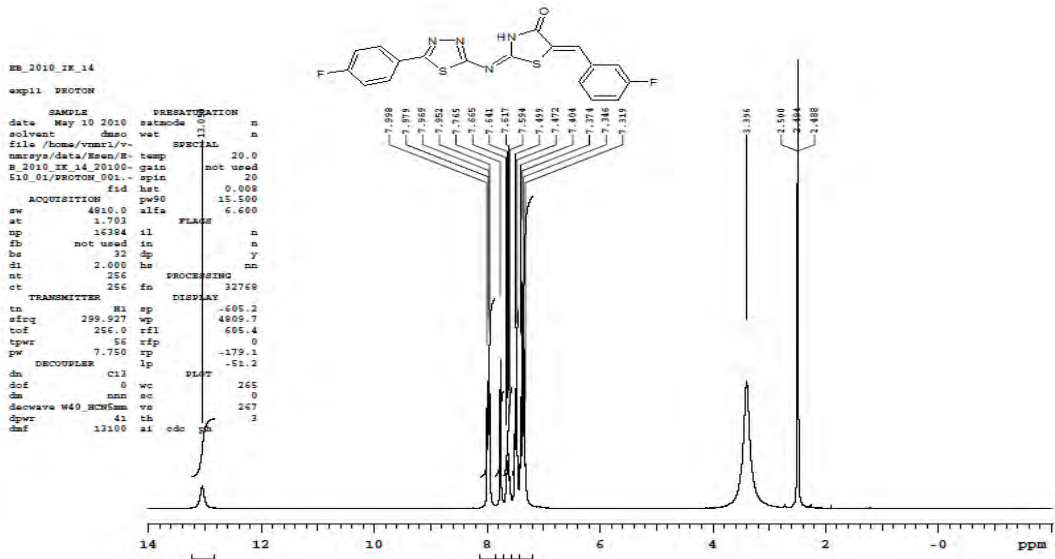
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3112 (N-H g.b.), 3066 ve 3022 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2951 ve 2814 (CH yapısına ait g.b.), 1720 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1602 ve 1593 (C=N g.b.), 1442 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.15.1. Bileşik 4b₂'ye bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

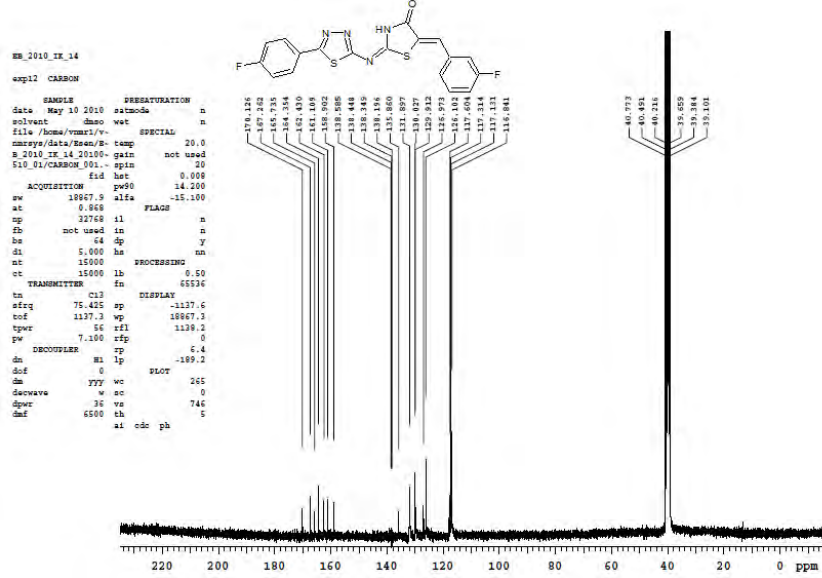
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,32-7,66 (m, 6H, **Ar-H**), 7,76 (s, 1H =CH-Ar), 7,95-7,99 (m, 2H, **Ar-H**), 13,05 (s, 1H, tiyazolidinon -NH).



Şekil 6.1.15.2. Bileşik 4b₂'ye ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

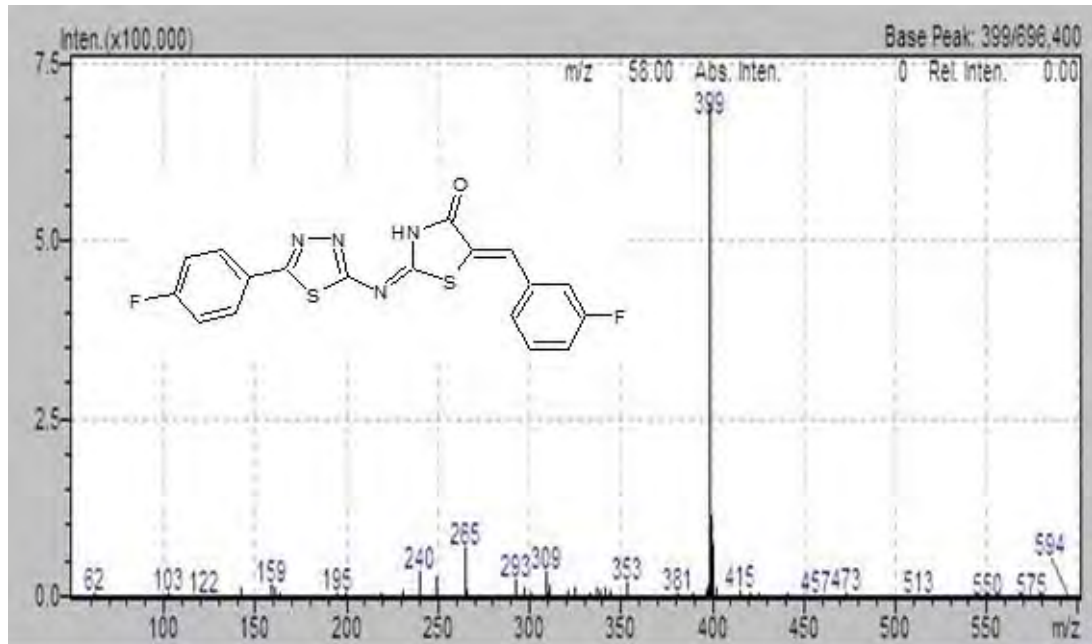
(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm: 116,84, 117,13, 117,31, 117,60, 126,10, 126,97, 129,91, 130,02, 135,86, 158,90, 161,11, 162,43 (Ar-C), 131,8, (tiyazolidinon C₅), 138,58 (=CH-Ar), 164,35 (tiyadiazol C₂), 165,73 (tiyazolidinon C₂), 167,26 (tiyadiazol C₅), 170,12 (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.15.3. Bileşik 4b₂'ye ait ¹³C-NMR spektrumu.

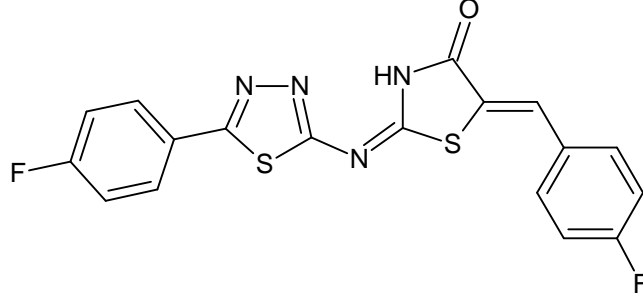
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 400,4250 için; 400,0269, 400 [M]⁻; 399,0191, 399 [M-H]⁻.



Şekil 6.1.15.4. Bileşik 4b₂'ye ait kütle spektrumu.

6.1.16. 5-(4-Florobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₃]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözüdürülür. Ortama 0,158 ml (0,003 mol) 4-florobenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 69). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Koyu yeşil renkli toz madde, e.n. 305°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀F₂N₄OS₂ için

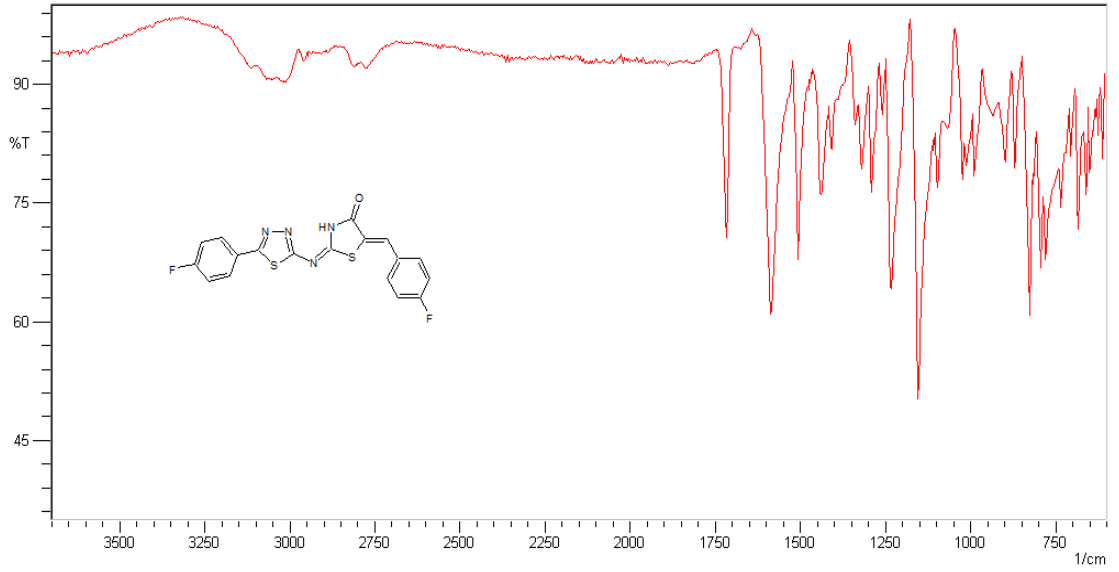
Hesaplanan C: 53,99; H: 2,52; N: 13,99

Bulunan C: 54,62; H: 2,49; N: 13,89

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

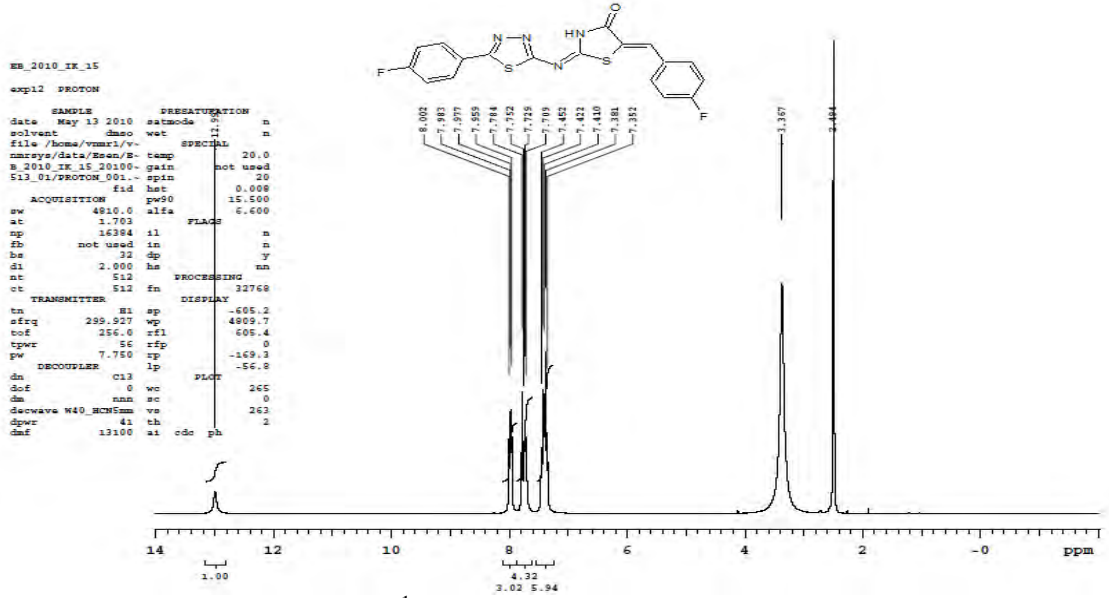
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3113 (N-H g.b.), 3057 ve 3012 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2956 ve 2887 (CH yapısına ait g.b.), 1716 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1585 (C=N g.b.), 1437 (CH yapısına ait e.b.).



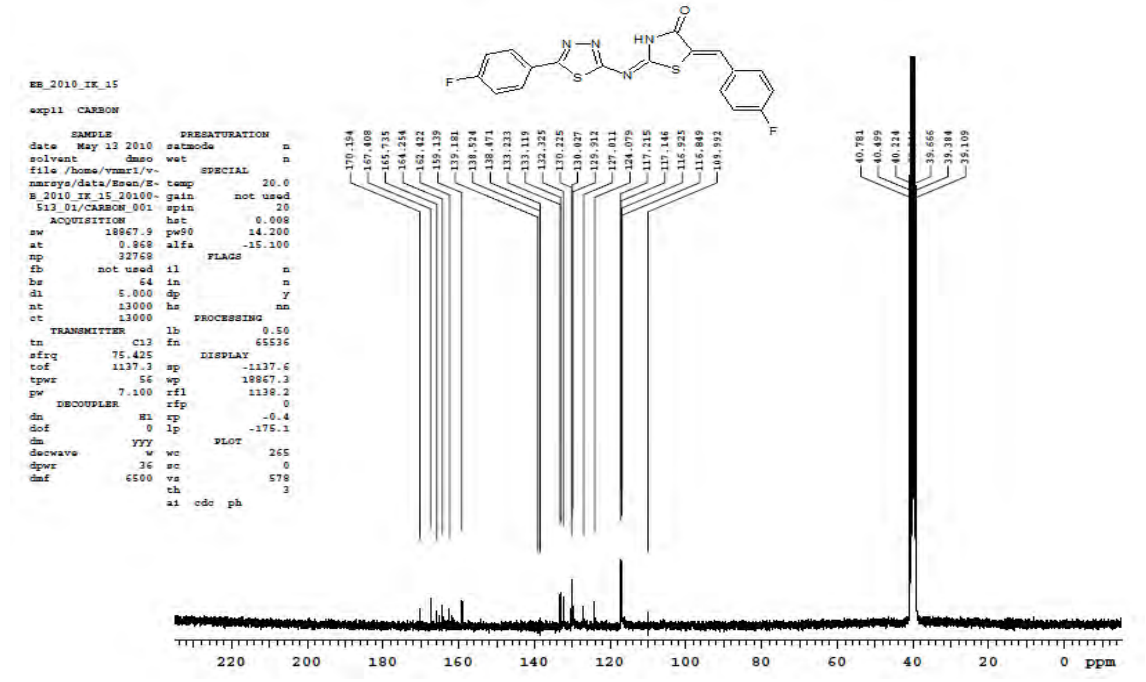
Şekil 6.1.16.1. Bileşik 4b₃'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,71-7,75 (m, 2H **Ar-H**), 7,78 (s, 1H =**CH-Ar**), 7,96-8,00 (m, 2H, **Ar-H**), 12,07 (s, 1H, tiyazolidinon -**NH**).



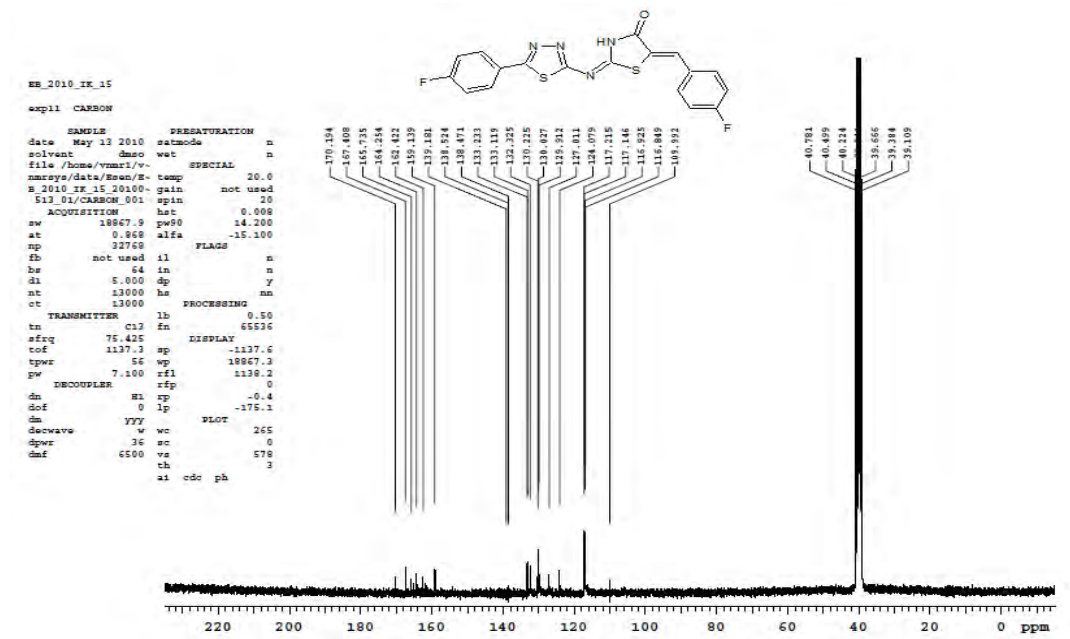
Şekil 6.1.16.2. Bileşik 4b₃'e ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 6.1.16.3. Bileşik $4b_3$ 'e ait ^1H -NMR spektrumu(devam).

^{13}C -NMR Spektrumu:

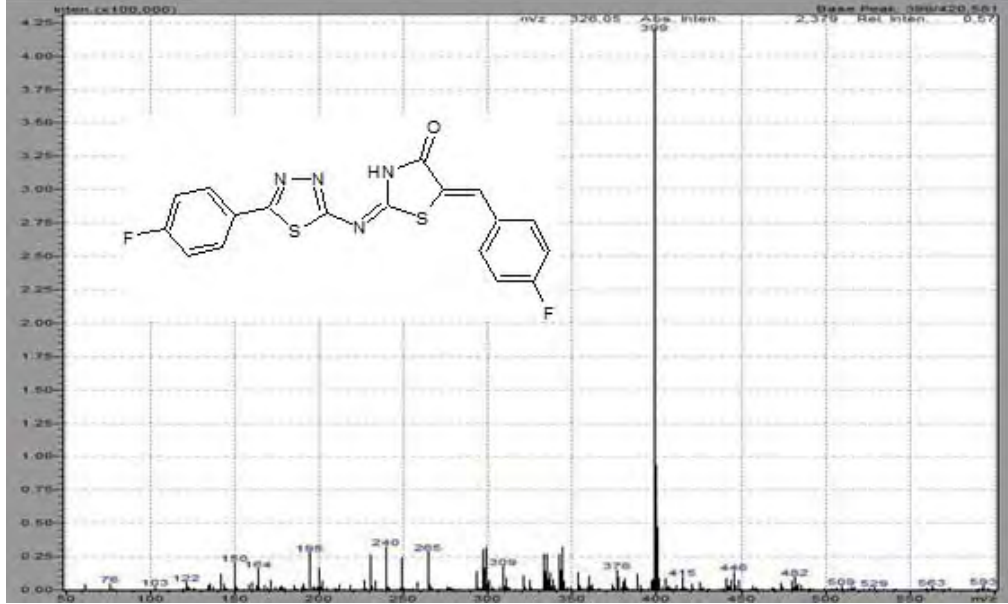
(300 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6) δ ppm: 116,84, 116,92, 117,14, 117,21, 124,07, 127,01, 129,91, 130,02, 130,22, 132,32, 138,47, 138,52, 139,18, 159,13 (Ar-C), 133,23 (thiazolidinone C5), 139,18 (=CH-Ar), 164,25 (thiadiazole C2), 165,73 (thiazolidinone C2), 167,40 (thiadiazole C5), 170,19 (thiazolidinone C4).



Şekil 6.1.16.4. Bileşik $4b_3$ 'e ait ^{13}C -NMR spektrumu.

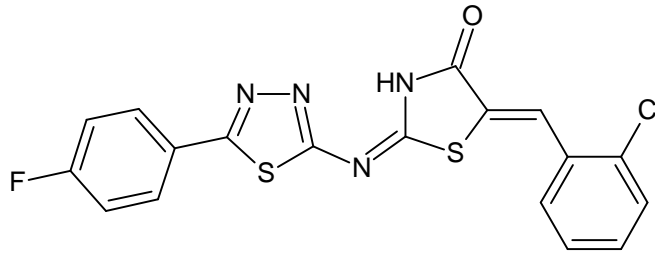
Kütle Spektromu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 400,4250 için; 400,0269, 400 [M]⁻; 399,0191, 399 [M-H]⁻.



Şekil 6.1.16.5. Bileşik 4b₃'e ait kütle spektromu.

6.1.17. 5-(2-Klorobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on[4b₄]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,410 g (0,003 mol) 2-klorobenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 61). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Siyah renkli toz madde, e.n. 299°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀ClFN₄OS₂ için;

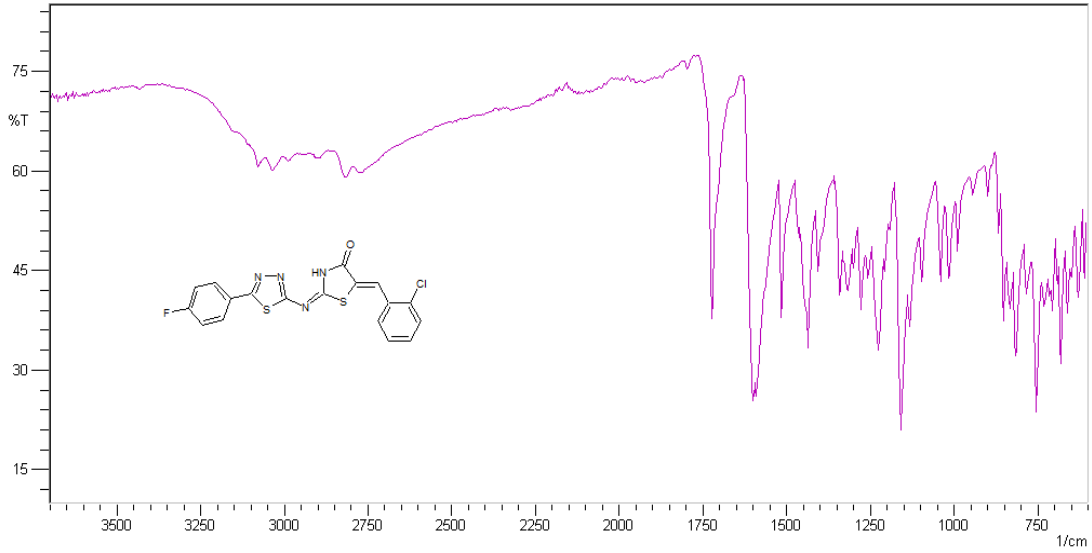
Hesaplanan C: 51,86; H: 2,42; N: 13,44

Bulunan C: 52,28; H: 2,44; N: 13,09

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

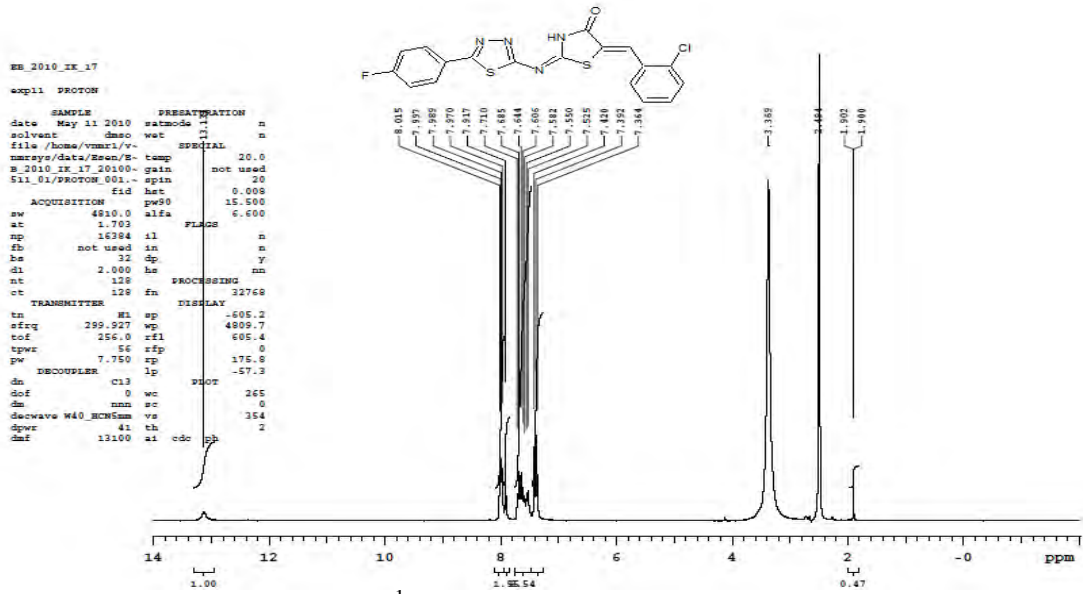
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3147 (N-H g.b.), 3076 ve 3036 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2987 ve 2899 (CH yapısına ait g.b.), 1720 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1599 ve 1589 (C=N g.b.), 1435 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.17.1. Bileşik 4b₄'e bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

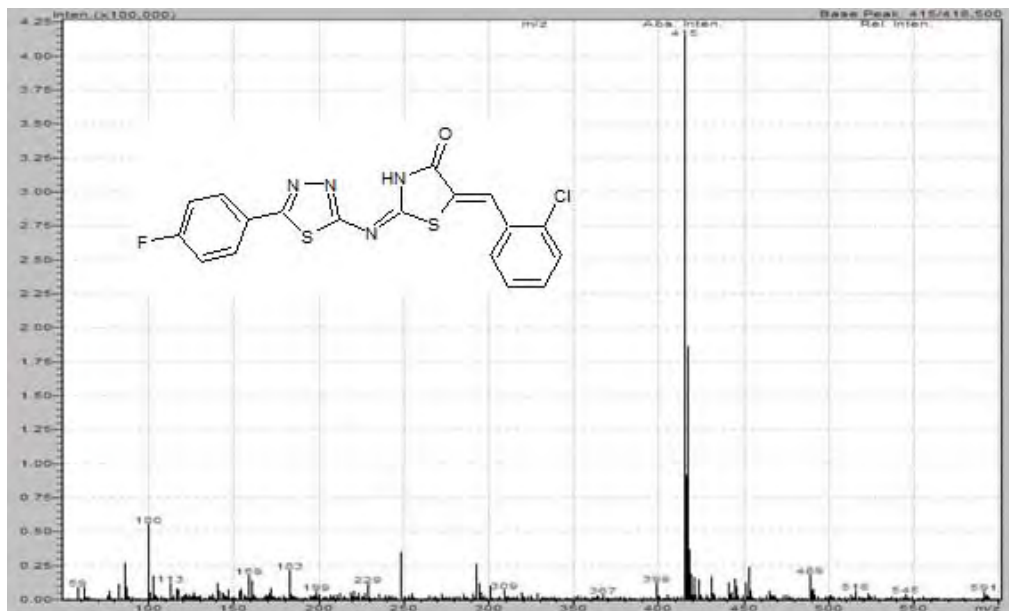
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,36-7,53 (m, 2H, **Ar-H**), 7,55-7,69 (m, 4H, **Ar-H**), 7,71 (s, 1H =**CH**-Ar), 7,92-8,02 (m, 2H, **Ar-H**), 13,13 (s, 1H, tiyazolidinon -**NH**).



Şekil 6.1.17.2. Bileşik 4b₄'e ait ¹H-NMR spektrumu.

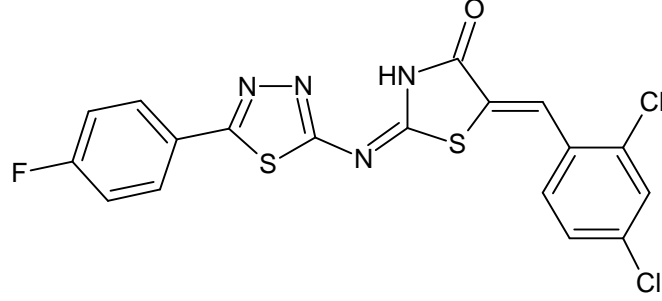
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 416,8796 için; 415,9974, 416 [M]⁻; 414,9895, 415 [M-H]⁻.



Şekil 6.1.17.3. Bileşik 4b₄'e ait kütle spektrumu.

6.1.18. 5-(2,4-Diklorobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₅]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözümlenir. Ortama 0,525g (0,003 mol) 2,4-diklorobenzaldehit (% 97'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yonteme göre elde edilir (Verim % 70). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflastırılır.

Koyu kahve renkli toz madde, e.n. 318°C.

DMF ve DMSO'de çözümlenir. Aseton, metanol, su ve etanolde çözümlenmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉Cl₂FN₄OS₂ için

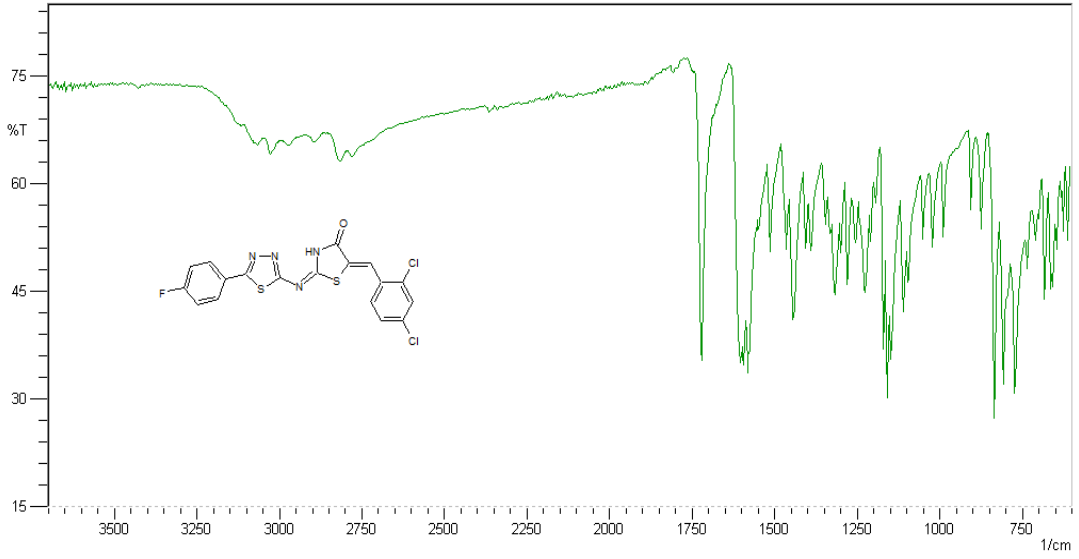
Hesaplanan C: 47,90; H: 2,01; N: 12,41

Bulunan C: 48,58; H: 2,10; N: 12,36

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

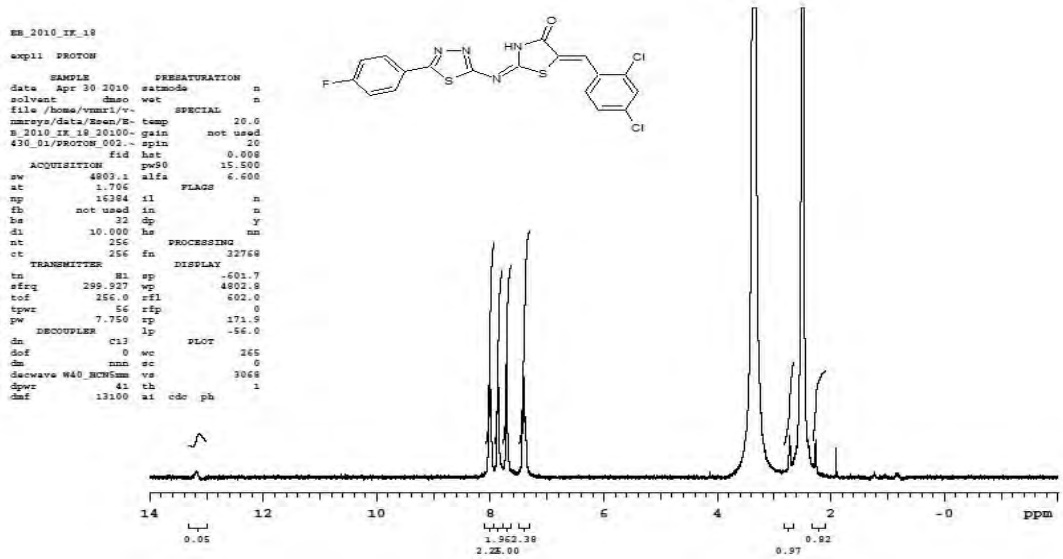
(KBr) $\nu_{maks.}$ (cm⁻¹): 3129 (N-H g.b.), 3064 ve 3028 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2970 ve 2891 (CH yapısına ait g.b.), 1720 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1602 ve 1577 (C=N g.b.), 1442 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.18.1. Bileşik 4b₅'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

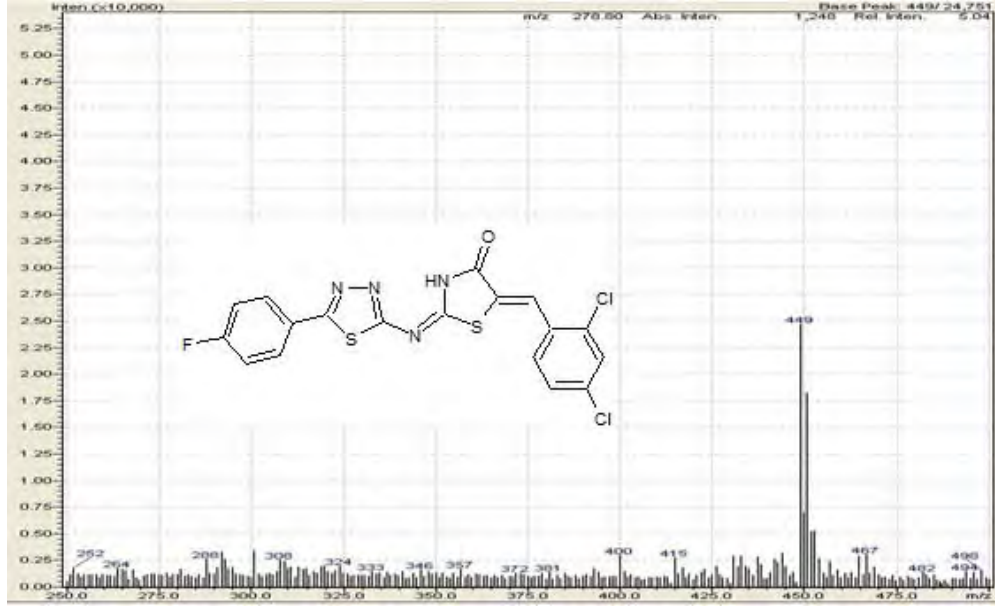
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,41 (t, *J*=8,4 Hz, *J*=8,4 Hz 2H, **Ar-H**), 7,71 (s, 2H, =**CH-Ar**), 7,85 (d, *J*=5,7 Hz, 2H, **Ar-H**), 7,98-8,03 (q, 2H, **Ar-H**), 13,22 (s, 1H, tiyazolidinon -**NH**).



Şekil 6.1.18.2. Bileşik 4b₅'e ait ¹H-NMR spektrumu.

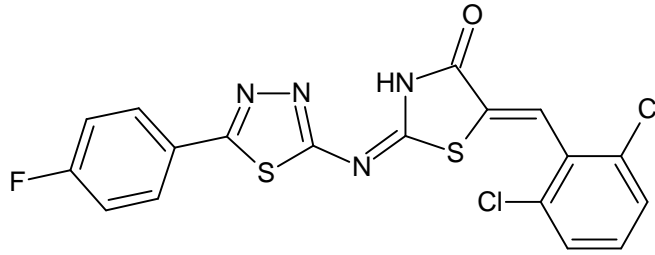
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS *m/z* (hesaplanan, bulunan) MA : 451,3246 için; 449,9584, 450 [M]⁻; 448,9506, 449 [M-H]⁻.



Şekil 6.1.18.3. Bileşik 4b₅'e ait kütle spektrumu.

6.1.19. 5-(2,6-Diklorobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on[4b₆]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,525 g (0,003 mol) 2,6-diklorobenzaldehyt (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 64). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Koyu kahve renkli toz madde, e.n. 289°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉Cl₂FN₄OS₂ için;

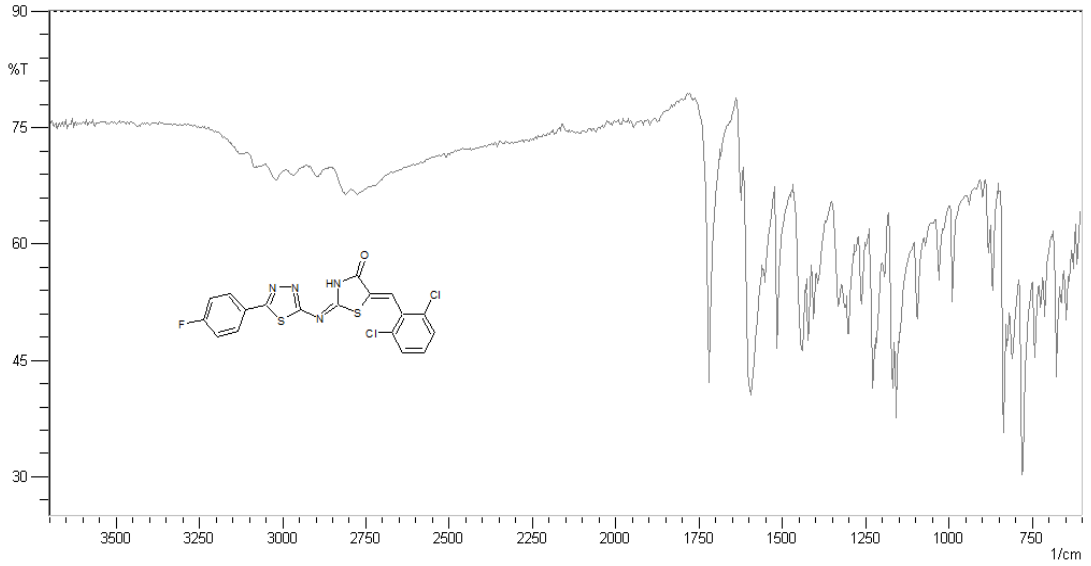
Hesaplanan C: 47,90; H: 2,01; N: 12,41

Bulunan C: 48,35; H: 2,09; N: 12,27

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

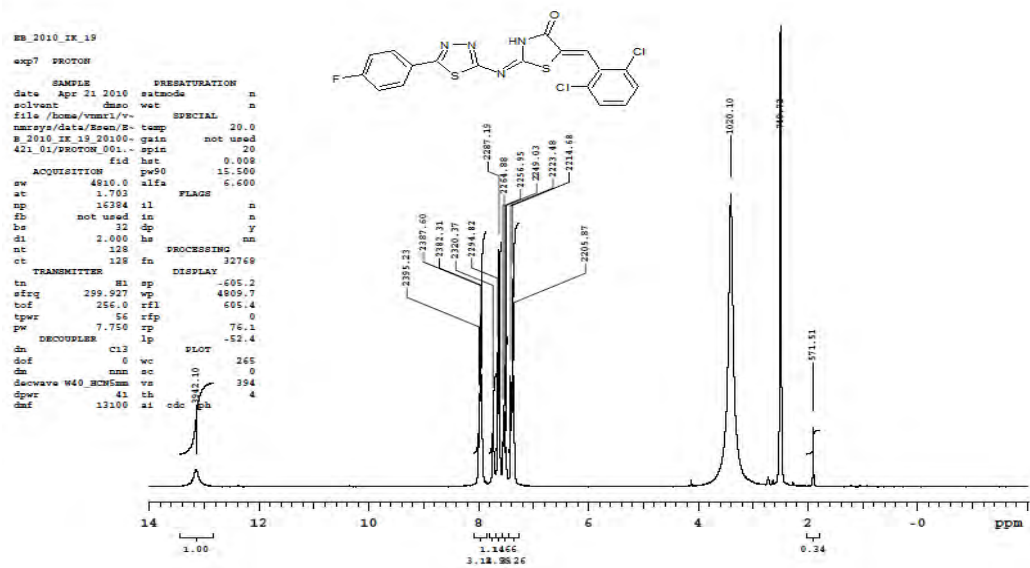
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3130 (N-H g.b.), 3084 ve 3020 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2966 ve 2897 (CH yapısına ait g.b.), 1718 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1593 (C=N g.b.), 1438 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.19.1. Bileşik 4b₆'ya ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

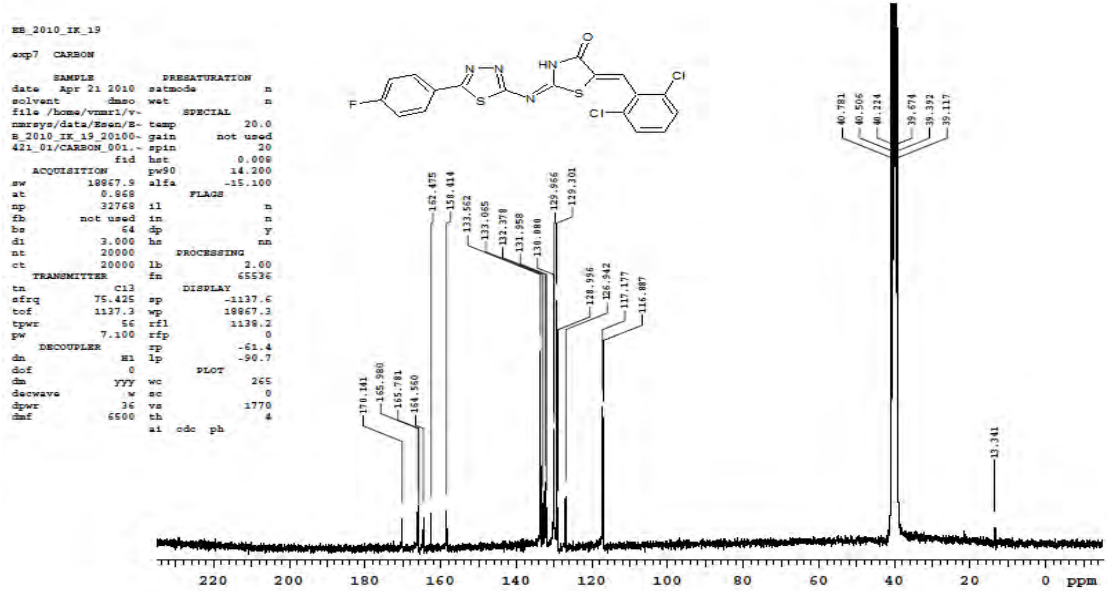
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,35–7,65 (m, 5H, Ar-H), 7,73 (s, 1H =CH-Ar), 7,94-7,98 (m, 2H, Ar-H), 13,14 (s, 1H, tiyazolidinon -NH).



Şekil 6.1.19.2. Bileşik 4b₆'ya ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

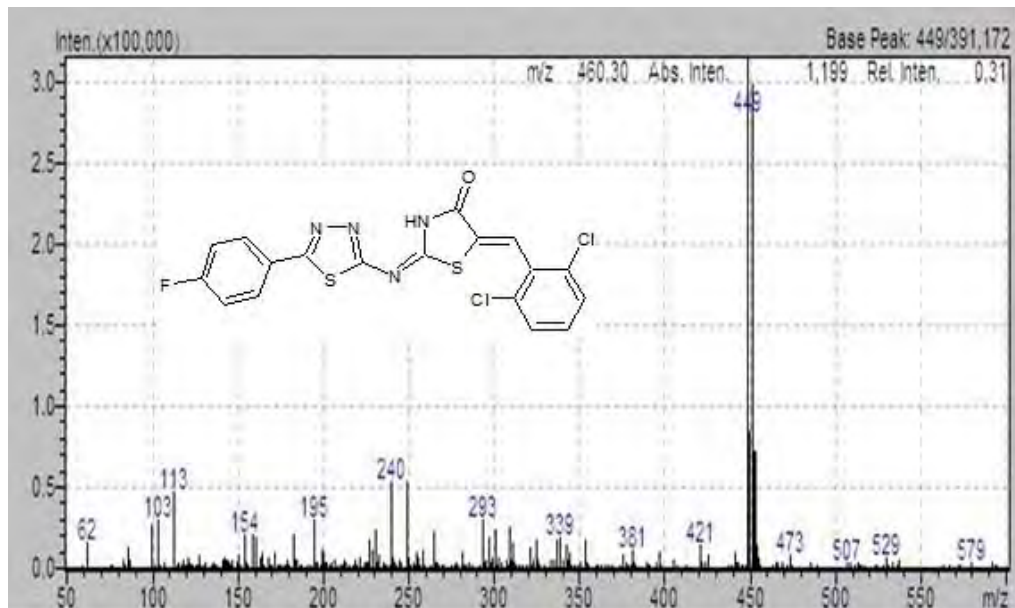
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 116,88, 117,77, 126,94, 128,99, 129,30, 129,96, 130,08, 131,95, 158,41 (Ar-C), 132,37 (tiyazolidinon C₅), 133,56 (=CH-Ar), 164,56 (tiyadiazol C₂), 165,78, 165,98 (tiyazolidinon C₂), 170,14 (tiyadiazol C₅), (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.19.3. Bileşik 4b₆'ya ait ¹³C-NMR spektrumu.

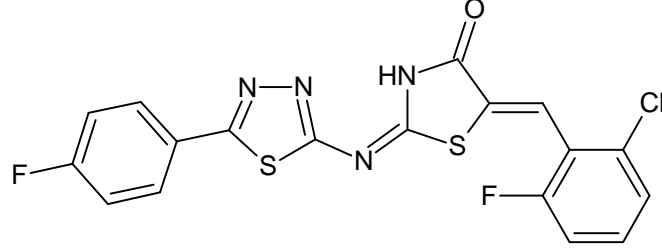
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 451,3246 için; 449,9584, 450 [M]⁻; 448,9506, 449 [M-H]⁻.



Şekil 6.1.19.4. Bileşik 4b₆'ya ait Kütle Spektrumu.

6.1.20. 5-(2-Kloro-6-fenilbenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₇]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözümlenir. Ortama 0,476 g (0,003 mol) 2-kloro-6-florobenzaldehit'ten(% 95'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 76). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 287°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉ClF₂N₄OS₂ için;

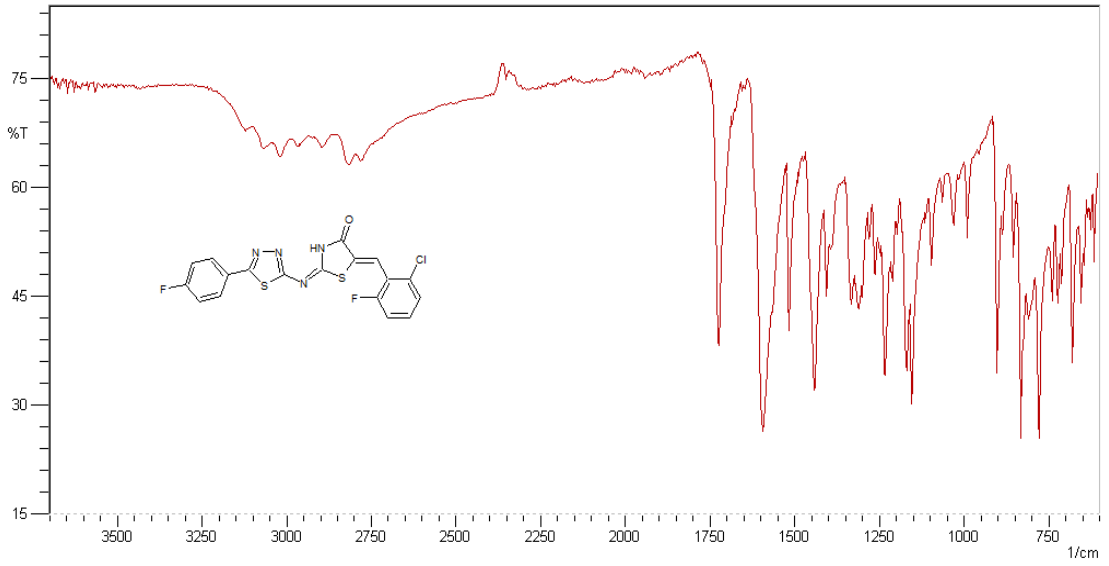
Hesaplanan C: 49,71; H: 2,09; N: 12,88

Bulunan C: 50,08; H: 2,26; N: 12,58

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

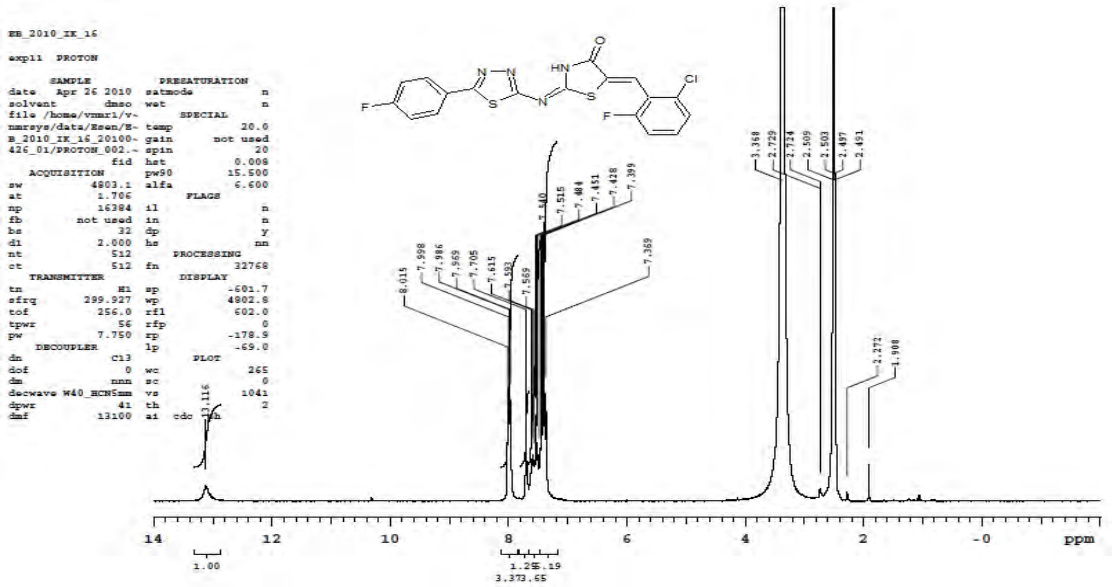
(KBr) $\nu_{maks.}$ (cm⁻¹): 3120 (N-H g.b.), 3068 ve 3018 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2988 ve 2895 (CH yapısına ait g.b.), 1722 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1591 (C=N g.b.), 1440 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.20.1. Bileşik 4b7'ye ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

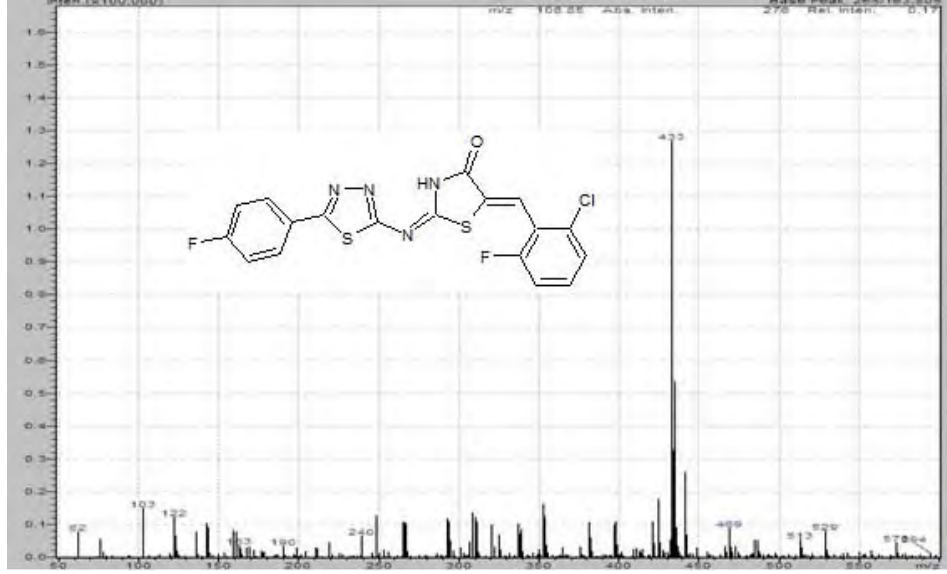
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,37-7,62 (m, 5H **Ar-H**), 7,71 (s, 1H =**CH-Ar**), 7,97-8,01 (m, 2H, **Ar-H**), 13,11 (s, 1H, tiyazolidinon -**NH**).



Şekil 6.1.20.2. Bileşik 4b7'ye ait ¹H-NMR spektrumu.

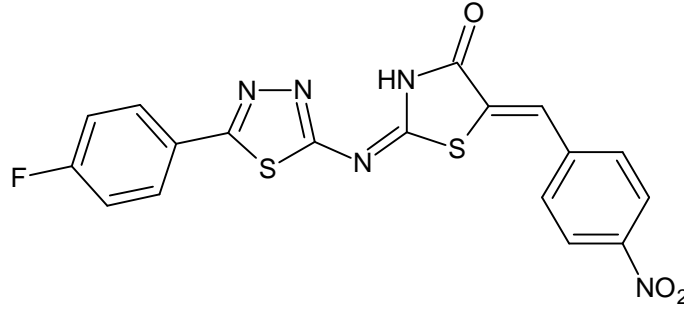
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 434,8700 için; 433,9879, 434 [M]⁻; 432,9801, 433 [M-H]⁻.



Şekil 6.1.20.3. Bileşik 4b₇'e ait kütle spektrumu.

6.1.21. 5-(4-Nitrobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₈]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,453 g (0,003 mol) 4-nitrobenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5'te verilen yöntemle göre elde edilir (Verim % 71). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Siyah renkli toz madde, e.n. 338°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₀FN₅O₃S₂ için;

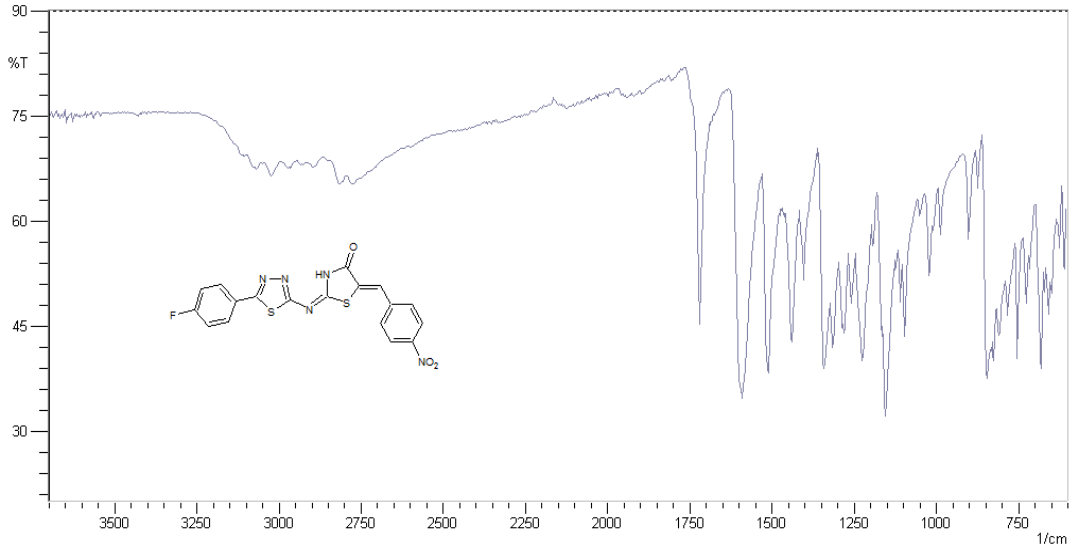
Hesaplanan C: 50,58; H: 2,36; N: 16,38

Bulunan C: 50,67; H: 2,38; N: 15,90

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

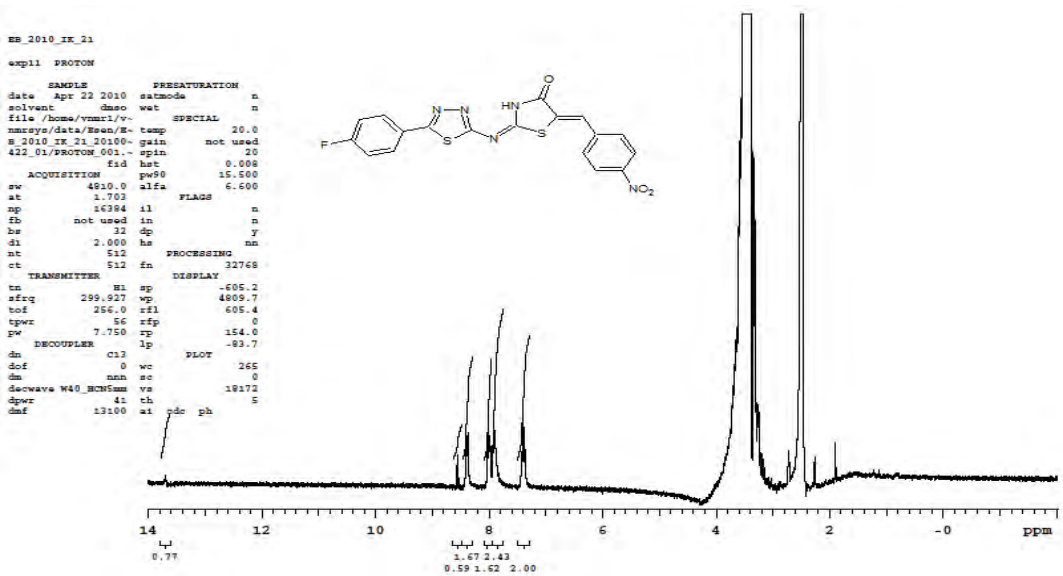
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3111 (N-H g.b.), 3068 ve 3024 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2972 ve 2893 (CH yapısına ait g.b.), 1718 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), 1589 (C=N g.b.), 1438 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.21.1. Bileşik 4b8'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

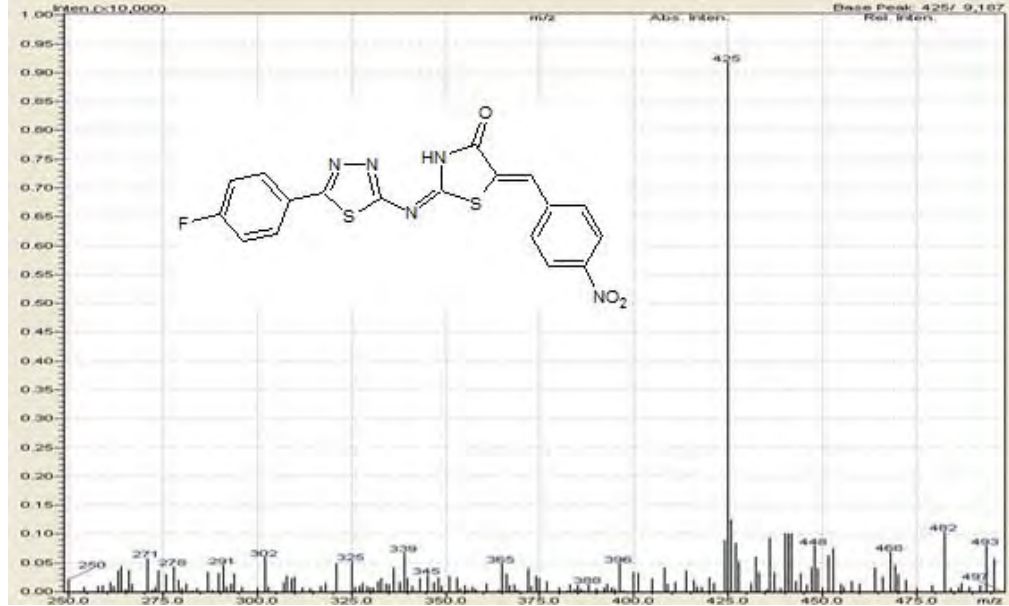
(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, $J=8,4$ Hz, 2H Ar-H), 8,37-8,56 (m, 2H, Ar-H), 13,66 (s, 1H, tiyazolidinon -NH).



Şekil 6.1.21.2. Bileşik 4b8'e ait ¹H-NMR spektrumu.

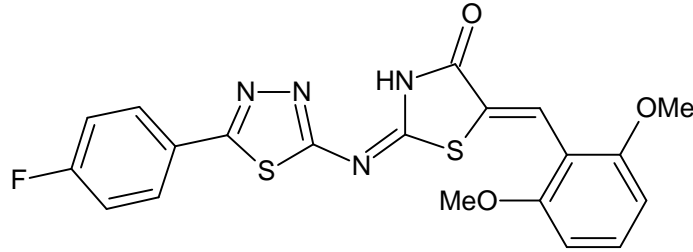
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 427,4326 için; 427,0214, 427 [M]⁻; 426,0136, 426 [M-H]⁻; 425,0057, 425 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.21.3. Bileşik 4b₈'e ait kütle spektrumu.

6.1.22. 5-(2,6-Metoksibenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₉]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,498 g (0,0015 mol) 2,6-Dimetoksibenzaldehit (% 99'lük) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yönteme göre elde edilir (Verim % 65). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Kahve renkli toz madde, e.n. 273-275 °C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅FN₄O₃S₂ için;

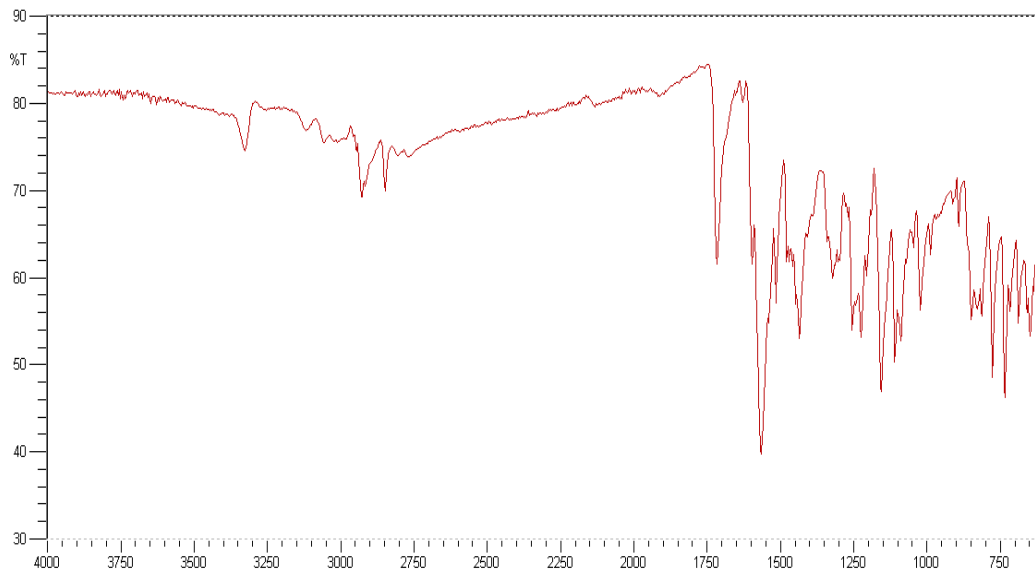
Hesaplanan C: 54,29; H: 3,42; N: 12,66

Bulunan C: 54,22; H: 3,45; N: 12,20

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

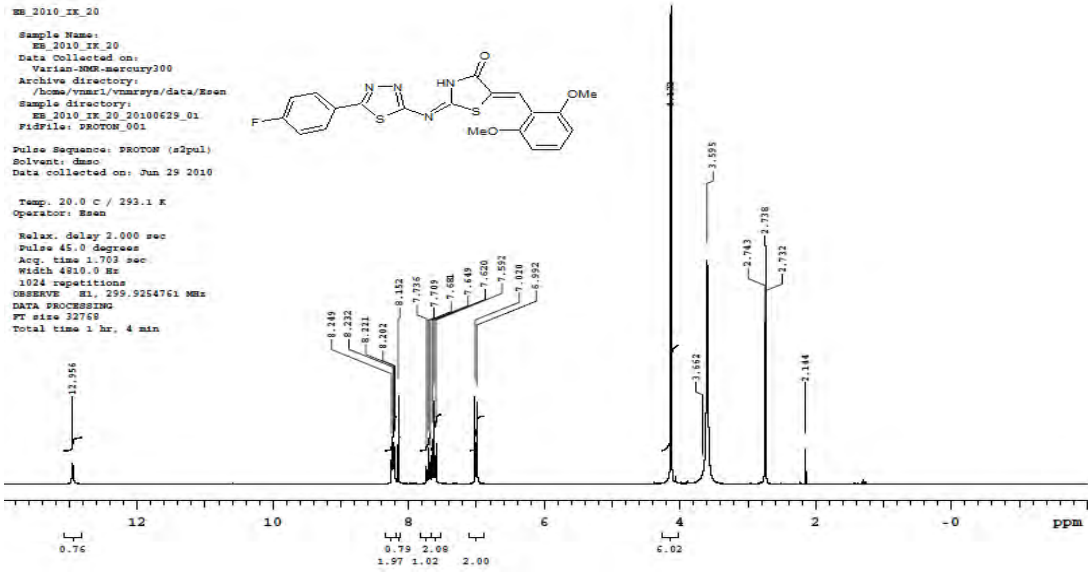
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3325 (N-H g.b.), 3117 ve 3055 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2926 ve 2914 (CH yapısına ait g.b.), 1716 (tiyazolidinon'a ait C=O g.b.), 1595 (C=N g.b.), 1435 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.22.1. Bileşik **4b₉**'a ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

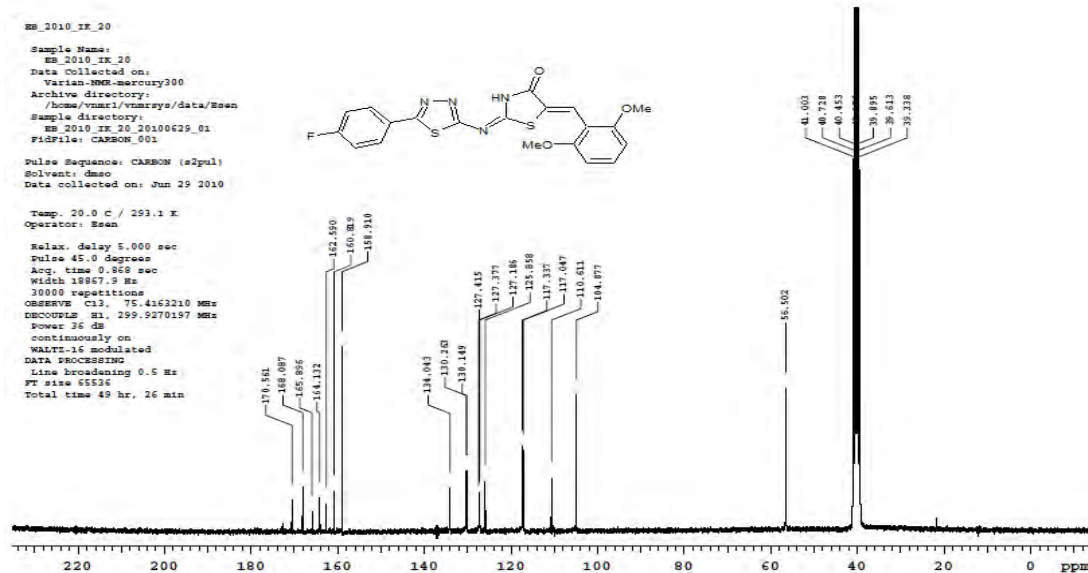
(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm : 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 4,13 (s, 6H, -CH₃), 7,02 (d, J: 8,4 Hz 2H, =CH-Ar-H), 7,62 (t, 2H, Ar-H), 7,71 (t, J: 8,4 Hz 1H, =CH-Ar-H), 8,15 (s, 1H, =CH-Ar), 8,23 (t, J: 8,9 Hz 2H, Ar-H), 12,96 (s, 1H, tiyazolidinon-NH-).



Şekil 6.1.22.2. Bileşik 4b₉'a ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

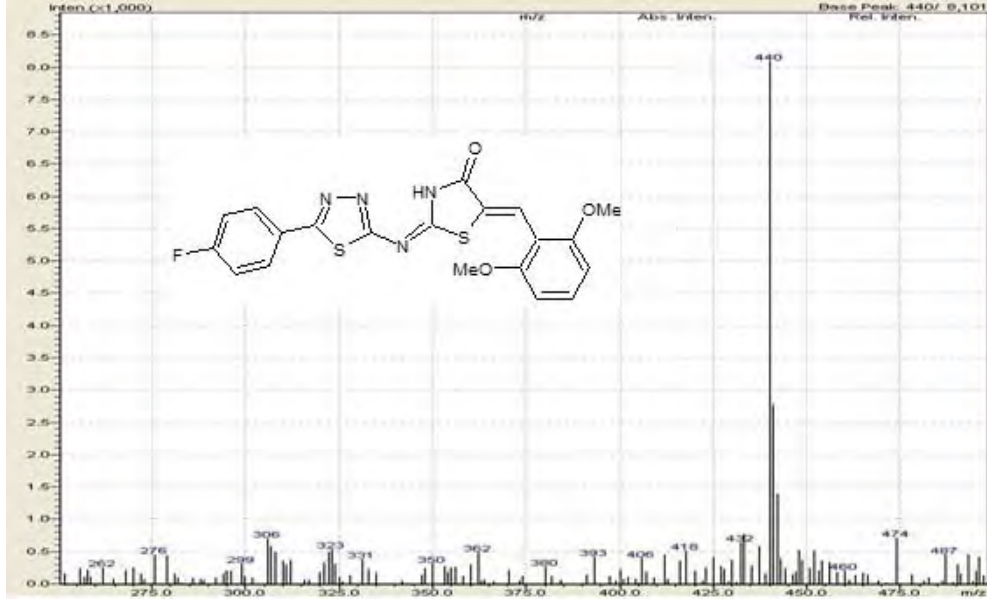
(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm : 110,61, 117,04, 117,33, 125,85, 127,18, 127,37, 127,41, 158,91 (Ar-C), 130,14, 130,26 (tiyazolidinon C₅), 134,04 (=CH-Ar), 164,13 (tiyadiazol C₂), 165,89 (tiyazolidinon C₂), 168,08 (tiyadiazol C₃), 170,56 (tiyazolidinon C₄), 56,50(-O-CH₃).



Şekil 6.1.22.3. Bileşik 4b₉'a ait ¹³C-NMR spektrumu.

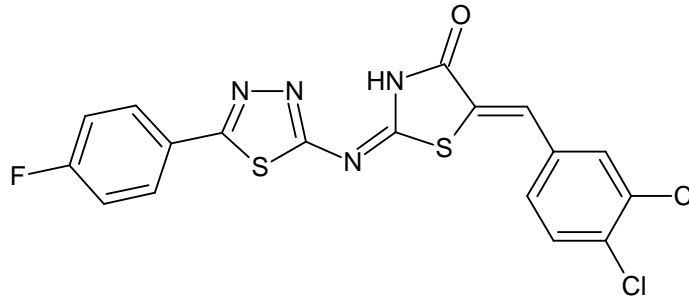
Kütle Spektrumu:

ESI (-) MS m/z (hesaplanan, bulunan) MA : 442,4865 için; 442,0575, 442 [M]⁻; 441,0496, 441 [M-H]⁻; 440,0417, 440 [M-2H]⁻.



Şekil 6.1.22.4. Bileşik 4b₉'a ait kütle spektrumu.

6.1.23. 5-(3,4-Diklorobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₁₀]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözündürülür. Ortama 0,499 g (0,003 mol) 3,4-diklorobenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yönteme göre elde edilir (Verim % 70). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Koyu kahve renkli toz madde, e.n. 231°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₁₈H₉Cl₂FN₄OS₂ için;

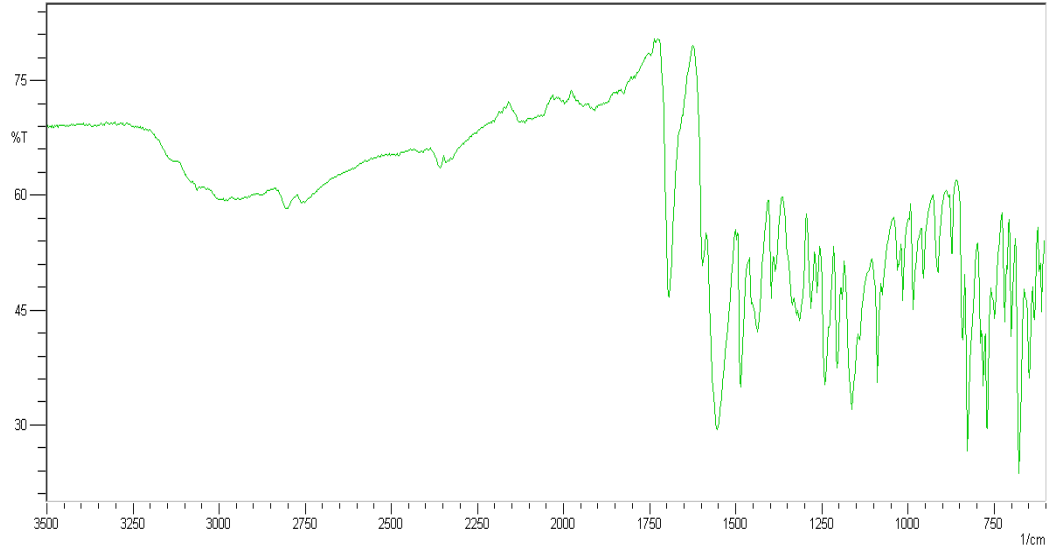
Hesaplanan C: 47,90; H: 2,01; N: 12,41

Bulunan C: 47,48; H: 2,21; N:12,24

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

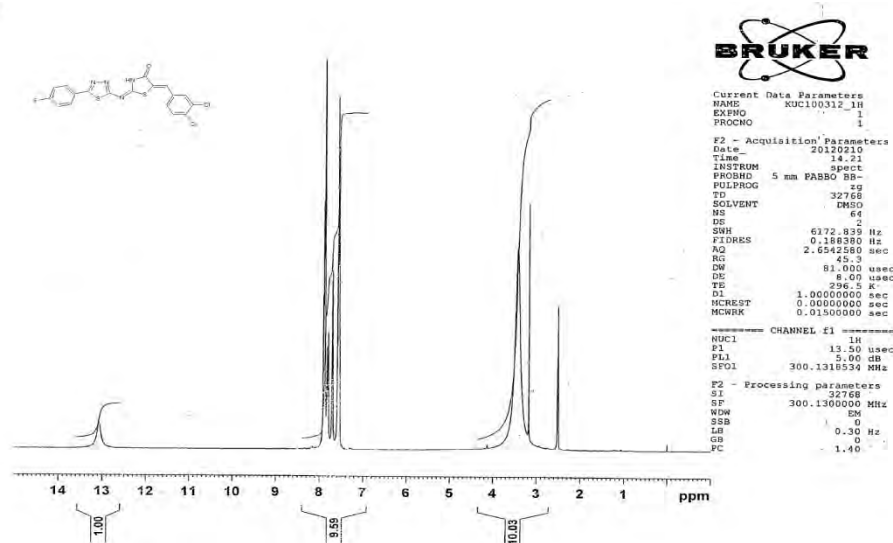
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3124 (N-H g.b.), 3063-2949 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 2939-2874 (CH yapısına ait g.b.), 1693 (tiyazolidinona ait C=O g.b.), (C=N g.b.), 1485 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.23.1. Bileşik **4b₁₀**'a ait IR spektrumu.

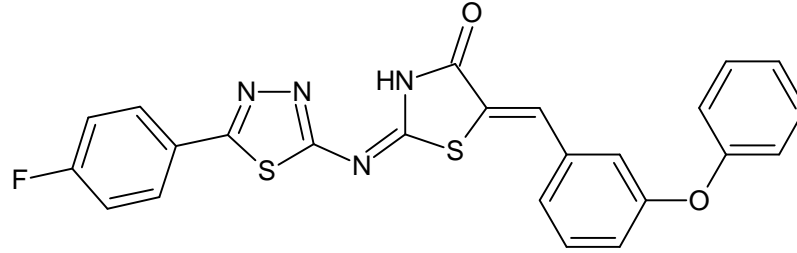
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm: 2,49 (DMSO-d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO-d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,57 (s 2H, **Ar-H**), 7,91 (t, J: 8,1 Hz 2H, **Ar-H**), 7,70 (s, 1H, **Ar-H**), 7,91 (s, 1H, =**CH-Ar**), 8,23 (t, J: 9,1 Hz 2H, **Ar-H**), 13,07 (s, 1H, tiyazolidinon-**NH**-).



Şekil 6.1.23.2. Bileşik **4b₁₀**'a ait ¹H-NMR spektrumu.

6.1.24. 5-(3-Fenoksibenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b₁₁]



0,59 g (0,002 mol) 2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4b], 0,046 g (0,002 mol) sodyum metali içeren 30 ml metanol içinde çözüdürülür. Ortama 0,595 g (0,003 mol) 3-fenoksibenzaldehit (% 98'lik) ilavesinden sonra 5.2.5.'te verilen yöntemeye göre elde edilir (Verim % 73). Kaynar etanol ile iki kez yıkanarak saflaştırılır.

Koyu kahve renkli toz madde, e.n. 323°C.

DMF ve DMSO'de çözünür. Aseton, metanol, su ve etanolde çözünmez.

Elementel Analiz: C₂₄H₁₅F₂N₄O₂S₂ için;

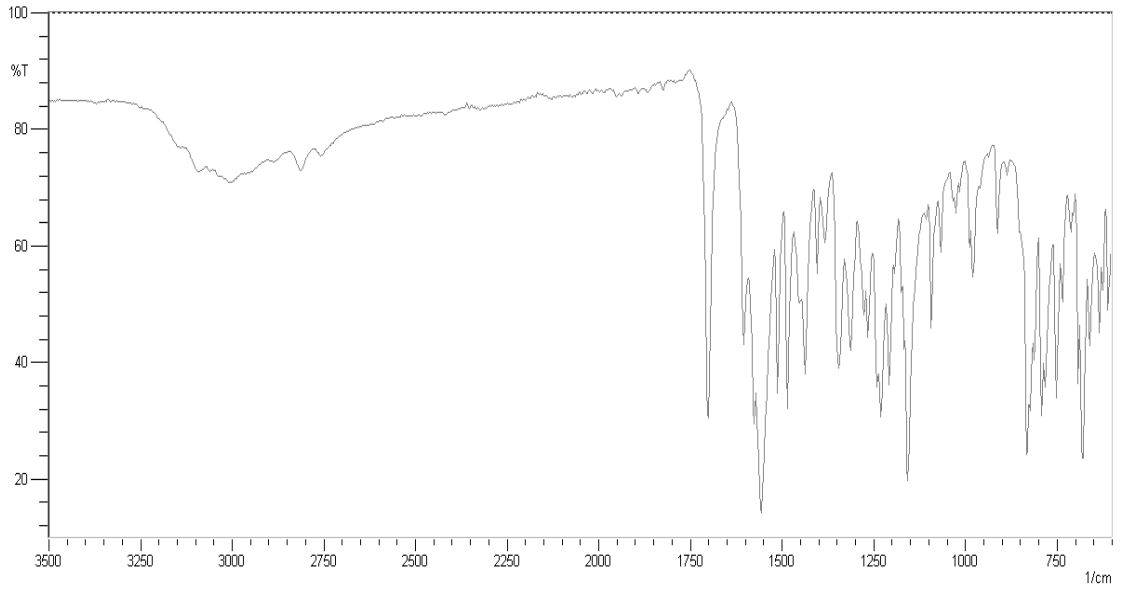
Hesaplanan C: 60,75; H: 3,19; N: 11,81

Bulunan C: 60,65; H: 3,26; N: 11,63

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

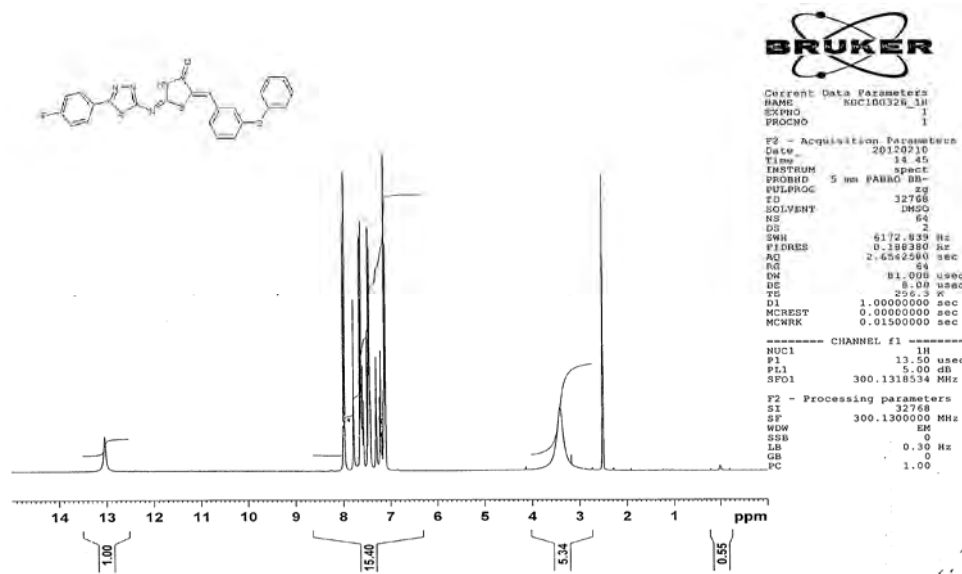
(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3147 (N-H g.b.), 3091-3061 (aromatik yapıya ait C-H g.b.), 3001-2962 (CH yapısına ait g.b.), 1701 (tiyazolidinon'a ait C=O g.b.), 1560 (C=N g.b.), 1485 (CH yapısına ait e.b.).



Şekil 6.1.24.1. Bileşik 4b₁₁'e ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

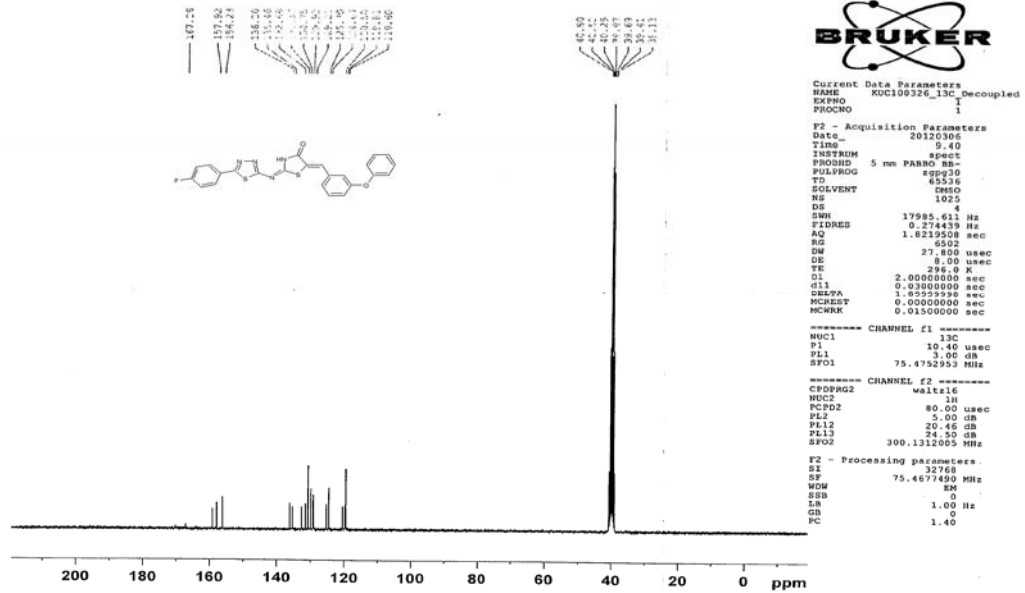
(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm : 2,49 (DMSO- d₆'ya ait pik), 3,37 (DMSO- d₆ içinde çözülmüş bulunan H₂O'ya ait pik), 7,10 (d 2H, **Ar-H**), 7,18 (t, 2H, **Ar-H**), 7,47 (s 5H, **O-Ar-H**), 7,62 (t, 3H, =CH-**Ar-H**), 7,79 (s, 1H, =CH-Ar), 7,97 (s, 1H, =CH-**Ar-H**) 13,04 (s, 1H, tiyazolidinon-NH-).



Şekil 6.1.24.2. Bileşik 4b₁₁'e ait ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR Spektrumu:

(300 MHz, CDCl₃-DMSO- d₆) δ ppm: 119,60, 119,61, 120,52, 124,09, 125,40, 129,00, 129,53, 132,88, 135,27, 136,30 (Ar-C), 155,23 (tiyazolidinon C₅), 155,92 (=CH-Ar), 156,23 (tiyadiazol C₂), 157,92 (tiyazolidinon C₂), 167,28 (tiyadiazol C₅), (tiyazolidinon C₄).



Şekil 6.1.24.3. Bileşik 4b₁₁'e ait ¹³C-NMR spektrumu.

6.2. Kromatografik Bulgular

6.2.1. İnce tabaka kromatografisi bulguları

Tablo 6.2.1. : Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri.

BİLEŞİK	Rf (S ₁) (25°C)	RENK- UV 254 nm	RENK- UV 366 nm
1a	0.48	Mor	-
1b	0.43	Mor	-
2a	0.51	Mor	-
2b	0.28	Mor	-
3a	0.83	Mor	-
3b	0.59	Mor	-
4a	0.45	Mor	-
4b	0.29	Mor	-
4a ₁	0.63	Mor	Parlak Yeşil
4a ₂	0.67	Mor	Parlak Yeşil
4a ₃	0.65	Mor	Parlak Yeşil
4a ₄	0.66	Mor	Parlak Yeşil
4a ₅	0.65	Mor	Parlak Yeşil
4a ₆	0.63	Mor	Parlak Yeşil
4a ₇	0.64	Mor	Parlak Yeşil
4a ₈	0.68	Mor	Parlak Yeşil
4a ₉	0.65	Mor	Parlak Yeşil
4a ₁₀	0.59	Mor	Parlak Yeşil
4a ₁₁	0.61	Mor	Parlak Yeşil
4b ₁	0.58	Mor	Parlak Yeşil
4b ₂	0.59	Mor	Parlak Yeşil
4b ₃	0.58	Mor	Parlak Yeşil
4b ₄	0.54	Mor	Parlak Yeşil
4b ₅	0.59	Mor	Parlak Yeşil
4b ₆	0.54	Mor	Parlak Yeşil
4b ₇	0.58	Mor	Parlak Yeşil
4b ₈	0.59	Mor	Parlak Yeşil
4b ₉	0.58	Mor	Parlak Yeşil
4b ₁₀	0.53	Mor	Parlak Yeşil
4b ₁₁	0.57	Mor	Parlak Yeşil

6.2.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Bulguları.

Tablo 6.2.2. : Sentezlenen bileşiklerin alıkonma zamanları. (R_t)

BİLEŞİK	Alıkonma Zamanları (R_t) (dk)
1a	2.91
1b	2.77
2a	5.57
2b	4.09
3a	7.59
3b	6.21
4a	5.62
4b	4.37
4a₁	9.46
4a₂	8.91
4a₃	9.49
4a₄	9.79
4a₅	11.32
4a₆	9.46
4a₇	9.31
4a₈	8.22
4a₉	11.22
4a₁₀	8.92
4a₁₁	9.58
4b₁	8.32
4b₂	8.39
4b₃	8.58
4b₄	9.14
4b₅	9.72
4b₆	8.75
4b₇	8.52
4b₈	7.64
4b₉	9.30
4b₁₀	8.52
4b₁₁	9.12

6.3.Biyolojik Bulgular

6.3.1. Antiviral aktivite bulguları

Tablo 6.3.1.1. Tez kapsamında sentezlenen **4a₁₋₉**, **4b₁₋₉** bileşiklerinin HIV-I ve HIV-II'ye karşı antiviral etkileri.

Kod	Suş	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SD	Seçicilik İndeksi
4a ₁	III _B	>43,20	43,20	2,83	<1
	ROD	>43,20	43,20	2,83	<1
4a ₂	III _B	>45,65	45,65	1,06	<1
	ROD	>45,65	45,65	1,06	<1
4a ₃	III _B	>51,45	51,45	1,63	<1
	ROD	>51,45	51,45	1,63	<1
4a ₄	III _B	>125,00	>125,00		X1
	ROD	>125,00	>125,00		X1
4a ₅	III _B	>125,00	>125,00		X1
	ROD	>125,00	>125,00		X1
4a ₆	III _B	>8,44	8,44	0,55	<1
	ROD	>8,44	8,44	0,55	<1
4a ₇	III _B	>125,00	>125,00		X1
	ROD	>125,00	>125,00		X1
4a ₈	III _B	>125,00	>125,00		X1
	ROD	>125,00	>125,00		X1
4a ₉	III _B	>49,10	59,10	2,40	<1
	ROD	>49,10	59,10	2,40	<1
4b ₁	III _B	>11,35	11,35	0,35	<1
	ROD	>11,35	11,35	0,35	<1
4b ₂	III _B	>8,39	8,39	0,01	<1
	ROD	>8,39	8,39	0,01	<1
4b ₄	III _B	>33,20	33,20	0,85	<1
	ROD	>33,20	33,20	0,85	<1
4b ₅	III _B	>125,00	>125,00		X1
	ROD	>125,00	>125,00		X1
4b ₆	III _B	>0,69	0,69	0,45	<1
	ROD	>0,69	0,69	0,45	<1

Tablo 6.3.1.1. Tez kapsamında sentezlenen **4a₁₋₉**, **4b₁₋₉** bileşiklerinin HIV-I ve HIV-II'ye karşı antiviral etkileri.(devamı)

Kod	Suş	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SD	Seçicilik İndeksi
4b₇	III _B	>2,23	2,23	0,21	<1
	ROD	>2,23	2,23	0,21	<1
4b₈	III _B	>125,00	>125,00		X1
	ROD	>125,00	>125,00		X1
4b₉	III _B	>55,10	55,10	0,71	<1
	ROD	>55,10	55,10	0,71	<1
Nevirapine	III _B	0,050	>4,00		>80
	ROD	>4,00	>4,00		<1
Retrovir	III _B	0,0022	>25,00		>11587
	ROD	0,00094	>25,00		>26731
Dideoksisitidin	III _B	0,16	>20,00		>127
	ROD	0,19	>20,00		>108
Didanosin	III _B	2,09	>50,00		>24
	ROD	3,78	>50,00		>13

Tablo 6.3.1.2. Tez kapsamında sentezlenen **2a-b, 3a-b, 4a-b, 4a₁₋₉, 4b₁₋₉** bileşiklerinin NS5B'ye karşı antiviral aktiviteleri.

Kod	Log P^a	%İnhibisyon^b
4a₁	4,25	56,2
4a₂	4,26	65,5
4a₃	4,27	25
4a₄	4,68	73,6
4a₅	4,90	25,7
4a₆	4,95	82
4a₇	4,85	60,3
4a₈	4,20	33
4a₉	4,26	24,1
4b₁	3,99	62,4
4b₂	3,88	72
4b₃^c	4,28	-
4b₄	4,59	53,9
4b₅	4,67	11,5
4b₆	4,45	74,1
4b₇	3,73	28,1
4b₈	3,90	24,1
4b₉	3,99	19,7

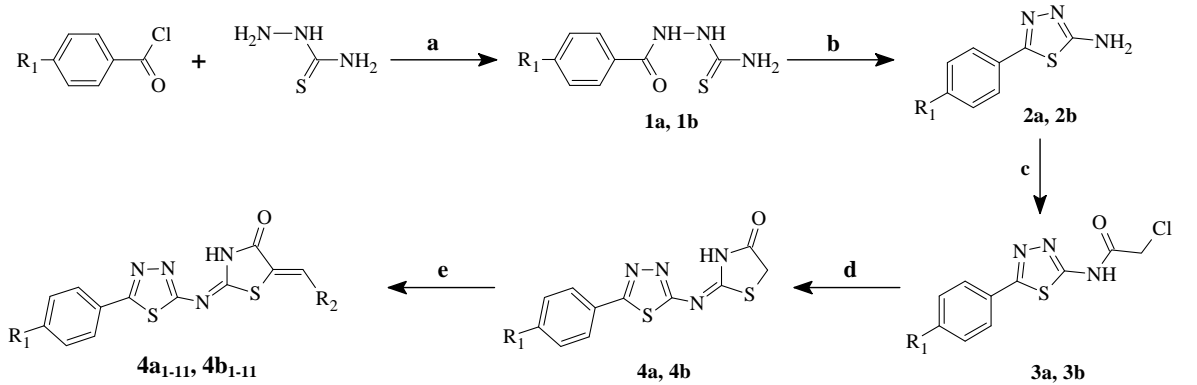
^a Bileşiklerin Log P değerleri ALOGPS 2.102 log P/log S calculation software <http://www.vcclab.org> programı kullanılarak hesaplanmıştır.

^b 100 µM derişimde NS5B RdRp etkinliğini inhibe etme oranı.

^c Bileşğin çözünürlük problemi nedeniyle %inhibisyon değeri saptanamamıştır.

7. TARTIŞMA

Tezimizin konusunu oluşturan 1,3-tiyazolidin-4-onlar'ın sentezinde başlangıç maddesi olarak 4-kloro/florobenzoil klorür kullanılmıştır. Sentez şemasında da (Bkz. Şema 7.1.) görüldüğü gibi tiyosemikarbazitin 1. konumunda bulunan aminin grubunun açillenmesini takiben 2-[(4-klorofenil)karbonil] hidrazinkarbotiyoamid **[1a]** ve 2-[(4-florofenil)karbonil] hidrazinkarbotiyoamid **[1b]** elde edilmiş, bu bileşiklerin d.H₂SO₄ içerisinde karıştırılmasıyla 5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin **[2a]** ve 5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin **[2b]** kazanılmıştır. Bileşik **[2a]** ve **[2b]**'nin kloroasetil klorür ile tepkimesinden elde edilen 2-kloro-*N*-(5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid **[3a]** ve 2-kloro-*N*-(5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid'in amonyum tiyosiyanat ile ısıtılmasıyla 2-[(5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on **[4a]** ve 2-[(5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on **[4b]** sentezlenmiştir. Bileşikler **[4a]** ve **[4b]**'nin çeşitli aromatik aldehytlerle (2-florobenzaldehyt, 3-florobenzaldehyt, 4-florobenzaldehyt, 2-klorobenzaldehyt, 2,4-diklorobenzaldehyt, 2,6-diklorobenzaldehyt, 2-kloro-6-florobenzaldehyt, 4-nitrobenzaldehyt, 2,6-dimetoksibenzaldehyt), 3,4-diklorobenzaldehyt, 3-fenoksibenzaldehyt) kondensasyonu sonucunda 5-sübstitüe benziliden-2-[(5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on **[4a₁₋₁₁]** ve 5-sübstitüe benziliden-2-[(5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on **[4b₁₋₁₁]** türevleri sentezlenmiştir.



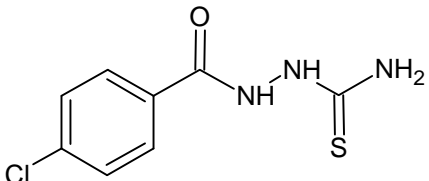
Şema 7.1. 4a₁₋₁₁, 4b₁₋₁₁ Bileşiklerinin Sentezi.

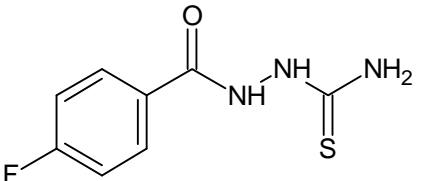
Kullanılan kimyasallar ve tepkime koşulları : (a) NaHCO₃, aseton, 0°C – oda sıcaklığı; (b) d. H₂SO₄, oda sıcaklığı, 4 saat; (c) ClCOCH₂Cl, TEA, DCM, 50°C, 2 saat; (d) NH₄SCN, etanol, g.ç.s. altında ısıtma, 6 saat; (e) R₂-CHO, CH₃ONa, MeOH, g.ç.s. altında ısıtma, 4 saat.

Bileşik	R ₁	R ₂	Bileşik	R ₁	R ₂
4a₁	Cl	C ₆ H ₄ F (2)	4b₁	F	C ₆ H ₄ F (2)
4a₂	Cl	C ₆ H ₄ F (3)	4b₂	F	C ₆ H ₄ F (3)
4a₃	Cl	C ₆ H ₄ F (4)	4b₃	F	C ₆ H ₄ F (4)
4a₄	Cl	C ₆ H ₄ Cl (2)	4b₄	F	C ₆ H ₄ Cl (2)
4a₅	Cl	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,4)	4b₅	F	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,4)
4a₆	Cl	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,6)	4b₆	F	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,6)
4a₇	Cl	C ₆ H ₃ ClF (2,6)	4b₇	F	C ₆ H ₃ ClF (2,6)
4a₈	Cl	C ₆ H ₄ NO ₂ (4)	4b₈	F	C ₆ H ₄ NO ₂ (4)
4a₉	Cl	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ (2,6)	4b₉	F	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ (2,6)
4a₁₀	Cl	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,4)	4b₁₀	F	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,4)
4a₁₁	Cl	C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₅ (3)	4b₁₁	F	C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₅ (3)

7.1. 2-[(4-Kloro/lorofenil)karbonil]hidrazinkarbotiyoamid[1a-b]

Kloro/lorobenzoil klorür'ün kuru aseton içerisinde 0°C de tiyosemikarbazit ile tepkimesinden literatürlerde kayıtlı olan bileşik [1a-b] % 74-69 verimle elde edilmişlerdir. Bileşiklerin saflığı ince tabaka kromatografisi ile S₃ sisteminde incelenmiş; R_f değeri 25°C'de [1a] bileşiği için 0,48 ve [1b] bileşiği için 0,43 olarak tespit edilmiştir. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmalar sonucunda bileşiklerin alıkonma zamanı [1a] için 2,91 ve [1b] için 2,77 dakika olarak saptanmıştır.

 <p style="text-align: center;">1a</p>	Verim : % 74
	E.n. : 214°C
	R _f : 0,48
	M.A. : 229,68 g/mol

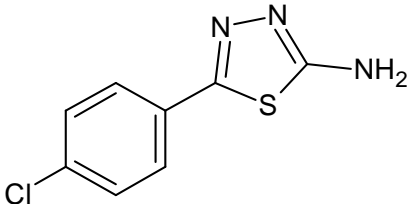
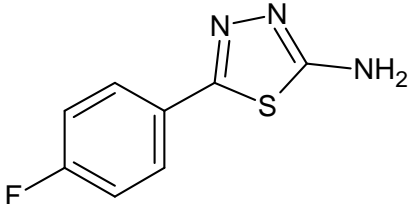
 <p style="text-align: center;">1b</p>	Verim : % 69
	E.n. : 180°C
	R _f : 0,43
	M.A. : 213,23 g/mol

Plumitallo ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada [1a] bileşiği için erime noktası 218°C [1b] bileşiği için 172°C, 1994 yılında yapılan bir çalışmada [1b] bileşiği için erime noktası 187°C olarak bildirilmiştir (177).

2-[(4-Kloro/lorofenil)karbonil]hidrazinkarbotiyoamid'lerin [1a-b] IR spektrumu incelendiğinde ise 1712-1713 cm⁻¹'de görülen bandların C=O bandları ve 3216-3246 cm⁻¹'deki bandların ise N-H gerilme bandları olduğu tespit edilmiştir (1672-1678, 3100-3400 cm⁻¹ (19) 1689 cm⁻¹ (10), 1740 cm⁻¹ (132), 1695, 3220 cm⁻¹ (178), 1693-3106-3302 cm⁻¹ (30).

7.2. 5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [2a-b]

2-[(4-Kloro/lorofenil)karbonil]hidrazinkarbotiyoamid'in [1a,b] derişik sülfürik asit ile oda sıcaklığında karıştırılmasıyla literatürlerde kayıtlı olan bileşikler [2a-b] % 55 ve % 50 verimle elde edilmişlerdir (41). Bileşiklerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile S₃ sisteminde incelenmiş; R_f değeri 25°C'de [2a] bileşiği için 0,51 ve [2b] bileşiği için 0,28 olarak tespit edilmiştir. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmalar sonucunda bileşiklerin alıkonma zamanları [2a] bileşiği için 5,57 ve [2b] bileşiği için 4,09 dakika olarak saptanmıştır.

 2a	Verim : %55
	E.n. :230°C;
	R _f : 0,51
	M.A. :211,21 g/mol
 2b	Verim : %50
	E.n. :240°C;
	R _f : 0,28
	M.A. :195,21 g/mol

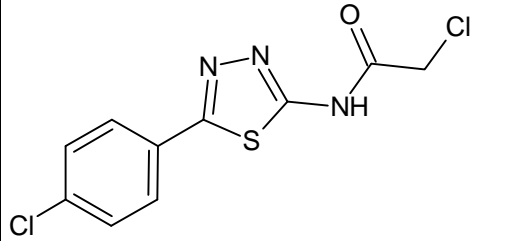
Yapılan çalışmalarda [2a] bileşiği için erime noktası sırasıyla 230, 228 ve 230°C olarak bildirilmiştir(36, 179, 55).

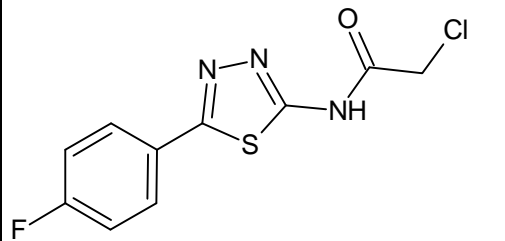
Yapılan başka bir çalışmada [2b] bileşiğinin erime noktası 234°C olarak bildirilmiştir (180).

5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [2a,b]'nin IR spektrumları incelendiğinde ise 1700 cm⁻¹ civarında gözlenmesi gereken C=O bandları gözlenmemiş ve 3257-3242 cm⁻¹'de ise N-H gerilme bandları gözlenmiştir. 3246-3341 cm⁻¹ (180), 3112-3352 cm⁻¹ (181).

7.3. 2-Kloro-N-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [3a-b]

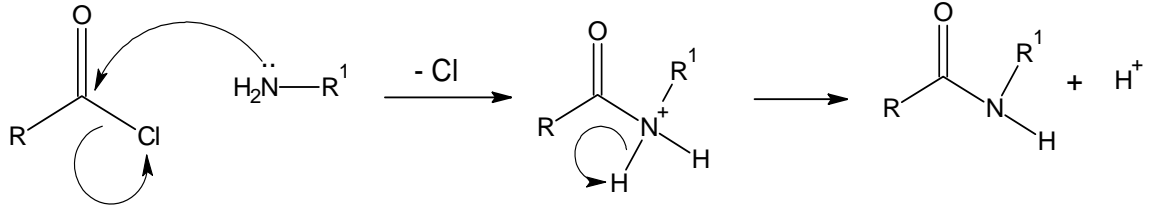
5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [2a-b]'lerin TEA varlığında DCM içerisinde çözündürülüp, α-kloroasetil klorür ilavesi ile geri çeviren soğutucu altında karıştırılması sonucunda bileşikler [3a-b] % 64-62 verimle sentezlenmiştir.

 3a	Verim : % 64
	E.n. : 251°C
	Rf : 0,83
	Ma : 288,15 g/mol

 3b	Verim : % 62
	E.n. : 252°C
	Rf : 0,59
	Ma : 271,69 g/mol

Heteroaromatik aminlerden hareketle 2-kloro-N-(süstitüe)asetamit eldesi için önerilen tepkime mekanizması Şema 7.3.1'de özetlenmiştir: Süstitüe aminlerde bir nükleofilik merkez teşkil eden azotun, açıl klorürdeki karbonil grubunun

elektronegatifliğinden dolayı karbona hücum ettiği ve HCl çıkışı ile tepkimenin sonlandığı bilinmektedir.



Şema 7.3.1. : Heteroaromatik aminlerden hareketle 2-kloro-*N*-(süstitüe)asetamit eldesi için önerilen tepkime mekanizması.

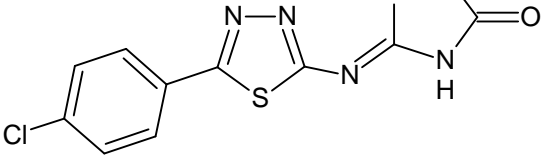
Sentezlenen 2-kloro-*N*-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit'lerin [**3a-b**] saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi ile S₂ sisteminde incelenmiş; R_f değerleri 25°C'de 0,83-0,59 olarak tespit edilmiştir. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmalar sonucunda bileşiklerin alıkonma zamanları 7,59 ve 6,21 dakika olarak saptanmıştır.

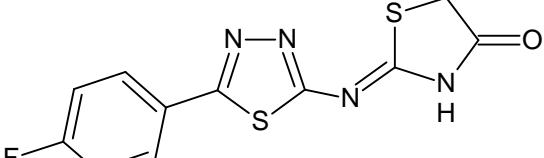
Mullick ve ark. (55) tarafından yapılan çalışmada [**3a**] bileşiği için erime noktası 243-244°C olarak bildirilmiştir. [**3b**] bileşiği için Scifinder taraması yapıldığında CAS numarasına erişilmiş (CAS numarası: 1105192-71-9) ancak fiziksel bulgulara ulaşamadığından erime noktası tespit edilememiştir.

2-Kloro-*N*-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit'lerin [**3a-b**] IR spektrumları incelendiğinde ise; C=O bandları 1705-1705 cm⁻¹'de ve N-H gerilme bandları 3167-3147 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Bahsi geçen bantların literatürde tespit edildiği değerler şu şekildedir: 1657-1687 cm⁻¹, 3130-3266 cm⁻¹ (55), 1690-3360 cm⁻¹ (182), 1702-1713 cm⁻¹, 3163-3201 cm⁻¹ (44).

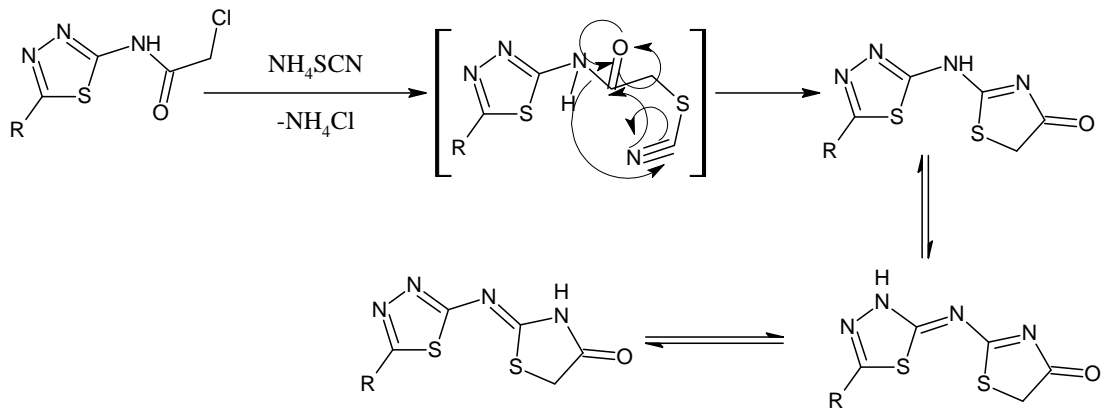
7.4. 2-[[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [**4a-b**]

2-Kloro-*N*-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit'lerin [**3a-b**] mutlak etanol içinde susuz amonyum tiyosiyanat ile su banyosu üzerinde geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılması sonucunda 2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [**4a-b**] % 89-87 verimle elde edilmiştir.

 <p style="text-align: center;">4a</p>	Verim : % 89
	E.n. : 297°C
	R _f : 0,45
	M.A. : 310,78 g/mol

 <p style="text-align: center;">4b</p>	Verim : % 87
	E.n. : 232°C.
	R _f : 0,29
	M.A. : 294,32 g/mol

2-Kloro-*N*-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [**3a-b**], 1:2 mol sayısında amonyum tiyosiyanat ile mutlak etanol içinde ısıtılmasıyla 4-tiyazolidinonların kazanıldığı literatürlerde (**45, 52, 53, 54, 55, 183**) bildirilmiştir. 2-Kloro-*N*-[süstitüe]asetamit'lerden hareketle amonyum tiyosiyanatlı ortamda 1,3-tiyazolidin-4-on sentezi için önerilen tepkime mekanizması Şema 7.4.1'de gösterilmiştir. Amonyum tiyosiyanat tiyol formuna tautomerize olarak 2-kloro-*N*-(süstitüe)asetamit'ten klorür anyonunun ayrılması ile oluşan karbokatyon ile etkileşir ve *S*-alkil ara ürününü oluştururlar. Bu aşamadan sonra ara ürün halka haline gelir ve 2-iminotiyazolidin-4-on türevleri kazanılır (**184**).



Şema 7.4.1. : 2-Kloro-*N*-[süstitüe]asetamit'lerden hareketle 1,3-tiyazolidin-4-on sentezi için önerilen tepkime mekanizması (**185**).

Tez kapsamında sentezlenen 1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki **4a** ve **4b** bileşiklerinin saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi ve yüksek basınçlı sıvı

kromatografisi yöntemleriyle yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisi ile S₂ sisteminde çalışıldığında 25°C’de bulunan Rf değerleri Tablo 6.2.1.’de sunulmuştur. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışma sonucunda bileşiklerin sentez ilkel maddesi içermedikleri görülmüş ve alıkonma zamanları saptanmıştır (Bkz. Tablo 6.2.2.).

2-{{[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on}’ların **[4a-b]** saflıklarının tespitinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmaya ek olarak bileşikler elementel analize tâbi tutulmuştur. 2-{{[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on **[4a-b]** bileşiklerinin elementel analizi incelendiğinde **4a ve 4b** bileşikleri için hesaplanan ve bulunan değerlerin yapıyı doğrular nitelikte olduğu görülmüştür.

Bileşikler **4a** ve **4b**’ye ait erime noktalarında sentez ilkel maddeleri olan **3a** ve **3b** bileşiklerinin erime noktalarından farklı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada **4a** bileşiği için erime noktası 174-177°C olarak bildirilmiştir (**55**). Tarafımızdan sentezlenen **4a** bileşiğinin erime noktası ile literatürde bu bileşik için bildirilen erime noktasının farklılık göstermesi üzerine **[4a]** bileşiğinin yapısı aşağıda da ayrıntılı olarak anlatılan IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektrumu ve elementel analiz bulguları ile doğrulanmıştır.

1,3-Tiyazolidin-4-on halkasına ait C=O gerilme titreşimlerinin tespit edildiği değer aralıkları literatürlerde 1705-1722 cm⁻¹ (**186**), 1696-1751 cm⁻¹ (**55**), 1702-1705 cm⁻¹ (**53**), 1700 cm⁻¹ (**183**), 1712-1720 cm⁻¹ (**16**), 1717-1733 cm⁻¹ (**30**), 1682-1724 cm⁻¹ (**148**) olarak belirtilmiştir.

2-{{[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on}’ların **[4a-b]** C=N gerilme titreşimleri 1591-1591 cm⁻¹ aralığında C=C gerilme titreşimine ait bantlarla birlikte tespit edilmiştir. Literatürde, C=N gerilme titreşimlerinin 1625-1590 cm⁻¹ aralığında tespit edildiği bildirilmiştir. (**187, 188**). Bazı araştırmacılar ise C=N gerilme titreşimlerine ait bantların aromatik yapıya ait C=C gerilme titreşimine ait bantlarla birlikte 1645, 1596, 1564, 1520 cm⁻¹ (**94**), C=N gerilme titreşimlerini 1593 cm⁻¹ (**55**), C=N gerilme titreşimini 1590 cm⁻¹ (**183**) tespit edildiğini bildirmişlerdir.

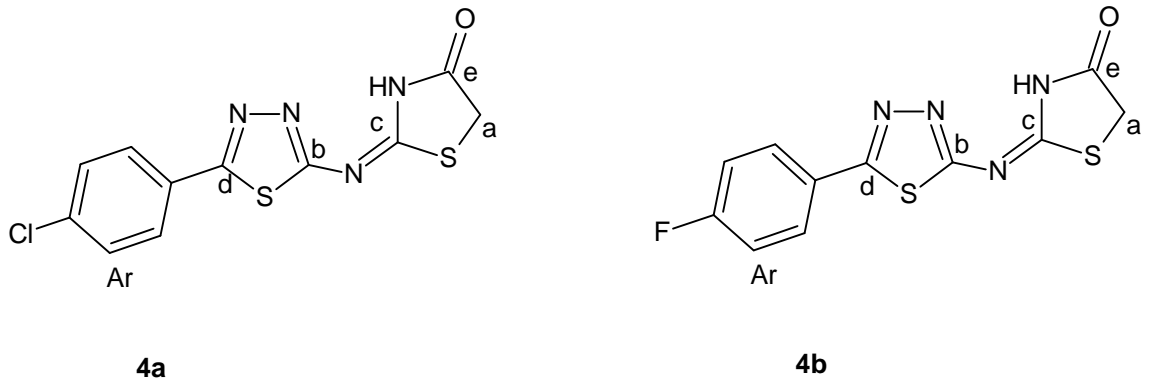
2-{{[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-onlar}'ın [4a-b] 300 MHz'lik frekansta dimetilsülfoksit kullanılarak alınan ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde 1,3-tiyazolidin-4-on yapısının oluşumu için en karakteristik gösterge olan halka içi -SCH₂- protonları 4a'nın 4,12 ppm ve 4b'nin 4,04 ppm değerinde singlet görünümüne pikler halinde izlenmiştir. Literatürlerde -SCH₂- protonları için verilen piklerle uygun olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen 4-tiyazolidinon yapıları bileşiklerde halka içi -SCH₂- protonlarını, 4,03-4,05, 3,84-4,51, 3,93, 4,10, 4,15 ppm değer aralığında singlet görünümüne pikler olarak izlendiği bildirilmiştir (53, 55, 183, 189).

Sentezlenen 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiklerinde -CONHC- yapısına ait protonlar 4a'nın 12,38 ppm 4b'nin 12,22 ppm değerinde singlet görünümüne pikler halinde izlenmiştir. Bahsedilen protonun literatürlerde 11,74, 12,00, 12,18-12,27, 12,63-12,77, 12,86 ppm değerlerinde singlet görünümüne pikler halinde izlendiği bildirilmiştir (86, 183, 53, 45, 55).

Sentezlenen 2-{{[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4a] bileşiğinde 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. konumuna bağlı olarak bulunan 4-klorofenil halkasına ait protonlar 7,58 ve 7,91 ppm'lerde dublet görünümüne her birinin integralleri toplamı iki protona eşdeğer sinyaller olarak izlenmişlerdir. Yapılan bir çalışmada bildirilen 4a bileşiğinin 4-klorofenil artığına ait aromatik protonlarının 7,63-7,68 ppm aralığında, multipler görünümüne ve integralleri toplamı dört protona eşdeğer sinyaller olarak izlendikleri bildirilmiştir (55). 2-{{[5-(4-Florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4b] bileşiğinde 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. konumuna bağlı olarak bulunan 4-florofenil halkasına ait protonlar 7,31 ppm'de triplet ve 7,88-7,92 ppm aralığında kuartet görünümüne sinyaller olarak izlenmişlerdir. 1-(4-florobenzoil)-S-metil-izotiyosemicarbazit yapısında bulunan 4-fluorofenil artığına ait protonları 7,36 ppm'de triplet görünümüne ve integralleri toplamı iki protona eşdeğer sinyal ile 8,00 ppm'de dublet görünümüne ve integralleri toplamı iki protona eşdeğer bir başka sinyal halinde izledikleri bildirilmiştir (22). 1,4-Sübstüüfenil yapısında 7,36 ppm'de (J: 8,8 Hz) triplet görünümüne sinyal floro komşu hidrojenlere atfedilmiştir. Nitekim 4a bileşiğine ait

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda da floro komşu hidrojenler 7,31 ppm'de triplet (J : 8,73 Hz) görümlü bir sinyal halinde izlenmişlerdir.

2- $\{[5-(4\text{-Kloro/florofenil})-1,3,4\text{-tiyadiazol-2-il}]\text{imino}\}-1,3\text{-tiyazolidin-4-on}$ 'ların **[4a-b]** $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde elde edilen sonuçların literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir. 1,3-Tiyazolidin-4-on yapısına ait metilen karbonu **4a**'nın 36,23 ppm, **4b**'nin 36,44 ppm, $-\text{NH-C=N}$ karbonu **4a**'nın 166,89 ppm, **4b**'nin 166,93 ppm, karbonil karbonu ise **4a**'nın 174,57 ppm, **4b**'nin 174,57 ppm değerlerinde izlenmiştir (Bkz. Tablo 7.4.1.).



Tablo 7.4.1. **4a** ve **4b** bileşiklerinin $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri.

Bileşik	a	Ar	b	c	d	e
4a	36,23	129,20-129,39 129,91-136,01	163,58	166,89	170,83	174,57
4b	36,44	117,03-117,33 127,38-130,08 130,19-162,55	163,87	166,93	170,83	174,57

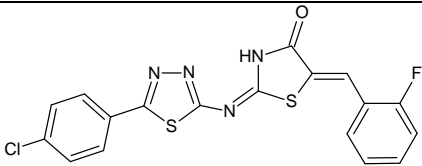
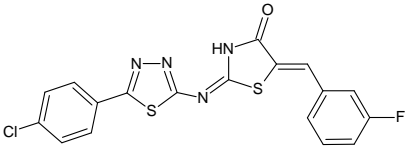
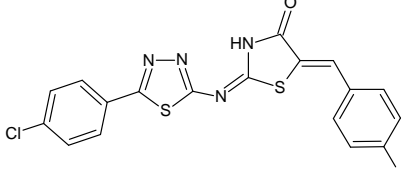
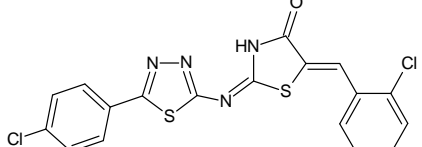
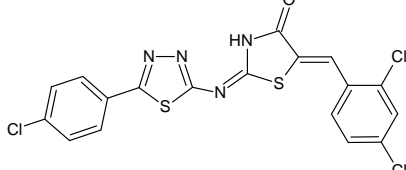
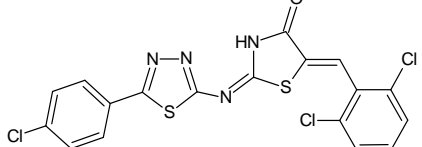
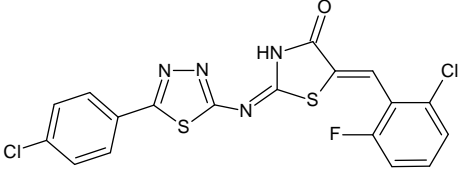
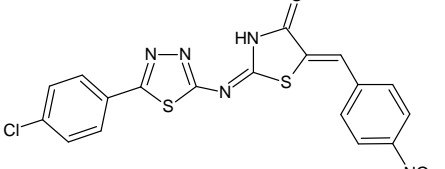
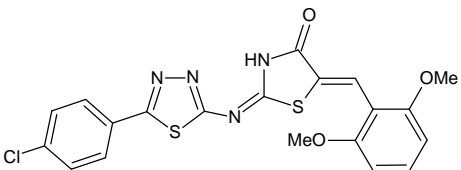
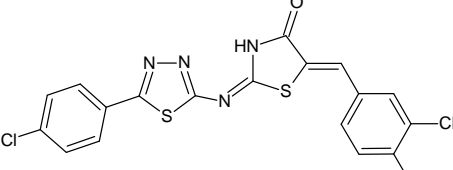
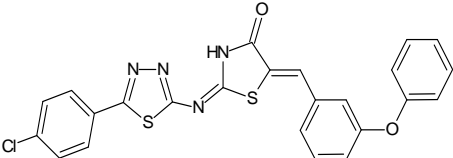
1995 yılında yapılan bir çalışmada 4-tiyazolidinon yapılı bileşikte yukarıda bahsedilen protonlar sırasıyla 34,87 ppm, 156,80 ppm ve 171,27 ppm değerinde (**178**), 2006 yılında yapılan başka bir çalışmada ise sentezlenen 4-tiyazolidinon yapılı bileşikte metilen karbonunu 33,72 ppm, $-\text{NH-C=N}$ karbonunu 156,19 ppm değerinde, karbonil karbonunu ise 171,90 ppm değerinde (**189**), 2005 yılında yapılan başka bir çalışmada ise sentezlenen 4-tiyazolidinon yapılı bileşikte metilen karbonunu 32,5 ppm değerinde, $-\text{NH-C=N}$ karbonunu 154,0 ppm değerinde, karbonil karbonunu ise 171,60 ppm değerinde izledikleri bildirilmiştir (**117**).

2-{{5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on'un **[4a]** ESI yöntemi kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde moleküler iyon piki (M^-) m/z 310'da tespit edilmiştir. Bileşik **4a**'ya ait hesaplanan M^- değeri ise m/z 309,9755'tir. 2-{{5-(4-Florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on'un **[4b]** ESI yöntemi kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde temel pik olarak izlenen $[M-H]^-$ piki m/z 293'te tespit edilmiştir. Bileşik **4b**'ye ait hesaplanan $[M-H]^-$ değeri ise m/z 292,9972'dir.

7.5. 2-{{5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-5-süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on'lar [4a₁₋₁₁ ve 4b₁₋₁₁]

2-{{5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on **[4a,b]** metanol içinde, sodyum metoksit varlığında, 2-florobenzaldehit **[4a₁, 4b₁]**, 3-florobenzaldehit **[4a₂, 4b₂]**, 4-florobenzaldehit **[4a₃, 4b₃]**, 2-klorobenzaldehit**[4a₄, 4b₄]**, 2,4-diklorobenzaldehit**[4a₅, 4b₅]**, 2,6-diklorobenzaldehit **[4a₆, 4b₆]**, 2-kloro-6-florobenzaldehit **[4a₇, 4b₇]**, 4-nitrobenzaldehyt **[4a₈, 4b₈]**, 2,6-dimetoksibenzaldehit **[4a₉, 4b₉]** ile su banyosu üzerinde geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılarak 2-{{5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-5-(süstitüebenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri **[4a₁₋₉, 4b₁₋₉]** elde edilmektedir. Sentezlenen **[4a₆]** bileşiğinin anti-HCV aktivitesinden yola çıkarak bir moleküler modelleme çalışması yapılmış; bunun sonucunda daha önceden sentezlenen bileşiklerden daha etkili olmaları öngörülen dört yeni molekülün **[4a₁₀₋₁₁, 4b₁₀₋₁₁]** sentezlenmesine karar verilmiştir. 3,4-diklorobenzaldehit ve 3-fenoksibenzaldehit aldehitleri ile **[4a₁₀₋₁₁, 4b₁₀₋₁₁]** bileşikleri sentezlendi. 2-{{5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on **[4a,b]** metanol içinde, sodyum metoksit varlığında, 3,4-diklorobenzaldehit ve 3-fenoksibenzaldehit ile su banyosu üzerinde geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılmasıyla 2-{{5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on'lar **[4a₁₀₋₁₁, 4b₁₀₋₁₁]** elde edilmiştir. (Bkz. Tablo 7.5.1 ve 7.5.2)

Tablo 7.5.1. 2-[[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on'lar [4a₁-11].

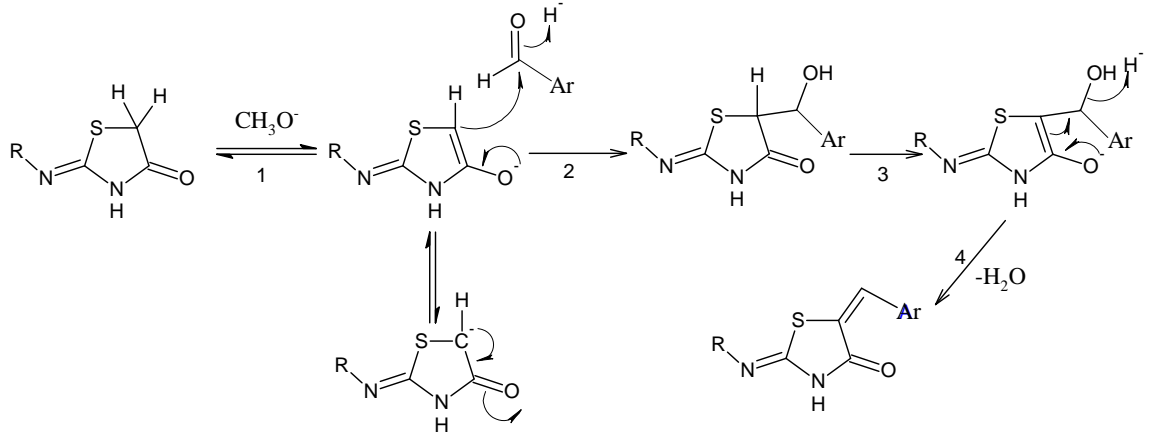
4a₁		4a₂	
4a₃		4a₄	
4a₅		4a₆	
4a₇		4a₈	
4a₉		4a₁₀	
4a₁₁			

Tablo 7.5.2. 2-{{5-(4-Florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on'lar. [4b₁₋₁₁]

4b₁		4b₂	
4b₃		4b₄	
4b₅		4b₆	
4b₇		4b₈	
4b₉		4b₁₀	
4b₁₁			

2-{{5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinden [4a,b] hareketle 2-{{5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on [4a₁₋₁₁ ve 4b₁₋₁₁] türevlerinin eldesine ait tepkime mekanizması Şema 7.5.1'de gösterilmiştir. 4a ve 4b Bileşiminin

1,3-tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumundaki aktif hidrojenlerden birinin sodyum metoksitli ortamda koparılması^[1] ve oluşan ürünün tautomerizasyonu ile meydana gelen karbanyon'un aldehit karboniline katımından^[2] sonra oluşan aldol benzeri ara ürün diğer aktif hidrojeninde kaybederek tautomerizasyona uğrar^[3]. Son kademede su çıkışıyla gerçekleşen eliminasyon sonucunda 5-ariliden yapısındaki **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁** bileşiklerine ulaşılır.



Şema 7.5.1.: 2-İmino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinden hareketle 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezine ait tepkime mekanizması.

Tiyazolidin-4-onlar'ın mutlak etanol içinde, piperidin varlığında kloroasetik asit veya süstitüe aromatik aldehitlerle ısıtılması (**55**, **94**, **116-118**, **121**) veya susuz sodyum asetat varlığında buzlu asetik asit içinde aromatik aldehitlerle ısıtılması (**53**, **54**, **56**, **58**, **129**, **130**) sonucunda 5-ariliden-4-tiyazolidinonlar'ın kazanıldığı literatürlerde bildirilmiştir. Bir başka çalışmada (**132**) ise 4-oksotiyazolidin yapısındaki başlangıç maddesini sodyum etoksitli ortamda % 99'luk etanol içinde çeşitli aldehitlerle ısıtarak 5-ariliden türevlerini kazanmışlardır. 1990 yılında yapılan bir çalışmada 4-tiyazolidinon yapısındaki bir bileşik dioksan-metanol (1:3) karışımı içinde trietilamin varlığında aromatik aldehitlerle ısıtılarak bu halkalı yapının 5-ariliden türevleri elde edilmiştir (**89**).

Tez kapsamında sentezlenen 2-{[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on [**4a₁₋₁₁**, **4b₁₋₁₁**] saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemleriyle yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisi yöntemiyle S₂ sisteminde çalışıldığında 25°C'de bulunan R_f değerleri Tablo 6.2.1.'de sunulmuştur. Yüksek basınçlı sıvı

kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışma sonucunda bileşiklerin sentez ilkel maddesi içermedikleri görülmüş ve alıkonma zamanları saptanmıştır (Bkz. Tablo 6.2.2.).

2- {[5-(4-Kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on [**4a₁₋₁₁**, **4b₁₋₁₁**] bileşiklerinin saflıklarının tespitinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yapılan çalışmaya ek olarak bileşikler elementel analize tâbi tutulmuştur. **4a₁₋₁₁**, **4b₁₋₁₁** Bileşiklerinin elementel analizi incelendiğinde bulunan değerlerin yapıları doğrular nitelikte olduğu görülmüş; yalnız 4a₂ ve 4a₁₀ bileşiklerinin sırasıyla 0,5 mol ve 1 mol su tuttuğu tespit edilmiştir.

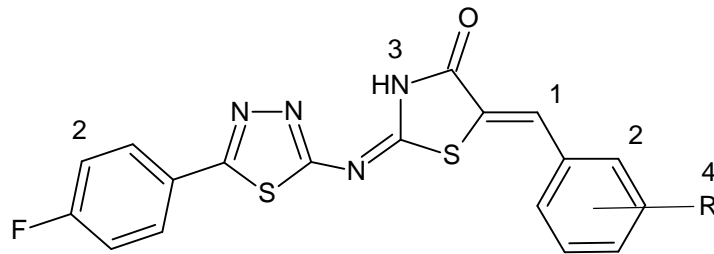
Ayrıca, **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁** bileşiklerinin erime noktalarında sentez ilkel maddeleri olan **4a** ve **4b** bileşiklerinin erime noktalarından farklı olduğu tespit edilmiştir.

Tez kapsamında sentezlenen 2- {[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinden [**4a₁₋₁₁**, **4b₁₋₁₁**] alınan IR spektrumlarında C=O bandları 1710-1726 cm⁻¹ arasında, NH bandları 3076-3130cm⁻¹ arasında tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 7.6.4). Literatürlerde C=O ve N-H gerilme titreşimlerine ait bandların sırasıyla 1697-1718, 3087-3149 cm⁻¹ (**52**), 1661, 1684, 3325 cm⁻¹ (**102**), 1700, 1720, 3089, 3120 cm⁻¹ (**43**), 1687, 1720, 3072, 3156 cm⁻¹ (**53**), 1658-1769, 3225, 3374 cm⁻¹ (**55**), 1700, 1720, 3075, 3100 cm⁻¹ (**45**) olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Tablo 7.5.3. Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait IR spektral bulguları

Bileşik	C=O	N-H	Bileşik	C=O	N-H
4a₁	1722	3117	4b₁	1720	3128
4a₂	1722	3117	4b₂	1720	3112
4a₃	1716	3144	4b₃	1716	3113
4a₄	1720	3147	4b₄	1720	3147
4a₅	1716	3122	4b₅	1720	3129
4a₆	1718	3126	4b₆	1718	3130
4a₇	1726	3120	4b₇	1722	3120
4a₈	1710	3171	4b₈	1718	3111
4a₉	1716	3115	4b₉	1716	3120
4a₁₀	1732	3209	4b₁₀	1693	3124
4a₁₁	1720	3113	4b₁₁	1701	3147

4a₁₋₁₁ ve **4b₁₋₁₁** Bileşiklerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında 2-{[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-5-(sübtitüebenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin [**4a₁₋₁₁**, **4b₁₋₁₁**] oluşumunu karakterize eden =CH-C₆H₄X protonu **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁** bileşiklerinde integrali bir protona olan singlet görünümüne sinyaller halinde ya da aromatik protonlarla birlikte multiyet görünümünde 7,36-7,98 ppm ve 7,70-8,15 ppm aralığında tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 7.5.4.). Benziliden gruplarına ait CH protonunun, literatürlerde, 7,72-7,97 ppm değerlerinde (**190**), 7,87-8,17 ppm değerlerinde (**191**), 7,51-8,30 ppm değerlerinde (**192**), 7,63-7,74 ppm değerlerinde (**52**, **53**), 7,75-7,97 ppm değerlerinde (**45**), 7,41-8,18 ppm değerlerinde (**55**), 6,8-8,2 ppm değerlerinde aromatik yapıya ait protonlarla birlikte (**89**), 7,79, 7,77, 7,94 değerlerinde (**58**), 7,44 ppm'de (**193**), 7,71 ppm'de (**194**), 7,93 ppm'de (**195**), 7,61 ppm'de (**196**) izlendiği bildirilmiştir.



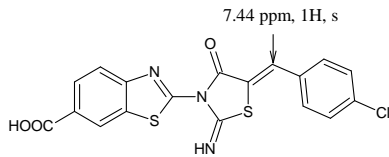
Tablo 7.5.4. Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait ¹H-NMR bulguları

Bileşik	1	2 (Aromatik)	3	4 (O-CH ₃)
4a₁	7,79 (s, 1H)	7,36 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H) 7,49 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H) 7,52-7,68 (m, 3H) 7,93-7,98 (m, 2H)	13,12 (s, 1H)	
4a₂	7,79 (s, 1H)	7,36 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, <i>J</i> =7,8 Hz, HH) 7,49 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H) 7,59-7,68 (m, 3H) 7,95-7,98 (m, 2H)	13,09 (s, 1H)	
4a₃	7,81 (s 1H)	7,43 (t, <i>J</i> =6,4 Hz, <i>J</i> =6,4 Hz, 2H) 7,59 (d, <i>J</i> =6,38 Hz, 2H) 7,75 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, <i>J</i> =5,1 Hz, 2H) 7,92-7,96 (m, 2H)	13,03 (s, 1H)	
4a₄	7,61-7,70 (s 1H)	7,61-7,70 (m, 6H) 7,96 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 3H)	13,15 (s, 1H)	
4a₅	7,82-7,84 (s 1H)	7,70 (m, 5H) 7,95 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	12,85 (s 1H)	
4a₆	7,72 (s 1H)	7,48-7,63 (m, 5H) 7,88 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H)	13,13 (s 1H)	
4a₇	7,69 (s 1H)	7,41-7,62 (m, 5H) 7,93 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	13,32 (s 1H)	
4a₈	7,98 (s 1H)	7,61 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H) 7,94 (t, <i>J</i> =8,7 Hz, <i>J</i> =8,7 Hz, 4H,) 8,38 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	13,17 (s 1H)	
4a₉	7,91 (s 1H)	6,77 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H) 7,46 (t, 1H, <i>J</i> =11,2 Hz, <i>J</i> =11,2 Hz) 7,58 (d, 2H, <i>J</i> =9,2 Hz) 7,93 (d, <i>J</i> =11,6 Hz 2H)	12,73 (s 1H)	3,88 s 6H
4a₁₀	7,70 (s 1H)	7,55 d, (<i>J</i> =9,9 Hz 2H) 7,79 s, 7,89 t, (<i>J</i> =15,6 Hz 2H) 7,90 (t, <i>J</i> =1,8 Hz 7H)	13,07 (s 1H)	
4a₁₁	7,77 (s 1H)	7,20 (d, <i>J</i> : 9,1 Hz 2H), 7,44 (t, <i>J</i> : 9,1 Hz 5H), 7,59 d, 7,62 (t, <i>J</i> : 8,1 Hz 12H)	13,01 (s 1H)	
4b₁	7,75 (s 1H)	7,34-7,57 (m, 4H) 7,61-7,66 (m, 2H) 7,94-7,99 (m, 2H)	12,07 (s 1H)	
4b₂	7,76 (s 1H)	7,32-7,66 (m, 6H) 7,95-7,99 (m, 2H)	13,05 (s 1H)	
4b₃	7,78 (s 1H)	7,35-7,45 (m, 4H) 7,71-7,75 (m, 2H) 7,96-8,00 (m, 2H)	12,07 (s 1H)	

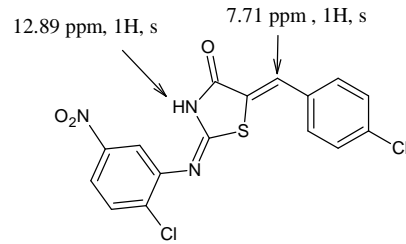
Tablo 7.5.4. Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait ¹H-NMR bulguları (devamı)

Bileşik	1	2 (Aromatik)	3	4 (O-CH ₃)
4b₄	7,71 (s 1H)	7,36-7,53 (m, 2H) 7,55-7,69 (m, 4H) 7,92-8,02 (m, 2H),	13,13 (s 1H)	
4b₅	7,71 (s 2H)	7,41 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H) 7,71 (s, 2H) 7,85 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 2H) 7,98-8,03 (q, 2H)	13,22 (s 1H)	
4b₆	7,73 (s 1H)	7,35-7,65 (m, 5H) 7,94-7,98 (m, 2H)	13,14 (s 1H)	
4b₇	7,701 (s 1H)	7,37-7,62 (m, 5H) 7,97-8,01 (m, 2H)	13,11 (s 1H)	
4b₈	7,98 (s 1H)	7,39 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,89-8,02 (m, 5H, =CH-Ar, Ar-H), 8,37-8,56 (m, 2H, Ar-H),	13,66 (s 1H)	
4b₉	7,73 (s 1H)	7,02 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H) 7,59-7,71 (m, 2H) 8,15-8,25 (m, 3H)	12,95 (s 1H)	4,13 (s 6H)
4b₁₀	7,90 (s 1H)	7,55,d, 7,91 (t, <i>J</i> : 8,1 Hz 2H), 7,70 t, 8,23 (t, <i>J</i> : 9,1 Hz 2H)	13,07 (s 1H)	
4b₁₁	7,78 (s 1H)	7,10 (d 2H), 7,17 t, 7,62 (t, 3H), 7,97 s 12H	13,03 (s 1H)	

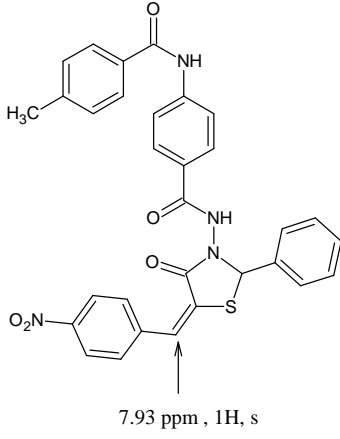
Ayrıca, **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁** yapılarına ait Ar=C-CONH proton pikleri sırasıyla 13,09, 13,09, 13,03, 13,15, 12,85, 13,13, 13,32, 13,17, 12,73, 13,07, 13,01, 12,07, 13,05, 12,07, 13,13, 13,22, 13,14, 13,11, 13,66, 12,95, 13,07, 13,03 değerlerinde 1H değerinde singlet görünümlü pikler olarak tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 7.5.4.). Literatürlerde Ar=C-CONH-'e ait protonların singlet görünümlü pikler olarak 11,78-11,82 ppm (**96**), 12,58-13,93 ppm (**127**), 12,89 ppm'de (**194**), 12,43 ppm'de (**196**) 11,16-11,29 ppm (**197**), 12,46 ppm (**43**), 12,53-12,87 ppm (**52**, **53**), 10,98-12,19 ppm (**55**), 12,71-12,75 ppm değerlerinde (**45**) izlediklerini bildirmektedirler.



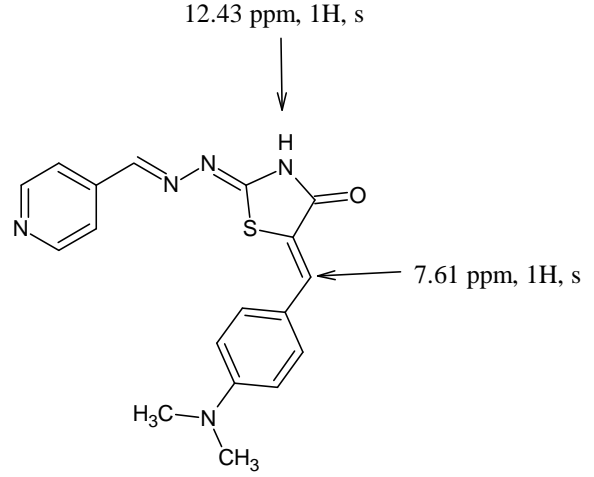
Lit. **193**



Lit. **194**

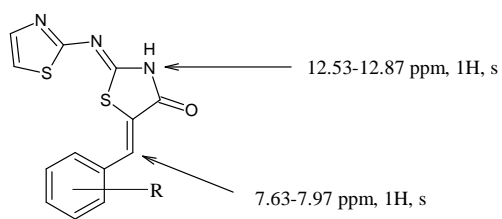


Lit. 195



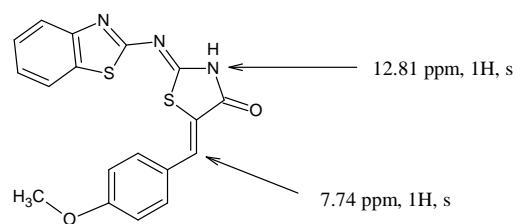
Lit. 196

Literatürler incelendiğinde 5-(4-kloro/lorobenziliden)-2-[[5-(süstitüe fenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısının C=C yapısı etrafında bir *E*, *Z* geometrik izomeri olması mümkündür. 2006 ve 2008 yıllarında yapılan iki ayrı çalışmada sentezlenen bileşiklerin *Z* izomer özellikte olduğunu bildirilmektedir (**52**, **53**). 2009 ve 2010 yıllarında yapılan çalışmalar, 2006 ve 2008 yıllarında yapılan çalışmaları destekler niteliktedir (**198**, **127**). Bahsi geçen literatürlerde (**127**, **199-203**) 5-ariliden-tiyazolidin-4-on bileşiklerine ait ¹H-NMR spektrumlarında metin protonuna ait sinyallerin 7,41-7,82 ppm, 7,46-7,82 ppm, 7,55-7,93 ppm, 7,84 ppm, 7,68 ppm'de 7,96 ppm, 7,62 ppm değerlerinde tespit edildiği ve bu değerlerin *Z*-izomeri atfedildiği görülmüştür. İlgili yapıların *E* izomeri formunda oluşması durumunda ise metin protonunun daha düşük alanda gözleneceği şeklinde yorum yapılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise sentezlenen 5-iliden-2,3-disüstitüe-4-tiyazolidinon bileşiklerinin metiliden protonlarını 7,40-8,00 ppm aralığında tespit etmişler ve bu nedenle bileşiklerin *Z*-izomeri halinde oluştuğu düşüncelerini öne sürmüşlerdir. Bileşiklerin *E*-izomeri formunda oluşması durumunda ise bahsi geçen protonun 6,00 ppm civarında izlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir (**199**). 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 12,5 ppm'de tespit ettikleri N-H protonlarının *Z*-izomerine ait olduğunu belirtmişlerdir (**45**).



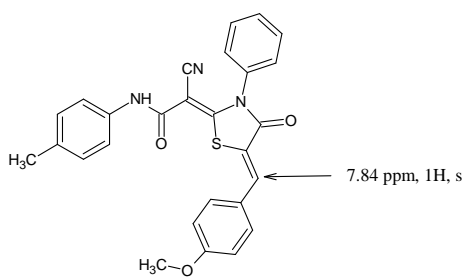
2Z,5Z-isomer

Lit. 52



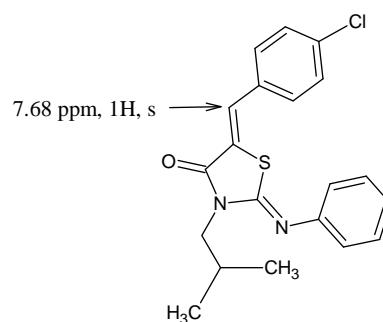
2Z,5Z-isomer

Lit. 53



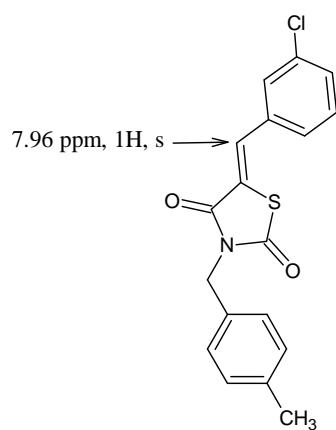
2Z,5Z-isomer

Lit. 200



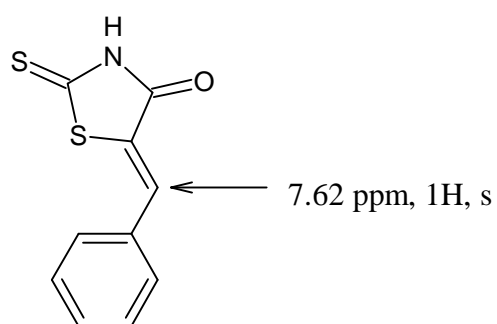
2Z,5Z-isomer

Lit. 201



5Z-isomer

Lit. 202

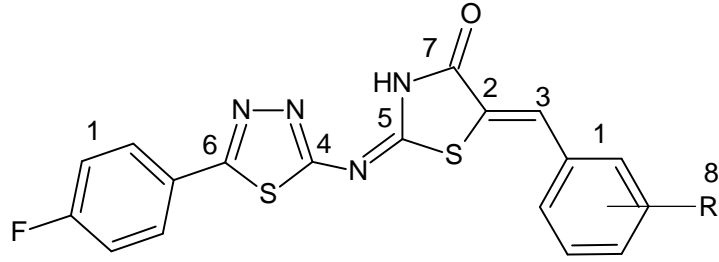


5Z-isomer

Lit. 203

Bu doğrultuda, elimizde mevcut IR, ¹H-NMR verileri ve literatür verilerinin değerlendirilmesi sonucundan yola çıkarak sentezlediğimiz bileşiklerin Z izomer özellikte olduğu kanısına varılmıştır. Bu düşüncemizi doğrulamak amacı ile sentezlediğimiz [**4a**₁₋₁₁, **4b**₁₋₁₁] bileşiklerinden herhangi bir tanesine X-ray kristalografisi çektirmek istedik ancak moleküllerimizde çözünme sorunu yaşadığımızdan ötürü uygun bir kristal elde edemedik ve istediğimiz çalışmayı yapamadık. Ancak elimizde bulunan veriler sentezlenen bileşiklerin Z izomer olduğunu açıklamaktadır.

4a₁₋₁₁ ve **4b**₁₋₁₁ bileşiklerinden oluşan seriden bazı türevler seçilerek ¹³C-NMR spektrumları alınmıştır. Elde edilen ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on yapısının 5. konumundaki karbonun 155-167 ppm'de, 2. konumundaki karbonun 131-158 ppm'de, karbonil karbonun 167-172 ppm'de ve metin grubuna ait karbon 133-162 ppm'de izlenmiştir (Bkz. Tablo 7.5.5). 2013 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin taşıdığı tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumundaki karbonu 130,5 ppm'de, karbonil karbonu 165,6 ppm'de ve ariliden artığının metin grubuna ait karbonu 124,8 ppm'de tespit edildiği bildirilmiştir (**204**). Aynı araştırmacı başka bir çalışması kapsamında sentezlediği *N*-(5-(2-(5-(ariliden)-4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden)hidrazinkarbonil)-4-metiltiyazol-2-il)-4-fluorobenzamit türevi bileşiklerin taşıdığı tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumundaki karbonu 116,5 ppm'de, 2. konumundaki karbonun 150,6 ppm'de, karbonil karbonun 167,3 ppm'de ve ariliden artığının metin grubuna ait karbon atomunu 145,7 ppm'de izlediklerini bildirmiştir (**205**). Ayrıca literatürde (**200**, **203**, **206**, **207**) tiyazolidin-4-on halkasının karbonil karbonun 162, 169,76, 174,9 ve 165,52 ppm'lerde ve ariliden artığının metin grubuna ait karbon atomunu 135, 125,90, 130,6 ve 142,06 ppm'lerde tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca literatürde (**206**, **207**) 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on yapısının 5. konumundaki karbonun 113,9 ve 116,9 ppm'de izlendiği bildirilmiştir.

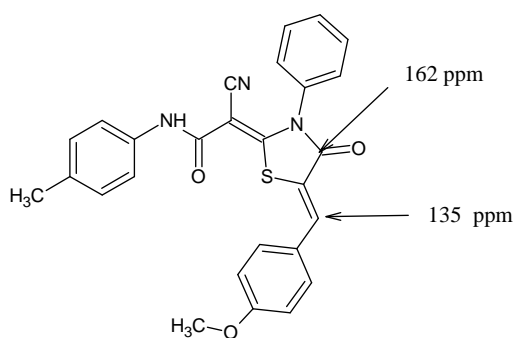


Tablo 7.5.5. Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait ¹³C-NMR bulguları

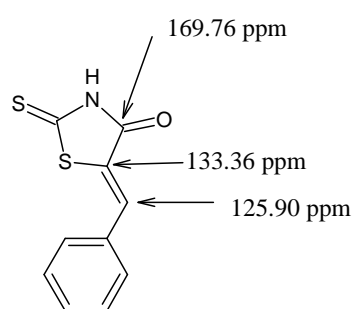
Bileşik	1	2	3	4	5	5	6	7	8
4a₁	117,36, 117,65, 117,94, 126,11, 129,28, 129,97, 136,05, 136,24, 159,14, 161,13	132,05	145,55	164,37	167,31	170,41	171,41		
4a₂	117,36, 117,65, 117,94, 126,11, 129,28, 129,97, 136,05, 136,24, 159,14, 161,13	132,05	145,55	164,37	167,31	170,41	171,41		
4a₃	116,96, 117,25, 124,09, 129,26, 129,97, 130,24, 136,21, 159,35	133,26	137,73	164,82	167,43	169,65	169,65		
4a₆	129,00, 129,10, 129,23, 129,27, 129,92, 130,44, 131,91, 132,34, 135,08, 136,26	133,54	138,55	164,44	165,96	170,29	172,50		
4a₉	110,35, 125,58, 127,01, 129,26, 129,37, 129,92, 158,68	133,82	136,05	163,81	167,85	170,55	170,55	56,27	
4a₁₀	116, 117, 126, 129, 130, 159	131	134	169	164	169	169		
4a₁₁	116, 121, 124, 125, 127, 128, 129, 130	158	162	165	167	172	172	40	
4b₁	116,60, 116,84, 117,13, 121,38, 121,59, 124,14, 125,95, 126,99, 127,10, 129,89, 130,01, 138,21, 139,44, 152,22, 154,71, 158,86, 159,34, 162,43, 164,38	133,28	142,09	165,74	167,16	170,11	172,52		

Tablo 7.5.5. Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'e ait ¹³C-NMR bulguları(**devamı**)

Bileşik	1	2	3	4	5	5	6	7	8
4b₂	116,84, 117,13, 117,31, 117,60, 126,10, 126,97, 129,91, 130,02, 135,86, 158,90, 161,11, 162,43	131,89	138,58	164,35	165,73	167,26	170,12		
4b₃	116,84, 116,92, 117,14, 117,21, 124,07, 127,01, 129,91, 130,02, 130,22, 132,32, 138,47, 138,52, 139,18, 159,13	133,23	139,18	164,25	165,73	167,40	170,19		
4b₆	116,88, 117,77, 126,94, 128,99, 129,30, 129,96, 130,08, 131,95, 158,41	132,37	133,56	164,56	165,98	170,14	170,14		
4b₉	110,61, 117,04, 117,33, 125,85, 127,18, 127,37, 127,41, 158,91	130,26	134,04	164,13	165,89	168,08	170,56	56,50	
4b₁₁	119, 120, 124, 125, 129, 132, 135, 136	134	155	156	155	167	167		



Lit. 200



5Z-izomer

Lit. 203

proteinleri ve enzimlerinin sentezi için bir kalıp görevi yapar (geç protein sentezi fazı). Bu safhadan sonra üretilen HIV genetik materyal kopyaları bir araya gelerek sonradan hücre dışına salınacak olan yeni viral partikülleri oluştururlar. Bu safhada proteaz enzimleri hayati bir rol oynayarak uzun protein zincirlerini olgun viral odakları oluşturmak üzere daha küçük zincirlere ayırır. Oluşturulan olgun HIV partikülleri başka hücreleri enfekte etmeye hazır durumda hücre dışına salınırlar (olgunlaşma ve salınım fazları) **(139, 208, 209)**.

Hastalığın tedavisi amacıyla ilaç geliştirme çalışmalarında ana hedef virüsün çoğalmasını ve hastalık yapma yeteneğini ortadan kaldırmak olmuştur. Bu amaçlara uygun olarak geliştirilen, hem *in vitro* (hücre kültüründe) hem de *in vivo* (HIV ile enfekte gönüllü bireylerde) etkili ilk bileşik suramin olmakla birlikte klinik kullanım için anti-HIV ajan olarak ruhsat alan ilk bileşik zidovudin'dir **(208)**.

Bugüne kadar tedaviye giren tüm anti-HIV ajanlar arasında en aktif türev EC₅₀ değeri 0,1 nM olan rilpivirindir **(208, 210, 211)**.

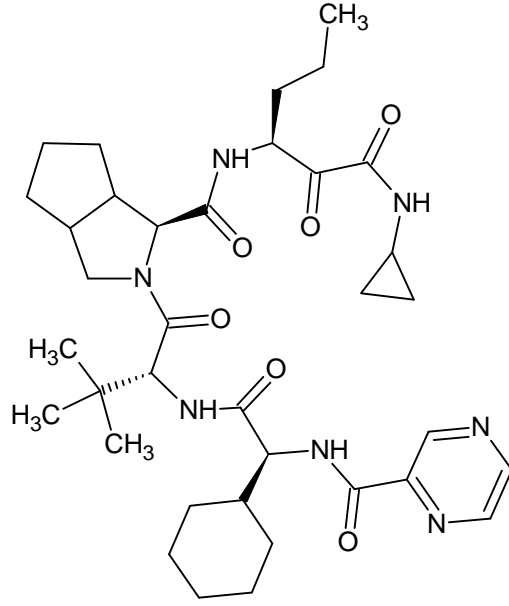
Onbeş yılı aşkın süredir devam eden çalışmalar sonucunda ortaya çıkan Non-Nükleozit Ters Transkriptaz İnhibitörleri farklı kimyasal yapılarda olmalarına rağmen hepsinin merkezdeki polar yapıyı çevreleyen lateral iki hidrofobik gruba sahip olmalarından dolayı kelebek tipi konformasyon gösterdikleri bildirilmiştir **(210)**. 1,3-tiyazolidin-4-on yapısına sahip olan bileşiklerde de kelebek benzeri konformasyonun lipofilik kanatlarını oluşturabilen aril gruplarından birinin halojenlerle süstitüe olması durumu korunmuştur **(62, 63, 110, 140)**.

Tez çalışmamızın konusunu oluşturan 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri ile ilgili literatürler incelendiğinde belirtilen halka yapısını taşıyan birçok bileşiğin Non-Nükleozit Ters Transkriptaz İnhibitörü olarak yüksek antiviral etkiye sahip oldukları görülmesi 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında bileşikler sentezlememiz için bir başlangıç noktası olmuştur. 1,3-tiyazolidin-4-on halka yapısının sentezinin başlangıç maddelerini oluşturan benzoil klorürlerin fenil halkasında klor ve flor halojenli olanları seçilmiştir. Ayrıca 1,3-tiyazolidin-4-on halka yapısının 5. konumunda oluşturulacak ariliden grupları için halojen süstitüe benzaldehyitler seçilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin anti-HIV etki taramaları gerçekleştirilmiştir (Bkz. Tablo 6.3.1.1.).

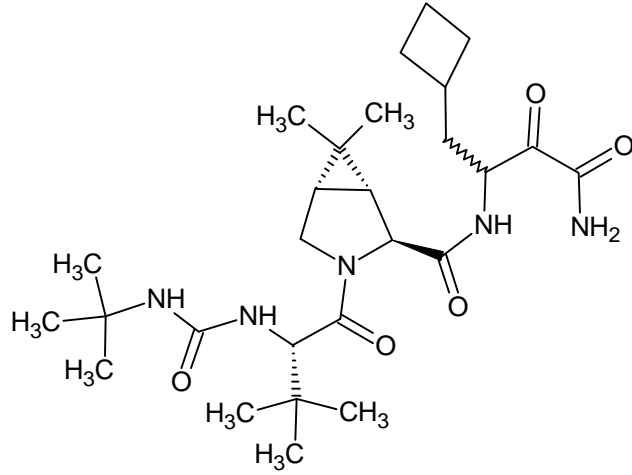
7.7. HCV NS5B Polimeraz enzim inhibisyon etkileri

Hepatit-C virüsü (HCV), *Flaviviridae* ailesine ait 1989 yılında tanımlanan kan yoluyla bulaşan, dünya çapında tahminen 170 milyon kişiyi etkileyen, kronik hepatit, Siroz, Nil, Sarı Humma, hepatoselüler karsinom ve kronik karaciğer hastalıklarına neden olan önemli bir insan patojenidir (212). HCV bir RNA virüsüdür ve kendi genomunu kodlayan 9600 baz çiftinden oluşur. Hepatit C genomunda yapısal ve yapısal olmayan proteinler mevcuttur. Yapısal proteinleri (C, E1, E2) poliprotein amino ucundadır. Yapısal olmayan proteinleri NS2-NS5B'ye kadar karboksil ucundadır ve virüs tarafından serbestleştirilirler. HCV NS5B, 66 kDa ağırlığında bir fosfoprotein olup ağırlıklı olarak çekirdek etrafında lokalize olur ve RNA-bağlı RNA polimeraz'ı (RdRp) kodlar (213). HCV'ye ait NS5B proteini ile kodlanmış ve RNA-bağlı RNA polimeraz (RdRp), HCV genomunun replikasyonunda anahtar rolü bulunan bir enzimdir ve küçük moleküllü ilaçların bağlanması için ideal bir hedeftir. Yaklaşık on yılı aşkın süredir, Hepatit C tedavisi için PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu kullanılmaktadır. Bahsi geçen bu tedavi rejiminin tedavi başarısı HCV genotip-1 ile enfekte hastalarda %50, HCV genotip-2 ve 3 ile enfekte hastalarda ise %70-90 olarak ifade edilmektedir. Bu tedavi rejimine telaprevir veya bosepravir'in eklenmesinin HCV genotip-1 ile enfekte hastalarda tedavi başarısı %70-80'e yükselttiği tespit edilmiştir (212).

Şu ana kadar HCV tedavisi için onaylanmış iki ilaç bulunmaktadır. Telaprevir ve Boseprevir adlarındaki bu iki ilaç, HCV proteaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir. Virüsün replikasyonu için anahtar role sahip olan ve NS5B olarak da adlandırılan RdRp polimeraz enzimi ise yeni ilaçların keşfi için diğer bir önemli hedef makromoleküldür (214). HCV NS5B inhibisyonu yapan yeni moleküller üzerinde de çok sayıda araştırma yapılmakta olup, nükleozit ya da non-nükleozit yapıları çeşitli moleküller, şu anda prelinik ya da klinik aşamalarda bulunmaktadır. Bunlardan; filibuvir, setrobuvir ve tegobuvir Faz-2 klinik aşamaya kadar ulaşmıştır (212). Ancak, şu ana kadar onaylanmış, non-nükleozit yapıları bir HCV NS5B inhibitörü bulunmamaktadır.



Telaprevir



Boseprevir

Nükleozit yapılı olanların yanı sıra çok değişik kimyasal yapıya sahip olan non-nükleozit yapılı bileşiklerde HCV NS5B inhibitörleri olarak bildirilmiştir. 1,3-Tiyazolidin-4-on türevleri de, non-nükleozit HCV NS5B inhibitörleri sınıfı bileşikler arasında önemli bir yere sahiptir (**3**, **4**, **5**, **9**, **189**). Anabilim dalımızda daha önce yapılan çalışmalarda Ş.Güniz Küçükgül tarafından sentezlenen *N*-[2-(2-fluorofenil)-4-tiyazolidinon-3-il]-2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksamid

yapısındaki bir bileşik,48 μ M derişimde HCV NS5B enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir (**4**). Bu çalışma, 4-tiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklerin NS5B inhibitörü olarak değerlendirildikleri ilk çalışma olması açısından literatürde önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁** serisinden toplam 18 bileşiğin anti-HCV etkileri, UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır.

Yapılan anti-HCV etki taramasında sentezlemiş olduğumuz 1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin başlangıç maddeleri olan 1,3,4-tiyadiazol-2-aminler (**2a-b**) ve bunlardan türeyen kloro asetamitler (**3a-b**) HCV RdRp'a karşı % 15,4-20,0 değerleri arasında değişen düşük inhibisyon potansiyeline sahip olduklarından IC₅₀ değerleri saptanmamıştır. Bu durum anti-HCV etkinliğin sağlanabilmesi için 1,3,4-tiyadiazol halkasına 1,3-tiyazolidin-4-on halkasının bir imino grubu oluşturmak suretiyle bağlanmasının gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. 1,3-Tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumunda süstitüent taşımayan **4a-b** bileşiklerinin düşük inhibitör etkinliğe sahip oldukları tespit edilmiştir. Tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumunda ariliden artığı taşıyan türevlerin serideki en etkili bileşikler olduğu tespit edilmiş ve ariliden artığının ilgili bileşiklerin NS5B enzimine bağlanma sürecini kolaylaştırdığı düşünülmüştür (Bkz. Tablo 7.7.1). Bu nedenle yeni HCV NS5B inhibitörlerinin sentez sürecinde tiyadiazolilimino-4-tiyazolidinon yapısının bileşiklerin ana iskeletini oluşturması sağlanmıştır.

1,3,4-Tiyadiazol halkasının (**1a-b**) 5. konumundaki karbon atomu üzerinde 4-klorofenil ve 4-florofenil artıklarının bulunması tercih edilmiştir. Tiyazolidin-4-on bileşikleri **4a** ve **4b**'nin HCV RdRp'a karşı inhibitör etkinlikleri (IC₅₀) sırasıyla 38,6 ve 42,2 μ M olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle **4a_{1,9}** ve **4b_{1,9}** bileşiklerinin yapı-etki ilişkileri araştırılarak 4-tiyazolidinon halkasının 5.konumuna benziliden artığının eklenmesinin HCV RdRp'a karşı inhibitör etkinliği nasıl etkilediği tespit edilmeye çalışılmıştır. Bileşikler **4a₁₋₁₁** 1,3,4-tiyadiazol halkasının 4. konumunda klor süstitüenti taşıırken **4b₁₋₁₁** bileşiklerinin sentezinde bahsi geçen süstitüent flor ile değiştirilmiştir. Sentezlenen 2-tiyadiazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon **4a_{1,9}** ve **4b_{1,9}** bileşiklerinin bir çoğunun 100 μ M derişimde HCV RdRp'ı değişen derecelerde inhibe ettiği (%11,5-82) saptanmıştır. Anti-HCV etkinliği araştırılan bileşiklerden onbir tanesinin 100 μ M derişimde HCV RdRp'ı %50'den daha yüksek oranda inhibe

ettiği tespit edilmiş ve bu bulgudan hareketle ilgili bileşiklerin IC₅₀ değerleri saptanmıştır. Bileşikler **4a₁₋₉**'dan oluşan seriden HCV RdRp'ı %50'den daha yüksek oranda inhibe ettiği bilinen beş bileşiğin IC₅₀ değerlerinin 5,6-56,2 µM arasında değiştiği görülmüştür Bileşikler **4b₁₋₉**'dan oluşan seriden HCV RdRp'ı %50'den daha yüksek oranda inhibe ettiği bilinen dört bileşiğin IC₅₀ değerlerinin 19,8-64,9 µM arasında değiştiği görülmüştür. 1,3,4-Tiyadiazol halkasının 5. konumunda 4-florofenil, tiyazolidin-4-on halkasının 5. Konumundaki benziliden artığı üzerinde flor süstitüenti taşıyan bileşik **4b₂**'nin IC₅₀ değeri 34,6 µM olarak tespit edilmiştir. Bileşikler **4a₁₋₉** ve **4b₁₋₉**'dan oluşan her iki seride de benziliden halkasının 2 ve 4.konumunda flor süstitüenti olduğu durumlarda etkinliğin azaldığı tespit edilmiştir. Benziliden artığı üzerinde klor ve flor atomlarının birlikte bulunmasının etkiyi tamamen ortadan kaldırdığı ya da azalttığı görülmüştür. Bileşikler **4a₄₋₆** ve **4b₄₋₆**'nın tasarımlarında klorun üç farklı konumda bulunması öngörülmüştür; en iyi sonuç klorun 2,6-disüstitüe durumda bulunduğu bileşik **4a₆** ile elde edilmiş; ilgili bileşiğin IC₅₀ değeri 5,6 µM olarak tespit edilmiştir. Bileşik **4a₆** anti-HCV etkinlik açısından değerlendirilen tüm bileşikler içinde en yüksek etkiyi gösteren türev olarak öne çıkmaktadır. Benziliden artığı üzerinde 2,6-disüstitüe klor taşıyan ancak 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. Konumunda bileşik **4a₆**'dan farklı olarak 4-florofenil taşıyan bileşik **4b₆**'nın 19,8 µM IC₅₀ değeri ile serinin en etkili ikinci bileşiği olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bileşikler **4a₆** ve **4b₆**'nın log P değerleri incelendiğinde kendi serileri içerisindeki en yüksek log P değerlerine sahip olan bileşikler olmaları da dikkat çekici bulunmuştur.

Benziliden artığı üzerinde 2,6-dimetoksi veya 4-nitro süstitüentlerinin bulunmasının etkiyi tamamen ortadan kaldırdığı ya da azalttığı görülmüştür.

Yapı-etki çalışmasının sonucunda 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. Konumundaki fenil halkasının 4. Konumunda iki farklı halojen (klor ya da flor) olmasının ve tiyazolidin-4-on halkasının 5. Konumunda çeşitli süstitüentler taşıyan benziliden gruplarının varlığının anti-HCV etkinliği nasıl etkilediği tespit edilmiştir. İleride yapılacak çalışmalar için tiyazolidin-4-on halkasının 5. Konumunda 2,6-diklorobenziliden artığı taşıyan bileşikler **4a₅** ve **4b₆** önder bileşikler olarak seçilmişlerdir.

Tablo 7.7.1. Tez kapsamında sentezlenen **2a-b, 3a-b, 4a-b, 4a₁₋₉, 4b₁₋₉** bileşiklerinin NS5B'ye karşı antiviral aktiviteleri.

Kod	R ₁	R ₂	Log P ^a	%İnhibisyon ^b	IC ₅₀ (µM)
2a	Cl	-	2,34	16,8	-
2b	F	-	1,75	15,4	-
3a	Cl	-	2,6	20	-
3b	F	-	2,38	16	-
4a	Cl	-	2,24	74,4	42,5±1,6
4b	F	-	1,69	76,1	38,6±0,9
4a₁	Cl	2-florofenil	4,25	56,2	56,9±4,9
4a₂	Cl	3-florofenil	4,26	65,5	48,2±1,3
4a₃	Cl	4-florofenil	4,27	25	-
4a₄	Cl	2-klorofenil	4,68	73,6	33,8±1,9
4a₅	Cl	2,4-diklorofenil	4,90	25,7	-
4a₆	Cl	2,6-diklorofenil	4,95	82	5,6±1,1
4a₇	Cl	2-klor-6-florofenil	4,85	60,3	45,3±1,1
4a₈	Cl	4-nitrofenil	4,20	33	-
4a₉	Cl	2,6-dimetoksifenil	4,26	24,1	-
4b₁	F	2-florofenil	3,99	62,4	51,1±1,3
4b₂	F	3-florofenil	3,88	72	34,6±1,6
4b₃^c	F	4-florofenil	4,28	-	-
4b₄	F	2-klorofenil	4,59	53,9	64,9±0,7
4b₅	F	2,4-diklorofenil	4,67	11,5	-
4b₆	F	2,6-diklorofenil	4,45	74,1	19,8±1,5
4b₇	F	2-klor-6-florofenil	3,73	28,1	-
4b₈	F	4-nitrofenil	3,90	24,1	-
4b₉	F	2,6-dimetoksifenil	3,99	19,7	-

^a Bileşiklerin Log P değerleri ALOGPS 2.102 log P/log S calculation software programı kullanılarak hesaplanmıştır. (<http://www.vcclab.org>, erişim tarihi: 28.06.2013)

^b100 µM derişimde NS5B RdRp etkinliğini inhibe etme oranı.

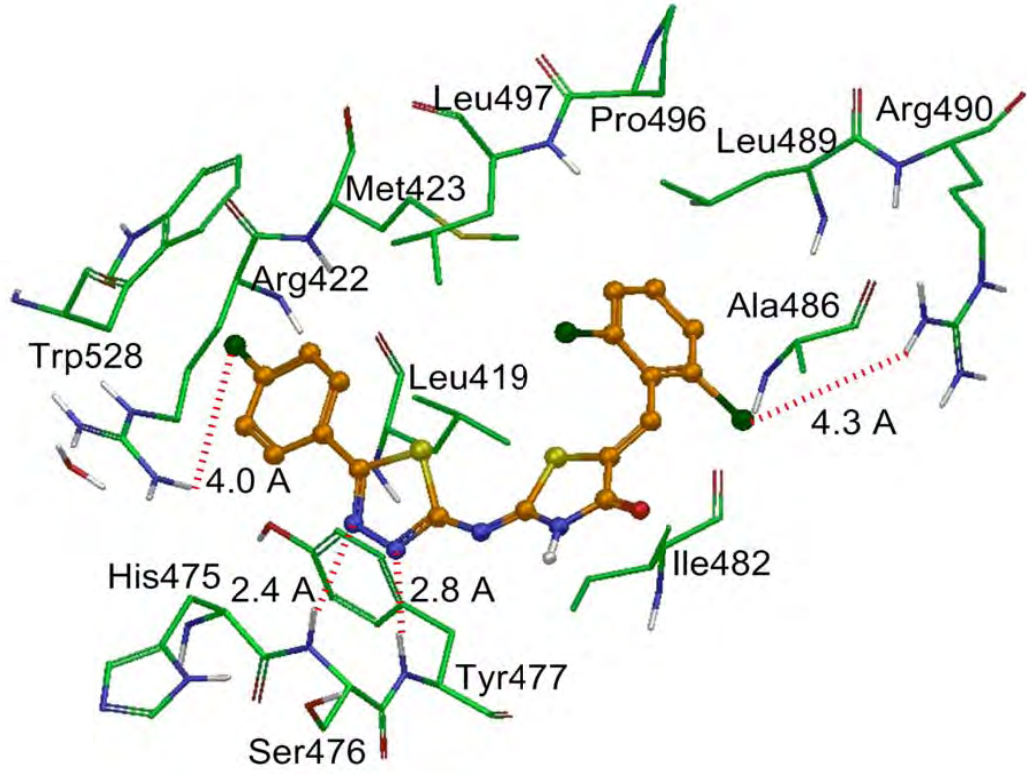
^c Bileşğin çözünürlük problemi nedeniyle %inhibisyon değeri saptanamamıştır.

Bir bileşiğin fizikokimyasal özelliklerinin saptanabilmesi amacıyla ilaç tasarımında önemli bir parametre olan log P değeri bileşikler **1a-b**, **2a-b**, **3a-b**, **4a-b**, **4a₁₋₉** ve **4b₁₋₉** için ALOGPS 2,102 log P/log S yazılımı kullanılarak saptanmıştır (**215**, **216**). Anti-HCV etkinlikleri açısından değerlendirilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri ile log P değerleri arasında bir ilişki olup olmama durumu da tez çalışmamız kapsamında değerlendirilmiştir. Bileşikler **2a-b**, **3a-b** ve **4a-b**'nin log P değerleri 1,7-2,4 aralığında tespit edilmiştir ve ilgili bileşiklerin lipofilitelerinin düşük olduğu yorumu yapılmıştır. Bileşikler **4b₁₋₃** ve **4b_{8,9}**'un log P değerleri 3,7-40 aralığında tespit edilirken bahsi geçen bileşikler haricindeki 4- tiyazolidinon türevlerinin serilerindeki bileşiklere kıyasla daha lipofilik oldukları (log P 4,3-4,9) görülmüştür. Anti-HCV etkinlik açısından 5,6 µM IC₅₀ değeri ile en etkili türev olan bileşik **4a₆** aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin en lipofil olanı olarak tespit edilmiştir. Ancak bileşik **4a₆** ile aynı log P değerine sahip olan bileşik **4a₅**'in 100 µM derişimde HCV RdRp'ı %26 oranında inhibe etmesi, serideki en düşük log P değerlerine (1,7) sahip olan bileşik **4b**'nin 100 µM derişimde HCV RdRp enzimini %76,1 oranında inhibe etmesi (IC₅₀: 38,6 µM) ve bileşik **2b** serideki en düşük inhibisyon yüzdesine sahip bileşik olması bileşiklerimiz anti-HCV etkinlikleri ve log P değerleri arasında bir korelasyon kurulamayacağını düşündürmektedir.

Tiyazolidinonların NS5B enziminin TP-II (Thumb Pocket-II) olarak isimlendirilen bölgesine bağlandıkları bilinmektedir. Bu sebeple en etkili bileşik olan **4a₆**'nın NS5B polimeraz'ın TP-II bölgesine bağlanma modeli PF-868554-NS5B ko-kristali vasıtasıyla oluşturulmuştur (Bkz. Şekil 7.7.1) (**217**). 4-Klorofenil halkasının Leu419, Met423, Tyr477 ve Leu 497 amino asitlerine ait yan zincirleriyle hidrofobik etkileşimler, Trp528 ile simgelenen amino asidin indol halkası ile de aromatik-aromatik etkileşimler oluşturduğu görülmüştür. 4-Kloro sübstitüentinin Arg422'nin guanidin grubu ile elektrostatik etkileşimler oluşturduğu görülmüştür. 1,3,4-Tiyadiazol halkasının Tyr477 ile aromatik-aromatik etkileşim oluşturduğu tespit edilmiştir. 2,6-Diklorobenziliden artığının ise Ile428, Ala486, Leu489, Pro496 ve Leu497 amino asitlerinin oluşturduğu enzimin hidrofobik kanalına kanalına kadar uzandığı tespit edilmiştir. Benziliden halkası üzerindeki klor atomlarından birinin Arg490'nin guanidin grubu ile elektrostatik etkileşim oluşturduğu görülmüştür. Tiyazolidin-4-on halkasının Ile482 vasıtasıyla sabitlendiği tespit

edilmiştir. Hidrofobik etkileşimlere ek olarak tiyadiazol halkasındaki N3 ve N4 atomlarının sırasıyla Tyr422'ye ve Ser476'ya ait NH grupları ile hidrojen bağı yapabilecek mesafede olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıda anlatılan bağlanma özellikleri göz önüne alınarak ilerideki çalışmalarda sentezlenecek tiyazolidinon türevlerinin terminal konumlarında bulunan fenil halkalarının taşıyacağı süstitüentler ve bu süstitüentlerin konumları hakkında fikir sahibi olunmuştur.



Şekil 7.7.1.: Bileşik **4a₆**'nın NS5B enziminin TP-II bölgesi ile etkileşimi. Şemada bileşik **4a₆** top ve çubuk modeli ile simgelenirken amino asitler çizgiler ile simgelenmiştir. Kesikli kırmızı çizgiler Å ile ifade edilebilecek uzaklıklardaki elektrostatik sabitleri simgelemektedir.

8. SONUÇ

Tezimizde başlangıç maddesi olarak seçilen p-kloro/lorobenzoilklorür'ün tiyosemikarbazit ile tepkimesinden 2-[4-(klorofenil)karbanil] hidrazinkarbotiyoamid [**1a**] ve 2-[4-(lorofenil)karbanil] hidrazinkarbotiyoamid [**1b**] elde edilmiş; **1a** ve **1b** bileşiklerinden hareketle 5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [**2a**] ve 5-(4-lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin [**2b**] kazanılmıştır. Bileşik **2a** ve **2b**'nin, kloroasetilklorür ile etkileştirilmesi sonucunda 2-kloro-*N*-[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [**3a**] ve 2-kloro-*N*-[5-(4-lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit [**3b**]; **3a** ve **3b** bileşiklerinin amonyumtiyosiyanat ile tepkimesinden ise 2- {[5-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [**4a**] ve 2- {[5-lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [**4b**] sentezlenmiştir. Bileşikler **4a** ve **4b**'nin sodyum metoksit varlığında çeşitli benzaldehitler ile kondensasyonu sonucunda 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on'lar [**4a₁₋₁₁**] ve [**4b₁₋₁₁**] sentezlenmiştir. Literatürde kayıtlı olmayan **4b**, **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁** bileşiklerin saflıkları İTK ve HPLC ile belirlenerek elementel analiz ile doğrulanmış, yapıları; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC/MS spektral yöntemleri kullanılarak saptanmıştır.

Literatüre kayıtlı olan bileşikler **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a** ve **3b**'nin, erime noktaları ve IR spektral bulguları literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. Tezimizin konusunu oluşturan 1,3-tiyazolidin-4-on'lar ve 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on'lar'dan [**4a**, **4b**, **4a₁₋₁₁**, **4b₁₋₁₁**] sadece bileşik **4a** literatürde kayıtlı olup bileşiğin saflığı ve yapısının aydınlatılması ile ilgili tüm bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur. 1,3-Tiyazolidin-4-on halka yapısının oluştuğuna dair önemli bir kanıt teşkil eden halka içi -SCH₂-protonları bileşiklere ait ¹H-NMR spektrumlarında 4,12 ppm ve 4,04 ppm'de singlet görümlü tek pik şeklinde izlenmiştir. Bileşikler **4a₁₋₁₁** ve **4b₁₋₁₁**'in ¹H-NMR spektrumlarında -SCH₂-protonları gözlenmemesi =CH protonlarının literatürlerde uygun yerlerde izlenmesi **4a₁₋₁₁**, **4b₁₋₁₁** bileşiklerinin kazanıldığını göstermektedir. Hedef bileşiklerimizin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde 1,3-tiyazolidin-4-on halkasına ait karbonil karbonunun yaklaşık 171 ppm'de, yapı üzerindeki benziliden artığına ait metilen karbonunun ise 142 ppm civarında literatüre uygun olarak izlenmesi ilgili bileşiklerin kazanıldığını göstermektedir. Ayrıca bileşiklere uygulanan kütle spektrumu (LC/MS-ESI) analizleri sonucunda M⁻ ve [M-H]⁻ fragmentleri izlenmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **4a₁₋₉**, **4b₁₋₉** serilerinden toplam 18 bileşiğin antiviral etkileri, Rega Enstitüsü'nde (Rega Institute for Medical Research-Katholieke Universiteit Leuven) çeşitli virüslere (HIV-1 (IIIB), HIV-2 (ROD) karşı araştırılmış; ancak bileşiklerimizin subtoksik derişimlerde çalışılan virüslere karşı etki göstermediği tespit edilmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen **4a₁₋₉** ve **4b₁₋₉** serisinden toplam 18 bileşiğin anti-HCV etkileri, UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır. 1,3-Tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumunda süstitüent taşımayan **4a-b** bileşiklerinin HCV RdRp enzimine karşı düşük inhibitör etkinliğe sahip oldukları tespit edilmiştir. Tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumunda ariliden artığı taşıyan türevlerin ise serideki en etkili bileşikler olduğu görülmüştür. Anti-HCV etkinliği araştırılan bileşiklerden onbir tanesinin 100 µM derişimde HCV RdRp'ı %50'den daha yüksek oranda inhibe ettiği tespit edilmiş ve bu bulgudan hareketle ilgili bileşiklerin IC₅₀ değerleri saptanmıştır. Bileşikler **4a₁₋₉**'dan oluşan seriden HCV RdRp'ı %50'den daha yüksek oranda inhibe ettiği bilinen beş bileşiğin IC₅₀ değerlerinin 5,6-56,2 µM arasında değiştiği görülmüştür. Bileşikler **4b₁₋₉**'dan oluşan seriden HCV RdRp'ı %50'den daha yüksek oranda inhibe ettiği bilinen dört bileşiğin IC₅₀ değerlerinin 19,8-64,9 µM arasında değiştiği görülmüştür. En yüksek anti-HCV etkinlik 5-(2,6-diklorobenziliden)-2-[[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [**4b₆**] ile elde edilmiş, bileşiğin IC₅₀ değeri 5,6 µM olarak tespit edilmiştir. Benziliden artığı üzerinde 2,6-disüstitüe klor taşıyan ancak 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. Konumunda bileşik **4a₆**'dan farklı olarak 4-florofenil taşıyan bileşik **4b₆**'nın 19,8 µM IC₅₀ değeri ile serinin en etkili ikinci bileşiği olduğu tespit edilmiştir.

Tiyazolidinonların NS5B enziminin TP-II (Thumb Pocket-II) bölgesine bağlandıkları bilgisinden hareketle serideki en etkili bileşik olan **4a₆**'nın NS5B polimeraz'ın TP-II bölgesine bağlanma modeli PF-868554-NS5B ko-kristali vasıtasıyla oluşturulmuştur. Moleküler modelleme çalışması sonucunda 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlı fenil grubu ve üzerinde taşıdığı süstitüentler ile bileşiğin diğer ucunda bulunan ariliden artığı ve üzerinde taşıdığı süstitüentler enzimle etkileşim açısından öne çıkan parametreler olmuştur. Bu bulguların ışığında ariliden

artığı olarak 3,4-diklorobenziliden ve 3-fenoksibenziliden taşıyan yeni türevlerin [4a₁₀₋₁₁, 4b₁₀₋₁₁] sentezi önerilmiş ve önerilen bileşikler başarıyla sentezlenmiştir. Bileşikler 4a₁₀₋₁₁, 4b₁₀₋₁₁'e ait fiziksel ve spektral bulgular tez çalışmamız kapsamında yer almakla birlikte ilgili bileşiklere ait anti-HCV etki çalışması henüz devam etmektedir.

Tez çalışmamızda elde ettiğimiz biyolojik etki sonuçları ve literatür bulgularının ışığında, 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında daha etkili anti-HCV bileşikler bulmak amacıyla yeni yapıların tasarlanması ve sentezi üzerindeki çalışmalarımız devam edecektir.

9. KAYNAKLAR

1. Löscher W, Von Hodenberg A, Nolting B, Fassbender CP, Taylor C. (1991). Ralitoline: A reevaluation of anticonvulsant profile and determination of active plasma concentrations in comparison with prototype antiepileptic drugs in mice. *Epilepsia*, 32: 560-568.
2. Prabhakar YS, Solomon VR, Gupta MK, Kati SB. (2006). QSAR studies on thiazolidines a biologically privileged scaffold. *Top Heterocycl Chem*, 4: 161-249.
3. Rawal RK, Katti SB, Kaushik-Basu N, Arora P, Pan Z. (2008). Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 18: 6110–6114.
4. Kaushik-Basu N, Bopda-Waffo A, Talele TT, Basu A, Chen Y, Küçükgülzel ŞG. (2008). 4-Thiazolidinones: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Front Biosci*, 13: 3857-3868.
5. Küçükgülzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. (2002). Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem*, 37: 197–206.
6. Yan S, Larson G, Wu JZ, Appleby T, Ding Y, Hamatake R, Hong Z, Yao N. (2006). Novel thiazolones as HCV NS5B polymerase allosteric inhibitors: Further designs, SAR, and X-ray complex structure. *Bioorg Med Chem Lett*, 17(1): 63-67.
7. Ding Y, Smith KL, Varaprasad CV, Chang E, Alexander J, Yao N. (2007). Synthesis of thiazolone based sulfonamides as inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Bioorg Med Chem Lett*, 17: 841-845.
8. Lee G, Piper DE, Wang Z, Anzola J, Powers J, Walkers N, Li Y. (2006). Novel inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerases. *J Mol Biol*, 357: 1051-1057.
9. Talele TT, Arora P, Kulkarni SS, Patel MR, Singh S, Chudayeu M, Kaushik-Basu N. (2010). Structure-based virtual screening, synthesis and SAR of novel inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase. *Bioorg Med Chem*, 18: 4630-4638.

10. Gürsoy A, Demirayak Ş, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. (1990). Synthesis of some new hydrazone-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *Pharmazie*, 45: 246-250.
11. Durgun BB, Rollas S, Apaydın S, Öztürk R. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-[4-(4-florobenzoylamino)-benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides. *Drug Met and Drug Interactions*, 12: 145-150.
12. Doğan HN, Duran A, Yemni E. (1999). Synthesis and antibacterial activity of 1-(3-hydroxy-2-naphthoyl)-4-substituted thiosemicarbazides. *Drug Met and Drug Interactions*, 15: 187-195.
13. Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov YA, Denkova P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur J Med Chem*, 44: 63-69.
14. Cesur Z, Ergenç N, İlhan E. (1989). Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and 1,2,4-triazoline-5-thiones. *Acta Pharm Turcica*, XXXI: 103-109.
15. Nargund LVG, Reddy GRN, Hariprasad V. (1994). Anti-inflammatory activity of substituted 1,3,4-oxadiazoles. *J Pharm Sci*, 83: 246-248.
16. Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. (2002). Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives bearing imidazo[1,2- α]pyridine moiety. *Acta Pharm Turcica*, 44: 23-41.
17. Raman K, Parmar SS, Salzman SK. (1989). Anti-inflammatory activity of substituted 1,3,4-oxadiazoles. *J Pharm Sci*, 78(12): 999-1002.
18. Raman K, Singh HK, Salzman SK, Parmar SS. (1993). Substituted thiosemicarbazides and corresponding cyclized 1,3,4-oxadiazoles and their anti-inflammatory activity. *J Pharm Sci*, 82(2): 167-169.
19. Rollas S. (1983). Bazı 1-aroil-4-alkil/aryl tiyosemikarbazidler. I. *Doğa Bilim Dergisi: Tıp*, 7: 65-73.
20. Bahadur S, Singh SP, Shukla MK. (1982). Synthesis of some new thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as potential antiviral agents. *Arch Pharm (Weinheim)*, 315: 312-317.
21. Singh SP, Bahadur S. (1983). Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides as potential antiviral agents. *Arch Pharm*, 316: 817-821.

22. Plumitallo A, Cardia MC, Distinto S, De Logu A, Maccioni E. (2004). Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some new 1-benzoyl-isothiosemicarbazides. *Il Farmaco*, 59: 945–952.
23. Kane JM, Dudley MW, Sorensen SM and Miller FP. (1988). 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *J Med Chem*, 31: 1253-1258.
24. Karthikeyan MS. (2009). Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing thiazolotriazoles. *Eur J Med Chem*, 44: 827-833.
25. Ansari KF, Lal C. (2009). Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur J Med Chem* 44: 2294-2299.
26. Cesur N, Cesur Z, Gürsoy A. (1992). New acylthiosemicarbazides, thiazolidinones and 1,3,4-oxadiazoles as possible anticonvulsants. *Arch Pharm (Weinheim)*, 325: 623-624.
27. Ergenç N, Çapan G. (1994). Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidone and 4-thiazoline derivatives. *Il Farmaco*, 49: 133-135.
28. Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi AC, Özer H. (1996). Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones. *Monatshefte für Chemie*, 127: 1197-1202.
29. Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ekinçi AC, Vidin A. (1998). Synthesis, characterization and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Acta Pharm Turcica*, XXXX: 5-8.
30. Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. (1999). New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatshefte für Chemie*, 130: 1399-1407.
31. Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi AC, Vidin A. (1996). Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinon and 2-[(2-furyl)carbonyl]-hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Il Farmaco*, 51: 729-732.
32. Servi S, Genç M, Gür S, Koca M. (2005). The synthesis and antimicrobial activity of some new methyl *N*-arylthiocarbamates, dimethyl

N-aryldithiocarbonimidates and 2-arylamino-2-imidazolines. *Eur J Med Chem*, 40: 687–693.

33. Jadhav VB, Kulkarni MV, Rasal VP, Biradar SS, Vinay VD. (2008). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b] [1,3,4] thiadiazoles. *Eur J Med Chem*, 43: 1721-1729.
34. Alagawadi KR, Alegaon SG. (2011). Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new 2,4-thiazolidinediones bearing imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole moiety. *Arab J Chem*, 4: 465-472.
35. Rajak H, Deshmukh R, Aggarwal N, Kashaw S, Kharya MD and Mishra P. (2009). Synthesis of novel 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles for their potential anticonvulsant activity: Pharmacophoric model studies. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 342: 453–461.
36. Di Menna WS, Amhers E, DiSanza CP. (12/01/1984). Nematicidal 2-chloro-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles. *United States Patent*.
37. Ishankhodzhaeva MM, Kadyrova SA, Surazhskaya MD, Parpiev NA and Koz'min PA. (2001). Crystalline and molecular structure of 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole. *Russ J Org Chem*, 37(5): 721-723.
38. Foroumadi A, Emami S, Pournourmohammadi S, Kharazmi A, Shafiee A. (2005). Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 40: 1346–1350.
39. Uto Y, Ogata T, Kiyotsuka Y, Miyazawa Y, Ueno Y, Kurata H, Deguchi T, Yamada M, Watanabe N, Takagi T, Wakimoto S, Okuyama R, Konishi M, Kurikawa N, Kono K, Osumi J. (2009). Novel and potent inhibitors of stearoyl-CoA desaturase-1. Part II: Identification of 4-ethylamino-3-(2-hydroxyethoxy)-*N*-[5-(3-trifloromethylbenzyl)thiazol-2-yl]benzamide and its biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*, 19: 4159–4166.
40. Yusuf M, Khan RA, Ahmed B. (2008). Synthesis and anti-depressant activity of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol imines and thio benzyl derivatives. *Bioorg Med Chem*, 16: 8029–8034.
41. Singh H, Yadav LDS, Sharma KS. (1982). 1,4-Cycloaddition of isothiocyanates to azomethines and fungitoxicity of resulting 1,3,4-thiadiazolo [3,2-*a*]-s-triazine-5(6H,7H)-thiones. *Indian J Chem B* 21: 480-481.

42. Gagiú F, Mavrodin A. (1967). Halogenacetyl derivative des 2-amino-5-aryl-1,3,4,-thiadiazoles and 2-amino-5-pyridyl-1,3,4-thiadiazoles. *Pharmazie*, 22: 434-436.
43. Geronikaki A, Eleftheriou P, Vicini P, Alam I, Dixit A and Saxena AK. (2008). 2-Thiazolylimino heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action. *J Med Chem*, 51: 5221–5228.
44. Wanga XC, Huanga GL, Quana ZJ, Lva CW, Yanga WL. (2008). Synthesis of 2-(5-substituted-1,3,4-thiadiazolo-2-ylimino)-4-thiazolidinones under microwave irradiation. *Synthetic Commun*, 38: 973–982.
45. Omar K, Geronikaki A, Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Sokovic M, C´iric A, Glamoclija J. (2010). Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorg Med Chem*, 18: 426–432.
46. Shakya AK, Pradeep M, Patnaik GK and Rakesh S. (2000). Synthesis and biological activity of 2-substitute ethanamido-5-alkyl-1,3,4-thiadiazoles. *Acta Pharm Turcica*, XLII: 56-65.
47. Khanna S, Madan M, Vangoori A, Banerjee R, Thaimattam R, Jafar SK, Basha S, Ramesh M, Casturib SR, Pala M. (2006). Evaluation of glycolamide esters of indomethacin as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 14: 4820–4833.
48. Jaju S, Palkar M, Maddi V, Ronadl P, Mamledesai S, Satyanarayana D, Ghatole M. (2009). Synthesis and antimycobacterial activity of a novel series of isonicotinyldrazide derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 342: 723–731.
49. Kitagawa H, Ozawa T, Takahata S, Iida M. (2007). Phenylimidazole derivatives as new inhibitors of bacterial enoyl-ACP reductase FabK. *Bioorg Med Chem Lett*, 17: 4982–4986.
50. Amin KM, Rahman DEA, Al-Eryani YA. (2008). Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents. *Bioorg Med Chem*, 16: 5377–5388.
51. Demirayak S, Alia FD, Osman BS, Tunali Y. (2011). Some 6-substituted 3-Aryl-7-oxothiazolo[4,5-d]pyrimidin-2(3H)-thione derivatives and their antimicrobial activities. *Phosphorus Sulfur*, 182: 1793-1803.

52. Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, Incertia M, Zania F. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg Med Chem*, 14: 3859–3864.
53. Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Zani F, Deardenc J, Hewitt M. (2008). 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure–activity relationship. *Bioorg Med Chem*, 16: 3714–3724.
54. Panico AM, Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Cardile Y, Crascì L, Messina R, Ronsisvalle S. (2011). Heteroarylimino-4-thiazolidinones as inhibitors of cartilage degradation. *Bioorg Chem*, 39(1): 48-52.
55. Mullick P, Khan SA, Verma S, Alam O. (2010). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new thiadiazole derivatives. *Bull Korean Chem Soc*, 31: 2345-2350.
56. Mobinikhaled A, Foroughifar N, Faghihi S. (2009). Synthesis of some novel 5-(arylidene)-2-imino-3-(pyridin-2-yl)thiazolidin-4-one derivatives. *Phosphorus Sulfur*, 184: 1837–1842.
57. Volhard J. (1873). Über glycolylsulfoharnstoff. *Liebigs Ann Chem*, 166: 383-384.
58. Ateş Ö, Altıntaş H, Ötük G. (2000). Synthesis and antimicrobial activity of 4-carbethoxymethyl-2-[(α -haloacyl)amino]thiazoles and 5-nonsubstituted/substituted 2-[(4-carbethoxymethylthiazol-2-yl)imino]-4-thiazolidinones. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 50(I): 569-575.
59. Kavitha CV, Basappa, Swamy SN, Mantelingu K, Doreswamy S, Sridhar MA, Prasad JS, Rangappa KS. (2006). Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials. *Bioorg Med Chem*, 14: 2290-2299.
60. Barreca ML, Balzarini J, Chimirri A, De Clercq E, De Luca L, Höltje HD, Höltje M, Monforte AM, Monforte P, Pannecouque C, Rao A, Zappalà M. (2002). Design, synthesis, structure-activity relationships, and molecular modeling studies of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV agents. *J Med Chem*, 45: 5410-5413.

61. Rao A, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte AM, Monforte P, Pannecouque C, Zappalà M. (2003). Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones. *Il Farmaco*, 58: 115-120.
62. Rawal RK, Tripathi R, Kati SB, Pannecouque C, De Clercq E. (2007). Design, synthesis and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Bioorg Med Chem*, 15: 1725-1731.
63. Rawal RK, Tripathi R, Kati SB, Pannecouque C, De Clercq E. (2008). Design, synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Eur J Med Chem*, 43: 2800-2806.
64. Fischer W, Bodewei R, Satzinger G. (1992). Anticonvulsant and sodium channel blocking effects of ralitoline in different screening models. *N-S Arch Pharmacol*, 346: 442-452.
65. Hrib NJ, Jurcak JG, Bregna DE, Dunn RW, Geyer HM, Hartman HB, Roehr JE, Rogers KL, Rush DK, Szczepanik AM, Szewczak MR, Wilmot PG, Conway PG. (1992). 3-[4-[1-(6-fluorobenzo[b]thiophen-3-yl)-4-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone: A new atypical antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia. *J Med Chem*, 35: 2712-2715.
66. Unangst PC, Connor DT, Cetenko WA, Sorenson RJ, Kostlan CR, Sircar JC, Wright CD, Schrier DJ, Dyer RD. (1994). Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, thiazoles and imidazoles: Novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with anti-inflammatory activity. *J Med Chem*, 37: 322-328.
67. Al-Khamees HA, Bayomi SM, Kandil HA, El-Tahir KEH. (1990). Synthesis and pharmacological screening of a new series of 3-(4-antipyryl)-2-arylthiazolidin-4-ones. *Eur J Med Chem*, 25: 103-106.
68. Diurno MV, Mazzoni O, Capasso F, Izzo AA, Bolognese A. (1997). Synthesis and pharmacological activity of 2-(substituted phenyl)-3-{2 or 3-[(4-substituted phenyl-4-hydroxy)piperidino]ethyl or propyl}-1,3-thiazolidin-4-ones. *Il Farmaco*, 52: 237-241.
69. Abdel-Rahman RM. (2001). Chemoselective heterocyclization and pharmacological activities of some new heterocycles- a review part V-

- synthesis of biocidal 4-thiazolidinones derivatives. *Boll Chim Farmac*, 140: 401-410.
70. Rostom SAF. (2006). Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores and some derived thiazole ring systems. *Bioorg Med Chem*, 14: 6475-6485.
 71. Grasso S, Chimirri A, Monforte P, Fenech G, Zappalà M, Monforte AM. (1988). Compounds with potential antitumor activity. *Il Farmaco*, 43: 851-856.
 72. Diurno MV, Mazzoni O, Piscopo E, Calignano A, Giordano F, Bolognose A. (1992). Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones. *J Med Chem*, 35: 2910-2912.
 73. Tripathi M, Verma M, Gujrati VR, Palit G, Shanker K. (1993). Thiazolidinone congeners as central nervous system active agents. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 43: 632-635.
 74. Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. (1999). Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 2. Structure-activity relationships of thiazolidinone derivatives. *J Med Chem*, 42: 3134-3146.
 75. Knutsen LJS, Hobbs CJ, Earnshaw CG, Fiumana A, Gilbert J, Mellor SL, Radford F, Smith NJ, Birch PJ, Burley JR, Ward SDC, James IF. (2007). Synthesis and SAR of novel 2-aryl-thiazolidinones as selective analgesic N-type calcium channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett*, 17: 662-667.
 76. Ottanà R, Mazzon E, Dugo L, Monforte F, Maccari R, Sautebin L, De Luca G, Vigorita MG, Alcaro S, Ortuso F, Caputi AP, Cuzzocrea S. (2002). Modeling and biological evaluation of 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-(4-methoxyphenyl)-thiazolidin-4-one], a new synthetic cyclooxygenase-2 inhibitor. *Eur J Pharmacol*, 448: 71-80.
 77. Vigorita MG, Ottanà R, Monforte F, Maccari R, Monforte MT, Trovato A, Taviano MF, Miceli N, De Luca G, Alcaro S, Ortuso F. (2003). Chiral 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: Evaluation of COX-2 selectivity and modelling. *Bioorg Med Chem*, 11: 999-1006.

78. Beckurts H, Frerichs G. (1915). Über Arylamide der Rhodanessigsäuren und Arylthiohydantoine. *Arch Pharm (Weinheim)*, 253: 233-265.
79. Dains FB, Stephenson AE. (1916). On the reactions of the formamidines. VI. Some thiazole derivatives. *J Amer Chem Soc*, 38: 1841.
80. Allan CFH, Allan JAV (1947). Pseudothiohydantoin. *Org Synt (27)* 71. -Ref. C.A. 42,1567e (1948).
81. Sawdey GW. (1956). Ultraviolet filtering agents: U.S. Patent 2: 739-888. -Ref. C.A. 51,7207f (1957).
82. Taniyama H, Yusa T. (1955). Thiazole derivatives VI. Condensation of *N*-(chloroacetyl)aniline with thioureas and thiosemicarbazides. *J Phar Soc Japan*, (75) 5. -Ref. C.A. 52,2084. (1958)
83. Nagar S, Singh HH, Sinha JN, Parmar SS. (1973). Some anticonvulsant and cardiovascular effects of substituted thiazolidones. *J Med Chem*, 16: 178-180.
84. Carvalho CS, Melo EJT, Tenório RP, Góes AJS. (2010). Anti-parasitic action and elimination of intracellular *Toxoplasma gondii* in the presence of novel thiosemicarbazone and its 4-thiazolidinone derivatives. *Braz J Med Biol Res* 43: 139-149.
85. Ateş Ö, Kocabalkanlı A, Sanış GÖ, Ekinci AC, Vidin A. (1997). Synthesis and antimicrobial activity of 5-aryl-2-[(α -chloro- α -phenylacetyl/ α -bromopropionyl)-amino]-1,3,4-oxadiazoles and 2-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imino]-5-phenyl-/methyl-4-thiazolidinones. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 47(II): 1134-1138.
86. Altıntaş H, Ateş Ö, Kocabalkanlı A, Birteksöz S, Ötük G. (2005). Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of Mannich bases of some 2-[(4-karbetoksümetiltiyazol-2-il)imino]-4-thiazolidinones. *Indian J Chem*, 44B: 585-590.
87. Rudnichenko AV, Timoshenko VM, Chernega AN, Nesterenko AM, Shermolovich YG. (2004). Addition reactions of 2-polyfloroalkyl substituted 1,3-thiazolin-4-one derivatives. *J Fluorine Chem*, 125: 1351–1356.
88. El-Khawass SM, Khalil MA, Chaaban I. (1989). Synthesis of some thiazoline and thiazolidinone derivatives of 1,4-benzoquinone as potential antimicrobial agents. *Il Farmaco*, 44(4): 415-421.

89. Farghaly AM, Habib NS, Khalil MA, El-Sayed OA, Bistawroos AE. (1990). Synthesis of novel 2-substituted quinoline derivatives: Antimicrobial, inotropic and chronotropic activities. *Arch Pharm (Weinheim)*, 323: 247-251.
90. Gürsoy A, Terzioğlu N. (2005). Synthesis and isolation of new regioisomeric 4-thiazolidinones and their anticonvulsant activity. *Turk J Chem*, 29: 247-254.
91. Amir M, Khan MSY, Zaman MS. (2004). Synthesis, characterization and biological activities of substituted oxadiazole, triazole, thiadiazole and 4-thiazolidinone derivatives. *Indian J Chem*, 43B: 2189-2194.
92. Singh BS, Mehta D, Baregama LK, Talesara GL. (2004). Synthesis and biological evaluation of 7-N-(n-alkoxyphthalimido)-2-hydroxy-4-aryl-6-aryliminothiazolidino[2,3-b]pyrimidines and related compounds. *Indian J Chem*, 43B: 1306-1313.
93. El-Feky SAH, Abd El-Sami ZK. (1991). Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolone-thiosemicarbazone and 4-thiazolidone derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*, 324: 381-383.
94. Fahmy HTY, Rostom SAF, Bekhit AA. (2002). Synthesis and antitumor evaluation of new polysubstituted thiazole and derived thiazolo[4,5-d]pyrimidine systems. *Arch Pharm Med Chem*, 335: 213-222.
95. Karalı N, Gürsoy A, Kandemirli F, Shvets N, Kaynak FB, Özbey S, Kovalishyn V, Dimoglo A. (2007). Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorg Med Chem*, 15: 5888-5904.
96. Aridoss G, Amirthaganesan S, Kim MS, Kim JT, Jeong YT. (2009). Synthesis, spectral and biological evaluation of some new thiazolidinones and thiazoles based on t-3-alkyl-r-2,c-6-diarylpiperidin-4-ones. *Eur J Med Chem*, 44: 4199–4210.
97. Saiz C, Pizzo C, Manta E, Wipf P, Mahler SG. (2009). Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett*, 50: 901-904.
98. Fahmy HTY. (1997). Synthesis and antimicrobial screening of some novel thiazoles, dithiazoles and thiazolylpyridines. *Pharmazie*, 52: 750-752.
99. Äkerblom E. (1967). 2-Aminothiazoline-4-one and 2-iminothiazolidine-4-one derivatives. *Acta Chem Scand*, 21: 843-848.

100. Omaima M, Hafez A, Amin KM, Latif NAA, Mohamed TK, Ahmeda EY, Maher T. (2009). Synthesis and antitumor activity of some new xanthotoxin derivatives. *Eur J Med Chem*, 44: 2967–2974.
101. Ragab FA, Hussein MM, Hanna MM, Hassan GS, Kenawy SA. (1993). Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of certain new furochromones. *Pharmazie*, 48: 808-811.
102. Ameta U, Ojha S, Bhambi D, Talesara GL. (2006). Synthetic studies on some 3-[(5-arylidene-4-oxo-1,3-thiazolidin-2-ylidene)amino]-2-phenylquinazolin-4(3H)-ones and their ethoxyphthalimide derivatives. *Arkivoc*, 2006(13): 83-89.
103. Ottanà R, Carotti S, Maccari R, Landini I, Chiricosta G, Caciagli B, Vigorita MG, Mini E. (2005). In vitro antiproliferative activity against human colon cancer cell lines of representative 4-thiazolidinones. Part I. *Bioorg Med Chem Lett*, 15: 3930-3933.
104. St. Laurent DR, Gao Q, Wu D, Serrano-Wu MH. (2004). Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones. *Tetrahedron Lett*, 45: 1907-1910.
105. Bhandari SV, Bothara KG, Patil AA, Chitre TS, Sarkate AP, Gore ST, Dangre SC, Khachane CV. (2009). Design, synthesis and pharmacological screening of novel antihypertensive agents using hybrid approach. *Bioorg Med Chem*, 17: 390–400.
106. Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasımoğlu Ö, Kaya D. (1994) Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted-4-thiazolidinones. *Arch Pharm (Weinheim)*, 327: 271-272.
107. Hassaneen HM, Atta SMS, Fawzy NM, Ahmed FA, Hegazi AG, Abdalla FA, Abd El Rahman AH. (2002). A new synthesis of oxadiazole, thiazolidinone, *N*-phthalimidoaminocarbonyl and arylidene derivatives with potential antimicrobial activity. *Arch Pharm Med Chem*, 335: 251-261.
108. Upadhyay A, Srivastava SK, Srivastava SD. (2010). Conventional and microwave assisted synthesis of Some new *N*-[(4-oxo-2-substituted aryl 1,3-thiazolidine)-acetamidyl]-5-nitroindazoles and its antimicrobial activity. *Eur J Med Chem*, 45: 3541-3548.
109. Barreca ML, Chimirri A, De Luca L, Monforte AM, Monforte P, Rao A, Zappalà M, Balzarini J, De Clercq E, Pannecouque C, Witvrouw M. (2001).

Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 11: 1793-1796.

110. Rao A, Balzarini J, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte AM, Monforte P, Pannecouque C, Zappalà M. (2004). 2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res*, 63: 79-84.
111. Sayyed M, Mokle S, Bokhare M, Mankar A, Surwase S, Bhusare S, Vibhute Y. (2006). Synthesis of some new 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as antibacterial agents. *Arkivoc*, 2006(2): 187-192.
112. Kocabalkanlı A, Ateş Ö, Ötük G. (2001). Synthesis of mannich bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities. *Arch Pharm Med Chem*, 334: 35-39.
113. Vigorita MG, Basile M, Zappalà C, Gabbrielli G, Pizzimenti F. (1992). Halogenated isoniazid derivatives as possible anti-tubercular and antineoplastic agents. Note 1. *Il Farmaco*, 47: 893-906.
114. Gouveia FL, De Oliveira RMB, De Oliveira TB, Da Silva IM, Do Nascimento SC, De Sena KXFR, De Albuquerque JFC. (2009). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some 5-arylidene-4-thioxo-thiazolidine-2-ones. *Eur J Med Chem*, 44: 2038-2043.
115. Mutlib AE, Jurcak J, Hrib N. (1996). Metabolism of an atypical antipsychotic agent, 3-[4-[4-(6-florobenzo[b]thien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone (HP236). *Drug Metab Dispos*, 24(10): 1139-1150.
116. Fahmy HTY. (2001). Synthesis of some new triazoles as potential antifungal agents. *Boll Chim Farmac*, 140: 422-427.
117. Ottana R, Maccari R, Barreca ML, Bruno G, Rotondo A, Rossi A, Chiricosta G, Di-Paola R, Sautebin L, Cuzzocread S, Vigorita MG. (2005). 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem*, 13: 4243-4252.
118. Ottana R, Maccari R, Ciurleo R, Vigorita MG, Panico AM, Cardile V, Garufib F and Ronsisvalleb S. (2007). Synthesis and in vitro evaluation of 5-arylidene-3-hydroxyalkyl-2-phenylimino-4-thiazolidinones with antidegenerative activity on human chondrocyte cultures. *Bioorg Med Chem*, 15: 7618-7625.

- 119.** Ottana R, Maccari R, Ciurleo R, Ciurleo R, Paoli P, Jacomelli M, Manao G, Camici G, Laggner C, Langer T. (2009). 5-Arylidene-2-phenylimino-4-thiazolidinones as PTP1B and LMW-PTP inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 17: 1928-1937.
- 120.** Abdel-Aziz HA, El-Zahabi HSA, Dawood KM. (2010). Microwave-assisted synthesis and in-vitro anti-tumor activity of 1,3,4-triaryl-5-*N*-arylpirazole-carboxamides. *Eur J Med Chem*, 45: 2427-2432.
- 121.** Pan B, Huang R, Zheng L, Chen C, Han S, Qub D, Zhu M, Wei P. (2011). Thiazolidione derivatives as novel antibiofilm agents: Design, synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *Eur J Med Chem*, 46: 819-824.
- 122.** Bhat BA, Ponnala S, Sahu DP, Tiwari P, Tripathi BK, Srivastava AK. (2004). Synthesis and antihyperglycemic activity profiles of novel thiazolidinedione derivatives. *Bioorg Med Chem*, 12: 5857–5864.
- 123.** Jeong TS, Kim JR, Kim KS, Cho KH, Baeb KH, Lee WS. (2004). Inhibitory effects of multi-substituted benzylidenethiazolidine-2,4-diones on LDL oxidation. *Bioorg Med Chem*, 12: 4017–4023.
- 124.** Maccari R, Ottana R, Curinga C, Vigorita MG, Rakowitz D, Steindl T, Langer T. (2005). Structure–activity relationships and molecular modelling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 13: 2809–2823.
- 125.** Maccari R, Ottanà R, Ciurleo R, Rakowitz D, Matuszczak B, Laggner C, Langer T. (2008). Synthesis, induced-fit docking investigations, and in vitro aldose reductase inhibitory activity of non-carboxylic acid containing 2,4-thiazolidinedione derivatives. *Bioorg Med Chem*, 16: 5840–5852.
- 126.** Tomašić T, Zidar N, Rupnik V, Kovac A, Blanot D, Gobec S, Kikelj D, Mašić LP. (2009). Synthesis and biological evaluation of new glutamic acid-based inhibitors of MurD ligase. *Bioorg Med Chem Lett*, 19: 153–157.
- 127.** Tomasic T, Zidar N, Mueller-Premru M, Kikelj D, Masic LP. (2010). Synthesis and antibacterial activity of 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones. *Eur J Med Chem*, 45: 1667–1672.
- 128.** Kumar BRP, Soni M, Kumar SS, Singh K, Patil M, Baig RBN, Adhikary L. (2011). Synthesis, glucose uptake activity and structure-activity relationships

of some novel glitazones incorporated with glycine, aromatic and alicyclic amine moieties via two carbon acyl linker. *Eur J Med Chem*, 46: 835-844.

129. Bondock S, Khalifa W, Fadda AA. (2007). Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *Eur J Med Chem*, 42: 948-954.
130. Deep A, Jain S, Sharma PC, Mittal SK, Phogat P, Malhotra M. (2010). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 2,5-disubstituted-4-thiazolidinone derivatives. *Arab J Chem*, 10: 236-237.
131. Metwally NH, Abdalla MA, Mosselhi MAN, El-Desoky EA. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of some new *N*-glycosides of 2-thioxo-4-thiazolidinone derivatives. *Carbohydrate Research*, 345: 1135–1141.
132. Bhatt JJ, Shah BR, Shah HP, Trivedi PB, Undavia NK, Desai NC. (1994). Synthesis and anti-HIV, anticancer and antitubercular 4-oxothiazolidines, 2-imino-4-oxo-thiazolidines and their 5-arylidene derivatives. *Indian J Chem*, 33B: 189-192.
133. Khalil AM, Berghot MA, Gouda MA. (2009). Synthesis and antibacterial activity of some new thiazole and thiophene derivatives. *Eur J Med Chem*, 44: 4434–4440.
134. Patil V, Tilekar K, Mehendale-Munj S, Mohan R, Rama CS. (2010). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives. *Eur J Med Chem*, 45: 4539-4544.
135. Gaonkar SL, Shimizu H. (2010). Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone. *Tetrahedron*, 66: 3314–3317.
136. Lee CL, Sim MM. (2000). Solid-phase combinatorial synthesis of 5-arylalkylidene rhodanine. *Tetrahedron Lett*, 41: 5729-5732.
137. Kasmi-Mir S, Djafri A, Paquin L, Hamelin J, Rahmouni M. (2006). One-pot synthesis of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones under microwave irradiation. *Molecules*, 11: 597-602.
138. Barreca ML, Chimirri A, De Clercq E, De Luca L, Monforte AM, Monforte P, Rao A, Zappalà M. (2003). Anti-HIV agents: design and discovery of new potent RT inhibitors. *Il Farmaco*, 58: 259-263.

139. Rao A, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte AM, Monforte P, Pannecouque C, Zappalà M. (2002). Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thio) derivatives. *Il Farmaco*, 57: 747-751.
140. Rawal RK, Prabhakar YS, Katti SB, De Clercq E. (2005). 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 13: 6771-6776.
141. Babaoğlu K, Page MA, Jones VC, McNeil MR, Dong C, Naismith JH, Lee RE. (2003). Novel inhibitors of an emerging target in mycobacterium tuberculosis; substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis. *Bioorg Med Chem Lett*, 13: 3227-3230.
142. Ashok M, Holla BS, Kumari NS. (2007). Convenient one pot synthesis of some novel derivatives of thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinone possessing 4-methylthiophenyl moiety and evaluation of their antibacterial and antifungal activities. *Eur J Med Chem*, 42: 380-385.
143. Tatar E, Küçükgülzel İ, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. (2008). Synthesis, characterization and screening of antimicrobial, antituberculosis, antiviral and anticancer activity of novel 1,3-thiazolidine-4-ones derived from 1-[2-(benzoylamino)-4-(methylthio)butyryl]-4-alkyl/arylalkylthiosemicarbazides. *Arkivoc*, 2008(14): 191-210.
144. Abdel-Rahman AE, Mahmoud AM, El-Naggar GM, El-Sherief HA. (1983). Synthesis and biological activity of some new benzimidazolyl-azetid-2-ones and -thiazolidin-4-ones. *Pharmazie*, 38(9): 589-590.
145. Habib NS, Khalil MA. (1984). Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolone derivatives. *J Pharm Sci*, 73: 982-985.
146. Andres CJ, Bronson JJ, D'Andrea SV, Deshpande MS, Falk PJ, Grant-Young KA, Harte WE, Ho H, Misco PF, Robertson JG, Stock D, Sun Y, Walsh AW. (2000). 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. *Bioorg Med Chem Lett*, 10: 715-717.
147. Abdel-Rahman RM, Seada M, Fawzy M, El-Baz I. (1994). Synthesis of some new heterobicyclic compounds containing spiro-1,2,4-triazine moiety as potential anti-HIV and anticancer agents. *Pharmazie*, 49: 811-814.

148. Chimirri A, Grasso S, Monforte P, Fenech G, Zappalà M. (1986). Compositi a presumibile attività antitumorale. Nota V 3-[2-(1,3,4-thiadiazolil)]-4-thiazolidinoni 2-sostituiti. *Il Farmaco*, 41: 839-851.
149. Gududuru V, Hurh E, Dalton JT, Miller DD. (2004). Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer. *Bioorg Med Chem Lett*, 14: 5289-5293.
150. Gududuru V, Hurh E, Dalton JT, Miller DD. (2005). Discovery of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides as a new class of cytotoxic agents for prostate cancer. *J Med Chem*, 48: 2584-2588.
151. Tenório RP, Carvalho CS, Pessanha CS, De Lima JG, De Faria AR, Alves AJ, De Melo EJ, Góes AJ. (2005). Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 15(10): 2575-2578.
152. Ragab FA, Eid NM, El-Tawab HA. (1997). Synthesis and anticonvulsant activity of new thiazolidinone and thioxoimidazolidinone derivatives derived from furochromones. *Pharmazie*, 52: 926-929.
153. Chimirri A, Grasso S, Monforte AM, Zappalà M, De Sarro A, De Sarro GB. (1991). Synthesis and anticonvulsant properties of 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiazolidin-4-ones. *Il Farmaco*, 46: 935-943.
154. El-Feky SAH. (1993). Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie*, 48: 894-896.
155. Omar A-Mohsen ME, Ashour FA, Makar AB, Soliman MRI. (1979). Some novel theophylline thiosemicarbazide and thiazolidinone derivatives as potential anticancer and anticonvulsant agents. *Pharmazie*, 34: 110-111.
156. Singh SP, Auyong TK, Parmar SS. (1974). Anticonvulsant activity of substituted 4-thiazolidones. *J Pharm Sci*, 63: 960-962.
157. Dwivedi C, Gupta TK, Parmar SS. (1972). Substituted thiazolidones as anticonvulsants. *J Med Chem*, 15: 553-554.
158. Ergenç N, Çapan G, Günay NS, Özkırımlı S, Güngör M, Özbey S, Kendi E. (1999). Synthesis and hypnotic activity of new 4-thiazolidinone and 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. *Arch Pharm Med Chem*, 332: 343-347.

- 159.** Hrib NJ, Jurcak JG, Bregna DE, Burgher KL, Hartman HB, Kafka S, Kerman LL, Kongsamut S, Roehr JE, Szewczak MR, Woods-Kettelberger AT, Corbett R. (1996). Structure-activity relationships of a series of novel (piperazinylbutyl)-thiazolidinone antipsychotic agents related to 3-[4-[4-(6-florobenzo[b]thien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone maleate. *J Med Chem*, 39: 4044-4057.
- 160.** Allen S, Newhouse B, Anderson AS, Fauber B, Allen A, Chantry D, Eberhardt C, Odingo J, Burgess LE. (2004). Discovery and SAR of trisubstituted thiazolidinones as CCR4 antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 14: 1619-1624.
- 161.** Vigorita MG, Grasso S, Zappalà M, Ottanà R, Monforte MT, Barbera R, Trovato A. (1994). Aminopyrazinyl Derivatives: Synthesis and evaluation of anti-inflammatory and related activities. *Il Farmaco*, 49: 271-276.
- 162.** Kumar A, Bansal D, Bajaj K, Sharma S, Archana, Srivastava VK. (2003). Synthesis of some newer derivatives of 2-amino benzoic acids as potent anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg Med Chem*, 11: 5281-5291.
- 163.** Kumar A, Sharma S, Archana, Bajaj K, Sharma S, Panwar H, Singh T, Srivastava VK. (2003). Some new 2,3,6-trisubstituted quinazolinones as potent anti-inflammatory, analgesic and COX-II inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 11: 5293-5299.
- 164.** Goel B, Ram T, Tyagi R, Bansal E, Kumar A, Mukherjee D, Sinha JN. (1999). 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem*, 34: 265-269.
- 165.** Look GC, Schullek JR, Holmes CP, Chinn JP, Gordon EM, Gallop MA. (1996). The identification of cyclooxygenase-I inhibitors from 4-thiazolidinone combinatorial libraries. *Bioorg Med Chem Lett*, 6: 707-712.
- 166.** Previtera T, Vigorita MG, Fenech G, Zappala C, Giordano A, Monforte MT, Forestieri AM. (1994). 3,3'-Bi-[1,3-thiazolidine-4-one] system. VII. Synthesis and SARs of some 2-heteroaryl derivatives with anti-inflammatory and related activities. *Il Farmaco*, 49: 33-40.
- 167.** Clemens JA, Ho PPK, Panetta JA. (1991). LY178002 reduces rat brain damage after transient global forebrain ischemia. *Stroke*, 22: 1048-1052.

168. Panetta JA, Benslay DN, Shadle JK, Towner RD, Ho PPK. (1991). Anti-inflammatory effects of LY221068 and LY269415. *Agents and Actions*, 34(1/2): 100-102.
169. Suzuki Y, Akima M, Tamura K. (1999). Effects of CP-060S, a novel cardioprotective drug, on cardiac function and myocardial oxygen consumption. *Gen Pharmacol*, 32: 57-63.
170. Bicking JB, Bock MG, Cragoe Jr EJ, Di Pardo RM, Gould NP, Holtz WJ, Lee TJ, Robb CM, Smith RL, Springer JP, Blaine EH. (1983). Prostaglandin isosteres. 2. Chain-modified thiazolidinone prostaglandin analogues as renal vasodilators. *J Med Chem*, 26: 342-348.
171. El-Tombary AA. (1997). Synthesis, uterotrophic, and antiuterotrophic activities of some estradiol derivatives containing thiadiazole, thiazoline, and thiazolidinone moieties. *Arch Pharm Med Chem*, 330: 295-302.
172. Kishore A, Nampurath GK, Matthew SP, Zachariah RT, Kumar-Potu B, Rao MS, Valiathan M, Chamallamudi MR. (2009). Antidiabetic effect through islet cell protection in streptozotocin diabetes: A preliminary assessment of two thiazolidin-4-ones in Swiss albino mice. *Chem-Biol Interact*, 177: 242-246.
173. Tatar E, Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Yılmaz-Demircan F, De Clercq E, Andrei G, Snoeck R, Pannecouque C, Şahin F, Bayrak ÖF. (2010). Synthesis, anti-tuberculosis and antiviral activity of novel 2-isonicotinoylhydrazono-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Int J Drug Des Disc*, 1: 19-32.
174. Pauwels R, Balzarini J, Baba M, Snoeck R, Schols D, Herdewijn P, Desmyter J, De Clercq E. (1988). Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for detection of anti-HIV compounds. *J Virol Methods*, 20: 309-321.
175. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. (1984). Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, 224: 497-500.
176. Miyoshi I, Taguchi H, Kobonishi I, Yoshimoto S, Ohtsuki Y, Shiraishi Y, Akagi T. (1982). Type C virus-producing cell lines derived from adult T cell leukaemia. *Gann Monogr*, 28: 219-228.
177. Kane JM, Staeger MA, Dalton CR, Miller FP, Dudley MW, Ogden ANL, Kehne JH, Ketteler HJ, McCloskey TC, Senyah Y, Chmielewski PA, Miller JA. (1994). 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonists of

- strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *J Med Chem*, 37: 125-132.
178. Gürsoy A, Karalı N. (1995). Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. *Il Farmaco*, 50: 857-866.
 179. Zheng KB, He J, Zhang J. (2008). Synthesis and antitumor activity of N¹-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-florouracil derivatives. *Chinese Chem Let*, 19: 1281-1284.
 180. Li S, Li G, Huang H, Xiong F, Liu C, Tu G. (2008). The synthesis and preliminary activity assay in vitro of peptide-like derivatives as APN inhibitors. *Arch Pharm Res*, 31: 1231-1239.
 181. Khan I, Ali S, Hameed S, Rama NS, Hussain MT, Wadood A, Uddin R, Ul-Haq Z, Khan A, Ali S, Choudhary MI. (2010). Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 45: 5200-5207.
 182. Liu H, Li Z, Anthonsen T. (2000). Synthesis and fungicidal activity of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. *Molecules*, 5: 1055-1061.
 183. Cesur Z. (1987). Synthesis of 4-thiazolidinones. *Pharmazie*, 42: 716-717.
 184. Cruz A, Contreras R, Padilla-Martínez II, Juárez-Juárez M. (2006). 1,3-Heterazolidines-2-heterounsaturated compounds derived from ephedrine. *Tetrahedron Asymmetry*, 17: 1499-1505.
 185. Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, Incerti M, Zani F. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg Med Chem*, 14: 3859-3864.
 186. Çıkla P, Özşavcı D, Özakpınar ÖB, Şener A, Çevik Ö, Turan SÖ, Jülide Akbuğa J, Şahin F, Küçükgülzel ŞG. (2013). Synthesis, cytotoxicity, and pro-apoptosis activity of etodolac hydrazide derivatives as anticancer agents. *Arch Pharm*, 346: 367-379.
 187. İlhan E, Ergenç N. (1992). Synthese und reaktivität von 3-substituierten thiazolidin-2,4-dion-2-(α,α -diphenyl- α -hydroxyacetyl)hydrazonen. *Arch Pharm (Weinheim)*, 325: 453-454.

- 188.** Patel VM, Desai KR. (2005). Clean and efficient microwave solvent-free synthesis of some antimicrobial compounds from 2-aminothiadiazine. *Indian J Chem*, 44B: 2158-2162.
- 189.** Küçükgülzel ŞG, Kocatepe A, De Clercq E, Sahin F, Güllüce M. (2006). Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur J Med Chem*, 41: 353-359.
- 190.** Bruno G, Costantino L, Curinga C, Maccari R, Monforte F, Nicolò F, Ottanà R, Vigorita MG. (2002). Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4 thiazolidinediones. *Bioorg Med Chem*, 10: 1077-1084.
- 191.** Albuquerque JFC, Albuquerque A, Azevedo CC, Thomasson F, Galdino LS, Chantegrel J, Catanho MTJ, Pitta IR, Luu-Duc C. (1995). Substituted thiazolidinediones and thio-imidazolidinones: Synthesis, structural study and pharmacological activity. *Pharmazie*, 50: 387-389.
- 192.** Zhou H, Wu S, Zhai S, Liu A, Sun Y, Li R, Zhang Y, Ekins S, Swalan PW, Fang OB, Zhang B, Yan B. (2008). Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure-activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells. *J Med Chem*, 51:1242-1251.
- 193.** Chavan AA, Pai NR. (2007). Synthesis and antimicrobial screening of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones. *Arkivoc*, 2007(16):148-155.
- 194.** Behbehani H, Ibrahim HM. (2012). 4-Thiazolidinones in heterocyclic synthesis: synthesis of novel enamines, azolopyrimidines and 2-arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules*, 17: 6362-85.
- 195.** Seelam N, Shrivastava SP. (2011). Synthesis and in vitro activity of some new class of thiazolidinone and their arylidene derivatives. *Bull Korean Chem Soc*, 32:3996-4000.
- 196.** Feitoza DD, Alves AJ, de Lima JG, AraújoJM, Aguiar JS, Rodrigues M, Silva TG, do Nascimento SC, da Silva Góes AJ. (2012). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 5-benzylidene-2-[(pyridine-4-ylmethylene)hydrazono]-thiazolidine-4-one and 2-[(pyridine-4-ylmethylene)hydrazono]-thiazolidine-4-one derivatives. *Quim Nova* 35: 694-698.
- 197.** Stojanovic MB and Markovic R. (2007). Carbon–bromine cleavage by dimethyl sulfoxide: the key step of C(5) functionalization of push–pull 2-

- alkylidene-4-oxothiazolidine vinyl bromides. *Tetrahedron Lett*, 48: 1695–1698.
- 198.** Anderluh M, Jukic M, Petric R. (2009). Three-component one-pot synthetic route to 2-amino-5-alkylidenethiazol-4-ones. *Tetrahedron*, 65: 344–350.
- 199.** Kaminsky D, Khylyuk D, Vasylenko O, Lesyk R. (2012). An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett*, 53: 557-559.
- 200.** George RF. (2012). Stereoselective synthesis and QSAR study of cytotoxic 2-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-2-cyano-*N*-arylacetamides. *Eur J Med Chem*, 47: 377-386.
- 201.** Mushtaque M, Avecilla F, Azam A. (2012). Synthesis, characterization and structure optimization of a series of thiazolidinone derivatives as *Entamoeba histolytica* inhibitors. *Eur J Med Chem*, 55: 439-448.
- 202.** da Costa Leite LF, Veras Mourão RH, de Lima Mdo C, Galdino SL, Hernandez MZ, de Assis Rocha Neves F, Vidal S, Barbe J, da Rocha Pitta I. (2007). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of arylidene-thiazolidinediones with potential hypoglycemic and hypolipidemic activities. *Eur J Med Chem*, 42: 1263-1271.
- 203.** Khodair AI, Gesson JP. (2011). A new approach for the N- and S-galactosylation of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones. *Carbohydr Res*, 346: 2831-2837.
- 204.** (196) Desai NC, Vaghani HV, Shihora PN. (2013), A new hybrid approach and in vitro antimicrobial evaluation of novel 4(3H)-quinazolinones and thiazolidinone motifs *J Fluorine Chem*, 153: 39-47
- 205.** Desai NC, Rajpara KM, Joshi VV. (2013), Microwave induced synthesis of fluorobenzamides containing thiazole and thiazolidine as promising antimicrobial analogs *J Fluorine Chem*, 145: 102-111
- 206.** Bourahla K, Derdour A, Rahmouni M, Carreaux F, Bazureau JP. (2007). A practical Access to novel 2-amino-5-arylidene-4(5*H*)-ones via sulfur/nitrogen displacement under solvent-free microwave irradiation. *Tetrahedron Lett*, 48: 5785-5789.

207. Alizadeh A, Rostamnia S, Zohreh N, Hosseinpour R. (2009). A simple and effective approach to the synthesis of rhodanine derivatives via three-component reactions in water. *Tetrahedron Lett*, 50: 1533-1535.
208. Leyssen P, De Clercq E, Neyts J. (2008) Molecular strategies to inhibit the replication of RNA viruses. *Antivir Res*, 78: 9-25
209. De Clercq E. (2002). New anti-HIV agents and targets. *Med Res Rev*, 22(6): 531-565.
210. De Clercq E. (2005). Antiviral drug discovery and development: Where chemistry meets with biomedicine. *Antivir Res*, 67: 56-75.
211. De Clercq E. (2005). Recent highlights in the development of new antiviral drugs. *Curr Opin Microbiol*, 8: 552-560.
212. Gerber L, Welzel TM, Zeuzem S. (2013) New therapeutic strategies in HCV: polymerase inhibitors. *Liver Int*, 33: 85-92.
213. Piñeiro D, Martinez-Salas E. (2012). RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis. *Viruses*, 4: 2233-2250.
214. De Clercq E. (2013). Antivirals: past, present and future. *Biochem Pharmacol*, 85: 727-744.
215. Tetko IV, Gasteiger J, Todeschini R, Mauri A, Livingstone D, Ertl P, Palyulin VA, Radchenko EV, Zefirov NS, Makarenko AS, Tanchuk VY, Prokopenko VV. (2005). Virtual computational chemistry laboratory-design and description. *J Comput Aided Mol Des*, 19: 453-463.
216. Tetko IV. (2005). Computing chemistry on the web. *Drug Discov Today*, 10: 1497-1500.
217. Li H, Tatlock J, Linton A, Gonzalez J, Jewell T, Patel L, Ludlum S, Drowns M, Rahavendran SV, Skor H, Hunter R, Shi ST, Herlihy KJ, Parge H, Hickey M, Yu X, Chau F, Nonomiya J, Lewis C. (2009). Discovery of (*R*)-6-cyclopentyl-6-(2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl)-3-((5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) methyl)-4-hydroxy-5,6-dihydropyran-2-one (PF-00868554) as a potent and orally available hepatitis C virus polymerase inhibitor. *J Med Chem*, 52: 1255-1258.

Kişisel Bilgiler

Adı	Gökhan	Soyadı	SATILMIŞ
Doğum Yeri	VEZİRKÖPRÜ	Doğum Tarihi	22.07.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	68596044990
E-mail	sagokhan@gmail.com	Tel	555 239 47 55

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.B.D.	2013
Lisans	Marmara Üni. Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü	2008
Lise	Beşiktaş Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Ruhsatlandırma Uzmanı	Neutec İlaç	04.2011-
2.		-
3.		-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	85,715	79,254	73,298
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer