



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇEŞİTLİ 2,5-DİSÜBSTİTÜE-1,3,4-TİYADİAZOL ve
1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

LEVENT KANDEMİR
DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevim Rollas

İSTANBUL-2013

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya
Tez Sahibi : Levent Kandemir
Tez Başlığı : Çeşitli 2,5-Disübstitüe-1,3,4-Tiyadiazol ve 1,2,4-Triazol-3-Tiyon
Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerine Araştırmalar
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 05.09.2013

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

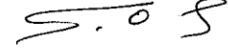
Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Sevim Rollas

Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. İlkay Küçükgüzel

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Güniz Küçükgüzel

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci

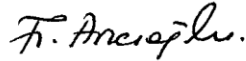
İstanbul Üniversitesi

Yard. Doç. Dr. Sevgi Karakuş

Marmara Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 20.09/2013 tarih ve 45 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN FORMU

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.

05.09.2013

Levent Kondemir



I.

Çalışmalarımın her aşamasında engin bilgisi ve değerli fikirleri ile sürekli katkılarda bulunan sevgili hocam Prof. Dr. Sevim Rollas'a gösterdiği anlayış ve sınırsız destekten dolayı sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Başta Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İlkey Küçükgülzel olmak üzere yüksek lisans dersleri, doktora dersleri ve tez çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki bütün hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tezimin biyolojik aktivite çalışmalarında desteklerini esirgemeyen, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Bölümü hocalarımızdan Prof. Dr. Jülide Akbuğa ve Yard. Doç. Dr. Suna Özbaş Turan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komisyonu hocalarımızdan Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin deneysel çalışmaları sırasında desteğini esirgemeyen iş arkadaşlarım Dr. Bekir Karlıağa ve Bahar Köroğlu'na teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana sürekli destek olan değerli aileme ve kendisini tanıdığım ilk günden bu yana sevgi ve desteğini benden esirgemeyen değerli eşim İlknur Kandemir'e şükranlarımı sunarım.

Ailemize 18 Temmuz 2013 tarihinde katılan ve bizi mutluluklara boğan küçük kızım Nisa Nur'a sevgilerimi sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	16
2. SUMMARY.....	18
3. GİRİŞ VE AMAÇ	20
4. GENEL BİLGİLER.....	27
4.1. 4-Süstitüe Açıl/Aroiltiyosemikarbazitler	27
4.2. 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Bileşikler	39
4.2.1. 1,3,4-Tiyadiazol türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri	46
4.2.1.1. Antikanser aktivite.....	46
4.2.1.2. Antikonvülsan aktivite	51
4.2.1.3. Antienflamatuvar aktivite.....	55
4.2.1.4. Antimikrobiyal, antifungal ve antitüberküloz aktivite	60
4.2.1.5. Antihipertansif Aktivite.....	73
4.2.1.6. Diğer Aktiviteler.....	75
4.3. 1,2,4 Triazol-3-Tiyon Türevi Bileşikler.....	78
4.3.1. 1,2,4-Triazol ve 1,2,4 triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin sentezi	79
4.3.1.1. Diasetilhidrazit türevlerinden hareketle	79
4.3.1.2. Hidrazitlerden hareketle	79
4.3.1.3. Aminoguanidinden hareketle.....	80
4.3.1.4. 1,2,4-Oksadiazollerden hareketle.....	80
4.3.1.5. 1,2,4-Triazol-5-karboksilik asitten hareketle.....	80
4.3.1.6. 1-Amino-1,2,4-triazolden hareketle	81
4.3.1.7. 1,3,5-Triazinden hareketle.....	81
4.3.1.8. Açiltiyosiyanatlardan hareketle	81
4.3.1.9. Esterlerden hareketle.....	82
4.3.1.10. Triazepinlerden hareketle	82
4.3.2. Triazol türevi bileşiklerin biyolojik akitivitesi	83

4.3.1.1. Antimikrobiyal aktivite	86
4.3.1.2. Hipoglisemik aktivite	90
4.3.1.3. Antikonvulsan aktivite	91
4.3.1.4. Antidepresan aktivite	93
4.3.1.5. Antienflamatuvar aktivite	94
4.3.1.6. Antikanser ve antiviral aktivite	97
4.4. Antikanser İlaçlar	99
5. GEREÇ VE YÖNTEM	108
5.1. Araç ve Gereçler	108
5.1.1. Kimyasal maddeler	108
5.2. Genel Sentez Yöntemleri	109
5.2.1. 1,4-Disübstitüe tiyosemikarbazit sentezi	109
5.2.2. Sübstitüe 1,3,4-tiyadiazol sentezi	109
5.2.3. 1,2,4-Triazolin-3-tiyonların sentezi	110
5.3. Kromatografik Çalışmalar	111
5.3.1. İnce tabaka kromatografisi	111
5.3.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi	111
5.3.3. Kütle spektroskopisi	112
5.3.4. Proton NMR spektroskopisi	112
5.4. Sitotoksik Aktivite	113
6. BULGULAR	115
6.1. 1,4-Disübstitüe Tiyosemikarbazitler	115
6.1.1. 1-(2-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (1a)	115
6.1.2. 1-(3-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (2a)	119
6.1.3. 1-(4-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (3a)	123
6.1.4. 1-(2-Klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (4a)	127
6.1.5. 1-(3-Klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (5a)	131
6.1.6. 1-(3-Bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (6a)	135
6.1.7. 1-(4-Bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (7a)	139
6.1.8. 1-(4-Hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (8a)	143

6.1.9. 1-(4-Nitrobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (9a).....	147
6.2. 2,5-Disübstitüe Tiyadiazol Türevi Bileşikler.....	151
6.2.1. 2-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (1b)	151
6.2.2. 3-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (2b)	155
6.2.3. 4-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (3b)	159
6.2.4. 2-Klorofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (4b).....	163
6.2.5. 3-Klorofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (5b).....	167
6.2.6. 3-Bromofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (6b).....	171
6.2.7. 4-Bromofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (7b).....	175
6.2.8. 4-Hidroksifenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (8b)	179
6.2.9. 4-Nitrofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (9b)	183
6.3. 1,2,4-Triazol-3-Tiyon Türevi Bileşikler.....	187
6.3.1. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(2-florofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (1c)	187
6.3.2. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-florofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (2c)	191
6.3.3. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-florofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (3c)	195
6.3.4. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(2-klorofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (4c).....	199
6.3.5. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-klorofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5c).....	203
6.3.6. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-bromofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (6c)...	207
6.3.7. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-bromofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (7c)...	211
6.3.8. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-hidroksifenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (8c)	215
6.3.9. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (9c)	219
6.4. Sitotoksik Aktivite Bulguları.....	223
7. TARTIŞMA.....	226
8. SONUÇ	254
9. KAYNAKLAR	255
10. ÖZGEÇMİŞ	284

KISALTMALAR ve SİMGELER

API-ES	: Atmosferik basınçlı iyonizasyon - elektron sprej
bFGF	: Fibroblast büyüme faktörü
¹³C NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans
COX	: Siklooksijenaz
δ	: Kimyasal kayma
dak.	: Dakika
DAC	: 4-Dimetilaminosinnamaldehit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d₆	: Döterodimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
e.b.	: Eğilme bandı
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
e.n.	: Erime noktası
fak	: Fokal adezyon kinaz
g.b.	: Gerilme bandı
¹H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
IC₅₀	: Yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonu
İR	: İnfrared
İ.T.K.	: İnce tabaka kromatografisi
λ maks.	: Maksimum absorbanans gösteren dalga boyu
m	: Multiplet
M	: Molarite
M⁺	: Moleküler iyon piki
M.A.	: Molekül Ağırlığı
MAO	: Mono amin oksidaz
MES	: Maksimal elektroşok tutma
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MHz	: Megahertz

MMP	: Matris metaloproteinaz
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
m/z	: Kütle/yük oranı
N	: Normalite
ppm	: Milyonda bir
RNA	: Ribonükleik asit
s	: Singlet
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultraviyole
$\bar{\nu}$: Santimetredeki dalga sayısı
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
YBSK	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

I. Şekillerin Listesi

Şekil 4.1.1. : Tiyosemikarbazit türevlerinden elde edilen bileşikler

Şekil 4.2.1. : 2-Alkil/ arilamino-5-[p-(1'-fenil-3',5'-dimetil-4'-(1*H*)pirazolilazo) fenil] -1,3,4-tiyadiazol sentezi

Şekil 6.1.1.1. : Bileşik 1a'nın YBSK kromatogramı

Şekil 6.1.1.2. : Bileşik 1a'nın İR spektrumu

Şekil 6.1.1.3. : Bileşik 1a'nın ¹H-NMR spektrumu

Şekil 6.1.1.4. : Bileşik 1a'nın kütle spektrumu

Şekil 6.1.2.1. : Bileşik 2a'nın YBSK kromatogramı

Şekil 6.1.2.2. : Bileşik 2a'nın İR spektrumu

Şekil 6.1.2.3. : Bileşik 2a'nın ¹H-NMR spektrumu

Şekil 6.1.2.4. : Bileşik 2a'nın kütle spektrumu

Şekil 6.1.3.1. : Bileşik 3a'nın YBSK kromatogramı

Şekil 6.1.3.2. : Bileşik 3a'nın İR spektrumu

Şekil 6.1.3.3. : Bileşik 3a'nın ¹H-NMR spektrumu

Şekil 6.1.3.4. : Bileşik 3a'nın kütle spektrumu

Şekil 6.1.4.1. : Bileşik 4a'nın YBSK kromatogramı

Şekil 6.1.4.2. : Bileşik 4a'nın İR spektrumu

Şekil 6.1.4.3. : Bileşik 4a'nın ¹H-NMR Spektrumu

Şekil 6.1.4.4. : Bileşik 4a'nın kütle spektrumu

Şekil 6.1.5.1. : Bileşik 5a'nın YBSK kromatogramı

Şekil 6.1.5.2. : Bileşik 5a'nın İR spektrumu

Şekil 6.1.5.3. : Bileşik 5a'nın ¹H-NMR spektrumu

Şekil 6.1.5.4. : Bileşik 5a'nın kütle spektrumu

Şekil 6.1.6.1. : Bileşik 6a'nın YBSK kromatogramı

Şekil 6.1.6.2. : Bileşik 6a'nın İR spektrumu

Şekil 6.1.6.3. : Bileşik 6a'nın ¹H-NMR spektrumu

Şekil 6.1.6.4. : Bileşik 6a'nın kütle spektrumu

Şekil 6.1.7.1. : Bileşik 7a'nın YBSK kromatogramı

Şekil 6.1.7.2. : Bileşik 7a'nın İR spektrumu

Şekil 6.1.7.3. : Bileşik 7a'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.1.7.4. : Bileşik 7a'nın kütle spektrumu
Şekil 6.1.8.1. : Bileşik 8a'nın YBSK kromatogramı
Şekil 6.1.8.2. : Bileşik 8a'nın İR spektrumu
Şekil 6.1.8.3. : Bileşik 8a'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.1.8.4. : Bileşik 8a'nın kütle spektrumu
Şekil 6.1.9.1. : Bileşik 9a'nın YBSK kromatogramı
Şekil 6.1.9.2. : Bileşik 9a'nın İR spektrumu
Şekil 6.1.9.3. : Bileşik 9a'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.1.9.4. : Bileşik 9a'nın kütle spektrumu
Şekil 6.2.1.1. : Bileşik 1b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.1.2. : Bileşik 1b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.1.3. : Bileşik 1b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.1.4. : Bileşik 1b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.2.1. : Bileşik 2b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.2.2. : Bileşik 2b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.2.3. : Bileşik 2b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.2.4. : Bileşik 2b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.3.1. : Bileşik 3b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.3.2. : Bileşik 3b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.3.3. : Bileşik 3b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.3.4. : Bileşik 3b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.4.1. : Bileşik 4b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.4.2. : Bileşik 4b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.4.3. : Bileşik 4b'nin ¹H-NMR Spektrumu
Şekil 6.2.4.4. : Bileşik 4b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.5.1. : Bileşik 5b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.5.2. : Bileşik 5b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.5.3. : Bileşik 5b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.5.4. : Bileşik 5b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.6.1. : Bileşik 6b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.6.2. : Bileşik 6b'nin İR spektrumu

Şekil 6.2.6.3. : Bileşik 6b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.6.4. : Bileşik 6b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.7.1. : Bileşik 7b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.7.2. : Bileşik 7b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.7.3. : Bileşik 7b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.7.4. : Bileşik 7b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.8.1. : Bileşik 8b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.8.2. : Bileşik 8b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.8.3. : Bileşik 8b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.8.4. : Bileşik 8b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.2.9.1. : Bileşik 9b'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.2.9.2. : Bileşik 9b'nin İR spektrumu
Şekil 6.2.9.3. : Bileşik 9b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.2.9.4. : Bileşik 9b'nin kütle spektrumu
Şekil 6.3.1.1. : Bileşik 1c'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.3.1.2. : Bileşik 1c'nin İR spektrumu
Şekil 6.3.1.3. : Bileşik 1c'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.3.1.4. : Bileşik 1c'nin kütle spektrumu
Şekil 6.3.2.1. : Bileşik 2c'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.3.2.2. : Bileşik 2c'nin İR spektrumu
Şekil 6.3.2.3. : Bileşik 2c'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.3.2.4. : Bileşik 2c'nin kütle spektrumu
Şekil 6.3.3.1. : Bileşik 3c'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.3.3.2. : Bileşik 3c'nin İR spektrumu
Şekil 6.3.3.3. : Bileşik 3c'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6.3.3.4. : Bileşik 3c'nin kütle spektrumu
Şekil 6.3.4.1. : Bileşik 4c'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.3.4.2. : Bileşik 4c'nin İR spektrumu
Şekil 6.3.4.3. : Bileşik 4c'nin ¹H-NMR Spektrumu
Şekil 6.3.4.4. : Bileşik 4c'nin kütle spektrumu
Şekil 6.3.5.1. : Bileşik 5c'nin YBSK kromatogramı
Şekil 6.3.5.2. : Bileşik 5c'nin İR spektrumu

- Şekil 6.3.5.3.** : Bileşik 5c'nin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 6.3.5.4.** : Bileşik 5c'nin kütle spektrumu
- Şekil 6.3.6.1.** : Bileşik 6c'nin YBSK kromatogramı
- Şekil 6.3.6.2.** : Bileşik 6c'nin İR spektrumu
- Şekil 6.3.6.3.** : Bileşik 6c'nin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 6.3.6.4.** : Bileşik 6c'nin kütle spektrumu
- Şekil 6.3.7.1.** : Bileşik 7c'nin YBSK kromatogramı
- Şekil 6.3.7.2.** : Bileşik 7c'nin İR spektrumu
- Şekil 6.3.7.3.** : Bileşik 7c'nin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 6.3.7.4.** : Bileşik 7c'nin kütle spektrumu
- Şekil 6.3.8.1.** : Bileşik 8c'nin YBSK kromatogramı
- Şekil 6.3.8.2.** : Bileşik 8c'nin İR spektrumu
- Şekil 6.3.8.3.** : Bileşik 8c'nin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 6.3.8.4.** : Bileşik 8c'nin kütle spektrumu
- Şekil 6.3.9.1.** : Bileşik 9c'nin YBSK kromatogramı
- Şekil 6.3.9.2.** : Bileşik 9c'nin İR spektrumu
- Şekil 6.3.9.3.** : Bileşik 9c'nin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 6.3.9.4.** : Bileşik 9c'nin kütle spektrumu
- Şekil 7.1.** : 1,4-Disüstitüetiyosemikarbazitlerin genel sentezi
- Şekil 7.2.** : 1,4-Tiyosemikarbazitten 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol genel sentezi
- Şekil 7.3.** : 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,2,4-triazol sentezi
- Şekil 7.4.** : 1,4-Tiyosemikarbazitler için genel kütle parçalanma yolları
- Şekil 7.5.** : 2,5-Disüstitüetiyosemikarbazit için genel kütle parçalanma yolları
- Şekil 7.6.** : 1,2,4-Triazol-3-tiyon için genel kütle parçalanma yolları
- Şekil 7.7.** : 1,4-Disüstitüetiyosemikarbazit türevlerinin büyüme inhibisyonu üzerine etkisi
- Şekil 7.8.** : 1,4-Disüstitüetiyosemikarbazit türevlerinin hücre canlılığı üzerine etkisi
- Şekil 7.9.** : 2,5-Disüstitüetiyosemikarbazit türevlerinin büyüme inhibisyonu üzerine etkisi
- Şekil 7.10.** : 2,5-Disüstitüetiyosemikarbazit türevlerinin hücre canlılığı üzerine etkisi

Şekil 7.11. : 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin büyüme inhibisyonu üzerine etkisi

Şekil 7.12. : 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin hücre canlılığı üzerine etkisi

III. Tabloların Listesi

- Tablo 3.1.** : Sentezlenen 1,4-disübstitüetiyosemikarbazit türevi bileşikler
- Tablo 3.2.** : Sentezlenen 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler
- Tablo 3.3** : Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler
- Tablo 4.4.1.** : Antikanser ilaç sınıflaması
- Tablo 4.4.2.** : Hedef bölgeye göre antikanser ilaç sınıflaması
- Tablo 6.4.1.** : 5 µg/mL Konsantrasyonda aktivite
- Tablo 6.4.1.** : 10 µg/mL Konsantrasyonda aktivite
- Tablo 7.1.** : Sentezlenen bileşiklere ait pKa ve YBSK alıkonma zamanı
- Tablo 7.2.** : Sentezlenen bileşikleri karakterize eden bazı bulgular
- Tablo 7.3.** : 1,4-Disübstitüetiyosemikarbazit türevlerinin İR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar
- Tablo 7.4.** : 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin İR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar
- Tablo 7.5.** : 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin İR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar
- Tablo 7.6.** : 1,4-Disübstitüetiyosemikarbazit türevlerinin ¹H-NMR verileri
- Tablo 7.7.** : 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin ¹H-NMR verileri
- Tablo 7.8.** : 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin ¹H-NMR verileri
- Tablo 7.9.** : 1,4-Disübstitüetiyosemikarbazit türevlerinin biyolojik aktivitesi
- Tablo 7.10.** : 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin biyolojik aktivitesi
- Tablo 7.11.** : 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin biyolojik aktivitesi

1. ÖZET

Süstitüe tiyosemikarbazitler, bazı heterosiklik bileşiklerin sentezi için kullanılan temel yapılardan biridir. Günümüzde, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevi azot ve kükürt içeren heterosiklik bileşiklerin tasarımı endüstri ve akademi tarafından oldukça yoğun şekilde kullanılmaktadır. 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol yapılarının benzerlik göstermesi teröpatik ilaç aday taramasını kolaylaştırmaktadır. Bu yüzden 1,4-disüstitüetiyosemikarbazit, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol yapıları üzerine yoğun araştırmalar devam etmektedir. Bu bileşiklerin çoğu, özellikle belirgin antimikrobiyal, antitüberküloz, antikonvulsan ve antienflamatuvar aktiviteye sahiptirler.

Bu araştırmada, sitotoksitelerinin taranması amacıyla; 2-florobenzoik asit, 3-florobenzoik asit, 4-florobenzoik asit, 2-klorobenzoik asit, 3-klorobenzoik asit, 3-bromobenzoik asit, 4-bromobenzoik asit, 4-hidroksibenzoik asit, 4-nitrobenzoik asit hidrazitlerinin etanollü ortamda sikloheksilisotiyosiyana katımı ile 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitler kazanılmıştır (**1a-9a**). Ardından bu bileşikler, sülfürik asit ile reaksiyona sokularak 2,5-disüstitüe 1,3,4-tiyadiazol (**1b-9b**) ve sodyum hidroksit ile reaksiyona sokularak 1,2,4-triazol-3-tiyon (**1c-9c**) türevleri elde edilmiştir.

Bileşiklerin saflıkları ince tabaka ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile kontrol edildikten sonra yapıları; elementel analiz, ultraviyole, infrared, proton nükleer manyetik rezonans ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentez edilen bütün bileşiklerde, antikanser aktivite kontrolü için MTT yöntemiyle sitotoksite taraması yapılmıştır. Özellikle **9c** bileşiğinde 10 µg/mL konsantrasyonda % 46.0 büyüme inhibisyonu gerçekleşmiştir. **1a-c**, **2a-c**, **3a-c**, **4a-c**, **5a-c** ve **8a-c** bileşiklerinde hücre canlılığı **a**'dan **c**'ye doğru azalmakta,

büyüme inhibisyonu artmaktadır. **6a-c**, **7a-c** ve **9a-c** bileşiklerinde ise **a**'dan **c**'ye doğru gidildikçe hücre canlılığı artmakta, büyüme inhibisyonu azalmaktadır.

Anahtar Sözcükler: asit hidrazit, 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit, sitotoksisite, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyon.

2. SUMMARY

SYNTHESIS OF 2,5-DISUBSTITUED-1,3,4-THIADIAZOLE and 1,2,4-TRIAZOL-3-THION DERIVATIVES and THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

The use of thiosemicarbazide in organic synthesis is one of the fundamental strategy for the synthesis of several heterocycles. Among the increasing number of heterocyclic sulphur and nitrogen containing compounds are being used in both industry and academia, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives are interesting targets for drug design. The similarity in the structure of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole ring systems assumes therapeutically similar drug candidates. Therefore, there have been intense investigations on these compounds, many of which are shown significant biological properties such as antimicrobial and antituberculosis, anticonvulsant, and anti-inflammatory activities.

This study describes the synthesis and cytotoxic screening of 27 novel 1,4-disubstitutedthiosemicarbazide **1b-9b** which were obtained reaction of isothiocyanate with 2-fluorobenzoic acid, 3-fluorobenzoic acid, 4-fluorobenzoic acid, 2-chlorobenzoic acid, 2-chlorobenzoic acid, 2-bromobenzoic acid, 4-bromobenzoic acid, 4-hydroxybenzoic acid and 4-nitrobenzoic acid hydrazide in ethanolic medium. After then 1,3,4-thiadiazole derivatives **1b-9b** were obtained by cyclization of **1a-9a** with concentrated sulphuric acid. On the other hand, 2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione **1c-9c** were obtained by cyclization of **1a-9a** with 2N NaOH and ethanol. The structures of the new compounds were confirmed by the data obtained from elemental analysis, HPLC, UV, IR, ¹H-NMR, and MS spectra. Compounds were selected for cytotoxic screening with MTT method.

Especially compound **9c** at 10 µg/mL exhibited 46.0 % cytotoxic activity. From **a** to **c** compound **1a-c**, **2a-c**, **3a-c**, **4a-c**, **5a-c** and **8a-c** exhibited increasing growth

inhibisyon, on the other hand from **a** to **c** compound **6a-c**, **7a-c** and **9a-c** exhibited decreasing growth inhibisyon.

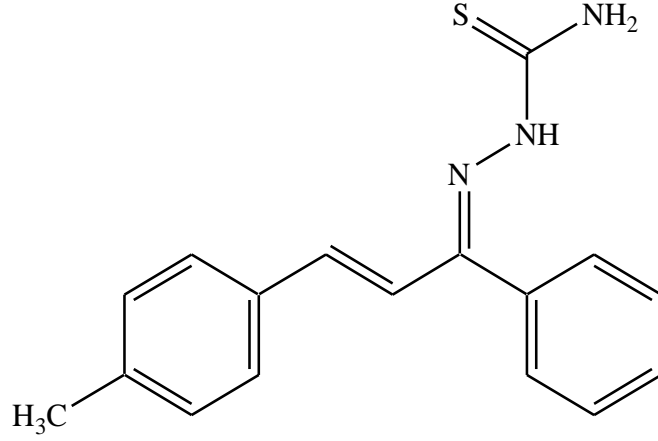
Keywords: acid hydrazide, cytotoxicity, 1,3,4-thiadiazole, 1,4-disubstitutedthiosemicarbazide and 1,2,4-triazole-3-thiones.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olup ölüm oranının yüksek olması nedeniyle de yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Tanı olanaklarının gelişmesi ve sağlık kuruluşlarından yararlanma olanaklarının artması ile her yıl daha çok kanser vakası teşhis edilmektedir. Ayrıca enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması; diğer hastalıklara karşı etkin tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesi ve yaşam standartının yükselmesi ile ortalama yaşam süresinin uzaması, dolayısı ile yaşlı nüfusun artması; toplumun bilgi seviyesinin yükselmesi ve kanser tedavisindeki gelişmeler sebebi ile daha çok hastanın hekime başvurması ve gelişen teknoloji ile çevresel karsinojenlere maruziyetin artışı kanser sıklığını artıran etkenlerdir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre (2009) ülkemizde 1970'li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında 6. sırada yer alan kanser, son yıllarda 4. sıraya yükselmiştir. Türkiye İMS verilerine göre (2012) ülkemizde anti kanser ilaçlara yapılan harcamalarda bu sonuçlarla paralellik göstermektedir. 2007 yılında 1 milyar TL ilaç harcaması ve 4.8 milyon kutu ilaç tüketimi, 2012'de 1.45 milyar TL ilaç harcaması ve 6.2 milyon kutu ilaç tüketimine yükselmiştir.

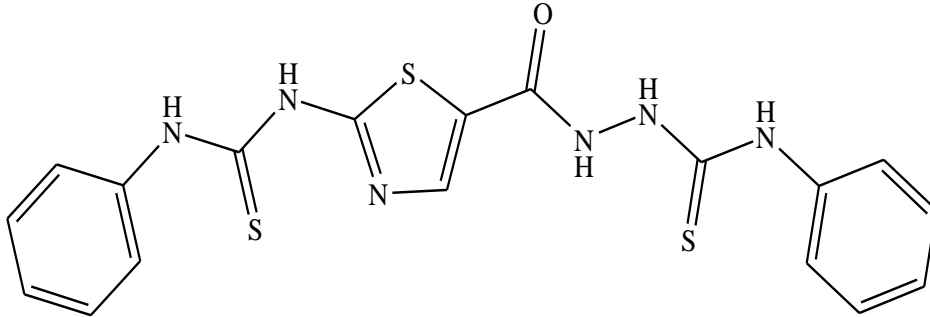
Günümüzde hala antikanser ilaç araştırmaları yoğun şekilde yapılmaktadır. 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit, 2,5-disüstitüe 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri ile ilgili yapılan ve tez çalışmamıza dayanak teşkil eden araştırmalardan bazıları aşağıda yer almaktadır.

Zhang, Qian, Zhu, Yang ve Zhu (2011) farmakofor grup olarak tiyosemikarbazit grubu içeren (Z)-2-((E)-3-fenil-1-p-tolilalliliden)hidrazinkarbotiyoamid'in *HEPG2* için IC_{50} değerini $0.78 \mu M$ ve epidermal büyüme faktörü respektörü (*EGFR*) için yarı maksimum inhibisyon konsantrasyon (IC_{50}) değerini $0.35 \mu M$ bulmuşlardır. Bu değerler pozitif kontrole karşı kıyaslanabilir durumdadır. Elde edilen verilere göre (Z)-2-((E)-3-fenil-1-p-tolilalliliden)hidrazinkarbotiyoamid'in tümör büyümesini inhibe ettiğini ve antikanser aktivite gösterdiğini ispatlamıştır.



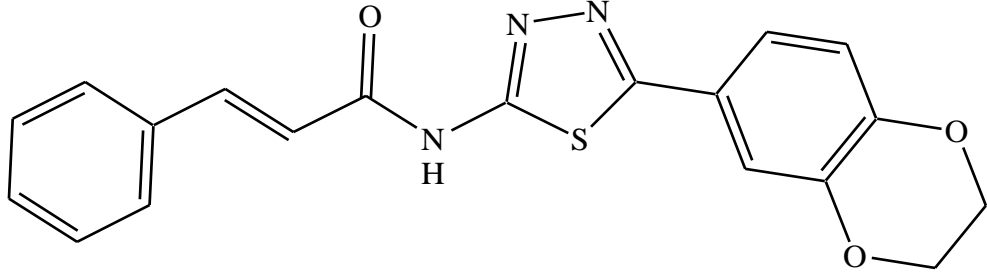
(Z)-2-((E)-3-fenil-1-p-tolilaliliden)hidrazinkarbotiyoamid

El Subbgah ve A1 Obaid (1996) sentezledikleri tiyosemikarbazit grubu içeren bileşiklerin *in vitro* antitümör taramasını gerçekleştirmişler ve bütün bileşiklerin 100 μM 'ün altında antineoplastik aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Bunlardan 4,5-tiyadiazolkarboksilik asit, 2-[[[(fenil)amino]tiyoksometil]amin- 2 [[(fenil) amino] tiyoksometil] hidrazit'in IC_{50} değeri 7.4 μM olarak tespit edilmiştir.



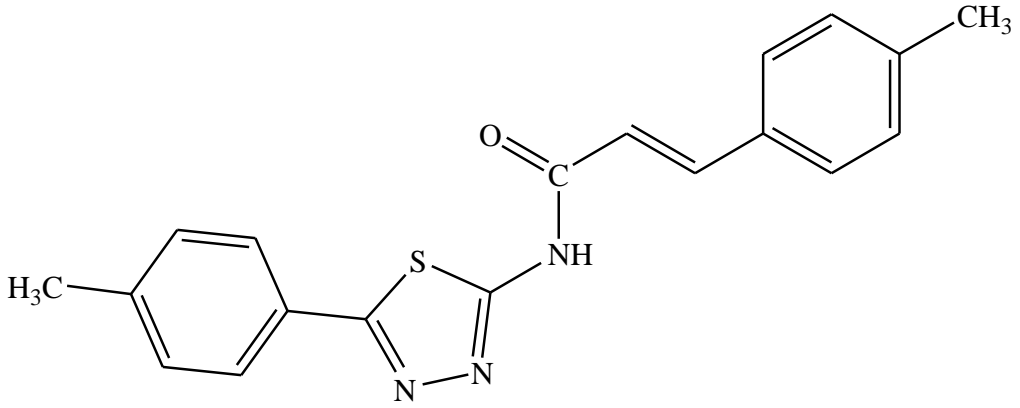
4,5-tiyadiazolkarboksilik asit, 2-[[[(fenil)amino]tiyoksometil]amin- 2 [[(fenil) amino] tiyoksometil] hidrazit

Sun ve ark (2011) 1,3,4-tiyadiazol türevleri bileşiklerin fokal adezyon kinaz (fak) inhibisyon aktivitesini taramışlar ve aşağıda yapısı verilen bileşiğin en etkin bileşik olduğunu bulmuşlardır. *HEPG2* kanser hücre hattında IC_{50} değeri 10.28 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Elde edilen bu sonuçlara göre bu bileşik *HEPG2*'ye karşı potansiyel bir antikanser ajandır.



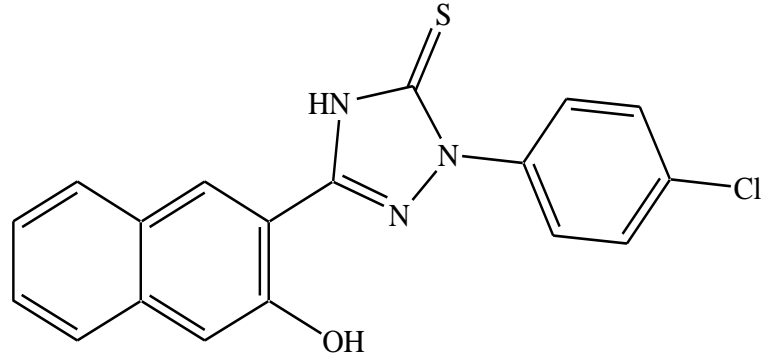
(E)-N-(5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksin-7-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)sinnamamid

Yang ve ark (2012) 1,3,4-tiyadiyazol halkası içeren (E)-3-(4-p-tolil)-N-(5-(4-p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)akrilamid yapısındaki bileşiğin *in vitro* olarak en aktif bileşik olduğunu tespit edilmişlerdir. *MCF-7* ve *A549* hücre hatlarına karşı büyüme inhibisyonu IC_{50} değerleri 0.28 ve 0.52 $\mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir.



(E)-3-*p*-tolil-N-(5-*p*-tolil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)akrilamid

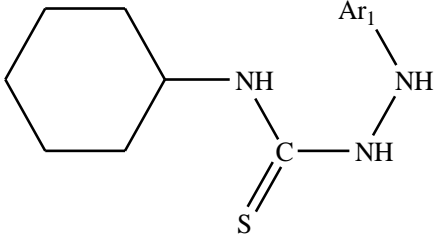
Doğan, Duran ve Rollas (2005) sentezledikleri 5-(2-hidroksinaftalen-3-il)-4-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin antikanser aktivitelerini en aktif bileşiğin 5-(2-hidroksinaftalen-3-il)-4-(4-klorofenil)-2*H*-1.2.4-triazol-3-tiyon olduğunu göstermişlerdir.



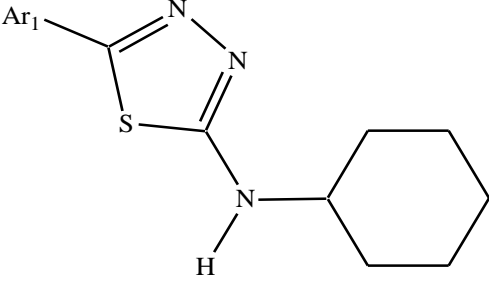
5-(2-hidroksinaftalen-3-il)-4-(4-klorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-tiyon

Bu bilgiler doğrultusunda, tez çalışmasında çoğu halojen ihtiva eden bileşikler üzerinde çalışılmış ve 2, 3 ve 4 konumunda flor, 2 ve 3 konumunda klor, 3 ve 4 konumunda brom ve ayrıca 4 konumunda hidroksi ve nitro grubu ihtiva eden benzoik asid hidrazitleri ve siklohegzilisotiyosiyanat başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve 17'si orijinal olmak üzere 9'ar adet 1,4-disubstitüe tiyosemikarbazit (**Tablo 3.1.**), 2,5-disübstitüe 1,3,4-tiyadiazol (**Tablo 3.2.**) ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiğin (**Tablo 3.3.**) sentezi ve sitotoksiteslerinin taranması amaçlanmıştır. Sentez edilen bütün bileşiklerin sitotoksitesi 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) yöntemiyle 5 µg/ml ve 10 µg/ml konsantrasyonda taranmıştır.

Tablo 3.1: Sentezlenen 1,4-disübstitüetiyosemikarbazit türevi bileşikler

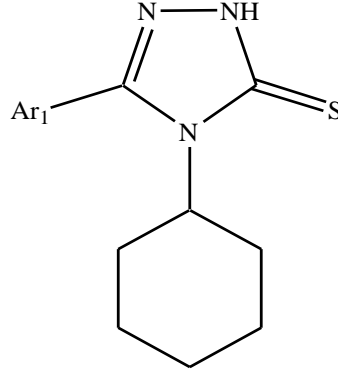
		
Rumuz	Ar ₁	Bileşik İsmi
1a	2-Florobenzoil	1-(2-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
2a	3-Florobenzoil	1-(3-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
3a	4-Florobenzoil	1-(4-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
4a	2-Klorobenzoil	1-(2-Klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
5a	3-Klorobenzoil	1-(3-Klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
6a	3-Bromobenzoil	1-(3-Bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
7a	4-Bromobenzoil	1-(4-Bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
8a	4-Hidroksibenzoil	1-(4-Hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit
9a	4-Nitrobenzoil	1-(4-Nitrobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit

Tablo 3.2.: Sentezlenen 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler

		
Rumuz	Ar ₁	Bileşik İsmi
1b	2-Florofenil	2-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
2b	3-Florofenil	3-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
3b	4-Florofenil	4-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
4b	2-Klorofenil	2-Klorofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
5b	3-Klorofenil	3-Klorofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
6b	3-Bromofenil	3-Bromofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
7b	4-Bromofenil	3-Bromofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
8b	4-Hidroksifenil	4-Hidroksifenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol
9b	4-Nitrofenil	4-Nitrofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol

Tablo 3.3.: Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler

Rumuz	Ar ₁	Bileşik İsmi
1c	2-Florofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(2-florofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
2c	3-Florofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-florofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
3c	4-Florofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-florofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
4c	2-Klorofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(2-klorofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
5c	3-Klorofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-klorofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
6c	3-Bromofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-bromofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
7c	4-Bromofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-bromofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
8c	4-Hidroksifenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-hidroksifenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon
9c	4-Nitrofenil	4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon

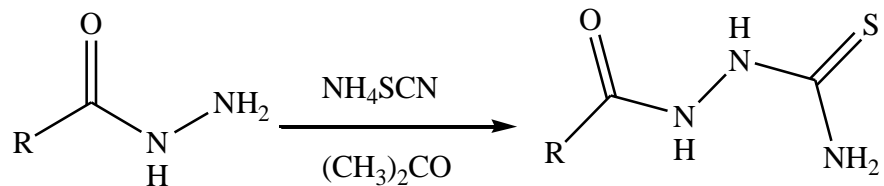
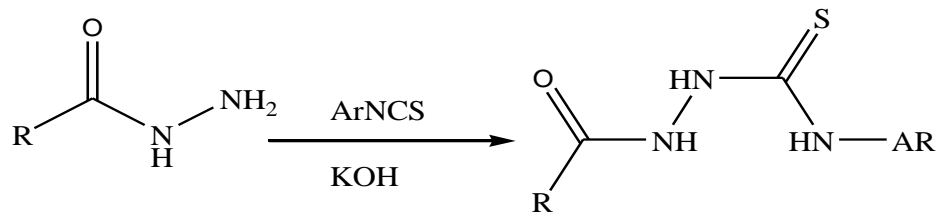
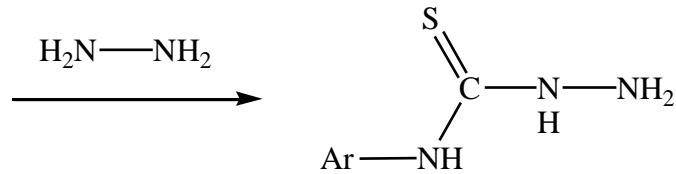
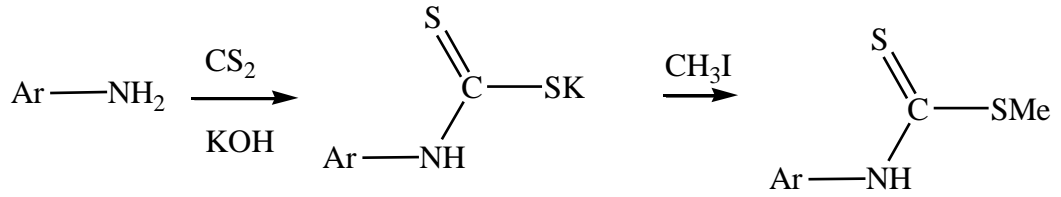


4. GENEL BİLGİLER

4.1. 4-Süstitüe Açıl/Aroiltiyosemikarbazitler

1-açilsüstitüe tiyosemikarbazitler ilk kez Freund ve Meinecke (1896), 1-aroilsüstitüe tiyosemikarbazitler ise Marckwald ve Bott (1896) tarafından elde edilmiştir.

Konu ile ilgili araştırmalar incelendiğinde, 1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin elde edilmesi için uygulanan yöntemler özellikle ısıtma süresi ve reaksiyon ortamı bakımından az çok farklılık göstermektedir (Ambrogi, Bloch, Daturi ve Logemann 1972), (Bahadur ve Goel 1976), (Rollas 1983), (Gürsoy, Demirayak, Cesur, Reisch ve Ötük 1990).



Açıl/aroiltiyosemikarbazitlerden hareketle tiyoformamidin (Pandeya ve Ram 1980), pirol türevleri (Hassan, Mourad ve Abuo-Zied 2007), tiyazol türevleri (Beyer, Hohn ve Lassig 1952), (Mazzone, Bonina, Reina 1981), (Pignatello ve ark 1994). (Abdelhamid, Emam ve Abdel-Reheem 1999), (Reddy ve Reddy 2010), tiyadiazol ve tiyadiazolin (Ohta ve Higashijima 1952), (Maffii, Testa ve Ettore 1958), (Moss ve Taylor 1982), (Zhang ve Sun 1998), triazol ve tirazolin (Kalluraya, Balakrishna, Suresh ve John 1992), (Labanauskas, Udrenaite, Gaidelis ve Brukstus 2004), (Öztürk, Akkurt, Cansız, Koparır ve Şekerci 2004), tiyazin türevleri (Ashraf, Alaa ve Yusria 2008) gibi çeşitli heterosiklik halkalar elde edilmektedir (**Şekil 4.1.1.**).

Açıl/aroiltiyosemikarbazitler ile ilgili çalışmalar oldukça eski yıllara gittiği halde, bu yapıların aktivitesi üzerindeki çalışmalar özellikle son yıllarda yoğunlaşmıştır. Örneğin 1-açıl/aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin, antitüberküloz (Liebermann, Moyeux, Rouaix, Maillard ve Hengl 1953), (Hipara, Parikh, Merja ve Parekh 2003), antifungal (Gülerman, Rollas, Erdeniz ve Kiraz 2001), antibakteriyal (Mazumder 2003), antikonvulsan (Parmar, Chaturverdi, Cheudhari ve Misra 1972), (Parmar, Chaturverdi, Cheudhari, Kumar ve Spiro 1977), (Singh, Pandey, Kumar, Parmar 1978) ve antienflamatuvar (Raman, Singh, Salzman ve Parmar 1993) gibi aktivitelere sahiptir.

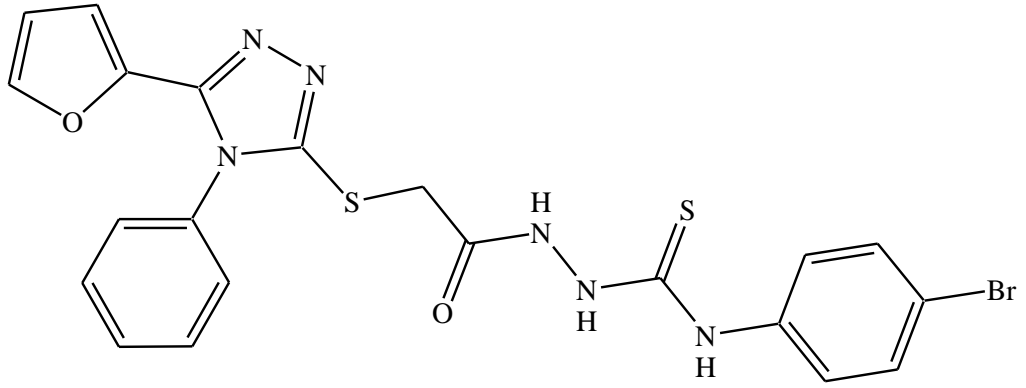
Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalara göre tiyosemikarbazitler, genel çelik korozyon önleyicisi olarak da kullanılmaktadır (Singh, Rastogi, Upadhyay ve Yadav 2003a), bazıları ise yarı iletken (Singh, Rastogi, Upadhyay ve Yadav 2003b) ve metal kompleks ajanı olarak da kullanılmaktadır (Singh ve Singh 2002), (Baldini, Belicchi ve Bisceglie 2003).

Açıl/aroiltiyosemikarbazitlerin aktivite araştırmalarını kapsayan araştırma bilgileri önemli sonuçlar ortaya koymaktadır.

Kalyoncuoğlu, Rollas, Sür-Altınır, Yeğenoğlu ve Anđ (1992) sentezledikleri 1-[p-(benzoilamino)benzoil]-4-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini, Durgun, Rollas, Apaydın ve Öztürk (1995) ise 1-[4-(4-florobenzoilamino)benzoil]-4-sübstitüe tiyosemikarbazitleri sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir.

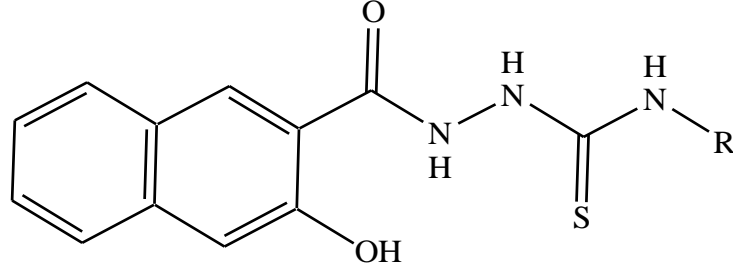
Raman, Singh, Salzman ve Parmar (1993) çeşitli 1-(4-bifenoksiasetil)-4-sübstitüe ariltiyosemikarbazitleri ve bunların siklik 2-(4-bifenoksimetil)-5-arilamino-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentezledikleri çalışmalarında antienflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 1-(4-Bifenoksiasetil)-4-(2-metoksifenil)-tiyosemikarbazit bileşiğinin diğer tiyosemikarbazit türevlerine kıyasla yüksek antienflamatuvar etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Ulusoy, Ergenç ve Sanış (1996) 5-(2-furil)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetik asit hidrazitinin değerik isotiyosiyanatlarla reaksiyonundan elde edilen 4-alkil/aryl-1-[(4-fenil-2,4-dihidro-5-(2-furil)-1,2,4-triazol-3-il)tiyoasetil]-3-tiyosemikarbazitleri, sülfürik asitli ortamda 2-alkil/arylamino-5-[4-fenil-2,4-dihidro-5-(2-furil)1,2,4-triazol-3-il]tiyometil-1,3,4-tiyadiazolleri elde etmişlerdir. Kazanılan maddelerde disk difüzyon ve makrodilüsyon yöntemleri kullanılarak *in vitro* antimikrobiyal aktivite araştırması yapılmış, 4-(4-bromofenil)-1-[(4-fenil-2,4-dihidro-5-(2-furil)-1,2,4-triazol-3-il)tiyoasetil]-3-tiyosemikarbazitin *Staphylococcus aureus* 'a karşı aktif olduğu saptanmıştır.



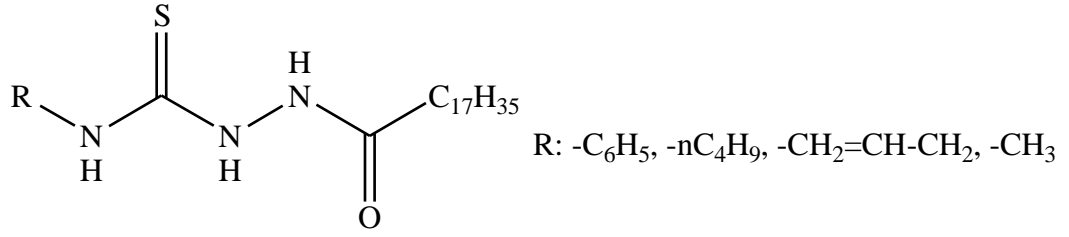
1-(2-(5-(furan-2-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il-tiyo)asetil)-4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazit

Doğan, Rollas ve Erdeniz (1998) 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitleri, 1,2,4-triazoller ve 1,3,4-tiyadiazoller hazırlayarak bunların antimikrobiyal etkilerini incelemişler ve sübstitüe tiyosemikarbazitlerden 1 konumu sübstitüe etil, siklohegzil ve p-florofenil olanların *Staphylococcus aureus*'a karşı aktif olduğunu saptamışlardır.



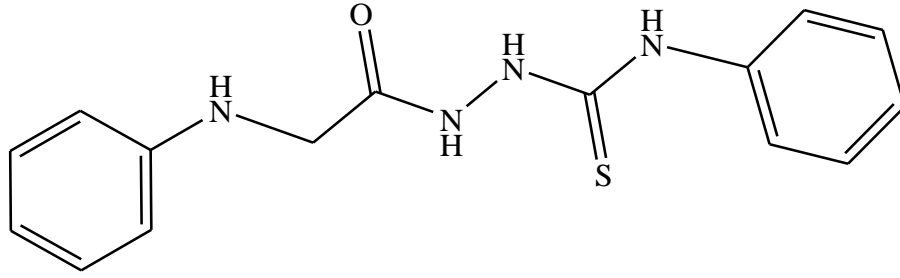
2-naftelenkarboksilik asit,3-hidroksi-2[[[alkil]amino]tiyoksometil]hidrazit

Colanceska-Ragenovic, Dimova, Kakurinov ve Gabor (2003) 1-nonanoil/oktadekanoil-4-sübstitüe tiyosemikarbazitleri ve bunlardan türeyen sübstitüe-1,2,4-triazoller sentezleyerek gram negatif/pozitif bakterilerine ve mantara karşı aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler içinde tiyosemikarbazit türevlerinin bazılarında halkalı türevlerine kıyasla *Escherichia coli*'ye karşı yüksek inhibisyon bulunmuştur.



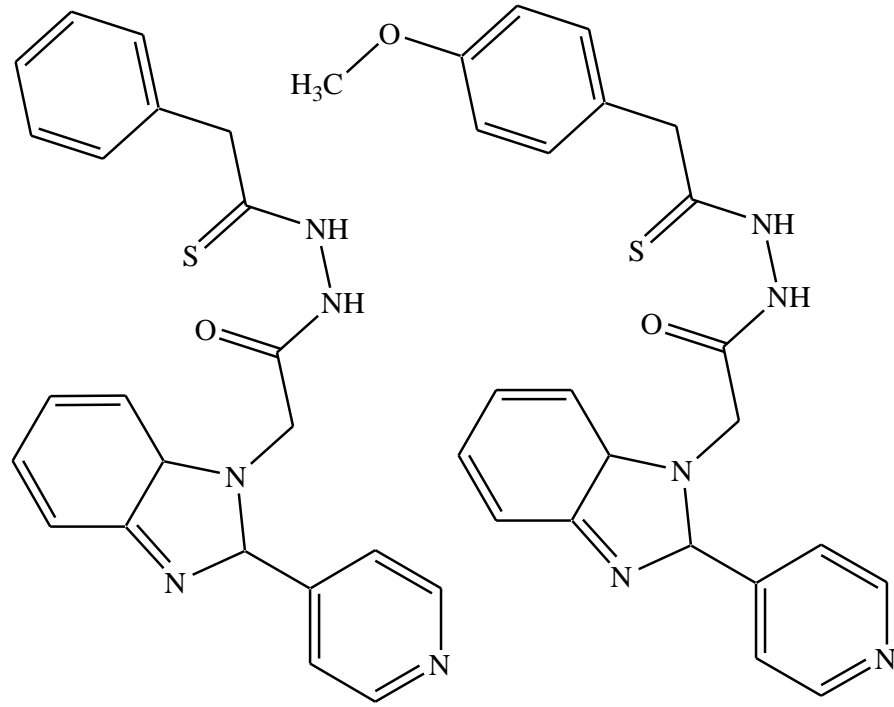
1-nonanoil/oktadekanoil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit

Abdel-Aal, El-Sayed, Aleem ve Ashry (2003), tiyosemikarbazitlerden yola çıkarak arilaminometil-1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol ve tiyadiazol türevlerini sentezledikleri çalışmalarında, tiyosemikarbazitleri halkalı yapılarla kıyaslamak suretiyle biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda aşağıda gösterilen bileşiğin orta derecede antiviral inhibisyonuna sahip olduğu ve % 8.7'lik seçicilik indeksi ile sitotoksosite gösterdiği bildirilmiştir.

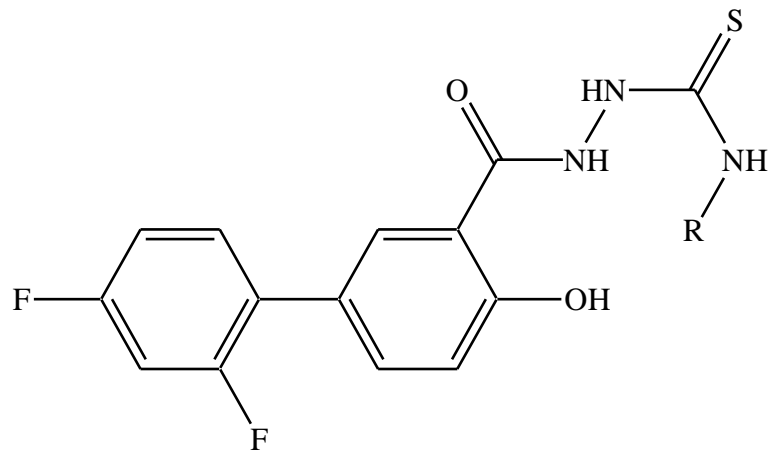


N-fenil-2-[(fenilamino)tiyoksometil]glisinhidrazit

Kılıcığıl, Kuş, Çoban, Eke, Özbey ve İşcan (2005) sentezledikleri benzimidazol türevlerinin antioksidan değerlendirmelerini yapmışlardır. Aşağıda yapıları verilen bileşiklerin en iyi antioksidan kapasiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

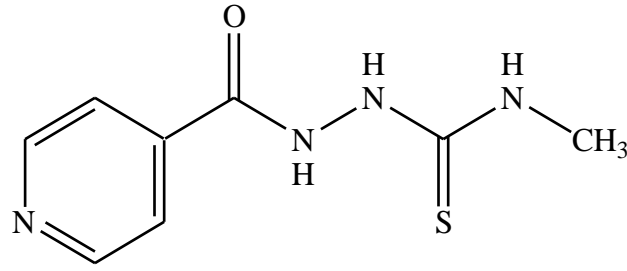


Küçükgüzel, Kocatepe, De Clercq, Şahin ve Güllüce (2006), 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazitleri sentezlemişler ve *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v'e karşı antimikobakteriyel, *Vaccinia* virüsüne ve *Herpes simplex-1* TK-KOS'a karşı antiviral aktivetelerini incelemişler; *Vaccinia* virüsüne ve *Herpes simplex-1* TK-KOS'e karşı antiviral etkiye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.

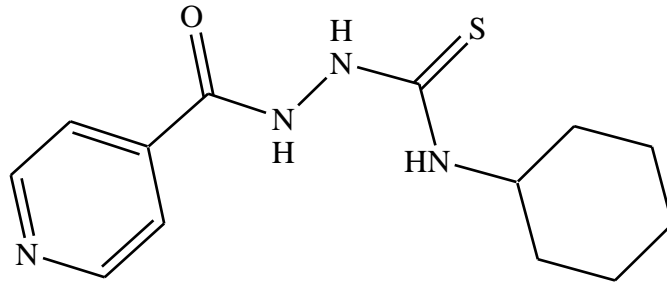


1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazit

Cardiaa ve ark (2006) sentezledikleri tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin *M. tuberculosis* H₃₇R_v ve *Mycobacterium avium* ATCC19421'ya karşı antimikobakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerden 1-izonikotinoil-4-siklohegziltiyosemikarbazit ve 1-izonikotinoil-4-metiltiyosemikarbazit'in *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v'e karşı en yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



1-izonikotinoil-4-metiltiyosemikarbazit

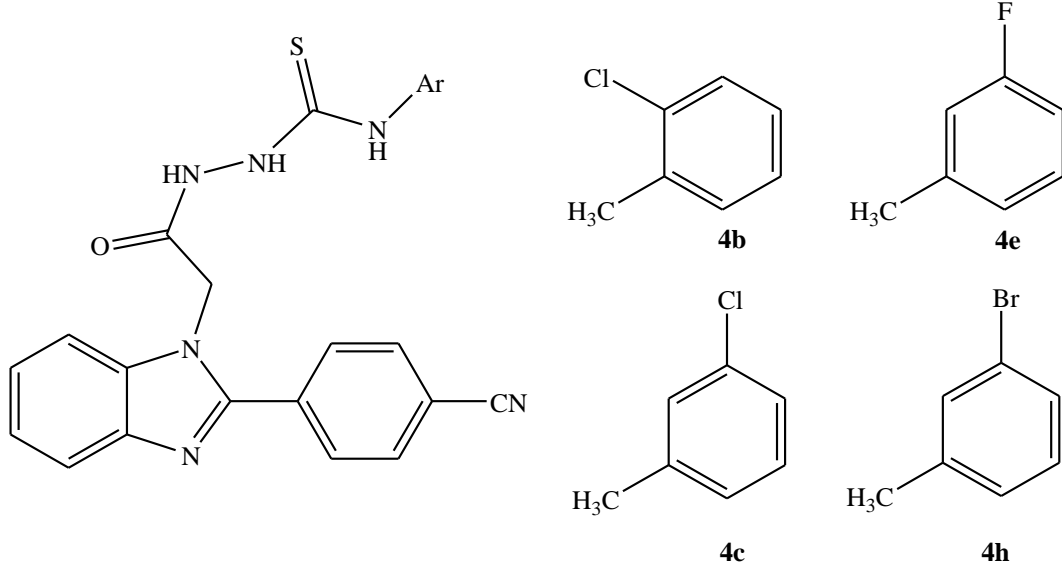


1-izonikotinoil-4-siklohegziltiyosemikarbazit

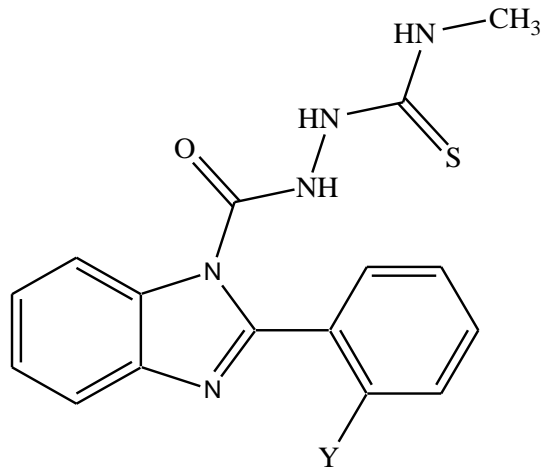
Leite (2006) sentezlediği tiyosemikarbazon, aminoaçiltiyosemikarbazit ve aminoaçiltiyazolidon türevlerinin *Anti Trypanosoma cruzi*'ye karşı aktivitelerini incelemişler ve değerlendirmeler sonucunda bu bileşiklerin memeli hücrelerinde sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda *Trypanosoma cruzi* büyümesini inhibe etme yetisine sahip olduklarını saptamıştır.

Kerimov, Kılıcıl, Eke, Altanlar ve İşcan (2007) bazı yeni benzimidazol türevlerinin antifungal ve antioksidan aktivitelerini araştırmışlar; **4c** ve **4h** bileşiklerinin mikrozomal etoksiresorufin *EROD* enzim aktivitesini seçici inhibitör kafeine oranla daha iyi inhibe ettiğini, **4b** ve **4h** bileşiklerinin *Candida albicans*'a

karşı aktif olduğunu ve **4c**, **4e** ve **4h** bileşiklerinin ise erkek sıçan karaciğerindeki mikrozomal yağ peroksidasyonu seviyesini yüksek oranda düşürdüğünü bulmuşlardır.

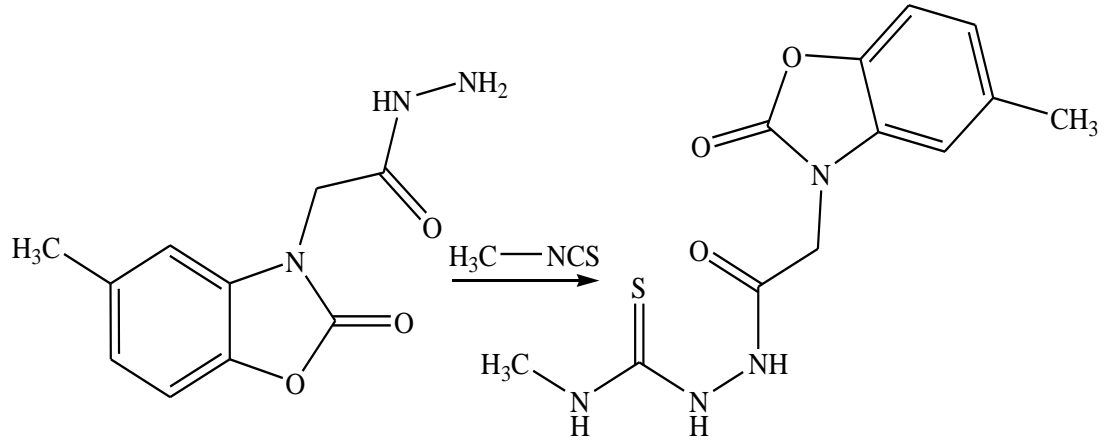


Kuş ve ark (2008) sentezledikleri 1-metil-4-(2-(2-sübstitüefenil-1H-benzimidazol-1-il)tiyosemikarbazitlerin ve bunlardan oluşan tiyadiazol ve trazol türevlerinin antioksidan aktivitelerini çeşitli *in vitro* sistemler kullanarak test etmişlerdir. Tiyosemikarbazit türevlerinin diğer halkalı türevlerine oranla 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikalının daha güçlü bir yakalayıcısı olduğu sonucunu bulmuşlardır.



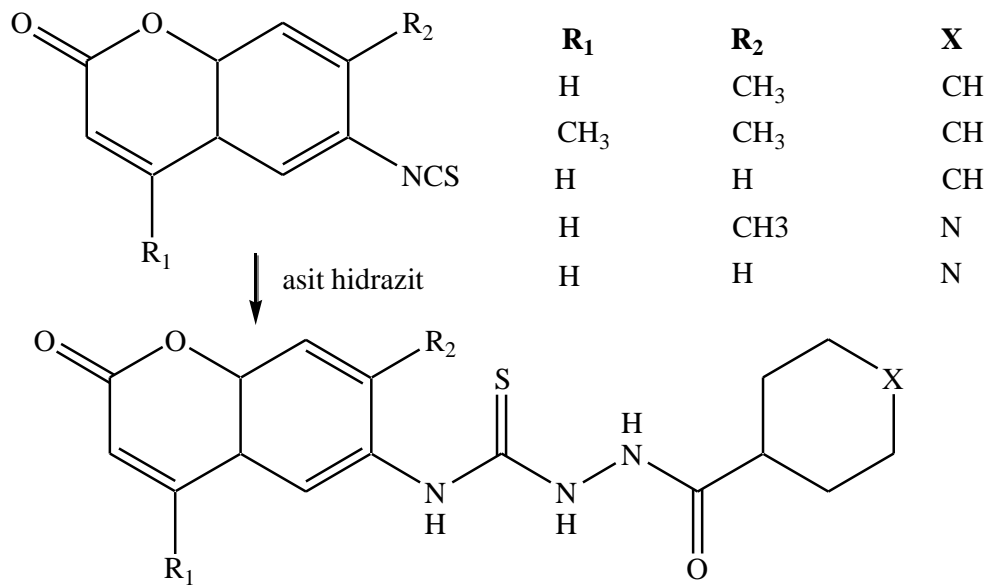
1-metil-4-(2-(2-sübstitüefenil-1H-benzimidazol-1-il)tiyosemikarbazit

Eriksson, Salgın ve Kelekçi (2008), 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ile metilisotiyosiyanatı etanol ve dimetilformamid ortamda reaksiyona sokarak tiyosemikarbazit türevini sentezlemişlerdir.

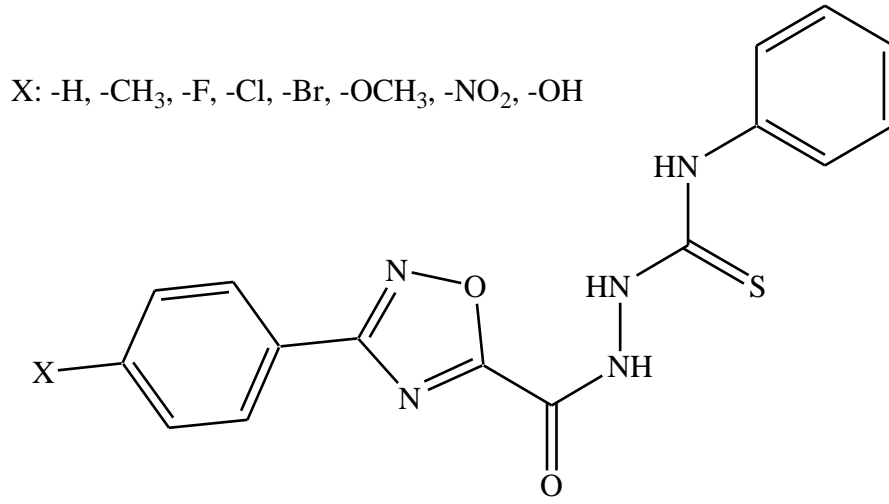


4-metil-1-(2-(5-metil-2-oksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)asetil)tiyosemikarbazit

Mayekar ve Mulwad (2008) yine etanollü ortamda benzoik asit yada İsoniyazid çözeltilisine uygun 6-isotiyosiyanatkumarinlere ekleyerek su banyosunda reaksiyona tabi tutmuşlar ve 2-benzoil-N-(2-okso-2H-benzopiran-6-il)hidrazinkarbotiyooamid'leri sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.

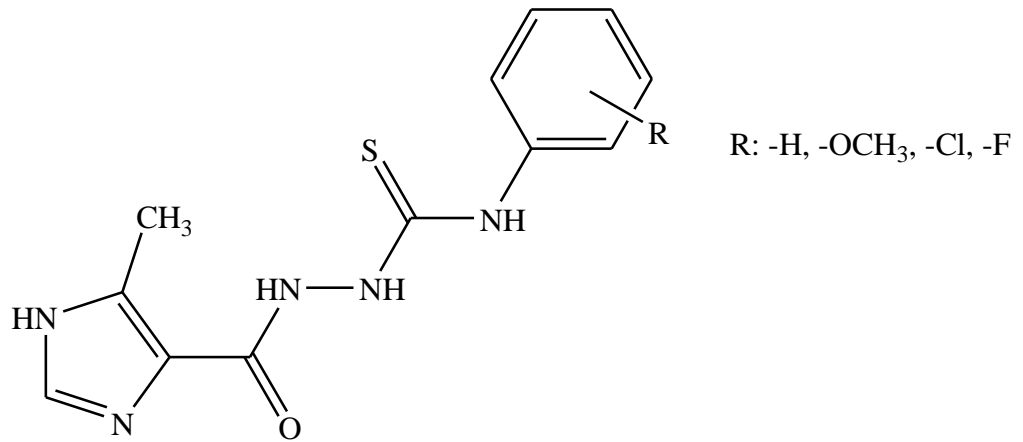


Santos, Lima ve Leite (2009) 1,2,4-oksadiazol hidrazitinden fenilizotiyosiyanat beraberliğinde tiyosemikarbazit elde etmek üzere yaptıkları çalışmada çözücü olarak kullandıkları tetrahidrofuran (THF) ile reaksiyonun çok kısa sürede yüksek verimle gerçekleştiği sonucuna varmışlar ve antienflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Tiyosemikarbazit türevlerinin oksadiazol türevlerine oranla zayıf antienflamatuvar etki gösterdiklerini saptamışlardır.



3-(4-sübstitüefenil)-2-[(fenilamino)tiyoksometil]1,2,4-oksadiazol-5-karboksilikasithidrazit

Liesen ve ark (2010) 1-[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)karbonil]-4-(4-sübstitüe)-tiyosemikarbazitleri sentezledikleri çalışmalarında bu bileşiklerin antineoplastik ilaç adayları olabileceği sonucuna varmışlardır.

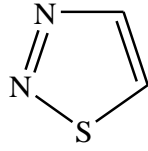


1-[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)karbonil]-4-(4-sübstitüe)-tiyosemikarbazit

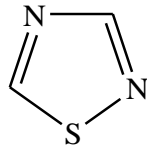
Çeşitli halkaların oluşmasında önemli bir sentez başlangıç maddesi olan 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitler üzerinde yapılan araştırmalar oldukça fazla olmasına rağmen biyolojik etkileri üzerinde araştırmalar yetersizdir.

4.2. 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Bileşikler

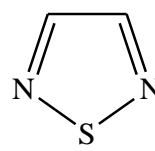
Karbon ve hidrojen atomları dışında oksijen, kükürt ve azot gibi heteroatomlardan birini veya birkaçını içeren ve mümkün olan en fazla konjuge çifte bağına sahip kapalı zincir sistemine *heterosiklik bileşikler* denir. Hantzsch Widman adlandırılmasına göre yapısında iki azot ve bir kükürt içeren beş üyeli heterosiklik bir halka olan tiyadiazol halkası, hetero atomların halka içerisinde konumlarına göre 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,3,4-tiyadiazol olarak adlandırılır (Kushwaha, Kushwaha ve Rai 2012).



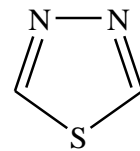
1,2,3-tiyadiazol



1,2,4-tiyadiazol

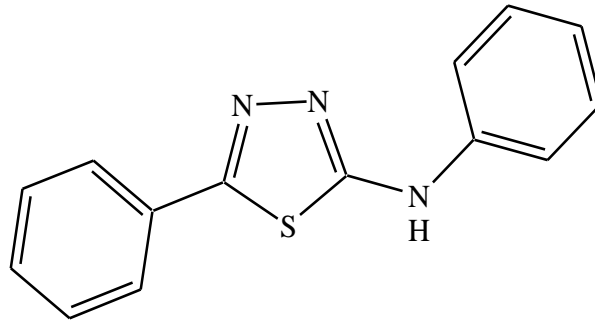


1,2,5-tiyadiazol



1,3,4-tiyadiazol

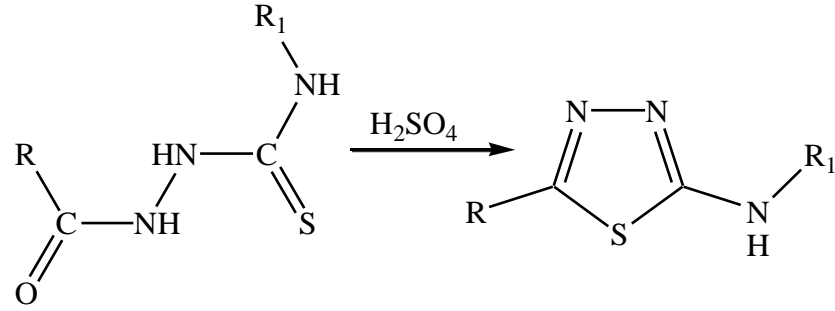
1,3,4-tiyadiazol halkası içeren ilk bileşik 1894 yılında Pulvermacher (1894) tarafından sentezlenen 2-fenilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol'dür.



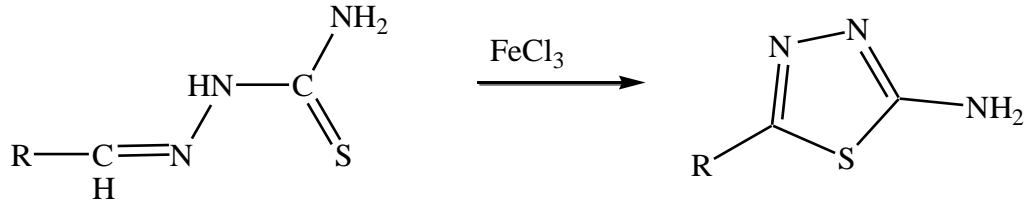
2-fenilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol

Daha sonra Freund ve Meinecke (1896), Markwald ve Bott (1896), Arnold (1942), Clark ve ark (1946), Hoggarth (1949), 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bileşiklerini sentezlemişlerdir.

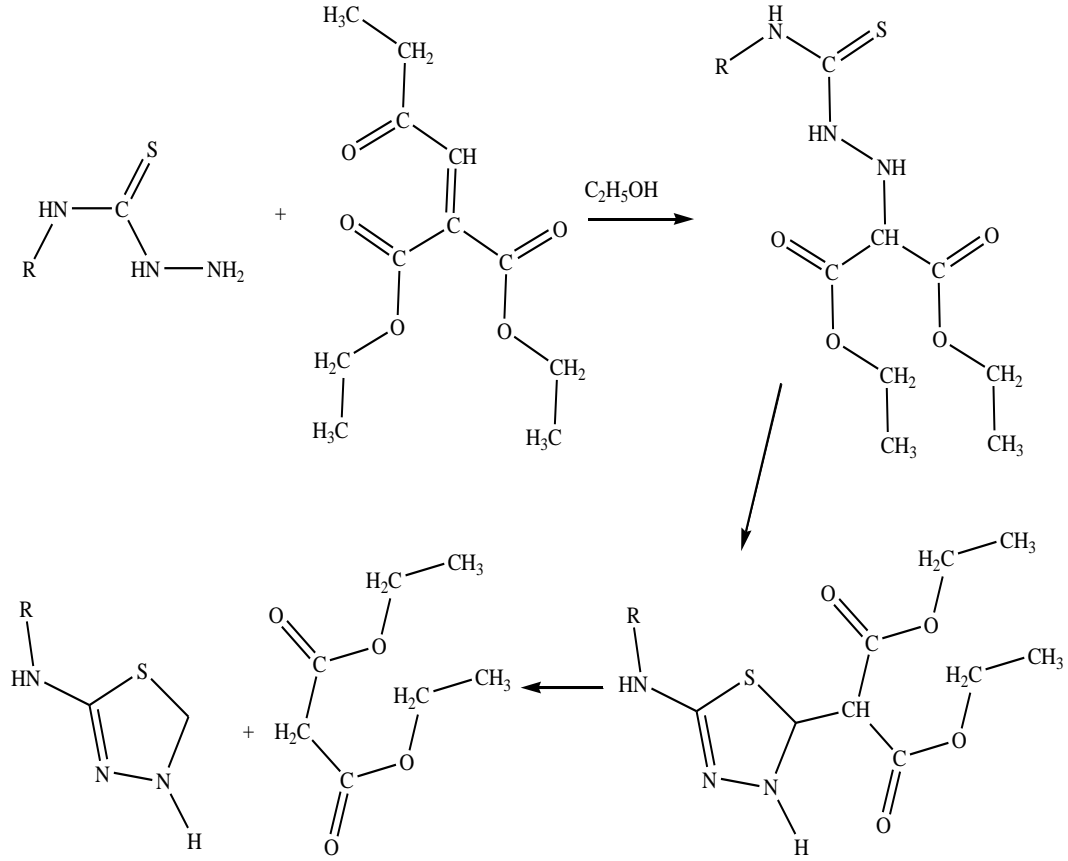
İlerleyen yıllarda 1,3,4-tiyadiazollerini sentezlemek için tiyosemikarbazitler konsantre sülfürik asit ile siklodehidrasyona uğratılmışlardır (Rollas 1981), (Küçükgül, Rollas ve Ülgen 1994), (Gülerman, Rollas, Ekici ve Vidin 2001), (Palaska, Şahin, Kelicen, Durlu ve Altınok 2002), Terzioğlu ve Gürsoy (2003), Jatav, Mishra, Kashaw ve Stables (2008), (Karakuş, Koçyiğit-Kaymakçıoğlu, Toklu, Arıcioğlu ve Rollas 2009) ve Farshori, Banday, Ahmad, Khan ve Rauf (2010).



5-Alkil/arilsübstitüe-2-amino/sübstitüeamino-1,3,4-tiyadiazollerini sentezinde kullanılan diğer önemli bir yöntem tiyosemikarbazonların ferri klorürle oksidasyonudur (Mhasalkar ve ark 1971), (Ram ve ark 1990).



Ferri Klorür yerine siklizasyon ajanı olarak potasyum ferrosiyanit ve ferrik amonyum sülfat kullanılarak tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazol elde edilmiştir (Martvon ve Stankovsky 1980).



Howe ve Boylluıt (1969) 2-sübstitüeamino 1,3,4- tiyadiazolleri, tiyosemikarbazido metilen malonatları sıcak etanolde ısıtarak elde etmişlerdir.

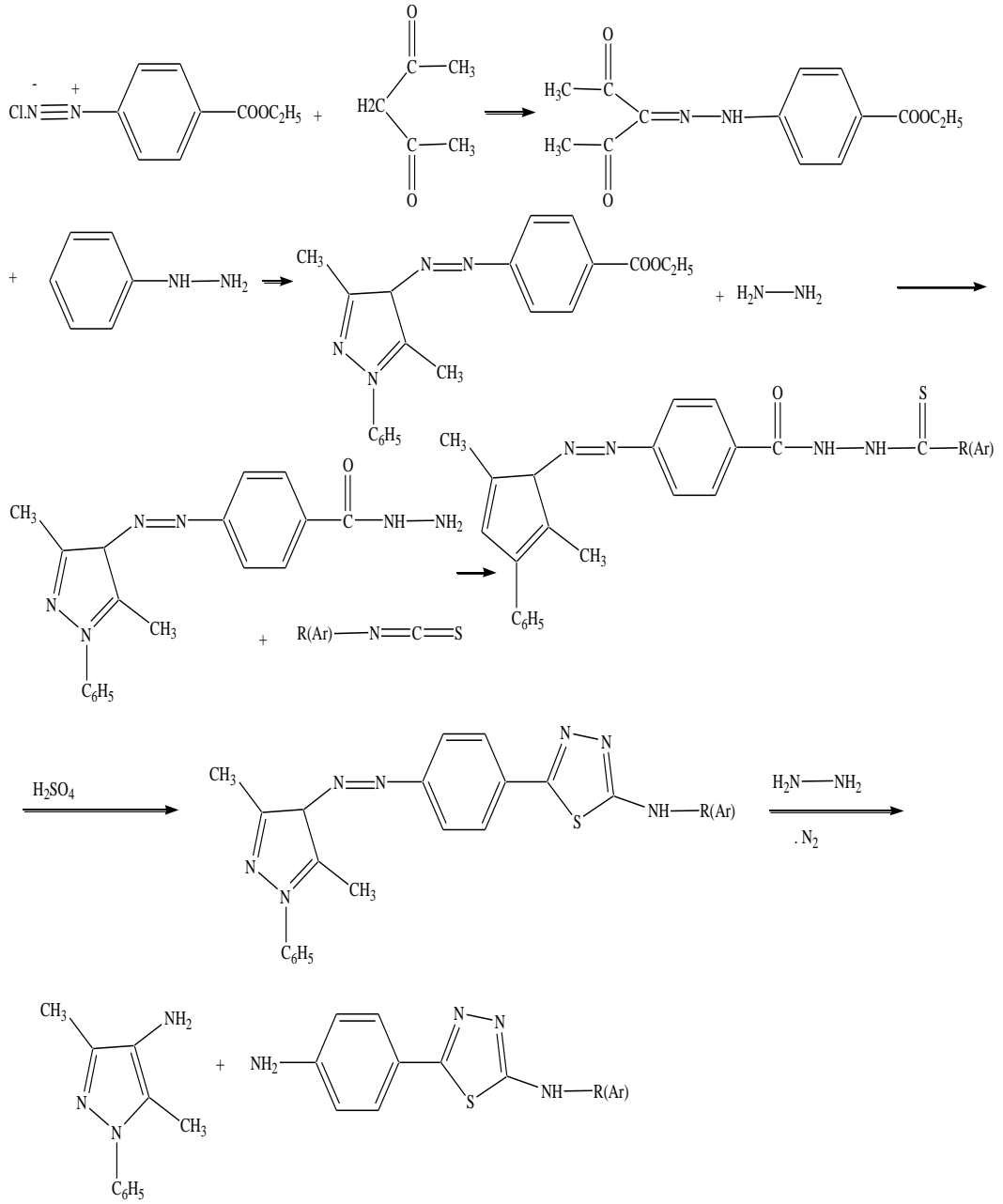
1,3,4-tiyadiazoller tiyosemikarbazitten hareketle fosfor oksiklorürlü sübstitüe asetik asit/karboksilik asitler ile de elde edilmişlerdir (Desai ve Baxi 1992), (Foroumadi, Tabatabai, Gitinezhad, Zarrmdast ve Shafiee 2000). Ayrıca 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol siklizasyonu, tiyosemikarbazitlerin karbetoksiasetil, butiril klorür (Mazzone ve ark 1982), hidroklorik asit veya asetik anhidrit (Kurzer 1961), (Dobosz, Pitucha ve Wujec 1996), toluen içinde metansulfonik asit (Fülöp, Semega, Dombi ve Bernâth 1990) ve polifosforik asitli (Brodin, Olliero ve Worm 1990) ortamda yürütmüşür.

Karakuş (2001), ise aynı bileşikleri benzokain ve benzoil klorür'den hareketle bir seri reaksiyon sonucunda elde etmiştir. Bu yeni yöntemde, sentez başlangıç maddesi olarak kullandıkları benzokain'in amino grubu, benzoil klorür ile korunarak

tiyosemikarbazitlerin elde edilmesi sırasında kullanılan izotiyosiyanatlar ile reaksiyona girmesinin engellendiğini bildirilmiştir.

Rollas, Karakuş, Durgun, Kırız ve Erdeniz (1996) daha önceki çalışmalarında benzokain'in, 4-florobenzoil klorür ile reaksiyonundan hazırladıkları etil 4-(4-florobenzoilamino)benzoat'ı önce hidrazin hidrat ile etkileştirerek hidrazit türevini, sonra da etanollü ortamda sübstitue izotiyosiyanatlara katarak tiyosemikarbazit türevlerini elde etmişler ve konsantre sülfürik asitli ortamda 30 dakika karıştırmak süresi ile 2-alkil/arilmino-5-[4-(4-florobenzoilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini elde ettiklerini bildirmişler ve amid grubunun hidrolizini sağlamak için prototip olarak seçtikleri bileşiklerden bir tanesini bu kez % 70'lik sülfürik asit ile 30 dakika ısıtarak kendisine karşılık gelen aromatik primer amin bileşiğini kazanmışlardır. Yöntem geliştirerek 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/aril-tiyosemikarbazitleri % 50'lik H₂SO₄ ile 110-150 °C'de elektrikli mantoda 5 saat ısıtmak sureti ile hem siklizasyon, hem de amid grubunun hidrolizini sağlayarak bir seri 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikleri tek aşamada elde etmişlerdir.

Rollas (1982), Rollas (1985), Rollas ve ark (1986), Özger ve Rollas (1988) 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikleri farklı bir yöntem kullanarak elde etmişlerdir. **Şekil 4.2.1.**'deki yöntem ile 2-alkil/arilamino-5-[p-(1'-fenil-3',5'-dimetil-4'-(1*H*)-pirazolilazo)fenil]-1,3,4-tiyadiazollerin etanollü ortamda hidrazin hidrat ile katalizörsüz olarak redüklenmeleri sonucu gerçekleşmiş, 6 aşamalı bir seri reaksiyon dizisi ile elde edilmiştir.



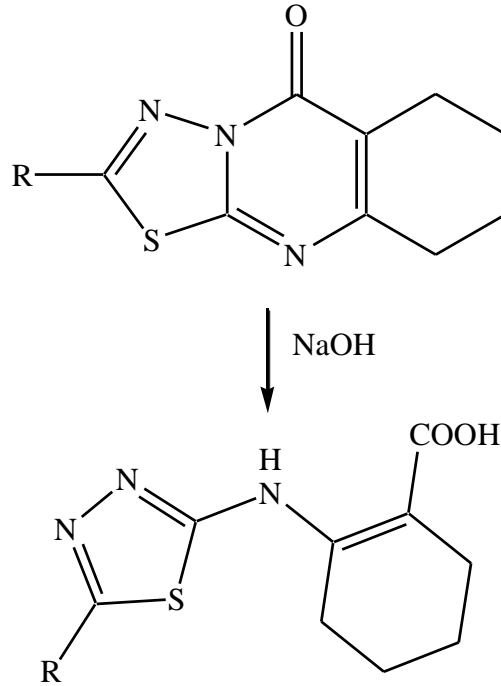
Şekil 4.2.1. 2-Alkil/arilamino-5-[p-(1'-fenil-3',5'-dimetil-4'-(1H)-pirazolilazo)fenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

Rollas (1982), Doğan ve ark (2002), Oruç, Rollas, Kandemirli, Shvets ve Dimoglo (2004), tiyosemikarbazitlerin üzerine sülfürik asit ilave ettikten sonra reaksiyon karışımını mekanik bir karıştırıcı ile 1 saat karıştırıp bu karışımı buzlu su içine ilave edip önce sodyum karbonat daha sonra su ile yıkayarak 1,3,4-tiyadiazol türevlerini kazanmışlardır.

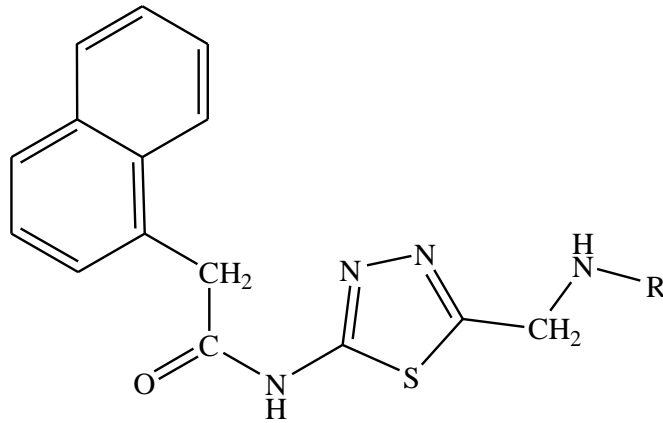
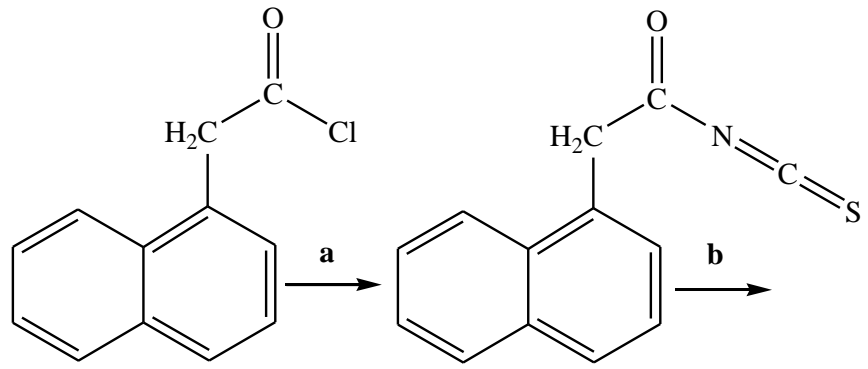
İsotiyosiyanat ve tiyokarboksi asit klorürü gibi elektrofilik ajanlar ile tetrazoller bir azot kaybederek 1,3,4-tiyadiazol halkası elde edilmiştir (Rolf, Sturm ve Seidel 1961).

Burbuliene, Sakociute ve Vainilavicius (2009), N-süstitüe 2-[2-(6-metil-2-morfolinoprimidin-4-il-tiyo)asetil]hidrazinkarbotiyoamidlerden yola çıkarak bir seri 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir

Santagati ve ark (1994) ise 1,3,4-tiyadiazol halkası elde etmek için farklı bir yöntem kullanmıştır. Buna göre 2-süstitüe-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,4-tiyadiazol-(2,3-d) kinazolin-5-on'un % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi ile hidrolizi sonucunda N-(5-süstitüe 1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro antranilik asit elde edilmiştir.



Li ve ark (2007) tek kademede 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazolü 1-naftilasetilklorürden ultrasonik dalga ile reaktif kullanmadan sentezlemişlerdir.



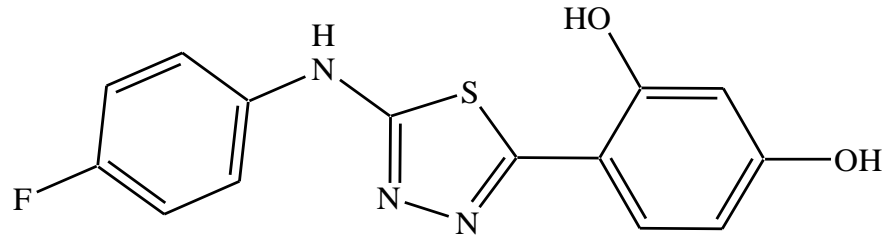
N-(5-(süstitüeaminometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-(naftalen-4-il)asetamid

4.2.1. 1,3,4-Tiyadiazol türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

1,3,4-Tiyadiazoller taşıdıkları süstitüentlere bağlı olarak çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler. 1,3,4-tiyadiazol halkası taşıyan bileşiklerin antikonvülsan (Chapleo ve ark 1986), antienflamatuvar (Palaska ve ark 2002), antifungal (Gawande ve Shingare 1987), antimikrobiyal (Patel ve Fernandes 1990), antitüberküloz (Oral ve Rollas 2012), antihipertansif (Turner ve ark 1988) ve hipoglisemik (Mhasalkar ve ark 1971) gibi farklı aktivitelere sahip olmaları yeni ilaçların sentezinde önemli bir grup oluşturmaktadır.

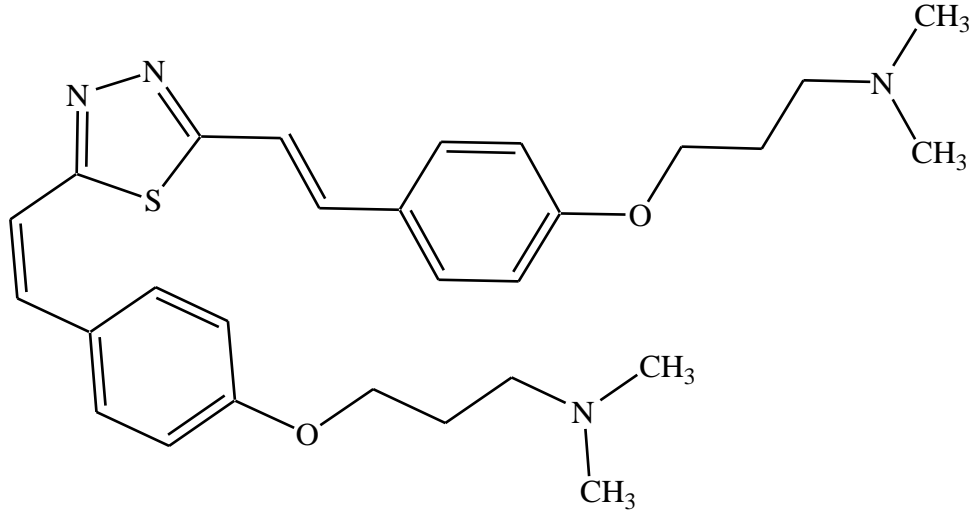
4.2.1.1. Antikanser aktivite

Rzeski, Matysiak ve Szerszen (2007), 2-(4-florofenilamino)-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sinir sistemi ve periferel kanserlerden elde edilen tümör hücrelerine karşı *in vitro* antikanser ve antiproliferatif aktivitesini test etmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda bileşiğin antikanser aktiviteye sahip olduğu ve normal hücrelere toksik etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir.



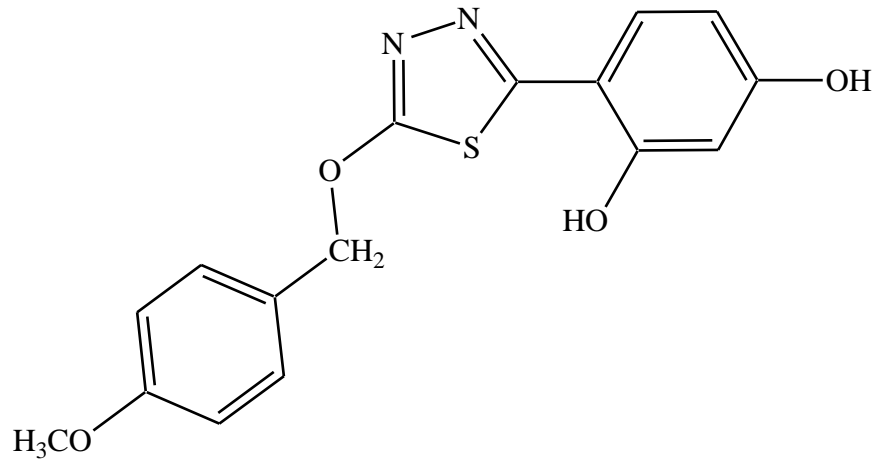
2-(4-florofenilamino)-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol

Choua ve ark (2003), sentezledikleri 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sitotoksik etkisini insan A549 akciğer kanseri hücrelerine karşı test etmişlerdir. Elde edilen bulgulara göre ((*E,E*)-2,5-bis[4-(3-dimetilaminopropoksi)stiril]-1,3,4-tiyadiazol) MTT tayininde en etkili bileşik bulunmuştur.



((E,E)-2,5-bis[4-(3-dimetil-aminopropoksi)stiril]-1,3,4-tiyadiazol

2-aminotiyadiazol bileşiminin antikanser aktivite gösterdiği tespit edildikten sonra birçok araştırmacı 1,3,4-tiyadiazol yapısında bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Bu bilgilerin ışığı altında Matysiak ve ark (2006) 5-süstitüe-2-(2,4-dihidroksi-fenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini elde etmişler, bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini *in vitro* ortamda Sisplatin referansına karşı *SW707*, *A549* ve *T47D* insan hücre hatlarını kullanarak tespit etmişlerdir. Aktivite çalışması sonucunda *T47D* hücre hattına karşı IC_{50} değeri $3.0 \mu\text{g/mL}$ olan 2-(2,4-dihidroksifenil)-5-(4-metoksibenziloksi)-1,3,4-tiyadiazol bileşiminin IC_{50} değeri $6.2 \mu\text{g/mL}$ olan Sisplatin'den daha aktif olduğu, *SW707* ve *A549* hücre hatlarına karşı da Sisplatin'e yakın aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



2-(2,4-dihidroksifenil)-5-(4-metoksibenziloksi)-1,3,4-tiyadiazol

Noolvi ve ark (2011) 2-amino-5-siklopropil-1,3,4-tiyadiazol'ün fenasil bromür ile reaksiyonundan bir seri 2,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiyadiazol yapısındaki kondanse türevlerini sentezlemişler ve antitümör aktivitelerini incelenmiştir. Bileşiklerden 7 tanesi Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından tescil edilmiştir. Antikanser aktivite tek dozlu 10^{-5} Molarite (M) konsantrasyonlu *NCI 60* hücrelerinde test edilmiştir. Bu bileşikler içinde en etkili olanı 5-bromo-6-(4-klorofenil)-2-siklopropilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol'dür.

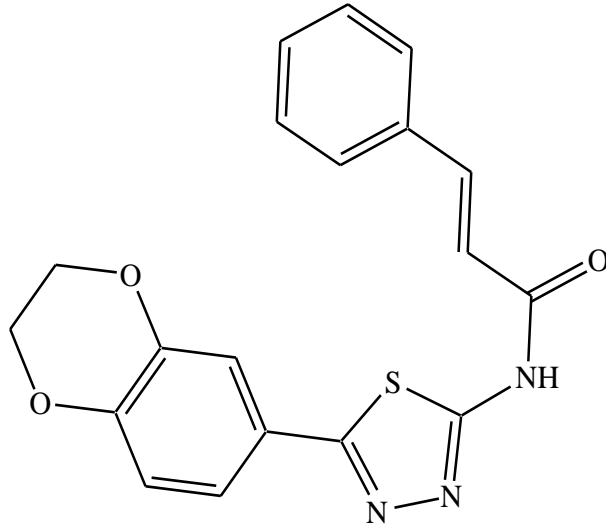
Terzioğlu ve Gürsoy (2003) 2,6-dimetil-N-sübstitüe fenilmetilen-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit'leri 2,6-dimetilimidazo-[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5 karbohidrazit'ten elde etmişlerdir. Ulusal Kanser Enstitüsü'nde 3-hücre hattında, bir doz *in vitro* sitotoksosite tayininde elde edilen bulgulara göre 2,6-dimetil-N-(2-hidroksifeniletilden)imidazo[2,1-b][1,3,4] tiyadiazol-5-karbohidrazit'in en etkili bileşik olduğu bulunmuştur.

Karki ve ark (2011) sentezledikleri imidazo[2,1-b]tiyazol türevlerinin potansiyel antitümör ajanlar olduklarını bildirmişlerdir. 2-alkil-6-(4-florofenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol, 2-alkil-5-bromo-6-(4-florofenil) - imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiyadiazol, 2-alkil-5-formil-6-(4-florofenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiyadiazol ve 2-alkil-5-tiyosiyanato-6-(4-florofenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiyadiazol'ün lösemi hücrelerine orta düzeyde sitotoksosite gösterdikleri tespit edilmiştir. 5 konumdaki formil ve tiyosiyanat içeren bileşikler daha aktif bulunmuştur.

Yang ve ark (2011) sinnamik asit içeren bir seri 1,3,4-tiyadiazol amid türevi sentezleyerek, antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşikler içinde (E)-3-(4-metoksifenil)-N-(5-(4-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)akrilamid'in *MCF-7* ve *A549* hücre hatlarına karşı büyüme inhibisyonu IC_{50} değerleri 0.28 ve 0.52 $\mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir.

Supuran ve Scozzafava (2000), sentezledikleri 5-(sübstitüe amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid türevlerinin Metazolamid ve Etoksolamid'den daha kuvvetli antikanser aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Sun ve ark (2011) 1,4-benzodioxan içeren bir seri 1,3,4-tiyadiazol türevleri bileşikler sentezleyerek bileşiklerin fak inhibisyon aktivitesini taramışlar ve en etkin bileşiğin N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)- süstitüe asetamid türevi olduğunu bulmuşlardır. *HEPG2* kanser hücre hattında IC₅₀ değeri 10.28 mg/mL'dir. Elde edilen bu sonuçlara göre bu bileşik *HEPG2*'ye karşı potansiyel bir antikanser ajanıdır.

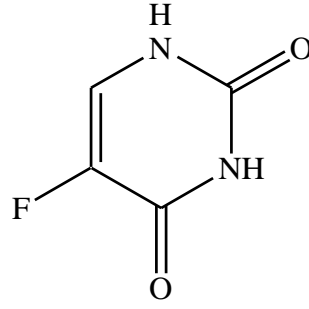


N-(5(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)

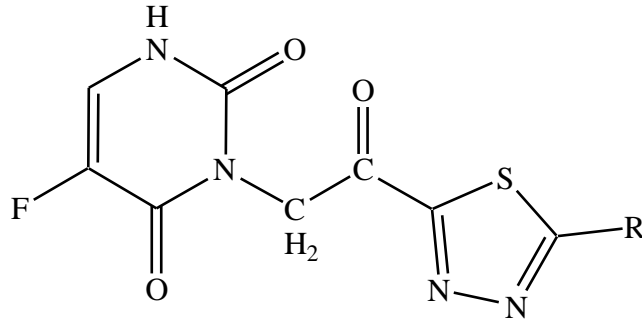
Rajak ve ark (2011) 2-[5-(4-süstitüefenil)-[1,3,4]-oksadiazol/tiyadiazol-2-ilamino]-pirimidin-5 karboksilik asit (tetrahidro-piran-2-iloksi)amid yapısında histon deasetilaz inhibitörü tasarlayıp sentezlemişlerdir

Kumar, Kumar, Chang ve Shah (2010) bir seri 5-(3-indolil)-2-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol sentezleyerek aktivitelerini altı kanserli insan hücre hattında taramışlar ve 5-bromo indolil süstitüe bileşik kanserli hücreyi en çok inhibe eden bileşik olduğunu tespit etmişlerdir.

Zheng, Jun ve Zheng (2008) N¹-asetilamino-(5-alkil/aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-5-florourasil türevleri bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin 5-florourasil'den daha etkin antitümör aktiviteye sahip olduğu tespit etmişlerdir.

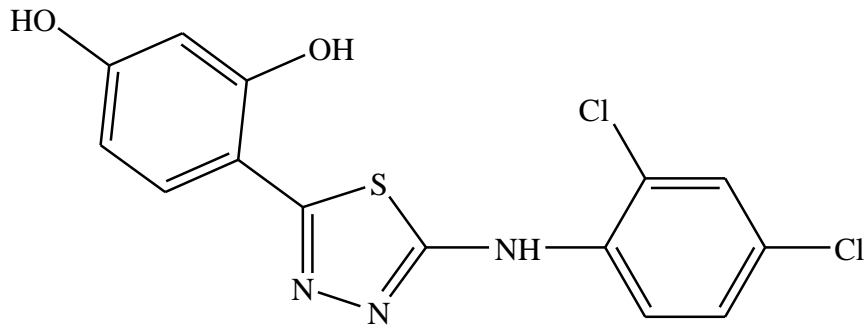


5-florourasil



N-asetilamino-(5-alkil/aryl-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-5-florourasil

Matysiak ve Opolski (2006) onyeddi adet N-sübstitüe-2-amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşimini sentez etmişler, *in vitro* ortamda *SW707*, *HCV29T*, *A549* ve *T47D* insan hücre hatları ve Sisplatin referans standardı kullanılarak bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. konumunda alkil/morfonilalkil sübstitüenti içeren bileşiklerin aktivitelerinin fenil sübstitüenti taşıyan bileşiklere göre daha düşük olduklarını belirtirlerken; 2-(2,4-diklorofenilamino)-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiminin *SW707*, *T47D* hücre hatlarında Sisplatin'den daha aktif olduğu fakat *A549* hücre hattına karşı ise aktivite göstermediğini tespit etmişlerdir.



2-(2,4-diklorofenilamino)-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol

Mavrova, Wesselinova, Tsenov ve Denkova (2009), 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısında bir seri yeni bileşik elde etmişler, bileşikler üzerinde yapılan *in vitro* sitotoksik aktivite çalışması sonucunda N-etil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin timositlere karşı IC₅₀ değerinin 5.2×10^{-6} µM olduğunu bildirmişlerdir.

Radi ve ark (2008), bir seri 5-sübstitüebenzoilamino-2-[(4-benzil)tiyo]-1,3,4-tiyadiazollerini elde etmişler, bileşiklerin Abl tirozin kinaz inhibitör aktivitelerini test etmişlerdir. Aktivite çalışması sonucunda 5-(p-florobenzoilamino)-2-[(4-florobenzil)tiyo]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin İmatinib'e dirençli lösemi hücrelerine en yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

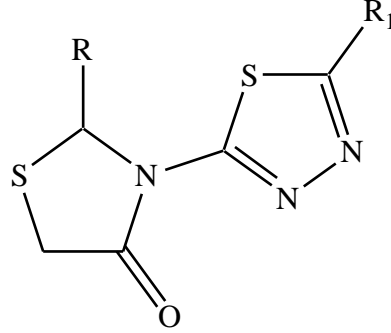
4.2.1.2. Antikonvülsan aktivite

Chapleo ve ark (1986), antikonvülsan aktiviteye sahip bir seri 2-aril-5-hidrazino-1,3,4-tiyadiazollerini sentezlemişler. Seri içinden 5-(2-bifenilil)-2-(1-metilhidrazino)-1,3,4-tiyadiazolün antikonvülsan bileşikler içerisinde yeni bir sınıf teşkil edebileceklerini bildirmişlerdir. 1987 yılında ise Chapleo, Myers, Smith, Tulloch ve Walter (1987) hidrazin grubu yerine guanidinin gelmesi ile antikonvülsan aktivitede belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır.

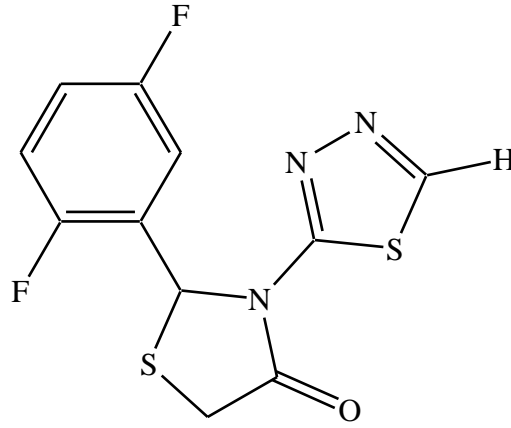
Aynı şekilde 5-hidrazino ve guanidino-1,3,4-tiyadiazollerin yerine 5-amidin-1,3,4-tiyadiazoller sentezlenip antikonvülsan aktiviteleri araştırıldığında hidrazinlerin oluşturduğu yan etkilerin gözlenmediği saptanmıştır. Yapılarına göre iki çeşit amidin grubu içeren tiyadiazoller sentezlenmiş ve en etkili bileşiğin 5-[2-(triflorometil)fenil]-1,3,4 tiyadiazol olduğu bulunmuştur (Chapleo ve ark 1987).

Chimirri, Grasso, Monforte ve Zappala (1991) 2-sübstitüe-3-(5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyazolidin-4-on bileşiklerini sentezlemişler ve yapıya 2- ve 5-konumlarında bir veya iki flor atomu bulunan fenil halkasının eklenmesinin

antikonvulsan aktiviteyi arttırırken diğer bütün sübstittüentlerin aktiviteyi azattığını tespit etmişlerdir.

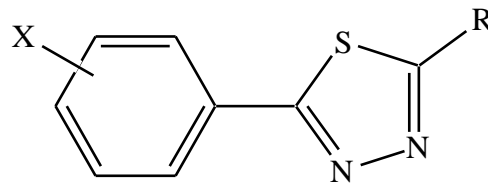


2-sübstittüe-3-(5-sübstittüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-tiyazolidin-4-on



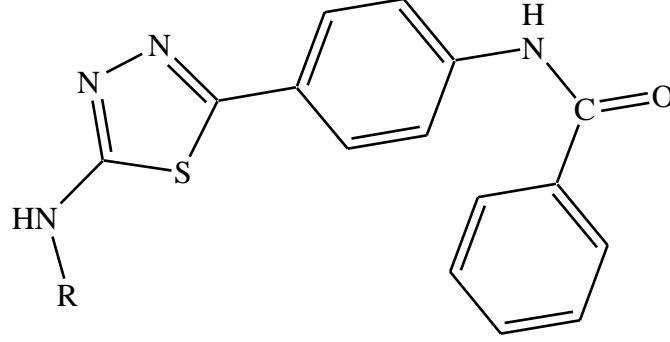
2-(2,5-diflorofenil)-3-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyadiazolidin-4-on

Foroumadi, Tabatabai, Gitinezhad, Zarmdast ve Shafiee (2000), 2-konumunda NH₂, Cl, SH, SCH₃, SO₂CH₃ ve 5-konumunda florofenil halkası bulunan 2,5-disübstittüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antikonvulsan aktiviteye sahip olduklarını ve bunlardan 2-amino türevlerinde florofenil halkası bulunanların aktif olmadığını bildirmişlerdir.



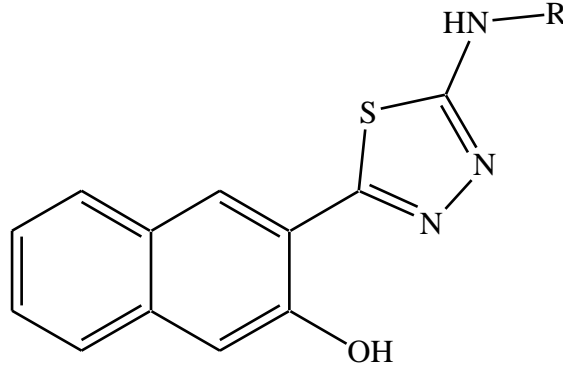
2,5-disübstittüe 1,3,4-tiyadiazol

Gülerman ve ark (2001), 5-[4-(benzoilamino)fenil]-2-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde 2-konumunda fenil halkasının bulunmasının antikonvülsan aktiviteyi azalttığını buna karşı fenil halkasının 4-konumunda klor veya brom gibi sübstitüentlerin aktiviteyi artırdığını tespit etmişlerdir.



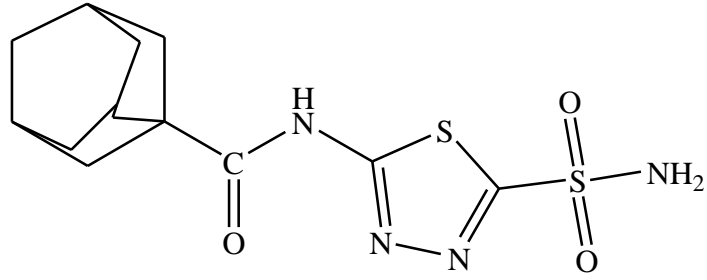
5-[4-(benzoilamino)fenil]-2-sübstitüe amino-1,3,4-tiyadiazol

Doğan ve ark (2002) ise 4-(benzoilamino)fenil grubu yerine 3-hidroksi-2-naftil grubunun gelmesiyle antikonvülsan aktivitede artış olduğunu saptamışlardır.

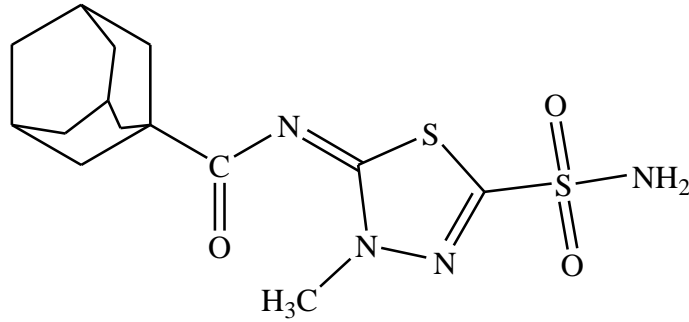


3-hidroksi-2-naftil sübstitüe amino-1,3,4-tiyadiazol

Hies ve ark (2004), sentezlemiş oldukları 5-(adamantin-1-il-karboksamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ve 5-(adamantin-1-il-karboksimid)-4-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiğinin maksimal elektroşok tutma (MES) testi ile oluşturulan antikonvülsan etkiye karşı % 96 ve % 92 koruma sağladıklarını bildirmişlerdir.

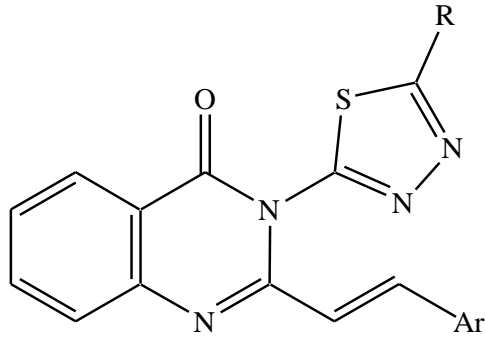


5-(adamantin-1-il-karboksamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid



5-(adamantin-1-il-karboksimido)-4-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid

Jatav, Mishra, Kashaw ve Stables (2008) bir seri 3-[5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stiril-kinazolin-4(3*H*)-on türevi bileşikleri elde etmişler, bileşiklerin antikonvülsan, sedatif-hipnotik ve santral sinir sistemi depresan aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar *MES* testi ile oluşturulan antikonvülsan etkiye karşı **4a**, **4d**, **4e**, **4j**, **4k** ve **4p** rumuzlu bileşiklerin antikonvülsan aktivite gösterdiklerini, **4a** rumuzlu bileşiği fenotiyazin ve karbamazepin ile aynı aktiviteye sahip olduğunu, **4e** ve **4f** rumuzlu bileşiklerin ise sedatif-hipnotik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

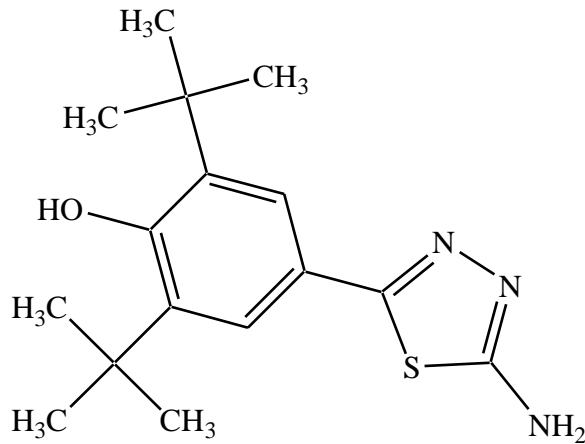


	<u>Ar</u>	<u>R</u>
4a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
4d	C ₆ H ₅	p-Cl-C ₆ H ₄
4e	C ₆ H ₅	m-Cl-C ₆ H ₄
4f	C ₆ H ₅	-CH=CH-C ₆ H ₄
4j	p-O-CH ₃ -C ₆ H ₄	p-Cl-C ₆ H ₄
4k	p-O-CH ₃ -C ₆ H ₄	m-Cl-C ₆ H ₄
4p	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	p-Cl-C ₆ H ₄

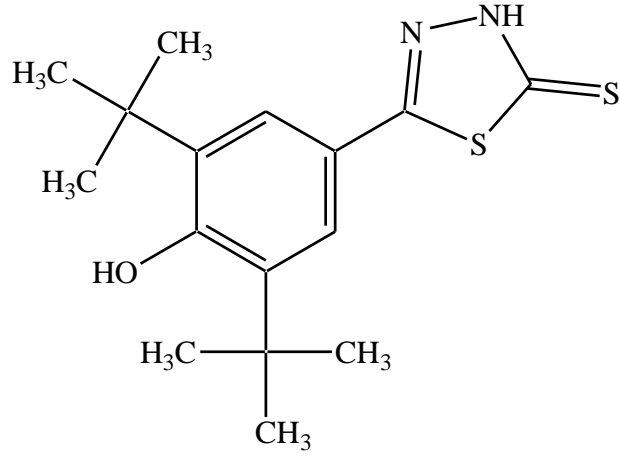
4.2.1.3. Antienflamatuvar aktivite

Mazzone ve ark (1982), 2-alkil/arilamino-5-aril-1,3,4-tiyadiazollerin sıçanda hipotermik etki yanında antienflamatuvar ve zayıf antifungal etkiye sahip olduklarını ve en etkin bileşiğin 2-anilino-5-[3,4-(metilendioksi)fenil]-1,3,4-tiyadiazol olduğunu tespit etmişlerdir.

3,5-Ditersiyebutilfenollerden (Mullican ve ark 1993), türeyen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin 5-lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan yapı aktivite çalışmalarında 2-aminotiyadiazol ve 2-aminotiyadiazol tiyon türevlerinin selektif siklooksijenaz (COX) inhibitörleri oldukları saptanmıştır.

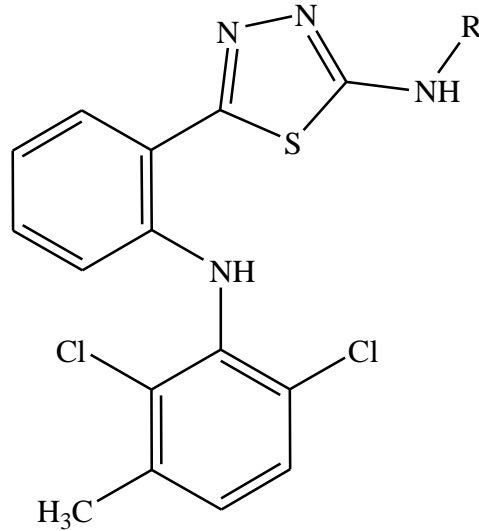


2,6-di-*tert*-butil-4-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol



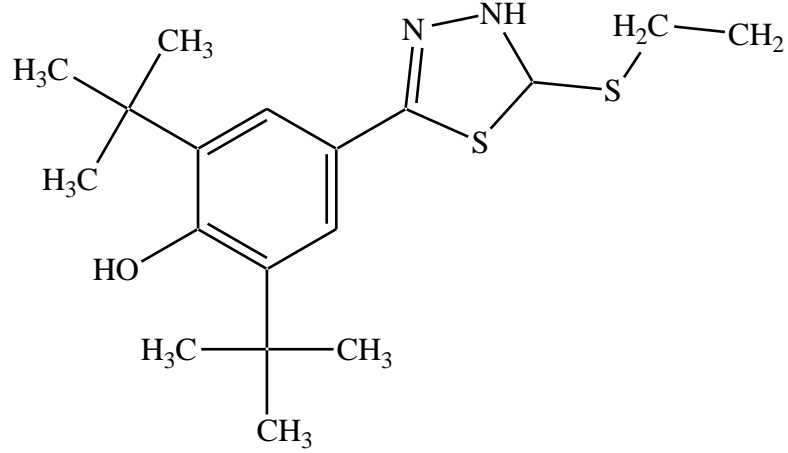
5-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-tiyon

Boschelli ve ark (1993) 5-(2-(2,6-dikloro-3-metilfenilamino)fenil)-*N*-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiklerin *in vitro* siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz aktivitelerine karşı inhibisyonlarını incelemişler, her iki bileşiğin de 5-lipooksijenaz aktiviteye karşı etkilerinin, siklooksijenaz aktiviteye kıyasla 9 ile 16 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir.

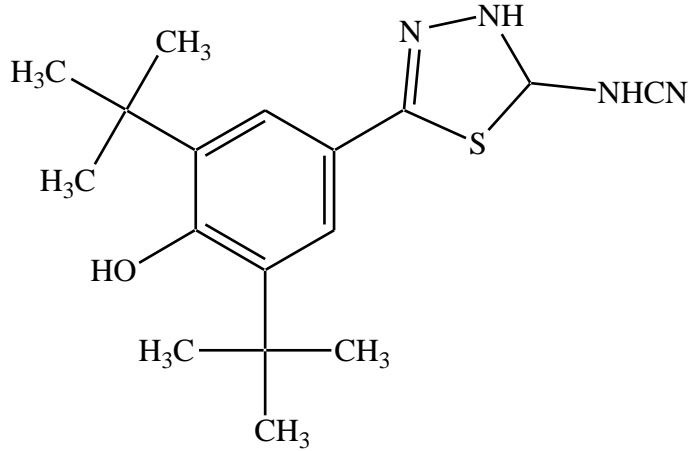


2-amino-5-(2-(2,6-dikloro-3-metilfenilamino)fenil)-*N*-alkil-1,3,4-tiyadiazol

Benzer şekilde Song ve ark (1999) Di-*tert*-bütül-fenol 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin selektif *COX* inhibitörleri olduğunu bildirmişlerdir. *COX* inhibisyonu yapı değişimine göre çok hassas şekilde değiştiği tespit edilmiştir. Bileşiklerin minimum seviyede gastrointestinal sisteme hasar verdiği tespit edilmiştir.

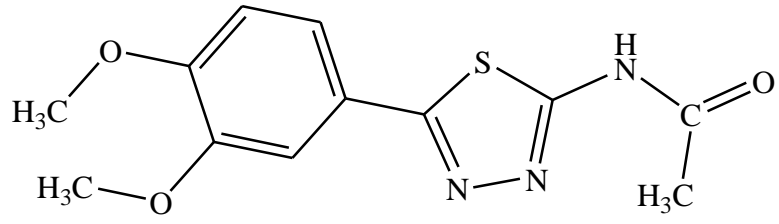


2,6-di-*tert*-bütül-4-(5-(etiltiyo)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol

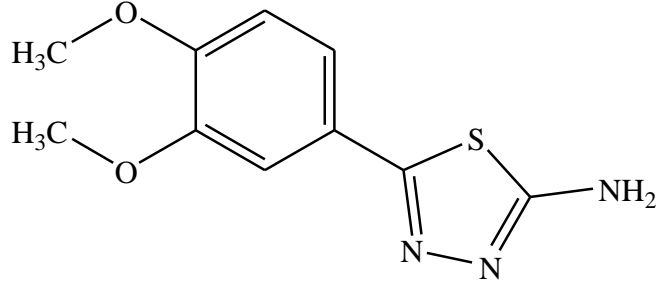


5-(3,5-di-*tert*-bütül-4-hidroksifenil)-2,3-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il siyanamid

Labanauskas ve ark (2001) 2-asetilamino-5-(3,4-dimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin kuvvetli antiinflamatuvar aktivitesinin yanında akut toksisitesinin asetilsalisilik asit ve İbuprofen'den daha az olduğunu saptamışlardır.

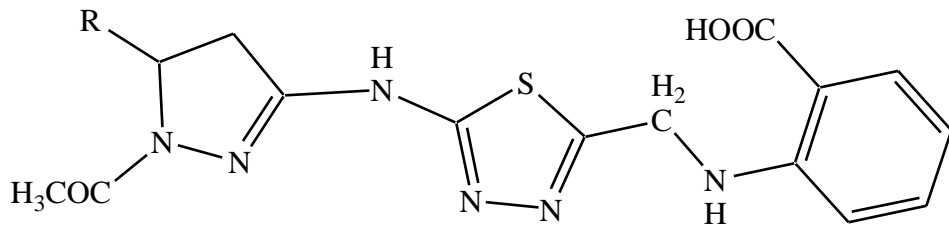
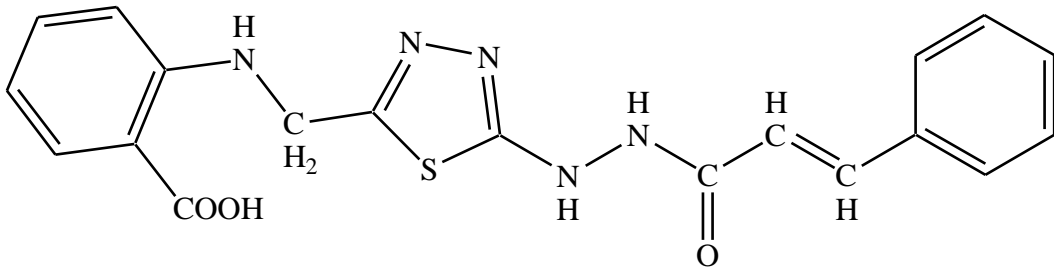


2-asetilamino-5-(3,4-dimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol

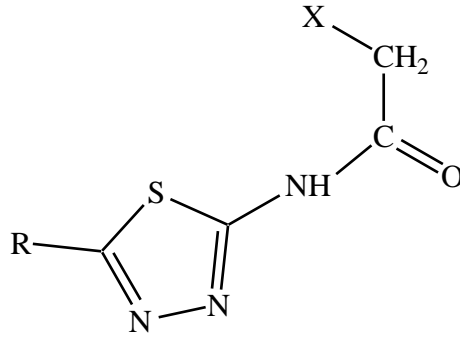


2-amino-5-(3,4-dimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol

Sharma, Srivastava ve Kumar (2002) sentezledikleri bir seri 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bileşiklerin antienflamatuvar aktivitelerini incelediklerinde yapıya 4-metoksifenil ve 3-metoksi-4-hidroksifenil grubunun girmesiyle aktivitede kuvvetli bir artış olduğunu ve 4-metoksi türevinin 3-metoksi türevine göre daha aktif olduğunu bildirmişlerdir.

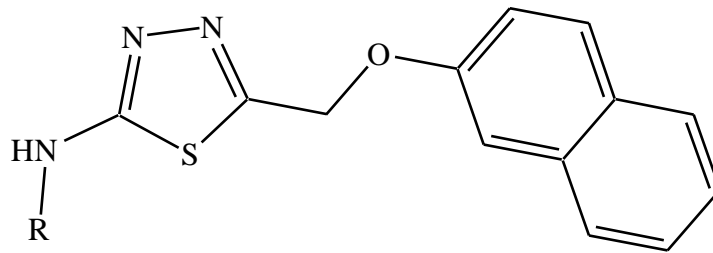


Shakya, Mishra, Patnaik ve Shukla (2000), 2-sübstitüe etanamido-5-(n-propil/n-bütil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini fenilbutazonla kıyaslandıklarında 2-sübstitüe etanamido-5-(n-propil/n-bütil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin kuvvetli antienflamatuvar aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



2-sübstitüe etanamido-5-(n-propil/n-bütil)-1,3,4-tiyadiazol

Palaska ve ark (2002), 1-(2-naftiloksiasetil) -4- sübstitüe -3- tiyosemikarbazit'den hareketle sentezledikleri 2-(2-naftiloksimetil)-5-sübstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin Fenilbutazon, Naproksen ve İndometazin ile karşılaştırıldığında zayıf antienflamatuvar aktivite gösterirken 2-(2-naftiloksimetil)-5-sübstitüeamino-1,3,4-oksadiazol, 5-(2-naftiloksimetil)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin kuvvetli antienflamatuvar aktivite gösterdiklerini kaydetmişlerdir.

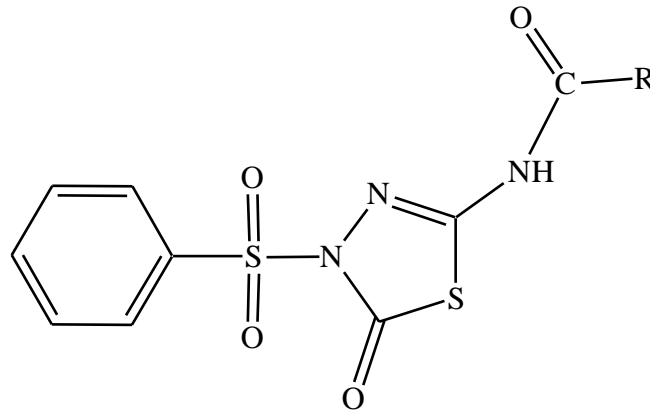


2-(naftiloksimetil)-5-sübstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol

Schenone ve ark (2006) N-[5-okso-4-(arilsülfonil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il amid bileşiklerinin kuvvetli analjezik ve antienflamatuvar aktiviteye sahip oldukları ülserojenik etkilerinin ise indometazinden daha zayıf olduğunu tespit etmişlerdir.

Kumar, Javed, Khan ve Amir (2008) bifenil-4-oksi asetik asitin bir seri 1,3,4-okzadiazol/tyadiazol ve 1,2,4-triazol türevini sentezleyerek potansiyel antienflamatuvar, analjezik ve ülserojenik aktivitelerini incelemişlerdir. Bütün antienflamatuvar aktiviteler *carrageenan induced rat paw edema* test yöntemine göre analizlenmiştir. Bu testte başarılı antienflamatuvar aktivite gösteren bileşikler daha sonra analjezik, ülserojenik ve antioksidan aktiviteleri için incelenmiştir. Aşağıda formülü verilen bileşik % 81.8 aktif bulunurken Flurbiprofen'de bu aktivite % 79.5'dir.

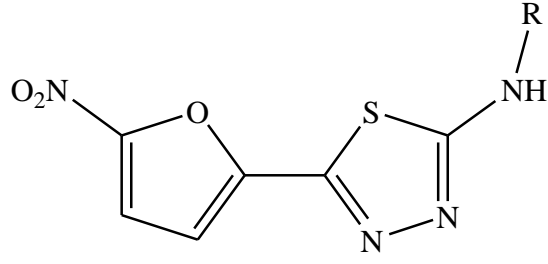
Schenone ve ark (2006) N-[5-okso-4-(arilsülfonil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amid türevi bileşikler elde etmişler, *in vivo* analjezik ve antienflamatuvar aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar, 4-metoksifenil, 4-florofenil, 4-triflorometilfenil ve 2-furoil sübstitüentli bileşiklerin yüksek antienflamatuvar aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



N-[5-okso-4-(arilsülfonil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amid

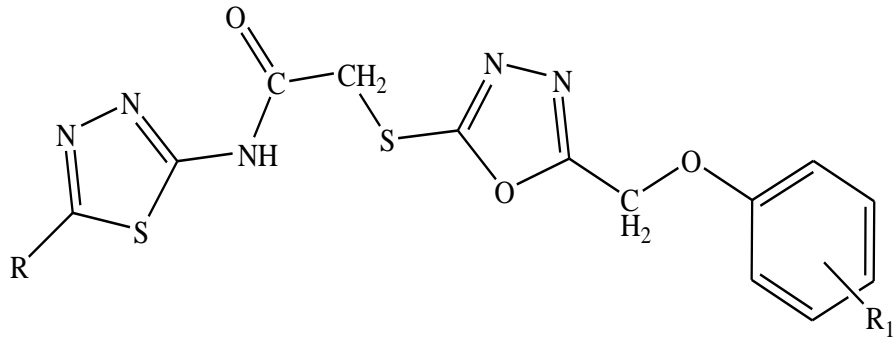
4.2.1.4. Antimikrobiyal, antifungal ve antitüberküloz aktivite

Sherman (1961), 2-amino/2-sübstitüeamino-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazollerin antibakteriyel aktivitelerini incelemiş; sübstituent içermeyen bileşiğin en aktif olduğunu, sübstituent içerenlerde ise aktivitede azalmanın fenil'den metil'e doğru arttığını saptanmışlardır.



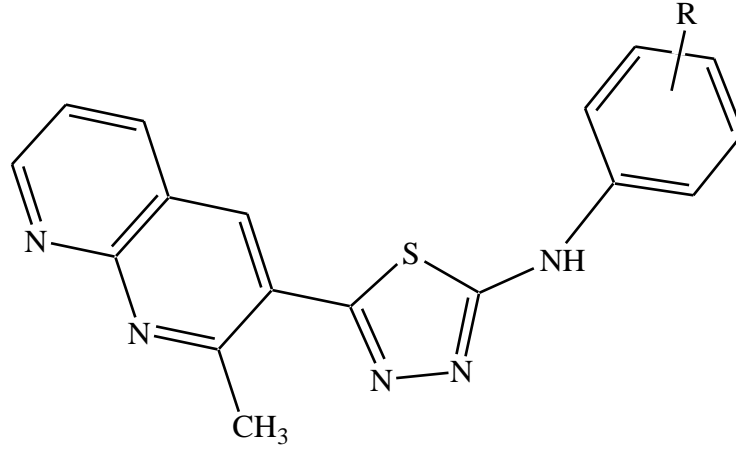
2-sübstitüeamino-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazol

Misra, Hitkari, Saxena, Gurtu ve Shanker (1996) aşağıda formülü verilen yapıda 4-klorofenoksimetil grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antimikrobiyal aktivitesinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca sentezlenen bütün bileşiklerin antiasetilkolinesteraz aktivite gösterdikleri de tespit edilmiştir.



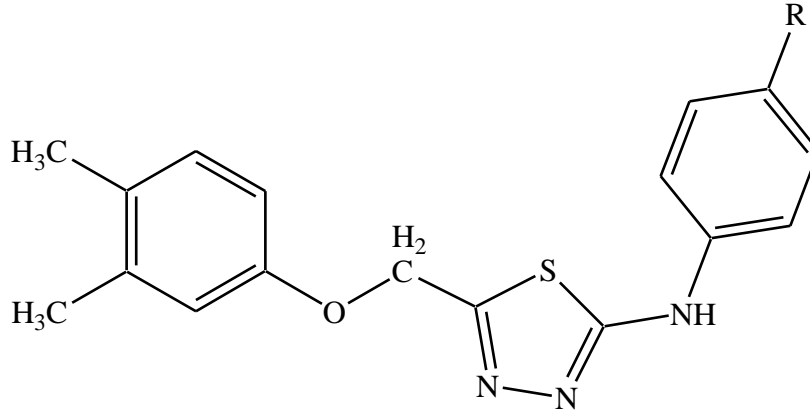
2-(5-((sübstitüefenoksi)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-iltiyo)-N-(5-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid

Reddy, Mogilaiah, Swamy ve Sreenivasulu (1990), 5-(2-metil-1,8-naftiridin-3-il)-N-sübstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevi bileşiklerin *Drechsleri rostrata* ve *Fusarium oxysporium* suşlarına karşı antifungal aktivitelerini test ederek, bu bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyon değerlerinin 100-500 mg/mL olduğunu tespit etmişlerdir.

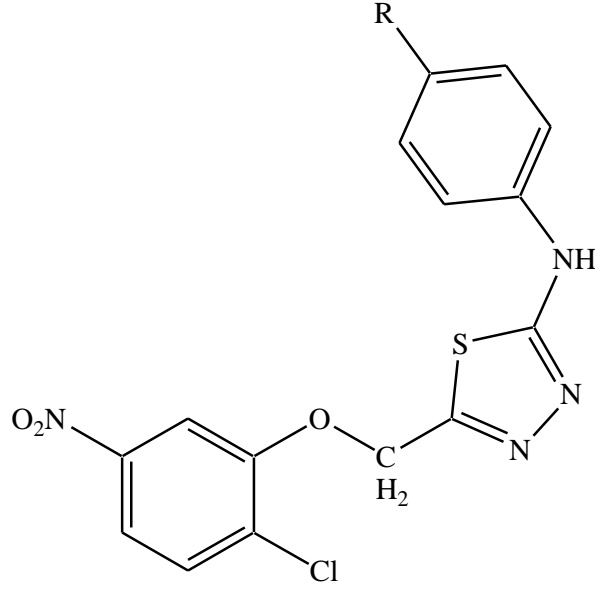


5-(2-metil-1,8-naftiridin-3-il)-N-sübstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

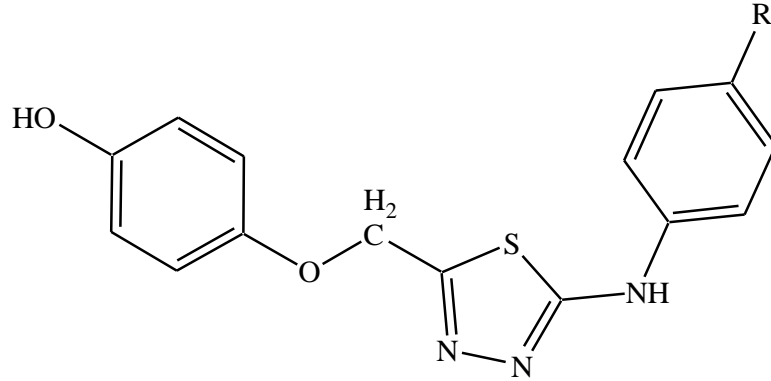
Mishra ve Tewari (1991) sentezledikleri 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin *Aspergillus niger* ve *Helminthosporium oryzae* suşlarına karşı 1000, 100 ve 10 ppm konsantrasyonlarda antifungal etkilerini incelemişler ve bütün bileşiklerin *Helmintho sporulum oryzae*'ye karşı toksisitelerinin *Aspergillus niger*'den daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.



5-((3,4-dimetilfenoksi)metil)-N-(4-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

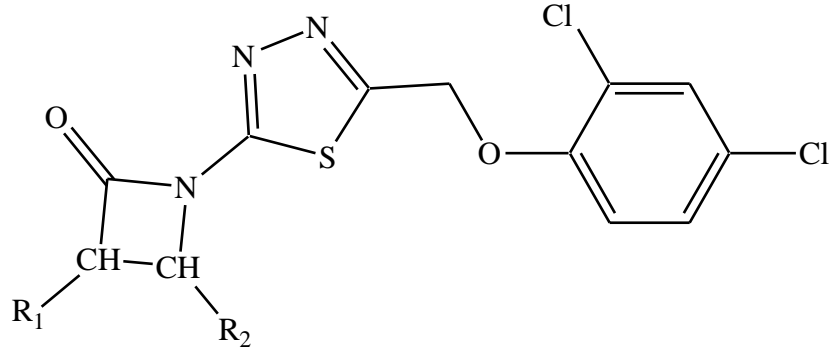


5-((2-kloro-5-nitrofenoksi)metil)-N-(4-süstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin



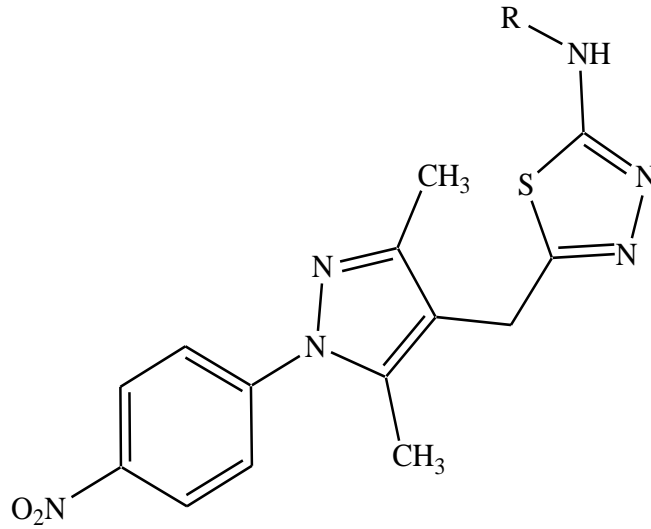
4-((5-(4-süstitüefenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metoksi)fenol

Desai ve Baxi (1992), azetidion halkası taşıyan 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin. *Straphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Basillus subtilus* suşlarına karşı antibakteriyel, *Aspergillus niger* ve *Saccharomyces cerevisiaze* suşlarına karşı ise antifungal aktivitelerini Ampisilin, Tetrasiklin ve Norfloksazin gibi antibiyotiklerle karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar azetidion halkasında fenil, 4-klorofenil, 4-hidroksifenil, 3,4-diklorofenil grubu taşıyanların kuvvetli antibakteriyel, 4-anisil grubu taşıyanların ise antifungal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



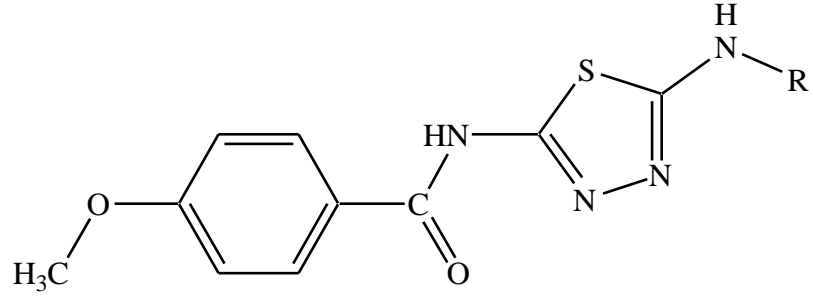
1-(5-((2,4-diklorofenoksi)metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3-alkil-4-alkilazetidin-2-on

Patel ve ark (1990), 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerini *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pseudomonas aeruginosa* karşı 2 mg/ml ve 5 mg/ml konsantrasyonlarda biyolojik aktivitelerini incelemişler ve bileşiklerin sadece *Escherichia coli*'ye karşı inhibisyon gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



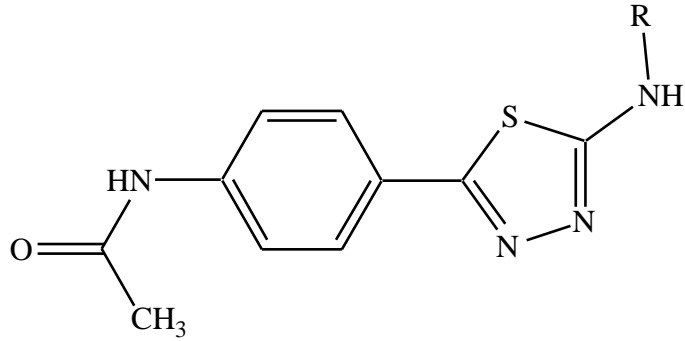
N-alkil-5-((3,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,3,4-tiyadiyazol-2-amin

Rollas ve ark (1996), 2-(4-metoksibenzoilamino)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelediklerinde siklohegzil süstitüentli bileşiğin *Candida albicans* suşuna karşı antifungal etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



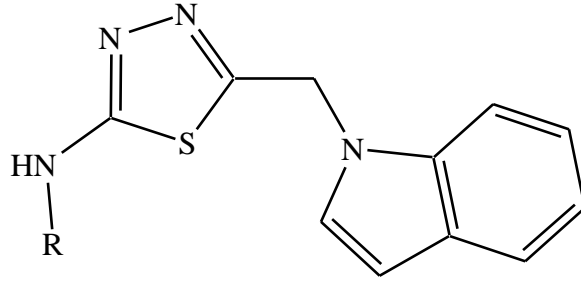
2-(4-metoksibenzoilamino)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol

Benzer şekilde Gülerman ve ark (2001), 2-(süstitüeamino)-5-[4-(asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin antibakteriyel, antifungal, antimikobakteriyel ve antitüberküloz aktivitelerini incelemişler, bütün bileşiklerin antifungal aktivitelerinin, antibakteriyel aktivitelerine göre daha kuvvetli olduğunu ve bileşiklerin antitüberküloz aktiviteye sahip olmadığını bildirmişlerdir.



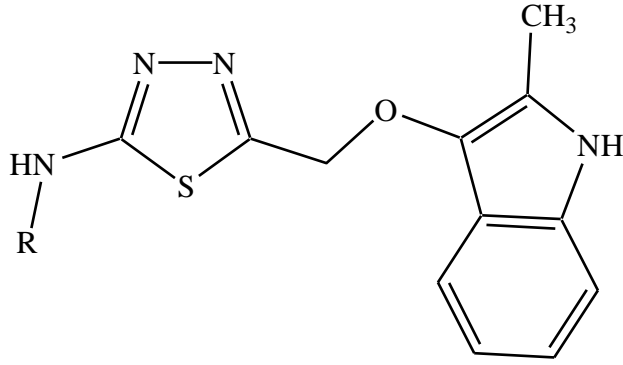
2-(süstitüeamino)-5-[4-(asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol

Tsotinis, Varvaresou, Calogeropoulou, Siatra-Papastaikoudi ve Tiligada (1997) 1-[(5-(4-süstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il) metil] indoller üzerinde yaptıkları antibakteriyel aktivite çalışması sonucunda naftil süstitüentli bileşiğin, *Staphylococcus aureus* suşuna karşı antibakteriyel etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



1-[(5-(4-sübstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]indol

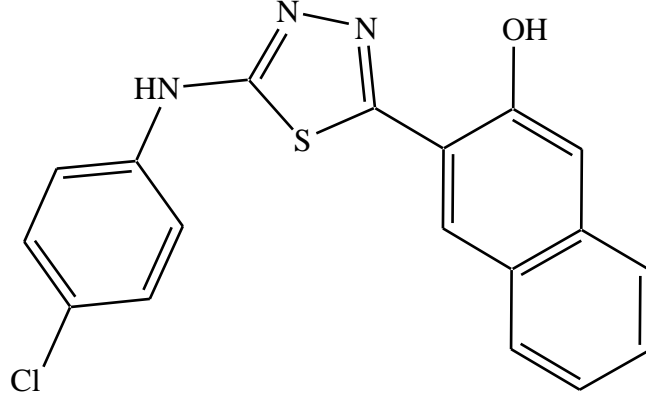
Varvaresou, Tsantili-Kakoulidou, Siatra-Pastaikoudi ve Tiligada (2000) tiyadiazol analoglarından indol halkası içeren tiyadiazol türevlerinin antifungal ve antibakteriyal aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



(5-(alkilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3-metoksi-2-metil-1H-indol

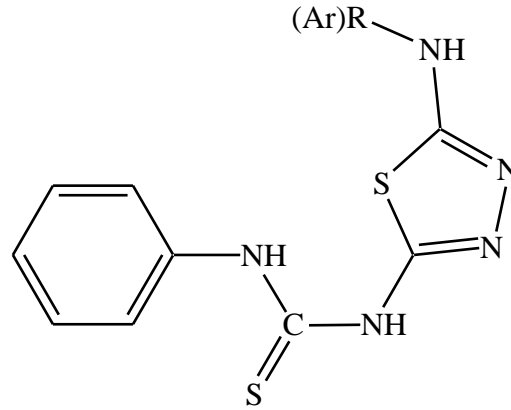
Doğan ve ark (1998), 2-sübstitüeamino-3-hidroksi-2-naftil-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin *Straphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas auruginosa* suşlarına karşı antibakteriyel, *Candida albicans* suşuna karşı antifungal etkilerini incelediklerinde bileşiklerin sentez başlangıç maddesi olarak kullanılan 3-hidroksi-2-naftoik asit hidrazitinden daha aktif olduklarını tespit etmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar bu bileşiklerin asetilenmesi sonucu oluşan asetil tiyadiazol türevlerini Penisilin ve Ketokanozol'le kıyaslandıklarında 4-triflorometilfenil türevinin aktif olduğunu tespit etmişlerdir.

Aynı çalışmada 2-(alkil/aril)-5-(3-hidroksi-2naftil)-1,3,4-tiyadiazol asetanhidrit ile açıl tiyadiazol türevlerine dönüştürülmüştür, Bu bileşiklerden ikisi Penisilin ve Ketokonazol'e göre daha aktif oldukları tespit edilmiştir.



3-(5-(4-klorofenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)naftalen-2-ol

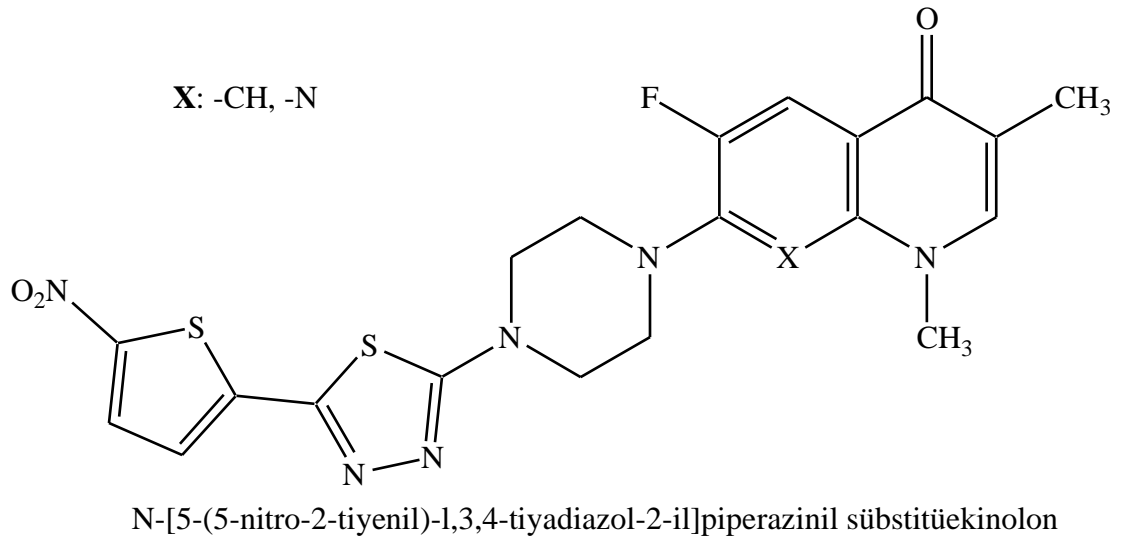
Karakuş ve ark (2002), N-fenil-N-[4-(5-aril/alkilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis* suşuna karşı antitüberküloz aktivitesini incelediklerinde siklohegzil grubu taşıyan türevin % 67 oranında inhibisyon gösterirken 4-florofenil grubu taşıyan türevin inhibisyon göstermediğini saptamışlardır.



N-fenil-N-[4-(5-aril/alkilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre

Foroumadi, Mansouri, Kaini ve Rahmani (2003), N-[5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazinilsübstitüekinolon bileşiklerinin gram pozitif bakterilere karşı Siprofloksazin, Norfloksazin ve Enoksazinden daha kuvvetli antibakteriyel etkiye sahip olduklarını, gram negatif bakterilere karşı ise aktivite göstermediklerini tespit etmişlerdir.

Foroumadi, Soltani, Moshafi ve Askari (2003), N-[5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] ve N-[5-(nitrofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazinil kinolon bileşiklerinin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar nitroimidazol türevlerinin gram pozitif bakterilere karşı kuvvetli aktivite gösterirken gram negatif bakterilere karşı zayıf aktivite gösterdiklerini, nitrofenil türevlerinin ise gram pozitif ve negatif bakterilere karşı aktivite göstermediklerini tespit etmişlerdir.



Foroumadi, Kaini ve Soltani (2003), [5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo]asetik asit esterlerinden metil, propil, butil ve benzil esterlerinin kuvvetli antitüberküloz aktivite gösterdiklerini, etil esterinin zayıf, n-propil esterinin ise en kuvvetli aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

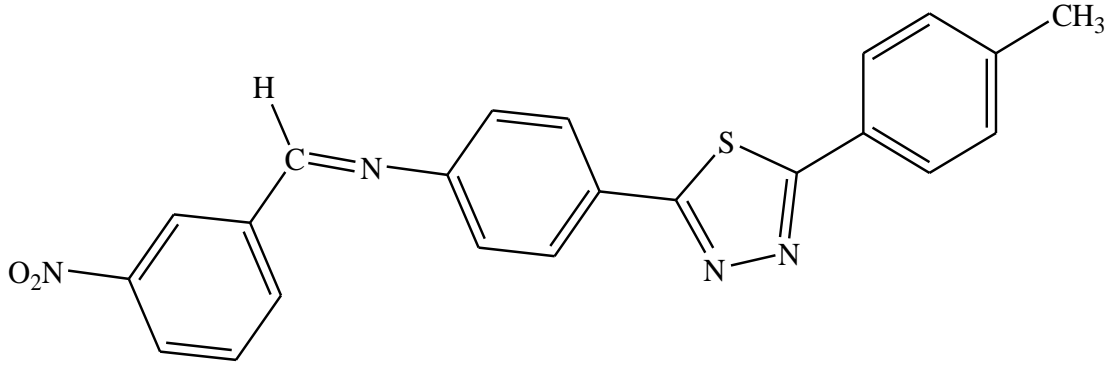
Thomasco ve ark (2003), 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren fenil oksazolidinon analoglarının gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkili olduklarını oksazolidion halkasının 5-konumundaki asetamid grubunun tiyoasetamid ile yer değiştirmesi sonucunda antibakteriyel aktivitede kuvvetli bir artış olduğunu bildirmişlerdir.

Oruç ve ark (2004), 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin antitüberküloz aktivitelerini incelemişler ve bu bileşiklerden 2-fenilamino-5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol'un *Mycobacterium tuberculosis* suşuna karşı kuvvetli inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Foroumadi ve ark (2006) bir seri 2/3-[5-(nitroaril)-1,3,4-tiyadiazol-2-il-tiyo, sülfenil, sülfonilpropionik asit alkil esterleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* suşuna karşı % 90'dan fazla inhibisyon gösterdiklerini bunlardan 3-[5-(5-nitrotiyofen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il-tiyo]propionat türevinin en aktif bileşik olduğunu bildirmişlerdir.

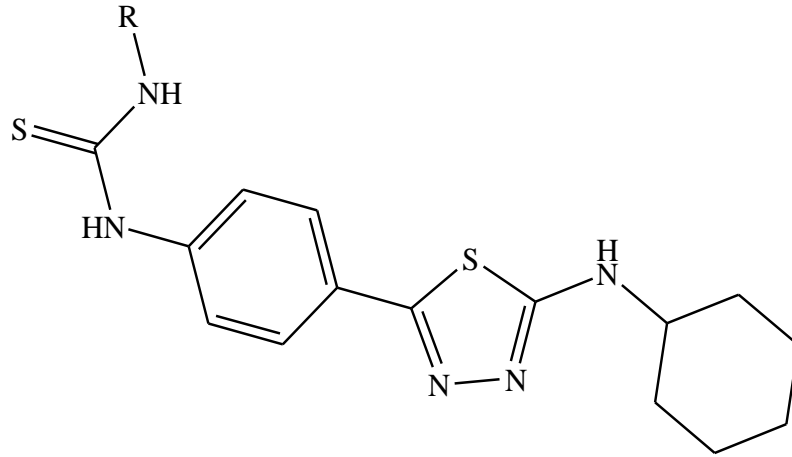
Ulusoy-Güzeldemirci ve Küçükbasmacı (2010) 6-(4-bromofenil)imidazo [2,1-b]tiyazol-3-asetik asit hidraziten başlayarak bir seri 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-alkil/arilamino-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini sentezlemişler; elde edilen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*'ye karşı antitüberküloz aktivite ve taranan suşlara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini tespit edilmiştir.

Solak ve Rollas (2006) aromatik primer amin içeren 1,3,4tiyadiazollerin çeşitli aldehitlerle kondenzasyonu sonucunda bir seri yeni Schiff bazını sentezlemişlerdir. Bileşiklerin antitüberküloz aktivitelerini *BACTEC 460* radyometrik sistemle test edilmiştir. 2-fenilamino-5-[4-(2-hidroksibenzilidenamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol %51'lik inhibisyon ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir.



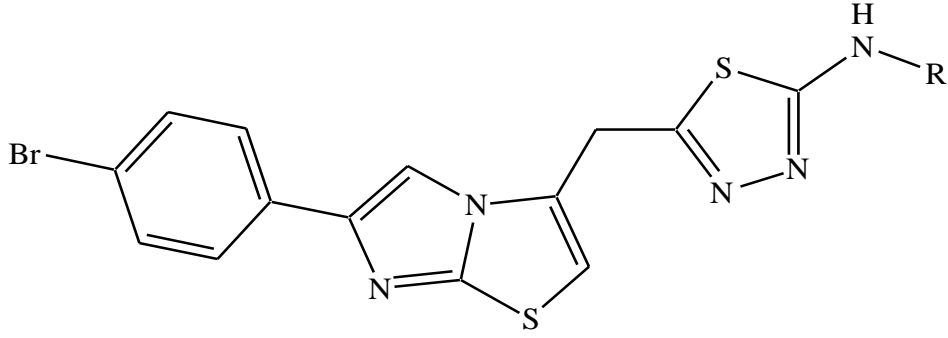
2-fenilamino-5-[4-(2-hidroksibenzilidenamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol

Karakus, Kaymakçioğlu, Toklu, Arıcioğlu ve Rollas (2009) 5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol taşıyan bir seri yeni tiyoüre türevi bileşiklerini sentezleyerek antikonvülsan aktivitelerini değerlendirmişler.



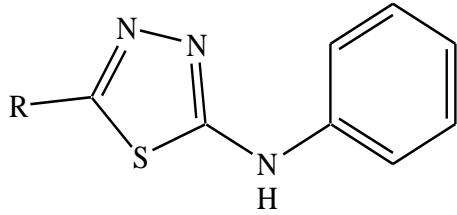
1-(4-(5-(siklohegzilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil)-3-sübitüetiyöüre

Ulusoy- Güzeldemirci ve Küçükbasmacı (2010) 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-alkil/arilamino-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini sentezlemişler, metil ve etil grubu taşıyan tiyadiazol bileşiklerinin *Trichophyton Tonsurans*'a karşı antibakteriyel, fenil grubu taşıyan tiyadiazol bileşinin ise en aktif antimikobakteriyel etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır.



5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-*N*-sübsitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

Farshori, Banday, Ahmad, Khan ve Rauf (2010) 2,5-disübsitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikleri sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara bakıldığında **a** ve **b** bileşiklerinin antibakteriyel, **c** bileşiğinin antifungal etkili olduğu bulunmuştur.



5-sübsitüe-*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

a R: 5-[(8'*R*,11'*Z*)-8'-hidroksi-heptadeka-11'-enil]

b R: 5-[(8'*R*,11'*Z*)-11'-hidroksi-heptadeka-8'-enil]

c R: 5-(8'*Z*) (heptadeka-8'-enil)

Foroumadi ve ark (2005), *Leishmania major*'a karşı kullanılan Metranidazol ve Ketakanazol, Flukanazol gibi *N*-sübsitüeimidazol türevlerine karşı kuvvetli direnç gelişmesinden dolayı 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-5-(1-piperazin, 1-piperidin ve 1-morfolin)-1,3,4-tiyadiazollerini sentezlemişler ve piperazin türevinin kuvvetli aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Jazayeri ve ark (2009), nitroaril-1,3,4-tiyadiazol yapısı içeren Gatifloksasin analoglarını sentez etmişler, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerden 1-siklopropil-6-floro-7-[4-[5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]-8metoksi-4-okso-karboksilik asitin *Staphylococcus epidermidis*'e karşı minimum inhibisyon konsantrasyon (*MİK*) değerinin 0.0078 µg/mL, *Bacillus subtilis*'e karşı 0.0039 µg/mL, *Enterococcus faecalis*'e karşı 0.125 µg/mL ve *Micrococcus luteus*'e karşı

0.125 µg/mL olduğunu tespit etmişlerdir. Suşlara karşı Gatifloksazin'den daha yüksek aktivite gösterdiğini ve bileşiğin antibakteriyel aktivitesinin sitotoksik olmayan konstrasyonda olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bileşiğin *Escherichia coli* için 1 µg/mL *MİK* değeri ve *Streptococcus pneumonia* için 0.25 µg/mL *MİK* değeri gösterdiğini; Gatifloksazin ile eşit *MİK* değerinde antibakteriyel aktivite tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Kadi ve ark (2007) bir seri 2-(1-adamantilamino)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini elde etmişler, *Candida albicans* suşuna karşı antifungal etkilerini incelemişler ve 2-(1-adamantilamino)-5-adamantil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin en yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Banday ve Rauf (2008), yağ asit hidrazitlerinden hareketle 2-benzoilamino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini kazanmışlar, bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 2-benzamido-5-(dekan-9-enil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *Salmonella typhi* suşuna karşı, 2-benzamido-5-[(8R,11Z)-8-hidroksi-heptadek-11-enil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *Escherichia coli* suşuna karşı ve 2-benzamido-5-[(8Z,11R)-11-hidroksi-heptadek-8-enil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *Staphylococcus aureus* suşuna karşı en yüksek aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

Foroumadi, Asadipour, Mirzaei, Karimi ve Emami (2002) 2-(5-nitro-2-furil)-5-etiltiyo-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *Mycobacterium tuberculosis* suşuna karşı 0.78 µg/mL *MİK* değeri gösterdiğini ve sitotoksitesinin de 0.9 µg/mL olduğunu bildirmişlerdir.

Mirzai ve ark (2008), bir seri N-[5-(5-nitro-2-heteroaril)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]tiyomorfolin bileşiklerini elde etmişler, bu bileşiklerin amoksisilin ve metronidazol referansına karşı *in vitro anti-helicobacter pylori* aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar bu bileşiklerin 4 ve 2 µg /disk konsantrasyonda Metronidazol'un çok düşük aktivite göstermesine rağmen sentezlenen bileşiklerin bir çoğunun aktif

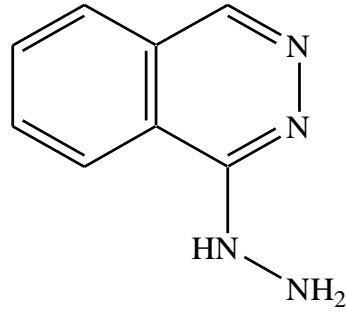
olduğunu ve en yüksek aktivitenin de 4-[5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]tiyomorfolin 1,1-dioksit'in gösterdiğini belirtmişlerdir.

Farmoghadam ve ark (2008), iki seri 1-[5-(5-nitro-furan-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-4-arilokspiperazin ve 1-[5-(5-nitro-tiyofen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-4-arilokspiperazin yapısındaki bileşikler sentez etmişler, *Leishmania major* suşuna karşı bileşiklerin antilehisan aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda genel olarak nitrofuran halkası içeren bileşiklerin nitrotiyofen halkası içeren bileşiklerine göre daha yüksek aktivite gösterdiklerini ve en yüksek aktivitenin fenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 5-klorotiyofenil ve 5-bromotiyofenil süstitüenti taşıyan nitrofuran türevi bileşiklerde görüldüğünü tespit etmişlerdir.

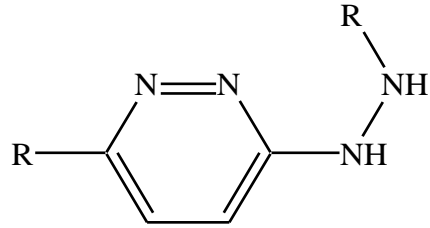
Poorrajab ve ark (2009), onyediy adet 1-[5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-4-arilpiperazin türevini sentez etmişler, bileşiklerin antilehisan aktivitelerini *in vitro* olarak *Leishmania majör promastigotes* suşuna karşı test etmişlerdir. Araştırmacılar, 1-[(5-kloro-2-tiyenil)karbonil]-4-[5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazin bileşiğinin *Leishmania majör promastigotes*'e karşı IC₅₀ değerinin 9.35 µM olduğunu bildirmişlerdir.

4.2.1.5. Antihipertansif Aktivite

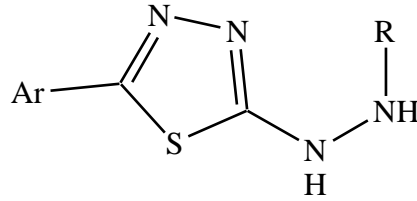
Turner ve ark (1988), vasodilatör 1-(ftalazin-1-il)hidrazin ve 3-hidrazinopirazinlerin etkin antihipertansif ajanlar olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bileşikler β- adrenoreseptör antagonist ve diüretiklerle de kombine olarak kullanılabilir. 2-Aril-5-hidrazin-1,3,4 tiyadiazol halkasının yapı aktivite çalışmaları sonucunda tiyadiazol halkasının 2-konumundaki fenil halkasının 2-konumunda süstitüent içeren türevlerin 3 veya 4-konumunda süstitüent içerenlere göre daha kuvvetli antihipertansif aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



1-(ftalazin-1-il)hidrazin

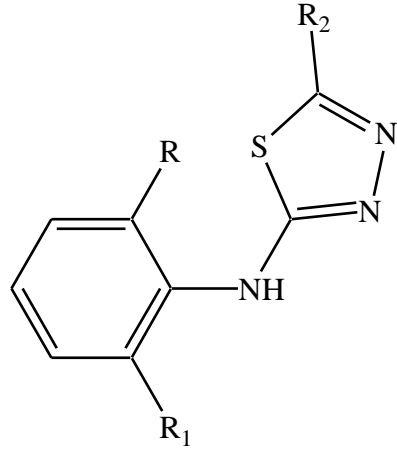


1-(6-sübstitüepiridazin-3-il)-2-sübstitüehidrazin

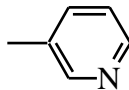
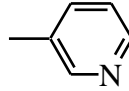


1-(5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)hidrazin

Vio, Mamolo ve Laneve (1988), 2-6-sübstitüefenilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinde fenil halkasına bağlı metil gibi elektron veren grupların antihipertansif aktiviteyi artırırken klor gibi grupların aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir.

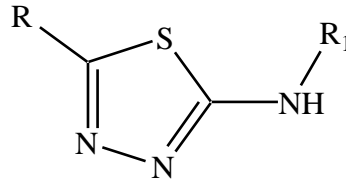


N-(2-6-sübstitüefenil)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

R	R1	R2
CH ₃	CH ₃	H
Cl	Cl	H
Cl	CH ₃	H
Cl	Cl	
CH ₃	CH ₃	

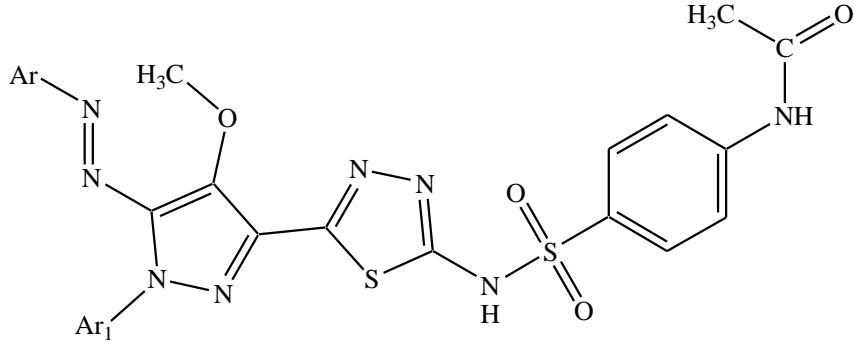
4.2.1.6. Diğer Aktiviteler

Mhasalkar ve ark (1971) sentezledikleri 2-aril/piridil-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin hipoglisemik aktivitelerinin 2-konumundaki süstitüentlere bağlı olarak 4-sülfamoilfenil>4-piridil>4-nitrofenil şeklinde değiştüğünü saptamışlardır.



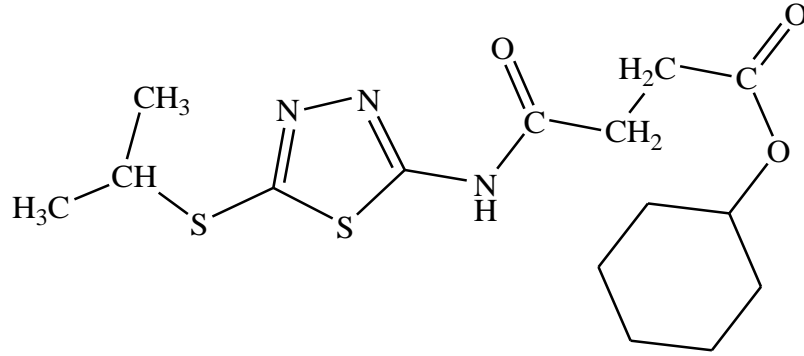
2-aril/piridil-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol

Mishra ve ark (1991), hipoglisemik etkisini inceledikleri 2-(4-asetilaminobenzensülfonamid)-5-(5'-arilazo-1-fenil-4'-metoksi)pirazol-3'-il)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin kan glukoz seviyesini %17-18 oranında düşürdüğünü saptamışlardır.



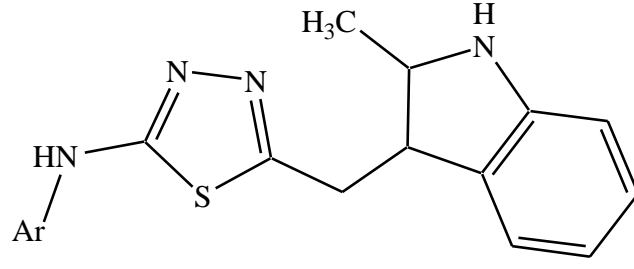
2-(4-asetilaminobenzen sulfonamid)-5-(5'-arilazo-1-fenil-4'-metoksi)pirazol-3'-il)-1,3,4-tiyadiazol

Habib, İsmail, El-Tombary ve Abel Aziem (2002) sentezledikleri 5-sübstitüe-2-(heksadesiloksikarbonilpropiyonilamino)-1,3,4-tiyadiazol ve 5-izopropiltiyo-2-(siklohegziloksikarbonilpropiyonilamino)-1,3,4-tiyadiazollerden, 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5-konumunda izopropiltiyo grubu taşıyan türevin antihiperkolesterol aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



5-izopropiltiyo-2-(siklohegziloksikarbonil propiyonil amino)-1,3,4-tiyadiazol

Varvaresou (1998), N-{5-[(2-metil-1*H*-3-indolil)metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-fenil/1-naftilamin bileşiklerini sentez etmişler ve bileşiklerin kan-beyin bariyerine iyi penetre olduklarını, toksisite göstermeksizin santral etki gösterdiklerini ve İmipramin ile kıyaslandığında benzer antidepresan etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

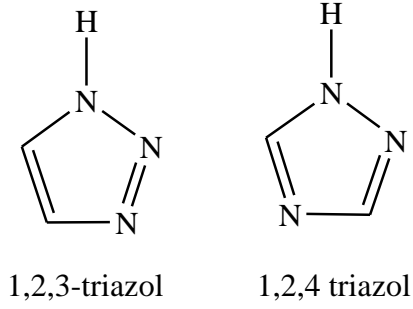


N-{5-[(2-metil-1*H*-3-indolil)metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-fenil/1-naftilamin

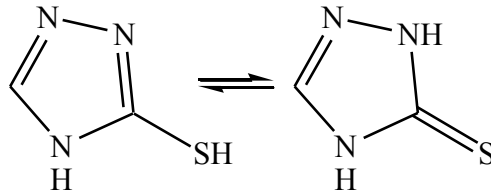
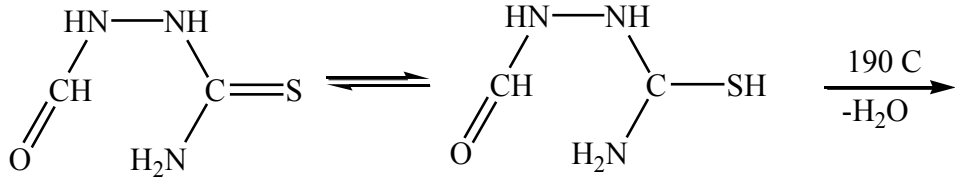
Literatür araştırması sonucunda 1,3,4-tiyadiazol çekirdeği içeren yapıların özellikle antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antikonvulsan aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

4.3. 1,2,4-Triazol-3-Tiyon Türevi Bileşikler

Triazol grubu azol olarakta bilinmekte olup, yaygın olarak antifungal olarak kullanılmaktadır. Bu sınıftaki ilk sınıflama 1960'larda yapılmıştır. Triazol $C_2H_3N_3$ yapısında iki izomeri olan, beşli halka şeklinde iki karbon ve üç azot atomu içeren yapıdır. İzomerleri alttaki şekildedir (Bele ve Singhvi 2011).



Triazol tanımı ilk defa Blandin tarafından 1885 yılında kullanılmıştır (Bele ve ark 2011). 1,2,4-triazol-3-tiyon ise Freund (1896) tarafından 1-formil-tiyosemikarbazdin kuru ortamda $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ısıtılmasıyla kazanılmıştır.

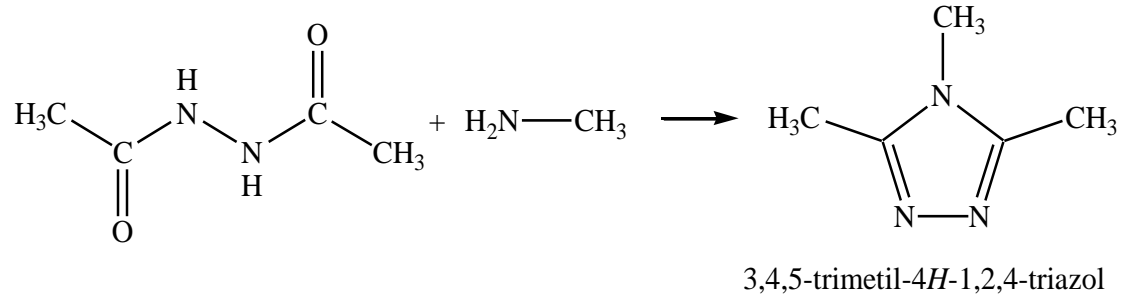


1,2,4-triazol-3-tiyon

4.3.1. 1,2,4-Triazol ve 1,2,4 triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin sentezi

1,2,4-Triazol ve 1,2,4 triazol-3*H* tiyon türevlerinin sentezi için değişik yöntemler mevcuttur. Bunlardan bazıları altta yer aldığı şekildedir.

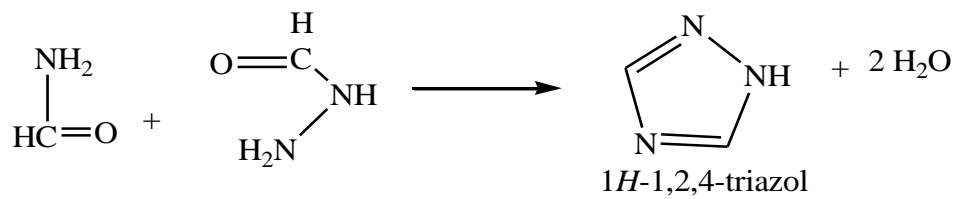
4.3.1.1. Diasetilhidrazit türevlerinden hareketle



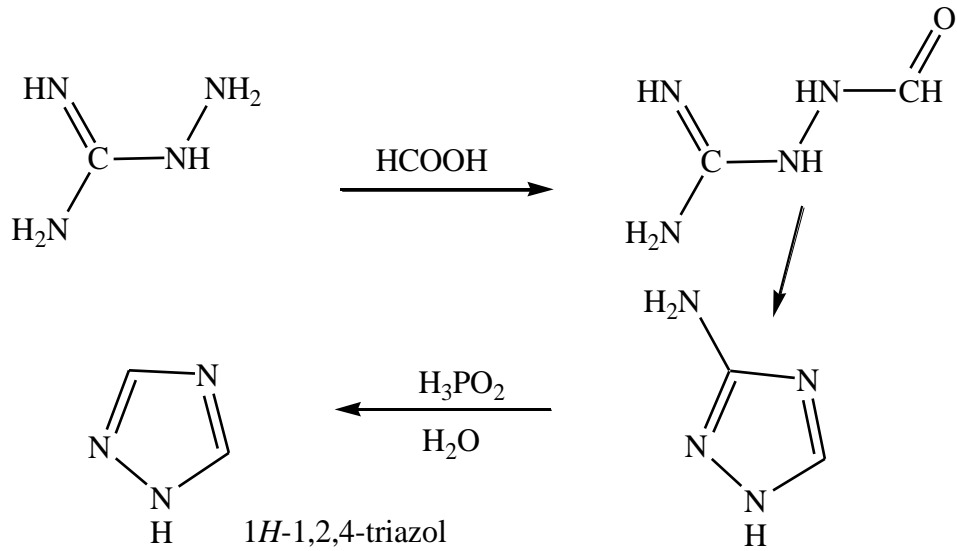
(Anisworth ve Jones 1955)

4.3.1.2. Hidrazitlerden hareketle

Formil hidrazit gibi asit hidrazitlerin amidler ile birlikte ısıtılması ile elde edilirler (Strain 1927).

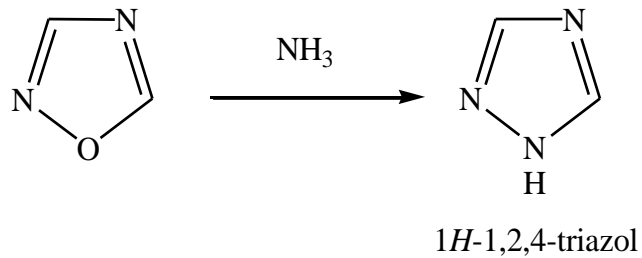


4.3.1.3. Aminoguanidinden hareketle



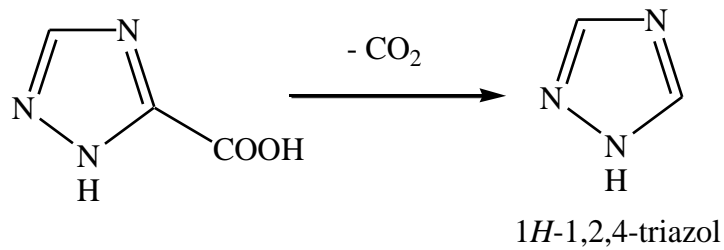
(Ronald ve Finnegan 1954)

4.3.1.4. 1,2,4-Oksadiazollerden hareketle



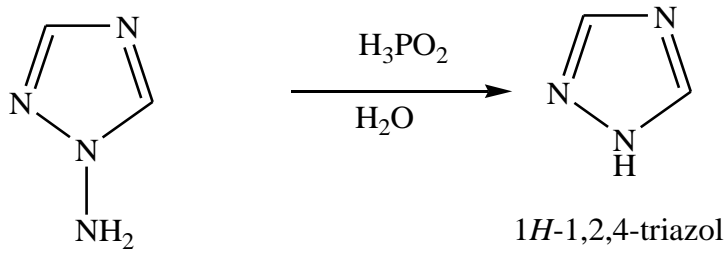
(Reid ve ark 1976)

4.3.1.5. 1,2,4-Triazol-5-karboksilik asitten hareketle



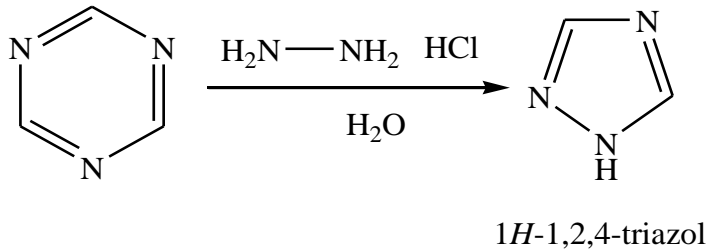
(Curtius, Darapsky ve Muller 1907)

4.3.1.6. 1-Amino-1,2,4 triazolden hareketle



(Grundmann ve Ratz 1956).

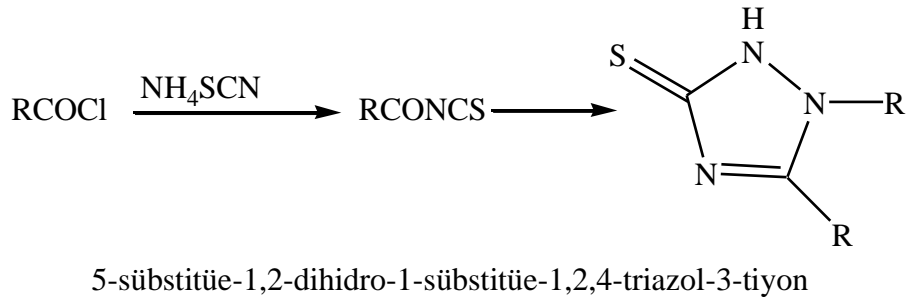
4.3.1.7. 1,3,5-Triazinden hareketle



(Sjostedt ve Gringas 1946).

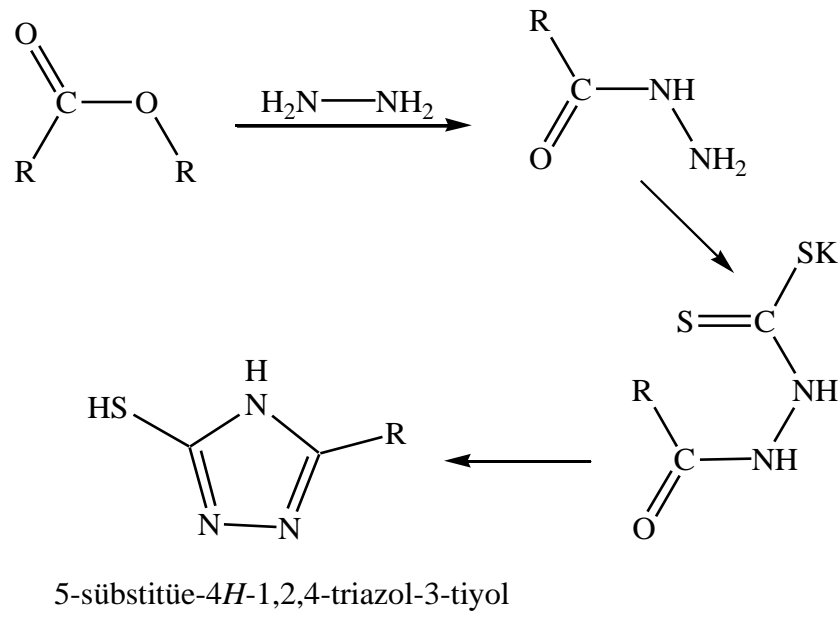
4.3.1.8. Açiltiyosiyanatlardan hareketle

Açiltiyosiyanatlardan 1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilebilmektedir (Amine, Eissa, El-Sawy, Shaaban, El-Sayed 2005).



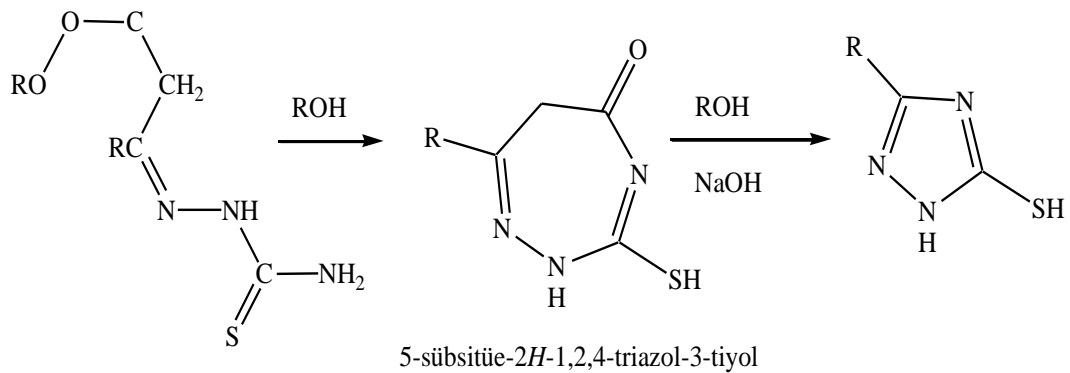
Kane ve ark (1990) açıl klorür ve tiyosemikarbazitler ile kloroform ve piridin varlığında önce 1-ariltiyosemikarbazit ardından da sodyum bikarbonat ile geri çevrimli soğutucu altında ısıtılmasıyla 2,4-dihidro-3*H*-1,2,3-triazoltiyon elde etmişlerdir.

4.3.1.9. Esterlerden hareketle



(Reid ve Heindel 1976)

4.3.1.10. Triazepinlerden hareketle

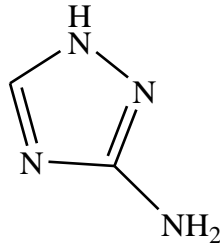


(Losse, Hessler ve Barth 1958)

4.3.2. Triazol türevi bileşiklerin biyolojik akitivitesi

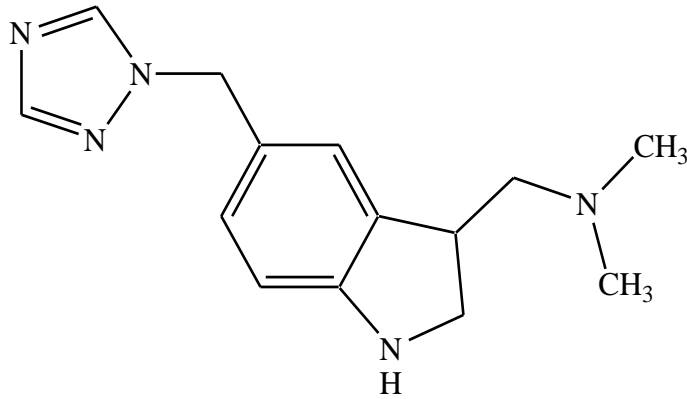
Literatür araştırmalarında görüldüğü gibi süstitüe 1,2,4-triazol-3-tiyonlar, 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda siklizasyonundan kazanılmakta olup çeşitli biyolojik etkinliğe sahip bileşiklerdir.

1*H*-1,2,4-triazol-3-amin (Micetich 1987) pamukların hasat öncesi yaprakların dökülmesi gibi değişik nedenlerle bitki öldürücü olarak kullanılmaktadır.

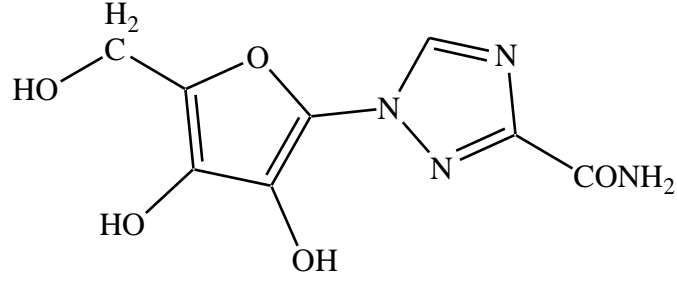


1*H*-1,2,4-triazol-3-amin

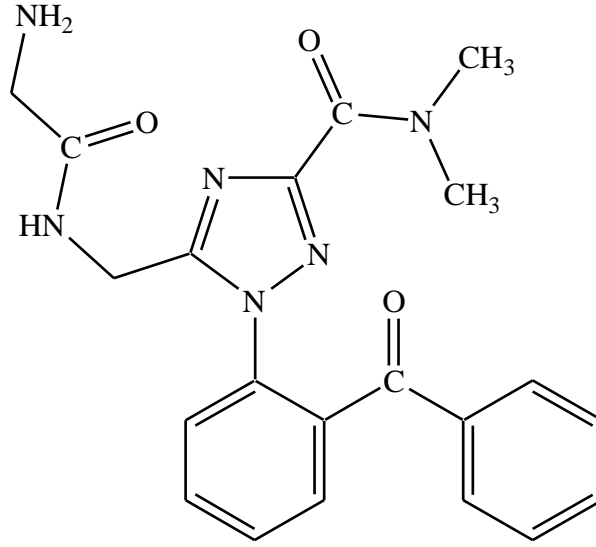
1*H*-1,2,4-triazoller için teröpatik önemi olan Rizatriptan (Longmore ve ark 1996) antimigren ajan, Ribavirin (Terasawa ve ark 1990) antiviral ve Rilmazafon (Plourde, Dyroff ve Duker 1994) ise sedatif ve hipnotiktir.



Rizatriptan



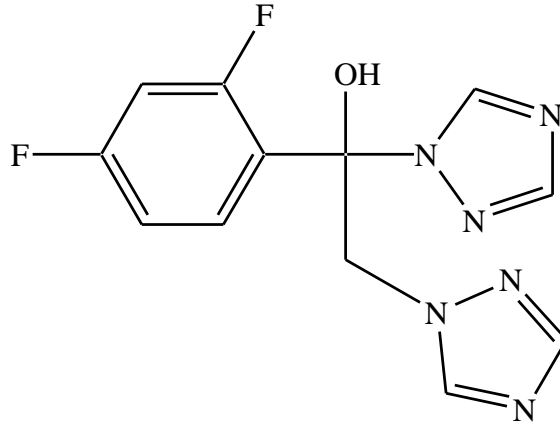
Ribavirin



Rilmazafon

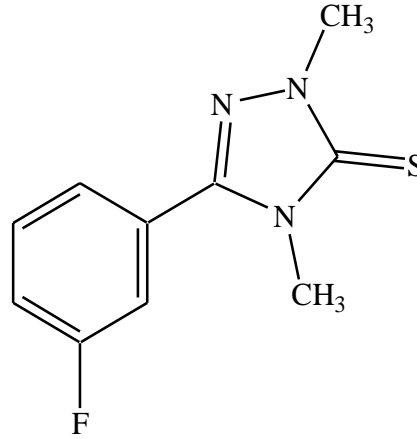
1*H*-1,2,4- triazoller antiöstrojen olarak da kullanılmaktadır. Bunlara örnek olarak Anastrozol (Wouters 1989), Vorozol (Bhatnagar 1990) ve Letrozol (Richardson, Brammer, Marriott ve Troke 1985) gösterilebilir.

Triazol içeren halkalar antifungal aktivite göstermektedir. Bunlara örnek olarak Flukonazol (Dickinson 1996), Vorikonazol (Espinel-Ingroff, Shadomy ve Gebhart 1984) ve İtrakonazol (Hester, Rudzik ve Kamdar 1971) gösterilebilir.



Flukonazol

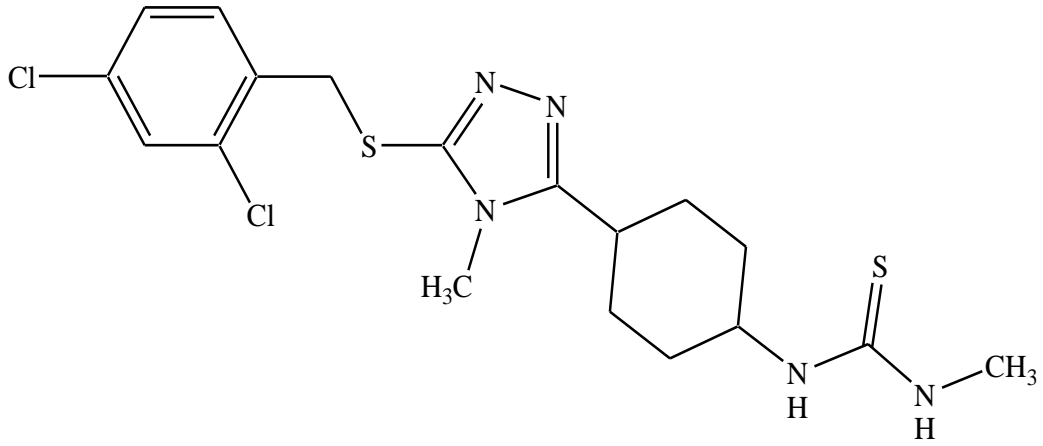
INN ismi Suritozol (Miller, Dudley, Kehne, Sorensen ve Kane 1992) olan 5-(3-florofenil)-2,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon antidepresan aktiviteye sahiptir. Molekül metil hidrazin ve metilizotiyosiyanat'ın etanol veya THF ile önce 2,4-dimetiltiyosemikarbazit ardından da piridin veya THF ortamında 3-florobenzoil klorür ile 1-(3-florobenzoil)-2,4-dimetiltiyosemikarbazit elde edilmektedir. Bu bileşiğin 1 N NaOH ile ısıtılması sonucu Suritozol sentez edilmektedir.



Suritozol

4.3.1.1. Antimikrobiyal aktivite

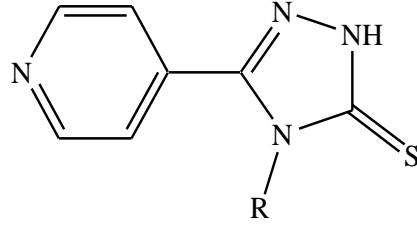
Küçükgül, Küçükgül, Rollas ve Kiraz (2001) bir seri N-alkil/aryl-N'-[4-(4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre sentezleyerek *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ve aynı zamanda da *Mycobacterium fortuitum ATCC 6841* 'ye karşı test etmişlerdir. Bu bileşiklerden N-metil-N'-[4-(3-(2,4-diklorobenzil)tiyo-4-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]tiyoüreen aktif bileşik (MİK 6.25 µg/mL) bulunarak en aktif bileşik olarak tespit edilmiştir.



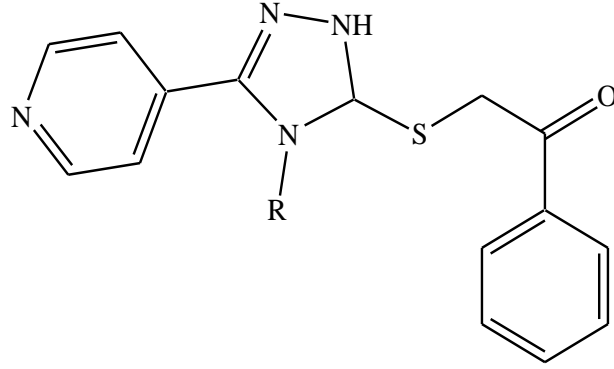
N-metil-N'-[4-(3-(2,4-diklorobenzil)tiyo-4-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]tiyoüre

Ergenç, İlhan ve Ötük (1992) ve İlhan ve Ötük (2003) benzilic asit hidrazitini başlangıç maddesi olarak kullanarak sentezledikleri 4-süstitüe-3-[hidroksi(difenil)metil]-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 3-[hidroksi(difenil)metil]-4-[[süstitüefenil)metiliden]amino]-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus Epidermis* 'e karşı aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır.

Gülerman, Doğan, Rollas, Johansson ve Çelik (2001) sentezledikleri 5-(4-piridinil)-4-süstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 5-(4-piridinil)-4-süstitüe-3-(benzoilmetil)tiyo-4H-1,2,4-triazollerin antimikrobiyal etkilerini inceleyerek kayda değer etki bulmuşlardır.



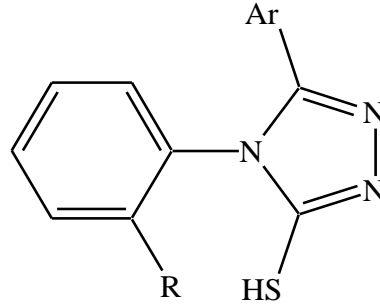
5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon



5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-3-(benzoilmetil)tiyo-4H-1,2,4-triazol

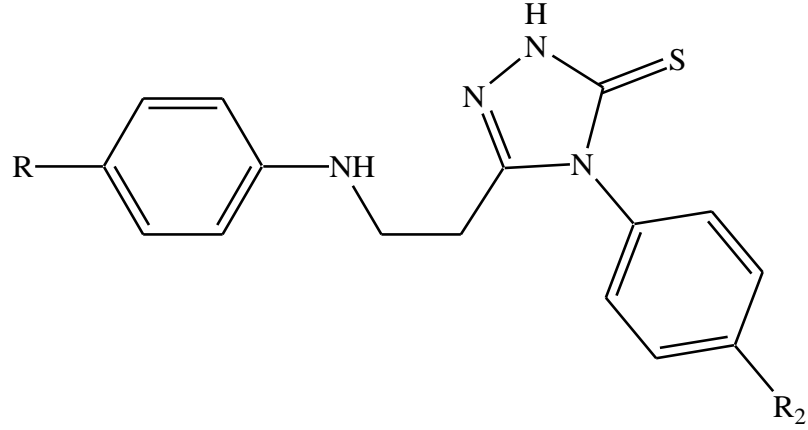
R
etil
fenil
p-bromofenil
p-klorofenil
p-florofenil
benzil
fenetil

Amir, Khan ve Zamani (2004) bir seri triazol sentezleyerek antibakterial aktivitelerini incelemişlerdir. Elde edilen bulgulara göre bazı bileşikler *Escherichia coli*'ye karşı aktif çıkmıştır.



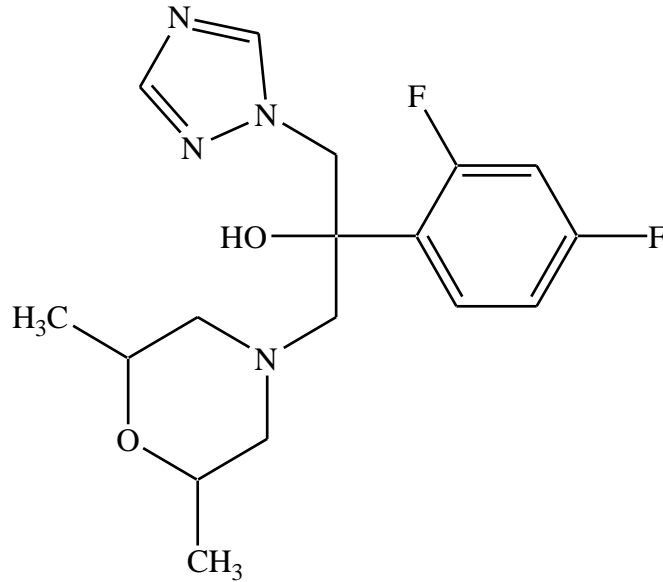
4-(2-sübstitüefenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol

Siddiqui, Arora, Siddiqui ve Misra (2005) bir seri 3-(p-sübstitüe anilinoetil)-4-(p-sübstitüe fenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol türevi sentezleyerek antifungal aktivitesini *Candida albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı incelemişlerdir. Bu çalışma sübstitüe monokloro ve monobromo türevlerinin iyi antifungal aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



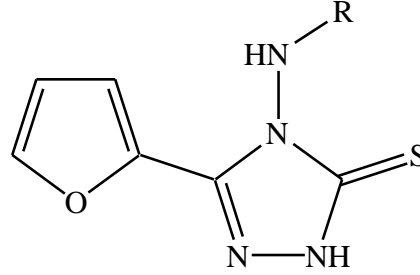
3-(p-süstitüe anilinoetil)-4-(p-substitüe fenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol

Holla, Veerendra, Shivananda ve Kumari (2003) sentezledikleri bazı bis triazolleri antibakteriyal aktivite için taramıştır. Diklorofenil içeren grupların *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı yüksek aktivite gösterdiğini tespit edilmiştir (Karki, Gokhale, Kharkar ve Kulkarni 2003). Vorikonazol'e karşı kıyaslandığında *Candida albicans*'a karşı yüksek antibakterial aktivite tespit etmişlerdir.



2-(2,4-diflorofenil)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

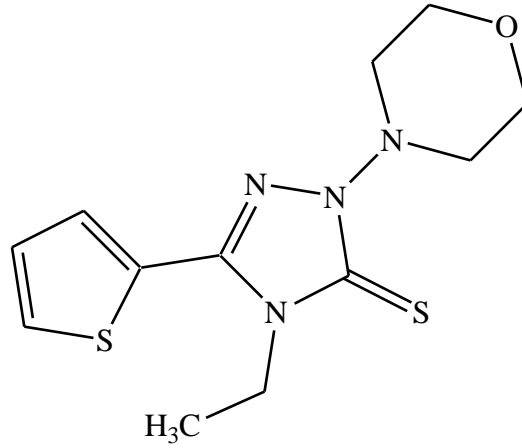
Ergenç, Ulusoy, Çapan, Sanış ve Kiraz (1996) 4-arilidin amino- 1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1,2,4-triazol [3,4-b][1,3,4]-tiyadiazin türevlerini sentezleyerek antimikrobiyal aktivitesini incelemiş ve diğerlerine kıyasla 1,2,4-triazol[3,4-b][1,3,4]-tiyadiazin bileşiklerinin daha aktif olduklarını bildirmişlerdir.



5-(furan-2-il)-4-(alkilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon

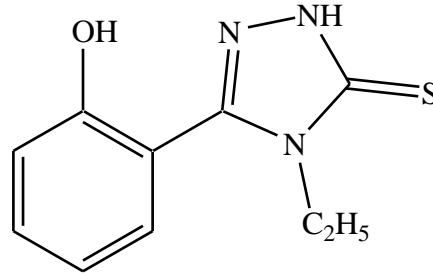
Nasser ve Khalil (2006) bir seri yeni 5-piridin-3-il-1,2,4-triazole sentezlemişler ve *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum*, *Candida albican*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivite tespit etmişlerdir.

Koparı ve ark (2013) bir seri 2-tiyofenkarboksilik asit ile substitüe izotiyosiyanatları etil alkol varlığında geri çevirimli soğutucu altında önce 2-tiyofenkarboksilik asitlerini elde etmişler ardından sodyum hidroksit ve etanol varlığında triazol türevlerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşikler içinde 4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olan bileşik olduğu belirlenmiştir.



4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon

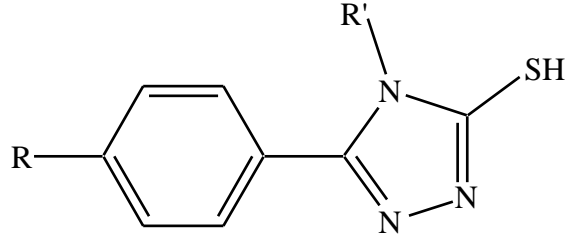
Koparı, Örek, Koparı ve Saraç (2013) 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazole-3H-tiyon bileşimini sentezleyerek antimikrobiyal aktivitesini incelemiştir. Elde edilen bulgulara göre test edilen bileşik Spirofloksasin'e kıyasla daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.



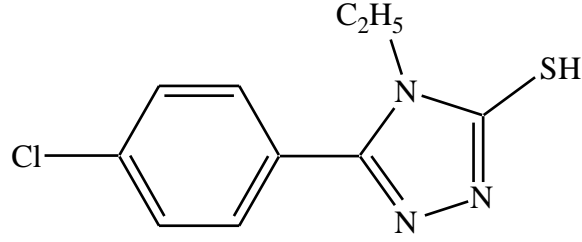
4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazole-3H-tiyon

4.3.1.2. Hipoglisemik aktivite

Mhasalkar, Shah ve Nikam (1971), bir seri 4-alkil-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon sentezleyerek, sıçanlar üzerinde bileşiklerin hipoglisemik aktivitelerini incelemişler ve 5-(4-klorofenil-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol'ün en etkin bileşik olduğunu kaydetmişlerdir.



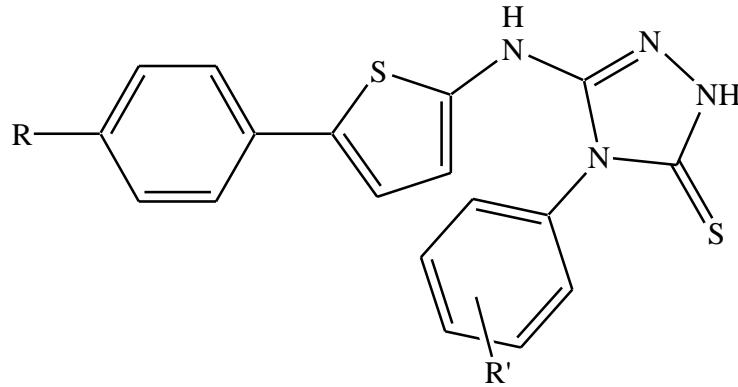
R= CH₃, C₂H₅, Cl, F, NO₂
R'= CH₃, C₂H₅, C₆H₁₁



5-(4-klorofenil)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol

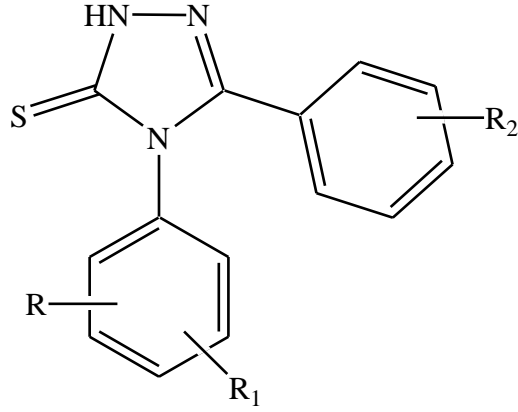
4.3.1.3. Antikonvulsan aktivite

Siddiqui ve Ahsan (2010) bir seri 3-[4-(süstitüe-fenil)-1,3-tiyadiazol-2-il-amino]- 4(süstitüe fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazole-3-tiyon türevi sentezleyerek antikonvulsan aktivitesini test etmişlerdir.



5-(5-(4-süstitüefenil)tiyofen-2-il-amino)-4-(süstitüefenil)-2*H*-1,2, triazol-3(4*H*)-tiyon

Shalinin, Yogeewari, Sriram ve Stables (2009) bir seri 4,5-difenil-2*H*-1,2,4-triazol-3*H*-on sentezleyerek antikonvulsan aktivitelerini *MES*, *scPTZ*, *scSTY* ve *scPIC* gibi hayvan modelleri üzerinde incelemişlerdir.



R= H, NO₂, NH₃, CH₃

R1= H, CH₃

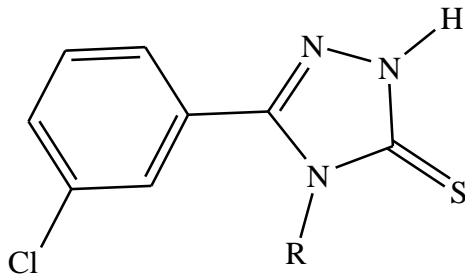
R2=CH₃, CH₃

4-(disüstitüefenil)-5-(süstitüefenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon

Almasirad ve ark (2004) 5-[2-(2-florofenoksi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşimini elde etmiş ve antikonvulsan aktivite çalışmasını yapmışlardır. Araştırmacılar MES testi ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı bu bileşimin düşük antikonvulsan etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Gürsoy ve ark (1996) sentezledikleri 1,2,3 triazol tiyonların antikonvulsan aktivitesini incelemişler ve farelerde pentilentetrazole karşı kıyaslandığında % 40-70 arasında koruma sağladığını tespit etmişlerdir.

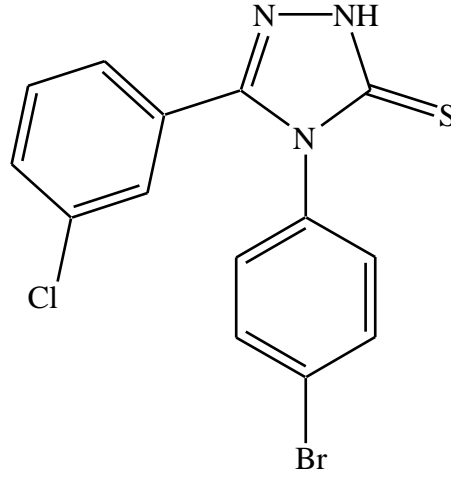
Plech, Luszczi, Wujec, Flieger ve Pizon (2013) bir seri 4-alkil-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi sentezleyerek antikonvulsan aktivitelerini MES tekniği ile ölçmüşlerdir. Elde edilen bulgulara göre N-4 pozisyonuna alkil süstitüent katımı antikonvulsant aktiviteyi artırmaktadır.



R: -C₂H₅, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅,
-C₉H₁₉, -C₁₂H₂₅

4-alkil-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon

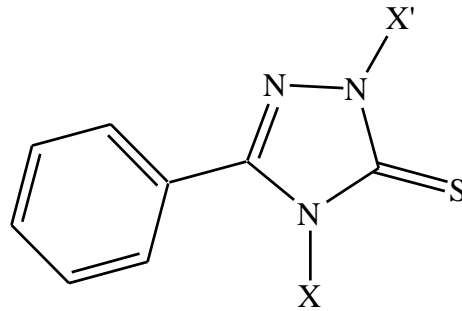
Luszczki, Plech ve Wujec (2012) 4-(4-bromofenil)-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonu sentezleyerek Karbamazepin, Fenobarbital, Fenitoyin ve Valproat'a karşı MES tekniği ile antikonvulsan aktivitesini incelemişlerdir. Elde edilen bulgulara göre 75 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında belirgin bir antikonvulsan aktivite tespit edilmiştir



4-(4-bromofenil)-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon

4.3.1.4. Antidepresan aktivite

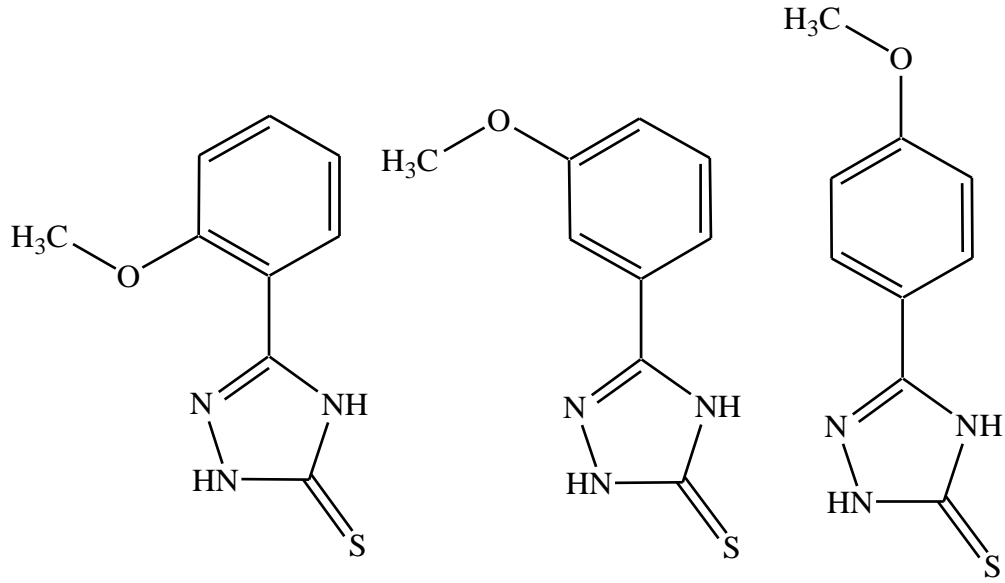
Kane ve ark (1990) bir seri 5-aril-1,2,4-triazol-3H-tiyon bileşiğini sentezleyerek antidepresan aktivitelerini araştırmışlar ve aktif olan bileşiklerin halojen içeren triazoller olduklarını tespit etmişlerdir.



2,4-dihalojenür-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon

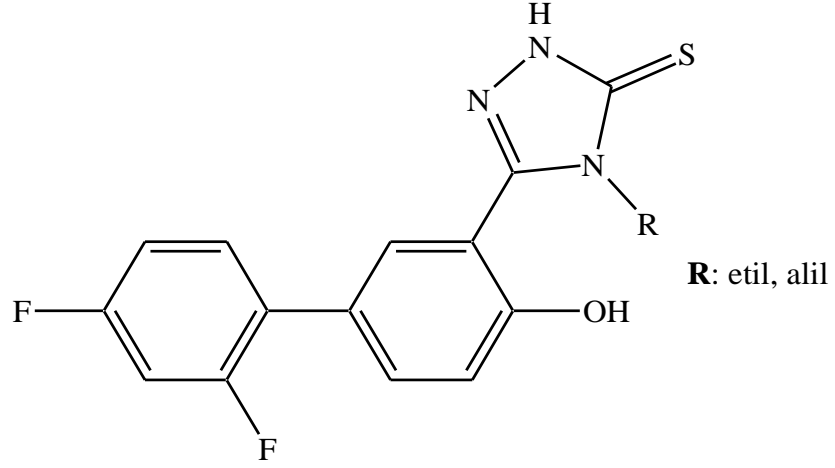
4.3.1.5. Antienflamatuvar aktivite

Labanauskas, Udrenaite, Gaidelis ve Brukstus (2004) 3-(2-,3- ve 4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonları ve 3-(2-,3- ve 4-metoksifenil)-4,5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonları sentezleyerek antienflamatuvar aktivitelerini incelemişler ve 3-(2-, 3- ve 4-metoksifenil)-4,5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin antienflamatuvar aktivite gösterdiklerini saptamışlardır.



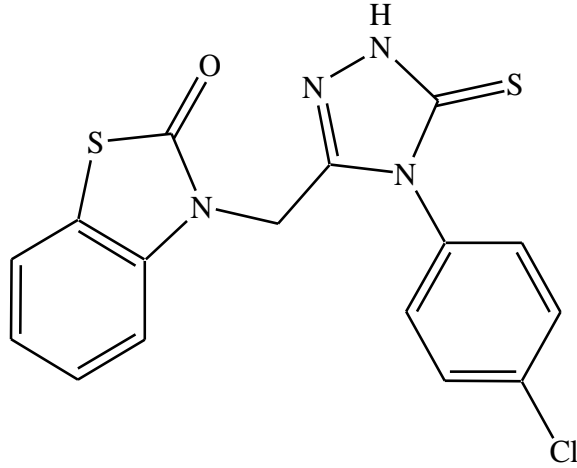
5-(süstitüe metoksifenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon

Küçükgül ve ark (2007) 4-süstitüe-1,2,4-triazolin-3-tiyon ve 2-süstitüe-1,3,4-triazollerini sentezlemişlerdir. 5-(2',4'-difloro-hidroksibifenil-5-il)-4-etil-1,2,4-triazolin-3-tiyon bileşiğinin 31.25 µg/mL ve 15.25 µg/mL konsantrasyonda *Aspergillus varicolor* ve *Trichophyton rubrum*' a karşı antimikrobiyal etkiye, 5-(2',4'-difloro-hidroksibifenil-5-il)-4-allyl-1,2,4-triazolin-3-tiyon bileşiğinin %73.03'lük inhibisyon ile en yüksek antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu kaydetmişlerdir.



5-(2',4'-difloro-hidroksibifenil-5-il)-4-alkil-1,2,4-triazolin-3-tiyon

Dünder, Çakır, Küpeli ve Noyanalpan (2007) 1-[3-(2-oksobenzotiyazolin-3-il)propanoil]-4-süstitüe-tiyosemikarbazitlerden sentezledikleri 3-[2-(2-oksobenzotiyazolin-3-il)etil]-4-süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyonların analjezik ve anti-enflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 3-[2-(2-Oksobenzotiyazolin-3-il)etil]-4-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyon serinin en aktif bileşiği bulunmuştur.

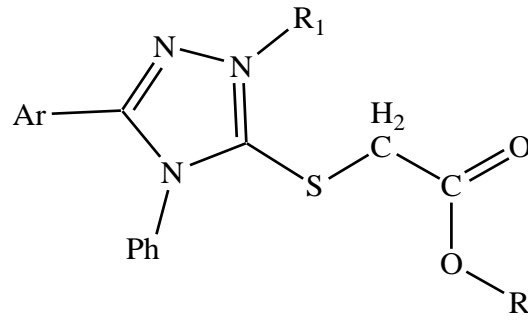


3-((4-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-5-tiyokso-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on

Kumar, Javed, Khan ve Amir (2008) bifenil-4-il-oksi asetik asitten türeyen 1,3,4-oksadiazol/tiyadiazol ve 1,2,4-triazolleri sentezleyerek olası biyolojik özelliklerini incelemişlerdir. 5-[(Bifenil-4-iloksi)metil]-4-n-bütül-3-merkaptu-(4H)-1,2,4-triazol, % 81.81 anti-enflamatuvar aktivite gösterirken, referans ilaç %79.54

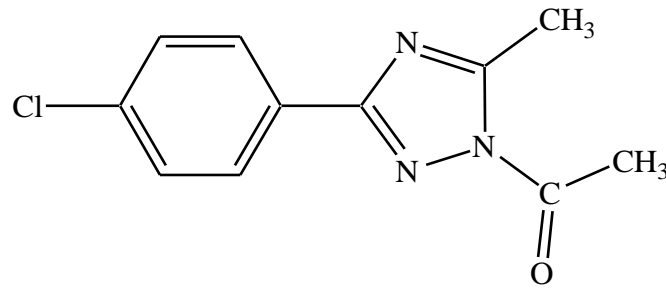
antienflamatuar aktivite göstermiştir. Düşük ülserojenik potansiyel ve lipid peroksidasyonunda koruyucu etki göstermesi nedeniyle lider bileşik olarak değerlendirilmiştir.

Maxwell, Wasdahl, Wolfson ve Stenberg (1984) bir seri 4-fenil-5- aril-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-asetik asit türevi sentezleyerek antienflamatuar aktivitelerini incelemişler, hidroksi grubu içeren bileşiklerin antienflamatuar aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.



4-fenil-5- aril-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-asetik asit

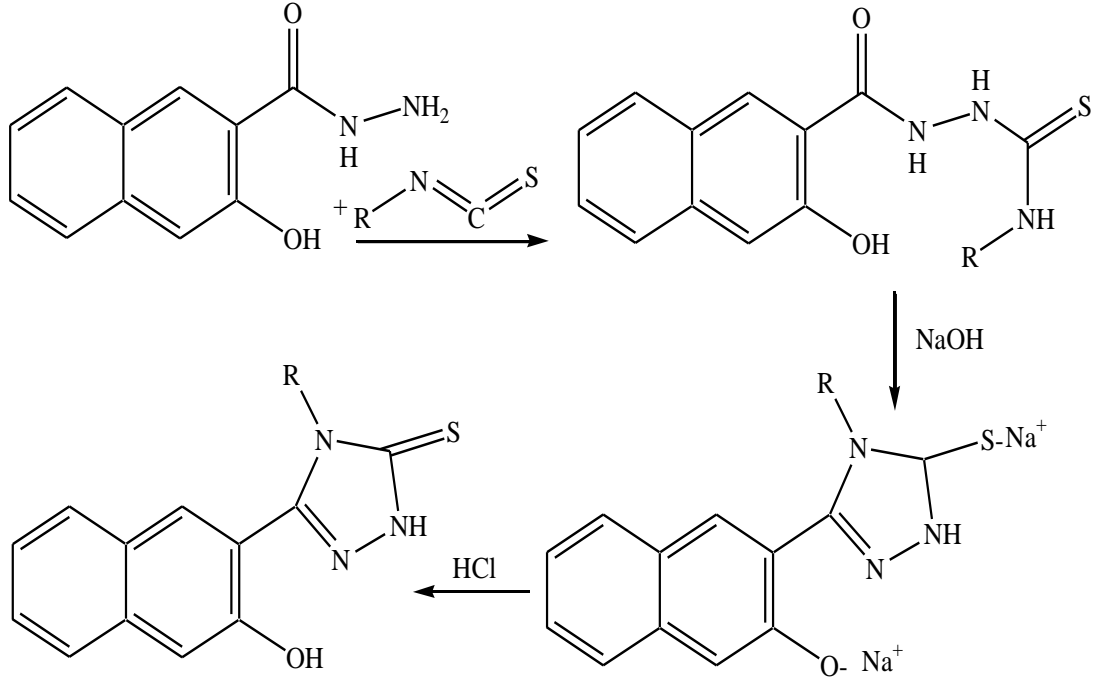
Wade ve ark (1982) 1-asetil-3-p-süstitüefenil-5- alkil triazol için antienflamatuar aktivite tespit etmişlerdir.



1-açıl-3-p-süstitüefenil-5- alkil-triazol

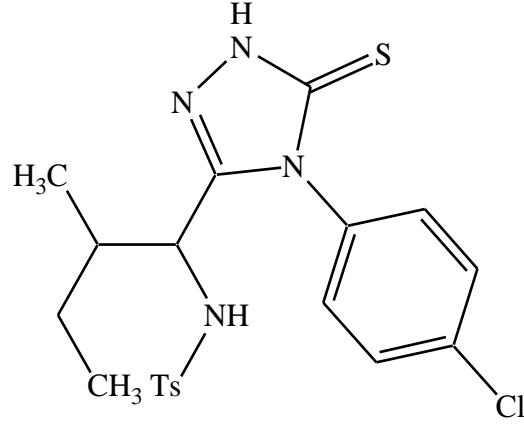
4.3.1.6. Antikanser ve antiviral aktivite

Doğan ve ark (2005) 3-hidroksi-3-naftoik asit hidrazitinden iki basamakla 1*H*-4,5-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-sübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tiyon sentezlemiş ve antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir.



1*H*-4,5-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-sübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tiyon

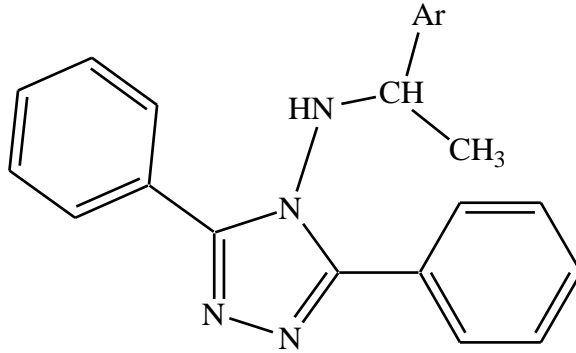
Akhtar, Hameed, Al-Masoudi ve Khan (2007) 5-sübstitüe 4-(4-klorofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonları ve 2-sübstitüe 5-(4-klorofenilamino)-1,3,4-tiyadiazolleri sentezlemişler ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (*HIV*) aktivitelerini inceleyerek 4-(4-klorofenil)-5-(2-metil-1-(tosilamino)butil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiğinin sırasıyla *HIV-1* ve *HIV-2* ye karşı 23.9 µg/mL ve 9.9 µg/mL IC₅₀ değerlerine sahip olduğu ve sitotoksik olduğunu bildirmişlerdir.



4-(4-klorofenil)-5-(2-metil-1-(tosilamino)butil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tanyon

Küçükgül, Tatar, Küçükgül, Rollas ve De Clercq (2008) yaptıkları çalışmada bir seri yeni 5-[(4-aminofenoksi)-metil]-4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonları sentezlemişler ve antiviral etkilerini incelemişlerdir.

Bekircan ve Gümrükçüoğlu (2005) bir seri 3,5-difenil-1,2,4-triazol türevi sentezleyerek insan tümör hücresinde, göğüs kanseri *MCF7* için *SF-268* taraması yapmış ve ilgili bileşiklerin düşük antiproliferatif aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



1-sübstitüe-*N*-(3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etanamin

Literatür araştırmaları sonucunda 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin özellikle antiinflamatuvar ve antikanser aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

4.4. Antikanser İlaçlar

Antikanser ilaçlarda ayırım etki mekanizmalarına göre yapılabilir. Kanser hücreleri; endotel, ekstrasellüler matris, bağışıklık sistemi ya da konaklama hücreleri etkiler. Tümör hücre; Deoksiribonükleik asit (DNA), Ribonükleik asit (RNA) ve protein düzeyinde hedefler. En klasik kemoterapötik ajanlar, tümör ile DNA etkileşimine, monoklonal antikorlar ve küçük moleküller proteinlere karşı konumlanır. Endotel ve ekstrasellüler matris ise spesifik antikorlar ve küçük moleküller tarafından da etkilenir (Espinosa, Zamora, Feliu ve Baron 2003). Klasik olarak, antikanser ilaçları; kemoterapi, hormonal tedavi ve immünoterapi olarak gruplandırılmaktadır (Espinosa ve ark 2003).

Tablo 4.4.1. Antikanser ilaç sınıflaması

Kemoterapi	Alkilleyiciler
	Antibiyotikler
	Antimetabolitler
	Topoizomeraz inhibitörler
	Mitoz inhibitörler
	Diğer kemoterapi ilaçları
Hormonal Tedavi	Steroidler
	Anti östrojenler
	Anti androjenler
	LH-RH analogları
İmunoterapi	İnterferon
	İnterleukin 2
	Aşılar

Espinosa ve ark (2003) antikanser ilaçları hedef türüne göre klinik araştırmadaki yeni bileşikleri dahil etmeden sınıflandırmışlardır. İlaçlar bu sınıflamada endotel ve ekstrasellüler matris ve bağışıklık sistemini hedeflemektedir. Kemik gibi potansiyel konak hücrelerine de hedef olarak ele alınmaktadır. DNA, RNA ve protein düzeyinde hedeflenir. Genel olarak, kemoterapi DNA düzeyinde tümör hücrelerine etki ederken, monoklonal antikorlar ve küçük moleküller tümör hücreleri ve diğer elementlerle protein düzeyinde etkileşir. Antisens oligonükleotidler ise mRNA yönelti miş ilaçlardır. Tümör DNA'sına karşı etkili İlaçlar heliksi kırarak DNA üzerinde hareket eder. Örneğin DNA ile ilgili proteinleri ile müdahale veya belirli genlerin yapısını değiştirerek etki eder.

DNA sarmalını etkileyen alkilleyici ajanlar kanser tedavisinde çapraz bağlar oluşturarak DNA yapısı ve fonksiyonunu değiştirirler. En sık kullanılan alkilleme ajanları azotlu hardallar, çeşitli nitrosoüreler, triazenler, Platin bileşikleri ve antibiyotiklerdir (Hurley 2002).

Alkilatörler arasında Bendamustin ve Tirapazamin gibi yeni deneysel ajanlar vardır. Azotlu hardallı bileşik olan Bendamustin lenfomal (Bremer 2002), (Weidmann ve ark 2002), (Aivado ve ark 2002) aktiviteye sahiptir. Tirapazamin hipoksik hücrelerin aktive olması ile etki ederken ve Sisplatin ve Taksan'ların sitotoksitesi radyasyon ile ayarlanır (Gandara ve ark 2002), (Peters ve Brown 2002). Bu yapılar küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve baş ve boyun tümörlerin tedavisinde kullanılır.

Bleomisin ve Mitomisin C gibi bazı antibiyotikler de alkilatör grubuna aittir: Bleomisin ve Mitomisin C, antrasiklinlerin farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve sonraki gruba dahildir (Espinosa ve ark 2003).

Tablo 4.4.2. Hedef bölgeye göre antikanser ilaç sınıflaması

Hedef Bölge		
Tümör	DNA	Spesifik olmayan
		DNA'yı kıran kemoterapi
		DNA ile alakalı proteinlere kemoterapi
		Spesifik
		Hormonal terapi retinoitleri
		Interferon a
		Gen terapisi
	RNA	Antisens oligonukleoidler
	Proteinler	Membran reseptörleri
		Ekstraselüler alan moab
		İntraselüler alan küçük moleküller
		Sitoplazma
		İntraselüler yollar küçük moleküller
		Tubulin
Endotelyum	DNA	Kombretastatin
Matris	Proteinler	Monoklonal antibodiler
		Küçük moleküller
Ekstraselüler	MMP'ler	MMP İnhibitörleri
	Diğer	Monoklonallar ve küçük moleküller
İmino Sistem	Limosit ve Makrofajlar	İnferonlar
		İnferleukin 2
		Aşılar
Konaklama Hücresi	Kemik Hücreleri	Bisfosfonatlar ve osteoprotejerin

Topoizomeraz I ve II inhibitörleri, antimetabolitler ile birlikte gruplandırılabilir çünkü bu ilaçlar, protein-DNA komplekslerine yönelik olarak DNA'ya (Hurly 2002) doğrudan bağlanmazlar.

Doksorubisin ve analogları, Epirubisin ve İdarubisin gibi antrasiklinler topoizomeraz II serbest radikalleri oluşturularak inhibe eder. Mitoksantron sentetik olmasına rağmen, bir antrasiklin olarak kabul edilebilir. Ana epipodofilotoksin olan Etoposid, aynı zamanda topoizomeraz II'yi inhibe eder (Esipniosa ve ark 2003).

Topoizomeraz I DNA replikasyon sırasında geçici olarak kırılarak bükülme gerilimini azaltır. Bu enzimin inhibitörleri Kamptotesin'den meydana gelmektedir. Bu ailedeki üyeler son yıllarda hızla büyümektedir. Topotekan ve İrinotekan'a ek olarak, Rubitekan Lurotekan (Emerson ve ark 2000), (Minami ve ark 2001), (Giovanella ve ark 2002), (Schoffski ve ark 2002), (Kehrer ve ark 2002) ve Eksatekan (Giles ve ark 2002) gibi yeni deneysel ajanlar aileye katılmıştır.

Öte yandan, enzimlere müdahale eden antimetabolitler, DNA sentezine katkıda bulunmaktadır. Bu grup içinde Raltitrekse Antifolat'lar, Fluroprimidin'ler, Sitarabin, Gemstabin ve Fludarabin, Pentostatin ve Kladrinin gibi adenozin analogları yer almaktadır. Pemetrekset ise yakın zamanda bu gruba dahil olmuştur. Bu ilaç akciğer kanseri, meme kanseri, mezotelyoma ve baş ve boyun gibi küçük hücreli olmayan kanseri tümörlere karşı etki göstermektedir (Novello, Le Chevalier ve Alimta 2001), (Pivot 2001), (Calvert ve Bunn 2002).

Deniz canlısı türevi olan Ekteinasidin veya ET-743, eşsiz bir mekanizmaya sahiptir. Eskiden alkilatör olduğu düşünülürken, son araştırmalara göre *TCNER* faktörleri olarak transkripsiyonel bloklar veya Sp1 ve RNA polimerazı etkilediği ortaya çıkmıştır (Scotto 2002). Ekteynasidin ayrıca refrakter sarkomlar olan hastalarda kullanılmaktadır (Delalogue ve ark 2001).

Spesifik gen grubunda yer alan klasik temsilciler hormonal ajanlardır. Steroidler, antihormonlar ve retinoidler spesifik genleri modifiye ettikleri için ortak bir eylem mekanizması oluştururlar. Glukokortikoid gibi steroid hormonlar, sitoplazma ve çekirdekte bulunan reseptör proteine bağlanarak bir hormon-reseptör kompleksi oluştururlar. Bu kompleks DNA'da düzenleyici dizileri etkinleştirebilecek kapasiteye sahiptir. Antiöstrojen ve antiandrojenler östrojen ve androjenlerin reseptörlerin bloke eder. Bu reseptörler çekirdekte bulunan, ligant-düzenlenmiş transkripsiyon faktörleridir. Antiaromataz ajanlardan Anastrozol, Letrozol ve Ekzemestan sitoplazmaya özellikle tümörlü hücelere ve ayrıca periferik dokular etki eder. LH - RH analogları Hipotalamusta G proteinlerine spesifik membran reseptöleri ile bağlanır. Ancak nihai etkisi tümör hücelerinde yer alır, bu nedenle analogları diğer hormonlar ile birlikte gruplandırılır (Espinosa ve ark 2003).

Interferon α 'nın antitümör aktivitesi doğrudan antiproliferatif olarak ve dolaylı olarak immün aracılı etkiler. Aynı zamanda interferon aracılığıyla antianjiyojenik etkileri gamma tedavisinde kullanılır. Bundan dolayı, bu ilaç birkaç sınıflama grubunda görünebilir (Jonasch ve Haluska 2001).

Gen terapisi aynı zamanda spesifik genleri hedeflemektedir, ancak bu durumda eylem mekanizmasını hormonlara göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Genler vektörler halinde DNA dizisini onarır veya spesifik olarak bloke eder (Espinosa ve ark 2003).

Tümörlü RNA'ya karşı etkili floropirimidinler ve platin bileşikleri gibi antikanser ilaçlar RNA sentezine bir dizi müdahale ederler. Ancak, genelde hareket DNA'ya bağlanma eğilimindedir. Bu grubun en önemli temsilcileri antisens oligonükleotidlerdir. Bu moleküller belirli mRNA'lara karşı yönlendirilir. *Bcl-2*, *myb*, *p53*, *MDM2* mRNA'ların, *Her-2* ve metil-1 bu oligonükleotidlere hedeflenmektedir (Del Bufalo 1996), (Funato, Kozawa, Fujimaki, Miura ve Kaku 2001), (Rait 2001), (Strasberg 2001), (Tolcher 2001), (Wang 2001). Antisens oligonükleotidlerin sentezi karmaşıktır ve hedefe ulaşması için gelişmiş yöntemlerin sunulması gerekmektedir (Goffin ve Eisenhauer 2002), (Henry, Geary, Yu ve Levin 2002),

(Jansen ve Zangemeister-Wittke 2002.). Bu gruptaki bir başka ilaç vasküler endotelial büyüme faktörünün mRNA'sını bloke eden anjiyoenzimdir (Sandberg ve ark 2000), (Weng ve Usman 2001).

Proteinlerdeki tümörlü hücrelere karşı etkili ilaçlar son on yıl içinde monoklonal antikolar ve küçük moleküller ağırlıklı bileşikler olarak bu gruba katılmıştır. Bunların hepsi çok spesifiktir ve etkileri sitotoksik yerine sitostatiktir. Bu gruptaki ilaçlar membran reseptörleri ve sitoplazmik proteinlere bağlanırlar. Tümör membran reseptörleri antikolar ve küçük moleküllerdir. Birincil etki reseptörünün ekstrasellüler etki alanına, ikincil geçiş membrandan geçerek genellikle tirozin kinaz gibi intraselüler bölgeyi inhibe ederler. Küçük molekül ifadesi yanıtıcı olabilir, çünkü klasik kemoterapi bileşiklerinin boyutu küçük olmasına rağmen, monoklonal antikolar ile ayırım sağlar (Espinosa ve ark 2003).

İlk antitümör antikolar CD20 ve CD52 gibi Lenfoid Antijenlere karşı geliştirilmiştir. Bazı antikolar izotop ile birleşerek etkinliklerini artırır (Davis ve ark 2000), (Vose ve ark 2000), (Gibson, Jain, Zelenetz ve Leonard 2002), (Lundin 2002), (Rai ve ark 2002). Son derece etkili olan bileşikler refrakter lenfoma olan hastaların ilk basamak tedavi olanaklarını genişleterek katkıda bulunmaktadır. Bu gruptaki antikolarla örnek olarak; anti-CD33 Gemtuzumab ve anti-CD22 Epratuzumab gösterilebilir (Roboz ve ark 2002), (Larson ve ark 2002).

Karsinomlar için ana antikolar Trastuzumab (Ligibel ve Winer 2002), (McKeage ve Perry 2002) ve Cetuximab'dır (Baselga 2001), (Robert 2001). Trastuzumab *Her-2* pozitif meme tümörü tedavisi için kullanılmaktadır. Tek başına ya da kemoterapi ile kombinasyon halinde de kullanılmaktadır ve olası yeni endikasyonları araştırılmaktadır. Öte yandan gelecekte karsinomlara karşı anti-MUC antikolar aşı formunda kullanılabilir (Reddish ve ark 1998).

Küçük moleküller epidermal reseptörlerinin büyüme faktörü ailesine bağlanmaktadır. Gefitinib (Herbst ve Kies 2002), (Ranson 2002) ya da OSI-774 (Hidalgo ve ark 2001) gibi bazıları *EGFR*'e *Her-1* karşı spesifiktir. Gefitinib bu

grubun şimdiye kadar Faz III' karşı en başarılı tek üyesidir. Büyük hücreli akciğer kanseri ve baş ve boyun tümörlerine karşı olumlu cevap vermektedir. PKI-166 hem *Her-1* hem de *Her-2*'yi inhibe eder (Baker ve ark 2002). CI-1033, geri dönüşü epidermal büyüme faktörü inhibitör reseptörüdür (Allen, Lenehan, Eiseman, Elliott ve Fry 2002).

Tümör hücrelerine hücre içi intraselüler yollar büyüme faktörleri ile aktive olur ve bunlardan birkaçı spesifik hedefi olan ilaçlardır. Bu grupta en iyi bilinen tirozin kinaz *bcr/abl* ve *c-kit* olan İmatinib'dir. Kronik miyeloyit, lösemi ve gastrointestinal stromal tümörlere karşı etkilidir. Diğer ilaçlar ras veya fosfatidil inositol yollarla etkili olmasının yanı sıra proteazom ve siklin bağımlı kinazlardır (Cohen, Moses ve Pazdur 2002).

Ras farnesil transferaz tarafından aktive edilmektedir. Bir kez aktive olduğunda ras protein ve *MEK*'i harekete geçirir. Örneğin, Lonafarnib gibi farnesil-transferaz inhibitörleri yanlış metabolit olarak hareket eder (Karp ve ark 2001), (Joensuu ve ark 2002). Ayrıca, MEK CI-1040 gibi raf inhibitörleri de mevcuttur (Dancey 2002), (Hotte ve Hirte 2002).

Fosfatidil-inositol serin treonin *PI-3K* ile başlar, *PKB/Akt* üzerinden *mTOR* hücrel katabolizma ve anabolizma arasındaki denge ile ilgili olarak apoptozisi kontrol eder. Burdaki spesifik ilaçlar *mTOR* (Elit 2002) inhibe eden CCI-779 gibi rapamisin türevleridir. *PI-3K* da protein kinaz C'ye bağlı transkripsiyon faktörü *NF-KB*'yi aktive etmektedir. Protein-kinaz C bryostatin (Brockstein 2001), (Pfister ve ark 2001) ve PKC-412 (Virchis 2002) tarafından inhibe edilir.

Proteinleri degrade eden enzim grubu olan proteazom, PS-341 (Adams 2002), (Orlowski 2002) tarafından inhibe edilmektedir. Öte yandan, şaperonlar tersinir fonksiyonlu olarak çalışırlar, yani proteinlerin degrade olmasını önlerler. 17-AAG gibi Geldanamisin türevleri şaperonların degradasyonunu artırır (Neckers, Schulte, ve Mimnaugh 1999), (Nimmanapalli, O'Bryan ve Bhalla 2001).

Flavopiridol ve Roskovitin türevi olan CYC-202 siklin bağımlı kinazları (Schwartz 2002), (McClue 2002) inhibe eder. Staurosporin bileşiği olan UCN-01 CDK-2'yi seçici olarak inhibe eder (Koh ve ark 2002), (Senderowicz 2002).

Tubulin hücre içine nakil ve mitosis ile hücre şeklinin bakımına katkıda bulunurlar. Vinka alkaloidleri tubulin'in spesifik yerlerine bağlanarak polimerizasyon ile dimer oluşumunu önlerler, böylece mikrotübül oluşumu önlenmektedir. Taksanlar farklı bir bağlayıcılığı vardır ve mikrotübülü stabilize ederler. Bu sıradışı stabilite mikrotübülün yeniden yapılanmasını inhibe ederler. Taksanların oral formülasyonlarıyla birlikte ana ilaçlar kadar aktivite sağlamasını sağlar (Rose, Long, Fairchild, Lee ve Kadow 2001). Epotilonlar yeni tubulin stabilize edici ajanlardır. Preklinik çalışmalar bu umut verici aktiviteyi göstermektedir, ancak faz II ve faz III klinik çalışma sonuçları (Lee ve ark 2001) hala mevcut değildir.

Endotele karşı etkili bileşikler Endotel büyüme faktörünü ya da buna benzer reseptör faktörlerini inhibe ederler. Öte yandan, ekstraselüler matris metalloproteinazları inhibe ederler. Hepsinin antianjiyojenik etkisi mevcuttur (Esipnosa ve ark 2003).

Endotel büyüme faktörleri ve vasküler endotel büyüme faktörü (*VEGF*) ve temel fibroblast büyüme faktörü (*bFGF*) Talidomid tarafından inhibe edilmektedir (Neben ve ark 2001), (Raje ve Anderson 200) *VEGF*'e karşı spesifik diğer bir inhibitör karboksiamidotriazol'dür (Waselenko 2001), (Figg, Kruger, Price, Kim ve Dahut 2002). İnterferon α *VEGF* tümör hücrelerinin sentezini inhibe ederler, ancak bu etkiyi interferon gamma etkisi olarak görülmektedir (Dreau ve ark 2000), (Kawano, Matsui, Kamihigashi, Narahara ve Miyakawa 2000). Siklooksijenaz 2 endotel büyümeyi stümüle etmektedir, bunun mekanizması *COX-2* inhibitörlerine dayanmaktadır (Leahy ve ark 2002), (Wang, Fuentes ve Shapshay 2002).

VEGF reseptörleri ile ilgili olarak, monoklonal antikor olan Bevacizumab tüm bu reseptörlere bağlanmaktadır (Chen, Gore-Langton ve Cheson 2001) SU-5416, *VEBFR-1* ve *VEGFR-2*'ye bağlı küçük bir bağlayıcı moleküldür (Stopeck ve ark

2002). Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörüne ve c-kit'e de bağlanmaktadır. SU-5416 hematolojik kanserler ve kolorektal kansere karşı klinik çalışmalar devam etmektedir. Bir başka küçük molekül olan SU-6668 *VEBFR*, *bFGFR* ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlere *DPBFR* bağlanmaktadır (Fabbro ve Manley 2001), (Hoekman 2001). Kombretastatin endotelin mitotik spindelini inhibe eder ve apoptozisi indüklemektedir (Dowlati ve ark 2002), (Ohno ve ark 2002).

Tümörlerdeki matris metaloproteinaz (*MMP*)'lerin aktivasyonu işgali kolaylaştırması anjiyogenez için önemli bir adımdır. *MMP*'ler ayrıca *VEGF*, *bFGF* ve insülin büyüme faktörü stimüle etmektedir. Şu anda klinik araştırması devam eden bir seri *MMP* inhibitörü mevcuttur (Hoekstra, Eskens ve Verweij 2001), Marimastat (Bramhall ve ark 2002), Prinomastat veya BAY 12 - 9566 (Bramhall ve ark 2002b) gibi sentetik enzim inhibitörleridir. Neovastat gibi Tetrasiklin türevleride aktivasyonu inhibe ederek *MMP*'lerin degradasyonunu önlerler (Falardeau ve ark 2001), (Batist ve ark 2002). İntegrin, Endotelin ve Trombospondin gibi *MMP*'lerin yanında ekstrasellüler matris antikanser terapisi için kullanılmaktadır (Gutheil ve ark 2000), (Patel ve ark 2001).

Bazı ilaçlar doğrudan organlardaki tümör hücreleri hedef alabilmektedir. Şu anda Bifosfosponatlar, Osteoprotegerin, *PTHrP* ve *PTHrP* antikorlar gibi bu ajanlar ile ilgili olarak kemik hücre fonksiyonu ve kemik mikroçevresini inhibe etmektedir (Coleman 2002), (Body ve Mancini 2002), (Body, Greip ve Coleman 2003).

Şu anda çok sayıda antikanser ajan klinik araştırma altındadır. Bunlardan bazıları klasik kemoterapik ilaçlardır. Diğerleri ise yeni ilaç ailelerine aittir. Gelecekte, daha fazla ilaç tümörlü hücreleri hedef alarak tedavi sağlayacağı düşünülmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kimyasal maddeler

Siklohegzil izotiyosiyanat (Fluka), 2-florobenzoik asit hidrazit (Sigma), 3-florobenzoik asit hidrazit (Sigma), 4-florobenzoik asit hidrazit (Sigma), 2-klorobenzoik asit hidrazit (Sigma), 3-klorobenzoik asit hidrazit (Sigma), 3-bromobenzoik asit hidrazit(Sigma), 4-bromobenzoik asit hidrazit (Sigma), 4-hidroksibenzoik asit hidrazit (Sigma), 4-nitrobenzoik asit hidrazit (Sigma), Silikajel (Fluka 254 nm, 0.2 mm, 20x20 cm), asetonitril (Merck), orto fosforik asit (Merck), dötero dimetilsülfoksit (Merck), formik asit (Merck), hidroklorik asit (Merck), sodyum bikarbonat (Merck), 4-dimetilaminosinamaldehit (DAC) (Merck), etanol (Merck), sodyum hidroksit (Merck), benzen (Fluka), aseton (Fluka).

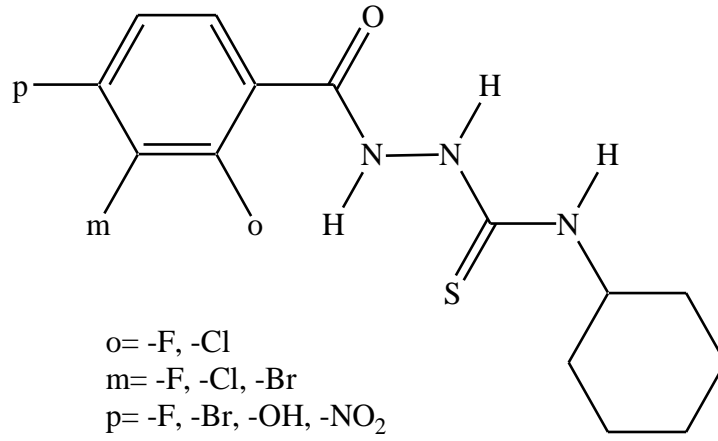
5.1.2. Kullanılan cihazlar

İR spektrofotometre.....	Shimatsu
Nükleer manyetik rezonans spektrometre.....	Bruker VX400 BB
Kütle spektrometre	Waters
Elementel analiz	Leco CHNS-932
Erime noktası tayini	Mettler Toledo
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi.....	Shimatsu LC 20
UV spektrofotometre.....	Perkin Elmer

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

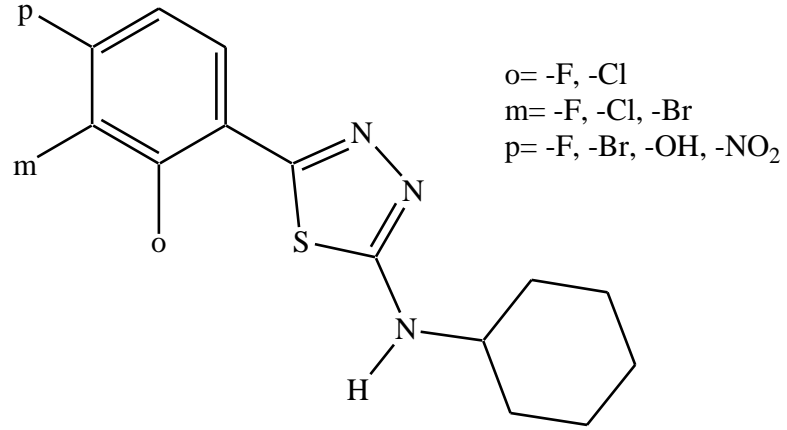
5.2.1. 1,4-Disübstitüe tiyosemikarbazit sentezi

Asit hidrazit (0.05 mol) elde edilecek 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit için gerekli alkil/arilizotiyosiyanat (0.05 mol) ile etanollü ortamda (30 ml) geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 2-3 saat ısıtılır. Karışım oda sıcaklığına getirilir, çöken ham ürün ayrılır, kurutulur, etanolden kristallendirilir.



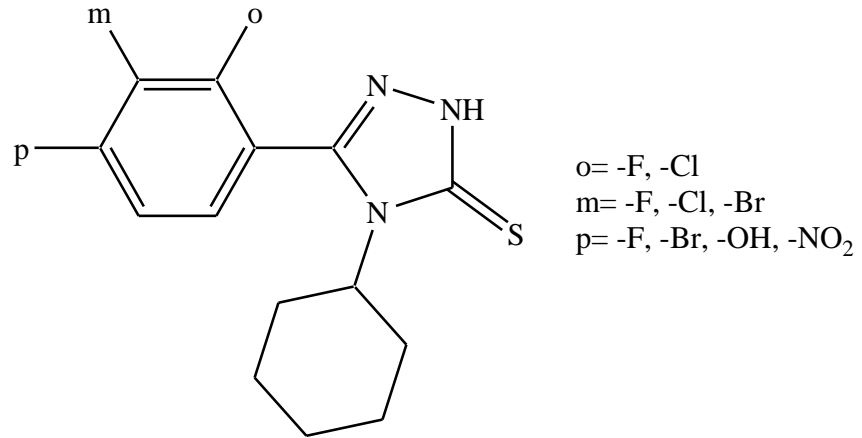
5.2.2. Sübstitüe 1,3,4-tiyadiazol sentezi

Uygun mol 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürük asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı %5'lik sodyum bikarbonat ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir.



5.2.3. 1,2,4-Triazolin-3-tiyonların sentezi

Uygun mol 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit üzerine 15-20 mL 2 N sodyum hidroksit ilave edilerek 2 saat geri çevrimli soğutucu altında ısıtılır. Karışım daha sonra % 10'luk hidroklorik asit ile nötrale edilir. Çökelti su ile yıkanır ve etanol ile kristallendirilir.



5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. İnce tabaka kromatografisi

Sentez edilen maddelerin saflıkları ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanılarak saptanmıştır. Adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki hazır silika jel F-254 plakalar kullanılmıştır. Maddelerin kromatografik kontrolünde çözücü sistemi olarak benzen:aseton (70:30 h/h) kullanılmış, bileşiklere ait lekeler dalga boyu 254 nm olan UV lambasında tespit edilmişlerdir. Aromatik primer aminler UV ışık altında mor renk vermiştir, püskürtülen DAC belirteci ile 1 M hidroklorik asit (50 ml) ve etanoldeki (50 ml) % 0.2'lik çözeltisi mor renkli lekeler oluşturmuşlardır.

5.3.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

Bileşiklerin saflık kontrolünde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) yönteminden yararlanılmıştır. Bileşiklerin 0.2 mg/mL'de konsantrasyonda fosforik asitle pH'ı 2'ye ayarlı % 80 asetonitril % 20 deionize su içindeki çözeltileri 10 µL hacimde sisteme enjekte edilerek kolonda ayrımları gerçekleştirilmiş ve kolonda alıkonma zamanları tespit edilmiştir. Çalışma koşulları aşağıda belirtilmiştir.

Kullanılan hareketli faz : fosforik asitle pH'ı 2'ye ayarlı % 80 asetonitril ve % 20 deionize su

Akış hızı : 0.5 mL/dak

Kolon : ACE C18 25 cm * 4.6 mm * 5 µ

5.3.3. Kütle spektroskopisi

Bileşiklerin kütlelerinin tespiti için kütle spektroskopisi yönteminden de yararlanılmıştır. Bileşiklerin 0.01 mg/mL'de konsantrasyonda çözeltileri 10 µL hacimde sisteme enjekte edilerek infüzyon yöntemiyle kütleleri tespit edilmiştir. Çalışma koşulları aşağıda belirtilmiştir.

Numune hazırlama : 2 mg numune dimetilsülfoksit (DMSO) ile çözülerek 10 mL hacmine tamamlanır. Bu çözeltiden 1 mL alınarak % 0.1'lik formik asit çözeltisi içerisinde seyreltilerek 10 ml hacme tamamlanmıştır.

Teknik : Atmosferik basınçlı iyonizasyon- elektron spreyi (API-ES)

Akış hızı : 10 mL/ dak

Kon voltajı : 15 V

5.3.4. Proton NMR spektroskopisi

Bileşiklerin yapısını aydınlatmak için hidrojen ¹NMR spektroskopisi yönteminden yararlanılmıştır. Bileşiklerin 0.01 mg/mL'de konsantrasyonda çözeltileri hazırlanarak analizlenmiştir. Çalışma koşulları aşağıda belirtilmiştir.

Numune hazırlama : 0.2 mg numune dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d₆) ile çözülerek 5 mL hacmine tamamlanır.

Tarama hızı : 30 tarama /dakika

5.4. Sitotoksik Aktivite

MTT hücre proliferasyonunu, canlılığını ve sitotoksisiteyi ölçmede kullanılan kantitatif bir yöntemdir. Bu yöntem, mitokondriyal enzim sistemleri tarafından kataliz edilen tetrazolyum tuzlarının indirgenmesine dayanmaktadır ve hücre büyümesi ile ksenobiyotik sitotoksisiteyi yansıtır. Tetrazolyum tuzları genelde substrat olarak renksiz, canlı hücrelerin mitokondriyal aktivitesi sonucu renkli ürünler veren maddelerdir. MTT bu amaçla kullanılan bir tetrazolyum tuzudur ve substrat olarak sarı renkte olmasına rağmen canlı hücrelerin mitokondrialarında süksinat-dehidrogenaz enzimine spesifik olarak bağlandığında suda çözünmeyen mavi-mor formazan tuzları oluşturur. Süksinat dehidrogenaz, Krebs siklusunun mitokondri membranında olan tek enzimdir ve süksinatı fumarata katalizler. Krebs siklusunun diğer tüm enzimlerin çözünürlüğü fazdadır. Yapısal analogu olan malonat, süksinat dehidrogenazın kompetitif inhibitörüdür. Formazan tuzları, dimetilsülfoksit, izopropanol gibi organik solventlerde kolayca çözünür. Çözünen materyalin optik yoğunluğu, çözünmüş olan formazan kristallerinin konsantrasyonunun verdiği absorbansa göre spektrofotometrik olarak ölçülür. Değerler doğrudan kültürdeki hücrelerin metabolik aktivitelerini verir ve bu değer de yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilir (Mossman 1983), (Sgouras, Duncan 1990), (Beekman, Barentsen, Woerdenbag, Uden ve Pras 1997), (Fischer, Bieber, Li, Elsasser ve Kissel 1999), (Srivastava ve ark 2006).

Çalışmada, *L-929 ATCC*, *CCL-1* fare fibroblast hücre hattı kullanılmıştır. Sitotoksisite testi *L-929* hücre hattında ISO 10993-5 protokolüne göre çalışılmıştır. Elde edilen veriler % cinsinden hücre canlılığı ve büyüme inhibisyon olarak değerlendirilmiştir (ISO 10993-5 2009).

Hücrelerin üretilmesi ve deney protokolünde % 10 fetal sığır serumu ve 100 mM/L Glutamin içeren antibiyotiksiz *Eagle's MEM* ve *RPMI 1640* besiyerleri kullanılmıştır. Hücrelerin üretilmesi ve çoğaltılması aşamaları doku kültürü 25 cm²'lik balonlarda, deney protokolü ve *MTT* çalışmaları ise 96 iyi hücre kültürü

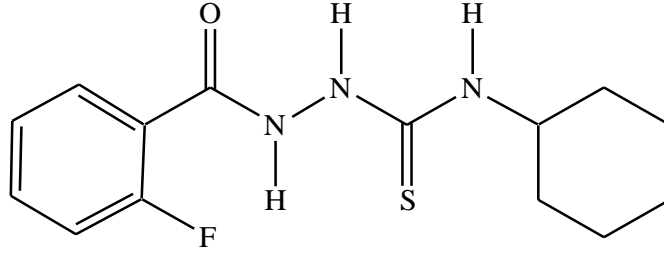
plaklarında gerçekleştirilmiştir. 96 iyi plaka kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda birim başına 5×10^3 hücre olacak şekilde ekim yapılmıştır (ISO 10993-5 2009).

Sitotoksisitesi denenecek sentez bileşikleri dışında, deney grubunda kontrol ve çözücünün sitotoksisitesinin araştırılması için hücelere bileşik yerine % 0.05-0.10 dimetilsülfoksit uygulanmış grupları da yer almaktadır. Sitotoksisitesi denenecek bileşikler 5.0 $\mu\text{g/ml}$ ve 10.0 $\mu\text{g/ml}$ olmak üzere iki farklı konsantrasyonda uygulanmışdır. Deney 48. saatte sonlandırılmış ve çalışmada *Cell Proliferation Kit I MTT* kullanılmıştır.

6. BULGULAR

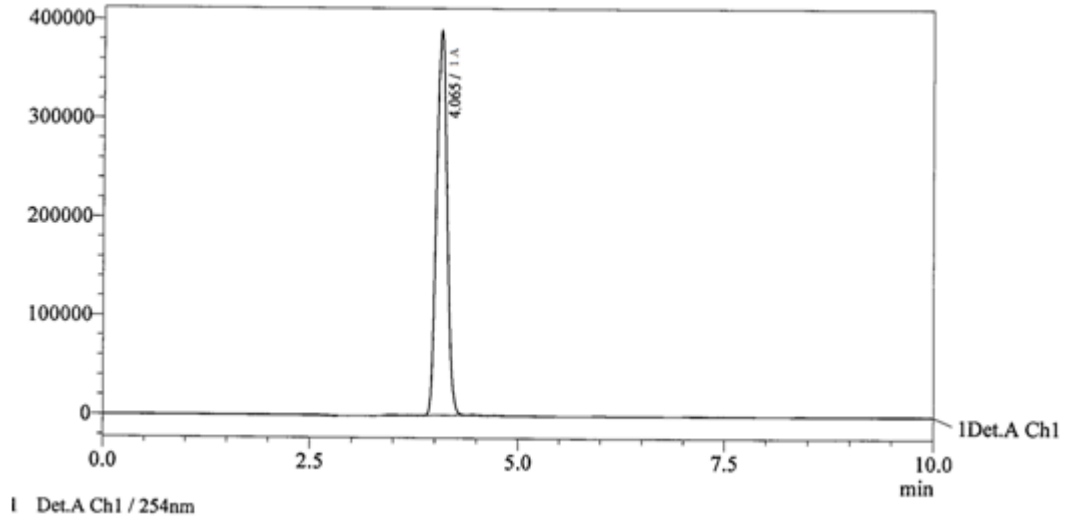
6.1. 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitler

6.1.1. 1-(2-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (1a)



7.71 g (0.05 mol) 2-florobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 87.3, e.n. 197.4 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.07 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.1.1. Bileşik 1a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{18}FN_3OS$ için

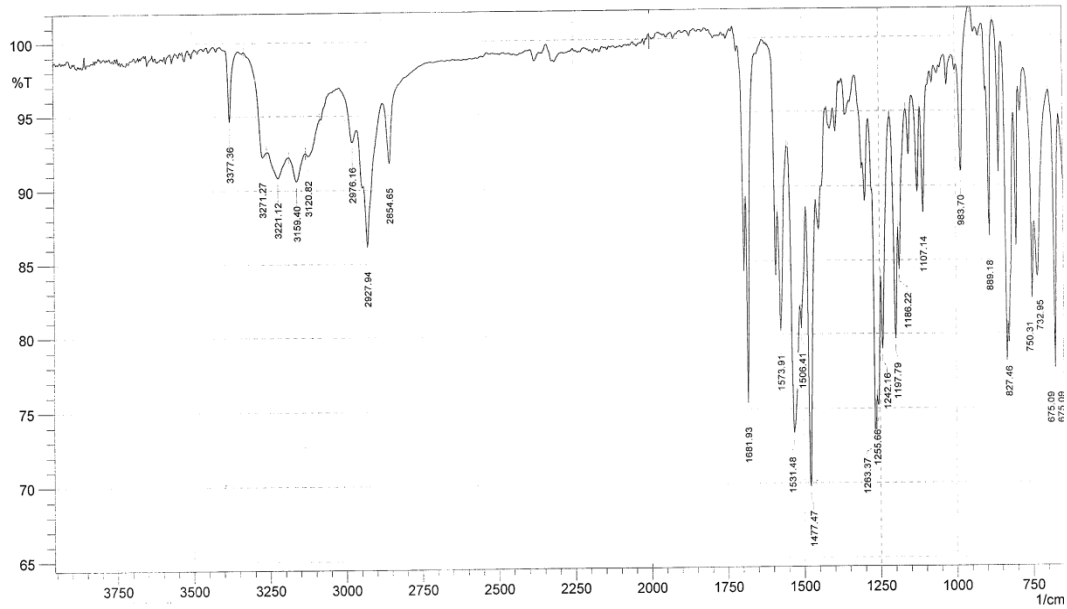
Hesaplanan : C, 56.92; H, 6.15; N, 14.25; S, 10.83

Bulunan : C, 56.28; H, 6.11; N, 14.12; S, 10.54

Spektral bulgular

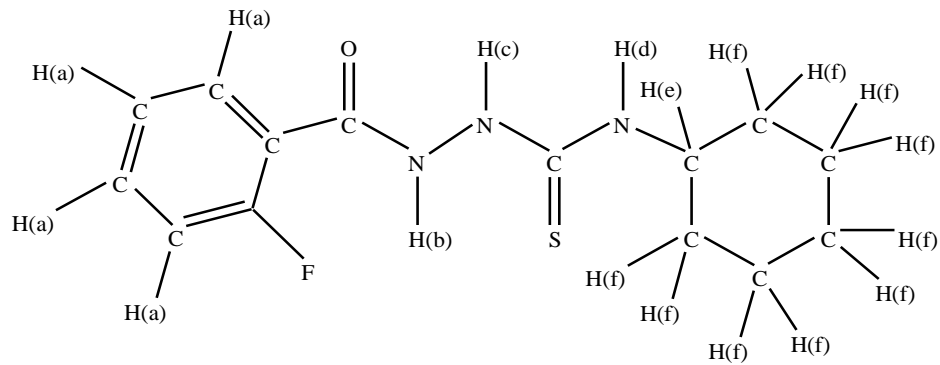
Ultraviyole (UV) spektrumu: λ maks. (nm): 249.

İR spektrumu (KBr) ($\bar{\nu}$) (cm^{-1}): 3377 (Amid N-H gerilme bandı), 3121 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2928 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1662 (C=O amid gerilme bandı), 1614 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1243 (C=S gerilme bandı), 1198 (Ar-F gerilme bandı), 889 (Disübstitüe benzen gerilme bandı).

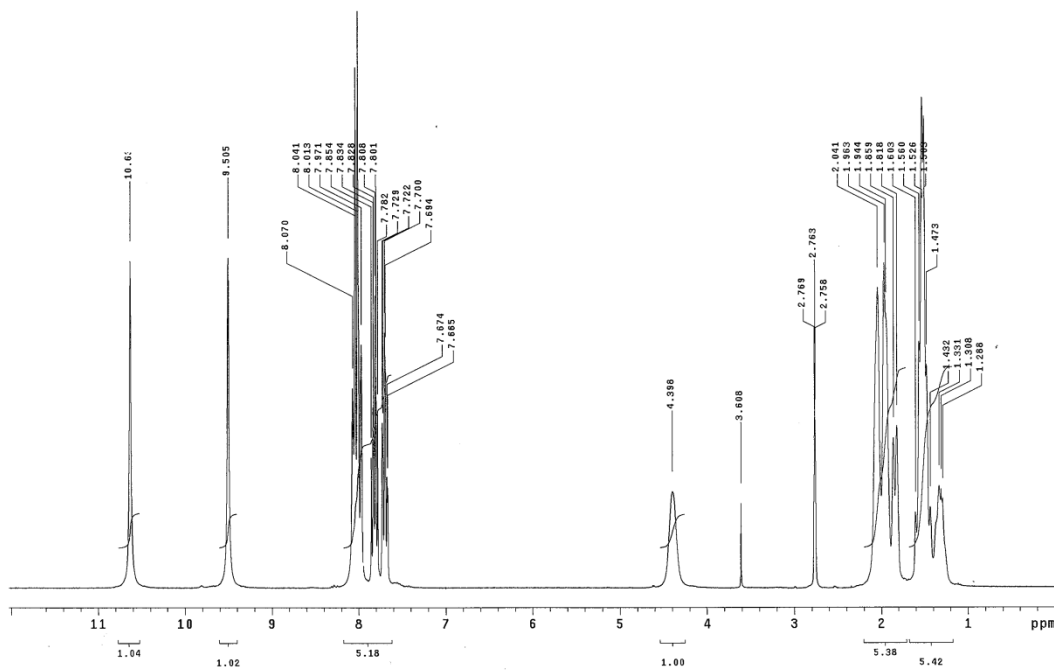


Şekil 6.1.1.2. Bileşik 1a'nın İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/ (TMS)); (δ) (ppm): 10.63 (1H, (s), -CO-NH(b)-), 9.51 (1H, s, -NH(c)-), 8.07-7.67 (4H, (m), -H(a)), 7.97 (1H, s, -NH(d)-), 4.39 (1H, s, -H(e)), 2.04-1.29 (10H, m, H(f)).

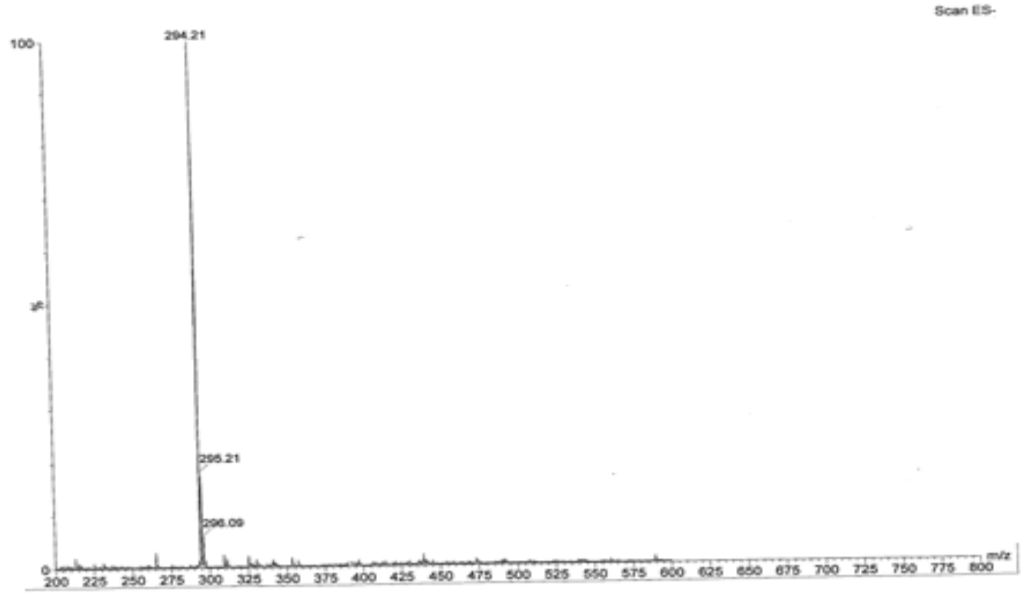


Şekil 6.1.1.3. Bileşik 1a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

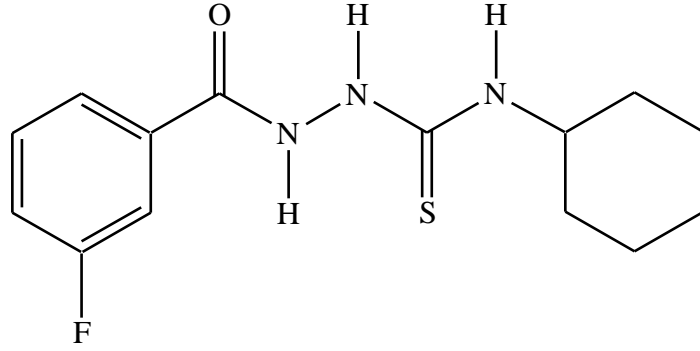
Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}FN_3OS$; M.A = 295.37

API-ES (-) (m/z): 295.21 M^- , 296.09 $[M+H]^+$, 294.21 $[M-H]^-$ (% 100).



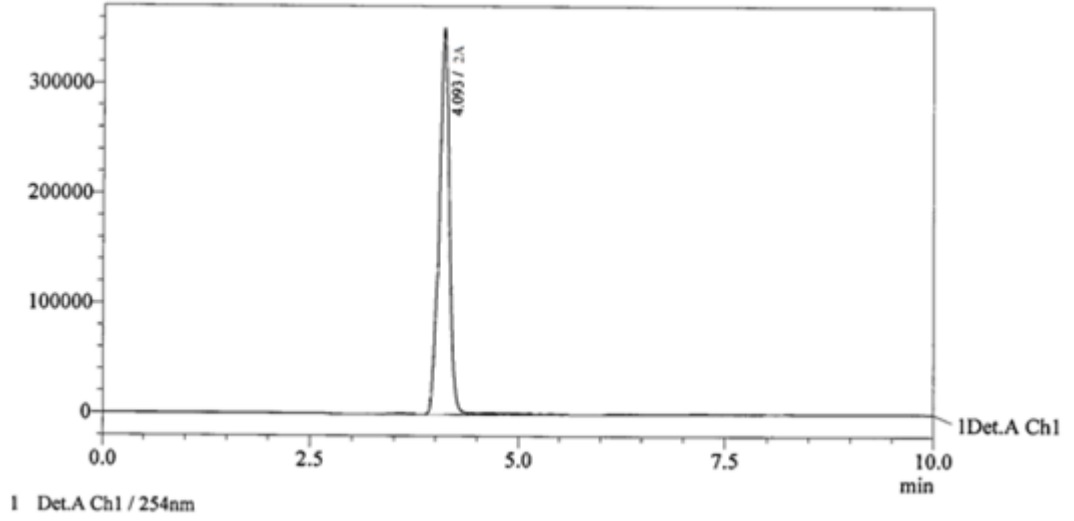
Şekil 6.1.1.4. Bileşik 1a'nın kütle spektrumu

6.1.2. 1-(3-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (2a)



7.71 g (0.05 mol) 3-florobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 81.2, e.n. 144.7 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.09 dak.

YBSK kromatogramı



Şekil 6.1.2.1. Bileşik 2a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{18}FN_3OS$ için

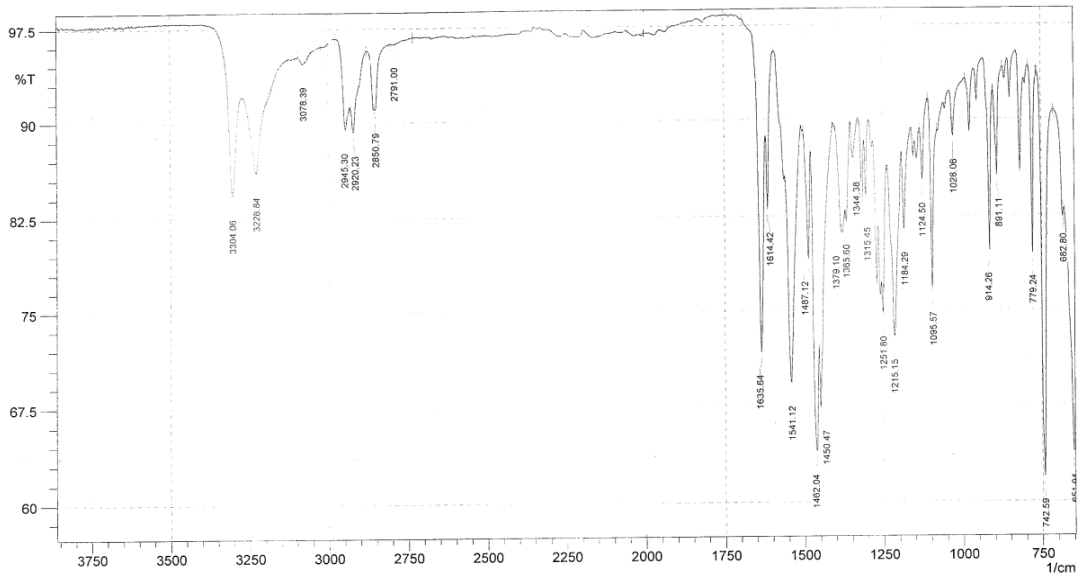
Hesaplanan : C, 56.93; H, 6.15; N, 14.25; S, 10.83

Bulunan : C, 56.46; H, 5.86; N, 14.13; S, 10.54

Spektral bulgular

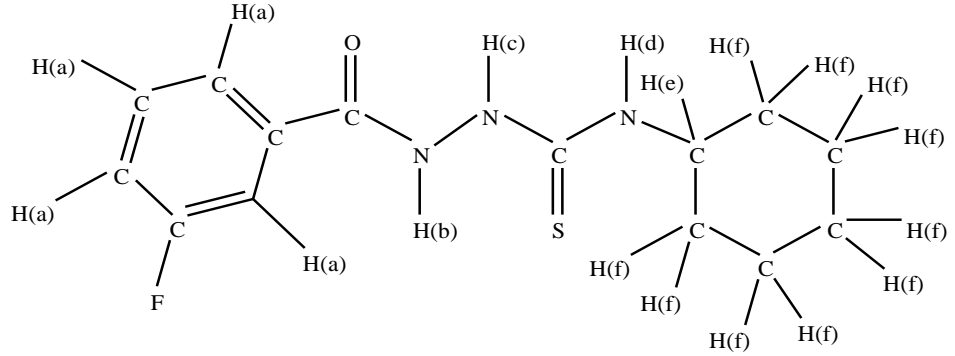
UV spektrumu: λ maks. (nm): 247.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3304 (Amid N-H gerilme bandı), 3078 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2920 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2851 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1636 (C=O amid gerilme bandı), 1614 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1215 (C=S gerilme bandı), 1184 (Ar-F gerilme bandı), 891 (Disubstitue benzen gerilme bandı).

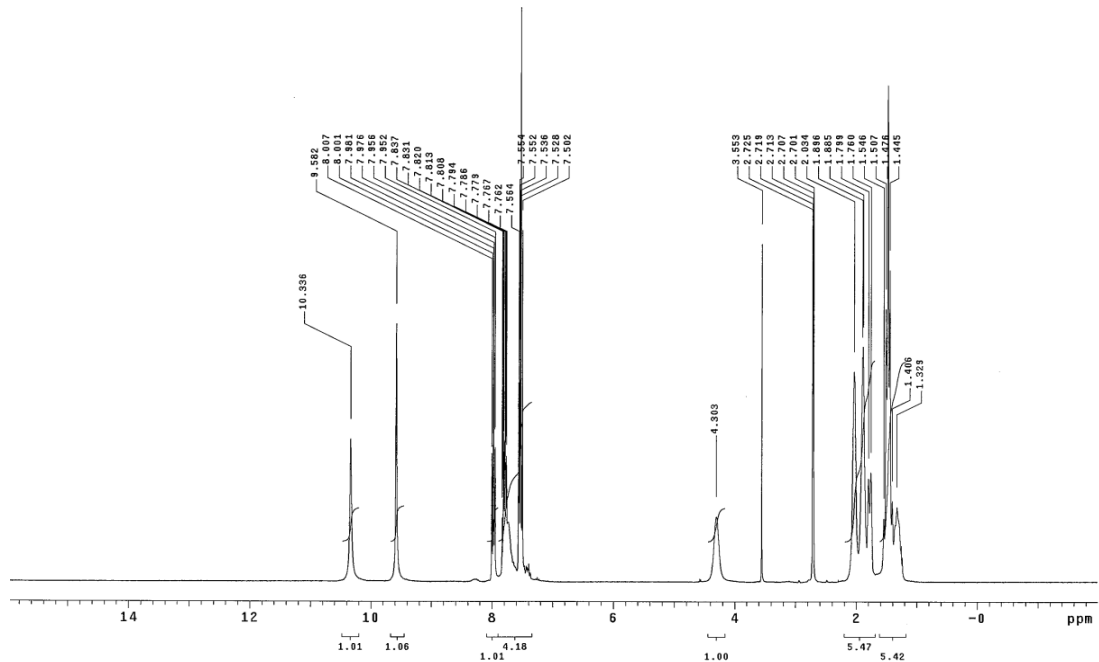


Şekil 6.1.2.2. Bileşik 2a'nın İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.34 (1H, s, -CO-NH(b)-), 9.58 (1H, s, -NH(c)-), 7.98 (1H, s, -NH(d)-), 7.84-7.50 (4H, m, -H(a)), 4.30 (1H, s, -H(e)), 2.03-1.33 (10H, m, -H(f)).

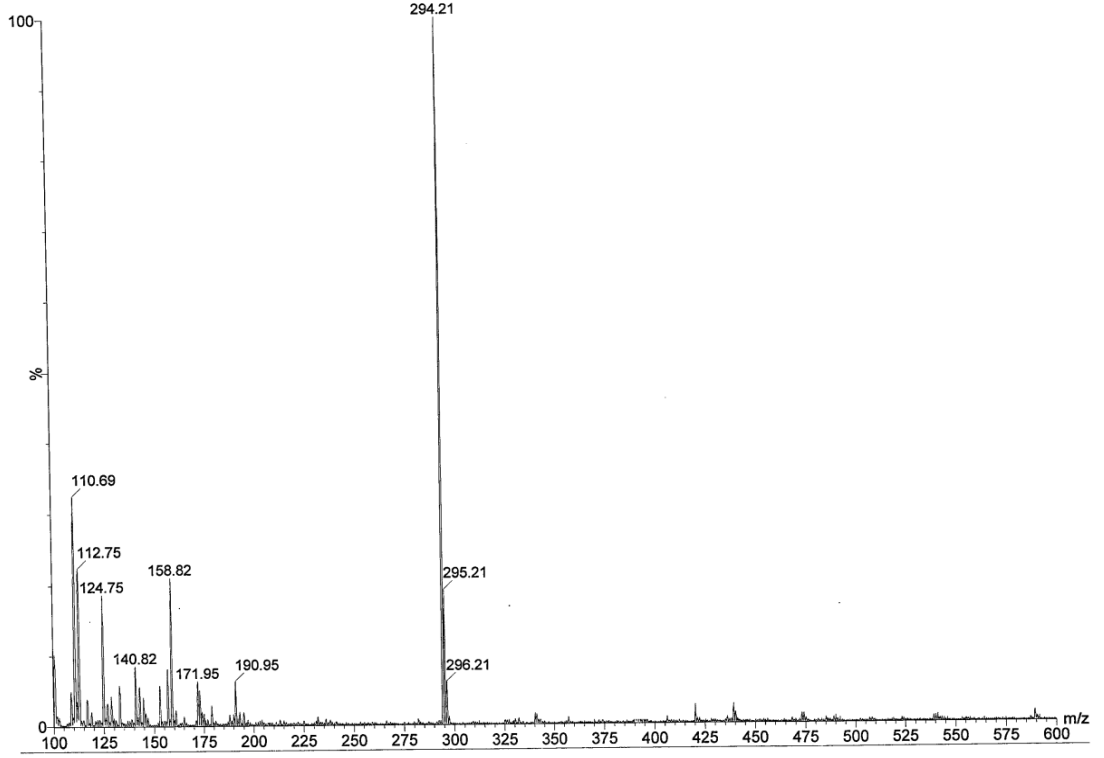


Şekil 6.1.2.3. Bileşik 2a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

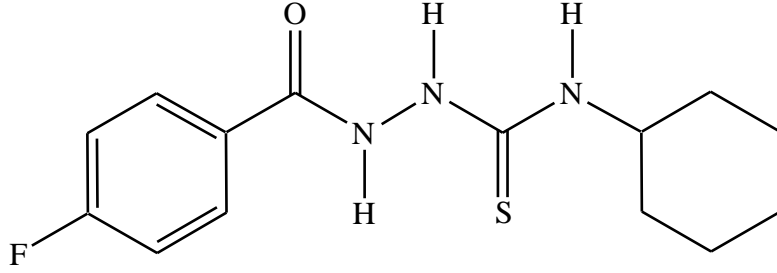
Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}FN_3OS$; M.A.= 295.37

API-ES (-) (m/z): 295.12 M^+ , 296.09 $[M + H]^-$, 294.21 $[M - H]^-$ (% 100),
158.82, 140.82, 124.75, 112.75, 110.69



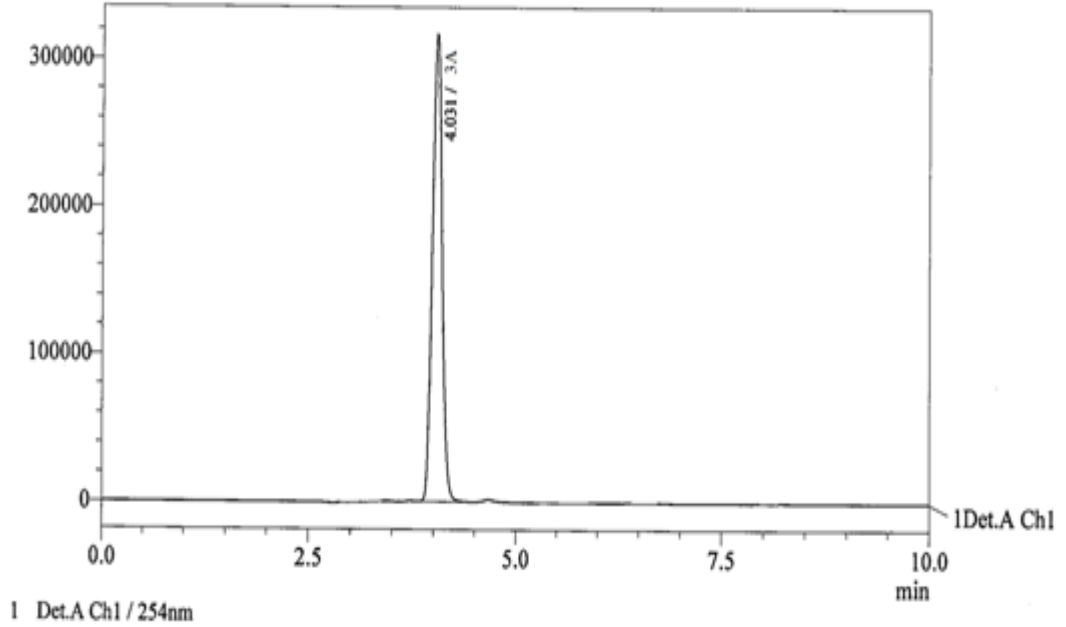
Şekil 6.1.2.4. Bileşik 2a'nın kütle spektrumu

6.1.3. 1-(4-Florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (3a)



7.71 g (0.05 mol) 4-florobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandınlarak saflaştırılır. Sarı renkli kristal madde. Verim % 79.9, e.n. 202.9 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.03 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.3.1. Bileşik 3a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{18}FN_3OS$ için

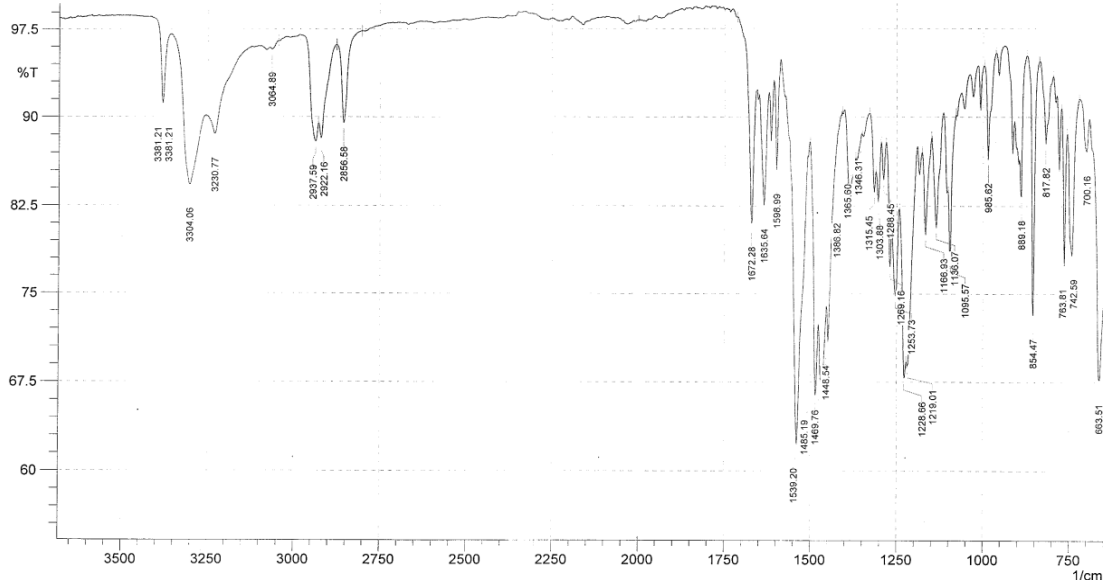
Hesaplanan : C, 56.93; H, 6.15; N, 14.25; S, 10.83

Bulunan : C, 56.63; H, 6.04; N, 14.20; S, 10.59

Spektral bulgular

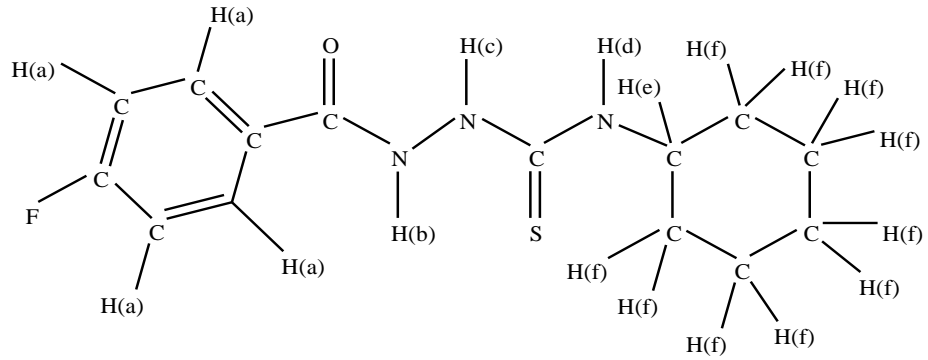
UV spektrumu: λ maks. (nm): 250.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3381 (Amid N-H gerilme bandı), 3065 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2922 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2857 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1636 (C=O amid gerilme bandı), 1599 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1219 (C=S gerilme bandı), 1167 (Ar-F gerilme bandı), 889 (Disüstitüe benzen gerilme bandı).

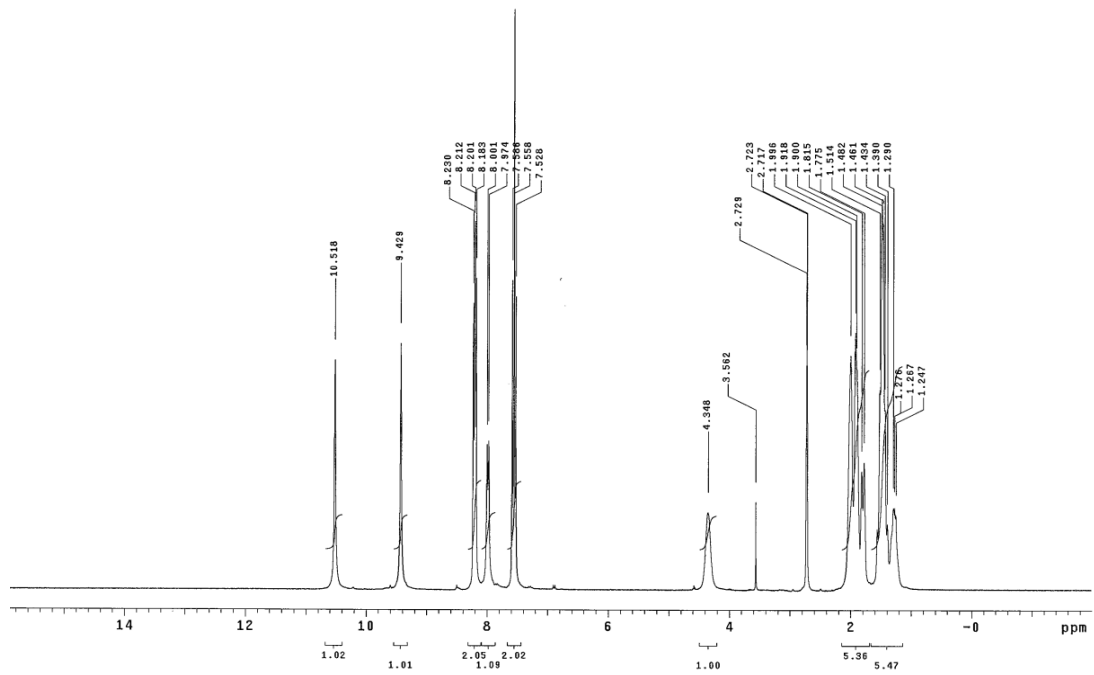


Şekil 6.1.3.2. Bileşik 3a'nın İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.52 (1H, s, -CO-NH(b)-), 9.43 (1H, s, -NH(c)-), 8.23-7.53 (4H, m, -H(a)), 7.98 (1H, s, -NH(d)-), 4.35 (1H, s, -H(e)-), 2.00-1.25 (10H, m, -H(f)-).

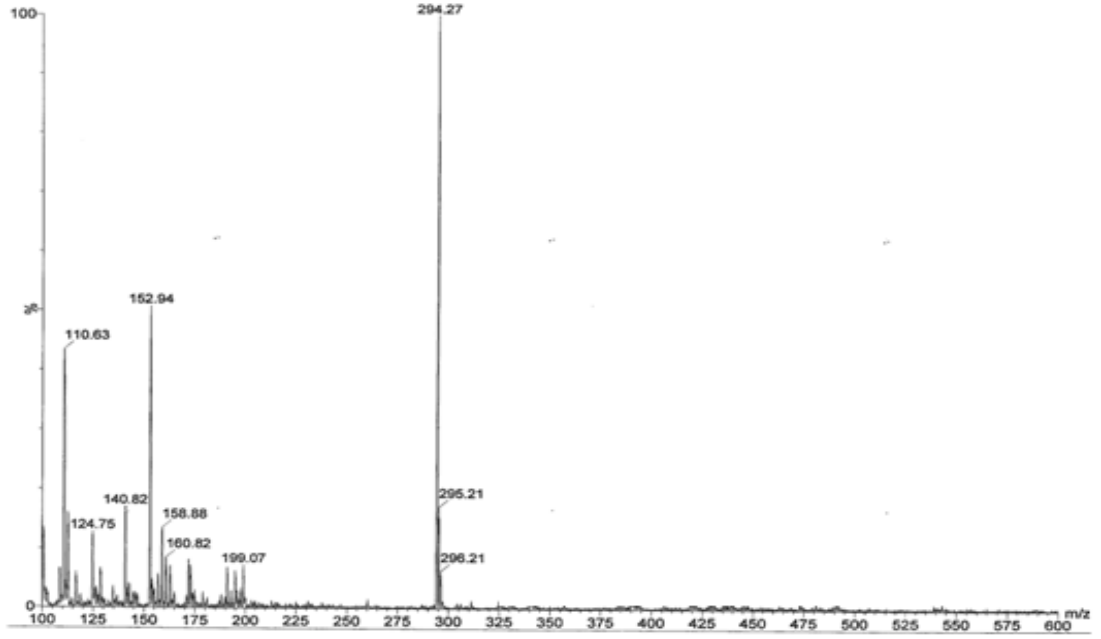


Şekil 6.1.3.3. Bileşik 3a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

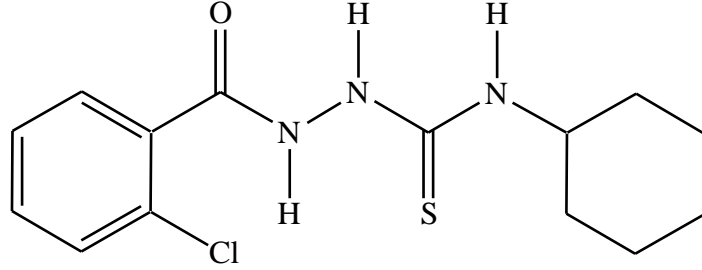
Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}FN_3OS$; M.A= 295.37

API-ES (-) (m/z): 295.21 M⁻, 296.21 [M+H]⁻, 294.27 [M-H]⁻ (% 100), 152.94, 110.63



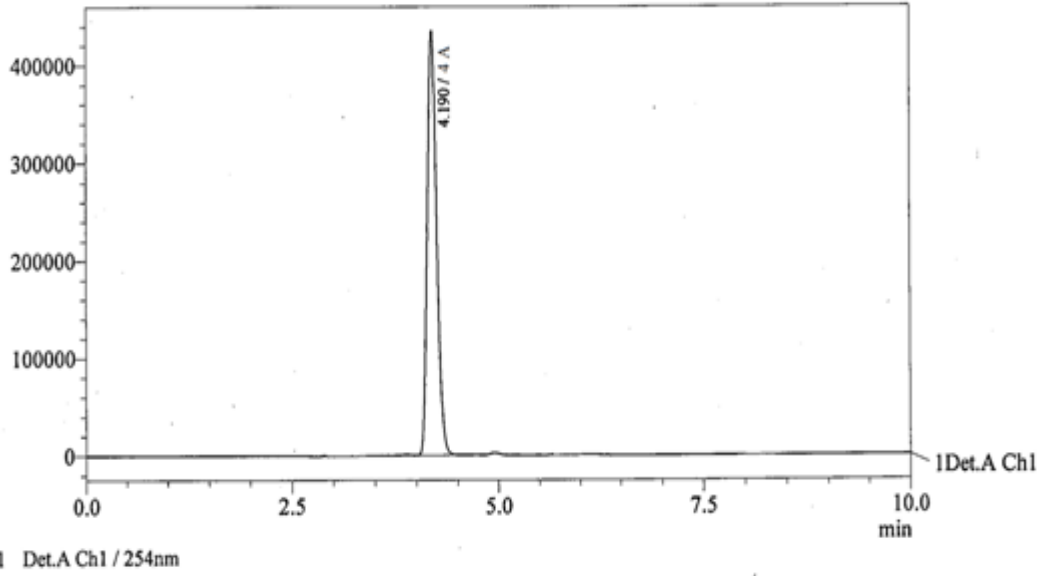
Şekil 6.1.3.4. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu

6.1.4. 1-(2-Klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (4a)



8.53 g (0.05 mol) 2-klorobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 90.2, e.n. 156.3 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.19 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.4.1. Bileşik 4a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{18}ClN_3OS$ için

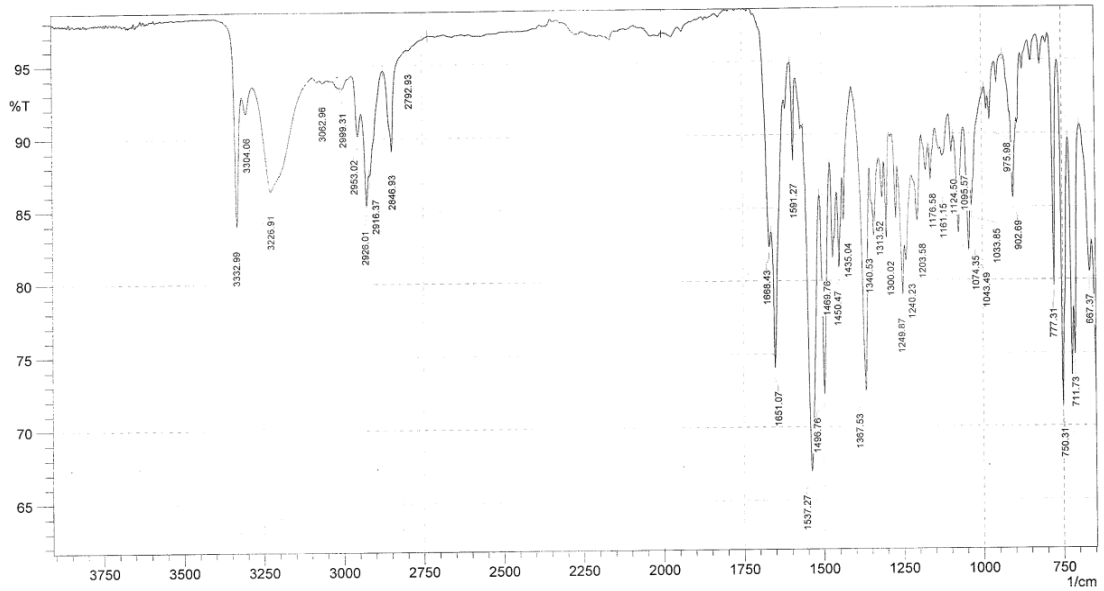
Hesaplanan : C, 53.92; H, 5.82; N, 13.48; S, 10.26

Bulunan : C, 53.80; H, 5.54; N, 13.42; S, 9.62

Spektral bulgular

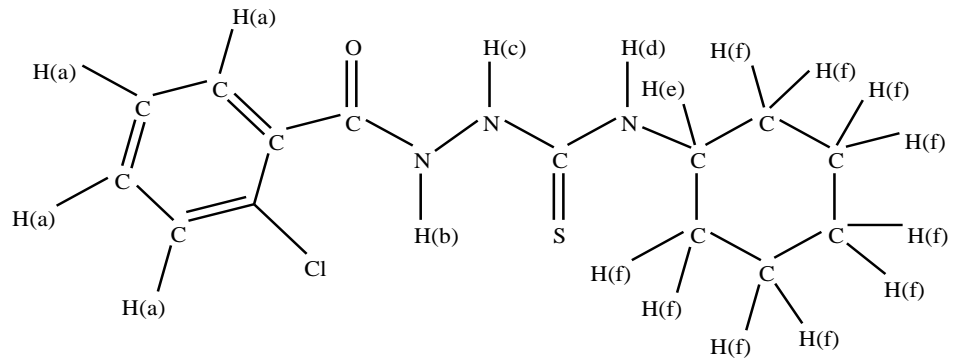
UV spektrumu: λ maks. (nm): 251.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3333 (Amid N-H gerilme bandı), 3063 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2953 (Siklohegzil asimetrik gerilme bandı), 2847 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1651 (C=O amid gerilme bandı), 1591 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1204 (C=S gerilme bandı), 903 (Disübstitüe benzen gerilme bandı), 777 (Ar-Cl gerilme bandı).

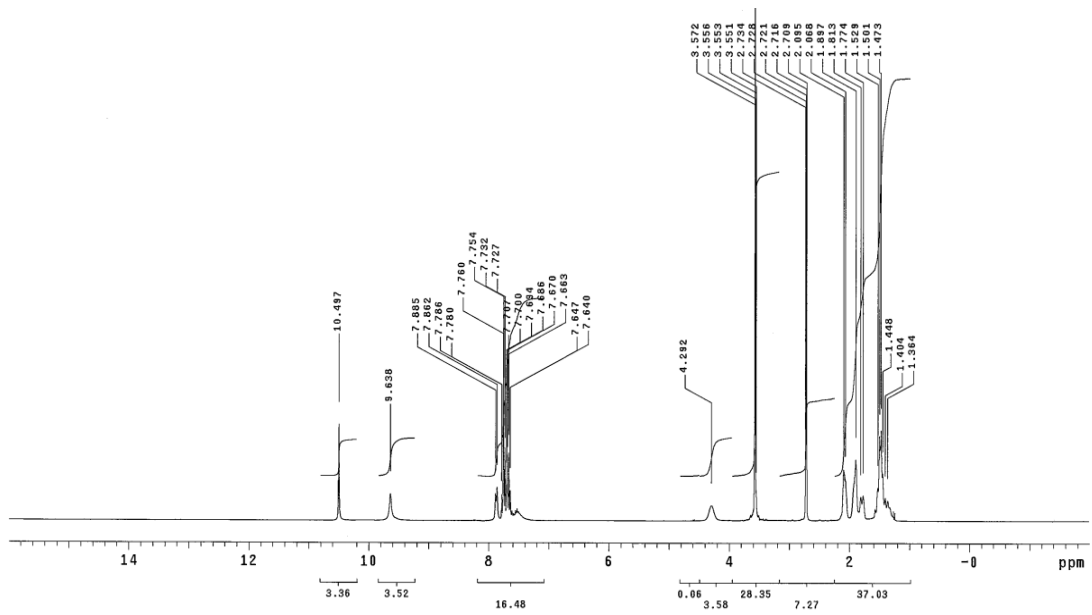


Şekil 6.1.4.2. Bileşik 4a'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.50 (1H, s, -CO-NH(b)-), 9.64 (1H, s, -NH(c)-), 7.87 (1H, s, -NH(d)-), 7.79-7.64 (4H, m, -H(a)), 4.30 (1H, s, -H(e)), 2.07-1.36 (10H, m, -H(f)).

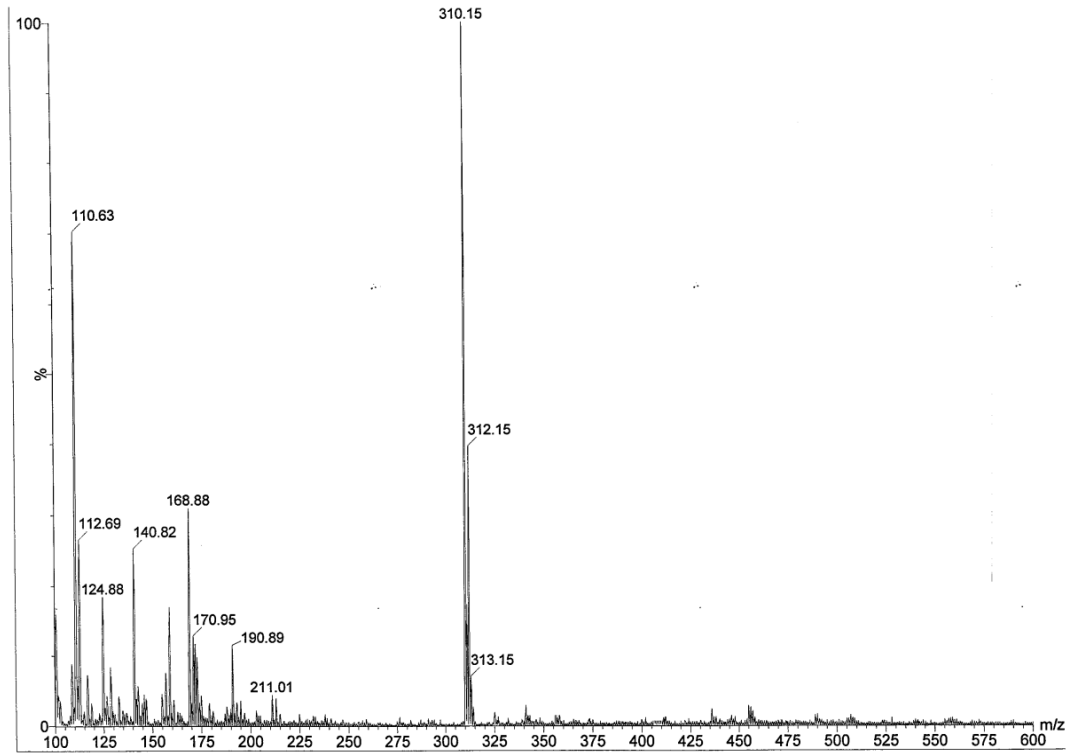


Şekil 6.1.4.3. Bileşik 4a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

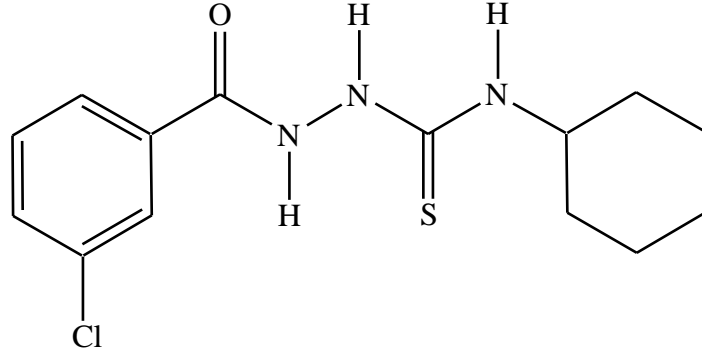
Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}ClN_3OS$; M.A.= 311.83

API-ES (-) (m/z): 312.15 [M +H]⁻, 310.15 [M -H]⁻ (% 100), 211.01, 168.88, 140.82, 124.88, 112.69, 110.63



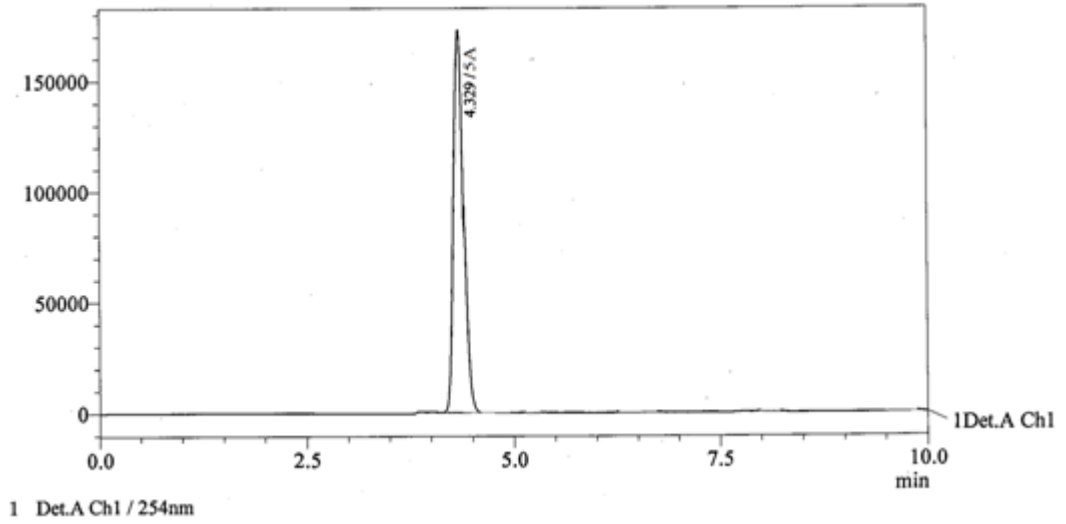
Şekil 6.1.4.4. Bileşik 4a'nın kütle spektrumu

6.1.5. 1-(3-Klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (5a)



8.53 g (0.05 mol) 3-klorobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1.'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Etanolden billurlandınlarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 88.3, e.n. 204.6  C. Su ve kloroform'da  z nmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde  z n r. Alıkonma zamanı 4.33 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.5.1. Bileşik 5a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{18}ClN_3OS$ için

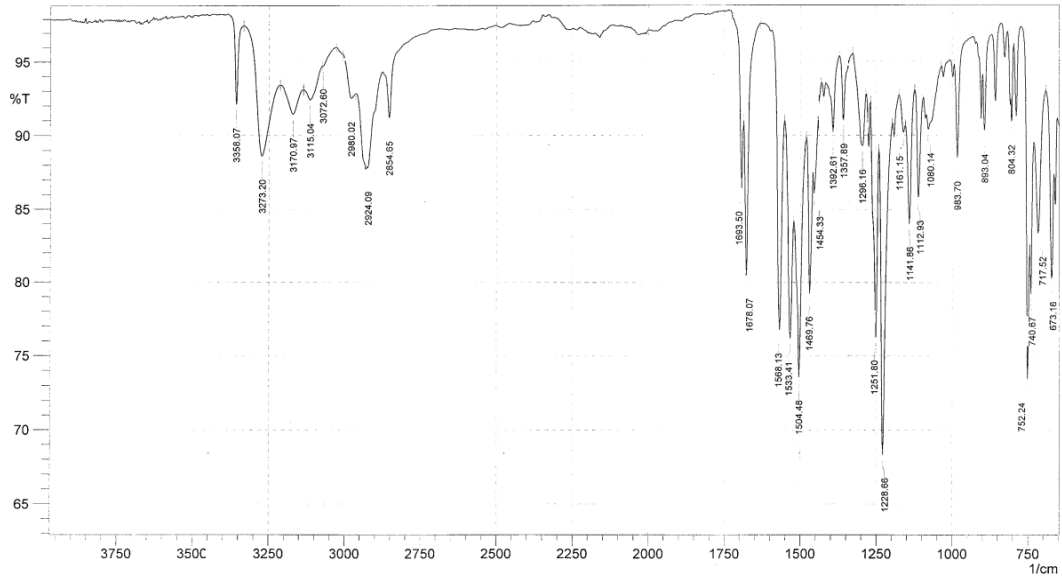
Hesaplanan : C, 53.92; H, 5.82; N, 13.48; S, 10.26

Bulunan : C, 53.55; H, 5.56; N, 13.45; S, 9.39

Spektral bulgular

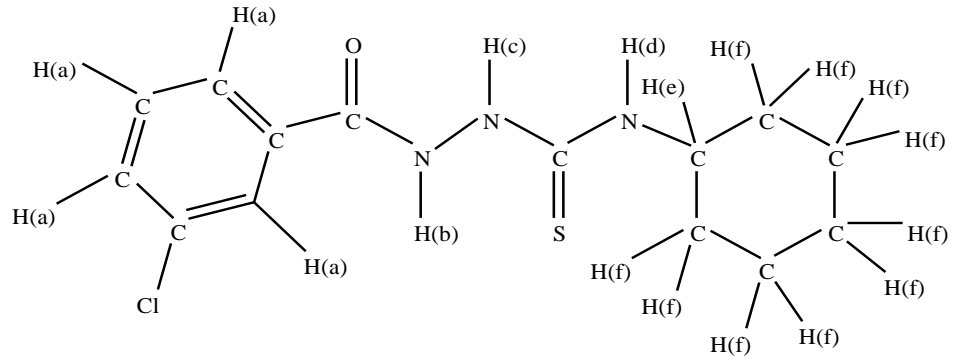
UV spektrumu: λ maks. (nm): 252.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3358 (Amid N-H gerilme bandı), 3071 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2980 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1678 (C=O amid gerilme bandı), 1568 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1229 (C=S gerilme bandı), 893 (Disübstitüe benzen gerilme bandı), 804 (Ar-Cl gerilme bandı).

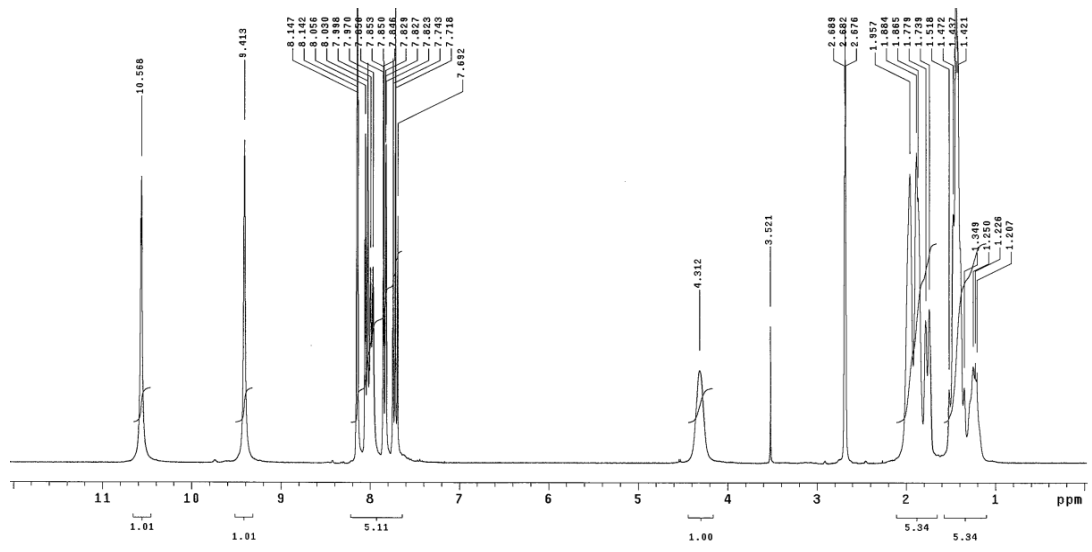


Şekil 6.1.5.2. Bileşik 5 a'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.57 (1H, s, -CO-NH(b)-), 9.41 (1H, s, -NH(c)-), 8.14 (1H, s, -NH(d)-), 8.06-7.69 (4H, m, -H(a)), 4.31 (1H, s, -H(e)), 1.96-1.21 (10H, m, -H(f)).

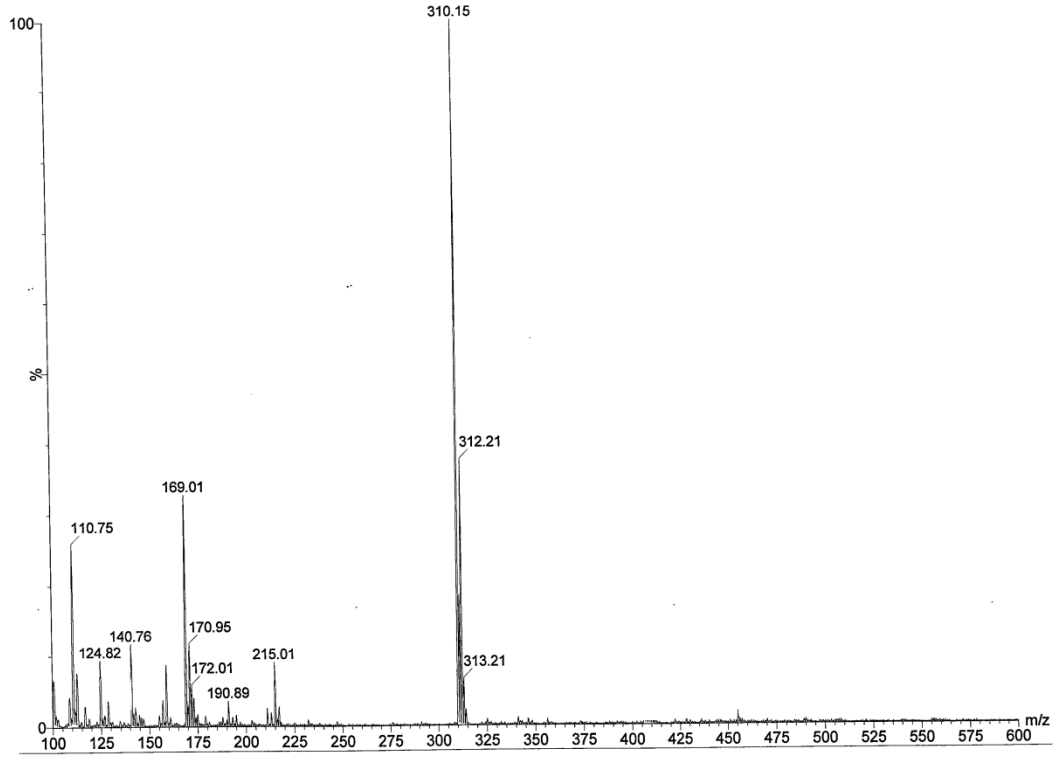


Şekil 6.1.5.3. Bileşik 5a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

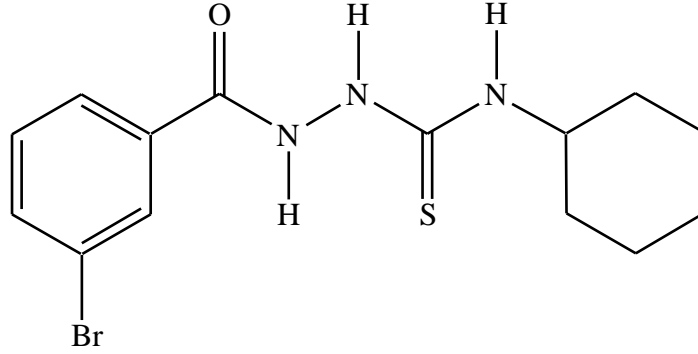
Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}ClN_3OS$; M.A= 311.83

API-ES (-) (m/z): 312.21 $[M + H]^+$, 310.15 $[M - H]^+$ (% 100), 169.01, 110.75



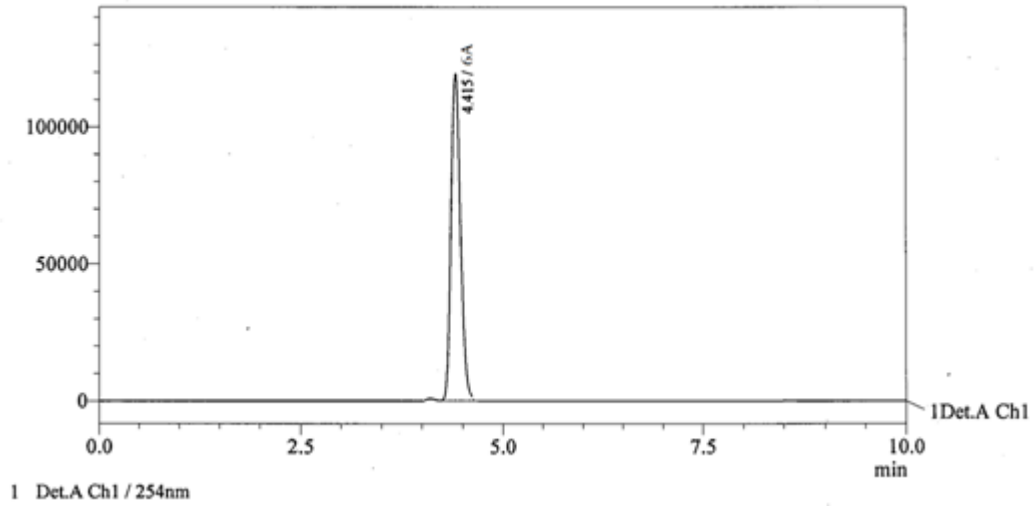
Şekil 6.1.5.4. Bileşik 5a'nın kütle spektrumu

6.1.6. 1-(3-Bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (6 a)



10.75 g (0.05 mol) 3-bromobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1.'de verilen genel ynteme göre elde edilir. Etanolden billurlandınlarak saflştırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 72.8, e.n. 201.1 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.42 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.6.1. Bileşik 6a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{18}BrN_3OS \times 0.5 H_2O$ için

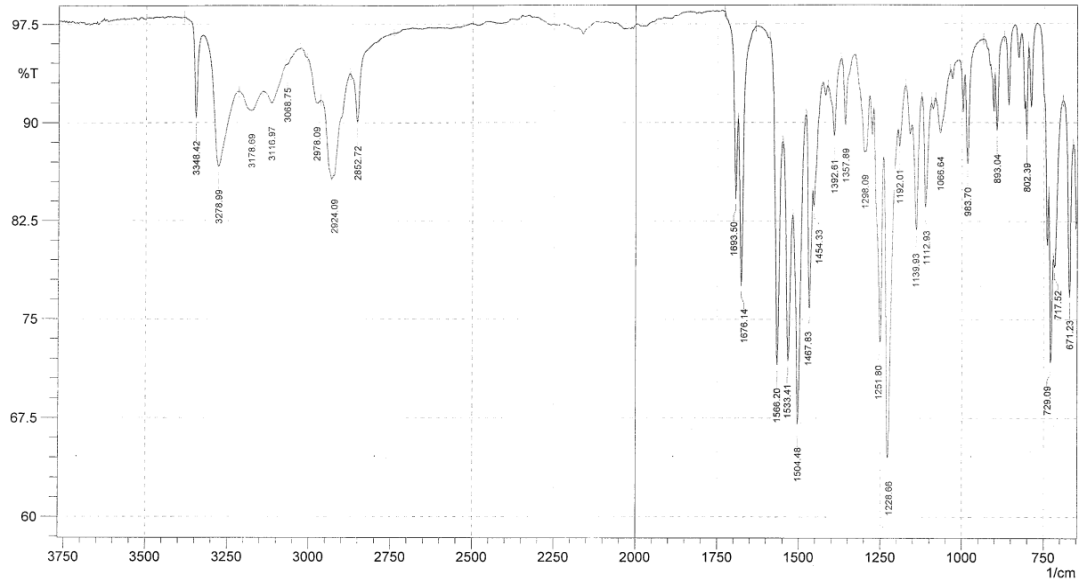
Hesaplanan : C, 46.03; H, 5.24; N, 11.50; S, 8.78

Bulunan : C, 45.87; H, 5.10; N, 11.45; S, 8.43

Spektral bulgular

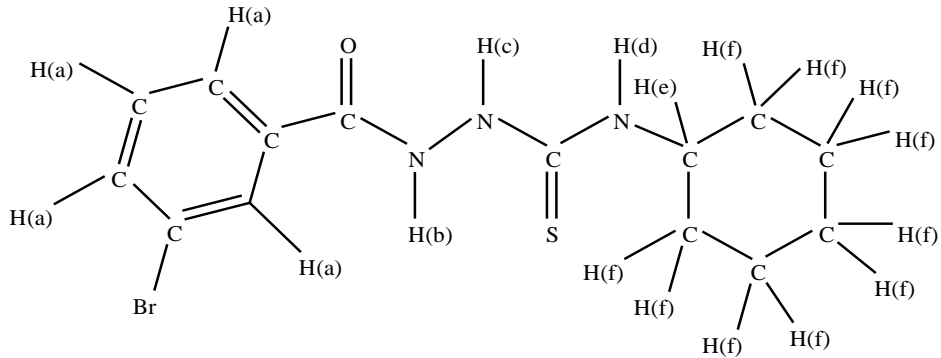
UV spektrumu: λ maks. (nm): 253.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3348 (Amid N-H gerilme bandı), 3069 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2924 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2853 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1676 (C=O amid gerilme bandı), 1566 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1229 (C=S gerilme bandı), 893 (Disüstitüe benzen gerilme bandı), 671 (Ar-Br gerilme bandı).

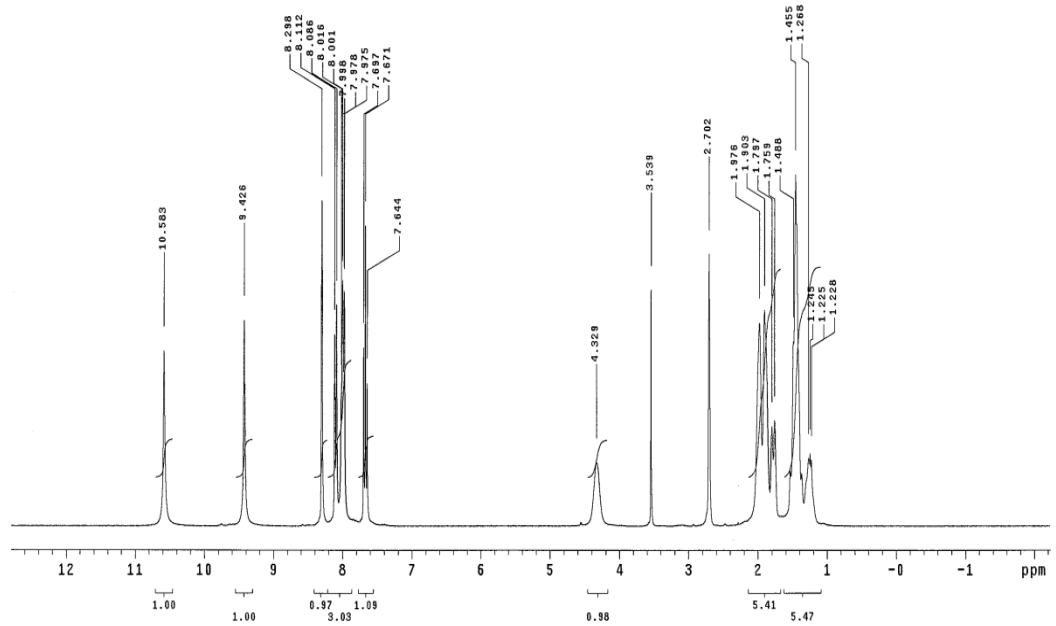


Şekil 6.1.6.2. Bileşik 6a'nın İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.58 (1H, s, -CO-NH(b)-), 9.43 (1H, s, -NH(c)-), 8.30 (1H, s, -NH(d)-), 8.11-7.64 (4H, m, -H(a)), 4.33 (1H, s, -H(e)), 1.98-1.23 (10H, m, -H(f)).

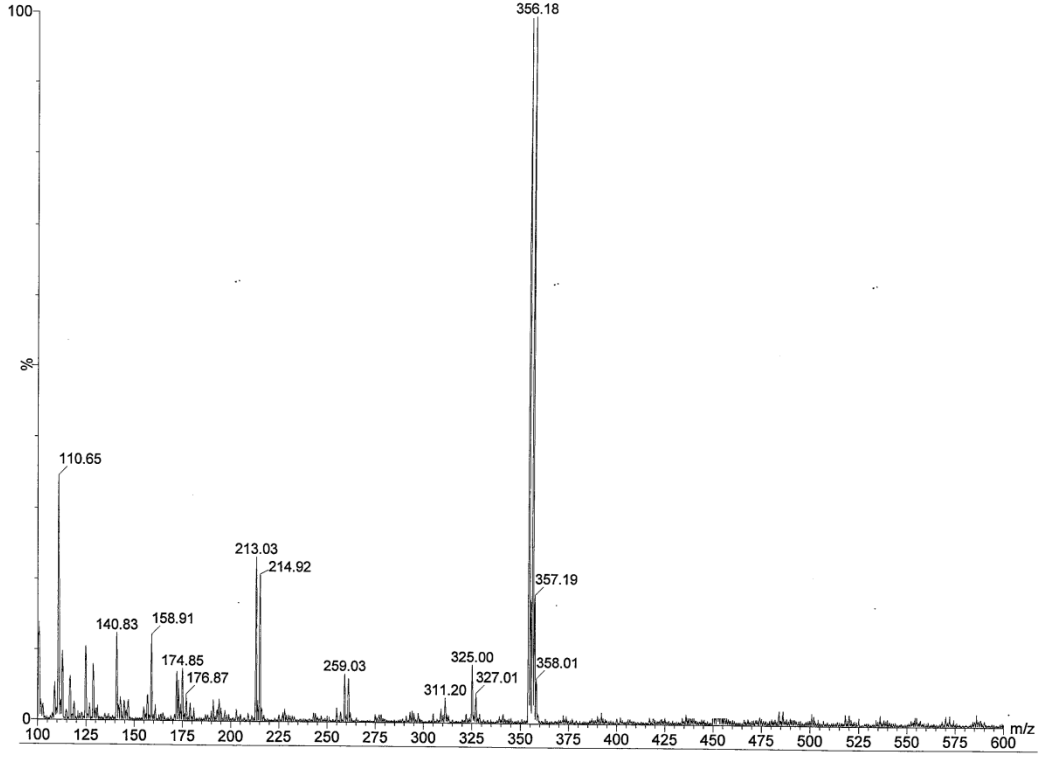


Şekil 6.1.6.3. Bileşik 6a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

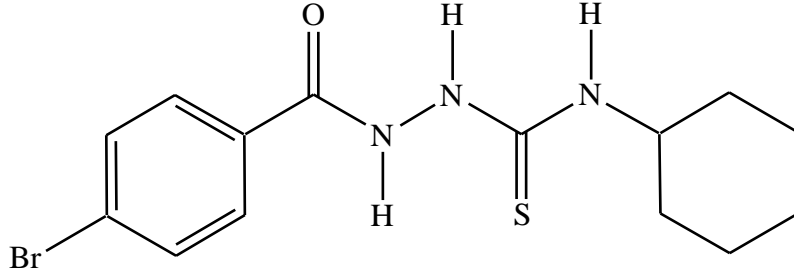
Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}BrN_3OS$; M.A.= 355.28

API-ES (-) (m/z): 357.19 M^- ve 355.17 M^- , 356.18 $[M + H]^-$ (% 100), 214.92, 213.03, 140.83, 110.65



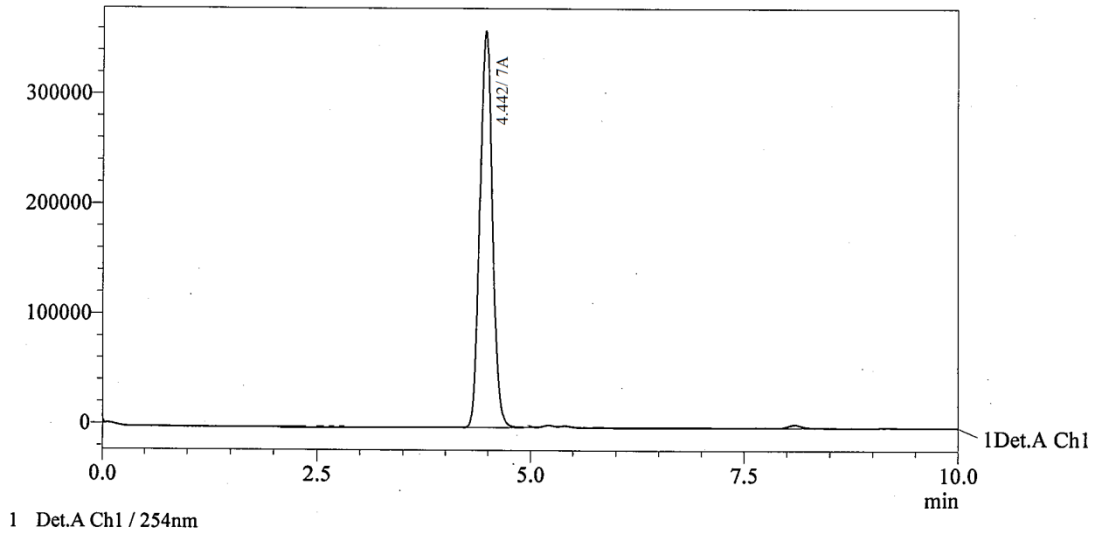
Şekil 6.1.6.4. Bileşik 6a'nin kütle spektrumu

6.1.7. 1-(4-Bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (7a)



10.75 g (0.05 mol) 4-bromobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1.'de verilen genel yonteme göre elde edilir. Etanolden billurlandınlarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 92.2, e.n. 219.8 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.44 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.7.1. Bileşik 7a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

C₁₄H₁₈BrN₃OS için

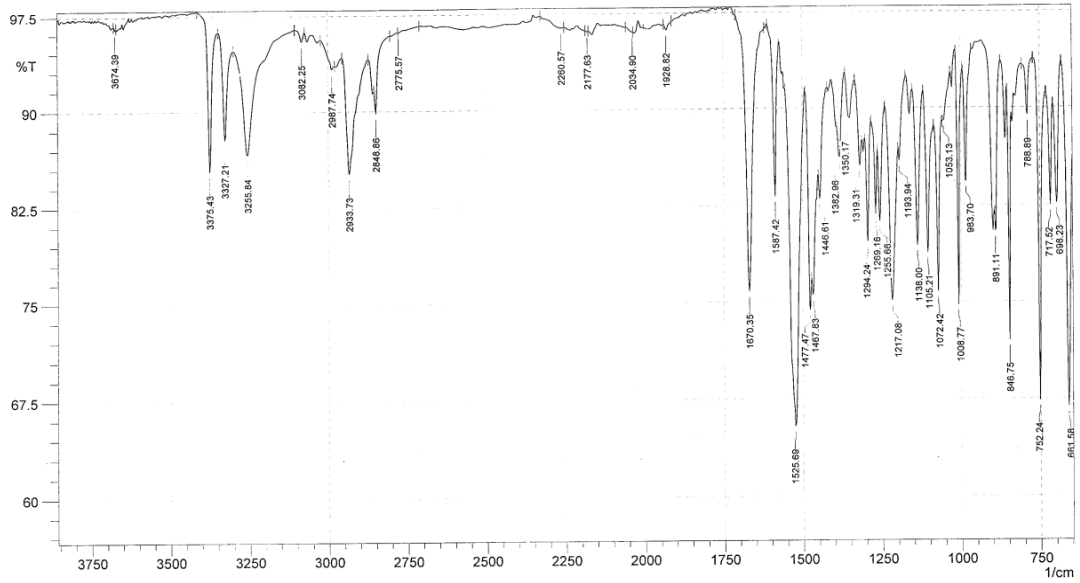
Hesaplanan : C, 47.20; H, 5.09; N, 11.79; S, 9.00

Bulunan : C, 46.95; H, 4.95; N, 11.71; S, 8.28

Spektral bulgular

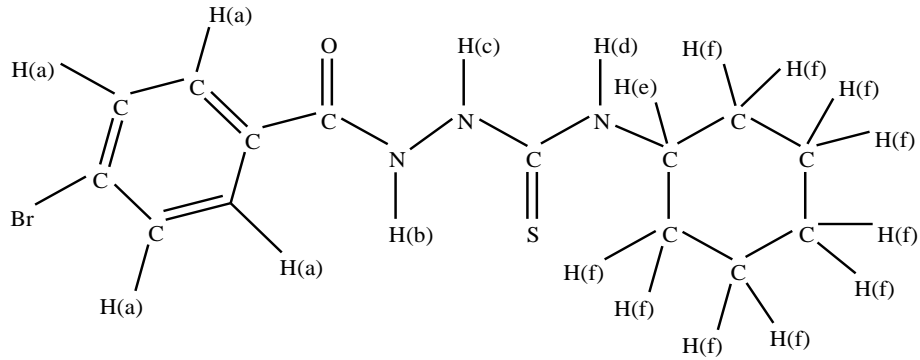
UV spektrumu: λ maks. (nm): 250.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3327 (Amid N-H gerilme bandı), 2988 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2934 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2849 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1670 (C=O amid gerilme bandı), 1587 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1256 (C=S gerilme bandı), 891 (Disüstitüe benzen gerilme bandı), 661 (Ar-Br gerilme bandı).



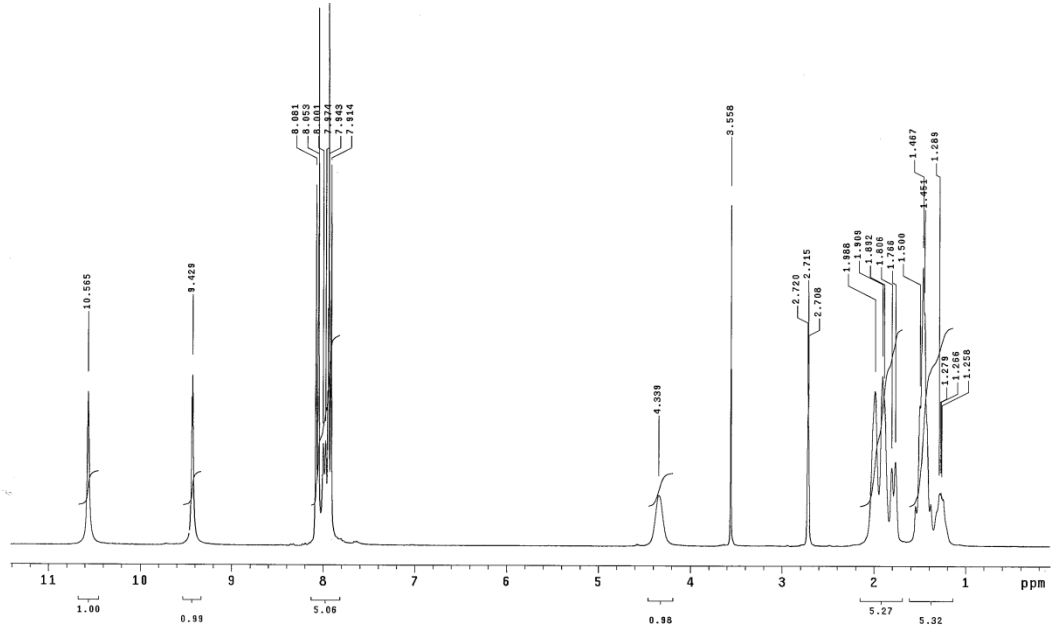
Şekil 6.1.7.2. Bileşik 7a'nın İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.57 (1H, s, -CO-NH(b)-), 9.43 (1H, s, -NH(c)-), 8.07 (1H, s, -NH(d)-), 8.00-7.91 (4H, m, -H(a)), 4.34 (1H, s, -H(e)-), 1.99-1.26 (10H, m, -H(f)).

¹H-NMR spektrumu

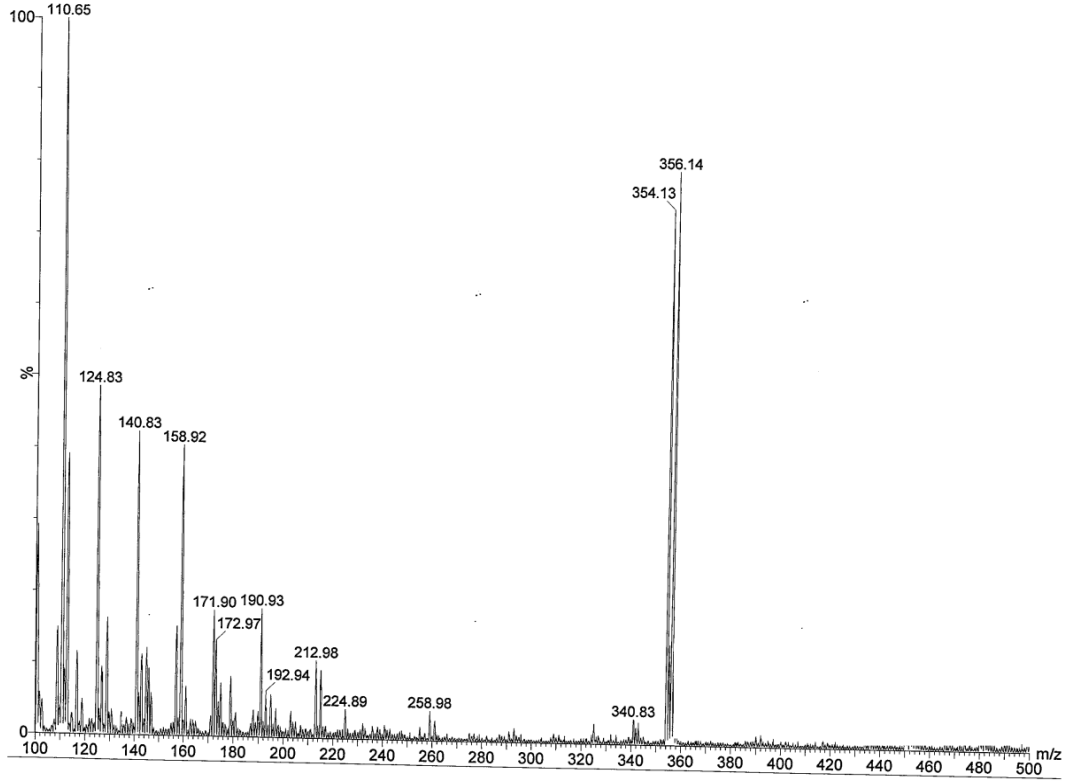


Şekil 6.1.7.3. Bileşik 7a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

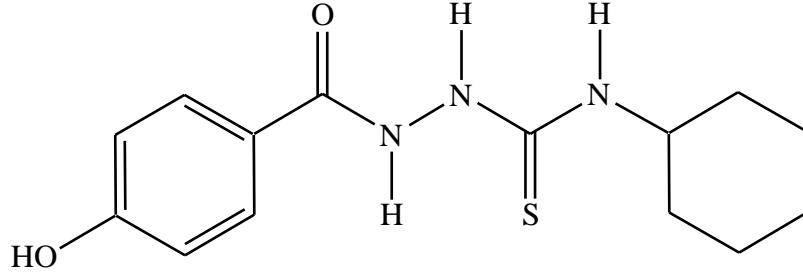
Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}BrN_3OS$; M.A.= 355.28

API-ES (-) (m/z): 356.14 $[M - H]^-$ ve 354.13 $[M - H]^-$, 158.92, 140.83, 124.83, 110.65



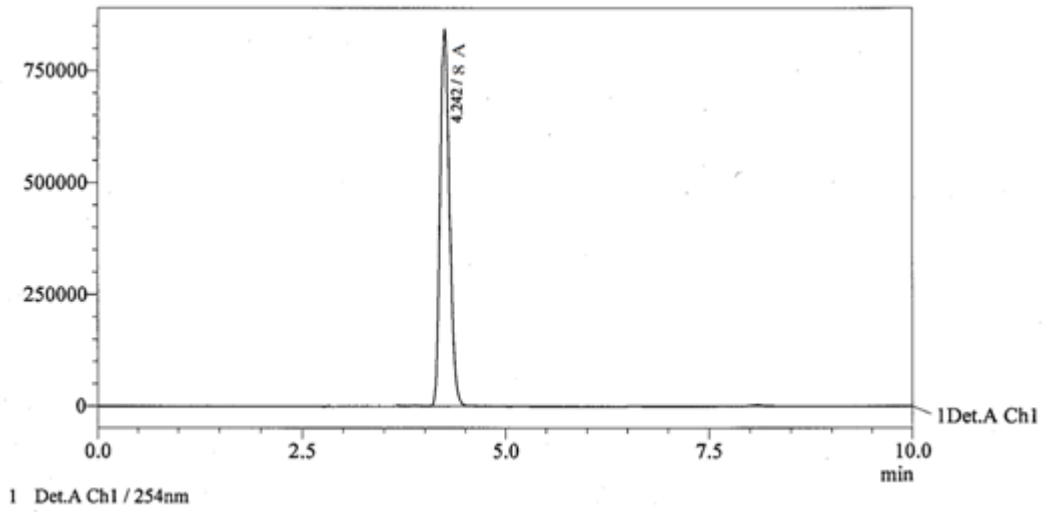
Şekil 6.1.7.4. Bileşik 7a'nın kütle spektrumu

6.1.8. 1-(4-Hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (8a)



7.60 g (0.05 mol) 4-hidroksibenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1.'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Etanolden billurlandınlarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 70.4, e.n. 206.7  C. Su ve kloroform'da  z nmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde  z n r. Alıkonma zamanı 4.24 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.8.1. Bileşik 8a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{19}N_3O_2S$ için

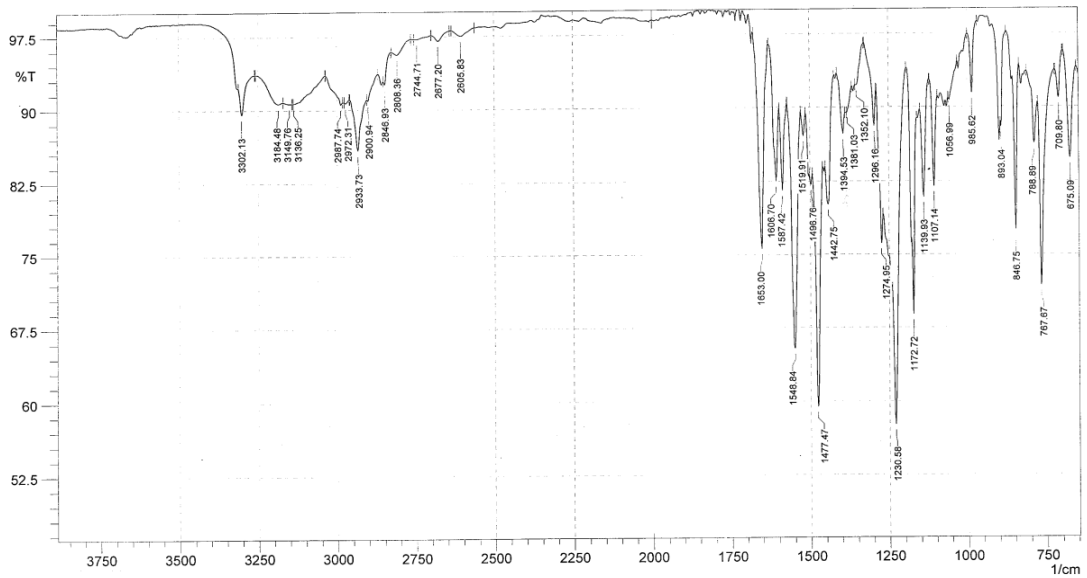
Hesaplanan : C, 57.31; H, 6.53; N, 14.32; S, 10.93

Bulunan : C, 57.15; H, 6.53; N, 14.17; S, 9.70

Spektral bulgular

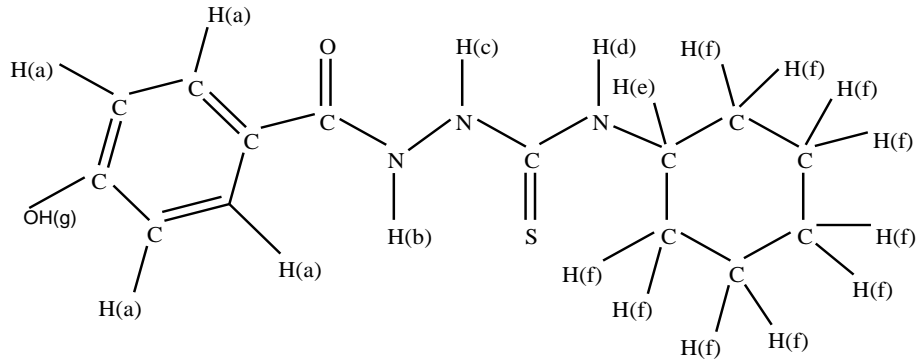
UV spektrumu: λ maks. (nm): 255.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3302 (Amid N-H gerilme bandı), 3184 (Ar-OH gerilme bandı), 2988 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2934 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2847 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1653 (C=O amid gerilme bandı), 1549 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1231 (C=S gerilme bandı), 893 (Disübstitüe benzen gerilme bandı).

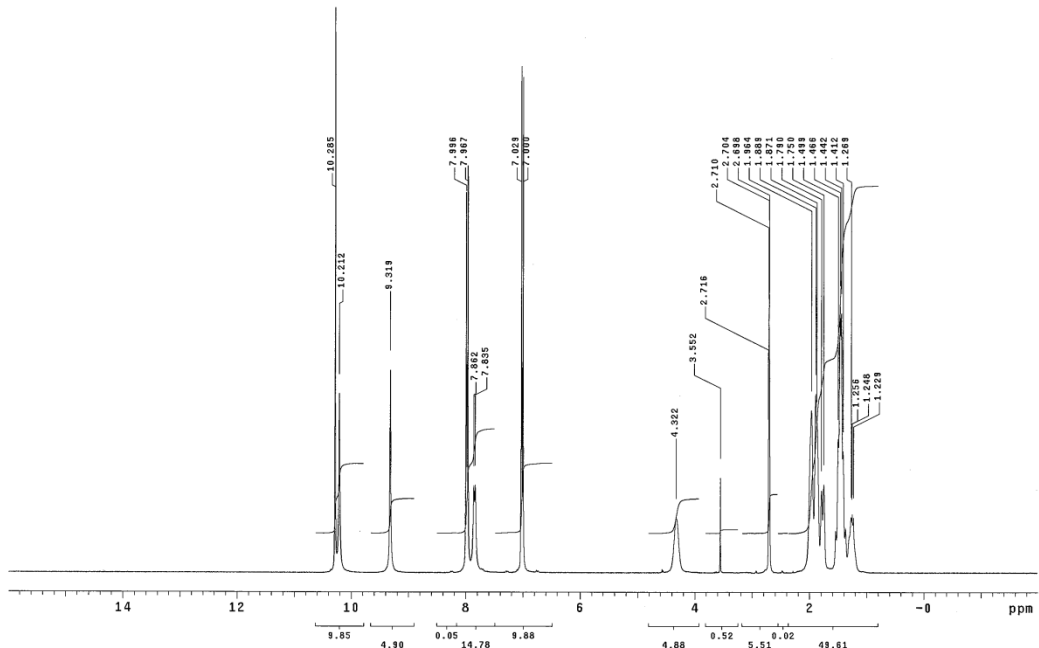


Şekil 6.1.8.2. Bileşik 8a'nın İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.29 (1H, s, -OH(g)), 10.22 (1H, s, -CONH(b)-), 9.32 (1H, s, -NH(c)-), 8.00-7.00 (4H, m, -H(a)), 7.85 (1H, s, -NH(d)-), 4.32 (1H, s, -H(e)), 1.79-1.23 (10H, m, -H(f)).

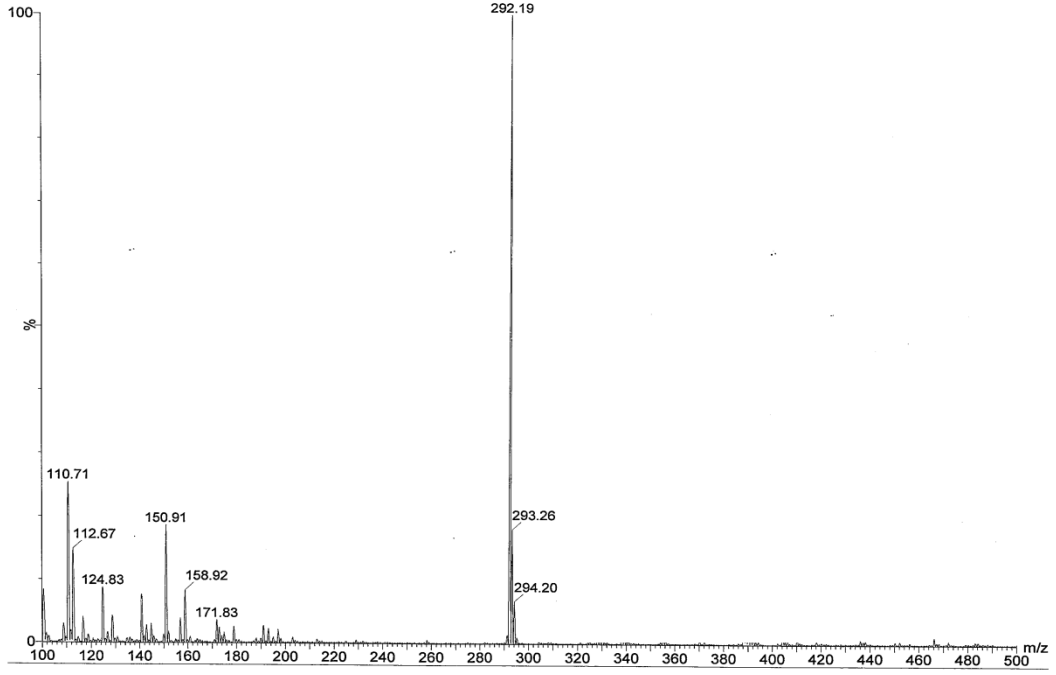


Şekil 6.1.8.3. Bileşik 8a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

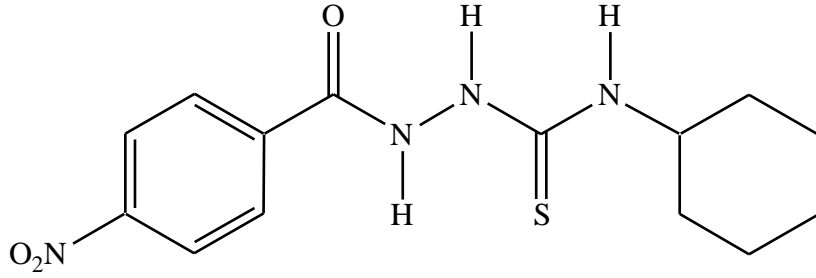
Kapalı formülü: $C_{14}H_{19}N_3O_2S$; M.A.= 293.39

API-ES (-) (m/z): 293.26 M^- , 294.20 $[M + H]^+$, 292.19 $[M - H]^-$ (% 100), 292.19, 150.91, 110.71



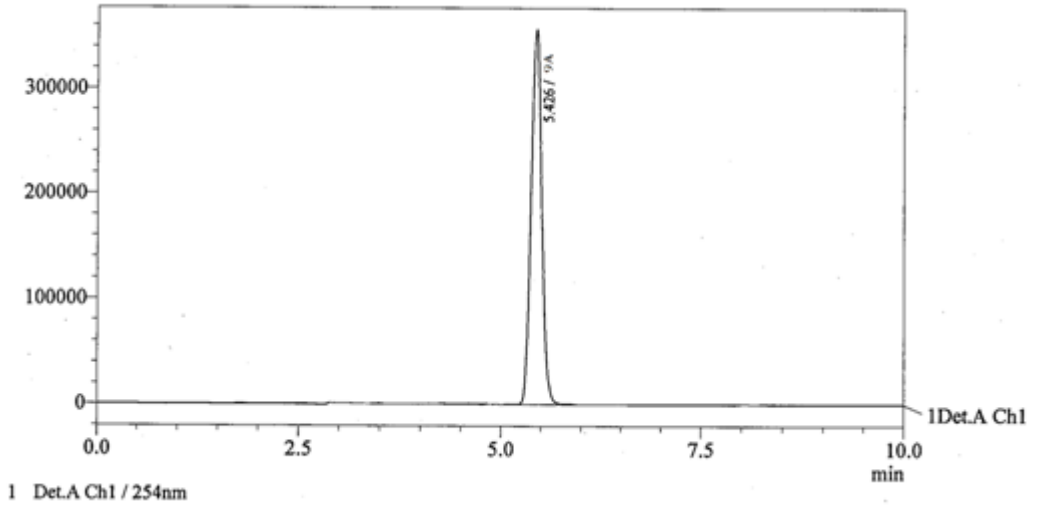
Şekil 6.1.8.4. Bileşik 8a'nın kütle spektrumu

6.1.9. 1-(4-Nitrobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit (9a)



9.06 g (0.05 mol) 4-nitrobenzoik asit hidrazit'ten hareketle 5.2.1.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandınlarak saflaştırılır. Sarı renkli kristal madde. Verim % 95.8, e.n. 197.6 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 5.43 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.1.9.1. Bileşik 9a'nın YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{18}N_4O_3S \times 1.00 H_2O$ için

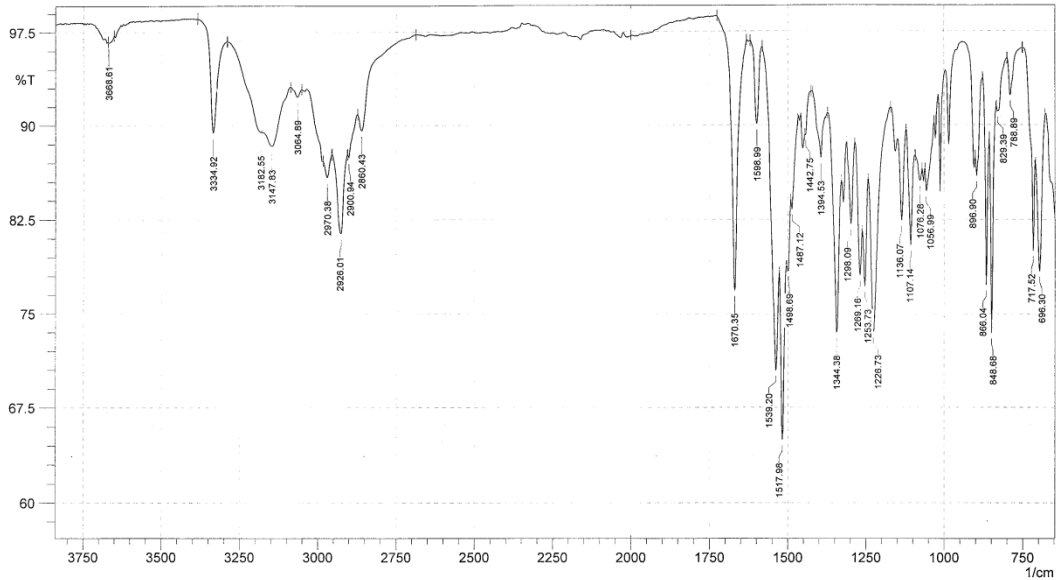
Hesaplanan : C, 52.16; H, 5.63; N, 17.38; S, 9.94

Bulunan : C, 52.04; H, 5.43; N, 17.22; S, 8.68

Spektral bulgular

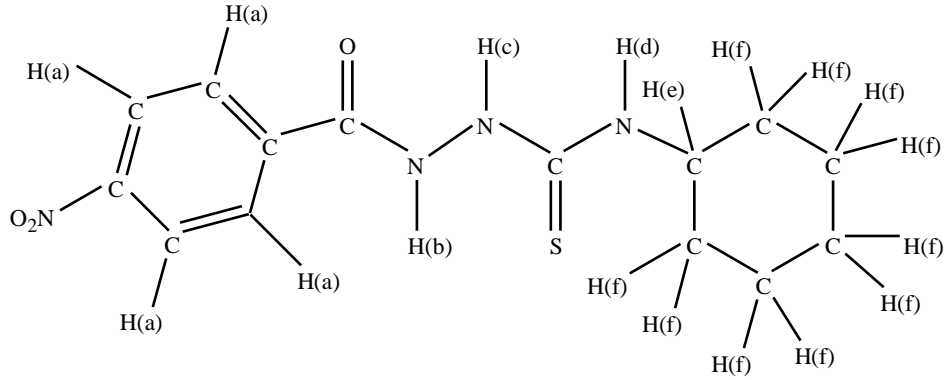
UV spektrumu: λ maks. (nm): 253.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3335 (Amid N-H gerilme bandı), 3065 (Aromatik halka C-H gerilme bandı), 2970 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2860 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1670 (C=O amid gerilme bandı), 1599 (Aromatik halka C=C gerilme bandı), 1518 (Ar-NO₂ gerilme bandı), 1298 (C=S gerilme bandı), 897 (Disübstitüe benzen gerilme bandı).

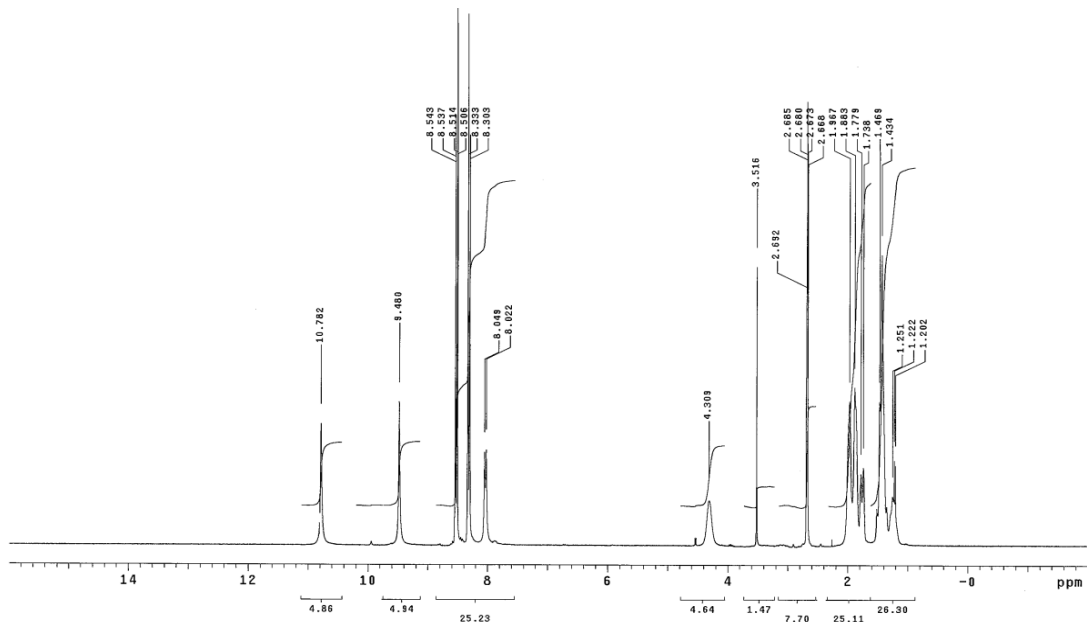


Şekil 6.1.9.2. Bileşik 9a'nın İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.78 (1H, s, -CO-NH(b)-), 9.48 (1H, s, -NH(c)-), 8.54-8.30 (4H, m, -H(a)), 8.04 (1H, s, -NH(d)-), 4.31 (1H, s, -H(e)), 1.97-1.20 (10H, m, -H(f)).

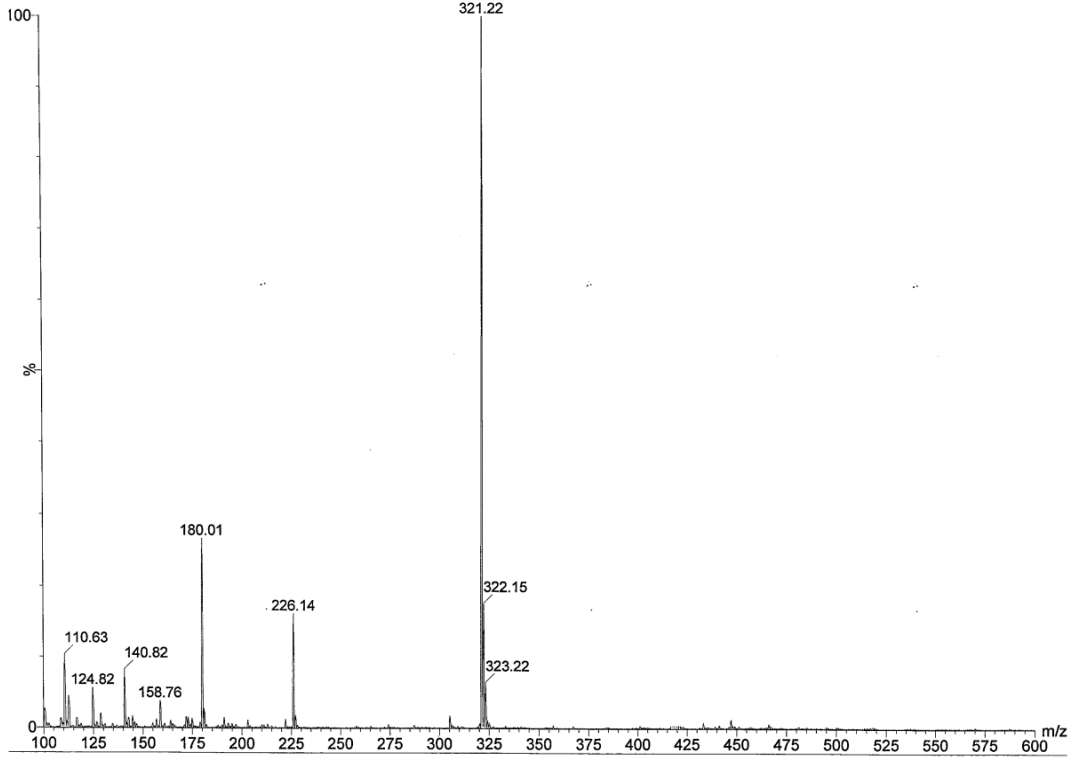


Şekil 6.1.9.3. Bileşik 9a'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

Kapalı formülü: $C_{14}H_{18}N_4O_2S$; $m/z= 322.38$

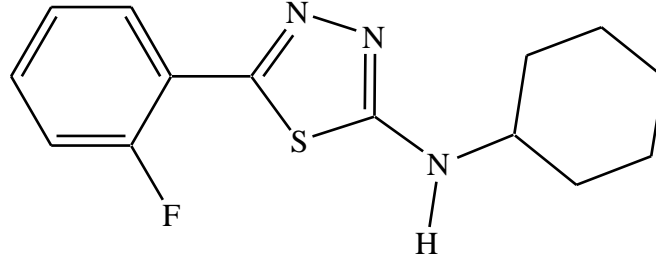
API-ES (-) (m/z): 322.15 M^- , 323.22 $[M + H]^-$, 321.22 $[M - H]^-$ (% 100), 226.14, 180.01



Şekil 6.1.9.4. Bileşik 9a'nın kütle spektrumu

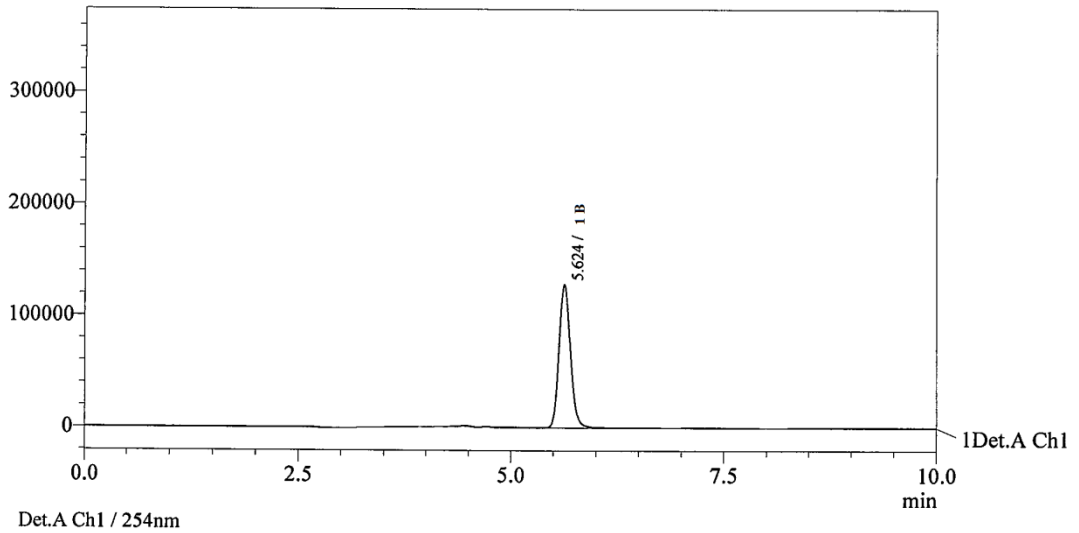
6.2. 2,5-Disübstitüe Tiyadiazol Türevi Bileşikler

6.2.1. 2-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (1b)



0.01 Mol 1-(2-florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı %5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 73.0, e.n. 135.4 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 5.62 dak.

YBSK kromatogramı



Şekil 6.2.1.1. Bileşik 1b'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}FN_3S$ için

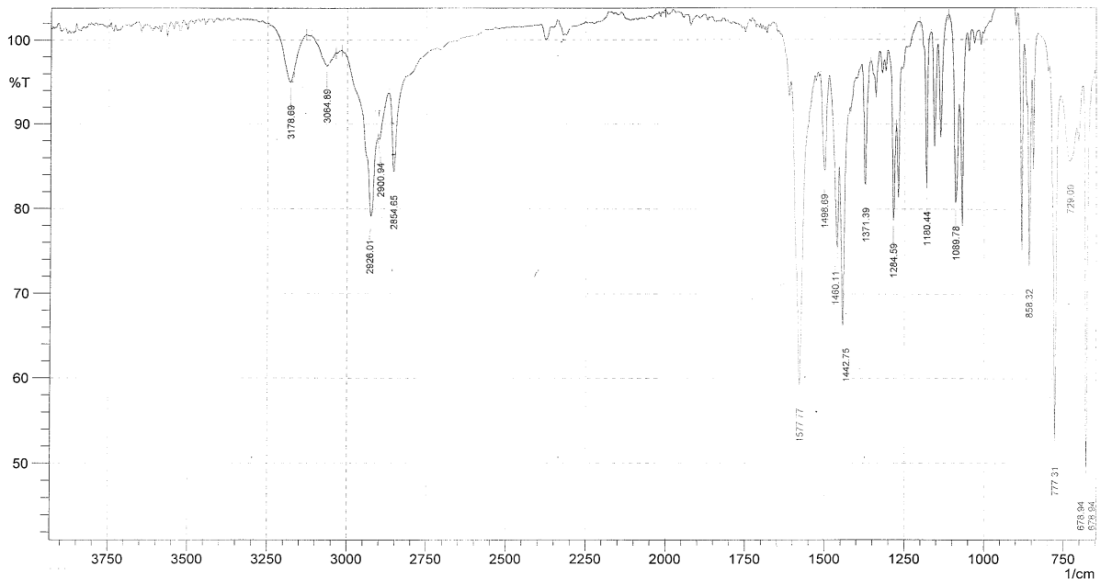
Hesaplanan : C,60.63; H, 5.81; N, 15.15; S, 11.56

Bulunan : C,60.06; H, 5.73; N, 14.93; S, 11.42

Spektral bulgular

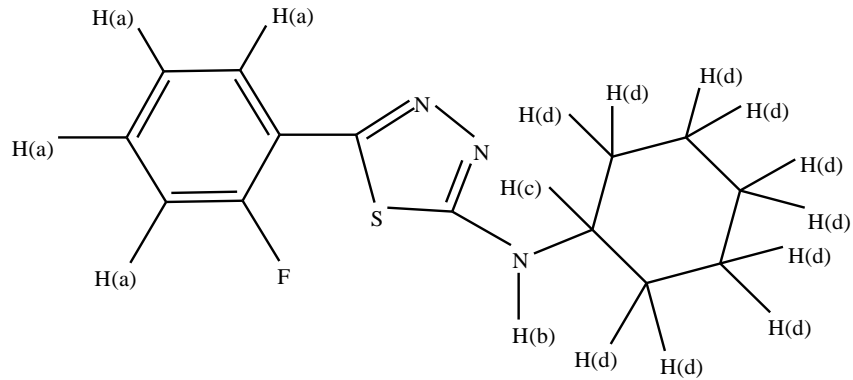
UV spektrumu: λ maks. (nm): 328.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3228 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3065 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2926 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1616-1443 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1180 (Ar-F gerilme bandı), 729 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

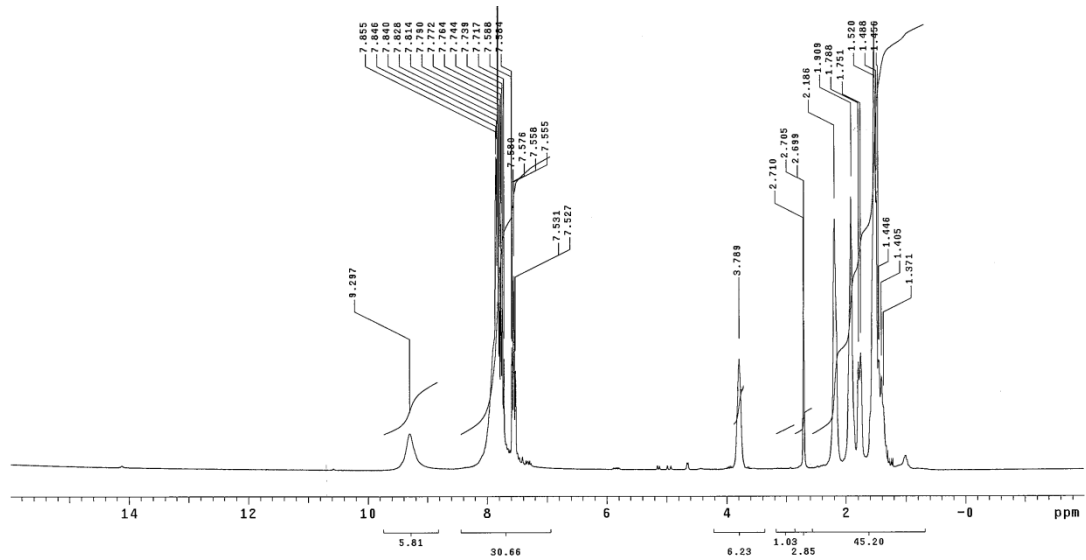


Şekil 6.2.1.2. Bileşik 1b'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 9.30 (1H, s, -NH(b)-), 7.86-7.52 (4H, m, -H(a)), 3.79 (1H, s, -H(c)), 2.19-1.37 (10H, m, -H(d)).

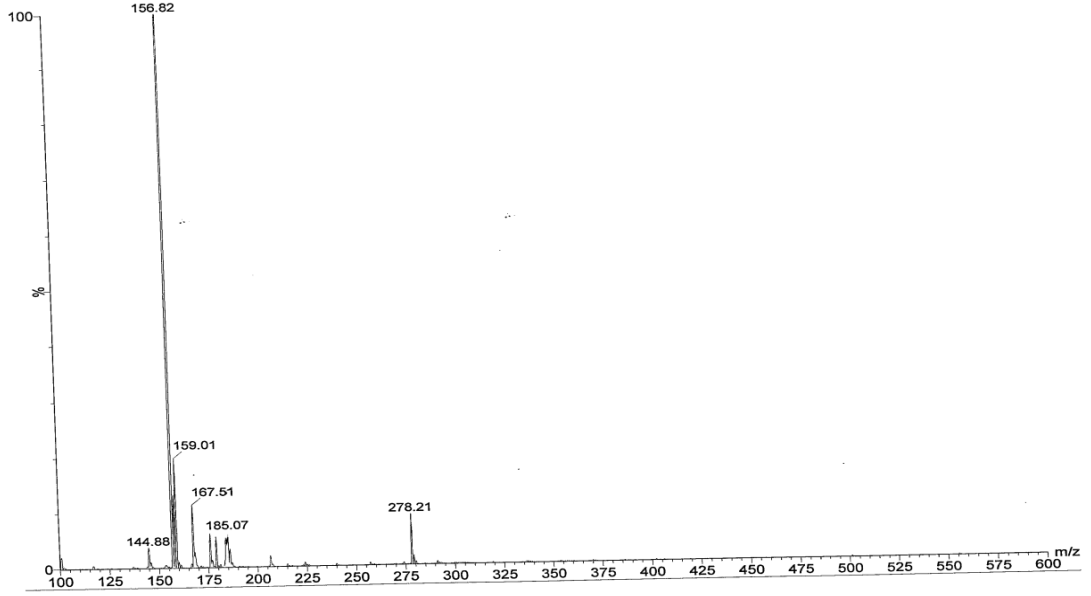


Şekil 6.2.1.3. Bileşik 1b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

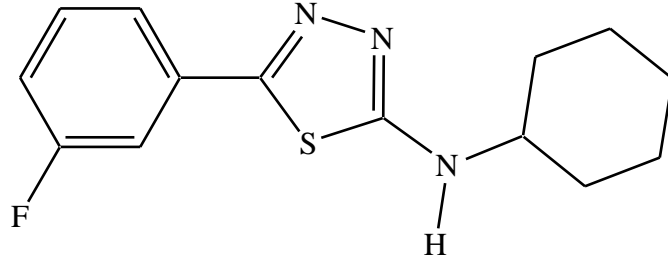
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}FN_3S$; $m/z= 277.36$

API-ES (+) (m/z): 278.21 $[M + H]^+$, 159.01, 156.82 (% 100).



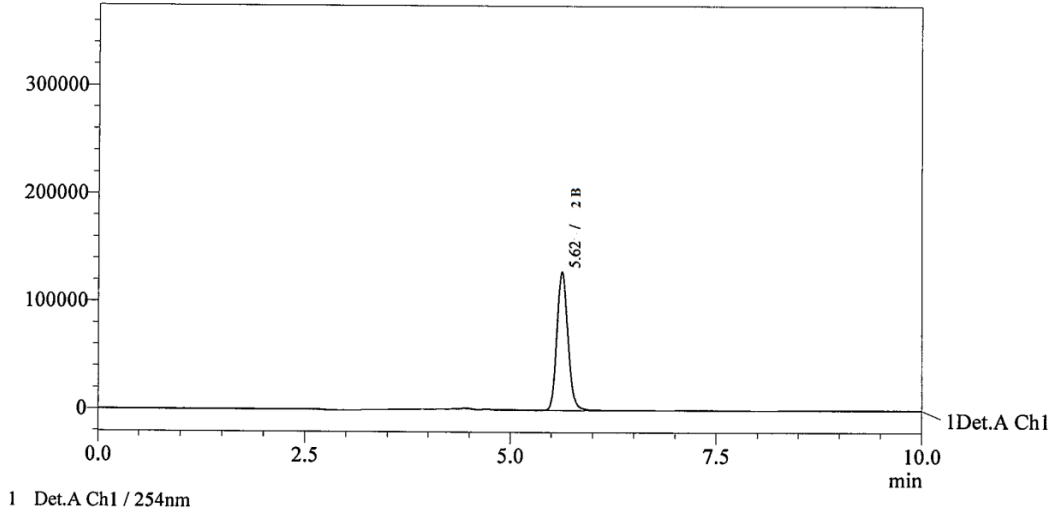
Şekil 6.2.1.4. Bileşik 1b'nin kütle spektrumu

6.2.2. 3-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (2b)



0.01 Mol 1-(3-florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı %5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 94.3, e.n. 163.0 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 5.62 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.2.2.1. Bileşik 2b'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}FN_3S$ için

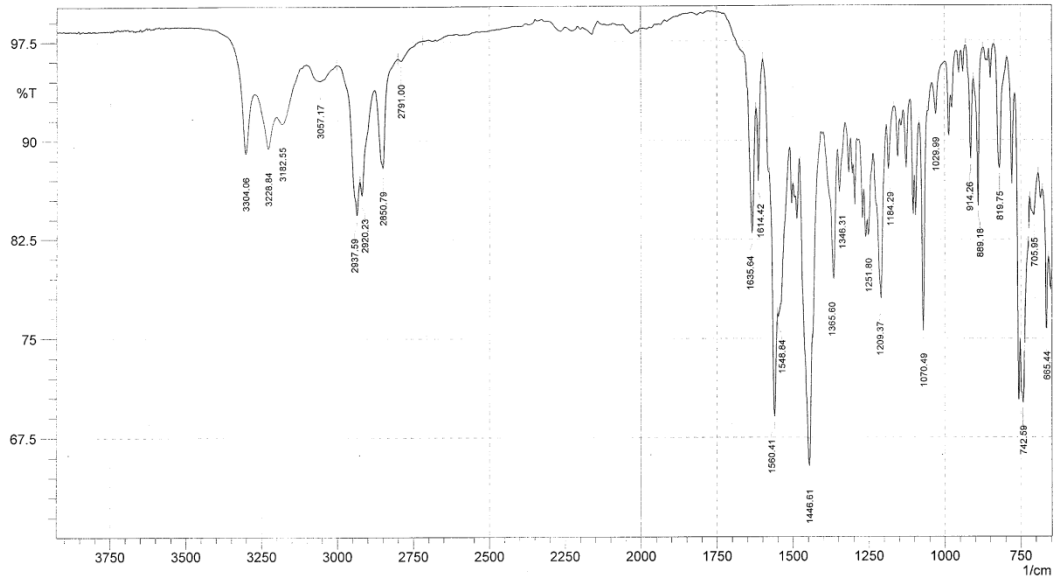
Hesaplanan : C, 60.63; H, 5.81; N, 15.15; S, 11.56

Bulunan : C, 60.04; H, 5.78; N, 14.89; S, 11.25

Spektral bulgular

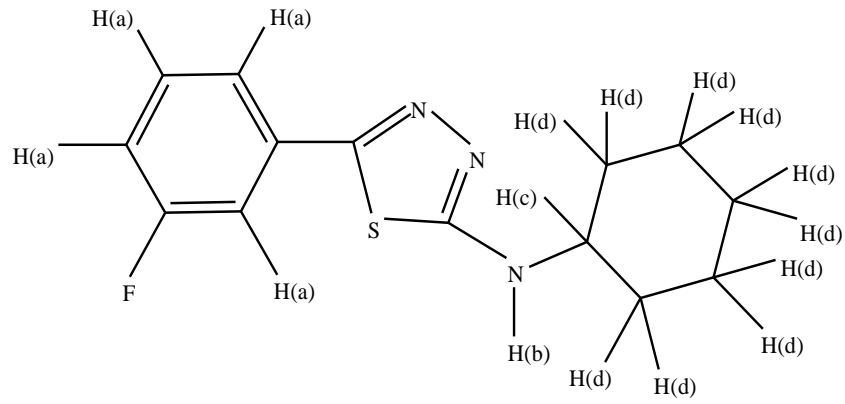
UV spektrumu: λ maks. (nm): 325.

IR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3201 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3057 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2938 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2851 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1614-1447 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1184 (Ar-F gerilme bandı), 743 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

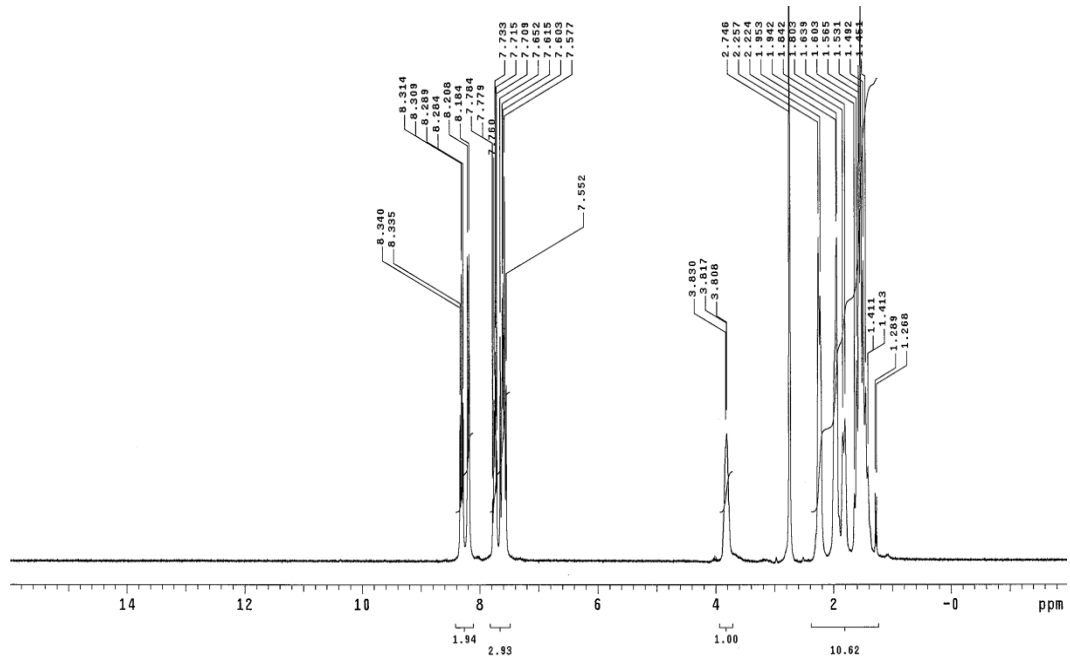


Şekil 6.2.2.2. Bileşik 2b'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 8.34-7.71 (4H, m, -H(a)), 7.65 (1H, s, -NH(b)-), 3.82 (1H, s, -H(c)), 2.26-1.27 (10H, m, -H(d)).

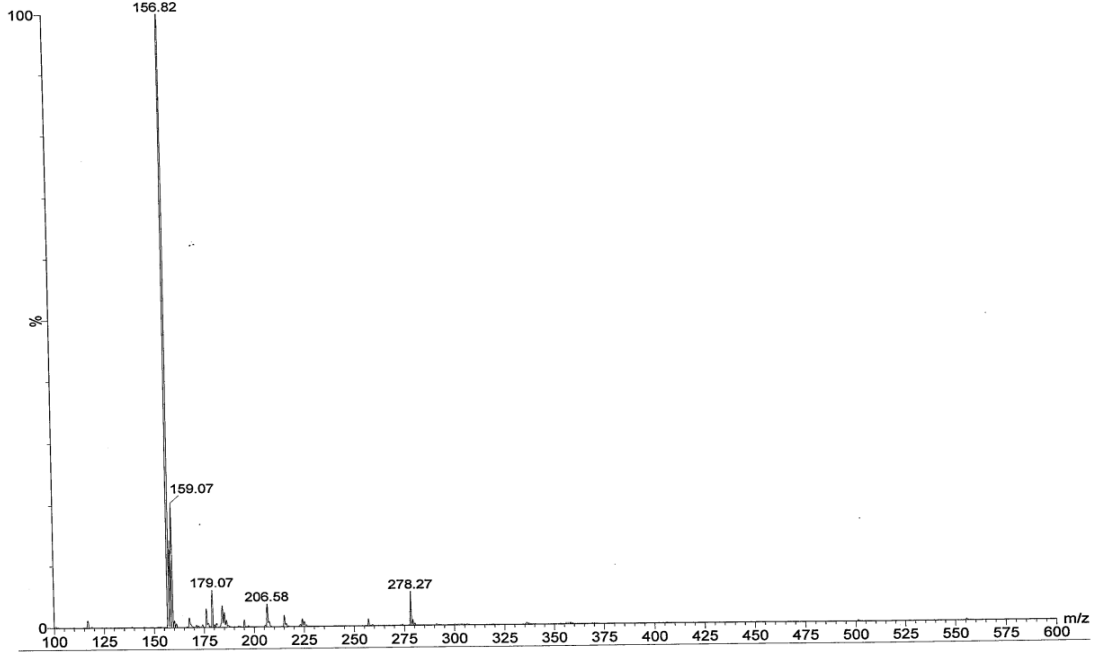


Şekil 6.2.2.3. Bileşik 2b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

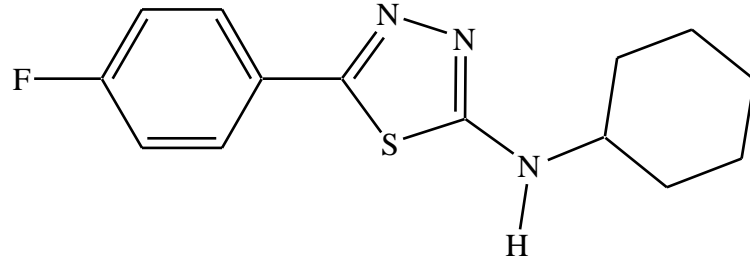
Kapalı formülü $C_{14}H_{16}FN_3S$; $m/z= 277.36$

API-ES (+) (m/z): 278.27 $[M + H]^+$, 159.07, 156.82 (% 100)



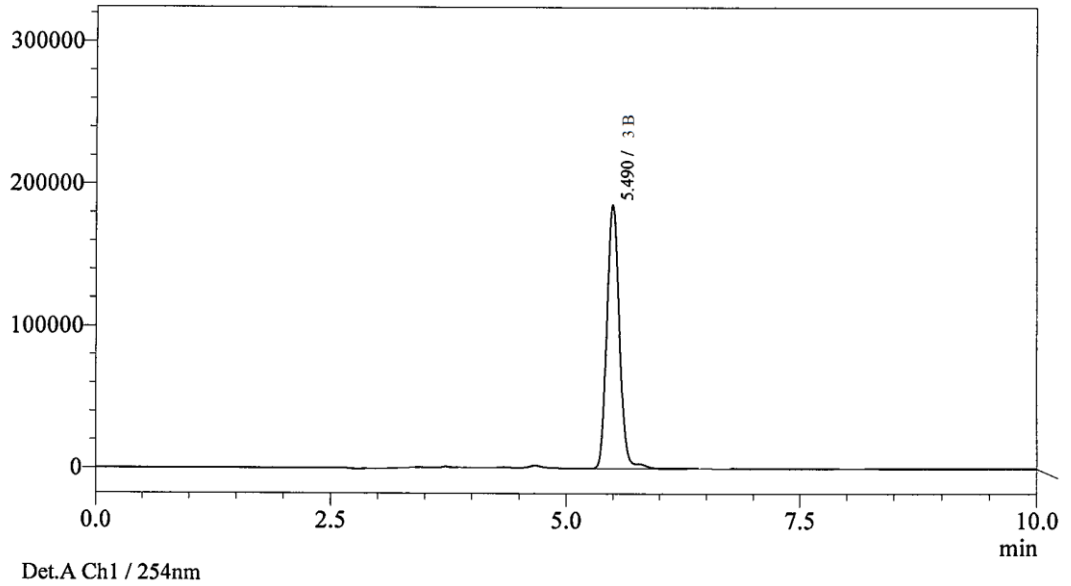
Şekil 6.2.2.4. Bileşik 2b'nin kütle spektrumu

6.2.3. 4-Florofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (3b)



0.01 Mol 1-(4-florobenzoi)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı %5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Sarı renkli kristal madde. Verim % 56.0, e.n. 114.9 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 5.49 dak.

YBSK kromatogramı:

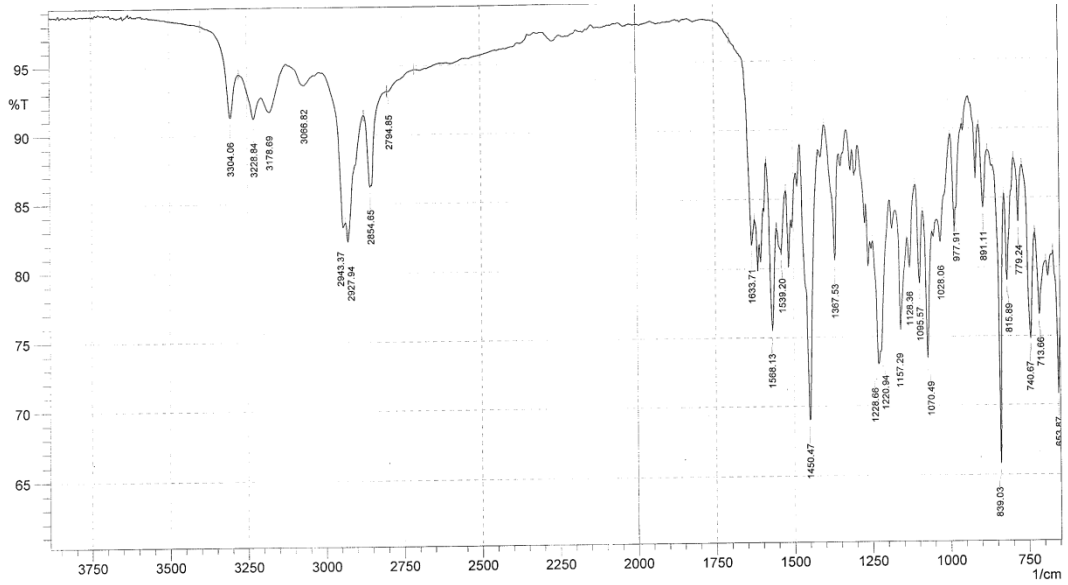


Şekil 6.2.3.1. Bileşik 3b'nin YBSK kromatogramı

Spektral bulgular

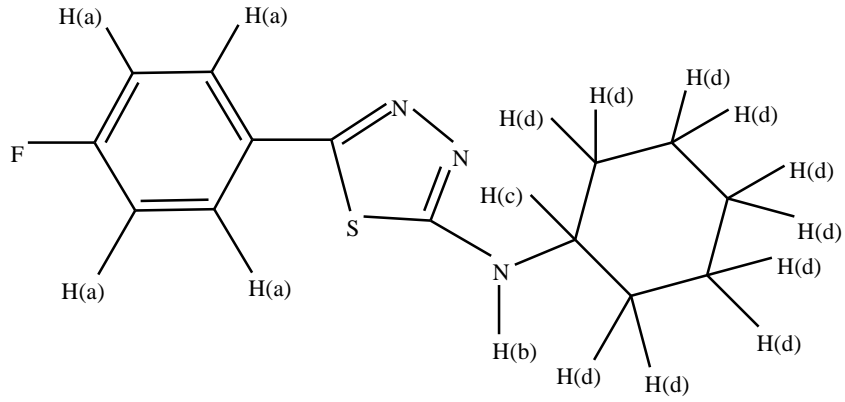
UV spektrumu: λ maks. (nm): 319.

İR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3228 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3067 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2928 (Siklohegzil asimetrik gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1634-1450 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1157 (Ar-F gerilme bandı), 741 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

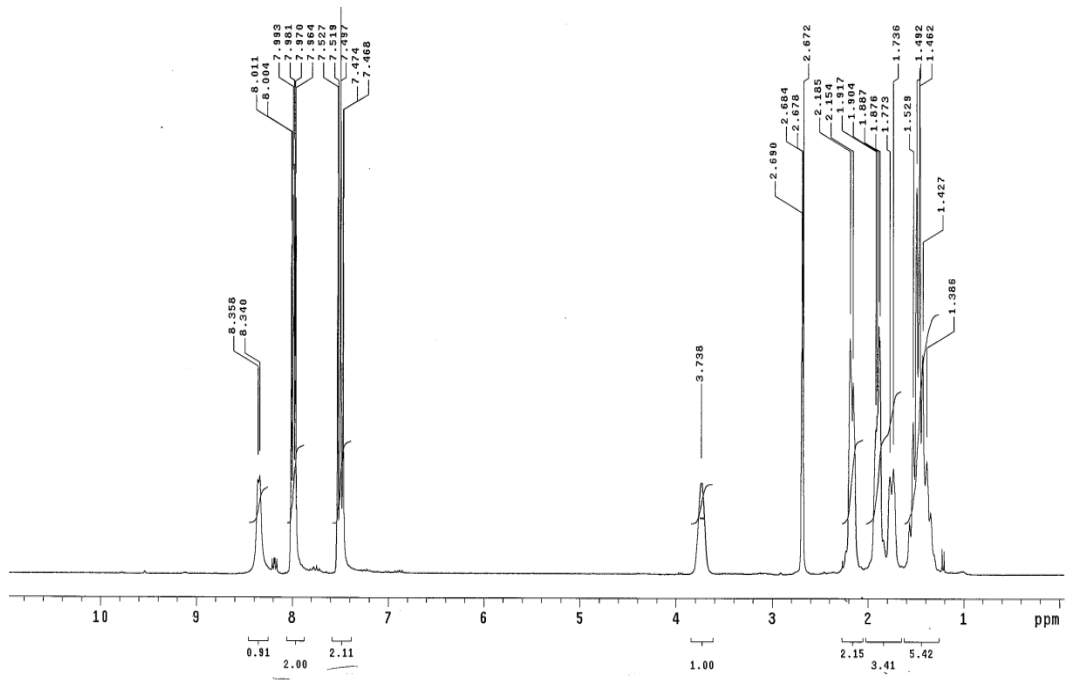


Şekil 6.2.3.2. Bileşik 3b'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 8.35 (1H, s, -NH(b)-), 8.01-7.47 (4H, m, -H(a)), 3.74 (1H, s, -H(c)), 2.19-1.39 (10H, m, -H(d)).

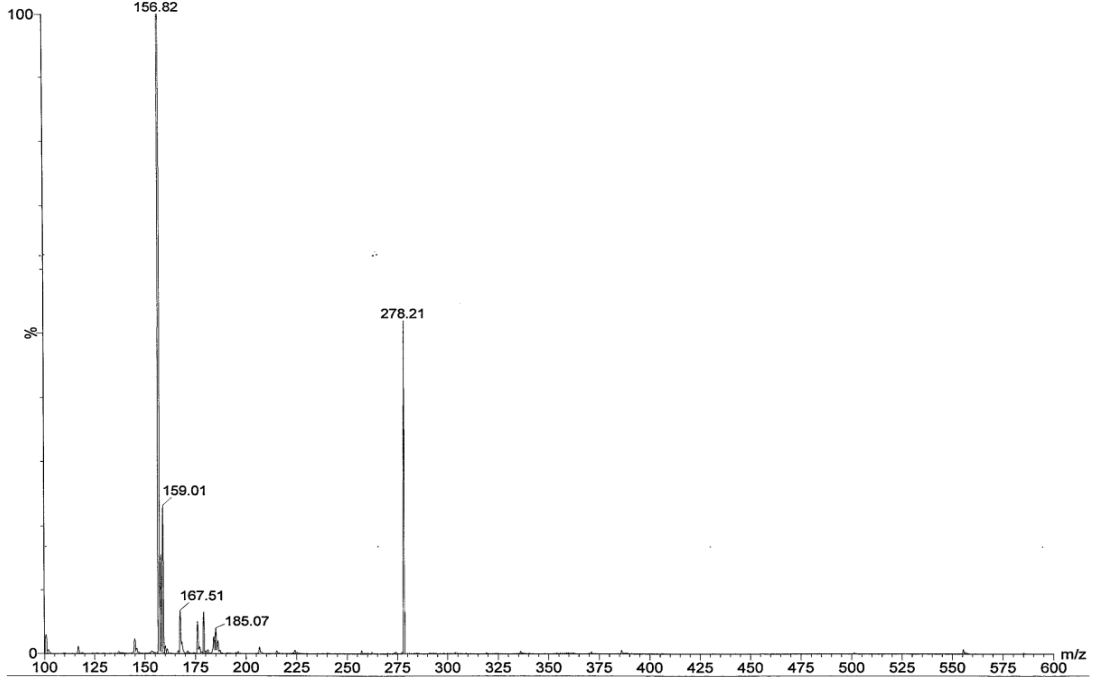


Şekil 6.2.3.3. Bileşik 3b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

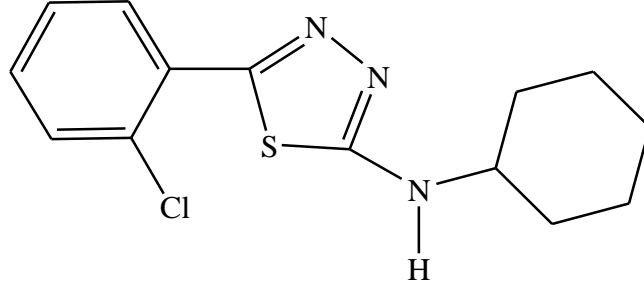
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}FN_3S$; M.A.= 277.36

API-ES (+) (m/z): 278.21 $[M + H]^+$, 159.01, 156.82 (% 100).



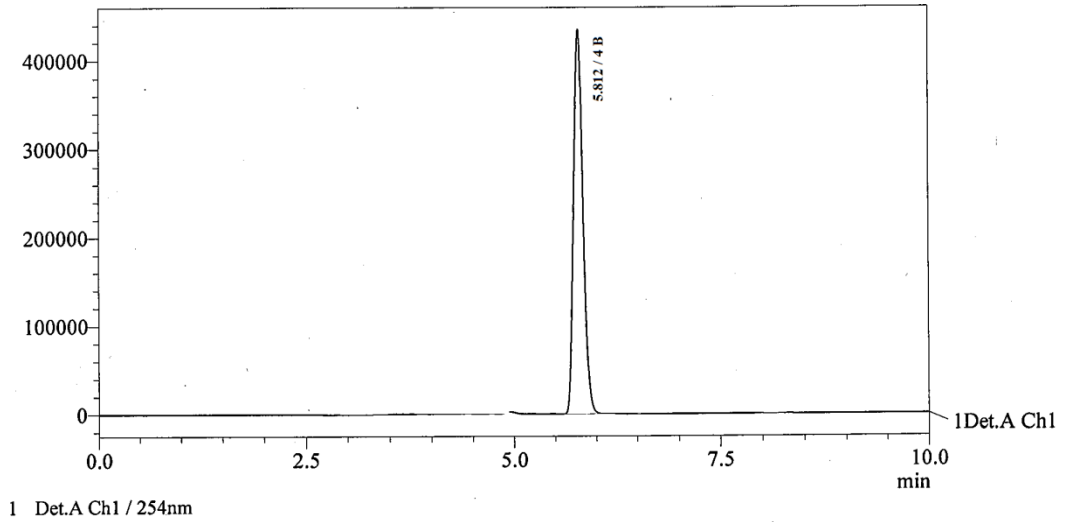
Şekil 6.2.3.4. Bileşik 3b'nin kütle spektrumu

6.2.4. 2-Klorofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (4b)



0.01 Mol 1-(2-klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı %5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 72.0, e.n. 239.4 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 5.81 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.2.4.1. Bileşik 4b'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}ClN_3S$ için

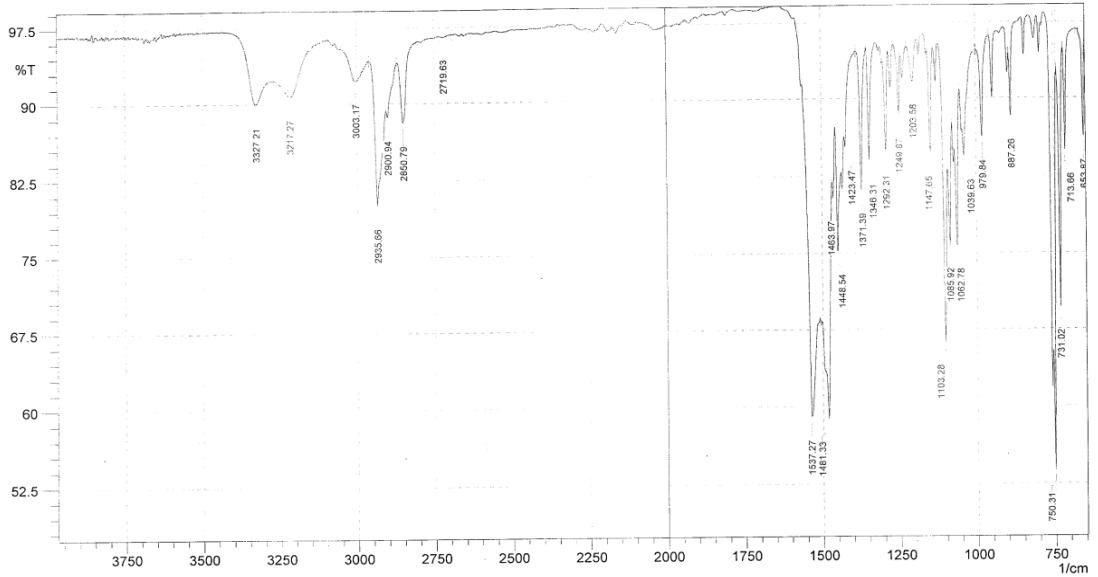
Hesaplanan : C, 57.23; H, 5.49; N, 14.30; S, 10.91

Bulunan : C, 56.73; H, 5.17; N, 14.04; S, 10.12

Spektral bulgular

UV spektrumu: λ maks. (nm): 322.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3217 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3003 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2936 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2851 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1600-1449 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 750 (Ar-Cl gerilme bandı), 731 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

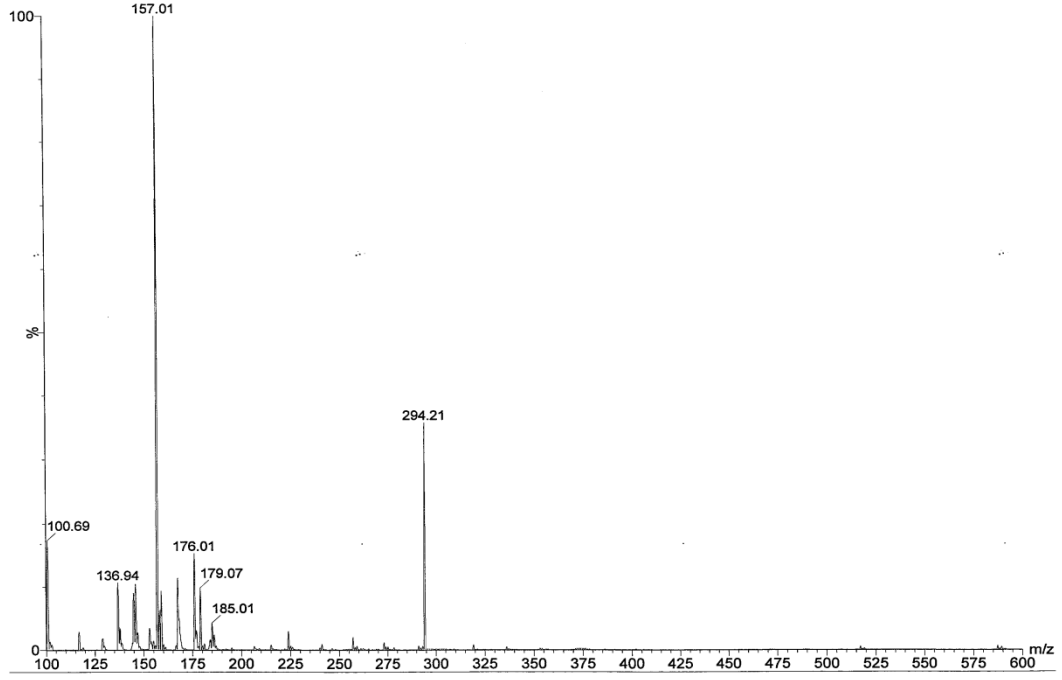


Şekil 6.2.4.2. Bileşik 4b'nin İR spektrumu

Kütle spektrumu

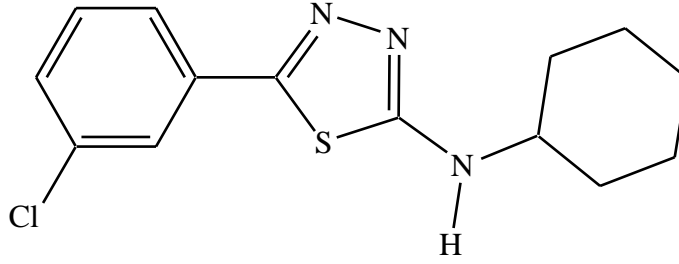
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}ClN_3S$; M.A.= 293.82

API-ES (+) (m/z): 294.21 $[M+H]^+$, 176.01, 157.01 (% 100)



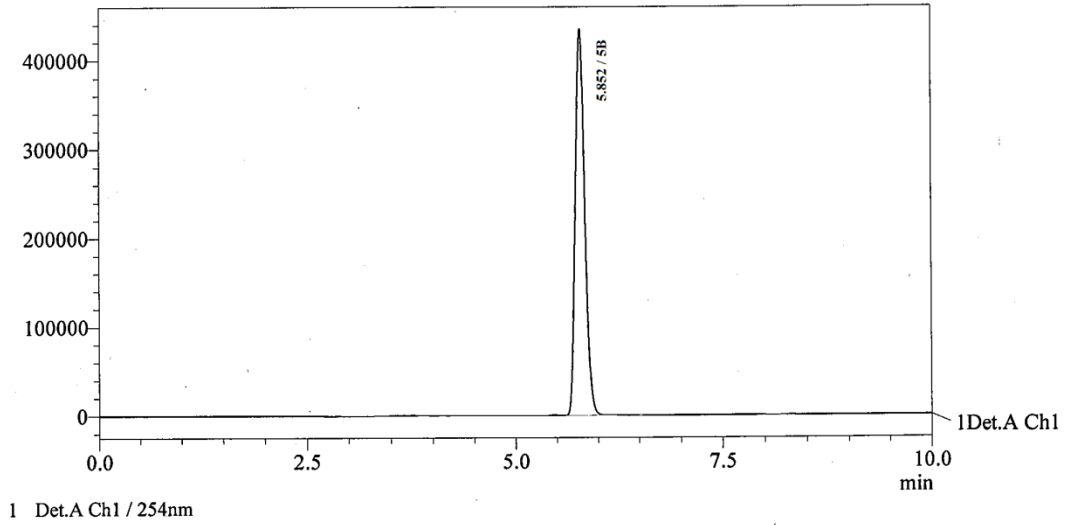
Şekil 6.2.4.4. Bileşik 4b'nin kütle spektrumu

6.2.5. 3-Klorofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (5b)



0.01 Mol 1-(3-klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı %5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 63.8, e.n. 282.7 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 5.85 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.2.5.1. Bileşik 5b'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}ClN_3S$ için

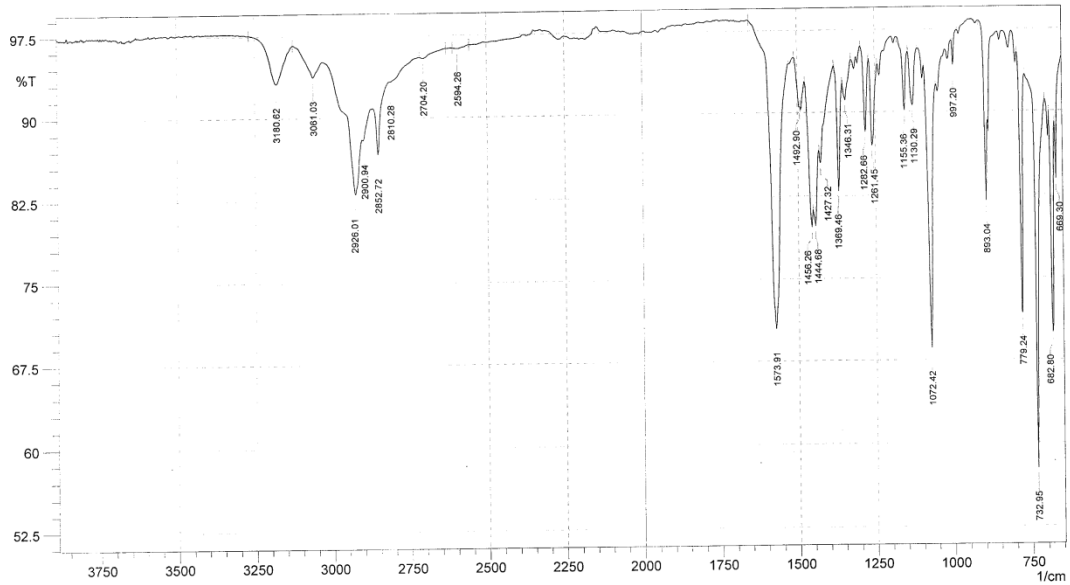
Hesaplanan : C,57.23; H, 5.49; N, 14.30; S, 10.91

Bulunan : C,56.63; H, 5.01; N, 14.18; S, 10.94

Spektral bulgular

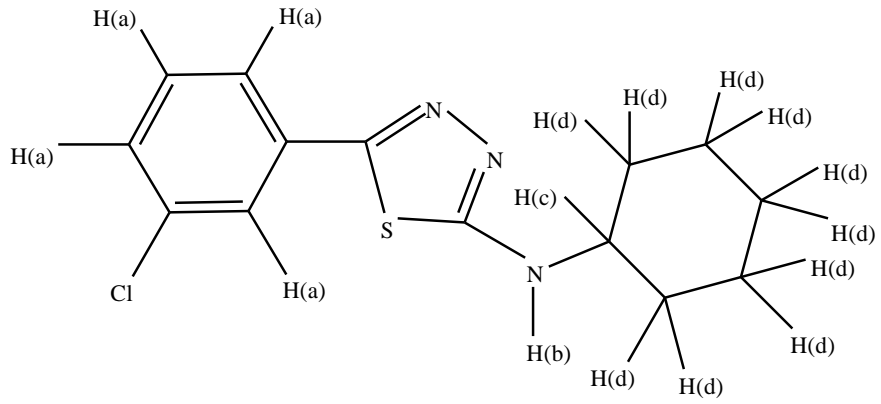
UV spektrumu: λ maks. (nm) : 327.

IR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3181 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3061 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2926 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2853 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1574-1456 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 779 (Ar-Cl gerilme bandı), 733 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

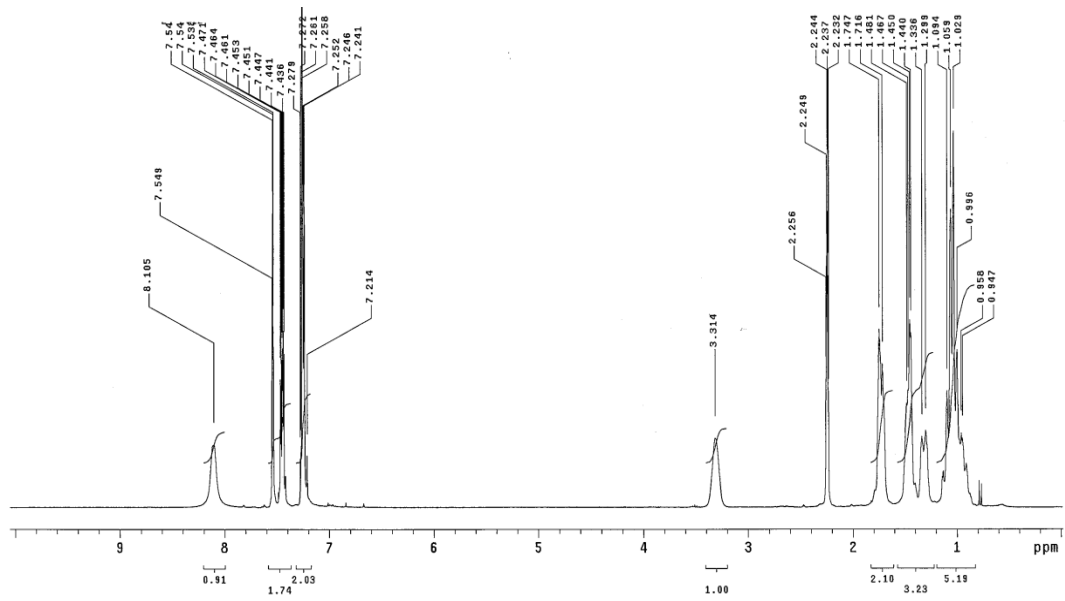


Şekil 6.2.5.2. Bileşik 5b'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 8.11 (1H, s, -NH(b)-), 7.55-7.21 (4H, m, -H(a)), 3.31 (1H, s, -H(c)), 1.75-0.94 (10H, m, -H(d)).

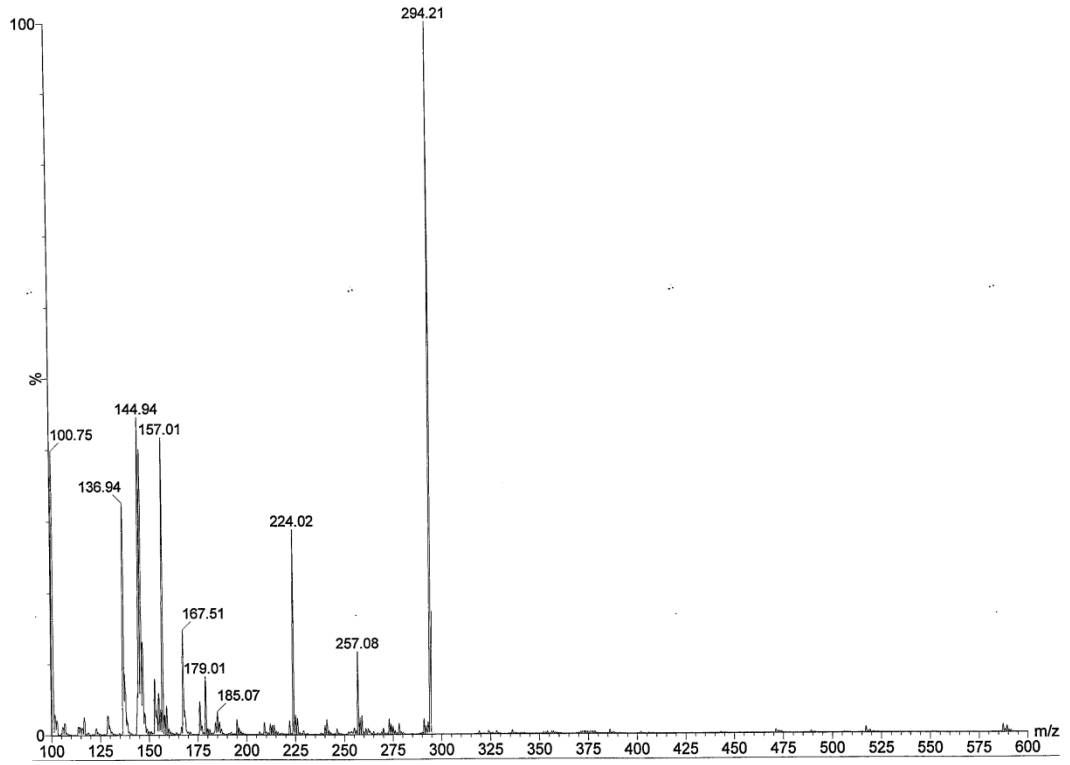


Şekil 6.2.5.3. Bileşik 5b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

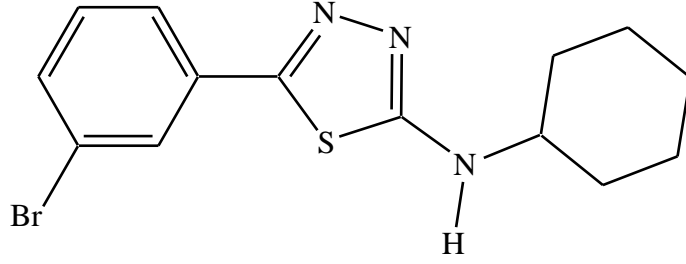
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}ClN_3S$; M.A.= 293.82

API-ES (+) (m/z): 294.21 $[M + H]^+$, (% 100), 257.08, 224.02, 157.01, 144.94, 136.94, 100.75



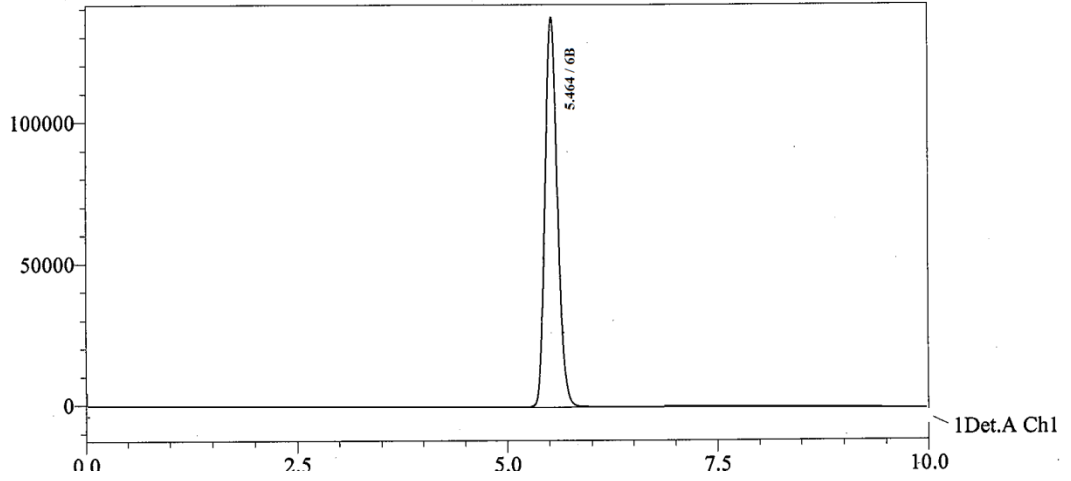
Şekil 6.2.5.4. Bileşik 5b'nin kütle spektrumu

6.2.6. 3-Bromofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (6b)



0.01 Mol 1-(3-bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı %5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 83.3, e.n. 282.1 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 5.46 dak.

YBSK kromatogramı



Şekil 6.2.6.1. Bileşik 6b'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}BrN_3S$ için

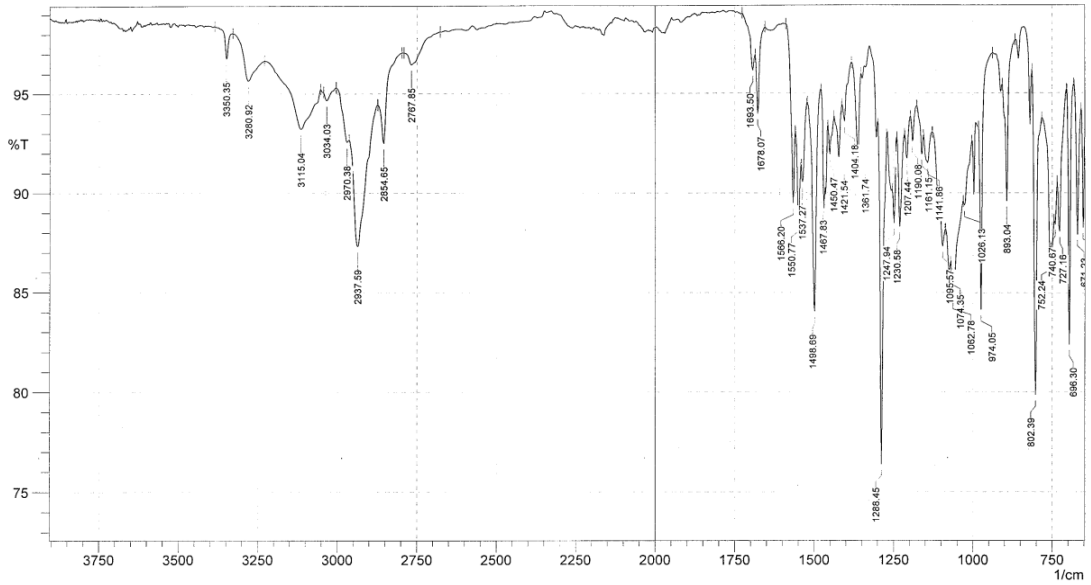
Hesaplanan : C, 49.71; H, 4.77; N, 12.42; S, 9.48

Bulunan : C, 49.62; H, 4.31; N, 12.45; S, 9.42

Spektral bulgular

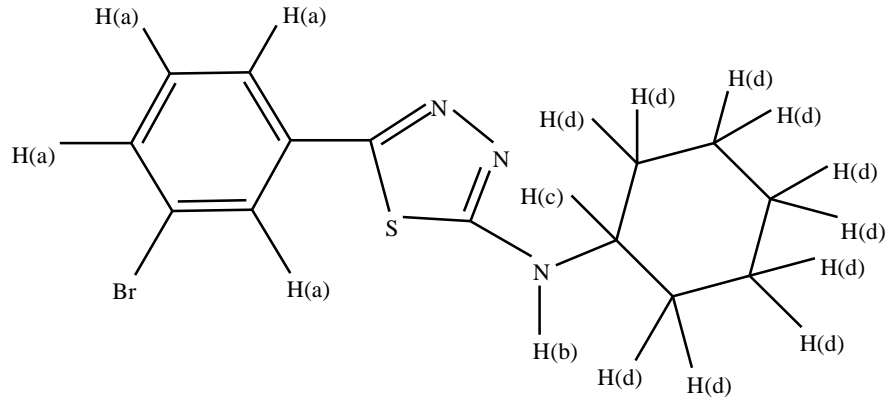
UV spektrumu: λ maks. (nm): 328.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3281 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3034 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2937 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2854 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1678-1450 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 802 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı), 696 (Ar-Br gerilme bandı).

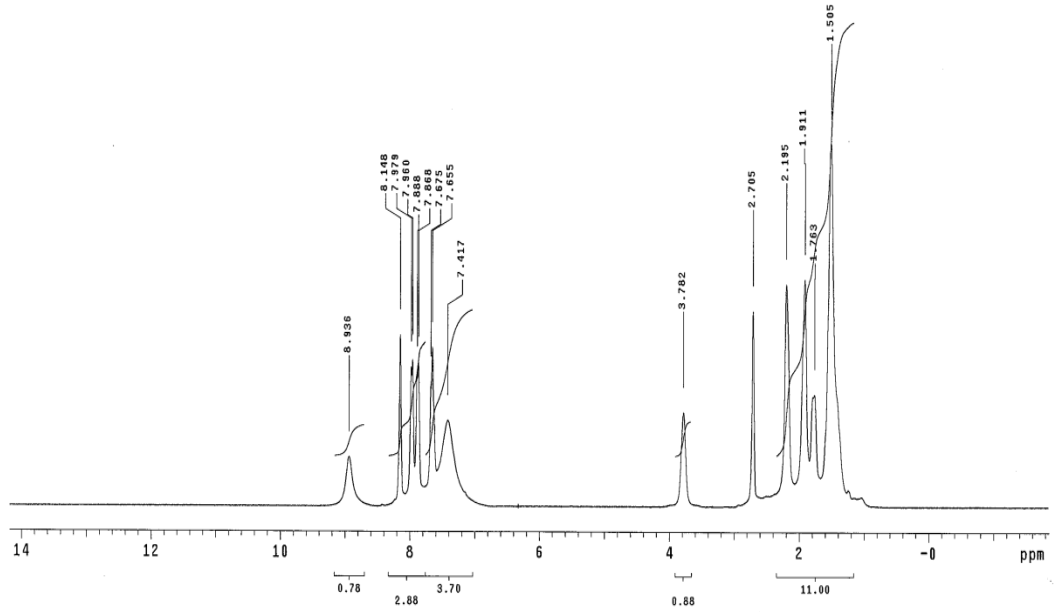


Şekil 6.2.6.2. Bileşik 6b'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 8.94 (1H, s, -NH(b)-), 8.15-7.66 (4H, m, -H(a)), 3.78 (1H, s, -H(c)), 2.20-1.51 (10H, m, -H(d)).

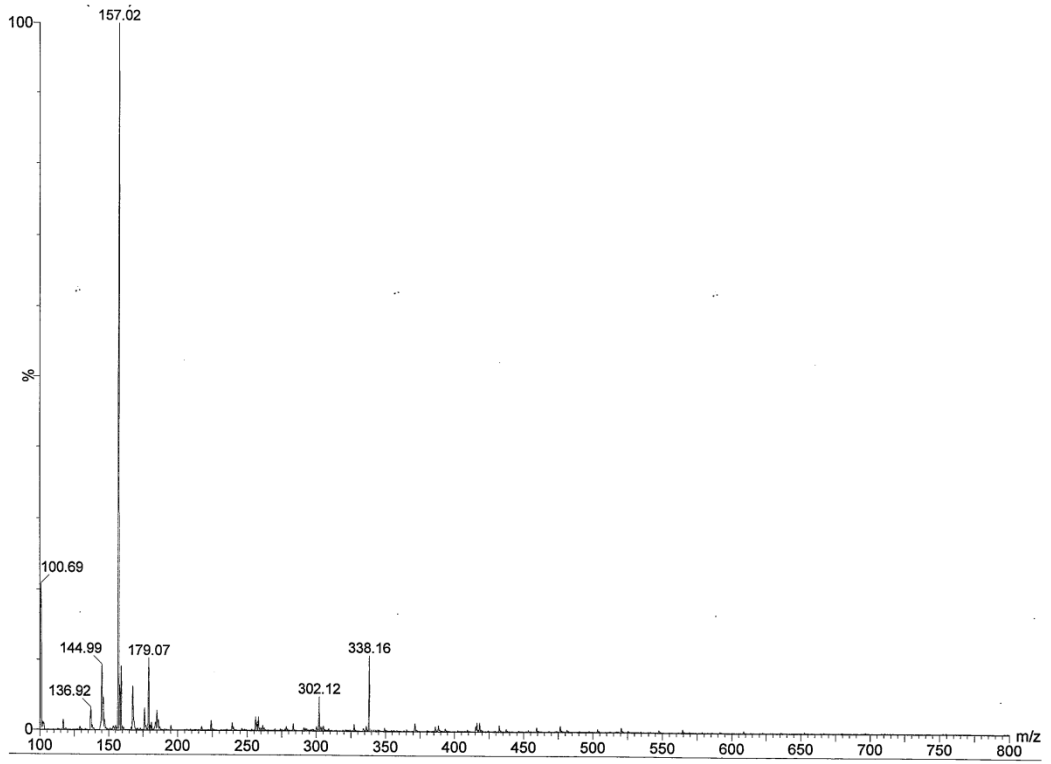


Şekil 6.2.6.3. Bileşik 6b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

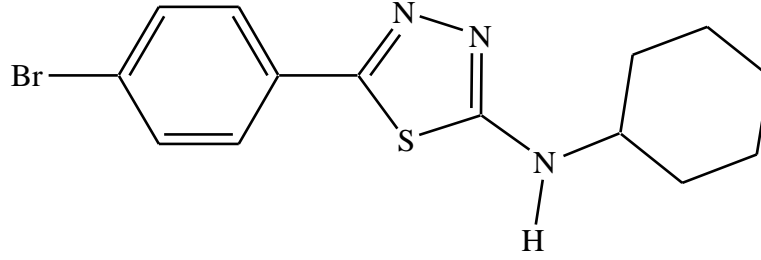
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}BrN_3S$; M.A.= 337.27

API-ES (+) (m/z): 340.16 $[M + H]^+$ ve 338.16 $[M + H]^+$, 157.02 (% 100), 100.69



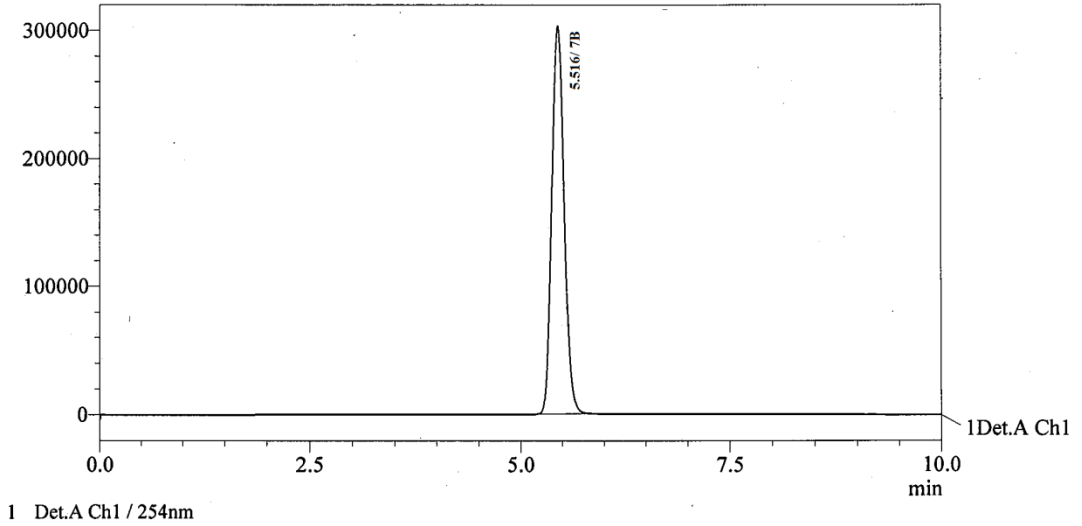
Şekil 6.2.6.4. Bileşik 6b'nin kütle spektrumu

6.2.7. 4-Bromofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (7 b)



0.01 mol 1-(4-bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek bağet yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı % 5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzölür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 89.2, e.n. 207.8 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözölür. Alıkonma zamanı 5.52 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 60 Bileşik 7b'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}BrN_3S$ için

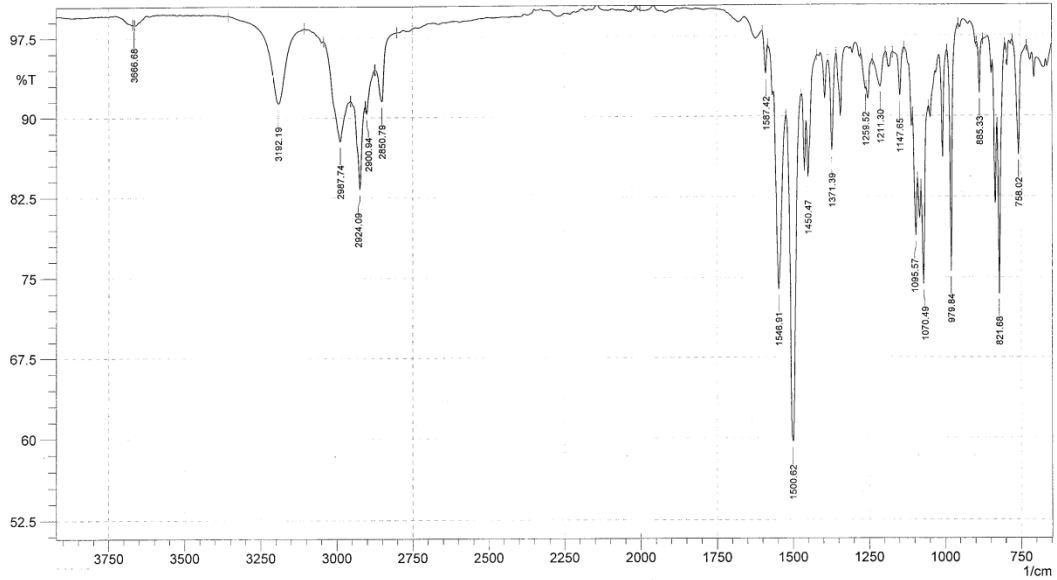
Hesaplanan : C, 49.71; H,4.77; N, 12.34; S, 9.48

Bulunan : C, 49.27; H,4.31; N, 12.34; S, 9.30

Spektral bulgular

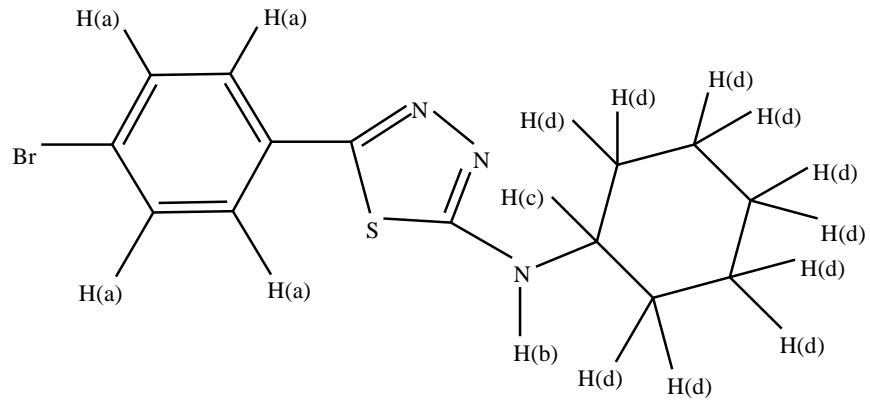
UV spektrumu: λ maks. (nm): 328.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3192 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 2988 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2924 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2851 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1587-1450 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 758 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı), 665 (Ar-Br gerilme bandı).

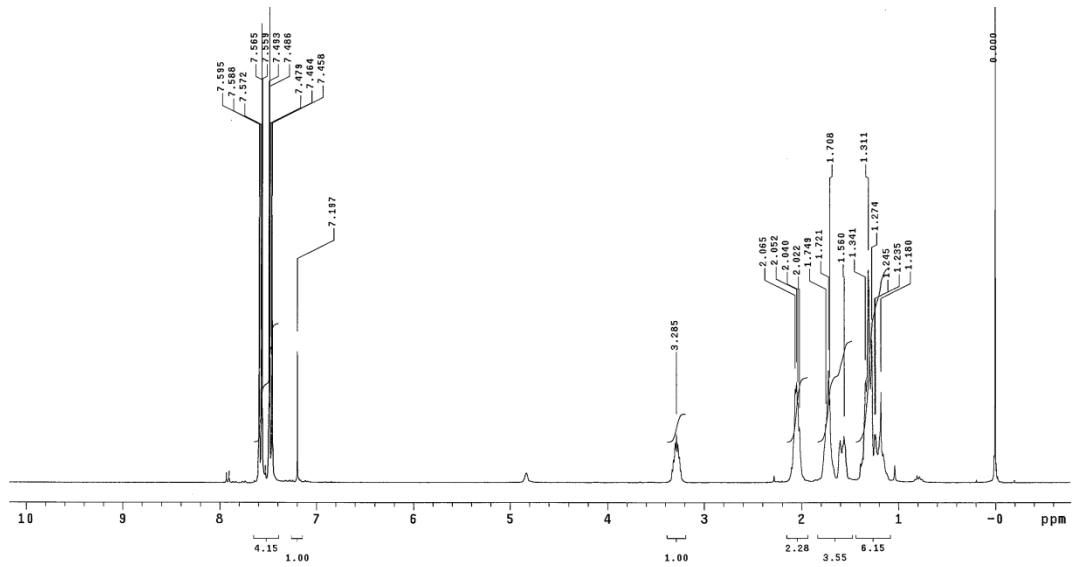


Şekil 6.2.7.1. Bileşik 7b'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 7.60 - 7.46 (4H, m, -H(a)), 7.20 (1H, s, -NH(b)-), 3.29 (1H, s, -H(c)), 2.07 - 1.18 (10H, m, -H(d)).

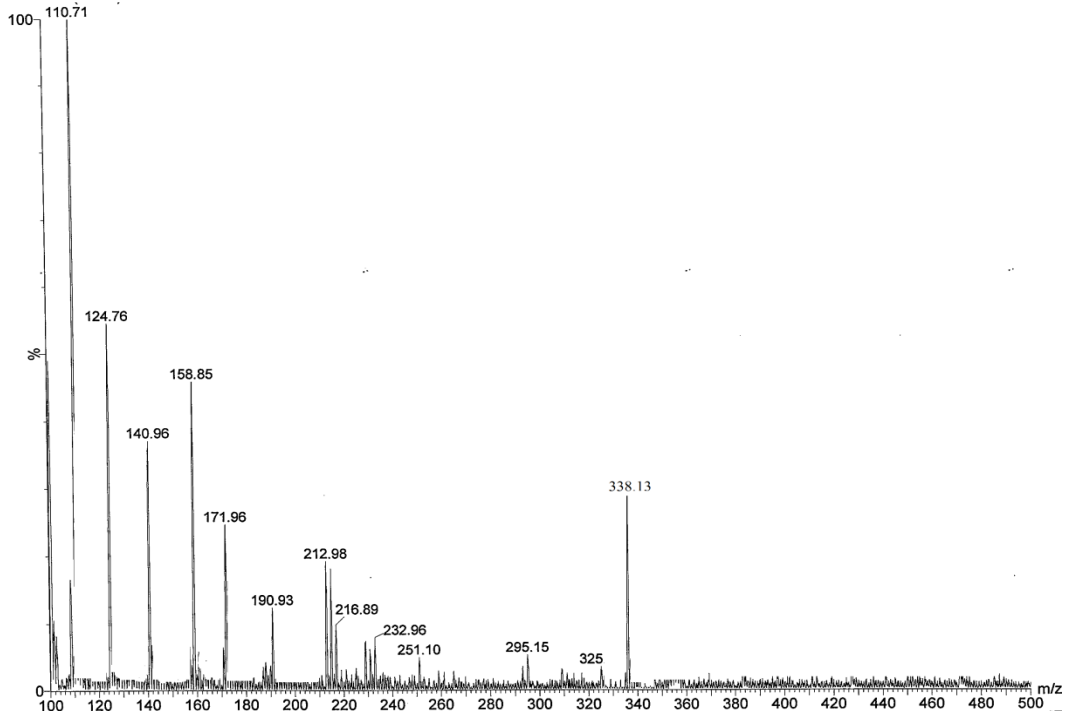


Şekil 6.2.7.2. Bileşik 7b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

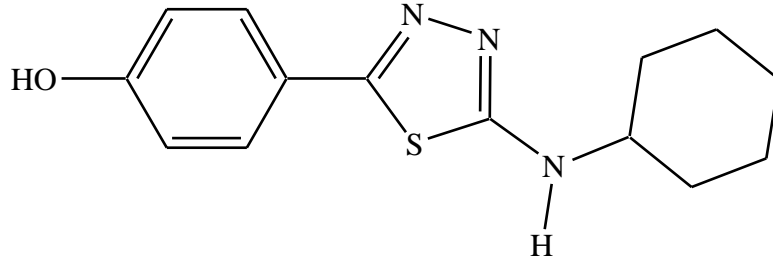
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}BrN_3S$; M.A.= 337.27

API-ES (+) (m/z): 340.13 $[M + H]^+$ ve 338.13 $[M + H]^+$, 212.98, 171.96, 158.85, 140.96, 124.76, 110.71 (% 100)



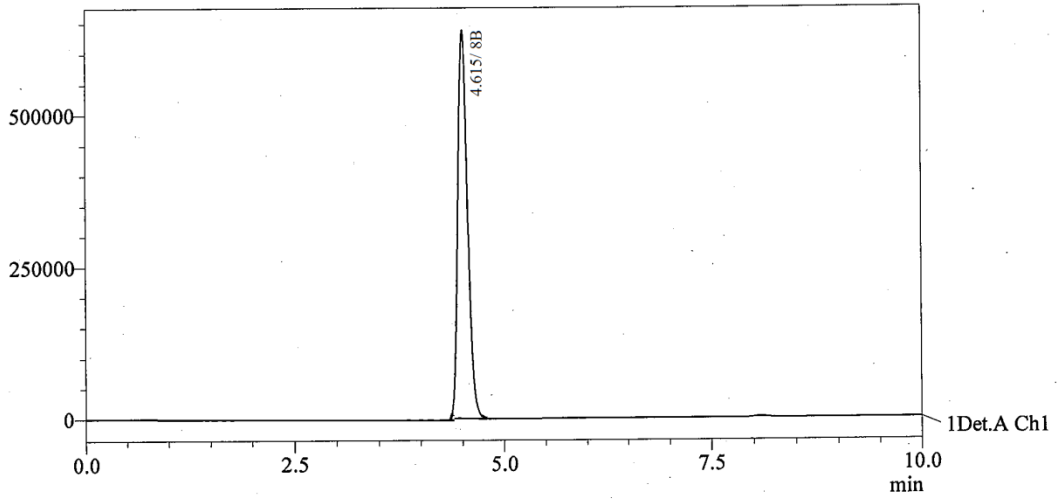
Şekil 6.2.7.4. Bileşik 7b'nin kütle spektrumu

6.2.8. 4-Hidroksifenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (8b)



0.01 Mol 1-(4-hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfirik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı % 5'lik NaHCO₃ ile nötralize edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 67.7, e.n. 119.9 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.62 dak.

YBSK kromatogramı:

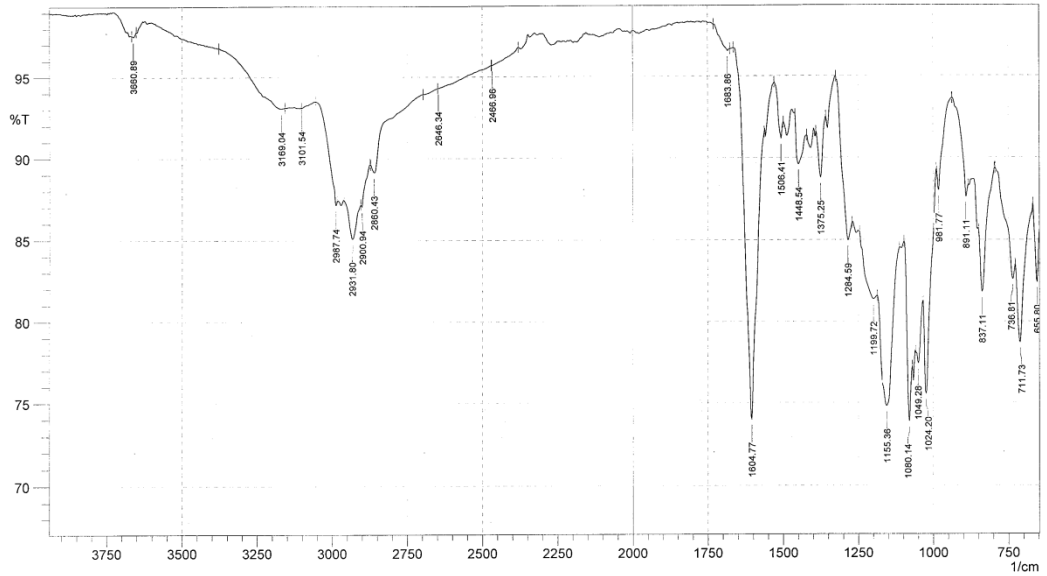


Şekil 6.2.8.1. Bileşik 8b'nin YBSK kromatogramı

Spektral bulgular

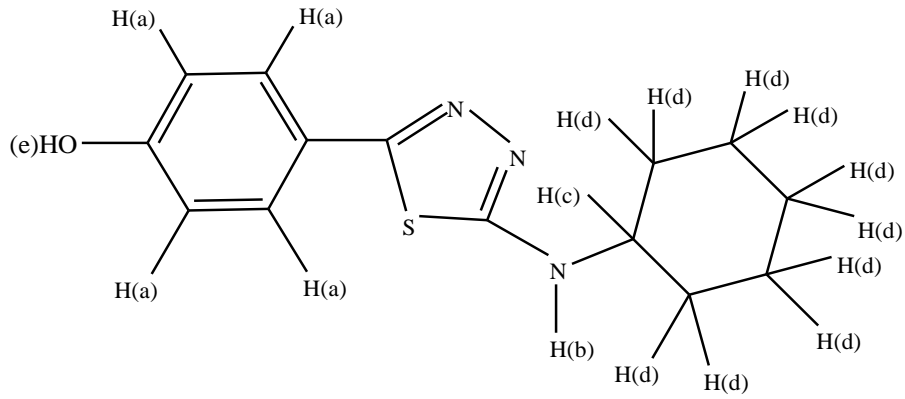
UV spektrumu: λ maks. (nm): 319.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3169 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3661 (Ar-OH gerilme bandı), 2932 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2901 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2860 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1605-1449 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 736 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

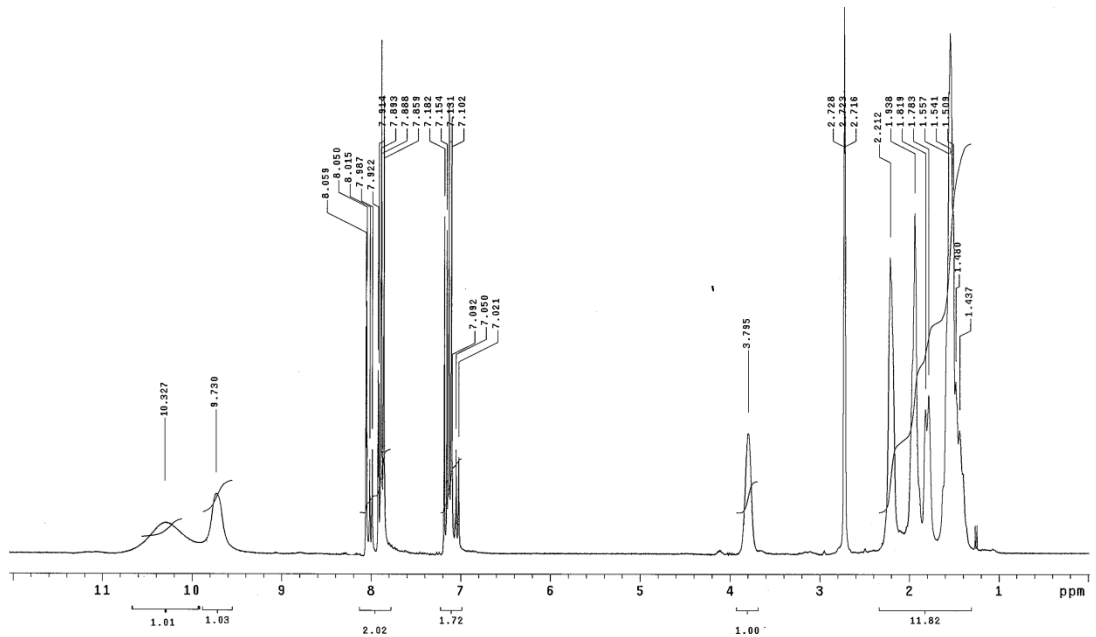


Şekil 6.2.8.2. Bileşik 8b'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.33 (1H, s, -OH(e)), 9.73 (1H, s, -NH(b)-), 8.06 - 7.02 (4H, m, -H(a)), 3.80 (1H, s, -H(c)), 2.21 - 1.44 (10H, m, -H(d)).

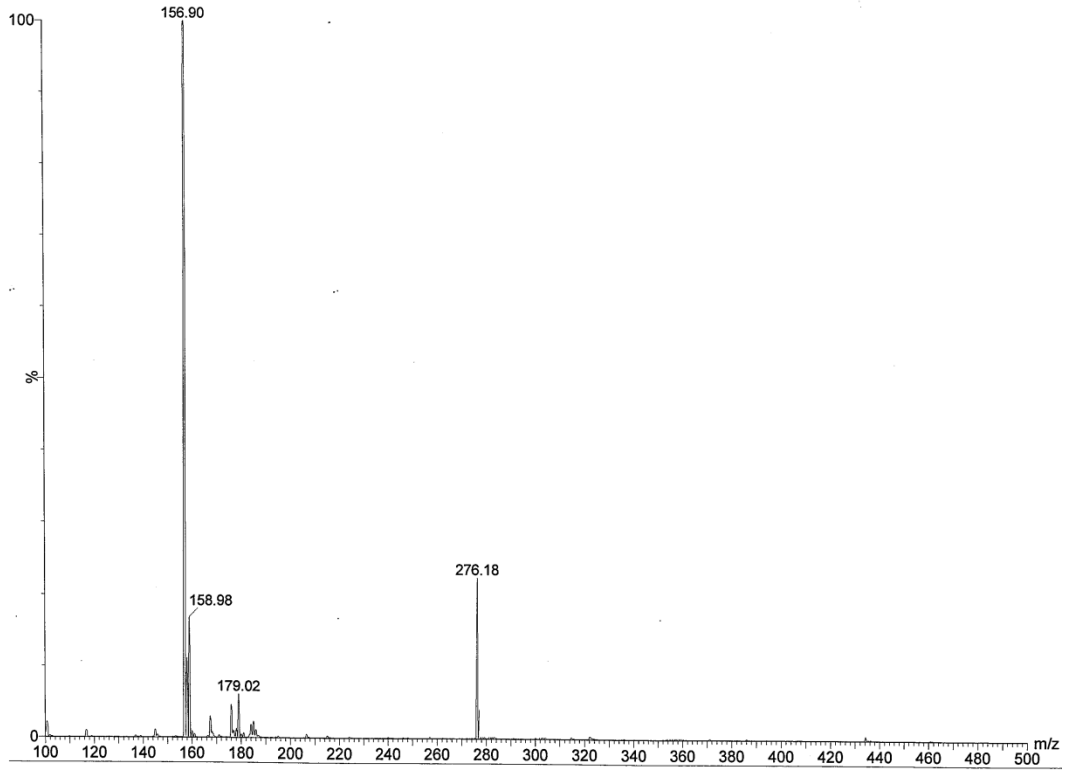


Şekil 6.2.8.3. Bileşik 8b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

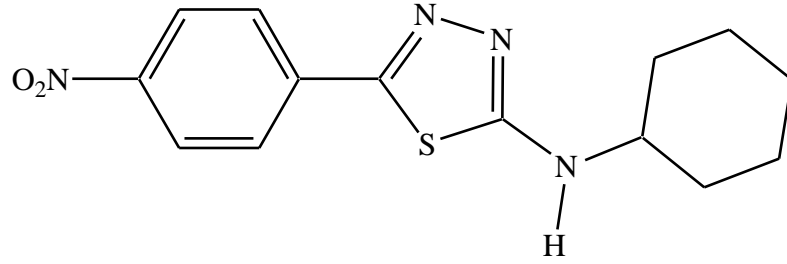
Kapalı formülü $C_{14}H_{17}N_3OS$; M.A.= 275.37

API-ES (+) (m/z): 276.18 $[M + H]^+$, 158.98 (% 100), 156.90



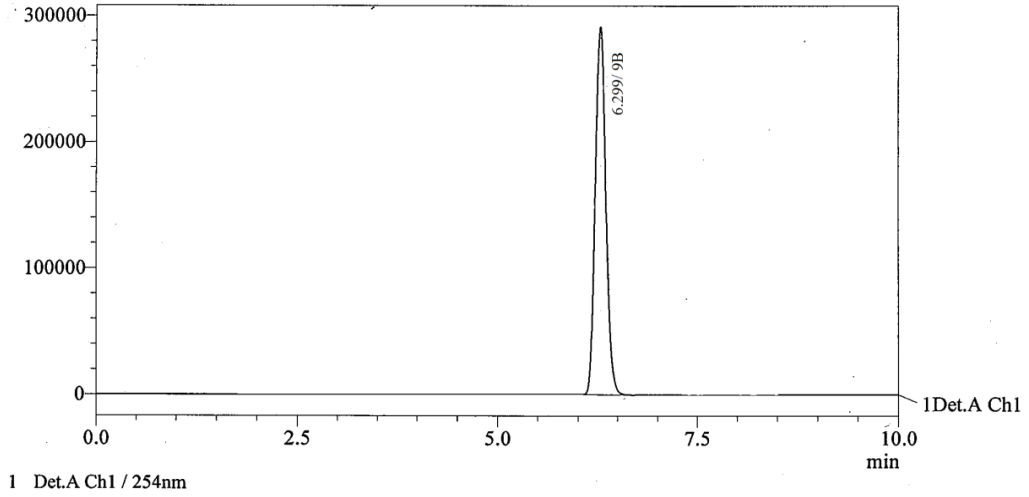
Şekil 6.2.8.4. Bileşik 8b'nin kütle spektrumu

6.2.9. 4-Nitrofenil-5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol (9b)



0.01 Mol 1-(4-nitrobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek baget yardımı ile oda sıcaklığında karıştırılarak siklizasyon gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı % 5'lik NaHCO₃ ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir. Sarı renkli kristal madde. Verim % 95.4, e.n. 234.3 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.30 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.2.9.1. Bileşik 9b'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}N_4O_2S$ için

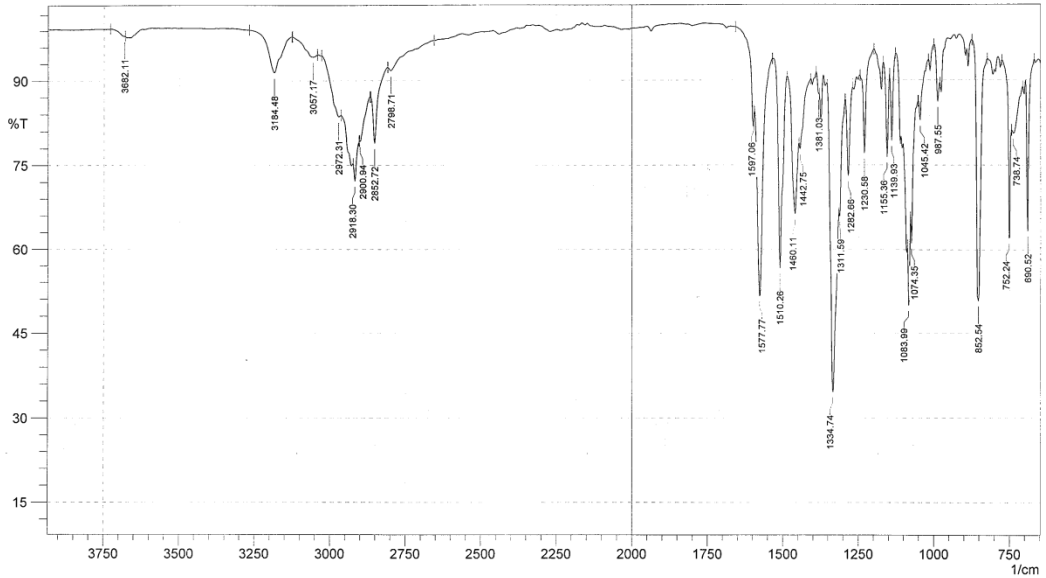
Hesaplanan : C, 55.25; H,5.30; N, 18.41; S, 10.53

Bulunan : C, 55.07; H,4.76; N, 18.32; S, 10.33

Spektral bulgular

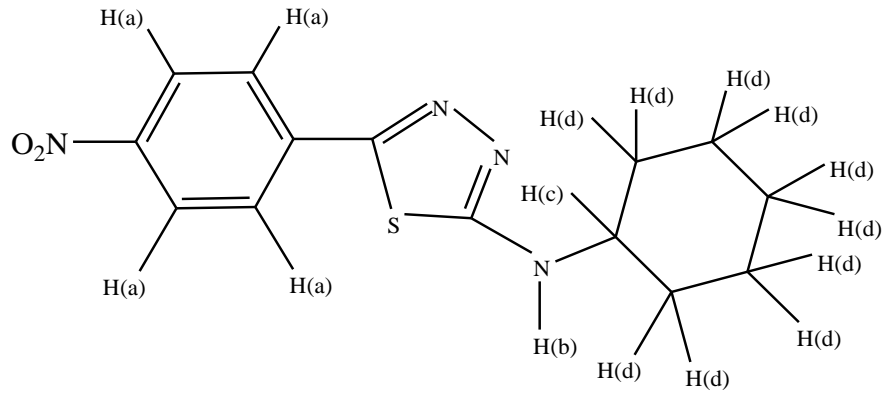
UV spektrumu: λ maks. (nm): 382.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3184 (Sekonder amin N-H gerilme bandı), 3057 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2918 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2853 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1597-1443 (Aromatik C=C gerilme bandı, Tiyadiazol C=N gerilme bandı, Ar-NO₂ gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 752 (Tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

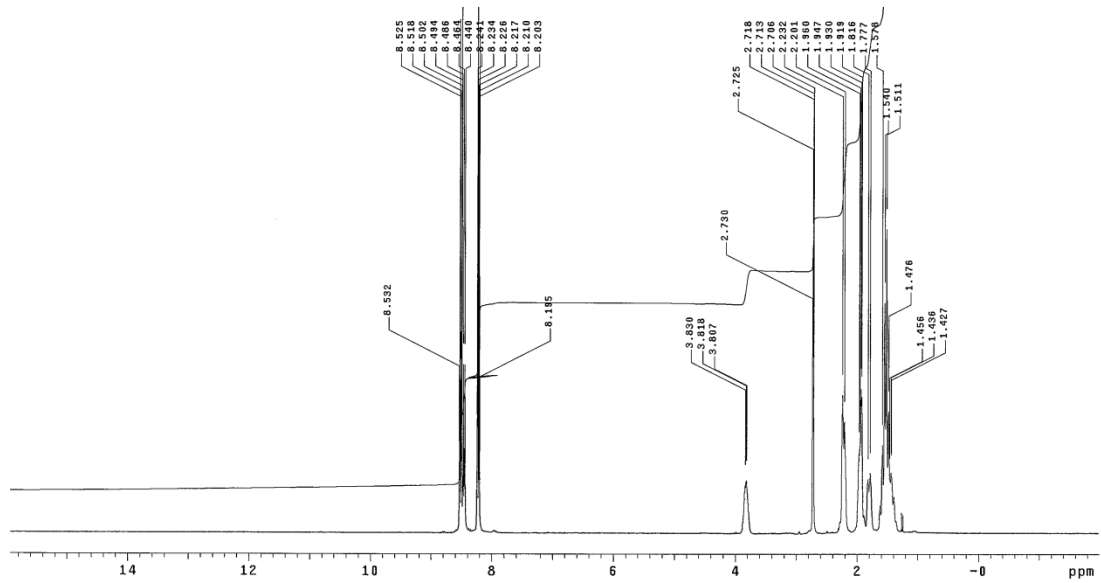


Şekil 6.2.9.2. Bileşik 9b'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



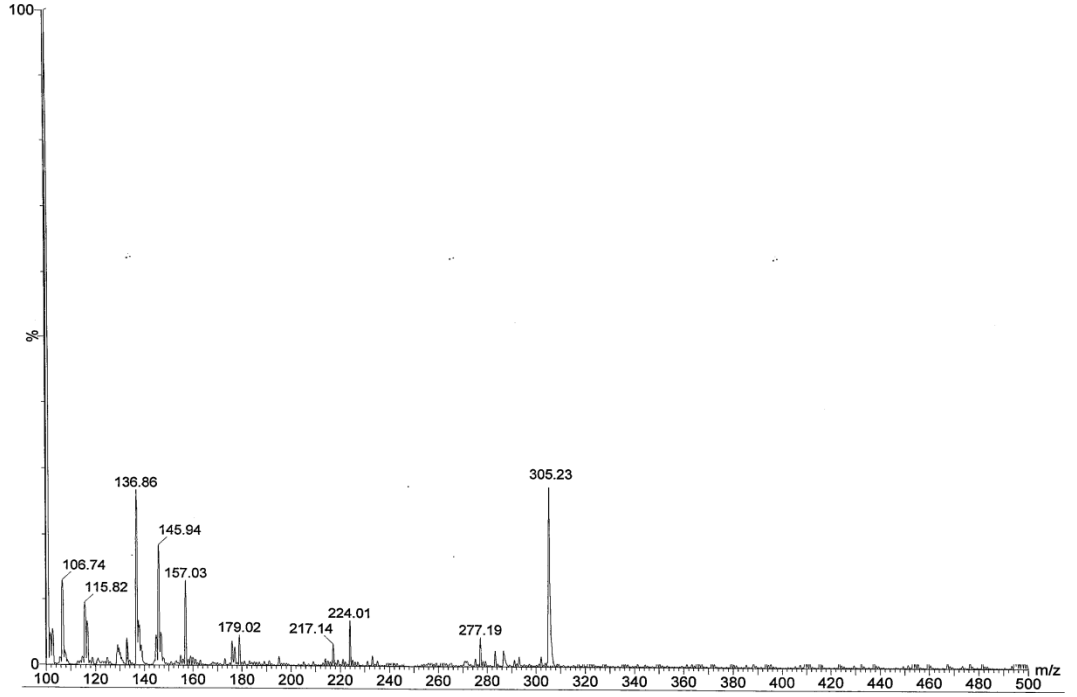
(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 8.53 - 8.20 (4H, m, Ar-H(a) ve -NH(b)-), 3.82 (1H, s, -H(c)), 2.23-1.43 (10H, m, -H(d)).



Kütle spektrumu

Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}N_4O_2S$; M.A.= 304.37

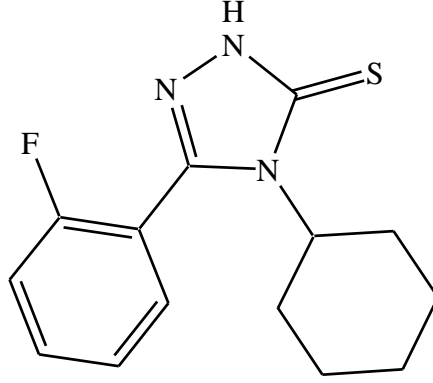
API-ES (+) (m/z): 305.23 $[M+H]^+$, 157.03, 145.94, 136.86



Şekil 6.2.9.4. Bileşik 9b'nin kütle spektrumu

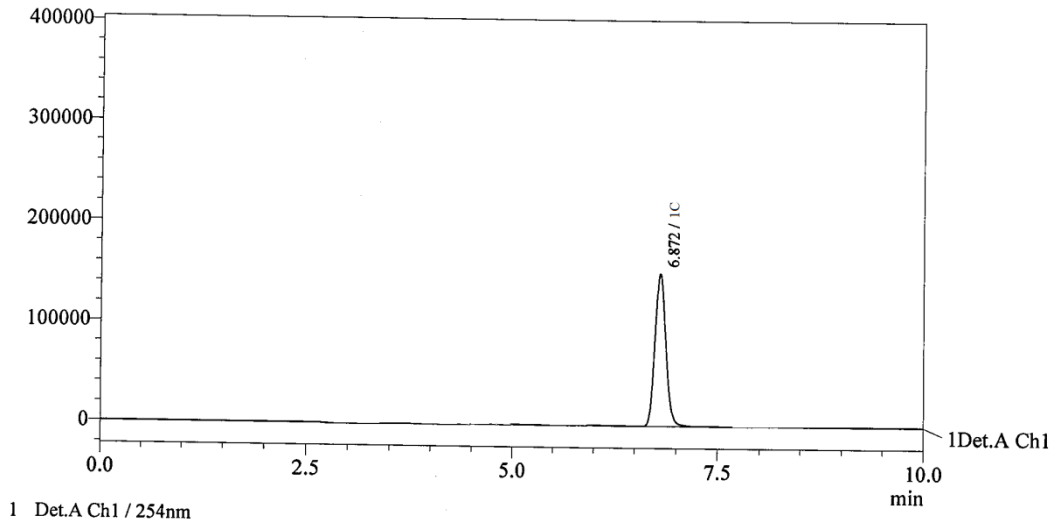
6.3. 1,2,4-Triazol -3-Tiyon Türevi Bileşikler

6.3.1. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(2-florofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1c)



0.01 Mol 1-(2-florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 77.4, e.n. 177.3 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.87 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.3.1.1. Bileşik 1c'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}FN_3S \times 0.5 H_2O$ için

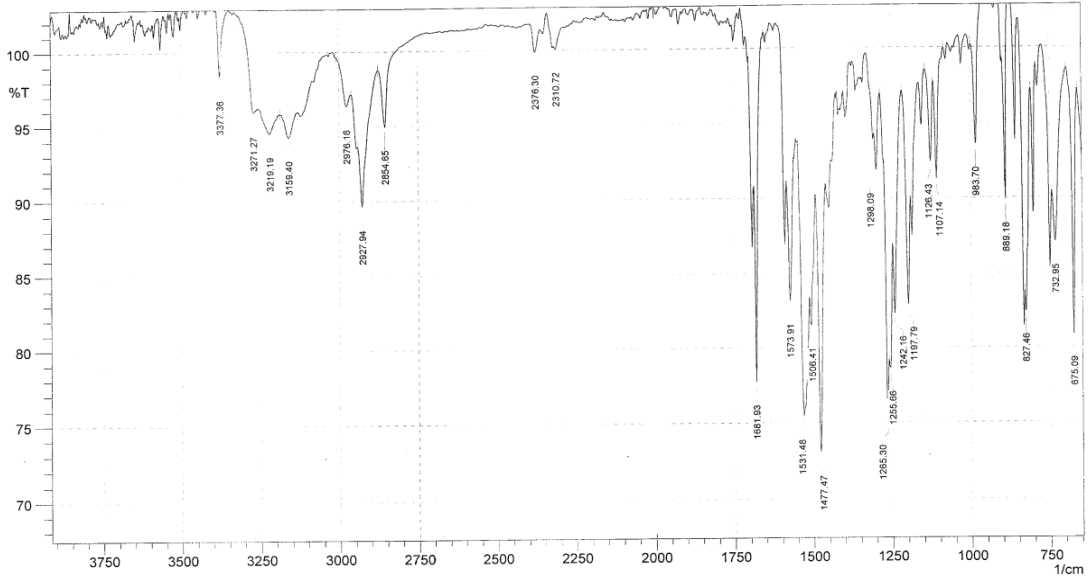
Hesaplanan : C, 58.72; H, 5.98; N,14.67; S, 11.20

Bulunan : C, 57.90; H, 5.60; N,14.47; S, 10.61

Spektral bulgular

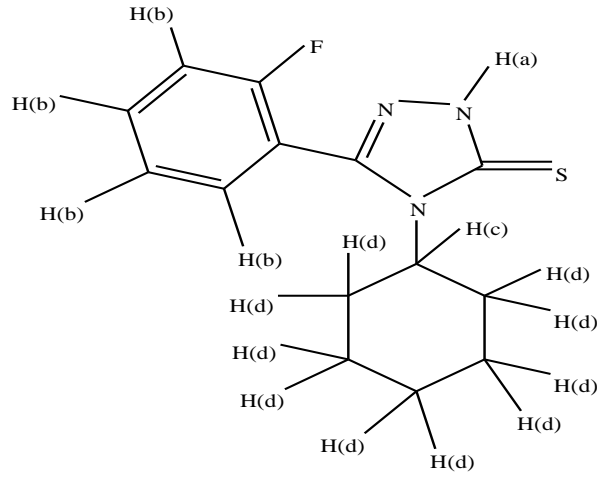
UV spektrumu: λ maks. (nm): 261.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3377 (Triazol N-H gerilme bandı), 3051 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2976 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1614-1477 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1242 (Triazol C=S gerilme bandı), 1198 (Ar-F gerilme bandı).

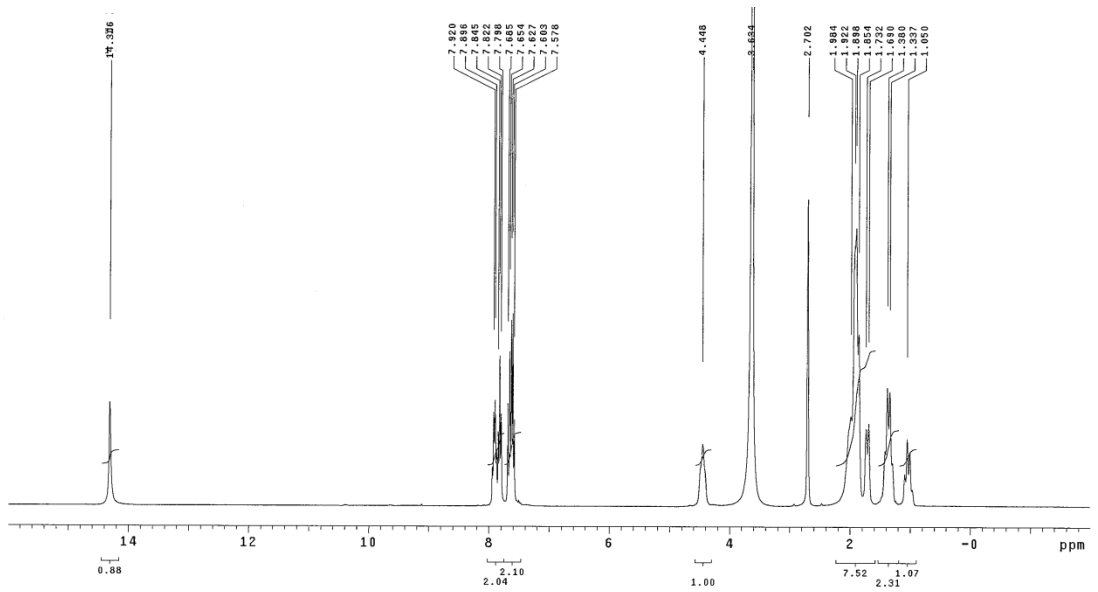


Şekil 6.3.1.2. Bileşik 1c'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 14.306 (1H, s, -NH(a)-), 7.92-7.58 (4H, m, -H(b)), 4.45 (1H, s, -H(c)), 1.98 - 1.05 (10H, m, -H(d)).

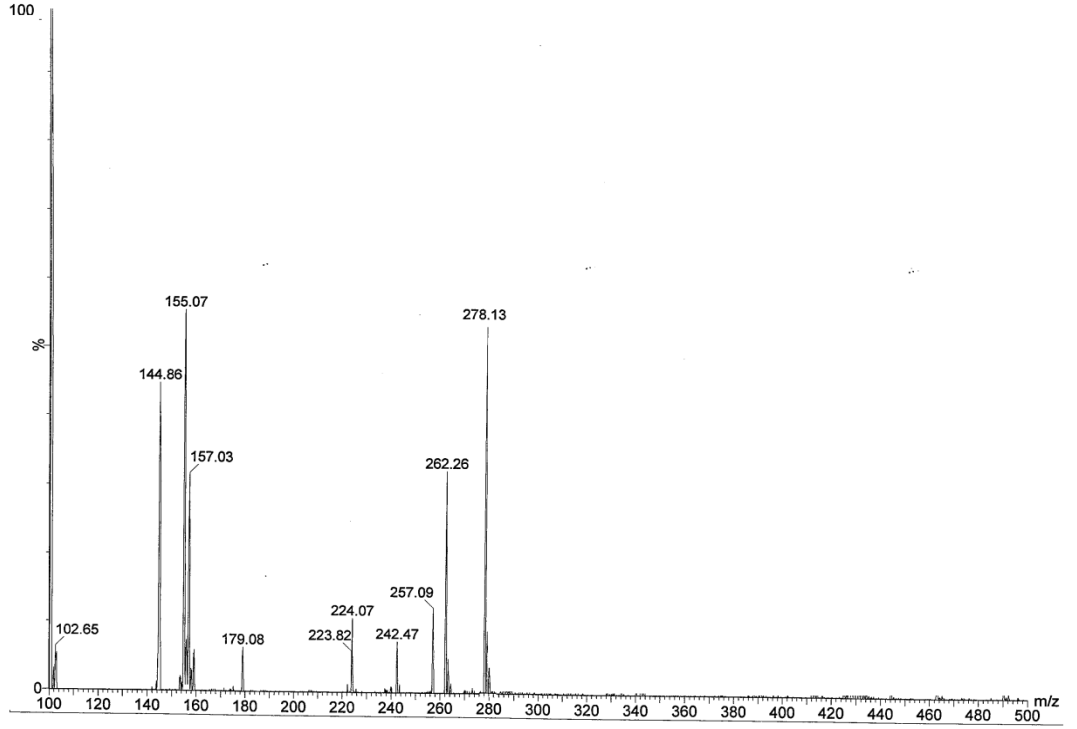


Şekil 6.3.1.3. Bileşik 1c'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu:

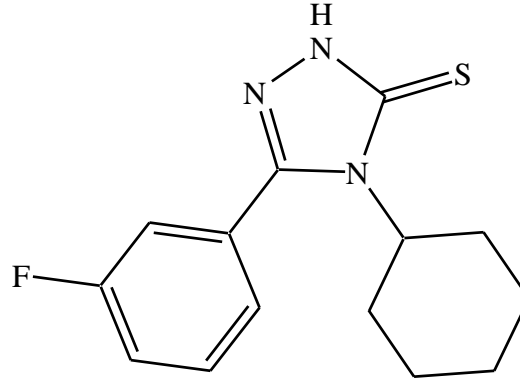
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}FN_3S$; M.A.= 277.36

API-ES (+) (m/z): 278.13 $[M + H]^+$, 262.26, 157.03, 155.07, 144.86.



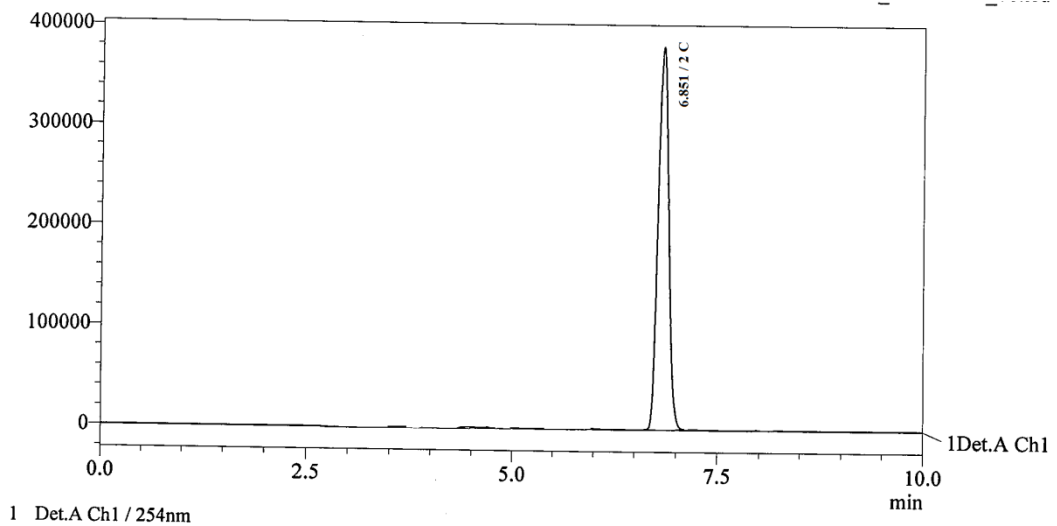
Şekil 6.3.1.4. Bileşik 1c'nin kütle spektrumu

6.3.2. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-florofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (2c)



0.01 Mol 1-(3-florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötralize edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 87.4, e.n. 177.3 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.85 dak.

YBSK kromatogramı:

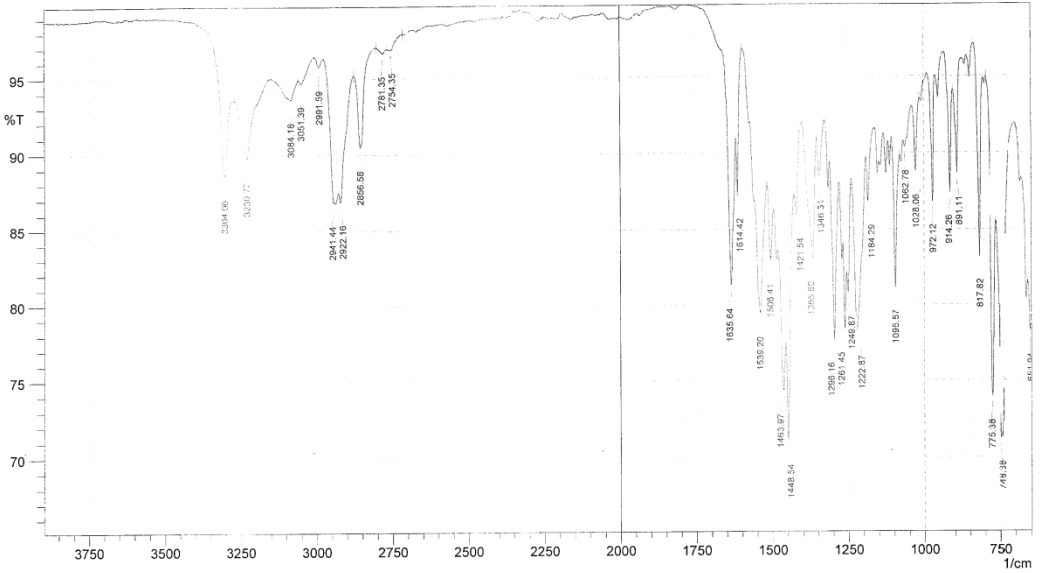


Şekil 6.3.2.1. Bileşik 2c'nin YBSK kromatogramı

Spektral bulgular

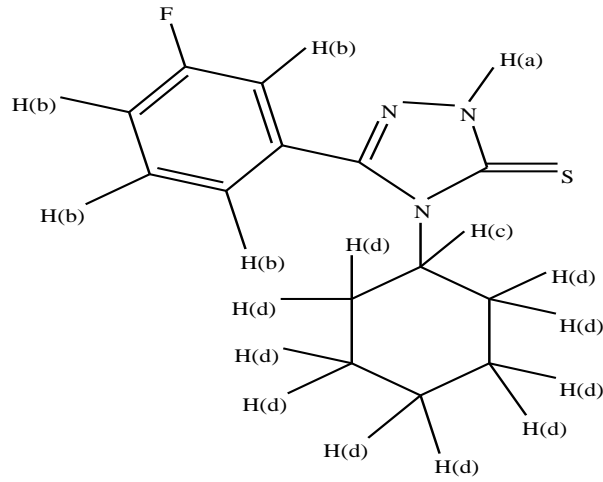
UV spektrumu: λ maks. (nm): 260.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3304 (Triazol N-H gerilme bandı), 3051 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2941 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2857 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1614-1449 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1223 (Triazol C=S gerilme bandı), 1184 (Ar-F gerilme bandı).

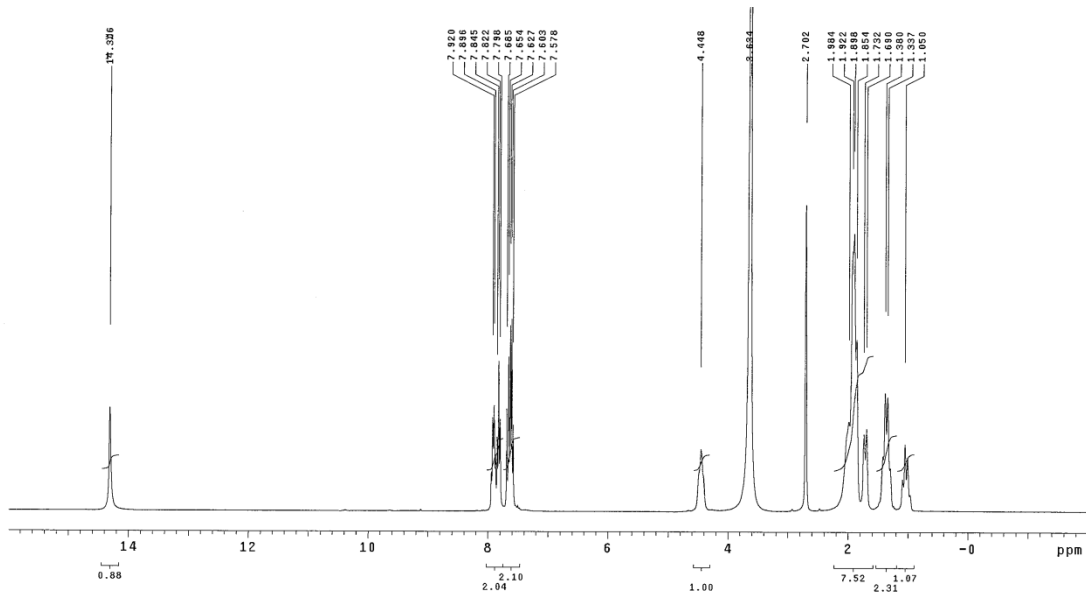


Şekil 6.3.2.2. Bileşik 2c'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 14.31 (1H, s, -NH(a)-), 7.92-7.58 (4H, m, -H(b)), 4.45 (1H, s, -H(c)), 1.98 - 1.05 (10H, m, -H(d)).

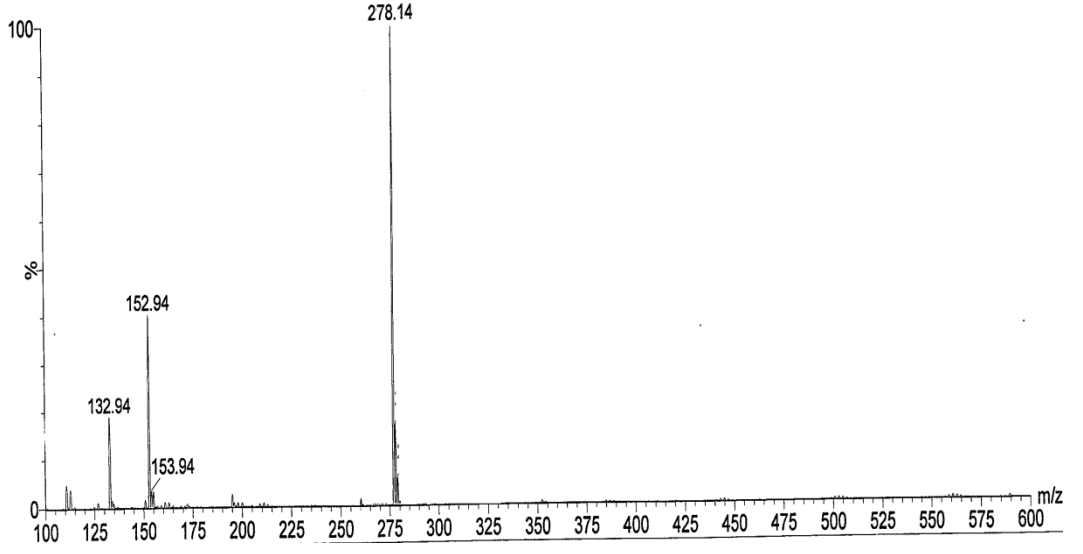


Şekil 6.3.2.3. Bileşik 2c'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

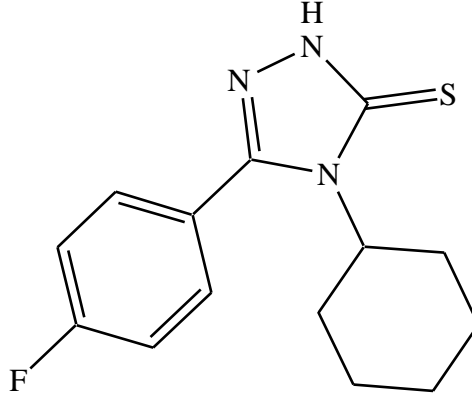
Kapalı Formülü $C_{14}H_{16}FN_3S$; M.A.= 277.36

API-ES (+) (m/z): 278.14 $[M + H]^+$ (% 100), 153.94, 152.94, 132.94



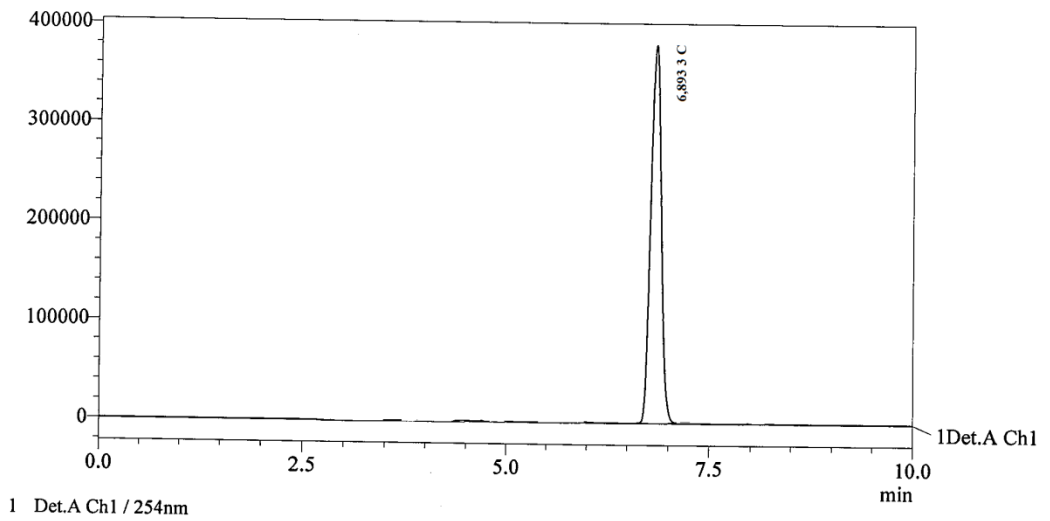
Şekil 6.3.2.4. Bileşik 2c'nin kütle spektrumu

6.3.3. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-florofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (3c)



0.01 Mol 1-(4-florobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Sarı renkli kristal madde. Verim % 81.7, e.n. 242.8 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı: 6.89 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.3.3.1. Bileşik 3c'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}FN_3S \times 1.00 H_2O$ için

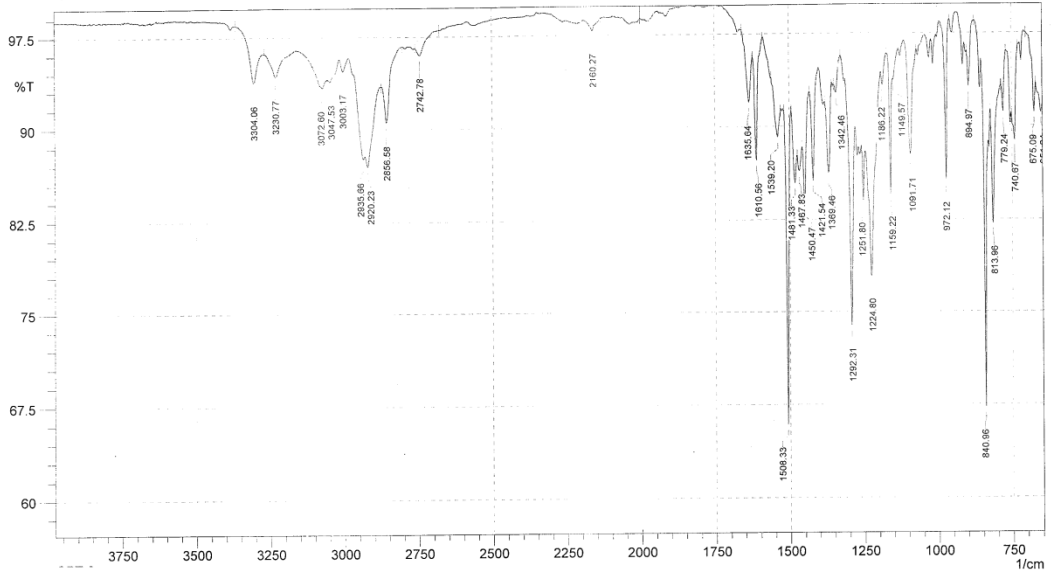
Hesaplanan : C, 56.96; H, 6.14; N, 14.23; S, 10.85

Bulunan : C, 57.66; H, 5.44; N, 14.42; S, 10.38

Spektral bulgular

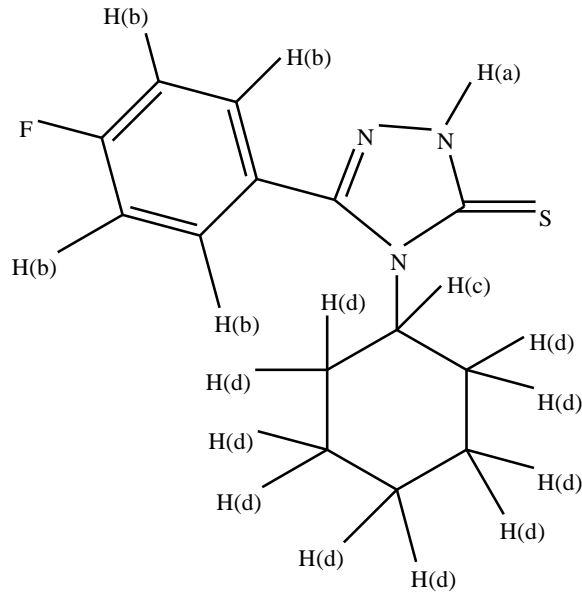
UV spektrumu: λ maks. (nm): 262.

İR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3305 (Triazol N-H gerilme bandı), 3048 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2936 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2857 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1611-1450 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1225 (Triazol C=S gerilme bandı), 1186 (Ar-F gerilme bandı).

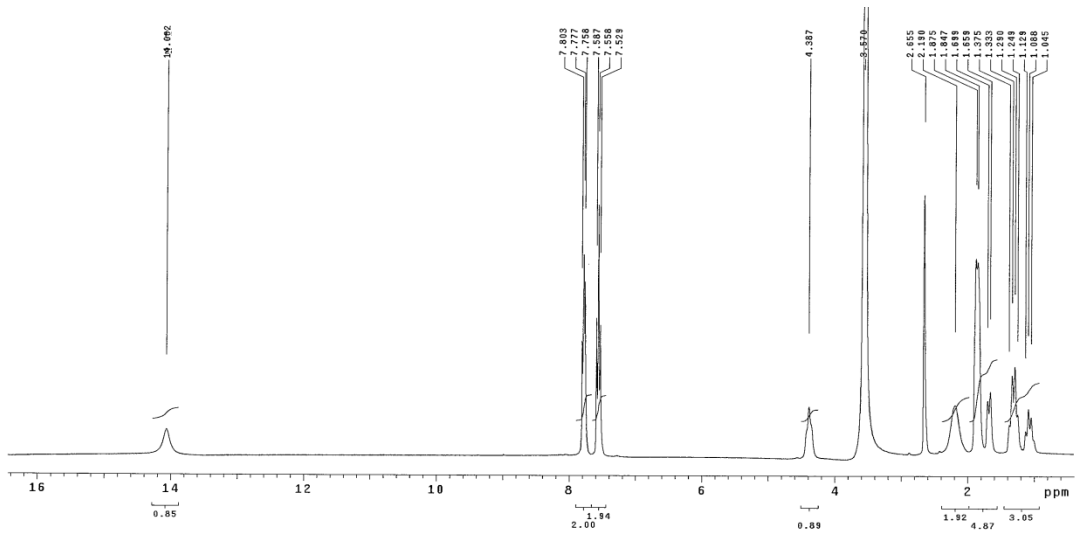


Şekil 6.3.3.2. Bileşik 3c'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 14.00 (1H, s, -NH(a)-), 7.80-7.53 (4H, m, -H(b)), 4.39 (1H, s, -H(c)), 2.19 - 1.05 (10H, m, -H(d)).

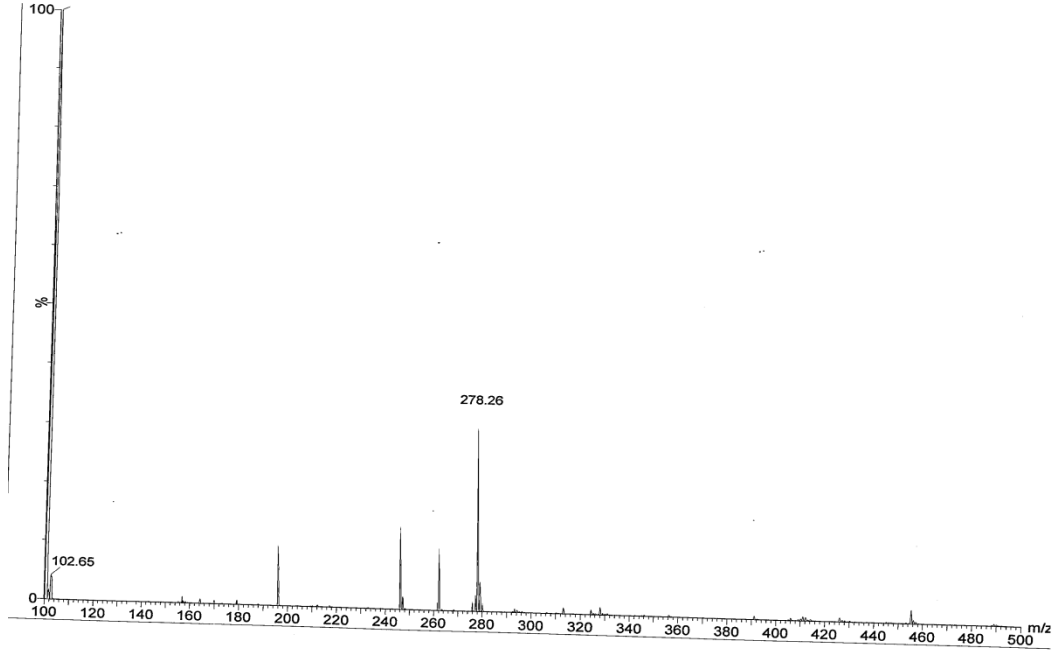


Şekil 6.3.3.3. Bileşik 3c'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

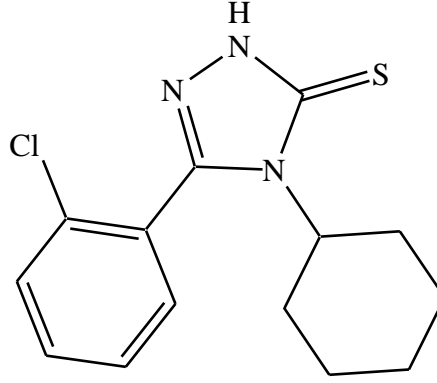
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}FN_3S$; M.A.= 277.36

API-ES (+) (m/z): 278.26 $[M + H]^+$,



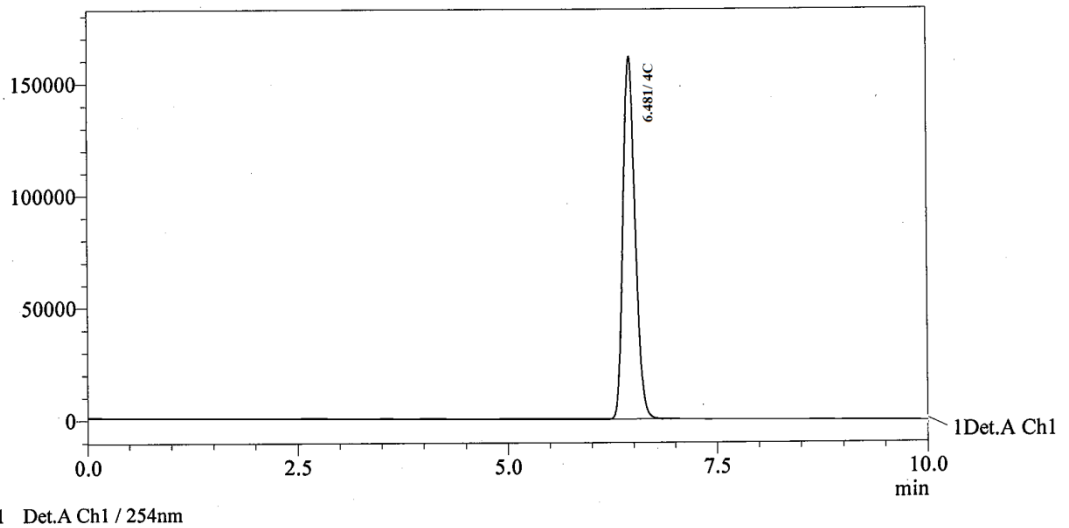
Şekil 6.3.3.4. Bileşik 3c'nin kütle spektrumu

6.3.4. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(2-klorofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (4c)



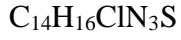
0.01 Mol 1-(2-klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötralize edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 63.6, e.n. 220.8 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.48 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.3.4.1. Bileşik 4c'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz



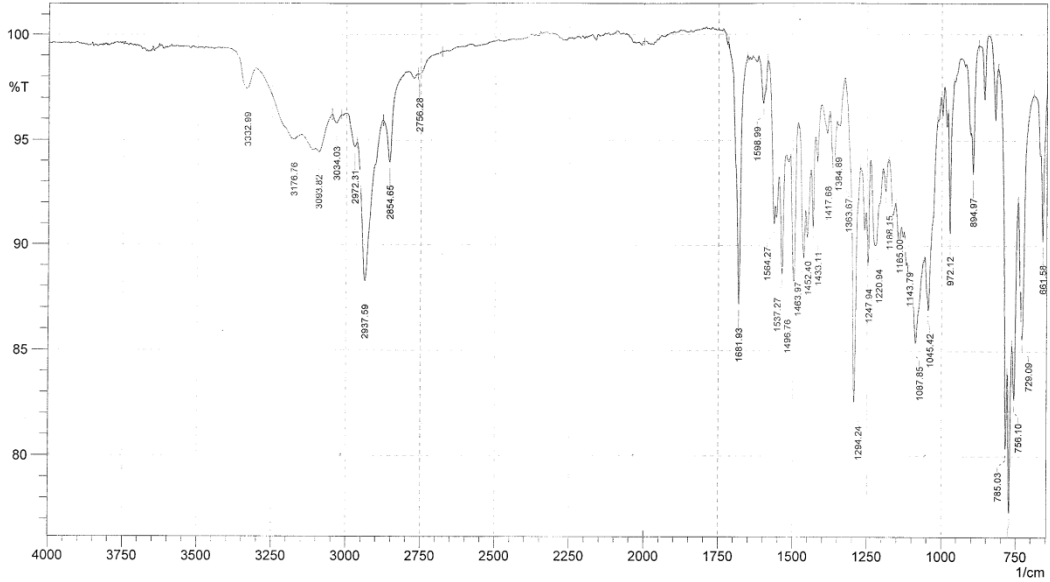
Hesaplanan : C, 57.23; H,5.49; N,14.30; S, 10.91

Bulunan : C, 56.54; H,5.37; N,14.14; S, 10.56

Spektral bulgular

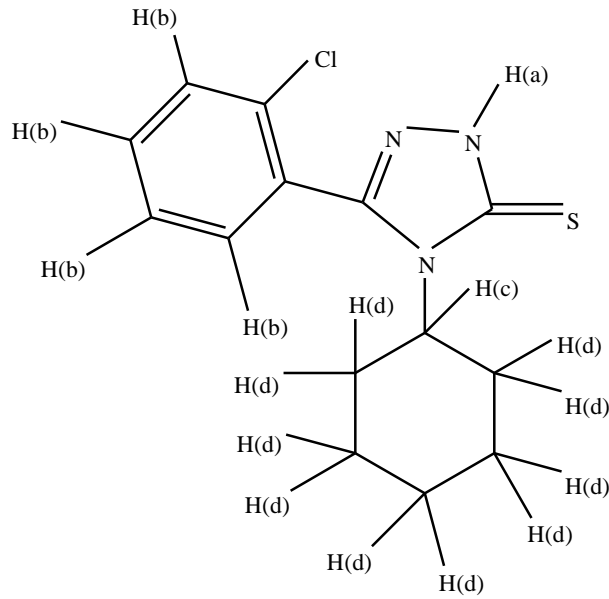
UV spektrumu: λ maks. (nm): 259.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3333 (Triazol N-H gerilme bandı), 3034 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2938 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1599-1452 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1221 (Triazol C=S gerilme bandı), 729 (Ar-Cl gerilme bandı).

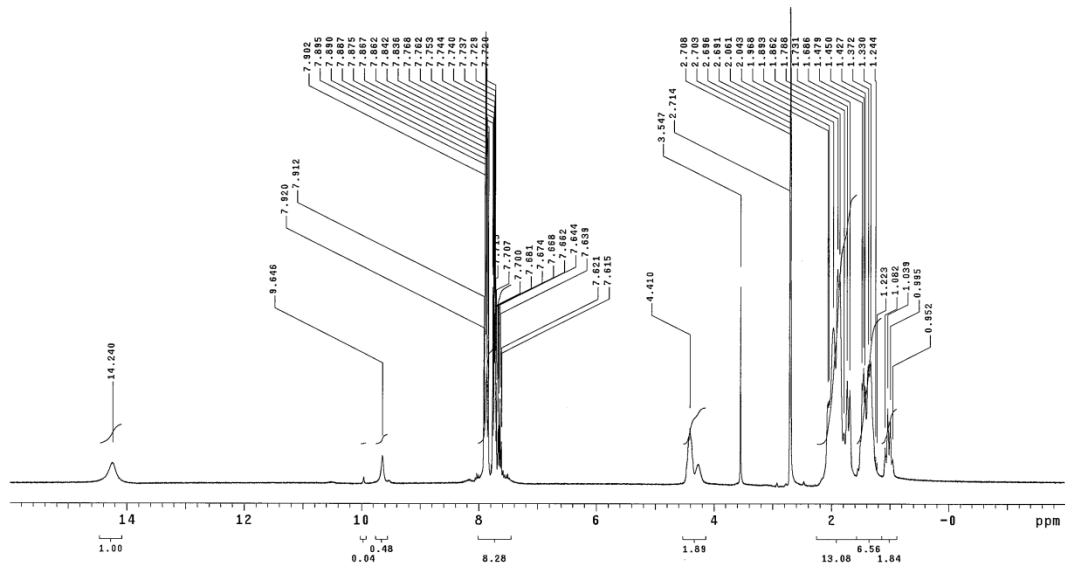


Şekil 6.3.4.2. Bileşik 4c'nin İR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu



(300 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 14.24 (1H, s, -NH(a)-), 7.92-7.62 (4H, m, -H(b)-), 4.41 (1H, s, -H(c)-), 2.06 - 0.95 (10H, m, -H(d)-).

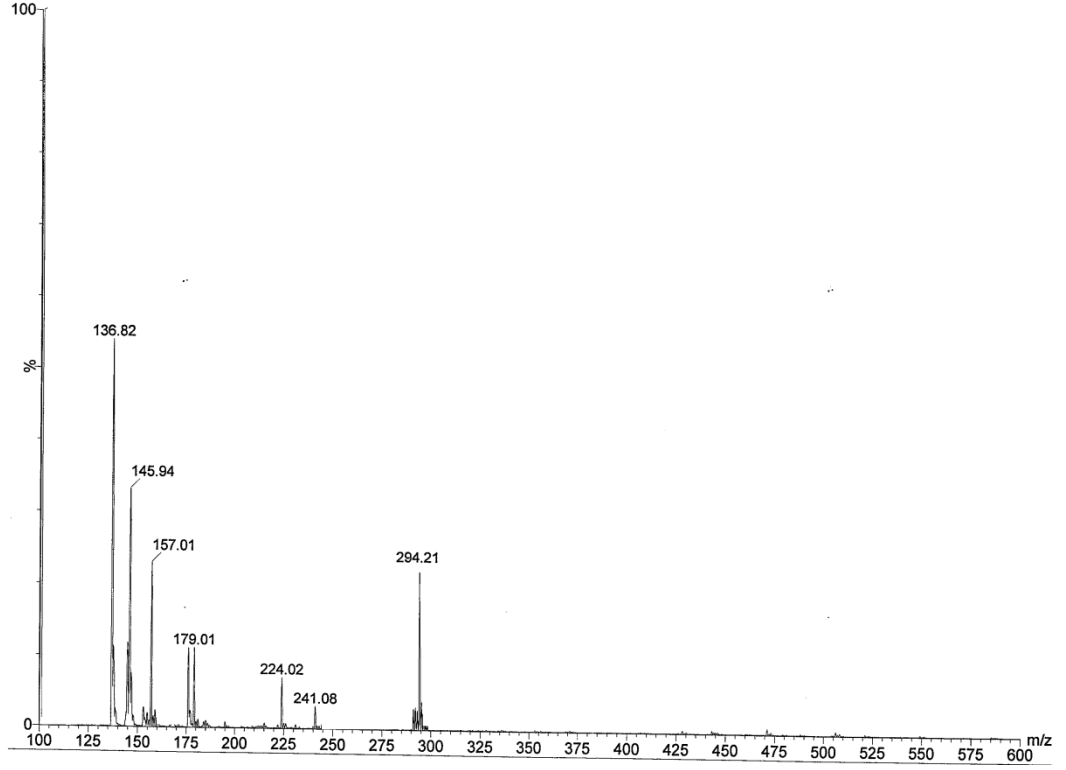


Şekil 6.3.4.3. Bileşik 4c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Kütle spektrumu

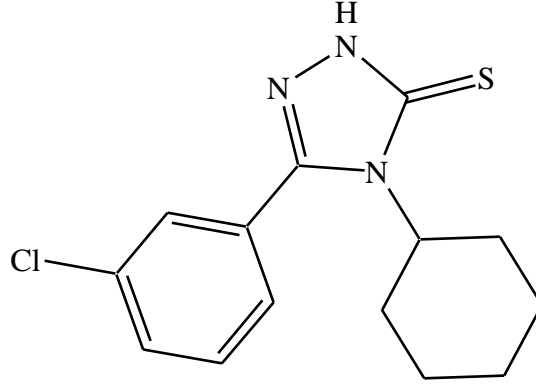
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}ClN_3S$; M.A.= 293.82

API-ES (+) (m/z): 294.21 $[M+H]^+$, 179.01, 157.01, 145.94, 136.82.



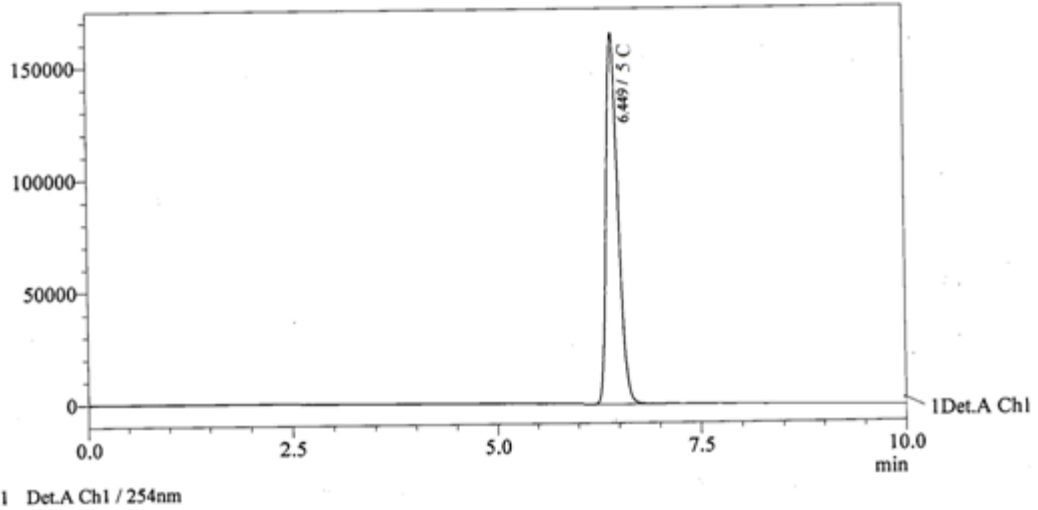
Şekil 6.3.4.4. Bileşik 4c'nin kütle spektrumu

6.3.5. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-klorofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5c)



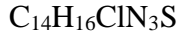
0.01 Mol 1-(3-klorobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 68.7, e.n. 175.3 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.45 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.3.5.1. Bileşik 5c'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz



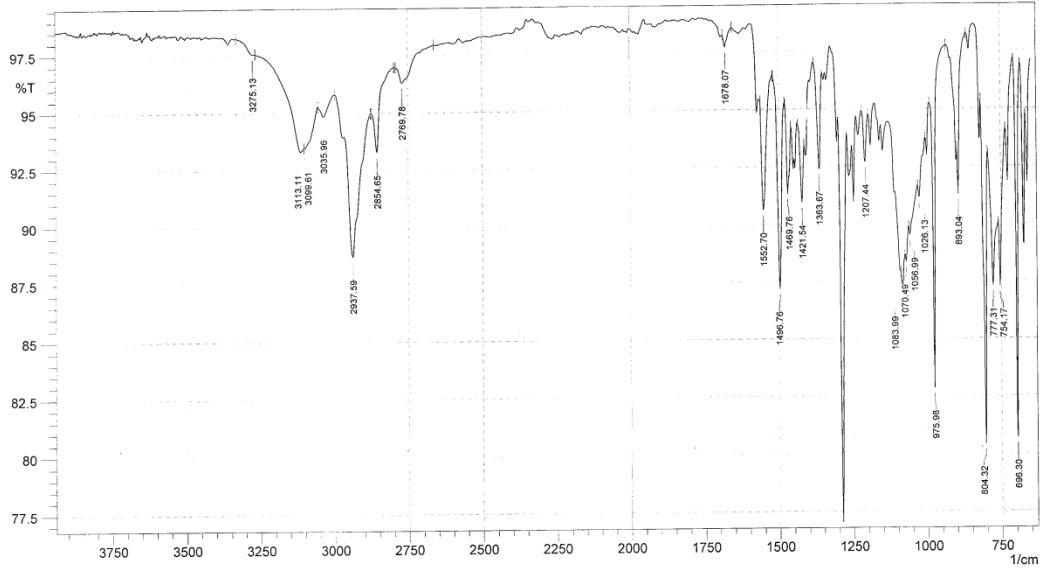
Hesaplanan : C,57.23; H, 5.49; N,14.30; S, 10.91

Bulunan : C,56.45; H, 5.29; N,14.10; S, 10.50

Spektral bulgular

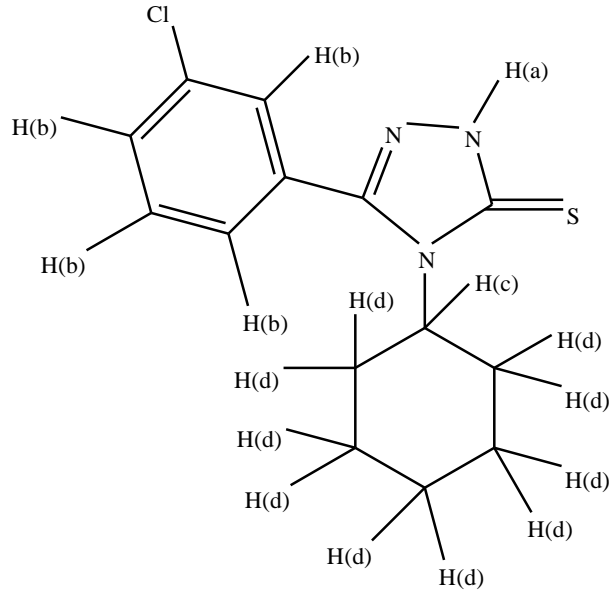
UV spektrumu: λ maks. (nm): 262.

IR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3275 (Triazol N-H gerilme bandı), 3036 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2938 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1553-1470 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1207 (Triazol C=S gerilme bandı), 754 (Ar-Cl gerilme bandı).

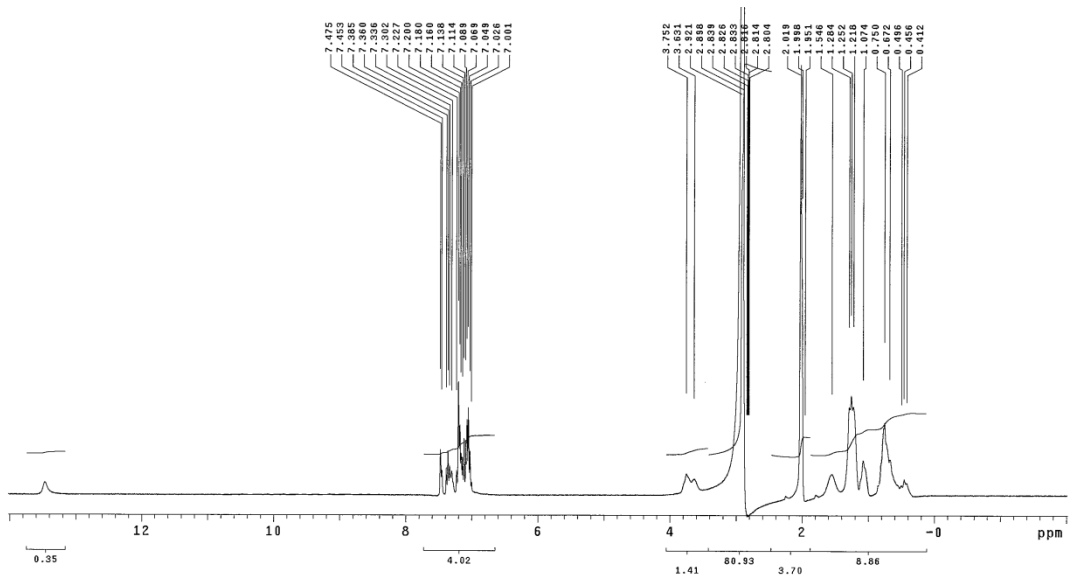


Şekil 6.3.5.2. Bileşik 5c'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 14.03 (1H, s, -NH(a)-), 7.90-7.71 (4H, m, -H(b)), 4.43 (1H, s, -H(c)), 2.02-1.04 (10H, m, -H(d)).

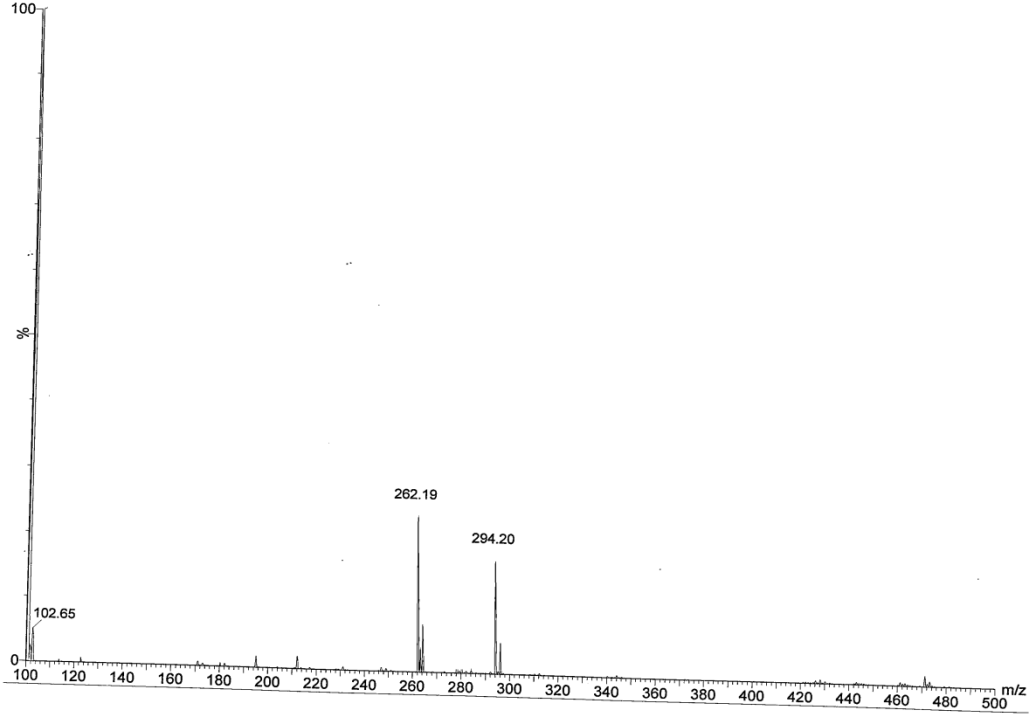


Şekil 6.3.5.3. Bileşik 5c'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

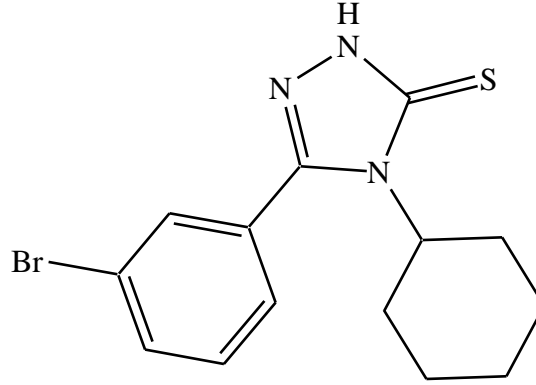
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}ClN_3S$; $m/z= 293.82$

API-ES (+) (m/z): 294.20 $[M + H]^+$, 262.19



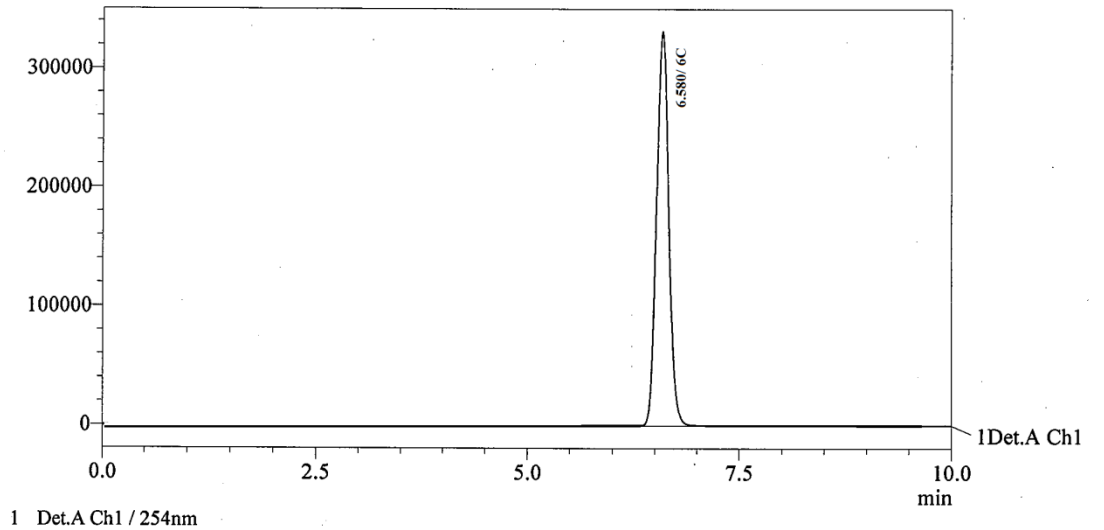
Şekil 6.3.5.4. Bileşik 5c'nin kütle spektrumu

6.3.6. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(3-bromofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (6c)



0.01 Mol 1-(3-bromobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 85.5, e.n. 197.6 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.58 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.3.6.1. Bileşik 6c'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz

$C_{14}H_{16}BrN_3S$ için

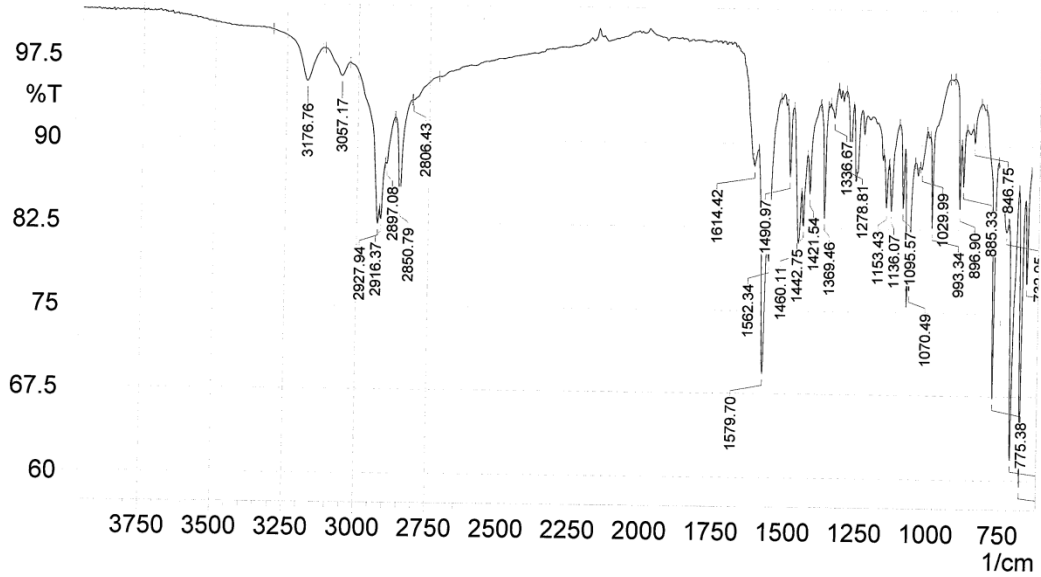
Hesaplanan : C, 49.71; H, 4.77; N, 12.42; S, 9.48

Bulunan : C, 49.62; H, 4.57; N, 12.42; S, 9.04

Spektral bulgular

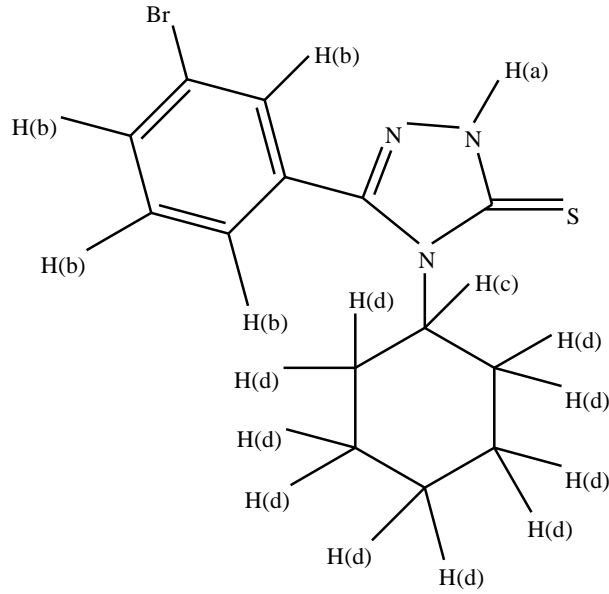
UV spektrumu: λ maks. (nm): 261.

İR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3177 (Triazol N-H gerilme bandı), 3057 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2928 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2851 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1580-1443 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1153 (Triazol C=S gerilme bandı), 669 (Ar-Br gerilme bandı).

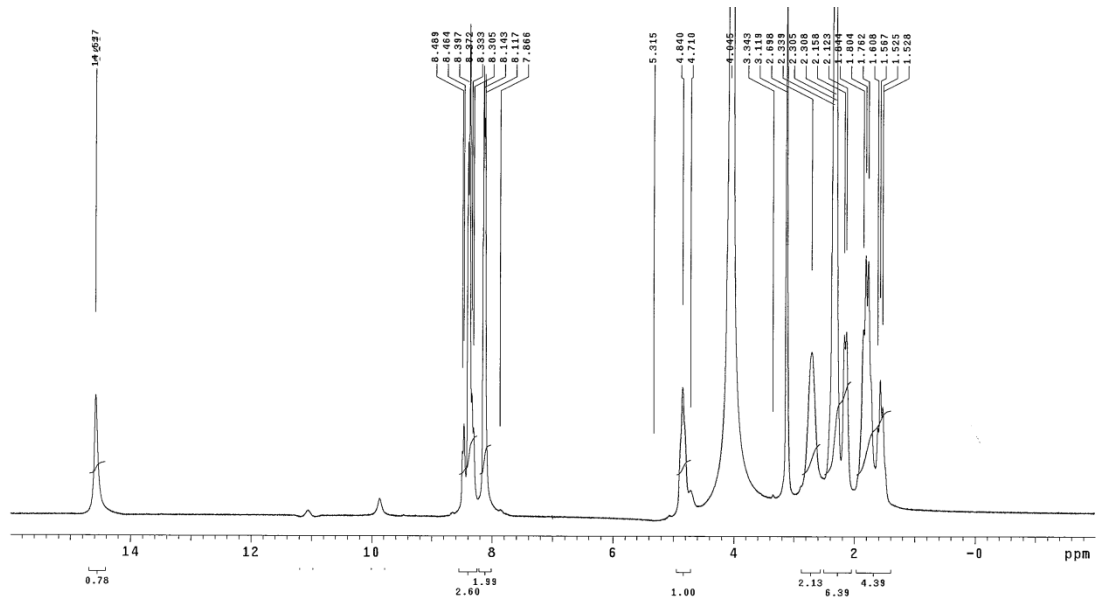


Şekil 6.3.6.2. Bileşik 6c'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 14.61 (1H, s, -NH(a)-), 8.49-7.87 (4H, m, -H(b)), 4.84 (1H, s, -H(c)), 2.24-1.14 (10H, m, -H(d)).

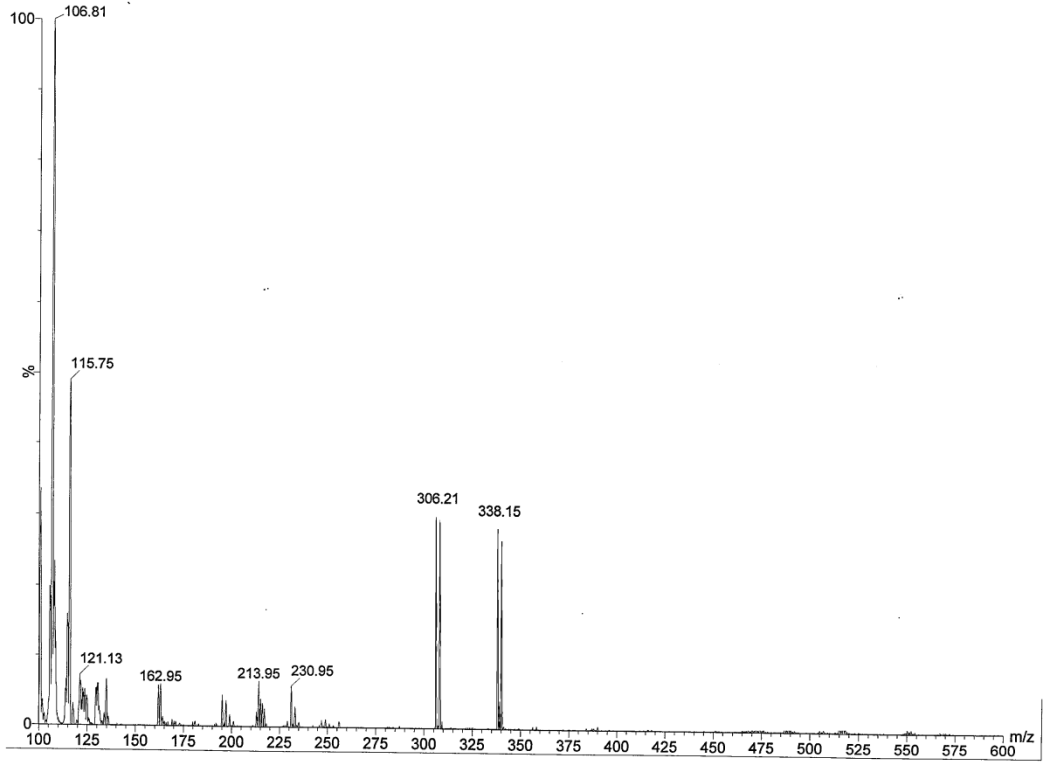


Şekil 6.3.6.3. Bileşik 6c'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

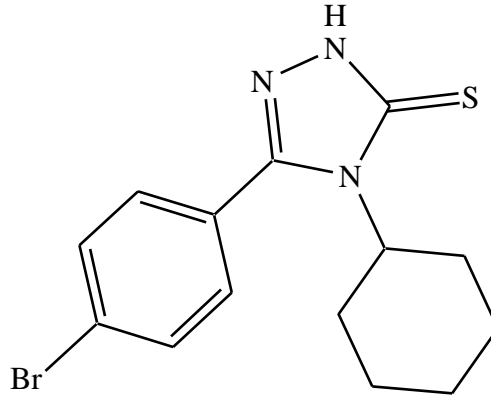
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}BrN_3S$; M.A. = 337.27

API-ES (+) (m/z): 340.15 $[M + H]^+$ ve 338.15 $[M + H]^+$, 306.21, 308.21, 115.75, 106.81



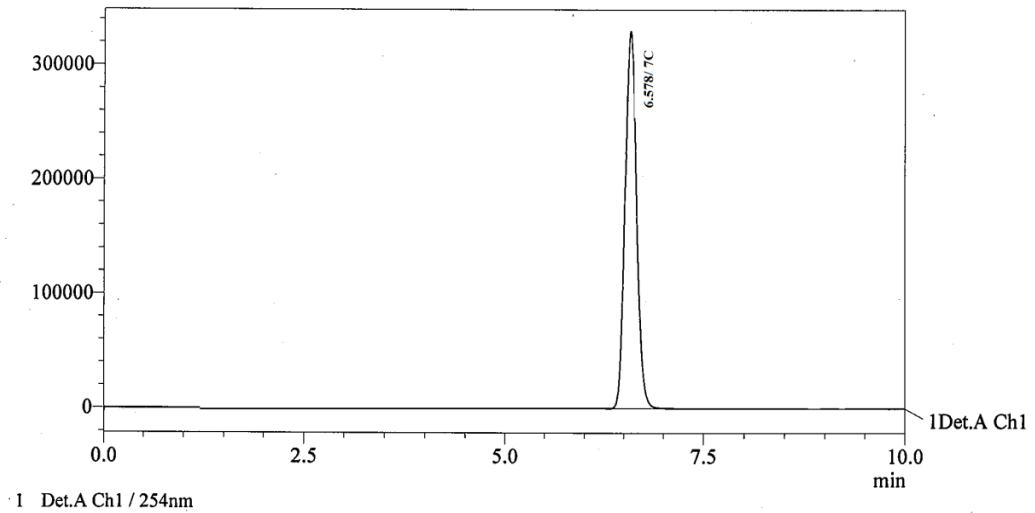
Şekil 6.3.6.4. Bileşik 6c'nin kütle spektrumu

6.3.7. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-bromofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (7c)



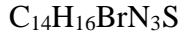
0.01 Mol 1-(4-bromobenzil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 61.9, e.n. 206.2 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.58 dak.

YBSK kromatogramı:



Şekil 6.3.7.1. Bileşik 7c'nin YBSK kromatogramı

Elementel analiz



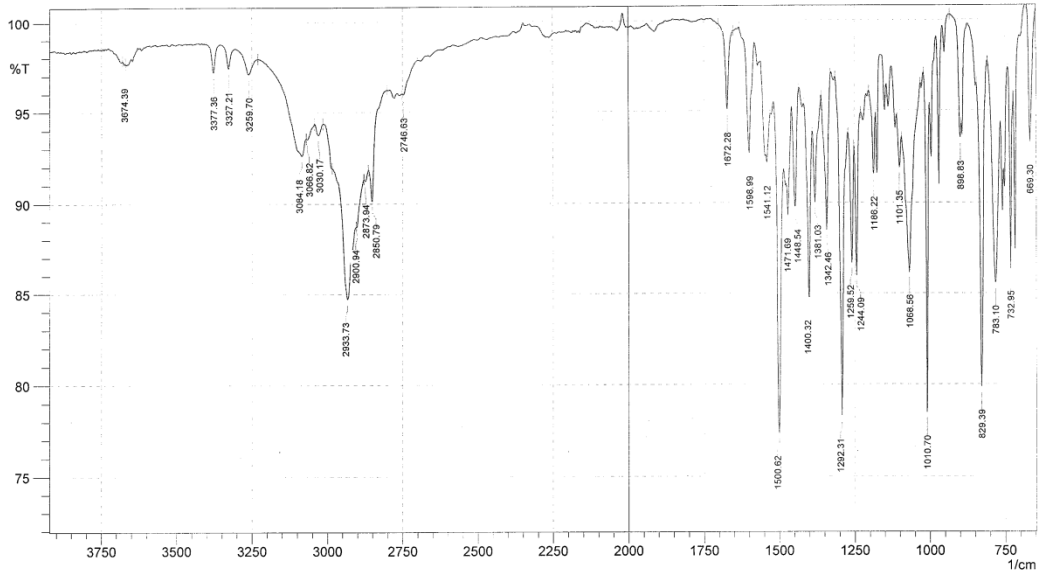
Hesaplanan : C,49.71; H,4.77; N, 12.42; S, 9.48

Bulunan : C,49.62; H,4.60; N, 12.19; S, 8.92

Spektral bulgular

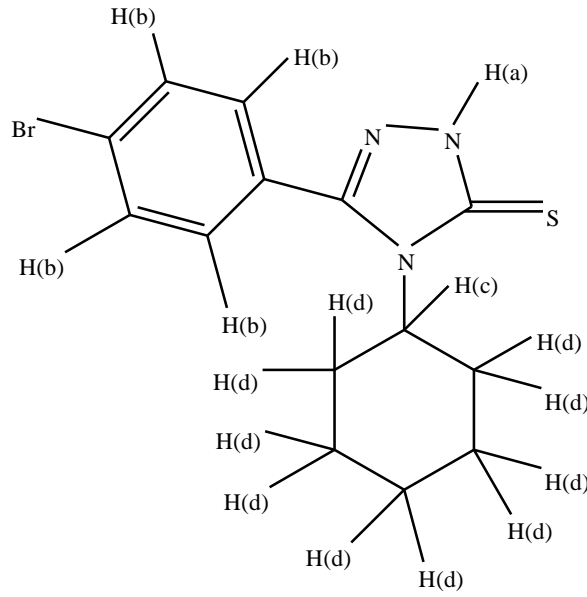
UV spektrumu: λ maks. (nm): 261.

İR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3260 (Triazol N-H gerilme bandı), 3064 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2934 (Siklohegzil C-H asimetric gerilme bandı), 2851 (Siklohegzil C-H simetric gerilme bandı), 1597-1449 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1186 (Triazol C=S gerilme bandı), 669 (Ar-Br gerilme bandı).

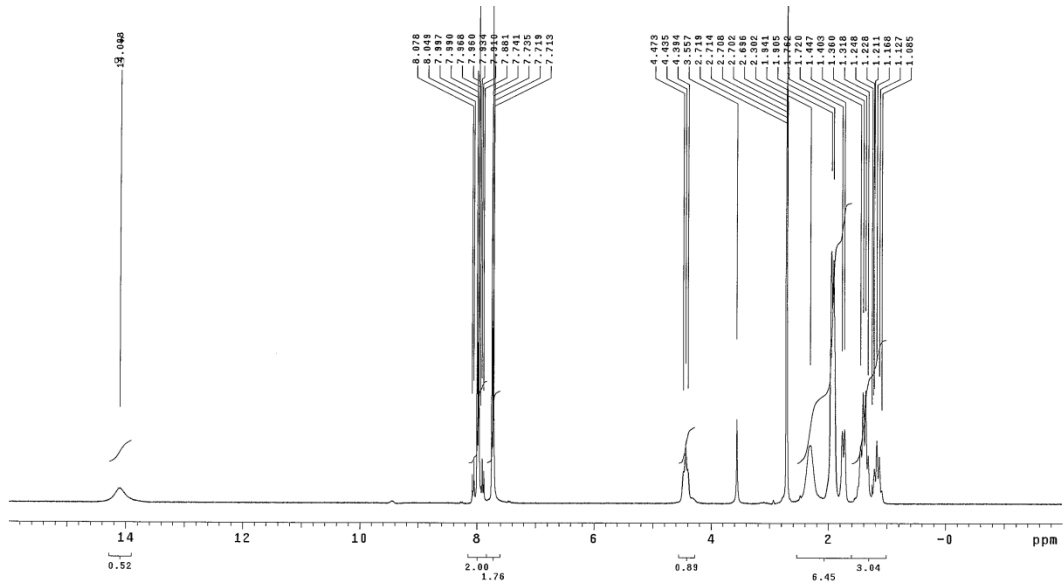


Şekil 6.3.7.2. Bileşik 7c'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 14.10 (1H, s, -NH(a)-), 8.07-7.71 (4H, m, -H(b)), 4.44 (1H, s, -H(c)), 1.94-1.09 (10H, m, -H(d)).

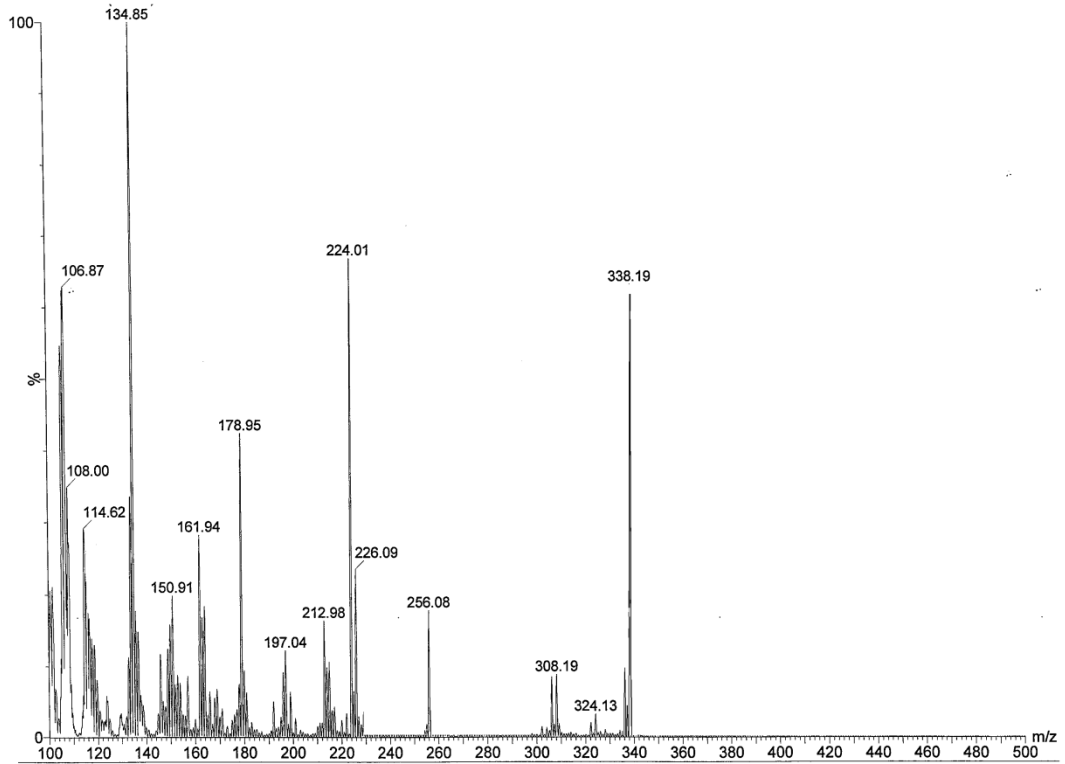


Şekil 6.3.7.3. Bileşik 7c'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

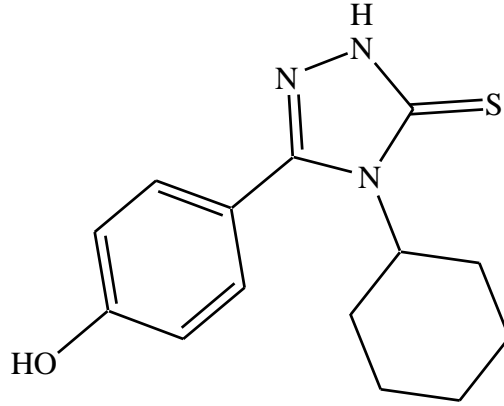
Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}BrN_3S$; M.A.= 337.27

API-ES (+) (m/z): 340.19 $[M + H]^+$ ve 338.19 $[M + H]^+$, 256.06, 226.09, 224.01, 212.96, 197.04, 178.95, 161.94, 150.91, 134.85 (% 100), 114.62, 108.00, 106.87



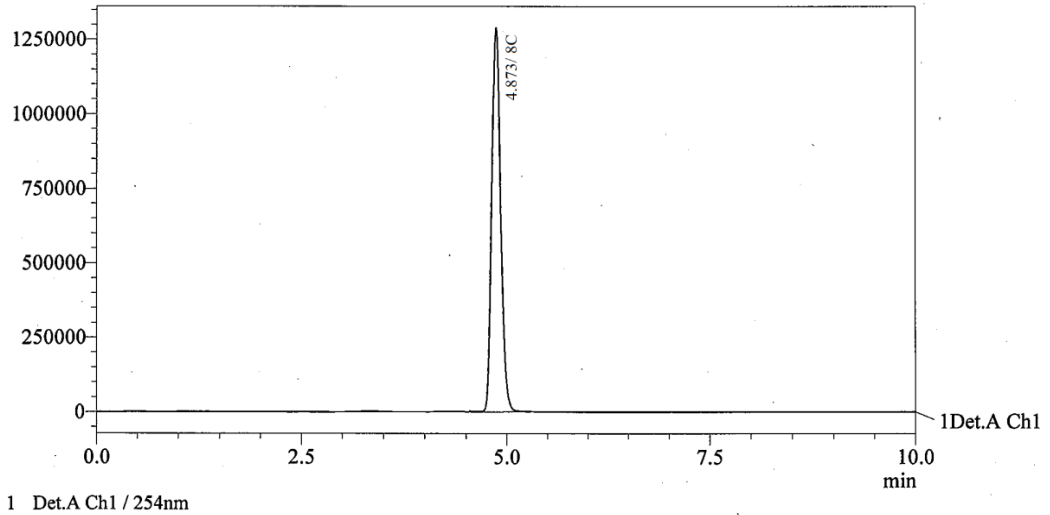
Şekil 6.3.7.4. Bileşik 7c'nin kütle spektrumu

6.3.8. 4-Siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-hidroksifenil)-3H-1,2,4-triazol-3tiyon (8c)



0.01 Mol 1-(4-hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Beyaz renkli kristal madde. Verim % 76.2, e.n. 270.8 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 4.87 dak.

YBSK kromatogramı:

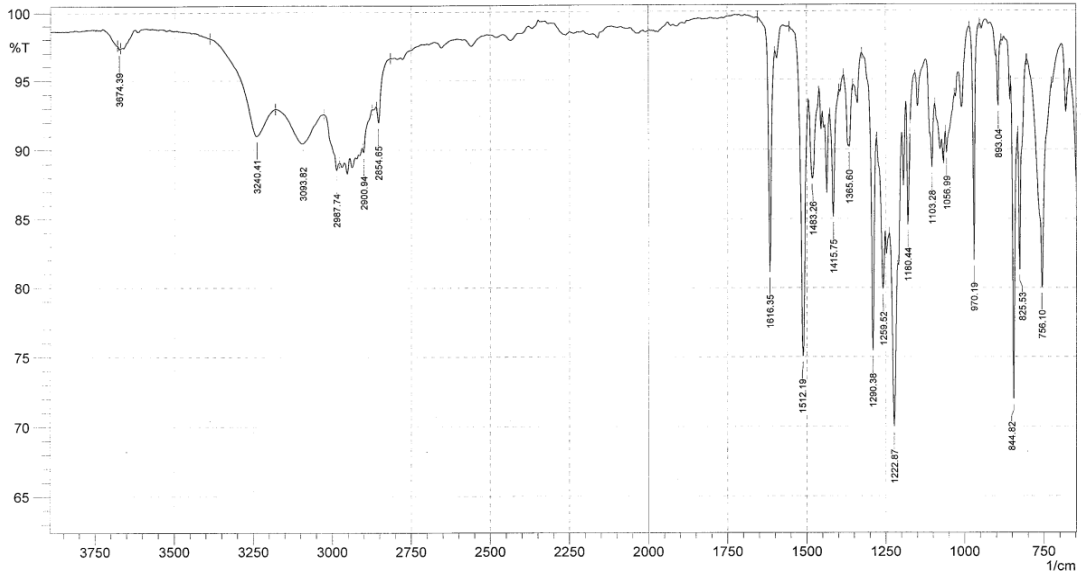


Şekil 6.3.8.1. Bileşik 8c'nin YBSK kromatogramı

Spektral bulgular

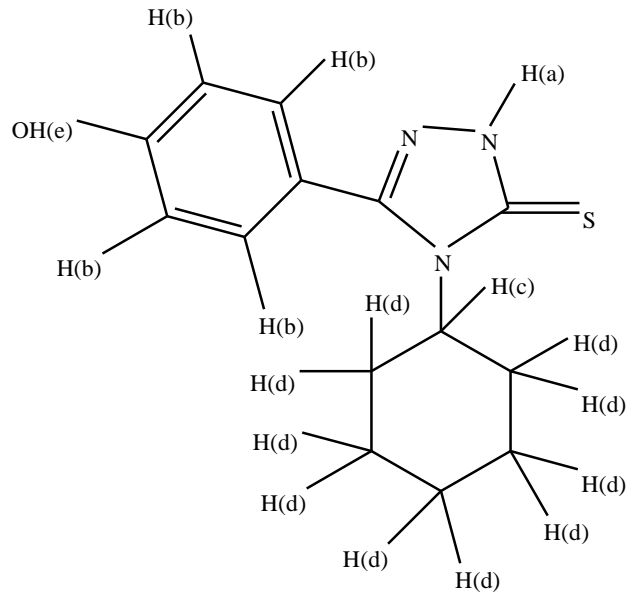
UV spektrumu: λ maks. (nm): 264.

IR spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3240 (Triazol N-H gerilme bandı), 3094 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2988 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2855 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1616-1416 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı), 1180 (Triazol C=S gerilme bandı), 3674 (Ar-OH gerilme bandı).

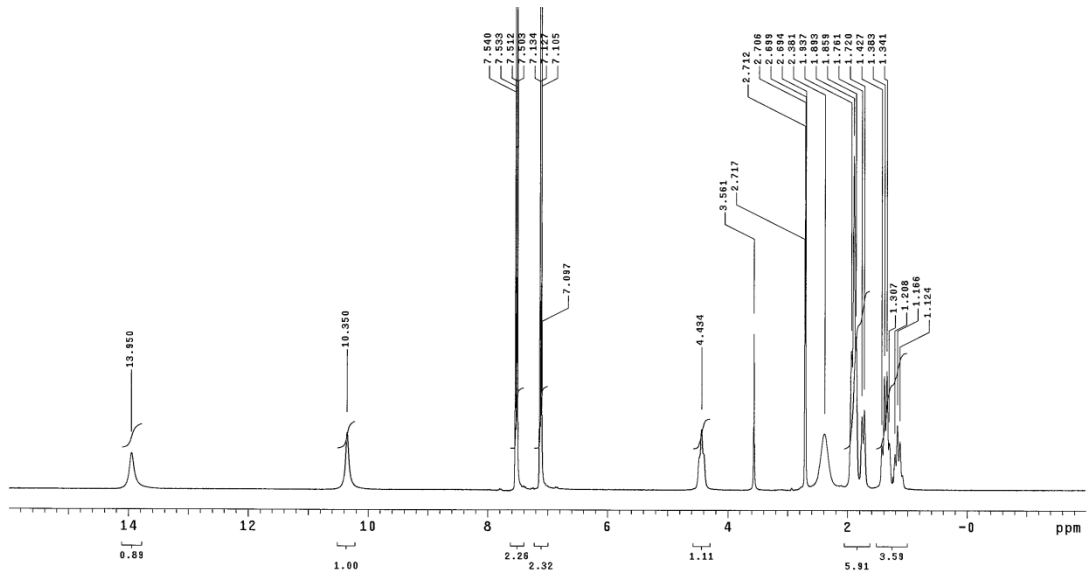


Şekil 6.3.8.2. Bileşik 8c'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu



(300 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 10.35 (1H, s, -OH(e)), 13.95 (1H, s, -NH(a)-), 7.54-7.10 (4H, m, -H(b)), 4.43 (1H, s, H(c)), 1.89-1.12 (10H, m, -H(d)).

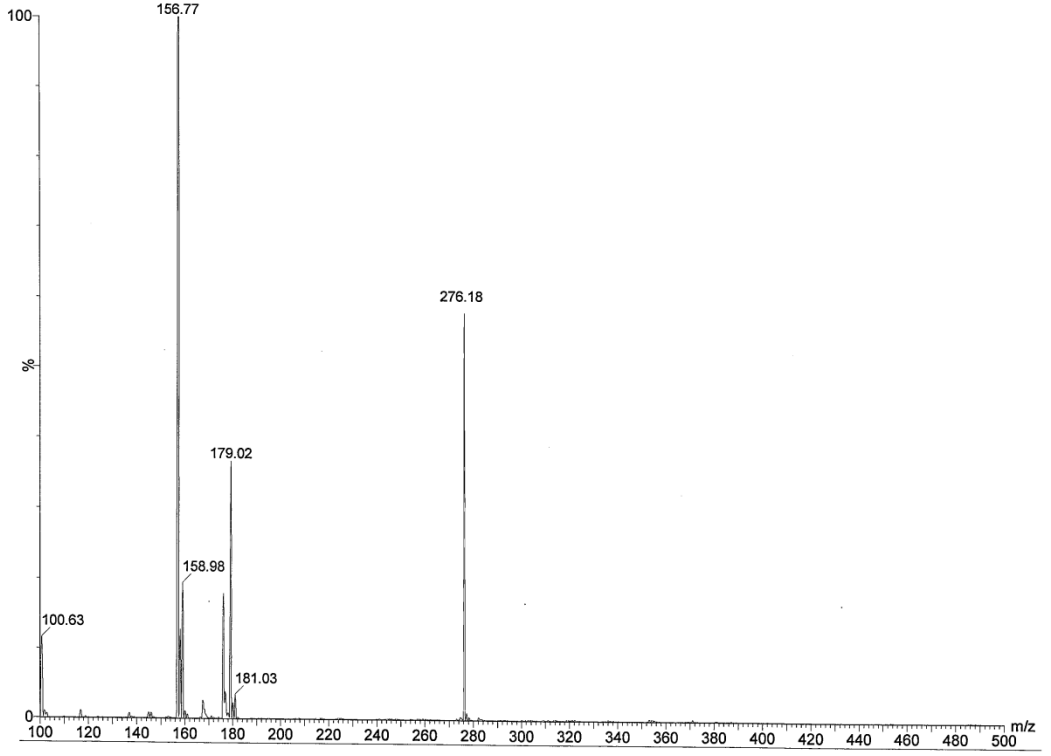


Şekil 6.3.8.3. Bileşik 8c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Kütle spektrumu

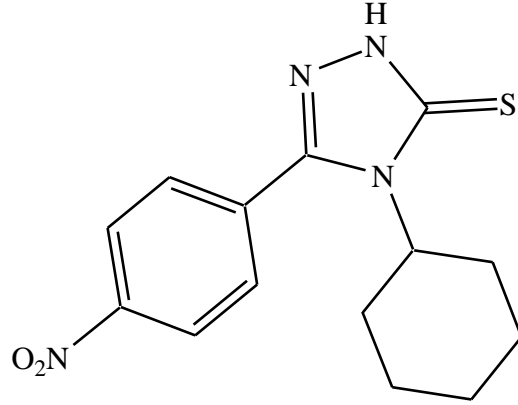
Kapalı formülü: $C_{14}H_{17}N_3OS$; M.A.= 275.37

API-ES (+) (m/z): 276.18 $[M + H]^+$, 179.02, 158.98, 156.77 (% 100)



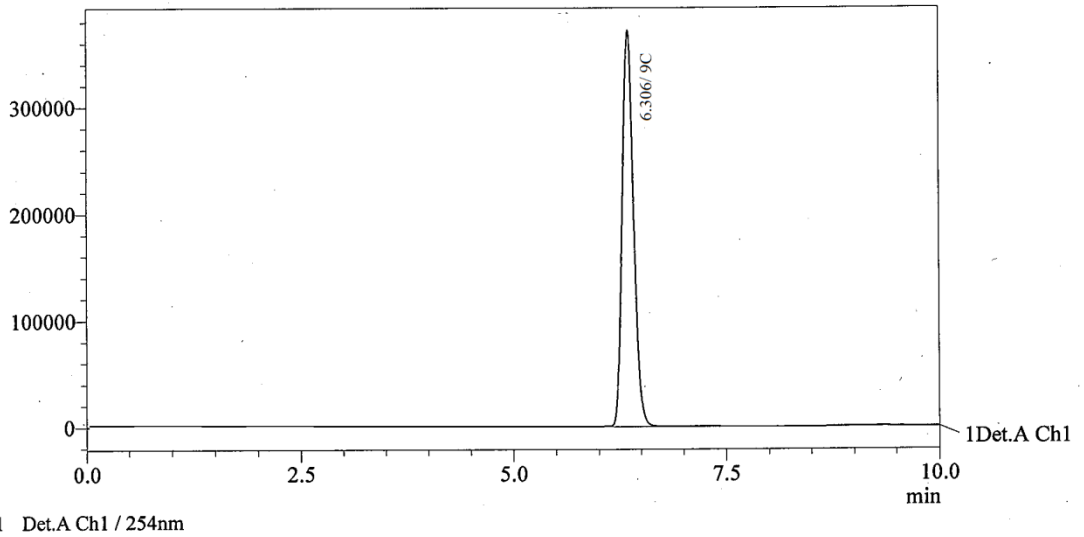
Şekil 6.3.8.4. Bileşik 8c'nin Kütle spektrumu

6.3.9. 4-siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (9c)



0.01 Mol 1-(4-nitrobenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazit üzerine 2N sodyum hidroksit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ortam 2N hidroklorik asit ile nötrale edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Sarı renkli kristal madde. Verim % 66.1, e.n. 204.4 °C. Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Alıkonma zamanı 6.31 dak.

YBSK kromatogramı:

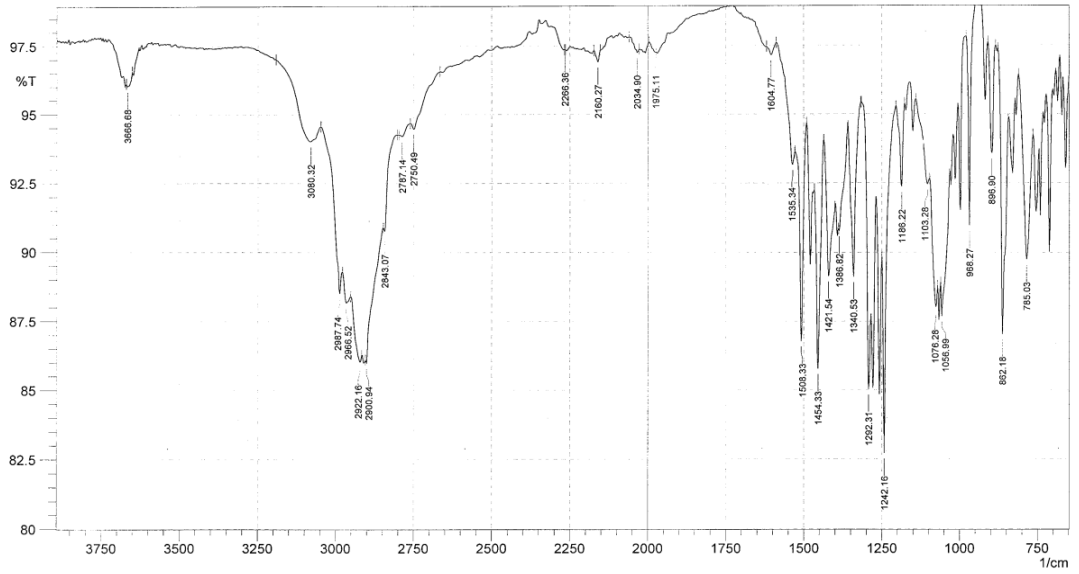


Şekil 6.3.9.1. Bileşik 9c'nin YBSK kromatogramı

Spektral bulgular

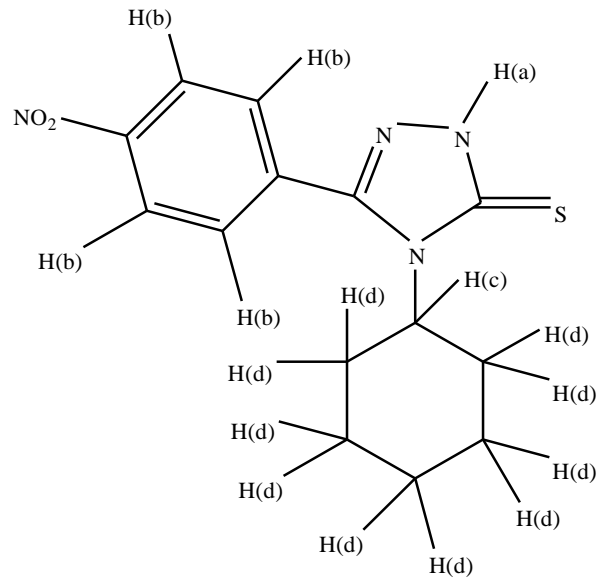
UV spektrumu: λ maks. (nm): 265.

İR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3666 (Triazol N-H gerilme bandı), 3080 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2967 (Siklohegzil C-H asimetrik gerilme bandı), 2901 (Siklohegzil C-H simetrik gerilme bandı), 1605-1508 (Aromatik C=C gerilme bandı, Triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı ve Ar-NO₂ gerilme bandı), 1103 (Triazol C=S gerilme bandı).

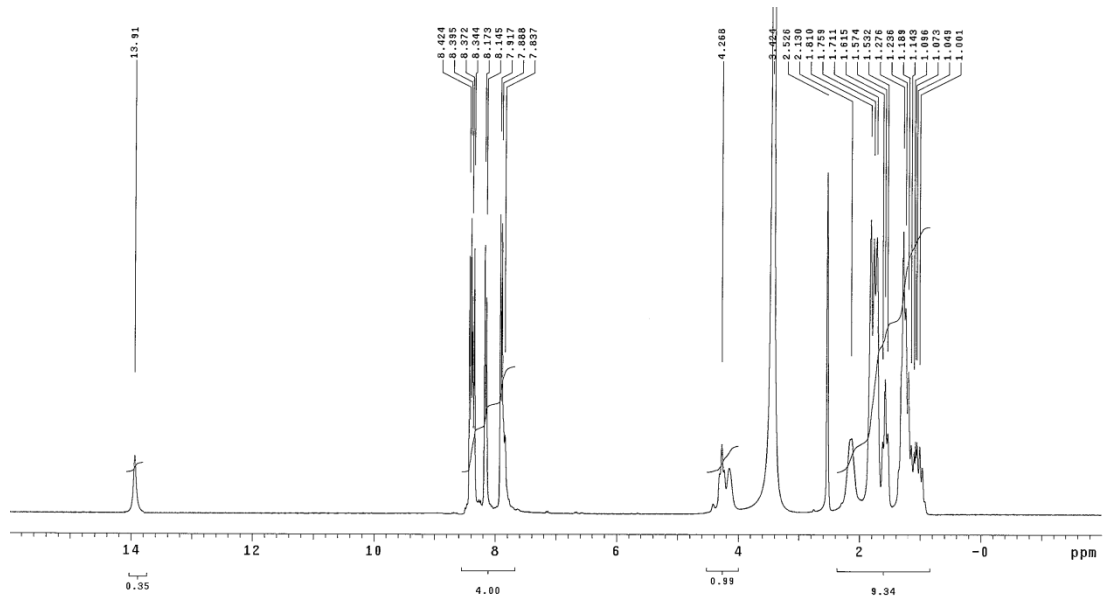


Şekil 6.3.9.2. Bileşik 9c'nin İR spektrumu

¹H-NMR spektrumu



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 13.91 (1H, s, -NH(a)-), 8.42 - 7.84 (4H, m, -H(b)), 4.27 (1H, s, -H(c)), 1.81-1.00 (10H, m, -H(d)).

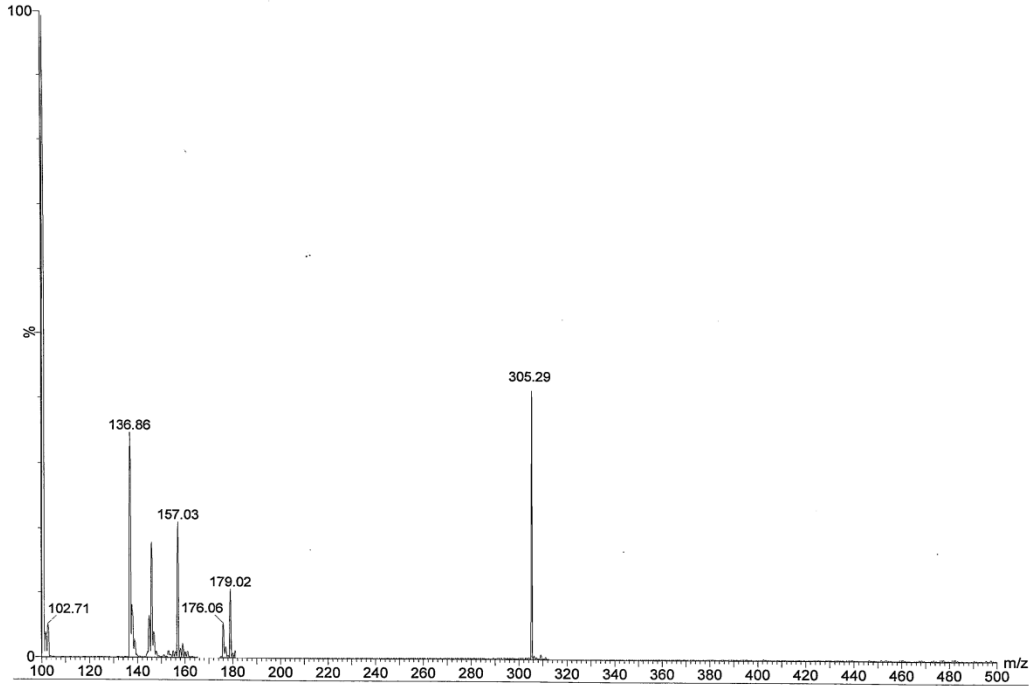


Şekil 6.3.9.3. Bileşik 9c'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle spektrumu

Kapalı formülü: $C_{14}H_{16}N_4O_2S$; M.A.= 304.37

API-ES (+) (m/z): 305.29 $[M + H]^+$, 157.03, 136.86



Şekil 6.3.9.4. Bileşik 9c'nin kütle spektrumu

6.4. Sitotoksik Aktivite Bulguları

Bu araştırmada MTT hücre proliferasyonunu ile canlılığını ve sitotoksitesini ölçülmesi amaçlanmıştır. Ölçülen değerler direkt olarak kültürdeki hücrelerin metabolik aktivitelerini verir ve bu değer de yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilir (ISO 10993-5 2009).

Çalışmada, L-929 hücre hattı kullanılmıştır. Sitotoksikite testi *ISO 10993-5* protokolüne göre yapılmış ve elde edilen veriler % cinsinden hücre canlılığı ve büyüme inhibisyon olarak değerlendirilmiştir (ISO 10993-5 2009).

Sitotoksitesini denenecek bileşikler 5.0 µg/mL ve 10.0 µg/mL olmak üzere iki farklı konsantrasyonda uygulanmışlardır. Deney 48. saatte sonlandırılmış ve çalışmada Cell Proliferation *Kit I MTT* kullanılmıştır

Çalışmada Kontrol, DMSO ve 27 adet sentez bileşiği olmak üzere toplamda 29 grup sitotoksikite ağıısından değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre 5.0 µg/mL için % 90.69 ile % 68.08 arası hücre canlılığı ve % 31.92 ile % 9.32 arası büyüme inhibisyonu, 10.0 µg/mL için ise % 83.01 ile % 53.97 arası hücre canlılığı ve % 46.03 ile 16.99 arası büyüme inhibisyonu gerçekleşmiştir. En düşük büyüme inhibisyon değerleri 5.0µg/mL konsantrasyonda % 9.32 ile **2a** ve % 10.45 ile **7c** sentez bileşiklerinde elde edilmiştir. En yüksek büyüme inhibisyon değerleri ise 10µg/mL konsantrasyonda % 46.03 ile **9c** sentez bileşiğinde elde edilmiştir.

Elde edilen bu değerde % 50'nin altında olduğu için *ISO 10993-5* protokolüne uygun olarak gerçekleştirilen çalışma sonuçlarına göre test edilen 27 adet sentez bileşiği çalışılan konsantrasyonlarda sitotoksik olmadığı tespit edilmiştir. Sonuçlar **Tablo 6.4.1.** ve **Tablo 6.4.2.** ile sunulmuştur.

Tablo 6.4.1. 5 µg/mL konsantrasyonda aktivite

Numune adı	Absorbans (550-690 nm)	Standart Sapma	% Hücre Canlılığı	% Büyüme İnhibisyonu
Doz	5 µg	5 µg	5 µg	5 µg
Kontrol	0.354	0.022	100.000	0.000
DMSO	0.336	0.018	94.915	5.085
1a	0.295	0.009	83.333	16.667
1b	0.278	0.013	78.531	21.469
1c	0.265	0.012	74.859	25.141
2a	0.321	0.009	90.678	9.322
2b	0.307	0.016	86.723	13.277
2c	0.282	0.017	79.661	20.339
3a	0.307	0.013	86.723	13.277
3b	0.281	0.002	79.379	20.621
3c	0.289	0.014	81.638	18.362
4a	0.254	0.014	71.751	28.249
4b	0.247	0.005	69.774	30.226
4c	0.256	0.018	72.316	27.684
5a	0.272	0.009	76.836	23.164
5b	0.277	0.016	78.249	21.751
5c	0.283	0.014	79.944	20.056
6a	0.249	0.007	70.339	29.661
6b	0.262	0.013	74.011	25.989
6c	0.291	0.018	82.203	17.797
7a	0.282	0.012	79.661	20.339
7b	0.283	0.012	79.944	20.056
7c	0.317	0.014	89.548	10.452
8a	0.291	0.012	82.203	17.797
8b	0.262	0.014	74.011	25.989
8c	0.267	0.016	75.424	24.576
9a	0.241	0.017	68.079	31.921
9b	0.268	0.012	75.706	24.294
9c	0.297	0.015	83.898	16.102

Tablo 6.4.2. 10 µg/mL konsantrasyonda aktivite

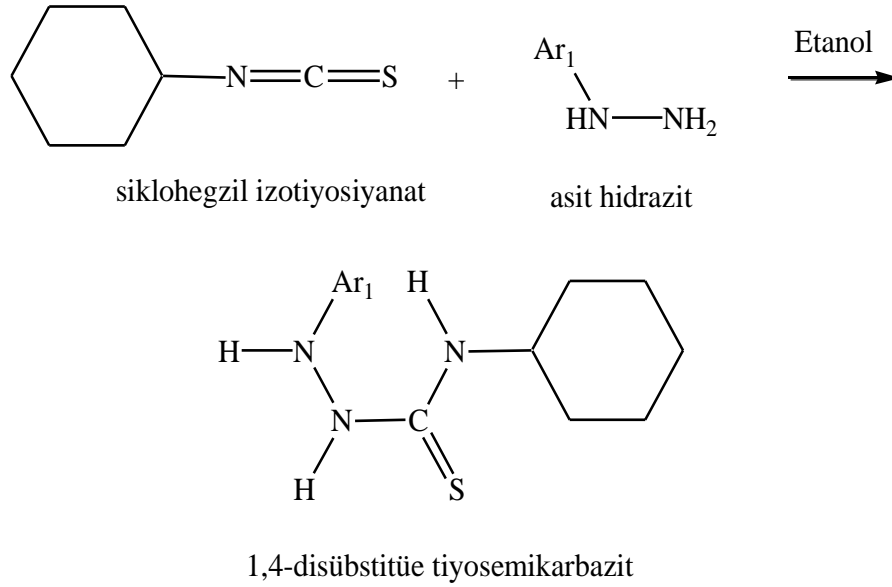
Numune Adı	Absorbans (550-690 nm)	Standart Sapma	% Hücre Canlılığı	% Büyüme İnhibisyonu
Doz	10 µg	10 µg	10 µg	10 µg
Kontrol	0.365	0.009	100.000	0.000
DMSO	0.348	0.009	95.342	4.658
1a	0.277	0.008	75.890	24.110
1b	0.228	0.014	62.466	37.534
1c	0.218	0.024	59.726	40.274
2a	0.303	0.016	83.014	16.986
2b	0.229	0.014	62.740	37.260
2c	0.249	0.009	68.219	31.781
3a	0.282	0.017	77.260	22.740
3b	0.263	0.017	72.055	27.945
3c	0.234	0.016	64.110	35.890
4a	0.262	0.006	71.781	28.219
4b	0.213	0.015	58.356	41.644
4c	0.242	0.011	66.301	33.699
5a	0.241	0.013	66.027	33.973
5b	0.251	0.022	68.767	31.233
5c	0.254	0.011	69.589	30.411
6a	0.223	0.016	61.096	38.904
6b	0.241	0.015	66.027	33.973
6c	0.256	0.014	70.137	29.863
7a	0.243	0.019	66.575	33.425
7b	0.253	0.015	69.315	30.685
7c	0.258	0.015	70.685	29.315
8a	0.249	0.013	68.219	31.781
8b	0.254	0.010	69.589	30.411
8c	0.231	0.012	63.288	36.712
9a	0.225	0.009	61.644	38.356
9b	0.254	0.016	69.589	30.411
9c	0.197	0.008	53.973	46.027

7. TARTIŞMA

2,5-Disübstitüe-1,3,4 tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin taşıdıkları farmakofor grupların özelliklerine bağlı olarak çeşitli aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Son dönemlerde kanser en çok ölüme neden olan dördüncü hastalık konumuna gelmiştir. Düşük gelirli ülkeler içinde % 7.8 ile üçüncü, gelişmekte olan ülkeler içinde % 2.7 ile altıncı, gelişmiş ülkeler arasında ise % 12 ile ikinci sırada yer almaktadır (Dünya Sağlık Örgütü 2009). Bu sayının her yıl giderek artması yeni aktif bileşiklerin keşfi önemini korumaktadır. Bu çalışmada 1,4-disbstitüe tiyosemikarbazit, 2,5-disübstitüe-1,3,4 tiyadiazol ve 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi 9'ar adet bileşik sentezlenip, aktivitelerini incelemek amacıyla tez kapsamında 10'u literatürde kayıtlı (**3a, 3c, 4a, 4c, 5b, 8a, 8b, 8c, 9a, 9c**) 17'si orijinal toplam 27 bileşik için sitotoksisite çalışması yürütülüp antikanser etkinliği incelenmiştir.

Sentez başlangıç maddeleri olarak orto, meta, para konumunda flor; orto, meta konumunda klor; meta, para konumunda brom; para konumunda hidroksi ve para konumunda nitro grupları içeren hidrazitler seçilmiştir.

1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitler **Şekil 7.1.**'de görüldüğü gibi hidrazitlerin etanollü ortamda siklohegzil izotiyosiyanata katımı ile elde edilmişlerdir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 2-3 saat ısıtılmak suretiyle **1a-9a** bileşikleri kazanılmıştır.



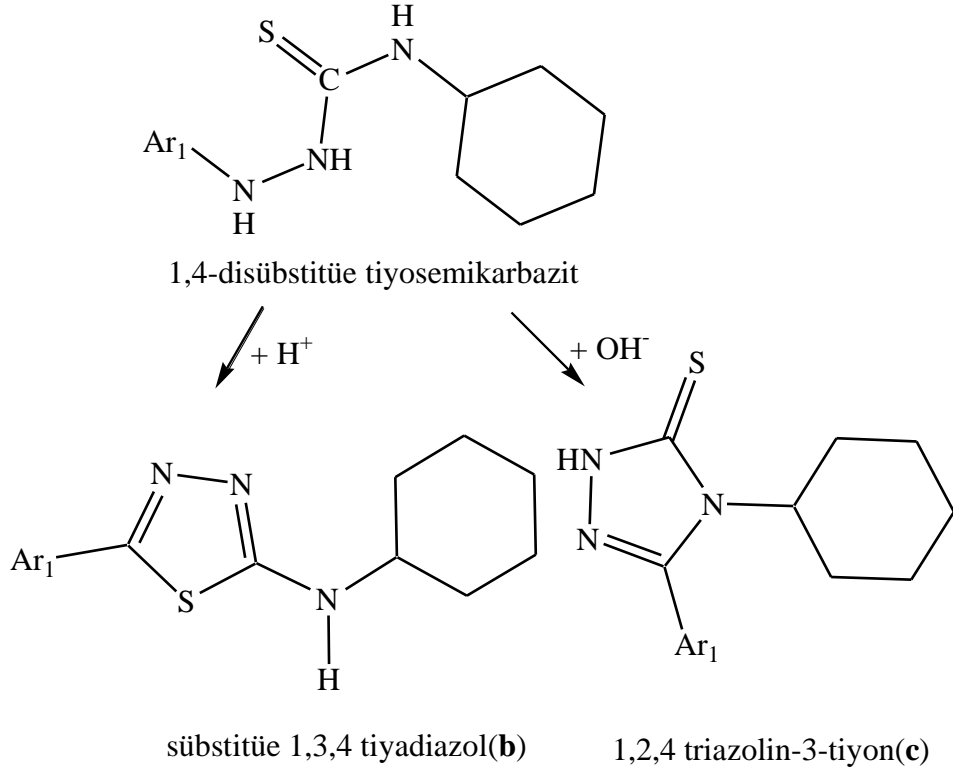
Ar₁= 2-florobenzoil (**1a**), 3-florobenzoil (**2a**), 4-florobenzoil (**3a**), 2-klorobenzoil (**4a**), 3-klorobenzoil (**5a**), 3-bromobenzoil (**6a**), 4-bromobenzoil (**7a**), 4-hidroksibenzoil (**8a**), 4-nitrobenzoil (**9a**)

Şekil 7.1. 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerin genel sentezi

1,4-tiyosemikarbazitlerin sentezi için en çok kullanılan yöntemin hidrazitlerin izotiyosiyantlara katımı ile yürütülen yöntem olduğu ve reaksiyon ortamı olarak asetonitril (Mir, Siddiqui ve Comrie 1991), benzen (Fülöp ve ark 1990), (Farshori ve ark 2010), (Surendra, Parmar, Gupta, Singh ve Gupta 1972), dimetilformamid dioksan (Ambrogi ve ark 1972), (Rollas 1983), (İsmail ve Mohamed 2005), etanol (Shah, Mhasalkar, Patki, Deliwala ve Sheth 1969), (Singh ve ark 1978), (Bahadur, Singh ve Shukla 1982), (Gürsoy ve ark 1990), (Mishra ve ark 1991), (Kalyoncuoğlu ve ark 1992), (Gülerman ve ark 1994), (Durgun ve ark 1995), (Doğan ve ark 1998), (Gülerman ve ark 2001), (Rollas, Güllerman ve Erdeniz 2002), (Cansız, Kopardır ve Demirdağ 2004), (Kumar ve ark 2008), metanol (Mishra ve ark 1991), (Oruç ve ark 2004) isopropil alkol (Havalıdar ve Patil 2008), tetrahidrofuran (Kane ve ark 1994), (Shafiee, Sayadi, Roozbahani, Fourmandi ve Kamal 2002) ve piridin (Kadi ve ark 2007), (Kane ve ark 1994) ve kloroform (Kane, Dudley, Sorensen, Miller ve 1988) gibi çözücülerin kullanıldığı kayıtlıdır. **1a- 9a** bileşiklerinin sentezi etanollü ortamda yürütülmüş olup literatürde de çözücü olarak en fazla etanol kullanıldığı

saptanmıştır. Son yıllarda mikrodalga sentez yöntemi (Shi, Wong ve Shi 2001) uygulanan araştırmalarda bulunmaktadır.

Asit hidrazitlerinin süstitüe izotiyosiyanalara katımı sonucunda oluşan 1-açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazitler, ortamın pH değerine bağlı olarak siklizasyon reaksiyonuna girerler. Ortamın asidik olması 1,3,4-tiyadiazol, alkali olması 1,2,4-triazol-3-tiyon halkalarının kapanmasını sağlar.

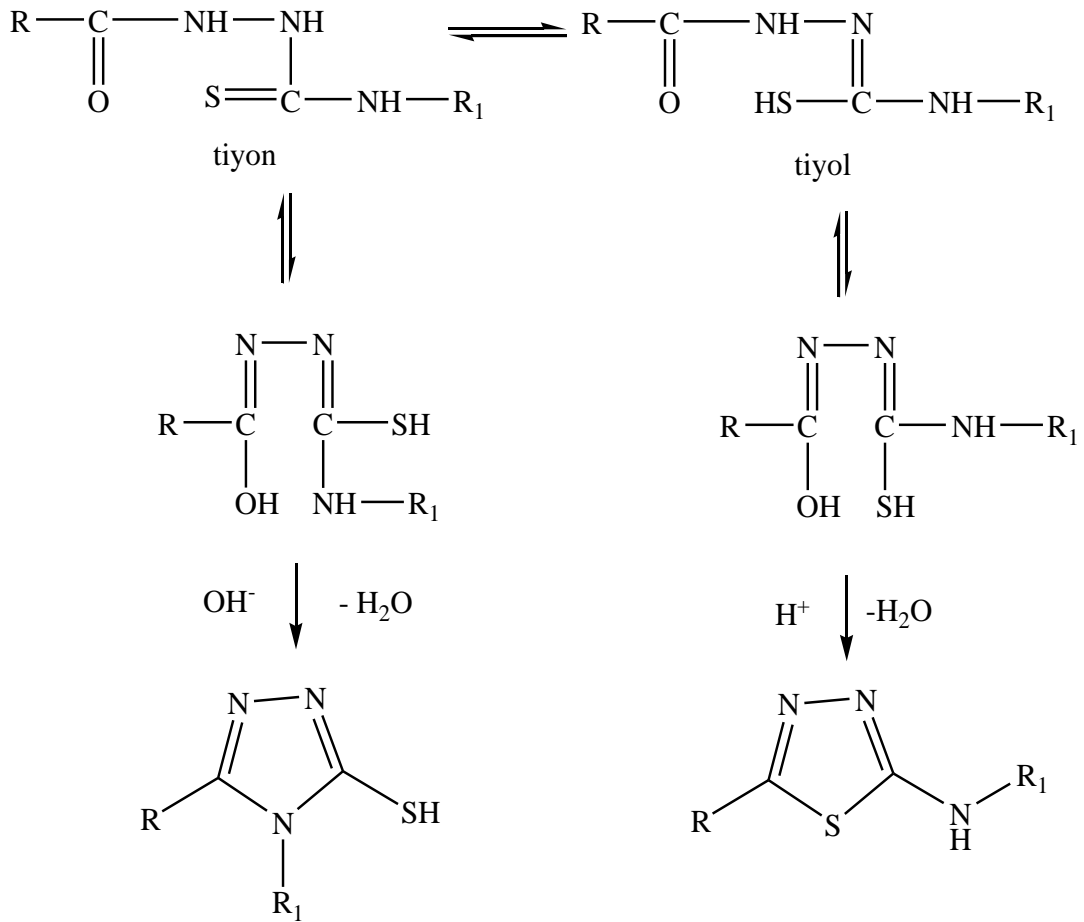


Ar₁= 2-florobenzoil (**1a**), 3-florobenzoil (**2a**), 4-florobenzoil (**3a**),
2-klorobenzoil (**4a**), 3-klorobenzoil (**5a**), 3-bromobenzoil (**6a**),
4-bromobenzoil (**7a**), 4-hidroksibenzoil (**8a**), 4-nitrobenzoil (**9a**)

Ar₂= 2-florofenil (**1b-c**), 3-florobenzoil(**2b-c**), 4-florofenil (**3b-c**),
2-klorofenil (**4b-c**), 3-klorofenil (**5b-c**), 3-bromofenil (**6b-c**),
4-bromofenil (**7b-c**), 4-hidroksifenil (**8b-c**), 4-nitrofenil (**9b-c**)

Şekil 7.2. 1,4 Ditiyosemikarbazit'ten 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazolin-3-tiyon genel sentezi

1-Açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerden tiyadiazol ya da triazol halkasının oluşması tiyosemikarbazitlerin cis- veya trans şeklindeki enolik formlarına dayanmakta, bu durum farklı heterosiklik yapıların oluşmasına olanak sağlamaktadır. Literatürde, asit ortamda cis yapı üzerinden tiyadiazolerin, alkali ortamda trans yapısı üzerinden triazollerin oluştuğu kayıtlıdır (Çoruh ve ark 2012). **Şekil 7.3.**'de görüldüğü gibi asidik ortam cis formunu dayanıklı duruma getirmesi ve siklizasyonla 1,3,4-tiyadiazol halkası oluşmakta; alkali ortamda trans formu dayanıklı durumdadır ve siklizasyonla 1,2,4-triazol halkası kazanılmaktadır.



Şekil 7.3. 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,2,4-triazol sentezi

Yukarıda bahsedildiği gibi 1-açıl/aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazit'lerin alkali ortamdaki siklizasyonu ile 1,2,4-triazol-3-tiyon (Rollas 1981), (Rollas, Doğan, Ülgen ve Özger 1990), (Ergenç ve ark 1992), (Küçükgülzel ve ark 1994), (Küçükgülzel ve ark 2001), (Gülerman ve ark 2001), (İlhan ve ark 2003), (Doğan ve ark 2005),

(Küçükgüzel ve ark 2007), asit ortamdaki siklizasyonu ile 1,3,4-tiyadiazol (Rollas 1985), (Rollas ve ark 1986), (Gülerman ve ark 1994), (Gülerman ve ark 2001), (Karakuş 2001), (Küçükgüzel ve ark 2001), (Karakuş ve ark 2002), (Oruç ve ark 2003), (Oruç 2004), (Solak ve ark 2006), (Karakuş ve ark 2009), (Çoruh ve ark 2012) halkaları oluşmaktadır. 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin, 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerden hareketle sentezi ortam bakımından farklılıklar göstermektedir. Siklizasyon ajanı olarak asetik asit (Bakhite, Omima ve Mohamed 2002), asit klorürleri (Ram ve Pandey 1974), (Mazzone ve ark 1982), Fülöp ve ark 1990), (Dobosz, Pitucha ve Wujec 1996), hidroklorik asit (Mullincan ve ark 1993), metansülfonik asit (Boschelli ve ark 1993), (Sawhney ve Sharma 1993), (Shakya ve ark 2000), ortofosforik asit (Labanauskas ve ark 2001), (Sharma ve ark 2002), (Dutta ve Gaswami 1987), (Salgın ve ark 2007) ve sülfürik asit (Sherman ve ark 1961), (Gawande ve ark 1987), (Reddy ve ark 1990), (Mishra ve ark 1991), (Desai ve ark 1992), (Schenone ve ark 2006), (Demirbaş, Koroğlu, Demirbaş ve Sancak 2004) kullanılmaktadır.

2,5-Disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler (**1b-9b**) 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin kuvvetli asit ortam oluşturan derişik sülfürik asit ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Süstitüe tiyosemikarbazitin karbonil grubu asidik ortamda bir proton alarak karbonyum iyonu oluşturur. Oksijen, kükürtten daha elektronegatif olduğundan, kükürt karbonyum iyonuna hücum ederek karbonla kükürt arasında bir bağ oluşur, bir mol su çıkışı ile tiyadiazol halkası kapanır (Rollas 1982). **1b-9b** bileşikleri % 56.0 - % 95.4 arasında değişen yüksek verimle kazanılmıştır.

4,5-disüstitüe-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikler (**1c-9c**) 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin kuvvetli alkali ortam su banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilmiştir. 1,2,4-Triazolin-3-tiyon (5-tiyon) yapısındaki bileşiklerde tiyosemikarbazitin N₄-azotu, alkali ortamda karbonil ve tiyokarbonil gruplarından daha fazla nükleofilik özellik kazandığından, bu azot üzerindeki hidrojen proton halinde ayrılır, azot üzerindeki elektron çifti, elektron yoğunluğu azalmış olan karbonil karbonuna hücum eder, C-N bağı oluşur ve bir mol su çıkışı ile

triazol halkası kapanır (Rollas 1981). **1c-9c** bileşikleri % 61.9- % 87.4 arasında değişen verimle elde edilmiştir. **4c**, **5c**, **7c** ve **9c** bileşikleri dışında diğerleri yüksek verimle kazanılmıştır.

1,4-Disübstitüetiyosemikarbazitler için daha önce sentezlenen **3a** bileşiği için erime noktası 202 -203 °C, bizim çalışmamızda 202.9 °C olarak tespit edilmiştir. **4a** bileşiği için erime noktası 161-162 °C, bu çalışmada 156.3 °C olarak tespit edilmiştir. **8a** bileşiği için erime noktası 203-204 °C, bu çalışmada 206.4 °C olarak tespit edilmiştir. **9a** bileşiği için erime noktası 190-192 °C, bu çalışmada ise 197.6 °C olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bugulara göre erime noktaları birbirine oldukça yakındır. **3a** bileşiği hariç bileşikler eski tarihlerde sentezlenmiş olduğu için YBSK, ¹H-NMR, Kütle Spektroskopisi gibi kıyaslanabilecek spektral sonuçlar bulunmamaktadır.

Daha önce literatüre kayıtlı olan 2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşikler için tespit edilen erime noktaları ise şu şekildedir. **3c** bileşiği için erime noktası 232 °C, bizim çalışmamızda 242.8 °C olarak tespit edilmiştir. **4c** bileşiği için erime noktası 219-220 °C, bu çalışmada 220.8 °C olarak tespit edilmiştir. **8c** bileşiği için erime noktası 247-249 °C, bu çalışmada ise 270.8 °C olarak tespit edilmiştir. **9c** bileşiği için erime noktası 216-217 °C, bu çalışmada ise 204.4 °C olarak tespit edilmiştir. **3c**, **8c** ve **9c** de görülen erime noktası farkı bileşiklerin polimorfik özelliğe sahip olduklarını düşündürmektedir. Benzer şekilde 1,4-ditiyosemikarbazitlerde olduğu gibi **3c** bileşiği hariç, sentezlenen bileşikler eski olduğu için herhangi bir spektral sonuçlar bulunmamaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin saflığı, fosforik asitle pH'ı 2.0'ye ayarlı % 80 asetonitril % 20 deiyonize su karışımı ile ters faz kolon kullanılarak YBSK yöntemi ile tayin edilmiştir. 1,4 Disübstitüe tiyosemikarbazit türevi bileşikler (**1a-9a**) için asidik pKa (ACD Labs 2011) değerleri 0.77 ile 0.86 arasında ve YBSK'de piklerin alıkonma zamanları ise 4.03 dakika ile 5.43 dakika arasında bulunmuştur. Moleküllerin alıkonma zamanlarının birbirine çok yakın olması, moleküllerin pKA değerlerinin birbirine çok yakın olmasından kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde bu

benzerlik 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazolin-3-tiyon bileşiklerinde (**1c-9c**) de söz konusudur. Bileşikler için pKa değeri 0.37 ile 0.50 arasında ve YBSK piklerinin alıkonma zamanı ise 4.87 dakika ile 6.89 dakika değişmektedir.

Tablo 7.1. Sentezlenen bileşiklere ait pKa ve YBSK alıkonma zamanı

No	1,4 disübstitüe bileşikler (a) için pKa	1,4 disübstitüe bileşikler (a) için YBSK alıkonma zamanı (dakika)	2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler (b) için pKa	2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler (b) için YBSK alıkonma zamanı (dakika)	4,5-disübstitüe-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikler (c) için pKa	4,5-disübstitüe-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikler (c) için YBSK alıkonma zamanı (dakika)
1	0.80	4.07		5.62	0.40	6.87
2	0.81	4.09		5.62	0.44	6.85
3	0.82	4.03		5.49	0.43	6.89
4	0.80	4.19	1.61	5.81	0.42	6.48
5	0.81	4.33	1.86	5.85	0.45	6.45
6	0.82	4.42		5.46	0.46	6.58
7	0.81	4.44		5.52	0.43	6.58
8	0.86	4.24	2.27	4.62	0.50	4.87
9	0.77	5.43	1.02	6.30	0.37	6.31

1,4 Disübstitüe tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin (**1a-9a**) UV spektrumlarında maksimum absorpsiyon 247 nm ile 255 nm arasında bulunmuştur. Maksimum dalga boylarının literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir (Küçükgül ve ark 2006). 2,5- disübstitüe 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin (**1b-9b**) UV spektrumlarında maksimum absorpsiyon 319 nm ile 328 nm arasında tespit edilmiş olup literatür verisi ile uyumludur (Doğan ve ark 1998). 4,5-Disübstitüe-1,2,4-triazolin-3-tiyon (**1c-9c**) yapısındaki bileşiklerin maksimum absorpsiyonu 246 nm

ile 279 nm arasında saptanmıştır (Doğan ve ark 1998). 1,2,4-triazolin-3-tiyonların polar çözücülerde tiyon-tiyol tautomerik yapılarını gösterdiği bilinmektedir (Koparir, Orek, Koparir, Sarac 2013). **1c-9c** bileşiklerinin etanolde tautomerik yapıda oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle tiyokarbonil grubuna ait absorpsiyon tespit edilememiştir (Neuman 2004).

Tablo 7.2. Sentezlenen bileşikleri karakterize eden bazı bulgular

Madde	Kapalı Formül	M.A.	% Verim	Erime Noktası °C	YBSK çıkış zamanı (dak.)	λ maks	log P
1 a	C ₁₄ H ₁₈ FN ₃ OS	295.37	87.3	197.4	4.07	249	2.57
1 b	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ S	277.36	73.0	135.4	5.62	328	4.06
1 c	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ S	277.36	77.4	177.3	6.87	246	4.15
2 a	C ₁₄ H ₁₈ FN ₃ OS	295.37	81.2	144.7	4.09	247	3.20
2 b	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ S	277.36	94.3	163.0	5.62	325	4.06
2 c	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ S	277.36	87.4	177.3	6.85	260	4.10
3 a	C ₁₄ H ₁₈ FN ₃ OS	295.37	79.9	202.9	4.03	250	3.36
3 b	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ S	277.36	56.0	114.9	5.49	319	4.06
3 c	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ S	277.36	81.7	242.8	6.89	262	3.96
4 a	C ₁₄ H ₁₈ CIN ₃ OS	311.83	90.2	156.3	4.19	251	3.44
4 b	C ₁₄ H ₁₆ CIN ₃ S	293.82	72.0	239.4	5.81	322	4.60
4 c	C ₁₄ H ₁₆ CIN ₃ S	293.82	63.6	220.8	6.48	259	4.69
5 a	C ₁₄ H ₁₈ CIN ₃ OS	311.83	88.3	204.6	4.33	252	3.87
5 b	C ₁₄ H ₁₆ CIN ₃ S	293.82	63.8	282.7	5.85	327	4.60
5 c	C ₁₄ H ₁₆ CIN ₃ S	293.82	68.7	175.3	6.45	262	4.64
6 a	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₃ OS	355.28	72.8	201.1	4.42	253	3.97
6 b	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ S	337.27	83.3	282.1	5.46	328	4.78
6 c	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ S	337.27	85.5	197.6	6.58	261	4.74
7 a	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₃ OS	355.28	92.2	219.8	4.44	250	3.99
7 b	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ S	337.27	89.2	207.8	5.52	328	4.78
7 c	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ S	337.27	61.9	206.2	6.58	261	4.59
8 a	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	293.39	70.4	206,4	4.24	255	2.80
8 b	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ OS	275.37	67.7	119.9	4.62	319	4.06
8 c	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ OS	275.37	76.2	270.8	4.87	264	3.40
9 a	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	322.38	95.8	197.6	5.43	253	3.21
9 b	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	304.37	95.4	234.3	6.30	328	4.72
9 c	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	304.37	66.1	204.4	6.31	265	3.63

1,4-Disüstitütüetiyosemikarbazit türevi bileşiklerinin (**1a-9a**) yapılarının aydınlatılmasında infrared spektrum bulgularından yararlanılmış ve **Tablo 7.3.**'de görüldüğü ortak bandlar uygun bölgelerde görülmüştür. Bu bandlar literatürde verilen değerlere uymaktadır (Rollas 1883), (Ahmad, Zia-ul-Haq, Jabeen ve Duddeck 1996), (Ergenç, Gürsoy ve Ateş 1999), (Palaska ve ark 2002), (Cansız ve ark 2004.), (Kallappa ve Raviraj 2004), Sharba, Al-Bayati, Aouad ve Rezki 2005), (Ansari ve Lal 2009), Tomma, Rou'il ve Al-Dujaili 2009), (Borowski, Pilarz ve Pitucha 2010), (Siwek, Staczek ve Stefanska 2011).

Tablo 7.3. 1,4-Disüstitütüetiyosemikarbazit türevlerinin İR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar (cm⁻¹)

Madde	Amid g.b.	Aromatik CH g.b.	Siklohegzil CH Asimetrik g.b.	Siklohegzil CH Simetrik g.b.	CO g.b.	Aromatik CC g.b.	CS g.b.	ArX g.b.	Disüstitüe Benzen g.b.
1 a	3277	3121	2928	2855	1662	1614	1243	1198	889
2 a	3304	3078	2920	2851	1636	1614	1215	1184	891
3 a	3381	3065	2922	2857	1636	1599	1219	1167	889
4 a	3333	3062	2953	2847	1651	1591	1204	777	903
5 a	3358	3071	2980	2855	1678	1568	1229	804	893
6 a	3348	3069	2924	2853	1676	1566	1229	671	893
7 a	3327	2988	2934	2849	1670	1587	1256	661	891
8 a	3302	2988	2934	2847	1653	1549	1231	3184	893
9 a	3335	3065	2970	2860	1670	1599	1298	1518	897

2,5-Disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol (**1b-9b**) bileşikleri **Tablo 7.4.**'de görüldüğü gibi bileşiklerin yapıların karakterize eden ortak bandlar beklenen bölgelerde saptanmıştır. Bu bandlar literatürde verilen değerlere uymaktadır. (Rollas 1982), (Chufan, Pedregosa ve Barros 1997), (Gürsoy, Terzioğlu ve Ötük 1997), (Doğan ve ark 1998), (Doğan ve ark 2002), (Palaska ve ark 2002), (Jatav ve ark 2008), (Zheng ve ark 2008), (Moise ve ark 2009), (Farshouri ve ark 2010), (Barbuceanu ve ark

2012). Ancak sekonder amin N-H gerilme bandlarının (g.b.) 3169-3281 cm^{-1} de yer alması hidrojen bağı oluşturmamasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 7.4. 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin İR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar (cm^{-1})

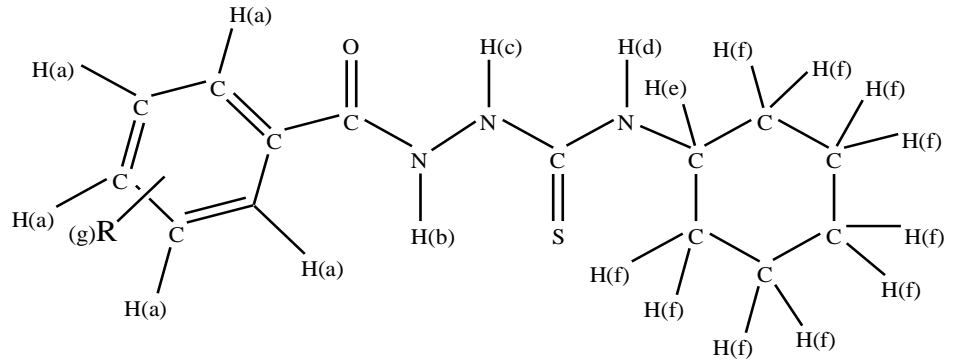
Madde	Sek. Amin g.b.	Aromatik CH g.b.	Siklohegzil CH Asimetrik g.b.	Siklohegzil CH Simetrik g.b.	Aromatik CC g.b., Tiyadiazol CN g.b. ve NH e.b.	ArX eğilme bandı (e.b)	Tiyadiazol CSC g.b.
1 b	3228	3065	2926	2855	1616-1443	1180	729
2 b	3201	3057	2938	2851	1614-1447	1184	743
3 b	3228	3067	2928	2855	1634-1450	1157	741
4 b	3217	3003	2936	2851	1600-1449	750	731
5 b	3181	3061	2926	2853	1574-1456	779	733
6 b	3281	3034	2937	2854	1678-1450	696	802
7 b	3192	2988	2924	2851	1587-1450	665	758
8 b	3169	2932	2901	2860	1605-1449	3661	736
9 b	3184	3057	2918	2853	1597-1443		752

1,2,4-Triazol-3-tiyon türevi (**1c-9c**) bileşiklerin **Tablo 7.5.**'de görüldüğü ortak bandların uygun bölgelerde görülmesi literatürde verilen değerlere uymaktadır (Elhajj, Quijja, İdrissi, Lagrange 1997), (Doğan ve ark 1998), (Kerezury 2000), (Özdemir, Bayrak, Altuğ ve Stables 2004), (Kumar, Keresztury, Sundius, Xavier 2005), (Küçükgül ve ark 2008), (Borowski, Pilorz ve Pitucha 2010), (Guennoun ve ark 2011), (Stefanio ve ark 2012), (Xavier ve Gobinath 2012). Rollas (1981) sübstitüe 1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşiklerinin infrared spektrumunda NH gerilme bandlarının 3070 - 3400 cm^{-1} , C=S gerilme bandlarını 1185 - 1249 cm^{-1} aralığında olduğunu tespit etmiştir.

Tablo 7.5. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin İR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar (cm⁻¹)

Madde	Triazol NH g.b.	Aromatik CH g.b.	Siklohegzil CH Asimetrik g.b.	Siklohegzil CH Simetrik g.b.	Aromatik CC g.b, Triazol CN g.b., NH e.b.	CS g.b.	ArX g.b.
1 c	3374	3051	2976	2855	1614-1477	1242	1198
2 c	3304	3051	2941	2857	1614-1449	1230	1184
3 c	3305	3048	2936	2857	1611-1450	1225	1186
4 c	3333	3034	2938	2855	1599-1452	1221	729
5 c	3275	3036	2938	2855	1553-1470	1207	754
6 c	3177	3057	2928	2851	1580-1443	1153	669
7 c	3260	3064	2934	2851	1597-1449	1186	669
8 c	3240	3094	2988	2855	1616-1416	1180	3674
9 c	3666	3080	2967	2901	1605-1508	1103	

1,4-Disübsitütetiyosemikarbazit türevi bileşiklerinin (**1a-9a**) ¹H NMR bulguları **Tablo 7.6.**'deki gibi siklohegzilisotiyosiyanatın hidrazitlere katımı sonucu oluşan tiyosemikarbazid fonksiyonel grubuna ait N-H protonları 10.82-10.22, 9.70-9.31 ve 8.30-7.85 ppm arasında gözlenmiş; ayrıca siklohegzil protonlarına ait pikler spektrumda beklenen alanda tespit edilmiştir (Rollas 1983), (Gürsoy ve ark 1990), (Gürsoy ve ark 1997), (Cansız ve ark 2004), (Abdel Rahman ve Hussein 2006), (Mostafa ve ark 2007), (Barbuceanu ve ark 2012), (Çıkla ve ark. 2013).

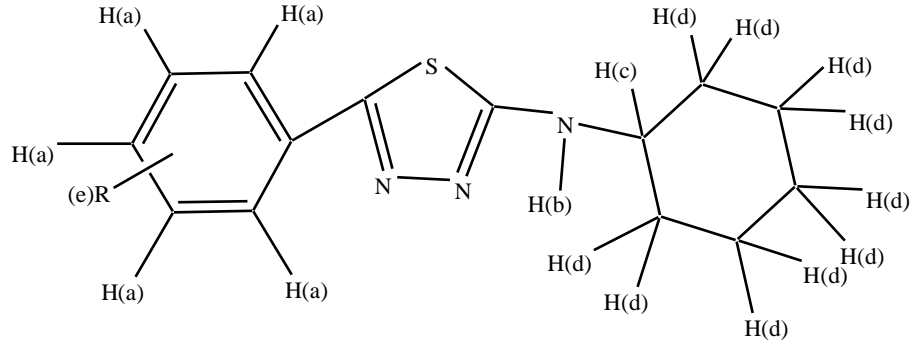


R: 2-F,3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 3-Br, 4-Br, 4-OH, 4-NO₂
1,4-Disübsitütüetiyosemikarbazit türevi bileşikler (**1a-9a**)

Tablo 7.6. 1,4-Disübsitütüetiyosemikarbazit türevlerinin ¹H-NMR verileri

Madde	-OH(g)	-CO-NH(b)-	-NH(c)-	-NH(d)-	-H(a)	-H(e)	-H(f)
1 a		10.63; 1H; s	9.51; 1H; s	7.97; 1H; s	8.07-7.67; 4H; m	4.39; 1H; s	2.04-1.29; 10H; m
2 a		10.34; 1H; s	9.58; 1H; s	7.98; 1H; s	7.84-7.50; 4H; m	4.30; 1H; s	2.03-1.33; 10H; m
3 a		10.52; 1H; s	9.43; 1H; s	7.89; 1H; s	8.23-7.53; 4H; m	4.35; 1H; s	2.00 -1.25; 10H; m
4 a		10.50; 1H; s	9.64 ; 1H; s	7.87; 1H; s	7.79-7.64; 4H; m	4.30; 1H; s	2.07-1.36; 10H; m
5 a		10.57; 1H; s	9.41; 1H; s	8.14 ; 1H, s	8.06-7.69; 4H; m	4.31; 1H; s	1.96-1.21; 10H; m
6 a		10.58; 1H; s	9.43; 1H; s	8.30; 1H; s	8.11-7.64; 4H; m	4.33; 1H; s	1.98 -1.23; 10H; m
7 a		10.57; 1H; s	9.43; 1H; s	8.00; 1H; s	8.00-7.00; 4H; m	4.34; 1H; s	1.99-1.59; 10H; m
8 a	10.29; 1H; s	10.22; 1H; s	9.32; 1H; s	7.85; 1H; s	8.00-7.91; 4H; m	4.32; 1H; s	1.79-1.23; 10H; m
9 a		10.78; 1H; s	9.48; 1H; s	8.04; 1H; s	8.54-8.30; 4H; m	4.31; 1H; s	1.97-1.20; 10H; m

2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri bileşiklerin (**1b-9b**) ^1H NMR bulguları incelendiğinde, **Tablo 7.7.**' da görüldüğü gibi 9.73.-7.20 ppm arasında sekonder amin N-H pikleri saptanmıştır. Bu pikler 1,3,4-tiyadiazol halkasını kapandığını kanıtlayan en önemli bulgudur. Benzer yapılarda yakın sonuçlar da tiyadiazol halkasının kapandığını desteklemektedir (Gülerman ve ark 1995), (Dobosz ve ark 1996), (Gürsoy ve ark 1997), (Doğan ve ark 1998), (Varvaresou ve ark 1998), (Gülerman ve ark 2001), (Doğan ve ark 2002), (Küçükgülzel ve ark 2007), (Jatav ve ark 2008). Brom içeren **6b** ve **7b** bileşiklerinde NH piki 8.94 ve 7.20 ppm'de tespit edilmiştir. Brom atomunun meta konumunda yer alması NH pikinin yüksek alana kaymasına sebep olmuştur.

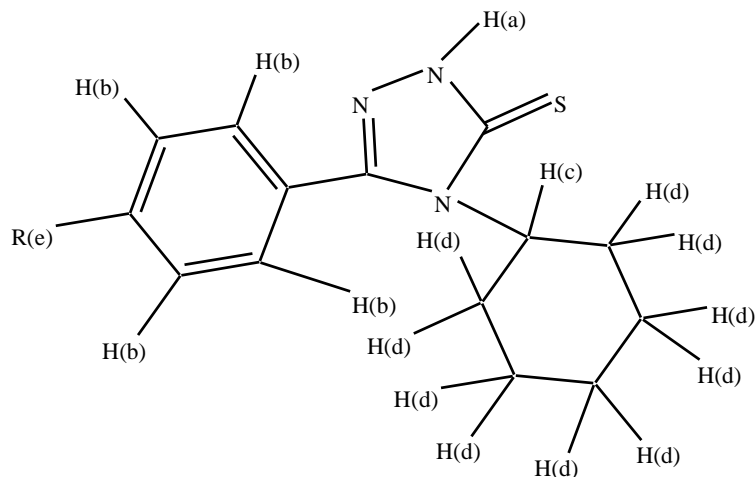


R: 2-F,3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 3-Br, 4-Br, 4-OH, 4-NO₂
2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler (**1b-9b**)

Tablo 7.7. 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin ¹H-NMR verileri

Madde	-OH(e)	-NH(b)-	-H(a)-	-H(c)-	-H(d)-
1 b		9.30; 1H; s	7.86-7.52; 4H; m	3.79; 1H; s	2.19-1.37; 10H; m
2 b		7.65; 1H; s	8.34-7.71; 4H; m	3.82; 1H; s	2.26-1.27; 10H; m
3 b		8.35; 1H; s	8.01-7.47; 4H; m	3.74; 1H; s	2.19-1.39; 10H; m
4 b		7.82; 1H; s	8.21-7.67; 4H; m	3.79; 1H; s	2.23-1.43; 10H; m
5 b		8.11; 1H; s	7.55-7.21; 4H; m	3.31; 1H; s	1.75-0.94; 10H; m
6 b		8.94; 1H; s	8.15 -7.66; 4H; m	3.78; 1H; s	2.20-1.51; 10H; m
7 b		7.20; 1H; s	7.60-7.46; 4H; m	3.29; 1H; s	2.07-1.18; 10H; m
8 b	10.33; 1H; s	9.73; 1H; s	8.06-7.02; 4H; m	3.80; 1H; s	2.12-1.44; 10H; m
9 b		8.53-8.20; 4H; m	8.53-8.20; 4H; m	3.84; 1H; s	2.23-1.43; 10H; m

1c-9c bileşiklerinin ¹H NMR bulguları incelendiğinde, **Tablo 7.8.**'de görüldüğü gibi 14.61 - 13.91 ppm arasında bulunan N-H pikleri 2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısında bileşiklerin oluştuğunu kanıtlamaktadır (Rollas ve ark 1981), (Rollas ve ark 1991), (Küçükgülzel ve ark 1994), (Doğan ve ark 1998), (Varvaresou ve ark 1998), (Özdemir ve ark 2004), (Küçükgülzel ve ark 2007), (Mostafa 2007), (Küçükgülzel ve ark 2008), (Siwek ve ark 2011), (Barbuceanu ve ark 2012). **8c** bileşiğinde hidroksil grubuna ait pik 10.35 ppm'de tespit edilmiştir.

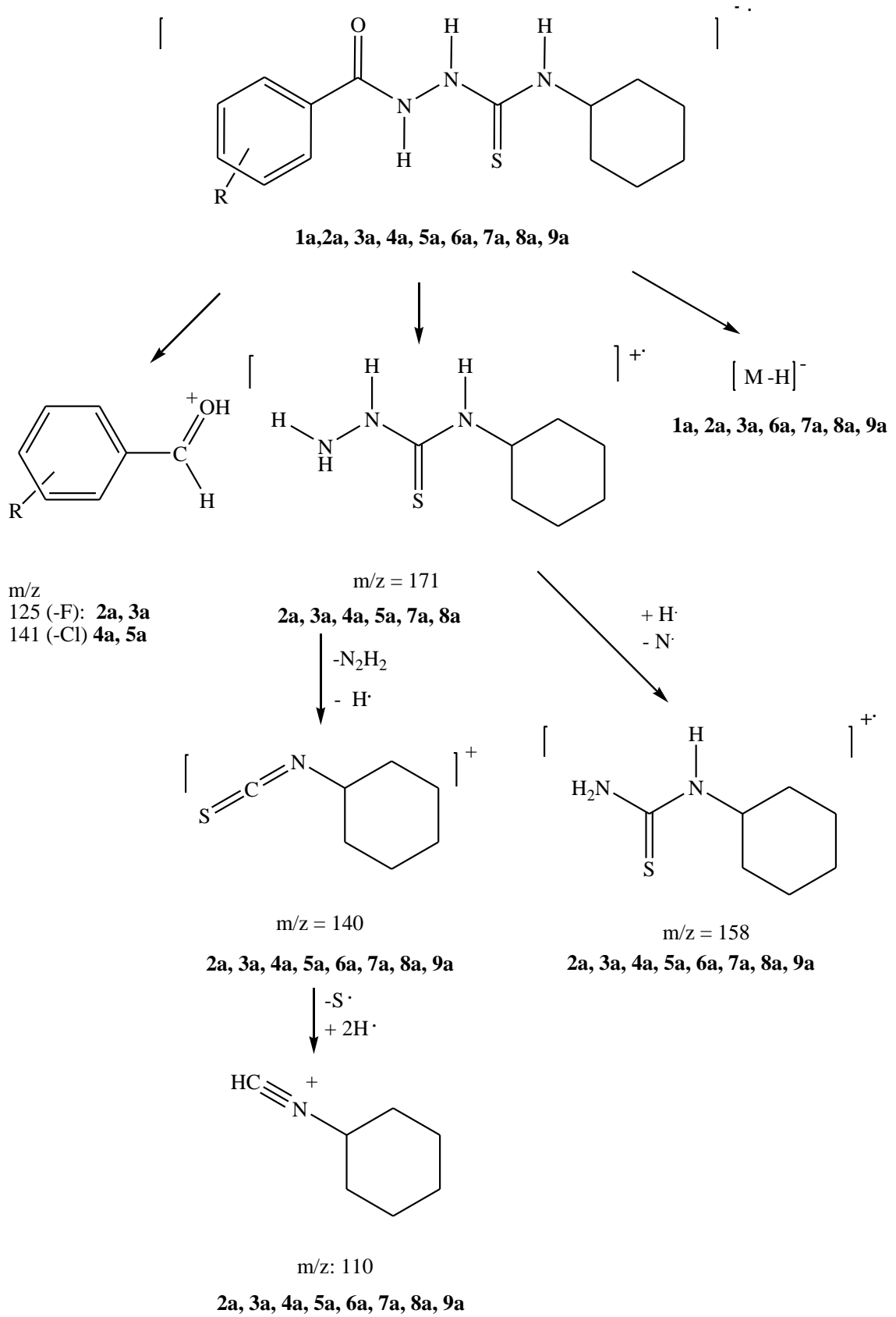


R: 2-F,3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 3-Br, 4-Br, 4-OH, 4-NO₂
1,2,4-Triazol-3-tiyon türevi bileşikler (**1c-9c**)

Tablo 7.8. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin ¹H-NMR verileri

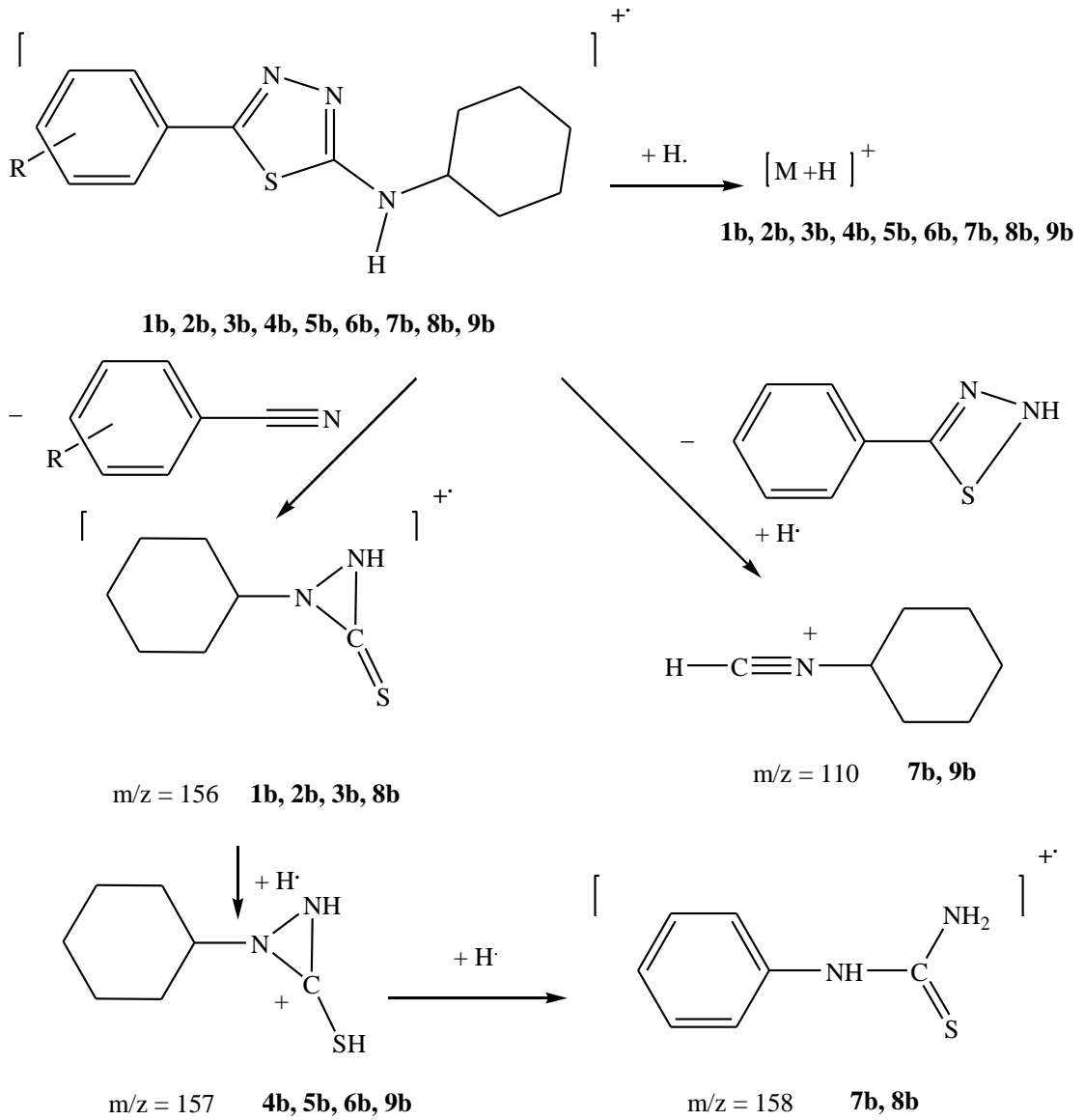
Madde	Ar-OH(e)	Ar-NH(a)- Ar	Ar-H(b)-Ar	ArH(c)-NH-Ar	ArH(d)-Ar
1 c		14.31; 1H; s	7.92-7.58; 4H; m	4.45; 1H; s	1.98-1.05; 10H; m
2 c		14.31; 1H; s	7.92-7.58; 4H; m	4.45; 1H; s	1.98-1.05; 10H; m
3 c		14.00; 1H; s	7.80-7.53; 4H; m	4.39; 1H; s	2.19-1.05; 10H; m
4 c		14.24; 1H; s	7.92-7.62; 4H; m	4.41; 1H; s	2.06-0.95; 10H; m
5 c		14.03; 1H; s	7.90-7.71; 4H; m	4.43; 1H; s	2.02-1.04; 10H; m
6 c		14.61; 1H; s	8.49-7.69; 4H; m	4.84; 1H; s	2.24-1.14; 10H; m
7 c		14.10; 1H; s	8.07-7.71; 4H; m	4.44; 1H; s	1.94-1.07; 10H; m
8 c	10.35; 1H; s	13.95; 1H; s	7.54-7.10; 4H; m	4.43; 1H; s	1.89-1.12; 10H; m
9 c		13.91; 1H; s	8.42-7.84; 4H; m	4.27; 1H; s	2.13-1.00; 10H; m

1a-9a Bileşiklerinin kütle spektrumları incelendiğinde, şekilde görüldüğü gibi iki ana bölünme yolundan söz edilebilir. Ana iyonları meydana getiren esas bölünmelerin, -N-N- atomları ve C=O ile azot atomu arasındaki bağların kopması sonucunda oluştuğu görülmektedir. **2a, 3a, 4a, 5a** bileşikleri bahsedildiği şekilde parçalanmıştır. **2a, 3a, 4a, 5a, 7a** ve **8a** numaralı bileşikler m/z değeri 171 olan yapısına dönüşmektedir. **2a-9a** numaralı bileşikler m/z değeri 171 olan parçalanmadan sonra, m/z değeri 158, m/z değeri 140 ve m/z değeri 110 olan yapılara dönüşmektedir. Bileşiklerin parçalanma yollarının 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazid yapısındaki bileşiklerin parçalanma şekline uygun olduğunu, literatür bulguları da desteklemektedir. Nitekim, Doğan ve ark (1988) ve Ulusoy ve ark (1996) araştırmalarında, 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazidlerin parçalanma yollarını detaylı incelemişler ve benzer sonuçlar bulmuşlardır.



Şekil 7.4. 1,4-Tiyosemikarbazitler için genel kütle parçalanma yolları

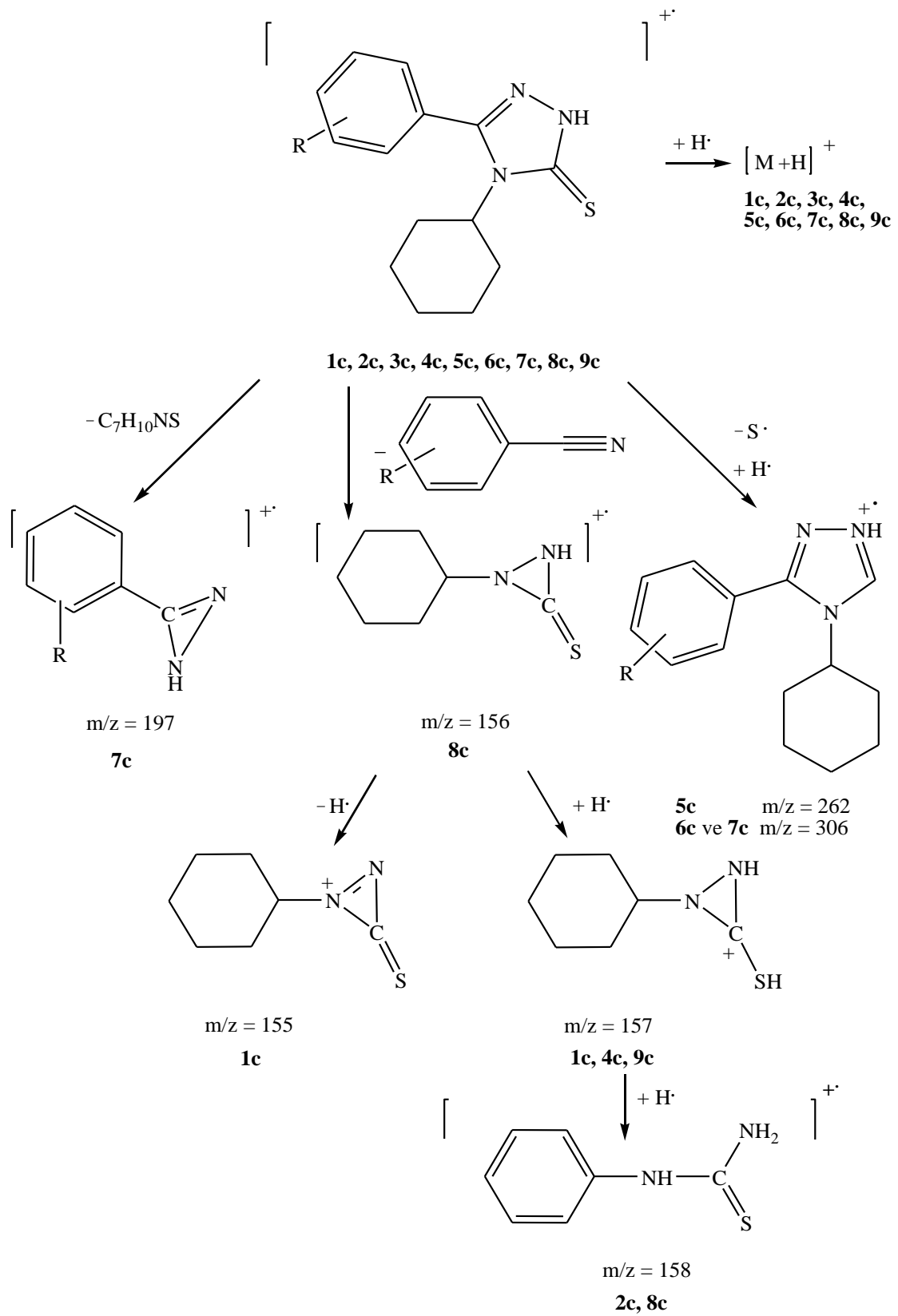
1b-9b bileşiklerini kütle spektrumlarında ana parçalanmanın, 1,3,4-tiyadiazol halkasındaki iki azot atomu ve halkanın 2-konumundaki karbon ve kükürt atomları arasındaki bağların bölünmesi sonucu meydana geldiği saptanmıştır. **1b, 2b, 3b, 8b** bileşiklerinde m/z 156 parçası; **4b, 5b, 6b, 9b** bileşikleri 156 parçasına, bir hidrojen bağlanarak m/z 157 ve **7b** ve **8b** bileşikleri de iki hidrojen bağlanarak m/z 158 parçası oluşmuştur. **1b-9b** bileşiklerin ayrıca $[M + H]^+$ iyon piki vermektedir. (Zubets, Boikov, Viktorovskii ve Vyunov 1986), (Özger ve ark1988), (Doğan ve ark 1998) ve (Willams 2005)'in bulguları parçalanma yollarını desteklemektedir.



Şekil 7.5. 2,5-Disübstitüe-1,3,4- tiyadiazol için genel kütle parçalanma yolları

1c-9c bileşiklerinin kütle spektrumlarında **Şekil 7.6.**'da görüldüğü gibi üç ana parçalanma yolu tespit edilmiş; birinci yolun, 1,2,4-triazol halkasındaki iki azot atomu ve halkanın 5-konumundaki karbon ve azot atomları arasındaki bağların bölünmesi sonucu meydana geldiği, ikinci yolun molekülden kükürt atomunun atıldığı, üçüncü yolun ise 1,2,4-triazol halkasındaki iki azot atomu ve halkanın 4-konumundaki azot ve 3-konumundaki karbon atomları arasındaki bağların bölünmesi sonucu meydana geldiği saptanmıştır. **1c** bileşiklerinde m/z 155 parçası; **8c** bileşiklerinde 156; **1c, 4c ve 9c** bileşiklerinde 156 parçasına bir hidrojen bağlanarak m/z 157 parçaları ve **2c** ve **8c** bileşiklerinde 157 parçasına yine bir hidrojen bağlanarak m/z 158 parçaları oluşmuştur. (Gülerman ve ark 1997), (Doğan ve ark 2005), (Küçükgülzel ve ark 2007) ve yürüttüğü çalışmalar bu bilgiyi desteklemektedir.

Yapılarında klor ve brom atomları içeren bileşikler izotoplarını içeren klorlu bileşiklerde 1/3 oranında; bromlu bileşiklerde yaklaşık eşit M^+ piklerini vermişlerdir.



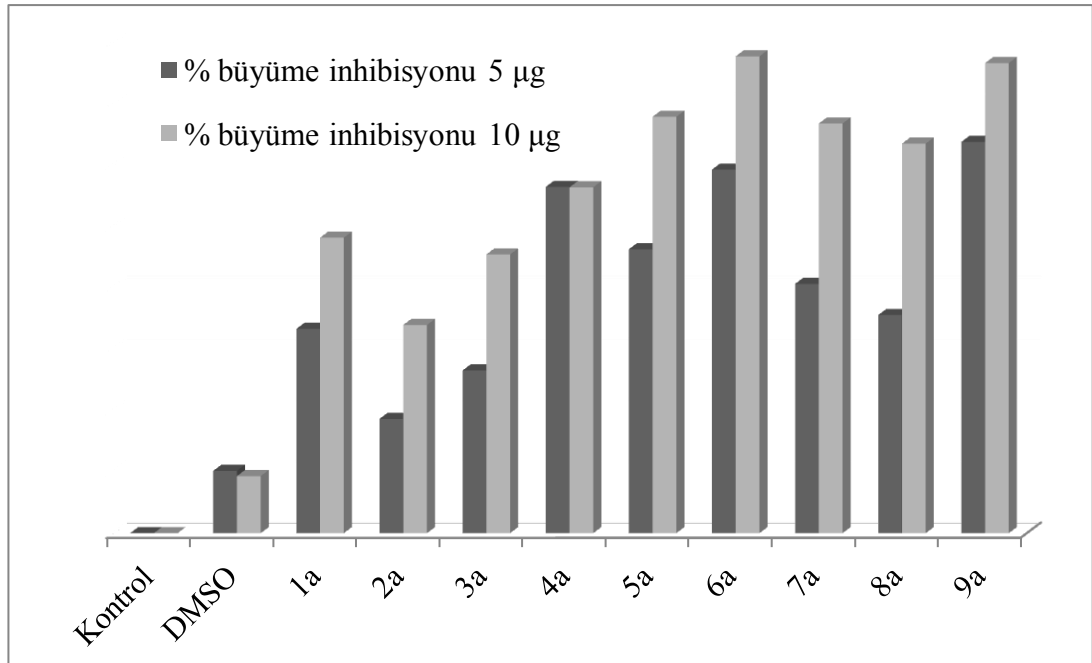
Şekil 7.6. 1,2,4-Triazol-3-tiyon için genel kütle parçalanma yolları

Sentezlenen **1a-9a, 1b-9b ve 1c-9c** bileşiklerinden **3a, 3c 4a, 4c, 5b, 8a, 8b, 8c, 9a** ve **9c** bileşikleri literatürde kayıtlıdır (Bhat, Bhamaria, Bellare ve Delivale 1967) (Shah ve ark 1969), (Mhasalkar ve ark 1970), (Gülerman ve ark 1997). Daha önceden **3a** ve **3c** bileşiklerinin antimikrobiyal ve antikonvulsan; **4a, 4c, 8a, 8b** ve **8c** bileşiklerinin diüretik, **5b** bileşiği antihipoglisemik, **9a** ve **9c** bileşiğinin antifungal aktivitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada ise bileşiklerin sitotoksik aktivitelerinin taranması için tarafımızdan sentezlenmişlerdir. Genel bilgiler bölümünde bahsedildiği gibi 1,4-açıl/aroiltiyosemikarbazidlerin (El-Subbagh ve ark 1996), (Zhang ve ark 2011), 1,3,4-tiyazdiazollerin (Supuran ve Scozzafava 2000), (Terzioğlu ve ark 2003), (Matysiak ve ark 2006), (Rzeski ve ark 2006), (Radi ve ark 2008), (Zheng ve ark 2008), (Mavrovave ark 2009), (Kumar ve ark 2010), (Karki ve ark 2011), (Malleshappa ve ark 2011), (Sun ve ark 2011), (Rajak ve ark 2011), (Yang ve ark 2012) ve 1,2,4-triazolintiyonların (Doğan ve ark 2005), (Tazizfeen ve ark 2007) antikanser aktivite gösterdikleri literatürde kayıtlıdır.

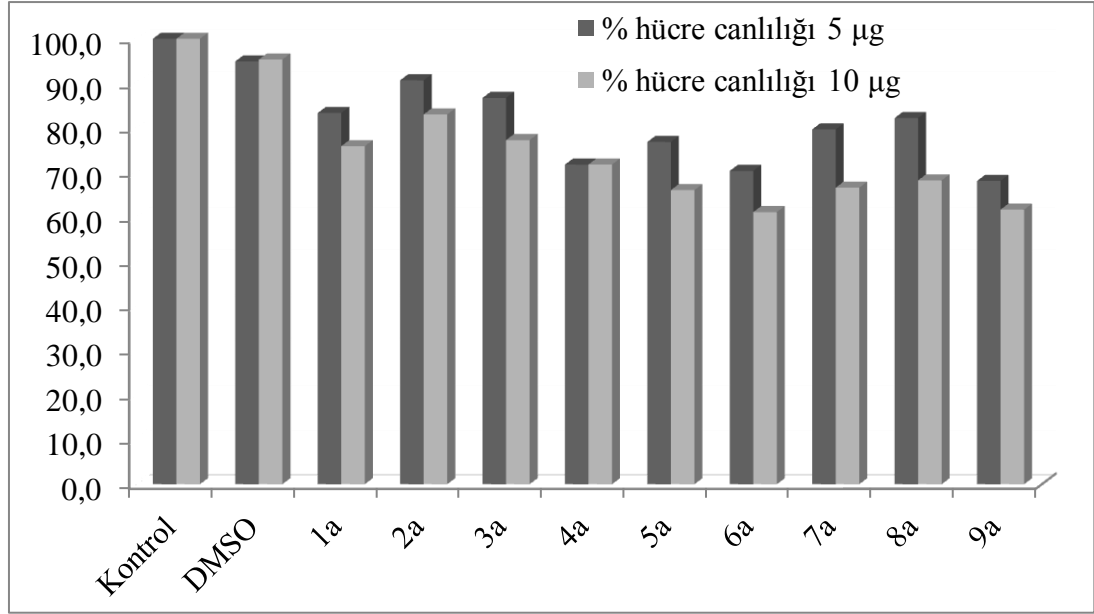
Sentezlenen bileşikler sitotoksosite açısından değerlendirilmiştir.Çözücünün hücreler üzerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında herhangi bir sitotoksik etkisi saptanmamış olup elde edilen 5.0 µg/mL konsantrasyondaki % 5.09 ve 10 µg/mL konsantrasyondaki % 4.66 değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Tablo 7.9. 1,4-Disübsitütetiyosemikarbazit türevlerinin biyolojik aktivitesi

Madde	% hücre canlılığı		% büyüme inhibisyonu	
	5 µg	10 µg	5 µg	10 µg
Doz	5 µg	10 µg	5 µg	10 µg
Kontrol	100.0	100.0	0.0	0.0
DMSO	94.9	95.3	5.1	4.7
1a	83.3	75.9	16.7	24.1
2a	90.7	83.0	9.3	17.0
3a	86.7	77.3	13.2	22.7
4a	71.7	71.8	28.2	28.2
5a	76.8	66.0	23.2	34.0
6a	70.3	61.1	29.7	38.9
7a	79.7	66.6	20.3	33.4
8a	82.2	68.2	18.0	31.8
9a	68.1	61.6	31.9	38.4



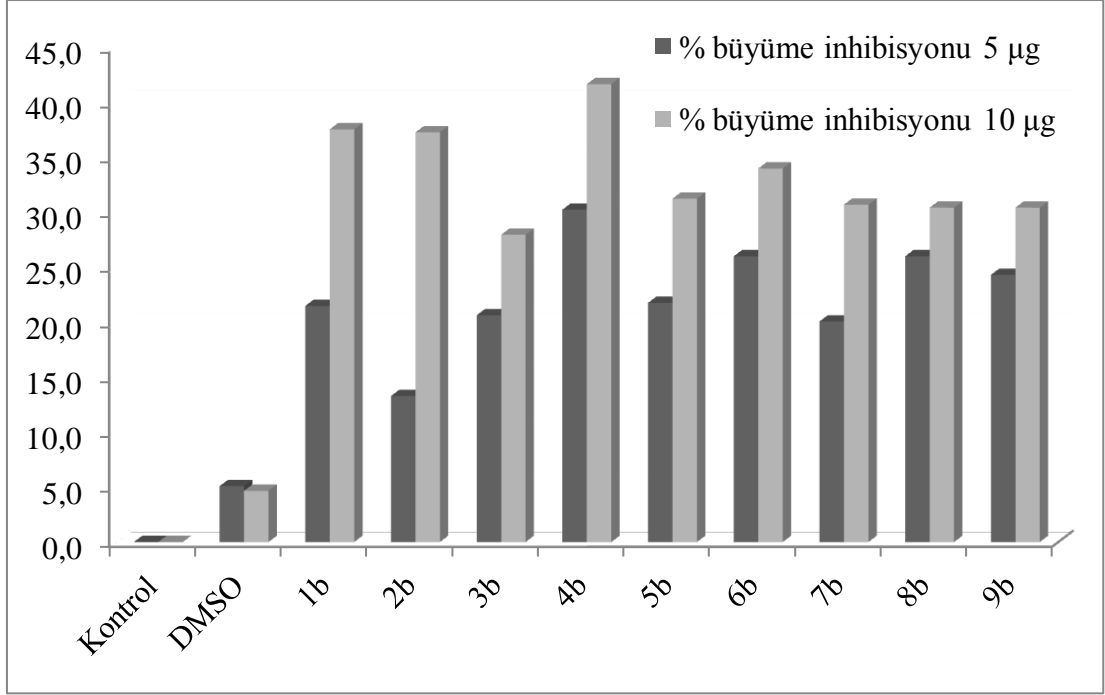
Şekil 7.7. 1,4-Disübsitütetiyosemikarbazit türevlerinin büyüme inhibisyonu üzerine etkisi



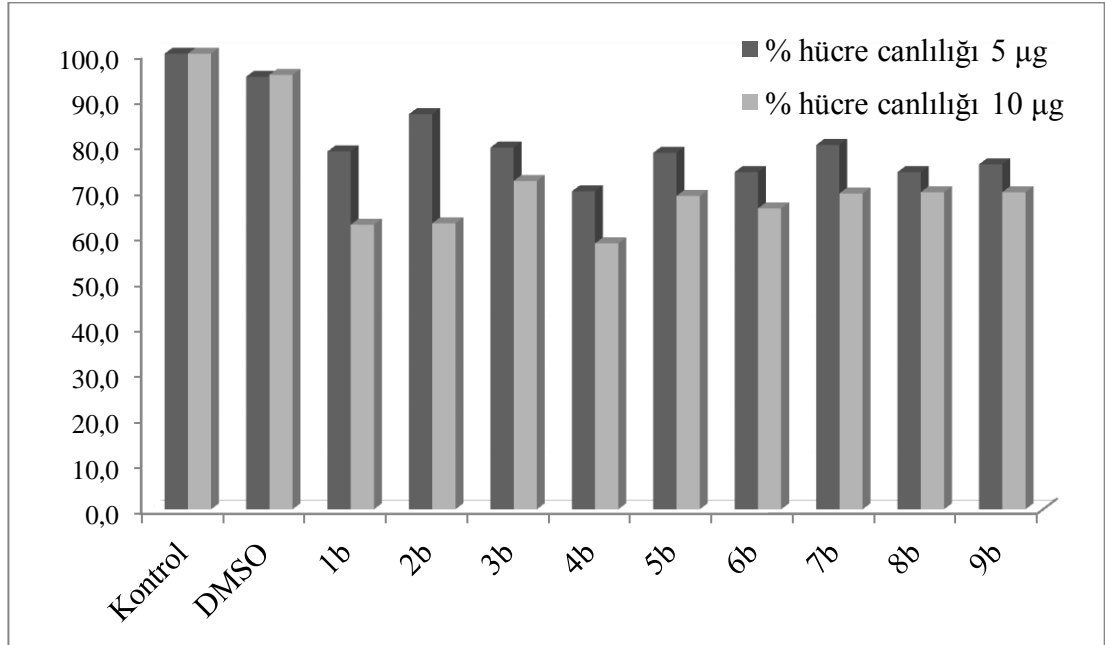
Şekil 7.8. 1,4-Disüstitüetiyosemikarbazit türevlerinin hücre canlılığı üzerine etkisi

Tablo 7.10. 2,5-Disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin türevlerinin biyolojik aktivitesi

Madde	% hücre canlılığı		% büyüme inhibisyonu	
	5 µg	10 µg	5 µg	10 µg
Kontrol	100.0	100.0	0.0	0.0
DMSO	94.9	95.3	5.1	4.7
1b	78.5	62.5	21.5	37.5
2b	86.7	62.7	13.3	37.3
3b	79.4	72.1	20.6	27.9
4b	69.8	58.4	30.2	41.6
5b	78.2	68.8	21.8	31.2
6b	74.0	66.0	26.0	34.0
7b	79.9	69.3	20.1	30.7
8b	74.0	69.6	26.0	30.4
9b	75.7	69.6	24.3	30.4



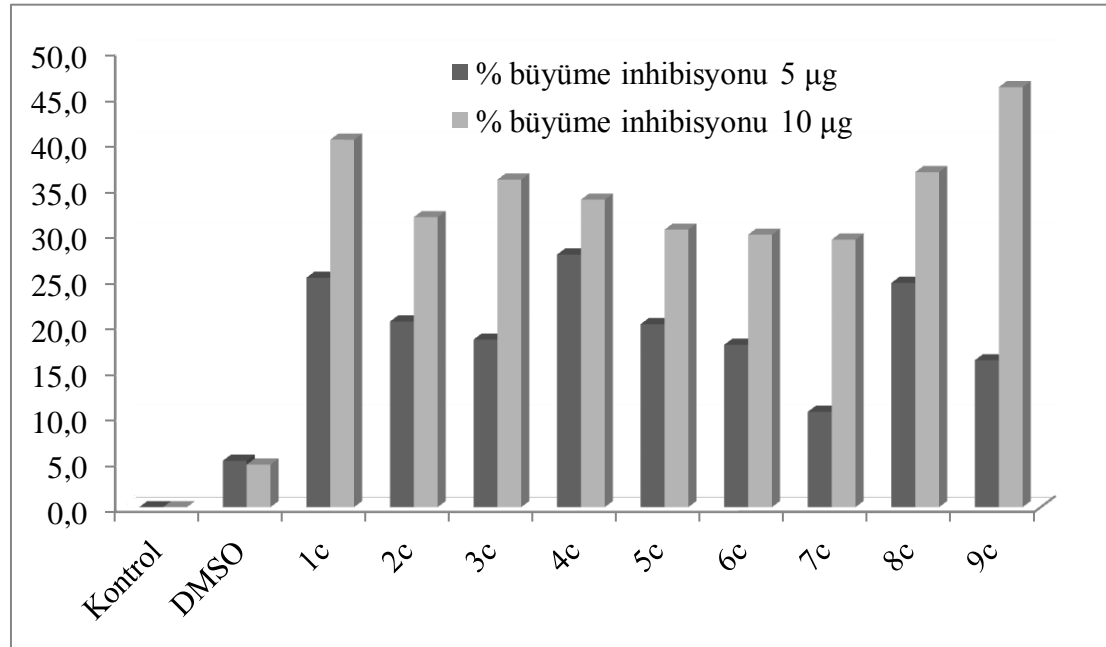
Şekil 7.9. 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin büyüme inhibisyonu üzerine etkisi



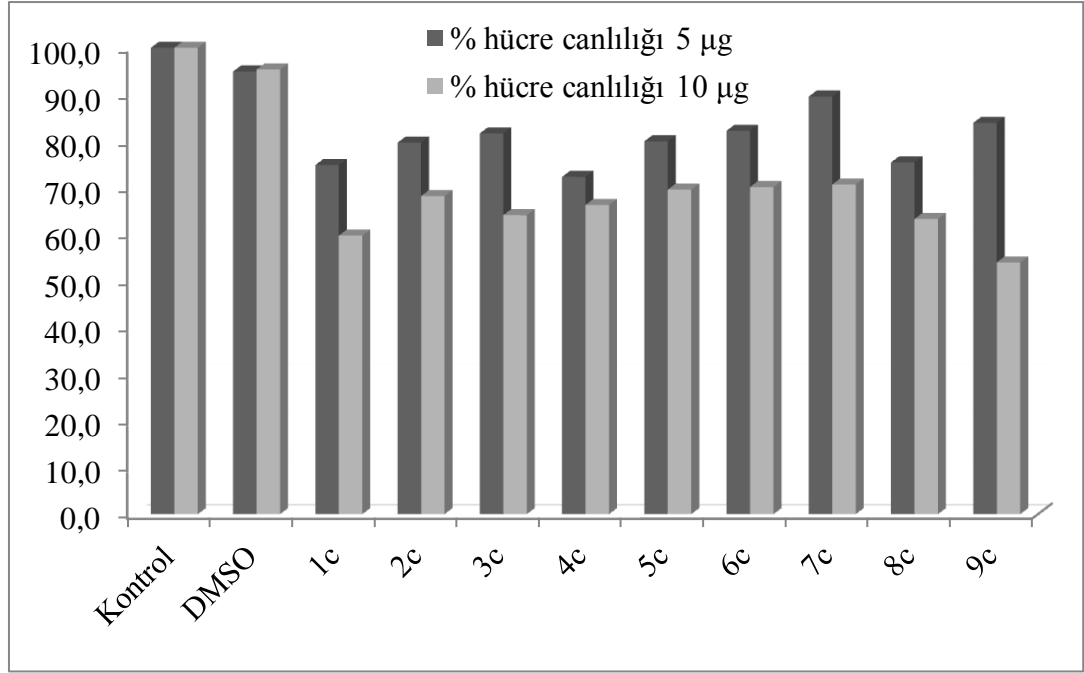
Şekil 7.10. 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin hücre canlılığı üzerine etkisi

Tablo 7.11. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin biyolojik aktivitesi

Madde	% hücre canlılığı	% hücre canlılığı	% büyüme inhibisyonu	% büyüme inhibisyonu
	5 µg	10 µg	5 µg	10 µg
Kontrol	100.0	100.0	0.0	0.0
DMSO	94.9	95.3	5.1	4.7
1c	74.9	59.7	25.1	40.3
2c	79.7	68.2	20.3	31.8
3c	81.6	64.1	18,4	35.9
4c	72.3	66.3	27.7	33.7
5c	79.9	69.6	20.1	30.4
6c	82.2	70.1	17.8	29.9
7c	89.5	70.7	10.5	29.3
8c	75.4	63.3	24.6	36.7
9c	83.9	54.0	16.1	46.0



Şekil 7.11. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin büyüme inhibisyonu üzerine etkisi



Şekil 7.12. 1,2,4-Triazol-3-tyon türevlerinin hücre canlılığı üzerine etkisi

Çalışmada doza bağlı sitotoksosite açısından bir fikir vermesi amacı ile sentez bileşikleri 5.0 µg/mL ve 10 µg/mL olmak üzere iki farklı konsantrasyonda denenmiş ve **4a** bileşiği dışındaki bütün bileşiklerinde doz artışına bağlı olarak % hücre canlılığının azaldığı ve büyüme inhibisyonunun arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$). **4a** bileşiğinde ise doz artışına bağlı % hücre canlılığında bir azalma olmamış ve büyüme inhibisyonunda bir artış görülmemiştir ($p > 0.05$).

En düşük büyüme inhibisyon değerleri 5.0 µg/mL konsantrasyonda % 9.3 ile **2a** ve % 10.5 ile **7c** sentez bileşiklerinde; en yüksek büyüme inhibisyon değeri ise 10 µg/mL konsantrasyonda % 46.0 ile **9c** bileşiğinde elde edilmiştir.

Bileşikler, hücre canlılığı ve büyüme inhibisyon açısından değerlendirildiğinde, **1, 2, 3, 4, 5** ve **8** numaralı bileşiklerde hücre canlılığı a'dan c'ye doğru azalmakta ($a > b > c$), büyüme inhibisyon artmaktadır. **6, 7, 9** numaralı bileşiklerde ise a'dan c'ye doğru gidildikçe hücre canlılığı artmakta ($a < b < c$), büyüme inhibisyonu azalmaktadır.

Sitotoksisite %50 ve üzeri büyüme inhibisyon değerleri ile ifade edilmektedir. Çalışmanın genelinde elde edilen en yüksek büyüme inhibisyon değeri 10 µg/mL konsantrasyonda 4-siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**9c**) ile elde edilen % 46.0 değeridir. Elde edilen bu değerde %50'nin altında olduğu için ISO 10993-5 protokolüne uygun olarak gerçekleştirilen çalışma sonuçlarına göre test edilen **1a-9a**, **1b-9b** ve **1c-9c** bileşiklerinin çalışılan konsantrasyonlarda sitotoksik olmadıkları saptanmıştır. Büyüme inhibisyon değeri 10 µg/mL konsantrasyonda % 46.0 bulunan 4-siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**9c**) antikanser ilaç geliştirmede önder bileşik olarak değerlendirilebilir. Bileşiklerin yapısında bulunan siklohegzil grubu yerine farklı süstitüentler içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi mümkündür.

8. SONUÇ

Tez kapsamında, 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit, 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri içeren, 17 adeti orijinal olmak üzere toplamda 27 adet bileşiğin sentezi yapılarak yapıları ultraviyole, infrared, proton nükleer manyetik rezonans ve kütle spektroskopisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve elementel analiz bulguları yardımıyla aydınlatılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerde izotiyosiyanat olarak siklohegzilizotiyosiyanat seçilmiştir. Çalışmada ayrıca 2-floro, 3-floro, 4-floro, 2-kloro, 3-kloro, 3-bromo ve 4-bromo gibi asit hidrazitleri sentez başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve böylece aktivite taranmasında halojen türünün ve halojenin benzen halkasındaki konumunun sentezlenen bileşiklerin sitotoksisite üzerine etkilerinin incelenmesi de mümkün olmuştur.

Sentezlenen **1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a, 9a, 1b, 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8b, 9b, 1c, 2c, 3c, 4c, 5c, 6c, 7c, 8c** ve **9c** bileşiklerinin MTT yöntemi ile sitotoksisite taraması yapılmış ve en yüksek büyüme inhibisyon değeri ise 10 µg/mL konsantrasyonda % 46.03 ile 4-siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**9c**) sentez bileşiğinde elde edilmiştir. Diğer bileşiklerin ise toksik olmadığı saptanmıştır. Sitotoksisite göstermeyen bileşikler üzerinde olası diğer değişik aktivitelerin araştırması önerilmektedir.

İleriye yönelik diğer önerilerimiz; öncü bileşik olarak seçilen 4-siklohegzil-2,4-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**9c**) bileşiğinde yapılacak olan tasarımlardır. Bunlardan birincisi, nitro grubunun konumunun değiştirilmesi; ikincisi siklohegzil izotiyosiyanat yerine başka izotiyosiyanatlar ile sentezlenmiş olan ve sentezlenmesi olası yeni bileşiklerin sitotoksisitelerinin araştırılması ve daha etkin bileşiklerin bulunmasıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Abdelaal MT, El-Sayed WA, Abdel Aleem AH, El Ashry ES. (2003). Synthesis of some functionalized arylaminomethyl-1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxa and thiadiazoles. *Pharmazie*, 58(11): 788-792.
2. Abdelhamid AO, Emam HA, Abdel-Reheem N. (1999). Reactions with hydrazonoyl halides. Part XXV. Synthesis of some new 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles and 5-arylazothiazoles. *J Chem Res Synop*, (9): 532-533.
3. Abdelrahman HM, Hussein MA. (2006). Synthesis of beta-hydroxypropanoic acid derivatives as potential anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Arch Pharm*, 339(7): 378-387.
4. Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02. (2011).
5. Adams J. (2002). Preclinical and clinical evaluation of proteasome inhibitor PS-341 for the treatment of cancer. *Curr Opin Chem Bio*, 6(4): 493-500.
6. Ahmad R, Zia-ul-Haq M, Jabeen R, Duddeck H. (1996). Synthesis of 2-[1'-(3',5'-disubstituted pyrazolyl)methyl]-5-phenylamino-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles as potential therapeutic agents. *Turk J Chem* 20: 186-193.
7. Aivado M, Schulte K, Henze L, Burger J, Finke J, Haas R. (2002). Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. *Semin Oncol*, 29(4): 19-22.
8. Akhtar T, Hameed S, Al-Masoudi NA, Khan KM. (2007). Synthesis and anti-HIV activity of new chiral 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Hetero Chem*, 18(3): 316-322.
9. Allen LF, Lenehan PF, Eiseman IA, Elliott WL, Fry DW. (2002). Potential benefits of the irreversible pan-erbB inhibitor, CI-1033, in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol*, 29(11): 11-21.
10. Almasirad A, Tabatabai SA, Faizi M, Kebriaeezadeh A, Mehrabi N, Dalvandi A, Shafiee A. (2004). Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Bioorg Med Chem Lett*, 14: 6057-6059.
11. Ambrogi V, Bloch K, Daturi S, Logemann W. (1972). Parenti MA, Synthesis of pyrazine derivatives as potential hypoglycemic agents. *J Pharm Sci*, 61: 1483-1486.

12. Amine MS, Eissa AM, El-Sawy F, Shaaban AF, El-Sayed R. (2005). New heterocycles having double characters as antimicrobial and surface active agents: Nonionic compounds from fatty acid isothiocyanate. *Ind J Chem*, 44(8): 1724-1730.
13. Amir M, Khan MSY, Zamani MS. (2004). Synthesis, characterization and biological activities of substituted oxadiazole, triazole, thiadiazole and 4-thiazolidinone derivatives. *Ind J Chem*, 43(10): 2189-2194.
14. Anisworth C, Jones RG. (1955). Isomeric and nuclear-substituted β -aminoethyl-1,2,4-triazoles. *J Am Chem Soc*, 77: 621-624.
15. Ansari KF, Lal C. (2009). Synthesis and biological activity of some heterocyclic compounds containing benzimidazole and beta-lactam moiety. *J Chem Sci*, 121(6): 1017-1025.
16. Arnold H. (1942). Über höher-C-alkylierte 2-amino-1,3,4-thiodiazole und ihre sulfanilamidderivate. *Ber*, 75: 87-95.
17. Ashraf AA, Alaa HA, Yusria İR. (2008). Synthesis of 1,3-thiazin-2-ylidene-substituted hydrazides via reaction of N-substituted-hydrazino-carbothioamides with 1,4-diphenylbut-2-yne-1,4-dione. *J Chem Res*, (12): 699-701.
18. Bahadur S, Goel AK (1976). Potential Antimicrobial agents II. Synthesis of N-1-(2-anilinobenzoyl)-N-4-arylthiosemicarbazides. *Ind J Pharm*, 38: 71-73.
19. Bahadur S, Singh SP, Shukla MK. (1982). Synthesis of some new thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as potentiaio antiviral sgent. *Arch Pharm*, 315: 312-317.
20. Baker CH, Kedar D, McCarty MF, Tsan R, Weber KL, Bucana CD. (2002). Blockade of epidermal growth factor receptor signaling on tumor cells and tumor-associated endothelial cells for therapy of human carcinomas. *Am J Pathol*, 161(3): 929-938.
21. Bakhite EA, Omima S, Mohamed SA. (2002). Radwan SM Synthesis and some reactions of new thieno[2,3-c]pyridazine derivatives. *Bull Korean Chem Soc*, 23(12): 1715-1718.
22. Baldini M, Belicchi FM, Bisceglie F. (2003). Cu(II) Complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: The case of 5-formyluracil. Synthesis, characterization, x-ray structures, DNA interaction studies, and biological activity. *Inorg J Chem*, 42: 2049-2055.
23. Banday MR, Rauf A. (2008). Synthesis and evaluation of *in vitro* antibacterial activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles from fatty acids. *Chinese Chem Lett*, 19: 1427-1430.

24. Barbuceanu SF, Saramet G, Almajan GL, Draghici C, Barbuceanu F, Bancescu G. (2012). New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation. *J Med Chem*, 49: 417-423.
25. Baselga J. (2001). The EGFR as a target for anticancer therapy, focus on cetuximab. *Eur J Cancer*, 37(4): 16-22.
26. Batist G, Patenaude F, Champagne P, Croteau D, Levinton C, Hariton C. (2002). Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients, report of a phase II trial with two dose levels. *Ann Oncol*, 13(8): 1259-1263.
27. Beekman AC, Barentsen AR, Woerdenbag HJ, Uden WV, Pras N. (1997). Stereochemistry-dependent cytotoxicity of some artemisinin derivative. *J Natural Products*, 60(4): 325-330.
28. Bekircan O, Gümrukçuoğlu N. (2005). Synthesis of some 3,5-diphenyl-4H-1,2,4-triazole derivatives as antitumor agents. *Ind J Chem*, 44(10): 2107-2113.
29. Bele DS, Singhvi I. (2011). A review on 1,2,4-Triazoles. *Asian J Biochem and Pharm Res*, 2(1): 2231-2560.
30. Beyer H, Hohn H, Lassig W (1952). Thiazoles. XII. Syntheses of 2-thiazolyldiazines. *Chem Ber*, 85: 1122-1129.
31. Bhat, AK, Bhamaria RP, Bellare RA, Deliwala CV (1967). Chemotherapy of fungus infections. 1-Acyl-4-substituted thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-4H-triazoles and related compounds. *Ind J Chem*, 5(9): 397-401.
32. Bhatnagar AS, Haeusler A, Schieweck K, Lang M, Bowman R. (1990). Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem and Mol Bio*, 37(6): 1021-1027.
33. Bladin JA. (1897). Triazole. *Chem Ber*, 25: 741-745.
34. Body JJ, Mancini I. (2002). Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when. *Support Care Cancer*, 10: 399-407.
35. Body JJ, Greip P, Coleman RE. (2003). A phase I study of AMG-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related. *Cancer*, 97: 887-892.
36. Borowski P, Pilorz K, Pitucha M. (2010). An effective scaling frequency factor method for scaling of harmonic vibrational frequencies, application to 1,2,4-triazole derivatives. *Spectrochimica Acta*, 75: 1470-1475.
37. Boschelli DH, Connor DT, Bornemeier DA, Dyer RD, Kennedy JA, Kuipers PJ, Okonkwo GC, Schrier DJ, Wright CD (1993). 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole,

- and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates, In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *J Med Chem*, 36: 1802 -1810.
38. Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J, Scholefield J, Tierney G, Stuart RC. (2002). Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial. *Br J Cancer*, 86(12): 1864-1870.
39. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA (2002). Double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 87(2): 161-167.
40. Bremer K. (2002). High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol*, 128(11): 603-609.
41. Brockstein B, Samuels B, Humerickhouse R, Arietta R, Fishkin P, Wade J. (2001). Phase II studies of bryostatins in patients with advanced sarcoma and advanced head and neck cancer. *Invest New Drugs*, 19(3): 249-254.
42. Brodin R, Olliero D, Worm P. (1990). Preparation of 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazoles as antihistamines and muscarinic agonists. Eur. Pat. Appl. EP 356333 A1 19900228.
43. Burbuliene MM, Sakociute V, Vainilavicius P. (2009). Synthesis and characterization of new pyrimidine-based 1,3,4-oxa(thia)diazoles, 1,2,4-triazoles and 4-thiazolidinones. *Arkivoc*, (xii) 281-289.
44. Calvert H, Bunn PA. (2002). Future directions in the development of pemetrexed. *Semin Oncol*, 29(2): 54-61.
45. Cansiz A, Koparir M, Demirdağ A. (2004). Synthesis of some new 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Molecules*, 9: 204-212.
46. Cardia MC, Distinto S, Maccioni E, Plumitallo A, Saggi M, Sanna ML, DeLogu A (2006). Isonicotinoylhydrazothiazoles and isonicotinoyl-N4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis, characterization, and anti-mycobacterial activity. *J Hetero Chem*, 43: 1337-1342.
47. Chapleo CB, Myers M, Myers PL, Saville JF, Smith ACB, Stillings MR, Tulloch IF, Walter DS, Welbourn AP. (1986). Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. *J Med Chem*, 29: 2273-2280.
48. Chapleo CB, Myers PL, Smith ACB, Tulloch IF, Walter DS. (1987). Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. *J Med Chem*, 30(5): 951-954.

- 49.Chen HX, Gore-Langton RE, Cheson BD. (2001). Clinical trials referral resource: Current clinical trials of the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab. *Oncol*, 15(8): 1023-1026.
- 50.Chimirri A, Grasso S, Monforte AM, Zappala M. (1991). Synthesis and anticonvulsant properties of 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiazolidin-4-ones. *Farmaco*, 46(8): 935-943.
- 51.Choua JY, Laia SY, Panb SL, Jowc GM, Cherna JW, Guha JH. (2003). Investigation of anticancer mechanism of thiadiazole-based compound in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Biochem Pharm*, 66: 115-124.
- 52.Chufan EE, Pedregosa JC, Borrás J. (1997). Spectroscopic behaviour of metal–drug complexes. Infrared spectra of Cu II/ complexes with 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol, *Vib Spectro*, 15: 191-199.
- 53.Clark JH, English JP, Winnek PS, Marson HW, Cole QP, Clapp JW. (1946). Studies in chemotherapy. XII. Some sulfanilamidoheterocycles. *J Am Chem Soc*, 68: 96-99.
- 54.Cohen MH, Moses ML, Pazdur R. (2002). Gleevec for the treatment of chronic myelogenous leukemia: US. Food and Drug Administration regulatory mechanisms, accelerated approval, and orphan drug status. *Oncol*, 7(5): 390-392.
- 55.Colanceska RK, Dimova V, Kakurinov V, Gabor DM. (2003). Synthesis of 1-nonanoyl/octadecanoyl-4-substituted thiosemicarbazides and substituted 1,2,4-triazoles as biological active compounds. *J Hetero Chem*, 40(5): 905-908.
- 56.Coleman RE. (2002). Treatment of skeletal complications of cancer with zoledronic acid. *Semin Oncol*, 29 (21): 1-49.
- 57.Curtius T, Darapsky A, Muller E. (1907). So-called tris-bisdiazomethanetetracarboxylic acid and the corresponding bisdiazomethane, *Ber Chem*, 40: 815-37.
- 58.Çıkla P, Arora P, Basu A, Talele TT, Kaushik Basu N, Küçükgülzel ŞG. (2013). Etodolac thiosemicarbazides: A novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Marmara Pharm J*, 17: 138-146.
- 59.Çoruh I, Rollas S, Özbaş Turan S, Akbuğa J. (2012). Synthesis and evaluation of cytotoxic activities of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4- thiadiazoles and 1,2,4-triazole-5-thiones derived from benzilic acid hydrazide. *Marmara Pharm J*, 16(1): 56-63.
- 60.Dancey JE. (2002). Agents targeting ras signaling pathway. *Curr Pharm Des*, 8(25): 2259-2267.
- 61.Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK (2000). Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*. 18(17): 3135-3143.

62. Del Bufalo D, Cucco C, Leonetti C, Citro G, D'Agnano I, Benassi M. (1996). Effect of cisplatin and c-myc antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides combination on a human colon carcinoma cell line in vitro and in vivo. *J Cancer*, 74(3): 387-393.
63. Delaloge S, Yovine A, Taamma A, Riofrio M, Brain E, Raymond E. (2001). Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients, preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol*, 19(5): 1248-1255.
64. Demirbas N, Karaoğlu SA, Demirbas A, Sancak K. (2004). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 39(9): 793-804.
65. Desai K, Baxi AJ. (1992). Studies on 2-azetidinone: synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxyethyl)-2-(4"-aryl-3"-chloro-2"-oxaazetidin-1'-yl)-1,3,4-thiadiazole. *Ind J Pharm Sci*, 54(5): 183-188.
66. Dickinson RP, Bell AS, Hitchcock CA, Narayanaswami SR, Stephen JR, Kenneth T, Peter F. (1996). Novel antifungal 2-aryl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol derivatives with high activity against *Aspergillus fumigatus*, *Bioorg Med Chem Lett* 6(16): 2031-2036.
67. Dobosz M, Pitucha M, Wujec M. (1996). The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives to 1,2,4-triazole or 1,3,4-thiadiazole system. *Pharm Drug Res*, 53(1): 31-38.
68. Doğan HN, Rollas S, Erdeniz H. (1998). Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *Farmaco*, 53: 462-467.
69. Doğan HN, Duran A, Rollas S, Şener G, Uysal MK, Gülen D. (2002). Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 10: 2893-2898.
70. Doğan HN, Duran A, Rollas S. (2005). Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1*H*-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Ind J Chem*, 44(11): 2301-2307.
71. Dos Santos Filho JM, Leite AC, De Oliveira BG, Moreira DR, Lima MS, Soares MB, Leite LF. (2009). Design, synthesis and cruzain docking of 3-(4-substituted-aryl)-1,2,4-oxadiazole-*N*-acylhydrazones as anti-trypanosoma cruzi agents. *Bioorg Med Chem*, 17(18): 6682-6691.
72. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petros WP, Stratford M, Jesberger J. (2002). A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent

- combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res*, 62(12): 3408-3416.
73. Dreau D, Foster M, Hogg M, Swiggett J, Holder WD, White RL. (2000). Angiogenic and immune parameters during recombinant interferon-a2b adjuvant treatment in patients with melanoma. *Oncol Res*. 12(5): 241-251.
74. Durgun BB, Rollas S, Apaydın S, Öztürk R. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-(4-(4-fluorobenzoylamino)-benzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides. *Drug Metabol and Drug Interact*. 12(2): 145-150.
75. Dutta M, Goswami BN. (1987). Studies on biologically active heterocycles. Part-II. Synthesis and antifungal activity of some new 2-substituted-amino-5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. *J Ind Chem Soc*, 64: 195-197.
76. Dündar Y, Çakır B, Küpeli E, Şahin MF, Noyanalpan N. (2007). Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides and 1,2,4-triazol-5-thiones, and their analgesic and anti-inflammatory activities. *Turk J Chem*, 31: 301-313.
77. Dünya Sağlık Örgütü (2009). Dünya Sağlık İstatistikleri.
78. El Subbagh HI, Al Obaid AM. (1996). Laboratory note 2,4-Disubstituted thiazoles II. A novel class of antitumor agents, synthesis and biological evaluation. *Eur J Med Chem*, 31: 1017-1021.
79. Elhajj AI, Oujja N, Idrissi MS, Lagrange CG. (1997). Vibrational study of 1,2,4-triazole-thione and its N-methyl derivatives. Tautomerism and association *Spectrochimica Acta*, Part A 53(5): 699-706.
80. Elit L. (2002). CCI-779 Wyeth. *Curr Opin Investig Drugs*, 3(8): 1249-1253.
81. Emerson DL, Bendele R, Brown E, Chiang S, Desjardins JP, Dihel LC. (2000). Antitumor efficacy, pharmacokinetics, and biodistribution of NX 211: a low-clearance liposomal formulation of lurtotecan. *Clin Cancer Res*, 6(7): 2903-2912.
82. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. (1999). İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini, Matbaacılık, İstanbul.
83. Ergenç N, İlhan E, Ötük G. (1992). Synthesis and activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazides and their 1,2,4-triazole-5-thione derivatives. *Pharmazie*, 47(1): 59-60.
84. Ergenç N, Ulusoy N, Çapan G, Sanış GO, Kiraz M. (1996). Synthesis and antimicrobial properties of new 4-(alkylidene/arylidene)-amino-5-(2-furanyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and 6-aryl-3-(2-furanyl)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Pharmazie*, 329(8): 427-430.

85. Espinel Ingroff A, Shadomy S, Gebhart RJ. (1984). In vitro studies with Itraconazole. *Antimicro Agents*, 26(1): 5-9.
86. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, Baron MG (2003). Classification of anticancer drugs; a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treatment Reviews*, 29: 515-523.
87. Fabbro D, Manley P. (2001). Su-6668. *Curr Opin Investig Drugs*, 2: 1142-1148.
88. Falardeau P, Champagne P, Poyet P, Hariton C, Dupont E. Neovastat. (2001). A naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials. *Semin Oncol*, 28(6): 620-625.
89. Fardmoghadam MB, Poorrajab F, Ardestani SK, Emami S, Shafiee A, Foroumadi A (2008). Synthesis and in vitro anti-leishmanial activity of 1-[5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]- and 1-[5-(5-nitrothiophen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-4-aryloxy piperazines. *Bioorg Med Chem*, 16: 4509-4515.
90. Farshori NN, Banday MR, Ahmad A, Khan AU, Rauf A. (2010). Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. *Bioorg Med Chem Lett*, 20(6): 1933-1938.
91. Figg WD, Kruger EA, Price DK, Kim S, Dahut WD. (2002). Inhibition of angiogenesis: treatment options for patients with metastatic prostate cancer. *Invest New Drugs*, 20(2): 183-194.
92. Fischer D, Bieber T, Li Y, Elsasser HP, Kissel T. (1999). A novel non-viral vector for DNA delivery based on low molecular weight, branched polyethyleneimine: Effect of molecular weight on transfection efficiency and cytotoxicity. *Pharm Res*, 16(8): 1273-1279.
93. Foroumadi A, Tabatabai SA, Gitinezhad G, Zarrmdast MR, Shafiee A. (2000). Synthesis and anticonvulsant activity of 5-aryl-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Pharm. Pharmacol Commun*, 6: 31-33.
94. Foroumadi A, Asadipour A, Mirzaei M, Karimi J, Emami S. (2002). Antituberculosis agents: Synthesis, evaluation of in vitro antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Farmaco*, 57: 765-769.
95. Foroumadi A, Mansouri S, Kaini Z, Rahmani A. (2003). Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones. *Eur J Med Chem*, 38: 851-854.
96. Foroumadi A, Soltani F, Moshafi MH, Ashraf-Askari R. (2003). Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of some N-(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives. *Farmaco*, 58: 1023-1028.

97. Foroumadi A, Kaini Z, Soltani F. (2003). Antituberculosis agents VIII. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of alkyl N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio]acetates. *Farmaco*, 58: 1073-1076.
98. Foroumadi A, Pournourmohammadi S, Soltani F, Asgharian-Rezaee M, Dabiri S, Kharazmi A, Shafiee A. (2005). Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg Med Chem Lett*, 15: 1983-1985.
99. Foroumadi A, Kargar Z, Sakhteman A, Sharifzadeh Z, Feyzmohammadi R, Kazemi M, Shafiee A. (2006). Synthesis and antimycobacterial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiaziazol-2-ylthio]propionates. *Bioorg Med Chem Lett*, 16: 1164-1167.
100. Freund M, Meinecke C. (1896). Ueber derivative des thiobiazolins. *Ber Chem*, 29: 2511-2517.
101. Funato T, Kozawa K, Fujimaki S, Miura T, Kaku M. (2001). Increased sensitivity to cisplatin in gastric cancer by antisense inhibition of the her-2/neu (c-erbB-2) gene. *Chemotherapy*, 47(4): 297-303.
102. Fülöp F, Semega E, Dombi G, Bernáth G. (1990). Saturated Heterocycles, Synthesis of 2-hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *J Hetero Chem*, 27: 951-954.
103. Gandara DR, Lara PN, Goldberg Z, Le QT, Mack PC, Lau DH. (2002). Tirapazamine: prototype for a novel class of therapeutic agents targeting tumor hypoxia. *Semin Oncol*, 29(4): 102-109.
104. Gawande NG, Shingare MS. (1987). Synthesis of some thiazolyl-thiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles and their microbial activity. *Ind J Chem*, 26: 387-389.
105. Gibson A, Jain VK, Zelenetz A, Leonard J. (2002). Iodine-131 tositumomab (Bexxar) in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*, 2(4): 209-211.
106. Giles FJ, Cortes JE, Thomas DA, Garcia-Manero G, Faderl S, Jeha S. (2002). Phase I and pharmacokinetic study of DX-8951f (exatecan mesylate), a hexacyclic camptothecin, on a dailytimes-five schedule in patients with advanced leukemia. *Clin Cancer Res*, 8(7): 2134-2141.
107. Giovanella BC, Stehlin JS, Hinz HR, Kozielski AJ, Harris NJ, Vardeman DM. (2002). Preclinical evaluation of the anticancer activity and toxicity of 9-nitro-20(S)-camptothecin (Rubitecan). *Int J Oncol*, 20(1): 81-88.

108. Goffin J, Eisenhauer E. (2002). DNA methyltransferase inhibitors state of the art. *Ann Oncol*, 13(11): 1699 -1716.
109. Groves MD, Puduvalli VK, Hess KR, Jaeckle KA, Peterson P, Yung WK. (2002). Phase II trial of temozolomide plus the matrix metalloproteinase inhibitor, marimastat, in recurrent and progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 20(5): 1383-1388.
110. Grundmann C, Ratz R. (1956). Triazines. XVI. A new synthesis for 1,2,4-triazoles, *J Org Chem*, 21: 1037-1038.
111. Guennoun L, El Jastimi J, Guedira F, Marakchi K, Kabbaj OK, El Hajji A, Zaydoun S. (2011). Molecular geometry and vibrational studies of 3,5-diamino-1,2,4-triazole using quantum chemical calculations and FT-IR and FT-Raman spectroscopies, *Spectrochimica*, 78: 347-353.
112. Gutheil JC, Campbell TN, Pierce PR, Watkins JD, Huse WD, Bodkin DJ. (2000). Targeted antiangiogenic therapy for cancer using Vitaxin: a humanized monoclonal antibody to the integrin. *Clin Cancer Res*, 6(8): 3056-3061.
113. Gülerman NN, Rollas S, Ülgen M (1994). Synthesis of some substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 10(1): 11-16.
114. Gülerman N, Rollas S, Ülgen M, Gorrod JW. (1995). Synthesis and evaluation of some substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Boll Chim Farm Anno*, 134(8): 461-463.
115. Gülerman N, Rollas S, Kiraz M, Ekinci AC, Vidin A. (1997). Evaluation of antimycobacterial and anticonvulsant activities of new 1-(4-fluorobenzoyl)-4-substitutedthiosemicarbazide and 5-(4-fluorophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Farmaco*, 52(11): 691-695,
116. Gülerman NN, Doğan HN, Rollas S, Johansson C, Çelik C. (2001). Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *Farmaco*, 56:(12): 953-958.
117. Gülerman NN, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M. (2001). Antibacterial, antifungal and antimycobacterial activities of some substituted thiosemicarbazides and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles. *Fabad J Pharm Sci* 25: 1-5.
118. Gülerman NN, Rollas, Erdeniz H, Vidin A. (2001). Anticonvulsant activity of some substituted 1,3,4-thiadiazoles. *Acta Pharm Turc*, 43(4): 161-163.
119. Gürsoy A, Demirayak Ş, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. (1990). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *Pharmazie*, 45(4): 246-249.

120. Gürsoy A, Karali N, Büyüktimkin S, Demirayak S, Ekinçi AC, Özer H. (1996). Some 3-hydrazono-2-indolinones and N-Mannich bases as potential anticonvulsants *Farmaco*, 51(6): 437-442.
121. Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. (1997). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials *Eur J Med Chem*, 32(9): 753-757.
122. Habib NS, Ismail KA, El-Tombary AA, Abdel Aziem T. (2000). Antilipidemic agents, Synthesis and antilipidemic testing of some heterocyclic derivatives of hexadecyl and cyclohexyl hemisuccinate esters. *Pharmazie*, 55(7): 495-499.
123. Hassan, AA, Mourad AE, Abuo-Zied, AH. (2007). Reaction of 1-acylthiosemicarbazides with ethenetetracarbonitrile. *J Hetero Chem*, 44: 1171-1175.
124. Havaldar HF, Patil RA. (2008). Syntheses of 1,2,4 triazole derivatives and their biological activity, *Eur J Chem* 5(2): 347-354.
125. Henry SP, Geary RS, Yu R, Levin AA. (2001). Drug properties of second-generation antisense oligonucleotides: how do they measure up to their predecessors. *Curr Opin Investig Drugs*; 2(10): 1444-1449.
126. Herbst RS, Kies MS. (2002). ZD1839 (Iressa) in non-small cell lung cancer. *Oncol*, 7(4): 9-15.
127. Hester JB, Rudzik AD, Kamdar BV. (1971). 6-Phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines which have central nervous system depressant activity. *J Med Chem*. 14(11): 1078-1081.
128. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C. (2001). Phase I and pharmacologic study of OSI- 774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*, 19(13): 3267-3279.
129. Hies MA, Masereel B, Rolin S, Scozzafava A, Campeanu G, Cimpeanu V, Supuran CT (2004). Carbonic anhydrase inhibitors: aromatic and heterocyclic sulfonamides incorporating adamantyl moieties with strong anticonvulsant activity. *Bioorg Med Chem*, 12: 2717-2726.
130. Hipara, SB, Parikh KA, Merja BC, Parekh HH. (2003). 2-methoxy-5-methylphenyl thiosemicarbazide: A versatile molecule for the synthesis of thiadiazoles and imidazolinones possessing multiple biological activities. *Ind J Chem*, 42: 1172-1175.

131. Hoekman K. (2001). SU6668, a multitargeted angiogenesis inhibitor. *Cancer J.* 7(3): 134-138.
132. Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. (2001). Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives. *Oncol*, 6(5): 415-427.
133. Hoggarth E. (1949). Compounds related to thiosemicarbazide. 1-Benzoylthiosemicarbazides. *J Chem Soc*, 1163-1167.
134. Holla BS, Veerendra B, Shivananda MK, Kumari NS. (2003). Synthesis and biological activity of some bis-triazole derivatives, *Ind J Chem, Section B*, 42B(8): 2010-2014.
135. Hoover RR, Mahon FX, Melo JV, Daley GQ. (2002). Overcoming STI571 resistance with the farnesyl transferase inhibitor SCH66336. *Blood*, 100(3): 1068-1071.
136. Howe RK, Bolluyt SC. (1969). Synthesis and cyclizations of semicarbazidonethylenemalonates and related compounds. *J Org Chem*, 34:1713-1716.
137. Hurley LH. (2002). DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2(3): 188-200.
138. İlhan E, Ötük G. (2003). New thiourea, and azomethine derivatives of 4-amino-5-[Hydroxy(diphenyl)methyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thion with potential antimicrobial activity. *Acta Pharm Turc*, 45: 93-102.
139. İMS Türkiye (2012). Türkiye Antikanser ilaç satış miktarı.
140. International Standard ISO 10993-5 (2009). Biological evaluation of medical devices- Part 5: Tests for in vitro Cytotoxicity Third edition.
141. İsmail MM, Mohamed HM. (2005). Synthesis and Cyclization Reactions with Quinolinyl Keto Esters II. Synthesis of Novel 3-Diazolylquinolinones and their Ezymic Activity. *Chem Papp*, 59(2): 127-138.
142. Jansen B, Zangemeister-Wittke U. (2002). Antisense therapy for cancer, the time of truth. *Lancet Oncol*, 3(11): 672-683.
143. Jatav V, Mishra P, Kashaw S, Stables JP. (2008). Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted-1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(5)-ones. *Eur J Med Chem*, 43: 135-141.
144. Jazayeri S, Moshafi MH, Firoozpour L, Emami S, Rajabalian S, Haddad M, Pahlavanzadeh F, Esnaashari M, Shafiee A, Foroumadi A. (2009). Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-gatifloxacin hybrids. *Eur J Med Chem*, 44: 1205-1209.

145. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. (2002). Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*, 3(11): 655-664.
146. Jonasch E, Haluska FG.(2001). Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncol*, 6(1): 34-55.
147. Kadi AA, El-Brollosy NR, Al-Deeb OA, Habib EE, Ibrahim TM, El-Emam AA (2007). Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5 substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*, 42: 235-242.
148. Kallappa HM, Raviraj PS. (2004). Design and synthesis of novel hydrazides, thiosemicarbazides, oxadiazoles and triazoles of N,N-bis(1-carboxy-15-hydroxy-N-pentadec-8-yl)alkyl or -aryl diamides: An approach for their biological evaluation and possible industrial utilization. *Ind Eng Chem Res*, 43(17): 4979-4999.
149. Kalluraya B, Balakrishna S, Suresh N, John JK. (1992). Synthesis, characterization and biological activity of some Mannich bases of 5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones, *Chimica Acta Turc*, 20: 173-179.
150. Kalyoncuoğlu N, Rollas S, Sür-Altınır D, Yeğenoğlu Y, Anđ Ö. (1992). 1-(p-Benzoylamino)benzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides; Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 47(10): 796-797.
151. Kane JM, Dudley MW, Sorensen SM, Miller FP. (1988). 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as Potential antidepressant agents. *J Med Chem*, 31: 1253-1258.
152. Kane JM, Baron BM, Dudley MW, Sorensen SM, Staeger MA, Miller FP. (1990). 2,4-Dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as Anticonvulsant Agents, *J Med Chem*, 33(10): 2772-2777.
153. Kane JM, Staeger MA, Dalton CR, Miller FP, Dudley MW, Logden AM, Kehne H, Ketteler JH, McCloskey TC, Senyah Y, Chemielewski PA, Miller JA. (1994). 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonist of strychnine induced convulsion and potential antispastic agents, *J Med Chem*, 37: 125-132.
154. Karakuş S. (2001). 2-(4-Aminofenil)-5-süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazollerden türeyen bazı bileşiklerin sentezi ve spektral verileri. Marmara Üniversitesi İstanbul, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi
155. Karakuş S, Rollas S (2002). Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas]. *Farmaco*, 57: 577-581.

156. Karakuş S, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Toklu HZ, Arıcıoğlu F, Rollas S (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of new *N*-(alkyl/substituted aryl)-*N'*-[4-(5-cyclohexylamino)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]phenyl]thioureas, *Arch Pharm*, 342(1): 48-53.
157. Karki RG, Gokhale VM, Kharkar PS, Kulkarni VM. (2003). Azole compounds designed by molecular modelling show antifungal activity as predicted, *Ind J Chem*, 42(2): 372-381
158. Karki SS, Panjamurthy K, Kumar S, Nambiar M, Ramareddy SA, Chiruvella KK, Raghavan SC. (2011). Synthesis and biological evaluation of novel 2-aryl-5-substituted-6-(4-fluorophenyl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer Agents. *Eur J Med Chem*, 46: 2109-2116.
159. Karp JE, Kaufmann SH, Adjei AA, Lancet JE, Wright JJ, End DW. (2001). Current status of clinical trials of farnesyltransferase inhibitors. *Curr Opin Oncol*, 13(6): 470-476.
160. Kawano Y, Matsui N, Kamihigashi S, Narahara H, Miyakawa I. (2000). Effects of interferon-gamma on secretion of vascular endothelial growth factor by endometrial stromal cells. *Am J Reprod Immunol*, 43(1): 47-52.
161. Kaynak FB, Eriksson L, Salgın-Gökşen U, Kelekçi NG. (2008). Molecular structure of 2-methylamino-5-[(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazole dihydrophosphate: a combined X-ray crystallographic and in vitro study. *Structural Chem*, 19(5): 757-764.
162. Kehrer DF, Bos AM, Verweij J, Groen HJ, Loos WJ, Sparreboom A. (2002). Phase I and pharmacologic study of liposomal lurtotecan, NX 211: urinary excretion predicts hematologic toxicity. *J Clin Oncol*, 20(5): 1222-1231.
163. Kerimov I, Ayhan-Kilcigil G, Can-Eke B, Altanlar N, Iscan M. (2007). Synthesis, antifungal and antioxidant screening of some novel benzimidazole derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 22(6): 696-701.
164. Kılıcigil GA, Kuş C, Çoban T, Eke, Özbey S, İşcan M. (2005). Synthesis, antioxidant and radical scavenging activities of novel benzimidazole. *J Enzym Inhib Med Chem*, 20(5): 503-514.
165. Koh J, Kubota T, Migita T, Abe S, Hashimoto M, Hosoda Y. (2002). UCN-01 (7-hydroxystaurosporine) inhibits the growth of human breast cancer xenografts through disruption of signal transduction. *Breast Cancer* 9(1): 50-54.
166. Koparir M, Orek C, Parlak AE, Söylemez A, Koparir P, Karatepe M, Dastan SD. (2013). Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of

- 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem* 63: 340-346.
167. Koparır M, Orek C, Koparır P, Sarac C. (2013). Synthesis, experimental, theoretical characterization and biological activities of 4-ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione. *Mol and Biomol Spect*, 105: 522-531.
168. Kumar VK, Keresztury G, Sundius T, Xavier RJ. (2005). Hydrogen bonding and molecular vibrations of 3,5-diamino-1,2,4-triazole. *Spectrochimica Acta*, 61: 261-267.
169. Kumar H, Javed SA, Khan SA, Amir M. (2008). 1,3,4 Oxadiazole/ thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Eur J Med Chem*, 43(12): 2688-2698.
170. Kumar D, Kumar NM, Chang KH, Kavita, Shah K (2010). Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indolyl) 1,3,4-thiadiazoles, *Eur J Med Chem*, 45: 4664-4668.
171. Kurzer F. (1961). Thiadiazoles. XI. Synthesis and cyclization of N-(thiobenzamido)guanidines and related compounds, *J Chem Soc*, 83: 1617-1625.
172. Kushwaha N, Kushwaha KS, Rai AK. (2012). Biological Activities of Thiadiazole Derivatives. A Review. *Int J Chem Tech*, 4(2): 517-531.
173. Kuş C, Ayhan-Kılıçgil G, Özbey S, Kaynak FB, Kaya M, Çoban T, Eke CB. (2008). Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl- 2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorg Med Chem*, 16: 4294-303.
174. Küçükgülzel İ, Rollas S, Ülgen M. (1994). Synthesis and characterization of some thiourea derivatives from 1,2,4-triazoline-3-thiones. *J Pharm Univ Marmara*, 10(1): 17-25.
175. Küçükgülzel İ, Küçükgülzel, Rollas S, Kiraz M. (2001). Some 3-Thioxo/Alkylthio-1,2,4-triazoles with a Substituted Thiourea Moiety as Possible Antimycobacterials, *Bioorg Med Chem Let*, 11: 1703-1707.
176. Küçükgülzel İ, Tatar E, Küçükgülzel G, Rollas S, De Clercq E. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem*, 43: 381-392.
177. Labanauskas L, Kalcas V, Udrenaite E, Gaidelis P, Brusktus A, Dauksas V. (2001). Synthesis of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Pharmazie*, 56(8): 617-619.

178. Labanauskas L, Udrenaite E, Gaidelis P, Brukstus A. (2004). Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity, *Farmaco*, 59: 255-259.
179. Larson RA, Boogaerts M, Estey E, Karanes C, Stadtmauer EA, Sievers EL. (2002). Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia*, 16(9): 1627-1636.
180. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res*, 62(3): 625-631.
181. Lee FY, Borzilleri R, Fairchild CR, Kim SH, Long BH, Reventos-Suarez C. (2001). BMS-247550: a novel epothilone analog with a mode of action similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy. *Clin Cancer Res*, 7(5): 1429-1437.
182. Leite AC. (2006). Synthesis, docking, and in vitro activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemicarbazides and acyl-thiazolidones against *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg Med Chem*, 14: 3749-3757.
183. Li YJ, Sun YZ, Xu YT, Jin K, Wen LP, Hou NB, Sun XX. (2007). One-pot synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles under ultrasonic irradiation. *Chinese Chem Lett*, 18: 1047-1048.
184. Libermann D, Moyeux M, Rouaix A, Maillard J, Hengl L. (1953). Antitubercular chemotherapy. I. Thiosemicarbazones. *J Bull Soc Chem*, 957-962.
185. Liesen AP, De Aquino TM, Carvalho CS, Lima VT, De Araujo JM, De Lima JG, De Faria AR, De Melo EJ, Alves AJ, Alves EW, Alves AQ, Góes AJ. (2010). Synthesis and evaluation of anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*, 45(9): 3685-3691.
186. Ligibel JA, Winer EP. (2002). Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. *Semin Oncol*, 29(3): 38-43.
187. Longmore J, Boulanger CM, Desta B, Hill RG, Schofield WN, Taylor AA. (1996). 5-HT_{1D} receptor agonists and human coronary artery reactivity in vitro: crossover comparisons of 5-HT and sumatriptan with rizatriptan and L-741,519. *British J Clinical Pharm*, 42(4): 431-441.
188. Losse G, Hessler W, Barth A. (1958). Ring closure reactions with thiosemicarbazides. *Ber*, 91: 150-157.

189. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V. (2002). Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as firstline treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*, 100(3): 768-773.
190. Luszczycki JJ, Plech T, Wujec M. (2012). Effect of 4-(4-bromophenyl)-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione on the anticonvulsant action of different classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Eur J Pharm*, 690: 99-106.
191. Maffii G, Testa E, Ettore R. (1958). Synthesis and pharmacology of some substituted 1,3,4-thiadiazoles, *Farmaco*, 13: 187-217.
192. Marckwald W, Bolt A. (1896). Ueber das 1-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid. *Ber*, 29: 2914-2919.
193. Martvon A, Stankovsky S. (1980). Amidinoyl isothiocyanates and their dimers, *Chem. Zvesti*, 34: 118-124.
194. Matysiak J, Nasulewicz A, Pelczyhska M, Switalska M, Jaroszewicz I, Opolski A. (2006). Synthesis and antiproliferative activity of some 5-substituted 2-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*, 41: 475-482.
195. Matysiak J, Opolski A (2006). Synthesis and antiproliferative activity of N-substituted 2-amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg Med Chem*, 14: 4483-4489.
196. 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.
197. Maxwell JR, Wasdahl DA, Wolfson AC, Stenberg VI. (1984). Synthesis of 5-aryl-2H-tetrazoles, 5-aryl-2H-tetrazole-2-acetic acids, and [(4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and antiinflammatory agents. *J Med Chem*, 27(12): 1565-1570.
198. Mayekar SA, Mulwad VV (2008). Synthesis and antibacterial activity of 6-(5phenyl-{1,3,4}thiadiazol-2-ylimino)-benzopyran-2-ones. *Ind J Chem*, 47 (9): 1438-1442.
199. Mazumder, UK, Gupta M, Bera A, Bhattacharya S, Karki S, Manikandan L, Patra S (2003). Synthesis, antitumour and antibacterial activity of some substituted thiosemicarbazide complexes, *Ind J Chem*, 42(2): 313-317.
200. Mazzone G, Bonina F, Reina RA (1981). Synthesis of pharmaceutically significant 1-aryl-4H(R)-thiosemicarbazides, the corresponding 5-aryl-4H(R)-1,2,4-triazoline-3-thiones and some derivatives. *Farmaco*, 36(3): 181-196.

201. Mazzone G, Bonina F, Puglisi G, Reina RA, Cosentino C, Blandino G. (1982). Synthesis and biological evaluation of some 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxa(thia)diazoles. *Farmaco*, 37(10): 685-700.
202. Mc Clue SJ, Blake D, Clarke R, Cowan A, Cummings L, Fischer PM. (2002). In vitro and in vivo antitumor properties of the cyclin dependent kinase inhibitor CYC202 (R-roscovitine). *Int J Cancer*, 102(5): 463-468.
203. Mc Keage K, Perry CM. (2002). Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*, 62(1): 209-243.
204. Mhasalkar MY, Shah MH, Nikam ST(1970). Further studies in substituted 4H-1,2,4-Triazoles for Possible Hypoglycemic Activity. *J Med Chem*, 14(3): 260-262
205. Mhasalkar MY, Shah MH, Pilankar PD, Nikam ST, Anantanarayanan KG, Deliwala CV(1971). Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl (or pyridyl)-5-alkyl (or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1,2,4-triazoles. *J Med Chem*, 14(10): 1000-1003.
206. Micetich RG, Maiti SN, Spevak P, Hall TW, Yamabe SI, Naobumi T, Motoaki Y, Tomio N, Akira OK (1987). Synthesis and β -lactamase inhibitory properties of 2 β -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2 α -methylpenam-3 α -carboxylic acid 1,1-dioxide and related triazolyl derivatives, *J Med Chem*, 30(8): 1469-1474.
207. Miller JA, Dudley MW, Kehne JH, Sorensen SM, Kane JM. (1992). MDL 26.479, A potential cognition enhancer with benzodiazepine inverse agonist-like properties. *British J Pharm*, 107(1): 78-86.
208. Minami H, Fujii H, Igarashi T, Itoh K, Tamanoi K, Oguma T. (2001). Phase I and pharmacological study of a new camptothecin derivative, exatecan mesylate (DX-8951f), infused over 30 min every three weeks. *Clin Cancer Res*, 7(10): 3056-3064.
209. Mir İ, Siddiqui MT, Comrie AM (1991). Antituberculosis agents. α -(5-(5-Nitro-2-furyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thio)acetylhydrazide and related compounds. *J Pharm Sci*, 80(6): 548-550.
210. Mirzai J, Siavoshi F, Emami S, Safari F, Khoshayand MR, Shafiee A, Foroumadi A (2008). Synthesis and in vitro *mXi-Helicobacter pylori* activity of N-[5-(5-nitro-2-hete-roaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomorpholines and related compounds. *Eur J Med Chem*, 43: 1575-1580.
211. Mishra RK, Tewari RK (1991). Synthesis and antifungal activity of some 1,4-disubstituted-thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *J Ind Chem Soc*, 68(19): 110-113.

212. Misra U, Hitkari A, Saxena AK, Gurtu S. (1996). Biologically active indolylmethyl-1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 4H-1,3,4-triazoles and 1,2,4-triazines. *Eur J Med Chem*, 31(8): 629-634.
213. Moise M, Sunel V, Profire L, Popa M, Desbrieresand J, Peptu C. (2009). Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine. *Molecules*, 14: 2621-2631.
214. Moss S, Taylor DR. (1982). Thiadiazoles and thiadiazolines. Synthesis of triazol-3-yl- Δ 2-1,3,4-thiadiazolines and a new synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles, *Chem Soc Perkin Trans*, 1: 1987-1991.
215. Mossman T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol Methods*, 65: 55-63.
216. Mullican MD, Wilson MW, Connor DT, Kostlan CR, Schrier DJ, Dyer RD. (1993). Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic antiinflammatory agents. *J Med Chem*, 36(8): 1090-1099.
217. Nasser SA, Khalil M. (2006). Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S-b-D-glucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles. *Carbohydrate Res*, 341: 2187-2199.
218. Neben K, Moehler T, Egerer G, Kraemer A, Hillengass J, Benner A (2001). High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 7(9): 2675-2681.
219. Neckers L, Schulte TW, Mimnaugh E. (1999). Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity. *Invest New Drugs*, 17(4): 361-373.
220. Neuman RC (2004). Ketones, Aldehydes, Carboxylic Acids from Organic Chemistry Carbonyl Compounds, 1th ed, University of California, California.
221. Nimmanapalli R, O'Bryan E, Bhalla K. (2001). Geldanamycin and its analogue 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin lowers Bcr-Abl levels and induces apoptosis and differentiation of Bcr-Abl-positive human leukemic blasts. *Cancer Res*, 61(5): 1799-1804.
222. Noolvi MN, Harun M, HM, Singh N, Gadad AK, Singh S, Arvind C. (2011). Synthesis and anticancer evaluation of novel 2-cyclopropylimidazo [2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 46: 4411-4418.
223. Novello S, Chevalier TA. (2001). Pemetrexed disodium, LY231514: clinical experience in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 34(4): 107-109.

224. Ohno T, Kawano K, Sasaki A, Aramaki M, Tahara K, Etoh T. (2002). Antitumor and antivasular effects of AC-7700, a combretastatin A-4 derivative, against rat liver cancer. *Int J Clin Oncol*, 7(3): 171-176.
225. Ohta M, Higashijima T. (1952). 1,3,4-Thiadiazole derivatives. III. Syntheses of 2-aminothiadiazole derivatives. *Yakugaku Zassh*, 72: 376-377.
226. Oral B, Rollas S (2012). The synthesis and antitubercular activity of substituted hydrazone,2-pyrazoline-5-one and 2-isoxazoline-5-one derivatives possessing 1,3,4-thiadiazole moiety. *Marmara Pharm J*, 16(3): 222-228.
227. Orłowski R, Stinchcombe E, Mitchell B, Shea T, Baldwin A, Stahl S. (2002). Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, 20(22): 4420-4427.
228. Oruç E. (2003). 2,5-Disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri, Marmara Üniversitesi İstanbul, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
229. Oruç E, Rollas S (2003). The synthesis and biological activity of 1,3,4-thiadiazoles. *J Med Chem*, 3: 135-151.
230. Oruç E, Rollas S, Kandemirli F, Shvets N, Dimoglo AS. (2004). 1,3,4-Thiadiazole derivatives. Synthesis, structure elucidation and structure-antituberculosis activity relationship investigation. *J Med Chem*, 47: 6760-6767.
231. Özdemir O, Bayrak İ, Altuğ T, Stables JP. (2004). Synthesis of some 3-(Arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco*, 59: 893-901.
232. Özger Y, Rollas S. (1988). Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine and some 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 5: 133-141.
233. Öztürk MA, Cansız A, Koparır M, Şekerci M, Heineman FW. (2004). 3-(2-Furyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione. *Acta Cryst*, 60: 425-427.
234. Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altinok G. (2002). Synthesis and antiinflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco*, 57: 101-110.
235. Pandeya, SN, Ram P, (1980). Synthesis and biological activity of α,α' -thiobisformamide derivatives. *Eur J Med Chem*, 15(3): 283-284.
236. Parmar SS, Chaturverdi AK, Cheudhari A, Misra RS. (1972). Relationship between MAO Inhibitory and Anticonvulsant Properties of Substituted Cinnamides. *J Pharm Sci*, 61(1): 78-81.
237. Parmar SS, Chaturverdi AK, Cheudhari A, Kumar S, Spiro HR. (1977). Anticonvulsant Activity and Selective Inhibition of NAD-Dependent Oxidation in

- Rat Brain Homogenates by Newer Mercaptotriazoles. *Pharmacology*, 66(7): 971-975.
238. Patel HV, Fernandes PS. (1990). Synthesis and biological activities of some substituted pyrazolylmethylene-1,2,4-triazoles, -1,3,4-thiadiazoles and -1,3,4-oxadiazoles. *J Ind Chem Soc*, 67(5): 401-403.
 239. Patel SR, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, Gutterman J. (2001). Pilot study of vitaxin, an angiogenesis inhibitor, in patients with advanced leiomyosarcomas. *Cancer*, 92(5): 1347-1348.
 240. Peters KB, Brown JM. (2002). Tirapazamine: a hypoxia-activated topoisomerase II poison. *Cancer Res*. 62(18): 5248-5253.
 241. Pfister DG, McCaffrey J, Zahalsky AJ, Schwartz GK, Lis E, Gerald W. (2002). A phase II trial of bryostatin-1 in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Invest New Drugs*, 20(1): 123-127.
 242. Pignatello R, Mazzone S, Castell F, Mazzone P, Raciti G, Mazzone. (1994). MAOI activity of thiosemicarbazides and related 2-thiazolyhydrazines. *Pharmazie*, 49(4): 272-276.
 243. Pivot X, Raymond E, Laguerre B, Degardin M, Cals L, Armand JP. (2001). Pemetrexed disodium in recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*, 85(5): 649-655.
 244. Plech T, Luszczki JJ, Wujec M, Flieger J, Pizon M. (2013). Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem* 60: 208-215.
 245. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M. (1994). Arimidex: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Br J Cancer*, 30(1): 103-111.
 246. Poorrajab F, Ardestani SK, Emami S, Fardmoghdam MB, Shafiee A, Foroumadi A. (2009). Nitroimidazolyl-1,3,4-thiadiazole-based anti-leishmanial agents: Synthesis and in vitro biological evaluation. *Eur J Med Chem*, 44: 1758-1762.
 247. Pulvermacher G. (1894). Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids und umsetzungsproducte derselben. *Ber*, 27: 613-630.
 248. Radi M, Crespan E, Botta G, Federico F, Maga G, Manetti F, Corradi V, Mancini M, Santucci MA, Schenone S, Botta M. (2008). Discovery and SAR of 1,3,4-thiadiazole derivatives as potent Abl tyrosine kinase inhibitors and cytodifferentiating agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 18: 1207-1211.

249. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer. (2002). Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol*. 20(18): 3891-3897.
250. Rait AS, Pirollo KF, Rait V, Krygier JE, Xiang L, Chang EH. (2001). Inhibitory effects of the combination of HER-2 antisense Classification of Anticancer Drugs 521 oligonucleotide and chemotherapeutic agents used for the treatment of human breast cancer. *Cancer Gene Ther*, 8(10): 728-739.
251. Rajak H, Agarawal A, Parmar P, Thakur SB, Veerasamy R, Sharma PC, Kharya MD (2011). 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety. Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 21: 5735-5738.
252. Raje N, Anderson KC. (2002). Thalidomide and immunomodulatory drugs as cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 14(6): 635-640.
253. Ram VJ, Pandey HN. (1974). Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds. *Chem Pharm Bull*, 22(12): 2778-2783.
254. Ram VJ, Mishra L, Pandey NH, Kushwaha DS, Pieters LC, Vlietink AJ. (1990). Bis heterocycles as potential chemotherapeutic agents. Synthesis of bis(4-arylthiosemicarbazido)-, bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) and bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl)pentanes and related compounds. *J Hetero Chem*, 27: 351-355.
255. Raman K, Singh KH, Salzman SK, Parmar SS. (1993). Substituted thiosemicarbazides and corresponding cyclized 1,3,4-oxadiazoles and their anti-inflammatory activity. *J Pharm Sci*, 82: 167-169.
256. Ranson M. (2002) ZD1839 (Iressa): for more than just non-small cell lung cancer. *Oncol*, 7(4): 16-24.
257. Reddish M, MacLean GD, Koganty RR, Kan-Mitchell J, Jones V, Mitchell MS (1998). Anti-MUC1 class I restricted CTLs in metastatic breast cancer patients immunized with a synthetic MUC1 peptide. *Int J Cancer*, 76(6): 817-823.
258. Reddy KR, Mogilaiah K, Swamy B, Sreenivasulu B. (1990). Synthesis of some 1,8-naphthyridinyl-thiosemicarbazides, triazoles and thiadiazoles. *Acta Chimica Hungarica*, 127(1): 45-50.
259. Reddy VM, Reddy KR. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 4-(1H-benz[d]imidazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-amines. *Chem Pharm Bull*, 58(7): 953-956.

260. Reid JR, Heindel ND (1976). Improved syntheses of 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4*H*)-1,2,4-triazoles, *J Hetero Chem*, 13(4): 925-926.
261. Richardson K, Brammer KW, Marriott MS, Troke PF. (1985). Activity of UK-49,858, a bistriazole derivative, against experimental infections with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Chemotherapy*, 27(5): 832-835.
262. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khazaeli MB. (2001). Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 19(13): 3234-3243.
263. Roboz GJ, Knovich MA, Bayer RL, Schuster MW, Seiter K, Powell BL. (2002). Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with poor-prognosis acute myeloid leukemia. *Leukemia Lymphoma*. 43(10): 1951-1955.
264. Rolf H, Sturm HJ, Seidel MR. (1961). Ring opening of azoles. V. Tetrazoles and electrophilic reagents. *Ber*, 94: 1555-1562.
265. Rollas S. (1981). Synthesis and spectrometric analysis of some 1,2,4-triazoline-5-thiones. *J Fac Pharm İstanbul*, 17: 155-163.
266. Rollas S. (1982). Synthesis and spectroscopic data of some 1,3,4-thiadiazoles. *J Fac Pharm İstanbul*, 18: 3-12.
267. Rollas S. (1983). Bazı 1-aroil-4alkil/ariltiyosemikarbazitler. *Doğa Bilim Dergisi*, 7: 65-73.
268. Rollas S. (1985). Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,3,4-thiadiazoles derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 1(1): 59-68.
269. Rollas S, Topaloglu Y. (1986). Synthesis of 2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione and 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 2 (1): 1-6.
270. Rollas S, Doğan N, Ülgen M, Özger Y. (1990). Synthesis and spectrophotometric analysis of some new azo-pyrazole substituted 1,2,4-triazole-5-thiones. *J Pharm Univ Mar*, 6(1): 41-47.
271. Rollas S, Karakuş S, Barlas-Durgun B, Kiraz H, Erdeniz M. (1996). Synthesis and antimicrobial activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazide and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Farmaco*, 51(12): 811-814.
272. Rollas S, Güllerman N, Erdeniz H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Farmaco*, 57(2): 171-174.
273. Ronald HA, Finnegan WG. (1954), An improved procedure for the deamination of 5-aminotetrazole. *J Am Chem Soc*, 76: 290-291.

274. Rose WC, Long BH, Fairchild CR, Lee FY, Kadow JF. (2001). Preclinical pharmacology of BMS-275183, an orally active taxane. *Clin Cancer Res.* 7(7): 2016-2021.
275. Rzeski W, Matysiak J, Szerszen MK. (2007). Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound. *Bioorg Med Chem*, 15: 3201-3207.
276. Salgın GU, Kelekçi GN, Göktaş O, Köysal Y, Kiliç E, Işık S, Aktay G, Özalp M. (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 15: 5738-5751.
277. Sandberg JA, Parker VP, Blanchard KS, Sweedler D, Powell JA, Kachensky A (2000). Pharmacokinetics and tolerability of an antiangiogenic ribozyme in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 40(12): 1462-1469.
278. Santagati M, Modica M, Santagati A, Russo F, Caruso A, Vincenza C, Di Pietro E, Matilde AR. (1994). Synthesis and pharmacological properties of benzothiazole, 1,3,4-oxadiazole, and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Pharmazie*, 49(12): 880-884.
279. Sawhney SN, Sharma PK. (1993). Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-heterocyclyl-1,2-benzisothiazoles. *Bioorg Med Chem Lett*, 3(8): 1551-1554.
280. Schenone S, Brullo C, Bruno O, Bondavalli F, Angelo R, Filippelli W, Rinaldi B, Capuano A, Falcone G. (2006). New 1,3,4-thiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. *Bioorg Med Chem*, 14: 1698-1705.
281. Schoffski P, Herr A, Vermorken JB, Van den Brande J, Beijnen JH, Rosing H. (2002). Clinical phase II study and pharmacological evaluation of rubitecan in non-pretreated patients with metastatic colorectal cancer-significant effect of food intake on the bioavailability of the oral camptothecin analogue. *Eur J Cancer*, 38(6): 807-813.
282. Scotto KW. (2002). ET-743: more than an innovative mechanism of action. *Anticancer Drugs*, 13(1): 3-6
283. Schwartz GK, O'Reilly E, Ilson D, Saltz L, Sharma S, Tong W. (2002). Phase I study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in combination with paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 20(8): 2157-2170.
284. Senderowicz AM. (2002). The cell cycle as a target for cancer therapy: basic and clinical findings with the small molecule inhibitors flavopiridol and UCN-01. *Oncol*, 7(3): 12-19.

285. Sgouras D, Duncan R. (1990). Methods for The Evaluation of Biocompatibility of Soluble Synthetic Polymer Which Have Potential for Biomedical Use: 1-Use of the Tetrazolium-Based Colorimetric Assay (MTT) As a Preliminary Screen for Evaluation of In Vitro Cytotoxicity. *J Material Sci*, 1: 61-68.
286. Shah MH, Mhasalkar MY, Patki VM, Deliwala CV, Sheth UK. (1969). New 1,2,4(H)-triazole. Derivatives as Diuretic Agents. *J Pharm Sci*, 58: 1398-1401.
287. Shakya AK, Mishra P, Patnaik GK, Shukla R. (2000). Synthesis and biological activity of 2-substituted ethanamide-5-alkyl-1,3,4-thiadiazoles. *Acta Pharm Turc*, 42(2): 56-63.
288. Shafiee A, Sayadi A, Roobahani MH, Fourmandi A, Kamal F (2002). Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of 5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4H-1,2,4-triazoles. *Pharm Med Chem*, 335 (10): 495-499.
289. Sharba AH, Al-Bayati RH, Aouad M, Rezki N (2005). Synthesis of oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene. *Molecules*, 10(9): 1161-1168.
290. Sharma S, Srivastava VK, Kumar A. (2002). Newer N-substituted anthranilic acid derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 37: 689-697.
291. Shalinin M, Yogeewari P, Sriram D, Stables JP. (2009). Crystalization of semicarbazone template of aryl semicarbazones, synthesis and anticonvulsant activity of 4,5-diphenyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one. *Biomed Pharm*, 63: 187-193.
292. Sherman WR. (1961). 5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,5-triazines. *Org Chem*, 26: 88-95.
293. Shi H, Wong ZY, Shi H (2001). Efficient one-pot synthesis of s-triazolo[3,4-b]-[1,3,5]thiadiazines containing a chiral side chain by double mannich type reaction. *J Hetero Chem*, 4(38): 929-932.
294. Siddiqui AA, Arora A, Siddiqui N, Misra A. (2005). Synthesis of some 1,2,4-triazoles as potential antifungal agents. *Ind J Chem*, 44(4): 838-841
295. Siddiqui N, Ahsan W. (2010). Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening. *Eur J Med Chem*, 45(4): 1536-1543.
296. Singh, NK, Singh SB. (2002). Biological and solid state electrical conductance properties of the complexes of 1-salicyloyl-4-benzoyl-3-thiosemicarbazide with manganese(II), cobalt(II), nickel(II), copper(II), and zinc(II). *Synth React Inorg Met Chem*, 32(1): 25-47.

297. Singh MM, Rastogi RB, Upadhyay BN, Yadav M (2003a). Thiosemicarbazide, phenyl isothiocyanate and their condensation product as corrosion inhibitors of copper in aqueous chloride solutions. *Materials Chem and Phys*, 80(1): 283-293.
298. Singh MM, Rastogi RB, Upadhyay BN, Yadav M. (2003b). Effect of substituents on corrosion inhibition efficiency of arylisothiocyanates and their condensation products with thiosemicarbazide for corrosion of copper in aqueous chloride solution. *Indian J Chem Tech*, 10(4): 414-419.
299. Singh SP, Pandey BR, Kumar SS, Parmar SS. (1978). Anticonvulsant Activity and Inhibition of Respiration in Rat Brain Homogenates by Substituted Trimethoxybenzamides. *J Pharm Sci*, 67(12): 1682-1685.
300. Siwek A, Staczek P, Stefanska J. (2011). Synthesis and structure activity relationship studies of 4-arylthiosemicarbazides as topoisomerase IV inhibitors with Gram-positive antibacterial activity. Search for molecular basis of antibacterial activity of thiosemicarbazides. *Eur J Med Chem*, 46: 5717-5726.
301. Sjostedt G, Gringas L. (1946). 3-Amino-1H-1,2,4-triazole. *Org Synth*, 26
302. Solak N, Rollas S. (2006). Synthesis and antituberculosis activity of 2-(aryl/alkylamino)-5-(4-aminophenyl)-1,3,4-thiadiazoles and their Schiff bases. *Arkivoc* 12: 173-181.
303. Song Y, Connor DT, Sercel AD, Sorenson RJ, Doubleday R, Unangst PC, Roth BD, Beylin VG, Gilbertsen RB, Chan K, Schrier DJ, Guglietta A, Bornemeier DA, Dyer RD. (1999). Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo evaluations of substituted di-tert-butylphenols as a novel class of potent, selective, and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. 2. 1,3,4- and 1,2,4-Thiadiazole series. *J Med Chem*, 42(7): 1161-1169.
304. Srivastava VN, Kumar AS, J.K, Faridi U, Sisodia BS, Darokar MP, Luqman S, Khanuja SPS. (2006). Synthesis of 1-(3',4',5'-trimethoxy)phenyl naphtho[2,1b]furan as a novel anticancer agent. *Bioorg Med Chem Lett*, 16: 911-914.
305. Stachel SJ, Biswas K, Danishefsky SJ. (2001). The epothilones, eleutherobins, and related types of molecules. *Curr Pharm Des*, 7(13): 1277-1290.
306. Stopeck A, Sheldon M, Vahedian M, Cropp G, Gosalia R, Hannah A. (2002). Results of a Phase I dose-escalating study of the antiangiogenic agent, SU5416, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*, 8(9): 2798-2805.
307. Strain HH. (1927). Metallic acts of lophine, 1,2,4-triazole and tetrazole. *J Am Chem Soc*, 49: 1995-2000.

308. Strasberg Rieber M, Zangemeister-Wittke U, Rieber M. (2001). p53- Independent induction of apoptosis in human melanoma cells by a bispecific antisense oligonucleotide. *Clin Cancer Res*, 7(5): 1446-1451.
309. Sun J, Yang YS, Li W, Zhang YB, Wang XL, Tang JF, Zhu HL. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 21: 6116-6121.
310. Supuran CT, Scozzafava A. (2000). Carbonic anhydrase inhibitors-Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur J Med Chem*, 35: 867-874.
311. Surendra S, Parmar S, Gupta AK, Singh HH, Gupta TK. (1972). Benzimidazolyl-1,2,4(H)-triazoles as Central Nervous System Depressants. *J Med Chem*, 15(9): 999-1000.
312. Terasawa M, Aratani H, Setoguchi M, Tahara T. (1990). Pharmacological actions of Y-24180: A potent and specific antagonist of platelet-activating factor. *Prostaglandins*, 40(6): 553-69.
313. Terzioğlu N, Gürsoy A. (2003). Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *Eur J Med Chem*, 38: 781-786.
314. Thomasco LM, Gadwood RC, Weaver EA, Ochoada JM, Ford CW, Zurenko GE, Hamel JC, Stapert D, Moerman JK, Schaadt RD, Yagi BH (2003). The synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-thiadiazole phenyl oxazolidinone analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, 13: 4193-4196.
315. Tolcher AW. (2001). Preliminary phase I results of G3139 therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol*, 28(15): 67-70.
316. Tomma JH, Rou'il IH, Al-Dujaili AH. (2009). Synthesis and mesomorphic behaviour of some novel compounds containing 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole rings, The 9th Jordanian Chemical Conference.
317. Tsotinis A, Varvaresou A, Calogeropoulou T, Siatra-Papastaikoudi T, Tiligada A (1997). Synthesis and antimicrobial evaluation of indole containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole and their open-chain counterparts. *Arzneim Forsch Drug Res*, 47(1): 307-310.
318. Turner S, Myers M, Gadie B., Hale S.A., Horsley A., Nelson A.J., Pape R, Saville J.F., Doxey J.C., Berridge T.L. (1988). Antihypertensive thiadiazoles. 2. vasodilator

- activity of some 2-aryl-5-guanidino-1,3,4-thiadiazoles with. *J Med Chem*, 31: 906-913.
319. Ulusoy-Güzeldemirci N, Küçükbasmacı Ö. (2010). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety. *Eur J Med Chem*, 45: 63-68.
 320. Ulusoy N, Ergenç N, Ötük-Sarış G. (1996). Synthesis, characterizations and antimicrobial evaluation of new 1-acyl-4-substituted thiosemicarbazide and 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Acta Pharm Turc*, 38: 111-116.
 321. Varvaresou A, Siatra-Papastaikoudi T, Tsotinis A, Tsantili-Kakoulidou A, Vamvakides A. (1998). Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole. *Farmaco*, 53: 320-326.
 322. Varvaresou, A, Tsantili-Kakoulidou A,; Siatra-Papastaikoudi T, Tiligada E. (2000). Synthesis and biological evaluation of indole containing derivatives of thiosemicarbazide and their cyclic 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole analogs, *Arzneimittel Forschung Drug Res*, 50(1): 48-54.
 323. Virchis A, Ganeshaguru K, Hart S, Jones D, Fletcher L, Wright F. (2002). novel treatment approach for low grade lymphoproliferative disorders using PKC412 (CGP41251), an inhibitor of protein kinase. *C Hematol J*, 3(3): 131-136.
 324. Vio L, Mamolo MG, Laneve A. (1988). Synthesis and antihypertensive activity of some 1,3,4-thiadiazole deivatives. *Farmaco*, 44: 165-172.
 325. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA. (2000). Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory lowgrade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*, 18(6): 1316-1323.
 326. Wade PC, Vogt B, Kissick R, Thomas P, Simpkins LM, Palmer DM, Millionig RC. (1982). 1-Acyltriazoles as antiinflammatory agents, *J Med Chem*, 25(3): 331-333.
 327. Wang Z, Fuentes CF, Shapshay SM. (2002). Antiangiogenic and chemopreventive activities of celecoxib in oral carcinoma cell. *Laryngoscope* 112(5): 839-843.
 328. Wang H, Nan L, Yu D, Lindsey JR, Agrawal S, Zhang R. (2002). Antitumor efficacy of a novel antisense anti-MDM2 mixedbackbone oligonucleotide in human colon cancer models: p53-dependent and p53-independent mechanisms. *Mol Med*, 8(4): 185-199.
 329. Waselenko JK, Shinn CA, Willis CR, Flinn IW, Grever MR, Byrd JC. (2001). Carboxyamido-triazole (CAI) a novel "static" signal transduction inhibitor induces

- apoptosis in human Bcell chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia Lymphoma*. 42(5): 1049-1053.
330. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D. (2002). Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 13(8): 1285-1289.
331. Weng DE, Usman N. (2001). Angiozyme: a novel angiogenesis inhibitor. *Curr Oncol Rep*, 3(2): 141-146.
332. Willams DH. (2005), Mass Spectrometry Volume 2.
333. Wouters W, De Coster R, Krekels M, Van Dun J, Beerens D, Haelterman C, Raeymaekers A, Freyne E, Van Gelder R. (1989). 76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem*, 32(6): 781-788.
334. Xavier RJ, Gobinath E. (2012). FT-IR, FT-Raman, ab initio and DFT studies, Homo–Lumo and Nbo analysis of 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole. *Spectrochimica Acta*, 86: 242-251.
335. Yang XH, Wen Q, Zhao TT, Sun J, Li X, Xing M, Lu X, Zhu HL. (2012). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of cinnamic acyl 1,3,4-thiadiazole amide derivatives as novel antitubulin agents. *Bioorg Med Chem*, 20(3): 1181-1187.
336. Zhang HJ, Qian Y, Zhu DD, Yang XG, Zhu HL (2011). Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. *Eur J Med Chem*, 46(9): 4702-4708.
337. Zhang ZY, Sun XW. (1998). s-Triazololo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Heterocycles*, 48: 561-584.
338. Zheng KB, He J, Zhang J. (2008). Synthesis and antitumor activity of N1-acetylamino- (5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives. *Chinese Chem Lett*, 19: 1281-1284.
339. Zubets IV, Boikov YA, Viktorovskii IV, Vyunov KA. (1986). Synthesis and mass spectrophotometric study of 2-amino and 2-chloro-5aryl-1,3,4-thiadiazoles. *Chem Hetero Comp*, 22: 1148-1152.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Levent	Soyadı	Kandemir
Doğum Yeri	Herborn Almanya	Doğum Tarihi	17.10.1975
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	TC Kimlik No	
E-mail	bloodfe@yahoo.com	Tel	0542 305 91 13

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi	2013
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi	2007
Lisans	İstanbul Üniversitesi	1998
Lise	Ortadoğu Lisesi	1994

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Farmasötik Geliştirme Müdürü	Deva İlaç A.Ş.	2010-Devam Ediyor
2.	Teknoloji Transferi Yöneticisi	Abdi İbrahim A.Ş.	2006-2010
3.	ArGe Uzmanı	Abdi İbrahim A.Ş.	2002-2006
4.	ArGe Uzmanı	Fako İlaç A.Ş.	2001-2002

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
65								
			Sayısal		Eşit Ağırlık		Sözel	
ALES Puanı					50			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	Çok iyi
Microsoft Office	Çok iyi

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

Patent Başvuru No	Başvuru Tarihi	Konu
PCT/IB2009/051322	30.03.2009	Diklofenak tabletin izolasyon kaplaması
PCT/IB2009/052822	30.06.2009	Fenprobamat'ın yüzeyinin amorflaştırılması prosesi
EP09173724.7	22.10.2009	PDE-5 inhibitör ve dapoksetin'in farmasötik kompozisyonu
EP09173725.4	22.10.2009	Memantin için ağızda dağılan tablet formülasyonları
EP09173726.2	22.10.2009	Betahisitin için ağızda dağılan tablet formülasyonları
EP11167113.7	23.05.2010	Dozu ayarlanabilir oral pompa veya aerosol spray içeren Memantin formülasyonları
EP11167114.5	23.05.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat için tane boyu dağılımı
EP11167115.2	23.05.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat için yaş granülasyon prosesi
EP11167112.9	23.05.2010	Dozu ayarlanabilir oral pompa veya aerosol spray içeren Rasajilin formülasyonları

Patent Başvuru No	Başvuru Tarihi	Konu
EP10013657.1	14.10.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat formülasyonları
EP10013658.9	14.10.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat taneleri
EP10013659.7	14.10.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat formülasyonlarında süper dağıtıcı ajanların kullanımı
EP10013660.5	14.10.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat formülasyonlarında öğütme prosesi
EP10197293.3	29.12.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat formülasyonlarında nem kontrollü granülasyon prosesi
EP10197294.1	29.12.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat süspansiyon formülasyonları
EP10197295.8	29.12.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat taneleri için formülasyonu
EP10197296.6	29.12.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat süspansiyon hazırlanması
EP10197297.4	29.12.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat kombinasyonu için ayrı ayrı granül hazırlama prosesi
EP10197298.2	29.12.2010	Setil Miristat ve/veya Setil Palmitat için yüksek yoğunlukta bulk granül eldesi
EP11152894.9	01.02.2011	Otilonyum'un saşe, efervesan, ve sulandırmaya hazır şurup formülasyonları
EP11152896.4	01.02.2011	Otilonyum ve Trimebutin'nin farmasötik kombinasyonları
EP11155915.9	25.02.2011	Gemifloksasin'nin saşe, efervesan, sulandırmaya hazır şurup formülasyonları
EP11155916.7	25.02.2011	Betahisitin ve Trimetazidin için farmasötik kombinasyon
EP11155917.5	25.02.2011	Gemifloksasin'i susuz form'a dönüştürme prosesi
EP11188919.2	14.11.2011	Sevalemer ve yağda çözünen Vitamin ve yüzey aktif ajan içeren birim dozaj formülasyonları

Patent Başvuru No	Başvuru Tarihi	Konu
EP 11196236.1	30.12.2011	Mozaptan formülasyonları
EP 11196237.9	30.12.2011	Eprotirom formülasyonları
EP 11196239.5	30.12.2011	Fingolimod ve Nabixomol kombinasyonları için farmasötik dozajlar
EP12199818.1	31.12.2012	İmatinib için optimize edilmiş üretim yöntemleri ve farmasötik formülasyonları
EP13165904.7	30.04.2013	Levodopa, Carbidopa ve Entacapone farmasötik formülasyonları