

**BAZI TİYAZOLO[3,2-b] - 1,2,4-TRIAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

**SHYNTHESES OF SOME THIAZOLO[3,2-b] - 1,2,4-TRIAZOLE
DERIVATIVES**

DENİZ SARIGÖL

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
KİMYA Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır

2010

ANKARA

Canım Aileme
(Ocak, 2010, Ankara)

BAZI TİYAZOLO[3,2-b] - 1,2,4-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Deniz Sarıgöl

ÖZ

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, osteoartrit gibi eklem rahatsızlıkları ve iltihap oluşumuna bağlı ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat tedavi sırasında uzun süreli kullanılmaları midede ülser ve hazımsızlık gibi yan etkilere sebep olmaktadır. Bundan dolayı daha güvenli ve daha aktif olan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesine gerek duyulmaktadır.

Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların arilpropiyonik asit grubuna bağlı olan naproksen ve ibuprofen kullanılmıştır. Bu maddelerin antiinflamatuvar ve analjezik aktiflik gösteren birçok tiyazolo[3,2-b]-1.2.4-triazol türevleri **85a-n**, **87a-u** sentezlenmiştir. Bu ürünlerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-APT ve IR spektrumları ile doğrulanmıştır. Sentezlenen bu maddelerin bir kısmının antiinflamatuvar / analjezik aktiflikleri ve gastrit ülser etkileri incelenmiş ve aktif bileşikler oldukları bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Naproksen, ibuprofen, triazol, tiyazol, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Danışman: Prof. Dr. Gürol Okay, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı

Eş Danışman: Prof. Dr. Süleyman Patır, Hacettepe Üniversitesi, Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanlar Bölümü, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı

SYNTHESIS OF SOME THIAZOLO[3,2-b] - 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Deniz Sarıgöl

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used widely in the treatment of arthritic disease as osteoarthritis and pain occurred by inflammation. However, their long-term use during the treatment causes side effects such as gastric ulceration and dyspepsia. Hence, more effective and safer non-steroidal anti-inflammatory drugs development is necessary.

In this study, naproxen and ibuprofen, which belong to the arylpropanoic acid class of NSAIDs, were used as starting materials. A number of thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole derivatives of these compounds **85a-n**, **87a-t** which have anti-inflammatory and analgesic activities were synthesized. The chemical structures of the products were confirmed with ¹H-NMR, ¹³C-APT and IR spectrums. One part of the compounds synthesized were tested for their anti-inflammatory, analgesic activities and gastric ulcer effects, and significant activities were observed.

Keywords: Naproxen, ibuprofen, triazole, thiazole, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Advisor: Prof. Dr. Gürol Okay, Hacettepe University, Department of Chemistry, Organic Chemistry Section

Co-advisor: Prof. Dr. Süleyman Patır, Hacettepe University, Department of Secondary Education Science and Mathematics Field, Chemistry Education Section

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışmanlarım ve değerli hocalarım Prof. Dr. Gürol Okay ve Prof. Dr. Süleyman Patır'a ;

Çalışmalarımız süresince her türlü desteğini esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Mevlüt Ertan'a ;

Tezin yazımı süresince yapıcı katkılarından dolayı hocalarım sayın Prof. Dr. Canan Ünaleroğlu ve sayın Prof. Dr. Nazan Tunoğlu' na ;

Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimi almamı sağlayan, deneysel çalışmalarındaki yardımlarının yanı sıra manevi olarak da desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Dr. Ayşe Uzgören Baran'a ;

Bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan hocalarım Dr. Filiz Kuralay, Dr. Nuriye Akbay, Araş. Gör. Abdulilah Ece ve Araş. Gör. Tuğba Taşkın'a;

Sentezlenen maddelerin aktiflik çalışmalarını yürüten hocam Ecz. Dr. Banu Cahide Tel , Ecz İnci Öztürk ve Ecz. İnci Kazkayası'na;

Arkadaşlıkları ve destekleri için Tayfun Vural, Erhan Temur, Esra Düğme, Emre Toprak ve Onur Alten'e;

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Kimya Bölümü çalışanlarına;

Ayrıca lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince yanımda olmasalarda, tüm hayatım boyunca inanç ve sabırla bana olan desteklerini esirgemeyen, beni bu günlere getiren canım aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa Numarası

ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. TEMEL BİLGİLER.....	3
2.1. 1,2,4-Triazoller ve Tiyazoller.....	3
2.1.1. 1,2,4-Triazoller.....	4
2.1.1.1. Triazol Bileşiklerinin Sentezi.....	5
2.1.1.1.1. Hidrazin Türevlerinden.....	5
2.1.1.1.2. Nitril İmin ve Tetrazolden Triazol Sentezi.....	6
2.1.1.1.3. Heterohalkalı Sistemlerin Dönüşümü İle Triazollerin Sentezi.....	6
2.1.1.1.4. Metiltiyadiazolyum Tuzundan Triazolyum Tuzlarının Hazırlanması.....	6
2.1.1.1.5. Mikrodalga Işıması Altında 1,2,4-Triazollerin Sentezi.....	7
2.1.2. Tiyazoller.....	8
2.1.2.1. Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi.....	9
2.2. Tiyazolo-1,2,4-triazoller.....	9
2.3. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar.....	13
2.3.1. Arilpropiyonik Asitler.....	14
2.3.1.1. İbuprofen.....	15
2.3.1.2. Naproksen.....	15
2.3.1.3. Naproksen ve İbuprofen Kullanılarak Yapılan Bazı Çalışmalar.....	16
2.4. ¹ H-Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumları.....	17
2.5. Biyolojik Özellikler.....	18
2.5.1. Analjezik ve Antiinflamatuvar Etkileri.....	18
3. ÇALIŞMAMIZIN AMACI.....	19

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	20
4.1. Genel Yöntemler.....	20
4.2. Deneyler.....	20
4.2.1.İbuprofenin Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on Türevlerinin Sentezi	20
4.2.1.1. N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoiloksi]süksinimit (76).....	20
4.2.1.2. N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoil]tiyosemikarbazit (77).....	21
4.2.1.3. 3-[1-(4-(2-Metilpropil)-fenil)etil]-5-merkapt-1,2,4-triazol (78).....	21
4.2.1.4. 2-[1-(4-(2-Metilpropil)-fenil)etil]-6-(süstitüe)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4- triazol-5(6H)on (84(a-n)).....	21
4.2.2.Naproksen'in Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on Türevlerinin Sentezi.....	22
4.2.2.1. N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoiloksi]süksinimit (80).....	22
4.2.2.2. N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]tiyosemikarbazit (81).....	22
4.2.2.3. 3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-5-merkapt-1,2,4-triazol (82).....	23
4.2.2.4. 2-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-6-(süstitüe)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4- triazol-5(6H)on [85(a-t)].....	23
4.3. Maddelerin Antiinflamatuvar, Analjezik Aktivite Tayini ve Gastrik Ülserasyon Çalışmaları.....	24
4.3.1. Deney Hayvanları.....	24
4.3.2. Antiinflamatuvar Aktivite Tayini.....	25
4.3.3. Analjezik Aktivite Tayini.....	25
4.3.4. Gastrik Ülserasyon Çalışmaları.....	26
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA	27
5.1. Deneysel Veriler.....	27
5.2. Antiinflamatuvar, Analjezik Aktivite ve Gastrik Ülserasyon Sonuçları.....	60
5.3. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ	138
KAYNAKLAR	139
ÖZGEÇMİŞ	150

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1- Bileşik 84a' nin ¹ H-NMR Spektrumu	73
Şekil 2- Bileşik 84a' nin APT-NMR Spektrumu	74
Şekil 3- Bileşik 84a' nin IR Spektrumu	74
Şekil 4-Bileşik 84b' nin ¹ H-NMR Spektrumu	75
Şekil 5-Bileşik 84b' nin APT-NMR Spektrumu	76
Şekil 6-Bileşik 84b' nin IR Spektrumu	76
Şekil 7-Bileşik 84c' nin ¹ H-NMR Spektrumu	77
Şekil 8-Bileşik 84c' nin APT-NMR Spektrumu	78
Şekil- 9 Bileşik 84c' nin IR Spektrumu	78
Şekil-10 Bileşik 84d' nin ¹ H-NMR Spektrumu	79
Şekil-11 Bileşik 84d' nin APT-NMR Spektrumu	80
Şekil-12 Bileşik 84d' nin IR Spektrumu	80
Şekil-13 Bileşik 84e' nin ¹ H-NMR Spektrumu	81
Şekil-14 Bileşik 84e' nin APT-NMR Spektrumu	82
Şekil-15 Bileşik 84e' nin IR Spektrumu	82
Şekil-16 Bileşik 84f' nin ¹ H-NMR Spektrumu	83
Şekil- 17 Bileşik 84f' nin APT-NMR Spektrumu	84
Şekil-18 Bileşik 84f' nin IR Spektrumu	84
Şekil-19 Bileşik 84g' nin ¹ H-NMR Spektrumu	85
Şekil-20 Bileşik 84g' nin APT-NMR Spektrumu	86
Şekil-21 Bileşik 84g' nin IR Spektrumu	86
Şekil- 22 Bileşik 84h' nin ¹ H-NMR Spektrumu	87
Şekil- 23 Bileşik 84h' nin APT-NMR Spektrumu	88
Şekil- 24 Bileşik 84h' nin IR Spektrumu	88
Şekil- 25 Bileşik 84i' nin ¹ H-NMR Spektrumu	89
Şekil- 26 Bileşik 84i' nin APT-NMR Spektrumu	90
Şekil- 27 Bileşik 84i' nin IR Spektrumu	90
Şekil- 28 Bileşik 84j' nin ¹ H-NMR Spektrumu	91
Şekil- 29 Bileşik 84j' nin APT-NMR Spektrumu	92
Şekil- 30 Bileşik 84j' nin IR Spektrumu	92
Şekil- 31 Bileşik 84k' nin ¹ H-NMR Spektrumu	93

Şekil- 32 Bileşik 84k' nin APT-NMR Spektrumu	94
Şekil- 33 Bileşik 84k' nin IR Spektrumu.....	94
Şekil- 34 Bileşik 84l' nin ¹ H-NMR Spektrumu	95
Şekil- 35 Bileşik 84l' nin APT-NMR Spektrumu	96
Şekil- 36 Bileşik 84l' nin IR Spektrumu.....	96
Şekil- 37 Bileşik 84m' nin ¹ H-NMR Spektrumu	97
Şekil- 38 Bileşik 84m' nin APT-NMR Spektrumu.....	98
Şekil- 39 Bileşik 84m' nin IR Spektrumu.....	98
Şekil- 40 Bileşik 84n' nin ¹ H-NMR Spektrumu	99
Şekil- 41 Bileşik 84n' nin APT-NMR Spektrumu.....	100
Şekil- 42 Bileşik 84n' nin IR Spektrumu.....	100
Şekil- 43 Bileşik 85a' nin ¹ H-NMR Spektrumu	101
Şekil- 44 Bileşik 85a' nin APT-NMR Spektrumu	102
Şekil- 45 Bileşik 85a' nin IR Spektrumu.....	102
Şekil- 46 Bileşik 85b' nin ¹ H-NMR Spektrumu	103
Şekil- 47 Bileşik 85b' nin APT-NMR Spektrumu.....	104
Şekil- 48 Bileşik 85b' nin IR Spektrumu.....	104
Şekil- 49 Bileşik 85c' nin ¹ H-NMR Spektrumu	105
Şekil- 50 Bileşik 85c' nin APT-NMR Spektrumu	106
Şekil- 51 Bileşik 85c' nin IR Spektrumu.....	106
Şekil- 52 Bileşik 85d' nin ¹ H-NMR Spektrumu	107
Şekil- 53 Bileşik 85d' nin APT-NMR Spektrumu.....	108
Şekil- 54 Bileşik 85d' nin IR Spektrumu.....	108
Şekil- 55 Bileşik 85e' nin ¹ H-NMR Spektrumu	109
Şekil- 56 Bileşik 85e' nin APT-NMR Spektrumu	110
Şekil- 57 Bileşik 85e' nin IR Spektrumu.....	110
Şekil- 58 Bileşik 85f' nin ¹ H-NMR Spektrumu	111
Şekil- 59 Bileşik 85f' nin APT-NMR Spektrumu.....	112
Şekil- 60 Bileşik 85f' nin IR Spektrumu.....	112
Şekil- 61 Bileşik 85g' nin ¹ H-NMR Spektrumu	113
Şekil- 62 Bileşik 85g' nin APT-NMR Spektrumu.....	114
Şekil- 63 Bileşik 85g' nin IR Spektrumu.....	114
Şekil- 64 Bileşik 85h' nin ¹ H-NMR Spektrumu	115
Şekil- 65 Bileşik 85h' nin APT-NMR Spektrumu.....	116

Şekil- 66 Bileşik 85h' nin IR Spektrumu.....	116
Şekil- 67 Bileşik 85i' nin ¹ H-NMR Spektrumu	117
Şekil- 68 Bileşik 85i' nin APT-NMR Spektrumu	118
Şekil- 69 Bileşik 85i' nin IR Spektrumu.....	118
Şekil- 70 Bileşik 85j' nin ¹ H-NMR Spektrumu	119
Şekil- 71 Bileşik 85j' nin APT-NMR Spektrumu	120
Şekil- 72 Bileşik 85j' nin IR Spektrumu.....	120
Şekil- 73 Bileşik 85k' nin ¹ H-NMR Spektrumu	121
Şekil- 74 Bileşik 85k' nin APT-NMR Spektrumu	122
Şekil- 75 Bileşik 85k' nin IR Spektrumu.....	122
Şekil- 76 Bileşik 85l' nin ¹ H-NMR Spektrumu	123
Şekil- 77 Bileşik 85l' nin APT-NMR Spektrumu	124
Şekil- 78 Bileşik 85l' nin IR Spektrumu.....	124
Şekil- 79 Bileşik 85m' nin ¹ H-NMR Spektrumu	125
Şekil- 80 Bileşik 85m' nin APT-NMR Spektrumu.....	126
Şekil- 81 Bileşik 85m' nin IR Spektrumu.....	126
Şekil- 82 Bileşik 85n' nin ¹ H-NMR Spektrumu	127
Şekil- 83 Bileşik 85n' nin APT-NMR Spektrumu.....	128
Şekil- 84 Bileşik 85n' nin IR Spektrumu.....	128
Şekil- 85 Bileşik 85o' nun ¹ H-NMR Spektrumu.....	129
Şekil- 86 Bileşik 85o' nun APT-NMR Spektrumu.....	130
Şekil- 87 Bileşik 85o' nun IR Spektrumu	130
Şekil- 88 Bileşik 85p' nin ¹ H-NMR Spektrumu	131
Şekil- 89 Bileşik 85p' nin APT-NMR Spektrumu.....	132
Şekil- 90 Bileşik 85p' nin IR Spektrumu.....	132
Şekil- 91 Bileşik 85r' nin ¹ H-NMR Spektrumu	133
Şekil- 92 Bileşik 85r' nin APT-NMR Spektrumu.....	134
Şekil- 93 Bileşik 85r' nin IR Spektrumu	134
Şekil- 94 Bileşik 85s' nin ¹ H-NMR Spektrumu	135
Şekil- 95 Bileşik 85s' nin APT-NMR Spektrumu	136
Şekil- 96 Bileşik 85s' nin IR Spektrumu.....	136
Şekil- 97 Bileşik 85t' nin ¹ H NMR Spektrumu	137
Şekil- 98 Bileşik 85t' nin APT NMR Spektrumu	138
Şekil- 99 Bileşik 85t' nin IR Spektrumu.....	138

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

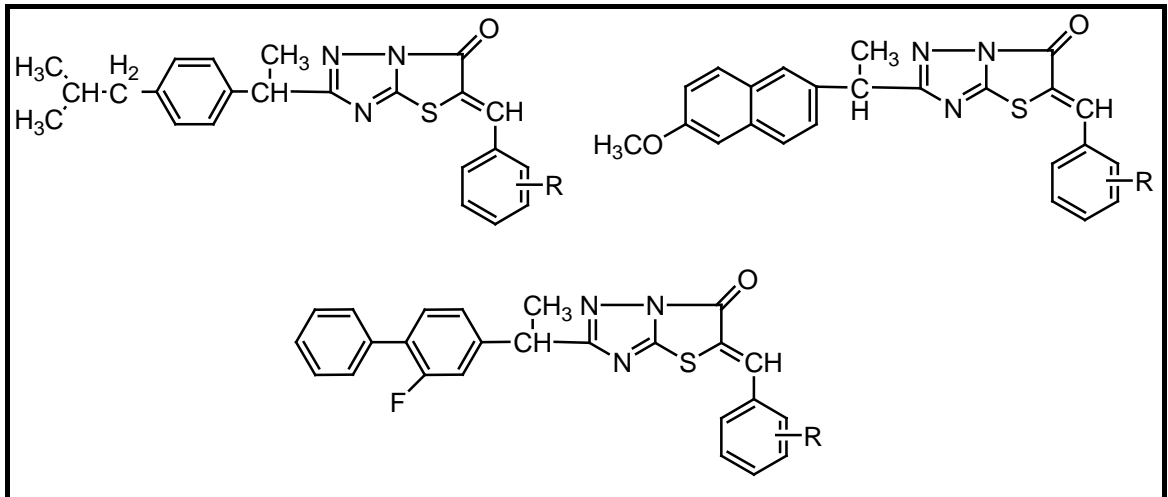
^1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
CMC	Karboksimetilselüloz
COX-(1,2)	Siklooksijenaz-(1,2)
d	(Dublet) İkili
DCC	Diskloheksilkarbodiimit
EA	Etil asetat
EN	Erime noktası
H_2SO_4	Sülfürik asit
IR	İnfrared Spektroskopisi
m	(Multiplet) Çoklu
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PFA	Polifosforik asit
POCl_3	Fosforoksitriklorür
q	(Quarted) Dörtlü
s	(Singlet) Tekli
t	(Triplet) Üçlü
TLC	(Thin Layer Chromatography) İnce tabaka kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan

1.2 GİRİŞ

Nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçlar (NSAİİ), ilaç bağımlılığı yapmadıklarından, bilinç bulanıklığı ve uyuşukluk şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastaların çoğunda kullanılırlar. Özellikle osteoartrit ve benzer romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar (Akgün, H. ve ark.,2004). Bununla birlikte bu ilaçların kullanımı gastrik ülser, hazımsızlık, nefrotoksisite, mide ve bağırsakta kanama gibi yan etkilere sebebiyet vermesinden dolayı sınırlıdır (Berk B. ve ark.,2001; Allison ve ark., 1992; McMahon, 2001; Rocha ve ark., 2001). Her ne kadar NSAİİ marketlerde bolca satışa sunuluyor olsa da, bu yan etkiler düşünülerek, yan etkilerin azaltıldığı, ilacın iyileştirici etkisinin artırıldığı yeni ilaç araştırmalarının yapılması gerekmektedir.

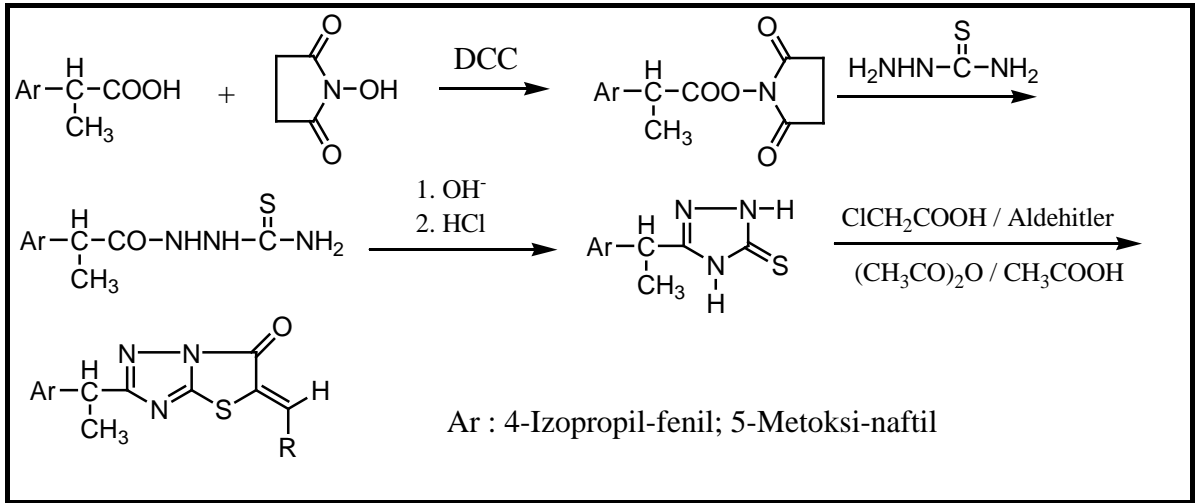
Literatürde ibuprofen, naproksen ve flurbiprofen bileşiklerinin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri sentezlenmiş, analjezik ve antiinflammatuvar etkilerinin yanı sıra midede ülser yapıcı etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda sentezlenen bazı bileşikler farmakolojik aktivite tarama testi sonunda dikkate değer antiinflammatuvar etkinin yanı sıra referans bileşikten daha düşük ülser insidansı ile dikkat çekmiştir. Bu sonuçlar bu grup bileşiklerin sentezine devam etmemizde teşvik edici olmuştur. (Şema-1) (Berk, B. ve ark.,2001; Tozkoparan, B. Ve ark.,1999; Yavuz, K ve ark.,2004)

Şema-1



Bu çalışmada bu amaçla planlanmış ve şema-2 de verilen sentez planı uygulanarak, öncelikle naproksen ve ibuprofenin, N-hidroksisüksinimid ve disikloheksilkarbodiimid (DCC) reaksiyonu sonucu aktif ester türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu türevlerin tiyosemikarbazin ile reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazit türevleri oluşturulmuş ve bu türevlerin bazik ortamda reaksiyonu sonucu halka kapama ürünleri sentezlenmiştir. Halka kapama ürünlerinin kloroasetik asit, asetik asit ve asetik anhidrit varlığında değişik aldehit grupları ile reaksiyonu sonucu değişik tiyazol[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin karakterizasyonu yapılmış ve bir kısmının analjesik/antiinflammatuvar aktiflikleri ve gastrik ülser etkileri incelenmiştir (Şema-2).

Şema-2. Sentez planı



2. TEMEL BİLGİLER

2.1. 1,2,4-Triazoller ve Tiyazoller

Organik sentezde tiyosemikarbazid kullanımı birçok heterosiklik bileşiğin sentezi için klasik stratejidir. Tiyosemikarbazidlerin, C=O ve C=N grupları içeren bileşikler ile reaksiyonları, biyolojik aktif triazol ve tiyazol bileşiklerinin hazırlanması için mükemmel bir yöntemdir. C-N ve C=N bağlarının oluşumunun N-N bağlarının oluşumunun aksine kolay olması heterosiklik bileşiklerin oluşturulmasında bu metodun yaygın olarak kullanılmasının bir nedenidir.(Suni, M. Mustafa ve ark., 2004)

Heterosiklik bileşiklerin kimyası, bu bileşiklerin potansiyel biyolojik aktif bileşikler olmasından dolayı her zaman büyük ilgi görmüştür. Doğal olarak üretilen bileşiklerin yarısından fazlası yapısında heterosiklik halka bulundurmaktadır. Heteromoleküller içeren birçok alkaloid ilaç olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik ve agrokimyasal endüstrinin çok hızlı ilerlemesi, organik kimyacıların insanlık yararına bu tip heterosiklik bileşiklerin sentezine önem vermesine sebep olmuştur. Günümüzde bu tip bileşiklere olan ilgi gittikçe artmaktadır (Pozharskii ve ark., 1997). Heterosiklik bileşiklerin içerisinde ise azot-kükürt içeren bileşikler özellikle tarımda oldukça büyük ilgi çekmektedir. Heterosiklik bileşiklerden, tiyazol ve triazol tipi bileşiklerin, pestisit (Vijai ve ark., 1994; Martin ve ark., 1990), kemoterapi (El-Subbagh ve ark.,1994; El-Subbagh ve ark., 1996; Rajendra ve ark., 1997; Srivastava ve ark., 2002), mantar (Rafat ve ark.,1992; Tombo ve ark.,1991; Konosu ve ark.,1991; Colanceska-Ragenovic ve ark., 2001) ve antiviral (Todoulou ve ark., 1994) ilaçlarda kullanımı heterosiklik sistemlerin gelişmesine hız kazandırmıştır.

Triazol terimi, triazolinler ve triazolidinlere kadar uzanan geniş bir grubu ifade etmektedir. 1,2,4-Triazolin oluşumu ilk Pinner (Pinner, 1892; Pinner ve Caro, 1895; Pinner, 1897; Pinner, 1897) tarafından amidrazon (Rapoport ve Bonner, 1950; IUPAC, 1965; Neilson ve ark.,1970) sentezi sırasında gözlemlendi. Daha sonra bu bileşiklerin herbisit olarak çok etkili olduğu gözlemlendi ve bu alanda yapılan çalışmalara ilgi arttı (Potts, 1961). Daha sonra yapılan çalışmalarda birçok triazol

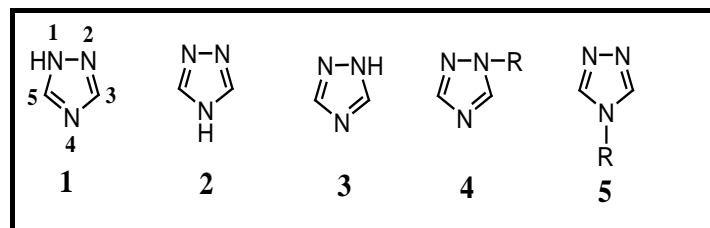
bileşiği sentezledi (Shigeru ve Satoshi, 1997) ve bu bileşiklerin antidepresan (Amir ve Srivastava, 1996), antihipertansif (Abdon ve ark., 1990), antikorozyon (Chaturvedi ve Chaudhary, 1990; Hassan, 1998) ve analjezik (Mishra ve ark., 1991) özelliklere sahip oldukları bulundu.

18 Kasım 1887 yılında, Arthur Rudolf Hantzsch ve çalışma arkadaşı J. H. Weber tiyazol sentezini gerçekleştirdi (Hantzsch ve Weber, 1887). Daha sonra yapılan çalışmalar da, birçok tiyazol bileşiğinin potansiyel biyolojik aktif bileşikler olduğu gözlemlendi (Shuttleworth ve Weaver, 1990; Maradiya ve Patel, 2003). Birçok aromalı doğal ürün yapısında tiyazol bileşikleri bulundurmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak bilinenleri domates (Viani ve ark., 1969), kavrulmuş kahve (Vitzthum ve Werkhoff, 1974a; Vitzthum ve Werkhoff 1974b) ve Scotch viski ve Jamaica romudur (Wobben ve ark., 1971). Tiyazol türevlerinin AIDS tedavisinde kullanımı da bu alanda ki çalışmaların hız kazanmasının diğer bir sebebidir (Schmidt ve ark., 1988)

2.1.1. 1,2,4-Triazololler

Triazol adı $C_2H_3N_3$ kapalı formülüne sahip karbon-azot bağı içeren halkalı bileşiğe Bladin tarafından verilmiştir (Bladin, 1885; Bladin, 1886). Azot atomları komşu (vicinal) (v)-1,2,3-triazol veya simetrik (symetrical) (s)-1,2,4-triazol şeklinde düzenlenebilirler (PottsK.T.,1961). 1,2,4-Triazol **1** yapısı Şema-3 de gösterilmektedir. **2** ve **3** yapısı tautomerik formlarını göstermektedir. Tek bir çift bağ içeren halkalı yapı triazolin, çift bağ içermeyen yapı ise triazolidin olarak adlandırılır (Suni ve ark., 2004)

Şema-3 Triazol Yapısı



1,2,4 – Triazol sistemi dört numaralı konumdan geçen simetri eksenine dikkate alınarak s-triazol olarak da adlandırılmaktadır. 1,2,4-1H-triazol, 1N- sübtitüe triazolleri **4** , 1,2,4-4H-triazoller, 4N-sübtitüe triazolleri **5** açıklamak için kullanılır. (Potts K.T.,1961)

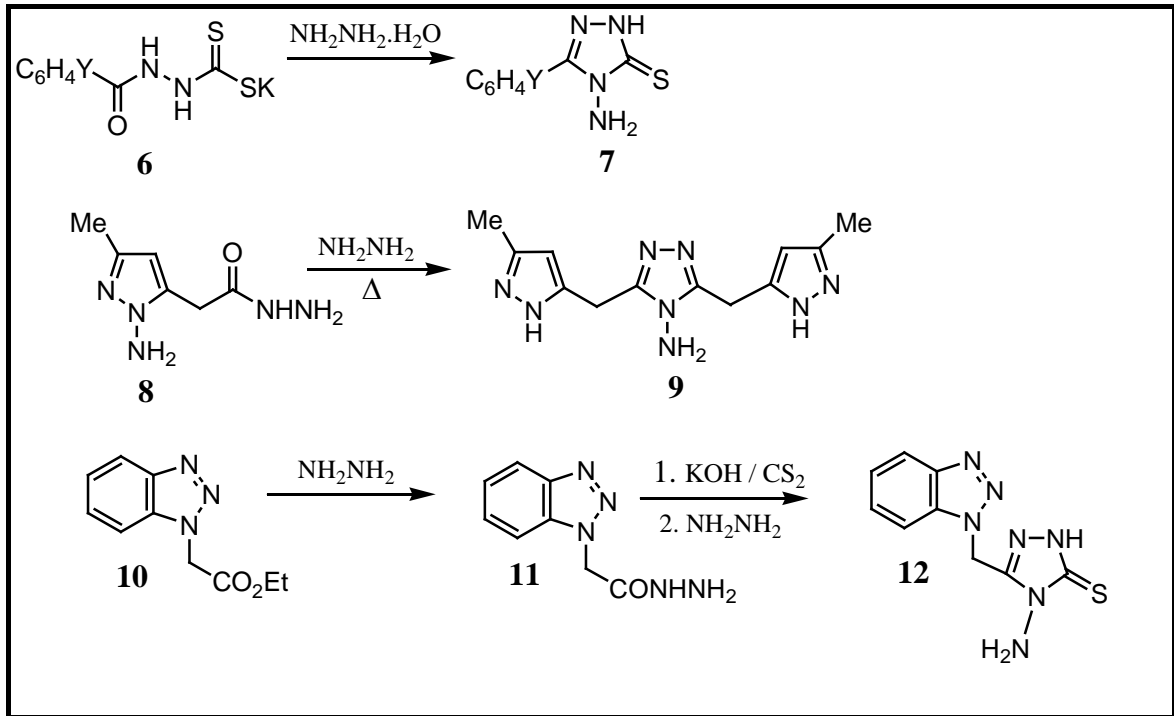
2.1.1.1. Triazol Bileşiklerinin sentezi

1,2,4-Triazol bileşiklerinin sentezi için çeşitli metotlar mevcuttur (Al-Masoudi, ve ark., 2006).

2.1.1.1.1 Hidrazin Türevlerinden

Hidrazin veya sübtitüe hidrazinlerin uygun elektrofiller ile reaksiyonu sonucu triazol sentezi gerçekleştirilmiştir. Şema-4 de çeşitli hidrazinler kullanılarak yapılmış bazı triazol sentezleri görülmektedir (El-Khawass ve Habib, 1989; Tarrago ve ark., 1990; Mendoza ve ark., 1992).

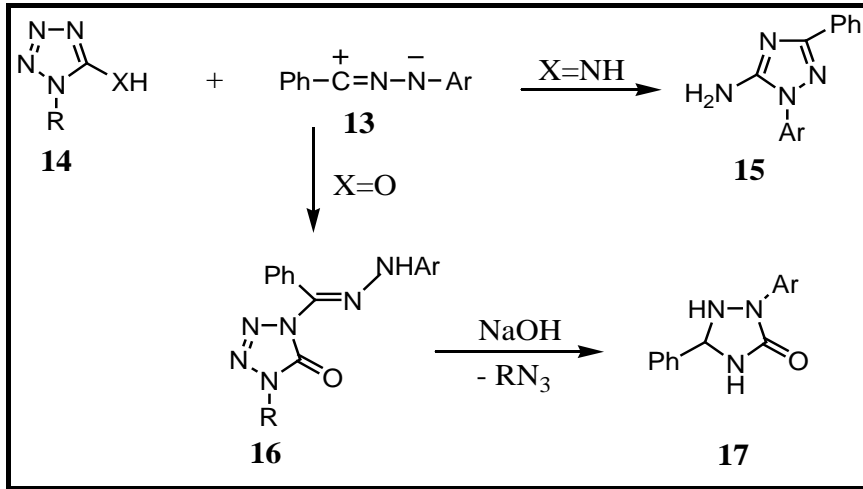
Şema-4



2.1.1.1.2. Nitril İmin ve Tetrazolden Triazol Sentezi

1,3-Dipolar siklokatılma tepkimesi triazollerin sentezinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Nitril imin'in **13**, tetrazol **14** (X=NH) ile reaksiyona girerek triazol **15** oluşturması bu metot için bir örnektir. Tekrar nitril imin'in **13**, tetrazole **14** (X=O) ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünün **16** baz ile etkileşimi sonucu triazolinon **17** oluşmaktadır (Butler, ve ark.,1993) (Şema-5).

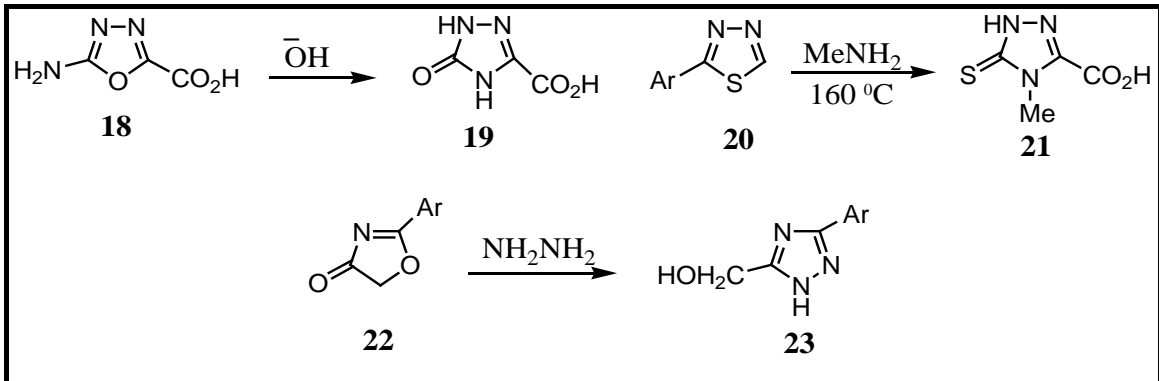
Şema-5



2.1.1.1.3. Heterohalkalı Sistemlerin Dönüşümü ile Triazollerin Sentezi

Triazol olmayan halkalı sistemin triazole dönüştürülmesi genellikle beşli halkalı yapıda bulunan diğer heteroatomun azot ile yerdeğiştirmesini içerir. Bu tür triazol oluşumlarının tipik örnekleri Şema-6 da gösterilmektedir. (Pola ve ark.,1984)

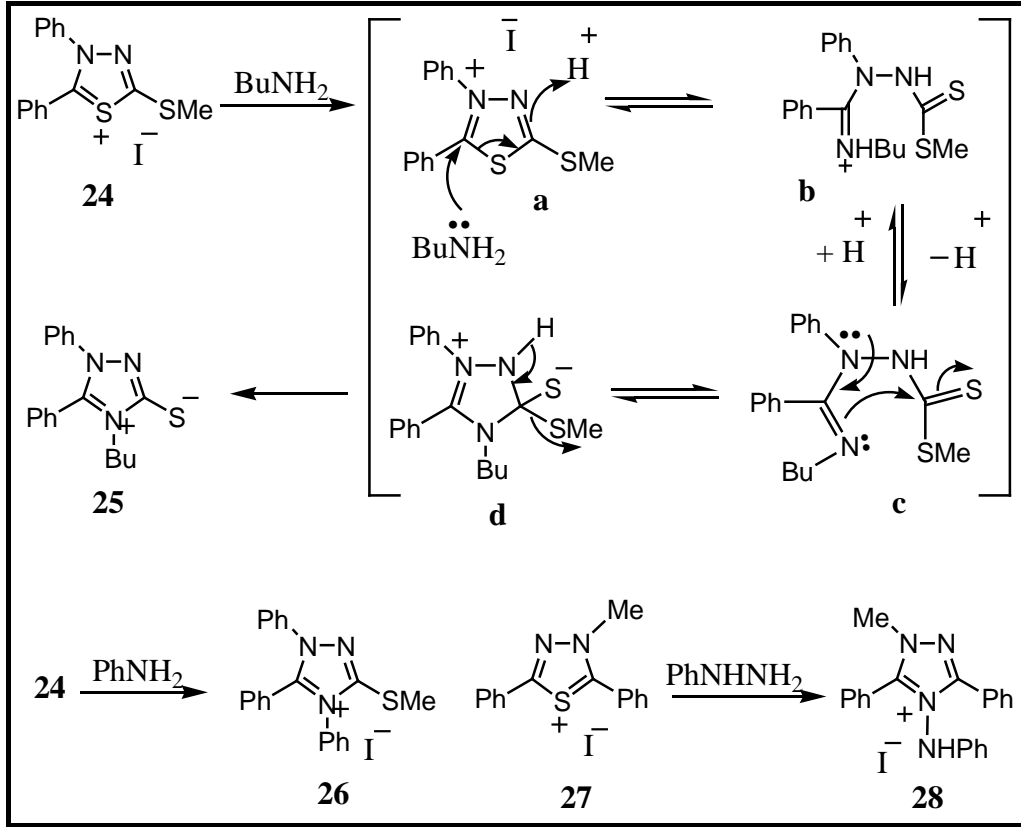
Şema-6



2.1.1.1.4. Metiltiyadiazolyum Tuzundan Triazolyum Tuzlarının Hazırlanması

Triazolyum tuzları **25- 26** , metiltiyadiazolyum tuzunun sırasıyla bütilamin ve anilin ile reaksiyonu sonucu hazırlanabilir (Talukdar ve ark, 1973). Mezoionik 1,3,4-tiyadiazol **24** yapısının mezoionik 1,2,4-triazol **25** yapısına dönüşüm mekanizması Şema-7 de öngörüldüğü gibidir. Tiyadiazolyum tuzunun **27** fenil hidrazin ile aynı şekilde reaksiyona girmesi yine triazolyum tuzunu **28** oluşturur (Shvaika ve ark., 1974).

Şema-7



2.1.1.1.5. Mikrodalga Işıması Altında 1,2,4- Triazollerin Sentezi

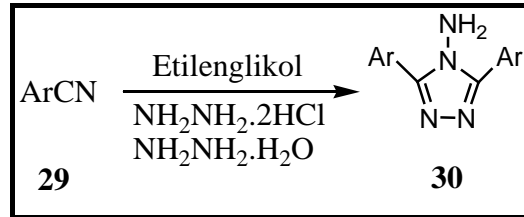
1,2,4-triazollerin sentezi için kullanılan diğer bir yöntem ise mikrodalga ışımasıdır. Mikrodalga ışıması ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda oluşan ürünler yüksek verim ve yüksek seçicilik ile elde edilebildiği için, son yıllarda mikrodalga ışıması organik sentezlerde vazgeçilmez bir yöntem olmuştur (Kingston ve Haswell, 1997; Loupy, 2002; Heyes, 2002; Perreaux ve Loupy, 2001; Lidström ve

ark., 2001; Fini ve Breccia, 1999; Abramovich, 1991; Caddick, 1995; Strauss ve Trainor, 1995; Bose ve ark., 1997; Strauss, 1999; Kidwai ve Kumar, 1997; Larhed ve ark., 2002; Nüchter ve ark., 2003; Nüchter ve ark. 2004).

Kappe ve arkadaşları organic moleküllerin sentezinde bu metodu birçok çalışmada kullanmıştır (Kappe, ve Stadler, 2002; Kappe, 2002; Kappe, 2001). 1994 yılında Molteni ve Ellis bu yöntemi heterosiklik bileşiklerin sentezinde de denemiş ve başarılı olmuşlardır (Molteni, V. ve Ellis, D. A., 2005).

Aromatik nitrillerin **29** etilen glkol içerisinde $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ varlığında $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot 2\text{HCl}$ ile mikrodalga ışıması altında reaksiyonu sonucu 3,5-disubstitue 4-amino-1,2,4-triazol **30** sentezi bu çalışmalara bir örnektir (Bentiss ve ark., 2000) (Şema-8).

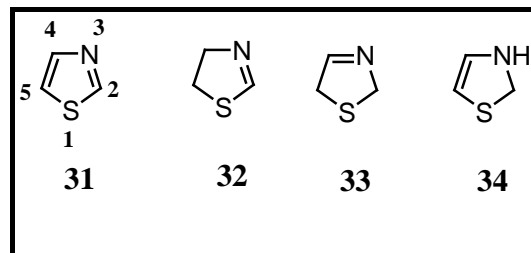
Şema-8



2.1.2. Tiyazoller

Tiyazol halkası ilk olarak Hantzsch ve Weber tarafından “tiyofen serilerinin pridini” olarak tanımlandı (Hantzsch ve Weber, 1887). Tiyazol yapıları Şema-9 da gösterilmektedir.

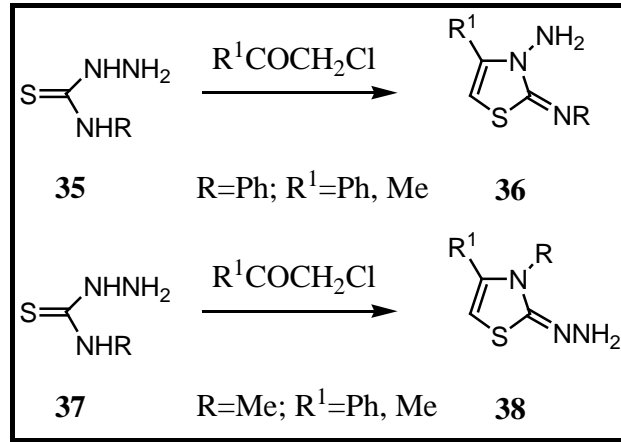
Şema-9



2.1.2.1. Tiyazol Bileşiklerinin sentezi

Tiyazol sentezi için birçok metot mevcuttur. Yüzyıl önce Hantzsch tarafında - haloketonlar ve tiyoüre kullanılarak yapılan tiyazol sentezi bu metotlardan en önemlisidir (Sarodnick, 2003). Hantzsch'ın metodolojisinin öneminin fark edilmesi son zamanlarda kimyacıların bu reaksiyonlara büyük ilgi göstermesini sağlamıştır. Literatür de tiyosemikarbazitler ile reaksiyonlar sonucu birçok yeni tiyazol türevleri sentezlenmiştir (Beyer, 1952). 4-fenil tiyosemikarbazid' in **35** α -haloketonlar ile reaksiyonu sonucu 3-amino-2-fenilimino-4-sübstitüe- Δ^4 -thiazolin (**36**) sentezi bu reaksiyonlara bir örnektir. Aynı reaksiyon 4-fenil tiyosemikarbazid yerine 4-metil tiyosemikarbazid **37** kullanılarak da gerçekleştirilmiş fakat bu reaksiyonun sonucunda 2-hidrazono-4-sübstitüe-3-metil- Δ^4 -tiyazolin **38** elde edilmiştir (Rafat v ark., 1992) (Şema-10). (Δ çift bağların yerini belirtmek için kullanılır)

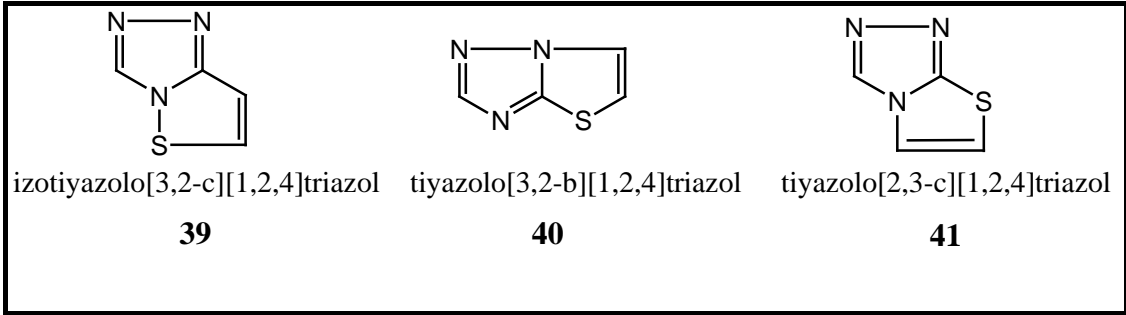
Şema-10



2.2. Tiyazolo-1,2,4-triazoller

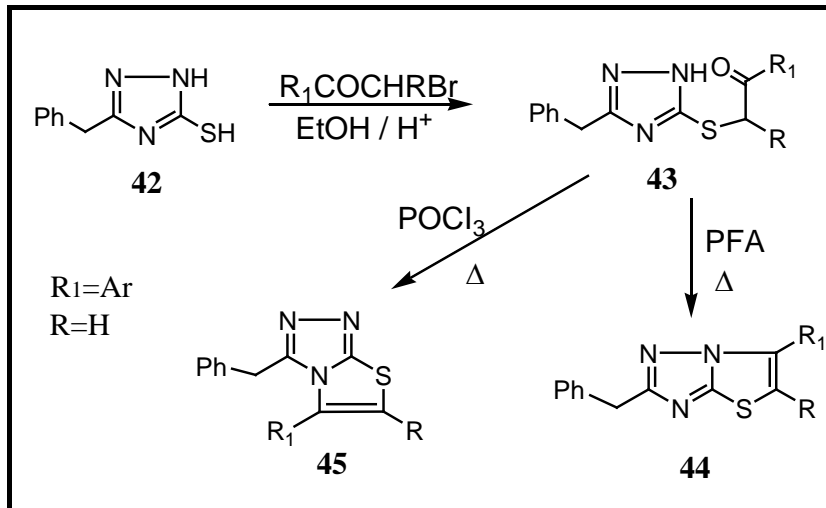
Tiyazolo-1,2,4-triazoller , tiyazol ve triazol halkalarının birleşmesi sonucu oluşan bisiklik yapılardır. Literatürde üç farklı tiyazol-1,2,4-triazol yapısı vardır. (Şema-11) (El Sherif ve ark. ,2006)

Şema-11



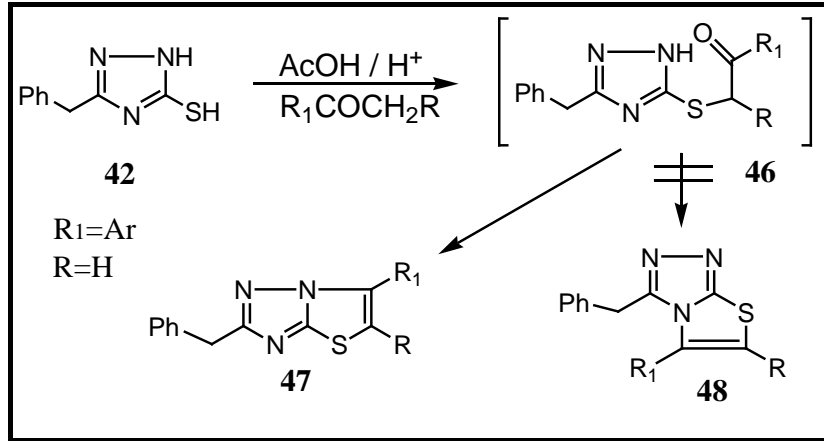
Tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazollerin **40** ve tiyazolo[2,3-c]triazollerin **41** sentezleri literatürde şu şekilde bulunmaktadır : i) 3-Benzil-1,2,4-triazol-5-tiyol **42** bileşiğinin bromometil ketonları ile reaksiyonu sonucu halkalı olmayan tiyoketon **43** yapıları oluşur (Czarnocka-Janowicz ve ark, 1991). Tiyoketonların polifosforik asit (PFA) ile reaksiyonu sonucu 5-aril-2-benzil-1,3-tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol **44** yapıları oluşurken (Gupta ve ark., 1977; Mohan ve ark ,1990 ;Mohan ve ark, 1992; Mohan ve ark,1993; Bindal ve ark,1987; Narayan ve ark, 1985), fosforoksitriklorür (POCl_3) ile reaksiyonu sonucu 5-aril-3-benzil-1,3-tiyazolo[2,3-c][1,2,4]triazol **45** yapıları oluşmaktadır (Roy ve ark.,1997; Pignatello ve ark., 1991). (Şema- 12) ; ii) 3-Benzil-1,2,4-triazol-5-tiyol **42** bileşiğinin, katalitik miktardaki H_2SO_4 ile asitlendirilmiş asetik asit metodunda, aromatik ketonlarla reaksiyonu sonucu doğrudan 5-aril-2-benzil-1,3-tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol **47** yapısını vermektedir.

Şema-12



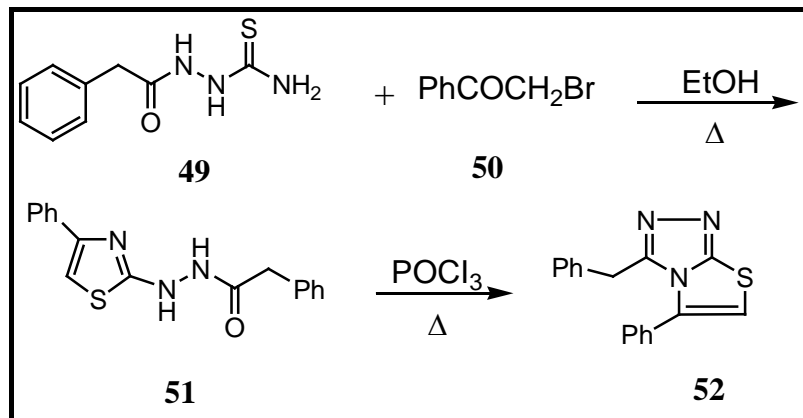
Diğer izomerik yapı olan 5-aril-3-benzil-1,3-tiyazolo[2,3-c][1,2,4]triazol **48** yapısı oluşmamaktadır (El-Sherif ve ark, 2006). (Şema- 13) ; iii) 1-Fenilasetil-3-tiyosemikarbazitin **49**, fenil bromometil keton **50** ile reaksiyonu sonucu 2-(fenilasetil-

Şema-13



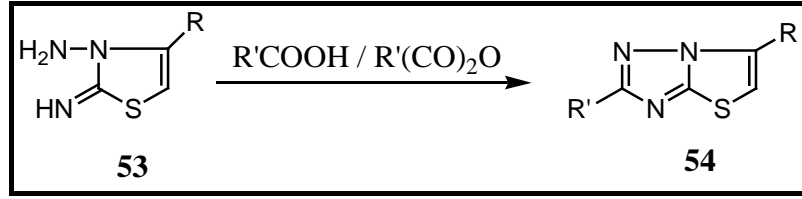
hidrazino)-4-feniltiyazol **51** yapısı oluşmaktadır. Bu yapının **51** , POCl₃ ile muamele edilmesi sonucunda izomerik 3-benzil-5-fenil-1,3-tiyazolo[2,3-c][1,2,4]triazol **52** yapısı sentezlenmiştir (Mohan ve Kiran, 1988; Mohan ve ark. 1990; Mohan ve ark. 1992; Mohan ve ark. 1993) (Şema-14); iv) 3-amino-2-

Şema-14



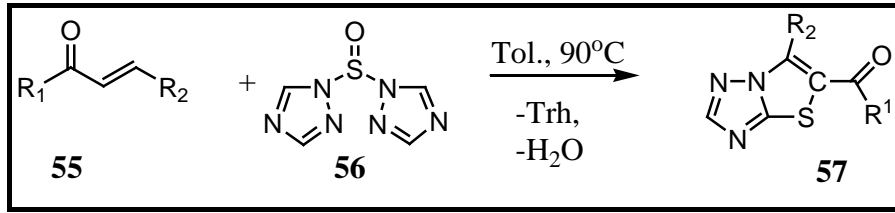
iminotiyazolün (**53**) asit ve anhidrit ile reaksiyonu sonucu tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin **54** elde edildiği bildirilmiştir (Pilgram ve ark., 1976) (Şema-15) ;

Şema-15



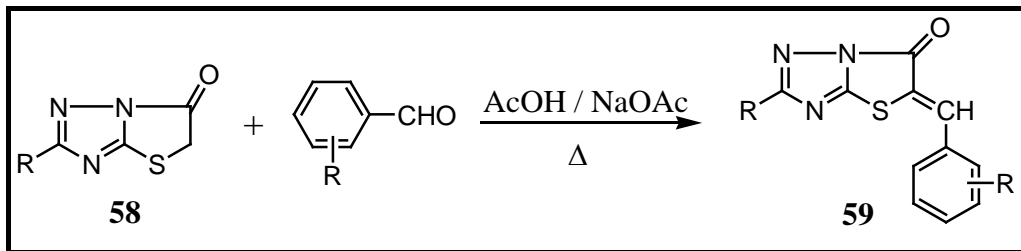
v) Mikrodalga ışması tiyazoller içinde kullanılan bir yöntemdir. Literatür de tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol' ün **57** sentezi, kalkonların **55**, bis(1,2,4-triazolil) sülfoksit **56** ile mikrodalga ışması altında reaksiyonu sonucu tek basamakta gerçekleştirilmiştir (Richardson ve ark., 1995) (Şema-16).

Şema-16



vi) Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on **58** türevlerinin süstitüe ve süstitüe olmayan aromatik aldehitlerle Claisen kondenzasyonu ile 6-benzilidenetiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on **59** türevleri elde edilmiştir. 5. konumda okso grubu taşıyan tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoller 6. konumda bulunan aktif metilen hidrojenleri nedeniyle bu konumdan kolaylıkla kondenzasyon reaksiyonuna girebilirler. (Kumar ve ark. , 1991; Garnaik ve ark. ,1989) (Şema-17)

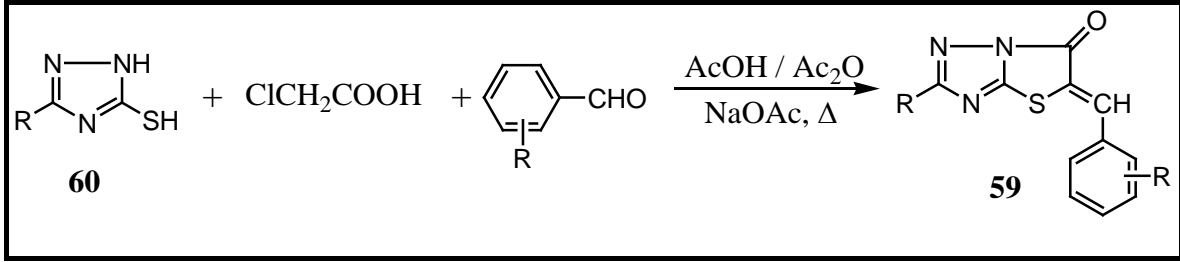
Şema-17



vii) 3-Süstitüe-5-merkapt-1,2,4-triazollerden **60** hareketle sodyum asetat , asetik asit ve asetik anhidrit varlığında süstitüe ve süstitüe olmayan aromatik

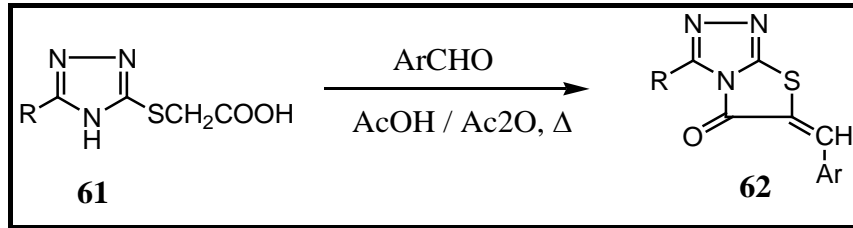
aldehitlerle tek kap reaksiyonu sonucu yine aynı ürünler olan 6-benzilidenetiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on **59** türevleri sentezlenmiştir. (Tozkoparan ve ark.,1995; Tozkoparan ve ark.,2000; Tozkoparan ve ark.,2001 ; Tozkoparan ve ark.,2004; Berk ve ark. 2001; Prasad ve ark. ;1987) (Şema-18)

Şema-18



viii) α-[(1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetik **61** asitin sübstitüe ve sübstitüe olmayan benzaldehitlerle asetik asit ve asetik anhidritli ortamda reaksiyona sokulmasıyla 6-benzilidentiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol-5-on **62** yapısındaki bileşikler sentezlenmiştir. (Knysh ve ark. ,1985 ; Knysh ve ark., 1991) (Şema-19)

Şema-19



2.3. Nonsteroidal Antiinflammatuvar İlaçlar

İnflamasyon, iç ve dış enfeksiyon etkenine karşı canlının savunma sisteminde cevap olarak gelişen dinamik biyolojik olaylar dizisidir. Günümüzde henüz nedenleri, oluşum mekanizması, organizmada neden olduğu hastalıklara yönelik bilgiler kesinlik kazanmamıştır. Bakteri, mantar, virüs, kimyasal etkenler, ısı, yaralanmalar ve radyasyon inflamasyon etkeni olabilir. Genel olarak bu etkenler insan organizmasında ciltte kızarma, yanma, vücutta ateş yükselmesi ve ödem oluşturmaktadır. Nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçlar bu türlü rahatsızlıkların

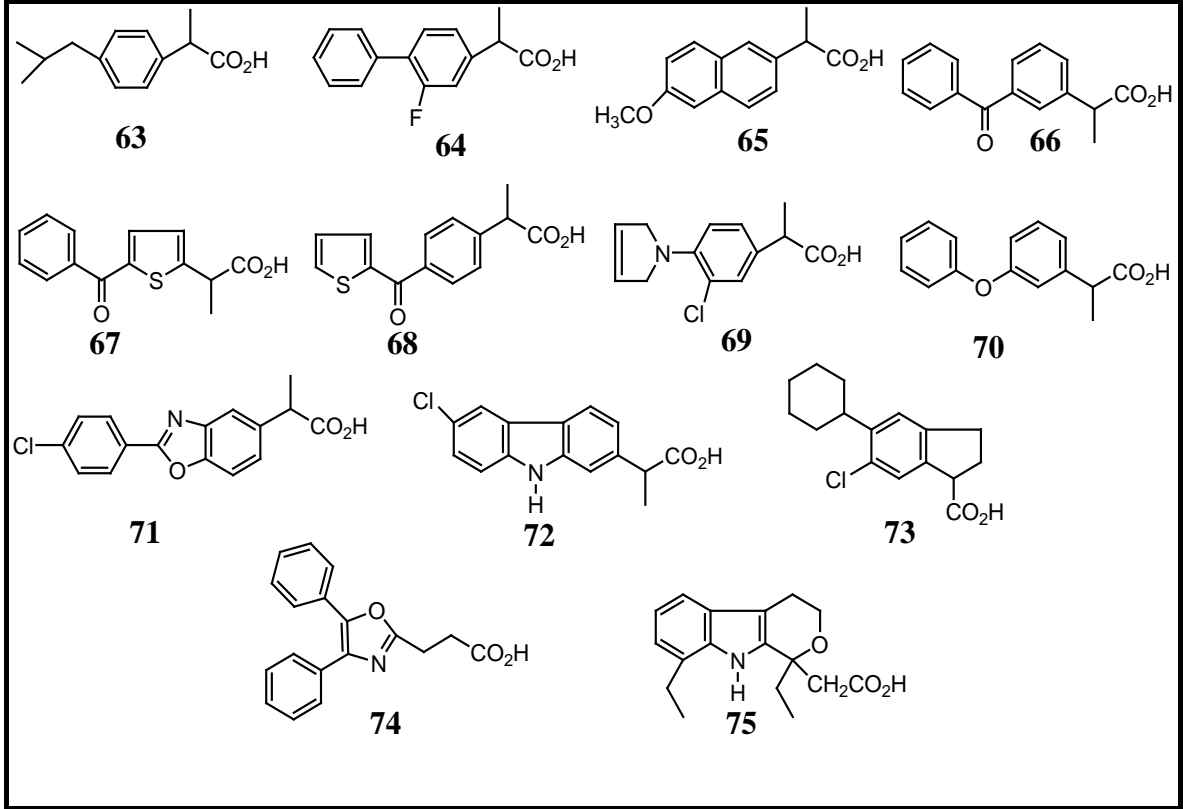
tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.(Shen.,1980; Akgün ve ark., 2004; Kayaalp, 2002; Lombardino, 1985)

Nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçların farmakolojik aktifliği prostaglandinlerin biyosentezini inhibe etmesine dayanmaktadır (Smith ve ark.,1998). NSAİİ' lar siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek araşidonik asitten siklik endoperoksit olan prostaglandinlerin oluşumunu azaltmaktadır (Smith ve ark.,1998).1991 yılında siklooksijenaz enziminin iki tipinin olduğu bulunmuştur, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) (Vane , 1994,) COX-1 mide mukozasında koruyucu etkiden sorumlu prostaglandin oluşumunu sağlarken, COX-2' nin iltihap olayına yol açan etkenler tarafından indüklenmesi proinflammatuvar etkili prostaglandinlerin oluşumuna yol açar. Nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçlar hem COX-1'i hem de COX-2' yi inhibe etmektedir. Bu ilaçların mide de ülserasyon gibi yan etkileri, COX-1 enziminin inhibisyonu sonucu gastrointestinal sistemin korunmasından sorumlu prostaglandinlerin oluşumunun önlenmesine dayandırılmaktadır.(Allison, 1992; Kalgutkar, 1999; Marnett, 1999; Talley, 1997; Carter, 1997)

2.3.1. Aril Propionik Asitler

Nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçların bir alt grubu olan aril propionik asitler, ibuprofen **63**, flurbiprofen **64**, naproksen **65**, ketoprofen **66**, tiaprofenik asit **67**, suprofen **68**, pirprofen **69**, fenoprofen **70**, benokzaprofen **71**, karprofen **72**, klidanak **73**, okzaprozin **74** ve etodolak **75** bileşiklerinin genel grubudur (Şema-21).

Şema-21



2.3.1.1. İbuprofen

İbuprofen **63**, geniş antiinflamatuvar fenilpropionik asit ailesinin ilk üyesidir. Hem akut hem de eklem rahatsızlıkları ve kemik ucu hastalıklarının uzun dönemli tedavilerinde günde 2,4 g alınarak kullanımı yaygındır. Menstrual ağrıların tedavisinde de etkili bir ilaçtır. İbuprofen **63** çok hızlı emilir, karaciğer de metabolize olur ve 2 saat içinde vücuttan atılır. Gastrointestinal yan etkisi mevcuttur ama reçetesiz ilaç olarak satışı mümkündür. (Ashutosh Kar,2007,)

2.3.1.2. Naproksen

Naproksen **65**, etkili antiinflamatuvar analjezik ajandır. Rasemik karışımın dekstrorotatori izomeridir. Hayvan testlerinde, levarotatori izomerinin vitro siklogenaz inhibisyonundan ve antiinflamatuvar aktiviteden yoksun olduğu bulunmuştur. Naproksen **65**, eklem rahatsızlıklarının, kemik ucu hastalıklarının, ayak ve bacak ağrıların, dismenore ve muskuloskeletal inflamasyonun

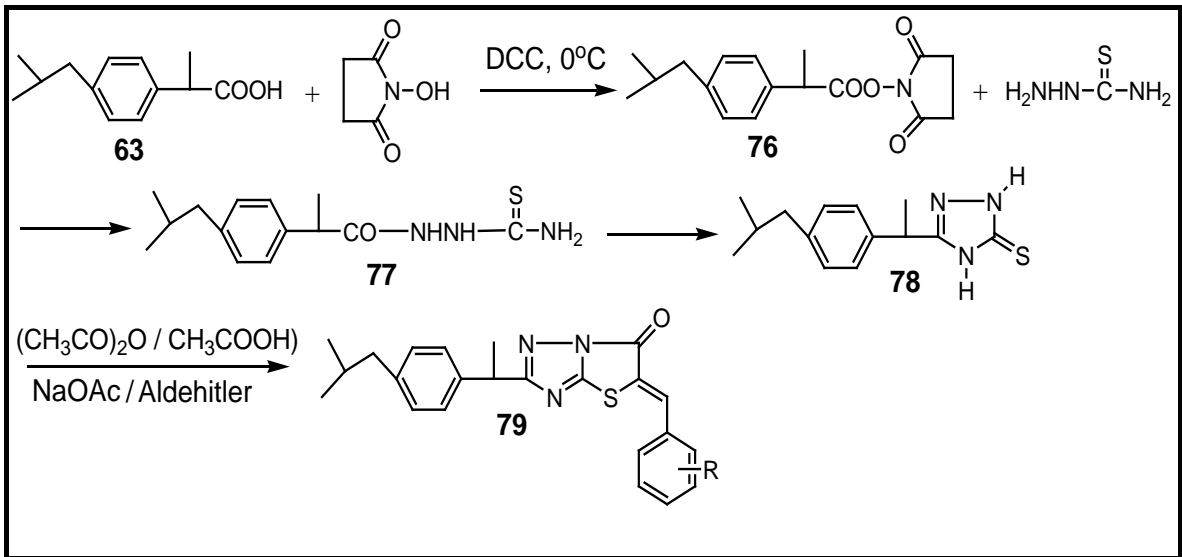
tedavisinde günlük 500-1000 mg alınarak kullanılır. Gastrointestinal sistemden emilir, uzun plazma yarı ömrü (13 saat) günde yalnızca 2 doz alınmasını gerektirir. Naproksen **65**, gastrointestinal yan etkiye sahiptir. Sodyum tuzunun emilimi serbest asitten daha fazladır. Marketlerde ağrı kesici olarak satılır. (Ashutosh Kar,2007)

2.3.1.3. Naproksen ve İbuprofen Kullanılarak Yapılan Bazı Çalışmalar

Naproksen ve ibuprofen kullanımında ortaya çıkan yan etkileri önlemek üzere literatürde birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, elde edilen bazı türevlerin hem aktifliğinin yüksek hem de yan etkilerinin düşük olması, bilim adamlarının bu bileşiklerin başka türevlerini de sentezlemesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

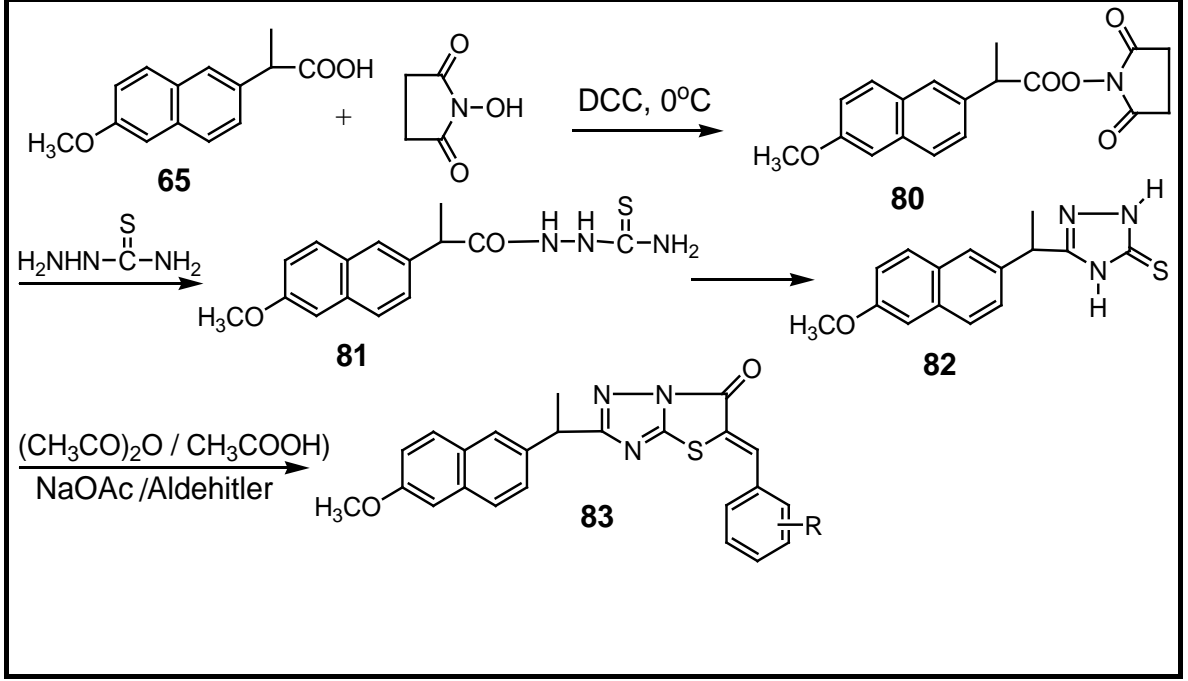
Tozkoparan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ibuprofen başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve ilk olarak 1,2,4-Triazole-5-tiyon **78** türevine dönüştürülmüştür. Daha sonra bu türevin kloroasetik asit, sodyum asetat, asetik asit ve asetik anhidrit varlığında değişik benzaldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu birçok yeni bileşik sentezlenmiş ve aktiflikleri incelenmiştir (Tozkoparan ve ark., 2000)(Şema-22).

Şema-22



Tozkoparan ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışma da ise ibuprofen yerine naproksen başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (Berk ve ark., 2001) (Şema-23).

Şema-23



2.4. ¹H-Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumları

α -Halogeno asitler ve fenilaçilbromür kullanılarak, merkapt-1,2,4-triazollerden elde edilen izomerik tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol ve tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol bileşiklerinin reaksiyon şartlarına bağlı olarak farklı oranlardaki verimlerde oluşabilmektedir. IR ve ¹H-NMR verileri reaksiyon sonucu oluşan ürünlerde halkanın hangi yönde kapanacağını göstermemektedir. Bu yüzden araştırmacılar spesifik olarak tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol yapılarını sentezlemişler ve bunların ¹H-NMR verileriyle, merkapt-1,2,4-triazollerden sentezlenen, yapısı bilinmeyen bileşiğin ¹H-NMR verilerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta bilinmeyen bileşiğin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol yapısında olduğu bulunmuştur (Goswami ve ark., 1986; Jain ve ark.,1983.). 2,5-Disübstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazollerin 6. konumunda bulunan protonu ile 3,5-disübstitüe tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazollerdeki

aynı konumda bulunan protonun $^1\text{H-NMR}$ spektrumu karşılaştırıldığında, bu protonun diğerine oranla 0.15 ppm daha düşük manyetik alanda çıktığı bulunmuştur (Bindal ve ark.,1987)

3-Süstitüe-6-benzylidenetiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on yapısındaki bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ analizinde benziliden protonları δ 8.50 ppm de aromatik protonları da δ 7.70 ppm bölgesinde görünmektedir. 2 -metilsüstitüe türevlerinin metil protonları ise δ 2.57 ppm bölgesinde bulunmaktadır (Kumar ve ark.,1991; Potts ve ark.,1971; Gogoi ve ark.,1991). Sentezlenen tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-2 ve H-6 protonları arasındaki uzak eşleşme sabitinin 1.4 Hz olduğu bulunmuştur.(Tamura ve ark.,1973)

Biyolojik Özellikler

Analjezik ve Antiinflamatuvar Etkileri

Naproksen ve ibuprofenden hazırlanan 6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin aktifliklerine bakılmış ve çok iyi antiinflamatuvar etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca başlangıç maddeleriyle karşılaştırıldıklarında gastrik ülser etkilerinde azalma olduğu gözlenmiştir (Berk ve ark.,2001;Tozkoparan ve ark.,2000).

İzomerik tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol ve tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol türevlerinin antiinflamatuva, analjezik ve antipiretik aktiflikleri Pignatello ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (Pignatello ve ark.,1991). Güçlü antiinflamatuvar etkiye sahip ve yan etkisi az bazı tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevleri de hazırlanmıştır (Crisan ve ark.,2001).

3. ÇALIŞMAMIZIN AMACI

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar reumatoid artrit ve osteoartrit gibi eklem bölgesi rahatsızlıkları ve iltihap oluşumuna bağlı ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat tedavilerde uzun süreli kullanılmaları ülser, hazımsızlık, nefrotoksisite ve gastrointestinal kanamaya gibi yan etkilere sebep olmaktadır. Bu yüzden daha güvenli ve aktifliği arttırılmış nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesine gerek duyulmaktadır.

Literatürde ibuprofen, naproksen ve flurbiprofen bileşiklerinin 6-süstitüe benziliden tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri sentezlenmiş, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra midede ülser yapıcı etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda sentezlenen bazı bileşikler farmakolojik aktivite tarama testi sonunda dikkate değer antiinflamatuvar etkinin yanı sıra referans bileşikten daha düşük ülser insidansı ile dikkat çekmiştir. (Berk, B. ve ark.,2001; Tozkoparan, B. Ve ark.,1999; Yavuz, K ve ark.,2004)

Literatürde elde edilen sonuçlardan esinlenilerek bu çalışmada daha önce sentezlenmemiş olan ve reaksiyondaki son basamakta farklı heterosiklik aromatik aldehitler kullanılarak, naproksen ve ibuprofenin 6-süstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin sentezleri çalışılması düşünülmüştür. Çalışmamızda bu doğrultuda:

- Reaksiyonun son basamağında çeşitli heterosiklik aromatik aldehitler kullanılarak naproksen ve ibuprofenin yeni 6-süstitüe tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin sentezlemesi,
- Sentezlenen yeni bileşiklerin karakterizasyonunu yapılması,
- Elde edilen maddelerin antiinflamatuvar ve analjezik aktifliklerinin yanı sıra gastrik ülser etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Genel Yöntemler

Tüm sentezlerde Aldrich, Sigma ve E. Merck markalı kimyasal maddeler kullanıldı. Kullanılan çözücü ve reaktifler gerekli durumlarda saflaştırıldı ve kurutma işlemi, uygun kurutucu madde kullanımına müteakip damıtma ile gerçekleştirildi. Reaksiyon ve özütleme işlemleri sonrasında çözücüler döner buharlaştırıcı kullanılarak indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Özütleme işleminde organik faz magnezyum sülfat kullanılarak kurutuldu.

Tüm erime noktaları dijital elektro termal erime noktası cihazı (Gallenkamp) ile belirlendi. IR spektrumları Hitachi Model 270-30 infrared spektrometresi ile, ¹H-NMR ve APT-NMR spektrumları, iç standart olarak tetrametilsilan kullanılarak Bruker WH-400 spektrometresi ile alındı. R_f değerleri ince tabaka kromatografisi yöntemiyle silikajel 60 HF-254 (Merck) kullanılarak belirlendi. Kolon kromatografisinde 70-230'lik silikajel (0.063-0.2 min, Merck) kullanıldı.

4.2. Deneyler

4.2.1. İbuprofenin Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on Türevlerinin Sentezi

4.2.1.1. N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoiloksi]süksinimit (76)

45 mmol ibuprofen **63** ve 59 mmol N-hidroksisüksinimitin kuru tetrahidrofuran içerisindeki çözeltisi 0 °C'ye kadar soğutulmuş ve 59 mmol disikloheksilkarbodiimit yavaş yavaş karıştırılarak eklendikten sonra, bir gece +5 °C'de bekletilmiştir. Çöken disikloheksilüre süzülerek ayrıldıktan sonra tetrahidrofuran uçurularak elde edilen ham ürün dietil eterde kristallendirilmiştir. Sentezlenen N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoiloksi]süksinimit maddesinin yapısı literatürde bilinen yapı ile uyumludur (Tozkoparan ve ark., 2000)

4.2.1.2. N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoil]tiyosemikarbazit (77)

51 mmol N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoil]oksüksinimit **76** tetrahidrofuranda çözülerek, 30 ml dimetilsülfoksitte çözülen 55 mmol tiyosemikarbazit ile geri soğutucu altında 12 saat ısıtılmıştır. Daha sonra tetrahidrofuran uçurularak kalan dimetilsülfoksitli kısma soğuk su ilave edilmiş ve çöken katı süzülerek su ile yıkanmıştır. Sentezlenen N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoil]tiyosemikarbazit maddesinin yapısı literatürde bilinen yapı ile uyumludur (Tozkoparan ve ark., 2000).

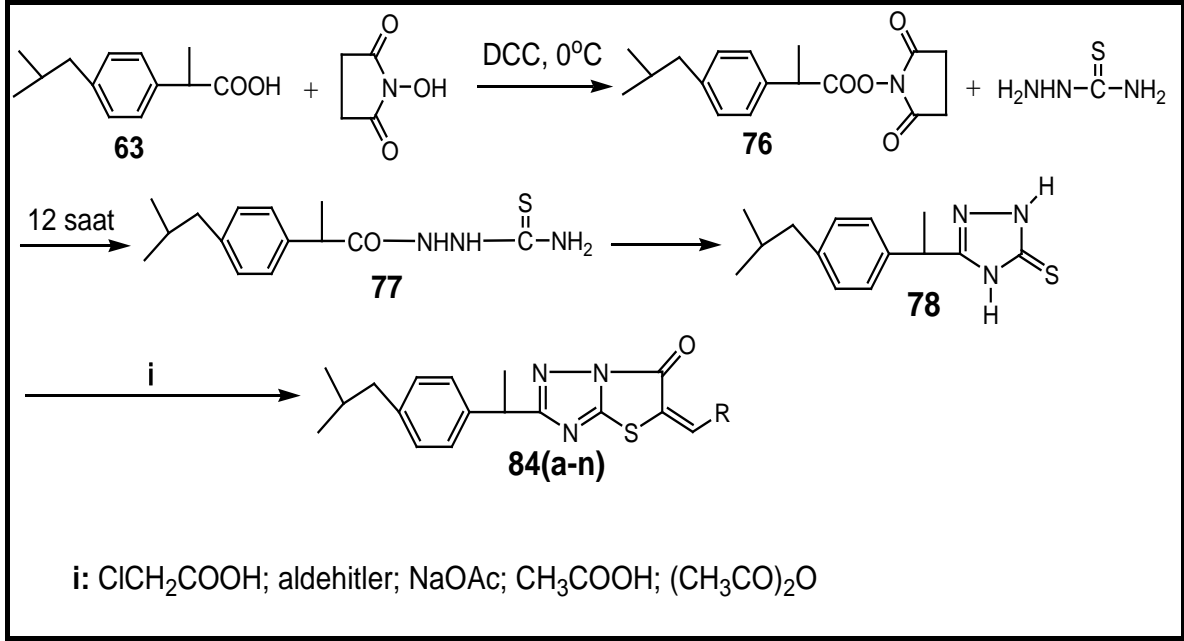
4.2.1.3. 3-[1-(4-(2-Metilpropil)-fenil)etil]-5-merkaptotriazol (78)

39 mmol N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoil]tiyosemikarbazit **77**, 50 ml % 10'lük potasyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek 3 saat ısıtılmıştır. Bu süre sonunda karışım soğutulmuş ve derişik hidroklorik asitle asitlendirilmiştir. Çöken madde, süzülerek su ile yıkanıp kurutulmuştur. Sentezlenen 3-[1-(4-(2-Metilpropil)-fenil)etil]-5-merkaptotriazol maddesinin yapısı literatürde bilinen yapı ile uyumludur (Tozkoparan ve ark., 2000).

4.2.1.4. 2-[1-(4-(2-Metilpropil)-fenil)etil]-6-(süstitüe)tiyazol[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)on (84(a-n))

4 mmol 3-[1-(4-(2-Metilpropil)-fenil)etil]-5-merkaptotriazol **78**, 4 mmol süstitüe ve/veya nonsüstitüe heterosiklik aromatik aldehit, 6 mmol kloroasetik asit, 0.54 g susuz sodyum asetat, 8 ml asetik anhidrit ve 10 ml asetik asit ilavesinden sonra 6 saat geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı buzlu suya dökülmüştür. Oluşan çökelek süzülür ve diklorometanda çözülür. Organik faz sırası ile 6% NaHCO₃, tuz ve Na₂SO₄ çözeltileri ile yıkanır. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır ve ürün metanolde veya asetonda kristallendirilir

Şema-24



4.2.2. Naproksen'in Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on Türevlerinin Sentezi

4.2.2.1. N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoiloksi]süksinimit (80)

22 mmol naproksen **65** ve 28 mmol N-hidroksisüksinimitin kuru tetrahidrofuran içerisindeki çözeltisi 0 °C'ye kadar soğutulmuş ve 28 mmol disikloheksilkarbodiimit yavaş yavaş karıştırılarak eklendikten sonra, bir gece +4 °C'de bekletilmiştir. Çöken disikloheksilüre süzülerek ayrıldıktan sonra tetrahidrofuran uçurularak elde edilen ham ürün dietil eterde kristallendirilmiştir. Sentezlenen N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoiloksi]süksinimit maddesinin yapısı literatürde bilinen yapı ile uyumludur (Berk ve ark., 2001).

4.2.2.2. N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]tiyosemikarbazit (81)

10 mmol N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoiloksi]süksinimit **80**, tetrahidrofuranda çözülerek, dimetilsülfoksitte çözülen 11 mmol tiyosemikarbazit ile geri soğutucu altında 12 saat ısıtılmıştır. Daha sonra tetrahidrofuran uçurularak kalan dimetilsülfoksitli kısma soğuk su ilave edilmiş ve çöken katı süzülerek su ile

yıkanmıştır. Sentezlenen N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]tiyosemikarbazit maddesinin yapısı literatürde bilinen yapı ile uyumludur (Berk ve ark., 2001).

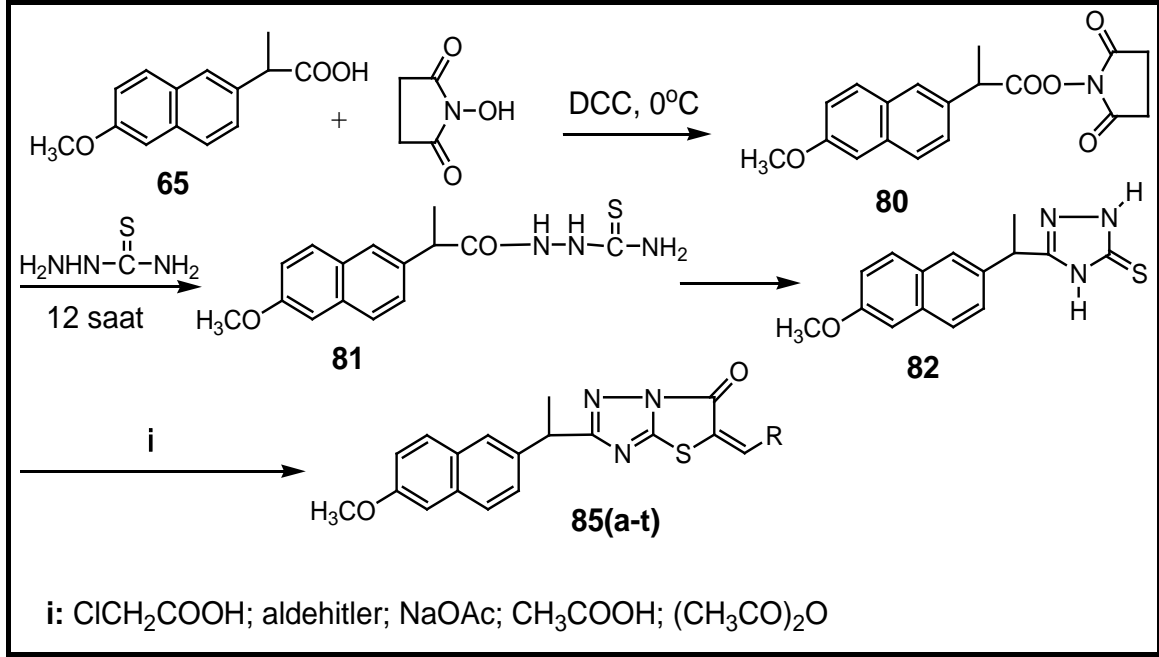
4.2.2.3. 3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-5-merkpto-1,2,4-triazol (82)

6 mmol N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]tiyosemikarbazit **81**, 50 ml % 10'luk potasyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek altı saat ısıtılmıştır. Bu süre sonunda karışım soğutulurak derişik hidroklorik asitle pH=3'e ayarlandıktan sonra çöken madde, süzülerek su ile yıkanıp kurutulmuştur. 3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-5-merkpto-1,2,4-triazol elde edilmiştir. Sentezlenen 3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-5-merkpto-1,2,4-triazol maddesinin yapısı literatürde bilinen yapı ile uyumludur (Berk ve ark., 2001).

4.2.2.4. 2-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-6-(süstitüe)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)on [85(a-t)]

4 mmol 3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-5-merkpto-1,2,4-triazol **82**, 4 mmol süstitüe ve/veya nonsüstitüe heterosiklik aromatik aldehit, 4 mmol kloroasetik asit, 4 mmol susuz sodyum asetat, 6 ml asetik anhidrit ve 8 ml asetik asit ilavesinden sonra 6 saat geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı buzlu suya dökülmüştür. Oluşan çökelek süzülür ve diklorometanda çözülür. Organik faz sırası ile 6% NaHCO₃, tuz ve Na₂SO₄ çözeltileri ile yıkanır. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır ve ürün metanolde veya asetonunda kristallendirilir.

Şema-25



4.3. Maddelerin Antiinflamatuvar , Analjesik Aktivite Tayini ve Gastrik Ülserasyon Çalışmaları

4.3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü hayvan evinden temin edilen erkek ve dişi albino fareler (20-25g) kullanılmaktadır. Hayvanların laboratuvar koşullarına adapte edilmesi için H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji A.B.D.'na getirildikten sonra en az iki gün boyunca bekletilir ve bu sırada standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenir. Hayvanlar deneyden 16 saat önce aç bırakılır ancak su alımlarında kısıtlama yapılmamaktadır. Sentezlenmiş test maddeleri %0.5'lik karboksimetilselüloz (CMC) ve distile su içerisinde süspansiyon edildikten sonra 100 mg/kg dozda oral olarak gavaj yardımıyla verilir.

4.3.2. Antiinflamatuvar Aktivite Tayini

Karageninle indüklenen fare arka pençe ödem testi:

Maddelerin oral olarak gavaj yardımıyla 100 mg/kg dozunda uygulanmasından bir saat sonra 0.01 ml %2'lik karagenin (Sigma) solüsyonu hayvanın sağ arka pençesinin plantar yüzüne subkütan olarak injekte edilir. İnjesiyondan 2 saat sonra hayvanda oluşan pençe ödemi mikrometre (dial thickness gauge calipers, Ozaki Co. Japonya; 0.01-1.0 mm) ile ölçülür. Referans madde olarak 100 mg/kg naproksen Na kullanılır. Kontrol grubuna yalnızca çözücü CMC verilir. Farelerin arka sağ pençeleri karagenin injeksiyonundan önce ve karagenin injeksiyonundan 2 saat sonra ölçülür.(Benitz ve ark.,1959; Crunkhorn, P.,1971; Palaska ve ark, 1999)

Maddelerin antiinflamatuvar aktiviteleri şu formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Antiinflamatuvar aktivite: } [(n - n')/n] \times 100$$

n: kontrol hayvanların pençelerindeki ödem farkı

n': sentezlenen maddelerin verildiği hayvanların pençelerindeki ödem farkı

4.3.3. Analjezik Aktivite Tayini

Tail-flick testi:

Tail-flick testi için, 8V/50W'lık radiant ısı kaynağı içeren yarı otomatik cihaz (MayComTic. Ankara) kullanılmaktadır. Hayvanlar, sakin bir ortamda eldiven kullanılarak nazik bir şekilde immobilize edilerek cihaza yerleştirilir. Cihazdan çıkan radyan ışık kuyruk hareketini algılayan bölgeye odaklanır ve farelerin kuyruk dibinden yaklaşık 2 cm uzağı keçeli kalemle işaretlenerek radyan ışının buraya düşmesi sağlanır. Radyan ışın yoğunluğu ilaç öncesi latansı (ısıya dayanma süresi) 5-8 saniye olacak şekilde ayarlanır. Farelerin kuyruklarını çekmeleri cihaz tarafından otomatik olarak algılanarak ısı uyarısı kesilir. Bu durum termal stimulusa cevap olarak değerlendirilir ve cihazın süre ölçerinden okunan süre kaydedilir. Çalışma sırasında kuyruk dokusuna zarar vermemek için radyan ışın uygulaması 15 saniyeyi aşmamaktadır. İlaç uygulamasından 30 dakika önce ve ilaç uygulamasından 2 saat sonra olmak üzere iki kez ölçüm yapılır. Referans grup

olarak naproksen (100 mg/kg, p.o.) ve oksikodon HCl (30 mg/kg, p.o.) kullanılır ve kontrol grubuna yalnızca çözücü CMC verilir. Analjezik cevabı değerlendirmede, bireysel farklılıkları azaltan % 'maksimum olası antinosiseptif etki' (MPE) kullanılır.(Hole ve ark., 1990; Hole ve ark.,1993, Palaska ve ark.,1999). Oksikodon çok güçlü analjesik etki gösteren bir ilaçtır (Grazio ve ark., 2006)

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(isd) - (iod)]}{[(md) - (iöd)]} \times 100$$

isd: ilaç sonrası değer

iöd: ilaç öncesi değer

md: maksimum değer

4.3.4. Gastrik Ülserasyon Çalışması:

Hayvanlar deneylerin 16 saat öncesinden aç bırakılır. İlaç verilmesinden 3 saat sonra fareler eter anestezisi altında öldürülür ve midelerinin çıkartılarak kanama odakları diseksiyon mikroskobu altında incelenir (Doğdaş, E. , 2005,)

5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

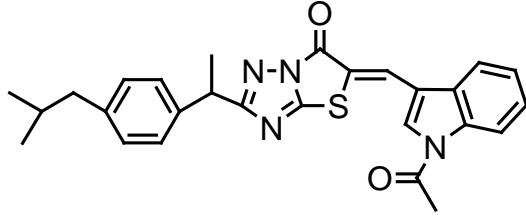
5.1. Deneysel Veriler

(Z)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)-6-((1-metil-1H-pirol-2-il)metilen)tiyazolo[3,2-b] [1,2,4]triazol-5(6H)-on (84a)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 1-metilpirol-2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 10.0% verim; erime noktası:150.0(boz.) °C ; Rf(Etil Asetat):0.833 ; IR , (ATR) ν (1/cm) : 1722 (C=O); 1596 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃ ,400MHz) δ (ppm):0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.60 Hz), 1.68(d, 3H, CH₃, J=7.22 Hz), 1.73-1.79(m,1H, CH), 2.36(d, 2H,CH₂, J=7.13 Hz), 3.74(s, 3H, CH₃), 4.25(q, 1H, CH, J=7.19 Hz), 6.30-6.32(dd, 1H, ArH, J₁=2.51 Hz, J₂=4.16 Hz), 6.73(d, 1H, ArH J= 4.14 Hz), 6.90(d, 1H, ArH, J=1.18 Hz), 7.03(d, 2H, ArH, J=7.96 Hz), 7.23(d, 2H, ArH, J=8.05 Hz), 7.97(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃) δ (ppm): 19.88(CH₃), 22.42(CH₃), 30.17(CH), 34.56(CH₃), 40.14(CH), 45.07(CH₂), 111.88(CH), 116.51(C), 117.98(CH), 126.72(CH), 127.28(CH), 127.65(C), 129.43(CH), 130.44(CH), 139.62(C), 140.41(C), 156.92(C-N), 159.09(C-N), 175,94(C=O)

**(Z)-6-((1-asetil-1H-indol-3-yl)metilen)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (84b)**



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; indol-3-karboksialdehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 30.3% verim; erime noktası :165.0-167.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.935 ; IR , (ATR) ν (1/cm) : 1757 (C=O); 1728 (C=O); 1607 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.61 Hz), 1.70(d, 3H, CH₃, J=7.21 Hz), 1.74-1.80(m, 1H, CH), 2.37(d, 2H, CH₂, J=7.15 Hz), 2.70(s, 3H, CH₃), 4.26(q, 1H, CH, J=7.04 Hz), 7.04(d, 2H, ArH, J=8.03 Hz), 7.23(d, 2H, ArH, J= 8.04 Hz), 7.36-7.44(m, 2H, ArH), 7.74(d, 1H, ArH, J=7.14 Hz), 7.75(s, 1H, ArH), 8.34(s, 1H, CH), 8.37 (d, 1H, ArH, J=8.12 Hz) ; APT (CDCl₃) δ (ppm): 19.85(CH₃), 22.41(CH₃), 24.08(CH₃), 30.18(CH), 40.19(CH), 45.07(CH₂), 116.32(C), 116.78(CH), 118.80(CH), 123.57(C), 124.99(CH), 127.01(CH), 127.08(CH), 127.29(CH), 128.74(C), 129.47(CH), 129.98(CH), 135.56(C), 139.32(C), 140.54(C), 155.85(C-N), 158.36(C-N), 168.24(C=O), 176,58(C=O)

(Z)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)-6-(tiyofen-2-ylmetilen)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (84c)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; tiyofen-2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı: 45.0% verim; erime noktası: 185.0-187.0 °C; Rf(Etil Asetat): 0.923; IR (KBr) ν (1/cm): 1727 (C=O); 1603 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm):0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.60 Hz), 1.68(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.36(d, 2H, CH₂, J=7.14 Hz), 4.42(q, 1H, CH, J=7.14 Hz), 7.03(d, 2H, ArH, J=7.98 Hz), 7.15-7.22(m, 3H, ArH), 7.44(d, 1H, ArH, J=3.64 Hz), 7.68(d, 1H, ArH, J=4.76 Hz), 8.27(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 19.82(CH₃), 22.40(CH₃), 30.14(CH), 40.17(CH), 45.07(CH₂), 121.65(C), 127.27(CH), 129.07(CH), 129.45(CH), 132.58(CH), 133.73(CH), 135.21(CH), 136.66(C), 139.39(C), 140.47(C-N), 156.24(C-N), 176.47(C=O)

**(Z)-2-(1-(4-izobutilfenil)etil)-6-((3-metiltiyofen-2-yl)metilen)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (84d)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 3-metiltiyofen-2-karbaldihittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 41.0% verim; erime noktası: 198.0-200.0 °C; Rf(Etil Asetat):0.923; IR (ATR), ν (1/cm) : 1725 (C=O); 1589 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm):0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.61 Hz), 1.69(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.36(d, 2H, CH₂, J=7.15 Hz), 2.42 (s, 3H, CH₃), 4.25(q, 1H, CH, J=7.11 Hz), 6.98(d, 1H, ArH, J= 5.00 Hz), 7.03(d, 2H, ArH, J=8.00 Hz), 7.22(d, 2H, ArH, J=7.98 Hz), 7.60(d, 1H, ArH, J=4.94 Hz), 8.33(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 14.75(CH₃), 19.85(CH₃), 30.16(CH), 30.92(CH₃), 40.16(CH), 45.07(CH₂), 120.42(C), 127.27(CH), 129.44(CH), 131.20(CH), 131.36(C), 131.62(CH), 132.55(CH), 139.46(C), 140.45(C), 146.50(C-N), 156.55(C-N), 176.31(C=O)

**(Z)-6-((4-bromotiyofen-2-yl)metilen)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (84e)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 4-bromotiyofen-2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı; 49.0% verim; erime noktası: 252.0-244.0 °C; Rf(Etil Asetat): 0.929; IR (ATR), ν (1/cm) : 1722 (C=O); 1601 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.60 Hz), 1.68(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.37(d, 2H, CH₂, J=7.16 Hz), 4.24(q, 1H, CH, J=7.15 Hz), 7.03(d, 2H, ArH, J= 8.00 Hz), 7.21(d, 2H, ArH, J=8.11 Hz), 7.32(s, 1H, ArH), 7.54(s, 1H, ArH), 8.14(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 19.77(CH₃), 22.41(CH₃), 30.16(CH), 40.17(CH), 45.06(CH₂), 112.76(C), 123.42(C), 127.26(CH), 129.48(CH), 130.01(CH), 130.78(CH), 136.26(CH), 137.34(C), 139.22(C), 140.56(C), 155.84(C-N), 158.00 (C-N), 176.75(C=O)

(Z)-6-(furan-2-ylmetilen)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (84f)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 2-furaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

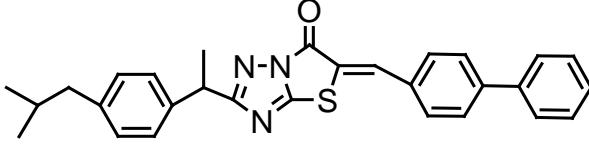
Katı; 51.0% verim; erime noktası: 146.0-148.0 °C; Rf(Etil Asetat): 0.918; IR (KBr) , ν (1/cm) : 1729 (C=O); 1620 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.58 Hz), 1.68(d, 3H, CH₃, J=7.14 Hz), 1.71-1.80(m, 1H, CH), 2.36(d, 2H, CH₂, J=7.11 Hz), 4.24(q, 1H, CH, J=7.20 Hz), 6.56(dd, 1H, ArH, J₁=1.56 Hz, J₂=3.30 Hz), 6.87(d, 1H, ArH, J=3.54 Hz), 7.03(d, 2H, ArH, J=7.94 Hz), 7.17-7.22(m, 2H, ArH), 7.69(d, 1H, ArH, J=1.16 Hz), 7.83(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 19.84(CH₃), 22.40(CH₃), 30.14(CH), 40.16(CH), 45.08(CH₂), 113.70(CH), 120.30(CH), 121.65(C), 125.21(CH), 127.27(CH), 129.44(CH), 139.46(C), 140.44(C), 147.71(CH), 149.30(C), 156.35(C-N), 160.63(C-N), 176.39(C=O)

(Z)-2-(1-(4-izobutilfenil)etil)-6-((5-metilfuran-2-yl)metilen)tiyazolo[3,2-b][1,2,4] triazol-5(6H)-on (84g)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 5-metilfurfuraldır. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 43.2% verim erime noktası: 131.3-133.2 °C; Rf(Etil Asetat): 0.882; IR (KBr), ν (1/cm) : 1734 (C=O); 1611 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2 CH₃, J=6.61 Hz), 1.68(d, 3H, CH₃, J=7.23 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.36(d, 2H, CH₂, J=7.17 Hz), 2.39(s, 3H, CH₃), 4.24(q, 1H, CH, J=7.17 Hz), 6.20(d, 1H, ArH, J= 4.03 Hz), 6.80(d, 1H, ArH, J=3.47 Hz), 7.03(d, 2H, ArH, J=8.06 Hz), 7.22(d, 2H, ArH, J=8.06 Hz), 7.76(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 14.38(CH₃), 19.93(CH₃), 22.42(CH₃), 30.17(CH), 40.15(CH), 45.07(CH₂), 110.76(CH), 119.38(C), 122.50(CH), 125.28(CH), 127.29(CH), 129.42(CH), 139.59(C), 140.40(C), 147.99(C), 156.60(C), 159.50(C), 160.59(C), 176.15(C=O)

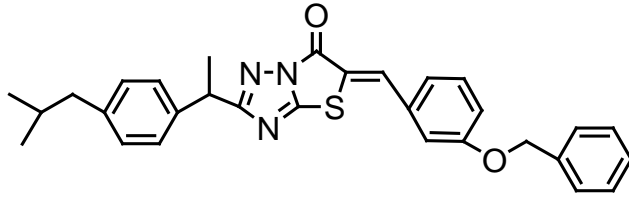
(Z)-6-(bifenil-4-ylmetilen)-2-(1-(4-izobutilfenil)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4] triazol-5(6H)-on (84h)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; bifenil-4-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 22.5% verim; erime noktası: 160.0-161.5 °C; Rf(Etil Asetat) :0.913; IR (KBr), ν (1/cm) : 1736 (C=O); 1595 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.61 Hz), 1.70(d, 3H, CH₃, J=7.21 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.37(d, 2H, CH₂, J=7.16 Hz), 4.26(q, 1H, CH, J=7.15 Hz), 7.04(d, 2H, ArH, J=8.03 Hz), 7.23(d, 2H, ArH, J=8.03 Hz), 7.36(d, 1H, ArH, J=7.28 Hz), 7.43(t, 2H, ArH, J=7.73 Hz), 7.57(d, 2H, ArH, J=10.33 Hz), 7.59(d, 2H, ArH, J=11.48 Hz), 7.69(d, 2H, ArH, J=8.37 Hz), 8.16(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 19.81(CH₃), 22.42(CH₃), 30.17(CH), 40.19(CH), 45.08(CH₂), 123.61(C), 127.17(CH), 127.28(CH), 128.10(CH), 128.51(CH), 129.10(CH), 129.49(CH), 131.24(C), 131.33(CH), 139.34(C), 139.39(C), 140.05(CH), 140.53(C), 144.52(C), 156.33(C), 159.83(C), 176.58(C=O)

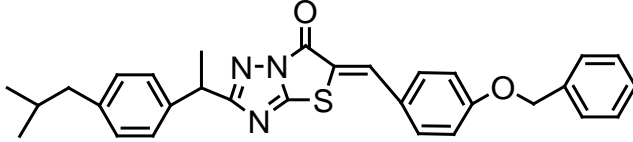
(Z)-6-(3-(benziloksi)benziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4] triazol-5(6H)-on (84i)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 3-benziloksi benzaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı; 45.7% verim; erime noktası: 123.0-125.0 °C; Rf(Etil Asetat): 0.941; IR (ATR), ν (1/cm) : 1734 (C=O); 1602 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.61 Hz), 1.68(d, 3H, CH₃, J=7.22 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.37(d, 2H, CH₂, J=7.14 Hz), 4.24(q, 1H, CH, J=7.18 Hz), 5.06(s, 2H, CH₂), 7.02-7.06(m, 4H, ArH), 7.11(d, 1H, ArH, J= 7.77 Hz), 7.22(d, 2H, ArH, J=8.05 Hz), 7.29(d, 1H, ArH, J=6.79 Hz), 7.32-7.38(m, 5H, ArH), 8.06(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.82(CH₃), 22.41(CH₃), 30.16(CH), 40.17(CH), 45.07(CH₂), 70.28(CH₂), 116.43(CH), 118.73(CH), 123.33(CH), 124.42(C), 127.27(CH), 127.40(CH), 128.29(CH), 128.77(CH), 129.47(CH), 130.62(CH), 133.66(C), 136.18(C), 139.32(C), 140.40(CH), 140.51(C), 156.19(C-N), 159.32(C-N), 176.60(C=O)

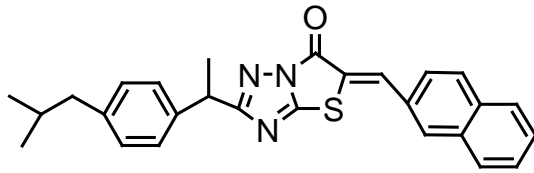
(Z)-6-(4-(benziloksi)benziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4] triazol-5(6H)-on (84j)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 4-benziloksi benzaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı; 41.1% verim; erime noktası: 180.0-182.0 °C; Rf(Etil Asetat): 0.941; IR (ATR), ν (1/cm) : 1727 (C=O); 1587 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH_3 , $J=6.61$ Hz), 1.69(d, 3H, CH_3 , $J=7.22$ Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.36(d, 2H, CH_2 , $J=7.15$ Hz), 4.25(q, 1H, CH, $J=7.21$ Hz), 5.08(s, 2H, CH_2), 7.02-7.04(m, 4H, ArH), 7.22(d, 2H, ArH, $J= 8.03$ Hz), 7.29-7.37(m, 5H, ArH), 7.48(d, 2H, ArH, $J=8.81$ Hz), 8.07(s, 1H, CH); APT (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 19.84(CH_3), 22.41(CH_3), 30.16(CH), 40.17(CH), 45.07(CH_2), 70.33(CH_2), 115.99(CH), 120.84(C), 125.30(C), 127.26(CH), 127.46(CH), 128.39(CH), 128.78(CH), 129.46(CH), 133.02(CH), 135.89(C), 139.44(C), 140.31(CH), 140.47(C), 156.60(C), 159.73(C-N), 161.67(C-N), 176.35(C=O)

(Z)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)-6-(naftalen-2-ylmetilen)tiyazolo[3,2-b][1,2,4] triazol-5(6H)-on (84k)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 2-naftaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 22.3% verim; erime noktası: 195.3-196.2 °C; Rf(Etil Asetat): 0.915; IR (ATR), ν (1/cm) : 1739 (C=O); 1601 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.61 Hz), 1.70(d, 3H, CH₃, J=7.23 Hz), 1.73-1.82(m, 1H, CH), 2.37(d, 2H, CH₂, J=7.13 Hz), 4.27(q, 1H, CH, J=7.22 Hz), 7.04(d, 2H, ArH, J=8.11 Hz), 7.23(d, 2H, ArH, J=8.10 Hz), 7.45-7.59(m, 3H, ArH), 7.79-7.91(m, 3H, ArH), 8.03(s, 1H, ArH), 8.29(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.84(CH₃), 22.41(CH₃), 30.16(CH), 40.19(CH), 45.08(CH₂), 123.94(C), 125.66(CH), 127.29(CH), 127.40(CH), 127.90(CH), 128.71(CH), 129.04(CH), 129.47(CH), 129.89(C), 132.68(CH), 133.09(C), 134.39(C), 139.38(C), 140.51(C), 140.56(CH), 156.27(C-N), 159.89(C-N), 176.56(C=O)

(Z)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)-6-((E)-3-fenilalliliden)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (84I)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; trans-sinamaldehyttir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

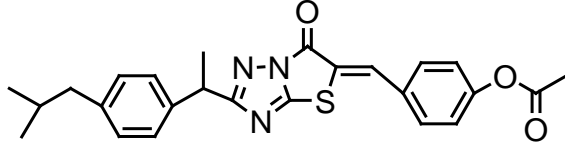
Katı; 30.0% verim; erime noktası: 203.0-205 °C; Rf(Etil Asetat): 0.915; IR (ATR), ν (1/cm) : 1742 (C=O); 1605 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH_3 , $J=6.57$ Hz), 1.68(d, 3H, CH_3 , $J=7.19$ Hz), 1.73-1.82(m, 1H, CH), 2.36(d, 2H, CH_2 , $J=7.11$ Hz), 4.25(q, 1H, CH, $J=7.20$ Hz), 6.74-6.81(dd, 1H, CH, $J_1=11.58$ Hz, $J_2=15.17$ Hz), 7.03(d, 2H, ArH, $J=8.05$ Hz), 7.13(d, 1H, CH, $J=15.17$ Hz), 7.22(d, 2H, ArH, $J=8.05$ Hz), 7.34-7.37(m, 3H, ArH), 7.48-7.51(m, 2H, ArH), 7.83(d, 1H, CH, $J=11.54$ Hz); APT (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 19.78(CH_3), 22.41(CH_3), 30.16(CH), 40.15(CH), 45.07(CH_2), 121.68(CH), 127.26(CH), 128.12(CH), 129.13(CH), 129.46(CH), 130.79(CH), 134.98(C), 139.41(C), 140.48(C), 154.41(C), 155.89(C-N), 158.80(C-N), 176.29(C=O)

(Z)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)-6-((E)-2-metil-3-fenilalliliden)tiyazolo[3,2-b][1,2,4] triazol-5(6H)-on (84m)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; α -metil sinnamaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 14.0% verim; erime noktası: 148.0-150.5 °C; Rf(Etil Asetat): 0.901; IR (ATR), ν (1/cm) : 1722 (C=O); 1598 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.60 Hz), 1.68(d, 3H, CH₃, J=7.21 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.24(d, 3H CH₃, J=0.94 Hz), 2.36(d, 2H, CH₂, J=7.14 Hz), 4.24(q, 1H, CH, J=7.20 Hz), 7.03(d, 2H, ArH, J=8.05 Hz), 7.08(s, CH), 7.19(d, 2H, ArH, J=8.05 Hz), 7.26-7.38(m, 5H, ArH), 7.89(d, 1H, CH, J=0.57 Hz); APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.01(CH₃), 19.86(CH₃), 22.42(CH₃), 30.17(CH), 40.17(CH), 45.07(CH₂), 122.27(C), 127.27(CH), 128.65(CH), 129.01(CH), 129.45(CH), 129.69(CH), 132.58(C), 135.62(C), 139.46(C), 145.32(CH), 146.06(CH), 156.58(C), 159.96(C-N), 164.74(C-N), 176.35(C=O)

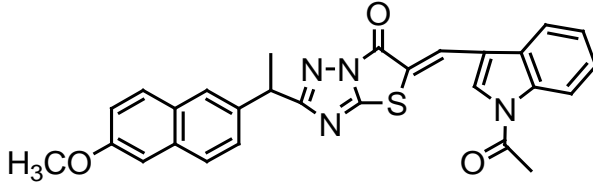
(Z)-4-((2-(1-(4-izobütilfenil)etil)-5-oksotiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)-yliden)metil)fenyl asetat (84n)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ;4-hidroksibenzaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı; 35.4% verim; erime noktası: 140.0-142.0 °C; Rf(Etil Asetat): 0.900; IR (ATR), ν (1/cm) : 1765 (C=O); 1731 (C=O); 1597 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82(d, 6H, 2CH₃, J=6.61 Hz), 1.69(d, 3H, CH₃, J=7.23 Hz), 1.73-1.80(m, 1H, CH), 2.27(s, 3H, CH₃), 2.37(d, 2H, CH₂, J=7.14 Hz), 4.25(q, 1H, CH, J=7.34 Hz), 7.04(d, 2H, ArH, J=8.03 Hz), 7.21-7.23(m, 4H, ArH), 7.54(d, 2H, ArH, J=8.66 Hz), 8.10(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.78(CH₃), 21.16(CH), 22.41(CH₃), 30.16(CH), 40.17(CH₃), 45.07(CH₂), 122.90(CH), 124.06(C), 127.26(CH), 129.48(CH), 129.99(C), 132.01(CH), 139.28(CH), 140.54(C), 153.02(C), 156.17(C-N), 159.74(C-N), 168.79(C=O), 176.65(C=O)

(Z)-6-((1-asetil-1H-indol-3-yl)metilen)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85a)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; indol-3-karboksialdehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı; 24.0% verim ; erime noktası ; 227.0-229.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.887 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1741 (C=O); 1717 (C=O); 1605 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.79(d, 3H, CH₃, J=7.17 Hz), 2.69(s, 3H, CH₃), 3.84(s, 3H, OCH₃), 4.42(q, 1H, CH, J=7.04 Hz), 7.03-7.08(m, 2H, ArH), 7.36-7.44(m, 3H, ArH), 7.63-7.75(m, 5H, ArH), 8.34(s, 1H, CH), 8.37(d, 1H, ArH, J=4.10 Hz) ; APT (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 19.81(CH₃), 24.08(CH₃), 40.54(CH), 55.30(CH₃), 105.63(CH), 116.33(C), 116.79(CH), 118.81(CH), 118.96(CH), 123.53(C), 125.00(CH), 125.98(CH), 126.36(CH), 127.02(CH), 127.10(CH), 127.32(CH), 128.74(C), 129.03(C), 129.34(CH), 130.12(CH), 133.71(C), 135.58(C), 137.20(C), 155.88(C), 157.65(C), 158.45(C-N), 168.24(C-N), 176.47(C=O)

**(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-(tiyofen-2-ylmetilene)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (85b)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; tiyofen-2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; verim ; 47.0% ; erime noktası :188.0(boz.) °C ; Rf(Etil Asetat) :0.897 ; IR(KBr), ν (1/cm) : 1729 (C=O); 1595 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.19 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.41(q, 1H, CH, J=7.19 Hz), 7.03-7.07(m, 2H, ArH), 7.17(dd, 1H, ArH, J₁=3.83 Hz, J₂=5.02 Hz), 7.41(dd, 1H, ArH, J₁=1.80 Hz, J₂=8.52 Hz), 7.45(d, 1H, ArH, J=3.63 Hz), 7.62-7.69(m, 4H, ArH), 8.28(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.78(CH₃), 40.51(CH), 55.30(CH₃), 105.66(CH), 118.91(CH), 121.60(C), 125.96(CH), 126.36(CH), 127.30(CH), 129.05(C), 129.08(CH), 129.35(CH), 132.67(CH), 133.71(C), 133.77(CH), 135.25(CH), 136.66(C), 137.28(C), 156.27(C), 157.64(C-N), 159.11(C-N), 176.36(C=O)

**(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-((5-metiltiyofen-2-yl)metilene)tiyazolo
[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85c)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 5-metiltiyofen-2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 44.6% verim ; erime noktası :180.0(boz.) °C ; Rf(Etil Asetat) :0.891; IR (KBr), ν (1/cm) : 1723 (C=O); 1593 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 2.54(s, 3H, CH₃), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.39(q, 1H, CH, J=7.19 Hz), 6.83(d, 1H, ArH, J=2.95 Hz), 7.02-7.08(m, 2H, ArH), 7.27(d, 1H, ArH, J=3.72 Hz), 7.40(dd, 1H, ArH, J₁=1.75 Hz, J₂=8.50 Hz), 7.62(s, 1H, ArH), 7.64(d, 1H, ArH, J=9.12 Hz), 7.69(s, 1H, ArH), 8.19(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.17(CH₃), 19.80(CH₃), 40.51(CH), 55.30(CH₃), 105.62(CH), 118.91(CH), 119.65(C), 125.94(CH), 126.38(CH), 127.30(CH), 127.85(CH), 129.04(C), 129.36(CH), 133.18(CH), 133.68(C), 134.71(C), 136.42(CH), 137.37(C), 150.81(C), 156.47(C), 157.60(C-N), 159.28(C-N), 176.14(C=O)

(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-((3-metiltiyofen-2-yl)methylene)thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85d)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 3-metiltiyofen-2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır

Katı ; 32.0% verim ; erime noktası : 211.0-213.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.910 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1734 (C=O); 1586 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃ , 400 MHz) δ (ppm): 1.78(d, 3H, CH₃ ,J=7.16 Hz), 2.42(s, 3H, CH₃), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.41(q, 1H, CH, J=7.19 Hz), 6.98(d, 1H, ArH, J=4.96 Hz), 7.03-7.06(m, 2H, ArH), 7.41(dd, 1H, ArH, J₁=1.63 Hz, J₂=8.43 Hz), 7.60(d, 1H, ArH, J=4.86 Hz), 7.63-7.70(m, 3H, ArH), 8.34(s, 1H, CH); APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.75(CH₃), 19.81(CH₃), 40.50(CH), 55.30(CH₃), 105.63(CH), 118.91(CH), 120.34(C), 125.95(CH), 126.39(CH), 127.29(CH), 129.05(C), 129.36(CH), 131.29(CH), 131.34(C), 131.62(CH), 132.61(CH), 133.69(C), 137.36(C), 146.56(C), 156.56(C), 157.61(C-N), 159.37(C-N), 176.19(C=O)

(Z)-6-((4-bromotiyofen-2-yl)metilen)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)ethyl)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85e)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 4-bromoltiyofen -2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır

Katı; 51.0% verim; erime noktası :243.0-245.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.909 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1720 (C=O); 1614 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.76(d, 3H, CH₃, J=7.18 Hz), 3.84(s, 3H, OCH₃), 4.40(q, 1H, CH, J=7.19 Hz), 7.02-7.06(m, 2H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.39(dd, 1H, ArH, J₁=1.72 Hz, J₂=8.47 Hz), 7.53(s, 1H, ArH), 7.62-7.68(m, 3H, ArH), 8.13(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.73(CH₃), 40.52(CH), 55.31(CH₃), 105.63(CH), 112.77(CH), 118.97(C), 123.37(C), 125.97(CH), 126.31(CH), 127.33(CH), 129.03(C), 129.35(CH), 130.04(CH), 130.86(CH), 133.72(C), 136.28(CH), 137.11(C), 137.32(C), 155.85(C), 157.66(C-N), 158.91(C-N), 176.64 (C=O)

(Z)-6-((5-bromotiyofen-2-yl)metilen)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)ethyl)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85f)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 5-bromotiyofen-2-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır

Katı; 19.6% verim ; erime noktası : 159.0-161.0 °C ;Rf(Etil Asetat) : 0.903 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1729 (C=O); 1593 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.19 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.40(q, 1H, CH, J=7.16 Hz), 7.02(d, 1H, ArH, J=2.15 Hz), 7.06(dd, 1H, ArH, J₁=2.45 Hz, J₂=8.85 Hz), 7.13(d, 1H, ArH, J=4.03 Hz), 7.19(d, 1H, ArH), 7.40(dd, 1H, ArH, J₁=1.63 Hz, J₂=8.45 Hz), 7.62(s, 1H, ArH), 7.65(s, 1H, ArH), 7.68(s, 1H, ArH), 8.13(s, 1H, CH) APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.74(CH₃), 40.52(CH), 55.31(CH₃), 105.62(CH), 118.96(CH), 121.89(C), 122.24(C), 125.97(CH), 126.33(CH), 127.33(CH), 129.03(C), 129.35(CH), 131.53(CH), 132.07(CH), 133.71(C), 135.45(CH), 137.16(C), 138.06(C), 156.04(C), 157.64(C-N), 158.85(C-N), 176.48(C=O)

**(Z)-6-(furan-2-ylmetilen)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (85g)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 2-furfuraldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır

Katı; 59.0% verim ; Erime noktası :212.0-214.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.884 ; IR (KBr), ν (1/cm) : 1736 (C=O); 1619 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.40(q, 1H, CH, J=7.17 Hz), 6.55(dd, 1H, ArH, J₁=1.73 Hz, J₂=3.52 Hz), 6.86(d, 1H, ArH, J=3.55 Hz), 7.02-7.06(m, 2H, ArH), 7.40(dd, 1H, ArH, J₁=1.70Hz, J₂=8.49 Hz), 7.63(s, 1H, ArH) 7.64(s, 1H, ArH), 7.77(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.79(CH₃), 40.50(CH), 55.29(CH₃), 105.66(CH), 113.72(CH), 118.89(CH), 120.38(CH), 121.58(C), 125.28(CH), 125.95(CH), 126.39(CH), 127.29(CH), 129.06(C), 129.35(CH), 133.70(C), 137.36(C), 147.75(CH), 149.28(C), 156.37(C), 157.63(C-N), 160.72(C-N), 176.27(C=O)

(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-((5-metilfuran-2-yl)metilen)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85h)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 5-metilfurfuraldır.Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır

Katı; 63.7% verim ; erime noktası :169.0(boz.) °C ; Rf(Etil Asetat) :0.873 ; IR (KBr), ν (1/cm) : 1725 (C=O); 1607 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.22 Hz), 2.38(s, 3H, CH₃), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.40(q, 1H, CH, J=7.16 Hz), 6.20(dd, 1H, ArH, J₁=0.76 Hz, J₂=3.47 Hz), 6.80(d, 1H, ArH, J=3.48 Hz), 7.02-7.07(m, 2H, ArH), 7.42(dd, 1H, ArH, J₁=1.81Hz, J₂=8.50 Hz), 7.64(dd, 2H, ArH, J₁=1.49 Hz, J₂=8.38 Hz), 7.69(s, 1H, ArH), 7.77(s, 1H, CH) APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.38(CH₃), 19.88(CH₃), 40.51(CH), 55.30(CH₃), 105.61(CH), 110.78(CH), 118.88(CH), 119.32(C), 122.56(CH), 125.35(CH), 125.95(CH), 126.44(CH), 127.25(CH), 129.04(C), 129.35(CH), 133.66(C), 137.49(C), 147.98(C), 156.62(C), 157.58(C), 159.55(C-N), 160.68(C-N), 176.03(C=O)

**(Z)-6-(bifenil-4-ylmetilen)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (85i)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; bifenil-4-karbaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır

Katı; 51.2% verim ; erime noktası :193.5-194.6 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.915 ; IR (KBr), ν (1/cm) : 1735 (C=O); 1598 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 1.79(d, 3H, CH₃ , J=7.18 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.42(q, 1H, CH, J=7.18Hz), 7.02-7.08(m, 2H, ArH), 7.39-7.46(m, 4H, ArH), 7.53-7.72(m, 9H, ArH), 8.17(s, 1H, CH) APT(CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):19.77(CH₃), 40.53(CH), 55.31(CH₃), 105.63(CH), 118.96(CH), 123.56(C), 125.98(CH), 126.36(CH), 127.16(CH), 127.34(CH), 128.08(CH), 128.52(CH), 129.05(C), 129.10(CH), 129.37(CH), 131.21(C), 131.34(CH), 133.72(C), 137.24(C), 139.37(C), 140.12(CH), 144.52(C), 156.33(C), 157.64(C-N), 159.90(C-N), 176.46(C=O)

(Z)-6-(3-(benziloksi)benziliden)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85j)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 3-benziloksibenzaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır

Katı; 48.0% verim; erime noktası :176.0-178.0 °C ; Rf(Etil Asetat) : 0.935 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1737 (C=O); 1608 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.41(q, 1H, CH, J=7.19Hz), 5.06(s, 2H, CH₂), 7.03-7.07(m, 4H, ArH), 7.11(d, 1H, ArH, J=7.81 Hz), 7.27-7.41(m, 7H, ArH), 7.63-7.69(m, 3H, ArH), 8.07(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.77(CH₃), 40.51(CH), 55.30(CH₃), 70.28(CH₂), 105.63(CH), 116.43(CH), 118.75(CH), 118.94(CH), 123.35(CH), 124.36(C), 125.97(CH), 126.35(CH), 127.32(CH), 127.39(CH), 128.29(CH), 128.77(CH), 129.03(C), 129.35(CH), 130.62(CH), 133.64(C), 133.71(C), 136.18(C), 137.20(C), 140.48(CH), 156.20(C), 157.64(C), 159.32(C-N), 160.01(C-N), 176.47(C=O)

(Z)-6-(2-(benziloksi)benziliden)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85k)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 2-benziloksibenzaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır

Katı; :26.0% verim ; erime noktası :139.0-141.0 °C;Rf(Etil Asetat):0.930 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1736 (C=O); 1589 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.19 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.41(q, 1H, CH, J=6.94 Hz), 5.15(s, 2H, CH₂), 6.92(d, 1H, ArH, J=8.42 Hz), 6.98-7.07(m, 3H, ArH), 7.24-7.36(m, 6H, ArH), 7.40(dd, 1H, ArH, J₁=1.84 Hz, J₂= 8.56 Hz), 7.46(dd, 1H, ArH, J₁=1.45 Hz, J₂= 7.80 Hz), 7.62-7.70(m, 3H, ArH), 8.57(s, 1H,CH); APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.80(CH₃), 40.47(CH), 55.30(CH₃), 70.65(CH₂), 105.63(CH), 113.19(CH), 118.90(CH), 121.42(CH), 122.16(C), 124.07(C), 125.94(CH), 126.38(CH), 127.14(CH), 127.29(CH), 128.27(CH), 128.81(CH), 129.05(C), 129.36(CH), 129.95(CH), 133.43(CH), 133.69(C), 135.91(C), 136.49(CH), 137.35(C), 156.42(C), 157.61(C-N), 158.06(C-N), 176.15(C=O)

(Z)-6-(4-(benziloksi)benziliden)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85I)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 4-benziloksibenzaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır

Katı; 44.0% verim ; erime noktası : 180.0-182.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.935; IR (ATR), ν (1/cm) : 1727 (C=O); 1585 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.78(d, 3H, CH₃, J=7.18 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.41(q, 1H, CH, J=7.15Hz), 5.08(s, 2H, CH₂), 7.01-7.07(m, 4H, ArH), 7.27-7.31(m, 1H, ArH), 7.33-7.35(m, 4H, ArH), 7.41(dd, 1H, ArH, J₁=1.63 Hz, J₂= 8.48 Hz), 7.47(d, 2H, ArH, J=8.81 Hz), 7.62-7.69(m, 3H, ArH), 8.07(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.80(CH₃), 40.52(CH), 55.30(CH₃), 70.33(CH₂), 105.64(CH), 115.99(CH), 118.92(CH), 120.79(C), 125.28(C), 125.95(CH), 126.38(CH), 127.31(CH), 127.47(CH), 128.39(CH), 128.78(CH), 129.05(C), 129.36(CH), 133.03(CH), 133.70(C), 135.88(C), 137.34(C), 140.40(CH), 156.61(C), 157.62(C), 159.81(C-N), 161.69(C-N), 176.23(C=O)

(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-(naftalen-1-ylmetilen)tiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85m)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ;1-naftaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır

Katı; 26.2% verim; erime noktası : 65.0(boz.) °C ; Rf(Etil Asetat) :0.900 ; IR (ATR) , ν (1/cm) : 1731 (C=O); 1602 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.79(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.42(q, 1H, CH, J=7.20 Hz), 7.02-7.08(m, 2H, ArH), 7.41(dd, 1H, ArH, J₁=1.68 Hz, J₂=8.46 Hz), 7.49-7.59(m, 3H, ArH), 7.62-7.71(m, 4H, ArH), 7.86(d, 1H, ArH, J=7.85 Hz), 7.93(d, 1H, ArH, J=8.22 Hz), 8.06(d, 1H, ArH, J=8.02 Hz), 8.89(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.77(CH₃), 40.51(CH), 55.31(CH₃), 105.64(CH),118.95(CH), 123.35(CH), 125.38(CH), 125.98(CH), 126.36(CH), 127.10(CH), 127.14(C), 127.28(CH), 127.34(CH), 127.82(CH), 129.05(C), 129.09(CH), 129.36(CH), 129.65(C), 131.73(C), 132.29(CH), 133.72(C), 133.74(C), 137.22(C), 137.88(CH), 155.92(C), 157.64(C-N), 160.53(C-N), 176.39(C=O)

**(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-(naftalen-2-ylmetilen)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (85n)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; 2-naftaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır

Katı ; 45.6% verim ; erime noktası :204.0(boz.) °C ;Rf(Etil Asetat) :0.903; IR (ATR), ν (1/cm) : 1732 (C=O); 1601 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.79(d, 3H, CH₃, J=7.19 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.42(q, 1H, CH, J=7.16 Hz), 7.02-7.08(m, 2H, CH₂), 7.42(dd, 1H, J₁=1.67 Hz, J₂=8.48 Hz), 7.48-7.59(m, 3H, ArH), 7.63(s, 1H, ArH), 7.65(s, 1H, ArH), 7.70(s, 1H, ArH), 7.79-7.90(m, 3H, ArH), 8.02(s, 1H, ArH), 8.29(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.80(CH₃), 40.54(CH), 55.31(CH₃), 105.63(CH), 118.96(CH), 123.83(C), 125.65(CH), 125.95(CH), 126.37(CH), 127.34(CH), 127.41(CH), 127.91(CH), 128.74(CH), 129.06(CH), 129.37(CH), 129.51(CH), 129.85(C), 132.75(CH), 133.07(C), 133.72(C), 134.39(C), 137.26(C), 140.71(CH), 156.31(C), 157.63(C-N), 160.00(C-N), 176.44(C=O)

**(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-((E)-3-fenilalliliden)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (85o)**

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; trans-sinnamaldehyttir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır

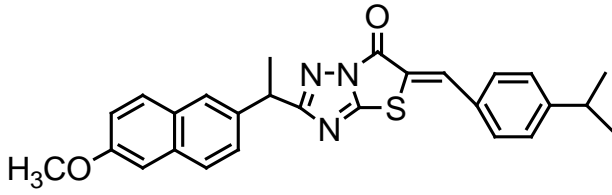
Katı; 40.0% verim; erime noktası :207.0-209.0 °C ;Rf(Etil Asetat):0.903; IR (ATR), ν (1/cm) : 1727 (C=O); 1605 (C=N) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH₃, J=7.18 Hz), 3.82(s, 3H, OCH₃), 4.40(q, 1H, CH, J=7.16 Hz), 6.76(dd, 1H, CH, J₁=11.59 Hz, J₂=15.14 Hz), 7.02-7.06(m, 3H, ArH), 7.11(d, 1H, CH, J=15.14 Hz), 7.32-7.34(m, 3H, ArH), 7.40(dd, 1H, ArH, J₁=1.81 Hz, J₂=8.48 Hz), 7.48(dd, 1H, ArH, J₁=1.95 Hz, J₂=5.43 Hz), 7.62-7.69(m, 3H, ArH), 7.81(d, 1H, CH, J=11.56 Hz) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.74(CH₃), 40.49(CH), 55.30(CH₃), 105.62(CH), 118.93(CH), 121.66(CH), 124.98(C), 125.95(CH), 126.37(CH), 127.32(CH), 128.13(CH), 129.04(C), 129.14(CH), 129.36(CH), 130.82(CH), 133.70(C), 134.95(C), 137.30(C), 139.97(CH), 146.87(CH), 155.91(C), 157.62(C-N), 158.88(C-N), 176.17(C=O)

(Z)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-6-((E)-2-metil-3fenilalliliden)tiyazolo [3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-on (85p)

Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; α -metil sinnamaldehittir. Kristallendirmede çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Katı; 25.2% verim ;erime noktası :158.0-160.0 °C ;Rf(Etil Asetat):0.904; IR (ATR), ν (1/cm) : 1720 (C=O); 1614 (C=N) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,400 MHz) δ (ppm): 1.77(d, 3H, CH_3 , $J=7.19$ Hz), 2.23(s, 3H, CH_3), 3.83(s, 3H, OCH_3), 4.41(q, 1H, CH , $J=7.14$ Hz), 7.02-7.06(m, 2H, ArH), 7.08(s, 1H, CH), 7.28-7.38(m, 5H, ArH), 7.40(dd, 1H, $J_1=1.74$ Hz, $J_2=8.50$ Hz), 7.62-7.69(m, 3H, ArH), 7.89(s, 1H, CH); APT (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.00(CH_3), 19.81(CH_3), 40.51(CH), 55.30(CH_3), 105.62(CH), 118.92(CH), 122.20(C), 125.95(CH), 126.38(CH), 127.30(CH), 128.65(CH), 129.04(C), 129.35(CH), 129.70(CH), 129.74(CH), 132.58(C), 133.69(C), 135.61(C), 137.35(C), 145.39(CH), 146.15(CH), 156.59(C), 157.61(C-N), 160.03(C-N), 176.23(C=O)

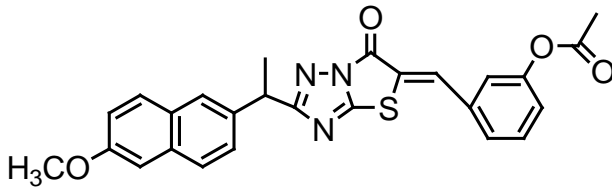
**(Z)-6-(4-izopropilbenziliden)-2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)tiyazolo[3,2-b]
[1,2,4]triazol-5(6H)-on (85r)**



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ; küminaldehittir . Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı ; 24.0% verim ; erime noktası :131.0-133.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.917 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1746 (C=O); 1597 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm); 1.51(d, 6H, 2CH₃, J=6.91 Hz), 1.78(d, 3H, CH₃, J=7.20 Hz), 2.87-2.94(m, 1H, CH), 3.83(s, 3H, CH₃), 4.41(q, 1H, CH, J=7.22 Hz), 7.03-7.07(m, 2H, ArH), 7.31(d, 2H, ArH, J=8.21 Hz), 7.41(dd, 1H, ArH, J₁=1.52 Hz, J₂=8.49 Hz), 7.46(d, 2H, ArH, J=8.24 Hz), 7.63-7.69(m, 3H, ArH), 8.11(s, 1H, CH) ; APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.77(CH₃), 23.60(CH₃), 34.31(CH), 40.52(CH), 55.30(CH₃), 105.64(CH), 118.93(CH), 122.68(C), 125.97(CH), 126.37(CH), 127.32(CH), 127.76(CH), 129.05(C), 129.36(CH), 130.04(C), 131.07(CH), 133.71(C), 137.29(C), 140.71(CH), 153.64(C), 156.48(C), 157.63(C-N), 160.01(C-N), 176.36(C=O)

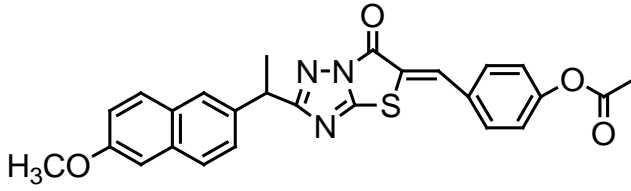
(Z)-3-((2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-5-oksotiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)-yliden)metil)fenil asetat (85s)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ;3-hidroksibenzaldehittir . Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı; 55.0% verim; erime noktası :159.0-161.0 °C ; Rf(Etil Asetat) ;0.882 ; IR (ATR), ν (1/cm) : 1762 (C=O); 1744 (C=O); 1609 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):1.77(d, 3H, CH₃, J=7.18 Hz), 2.26(s, 3H, CH₃) 3.82(s, 3H, CH₃), 4.40(q, 1H, CH, J=7.17 Hz), 7.01(s, 1H, ArH), 7.04(dd, 1H, ArH, J₁=2.39 Hz, J₂=8.88 Hz), 7.17(d, 1H, ArH, J=8.18 Hz), 7.23(s, 1H, ArH), 7.34-7.47(m, 3H, ArH), 7.62(d, 2H, ArH, J=8.61 Hz), 7.68(s, 1H, ArH), 8.06(s, 1H, CH) ;APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.77(CH₃), 21.13(CH₃), 40.52(CH), 55.31(CH₃), 105.63(CH), 118.95(CH), 123.57(CH), 124.95(CH), 125.30(C), 125.98(CH), 126.34(CH), 127.33(CH), 127.69(CH), 129.03(C), 129.35(CH), 130.56(CH), 133.72(C), 133.76(C), 137.14(C), 139.27(CH), 151.33(C), 156.00(C), 157.65(C-N), 159.85(C-N), 169.01(C=O), 176.62(C=O)

(Z)-4-((2-(1-(6-metoksinaftalen-2-yl)etil)-5-oksotiyazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)-yliden)metil)fenil asetat (85t)



Genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Sentezinde kullanılan aldehit ;4-hidroksibenzaldehittir . Kristallendirmede çözücü olarak aseton kullanılmıştır.

Katı ; 34.3% verim ; erime noktası :155.0-157.0 °C ; Rf(Etil Asetat) :0.887; IR (ATR), ν (1/cm) : 1769 (C=O); 1745 (C=O); 1607 (C=N); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):1.78(d, 3H, CH₃, J=7.18 Hz), 2.27(s, 3H, CH₃) 3.83(s, 3H, CH₃), 4.41(q, 1H, CH, J=7.25 Hz), 7.03-7.07(m, 2H, ArH), 7.20(m, 2H, ArH), 7.40(d, 1H, ArH, J=9.60 Hz), 7.54(d, 2H, ArH, J=8.63 Hz), 7.63-7.69(m, 3H, ArH) 8.10(s, 1H, CH) APT (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.75(CH₃), 21.15(CH₃), 40.51(CH), 55.30(CH₃), 105.64(CH), 118.95(CH), 122.89(CH), 123.99(C), 125.97(CH), 126.34(CH), 127.33(CH), 129.04(C), 129.35(CH), 129.96(C), 132.01(CH), 133.72(C), 137.18(C), 139.34(CH), 153.04(C), 156.17(C), 157.64(C-N), 159.82(C-N), 168.78(C=O), 176.52(C=O)

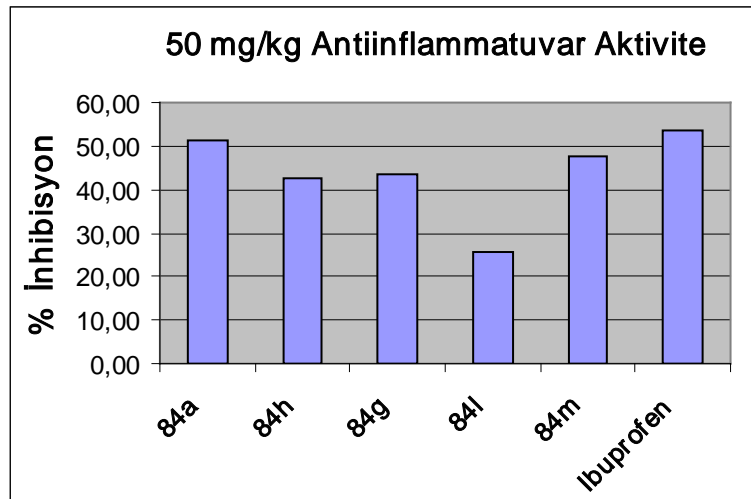
5.2. Antiinflamatuvar, Analjezik Aktivite ve Gastrik Ülserasyon Sonuçları

Sentezlenen maddelerin bir kısmının analjezik, antiinflamatuvar aktivite ve gastrik ülserasyon sonuçları şöyledir :

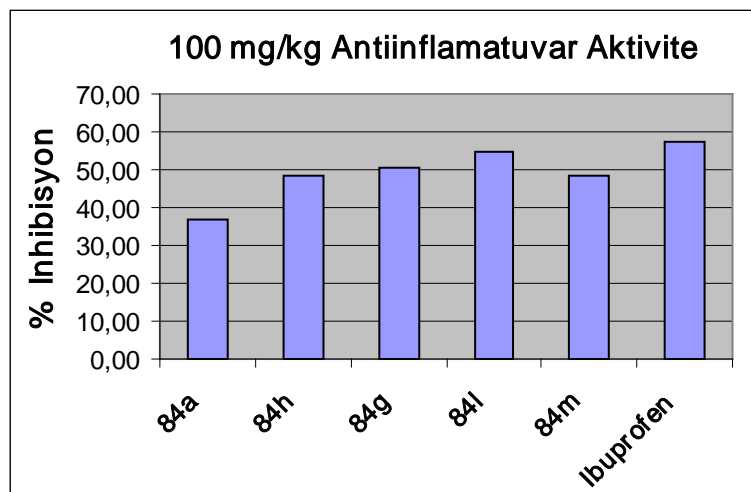
5.2.1. Antiinflamatuvar Aktivite Sonuçları

İbuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri için:

50 mg/kg	
Maddeler	% İnhibisyon
84a	51,15
84h	42,64
84g	43,39
84l	25,78
84m	47,58
İbuprofen	53,46



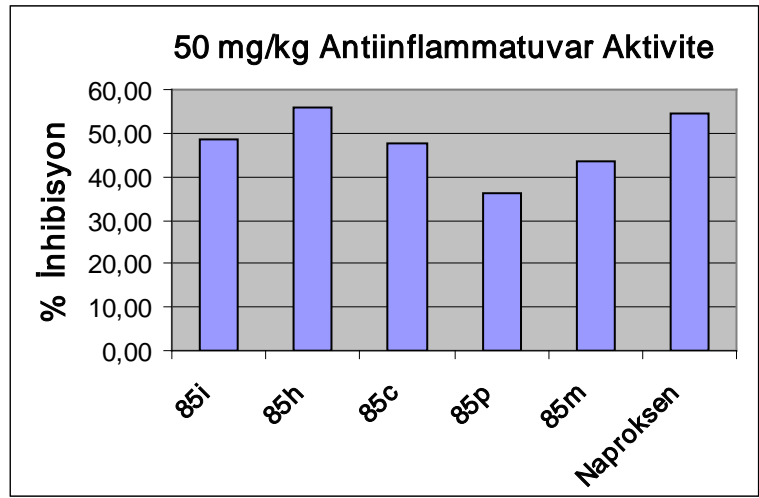
100 mg/kg	
Maddeler	% İnhibisyon
84a	36,84
84h	48,42
84g	50,52
84l	54,73
84m	48,42
İbuprofen	57,34



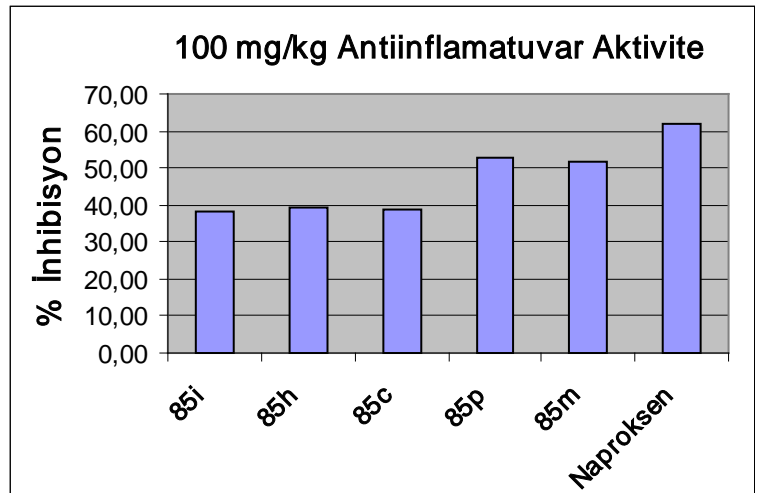
Antiinflamatuvar aktivitesi test edilen maddelerden ibuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinden **84a** kodlu türevinin 50mg/kg antiinflamatuvar aktivite tayini sonucunda en yüksek aktifiğe sahip olduğu , 100mg/kg antiinflamatuvar aktivite tayini sonucunda ise **84l** türevinin en yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Naproxenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri için:

50 mg/kg	
Maddeler	% İnhibisyon
85i	48,63
85h	55,97
85c	47,58
85p	36,05
85m	43,39
Naproxen	54,40



100 mg/kg	
Maddeler	% inhibisyon
85i	38,10
85h	39,36
85c	38,94
85p	52,63
85m	51,57
Naproxen	62,10



Antiinflamatuvar aktivitesi test edilen maddelerden naproxenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinden **85h** kodlu türevinin 50mg/kg antiinflamatuvar

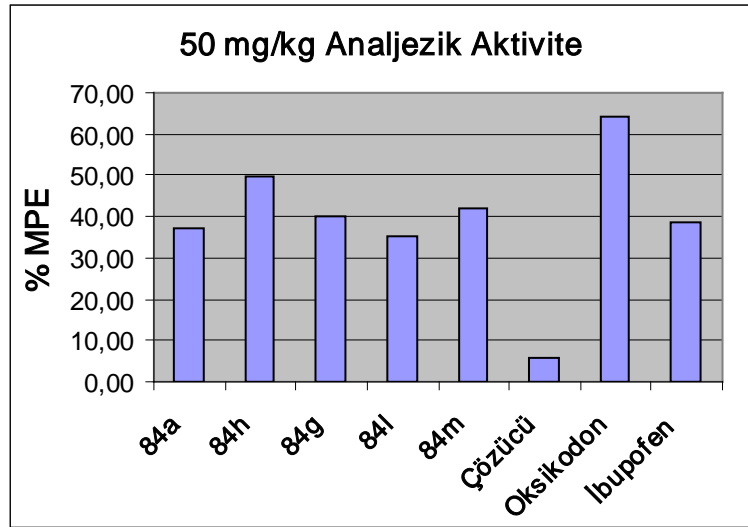
aktivite tayini sonucunda en yüksek aktifiğe sahip olduğu , 100mg/kg antiinflamatuvar aktivite tayini sonucunda ise **85p** türevinin en yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

5.2.2. Analjezik Aktivite Sonuçları

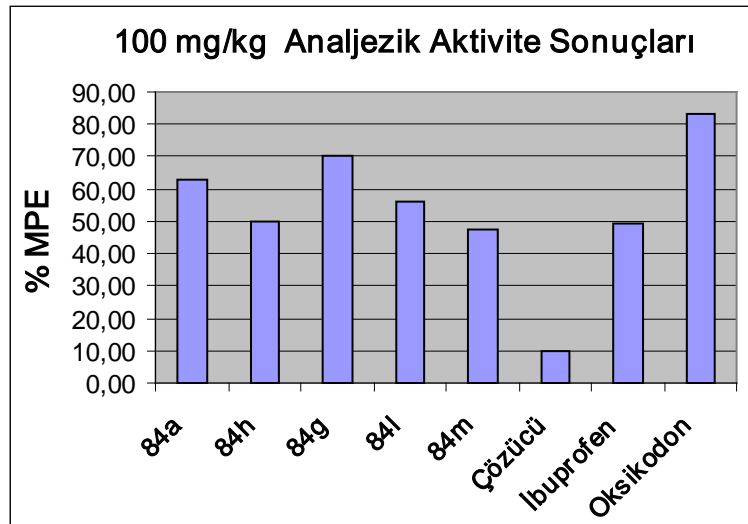
Tail-flick Testi Sonucu

İbuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri için:

50 mg/kg	
Maddeler	% MPE
84a	36,94
84h	49,95
84g	39,99
84l	35,24
84m	42,02
Çözücü	5,98
Oksikodon	64,13
İbuprofen	38,84



100 mg/kg	
Maddeler	% MPE
84a	63,06
84h	50,16
84g	70,31
84l	56,29
84m	47,22
Çözücü	9,58
İbuprofen	49,36
Oksikodon	83,5

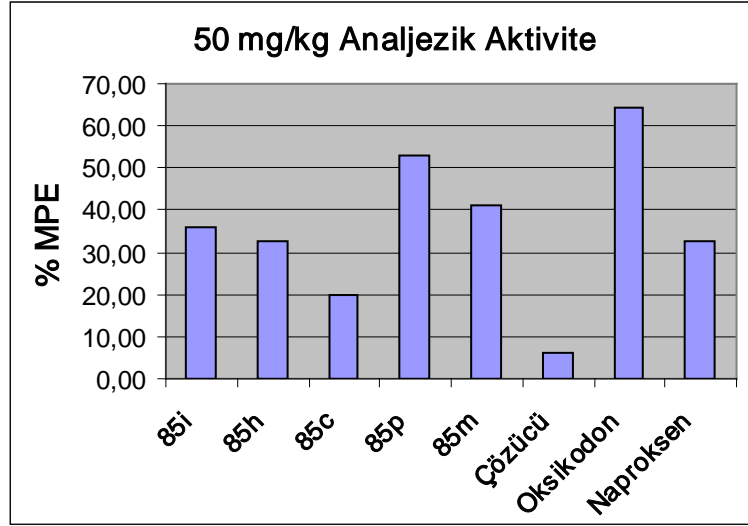


Analjezik aktivite sonucunda test edilen maddelerden ibuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinden **84h** kodlu türevinin 50mg/kg analjezik

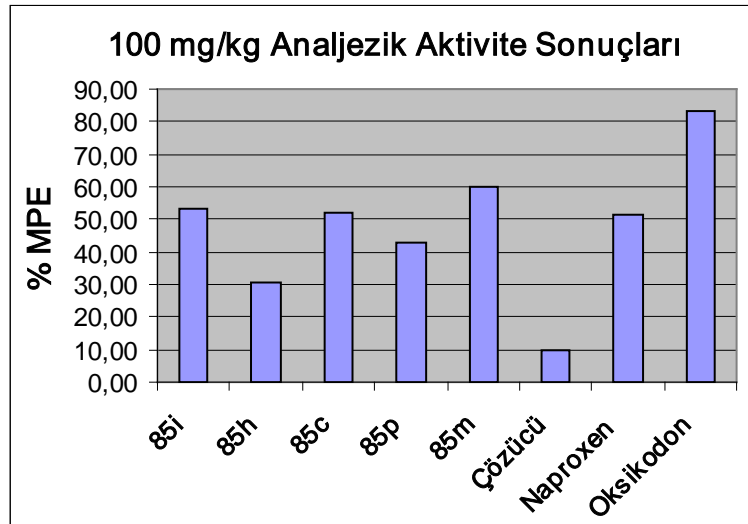
aktivite tayini sonucunda en yüksek aktifliğe sahip olduğu , 100mg/kg analjezik aktivite tayini sonucunda ise **84g** türevinin en yüksek analjezik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Naproxenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri için:

50 mg/kg	
Maddeler	% MPE
85i	35,82
85h	32,72
85c	19,90
85p	53,01
85m	41,22
Çözücü	5,98
Oksikodon	64,13
Naproxen	32,80



100 mg/kg	
Maddeler	% MPE
85i	53,35
85h	30,49
85c	51,87
85p	43,02
85m	59,76
Çözücü	9,58
Naproxen	51,61
Oksikodon	83,5



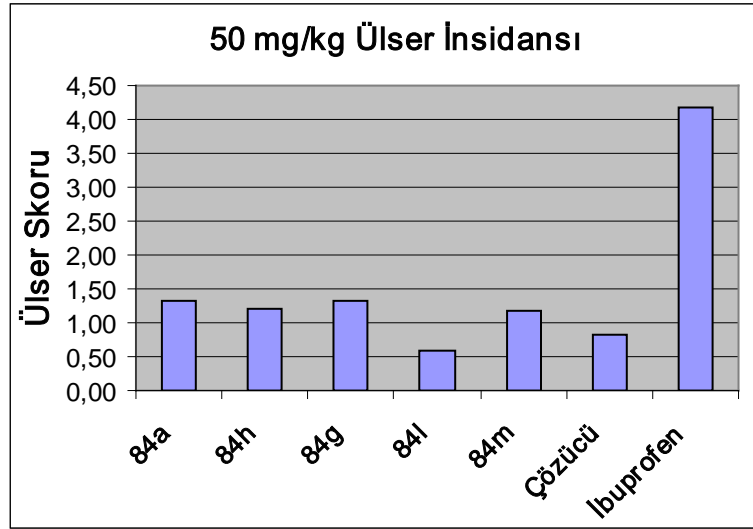
Analjezik aktivite sonucunda test edilen maddelerden naproxenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinden **85p** kodlu türevinin 50mg/kg analjezik aktivite tayini sonucunda en yüksek aktifliğe sahip olduğu , 100mg/kg analjezik aktivite

taini sonucunda ise **85m** türevinin en yüksek analjezik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

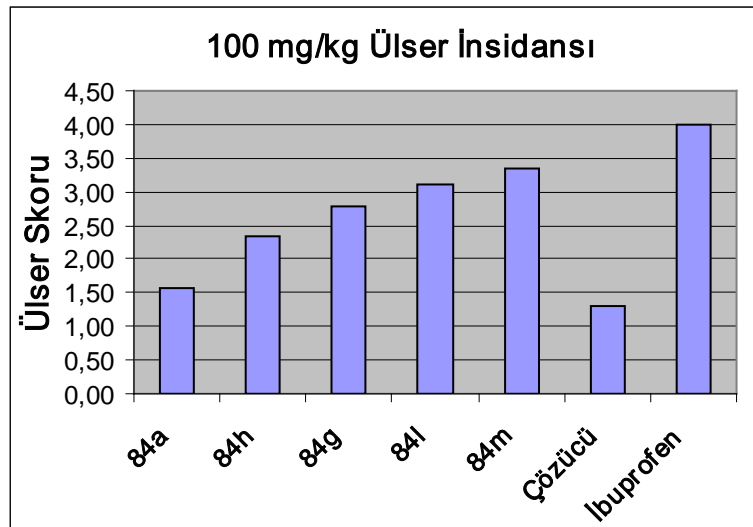
5.2.3. Gastrik Ülserasyon Sonuçları

İbuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri için:

50 mg/kg	
Maddeler	Ülser Skoru
84a	1,33
84h	1,20
84g	1,33
84l	0,60
84m	1,17
Çözücü	0,83
İbuprofen	4,17



100 mg/kg	
Maddeler	Ülser Skoru
84a	1,56
84h	2,33
84g	2,78
84l	3,11
84m	3,33
Çözücü	1,31
İbuprofen	4,00

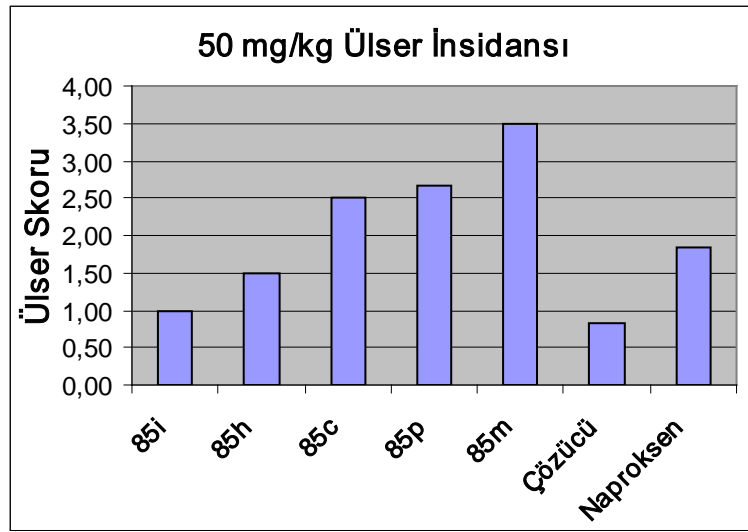


Test edilen maddelerden ibuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin hepsi, 50 mg/kg ve 100 mg/kg gastrik ülser çalışmaları sonucunda

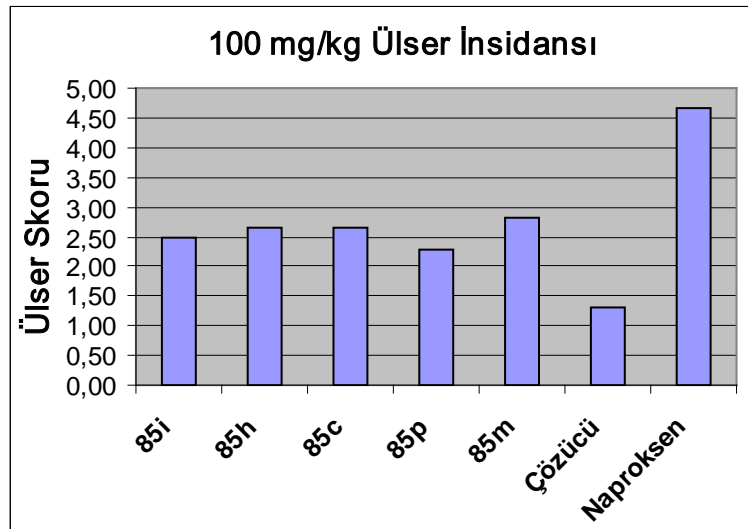
referans maddesi ibuprofenden daha az ülser insidansına sahip oldukları gözlenmiştir. Maddelerin 50 mg/kg ve 100 mg/kg miktarlardaki gastrik ülserasyon çalışmalarında, 50 mg/kg dozda alınan maddelerin daha az ülser oluşumuna neden oldukları gözlenmiştir. Farelere verilen ilacın dozundaki azalma ülser oluşma olasılığını düşürmüştür.

Naproxenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri için:

50 mg/kg	
Maddeler	Ülser Skoru
85i	1,00
85h	1,50
85c	2,50
85p	2,67
85m	3,50
Çözücü	0,83
Naproxen	1,83



100 mg/kg	
Maddeler	Ülser Skoru
85i	2,50
85h	2,67
85c	2,67
85p	2,27
85m	2,82
Çözücü	1,31
Naproxen	4,67



Test edilen maddelerden naproxenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin 50 mg/kg dozla gastrik ülserasyon çalışmalarında **85i** ve **85h** maddeleri, referans maddesi naproksene göre daha az ülser oluşturma etkisine

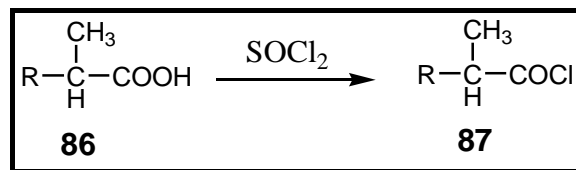
sahipken diğ er maddeler daha fazla ül ser oluşumuna neden olmaktadır. Maddelerin 100 mg/kg dozda kullanıldığı ç alışmada ise **85c,p,m** maddelerinin ül ser yapıcı etkilerinde azalma görülmüştür.

5.3. TARTIŞMA

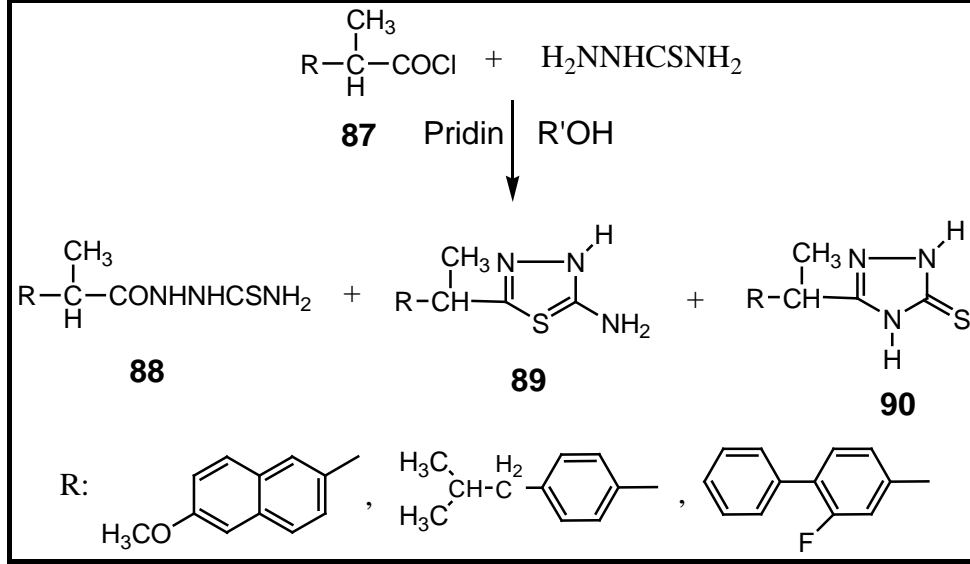
Çalışmamız NSAİ'lardan naproksen ve ibuprofenin başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla antiinflamatuvar ve analjezik aktiflik göstermesi beklenen 2-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-6-(süstitüe)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on **85(a-t)** ve 2-[1-(4-(2-Metilpropil)-fenil)etil]-6-(süstitüe)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on **84(a-n)** türevi bileşiklerini kapsamaktadır. Çalışmamızda yeni bileşiklerin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, analjezik, antiinflamatuvar ve gastrik ül ser yapıcı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Daha önce yapılan ç alışmalarda 1-açiltiyosemikarbazit yapısının sentezi flurbiprofen, naproksen ve ibuprofenden yola çıkılarak denenmiştir. Öncelikle bu maddelerin asit klorürleri, bu bileşiklerin tyoniklorür ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanmıştır (Şema-26). Daha sonra sentezlenen bu maddeler tiyosemikarbazit ile piridin içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Her bir reaksiyon sonucunun ince tabaka kromatografisi ile kontrolü sonucu üç veya daha fazla madde oluştuğu gözlenmiştir. Sentezlenmesi düşünölen 1-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanoil] tiyosemikarbazit , N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoil]tiyosemikarbazit , N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]tiyosemikarbazit ve, bu maddelerden yola çıkarak hazırlanması istenilen 5-merkaptio-1,2,4-triazol yapılarının sentezlenmesi baş arılamamıştır. (Berk ve ark.,2001; Tozkoparan, B. Ve ark.,1999; Doğdaş E. 2005)

Şema- 26



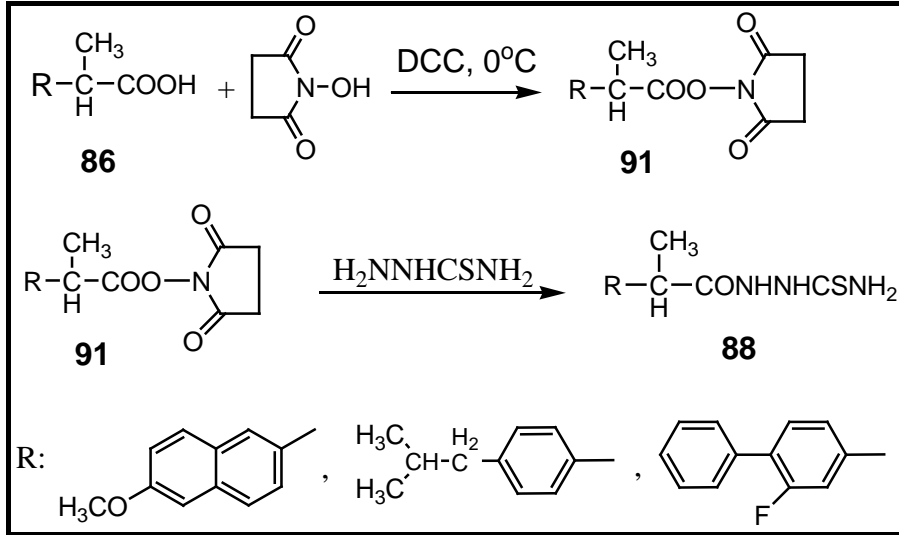
Şema-27



Bu tür reaksiyonlarda 5-amino-1,3,4-tiyadiazol **89**, 5-merkaptotriazol **90** ve açiltiyosemikarbazit **88** yapılarının oluştuğu bulunmuştur (Şema-27)(Temple, 1981;Maxwell ve ark., 1984;Kano ve ark.,1969; Singh ve ark.,1978). Safılaştırma yöntemleri sonucu istenilen ürünün verimi çok düşük bulunmuş bu yüzden farklı bir yöntemle tiyosemikarbazit yapılarının sentezlenmesi düşünülmüştür.

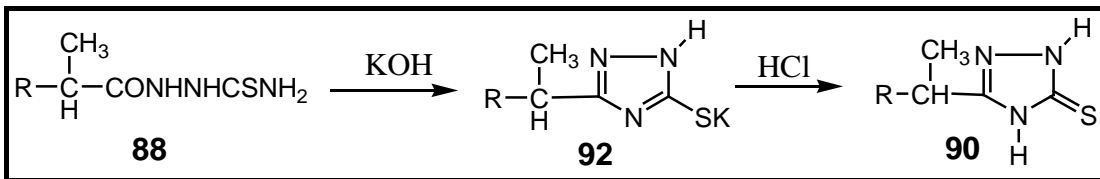
Literatürde yapılan çalışmalarda flurbiprofen, naproksen ve ibuprofenin , disikloheksilkarbodiimit varlığında N-hidroksisüksinimit ile açılasyonu gerçekleştirilmiştir.(Tozkoparan ve ark.,2001; Tozkoparan ve ark.,2000; Tozkoparan, ve ark.,2004; Berk ve ark.,2001) Oluşan N-[2-(4-(2-Metilpropil)-fenil)propanoiloksi]süksinimit , N-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoiloksi]süksinimit ve N-[2-(2-fluoro-4-bifenil)propanil]süksinimit maddeleri aktif ester olarak kullanılmışlardır. Elde edilen aktif esterler **91** doğrudan tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak herbirinin amit **88** yapıları elde edilmiştir (Şema-28).

Şema-28



Elde edilen amit **88** yapıları bazik ortamda (%10 KOH) ısıtılmasıyla halka kapanması sonucu 5-merkaptotriazol halkalı yapılarına dönüştürülmüştür. Sulu ortamda potasyum tuzu **92** yapısında çözünen bu bileşikler, ortam pH'ı 3 olacak şekilde derişik hidroklorik asit eklenmesiyle çöktürülmüşlerdir (Şema-29).

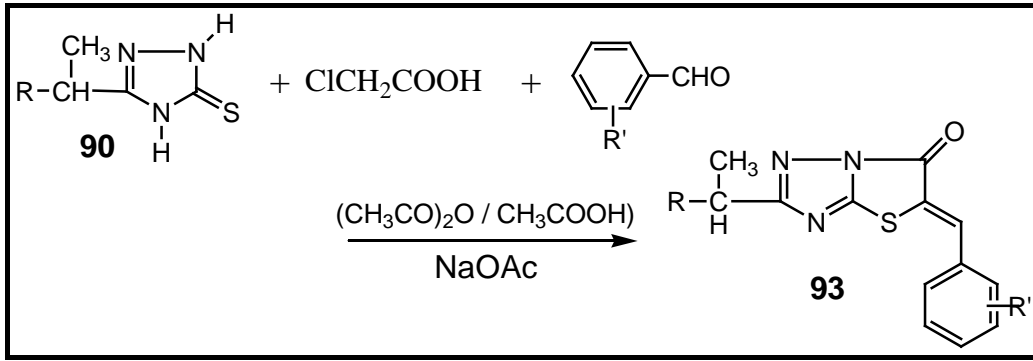
Şema-29



İbuprofen, naproksen ve flurbiprofenin 1,2,4-triazol-5-tiyon yapılarının 6(sübstitüe/sübstitüe olmayan) benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on bisiklik yapılarına dönüştürülmesi literatürde bulunmaktadır (Şema-30). Bu reaksiyonlarda İbuprofen ,naproksen ve flurbiprofenin 1,2,4-triazol-5-tiyon yapıları asetik asit, sodyum asetat, ve asetik anhidrit varlığında kloroasetik asit ve çeşitli sübstitüe/sübstitüe olmayan benzaldehitlerle reaksiyonu sonucu 6(sübstitüe/sübstitüe

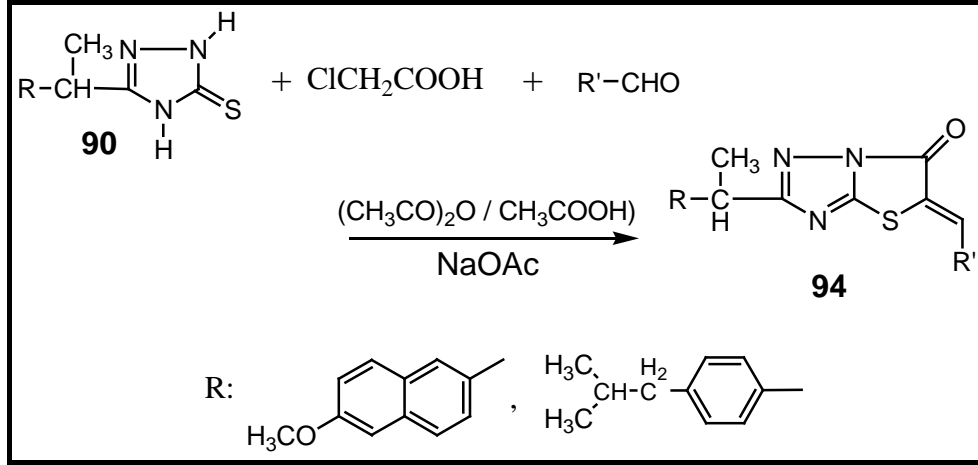
olmayan) benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on yapılarına dönüştürülmüşlerdir (Berk, B. ve ark.,2001; Tozkoparan, B. ve ark.,1999; Yavuz, K ve ark.,2004). Bu reaksiyondaki halkalanmanın N1 ve N4 azot atomları üzerinden oluşabileceği ve bisiklik yapının tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol veya tiyazolo[2,3-c]-1,2,4-triazol şeklinde kapanabileceği düşünülmüştür. Fakat yapılan çalışmalar sonucu reaksiyonun tek yönlü olduğu ve halka kapanmasının 1 numaralı konumdaki (N1) azot atomu üzerinden gerçekleşerek tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol yapısının olduğu ¹H-NMR verilerinden ve X-ışınları kristalografik analiz sonuçlarıyla kanıtlanmıştır. (Tozkoparan, B. ve ark.,2001; Yavuz, K ve ark.,2004; Potts, K.T. ve ark, 1971)

Şema-30



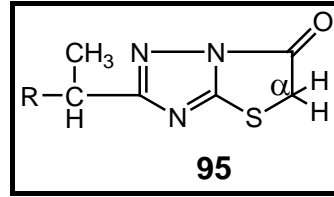
Çalışmamızda , literatür bilgisinin ışığında, ibuprofen ve naproksenin 5-merkapto-1,2,4-triazol yapıları sentezlendikten sonra bu yapıların asetik asit, sodyum asetat, ve asetik anhidrit varlığında kloroasetik asit ve çeşitli heterohalkalı aromatik aldehytlerle reaksiyonu sonucu 6(sübstitüe)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on kondanse bisiklik türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi (Şema-31).

Şema-31



Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on halkasının 6. konumuna heterohalkalı aromatik aldehit yapılarının eklenmesi için Claisen-Schmidt reaksiyonu kullanılır. Buradaki ilke tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on halkalı yapısında bulunan karbonil grubuna komşu olan α -karbondaki aktif hidrojenlerdir (Şema-32).

Şema-32



Sentezlenen benziliden türevlerinin 6. konumdaki C=C çift bağından dolayı Z veya E konfigürasyona sahip olabileceği düşünülmüştür. Fakat yapılan araştırmalar sonucu ince tabaka kromatografisi çalışmalarında tek bir leke gözlenmesi ve benziliden protonunun $^1\text{H-NMR}$ da δ 8.15 ppm bölgesinde tek pik vermesi sentezlenen bileşiklerin tek bir izomerik yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca X-ışınları kristalografik analiz sonucunda da yapıların katı kristal halde Z(cis) konfigürasyonuna sahip olduğu bulunmuştur (Yavuz K. ve ark., 2004; Tozkoparan, B. ve ark.,1995;Tozkoparan, B. ve ark.,1999;Tozkoparan, B. ve ark.,2000). Bizim bu çalışmada sentezlediğimiz maddelerin de ince tabaka kromatografisinde tek leke ve $^1\text{H-NMR}$ da tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on halkasının 6. konumundaki C=C bağındaki protonun δ 8.0 -8.60 ppm bölgesinde tek pik olarak gözlenmesi maddelerimizin tek izomerik yapıdan oluştuğunu belirtmektedir. Ayrıca

önceki çalışmalarda elde edilen veriler sentezlediğimiz maddelerin Z (cis) izomerine sahip olduklarını da belirtmektedir.

Sentezlediğimiz her iki naproksen ve ibuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin IR spektrumlarına bakıldığında laktam halkasına ait C=O gerilim pikleri 1720-1740 cm^{-1} , C=N gerilme pikleri 1580-1620 cm^{-1} bölgesinde görülmektedir.

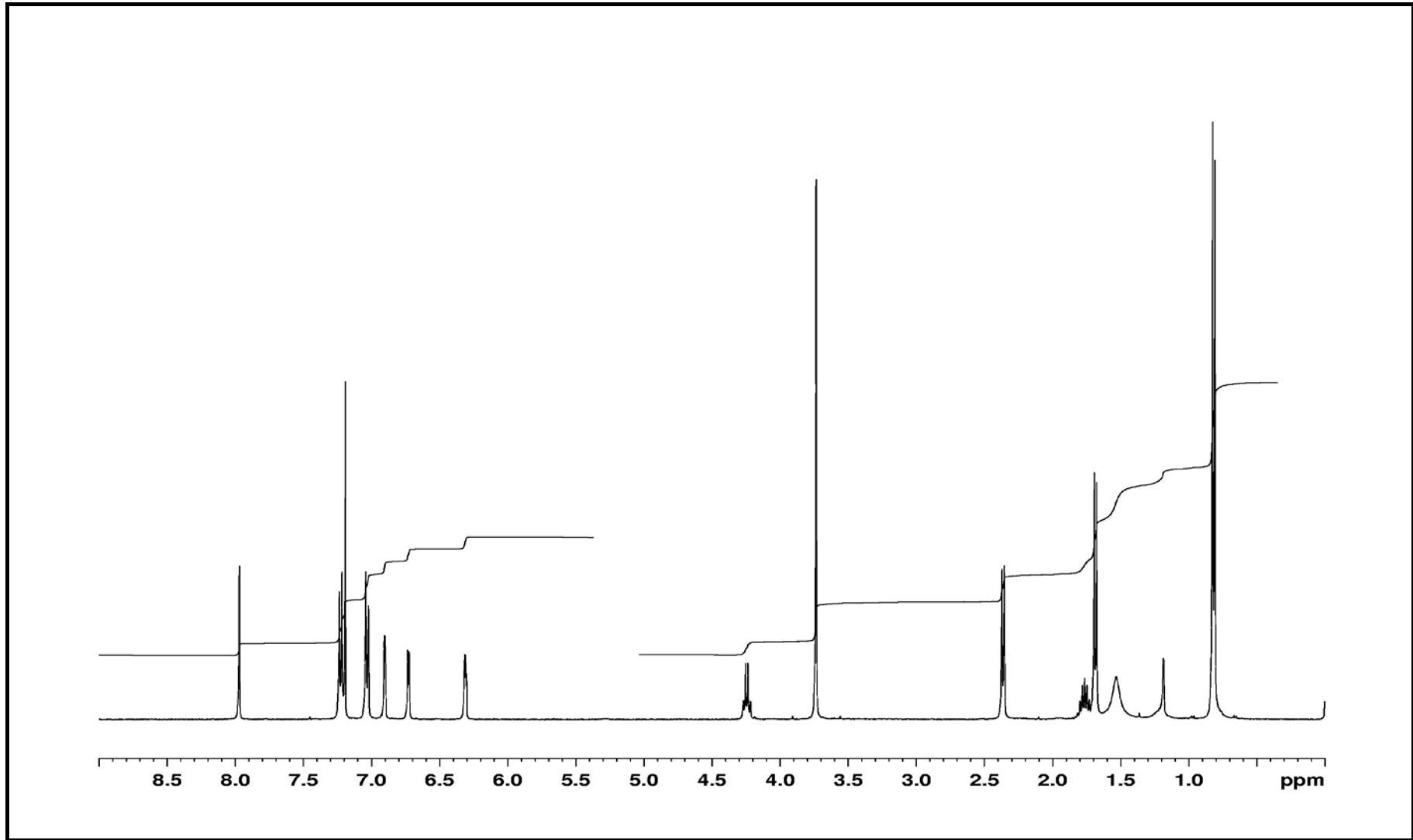
Naproksenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ Hz})$ spektumlarına baktığımızda metil protonlarının δ 1.50-2.00 ppm bölgesinde ikili(d), naproksenin yapısındaki metoksi grubunun protonlarının δ 3.75 -3.95 ppm bölgesinde tekli(s), metin protonunun δ 4.00 -4.60 ppm bölgesinde dördlü(q), yapılarıdaki aromatik protonların δ 6.20 -7.80 ppm bölgesinde ve tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on halkasında 6. konumda C=C bağı üzerinde bulunan protonun konjugasyondan dolayı δ 8.00 -8.50 ppm bölgesinde tekli(s) rezonans piklerini verdiğini görmekteyiz.

Naproksenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ Hz})$ spektumlarını incelediğimizde metil(CH_3) karbonunun δ 15.00-25.00 ppm bölgesinde, metin(CH) karbonunun δ 40.00 -50.00 ppm bölgesinde, metoksi(OCH_3)

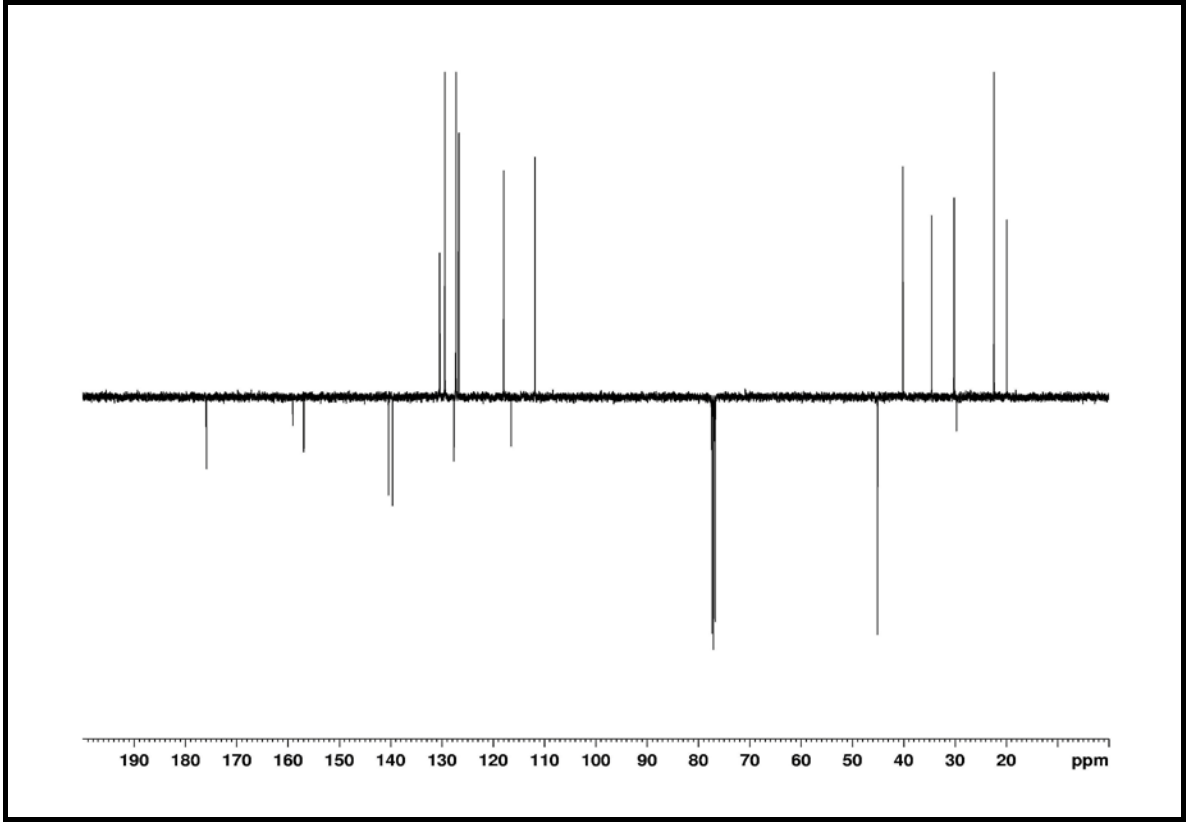
karbonunun δ 55.00 ppm bölgesinde, alken ve aromatik karbon atomlarının δ 110-150 ppm bölgesinde, C=N grubuna ait karbon atomunun δ 157.00 -160.00 ppm bölgesinde ve C=O grubuna ait karbon atomunun piklerinin 176.00 ppm bölgesinde rezonans verdikleri görülmektedir.

İbuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ Hz})$ spektumlarına baktığımızda metil protonlarının δ 0.80 -0.90 ppm ve δ 1.65-1.80 ppm bölgesinde ikili(d), metin protonlarının δ 1.70 -2.00 ppm bölgesinde çoklu(m), δ 4.20 -4.35 ppm bölgesinde dördlü(q) ve δ 8.05 -8.55 ppm bölgesinde tekli(s), metilen protonlarının δ 2.35 -2.40 ppm bölgesinde ikili(d), aromatik protonların δ 6.20-7.80 ppm bölgesinde rezonans piklerini verdiğini görmekteyiz.

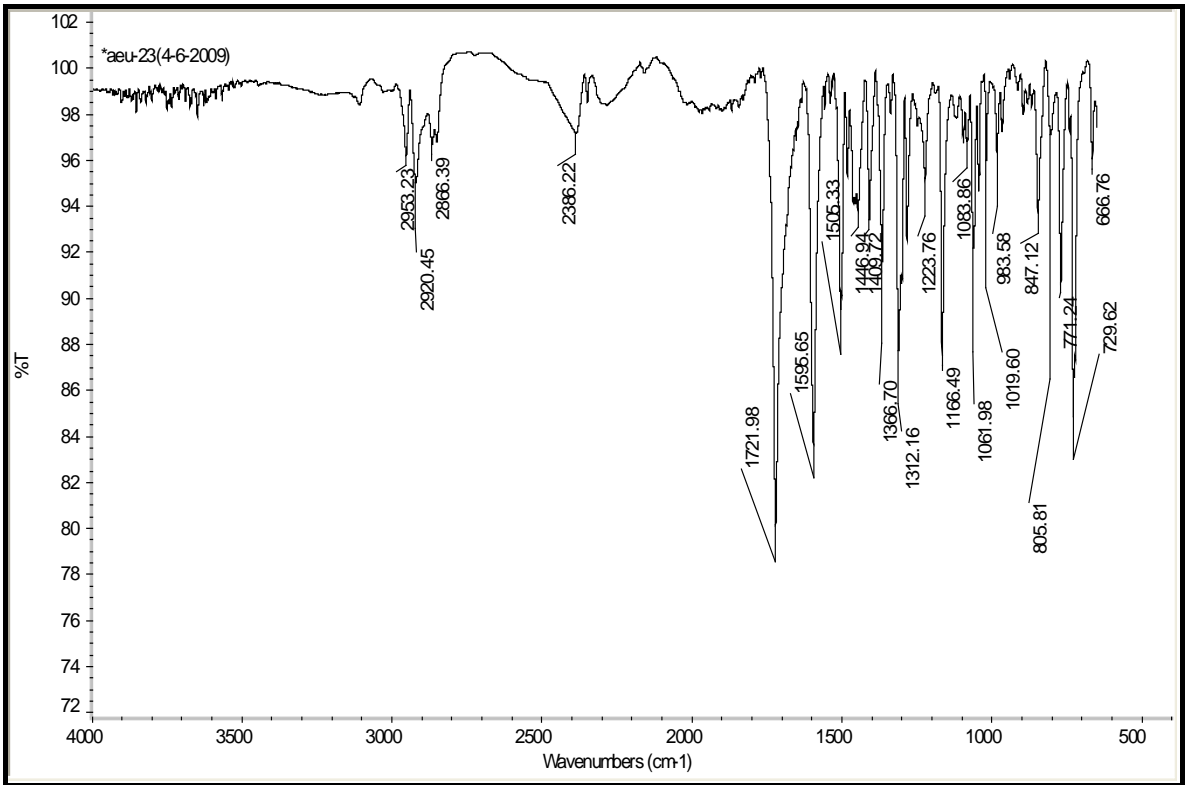
İbuprofenin tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevlerinin ^{13}C -APT(CDCl_3 , 400 Hz) spektrumunlarını incelediğimizde metil(CH_3) karbonunun δ 15.00-23.00 ppm bölgesinde, metin(CH) karbonunun δ 30.00 -45.00 ppm bölgesinde, metilen(CH_2) karbonunun δ 40.00 ppm bölgesinde, alken ve aromatik karbon atomlarının δ 110-150 ppm bölgesinde , C=N grubuna ait karbon atomunun δ 155.00 -160.00 ppm bölgesinde ve C=O grubuna ait karbon atomunun piklerinin 176.00 ppm bölgesinde rezonans verdikleri görülmektedir.



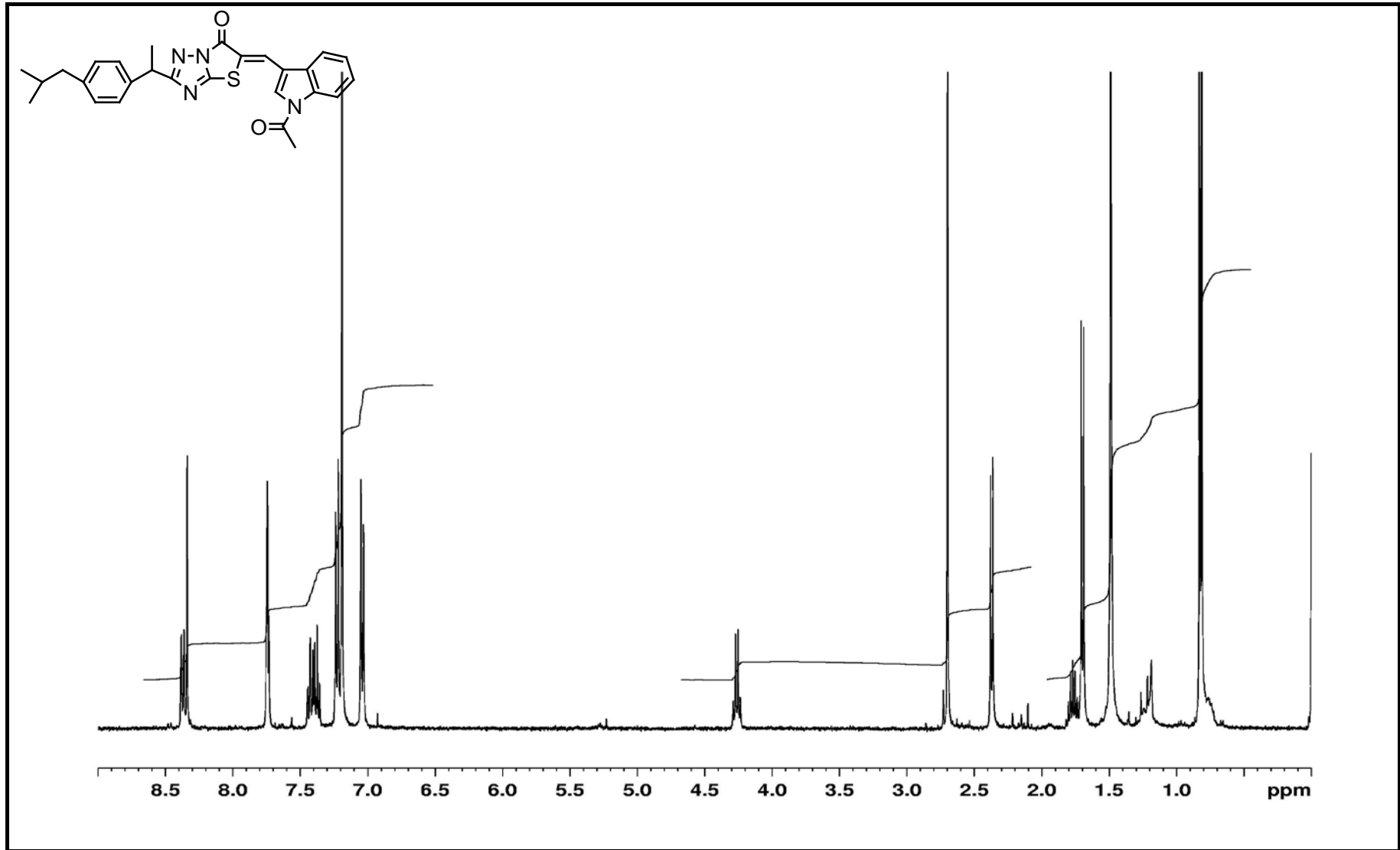
Şekil 1- Bileşik 84a' nın ¹H-NMR Spektrumu



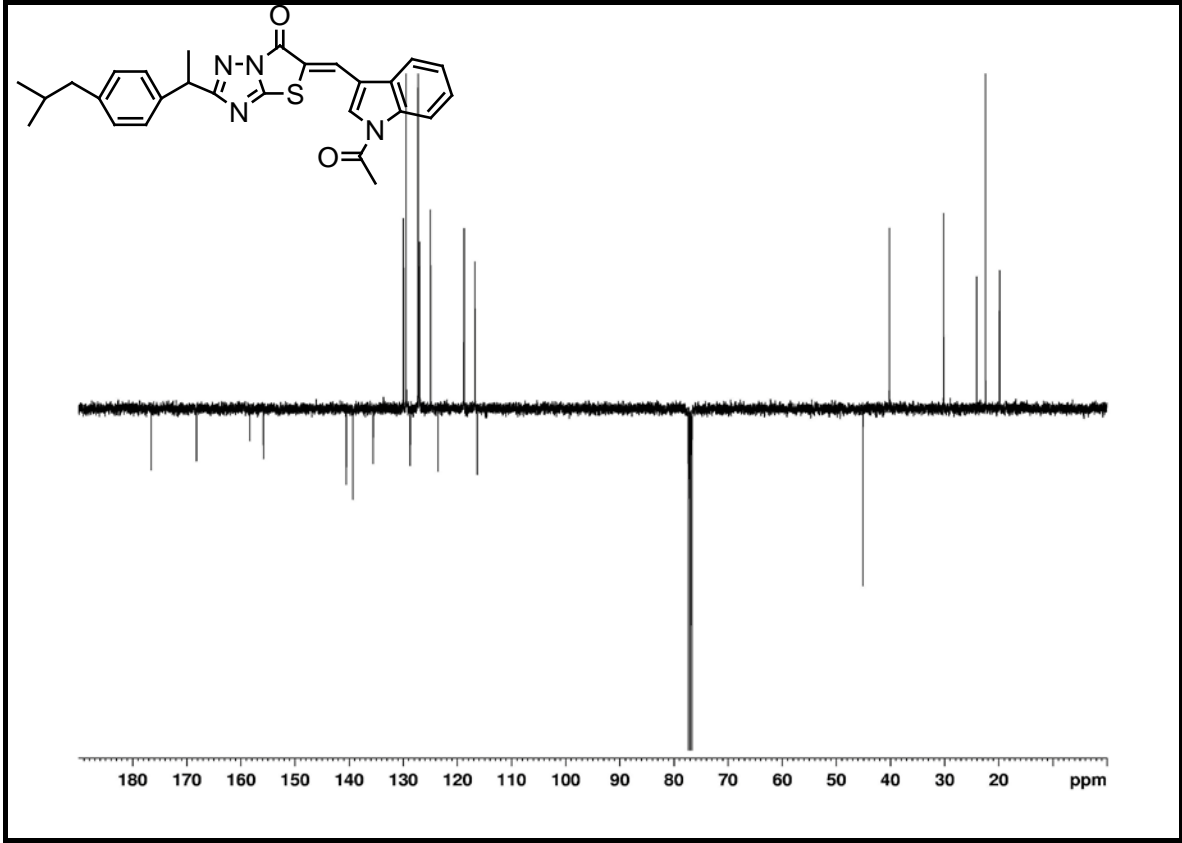
Şekil 2- Bileşik 84a' nın APT-NMR Spektrumu



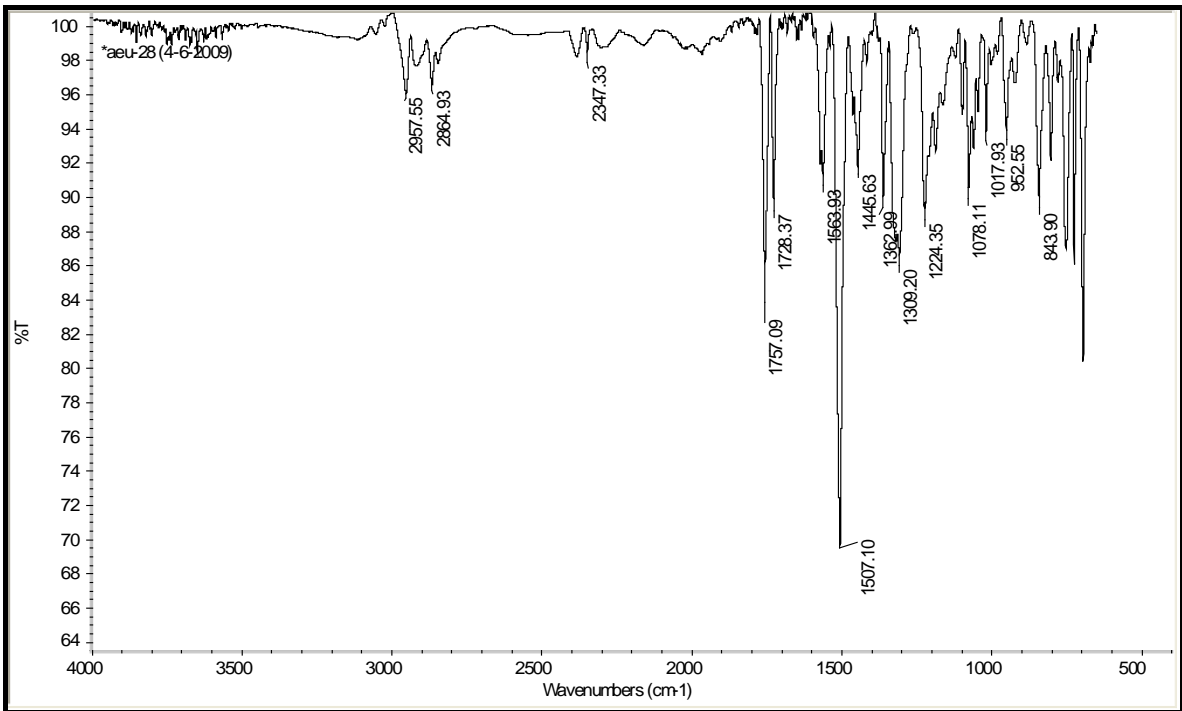
Şekil 3- Bileşik 84a' nın IR Spektrumu



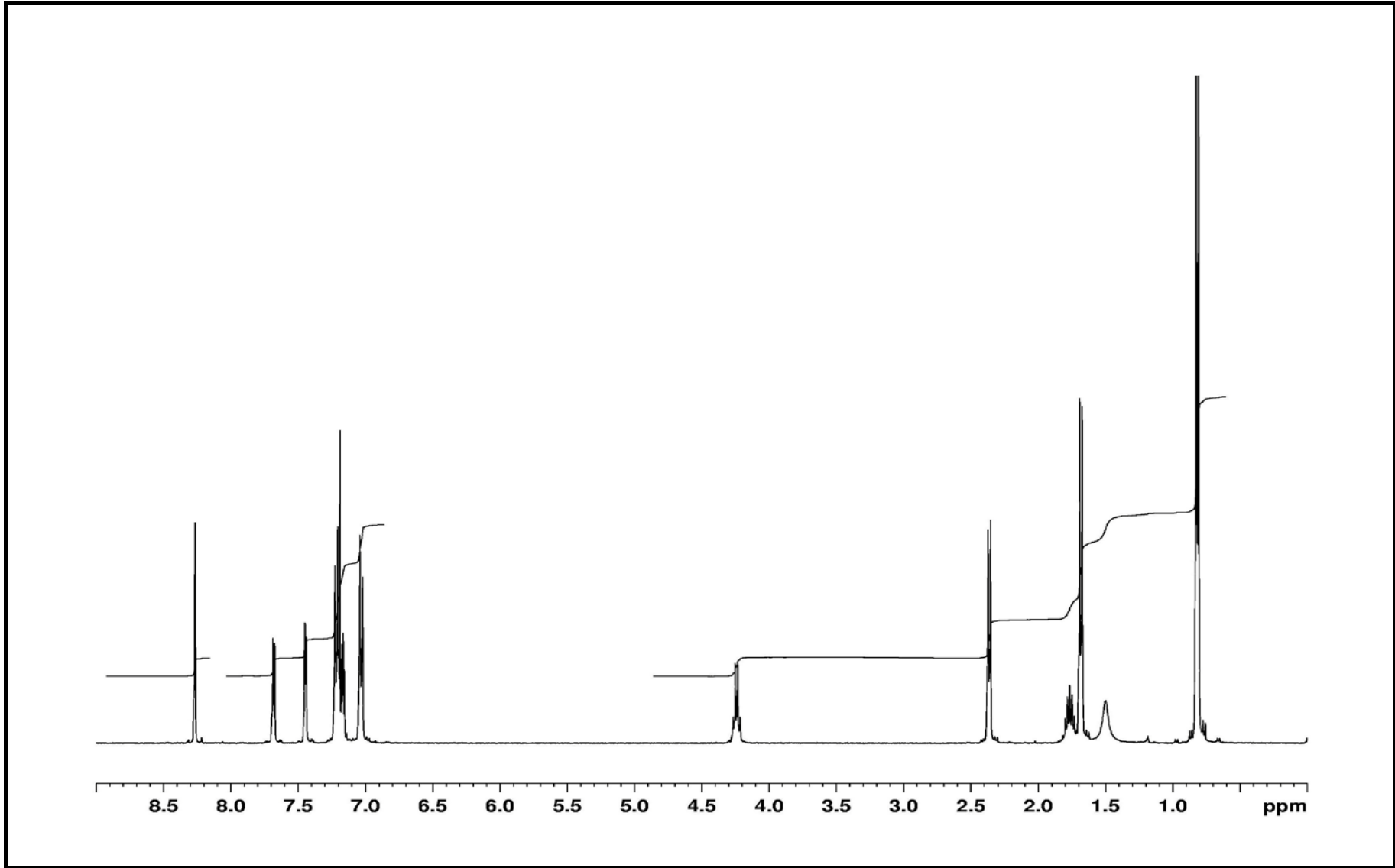
Şekil 4-Bileşik 84b' nin ¹H-NMR Spektrumu



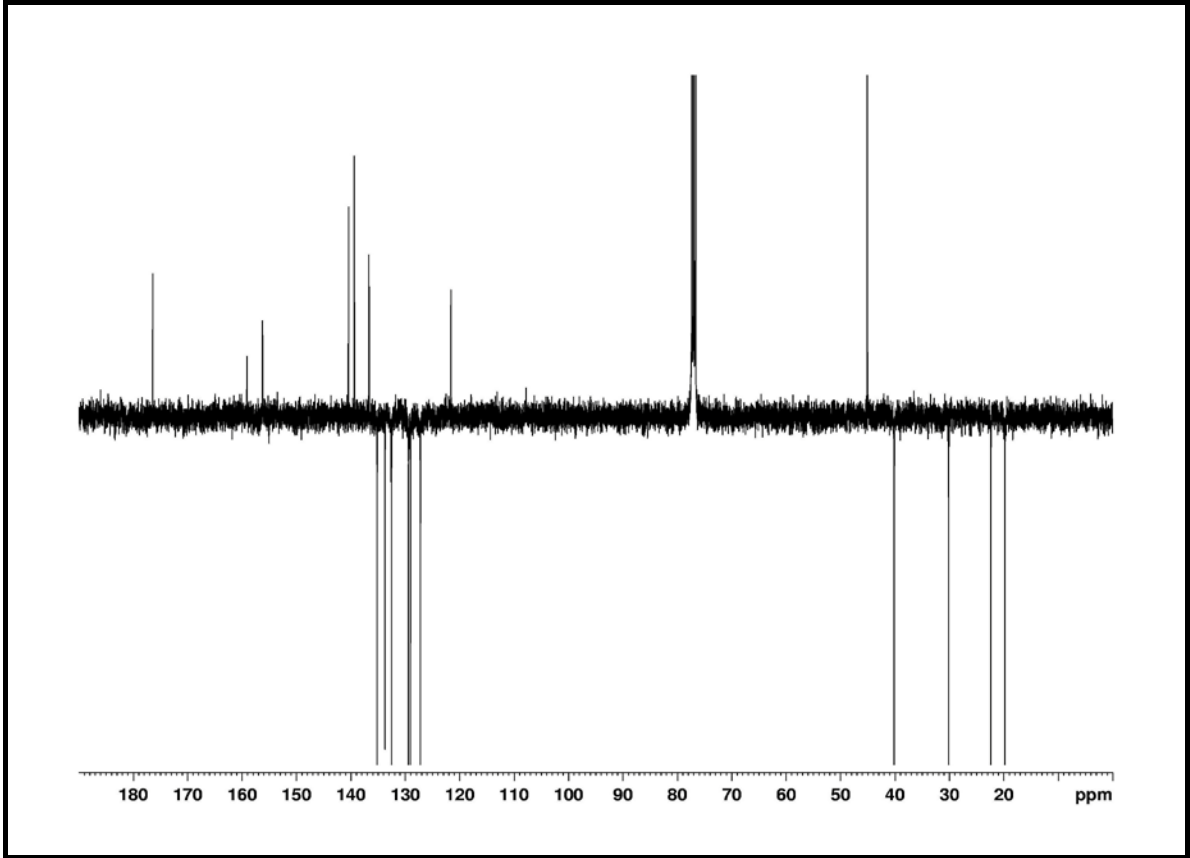
Şekil 5- Bileşik 84b' nin APT-NMR Spektrumu



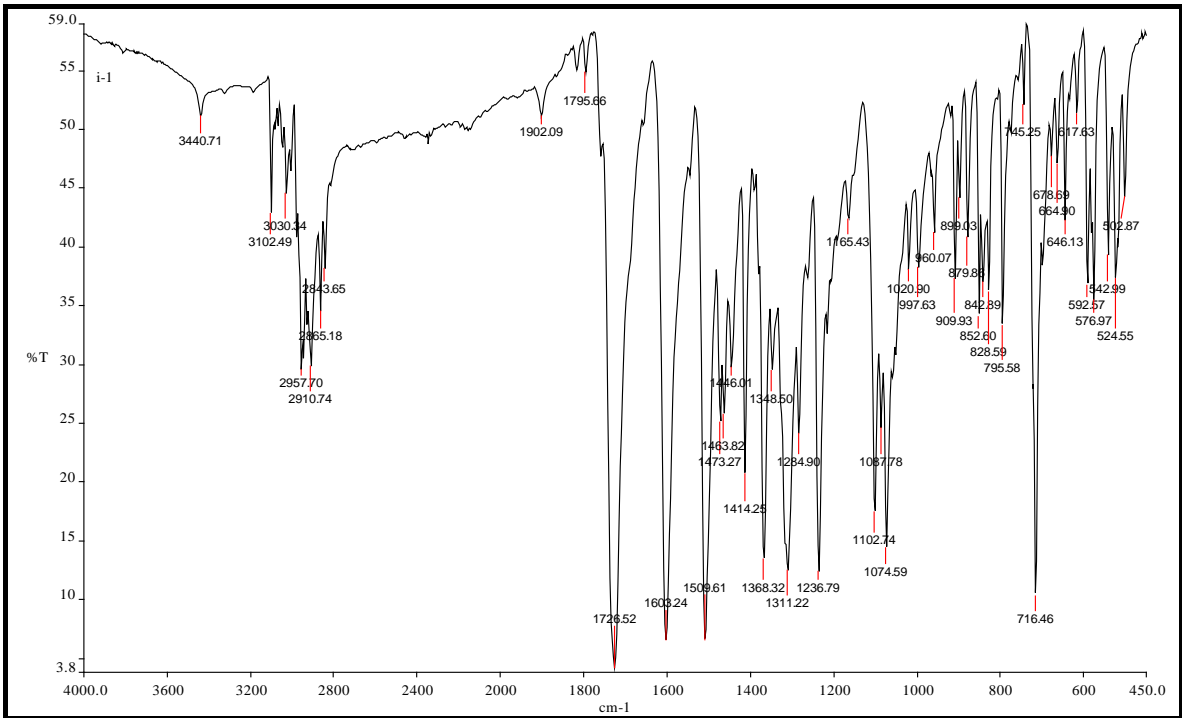
Şekil 6-Bileşik 84b' nin IR Spektrumu



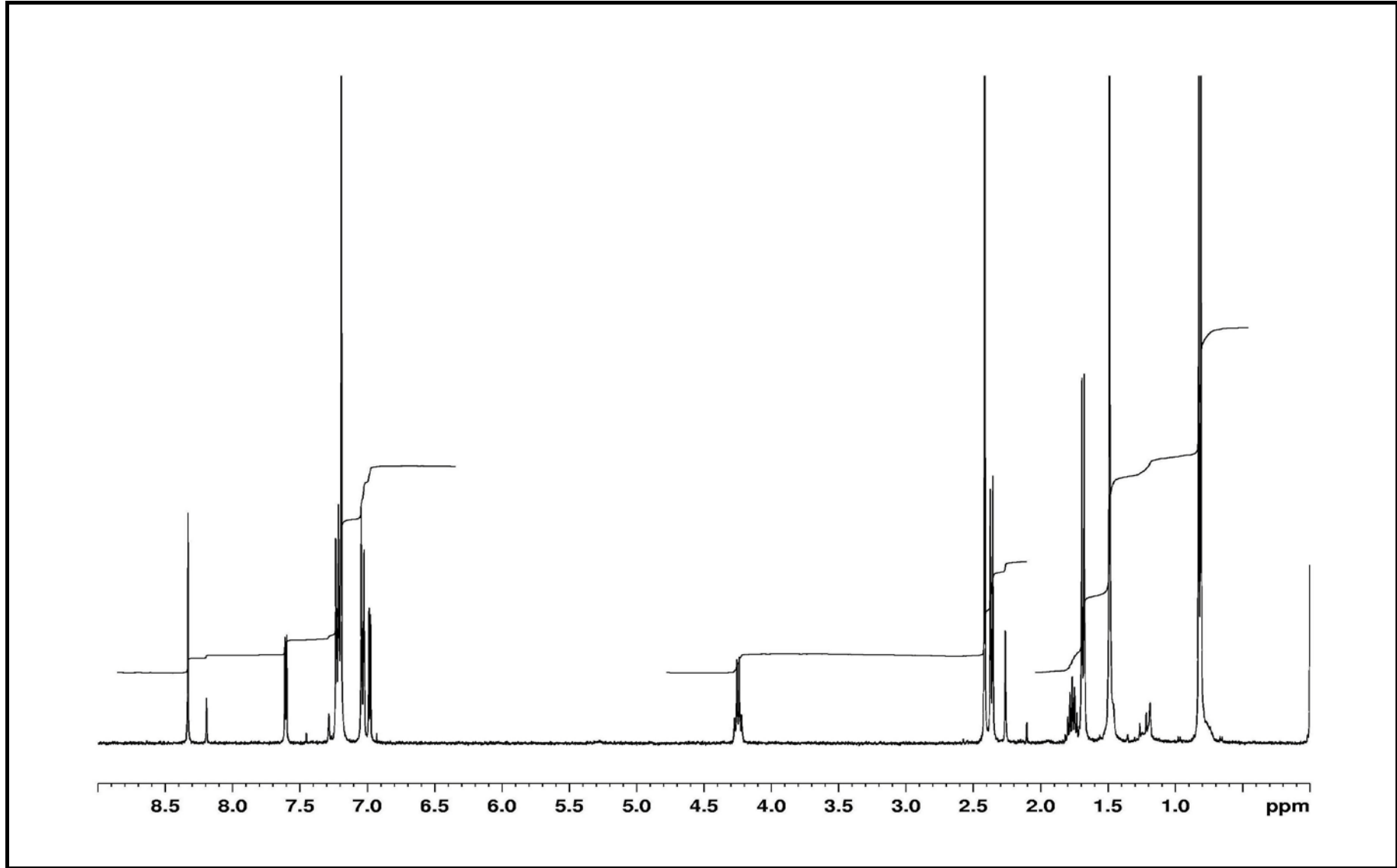
Şekil 7-Bileşik 84c' nin ¹H-NMR Spektrumu



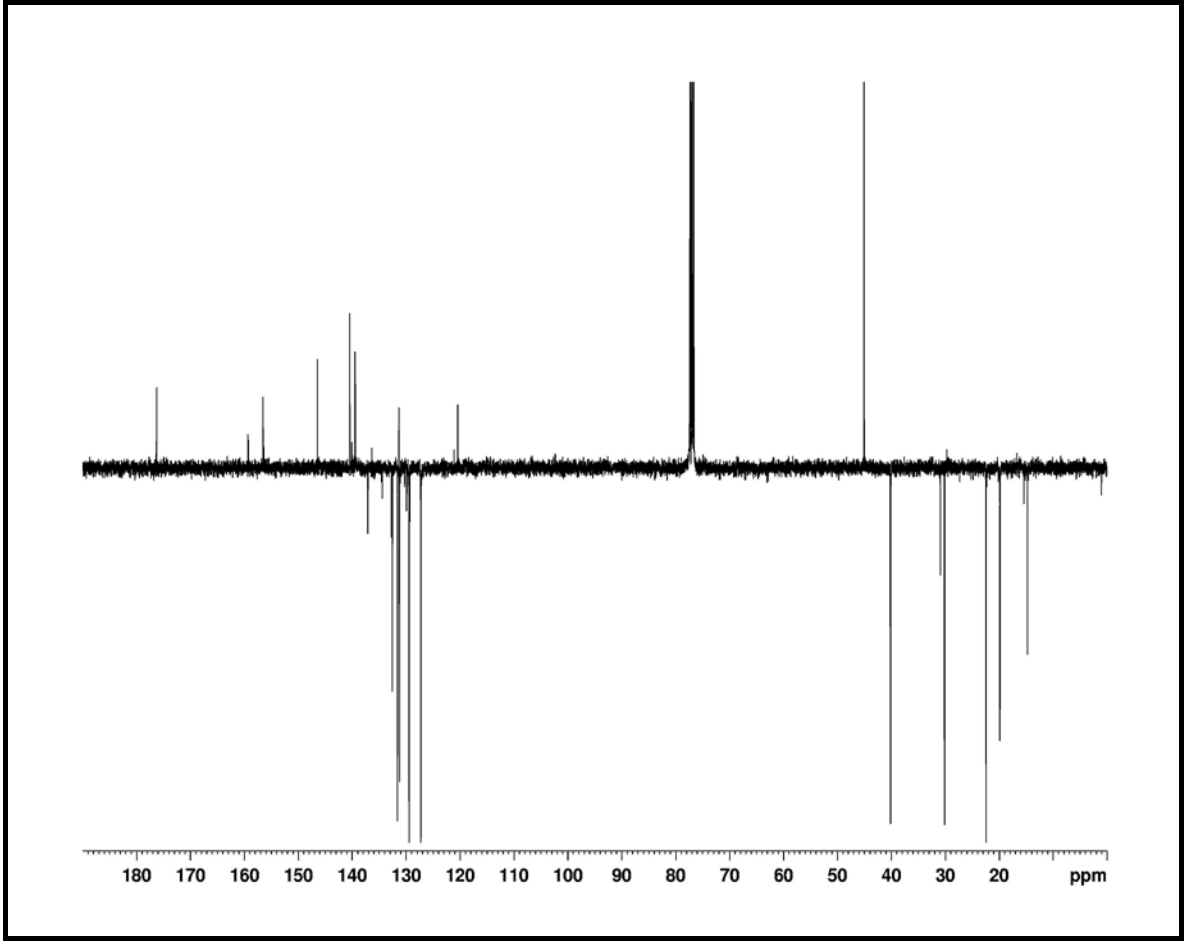
Şekil 8-Bileşik 84c' nin APT-NMR Spektrumu



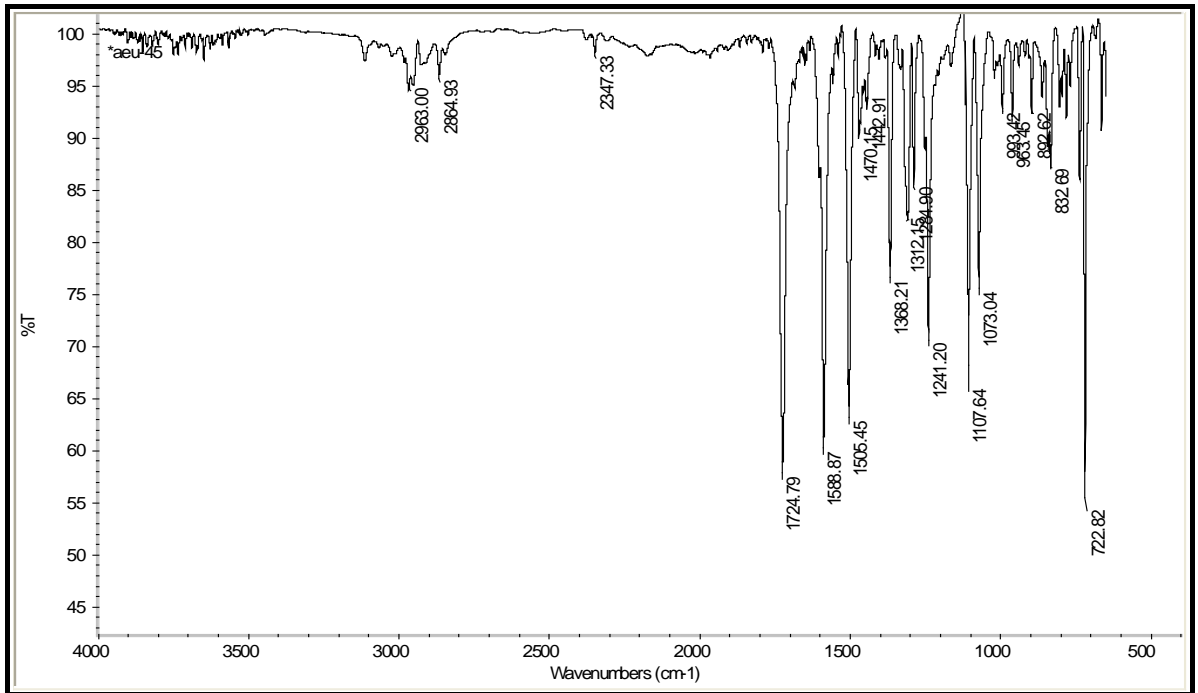
Şekil- 9 Bileşik 84c' nin IR Spektrumu



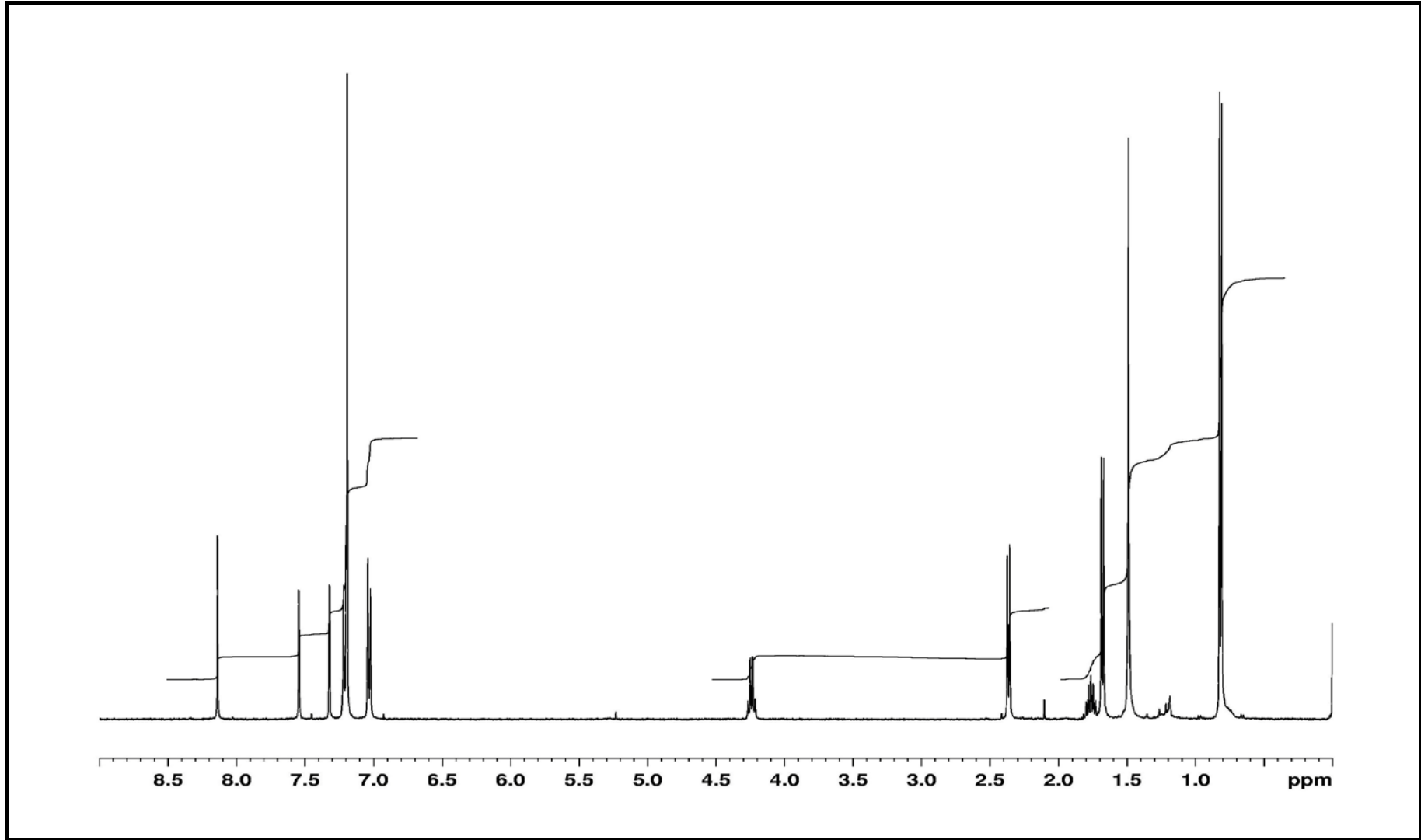
Şekil-10 Bileşik 84d' nin ¹H-NMR Spektrumu



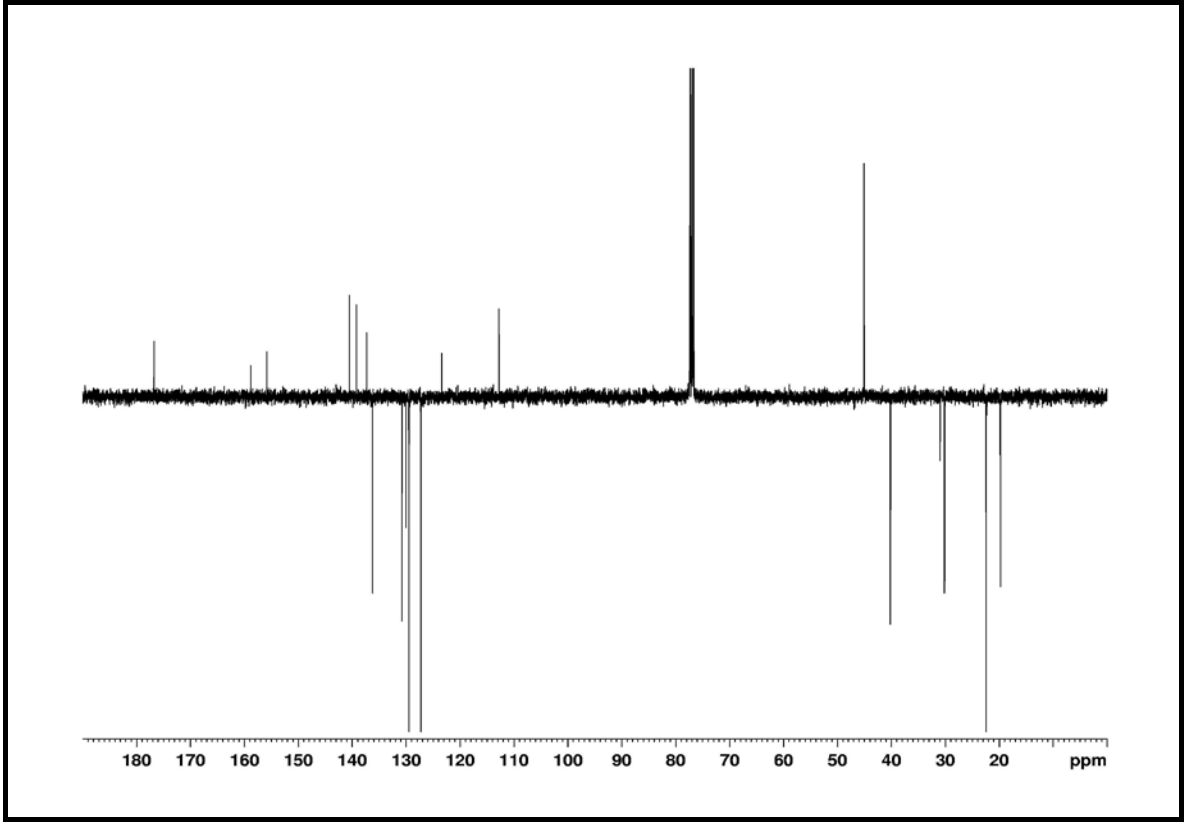
Şekil- 11 Bileşik 84d' nin APT-NMR Spektrumu



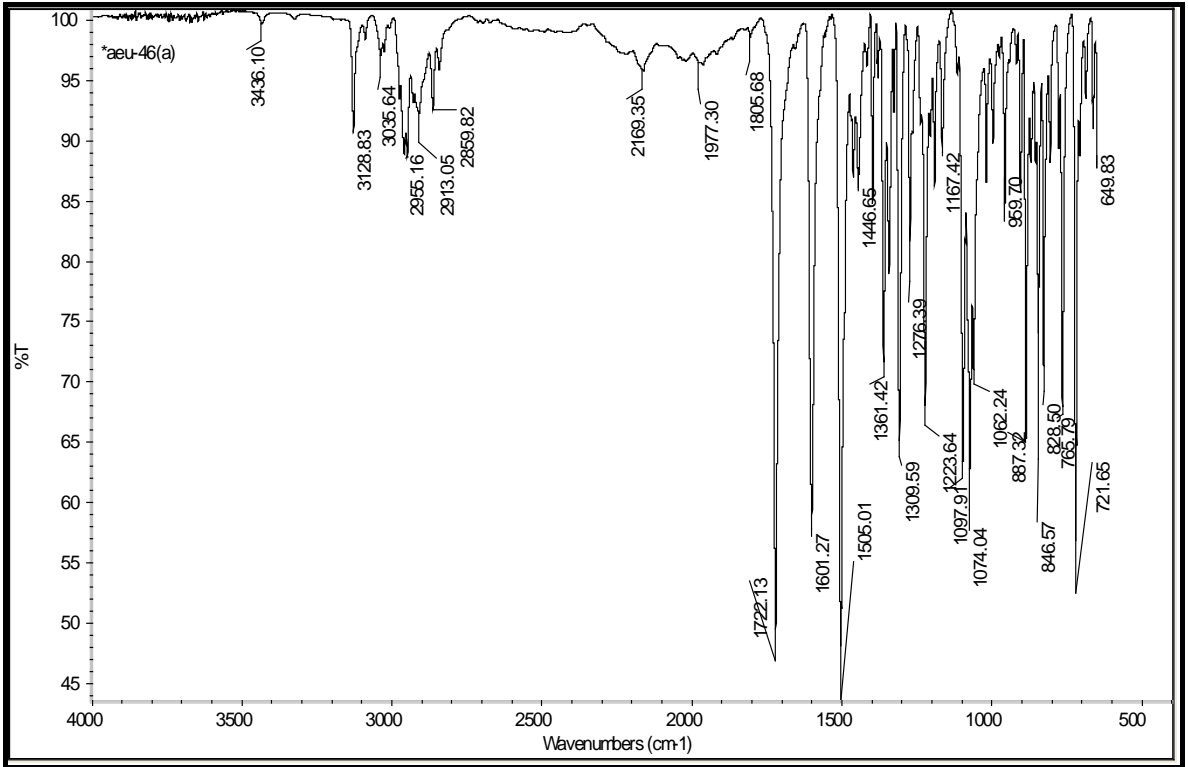
Şekil- 12 Bileşik 84d' nin IR Spektrumu



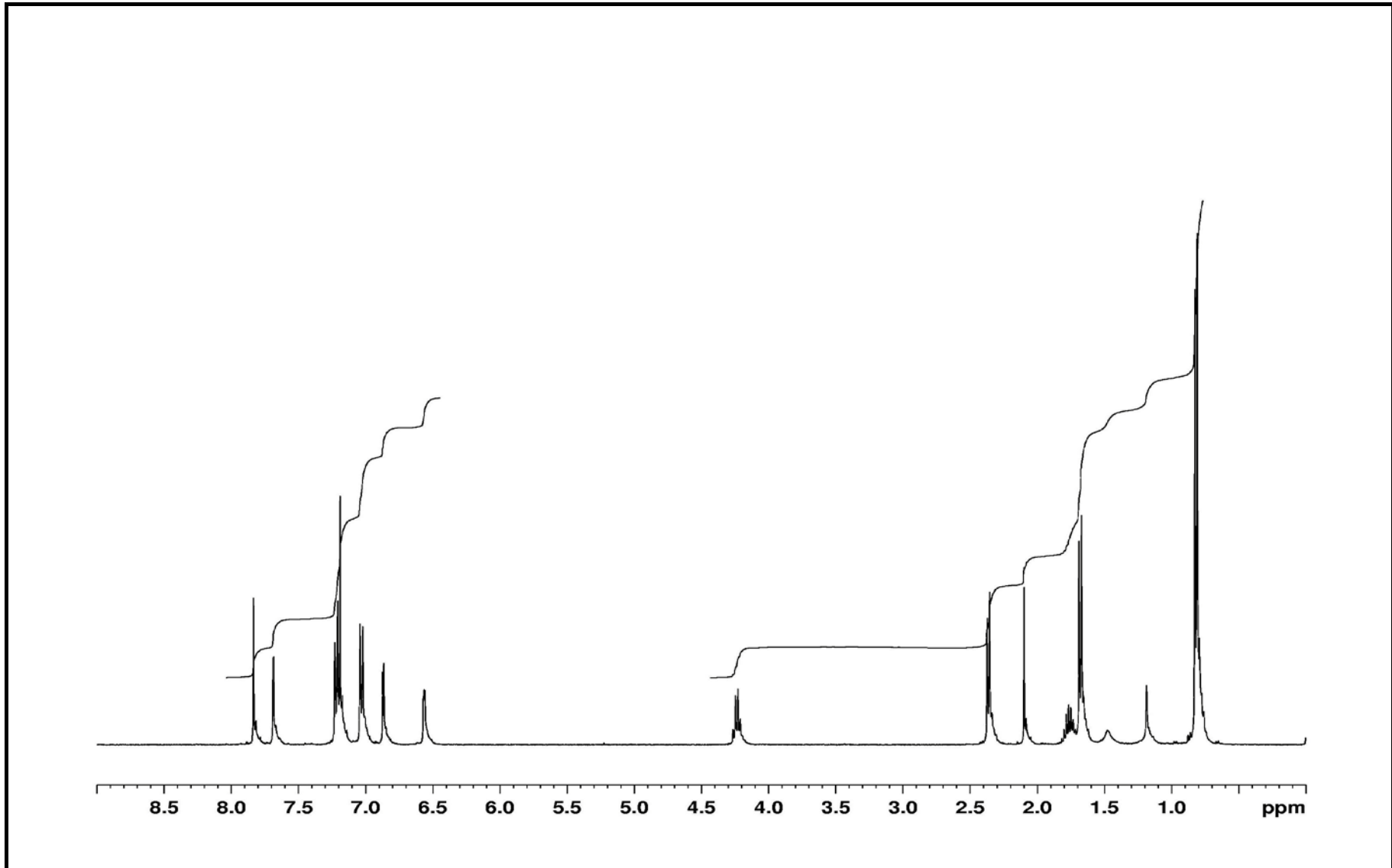
Şekil-13 Bileşik 84e' nin ¹H-NMR Spektrumu



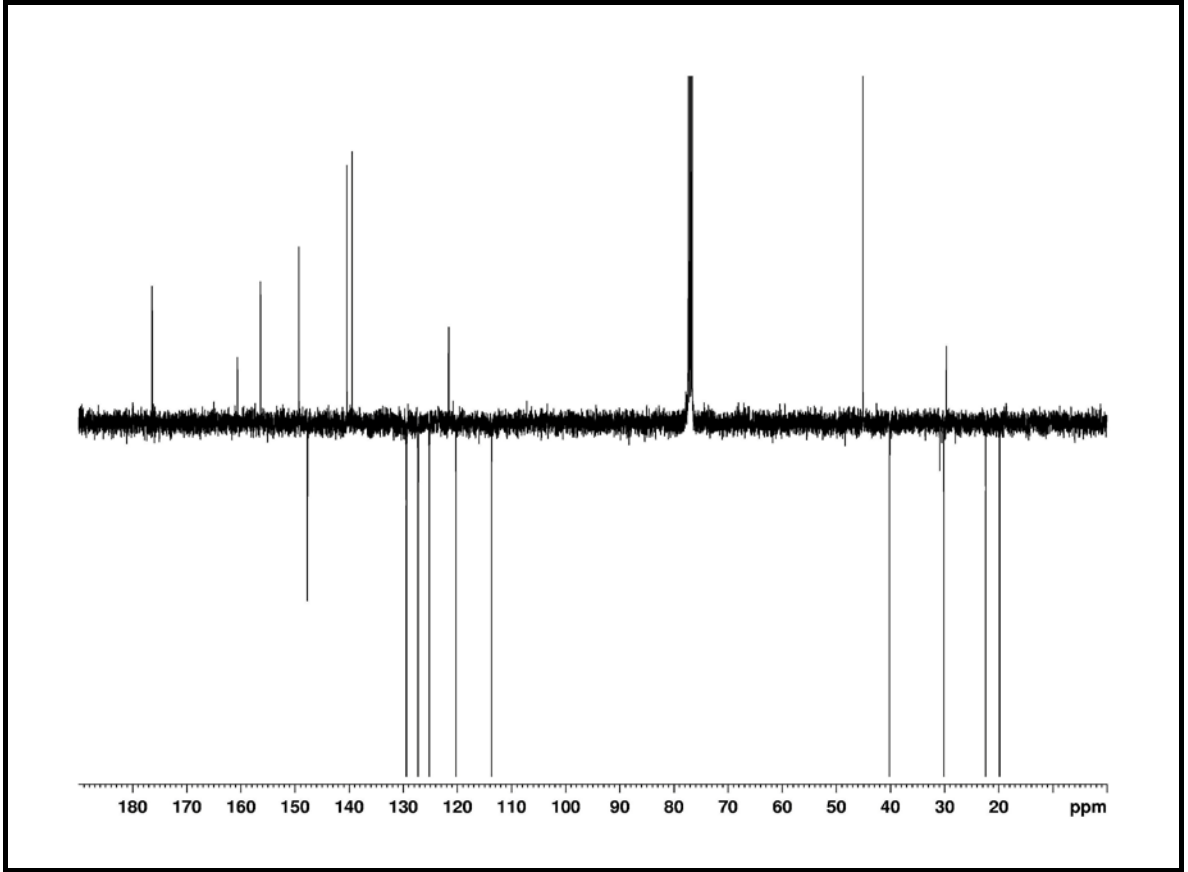
Şekil- 14 Bileşik 84e' nin APT-NMR Spektrumu



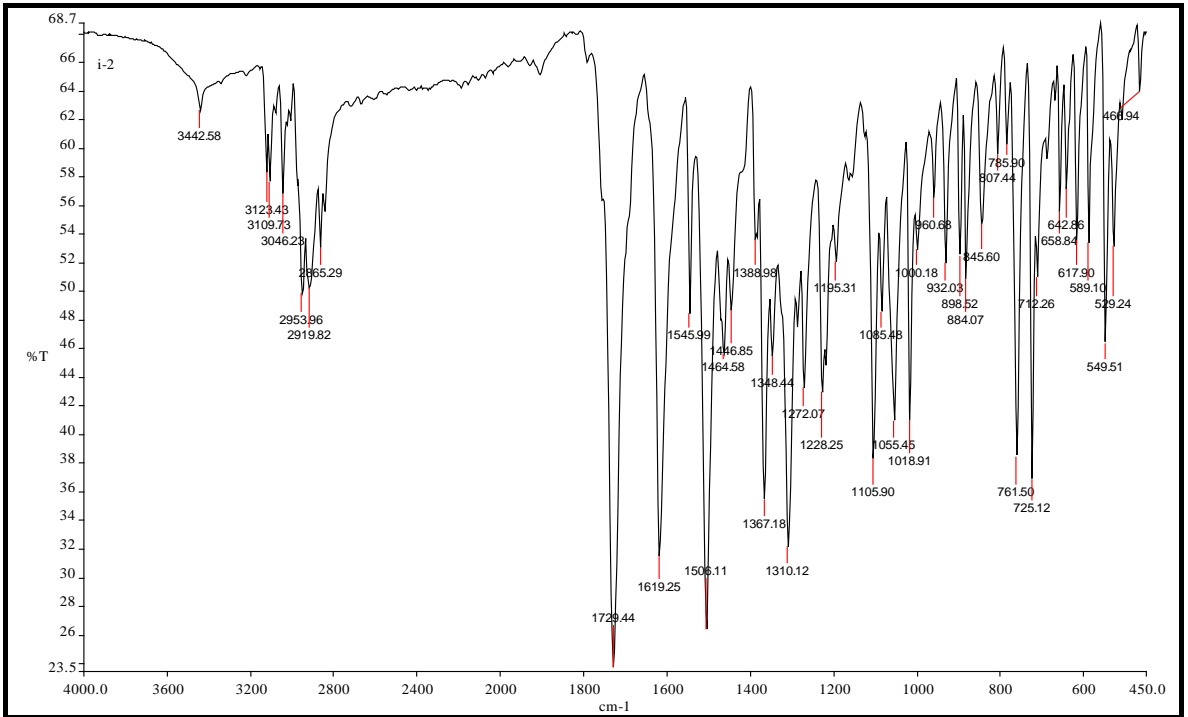
Şekil-15 Bileşik 84e' nin IR Spektrumu



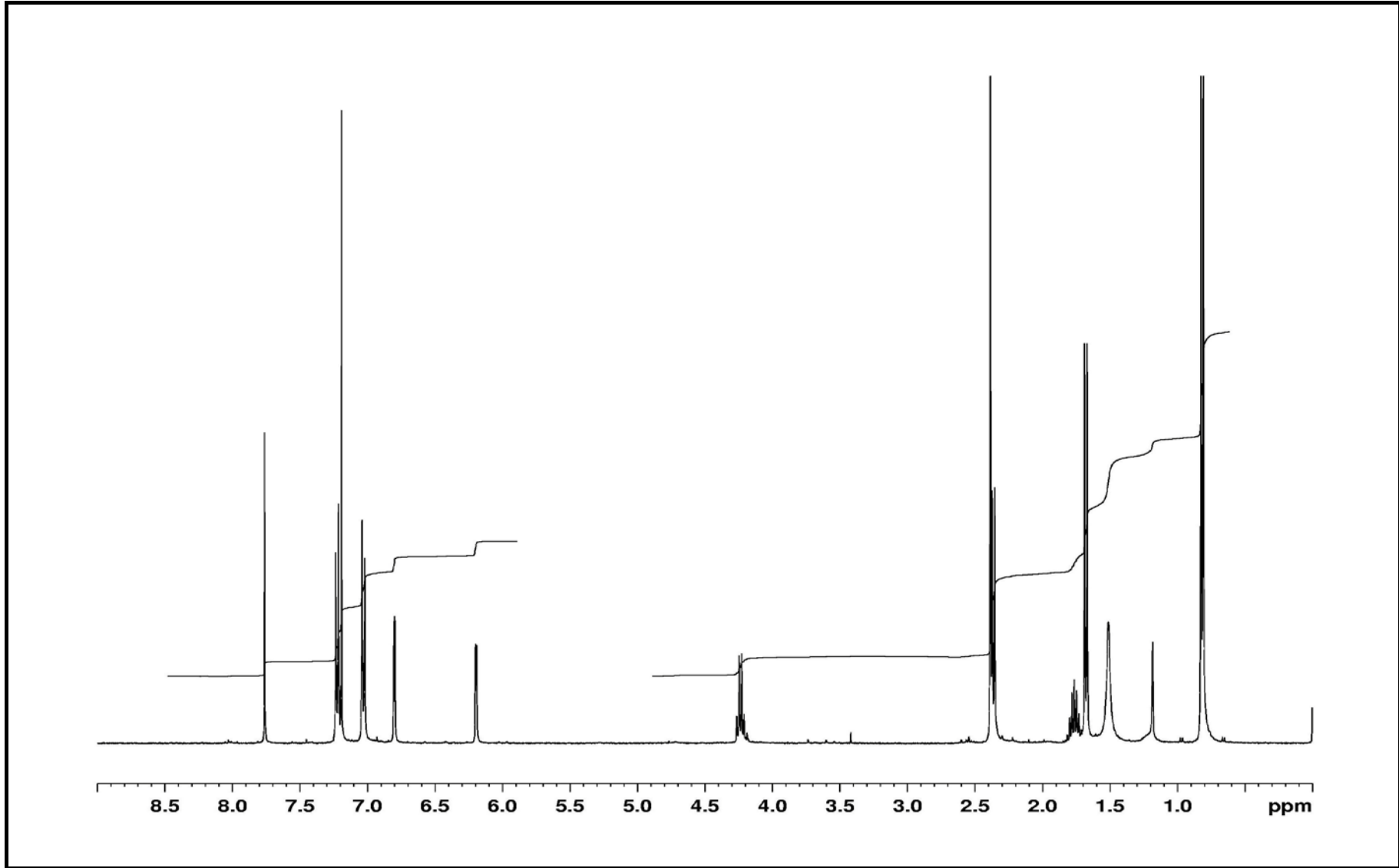
Şekil-16 Bileşik 84f' nin ¹H-NMR Spektrumu



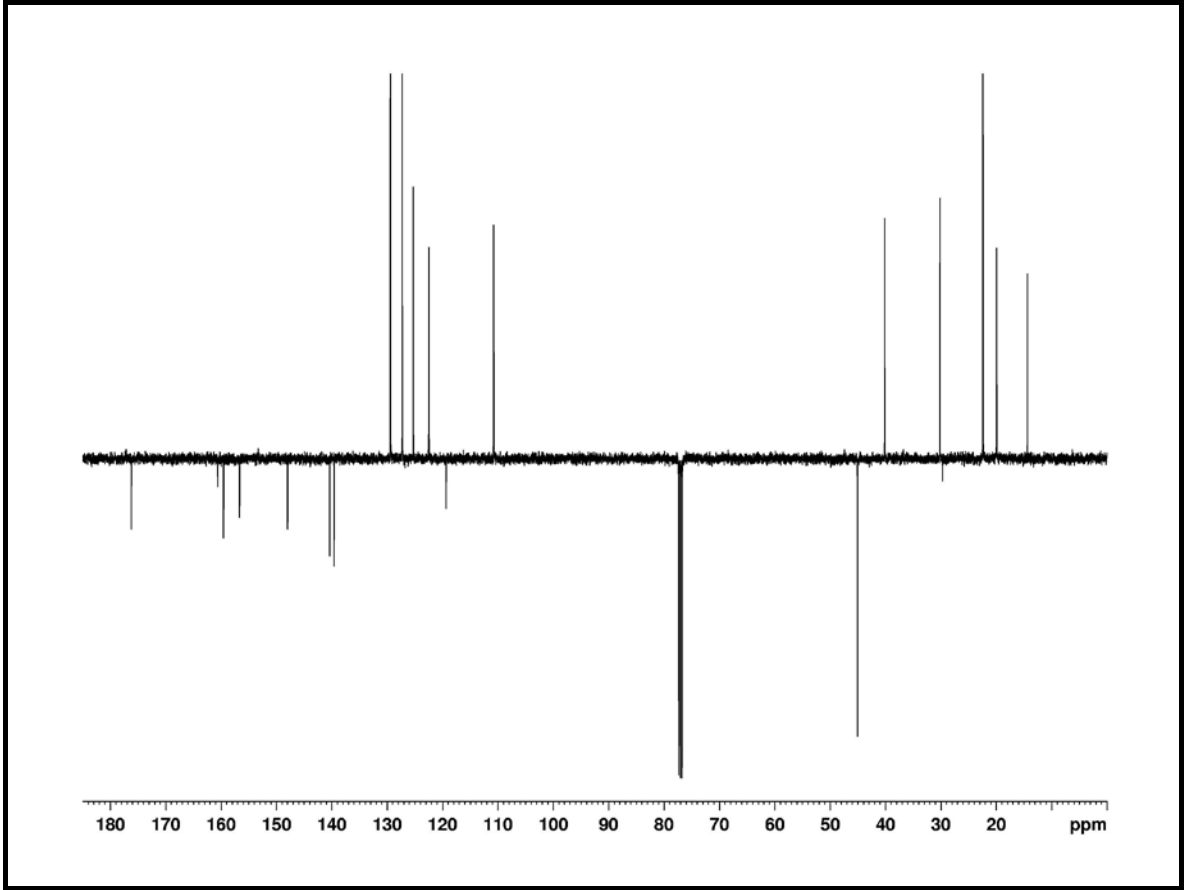
Şekil- 17 Bileşik 84f' nin APT-NMR Spektrumu



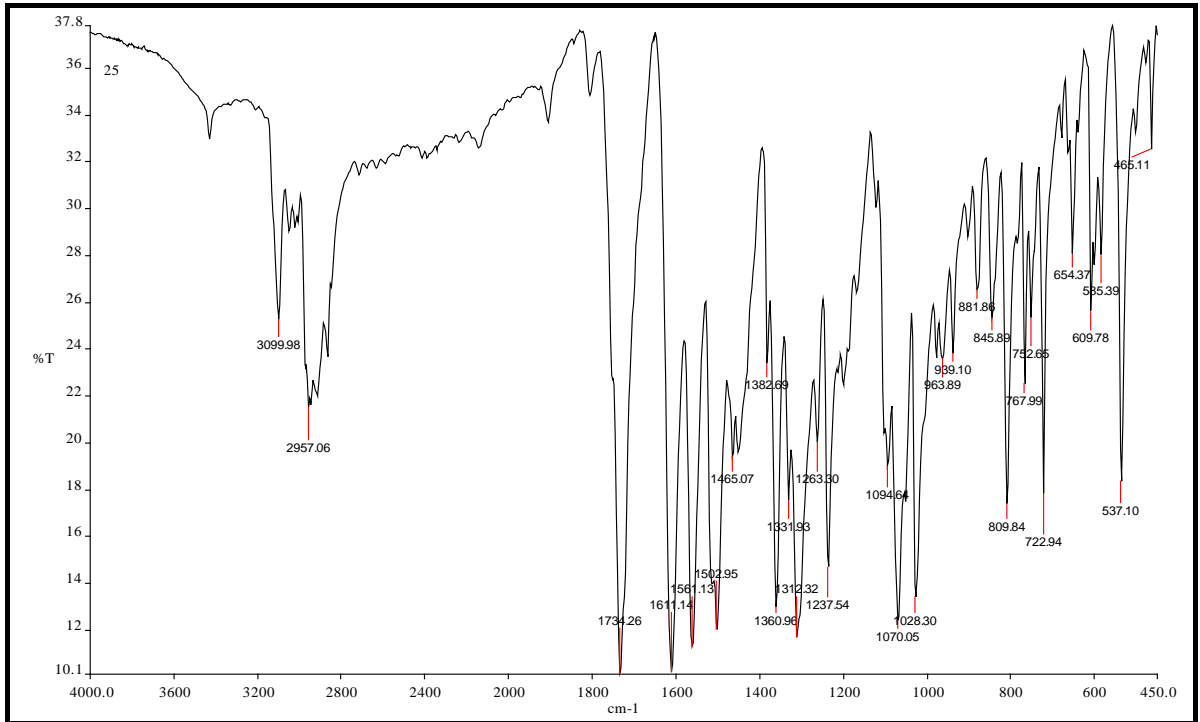
Şekil- 18 Bileşik 84f' nin IR Spektrumu



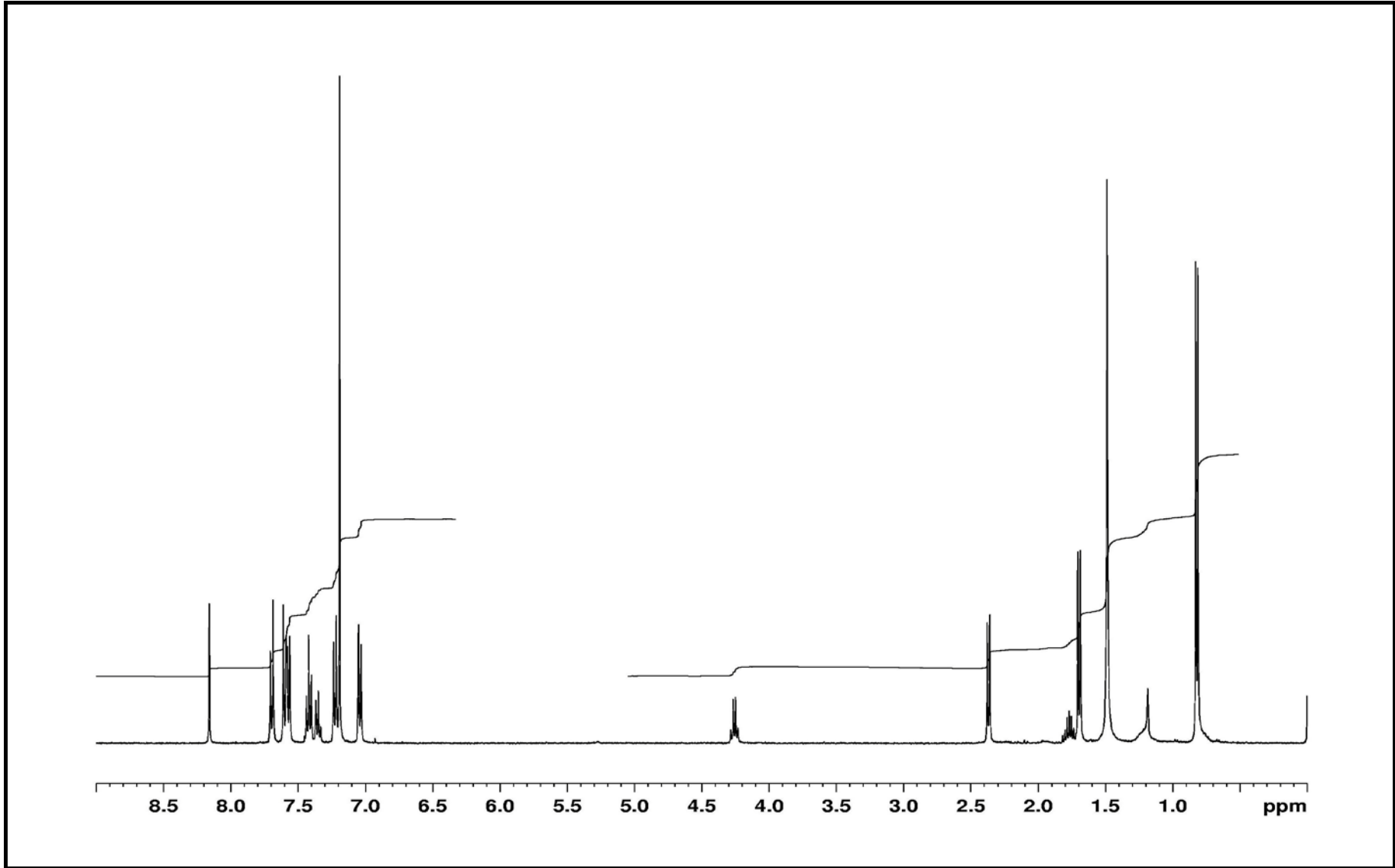
Şekil-19 Bileşik 84g' nin ¹H-NMR Spektrumu



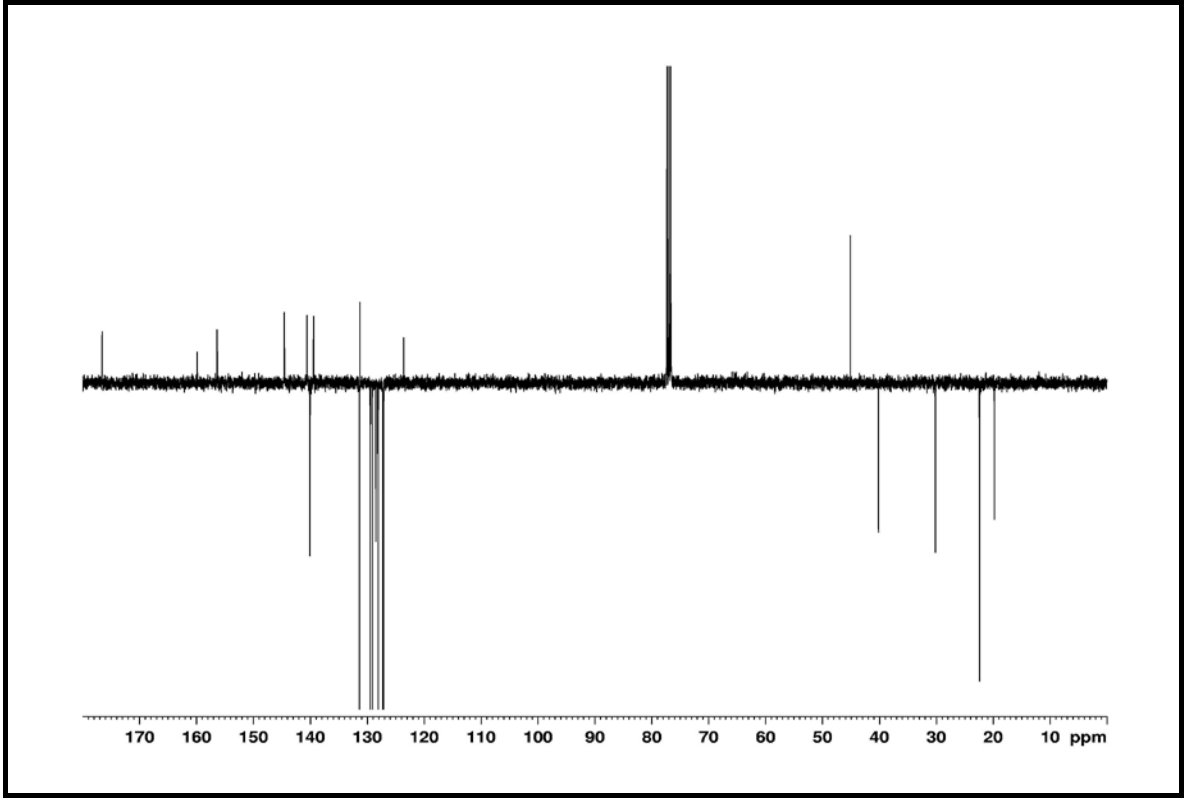
Şekil- 20 Bileşik 84g' nin APT-NMR Spektrumu



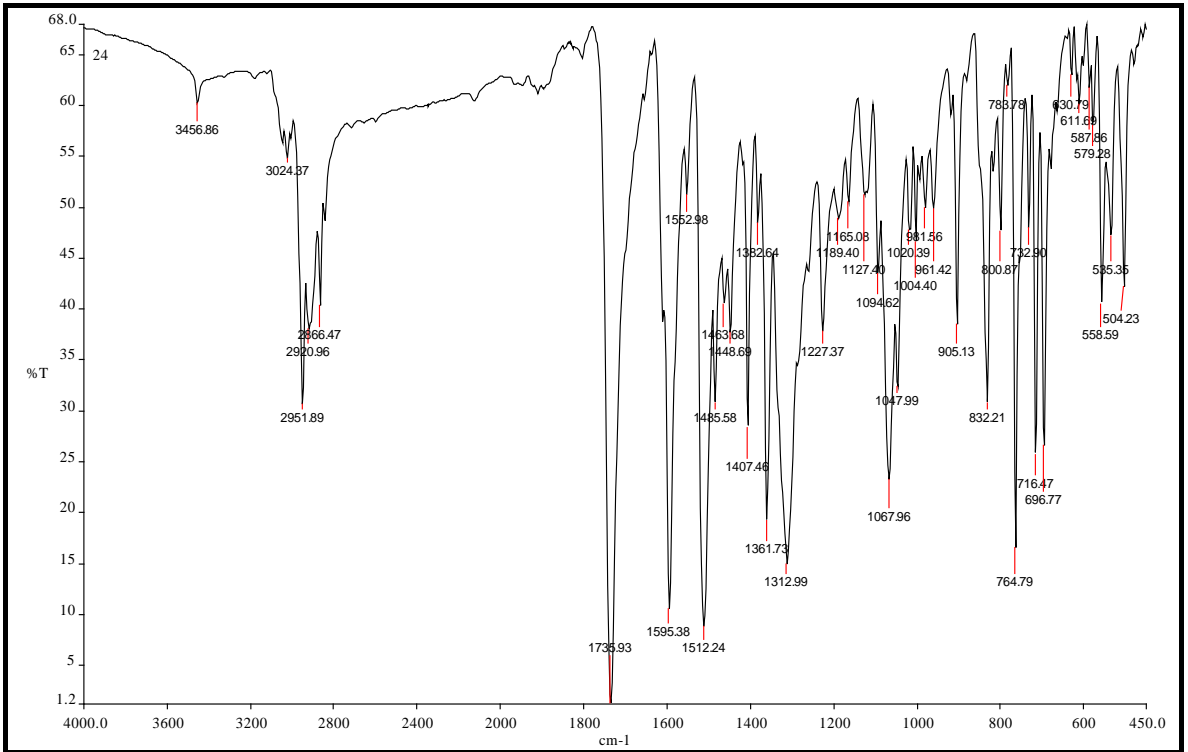
Şekil- 21 Bileşik 84g' nin IR Spektrumu



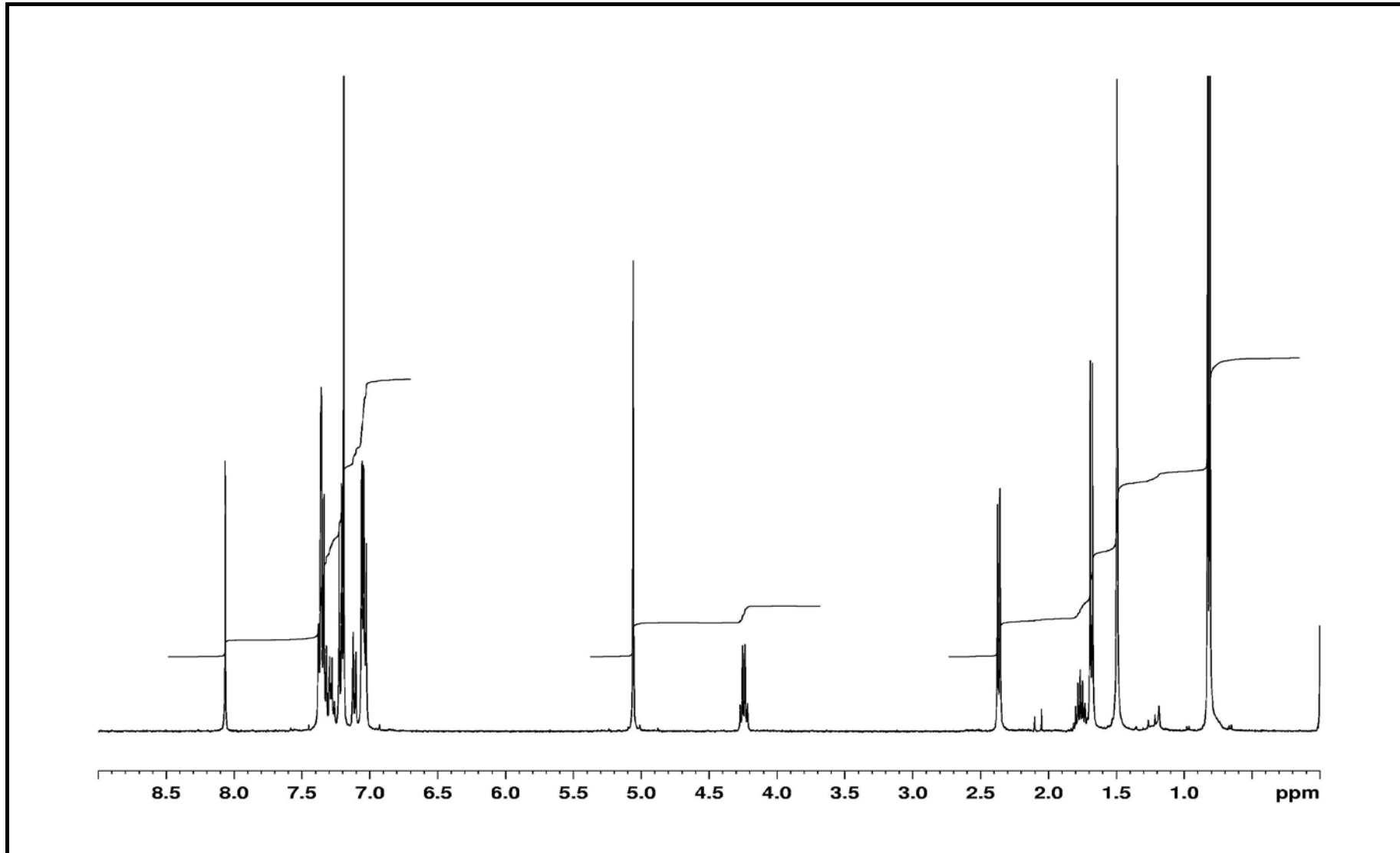
Şekil- 22 Bileşik 84h' nin ¹H-NMR Spektrumu



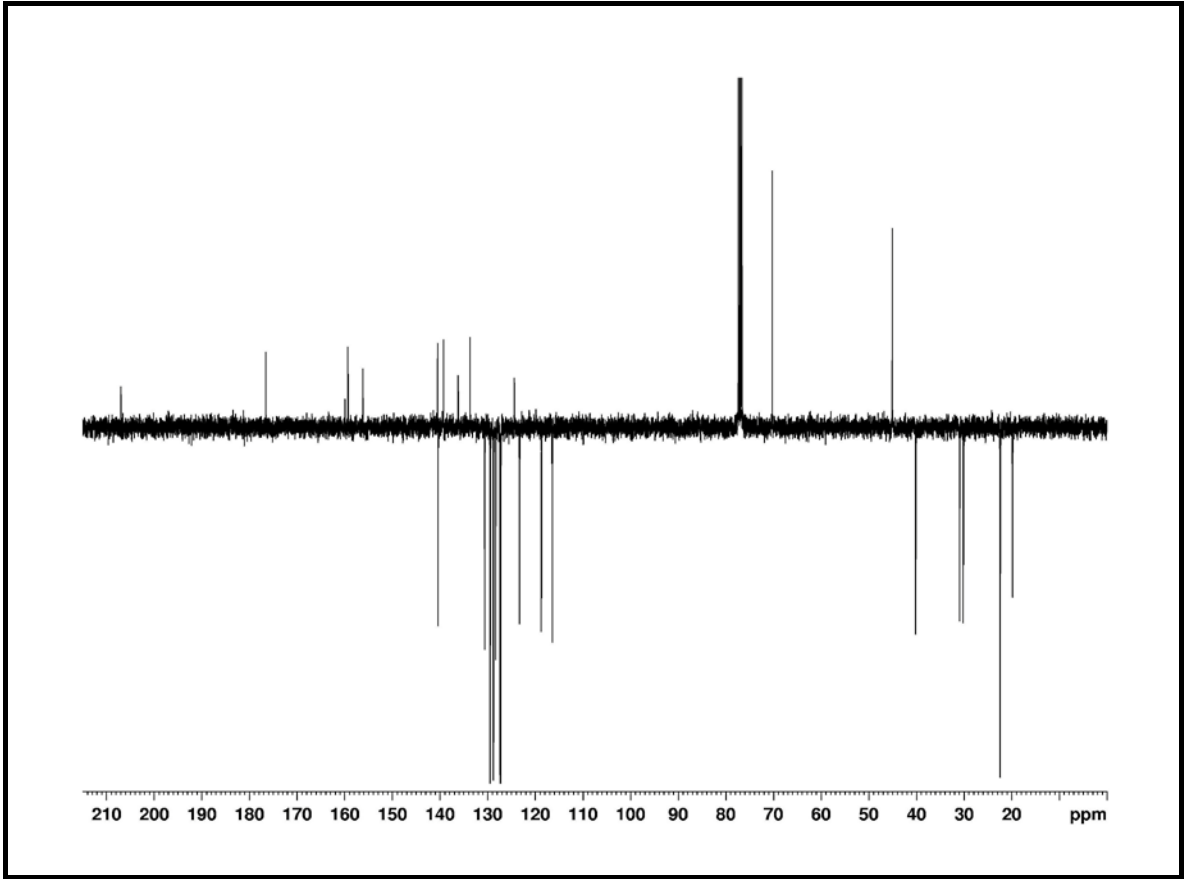
Şekil- 23 Bileşik 84h' nin APT-NMR Spektrumu



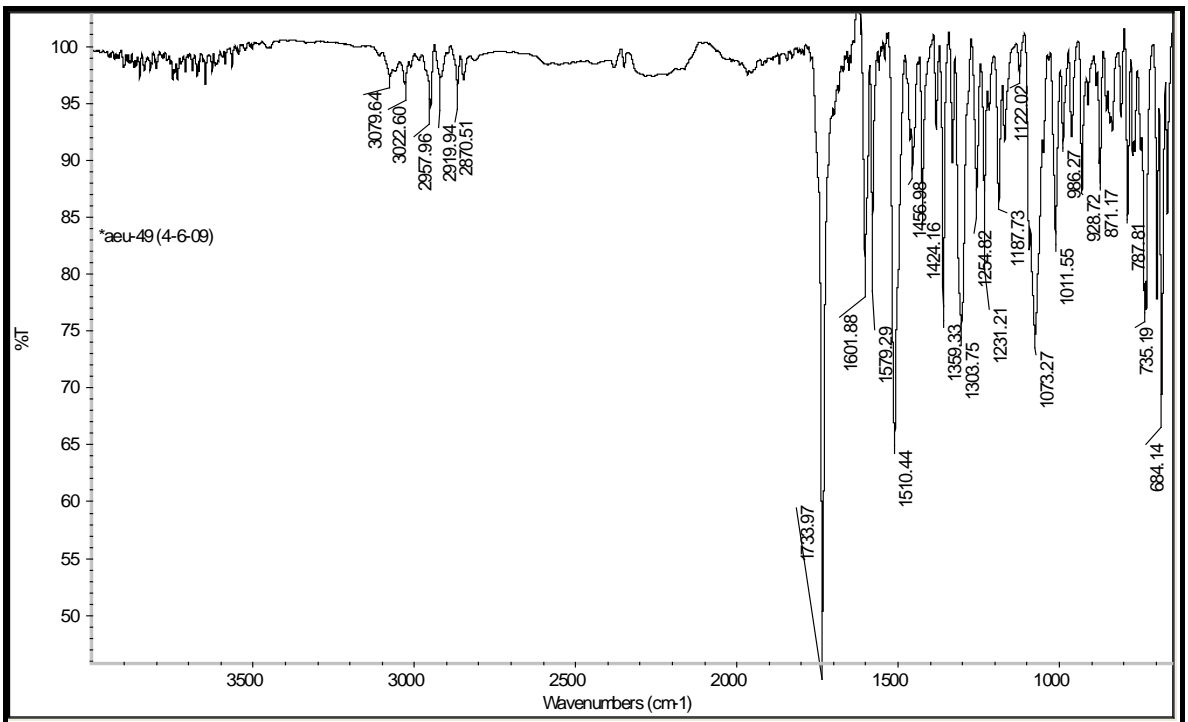
Şekil- 24 Bileşik 84h' nin IR Spektrumu



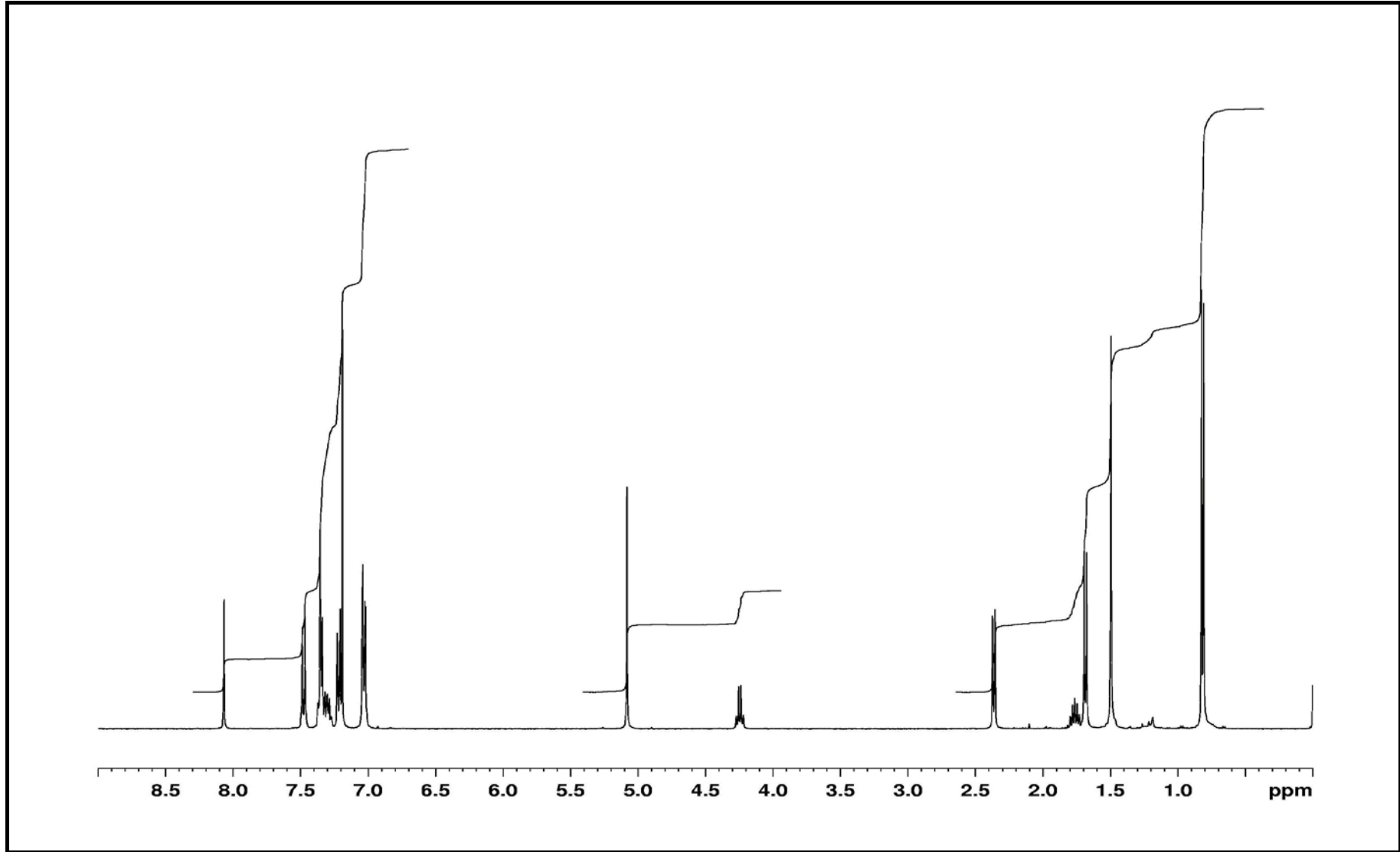
Şekil- 25 Bileşik 84i' nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



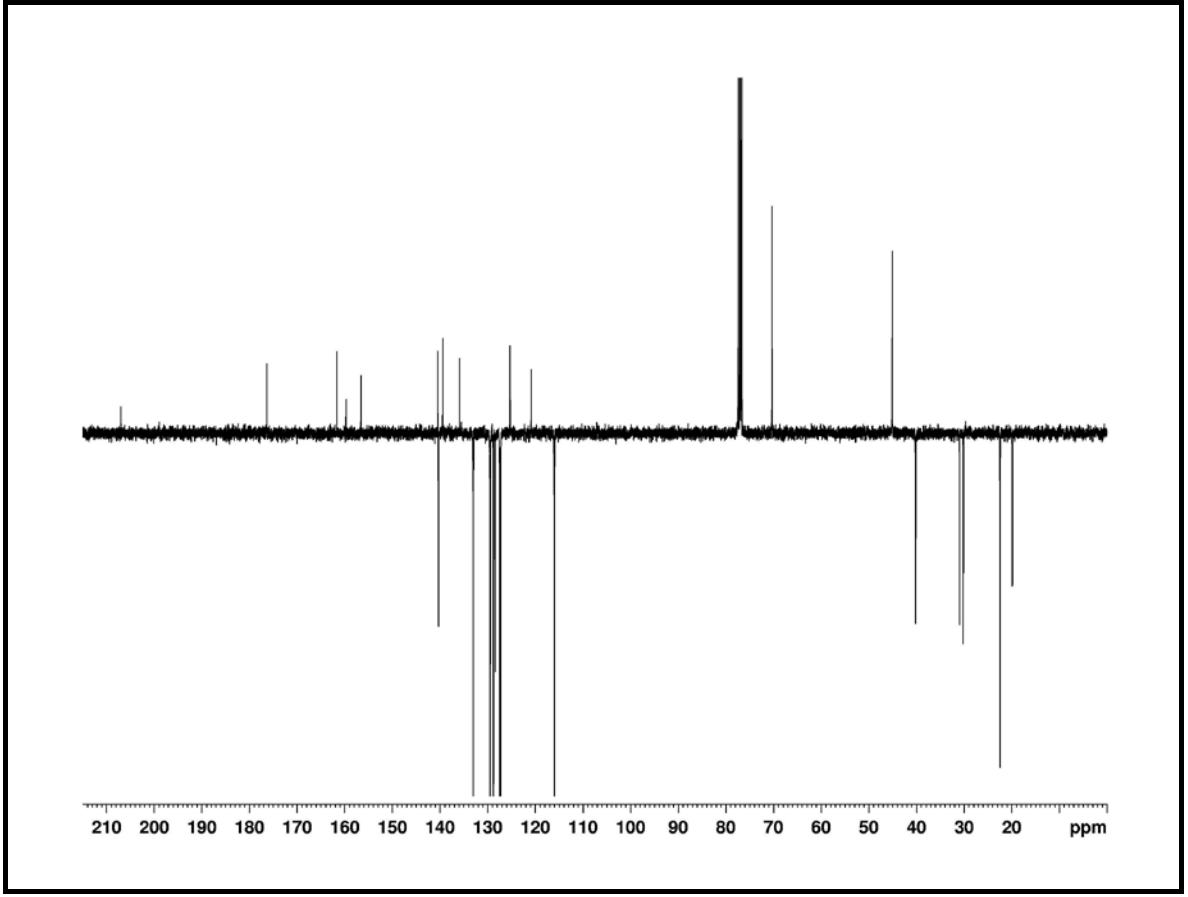
Şekil- 26 Bileşik 84i' nin APT-NMR Spektrumu



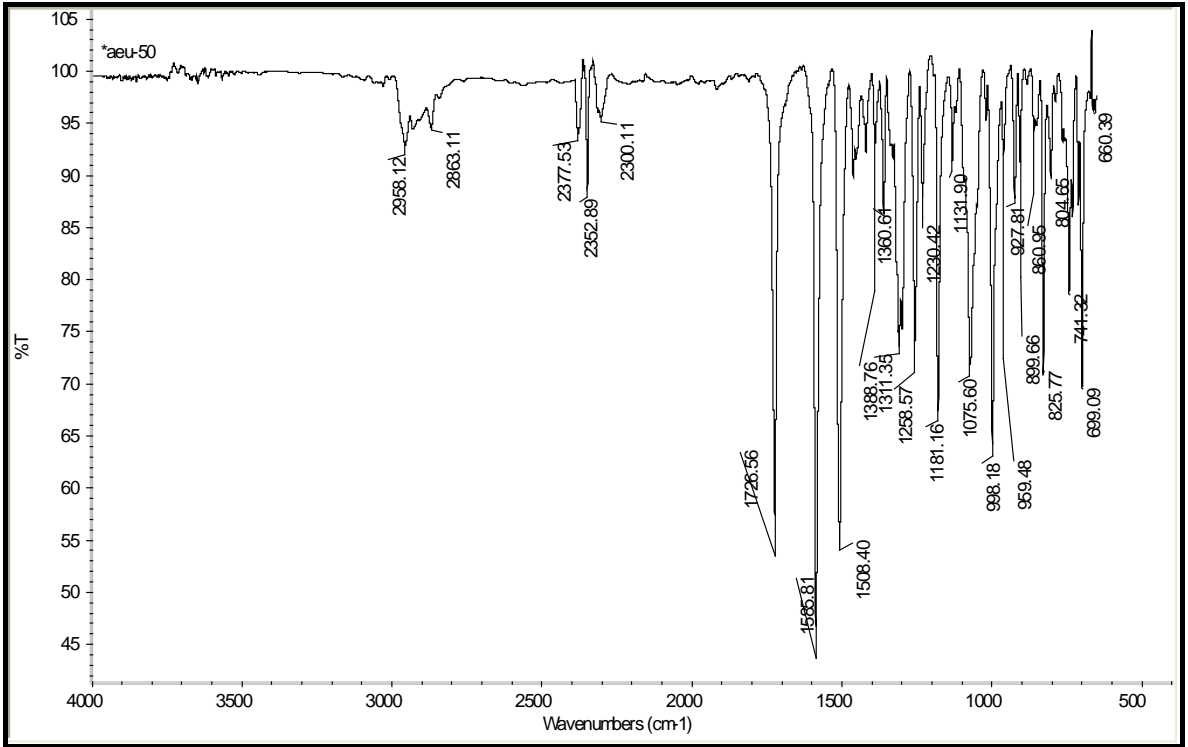
Şekil- 27 Bileşik 84i' nin IR Spektrumu



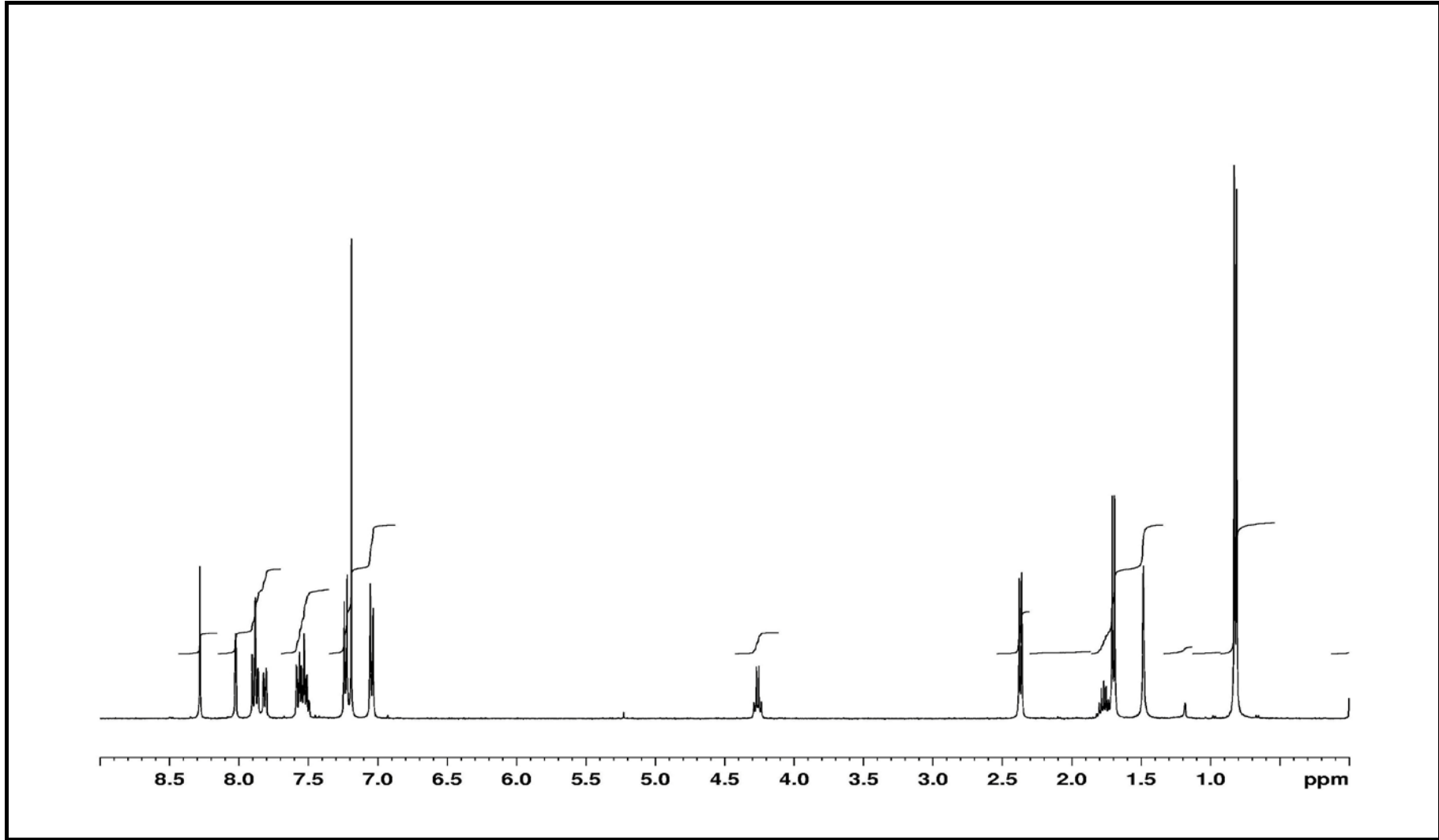
Şekil- 2810 Bileşik 84j' nin ¹H-NMR Spektrumu



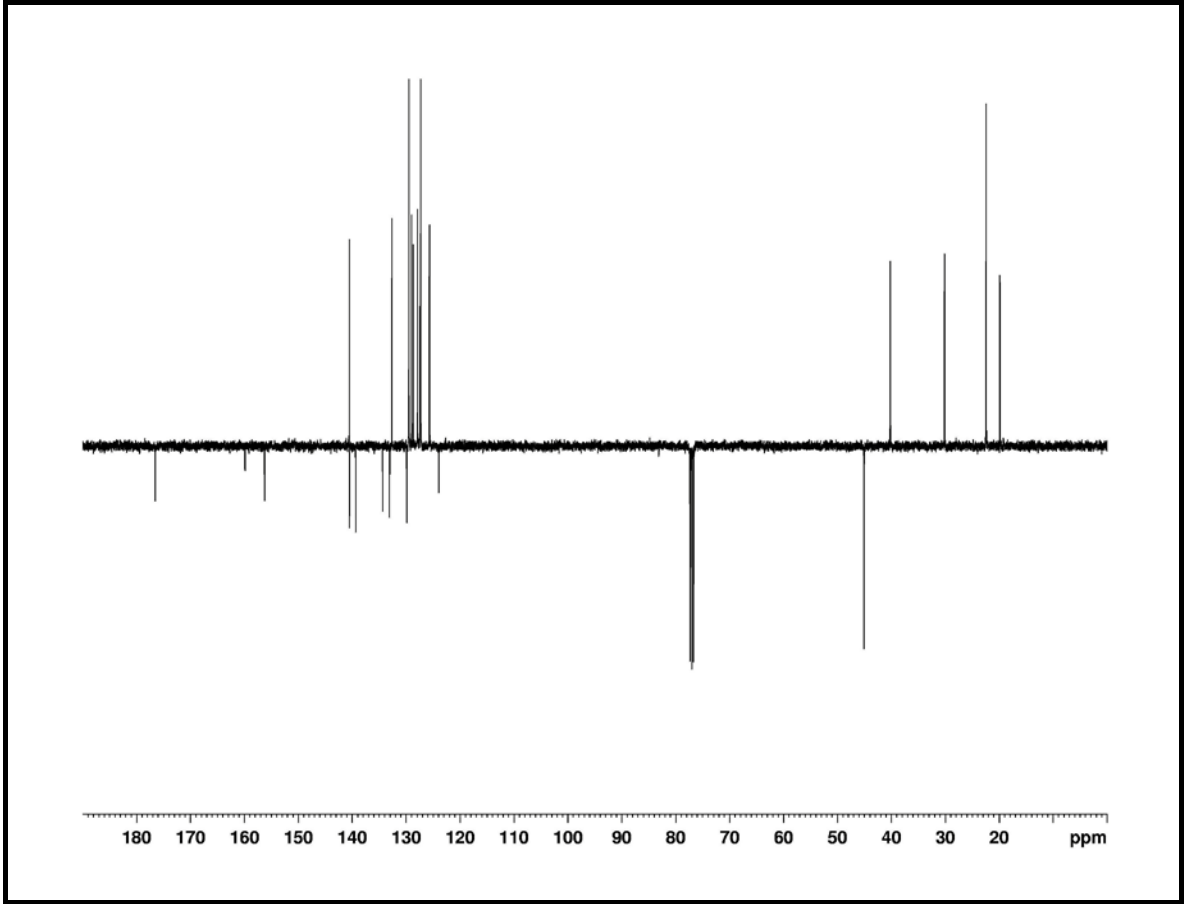
Şekil- 29 Bileşik 84j' nin APT-NMR Spektrumu



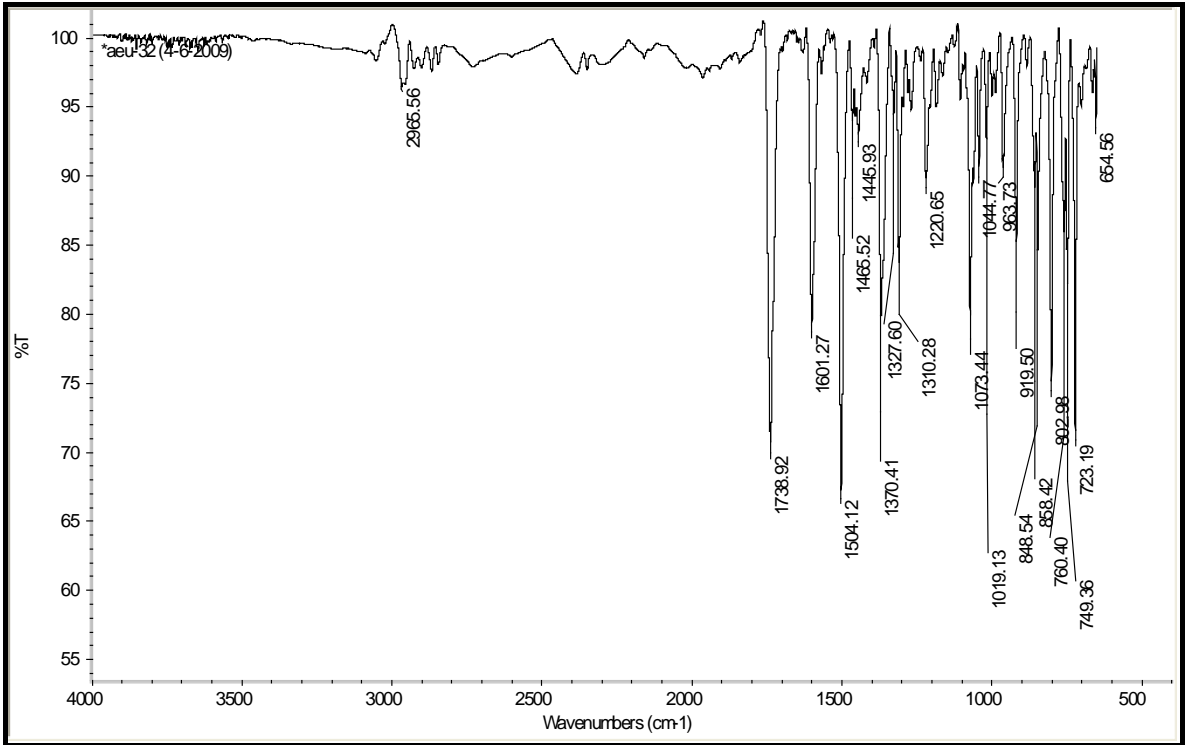
Şekil- 30 Bileşik 84j' nin IR Spektrumu



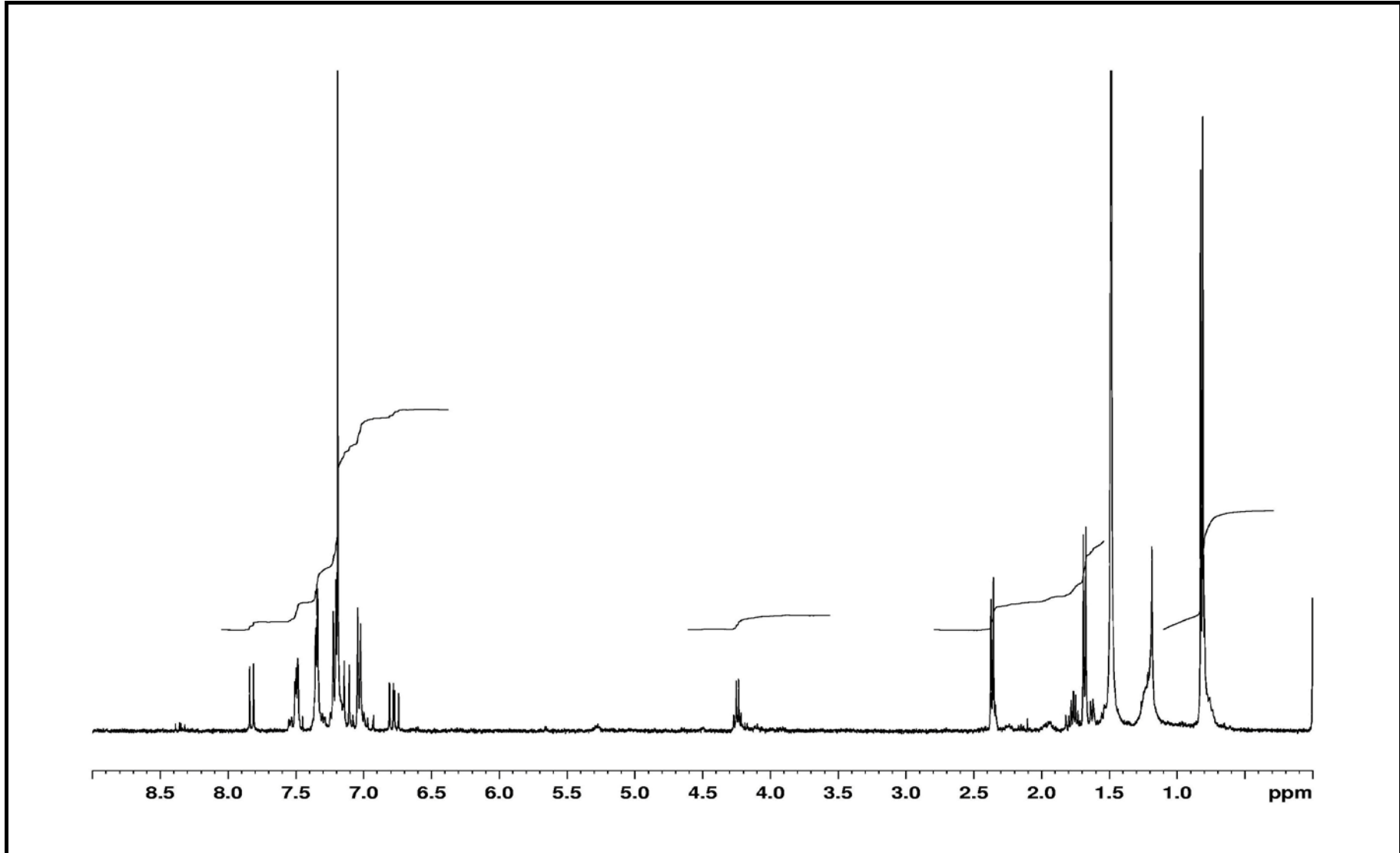
Şekil- 31 Bileşik 84k' nin ¹H-NMR Spektrumu



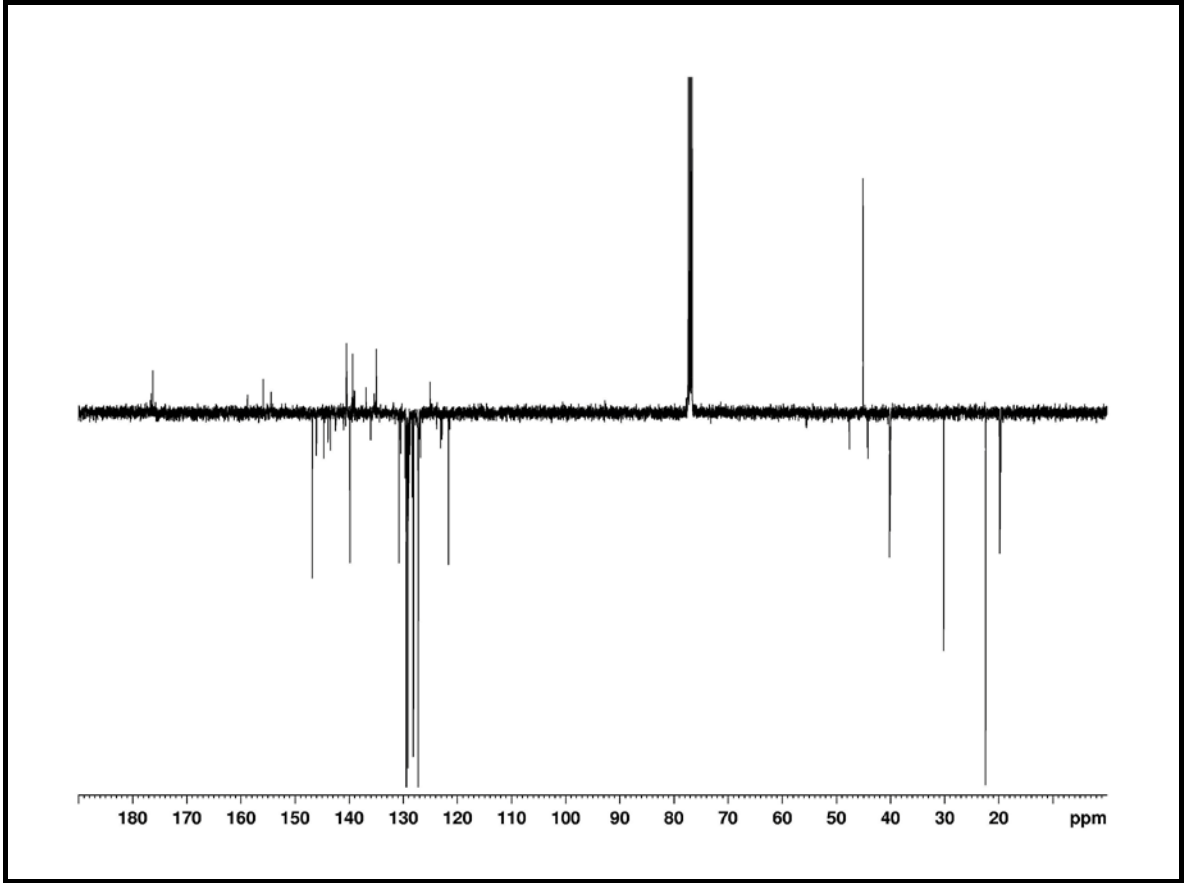
Şekil- 32 Bileşik 84k' nin APT-NMR Spektrumu



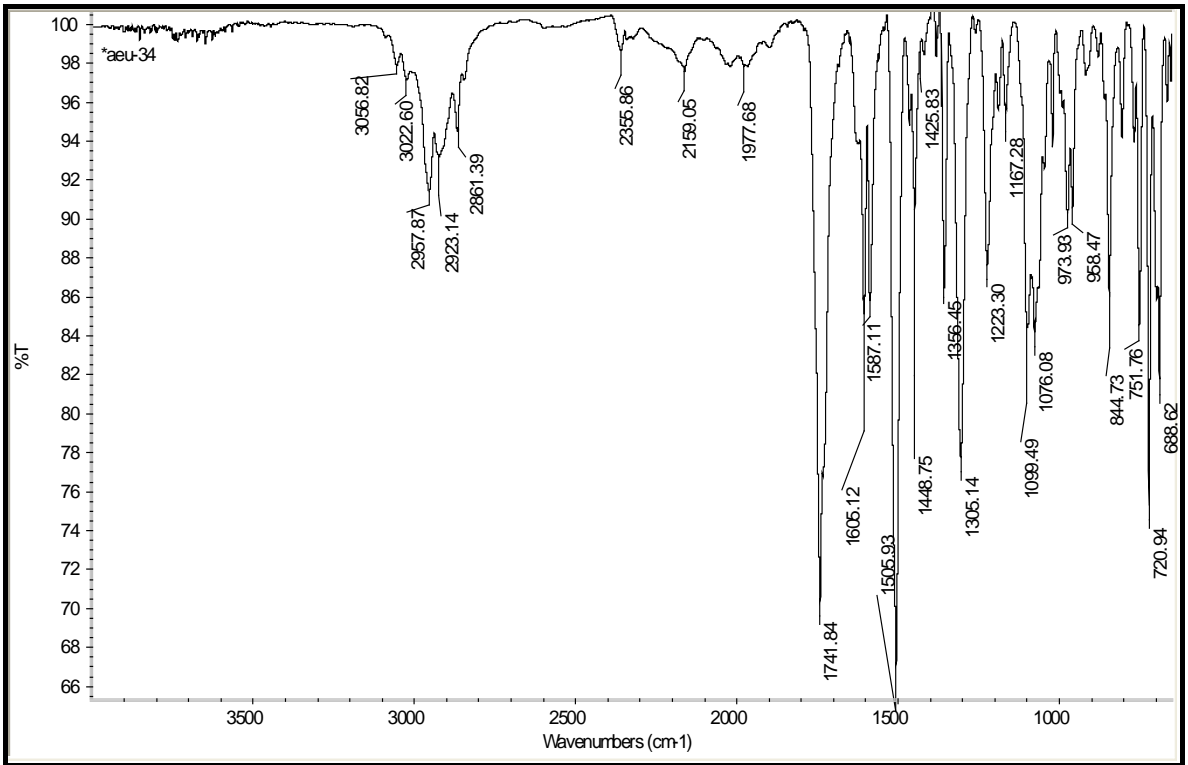
Şekil- 33 Bileşik 84k' nin IR Spektrumu



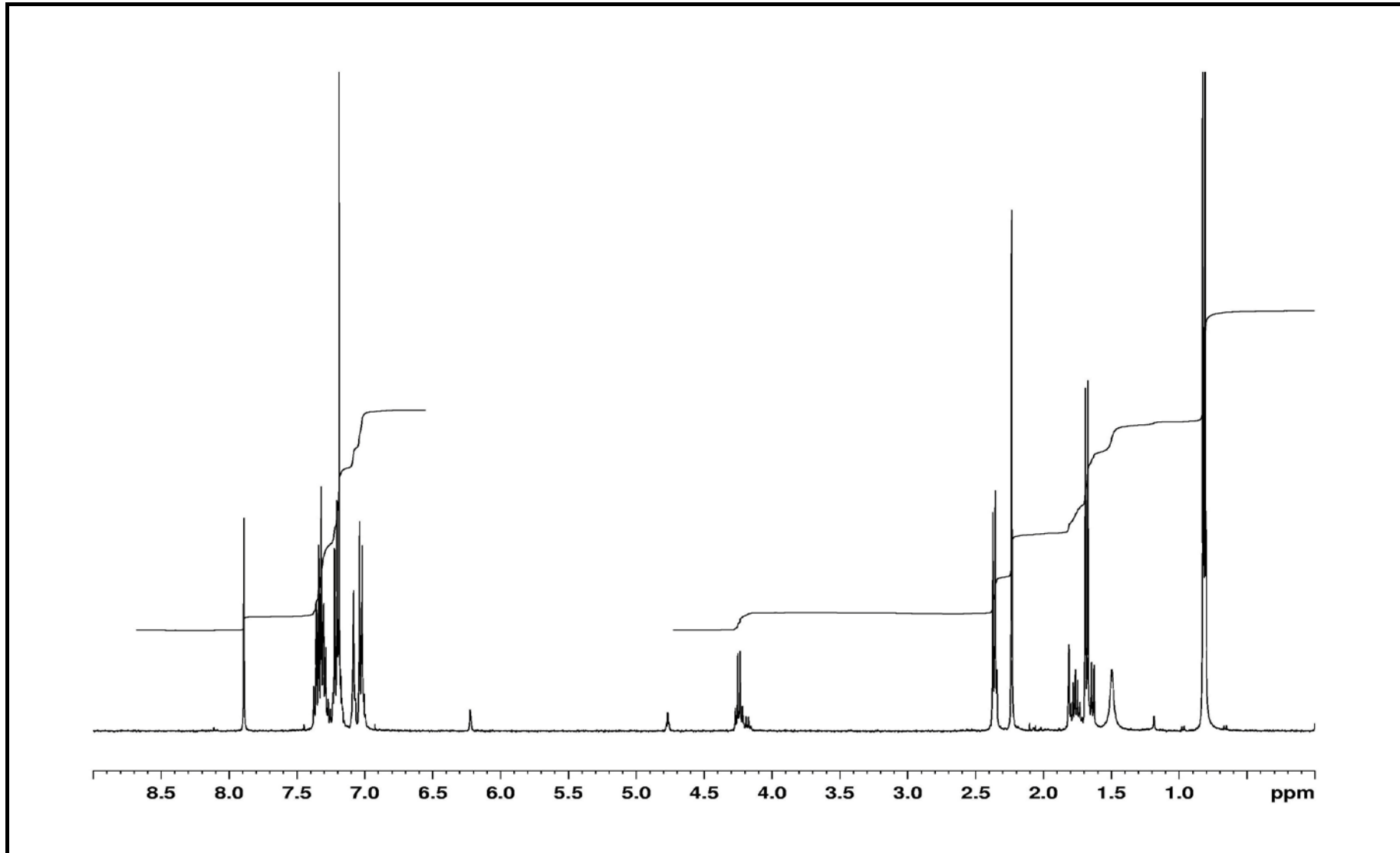
Şekil- 34 Bileşik 84I' nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



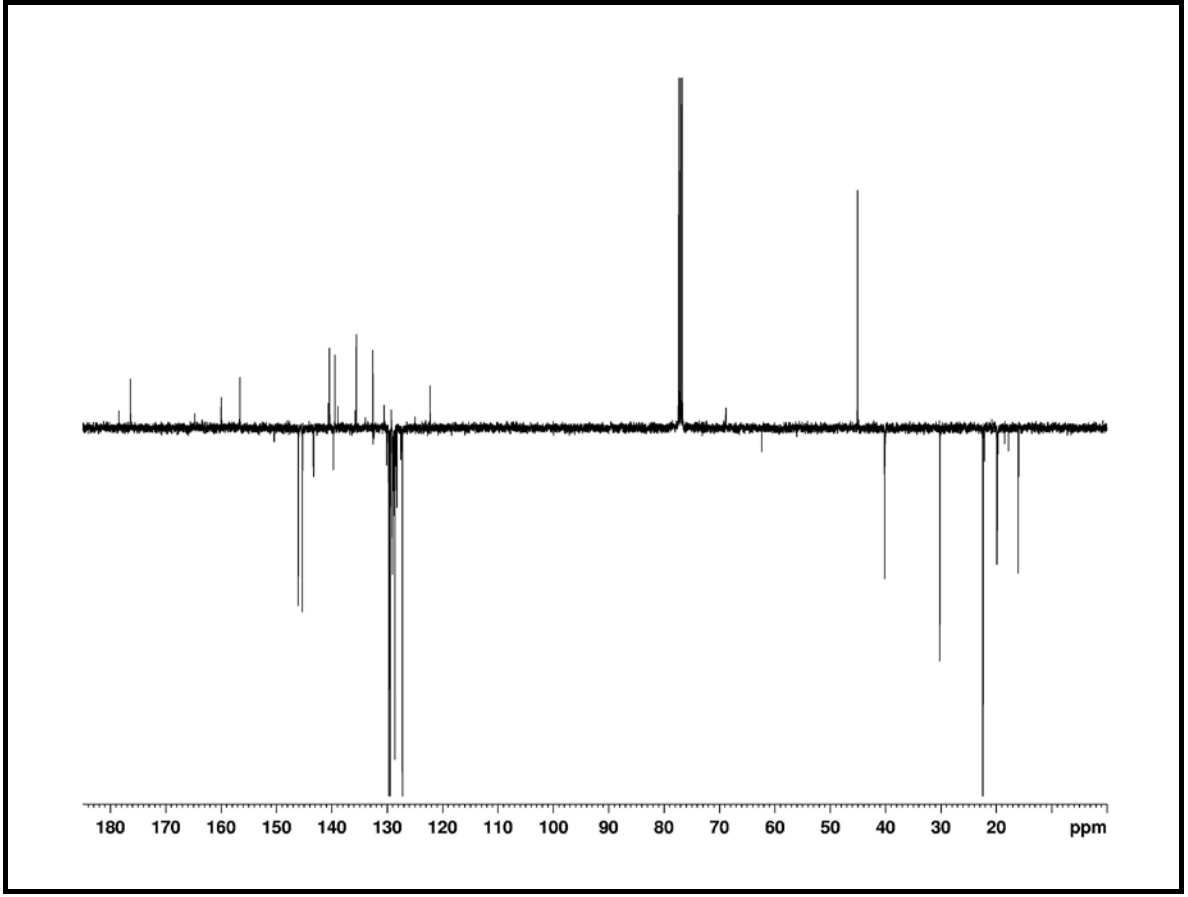
Şekil- 35 Bileşik 84I' nin APT-NMR Spektrumu



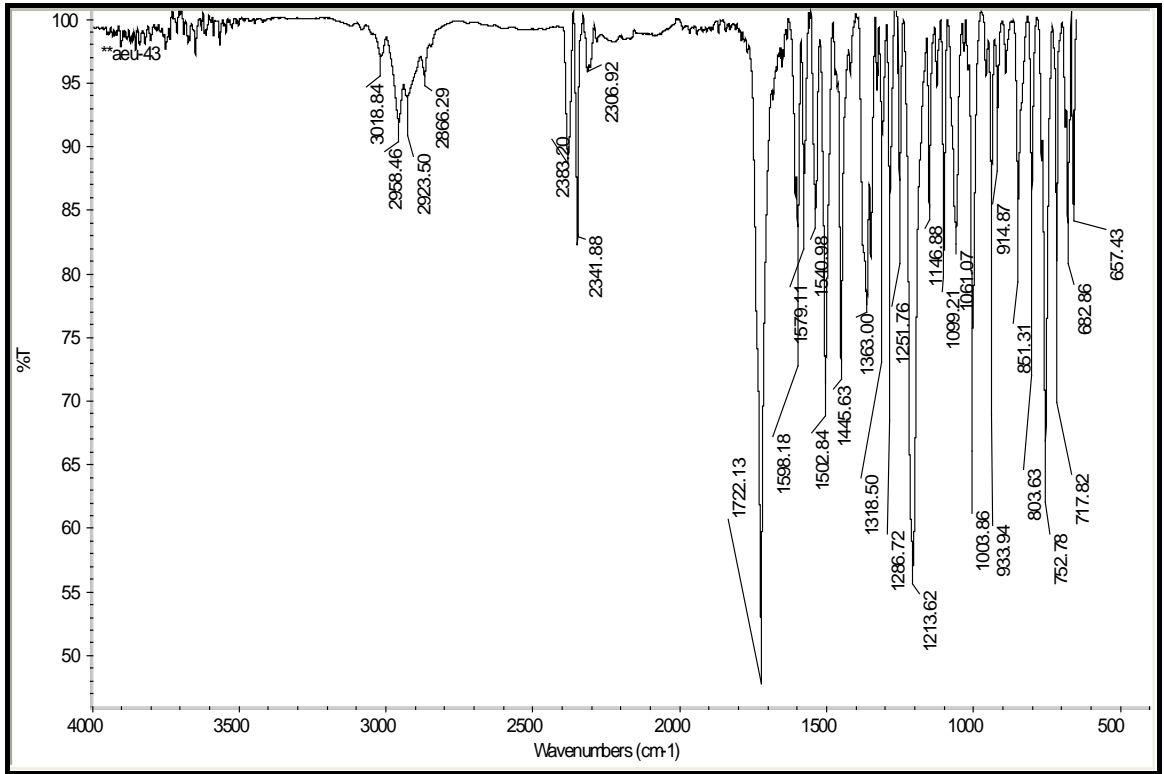
Şekil- 36 Bileşik 84I' nin IR Spektrumu



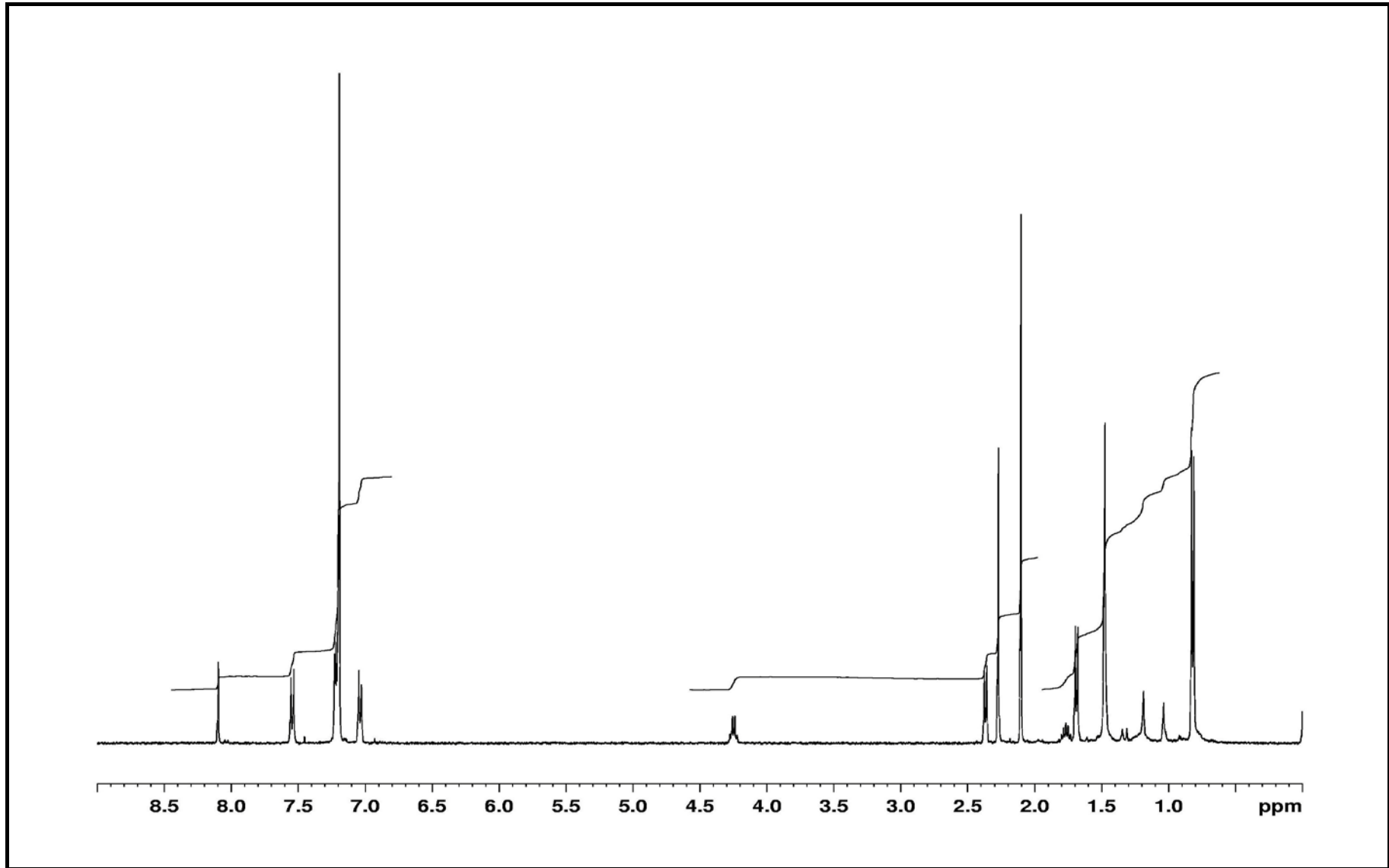
Şekil- 37 Bileşik 84m' nin ¹H-NMR Spektrumu



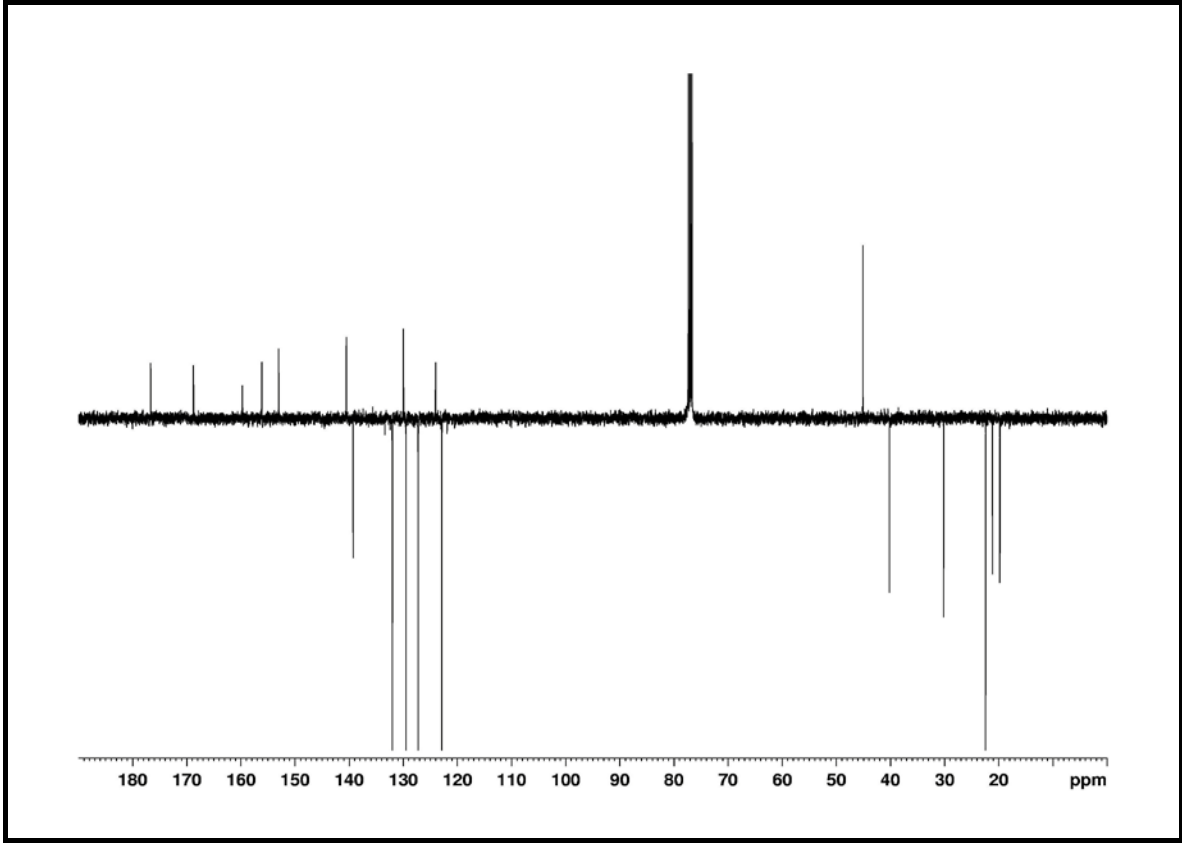
Şekil- 38 Bileşik 84m' nin APT-NMR Spektrumu



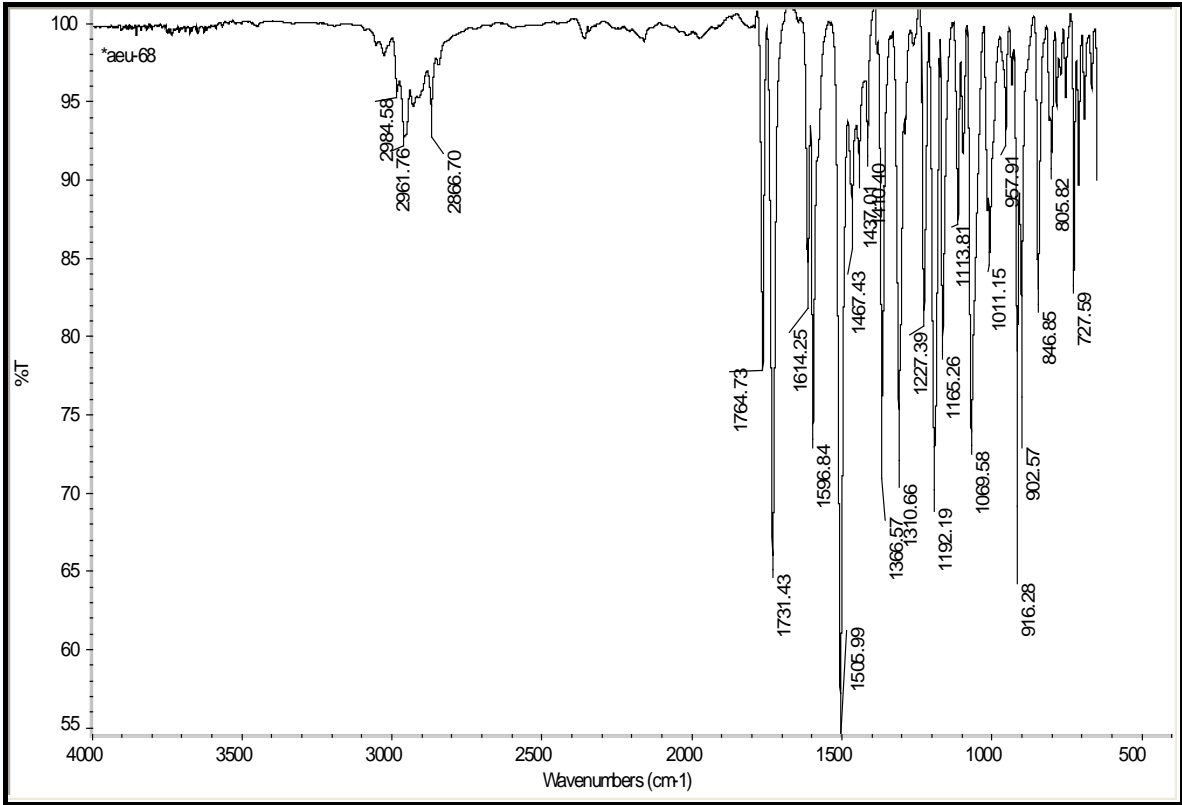
Şekil- 39 Bileşik 84m' nin IR Spektrumu



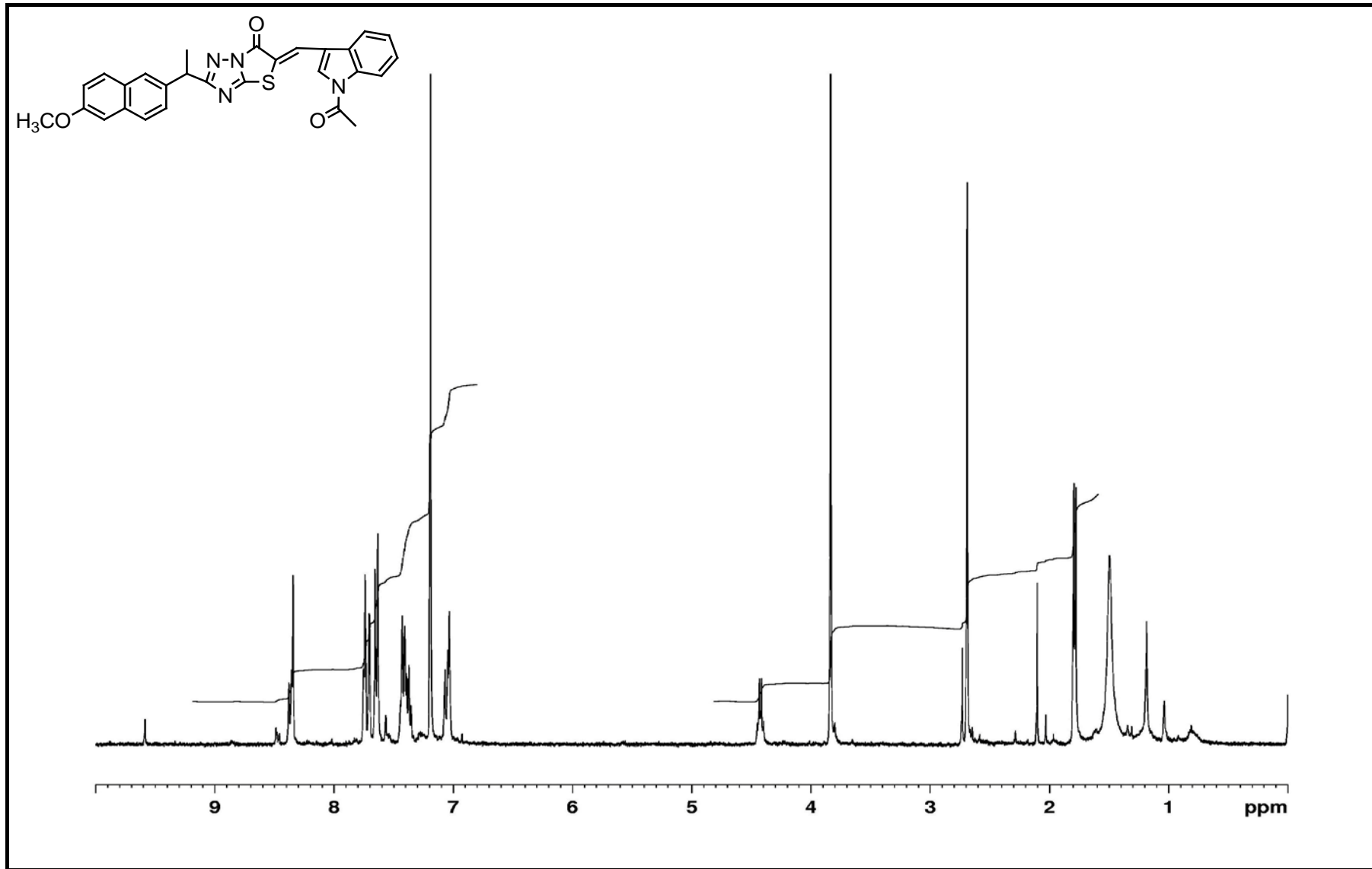
Şekil- 40 Bileşik 84n' nin 1H-NMR Spektrumu



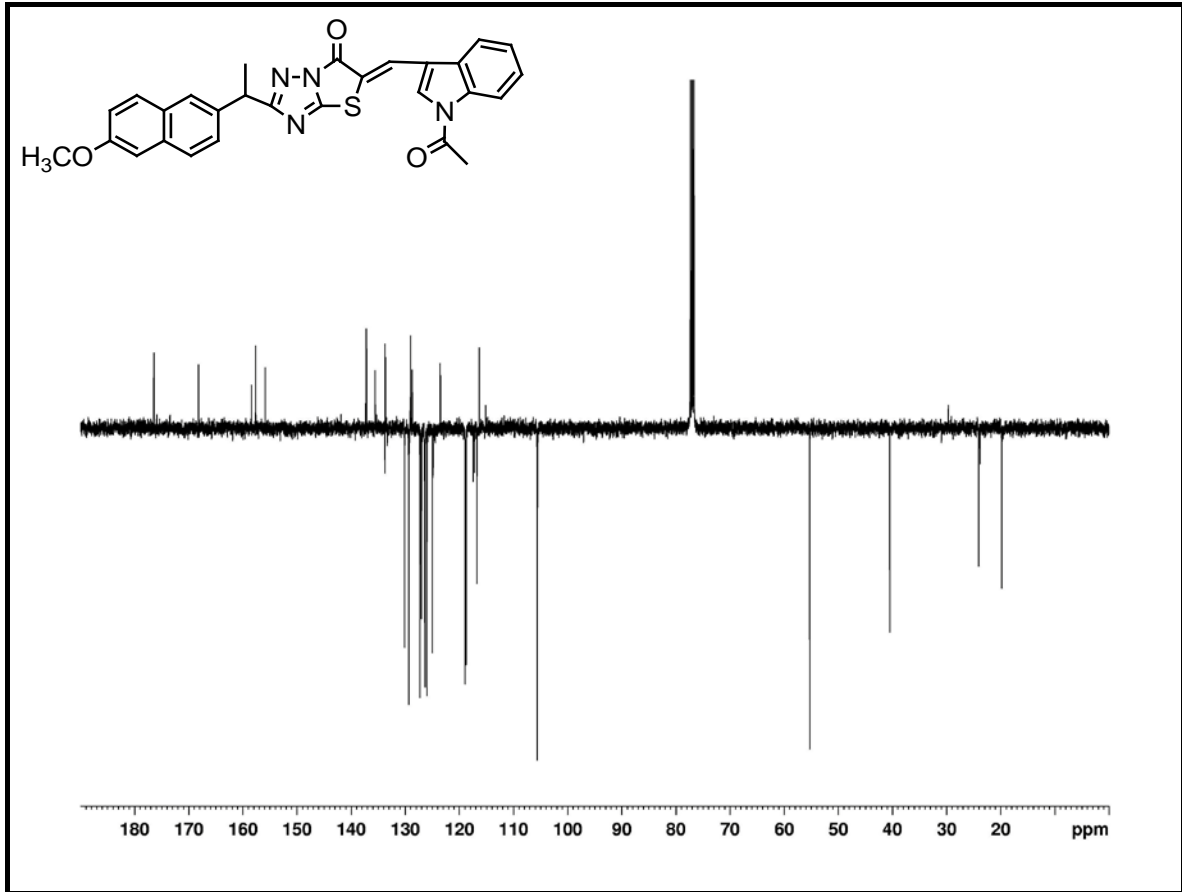
Şekil- 41 Bileşik 84n' nin APT-NMR Spektrumu



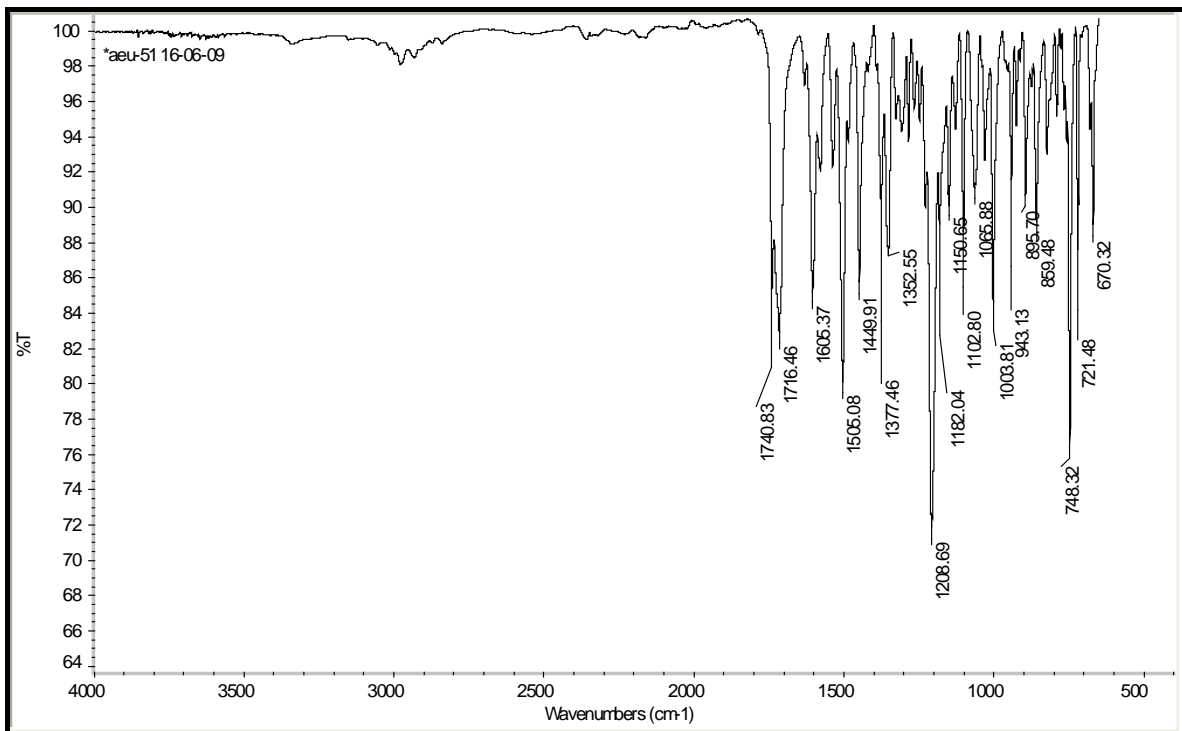
Şekil- 42 Bileşik 84n' nin IR Spektrumu



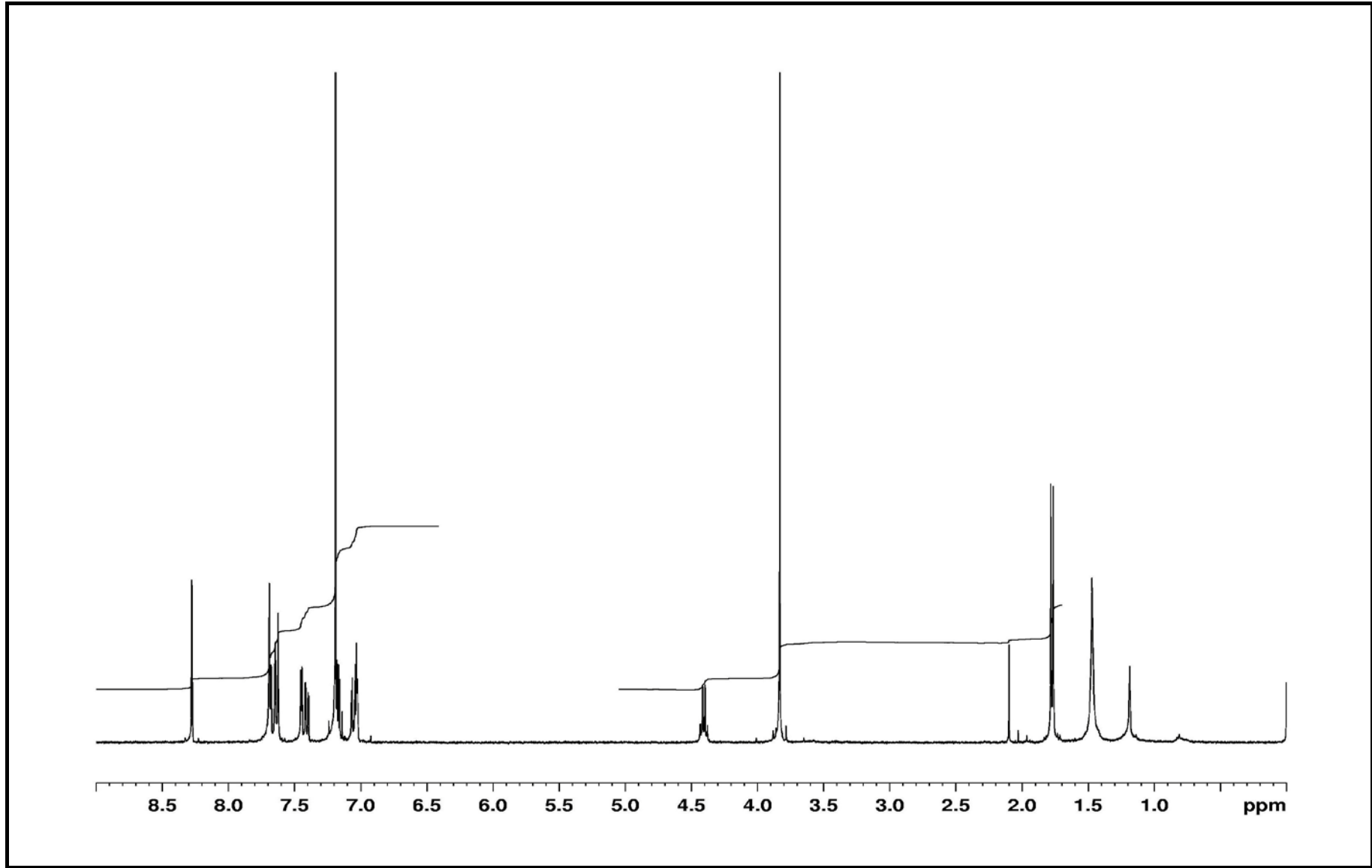
Şekil- 43 Bileşik 85a' nın ¹H-NMR Spektrumu



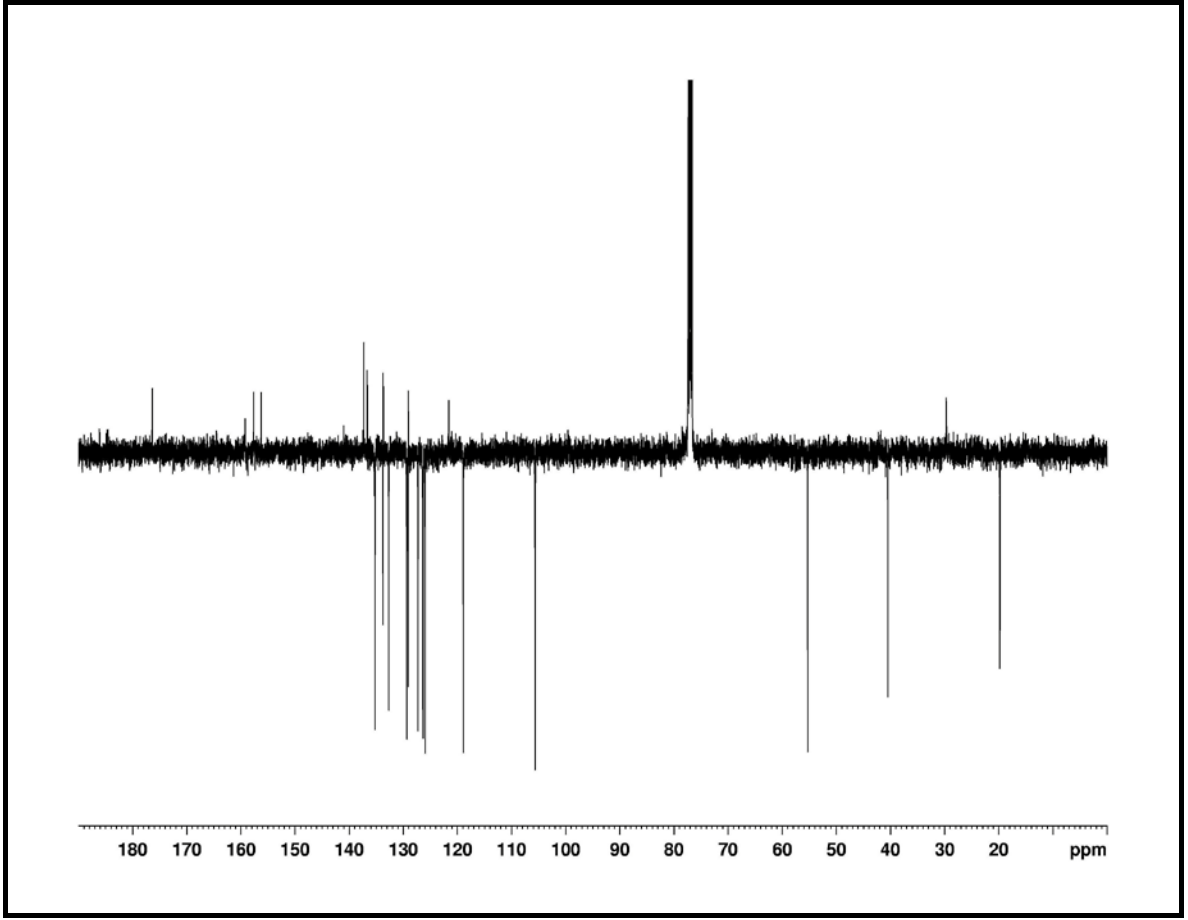
Şekil- 44 Bileşik 85a' nın APT-NMR Spektrumu



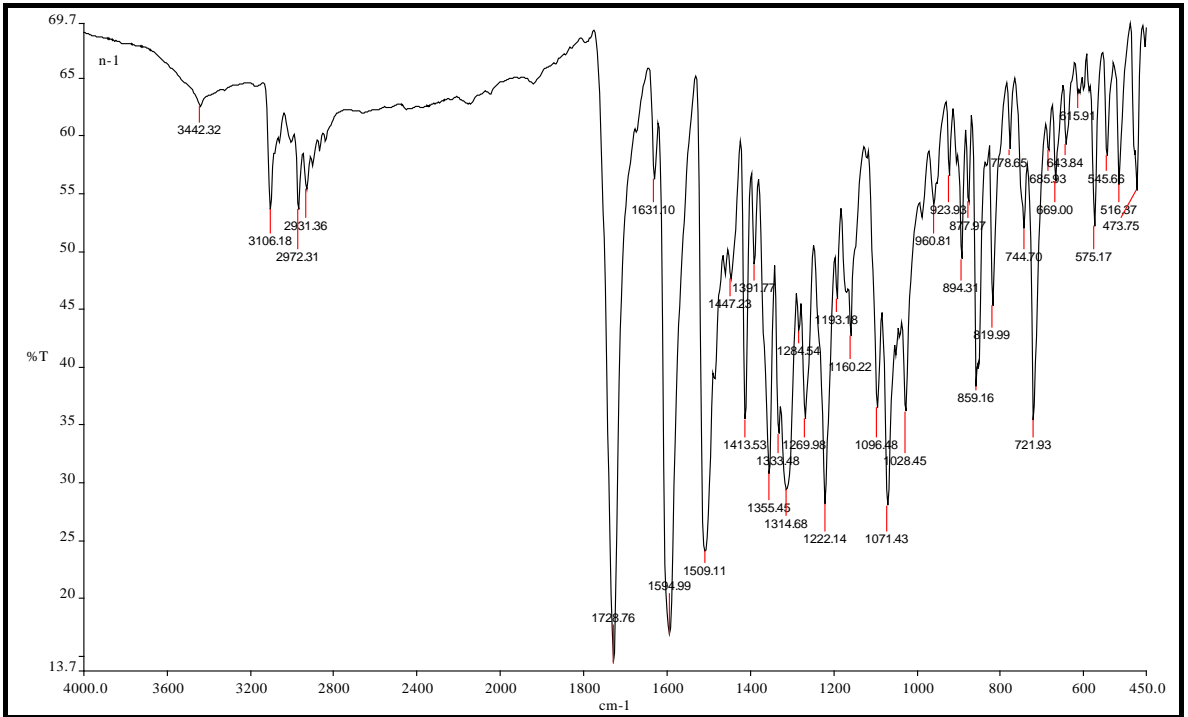
Şekil- 45 Bileşik 85a' nın IR Spektrumu



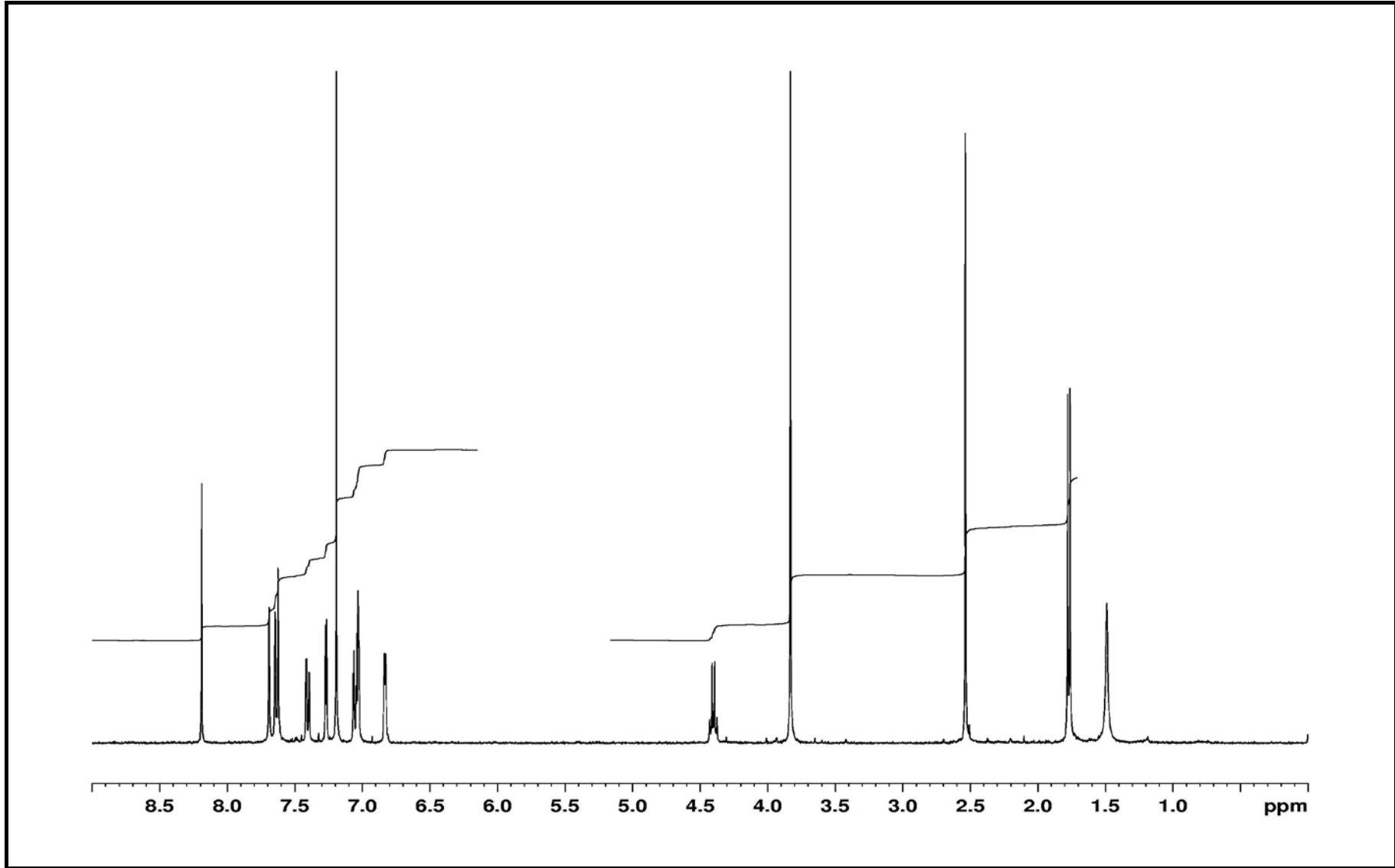
Şekil-46 Bileşik 85b' nin 1H-NMR Spektrumu



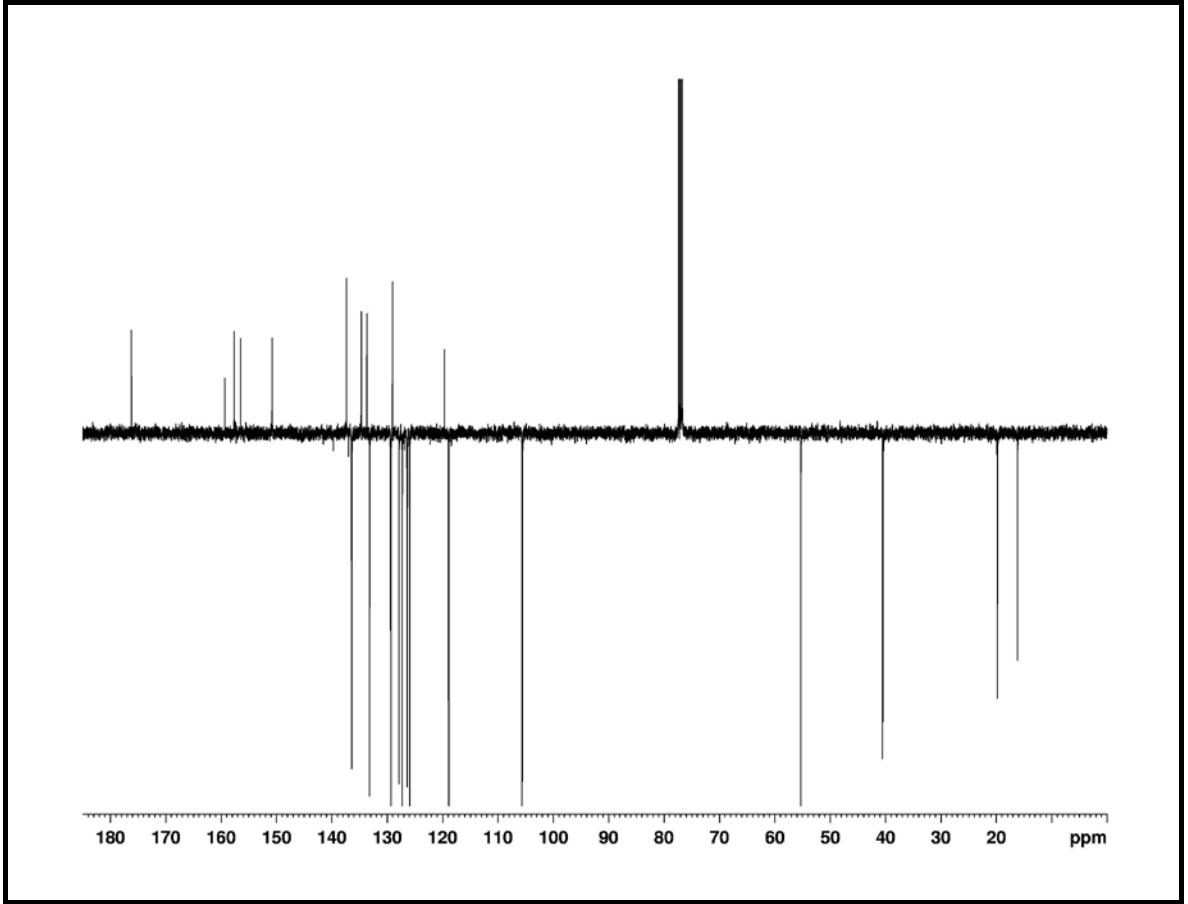
Şekil- 47 Bileşik 85b' nin APT-NMR Spektrumu



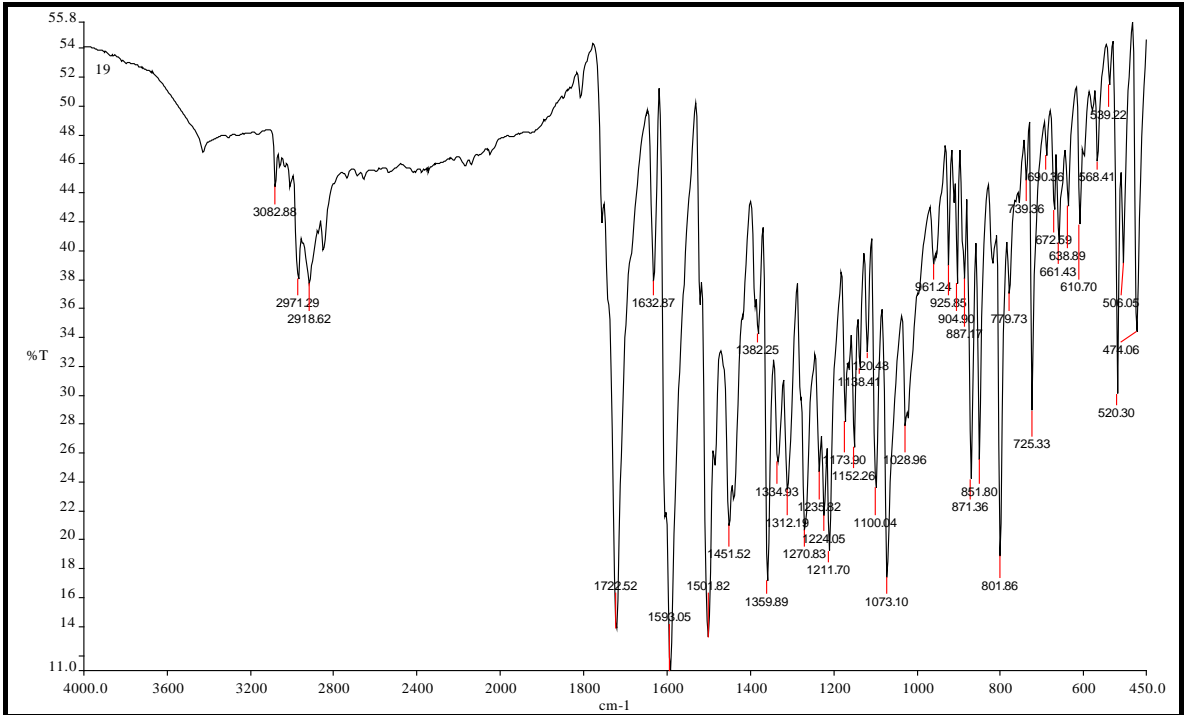
Şekil- 48 Bileşik 85b' nin IR Spektrumu



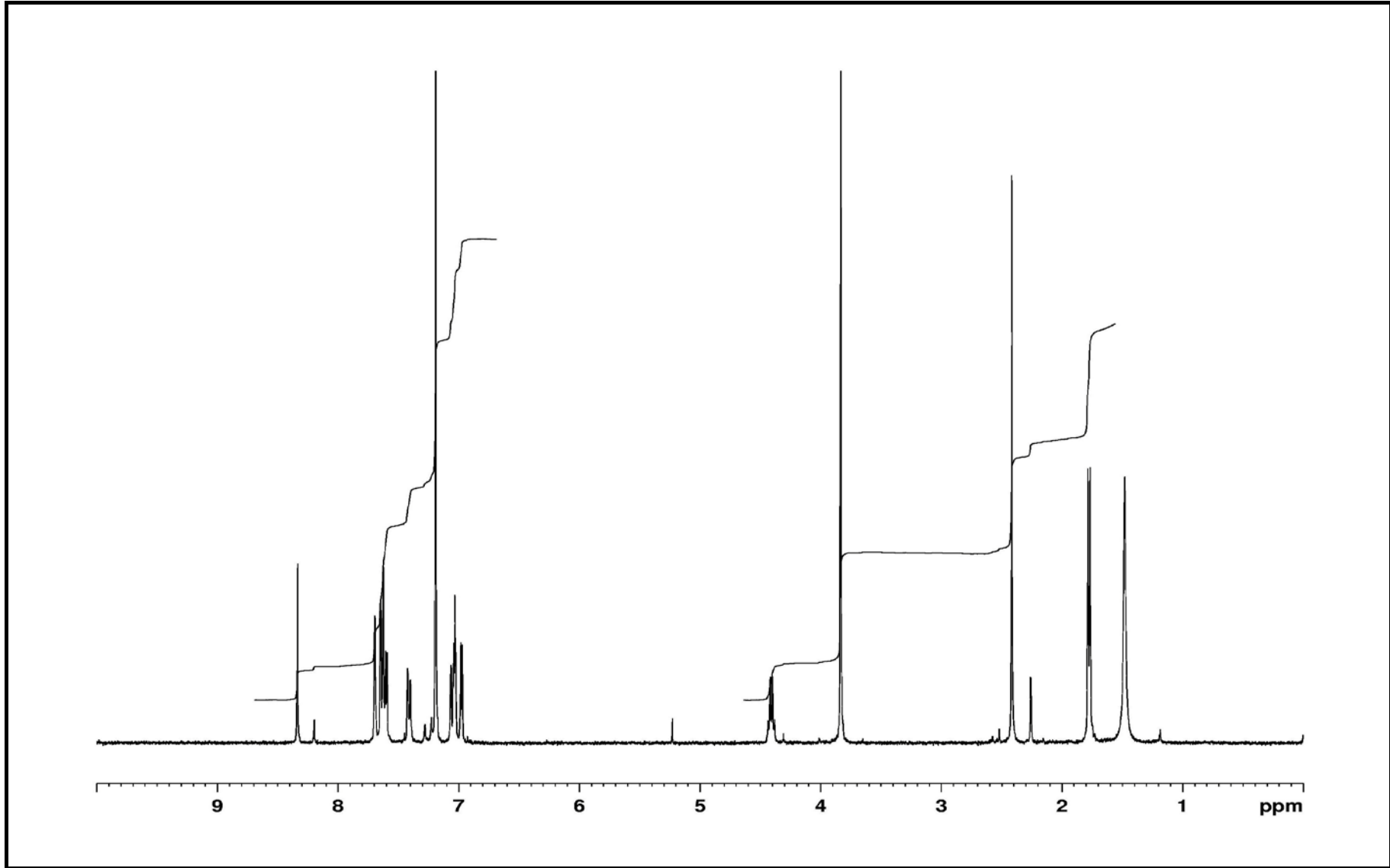
Şekil- 49 Bileşik 85c' nin ¹H-NMR Spektrumu



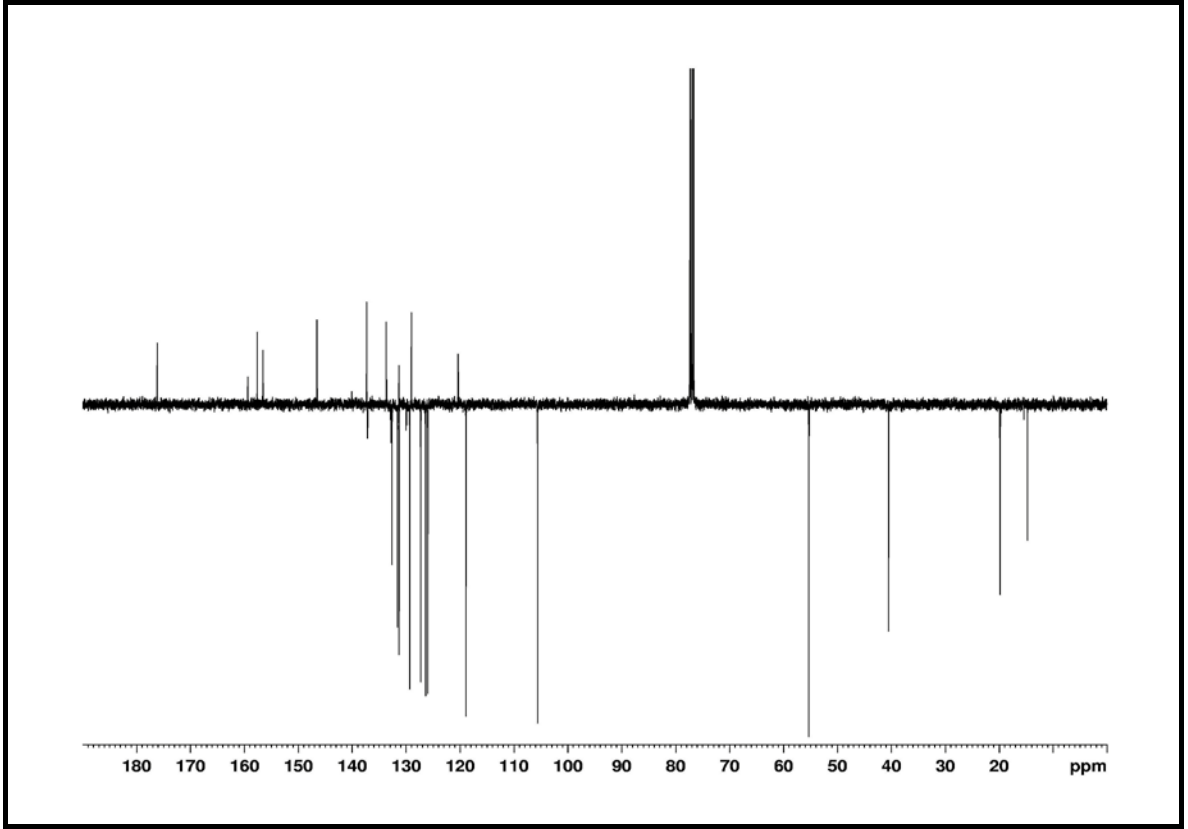
Şekil- 5110 Bileşik 85c' nin APT-NMR Spektrumu



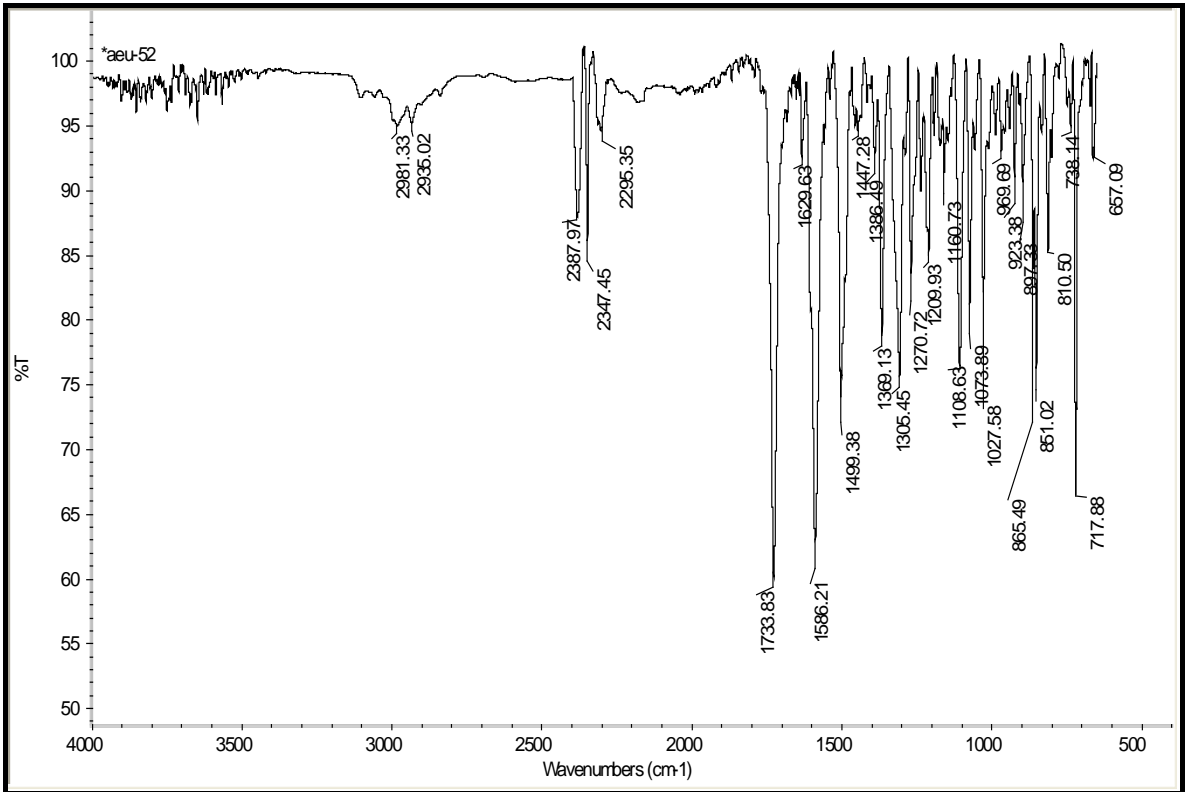
Şekil- 51 Bileşik 85c' nin IR Spektrumu



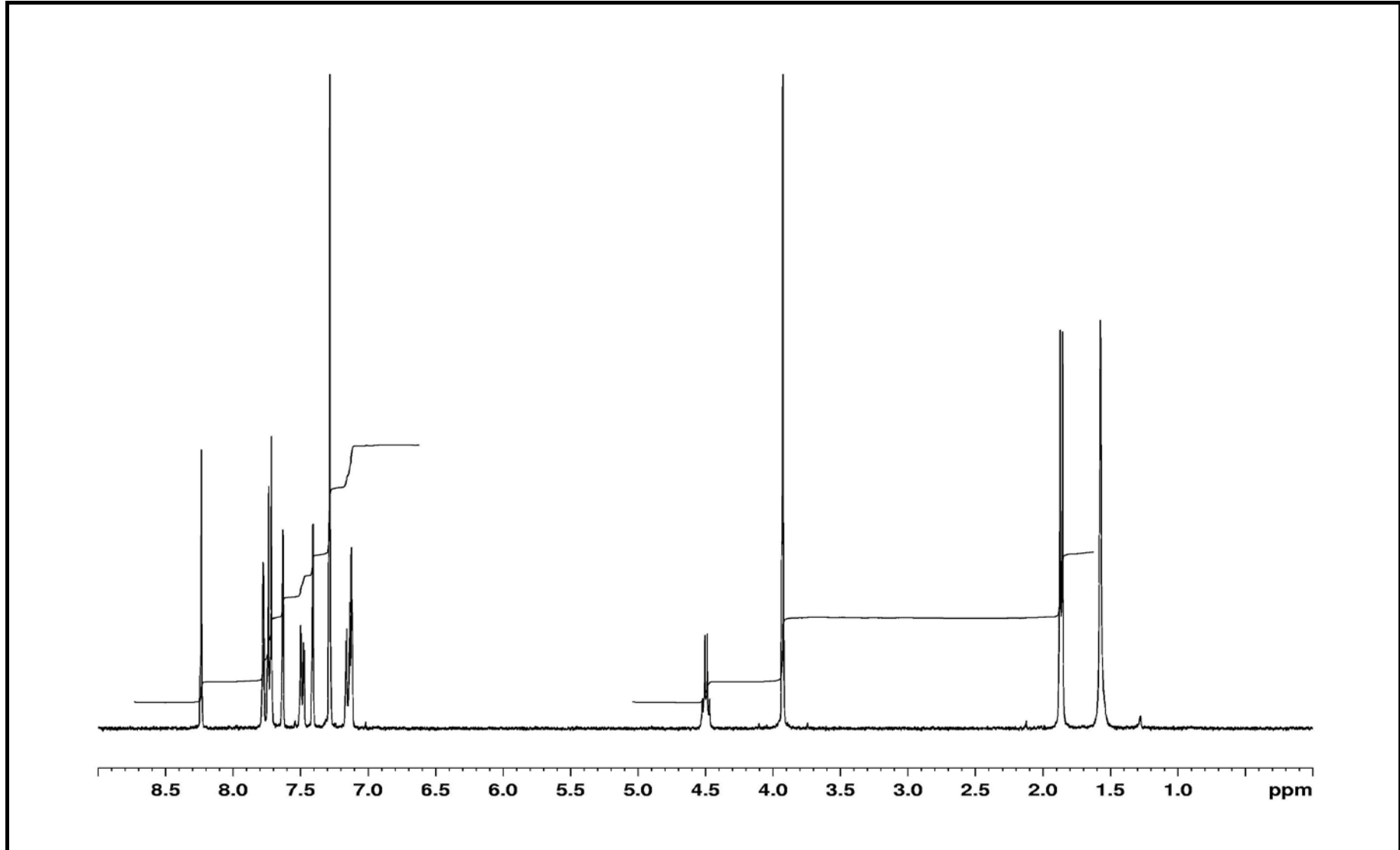
Şekil- 52 Bileşik 85d' nin ¹H-NMR Spektrumu



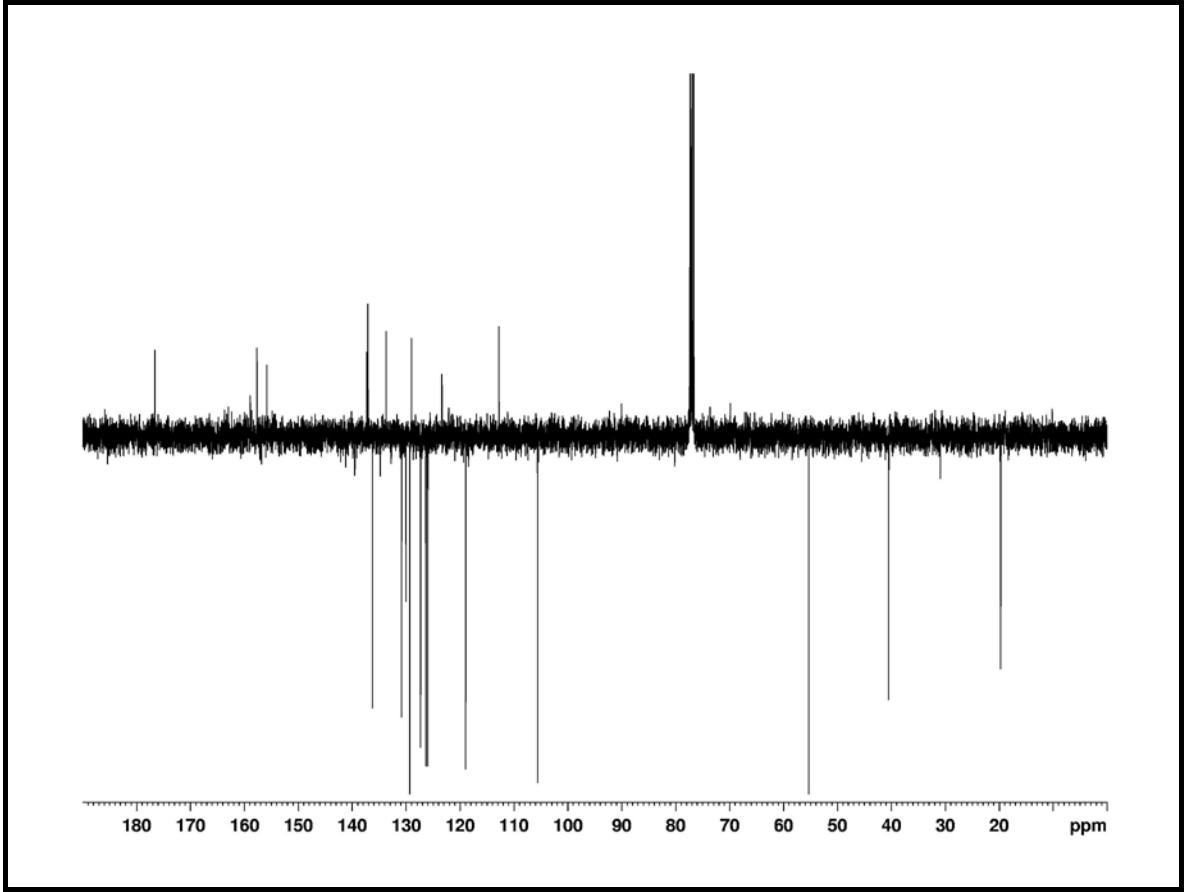
Şekil- 53 Bileşik 85d' nin APT-NMR Spektrumu



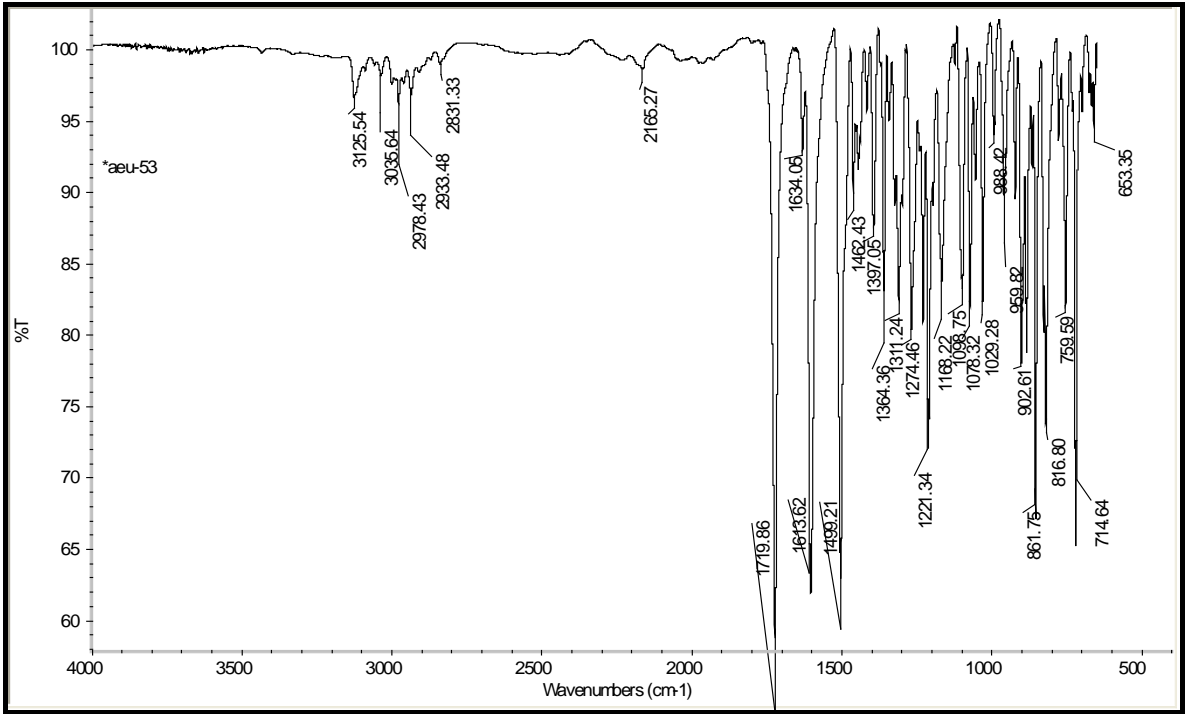
Şekil- 54 Bileşik 85d' nin IR Spektrumu



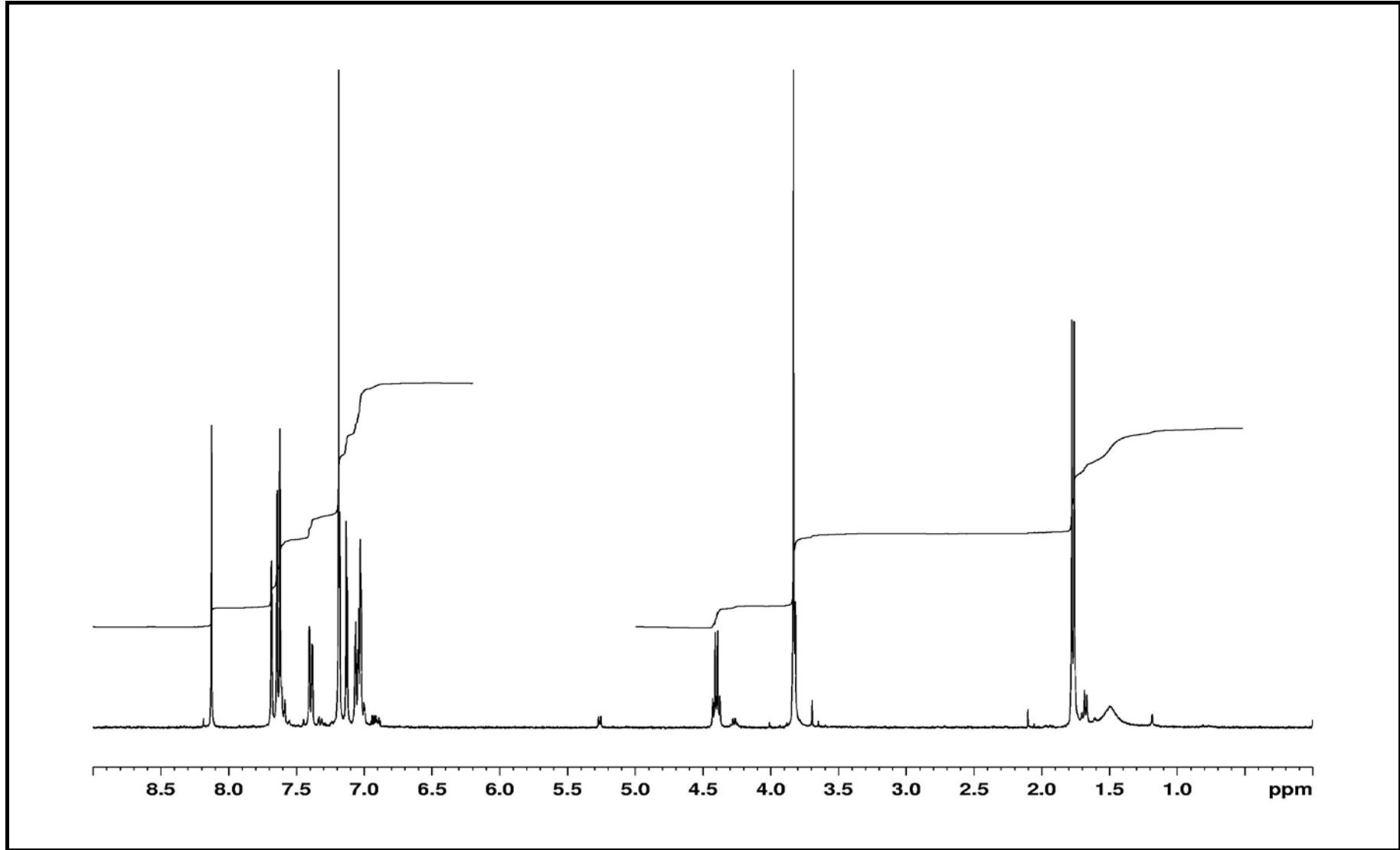
Şekil- 5125 Bileşik 85e' nin ¹H-NMR Spektrumu



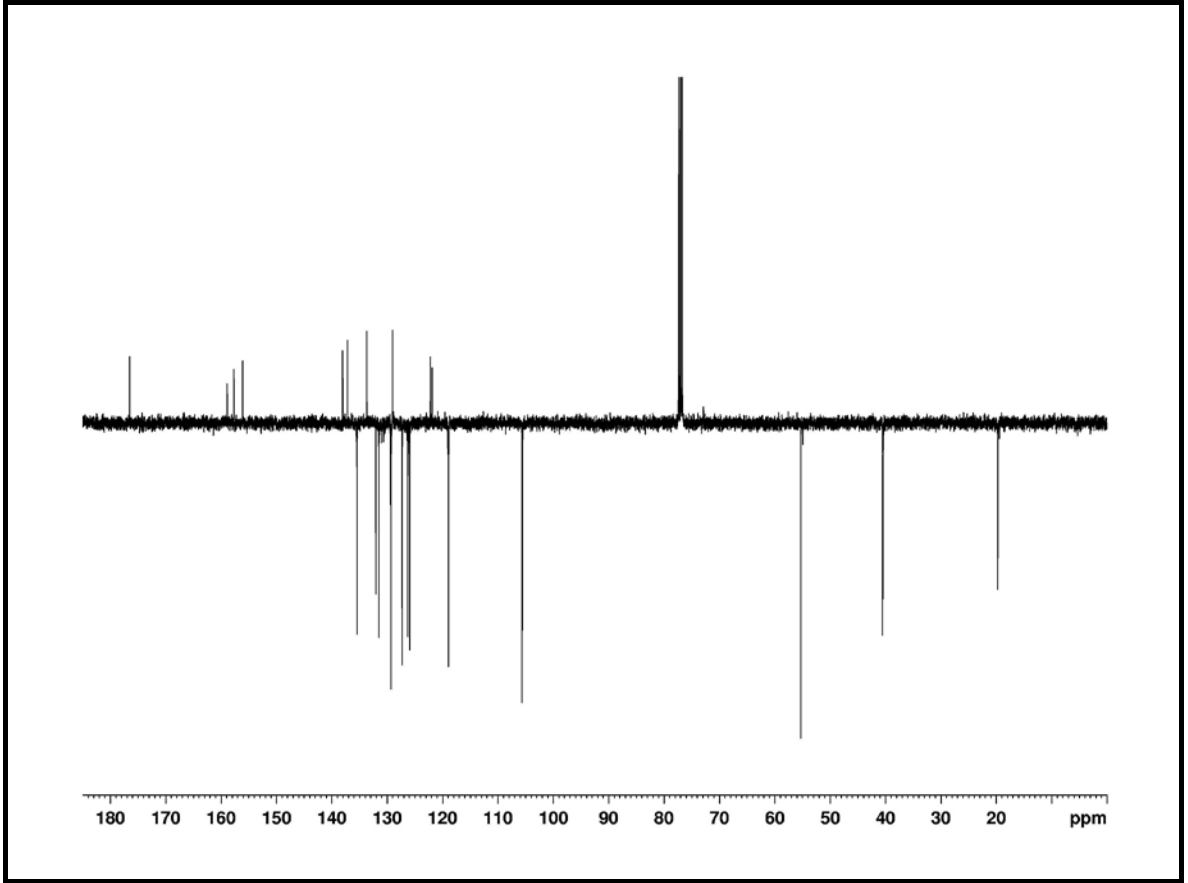
Şekil- 5136 Bileşik 85e' nin APT-NMR Spektrumu



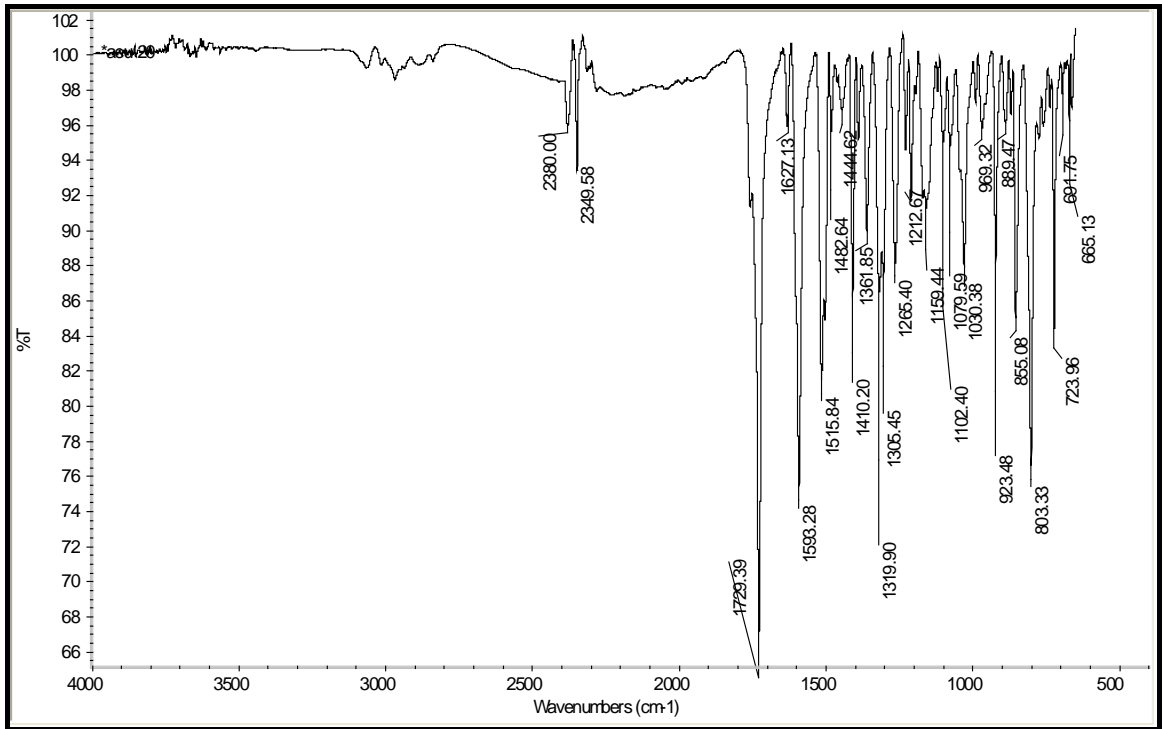
Şekil- 57 Bileşik 85e' nin IR Spektrumu



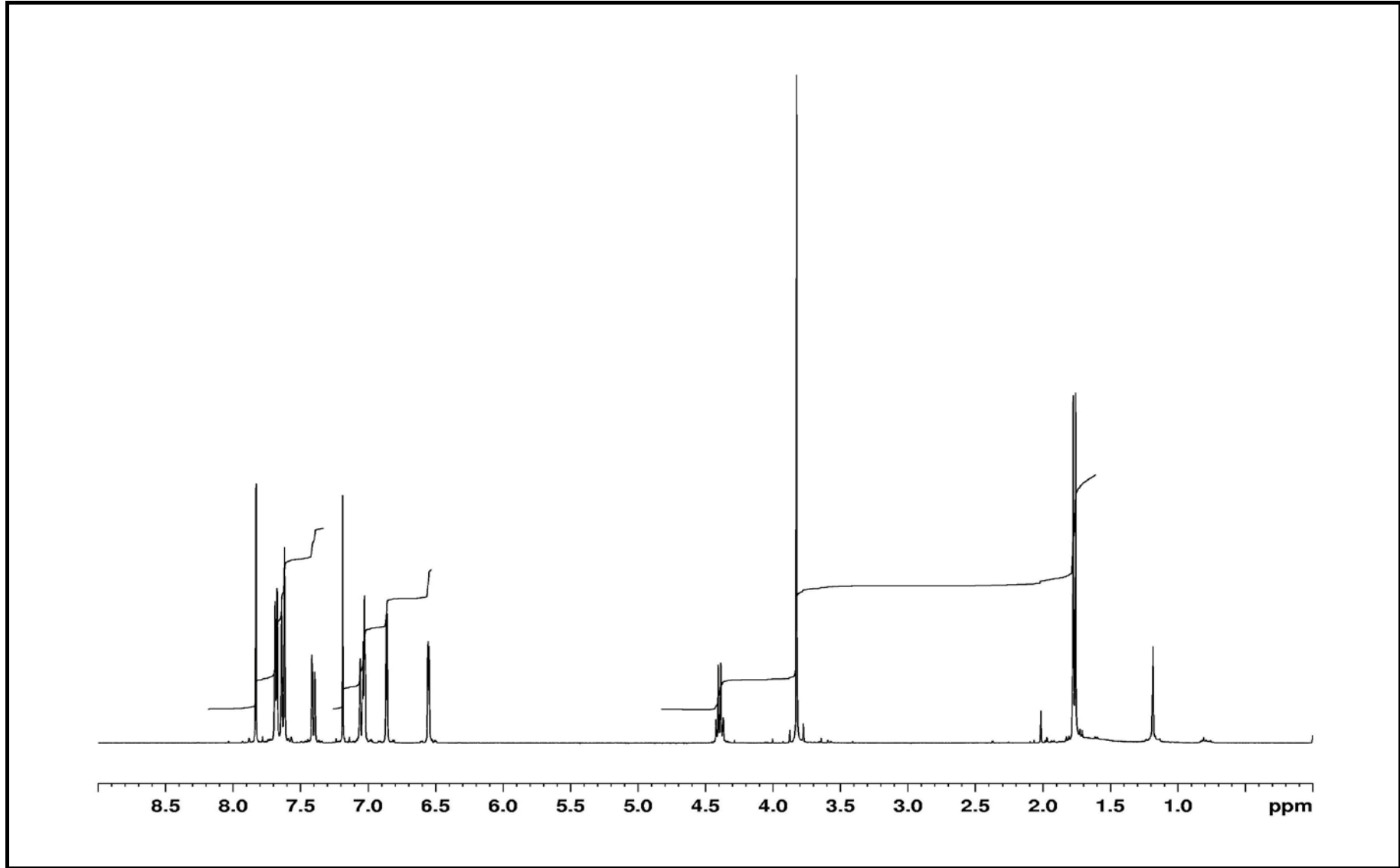
Şekil- 58 Bileşik 85f' nin ¹H-NMR Spektrumu



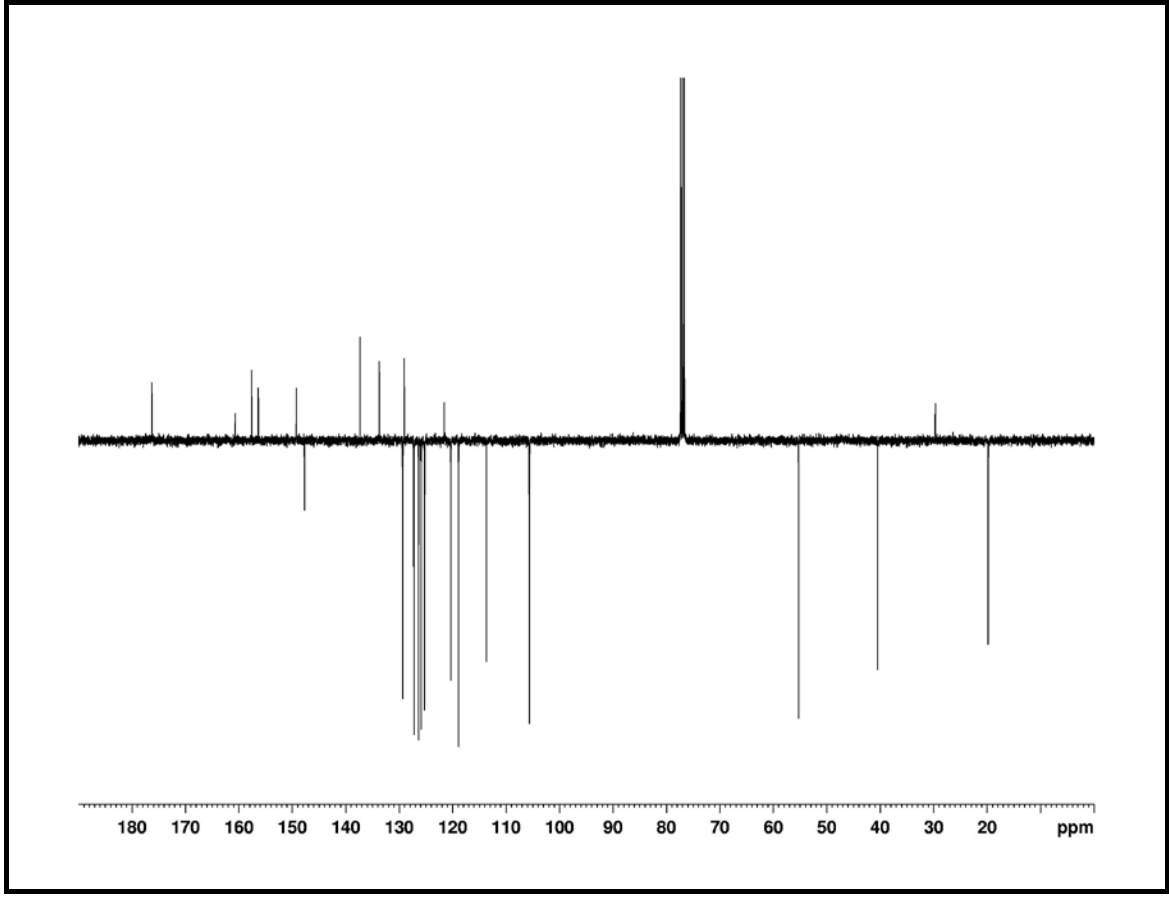
Şekil- 59 Bileşik 85f' nin APT-NMR Spektrumu



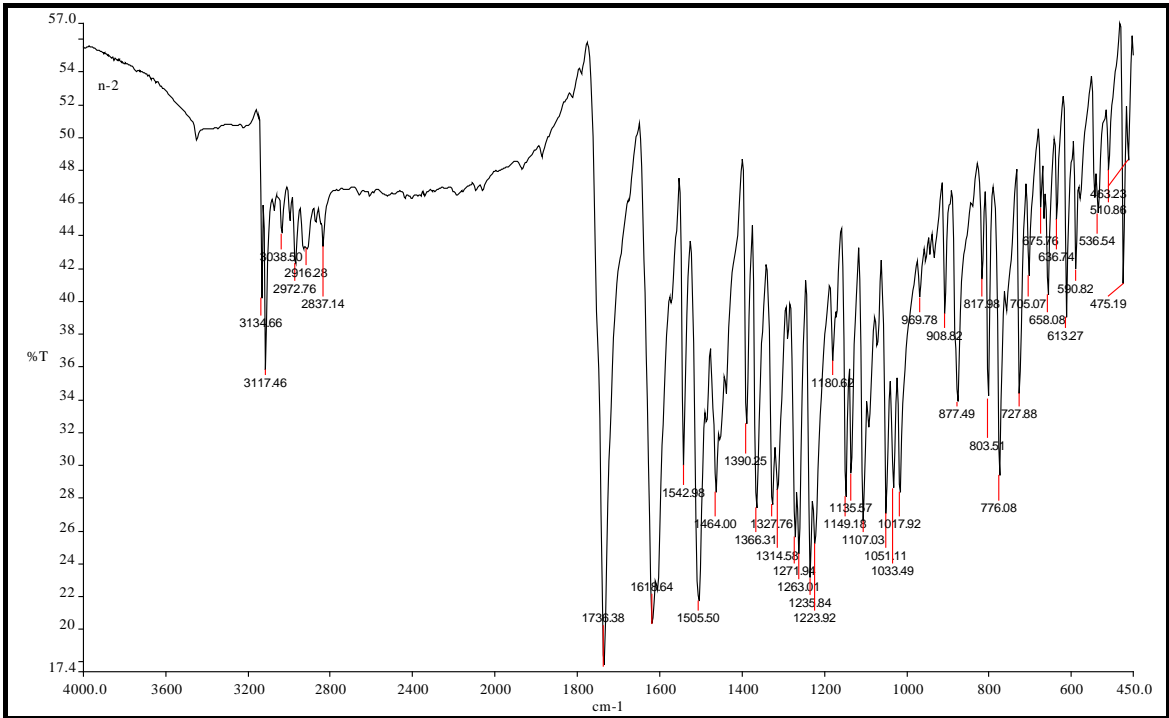
Şekil- 60 Bileşik 85f' nin IR Spektrumu



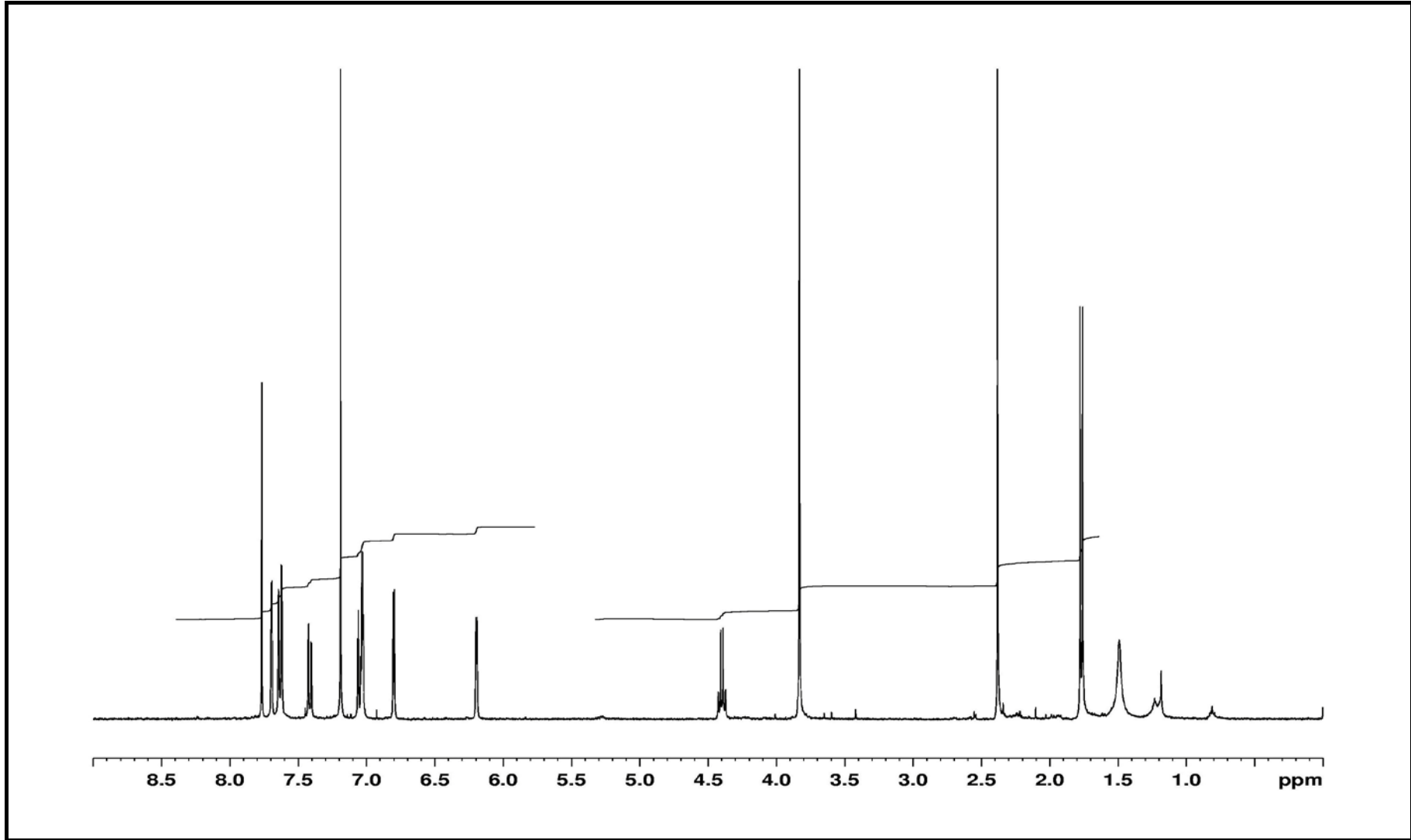
Şekil- 61 Bileşik 85g' nin 1H-NMR Spektrumu



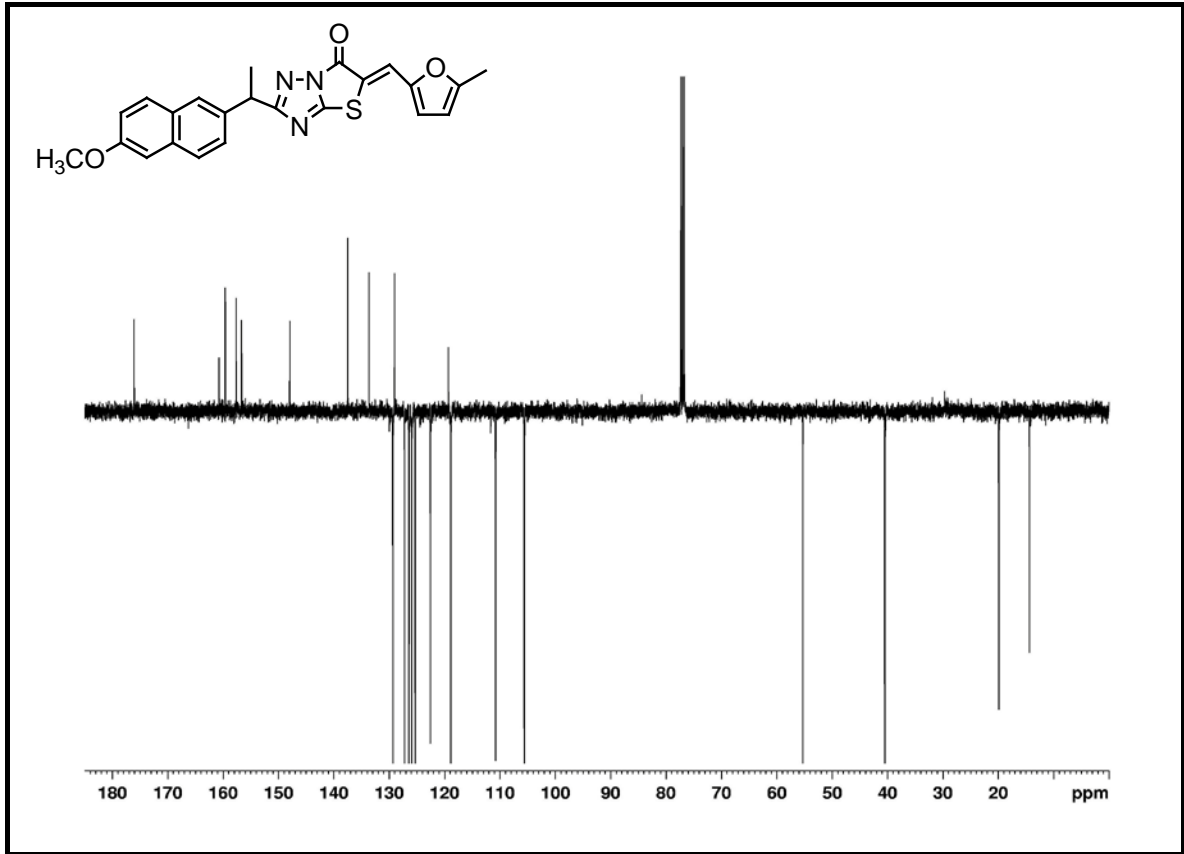
Şekil- 62 Bileşik 85g' nin APT-NMR Spektrumu



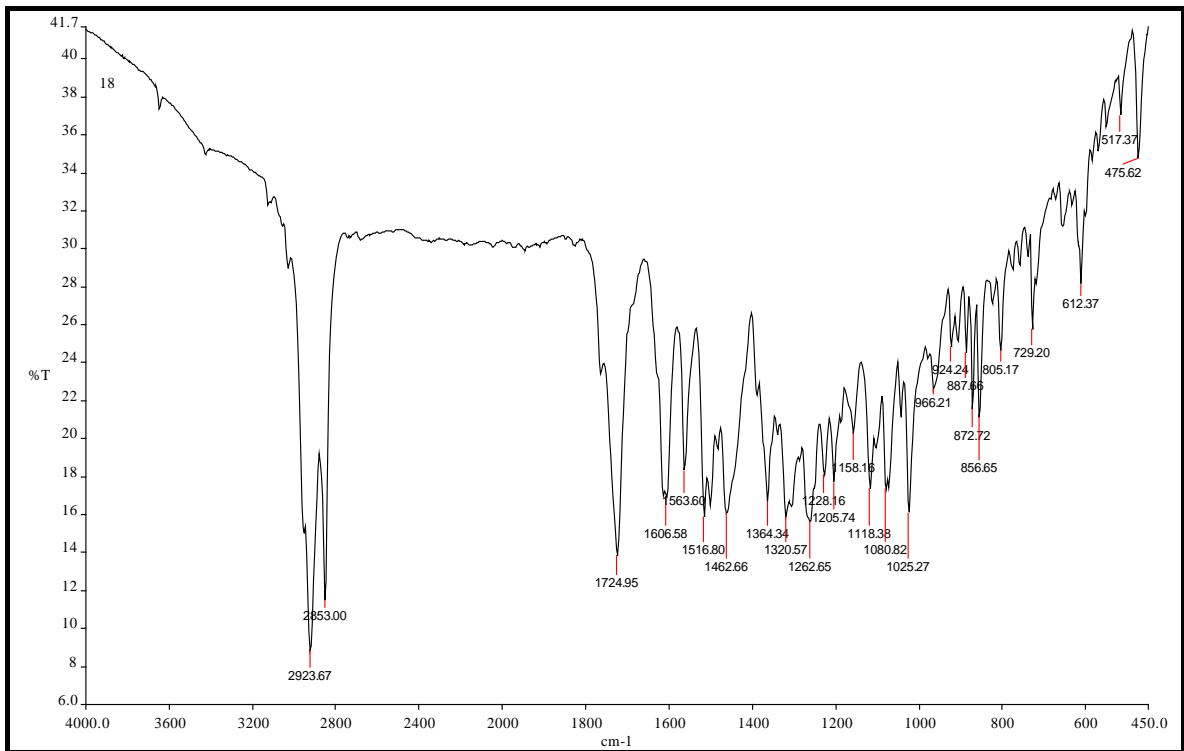
Şekil- 63 Bileşik 85g' nin IR Spektrumu



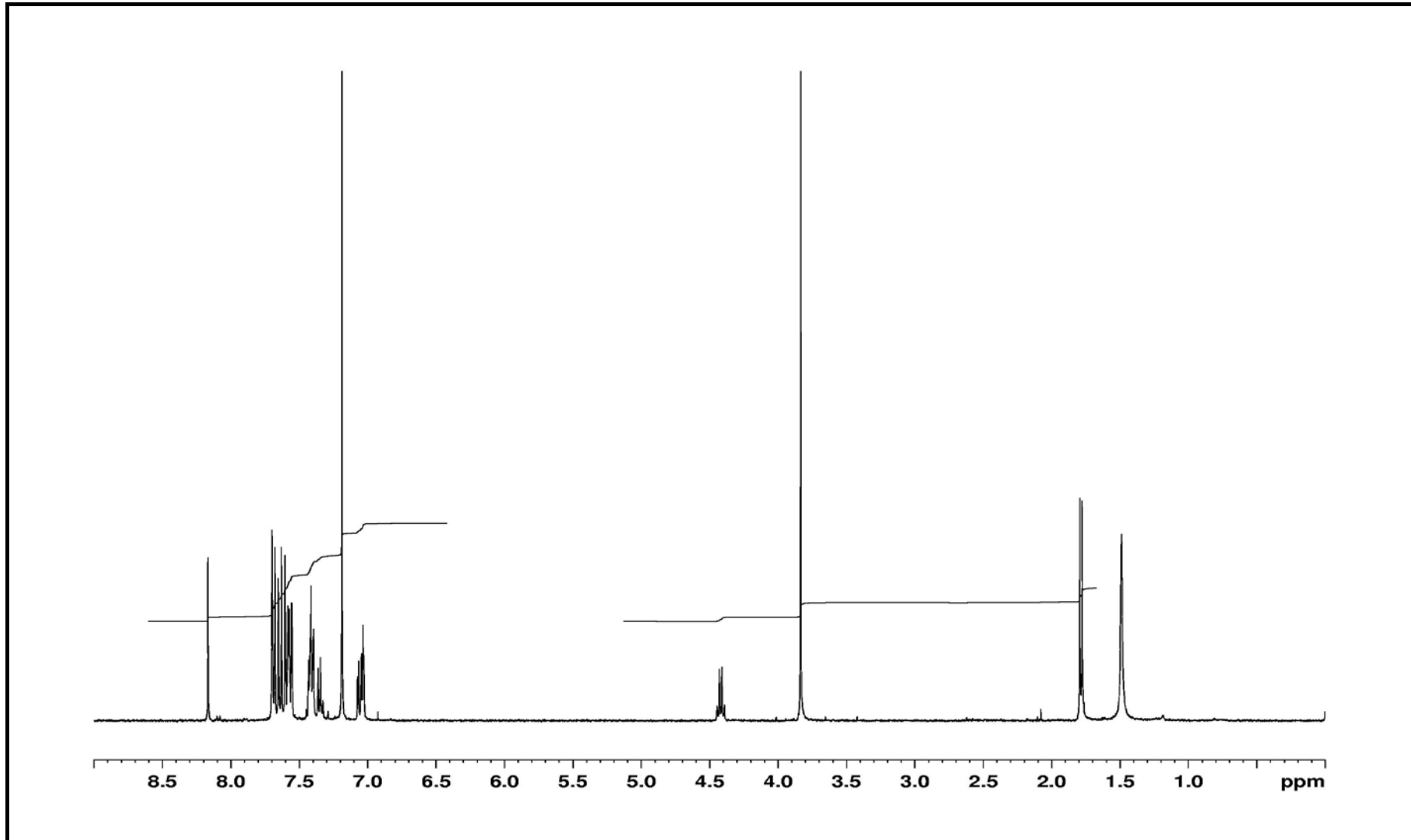
Şekil- 64 Bileşik 85h' nin ¹H-NMR Spektrumu



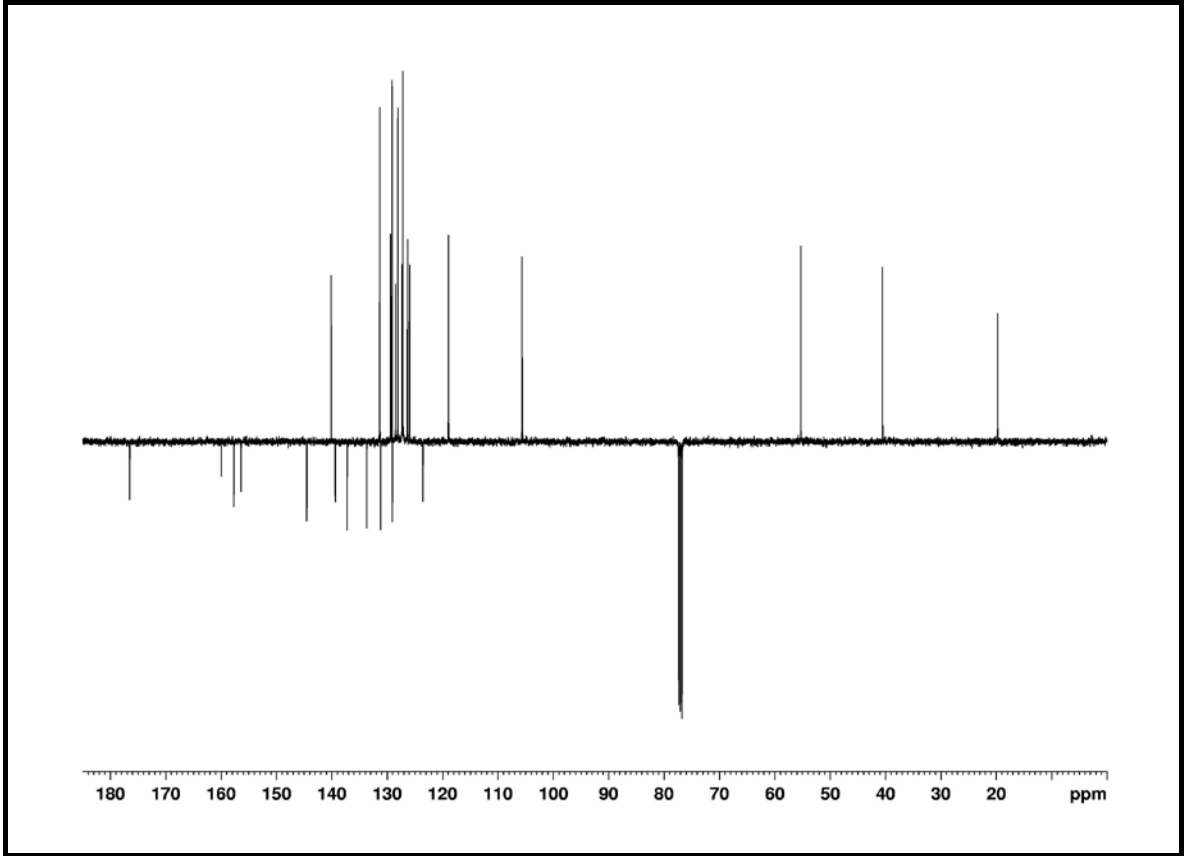
Şekil- 65 Bileşik 85h' nin APT-NMR Spektrumu



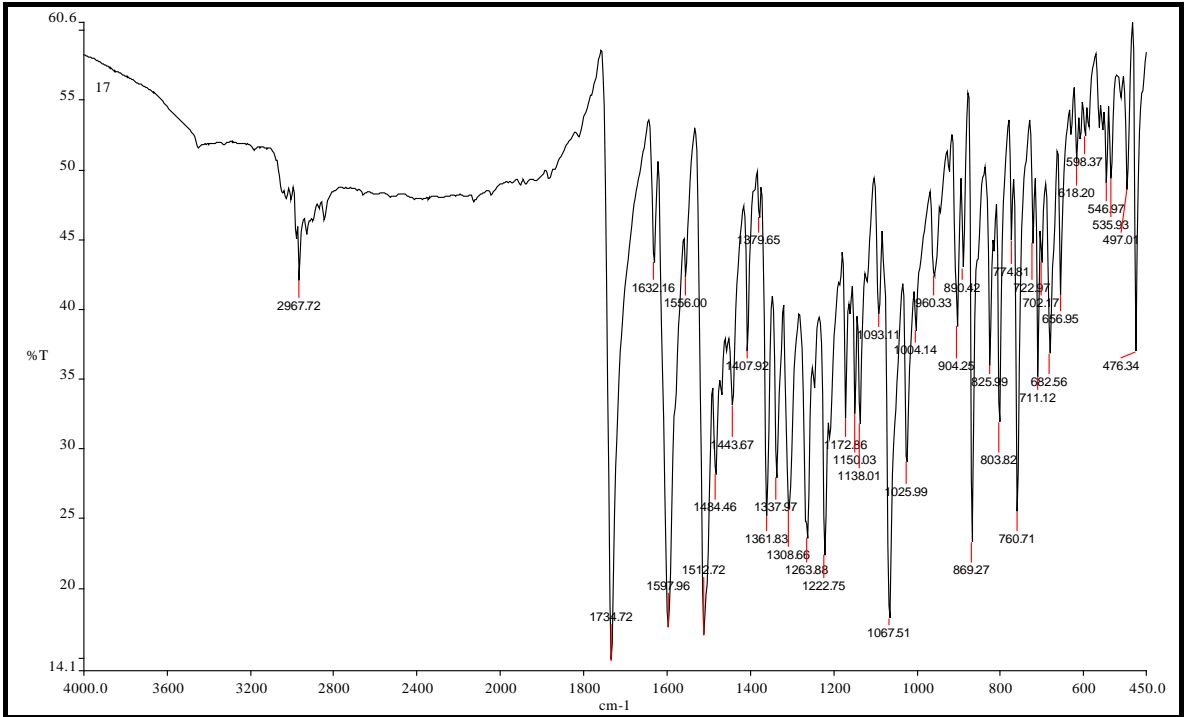
Şekil- 66 Bileşik 85h' nin IR Spektrumu



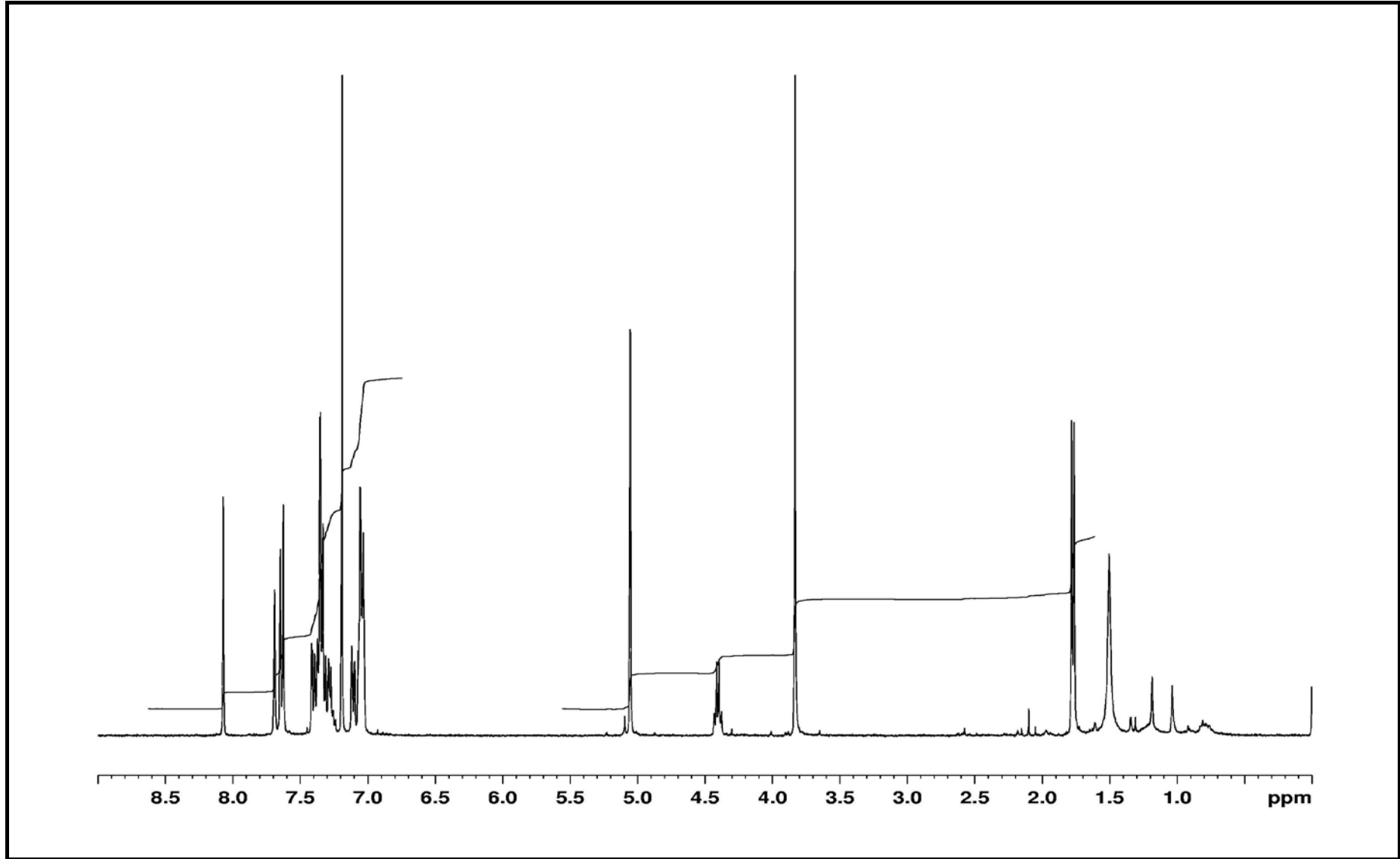
Şekil- 67 Bileşik 85i' nin ¹H-NMR Spektrumu



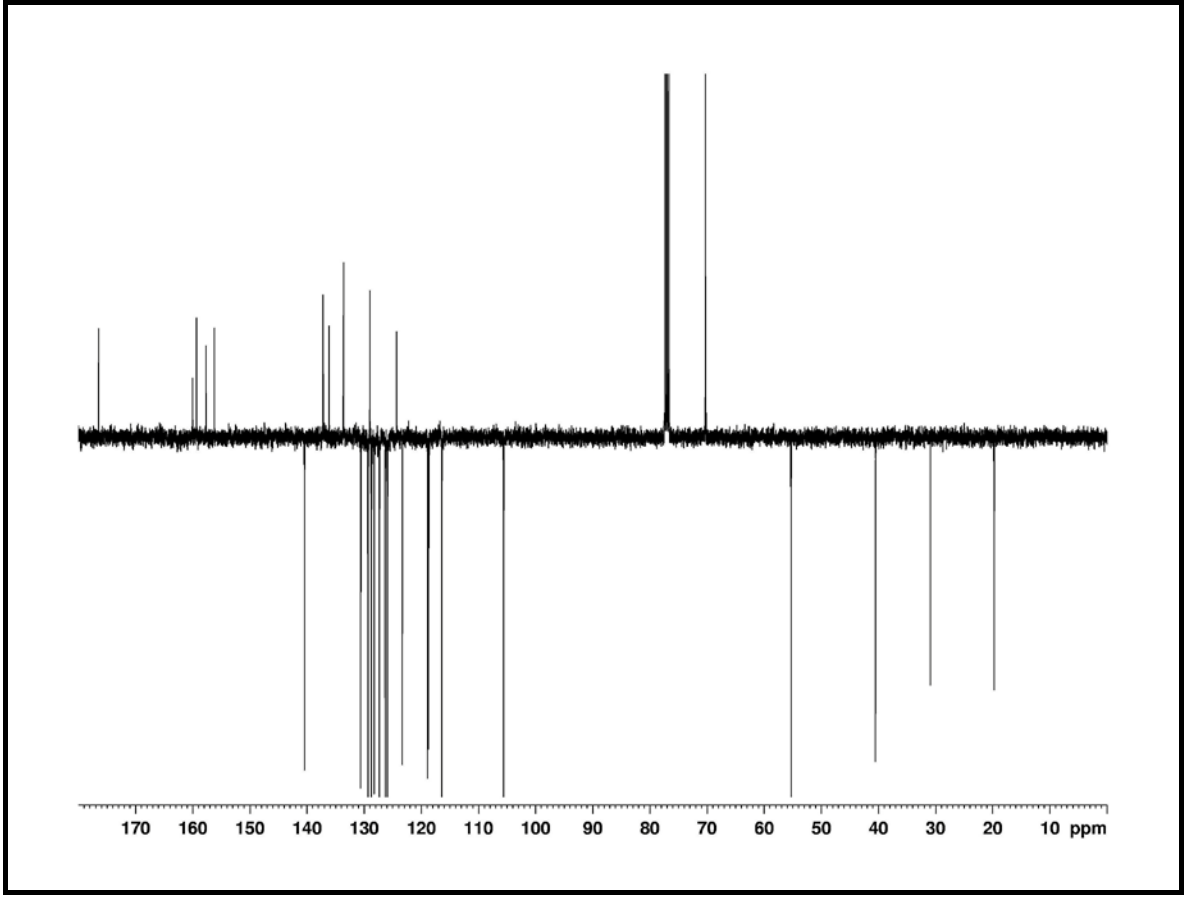
Şekil- 68 Bileşik 85i' nin APT-NMR Spektrumu



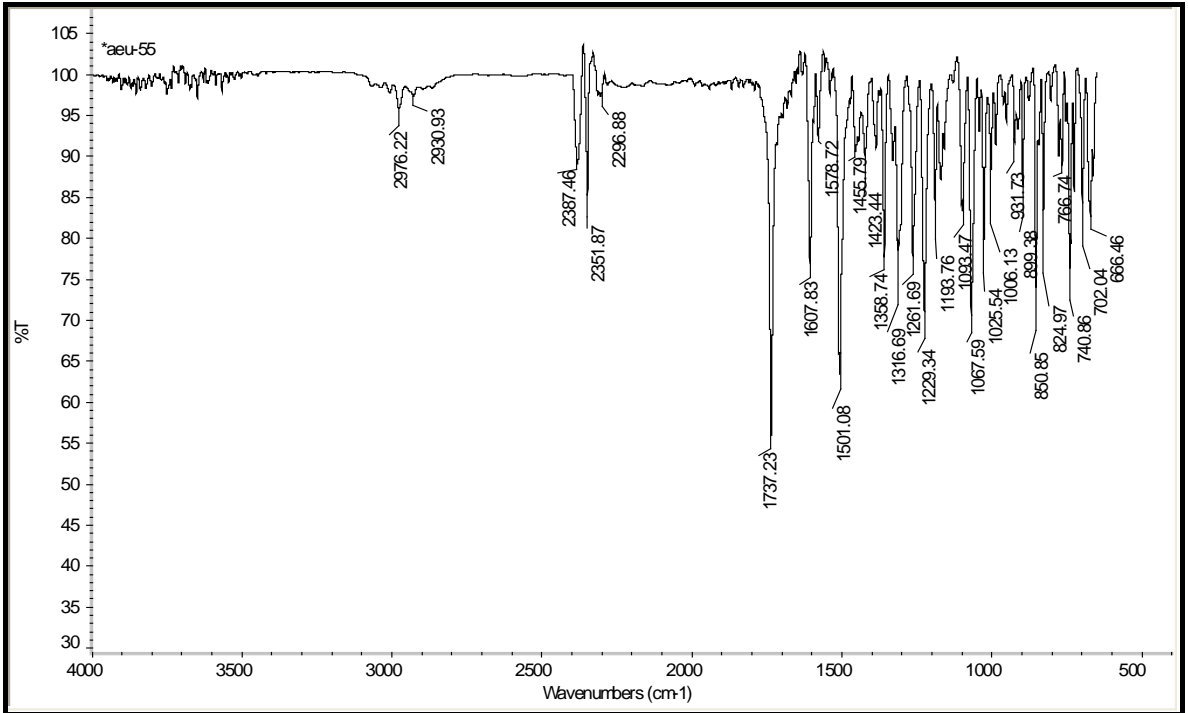
Şekil- 69 Bileşik 85i' nin IR Spektrumu



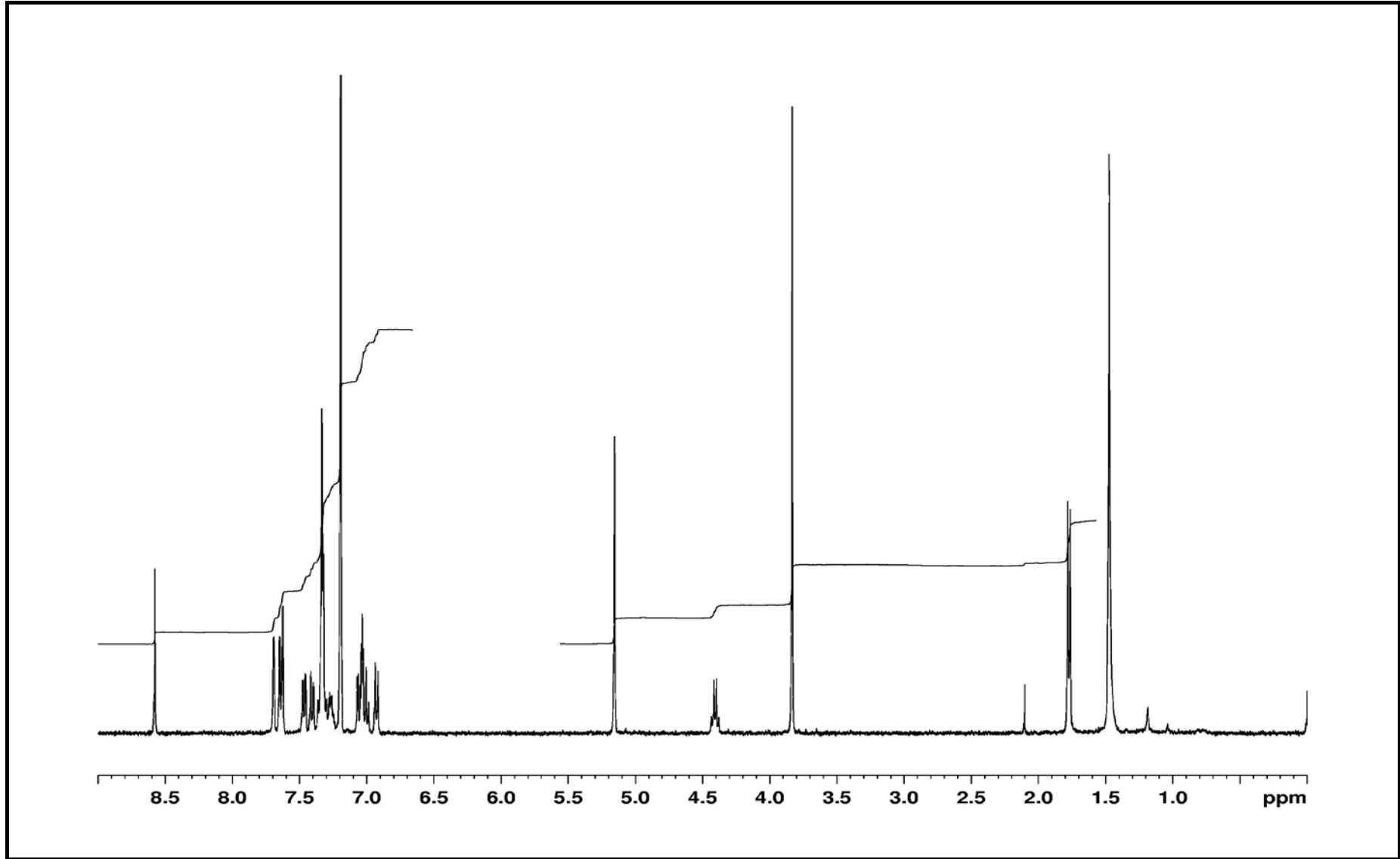
Şekil-70 Bileşik 85j' nin ¹H-NMR Spektrumu



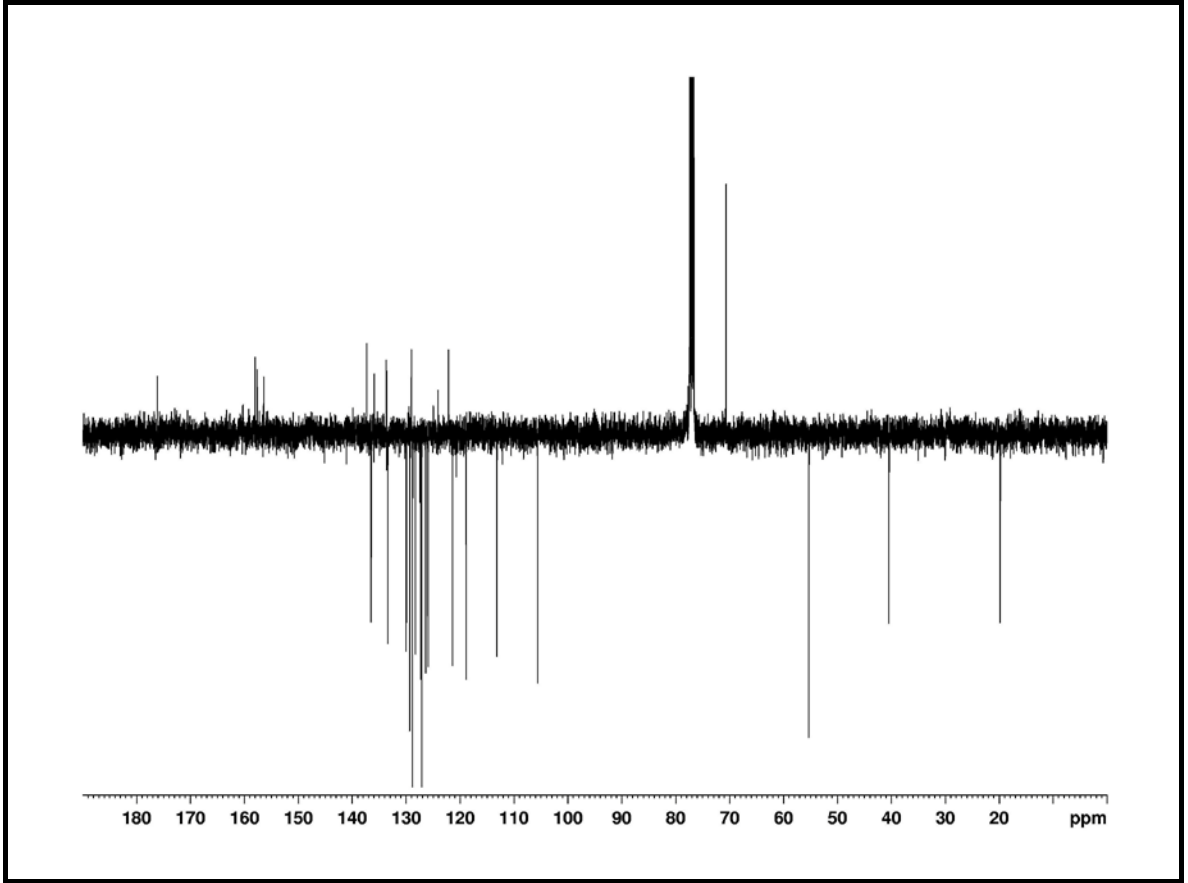
Şekil-71 Bileşik 85j' nin APT-NMR Spektrumu



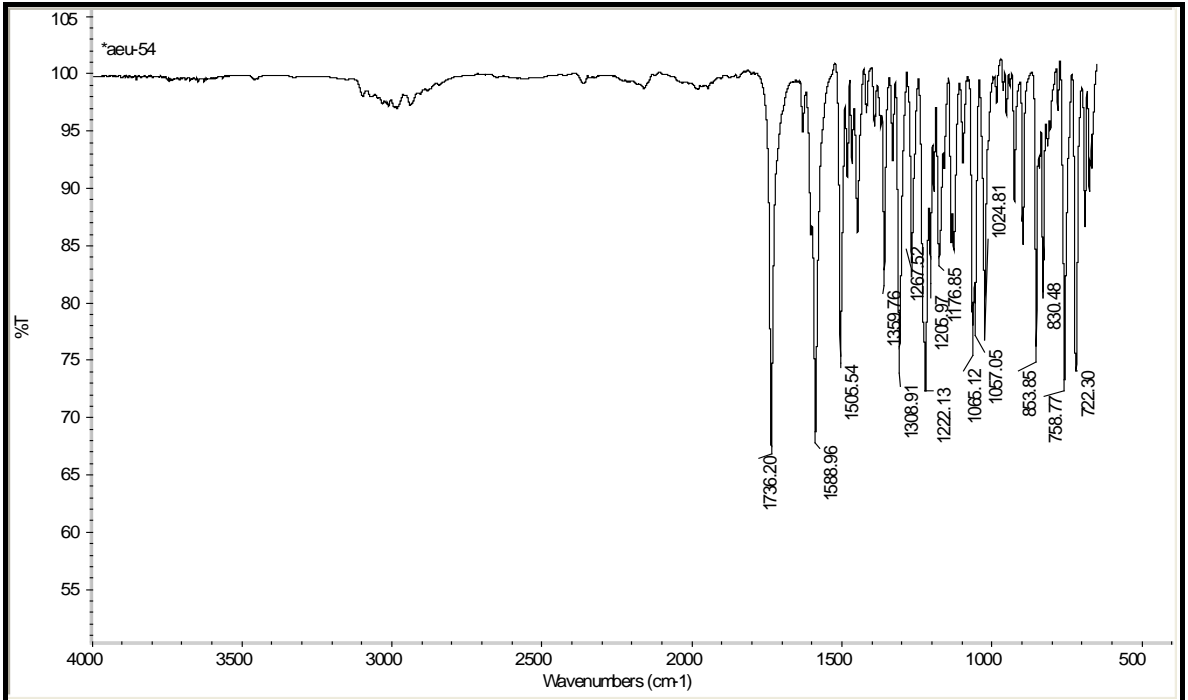
Şekil-72 Bileşik 85j' nin IR Spektrumu



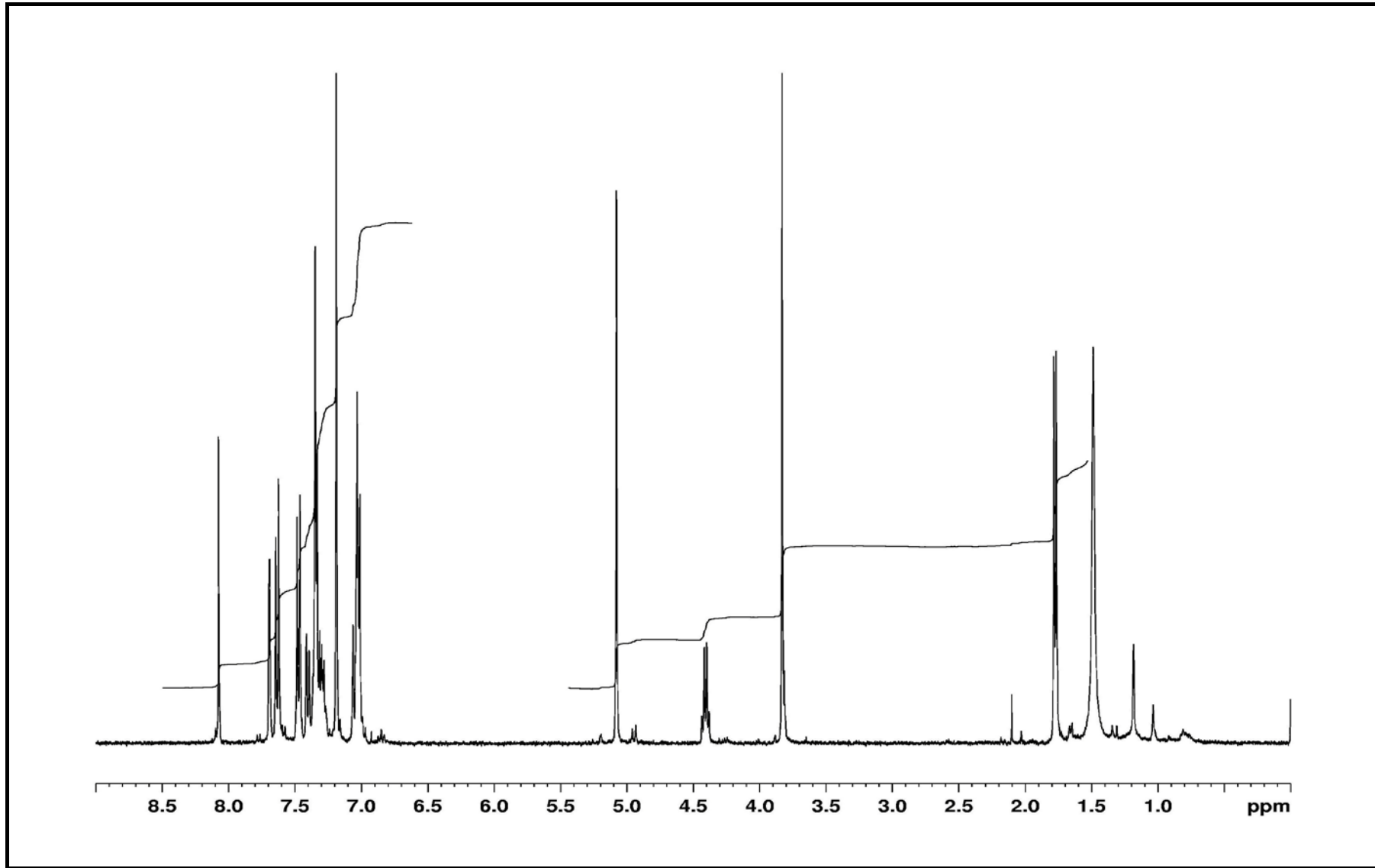
Şekil-73 Bileşik 85k' nın ¹H-NMR Spektrumu



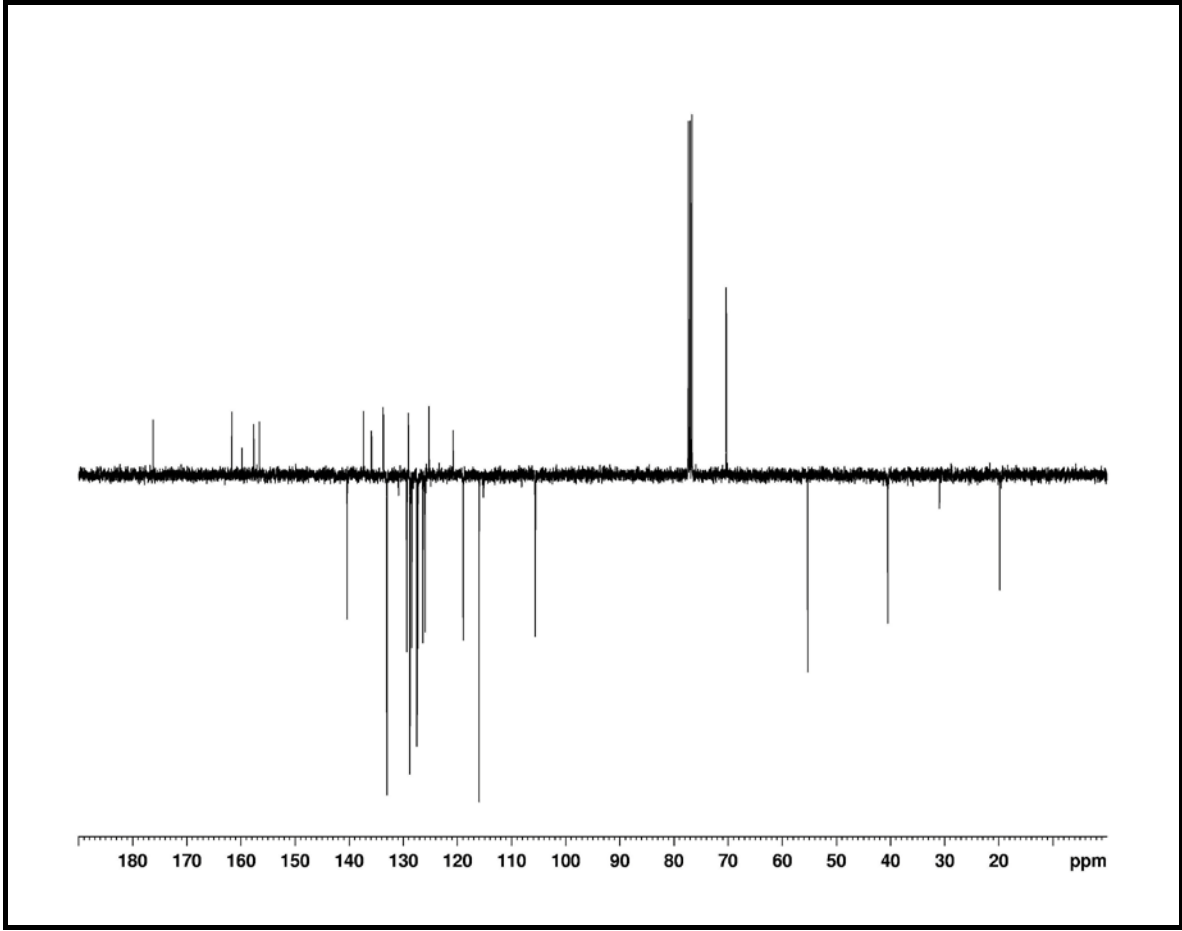
Şekil- 74 Bileşik 85k' nın APT-NMR Spektrumu



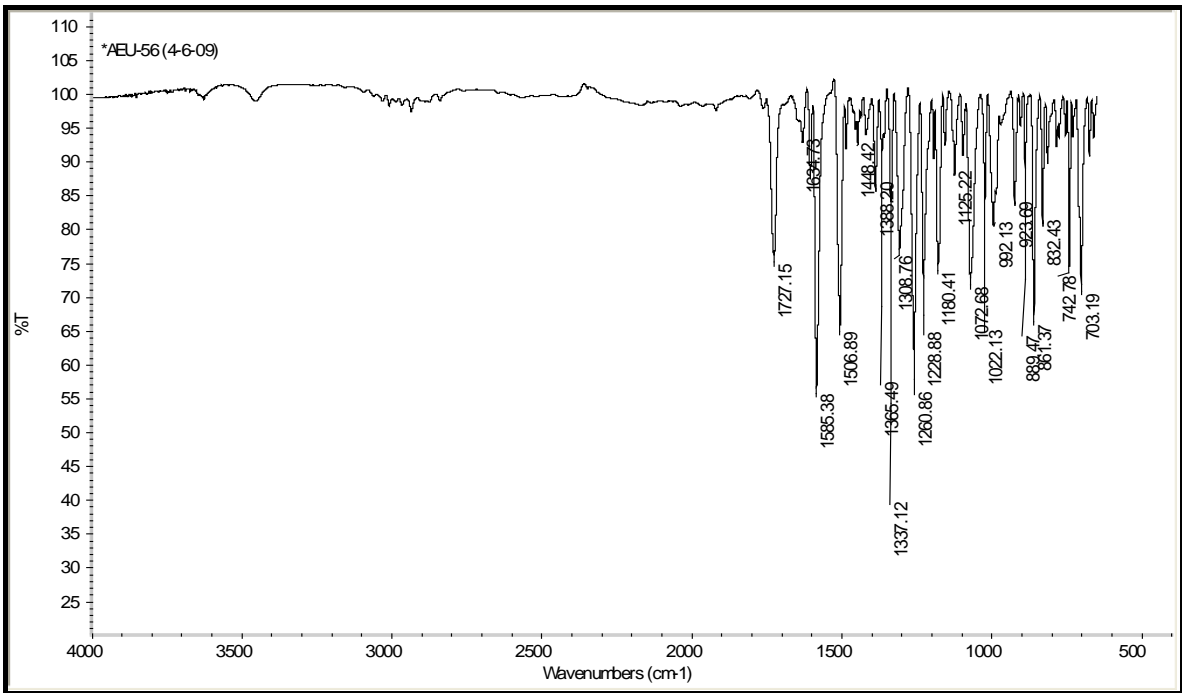
Şekil-75 Bileşik 85k' nın IR Spektrumu



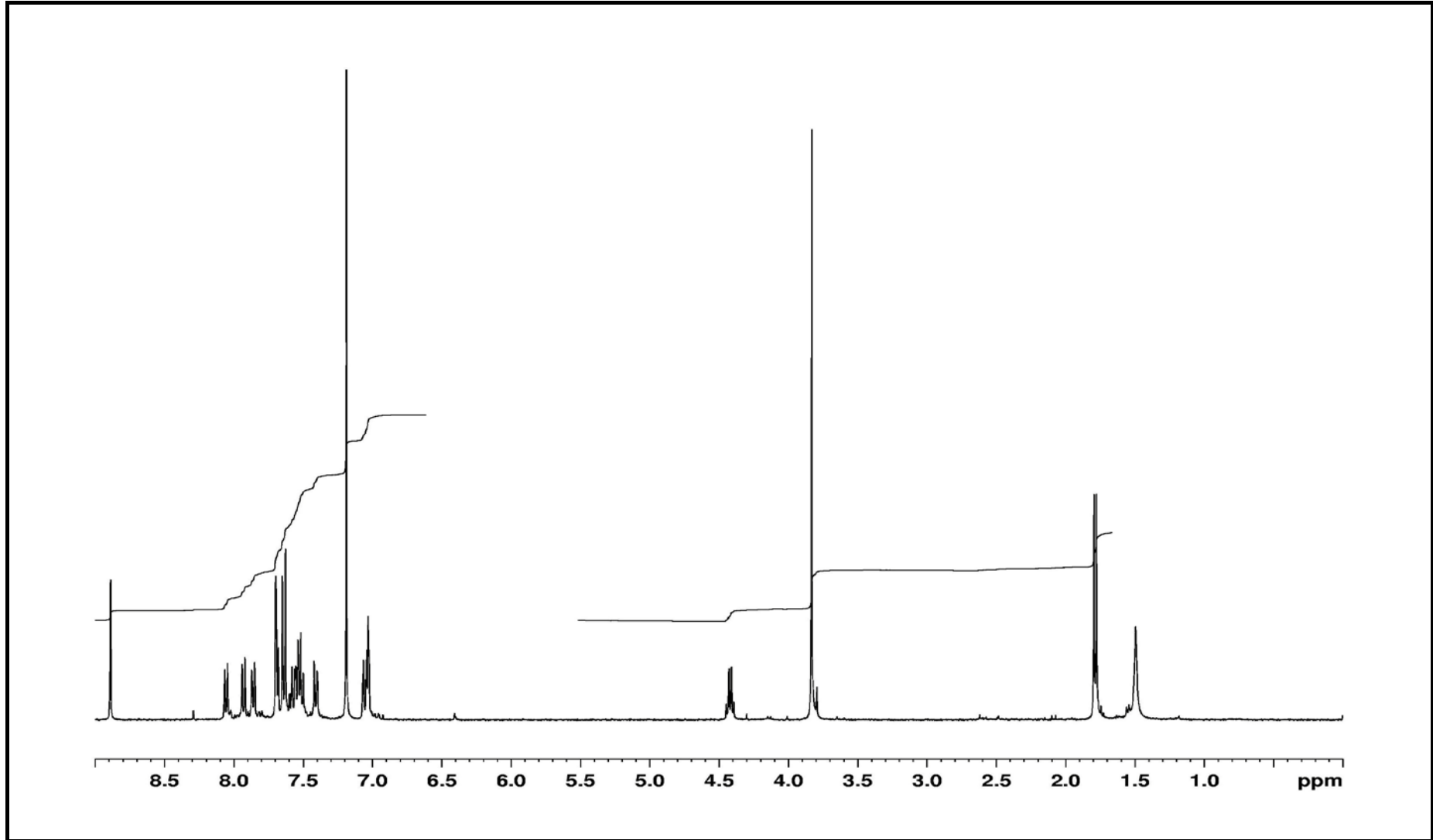
Şekil-76 Bileşik 85I' nin 1H-NMR Spektrumu



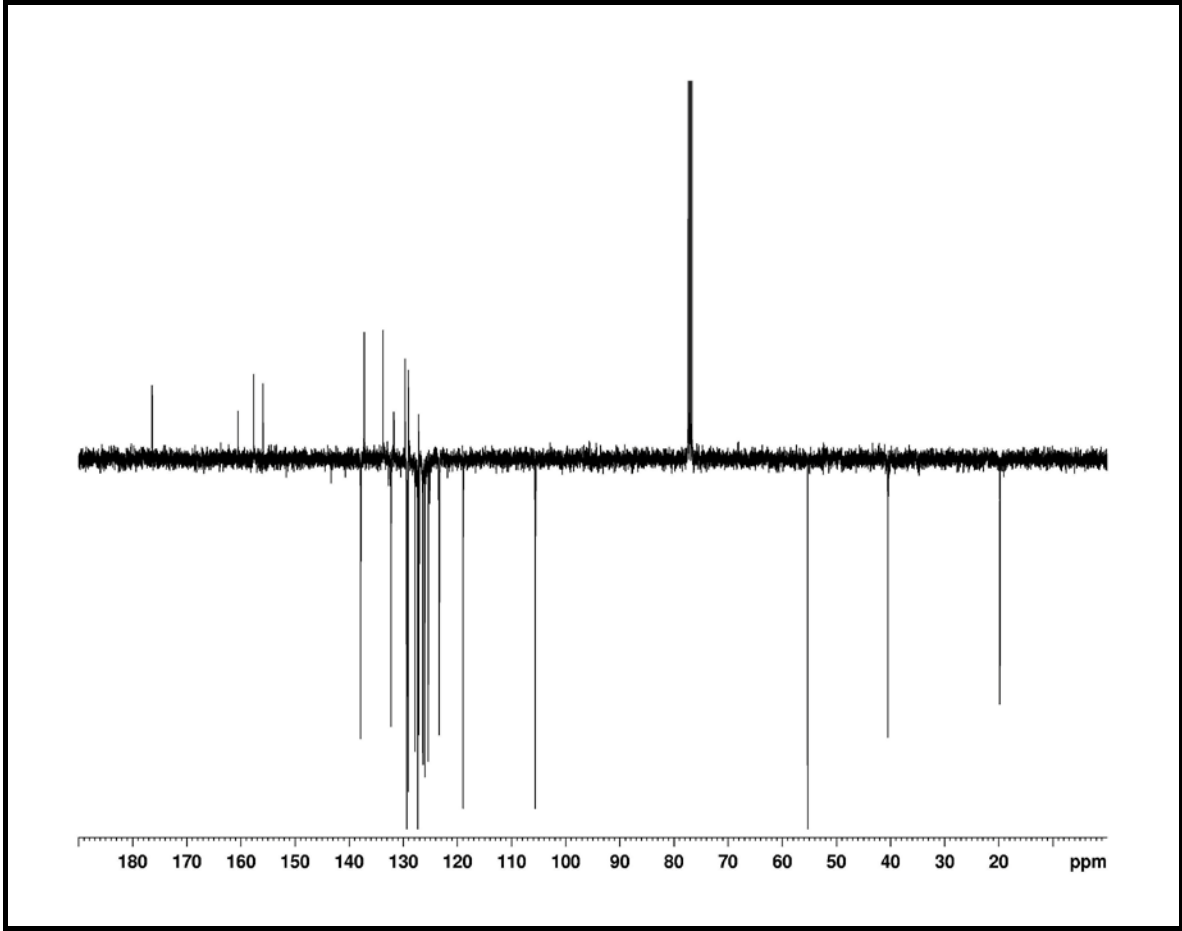
Şekil- 77 Bileşik 85I' nin APT-NMR Spektrumu



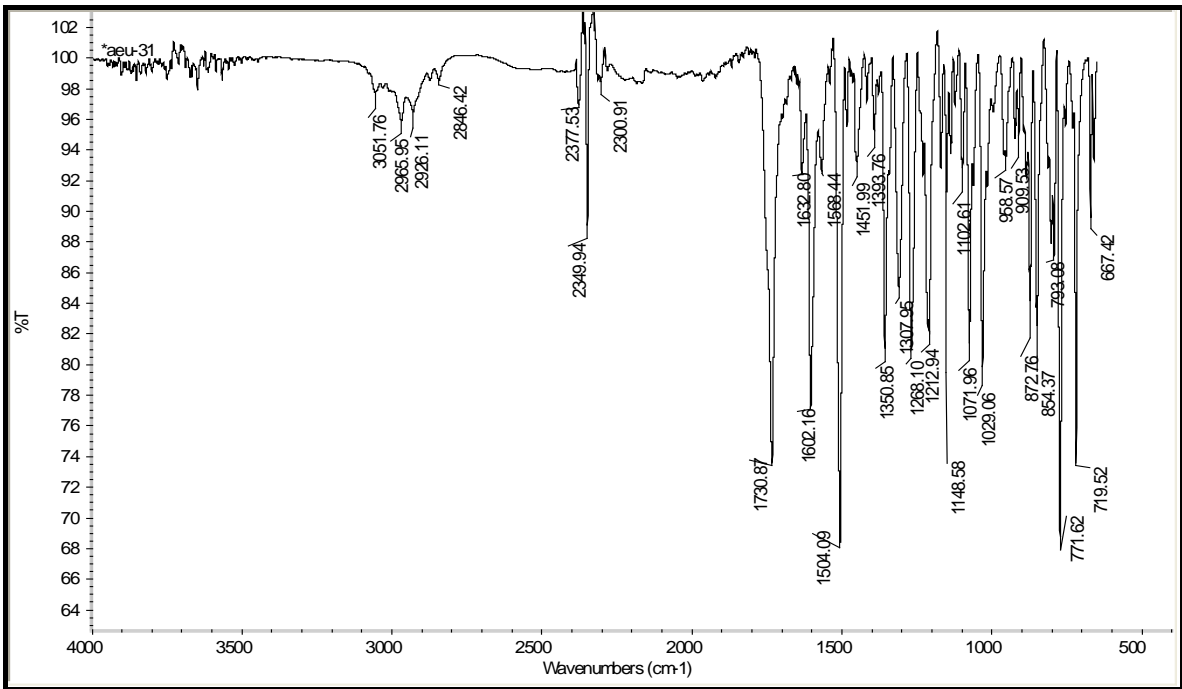
Şekil- 78 Bileşik 85I' nin IR Spektrumu



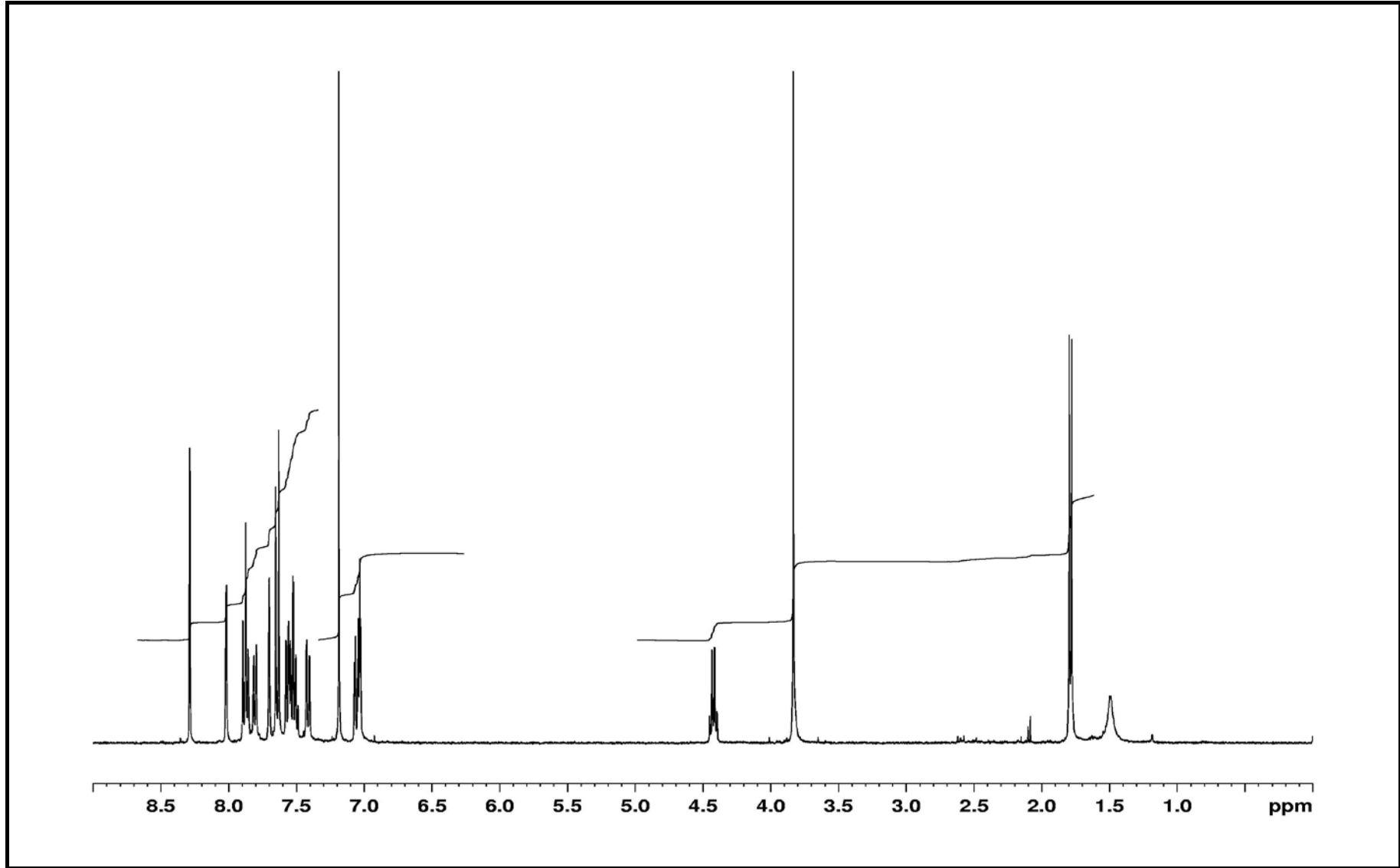
Şekil- 79 Bileşik 85m' nin ¹H-NMR Spektrumu



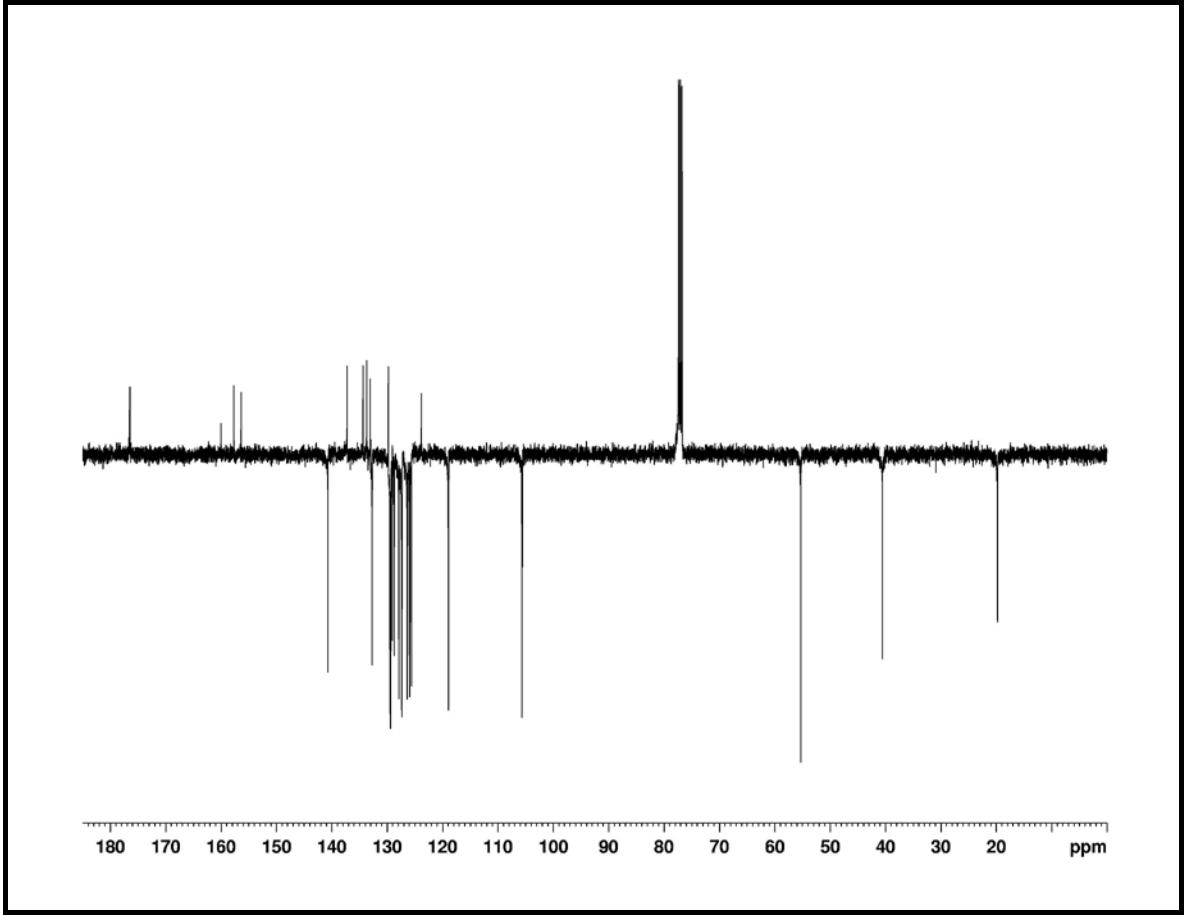
Şekil- 80 Bileşik 85m' nin APT-NMR Spektrumu



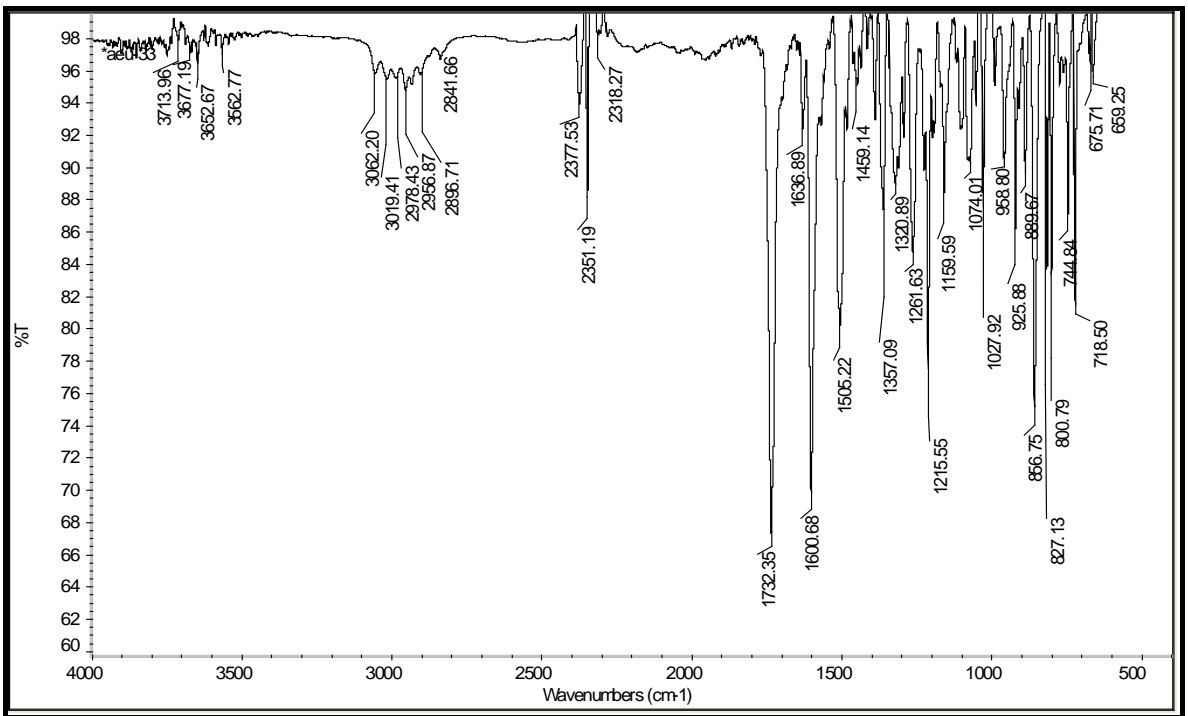
Şekil- 8141 Bileşik 85m' nin IR Spektrumu



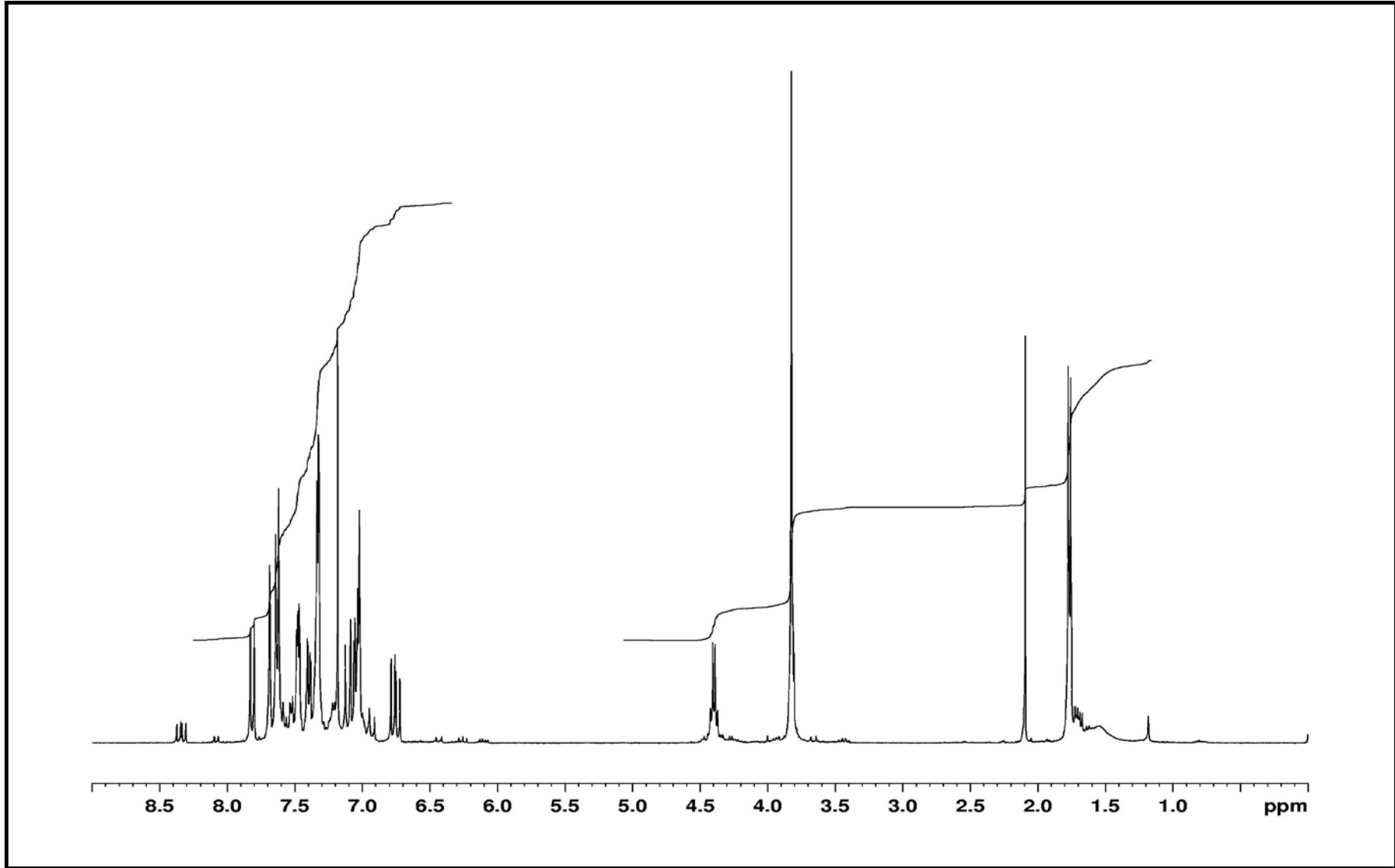
Şekil- 82 Bileşik 85n' nin 1H-NMR Spektrumu



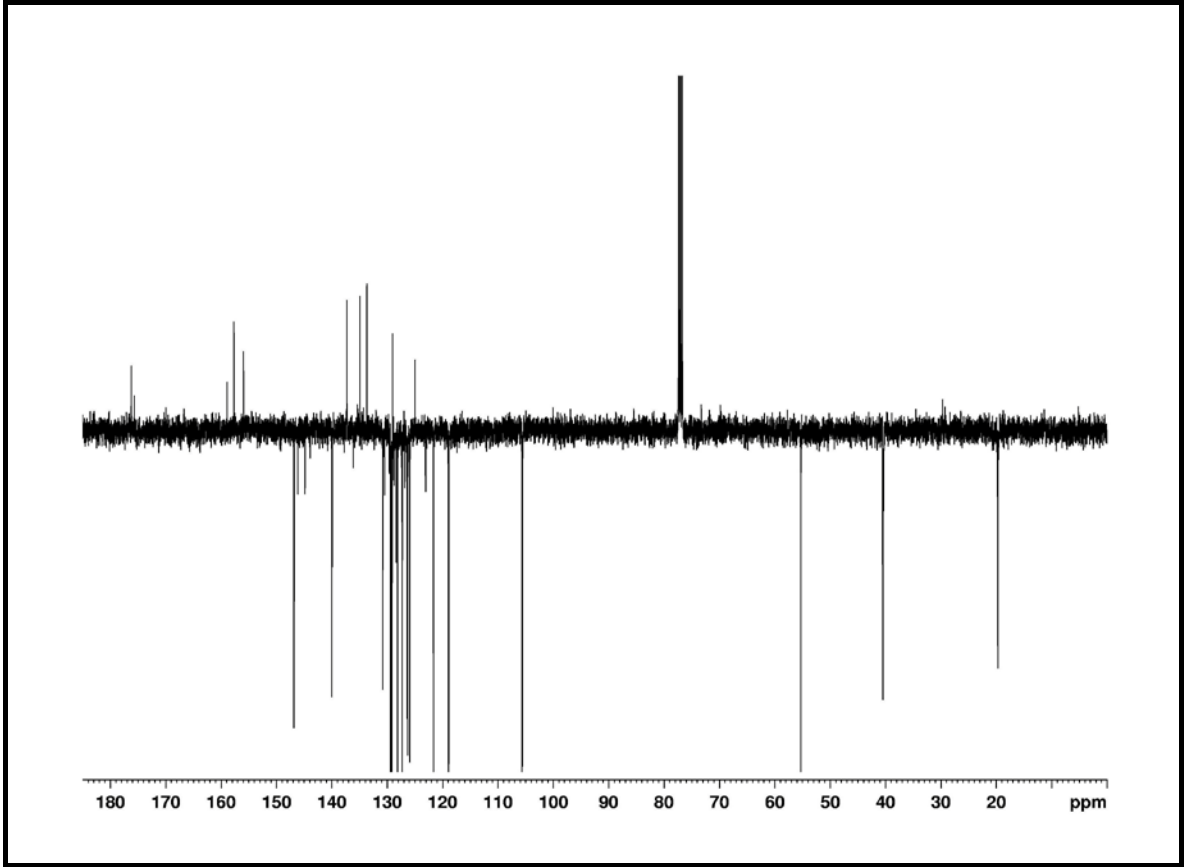
Şekil- 83 Bileşik 85n' nin APT-NMR Spektrumu



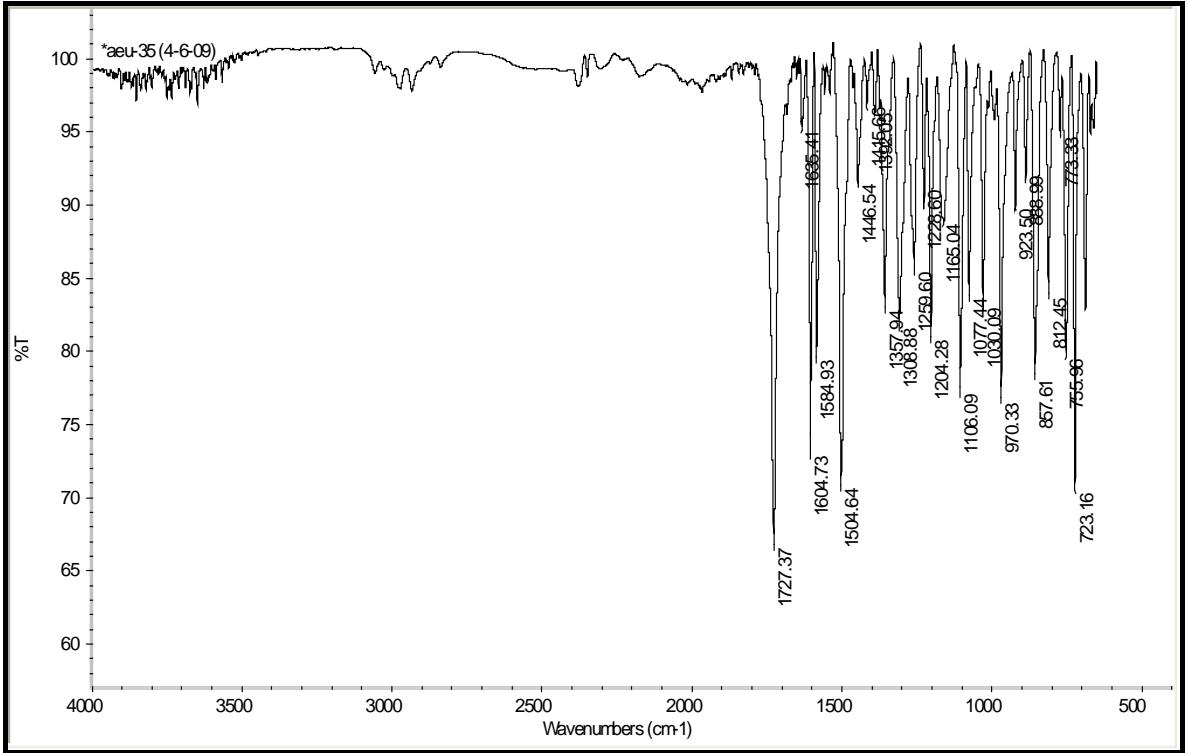
Şekil- 84 Bileşik 85n' nin IR Spektrumu



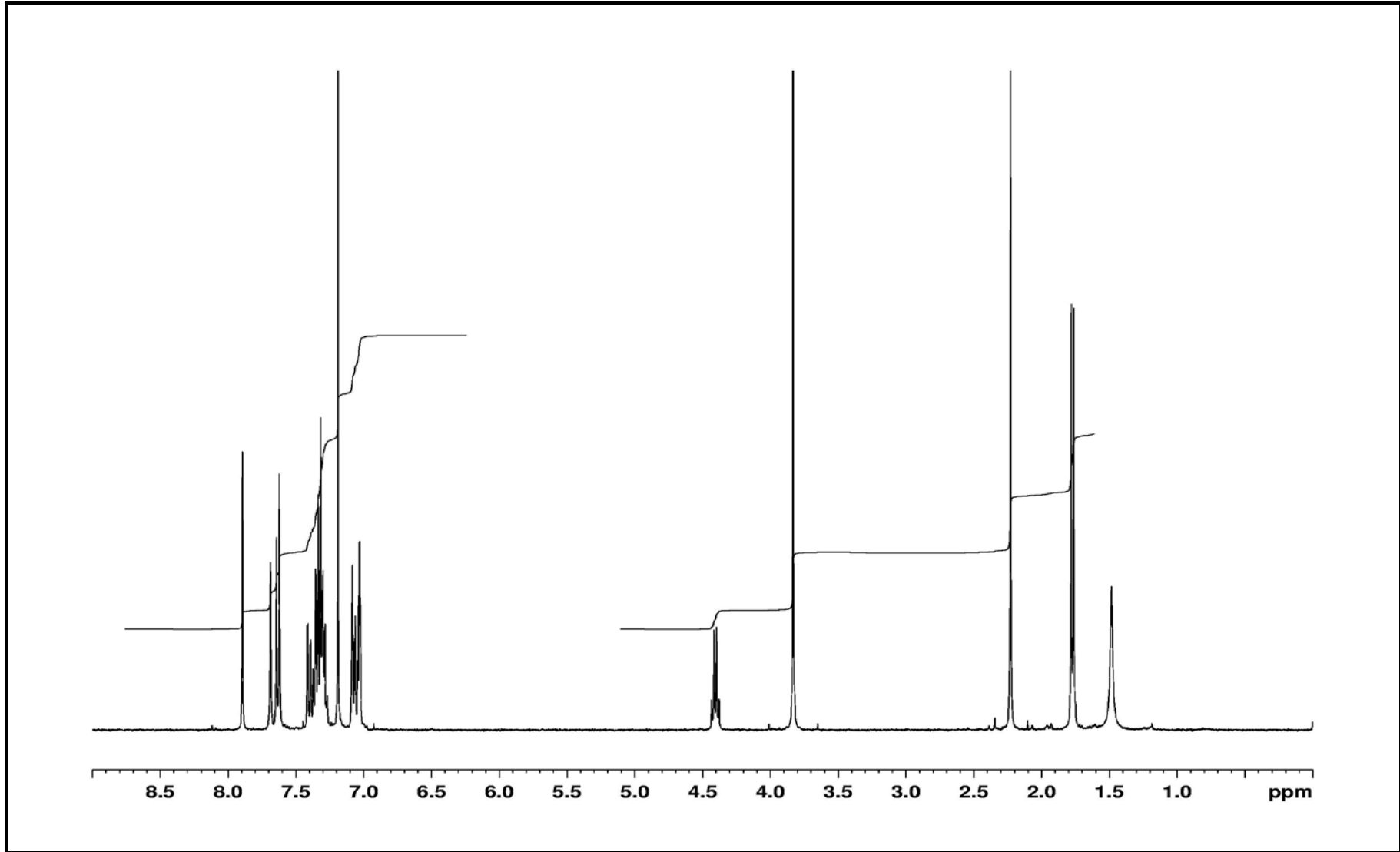
Şekil- 85 Bileşik 85o' nun ¹H-NMR Spektrumu



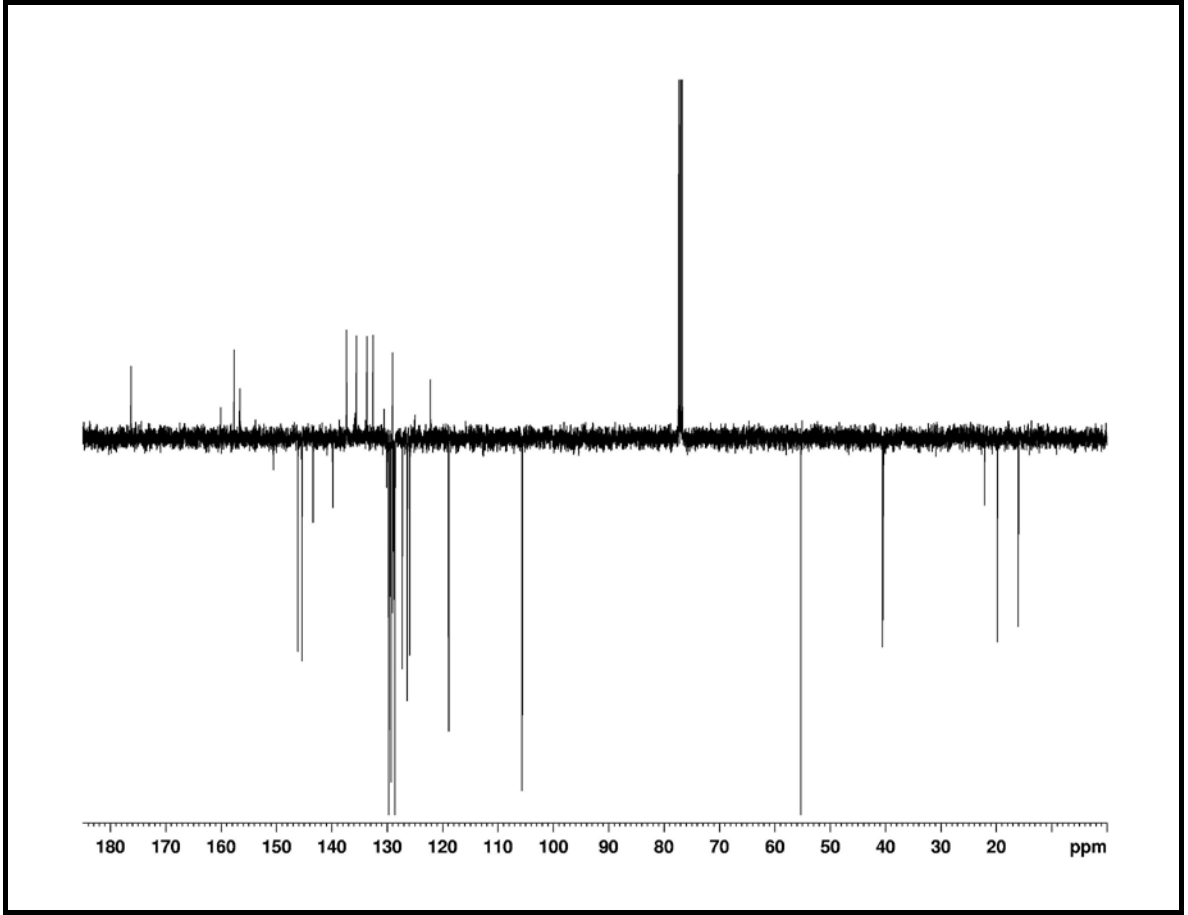
Şekil- 8156 Bileşik 85o' nun APT-NMR Spektrumu



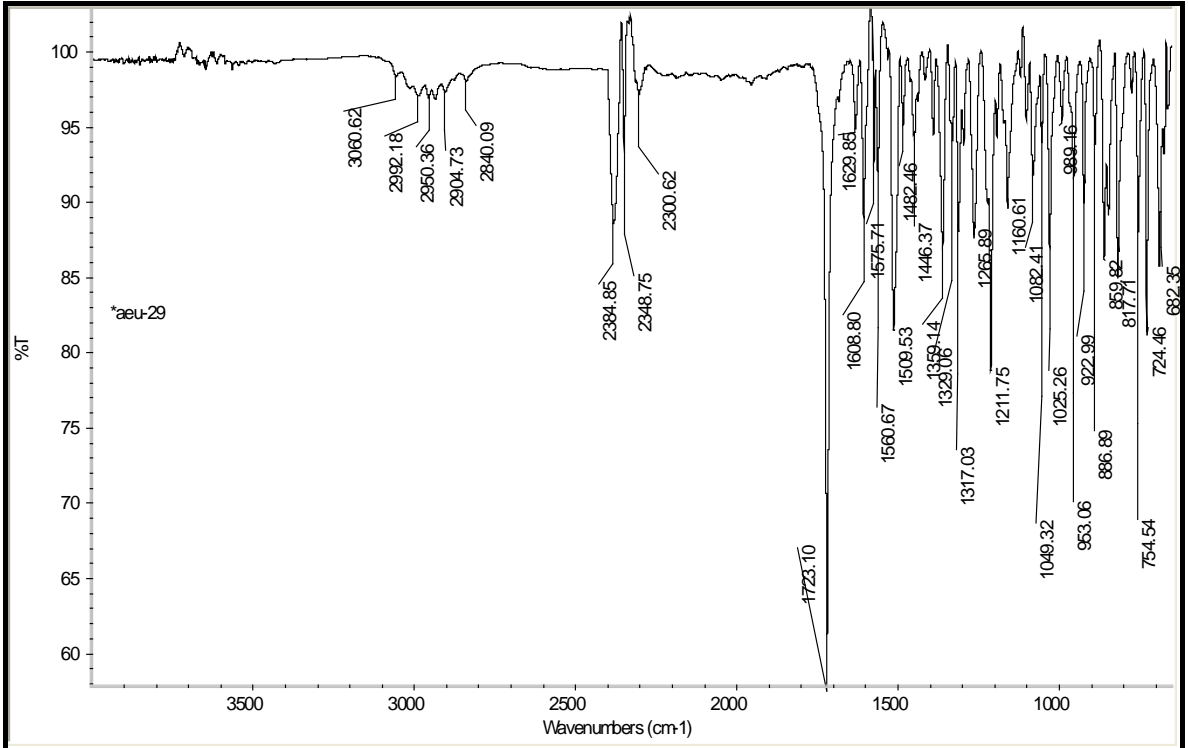
Şekil- 87 Bileşik 85o' nun IR Spektrumu



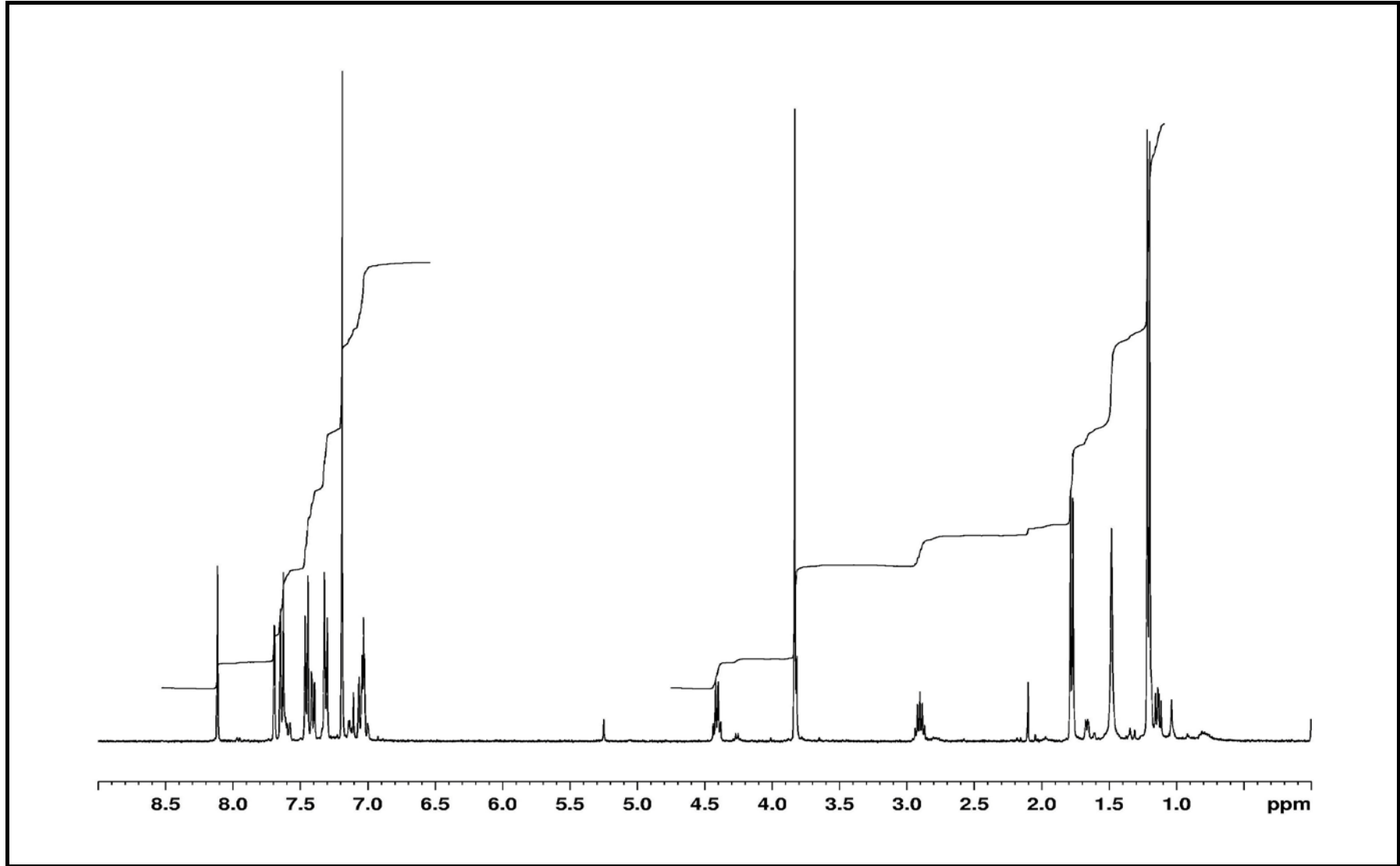
Şekil- 88 Bileşik 85p' nin 1H-NMR Spektrumu



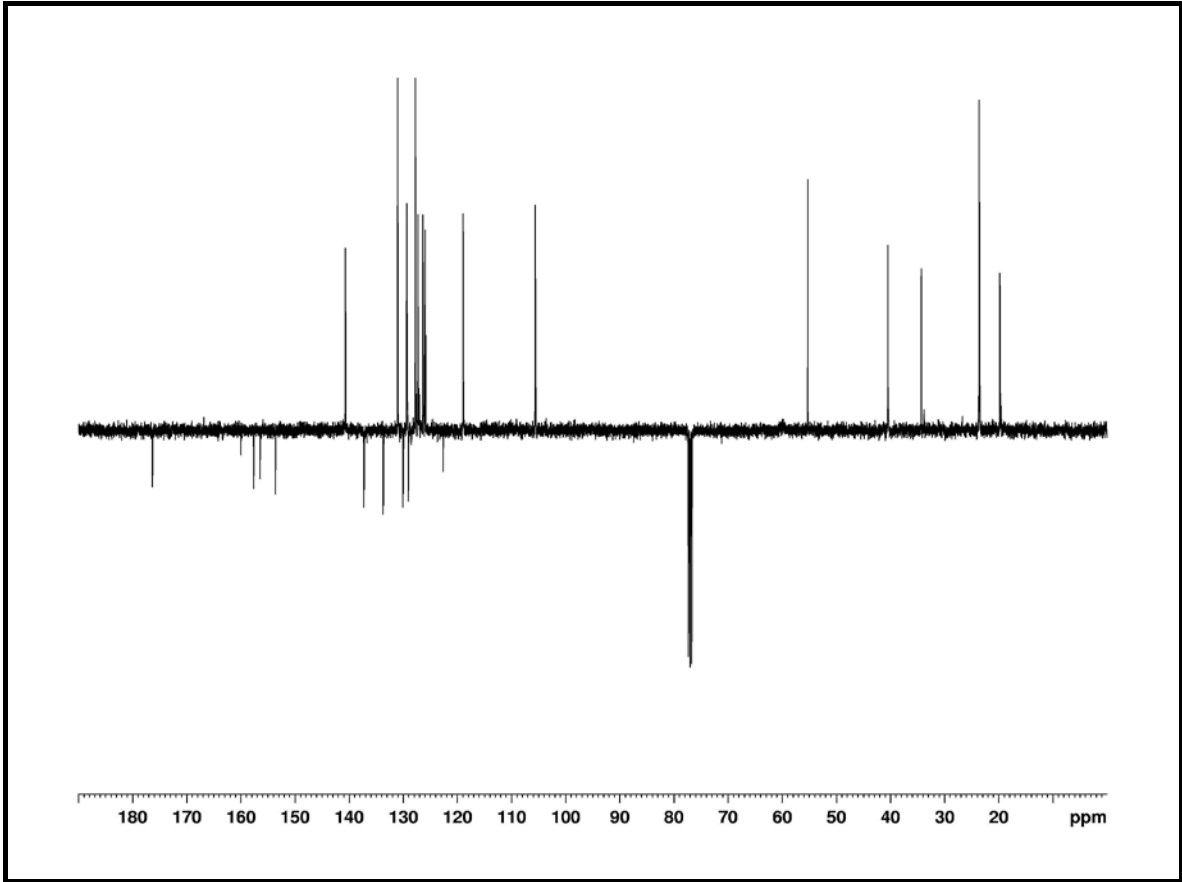
Şekil- 89 Bileşik 85p' nin APT-NMR Spektrumu



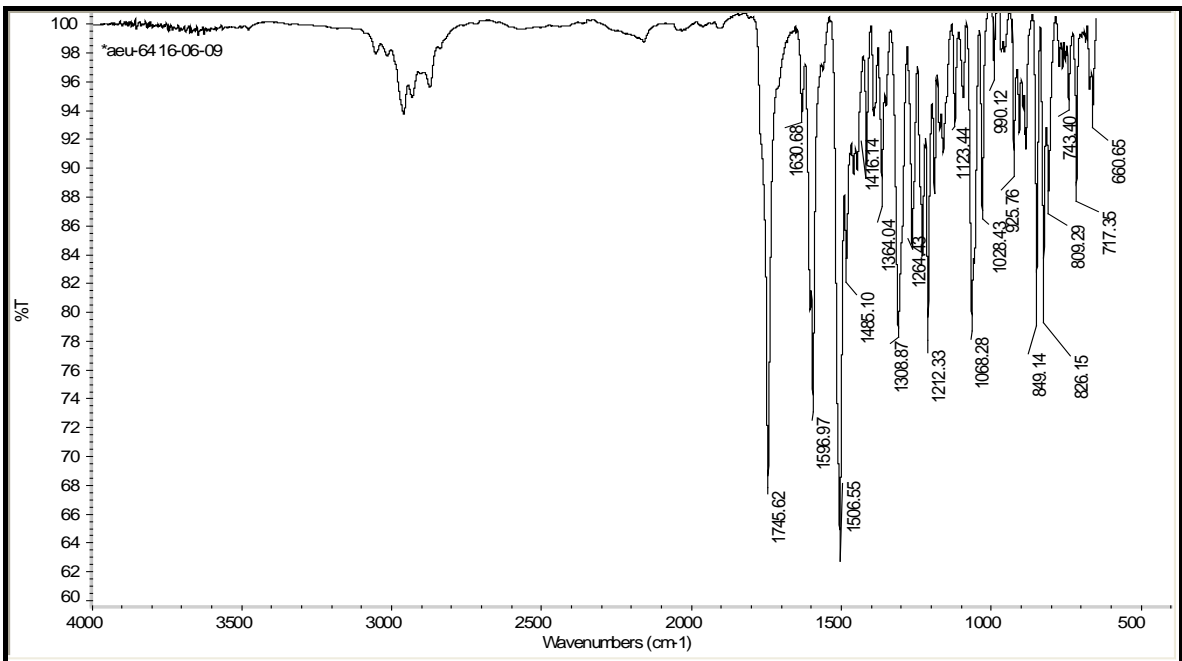
Şekil- 90 Bileşik 85p' nin IR Spektrumu



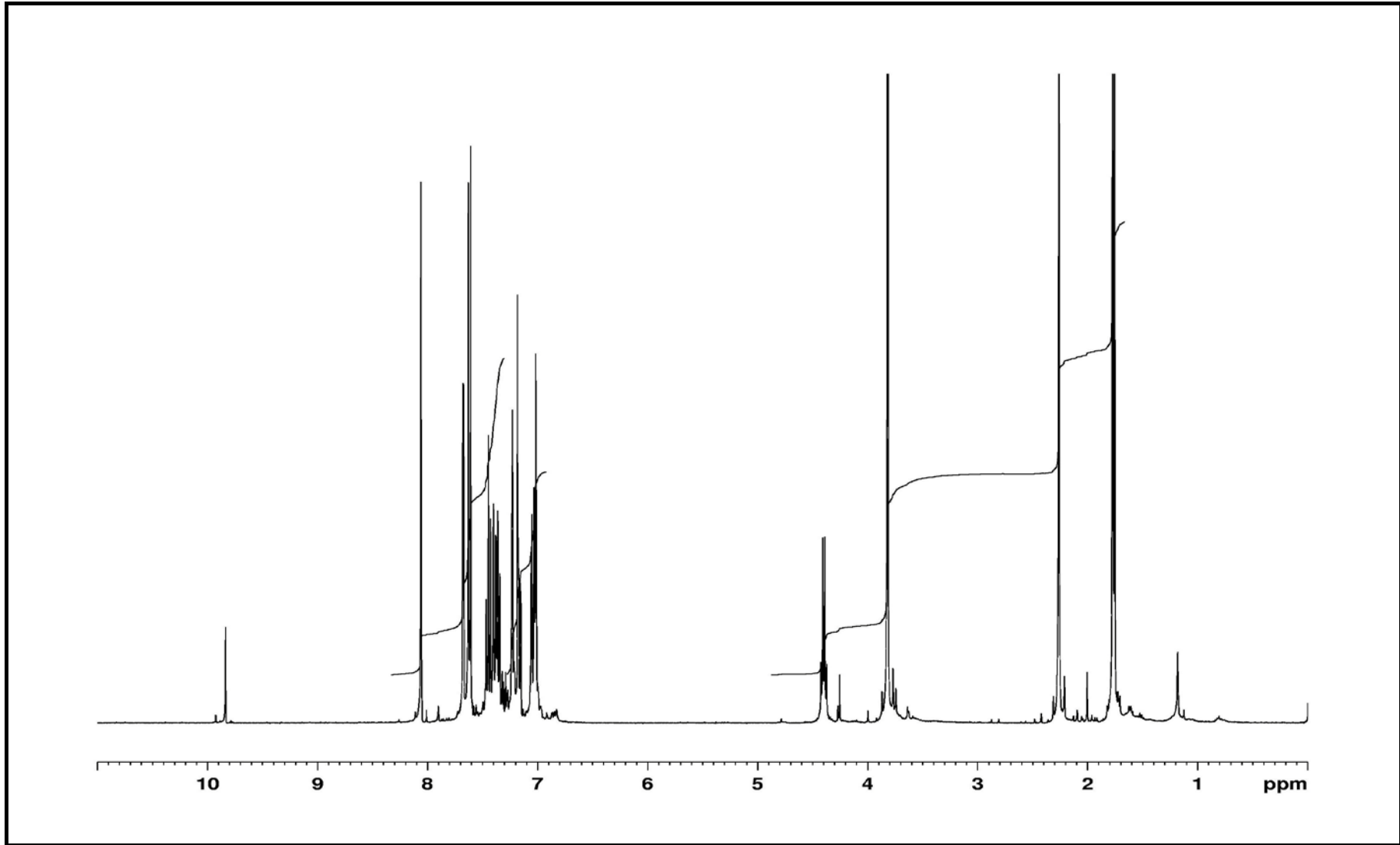
Şekil- 91 Bileşik 85r' nin 1H-NMR Spektrumu



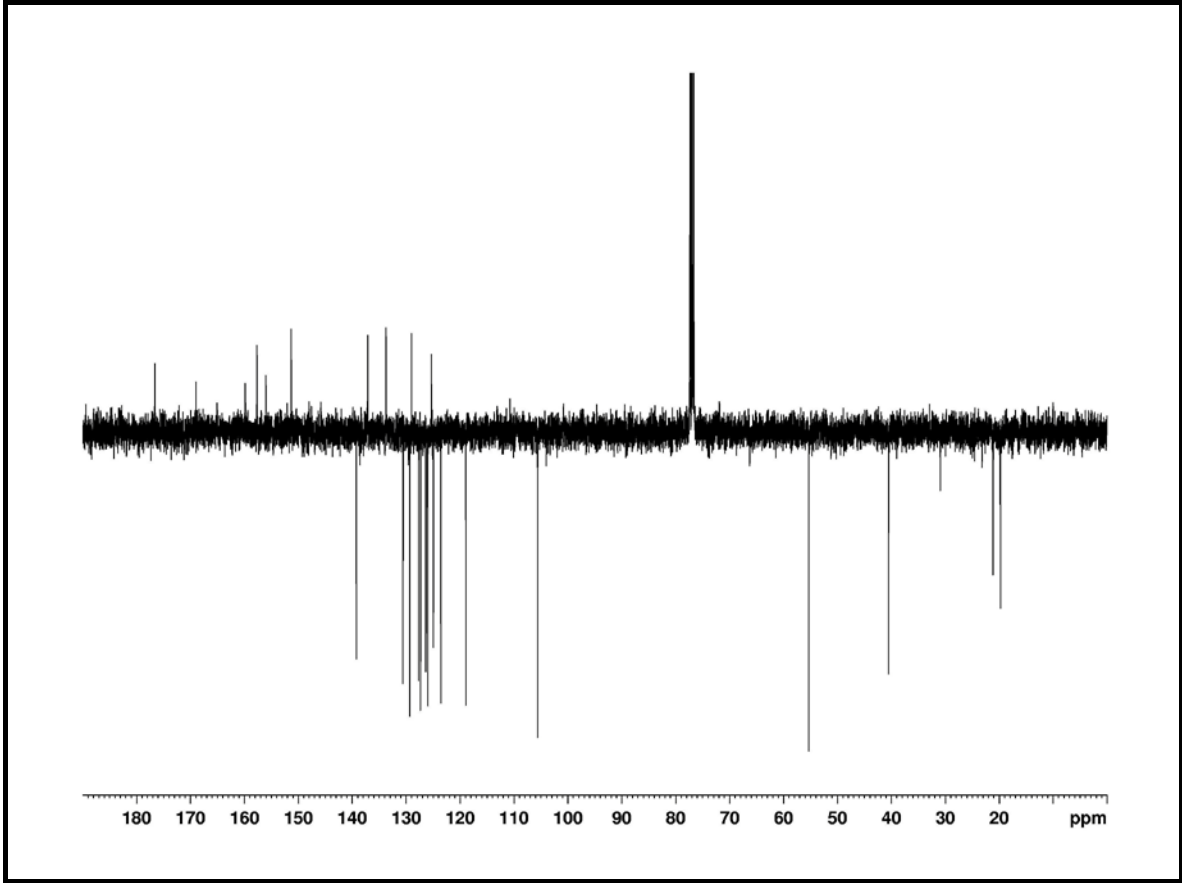
Şekil- 92 Bileşik 85r' nin APT-NMR Spektrumu



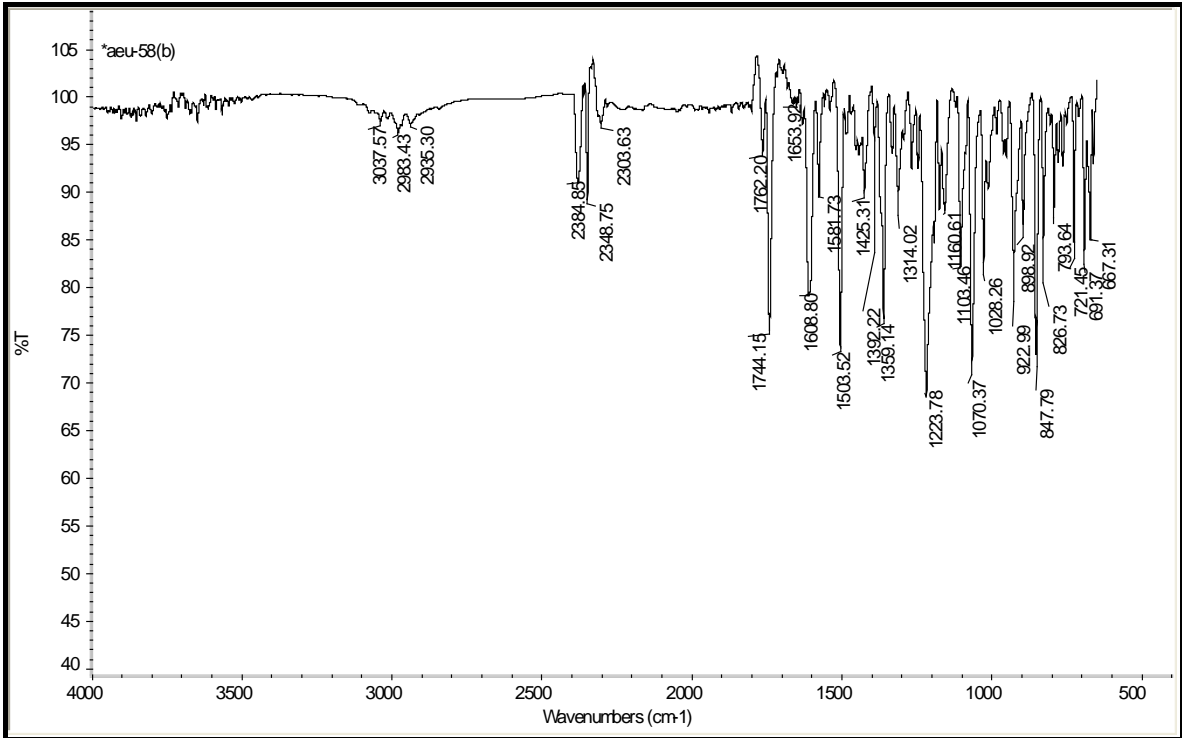
Şekil- 93 Bileşik 85r' nin IR Spektrumu



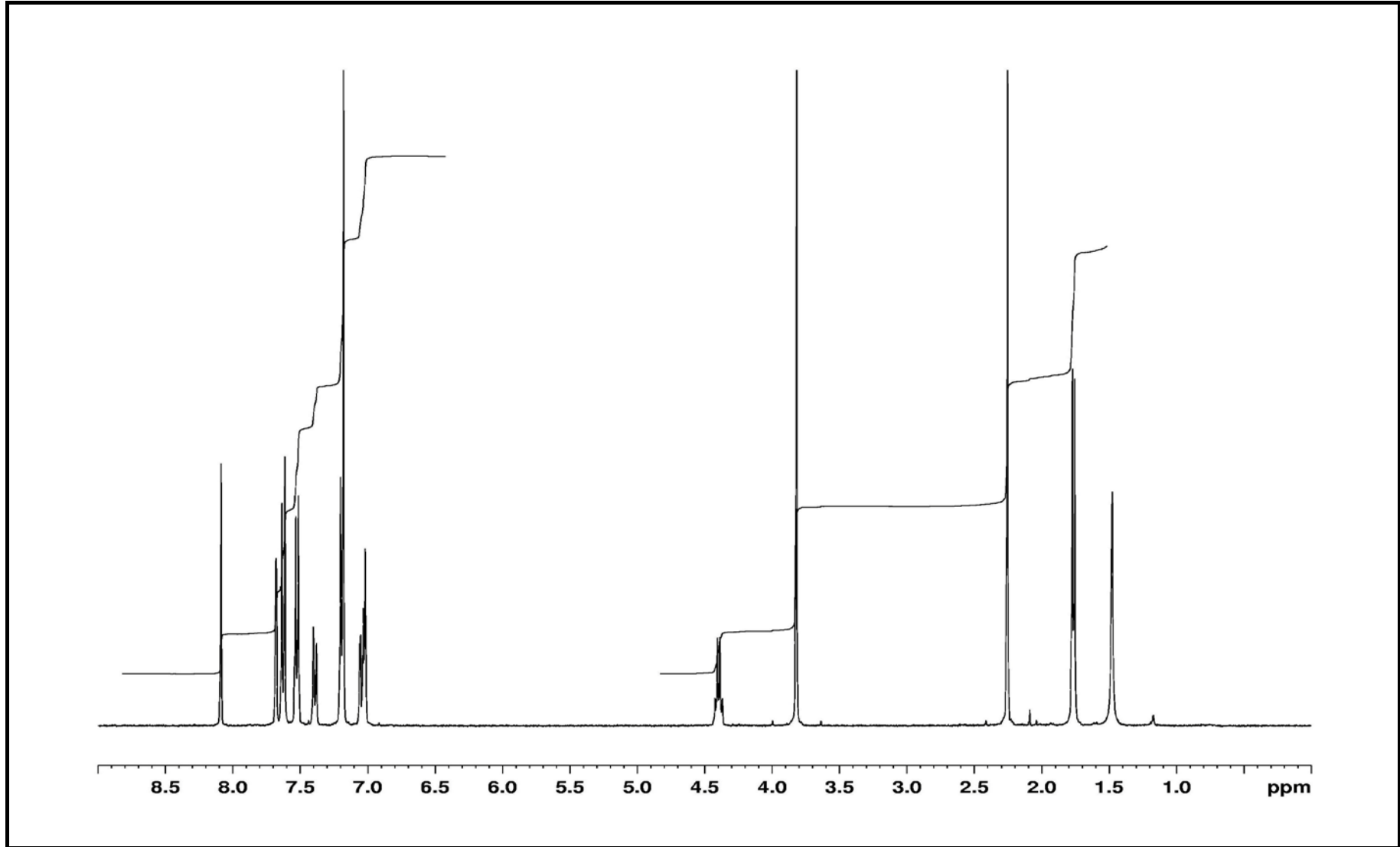
Şekil- 94 Bileşik 85s' nin 1H-NMR Spektrumu



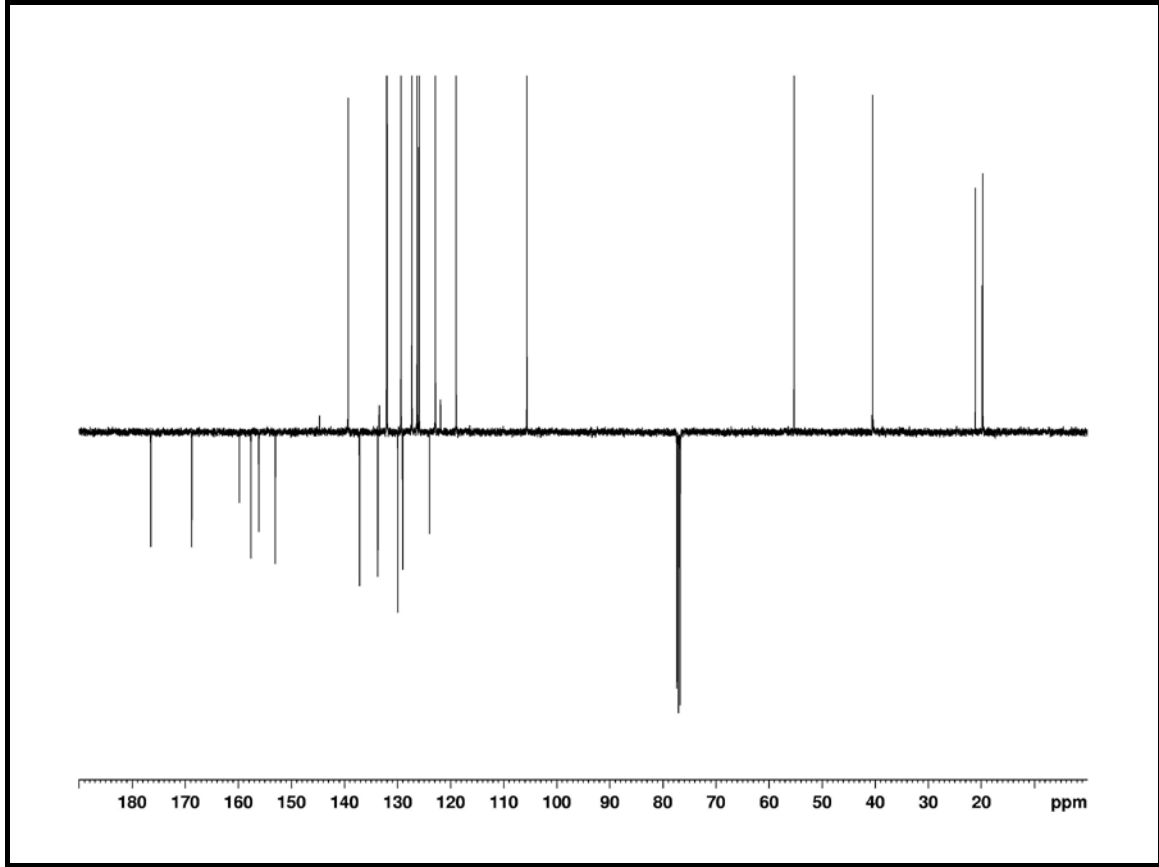
Şekil- 95 Bileşik 85s' nin APT-NMR Spektrumu



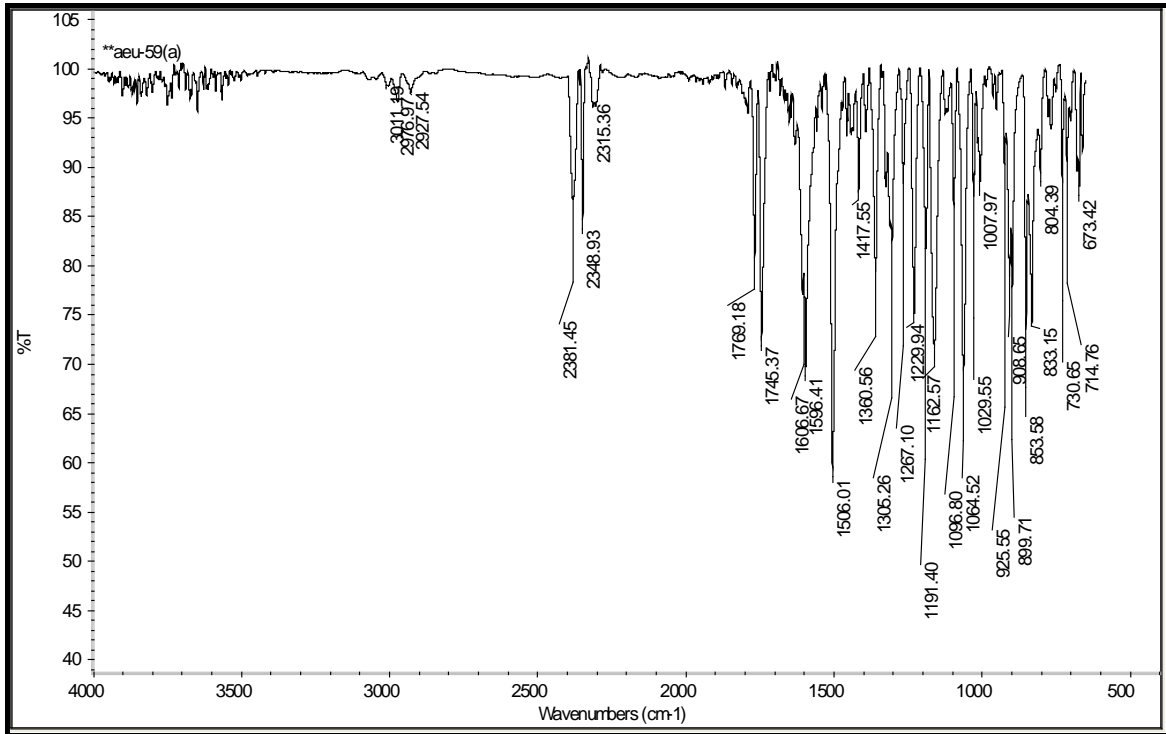
Şekil- 96 Bileşik 85s' nin IR Spektrumu



Şekil- 97 Bileşik 85t' nin ^1H NMR Spektrumu



Şekil- 98 Bileşik 85t' nin APT NMR Spektrumu



Şekil- 99 Bileşik 85t' nin IR Spektrumu

SONUÇLAR

Bu çalışmada naproksen ve ibuprofenden yola çıkarak antiinflamatuvar ve analjesik etki göstermesi beklenen yeni tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, C¹³-APT, ve IR spectrumlarıyla aydınlatılmış ve bir grup maddenin antiinflamatuvar, analjesik aktiflikleri ve gastrik ülser yapıcı etkileri incelenmiştir.

Antiinflamatuvar aktivite tayini sonucunda ibuprofen kökenli türevlerden **84a** ve **84l**, naproksen kökenli türevlerden **85h** ve **85p** türevleri sırasıyla, 50 mg/kg ve 100 mg/kg antiinflamatuvar aktivite sonuçlarında diğer türevlere göre en aktif çıkan bileşiklerdir. Analjesik aktivite tayini sonucunda ise naproksen kökenli türevlerden **85p** ve **85m**, ibuprofen kökenli türevlerden **84h** ve **84g** türevleri sırasıyla, 50 mg/kg ve 100 mg/kg antiinflamatuvar aktivite sonuçlarında diğer türevlere göre en aktif çıkan bileşiklerdir. Analizi yapılan maddelerden antiinflamatuvar aktivite testi sonucunda en aktif çıkan maddelerin aktivite değerlerinin kendi gruplarına ait olan referans maddelerinden ibuprofen ve naproksenin aktivite değerlerine yakın oldukları gözlenmiştir. Analjesik aktivite testi sonuçlarında ise aktifliği en yüksek çıkan maddelerin aktivite değerleri, referans maddeleri ibuprofen ve naproksenin aktivite değerlerinden daha yüksek oldukları gözlenmiştir.

Gastrik ülserasyon çalışmaları sonucunda ibuprofen türevlerinin ülser yapıcı etkilerinin, referans maddesi ibuprofeninkinden çok daha az oldukları bulunmuştur. Naproksen türevlerinin çalışmalarında ise **85i** ve **85h** maddelerinin ülser yapıcı etkilerinin referans maddesi naprokseninkinden daha düşük seviyede oldukları bulunmuştur. Testi yapılan diğer naproksen türevlerin ülser yapıcı etkileri kullanılan doz miktarına göre farklı sonuçlar vermiştir.

Antiinflamatuvar ve analjesik aktivite testleri sonucunda test edilen maddelerin bazılarının referans maddelerinden daha aktif çıkmaları ve gastrik ülser yapıcı etkilerinin referans maddelerinkine göre daha düşük çıkmaları, bizim bu çalışmada hedeflediğimiz sonucu elde ettiğimizi belirten kısmi bir göstergedir.

KAYNAKLAR

- Abdou, N.A, Amin, F.M., Mansoura, A., 1990, Synthesis and Biological Activity of Certain 5-mercapto-3-(3-pyridyl)-4H-1,2,4-triazole Derivatives , J. Pharm. Sci., 6(2), 25-29.
- Abramovitch, R. A. ,1991, Applications of Microwave Energy in Organic Chemistry: A review , Organic Preparations and Procedures International, 23(6), 683-711.
- Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B., 2004, Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçlar, “Farmasötik Kimya” 2. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara , 561-613
- Allison, M. C., Howatson, A. G., Torrance, C. J. et al.,1992, Gastrointestinal Damage Associated with the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, N. Engl. J. Med., 327(11), 749-754.
- Amir, M., Srivastava, 1996, Synthesis of 4-aryl-5-[4-(substituted benzamido)- or -4-(2,4-dichlorophenoxyacetamido)phenyl]-3-mercapto-4H-1,2,4-triazoles as Potential Antidepressant Agents, J. Pharmakeutike, 9(2), 79-83.
- Ashutosh Kar,2007, Medicinal Chemistry,New Age International Publishers, 4.th Edition, 528-534.
- Benitz K. F., Hall, L. M. ,1959, Local morphological response following a single subcutaneous injection of carrageenin in the rat. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) ,102, 442-5
- Bentiss, F., Lagrenee, M., and Barby, D., 2000, Accelerated Synthesis of 3,5-Disubstituted 4-amino-1,2,4-triazoles Under Microwave Irradiation, Tetrahedron Letters, 41(10), 1539-1541.
- Berk, B., Aktay, G., Yeşilada, E. Ve Ertan, M., 2001, Synthesis and Pharmacological activities of some new 2-[1-(6-methoxy-2-naphthyl)ethyl]-6-(substituted)benzylidene thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one Derivatives, Pharmazie, 56, 613-616.

- Beyer, H., Hohn, H., Lassig, W., 1952, Thiazoles. XII. Syntheses of 2-thiazolylhydrazines , *Chemische Berichte* , 85 , 1122-1129.
- Bindal, Varinder; Sharma, Brij Raj; Narayan, Sat; Handa, R. N.; Pujari, H. K. , 1987, Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom. Part LVII. Syntheses of 2,5-Disubstituted thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and 3,5-Disubstituted thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* , 26B(6), 526-31.
- Bladin, J.A. ,1885, Derivatives of Dicyanophenylhydrazine , *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 18, 1544-1551.
- Bladin, J.A. ,1886, Dicyanophenylhydrazine-Compounds , *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* , 19, 2598-2604.
- Bose, A. K., Banik, B. K., Lavlinskaia, N., Jayaraman, M. and Manhas, M. S., 1997, More Chemistry in a Microwave, *Chemtech.*, 27(9), 18-24
- Butler, Richard N.; Ni Bhraidaigh, Eithne P.; Fitzgerald, Kevin J., 1993, Comparative Reactions of Benzonitrilium N-4-nitrophenylimide with Some 1-substituted Tetrazol-5-ones, Tetrazole-5-thiones and Tetrazol-5-amines: a route to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole Derivatives, *Journal of Chemical Research, Synopses* , (8), 306-7.
- Caddick, S. , 1995, Microwave Assisted Organic Reactions , *Tetrahedron*, 51(38), 10403-32.
- Carter, J.S.,1997, Recently Reported Inhibitors of Cyclooxygenase-2, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 21-29
- Chaturvedi, R.H., Chaudhary, R.S., 1990, Inhibitive Action of Various Azoles on the Corrosion of Mild Steel in Sulfuric Acid – 2 , *Corros. Prev. Control*, 37(2), 53-55.
- Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D.G., Buzarovska, A., 2001, Synthesis and Antibacterial and Antifungal Activity of 4-substituted 5-aryl-1,2,4-triazoles , *Molecules*, 6(10), 815-824.
- Crisan, O., Bojita, M., Varea Munoz, T., Terencio, M.C., Asensio Aguilar, G., Zaharia, V., 2001, Synthesis, characterization and pharmacological activity of some thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole derivatives, *Farmacia (Bucharest, Romania)*, 49(5), 15-22.

- Crunkhorn, Pearl; Meacock, S. C. R. , 1971, Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin. *British Journal of Pharmacology* , 42(3), 392-402.
- Czarnocka-Janowicz A; Foks H; Nasal A; Petruszewicz J; Damasiewicz B; Radwanska A; Kaliszan R., 1991, Synthesis and Pharmacological Activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols, *Die Pharmazie* , 46(2), 109-12.
- Doğdaş, E., 2005, Biyolojik Etkili Bazı 2-[(2-fluoro-4-bifenil)etil]-6-(substitüe benzyliден)tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on Türevleri Üzerinde Sentez çalışmaları, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- El-Khawass, S. M. and Habib, N. S., 1989, Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Derivatives of Benzotriazole, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26(1), 177-81
- El-Sherif H. A. H., Mahmoud A. M., Sahran A. A. O., Hozien Z. A., ve Habib O. M. A., 2006, One pot synthesis of novel thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles: A useful synthetic application of the acidified acetic acid method, *Journal of Sulphur Chemistry*, 27 (1), 65-85
- El-Subbagh, H.I., Al-Obaid, A. M., 1996, 2,4-Disubstituted Thiazoles. II. A novel Class of Antitumor Agents, *Synthesis and Biological Evaluation* , *J. Med. Chem.*, 31(12), 1017-1021.
- El-Subbagh, H.I., El-Naggar, W. A., Badria, F. A., 1994, Synthesis and Biological Testing of 2,4-disubstituted Thiazole Derivatives as Potential Antitumor Antibiotics , *Qatar Univ. Sci. J.*, 14, 55-60.
- Fini, A. and Breccia, A., 1999, *Chemistry by Microwaves* , *Pure and Applied Chemistry*, 71(4), 573-579.
- Gogoi, P.C., Katakya, J.C.S., 1991, Bridgehead nitrogen heterocycles. Part III. Synthesis of fused heterocycles from 3-(2,4-dichlorophenyl)-5-mercapto-1,2,4-s-triazoles, *Heterocycles*, 32(2), 231-235.
- Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., Baruah, J.N., 1986, Synthesis and biological activity of bridgehead nitrogen heterocycles, *J. Heterocycl. Chem.*, 23(5), 1439-1442.

- Grazio Simeon; Anic Branimir; Bilusic Marinko, 2006, Oxycodone: a strong opioid in the treatment of patients with arthritis. *Reumatizam*, 53(2), 59-62.
- Gupta, Rakesh P.; Sachdeva, M. L.; Pujari, H. K., 1977, Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Part XXVIII - Syntheses of Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and Thiazolo[2,3-c]-s-triazole, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 15B(12), 1143-5.
- Hantzsch, A., Weber, H.J., 1887, Thiazole Compounds, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20, 3118-3132.
- Hassan, H.M., 1998, Synthesis of Some Antioxidant and Anticorrosive Additives for Some Lubricating Oils, *Mansoura Sci. Bull., A: Chem.*, 25(1), 1-12.
- Heyes, B. L., 2002, *Microwaves Synthesis; Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publ: Matthews, NC.
- IUPAC, 1965, *Nomenclature of Organic Chemistry, Sect. C*, Butterworth: London, 221.
- Hole K; Tjolsen A, 1993, The tail-flick and formalin tests in rodents: changes in skin temperature as a confounding factor. *Pain*, 53(3), 247-5
- Hole K; Berge O G; Tjolsen A; Eide P K; Garcia-Cabrera I; Lund A; Rosland J H, 1990, The tail-flick test needs to be improved, *Pain*, 43(3), 391-3.
- Jain, K.K., Pujari, H.K., 1983, Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atoms. Part XLV-Reaction of 5-mercapto-3-p-tolyl-s-triazole with α , β -bifunctional compounds, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 22B(3), 249-251.
- Kalgutkar, A.S., 1999, Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors as Nonulserogenic Antiinflammatory Agents, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 9, 831-849
- Kano,S.,Noguchi, T., 1969, Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, *Japan.* 7137,836
- Kappe, C. O. and Stadler, A., 2002, Microwave-Assisted Combinatorial Chemistry, *Microwaves in Organic Synthesis*, Loupy, A. (ed.), Wiley-VCH, 405-433
- Kappe, C. O., 2001, Speeding Up Solid-Phase Chemistry by Microwave Irradiation: A Tool for High Throughput Synthesis, *American Laboratory*, 33(10), 13-16,18-19.

- Kappe, C. O., 2002, High-Speed Combinatorial Synthesis Utilizing Microwave Irradiation , *Current Opinion in Chemical Biology*, 6(3), 314-320.
- Kayaalp, S.O., 2002, Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçlar, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 960-986
- Kidwai, M. and Kumar, R., 1997, Microwave-Assisted Synthesis of 1,3,4-thiadiazolyl-substituted 1,2,4,5-tetrazines, Pyridazinones, 1,2,4-triazoles, 4-thiazolidinones, Oxazoles and Thiazoles, *Gazzetta Chimica Italiana* , 127(5), 263-267.
- Kingston, H. M. and Haswell, S. J., 1997, Microwave-Enhanced Chemistry Fundamentals, Sample Preparation and Application, American Chemical Society: Washington, D. C. ,772 pp.
- Knysh, E. G., Mazur, I. N., Zimenkovskii, B. S., Stets, V. R., Dunaev, V. V., Steblyuk, P.N., 1984, Synthesis and Biological Activity of 6-Alkylidenethiazolidino[3,2-c]-1,2,4-triazole-5-ones, *Khim. Farm. Zh.*, 18(11), 1324-1327.
- Knysh, E. G., Mazur, I. A., Zimenkovskii, B. S., Shelevii, D.A., Tkachuk, B. V., Stets, V. R., Steblyuk, P.N., 1990, Synthesis and Biological Activity of 3-R-ylidenethiazolidino[3,2-c]-1,2,4-triazole-5-ones, *Farm. Zh.*, (2), 66-67.
- Konosu, T., Tajima, Y., Miyaoka, T., Oida, S., 1991, Concise Synthesis of Optically Active Oxirane Precursors for the Preparation of Triazole Antifungals Using the Friedel-Crafts Reaction of (S)-2-tosyloxypropionyl Chloride , *Tetrahedron Lett.*, 32(51), 7545-7548.
- Kumar, S., Dahiya, R., Puri, D. M., Pujari, H. K., 1991, Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Synthesis of 2-p-tolythiazolo[3,2-b]-s-triazole-5(6)-one, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 30B(1), 38-41.
- Larhed, M., Moberg, C. and Hallberg, A., 2002, Microwave-Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry, *Accounts of Chemical Research*, 35(9), 717-727.
- Lidstrom, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001, Microwave Assisted Organic Synthesis: A Review , *Tetrahedron*, 57(45), 9225-9283.
- Lombardino, G., 1985, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Wiley Interscience, John Willey and Sons, New York

- Loupy, A., 2002, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim , 499pp
- Maradiya, H.R., Patel, V.S., 2003, *Synthesis and Application of Disperse Dyes Based on 2-aminothiazole Derivatives* , *Chem. Heterocycl. Compds.* , 39(3), 357-363.
- Marnett, L.J., Kalgutkar, A.S., 1999, *Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Discovery, Selectivity and the Future*, *Trends Pharmacol. Sci.*,20, 465-469
- Martin, R. J., Tu, L. N., Muthuvelu, T., 1990, *Preparation of 1-(dimethylcarbamoyl)-3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazoles as Insecticides* , *Eur. Patent.*, EP 337815 (Chem. Abstr., 112, 198386c).
- Maxwell, J.R., Wasdahl, D.A., Wolfson, A.C., Stenberg V.I., 1984, *Synthesis of 5-aryl-2H-tetrazoles, 5-aryl-2H-tetrazole-2-acetic acids, 4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and antiinflammatoryagents*, *J. Med. Chem.* 27(12), 1565-1570
- Mazzone, G., Bonina, F., Arrigo, R.R., Blandino, G., 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, Ed. Sci.*, 36(3), 181-196.
- McMahon, A. D., 2001, *Observation and Experiment with the Efficacy of Drugs: A Warning Example From A Cohort of Nonsteroidal Anti-inflammatory and Ulcer-healing Drug Users*, *Am. J. Epidemiol.*, 154, 557-562.
- Mendoza, J. De, Ontoria, J. M., Ortega, M. C. and Torres, T., 1992, *Synthesis of 3,5-biscarbonyl-1H-1,2,4-triazole Derivatives*, *Synthesis* ,4, 398-402.
- Mishra, R.K., Tewari, R.K., Srivastava, S.K., Bahel, S.C. ,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(2), 110-112.
- Mohan, Jag; Kiran., 1988, *S-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, and Isomeric thiazolo[2,3-c]-s-triazoles*, *Chimica Acta Turcica* , 16(1), 91-8.
- Mohan, Jag; Verma, Pratima, 1992, *Bridgehead Nitrogen Heterocyclic Systems. Synthesis and Antimicrobial Activity of s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and Isomeric Thiazolo[2,3-c]-s-triazoles*, *Journal of the Indian Chemical Society* , 69(5), 268-9.

- Mohan, Jag; Anjaneyulu, G. S. R.; Verma, Pratima; Yamini, K. V. S., 1990, Heterocyclic Systems Containing a Bridgehead Nitrogen Atom: Synthesis and Antimicrobial Activity of s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and Isomeric Thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 29B(1), 88-90.
- Mohan, Jag; Singh, Virender; Kumar, Vineet, 1993, Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Synthesis and Bio-activity of Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and Isomeric thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 3(1), 47-50.
- Molteni, V. and Ellis, D. A., 2005, Recent Advances in Microwave-Assisted Synthesis of Heterocyclic Compounds, Current Organic Synthesis, 2(3), 333-375
- Narayan, Sat; Handa, R. N.; Pujari, H. K., 1985, Heterocyclic Systems Containing a Bridgehead Nitrogen Atom. Part XLVIII. Syntheses of Thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and Thiazolo[2,3-c]-s-triazoles, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 24B(12), 1221-3
- Neilson, D.G., Roger, R., Heatlie, J.W.M., Newlands, L.R., 1970, Chemistry of Amidrazones, Chem. Rev., 70(1), 151-170.
- Nuechter, M., Ondruschka, B., Bonrath, W. and Gum, A., 2004, Microwave Assisted Synthesis - A Critical Technology Overview, Green Chemistry, 6(3), 128-141
- Nuechter, M., Mueller, U., Ondruschka, B. Tied, A., and Lautenschläger, W., 2003, Microwave-Assisted Chemical Reactions, Chemical Engineering & Technology, 26(12), 1207-1216.
- Palaska E; Gokhan N; Erdogan H; Tel B C; Demirdamar R, 1999, Synthesis of some new pyridyl-ethylated benzoxazolinones with analgesic and anti-inflammatory activities. Arzneimittel-Forschung, 49(9), 754-8.
- Perreux, L. and Loupy, A., 2001, A Tentative Rationalization of Microwave Effects in Organic Synthesis According to the Reaction Medium, and Mechanistic Considerations, Tetrahedron, 57(45), 9199-9223

- Pignatello, R.; Mazzone, S.; Panico, A. M.; Mazzone, G.; Pennisi, G.; Castana, R.; Matera, M.; Blandino, G., 1991, Synthesis and Biological Evaluation of Thiazolo-triazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* , 26(9), 929-38.
- Pinner, A., 1892, *Die Imidoather und ihre Derivate*, Oppenheim: Berlin.
- Pinner, A., 1897, About the Effect of Hydrazine on Imido ether. [Machine Translation], *Justus Liebigs Ann. Chem.* , 297, 221-271.
- Pinner, A., 1897, About the Effect of Hydrazine on Imido ether. [Machine Translation], *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 298 , 1-53.
- Pinner, A., Caro, N. ,1895, Action of Hydrazine on Forfurimido-ether, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 28, 465-473.
- Pilgram, Kurt; Pollard, G. E., 1976, Synthesis of 2-substituted-5-methylthiazolo[3,2-b]1,2,4-triazoles and acylated 3-amino-2-imino-4-methyl-4-thiazolines, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 13(6), 1225-1228
- Potts, K.T., 1961, The Chemistry of 1,2,4-triazoles , *Chem. Rev.*, 61, 87-127.
- Potts, K.T., Husain, S., 1971, 1,2,4-Triazoles. XXVII. Synthesis of the thiazolo[2,3-c]-s-triazole and the thiazolo[3,2-b]-s-triazole systems, *J. Org. Chem.*, 36(1), 10-13.
- Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A. T., Katritzky, A., 1997 , *Heterocycles in Life and Society : An Introduction to Heterocyclic Chemistry* , 326 pp, John Wiley & Sons: Chichester.
- Prasad, A. R., Rao, A. N., Ramalingam, T., Sattur, P. B., 1986, Fused Thiazoles: Synthesis and Antifungal Activity of 2-Arylidenethiazolo[3',2':1.2]imidazo[5,4-b]-pyridine-3(2H)-ones 2-Arylidenethiazolo[3,2-b]benzimidazol-3(2H)-ones and 6-Arylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 25B(7), 776-778.
- Rafat, M.M., Hoda, Z.S., Yehia, M.E., 1992, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 72(1-4), 93.
- Rajendra, S. V., Poonam, V., Kapil, Ms. A., 1997, 5-Aryl-4-phenyl-1,2,4-triazoline-3-thiones and Related Systems: Synthesis and Antileishmanial Activity , *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 6(3), 169-172.

- Rapoport, H., Bonner, R.M., 1950, The Preparation of Some Tetrasubstituted Amidrazones, *Journal of the American Chemical Society*, 72, 2783-2784.
- Rocha, G., Michea, L. F., Petey, E. M. Et al., 2001, Direct Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Renal Medullary Cells., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98, 5317-5322.
- Roy, P. Leblanc, Y.; Gall, R. g.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Ethier, D.; Gauthier, J. Y.; Gordon R.; Greig, G.; Guay, J.; Kargman, S.; Lau, C. K.; O'Neill, G.; Silva, J.; Therien, M.; van Staden, C.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P., 1997, A new series of selective COX-2 inhibitors: 5,6-diarylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7(1), 57-62.
- Sarodnick, G., Heydenreich, M., Linker, T., Kleinpeter, E., 2003, Quinoxalines. Part 12: Synthesis and Structural Study of 1-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]quinoxalines--the Dehydrogenative Cyclization With Hydroxylamine Hydrochloride, *Tetrahedron*, 59(33), 6311-6321.
- Schmidt, Bernd; Laesecke, Klaus; Weiershausen, Ute, 1988 Use of 3-methyl-4-oxothiazolidin-2-ylideneacetamide Derivatives in the Treatment of AIDS. *Eur. Pat. Appl.* 4 pp. CODEN: EPXXDW EP 269024 A2 19880601
- Shen, T.y., 1980, Nonsteroidal Antiinflammatory agents, *Burgers Med. Chem.*, Part 3, 1205,
- Shigeru, O., Satoshi, U. 1997, Aqueous Ball Point Pen Inks, Japan Patent, JP 09169942 (Chem. Abstr. 127, 150296).
- Shuttleworth, L., Weaver, M.A., 1990, Dyes for Polyester Fibers, In *The Chemistry and Application of Dyes*; Waring, D.R.; Hallas, G., Ed.; Plenum Press: NewYork, pp.107-163.
- Shvaika, O. P.; Fomenko, V. I., 1974, Heterocycle Formation and Recyclization Reactions. XIV. Recyclization of 1,3,4-thiadiazolium Salts to Tetrazines or N-aminotriazolium Salts in the Presence of Hydrazines, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 10(2), 377-84
- Singh, A., Handa, R.N., Pujari H.K., 1978, Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atoms: Part XXXI. Reaction of 3-ethyl-5-mercapto-s-triazole with α -haloketones and alkylhalides, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 16(B)(6), 475-477.

- Smith C J; Zhang Y; Koboldt C M; Muhammad J; Zweifel B S; Shaffer A; Talley J J; Masferrer J L; Seibert K; Isakson P C, 1998, Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America , 95(22), 13313-8.
- Srivastava, S.K., Srivastava, S., Srivastava, S. D., 2002, Synthesis of New 1,2,4-triazolylmethylthiadiazolylazetidines as Antimicrobial, Anticonvulsant and Antiinflammatory Agents , Ind. J. Chem., 41B(11), 2357-2363.
- Strauss, C. R. ,1999 , A Combinatorial Approach to the Development of Environmentally Benign Organic Chemical Preparations , Australian Journal of Chemistry, 52(2), 83-96
- Strauss, C. R. and Trainor, R. W., 1995, Developments in Microwave-Assisted Organic Chemistry , Australian Journal of Chemistry, 48(10), 1665-92
- Suni M. Mustafa, Vipin A. Nair, Joshua P. Chittoor, Sreekumar Krishnapillai, 2004, Synthesis of 1,2,4-Triazoles and Thiazoles from Thiosemicarbazide and it's Derivatives, Mini Reviews in Organic Chemistry, 1, 375-385
- Talukdar, P. B.; Sengupta, S. K.; Datta, A. K. , 1973, Mechanism of Transformation of Mesoionic 1,3,4-thiadiazole to Mesoionic s-triazole, Indian Journal of Chemistry , 11(8), 753-5.
- Tamura, Yasumitsu; Hayashi Hironori; Joong-Heup; Ikeda, Masazumi, 1973, Novel syntheses of thiazolo[3,2-b]-s-triazoles, Journal of Heterocyclic Chemistry, 10(6), 947-51.
- Tarrago, G., Marzin, C., Najimi, D. and Pellegrin, V. , 1990, New Tetraheterocyclic Macrocycles Containing Triazole, Pyrazole, Pyridine, and/or Furan Subunits. Synthesis and Cation-Binding Properties ,Journal of Organic Chemistry, 55(2), 420-5
- Talley, J.J.,1997, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2, Exp. Opin. Ther. Patents, 7, 55-62
- Temple, C., 1981, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 37,1,2,4-Triazoles, John Wiley and Sons, New York
- Todoulou, O.G., Papadaki-Valiraki, A.E., Ikeda, S., DeClercq, E., 1994, Synthesis and Antiviral Activity of Some New 1H-1,2,4-triazole Derivatives , Eur. J. Med. Chem., 29(7-8), 611-620.

- Tombo, G.M.R., Bellus, D., 1991, Chirality and Plant Protection , *Angew. Chem.*, 103(10), 1219-1241.
- Tozkoparan, B., Gökhan, N., Küpeli, E., Yeşilada, E. ve Ertan, M., 2004, Synthesis, Characterization and Anti-inflammatory-Analgesic Properties of 6-(α -Amino-4-chlorobenzyl)thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5-ols, *Arzneim Forsch Drug Res.*, 54, No. 1, 35-41.
- Tozkoparan, B., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., 2001, Synthesis of Some Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones and Their Novel Michael Addition Products with Anti-inflammatory activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 51, 470-477.
- Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., 2000, 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones Substituted with Ibuprofen: Synthesis, Characterization and Evaluation of Anti-inflammatory Activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 743-750.
- Tozkoparan, B., Akgün, H., Ertan, M., Rübsemann, K., 1995, Synthesis of Some Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones as Potential Platelet Aggregation Inhibitors, *Arch. Pharm.*, 328(2), 169-173.
- Viani, R.; Bricout, J.; Marion, J.P.; Mueggler-Chavan, F.; Reymond, D.; Egli, R.H., 1969, Composition of Tomato Aroma , *Helv. Chim. Acta.*, 52(4), 887-891.
- Vijai, P. N., Shiv, Y. S., Ranjana, P., Srivastava, R. C., 1994, Synthesis of Some New Fluorine Containing 2-(N-arylamino)/2-hydrazino/2-methyl-4-arylthiazoles and Their Pesticidal Activity , *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 3(3), 149-152.
- Vitzthum, O.G., Werkhoff, P. ,1974, Oxazoles and Thiazoles in Coffee Aroma , *J. Food Sci.*, 39(6), 1210-1215.
- Vitzthum, O.G., Werkhoff, P. Z., 1974, Newly Discovered Nitrogen-Containing Heterocycles in Coffee Aroma , *Lebensm. Forsch.* , 156(5), 300-307.
- Wobben, H.J., Timmer, R., Ter Heide, R., De Valois, P.J. ,1971, Nitrogen Compounds in Rum and Whiskey , *J. Food Sci.* , 36(3), 464-465.
- Yavuz Köysal, Şamil Işık, Emine Doğdaş, Birsen Tozkoparan and Mevlüt Ertan, 2004, 6-(2-Fluorobenzylidene)-2-[1-(2-fluoro-4-biphenyl)ethyl]-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-one, *Crystal Structure Communications*, 356-357.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Deniz SARIGÖL

Doğum Yeri :Bursa

Doğum Yılı :1984

Medeni Hali :Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise :1998-2002 Mudanya Sami Evkuran Anadolu Lisesi

Lisans :2002-2007 Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü

Yüksek Lisans :2007-2010 Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri
Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı

Yabancı Dil :İngilizce

İş Tecrübesi :2008- Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü