

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI 5-SÜBSTİTÜEİZOKSAZOLO[4,5-d]PİRİDAZİN-4(5H)-ON  
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Uzm. Ecz. Keriman ÖZADALI**

**FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2011**

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 5-SÜBSTİTÜEİZOKSAZOLO[4,5-d]PİRİDAZİN-4(5H)-ON  
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Uzm. Ecz. Keriman ÖZADALI**

**FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Fügen ÖZKANLI**

**ANKARA**

**2011**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof.Dr. Erhan Palaska  
Hacettepe Üniversitesi




Tez Danışmanı: Prof.Dr. Fügen Özkanlı  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof.Dr. Rahmiye Ertan  
Ankara Üniversitesi



Üye: Prof.Dr. Selma Saraç  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof.Dr. Rahime Şimşek  
Hacettepe Üniversitesi



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



Prof.Dr. Hakan S. ORER

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve yorumlarıyla bana ışık tutan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fügen ÖZKANLI'ya,

Biyokimyasal aktivite çalışmalarımı gerçekleştiren ve bu konudaki tecrübelerini bana aktaran Sayın Dr. Carlos VELAZQUEZ'e,

Moleküler modelleme çalışmalarımı gerçekleştiren Sayın Dr. Praveen RAO'ya,

Çalışmalarım boyunca Anabilim Dalı olanaklarından en iyi şekilde faydalanmamı sağlayan ve kütle spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

Bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve eleman analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Sn. Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Çalışmalarım sırasındaki destek ve ilgilerinden dolayı tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlisi ve çalışanlarına,

Tez çalışmam sırasında bana her konuda yol gösterici olan Sayın Prof. Dr. Ayla BALKAN'a,

Daima yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Oya ÜNSAL TAN'a,

Her türlü manevi desteği ve özveriyi gösteren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle...

## ÖZET

**Özadalı, K., Bazı 5-Sübstitüeizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ankara, 2011.** Bu çalışmada, 7-(benzil/4-sübstitüebenzil)-5-((5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on **(13-21)** ve 7-(benzil/4-sübstitüebenzil)-5-((4-sübstitüe-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on **(22-30)** yapısında 18 yeni bileşiğin sentezi yapılarak COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. COX-1 ve COX-2 enzimi ile bu enzimler üzerinde dikkate değer inhibitör etki gösteren bileşiklerin modelleme çalışmaları ACCELRYs programı kullanılarak yapılmıştır.

Hedef bileşiklerimiz, 1-(2-(7-benzil/4-sübstitüebenzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-sübstitüetiyosemikarbazit **(4-12)** yapılarından hareketle gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonları sonucu elde edilmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektrumları ve eleman analizleri ile kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin COX-2 enzimi üzerinde dikkate değer inhibitör etki gösterdikleri, **Bileşik 15, 16, 25, 26 ve 28-30**'un en aktif bileşikler olduğu gözlenmiştir. Ayrıca sadece **Bileşik 23**'ün COX-1 enzimi üzerinde orta derecede ve seçici inhibisyon yaptığı, **Bileşik 17, 19 ve 22**'nin ise COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerinde eşdeğer inhibitör etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **Bileşik 28**'in COX-2 enzimi ve **Bileşik 23**'ün ise COX-1 enzimiyle muhtemel etkileşmeleri *docking* çalışması yapılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** İzoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on, 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol-5-tiyon, COX-1, COX-2, *docking*

*Bu çalışma H. Ü. Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje no: 0801301003)*

## ABSTRACT

Özadalı, K. **Studies on Some 5-Substitutedisoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-one Derivatives.** Hacettepe University, Institute of Health Sciences, PhD Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2011. In this study, 18 new compounds, having 7-(benzyl/4-substitutedbenzyl)-5-((5-(substitutedamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)-3-methylisoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-one (**Compound 13-21**) and 7-(benzyl/4-substitutedbenzyl)-5-((4-substituted-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-3-methylisoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-one (**Compound 22-30**) structure were synthesized and evaluated for inhibitory effects on COX-1 and COX-2 enzymes. The interaction between the compounds having considerable inhibitory effects and the COX-1 and COX-2 enzymes were interpreted by using ACCELRYs program.

Our target compounds were obtained by cyclization reactions starting from 1-(2-(7-benzyl/4-substitutedbenzyl-3-methyl-4-oxoisoxazolo[4,5-d]pyridazin-5(4H)-yl)acetyl)-4-substitutedthiosemicarbazide (**Compound 4-12**). The structures of synthesized compounds were proven by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, Mass Spectra and elemental analysis data.

It was determined that the target compounds showed remarkable inhibitory activity on COX-2 enzyme and the most active compounds are **Compound 15, 16, 25, 26** and **28-30**. Also it was observed that **Compound 23** exhibited moderate and selective inhibition on COX-1 enzyme and **Compound 17, 19** and **22** exhibited non-selective inhibition on COX-1 and COX-2 enzymes. Furthermore, possible (potential) interactions between **Compound 28** and COX-2 enzyme or **Compound 23** and COX-1 enzyme were attempt to identify by the *docking* studies.

Keywords: Isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-one, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole-5-thione, COX-1, COX-2, *docking*

*This study was supported by H. U. Scientific Research Fund (Project no : 0801301003)*

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. İzoksazolo[4,5-d]piridazinler .....	5
2.1.1. Sentez Yöntemleri .....	5
2.1.2. Kimyasal Özellikleri.....	9
2.1.3. Spektral Özellikleri.....	11
2.1.4. Biyolojik Özellikleri.....	13
2.2. 1,3,4-Tiyadiazoller .....	15
2.2.1. Sentez Yöntemleri .....	15
2.2.2. Kimyasal Özellikleri.....	21
2.2.3. Spektral Özellikleri.....	26
2.2.4. Biyolojik Özellikleri.....	28
2.3. 1,2,4-Triazol-5-tiyonlar .....	40
2.3.1. Sentez Yöntemleri .....	41
2.3.2. Kimyasal Özellikleri.....	53
2.3.3. Spektral Özellikleri.....	59
2.3.4. Biyolojik Özellikleri.....	61
2.4. Siklooksijenaz İnhibitörleri .....	73
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	78
3.1. Kimyasal Çalışmalar .....	78
3.1.1. Materyal.....	78
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	78

3.1.3.	Analitik Yöntemler.....	81
3.2.	Biyolojik Etki Çalışmaları.....	83
3.2.1.	Materyal.....	83
3.2.2.	Yöntem.....	84
3.3.	Docking Çalışmaları.....	87
4.	BULGULAR.....	88
4.1.	Kimyasal Çalışmalar.....	88
4.2.	Biyolojik Etki Çalışmaları.....	124
4.3.	Docking.....	126
5.	TARTIŞMA.....	128
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	149
	KAYNAKLAR.....	150
	ÖZGEÇMİŞ.....	176



**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

Å	Angstrom
ADHP	10-Asetil-3,7-dihidroksifenoksazin
CDCl <sub>3</sub>	Dötero klorofom
COX	Siklooksijenaz
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
IC <sub>50</sub>	% 50 inhibitör konsantrasyon
m-CPBA	3-Kloroperbenzoik asit
LOX	Lipooksijenaz
MES	Maksimum elektroşok nöbet
NSAİİ	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PG	Prostaglandin
PPA	Polifosforik asit
p-TsOH	4-Toluensülfonik asit
PTZ	Pentilentetrazol
SI	Selektivite indeksi
TxA <sub>2</sub>	Tromboksan A <sub>2</sub>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Prostanoid biyosentezi .....	73
<b>Şekil 2.2.</b> COX-1 ve COX-2 izoformlarının şematik gösterimi .....	75
<b>Şekil 3.1.</b> Siklooksijenaz fluoresan inhibitör tarama mekanizması .....	85
<b>Şekil 3.2.</b> Mikropalet kullanım şablonu .....	86
<b>Şekil 4.1.</b> Bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine ait IC <sub>50</sub> (µM) değerleri.....	126
<b>Şekil 4.2.</b> Selektif COX-2 inhibitör etkiye sahip Bileşik 28'in COX-2 aktif cebi ile etkileşmesi .....	126
<b>Şekil 4.3.</b> Selektif COX-1 inhibitör etkiye sahip Bileşik 23'nin COX-1 aktif cebi ile etkileşmesi .....	127
<b>Şekil 5.1.</b> Bileşiklerin sentez yöntemleri .....	129
<b>Şekil 5.2.</b> Bileşik 14'ün IR spektrumu .....	139
<b>Şekil 5.3.</b> Bileşik 14' nin DMSO-d <sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	140
<b>Şekil 5.4.</b> Bileşik 14'ün DMSO-d <sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	141
<b>Şekil 5.5.</b> Bileşik 14'ün kütle spektrumu .....	142
<b>Şekil 5.6.</b> Bileşik 23'ün IR spektrumu .....	143
<b>Şekil 5.7.</b> Bileşik 23'ün DMSO-d <sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	144
<b>Şekil 5.8.</b> Bileşik 23'ün DMSO-d <sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	145
<b>Şekil 5.9.</b> Bileşik 23'ün kütle spektrumu .....	146

**TABLolar DİZİNİ**

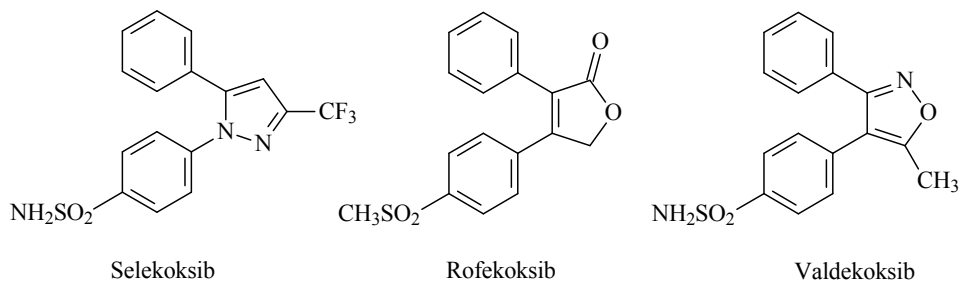
<b>Tablo 1.1.</b> Sentezleri yapılan hedef bileşikler.....	4
<b>Tablo 4.1.</b> Sentezi yapılan bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine ait IC <sub>50</sub> (µM) değerleri ve selektivite indeksleri.....	125
<b>Tablo 5.1.</b> Sentezi yapılan ara ürünlerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri.....	135
<b>Tablo 5.2.</b> Sentezi yapılan hedef bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri.....	136

## 1. GİRİŞ

Ağrı, insanların yaşam kalitesini düşüren, psikolojik ve fiziksel açıdan zorlayan, yaşamsal önemi olan, kişiye ve duruma göre farklılık gösteren duyuşsal bir olaydır. Bilinen hastalıkların büyük çoğunluğu ağrı ile ilişkili olduğundan bu konuda bugüne kadar maliyeti yüksek çok sayıda araştırma yapılmış ancak hala bazı ağrı türleri için kesin bir tedavi sağlanamamıştır. Bugün tedavide kullanılan analjezikler; narkotik analjezikler ve non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) olarak sınıflandırılabilir. Narkotik analjezikler, merkezi sinir sisteminde opiat reseptörlerini aktive ederek etki gösterirler ve daha çok terminal kanser vakalarında kullanılırlar. NSAİİ'lar zayıf analjezikler olarak tanımlansalar da özellikle romatoit artrit gibi inflamasyon kaynaklı ağrılarda narkotik analjeziklerden daha iyi etki gösterdikleri bilinmektedir (1, 2).

NSAİİ'in dokularda araşidonik asitten başlayan ve vücutta sitoprotektif olarak rol oynayan prostaglandin (PG) biyosentezini inhibe ederek etki gösterdiklerinin keşfedilmesiyle, prostaglandin biyosentezinde katalizör görevi gören siklooksijenaz enzimi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sonucunda siklooksijenaz enziminin yapısal (COX-1) ve indüklenabilir (COX-2) olmak üzere iki tipinin olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca, COX-1'in genel olarak bütün dokularda bulunduğu ve bu enzim aracılığıyla mide mukozasında koruyucu etkiden sorumlu prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) oluştuğu, COX-2'nin ise inflamasyon mekanizması sırasında gerçekleşen uyarı ile miktarının arttığı ve inflamasyon hücrelerindeki prostaglandin biyosentezinden sorumlu olduğu ortaya konmuştur (4-6).

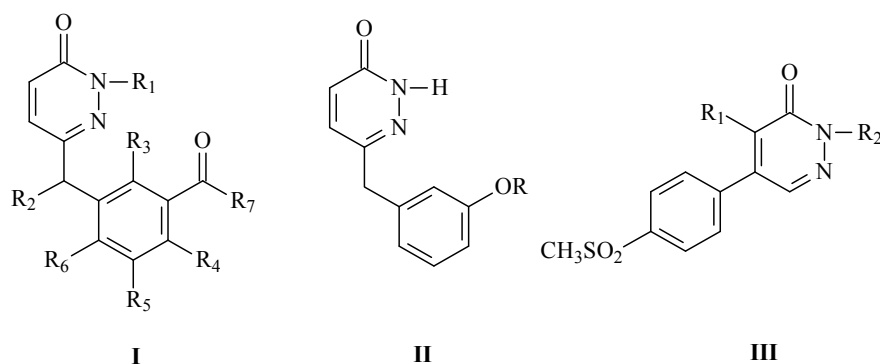
Dolayısı ile NSAİİ'in terapötik etkilerinden COX-2 inhibisyonunun, midede ülserasyon ve nefrotoksisite gibi yan etkilerinden ise COX-1 inhibisyonunun sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum COX-2'ye selektif olarak etki gösteren bileşiklerin geliştirilmesinde öncü olmuş ve 1999 yılında ilk selektif COX-2 inhibitörleri olan selekoksib ve rofekoksib, 2001 yılında ise valdekoksib klinik kullanıma girmiştir (7).



Kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle rofekoksib 2004, valdekoksib ise 2005 yılında tedaviden çekilmiştir (8). Ancak selekoksibin yol açtığı kardiyovasküler risk artışının ibuprofen ve diklofenak gibi bazı klasik NSAİİ ile aynı olduğunun saptanması (9, 10) ve rofekoksibin kardiyak yan etkilerinin kendine özgü kimyasal özelliklerinden kaynaklanabileceği görüşü (11) nedeniyle, selektif COX-2 inhibitörü yeni bileşiklerin araştırma ve geliştirme çalışmaları yoğun olarak devam etmektedir.

Selektif COX-2 inhibitörü bileşikler üzerindeki çalışmalar sırasında, visinal diaril yapısı taşıyan 5 üyeli heterosiklik bileşiklerin yanısıra, 6 üyeli (12-14) ya da kondanse heterosiklik (15-17) yapı taşıyan türevlerin de COX-2 inhibitör etki gösterdikleri saptanmıştır.

Bu çalışmalar sonucunda, 2-sübstitüe-6-(sübstitüebenzil)piridazin-3(2*H*)-on (**I**) (18), 6-(3-sübstitüebenzil)piridazin-3(2*H*)-on (**II**) (12) ve 2,4-disübstitüe-5-(4-(metilsülfolil)fenil)piridazin-3(2*H*)-on (**III**) (13) gibi piridazinon yapısı taşıyan bazı türevlerin selektif COX-2 inhibitör etki gösterdikleri tespit edilmiştir.



N-Açilhidrazon yapısı taşıyan izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on bileşiklerinin ise selektif COX-2 inhibitör etkiye sahip oldukları belirlenmiş,

bileşiklerin COX-2 enzimi ile olan etkileşimleri *docking* çalışmaları ile aydınlatılmaya çalışılmıştır (19).

Yapısında 1,3,4-tiyadiazol (20, 21) ve 1,2,4-triazol-5-tiyon (22-24) taşıyan bileşikler üzerinde antiinflamatuvar ilaç geliştirme çalışmaları yapılmış ve bu çalışmalarda bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri ile midede ülser oluşturma riskleri incelenmiştir.

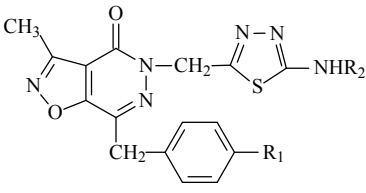
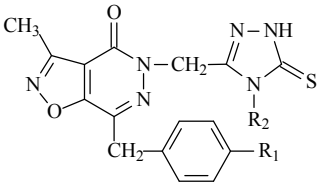
Amir ve Kumar (25, 26) antiinflamatuvar etkili ilaçların geliştirilmesi amacıyla yürüttükleri çalışmalarda, diklofenak ve indometazin gibi klinikte kullanılan bileşiklerdeki karboksil gruplarını 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-5-tiyon yapıları ile değiştirmek suretiyle elde ettikleri bileşiklerin yüksek antiinflamatuvar etki ve düşük gastrik toksisiteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Varandas ve diğerleri (20), bilinen selektif COX-2 enzim inhibitörleri ile 1,3,4-tiyadiazol yapısının birleştirilmesi sonucu selekoksibden daha yüksek antiinflamatuvar etkiye sahip bileşikler elde etmişlerdir.

Navidpour ve diğerleri (22) ise yeni selektif COX-2 enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi için yürüttükleri çalışmada, 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısı taşıyan bileşiklerle selekoksibden daha yüksek selektiviteye sahip COX-2 enzim inhibitörlerine ulaşmışlardır.

Bu bulgular ışığında, bu çalışmada, 5 numaralı konumda 1,3,4-tiyadiazol veya 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısı taşıyan ve COX-2 enzimi üzerinde selektif inhibitör etki göstermesi beklenen bir seri izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevinin sentezi yapılarak, yapıları kanıtlanmış ve bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzim inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca bu türevlerin COX-1 ve COX-2 enzimleriyle muhtemel etkileşimlerini aydınlatmak amacıyla *docking* çalışması yapılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşikler Tablo 1.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.1.** Sentezleri yapılan hedef bileşikler

Molekül	Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Verim %	E. d. (°C)
	<b>13</b>	H	CH <sub>3</sub>	63	152-4
	<b>14</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72	180-2
	<b>15</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	207-10 (d)
	<b>16</b>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	75	186-8
	<b>17</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65	183-5
	<b>18</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	234-6 (d)
	<b>19</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	186-8
	<b>20</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	35	183-5
	<b>21</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	172-4
		<b>22</b>	H	CH <sub>3</sub>	77
<b>23</b>		H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85	172-4
<b>24</b>		H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	240-2 (d)
<b>25</b>		NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	75	209-11 (d)
<b>26</b>		NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89	180-2 (d)
<b>27</b>		NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	84	202-4 (d)
<b>28</b>		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	91	195-7
<b>29</b>		OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	190-2
<b>30</b>		OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86	174-6

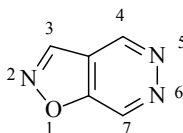
d : Dekompoze

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İzoksazolo[4,5-d]piridazinler

Gösterdiği çeşitli biyolojik aktiviteler nedeniyle izoksazolo[3,4-d]piridazin yapısı üzerinde çok sayıda çalışma yapılmakla beraber, izoksazolo[4,5-d]piridazin yapısı taşıyan türevlerle ilgili literatür bilgisi oldukça azdır.

İzoksazolo[4,5-d]piridazin yapısının numaralandırılmasına izoksazol halkasına ait oksijen atomundan başlanır ve numaralandırma kondanse halka etrafında devam eder.



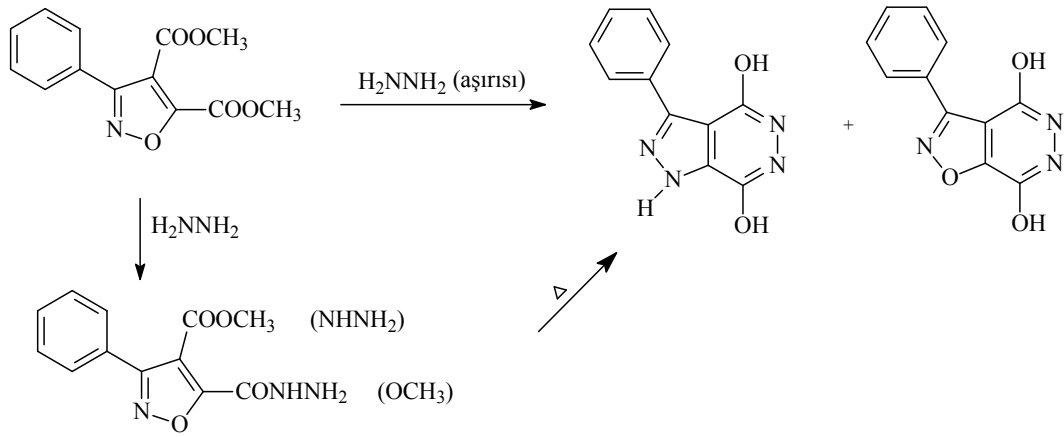
#### 2.1.1. Sentez Yöntemleri

İzoksazolo[4,5-d]piridazin yapısının sentezi izoksazol ve piridazin halkalarından hareketle olmak üzere iki farklı şekilde yapılabilir.

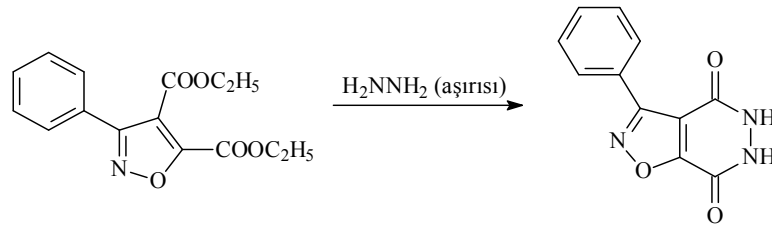
##### İzoksazol Halkasından Hareketle Sentezi

Erichomovitch ve Chubb (27), izoksazolo[4,5-d]piridazin yapısının sentezini dimetil 3-fenilizoksazol-4,5-dikarboksilattan hareketle gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, reaksiyonun ekivalan miktarda hidrazin ile yürütülmesi halinde monohidrazit yapısındaki bileşiğin oluştuğunu ve bu bileşiğin piroliz sonucu 4,7-dihidroksi-3-fenilpirazolo[4,5-d]piridazin yapısına dönüştüğünü kanıtlamışlardır. Hidrazinin aşırısının kullanıldığı reaksiyon sonucunda ise 4,7-dihidroksi-3-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin ve 4,7-dihidroksi-3-fenilpirazolo[4,5-d]piridazin olmak üzere iki farklı ürün elde ettiklerini bildirmişlerdir.

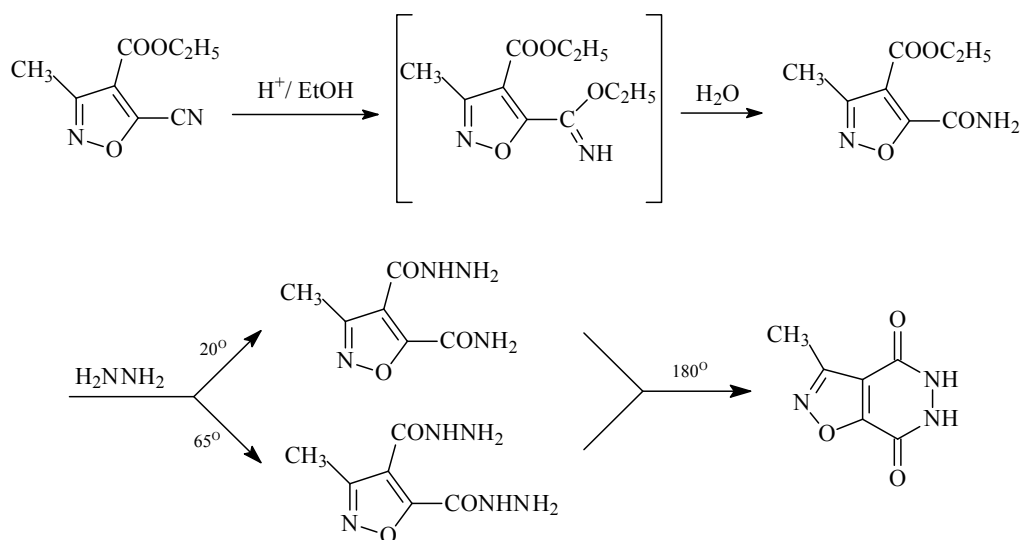




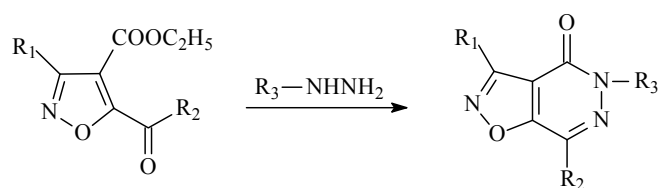
Desimoni ve Finzi (28), benzer bir çalışmayı dietil 3-fenilizoksazol-4,5-dikarboksilattan hareketle gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, söz konusu bileşiği hidrazinin aşırısı ile reaksiyona sokarak 3-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4,7(5H,6H)-dion yapısını elde etmişlerdir.



Camparini ve diğerleri (29), etil 5-siyano-3-metilizoksazol-4-karboksilatı iminoeter yapısındaki ara ürün üzerinden yürüten bir reaksiyonla amit yapısına dönüştürmüşler; takiben hidrazin ile farklı sıcaklıklarda muamele ederek mono- ve dihidrazit bileşiklerini elde etmişlerdir. Elde edilen her iki bileşiğin de ısı etkisi ile 3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4,7-(5H,6H)-dion yapısına dönüştüğünü bildirmişlerdir.



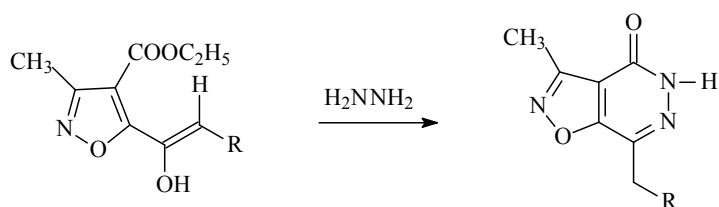
Chantegrel ve diğerleri (30), 5-açıl- veya 5-benzoilizoksazolo-4-karboksilattan hareketle 7 numaralı konumda alkil veya fenil süstitüenti taşıyan izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevlerini elde etmişlerdir.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil, aril,

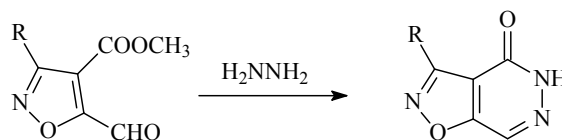
R<sub>3</sub>: H, aril

Aynı çalışmada, 7 numaralı konumda benzil süstitüenti taşıyan izoksazolopiridazinon türevleri ise etil 5-(2-aril-1-hidroksietenil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat yapısındaki bileşiklerin hidrazin ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (30).



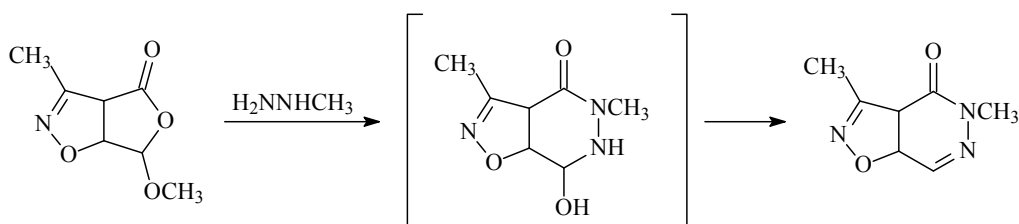
R: Aril

Roy ve diğeri (31), metil 5-formil-3-arilizoksazolo-4-karboksilatı hidrazin ile reaksiyona sokarak 3-aril-5*H*-izoksazolo[4,5-d]piridazin-4-on yapısında bileşikler elde etmişlerdir.

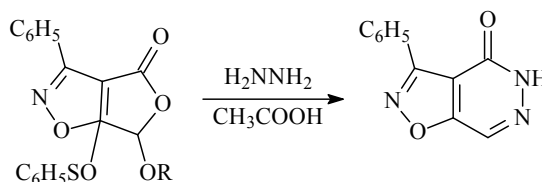


R: Aril

Delgado ve diğeri (32), furoizoksazolon yapısındaki bileşikleri metilhidrazinle reaksiyona sokarak izoksazolo[4,5-d]piridazinon yapısını elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu reaksiyonda furoizoksazolonun 7-hidroksi-3,5-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidroizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(3*aH*)-on üzerinden 3,5-dimetil-5,7a-dihidroizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(3*aH*)-on yapısını oluşturduğu bildirilmiştir.



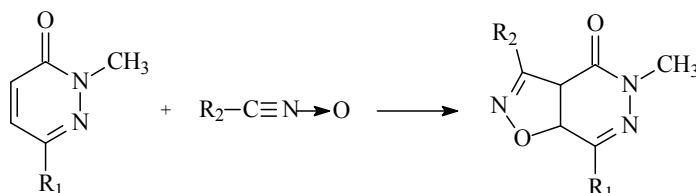
Benzer bir çalışmada Ruano ve diğeri (33), 6-alkoksi-3-fenil-6a-(fenilsülfinil)furoizoksazolonu hidrazin ile reaksiyona sokarak 3-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-onu sentezlemişlerdir.



R: Alkil

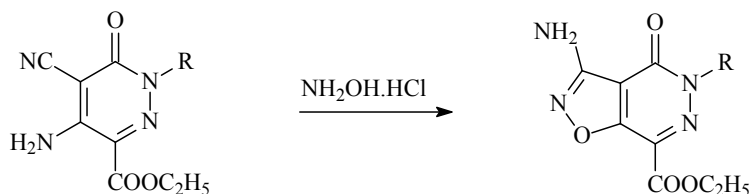
## Piridazin Halkasından Hareketle Sentezi

Srinivasan ve diğeri (34), arilsübstitüe nitriloksitlerin piridazinon yapısına 1,3-dipolar katımı ile 3a,7a-dihidroizoksazolo[4,5-d]piridazin-4-on türevlerini elde ettiklerini belirtmişlerdir.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Aril

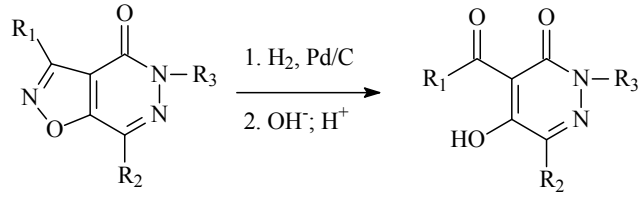
Çeşitli sübstitüe etil 4-amino-5-siyano-6-okso-1-aril-1,6-dihidropiridazin-3-karboksilat türevlerinin hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu, 5-aril-3-amino-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin yapısındaki bileşikler elde edilmiştir (35, 36).



R: Aril

### 2.1.2. Kimyasal Özellikleri

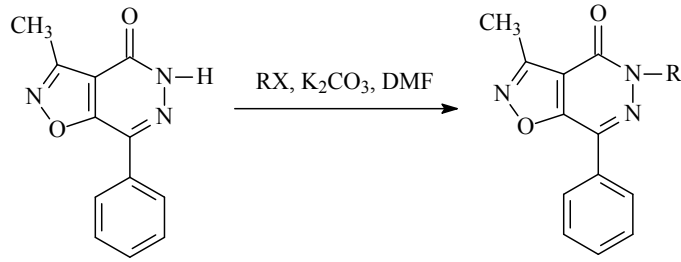
İzoksazolo[4,5-d]piridazinon yapısında meydana gelen kimyasal değişiklikler genellikle piridazinon halkası üzerinden gerçekleşmekle beraber, Chantegrel ve diğeri (30), bazı izoksazolo[4,5-d]piridazinon türevi bileşikleri sırasıyla redüksiyon ve alkali hidrolize tabi tutarak izoksazol halkasının açılmasını sağlamışlardır.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil, aril

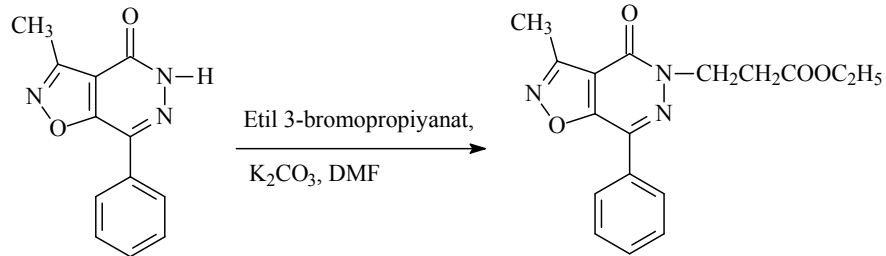
R<sub>3</sub>: H, aril

Çeşitli araştırmacılar tarafından izoksazolo[4,5-d]piridazinon yapısında 5 numaralı konumda bulunan azot atomu üzerinden N-alkilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar, izoksazolo[4,5-d]piridazinonların susuz N,N-dimetilformamit içinde ve potasyum karbonat varlığında, uygun alkil halojenürlerle reaksiyonu sonucu yürütülmüştür (37, 38).

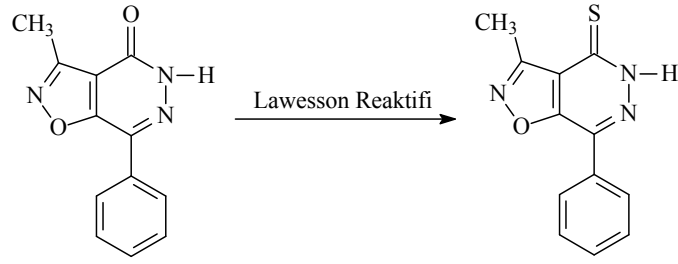


R: Alkil

Cesari ve diğerleri (39), aynı reaksiyonu etil 3-bromopropiyonat ile gerçekleştirerek 5 numaralı konumda ester yapısı taşıyan türevi elde etmişlerdir.



Aynı araştırmacılar 3-metil-7-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-onu toluen içinde *Lawesson* reaktifi (2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiyadifosfetan-2,4-disülfid) ile muamele ederek yapıyı 4-tiyon türevine dönüştürmüşlerdir (39).



### 2.1.3. Spektral Özellikleri

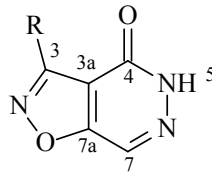
#### IR Spektrumları

Çeşitli izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, bileşiklerin IR spektrumlarında,  $3150\text{ cm}^{-1}$  civarında N-H gerilim (28, 33),  $1680\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$  de C=O gerilim (30, 31, 33, 35, 37),  $1605\text{ cm}^{-1}$  civarında ise C=C gerilim (30) titreşimlerine ait absorpsiyon bantlarının görüldüğü bildirilmiştir.

3a,7a-Dihidroizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevlerinin IR spektrumunda ise C=O gerilimine ait bandın  $1660\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlemlendiği bildirilmiştir (32, 34).

Chantegrel ve diğerleri (30) 3-metil-7-(benzil/süstitübenzil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevlerinin IR spektrumlarında, -CO-NH- yapısının keto-enol tautomerisi göstermesi nedeniyle  $3300\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$  arasında yaygın bir bandın görüldüğünü belirtmişlerdir.

#### $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları



3-Süstitüizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on

5 Numaralı konumda sübstituent taşımayan izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında 13 ppm civarında NH protonuna ait yayvan bir pik gözlenmiştir (30, 31, 33).

Roy ve diğerleri (31) sentezini yaptıkları bir seri 3-arilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevinin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında 8.40 ppm civarında N=CH protonuna ait bir pik gözlediklerini bildirmişlerdir.

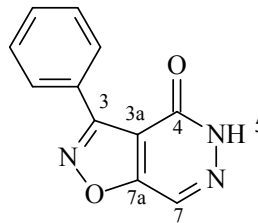
Delgado ve diğerleri (32) ise, sentezini yaptıkları 3a,7a-dihidro-3,5-dimetilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-onun CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda N=CH protonuna ait piki 7.07 ppm'de gözlediklerini bildirmişlerdir. Bu türevde köprü protonlarına ait pikler sırasıyla 4.16 (H<sub>3a</sub>) ve 5.23 (H<sub>7a</sub>) ppm'de görülmüştür.

Srinivasan ve diğerleri (34), sentezini yaptıkları 3a,7a-dihidro-3,7-disübstitüefenil-5-metil-izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevlerinin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında köprü protonlarına ait pikleri sırasıyla 4.52 (H<sub>3a</sub>) ve 5.85 (H<sub>7a</sub>) ppm'de gözlemişlerdir.

3 Numaralı konumda metil sübstitüenti taşıyan izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, metil protonlarına ait pik 2.40-2.60 ppm arasında (30), CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise 2.75 ppm civarında (37, 38) gözlenmiştir.

Chantegrel ve diğerleri (30) sentezini yaptıkları bazı 3-metil-7-(benzil/sübstitüebenzil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, benzil gruplarındaki metilen protonlarına ait piki 4.20 ppm civarında gözlediklerini bildirmişlerdir.

### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları



3-Fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on

Ruano ve diğeri (33) sentezini yaptıkları 3-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-onun <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, 165 ppm'de C-4, 159 ppm'de C-3, 158 ppm'de C-7a, 131 ppm'de C-7, 113 ppm'de ise C-3a karbonuna ait pikleri gözlemişlerdir.

Delgado ve diğeri (32) ise, sentezini yaptıkları 3a,7a-dihidro-3,5-dimetilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-onun <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 157.2 ppm'de C-4, 152.8 ppm'de C-3, 138.3 ppm'de C-7, 74.5 ppm'de C-7a ve 53.1 ppm'de C-3a karbonuna ait pikleri gözlemişlerdir. 3 ve 5 numaralı konumlardaki metil sübstitüentlerinde bulunan karbon atomlarına ait pikleri ise sırasıyla 11.8 ve 37.2 ppm'de gözlediklerini bildirmişlerdir.

3a,7a-Dihidro-3,7-disübstitüefenil-5-metil-izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, açılal karbon atomlarına ait pikler sırasıyla 37 (C-3a) ve 76 (C-7a) ppm civarında görülmüştür (34).

### **Kütle Spektrumları**

Çeşitli sübstitüe izoksazolo[4,5-d]piridazinon türevlerinin kütle spektrumları incelendiğinde, moleküler iyon pikinin yanı sıra yapıdan amit (32), hidrazin (33, 34) ve hidrazit (32, 34) gruplarının ayrılmasıyla oluşan iyonlara ait pikler gözlenmiştir.

Delgado ve diğeri (32), 3a,7a-dihidro-3,5-dimetilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-onun kütle spektrumunda, yapıdan amit ve hidrazit grubunun ayrılmasıyla oluşan iyonlara ait pikleri gözlemişlerdir.

Ruano ve diğeri (33), 3-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-onun kütle spektrumunda, yapıdan hidrazin grubunun ayrılmasıyla oluşan iyonlara ait piki gözlediklerini bildirmişlerdir.

Srinivasan ve diğeri (34), 3a,7a-dihidro-3,7-disübstitüefenil-5-metil-izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevlerinin kütle spektrumunda, yapıdan hidrazin ve hidrazit gruplarının ayrılmasıyla oluşan iyonlara ait pikleri gözlemişlerdir.

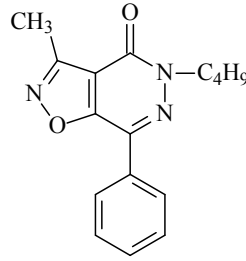
#### **2.1.4. Biyolojik Özellikleri**

Piridazinon yapısı taşıyan bileşikler, analjezik-antiinflamatuvar (40-44), antikonvülsan (45-48), antihipertansif (49-52), aldoz-redüktaz inhibitör (53, 54),

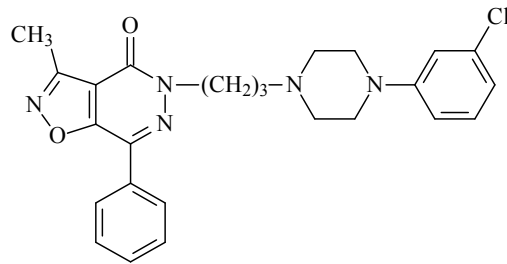


antitrombotik ve antiplatelet (55, 56) aktivite gibi oldukça geniş bir farmakolojik profile sahiptirler. Bu nedenle, piridazinon yapısının bazı heterosiklik halkalarla kondenzasyonu sonucu elde edilen türevler önem kazanmıştır (57). Fakat izoksazolo[4,5-d]piridazin halkası üzerinde yapılan farmakolojik araştırmalar çok kısıtlıdır.

Dal Piaz ve diğerleri (37), bir seri 5-süstitüe-3-metil-7-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevinin sentezini yaparak fosfodiesteraz IV enzimi üzerindeki inhibitör aktivitelerini incelemişler ve N-butil türevinin oldukça aktif olduğunu bildirmişlerdir.



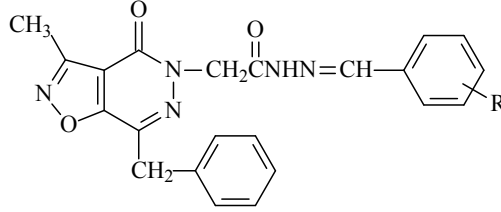
Giovanconi ve diğerleri (38), sentezini yaptıkları 5-{{4-(3-klorofenil)piperazin-1-il}propil}-3-metil-7-fenilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-onun analjezik aktivitesinin, referans bileşik olan morfinden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.



Bu sonuçlar doğrultusunda, molekül üzerinde bazı yapısal değişiklikler yapılarak bu değişikliklerin aktiviteye etkisi incelenmiş; ancak hiçbir türevin söz konusu bileşik kadar yüksek aktivite göstermediği tespit edilmiştir (39).

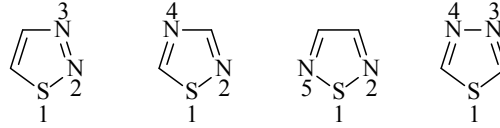
Ünsal-Tan ve diğerleri (19), N-açilhidrazon yapısı taşıyan izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on türevlerinin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör

etkilerini incelemişler ve inceledikleri bileşiklerden çoğunun selektif COX-2 inhibitör etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



R: Alkil, halojen

## 2.2. 1,3,4-Tiyadiazoller

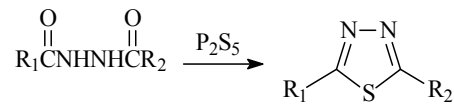


İki azot atomu ve bir kükürt atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkaya tiyadiazol denir. 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,3,4-tiyadiazol şeklinde 4 izomeri vardır.

### 2.2.1. Sentez Yöntemleri

#### Açılhidrazinlerden Hareketle Sentezi

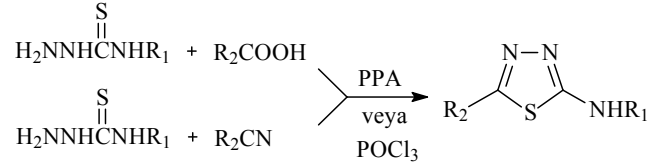
2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller, diaçilhidrazinlerin fosfor pentasülfürle reaksiyonu sonucu elde edilirler (58).



R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>: Alkil, aril

### Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden Hareketle Sentezi

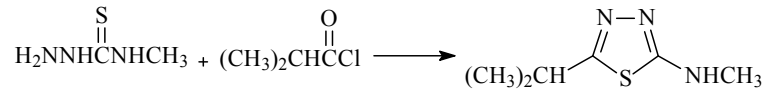
Tiyosemikarbazitler, karboksilli asitler veya nitriller ile polifosforik asit (PPA) (59) veya fosfor oksiklorür (58, 60) varlığında ısıtılarak 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir.



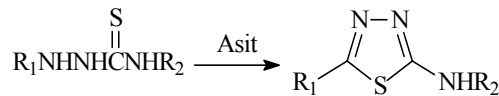
R<sub>1</sub>: H, aril

R<sub>2</sub>: Arilalkil ,ariltiyoalkil, arilsülfonilalkil

Leppard ve Sauter (61), 4-metiltiyosemikarbaziti izobutiril klorür ile ısıtarak 5-izopropil-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazolü elde etmişlerdir.



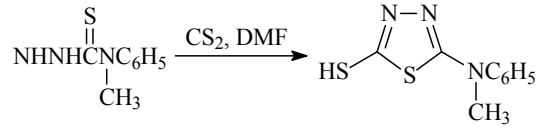
Tiyosemikarbazitler sülfürik asit (62, 63), hidroklorik asit (64), formik asit (65, 66), metansülfonik asit (67, 68) ve ortofosforik asit (69) gibi asitlerle ısıtıldıklarında 1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir.



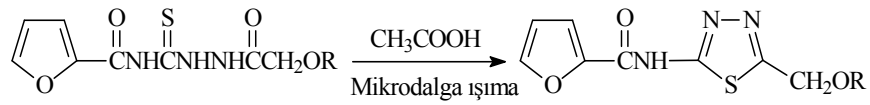
R<sub>1</sub>: H, açıl

R<sub>2</sub>: H, alkil, aril

4-Fenil-4-metil-3-tiyosemikarbazitin DMF içinde karbonsülfür ile ısıtılması sonucu 5-N-metil-N-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol kazanılmıştır (70).

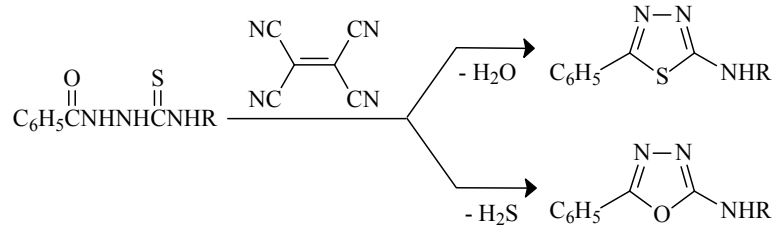


Wang ve diğerleri (71), 2-(2-furoilamido)-5-ariloksimetil-1,3,4-tiyadiazollerin sentezini 1-ariloksiasetil-4-furoiltiyosemikarbazitlerin asetik asit içinde mikrodalga ışıma maruz bırakılması ile klasik yöntemle göre daha yüksek verimlerle gerçekleştirmişlerdir.



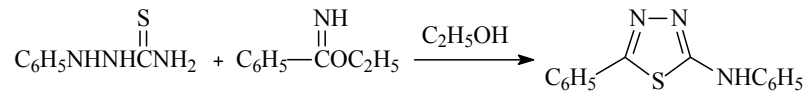
R: H, aril

1-Benzoil-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin etentetrakarbonitril ile DMF içindeki reaksiyonundan oluşan ürünlerin 2-süstitüeamino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol ve 2-süstitüeamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol türevleri olduğu gösterilmiştir (72).



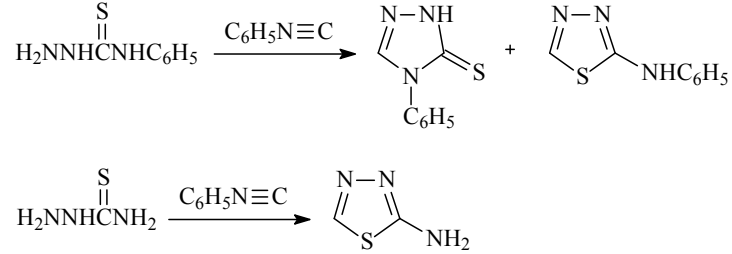
R: Aril, arilalkil, aroil

1-Feniltiyosemikarbazitin etil benzimidat ile etanol içinde ısıtılması sonucu 2-fenilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol elde edilmiştir (73).

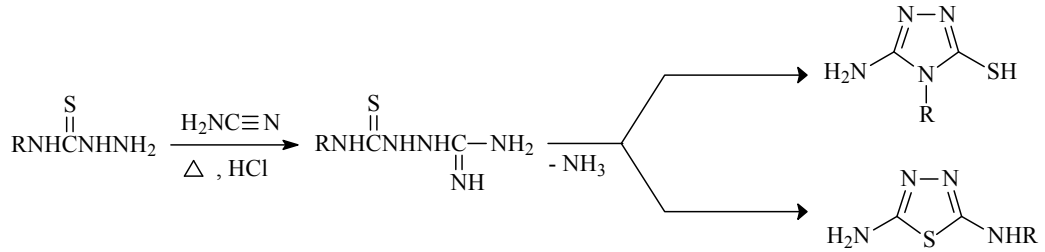


Treppendahl ve Jakobsen (74), 4-feniltiyosemikarbazitin, fenil izonitril ile reaksiyonunda 4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol

elde edildiğini bildirmişlerdir. Sübstitüent içermeyen tiyosemikarbazitin fenil izonitril ile reaksiyonundan ise sadece 2-amino-1,3,4-tiyadiazol elde edilmiştir.

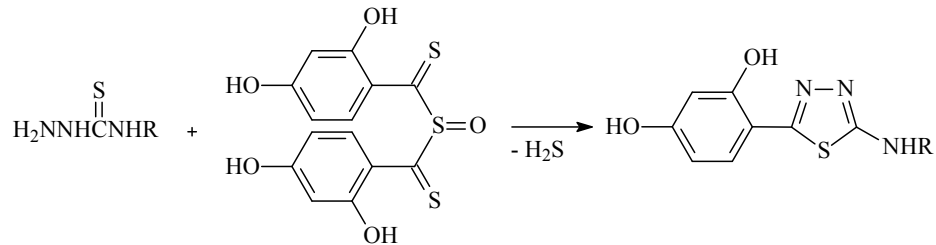


4-Süstitüetiyosemikarbazitlerin asidik ortamda siyanamit ile ısıtılmaları sonucu 1-(N-arilamidino)-4-süstitüetiyosemikarbazit ara ürünü üzerinden 3-amino-4-süstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller ve 2-süstitüe-amino-5-amino-1,3,4-tiyadiazollere ulaşılmıştır (75).



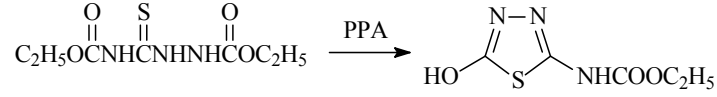
R: Alkil, aril, arilalkil

4-Süstitüetiyosemikarbazitlerin sülfünil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) ile ısıtılmaları sonucu 2-süstitüe-amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmiştir (76).

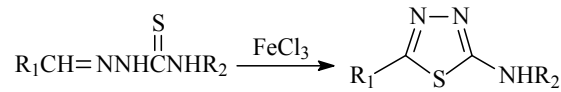


R: Alkil, Aril

Kurzer ve Secker (77), 1,4-dietoksikarbonil tiyosemikarbazitin polifosforik asit içinde ısıtılması ile etil 2-hidroksi-1,3,4-tiyadiazol-5-karbamatı elde etmişlerdir.



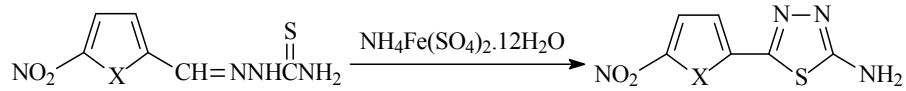
Aldehit tiyosemikarbazonların demir klorür ile siklizasyonları sonucu 2-sübstitüe-amino-5-süsbtitüe-1,3,4-tiyadiazoller kazanılmıştır (78).



R<sub>1</sub>: Arilalkil

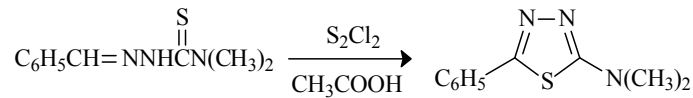
R<sub>2</sub>: Alkil, aril

Foroumadi ve diğerleri (79, 80), 5-nitro-2-furfuril/tiyenilidentiyosemikarbazonların ferri amonyum sülfat varlığında siklizasyonları sonucu 2-amino-5-(5-nitro-2-furil/tiyenil)-1,3,4-tiyadiazollerini elde etmişlerdir.

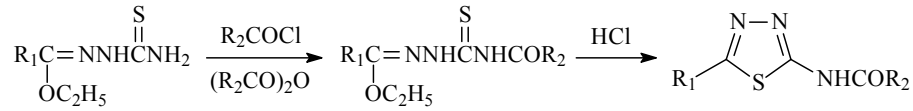


X: O, S

1-Benziliden-4,4-dimetiltiyosemikarbazitin susuz asetik asit içinde kükürt monoklorür ile oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonucu 2-dimetilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol sentezlenmiştir (81).



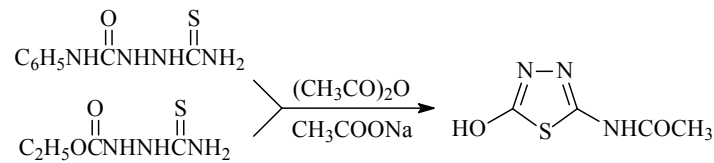
Barbier ve diğerleri (82), tiyosemikarbazon esterleri karboksilik asit klorürleri veya anhidritleri ile muamele ederek açiltiyosemikarbazon esterlerini, takiben asidik ortamda 5-sübstitüe-2-açilamino-1,3,4-tiyadiazollerini elde etmişlerdir.



R<sub>1</sub>: Aril

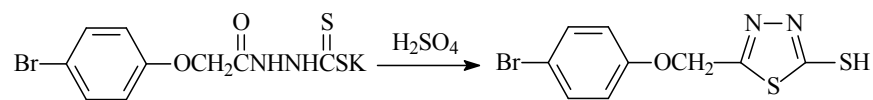
R<sub>2</sub>: Alkil, aril

Petrow ve diğeri (83), 1-fenil-5-tiyobiüre bileşiğini asetik anhidrit ve susuz sodyum asetat içinde ısıtarak 2-asetamido-5-hidroksi-1,3,4-tiyadiazölü elde etmişler, aynı bileşiğe 1-etoksikarboniltiyosemikarbazitten hareketle de ulaşıldığını göstermişlerdir.

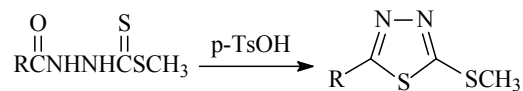


### Ditiyokarbazik Asit Tuzları ve Esterlerinden Hareketle Sentezi

Hovsepian ve diğeri (63), 3-(4-bromofenoksi)asetoditiyokarbazik asit potasyum tuzunu sülfürik asitle muamele ederek 2-(4-bromofenoksimetil)-5-merkpto-1,3,4-tiyadiazole ulaşımlardır.

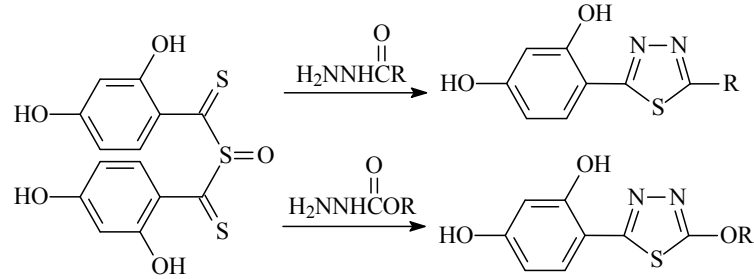


5-Metilmerkpto-1,3,4-tiyadiazoller, metil hidrazinkarboditiyoat türevlerinin 4-toluensülfonik asit (p-TsOH) varlığında siklize olmasıyla elde edilmişlerdir (67, 68).



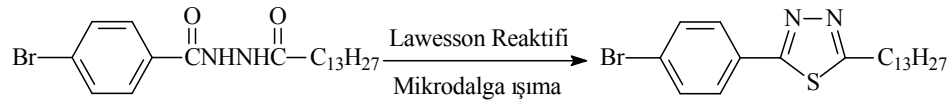
## Diğer Yöntemlerle Sentezi

Matysiak (84), hidrazitler veya karbazatları sülfenil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) ile ısıtarak 5-süstitüe-2-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazolleri elde etmiştir.



R: Alkil, aril

Kiryenov ve diğerleri (85), N-(4-bromobenzoil)-N'-tetradekanohidraziti *Lawesson* reaktifi varlığında mikrodalga ışıma maruz bırakarak 2-(4-bromofenil)-5-tridesil-1,3,4-tiyadiazölü elde ettiklerini bildirmişlerdir.

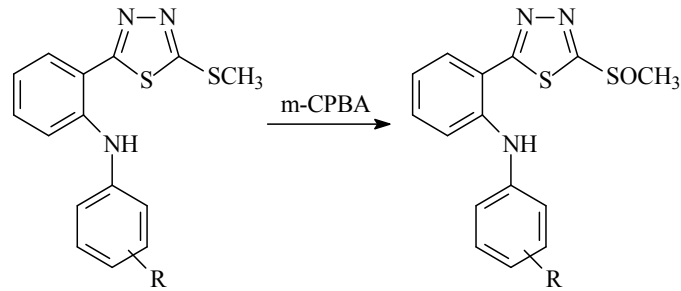


### 2.2.2. Kimyasal Özellikleri

#### Oksidasyon Reaksiyonları

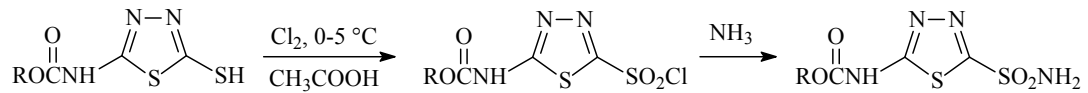
Boschelli ve diğerleri (68), 2-süstitüe-5-metiltiyo-1,3,4-tiyadiazolleri 3-kloroperbenzoik asit (m-CPBA) ile okside ederek metilsülfenil türevlerini elde etmişlerdir.





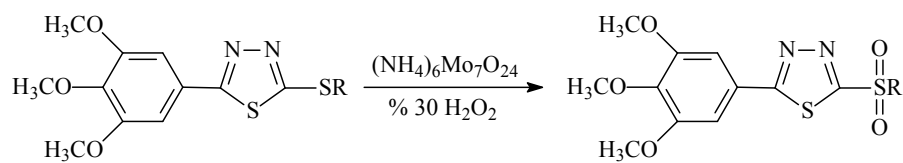
R: Aril

2-Alkoksikarbonilamino-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazollerin asetik asit içinde düşük sıcaklıklarda oksidatif klorlama reaksiyonu ile sülfonil klorür türevleri kazanılmış, takiben amonyak ile muamele sonucu sülfonamid bileşikleri elde edilmiştir (83).



R: Alkil

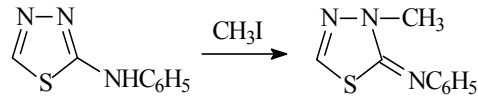
Chen ve diğerleri (86), 2-süstitüemetiltiyo-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazölü hidrojen peroksit içinde amonyum molibdat ile okside ederek sülfonil türevlerini elde etmişlerdir.



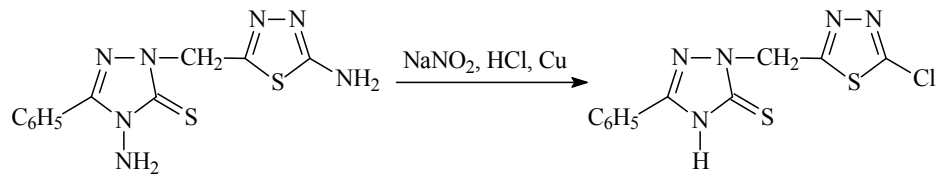
R: Alkil, arilalkil

### Süstitüsyon Reaksiyonları

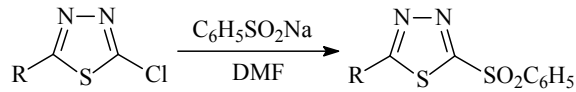
Stanovnik ve Tisler (87), 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazölü metil iyodür ile muamele ederek 2-fenilimino-3-metil-1,3,4-tiyadiazölü elde etmişlerdir.



Demirbaş (60), 2-sübstitüe-5-amino-1,3,4-tiyadiazollerin hidroklorik asit içinde sodyum nitrit/bakır varlığında diazolama reaksiyonu sonucu tiyadiazol halkasındaki amino grubunun klor ile yer değiştirdiğini, aynı zamanda triazol halkası üzerinde de deaminasyon olduğunu belirtmiştir.

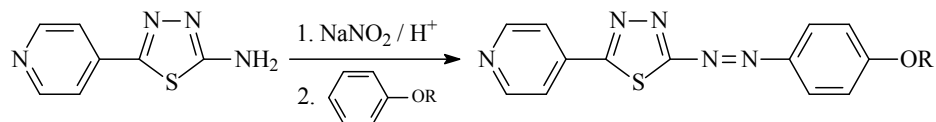


Foroumadi ve diğerleri (88), 2-kloro5-nitroaril-1,3,4-tiyadiazollerin sodyum fenilsülfinat ile DMF içinde ısıtılması sonucu 2-nitroaril-5-fenilsülfonil-1,3,4-tiyadiazollerin kazanıldığını göstermişlerdir.



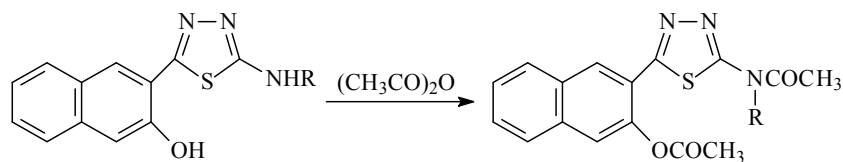
R: Nitroaril

Parra ve diğerleri (89), 5-(4-piridil)-2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin fosforik asit ve nitrik asit içinde sodyum nitrit varlığında diazolandığını, takiben *n*-alkoksibenzen eklenmesi sonucu 5-(4-piridil)-2-(4-*n*-alkoksifenilazo)-1,3,4-tiyadiazollerin elde edildiğini bildirmişlerdir.



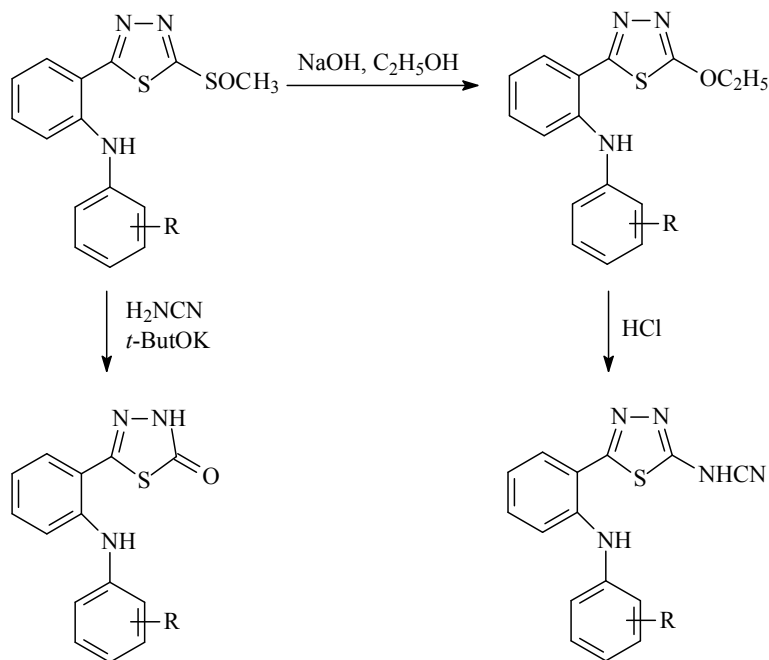
R: Alkil

Doğan ve diğerleri (90), 2-(3-hidroksinaftil-2-il)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin asetik anhidritlerle reaksiyonu sonucu asetilamino türevlerinin elde edildiğini bildirmişlerdir.



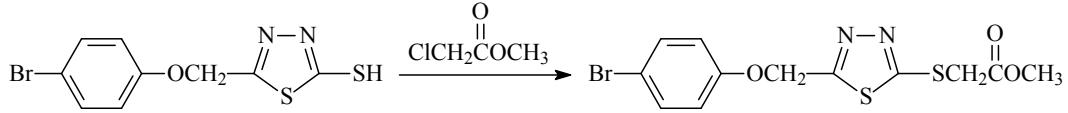
R: Alkil, aril

Boschelli ve diğerleri (68), 2-sübstitüe-5-metilsülfinil-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin etanol içinde sodyum hidroksit ve takiben hidroklorik asit ile muamele edilmesi sonucu 5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-on türevlerini, alkali ortamda siyanamid ile muamele edilmesi sonucu ise 5-sübstitüe-2-siyanamido-1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir.

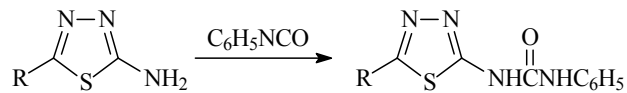


R: Aril

Hovsepiyan ve diğeri (63), 2-(4-bromofenoksimetil)-5-merkaptto-1,3,4-tiyadiazolü metil kloroasetat ile reaksiyona sokarak kükürt atomu üzerinden süstitüsyon gerçekleştirmişlerdir.

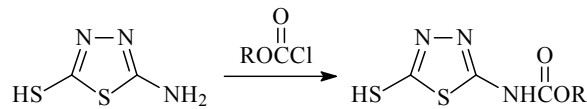


Mazzone ve diğeri (91), 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazollerini fenilizosiyanat ile muamele ederek üre türevlerini elde etmişlerdir.



R: Aril

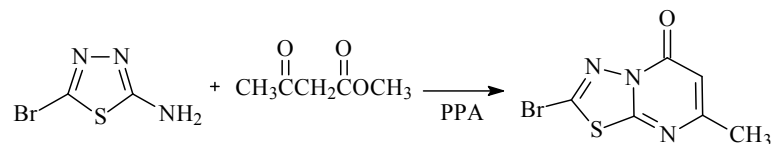
2-Amino-5-merkaptto-1,3,4-tiyadiazolün alkil kloroformat türevleri ile piridin içindeki reaksiyonundan karbamat türevleri kazanılmıştır (83).



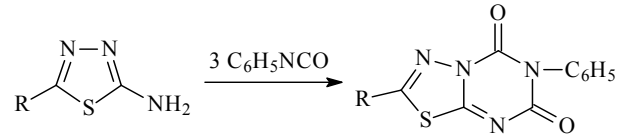
R: Alkil

### Siklizasyon Reaksiyonları

2-Amino-5-bromo-1,3,4-tiyadiazollerin metil asetoasetat ile polifosforik asit varlığında ısıtılması sonucu 2-bromo-7-metil-5-okso-5H-1,3,4-tiyadiazolo[3,2-a]pirimidin elde edilmiştir (92).



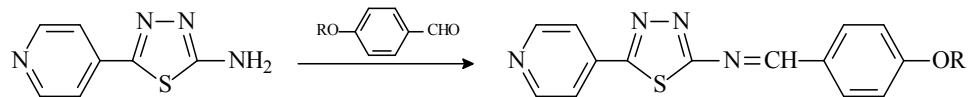
2-Amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazollerin fenilizosiyanatın aşırısı ile azot gazı altında ısıtılması sonucu 2-aril-6-fenil-6*H*-[1,3,4]tiyadiazolo[3,2-*a*][1,3,5]triazin-5,7-dion kazanılmıştır (91).



R: Aril

### Kondenzasyon Reaksiyonları

5-(4-Piridil)-2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin 4-*n*-alkoksibenzaldehitlerle *Schiff* bazlarını oluşturdukları gösterilmiştir (89).



R: Alkil

### 2.2.3. Spektral Özellikleri

#### IR Spektrumları

2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin IR spektrumunda; 3467-3140  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H gerilim (24, 64, 89, 93), 1575-1560  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H bükülme (69), 1650-1570  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=N gerilim (24, 64, 89, 93-95) titreşimleri görülmektedir. Halkaya ait C-S-C gerilim bantlarının ise değişik araştırmacılar tarafından 1245  $\text{cm}^{-1}$  de (96), 1068-1021  $\text{cm}^{-1}$  de (76) ve 750-600  $\text{cm}^{-1}$  de (64, 93, 97) görüldüğü bildirilmiştir.

2 veya 5 numaralı konumunda amino sübstitüenti taşıyan türevlerde 1560-1180  $\text{cm}^{-1}$  arasında C-N gerilim titreşimlerine ait bantlar da görülmektedir (64, 96, 98).

## <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları

2-Süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde 2 numaralı konumdaki N-H protonunun süstitüente bağlı olarak 7.64-11.10 ppm arasında görüldüğü bildirilmiştir (99, 100).

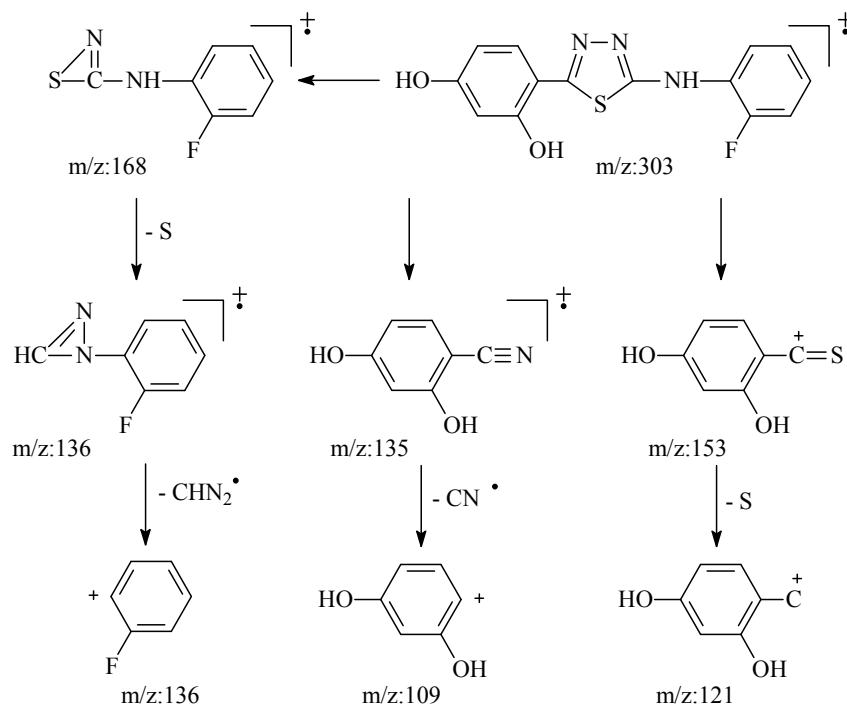
5-Fenoksimetil-2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasına ait metilen protonları 5.18-5.40 ppm, amin protonları ise 7.30-7.34 ppm arasında gözlenmiştir (101).

## <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları

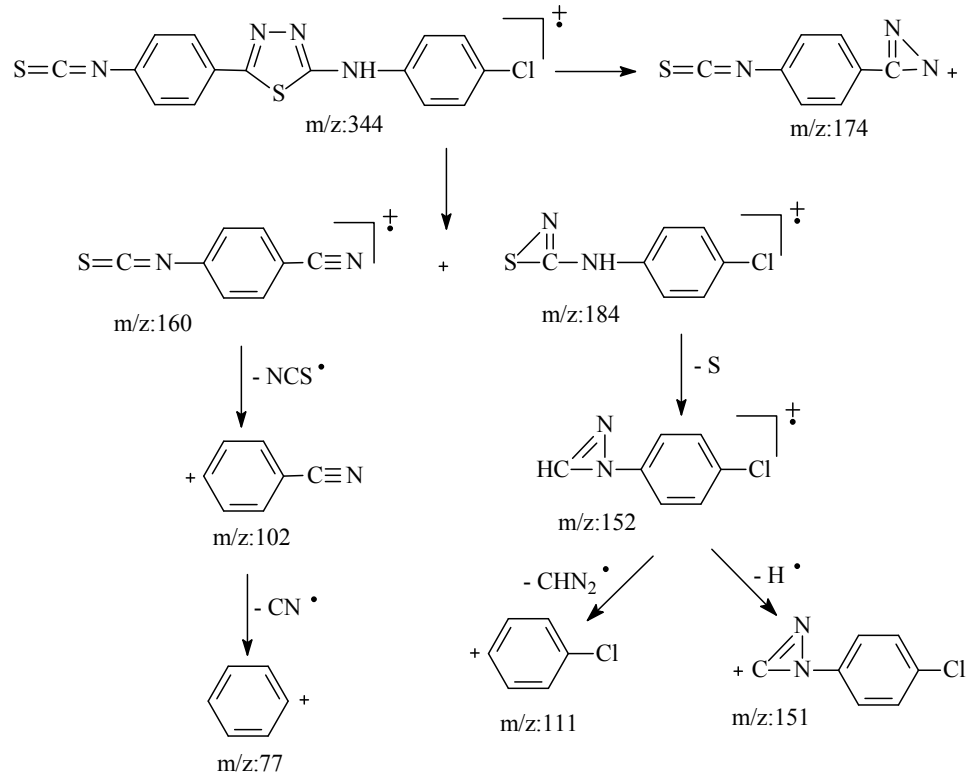
5-Süstitüemetil-2-süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde tiyadiazol halkasındaki C-2 ve C-5 karbonlarının sırasıyla 170 ve 155 ppm civarında (95, 100-102), metilen protonlarının ise 45-65 ppm arasında gözlendiği bildirilmiştir (95, 101).

## Kütle Spektrumları

2-(2-Fluorofenilamino)-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin kütle spektrumunda görülen parçalanmaların aşağıdaki şekilde olduğu bildirilmiştir (100).



Karakuş ve Rollas (103), N-fenil-N'-[4-(5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiğinin kütle spektrumunda görülen parçalanmaların aşağıdaki gibi olduğunu bildirmişlerdir.

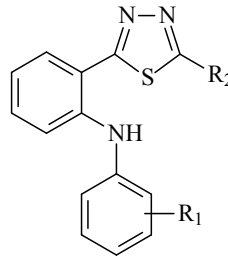


#### 2.2.4. Biyolojik Özellikleri

Tiyadiazol ve türevleri, analjezik-antiinflamatuvar (20, 21, 23, 25, 67, 68, 93, 104-109), antikonvülsan (90, 94, 97, 110, 111), antiprotozoal (112-114), antifungal (86, 88, 115-117), antibakteriyel (90, 103, 115, 118-122) ve antitümoral (100, 123-126) etkilerinden dolayı üzerinde çok fazla araştırma yapılmış bileşiklerdir.

#### Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivite

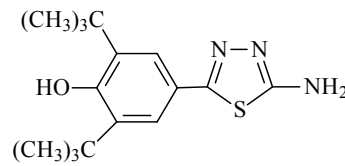
Boschelli ve diğerleri (68), N-arilantranilik asit türevlerinden hazırladıkları 2-süstitüeamino-5-anilino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin COX ve 5-LOX enzimlerini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



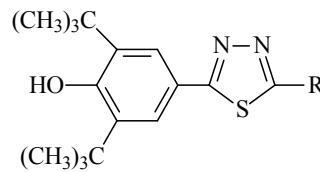
R<sub>1</sub>: Alkil

R<sub>2</sub>: Amin

Mullican ve diğeri (67), 4-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2,6-bis(1,1-dimetiletil)fenol bileşiğinin antiinflamatuvar aktivitelerini *in vitro* ve *in vivo* olarak incelemişler ve bileşiğin hem COX enzimini hem de LOX enzimini inhibe eden bir dual inhibitör olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bileşik *in vivo* deneylerde yüksek antiinflamatuvar aktivite göstermiştir.



Song ve diğeri (21), antiinflamatuvar etkilerini incelemek amacıyla bir seri 1,3,4-tiyadiazol türevinin sentezini yapmışlar ve 2 numaralı konumunda metiltiyol süstitüenti içeren türevin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu bileşiğin COX-2 enzimini selektif olarak inhibe ettiğini de göstermişlerdir.

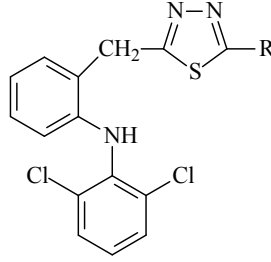


R: Alkoks, tiyol, tiyoalkil

Amir ve Shikha (25), diklofenak bileşiğindeki karboksil grubu yerine 2-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısını getirmek suretiyle elde ettikleri 5-[(2-(2,6-

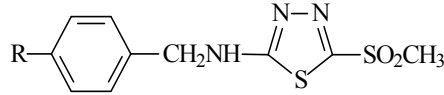


dikloroanilino)benzil]-2-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitesini incelemişler ve bu yapısal değişikliğin antiinflamatuvar etkide belirgin bir artışa neden olmadığını, ancak analjezik aktiviteyi artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu türevlerin daha az ülserojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.



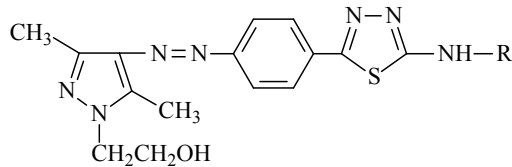
R: Alkilamin, arilamin

Varandas ve diğerleri (20), 5-sübstitüebenzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-metilsülfonil türevlerinin antiinflamatuvar aktivitelerini incelemişler ve fenil halkasının 4 numaralı konumunda fluor sübstitüenti taşıyan türevin selekoksibden daha aktif olduğunu bildirmişlerdir.



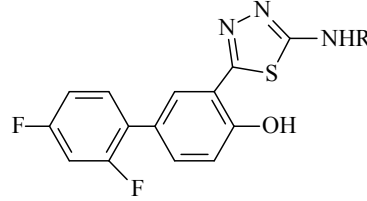
R: Halojen

Oruç ve diğerleri (93), sentezini yaptıkları 2-sübstitüeamino-5-(((1-(2-hidroksietil)-3,5-dimetilpirazol-4-il)azo)fenil]-1,3,5-tiyadiazol türevlerinin kayda değer analjezik aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir.



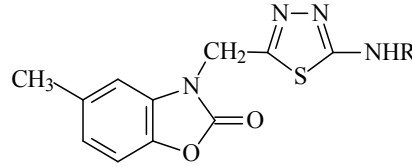
R: Alkil, sikloalkil, arilalkil

Küçükgüzel ve diğerleri (107), diflunisal bileşiğindeki karboksil grubu yerine 2-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısını getirmek suretiyle elde ettikleri türevlerin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitesini incelemişler ve bu yapısal değişikliğin analjezik etkide belirgin bir artışa neden olmadığını ancak antiinflamatuvar aktiviteyi artırdığını bildirmişlerdir.



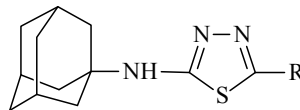
R: Alkil, aril

Salgın-Gökşen ve diğerleri (108), sentezini yaptıkları 2-sübstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin dikkate değer analjezik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduklarını göstermişlerdir.



R: Alkil, aril

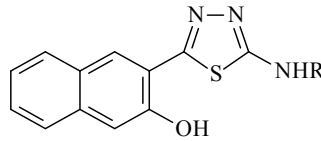
2-(1-Adamantilamino)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin anti-inflamatuvar aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, bileşiklerden bazılarının yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (109).



R: Aril, adamantil

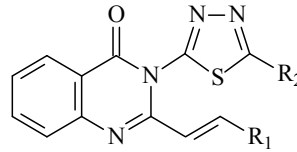
### Antikonvülsan Aktivite

Doğan ve diğerleri (90), 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antikonvülsan aktiviteleri üzerine yaptıkları çalışmada, 2-etilamino-5-(3-hidroksi-2-naftil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin pentilentetrazol ile indüklenmiş konvülsiyonlara karşı sodyum valproattan daha iyi koruma sağladığını göstermişlerdir.



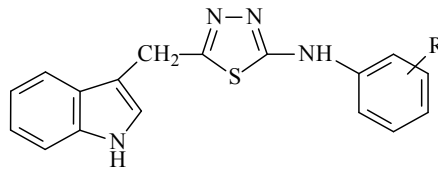
R: Alkil, aril, arilalkil

Jatav ve diğerleri (97, 110), sentezini yaptıkları 5-aril-2-(2-(sübstitüestiril)-4-oksokinazolin-4(3*H*)-il)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduklarını maksimum elektroşok (MES) ve subkütan pentilentetrazol (PTZ) testlerini kullanarak göstermişlerdir.



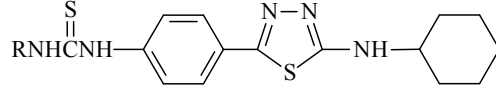
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Aril

Siddiqui ve diğerleri (94), 5-(1*H*-indol-3-il)metil-N-(sübstitüearil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinin kayda değer antikonvülsan aktivite ve düşük nörotoksisiteye sahip olduklarını gözlemişlerdir.



R: Halojen, alkil, alkoksi

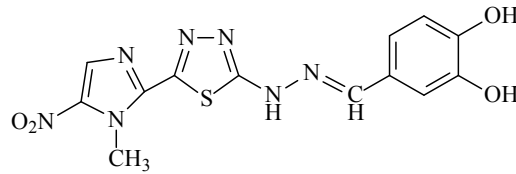
Karakuş ve diğerleri (111), sentezini yaptıkları N-(alkil/aril)-N'-[4-(5-sikloheksilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil]tiyoüre türevlerinin antikonvülsan aktivitelerini incelediklerinde bileşiklerden bazılarının MES ve PTZ testlerinde hayatta kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir.



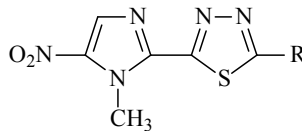
R: Alkil, aril, arilalkil,

### Antiprotozoal Aktivite

Carvalho ve diğerleri (112), güçlü bir tripanozit olan Megazol bileşiği üzerinde yapısal değişiklikler yaparak elde ettikleri 3,4-dihidroksibenziliden [5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]hidrazin bileşiğinin *Trypanosoma cruzi*'ye karşı yüksek antiprotozoal aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.

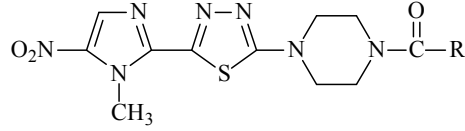


Foroumadi ve diğerleri (113), 2-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Leishmania major*'e karşı referans bileşik olan pentostamdan yüksek antiprotozoal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



R: Piperidin, morfolin, piperazin, süstitüepiperazin

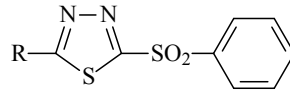
Araştırmacılar, çalışmalarını 1-[5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-4-aroilpiperazinlerin türevleri üzerinde sürdürmüşler ve *Leishmania major*'e karşı antiprotozoal etkinin arttığını gözlemişlerdir (114).



R: Aril

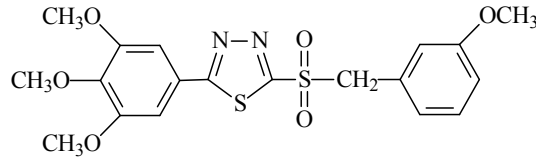
### Antifungal Aktivite

Foroumadi ve diğerleri (88), 2-nitroaril-5-fenilsülfonil-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Candida albicans* ve diğer bazı *Candida* türlerine karşı mikonazolden daha yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca incelenen tüm bileşiklerin *Aspergillus niger* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı antifungal aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.

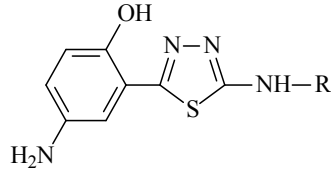


R: Nitroaril

Chen ve diğerleri (86), 2-(3-metoksibenzilsülfonil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazolün *Sclerotinia sclerotiorum* ve *Botrytis cinerea*'ya karşı yüksek antifungal etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

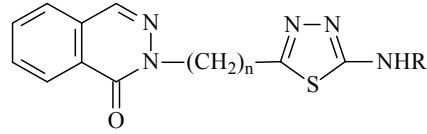


Hussain ve diğerleri (115), 4-amino-2-(5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol türevlerinin antifungal aktivitelerini araştırmak üzere yaptıkları bir çalışmada, bazı türevlerin *Aspergillus niger*'e karşı yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



R: Aril

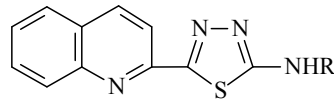
Önkol ve diğerleri (116), 2-[(1-(2*H*)-ftalazinon-2-il)metil/etil]-5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin çoğunda *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis*'e karşı yüksek antifungal aktivite gözlediklerini bildirmişlerdir.



R: Arilalkil, aril

n: 1, 2

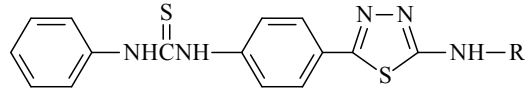
5-(Süstitüeamino)-2-(kinolin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Candida* türlerine karşı ketokonazolden daha yüksek antifungal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (117).



R: Alkil, sikloalkil, aril, arilalkil

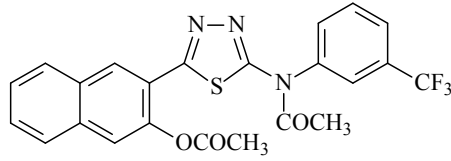
### Antibakteriyel Aktivite

Karakuş ve Rollas (103) bir seri N-fenil-N'-[4-(5-alkil/arilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil]tiyoüre türevinin sentezini yaparak *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkilerini incelemişler ve bazı türevlerin kayda değer antimikobakteriyel etkiye sahip olduğunu gözlemişlerdir.

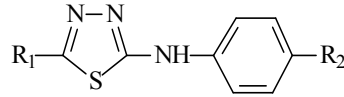


R: Alkil, sikloalkil, aril, arilalkil

Doğan ve diğerleri (90), 2-(N-asetil-N-(3-fluorometilfenil)amino)-5-(3-asetiloksi-2-naftil)-1,3,4-tiyadiazolün *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı penisiline eşdeğer antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.



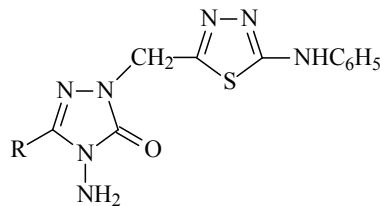
Oruç ve diğerleri (120), bir seri 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevinin sentezini yaparak *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkilerini incelemişler ve 2-fenilamino-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin oldukça yüksek antimikobakteriyel etkiye sahip olduğunu gözlemişlerdir.



R<sub>1</sub>: Aril

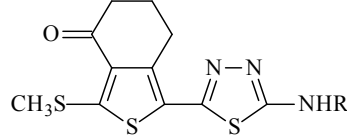
R<sub>2</sub>: Halojen, alkil

Demirbaş ve diğerleri (122), elde ettikleri 1-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil-4-amino-3-sübstitüe-5-okso-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol türevlerinin *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*' ya karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



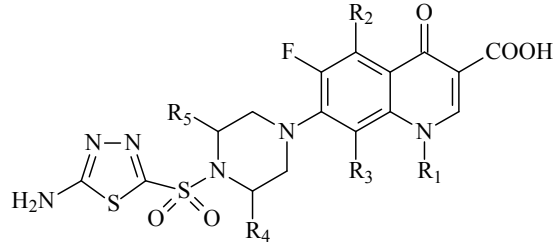
R: Alkil, aril, arilalkil

Tehranchian ve diğeri (121), sentezini yaparak antibakteriyel aktivitelerini inceledikleri 1-(5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3-metiltiyo-6,7-dihidrobenzo[c]tiyofen-4(5H)-on türevlerinin *Bacillus subtilis*' e karşı nitrofurantoin ile eşdeğer aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



R: Alkil, sikloalkil, aril

Talath ve Gadad (118), bir seri 7-[4-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfolil)]-1-piperazinil flourokinolonik türevin sentezini yaparak bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezi yapılan bileşikler Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Bacillus subtilis*'e karşı flourokinolonlardan daha yüksek antibakteriyel etki gösterirken, Gram-negatif bakterilere karşı zayıf antibakteriyel etki göstermişlerdir.

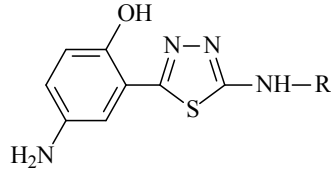


R<sub>1</sub>: Alkil; R<sub>2</sub>: amin, amid

R<sub>3</sub>: Halojen, alkoksi; R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>: alkil

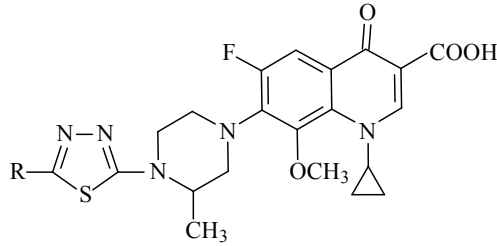
Hussain ve diğeri (115), sentezini yaptıkları 4-amino-2-(5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini incelediklerinde, bazı türevlerde *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı kayda değer antibakteriyel aktivite tespit etmişlerdir.





R: Aril

Jazayeri ve diğeri (119), gatifloksazin bileşiminin piperazin halkasına nitroaril-1,3,4-tiyadiazol süstitüsü ile elde edilen türevlerinin bazı bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkinliğini incelemişler ve nitrofuran içeren türevin *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* ve *Micrococcus luteus*'ya karşı gatifloksazinden daha yüksek antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

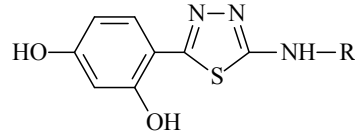


R: Nitroaril

### Antitümoral Aktivite

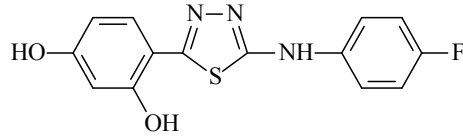
Nelson ve diğeri (123), 2-amino-1,3,4-tiyadiazolün guanin nükleozitlerinin sentezini inhibe ederek lösemi hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Matysiak ve Opolski (100), 2-süstitüeamino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antiproliferatif aktivitelerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, 2,4-diklorofenil süstitüenti taşıyan türevin rektal kanser hücreleri ve göğüs kanser hücreleri üzerinde referans bileşik olan sisplatinden yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.

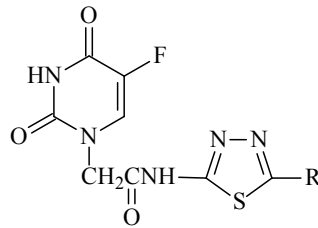


R: Alkil, aril

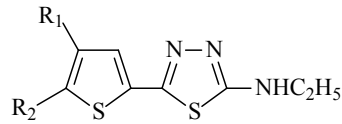
Rzeski ve diğerleri (124), 2-(4-fluoropenilamino)-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin antikanser aktivitesi üzerine yaptıkları çalışmada bileşiğin sinir sistemi tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiğini, ayrıca periferik kolon ve akciğer kanserindeki tümör hücrelerinin de gelişimini durdurduğunu göstermişlerdir.



Zheng ve diğerleri (125), sentezini yaptıkları N<sup>1</sup>-asetilamino-(5-alkil/aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-5-fluorourasil türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, tiyadiazol halkası üzerinde 3,5-dinitrofenil süstitüenti taşıyan türevin A-549 akciğer kanser hücrelerinin ve Bcap-37 göğüs kanser hücrelerinin gelişimini fluorourasilden daha iyi inhibe ettiğini bildirmişlerdir.



Mavrova ve diğerleri (126), 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin antitümoral etkilerini incelemişler ve N-etil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin timositlere karşı yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

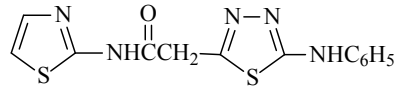


R<sub>1</sub>: H; R<sub>2</sub>: Aril

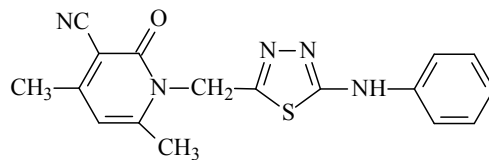
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: -(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)-

### Diğer Biyolojik Özellikleri

Abdel-Wahab ve diğerleri (127), 2-(5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-N-(tiyazol-2-il)-asetamit bileşiğinin  $\alpha$ -adrenerejik reseptörleri üzerindeki etkilerini incelemişler ve bu bileşiğin Minoxidil<sup>®</sup>’den daha yüksek antihipertansif etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

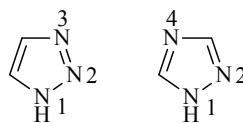


El-Essawy ve diğerleri (128), sentezini yaptıkları 4,6-dimetil-2-okso-1-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril bileşiğinin Hepatit B virüsüne karşı yüksek antiviral etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

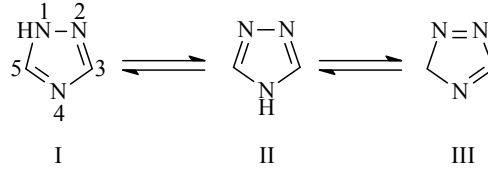


### 2.3. 1,2,4-Triazol-5-tiyonlar

Beş üyeli heterosiklik halkada üç azot atomu içeren yapılar “triazol” olarak bilinir. 1,2,3- veya 1,2,4-triazol şeklinde 2 izomeri vardır. Serbest bir imino hidrojeni taşıyan 1,2,4-triazol halkası “s-triazol” olarak da adlandırılır.

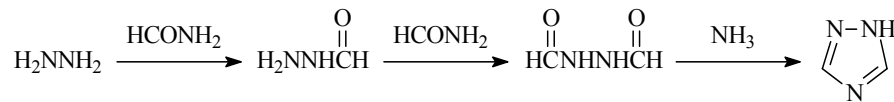


1,2,4-Triazoller için üç totomerik form söz konusudur. I ve II numaralı yapılar halkanın en kararlı olduğu formlardır.

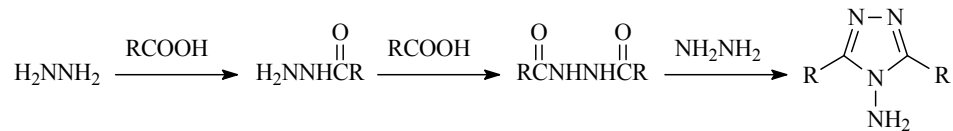


### 2.3.1. Sentez Yöntemleri

1,2,4-Triazol halkasının Bladin (129, 130) tarafından hidrazin ve formamidin reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir.

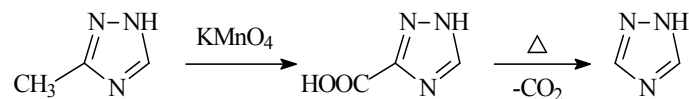


Herbst ve Garrison (131), hidrazin ile karboksilik asit türevlerinden elde ettikleri diaçil hidrazitleri hidrazinin aşırısı ile reaksiyona sokarak 4-amino-3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol bileşiklerini elde etmişlerdir.

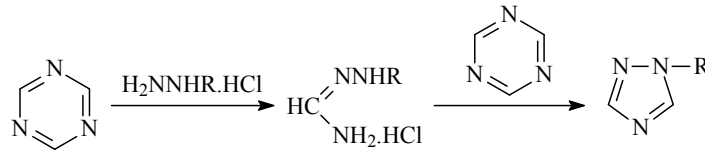


R: Alkil, aril

1892 yılında ise Andreocci (132) 3-metil-1,2,4-triazolün potasyum permanganat ile oksitlenmesi ile elde edilen karboksilik asit türevinin dekarboksilasyonu sonucu 1,2,4-triazolü elde etmiştir.



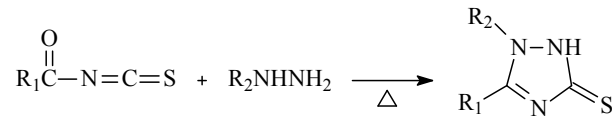
Grundmann ve Ratz (133), s-triazin ve hidrazin monohidroklorürün reaksiyonundan elde ettikleri formamidrazon hidroklorürü tekrar s-hidrazin ile tepkimeye sokarak 1,2,4-triazole ulaşmışlardır.



R: H, alkil, aril

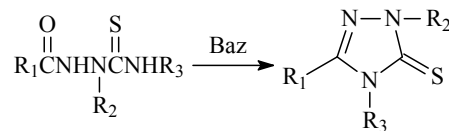
### Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden Hareketle Sentezi

Açıl izotiyosiyanatlar hidrazinlerle ısıtıldığında 2,3-disübstitüe-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (134, 135).



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil, aril

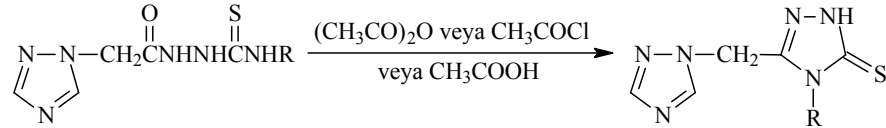
Sübstitüe tiyosemikarbazitlerin trietilamin, sodyum hidroksit, potasyum hidroksit (63, 136), sodyum karbonat (22), sodyum metilat (67, 68) ve sodyum bikarbonat (137, 138) gibi bazlarla ısıtılmaları sonucu 1,2,4-triazol-5-tiyonlar elde edilmiştir.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: H, alkil, aril

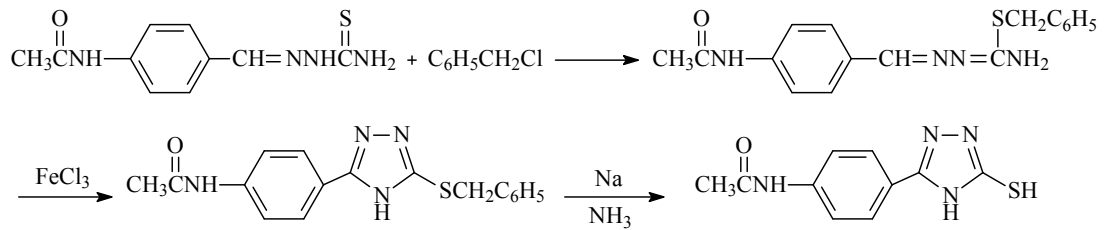
Dobosz ve Sikorska (139), 1-[(2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin susuz asetik asit, asetik anhidrit ya da asetil klorür ile

ısıtılması sonucu 3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-sübstitüe-1-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonları elde ettiklerini bildirmişlerdir.

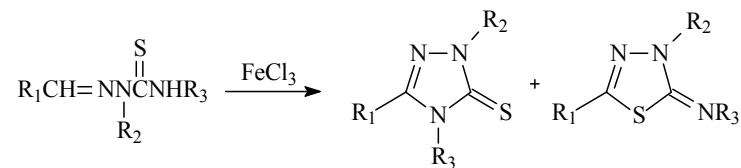


R: Alkil, aril

Duschinsky ve Gainer (140), 1951 yılında yaptıkları çalışmada 4-asetamidobenzaldehit tiyosemikarbazonu benzil klorür ile reaksiyona sokarak kükürt atomunu korumuşlar ve bu bileşiği demir klorürle siklize ederek 3-(4-asetamidofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğini tek ürün olarak elde etmişlerdir.

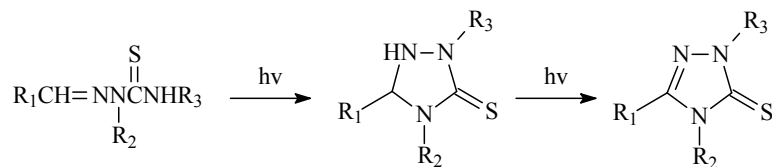


Noto ve diğerleri (141), aldehit tiyosemikarbazonları demir klorür ile reaksiyona soktuklarında 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol karışımını elde etmişlerdir.



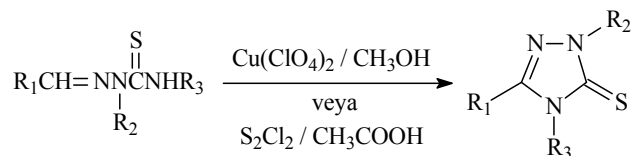
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: Alkil, aril

Buscemi ve Gruttadauria (142) ise aldehit tiyosemikarbazonların 366 nm'de fotoheterosiklizasyonu ile 1,2,4-triazol-5-tiyonlara ulaşmışlardır.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: Alkil, aril, arilalkil

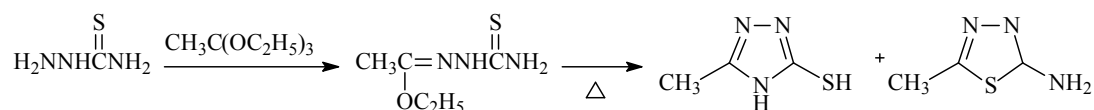
1-Benziliden-2,4-disübstitüetiyosemikarbazit türevlerinin bakır perklorat ile metanol içinde (142) veya kükürt monoklorür ile susuz asetik asit içinde (81) muamelesi sonucu 1,4-disübstitüe-3-fenil-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri elde edilmiştir.



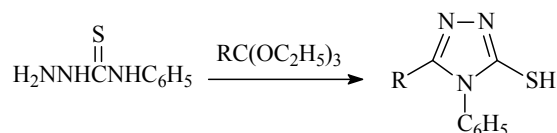
R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>: Aril

R<sub>2</sub>: H, alkil

Ainsworth (143), tiyosemikarbazitin trietil ortoasetat ile 180 °C'ye ısıtıldığında etil asetat tiyosemikarbazon ara ürünü üzerinden 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazol ve 3-metil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol karışımı elde edildiğini bildirmiştir.

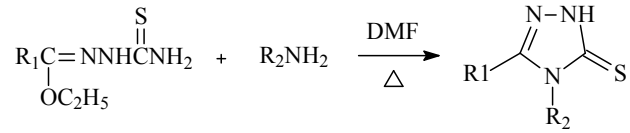


Reynolds ve Van Allan (144), 4-feniltiyosemikarbazitin trietil ortoasetat veya trietil ortopropiyonat ile ısıtıldığında sadece 3-sübstitüe-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol oluştuğunu göstermişleridir.



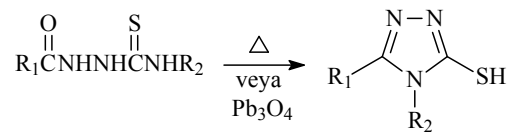
R: Alkil

Tiyosemikarbazon esterlerinin DMF içinde primer aminlerle ısıtılmaları sonucunda 3,4-disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların sentezlendiği bildirilmiştir (82).



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil, aril, arilalkil

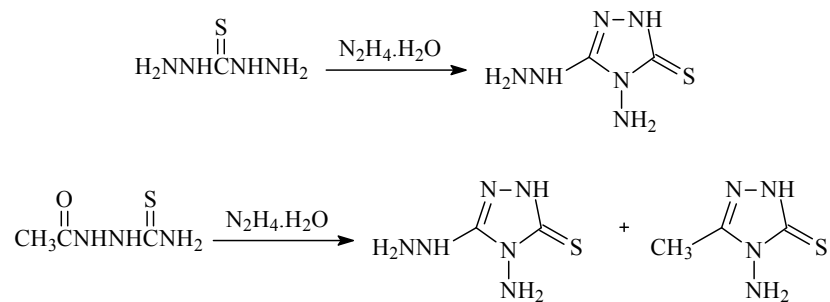
1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin 200 °C'de ısıtılması (145) veya kurşun oksitle etanol içinde muamelesi sonucu (146) 3,4-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri elde edilmiştir.



R<sub>1</sub>: Alkil, arilalkil

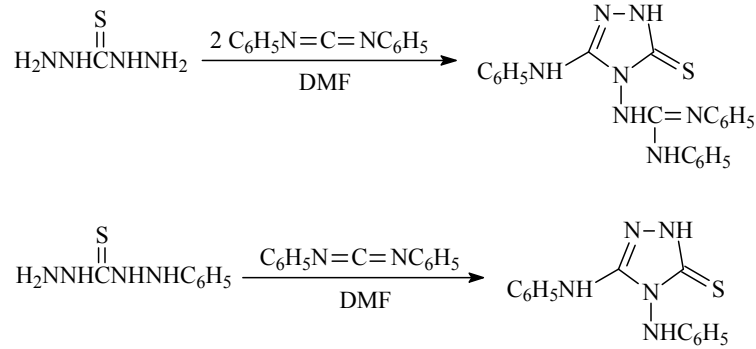
R<sub>2</sub>: Alkil, aril

Tiyokarbohidrazitle hidrazin hidratın reaksiyonundan sadece 4-amino-3-hidrazinil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon elde edilirken, 1-asetiltiyosemikarbazit ile hidrazin hidratın reaksiyonundan 4-amino-3-hidrazinil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-amino-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon elde edildiği bildirilmiştir (147).

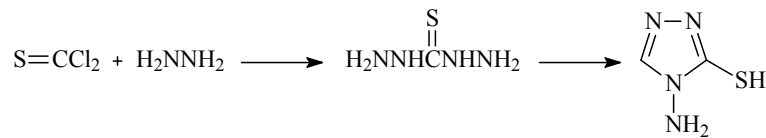




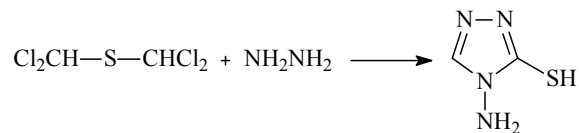
Kurzer ve Wilkinso (148, 149), tiyokarbohidrazitin 2 mol difenilkarbodiimid ile DMF içindeki reaksiyonundan 3-anilino-4-(N,N'-difenilguanidino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon elde edildiğini; 1-feniltiyokarbohidrazitin 1 mol difenilkarbodiimid ile aynı çözücü içindeki reaksiyonundan ise 3,4-bis(fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon elde edildiğini bildirmişlerdir.



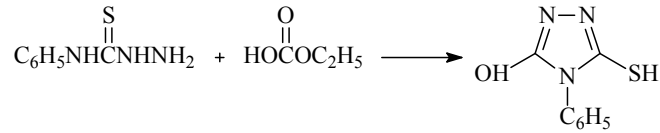
Hidrazinin, tiyofosgen ile eter içinde muamele edilmesiyle elde edilen tiyokarbazit kapalı tüp içinde 100 °C'de ısıtılarak 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol elde edilmiştir (150, 151).



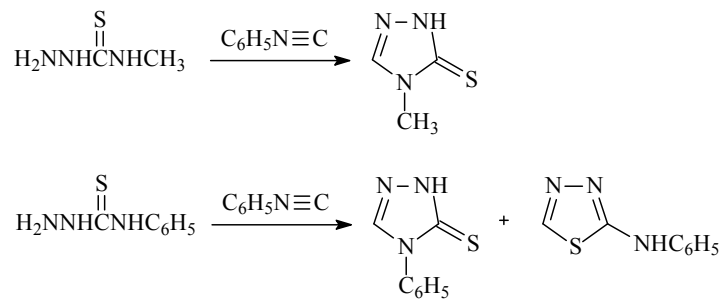
Ayrıca aynı bileşiğe hidrazinin tetraklorodimetil sülfür ile reaksiyonu ile de ulaşılmıştır (150, 152).



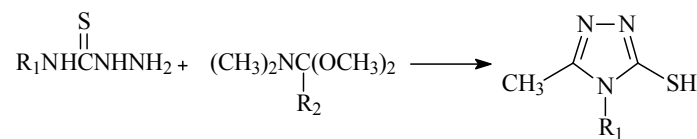
4-Feniltiyosemikarbazitin alkali ortamda etil karbonat ile muamelesi ile 3-hidroksi-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol elde edilmiştir (153).



4-Sübstitüetiyosemikarbazitlerin fenil izonitril ile reaksiyonunda, sübstitüentin metil olması durumunda tek ürünün 4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon olduğu; sübstitüentin fenil olması durumunda ise ürünlerin 4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol olduğu bildirilmiştir (74).



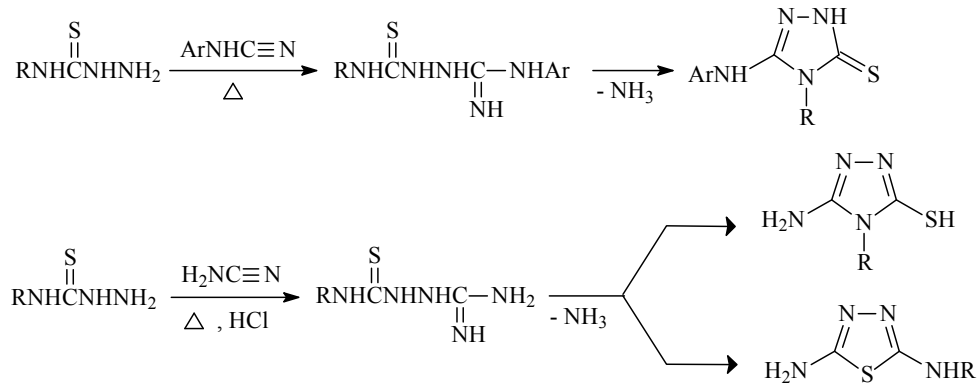
Lin ve diğerleri (154), 3-metil-4-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiklerinin, dimetilformamit dimetil asetal veya dimetilasetamid dimetil asetal ile 4-sübstitüetiyosemikarbazit türevlerinin kondensasyonu sonucu kazanıldığını bildirmişlerdir.



R<sub>1</sub>: Alkil, aril

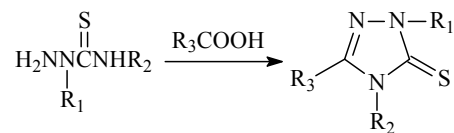
R<sub>2</sub>: H, alkil

4-Sübstitüetiyosemikarbazitlerin arilsiyanamitler ile ısıtılmaları sonucu 1-(*N*-arilamidino)-4-sübstitüetiyosemikarbazit ara ürünü üzerinden 4-sübstitüe-3-arilamino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlara ulaşılırken (155); 4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin asidik ortamda siyanamid ile ısıtılmaları sonucu 3-amino-4-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller ve 2-sübstitüe-amino-5-amino-1,3,4-tiyadiazollere ulaşılmıştır (75).



R: Alkil, aril, arilalkil

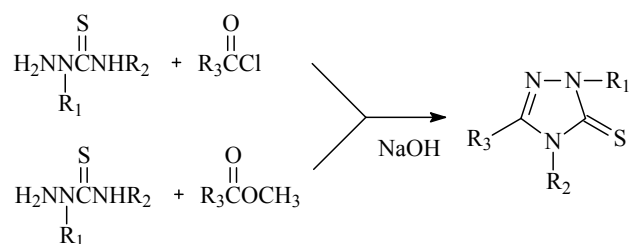
Tiyosemikarbazit türevlerinin karboksilli asitlerin içinde ısıtılması ile 1,3,4-trisüstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tizon türevlerine ulaşılmıştır (156, 157).



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: H, alkil, aril

R<sub>3</sub>: H, alkil

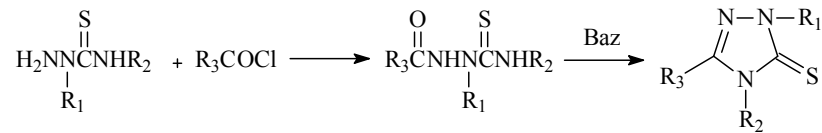
Tiyosemikarbazit bileşiklerinin, aril karboksilik asit klorürleri (158) veya esterleri (159) ile sodyum hidroksit varlığında reaksiyonu sonucu 1,3,4-triaril-1,2,4-triazol-5-tizonlar elde edilmiştir.



R<sub>1</sub>: H, aril

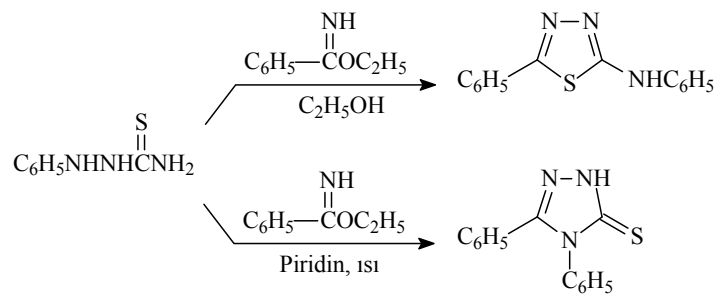
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: Aril

Tiyosemikarbazitler ve karboksilik asit klorürlerinden elde edilen 1-*açiltiyosemikarbazitler* alkali ortamda siklize edilerek 1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerine ulaşılmıştır (67, 137, 138, 160).

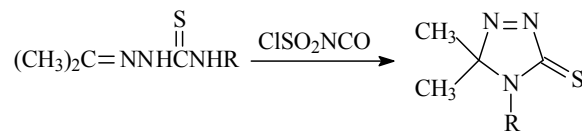


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: H, alkil, aril

Weidinger ve Kranz (73, 161), 1-feniltiyosemikarbazit türevlerinin imino esterlerle reaksiyonunda, çözücü olarak etanol kullanıldığı şartlarda 2-fenilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazolün; piridin ve ısı kullanıldığı şartlarda ise 3,4-difenil-1*H*-1,3,4-triazol-5(4*H*)-tiyonun elde edildiğini belirtmişlerdir.

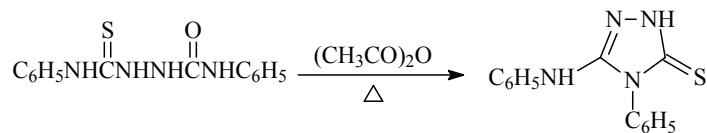


Tripathi ve Dhar (162), 4-ariltiyosemikarbazonları klorosülfonil izosiyanat ile muamele ederek 3,3-dimetil-4-aril-3,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.

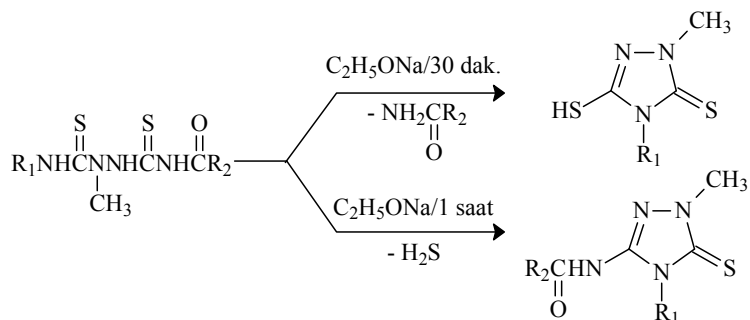


R: Aril

1,4-Disübtüetiyosemikarbazit olarak kabul edilen 1,6-difenil-2-tiyobiürenin asetik anhidrit ile ısıtılması sonucu 4-fenil-3-(fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon sentezlenmiştir (147).



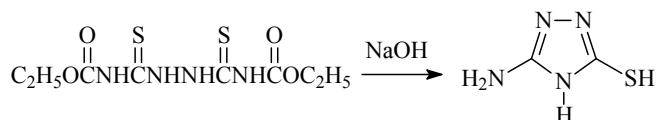
Açıl ditiyobiüre türevlerinin sodyum etilat ile ısıtıldığında oluşan ürün reaksiyon şartlarına bağlı olarak değişmektedir (163).



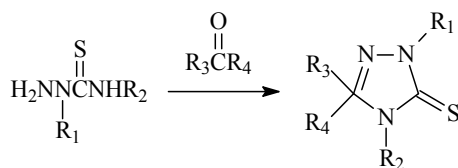
R<sub>1</sub>: Alkil, aril

R<sub>2</sub>: Aril, OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

3-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğinin sentezi 1,6-bis(etoksikarbonil)bitiyoürenin sodyum hidroksit içinde ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir (77).

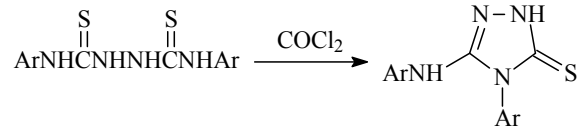


2,4-Disübstitüetiyosemikarbazitlerin ketonlarla sülfirik asit (164) veya potasyum karbonat (165) varlığında reaksiyonuyla 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri elde edilmiştir.

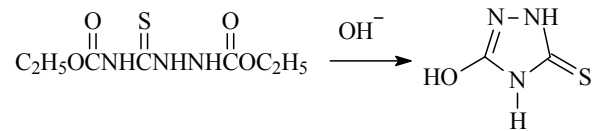


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: Alkil, aril

1,6-Diaril-2,5-ditiyobiüre bileşikleri fosgen ile reaksiyona sokulduğunda 4-aril-3-arilamino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar elde edilmiştir (147).

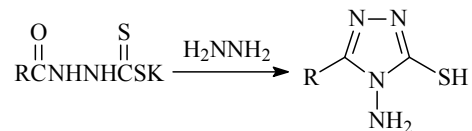


Kurzer ve Secker (77), 3-hidroksi-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğinin sentezini 1,4-dietoksikarbonil tiyosemikarbaziti alkali ortamda siklize ederek gerçekleştirmişlerdir.



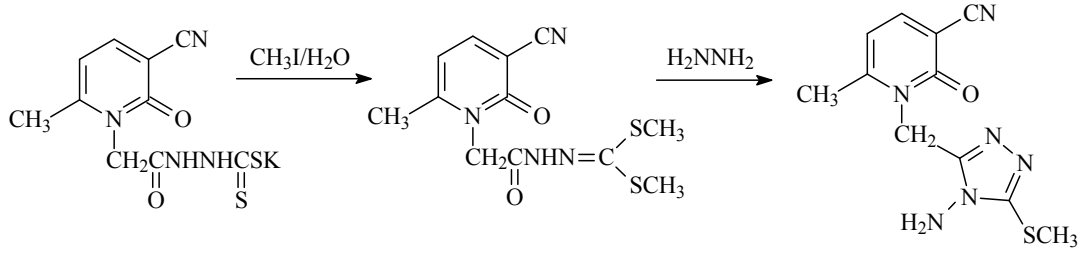
### Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından Hareketle Sentezi

Ditiyokarbazik asit potasyum tuzları hidrazin hidrat ile muamele edilerek 3-sübstitüe-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller elde edilmiştir (63, 166).



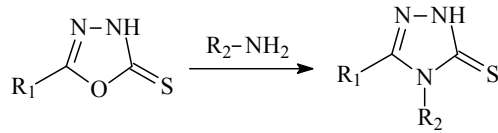
R: Alkil, aril

El-Essawy ve diğerleri (128) ise ditiyokarbazik asit potasyum tuzlarının metil iyodür ile muamelesi sonucu elde edilen dimetiltiyohidrazon türevlerini hidrazin hidrat ile muamele ederek 3-sübstitüe-4-amino-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazolleri elde etmişlerdir.



### Diğer Yöntemlerle Sentezi

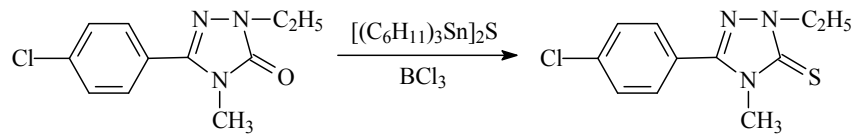
3-Sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin hidrazin hidrat (67) veya anilin (167) ile ısıtılması sonucu 3-sübstitüe-4-amino/fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri elde edilmiştir.



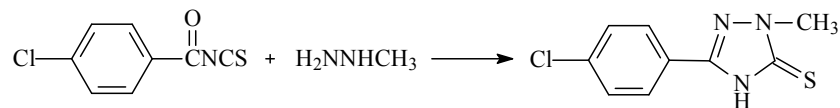
R<sub>1</sub>: Sikloalkil, aril

R<sub>2</sub>: NH<sub>2</sub>, aril

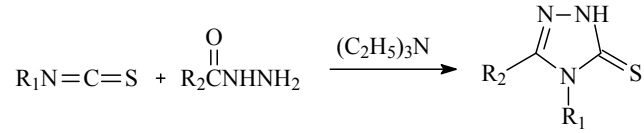
Kane ve diğerleri (138), 1,4-disübstitüe-3-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların sentezini 1,4-disübstitüe-3-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-onları bis(trisikloheksilkalay)sülfür ile muamele ederek gerçekleştirmişlerdir.



Aynı araştırmacılar 4-klorobenzoilzotiyosyanatı toluen içinde metil hidrazinle muamele ederek 1-metil-3-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğini elde etmişlerdir (138).

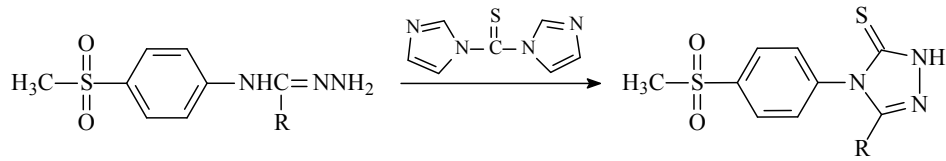


Theoclitou ve diğerleri (168), izotiyosiyanat türevlerini açıl hidrazinler ile trietilamin varlığında ısıtarak 3,4-disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerini elde etmişlerdir.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil, aril

Navidpour ve diğerleri (22), N-(4-metilsülfonilfenil)-4-sübstitüe benzenkarbohidrazonamidlerin azot gazı altında 1,1'-tiyokarbonildiimidazol ile oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonucu 4-(4-metilsülfonilfenil)-3-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin elde edildiğini bildirmişlerdir.

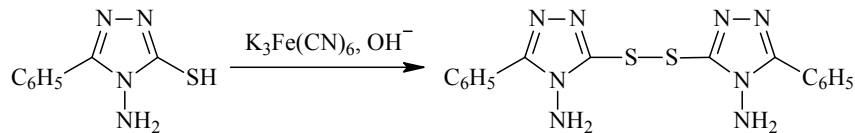


R: Aril

### 2.3.2. Kimyasal Özellikleri

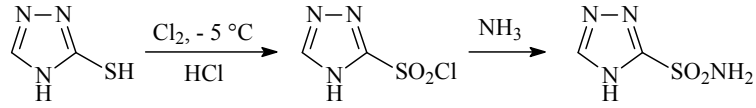
#### Oksidasyon Reaksiyonları

Merkapto grupları alkali potasyum ferrisiyanür ile disülfür bağı oluşturacak şekilde oksitlenebilirler (150).

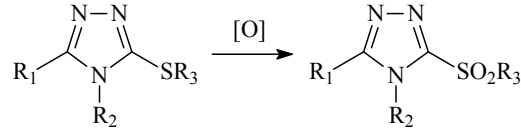




Merkaptotriazollerin, düşük sıcaklıklarda ve asidik ortamda oksidatif klorlama reaksiyonu ile sülfonil klorür türevleri ve daha sonra da sülfonamidler elde edilmiştir (169).

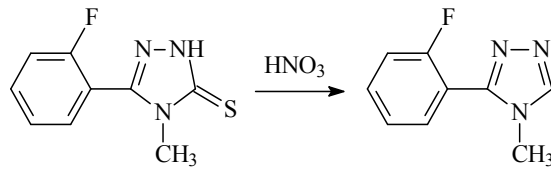


5-Süstitüetiyo-3,4-disüstitüe-4*H*-1,2,4-triazol bileşiklerinin 3-kloroperbenzoik asit (58, 137) potasyum permanganat (170) veya hidrojen peroksit (69) ile oksitlenerek sülfonil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.

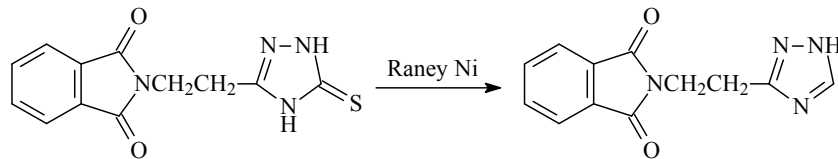


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: Alkil, aril, arilalkil

Kane ve diğerleri (165), 3-(2-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğinin derişik nitrik asit içinde oksidasyonu ile yapıdan tiyon grubunun uzaklaştırıldığını bildirmişlerdir.

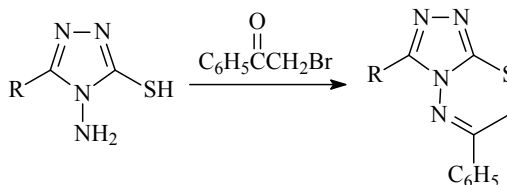


Ainsworth ve Jones (171) ise 3-(β-ftalimidoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğini Raney nikeli ile muamele ederek tiyon grubunu uzaklaştırmayı başarmışlardır.



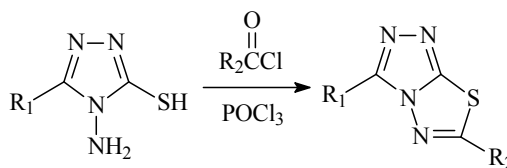
### Siklizasyon Reaksiyonları

4-Amino-3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşikleri ve fenaçil bromürlerin reaksiyonu ile 3-sübstitüe-6-fenil-7*H*-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazinler elde edilmiştir (150).



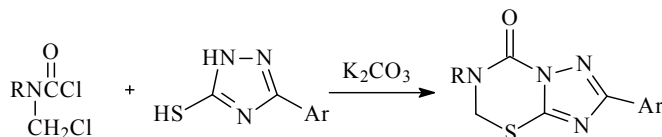
R: Alkil, aril

Invidiata ve diğerleri (172), 3-aril/alkil-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin asit klorürler ile fosfor oksiklorür varlığında kolayca reaksiyona girerek 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazollerini oluşturduğunu bildirmişlerdir.



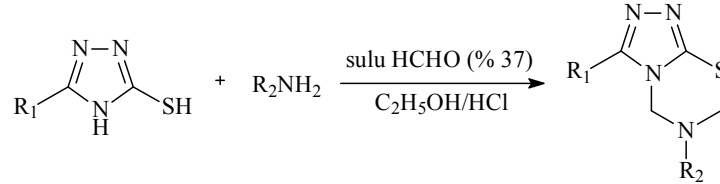
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil, aril

Liu ve diğerleri (173), 3-aril-1,2,4-triazol-5-tiyollerin susuz potasyum karbonat varlığında N-sübstitüe-N-klorometil karbamoil klorürler ile reaksiyona girerek 6-sübstitüe-2-aril-1,2,4-triazolo-[5,1-*b*]1,3,5-tiyadiazin-7-onları verdiğini bildirmişlerdir.



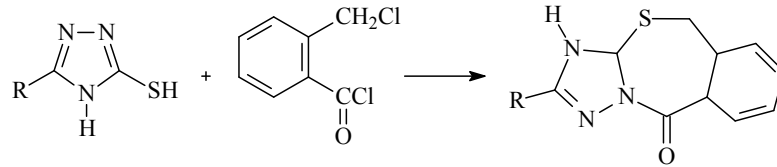
R: Aril

3-Aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller, aromatik aminler ve formaldehitte etanol-hidroklorik asit çözeltisi varlığında *Mannich* reaksiyonu ile 3,6-disübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,5]tiyadiazin türevlerini vermişlerdir (174).



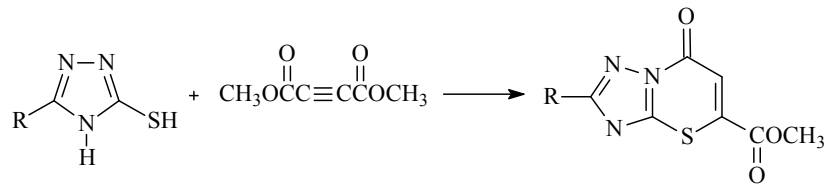
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Aril

Triazolobenzotiyazepinonların, 3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin 2-(klorometil)benzoil klorürle reaksiyonu sonucu elde edilebileceği bildirilmiştir (175).



R: H, alkil, aril

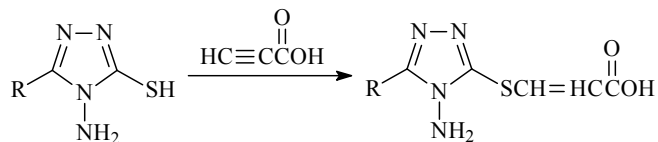
3-Sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin dimetilasetilen dikarboksilat ile ısıtılması sonucu 5-karbmetoksi-2-sübstitüe-7*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyadiazin-7-onlar elde edilmiştir (176).



R: Alkil, aril, arilalkil

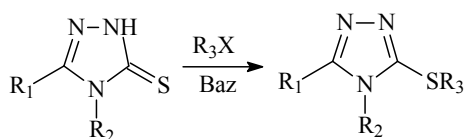
### Katım ve Sübstitüsyon Reaksiyonları

3-Sübstitüe-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller propiyolik asitler ile muamele edildiklerinde akrilik asit türevleri elde edilmiştir (177).



R: H, alkil, aril

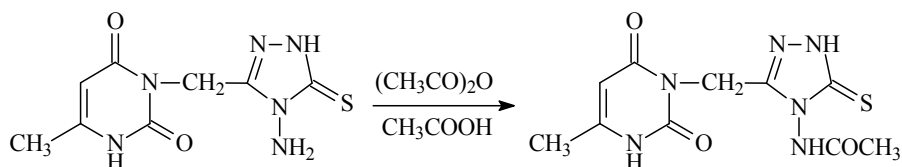
3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar aril/alkil/arilalkil halojenürler ile alkali ortamda muamele edildiklerinde 3,4-disübstitüe-5-aril/alkil/arilalkiltiyo-4*H*-1,2,4-triazollere ulaşılmıştır (165, 178).



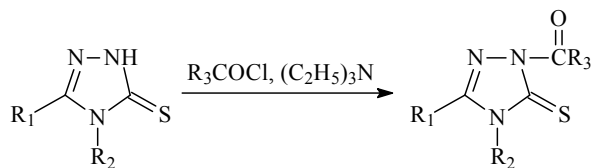
R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>: Alkil, aril, arilalkil

R<sub>2</sub>: H, alkil, aril

Vainilavicius ve diğerleri (179), 3-sübstitüe-4-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonun asetik asit içinde asetik anhidrit ile ısıtılması sonucu asetil amino türevinin elde edildiğini bildirmişlerdir.



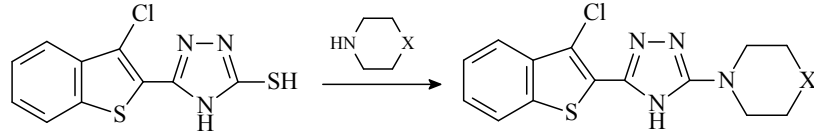
Labanauskas ve diğerleri (23), 3,4-diaril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların açıl klorürler ile trietilamin varlığında ısıtılması sonucu 1-açıl-3,4-diaril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonları elde etmişlerdir.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Aril

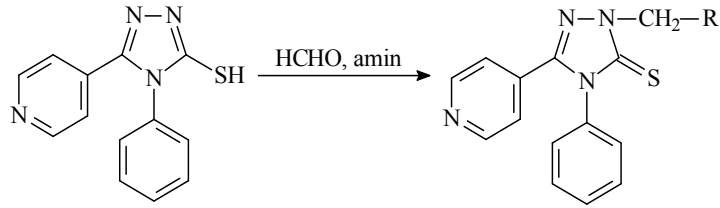
R<sub>3</sub>: Alkil, aril

3-(3-Kloro-1-benzotiyen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-5-tiyolün dioksan içinde sekonder aminlerle muamelesi sonucu 3-(3-kloro-1-benzotiyen-2-il)-5-(4-morfolinil/1-piperidinil/1-piperazinil)-4H-1,2,4-triazol türevleri elde edilmiştir (180).



X: O, NH, CH<sub>2</sub>

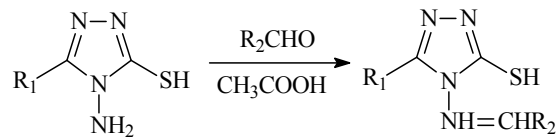
3,4-Diaril-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyonların formaldehit çözeltisi içinde aminler ile *Mannich* reaksiyonu sonucu 3,4-diaril-1-sübstitüeaminometil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyonlar kazanılmıştır (181).



R: Sekonder/tersiyer amin

### Kondenzasyon Reaksiyonları

3-Sübstitüe-4-amino-4H-1,2,4-triazol-5-tiyollerin aldehitler ile asetik asit içindeki reaksiyonu sonucu azometin türevleri elde edilmiştir (166).



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Aril

### 2.3.3. Spektral Özellikleri

#### IR Spektrumları

3,4-Disübstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerde 3421-3088  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H gerilim titreşimleri (167, 182-184), 1645-1565  $\text{cm}^{-1}$  de C=N gerilim titreşimleri (26, 64, 93, 94, 167, 183), 1575-1480  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H bükülme bantları (184, 185), 1399-1097  $\text{cm}^{-1}$  civarında C=S gerilim titreşimi (26, 93, 162, 167, 182-184), 1577-1413  $\text{cm}^{-1}$  de C-N gerilim titreşimleri (64, 186, 187) görüldüğü bildirilmiştir.

2600-2550  $\text{cm}^{-1}$  de keskin pik S-H gerilim titreşimine ait iken 1260-1150  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar C=S grubunun varlığını göstermektedir. Bazı araştırmacılar tiyon-tiyol totomerisi nedeniyle 1,2,4-triazol-5-tiyon/tiyol yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında hem 2652-2548  $\text{cm}^{-1}$  aralığında S-H gerilim piklerini, hem de 3320-3130  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H gerilim titreşimleri ve 1375-1150  $\text{cm}^{-1}$  de C=S bantlarını gözlemişlerdir (180, 181, 188, 189).

Kumar ve diğerleri (24), 3-[(bifenil-4-iloksi)metil]-4-alkil/aryl-5-merkaptotriazol-5-tiyol yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında 2690-2554  $\text{cm}^{-1}$  de S-H gerilim bandı görüldüğünü bildirmişlerdir.

Faidallah ve diğerleri (190) ise 3-sübstitüe-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevlerinin IR spektrumlarında sadece 2565-2560  $\text{cm}^{-1}$  aralığında S-H gerilim piklerinin görüldüğünü, N-H gerilim titreşimlerinin ise görülmediğini bildirmişlerdir.

#### $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

3,4-Disübstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında triazol halkasının bir numaralı azot atomu üzerindeki proton 9.41-13.99 ppm arasında yayvan singlet (95, 99, 126, 186) veya singlet (183) şeklinde gözlenmiştir.

3,4-Disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevlerinin DMSO- $d_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında SH protonları 4.00-13.85 ppm arasında yayvan singlet veya singlet şeklinde gözlenmiştir (24, 26, 115, 127, 191).

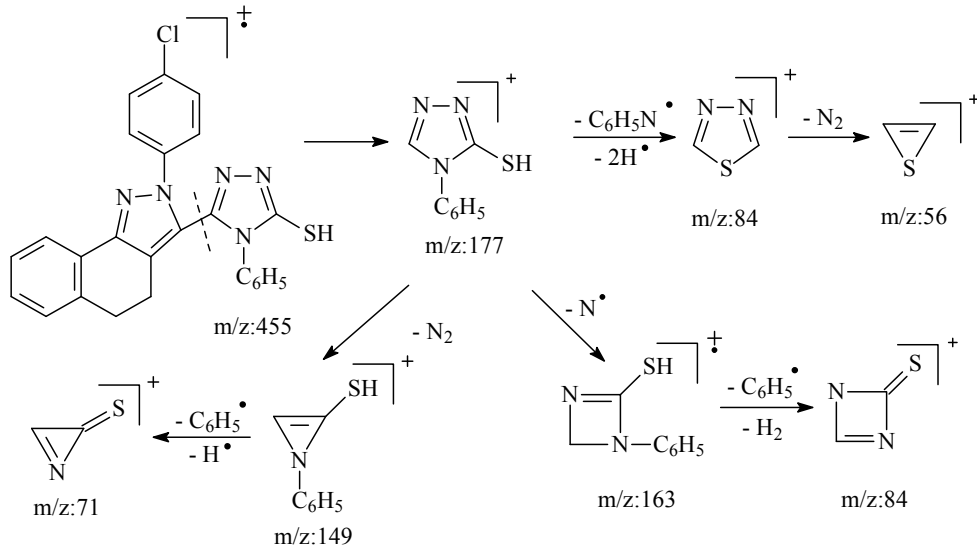
Dobosz ve Sikorska (64), 3-[(3-metil-1,2,4-triazol-4-il)metil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon/tyol bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda SH protonlarının 5.16 ppm'de, NH protonlarının ise 13.99 ppm'de görüldüğünü bildirmişlerdir.

### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları

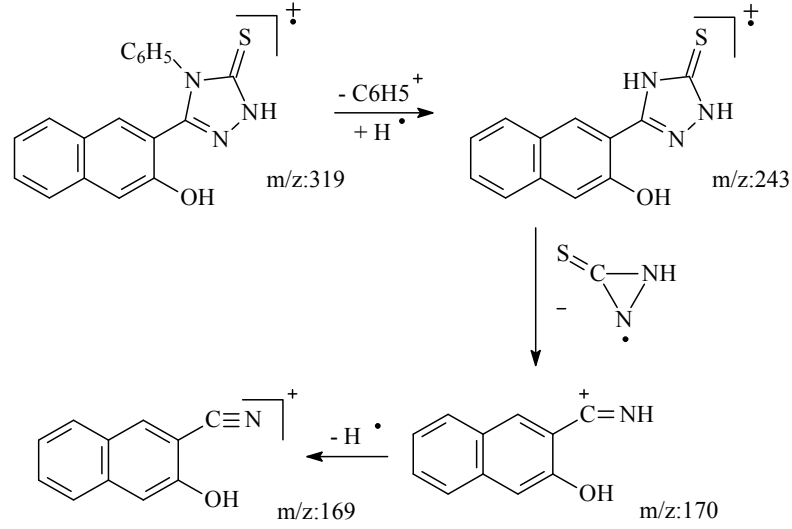
3-Süstitüemetil-4-süstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında triazol halkasındaki C-3 ve C-5 karbonları sırasıyla 170 ve 150 ppm civarında, metilen karbonları 45 ppm civarında gözlenmiştir (95, 181, 192).

### Kütle Spektrumları

Faidallah ve diğerleri (190), 3-(2-(4-klorofenil)-4,5-dihidronafto[1,2-c]pirazol-3-il)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğinin kütle spektrumunda görülen parçalanmaların aşağıdaki şekilde olduğunu bildirmişlerdir.



Duran ve diğerleri (193) ise 3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğinin olası parçalanmalarının aşağıdaki gibi olduğunu bildirmişlerdir.

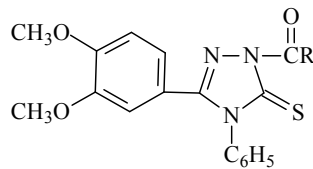


### 2.3.4. Biyolojik Özellikleri

1,2,4-Triazol ve türevleri, analjezik ve antiinflamatuvar (22-26, 93, 105, 136, 194-196), antikonvülsan (94), antifungal (115, 116, 182, 183, 187, 197, 198), antibakteriyel (116, 121, 185, 195, 197, 199, 200), antitümoral (99, 126, 192) ve antiviral (128, 201) etkilerinden dolayı üzerinde çok fazla araştırma yapılmış bileşiklerdir.

### Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivite

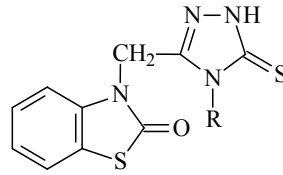
Labanauskas ve diğerlerinin (23), 1-açıl-3-(3,4-dimetoksifenil)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin antiinflamatuvar aktivitelerini inceledikleri çalışmada, benzoil süstitüenti içeren türevin ibuprofen ve aspirinden daha yüksek antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.



R: Alkil, aril

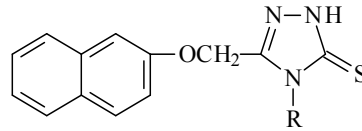


Gökçe ve diğerleri (194), bir seri [(2-oksobenzotiyazolin-3-il)metil]-4-alkil/aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevinin antinosiseptif aktivitelerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, triazol halkasının 4 numaralı konumunda fenetil süstitüenti taşıyan türevin hot plate testinde novaljinden 2 kat yüksek antinosiseptif aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca incelenen bileşiklerden tümünün asetik asit ile indüklenmiş kasılma testinde aspirinden daha yüksek antinosiseptif aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



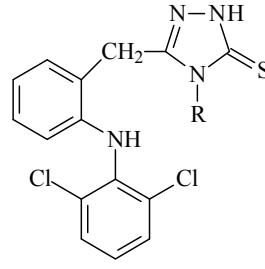
R: Alkil, aril

Palaska ve diğerleri (105), 3-(2-naftiloksümetil)-4-süstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin naproksen, indometazin ve fenilbutazona göre dikkate değer antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.



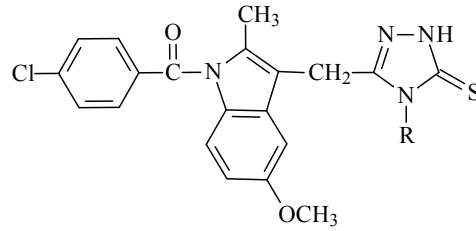
R: Alkil, aril

Amir ve Shikha (25), diklofenak bileşiğindeki karboksil grubu yerine 4-alkil/aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon yapısını getirmek suretiyle elde ettikleri 3-[(2-(2,6-dikloroanilino)benzil]-4-alkil/aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitesini incelemişler ve bu yapısal değişikliğin bazı türevlerde hem antiinflamatuvar hem de analjezik aktivitede belirgin bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin daha az ülserojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.



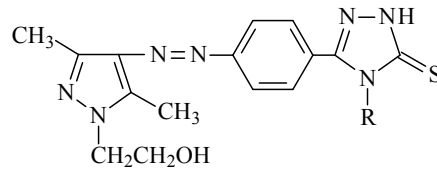
R: Alkilamin, arilamin

Aynı araştırmacılar çalışmayı indometazin bileşiği ile yuruttuklerinde elde ettikleri 3-[(1-(4-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-il)metil]-4-n-butil/sikloheksil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon turevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitesini incelemişler ve bu yapısal değişikliğin antiinflamatuvar etkiyi duşururken analjezik aktiviteyi artırdığını bildirmişlerdir (26).



R: Alkil, sikloalkil

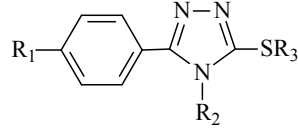
Oruç ve diğerleri (93), 4-[(1-(hidroksietil)-3,5-dimetilpirazol-4-il)azo]fenil]-4-substitue-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon turevlerinden bazılarının morfin kadar analjezik aktiviteye sahip olduğunu goştermişlerdir.



R: Alkil, sikloalkil, arilalkil

Navidpour ve diğerleri (22), 5-alkiltiyo-3,4-diaril-4*H*-1,2,4-triazol turevlerinin antiinflamatuvar aktivitelerini *in vitro* ve *in vivo* olarak incelemişler ve 5-etiltiyo-3-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol turevinin COX-2

enzimini selekoksibden daha yüksek selektivite ile inhibe ettiğini bildirmişlerdir. *In vivo* deneylerde ise söz konusu bileşik, selekoksibe göre daha iyi antiinflamatuvar aktivite göstermiştir.

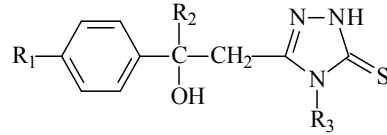


R<sub>1</sub>: H, halojen, alkil, metilsülfonil

R<sub>2</sub>: Aril

R<sub>3</sub>: H, alkil

Abdel-Rahman ve Hussein (195), bir seri 3-(2-sübstitüe-2-hidroksietil)-4-alkil/aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, bileşiklerin indometazin benzeri antiinflamatuvar aktivite gösterirken, aspirinden daha yüksek analjezik aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.

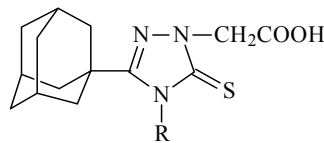


R<sub>1</sub>: H, halojen

R<sub>2</sub>: H, aril

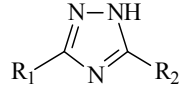
R<sub>3</sub>: Alkil, aril

Al-Deeb ve diğerleri (196), 2-[3-(1-adamantil)-4-sübstitüe-5-tiyokso-1,2,4-triazol-1-il]asetik asit türevlerinin yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



R: Alkil, aril, arilalkil

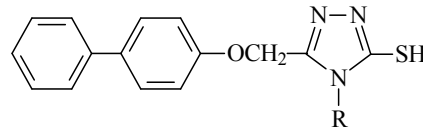
Tozkoparan ve diğeri (136), 3-aril-5-alkil-1*H*-1,2,4-triazoller ve bunların sülfon türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitesini incelemişler ve sülfon türevlerinin daha yüksek analjezik antiinflamatuvar etkiye sahip olduklarını göstermişlerdir. Sentezi yapılan bileşiklerden 2-kloro ve 4-klorofenil sübstitüenti içeren bileşiklerin yüksek analjezik ve antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri gözlenmiştir.



R<sub>1</sub>: Aril

R<sub>2</sub>: Tiyoalkil, alkilsülfonil

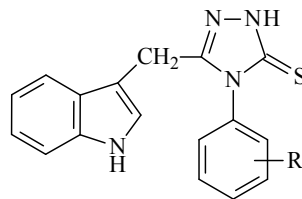
Kumar ve diğeri (24), 3-[(bifenil-4-iloksi)metil]-4-alkil/aril-5-merkapt-4*H*-1,2,4-triazol türevleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bileşiklerden bazılarının flurbiprofenden daha yüksek antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



R: Alkil, aril

### Antikonvülsan Aktivite

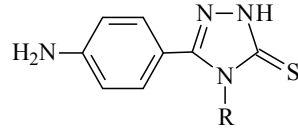
Siddiqui ve diğeri (94), bir seri 3-(1*H*-indol-3-il)metil-4-(süstitüearil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bileşiğin antikonvülsan aktivitelerini incelemişler ve bazı türevlerin yüksek antikonvülsan etki ve düşük nörotoksositeye sahip olduklarını gözlemişlerdir.



R: H, halojen, alkil, alkoksi

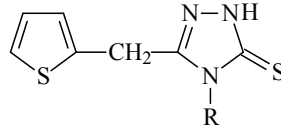
### Antifungal Aktivite

3-(4-Aminofenil)-4-sübstitüe-1*H*-triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bir seri bileşiğin antifungal aktivitesi üzerinde yapılan çalışmada, bazı bileşiklerin *Candida tropicalis*'e karşı mikonazole eşdeğer antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (182).



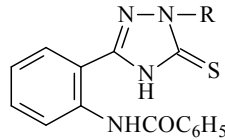
R: Alkil, sikloalkil, aril

Wujec ve diğerleri (187), 4-sübstitüe-3-(tiyofen-2-il-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin antifungal aktivitelerini incelemişler ve bazı türevlerin dikkate değer antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



R: Alkil, arilalkil, aril

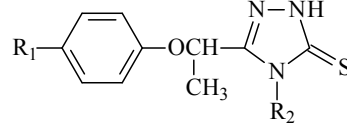
Kidwai ve Mohan (198), 1-sübstitüe-3-[(2-benzoilamino)fenil]-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bileşiklerin *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger*'e karşı yüksek antifungal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



R: H, aril

Turan-Zitouni ve diğerleri (183), 4-fenil/sikloheksil-3-(1-(4-sübstitüefenoksi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-tiyon türevlerinin antimikrobiyal

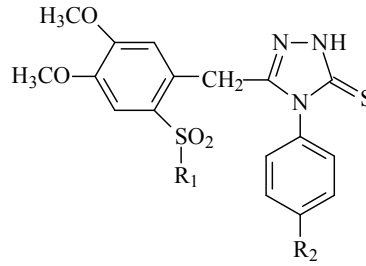
aktivitelerini incelemişler ve bazı türevlerin ketokonazolden yüksek antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



R<sub>1</sub>: H, halojen, alkil

R<sub>2</sub>: Alkil, aril

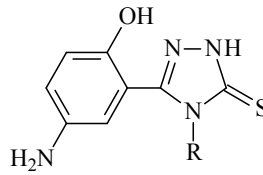
Ezabadi ve diğerleri (197), 3-[2-(süstitüesülfamoil)-4,5-dimetoksi-benzil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-tiyon türevlerinin *Aspergillus* türleri, *Penicillium funiculosum* ve *Trichoderma viride*'ye karşı ticari olarak kullanılan bifonazolden daha yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.



R<sub>1</sub>: Tersiyer amin

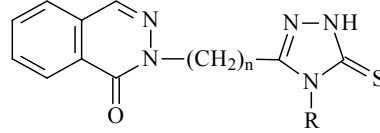
R<sub>2</sub>: H, halojen

Hussain ve diğerleri (115), 4-amino-2-(4-süstitüe-5-tiyokso-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenol türevlerinin antifungal aktivitelerini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, bazı türevlerin *Aspergillus niger*'e karşı kayda değer antifungal aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



R: Aril

Önkol ve diğerleri (116), yaptıkları çalışmada 3-[(1-(2*H*)-ftalazinon-2-il)metil/etil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinden bazılarının *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis*'e karşı yüksek antifungal aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir.

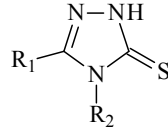


n: 1, 2

R: Arilalkil, aril

### Antibakteriyel Aktivite

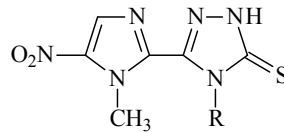
4-Süstitüe-3-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri üzerine yapılan bir çalışmada, triazol halkasının dört numaralı konumunda amin grubu taşıyan türevlerin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı oldukça yüksek antibakteriyel etki gösterdikleri bildirilmiştir (185).



R<sub>1</sub>: Aril

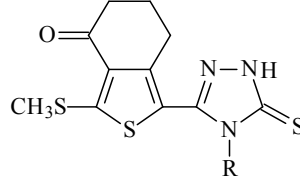
R<sub>2</sub>: Amin, allil

3-(1-Metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin antibakteriyel etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, bileşiklerde *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'a karşı antibakteriyel aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir (199).



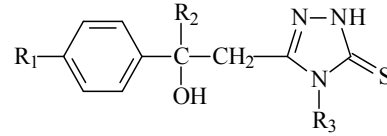
R: Alkil

Tehranchian ve diğeri (121), 1-(4-sübstitüe-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiyo-6,7-dihidrobenzo[c]tiyofen-4(5H)-on türevlerinin sentezini yaparak antibakteriyel aktivitelerini incelemişler ve bazı türevlerin *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*' e karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



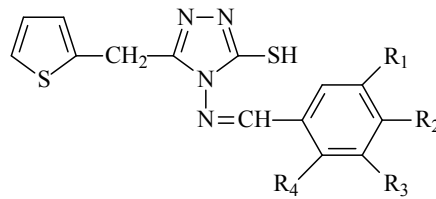
R: Alkil, sikloalkil, aril

3-(2-Sübstitüe-2-hidroksietil)-4-alkil/aril-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada bileşiklerin *Bacillus cereus*, *Micrococcus roseus*, *Micrococcus luteus* ve *Escherichia coli*'ye karşı penisilin G'den daha yüksek antibakteriyel etkinliğe sahip oldukları tespit edilmiştir (195).



R<sub>1</sub>: H, halojen; R<sub>2</sub>: H, aril; R<sub>3</sub>: Alkil, aril

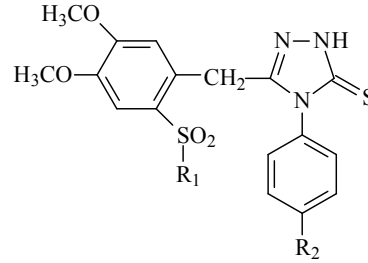
Özdemir ve diğeri (200), 4-arilidenamino-3-(2-tiyenilmetil)-4H-1,2,4-triazole-5-tiyol türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel aktivitesini incelediklerinde, bazı türevlerin referans bileşik olan rifampisine yakın antimikobakteriyel etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



R<sub>1</sub>; R<sub>2</sub>; R<sub>3</sub>: H, halojen, alkol, nitro, alkoksi, alkil

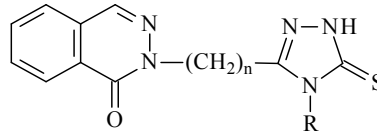


Ezabadi ve diğeri (197), 3-[2-(süstitüesülfamoil)-4,5-dimetoksi-benzil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-tiyon türevlerinin *Escherichia coli*'ye karşı streptomisinle eşdeğer antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



R<sub>1</sub>: Tersiyer amin; R<sub>2</sub>: H, halojen

Önkol ve diğeri (116), bir seri 3-[(1-(2*H*)-ftalazinon-2-il)metil/etil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevinin antibakteriyel aktivitelerini incelemişler ve bazı türevlerin *Bacillus subtilis*'e karşı aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

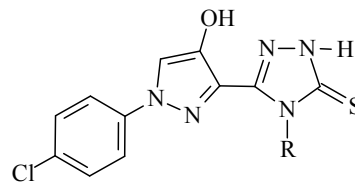


n: 1, 2

R: Arilalkil, aril

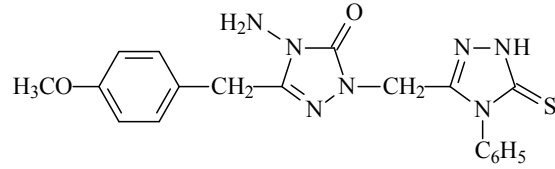
### Antitümoral Aktivite

Rostom ve diğeri (99), 3-(1-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1*H*-pirazol-3-il)-4-süstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin merkezi sinir sistemi, lösemi, kolon, akciğer, prostat ve göğüs kanser hücreleri üzerinde dikkate değer antitümoral etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

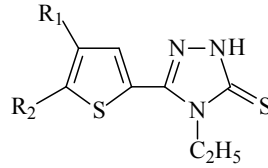


R: Sikloalkil, aril

Bekircan ve diğeri (192), 1-(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil-4-amino-3-(4-metoksibenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol bileşiğinin lösemi hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Mavrova ve diğeri (126), 4,5-disubstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların antitümoral etkilerini incelemişler ve 4-etil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğinin tümör hücrelerine karşı yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

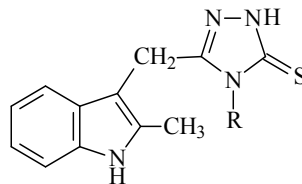


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil; R<sub>1</sub>: H, R<sub>2</sub>: Aril

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: -(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)-

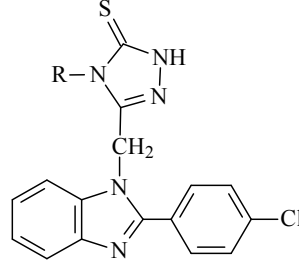
### Diğeri Biyolojik Özellikleri

Varvaresou ve diğeri (202), 3-[(2-metil-1*H*-3-indolil)metil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin referans bileşik olan imipraminden daha yüksek antidepresan aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir.



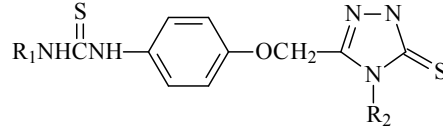
R: Aril

Ayhan-Kılıcığıl ve diğerleri (203), 3-(2-(4-klorofenilbenzimidazol-1-il)metil)-4-sübstitüefenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on türevlerinin antioksidan aktivitelerini incelemişler ve bazı türevlerin referans bileşik olan butillenmiş hidroksitoluenden yüksek antioksidan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



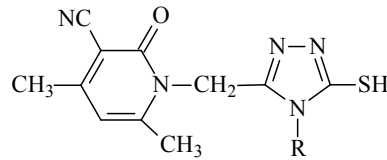
R: Aril

Küçükgüzel ve diğerleri (201), N-alkil/aryl-N'-{4-[(4-alkil/aryl-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]fenil}tiyoüre türevlerinin *Coxsackie B4*, *Herpes simplex* ve *Varicella-zoster* virüslerine karşı antiviral etkilerini incelemiş ve bazı bileşiklerde aktivite tespit etmişlerdir.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: Alkil, aril

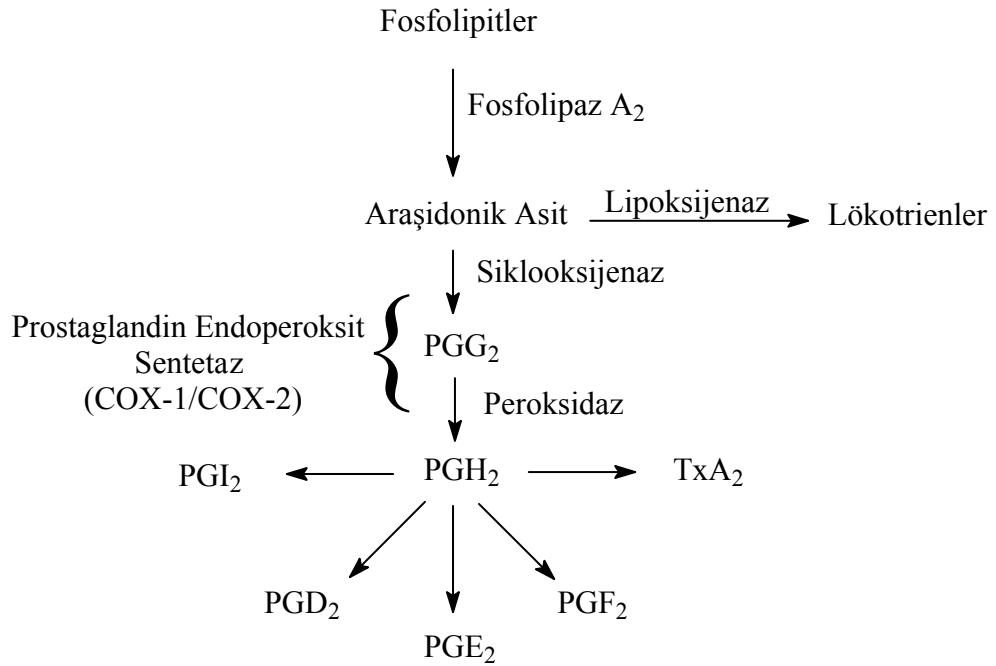
El-Essawy ve diğerleri (128), 1-[(4-(amino/fenil)-5-merkaptο-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4,6-dimetil-2-okso-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril bileşiklerinin Hepatit B virüsüne karşı antiviral etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



R: Amin, aril

## 2.4. Siklooksijenaz İnhibitörleri

İnflamasyon, çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı, savunma sisteminde yanıt olarak gelişen ve iritasyon, ödem, hassasiyet, kızarıklık, ısı artışı gibi belirtilerle ortaya çıkan bir tepki reaksiyonudur. İnflamasyon tedavisinde kullanılan NSAİİ'nin etkilerini, çeşitli fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda rol oynayan prostaglandinlerin biyosentezini (Şekil 2.1.) inhibe ederek gösterdikleri bildirilmiştir (204).



Şekil 2.1. Prostanoid biyosentezi

Şekil 2.1'de görüldüğü gibi, prostanoidlerin (prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar) sentezinde ilk basamak, fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin membran fosfolipitlerini hidroliz etmesi ve buna bağlı olarak araşidonik asidin salınmasıdır.

Oluşan araşidonik asit, lipoksijenaz enzimi yardımı ile lökotrienlere dönüşebildiği gibi, prostaglandin endoperoksit sentetaz olarak da bilinen siklooksijenaz enziminin rol oynadığı iki aşamalı bir reaksiyonla prostaglandin H<sub>2</sub>'ye (PGH<sub>2</sub>) dönüşür. İki katalitik fonksiyona sahip olan bu enzim siklooksijenaz aktivitesi ile ilk aşamada araşidonik asitten stabil olmayan PGG<sub>2</sub>'nin oluşumunu sağlarken ikinci aşamada peroksidaz etkisiyle PGG<sub>2</sub>'nin PGH<sub>2</sub>'ye dönüşümünü

katalizler (4, 205). Yapılan araştırmalar peroksidaz enziminin siklooksijenaz aktivitesi için gerekli olduğunu göstermiştir (206).

Bu aşamayı takiben  $PGH_2$ , farklı enzimlerin rol oynadığı yolaklarla çeşitli prostanoidlere dönüşmektedir.  $PGH_2$ , kan damarlarında prostasikline ( $PGI_2$ ), çeşitli dokularda  $PGD_2$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  izomerlerine ve trombositlerde tromboksan  $A_2$ 'ye ( $TxA_2$ ) dönüşür.

NSAİİ'nin büyük bir kısmının etkilerini dokularda araşıdonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek gösterdikleri bilinmektedir (2).

COX enzimi 1976 yılında koyundan izole edilmiştir. Bu enzimin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformunun olduğu ise 1990'ların başında keşfedilmiştir (3). Bu iki izomer, % 60 yapısal benzerlik göstermesine karşın aralarındaki en büyük fark, COX-1'in insan dokusunda yapısal olarak sürekli bulunmasına karşın (konstitütif), COX-2'nin makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunması ve iltihap etkenleri ile etkinliğinin (indüktif) artmasıdır (4-6). İnflamasyon mekanizması sırasında gerçekleşen uyarı sonucu COX-2 enziminin makrofajlarda, monositlerde, sinoviositler ve endotel hücrelerinde yaklaşık yirmi kat artışı gözlenmiştir. Buna karşılık aynı şartlarda COX-1 indüksiyonu ya belirsiz ya da çok az olmuştur. Ayrıca, COX-1 enziminin, gastrointestinal kanal ve böbreklerin normal fonksiyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir (205, 207).

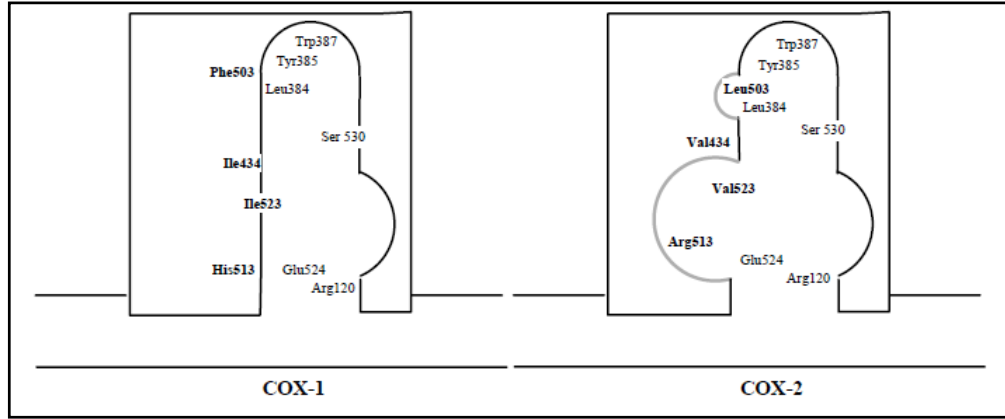
Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformunun varlığının anlaşılmasını takiben NSAİİ'nin bu iki izoform üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmış ve COX-2 inhibitörlerinin selektivitesinden COX-1 ve COX-2 izoformlarının arasındaki iki önemli yapısal farkın sorumlu olduğu ortaya konmuştur.

Bunlardan ilki COX-1'de bulunan Ile523'ün yerini COX-2'de kısmen daha küçük hacimli olan Val523'ün almasıdır. Bu da COX-2'nin aktif bölgesinde fazladan bir hidrofobik kısmın oluşmasına sebep olur. Ayrıca, Val523 bir boşluk oluşturduğu için ligandın, Arg513 gibi başka amino asitler ile etkileşmesine imkan verir (208, 209).

İkinci fark ise, Leu384'ün iki izoformda farklı konumlanmasından kaynaklanır. Aktif cebin en iç kısmında yer alan Leu384'ün yan zinciri, COX-1'de

Phe503'ün varlığı nedeniyle aktif cebe doğru konumlanmak zorunda kalırken, COX-2'de fenilalaninin konumunda lösinin bulunmasından dolayı daha esnek hareket edebilmekte ve aktif cebe belli bir hacim kazandırmaktadır (210).

Bu iki yapısal fark, COX-2'nin aktif cebinin COX-1'e kıyasla % 20 daha hacimli olmasına sebep olur.



**Şekil 2.2.** COX-1 ve COX-2 izoformlarının şematik gösterimi (211)

COX inhibitörleri, iki izoform üzerindeki etkileri ( $IC_{50}$  değerlerinin oranı) göz önüne alınarak 4 gruba ayrılmıştır (205):

### **COX'lara selektif olmayan inhibitörler**

İki izoform arasında belirgin bir seçicilik göstermeyen inhibitörlerdir. Klinikte kullanılan NSAİİ'nin çoğu bu özelliindedir.

#### **COX-1'e selektif inhibitörler**

Kardiyovasküler tedavide profilaktik amaçla kullanılan düşük doz aspirin dışında klinikte kullanılan COX-1'e selektif inhibitör bulunmamaktadır.

#### **COX-2'ye selektif inhibitörler**

COX-2'ye selektif inhibitörler yüksek dozlarda COX-1'i de inhibe ederler. Fakat düşük dozda COX-2'yi selektif olmayan NSAİİ'a kıyasla selektif bir şekilde

inhibe ederler. Meloksikam ve etodolak bu gruptaki bileşiklerdir. Nimesulid ise kısmen selektif etki gösterir. Bu bileşiklere COX-2'yi tercih eden bileşikler de denir.

### **COX-2'ye selektivitesi yüksek olan inhibitörler**

COX-2'ye selektivitesi yüksek olan inhibitörler, klinikte kullanılan maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmeyen bileşiklerdir. Bu bileşiklerin gastrointestinal yan etki açısından güvenli oldukları kabul edilmekle beraber peptik ülser iyileşmesi, *Helicobacter pylori* gastriti ve inflamatuvar kolon hastalıkları gibi gastrointestinal patolojilerde klasik NSAİİ gibi olumsuz etki yaptıkları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek selektivitesi olan COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi yan etkiler (ölümle sonuçlanan tromboembolik olaylar, hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve trombotik inme) oluşturabildiği tespit edilmiştir. Selekoksisib, rofekoksib, valdekoksib ve etorikoksib bu gruptaki ilaçlardır.

### **COX Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler**

NSAİİ'nin COX-1 ve COX-2 enzimine karşı inhibitör aktivitelerini tanımlamak ve karşılaştırmak için çok sayıda *in vitro* yöntem geliştirilmiştir (4). Bu test sistemleri 3 grup altında toplanabilir:

- Hayvan enzimleri, hayvan hücreleri ya da hücre hatlarının kullanıldığı sistemler
- İnsan rekombinant enzimleri, insan hücre hatları ya da platelet ve monositler gibi insan kan hücrelerinin kullanıldığı yöntemler
- NSAİİ'nin yan etkilerinin ortaya çıktığı ve antiinflamatuvar aktivitenin görüldüğü hedef insan hücrelerinin (insan gastrik mukoza hücreleri, kondrositler ve sinoviositler gibi) kullanıldığı yöntemler.

Bu yöntemlerin uygulanması sırasında enzim aktivitesini ölçmek için pek çok teknik kullanılmaktadır. Bu tekniklerden en çok kullanılanları şöyle sıralanabilir:

- Moleküler oksijeni substrat olarak kullanan her enzime uygulanabilen, oksijen tüketiminin bir oksijen elektrodu kullanılarak ölçülmesi esasına dayanan yöntemler (212).

- Tromboksan B<sub>2</sub> veya A<sub>2</sub> sentezinin ölçülmesi esasına dayanan yöntemler (213).
- Radyoizotoplarla işaretlenmiş substratların (<sup>14</sup>C-araşidonik asit) kullanıldığı yöntemler (214).
- Prostaglandin ürünlerinin immünoestetlerle ölçülmesi esasına dayanan yöntemler (19).
- Enzimlerin peroksidaz aktivitelerinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanan yöntemler (215, 216).

Deneyisel koşullar, kullanılan tayin yöntemine bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. İnsan ve hayvan kaynaklı deneylerde kullanılan enzimler doğal ya da rekombinant olabilirler. Enzimler, mikrozomal preparatlar içinden izole edilerek veya hücre bütünlüğü bozulmaksızın kullanılabilirler.

Bir analiz sisteminin seçiminde çalışmanın amacı da oldukça önemlidir. Eğer amaç, enzimin aktif yörenesi ile ilaç arasındaki etkileşmeyi moleküler düzeyde incelemek ise bu durumda izole enzimler kullanılmalıdır. Bir aktivite taraması yapmak ya da yapı-etki ilişkisi incelemek amaçlanıyorsa mikrozomal tayin yöntemleri ve insan hücre hatları ya da insan rekombinant enzimleri kullanmak uygundur. Çalışmanın amacı seçici COX-2 inhibisyonunun klinik uygunluğunu incelemek ise bu durumda en yaygın olarak kullanılan sistemler tam hücre içinde bulunan insan rekombinant hücreleri ve insan tam kan tayinidir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

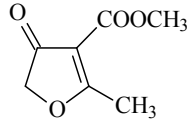
#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan magnezyum etoksit, p-toluensülfonik asit, hidrazin hidrat, metil izotiyosiyanat, etil izotiyosiyanat, fenil izotiyosiyanat ve etil bromoasetat Merck, hidroksilamin hidroklorür Sigma, metil asetoasetat, sodyum asetat, trietilamin ve benzaldehit türevleri Aldrich ve Fluka firmalarının ürünleridir.

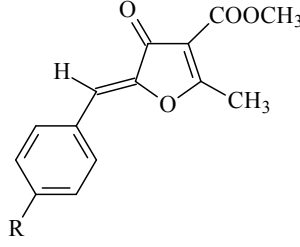
##### 3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

#### Metil 2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat



0.5 mol Magnezyum etoksit ve 0.5 mol metil asetoasetat 125 ml benzen içerisinde oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Karışımın üzerine 125 ml asetonitril eklenir ve -10 °C'ye soğutulur. Soğutulmuş karışıma 0.55 mol  $\alpha$ -kloroasetil klorür damla damla ilave edilip 0 °C'de 1 saat bekletilir. Karışım, içinde 15 ml sülfürik asit bulunan 250 ml buzlu suya döküldükten sonra eterle ekstre edilir. Organik faz ayrılır ve susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulur. Organik faz 0 °C'ye soğutulduktan sonra 0.5 mol trietilamin içeren 50 ml kuru eter çözeltisinin üzerine eklenir. Oda sıcaklığında 24 saat bekletilir. Oluşan katı süzülerek uzaklaştırılır. Kalan çözelti yoğunlaştırılır. Oluşan yağsı kısım petrol eteri ile kristallendirilerek saflaştırılır.

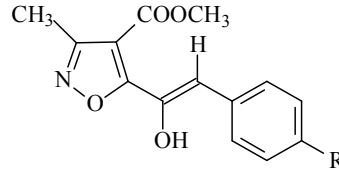
**Metil 5-(benziliden/4-sübstitüebenziliden)-2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat**



R: H, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>

0.02 mol Metil 2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat ve 0.02 mol uygun benzaldehit türevi, 0.1 g p-toluensülfonik asit içeren 50 ml benzen içinde geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Karışım vakum altında yoğunlaştırılır. Oluşan yağsı kısım etil asetat/n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılır.

**Metil 5-(1-hidroksi-2-(fenil/4-sübstitüefenil)vinil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat**



R: H, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>

0.012 mol Sodyum asetat ve 0.011 mol hidroksilamin hidroklorürün etanol-su karışımındaki (5:1) çözeltisine 0.01 mol metil 5-(benziliden/4-sübstitüebenziliden)-2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat ilave edilerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Karışımın soğutulmasıyla oluşan sarı kristaller süzülür ve etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

**7-(Benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 1a-c)**

0.02 mol Metil 5-(1-hidroksi-2-(fenil/4-sübstitüefenil)vinil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat ve 0.04 mol hidrazin hidratın etanoldeki çözeltisi 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Karışım soğuduktan sonra oluşan beyaz çökelti süzülür ve etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

**Etil 2-(7-(benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetat (Bileşik 2a-c)**

0.05 mol 7-(Benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-onun (Bileşik 1a-c) 150 ml asetondaki çözeltisi üzerine 0.075 mol susuz potasyum karbonat eklenir. Çözelti geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Daha sonra ortama 1 saat boyunca 0.05 mol etil bromoasetatın 25 ml asetondaki çözeltisi porsiyonlar halinde eklenir. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Karışımın 250 ml buzlu suya dökülmesiyle oluşan katı süzülür ve etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

**2-(7-(Benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3a-c)**

0.01 mol Etil 2-(7-(benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetatın (Bileşik 2a-c), 50 ml etanol içindeki çözeltisine 0.2 mol hidrazin hidrat eklenir. Karışım 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutulur. Oluşan çökelti süzülür ve etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

**1-(2-(7-Benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil-4-sübstitüetiyosemikarbazit (Bileşik 4-12)**

0.01 mol 2-(7-(Benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazitin (Bileşik 3a-c) 50 ml absolü etanoldeki çözeltisine 0.01 mol sübstitüe izotiyosiyanat türevi eklenir. Karışım 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutulur. Çöken katı süzüldükten sonra su ile yıkanır. Elde edilen katı, etil asetattan kristallendirilerek saflaştırılır.

**7-(Benzil/4-sübstitüebenzil)-5-((5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 13-21)**

0.001 mol 1-(2-(7-Benzil/4-sübstitüebenzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-sübstitüetiyosemikarbazit (Bileşik 4-12) üzerine 1 ml derişik sülfürik asit damla damla eklenir. Karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 100 ml buzlu suya dökülür. Çöken katı süzildükten sonra su ile yıkanır. Elde edilen katı, uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

**7-(Benzil/4-sübstitüebenzil)-5-((4-sübstitüe-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 22-30)**

0.001 mol 1-(2-(7-Benzil/4-sübstitüebenzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-sübstitüetiyosemikarbazitin (Bileşik 4-12) 7.5 ml etanoldeki çözeltisine 12.5 ml 1 M sodyum bikarbonat çözeltisi eklenir. Karışım 60 °C'de 1 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutulup 100 ml buzlu suya dökülür. Ortamın pH'sı 1 M hidroklorik asitle 5-6 civarına getirilir. Çöken katı süzildükten sonra su ile yıkanır. Elde edilen katı, uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

### **3.1.3. Analitik Yöntemler**

#### **Erime Derecesi Tayini**

Bileşiklerin erime derecesi tayinleri "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus" erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

#### **İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller**

#### **Materyal**

Plaklar: Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) hazır plaklar kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanılmıştır.

- S-1: Benzen: Metanol (90:10)
- S-2: Etil asetat: n-Hekzan (65:35)
- S-3: Etil asetat: n-Hekzan (35:65)
- S-4: n-Hekzan: Etil asetat (75:25)
- S-5: Aseton: n-Hekzan (40:60)
- S-6: Kloroform: Metanol (90:10)
- S-7: Benzen: Metanol (80:20)
- S-8: Benzen: Metanol (55:45)
- S-9: Etil asetat: n-Hekzan (85:15)

### **Yöntem**

Sürükleme Şartları: Kromatografi küvetlerine çözücü sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek küvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş,  $R_f$  değerleri 25 °C’de 10 cm’lik sürüklenme sağlandıktan sonra saptanmıştır.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm) yararlanılmıştır.

### **Spektrometrik Kontroller**

#### IR Spektrumları

Spektrumlar, Jasco FT-IR 420 Fourier spektrofotometresinde potasyum bromür ile hazırlanmış transparan tabletler kullanılarak veya Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX spektrofotometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma” (Attenuated Total Reflectance-ATR) aparatı kullanılarak alınmış ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirilmiştir.

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları

Spektrumlar, bileşiklerin dimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>, Merck) içerisindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometre cihazı ile alınmış,  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları

Spektrumlar, bileşiklerin dimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>, Merck) içerisindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometre cihazı ile alınmış,  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

### Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ESI yöntemi ile Micromass ZQ LC-MS Spectrometer cihazı ve Mass Lynx 4.1 yazılımı kullanılarak alınmıştır.

### **Eleman Analizleri**

Bileşiklerin C, H, N ve S elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda LECO CHN 932 cihazı kullanılarak yapılmıştır. Değerler  $\pm$  % 0.4 olarak değerlendirilmiştir.

## **3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları**

### **3.2.1. Materyal**

Biyolojik tarama testlerinde, siklooksijenaz fluoresan inhibitör tarama değerlendirme kitleri kullanılmıştır (1180 East Ellsworth Road, Ann Arbor,

Michigan 48108, USA, Katalog no: 700100). Fluorometrik analizler BIOTEK, Synergy 2 UV-Fluoresans Mikroplak Okuyucu cihazı kullanılarak yapılmıştır.

**Kit bileşenleri;**

COX-1 (sığıır),

COX-2 (insan rekombinantı),

Araşidonik asit (20 mM etanol çözeltisi),

Hem (hemoglobin, proteini korumak için),

Test tamponu (100 mM Tris-HCl, pH:8),

Fluorometrik substrat (liyofilize 10-asetil-3,7-dihidroksifenoksazin),

DuP-697 (6 µM DMSO çözeltisi),

SC-560 (6 µM DMSO çözeltisi),

Hidroklorik asit,

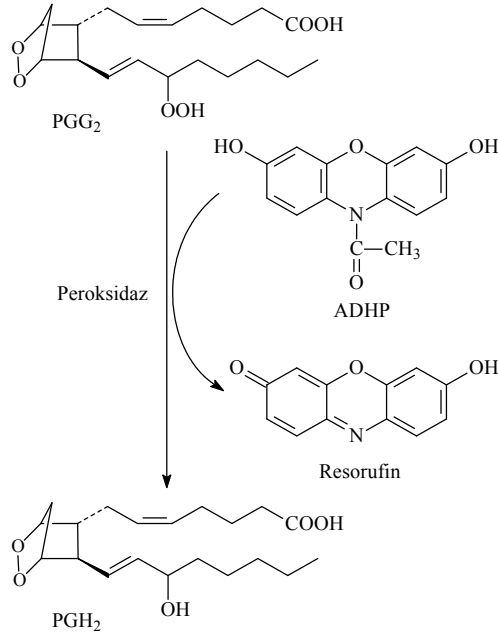
Potasyum hidroksit (0.1 M),

Dimetilsülfoksit

**3.2.2. Yöntem**

Çalışmada yer alan hedef bileşiklerin (**Bileşik 13-30**) COX-1 ve COX-2 enzim inhibitör aktiviteleri Alberta Üniversitesi, Eczacılık ve Farmasötik Bilimler Fakültesi'nde COX Fluoresan İnhibitör Tarama Yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

PGG<sub>2</sub>'nin 10-asetil-3,7-dihidroksifenoksazin (ADHP) ile reaksiyonu sonucu oluşan yüksek fluoresan özelliğe sahip resorufin bileşiğinin 530-540 nm absorpsiyon ve 585-595 nm emisyon dalga boylarında fluorometrik olarak ölçümüne dayanan bu yöntemde standart bileşik olarak COX-1 enzimi için SC-560 ve COX-2 enzimi için DuP-697 kullanılmıştır.



**Şekil 3.1.** Siklooksijenaz fluoresan inhibitör tarama mekanizması

### Tepkime Tüplerinin Hazırlanması:

1. Standart bileşik DuP-697'nin DMSO içinde 1  $\mu$ M, 0,5  $\mu$ M, 0,25  $\mu$ M, 0,125  $\mu$ M ve 0,063  $\mu$ M konsantrasyonda çözeltileri hazırlanır.
2. Standart bileşik SC-560'ın DMSO içinde 0,2  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,05  $\mu$ M, 0,025  $\mu$ M ve 0,0125  $\mu$ M konsantrasyonda çözeltileri hazırlanır.
3. Test bileşiklerinin DMSO içinde 2000  $\mu$ M, 200  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 2  $\mu$ M ve 0,2  $\mu$ M konsantrasyonda çözeltileri hazırlanır.

### Ölçümlerin Yapılması:

Ölçümler 530-540 nm absorpsiyon ve 585-595 nm emisyon dalga boylarında fluorometrik olarak yapılmıştır.

1. Test kabındaki kuyucuklara test tamponu, hem, fluorometrik substrat ve DMSO eklenir.



2. Standart ve test bileşikleri için hazırlanan test kuyucuklarına bu bileşiklerin DMSO içinde 5 farklı konsantrasyondaki çözeltilerinden 10 µl eklenir.
3. Enzimin maksimum aktivitelerini ölçmek üzere hazırlanan inhibitör içermeyen  $A_{maks}$ , standart ve test bileşiklerinin kuyucuklarına 10 µl enzim eklenir.
4. Tüm test kuyucuklarına 10 µl araşidonik asit eklenir ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyona bırakılır.
5. Bu süre sonunda oluşan ürün 530-540 nm absorpsiyon ve 585-595 nm emisyon dalga boylarında fluorometrik olarak ölçülür.
6. Tüm ölçümler üç kere tekrarlanır ve ortalama alınır.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Kör	Kör	Kör	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test
B	$A_{maks}$	$A_{maks}$	$A_{maks}$	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test
C	St	St	St	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test
D	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test
E	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test
F	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test
G	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test
H	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test	Test

**Şekil 3.2.** Mikropalet kullanım şablonu

Fluoresansın yoğunluğu peroksidaz enziminin inhibisyonu ile ters orantılıdır. Hesaplamalar yapılırken tüm örnekler için 3 kuyucuktan elde edilen floresans değerlerinin ortalamaları alınır. Elde edilen tüm floresans değerlerinden köre ait floresans değeri çıkartılır. % İnhibisyon değerlerini hesaplamak için test edilen bileşiğe ait floresans değeri (X) aşağıdaki denklemde yerine konur .

$$\% \text{ İnhibisyon} = \left[ \frac{A_{maks} - X}{A_{maks}} \right] \times 100$$

Standart ve test bileşikleri için, konsantrasyona karşı % inhibisyon grafikleri kullanılarak  $IC_{50}$  (enzimin aktivitesini % 50 inhibe etmek için gerekli test bileşiği

konsantrasyonu) değerlerine ulaşılır. Test bileşikleri için selektivite indeksleri (SI) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$SI = \frac{COX-1 IC_{50}}{COX-2 IC_{50}}$$

Düşük  $IC_{50}$  değerleri yüksek enzim inhibisyonunu gösterirken, selektivite indeksinin yüksek değerleri COX-2 enzimine karşı selektif inhibisyonu göstermektedir.

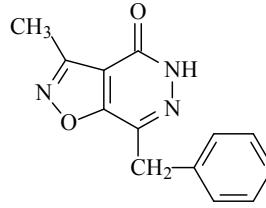
### 3.3. *Docking* Çalışmaları

*Docking* çalışmalarında, Discovery Studio Client v2.5.0.9164 (2005-09), Accelrys Software Inc. running on a HP xw4600 workstation (Processor x86 family 6 model 23 stepping 10 GenuineIntel 2999 ~ Mhz) yazılım programı kullanılmıştır. COX-1 ve COX-2 enziminin kristal yapısı protein bankasından temin edilmiştir (COX-1 için PDB: 1PRH (217) ve COX-2 için PDB: 1CX2 (218)). Proteinin ilk zinciri seçilmiş ve hidrojenler eklenmiştir. **Bileşik 28** ve **23** *Build Fragment* aracı kullanılarak hazırlanmış ve enerjileri minimize edilmiştir. COX-2 enzimi üzerinde yapılan *docking* çalışmaları, hazırlanan **Bileşik 28** ve ligandı silinmiş (SC-558) 1CX2 proteini, COX-1 enzimi üzerinde yapılan çalışmalar ise hazırlanan **Bileşik 23** ve 1PRH proteini kullanılarak yapılmıştır. Enzim-ligand komplekslerinin moleküler dinamik simülasyonu 300 K sabit sıcaklıkta 1 fs zaman aralıkları ile gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 7-Benzil-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 1a)



5.18 g (0.02 mol) Metil 5-(1-hidroksi-2-fenilvinil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat ve 1.94 ml (0.04 mol) hidrazin hidrattan (% 100) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4.38 g (% 91).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 182 °C'dir (Lit (30): E.d. 179 °C). Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

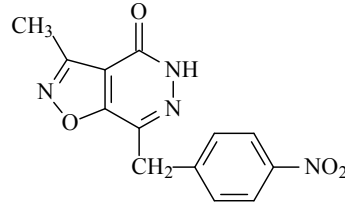
İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.53, 0.71 ve 0.29'dur.

IR spektrumunda (KBr); 3176-2955 (N-H gerilim, C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1682 (C=O gerilim), 1602, 1561, 1492 (C=N ve C=C gerilim), 744 ve 706 (monosüstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.53 (3H, s, - $\text{CH}_3$ ), 4.20 (2H, s, - $\text{CH}_2$ -), 7.23-7.34 (5H, m, fenil halkası protonları) ve 13.07 (1H, yayvan s, NH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 264 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 242 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 273, 163, 104 (% 100), 122, 102, 82 ve 73'de pikler görülür.

**7-(4-Nitrobenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 1b)**



6.08 g (0.02 mol) Metil 5-(1-hidroksi-2-(4-nitrofenil)vinil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat ve 1.94 ml (0.04 mol) hidrazin hidrattan (% 100) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.77 g (% 31).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. >250 °C'dir (Lit (219): E.d. >250 °C). Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

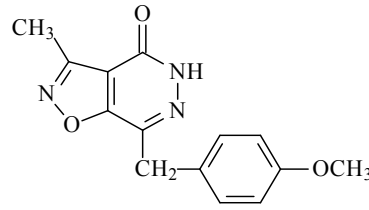
İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.46, 0.67 ve 0.25'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3177-2863 (N-H gerilim, C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1691 (C=O gerilim), 1599, 1571, 1452 (C=N, C=C gerilim ve N-H deformasyon), 1514, 1349 (N=O gerilim), 1427, 1385 (C-H deformasyon), 1195, 1149, 1110 (C-O ve C-N gerilim), 857 (1,4-disüstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.55 (3H, s, - $\text{CH}_3$ ), 4.40 (2H, s, - $\text{CH}_2$ -), 7.61 (2H, dd, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz, J: 2.0 Hz), 8.20 (2H, dd, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz, J: 2.0 Hz) ve 13.13 (1H, yayvan s, NH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 309 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 287 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 271, 150, 120, 102 (% 100) ve 73'de pikler görülür.

**7-(4-Metoksibenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 1c)**



5.78 g (0.02 mol) Metil 5-(1-hidroksi-2-(4-metoksifenil)vinil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat ve 1.94 ml (0.04 mol) hidrazin hidrattan (% 100) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.79 g (% 70).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 177-9 °C'dir (Lit (30): E.d. 176 °C). Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

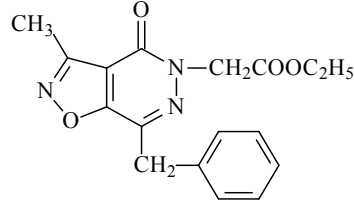
İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.41, 0.63 ve 0.23'dür.

IR spektrumunda (KBr); 3179-2957 (N-H gerilim, C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1693 (C=O gerilim), 1610, 1510, 1464 (C=N, C=C gerilim ve N-H deformasyon), 1428, 1382 (C-H deformasyon), 1249, 1180, 1130, 1114, 1026 (C-O ve C-N gerilim), 846 (1,4-disüstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.50 (3H, s, - $\text{CH}_3$ ), 3.68 (3H, s, - $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (2H, s, - $\text{CH}_2$ -), 6.85 (2H, d, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.0 Hz), 7.19 (2H, d, fenil- $\text{H}_2$ , J: 8.0 Hz) ve 13.01 (1H, yayvan s, NH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 294 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (% 100), 272 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 256, 132, 121, 102, 91 ve 77'de pikler görülür.

**Etil 2-(7-benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetat (Bileşik 2a)**



12.05 g (0.05 mol) 7-Benzil-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 1a) ve 5.56 ml (0.05 mol) etil bromoasetattan (% 98) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 16.03 g (% 98).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 135-6 °C'dir (Lit (19): E.d. 135-6 °C). Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

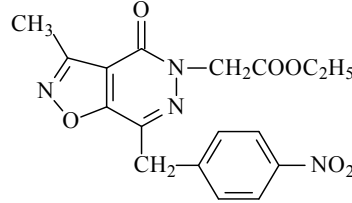
İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.88, 0.29 ve 0.52'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3020 (C-H gerilim, aromatik), 2985 (C-H gerilim, alifatik), 1745 (C=O gerilim, ester), 1694 (C=O gerilim, piridazinon), 1611, 1538, 1495, 1457 (C=N ve C=C gerilim), 1207 (C-O-C gerilim), 743 ve 698 (monosbstitbenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz);  $\delta$  1.20 (3H, t, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.53 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 4.16 (2H, q, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.23 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.97 (2H, s, -CH<sub>2</sub>COO-) ve 7.24-7.34 (5H, m, fenil halkası protonları) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 350 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 271 ve 185'de pikler görülür.

**Etil 2-(7-(4-nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetat  
(Bileşik 2b)**



14.30 g (0.05 mol) 7-(4-Nitrobenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on (Bileşik 1b) ve 5.56 ml (0.05 mol) etil bromoasetattan (% 98) hareketle 3.1.2’de verilen yönteme göre sentez edilip, etanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 11.16 g (% 60).

Sarı renkte kristalize bileşiktir. E.d. 128-9 °C’dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta  z n r. n-Hekzan ve suda  z nmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.80, 0.20 ve 0.46’dır.

IR spektrumunda (KBr); 2983 (C-H gerilim, alifatik), 1733 (C=O gerilim, ester), 1689 (C=O gerilim, piridazinon), 1608, 1597, 1467, 1443 (C=N ve C=C gerilim), 1525, 1344 (N=O gerilim), 1429, 1393, 1375 (C-H deformasyon), 1227, 1205, 1123 (C-O ve C-N gerilim) ve 854 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ ’de pikler görülür.

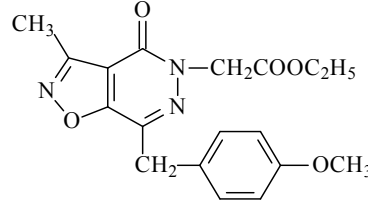
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1.16 (3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.52 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 4.13 (2H, q,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4.41 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.93 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{COO}-$ ), 7.57 (2H, d, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz) ve 8.17 (2H, d, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 395  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 326, 245, 102 ve 59’da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$  için, M.A. 372.34

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	54.84	4.33	15.05
Bulunan :	54.78	4.28	15.04

**Etil 2-(7-(4-metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetat (Bileşik 2c)**



13.55 g (0.05 mol) 7-(4-Metoksibenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 1c) ve 5.56 ml (0.05 mol) etil bromoasetattan (% 98) hareketle 3.1.2’de verilen yönteme göre sentez edilip, etanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 16.60 g (% 93).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 102-4 °C’dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.84, 0.21 ve 0.49’dur.

IR spektrumunda (KBr); 3007 (C-H gerilim, aromatik), 2941 (C-H gerilim, alifatik), 1742 (C=O gerilim, ester), 1689 (C=O gerilim, piridazinon), 1611, 1537, 1512, 1463 (C=N ve C=C gerilim), 1425, 1405, 1375 (C-H deformasyon), 1241, 1209, 1126 (C-O ve C-N gerilim) ve 858 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>’de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 1.20 (3H, t, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.51 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.13-4.15 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> ve -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.94 (2H, s, -CH<sub>2</sub>COO-), 6.85 (2H, d, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.4 Hz) ve 7.19 (2H, d, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.4 Hz) ppm’de pikler grlr.

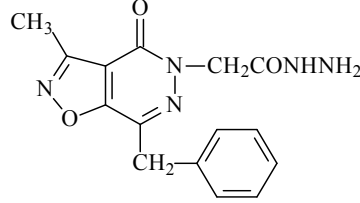
Kütle spektrumunda (m/z); 380 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 358 [M+H]<sup>+</sup>, 312, 245, 102 ve 59’da pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> için, M.A. 357.37

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60.50	5.36	11.76
Bulunan :	60.39	5.28	11.75



**2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit  
(Bileşik 3a)**



3.27 g (0.01 mol) Etil 2-(7-benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetat (Bileşik 2a) ve 9.74 ml (0.20 mol) hidrazin hidrattan (%100) hareketle 3.1.2’de verilen yönteme göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2.82 g (% 90).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 191-2 °C’dir (Lit (19): E.d. 191-2 °C). Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

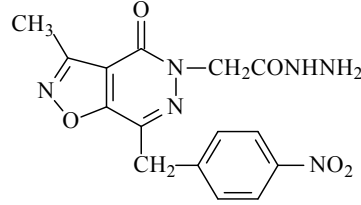
İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-6 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.36, 0.24 ve 0.70’dir.

IR spektrumunda (KBr); 3341, 3263, 3117 (N-H gerilim), 2930 (C-H gerilim, alifatik), 1687 (C=O gerilim, piridazinon), 1664 (C=O gerilim, hidrazit), 1609, 1532, 1495, 1456 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 735 ve 697 (monosüstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ ’de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.52 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 4.20 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.29 (2H, yayvan s, -NH<sub>2</sub>), 4.74 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 7.20-7.38 (5H, m, fenil halkası protonları) ve 9.25 (1H, yayvan s, -NH-) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 336 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 286, 240 ve 182’de pikler görülür.

**2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3b)**



3.72 g (0.01 mol) Etil 2-(7-(4-nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetat (Bileşik 2b) ve 9.74 ml (0.20 mol) hidrazin hidrattan (%100) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanolde kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.11 g (% 87).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 206-8 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-6 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.40, 0.30 ve 0.75'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3321 (N-H gerilim), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, piridazinon), 1655 (C=O gerilim, hidrazit), 1599, 1508, 1462 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1519, 1350 (N=O gerilim), 1209, 1172, 1112, 1051 (C-O ve C-N gerilim) ve 859 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

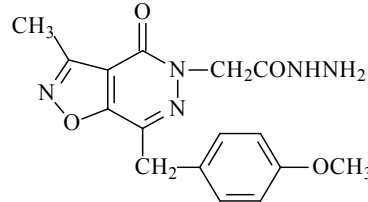
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.54 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 4.29 (2H, yayvan s, -NH<sub>2</sub>), 4.41 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.73 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 7.61 (2H, d, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.4 Hz), 8.20 (2H, d, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.4 Hz) ve 9.25 (1H, yayvan s, -NH-) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 381 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 359 [M+H]<sup>+</sup>, 326, 245, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> için, M.A. 358.31

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	50.28	3.94	23.45
Bulunan :	50.42	3.78	23.25

**2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3c)**



3.57 g (0.01 mol) Etil 2-(7-(4-metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetat (Bileşik 2c) ve 9.74 ml (0.20 mol) hidrazin hidrattan (%100) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanolde kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.02 g (% 88).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 190-2 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-6 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.42, 0.35 ve 0.79'dur.

IR spektrumunda (KBr); 3282 (N-H gerilim), 2836 (C-H gerilim, alifatik), 1694 (C=O gerilim, piridazinon), 1656 (C=O gerilim, hidrazit), 1612, 1585, 1533, 1512, 1458 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1428, 1399, 1303 (C-H deformasyon), 1253, 1206, 1179, 1125, 1033 (C-O ve C-N gerilim) ve 845 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

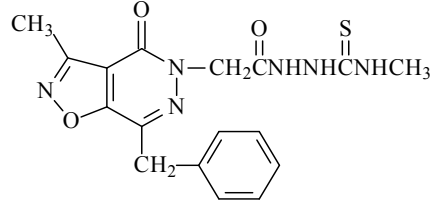
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.50 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.11 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.26 (2H, yayvan s, -NH<sub>2</sub>), 4.71 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 6.85 (2H, dd, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.4 Hz, J: 2.0 Hz), 7.20 (2H, dd, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.4 Hz, J: 2.0 Hz) ve 9.24 (1H, yayvan s, -NH-) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 366 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 345 [M+H]<sup>+</sup>, 245, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> için, M.A. 343.34

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	55.97	4.99	20.40
Bulunan :	55.67	5.02	20.05

**1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazit (Bileşik 4)**



3.13 g (0.01 mol) 2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3a) ve 0.73 g (0.01 mol) metilizotiyosiyandan hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etil asetatтан kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2.55 g (% 66).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 169-71 °C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatта sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.32, 0.46 ve 0.63'dür.

IR spektrumunda; 3288, 3163 (N-H gerilim), 2942 (C-H gerilim, alifatik), 1693 (C=O gerilim, piridazinon, amit), 1555, 1495 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1421, 1363, 1331 (C-H deformasyon), 1205 (C=S gerilim), 1159, 1125, 1049, (C-O ve C-N gerilim), 736 ve 696 (monosübstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

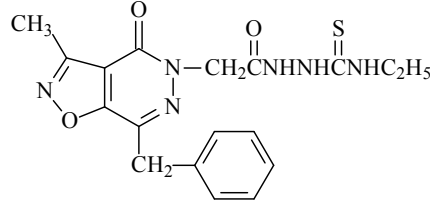
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.53 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.88 (3H, d, NH-CH<sub>3</sub>), 4.22 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.91 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 7.23-7.34 (5H, m, fenil halkası protonları), 7.94 (1H, q, NH-CH<sub>3</sub>), 9.38 (1H, yayvan s, CONHNHCS-) ve 10.15 (1H, yayvan s, CONHNHCS-) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 411[M+Na+2]<sup>+</sup>, 409 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 387 [M+H]<sup>+</sup>, 336, 282, 254, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S için, M.A. 386.43

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	52.84	4.70	21.75	8.30
Bulunan :	52.44	4.59	21.41	8.21

**1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazit (Bileşik 5)**



3.13 g (0.01 mol) 2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3a) ve 0.90 ml (0.01 mol) etilizotiyosiyattan (% 95) 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etil asetatтан kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.48 g (% 87).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 189-91  C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatта sıcakta  z n r. n-Hekzan ve suda  z nmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.40, 0.50 ve 0.72'dir.

IR spektrumunda; 3356, 3262 (N-H gerilim), 1684 (C=O gerilim, piridazinon), 1670 (C=O gerilim, amit), 1599, 1539, 1494, 1455 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1380, 1308 (C-H deformasyon), 1204 (C=S gerilim), 1158, 1125, 1046 (C-O ve C-N gerilim), 736 ve 695 (monosübstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

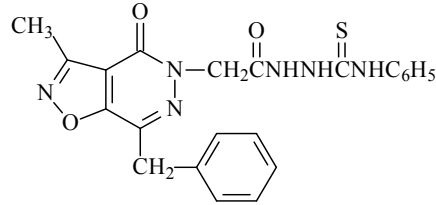
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz);   1.11 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.46-3.49 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.24 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.91 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 7.23-7.37 (5H, m, fenil halkası protonları), 7.87 (1H, t, NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.38 (1H, s, CONHNHCS-) ve 10.19 (1H, s, CONHNHCS-) ppm'de pikler g r l r.

K tle spektrumunda (m/z); 425 [M+Na+2]<sup>+</sup>, 423 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 401 [M+H]<sup>+</sup>, 336, 282, 254, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S için, M.A. 400.46

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	53.99	5.03	20.99	8.01
Bulunan :	53.76	4.73	20.74	7.78

**1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazit (Bileşik 6)**



3.13 g (0.01 mol) 2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3a) ve 1.21 ml (0.01 mol) fenilizotiyosiyanattan (% 98) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etil asetatтан kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.14 g (% 70).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 186-88  C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatта sıcakta  z n r. n-Hekzan ve suda  z nmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.57, 0.68 ve 0.76'dır.

IR spektrumunda; 3496, 3173 (N-H gerilim), 2942 (C-H gerilim, alifatik), 1714 (C=O gerilim, piridazinon), 1659 (C=O gerilim, amit), 1593, 1521, 1464, 1450 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1343 (C-H deformasyon), 1191, 1126, 1075, (C-O ve C-N gerilim), 736 ve 695 (monosübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

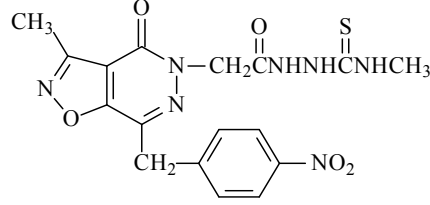
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.52 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 4.24 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.97 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CONH-}$ ), 7.17-7.52 (10H, m, fenil halkası protonları), 9.53 (1H, yayvan s,  $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.83 (1H, yayvan s,  $\text{CONHNHCS-}$ ) ve 10.47 (1H, s,  $\text{CONHNHCS-}$ ) ppm'de pikler görülür.

K tle spektrumunda (m/z); 473  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ , 471 $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 336, 282, 254, 102 ve 59'da pikler görülür

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  için, M.A. 448.50

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	58.92	4.49	18.74	7.15
Bulunan :	58.41	4.48	18.84	6.95

**1-(2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazit (Bileşik 7)**



3.58 g (0.01 mol) 2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetohidrazit (Bileşik 3b) ve 0.73 g (0.01 mol) metilizotiyosiyandan hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etil asetatın kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2.71 g (% 63).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 187-9 °C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatın sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.25, 0.50 ve 0.57'dir.

IR spektrumunda; 3476, 3143 (N-H gerilim), 2979 (C-H gerilim, alifatik), 1680 (C=O gerilim, piridazinon, amit), 1612, 1558, 1464 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1513, 1346 (N=O gerilim), 1427, 1330 (C-H deformasyon), 1209 (C=S gerilim), 1170, 1128, 1109, 1049 (C-O ve C-N gerilim), 846 (1,4-disübstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

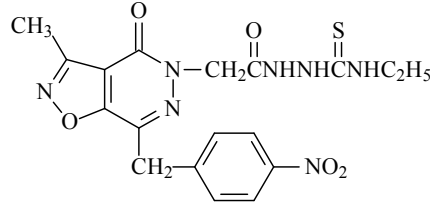
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.55 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.89 (3H, d, NH-CH<sub>3</sub>), 4.23 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.90 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 7.61 (2H, d, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.8 Hz), 7.94 (1H, q, NH-CH<sub>3</sub>), 8.20 (2H, d, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.8 Hz), 9.40 (1H, s, CONHNHCS-) ve 10.15 (1H, s, CONHNHCS-) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 456 [M+Na+2]<sup>+</sup>, 454 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 432 [M+H]<sup>+</sup>, 381, 327, 299, 157, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S için, M.A. 431.43

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	47.33	3.97	22.73	7.43
Bulunan :	47.40	4.12	22.51	6.96

**1-(2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazit (Bileşik 8)**



3.58 g (0.01 mol) 2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3b) ve 0.90 ml (0.01 mol) etilizotiyosiyanattan (% 95) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etil asetatın kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.96 g (% 89).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 203-5 °C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.32, 0.53 ve 0.66'dır.

IR spektrumunda; 3256 (N-H gerilim), 1681 (C=O gerilim, piridazinon, amit), 1608, 1549, 1463 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1514, 1346 (N=O gerilim), 1390, 1325 (C-H deformasyon), 1208 (C=S gerilim), 1176, 1127, 1048 (C-O ve C-N gerilim), 856 (1,4-disübstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1.08 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.53 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.43-3.46 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.41 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.86 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CONH-}$ ), 7.59 (2H, d, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz), 7.82 (1H, t,  $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.18 (2H, d, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz), 9.33 (1H, s,  $\text{CONHNHCS-}$ ) ve 10.14 (1H, s,  $\text{CONHNHCS-}$ ) ppm'de pikler görülür.

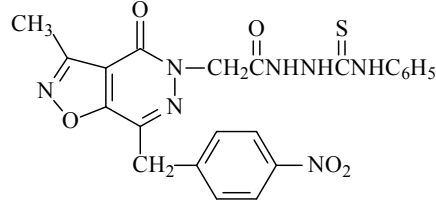
Kütle spektrumunda (m/z); 470  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ , 468  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 381, 327, 299, 157, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$  için, M.A. 445.45

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	48.53	4.30	22.01	7.20
Bulunan :	48.45	4.46	21.91	6.94



**1-(2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazit (Bileşik 9)**



3.58 g (0.01 mol) 2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3b) ve 1.21 ml (0.01 mol) fenilizotiyosiyannattan (% 98) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4.44 g (% 90).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 195-7 °C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.44, 0.64 ve 0.82'dir.

IR spektrumunda; 3324 (N-H gerilim), 2944 (C-H gerilim, alifatik), 1668 (C=O gerilim, piridazinon, amit), 1599, 1545, 1498, 1470 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1518, 1347 (N=O gerilim), 1399, 1319 (C-H deformasyon), 1176, 1133, 1107 (C-O ve C-N gerilim), 857, 742, 690 (mono- ve 1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

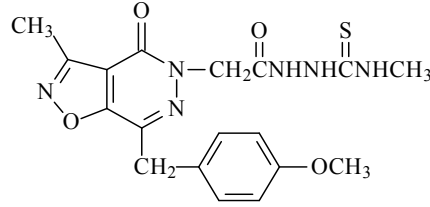
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.51 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 4.41 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.93 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 7.14-8.18 (9H, m, fenil halkası protonları), 9.47 (1H, yayvan s,  $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.75 (1H, s,  $\text{CONHNHCS}-$ ) ve 10.40 (1H, s,  $\text{CONHNHCS}-$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 518  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ , 516  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 494  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 381, 327, 299, 157, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$  için, M.A. 493.50

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	53.54	3.88	19.87	6.50
Bulunan :	53.39	3.65	19.66	6.33

**1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazit (Bileşik 10)**



3.43 g (0.01 mol) 2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3c) ve 0.73 g (0.01 mol) metilizotiyosiyanattan hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etil asetatın kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.45 g (% 83).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 186-8 °C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.28, 0.49 ve 0.63'dür.

IR spektrumunda; 3305, 3195 (N-H gerilim), 2965, 2840 (C-H gerilim, alifatik), 1685 (C=O gerilim, piridazinon, amit), 1610, 1558, 1509, 1467 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1418, 1331 (C-H deformasyon), 1209 (C=S gerilim), 1246, 1178, 1156, 1029 (C-O ve C-N gerilim), 846 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

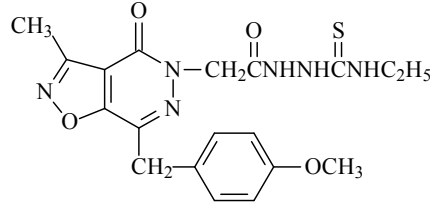
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.51 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 2.88 (3H, d,  $\text{NH}-\text{CH}_3$ ), 3.68 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.13 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.88 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 6.86 (2H, dd, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.4 Hz, J: 2.0 Hz), 7.20 (2H, dd, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.4 Hz, J: 2.0 Hz), 7.94 (1H, q,  $\text{NH}-\text{CH}_3$ ), 9.39 (1H, s,  $\text{CONHNHCS}-$ ) ve 10.15 (1H, yayvan s,  $\text{CONHNHCS}-$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 441  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ , 439  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 342, 312, 284, 132, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  için, M.A. 416.45

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	51.91	4.84	20.18	7.70
Bulunan :	51.69	4.98	19.97	7.69

**1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazit (Bileşik 11)**



3.43 g (0.01 mol) 2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3c) ve 0.90 ml (0.01 mol) etilizotiyosiyandan (% 95) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etil asetatın kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.57 g (% 83).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 193-4 °C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.35, 0.56 ve 0.72'dir.

IR spektrumunda; 3364, 3161 (N-H gerilim), 2964 (C-H gerilim, alifatik), 1675 (C=O gerilim, piridazinon, amit), 1612, 1554, 1514, 1464 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1408, 1381, 1323, 1298 (C-H deformasyon), 1202 (C=S gerilim), 1250, 1184, 1125, 1028 (C-O ve C-N gerilim), 848 (1,4-disüstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

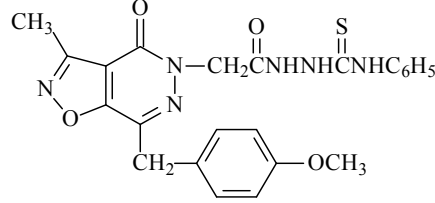
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1.08 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.51 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.45 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.69 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.14 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.87 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 6.86 (2H, dd, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz, J: 2.0 Hz), 7.20 (2H, dd, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz, J: 2.0 Hz), 7.82 (1H, t,  $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.33 (1H, s,  $\text{CONHNHCS}-$ ) ve 10.15 (1H, s,  $\text{CONHNHCS}-$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 455  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ , 453  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 342, 312, 284, 132, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  için, M.A. 430.48

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	53.01	5.15	19.52	7.45
Bulunan :	53.36	4.91	19.84	7.18

**1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazit (Bileşik 12)**



3.43 g (0.01 mol) 2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetohidrazit (Bileşik 3c) ve 1.21 ml (0.01 mol) fenilizotiyosiyannattan (% 98) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.97 g (% 83).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 184-5 °C'dir. Asetonda soğukta, etanol ve etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.60, 0.70 ve 0.77'dir.

IR spektrumunda; 3335, 3217 (N-H gerilim), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1673 (C=O gerilim, piridazinon, amit), 1605, 1546, 1513, 1447 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1363, 1301 (C-H deformasyon), 1204 (C=S gerilim), 1248, 1171, 1126, 1024 (C-O ve C-N gerilim), 850, 745, 688 (mono- ve 1,4-disübstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

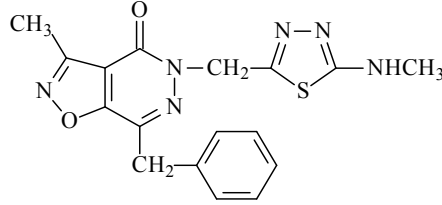
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.51 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.70 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.16 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.95 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 6.85-7.51 (9H, m, fenil halkaları protonları), 9.51 (1H, yayvan s, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.80 (1H, s, CONHNHCS-) ve 10.45 (1H, s, CONHNHCS-) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 503 [M+Na+2]<sup>+</sup>, 501 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 479 [M+H]<sup>+</sup>, 342, 312, 284, 132, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S için, M.A. 478.53

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	57.73	4.63	17.56	6.70
Bulunan :	57.69	4.72	17.41	6.47

**7-Benzil-3-metil-5-((5-(metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 13)**



0.386 g (0.001 mol) 1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazitten (Bileşik 4) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, aseton-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.232 g (% 63).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 152-4 °C'dir. Etanolde soğukta, asetonda sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.30, 0.39 ve 0.51'dir.

IR spektrumunda; 3230 (N-H gerilim), 3010 (C-H gerilim, aromatik), 2942 (C-H gerilim, alifatik), 1686 (C=O gerilim, piridazinon), 1567, 1533, 1494, 1455 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1428, 1400, 1337 (C-H deformasyon), 1296, 1227, 1194, 1153, 1107, 1062, (C-O ve C-N gerilim), 734 ve 696 (monosübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

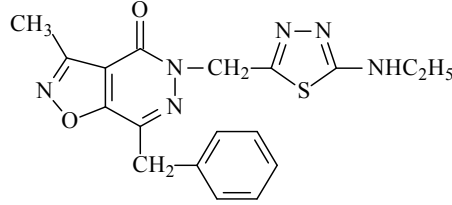
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.54 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.84 (3H, d, NH-CH<sub>3</sub>), 4.22 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.50 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 7.24-7.33 (5H, m, fenil halkası protonları), 7.69 (1H, q, NH-CH<sub>3</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 391 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 369 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 191, 128, 102, 91, 86 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S için, M.A. 368.41

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.42	4.38	22.81	8.70
Bulunan :	55.67	4.37	22.28	8.68

**7-Benzil-3-metil-5-((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 14)**



0.400 g (0.001 mol) 1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazitten (Bileşik 5) hareketle 3.1.2’de verilen yöntemle göre sentez edilip, aseton-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.275 g (% 72).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 180-2 °C’dir. Etanolde soğukta, asetonunda sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.37, 0.51 ve 0.64’dür.

IR spektrumunda; 3184 (N-H gerilim), 3089 (C-H gerilim, aromatik), 2975, 2899, 2860 (C-H gerilim, alifatik), 1683 (C=O gerilim, piridazinon), 1588, 1535, 1492, 1455 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1429, 1409, 1386, 1343 (C-H deformasyon), 1309, 1195, 1148, 1083, 1056, (C-O ve C-N gerilim), 736 ve 696 (monosübstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ ’de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1.15 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.54 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.23-3.27 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.24 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.49 (2H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 7.24-7.33 (5H, m, fenil halkası protonları), 7.87 (1H, t,  $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm’de pikler görülür.

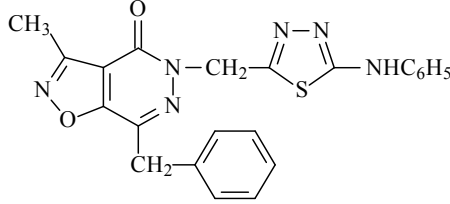
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  10.81 ( $-\text{CH}_3$ ), 14.91 ( $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 36.91 ( $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 39.20 ( $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 49.66 ( $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$ ), 114.95 (izoksazolopiridazinon C-3a), 127.66 (fenil C-4), 129.36 (fenil C-3 ve C-5), 129.50 (fenil C-2 ve C-6), 136.61 (izoksazolopiridazinon C-7), 136.84 (fenil C-1), 152.15 (tiyadiazol C-2), 157.37 (izoksazolopiridazinon C-3), 158.17 (izoksazolopiridazinon C-7a), 163.77 (piridazinon CO) ve 170.53 (tiyadiazol C-5) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 405 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 383 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 183, 142, 102, 86 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S için, M.A. 382.44

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	56.53	4.74	21.97	8.38
Bulunan :	56.65	4.64	21.59	8.32

**7-Benzil-3-metil-5-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 15)**



0.448 g (0.001 mol) 1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazitten (Bileşik 6) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.357 g (% 83).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 207-10 °C'dir (dekomp). Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.50, 0.57 ve 0.88'dir.

IR spektrumunda; 3255 (N-H gerilim), 2973 (C-H gerilim, alifatik), 1686 (C=O gerilim, piridazinon), 1619, 1599, 1574, 1530, 1501, 1453 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1430, 1362 (C-H deformasyon), 1301, 1221, 1192, 1150, 1126, 1096, 1051 (C-O ve C-N gerilim), 747, 738, 696, 667 (monosübstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

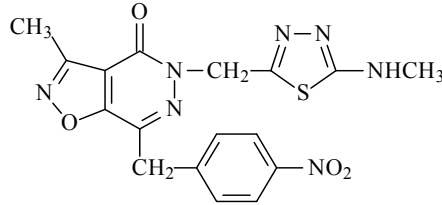
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.55 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 4.25 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.60 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 6.99-7.59 (10H, m, fenil halkaları protonları), 10.40 (1H, s, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 453 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 431 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 190, 183, 169, 151, 102, 91 ve 86'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S için, M.A. 430.48

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	61.38	4.21	19.52	7.45
Bulunan :	61.29	4.03	19.41	7.55

**7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-5-((5-(metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 16)**



0.431 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazitten (Bileşik 7) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.310 g (% 75).

Açık sarı renkte kristalize bileşiktir. E.d. 186-8 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.26, 0.43 ve 0.52'dir.

IR spektrumunda; 3216 (N-H gerilim), 2939 (C-H gerilim, alifatik), 1682 (C=O gerilim, piridazinon), 1606, 1491 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1521, 1346 (N=O gerilim), 1430, 1409, 1314 (C-H deformasyon), 1194, 1149, 1121, 1088, 1049 (C-O ve C-N gerilim), 857 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.53 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.81 (3H, d, NH-CH<sub>3</sub>), 4.40 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.44 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 7.58 (2H, d, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.8 Hz), 7.65 (1H, q, NH-CH<sub>3</sub>), 8.16 (2H, d, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.8 Hz) ppm'de pikler görülür.

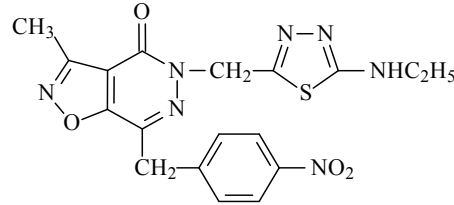


Kütle spektrumunda (m/z); 436 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 414 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 169, 149, 128, 102, 86 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S için, M.A. 413.41

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	49.39	3.66	23.72	7.76
Bulunan :	49.18	3.69	23.19	7.71

**7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-5-((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil) izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 17)**



0.445 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazitten (Bileşik 8) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.277 g (% 65).

Açık sarı renkte kristalize bileşiktir. E.d. 183-5 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.31, 0.45 ve 0.63'dür.

IR spektrumunda; 3187 (N-H gerilim), 2958, 2853 (C-H gerilim, alifatik), 1686 (C=O gerilim, piridazinon), 1586, 1511, 1451 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1520, 1346 (N=O gerilim), 1303 (C-H deformasyon), 1200, 1163, 1117, 1079 (C-O ve C-N gerilim), 856 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

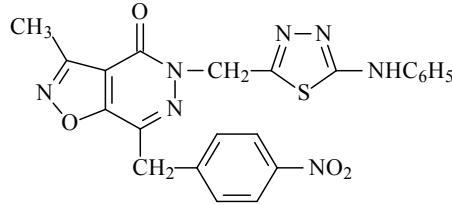
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 1.12 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.53 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.21 (2H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.40 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.44 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 7.58 (2H, d, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.8 Hz), 7.71 (1H, t, NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.16 (2H, d, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.8 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 450 [M+Na]<sup>+</sup>, 428 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 149, 102, 91 ve 86 (% 100)'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S için, M.A. 427.44

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	50.58	4.01	22.94	7.50
Bulunan :	50.30	4.05	22.63	7.60

**7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-5-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 18)**



0.493 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazitten (Bileşik 9) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etilasetat-aseton karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.427 g (% 90).

Açık sarı renkte kristalize bileşiktir. E.d. 234-6 °C'dir (dekompoz). Asetonda soğukta, etanol ve etilasetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.41, 0.53 ve 0.84'dür.

IR spektrumunda; 3198 (N-H gerilim), 2896 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, piridazinon), 1601, 1572, 1540, 1503, 1454 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1519, 1346 (N=O gerilim), 1437, 1313 (C-H deformasyon), 1207, 1145, 1118, 1092 (C-O ve C-N gerilim), 857, 751, 691 (mono- ve 1,4-disübstitübenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

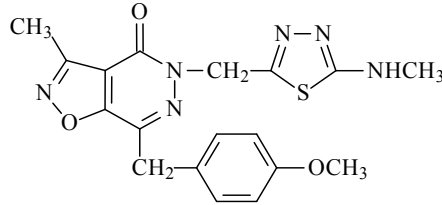
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.53 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 4.41 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.55 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 6.96-8.16 (9H, m, fenil halkaları protonları), 10.33 (1H, s, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 498 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 476 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 190, 153, 149, 102, 86 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S için, M.A. 475.48

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.57	3.60	20.62	6.74
Bulunan :	55.66	3.78	20.48	6.81

**7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-5-((5-(metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil) izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 19)**



0.416 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazitten (Bileşik 10) hareketle 3.1.2'de verilen yonteme göre sentez edilip, aseton-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.159 g (% 40).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 186-8 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.29, 0.45 ve 0.51'dir.

IR spektrumunda; 3220 (N-H gerilim), 2999, 2940, 2839 (C-H gerilim, alifatik), 1688 (C=O gerilim, piridazinon), 1613, 1571, 1536, 1510, 1462 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1426, 1411, 1399, 1382 (C-H deformasyon), 1295, 1258, 1228, 1192, 1154, 1110, 1063, 1028 (C-O ve C-N gerilim), 845 (1,4-disübstitübenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

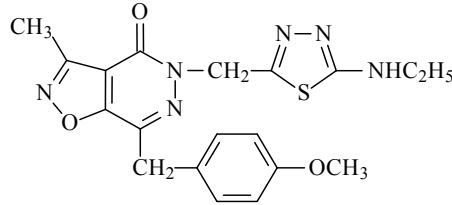
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.51 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.81 (3H, d, NH-CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.13 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.45 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 6.85 (2H, d, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.8 Hz), 7.65 (1H, q, NH-CH<sub>3</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 421 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 399 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 272, 233, 169, 151, 128, 102, 86 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S için, M.A. 398.44

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	54.26	4.55	21.09	8.05
Bulunan :	54.13	4.59	20.82	8.18

**7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-5-((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil) izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 20)**



0.430 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazitten (Bileşik 11) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, aseton-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.144 g (% 35).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 183-5 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.33, 0.47 ve 0.65'dir.

IR spektrumunda; 3206 (N-H gerilim), 2837 (C-H gerilim, alifatik), 1687 (C=O gerilim, piridazinon), 1612, 1584, 1535, 1510, 1462 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1427, 1408, 1386, 1339 (C-H deformasyon), 1299, 1257, 1227, 1190, 1174, 1146, 1113, 1068, 1029 (C-O ve C-N gerilim), 829 (1,4-disübstitübenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

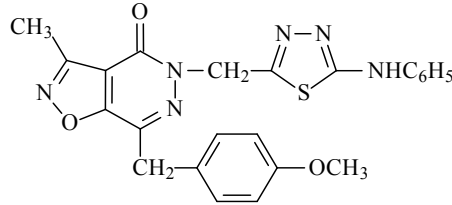
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 1.12 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.51 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.22 (3H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.13 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.45 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 6.85 (2H, d, fenil-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J: 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, fenil-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J: 8.8 Hz), 7.71 (1H, t, NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 435 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 413 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 151,142, 102 ve 86'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S için, M.A. 412.47

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.33	4.89	20.38	7.77
Bulunan :	54.85	4.86	19.82	7.64

**7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-5-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 21)**



0.478 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazitten (Bileşik 12) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, aseton-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.414 g (% 90).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 172-4 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-8 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.46, 0.56 ve 0.86'dır.

IR spektrumunda; 3203 (N-H gerilim), 3206 (C-H gerilim, aromatik), 2932, 2844 (C-H gerilim, alifatik), 1692 (C=O gerilim, piridazinon), 1611, 1562, 1536, 1504, 1463, 1449 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1408, 1384 (C-H deformasyon), 1303, 1252, 1190, 1176, 1139, 1117, 1087, 1034 (C-O ve C-N gerilim), 851, 745, 690 (mono- ve 1,4-disüstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

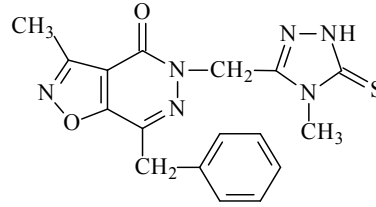
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.52 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.67 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.14 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.56 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 6.83-7.56 (9H, m, fenil halkaları protonları), 10.34 (1H, s, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 483 [M+Na]<sup>+</sup>, 461 [M+H]<sup>+</sup>, 325, 233, 190, 151, 136, 102, 91 ve 86 (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S için, M.A. 460.51

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	59.99	4.38	18.25	6.96
Bulunan :	59.74	4.34	18.02	7.02

**7-Benzil-3-metil-5-((4-metil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil) izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 22)**



0.386 g (0.001 mol) 1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazitten (Bileşik 4) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.283 g (% 77).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 161-3 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.41, 0.53 ve 0.68'dir.

IR spektrumunda; 3343 (N-H gerilim), 2975 (C-H gerilim, alifatik), 1680 (C=O gerilim, piridazinon), 1611, 1576, 1540, 1499, 1457 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1430 (C-H deformasyon), 1332 (C=S gerilim), 1262, 1199, 1126, 1089, 1051 (C-O ve C-N gerilim), 741 ve 699 (monosüstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

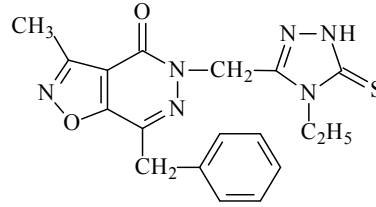
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2.54 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.43 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4.21 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.45 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 7.24-7.32 (5H, m, fenil halkası protonları), 13.71 (1H, yayvan s, -NH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 391 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 369 [M+H]<sup>+</sup>, 336, 245, 229, 102, 73 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S için, M.A. 368.41

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.42	4.38	22.81	8.70
Bulunan :	55.48	4.24	22.65	8.77

**7-Benzil-3-metil-5-((4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil) izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 23)**



0.400 g (0.001 mol) 1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazitten (Bileşik 5) hareketle 3.1.2'de verilen yönteme göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.325 g (% 85).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 172-4 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.45, 0.57 ve 0.73'dür.

IR spektrumunda; 3365 (N-H gerilim), 3098, 3051 (C-H gerilim, aromatik), 2976, 2921 (C-H gerilim, alifatik), 1688 (C=O gerilim, piridazinon), 1613, 1574, 1537, 1506, 1464, 1441 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1424, 1368, 1314 (C-H deformasyon), 1350 (C=S gerilim), 1277, 1193, 1147, 1120, 1086, 1050 (C-O ve C-N gerilim), 739 ve 696 (monosüstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 1.12 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 4.01 (2H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.22 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.48 (2H, s, -N-

CH<sub>2</sub>-), 7.27-7.32 (5H, m, fenil halkası protonları), 13.74 (1H, s, -NH) ppm'de pikler görülür.

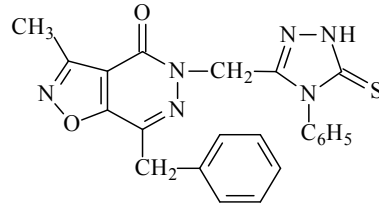
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 10.79 (-CH<sub>3</sub>), 13.85 (-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 36.74 (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 39.20 (-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 45.43 (-CH<sub>2</sub>-C=N), 114.92 (izoksazolopiridazinon C-3a), 127.67 (fenil C-4), 129.35 (fenil C-3 ve C-5), 129.49 (fenil C-2 ve C-6), 136.50 (izoksazolopiridazinon C-7), 136.91 (fenil C-1), 148.46 (triazoltiyon C-3), 157.54 (izoksazolopiridazinon C-3), 158.20 (izoksazolopiridazinon C-7a), 163.82 (piridazinon CO) ve 167.38 (tiyon CS) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 405 [M+Na]<sup>+</sup> (% 100), 383 [M+H]<sup>+</sup>, 373, 351, 325, 301, 271, 233, 112, 102, 85 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S için, M.A. 382.44

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	56.53	4.74	21.97	8.38
Bulunan :	56.12	4.96	21.01	8.07

**7-Benzil-3-metil-5-((4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil) izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 24)**



0.448 g (0.001 mol) 1-(2-(7-Benzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazitten (Bileşik 6) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.408 g (% 95).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 240-2 °C'dir (dekompoz). Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.43, 0.56 ve 0.75'dir.



IR spektrumunda; 3361 (N-H gerilim), 3029 (C-H gerilim, aromatik), 2976, 2897 (C-H gerilim, alifatik), 1691 (C=O gerilim, piridazinon), 1598, 1575, 1534, 1490, 1455 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1359 (C-H deformasyon), 1307 (C=S gerilim), 1262, 1230, 1205, 1131, 1094, 1051 (C-O ve C-N gerilim), 769, 736, 692 ve 662 (monosübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

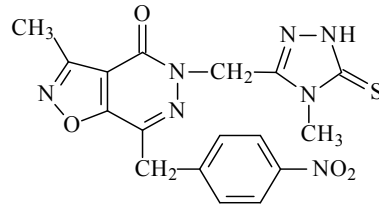
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.42 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 4.10 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.29 (2H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 7.17-7.36 (10H, m, fenil halkaları protonları), 13.93 (1H, s,  $-\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 453  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 413, 348, 325, 301, 271, 233, 137, 130, 102, 85 ve 73'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  için, M.A. 430.48

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	61.38	4.21	19.52	7.45
Bulunan :	61.55	3.92	19.43	7.23

**7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-5-((4-metil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 25)**



0.431 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazitten (Bileşik 7) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanol-aseton karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.310 g (% 75).

Açık sarı renkte kristalize bileşiktir. E.d. 209-11 °C'dir (dekom). Kloroformda soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.35, 0.52 ve 0.60'dır.

IR spektrumunda; 3360 (N-H gerilim), 2976, 2886 (C-H gerilim, alifatik), 1685 (C=O gerilim, piridazinon), 1604, 1573, 1542, 1499, 1456 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1512, 1344 (N=O gerilim), 1430, 1386 (C-H deformasyon), 1261, 1202, 1156, 1129, 1084, 1051 (C-O ve C-N gerilim), 858 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

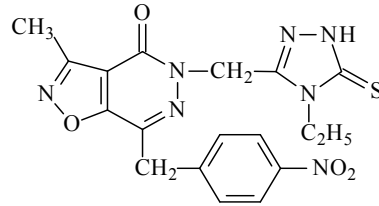
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.56 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.38 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 4.40 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.42 (2H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 7.55 (2H, d, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz), 8.19 (2H, d, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz), 13.71 (1H, yayvan s,  $-\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 436  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 350, 325, 301, 233, 153, 149, 101, 85 ve 73'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$  için, M.A. 413.41

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	49.39	3.66	23.72	7.76
Bulunan :	49.50	4.03	23.33	7.43

**7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-5-((4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 26)**



0.445 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazitten (Bileşik 8) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanol-aseton karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.380 g (% 89).

Açık sarı renkte kristalize bileşiktir. E.d. 180-2 °C'dir (dekomp). Kloroformda soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.39, 0.56 ve 0.67'dir.

IR spektrumunda; 3359 (N-H gerilim), 2976, 2900 (C-H gerilim, alifatik), 1686 (C=O gerilim, piridazinon), 1593, 1572, 1540, 1496, 1464 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1512, 1342 (N=O gerilim), 1371 (C-H deformasyon), 1276, 1205, 1160, 1128, 1051 (C-O ve C-N gerilim), 858 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

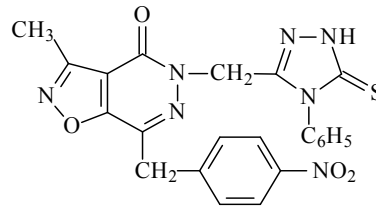
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1.11 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.56 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.97 (2H, q,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.42 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.45 (2H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 7.56 (2H, d, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz), 8.20 (2H, d, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz), 13.74 (1H, s,  $-\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 450  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 336, 229, 149, 102 ve 73'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$  için, M.A. 427.44

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	50.58	4.01	22.94	7.50
Bulunan :	50.74	3.71	22.06	7.18

**7-(4-Nitrobenzil)-3-metil-5-((4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 27)**



0.493 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(Nitrobenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazitten (Bileşik 9) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanol-aseton karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.399 g (% 84).

Açık sarı renkte kristalize bileşiktir. E.d. 202-4 °C'dir (dekomp). Kloroformda soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.43, 0.59 ve 0.72'dir.

IR spektrumunda; 3357 (N-H gerilim), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, piridazinon), 1599, 1589, 1546, 1493, 1445 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1513, 1341 (N=O gerilim), 1434, 1385 (C-H deformasyon), 1227, 1215, 1169, 1123, 1094, 1052 (C-O ve C-N gerilim), 853, 737, 697 (mono- ve 1,4-disübstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

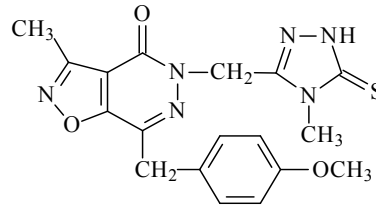
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.45 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 4.33 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.28 (2H, s,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 7.20-8.21 (9H, m, fenil halkaları protonları), 13.95 (1H, yayvan s,  $-\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 498  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 476  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 380, 245, 229, 149, 102 ve 73'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$  için, M.A. 475.48

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.57	3.60	20.62	6.74
Bulunan :	55.54	3.75	20.85	6.68

**7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-5-((4-metil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 28)**



0.416 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-metiltiyosemikarbazitten (Bileşik 10) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanolde kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.362 g (% 91).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 195-7 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.41, 0.53 ve 0.67'dir.

IR spektrumunda; 3359 (N-H gerilim), 2974 (C-H gerilim, alifatik), 1684 (C=O gerilim, piridazinon), 1621, 1575, 1550, 1504, 1457 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1411 (C-H deformasyon), 1320 (C=S gerilim), 1272, 1250, 1178, 1122, 1089, 1051, 1029 (C-O ve C-N gerilim), 854 (1,4-disüstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

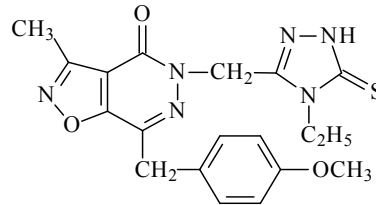
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.54 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.44 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 3.72 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.13 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.45 (2H, s,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 6.88 (2H, d, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz), 13.71 (1H, yayvan s,  $-\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 421  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 360, 301, 245, 229, 133, 102 ve 73'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  için, M.A. 398.44

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	54.26	4.55	21.09	8.05
Bulunan :	53.89	4.33	20.74	7.93

**7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-5-((4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 29)**



0.430 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-etiltiyosemikarbazitten (Bileşik 11) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.338 g (% 82).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 190-2 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.45, 0.56 ve 0.73'dür.

IR spektrumunda; 3365 (N-H gerilim), 3099 (C-H gerilim, aromatik), 2926 (C-H gerilim, alifatik), 1684 (C=O gerilim, piridazinon), 1611, 1576, 1541, 1504, 1463 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1408, 1354 (C-H deformasyon), 1326 (C=S gerilim), 1275, 1245, 1179, 1135, 1095, 1051, 1030 (C-O ve C-N gerilim), 853 (1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

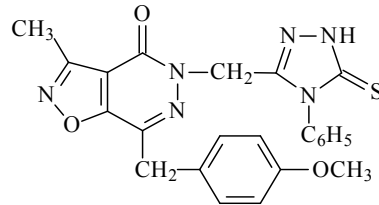
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1.12 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.54 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.72 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.01 (2H, q,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.47 (2H, s,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 6.87 (2H, d, fenil- $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , J: 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, fenil- $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ , J: 8.8 Hz) ve 13.72 (1H, s,  $-\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 435  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 360, 301, 245, 229, 133, 102 ve 73'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  için, M.A. 412.47

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.33	4.89	20.38	7.77
Bulunan :	55.16	4.75	20.15	7.72

**7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-5-((4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)izoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 30)**



0.478 g (0.001 mol) 1-(2-(7-(4-Metoksibenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4H)-il)asetil)-4-feniltiyosemikarbazitten (Bileşik 12) hareketle 3.1.2'de verilen yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.396 g (% 86).

Beyaz renkte kristalize bileşiktir. E.d. 174-6 °C'dir. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-7 ve S-9 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.43, 0.56 ve 0.73'dür.

IR spektrumunda; 3360 (N-H gerilim), 2974, 2894 (C-H gerilim, alifatik), 1689 (C=O gerilim, piridazinon), 1613, 1582, 1541, 1494, 1458 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 1408, 1384 (C-H deformasyon), 1304 (C=S gerilim), 1247, 1232, 1179, 1153, 1098, 1051, 1026 (C-O ve C-N gerilim), 842, 749, 696 (mono- ve 1,4-süstitübenzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2.43 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.72 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.04 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.30 (2H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 6.87-7.35 (9H, m, fenil halkaları protonları), 13.94 (1H, s,  $-\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 483  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (% 100), 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 360, 301, 245, 229, 133, 102 ve 73'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  için, M.A. 460.51

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	59.99	4.38	18.25	6.96
Bulunan :	59.66	4.44	18.07	6.78

#### 4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezini yaptığımız 18 hedef bileşiğin COX-1 ve COX-2 enzim inhibitör aktiviteleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Sentezi yapılan bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine ait IC<sub>50</sub> (μM) değerleri ve selektivite indeksleri

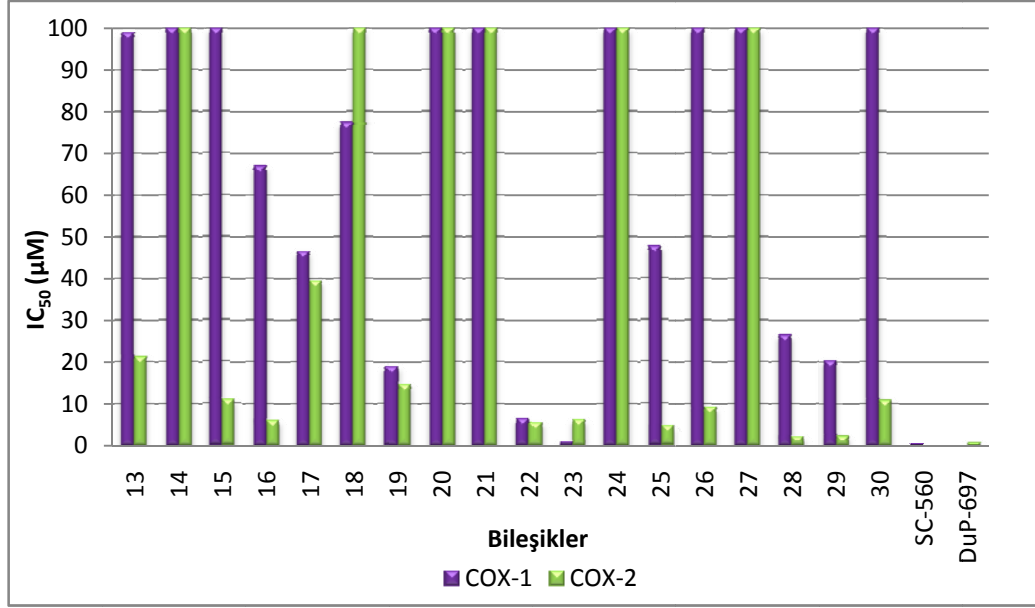
Bileşik	COX-1 IC <sub>50</sub> (μM) <sup>1</sup>	COX-2 IC <sub>50</sub> (μM) <sup>1</sup>	Selektivite İndeksi <sup>2</sup>
13	99.1	21.3	4.6
14	> 100	> 100	-
15	> 100	10.9	> 10
16	67.0	6.0	11.1
17	46.7	39.6	1.1
18	77.4	> 100	-
19	19.0	14.7	1.3
20	> 100	> 100	-
21	> 100	> 100	-
22	6.4	5.5	1.1
23	0.9	6.1	0.1
24	> 100	> 100	-
25	47.7	4.6	10.3
26	> 100	9.2	> 10
27	> 100	> 100	-
28	26.5	2.1	12.6
29	20.5	2.24	9.15
30	> 100	10.8	> 10
<b>SC-560</b>	0.0085	-	-
<b>DuP-697</b>	-	0.0416	-

\*Her değer 3 bağımsız deneyin ortalamasını göstermektedir.

<sup>1</sup> Enzimin aktivitesini %50 inhibe etmek için gerekli test bileşiği konsantrasyonu

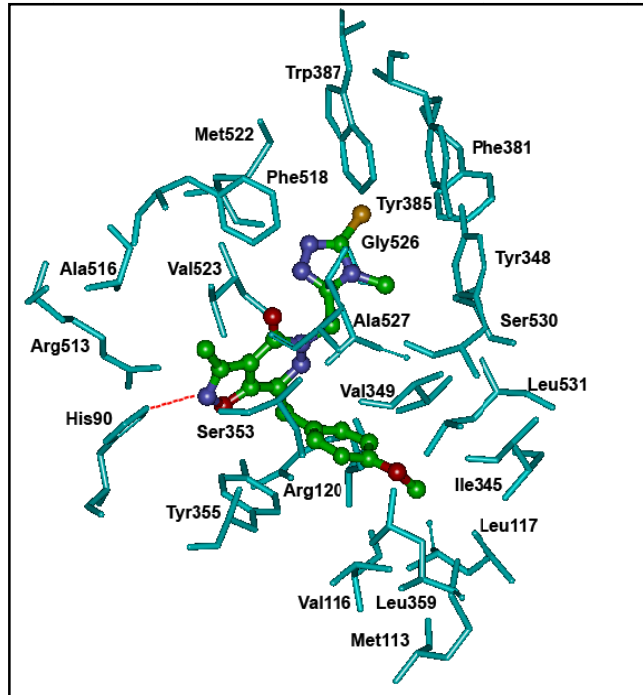
<sup>2</sup> Selektivite indeksi = COX-1 IC<sub>50</sub>/COX-2 IC<sub>50</sub>



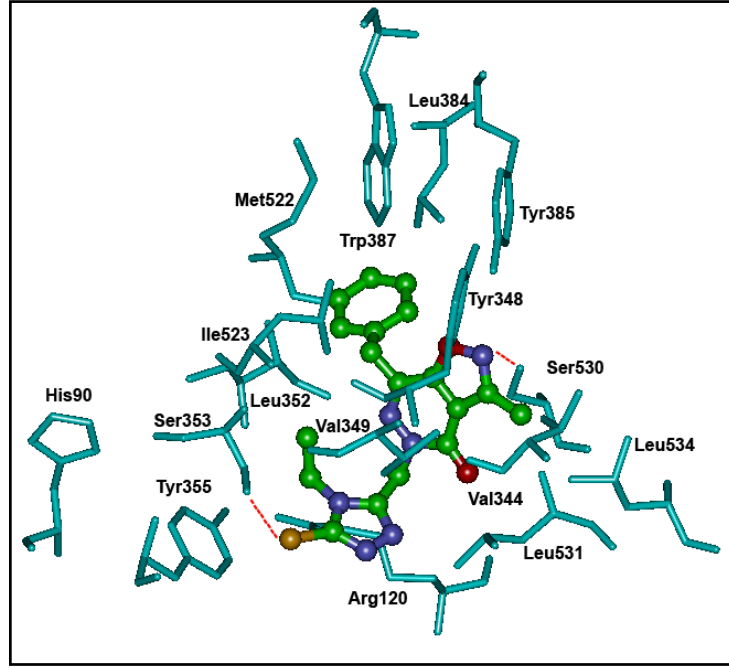


Şekil 4.1. Bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine ait  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) değerleri

#### 4.3. Docking



Şekil 4.2. Selektif COX-2 inhibitör etkiye sahip **Bileşik 28**'in ( $IC_{50} = 2.10 \mu M$ ,  $SI = 12.60$ ) COX-2 aktif cebi ile etkileşmesi (**Bileşik 28** top ve çubuk gösterimi ile, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgiler halinde gösterilmiş ve hidrojenler sade bir görüntü elde etmek amacı ile gösterilmemiştir)

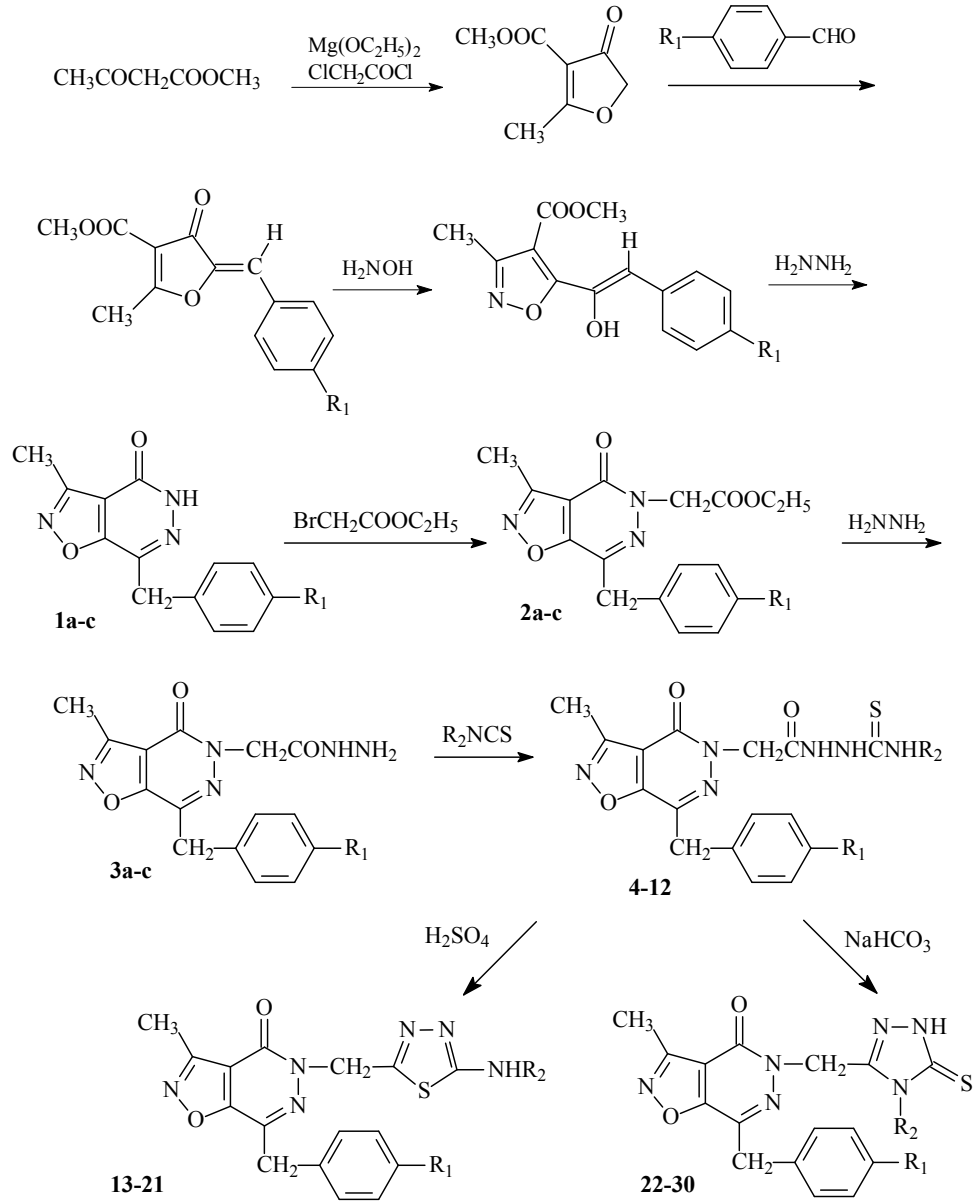


**Şekil 4.3.** Selektif COX-1 inhibitör etkiye sahip **Bileşik 23**'ün ( $IC_{50} = 0.90 \mu M$ ,  $SI = 0.1$ ) COX-1 aktif cebi ile etkileşmesi (**Bileşik 23** top ve çubuk gösterimi ile, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgiler halinde gösterilmiş ve hidrojenler sade bir görüntü elde etmek amacı ile gösterilmemiştir)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 7-(benzil/4-sübstitübenzil)-5-((5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on ve 7-(benzil/4-sübstitübenzil)-5-((4-sübstitü-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevi 18 yeni bileşiğin (**Bileşik 13-30**) sentezleri yapılmış, yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektrumları ve eleman analiz sonuçlarına ait veriler yardımıyla kanıtlanmıştır. Yapıları kanıtlanan bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine ait IC<sub>50</sub> (µM) değerleri ve selektivite indeksleri hesaplanmıştır. Ayrıca sentezi yapılan bileşiklerden **Bileşik 28**'in COX-2 enzimi ve **Bileşik 23**'ün ise COX-1 enzimiyle muhtemel etkileşmelerini aydınlatmak amacıyla *docking* çalışması yapılmıştır.

Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez yöntemleri aşağıda gösterilmiştir.



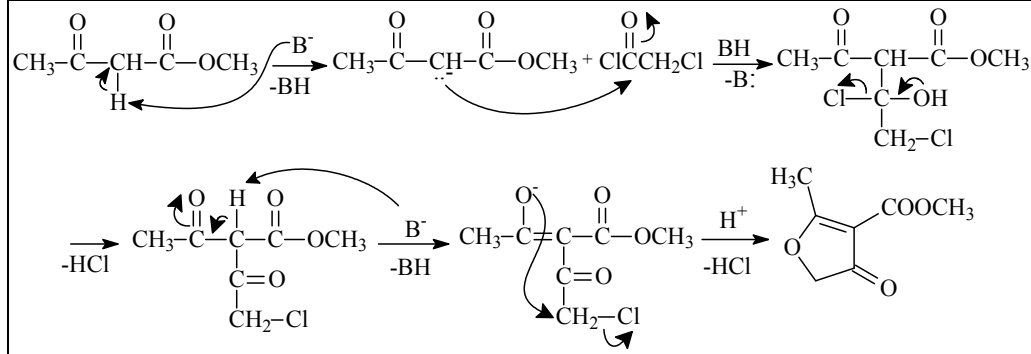
$\text{R}_1$ : H,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OCH}_3$

$\text{R}_2$ :  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$

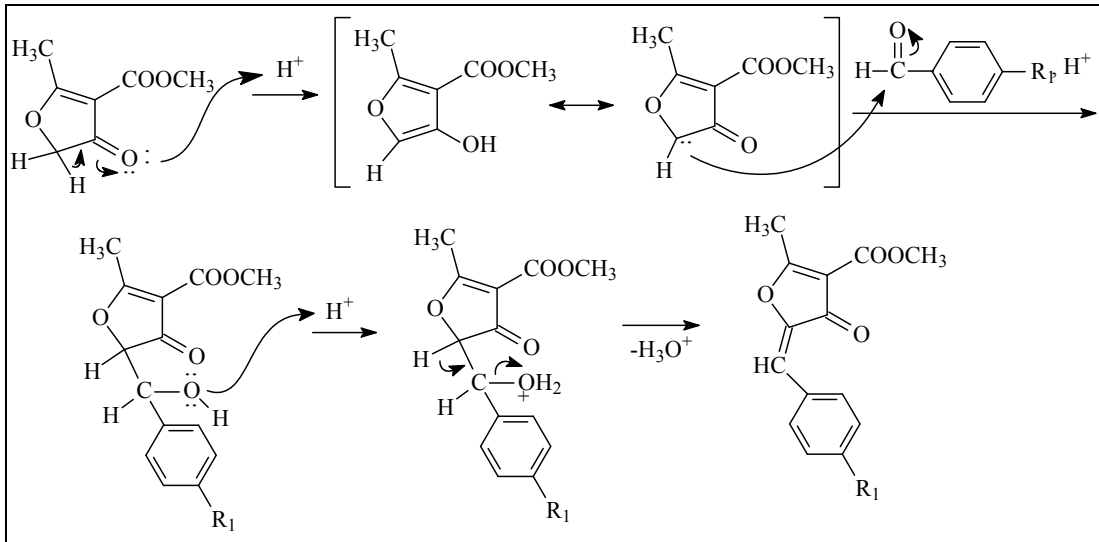
**Şekil 5.1.** Bileşiklerin sentez yöntemleri

Sentez çalışmalarında başlangıç maddesi olarak kullandığımız metil 2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat, metil asetoasetatın magnezyum etoksit varlığında, kloroasetil klorür ile reaksiyonu sonucu % 45 verimle elde edilmiştir. Reaksiyonda, etil 2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilatın sentezinde kullanılan yöntem uygulanmıştır (220-224). Etil asetoasetattan hareketle yürütülen

reaksiyonlarda, oluşan ürünün veriminin oldukça düşük olması nedeniyle çalışmamızda hareket maddesi olarak metil asetoasetat tercih edilmiştir.

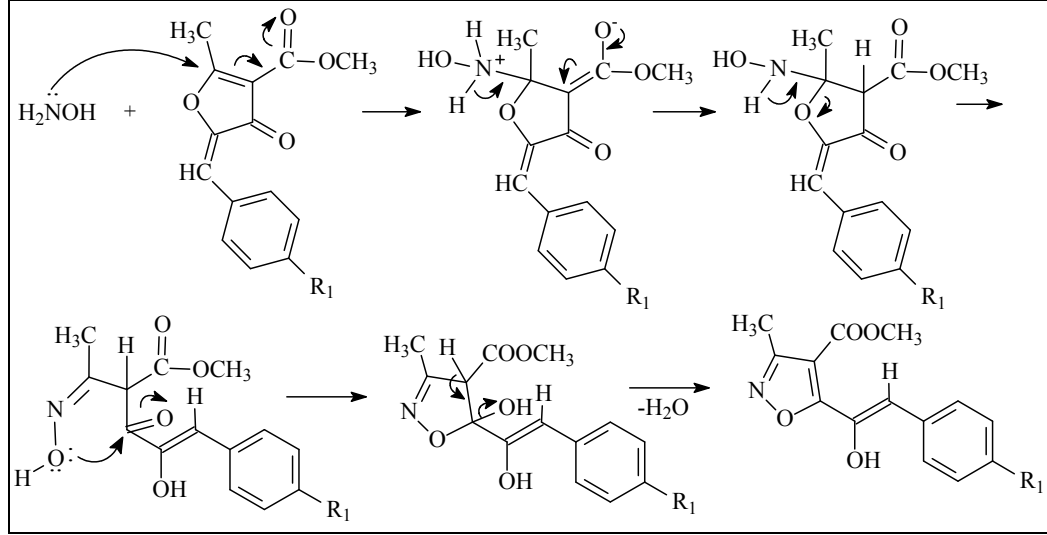


Elde edilen metil 2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat, literatürde verilen sentez yöntemine göre (220, 225, 226), p-toluensülfonik asit katalizörlüğünde uygun benzaldehit türevleri ile reaksiyona sokulmuş ve % 62-70 verimle metil 5-(benziliden/4-süstitübenziliden)-2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat türevleri kazanılmıştır.

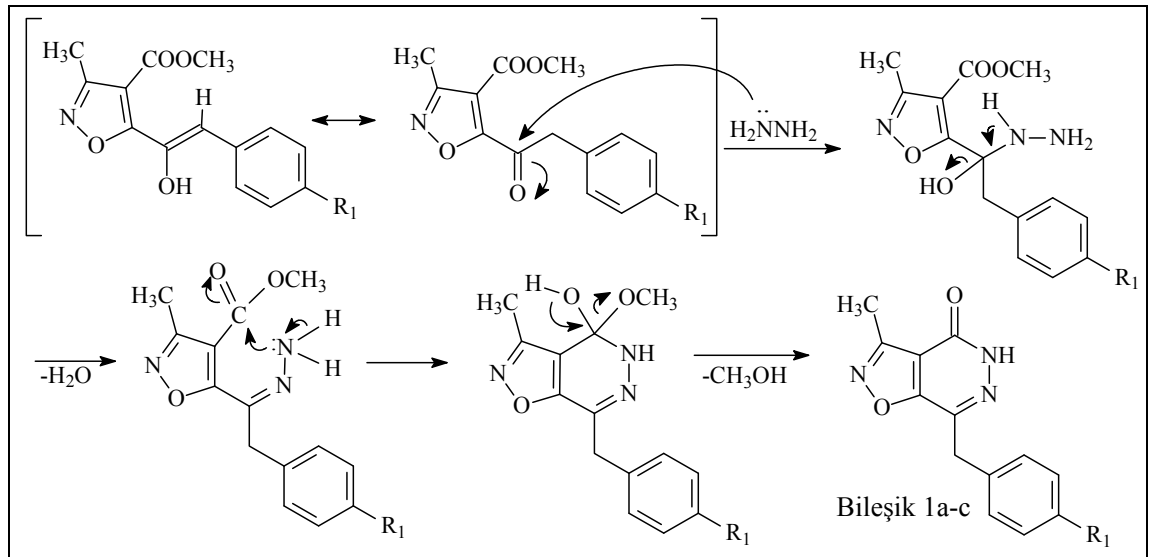


Çalışmamızın bundan sonraki aşamasında, metil 5-(benziliden/4-süstitübenziliden)-2-metil-4-okso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat türevleri literatürde verilen yönteme göre (30, 219), hidroksilamin hidroklorür ile sodyum

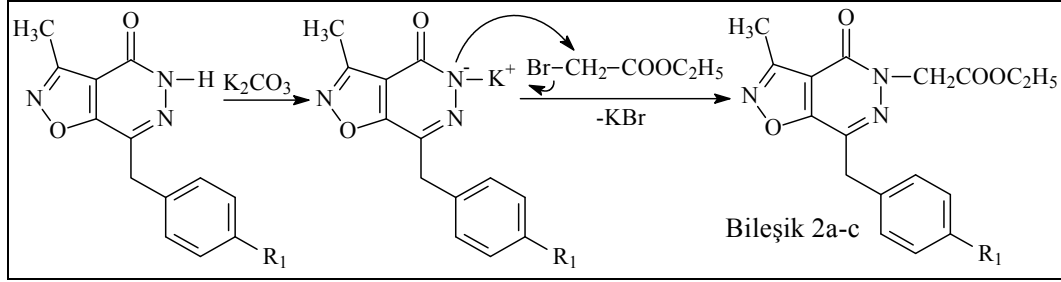
asetat varlığında reaksiyona sokularak % 63-66 verimle metil 5-(1-hidroksi-2-(fenil/4-sübstitüefenil)vinil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat türevleri elde edilmiştir.



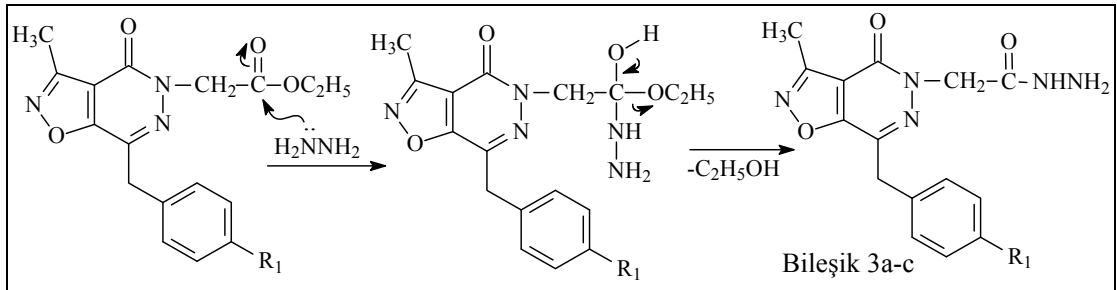
Metil 5-(1-hidroksi-2-(fenil/4-sübstitüefenil)vinil)-3-metilizoksazol-4-karboksilat türevlerinin hidrazin hidrat ile ısıtılması sonucu ise % 31-91 verimle bileşiklerimizin ana yapısını oluşturan 7-(benzil/4-sübstitüebenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (**Bileşik 1a-c**) türevleri elde edilmiştir (30, 219)



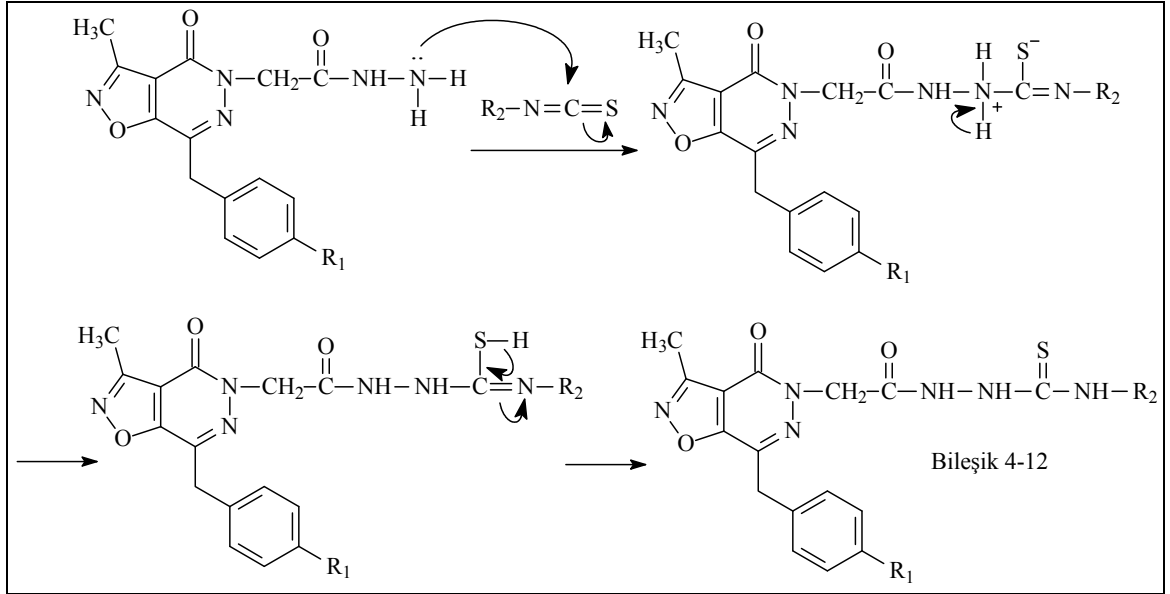
Daha sonra 7-(benzil/4-sübstitübenzil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on (**Bileşik 1a-c**) türevleri, potasyum karbonat varlığında etil bromoasetat ile reaksiyona sokularak % 60-98 verimle etil 2-(7-(benzil/4-sübstitübenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetat (**Bileşik 2a-c**) yapısındaki türevlere dönüştürülmüştür.



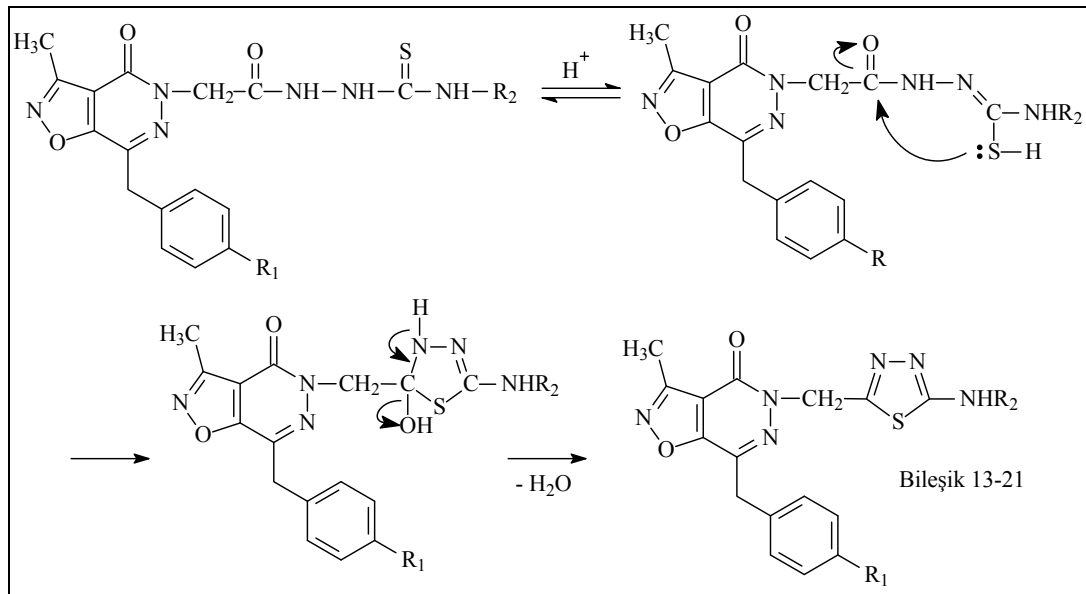
Etil 2-(7-(benzil/4-sübstitübenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetat (**Bileşik 2a-c**) türevleri hidrazin hidratın aşırısı ile reaksiyona girerek % 87-90 verimle 2-(7-(benzil/4-sübstitübenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetohidrazit (**Bileşik 3a-c**) türevlerini oluşturmuştur.



2-(7-(Benzil/4-sübstitübenzil)-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetohidrazit (**Bileşik 3a-c**) türevlerinin sübtitü izotiyosiyanat türevleri ile ısıtılması sonucu ise % 63-90 arasında değişen verimlerle 1-(2-(7-benzil/4-sübstitübenzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetil)-4-sübstitü tiyosemikarbazit (**Bileşik 4-12**) türevleri elde edilmiştir.

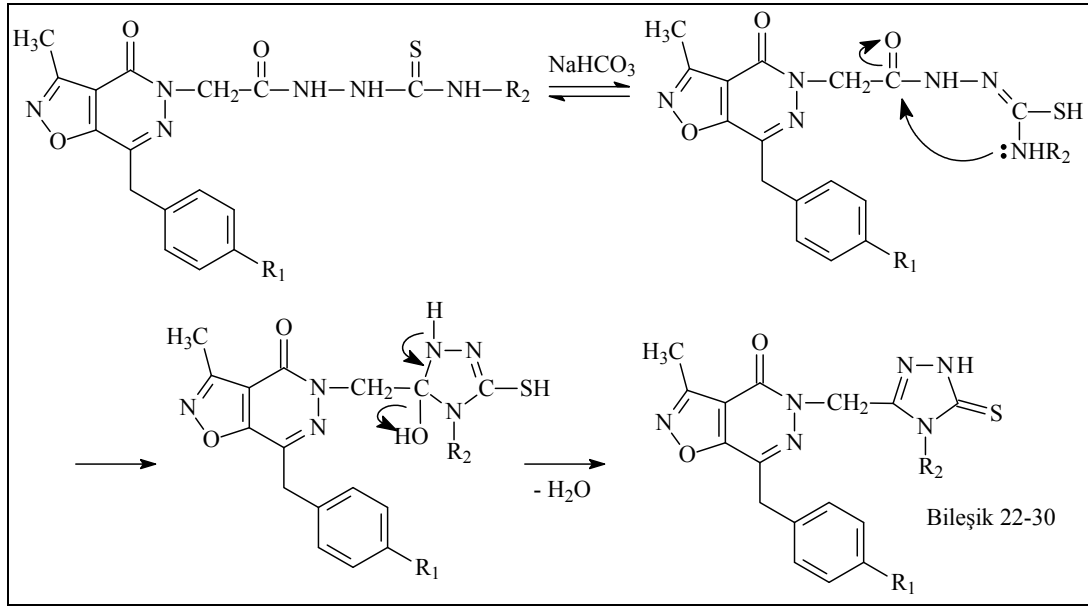


Tiyosemikarbazit bileşiklerinden hareketle yapılan halka kapatma çalışmalarımızın ilk aşamasında, 1-(2-(7-benzil/4-sübstitüebenzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetil)-4-sübstitüetiyosemikarbazit (**Bileşik 4-12**) bileşikleri oda sıcaklığında derişik sülfürik asitle muamele edilerek % 35-90 aralığında değişen verimlerle 7-(benzil/4-sübstitüebenzil)-5-((5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on (**Bileşik 13-21**) türevleri elde edilmiştir.



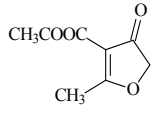
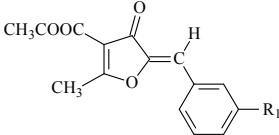
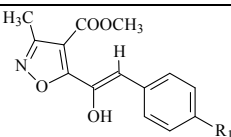
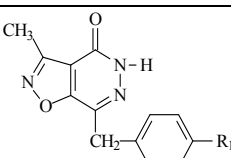
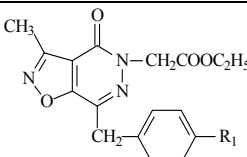
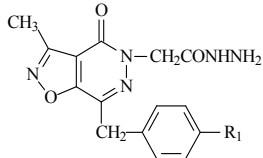
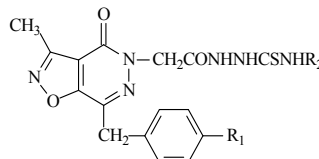


İkinci aşamada ise 1-(2-(7-benzil/4-sübstitübenzil-3-metil-4-oksoizoksazolo[4,5-d]piridazin-5(4*H*)-il)asetil)-4-sübstitüetiyosemikarbazit (**Bileşik 4-12**) türevleri 1 M sodyum bikarbonat çözeltisi ile muamele edilerek % 75-90 aralığında değişen verimlerle 7-(benzil/4-sübstitübenzil)-5-((4-sübstitü-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-metilizoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5*H*)-on (**Bileşik 22-30**) türevlerine ulaşılmıştır.



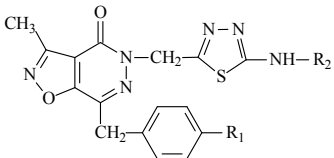
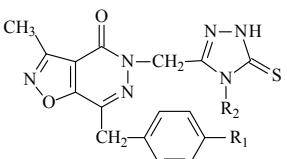
Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri Tablo 5.1’de verilmiştir

**Tablo 5.1.** Sentezi yapılan ara ürünlerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri

Molekül	Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Verim %	E. d. (°C)
				45	110-1
		H		64	118-9
		NO <sub>2</sub>		62	200-2 (d)
		OCH <sub>3</sub>		70	153-5 (d)
		H		66	135-6
		NO <sub>2</sub>		63	180-1
		OCH <sub>3</sub>		65	155-6
	<b>1a</b>	H		91	182
	<b>1b</b>	NO <sub>2</sub>		31	250<
	<b>1c</b>	OCH <sub>3</sub>		70	177-9
	<b>2a</b>	H		98	135-6
	<b>2b</b>	NO <sub>2</sub>		60	128-9
	<b>2c</b>	OCH <sub>3</sub>		93	102-4
	<b>3a</b>	H		90	191-2
	<b>3b</b>	NO <sub>2</sub>		87	206-9
	<b>3c</b>	OCH <sub>3</sub>		88	190-2
	<b>4</b>	H	CH <sub>3</sub>	66	169-71
	<b>5</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87	189-91
	<b>6</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	186-8
	<b>7</b>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	63	187-9
	<b>8</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89	203-5
	<b>9</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	195-7
	<b>10</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83	186-8
	<b>11</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	83	193-4
	<b>12</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	184-5

d : Dekompoze

**Tablo 5.2.** Sentezi yapılan hedef bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri

Molekül	Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Verim %	E. d. (°C)
	<b>13</b>	H	CH <sub>3</sub>	63	152-4
	<b>14</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72	180-2
	<b>15</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	207-10 (d)
	<b>16</b>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	75	186-8
	<b>17</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65	183-5
	<b>18</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	234-6 (d)
	<b>19</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	186-8
	<b>20</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	35	183-5
	<b>21</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	172-4
	<b>22</b>	H	CH <sub>3</sub>	77	161-3
	<b>23</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85	172-4
	<b>24</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	240-2 (d)
	<b>25</b>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	75	209-11 (d)
	<b>26</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89	180-2 (d)
	<b>27</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	84	202-4 (d)
	<b>28</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	91	195-7
	<b>29</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	190-2
	<b>30</b>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86	174-6

d : Dekompoze

Tez çalışması kapsamında yer alan **7-(benzil/4-sübstitübenzil)-3-metilzoksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (Bileşik 1a-c)** türevleri ile bunların sentezinde ara ürün olarak kullanılan bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektral verileri yardımıyla aydınlatılmıştır. Diğer bileşiklerin yapıları ise, söz konusu spektral analizlerin yanı sıra eleman analiz verileri de kullanılarak kanıtlanmıştır.

Sentez çalışmalarında ana yapı olarak hazırlanan **Bileşik 1a-c** literatürde kayıtlı olmakla beraber, bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR ve kütle spektrumları incelenerek veriler literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır (30, 219).

**Bileşik 1a-c**'nin IR spektrumlarında, yapının laktam-laktim tautomerisi göstermesi nedeniyle literatür bulguları ile uyumlu olarak sırasıyla 3176-2955, 3177-

2863 ve 3179-2957  $\text{cm}^{-1}$  arasında piridazinon halkasına ait NH ve OH gerilim titreşim pikleri gözlenmiştir. Ayrıca ester grubunun amit haline dönüşmesi ile C=O gerilim titreşimlerine ait pikler 1682, 1691 ve 1693  $\text{cm}^{-1}$ 'e kaymıştır (30, 48).

Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında ise, **Bileşik 1a-c** için sırasıyla 4.20, 4.40 ve 4.10 ppm'de metilen, 13.07, 13.13 ve 13.01 ppm'de ise amit protonuna ait piklerin ortaya çıkması yapıyı doğrulayan diğer bulgulardır (30).

**Bileşik 1a-c**'nin kütle spektrumlarında, sırasıyla m/z 264  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 309  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 294  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ve 242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , de görülen pikler yapıyı kanıtlamaktadır.

**Bileşik 2a-c**'in IR spektrumları incelendiğinde, **Bileşik 1a-c**'de 3179-2863  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenen N-H gerilimine ait piklerin, azot atomuna yapılan süstitüsyon nedeniyle gözlenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca ester yapısının varlığı nedeniyle Bileşik 5a-c için sırasıyla 1745, 1733 ve 1742  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilim titreşimine ait pikler görülmüştür.

**Bileşik 2a-c**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde, **Bileşik 1a-c**'de görülen N-H protonuna ait pikin kaybolduğu gözlenmiştir. Buna karşılık, **Bileşik 2a-c**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında 1.16-1.20 ppm'de gözlenen triplet ( $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.13-4.16 ppm'de gözlenen kuartet ( $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ) ve 4.93-4.97 ppm'de gözlenen singlet ( $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ) pikler, yapıya bir ester grubunun süstitüsyonunu göstermektedir.

**Bileşik 2a-c**'nin kütle spektrumlarında, sırasıyla m/z 350  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 395  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 380  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  de görülen piklerin yanı sıra, bileşiklerde çeşitli parçalanmalar sonucu oluşan iyonlara ait pikler de gözlenmiştir.

**Bileşik 3a-c**'nin IR spektrumlarında, ana yapıya ait piklerin yanısıra yan zincirin asetohidrazit haline dönüşmesi sonucu 3341-3117  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H, 1664-1655  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise C=O gerilim titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.

Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında ise, **Bileşik 2a-c**'nin spektrumlarında gözlenen etil protonlarına ait pikler kaybolmuştur. Buna karşılık, 4.26-4.29 ( $-\text{NHNH}_2$ ) ve 9.24-9.25 ( $-\text{NHNH}_2$ ) ppm' de hidrazit yapısına ait iki yayvan singlet pik gözlenmiştir. Ayrıca metilen grubu protonlarına ait pik, **Bileşik 2a-c**'ye göre daha yüksek alanda (4.71-4.74 ppm) görülmüştür.

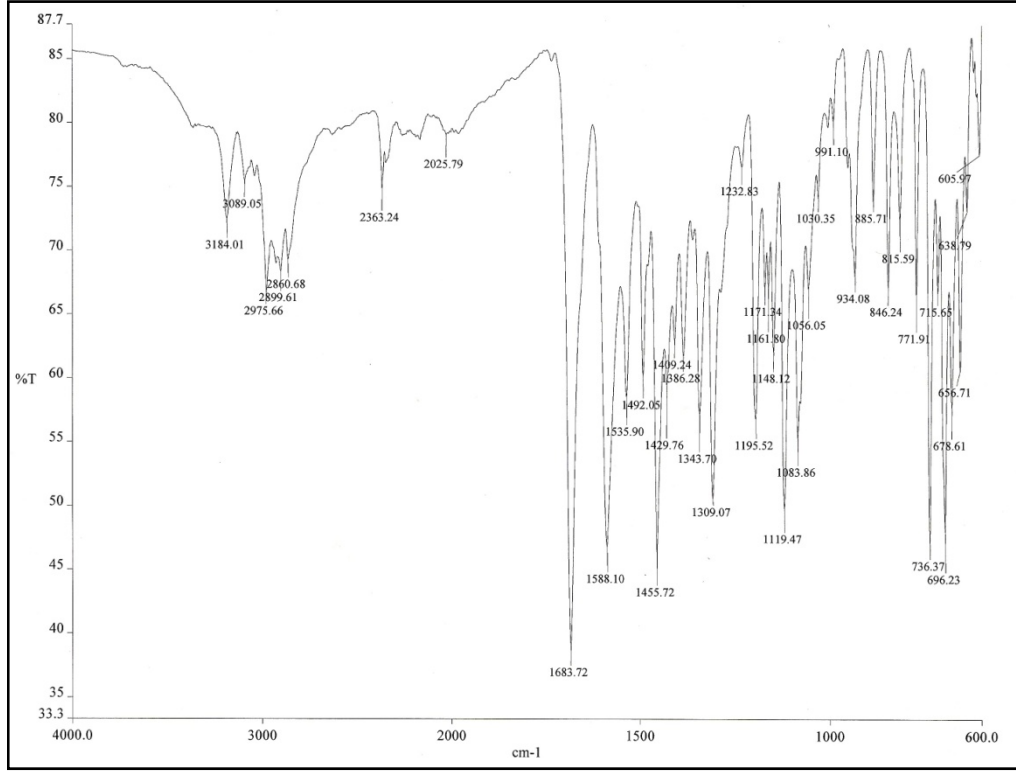
**Bileşik 3a-c**'nin kütle spektrumlarında, sırasıyla  $m/z$  336  $[M+Na]^+$ , 381  $[M+Na]^+$ , 366  $[M+Na]^+$  da gözlenen pikler ve yapıdan asetohidrazit grubunun ayrılması ile oluşan pikler ( $m/z$  240, 285 ve 270) yapıyı kanıtlamaktadır.

**Bileşik 4-12**'nin IR spektrumlarında, yan zincirin tiyosemikarbazit haline dönüşmesi sonucu  $3496-3143\text{ cm}^{-1}$ ' de N-H,  $1209-1202\text{ cm}^{-1}$ ' de ise C=S gerilim titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir. Bununla beraber bazı türevlerin IR spektrumlarında, piridazinon ve amit yapılarına ait C=O gerilim titreşimleri  $1693-1668\text{ cm}^{-1}$ 'de yayvan bir pik halinde gözlenirken, bazı türevlerde iki keskin pik halinde gözlenmiştir.

Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında ise, tiyosemikarbazit gruplarının  $N_1$  ve  $N_2$  atomları üzerindeki protonlar sırasıyla  $10.14-10.45$  ve  $9.33-9.80$  ppm arasında singlet ve/veya yayvan siglet olarak gözlenmiştir.  $N_4$  atomu üzerindeki proton ise sübstitüentin metil veya etil olması durumunda  $7.82-7.95$  ppm arasında kuartet veya triplet olarak; fenil olması durumunda ise  $9.47-9.52$  ppm arasında yayvan singlet şeklinde gözlenmiştir. Ayrıca  $N_4$  atomuna bağlı sübstitüentin metil olduğu türevlerde  $2.88-2.90$  ppm' de dublet; etil olduğu türevlerde  $1.08-1.11$  ppm' de triplet ve  $3.45-3.47$  ppm' de multipler pikler gözlenmiştir. Sübstitüentin fenil olduğu türevlerde ise  $6.85-8.18$  ppm aralığında ana yapıya ait protonlarla beraber multipler pikler gözlenmiştir.

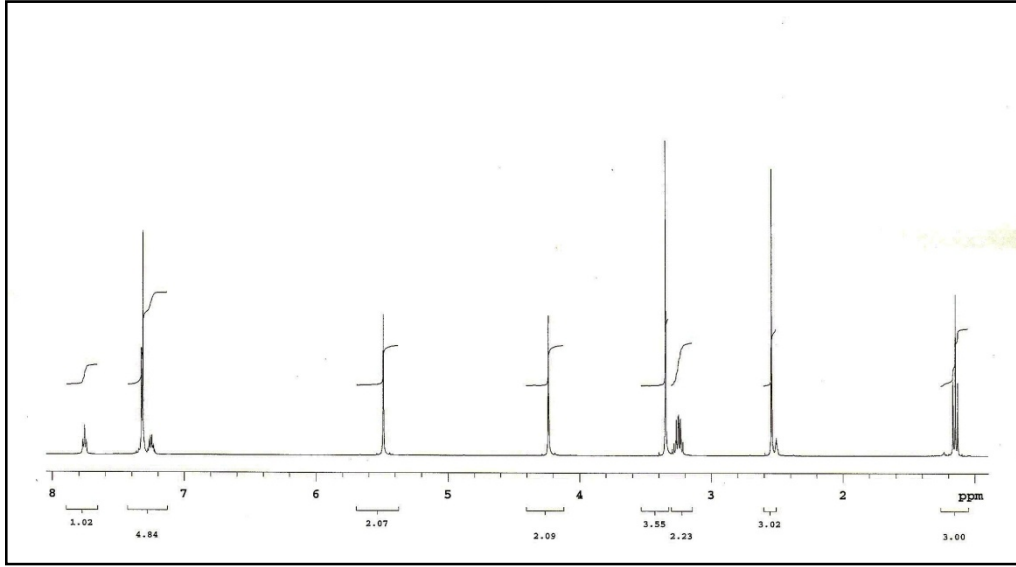
**Bileşik 4-12**'nin kütle spektrumları incelendiğinde, tüm türevlerde gözlenen  $[M+Na]^+$ ,  $[M+H]^+$  ve  $[M+Na+2]^+$  pikleri yapıyı kanıtlamaktadır.

Hedef bileşiklerimizin ilk serisini oluşturan **Bileşik 13-21**'in IR spektrumlarında, tiyosemikarbazit grubunun 1,3,4-tiyadiazol halkasına siklize olması sonucu tiyosemikarbazit grubuna ait C=O ve C=S gerilim titreşimleri kaybolmuştur. Bileşiklerin IR spektrumlarında  $3230-3184\text{ cm}^{-1}$  aralığında N-H gerilim titreşimleri,  $1588-1535\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=N gerilim titreşimleri,  $1613-1492\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=C gerilim titreşimleri,  $1463-1451\text{ cm}^{-1}$  aralığında N-H bükülme bantlarına ait pikler gözlenmiştir.



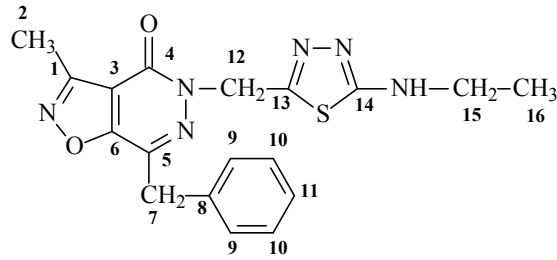
Şekil 5.2. Bileşik 14'ün IR spektrumu

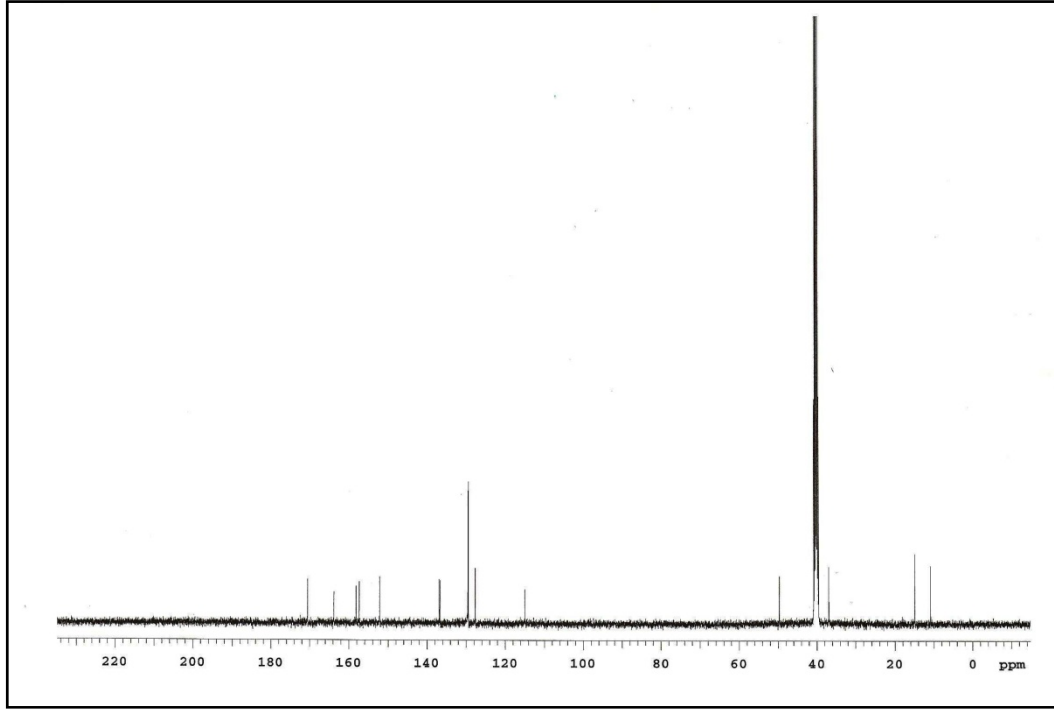
**Bileşik 13-21**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, tiyosemikarbazit türevlerinde görülen N<sub>1</sub> ve N<sub>2</sub> atomları üzerindeki protonlar kaybolmuştur. N<sub>4</sub> atomu üzerindeki proton ise sübstitüentin metil veya etil olması durumunda 7.65-7.77 ppm arasında kuartet veya triplet; fenil olması durumunda ise 10.33-10.40 ppm arasında singlet olarak gözlenmiştir. Ayrıca N<sub>4</sub> atomuna bağlı sübstitüentin metil olduğu türevlerde 2.82-2.84 ppm' de dublet; etil olduğu türevlerde 1.12-1.15 ppm' de triplet ve 3.21-3.24 ppm' de multipler pikler gözlenmiştir. Sübstitüentin fenil olduğu türevlerde ise 6.83-8.16 ppm aralığında ana yapıya ait protonlarla beraber multipler pikler gözlenmiştir.



**Şekil 5.3.** Bileşik 14'ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

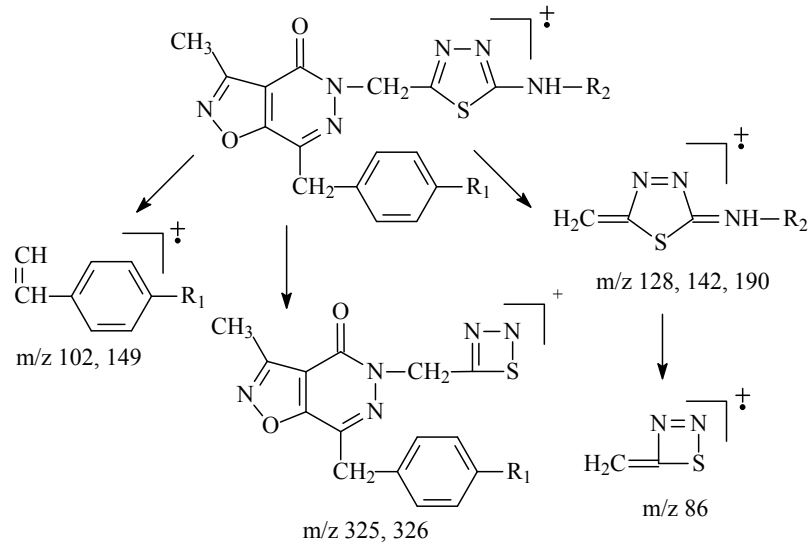
**Bileşik 14'**ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, izoksazol halkasına bağlı metil karbonu (C-2) 10.81, amin grubuna bağlı metilen ve metil karbonları sırasıyla (C-15 ve C-16) 39.20 ve 14.91, benzil grubuna ait metilen karbonu (C-7) 36.91, izoksazolopiridazinon ve tiyadiazol halkalarını bağlayan metilen karbonu 49.66 ppm'de görülmüştür. İzoksazolopiridazinon halkasına ait karbonlar (C-1, 3, 4, 5 ve 6) sırasıyla 157.37, 114.95, 163.77, 136.61 ve 158.17, tiyadiazol halkasına ait karbonlar (C-13 ve C-14) 152.15 ve 170.53 ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkasına ait karbonlar ise (C-8, 9, 10 ve 11) 136.84, 129.50, 129.36, 127.66 ppm'de gözlenmiştir.



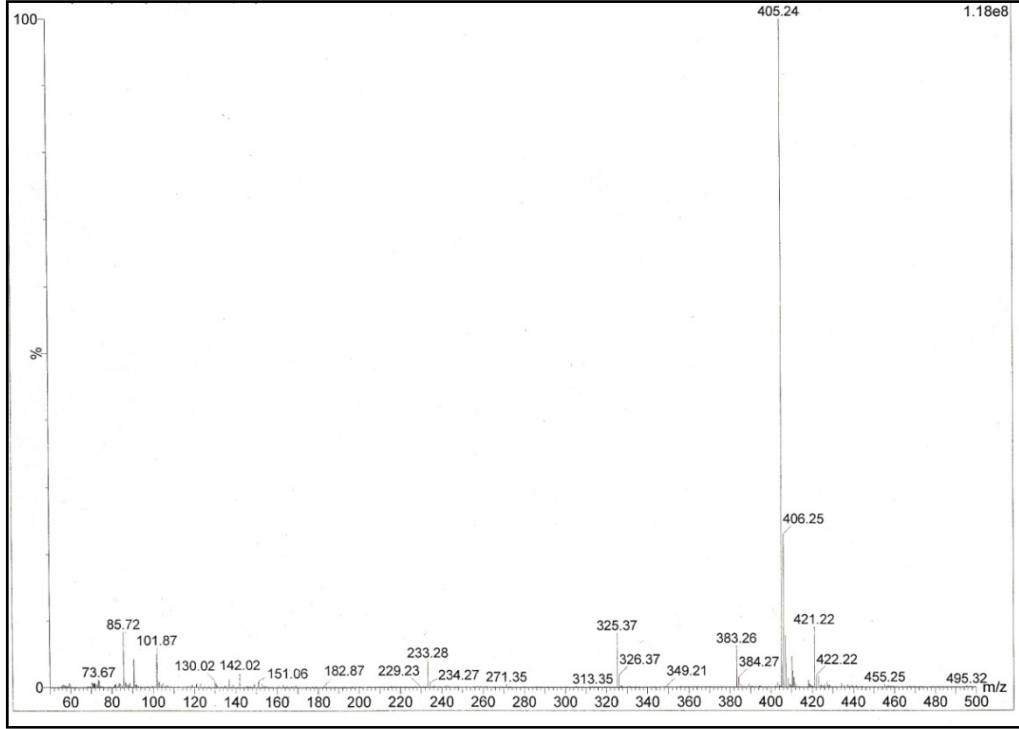


Şekil 5.4. Bileşik 14'ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

**Bileşik 13-21**'in kütle spektrumları incelendiğinde, tüm türevlerde gözlenen  $[M+Na]^+$  ve  $[M+H]^+$  piklerinin yanı sıra bazı türevlerde gözlenen  $[M+Na+2]^+$  piki yapıyı kanıtlamaktadır. Ayrıca önceki türevlerde gözlenen parçalanmalara ek olarak piridazinon halkasına göre  $\alpha$ -konumdan kopma sonucu kalan tiyadiazol yapılarına ait pikler süstitüente bağlı olarak değişik m/z değerlerinde gözlenmektedir.

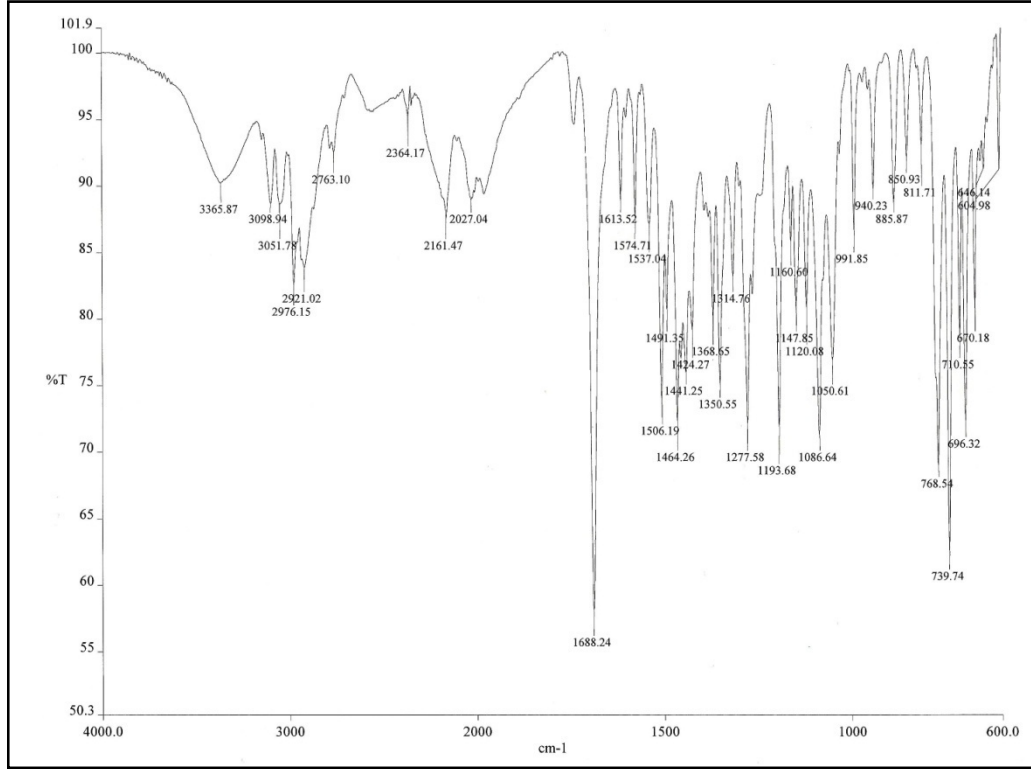






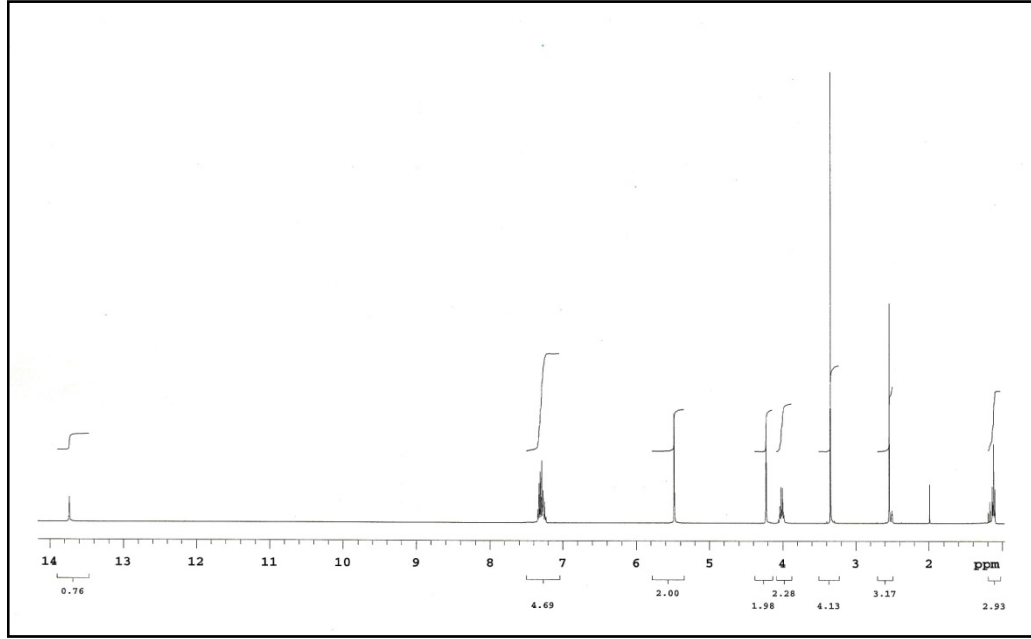
Şekil 5.5. Bileşik 14'ün kütle spektrumu

**Bileşik 22-30**'nin IR spektrumlarında, tiyosemikarbazit grubuna ait C=O gerilim titreşimlerinin kaybolması tiyosemikarbazit grubunun 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasına siklize olduğunu desteklemektedir. Bileşiklerin IR spektrumlarında 3365-3343  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H gerilim titreşimleri, 1589-1534  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=N gerilim titreşimleri, 1621-1490  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=C gerilim titreşimleri, 1350-1304  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=S gerilim titreşimleri, 1464-1441  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H bükülme bantlarına ait pikler gözlenmiştir.



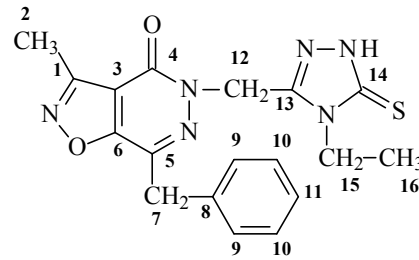
Şekil 5.6. Bileşik 23'ün IR spektrumu

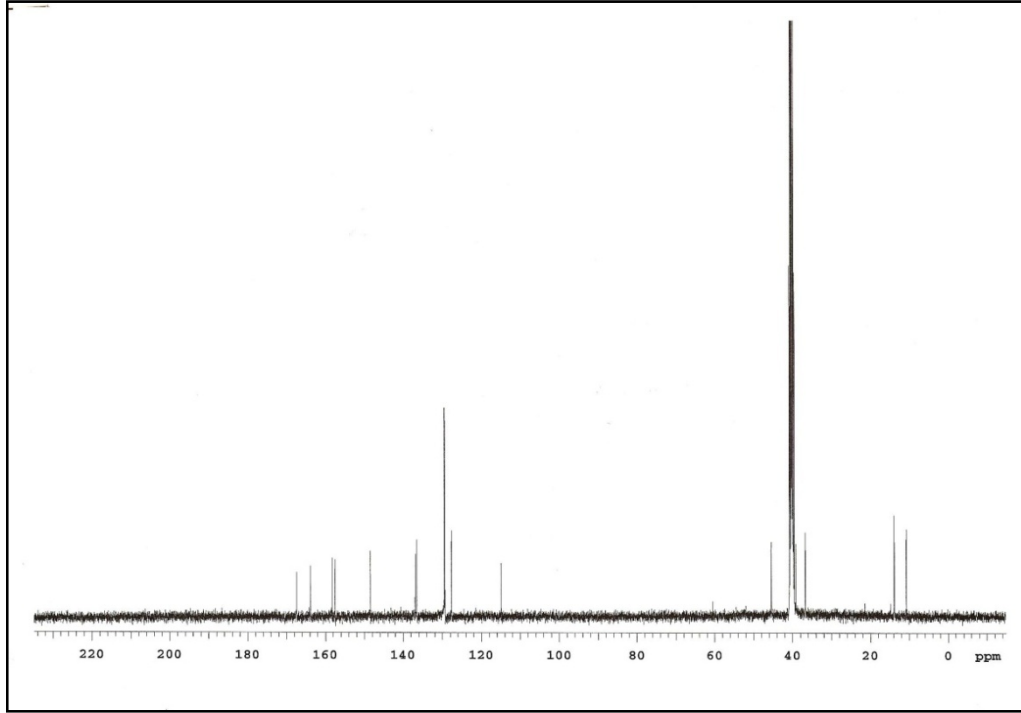
**Bileşik 22-30**'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasına ait azot atomu üzerindeki proton 13.71-13.95 ppm aralığında yayvan singlet şekilde gözlenmiştir. Halkanın dört numaralı konumuna bağlı süstitüentün metil olduğu türevlerde 3.38-2.44 ppm' de singlet; etil olduğu türevlerde 1.11-1.12 ppm'de triplet ve 3.97-4.01 ppm'de kuartet pikler gözlenmiştir. Süstitüentün fenil olduğu türevlerde ise 6.87-8.21 ppm aralığında ana yapıya ait protonlarla beraber multipler pikler gözlenmiştir.



Şekil 5.7. Bileşik 23'ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

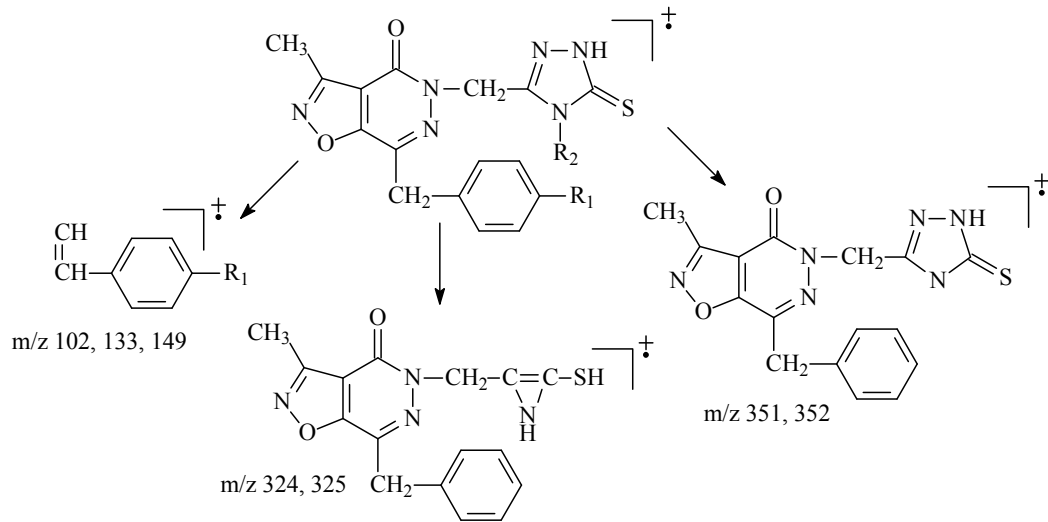
**Bileşik 23**'ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, izoksazol halkasına bağlı metil karbonu (C-2) 10.79, azota bağlı etil süstitüentindeki metilen ve metil karbonları sırasıyla (C-15 ve C-16) 39.20 ve 13.85, benzil grubuna ait metilen karbonu (C-7) 36.74, izoksazolopiridazinon ve tiyadiazol halkalarını bağlayan metilen karbonu 45.43 ppm'de görülmüştür. İzoksazolopiridazinon halkasına ait karbonlar (C-1, 3, 4, 5 ve 6) sırasıyla 157.54, 114.92, 163.82, 136.50 ve 158.20, tiyadiazol halkasına ait karbonlar (C-13 ve C-14) 148.46 ve 167.38 ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkasına ait karbonlar ise (C-8, 9, 10 ve 11) 136.91, 129.49, 129.35, 127.67 ppm'de gözlenmiştir.

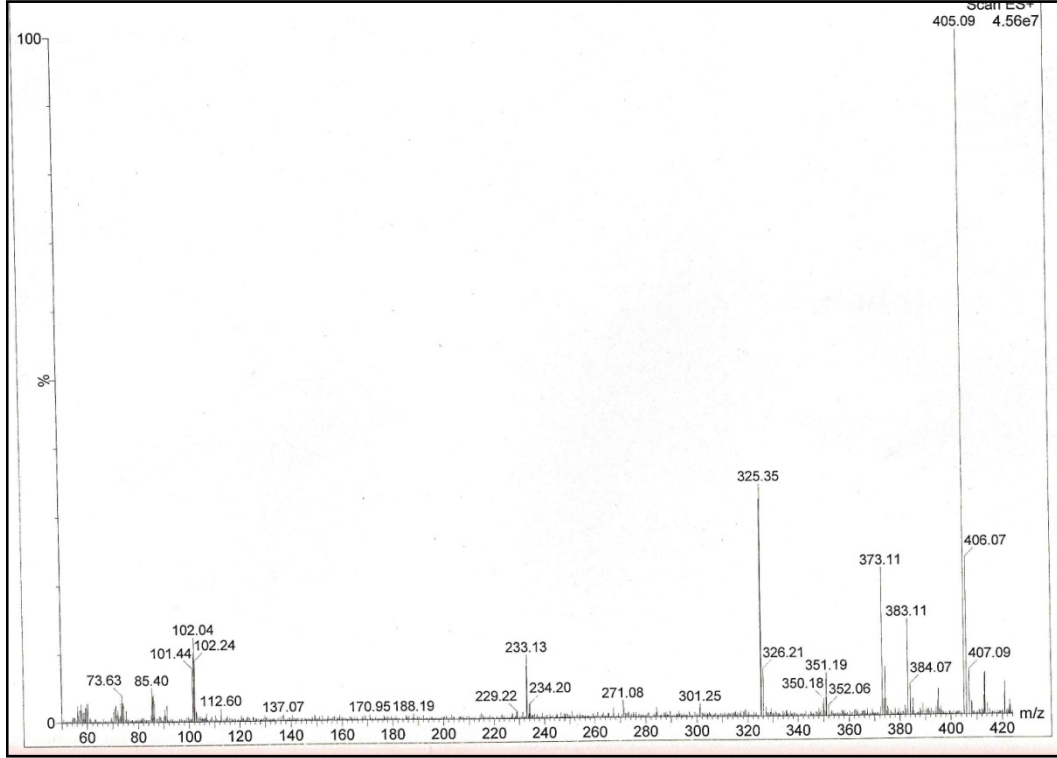




**Şekil 5.8.** Bileşik 23'ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

**Bileşik 22-30**'un kütle spektrumları incelendiğinde, tüm türevlerde gözlenen  $[M+Na]^+$  ve  $[M+H]^+$  piklerinin yanı sıra bazı türevlerde gözlenen  $[M+Na+2]^+$  piki yapıyı kanıtlamaktadır. Ayrıca önceki türevlerde gözlenen parçalanmalara ek olarak triazol-5-tiyon halkasının 4 numaralı konumuna bağlı sübstitüentlerin kopması sonucu kalan triazol yapısına ait pikler gözlenmektedir.





**Şekil 5.9.** Bileşik 23'ün kütle spektrumu

Yapısı kanıtlanan hedef bileşiklerin (**Bileşik 13-30**) COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki etkileri siklooksijenaz fluoresan inhibitör tarama kitleri kullanılarak incelenmiştir. Deneylerde, standart (DuP-697 ve SC-560) ve hedef bileşiklerin beş farklı konsantrasyonda DMSO içinde hazırlanmış çözeltileri kullanılarak fluorometrik ölçümleri alınmış ve  $IC_{50}$  değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen  $IC_{50}$  değerleri kullanılarak hedef bileşiklerin enzimlere ait selektivite indeksleri hesaplanmıştır.

Deney sonuçları incelendiğinde, sadece **Bileşik 23**'nin COX-1 enzimi üzerinde orta derecede ve seçici inhibisyon yaptığı ( $IC_{50}=0.9 \mu M$ ,  $SI=0.1$ ) görülmüştür. **Bileşik 17, 19** ve **22**'nin (selektivite indeksleri sırasıyla 1.1, 1.3 ve 1.1) ise COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerinde eşdeğer inhibitör etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir.

Bileşiklerin COX-2 enzimi üzerindeki etkileri incelendiğinde ise bileşiklerden bazılarının dikkate değer inhibitör etki gösterdikleri ancak hiçbirinin standart bileşik olan DuP-697 kadar etkili olmadığı görülmüştür. **Bileşik 15, 16, 25, 26** ve **28-30**'un en aktif bileşikler olduğu gözlenmiştir.

Hedef bileşikler COX-2 enzimi üzerindeki etkileri yönünden değerlendirildiğinde, 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısı taşıyan bileşiklerin 1,3,4-tiyadiazol yapısı taşıyan bileşiklere oranla daha yüksek inhibitör etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

1,3,4-Tiyadiazol yapısı içeren bileşiklerde, amin grubuna bağlı süstitüentin (metil, etil ve fenil) büyümesine bağlı olarak COX-2 enzimi üzerindeki inhibitör etkinin azaldığı veya kaybolduğu (**Bileşik 15** hariç) görülmüştür. 1,2,4-Triazol-5-tiyon halkasını içeren türevlerde de halkanın dört numaralı konumundaki süstitüentin büyümesinin COX-2 enzimi üzerindeki inhibitör etkiyi azalttığı veya yok ettiği gözlenmiştir.

İzoksazolo[4,5-d]piridazinon yapısının, 7 numaralı konumunda bulunan benzil grubu üzerindeki NO<sub>2</sub> süstitüentinin (**Bileşik 25-27**) OCH<sub>3</sub> ile yer değiştirmesinin (**Bileşik 28-30**) COX-2 inhibitör etkiyi artırdığı gözlenmiştir.

Bileşiklerin, COX-2 enzimi ile etkileşmeleri docking çalışmaları kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır. Olası molekül-enzim etkileşmelerini anlamak için yapılan *docking* çalışmalarında ACCELRYs programı kullanılmıştır. Bu amaçla, docking çalışmalarında, COX-2 enzimi üzerinde en yüksek selektif inhibitör etkiye sahip olan **Bileşik 28** (COX-2 IC<sub>50</sub> = 2.10 µM, SI = 12.60) seçilmiştir. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, piridazinon yapısının COX-2 aktif cebinin merkezine, izoksazol yapısının ise His90, Ser353, Tyr355, Arg513 and Val523 aminoasitleri tarafından oluşturulan ve COX-2 enzime özgü olan ikincil cebe konumlandığı gözlenmiştir. İzoksazol yapısındaki azot atomunun His90'a ait N-H grubu ile H bağı (2.30 Å) yaptığı, oksijen atomunun ise Tyr355'e ait O-H grubuna yakın şekilde (3.55 Å) konumlandığı görülmüştür. Ayrıca izoksazol yapısındaki metil grubu Ala516 ve Val523'e yakın (<5 Å) konumlanmıştır. 1,2,4-Triazol-5-tiyon halkası, Phe381, Leu384, Tyr385, Trp387, Met522, Gly526 ve Ala527 tarafından oluşturulan COX-2 aktif cebinin üst kısmına yerleşmiştir. 4-Metoksibenzil grubu ise Met113, Leu117, Ile345, Leu359 ve Leu531 tarafından oluşturulan COX-2 aktif cebinin giriş kısmında bulunan hidrofobik bölgeye yerleşmiştir. Metoksi süstitüenti taşıyan **Bileşik 28-30**'un, nitro süstitüenti taşıyan (**Bileşik 25-27**) ve süstitüent taşımayan (**Bileşik 22-24**) bileşiklere göre daha yüksek COX-2 inhibitör aktiviteye sahip olması, bileşiklerin bu hidrofobik cebe daha iyi yerleşmeleri ile açıklanabilir.

Docking çalışmaları kapsamında selektif COX-1 inhibisyonu yapan **Bileşik 23**'ün COX-1 enzimi ile olası etkileşimleri incelenmiştir. **Bileşik 23**'ün izoksazol yapısının Tyr348, Tyr385 ve Ser530 tarafından oluşturulan polar bölgeye yerleştiği gözlenmiştir. İzoksazol yapısına ait azot atomu Ser530 ve Tyr385'in O-H gruplarına yakın (sırasıyla 2.84 ve 3.60 Å) şekilde konumlanmıştır. Düşük dozda selektif COX-1 inhibitör etkiye sahip aspirinin Ser530'un O-H grubuna bağlandığı bilinmektedir (227). **Bileşik 23**'ün selektif COX-1 inhibitör etkiye sahip olması Ser530 aminoasiti ile yaptığı etkileşme ile açıklanabilir. İzoksazol halkasına bağlı CH<sub>3</sub> grubunun Val344, Leu531 ve Leu534 tarafından oluşturulan hidrofobik bölgeye yerleştiği gözlenmiştir. 1,2,4-Triazol-5-tiyon halkasının COX-1 aktif cebininin giriş kısmına yerleştiği ve C=S grubunun Ser353 ve Tyr355'in O-H gruplarına yakın (3.11 Å ve 4.22 Å) şekilde konumlandığı gözlenmiştir. Triazol halkasına ait 1 ve 2 numaralı azot atomları Arg120'in NH<sub>2</sub> grubuna sırasıyla 5.25 ve 5.20 Å uzaklıkta konumlanmıştır. Etil grubu Val349, Leu352 ve Ile523 tarafından oluşturulan hidrofobik bölgeye yerleşmiştir (<5 Å). Non-süstitübenzil grubunun ise Trp387, Leu384, Met522, Gly526 ve Ala527 tarafından oluşturulan COX-1 aktif cebinin üst kısmında yer alan hidrofobik cebe yerleştiği gözlenmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, COX-2 enzimi üzerinde selektif etki göstermesi beklenen 7-(benzil/4-süstitüebenzil)-5-((5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-3-metiloksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on (**Bileşik 13-21**) ve 7-(Benzil/4-süstitüebenzil)-5-((4-süstitüe-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-metiloksazolo[4,5-d]piridazin-4(5H)-on türevi 18 yeni bileşiğin (**Bileşik 22-30**) sentezi yapılarak yapıları spektral yöntemler ve eleman analizi verileri kullanılarak kanıtlanmıştır.

Yapısı kanıtlanan hedef bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki etkileri siklooksijenaz fluoresan inhibitör tarama kitleri kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmalarda SC-560 ve DuP-697 standart bileşik olarak kullanılmıştır. Ayrıca dikkate değer aktivite gösteren bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimi üzerinde oluşturdukları inhibitör etkilerinin yorumlanması amacıyla *docking* çalışmaları yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda, bileşiklerin COX-2 enzimi üzerinde DuP-697 kadar etkili olmadıkları, ancak dikkate değer aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. *Docking* sonuçları incelendiğinde; yüksek COX-2 inhibitör aktivite gösteren bileşiklerdeki (**Bileşik 28-30**) OCH<sub>3</sub> grubu yerine hidrofobik etkileşmeleri artıracak grupların getirilmesinin, Met113, Leu117, Ile345, Leu359 ve Leu531 tarafından oluşturulan COX-2 aktif cebinin giriş kısmında bulunan hidrofobik bölgeye yerleşme açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Caliş, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S. ve diğ erleri. (2004). *Farmasötik Kimya* (2. bs.). Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
2. Kayaalp, S.O. (2002). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (10. bs.). Ankara: Feryal Matbaacılık.
3. Kujubu, D.A., Fletcher, B.S., Varnum, B.C., Lim, R.W.,Herschman, H.R. (1991) TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem*, 266 (20), 12866-12872.
4. Cryer, B., Dubois, A. (1998) The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase-a review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 56 (5-6), 341-361.
5. Mitchell, J.A., Warner, T.D. (1999) Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol*, 128 (6), 1121-1132.
6. Turini, M.E., DuBois, R.N. (2002) Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. *Annu Rev Med*, 53, 35-57.
7. Dannhardt, G., Kiefer, W. (2001) Cyclooxygenase inhibitors-current status and future prospects. *Eur J Med Chem*, 36 (2), 109-126.
8. McGettigan, P., Henry, D. (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*, 296 (13), 1633-1644.
9. Kearney, P.M., Baigent, C., Godwin, J., Halls, H., Emberson, J.R., Patrono, C. (2006) Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 332 (7553), 1302-1308.
10. Solomon, D.H., Schneeweiss, S., Glynn, R.J., Kiyota, Y., Levin, R., Mogun, H. ve diğ erleri. (2004) Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*, 109 (17), 2068-2073.

11. Mason, R.P., Walter, M.F., McNulty, H.P., Lockwood, S.F., Byun, J., Day, C.A. ve diğerleri. (2006) Rofecoxib increases susceptibility of human LDL and membrane lipids to oxidative damage: a mechanism of cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol*, 47 Suppl 1, S7-14.
12. Chintakunta, V.K., Akella, V., Vedula, M.S., Mamnoon, P.K., Mishra, P., Casturi, S.R. ve diğerleri. (2002) 3-O-substituted benzyl pyridazinone derivatives as COX inhibitors. *Eur J Med Chem*, 37 (4), 339-347.
13. Li, C.S., Brideau, C., Chan, C.C., Savoie, C., Claveau, D., Charleson, S. ve diğerleri. (2003) Pyridazinones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 13 (4), 597-600.
14. Singh, S.K., Saibaba, V., Ravikumar, V., Rudrawar, S.V., Daga, P., Rao, C.S. ve diğerleri. (2004) Synthesis and biological evaluation of 2,3-diarylpyrazines and quinoxalines as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 12 (8), 1881-1893.
15. Baruah, B., Dasu, K., Vaitilingam, B., Vanguri, A., Rao Casturi, S., Rao Yeleswarapu, K. (2004) 1,2-Diaryl-1-ethanone and pyrazolo[4,3-c]quinoline-4-one as novel selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 14 (2), 445-448.
16. Joo, Y.H., Kim, J.K., Kang, S.H., Noh, M.S., Ha, J.Y., Choi, J.K. ve diğerleri. (2003) 2,3-Diarylbenzopyran derivatives as a novel class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 13 (3), 413-417.
17. Kalgutkar, A.S., Crews, B.C., Saleh, S., Prudhomme, D., Marnett, L.J. (2005) Indolyl esters and amides related to indomethacin are selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 13 (24), 6810-6822.
18. Allen, D.A., Dunn, J.P., Sjogren, E.B., Smith, D.B. (1999). 3-Aroylbenzylpyridazinone derivatives, US 5886178.
19. Unsal-Tan, O., Ozden, K., Rauk, A., Balkan, A. (2010) Synthesis and cyclooxygenase inhibitory activities of some N-acylhydrazone derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-ones. *Eur J Med Chem*, 45 (6), 2345-2352.

20. Varandas, L.S., Fraga, C.A.M., Miranda, A.L.P., Barreiro, E.J. (2005) Design, synthesis and pharmacological evaluation of new nonsteroidal antiinflammatory 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2, 62-67.
21. Song, Y., Connor, D.T., Sercel, A.D., Sorenson, R.J., Doubleday, R., Unangst, P.C. ve diğerleri. (1999) Synthesis, structure-activity relationships, and *in vivo* evaluations of substituted di-*tert*-butylphenols as a novel class of potent, selective, and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. 2. 1,3,4- and 1,2,4-thiadiazole series. *J Med Chem*, 42 (7), 1161-1169.
22. Navidpour, L., Shafaroodi, H., Abdi, K., Amini, M., Ghahremani, M.H., Dehpour, A.R. ve diğerleri. (2006) Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (8), 2507-2517.
23. Labanauskas, L., Kalcas, V., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukstus, A., Dauksas, V. (2001) Synthesis of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol and 2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Pharmazie*, 56 (8), 617-619.
24. Kumar, H., Javed, S.A., Khan, S.A., Amir, M. (2008) 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-ylloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Eur J Med Chem*, 43 (12), 2688-2698.
25. Amir, M., Shikha, K. (2004) Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (6), 535-545.
26. Amir, M., Kumar, S. (2005) Anti-inflammatory and gastro sparing activity of some new indomethacin derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*, 338 (1), 24-31.
27. Erichomovitch, L., Chubb, F.L. (1966) La Synthèse De Quelques Nouvelles Pyridazines Bicycliques. *Canadian Journal of Chemistry*, 44 (17), 2095-2100.

28. Desimoni, G., Finzi, P.V. (1967) Polynuclear isoxazole types. 2.Isoxazolo[4,5-d]pyridazines. *Tetrahedron*, 23 (2), 681-685.
29. Camparini, A., Ponticelli, F., Tedeschi, P. (1985) Synthesis and photochemical reactivity of 3-metilisoxazolo[4,5-d]pyridazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 22, 1561-1565.
30. Chantegrel, B., Deshayes, C., Pujol, B., Zhong, J.W. (1990) Synthesis of isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-ones and 4-acyl-5-hydroxy-3(2H)-pyridazinones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27 (4), 927-934.
31. Roy, A.K., Rajaraman, B., Batra, S. (2004) Insights into the bromination of 3-aryl-5-methyl-isoxazole-4-carboxylate: synthesis of 3-aryl-5-bromomethyl-isoxazole-4-carboxylate as precursor to 3-aryl-5-formyl-isoxazole-4-carboxylate. *Tetrahedron*, 60 (10), 2301-2310.
32. Delgado, F., Martin, M.R., Martin, M.V. (2001) Influence of conditions and N-substituent on the reactions of 6-methoxy-3-methyl-6,6a-dihydrofuro[3,4-d]isoxazol-4-one with hydrazines. *Tetrahedron*, 57 (20), 4389-4395.
33. Ruano, J.L.G., Bercial, F., Fraile, A., Martin, M.R. (2002) A new entry to isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H) [and 7(6H)]-ones from functionalized vinyl sulfoxides. *Synlett* (1), 73-76.
34. Srinivasan, T., Sattur, P., Rao, R., Prasad, A., Jemmis, E. (1989) Formation of novel 3a,7a-dihydroisoxazolo[4,5-d]pyridazin-4-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26, 553-555.
35. Ghozlan, S.A.S., Mohamed, M.H., Fakhr, Y., Elnagdi, M.H. (1990) Synthesis of polyfunctionally substituted pyridazines. *Liebigs Annalen Der Chemie* (3), 293-296.
36. Mohareb, R.M., Fleita, D.H. (2002) One pot syntheses of thiazol-2-hydrazone, pyridino[2,3-d]pyridazine, pyrazolo[3,4-d]pyridazine, and isoxazolo[4,5-d]pyridazine derivatives. *Heteroatom Chemistry*, 13 (3), 258-262.

37. Dal Piaz, V., Giovannoni, M.P., Castellana, C., Palacios, J.M., Beleta, J., Domenech, T. ve diğerleri. (1998) Heterocyclic-fused 3(2*H*)-pyridazinones as potent and selective PDE IV inhibitors: Further structure-activity relationships and molecular modelling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (10), 789-797.
38. Giovannoni, M.P., Vergelli, C., Ghelardini, C., Galeotti, N., Bartolini, A., Dal Piaz, V. (2003) [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and analogues as potent antinociceptive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (6), 1055-1059.
39. Cesari, N., Biancalani, C., Vergelli, C., Dal Piaz, V., Graziano, A., Biagini, P. ve diğerleri. (2006) Arylpiperazinylalkylpyridazinones and analogues as potent and orally active antinociceptive agents: synthesis and studies on mechanism of action. *J Med Chem*, 49 (26), 7826-7835.
40. Balkan, A., Özkanlı, F., Ünsal, O., Gören, Z., Terzioğlu, B. (2003) Studies on Some 3-oxo-5-benzylidene-6-methyl-(4*H*)-2-substitutedpyridazines with antinociceptive and antiinflammatory activities. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28, 19-25.
41. Khan, M.S.Y., Siddiqui, A.A. (2000) Syntheses and antiinflammatory activity of some 6-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-3-pyridazinones. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 39 (8), 614-619.
42. Rubat, C., Coudert, P., Albuissou, E., Bastide, J., Couquelet, J., Tronche, P. (1992) Synthesis of mannich-bases of arylidenepyridazinones as analgesic agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81 (11), 1084-1087.
43. Rubat, C., Courdert, P., Couquelet, J., Bastide, J., Bastide, P. (1998) Synthesis and analgesic effect of N-substituted-5-arylidene-6-ethyl-3(4*H*)-pyridazinones. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 36 (4), 1558-1561.
44. Takaya, M., Sato, M., Terashima, K., Tanizawa, H., Maki, Y. (1979) New non-steroidal analgesic anti-inflammatory agent - Synthesis and activity of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2*H*)-pyridazinone and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22 (1), 53-58.

45. Coudert, P., Rubat, C., Couquelet, J., Fialip, J., Bastide, P. (1989) Synthesis and research into an anti-convulsant activity in a new series of 3-N-substituted diaryl-4,6 pyridazinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 24 (5), 551-555.
46. Moreau, S., Coudert, P., Rubat, C., Gardette, D., Valleegoyet, D., Couquelet, J. ve diğerleri. (1994) Synthesis and anticonvulsant properties of new benzylpyridazine derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (14), 2153-2160.
47. Rubat, C., Coudert, P., Refouvelet, B., Tronche, P., Bastide, P., Bastide, J. (1990) Anticonvulsant activity of 3-oxo-5-substituted benzylidene-6-methyl-(4H)-2-pyridazinylacetamides and 2-pyridazinylacetylhydrazides. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38 (11), 3009-3013.
48. Unsal, O., Balkan, A., Aypak, C., Terzioglu, B., Goren, Z. (2004) Synthesis and evaluation of the anticonvulsant activities of some 5-(4-substitutedbenzylidene)-6-methyl-4,5-dihydropyridazine-3(2H)-ones. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (4), 185-194.
49. Buchman, R., Scozzie, J.A., Ariyan, Z.S., Heilman, R.D., Rippin, D.J., Pyne, W.J. ve diğerleri. (1980) Antihypertensive 5,6-diarylpyridazin-3-ones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 23 (12), 1398-1405.
50. Curran, W.V., Ross, A. (1974) 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A series of hypotensive agents. *J Med Chem*, 17 (3), 273-281.
51. Fogt, S.W., Scozzie, J.A., Heilman, R.D., Powers, L.J. (1980) Lipophilic and hydrophilic esters of 4-acetyl-2-(2-hydroxyethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2H-pyridazin-3-one as antihypertensive agents. *J Med Chem*, 23 (12), 1445-1448.
52. Mcevoy, F.J., Allen, G.R. (1974) 6-(Substituted phenyl)-5-substituted-4,5-dihydro-3(2H)-Pyridazinones - Antihypertensive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 17 (3), 281-286.
53. Coudert, P., Albuisson, E., Boire, J.Y., Duroux, E., Bastide, P., Couquelet, J. (1994) Synthesis of pyridazine acetic-acid derivatives possessing aldose reductase inhibitory activity and antioxidant properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 29 (6), 471-477.

54. Coudert, P., Rubat, C., Duroux, E., Bastide, P., Couquelet, J.D., Tronche, P. ve diğerleri. (1992) Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of pyridazine derivatives possessing acetic-acid group. *Farmaco*, 47 (1), 37-46.
55. DalPiaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M.P. (1997) Synthesis of 4,5-functionalized-2-methyl-6-(substituted aryl)-3(2*H*)-pyridazinones: A new group of potent platelet aggregation inhibitors. *Farmaco*, 52 (3), 173-178.
56. Goeschke, R., Gainer, J., Howarth, G.A., Wallis, R.B., Kerry, R., Ambler, J. ve diğerleri. (1991) 6-(4-Morpholino-phenyl)-4,5-dihydro-2*H*-pyridazine-3-ones - potent platelet-aggregation inhibitors and antithrombotics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 26 (7), 715-721.
57. Costantino, L., Rastelli, G., Gamberini, M.C., Giovannoni, M.P., Dal Piaz, V., Vianello, P. ve diğerleri. (1999) Isoxazolo-[3,4-d]-pyridazin-7-(6*H*)-one as a potential substrate for new aldose reductase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (11), 1894-1900.
58. Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A., Shekari, M. (1995) Syntheses of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32 (4), 1235-1239.
59. Golovleva, S.M., Moskvichev, Y.A., Alov, E.M., Kobylinsky, D.B., Ermolaeva, V.V. (2001) Synthesis of new five-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds based on the derivatives of arylsulphonyl- and arylthioacetic and propionic acids. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii* (9), 1201-1206.
60. Demirbas, N. (2005) Synthesis and characterization of new triheterocyclic compounds consisting of 1,2,4-triazol-3-one, 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole rings. *Turkish Journal of Chemistry*, 29 (2), 125-133.
61. Leppard, D., Sauter, H. (1980) Methylation of 2-acylamido-1,3,4-thiadiazoles - An infrared, proton and carbon nmr-study. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17 (7), 1469-1472.
62. Kus, C., Ayhan-Kilcigil, G., Can Eke, B., Iscan, M. (2004) Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on lipid peroxidation in the rat liver. *Arch Pharm Res*, 27 (2), 156-163.

63. Hovsepiyan, T.R., Dilanian, E.R., Engoyan, A.P., Melik-Ohanjanian, R.G. (2004) Synthesis of substituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40 (9), 1194-1198.
64. Dobosz, M., Sikorska, M. (1994) The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives with 1,2,4-triazole system II. The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives of 3-methyl-5-mercapto-1,2,4-triazole-4-acetic acid. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 51 (4-5), 377-385.
65. Fan, C. (2008). Synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazole from thiosemicarbazide and formic Acid. China Patent No. CN101323603. Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu.
66. Ghorab, M.M., Taha, N.M.H., Radwan, M.A.A., Amin, N.E., Shehab, M.A., Faker, I.M.I. (2008) Dapsone in heterocyclic chemistry, Part I: Novel synthesis of sulfone biscompounds for antimicrobial and antitumor Activities. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 183 (12), 2891-2905.
67. Mullican, M.D., Wilson, M.W., Connor, D.T., Kostlan, C.R., Schrier, D.J., Dyer, R.D. (1993) Design of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic antiinflammatory agents. *J Med Chem*, 36 (8), 1090-1099.
68. Boschelli, D.H., Connor, D.T., Bornemeier, D.A., Dyer, R.D., Kennedy, J.A., Kuipers, P.J. ve diğeri. (1993) 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates – *In vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (13), 1802-1810.
69. Ram, V.J., Mishra, L., Pandey, N.H., Kushwaha, D.S., Pieters, L.A.C., Vlietinck, A.J. (1990) Bis heterocycles as potential chemotherapeutic agents. X. Synthesis of bis(4-arylthiosemicarbazido)-, bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) and bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl)pentanes and related compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27 (2), 351-355.



70. Spalinska, K., Foks, H., Kedzia, A., Wierzbowska, M., Kwapisz, E., Gebcka, A. ve diğeri. (2006) Synthesis and antibacterial activity of substituted thiosemicarbazides and of 1,3,4-thiadiazole or 1,2,4-triazole derivatives. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 181 (3), 609-625.
71. Wang, X.C., Li, Z., Da, Y.X., Wei, B.G. (2001) Microwave induced synthesis of 2-(2-furoylamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazoles. *Synthetic Communications*, 31 (16), 2537-2541.
72. Hassan, A.A., El-Shaieb, K., Shaker, R.M., Dopp, D. (2005) New access to pyrazole, oxa(thia)diazole and oxadiazine derivatives. *Heteroatom Chemistry*, 16 (1), 12-19.
73. Weidinger, H., Kranz, J. (1963) Synthesen mit Imidsaureestern .2. Synthese von 1.3.4-Thiodiazolen. *Chemische Berichte-Recueil*, 96 (4), 1059-1063.
74. Treppendahl, S., Jakobsen, P. (1977) Reaction of 4-substituted thiosemicarbazides with phenyl isocyanide - 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Acta Chemica Scandinavica Series B-Organic Chemistry and Biochemistry*, 31 (3), 264-265.
75. Koshy, L., Joshua, C.P. (1986) Reaction of 4-alkyl-arylthiosemicarbazides with cyanamide. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 25 (5), 530-531.
76. Matysiak, J., Niewiadomy, A. (2006) Application of sulfinyl bis(2,4-dihydroxythiobenzoyl) in the synthesis of N-substituted 2-amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Synthetic Communications*, 36 (11), 1621-1630.
77. Kurzer, F., Secker, J.L. (1989) Addition-cyclizations of ethoxycarbonyl isothiocyanate with hydrazine derivatives as a source of thiadiazoles and triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26 (2), 355-360.
78. Kilburn, J.P., Lau, J., Jones, R.C.F. (2003) Solid-phase synthesis of substituted 1,3,4-thiadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 44 (42), 7825-7828.
79. Foroumadi, A., Asadipour, A., Mirzaei, M., Karimi, J., Emami, S. (2002) Antituberculosis agents. V. Synthesis, evaluation of *in vitro* antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Farmaco*, 57 (9), 765-769.

80. Foroumadi, A., Mansouri, S., Kiani, Z., Rahmani, A. (2003) Synthesis and *in vitro* antibacterial evaluation of N-[5-(5-vitro-2-thienyl)-1, 3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (9), 851-854.
81. Milcent, R., Nguyen, T.H. (1986) Reactions on sulfur monochloride with some aromatic aldehyde semicarbazones and thiosemicarbazones - New syntheses of substituted 2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-ones, 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thiones and 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 23 (3), 881-883.
82. Barbier, G., Malbec, F., Milcent, R. (1984) Derives de la dihydro-2,4 triazole-1,2,4 thione-3 et de l'amino-2 thiadiazole-1,3,4 a partir de nouvelles thiosemicarbazones d'esters. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21, 1689-1698.
83. Petrow, V., Stephenson, O., Thomas, A.J., Wild, A.M. (1958) Preparation and hydrolysis of some derivatives of 1-3-4-thiadiazole. *Journal of the Chemical Society (Apr)*, 1508-1513.
84. Matysiak, J. (2006) Synthesis of 5-substituted 2-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 43 (1), 55-58.
85. Kiryanov, A.A., Sampson, P., Seed, A.J. (2001) Synthesis of 2-alkoxy-substituted thiophenes, 1,3-thiazoles, and related S-heterocycles via Lawesson's reagent-mediated cyclization under microwave irradiation: Applications for liquid crystal synthesis. *Journal of Organic Chemistry*, 66 (23), 7925-7929.
86. Chen, C.J., Song, B.A., Yang, S., Xu, G.F., Bhadury, P.S., Jin, L.H. ve diğ erleri. (2007) Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (12), 3981-3989.
87. Stanovnik, B., Tisler, M. (1960) The structure of 2-substituted amino-1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 25 (12), 2234-2236.

88. Foroumadi, A., Daneshtalab, M., Shafiee, A. (1999) Synthesis and *in vitro* antifungal activity of 2-aryl-5-phenylsulfonyl-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Arzneimittelforschung*, 49 (12), 1035-1038.
89. Parra, M., Alderete, J., Zuniga, C., Gallardo, H., Hidalgo, P., Vergara, J. ve diğ erleri. (2001) Azo compounds and Schiff's bases derived from 5-(4-pyridyl)-2-amino-1,3,4-thiadiazole: synthesis, mesomorphic properties and structural study by semi-empirical calculations. *Liquid Crystals*, 28 (11), 1659-1666.
90. Dogan, H.N., Duran, A., Rollas, S., Sener, G., Uysal, M.K., Gulen, D. (2002) Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10 (9), 2893-2898.
91. Mazzone, G., Puglisi, G., Panico, A.M., Pignatello, R., Corsaro, A., Caruso, A. ve diğ erleri. (1987) Synthesis and biological activity of acetamides, arylureas and 2-alkoxyphenyl-6-phenyl-1,3,4-oxa(thia)diazole-[3,2-a]-S-triazin-5,7-diones derived from 2-amino-5-alkoxyphenyl-1,3,4-oxa(thia)diazole. *Farmaco Sci*, 42 (12), 963-972.
92. Salimov, T., Kukaniev, M., Sattorov, I., Osimov, D. (2005) Synthesis and antimicrobial activity of 2-bromo-7-methyl-5-oxo-5*H*-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 39 (6), 311-312.
93. Oruc, E.E., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Oral, B., Altunbas-Toklu, H.Z., Kabasakal, L., Rollas, S. (2006) Synthesis of some novel azo derivatives of 3,5-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)pyrazole as potent analgesic agents. *Arch Pharm (Weinheim)*, 339 (5), 267-272.
94. Siddiqui, N., Alam, M.S., Ahsan, W. (2008) Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1*H*-indol-3-yl)acetyl-N-(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives. *Acta Pharm*, 58 (4), 445-454.
95. Ahmad, R., ZiaUIHaq, M., Jabeen, R., Duddeck, H. (1996) Synthesis of 2[1'(3',5'-disubstituted pyrazolyl)methyl]5-phenyl amino-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles as potential therapeutic agents. *Turkish Journal of Chemistry*, 20 (3), 186-193.

96. Shamsuzzaman, T.S., Alam, M.G. (2007) Synthesis of substituted steroidal thiadiazole, triazole and oxidotriazole. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 46B, 2068-2070.
97. Jatav, V., Mishra, P., Kashaw, S., Stables, J.P. (2008) Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (1), 135-141.
98. Sharba, A.H., Al-Bayati, R.H., Rezki, N., Aouad, M.R. (2005) Synthesis of thiadiazoles and 1,2,4-triazoles derived from cyclopropane dicarboxylic acid. *Molecules*, 10 (9), 1153-1160.
99. Rostom, S.A., Shalaby, M.A., El-Demellawy, M.A. (2003) Polysubstituted pyrazoles, Part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents. *Eur J Med Chem*, 38 (11-12), 959-974.
100. Matysiak, J., Opolski, A. (2006) Synthesis and antiproliferative activity of N-substituted 2-amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (13), 4483-4489.
101. Sancak, K., Unver, Y., Er, M. (2007) Synthesis of 2-acylamino, 2-arylamino and ethoxycarbonyl imino-1,3,4-thiadiazoles as antitumor agents. *Turkish Journal of Chemistry*, 31 (2), 125-134.
102. Glotova, T.E., Dvorko, M.Y., Samoilov, V.G., Ushakov, I.A. (2008) New 1,3,4-thiadiazole derivatives from 1-benzylidenethiocarbonohydrazides and 3-bromo-1-phenylprop-2-yn-1-one. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44 (6), 866-869.
103. Karakus, S., Rollas, S. (2002) Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *Farmaco*, 57 (7), 577-581.
104. Sahin, G., Palaska, E., Kelicen, P., Demirdamar, R., Altinok, G. (2001) Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones and their anti-inflammatory activities. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research*, 51 (6), 478-484.

105. Palaska, E., Sahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T., Altinok, G. (2002) Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco*, 57 (2), 101-107.
106. Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranise, A., Filippelli, W. ve diğeri. (2006) New 1,3,4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (6), 1698-1705.
107. Kucukguzel, S.G., Tatar, E., Rollas, S., Sahin, F., Gulluce, M., De Clercq, E. ve diğeri. (2007) Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (7), 893-901.
108. Salgin-Goksen, U., Gokhan-Kelekci, N., Goktas, O., Koysal, Y., Kilic, E., Isik, S. ve diğeri. (2007) 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (17), 5738-5751.
109. Kadi, A.A., El-Brollosy, N.R., Al-Deeb, O.A., Habib, E.E., Ibrahim, T.M., El-Emam, A.A. (2007) Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (2), 235-242.
110. Jatav, V., Mishra, P., Kashaw, S., Stables, J.P. (2008) CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (9), 1945-1954.
111. Karakus, S., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Toklu, H.Z., Aricioglu, F., Rollas, S. (2009) Synthesis and anticonvulsant activity of new N-(alkyl/substituted aryl)-N'-[4-(5-cyclohexylamino)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]phenylthioureas. *Archiv Der Pharmazie*, 342 (1), 48-53.

112. Carvalho, S.A., da Silva, E.F., Santa-Rita, R.M., de Castro, S.L., Fraga, C.A. (2004) Synthesis and antitrypanosomal profile of new functionalized 1,3,4-thiadiazole-2-arylhydrazone derivatives, designed as non-mutagenic megazol analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, 14 (24), 5967-5970.
113. Foroumadi, A., Emami, S., Pournourmohammadi, S., Kharazmi, A., Shafiee, A. (2005) Synthesis and *in vitro* leishmanicidal activity of 2-(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40 (12), 1346-1350.
114. Poorrajab, F., Ardestani, S.K., Emami, S., Behrouzi-Fardmoghadam, M., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2009) Nitroimidazolyl-1,3,4-thiadiazole-based anti-leishmanial agents: Synthesis and *in vitro* biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (4), 1758-1762.
115. Hussain, S., Sharma, J., Amir, M. (2008) Synthesis and antimicrobial activities of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives of 5-amino-2-hydroxybenzoic acid. *E-Journal of Chemistry*, 5 (4), 963-968.
116. Onkol, T., Dogruer, D.S., Uzun, L., Adak, S., Ozkan, S., Sahin, M.F. (2008) Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23 (2), 277-284.
117. Keshk, E.M., El-Desoky, S.I., Hammouda, M.A.A., Abdel-Rahman, A.H., Hegazi, A.G. (2008) Synthesis and reactions of some new quinoline thiosemicarbazide derivatives of potential biological activity. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 183 (6), 1323-1343.
118. Talath, S., Gadad, A.K. (2006) Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]fluoroquinolonic derivatives. *Eur J Med Chem*, 41 (8), 918-924.
119. Jazayeri, S., Moshafi, M.H., Firoupour, L., Emami, S., Rajabalian, S., Haddad, M. ve diğ erleri. (2009) Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-gatifloxacin hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (3), 1205-1209.

120. Oruc, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Dimoglo, A.S. (2004) 1,3,4-thiadiazole derivatives. Synthesis, structure elucidation, and structure-antituberculosis activity relationship investigation. *J Med Chem*, 47 (27), 6760-6767.
121. Tehranchian, S., Akbarzadeh, T., Fazeli, M.R., Jamalifar, H., Shafiee, A. (2005) Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydrobenzo[c]thiophen-4(5H)ones. *Bioorg Med Chem Lett*, 15 (4), 1023-1025.
122. Demirbas, N., Karaoglu, S.A., Demirbas, A., Sancak, K. (2004) Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (9), 793-804.
123. Nelson, J.A., Rose, L.M., Bennett, L.L. (1976) Effects of 2-amino-1,3,4-thiadiazole on ribonucleotide pools of leukemia-L1210 cells. *Cancer Research*, 36 (4), 1375-1378.
124. Rzeski, W., Matysiak, J., Kandefer-Szerszen, M. (2007) Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (9), 3201-3207.
125. Zheng, K.B., He, J., Zhang, J. (2008) Synthesis and antitumor activity of N1-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 19, 1281-1284.
126. Mavrova, A.T., Wesselinova, D., Tsenov, Y.A., Denkova, P. (2009) Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (1), 63-69.
127. Abdel-Wahab, B.F., Mohamed, S.F., Amr, A.E.G.E., Abdalla, M.M. (2008) Synthesis and reactions of thiosemicarbazides, triazoles, and Schiff bases as antihypertensive alpha-blocking agents. *Monatshefte Fur Chemie*, 139 (9), 1083-1090.

128. El-Essawy, F.A., El-Sayed, W.A., El-Kafrawy, S.A., Morshedy, A.S., Abdel-Rahman, A.H. (2008) Anti-Hepatitis B virus activity of new 1,2,4-triazol-2-yl- and 1,3,4-oxadiazol-2-yl-2-pyridinone derivatives. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section C-a Journal of Biosciences*, 63 (9-10), 667-674.
129. Bladin, J.A. (1985) Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen. *Chemische Berichte*, 18, 1544-1551.
130. Bladin, J.A. (1986) Ueber Verbindungen, welche sich vom Dicyanphenylhydrazin ableiten. *chemische Berichte*, 19, 2598-2604.
131. Herbst, R.M., Garrison, J.A. (1953) Studies on the formation of 4-aminotriazole derivatives from acyl hydrazides. *Journal of Organic Chemistry*, 18 (7), 872-877.
132. Andreocci, A. (1892) Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des Freien Pyrrodiazols. *Chemische Berichte*, 25 (1892), 225-230.
133. Grundmann, C., Ratz, R. (1956) Triazines .16. A new synthesis for 1,2,4-triazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 21 (9), 1037-1038.
134. Elmoghayar, M.R.H., Elghandour, A.H.H. (1986) Reactions with beta-cyanoethylhydrazine .3. A new approach for the synthesis of substituted 3,5-diaminopyrazole and 1,2,4-triazoles. *Monatshefte Fur Chemie*, 117 (2), 201-204.
135. Ohshiro, Y., Ando, N., Komatsu, M., Agawa, T. (1985) Functionalized heterocumulenes - Synthesis and applications of phenylthiomethyl, methylthiomethyl, bis[phenylthio]methyl isocyanates and phenylthio-acetyl and methylthio-acetyl isothiocyanates. *Synthesis-Stuttgart* (3), 276-279.
136. Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E., Ertan, M. (2007) Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (4), 1808-1814.
137. Kane, J.M., Staeger, M.A., Dalton, C.R., Miller, F.P., Dudley, M.W., Ogden, A.M.L. ve diğeri. (1994) 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (1), 125-132.



138. Kane, J.M., Dudley, M.W., Sorensen, S.M., Miller, F.P. (1988) 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31 (6), 1253-1258.
139. Dobosz, M., Sikorska, M. (1994) The reaction of cyclization of thiosemicarbazide derivatives with 1,2,4-triazole system I. The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives of 1,2,4-triazole-1-acetic acid. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 51 (4-5), 369-376.
140. Duschinsky, R., Gainer, H. (1951) Oxidation and reduction of 4-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. *Journal of the American Chemical Society*, 73 (9), 4464-4466.
141. Noto, R., Lo Meo, P., Gruttadauria, M., Werber, G. (1999) A quantitative study of substituent effects on oxidative cyclization of some 2-aryl-substituted aldehyde thiosemicarbazones induced by ferric chloride and cupric perchlorate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 36 (3), 667-674.
142. Buscemi, S., Gruttadauria, M. (2000) Photocyclization reaction of some 2-methyl-4-phenyl-substituted aldehyde thiosemicarbazones. Mechanistic aspects. *Tetrahedron*, 56 (7), 999-1004.
143. Ainsworth, C. (1956) The reaction of thiosemicarbazide with orthoesters. *Journal of the American Chemical Society*, 78, 1973-1975.
144. Reynolds, G.A., Van Allan, J.A. (1959) The synthesis of polyazaindenes and related compounds. *Journal of Organic Chemistry*, 24, 1478-1486.
145. Godefroi, E.F., Wittle, E.L. (1956) The preparation of some derivatives of beta-(10-phenothiazinyl)propionic acid and beta-(2-chloro-10-phenothiazinyl)propionic acid. *Journal of Organic Chemistry*, 21 (10), 1163-1168.
146. Herbst, R.M., Klingbeil, J.E. (1958) Acetylation of aryl aminotetrazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 23 (12), 1912-1916.
147. Suni, M.M., Nair, V.A., Chittoor, J.P., Krishnapillai, S. (2004) Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 1, 375-385.

148. Kurzer, F., Wilkinso.M. (1968) Heterocyclic compounds from urea derivatives .14. Interaction of thiocarbohydrazide and diarylcarbodi-imides. *Journal of the Chemical Society C-Organic* (16), 2099-2107.
149. Kurzer, F., Wilkinso.M. (1970) Heterocyclic compounds from urea derivatives .17. Reactions of 1-phenylcarbonohydrazide and 1-phenylthiocarbonohydrazide with carbodi-imides. *Journal of the Chemical Society C-Organic* (1), 26-34.
150. Potts, K.T. (1960) The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chemical Reviews*, 61 (2), 87-127.
151. Stollé, R., Bowles, P.E. (1908) Über Thiocarbohydrazid. *Chemische Berichte*, 41 (1), 1099-1102.
152. Feichtinger, H. (1948) 4-Amino-3-mercapto-1.2.4-triazol durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Tetrachlordimethylsulfid. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section B-a Journal of Chemical Sciences*, 3 (9-10), 377-377.
153. Pesson, M., Polmanss, G., Dupin, S. (1959) Sur La Preparation Des Mercapto-3 Triazole-1.2.4. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences*, 248 (11), 1677-1680.
154. Lin, Y.I., Petty, S.R., Lovell, F.M., Perkinson, N.A., Lang, S.A. (1980) The synthesis of 4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and 3-methylthio-4-substituted-4H-1,2,4-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17 (5), 1077-1080.
155. Joshua, C.P., Lissamma, K., Joseph, K.M. (1990) Interaction of 4-alkylthiosemicarbazide hydrochlorides with arylcyanamides - Formation of 4-alkyl-3-arylamino-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 29 (4), 315-318.
156. Kröger, C.F., Sattler, W., Beyer, H. (1961) Die Umsetzung Methylsubstituierter Thiosemicarbazide mit Aliphatischen Carbonsäuren *Justus Liebigs Annalen Chem.*, 643, 128-135.
157. Vicentini, C.B., Manfrini, M., Veronese, A.C., Guarneri, M. (1998) Synthesis of 4-(pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35 (1), 29-32.

158. Somorai, T., Szilagyi, G., Bozo, E., Nagy, G. (06 June 1988) New process for preparing 1,2,4-triazolin-3/2H/-thione derivatives. *Hung. Patent.*, HU 34457 (28 Mar. 1985), 83.06.27.
159. Mekuskiene, G., Gaidelis, P., Vainilavicius, P. (1998) Synthesis and properties of 5-(4,6-diphenyl-2-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazolin-3-thione and its derivatives. *Pharmazie*, 53 (2), 94-96.
160. Jones, R.G., Ainsworth, C. (1955) 1,2,4-Triazole-3-alanine. *Journal of the American Chemical Society*, 77 (6), 1538-1540.
161. Weidinger, H., Kranz, J. (1963) Synthesen mit Imidsaureestern. 3.Synthese von 1.2.4-Triazolen. *Chemische Berichte-Recueil*, 96 (4), 1064-1070.
162. Tripathi, M., Dhar, D.N. (1986) Reaction of 4-arylthiosemicarbazones with chlorosulphonyl isocyanate. A novel synthesis of  $\Delta^1$ -[1,2,4]-triazoline-5-thiones. *Synthesis*, 12, 1015-1015.
163. Ernst, S., Richter, C., Hobert, A., Mariam, G.G., Schulze, K. (1995) Synthesis of new 1,2,4-triazolines and 1,3,4-thiadiazolines from bithioureas. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32 (1), 275-281.
164. Korzycka, L., Glowka, M., Janicka, J. (1998) Synthesis and X-ray studies of derivatives of 1,2,4-triazolidine-3-thiones. *Polish Journal of Chemistry*, 72 (1), 73-77.
165. Kane, J.M., Dalton, C.R., Staeger, M.A., Huber, E.W. (1995) Long-range fluorine-proton coupling in 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32 (1), 183-187.
166. Hassan, E., Al-Ashmawi, M.I., Abd El-Fattah, B. (1983) Synthesis and antimicrobial testing of certain oxadiazoline and triazole derivatives. *Pharmazie*, 38 (12), 833-835.
167. Rigo, B., Couturier, D. (1989) Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 5-(5-oxo-2-pyrrolidinyl)-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26, 1723-1727.
168. Theoclitou, M.E., Delaet, N.G.J., Robinson, L.A. (2002) Rapid parallel synthesis of combinatorial libraries of substituted 3-thio-1,2,4-triazoles and 2-thioimidazoles. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 4 (4), 315-319.

169. Roblin, R.O., Clapp, J.W. (1950) The preparation of heterocyclic sulfonamides. *Journal of the American Chemical Society*, 72 (11), 4890-4892.
170. Ram, V.J., Pandey, H.N. (1974) Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 22 (12), 2778-2783.
171. Ainsworth, C., Jones, R.G. (1953) 1,2,4-Triazole analogs of histamine. *Journal of the American Chemical Society*, 75 (20), 4915-4918.
172. Invidiata, F.P., Furno, G., Lampronti, I., Simoni, D. (1997) 1,2,4-Triazoles. Improved synthesis of 5-substituted 4-amino-3-mercato-(4*H*)-1,2,4-triazoles and a facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 34 (4), 1255-1258.
173. Liu, S.Y., Qian, X.H., Song, G.H., Chen, J., Chen, W.D. (2000) Fluorine containing heterocyclic compounds: synthesis of 6-substituted-2-substituted-aryl-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]1,3,5-thiadiazin-7-one derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 105 (1), 111-115.
174. Wang, Z., You, T. (1996) Synthesis of 3,6-disubstituted tetrahydro-*S*-triazolo[3,4-*b*][1,3,5]thiadiazines. *Molecules*, 1, 89-92.
175. Bakavoli, M., Davoodnia, A., Rahimizadeh, M., Heravi, M.M., Ghasemzadeh, M. (2002) Regioselective synthesis of [1,2,4]triazolo[3,2-*b*][2,4]benzothiazepin-10(5*H*)-ones: a new heterocyclic ring system. *Journal of Chemical Research-S* (4), 178-179.
176. Tozkoparan, B., Aktay, G., Yesilada, E. (2002) Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities. *Farmaco*, 57 (2), 145-152.
177. Heravi, M.M., Montazeri, N., Rahimizadeh, M., Bakavoli, M., Ghassemzadeh, M. (2001) Sulfuric acid: A mild catalyst for the regioselective synthesis of 2-substituted [1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-7-ones. *Monatshefte Fur Chemie*, 132 (10), 1225-1228.
178. Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukstus, A. (2004) Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Farmaco*, 59 (4), 255-259.

179. Vainilavicius, P., Smicius, R., Jakubkiene, V., Tumkevicius, S. (2001) Synthesis of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its reactions with polyfunctional electrophiles. *Monatshefte Fur Chemie*, 132 (7), 825-831.
180. Sharba, A.H., Al-Bayati, R.H., Aouad, M., Rezki, N. (2005) Synthesis of oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene. *Molecules*, 10 (9), 1161-1168.
181. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoglu, S.A., Demirbas, N. (2009) Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (3), 1057-1066.
182. Rollas, S., Kalyoncuoglu, N., Sur-Altiner, D., Yegenoglu, Y. (1993) 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 48 (4), 308-309.
183. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z.A., Yildiz, M.T., Chevallet, P., Kaya, D. (2005) Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40 (6), 607-613.
184. Omar, A.M.M.E., Aboulwafa, O.M. (1984) Novel estradiol-17- $\alpha$ -1,2,4-triazoline derivatives. Synthesis and *invitro* anabolic-catabolic properties and binding-affinity to steroid-receptors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (5), 1419-1423.
185. Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D.G., Buzarovska, A. (2001) Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles. *Molecules*, 6 (10), 815-824.
186. Kucukguzel, I., Guniz Kucukguzel, S., Rollas, S., Otuk-Sanis, G., Ozdemir, O., Bayrak, I. ve diğ erleri. (2004) Synthesis of some 3-(arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco*, 59 (11), 893-901.

187. Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Kosikowska, U., Malm, A. (2004) Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)-delta2-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Acta Pharm*, 54 (3), 251-260.
188. Cansiz, A., Koparir, M., Demirdag, A. (2004) Synthesis of some new 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Molecules*, 9 (4), 204-212.
189. Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., Baruah, J.N. (1984) Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl-derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (4), 1225-1229.
190. Faidallah, H.M., Sharshira, E.M., Basaif, S.A., A-Ba-Oum, A.E.K. (2002) Synthesis and spectral characterization of novel 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives: Synthesis for potential pharmacological activities. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 177 (1), 67-79.
191. Zamani, K., Faghihi, K., Tofghi, T., Shariatzadeh, M.R. (2004) Synthesis and antimicrobial activity of some pyridyl and naphthyl substituted 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 28 (1), 95-100.
192. Bekircan, O., Kucuk, M., Kahveci, B., Bektas, H. (2008) Synthesis and anticancer evaluation of some new 4-amino-3-(p-methoxybenzyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazole-5-one Derivatives. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section B-a Journal of Chemical Sciences*, 63, 1305-1314.
193. Duran, A., Dogan, H.N., Rollas, S. (2002) Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Farmaco*, 57 (7), 559-564.
194. Gokce, M., Cakir, B., Erol, K., Sahin, M.F. (2001) Synthesis and antinociceptive activity of [(2-oxobenzothiazolin-3-yl)methyl]-4-alkyl/aryl-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Archiv Der Pharmazie*, 334 (8-9), 279-283.
195. Abdel-Rahman, H.M., Hussein, M.A. (2006) Synthesis of beta-hydroxypropanoic acid derivatives as potential anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Archiv Der Pharmazie*, 339 (7), 378-387.

196. Al-Deeb, O.A., Al-Omar, M.A., El-Brollosy, N.R., Habib, E.E., Ibrahim, T.M., El-Emam, A.A. (2006) Synthesis, antimicrobial, and antiinflammatory activities of novel 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]acetic acids, 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]propionic acids and related derivatives. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research*, 56 (1), 40-47.
197. Ezabadi, R.R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Sokovic, M., Glamocilija, J. ve diğ erleri. (2008) Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 (3), 1150-1161.
198. Kidwai, M., Mohan, R. (2004) Ecofriendly synthesis of antifungal azoles. *Journal of the Korean Chemical Society*, 48 (2), 177-181.
199. Shafiee, A., Sayadi, A., Roozbahani, M.H., Foroumadi, A., Kamal, F. (2002) Synthesis and *in vitro* antimicrobial evaluation of 5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4*H*-1,2,4-triazoles. *Archiv Der Pharmazie*, 335 (10), 495-499.
200. Ozdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z.A., Chevallet, P. (2007) Synthesis of some 4-arylidenamino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their antituberculosis activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22 (4), 511-516.
201. Kucukguzel, I., Tatar, E., Kucukguzel, S.G., Rollas, S., De Clercq, E. (2008) Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem*, 43 (2), 381-392.
202. Varvaresou, A., Siatra-Papastaikoudi, T., Tsotinis, A., Tsantili-Kakoulidou, A., Vamvakides, A. (1998) Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole. *Farmaco*, 53 (5), 320-326.
203. Ayhan-Kilcigil, G., Kus, C., Coban, T., Can-Eke, B., Iscan, M. (2004) Synthesis and antioxidant properties of novel benzimidazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19 (2), 129-135.

204. Vane, J.R. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, 231 (25), 232-235.
205. Frolich, J.C. (1997) A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci*, 18 (1), 30-34.
206. Rouzer, C.A., Marnett, L.J. (2003) Mechanism of free radical oxygenation of polyunsaturated fatty acids by cyclooxygenases. *Chem Rev*, 103 (6), 2239-2304.
207. Palaska, E. (2000) Antiinflatuvar İlaçlar: Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri. *Hacettepe University Journal of Faculty of Pharmacy*, 20, 59-88.
208. DeWitt, D.L. (1999) Cox-2-selective inhibitors: the new super aspirins. *Mol Pharmacol*, 55 (4), 625-631.
209. Michaux, C., de Leval, X., Julemont, F., Dogne, J.M., Pirotte, B., Durant, F. (2006) Structure-based pharmacophore of COX-2 selective inhibitors and identification of original lead compounds from 3D database searching method. *Eur J Med Chem*, 41 (12), 1446-1455.
210. Bayly, C.I., Black, W.C., Leger, S., Ouimet, N., Ouellet, M., Percival, M.D. (1999) Structure-based design of COX-2 selectivity into flurbiprofen. *Bioorg Med Chem Lett*, 9 (3), 307-312.
211. Gauthier, M.P., Michaux, C., Rolin, S., Vastersaegher, C., de Leval, X., Julemont, F. ve diğerleri. (2006) Synthesis, molecular modelling and enzymatic evaluation of (+/-)3,5-diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-ones as new potential cyclooxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 14 (4), 918-927.
212. Gierse, J.K., Koboldt, C.M., Walker, M.C., Seibert, K., Isakson, P.C. (1999) Kinetic basis for selective inhibition of cyclo-oxygenases. *Biochem J*, 339 (Pt 3), 607-614.
213. Gierse, J.K., Zhang, Y., Hood, W.F., Walker, M.C., Trigg, J.S., Maziasz, T.J. ve diğerleri. (2005) Valdecoxib: assessment of cyclooxygenase-2 potency and selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*, 312 (3), 1206-1212.



214. Schneider, C., Boeglin, W.E., Brash, A.R. (2005) Human cyclo-oxygenase-1 and an alternative splice variant: contrasts in expression of mRNA, protein and catalytic activities. *Biochem J*, 385 (Pt 1), 57-64.
215. Temma, K., Shimoya, K., Zhang, Q., Kimura, T., Wasada, K., Kanzaki, T. ve diğ erleri. (2004) Effects of 4-hydroxy-2-nonenal, a marker of oxidative stress, on the cyclooxygenase-2 of human placenta in chorioamnionitis. *Mol Hum Reprod*, 10 (3), 167-171.
216. Gierse, J.K., McDonald, J.J., Hauser, S.D., Rangwala, S.H., Koboldt, C.M., Seibert, K. (1996) A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem*, 271 (26), 15810-15814.
217. Picot, D., Loll, P.J., Garavito, R.M. (1994) The X-ray crystal-structure of the membrane-protein prostaglandin-H(2) synthase-1. *Nature*, 367 (6460), 243-249.
218. Kurumbail, R.G., Stevens, A.M., Gierse, J.K., McDonald, J.J., Stegeman, R.A., Pak, J.Y. ve diğ erleri. (1996) Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384 (6610), 644-648.
219. Ünsal-Tan, O., Ö z adalı, K., Yeşilyurt, Ö., Kayır, H., Uzbay, I.T., Balkan, A. (2011) Synthesis and evaluation of the analgesic activity of some new isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-one derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 35, 121-130.
220. Gelin, R., Galliaud, A., Chantegr.B, Gelin, S. (1974) Synthesis and behavior of 4-ethoxycarbonyl (2H) furan-3-ones. *Bulletin De La Societe Chimique De France Partie I-Physicochimie Des Systemes Liquides Electrochimie Catalyse Genie Chimique* (5-6), 1043-1047.
221. Gelin, S., Chabannet, M. (1978) Synthesis of some 3(or 5)-substituted 4-ethoxycarbonyl-5(or 3)-(1-hydroxyalkyl)-pyrazoles. *Synthesis-Stuttgart* (6), 448-450.
222. Gelin, S., Hartmann, D. (1976) Synthesis of 3-acyl-5-ylidenetetrone acids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 13 (3), 521-523.

223. Moorthie, V.A., McGarrigle, E.M., Stenson, R., Aggarwal, V.K. (2007) Studies towards a biomimetic synthesis of alpha-cyclopiazonic acid: synthesis of 5-substituted isoxazole-4-carboxylic esters. *Arkivoc*, 139-151.
224. Mulholland, T.P.C., Haydock, D.B., Foster, R. (1972) Synthesis of tetric acid [furan-2(3*H*),4(5*H*)-dione] and 3 analogues. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* (9-10), 1225-1231.
225. Galdino, S.L., Pitta, I.D., Luuduc, C., Lucena, B., Lima, R.M.O.C. (1985) 5-Benzylidenepyrrolones, furanones and thiophenones .1. Synthesis, structure and pharmacological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 20 (5), 439-442.
226. Pitta, I.R., Lacerda, M.S., Duc, C.L. (1979) Synthesis and stereochemistry of 2-benzylidene-4-carbethoxy-5-methyl-3-(2*H*)-furanones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16 (4), 821-823.
227. Blobaum, A.L., Marnett, L.J. (2007) Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (7), 1425-1441.

## ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Ankara' da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 1997 yılında başladığı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi lisans öğrenimini 2001 yılında tamamladı. 2002 yılında başladığı H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı' nı 2005 yılında tamamladı. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı' nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.