

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ANTİDİYABETİK ETKİLİ YENİ BAZI KİMYASAL BİLEŞİKLER ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Arzu MENTEŞE

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR

2007-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından,
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.07.2007

Prof. Dr. Rahmiye ERTAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Doğı NEBİOĞLU
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Fatma GÜMÜŞ
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi

Doç. Dr. Oya BOZDAĞ-DÜNDAR
Ankara Üniversitesi
Raportör

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
İçindekiler.....	iii
Önsöz.....	vii
Kısaltmalar.....	viii
Denklemler Dizini.....	ix
Tablolar Dizini.....	x
Şekiller Dizini.....	x
Şemalar Dizini.....	xi
Spektrumlar Dizini.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç.....	1
1.2. Genel Bilgiler.....	5
1.2.1. Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgiler.....	5
1.2.2. Diabetes Mellitus Tanısı	5
1.2.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	6
1.2.4. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması.....	8
1.2.5. Diabetes Mellitus'un Tedavi İlkeleri	12
1.2.6. Oral Antidiyabetik Bileşiklerin Sınıflandırılması.....	13
1.2.7. Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi.....	16
1.2.8. Tip 2 Diyabette Kombine Tedavi	25
1.2.9. TİYAZOLLER.....	28
1.2.9.1. Tiyamin Sentezi	30
1.2.9.2. Tiyazollerin Biyolojik Etkileri.....	31
1.2.9.3. Sübstitüe Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi.....	31
1.2.9.4. Tiyazollerin Kimyasal Reaksiyonları.....	36
1.2.9.5. Tiyazol Türevi Bileşiklerin Metabolizması.....	38
1.2.10. 2,4-TİYAZOLİDİNDİONLAR (2,4-TZD).....	39
1.2.10.1. 2,4-TZD'ların Biyolojik Etkileri.....	43
1.2.10.2. 2,4-TZD Türevlerinin Metabolizması.....	44
1.2.10.3. 2,4-TZD'ların Kimyasal Reaksiyonları.....	46
1.2.10.4. 2,4-TZD'ların Fotokimyasal Reaksiyonları.....	49
1.2.10.5. 2,4-TZD'ların Sentez Yöntemleri.....	50
2. GEREÇ VE YÖNTEM	62
2.1. Gereç.....	62
2.1.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler.....	62
2.1.1.1. Kromatografik Analizler.....	62
2.1.1.2. Ergime Noktası Tayinleri.....	62
2.1.1.3. Elementel Analizler.....	62
2.1.2. Spektral Analizler.....	62
2.1.3. X-Işınları Kristalografik İncelemeleri.....	63
2.1.4. Biyolojik Deneyler.....	63
2.1.4.1. Biyolojik Deney Yöntemi.....	63
2.1.5. Sentez İşlemleri Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	63
2.2. Yöntem.....	64

2.2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi.....	64
2.2.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	64
2.2.1.2. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-(p- ve/veya o- sübstiüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin (Ia-f) sentezi.....	65
2.2.1.3. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- sübstiüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin (IIa-f) sentezi.....	67
2.2.1.4. 3-[2-(p- ve/veya o-sübstiüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin (IIIa-f) sentezi.....	68
3. BULGULAR.....	69
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	69
3.1.1. 2,4- Tiyazolidindion Sentezi.....	69
3.1.2. 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid.....	69
3.1.3. 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid.....	70
3.1.4. 3-benzil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	72
3.1.5. 3-(4-florobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	72
3.1.6. 3-(4-klorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	72
3.1.7. 3-(4-bromobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	73
3.1.8. 3-(2,4-diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	73
3.1.9. 3-(4-nitrobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	73
3.1.10. 3-[2-fenil-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	74
3.1.11. 3-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	74
3.1.12. 3-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	74
3.1.13. 3-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	75
3.1.14. 3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	75
3.1.15. 3-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion.....	77
3.2. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-(p- ve/veya o- sübstiüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ia-f).....	78
3.2.1. 3-benzil-5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ia).....	78
3.2.2. 3-(4-florobenzil)- 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ib).....	80
3.2.3. 3-(4-klorobenzil)- 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ic).....	82

3.2.4.	3-(4-bromobenzil)- 5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Id).....	84
3.2.5.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-(2,4- diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ie).....	86
3.2.6.	3-(4-nitrobenzil)-5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (If).....	88
3.3.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIa-f).....	90
3.3.1.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-[2-fenil-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIa).....	90
3.3.2.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIb).....	92
3.3.3.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIc).....	94
3.3.4.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IId).....	96
3.3.5.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIe).....	98
3.3.6.	5-({ 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il } metilen)-3-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIIf).....	100
3.4.	3-[2-(p- ve/veya o-süstitüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion sentezi (IIIa-f).....	102
3.4.1.	3-(2-fenil-2-okso-etil)-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (IIIa).....	102
3.4.2.	3-[2-(4-Floro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (IIIb).....	104
3.4.3.	3-[2-(4-Kloro fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion (IIIc).....	106
3.4.4.	3-[2-(4-Bromo-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (IIId).....	108

3.4.5. 3-[2-(2,4-Dikloro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion(IIIe).....	110
3.4.6. 3-[2-(4-Nitro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (III f).....	112
3.5. X-Işınları Kırınım Analizleri.....	114
3.6. Biyolojik Deney Sonuçları.....	119
3. TARTIŞMA.....	120
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	122
ÖZET.....	124
SUMMARY.....	126
KAYNAKLAR.....	128
ÖZGEÇMİŞ.....	144

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım süresince bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans tez konumu seçerek çalışmalarına yön veren, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bu zorlu süreçte yanımda olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR'a saygılarımı sunar ve teşekkür ederim.

Sentezlediğim bileşiklerin ^1H -NMR ve MASS spektral analizlerinde bana yardım eden Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analiz çalışmalarında yardımını aldığım Uzm. Ecz. Mehmet ALP'e

Bana her zaman destek veren, inanç aşılayan, benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman yanımda olduklarını düşündüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Rahmiye ERTAN, Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU ve Doç Dr. Süreyya ÖLGEN'e,

İlgi ve yardımlarını esirgemeyen, bana destek olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve yüksek lisans arkadaşlarıma,

Büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme,

İçtenlikle teşekkür ederim.

KISALTMALAR

2,4-TZD	2,4-Tiyazolidindion
A1C	Eski adı ile HbA1c (glikolize hemoglobin)
ADB	Amerikan Diyabet Birliği
ADH	Antidiüretik hormon
AKŞ	Açlık kan şekeri
AMP	Ammonium-12-molibdofosfat
BG	Biguanidler
BKI	Beden kitle indeksi
CMD	Kimyasal mangandioksid
DCC	1,3-disikloheksilkarbodiimid
DEAD	Dietilazodikarboksilat
DEPC	Dietil fosforosiyanidat
DM	Diabetes Mellitus
DMF	Dimetilformamid
GK	Glisemik kontrol
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HLA	Human leukocyte antigen (İnsan Lökosit Antijenleri)
HMPA	Hegzametilfosforamid
HNF- 1 α	Hepatosit nükleer faktör 1-alfa
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus)
KRBH	Krebs-Ringer bicarbonate HEPES buffer (Krebs-Ringer bikarbonat HEPES tampon çözeltisi)
LDA	Lityumdiizopropilamid
LDL	Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi
MCPBA	m-kloroperbenzoik asit
MET	Metformin
MGA	Meglitinitler türevleri
MODY	Maturity-Onset Diabetes of Young (Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet)
MTEP	3-[(2-metil-1,3-tiyazol-4-il) etinil]-piridin
NIDDM	Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus)
OAD	Oral antidiyabetikler
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OKT	Oral kombine terapi
OMT	Oral Monoterapi
PKC	Proteinkinaz C
PPAR- γ	Peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör- γ
PPh ₃	Trifenilfosfin
PPPG	Postprandial plazma glukozu
SÜ	Sülfonilüre
TPP	Tiyamin pirofosfat
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
UKPDS	The UK Prospective Diabetes Study (UK Prospektif Diyabet Çalışması)
VDKH	Vasküler düz kas hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

DENKLEMLER DİZİNİ

Denklem 1.1.	2. ve 4. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	31
Denklem 1.2.	2. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	32
Denklem 1.3.	2. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	32
Denklem 1.4.	4. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	33
Denklem 1.5.	2. ve 4. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	33
Denklem 1.6.	2. ve 4. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	33
Denklem 1.7.	2; 4,5-Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri.....	34
Denklem 1.8.	2. ve 5. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	34
Denklem 1.9.	2., 4. ve 5. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri	35
Denklem 1.10.	2., 4. ve 5. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri.....	35
Denklem 1.11.	Tiyazol'ün elektrofilik sübstitüsyonu.....	36
Denklem 1.12.	Tiyazol'ün Nükleofilik Reaksiyonu.....	37
Denklem 1.13.	2,4-TZD'nun nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu.....	48
Denklem 1.14.	Tiyoüreden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	50
Denklem 1.15.	Rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	51
Denklem 1.16.	Psödotiyohidantoininden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	51
Denklem 1.17.	Diazometan ile 2,4-TZD'nun reaksiyonu.....	52
Denklem 1.18.	2,4-TZD'nun 3. konumdan sübstitüsyon reaksiyonu.....	52
Denklem 1.19.	3,4-Dimetoksifenetilalkolden hareketle 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	53
Denklem 1.20.	Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	53
Denklem 1.21.	Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile elde edilen bileşiklerin redüksiyonu ile sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	54
Denklem 1.22.	Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile 3. ve 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	55
Denklem 1.23.	N-Sübstitüe 2,4-TZD'nun 5.konumdan sübstitüsyon reaksiyonu.....	55
Denklem 1.24.	Mono-sübstitüe hidrazinlerden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	56
Denklem 1.25.	Sübstitüe aminlerden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	57
Denklem 1.26.	Disübstitüe hidrazinlerden hareketle 2,4-TZD sentezi	59
Denklem 1.27.	Sübstitüe tiyoürelerden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	59
Denklem 1.28.	3,4-Dimetoksifenetilaminden hareketle 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	60
Denklem 1.29.	Sübstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	60
Denklem 2.1.	2,4-TZD sentezi.....	62
Denklem 2.2.	2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5- karbaldehid sentezi.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Tip 2 diyabette uygun terapötik etki için potansiyel bölgeler.....	13
Şekil 1.2.	Oral antidiyabetik bileşiklerin metabolik etkileri.....	14
Şekil 1.3.	Tip 2 diyabet tedavisinde izlenen oral monoterapi	25
Şekil 1.4.	Tip 2 Diyabette Kombine Tedavi	27
Şekil 3.1.	3-[2-(4-Kloro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin kristallografik olarak numaralandırılmış çizimi.....	118

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1.	2,4-TZD grubu oral antidiyabetik bileşikler.....	3
Şema 1.2.	Sentezi amaçlanan kimyasal bileşikler.....	4
Şema 1.3.	Tiyamin'in sentezi	30
Şema 1.4.	2. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans....	36
Şema 1.5.	4. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans....	36
Şema 1.6.	5. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans....	36
Şema 1.7.	Tiyazol Türevi Bileşiklerin Metabolizması	38
Şema 1.8.	Pioglitazon'un metabolitleri	44
Şema 1.9.	Troglitazon'un metabolitleri.....	45
Şema 1.10.	2,4-TZD'nun sikloaddisyon reaksiyonu.....	46
Şema 1.11.	2,4-TZD'nun nükleofilik addisyon reaksiyonu.....	47
Şema 1.12.	Troglitazon'un fotokimyasal reaksiyonu.....	49
Şema 1.13.	Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 2,4-TZD türevlerinin sentezleri.....	54
Şema 1.14.	Disüstitüe tiyoürelerden hareketle 3.konumdan süstitüe 2,4-TZD sentezi.....	56
Şema 1.15.	Meerwein arilasyonu ile 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri.....	58
Şema 1.16.	Süstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi.....	61
Şema 2.1.	5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin sentezi (Ia-f).....	63
Şema 2.2.	5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi (IIa-f).....	65
Şema 2.3.	3-[2-(p- ve/veya o-süstitüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol- 5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion sentezi (III-f).....	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Glukoz toleransının sınıflaması	7
Tablo 1.2. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması	8
Tablo 1.3. Günümüzde Kullanılan Oral Antidiyabetikler.....	15
Tablo 1.4. Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik bileşikler.....	17
Tablo 3.1. Kristallografik deneysel parametreler ve sonuçları.....	115
Tablo 3.2. Kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yer değiştirme parametreleri.....	116
Tablo 3.3. Önemli bağ uzunlukları (Å), bağ ve torsiyon açıları (°).....	117
Tablo 3.4. INS-1 hücrelerinden glukozun neden olduğu insülin salınımında çeşitli bileşiklerin etkisi.....	119

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum 1.	4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid'in IR spektrumu.....	70
Spektrum 2.	4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid'in ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Spektrum 3.	4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid'in kütle spektrumu.....	71
Spektrum 4.	3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion'un IR spektrumu.....	76
Spektrum 5.	3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion'un ¹ H-NMR spektrumu.....	76
Spektrum 6.	3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion'un kütle spektrumu.....	77
Spektrum 7.	Bileşik Ia'nın IR spektrumu.....	78
Spektrum 8.	Bileşik Ia'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	79
Spektrum 9.	Bileşik Ia'nın kütle spektrumu.....	79
Spektrum 10.	Bileşik Ib'nin IR spektrumu.....	80
Spektrum 11.	Bileşik Ib'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	81
Spektrum 12.	Bileşik Ib'nin kütle spektrumu.....	81
Spektrum 13.	Bileşik Ic'nin IR spektrumu.....	82
Spektrum 14.	Bileşik Ic'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	83
Spektrum 15.	Bileşik Ic'nin kütle spektrumu.....	83
Spektrum 16.	Bileşik Id'nin IR spektrumu.....	84
Spektrum 17.	Bileşik Id'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	85
Spektrum 18.	Bileşik Id'nin kütle spektrumu.....	85
Spektrum 19.	Bileşik Ie'nin IR spektrumu	86
Spektrum 20.	Bileşik Ie'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	87
Spektrum 21.	Bileşik Ie'nin kütle spektrumu.....	87
Spektrum 22.	Bileşik If'nin IR spektrumu.....	88
Spektrum 23.	Bileşik If'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	89
Spektrum 24.	Bileşik If'nin kütle spektrumu.....	89
Spektrum 25.	Bileşik IIa'nın IR spektrumu.....	90
Spektrum 26.	Bileşik IIa'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	91
Spektrum 27.	Bileşik IIa'nın kütle spektrumu.....	91
Spektrum 28.	Bileşik IIb'nin IR spektrumu.....	92
Spektrum 29.	Bileşik IIb'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	93
Spektrum 30.	Bileşik IIb'nin kütle spektrumu.....	93
Spektrum 31.	Bileşik IIc'nin IR spektrumu.....	94
Spektrum 32.	Bileşik IIc'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	95
Spektrum 33.	Bileşik IIc'nin kütle spektrumu.....	95
Spektrum 34.	Bileşik IId'nin IR spektrumu.....	96
Spektrum 35.	Bileşik IId'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	97
Spektrum 36.	Bileşik IId'nin kütle spektrumu.....	97
Spektrum 37.	Bileşik IIe'nin IR spektrumu.....	98
Spektrum 38.	Bileşik IIe'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	99
Spektrum 39.	Bileşik IIe'nin kütle spektrumu.....	99

Spektrum 40.	Bileşik II ^f 'nin IR spektrumu.....	100
Spektrum 41.	Bileşik II ^f 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	101
Spektrum 42.	Bileşik II ^f 'nin kütle spektrumu.....	101
Spektrum 43.	Bileşik III ^a 'nın IR spektrumu.....	102
Spektrum 44.	Bileşik III ^a 'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	103
Spektrum 45.	Bileşik III ^a 'nın kütle spektrumu.....	103
Spektrum 46.	Bileşik III ^b 'nin IR spektrumu.....	104
Spektrum 47.	Bileşik III ^b 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	105
Spektrum 48.	Bileşik III ^b 'nin kütle spektrumu.....	105
Spektrum 49.	Bileşik III ^c 'nin IR spektrumu.....	106
Spektrum 50.	Bileşik III ^c 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	107
Spektrum 51.	Bileşik III ^c 'nin kütle spektrumu.....	107
Spektrum 52.	Bileşik III ^d 'nin IR spektrumu.....	108
Spektrum 53.	Bileşik III ^d 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	109
Spektrum 54.	Bileşik III ^d 'nin kütle spektrumu.....	109
Spektrum 55.	Bileşik III ^e 'nin IR spektrumu.....	110
Spektrum 56.	Bileşik III ^e 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	111
Spektrum 57.	Bileşik III ^e 'nin kütle spektrumu.....	111
Spektrum 58.	Bileşik III ^f 'nin IR spektrumu.....	112
Spektrum 59.	Bileşik III ^f 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	113
Spektrum 60.	Bileşik III ^f 'nin kütle spektrumu.....	113

1. GİRİŞ

1.1.Giriş ve Amaç

Diyabet, tıptaki adı ile Diabetes Mellitus (DM), insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, kronik bir metabolizma hastalığıdır (Garber, 1994) ve klinik bulgulara göre “Tip 1 Diyabet” ve “Tip 2 Diyabet” olarak sınıflandırılmaktadır (Goodman ve ark., 1990; Kayaalp, 2002).

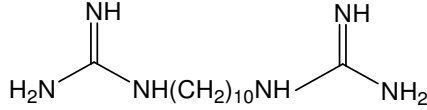
Diyabet kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Dünya genelinde 150 milyon kişinin diyabetli olduğu ve bu sayının 2010 yılında 215 milyon, 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (King ve ark., 1998; Howlett ve Bailey, 1999).

Tip 2 diyabet olgusunun görülme sıklığı arttıkça, diyabet ve komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortalite de artmaktadır. Diyabetin, koroner kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, retinopati sonucunda görme kayıpları gibi çok ciddi birçok hastalığa yol açtığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nın yaptığı çok uluslu bir çalışma, koroner kalp hastalığının, tip 2 diyabet hastalarında önde gelen ölüm nedeni olduğunu göstermektedir (Reaven ve Strom, 2003). Bunlara bağlı olarak dünyanın her yerinde, diyabetin tanı ve etkin tedavisine her geçen gün daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

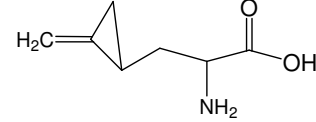
Ülkemizde 2.6 milyon civarında diyabetli nüfus vardır. Önümüzdeki 15-20 yıl içinde, bu sayının daha da artacağı ve halen bozulmuş glukoz toleransı (BGT) aşamasında olan 1.8 milyon kişinin en az üçte birinin de, bu diyabetlilere katılacağı tahmin edilmektedir (Satman ve ark., 2000).

Diyabet tedavisinde, hipergliseminin normal değerlere düşürülmesi ve bu sınırlarda tutulması temel hedeftir. Bu amaçla yapılan araştırmalar, 1920’li yıllarda insülinin yararlanılabileceğini ortaya koymuştur (Auterhoff ve ark., 1991). Fakat, insülinin polipeptidik yapıda olması hem oral olarak kullanılmasına izin vermemekte hem de doğal kaynaklardan saflaştırma problemlerini beraberinde getirmektedir (Wolf, 1996). Ayrıca insülinin, rezistans gelişimi ve alerjik yan etkileri gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle, tip 2 diyabet tedavisinde oral olarak

kullanılabilecek antidiyabetik bileşik geliştirilmeye çalışılmıştır. İlk kez 1920’de bitkisel kaynaklı dekametilendiguanid (bir alkaloid) Sintalin A (Formül 1.1) bileşiğinin hipoglisemik etkisi gözlenmiş, fakat hepatotoksitesi nedeniyle kullanımı mümkün olmamıştır (Duhault ve Lavielle, 1991; Kayaalp, 2002). Hipoglisemik etkili Hipoglisin A (bir aminoasit) (Formül 1.2.)’da toksisitesi nedeniyle tedaviye girmemiştir (Kayaalp, 2002).



Formül.1.1. Sintalin A

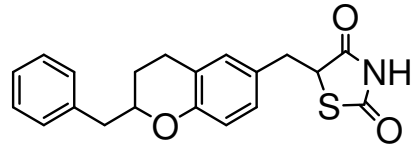


Formül.1.2.Hipoglisin A

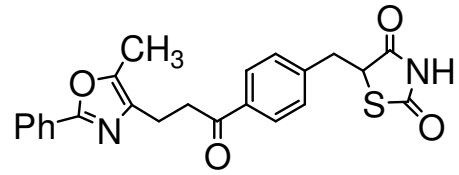
1942 yılında tifo tedavisi amacıyla, bir sülfonamid olan 2-(4-aminobenzen-sülfonamido)-5-izopropil tiyadiazol bileşiğini yüksek dozda alan hastalarda hipogliseminin orataya çıkması, antidiyabetik geliştirmek üzere dikkatleri sülfonamid türevleri üzerine çekmiş ve yapılan çalışmalar sonucunda bir seri sülfonilüre grubu bileşik tedavi alanına girmiştir (Levine, 1984; Roth ve Fenner, 1988; Gerich, 1989; Goodman ve ark., 1990).

Sülfonilüre grubu bileşiklerin yanısıra guanidin yapısı taşıyan ve henüz etki mekanizması tam olarak bilinmeyen birtakım biguanid türevi bileşiklerin de tedavide yer aldığı görülmektedir. Ancak yapılan bazı araştırmalar, belli başlı yan etki olarak laktik asidoz oluşturmaları, ayrıca kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranını artırma risklerinin ortaya konması, biguanid türevlerinin, bazı ülkelerde tedaviden kaldırılmasına veya tek başlarına kullanılmalarına sınır getirmeye neden olmuştur (Auterhoff ve ark., 1991; Kayaalp, 2002).

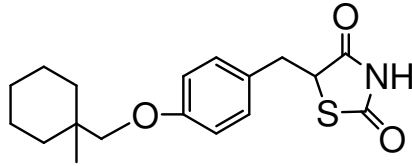
Sülfonilüre türevlerinin de uzun süre kullanıldıklarında potansiyel kardiyotoksik ve istenmeyen diğer bazı yan etkilerinin olması (Auterhoff ve ark., 1991; Kayaalp, 2002), oral antidiyabetik geliştirme çabalarının sürmesini gerektirmektedir. Nitekim 1980’li yıllardan beri 2,4-tiyazolidindion (2,4-TZD) halka sistemini içeren (şema 1.1) güçlü hipoglisemik etki gösteren bazı bileşiklerin klinik deneme safhalarını aşarak tedavi alanına girdikleri görülmektedir (Cantello ve ark.,1994; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark.,1998).



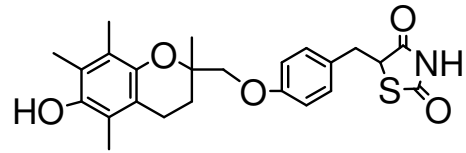
Englitazon



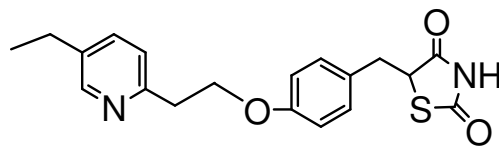
Darglitazon



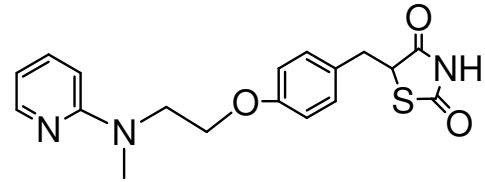
Siglitazon



*Troglitazon



**Pioglitazon



**Rosiglitazon

Şema 1.1 . 2,4-TZD türevi oral antidiyabetik bileşikler

*Tiyazolidindion sınıfı ilk oral antidiyabetik bileşik, 2000 yılında hepatoksisiteye yol açtığından piyasadan çekilmiştir.

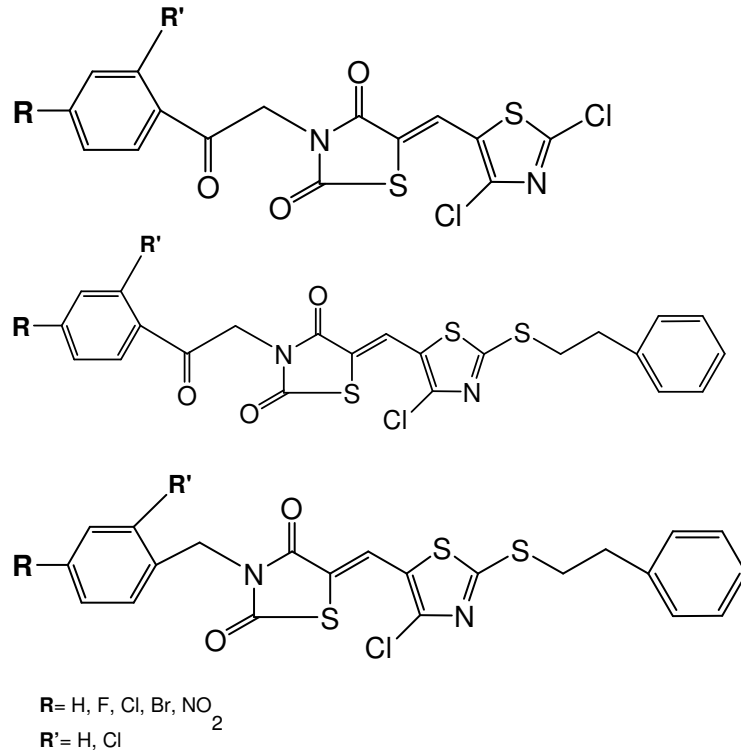
**1999 yılında tedaviye girmiştir

Diyabet tedavisinde hedef, hipergliseminin mümkün olduğu ölçüde normal sınırlara düşürülmesi ve bu sınırlarda tutulmasıdır. Diyabet uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren hastalıklardan biri olduğundan bu tür tedavide yararlanan ilaçların yan etkilerinin çok daha az olması zorunluluğu vardır. 1980'li yıllardan beri 2,4-tiyazolidindion (2,4-TZD) halka sistemi içeren (Şema 1.1) güçlü hipoglisemik etki gösteren bazı bileşikler, klinik deneme safhalarını aşarak tedavi alanına girmiştir (Cantello ve ark., 1994; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998). Bu bileşiklerde antihiperglisemik aktiviteden tiyazolidindion halkasının sorumlu olduğu düşünülmekte ve yan zincirde yapılan süstitüsyonların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri düzenlediği görülmektedir (Fürnsinn ve ark., 2002).

İnsüline rezistan hayvan modellerinde insülin hassasiyetini artırarak etki gösterdikleri (Sohda ve ark., 1992; Cantello ve ark., 1994) saptanan bu bileşiklerden roziglitazon ve pioglitazon 1999 yılından itibaren tip 2 diyabette kullanılmaya başlanmıştır (Aliment Pharmacol Ther., 2005).

Günümüzde, antidiyabetik tedavide yararlanılabilecek çok fazla alternatif bileşik bulunmadığı düşüncesi ile mevcut bileşiklerin yapı-etki ilişkilerini de gözönüne alarak ekibimiz tarafından yapılan ve ümit verici sonuçlara ulaşılan yeni birtakım tiyazolidindion türevleri geliştirilmiştir (Ertan ve ark., 1997; Bozdağ ve ark., 2000; 2001; 2003; 2006).

Sonuç olarak, tiyazolidindion türevlerinin hipoglisemik etkilerinin bulunması, bize tiyazol halka sistemi içeren yeni bazı türevler (Şema 1.2) sentez etmeyi ve bu türevleri de antidiyabetik etki açısından incelemeyi düşündürmüştür.



Şema 1.2. Sentezi amaçlanan kimyasal bileşikler

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgiler

Diabetes Mellitus (DM), tüm ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle gelişmiş ülkelerde, sıklığı giderek artmaktadır.

Tip 2 Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaşayan, Avrupa kökenli insanlarda hızla artmaktadır. Gerçekten de yaşı 20'nin üzerinde olanlarda, öncelikle tip 2'li olmak üzere, diyabetlilerin oranı, %5 dolayındadır ve bu oran sürekli yükselmektedir. 1993 yılından beri, ABD'de her yıl tanı konan yeni vaka sayısı 625.000 ve günümüzdeki toplam tip 2 DM'li sayısı 7,5 milyondur. 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan, Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi'nde (TURDEP) ülkemizde, %7.2 oranında diyabet vakası saptanmıştır (Satman ve ark., 2000; 2002).

Avrupa Birliği bünyesinde yapılmış olan bütün çalışmalar, diyabetli hasta sayısının giderek arttığını, tip 2 diyabet ile obezite arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Bu ülkelerde, tanı konulan bütün tip 2 diyabet vakalarının, %70-90'ında obezite mevcuttur ve Avrupa Birliği'ndeki bütün ülkeler, obezitenin, özellikle erkeklerde olmak üzere, belirgin olarak arttığını bildirmektedir. Avrupa Birliği'nde, bugün yaklaşık 12,5 milyon diyabet tanısı konmuş hasta bulunmaktadır. Bu sayının 2010 yılında, 18 milyon civarında olması beklenmektedir (Satman ve ark., 2002).

1.2.2. Diabetes Mellitus Tanısı

Genellikle diyabet tanısı, kan şekerinin normal, sağlıklı bir toplum için tanımlanmış olan sınırın üzerinde olması veya klinik ve diyabete bağlı patolojilere yol açan kan şeker düzeyi ile konulmaktadır. Diğer komplikasyonlarla karşılaştırıldığında, tanısının daha kolay konabilmesi ve diyabete özgü olması nedeniyle retinopati bulgusu, diyabet tanısında standart veri olarak kullanılmaktadır. Geniş nüfus tabanlı örneklerde glukoz değerlerine göre retinopatinin görülme sıklığı

belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, glukoz değerleri 110 mg/dl -126 mg/dl olan grupta retinopati sıklığının arttığı görülmüştür (Engelgau ve ark., 1997).

Özellikle tip 2 diyabette kardiyovasküler hastalıklar, diyabete özgü komplikasyonlar arasında en fazla morbidite ve mortaliteye yol açmaktadırlar. Bu yüzden diyabetin, kan şekeri ile retinopati arasındaki ilişkiden çok, sonrasında oluşan kardiyovasküler problemler ile olan ilişki temelinde tanımlanması anlamlı bulunmuştur (Balkan ve ark., 1999). Diyabetin klasik olarak tanı konduğu değerlerin altında, risk artmaya başlar ve eşik değerinin etkisi konusunda sağlam veriler yoktur (Balkan ve ark., 1999; Bjornholt ve ark., 1999).

Retinopati oluşumu göz önüne alınırsa, açlık plazma glukozunun 140 mg/dl düzeyinde, bu komplikasyonun görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir (National Diabetes Data Group, 1979). Fakat bu konuda yapılan yeni çalışmalarda bunun doğru olmadığı ve retinopati gelişmesinin gerçekte, 120 mg/dl - 126 mg/dl arasındaki açlık plazma glukoz düzeyleri ve glukoz yüklemesinden sonraki ikinci saatte 200 mg/dl' den fazla olan plazma glukoz düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997; Lebovitz, 1998).

Artık dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri, Amerikan Diyabet Birliği (ADB) tarafından belirlenmiştir. Buna göre diabetes mellitusun en basit tanısı, açlık glisemisinin venöz plazmada, en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konmaktadır. Ayrıca günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın kan şekerinin 200 mg/dl' nin üzerinde olması ve poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların ortaya çıkması ile de tanı konulabilmektedir (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2005).

1.2.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus tanısında dikkate alınan başlıca kriterler:

1. Diyabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl kan glukoz düzeyi: Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değeri; poliüri; polidipsi; polifaji; açıklanamayan kilo kaybı,

2. En az 8 saatlik açlık sonrası; açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl,
3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl.

Açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde, belirli aralıklarla, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır (WHO Study Group, 1985). Açlık kan şekeri tek başına tanı kriterlerini karşılıyorsa OGTT'ye gerek yoktur. Ayrıca bozulmuş glukoz toleransı tanısı varsa OGTT gerekir. ADB, açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değerler için, bozulmuş açlık glukozu adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir (**Tablo 1.1**).

Tanı kriterleri içerisinde yer almayan glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinin tespiti, diyabet tanısında kan şekeri değerlerinin tespitine karşı bir takım avantajlara sahiptir. Kişinin aç kalmasına veya OGTT için iki saat beklemesine gerek yoktur. Retinopati ile ilişkisi, açlık kan şekeri veya iki saatlik tokluk şekeri kadar güçlüdür. Hem açlık hem de tokluk glukozunu yansıttığı için her ikisine karşı bir avantajı olabilir. Buna rağmen uygulamadaki standardizasyon ve ekonomik problemler nedeni ile tanısal değerler üretmek henüz mümkün olmamıştır (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

Tablo 1.1. Glukoz toleransının sınıflaması

Açlık Plazma Glukozu	-Normal < 110 mg/dl -Bozulmuş açlık glukozu ≥ 110 mg/dl ve <126 mg/dl -Diyabet ≥ 126 mg/dl
OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu	-Normal < 140 mg/dl -Bozulmuş açlık glukozu ≥ 140 mg/dl ve <200 mg/dl -Diyabet ≥ 200 mg/dl

1.2.4. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması (ADB 1997)

Diyabetin, en sık rastlanılan grupları;

I-Tip 1 diyabet

II-Tip 2 diyabet ve daha az görünen bazı özel alt tipleri bulunmaktadır (Tablo

1.2). Bu iki diyabet tipi arasında, klinik bakımdan mevcut olan en önemli fark, insülin tedavisine ihtiyaç olup olmamasıdır.

Tablo 1.2. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması (ADB)

I- Tip 1 Diabetes Mellitus (IDDM)

A- İmmünolojik

B- İdiyopatik

II- Tip 2 Diabetes Mellitus (NIDDM)

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı nedendir.

III- Diğer Spesifik Tipler

A- β Hücre fonksiyonunda genetik bozukluk

1- Kromozom 12, HNF-1 Alfa (MODY 3)

2- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)

3- Kromozom 20, HNF-4 Alfa (MODY 1)

4- Mitokondriyal DNA

5- Diğerleri

B- İnsülin etkisinde genetik bozukluk

1- Tip A insülin rezistansı

2- Leprechaunizm

3- Rabson-Mendenhall sendromu

4- Lipoatrofik diyabet

5- Diğerleri

C- Egzokrin pankreas hastalıkları

1- Pankreatit

2- Travma/Pankrektomi

3- Neoplazm

4- Kistik fibrozis

5- Hemakromatozis

6- Fibrokalkülöz pankreas

7- Diğerleri

D- Endokrinopati

1- Akromegali

2- Cushing sendromu

3- Glukagonoma

4- Feokromasitoma

5- Hipertiroidizm

6- Somatostatinoma

7- Aldosteronoma

8- Diğerleri

E- İlaç ya da kimyasallara bağlı

1- Vacor

2- Pentadimin

3- Nikotinik asit

4- Glukokortikoidler

5- Tiroid hormonu

6- Diyazoksit

7- Beta-adrenerjik agonistler

8- Tiazidler

9- Dilantin

10- Alfa-interferon

11- Diğerleri

F- Enfeksiyonlar

1- Konjenital Rubella

2- Sitomegalovirüs

3- Diğerleri

G- İmmün diyabetin bilinmeyen formları

1- Stiff-mann sendromu

2- Anti-insülin antikoru

3- Diğerleri

H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

1- Down Sendromu

2- Klinefelter Sendromu

3- Turner Sendromu

4- Wolfram Sendromu

5- Friedreich Ataksisi

6- Huntington Koresi

7- Laurence-Moon-Biedl Sendromu

8- Miyotonik Distrofi

9- Porfiria

10- Prader-Willi Sendromu

11- Diğerleri

IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus

I- Tip 1 Diabetes Mellitus (Insulin Dependent Diabetes Mellitus-1DDM)

Tip 1 diyabet hastalarının insülin salgılama kapasiteleri azdır veya hiç yoktur. Metabolik dengeyi sağlayabilmek, diyabetik ketoasidozu önleyebilmek ve hastanın yaşamını sürdürebilmek için dışarıdan insüline ihtiyaç vardır. '**İnsüline bağımlı diyabet**', bu nedenle tip 1 diyabetin diğer bir adıdır. Tip 1 diyabet, nadiren ileri yaşlarda ancak daha çok genç yaşlarda görülmektedir (Kahn ve ark., 1997; Kayaalp, 2002).

Tip 1 diyabet; genellikle sağlıklı, obez olmayan çocuklarda ve gençlerde ortaya çıkar. İleri yaşlarda ise görülme sıklığı daha azdır. İlk incelemede hastada diyabetin belirgin semptomları vardır (poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı). Hatta bu kişilerde ketoasidoz bulgusuna rastlanabilir. Tip 1 diyabetin yıllar süren semptomsuz önlinik dönemi olduğuna inanılmaktadır. Bu dönemde pankreasta beta hücreleri; HLA (human leukocyte antigen), genetik faktörler ve çevre tarafından etkilenen bir otoimmün saldırıyla yavaşça yok edilmektedirler. Bazı hastalarda ise herhangi bir akut hastalık, prelinik dönemden klinik döneme geçişi hızlandırabilir. Bu tip hastalarda ilk olarak metabolizmayı normale çevirmek için insülin tedavisi şarttır. Tedavi başlangıcını takiben, haftalar süren iyileşme dönemi başlayabilir. Bu dönemde beta hücre fonksiyonunun kısmi düzelmesi ve akut hastalığın sebep olduğu insülin direncinin terse dönmesi, hastaya verilmesi gereken insülin dozlarında azalmaya yol açar. Bundan sonra insülin salgılama kapasitesi kademeli olarak yıllar içerisinde kaybolur. Tip 1 diabetes mellitus, bir otoimmün hastalık olup HLA varlığıyla ve adacık hücrelerine karşı oluşmuş antikorlarla kanıtlanabilir (Davidson, 1998; Sherwin, 2000).

Tip 1 diyabet iki ana kategoriye ayrılabilir:

- immünolojik diabetes mellitus
- idiyopatik diabetes mellitus.

İmmünolojik tip 1 diabetes mellitusa pankreatik beta hücrelerinin otoimmün hücrel yıkımı sebep olur. Hastaların % 90' ından fazlasında tanı esnasında, adacık hücresi otoantikorları, insülin otoantikorları ve glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşmuş otoantikorlar saptanır ve bunlar, beta hücreleri tamamen yok olduğunda kaybolurlar. Tip 1 diyabetin gelişmesinde en az 12 ayrı genetik odak saptanmıştır. Çevresel faktörlerin de tip 1 diyabetin gelişmesinde önemli bir yeri olduğu anlaşılmış fakat kesin rolü henüz kanıtlanamamıştır. Başlangıç dönemi en çok çocukluk ve gençlik çağları olarak, özellikle 30 yaşın altı olarak tespit edilmiştir. Avrupa'da diyabet hastalarının % 10 gibi bir grubunun yavaş gelişen tip 1 diyabetli olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların sanki tip 2 diyabet hastasıymış gibi kliniklere başvurduğu ve gerçek tanıyı, oral tedaviye cevap vermemeleriyle ve insülin ihtiyacına hızlı geçişle aldıkları anlaşılmıştır.

İdiyopatik tip 1 diabetes mellitus, insülin eksikliği ile birlikte olan ve otoimmün beta hücresi yıkımının verileri olmadan saptanan tiptir. İnsülin duyarlılığı ölçüldüğünde normal değerler saptanır. Bu diyabet formu daha sıklıkla Afrika kökenli Amerikalılarda gözlenmekle beraber genel görülme sıklığı bu popülasyonda bile azdır (DeFronzo, 1998).

II- Tip 2 Diabetes Mellitus (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus-NIDDM)

Bazal koşullar altında hastalar, diyabetik ketoasidozu önlemek için, insülin kullanmak zorunda değildir ve bu yüzden, tip 2 diyabet '**insüline bağımlı olmayan diyabet**' olarak da anılır. Ayrıca tip 2 diyabetli hastaların %85'inin obez olduğu ve obezitenin insülin rezistansının derecesine bağlı olduğu belirtilmiştir (Kolterman ve ark., 1981; Ferrannini ve ark., 1991; Boden, 1997).

Tip 2 DM' nin oluşumu henüz çok açık değildir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik ve sinsi seyrlidir. Hasta şikayetleri, poliüri, polifaji, polidipsi olabileceği gibi, halsizlik, kilo kaybı, el, ayak veya yüzde uyuşma ve görme bozuklukları olabilir. Aile öyküsü, hemen tüm hastalarda mevcut olmasına rağmen, bugüne kadar net bir genetik kanıt elde edilememiştir (Kahn ve ark., 1997).

Tip 2 DM' un oluşumunda, üç faktörün rol oynadığı ileri sürülmektedir (Kopelman ve Stock, 2000 ; Reaven ve Strom, 2003):

1. Periferik dokularda insülin direnci gelişmesi
2. Pankreastan insülin salınım bozukluğu
3. Karaciğerde glukoz üretiminin artması

Tip 2 DM'un yaşlanma, sedanter yaşam (hareketsizlik), obezite, fiziksel ve ruhsal stres, glukokortikoid ilaçlar, gebelik gibi nedenlerle oluşabileceği belirtilmektedir. Periferik dokularda, özellikle çizgili kaslarda, insülinin fizyolojik etkilerine karşı direnç gelişmesi, temel bozukluktur.

III- Diğer Spesifik Tipler

Bu kategori, birçok spesifik hastalığın, ilacın sebep olduğu bir seri diyabetik sendromu kapsar (bkz. Tablo 1.2). Genetik araştırmalar, daha önce tip 2 diyabetin bir formu olarak görünen MODY (maturity-onset diabetes of young) oluşumuna yeni bakış açıları kazandırmıştır. MODY, değişik kromozomlardaki birçok genetik lokusun mutasyonlarıyla tariflenen beta hücre fonksiyonlarındaki genetik bozukluklarla tanımlanır. En sık görülen formu olan MODY Tip 3, 12. kromozomda bulunan hepatosit nükleer faktör 1-alfa (HNF- 1 α) adındaki transkripsiyon faktöründe oluşan mutasyonla ilgilidir. MODY Tip 2 ise 7. kromozom üzerinde bulunan glukokinaz genindeki mutasyonla ilişkilidir (Sherwin, 2000).

İnsülin etkisindeki genetik bozukluklara bağlı olarak oluşan ve sık görülmeyen diyabet tipleri de vardır. İnsülin reseptör mutasyonları ile birlikte görülen metabolik bozukluklar hiperinsülinemi ve hafif hiperglisemiden ağır diyabete kadar değişebilir (Taylor, 1992). Birçok ilaç insülin salgılanmasını bozar. Bu ilaçlar diyabete neden olmazlar, sadece insülin direnci olan bireylerde diyabetin oluşmasını hızlandırırlar (Pandit ve ark., 1993) veya beta hücrelerini kalıcı olarak tahrip ederler (Espani ve ark., 1996). Bazı virüs enfeksiyonları diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Konjenital rubella olan hastalarda tip 1 diyabet özelliği gösteren diyabet oluşmuştur. Ayrıca coxsackievirüs B, cytomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak virüsünün diyabet oluşmasına yol açtığı ileri sürülmüştür. Down, Klinefelter, Turner sendromu gibi kromozom anomalilerinin olduğu birçok genetik

hastalıkta diyabetin görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir (Karjalainen ve ark., 1988).

IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet terimi, ilk kez gebelik sırasında oluşan veya saptanan bozulmuş glukoz toleransını tanımlamaktadır. Gebelikten önce diyabetli olan hastalar gestasyonel diyabet olarak tanımlanamaz. Gestasyonel diyabet, genellikle gebelikle ilgili insülin antagonistik hormonlarının yükseldiği hamileliğin ikinci veya üçüncü dönemlerinde ortaya çıkar. Doğumdan sonra her zaman olmamakla beraber, genellikle glukoz toleransı normale döner. Buna rağmen bu hastaların % 30 ila % 40' ında tip 2 diyabet 5 ila 10 yıl sonrasında ortaya çıkabilir. Nadiren hamilelik tip 1 diyabeti başlatabilir. Gestasyonel diyabet gebe kadınların hemen hemen % 2' sinde gelişmektedir. Hastaların, hafif ve asemptomatik hiperglisemi ile seyretmelerine rağmen hiperglisemiye bağlı fetal morbidite ve mortaliteden korunmak için insülin ile tedavi edilmesi gerekir (Sherwin, 2000). ADB' ye göre gebeliğin sonlanmasından en az 6 hafta sonra glukoz toleransının; diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya normoglisemi olarak sınıflandırılması ve hastaların uzun dönem takibi gereklidir (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999).

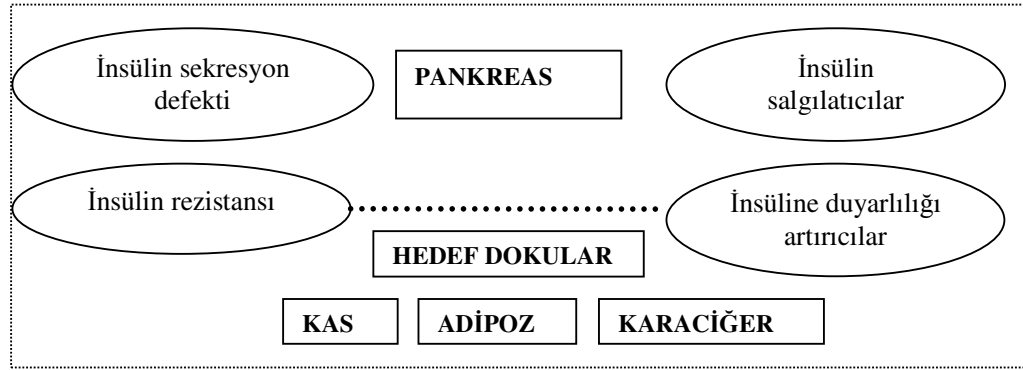
1.2.5. Diabetes Mellitus'un Tedavi İlkeleri

Diyabette tedavi ile erişilmesi öngörülen nokta hipergliseminin mümkün olduğunca normal sınırlara düşürülmesi veya bu sınırlara yakın tutulmasıdır (Alberti ve ark., 1994; Wolffenbuttel ve Graal, 1996; Kayaalp, 2002). Glukozüri ve ketonemi daima önlenmelidir (Kayaalp, 2002). Ayrıca kan basıncı ve lipid metabolizması bozukluklarının normale döndürülmesi hastalık komplikasyonlarının oluşum riskini azaltmak bakımından önemlidir. Farmakolojik tedavi çoğunlukla gereklidir (Alberti ve ark., 1994; Wolffenbuttel ve Graal, 1996). İnsülin tip 1 diyabette kullanılabilecek tek hipoglisemik ilaçtır (Goodman ve ark., 1990; Kayaalp, 2002).

Tip 2 diyabet tedavisinde birinci basamakta öncelikle, yaşam tarzı

değişiklikleri yapılması gerekir. Önerilen yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi beslenme (diyet), fiziksel aktivitenin artırılması, alkol ve sigaradan uzak durulmasıdır. Bu önerilere rağmen metabolik kontrol sağlanamayan; yani açlık plazma glukozu > 126 mg/dl; tokluk plazma glukozu > 140 mg/dl ve A1C (=HbA1c) < % 7 olmayan hallerde, başlangıçta genellikle oral antidiyabetik bir ilaç; insüline göre, enjeksiyon gerektirmemesi, oral yoldan kullanılması ve doz hatası sonucu hipoglisemi yapma olasılıklarının daha az olması nedeniyle tercih edilir (Kayaalp, 2002).

Günümüzde kullanılan, terapötik önemi olan oral antidiyabetik bileşikler, çeşitli mekanizmalar ile glukoz düzeyini düşürmektedir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Tip 2 diyabette uygun terapötik etki için potansiyel bölgeler (Hofmann ve Colca, 1992).

1.2.6. Oral Antidiyabetik Bileşiklerin sınıflandırılması

1. Sülfonilüre türevleri ve benzerleri
2. Meglitinidler
3. Biguanid türevleri,
4. α - Glukozidaz inhibitörleri,
5. İnsüline duyarlılığı artıranlar (insüline duyarlaştırıcılar)
6. Aldoz redüktaz inhibitörleri
7. Diğerleri

Yukarıdaki sınıflandırmada yer alan ve günümüzde, tip 2 diyabetli hastalarda kullanılan oral antidiyabetik bileşiklerin önemli metabolik etkileri şu şekilde kıyaslanabilmektedir (Şekil 1.2) (Wolffenbuttel ve Graal, 1996):

Şekil 1.2. Oral antidiyabetik bileşiklerin metabolik etkileri

	<u>Kan glukozu</u>	<u>Serum insülini</u>
Sülfonilüreler (SÜ)	↓↓	↑ veya=
Non-SÜ insülin salgılatıcılar	↓↓	↑ veya=
Biguanidler	↓ / ↓↓	↓
Tiyazolidindionlar	↓ / ↓↓	↓ / ↓↓
α – glukozidaz inhibitörleri	↓	↓
↓↓ Önemli miktarda azalma, ↑ düşük miktarda artma	↓ düşük miktarda azalma,	= değişiklik yok,

Günümüzde tedavide kullanılan oral antidiyabetik bileşik (OAD) ler 5 grup altında toplanmıştır (Tablo 1.3).

Tablo 1.3. Günümüzde kullanılan OAD'ler (Natrass ve ark., 1999; Wood ve ark., 2000).

OAD	Doz <i>(mg/gün)</i>	Günlük kullanım <i>sıklığı</i>	Etki süresi <i>(saat)</i>
<i>Biguanidler</i>			
❖ Metformin	500-3000	2-3	8-12
<i>Sülfonilüreler</i>			
❖ Glibenklamid	2.5-20	1-2	12-24
❖ Gliklazid	40-320	1-2	12-24
❖ Glimepirid	1-6	1	16-24
❖ Glipizid	2.5-30	1-2	
❖ Glikidon	120 (maks.)	1-2	
❖ Glibornurid	75 (maks.)	1-2	
❖ Klorpropamid	500 (maks.)	1-2	
<i>Tiyazolidindionlar</i>			
❖ Roziglitazon	2-8	1-2	12-24
❖ Pioglitazon	15-45	1	16-24
<i>Alfa glukozidaz inhibitörleri</i>			
❖ Akarboz	50-300	3	4*
<i>Meglitinidler</i>			
❖ Repaglinid	0.5-16	3-4	3-4
❖ Nateglinid	90-360	3-4	3

*Post-prandiyal

1.2.7. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARLA TEDAVİ

Oral antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

- I.** İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretagoglar): *Sülfonilüreler ve meglitinidler*
- II.** İnsüline duyarlılığı artıran (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar (sensitizerler): *Biguanidler ve Tiyazolidindion (TZD) türevleri*
- III.** Glukoz emilimini yavaşlatan ilaçlar: *Alfa glikozidaz inhibitörleri*
- IV.** Yeni geliştirilen oral antidiyabetik ilaçlar ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaya aday diğer bileşikler

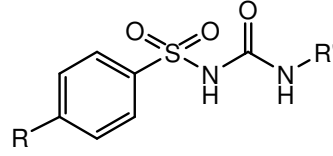
I. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Sülfonilüreler

Sülfonilüreler insülin salınımını artırarak etki gösterirler. Ayrıca hepatik glukoz üretimini azaltırlar ve periferik glukoz kullanımını da artırırlar. Günümüzde kullanılan sülfonilüreler iki grup altında toplanmaktadır (Tablo 1.4).

1. Kuşak Sülfonilüreler: Tolbutamid , klorpropamid, tolazamid.
2. Kuşak Sülfonilüreler: Glibenklamid, glipizid , glibornurid, gliklazid, glikidon ve glimepirid.

Tablo 1.4. Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik bileşikler



Formül 1.3

	Bileşik	R	R'
1. Kuşak	Tolbutamid	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	Klorpropamid	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	Tolazamid	-CH ₃	
2. Kuşak	Gliklazid	-CH ₃	
	Glimepirid		
	Glibenklamid		
	Glipizid		
	Glikidon		

Sülfonilüreler primer etkilerini pankreas üzerinde gösterirler. ATP duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederler, voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve insülin salınımı gerçekleşir. İnsülin salgılatmak için glukoz ve aminoasitler de sülfonilürelerle aynı ATP duyarlı potasyum

kanallarını kullanmaktadırlar. Bütün insülin salgılatıcılar insülin salınımını sitozolik kalsiyumu arttırarak yapmaktadırlar (Nelson ve ark., 1987). Sülfonilüreler yalnızca 1. faz (erken) insülin salınımında etkilidirler. Glukoz gibi insülin sentezini uyarak, 2. faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımı sağlamak gibi bir etkileri yoktur. Bütün sülfonilürelerin etki mekanizmaları aynıdır. Ancak ikinci kuşak olanlarda intrinsik aktivite daha fazladır. İntrinsik antidiyabetik aktivite, o ilacın 1 mg'ının in vitro olarak gösterdiği aktivitedir. Bu 2. kuşak sülfonilürelerden gliburid ve glipizid'de en fazladır. Bir ilacı düşük miktarda kullanmanın faydası, o ilacın yan etkisinin bu dozlarda daha az olmasıdır. Bütün sülfonilüreler karaciğerde metabolize edilir. Birinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrekle, ikinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrek ve feçesle atılır.

Sülfonilüre seçiminde;

- 1) İntrinsik antidiyabetik aktivite
- 2) Etkinin başlama hızı
- 3) Etki süresi
- 4) Metabolizma ve atılım şekli
- 5) Yararlı etkileri ve yan etkileri dikkate alınmalıdır (Kaubisch ve ark., 1982; Nelson ve ark., 1987; Sconolfi-baez ve ark., 1990).

Sülfonilürelerin kontrendikasyonları (Bailey ve ark., 1996):

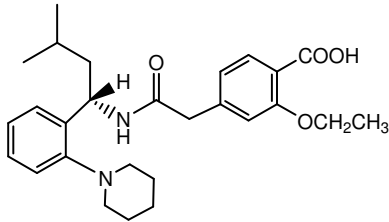
- *Tip 1 diyabet veya endojen insülin noksanlığı şüphesi
- *İlaça karşı primer veya sekonder yanıtızlık
- *Pankreasın tamamen tahrip olduğu haller, pankreatektomi
- *Gebelik ve laktasyon
- *Büyük cerrahi girişim ve travma
- *Şiddetli enfeksiyon esnasında metabolizma bozukluğu gelişmesi
- *Prekoma
- *Akut ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik koma
- *Sülfonilürelere aşırı duyarlılık
- *Şiddetli hipoglisemi gelişmeye meyilli hastalar (65 yaş üzeri olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastası olanlar, kalp yetmezliği olanlar, sülfonilürenin etkisini artıran veya kendisi hipoglisemi yapan başka ilaçları kullanan kişiler)

Sülfonilürelerin yan etkileri (Yılmaz, 1996):

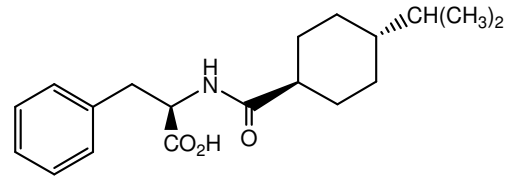
- 1) Hipoglisemi
- 2) Gastrointestinal sistem etkileri
- 3) Hematolojik sistem etkileri
- 4) Deri lezyonları
- 5) Kilo almaya neden olmaları
- 6) Diğer: Hiponatremi ve iyodun tiroid hücrelerine girişini inhibe etmek suretiyle zayıf antitiroid aktivite ve guatr gelişmesi.

Meglitinidler (Glinidler)

Açlık (=prandiyal) glisemisinin kontrolü için yeni bileşikler olarak ortaya çıkarılan repaglinid (benzoik asit türevi) (Formül 1.4) ve nateglinid (fenilalanin türevi) (Formül 1.5) sülfonilüre yapısında olmayan fakat sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak sülfonilüreler gibi insülin salınımını artıran ilaçlardır. Meglitinidler, metformin ile benzer etkiye sahip alternatif oral hipoglisemik ilaçlar olarak önerilebilirler ve metforminin yan etkilerinin kontrendike olduğu durumlarda verilebilirler. Bu yeni ilaç grubu hem tek başına hem de metformin ile kombine olarak kullanılabilir.



Formül 1.4. Repaglinid



Formül 1.5. Nateglinid

Meglitinidlerin yan etkileri

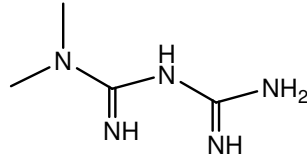
Kısa etkili olmaları nedeniyle öğünler ve gece arasında daha az oranda hipoglisemiye yol açabilirler. Özellikle tokluk (=post-prandiyal) hiperglisemide etkilidirler.

Sülfonilüreler gibi kilo almaya neden olabilirler. Nateglinid daha kısa etkilidir. Yan etkileri açısından meglitinidlerin kullanımı sınırlandırılmıştır (Luna ve ark., 1999; 2001; Black ve ark., 2007)

II. İnsüline duyarlılığı artıran (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar (duyarlaştırıcılar-sensitizerler)

Biguanidler

Oral antidiyabetiklerin ikinci büyük grubu biguanidlerdir. 1950’li yıllarda piyasaya çıkmışlardır. Bu gruptan metformin (Formül 1.6) günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metformin esas olarak ince barsaktan emilir. Biyoyararlanımı %50-60 kadardır. Alınmasından 1-2 saat sonra plazmada maksimum düzeye ulaşır. Yarı ömrü 1,5-5 saattir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Birçok dokuda eşit dağılırken karaciğer, böbrek, tükürük bezleri ve barsak duvarındaki konsantrasyonu çok yüksektir. Alınmasından 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yolu ile % 90 oranında vücuttan atılır.



Formül 1.6. Metformin

Biguanidler özellikle insülin direnci bulunan, obez tip 2 diyabetlilerde tercih edilmelidirler. Metforminin, esas olarak tip 2 diyabetle artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini artırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur.

Metformin, obez ve obez olmayan tip 2 diyabet vakalarında, özellikle tip 2 diyabet ile birlikte hipertansiyon veya hiperlipidemisi olan hastalarda, serum lipid profiline olumlu etkilere sahiptir. Metforminin açlık trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyini yükselttiği, A1C (=HbA1c) düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise kan basıncını düşürmesi yanısıra fibrinolitik aktiviteyi artırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle, özellikle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Metformin günde 1500-2000 mg veya 1700-2550 mg alınabilir. Günlük maksimum doz 3000 mg’dır. Yemekle birlikte alınmalıdır (Inzucchi ve ark.,1998; Hundal ve ark., 2000; Reddy ve ark., 2000).

Metforminin kontrendikasyonları

Metformin, plazma kreatinin düzeyinin kadınlarda 1.4, erkeklerde 1.5 mg/dl'yi aştığı durumlarda, santral hipoksi veya periferik perfüzyon bozukluğunun hakim olduğu kardiyak ve solunum yetersizliklerinde, daha önce laktik asidoz geçirmiş vakalarda, doku perfüzyonunun azalmasına yol açması muhtemel ağır infeksiyonlarda, fonksiyon testlerini bozan alkolik karaciğer hastalığı dahil karaciğer hastalıklarında, alkolizm vakalarında ve intravenöz radyografik kontrast maddelerin kullanıldığı durumlarda kontrendikedir (Bailey ve ark., 1996; Riddle, 1999; Reddy ve ark., 2000).

Metforminin yan etkileri

Gastrointestinal yan etkileri görülmektedir. Diyare, bulantı, iştahsızlık ve kramplar, ağızda metalik tat olabilir. Bu yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır ve kendiliğinden düzelir. Nadiren vitamin B12 ve folik asit emilim bozukluğuna bağlı megaloblastik anemi, vaskülit ve pnömonit yapabilir. Laktik asidoz, metformin ve diğer biguanidlerin görülen en ciddi yan etkisidir.

Tiyazolidindion Türevleri

Siglitazon, troglitazon, englitazon, roziglitazon ve darglitazon (Şema 1.1, sayfa 3) TZD grubu bileşiklerdir. Ortak özellikleri plazma glukoz ve trigliserid düzeylerini düşürmeleri ve insülin duyarlılığını artırmalarıdır. Periferik dokularda insülin direncini azaltarak etkinlik gösterirler. Bu bileşiklere “İnsülin Sensitizer” (=duyarlılık artırıcı) ismi de verilir. Bu grup ilaçlar, peroksizom proliferator-aktif edici reseptör- gama (PPAR- γ) ile bağlanarak etkinlik gösterirler, karbohidrat ve lipid metabolizmasını düzenleyen genlerin aktivitesini değiştirirler (Mudaliar ve Henry, 2001).

TZD'ler insülin rezistansını giderirler. Sadece glisemik kontrol üzerindeki değil, lipid profili, arteriyel tansiyon ve inflamasyon üzerindeki olumlu etkileri de düşünüldüğünde, diyabetlilerde monoterapi veya kombine tedavide kullanılabilirler (Diamant ve ark., 2003).

Bu bileşiklerin serbest yağ asitlerini azalttığı, LDL-K (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi)'yi artırdığı, genellikle hipoglisemi yapmadığı

belirtilmektedir (Riddle, 1999; Reddy ve ark., 2000; Zinman, 2001; Luna, 2001; Nesto ve ark., 2003).

Tiyazolidindion türevlerinin yan etkileri

Tiyazolidindion grubunun ilk ilacı olan troglitazon, ciddi hepatotoksisite ve ölümlere yol açması nedeniyle 2000 yılında klinik kullanımdan çekilmiştir. Bu grubun diğer üyeleri olan rosiglitazon ve pioglitazon tedavide kullanılmaktadır. Bugüne kadar bu bileşiklerle ilgili çok ciddi hepatotoksisite ve ölümler belirtilmemişse de potansiyel olarak hepatotoksisite yapabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kilo almaya neden olabildiği, ödem yaptığı belirtilmektedir (Riddle, 1999; Reddy ve ark., 2000; Zinman, 2001; Luna, 2001; Nesto ve ark., 2003).

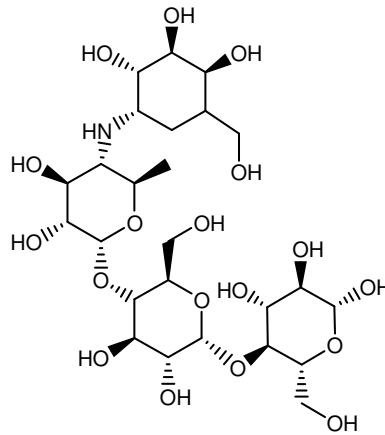
Tiyazolidindion türevlerinin kontrendikasyonları

Bu bileşiklerin ödem yaptığı ve bu nedenle de kalp yetmezliğinde kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir (Riddle, 1999; Reddy ve ark., 2000; Zinman, 2001; Luna, 2001; Nesto ve ark., 2003).

III.Glukoz emilimini yavaşlatan ilaçlar

Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Akarboz)

Akarboz (Formül 1.7), ince barsaktaki alfa glukozidaz enzimini geri dönüşümlü inhibe ederek karbohidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glukoz ve insülin düzeylerini düşürür.



Formül 1.7. Akarboz

Yapılan alışmalar akarbozun, gerek tek başına, gerekse sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde %1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın nerilen günlük dozu 3x50-100 mg dır. Etkisinin artması için yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir.

Alfa-glukozidaz inhibitörlerin yan etkileri

Bu ilacın kullanımında en büyük sorun, hastaların üçte birinde şişkinlik, diyare, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmesidir. Ayrıca bazı çalışmalarda karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme ve nadir olarak demir eksikliği anemisi, B12 vitamini veya folik asit eksikliğine bağlı anemi vakaları bildirilmiştir.

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları

Gebelik, emzirme, ağır gastrointestinal hastalıklar, ilaca aşırı duyarlılık durumları ve tip 1 diyabette tek başına kullanımı olarak sayılabilir. Antiasitler, safra reçineleri, barsak absorbanları ve dijestif bileşikler bu grup ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını azaltırlar (Berelovitz ve ark., 1994; Alberti ve ark., 1994; Lebovitz, 1997; Riddle, 1999).

IV. Yeni Geliştirilen Oral Antidiyabetik İlaçlar ve Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılmaya Aday Diğer Bileşikler

Son yıllarda tip 2 diyabet tedavisinde pek çok yeni bileşik üzerinde çalışılmaktadır (Satzmaz, 1996):

1) İnsülin direncini azaltan ilaçlar

Tiyazolidindion türevleri: İnsüline duyarlılığı artıran (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar olarak daha önce bahsedilmiştir. Ayrıca bu grup bileşikler ileride detayları ile incelenecektir.

2) Serbest yağ asidi metabolizmasını değiştiren ilaçlar

- a) Non-esterifiye yağ asitleri salınımını inhibe eden bileşikler
- b) Yağ asidi oksidasyon inhibitörleri

3) İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar

- a) Alfa-2 adrenerjik reseptör antagonistleri

- b) Glukagon benzeri peptid-1(glucagon like peptid-1)
- c) Sülfonilürelerden farklı yapıdaki insülin salgılatıcılar: Benzoik asid türevleri, bunlardan repaglinid ve nateglinid sülfonilürelere benzer şekilde ATP duyarlı potasyum kanallarını kapatarak etkili olan OAD grubu ilaçlardır. Ancak sülfonilürelerden farklı olarak, beta hücrelerinde potasyum-ATP kanallarını sabit biçimde kapatmazlar.
- d) Yeni sülfonilüre grubu ilaçlar: Glimepirid beta hücresinde sülfonilüre reseptörünün farklı bir bölgesine bağlanarak, K-ATP kanallarını daha az kapatır. Böylece klasik sülfonilürelere kıyasla daha az kardiyovasküler riskli olduğu ileri sürülmüştür.

4) Postprandiyal glisemi artışını önlemede kullanılan ilaçlar

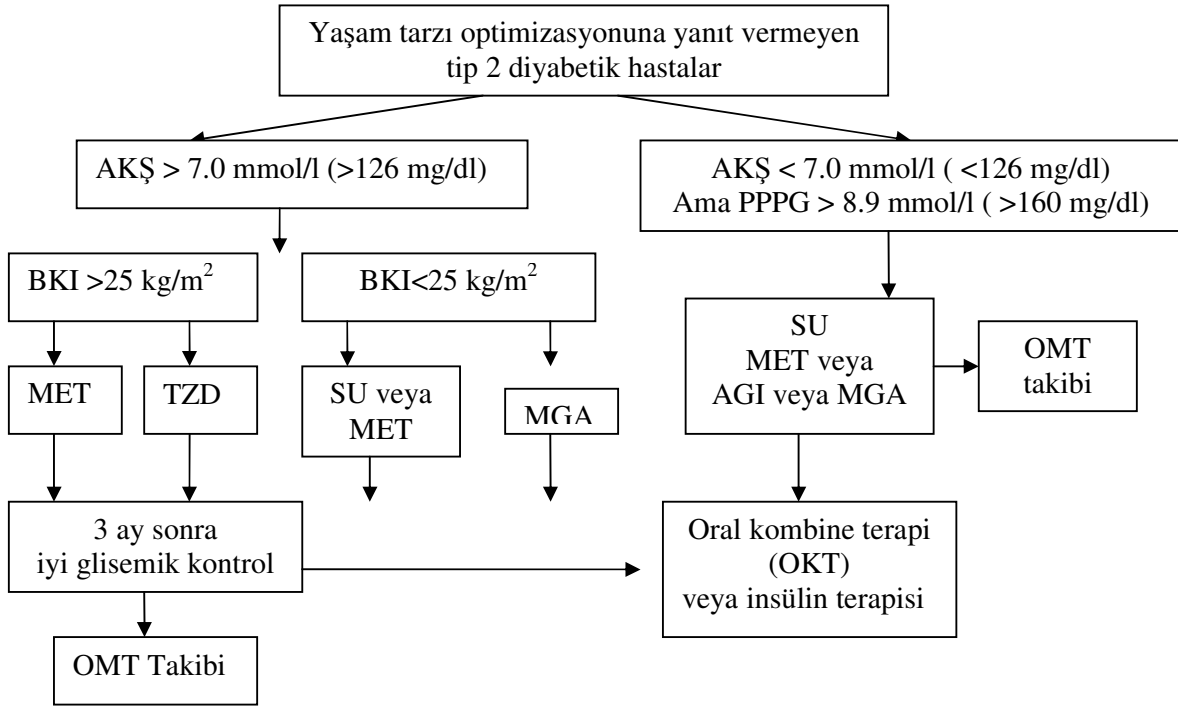
- a) Çözünebilir posa ve guar gum
- b) Yeni alfa glukozidaz inhibitörleri

5) Kilo kaybı sağlamada kullanılan ilaçlar

- a) Anorektikler
- b) Beta-3 antagonistler
- c) Yağ emilimini engelleyen ilaçlar

Tip 2 diyabet tedavisinde izlenen monoterapi özetle Şekil 1.3’de verilmiştir.

Şekil 1.3. Oral Monoterapi (OMT)



MET: Metformin, SU: Sülfonilüreler, MGA: Meglitinidler, AGI: Alfa glukozidaz inhibitörleri, TZD: Tiyazolidindionlar, PPPG: Postprandiyal plazma glukozu, AKŞ: Açlık kan şekeri, BKI: Beden kitle indeksi

1.2.8. Tip 2 Diyabette Kombine Tedavi

En uzun süreli tip 2 DM çalışması olan “The UK Prospective Diabetes Study” UKPDS’de tip 2 DM nin ilerleyici bir hastalık olduğu, 3 yıllık OAD monoterapisinden sonra hastaların %50 den daha fazlasında optimal glisemik kontrolün bozulduğu (HbA1c>%7) görülmüştür. Hem tip 2 DM’nin patogenezinde ilerlemeler hem de UKPDS sonuçları günümüzde, her ne kadar tip 2 DM için ideal bir tedavi modeli olmasa da erken kombine tedavinin faydalı olduğu görüşü kabul edilmektedir.

Tip 2 DM’li hastaların yaklaşık 2/3’ü sülfonilüre kullandıkları için genellikle maksimum sülfonilüre dozuna rağmen glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalara (sekonder sülfonilüre yetersizliği) diğer OAD’ler eklenerek aşağıda özetle verilen kombine tedavi gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.4) (Nattrass ve ark., 1999; Campbell, 2000; Wood, 2000).

* *Sülfonilüre + metformin*: Bu kombinasyon tip 2 DM'nin patogenezi göz önünde tutulursa faydalı ve en sık kullanılan bir yöntem olduğu belirtilmektedir. Bu şekilde kullanımında belirgin kilo alma olmadığı gibi glisemik kontrol de düzelmektedir.

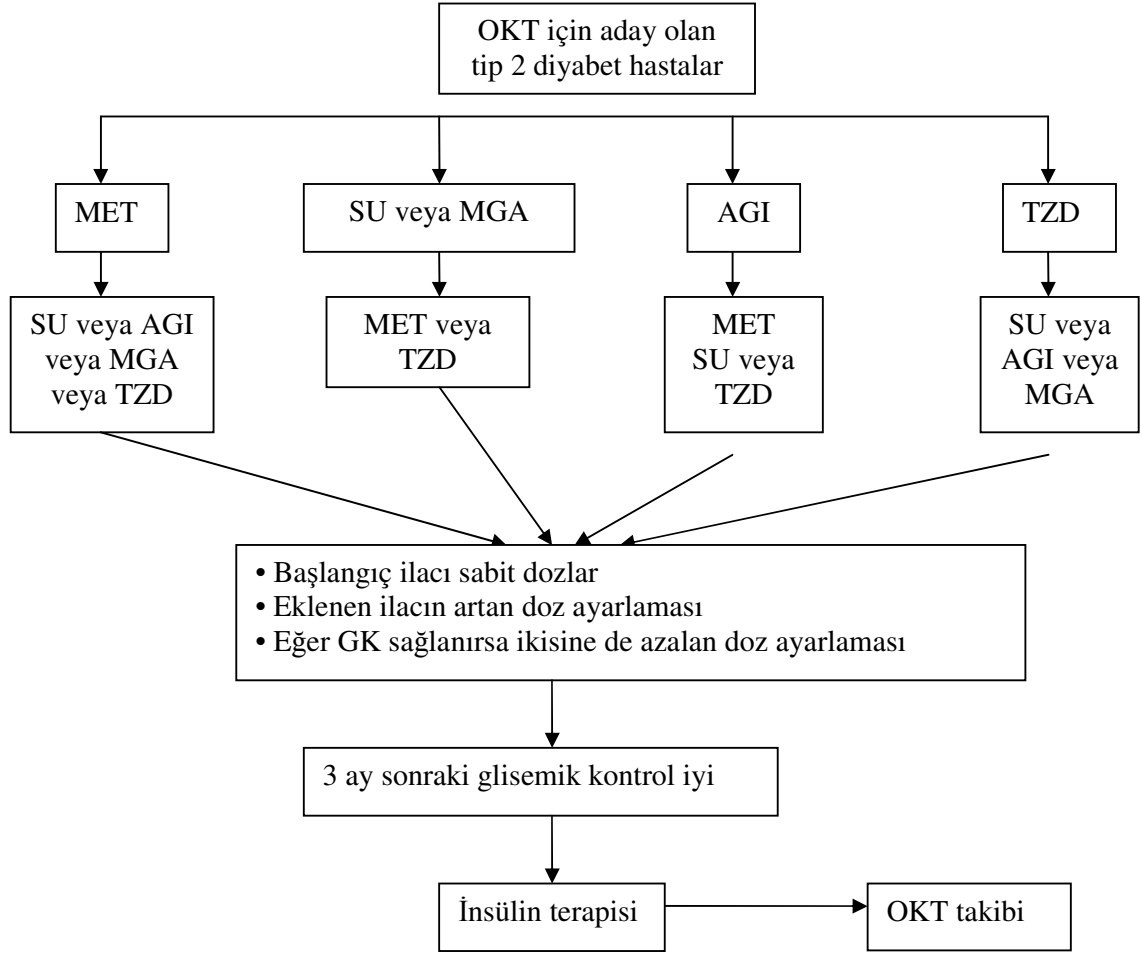
* *Sülfonilüre + tiyazolidindion*: Sülfonilüre ile birlikte roziglitazon veya pioglitazon kullanan hastalarda, sülfonilüre monoterapisine göre açlık kan şekerinde ortalama 25-45 mg/dl' lik, HbA1c' de %0,6-1,0' lık bir azalma, HDL-K (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi) ve LDK-K(düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi)'da artma olduğu saptanmıştır.

* *Sülfonilüre + alfa-glukozidaz inhibitörü*: Sülfonilürelere akarboz eklendiğinde özellikle tokluk hiperglisemide belirgin azalma olduğu gözlenmiştir.

Metforminle başlayan kombinasyonlar ise;

- a. Metformin+ Tiyazolidindion
- b. Metformin+ Meglitinid
- c. Metformin+ Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Şekil 1.4. : Oral Kombine Terapi (OKT)

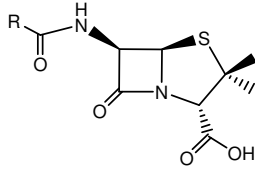


MET: metformin, SU: sülfonilüreler, MGA: meglitinid türevleri, AGI: alfa-glukozidaz inhibitörleri, TZD: tiyazolidindionlar, GK: Glisemik kontrol

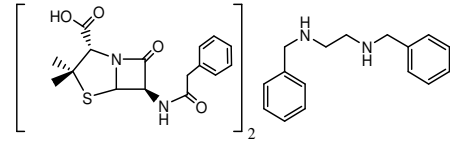
Bu çalışmada, konumuzu teşkil eden tiyazoller ve tiyazolidindionlar ele alınarak incelenecektir.

1.2.9. TİYAZOLLER

Penisilinler (Formül 1.8), güçlü antibakteriyal etkili ve düşük toksisiteli betalaktam türevi bir antibiyotik grubudur. Penisilinler, betalaktam ve tiyazolidin halkalarını içeren bir 6-aminopenisilanik asid (6-APA) türevleridirler. 6-APA, penisilinlerin amid bağından, bakterilerin ve mantarların oluşturduğu amidaz tarafından katalize edilen hidrolizle ayrılır. Tiyazolidin halkasına bağlı bulunan karboksil grubu üzerinden tuzları oluşturulabilir. Örneğin benzatin ile birleştirilmesi sonucu hazırlanan, suda çok az eriyen tuzları aracılığı ile parenteral yolla kullanılan uzun etkili penisilinler elde edilmiştir (Formül 1.9).

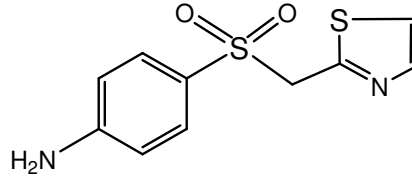


Formül 1.8. Penisilinlerin genel formülü



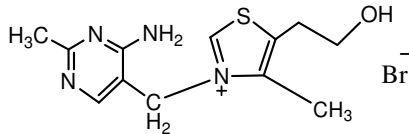
Formül 1.9. Penisilin G Benzatin

Ayrıca antibakteriyal sülfonamidlerden sülfatiyazol (Formül 1.10)'ün yapısında da tiyazol halkası bulunmaktadır.



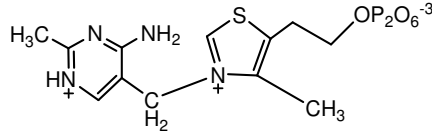
Formül 1.10. Sülfatiyazol

Tiyazol halkası, vitamin B1 (tiyamin) (Formül 1.11)'in etkiden sorumlu ana halkasını oluşturur. Tiyamin suda çözünen ve vücutta depo edilebilen bir vitamindir. Tiyamin, vücutta piruvat oksidasyonunda ve ilgili metabolik yollarda görev alan enzimlerde kofaktör olarak rol oynar (Gardian ve ark., 1999).



Formül 1.11. Vitamin B1 (tiyamin)

Tiyamin pirofosfat (TPP) (Formül 1.12), pirüvik asidi asetil-CoA'ya dönüştüren pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin dekarboksilaz kısmının bir koenzimidir. Tiyamin eksikliği gebelik, laktasyon ve tirotoksikoz gibi özel durumlarla ilişkili olarak gelişebilir (Wilson ve ark., 1994).



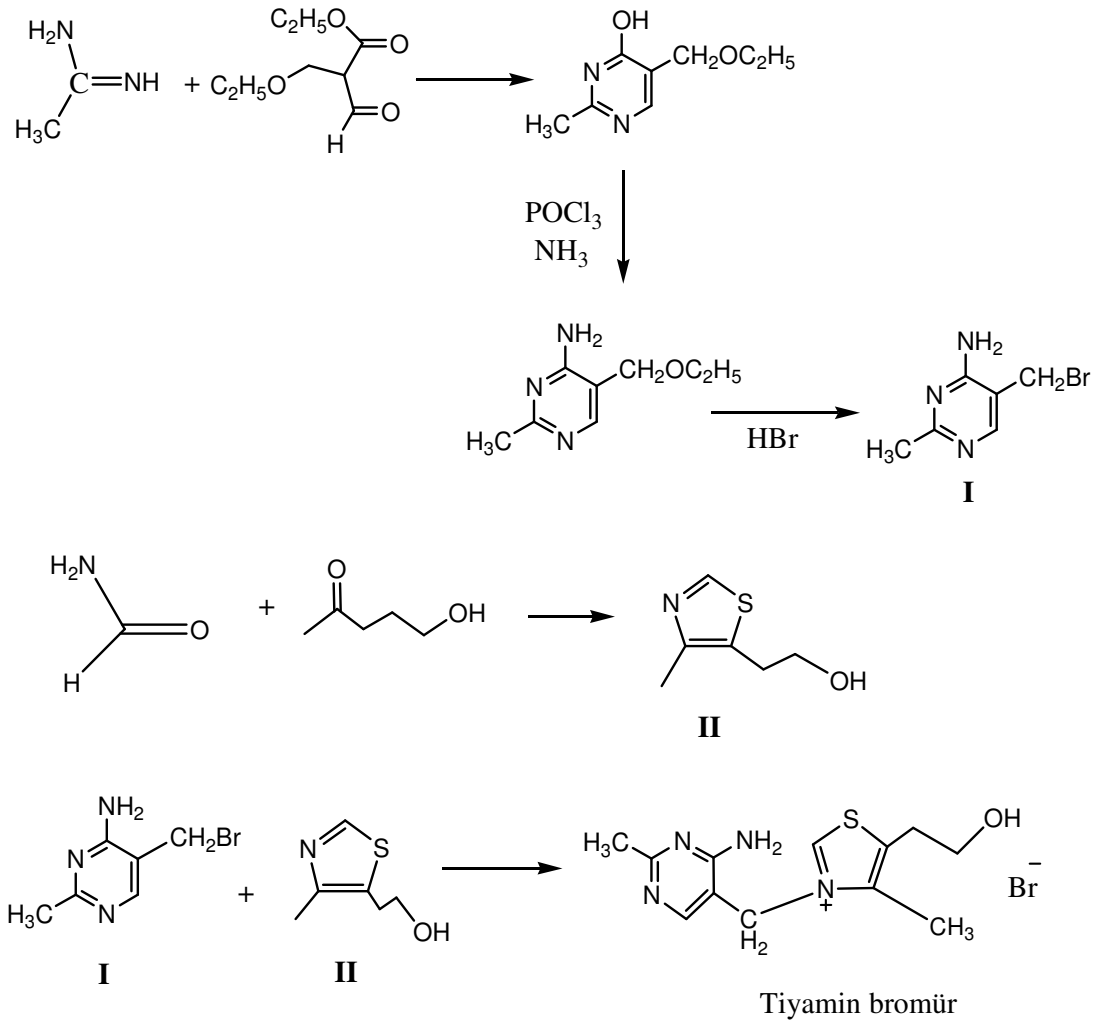
TPP

Formül 1.12. Tiyamin pirofosfat

B1 vitamininin aktif formu olan tiyamin pirofosfat, bir çok kimyasal reaksiyonda, özellikle karbohidrat metabolizmasında kofaktör olarak rol oynamaktadır. Sinir iletiminde önemli fonksiyonu vardır. Eksikliğinde piruvat ve laktat birikimi olur, nöronlarda ve Schwann hücrelerinde enerji metabolizması bozulur. Sonuçta B1 vitamininin eksiklik düzeyine bağlı olarak periferik sinirlerde harabiyet ile nöropati (kuru beriberi) ve konjestif kalp yetmezliği (yaş beriberi) gelişir (Bradley ve ark., 1974).

Tiyamin eksikliğinin en sık görülen nedeni kronik alkolizm ve ona bağlı ortaya çıkan beslenme yetersizliğidir. Ancak alkolizm dışındaki değişik nedenlere bağlı olarak da aynı tablo görülebilir. Aynı zamanda B1 vitamini olarak da adlandırılan tiyaminin eksikliğinde ortaya çıkan en tipik klinik tablo Wernicke-Korsakoff sendromudur (McCormick ve ark., 1994). Eksiklik durumunda ayrıca kardiyak ve periferik sinir sistemini değişik oranlarda etkileyen bir tablo olan beriberi de gelişebilmektedir (Adams ve ark., 1997). Çok katı bir zayıflama diyeti uygulamasına bağlı tiyamin eksikliği sonucu geliştiği düşünülen çeşitli metabolik bozukluklara ve nadiren nörolojik komplikasyonlara neden olur (Sotaniemi ve ark., 1984). Tiyamin sentezi Şema 1.3'te verilmiştir.

1.2.9.1. Tiyamin'in Sentezi



Şema 1.3. Tiyamin sentezi

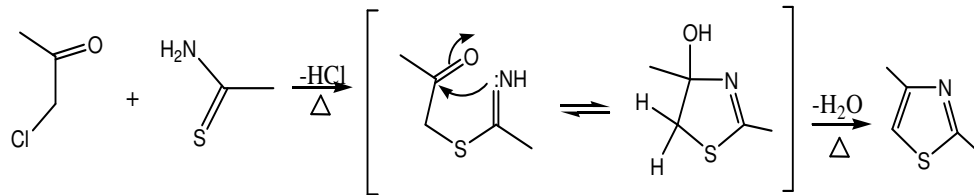
1.2.9.2. Tiyazollerin Biyolojik Etkileri

Tiyazollerin, **antitrombotik** (Badorc ve ark., 1997), **bakteriyal DNA-giraz B enzimi inhibitörü** (Rudolph ve ark., 2001), **antiallerjik** (Hargrave ve ark., 1983), **antihipertansif** (Patt ve ark., 1992; Tsuruni ve ark., 1995), **antiemflamatuvar** (Papadopoulou ve ark., 1995; Sharma ve ark., 1998; Miwatashi ve ark., 2005), **nöroleptik** (Jaen ve ark., 1990), **antibakteriyal** (Tsuji ve ark., 1994; El-desoky ve ark., 2002; El-desoky ve ark., 2003; Abdel-latif ve ark., 2006; Ceylan-Ünlüsoy ve ark., 2006; Bondock ve ark., 2007), **antifungal** (El-desoky ve ark., 2002; El-desoky ve ark., 2003; Abdel-latif ve ark., 2006; Ceylan-Ünlüsoy ve ark., 2006; Bondock ve ark., 2007), **antiHIV** (Bell ve ark., 1995), **hipnotik** (Ergenc ve ark., 1999), **analjezik** (Carter ve ark., 1999), **anti-tümör** (Kumar ve ark., 1993; Ei-Subbagh ve ark., 1996), **antihiperlipidemik** (Pereira ve ark., 2006) aktiviteleri görülmüştür.

1.2.9.3. Sübstitüe Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi

1) 2. ve 4. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri

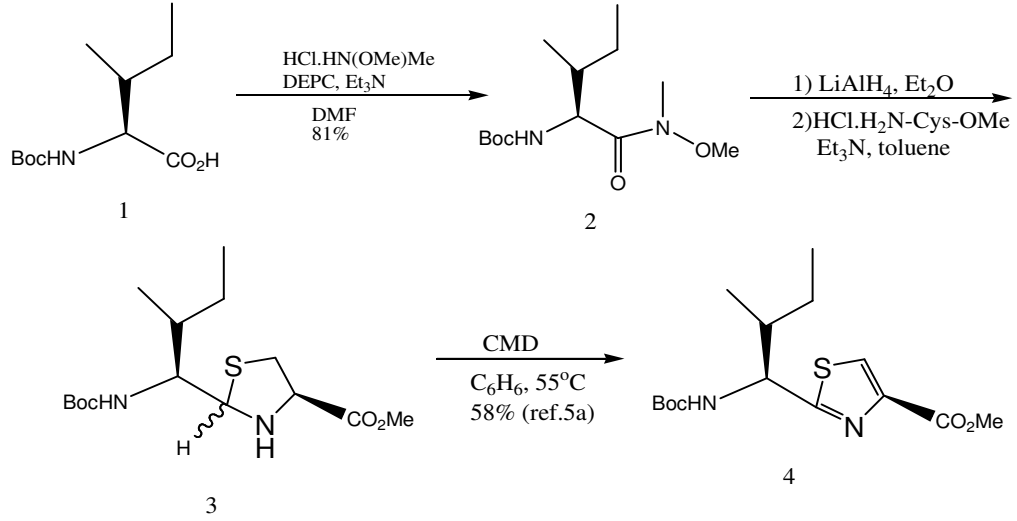
a) Genel olarak, α -halojen-karbonil bileşiklerini tiyoamitle etkileştirerek tiyazol türevleri elde edilebilir (Denklem 1.1) (Qiao ve ark., 2001; Ikemoto ve ark., 2003).



Denklem 1.1

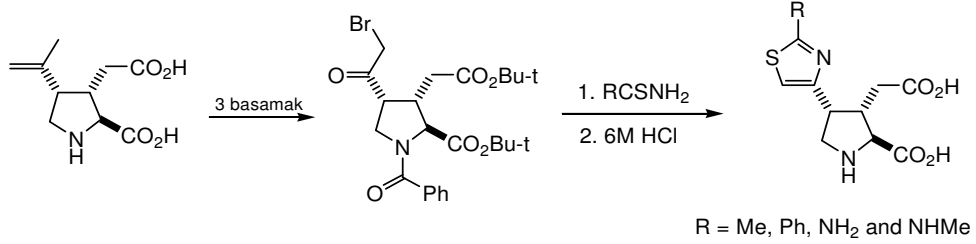
b) 2. ve 4. konumdan sübstitüe tiyazol'ün (4) sentezinde, sübstitüe tiyazolidinin tiyazole dönüşmesi için kimyasal mangandioksit (CMD) uygulanmıştır (Denklem 1.2) (Hamada ve ark., 1987; Aoyama ve ark., 1998; Sugiyama ve ark., 2000). Dietil fosforosiyaniat (DEPC, (EtO)₂ P(O)CN) kullanılarak, N,O-dimetilhidroksil amin ile (S)-Boc-izolözin (1)'nin bağlanması %81 verimle amidi (2) oluşturmuştur (Takuma ve ark., 1982). Sistein metil ester ile sonuç aldehydin kondensasyonunu takip eden amidin (2) lityum alüminyum hidrür ile redüksiyonu (Fehrentz ve Castro,

1983) %69 verimle tiyazolidini (3) vermektedir. Tiyazolidinin (3) sonraki CMD oksidasyonu ile, tiyazol halkasının α -kiral merkezinde epimerizasyon olmadan %58 verimle tiyazol kısmı(4) elde edilmiştir (Denklem 1.2) (Yokokawa ve ark., 2001).



Denklem 1.2

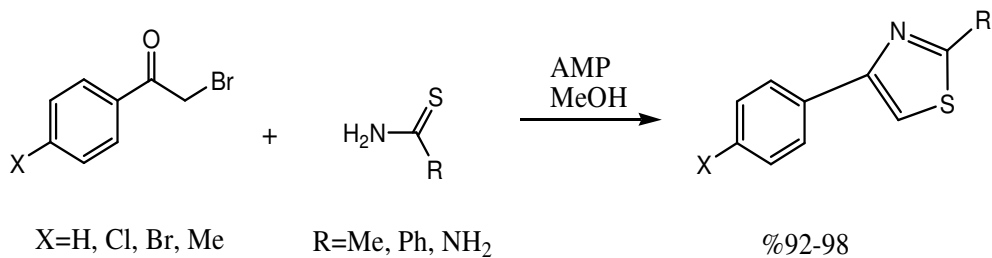
c) C-4 tiyazol kainoid analogları, kainik asitten sentez edilebilmektedir (Denklem 1.3) (Baldwin, 2000).



Kainik asit

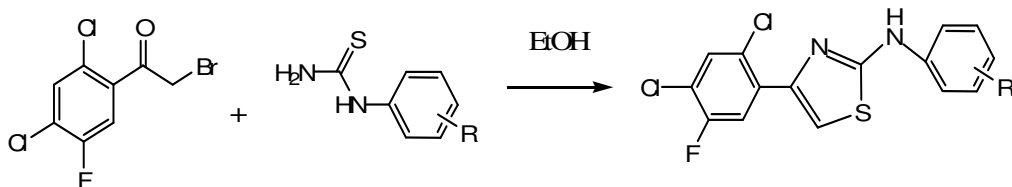
Denklem 1.3

d) Fenilaçilbromür ve tiyoamit/tiyöre karışımı ile metanol içerisinde, katalizör olarak ammonium-12-molibdofosfat [AMP], $(\text{NH}_4)_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ kullanılarak yüksek verimle tiyazol ve amino tiyazol sentez edilebilmektedir (Denklem 1.4) (Das ve ark., 2006).



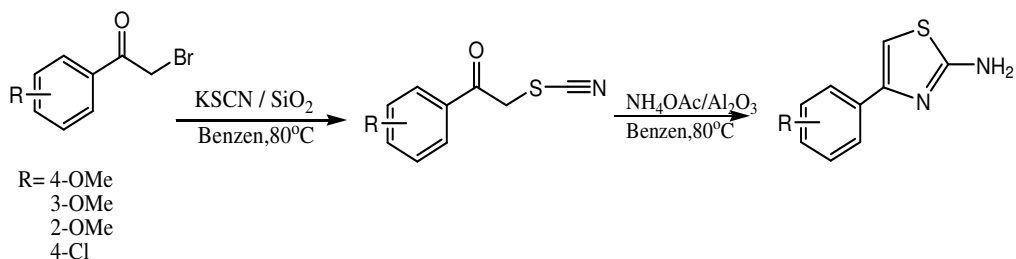
Denklem 1.4

e) Süstitüe tiyöre, 2,4-dikloro-5-florofenaçil bromür ile etanol içinde reaksiyona sokularak 2. ve 4. konumdan süstitüe tiyazol bileşiği elde edilebilmektedir (Denklem 1.5) (Holla ve ark., 2003).



Denklem 1.5

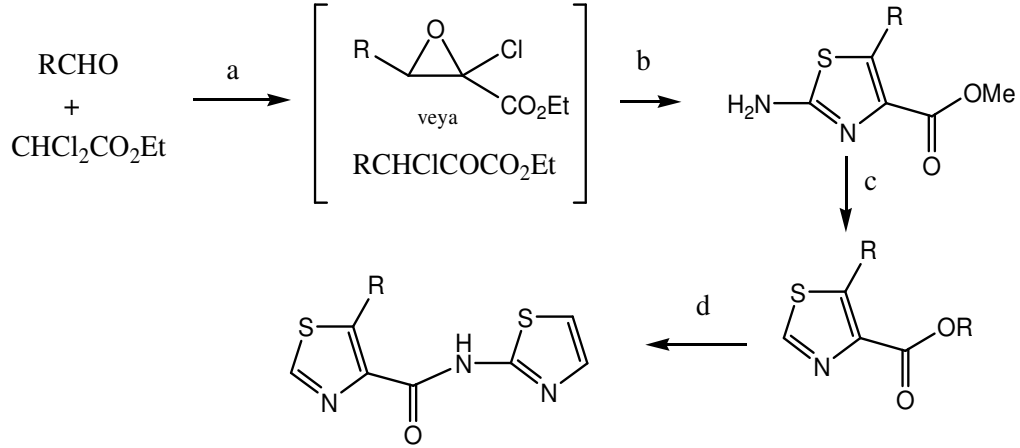
f) 2-aminotiyazol analogu bileşik, amonyum asetatla birlikte alüminyum oksit varlığında, 2-tiyosiyanoasetofenonun siklizasyonundan elde edilebilmektedir (Denklem 1.6) (Yung ve ark., 2004).



Denklem 1.6

2) 2; 4,5-Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri

2 mono; 4,5-disübstitüe bileşik, aldehit ve etil dikloroasetat'ın reaksiyonu ile elde edilen 5-alkil-sübstitüe-tiyazol-4-karboksilik asitin, 2-amino tiyazol ile disikloheksilkarbodiimid (DCC) varlığında , dimetilformamit içinde kondensasyonu ile elde edilmektedir (Denklem 1.7) (Cui ve ark., 2005).

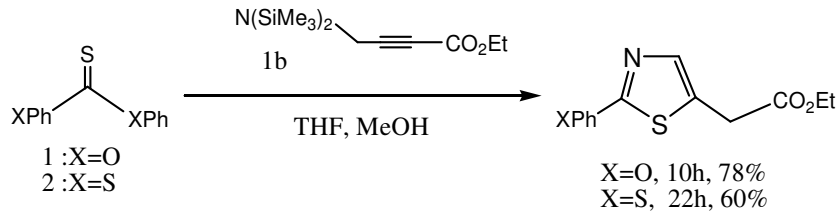


(a) NaOMe, Et₂O; (b) NH₂CSNH₂, MeOH, ısı; (c) NaNO₂, H₃PO₂; (d) 2-aminotiyazol, DCC, HOBt, DMF.

Denklem 1.7

3) 2. ve 5. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri

1 ve 2 bileşikleri aminle (**1b**) reaksiyona sokulduğunda sentezi istenen tiyazol iyi bir verimle elde edilmiştir (Sasmal ve ark., 2006). Molekül içi tiya-Michael sikloizomerizasyon yöntemini izleyen N-desilasyon, tiyoaçılasyon / oksitioaçılasyon / tiyotioaçılasyon üzerinden sübstitüe tiyazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Denklem 1.8) (Sasmal ve ark., 2006).



Denklem 1.8

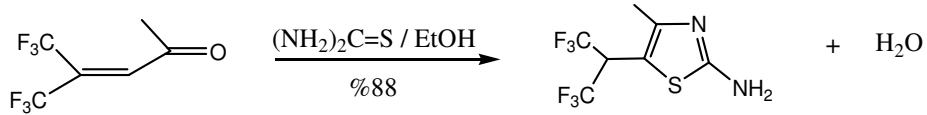
4) 2., 4. ve 5. Konumdan Sübstitüe Tiyazol Bileşikleri

a) 2,4-dikloro-tiyazol-5-karbaldehit bileşiği, 2,4-TZD'nin POCl₃ ve DMF (dimetilformamid) varlığında, Vilsmeier formilasyonu reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Denklem 1.9) (Athmani ve ark., 1992).



Denklem 1.9

b) 5,5,5-Trifloro-4-triflorometil-pent-3-en-2-on bileşiği, etanol içerisinde tiyüre ile reaksiyona sokulduğunda %88 verimle aminotiyazol türevi bileşik elde edilebilmektedir (Denklem 1.10) (Boyer ve ark., 2006).

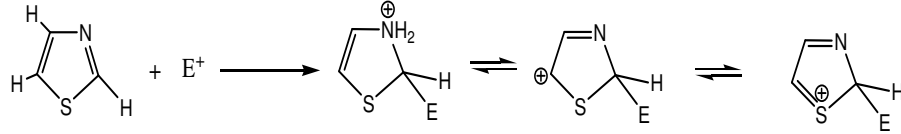


Denklem 1.10

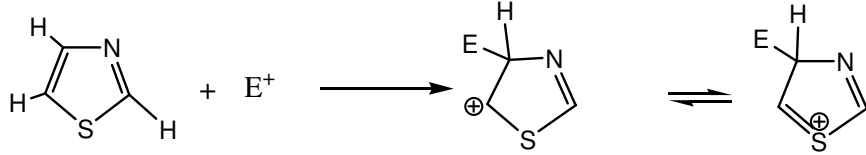
1.2.9.4. Tiyazollerin Kimyasal Reaksiyonları

1. Elektrofilik Reaksiyonları

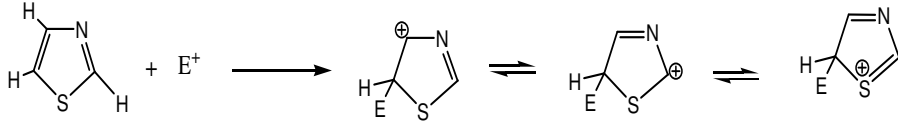
Tiyazol halkasında elektrofilin bağlanabileceği 3 karbon atomu vardır. Bunlar 2., 4. ve 5. karbonlardır (Şema 1.4, Şema 1.5, Şema 1.6).



Şema 1.4. 2. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans



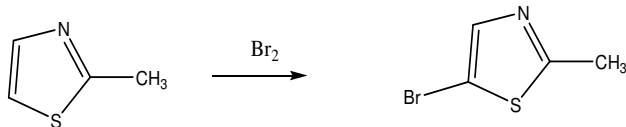
Şema 1.5. 4. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans



Şema 1.6. 5. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve rezonans

2. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanmasının rezonans formülünde N^+ çok kararsız olduğundan bu şekildeki bir bağlanma, dolayısıyla C2’de sübstitüsyon gerçekleşmez. Burada daha çok 4. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve 5. konumdaki karbon atomuna elektrofil bağlanması ve sübstitüsyonları mümkün olmaktadır (<http://www.cem.msu.edu/~reusch/VirtualText/heterocy.htm>).

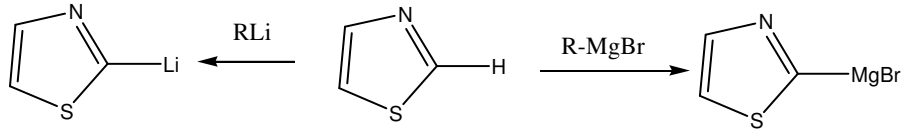
C5 konumunda elektrofilik sübstitüsyonda, örneğin, bromlama reaksiyonunda metil grubu gibi C-2’de aktive edici bir grup bulunmalıdır (Denklem 1.11) (http://en.wikipedia.org/wiki/Thiazole#_note-org).



Denklem 1.11

2. Nükleofilik Reaksiyonları

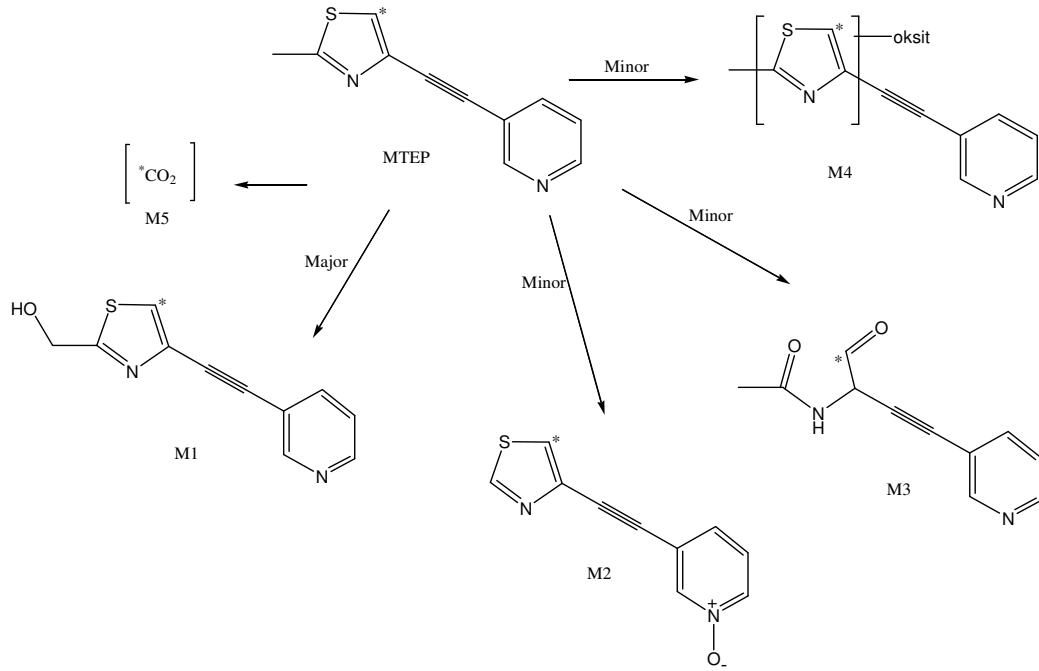
Alkil lityum (R-Li), tiyazol n iki hidrojenini alarak anyon haline dönüştürmektedir. Grignard reaktifleri ve organolityum bileşikleri, tiyazol n C-2 hidrojeni ile yer de i tirmektedir (Denklem 1.12) (Coll., 1995).



Denklem 1.12

1.2.9.5. Tiyazol Türevi Bileşiklerin Metabolizması

mGluR5 antagonisti olan 3-[(2-metil-1,3-tiyazol-4-il) etinil]-piridin (MTEP) (Cosford ve ark., 2003)'in, hidroksimetil (M1), piridin-N-oksit (M2), asetamid / aldehyd molekülüne açılan yeni bir halka (M3) ve tahmini olarak tanımlanan tiyazol oksit (M4) ve karbondioksit (M5)'e metabolize olduğu gösterilmiştir (Şema 1.7) (Green ve ark., 2006). MTEP ile yapılan metabolizma çalışmalarından yola çıkarak tiyazollerin, tiyazol halkasının 5. konumundan oksidasyona ve sonrasında S1-C5 atomları arasında halka yarılmasına uğrayarak metabolize olduğu söylenebilir.



Şema 1.7. Sıçan karaciğer mikrozomlarında 3-[(2-metil-1,3-tiyazol-4-il) etinil]-piridin (MTEP)'nin in vitro metabolitleri

1.2.10. TİYAZOLİDİNDİONLAR

Tiyazolidindion (TZD)'lar insülin salınımını etkilemeksizin kas, yağ dokusu ve karaciğerde insülin duyarlılığını artıran ilaçlardır. Bu etkilerini adipogenezisde önemli rol oynayan nükleer reseptör, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ)'nın selektif aktivasyonu ile yaparlar. İnsülin duyarlılığını artırması yanında, plazma glukoz, insülin ve trigliserid düzeylerini de düşürürler. Troglitazon bu sınıftan kullanılan ilk ilaçtır, fakat hepatoksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Diğer ilaçlar rosiglitazon ve pioglitazondur. Bütün TZD'ler karaciğerde metabolize olurlar. TZD'ler başlıca safra yolundan feçesle atılırlar. Bu yüzden renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Riddle, 1999; Zinman, 2001; Mudaliar ve Henry, 2001; Nesto ve ark., 2003).

Steiner ve Lien (1987) insülin salgılatırmayan hipoglisemik etkili siglitazon adı verilen bileşik ile ilgili değerlendirmelerde bulunmuşlardır. Bu çalışmaya göre, siglitazon, 2,4-TZD grubu bileşiklerin prototipi olarak kabul edilmektedir.

Siglitazon ile ilgili *in vivo* deney sonuçları, 2,4-TZD'lerle ilgili ilk bulgular olarak kaydedilmiştir. Siglitazonun plazmada insülin, yağ asitleri, trigliseritler ve glukoz düzeyini azaltması; pankreasın β hücrelerinden insülin salınımını artırmaması, sülfonilürelerden farklı olarak normal deney hayvanlarında hipoglisemik etkisinin olmaması dikkat çekici olmuştur. Bu bileşik ile ayrıca, insülin yoksunluk diyabetinin tanımlanmasında kullanılan streptozotosin ile diyabet yapılan deney hayvanlarından elde edilen sonuçlara göre, hepatik glukoneojenez düşmüş, iskelet kaslarının morfolojik diyabetozisindeki iyileşmenin yeniden gerçekleştiğinin göstergesi olan glukoz kullanımı artmıştır (Sohda ve ark., 1982; Fujita ve ark., 1983).

Son yıllarda 2,4-TZD'lerin farmakolojik etkilerinin çok yönlü incelendiği görülmektedir (Kuzuya ve ark., 1991; Hofmann ve Colca, 1992; Saltiel ve Olefsky, 1996; Matsuhisa ve ark., 1997). 2,4-TZD'ler, *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda insülin salınımını artırmaksızın ya da hipoglisemi yapmaksızın insülin etkisini iyileştirirler yani insülin rezistansını azaltırlar. Bu sınıfın prototip bileşiği olan siglitazon (Sohda ve ark., 1982), tip 2 diyabetin genetik hayvan modellerinde plazma glukozunu düşürmüştür fakat, normal deney hayvanlarında etki göstermemiştir (Sohda ve ark.,

1982; Chang ve ark., 1982). Yapı-aktivite çalışmaları ile bu gruptan pioglitazon (Sohda ve ark., 1995; Momose ve ark., 1991), roziglitazon (Suter ve ark., 1992; Maggs ve ark., 1998; Fonseca ve ark., 1998; Fonseca ve ark., 2000; Wagstaff ve Goa, 2002), englitazon (Stevenson ve ark., 1990; Clark ve ark., 1991) ve troglitazon (CS-045) (Fujiwara ve ark., 1988; Yashioka ve ark., 1989; Clark ve ark., 1991) bileşiklerine (Şema 1.1; Sayfa 3) ulaşılmıştır.

Tiyazolidindion (TZD) grubunda yer alan roziglitazon; glukoz düzeylerini ve glukoz üretimini azaltmakta, glukoz klirensini artırmaktadır. İnsülin duyarlılığını artırarak ve pankreas beta hücre fonksiyonunu düzelterek tip 2 DM tedavisinde yeni bir seçenek oluşturmaktadır (Wagstaff ve Goa, 2002). Klinik çalışmalar TZD 'lerin tip 2 DM hastalarında HbA1c ve açlık plazma glukoz konsantrasyonundaki %20-30 azalmaya paralel olarak açlık plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu da %20-30 azalttığını göstermiştir (Suter ve ark., 1992; Maggs ve ark., 1998; Fonseca ve ark., 1998; Fonseca ve ark., 2000).

TZD'ler özellikle yağ hücresinde (araştırmalarda genellikle 3T3-L1 yağ hücresi kullanılmıştır) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak antidiyabetik etki gösteren ilaçlardır (Berger, 2001; Stepan ve Lazar, 2002).

TZD'lerin fonksiyonel özellikleri :

- 1-Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir,
- 2-Peroksisom proliferatör aktive reseptör-gama (PPAR- γ) affinitesini artırır,
- 3-İnsüline hassasiyeti düzenler (Fasshauer ve ark., 2001; Stepan ve Lazar, 2002).

PPAR- γ yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür (Berger, 2001). TZD'nin antidiyabetik etkisi PPAR- γ üzerindendir ve TZD hedef dokuda *in vivo* insüline hassasiyeti, PPAR- γ 'a yüksek yatkinlık (affinite) sağlayarak artırır (Savage ve ark., 2001).

2,4-TZD yapısı taşıyan bileşiklerin doza bağlı konsantrasyonda insülin rezistansını düşürücü etki mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır:

1. Glukoza bağlı insülin rezistansı proteinkinaz C'nin (PKC) aktivasyonu ile gerçekleşir. 2,4-TZD'ler insülin reseptörünün β -alt biriminin fosforilasyonunu

sağlayarak PKC'yi inhibe ederler (Kobayashi ve ark., 1992; Iwanishi ve Kobayashi, 1993; Kelerler ve ark., 1994).

2. Hücre içine glukoz girişini sağlayan glukoz taşıyıcıları GLUT 1 ve GLUT 4'ün sentezini ve dağılımını artırır (Weinstein ve ark., 1993; Young ve ark., 1995; Bahr ve ark., 1996; Tafuri, 1996; Park ve ark., 1997).

3. Lipit metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde fizyolojik rolü olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama (PPAR- γ)'yı aktive ederek agonistik etki gösterirler (Berger ve ark., 1996; Schoonjans ve ark., 1996; Wilson ve ark., 1996; Cobb ve ark., 1997).

PPAR'lar nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir (Hannele Yki-Järvinen, 2004). PPAR'ların tanımlanmış üç grubu vardır. Bunlar PPAR α , PPAR β ve PPAR γ dir.

PPAR γ asıl olarak yağ dokusunda bulunur. Ancak pankreatik β hücreleri, vasküler endotel ve makrofajlarda da bulunduğu gösterilmiştir (Dubois ve ark., 2000).

Roziglitazon ve pioglitazon, 2,4-TZD grubundan günümüzde tedavide kullanılan iki bileşiktir. Çalışmalarda açlık ve postprandiyal kan şekeri ve serbest yağ asidi düzeyini düşürdükleri gösterilmiştir (Miyazaki ve ark., 2001). Bu ilaçlar periferik dokularda glukoz alımını artırarak insülin duyarlaştırıcı etki gösterirler. Yağ dokularında ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırır. Hayvan deneylerinde tiyazolidindionların kan basıncını düşürdükleri gösterilmiştir (Law ve ark., 1996). Anjiyotensin II (Ang II) ateroskleroz ve hipertansiyon patojenezinde önemli bir rol oynar. Ang II vasküler düz kas hücresinde (VDKH) hipertofi, ekstrasellüler matriks üretimi ve değişik bir çok büyüme faktörünün sentezini artırır. Ang II reseptörünün 2 izoformu tanımlanmıştır: Tip 1 (AT1-R) ve tip 2 (AT2-R). VDKH'de, AT1-R ateroskleroza artırır. PPAR γ aktivatörlerinin VDKH kültürlerinde AT1-R düzeyini azalttığı gösterilmiştir.

PPAR γ yağ asidi alımını ve depolanmasıyla birlikte adipozit diferansiyasyonu ve proliferasyonu için gereklidir. Tiyazolidindionlar küçük adipositleri ve subkutan yağ dokusu kütlelerini artırdığı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu bulguyla beraber PPAR γ nın adipoz dokularda yüksek oranda bulunması tiyazolidindionların insülin duyarlaştırıcı etkilerini, adipoz dokularda, adipokinlerin salınımını değiştirerek gösterdiği düşünülmektedir. Bu durum "fatty acid steal" hipotezi olarak

açıklanmıştır. Tiyazolidindionlar adipoz dokuda yağ asidi alınımını ve depolanmasını artırır. Böylece kas, karaciğer ve pankreatik β hücreleri gibi insüline duyarlı dokuları yüksek düzeydeki serbest yağ asidlerinin zararlı metabolik etkilerinden korurlar (Adamczak ve ark., 2003).

PPAR γ agonistleri yağ dokusunda adiponektin üretimini artırır (Maeda ve ark., 2001). Adiponektin seviyesi obezite ve tip 2 DM de düşüktür. Adiponektin insülin reseptör düzeyinde tümör nekrozis faktör alfanın etkisini önleyerek insülin duyarlılığını sağlar. Düşük adiponektin düzeyi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile bağlantılıdır (Adamczak ve ark., 2003).

Özellikle obezitede adiponektin plazma düzeyi azalarak diyabet gelişiminde rol oynamaktadır. PPAR γ aktivitesinin adipositlerde CD36 düzeyini artırdığı bulunmuştur (Albrektsen ve ark., 2002). CD36; hücre adezyonu, antijen salınımı, yağ asiti ve lipidlerin transportu, kullanımı ve depolanmasında etkili bir multiligand reseptörüdür. CD36 eksikliği olan deney hayvanlarında plazma trigliseridleri ve plazma yağ asitleri yüksek bulunmuş ve bu hayvanlarda insülin direnci tespit edilmiştir (Ibrahimi ve ark., 1999).

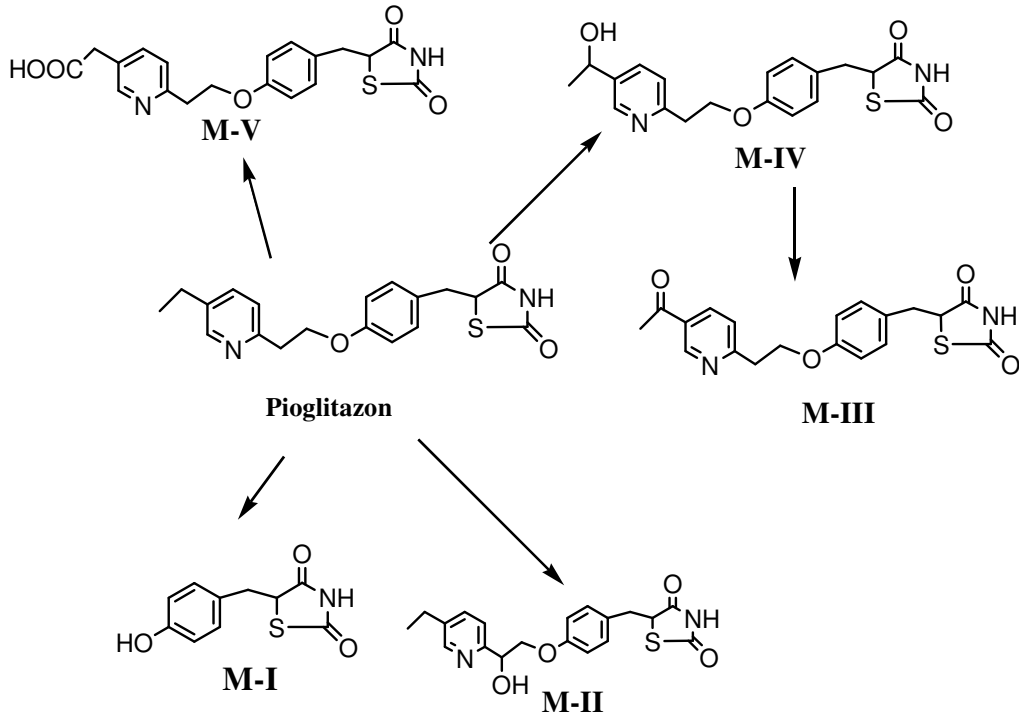
Sonuç olarak tiyazolidindionlar PPAR γ agonisti olarak etki ederler. Asıl etkilerini adipoz dokularda serbest yağ asidi depolanmasını artırıp karaciğer, iskelet kası ve pankreatik β hücrelerini lipotoksiteden koruyarak gösterirler. Diğer yandan adipoz dokulardan adiponektin salınımını artırarak karaciğerde indirekt olarak insülin duyarlaştırıcı etki gösterirler.

1.2.10.1. 2,4-TZD'lerin Biyolojik Etkileri

Çeşitli çalışmalarda bazı 2,4-TZD'lerin **antidiyabetik** (Yoshioka ve ark., 1989; Aizawa ve ark., 1991; Clark ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; Goldstain ve ark., 1993; DeLima ve ark., 1993; Cantello ve ark., 1994; Kees ve ark., 1995; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998; Lee ve ark., 2005; Chaudhry ve ark., 2007), **antiaritritik aktivite** (Missbach ve ark., 1996; Moretti ve ark., 2001), **aldoz redüktaz enzim inhibitör aktivite** (Lipinski ve Hutson, 1984), **antifungal** (Bradsher ve ark., 1956; Rida ve ark., 1985; Labouta ve ark., 1987; Garnaik ve Behera, 1988; El-Gendy ve ark., 1989; Goes ve ark., 1991;1991a; Amorim ve ark., 1992; Berghot ve ark., 1992; Eliane ve ark.,1992; Lima ve ark.; 1992; Diurno ve ark., 1993), **antibakteriyal** (Bradsher ve ark., 1956; Rida ve ark., 1985; Labouta ve ark., 1987; Garnaik ve Behera, 1988; Millet-Clerc ve ark., 1989; Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Diurno ve ark., 1993), **antineoplastik** (Salama ve Eshba, 1985), antikanser aktivite (Sarraf ve ark., 1998; Elstner ve ark., 1998; Kubota ve ark., 1998; Panigrahy ve ark., 2002; Moretti ve ark., 2001; Herrera ve ark., 2004), **antilösemik** (Omar ve ark., 1984; Eshba ve Salama, 1985), **hipoglisemik/hipolipidemik** (Grupta ve ark., 2005; Lee ve ark., 2005), **sitotoksik aktivite** (Costa ve ark., 1995), **lipid peroksidaz inhibitör aktivite** (Yoshioka ve ark., 1989), **lüteinleştirici enzim inhibitör etkisine bağlı antikanser aktivite** (Ip ve ark., 1986), **büyüme hormonuna bağlı meme ve prostat tümörlerini baskılayıcı etki** (Sylvester ve ark., 1988), **serotonin (5HT) reseptörlerinin alt tipi olan 5HT_{1B/1D} üzerine antagonistik etki** (Moloney ve ark., 1997), **retinoidal aktivite** (Tashima ve ark., 1997), **tirozin protein kinaz inhibitör aktivite** (Geissler ve ark., 1990), **kardiyotonik etki** (Andreani ve ark., 1993; 1996), **atipik antipsikotik etki** (New ve ark., 1988), **antikonvülzan etki** (El-Feky, 1993; DeLima ve ark., 1994), **analjezik etki** (DeLima ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995), **antiromatizmal etki** (DeLima ve ark., 1994), **antiemflatuvar etki** (Boschelli ve ark., 1992; DeLima ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995; Kurebayashi ve ark., 2005), **Alzheimer hastalığı, tümör oluşumu, metastazı ve eklem harabiyetine yol açan Cathepsin D'nin inhisiyonu** (Whitesitt ve ark., 1996) gibi değişik etkiler gösterdiği belirtilmektedir.

1.2.10.2. TZD Türevlerinin Metabolizması

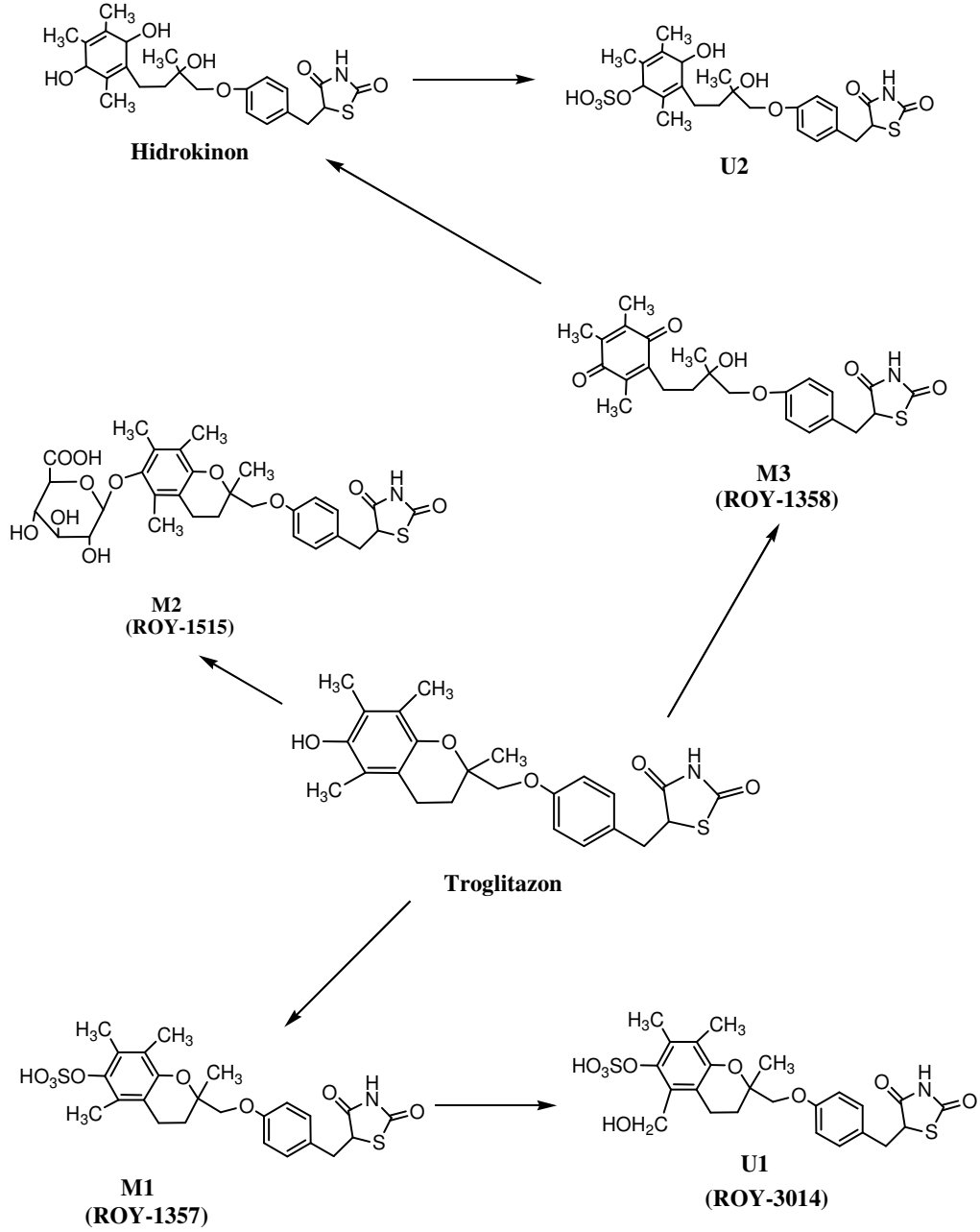
2,4-TZD türevi antidiyabetik bileşikler, 5-benzil-2,4-tiyazolidindion ortak yapısına sahiptirler. Siglitazon (Sohda ve ark., 1984; Yoshida ve ark., 1984; Kletzien ve ark., 1992), pioglitazon (Kletzien ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1995; Johnson ve ark., 1996; Tanis ve ark., 1996; Kiyota ve ark., 1997), troglitazon (Kawai ve ark., 1997) ve englitazon (Fouda ve ark., 1991) ile yapılan metabolizma çalışmalarından yola çıkarak 2,4-TZD sınıfı bileşiklerin, 5-benzil-2,4-tiyazolidindion yapısı üzerinden metabolize olmadığı söylenebilir; ancak englitazon'un metabolitleri arasında, kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte 2,4-TZD halkasının 5. konumundan hidrosillenmiş bir türevin var olabileceği önerilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalara göre pioglitazon'un metabolizması Şema 1.8'deki gibi şematize edilebilir:



Şema 1.8. Pioglitazon'un metabolitleri

Troglitazon ile yapılan metabolizma çalışmalarında (Şema 1.9) troglitazon'un, esas olarak kroman halkasının 6. konumunda bulunan –OH grubu üzerinden sülfat (**M1**) (Kawai ve ark., 1997) ve glukuronat (**M2**) (Yoshioka ve ark., 1991; Kawai ve ark., 1997) konjugatlarına dönüştüğü gösterilmiştir. Kinonik yapıya okside olmuş

metabolitinin (**M3**) de ayrıca sülfat konjugatı (**U2**) verdiği tespit edilmiştir. Kroman halkasının 5. konumundaki $-\text{CH}_3$ grubunun $-\text{CH}_2\text{OH}$ 'a oksitlenen metabolitinin de 6. konumdaki $-\text{OH}$ grubu üzerinden sülfat konjugatına (**U1**) dönüştüğü görülmüştür (Kawai ve ark., 1997).

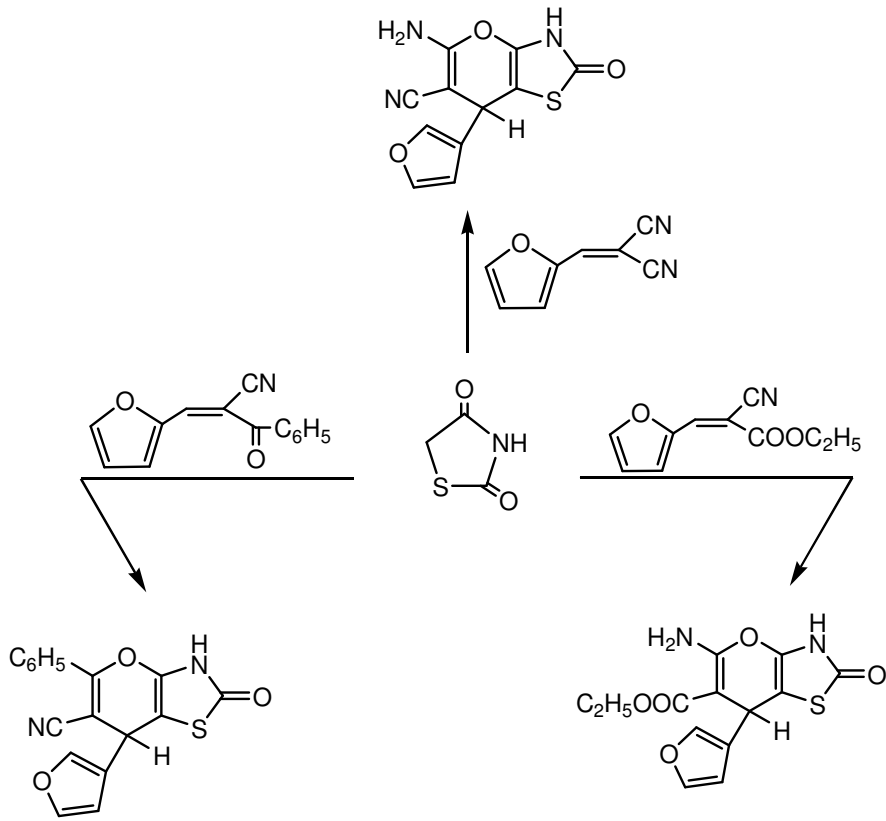


Şema 1.9. Troglitazon'un metabolitleri

1.2.10.3. 2,4-TZD'lerin Kimyasal Reaksiyonları

1. Sikloaddisyon Reaksiyonları

β -(2-furil)akrilonitril türevlerinin siyano ya da karbonil gruplarına, bazik ortamda, 2,4-TZD halkasının karbonil grubunun atak yapmasını takiben Michael addisyonu ile bir molekül su çıkışı sonucu sikloaddisyon reaksiyonu gerçekleşmektedir (Şema 1.10) (Abdelrazek ve ark., 1985).

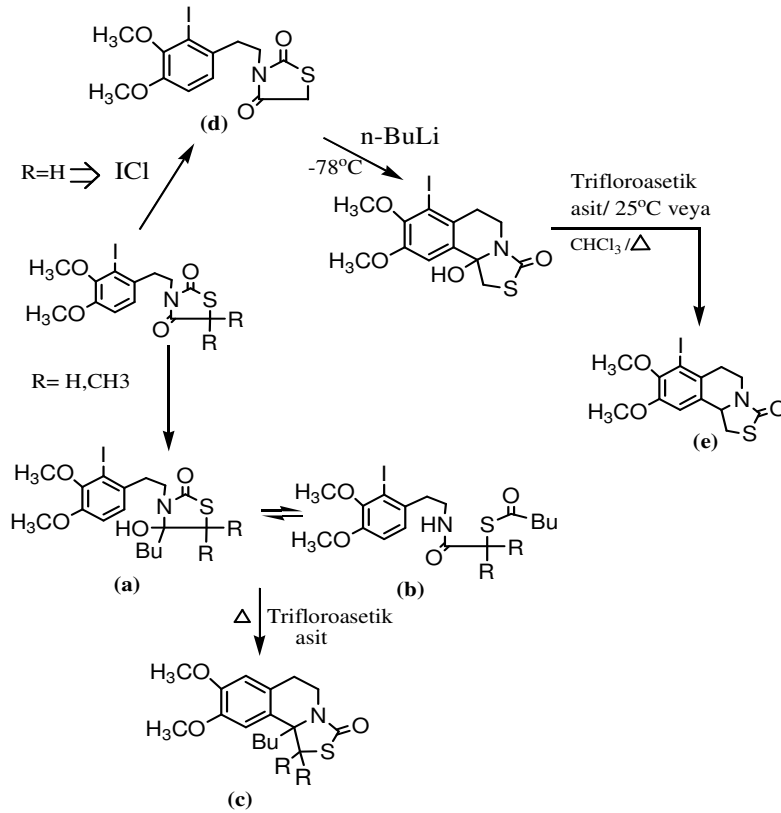


Şema 1.10. 2,4-TZD'nin sikloaddisyon reaksiyonu

2. Nükleofilik Addisyon Reaksiyonları

3[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5,5-dimetil-2,4-TZD, -78°C 'de n-butillityum ile muamele edildiğinde butillityum, imid karboniline nükleofilik atak yaparak ana ürün olarak hidroksi laktamları **(a)** (%75), az miktarda da kükürt atamonun indüktif etkisine bağlı olarak açık zincirli oksoamidlerini **(b)** (%8) oluştururlar. Oluşan her iki ürün de trifloroasetik asit içinde ısıtıldığında tiyazoloizokinolinler **(c)** olarak adlandırılan bileşiklere dönüşürler. Açılımınyum iyonlarının siklizasyonunda kullanılan trifloroasetik asitin HCl'den daha yüksek verimle tiyazoloizokinolinleri oluşturduğu kaydedilmiştir.

3[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5,5-dimetil-2,4-TZD'nun, iyotmonoklorür ile gerçekleştirdiği iyotlu türevi **(d)**; butillityum varlığında, halojenli imidlerin verdiği Parham siklizasyonunu oluşturdukları hidroksi laktamlar, trifloroasetik asit ile 25°C 'de karıştırıldığında veya kloroform içinde ısıtıldığında dehidratasyona uğrayarak siklik enamidleri **(e)** teşkil etmektedirler (Şema 1.11) (Collado ve ark., 1996; 1997).

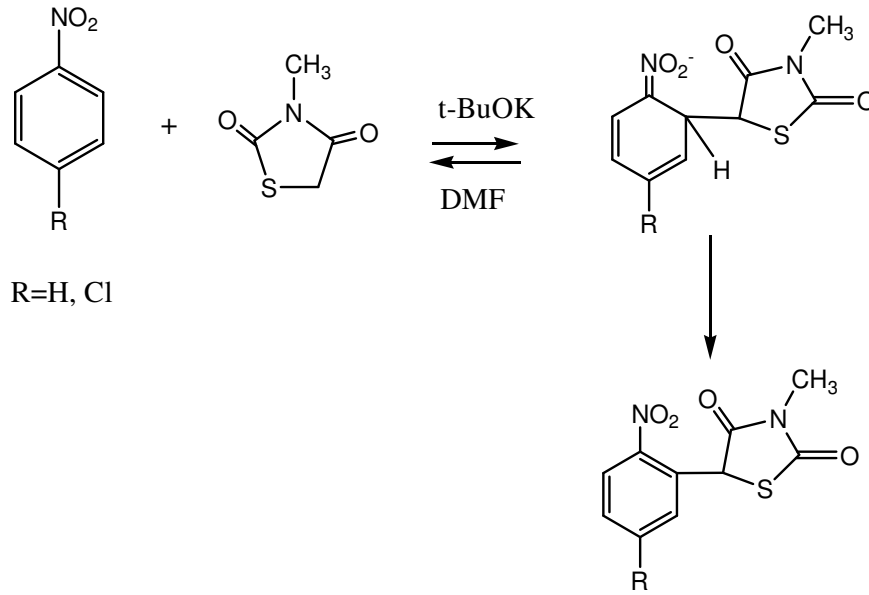


Şema 1.11. 2,4-TZD'nin nükleofilik addisyon reaksiyonu

Reaksiyonda ana basamağı N-açiliminium iyonuna bağlı karbon-karbon bağı oluşumu teşkil etmektedir (Speckamp ve Hiemstra, 1985; Maryanoff ve Rebarchak, 1992). Açiliminium iyonlarının, π -nükleofillerinin çeşitli siklizasyonlarının önemli ara ürünleri olduğu kaydedilmiştir (Rigo ve ark., 1996).

3. Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları

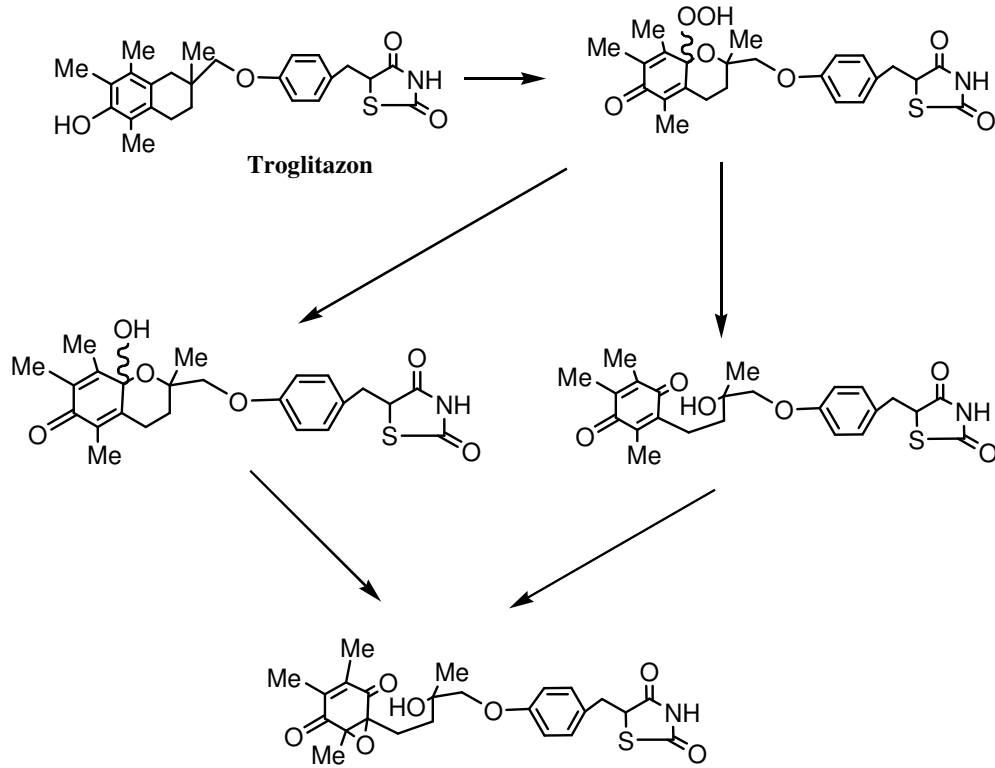
5-Üyeli ve kükürt içeren heterosiklik bir halka olan 2,4-TZD'nin karbanyonu, nitroarenlerle o-konum hidrojeninin oksidatif nükleofilik sübstitüsyonunu gerçekleştirdiği (Denklem 1.13) belirtilmiştir. Reaksiyon, potasyum t-butilat ve DMF içinde argon gazı altında gerçekleştirilmiştir (Makosza ve ark., 1996).



Denklem 1.13

1.2.10.4. 2,4-TZD Türevlerinin Fotokimyasal Reaksiyonları

2,4-TZD sınıfı bileşiklerden troglitazon'un, hidroksikroman yarısı üzerinden, benzil-2,4-TZD kısmında herhangi bir değişiklik olmaksızın fotokimyasal reaksiyona uğrayarak, dayanıklı yapıdaki kinon ve kinon epoksitlere dönüştüğü (Şema 1.12) kaydedilmiştir (Fu ve ark., 1996).



Şema 1.12. Troglitazon'un fotokimyasal reaksiyonu

1.2.10.5. 2,4-TZD'lerin Sentez Yöntemleri

Bu grup bileşikler üç ayrı yöntemle sentez edilebilmektedir:

I- 2,4-TZD halka sistemi sentez edildikten sonra bu halkanın uygun molekül bölümleri ile süstitüsüonu

a) 2,4-TZD halkasının sentezi

b) Süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

II- Doğrudan uygun süstitüent bölümlerini içeren 2,4-TZD halkasını taşıyan bileşiklerin sentezi

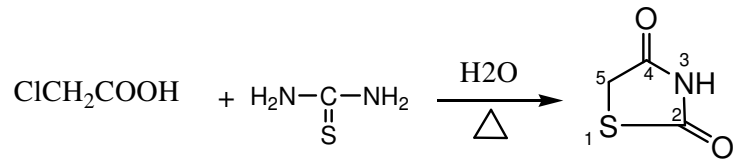
III-Diğerleri

I-a. 2,4-TZD halkasının sentezi

Günümüze kadar yapılan çeşitli araştırmalarda 2,4-dioksotiyazolidin, aminoformil-tiyoglikolikasit-laktamı veya hardal asetik asiti olarak da adlandırılan (Beilstein, **27** 233) 2,4-TZD halkasının sentezi için önerilen yöntemler başlangıç maddelerine göre 3 grupta incelenmiştir.

YÖNTEM-1: Tiyoüre ve kloroasetik asit'ten hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

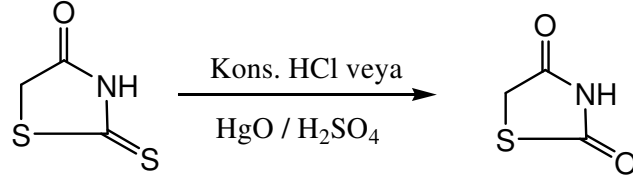
Tiyoüre ve kloroasetik asit, su içerisinde ısıtıldığında 2,4-TZD'yi oluşturmaktadır (Denklem 1.14) (Kanolt, 1907; Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; De Lima ve ark., 1994).



Denklem 1.14

YÖNTEM-2: Rodanin'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

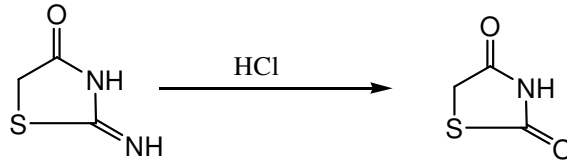
Rodanin, konsantre HCl (Beilstein, **27** 233) veya HgO / H₂SO₄ (Labouta ve ark., 1987) ile ısıtıldığında 2,4-TZD'yi oluşturmaktadır (Denklem 1.15)



Denklem 1.15

YÖNTEM-3: Psödotiyo hidantoin'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

4-okso-2-imino-tiyazolidin veya izotiyo hidantoin olarak da adlandırılan psödotiyo hidantoin (Beilstein, **27** 233), HCl ile ısıtıldığında 2,4-TZD'yi (Denklem 1.16) oluşturmaktadır.



Denklem 1.16

I-b. Sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Çeşitli etki profili olan 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri için günümüze kadar değişik yöntemler önerilmiştir. Bunlar arasında, 2,4-TZD halkası sentezlendikten sonra farklı yöntemlerle;

A-3. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri,

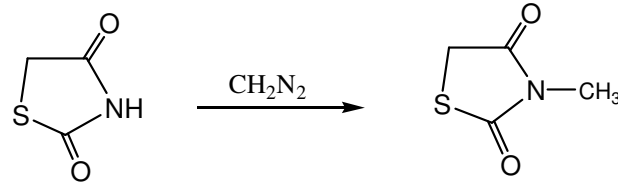
B-5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri ve

C-3. ve 5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilebilmektedir. Bu bileşiklere göre sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi üç grup altında incelenebilecektir.

A-3. Konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

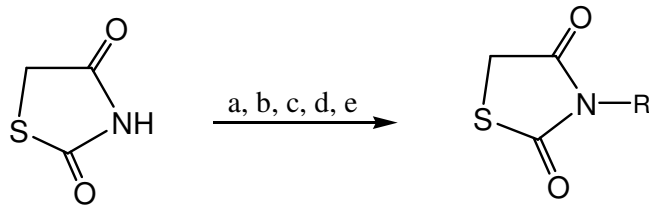
Azot atomu üzerinden süstitüe edilmiş 2,4-TZD bileşikleri, 2,4-TZD halkasının;

1) Diazometanla (Denklem 1.17) verdiği reaksiyon sonucunda (Lo ve Shropshire, 1957).



Denklem 1.17

2) Alkil ve/veya açıl halojenürlerle (Denklem 1.18)



Denklem 1.18

a- sodyum metanolat varlığında muamele edilmesiyle (Bradsher ve ark., 1956; Lo ve Shropshire, 1957),

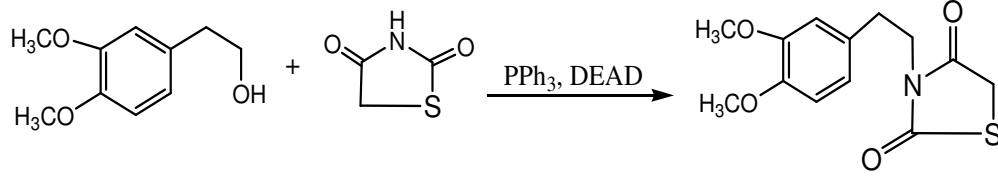
b- gümüş tuzları varlığında 2,4-TZD'nin reaksiyonuyla (Lo ve Shropshire, 1957),

c- 2,4-TZD'nin etanol içinde KOH ile muamele edilmesiyle elde edilen potasyum tuzunun, DMF içindeki reaksiyonuyla (Lo ve Shropshire, 1957; Rida ve ark., 1957),

d- susuz K₂CO₃ varlığında, DMF içinde 2,4-TZD'nin reaksiyonuyla (Sohda ve ark., 1984),

e- NaOH veya KOH'un %50 etanol:su içindeki çözeltisi içinde 2,4-TZD'nin reaksiyonuyla (Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; De Lima ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995; Costa ve ark., 1995) elde edilmektedir.

3) 3,4-dimetoksifenetilalkol ve 2,4-TZD, PPh₃ (trifenilfosfin) / DEAD (dietilazodikarboksilat) ile 20°C’de karıştırıldığında, 3. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir (Denklem 1.19) (Collado ve ark., 1997).



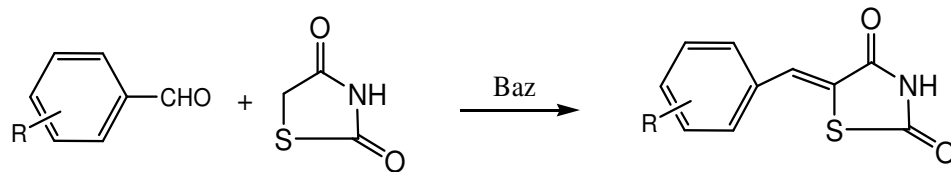
Denklem 1.19

B- 5. konumundan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Bu grup bileşikler dört ayrı yöntemle sentez edilebilmektedirler:

1) Knoevenagel kondensasyonu ile 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentez yöntemleri

Bileşikler; 2,4-TZD halkasının, süstitüe aromatik aldehytlerle katalitik miktarda, sodyum asetat varlığında asetik asit içinde 140-150°C’de ısıtılarak (Eshba ve Salama, 1985); sodyum asetat varlığında 140-190 °C’de ısıtılarak (Clark ve ark., 1991); piperidin (Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; DeNanteuil ve ark., 1995; Hulin ve ark., 1996) veya pirolidin (Momose ve ark., 1991) varlığında etanol içinde ısıtılarak; piperidinyum asetat (Cantello ve ark., 1994) veya piperidinyum benzoat (Cantello ve ark., 1994; Lohray ve ark., 1998) varlığında toluen içinde ısıtılarak; pirolidin varlığında toluen içinde ısıtılarak (Andreani ve ark., 1996) veya pirolidin varlığında asetonitril içinde ısıtılarak (Stille ve ark., 1996) kenetlenme reaksiyonunu takiben (Denklem 1.20) elde edilmektedir.



Denklem 1.20

Knoevenagel kondensasyonu ile elde edilen bileşiklerdeki aromatik yapı ve 2,4-TZD halkası arasındaki etilenik bağlantı, H_2 / %10 Pd-C ile hidrojenasyona uğratarak metilen bağlantısına dönüştürülebilir (Denklem 1.21) (Clark ve ark., 1991; Cantello ve ark., 1994; De Nanteuil ve ark., 1995; Stille ve ark., 1996; Lohray ve ark., 1998).

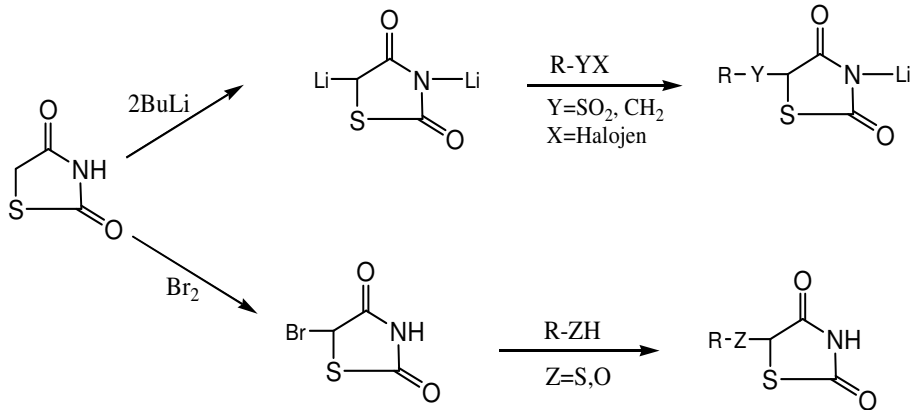


Denklem 1.21

Katalizörün etki gücünün azalması durumunda, bazı bileşiklerin etilenik yapılarının redüksiyonu, magnezyum-metanol elektron transfer tekniği (Watt ve ark., 1975; Cantello ve ark., 1994) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ayrıca mikrobiyolojik biyotransformasyon kullanımı ile de redüksiyonun gerçekleştirilebileceği belirtilmektedir. Bu amaçla kullanılan *Rhodotorula rubra* CBS 6469 bira mayası suşunun, selektif olarak benziliden çifte bağının redüksiyonunu gerçekleştirdiği kaydedilmektedir (Cantello ve ark., 1994; Heath ve Imrie, 1997).

2) Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentez yöntemleri

Bileşikler, 2,4-TZD'nin $-78^{\circ}C$ 'de, azot atmosferi altında, n-butillityum ile hazırlanan dilityum-türevinin, alkil halojenürlerle muamele edilmesi sonucu elde edilmektedir (Yoshioka ve ark., 1991) (Şema 1.13).

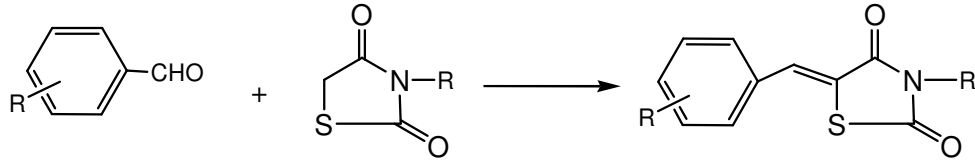


Şema 1.13. Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 2,4-TZD türevlerinin sentezleri

OH veya SH grubu taşıyan bileşiklerin, 5-bromo-2,4-TZD ile lityum diizopropilamid (LDA) veya lityum bis(trimetilsilil)amid varlığında, -78°C 'de, azot atmosferi altındaki reaksiyonla 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD türevleri sentez edilebilmektedir (Zask ve ark., 1990). 5-Bromo-2,4-TZD ile SH grubu taşıyan bileşiklerin süstitüsyonu ayrıca, Na_2CO_3 veya H_2O_2 varlığında NaOH ile tuzu hazırlandıktan sonra DMF içindeki reaksiyonu ile de gerçekleştirilebilmektedir (Wrobel ve ark., 1998).

C- 3. ve 5. Konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

N-Süstitüe-2,4-TZD ile aromatik aldehytler, katalitik miktarda baz varlığında Knoevenagel kondensasyon reaksiyonunu takiben 3. ve 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerini meydana getirmektedir (Denklem 1.22) (Hanefeld ve Borho, 1990; Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Albuquerque ve ark., 1995; Costa ve ark., 1995).



Denklem 1.22

N-Süstitüe-2,4-TZD'ler -78°C 'de LDA ile muamele edildikten sonra metil iyodür/HMPA (hegzametilfosforamid) karışımında reaksiyona sokulduğunda 5. konumdan dimetil türevlerini (Denklem 1.23) vermektedir.

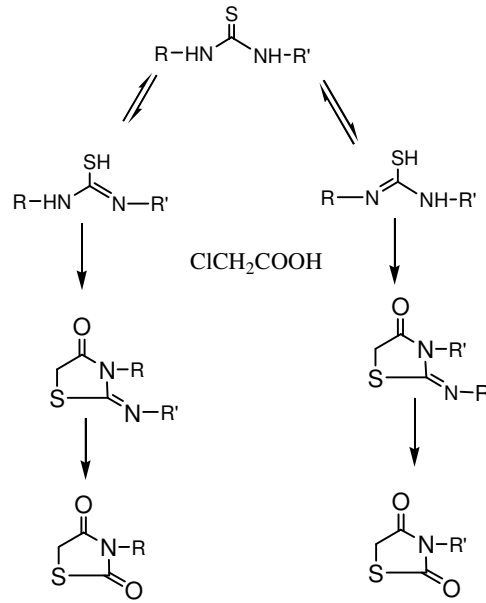


Denklem 1.23

Seçilen başlangıç maddelerine göre süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin elde edildiği bu yöntemle bileşikler, 3. konumdan, 5. konumdan, 3. ve 5. konumdan süstitüe olmak üzere teşekkül etmektedir.

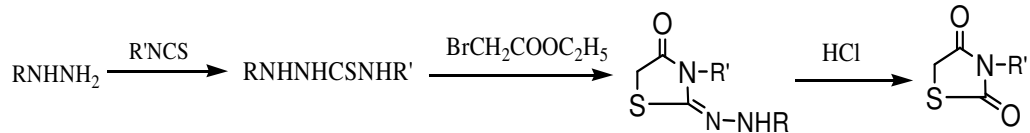
II. A-3. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşikleri

a) Kloroasetik asit, disüstitüe tiyoürelerle CH_3COONa /Etanol içinde reaksiyona girdiğinde, 2. ve 3. konumdan süstitüe psödotiyohidantoin bileşikleri oluşmaktadır (Sahu ve ark., 1985; 1987; Badawy ve ark., 1990). Aynı bileşiklere, trietilamin veya %5'lik NaOH varlığında kloroasetiklorürler ile de ulaşıldığı kaydedilmektedir (Kabashima ve ark., 1990). Oluşan bu bileşiklerin HCl içinde hidrolizi ile N-süstitüe 2,4-TZD bileşik karışımına (Şema 1.14) ulaşılmaktadır (Sahu ve ark., 1985; 1987).



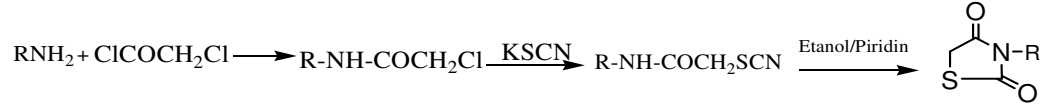
Şema 1.14. Disüstitüe tiyoürelerden hareketle 3. konumdan süstitüe 2,4-TZD sentezi

b) Mono-süstitüe hidrazinlerin izotiyosiyanatlarla muamelesi sonucu oluşan tiyosemikarbazidlerin, etilbromoasetat ile verdiği 2. ve 3. konumdan süstitüe psödotiyohidantoin bileşiklerinin (Farghaly ve ark., 1990; El-Feky, 1993; Habib ve El-Hawash, 1997), HCl içinde hidrolizi ile N-süstitüe 2,4-TZD bileşiklerine (Denklem 1.24) ulaşılmaktadır (Beilstein, 27 233).



Denklem 1.24

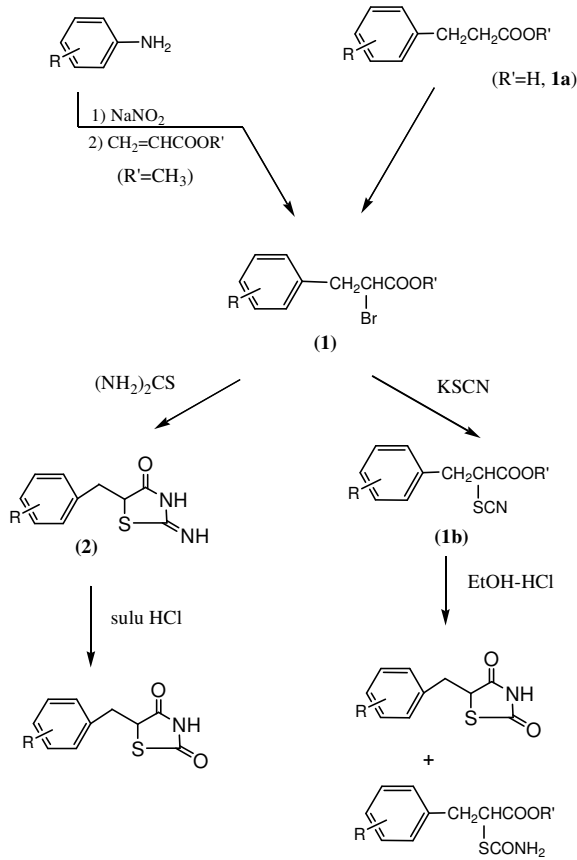
c) Sübstitüe aminlerle kloroasetil klorürün reaksiyonu sonucu oluşan amidlerin, KSCN ile muamele edildikten sonra etanol/pridin içinde 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 1.25) oluşturdıkları kaydedilmiştir (Berghot ve ark., 1992).



Denklem 1.25

II.B-5. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Bileşikler, Meerwein arilasyonu ile elde edilebilmektedir. Anilin türevlerinden Meerwein arilasyonu sonucu oluşan 3-aril-2-bromopropiyonatların **(1)**, tiyoüre ile muamele edildiğinde oluşturdukları iminotiyazolidinonlar **(2)**, asit ortamda hidroliz edildiklerinde sübtitüe benzil-2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadır (Şema 1.15) (Sohda ve ark., 1982; 1990; 1992; Yoshioka ve ark., 1989; 1990; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; 1996; DeNanteuil ve ark., 1995).

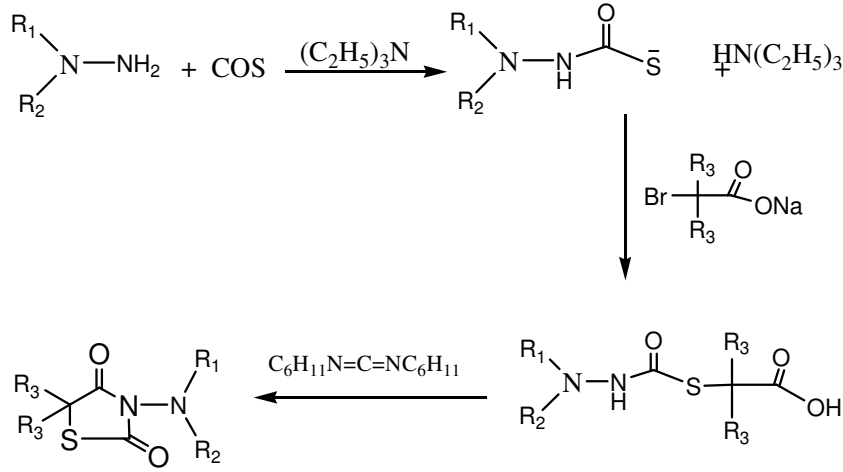


Şema 1.15. Meerwein arilasyonu ile 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri

3-aril-2-bromopropiyonik asitler, arilpropiyonik asitlerin **(1a)** Br₂/P ile muamele edilmesiyle de elde edilebilmektedirler. Bunlar da Şema 1.15'de görüldüğü gibi tiyoüre ile iminotiyazolidinonlar **(2)** ve hidrolizi ile de benzil-2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadırlar (Sohda ve ark., 1984; Mukarram ve ark., 1986). Bileşikler ayrıca, 3-aril-2-bromopropiyonatların, KSCN ile reaksiyonu sonucu oluşturduğu 2-tiyosiyanato-propiyonatların **(1b)**, etanol-HCl ile muamelesiyle de elde edilmektedir (Sohda ve ark., 1984).

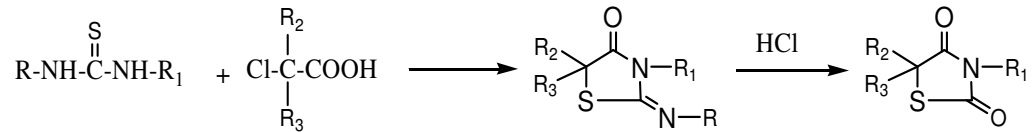
II.C- 3. ve 5. Konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

1) Süstitüe hidrazinlerin, trietilamin varlığında karbonoksisülfür ile oluşturdıkları trietilamonyumtiyolkarbazatlar, sodyum bromoasetat veya α -karbon üzerinden süstitüe bromoasetik asit türevleriyle 2-karbazoiltiyoasetik asitleri verirler. Bunlar da DCC (1,3-disikloheksilkarbodiimid) ile muamele edildiğinde 3. ve 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 1.26) meydana getirirler (Hanefeld ve Jalili, 1986).



Denklem 1.26

2) Süstitüe tiyoürelerin, α -karbon üzerinden süstitüe kloroasetik asit türevleriyle reaksiyonu sonucu oluşan psödotiyohidantoinlerin (El-Emary, 1996) HCl ile ısıtılmasıyla, 5. konumdan da süstitüe 2,4-TZD bileşikleri (Denklem 1.27) elde edilmektedir.

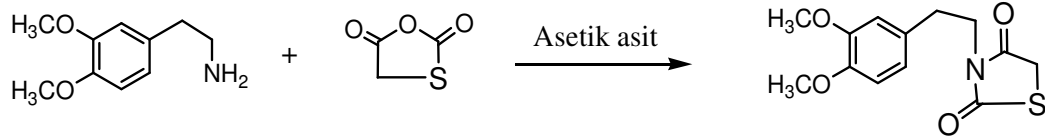


Denklem 1.27

III-Diğerleri

III.A- 3. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

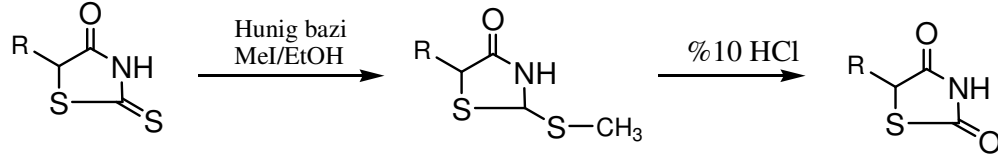
3,4-Dimetoksifenetilamin ve uygun bir siklik anhidrit, asetik asit içinde ısıtıldığında, 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir (Denklem 1.28) (Collado ve ark., 1997).



Denklem 1.28

III.B- 5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

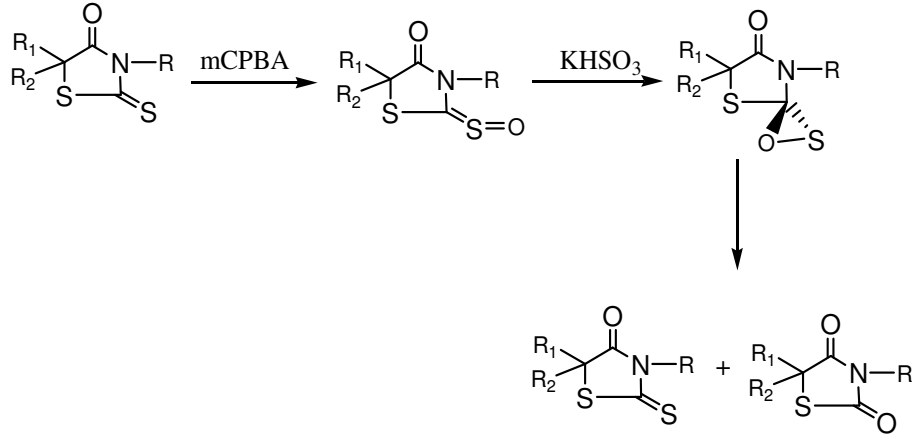
Rodaninin, Hunig bazı varlığında etanol içinde metil iyodür ile muamele edilmesiyle oluşan S-Metil türevi, %10'luk HCl ile ısıtıldığında (Denklem 1.29) 2,4-TZD bileşiğini oluşturmaktadır (Boschelli ve ark., 1992).



Denklem 1.29

III.C- 3. ve 5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

3. ve 5. Konumdan sübstitüe rodaninler, MCPBA (m-kloroperbenzoik asit) ile oksidasyona uğrayarak tiyon S-oksitlerine, bunlar da 2,4-TZD bileşiklerine (Şema 1.16) dönüştükleri kaydedilmiştir (Hanefeld ve ark., 1992).



Şema 1.16. Sübstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.1.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır. Bu amaçla ince tabaka kromatografisi (İTK) plağı ve Hekzan : Diklorometan (1:1) çözücü sistemi kullanılmıştır.

Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra, açık havada kurutulan plaklardaki lekeler, UV lambası altında, 254 ve 366 nm’de gözlemlenmiştir. Saflaştırma işlemleri için, silikajel 60 (230-400 mesh ASTM (Merck) ve Hekzan : Diklorometan (1:1) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisinden yararlanılmıştır.

2.1.1.2. Ergime Noktası Tayinleri

Ergime noktası tayini, Büchi B-540 kapiller ergime noktası cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.1.1.3. Elementel Analizler*

Elementel analizler, Leco CHNS 932 Analyzer cihazı ile yapılmıştır.

2.1.2. Spektral Analizler

*IR Spektrumları**

İnfrared (IR) analizleri, Jasco FT/IR-420 Spektrometresinde (4000-400 cm⁻¹) KBr (Merk) diski hazırlanarak yapılmıştır.

*¹H NMR Spektrumları**

NMR spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

*Mass Spektrumları**

Kütle (Mass) analizleri, Waters ZQ mikromass LC-MS spektrometresinde, Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir

2.1.3. X-Işınlari Kristallografik İncelemeleri

EnrafNonius CAD4/W-20 difraktometresi kullanılarak H.Ü. Fizik Mühendisliği Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

2.1.4. Biyolojik Deneyler

2.1.4.1. Biyolojik Deney Yöntemi

Hücre Kültürü:

Dr. C. Wollheim (Cenova, İSVİÇRE) tarafından sağlanan INS-1 hücreleri, plastik kültür şişeleri veya mikro-well'lerde 4-6 günde %10 v/v dana serumu, 100 U/ml penisilin ve 0.1 mg/ml streptomisin ilave edilmiş RPMI ortamında büyütülmüştür (yarı confluence $1-2 \times 10^6$ hücre/ml). Hücreler önceden iki defa yıkanmış ve sonra 10nM HEPES ve %0.5 sığır serum albumini (KRBH) içeren Krebs-Ringer tamponunda inkübe edilmiştir.

İnsülin Salınımı:

İnsülin salınımının ölçülmesi için mikro-well'lerdeki half-confluent hücreler 37°C'de 90 dakika yukarıda sözü edilen KRBH tamponunda inkübe edilmiştir. Ortama salınan insülin, standart olarak sıçan insülini (Novo Nordisk, Bagsvaerd, DANİMARKA), işaretli bileşik olarak mono¹²⁵I-Tyr A14-domuz insülini ve Linco (St Louis, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ) anti-insülin antikorları kullanarak radioimmunoassay ile ölçülmüştür. Veriler, çözücü olarak DMSO etkileri için düzeltilmiştir (Tablo 3.4).

2.1.4.2. Sentez İşlemleri Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Asetik asit, tiyoüre, sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, sodyum asetat, sodyum sülfat (**Aldrich**), 2-bromoasetofenon, 2-bromo-4'-kloroasetofenon, 2-bromo-4'-floroasetofenon, 2-bromo-4'-nitroasetofenon, benzenetantiyol, 4-dibromoasetofenon, ω,2,4-trikloroasetofenon, 4-klorobenzilklörür, 4-florobenzilbromür, 4-bromobenzilbromür, benzilbromür, 4-nitrobenzilbromür, 2,4-diklorobenzilbromür (**Fluka**), diklorometan, fosfor oksit triklorür, n-hekzan, etanol, etilasetat, kloroasetik asit, kloroform (**Riedel-de Haën**), dimetilformamid, metanol, magnezyum sülfat, potasyum hidroksit, petrol eteri, asetonitril (**Merck**)

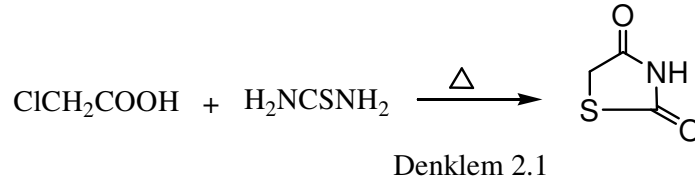
2.2. Yöntem

2.2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi

2.2.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

a) 2,4-TZD sentezi

Reaksiyonlar için gerekli tiyazolidindion kloroasetik asitin, tiyoüre ile su içinde 40 saat ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Denklem 2.1) (Lima ve ark., 1992).

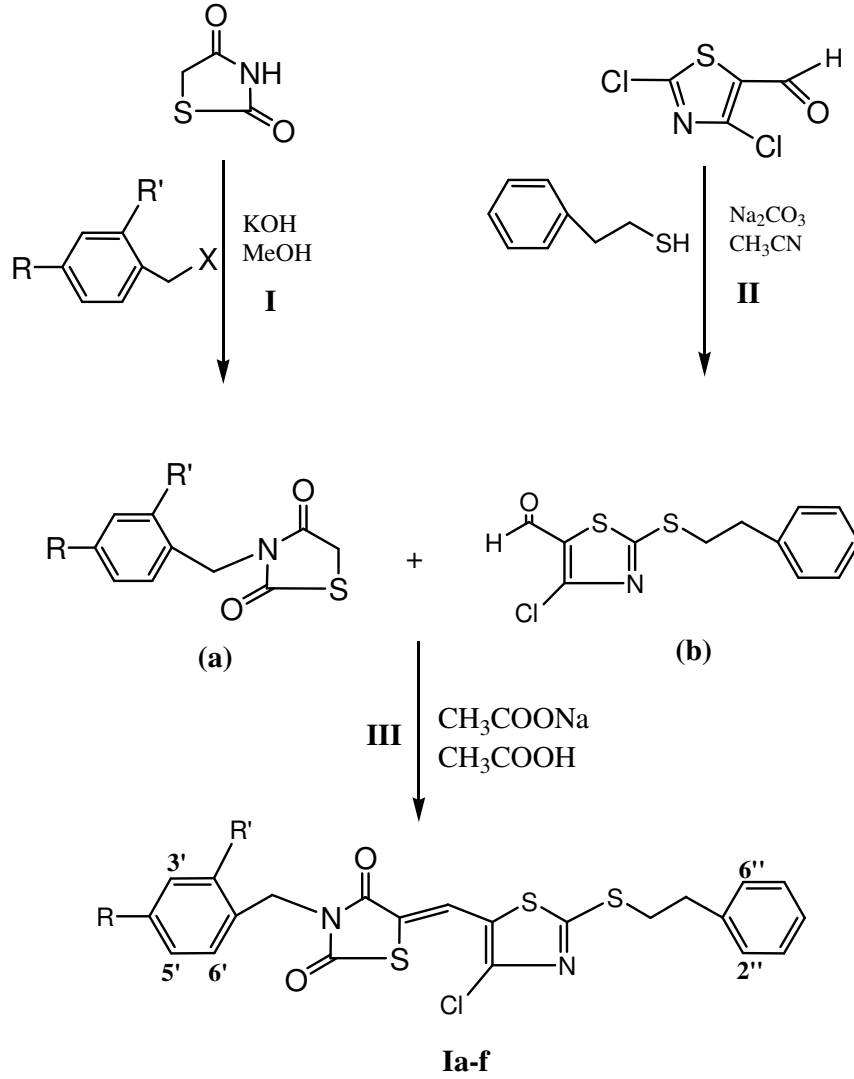


b) 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5- karbaldehid sentezi

2,4-TZD, POCl_3 içinde çözülerek 10-20°C'ye soğutulduktan sonra, reaksiyon ortamına DMF (dimetilformamid) damla damla ilave edilip, 1 saat oda sıcaklığında, 1 saat 80-90 °C'de, 4 saat 110 °C'de ısıtıldıktan sonra reaksiyon ortamı buz içerisinde karıştırılıp, CH_2Cl_2 (diklorometan) ile 3 kez ekstre edildi. CH_2Cl_2 fazının, NaHCO_3 ve su ile yıkanıp, MgSO_4 'ten kurutulduktan sonra düşük ısıda uçurulup, petrol eterinden kristallendirilmesiyle 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid bileşiği elde edildi (Denklem 2.2) E.N. : 48 °C (48-49 °C, Athmani ve ark., 1992).



2.2.1.2. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o-sübstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin (Ia-f) sentezi



R = H, F, Cl, Br, NO₂

R' = H, Cl

X = Cl, Br

Şema 2.1. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o- sübstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin sentezi (**Ia-f**)

Yukarıdaki şemadan da görüldüğü gibi ilgili tiyazolidindion bileşiğine ulaşmak için, 2,4-TZD ve 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5- karbaldehit sentezi ile birlikte beş basamak reaksiyon uygulanmıştır.

I) 3-(p- ve/veya o- sübstütüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (a)

Bileşik (a), KOH'in etanol içindeki çözeltisi, 2,4-TZD'nin etanol içindeki suspansiyonuna ilave edildikten 10 dk. sonra, ortama sübstütüe benzil bromür/klorür ilave edilerek, 18 saat süresince yaklaşık 78°C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak elde edilmiştir.

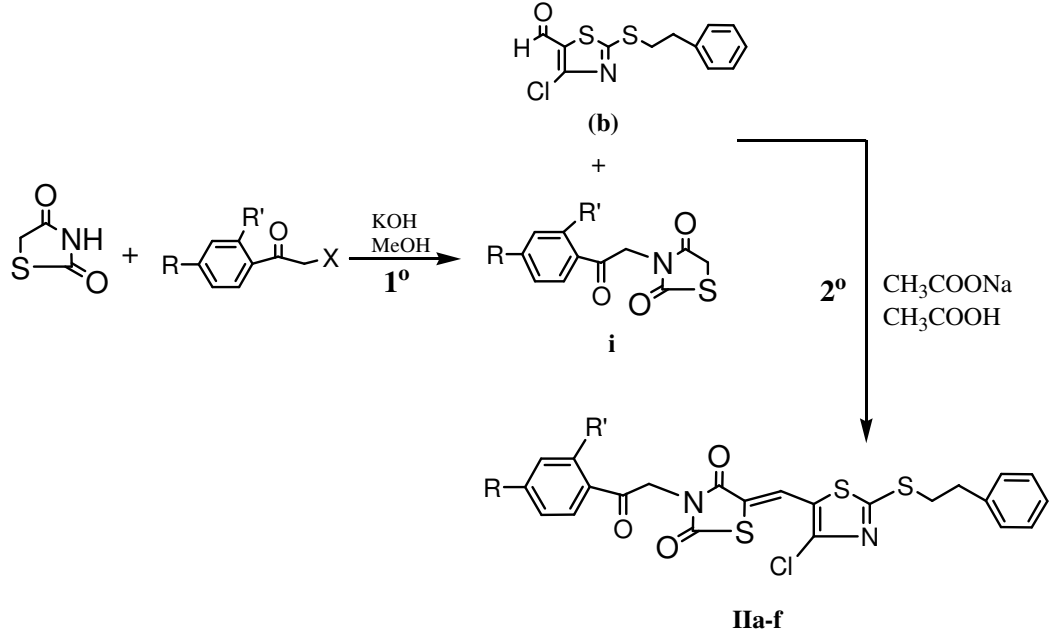
II) 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit (b)

Bileşik (b), Na₂CO₃, CH₃CN ve benzenetantiyol reaksiyon ortamına, 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit ilave edildikten sonra 25°C sıcaklıkta 1 gün karıştırılmasıyla elde edilmiştir.

III) 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o- sübstütüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ia-f)

Bileşik (Ia-f), 3-(p- ve/veya o- sübstütüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (a) ve 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit (b)'in, CH₃COONa /CH₃COOH ortamında 4 saat 100-110°C'de ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

2.2.1.3. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin (IIa-f) sentezi



R = H, F, Cl, Br, NO₂

R' = H, Cl

X = Cl, Br

Şema 2.2. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi (**IIa-f**)

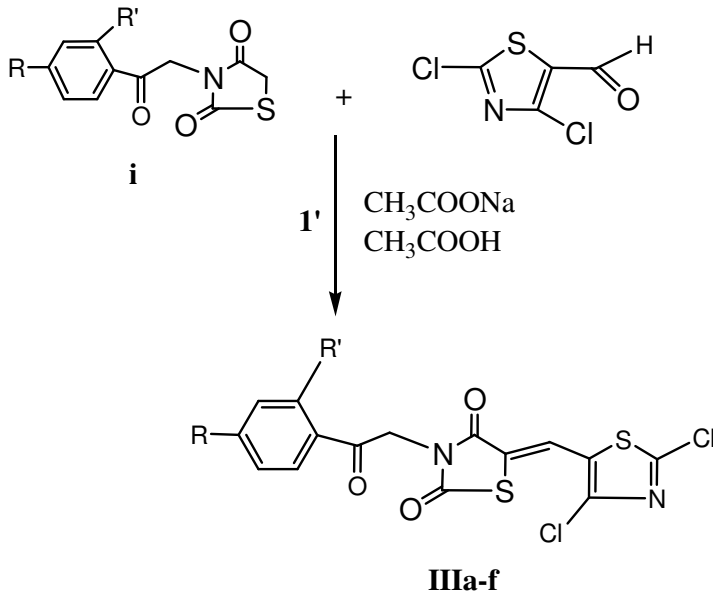
1° 3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (i)

Bileşik (i), KOH-metanol çözeltisine oda sıcaklığında 2g 2,4-TZD ilave edilip 10 dk karıştırıldıktan sonra α-bromoasetofenon ilave edilerek 60°C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

2° 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o-sübstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIa-f)

Bileşik (**IIa-f**), 3-[2-(p- ve/veya o- sübstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit (**b**)'in, CH_3COONa / CH_3COOH ortamında 4 saat 100-110°C'de ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

2.2.1.4. 3-[2-(p- ve/veya o-sübstitüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin (IIIa-f) sentezi



R = H, F, Cl, Br, NO_2

R' = H, Cl

Şema 2.3. 3-[2-(p- ve/veya o-sübstitüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion sentezi (**IIIa-f**)

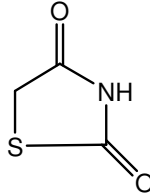
1' 3-[2-(p- ve/veya o-sübstitüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion sentezi (IIIa-f)

Bileşik (**IIIa-f**), 3-[2-(p- ve/veya o- sübstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**d**) ve 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid, CH_3COONa / CH_3COOH ortamında 4 saat 100-110°C'de ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

3. BULGULAR

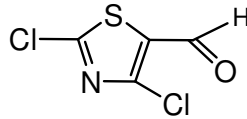
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.1.1. 2,4- Tiyazolidindion Sentezi



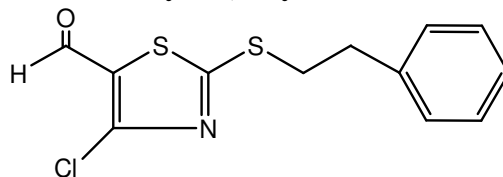
10.00 g (0.106 mol) kloroasetik asit, 8.055 g (0.106 mol) tiyoüre ile 10 ml su içinde 40 saat 100 °C’de ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı soğutulduğunda oluşan çökelti alındı ve sudan kristallendirildi. 14.90 g beyaz kristalize ürün elde edildi. E.N: 125 °C (125 °C Lima ve ark., 1992). Verim %82.52

3.1.2. 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid



2.5 g 2,4-TZD’ye, 12ml POCl₃ ilave edilerek çözüldü ve reaksiyon ortamı 10-20°C’ye soğutuldu. 1.72 ml DMF (dimetilformamid) damla damla ilave edildi. Reaksiyon ortamı, 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 80-90 °C’de 1 saat ısıtıldı. Daha sonra sıcaklık 110°C’ye getirilerek 4 saat ısıtıldı. Bu işlemlerin ardından reaksiyon ortamı buz üzerine ilave edilerek, CH₂Cl₂ (diklorometan) ile 3 kez ekstre edildi ve daha sonra CH₂Cl₂ fazı, NaHCO₃ ve su ile yıkandı, MgSO₄’tan kurutulduktan sonra 25 °C’de, rotavaporda uçuruldu. Yağımsı ham ürün, petrol eterinden kristallendirildi. 1.5 g ürün elde edildi. Verim % 32.5 E.N: 48.1 °C (48-49 °C, Athmani ve ark., 1991).

3.1.3. 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid



0.610 g Na₂CO₃ ve 0.76 ml benzenetantiyol (d=1.03g/ml), 10 ml CH₃CN içinde 10 dk. karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına 1.0 g 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid ilave edildi. 25°C sıcaklıkta 1 gün karıştırıldı. Yağimsı ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1.14 g viskoz-sıvı ürün elde edildi. Verim %73.0

Elementel Analiz (C₁₂H₁₀ClNOS₂)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	50.79	3.55	4.94	22.60
Bulunan	51.09	3.56	5.11	22.64

IR (KBr) cm⁻¹: 1664 cm⁻¹ (C=O)

Spektrum 1. 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid'in IR spektrumu

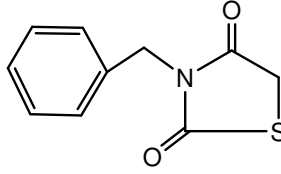
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.07 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.50 (t, 2H, S-CH₂), 7.22-7.26 (m, 3H, 2'', 4'', 6''-H), 7.30-7.33 (m, 2H, 3'',5''-H), 9.89 (s, 1H, CO-H)

Spektrum 2. 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid'in ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 284 (M⁺).

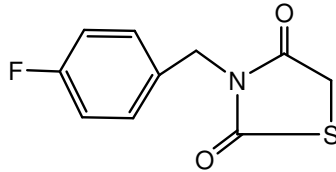
Spektrum 3. 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid'in kütle spektrumu

3.1.4. 3-benzil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



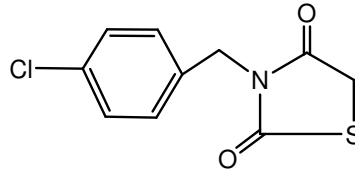
0.683 g KOH, 20ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.99 g 4-benzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.53 g madde elde edildi. Verim: % 72 E.N. : 62-63°C (61°C, Debski ve ark., 1997).

3.1.5. 3-(4-florobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



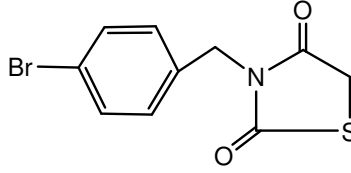
0.683 g KOH, 20ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.23 g 4-florobenzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.51 g madde elde edildi. Verim: % 65.4 E.N.: 83°C (82°C, DeLima ve ark., 1992).

3.1.6. 3-(4-klorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



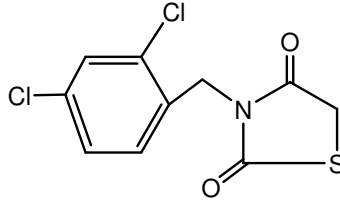
0.683 g KOH, 20ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2.75 g 4-klorobenzil klorür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.68 g ürün elde edildi. Verim: %65 E.N.: 95°C (96°C, Goes ve ark.,1991)

3.1.7. 3-(4-bromobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



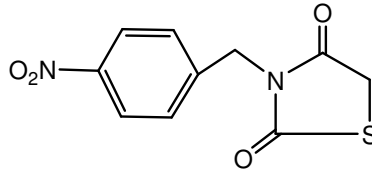
0.683 g KOH, 20ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 4.27 g 4-bromobenzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 2.98 g madde elde edildi. Verim: % 61.2 E.N.: 91°C (90-91°C, Costa ve ark., 1995).

3.1.8. 3-(2,4-diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



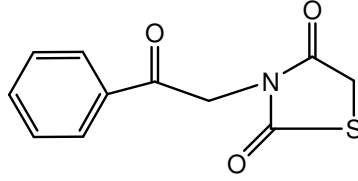
0.683 g KOH, 20ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 4.12 g 4-bromobenzil bromür eklenerek yaklaşık 78°C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürün, alkolden kristallendirildi. 3.18 g madde elde edildi. Verim: % 67.3 E.N.: 72°C (68.5-70.5°C, Lo ve Shropshire, 1957)

3.1.9. 3-(4-nitrobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



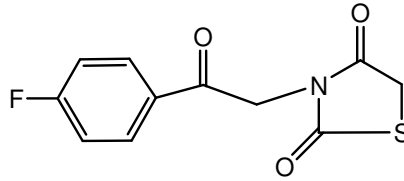
0.683 g KOH, 20ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.69 g 4-bromobenzil bromür ilave edildi. 18 saat geri çeviren soğutucu altında 78°C'de ısıtıldı. Ham ürün etanolden kristallendirildi. 2.68 g madde elde edildi. Verim: % 62.4 E.N.: 117°C (117°C, Amorim ve ark.,1992).

3.1.10. 3-[2-fenil-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



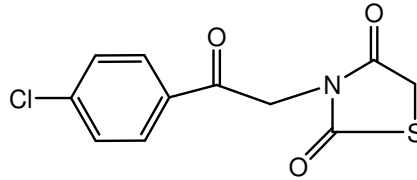
0.96g KOH, 20ml metanol içerisinde çözöldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.4g 2-bromoasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında daha sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzöldü, elde edilen madde su ve eterden yıkandı ve ürün etanolden kristallendirildi. 2.76g ürün elde edildi. Verim: %78 E.N.: 128.4 °C (128-129°C, Salama ve ark., 1990).

3.1.11. 3-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



0.96g KOH, 20ml metanol içerisinde çözöldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.71g 2-bromo-4’-floroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında daha sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzöldü, elde edilen madde su ve eterden yıkandı ve ürün etanolden kristallendirildi. 2.95g ürün elde edildi. Verim: % 68.2 E.N.: 127 ° C (Ergime noktası, Science finder ve Beilstein’da bulunamamıştır).

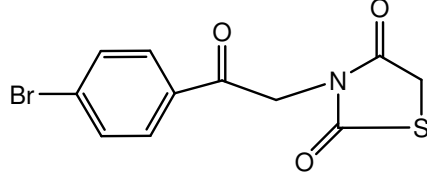
3.1.12. 3-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



0.96g KOH, 20ml metanol içerisinde çözöldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.99g 2-bromo-4’-kloroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında daha sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzöldü, elde edilen madde su ve eterden yıkandı ve ürün etanolden

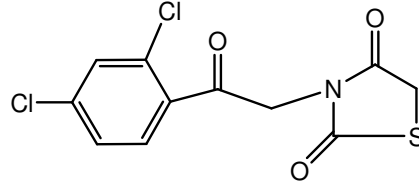
kristallendirildi. 2.80g ürün elde edildi. Verim: % 60.8 E.N.: 83 °C (82 °C , Salama ve ark., 1990).

3.1.13. 3-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



0.96g KOH, 20ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 4.75g 4, ω-dibromoasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında daha sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzüldü, elde edilen madde su ve eterden yıkandı ve ürün etanolden kristallendirildi. 3.88g ürün elde edildi. Verim: % 72.3 E.N.: 134° C (133-137 °C , Albuquerque ve ark., 1995).

3.1.14. 3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



0.96g KOH, 20ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 3.82g ω, 2,4-trikloroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında daha sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C’de ısıtıldı. Süzüldü, elde edilen madde su ve eterden yıkandı ve ürün etanolden kristallendirildi. 2.12g ürün elde edildi. Verim: %40.84 E.N.: 150 °C.

Elementel Analiz (C₁₁H₇Cl₂NO₃S)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	43.42	2.30	4.61	10.53
Bulunan	43.20	2.30	4.74	10.52

IR (KBr) cm^{-1} : 1752 cm^{-1} ($\text{C}^4=\text{O}$), 1682 cm^{-1} ($\text{C}^2=\text{O}$)

Spektrum 4. 3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion'un IR spektrumu

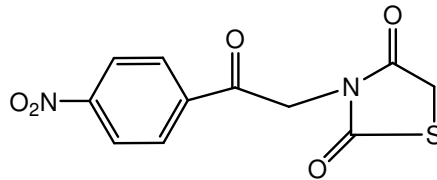
^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) : 4.07 (s, 2H, CH_2), 4.94 (s, 2H, N- CH_2), 7.34 (dd, 1H, $j_{5',6'}=8.40$ Hz, $j_{5',3'}=2.00$ Hz, 5'-H), 7.46 (d, 1H, $j_{3',5'}=2.00$ Hz, 3'-H), 7.66 (d, 1H, $j_{6',5'}=8.40$ Hz, 6'-H).

Spektrum 5. 3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion'un ^1H -NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 304 (M⁺).

Spektrum 6. 3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion'un kütle spektrumu

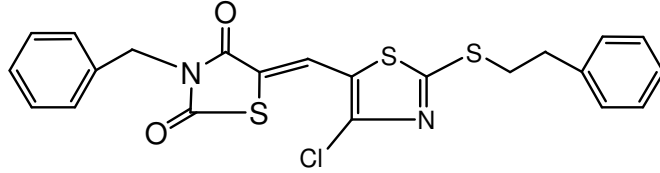
3.1.15. 3-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion



0.96g KOH, 20ml metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2 g 2,4-TZD eklendikten sonra 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 4.17g 2-bromo-4'-nitroasetofenon ilave edildi. 5 dk. oda sıcaklığında daha sonra 5 saat geri çeviren soğutucu altında 60°C'de ısıtıldı. Süzüldü, elde edilen madde su ve eterden yıkandı ve ürün etanolden kristallendirildi. 3.72g ürün elde edildi. Verim: % 78 E.N.: 83 °C (82 °C , Salama ve ark., 1990).

3.2. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o-süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ia-f)

3.2.1. 3-benzil-5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ia)



0.151 g 3-benzil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.207 g 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid, 0.099 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 100-110°C'de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde, kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 0.175 g madde elde edildi. Verim %50.81 E.N 113.6°C.

Elementel Analiz (C₂₂H₁₇ClN₂O₂S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	55.86	3.62	5.92	20.33
Bulunan	56.18	3.77	5.97	20.26

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1741 cm⁻¹, 1684 cm⁻¹

Spektrum 7. Bileşik **Ia**'nın IR spektrumu

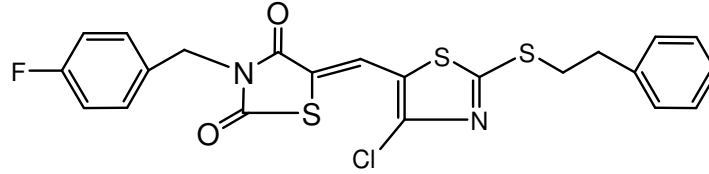
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.09 (t, 2H, J=7.6Hz, Ar-CH₂), 3.54 (t, 2H, J= 8Hz, SCH₂), 4.89 (s, 2H, Φ -CH₂), 7.24-7.44 (m, 10H, 2'', 3'', 4'', 5'', 6'', 2', 3', 4', 5', 6'-H), 8.03 (s, 1H, =CH)

Spektrum 8. Bileşik **Ia**'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 473 (M⁺).

Spektrum 9. Bileşik **Ia**'nın kütle spektrumu

3.2.2. 3-(4-florobenzil)- 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ib)



0.16 g 3-(4-florobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 100-110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 35mg madde elde edildi. Verim %10 E.N 142.2°C

Elementel Analiz (C₂₂H₁₆ClFN₂O₂S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	53.81	3.28	5.71	19.59
Bulunan	53.56	3.45	5.89	19.57

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1741 cm⁻¹, 1677 cm⁻¹

Spektrum 10. Bileşik **Ib**’nin IR spektrumu

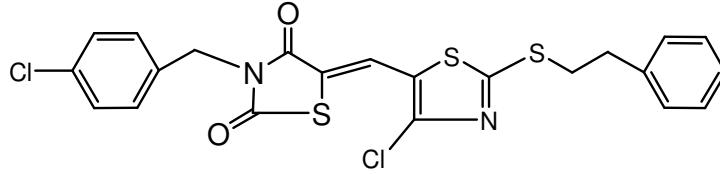
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.09 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.54 (t, 2H, SCH₂), 4.85 (s, 2H, Φ -CH₂), 7.02 (t, 2H, J=8.8Hz, 2', 6'-H), 7.24-7.28 (m, 3H, 2'', 4'', 6''-H), 7.34 (t, 2H, 3', 5'-H) 7.41-7.45 (m, 2H, 3'',5''-H), 8.03 (s,1H, =CH)

Spektrum 11. Bileşik **Ib**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 491 (M⁺).

Spektrum 12. Bileşik **Ib**'nin kütle spektrumu

3.2.3. 3-(4-klorobenzil)- 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ic)



0.18 g 3-(4-klorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.21 g 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 100-110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 0.14 g madde elde edildi. Verim %66.70 E.N 115.1°C

Elementel Analiz (C₂₂H₁₆Cl₂N₂O₂S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	52.07	3.18	5.52	18.95
Bulunan	51.92	3.36	5.53	18.76

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1738 cm⁻¹, 1692 cm⁻¹

Spektrum 13. Bileşik **Ic**’nin IR spektrumu

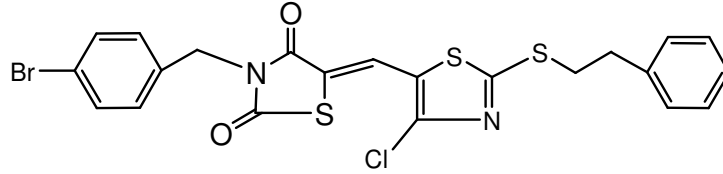
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.09 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.54 (t, 2H, SCH₂), 4.84 (s, 2H, Φ -CH₂), 7.23-7.39 (m, 9H, 2',3',5',6', 2'', 3'',4'',5'',6''-H), 8.03 (s,1H, =CH)

Spektrum 14. Bileşik **Ic**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 507 (M⁺).

Spektrum 15. Bileşik **Ic**'nin kütle spektrumu

3.2.4. 3-(4-bromobenzil)- 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Id)



0.20 g 3-(4-klorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi.Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 240mg madde elde edildi. Verim %61.69 E.N 102.6°C

Elementel Analiz (C₂₂H₁₆BrClN₂O₂S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	47.88	2.92	5.08	17.43
Bulunan	47.76	3.18	5.11	17.06

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1739 cm⁻¹, 1692 cm⁻¹

Spektrum 16. Bileşik **Id**’nin IR spektrumu

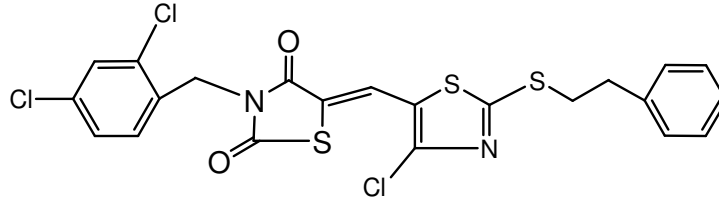
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 3.09 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.54 (t, 2H, SCH₂), 4.83 (s, 2H, Φ -CH₂), 7.24-7.27 (m, 3H, 2'', 4'', 6''-H), 7.30-7.35 (m, 4H, 2', 6', 3'', 5''-H), 7.46 (d, 2H, j=8.8 Hz, 3', 5'-H), 8.03 (s, 1H, =CH)

Spektrum 17. Bileşik **Id**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 551 (M⁺).

Spektrum 18. Bileşik **Id**'nin kütle spektrumu

3.2.5. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(2,4-diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Ie)



0.19 g 3-(2,4-diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 100-110°C'de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 229mg madde elde edildi. Verim %59.95 E.N 141.7°C

Elementel Analiz (C₂₂H₁₅Cl₃N₂O₂S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	48.76	2.79	5.17	17.75
Bulunan	48.76	2.92	5.27	17.93

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1754 cm⁻¹, 1666 cm⁻¹

Spektrum 19. Bileşik **Ie**'nin IR spektrumu

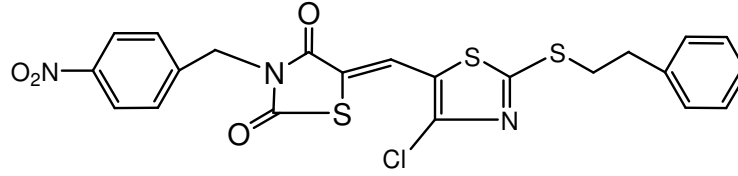
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.10 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.55 (t, 2H, SCH₂), 5.00 (s, 2H, Φ -CH₂), 7.16-7.36 (m, 7H, 5', 6', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''-H), 7.42 (d, 1H, J_{3',5'}=2.0 Hz 3'-H), 8.06 (s, 1H, =CH)

Spektrum 20. Bileşik **Ie**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 541 (M⁺).

Spektrum 21. Bileşik **Ie**'nin kütle spektrumu

3.2.6. 3-(4-nitrobenzil)-5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (If)



0.18 g 3-(4-nitrobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtılır. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 240mg madde elde edildi. Verim %65.74 E.N 129.9°C

Elementel Analiz (C₂₂H₁₆ClN₃O₄S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	51.01	3.11	8.11	18.57
Bulunan	50.98	3.22	8.17	18.69

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1736 cm⁻¹, 1692 cm⁻¹

Spektrum 22. Bileşik If’nin IR spektrumu

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 3.09 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.54 (t, 2H, SCH₂), 4.97 (s, 2H, Φ -CH₂), 7.24-7.29 (m, 3H, 2'', 4'', 6''-H), 7.32-7.35 (m, 2H, 3'', 5''-H), 7.59 (d, 2H, J=9.2 Hz 2',6' -H), 8.05 (s,1H, =CH), 8.20 (d, 2H, j=8.8 Hz, 3', 5'-H)

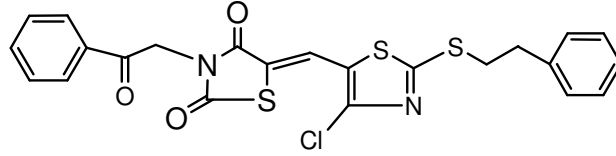
Spektrum 23. Bileşik **If**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 518 (M⁺).

Spektrum 24. Bileşik **If**'nin kütle spektrumu

3.3. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o-süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIa-f)

3.3.1. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-fenil-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIa)



0.17 g 3-[2-fenil-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.21 g 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 367 mg madde elde edildi. Verim %52.70 E.N: 148.9 °C

Elementel Analiz (C₂₃H₁₇ClN₂O₃S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	55.14	3.42	5.59	19.20
Bulunan	55.26	3.54	5.72	19.57

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1740 cm⁻¹, 1689 cm⁻¹

Spektrum 25. Bileşik **IIa**’nın IR spektrumu

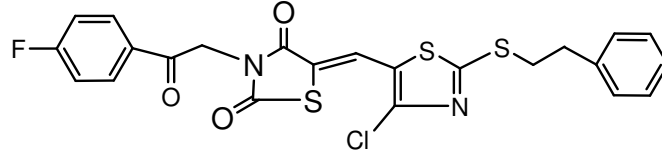
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.11 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.56 (t, 2H, SCH₂), 5.18 (s, 2H, COCH₂), 7.24-7.28 (m, 3H, 2'', 4'',6''-H), 7.32-7.36 (m, 2H, 3',5'-H), 7.51-7.55 (t, 2H, 3'', 5''-H), 7.64-7.68 (t, 1H, 4''-H), 7.98-8.00 (m, 2H, 2',6'-H), 8.07 (s,1H, =CH)

Spektrum 26. Bileşik **IIa**'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 501 (M⁺).

Spektrum 27. Bileşik **IIa**'nın kütle spektrumu

3.3.2. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIb)



0.19 g 3-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.21 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 100-110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde su ve kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 250 mg madde elde edildi. Verim %64.1 E.N: 132.6 °C

Elementel Analiz (C₂₃H₁₆ClFN₂O₃S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	53.22	3.11	5.40	18.53
Bulunan	53.18	3.23	5.52	18.51

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1739 cm⁻¹ , 1694 cm⁻¹

Spektrum 28. Bileşik **IIb**’nin IR spektrumu

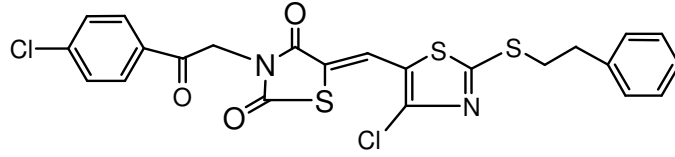
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.11 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.56 (t, 2H, SCH₂), 5.14 (s, 2H, COCH₂), 7.19-7.23 (t, 3H, 2'', 4'', 6''-H), 7.26-7.29 (m, 2H, 3'',5''-H), 7.32-7.36 (m, 2H, 3', 5'-H), 8.01-8.05 (m, 2H, 2',6'-H) 8.07 (s,1H, =CH)

Spektrum 29. Bileşik **IIb**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 519 (M⁺).

Spektrum 30. Bileşik **IIb**'nin kütle spektrumu

3.3.3. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIc)



0.20 g 3-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.21 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 235 mg madde elde edildi. Verim %61.0 E.N: 145.8 °C

Elementel Analiz (C₂₃H₁₆Cl₂N₂O₃S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	51.59	3.01	5.23	17.96
Bulunan	51.34	3.13	5.34	17.56

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1735 cm⁻¹, 1689 cm⁻¹

Spektrum 31. Bileşik IIc’nin IR spektrumu

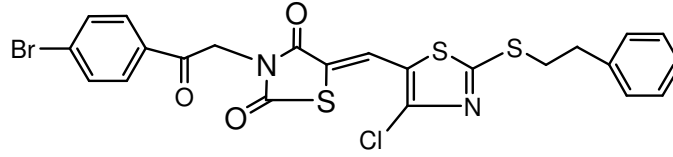
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) : 3.11 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.55 (t, 2H, SCH₂), 5.13 (s, 2H, COCH₂), 7.25-7.28 (m, 3H , 2'',4'', 6''-H), 7.32-7.36 (m, 2H, 3'', 5''-H), 7.50 (d, J= 8.4Hz, 3', 5'-H), 7.92 (d, 2H, J= 8.4Hz, 2',6'-H), 8.06 (s,1H, =CH)

Spektrum 32. Bileşik **IIc**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 535 (M⁺).

Spektrum 33. Bileşik **IIc**'nin kütle spektrumu

3.3.4. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IId)



0.23 g 3-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.21 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.10 g CH_3COONa ve 6 damla CH_3COOH ortamında 4 saat 110°C 'de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 230 mg madde elde edildi. Verim %54.61 E.N: 158.4°C

Elementel Analiz ($\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_3\text{S}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	47.29	2.81	4.80	16.45
Bulunan	46.91	2.88	4.92	16.13

IR (KBr) cm^{-1} : C=O : 1735 cm^{-1} , 1688 cm^{-1}

Spektrum 34. Bileşik **IId**'nin IR spektrumu

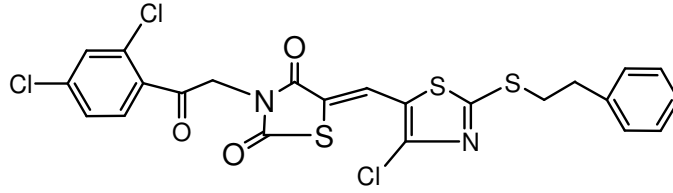
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 3.11 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.55 (t, 2H, SCH₂), 5.12 (s, 2H, COCH₂), 7.25-7.28 (m, 3H, , 2'',4'', 6''-H), 7.32-7.36 (m, 2H, 3'',5''-H), 7.67 (d, 2H, J= 8.8 Hz, 3',5'-H), 7.85 (d, 2H, J= 8.4Hz, 2',6'-H), 8.06 (s,1H, =CH)

Spektrum 35. Bileşik **IId**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 579 (M⁺).

Spektrum 36. Bileşik **IId**'nin kütle spektrumu

3.3.5. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (IIe)



0.23 g 3-(2-(2,4-diklorofenil)-2-okso-etil)-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.22 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 205 mg madde elde edildi. Verim %46.7 E.N: 146.3 °C

Elementel Analiz (C₂₃H₁₅Cl₃N₂O₃S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	48.47	2.65	4.92	16.88
Bulunan	48.10	2.70	5.07	16.39

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1748 cm⁻¹, 1712 cm⁻¹

Spektrum 37. Bileşik **IIe**’nin IR spektrumu

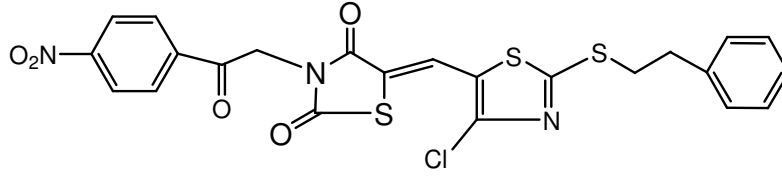
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 3.11 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.56 (t, 2H, SCH₂), 5.11 (s, 2H, COCH₂), 7.25-7.28 (m, 3H , 2'',4'',6''-H), 7.32-7.36(m, 2H, 3'', 5''-H), 7.39 (dd, 1H, J_{5',6'}= 8.4 , J_{5',3'} = 1.6Hz, 5'-H), 7.52 (d, 1H, J_{3',5'}= 2.0Hz, 3'-H), 7.72(d, 1H, J_{6',5'}= 8.8Hz, 6'-H), 8.06 (s,1H, =CH)

Spektrum 38. Bileşik **Ile**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 569 (M⁺).

Spektrum 39. Bileşik **Ile**'nin kütle spektrumu

3.3.6. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletıl)tıyo]-1,3-tıyazol-5-il}metilen)-3-[2-(4-nıtrofenıl)-2-oksoetıl]-1,3-tıyazolidın-2,4-dıon (Iıf)



0.22 g 3-[2-(4-nıtrofenıl)-2-oksoetıl]-1,3-tıyazolidın-2,4-dıon ve 0.22 g 4-kloro-2-[(2-feniletıl)tıyo]-1,3-tıyazol-5-karbaldehit, 0.10 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürın kolon kromatografısı ile saflaştırıldı. Bunun için Silıkajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 281mg madde elde edildi. Verim %67.0 E.N: 126 °C

Elementel Analiz (C₂₃H₁₆ClN₃O₅S₃)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	50.59	2.95	7.70	17.62
Bulunan	50.58	3.09	7.74	17.86

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1734 cm⁻¹, 1697 cm⁻¹

Spektrum 40. Bileşik **Iıf**’nin IR spektrumu

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 3.11 (t, 2H, Ar-CH₂), 3.56 (t, 2H, SCH₂), 5.19 (s, 2H, COCH₂), 7.25-7.28 (m, 3H, 2'',4'',6''-H), 7.33-7.36 (m, 2H, 3'',5''-H), 8.08 (s,1H, =CH), 8.16 (d, 2H, J= 8.8 Hz, 2',6'-H), 8.39 (d, 2H, J= 8.4Hz, 3',5' -H)

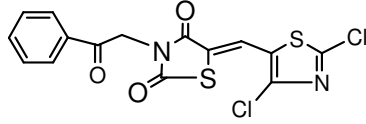
Spektrum 41. Bileşik **II f**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 546 (M⁺).

Spektrum 42. Bileşik **II f**'nin kütle spektrumu

3.4. 3-[2-(p- ve/veya o-süstitüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion sentezi (IIIa-f)

3.4.1. 3-(2-fenil-2-okso-etil)-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (IIIa)



0.26 g 3-(2-fenil-2-okso-etil)-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.15 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 225 mg madde elde edildi. Verim %51.32 E.N: 168.4 °C

Elementel Analiz (C₁₅H₈Cl₂N₂O₃S₂)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	45.12	2.02	7.02	16.06
Bulunan	44.97	2.12	7.10	16.52

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1748 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹

Spektrum 43. Bileşik **IIIa**’nın IR spektrumu

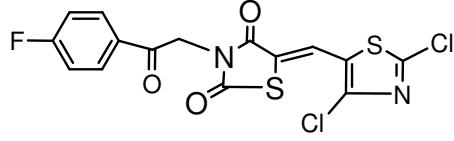
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 5.18 (s, 2H, CH₂), 7.51-7.55 (m, 2H, 3', 5'-H), 7.64-7.66 (m, 1H, 4'-H), 7.97-7.99 (m, 2H, 2', 6'-H), 8.04 (s, 1H, =CH)

Spektrum 44. Bileşik **IIIa**'nın ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 420 (M+22).

Spektrum 45. Bileşik **IIIa**'nın kütle spektrumu

3.4.2. 3-[2-(4-Floro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (IIIb)



0.28 g 3-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.15 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 105 mg madde elde edildi. Verim %22.91 E.N: 189 °C

Elementel Analiz (C₁₅H₇Cl₂FN₂O₃S₂)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	43.18	1.69	6.71	15.37
Bulunan	42.77	1.83	6.73	15.35

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1746 cm⁻¹, 1691 cm⁻¹

Spektrum 46. Bileşik **IIIb**’nin IR spektrumu

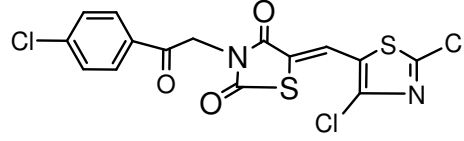
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 5.14 (s, 2H, CH₂), 7.19-7.23 (m, 2H, 3', 5'-H), 8.00-8.03 (m, 2H, 2', 6'-H), 8.05 (s, 1H, =CH)

Spektrum 47. Bileşik **IIIb**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 438 (M+22).

Spektrum 48. Bileşik **IIIb**'nin kütle spektrumu

**3.4.3. 3-[2-(4-Kloro fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-
tiyazolidin-2,4-dion (IIIc)**



0.30 g 3-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.15 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 140 mg madde elde edildi. Verim %22.91 E.N: 189 °C

Elementel Analiz (C₁₅H₇Cl₂FN₂O₃S₂)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	41.54	1.63	6.46	14.79
Bulunan	41.32	1.81	6.61	14.69

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1746 cm⁻¹, 1691 cm⁻¹

Spektrum 49. Bileşik **IIIc**’nin IR spektrumu

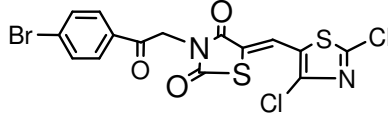
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 5.13 (s, 2H, CH₂), 7.51 (d, 2H, 3', 5'-H), 7.92 (d, 2H, 2', 6'-H), 8.05 (s, 1H, =CH)

Spektrum 50. Bileşik **IIIc**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 436 (M+1).

Spektrum 51. Bileşik **IIIc**'nin kütle spektrumu

3.4.4. 3-[2-(4-Bromo-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (IIIId)



0.34 g 3-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.15 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 180 mg madde elde edildi. Verim %34.27 E.N: 177.4 °C

Elementel Analiz (C₁₅H₇BrCl₂N₂O₃S₂. 0.7H₂O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	36.69	1.71	5.71	13.05.
Bulunan	36.52	1.59	5.67	12.91

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1745 cm⁻¹, 1694 cm⁻¹

Spektrum 52. Bileşik **IIIId**’nin IR spektrumu

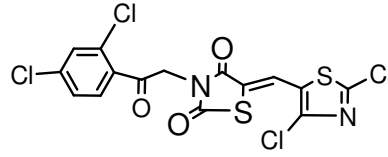
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 5.13 (s, 2H, CH₂), 7.68 (d, 2H, 3', 5'-H), 7.84 (d, 2H, 2', 6'-H), 8.04 (s, 1H, =CH)

Spektrum 53. Bileşik **IIIId**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 500 (M+22).

Spektrum 54. Bileşik **IIIId**'nin kütle spektrumu

**3.4.5. 3-[2-(2,4-Dikloro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-
tiyazolidin-2,4-dion (IIIe)**



0.33 g 3-(2-(2,4-diklorofenil)-2-okso-etil)-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.15 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 150 mg madde elde edildi. Verim %29.17 E.N: 181.7°C

Elementel Analiz C₁₅H₆Cl₄N₂O₃S₂

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	38.48	1.29	5.98	13.70.
Bulunan	38.26	1.40	6.07	13.98

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1752 cm⁻¹, 1703 cm⁻¹

Spektrum 55. Bileşik **IIIe**’nin IR spektrumu

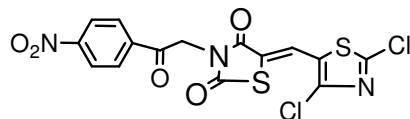
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 5.12 (s, 2H, CH₂), 7.39 (dd, 1H, $j_{3',2'}=8.40$ Hz, $j_{3',5'}=2.00$ Hz, 3'-H), 7.52 (d, 1H, $j_{5',3'}=2.00$ Hz, 5'-H), 7.72 (d, 1H, $j_{2',3'}=8.00$ Hz, 2'-H), 8.04 (s, 1H, =CH)

Spektrum 56. Bileşik **IIIe**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 490 (M+22).

Spektrum 57. Bileşik **IIIe**'nin kütle spektrumu

3.4.6. 3-[2-(4-Nitro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (III_f)



0.31 g 3-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 0.20 g 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit, 0.15 g CH₃COONa ve 6 damla CH₃COOH ortamında 4 saat 110°C’de ısıtıldı. Reaksiyon sonrası madde kloroform ile ekstrakte edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikajel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak diklorometan: hekzan (1:1) kullanıldı. 315 mg madde elde edildi. Verim %64.56 E.N: 159 °C

Elementel Analiz (C₁₅H₇Cl₂N₃O₅S₂ 0.2H₂O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	40.21	1.65	9.38	14.29.
Bulunan	39.83	1.73	9.23	14.19

IR (KBr) cm⁻¹: C=O : 1746 cm⁻¹ , 1691 cm⁻¹

Spektrum 58. Bileşik **III_f**’nin IR spektrumu

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 5.19 (s, 2H, CH₂), 8.06 (s, 1H, =CH), 8.16 (d, 2H, 3', 5'-H), 8.39 (d, 2H, 2', 6'-H)

Spektrum 59. Bileşik **III^f**'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle m/z (ESI+) : 466 (M+22).

Spektrum 60. Bileşik **III^f**'nin kütle spektrumu

3.5. X-Işınları Kırınım Analizleri*

Kristallografik parametreler ve sonuçları Tablo 3.1’de özetlenmiştir. Kesirsel atomik koordinatlar Tablo 3.2’de, geometrik parametreler (bağ uzunluğu ve torsiyon açıları) Tablo 3.3’de verilmiştir. Molekülün kristallografik olarak çizimi ise Şekil 3.1’de verilmiştir.

Tiyazolidinin bağ uzunlukları ve bağ açıları, 3-(4-klorobenzil)-5-(4-okso-4*H*-kromen-3-il-metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Özgen ve ark., 2005) ve 3-metil-5-(4-okso-4*H*-kromen-3-il-metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Aslantaş ve ark., 2006) verilerine uygunluk göstermektedir. Bağ uzunlukları (C9—O2 [1.221(8)Å] ve C11—O3 [1.185(8)Å]), troglitazon için verilen değerlerle ([C24—O5=1.206(4), C23—O4=1.198(4)Å] (Vyas, et al., 1999)) uygunluk göstermektedir. Bu bize 1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Form ve ark., 1975) ve 3-fenil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (Stankovic ve ark., 1979) gruplarında olduğu gibi karbonil gruplarının varlığını göstermektedir. Tiyazolidin halkasının C10—C9—N1—C11 arasındaki 6.9° lik torsiyon açısıyla düzlemsellikten uzaklaştığı görülmektedir. C9 atomu, C10—S1—C11—N1 düzleminde maksimum -0.090(8) Å sapmaktadır.

C13—C14 bağ uzunluğu [1.375(9)Å], C=C çift bağ uzunluğundan daha fazladır. C14—N2 bağ uzunluğu [1.352(8)Å], *N*-[4-(*N,N*-dietilamino)-4-fenil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)tiyazol-2-amin ilgili bağ uzunluğundan [C4—N4=1.382(2)Å] (Zhou ve ark., 2005), daha kısa olduğu görülmektedir. C15—N2 bağ uzunluğu [1.289(8)Å], 2-[(4-feniltiyazol-2-il)hidrazonometil]fenol [C1—N1=1.296(4)Å] (Dinçer ve ark., 2005) ve 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiyazol-2-il)imidazolidin-1,3-diol [C3—N1=1.298(3)Å] (Jiang ve ark., 2005) verilerine uygunluk göstermektedir.

S2—C13 ve S2—C15 sırasıyla bağ uzunlukları [1.736(7) ve 1.711(7)Å], standart S-Csp² tek bağ değerinden [1.76Å] (Allen, 1984), daha kısadır. C13—S2—C15 arasındaki bağ açısı 88.5(3)°, 1,3-tiyazol halkası [90.79(5)°] veri tabanları(Allen, et al., 1993) ile uygunluk göstermektedir.

*X-Işınları Kırınım Analizleri H.Ü. Fizik Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Engin KENDİ ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir.

Tiyazolidin ve tiyazol halka düzlemleri arasında $4.3(2)^\circ$ lik dihedral açı bulunmaktadır. C9—C10—C12—C13 arasındaki $[178.6(7)^\circ]$ lik torsiyon açısı bize cis konfigürasyonun varlığını göstermektedir.

Tablo 3.1. Kristallografik deneysel parametreler ve sonuçları

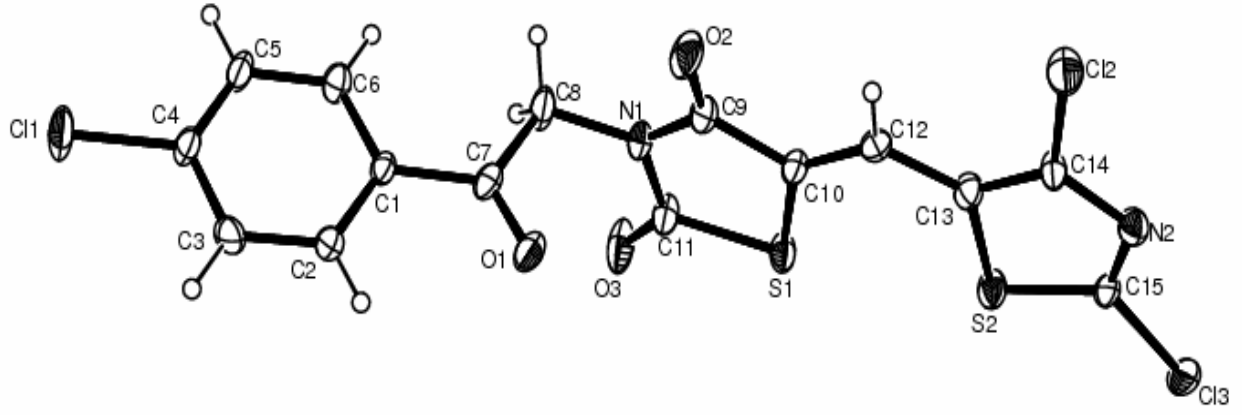
Molekül Formülü	$C_{15}H_7N_2O_3Cl_3S_2$
Formül ağırlığı	433.70
Sıcaklık	293 (2) K
Dalgaboyu	1.54184 Å
Kristal yapı	Monoklinik
Uzay grubu	$P 2_1/c$
Birim hücre parametreleri	$a = 5.626 (1) \text{ Å}$ $b = 14.412 (4) \text{ Å}$ $c = 20.563 (3) \text{ Å}$ $\beta = 90.863 (13)^\circ$
Hücre hacmi	$1667.1(6) \text{ Å}^3$
Z	4
Yoğunluk (hesaplanan)	1.728 mg/m^3
Absorpsiyon katsayısı	7.503 mm^{-1}
F_{000}	872
Kristal boyutları	$0.24 \times 0.24 \times 0.48 \text{ mm}$
θ Aralığı ($^\circ$)	$3.75 - 74.20^\circ$
h,k,l Aralığı	$0 \leq h \leq 7$ $0 \leq k \leq 17$ $-25 \leq l \leq 25$
Ölçülen yansımalar	3303
Bağımsız yansımalar	3011 [$R(\text{int}) = 0.059$]
Veriler / sınırlamalar / parametreler	3011 / 0 / 227
GOF(Goodness-of-fit)(Uyum faktörü)	0.991
R indisleri [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.064$, $wR_2 = 0.185$
$\Delta\rho_{\text{max}}$	0.526 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{\text{min}}$	-0.539 e Å^{-3}

Tablo 3.2. Kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yer değiştirme parametreleri

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> (eq)
S1	0.4126(3)	0.8590(1)	0.4302(8)	0.0382(5)
S2	-0.0190(4)	0.7843(1)	0.3490(8)	0.0383(5)
C11	1.2048(4)	1.0593(2)	0.8754(9)	0.0625(7)
C12	-0.2939(4)	0.5666(1)	0.4594(9)	0.0516(6)
C13	-0.3844(4)	0.7647(1)	0.2448(8)	0.0470(6)
N1	0.6409(11)	0.8303(4)	0.5395(3)	0.0346(14)
N2	-0.3515(11)	0.6609(4)	0.3505(3)	0.0364(15)
O1	0.4836(9)	0.9460(4)	0.6281(2)	0.0452(14)
O2	0.4035(10)	0.7266(4)	0.5924(2)	0.0535(16)
O3	0.8032(10)	0.9422(4)	0.4741(2)	0.0591(17)
C1	0.8199(12)	0.9531(4)	0.6975(3)	0.0275(15)
C2	0.7227(13)	1.0230(5)	0.7344(3)	0.0357(18)
C3	0.8386(14)	1.0572(5)	0.7889(3)	0.041(2)
C4	1.0530(14)	1.0173(5)	0.8071(3)	0.0369(18)
C5	1.1534(13)	0.9471(5)	0.7719(3)	0.0396(19)
C6	1.0365(12)	0.9154(5)	0.7168(3)	0.0347(18)
C7	0.6828(13)	0.9185(5)	0.6401(3)	0.0321(17)
C8	0.8015(13)	0.8487(6)	0.5947(3)	0.043(2)
C9	0.4489(14)	0.7722(5)	0.5441(3)	0.0380(19)
C10	0.3070(13)	0.7744(5)	0.4831(3)	0.0321(17)
C11	0.6548(13)	0.8861(5)	0.4848(3)	0.0372(18)
C12	0.1258(13)	0.7157(5)	0.4713(3)	0.0352(18)
C13	-0.0296(13)	0.7106(5)	0.4157(3)	0.0337(17)
C14	-0.2189(12)	0.6518(5)	0.4055(3)	0.0316(17)
C15	-0.2622(12)	0.7280(5)	0.3174(3)	0.0305(16)

Tablo 3. 3. Önemli bağ uzunlukları (Å), bağ ve torsiyon açıları (°)

S1—C10	1.743(7)	S2—C15	1.711(7)
S1—C11	1.796(7)	S2—C13	1.736(7)
N1—C9	1.371(9)	C13—C15	1.718(6)
N1—C11	1.386(8)	C12—C14	1.710(7)
O3—C11	1.185(8)	N2—C15	1.289(8)
C9—C10	1.478(9)	N2—C14	1.352(8)
O2—C9	1.221(8)	C14—C13	1.375(9)
N1—C8	1.464(8)	C12—C10	1.344(10)
C7—O1	1.211(8)	C12—C13	1.431(8)
C10—S1—C11	91.4(3)	C15—S2—C13	88.5(3)
C9—N1—C11	117.7(6)	N2—C14—C13	119.0(6)
N1—C9—C10	110.2(6)	C15—N2—C14	107.5(6)
C9—C10—S1	111.1(5)	C14—C13—S2	107.0(5)
N1—C11—S1	109.2(5)	N2—C15—S2	118.1(5)
C14—N2—C15—S2	-0.2(8)	C11—N1—C9—C10	6.9(9)
C13—S2—C15—N2	0.2(6)	N1—C9—C10—S1	-6.7(8)
C15—S2—C13—C14	-0.1(5)	C11—S1—C10—C9	3.9(6)
N2—C14—C13—S2	-0.1(9)	C10—S1—C11—N1	-0.2(6)
C15—N2—C14—C13	0.2(9)	C9—N1—C11—S1	-4.0(8)
C10—C12—C13—C14	-177.7(8)	C8—N1—C11—S1	-171.9(5)
C10—C12—C13—S2	-1.2(12)	C8—N1—C9—C10	174.4(6)
N2—C14—C13—C12	176.9(7)	C9—N1—C8—C7	-78.1(9)
C13—C12—C10—C9	178.6(7)	C11—N1—C8—C7	89.2(8)
C13—C12—C10—S1	-3.4(12)	O1—C7—C8—N1	2.5(10)
N1—C9—C10—C12	171.6(7)	C2—C1—C7—C8	173.3(6)
C11—S1—C10—C12	-174.3(7)	C6—C1—C7—C8	-9.5(10)
		C2—C1—C7—O1	-4.9(10)

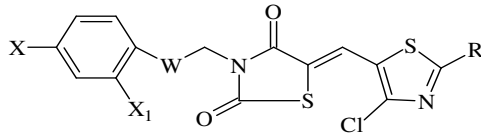


Şekil 3.1. 3-[2-(4-Kloro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin kristallografik olarak numaralandırılmış çizimi

3.6. Biyolojik Deney Sonuçları

Sentezi gerçekleştirilen sonuç bileşiklerinin INS-1 hücrelerinden insülin salınımı üzerine etkileri glibenklamid ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir. Tablo 3.4’de **Ia-f**, **IIa-f**, **IIIa-f** bileşiklerinin biyolojik etki deney sonuçları toplu halde gösterilmiştir.

Tablo 3.4. INS-1 hücrelerinden glukozun neden olduğu insülin salınımında **Ia-f**, **IIa-f**, **IIIa-f** bileşiklerinin etkisi



Bileşik	R	W	X	X ₁	Bileşikler	İnsülin salınımı (%)
					Glucose [3.0 mM]	59.47 ± 7.70
					Glucose [5.6 mM]	100.0
Ia	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	-	H	H	Ia [1 µg/ml]	97.21 ± 2.49
					Ia [10 µg/ml]	121.7 ± 4.59
Ib	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	-	F	H	Ib [1 µg/ml]	78.67 ± 5.48
					Ib [10 µg/ml]	89.53 ± 6.66
Ic	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	-	Cl	H	Ic [1 µg/ml]	90.61 ± 5.94
					Ic [10 µg/ml]	88.88 ± 3.35
Id	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	-	Br	H	Id [1 µg/ml]	133.8 ± 6.09
					Id [10 µg/ml]	122.4 ± 2.63
Ie	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	-	Cl	Cl	Ie [1 µg/ml]	106.7 ± 3.41
					Ie [10 µg/ml]	138.4 ± 5.18
If	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	-	NO ₂	H	If [1 µg/ml]	77.26 ± 4.00
					If [10 µg/ml]	86.88 ± 9.40
IIa	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	C=O	H	H	IIa [1 µg/ml]	130.1 ± 6.09
					IIa [10 µg/ml]	147.1 ± 2.33
IIb	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	C=O	F	H	IIb [1 µg/ml]	126.6 ± 9.57
					IIb [10 µg/ml]	113.6 ± 5.96
IIc	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	C=O	Cl	H	IIc [1 µg/ml]	95.72 ± 5.22
					IIc [10 µg/ml]	83.59 ± 7.61
IId	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	C=O	Br	H	IId [1 µg/ml]	108.8 ± 3.75
					IId [10 µg/ml]	134.6 ± 2.08
IIe	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	C=O	Cl	Cl	IIe [1 µg/ml]	97.24 ± 9.76
					IIe [10 µg/ml]	126.8 ± 3.27
IIIf	-S-(CH ₂) ₂ -Φ	C=O	NO ₂	H	IIIf [1 µg/ml]	59.86 ± 1.96
					IIIf [10 µg/ml]	61.99 ± 3.04
IIIa	Cl	C=O	H	H	IIIa [1 µg/ml]	121.3 ± 5.26
					IIIa [10 µg/ml]	165.1 ± 5.46
IIIb	Cl	C=O	F	H	IIIb [1 µg/ml]	116.7 ± 8.15
					IIIb [10 µg/ml]	130.6 ± 4.38
IIIc	Cl	C=O	Cl	H	IIIc [1 µg/ml]	94.83 ± 5.17
					IIIc [10 µg/ml]	150.5 ± 9.33
IIId	Cl	C=O	Br	H	IIId [1 µg/ml]	94.77 ± 5.77
					IIId [10 µg/ml]	122.8 ± 7.05
IIIe	Cl	C=O	Cl	Cl	IIIe [1 µg/ml]	129.5 ± 5.46
					IIIe [10 µg/ml]	152.0 ± 8.96
IIIf	Cl	C=O	NO ₂	H	IIIf [1 µg/ml]	99.96 ± 2.47
					IIIf [10 µg/ml]	90.63 ± 2.89
					Glibenklamid [1 µg/ml]	172.14 ± 7.98
					DMSO [1 µg/ml]	100.5 ± 4.87
					DMSO [10 µg/ml]	14.12 ± 5.32

4. TARTIŞMA

2,4-tiyazolidindion halkası içeren türevlerin, antidiyabetik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Yoshioka ve ark., 1989; Aizawa ve ark., 1991; Clark ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; Goldstain ve ark., 1993; DeLima ve ark., 1993; Cantello ve ark., 1994; Kees ve ark., 1995; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998; Lee ve ark., 2005; Chaudhry ve ark., 2007). Bu bileşiklerde antihyperglisemik aktiviteden tiyazolidindion halkasının sorumlu olduğu düşünülmekte ve tiyazolidindion halkasının 3. ve 5. konumlarından yapılan süstitüsyonların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri düzenlediği görülmektedir (Fürsinn ve ark., 2002). Bu çalışmada, sübstitüe-tiyazolil-2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentez edilmesi ve sentezi gerçekleştirilen bu bileşiklerin INS-1 hücrelerinden glukozun neden olduğu insülin salınımında etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2,4-tiyazolidindion türevi bileşiklere ulaşmak için, ilk önce kloroasetik asit ve tiyoüre, su içinde ısıtılarak 2,4-tiyazolidindion elde edilmiş (Lima ve ark., 1992) , ardından 2,4-tiyazolidindion ve N,N-dimetilformamid, fosforoksitriklorür varlığında, 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid sentez edilerek (Athmani ve ark., 1992) başlangıç maddelerine ulaşılmıştır. 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid bileşiğinden hareketle, Na₂CO₃ ve benzenetantiyol, asetonitril içinde 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**b**) bileşiği elde edilmiştir.

3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**a**) türevleri, etanol varlığında potasyum 2,4-tiyazolidindion ile süstitüte benzil bromür/klorür türevlerinden hareketle sentez edilmiştir. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Ia-f**) türevleri ise 3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**a**) ve 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**b**)'in, CH₃COONa / CH₃COOH ortamında reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**i**) türevleri, metanol varlığında potasyum 2,4-tiyazolidindion ile 2-bromoasetofenon ile reaksiyonu sonucu sentez edilmiştir. 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

(IIa-f) türevleri ise 3-[2-(p- ve/veya o- sübsttüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (**b**)'in, CH₃COONa / CH₃COOH ortamında reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

3-[2-(p- ve/veya o-fenil)-2-oxo-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion sentezi (IIIa-f) türevleri ise 3-[2-(p- ve/veya o- sübsttüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**d**) ve 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehidin, CH₃COONa / CH₃COOH ortamında reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerin saflık kontrolleri, ergime noktası ve İTK incelemeleri ile yapıldıktan sonra, yapılarını kanıtlamak üzere spektral analizleri gerçekleştirilmiş ve elementel analiz, IR, ¹H-NMR, Mass spektral analizleri ile elde edilen bulgular beklenen yapıları kanıtlar nitelikte bulunmuştur.

Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen Mass spektral analizlerinde, bütün sonuç bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile (M+1)⁺ ve / veya M+22 iyonları halinde izlenmişlerdir.

Tiyazolil-2,4-tiyazolidindion bileşikleri (**Ia-f**, **IIa-f**, **IIIa-f**), CH₃COONa / CH₃COOH ortamında Knoevenagel reaksiyonu ile sentez edilmiştir. Sonuç ürün bileşikleri, reaksiyon sonunda 2,4-TZD halkasının 5. konumundan tiyazol halkasının 5.. konumuna metilen köprüsü ile bağlanmaktadır. Buna göre oluşan bağlantı ile moleküller E veya Z geometrik izomer formunda oluşacaklardır. Sentezi gerçekleştirilen moleküllerden, 3-[2-(4-Kloro fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion (**IIIc**) bileşiğinin, Z izomer yapısında olduğu, X-Ray kristallografik analizi ile aydınlatılmıştır.

İnsülin salgılatıcı etki esasına dayanılarak gerçekleştirilen biyolojik deneylerle, sübsttüe tiyazolil tiyazolidindionlardan 2-fenetil-tiyo-tiyazolil-benzilsübsttüe-2,4-TZD **Ia-f**, 2-fenetil-tiyo-tiyazolil-fenaçilsübsttüe-2,4-TZD **IIa-f** ve 2-kloro-tiyazol-fenaçilsübsttüe-2,4-TZD **IIIa-f** bileşiklerinden, **IIIa-f** serisinin, özellikle **IIIa**, **IIIc** ve **IIIe** bileşiklerinin, 10 µg/ml konsantrasyonda kayda değer bir oranda, insülin salınımını artırdığı görülmektedir. Bu verilere göre, tiyazol halkasının 2. konumuna klor atomu yerine feniltiyo grubu getirmenin aktiviteyi önemli derecede artırmadığı; diğer taraftan ise, 2,4-TZD halkasının 3. konumuna sübsttüe benzil grupları yerine sübsttüe fenaçil gruplarının aktiviteyi artırdığı söylenebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezi gerçekleştirilen tiyazolil-2,4-tiyazolidindion bileşiklerinin (**Ia-f**, **Ia-f**, **IIIa-f**) INS-1 hücrelerinden insülin salınımına etkilerinin belirlenmesi için önce, multi-well’lerdeki INS-1 hücreleri 3 defa yıkanmış ve 90 dakika 5.6mM glukoz içeren KRBH tamponunda inkübe edilmiştir. Sonuçlar 5.6 mM glukoz konsantrasyonunda yüzde insülin salınımı olarak Tablo 3.4’de verilmiştir. Değerler 3.0 nM glukoz (substimulator konsantrasyon) varlığında ve glibenklamid (1µg/ml) kontrol amaçlı kullanılmıştır. DMSO solvanının sonuç konsantrasyonu 0.01 ile 0.1%’di ve DMSO kontrolü(%1’de bile) Tablo 3.4’de görüldüğü gibi etki göstermemiştir. Her bir değer, 6 bağımsız deneyin standart hataları ile birlikte ortalama değerleri göstermektedir.

İnsülin salgılatıcı etki esasına dayanan biyolojik deney sonuçlarına göre, 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o- süstitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**Ia-f**) türevlerinden benzil grubu üzerinde H, F, Cl atomu, NO₂ grubu taşıyan **Ia-c**, **If** bileşiklerinin 5.6 mmol/l glukoz varlığında, 1 µg/ml konsantrasyonda, insülin salınımı üzerine inhibitör etkileri görülmüştür. Benzil grubunun fenil halkası üzerinde Br ve 2 adet Cl atomu taşıyan **Id** ve **Ie** bileşiklerinin ise aynı konsantrasyonda, insülin salınımını artırdıkları görülmüştür.

5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion (**IIa-f**) türevlerinden Benzil grubunun fenil halkası üzerinde Cl, 2 adet Cl atomu ve NO₂ grubu taşıyan **IIc**, **Ile** ve **IIIf** bileşiklerinin insülin salınımı üzerine inhibitör etkileri, H, F ve Br atomu taşıyan **IIa**, **IIb** ve **IIId** bileşiklerinin ise insülin salınımını artırdıkları görülmüştür. **IIa** bileşiğinin yüksek konsantrasyonda (10 µg/ml) kayda değer bir oranda, insülin salınımını artırdığı gözlenmiştir.

3-[2-(p- ve/veya o-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (**IIIa-f**) türevlerinde ise fenaçil grubu üzerinde sırasıyla Cl, Br ve NO₂ grubu taşıyan **IIIc**, **IIId** ve **IIIIf** bileşiklerinin insülin salınımı üzerine inhibitör etkileri görülürken H, F, 2 adet Cl atomu taşıyan **IIIa**, **IIId** ve **IIId** bileşiklerinin insülin salınımını artırdıkları görülmüştür. **IIIa**, **IIIc** ve **IIIe**

bileşiklerinin yüksek konsantrasyonda insülin salınımını önemli oranda artırdığı görülmüştür.

Ia-f serisinde benzil grubu üzerinde para konumunda brom ve orto-para konumunda klor atomu taşıyan **Id** ve **Ie** en etkili bileşikler olarak görülürken, **Ila-f** serisinde fenaçil grubunun fenil halkası süstitüe edilmemiş **Ila** bileşiği, para konumunda flor atomu taşıyan **Ilb** bileşiği ve brom taşıyan **Ild** bileşiği en etkili bileşikler olarak görülmektedir.

Glitazonlar olarak da adlandırılan 2,4-tiyazolidindion grubu bileşiklerde, antihyperglisemik aktiviteden tiyazolidindion halkasının sorumlu olduğu ve tiyazolidindion halkasının 3. ve 5. konumlarından yapılan süstitüsyonların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri düzenlediği (Fürnsinn ve ark., 2002) düşüncesinden yola çıkılarak hazırlanan 2,4-tiyazolidindion halkasının 3. ve 5. konumdan süstitüe tiyazolil tiyazolidindionlardan 2-fenetil-tiyo-tiyazol **Ia-f**, **Ila-f** ve 2-kloro-tiyazol **Ila-f** bileşiklerinden, **Ila-f** serisinin, özellikle **Ila**, **Ilc** ve **Ile** bileşiklerinin, 10 µg/ml konsantrasyonda kayda değer bir oranda, insülin salınımını artırdığı görülmektedir.

Kaynaklarda, asidik ortamda ariliden tiyazolidindion ve imidazolidindionların Z izomer formunda oluştuğu belirtilmektedir (Tan ve ark., 1986; Vögel ve Philipsborn, 1978; Albuquerque ve ark., 1995). Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen tiyazoliltiyazolidindion bileşikleri (**Ia-f**, **Ila-f**, **Ila-f**) tek bir izomer olarak elde edilmişlerdir. 3-[2-(4-Kloro fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion (**Ilc**) bileşiğinin uygun kristal formu hazırlanabilmiş ve X-Ray kristallografik analizi gerçekleştirilmiştir. Buna göre **Ilc** bileşiğinin Z izomer yapısında olduğu görülmüştür.

Günümüzde oral antidiyabetik tedavide kullanılacak ilaçlara duyulan gereksinim, bu alanda yeni bileşiklerin geliştirilmesinin zorunluluğunu ortaya koymaktadır.

ÖZET

Antidiyabetik Etkili Bazı Bileşikler Üzerinde Araştırmalar

Bu çalışmada, 2,4-tiyazolidindion bileşiğinin 3. ve 5. konumundan sübtitüe yeni bazı 2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentezleri ve bunların antidiyabetik aktivitelerinin incelenmesi amaçlandı.

Bileşiklerin Sentezi:

5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(p- ve/veya o- sübtitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi:

1) 2,4-TZD sentezi

2) 3-(p- ve/veya o- sübtitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi

3) 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid sentezi gerçekleştirildi.

4) Daha sonra 3-(p- ve/veya o- sübtitüe benzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid bileşiklerinden hareketle 2,4-tiyazolidindion türevi 6 orijinal bileşik sentez edildi.

Ia:3-benzil-5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

Ib:3-(4-florobenzil)-5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

Ic:3-(4-klorobenzil)-5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

Id:3-(4-bromobenzil)-5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

Ie:5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-(2,4-diklorobenzil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

If:3-(4-nitrobenzil)-5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-(p- ve/veya o- sübtitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi:

1) 2,4-TZD sentezi

2) 3-[2-(p- ve/veya o- sübtitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi

3) 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehid sentezi gerçekleştirildi.

4) Daha sonra 3-[2-(p- ve/veya o- sübtitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-karbaldehit bileşiklerinden hareketle 2,4-tiyazolidindion türevi 6 orijinal bileşik sentez edildi.

IIa:5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il}metilen)-3-[2-fenil-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

IIb:5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

IIc:5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

IId:5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

IIe:5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-[2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

IIf: 5-({4-kloro-2-[(2-feniletil)tiyo]-1,3-tiyazol-5-il} metilen)-3-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion

3-[2-(p- ve/veya o-süstitüe fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion sentezi için:

1) 2,4-TZD sentezi,

2) 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehid sentezi,

3) 3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi gerçekleştirildi.

4) Daha sonra 2,4-dikloro-1,3-tiyazol-5-karbaldehit ve 3-[2-(p- ve/veya o- süstitüe fenil)-2-oksoetil]-1,3-tiyazolidin-2,4-dion bileşiklerinden hareketle 2,4-tiyazolidindion türevi 6 orijinal bileşik sentez edildi.

IIIa:3-(2-fenil-2-okso-etil)-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion

IIIb:3-[2-(4-floro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion

IIIc:3-[2-(4-kloro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion

IIId:3-[2-(4-bromo-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion

IIIe:3-[2-(2,4-dikloro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion

IIIf:3-[2-(4-nitro-fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)-tiyazolidin-2,4-dion

Elde edilen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra ergime noktaları saptandı ve yapıları IR, ¹H NMR, Mass ve Elementel analiz verileri ile kanıtlandı.

3-[2-(4-Kloro fenil)-2-okso-etil]-5-(2,4-dikloro-tiyazol-5-il-metilenil)- tiyazolidin-2,4-dion (**IIIc**) bileşiğinin konformasyonel yapısı X-Ray kristalografik analizi ile aydınlatılmıştır. Buna göre **IIIc** bileşiğinin Z izomer yapısında olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Antidiyabetik aktivite, 2,4-tiyazolidindion, tiyazol, tiyazoliltiyazolidindion.

SUMMARY

Studies on Some Chemical Compounds With Antidiabetic Activity

In this study, it was aimed to investigate the synthesis and the antidiabetic activity of some new 2,4-thiazolidinedione derivatives which are substituted at 3. and 5. positions of 2,4-TZD ring.

Synthesis of the compounds:

Synthesis of 5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-(p- and/or o-substitute benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione:

1) Synthesis of 2,4-TZD

2) 3-(p- and/or o- substitute benzyl)-1,3- thiazolidine-2,4-dione

3) 4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-carbaldehyde was synthesized.

4) 6 original 2,4-thiazolidinedione derivatives were synthesized with reaction of 3-(p- and/or o-substitute benzyl)-1,3- thiazolidine-2,4-dione and 4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-carbaldehyde.

Ia:3-benzyl-5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

Ib:3-(4-fluorobenzyl)-5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

Ic:3-(4-chlorobenzyl)-5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

Id:3-(4-bromobenzyl)-5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

Ie:5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-(2,4-dichlorobenzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

If:3-(4-nitrobenzyl)-5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

Synthesis of 5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-[2-(p- and/or o- substitute phenyl)-2-oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

1) Synthesis of 2,4-TZD

2) 3-[2-(p- and/or o- substitute phenyl)-2-oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

3) 4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-carbaldehyde was synthesized.

4) 6 original 2,4-thiazolidinedione derivatives were synthesized with reaction of 3-[2-(p- and/or o- substitute phenyl)-2-oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione and 4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-carbaldehyde.

IIa:5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-[2-phenyl-2-oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

IIb: 5-({4-chloro-2-[(2- phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-[2-(4-fluorophenyl)-2- oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

IIc: 5-({4-chloro-2-[(2- phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-[2-(4-chlorophenyl)-2- oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

IId: 5-({4-chloro-2-[(2- phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-[2-(4-bromophenyl)-2- oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

IIe: 5-({4-chloro-2-[(2- phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2- oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

IIf: 5-({4-chloro-2-[(2-phenylethyl)thio]-1,3-thiazole-5-yl}methylene)-3-[2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl]-1,3- thiazolidine-2,4-dione

Synthesis of 3-[2-(p- and/or o-substitute phenyl)-2-oxo-ethyl]-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)-thiazolidine-2,4-dione

1) Synthesis of 2,4-TZD

2) Synthesis of 2,4-dichloro-1,3-thiazole-5-carbaldehyde

3) 3-[2-(p- and/or o- substitute phenyl)-2-oxoethyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione was synthesized.

IIIa:3-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)-thiazolidine-2,4-dione

IIIb:3-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl)-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)-thiazolidine-2,4-dione

IIIc:3-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl)-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)-thiazolidine-2,4-dione

IIId:3-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl)-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)-thiazolidine-2,4-dione

IIIe:3-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-oxo-ethyl)-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)-thiazolidine-2,4-dione

IIIf:3-[2-(4-nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl)-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)-thiazolidine-2,4-dione

By using these three different general methods, 18 original compounds were synthesized which are substitute at 3. and 5. positions of 2,4-TZD.

The purity were controlled by TLC and then melting points were determined. The chemical structure of the synthesizen compounds were elucidated by their IR, ¹H NMR, Mass, and Elementary analysis data.

Conformationally structure of compound 3-[2-(4-chloro phenyl)-2-oxo-ethyl]-5-(2,4-dichloro-thiazole-5-yl-methylenyl)- thiazolidine-2,4-dione (**IIIc**) was performed by X-Ray analysis. According to this, it was seen that the compounds **IIIc** is structure of Z isomer.

Key Words : Antidiabetic activity, 2,4-thiazolidinedione, thiazole, thiazolylthiazolidinedione.

KAYNAKLAR

- ABDELRAZEK, F. M., KANDEEL, Z. E. S., HIMLY, K. M. H., ELNAGDI, M. H. (1985). Substituted acrylonitriles in heterocyclic synthesis. The reaction of α -substituted β -(2-furyl)-acrylonitriles with some active-methylene heterocycles. *Synthesis.*, 432-434.
- ADAMCZAK, M., WIECEK, A., FUNAHASHI, T., CHUDEK, J., KOKOT, F., MATSUZAWA, Y.(2003). Decreased Plasma Adiponectin Concentration in Patients With Essential Hypertension. *Am J Hypertens*,16:72-75
- ADAMS, R.D., VICTOR, M., ROPPER, A.H. (1997). Diseases of Nervous System Due to Nutritional Deficiency. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 1138-65
- AIZAWA, Y., KANAI, T., FUJITA, T. HORIKOSHI, H., YOSHIOKA, T. (1991). Studies on hindered phenols and analogues. 4. Formation of 3,9-dioxabicycles. *32(2)*: 285-295.
- ALBERTI K, G.M.M., GRIES, F.A., JERVELL, J., KRANS, H.M.J.(1994). For the European policy group. A deskpot guide for the management of non-insulin dependent diabetes mellitus: An update. *Diabetic Med.* 11:889-909.
- ALBREKTSSEN, T., FREDERIKSEN, K.S., HOLMES, W.E., BOEL, E., TAYLOR, K., FLECKNER, J. (2002). Novel genes regulated by the insulin sensitizer rosiglitazone during adipocyte differentiation. *Diabetes.* 51: 1042–1051.
- ALBUQUERQUE, J. F. C., ALBUQUERQUE, A., AZEVEDO, C. C., THOMASSON, F., GALDINO, L. S., CHANTEGREL, J., CATANHO, M. T. J., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1995). Substituted thiazolidinediones and thioimidazolidinones: Synthesis, structural study and pharmacological activity. *Pharmazie.* 50: 387-389.
- AMORIM, E. L. C., BRANDAO, S. S. F., CAVALCANTI, C. O. M., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthese et structure des bromo et nitrobenzyl benzyldene thiazolidinediones et imidazolidinediones substituees. *Ann. Pharm. Fr.*, 50(2): 103-111.
- ANDREANI, A., RAMBALDI, M., LEONI, A., LOCATELLI, A., BOSSA, R., CHIERICOZZI, M., GALATULAS, I., SALVATORE, G. (1996). Synthesis and cardiotoxic activity of imidazo [2,1-b] thiazoles bearing a lactam ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 31: 383-387.
- ANDREANI, A., RAMBALDI, M., LEONI, A., LOCATELLI, A., BOSSA, R., CHIERICOZZI, M., GALATULAS, I., SALVATORE, G. (1993). Synthesis of lactams with potential cardiotoxic activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 28: 825-829.

- ATHMANİ , S., IDDON, B. (1992). Azoles. Part 10. Thiazolo[4',5',4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine, a New Heterocyclic Ring System. *Tetrahedron*, 48, 7689-7702.
- AUTERHOFF, H., KNABE, J., HÖLTJE, H. D. (1991). Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart-GERMANY
- BADAWY, M. A., ABDEL-HADY, S. A., IBRAHIM, Y. A. (1990). Synthesis and structure of some thiazole derivatives. *Liebigs. Ann. Chem.*, 393-395.
- BAILEY, C.J., TURNER, R.C.(1996). Metformin. *N. Engl. J.Med.*, 334, 574-578.
- BALDWIN, J.E., FRYER, A.M., PRITCHARD, G. J. (2000). Novel C-4 Heteroaromatic Kainoid Analogues: A Parallel Synthesis Approach . *Bioorg.Med.Chem. Lett.*, 309
- BALKAN, B., BERTRAIS, S., DUCIMETIERE, P., ESCHWEGE, E. (1999). Is there a glycaemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care*. 22:696-9
- BEILSTEIN, **27**, 233. 2,4-dioxo-thiazolidin (senfölessigsäure) und derivative.
- BERELOVITZ, M., FISCHETTE, C., CEFOLU, W.(1994). Comparative efficacy of a once daily controlled-release formulation of glipizide in patients with NIDDM. *D. Care*, 17,1460-1464.
- BERGER, A. (2001). Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ*, 322: 193.
- BERGHOT, M. A., HANNA, M. A., GIRGES, M. M. (1992). Synthesis and biological activity of some heterocyclic systems containing anthraquinone. *Pharmazie*, 47: 340-343
- BJORNHOLT, J.V., ERIKSEN, G., AASER, E. (1999). Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care*, 22, 45-9
- BLACK, C., DONNELLY, P., MCINTYRE, L., ROYLE, P.L., SHEPHERD, J.P., THOMAS, S. (2007). Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- BOSCHELLI, D. H., CONNOR, D. T., KUIPERS, P. J., WRIGHT, C. D. (1992). Synthesis and cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitory activity of some thiazolidene-4-one analogs of meclofenamic acid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2(7), 705-708.
- BOYER, C., FINAZZI, G., LAURENT, P., HAAS, A., BLANCOU, H. (2006). Synthesis and photosynthetic inhibition activity of substituted 5-(bis-

trifluoromethyl)methyl)-2-aminothiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*., 127, 1522–1527

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., VERSPOHL, E.J., WAHEED, A., ERTAN, R. (2003). Synthesis and Antidiabetic Activity of Some New Furochromonyl-2,4-Thiazolidinediones, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **53**(12),831-836

BRADLEY, W.G., WALTON, J.N. (1974). Diseases causing peripheral nerve damage. In: Bradley WG, Walton JN, eds. *Disorders of Peripheral Nerves. Oxford: Blackwell Scientific Publications*, 163-4.

BRADSHAW, C. K., BROWN, F. C., SINCLAIR, E. F. (1956). Some analogs of 3-benzylrhodanine. *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6189-6192.

CAMPBELL, I.W. (2000). Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *The British Journal of Cardiology*. 7, 625-631.

CANTELO, B.C.C., CAWTHORNE, M.A., COTTAM, G.P., DUFF, P.T., HAIGH, D., HINDLEY, R.M., LISTLER, C.A., SMITH, S.A., THURLBY, P.L. (1994). [[ω -(heterocyclylamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as potent antihyperglycemic agents, *J. Med. Chem.*, 37(23), 3977-3985.

CHAUDHRY, J., GHOSH, N.N., ROY, K., CHANDRA, R. (2007). Antihyperglycemic effect of a new thiazolidinedione analogue and its role in ameliorating oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Life Sciences*. 80, 1135–1142

CLARCK, D. A., GOLDSTEIN, S. W., VOLKMANN, R. A., EGGLE, J. F., HOLLAND, G. F., HULIN, B., STEVENSON, R. W., KREUTTER, D. K., GIBBS, E. M., KRUPP, M. N., MERRIGAN, P., KELBAUGH, P. L., ANDREWS, E. G., TICKNER, D. L., SULESKE, R. T., LAMPHERE, C. H., RAJECKAS, F. J., KAPPELER, W. H., McDERMOTT, R. E., HUTSON, N. J., JOHNSON, M. R. (1991). Substituted dihydrobenzopyran and dihydrobenzofuran thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 34(1), 319-325.

COLLADO, M. I., MANTECA, I., SOTOMAYOR, N., VILLA, M.-J., LETE, E. (1997). Metalation vs nucleophilic addition in reactions of N-phenethylimides with organolithium reagents. Ready access to isoquinoline derivatives via N-acyliminium ions and parham-type cyclizations. *J. Org. Chem.*, 62: 2080-2092.

COLLADO, M. I., SOTOMAYOR, N., VILLA, M. J., LETE, E. (1996). Parham-type cyclization and nucleophilic addition-N-acyliminium ion cyclization sequences for the construction of the isoquinoline nucleus. *Tetrahedron Letters*., 37(34): 6193-6196.

COSTA, D. L. B., CHANTEGREL, J., ALVES DE LIMA, M. C., ALBUQUERQUE, J. F. C., CORREA LIMA, R. M. O., GALDINO, S. L., PITTA,

I. R., LUU-DUC, C. (1995). Imidazolidinediones et thiazolidinediones substitues: synthese, etude structurale et active cytotoxique. *J. Pharm. Belg.*, 50(1): 5-10.

DAS, B., REDDY, V.S., RAMU, R. (2006). A rapid and high-yielding synthesis of thiazoles and aminothiazoles using ammonium-12-molybdophosphate. *Journ. of Mol. Cat. A: Chem.* 252, 235–237

DAVIDSON, M.,B. (1998). Diabetes Mellitus Diagnosis and treatment. 4th ed. WB Saunders Company

DAY, C. (1999). Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med.* 16, 179-92.

DEFRONZO, R.A.(1998). Current Management of Diabetes Mellitus. *Mosby-Year Book Inc.*, p.2

De LIMA, J. G., PERRISSIN, M., CHANTEGREL, J., LUU-DUC, C., ROUSSEAU, A., NARCISSE, G. (1994). Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenacyl-5-benzylidene-thiazolidine-2,4-diones. *Arzneim. Forsch./ Drug Res.*, 44(22): 831-834.

De NANTEUIL, G., HERVE, Y., DUHAULT, J., ESPINAL, J., BOULANGER, M., RAVEL, D. (1995). Euglycaemic and biological activities of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 45(2): 1176-1181.

DIAMANT, M., HEINE, R.J.(2003). Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 63:1373-405.

DIURNO, M. V., MAZZONI, O., PISCOPO, E. (1993). On antimicrobial activity of 3'-phenylspiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1H)-diones. *Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica Facolta di Farmacia, Universita di Napoli Federico II, Italy Farmaco (Societa chimica italiana : 1989).* 48(3), 435-41

DUBOIS, M., PATTOU, F., KERR-CONTE, J. (2000).Expression of peroxisome proliferatoractivated receptor gamma (PPARgamma) in normal human pancreatic islet cells. *Diabetologia.* 43, 1165-1169.

DUHAULT, J., LAVIELLE, R. (1991). History and evolution of the concept of oral therapy in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 14: S9-S14.

EL-EMARY, T. I. (1996). Synthesis of some new heterocycles containing indole moiety. *Polish J. Chem.*, 70: 1143-1150.

EL-FEKY, S. A. H. (1993). Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie.* 48: 894-896.

ELIANE, M. H., GOES, A. J. S., DIU, M. B. S., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthesis and structure of substituted benzyl

imidazolidinedione and chlorobenzyl thiazolidinedione compounds. *Pharmazie*. 47: 457-458.

ELSTNER, E., MULLER, C., KOSHIZUKA, K., WILLIAMSON, E. A., PARK, D., ASOU, H., SHINTAKU, P., SAID, J.W., HEBER, D., KOEFFLER, H. P. (1998). Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95, 8806.

ENGELGAU, M.M., THOMPSON, T.J., HERMAN, W.H. (1997). Comparison of Fasting and 2-hour glucose and HbA_{1c} levels for diagnosis diabetes; diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*, 20: 785-91

ERTAN, R., BOZDAĞ, O. (1997). Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Novel Flavonyl 2,4-Thiazolidinediones, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **39** (1), 33-37.

ESHBA, N. H., SALAMA, H. M. (1985). 5-(2-Oxo-3-indolinylidene)thiazolidine-2,4-dione-1,3-di-mannich base derivatives: synthesis and evaluation for antileukemic activity. *Pharmazie*. 40: 320-322.

ESPOSTI, M.D., NGO, A., MYERS, M.A. (1996). Inhibition of mitochondrial complex I may account for IDDM induced by intoxication with rodenticide Vacor. *Diabetes*. 45:1531-34.

FARGHALY, A. M., HABIB, N. S., KHALIL, M. A., EL-SAYED, O. A. (1990). Synthesis of novel 2-substituted quinoline derivatives: antimicrobial, inotropic, and chronotropic activities. *Arch. Pharm.*, 323: 247-251

FASSHAUER, M., KLEIN, J., NEUMANN, S., ESZLINGER, M., PASCHKE. (2001). Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a Gs-protein-coupled in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters*. 500:60-63

FÜRNINN, J., WALDHAUSL, W. (2002). Thiazolidinediones: metabolic actions in vitro. *Diabetologia*, 45:1211-1223.

FONSECA, V.A., VALIQUETT, T.R., HUANG, S.M., GHAZZI, M.N., WHITCOMB, R.W. (1998). The Troglitazone Study Group. Troglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3169-3176.

FONSECA, V.A., FOYT, H.L., WHITCOMB, R. (2000). Longterm effects of troglitazone: open-label extension studies in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*, 23: 354-359.

FOUDA, H. G., LUKASZEWICZ, J., CLARK, D. A., HULIN, B. (1991). Metabolism of a new thiazolidinedione hypoglycemic agent CP-68, 722 in rat: metabolite identification by gas chromatography mass spectrometry. *Xenobiotica*. 21(7): 925-934.

FU, Y., SHEU, C., FUJITA, T., FOOTE, C. S. (1996). Photooxidation of troglitazone, a new antidiabetic drug. *Photochemistry and photobiology*. 63(5): 615-620.

FRIEDRICH, W. (1988). Vitamins, Walter de Gruyter, New York.

GARBER, A.J. (1994). Diabetes Mellitus. Internal Medicine. Editor: Stein J. H., Mosby Year Book, St. Louis, p: 1391 - 1392

GARDIAN, G., VOROS, E., JARDANHAZY, T., UNGUREAN, A., VECSEI, L. (1999). Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurol Scand*, 99:196-198.

GEISLER, J. F., TRAXLER, P., REGENASS, U., MURRAY, B. J., ROESEL, J. L., MEYER, T., McGLYNN, E., STORNI, A., LYDON, N. B. (1990). Thiazolidinediones. *The J. Biol. Chem.*, 265(36): 22255-22261.

GERALD, F., COMBS, J.R.(1992). The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health, Academic Press, Inc. New York.

GERICH, J. E. (1989). Oral hypoglycemic agents. *The New Eng. J. Med.*, 321(18): 1231-1245.

GOES, A. J. S., DE LIMA, M. C. A., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1991). Synthese et activite antifongique des chlorobenzyl benzylidene thiazolidinediones et imidazolidinediones substituees. *Ann. Pharm. Fr.*, 46(4): 236-240.

GOES, A. J. S., DE LIMA, M. C. A., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1991a). Synthese et activite antifongique des chlorobenzyl benzylidene thiazolidinediones et imidazolidinediones substituees. *Ann. Pharm. Fr.*, 49(2):92-98.

GOODMAN, G.A., RALL, T. W., NIES, A. S., TAYLOR, P. (1990). The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Pergamon Press*, New York.

GREEN, M.D., YANG, X. , CRAMER, M. , KING, C. D. (2006). In vitro metabolic studies on the selective metabotropic glutamate receptor sub-type 5 (mGluR5) antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl) ethynyl]-pyridine (MTEP) *Neuroscience Letters*. 391, 91-95

GUPTA, D., GHOSH, N.N., CHANDRA, R. (2005). Synthesis and pharmacological evaluation of substituted 5-[4-(2-(6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-quinoxalinyloxy)-phenyl)methylene]thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(4), 1019-1022.

HABIB, N. S., EL-HAWASH, S. A. (1997). Synthesis and antimicrobial testing of thiazolinyl-, thiazolidinonyl-quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-a] quinoxalines. *Pharmazie*, 52: 594-598.

HANEFELD, W., BORHO, B. (1990). Cyclische keten-S, N-acetale aus iminiumthiokohlensäureesterchlorid-chloriden und doppelt aktivierten cyclischen methylenkomponenten. *Arch. Pharm.*, 323: 619-621.

HANEFELD, W., GOSSELN, H. J. (1992). Carbazoylierungen und thiocarbazoylierungen von 2-thioxo-thiazolidinen. *Arch. Pharm.*, 325: 173-175.

HANEFELD, W., JALILI, M. A. (1987). Synthese von 2-carbazoylthio-essigsäuren und deren cyclisierung zu 3-amino-thiazolidin-2,4-dionen. *Arch. Pharm.*, 320: 367-373.

HANNELE YKİ-JÄRVINEN, M.D., F.R.C.P. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.

HEATH, C. M., IMRIE, R. C., JONES, J. J., REES, M. J., ROBINS, K. G., VERRALL, M. S. (1997). Whole cell biotransformation of 5-(4-(2-(2-pyridyl)methylamino)ethoxy)benzylidene-thiazolidine-2,4-dione to its benzyl derivative using a yeast reductase. *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 68: 324-330.

HERRERA, F., MAYO, J.C., MARTÍN, V., SAINZ, R.M., ANTOLIN, I., RODRIGUEZ, C. (2004). Cytotoxicity and oncostatic activity of the thiazolidinedione derivative CGP 52608 on central nervous system cancer cells *Cancer Letters*, 211, 47-55.

HOWLETT, H.C.S., BAILEY, C.J. (1999). A risk-benefit assesment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*, 20: 489-503

HOLLA, B.S., Malini, K.V., Rao, B. S., Sarojini, B.K., Kumari, N. S. (2003). Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 313-318.

HOFMANN, C. A., COLCA, J. R. (1992). New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insülin sensitizers. *Diabetes Care.*, 15(8): 1075-1078.

HULIN, B., NEWTON, L. S., LEWIS, D. M., GENEREUX, P. E., GIBBS, E. M., CLARK, D. A. (1996). Hypoglycemic activity of a series of α -alkylthio and α -alkoxy carboxylic acids related to ciglitazone. *J. Med. Chem.*, 39(20): 3897-3907.

HULIN, B., CLARK, D. A., GOLDSTEIN, S. W., McDERMOTT, R. E., DAMBEK, P. J., KAPPELER, W. H., LAMPHERE, C. H., LEWIS, D. M., RIZZI, J. P. (1992). Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglcemic agents. *J. Med. Chem.*, 35(10): 1853-1864.

HUNDAL, R.S., KRSSAK, M., DUFOUR, S., LAURENT, D., LEBON, V., CHANDRAMOULI, V., INZUCCHI, S.E., SCHUMANN, W.C., PETERSEN, K.F., LANDAU, B.R., SHULMAN, G.I. (2000). Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 49:2063-2069.

- IBRAHIMI, A., BONEN, A., BLINN, W.D., HAJRİ, T. , Lİ, X. , ZHONG, K., CAMERON, R. , ABUMRAD, N. A. (1999). Muscle-specific overexpression of FAT/CD36 enhances fatty acid oxidation by contracting muscle, reduces plasma triglycerides and fatty acids, and increases plasma glucose and insulin. *J Biol Chem.* 274, 26761- 26766.
- IKEMOTO, N., LIU, J., BRANDS, K.M.J., MCNAMARA, J.M., REIDER, P.J.(2003). Practical routes to the triarylsulfonyl chloride intermediate of a β_3 adrenergic receptor agonist. *Tetrahedron*, 59, 1317-1325
- INZUCCHI, S.E., MAGGS, D.G., SPOLLETT, G.R., PAGE, S.L., RIFE, F.S.,WALTON, V., SHULMAN, G.I. (1998). Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 338:867–872.
- IP, M. M., SYLWESTER, P. W., SCHENKEL, L. (1986). Antitumor efficacy in rats of CGP 19984, a thiazolidinedione derivative that inhibits luteinizing hormone secretion. *Cancer Research.* 46: 1735-1740.
- JOHNSON, R. A., MARSHALL, V. P.,LI, G. P., SIH, J. C., CIALDELLA, J. I., LIGGETT, W. F., NIDY, E. G. (1996). Microbiological N-deoxygenation and C-oxygenation of pioglitazone-N-oxide in a single fermentation. *Journal of Antibiotics.*, 49(8): 788-793.
- JUNG, K.Y., KIM, S.K., GAO, Z.G., GROSS, A.S., MELMAN, N., JACOBSON, K.A., KIM,Y.C. (2004). Structure-activity relationships of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A3 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* 12: 613–623
- KANOLT, C. W. (1907). Ionization of water at 0°, 18° and 25° derived from conductivity measurements of the hydrolysis of the ammonium salt of diketo-tetrahydrothiazole. *Am. Soc.*, 29: 1402-1407.
- KABASHIMA, S., TOMITA, Y., OHKAWARA, T., YAMASAKI, T., FURUKAWA, M. (1990). Heterocyclizations of thiosemicarbazones with α -chloroacetyl chloride. *Heterocycles*, 31(12): 2139-2145.
- KARJALAİNEN, J., KNİP, M., HYOTY, H., LİNİKKİ, P., ILONEN, J., KAAR, M.L., AKERBLÖM, H.K.(1988). Relationship between serum insulin antibodies, islet cell and antibodies and Coxacki-B4 and mumps virus specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 31:146-52
- KAUBISCH, N., HAMMER, R., WOLHEIM, C., RENOLD, A.E. , OFFORD, R. E. (1982). Specific receptors for sulfonylurea in brain and in a beta cell tumor of the rat. *Biochem pharmac.* 31: 1171-1174.
- KAWAI, K., TOKUI, Y. K., ODAKA, T., TSURUTA, F., KAZUI, M., IWABUCHI, H., NAKAMURA, T., KINOSHITA, T., IKEDA, T., YOSHIOKA, T.,

KOMAI, T., NAKAMURA, K. I. (1997). Disposition and metabolism of the new oral antidiabetic drug troglitazone in rats, mice and dogs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 47(1): 356-368.

KAYAALP, S.O. (2002). Rasyonel Tedavi Yönünden TIBBİ FARMAKOLOJİ, 10. Baskı, Hacettepe-Taş Kitabevi.

KING, H., AUERT, R.E., HERMAN, W.H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025 : prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 21 (9):1414-31.

KIYOTA, Y., KONDO, T., MAESHIBA, Y., HASHIMOTO, A., YAMASHITA, K., YOSHIMURA, Y., MOTOHASHI, M., TANAYAMA, S. (1997). Studies on the metabolism of the new antidiabetic agent pioglitazone. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 47(1): 22-28.

KLETZIEN, R. F., CLARKE, S. D., ULRICH, R. G. (1992). Enhancement of adipocyte differentiation by an insulin-sensitizing agent. *Molecular Pharmacology.* 42: 558-562.

KODOMARI, M., AOYAMA, T., SUZUKI, Y. (2002). One-pot synthesis of 2-aminothiazoles using supported reagents. *Tetrahedron Lett.*, 43, 1717.

KUBOTA, T., KOSHIZUKA, K., WILLIAMSON, E. A., ASOU, H., SAID, J. W., HOLDEN, S., MIYOSHI, I., KOEFFLER, H. P.(1998). *Cancer Res.*, 58, 3344.

KUREBAYASHI, S., XU, X., ISHII, S., SHIRAISHI, M., KOUHARA, H., KASAYAMA, S.(2005). A novel thiazolidinedione MCC-555 down-regulates tumor necrosis factor-alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 182, 71.

KUZUYA, T., IWAMOTO, Y., KOSAKA, K., TAKABE, K., YAMANOUCHI, T., KASUGA, M., KAJINUMA, H., AKANUMA, Y., YOSHIDA, S., SHIGETA, Y., BABA, S. (1991). A Pilot clinical trial of a new non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.*,11:147-153.

LAW, R.E., MEEHAN, W.P., XI, X.P. (1996). Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cellgrowth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest.* 98:1897–1905.

LEBOVITZ, H.E. (1998). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Lebovitz HR; Ed. Therapy of diabetes mellitus ans related disorders. *American Diabetes Association Clinical Education Series, Third Edition, Virginia*, 4-7

LEBOVITZ, H.E. (1997). Alpha-Glucosidase Inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am.*26:539-551

LEE, H.W., KIM, B.Y., AHN, J.B., KANG, S.K., LEE, J.H., SHIN, J.S., AHN, S.K., LEE, S.J., YOON, S.S. (2005). *European Journal of Medicinal Chemistry* 40: 862–874

LEVINE, R.(1984). Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes Care*, 7(Supply 1): 3-7.

LIMA, M. C. A., COSTA, D. L. B., GOES, A. J. S., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthèse et activité antimicrobienne de dérivés chlorobenzyl benzyldène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. *Pharmazie*. 47: 182-184.

LIPINSKI, C.A., HUTSON, N. (1984). Aldose reductase inhibitors as a new approach to the treatment of diabetic complications. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Ed.: Bailey, d. M., Academic Pres, Inc., New York, Vol. 19, pp.: 169-177.

LOHRAY, B.B., BHUSHAN, V., RAO, B.P., MADHAVAN, G.R., MURALI, N., RAO, K.N., REDDY, A.K., RAJESH, B.M., REDDY, P.G., CHAKRABARTI, R., VIKRAMADITHYAN, R.K., RAJAGOPALAN, R., MAMIDI, R.N.V.S., JAJOO, H.K., SUBRAMANIAM, S. (1998). “Novel euglycemic and hypolipidemic agents”, *J. Med. Chem.*, 41(10): 1619-1630.

LO, C.-P., SHROPSHIRE, E. (1957). The alkylation of 2,4-thiazolidinedione. *J. Org. Chem.*, 22: 999-1001.

LUNA, B, FEINGLOS, M.N. (2001). Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 63(9):1747-56.

LUNA,(1999). The use of insulin secretagogues in the treatment of type 2 diabetes. *Prim Care*, 26:895-915.

MAEDA, N., TAKAHASHI, M., FUNAHASHI, T. (2001). PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 50:2094-2099.

MAGGS, D.G., BUCHANAN, T.A., BURANT, C.F. (1998). Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus a randomised, double- blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*.128: 176-185.

MAKOSZA, M., SYPNIEWSKI, M., GLINKA, T. (1996). Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen proceedings via heterocyclic ring opening. *Tetrahedron*., 52(9): 3189-3194.

MARYANOFF, B. E., REBARCHAK, M. C. (1992). Use of the N-formyliminium ion cyclization for the synthesis of 3-aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines. *Synthesis*., 1245-1248.

- MATSUHIRA, M., SHI, Z. Q., WAN, C., LEKAS, M., RODGERS, C. D., GIACCA, A., KAWAMORI, R., VRANIC, M. (1997). The effect of pioglitazone on hepatic glucose uptake measured with indirect and direct methods in alloxan-induced diabetic dogs. *Diabetes*, 46: 224-231.
- MCCORMICK, D.B., GREENE, H.L. (1994). Vitamins. In: Burtis VA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 2nd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders. 1275–1316.
- MIYAZAKI, Y., GLASS, L., TRIPLITT, C. (2001). Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 44:2210-2219
- MISSBACH, M., JAGHER, B. , SIGG, I., NAYERI, S. , CARLBERG, C. , WIESSENBERG, I. (1996). Thiazolidine diones, specific ligands of the nuclear receptor retinoid Z Receptor/retinoid acid receptorrelated orphan receptor a with potent antiarthritic activity, *J. Biol. Chem.* 271: 13515–13522.
- MOLONEY, G. P., ROBERTSON, A. D., MARTIN, G. R., MacLENNAN, S., MATHEWS, N., DODSWORTH, S., SANG, P. Y., KNIGHT, C., GLEN, R. (1997). A novel series of 2,5-substituted tryptamine derivatives as vascular 5HT_{1B/1D} receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 40(15): 2347-2362.
- MOMOSE, Y., MEGURO, K., IKEDA, H., HATANAKA, C., OI, S., SOHDA, T. (1991). Studies on antidiabetic agents. X. synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(6): 1440-1445.
- MORETTI, R. M., MARELLI, M. M., MOTTA, M., LIMONTA, P. (2001). *Int. J. Cancer*. 92, 733.
- MUDALIAR, S., HENRY, R.R. (2001). New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annu. Rev. Med.* 52:239–257.
- MUKARRAM, M., AHMAD, I., FAROOQI, A., AHMAD, M. (1986). Synthesis of long chain substituted 2-imino-4-thiazolidinediones and 2,4-thiazolidinediones. *Fette Seifen Anstrichmittel*, 88(6): 224-226.
- National Diabetes Data Group. (1979). Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 28: 1039-57
- NATTRASS, M., BAILEY, C.J. (1999). New agents for type 2 diabetes. *Bailliere's Clin Endoc Metab.* 13: 309-329.
- NELSON, T.Y., GAINES, K.L., RAJON, A.S. (1987). Increased cytosolic calcium: a signal for sulfonylurea stimulated insulin release from beta cells. *J. Biol. Chem.* 262: 2608-2612.

NESTO, R.W., BELL, D., BONOW, R.O., FONSECA, V., GRUNDY, S.M., HORTON, E.S., LE WINTER, M., PORTE, D., SEMENKOVICH, C.F., SMITH, S., YOUNG, L.H., KAHN, R. (2003). Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 108:2941–2948.

NEW, J. S., YEIVICH, J. P., TEMPLE, D. L., NEW, K. B., GROSS, S. M., SCHLEMMER, R. F., EISON, M. S., TAYLOR, D. P., RIBLET, L. A. (1988). Atypical antipsychotic agents: patterns of activity in a series of 3-substituted 2-pyridinyl-1-piperazine derivatives. *J. Med. Chem.* 31(3): 618-624.

OMAR, A. M. M. E., SALAMA, H. M., ESHBA, N. H. (1984). Novel thiazolidine-2,4-dione-4-thiosemicarbazone and 4-[(3,4-diaryl-3H-thiazol-2yl)azo]thiazolidine-2-one derivatives: synthesis and evaluation for antimicrobial and anticancer properties. *II Farmaco*, 40(1): 49-57.

O'SULLIVAN, J.B., MAHAN, C.M. (1964), Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 13:278-85

PANDIT, M.K., BURKE, J., GUSTAFSON, A.B., MINOCHA, A., PEIRIS, A.N. (1993). Drug-induced disorder of glucose tolerance. *Ann Int Med.* 118:529-40

PANIGRAHY, D.; SINGER, S.; SHEN, L. Q.; BUTTERFIELD, C. E.; FREEDMAN, D. A.; CHEN, E. J.; MOSES, M. A.; KILROY, S.; DUENSING, S.; FLETCHER, C., FLETCHER, J. A., HLATKY, L., HAHNFELDT, P., FOLKMAN, J., KAIPAINEN, A. J. Clin. Invest. 2002, 110, 923.

QIAO Q., SO, S.S., GOODNOW, R.A., Jr. (2001). Stereochemical control factors in the Hantzsch thiazole synthesis: a Hammett substitution correlation analysis. *Org. Lett.* 3 , 3655-3658

REAVEN, G., STROM, T. (2003). Tip 2 Diyabet – Sorular ve Cevaplar. S:5

REDDY, V.S., SAHAY, R.K., BHADADA, S.K., AGRAWAL, J.K., AGRAWAL, N.K. (2000). *Indian Academy of Clinical Medicine* 1:245-251

RIDDLE, M.C. (1999). Oral pharmacologic management of type 2 diabetes *Am Fam Physician*.60:2613-2620.

RIDA, S. M., SALAMA, H. M., LABOUTA, I. M., GHANY, Y. S. A. (1985). Synthesis of some 3-(benzimidazol-2-ylmethyl)thiazolidinedione derivatives as potential antimicrobial agents. *Pharmazie*. 40: 727-728.

RIGO, B., GHAMMARTI, S. E., COUTURIER, D. (1996). On the cyclization of acyliminium salts derived from pyroglutamic acid. *Tetrahedron Letters*., 37(4): 485-486.

ROTH, H.J., FENNER, H. (1988). Arzneistoffe George Thieme Verlag Stuttgart-GERMANY.

SAHU, J., MEHER, S. S., NAIK, S. (1985). Studies on thiazolidinones. Part XV. Synthesis of thiazolidinones from mono-and di-substituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents. *J. Indian Chem. Soc.*, 72: 71-73.

SAHU, M., GARNAIK, B. K., BEHERA, R. (1987). Influence of substituents on the synthesis of thiazolidinones. *Indian J. Chem.*, 26B: 779-781.

SALTIEL, A. R., OLEFSKY, J. M. (1996). Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*, 45:1661-1669.

SARRAF, P., MUELLEN, E., JONES, D., KING, F. J., DEANGELO, D. J., PARTRIDGE, J. B., HOLDEN, S. A., CHEN, L. B., SINGER, S., FLETCHER, C., SPIEGELMAN, B. M. (1998). Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR γ . *Nat. Med.*, 4(9), 1046-1052..

SATMAN, I., YILMAZ, M.T., ŞENGÜL, A.M., the TURDEP group. (2000). Population based study of diabetes and the risk characteristics : final results of the TURDEP, *Diabetologia*, 43 (suppl 1)

SATMAZ, İ. (1996). Biguanidler ve Yeni Geliştirilen hipoglisemik Ajanlar. *Aktüel tıp dergisi* 8:573-576.

SAVAGE, D.B., SEWTER, C.P., KLENK, E.S., SEGAL, D.G., VIDAL-PUIG, A., CONSIDINE, R.V., O'RAHILLY, S. (2001). Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes*, 50: 2199-2202

SCONOLFI-BAEZ, L., BANERJI, N.A., LEOVITZ, H.E. (1990). Characterization and significance of sulfonylurea receptors. *Diabetes care* 13(suppl 3): 2-8.

SHERWIN, R.S. (2000). Diabetes Mellitus. Goldman L, Claude Bennet J.(eds) Cecil Textbook of Medicine 21st Edition WB Saunders Company p.1263-85.

SOHDA, T., MIZUNO, K., MOMOSE, Y., IKEDA, H., FUJITA, T., MEGURO, K. (1992). "Studies on antidiabetic agents. 11. Novel thiazolidinedione derivatives as potent hypoglycemic and hypolipidemic agents", *J. Med. Chem.*, 35(14): 2617-2626.

SOHDA, T., IKEDA, H., MEGURO, K. (1995). Studies on antidiabetic agents. XII. Synthesis and activity of the metabolites of ($\pm$)-5-[p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2, 4-thiazolidinedione (pioglitazone). *Chem. Pharm. Bull.*, 43(12): 2168-2172.

SOHDA, T., MEGURO, K., KAWAMATSU, Y. (1984). Studies on antidiabetic agents. IV. Synthesis and activity of the metabolites of 5-[4-(1-

methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-2, 4-thiazolidinedione (ciglitazone). *Chem. Pharm. Bull.*, 32(6): 2267-2278.

SOHDA, T., MIZUNO, K., IMAMIYA, E., SUGIYAMA, Y., FUJITA, T., KAWAMATSU, Y. (1982). Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 30(10): 3580-3600.

SOTANIEMI, K.A. (1984). Slimmer's paralysis-peroneal neuropathy during weight reduction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47: 564-566.

SPECKAMP, W. N., HIEMSTRA, H. (1985). Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates. *Tetrahedron*, 41(20): 4367-4416.

STEINER, K.E., LIEN, E.L. (1987). Hypoglycaemic agents which do not release insulin. Ed: ELLIS, G.P., WEST, G. B. *Progress in Medicinal Chemistry*, 24:209-248. Elsevier Science Publishers, B. V.

STEPPAN, C.M., LAZAR, M.A. (2002). Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(1): 18-23.

STRYER, L. (1988). *Biochemistry*, third edition, W. H. Freeman and Company, New York.

STILLE, J. R., WARD, J. A., LEFFELMAN, C., SULLIVAN, K. A. (1996). 5-Formyl salicylaldehyde as a linker for the synthesis of benzofuran containing insulin sensitivity enhancer compounds. *Tetrahedron Letters*. 37(52): 9267-9270

SUTER, S.L., NOLAN, J.J., WALLECE, P., GUMBINER, B., OLEFSKY, J.M. (1992). Metabolic effect of new oral hypoglycaemic agent cs -045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 15:193-203.

TAN, S. F., ANG, K. P., FONG, Y. Y. (1986). (Z)- and (E)-5-(Arylmethylene)hydantoins: spectroscopic properties and configuration assignment. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 12, 1941.

TANIS, S. P., PARKER, T. T., COLCA, J. R., FISHER, R. M., KLETZEIN, R. F. (1996). Synthesis and biological activity of metabolites of the antidiabetic, antihyperglycemic agent pioglitazone. *J. Med. Chem.*, 39(26): 5053-5063.

TASHIMA, T., KAGECHIKA, H., TSUJI, M., FUKASAWA, H., KAWACHI, E., HASHIMOTO, Y., SHUDO, K. (1997). Polyenyldiene thiazolidine derivatives with retinoidal activities. *Chem. Pharm. Bull.*, 45(11): 1805-1813.

TAYLOR, S.I. (1992). Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes*. 41:1473-90

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1999). Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 22(Suppl.1) :5-19

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 20(Suppl.1) 1183-97

The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus (2005). Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 28(1): 4-36.

WAGSTAFF, A.J., GOA, K.L. (2002). Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 62: 1805-1837.

WATT, D. S., PROFITT, J. A., COREY, E. J. (1975). A Reagent for the α , β reduction of conjugated nitriles. *J. Org. Chem.*, 40: 127-128.

WHITESITT, C. A., SIMON, R. L., REEL, J. K., SIGMUND, S. K., PHILLIPS, M. L., SHADLE, J. K., HEINZ, L. J., KOPPEL, G. A., HUNDEN, D. C., LIFER, S. L., BERRY, D., RAY, J., LITTLE, S. P., LIU, X., MARSHALL, W. S., PANETTA, J. A. (1996). Synthesis and structure-activity relationship of benzophenones as inhibitors of cathepsin d. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 6(18): 2157-2162.

WILSON, J.D. (1994). Vitamin deficiency and excess. In: Isselbacher KJ, eds. Harrison's Principals of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw Hill. 474-475.

WOLFFENBUTTEL, B. H.R., GRAAL, M. B. (1996). New treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad. Med. J.*, 72:657-662.

WOOD, M.J., BAILEY, C.J. (2000). Making a case for inclusion of new oral anti-diabetic agents in drug formularies. *Pract Diab Int*, 17: 141-146.

World Health Organization.(1994). WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva . Tech Rep Ser. 844

WROBEL, J., LI, Z., DIETRICH, A., MCCALEB, M., MIHAN, B., SREDY, J., SULLIVAN, D. (1998). "Novel 5-(3-aryl-2-propynyl)-5-(arylsulfonyl) thiazolidine-2,4-diones as antihyperglycemic agents", *J. Med. Chem.*, 41(7): 1084-1091.

VÖGELI, U., PHILIPSBORN, W. (1978). 49. Structures of addition products of acetylenedicarboxylic acid ester with various dinucleophiles. An application of C, H-spin-coupling constants. *Helv. Chim. Acta*, 61, 607

YILMAZ (1996). Tip II Diabetin Medikal Tedavisi. *Aktüel tıp dergisi* 8:560-563.

- YOKOKAWA, F., SAMEISHIMA, H., SHIOIRI, T. (2001). Total synthesis of lyngbyabellin A, a potent cytotoxic metabolite from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Tetrahedron Letters*. 42: 4171-4174.
- YOSHIDA, K., TORII, H., SUGIYAMA, Y., FUJITA, T., TANAYAMA, S. (1984). Rat-plasma metabolites of ciglitazon, a new antidiabetic agent. *Xenobiotica.*, 14(3): 249-257.
- YOSHIOKA, T., AIZAWA, Y., FUJITA, T., NAKAMURA, K. I., SASAHARA, K., KUWANO, H., KINOSHITA, T., HORIKOSHI, H. (1991). Studies on hindered phenols and analogues. V. Synthesis, identification, and antidiabetic activity of the glucuronide of CS-045. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(8): 2124-2125
- YOSHIOKA, T., FUJITA, T., KANAI, T., AIZAWA, Y., KURUMADA, T., HASEGAWA, K., HORIKOSHI, H., (1989). Studies on hindered phenols and analogues. 1. Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation. *J. Med. Chem.*, 32(2): 421-428.
- ZASK, A., JIRKOVSKY, I., NOWICKI, J. W., McCALEB, M. L. (1990). Synthesis and antihyperglycemic activity of novel 5-(naphthalenylsulfonyl)-2,4-thiazolidinediones. *J. Med. Chem.*, 33(5): 1418-1423.
- ZINMAN, B. (2001). Actos (pioglitazone hydrochloride) package insert; Avandia (rosiglitazone maleate) package insert, *Diabetes Obesity Metab.*, 3(suppl 1):S34-S43

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı: Arzu

Soyadı: Menteşe

Doğum Yeri : İSTANBUL

Doğum Tarihi : 06/08/1982

Uyruğu : T.C.

Medeni Durum : Bekar

İletişim adresi ve telefonu: arzumentese@yahoo.com, 0 537 582 81 11

II. Eğitimi

YÜKSEK LİSANS :2005 – 2007 : Ankara Üniversitesi / Eczacılık Fakültesi Farmasötik

Kimya ABD

ÜNİVERSİTE : 2000-2005 : Hacettepe Üniversitesi / Kimya (İngilizce)

(Beytepe/ANKARA)

LİSE : 1996-1999 :İbn-i Sina Lisesi

ORTAOKUL : 1993-1996 :Gazneliler İlköğretim Okulu

İLKOKUL : 1988-1993 :Ahmet Andıçen İlkokulu

III. Mesleki Deneyim

2003-2004 : 1 yıl süreyle TÜBİTAK_ATAL' daki çalışmalarda iş deneyimi

01.10.2003 : Determination of Mercury in Water Samples by HG-AAS (Staj Projesi)

23.06.2003 : Ankara Test ve Analiz Laboratuvarı (ATAL/TÜBİTAK)'nda Elementel Analiz (EA), Atomik Absorpsiyon Spektrometresi (AAS), ICP-MS, GC ve Nükleer Manyetik

Rezonans (NMR) Spektrometresi uygulamaları

01.05.2006: HPLC ile ilaç analizi, validasyonu ve stabilizasyonu çalışmaları

Yabancı Dil

İngilizce

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1) Bozdağ-Dündar, O., Özgen Ö., **Menteşe, A.**, Altanlar, N. , Atlı, O., Kendi, E. , Ertan, R. (2007).Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,15 : 6012-601.

2) Bozdağ-Dündar, **Menteşe, A.**, Verspohl, E. J. “Synthesis and Antidiabetic Activity of Some New Thiazolyl-2,4-Thiazolidinediones” (Uluslararası bir dergide yayına gönderildi)

Posterleri:

1) 8th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 13-16 Haziran 2006, Ankara, Türkiye

2) 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 8-11 Temmuz 2007, İstanbul, Türkiye