

**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ
ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Ebru ZEYTÜN

Eskişehir 2020

**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ
ÇALIŞMALARI**

Ebru ZEYTÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ocak 2020**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ebru ZEYTÜN'ün "Yeni Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etki Çalışmaları" başlıklı tezi 13/01/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP
Üye	: Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR
Üye	: Doç. Dr. Murat Kadir ŞÜKÜROĞLU



Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ ÇALIŞMALARI

Ebru ZEYTÜN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2020

Danışman: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

Bu çalışmada, yeni tiyazolil hidrazonlar (**2a-p**) sentezlenmiş ve K562 kronik miyeloid lösemi hücre dizisi üzerine sitotoksik etkileri için araştırılmıştır. Bu bileşikler arasında, **2h**, **2j** ve **2l** kodlu bileşikler K562 hücre dizisine karşı güçlü antikanser aktivite göstermiştir. Bu bileşiklerin diğer lösemi (HL-60, MT-2 ve Jurkat) hücreleri ve periferik kan mononükleer hücreleri üzerine sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Özellikle 4-(4-(metilsülfonil)fenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (**2j**) yüksek selektivite indeksi ($SI > 11.27$) ile K562 hücre dizisine karşı imatinibe ($IC_{50} = 6.84 \pm 1.11 \mu M$) benzer antikanser aktivite ($IC_{50} = 8.87 \pm 1.93 \mu M$) göstermiştir. Bileşik **2j**'nin HL-60, Jurkat ve MT-2 hücreleri üzerinde imatinibden daha etkili olduğu bulunmuştur. Seçici antikanser aktivitesi nedeniyle bileşik **2j**, K562 hücreleri üzerindeki apoptotik etkisi ve sekiz farklı tirozin kinaz üzerindeki inhibitör etkileri için araştırılmıştır. Bileşik **2j**, imatinibden daha fazla apoptozu indüklemiş ve ABL1 kinaza karşı güçlü inhibitör aktivite ($IC_{50} = 5.37 \pm 1.17 \mu M$) göstermiştir. Bileşiğin ABL1 kinazın (PDB kodu: 1IEP) ATP bağlanma bölgesine bağlanma modunun araştırılması için, MOE 2018.01 programı kullanılarak moleküler docking çalışması yapılmıştır. Bileşik **2j**, güçlü etkileşimler oluşturarak ABL1 kinazın ATP bağlanma bölgesine yüksek affinite göstermiştir. *In vitro* ve *in silico* çalışmalar, ABL1 kinaz inhibitör aktivite için metilsülfonil sübstitüentinin önemini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Tiyazol, Apoptoz, ABL1 kinaz, Kronik miyeloid lösemi,
Moleküler docking.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY STUDIES OF NEW THIAZOLE DERIVATIVES

Ebru ZEYTÜN

Department of Pharmaceutical Chemistry
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2020

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

In the current work, new thiazolyl hydrazones (**2a-p**) were synthesized and investigated for their cytotoxic effects on K562 chronic myelogenous leukemia cell line. Among these derivatives, compounds **2h**, **2j** and **2l** showed potent anticancer activity against K562 cell line. Their cytotoxic effects on other leukemia (HL-60, MT-2 and Jurkat) cells and peripheral blood mononuclear cells were determined. In particular, 4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-yl)methylene)hydrazinyl]thiazole (**2j**) showed anticancer activity against K562 cell line ($IC_{50} = 8.87 \pm 1.93 \mu M$) similar to imatinib ($IC_{50} = 6.84 \pm 1.11 \mu M$) with a high selectivity index ($SI > 11.27$). Compound **2j** was also found to be more effective than imatinib on HL-60, Jurkat and MT-2 cells. Due to its selective anticancer activity, compound **2j** was investigated for its apoptotic effect on K562 cells and inhibitory effects on eight different tyrosine kinases. Compound **2j** induced apoptosis more than imatinib and showed strong inhibitory activity against ABL1 kinase ($IC_{50} = 5.37 \pm 1.17 \mu M$). Molecular docking study was conducted to investigate its binding mode into the ATP binding site of ABL1 kinase (PDB code: 1IEP) using MOE 2018.01 program. Compound **2j** showed high affinity to the ATP binding site of ABL1 kinase forming strong interactions. The *in vitro* and *in silico* studies pointed out the importance of the methylsulfonyl substituent for ABL1 kinase inhibitory activity.

Keywords: Thiazole, Apoptosis, ABL1 kinase, Chronic myeloid leukemia,
Molecular docking.

ÖNSÖZ

Son yıllarda, kronik miyeloid lösemi için hedefe yönelik tedavi klasik sitotoksik tedavinin yerini almıştır. Bu tez çalışması kapsamında, yeni tiyazol türevleri sentezlenerek elde edilen bileşiklerin K562 kronik miyeloid lösemi hücre dizisine karşı antikanser etkileri araştırılmıştır. Seçici etki gösteren antikanser bileşiklerin apoptotik ve tirozin kinazlar üzerine inhibitör etkileri de değerlendirilmiştir.

Bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol gösterici olan, çalışma azmini ve disiplinini kendime örnek aldığım, beni her zaman sabırla dinleyen ve değerli vaktini esirgmeden bana ayıran, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren, çok değerli tez danışmanım, Sayın Hocam Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a,

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgmeden aktaran, her zaman bana yardımcı olan, hoş sohbetleri ile vakit geçirmekten keyif aldığım, çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e ve Sayın Hocam Araş. Gör. Dr. Belgin SEVER'e,

Biyolojik etki çalışmalarını gerçekleştiren Kumamoto Üniversitesi'nden Sayın Hocalarım Prof. Dr. Masami OTSUKA'ya, Prof. Dr. Mikako FUJITA'ya, Dr. Halil İbrahim ÇİFTÇİ'ye ve Al-Azhar Üniversitesi'nden Doç. Dr. Doha E. ELLAKWA'ya,

Moleküler docking çalışmalarını gerçekleştiren Kumamoto Üniversitesi'nden Dr. Mohamed Osman RADWAN'a,

NMR analizlerini gerçekleştiren Sayın Hocam Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Kütle analizlerini gerçekleştiren Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e,

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitim sürecini beraber geçirdiğim, bu süre boyunca her aşamada bana yardımcı ve destek olan, sorularımı asla geri çevirmeyen güzel kalpli arkadaşım Nalan YILMAZ'a,

Her zaman sevgisini ve desteğini arkamda hissettiğim, hiçbir zaman yardımdan kaçınmayan canım arkadaşım S. Duygu ÇEÇEN'e,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini benden asla esirgemeyen, eğitimim için her türlü fedakârlığı gösteren canım aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

Ebru ZEYTÜN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgiler	10
2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Elde Ediliş Yöntemleri.....	12
2.2.1. α -Haloketonlardan tiyazol eldesi	12
2.2.2. α -Aminonitrillerden tiyazol sentezi	13
2.2.3. α -(Açilamino)ketonlardan tiyazol sentezi	13
2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri Üzerine Çalışmalar.....	13
3. GEREÇLER	22
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	22
3.2. Kullanılan Hücre Dizileri	23
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	23
4. YÖNTEMLER	24
4.1. Başlangıç Maddesinin (1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1)	24
4.2. Sonuç Maddelerinin (2a-p) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2).....	24
4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	24

4.3.1. Erime noktası (E.N.) tespiti	24
4.3.2. IR spektrumlarının alınması	24
4.3.3. ¹ H NMR spektrumlarının alınması	25
4.3.4. ¹³ C NMR spektrumlarının alınması	25
4.3.5. Kütle spektrumlarının alınması	25
4.4. Biyolojik Etki Çalışmaları	25
4.4.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması ve test bileşiklerinin uygulanması	25
4.4.2. Hücre canlılığı testi	25
4.4.3. Hücre ölümünün tespiti	26
4.4.4. Kinaz inhibisyon testi	26
4.5. Moleküler Docking Çalışması	27
5. BULGULAR	28
5.1. Kimyasal Çalışmalar	28
5.1.1. 2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1)	28
5.1.2. 4-Fenil-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2a).....	30
5.1.3. 4-(4-Nitrofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2b)	33
5.1.4. 4-(4-Siyanofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2c)	36
5.1.5. 4-(4-Triflorometilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2d)	39
5.1.6. 4-(4-Florofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2e)	42
5.1.7. 4-(4-Klorofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2f)	45
5.1.8. 4-(4-Bromofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2g).....	48
5.1.9. 4-(4-Metilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2h)	51
5.1.10. 4-(4-Metoksifenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2i).....	54

5.1.11. 4-(4-(Metilsülfonil)fenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2j)	57
5.1.12. 4-(Naftalen-2-il)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2k).....	60
5.1.13. 4-(3-Florofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2l).....	63
5.1.14. 4-(3-Klorofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2m)	66
5.1.15. 4-(2,4-Diklorofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2n).....	69
5.1.16. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2o)	72
5.1.17. 4-(Tiyofen-3-il)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2p)	75
5.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	78
5.2.1. 2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazonun (1) elde edilişi.....	78
5.2.2. Sonuç bileşiklerinin (2a-p) elde edilişi.....	79
5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	80
5.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	80
5.3.2. ¹ H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	81
5.3.3. ¹³ C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	81
5.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	82
5.4. <i>In Vitro</i> ve <i>In Silico</i> Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	82
5.4.1. MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi	82
5.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi.....	84
5.4.3. Kinaz inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi	85
5.4.4. Moleküler docking sonuçlarının değerlendirilmesi	86
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	88
KAYNAKÇA	89
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. FDA tarafından KML tedavisi için onaylanan bazı ilaçlar	6
Tablo 1.2. Sonuç bileşikleri	9
Tablo 5.1. 2a-p kodlu bileşiklerin K562 hücreleri ve PBMC üzerindeki sitotoksik etkileri	83
Tablo 5.2. 2g, 2j ve 2l kodlu bileşiklerin diğer lösemi hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri	84
Tablo 5.3. Bileşik 2j ve imatinibin TK inhibitör etkileri	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. 2019 yılına ait 100.000 kişi üzerinde yapılan KML vaka ve ölüm oranları çalışması	2
Şekil 1.2. Kaynaşmış BCR-ABL1 geni ile kromozomal translokasyonun şematik gösterimi ve Ph kromozomunun oluşumu	3
Şekil 1.3. BCR-ABL1 proteininin inhibitörlerle kompleks halinde kristal yapısı	5
Şekil 1.4. BCR-ABL1 ile birlikte kristal kompleksi içinde çeşitli BCR-ABL1 inhibitörlerinin bağlanma düzeni (A) İmatinib, (B) Dasatinib	7
Şekil 1.5. Tiazofurin	8
Şekil 2.1. Tiyazol halkası	10
Şekil 2.2. Tiyamin	11
Şekil 2.3. Tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlar	11
Şekil 2.4. Hantzsch tiyazol sentezi	12
Şekil 2.5. α -Haloketonların tiyoamitler ile reaksiyonu	12
Şekil 2.6. Cook-Heilbron tiyazol sentezi	13
Şekil 2.7. Gabriel Sentezi	13
Şekil 2.8. Piridin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri	14
Şekil 2.9. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi	14
Şekil 2.10. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi.....	15
Şekil 2.11. Tiyazol türevi nitrojen mustardlar	16
Şekil 2.12. CPTH2 ve BF1	16

Şekil 2.13. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri	17
Şekil 2.14. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi.....	17
Şekil 2.15. 4-Aril-2-(2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil)tiyazol türevleri	18
Şekil 2.16. Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri	19
Şekil 2.17. Tiyazolil hidrazon türevi bileşiğın Akt enziminin aktif bölgesindeki docking etkileşimleri	20
Şekil 2.18. 2-[2-(4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil) tiyazol	21
Şekil 4.1. 2,3-Metilendioksibenzaldehit tiyosemikarbazonun sentezi	24
Şekil 4.2. 4-Aril-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol türevlerinin sentezi	24
Şekil 5.1. Bileşik 1	28
Şekil 5.2. Bileşik 1'e ait ¹ H NMR spektrumu	28
Şekil 5.3. Bileşik 1'e ait ¹³ C NMR spektrumu	29
Şekil 5.4. Bileşik 1'e ait HRMS spektrumu	29
Şekil 5.5. Bileşik 2a	30
Şekil 5.6. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu	31
Şekil 5.7. Bileşik 2a'ya ait ¹ H NMR spektrumu	32
Şekil 5.8. Bileşik 2a'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	32
Şekil 5.9. Bileşik 2a'ya ait HRMS spektrumu	33
Şekil 5.10. Bileşik 2b	33
Şekil 5.11. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu	34

Şekil 5.12. Bileşik 2b 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	35
Şekil 5.13. Bileşik 2b 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	35
Şekil 5.14. Bileşik 2b 'ye ait HRMS spektrumu	36
Şekil 5.15. Bileşik 2c	36
Şekil 5.16. Bileşik 2c 'ye ait IR spektrumu	37
Şekil 5.17. Bileşik 2c 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	38
Şekil 5.18. Bileşik 2c 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	38
Şekil 5.19. Bileşik 2c 'ye ait HRMS spektrumu	39
Şekil 5.20. Bileşik 2d	39
Şekil 5.21. Bileşik 2d 'ye ait IR spektrumu	40
Şekil 5.22. Bileşik 2d 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	41
Şekil 5.23. Bileşik 2d 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	41
Şekil 5.24. Bileşik 2d 'ye ait HRMS spektrumu	42
Şekil 5.25. Bileşik 2e	42
Şekil 5.26. Bileşik 2e 'ye ait IR spektrumu	43
Şekil 5.27. Bileşik 2e 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	44
Şekil 5.28. Bileşik 2e 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	44
Şekil 5.29. Bileşik 2e 'ye ait HRMS spektrumu	45
Şekil 5.30. Bileşik 2f	45
Şekil 5.31. Bileşik 2f 'ye ait IR spektrumu	46
Şekil 5.32. Bileşik 2f 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	47

Şekil 5.33. Bileşik 2f 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	47
Şekil 5.34. Bileşik 2f 'ye ait HRMS spektrumu	48
Şekil 5.35. Bileşik 2g	48
Şekil 5.36. Bileşik 2g 'ye ait IR spektrumu	49
Şekil 5.37. Bileşik 2g 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	50
Şekil 5.38. Bileşik 2g 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	50
Şekil 5.39. Bileşik 2g 'ye ait HRMS spektrumu	51
Şekil 5.40. Bileşik 2h	51
Şekil 5.41. Bileşik 2h 'ye ait IR spektrumu	52
Şekil 5.42. Bileşik 2h 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	53
Şekil 5.43. Bileşik 2h 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	53
Şekil 5.44. Bileşik 2h 'ye ait HRMS spektrumu	54
Şekil 5.45. Bileşik 2i	54
Şekil 5.46. Bileşik 2i 'ye ait IR spektrumu	55
Şekil 5.47. Bileşik 2i 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	56
Şekil 5.48. Bileşik 2i 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	56
Şekil 5.49. Bileşik 2i 'ye ait HRMS spektrumu	57
Şekil 5.50. Bileşik 2j	57
Şekil 5.51. Bileşik 2j 'ye ait IR spektrumu	58
Şekil 5.52. Bileşik 2j 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	59
Şekil 5.53. Bileşik 2j 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	59

Şekil 5.54. Bileşik 2j'ye ait HRMS spektrumu	60
Şekil 5.55. Bileşik 2k	60
Şekil 5.56. Bileşik 2k'ya ait IR spektrumu	61
Şekil 5.57. Bileşik 2k'ya ait ¹ H NMR spektrumu	62
Şekil 5.58. Bileşik 2k'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	62
Şekil 5.59. Bileşik 2k'ya ait HRMS spektrumu	63
Şekil 5.60. Bileşik 2l	63
Şekil 5.61. Bileşik 2l'ye ait IR spektrumu	64
Şekil 5.62. Bileşik 2l'ye ait ¹ H NMR spektrumu	65
Şekil 5.63. Bileşik 2l'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	65
Şekil 5.64. Bileşik 2l'ye ait HRMS spektrumu	66
Şekil 5.65. Bileşik 2m	66
Şekil 5.66. Bileşik 2m'ye ait IR spektrumu	67
Şekil 5.67. Bileşik 2m'ye ait ¹ H NMR spektrumu	68
Şekil 5.68. Bileşik 2m'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	68
Şekil 5.69. Bileşik 2m'ye ait HRMS spektrumu	69
Şekil 5.70. Bileşik 2n	69
Şekil 5.71. Bileşik 2n'ye ait IR spektrumu	70
Şekil 5.72. Bileşik 2n'ye ait ¹ H NMR spektrumu	71
Şekil 5.73. Bileşik 2n'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	71
Şekil 5.74. Bileşik 2n'ye ait HRMS spektrumu	72

Şekil 5.75. Bileşik 2o	72
Şekil 5.76. Bileşik 2o 'ya ait IR spektrumu	73
Şekil 5.77. Bileşik 2o 'ya ait ¹ H NMR spektrumu	74
Şekil 5.78. Bileşik 2o 'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	74
Şekil 5.79. Bileşik 2o 'ya ait HRMS spektrumu	75
Şekil 5.80. Bileşik 2p	75
Şekil 5.81. Bileşik 2p 'ye ait IR spektrumu	76
Şekil 5.82. Bileşik 2p 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	77
Şekil 5.83. Bileşik 2p 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	77
Şekil 5.84. Bileşik 2p 'ye ait HRMS spektrumu	78
Şekil 5.85. 2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazonun elde edilişi için önerilen mekanizma	79
Şekil 5.86. Sonuç bileşiklerinin elde edilişi için önerilen mekanizma.....	80
Şekil 5.87. Kontrol, bileşik 2j ve imatinibin 10 µM konsantrasyonunda K562 hücrelerinde 12 saat boyunca gözlemlenen değişimler	85
Şekil 5.88. Bileşik 2j 'nin ABL1 kinazın (PDB kodu: 1IEP) ATP bağlanma bölgesindeki docking pozu	87

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
A549	: İnsan Akciğer Adenokarsinoma Hücre Dizisi
AChE	: Asetilkolinesteraz
Ala	: Alanin
Asp	: Aspartik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
BHT	: Butilhidroksitoluen
BRK	: Breast Tumor Kinase (Meme Tümörü Kinazı)
BuChE	: Bütirilkolinesteraz
BTK	: Bruton'un Tirozin Kinazı
C6	: Sıçan Glioma Hücre Dizisi
c-KIT	: CD117 (Mast/kök Hücre Büyüme Faktörü Reseptörü)
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CSK	: C-terminal Src Kinaz
DFG	: Aspartik asit-fenilalanin-glutamik asit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Döteryumlanmış DMSO
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELN	: European Leukemia Network (Avrupa Lösemi Ağı)
E.N.	: Erime Noktası
Eph	: Efrin
ESI	: Elektrosprey İyonlaştırma
FBS	: Fetal Bovine Serum
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (ABD Gıda ve İlaç İdaresi)

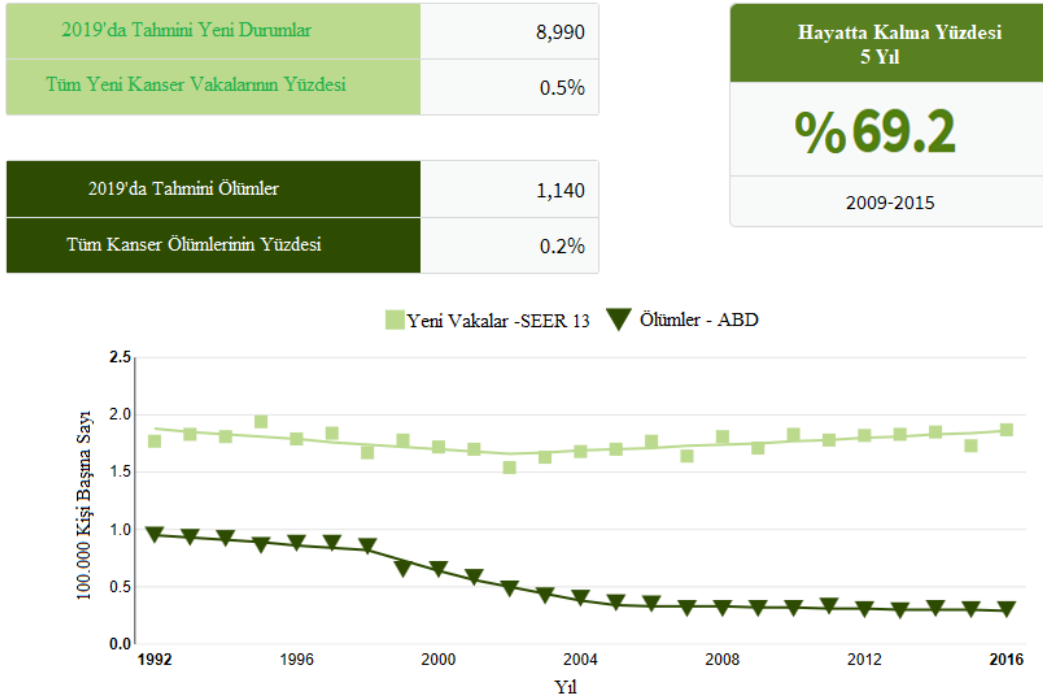
FITC	: Floresan izotiyosiyanat
FT	: Fourier Transform
Glu	: Glutamik asit
HAT	: Histon asetiltransferaz
HCT-116	: İnsan Kolon Kanser Hücreleri
HDAC	: Histon deasetilaz
HeLa	: İnsan Servikal Karsinoma Hücre Dizisi
HepG2	: İnsan Hepatosellüler Karsinoma Hücre Dizisi
HL-60	: İnsan Promiyelositik Lösemi Hücre Dizisi
HRMS	: High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi)
HT-29	: İnsan Kolon Kanser Hücre Dizisi
hTopoII	: İnsan Topoizomeraz II
IC ₅₀	: Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))
Ile	: İzolösin
IR	: Infrared (Kızılötesi)
Jurkat	: İnsan Lösemik T Hücreleri
K562	: İnsan Kronik Miyeloid Lösemi Hücre Dizisi
KGL	: Kronik Granülositik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
LCK	: Lymphocyte Specific Protein Tyrosine Kinase (Lenfosit Spesifik Protein Tirozin Kinaz)
Leu	: Lösin
MCF-7	: İnsan Meme Adenokarsinoma Hücre Dizisi
Met	: Metiyonin

MMP	: Matriks metalloproteinaz
MT-2	: İnsan T-Hücre Lenfotropik Virüs Tip 1 Transforme İnsan Lösemik T hücreleri
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
NIH/3T3	: Fare Embriyonik Fibroblast Hücreleri
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PBMC	: Peripheral Blood Mononuclear Cell Line (Periferel Kan Mononükleer Hücre Dizisi)
PDB	: Protein Data Bank (Protein Veri Bankası)
PDGFR	: Platelet-Derived Growth Factor Receptor (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü Reseptörü)
Ph	: Philadelphia
PI3K	: Phosphoinositide 3-Kinase (Fosfatidilinositol 3-Kinaz)
RPMI	: Roswell Park Memorial Institute
SI	: Selektivite İndeksi
SK-N-BE(2)	: İnsan Nöroblastoma Hücre Dizisi
STK	: Serin/Treonin Kinaz
T315I	: Treonin 315'in İzolösin'e mutasyonu
TGF- β	: Transforming Growth Factor Beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta)
TK	: Tirozin Kinaz
Tyr	: Tirozin
U87	: İnsan Glioblastoma Hücre Dizisi
Val	: Valin

1. GİRİŞ

Kronik miyeloid lösemi (KML), orta ve iyi derecede farklılaşmış granülositik hücrelerin çoğalması ve dalağın anormal büyümesi ile karakterize miyeloproliferatif bir hastalıktır. Kronik granülositik lösemi (KGL) olarak da bilinen KML nispeten nadir görülmektedir. Yavaş yavaş ilerleyen bir kan ve kemik iliği hastalığı olan KML genellikle orta yaşta veya sonrasında ortaya çıkar ve nadiren çocuklarda da görülmektedir ([http-1](#)). Yaşlı erişkinlerde ve erkekler arasında daha yaygın gözlemlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Sürveyans Epidemiyolojisi ve Son Sonuçlarına göre KML, yılda 100.000 erkek ve kadın için yeni KML vaka sayısı 1.9 olarak, ölüm sayısı yılda 100.000 erkek ve kadın için 0.3 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar yaş ayarlı olup 2012-2016 vakalarına ve ölümlerine dayandırılmaktadır ([http-2](#)).

Amerika Birleşik Devletleri Sürveyans Epidemiyolojisi ve Son Sonuçlarına göre, KML insidansı 2012 ve 2016 yılları arasında erkek ve kadınlarda sırasıyla 100.000'de 2.4 ve 1.4 olarak tespit edilmiştir. 20 yaşın altındaki kişilerin yaklaşık %2'sine, 20 ve 34 arasındakilerin %7.9'una, 35 ile 44 arasındakilerin %8.1'ine, 45 ile 54 arasındakilerin %13.5'ine, 55 ile 64 arasındakilerin %18'ine, 65 ile 74 arasındakilerin %21.5'ine, 75 ve 84 arasındakilerin %19.4'üne ve 85 yaş ve üstündekilerin %9.6'sına KML teşhisi konulmuştur. Erkeklerin ve kadınların yaklaşık %0.2'sine, 2014-2016 verilerine dayanarak, yaşamları boyunca bir kere KML teşhisi konacağı öngörülmüştür. 2019 yılında, 8.990 yeni KML vakası olacağı ve yaklaşık 1.140 kişinin bu hastalıktan öleceği tahmin edilmektedir (Şekil 1.1) ([http-2](#)).



Şekil 1.1. 2019 yılına ait 100.000 kişi üzerinde yapılan KML vaka ve ölüm oranları çalışması (<http-2>)

KML hastalarının yaklaşık %85'i anemi, trombositoz, kilo kaybı, splenomegali ve karın dolgunluğu ile yorgunluk gibi semptomlarla hastalığın kronik aşamasında teşhis edilmektedir. Hastalığın kronik evresi, progenitörün ve olgun hücrelerin kan ve kemik iliğinde anormal yükselmesi ile karakterizedir. Müdahale olmadan, kronik faz yaklaşık 3-5 yıl içinde blastik faza ilerlemektedir. Daha sonraki aşamalarda farklılaşma bloke edilmekte ve hastalığın akut fazına benzeyen, kan ve kemik iliğinde olgunlaşmamış kan hücreleri birikmektedir (Pasic ve Lipton, 2017; Singh ve Coumar, 2019).

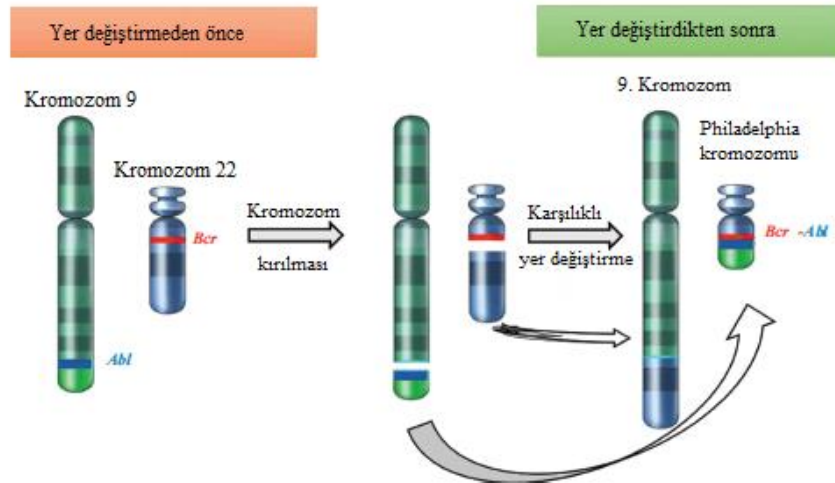
Son on yılda, kanser kemoterapisi en önemli tıbbi gelişmelerden biri olmuştur. Bununla birlikte, konvansiyonel kemoterapi (taksol, vinkristin, cisplatin vb.), tipik olarak hızlı bölünen normal hücreler (örneğin, kemik iliği ve gastrointestinal sistem) ve tümör hücreleri arasında seçici etki gösteremez ve bu nedenle birçok yan etkiye neden olur. Buna karşılık, son yıllarda hedefe yönelik tedavi kansere özgü moleküller ve sinyal yolları üzerinden etki göstermesi nedeniyle tedavide kullanılan ilaçların nonspesifik toksisiteyi daha azdır (Arora ve Scholar, 2005; Singh ve Coumar, 2019).

Tirozin kinazlar (TK'lar), reseptör protein kinazlar ve reseptör olmayan protein kinazlar olarak sınıflandırılabilir. Reseptör TK'lar hücre dışı sinyallerin sitoplazmaya

iletilmesinde kritik rol oynayan membranı kateden hücre yüzeyi proteinleri iken, reseptör olmayan TK'lar ise hücre içi sinyalleri iletirler (Arora ve Scholar, 2005).

Fosfat grubunun adenzin trifosfattan (ATP) hedef proteinlere transferini katalize eden enzimler olan TK'lar, büyüme faktörü sinyalleşmesinin modülasyonunda kritik rol oynadıkları için önemli hedef enzimlerdir. Bu enzimlerin aktive edilmiş formları, tümör hücresi çoğalmasında ve büyümesinde artışa, antiapoptotik etkilerin indüksiyonuna, anjiyogeneze ve metastaza neden olmaktadır (Arora ve Scholar, 2005).

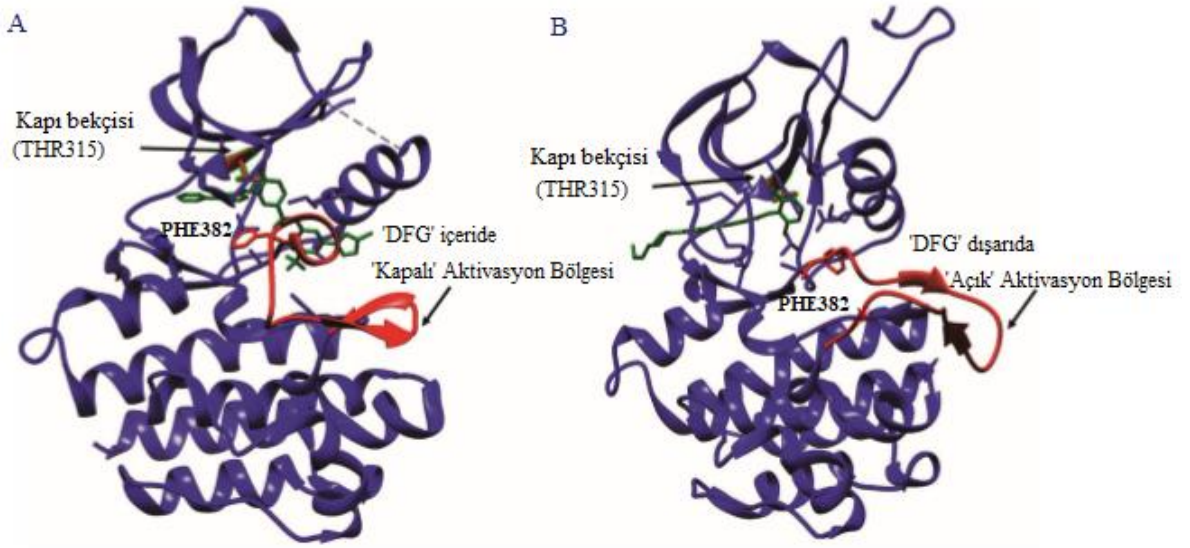
KML, Philadelphia (Ph) kromozomunun oluşumu ile sonuçlanan kromozom 9 ve 22 arasındaki translokasyon ile ilişkilidir (Şekil 1.2). Translokasyon esnasında, (9q34) kromozomundan ABL1 geninin ve (22q11) kromozomundan BCR geninin yan yana gelmesi, 22. kromozomda füzyon geninin oluşmasına yol açmaktadır. Bu füzyon geni tarafından üretilen protein, yapısal olarak aktif olan ve doğrudan KML patogenezinin sorumlu sitoplazmik TK, BCR/ABL1'dir. Yabani tip gen ABL1, reseptör olmayan TK familyasına aittir ve deoksiribonükleik asit (DNA) onarımı, kontrol noktası kontrolü ve büyüme faktörü sinyalizasyonu dâhil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerle ilgilidir. BCR/ABL1 füzyon proteini, yabani tip gen ABL1 ile karşılaştırıldığında *in vitro* ve *in vivo* olarak artan kinaz aktivitesi gösterir. BCR/ABL1'in düzensiz TK aktivitesinin, KML'de hem gerekli hem de yeterli bir başlangıç tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (Mathisen vd., 2014; Pasic ve Lipton, 2017; Singh ve Coumar, 2019).



Şekil 1.2. Kaynaşmış BCR-ABL1 geni ile kromozomal translokasyonun şematik gösterimi ve Ph kromozomunun oluşumu (Singh ve Coumar, 2019)

Diğer kinazlar gibi, ABL1 kinaz da ortak bir yapısal kıvrıma sahiptir. ABL1'in katalitik bölgesi çift lobludur, bir *N*-terminal lob ve menteşe kalıntıları olarak bilinen amino asit kalıntılarının kısa bir zincirine bağlı bir *C*-terminal lob içerir. ATP, *C*-lob ve *N*-lob arasında oluşan derin yarığa bağlanır (Şekil 1.3). *N*-terminal lob, 5 antiparalel β -tabaka ve bir α C sarmalından meydana gelir; *C*-lob ise ağırlıklı olarak α sarmalından oluşur ve katalitik göbeğin genişliğini kaplayan uzun sarmallar içerir. ATP'nin adenin bazı, *N* ve *C* loblarını birbirine bağlayan menteşe bölgesi kalıntıları (GLU316 ve MET318) ile iki hidrojen bağı oluşturur (Singh ve Coumar, 2019).

ATP bağlama cebinin arkasındaki treonin 315 kalıntısı, "kapı bekçisi" olarak adlandırılır ve kinaza karşı inhibitör bağlanma ve özgülüğün önemli bir belirleyicisidir. Bu bekçi kalıntısındaki treonin 315'in izolösine (T315I) nokta mutasyonları, ABL1 inhibitörleri de dâhil olmak üzere ATP rekabetçi TK inhibitörlerinde ilaç direncinin ana nedenidir. Kinazın en esnek bölümü, kinazın aktivasyonundan sorumlu olan aktivasyon döngüsüdür. Aktivasyon döngüsü, *N* terminalinde karakteristik bir "DFG" motifine (aspartik asit-fenilalanin-glutamik asit) sahiptir. Aktif durumda, aktivasyon döngüsü, DFG-motifi fenilalanin grubunun ATP bölgesi içine yerleştirildiği DFG-konformasyonu ile açık bir uyum içindedir. Bu durum, kinazlar arasında çok benzer. Öte yandan, aktif olmayan durumda, etkinleştirme döngüsü, DFG motifinin ATP bölgesine göre "dışa" dönük olduğu farklı şekillerde olabilir. Bu ABL1 kinaz inhibitörlerinin çoğunun bağlandığı durumdur (Şekil 1.3) (Singh ve Coumar, 2019).



Şekil 1.3. BCR-ABL1 proteininin inhibitörlerle kompleks halinde kristal yapısı (yeşil renk). (A) İnhibitör, aktivasyon döngüsünün (kırmızı renk) kapalı konformasyonda olduğu ve DFG döngüsünün "içeride" konformasyonunda olduğu (PDB kodu: 3K5V) aktif olmayan durumuyla N-terminali ve C-terminali arasındaki yarığa bağlanmıştır. (B) İnhibitör, aktivasyon döngüsünün (kırmızı renk) açık konformasyonda ve DFG döngüsünün "dışarıda" konformasyonunda (PDB kodu: 2GQG) olduğu aktif durum ile N-terminal ve C-terminal arasındaki yarığa bağlanmıştır (Singh ve Coumar, 2019).

TK inhibitörleri, spesifik hücre sinyal yollarına müdahale eden ve birçok kanser türünün tedavisi için hedefe yönelik önemli bir ilaç sınıfıdır. TK inhibitörleri, uygun güvenlik profiline sahip küçük moleküllerdir ve kemoterapi veya radyasyon terapisi ile kolayca kombine edilebilirler. Bu hedefe yönelik tedavilerin kullanımında, genel popülasyonda direnç gelişimi ve tümör yanıtının eksikliği gibi sınırlamalar bulunmaktadır (Arora ve Scholar, 2005).

TK inhibitörlerinin ortaya çıkışı, KML'nin tedavi sonucunu büyük ölçüde değiştirmiştir. KML tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı hedefe yönelik küçük moleküllü ilaçların bazıları Tablo 1.1'de gösterilmektedir. Bu ilaçların yanı sıra, bazı moleküller ise klinik deneme aşamasındadır (Singh ve Coumar, 2019).

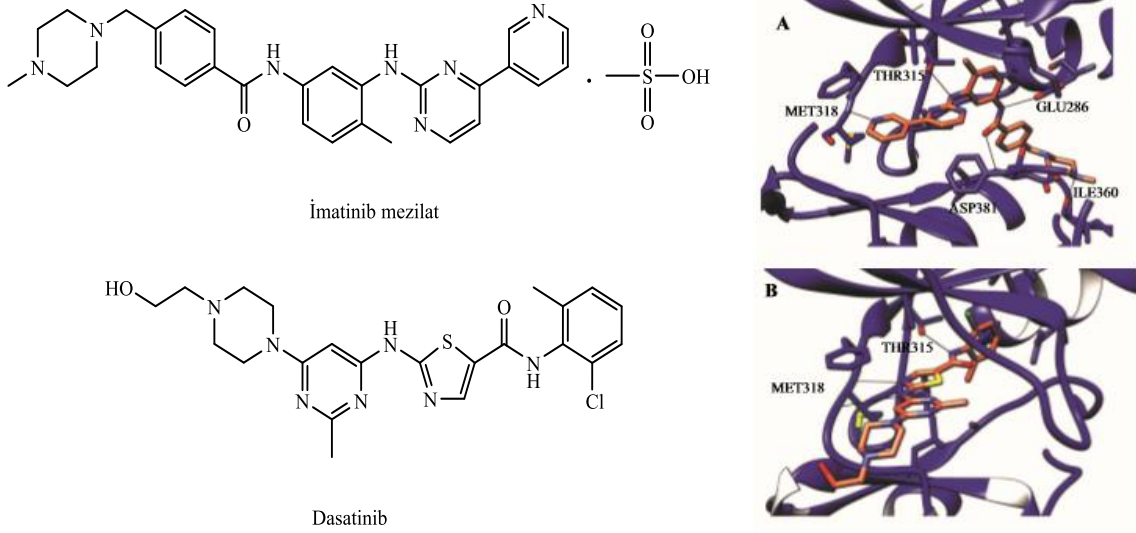
Tablo 1.1. FDA tarafından KML tedavisi için onaylanan bazı ilaçlar (Singh ve Coumar, 2019)

İlaç Adı	İlaç Hedefi	FDA Onaylı Endikasyonu
İmatinib	BCR-ABL1	KML Gastrointestinal Stromal Tümör
Dasatinib	BCR-ABL1 SRC	KML Akut Lenfositik Lösemi
Bosutinib	BCR-ABL1	KML
Ponatinib	BCR-ABL1	KML
Nilotinib	BCR-ABL1	KML

Daha önceki tedavi seçeneklerine göre daha iyi etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik gösteren imatinib, 2001 yılında ABD FDA tarafından KML'nin tedavisi için onaylanan birinci nesil bir TK inhibitörüdür. İmatinib, trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) inhibitörü olarak tanıtılmıştır; ancak daha sonra güçlü bir ABL1 inhibitörü olduğu bulunmuştur. Ancak ileri evredeki KML hastaları, BCR-ABL1'in TK enzimindeki mutasyonlar nedeniyle imatinib tedavisine dirençli hale gelirler. İmatinibe direnç, birincil ve edinilmiş direnç olarak değerlendirilebilir. Birincil direnç nadir bir olaydır ve hastalar Avrupa Lösemi Ağı (ELN) veya Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) kılavuzları tarafından belirlenen herhangi bir dönüm noktası yanıtını elde edememiştir. Birincil direnç mekanizması iyi anlaşılmamıştır; ancak kanser kök hücrelerinin varlığı olası nedenlerden biri olabilir. Edinilmiş dirençte, hastalar ilaca dirençli hale gelmeden önce genellikle ilaçlara çeşitli zaman dilimlerinde tepki verirler (Singh ve Coumar, 2019).

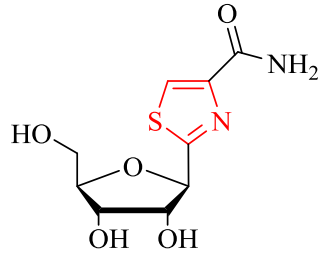
Tiyazol halkası taşıyan dasatinib, çoklu kinaz aktivitesine sahip ikinci nesil bir TK inhibitörüdür. BCR-ABL1 kinazın inhibisyonuna ek olarak, SRC ailesi kinazları CD117 mast/kök hücre büyüme faktörü reseptörü (c-KIT), PDGFR ve efrin (Eph) reseptörü kinazlarına karşı inhibitör aktivite göstermektedir. Açık uzatılmış bir konformasyondaki aktivasyon döngüsü ile ABL1'in aktif durumuna bağlanır. DFG motifinde, ASP381 içeri doğru ATP bölgesine bakar. Dasatinib, aktivasyon döngüsünü uzatmak için serbest kılan imatinib ve nilotinibden farklı olarak spesifiklik cebine girmez (Şekil 1.4). Dasatinib, imatinibden daha az etkileşime girer, yine de, çoklu kinaz inhibitör aktiviteleri ile güçlü bir ABL1 kinaz inhibitörüdür. T315I mutasyonu haricinde birçok

imatinibe dirençli mutasyonu inhibe etme özelliğiyle imatinibe dirençli KML'nin tedavisinde kullanılmaktadır (Abruzzese vd., 2014; Pasic ve Lipton, 2017; Singh ve Coumar, 2019).



Şekil 1.4. BCR-ABL1 ile birlikte kristal kompleksi içinde çeşitli BCR-ABL1 inhibitörlerinin bağlanma düzeni. (A) İmatinib, (B) Dasatinib (Singh ve Coumar, 2019).

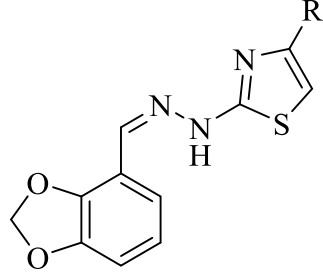
Literatürde tiyazol halkası taşıyan bileşiklerin antitümör etkileri üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Antitümör etkili tiazofurin ve bleomisin (Popsavin vd., 2014; Akalın Çiftçi vd., 2017) de tiyazol halkası taşımaktadırlar (Şekil 1.5) (Kashyap vd., 2012; Leoni vd., 2014a; 2014b; Ayati vd., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015; Das vd., 2016). Tiyazol halkası taşıyan antikanser etkili bileşikler, etkilerini matriks metalloproteinaz (MMP) inhibisyonu (Kaplancıklı vd., 2017b), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) inhibisyonu (Krishnaiah vd., 2012), siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonu (Abdelazeem vd., 2014), tübülün inhibisyonu (Romagnoli vd., 2012; Banimustafa vd., 2013; Salehi vd., 2013; Guggilapu vd., 2017), Akt kinaz inhibisyonu (Chang vd., 2012; Altıntop vd., 2018a), histon deasetilaz (HDAC) inhibisyonu (Anandan vd., 2007) gibi farklı etki mekanizmaları ile göstermektedirler. Bununla beraber, tiyazol halkası taşıyan antikanser etkili bazı bileşiklerin lipid kinaz (fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)), protein kinaz (TK ve serin/treonin kinazlar (STK)), HDAC, Bcl-2 ve MMP inhibitör etkileri üzerine patent alınmıştır (Leoni vd., 2014a; 2014b; Morigi vd., 2015; Sever vd., 2019).



Şekil 1.5. Tiazofurin

Literatür bilgileri ışığında, bu çalışmada, yeni tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş (Tablo 1.2) ve bu bileşiklerin K562 kronik miyeloid lösemi üzerindeki *in vitro* sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Aktif olduğu tespit edilen bileşiklerin antikanser aktivitelerinin seçiciliğini belirlemek için, normal periferal kan mononükleer hücreleri (PBMC) üzerine sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca seçici antikanser etki gösteren bileşiklerin diğer lösemi hücre dizileri (HL-60, MT-2 ve Jurkat) üzerine sitotoksik etkileri ve K562 hücre dizisi üzerine apoptotik/nekrotik etkileri belirlenmiştir. Buna ek olarak, seçici antikanser etki gösteren bileşiklerin ABL1 kinaz dâhil olmak üzere sekiz farklı TK enzimine karşı inhibitör etkileri de araştırılmıştır. Son olarak, ABL1 kinaz inhibitörü etki gösteren bileşiklerin bu enzime bağlanma kapasiteleri MOE 2018.01 programı kullanılarak incelenmiştir.

Tablo 1.2. *Sonuç bileşikleri*

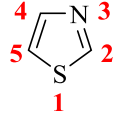


Bileşik	R
2a	Fenil
2b	4-Nitrofenil
2c	4-Siyanofenil
2d	4-Triflorometilfenil
2e	4-Florofenil
2f	4-Klorofenil
2g	4-Bromofenil
2h	4-Metilfenil
2i	4-Metoksifenil
2j	4-Metilsülfonilfenil
2k	Naftalen-2-il
2l	3-Florofenil
2m	3-Klorofenil
2n	2,4-Diklorofenil
2o	3,4-Diklorofenil
2p	Tiyofen-3-il

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgiler

Tiyazol, birinci konumunda kükürt ve üçüncü konumunda azot atomu taşıyan beş üyeli heteroaromatik bir halka sistemidir (Şekil 2.1) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999). Tiyazol halka sistemi üzerine çalışmalar 19. yüzyılın sonlarında başlamıştır (Hantzsch ve Weber, 1887; Mustafa vd., 2004; Siddiqui vd., 2009).

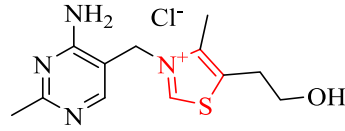


Şekil 2.1. Tiyazol halkası

İlk defa 1887 yılında Hantzsch ve Weber tiyazol halkasını “tiyofen serilerinin piridini” olarak tanımlamıştır (Mustafa vd., 2004). Tiyazol ($pK_a = 2.52$), piridinden daha zayıf bir bazdır. C-2 Konumunda elektron salan sübstitüentlerin varlığı bazlığı artırırken, C-5 konumunda elektron çekici sübstitüentler bazlığı azaltmaktadır (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).

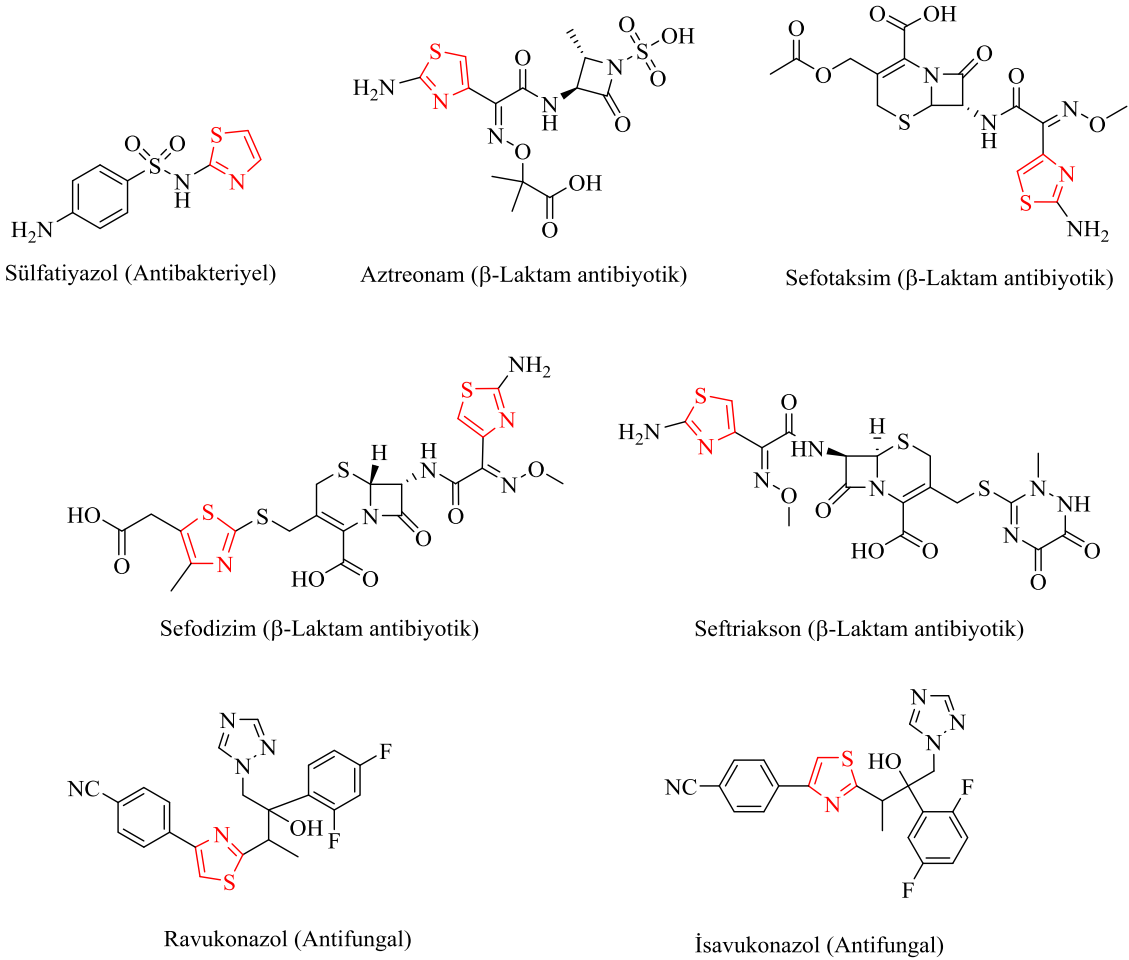
Biyolojik aktivite ve kimyası bakımından incelendiğinde, literatürde tiyazol halka sistemine dair birçok çalışma yer almaktadır (Kashyap vd., 2012; Leoni vd., 2014a; 2014b; Ayati vd., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015; Das vd., 2016). Tiyazol halka sistemi için antikanser (Morigi vd., 2015; de Santana vd., 2018; de Siqueira vd., 2019), antibakteriyel (Kashyap vd., 2018), antifungal (Lino vd., 2018), antioksidan (Geronikaki vd., 2013), antikonvülzan (Mishra vd., 2015), antiprotozoal (Makam vd., 2014), antidiyabetik (Khatik vd., 2018), antiviral (Xu vd., 2014), antihipertansif (Turan-Zitouni vd., 2000), analjezik ve antienflamatuvar (El-Achkar vd., 2015; Liaras, Fesatidou ve Geronikaki, 2018) aktiviteler bildirilmiştir.

Tiyazol halka sistemi, doğal ve sentetik birçok bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Tiyazol halkası taşıyan doğal bileşiklerin en önemlisi, suda çözünen vitaminlerden biri olan tiyamindir (B_1 vitamini) (Şekil 2.2).

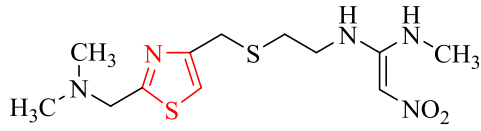


Şekil 2.2. Tiyamin

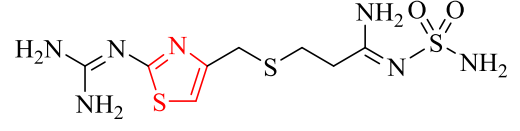
Günümüzde klinik kullanımda olan birçok ilacın yapısında tiyazol halkası bulunmaktadır. Antikanser etkili bleomisin, tiazofurin ve dasatinib; β -laktam antibiyotikler aztreonam, sefotaksim, sefodizim, seftriakson; antibakteriyel etkili sülfatiazol; antifungal etkili isavukonazol, ravukonazol; antiretroviral etkili ritonavir; nonsteroidal antiinflamatuar meloksikam; histamin H_2 -reseptör blokörü antiülser etkili nizatidin ve famotidin tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlardır (Şekil 2.3) (Kashyap vd., 2012; Leoni vd., 2014a; 2014b; Ayati vd., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015).



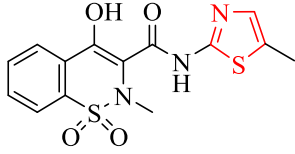
Şekil 2.3. Tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlar



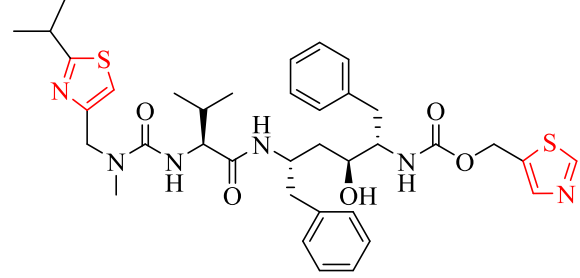
Nizatidin (Histamin H₂-reseptör blokörü)



Famotidin (Histamin H₂-reseptör blokörü)



Meloksikam (Nonsteroidal antienflamatuvar)



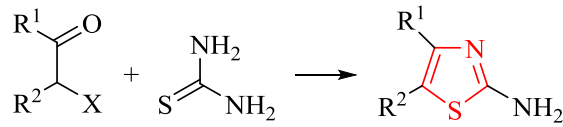
Ritonavir (Antiretroviral)

Şekil 2.3. (Devam) Tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlar

2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Elde Ediliş Yöntemleri

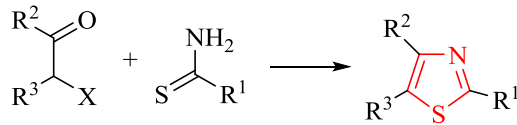
2.2.1. α -Haloketonlardan tiyazol eldesi

1887 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, α -haloketonlar ile tiyoüre bileşiğinin reaksiyonu (Hantzsch tiyazol sentezi) sonucu yüksek verimlilikte 2-aminotiyazol türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 2.4) (Eicher ve Hauptmann, 2003; Mustafa vd., 2004).



Şekil 2.4. Hantzsch tiyazol sentezi

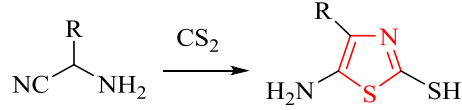
α -Haloketonlar ile tiyoamit türevlerinin reaksiyonu sonucu da tiyazol türevleri meydana gelmektedir.



Şekil 2.5. α -Haloketonların tiyoamitler ile reaksiyonu

2.2.2. α -Aminonitrillerden tiyazol sentezi

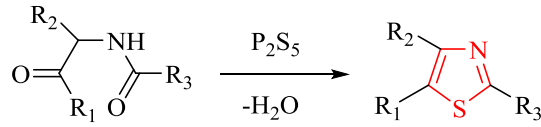
Cook-Heilbron tiyazol sentezinde; α -aminonitrillerin karbon disülfür, karbonil sülfür, izotiyosiyanatlar, ditiyokarboksilli asitlerin tuzları veya esterleri ile tepkimesi sonucu 5-aminotiyazol türevleri meydana gelmektedir (Şekil 2.6) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.6. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

2.2.3. α -(Açilamino)ketonlardan tiyazol sentezi

Gabriel sentezinde, α -(açilamino)ketonların fosfor pentasülfür ile tepkimesi sonucu tiyazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.7) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).

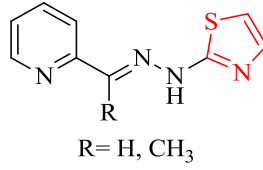


Şekil 2.7. Gabriel Sentezi

2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri Üzerine Çalışmalar

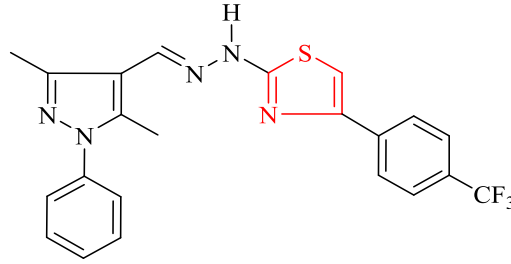
Literatürde tiyazolil hidrazon türevlerinin antitümör aktiviteleri üzerine birçok çalışma yer almaktadır.

Easmon vd., (1997) benzotiyazolil ve tiyazolil hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin antiproliferatif aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Test edilen tiyazolil hidrazon türevlerinin özellikle Burkitt lenfoma hücrelerine karşı oldukça iyi antikanser etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Bazı bileşiklerin hidroksiüre ile karşılaştırıldığında 13-900 kata kadar daha iyi antikanser etki gösterdiği ve hidroksiüreye karşı çapraz direnç gelişmediği saptanmıştır (Şekil 2.8).



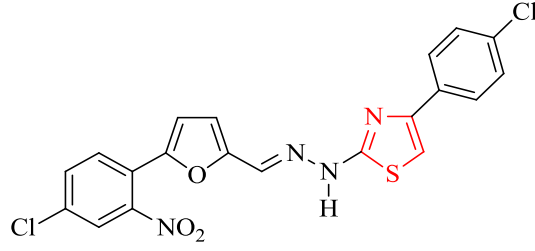
Şekil 2.8. Piridin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri

Altıntop vd., (2014a) pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazonlar sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Cisplatin (IC₅₀= 0.01 mM) ile karşılaştırıldığında, bu seride 2-[2-((3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazinil]-4-[4-(triflorometil)fenil]tiyazol bileşiğinin (Şekil 2.9) A549 hücre dizisine (IC₅₀= 0.0316 mM) karşı en aktif bileşik olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bileşiğin NIH/3T3 hücre dizisine karşı daha yüksek IC₅₀ değerinde (1 mM) etkisini göstermesi, A549 hücre dizisine karşı antikanser etkisinin seçici olduğunu göstermiştir.



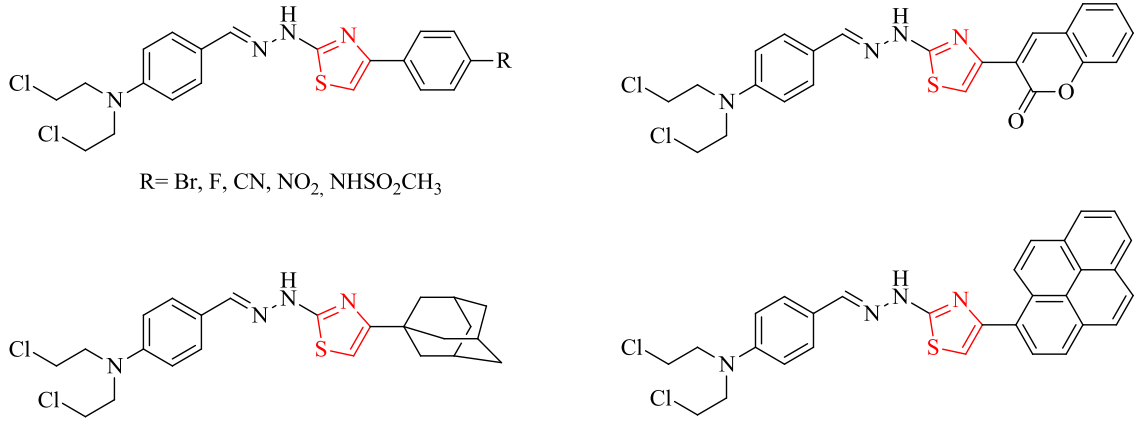
Şekil 2.9. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

Altıntop vd., (2014b) nitro süstitüe furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazonlar sentezlemişler ve bu türevlerin MCF-7 insan meme adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizilerine karşı antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Cisplatin (IC₅₀= 31.2 µg/mL) ile kıyaslandığında, bu seride 2-[2-((5-(4-kloro-2-nitrofenil)furan-2-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol bileşiğinin (Şekil 2.10) MCF-7 hücre dizisine (IC₅₀= 125 µg/mL) karşı seçici antikanser etki (NIH/3T3 hücre dizisi için IC₅₀ > 500 µg/mL) gösterdiği saptanmıştır.



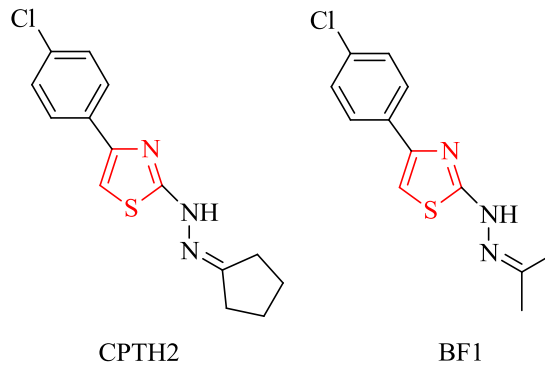
Şekil 2.10. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

Łączkowski vd., (2014) tiyazol türevi nitrojen mustardlar sentezlemişler ve elde ettikleri bileşiklerin MV4-11 bifenotipik B miyelomonositik lösemi, MCF-7 insan meme karsinoma, A549 insan akciğer karsinoma, HCT116 insan kolon karsinoma ve BALB/3T3 normal fare fibroblast hücrelerine karşı antiproliferatif etkilerini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.11). (*E*)-4-((2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin, (*E*)-*N,N*-bis(2-kloroetil)-4-((2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)anilin, (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid, (*E*)-*N,N*-bis(2-kloroetil)-4-((2-(4-(adamant-1-il)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)anilin bileşikleri MV4-11 hücreleri üzerine antiproliferatif etkilerini 0.634-3.61 µg/mL IC₅₀ aralığında göstermişlerdir. (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid bileşiği sırasıyla 2.32±0.6 µg/mL ve 2.81±0.9 µg/mL IC₅₀ değerleri ile MCF-7 ve HCT116 hücre dizilerine karşı da çok güçlü antiproliferatif etki göstermiştir. Bu bileşiğin klinikte insan solid tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antikanser ilaç olan cisplatine benzer etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. (*E*)-4-((2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin ve (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid bileşiklerinin BALB/3T3 hücre dizisine karşı düşük sitotoksik etkileri, bu bileşiklerin antikanser etkilerinin seçici olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamidin DNA bazları ile oluşturduğu model kompleks sistemlerin etkileşim ve bağlanma enerjilerinin kuantum kimyasal hesaplamaları da yapılmıştır. Bu bileşiğin guanin ile etkileşiminin, diğer nükleobazlarla etkileşiminden çok daha güçlü olduğu bulunmuştur. İnsan topoizomeraz II (hTopoII) enziminin ATP-bağlama alanı ve DNA bağlanma sitesi ile bilgisayar simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Test edilen bileşikler, potansiyel hTopoII inhibitörleri olarak tanımlanmışlardır.



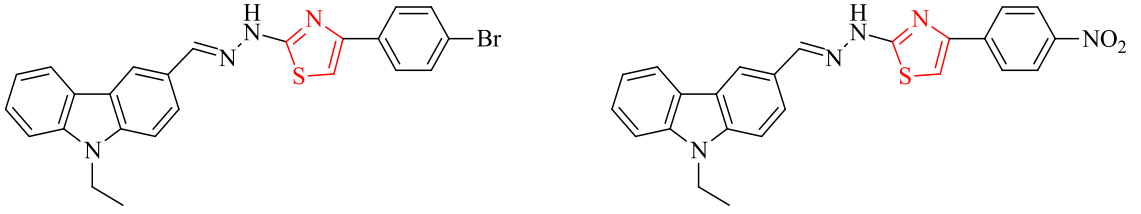
Şekil 2.11. Tiyazol türevi nitrojen mustardlar

Daha önce yapılan bir çalışmada, Chimenti vd. (2009) tarafından siklopentiliden-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]hidrazon (CPTH2) *in vitro* ve *in vivo* Gcn5p ağını modüle eden bir histon asetiltransferaz (HAT) inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Secci vd. (2014) ise, CPTH2 öncü bileşiğinden yola çıkarak tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin HAT inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-2-(propan-2-iliden)hidrazin (BF1) bileşiği, histon H3 asetilasyonu için substrat selektivitesi ve *in vitro* rekombinant HAT Gcn5 ve p300 üzerine inhibitör aktivite göstermiştir. BF1, HeLa servikal adenokarsinoma (kontrol), U87 glioblastoma ve SK-N-BE(2) nöroblastoma hücreleri üzerinde denenmiştir. BF1 uygulaması ile geniş çaplı histon H3 asetilasyonu ve lizin 18 spesifik asetilasyonu azalmıştır (Şekil 2.12).



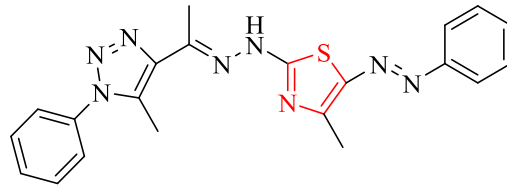
Şekil 2.12. CPTH2 ve BF1

Tran Nguyen vd., (2015) karbazol halka sistemi taşıyan tiyazol türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer, MCF-7 insan meme ve HT-29 insan kolon kanser hücre dizilerine karşı sitotoksik etkilerini incelemişlerdir (Şekil 2.13). Bu türevler arasında, 4-(4-bromofenil)-2-(2-((9-etil-9*H*-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)tiyazol ve 2-(2-((9-etil-9*H*-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol üç kanser hücre dizisine karşı kayda değer antikanser etki göstermişlerdir (Şekil 2.13). Bu türevlerin antioksidan etkileri de araştırılmıştır. Test edilen bileşiklerin referans bileşik olan butilhidroksitoluenden (BHT) daha yüksek antioksidan etki gösterdikleri tespit edilmiştir.



Şekil 2.13. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri

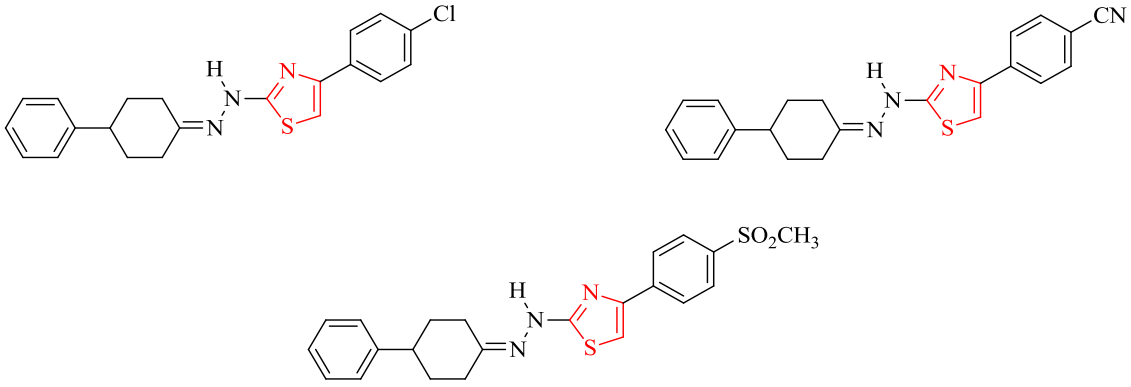
Gomha vd., (2015) triazol halkası taşıyan tiyazol, tiyadiazol ve pirido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-5(1*H*)-on türevleri elde etmişler ve bu türevlerin MCF-7 insan meme karsinoma ve HepG2 insan hepatosellüler karsinoma hücre dizileri üzerine antikanser etkilerini ve yapı-etki ilişkilerini değerlendirmişlerdir. Yapılan etki testlerinde, 4-metil-2-(2-(1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazinil)-5-(fenildiazenil)tiyazol bileşiği MCF-7 ve HepG2 hücre dizilerine (sırasıyla IC₅₀= 3.4±0.23 µM ve 1.19±0.07 µM) karşı kayda değer etki göstermiştir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi

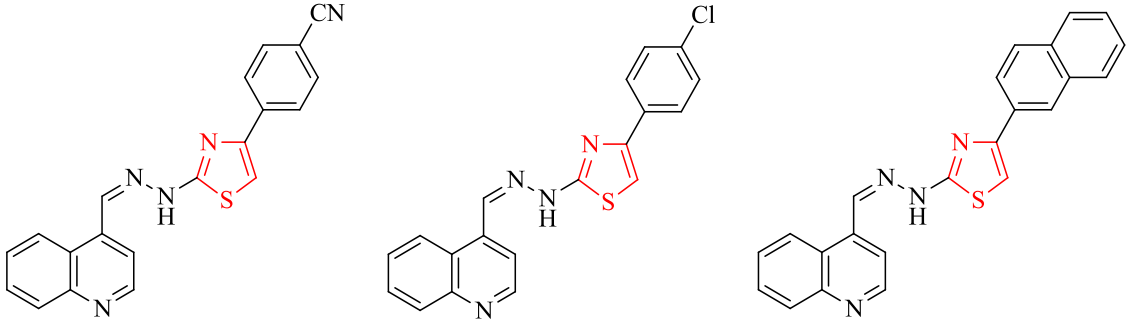
Kaplancıklı vd., (2017a) tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, HepG2 insan hepatosellüler karsinoma,

C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Cisplatin ($IC_{50}=0.091$ mM) ile karşılaştırıldığında, 4-(4-metilsülfonilfenil)-2-(2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil)tiyazolün, HepG2 hücre dizisine ($IC_{50}= 0.316$ mM) karşı en umut verici antikanser ajan olduğu bulunmuştur. Ayrıca 4-(4-klorofenil)-2-(2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil)tiyazol ve 4-(4-siyanofenil)-2-(2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil)tiyazol bileşikleri HepG2 hücre dizisine karşı sitotoksik etkilerini sırasıyla 0.81 mM ve 0.79 mM IC_{50} değerleri ile göstermişlerdir. Bu bileşiklerin selektivite indeks (SI) değerlerinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.15).



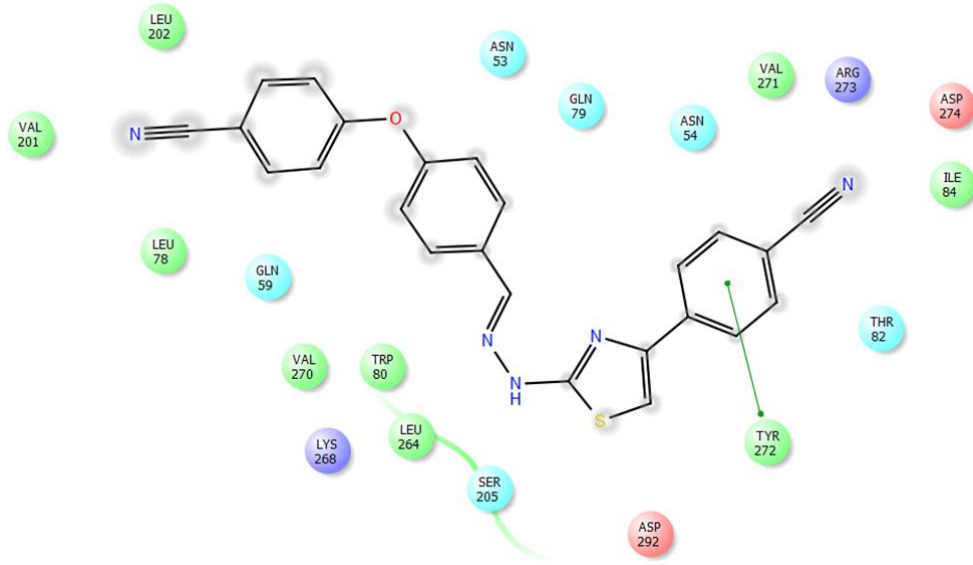
Şekil 2.15. 4-Aril-2-(2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil)tiyazol türevleri

Ergüç vd., (2018) kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazonlar sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, HepG2 insan hepatosellüler karsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast (sağlıklı) hücre dizileri üzerine sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. 4-(Naftalen-2-il)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol, A549 ve MCF-7 hücre dizilerine (sırasıyla 0.059 ± 0.007 mM ve 0.075 ± 0.005 mM IC_{50} değerleri ile) karşı cisplatinden (sırasıyla 0.084 ± 0.02 mM ve 0.140 ± 0.01 mM IC_{50} değerleri ile) daha seçici etki gösterdiği saptanmıştır (Şekil 2.16). 4-(4-Klorofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol bileşiğinin ($IC_{50}= 0.084\pm 0.001$ mM) HepG2 hücre dizisine karşı cisplatinden ($IC_{50}= 0.113\pm 0.006$ mM) daha etkili olduğu, 4-(4-siyanofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol bileşiğinin ($IC_{50}= 0.124\pm 0.02$ mM) ise HepG2 hücre dizisi üzerinde cisplatine benzer etki gösterdiği tespit edilmiştir.



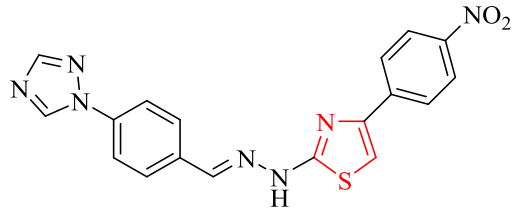
Şekil 2.16. Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri

Altıntop vd., (2018) Akt inhibitörü güçlü antikanser ajanlar geliştirmek amacıyla tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 (sağlıklı) fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Ayrıca en güçlü antikanser bileşiklerin apoptoz ve Akt yolağı üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. 2-[2-((4-(4-Siyanofenoksi)fenil)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazol bileşiğinin A549 ve C6 hücreleri üzerindeki seçici antikanser etkilerinden (sırasıyla $12.0 \pm 1.73 \mu\text{g/mL}$ ve $3.83 \pm 0.76 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerleri ile) dolayı bu serideki en umut verici antikanser ajan olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu bileşik (%32.8), C6 hücre dizisinde apoptozu cisplatinden (%28.8) daha fazla indüklemiş ve Akt enzimini önemli ölçüde (71.66 ± 4.09) inhibe etmiştir. Moleküler docking çalışmasına göre, bu bileşiğin 4-siyanofenil halkası Akt enziminin (PDB kodu: 4EJN) aktif bölgesinde Tyr272 amino asidi ile π - π etkileşimi göstermiştir. *In silico* absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) çalışmaları sonucu bu bileşiğin Lipinski'nin beş kuralına uyduğu belirlenmiş olup bileşiğin iyi oral biyoyararlanıma sahip olması öngörülmektedir.



Şekil 2.17. Tiyazolil hidrazon türevi bileşiğin Akt enziminin aktif bölgesindeki docking etkileşimleri

Akalin Çiftçi vd. (2017), imidazol/triazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazonlar sentezlemiştir. Bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Antikanser aktivite ve kolinesterazlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için, bütün bileşiklerin, Ellman'ın spektrofotometrik yönteminin bir modifikasyonu kullanılarak asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BuChE) inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Genel olarak, bileşikler C6 hücreleri üzerinde A549 hücrelerine kıyasla daha güçlü sitotoksik etki göstermişlerdir. Cisplatin ($IC_{50}=12.67\pm 3.06 \mu\text{g/mL}$) ile karşılaştırıldığında, bu seride 2-[2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol, $13.00\pm 1.00 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeri ile C6 hücreleri üzerindeki belirgin sitotoksik etkisinden ve NIH/3T3 hücre dizisine ($IC_{50}=733.33\pm 256.58 \mu\text{g/mL}$) karşı düşük sitotoksitesinden dolayı en umut verici ajan olarak tespit edilmiştir. Bu bileşiğin DNA sentezi inhibisyon yüzdesi %62.2 iken, cisplatinin inhibisyon yüzdesi ise %53.95'tir. Ayrıca bu bileşik, erken ve geç apoptotik hücre popülasyonunu (%18.3) cisplatinin (%16.3) daha fazla arttırmıştır. Bununla birlikte bu bileşik, AChE ve BuChE enzimlerine karşı herhangi bir inhibitör aktivite göstermemiştir. Bu sonuç, bu bileşiğin antikanser aktivitesi ile kolinesterazlar arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.



Şekil 2.18. 2-[2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
2,4'-Dibromoasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-1-(3-tiyenil)-1-etanon	: ChemCruz, ABD
2-Bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon	: Maybridge, İngiltre
2-Bromo-2',4'-dikloroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-2'-asetonafton	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3',4'-dikloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-floroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-floroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-kloroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-metilasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-metoksiasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-nitroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-siyanoasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-triflorometilasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
Absolü etanol	: J.T. Baker, Hollanda
ADP-Glo kinaz testi	: Promega Corporation, ABD
Apoptotik/nekrotik/sağlıklı hücreleri tespit etme kiti	: PromoKine, Almanya
Dimetil sülfoksit (DMSO)	: Wako Pure Chemical Industries, Japonya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck, Almanya
Fetal bovine serumu (FBS)	: Sigma-Aldrich, ABD
Kinaz selektivite profillemesi sistemi (TK-2)	: Promega Corporation, ABD
Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medium	: Wako Pure Chemical Industries, Japonya
Tiyosemikarbazit	: Fluka, Almanya

3.2. Kullanılan Hücre Dizileri

HL-60 Hücre dizisi	: Kumamoto Üniversitesi Hastanesi, Japonya
Jurkat Hücre dizisi	: Kumamoto Üniversitesi Hastanesi, Japonya
K562 Hücre dizisi	: Kumamoto Üniversitesi Hastanesi, Japonya
MT-2 Hücre dizisi	: Kumamoto Üniversitesi Hastanesi, Japonya
PBMC Hücre dizisi	: Precision Bioservices, ABD

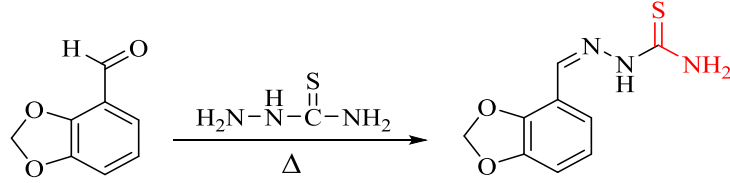
3.3. Kullanılan Cihazlar

Biorevo BZ-9000 floresan mikroskobu	: Keyence, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler-Toledo MP90, ABD
Hassas terazi	: Mettler-Toledo, ABD
Infinite M1000 mikrolaka okuyucu	: Tecan, Avusturya
IR spektrofotometresi	: Shimadzu, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, Japonya
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, Almanya
NMR spektrometresi	: Agilent, ABD

4. YÖNTEMLER

4.1. Başlangıç Maddesinin (1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1)

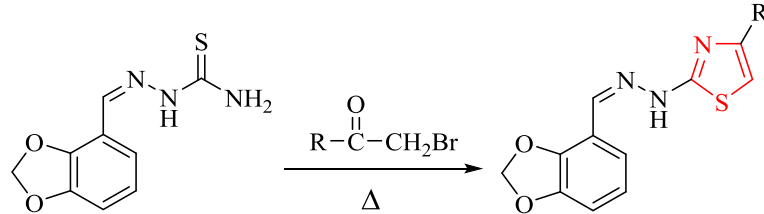
Eşdeğer miktar 2,3-metilendioksibenzaldehit ve tiyosemikarbazit etanol içinde 12 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Ürün etanol ile saflaştırılmıştır (Şekil 4.1) (Ergüç vd., 2018).



Şekil 4.1. 2,3-Metilendioksibenzaldehit tiyosemikarbazonun sentezi

4.2. Sonuç Maddelerinin (2a-p) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2)

Eşdeğer miktar 2,3-(metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1) ve 2-bromo-1-ariletanon türevi etanol içinde 8 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Ürün etanol ile saflaştırılmıştır (Şekil 4.2) (Ergüç vd., 2018).



Şekil 4.2. 4-Aril-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-yl)metylen)hidrazinil]tiyazol türevlerinin sentezi

4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

4.3.1. Erime noktası (E.N.) tespiti

Elde edilen bileşiklerin E.N. tayinleri, bir ucu kapalı kılcal tüpler içerisinde erime derecesi tayin cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

4.3.2. IR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, IRPrestige-21 Fourier Transform (FT) IR spektrometresinde alınmıştır.

4.3.3. ¹H NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşikler DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra, ¹H NMR spektrumları 400 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

4.3.4. ¹³C NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşikler DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra, ¹³C NMR spektrumları 100 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

4.3.5. Kütle spektrumlarının alınması

Bileşiklerin Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) analizleri, metanol içinde çözelti haline getirildikten sonra elektrosprey iyonlaştırma (ESI) yöntemi ile kütle spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

4.4. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sonuç bileşiklerinin antikanser etkileri için değerlendirme yapılırken, ilk aşamada, bileşiklerin sitotoksik etkileri hücre canlılığı testi ile tespit edilmiştir. İkinci aşamada, önemli sitotoksik etki gösteren bileşiklerin apoptotik/nekrotik ve TK inhibitör etkileri belirlenmiştir.

4.4.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması ve test bileşiklerinin uygulanması

K562, HL-60, MT-2, Jurkat insan lösemi ve PBMC hücreleri %10 fetal bovine serumu (FBS) ve 89 µg/mL streptomisin ile takviye edilmiş RPMI 1640 içinde %5 CO₂ içeren nemlendirilmiş bir atmosferde 37 °C'de kültüre edilmiştir. Deneylede, tüm kanser hücre dizileri ve PBMC dizisi sırasıyla 2 x 10⁴ hücre/mL ve 1 x 10⁶ hücre/mL olacak şekilde 24-kuyucuklu ve 96-kuyucuklu plakalarda 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bileşiklerin ve imatinibin stok çözeltileri 0.1-10 mM arasındaki konsantrasyonlarda DMSO içerisinde hazırlanmış ve taze kültür ortamıyla ilave seyreltme yapılmıştır. Nihai kültür ortamındaki DMSO konsantrasyonu, hücre canlılığı üzerinde hiçbir etkisi olmayacak şekilde %1'dir (Altıntop vd., 2017).

4.4.2. Hücre canlılığı testi

Tiyazolil hidrazon türevlerinin (**2a-p**) ve imatinibin hücre canlılığı üzerindeki etkileri, literatürde tarif edildiği gibi 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi ile belirlenmiştir. Hücreler, 37°C'de bileşiklerin çeşitli konsantrasyonlarına (1-100 µM) 24 saat boyunca maruz bırakılmıştır. Hücreler daha sonra MTT çözeltisi ile boyanmış ve 4 saat daha inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda, üst faz uzaklaştırılmış ve formazan kristallerini çözmek için her bir kuyucuğa 100 µL

DMSO eklenmiştir. Çözeltinin absorbanı, 630 nm'de arka plan çıkarımı ile 550 nm'lik bir dalga boyunda Infinite M1000 plaka okuyucusu kullanılarak ölçülmüştür. Tüm deneyler üç kez yapılmış ve IC₅₀ değerleri absorbanı kontrol değerlerinin %50'sine düşüren ilaç konsantrasyonları olarak tanımlanmıştır.

Bileşiklerin SI değerleri aşağıdaki formül kullanılarak belirlenmiştir (Zhou vd., 2016).

$$SI = \text{PBMC hücre dizisi için IC}_{50} / \text{K562 hücre dizisi için IC}_{50}$$

4.4.3. Hücre ölümünün tespiti

K562 Hücreleri, 10 µM konsantrasyonda bu serideki en etkili bileşikler ve imatinib ile birlikte 12 saat boyunca inkübe edilmiştir. Apoptotik/nekrotik/sağlıklı hücreleri tespit etme kit protokolü, üretici firmanın kullanım talimatlarına göre uygulanmıştır. Hücreler iki kez 1 x bağlama tamponu ile yıkandıktan sonra, boyama solüsyonu (50 µL 1 x bağlama tamponu, 5 µL floresan izotiyosiyanat (FITC)-Anneksin V çözeltisi, 5 µL etidyum homodimer III çözeltisi ve 5 µL Hoechst 33342 çözeltisi) eklenmiş ve karanlıkta oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra hücreler 1 x bağlama tamponu ile yıkanmış ve hepsi bir arada Bioevo BZ-9000 floresan mikroskobu ile analiz edilmiştir. Sağlıklı hücrelerin (Hoechst 33342), apoptotik hücrelerin (Anneksin V), geç apoptotik veya nekrotik hücrelerin (Anneksin V ve etidyum homodimer III) ve nekrotik hücrelerin (Etidyum homodimer III) sayısı daha önce tarif edildiği gibi sayılmıştır (Tateishi vd., 2017).

4.4.4. Kinaz inhibisyon testi

ABL1 kinaz profili tahlil protokolü, üretici firmanın talimatları modifiye edilerek uygulanmıştır (Çiftçi vd., 2018). Bu sistemde, ABL1, meme tümörü kinazı (BRK), Bruton'un TK'sı (BTK), C-terminal Src kinaz (CSK), FYN A, lenfosit spesifik protein tirozin kinaz (LCK), LYN B ve SRC olmak üzere sekiz kinaz kullanılarak çoklu doz-yanıt deneyleri gerçekleştirilmiştir. ABL1 kinazı ve substratı sırasıyla 95 µL 2.5 x kinaz tamponu ve 100 µM ATP çözeltisinin 15 µL'si ile seyreltilmiştir. Daha sonra, ABL1 kinazın reaksiyonu, 384 kuyucuklu plakta, değişen konsantrasyonlarda (0.1-100 µM) 2 µL bileşik çözeltisi, 4 µL kinaz çalışma stoku ve 4 µL ATP/substrat çalışma stoku içerisinde kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyon sonrası, ABL1 kinazın aktivitesi, ADP-Glo kinaz deneyi kullanılarak tespit edilmiş ve bileşiklerin doz-yanıt modundaki kinaz inhibitör aktiviteleri, Infinite M1000 lüminesans plaka okuyucusu ile ölçülmüştür. Kinaz aktivitesini %50 azaltmak için gereken test

edilen bileşik IC₅₀ değerleri ImageJ yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır (Altıntop vd., 2018b).

4.5. Moleküler Docking alışması

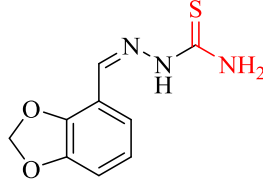
ABL1 kinaz bölgesinin imatinib ile kompleks halinde kristal yapısı, protein veri bankasından (PDB kodu: 1IEP) elde edilmiştir. Docking simülasyonları öncesinde, bileşik **2j** ve 1IEP hazırlığı, hidrojenlerin eklenmesini, bağlanma düzeninin atanmasını ve doğru protonasyonun değerlendirilmesini kapsayacak şekilde yapılmıştır (Radwan vd., 2016; Koga vd., 2017). MOE 2018.01 yazılımı (Chemical Computing Group, Montreal, Kanada), varsayılan parametrelerini kullanarak hazırlık, etkileşimli docking, görselleştirme ve analiz prosedürlerinde kullanılmıştır. En iyi skor pozunu seçilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Kimyasal Çalışmalar

5.1.1. 2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1)

2,3-Metilendioksibenzaldehit (0.03 mol; 4.50 g) ve tiyosemikarbazit (0.03 mol; 2.73 g) kullanılarak Yöntem 1'e göre sentezlenmiştir (Şekil 5.1).

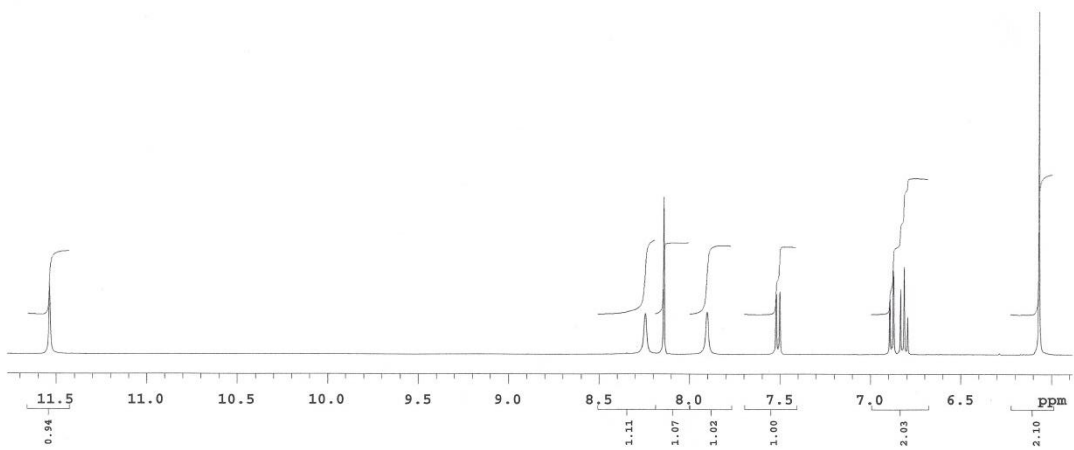


Şekil 5.1. Bileşik 1

Verim : %85

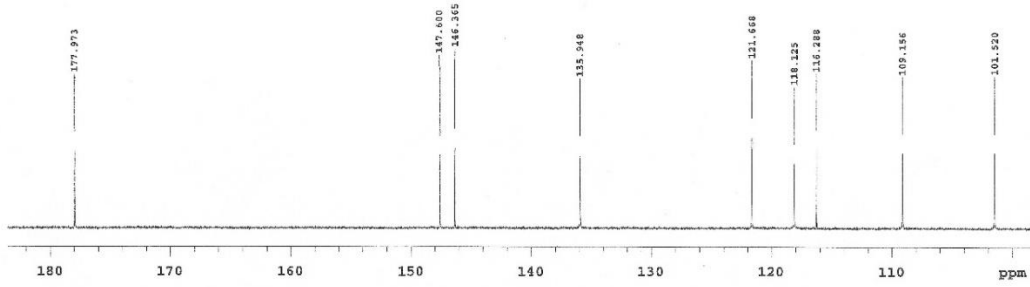
E.N. : 223 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.07 (s, 2H), 6.82 (t, *J*= 7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*= 1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*= 1.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.54 (s, 1H) (Şekil 5.2).



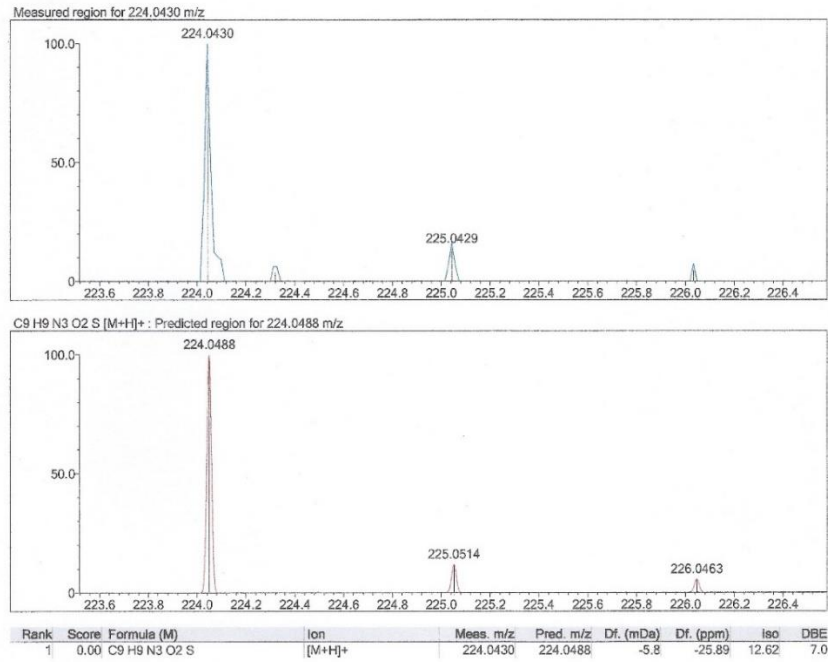
Şekil 5.2. Bileşik 1'e ait ¹H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 101.52 (CH_2), 109.16 (CH), 116.29 (CH), 118.13 (C), 121.67 (CH), 135.95 (CH), 146.37 (C), 147.60 (C), 177.97 (C) (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Bileşik 1'e ait ^{13}C NMR spektrumu

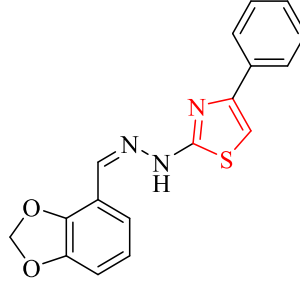
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 224.0488, bulunan: 224.0430 (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Bileşik 1'e ait HRMS spektrumu

5.1.2. 4-Fenil-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2a)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromoasetofenon (1.5 mmol; 0.2986 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.5).

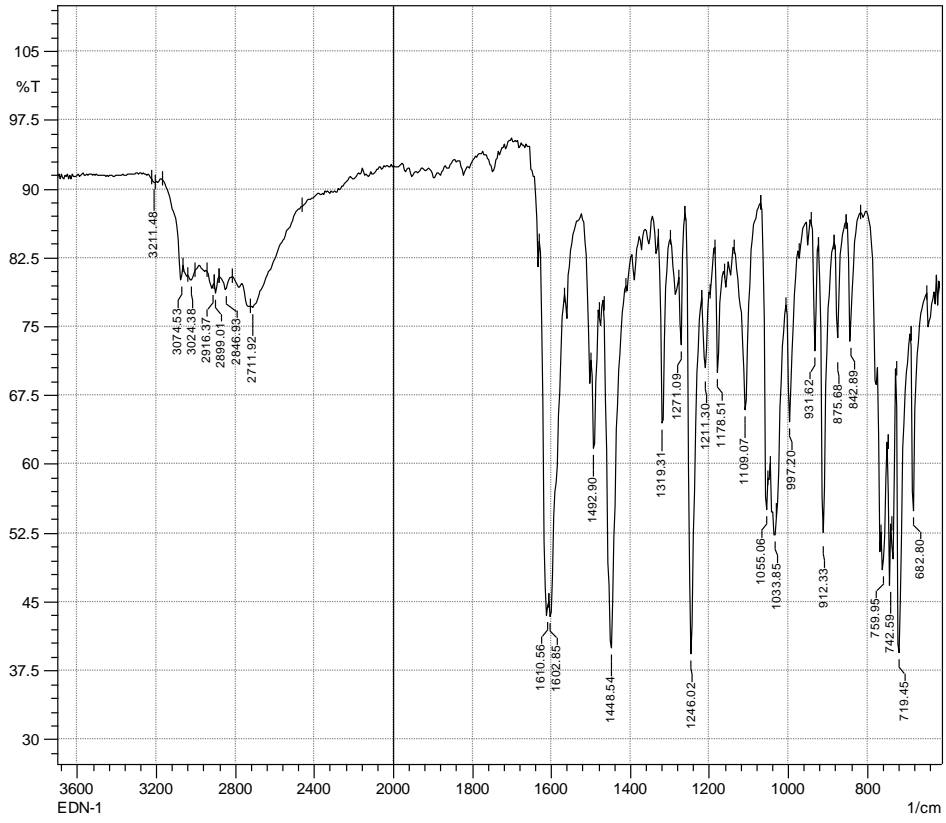


Şekil 5.5. Bileşik 2a

Verim : %86

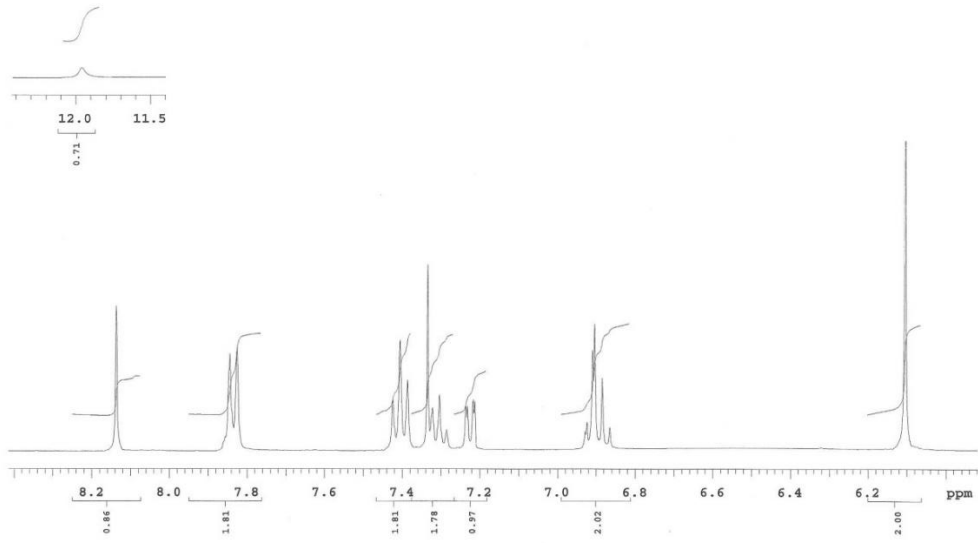
E.N. : 233.3 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3211.48 (N-H gerilim bandı), 3074.53, 3024.38 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2916.37, 2899.01, 2846.93, 2711.92 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1610.56, 1602.85, 1492.90, 1448.54 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1319.31, 1271.09, 1211.30, 1178.51, 1109.07, 1055.06, 1033.85 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 997.20, 931.62, 912.33, 875.68, 842.89, 759.95, 742.59, 719.45, 682.80 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.6).



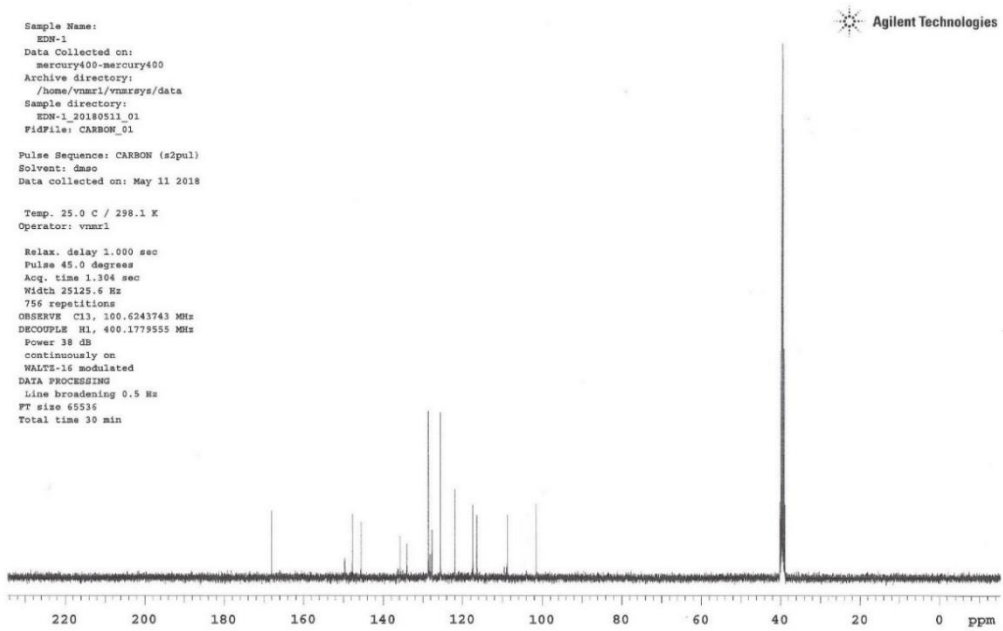
Şekil 5.6. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.10 (s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.22 (dd, $J= 1.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.41 (t, $J= 7.2$ Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, $J= 7.2$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 11.95 (brs, 1H) (Şekil 5.7).



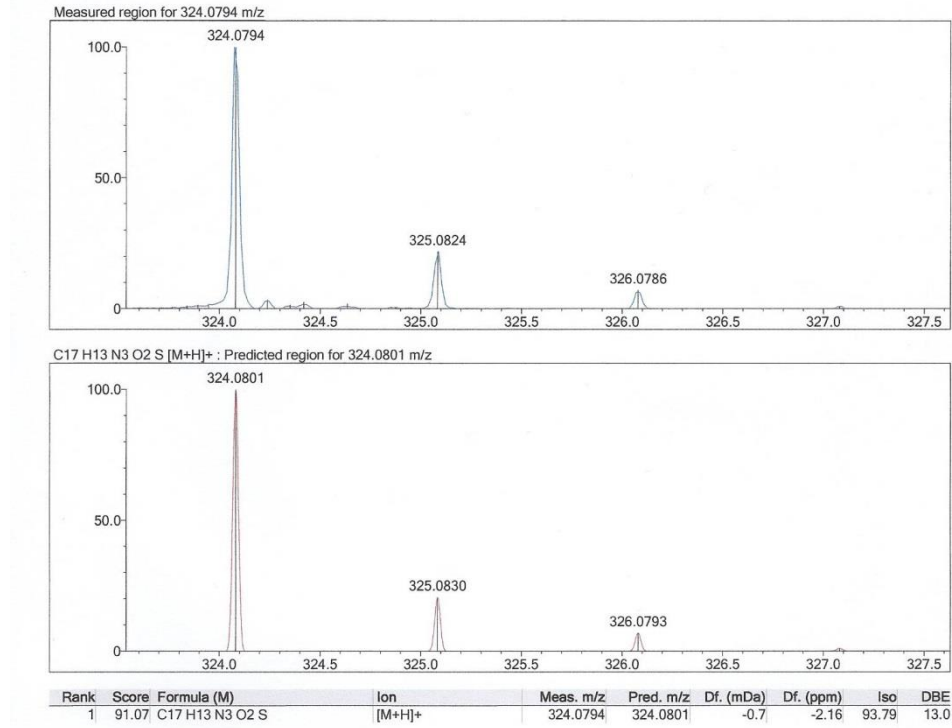
Şekil 5.7. Bileşik 2a'ya ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 101.50 (CH_2), 108.78 (CH), 116.44 (2CH), 117.39 (C), 121.96 (CH), 125.61 (2CH), 127.74 (CH), 128.65 (2CH), 134.11 (C), 135.79 (CH), 145.56 (C), 147.74 (C), 149.67 (C), 168.07 (C) (Şekil 5.8).



Şekil 5.8. Bileşik 2a'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

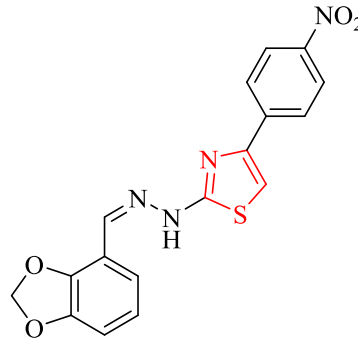
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{13}N_3O_2S$ için hesaplanan: 324.0801, bulunan: 324.0794 (Şekil 5.9).



Şekil 5.9. Bileşik 2a'ya ait HRMS spektrumu

5.1.3. 4-(4-Nitrofenil)-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2b)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (1.5 mmol; 0.3661 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.10).

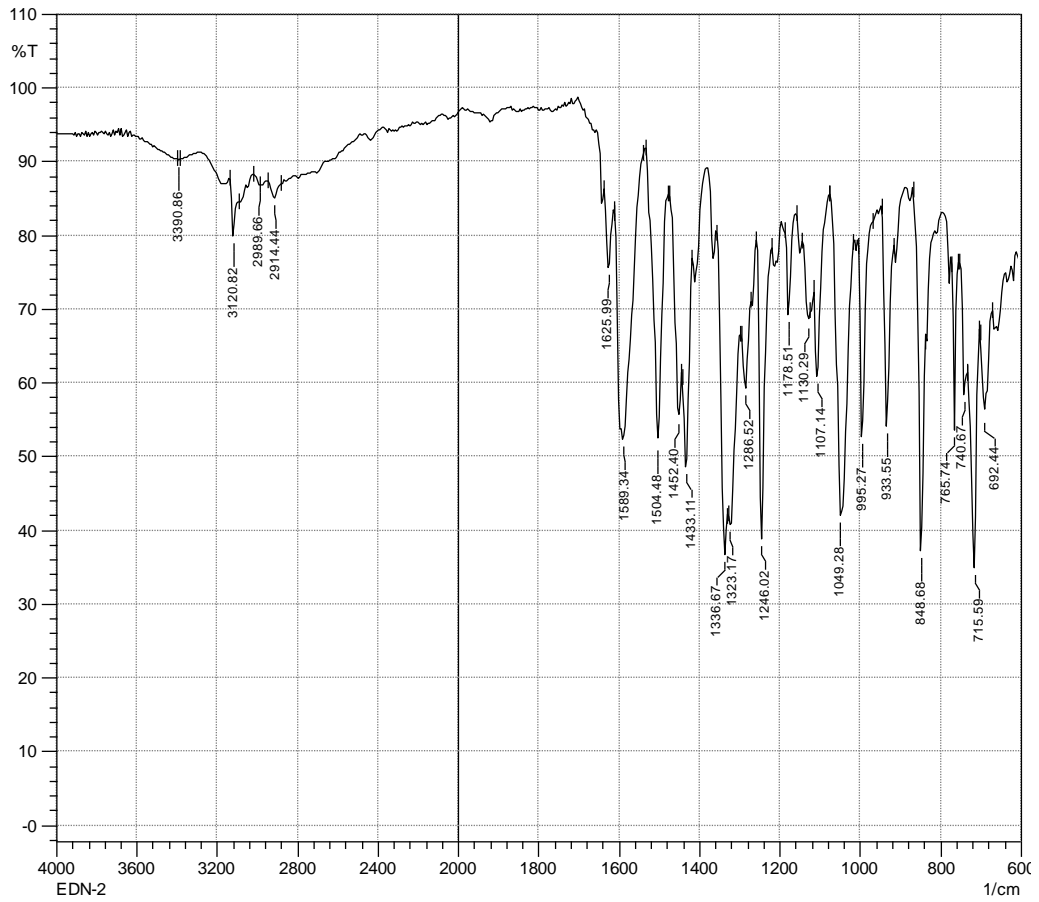


Şekil 5.10. Bileşik 2b

Verim : %90

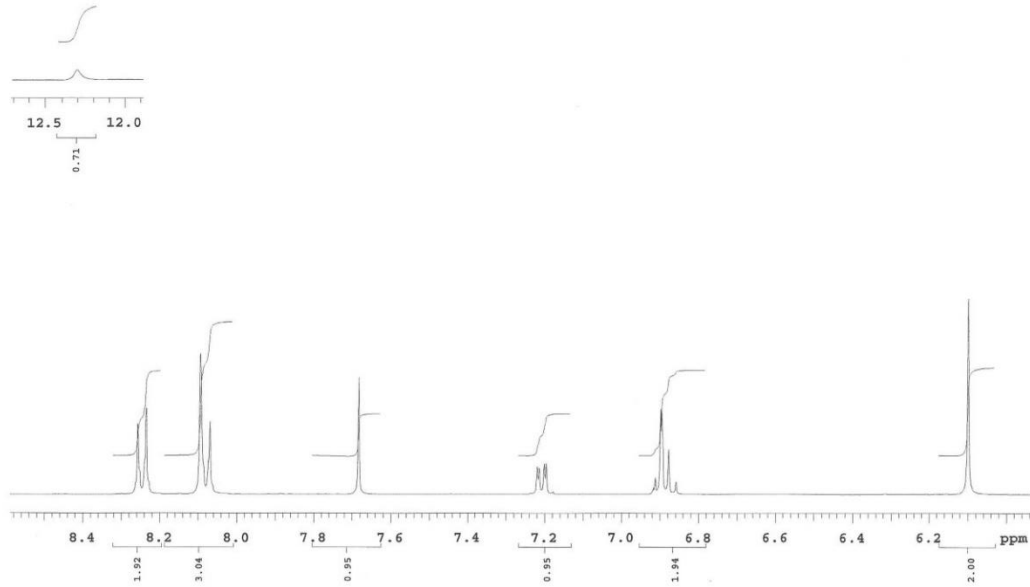
E.N. : 222.5 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3390.86 (N-H gerilim bandı), 3120.82 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2989.66, 2914.44 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1625.99, 1589.34, 1504.48, 1452.40 (N-H eğilme bandı, NO₂, C=C ve C=N gerilim bandları), 1433.11, 1336.67, 1323.17, 1286.52, 1246.02, 1178.51, 1130.29, 1107.14, 1049.28 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 995.27, 933.55, 848.68, 765.74, 740.67, 715.59, 692.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.11).



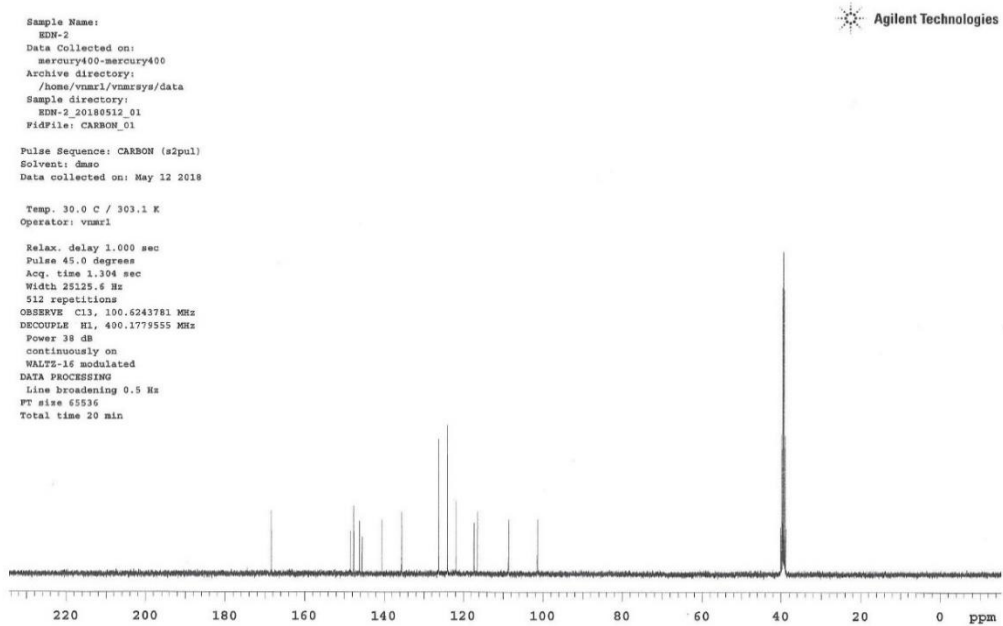
Şekil 5.11. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.10 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.21 (dd, $J= 2.0$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.07-8.09 (m, 3H), 8.25 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 12.30 (brs, 1H) (Şekil 5.12).



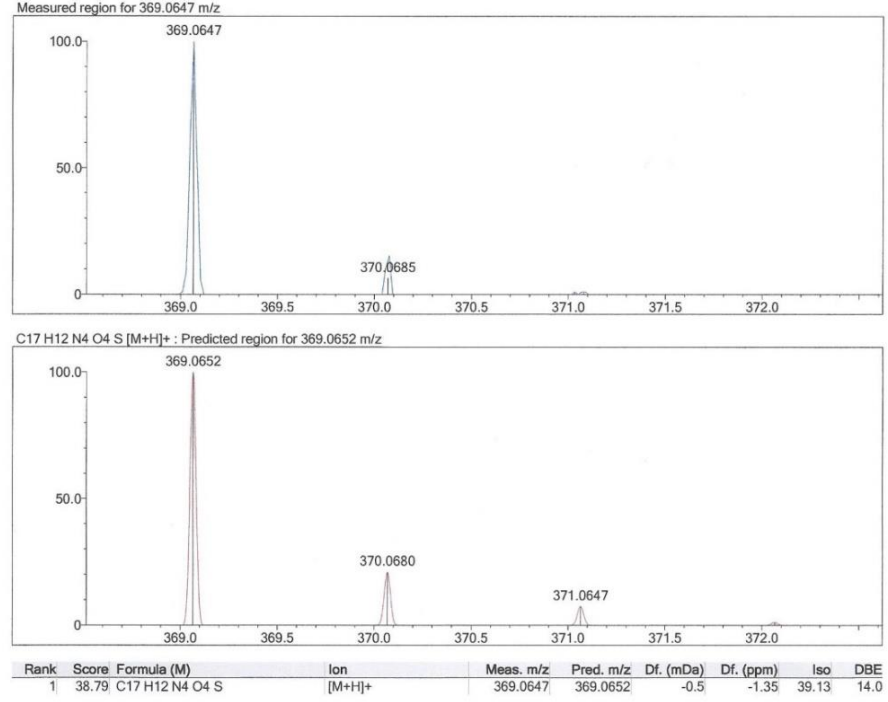
Şekil 5.12. Bileşik 2b'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.44 (CH_2), 108.65 (CH), 116.41 (2CH), 117.36 (C), 121.89 (CH), 124.02 (2CH), 126.28 (2CH), 135.59 (C), 140.57 (CH), 145.49 (C), 146.18 (C), 147.69 (C), 148.47 (C), 168.39 (C) (Şekil 5.13).



Şekil 5.13. Bileşik 2b'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

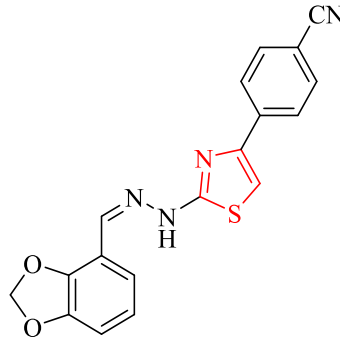
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}N_4O_4S$ için hesaplanan: 369.0652, bulunan: 369.0647 (Şekil 5.14).



Şekil 5.14. Bileşik 2b'ye ait HRMS spektrumu

5.1.4. 4-(4-Siyanofenil)-2-[2-((1,3-benzodiyoksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2c)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (1.5 mmol; 0.3361 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.15).

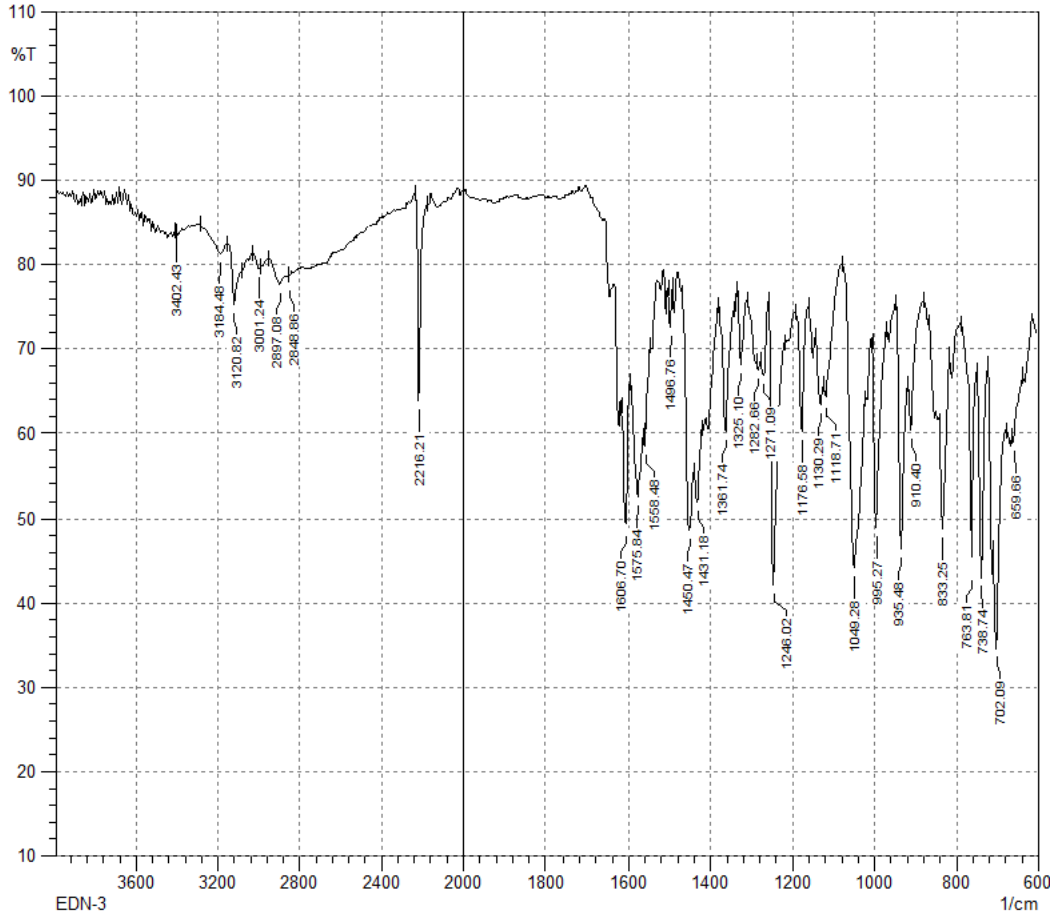


Şekil 5.15. Bileşik 2c

Verim : %91

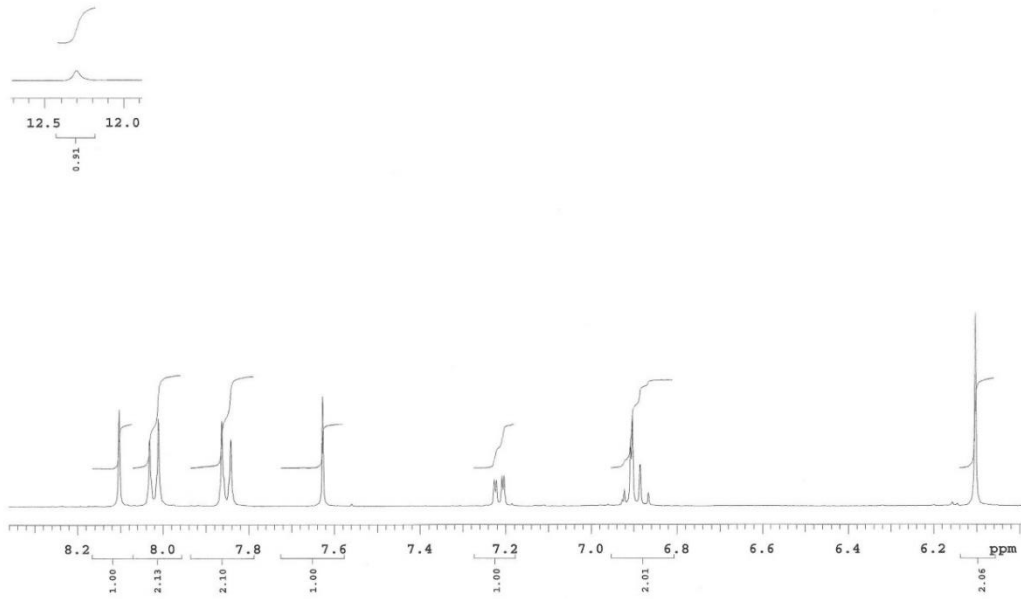
E.N. : 193.8 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3402.43 (N-H gerilim bandı), 3184.48, 3120.82, 3001.24 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2897.08, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 2216.21 ($\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim bandı), 1606.70, 1575.84, 1558.48, 1496.76, 1450.47 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1431.18, 1361.74, 1325.10, 1282.66, 1271.09, 1246.02, 1176.58, 1130.29, 1118.71, 1049.28 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 995.27, 935.48, 910.40, 833.25, 763.81, 738.74, 702.09, 659.66 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.16).



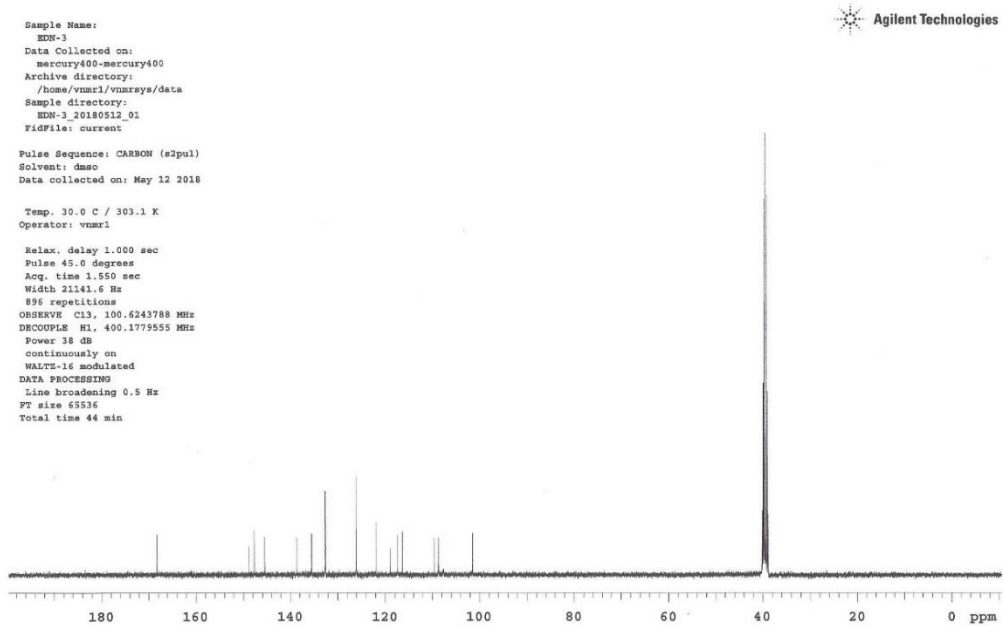
Şekil 5.16. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.10 (s, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.22 (dd, $J= 2.0$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.85 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 12.30 (brs, 1H) (Şekil 5.17).



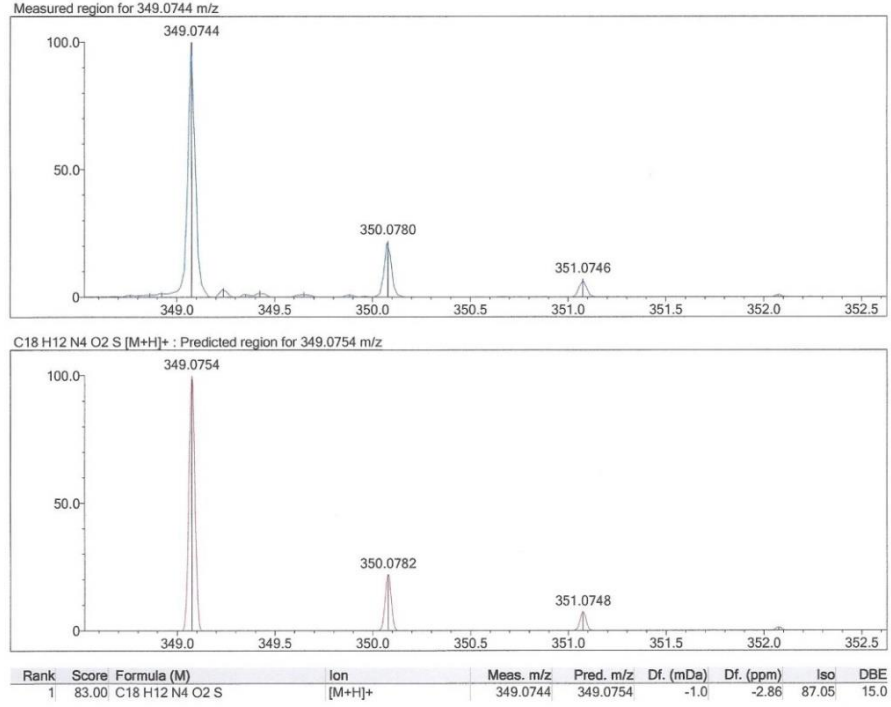
Şekil 5.17. Bileşik 2c'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.44 (CH_2), 108.71 (CH), 109.58 (C), 116.42 (2CH), 117.35 (C), 118.93 (C), 121.91 (CH), 126.08 (2CH), 132.65 (2CH), 135.53 (C), 138.67 (CH), 145.48 (C), 147.70 (C), 148.77 (C), 168.30 (C) (Şekil 5.18).



Şekil 5.18. Bileşik 2c'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

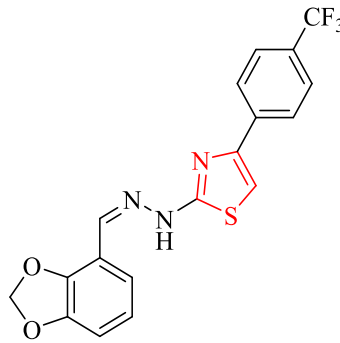
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{12}N_4O_2S$ için hesaplanan: 349.0754, bulunan: 349.0744 (Şekil 5.19).



Şekil 5.19. Bileşik 2c'ye ait HRMS spektrumu

5.1.5. 4-(4-Triflorometilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2d)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon (1.5 mmol; 0.4006 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.20).

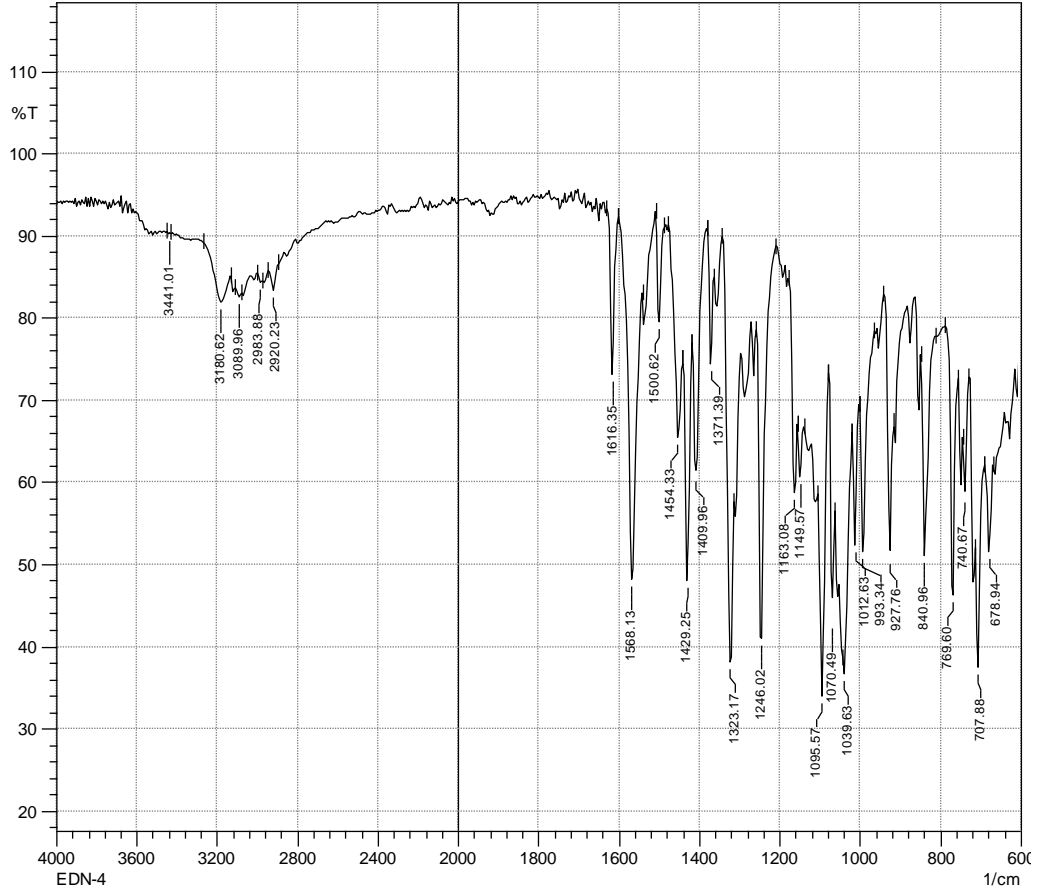


Şekil 5.20. Bileşik 2d

Verim : %85

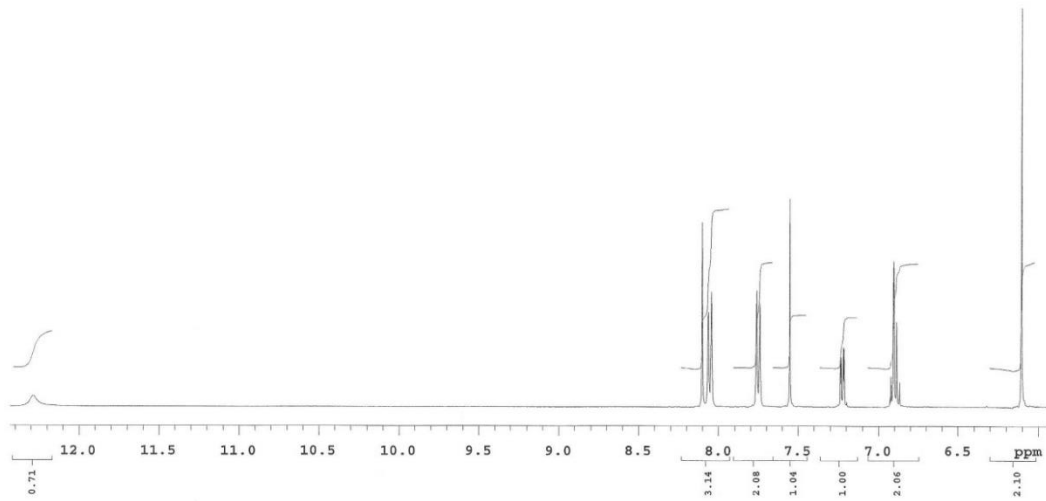
E.N. : 178.8 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3441.01 (N-H gerilim bandı), 3180.62, 3089.96 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2983.88, 2920.23 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1616.35, 1568.13, 1500.62, 1454.33 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1429.25, 1409.96, 1371.39, 1323.17, 1246.02, 1163.08, 1149.57, 1095.57, 1070.49, 1039.63, 1012.63 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 993.34, 927.76, 840.96, 769.60, 740.67, 707.88, 678.94 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.21).



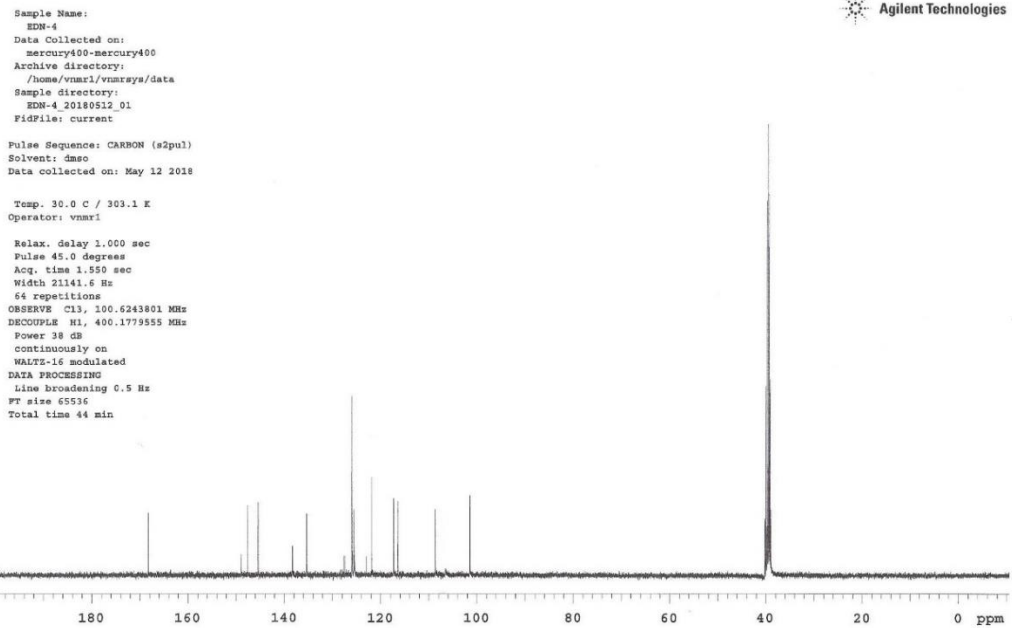
Şekil 5.21. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 6.11 (s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.23 (dd, $J= 2.0$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 12.29 (brs, 1H) (Şekil 5.22).



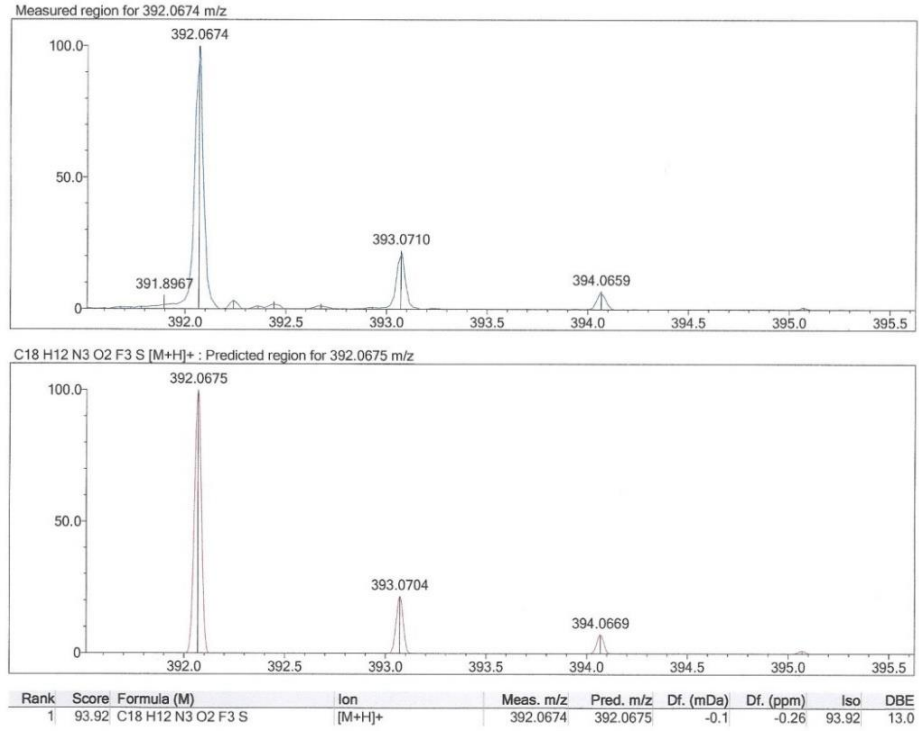
Şekil 5.22. Bileşik 2d'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.41 (CH₂), 108.65 (CH), 116.46 (2CH), 117.32 (C), 121.87 (CH), 122.94 (C), 125.52 (d, $J= 3.9$ Hz, 2CH), 125.98 (2CH), 127.69 (C), 135.35 (C), 138.29 (CH), 145.46 (C), 147.69 (C), 148.98 (C), 168.25 (C) (Şekil 5.23).



Şekil 5.23. Bileşik 2d'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

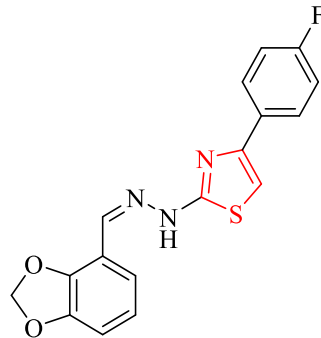
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{12}F_3N_3O_2S$ için hesaplanan: 392.0675, bulunan: 392.0674 (Şekil 5.24).



Şekil 5.24. Bileşik 2d'ye ait HRMS spektrumu

5.1.6. 4-(4-Florofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2e)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (1.5 mmol; 0.3256 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.25).

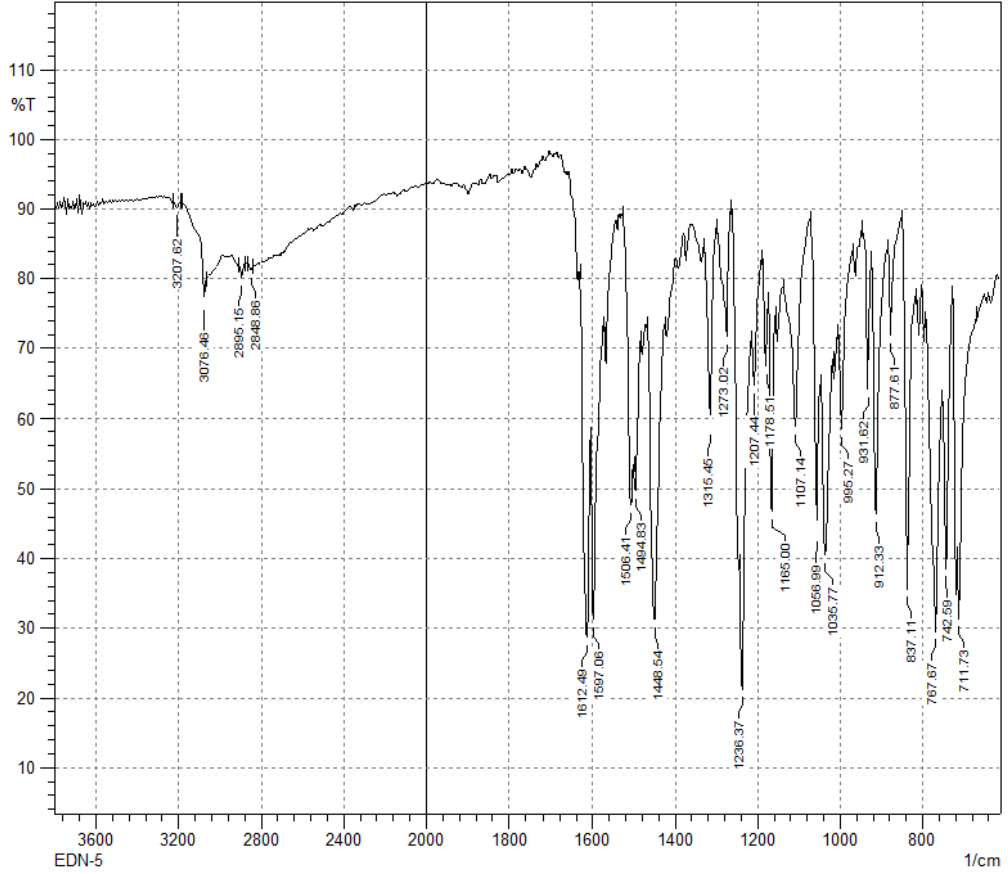


Şekil 5.25. Bileşik 2e

Verim : %86

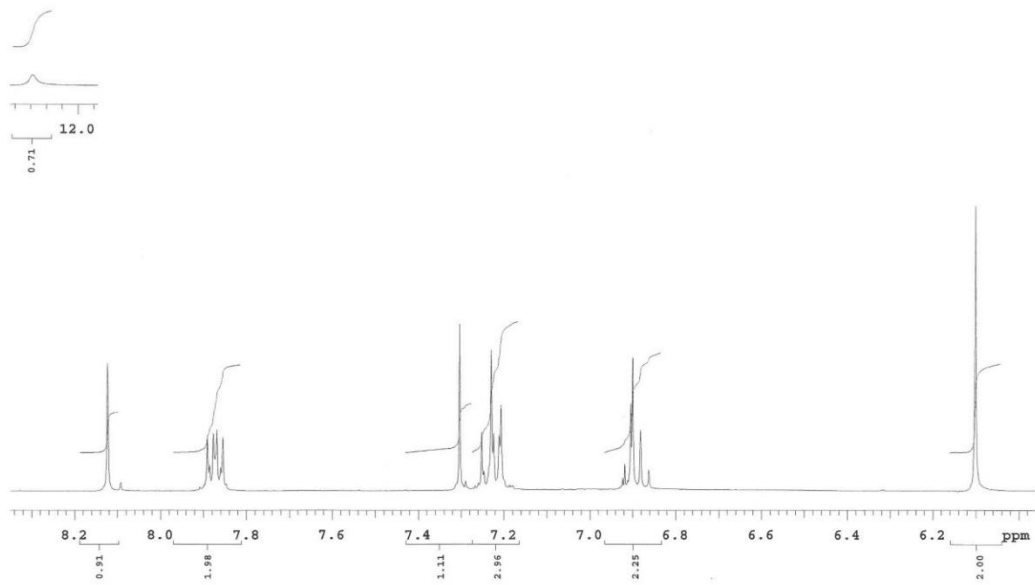
E.N. : 238.5 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3270.62 (N-H gerilim bandı), 3076.46 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2895.15, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1612.49, 1597.06, 1506.41, 1494.83, 1448.54 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1315.45, 1273.02, 1236.37, 1207.44, 1178.51, 1165.00, 1107.14, 1056.99, 1035.77 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 995.27, 931.62, 912.33, 877.61, 837.11, 767.67, 742.59, 711.73 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.26).



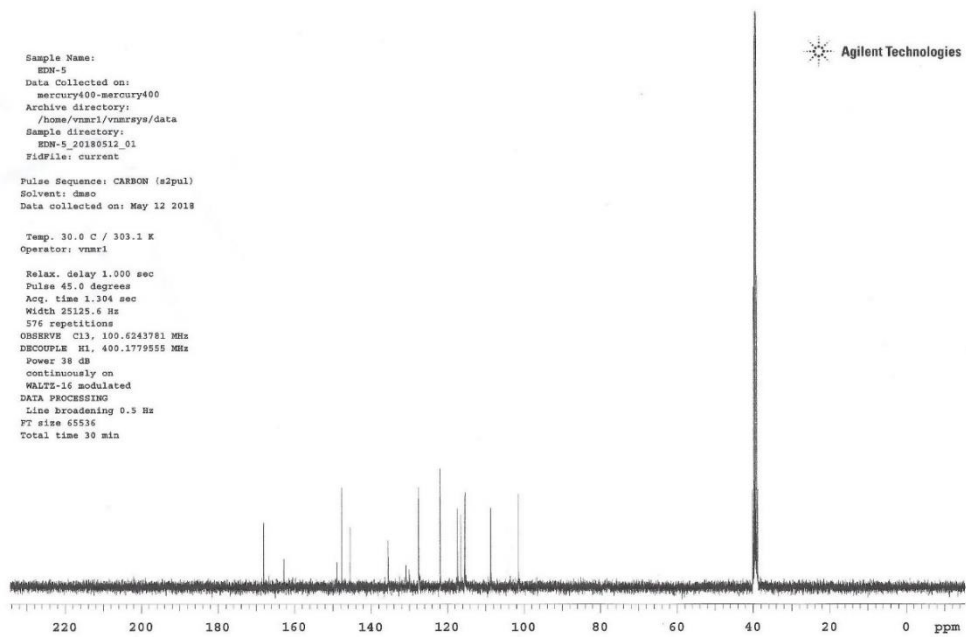
Şekil 5.26. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 6.10 (s, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.87 (td, $J=2.0$ Hz, 2.4 Hz, 3.6 Hz, 6.0 Hz, 6.2 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 12.30 (brs, 1H) (Şekil 5.27).



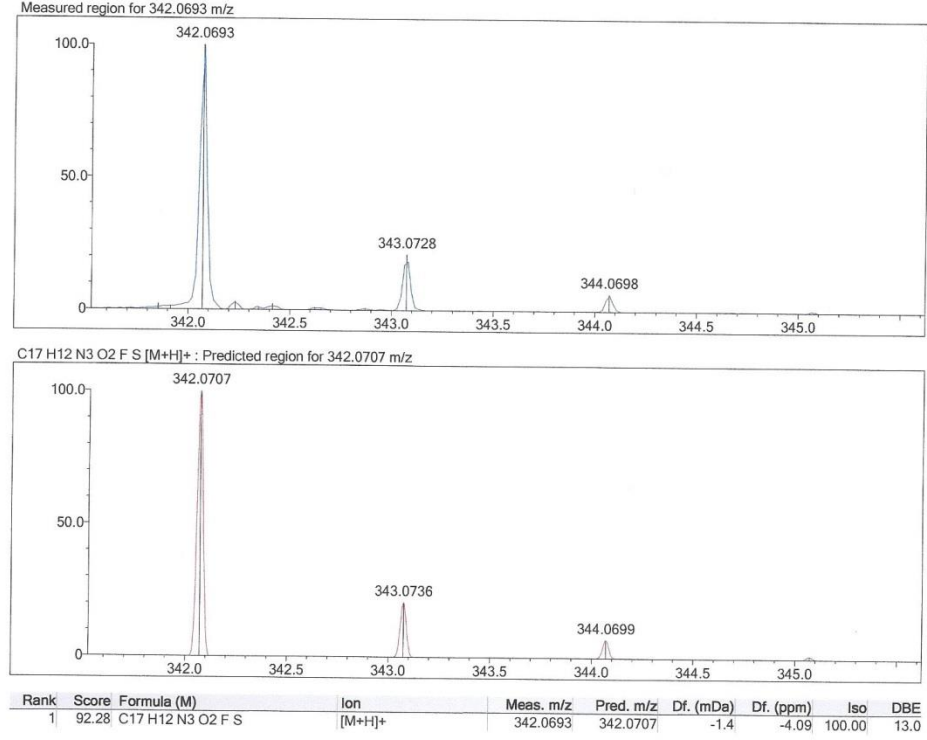
Şekil 5.27. Bileşik 2e'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.44 (CH_2), 108.70 (CH), 115.42 (d, $J = 21.3$ Hz, 2CH), 116.46 (2CH), 117.34 (C), 121.90 (CH), 127.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2CH), 130.93 (C), 135.55 (CH), 145.49 (C), 147.70 (C), 148.93 (C), 162.85 (C), 168.09 (C) (Şekil 5.28).



Şekil 5.28. Bileşik 2e'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

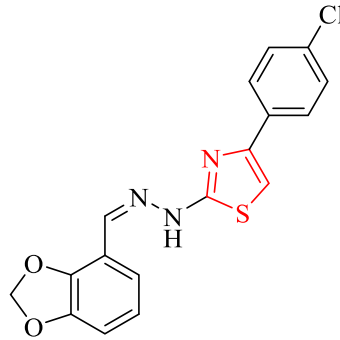
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}FN_3O_2S$ için hesaplanan: 342.0707, bulunan: 342.0693 (Şekil 5.29).



Şekil 5.29. Bileşik 2e'ye ait HRMS spektrumu

5.1.7. 4-(4-Klorofenil)-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2f)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (1.5 mmol; 0.3502 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.30).

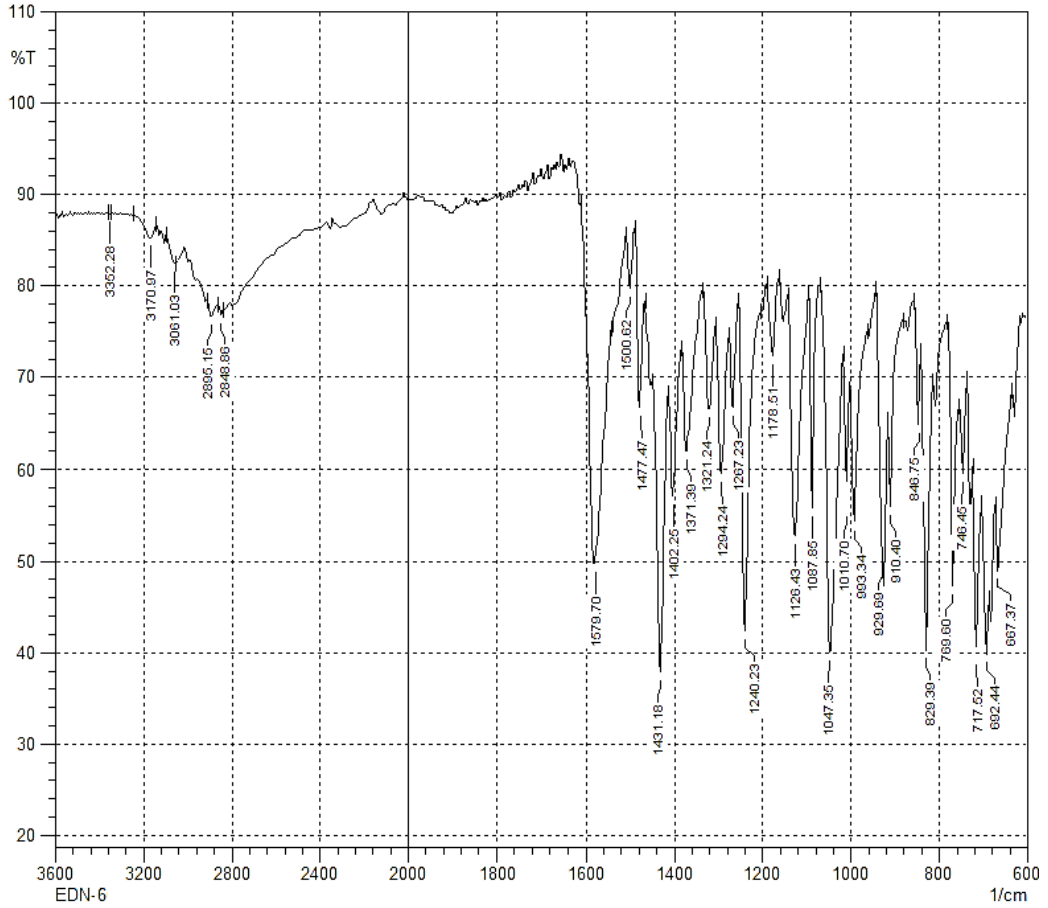


Şekil 5.30. Bileşik 2f

Verim : %87

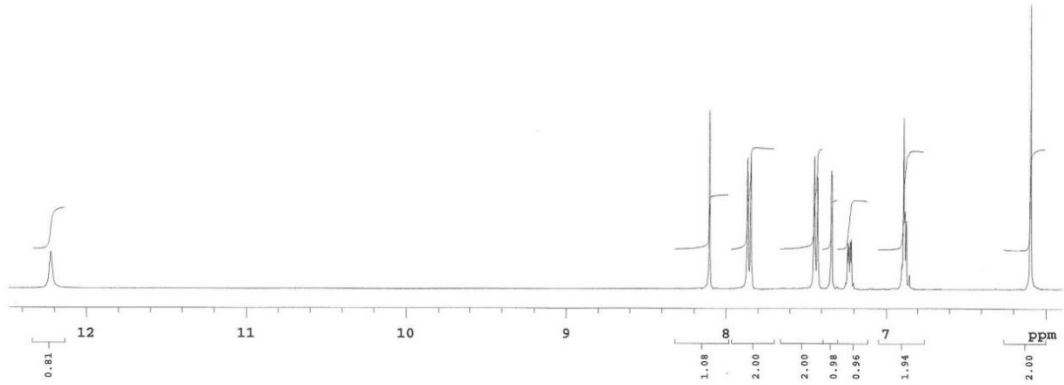
E.N. : 225.3 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3352.28 (N-H gerilim bandı), 3170.97, 3061.03 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2895.15, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1579.70, 1500.62, 1477.47 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1431.18, 1402.25, 1371.39, 1321.24, 1294.24, 1267.23, 1240.23, 1178.51, 1126.43, 1087.85, 1047.35, 1010.70 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 993.34, 929.69, 910.40, 846.75, 829.39, 769.60, 746.45, 717.52, 692.44, 667.37 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.31).



Şekil 5.31. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.10 (s, 2H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=2.8$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 12.22 (s, 1H) (Şekil 5.32).



Şekil 5.32. Bileşik 2f'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.38 (CH_2), 108.56 (CH), 116.51 (2CH), 117.27 (C), 121.82 (CH), 127.13 (2CH), 128.52 (2CH), 131.90 (C), 133.45 (C), 135.13 (CH), 145.41 (C), 147.65 (C), 149.28 (C), 168.10 (C) (Şekil 5.33).

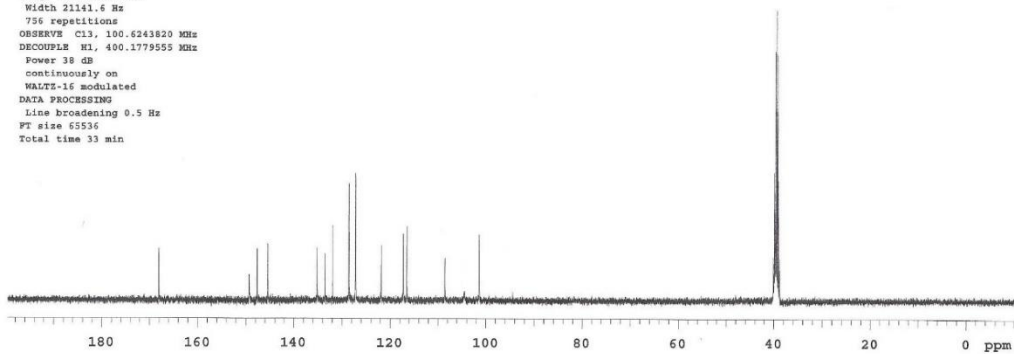
Sample Name:
EDN-6
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
EDN-6_20180512_01
Fidfile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: May 12 2018

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

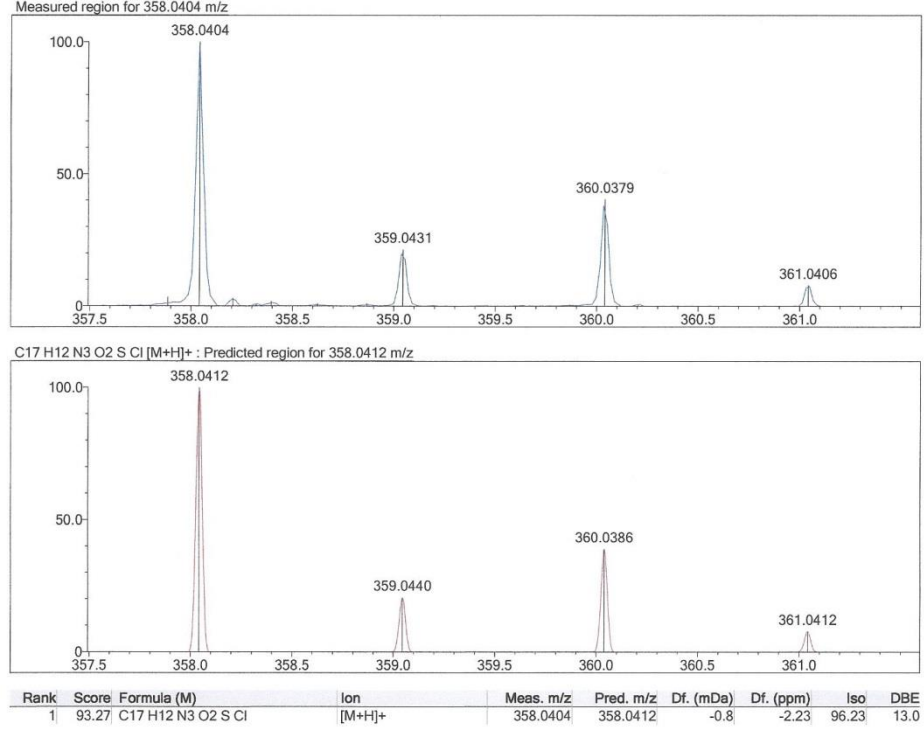
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
756 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243820 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
PT size 65536
Total time 33 min

Agilent Technologies



Şekil 5.33. Bileşik 2f'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

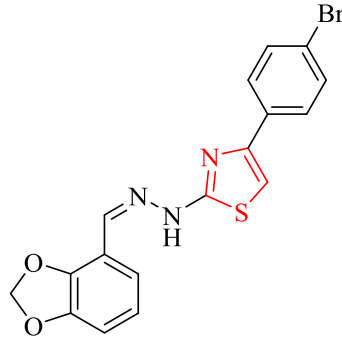
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}ClN_3O_2S$ için hesaplanan: 358.0412, bulunan: 358.0404 (Şekil 5.34).



Şekil 5.34. Bileşik 2f'ye ait HRMS spektrumu

5.1.8. 4-(4-Bromofenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2g)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (1.5 mmol; 0.4169 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.35).

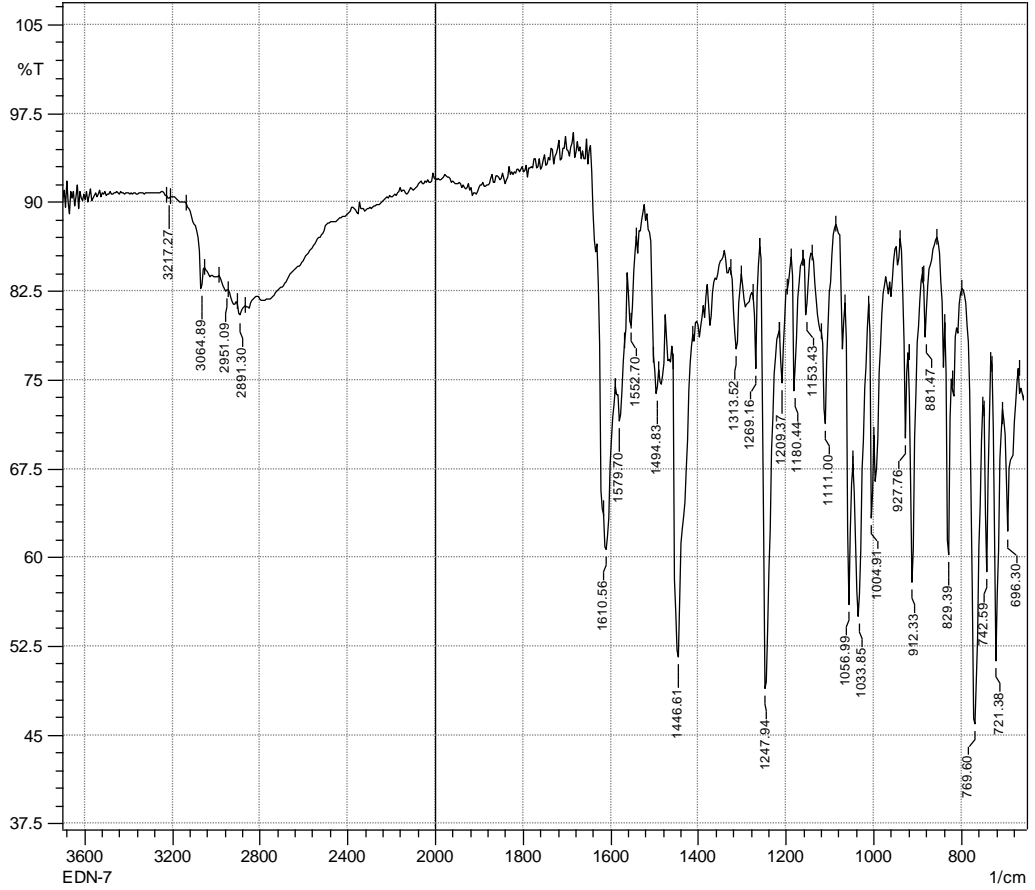


Şekil 5.35. Bileşik 2g

Verim : %88

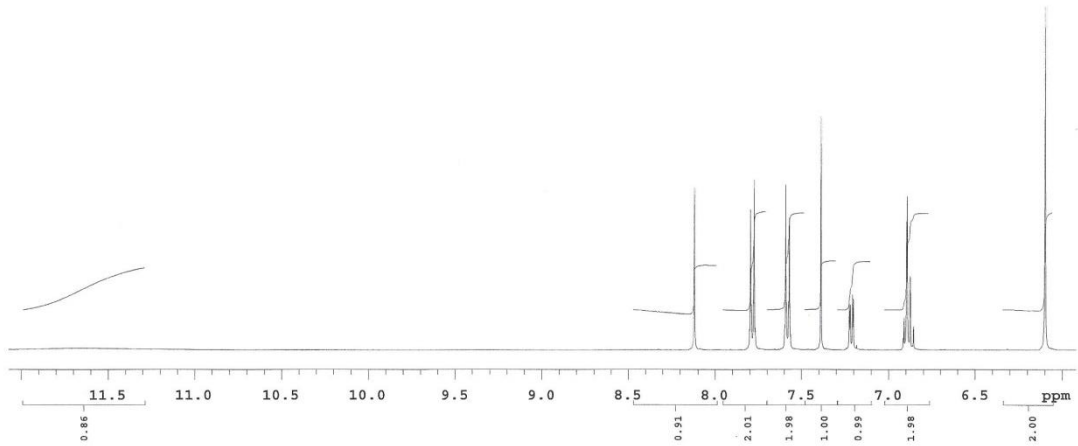
E.N. : 206.6 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3217.27 (N-H gerilim bandı), 3064.89 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2951.09, 2891.30 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1610.56, 1579.70, 1552.70, 1494.83, 1446.61 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1313.52, 1269.16, 1247.94, 1209.37, 1180.44, 1153.43, 1111.00, 1056.99, 1033.85, 1004.91 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 927.76, 912.33, 881.47, 829.39, 769.60, 742.59, 721.38, 696.30 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.36).



Şekil 5.36. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.10 (s, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=2.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (dt, $J=2.0$ Hz, 2.4 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.79 (dt, $J=2.0$ Hz, 2.4 Hz, 8.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 11.80 (brs, 1H) (Şekil 5.37).



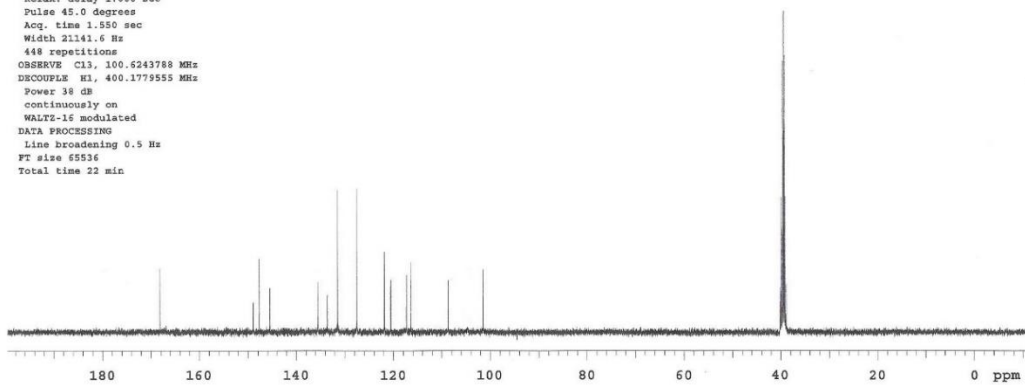
Şekil 5.37. Bileşik 2g'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 101.44 (CH_2), 108.68 (CH), 116.45 (2CH), 117.33 (C), 120.58 (C), 121.89 (CH), 127.53 (2CH), 131.49 (2CH), 133.58 (C), 135.54 (CH), 145.48 (C), 147.69 (C), 148.93 (C), 168.13 (C) (Şekil 5.38).

Sample Name:
EDN-7
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
EDN-7_20180512_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: May 12 2018

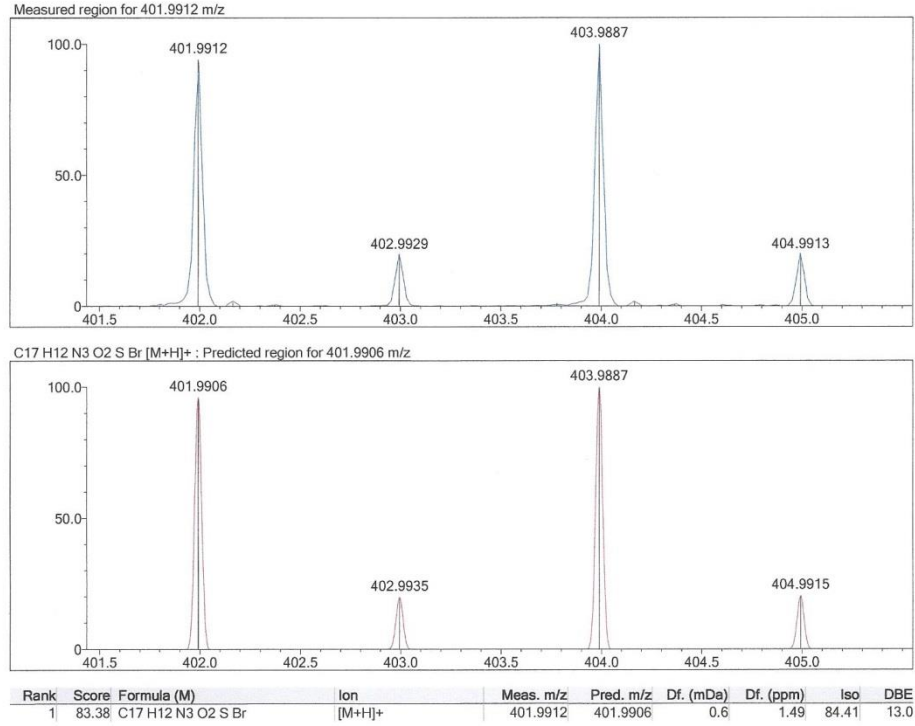
Agilent Technologies

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.850 sec
Width 21141.6 Hz
448 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243788 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 22 min



Şekil 5.38. Bileşik 2g'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

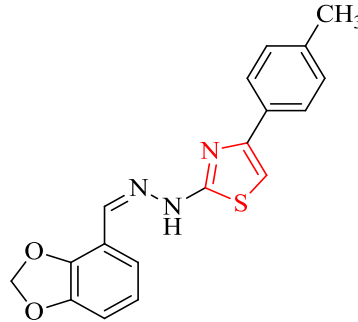
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}BrN_3O_2S$ için hesaplanan: 401.9906, bulunan: 401.9912 (Şekil 5.39).



Şekil 5.39. Bileşik 2g'ye ait HRMS spektrumu

5.1.9. 4-(4-Metilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2h)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (1.5 mmol; 0.3196 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.40).

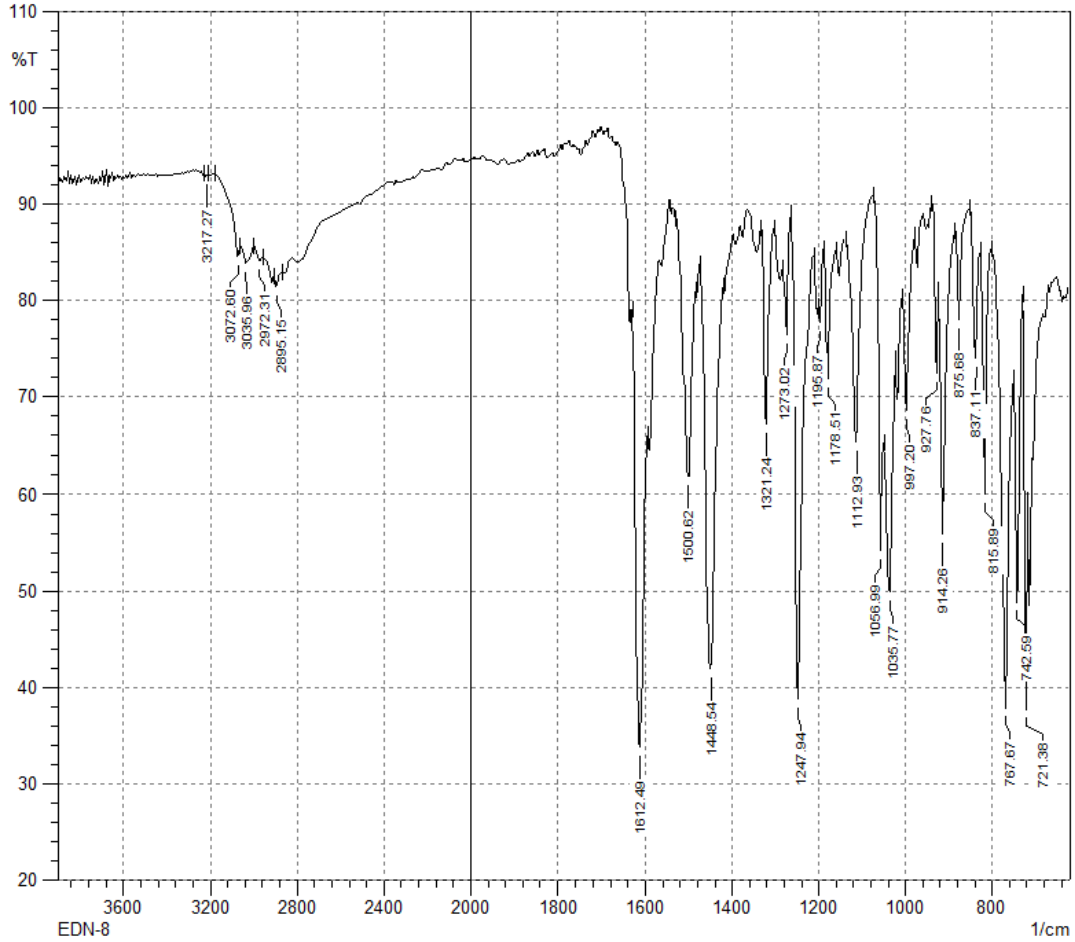


Şekil 5.40. Bileşik 2h

Verim : %84

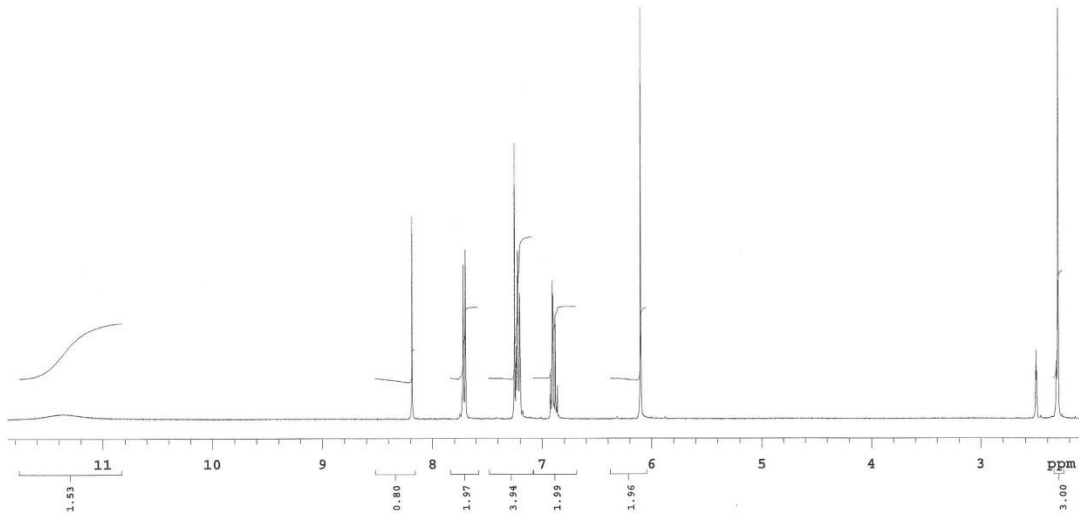
E.N. : 232 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3217.27 (N-H gerilim bandı), 3072.60, 3035.96 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2972.31, 2895.15 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1612.49, 1500.62, 1448.54 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1321.24, 1273.02, 1247.94, 1195.87, 1178.51, 1112.93, 1056.99, 1035.77 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 997.20, 927.76, 914.26, 875.68, 837.11, 815.89, 767.67, 742.59, 721.38 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.41).



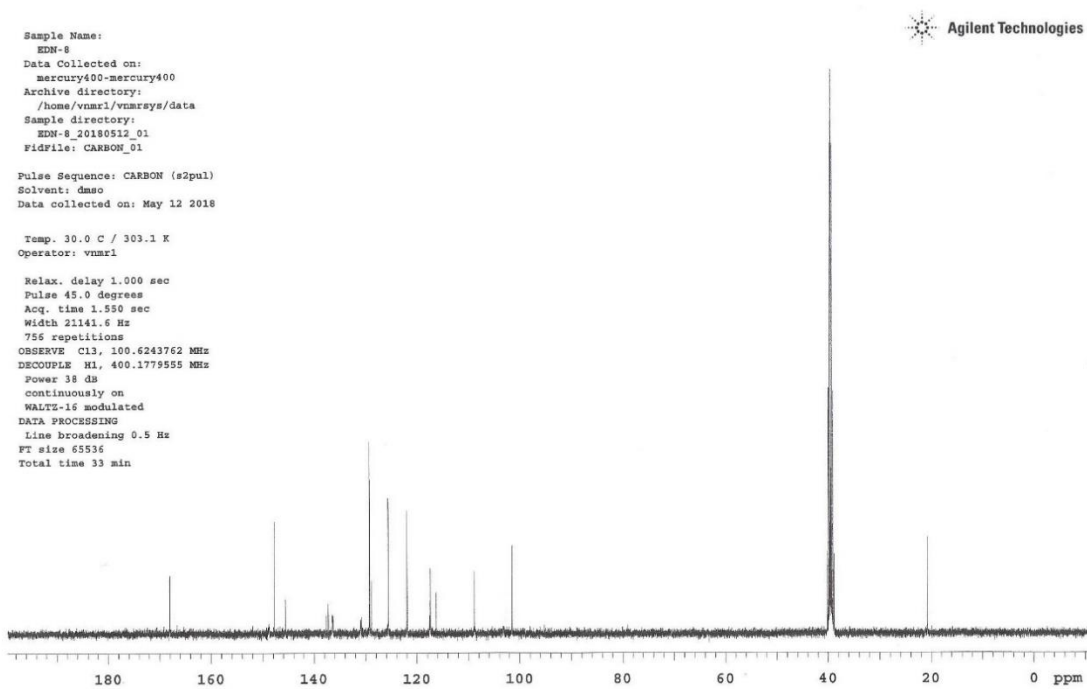
Şekil 5.41. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.31 (s, 3H), 6.10 (s, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.71 (d, $J=8.0$, 2H), 8.19 (s, 1H), 11.36 (brs, 1H) (Şekil 5.42).



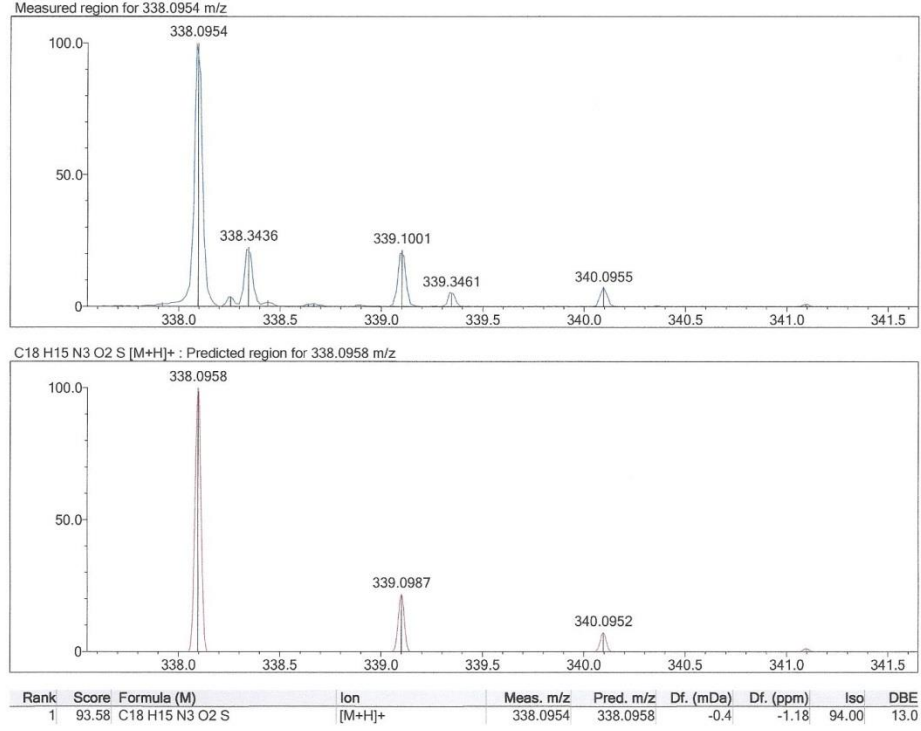
Şekil 5.42. Bileşik 2h'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 20.80 (CH_3), 101.52 (CH_2), 108.87 (CH), 116.32 (2 CH), 117.46 (C), 121.93 (CH), 125.62 (2 CH), 128.84 (C), 129.20 (2 CH), 130.74 (C), 137.24 (CH), 145.65 (C), 145.57 (C), 147.73 (C), 168.05 (C) (Şekil 5.43).



Şekil 5.43. Bileşik 2h'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

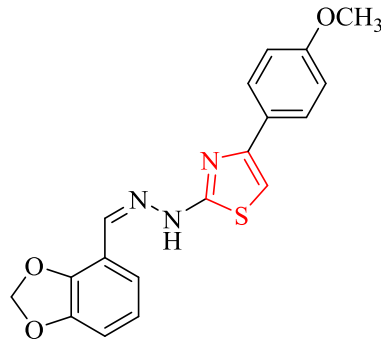
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{15}N_3O_2S$ için hesaplanan: 338.0958, bulunan: 338.0954 (Şekil 5.44).



Şekil 5.44. Bileşik 2h'ye ait HRMS spektrumu

5.1.10. 4-(4-Metoksifenil)-2-[2-((1,3-benzodiyoksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2i)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (1.5 mmol; 0.3436 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.45).

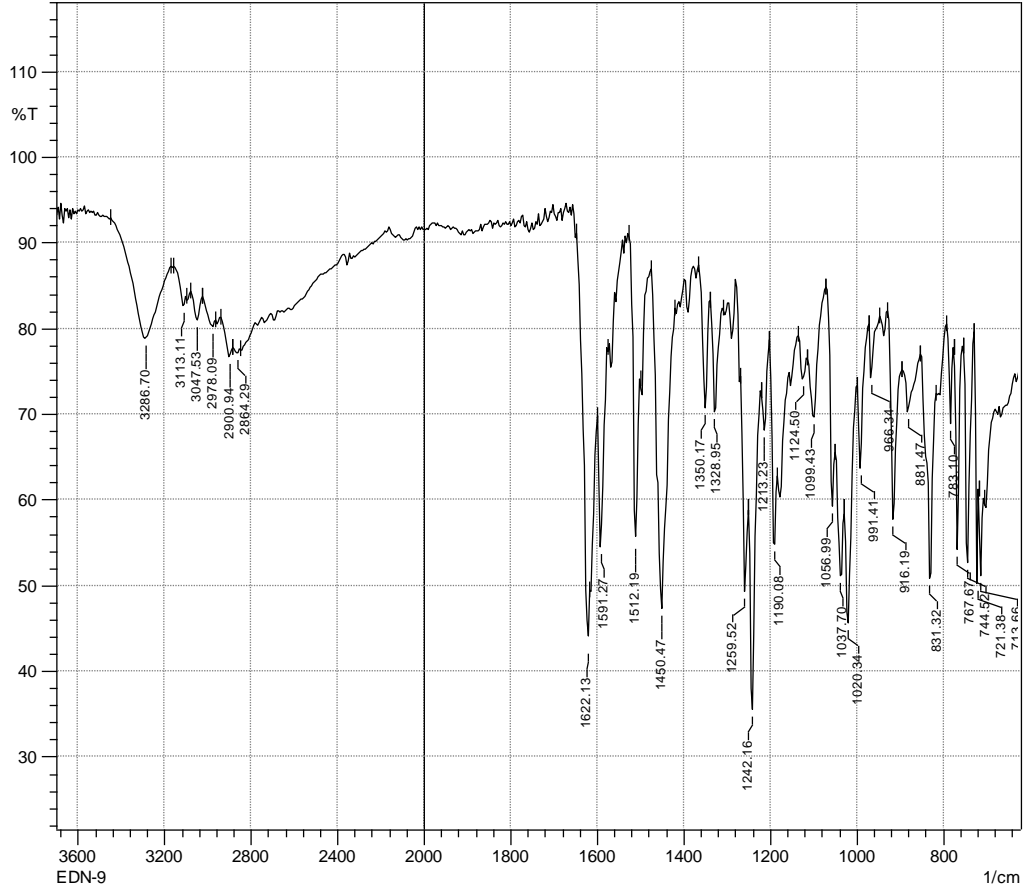


Şekil 5.45. Bileşik 2i

Verim : %81

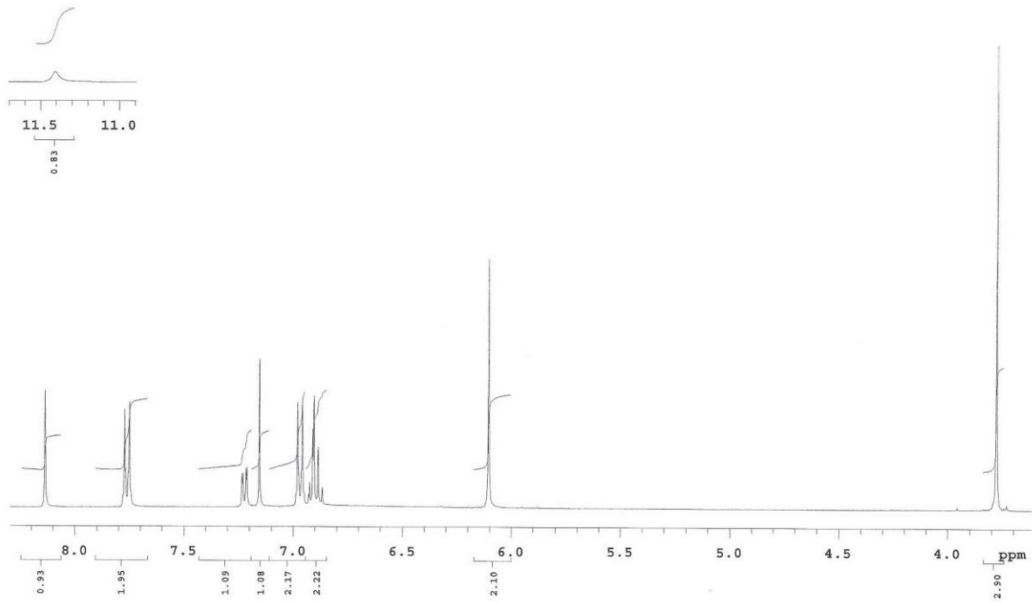
E.N. : 210.6 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3286.70 (N-H gerilim bandı), 3113.11, 3047.53 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2978.09, 2900.94, 2864.29 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1622.13, 1591.27, 1512.19, 1450.47 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1350.17, 1328.95, 1259.52, 1242.16, 1213.23, 1190.08, 1124.50, 1099.43, 1056.99, 1037.70, 1020.34 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 991.41, 966.34, 916.19, 881.47, 831.32, 783.10, 767.67, 744.52, 721.38, 713.66 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.46).



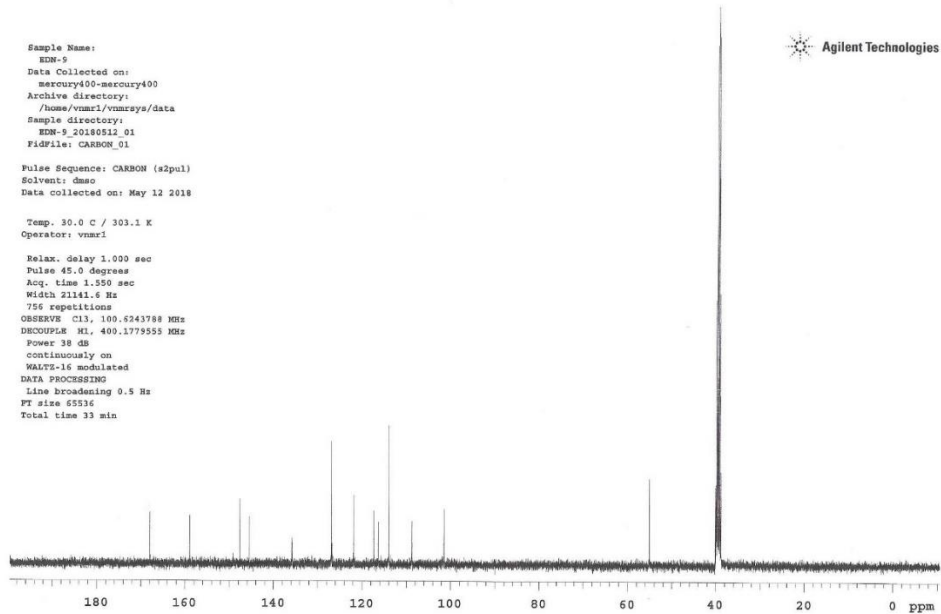
Şekil 5.46. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.78 (s, 3H), 6.11 (s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.0$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 11.40 (brs, 1H) (Şekil 5.47).



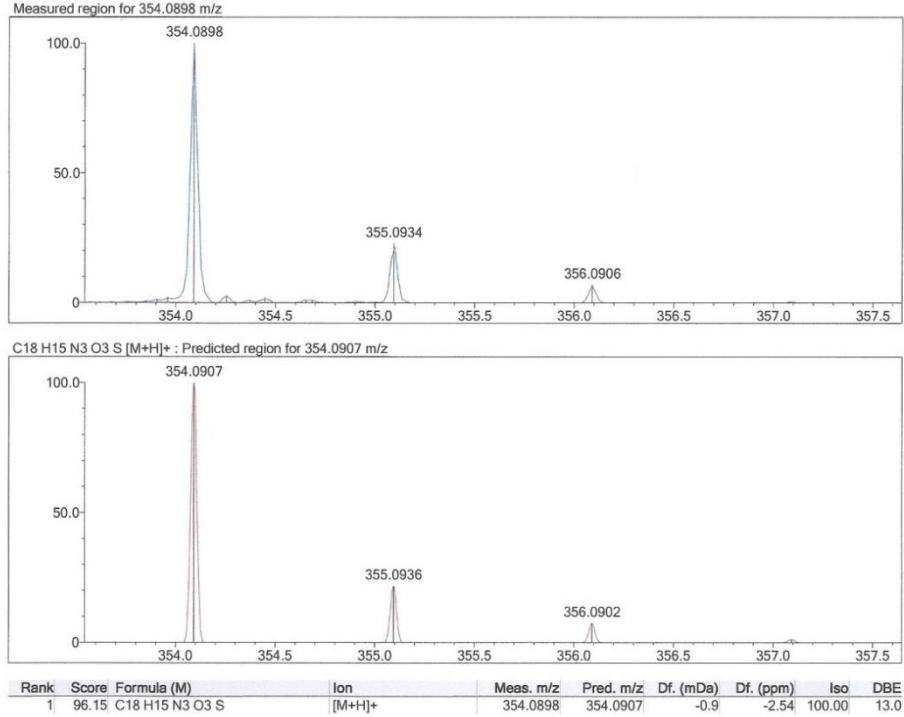
Şekil 5.47. Bileşik 2i'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 55.13 (CH₃), 101.45 (CH₂), 108.74 (CH), 113.99 (2CH), 116.41 (2CH), 117.37 (C), 121.91 (CH), 126.80 (C), 126.95 (2CH), 135.85 (CH), 145.53 (C), 147.70 (2C), 158.95 (C), 167.94 (C) (Şekil 5.48).



Şekil 5.48. Bileşik 2i'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

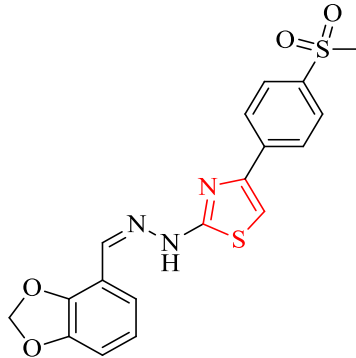
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{15}N_3O_3S$ için hesaplanan: 354.0907, bulunan: 354.0898 (Şekil 5.49).



Şekil 5.49. Bileşik 2i'ye ait HRMS spektrumu

5.1.11. 4-(4-(Metilsülfonil)fenil)-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2j)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon (1.5 mmol; 0.4157 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.50).

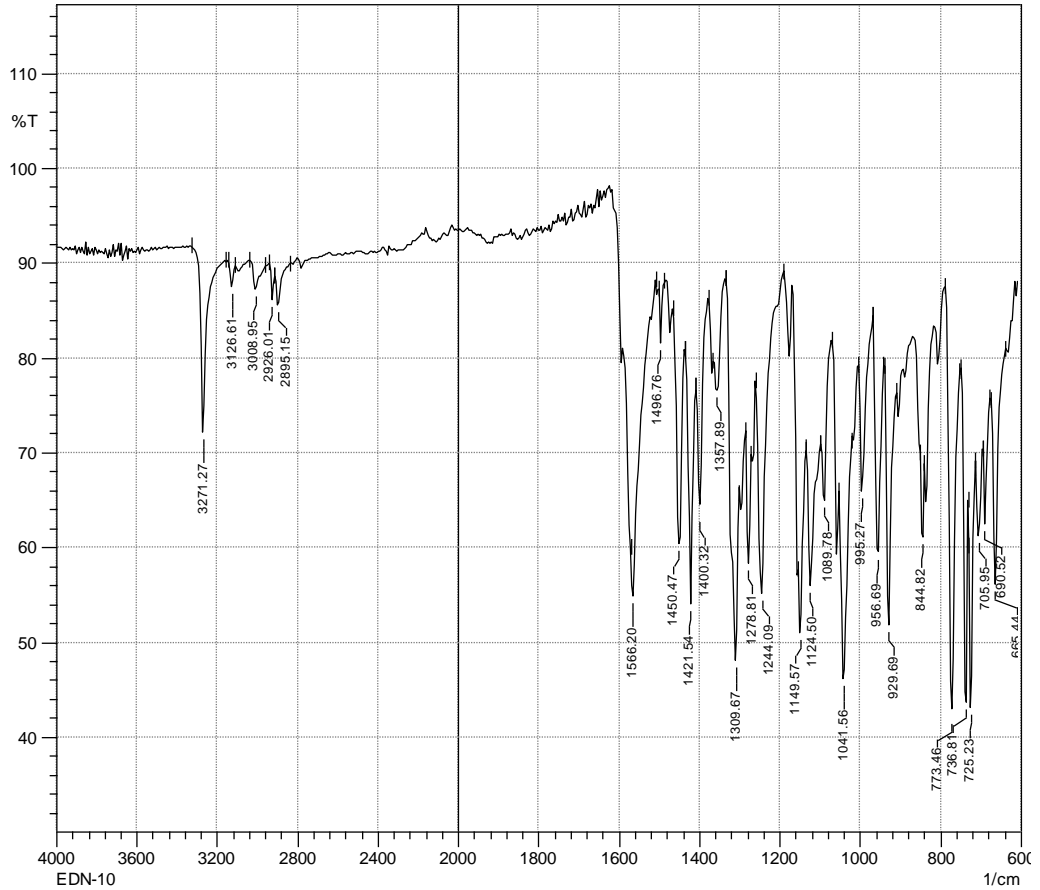


Şekil 5.50. Bileşik 2j

Verim : %81

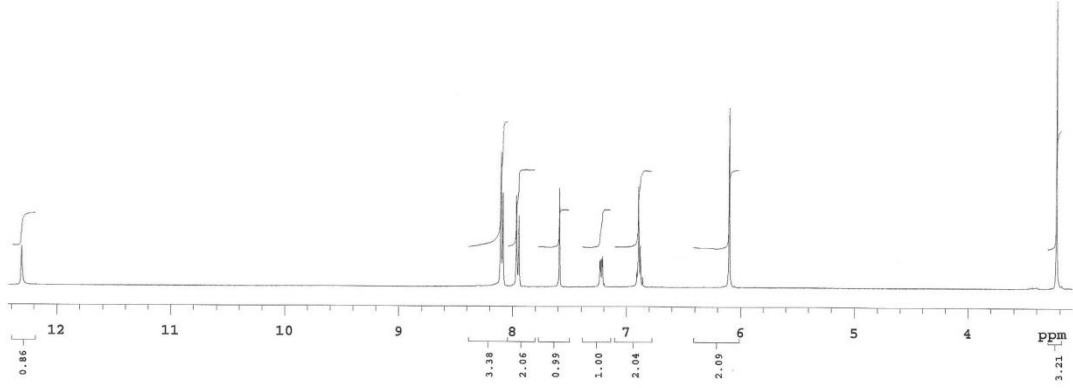
E.N. : 242.5 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3271.27 (N-H gerilim bandı), 3126.61, 3008.95 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2926.01, 2895.15 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1566.20, 1496.76, 1450.47 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1421.54, 1400.32, 1357.89, 1309.67, 1278.81, 1244.09, 1149.57, 1124.50, 1089.78, 1041.56 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 995.27, 956.69, 929.69, 844.82, 773.46, 736.81, 725.23, 705.95, 690.52, 665.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.51).



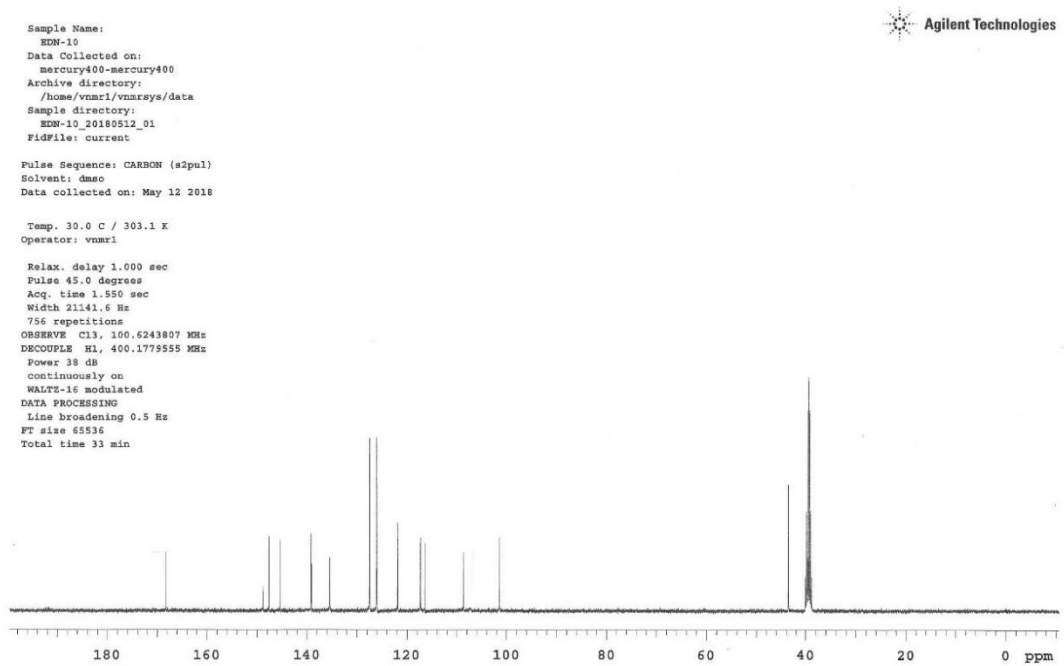
Şekil 5.51. Bileşik 2j'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.23 (s, 3H), 6.10 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 2.4$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 12.31 (s, 1H) (Şekil 5.52).



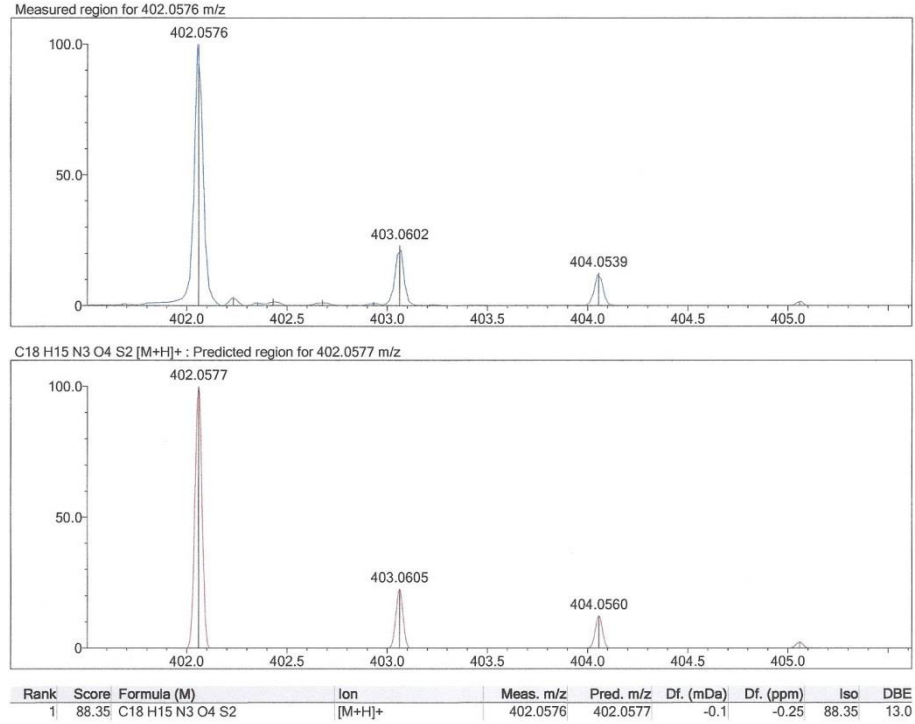
Şekil 5.52. Bileşik 2j'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 43.58 (CH_3), 101.42 (CH_2), 108.65 (CH), 116.45 (2CH), 117.33 (C), 121.86 (CH), 126.03 (2CH), 127.45 (2CH), 135.43 (C), 139.12 (C), 139.19 (CH), 145.47 (C), 147.68 (C), 148.87 (C), 168.30 (C) (Şekil 5.53).



Şekil 5.53. Bileşik 2j'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

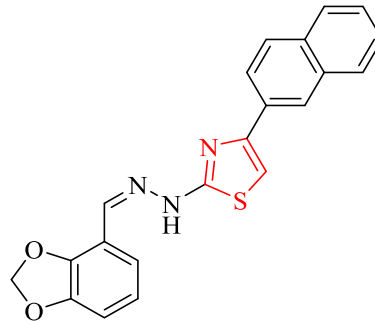
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{15}N_3O_4S_2$ için hesaplanan: 402.0577, bulunan: 402.0576 (Şekil 5.54).



Şekil 5.54. Bileşik 2j'ye ait HRMS spektrumu

5.1.12. 4-(Naftalen-2-il)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2k)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-2'-asetonafton (1.5 mmol; 0.3737 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.55).

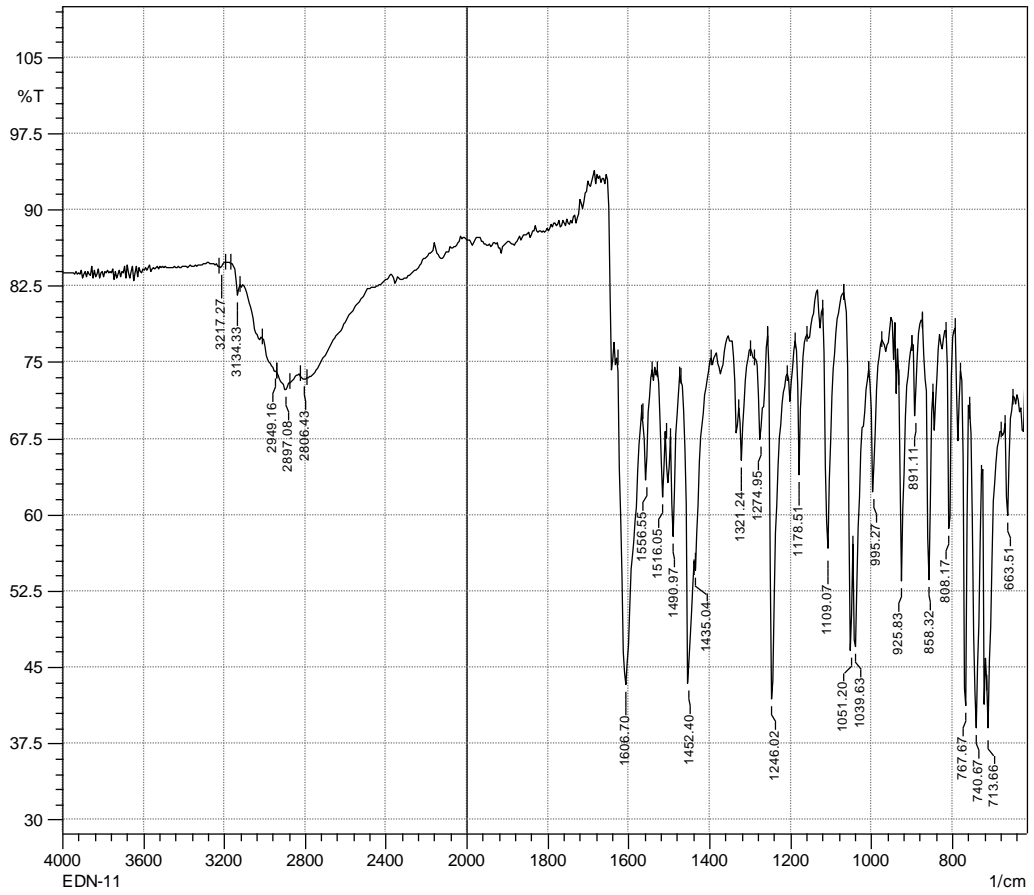


Şekil 5.55. Bileşik 2k

Verim : %82

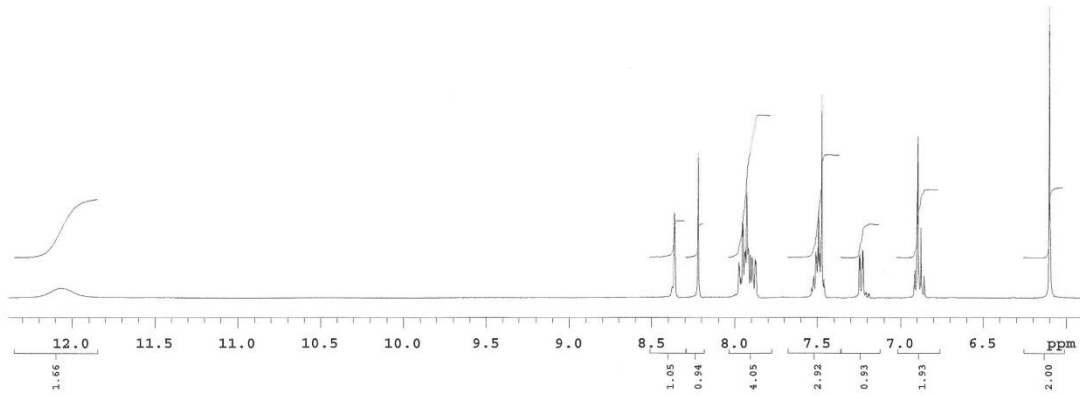
E.N. : 224.7 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3217.27 (N-H gerilim bandı), 3134.33 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2949.16, 2897.08, 2806.43 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1556.55, 1516.05, 1490.97, 1452.40 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1435.04, 1321.24, 1274.95, 1246.02, 1178.51, 1109.07, 1051.20, 1039.63 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 995.27, 925.83, 891.11, 858.32, 808.17, 767.67, 740.67, 713.66, 663.51 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.56).



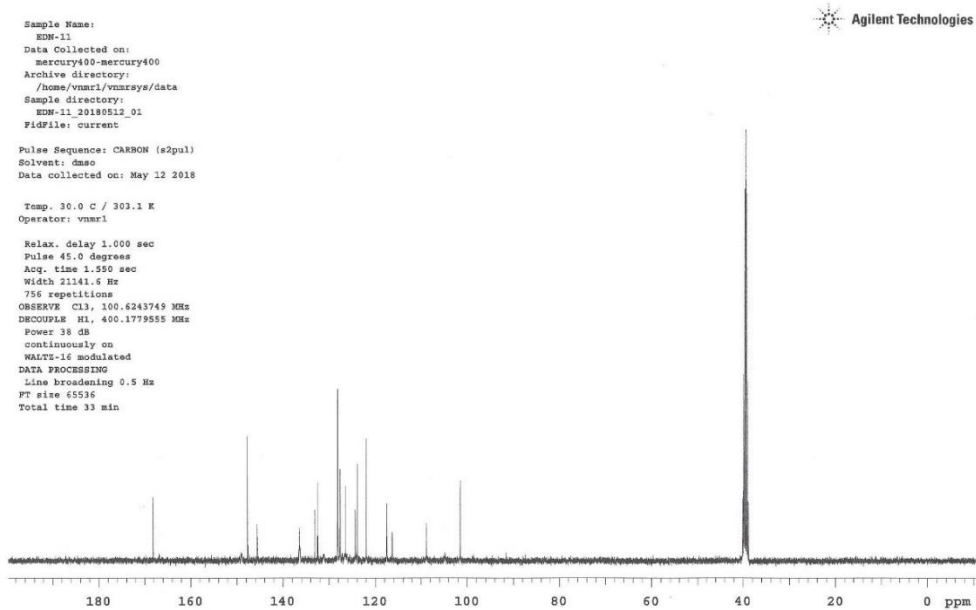
Şekil 5.56. Bileşik 2k'ya ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 6.10 (s, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=2.0$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.87-7.98 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 12.07 (brs, 1H) (Şekil 5.57).



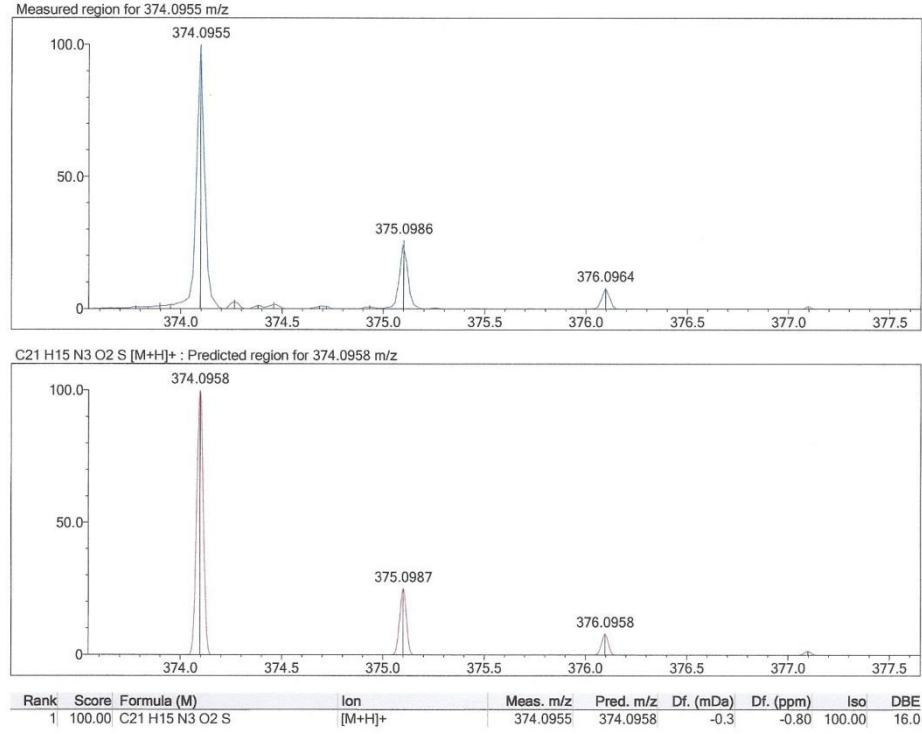
Şekil 5.57. Bileşik 2k'ya ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 101.54 (CH_2), 108.85 (CH), 116.39 (2CH), 117.60 (C), 121.93 (CH), 123.92 (2CH), 124.31 (C), 126.50 (CH), 127.58 (2CH), 128.16 (2CH), 132.52 (C), 133.07 (C), 136.44 (CH), 145.66 (C), 147.74 (2C), 168.21 (C) (Şekil 5.58).



Şekil 5.58. Bileşik 2k'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

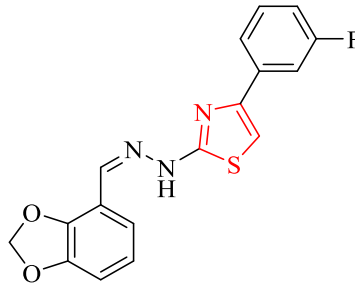
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{15}N_3O_2S$ için hesaplanan: 374.0958, bulunan: 374.0955 (Şekil 5.59).



Şekil 5.59. Bileşik 2k'ya ait HRMS spektrumu

5.1.13. 4-(3-Florofenil)-2-[2-((1,3-benzodiyoksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2l)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-3'-floroasetofenon (1.5 mmol; 0.3256 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.60).

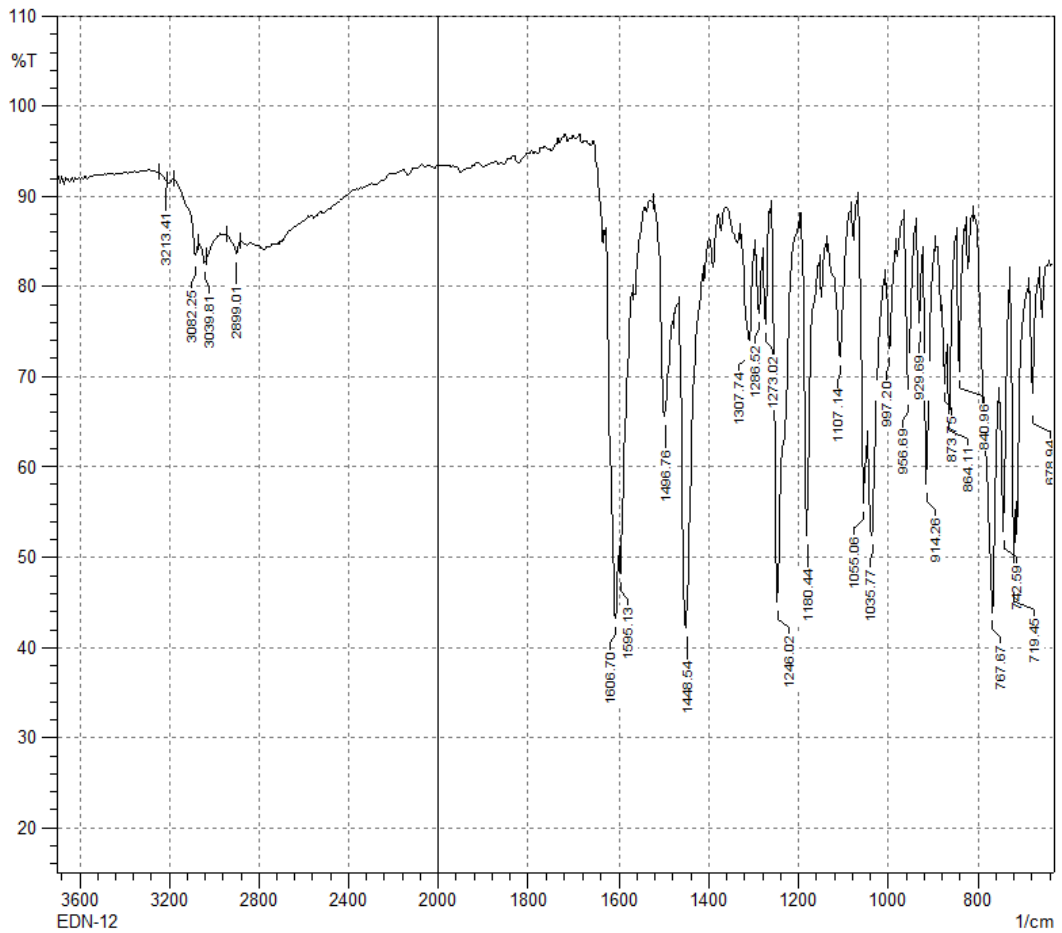


Şekil 5.60. Bileşik 2l

Verim : %85

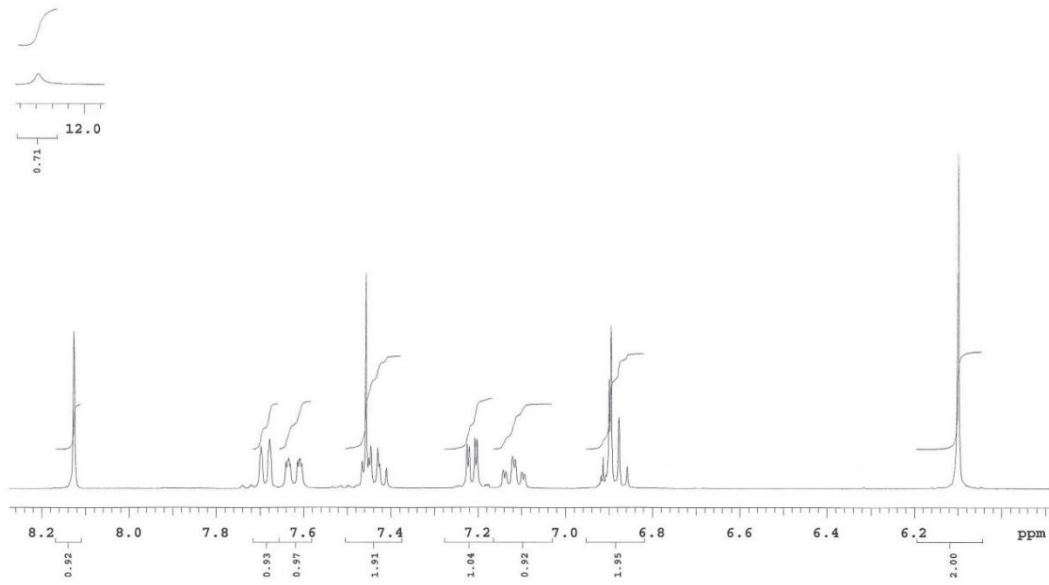
E.N. : 226.4 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3213.41 (N-H gerilim bandı), 3082.25, 3039.81 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2899.01 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1606.70, 1595.13, 1496.76, 1448.54 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1307.74, 1286.52, 1273.02, 1246.02, 1180.44, 1107.14, 1055.06, 1035.77 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 997.20, 956.69, 929.69, 914.26, 873.75, 864.11, 840.96, 767.67, 742.59, 719.45, 678.94 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.61).



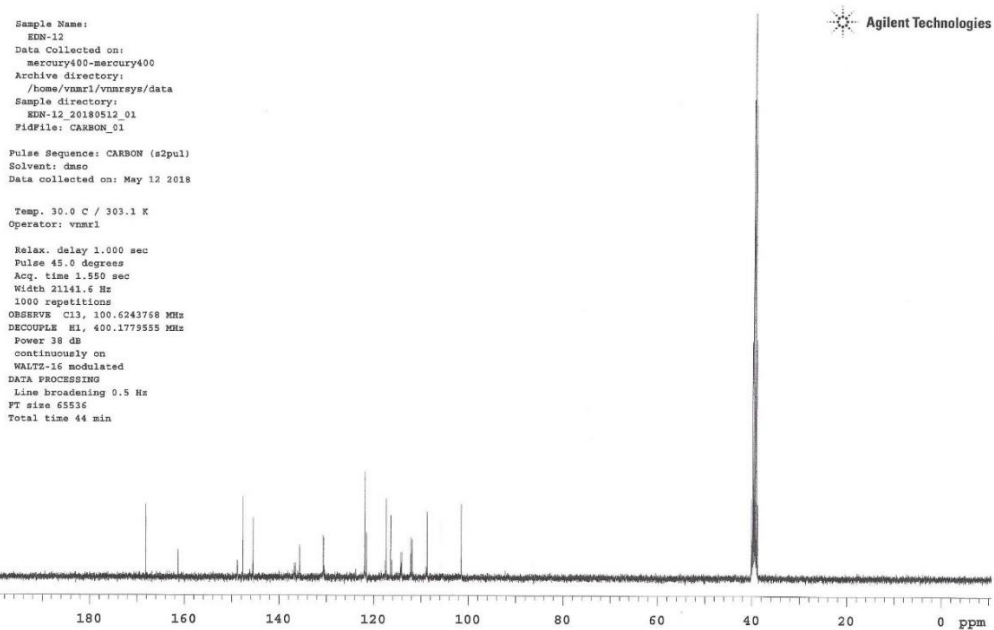
Şekil 5.61. Bileşik 2I'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 6.10 (s, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.12 (td, $J= 2.0$ Hz, 2.4 Hz, 8.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J= 2.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.69 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.30 (brs, 1H) (Şekil 5.62).



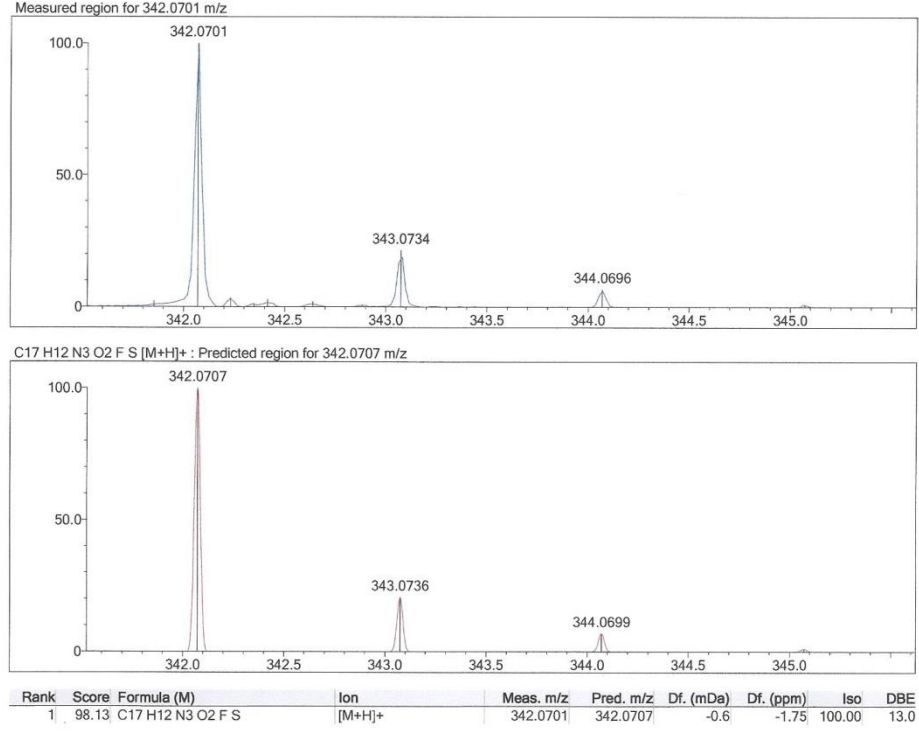
Şekil 5.62. Bileşik 2I'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 101.46 (CH_2), 108.71 (CH), 112.06 (d, $J = 23.1$ Hz, CH), 114.23 (d, $J = 21.1$ Hz, CH), 116.46 (2CH), 117.35 (C), 121.57 (CH), 121.91 (CH), 130.60 (d, $J = 8.4$ Hz, CH), 135.61 (CH), 136.69 (d, $J = 25.7$ Hz, C), 145.51 (C), 147.71 (C), 148.84 (C), 161.28 (C), 168.08 (C) (Şekil 5.63).



Şekil 5.63. Bileşik 2I'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

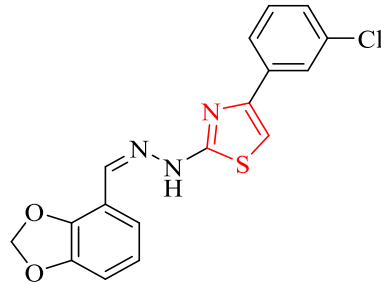
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}FN_3O_2S$ için hesaplanan: 342.0707, bulunan: 342.0701 (Şekil 5.64).



Şekil 5.64. Bileşik 2l'ye ait HRMS spektrumu

5.1.14. 4-(3-Klorofenil)-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2m)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-3'-kloroasetofenon (1.5 mmol; 0.3502 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.65).

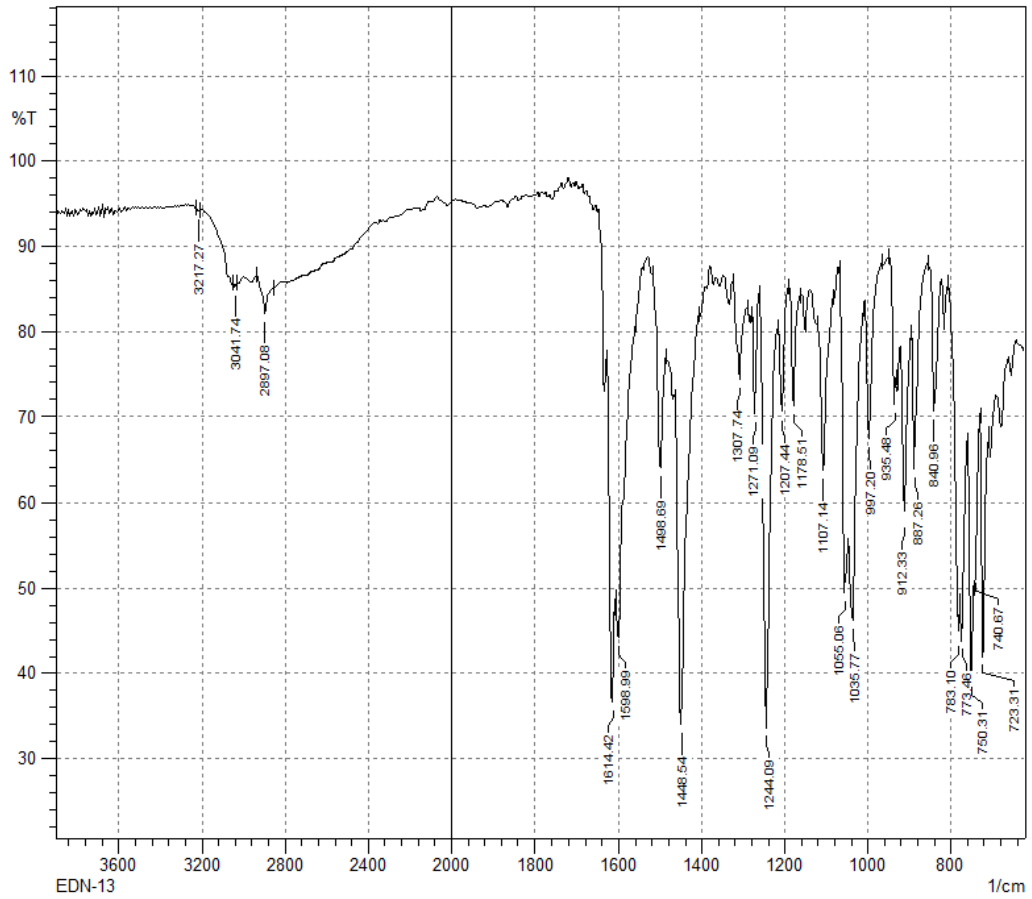


Şekil 5.65. Bileşik 2m

Verim : %83

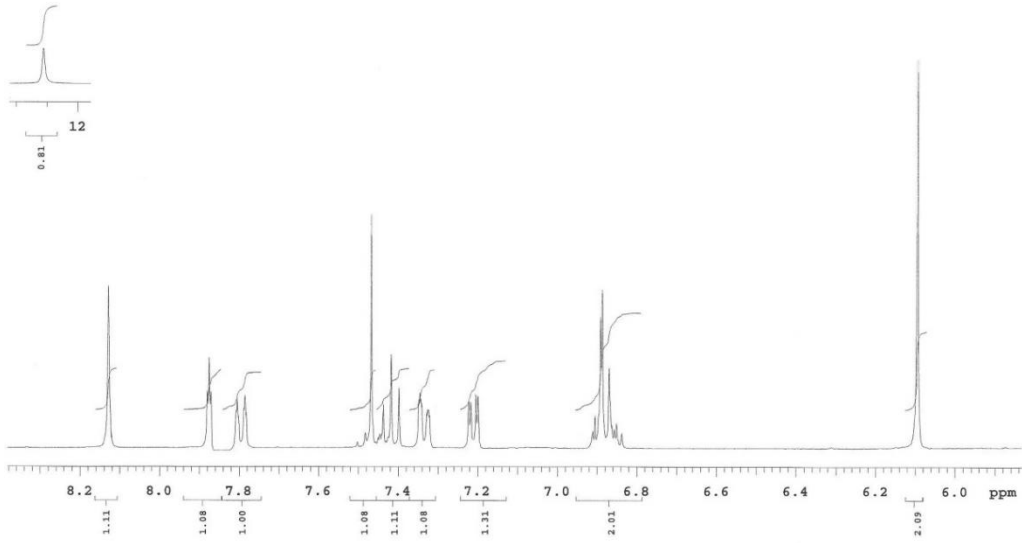
E.N. : 204.9 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3217.27 (N-H gerilim bandı), 3041.74 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2897.08 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1614.42, 1598.99, 1498.69, 1448.54 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1307.74, 1271.09, 1244.09, 1207.44, 1178.51, 1107.14, 1055.06, 1035.77 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 997.20, 935.48, 912.33, 887.26, 840.96, 783.10, 773.46, 750.31, 740.67, 723.31 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.66).



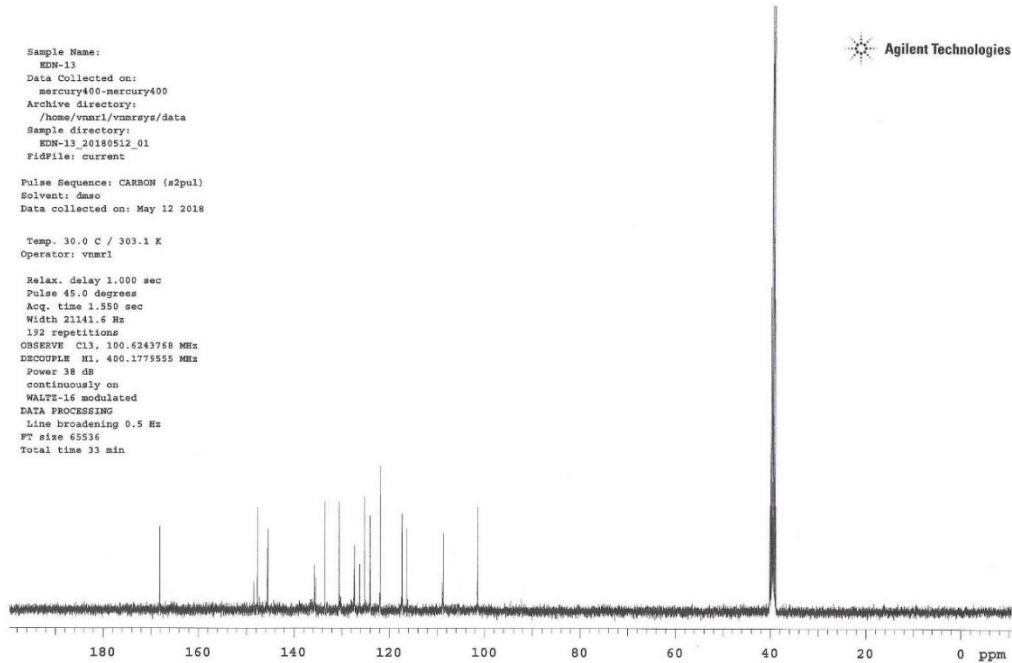
Şekil 5.66. Bileşik 2m'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 6.10 (s, 2H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=2.0$ Hz, 2.4 Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=1.2$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J=1.6$ Hz, 2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.22 (s, 1H) (Şekil 5.67).



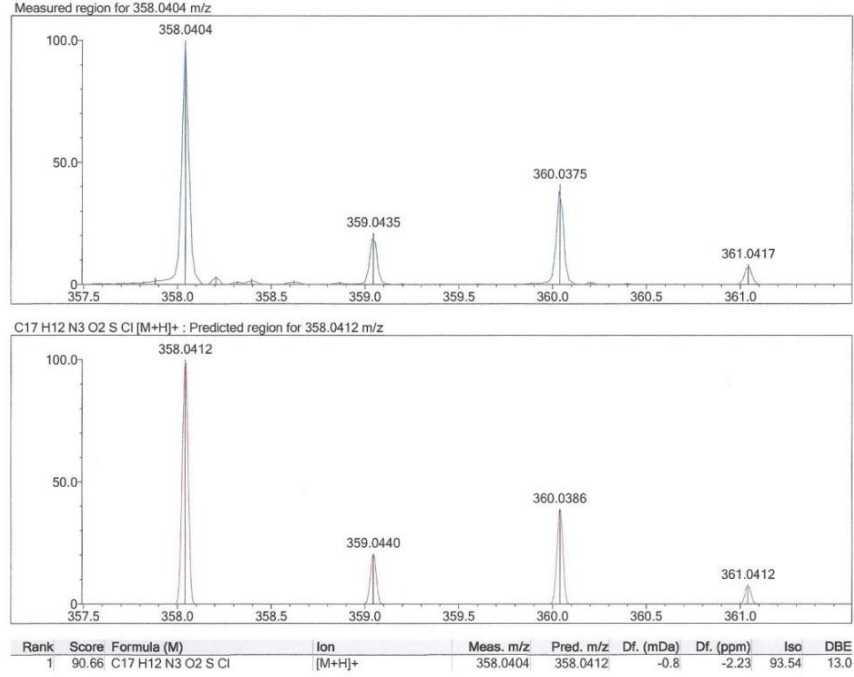
Şekil 5.67. Bileşik 2m 'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 101.46 (CH_2), 108.71 (CH), 116.44 (2CH), 117.37 (C), 121.89 (CH), 124.05 (CH), 125.23 (CH), 126.23 (CH), 127.29 (CH), 130.48 (C), 133.46 (C), 135.67 (CH), 145.52 (C), 147.70 (C), 148.48 (C), 168.13 (C) (Şekil 5.68).



Şekil 5.68. Bileşik 2m 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

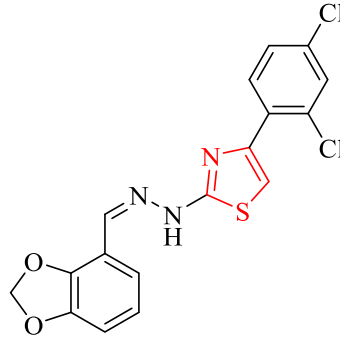
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}ClN_3O_2S$ için hesaplanan: 358.0412, bulunan: 358.0404 (Şekil 5.69).



Şekil 5.69. Bileşik 2m'ye ait HRMS spektrumu

5.1.15. 4-(2,4-Diklorofenil)-2-(2-((1,3-benzodioxol-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2n)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-2',4'-dikloroasetofenon (1.5 mmol; 0.4019 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.70).

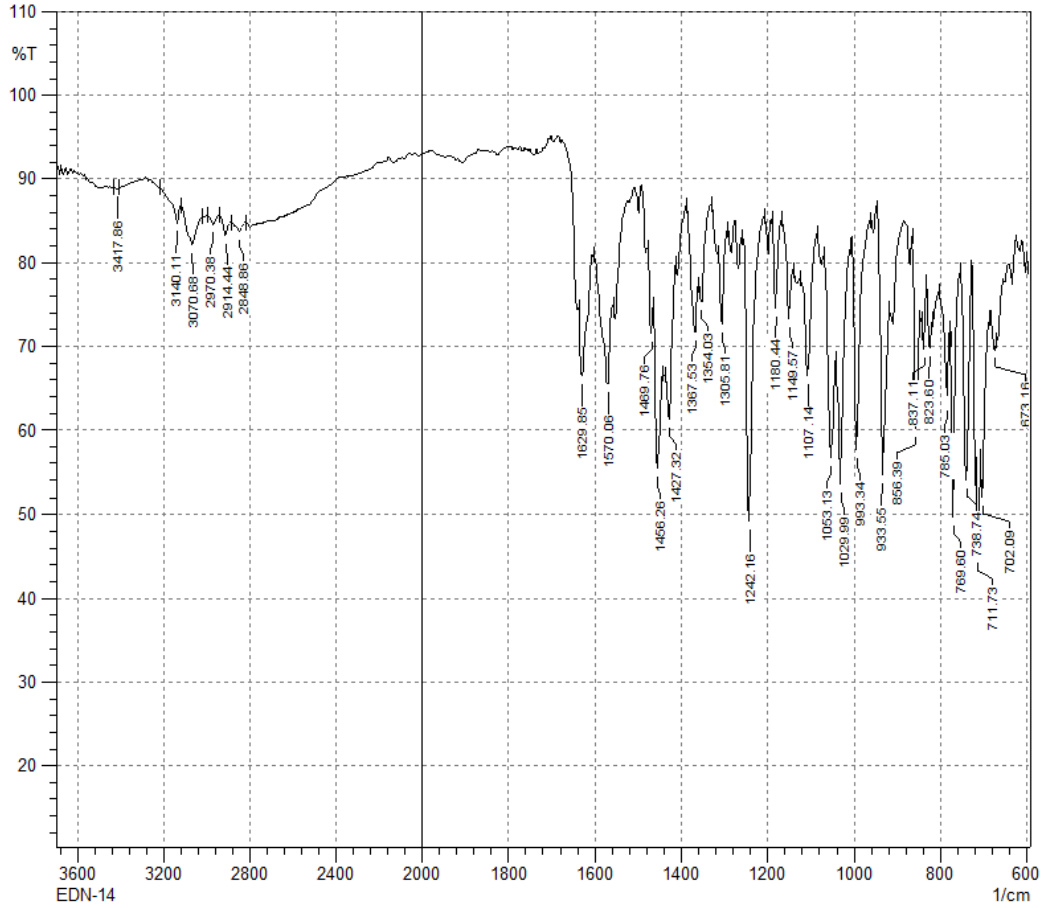


Şekil 5.70. Bileşik 2n

Verim : %85

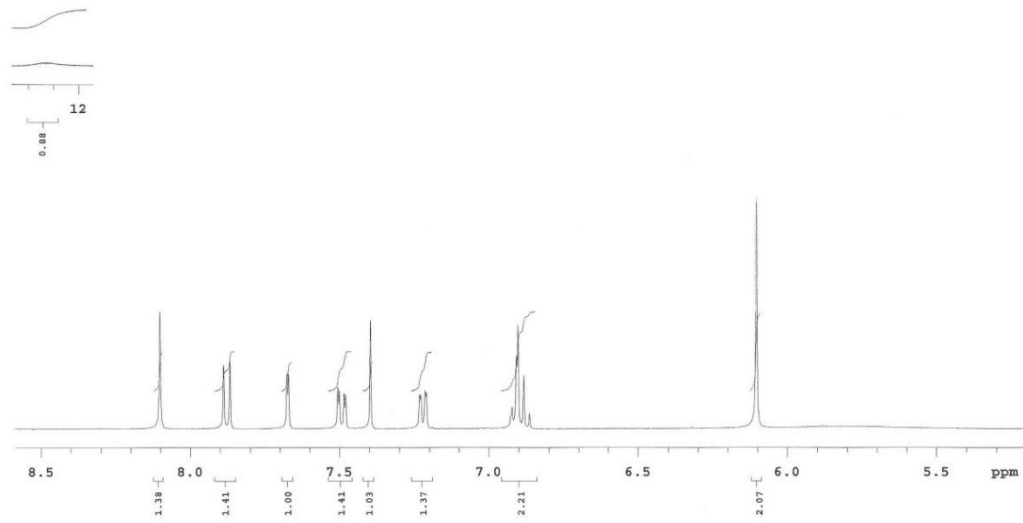
E.N. : 177.1 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3417.86 (N-H gerilim bandı), 3140.11, 3070.68 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.38, 2914.44, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1629.85, 1570.06, 1469.76, 1456.26 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1427.32, 1367.53, 1354.03, 1305.81, 1242.16, 1180.44, 1149.57, 1107.14, 1053.13, 1029.99 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 993.34, 933.55, 856.39, 837.11, 823.60, 785.03, 769.60, 738.74, 711.73, 702.09, 673.16 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.71).



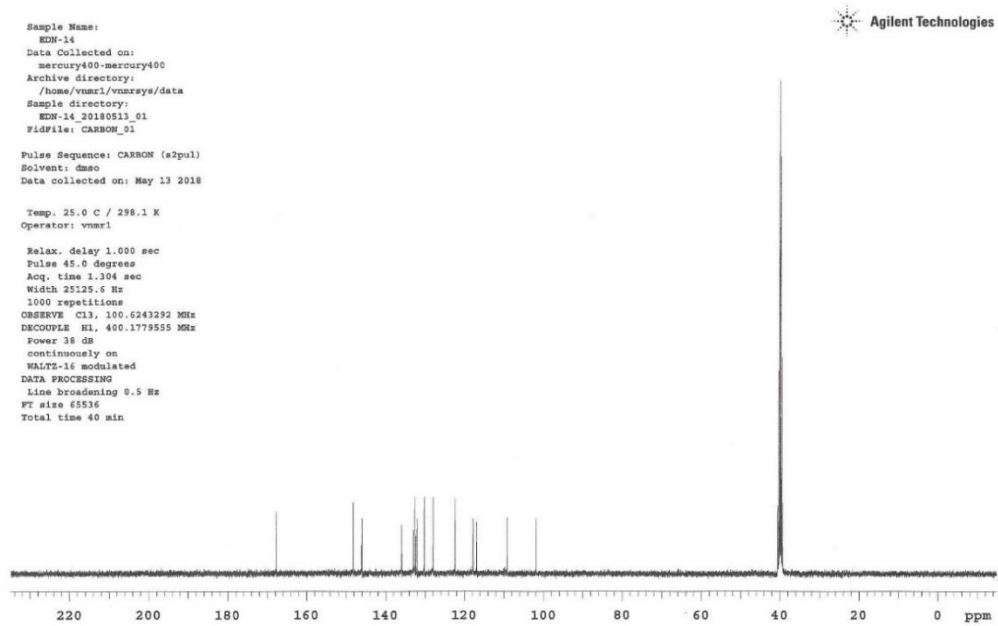
Şekil 5.71. Bileşik 2n'ye ait IR spektrumu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6.10 (s, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.22 (dd, *J*= 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*= 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.12 (brs, 1H) (Şekil 5.72).



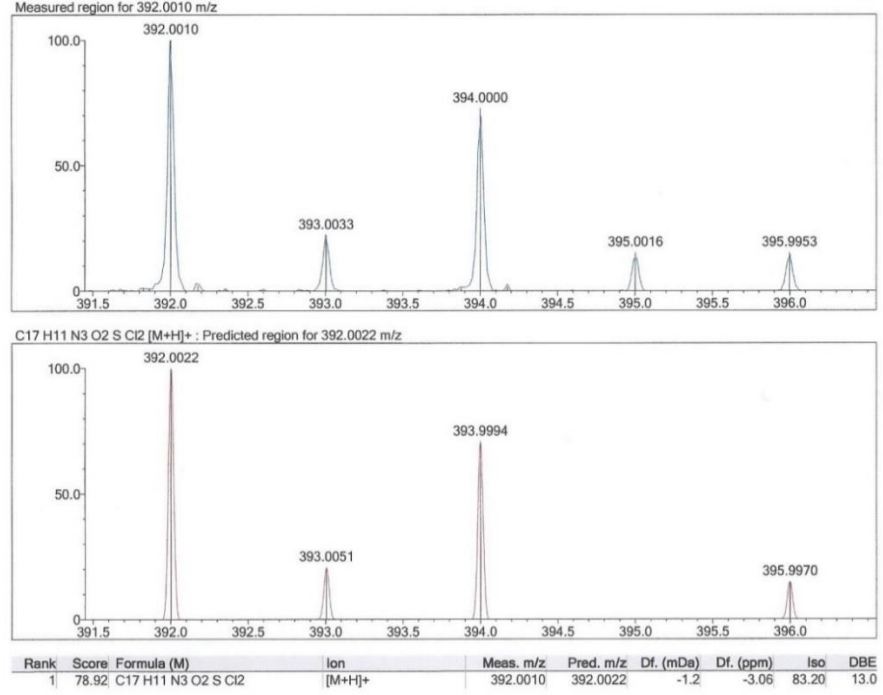
Şekil 5.72. Bileşik 2n'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.47 (CH₂), 108.73 (CH), 116.43 (2CH), 117.33 (C), 121.93 (CH), 127.49 (CH), 129.73 (C), 131.59 (CH), 131.93 (CH), 132.21 (C), 132.57 (C), 135.50 (CH), 145.51 (C), 145.64 (C), 147.71 (C), 167.21 (C) (Şekil 5.73).



Şekil 5.73. Bileşik 2n'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

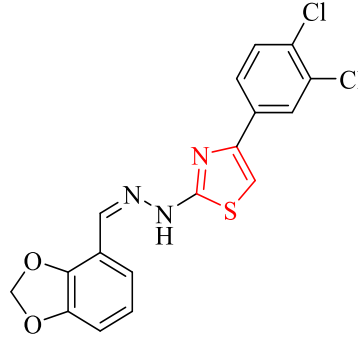
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_2S$ için hesaplanan: 392.0022, bulunan: 392.0010 (Şekil 5.74).



Şekil 5.74. Bileşik 2n'ye ait HRMS spektrumu

5.1.16. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2o)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-3',4'-dikloroasetofenon (1.5 mmol; 0.4019 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.75).

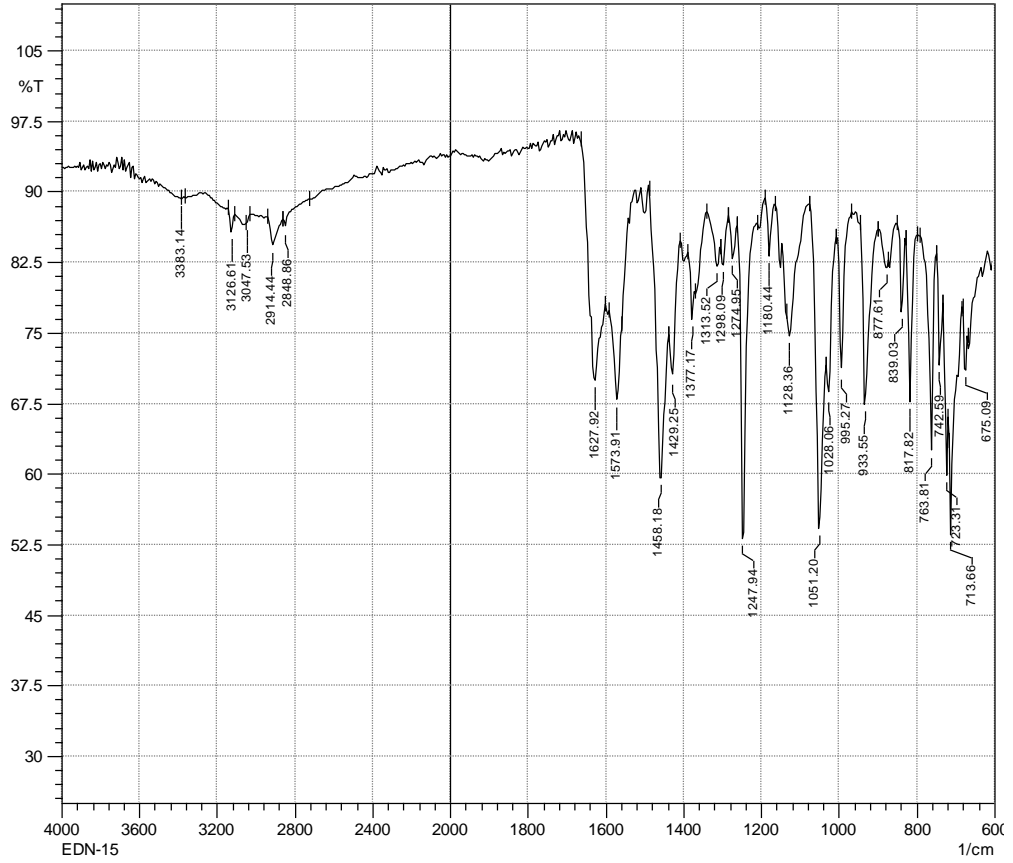


Şekil 5.75. Bileşik 2o

Verim : %80

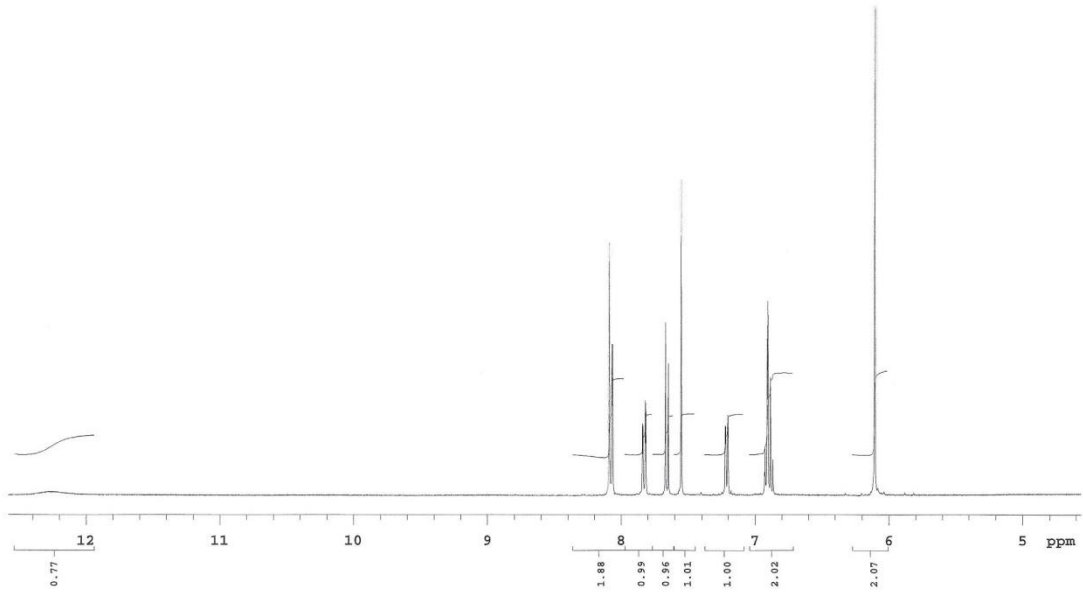
E.N. : 211.3 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3383.14 (N-H gerilim bandı), 3126.61, 3047.53 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2914.44, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1627.92, 1573.91, 1458.18 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1429.25, 1377.17, 1313.52, 1298.09, 1274.95, 1247.94, 1180.44, 1128.36, 1051.20, 1028.06 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 995.27, 933.55, 877.61, 839.03, 817.82, 763.81, 742.59, 723.31, 713.66, 675.09 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.76).



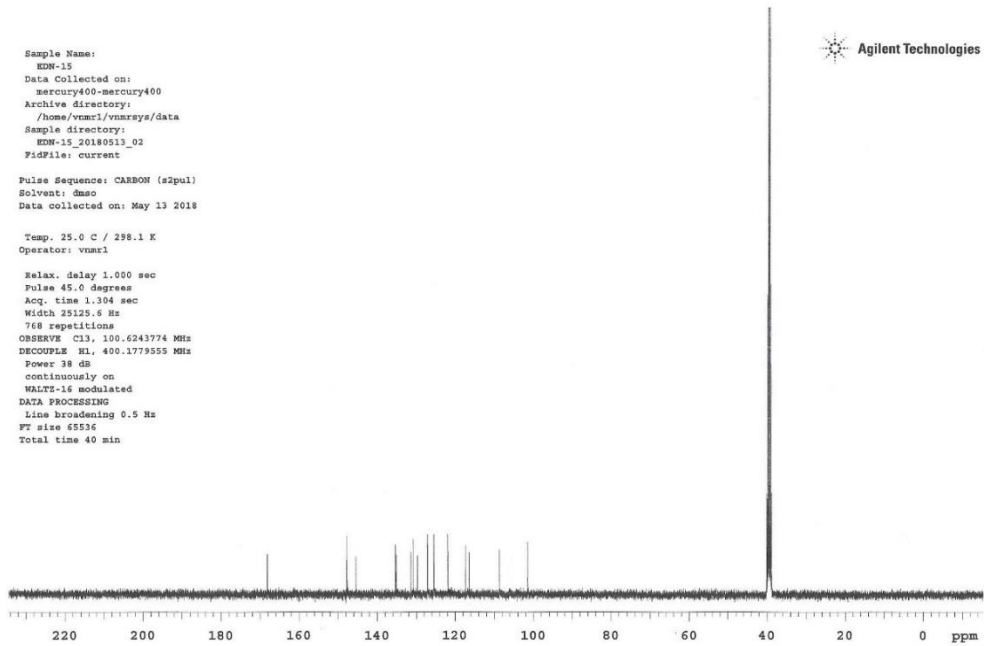
Şekil 5.76. Bileşik 2o'ya ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 6.11 (s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.21 (dd, $J= 1.6$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J= 2.0$ Hz, 8 Hz, 1H), 8.07 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 12.26 (brs, 1H) (Şekil 5.77).



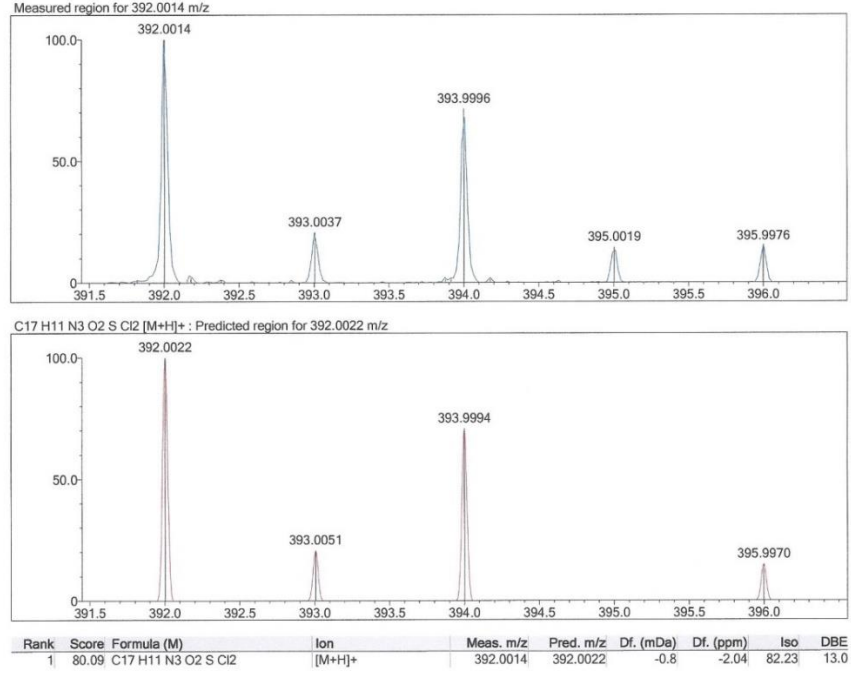
Şekil 5.77. Bileşik 2o'ya ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.46 (CH_2), 108.71 (CH), 116.43 (2CH), 117.33 (C), 121.93 (CH), 125.52 (CH), 127.12 (CH), 129.69 (CH), 130.84 (C), 131.41 (C), 135.13 (C), 135.43 (CH), 145.49 (C), 147.71 (C), 147.89 (C), 168.20 (C) (Şekil 5.78).



Şekil 5.78. Bileşik 2o'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

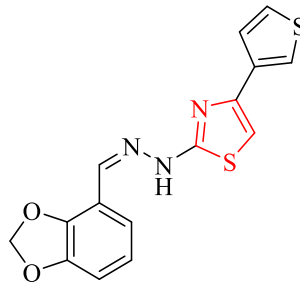
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_2S$ için hesaplanan: 392.0022, bulunan: 392.0014 (Şekil 5.79).



Şekil 5.79. Bileşik 2o'ya ait HRMS spektrumu

5.1.17. 4-(Tiyofen-3-il)-2-[2-((1,3-benzodiyoksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (2p)

2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3349 g) ve 2-bromo-1-(3-tiyenil)-1-etanon (1.5 mmol; 0.3076 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.80).

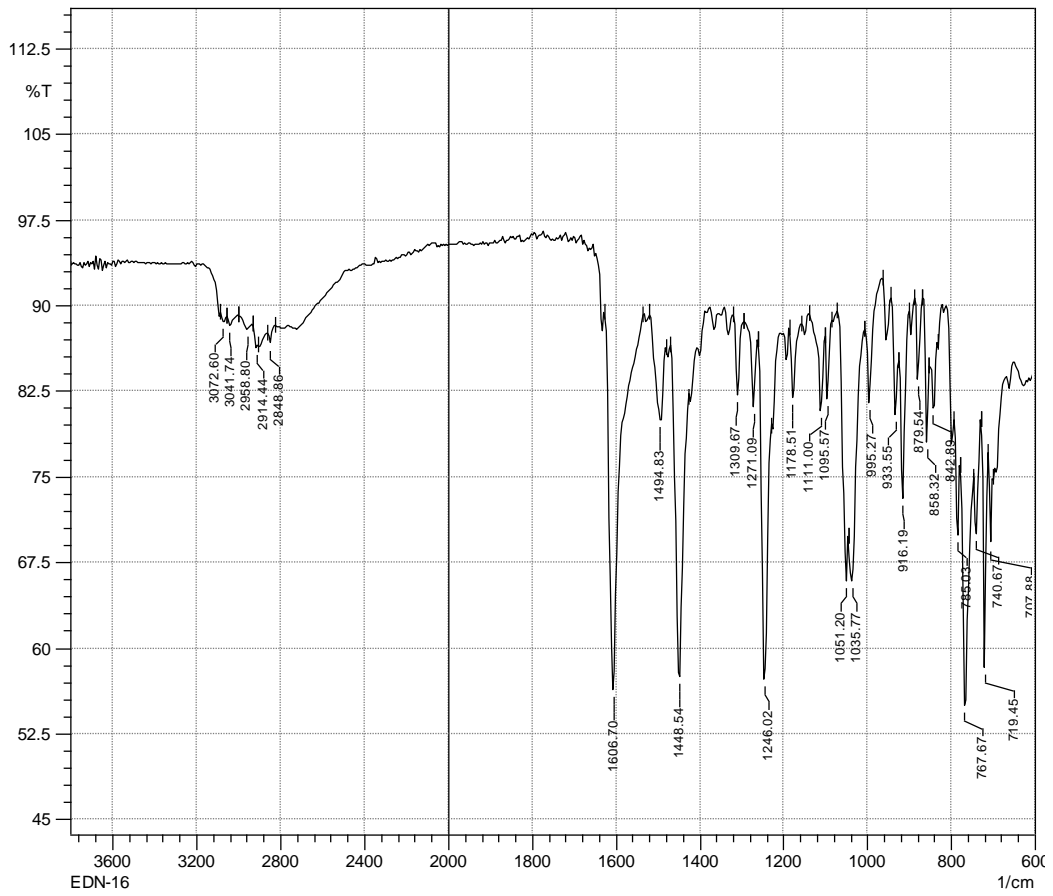


Şekil 5.80. Bileşik 2p

Verim : %78

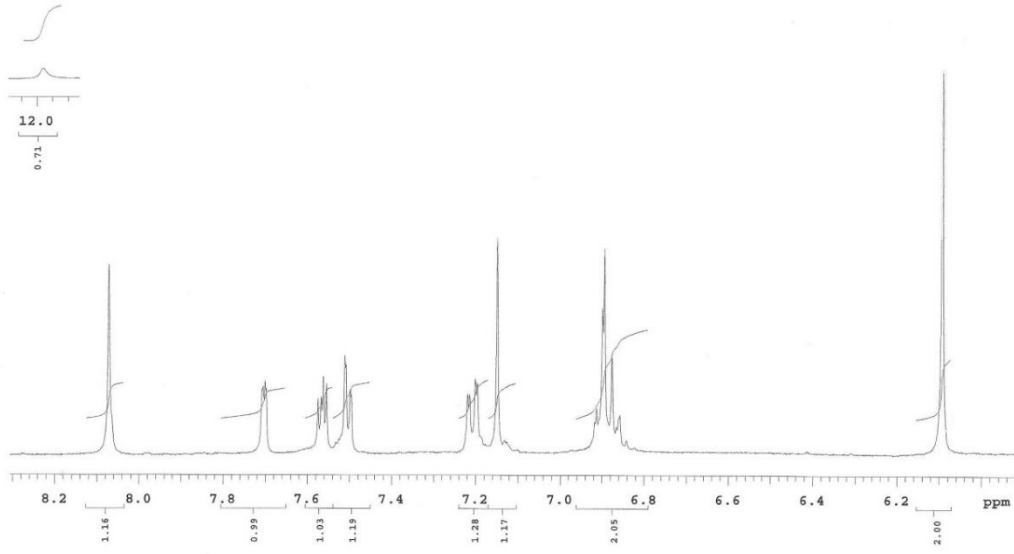
E.N. : 203.7 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3072.60, 3041.74 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2958.80, 2914.44, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1494.83, 1448.54 (N-H eğilme bandı ve C=C, C=N gerilim bandları), 1309.67, 1271.09, 1246.02, 1178.51, 1111.00, 1095.57, 1051.20, 1035.77 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 995.27, 933.55, 916.19, 879.54, 858.32, 842.89, 785.03, 767.67, 740.67, 719.45, 707.88 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.81).



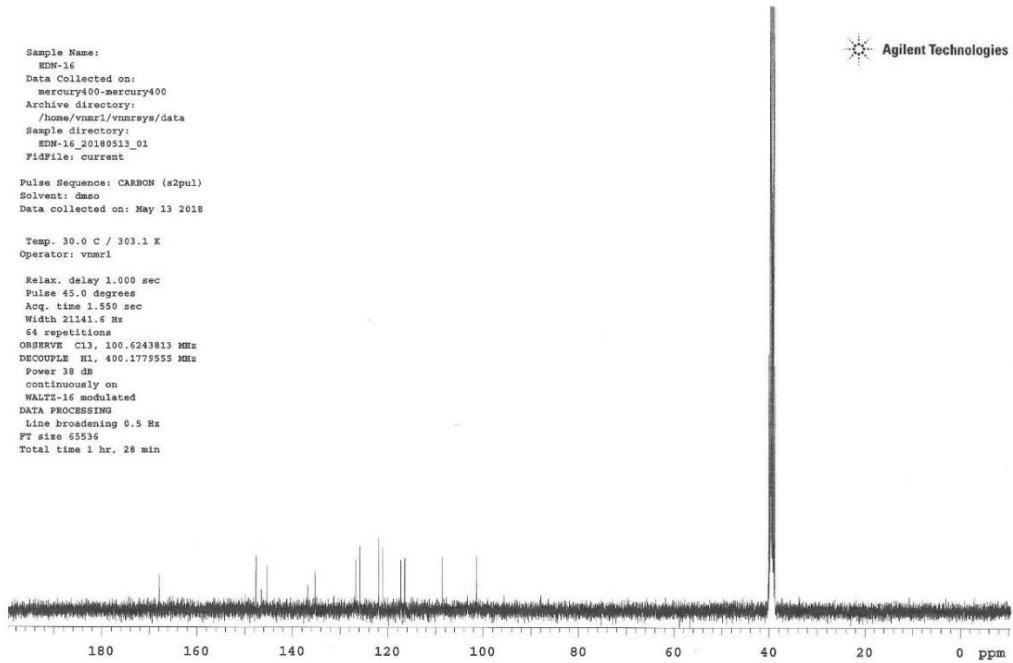
Şekil 5.81. Bileşik 2p'ye ait IR spektrumu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6.09 (s, 2H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 1.6 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1.2 Hz, 5 Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (brs, 1H), 11.95 (brs, 1H) (Şekil 5.82).



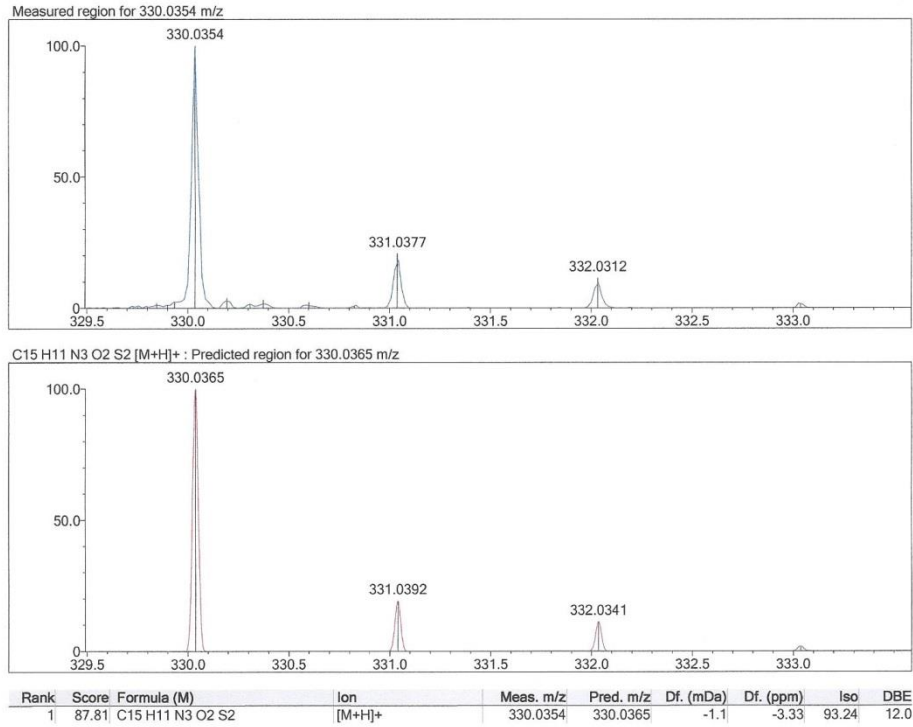
Şekil 5.82. Bileşik 2p'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 101.39 (CH₂), 108.61 (CH), 116.49 (2CH), 117.29 (C), 121.16 (CH), 121.88 (CH), 125.84 (CH), 126.73 (CH), 135.26 (C), 136.76 (CH), 145.41 (C), 146.53 (C), 147.67 (C), 167.90 (C) (Şekil 5.83).



Şekil 5.83. Bileşik 2p'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{15}H_{11}N_3O_2S_2$ için hesaplanan: 330.0365, bulunan: 330.0354 (Şekil 5.84).

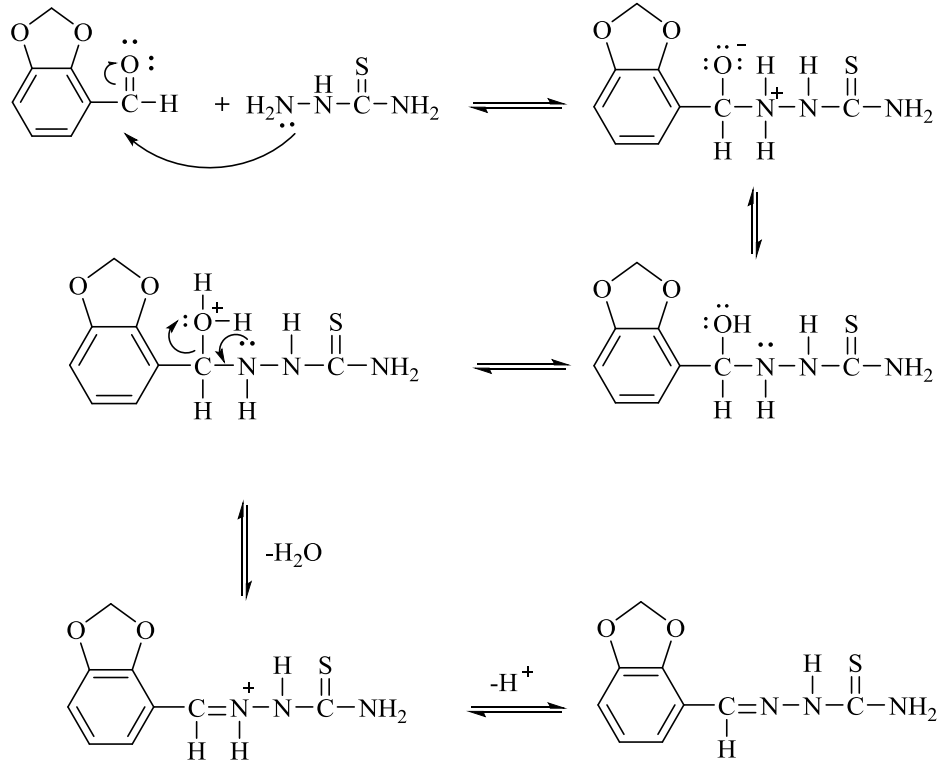


Şekil 5.84. Bileşik 2p'ye ait HRMS spektrumu

5.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

5.2.1. 2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazonun (1) elde edilişi

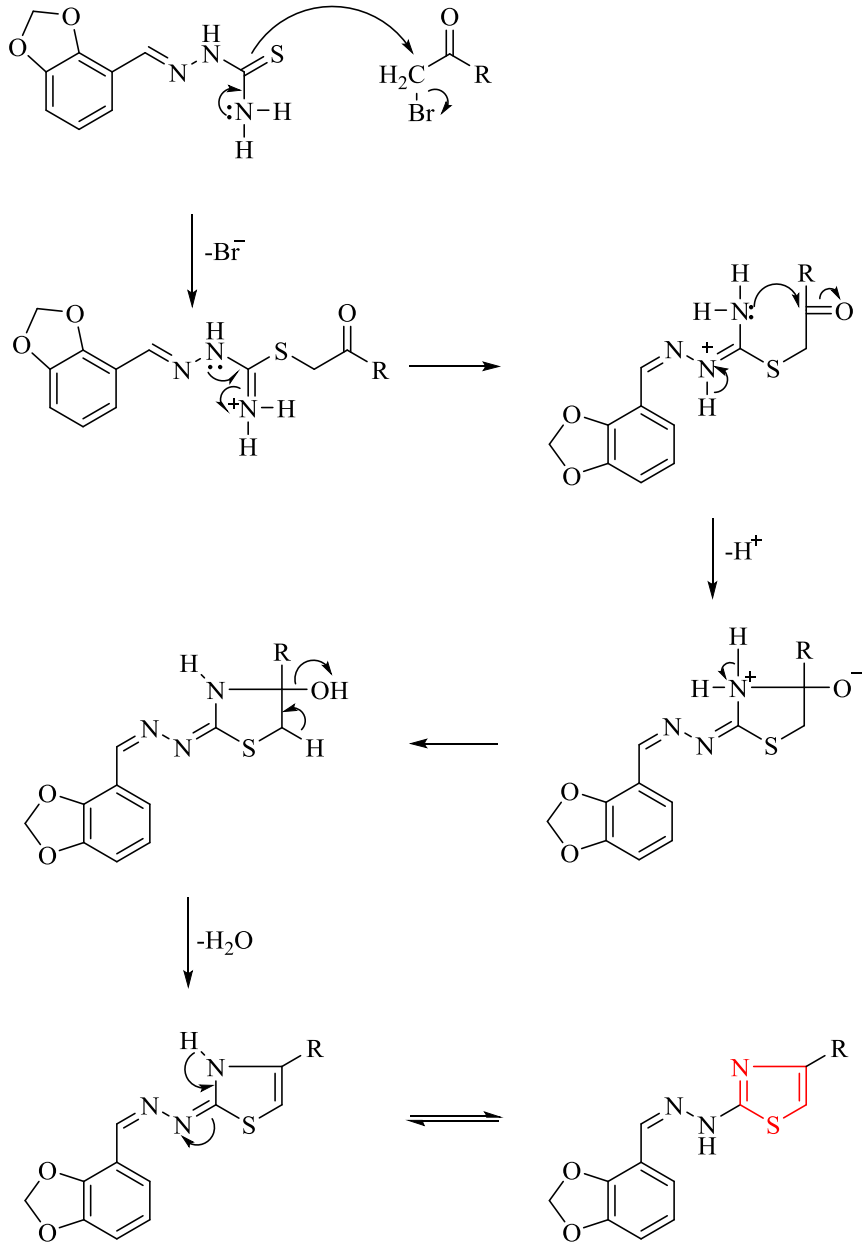
Tiyosemikarbazon oluşumunun mekanizması, iki basamaklı bir işlemdir. İlk basamak, tiyosemikarbazitin nükleofilik amin grubunun 2,3-(metilendioksi)benzaldehitin kısmi pozitif yük taşıyan aldehit karbonuna katılması, ardından azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır. İkinci basamakta, protonlanmış olan hidroksil grubu su olarak ayrılır (Şekil 5.85).



Şekil 5.85. 2,3-(Metilendioksi)benzaldehit tiyosemikarbazonun elde edilişi için önerilen mekanizma

5.2.2. Sonuç bileşiklerinin (2a-p) elde edilişi

Son yıllarda Hantzsch yönteminin tiyosemikarbazonlara uygulanması, sentetik kimyada önem kazanmıştır (Mustafa vd., 2004). Bu reaksiyon kükürt atomunun; α -haloketonun, α -karbonuna katılması ile başlar ve bu durum α -tiyo ketonu verir. Daha sonra hidrojen transferini dehidrasyon basamağı izler (Şekil 5.86).



Şekil 5.86. Sonuç bileşiklerinin elde edilişi için önerilen mekanizma

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerine (**2a-p**) ait IR spektrumlarında, N-H gerilim bandı $3441\text{-}3211\text{ cm}^{-1}$ 'de, aromatik C-H gerilim bandları $3184\text{-}3001\text{ cm}^{-1}$ 'de, alifatik C-H gerilim bandları $2989\text{-}2711\text{ cm}^{-1}$ 'de, C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı $1629\text{-}1446\text{ cm}^{-1}$ 'de, C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları $1435\text{-}1004\text{ cm}^{-1}$ 'de, aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S

gerilmesi ise 997-659 cm^{-1} 'de kaydedilmiştir. Ayrıca siyano grubu taşıyan **2c** kodlu bileşiğe ait spektrumda ise $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim bandı 2216.21 cm^{-1} 'de saptanmıştır.

5.3.2. ^1H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğine (**1**) ait ^1H NMR spektrumunda, $\text{CH}=\text{N}$ protonu, 8.14 ppm'de singlet pik, tiyosemikarbazonun ikinci konumuna bağlı proton 11.54 ppm'de, dördüncü konumuna bağlı protonlar ise 7.90 ppm ve 8.24 ppm'de singlet pik olarak gözlemlenmiştir. Benzodioksol halkasının ikinci konumuna bağlı protonlar 6.07 ppm'de, diğer protonlar ise 6.82-7.51 ppm aralığında saptanmıştır.

Sonuç bileşiklerine (**2a-p**) ait ^1H NMR spektrumlarında, hidrazon yapısına ait N-H protonu 11.36-12.31 ppm arasında yayvan bir pik olarak gözlemlenmiştir. Hidrazon yapısına ait $\text{CH}=\text{N}$ protonu ise 8.0-8.5 ppm arasında kaydedilmiştir. Benzodioksol halkasının ikinci konumuna bağlı protonlar 6.09-6.11 ppm arasında singlet pik olarak gözlemlenmiştir. Aromatik ve heteroaromatik protonlar 6.84-8.25 ppm arasında gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilfenil grubu taşıyan **2h** kodlu bileşiğe ait ^1H NMR spektrumunda, metil sübstitüentine ait protonlar 2.31 ppm'de singlet pik vermiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metoksifenil grubu taşıyan **2i** kodlu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, metoksi sübstitüentine ait protonlar 3.78 ppm'de singlet pik vermiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilsülfonilfenil grubu taşıyan **2j** kodlu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, metilsülfonil sübstitüentine ait protonlar 3.23 ppm'de singlet pik vermiştir.

5.3.3. ^{13}C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğine (**1**) ait ^{13}C NMR spektrumunda, $\text{CH}=\text{N}$ karbonu 135.95 ppm'de, $\text{C}=\text{S}$ karbonu ise 177.97 ppm'de gözlemlenmiştir. Benzodioksol halkasının ikinci konumundaki karbon 101.52 ppm'de, 3a ve 7a karbonları sırasıyla 147.60 ppm ve 146.37 ppm'de saptanmıştır. Benzodioksol halkasının dördüncü konumundaki karbon 118.13 ppm'de, diğer karbonları ise 109.16-121.67 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

Sonuç bileşiklerinin (**2a-p**) ^{13}C NMR spektrumlarında, hidrazon grubuna ait karbon beklendiği gibi 135-141 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır. Benzodioksol

halkasının ikinci konumundaki karbon 101-102 ppm aralığında saptanmıştır. Tiyazol halkasının 2 numaralı konumundaki karbon 167-169 ppm, 4 numaralı konumundaki karbon 147-150 ppm, 5 numaralı konumundaki karbon 108-109 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır. Diğer aromatik karbonlar ise 112-162 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilfenil grubu taşıyan **2h** kodlu bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumunda, metil karbonuna ait pik 20.80 ppm'de gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metoksifenil grubu taşıyan **2i** kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, metoksi karbonuna ait pik 55.13 ppm'de gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilsülfonilfenil grubu taşıyan **2j** kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, metilsülfonil karbonuna ait pik 43.58 ppm'de gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-siyanofenil grubu taşıyan **2c** kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, siyano karbonuna ait pik 109.58 ppm'de gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-triflorometilfenil grubu taşıyan **2d** kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, triflorometil karbonuna ait pik 122.94 ppm'de gözlemlenmiştir.

5.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, ESI yöntemi ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır. Bütün bileşiklerin (**2a-p**) kütle spektrumlarında $[\text{M}+\text{H}]^+$ pikleri gözlemlenmiştir.

5.4. In Vitro ve In Silico Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.4.1. MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

Tiyazol türevi bileşiklerin (**2a-p**) K562 KML hücre dizisi üzerindeki *in vitro* sitotoksik etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. MTT yöntemi ile en etkili bileşikler belirlendikten sonra, bu bileşiklerin diğer lösemi hücre dizileri (HL-60, Jurkat ve MT-2) ve PBMC dizisi üzerine sitotoksik aktiviteleri de belirlenmiştir.

Genel olarak, metilsülfonil sübstitüenti taşıyan **2j** kodlu bileşik, K562 hücre dizisi dâhil olmak üzere lösemi hücre dizilerine karşı belirgin antikanser aktivite göstermiştir. Bileşik **2j**, K562 hücre dizisi ($\text{IC}_{50} = 8.87 \pm 1.93 \mu\text{M}$) üzerine imatinibe ($\text{IC}_{50} = 6.84 \pm 1.11$

μM) benzer sitotoksik aktivite göstermiştir. Ayrıca bileşik **2j**'nin, $7.60 \pm 1.06 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile HL-60 hücre dizisi, $5.93 \pm 0.85 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile Jurkat hücre dizisi ve $9.51 \pm 1.32 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile MT-2 hücre dizisi üzerine imatinibden daha etkili olduğu bulunmuştur (Tablo 5.2). Bu bileşik, PBMC dizisine ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$) karşı imatinibten ($\text{IC}_{50} = 28.66 \pm 3.16 \mu\text{M}$) daha düşük sitotoksikite göstermiştir (Tablo 5.1). Bu sonuçlar, bileşik **2j**'nin lösemi hücre dizilerine karşı belirgin derecede seçici sitotoksik etki (K562 hücre dizisi için $\text{SI} > 11.27$) gösterdiğini ve özellikle metilsülfonil sübstitüentinin antilösemik etkiyi önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. Tiyazol halkasının 4. konumunda 4-bromofenil yapısı taşıyan bileşik **2g** ve 3-florofenil yapısı taşıyan bileşik **2l** K562 hücre dizisi üzerine sırasıyla $17.49 \pm 3.34 \mu\text{M}$ ve $17.07 \pm 3.05 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile sitotoksik etki göstermişlerdir. Ayrıca iki bileşiğin de imatinibden daha yüksek SI değerlerine (bileşik **2g** ve **2l** için sırasıyla > 5.72 ve > 5.86) sahip oldukları görülmektedir (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. *2a-p kodlu bileşiklerin K562 hücreleri ve PBMC üzerindeki sitotoksik etkileri*

Bileşik	IC_{50} (μM)		
	K562 Hücre dizisi	PBMC	SI
2a	>30	-	-
2b	>30	-	-
2c	>30	-	-
2d	>30	-	-
2e	24.47 ± 3.21	-	-
2f	27.85 ± 4.26	-	-
2g	17.49 ± 3.34	>100	>5.72
2h	>30	-	-
2i	>30	-	-
2j	8.87 ± 1.93	>100	>11.27
2k	29.77 ± 5.17	-	-
2l	17.07 ± 3.05	>100	>5.86
2m	26.37 ± 4.98	-	-
2n	22.68 ± 4.39	-	-
2o	28.65 ± 3.61	-	-
2p	28.46 ± 5.17	-	-
İmatinib	6.84 ± 1.11	28.66 ± 3.16	4.19

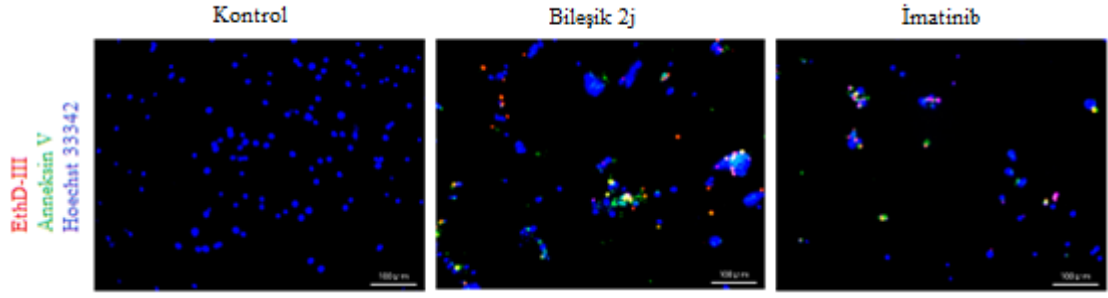
Bileşik **2g**, Jurkat hücre dizisine karşı $25.39 \pm 3.48 \mu\text{M}$ IC_{50} değerinde etki gösterirken; HL-60 ve MT-2 hücre dizilerine karşı belirgin bir sitotoksik etki göstermemiştir. Benzer şekilde, bileşik **2l**'nin de HL-60, Jurkat ve MT-2 hücre dizilerine karşı belirgin bir sitotoksik aktivite göstermediği tespit edilmiştir.

Tablo 5.2. *2g, 2j ve 2l kodlu bileşiklerin diğer lösemi hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri*

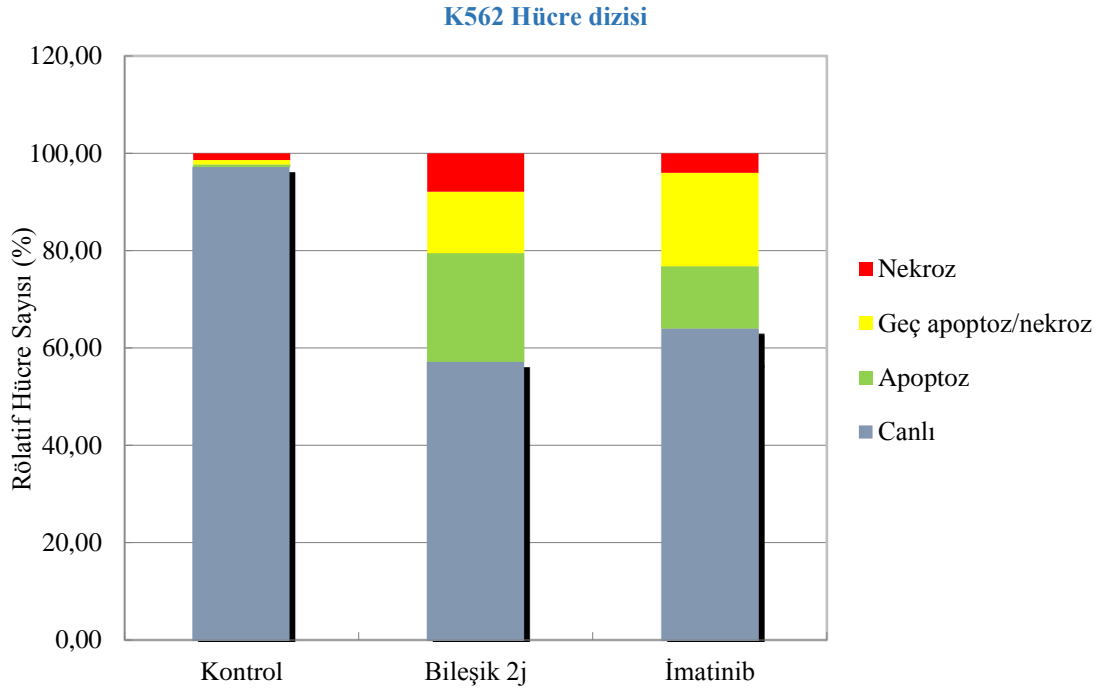
Bileşik	IC_{50} (μM)		
	HL-60 Hücre dizisi	Jurkat Hücre dizisi	MT-2 Hücre dizisi
2g	>30	25.39 ± 3.48	>30
2j	7.60 ± 1.06	5.93 ± 0.85	9.51 ± 1.32
2l	>30	>30	>30
İmatinib	11.75 ± 1.08	9.69 ± 0.63	12.96 ± 1.33

5.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

K562 Hücre dizisi üzerindeki seçici antikanser etkinliği nedeniyle, bileşik **2j**, Hoechst 33342/Annexin V/etidyum homodimer III boyama yöntemi kullanılarak K562 hücre dizisi üzerine apoptotik aktivitesi için araştırılmıştır. Bileşik **2j** ve imatinib ($10 \mu\text{M}$ konsantrasyonda) ile muamele edilmiş K562 hücreleri 12 saat boyunca inkübe edilmiş, daha sonra boyanmış ve floresans mikroskobu ile gözlemlenmiştir (Şekil 5.87a). Bileşik **2j** ve imatinibin K562 hücre dizisi üzerindeki apoptotik etkileri sırasıyla %22.27 ve %12.80, geç apoptotik/nekrotik etkileri sırasıyla %12.66 ve %19.20 olarak belirlenmiştir (Şekil 5.87b). Bu bulgulara göre, bileşik **2j** apoptozu imatinibden daha fazla indüklemiştir.



(a)



(b)

Şekil 5.87. Kontrol, bileşik 2j ve imatinibin 10 μ M konsantrasyonunda K562 hücrelerinde 12 saat boyunca gözlemlenen değişimler (a). Şekil a'da yapılan her bir deneyde toplam yaklaşık 1000 boyalı hücre rastgele seçilmiş ve "canlı" (mavi), "apoptoz" (yeşil), "nekroz veya geç apoptoz" (hem yeşil hem kırmızı) ve "nekroz" (kırmızı) olmak üzere dört şekilde sınıflandırılmıştır (b).

5.4.3. Kinaz inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

Bileşik 2j'nin kinaz enzimlerine karşı inhibitör etkisini araştırmak için, sekiz kinaz (ABL1, BRK, BTK, CSK, FYN A, LCK, LYN B ve SRC) büyük bir kinaz panelinden seçilmiştir. Bileşik 2j'nin seçilen kinaz ailesine karşı inhibitör etkileri, çok dozlu doz-yanıt deneyleri ile test edilmiştir. Bileşik 2j, sekiz kinaz enzimi içerisinde en güçlü inhibitör etkiyi $5.37 \pm 1.17 \mu\text{M}$ IC₅₀ değeriyle ABL1 kinaz enzimine karşı göstermiştir

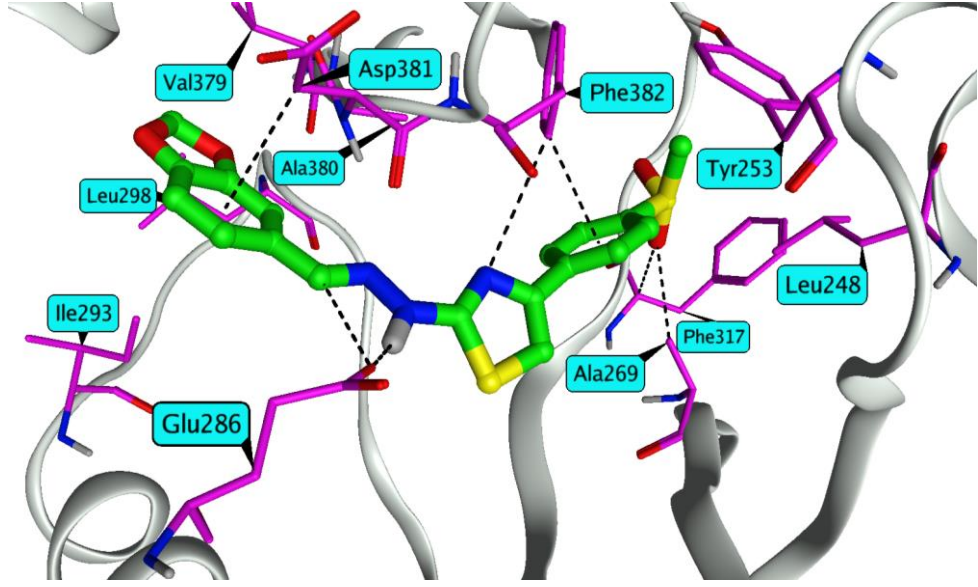
(Tablo 5.3). Bu bileşik, SRC, BRK ve BTK enzimlerini sırasıyla $7.03\pm 0.45 \mu\text{M}$, $14.10\pm 2.63 \mu\text{M}$ ve $37.65\pm 8.11 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile önemli ölçüde inhibe etmiştir (Tablo 5.3). Bu sonuçlar, bileşik **2j**'nin umut vaat eden çoklu TK inhibitörü olduğunu ve imatinibden farklı bir kinaz inhibitör profiline sahip olduğunu işaret etmektedir.

Tablo 5.3. Bileşik **2j** ve imatinibin TK inhibitör etkileri

Kinaz	IC_{50} (μM)	
	Bileşik 2j	İmatinib
ABL1	5.37 ± 1.17	0.33 ± 0.06
BRK	14.10 ± 2.63	25.19 ± 2.19
BTK	37.65 ± 8.11	>100
CSK	45.95 ± 6.74	30.53 ± 2.98
FYN A	>100	17.55 ± 1.12
LCK	>100	0.71 ± 0.09
LYN B	>100	9.57 ± 1.45
SRC	7.03 ± 0.45	>100

5.4.4. Moleküler docking sonuçlarının değerlendirilmesi

Moleküler docking, küçük ligandların proteinlere bağlanmasını araştırmak için güçlü bir hesaplama aracıdır. Bu çalışmada, bileşik **2j**'nin 4-metilsülfonilfenil grubunun, ABL1 kinazın ATP bağlanma bölgesindeki rolü moleküler docking çalışması ile araştırılmıştır (Şekil 5.88). Benzodioksol halkası, Asp381 ile bir CH- π etkileşimi oluşturarak Ile293, Leu298, Val379, Ala380 hidrofobik amino asit kalıntılarına yakın bir yere gömülmektedir. İmatinibe benzer bir şekilde, bileşik **2j**, Glu286 ile kilit hidrojen bağları oluşturmaktadır (Altıntop vd., 2017). 4-Metilsülfonilfenil yapısının rolü, sülfonil oksijeni ile Ala269 ve Phe317 arasındaki iki hidrojen bağına ek olarak Phe382 fenil grubu ile köşeden yüzeye istifleme ile gösterilmiştir. Terminal metil grubu, Leu248 ve Tyr253 ile uygun bir şekilde çevrelenmiştir. Bileşik **2j**'nin docking enerjisi -8.5 kcal/mol iken, imatinibin ise -11.3 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, bileşik **2j**'nin ABL1 kinaza karşı öncü bir bileşik olma potansiyelini göstermektedir.



Şekil 5.88. Bileşik 2j'nin ABL1 kinazın (PDB kodu: 1IEP) ATP bağlanma bölgesindeki docking pozunu (yeşil top ve çubuk). Anahtar amino asitler macenta çubuklar ile gösterilmiştir. Bütün heteroatomlar element renginde renklendirilmiştir. Ligand-protein etkileşimleri siyah kesik çizgiler ile gösterilmiştir. Bazı amino asit kalıntıları netlik amacıyla gizlenmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, yeni tiyazolil hidrazon türevleri (**2a-p**) sentezlenmiş ve bu türevlerin K562 hücre dizisine karşı sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, **2h**, **2j** ve **2l** kodlu bileşiklerin K562 hücre dizisi üzerine etkili sitotoksik ajanlar oldukları belirlenmiştir. Bu bileşiklerin antikanser aktivitelerinin seçiciliğini belirlemek için, PBMC üzerine sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin diğer lösemi hücre dizileri (HL-60, MT-2 ve Jurkat) üzerine sitotoksik etkileri de belirlenmiştir.

Bu bileşikler arasında, metilsülfonil sübstitüenti taşıyan bileşik **2j** K562 hücre dizisine karşı imatinibe benzer antikanser etki göstermiştir. Ayrıca bileşik **2j**'nin, HL-60, Jurkat ve MT-2 hücre dizilerine karşı imatinibden daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu bileşiğin imatinibden daha yüksek SI değerine sahip olması, lösemi hücre dizilerine karşı antikanser etkisinin seçici olduğunu göstermektedir. Seçici antikanser etkisi nedeniyle, bileşik **2j**'nin K562 hücre dizisi üzerine apoptotik/nekrotik etkileri ve ABL1 kinaz dâhil olmak üzere sekiz farklı TK enzime karşı inhibitör etkileri araştırılmıştır. Bileşik **2j**'nin apoptozu imatinibden daha fazla indüklediği saptanmıştır. Sekiz kinaz enzimi içerisinde en güçlü inhibitör etkiyi ABL1 kinaz enzime karşı göstermiştir. Bu bileşik, SRC, BRK ve BTK enzimlerini de önemli ölçüde inhibe etmiştir. Bu sonuçlar, bileşik **2j**'nin imatinibden farklı bir kinaz inhibitör profiline sahip olduğunu göstermektedir. MOE 2018.01 programı ile gerçekleştirilen moleküler docking çalışmaları da *in vitro* etki testi sonuçlarını desteklemektedir. Bileşik **2j**, ABL1 kinazın ATP bağlanma bölgesine yüksek affinite göstererek önemli aminoasitlerle güçlü etkileşimler göstermiştir. *In vitro* ve *in silico* çalışmaların sonuçlarına göre, bileşik **2j** ileriki çalışmalar için umut vaat eden çok hedefli TK inhibitörü sitotoksik etkili ve apoptoz indükleyici bir bileşiktir.

Daha sonra yapılacak çalışmalarda, farklı fenaçil bromür türevleri kullanılarak tiyazol halkasının dördüncü konumundaki fenil halkasının farklı konumlarında metilsülfonil grubu taşıyan türevler sentezlenerek elde edilen bileşiklerin antikanser etkileri, **2j** kodlu bileşiğin antikanser etkisi ile karşılaştırılabilir.

KAYNAKÇA

- Abdelazeem, A.H., Gouda, A.M., Omar, H.A., Tolba, M.F. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of novel diphenylthiazole-based cyclooxygenase inhibitors as potential anticancer agents. *Bioorg. Chem.*, 57, 132-141.
- Abruzzese, E., Breccia, M., Latagliata, R. (2014). Second-generation tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of Chronic Myeloid Leukaemia (CML). *BioDrugs*, 28, 17-26.
- Akalın Çiftçi, G., Altıntop, M.D., Temel, H.E., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A. (2017). Cytotoxic, apoptotic and DNA synthesis inhibitory effects of some thiazole derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 554-566.
- Ali, T.F.S., Ciftci, H.I., Radwan, O.R., Koga, R., Ohsugi, T., Okiyama, Y., Honma, T., Nakata, A., Ito, A., Yoshida, M., Otsuka, M., Fujita, M. (2019). New SIRT2 inhibitors: Histidine-based bleomycin spin-off. *Bioorg. Med Chem.*, 27 (9), 1767-1775.
- Ali, T.F.S., Iwamaru, K., Ciftci, H.I., Koga, R., Matsumoto, M., Oba, Y., Kurosaki, H., Fujita, M., Okamoto, Y., Umezawa, K., Nakao, M., Hide, T., Makino, K., Kuratsu, J., Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma, G.E.D.A.A., Beshr, E.A.M., Otsuka, M. (2015). Novel metal chelating molecules with anticancer activity. Striking effect of the imidazole substitution of the histidine-pyridine-histidine system. *Bioorg. Med. Chem.*, 23 (17), 5476-5482.
- Alikian, M., Gale, R.P., Apperley, J.F., Foroni, L. (2017). Molecular techniques for the personalised management of patients with chronic myeloid leukaemia. *Biomol Detect Quantif.*, 14;11:4-20.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Ilgın, S., Atlı, Ö. (2014a). Synthesis and biological evaluation of new pyrazole-based thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 11, 833-839.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö, İşcan, G., Kaplancıklı, Z.A. (2012). Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 58, 299-307.

- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., Demirci, F., Kaplancıklı, Z.A. (2014b). Synthesis and *in vitro* evaluation of new nitro-substituted thiazolyl hydrazone derivatives as anticandidal and anticancer agents. *Molecules*, 19, 14809-14820.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Akalın Çiftçi, G., Özdemir, A. (2018a). Design, synthesis, and evaluation of a new series of thiazole-based anticancer agents as potent Akt inhibitors. *Molecules*, 23 (6), 1318.
- Altıntop, M.D., Ciftci, H.I., Radwan, M.O., Sever, B., Kaplancıklı, Z.A., Ali, T.F.S., Koga, R., Fujita, M., Otsuka, M., Özdemir, A. (2018b). Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as potential antitumor agents against chronic myelogenous leukemia: Striking effect of nitrothiazole moiety. *Molecules*, 23 (1), 59.
- Anandan, S.K., Ward, J.S., Brokx, R.D., Denny, T., Bray, M.R., Patel, D.V., Xiao, X.Y. (2007). Design and synthesis of thiazole-5-hydroxamic acids as novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 5995-5999.
- Arora, A., Scholar, E.M. (2005). Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 315 (3), 971-9.
- Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 699-718.
- Banimustafa, M., Kheirollahi, A., Safavi, M., Ardestani, S.K., Aryapour, H., Foroumadi, A., Emami, S. (2013). Synthesis and biological evaluation of 3-(trimethoxyphenyl)-2(3*H*)-thiazole thiones as combretastatin analogs. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 692-702.
- Buyukasik, Y., Haznedaroglu, I.C., Ilhan, O. (2010). Chronic Myeloid Leukemia: Practical issues in diagnosis, treatment and follow-up. *Int. J. Hematol. Oncol.*, 20 (2), 1-12.
- Chang, S., Zhang, Z., Zhuang, X., Luo, J., Cao, X., Li, H., Tu, Z., Lu, X., Ren, X., Ding, K. (2012). New thiazole carboxamides as potent inhibitors of Akt kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 1208-1212.

- Chimenti, F., Bizzarri, B., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Fioravanti, R., Granese, A., Carradori, S., Tosi, F., Ballario, P., Vernarecci, S., Filetici, P. (2009). A novel histone acetyltransferase inhibitor modulating Gcn5 network: Cyclopentylidene-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl]hydrazone. *J. Med. Chem.*, 52, 530-536.
- Ciftci, H.I., Ozturk, S.E., Ali, T.F.S., Radwan, M.O., Tateishi, H., Koga, R., Ocak, Z., Can, M., Otsuka, M., Fujita, M. (2018). The first pentacyclic triterpenoid gypsogenin derivative exhibiting anti-ABL1 kinase and anti-chronic myelogenous leukemia activities. *Biol. Pharm. Bull*, 41 (4), 570-574.
- Das, D., Sikdar, P., Bairagi, M. (2016). Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, 109, 89-98.
- Easmon, J., Heinisch, G., Hofmann, J., Langer, T., Grunicke, H.H, Fink, J., Pürstinger, G. (1997). Thiazolyl and benzothiazolyl hydrazones derived from α -(*N*)-acetylpyridines and diazines: Synthesis, antiproliferative activity and CoMFA studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 397-408.
- Eicher, T., Hauptmann, S. 2003. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 149-155.
- El-Achkar, G.A., Jouni, M., Mrad, M.F., Hirz, T., El Hachem, N., Khalaf, A., Hammoud, S., Fayyad-Kazan, H., Eid, A.A., Badran, B., Merhi, R.A., Hachem, A., Hamade, E., Habib, A. (2015). Thiazole derivatives as inhibitors of cyclooxygenases *in vitro* and *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol.*, 750, 66-73.
- Ergüç, A., Altıntop, M.D., Atlı, Ö., Sever, B., İşcan, G., Görmüş, G., Özdemir, A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new quinoline-based thiazolyl hydrazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 15, 193-202.
- Geronikaki, A.A., Pitta, E.P., Liaras, K.S. (2013). Thiazoles and thiazolidinones as antioxidants. *Curr. Med. Chem.*, 20, 4460-4480.
- Gomha, S.M., Ahmed, S.A., Abdelhamid, A.O. (2015). Synthesis and cytotoxicity evaluation of some novel thiazoles, thiadiazoles, and pyrido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-ones incorporating triazole moiety. *Molecules*, 20, 1357-1376.

- Guggilapu, S.D., Guntuku, L., Reddy, T.S., Nagarsenkar, A., Sigalapalli, D.K., Naidu, V.G.M., Bhargava, S.K., Bathini NB. (2017). Synthesis of thiazole linked indolyl-3-glyoxyamide derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 83-95.
- Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V. (1999). *Heterocyclic Chemistry II: Five-membered Heterocycles*. Berlin: Springer.
- Gurkan-Alp, A.S., Bozca, F. (2019). Tirozin kinaz enzim inhibitörü yeni bileşikler ve yapı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 44 (1), 65-78.
- Hantzsch, A., Weber, H.J. (1887). Ueber verbindungen des thiazols (Pyridins der thiophenreihe), *Ber.*, 20, 3118-3132.
- Kaplancıklı, Z.A., Altıntop, M.D., Atlı, O., Sever, B., Baysal, M., Temel, H.E., Demirci, F., Ozdemir, A. (2017b). Synthesis and evaluation of a new series of thiazole derivatives as potential antitumor agents and MMP inhibitors. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 17, 674-681.
- Kaplancıklı, Z.A., Sever, B., Altıntop, M.D., Atlı, Ö., Baysal, M., Özdemir, A. (2017a). Synthesis and evaluation of new thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 672-677.
- Kashyap, S.J., Garg, V.K., Sharma, P.K., Kumar, N., Dudhe, R., Gupta, J.K. (2012). Thiazoles: having diverse biological activities. *Med. Chem. Res.*, 21, 2123-2132.
- Koga, R., Radwan, M.O., Ejima, T., Kanemaru, Y., Tateishi, H., Ali, T.F.S., Ciftci, H. I., Shibata, Y., Taguchi, Y., Inoue, J., Otsuka, M., Fujita, M. (2017). A dithiol compound binds to the zinc finger protein TRAF6 and suppresses its ubiquitination, *ChemMedChem*, 12 (23), 1935-1941.
- Krishnaiah, M., Jin, C.H., Sreenu, D., Subrahmanyam, V.B., Rao, K.S., Son, D.H., Park, H.J., Kim, S.W., Sheen, Y.Y., Kim, D.K. (2012). Synthesis and biological evaluation of 2-benzylamino-4(5)-(6-methylpyridin-2-yl)-5(4)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pyridin-6-yl)thiazoles as transforming growth factor- β type 1 receptor kinase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 74-84.

- Łączkowski, K.Z., Misiura, K., Świtalska, M., Wietrzyk, J., Baranowska-Łączkowska, A., Fernandez, B., Paneth, A., Plech, T. (2014). Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of thiazole-based nitrogen mustards: The hydrogen bonding interaction between model systems and nucleobases. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 14, 1271-1281.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014b). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008-2012. Part 2). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (7), 759-777.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014a). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008–2012; Part 1). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (2), 201-216.
- Liaras, K., Fesatidou, M., Geronikaki, A. (2018). Thiazoles and thiazolidinones as COX/LOX inhibitors. *Molecules*, 23 (3), 685.
- Makam, P., Thakur, P.K., Kannan, T. (2014). *In vitro* and *in silico* antimalarial activity of 2-(2-hydrazinyl)thiazole derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 52, 138-145.
- Mathisen, M.S, Kantarjian, H.M, Cortes, J., Jabbour, E.J. (2014). Practical issues surrounding the explosion of tyrosine kinase inhibitors for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood Rev.*, 28(5), 179-87.
- Mishra, C.B., Kumari, S., Tiwari, M. (2015). Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 1-34.
- Morigi, R., Locatelli, A., Leoni, A., Rambaldi, M., (2015). Recent patents on thiazole derivatives endowed with antitumor activity. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.*, 10, 280-297.
- Mustafa, S.M., Nair, V.A., Chittoor, J.P., Krishnapillai, S. (2004). Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 1, 375-385.
- Ozadali, K., Tan, O.U., Yogeewari, P., Dharmarajan, S., Balkan, A. (2014). Synthesis and antimycobacterial activities of some new thiazolyldrazone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 1695-1697.
- Pasic, I., Lipton, J.H. (2017). Current approach to the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Leuk. Res.*, 55, 65-78.
- Popsavin, M., Kojić, V., Spaić, S., Svirčev, M., Bogdanović, G., Jakimov, D., Aleksić, L., Popsavin, V. (2014). 2-Substituted thiazole-4-carboxamide derivatives as tiazofurin mimics: synthesis and *in vitro* antitumour activity. *Tetrahedron*, 70, 2343-2350.

- Qin, Y.-J., Wang, P.-F., Makawana, J.A., Wang, Z.-C., Wang, Z.-N., Yan-Gu, Jiang, A.-Q., Zhu, H.-L. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of metronidazole–thiazole derivatives as antibacterial inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 5279-5283.
- Radwan, M.O., Sonoda, S., Ejima, T., Tanaka, A., Koga, R., Okamoto, Y., Fujita, M., Otsuka, M. (2016). Zinc-mediated binding of a low-molecular-weight stabilizer of the host anti-viral factor apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G. *Bioorg. Med. Chem.*, 24 (18), 4398-4405.
- Rahim, F., Javed, M.T., Ullah, H., Wadood, A., Taha, M., Ashraf, M., Qurat-ul-Ain, Khan, M.A., Khan, F., Mirza, S., Khan, K.M. (2015). Synthesis, molecular docking, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of thiazole analogs as new inhibitors for Alzheimer disease. *Bioorg. Chem.*, 62, 106-116.
- Romagnoli, R., Baraldi, P.G., Salvador, M.K., Camacho, M.E., Preti, D., Tabrizi, M.A., Bassetto, M., Brancale, A., Hamel, E., Bortolozzi, R., Basso, G., Viola, G. (2012). Synthesis and biological evaluation of 2-substituted-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-5-aryl thiazoles as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (24), 7083-7094.
- Rouf, A., Tanyeli, C. (2015). Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 911-927.
- Salehi, M., Amini, M., Ostad, S.N., Riazi, G.H., Assadieskandar, A., Shafiei, B., Shafiee, A. (2013). Synthesis, cytotoxic evaluation and molecular docking study of 2-alkylthio-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5-aryl-thiazoles as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 7648-7654.
- Secci, D., Carradori, S., Bizzarri, B., Bolasco, A., Ballario, P., Patramani, Z., Fragapane, P., Vernarecci, S., Canzonetta, C., Filetici, P. (2014). Synthesis of a novel series of thiazole-based histone acetyltransferase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1680-1689.
- Sever, B., Altıntop, M.D., Radwan, M.O., Özdemir, A., Otsuka, M., Fujita, M., Ciftci, H.I. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of a new series of thiazolyl-pyrazolines as dual EGFR and HER2 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 182, 111648.

- Siddiqui, N., Arshad, M.F., Ahsan, W., Alam, M.S. (2009). Thiazoles: A valuable insight into the recent advances and biological activities. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, 1 (3), 136-143.
- Singh, V.K., Coumar, M.S. (2009). Chronic Myeloid Leukemia: Existing therapeutic options and strategies to overcome drug resistance. *Mini Rev. Med. Chem.*, 19 (4), 333-345.
- Tateishi, H., Monde, K., Anraku, K., Koga, R., Hayashi, Y., Ciftci, H.I., DeMirci, H., Higashi, T., Motoyama, K., Arima, H., Otsuka, M., Fujita, M. (2017). A clue to unprecedented strategy to HIV eradication: "Lock-in and apoptosis", *Sci. Rep.*, 7, 8957.
- Tran Nguyen, M.A., Mungara, A.K., Kim, J.-A., Lee, K.D., Park, S. (2015). Synthesis, anticancer and antioxidant activity of novel carbazole-based thiazole derivatives, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 190, 191-199.
- Turan-Zitouni, G., Chevallet P., Kılıç, F.S., Erol, K. (2000). Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 635-641.
- Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Altintop, M.D., Temel, H.E. (2013). Akalın Çiftçi, G., Synthesis and biological evaluation of some thiazole derivatives as new cholinesterase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 28 (3), 509-514.
- Xu, Q., Huang, L., Liu, J., Ma, L., Chen, T., Chen, J., Peng, F., Cao, D., Yang, Z., Qiu, N., Qiu, J., Wang, G., Liang, X., Peng, A., Xiang, M., Wei, Y., Chen, L. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of thiazole- and indole-based derivatives for the treatment of type II diabetes. *Eur. J. Med. Chem.*, 52, 70-81.
- Xu, Z., Ba, M., Zhou, H., Cao, Y., Tang, C., Yang, Y., He, R., Liang, Y., Zhang, X., Li, Z., Zhu, L., Guo, Y., Guo, C. (2014). 2,4,5-Trisubstituted thiazole derivatives: a novel and potent class of non-nucleoside inhibitors of wild type and mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 27-42.
- Zhou, H.-Y., Dong, F.-Q., Du, X.-L., Zhou, Z.-K., Huo, H.-R., Wang, W.-H., Zhan, H.-D., Dai, Y.-F., Meng, J., Sui, Y.-P., Li, J., Sui, F., Zhai, Y.-H. (2016). Antitumor activities of biscoumarin and dihydropyran derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 3876-3880.

http-1: https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cml-treatment-pdq#_31 (Eriřim tarihi: 13.12.2019)

http-2: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cm1.html> (Eriřim tarihi: 13.12.2019)