

**İNDOL HALKASI TAŞIYAN YENİ  
TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER  
KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNE  
HEDEFE YÖNELİK ANTİKANSER  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Seda BAŞ**

**Eskişehir 2022**

**İNDOL HALKASI TAŞIYAN YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNE  
HEDEFE YÖNELİK ANTİKANSER ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Seda BAŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP  
(İkinci Danışman: Doç. Dr. Belgin SEVER)**

**Eskişehir  
Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Haziran 2022**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Seda BAŞ'ın "İndol Halkası Taşıyan Yeni Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücreleri üzerine Hedefe Yönelik Antikanser Etkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 29/06/2022 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)	: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP	.....
Üye	: Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR	.....
Üye	: Prof. Dr. İlhami ÇELİK	.....

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

İNDOL HALKASI TAŞIYAN YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNE HEDEFE YÖNELİK ANTİKANSER ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seda BAŞ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2022

Danışman: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Belgin SEVER)

Bu çalışmada, on iki adet yeni tiyazolil hidrazon türevi (**1-12**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ile teyit edilmiştir. Tüm bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom hücreleri üzerine sitotoksik etkileri MTT deneyi ile saptanmıştır. Test edilen tüm bileşiklerin erlotinibden daha etkili oldukları belirlenmiştir. Özellikle **2**, **3** ve **10** nolu bileşikler A549 hücreleri üzerine çok güçlü antikanser etki göstermişlerdir. Bu üç bileşiğin K562 kronik miyeloid lösemi ve periferik kan mononükleer hücrelerine karşı sitotoksik etkileri değerlendirilerek selektivite indeksleri belirlenmiştir. **2**, **3** ve **10** nolu bileşiklerin erlotinibden daha seçici antikanser etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Bu üç türevin *in vitro* epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz (TK) inhibitör etkileri araştırılmıştır. 2-[2-((5-Kloro-1*H*-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol (**2**), diğer bileşiklere kıyasla daha güçlü EGFR TK inhibitör aktivite göstermiştir. Ayrıca bu bileşiğin farklı TK enzimleri üzerine inhibitör etkileri de değerlendirilmiştir. **2** nolu bileşik erlotinibe kıyasla özellikle HER2, LCK, CSK, FYN A ve IGF1R enzimleri üzerine daha iyi inhibitör aktivite göstermiştir. Bu sonuç, **2** nolu bileşiğin erlotinibden farklı bir TK inhibitör profiline sahip olduğunu işaret etmektedir. Bu bileşiğin A549 hücrelerinde apoptotik etkisi de araştırılmıştır. **2** nolu bileşik, A549 hücrelerinde apoptozu erlotinibden daha fazla indüklemiştir. *In vitro* çalışmalar sonucu, **2** nolu bileşiğin A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik ve apoptotik etkilerini çoklu TK inhibisyonu yoluyla gösterdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Akciğer kanseri, Apoptoz, EGFR, İndol, Tiyazol.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF NEW THIAZOLE DERIVATIVES WITH AN INDOLE RING AND EVALUATION OF THEIR TARGETED ANTICANCER EFFECTS ON NON- SMALL CELL LUNG CANCER CELLS

Seda BAŞ

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2022

Supervisor: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

(Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Belgin SEVER)

In this study, twelve new thiazolyl hydrazone derivatives (**1-12**) were synthesized and the structures of these compounds were confirmed by spectroscopic methods. The cytotoxic effects of all compounds on A549 human lung adenocarcinoma cells were determined by MTT assay. All tested compounds were found to be more effective than erlotinib. In particular, compounds **2**, **3** and **10** showed very strong anticancer effects on A549 cells. By evaluating the cytotoxic effects of these three compounds against K562 chronic myeloid leukemia and peripheral blood mononuclear cells, their selectivity index values were determined. Compounds **2**, **3** and **10** were found to possess more selective anticancer activity than erlotinib. *In vitro* epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase (TK) inhibitory effects of these three derivatives were investigated. 2-[2-((5-Chloro-1*H*-indol-3-yl)methylene)hydrazinyl]-4-(4-nitrophenyl)thiazole (**2**) showed stronger EGFR TK inhibitory activity compared to other compounds. In addition, the inhibitory effects of this compound on different TK enzymes were also evaluated. Compound **2** showed better inhibitory activity especially on HER2, LCK, CSK, FYN A and IGF1R enzymes compared to erlotinib. This result indicates that compound **2** has a different TK inhibitor profile than erlotinib. The apoptotic effect of this compound in A549 cells was also investigated. Compound **2** induced apoptosis in A549 cells more than erlotinib. As a result of *in vitro* studies, it was determined that compound **2** exerts its cytotoxic and apoptotic effects on A549 cell line through multiple TK inhibition.

**Keywords:** Lung cancer, Apoptosis, EGFR, Indole, Thiazole.

## ÖNSÖZ

Akciğer kanserinin görülme sıklığının son yıllarda artış göstermesi ile klasik tedavi yöntemleri yerine hedefe yönelik tedavi yöntemlerine ağırlık verilmiştir. Bu çalışma kapsamında, yeni tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom hücreleri üzerine antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Güçlü antikanser etki gösteren türevlerin, K562 kronik miyeloid lösemi ve periferik kan mononükleer hücreleri üzerine sitotoksik aktiviteleri ve EGFR TK inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca en aktif EGFR TK inhibitörünün farklı TK enzimlerine karşı inhibitör etkileri ve A549 hücrelerinde apoptotik aktivitesi belirlenmiştir.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sağduyu ve sabırla tüm aşamalarda bana yol gösteren, engin bilgisi ve deneyimiyle yolumu aydınlatan çok değerli tez danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a,

Değerli mesleki bilgisi ve tecrübesiyle bana her zaman yardımcı olan ve yol gösteren çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e,

Kumamoto Üniversitesi'nde antikanser etki çalışmalarının yapılmasına imkân tanıyan Sayın Hocalarım Prof. Dr. Masami OTSUKA ve Prof. Dr. Mikako FUJITA'ya, bu çalışmaları gerçekleştiren Sayın Hocam Doç. Dr. Halilibrahim ÇİFTÇİ'ye ve ikinci danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Belgin SEVER'e,

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

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

Her zaman destekleyen ve sonsuz sevgisini sunan canım anneme,

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.

Seda BAŞ

## 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 .....	11
2.1. Tiyazol Halkası ile ilgili Genel Bilgiler .....	11
2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Sentez Yöntemleri .....	13
2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri Üzerine Çalışmalar .....	14
3. YÖNTEMLER .....	23
3.1. Başlangıç Maddesinin Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1) .....	23
3.2. Sonuç Maddelerinin (1-12) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2) .....	23
3.3. İTK Çalışmaları .....	23
3.4. Erime Noktası (E.N.) Tespiti .....	24
3.5. Infrared (IR) Spektrumlarının Alınması .....	24
3.6. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumlarının Alınması .....	24
3.7. Kütle Spektrumlarının Alınması .....	24
3.8. Antikanser Etki Çalışmaları .....	24
3.8.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması ve bileşiklerin uygulanması ....	24
3.8.2. MTT deneyi .....	24



3.8.3. Kinaz inhibisyon deneyleri .....	25
3.8.4. Apoptotik/nekrotik hücrelerin tespiti .....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
<b>4.1. Kimyasal Çalışmalar .....</b>	<b>26</b>
4.1.1. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon .....	26
4.1.2. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4- feniltiyazol (1) .....	30
4.1.3. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil) tiyazol (2) .....	34
4.1.4. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil) tiyazol (3) .....	38
4.1.5. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-trifloro metilfenil)tiyazol (4) .....	42
4.1.6. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-florofenil) tiyazol (5) .....	46
4.1.7. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil) tiyazol (6) .....	50
4.1.8. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-bromofenil) tiyazol (7) .....	54
4.1.9. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilfenil) tiyazol (8) .....	58
4.1.10. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metoksi fenil)tiyazol (9) .....	62
4.1.11. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metil sülfonilfenil)tiyazol (10) .....	66
4.1.12. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(naftalen-2- il)tiyazol (11) .....	70
4.1.13. 2-[2-((5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(1,3-benzodi oksol-5-il)tiyazol (12) .....	74
<b>4.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>78</b>
4.2.1. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun elde edilişi...	78
4.2.2. Tiyazol türevlerinin (1-12) elde edilişi .....	79
<b>4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>81</b>

4.3.1. IR verilerinin değerlendirilmesi .....	81
4.3.2. <sup>1</sup> H NMR verilerinin değerlendirilmesi .....	81
4.3.3. <sup>13</sup> C NMR verilerinin değerlendirilmesi .....	82
4.3.4. HRMS verilerinin değerlendirilmesi .....	83
4.4. <i>In Vitro</i> Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	83
4.4.1. MTT testi sonuçlarının değerlendirilmesi .....	83
4.4.2. Kinaz inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi .....	84
4.4.3. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi .....	85
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	87
KAYNAKÇA .....	88
ÖZGEÇMİŞ	

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1.1.</b> EGFR TKİ'lerin sınıflandırılması .....	6
<b>Tablo 1.2.</b> EGFR TKİ'lere karşı direnç mekanizmaları .....	7
<b>Tablo 1.3.</b> Sonuç bileşikleri .....	10
<b>Tablo 4.1.</b> Sonuç bileşiklerine ait bazı IR verileri .....	81
<b>Tablo 4.2.</b> Sonuç bileşiklerine ait bazı <sup>1</sup> H NMR verileri .....	82
<b>Tablo 4.3.</b> Sonuç bileşiklerine ait bazı <sup>13</sup> C NMR verileri .....	82
<b>Tablo 4.4.</b> Bileşiklerin A549, K562 ve sağlıklı (PBMC) hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri .....	83
<b>Tablo 4.5.</b> 2, 3 ve 10 nolu bileşiklerin EGFR TK inhibitör etkileri .....	84

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. KHDAK sınıflandırılması .....	1
Şekil 1.2. RTK yapısı .....	2
Şekil 1.3. ErbB/HER RTK'lar ve aşağı akış sinyal yolları .....	3
Şekil 1.4. KHDAK tedavisinde kullanılan bazı TKİ'ler .....	4
Şekil 1.5. TK alanında ekzon 18-21 ile EGFR'nin ana aktive edici mutasyonları ..	7
Şekil 1.6. Tiyazol türevi antikanser ilaçlar .....	8
Şekil 2.1. Tiyazol halkası .....	11
Şekil 2.2. Tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlar .....	12
Şekil 2.3. Hantzsch tiyazol sentezi .....	13
Şekil 2.4. Cook-Heilbron tiyazol sentezi .....	13
Şekil 2.5. Gabriel sentezi .....	13
Şekil 2.6. Piridin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri .....	14
Şekil 2.7. CPTH2 ve BF1 .....	14
Şekil 2.8. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi .....	15
Şekil 2.9. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi .....	15
Şekil 2.10. Tiyazol türevi nitrojen mustardlar .....	16
Şekil 2.11. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi .....	17
Şekil 2.12. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri .....	17

<b>Şekil 2.13.</b> 2-[2-(4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil) tiyazol .....	18
<b>Şekil 2.14.</b> 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil] tiyazol .....	18
<b>Şekil 2.15.</b> 2-[2-((4-(4-Siyanofenoksi)fenil)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil) tiyazol .....	19
<b>Şekil 2.16.</b> Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri .....	20
<b>Şekil 2.17.</b> ITH-6 kodlu bileşik .....	20
<b>Şekil 2.18.</b> 4EGI-1 ve EGPI-1 kodlu bileşikler .....	21
<b>Şekil 2.19.</b> 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil] tiyazol .....	22
<b>Şekil 3.1.</b> Başlangıç ve sonuç bileşiklerinin sentez şeması .....	23
<b>Şekil 4.1.</b> 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon .....	26
<b>Şekil 4.2.</b> 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun IR spektrumu .....	27
<b>Şekil 4.3.</b> 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	28
<b>Şekil 4.4.</b> 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	29
<b>Şekil 4.5.</b> 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun HRMS spektrumu .....	30
<b>Şekil 4.6.</b> Bileşik 1 .....	30
<b>Şekil 4.7.</b> Bileşik 1'in IR spektrumu .....	31
<b>Şekil 4.8.</b> Bileşik 1'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	32
<b>Şekil 4.9.</b> Bileşik 1'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	33

Şekil 4.10. Bileşik 1'in HRMS spektrumu .....	34
Şekil 4.11. Bileşik 2 .....	34
Şekil 4.12. Bileşik 2'nin IR spektrumu .....	35
Şekil 4.13. Bileşik 2'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	36
Şekil 4.14. Bileşik 2'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	37
Şekil 4.15. Bileşik 2'nin HRMS spektrumu .....	38
Şekil 4.16. Bileşik 3 .....	38
Şekil 4.17. Bileşik 3'ün IR spektrumu .....	39
Şekil 4.18. Bileşik 3'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	40
Şekil 4.19. Bileşik 3'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	41
Şekil 4.20. Bileşik 3'ün HRMS spektrumu .....	42
Şekil 4.21. Bileşik 4 .....	42
Şekil 4.22. Bileşik 4'ün IR spektrumu .....	43
Şekil 4.23. Bileşik 4'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	44
Şekil 4.24. Bileşik 4'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	45
Şekil 4.25. Bileşik 4'ün HRMS spektrumu .....	46
Şekil 4.26. Bileşik 5 .....	46
Şekil 4.27. Bileşik 5'in IR spektrumu .....	47
Şekil 4.28. Bileşik 5'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	48
Şekil 4.29. Bileşik 5'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	49
Şekil 4.30. Bileşik 5'in HRMS spektrumu .....	50

Şekil 4.31. Bileşik 6 .....	50
Şekil 4.32. Bileşik 6'nın IR spektrumu .....	51
Şekil 4.33. Bileşik 6'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	52
Şekil 4.34. Bileşik 6'nın <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	53
Şekil 4.35. Bileşik 6'nın HRMS spektrumu .....	54
Şekil 4.36. Bileşik 7 .....	54
Şekil 4.37. Bileşik 7'nin IR spektrumu .....	55
Şekil 4.38. Bileşik 7'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	56
Şekil 4.39. Bileşik 7'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	57
Şekil 4.40. Bileşik 7'nin HRMS spektrumu .....	58
Şekil 4.41. Bileşik 8 .....	58
Şekil 4.42. Bileşik 8'in IR spektrumu .....	59
Şekil 4.43. Bileşik 8'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	60
Şekil 4.44. Bileşik 8'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	61
Şekil 4.45. Bileşik 8'in HRMS spektrumu .....	62
Şekil 4.46. Bileşik 9 .....	62
Şekil 4.47. Bileşik 9'un IR spektrumu .....	63
Şekil 4.48. Bileşik 9'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	64
Şekil 4.49. Bileşik 9'un <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	65
Şekil 4.50. Bileşik 9'un HRMS spektrumu .....	66
Şekil 4.51. Bileşik 10 .....	66

Şekil 4.52. Bileşik 10'un IR spektrumu .....	67
Şekil 4.53. Bileşik 10'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	68
Şekil 4.54. Bileşik 10'un <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	69
Şekil 4.55. Bileşik 10'un HRMS spektrumu .....	70
Şekil 4.56. Bileşik 11 .....	70
Şekil 4.57. Bileşik 11'in IR spektrumu .....	71
Şekil 4.58. Bileşik 11'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	72
Şekil 4.59. Bileşik 11'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	73
Şekil 4.60. Bileşik 11'in HRMS spektrumu .....	74
Şekil 4.61. Bileşik 12 .....	74
Şekil 4.62. Bileşik 12'nin IR spektrumu .....	75
Şekil 4.63. Bileşik 12'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	76
Şekil 4.64. Bileşik 12'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	77
Şekil 4.65. Bileşik 12'nin HRMS spektrumu .....	78
Şekil 4.66. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun elde edilişi için önerilen mekanizma .....	79
Şekil 4.67. Tiyazol türevlerinin (1-12) elde edilişi için önerilen mekanizma .....	80
Şekil 4.68. 2, 3 ve 10 nolu bileşiklerin ve erlotinibin 30 µM konsantrasyonda EGFR TK inhibitör etkileri .....	84
Şekil 4.69. 2 nolu bileşiğin değişen konsantrasyonlarda EGFR TK inhibitör etkileri .....	85
Şekil 4.70. 2 nolu bileşiğin TK enzimleri üzerine inhibitör etkileri.....	85



**Şekil 4.71.** Bileşik 2 ve erlotinib uygulanan A549 hücrelerinde 15 saat boyunca gözlemlenen değişimler ..... 86

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A549	: İnsan Akciğer Adenokarsinom Hücre Dizisi
AChE	: Asetilkolinesteraz
AK	: Akciğer Kanseri
ATP	: Adenozin trifosfat
BALB/3T3	: Fare Fibroblast Hücre Dizisi
BTK	: Bruton'un Tirozin Kinazı
BuChE	: Bütirikolinesteraz
C6	: Sıçan Glioma Hücre Dizisi
Caco-2	: İnsan Kolorektal Adenokarsinom Hücre Dizisi
COLO 205	: İnsan Kolon Adenokarsinom Hücre Dizisi
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CSK	: C-terminal Src Kinaz
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Döteryumlanmış DMSO
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)
E.N.	: Erime Noktası

ERK	: Extracellular Signal-Regulated Kinase (Ekstrasellüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz)
ESI	: Elektrosprey İyonlaştırma
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FT	: Fourier Transform
GSH	: Glutasyon
HAT	: Histon asetiltransferaz
HCT-116	: İnsan Kolon Kanser Hücre Dizisi
HDAC	: Histon deasetilaz
HeLa	: İnsan Servikal Karsinoma Hücre Dizisi
HepG2	: İnsan Hepatosellüler Karsinom 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
HUVEC	: İnsan Umblikal Ven Endotel Hücre Dizisi
IC <sub>50</sub>	: Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))
IGF1R	: İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü 1
IMP	: İnozin monofosfat

InsR	: İnsülin Reseptör
IR	: Infrared (Kızılötesi)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
JAK	: Janus Kinaz
Jurkat	: İnsan Lösemik T Hücre Dizisi
K562	: İnsan Kronik Miyeloid Lösemi Hücre Dizisi
KDR/VEGFR-2	: Kinaz İnsert Domain Reseptör
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KM 12	: İnsan Kolon Adenokarsinom Hücre Dizisi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
LCK	: Lenfosit Spesifik Protein Tirozin Kinaz
LC-MS-IT-TOF	: Liquid Chromatography-Mass Spectrometer-Ion Trap- Time-of-Flight (Sıvı Kromatografisi İyon Tuzaklı Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi)
mAB	: Monoklonal Antikorlar
MEK	: Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase (Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz Kinaz)
MCF-7	: İnsan Meme Adenokarsinom Hücre Dizisi
MMP	: Matriks Metalloproteinaz

MT-2	: İnsan T-Hücre Lenfotropik Virüs Tip 1 Transforme İnsan Lösemik T Hücre Dizisi
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisinin Memeli Hedefi)
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MV4-11	: Bifenotipik B Miyelomonositik Lösemi Hücre Dizisi
NIH/3T3	: Fare Embriyonik Fibroblast Hücre Dizisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PBMC	: Periferel Kan Mononükleer Hücre Dizisi
PDB	: Protein Data Bank (Protein Veri Bankası)
PDGFR	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü Reseptörü
PI3K	: Phosphatidylinositol 3-Kinase (Fosfatidilinositol 3-Kinaz)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RTK	: Reseptör Tirozin Kinaz
SI	: Selektivite İndeksi
SK-N-BE(2)	: İnsan Nöroblastom Hücre Dizisi
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü)
STK	: Serin/Treonin Kinazlar
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Factor Beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta)
TK	: Tirozin Kinaz
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü

U87 : İnsan Glioblastoma Hücre Dizisi  
UV : Ultraviyole  
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

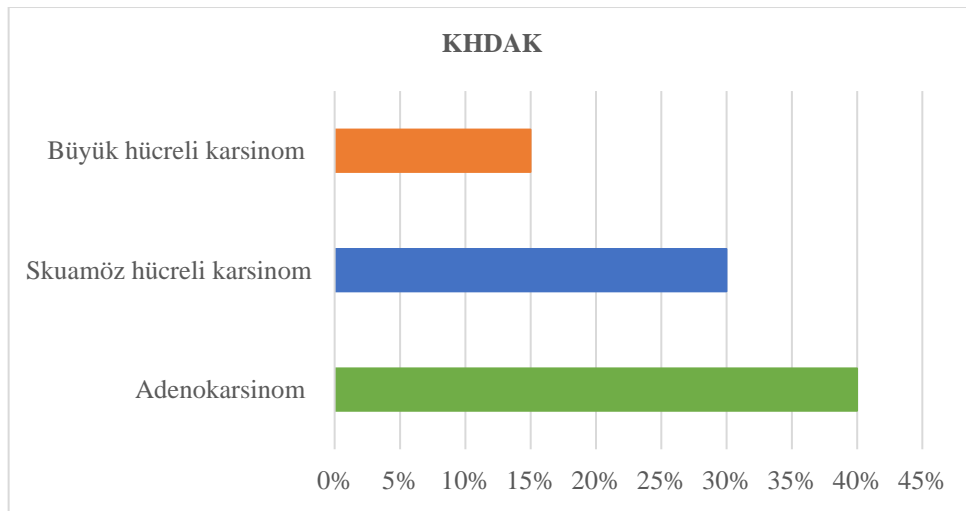
## 1. GİRİŞ

Akciğer kanseri (AK), nüfusun yaşlanması ve büyümesinin yanı sıra başta sigara kullanımı olmak üzere kanserle ilişkili alışkanlıkların giderek artmasının bir sonucu olarak dünyada olduğu gibi ülkemizde de halk sağlığını tehdit eden, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalık haline gelmiştir (Jemal vd., 2011; Özsu ve Özlü, 2013).

AK, 2008 yılında tüm kanser vakalarının %13'ünü (1.6 milyon) oluştururken, kansere bağlı ölümlerin %18'ini (1.4 milyon) oluşturmuştur (Jemal vd., 2011). 2010 yılında ise tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin %19'undan (1.5 milyon) trakea, bronş ve akciğer kanserinin sorumlu olduğu saptanmıştır (Lozano vd., 2012).

AK nedenleri arasında ilk sırada sigara yer almaktadır (http-1). Radon gazı, mesleki maruziyet (karsinojenlere vb.), hava kirliliği, akciğer hastalığı öyküsü, genetik faktörler (Li vd., 2016) ve viral kaynaklı enfeksiyonlar diğer AK nedenleri arasında sayılmaktadır (http-2).

AK, küçük hücreli AK (KHAK) ve küçük hücreli dışı AK (KHDAK) olarak iki gruba ayrılmaktadır. KHDAK, tüm akciğer kanseri olgularının %85'inden sorumludur ve skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere üç alt gruptan (Şekil 1.1) oluşmaktadır (Zappa ve Mousa, 2016).



Şekil 1.1. KHDAK sınıflandırılması

AK hastalarına doğru tedavi modelinin uygulanabilmesi için, özellikle hastalık evresinin doğru saptanması önemlidir. AK tedavisi için günümüz tedavi protokolünde

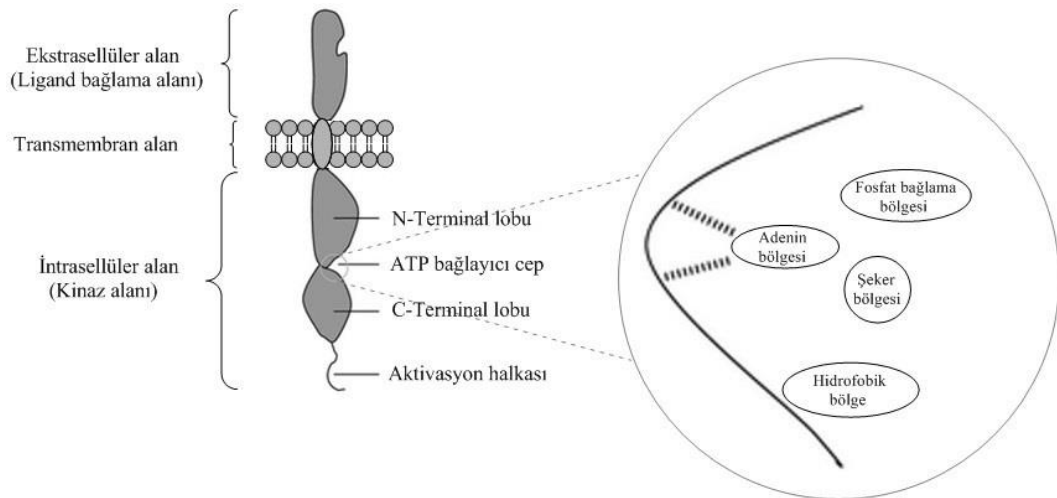
cerrahi, radyoterapi ya da kemoterapi tercih edilmektedir. I. ve II. evre AK hastaları için öncelikle cerrahi tedavi düşünülmektedir (Hirsch vd., 2017). III. veya IV. evre hastaları için daha çok kombine kemoterapi ile radyoterapi uygulanmaktadır (Li vd., 2016; Hirsch vd., 2017; Ruiz-Ceja ve Chirino, 2017).

AK için halen geleneksel sitotoksik ilaçlar kullanılmasına rağmen, özellikle son yıllarda sadece kanser hücreleri üzerine seçici antikanser etki gösteren, yan etkileri en aza indirilmiş ilaç tasarımı ve keşfi üzerine yapılan çalışmalar önem kazanmıştır (Nascimento vd., 2015; Ruiz-Ceja ve Chirino, 2017).

Son yıllarda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan yeni antineoplastik ilaçlar incelendiğinde, çoğunluğunu hedefe yönelik terapötik bileşiklerin oluşturduğu görülmektedir (Gerber, 2008; Baudino, 2015). Spesifik moleküler yolları hedefleyen bu yeni nesil ilaçlar, sağlıklı hücelere verilen zararı en aza indirerek tümörün büyümesini ve ilerlemesini durdururlar (Singh vd., 2018; Yuan vd., 2019; Roskoski, 2021).

ErbB-1/HER-1 olarak da bilinen epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), 170 kD'luk bir transmembranöz glikoprotein olup ErbB/HER reseptör tirozin kinaz (RTK) ailesindedir (Lee, 2017; Liang, Zhang ve Zhang, 2020). EGFR; hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez ve metastatik yayılmayı içeren hücre sinyal yollarında önemli bir mediyatör görevi görür (Ayati vd., 2020).

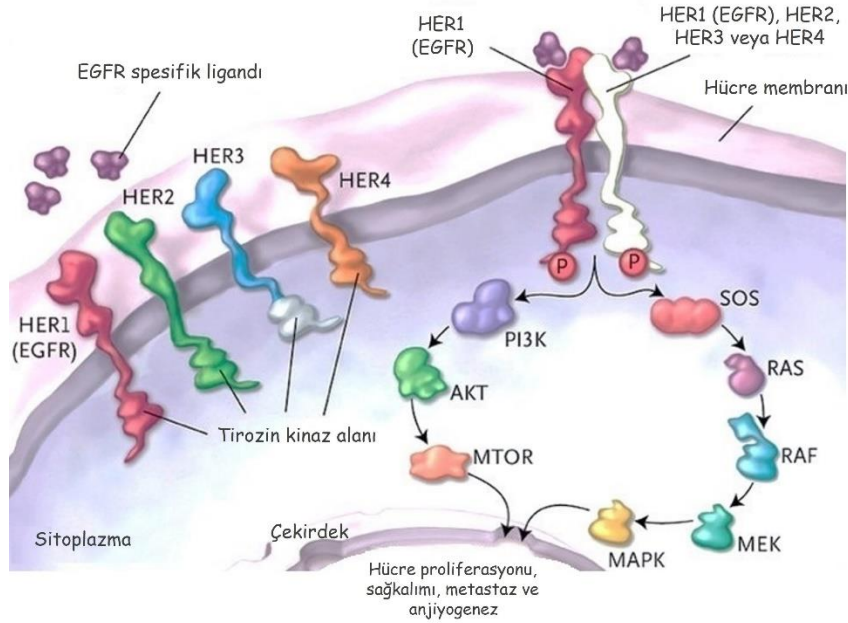
Diğer RTK'lar gibi, EGFR de ekstrasellüler bir ligand bağlama alanı, bir transmembran alan ve intrasellüler bir tirozin kinaz (TK) alanı ile karakterize edilir (Şekil 1.2) (Liang, Zhang ve Zhang, 2020).



Şekil 1.2. RTK yapısı (Gotink ve Verheul, 2010)



EGFR, ekstrasellüler alanda epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi spesifik ligandlarına bağlanarak aktive edilmektedir. Bu bağlanma kompleksi, dimer ara yüzünde bir konformasyonel değişikliği indüklemektedir ve reseptörün homodimerizasyonu veya heterodimerizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Daha sonra intrasellüler TK aktive edilmekte ve adaptör proteinlerin (SHC, GrB-2 ve SOS gibi) yardımıyla tirozin otoposforilasyonu gerçekleşmektedir. Reseptörün intrasellüler TK bölgesinin aktivasyonu ve otoposforilasyonu, Ras/Raf/mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz (MEK)/ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK), fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/Akt/rapamisinini hedefli (mTOR) ve Janus kinaz (JAK)/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) gibi aşağı akış sinyal yollarını tetiklemektedir (Şekil 1.3). Daha sonra sitoplazmada çoklu olay dizisinin meydana gelmesi; hücre proliferasyonuna, sağkalımına ve apoptozun inhibisyonuna yol açmaktadır (Ayati vd., 2020; Liang, Zhang ve Zhang, 2020).

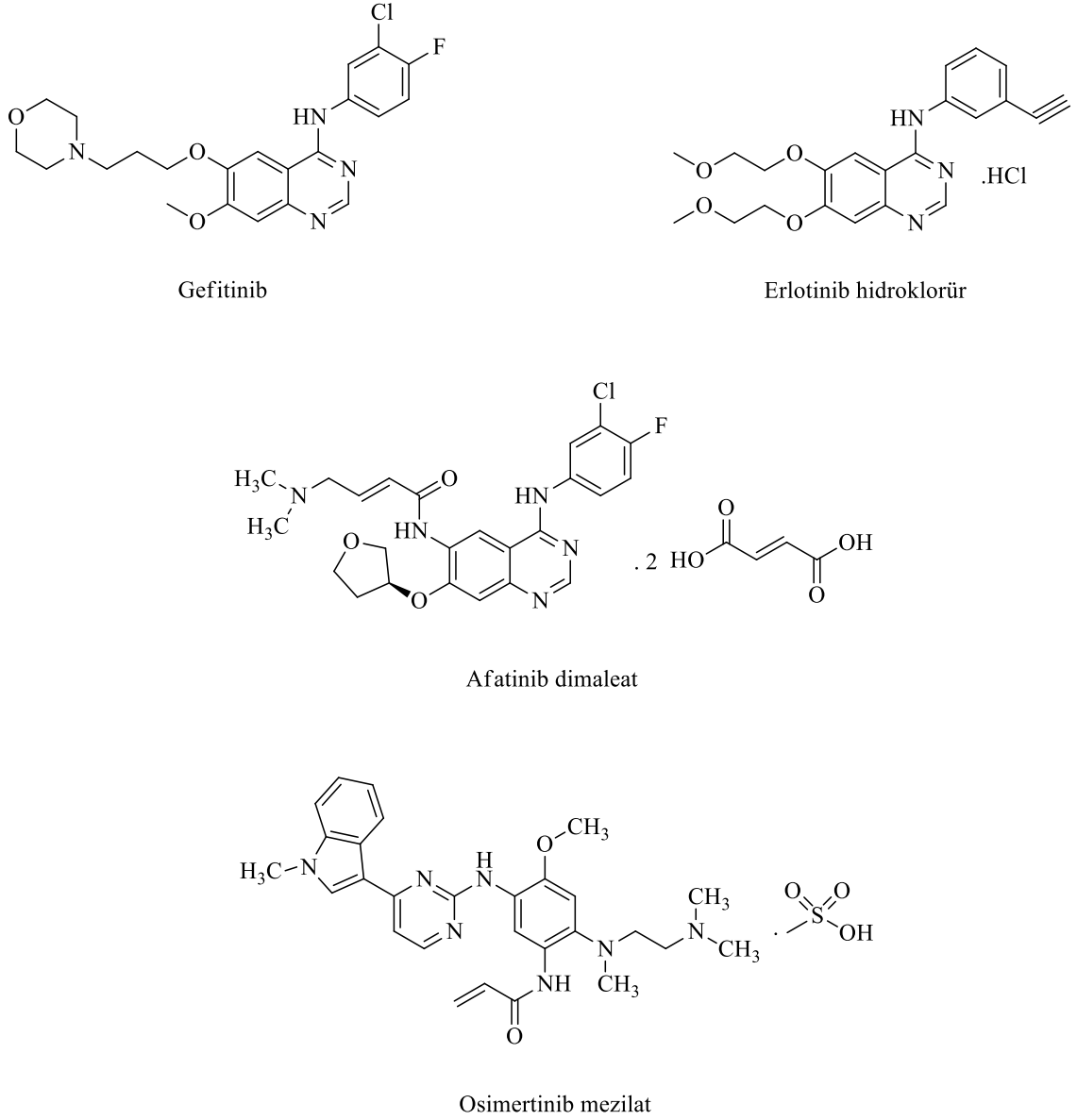


Şekil 1.3. ErbB/HER RTK'lar ve aşağı akış sinyal yolları (Cataldo vd., 2011)

EGFR, pek çok solid tümörde aşırı eksprese edilmektedir. Bu nedenle EGFR, AK başta olmak üzere birçok kanser türünün tedavisi için önemli bir hedef olarak görülmektedir (Kılıç, 2012).

EGFR'yi hedef alan iki bilinen ilaç sınıfı monoklonal antikorlar (mAb'ler) ve küçük moleküllü TK inhibitörleridir (TKİ'ler). mAb'lerin (setuksimab ve panitumumab

gibi) ana etki mekanizması, EGFR'nin kompetitif antagonizmidir. Bunun akabinde EGFR-mAb kompleksinin, reseptör fosforilasyonundan bağımsız olarak internalizasyonu gerçekleşmektedir. Öte yandan, küçük moleküllü TKİ'ler (Şekil 1.4) intrasellüler TK alanında EGFR otofosforilasyonunu inhibe etmede çok önemli bir rol oynamaktadır. İnhibisyon tipine göre, EGFR-TKİ'ler geri dönüşümlü (gefitinib, erlotinib vb.) ve geri dönüşümsüz inhibitörler (canertinib vb.) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İnhibisyonun geri dönüşümsüz olması, ilacın adenosin trifosfat (ATP)-bağlanma bölgesinde kovalent bağ yapmasından kaynaklanmaktadır (Liang, Zhang ve Zhang, 2020).



Şekil 1.4. KHDAC tedavisinde kullanılan bazı TKİ'ler

Birçok hücrel sürecin kesintiye uğraması, EGFR hedefli tedavinin özelliğidir ve esas olarak hücre bölünmesi, apoptoz ve anjiyogenez seviyesine yansımaktadır. Hücre bölünmesi etkisi için, setuksimab ve gefitinibin hücre döngüsü kontrol noktasında moleküler faktörlerin değişikliklerini kontrol ettikleri ve hücre bölünmesini G1 fazında durdurdukları gösterilmiştir. Hem setuksimabın hem de gefitinibin hücre apoptozunun temel düzenleyici faktörleri olan Bax ve Bcl-2 hücrel seviyelerini düzenlediği doğrulanmıştır. Setuksimabın sadece kaspaz-8'i aktive etmekle kalmayıp, aynı zamanda membran bazlı ölüm reseptörleri ile de etkileşime girebileceği bildirilmiştir. Ek olarak, gefitinibin HMME7 insan endotel hücrelerinde doğrudan anti-anjiyojenik etki gösterdiği ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptörünü hedefleyen bir TKİ ile sinerjik bir etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır (Liang, Zhang ve Zhang, 2020).

Anti-EGFR tedavilerin keşfinden bu yana, çok sayıda küçük molekül TKİ'ler sentezlenmiş ve birinci ila üçüncü nesil EGFR TKİ'ler arasında kategorize edilen EGFR TKİ'ler (Tablo 1.1) tanımlanmıştır. Birinci ve ikinci nesil EGFR TKİ'lerine karşı birincil direnç mekanizması olarak bilinen EGFR kapı bekçisi T790M mutasyonu (Tablo 1.2), üçüncü nesil TKİ'ler olarak çeşitli yapıların keşfedilmesine ve geliştirilmesine yol açmıştır. Bu inhibitörlerin uygulanması, EGFR C797S mutasyonu (Şekil 1.5) yoluyla hızlı direncin bir sonucu olarak kısıtlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, dördüncü nesil EGFR TKİ'ler (Tablo 1.1), EGFR üçüncül mutasyonuna (C797S) karşı mücadele etmek için klinik değerlendirmeye alınmıştır (Ayati vd., 2020).

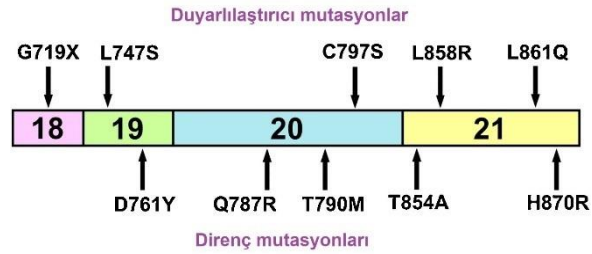
**Tablo 1.1.** *EGFR TKİ'lerin sınıflandırılması (Ayati vd., 2020)*

<b>EGFR TKİ</b>	<b>İlaç</b>
Birinci nesil EGFR TKİ	Gefitinib
	Erlotinib
İkinci nesil EGFR TKİ	Afatinib
	Dakomitinib
	Neratinib
	Canertinib
	Pelitinib
Üçüncü nesil EGFR TKİ	WZ4002
	Osimertinib
	Olmutinib
	Rosiletinib
	Naquotinib
	Avitinib
	Nazartinib
	PF-06459988
PF-0674775	
Dördüncü nesil EGFR TKİ	EAI001
	EAI045

İntrinsik (birincil) ve kazanılmış (ikincil) olarak sınıflandırılan kemorezistans (Tablo 1.2), anti-EGFR tedaviye yanıtı azaltması nedeniyle (Ayati vd., 2020), EGFR başta olmak üzere kanser patogenezinde önemli RTK enzimlerinin inhibisyonu aracılığıyla antikanser etki gösteren yeni küçük moleküllerin geliştirilmesi için büyük çaba sarf edilmektedir (Acar ve Altuntaş, 2019).

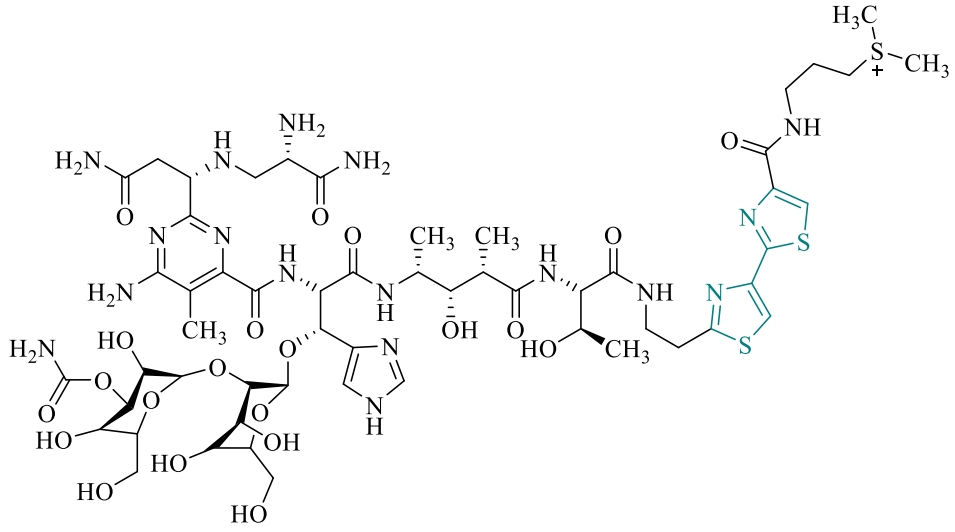
**Tablo 1.2.** EGFR TKİ'lere karşı direnç mekanizmaları (Kujtan ve Subramanian, 2019)

Mekanizma	KHDAK'de yaklaşık prevalansları
T790M mutasyonu	%55
HER2 amplifikasyonu	%12
MET amplifikasyonu	%5
PIK3CA mutasyonu	%5
MAPK1 amplifikasyonu	%3
BRAF mutasyonu	%1

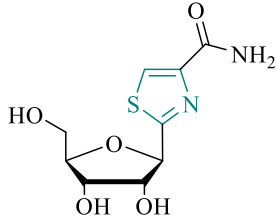


**Şekil 1.5.** TK alanında ekzon 18-21 ile EGFR'nin ana aktive edici mutasyonları. En yaygın duyarlılaştırıcı (yukarıda) ve direnç (aşağıda) mutasyonları gösterilmiştir (Liang, Zhang ve Zhang, 2020).

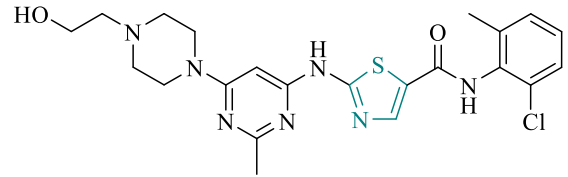
Tiyazol halkası taşıyan bileşiklerin antitümör etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bleomisin (sitotoksik antibiyotik), tiazofurin (inozin monofosfat (IMP) dehidrogenaz inhibitörü), dasatinib (Bcr-Abl TK inhibitörü), dabrafenib (B-Raf inhibitörü), iksabepilon (mikrotübül stabilize edici ajan) ve alpelisib (PI3K inhibitörü) tiyazol halkası taşıyan antikanser etkili bileşiklerdir (Şekil 1.6) (Popsavin vd., 2014; Sharma vd., 2020; Petrou, Fesatidou ve Geronikaki, 2021).



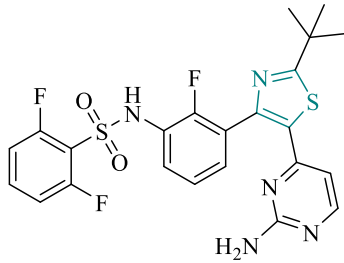
Bleomisin (Sitotoksik antibiyotik)



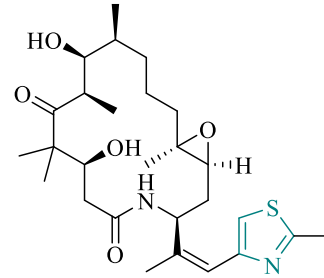
Tiazofurin (IMP dehidrogenaz inhibitörü)



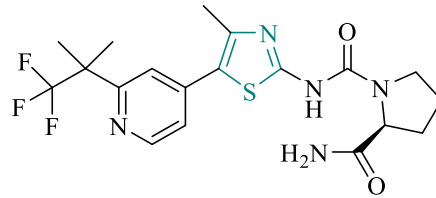
Dasatinib (Bcr-Abl tirozin kinaz inhibitörü)



Dabrafenib (B-Raf inhibitörü)



İksabepilon (Mikrotübül stabilize edici ajan)



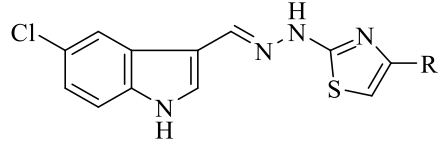
Alpelisib (PI3K inhibitörü)

**Şekil 1.6.** Tiyazol türevi antikanser ilaçlar

Tiyazol türevleri, antikanser etkilerini TK'lar, serin/treonin kinazlar (STK'lar), histon deasetilaz (HDAC), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), matriks metalloproteinaz (MMP), siklooksijenaz-2 (COX-2), tübülün inhibisyonu aracılığıyla göstermektedir (Anandan vd., 2007; Chang vd., 2012; Krishnaiah vd., 2012; Salehi vd., 2013; Abdelazeem vd., 2014; Leoni vd., 2014a; 2014b; Morigi vd., 2015; Kaplancıklı vd., 2017a; Altıntop vd., 2018; Sever vd., 2019; Zeytün vd., 2021).

Literatür bilgileri doğrultusunda, bu tez çalışmasında yeni tiyazolil hidrazon türevleri (**1-12**) (Tablo 1.3) sentezlenmiştir ve yapıları spektroskopik analizler ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom hücreleri üzerine *in vitro* antikanser etkileri araştırılmıştır. En aktif bileşiklerin tümör hücrelerine karşı selektivitelerinin belirlenmesi amacıyla, bu türevlerin K562 kronik miyeloid lösemi (KML) ve periferel kan mononükleer hücre (PBMC) dizilerine karşı sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Seçici antikanser etkiye sahip türevlerin EGFR inhibitör etkileri tespit edilmiştir. En etkili EGFR inhibitörünün on beş farklı TK enzimine karşı inhibitör etkileri belirlenerek TK inhibitör profili değerlendirilmiştir. Ayrıca bu türevin A549 hücre dizisinde apoptoz üzerine etkileri incelenmiştir.

**Tablo 1.3.** *Sonuç bileşikleri*



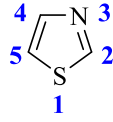
<b>Bileşik</b>	<b>R</b>
1	Fenil
2	4-Nitrofenil
3	4-Siyanofenil
4	4-Triflorometilfenil
5	4-Florofenil
6	4-Klorofenil
7	4-Bromofenil
8	4-Metilfenil
9	4-Metoksifenil
10	4-Metilsülfonilfenil
11	Naftalen-2-il
12	1,3-Benzodioksol-5-il



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiyazol Halkası ile ilgili Genel Bilgiler

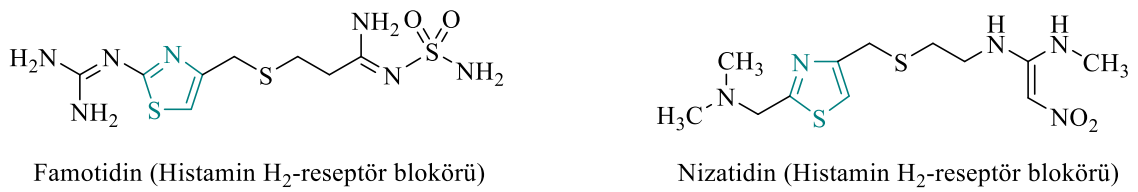
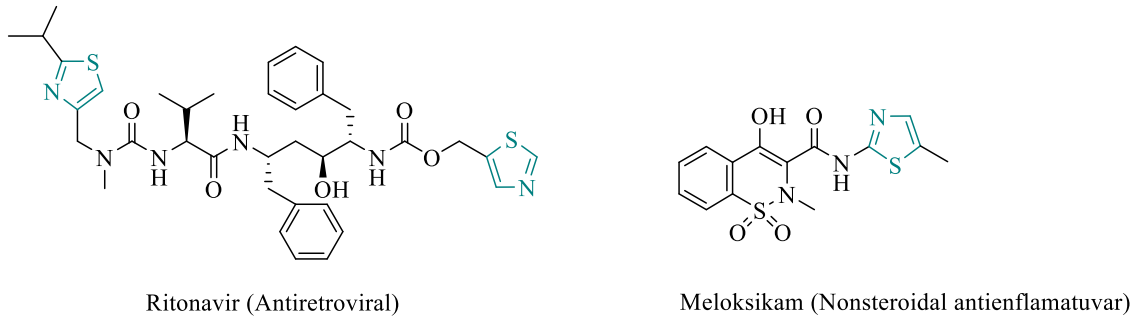
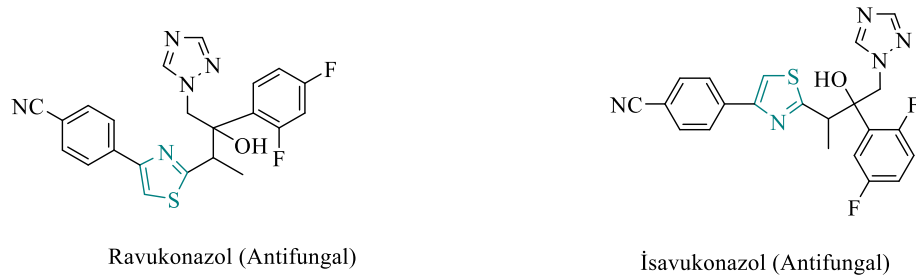
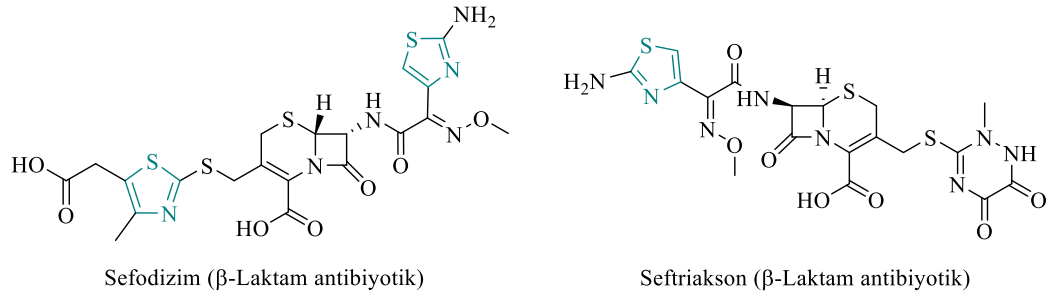
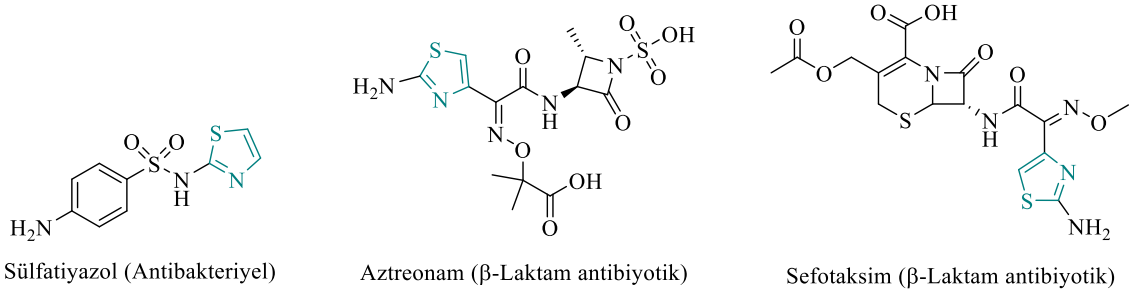
Tiyazol halkası, ilk defa 1887 yılında Hantzsch ve Weber tarafından “tiyofen serilerinin piridini” olarak tanımlanan beş üyeli heteroaromatik bir halkadır (Şekil 2.1) (Hantzsch ve Weber, 1887; Gupta, Kumar ve Gupta, 1999; Mustafa vd., 2004). Bununla birlikte, tiyazol ( $pK_a = 2.52$ ), piridinden daha az bazik karakterde bir halkadır. C<sub>2</sub> konumuna bağlı e<sup>-</sup> veren sübstitüentler bazikliği artırırken, C<sub>5</sub> konumuna bağlı e<sup>-</sup> çeken gruplar bazikliği azaltmaktadır (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.1. Tiyazol halkası

Tiyazol halka sistemi üzerine çalışmalar 19. yüzyılın sonlarında başlamıştır. Tiyazol halkası, doğal ve sentetik birçok molekülün yapısında bulunmaktadır. Literatürde tiyazol halkası taşıyan bileşikler için antikanser, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antiprotozoal, antikonvülzan, antihipertansif, antidiyabetik, analjezik, antienflamatuvar ve antioksidan aktiviteler bildirilmiştir (Bagheri vd., 2004; Geronikaki vd., 2013; Xu vd., 2014; Mishra vd., 2015; Morigi vd., 2015; Khatik vd., 2018; Sharma vd., 2020; Borcea vd., 2021).

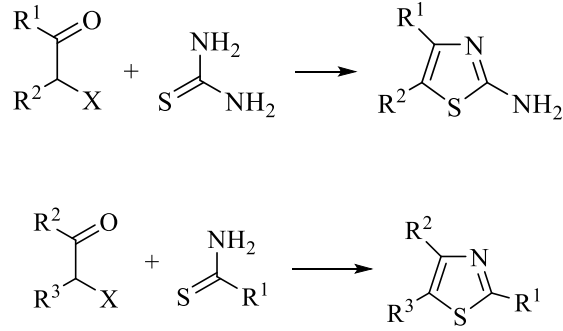
Günümüzde klinik kullanımda olan tiyazol halkası taşıyan birçok ilaç etkin maddesi bulunmaktadır. Antibakteriyel etkili sülfatiazol;  $\beta$ -laktam antibiyotikler sefotaksim, sefodizim, seftriakson, aztreonam; antimikotik etkili ravukonazol, isavukonazol; antiviral etkili ritonavir; histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörü antiülser etkili famotidin ve nizatidin; nonsteroidal antienflamatuvar meloksikam; antikanser etkili bleomisin, tiazofurin, dasatinib, dabrafenib ve iksabepilon tiyazol halkası taşımaktadırlar (Şekil 2.2) (Leoni vd., 2014a; 2014b; Ayati vd., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015; Sharma vd., 2020; Borcea vd., 2021).



**Şekil 2.2.** Tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlar

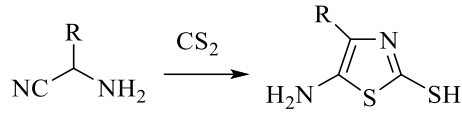
## 2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Sentez Yöntemleri

Hantzsch tiyazol sentezinde,  $\alpha$ -haloketonların tiyoüre veya tiyoamit türevleri ile reaksiyonu sonucu yüksek verimlilikte tiyazol türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.3) (Eicher ve Hauptmann, 2003; Mustafa vd., 2004).



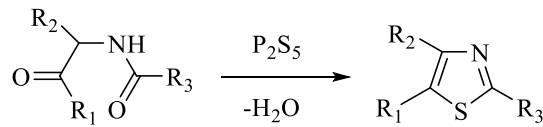
Şekil 2.3. Hantzsch tiyazol sentezi

Cook-Heilbron tiyazol sentezinde;  $\alpha$ -aminonitrillerin karbon disülfür, karbonil sülfür, izotiyosiyanatlar, ditiyokarboksilli asitlerin tuzları veya esterleri ile tepkimesi sonucu 5-aminotiyazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.4) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.4. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

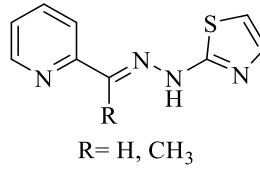
Gabriel sentezinde,  $\alpha$ -(açılamino)ketonların fosfor pentasülfür ile siklizasyonu sonucu tiyazol türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.5) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).



Şekil 2.5. Gabriel sentezi

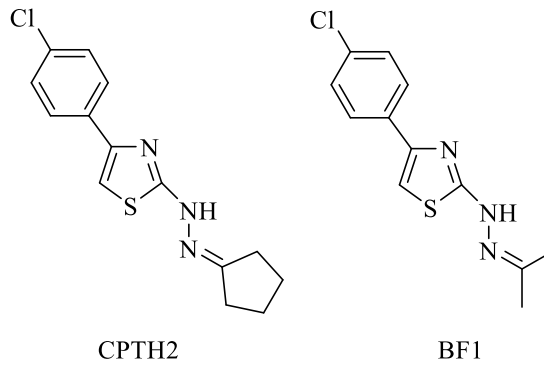
### 2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri Üzerine Çalışmalar

Easmon vd. (1997) tiyazolil / benzotiyazolil hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antitümör etkilerini incelemişlerdir. Burkitt lenfoma hücreleri üzerine oldukça iyi antiproliferatif etki gösteren tiyazolil hidrazon türevleri (Şekil 2.6) tanımlanmıştır. Özellikle bazı türevler, hidroksiüre ile kıyaslandığında 13-900 kata kadar daha iyi antiproliferatif etki göstermişlerdir. Hidroksiüreye karşı çapraz direnç gelişimi de gözlemlenmemiştir.



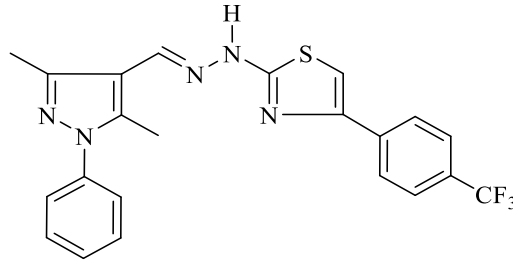
Şekil 2.6. Piridin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri

Chimenti vd. (2009) *in vitro* ve *in vivo* Gcn5p ağını modüle eden bir histon asetiltransferaz (HAT) inhibitörü siklopentiliden-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]hidrazonu (CPTH2) (Şekil 2.7) tanımlamışlardır. Secci vd. (2014) tarafından CPTH2 öncü bileşiğinden hareketle tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiştir ve bu türevlerin HAT inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-2-(propan-2-iliden)hidrazin (BF1) (Şekil 2.7), histon H3 asetilasyonu için substrat seçiciliği ve *in vitro* rekombinant HAT Gcn5 ve p300 üzerine inhibitör aktivite göstermiştir. BF1, HeLa servikal adenokarsinom (kontrol), SK-N-BE(2) nöroblastom ve U87 glioblastom hücreleri üzerinde denenmiştir. BF1 uygulanması ile geniş çaplı histon H3 asetilasyonu ve lizin 18 spesifik asetilasyonu azalmıştır.

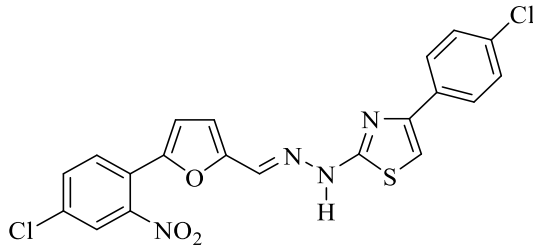


Şekil 2.7. CPTH2 ve BF1

Altıntop vd. (2014a) pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazonlar elde etmişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve NIH/3T3 fare fibroblast (sağlıklı) hücreleri üzerine sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Cisplatine ( $IC_{50}= 0.01$  mM) kıyasla, 2-[2-((3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazinil]-4-[4-(triflorometil)fenil]tiyazol (Şekil 2.8) A549 hücreleri üzerine seçici antikanser aktivite ( $IC_{50}= 0.0316$  mM) göstermiştir. Aynı yıl Altıntop vd. (2014b) tarafından furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazonlar sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin MCF-7 insan meme adenokarsinom ve NIH/3T3 fare fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir. Cisplatin ( $IC_{50}= 31.2$   $\mu$ g/mL) ile kıyaslandığında, 2-[2-((5-(4-kloro-2-nitrofenil)furan-2-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol (Şekil 2.9) MCF-7 hücre dizisine karşı seçici antikanser etki ( $IC_{50}= 125$   $\mu$ g/mL) göstermiştir.



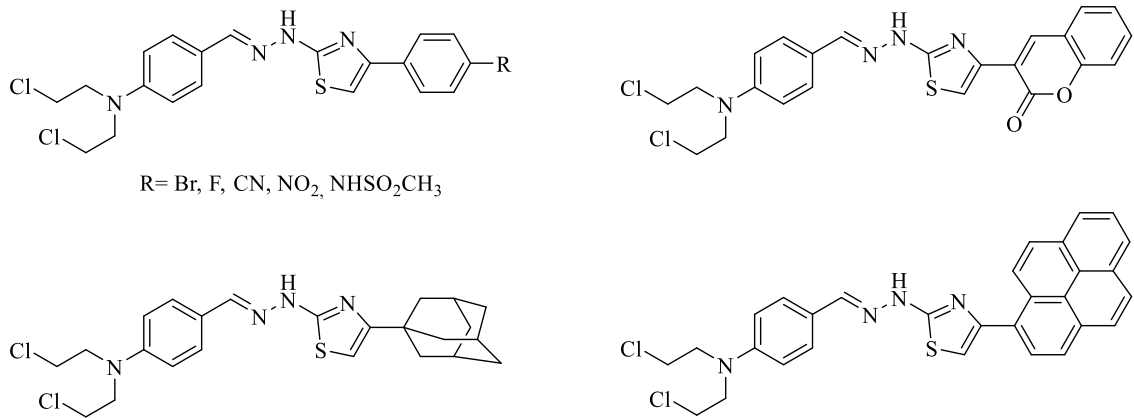
Şekil 2.8. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi



Şekil 2.9. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

Łączkowski vd. (2014) tarafından tiyazol halkası taşıyan nitrojen mustard analogları (Şekil 2.10) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin MV4-11 bifenotipik B miyelomonositik lösemi, MCF-7 insan meme karsinom, HCT116 insan kolon karsinom, A549 insan akciğer karsinom ve BALB/3T3 fare fibroblast (normal) hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Bu bileşikler arasında, (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamit, (*E*)-4-((2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin, (*E*)-*N,N*-bis(2-

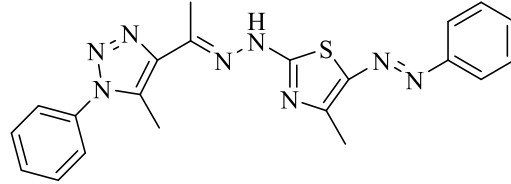
kloroetil)-4-((2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)anilin ve (*E*)-*N,N*-bis(2-kloroetil)-4-((2-(4-(adamant-1-il)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)anilin MV4-11 hücreleri üzerine antiproliferatif etki ( $IC_{50}$ = 0.63-3.61  $\mu$ g/mL) göstermişlerdir. (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamit, MCF-7 ve HCT116 hücreleri üzerine çok güçlü antikanser etki (sırasıyla 2.32  $\mu$ g/mL ve 2.81  $\mu$ g/mL  $IC_{50}$  değerleri ile) göstermiştir. Bu bileşiğin cisplatin benzer etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamit ve (*E*)-4-((2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin bileşiklerinin BALB/3T3 hücre dizisine karşı düşük sitotoksik etki göstermeleri, bu bileşiklerin antikanser etkilerinin selektif olduğunu göstermiştir. (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamitin deoksiribonükleik asit (DNA) bazları ile oluşturduğu model kompleks sistemlerin etkileşim ve bağlanma enerjilerinin kuantum kimyasal hesaplamaları yapılmıştır. Bu bileşiğin guanin ile etkileşiminin, diğer nükleobazlarla etkileşiminden çok daha güçlü olduğu bulunmuştur. İnsan topoizomeraz II (hTopoII) ATP bağlanma alanında ve DNA bağlanma bölgesinde gerçekleştirilen *in silico* simülasyonlar sonucu, bu çalışmadaki bileşikler potansiyel hTopoII inhibitörleri olarak tanımlanmıştır.



**Şekil 2.10.** Tiyazol türevi nitrojen mustardlar

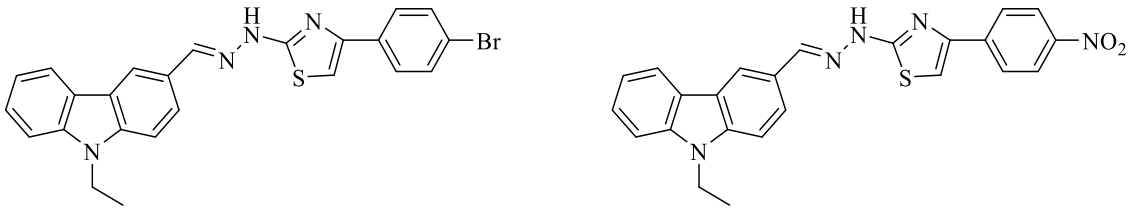
Gomha, Ahmed ve Abdelhamid (2015) tarafından 1,2,3-triazol halkası taşıyan tiyazol, 1,3,4-tiyadiazol ve pirido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-5(1*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin MCF-7 insan meme karsinom ve HepG2 insan hepatosellüler karsinom hücreleri üzerine antikanser etkileri ve yapı-etki ilişkileri

değerlendirilmiştir. Yapılan *in vitro* testlerde, 4-metil-2-(2-(1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazinil)-5-(fenildiazenil)tiyazol (Şekil 2.11) MCF-7 ve HepG2 hücre dizilerine karşı sırasıyla 3.40 µM ve 1.19 µM IC<sub>50</sub> değerleriyle kayda değer etki göstermiştir.



Şekil 2.11. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi

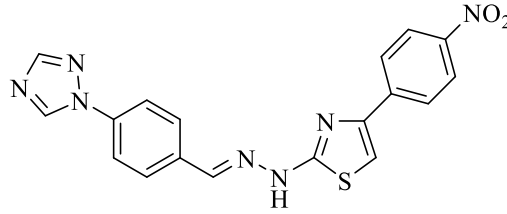
Tran Nguyen vd. (2015) karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer, MCF-7 insan meme ve HT-29 insan kolon kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. 4-(4-Bromofenil)-2-(2-((9-etil-9*H*-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)tiyazol ve 2-(2-((9-etil-9*H*-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (Şekil 2.12) üç kanser hücre dizisine karşı kayda değer antikanser aktivite göstermişlerdir. Bu türevlerin antioksidan etkileri de araştırılmıştır. Test edilen bileşiklerin butilhidroksitoluenden (referans bileşik) daha yüksek antioksidan etki gösterdikleri saptanmıştır.



Şekil 2.12. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri

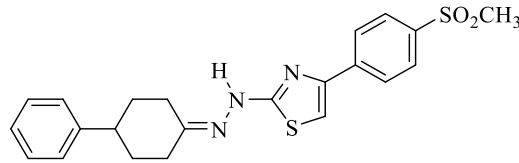
Akalın Çiftçi vd. (2017) sentezledikleri 1,2,4-triazol/imidazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazonların A549 insan akciğer adenokarsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare fibroblast hücreleri üzerine *in vitro* sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Ayrıca tüm bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BuChE) inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Genel olarak, bileşiklerin A549 hücrelerine kıyasla C6 hücreleri üzerine daha güçlü sitotoksik etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Cisplatin (IC<sub>50</sub>= 12.67 µg/mL) kıyasla, 2-[2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-

nitrofenil)tiyazol (Şekil 2.13), C6 hücrelerine karşı belirgin antitümör etkisinden ( $IC_{50}=13.00 \mu\text{g/mL}$ ) ve NIH/3T3 hücre dizisine karşı düşük sitotoksitesinden ( $IC_{50}=733.33 \mu\text{g/mL}$ ) dolayı en umut verici antikanser ajan olarak belirlenmiştir. Bu bileşik DNA sentezini %62.20 oranında inhibe ederken, cisplatin ise %53.95 oranında inhibe etmiştir. Ayrıca bu bileşik, apoptozu (%18.30) cisplatinden (%16.30) daha fazla indüklemiştir. Bununla birlikte bu bileşiğin AChE ve BuChE inhibitör etki göstermediği tespit edilmiştir.



**Şekil 2.13.** 2-[2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol

Kaplancıklı vd. (2017b) tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom, HepG2 insan hepatosellüler karsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik aktivitelerini araştırmışlardır. Cisplatine ( $IC_{50}=0.091 \text{ mM}$ ) kıyasla, 4-(4-metilsülfonilfenil)-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil]tiyazolün (Şekil 2.14) HepG2 hücre dizisine karşı serideki en etkili antikanser bileşik ( $IC_{50}=0.316 \text{ mM}$ ) olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiğin selektivite indeks (SI) değerinin de yüksek olduğu saptanmıştır.

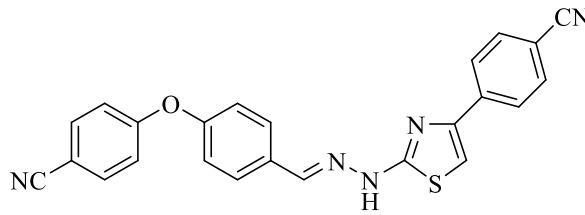


**Şekil 2.14.** 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil]tiyazol

Altıntop vd. (2018) tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. Ayrıca antikanser etki gösteren bileşiklerin apoptotik etkileri ve Akt inhibitör etkileri de araştırılmıştır. Cisplatine (A549 hücreleri için  $IC_{50}=17.33 \mu\text{g/mL}$ ; C6 hücreleri için  $IC_{50}=12.67 \mu\text{g/mL}$ ) kıyasla,

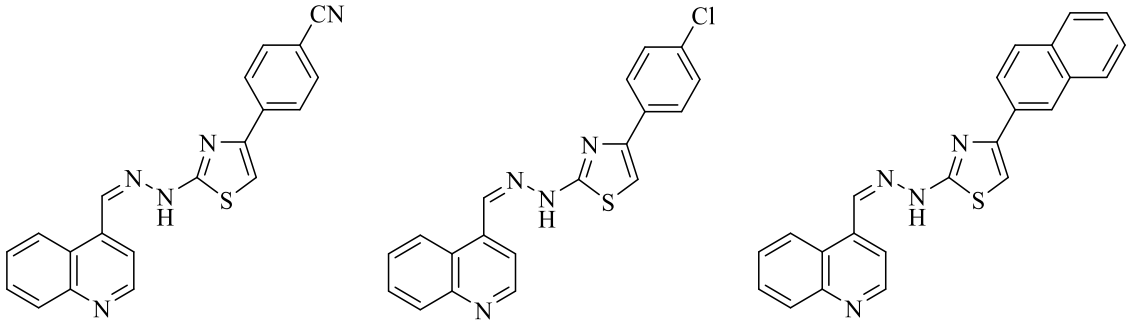


2-[2-((4-(4-siyanofenoksi)fenil)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazol (Şekil 2.15), A549 ve C6 hücrelerine karşı güçlü antikanser aktivite (sırasıyla 12.00 µg/mL ve 3.83 µg/mL IC<sub>50</sub> değerleri ile) göstermiştir. Ayrıca, bu bileşik (%32.80), C6 hücre dizisinde apoptozu cisplatinden (%28.80) daha fazla indüklemiş ve önemli ölçüde Akt inhibitör etki (%71.66) göstermiştir. Moleküler docking çalışmasına göre, 4-siyanofenil grubu PDB kodu 4EJN olan Akt enziminin aktif bölgesinde Tyr272 amino asit kalıntısı ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi göstermiştir. Lipinski'nin beş kuralına göre, bu bileşiğin oral biyoyararlanımının iyi olması öngörülmektedir.



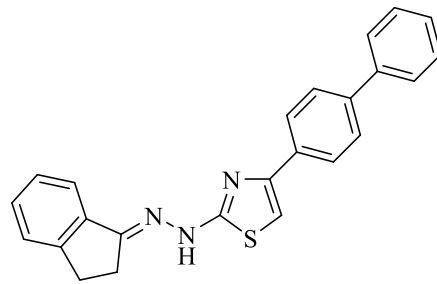
**Şekil 2.15.** 2-[2-((4-(4-Siyanofenoksi)fenil)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazol

Ergüç vd. (2018) kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazonlar sentezlemişlerdir. Bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom, MCF-7 insan meme adenokarsinom, HepG2 insan hepatosellüler karsinom ve NIH/3T3 fare fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. 4-(Naftalen-2-il)-2-[2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (Şekil 2.16), A549 ve MCF-7 hücrelerine (sırasıyla 0.059 mM ve 0.075 mM IC<sub>50</sub> değerleri ile) karşı cisplatinden (sırasıyla 0.084 mM ve 0.140 mM IC<sub>50</sub> değerleri ile) daha güçlü antikanser etki göstermiştir. 4-(4-Klorofenil)-2-[2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (IC<sub>50</sub>= 0.084 mM), HepG2 hücrelerine karşı cisplatinden (IC<sub>50</sub>= 0.113 mM) daha güçlü antikanser etki göstermiştir. 4-(4-Siyanofenil)-2-[2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol bileşiğinin (IC<sub>50</sub>= 0.124 mM) ise HepG2 hücreleri üzerine cisplatine benzer etki gösterdiği belirlenmiştir.



**Şekil 2.16.** Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri

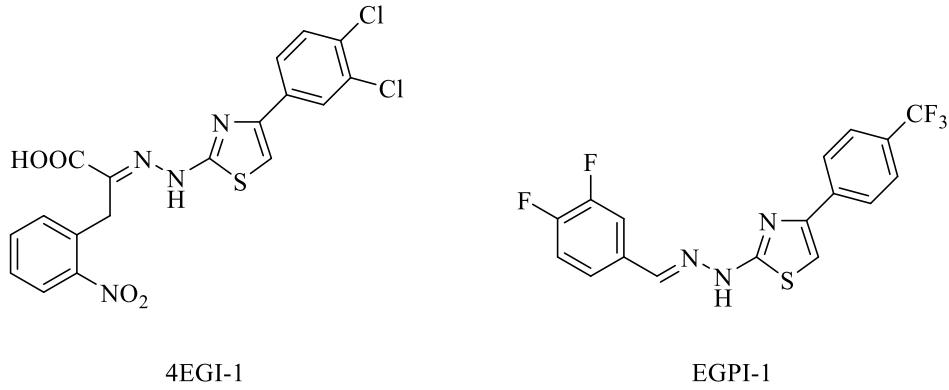
Narayanan vd. (2019) 1-indanondan hareketle tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin insan kolon kanseri hücrelerine karşı antikanser etkilerini incelemişlerdir. *N*-(İndan-1-iliden)-*N'*-(4-(bifenil-4-il)tiyazol-2-il)hidrazin (ITH-6) (Şekil 2.17), HT-29 ( $IC_{50}= 0.44 \mu M$ ), COLO 205 ( $IC_{50}= 0.98 \mu M$ ) ve KM 12 ( $IC_{50}= 0.41 \mu M$ ) insan kolon kanseri hücreleri üzerine irinotekandan (antikanser ilaç) (HT-29 hücreleri için  $IC_{50}= 8.49 \mu M$ , COLO 205 hücreleri için  $IC_{50}= 22.84 \mu M$ , KM 12 hücreleri için  $IC_{50}= 23.15 \mu M$ ) daha etkili olduğu saptanmıştır. Mekanistik çalışmalara göre, ITH-6 bu tümör hücre dizilerinde hücre siklusunun G2/M fazında tutulumla, apoptoz indüksiyonuna ve glutatyon (GSH) seviyesinde önemli bir azalma ile reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesinde bir artışa neden olmuştur. İnhibisyon mekanizmasının, mitotik fazda tübülün polimerizasyonunun inhibisyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.



**Şekil 2.17.** ITH-6 kodlu bileşik

Wang vd. (2019) tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom, Caco-2 insan kolorektal adenokarsinom, HepG2 insan hepatosellüler karsinom, U87 MG insan glioma ve HUVEC insan umbilikal ven endotel hücrelerine karşı antikanser etkilerini incelemişlerdir. (*E*)-2-[2-(3,4-

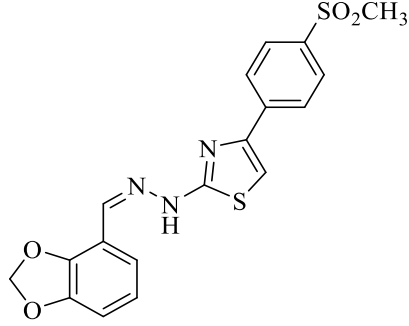
Diflorobenziliden)hidrazinil]-4-[4-(triflorometil)fenil]tiyazol (EGPI-1) (Şekil 2.18), özellikle A549 hücreleri üzerine ( $IC_{50}= 2.61 \mu M$ ) pozitif kontrol 4EGI-1 kodlu bileşikten (eIF4E/eIF4G etkileşimini inhibe eden bilinen bir bileşik) ( $IC_{50}= 58.60 \mu M$ ) daha güçlü antikanser etki göstermiştir. EGPI-1 kodlu bileşiğin  $79.50 \mu M$   $IC_{50}$  değeri ile HUVEC hücrelerine karşı düşük sitotoksikite göstermesi, bu bileşiğin antikanser etkisinin selektif olduğunu ortaya koymuştur. EGPI-1, A549 hücrelerinde eIF4E/eIF4G etkileşimini bozmuş, eIF4E fosforilasyonunu ve PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağını inhibe etmiş, otofajiyi, apoptozu ve G0/G1 hücre siklusu tutuklamasını indüklemiştir. Ayrıca bu bileşiğin ROS oluşumunu indüklediği ve A549 hücrelerinin mitokondriyal membran potansiyelini bozduğu saptanmıştır. Yapılan *in vivo* çalışmalara göre, EGPI-1 kodlu bileşik A549 tümör ksenograflarının büyümesini ve tümör dokularında eIF4E ile ilişkili sinyal yolağını inhibe etmiştir. Ayrıca *in vivo* deneyler ile, bu bileşiğin iyi farmakokinetik özellikler gösterdiği ve akut ve subakut toksisite deneyleri ile güvenli bir profile sahip olduğu kanıtlanmıştır.



Şekil 2.18. 4EGI-1 ve EGPI-1 kodlu bileşikler

Zeytün vd. (2021) benzodioksol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin K562 KML hücreleri üzerine antikanser etkilerini araştırmışlardır. K562 hücrelerine karşı güçlü antikanser etki gösteren bileşiklerin farklı lösemi hücreleri ve PBMC üzerine sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir. 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (Şekil 2.19), yüksek SI değeri ( $>11.27$ ) ile K562 hücrelerine karşı imatinibe ( $IC_{50}= 6.84 \mu M$ ) benzer antitümör etki ( $IC_{50}= 8.87 \mu M$ ) göstermiştir. Bu bileşiğin HL-60, Jurkat ve MT-2 hücreleri üzerine de imatinibden daha etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bileşiğin

K562 hücreleri üzerine apoptotik etkisi ve 8 farklı TK üzerine inhibitör etkileri araştırılmıştır. Bu bileşik, apoptozu imatinibden daha fazla indüklemiş ve ABL1 kinaza karşı güçlü inhibitör etki ( $IC_{50} = 5.37 \mu M$ ) göstermiştir. Moleküler docking çalışmasına göre, bileşik PDB kodu 1IEP olan ABL1 kinazın ATP bağlanma bölgesine yüksek affinite göstererek güçlü etkileşimler oluşturmuştur.



**Şekil 2.19.** 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioxol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol

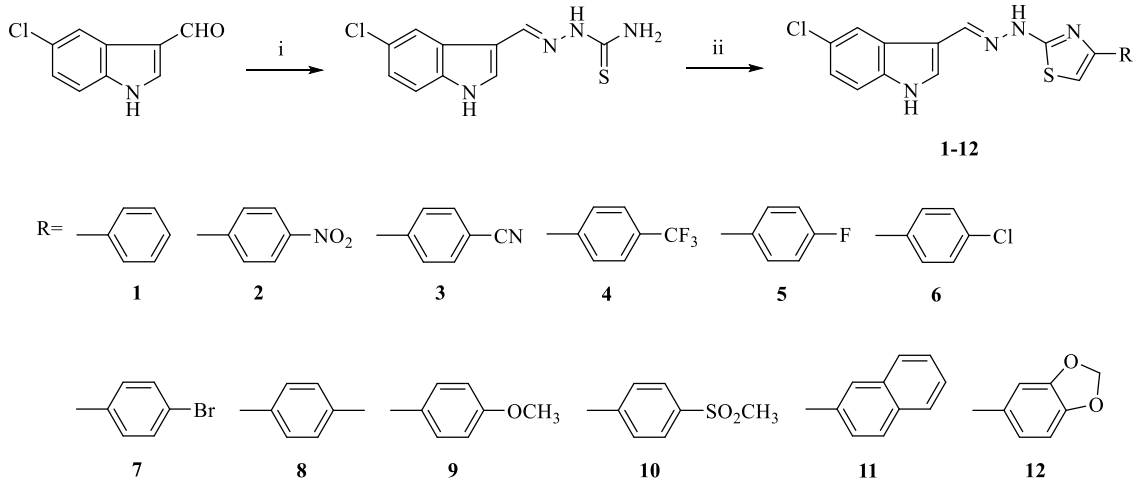
### 3. YÖNTEMLER

#### 3.1. Başlangıç Maddesinin Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1)

Eşdeğer miktar 5-kloroindol-3-karboksaldehit ve tiyosemikarbazit absölu etanol içinde 10 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır (Şekil 3.1). Reaksiyon, İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile gerekli kontroller yapılarak sonlandırılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Ürün etanol ile kristallendirilmiştir (Baytekin Yurdaer, 2022).

#### 3.2. Sonuç Maddelerinin (1-12) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2)

Eşdeğer miktar 5-kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon ve 2-bromo-1-ariletanon absölu etanol içinde 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır (Şekil 3.1). Reaksiyon, İTK ile gerekli kontroller yapılarak sonlandırılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Ürün etanol ile kristallendirilmiştir (Baytekin Yurdaer, 2022).



Şekil 3.1. Başlangıç ve sonuç bileşiklerinin sentez şeması. (i) NH<sub>2</sub>CSNHNH<sub>2</sub>, etanol, 10 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtma; (ii) RCOCH<sub>2</sub>Br, etanol, 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtma.

#### 3.3. İTK Çalışmaları

İTK çalışmalarında sabit faz (adsorban) olarak 20x20 cm İTK silika jel 60 F<sub>254</sub> alüminyum plakları (Merck, Almanya) ve mobil faz olarak petrol eteri - etil asetat (1:1) kullanılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan sonuç ve başlangıç bileşiklerine ait örnekler, etanolde çözülerek İTK plağına tatbik edilmiş ve İTK tankında sürüklenmiştir.

İTK plağı tanktan çıkarılarak dalga boyu 254 ve 366 nm olan ultraviyole (UV) ışık altında lekeler tespit edilmiştir.

### **3.4. Erime Noktası (E.N.) Tespiti**

Elde edilen bileşiklerin E.N. tayinleri, bir ucu kapalı kılcal tüpler içerisinde Electrothermal IA9200 erime derecesi tayin cihazı (Staffordshire, İngiltere) ile gerçekleştirilmiştir.

### **3.5. Infrared (IR) Spektrumlarının Alınması**

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

### **3.6. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumlarının Alınması**

Elde edilen bileşikler dimetil sülfoksit (DMSO)-*d*<sub>6</sub> (Merck, Almanya) içinde çözelti haline getirildikten sonra, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla 400 MHz ve 100 MHz NMR spektrometresinde (Bruker, ABD) alınmıştır.

### **3.7. Kütle Spektrumlarının Alınması**

Elde edilen bileşikler metanol (Merck, Almanya) içinde çözelti haline getirildikten sonra, Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) spektrumları elektrosprey iyonlaştırma (ESI) tekniği ile Sıvı Kromatografisi İyon Tuzaklı Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresinde (LC-MS-IT-TOF) (Shimadzu, Japonya) alınmıştır.

### **3.8. Antikanser Etki Çalışmaları**

#### **3.8.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması ve bileşiklerin uygulanması**

A549 (Kumamoto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Japonya), K562 KML ve PBMC (Precision Bioservices, Frederic, MD, ABD) hücre kültürlerinin hazırlanması, daha önceki çalışmamızda (Özdemir vd., 2022) tarif edildiği gibi gerçekleştirilmiştir.

**1-12** nolu tiyazol türevi bileşiklerin ve erlotinibin (pozitif kontrol) stok çözeltileri 0.1-10 mM arasındaki konsantrasyonlarda DMSO (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japonya) içerisinde hazırlanmış ve taze kültür ortamıyla ek seyreltme yapılmıştır. DMSO final konsantrasyonu, hücre canlılığı üzerinde hiçbir etkisi olmayacak şekilde %1'dir (Özdemir vd., 2022).

#### **3.8.2. MTT deneyi**

Tiyazol türevi bileşiklerin (**1-12**) ve erlotinibin *in vitro* sitotoksosite çalışmaları, 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) (Dojindo Molecular

Technologies, Kumamoto, Japonya) deneyi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Özdemir vd., 2022).

### **3.8.3. Kinaz inhibisyon deneyleri**

Seçici antikanser aktivite gösteren bileşiklerin (**2**, **3** ve **10**) ve erlotinibin kinaz inhibitör aktiviteleri üretici firmanın (Promega TK-1 ve TK-2, Corporation, Madison, WI, ABD) önerilerine göre belirlenmiştir. *In vitro* deneylerde; EGFR, HER2, HER4, insülin-benzeri büyüme faktörü reseptörü 1 (IGF1R), insülin reseptör (InsR), kinaz insert domain reseptör (KDR/VEGFR-2), trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR)  $\alpha$  ve  $\beta$ , 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 16 farklı TK enzimi kullanılmıştır (Sever vd., 2019; Zeytün vd., 2021; Özdemir vd., 2022).

### **3.8.4. Apoptotik/nekrotik hücrelerin tespiti**

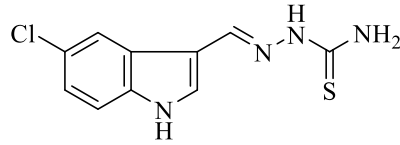
A549 hücreleri, bileşik **2** ve erlotinib ( $IC_{50}$  konsantrasyonunda) ile birlikte 15 saat inkübe edilmiştir. Apoptotik/nekrotik/sağlıklı hücreleri tespit etme kiti (PromoKine, Heidelberg, Almanya), üretici firmanın kullanım talimatlarına göre uygulanmıştır (Özdemir vd., 2022).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 4.1.1. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon

5-Kloroindol-3-karboksaldehit (Sigma-Aldrich, ABD) (0.03 mol; 5.388 g) ve tiyosemikarbazit (Fluka, Almanya) (0.03 mol; 2.7342 g) kullanılarak Yöntem 1'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.1).



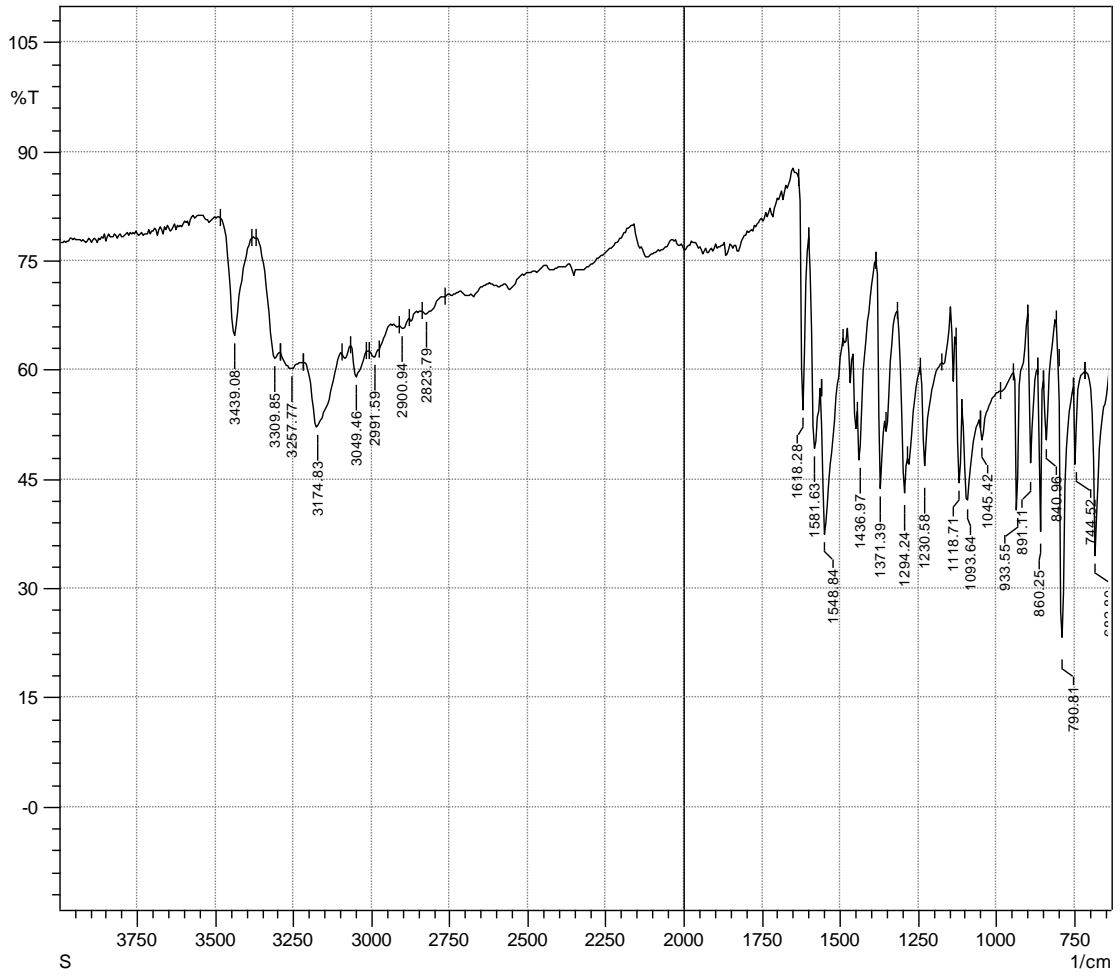
Şekil 4.1. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon

Verim : %85

E.N. : 238-239 °C

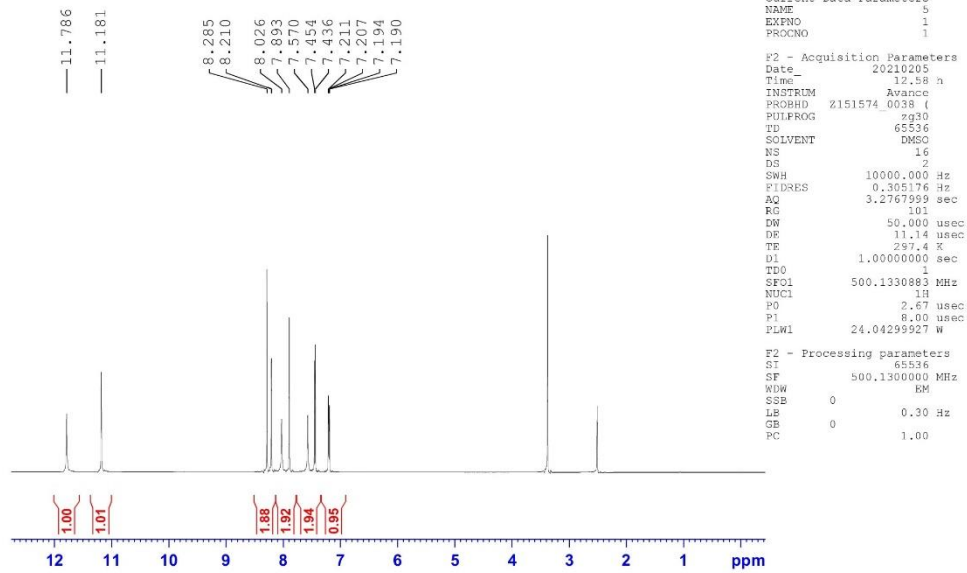
IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3439.08, 3309.85, 3257.77, 3174.83 (N-H gerilim bandları), 3049.46 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2991.59, 2900.94, 2823.79 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1618.28, 1581.63, 1548.84 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1436.97, 1371.39, 1294.24, 1230.58, 1118.71, 1093.64, 1045.42 (C-H eğilme, C=S, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 933.55, 891.11, 860.25, 840.96, 790.81, 744.52, 682.80 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları) (Şekil 4.2).





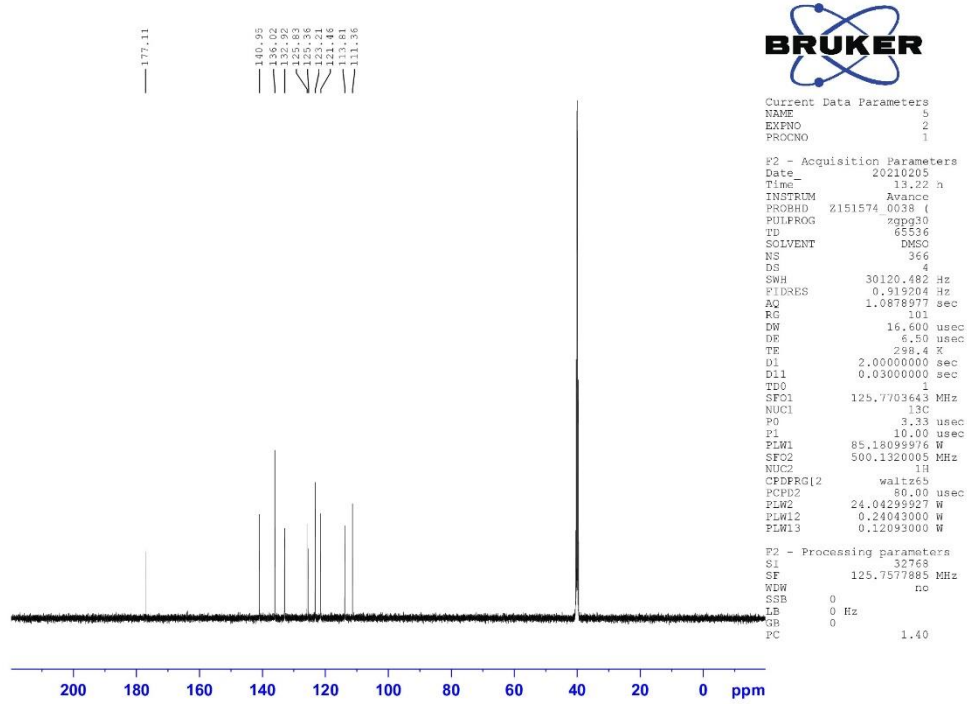
Şekil 4.2. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.20 (dd,  $J= 8.6$  Hz, 2.05 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J= 8.65$  Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 11.79 (s, 1H) (Şekil 4.3).



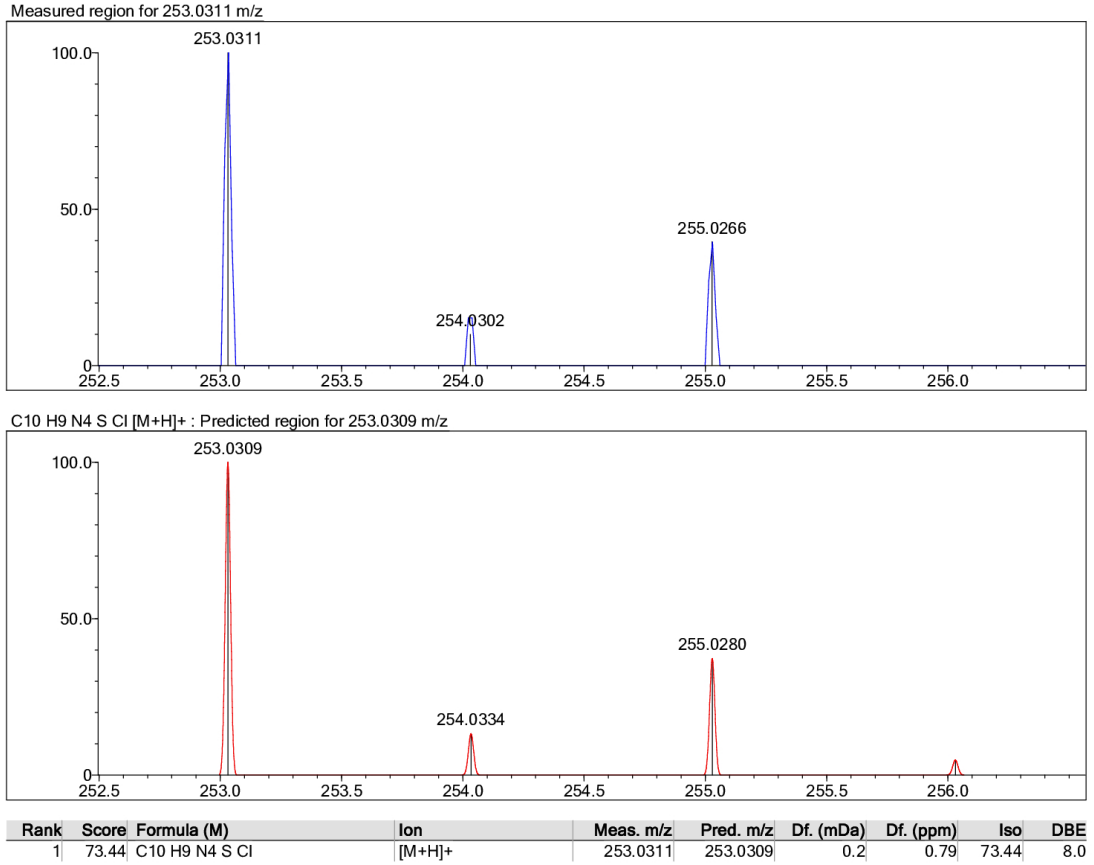
Şekil 4.3. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 111.36 (C), 113.81 (CH), 121.46 (CH), 123.21 (CH), 125.36 (C), 125.83 (C), 132.92 (CH), 136.02 (C), 140.95 (CH), 177.11 (C) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

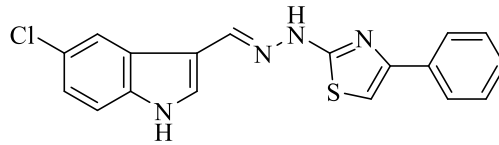
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$  için hesaplanan: 253.0309, bulunan: 253.0311 (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun HRMS spektrumu

#### 4.1.2. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-feniltiyazol (1)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromoasetofenon (Sigma-Aldrich, ABD) (1.5 mmol; 0.2986 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.6).



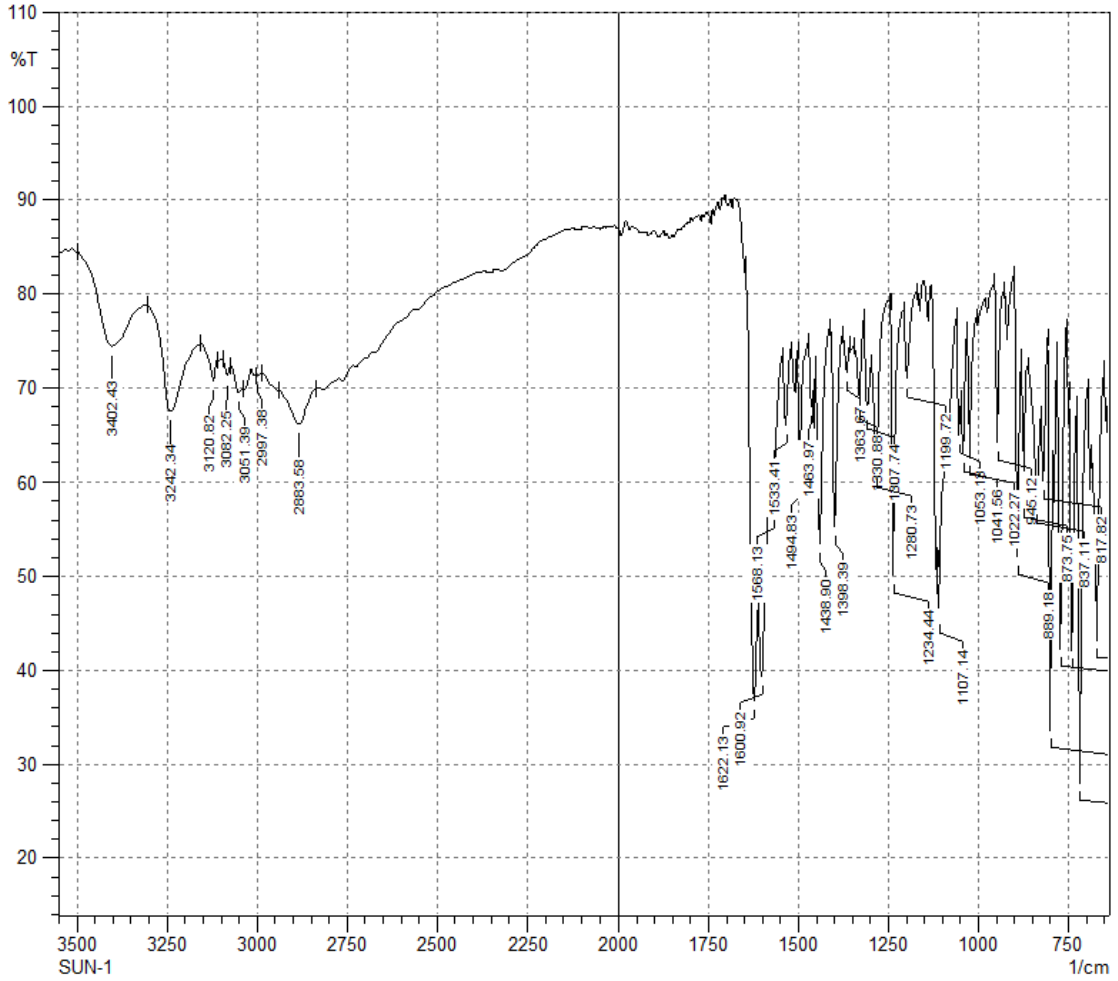
Şekil 4.6. Bileşik 1

Verim : %67

E.N. : 241 °C

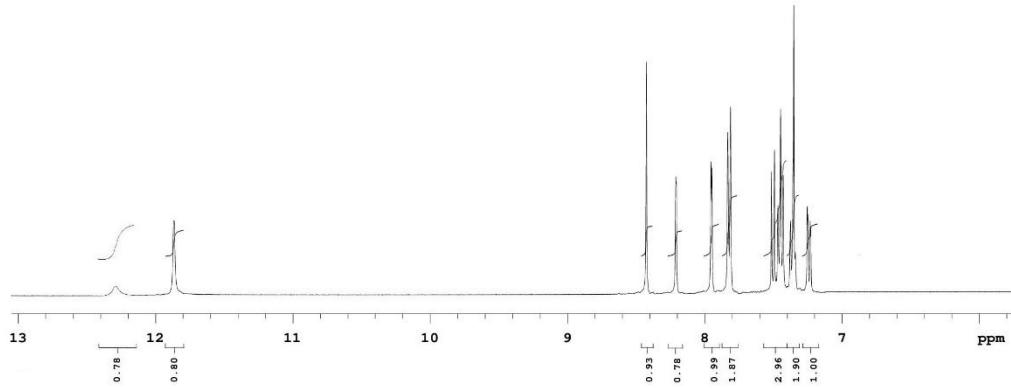
IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3402.43, 3242.34 (N-H gerilim bandları), 3120.82, 3082.25, 3051.39 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2997.38, 2883.58 (Alifatik C-H gerilim

bandları), 1622.13, 1600.92, 1568.13, 1533.41, 1494.83, 1463.97 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1438.90, 1398.39, 1363.67, 1330.88, 1307.74, 1280.73, 1234.44, 1199.72, 1107.14, 1053.13, 1041.56, 1022.27 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 945.12, 889.18, 873.75, 837.11, 817.82, 798.53, 771.53, 738.74, 717.52, 669.30 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları) (Şekil 4.7).



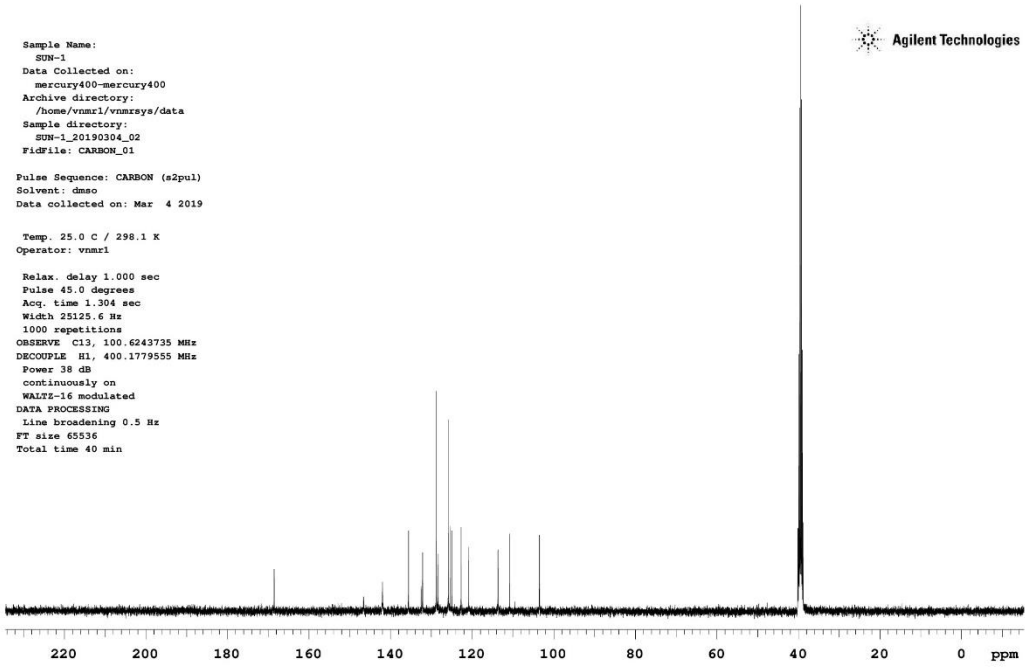
Şekil 4.7. Bileşik 1'in IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.24 (dd,  $J$ = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.45 (t,  $J$ = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d,  $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 12.28 (brs, 1H) (Şekil 4.8).



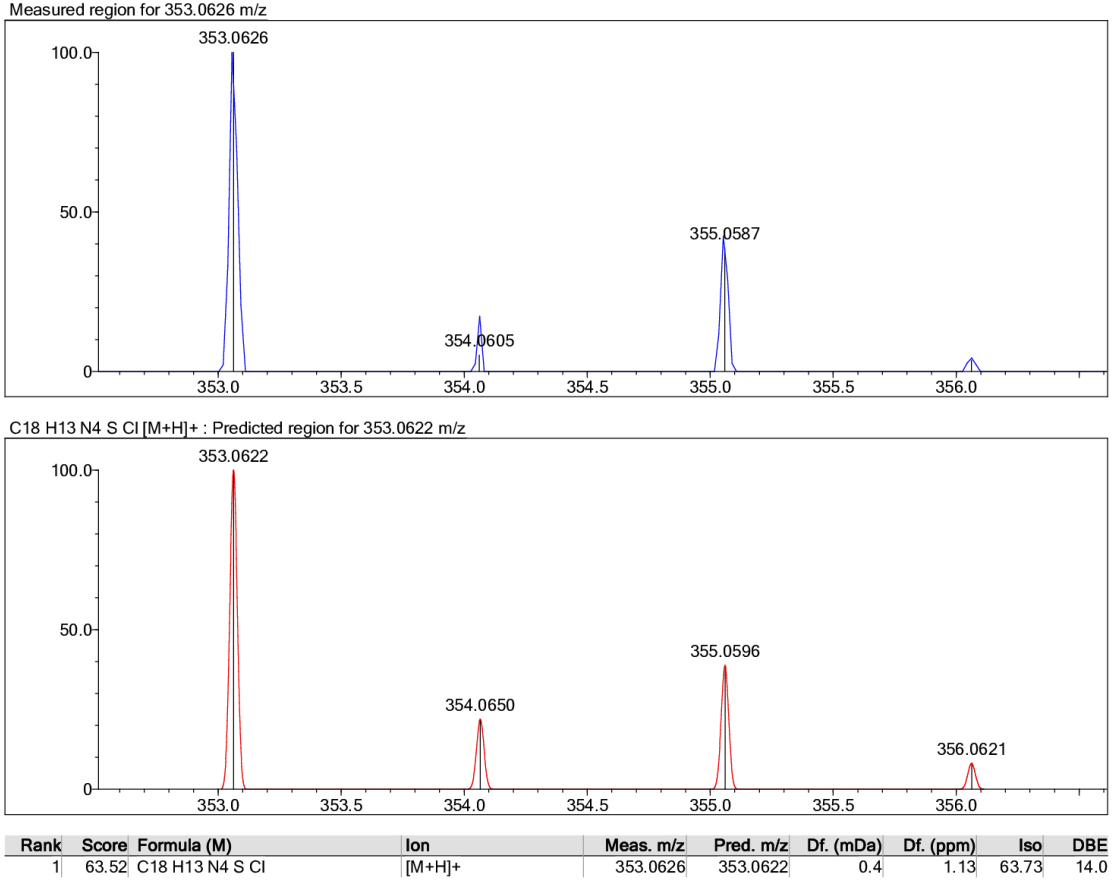
Şekil 4.8. Bileşik 1'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 103.51 (CH), 110.85 (C), 113.68 (CH), 120.84 (CH), 122.72 (CH), 125.01 (C), 125.33 (C), 125.87 (2CH), 128.33 (CH), 128.77 (2CH), 132.15 (CH), 132.53 (C), 135.61 (C), 141.99 (CH), 146.63 (C), 168.55 (C) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

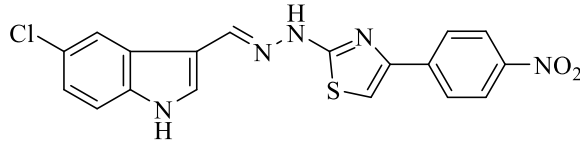
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{S}$  için hesaplanan: 353.0622, bulunan: 353.0626 (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Bileşik 1'in HRMS spektrumu

#### 4.1.3. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol (2)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (Acros, Belçika) (1.5 mmol; 0.3661 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Bileşik 2

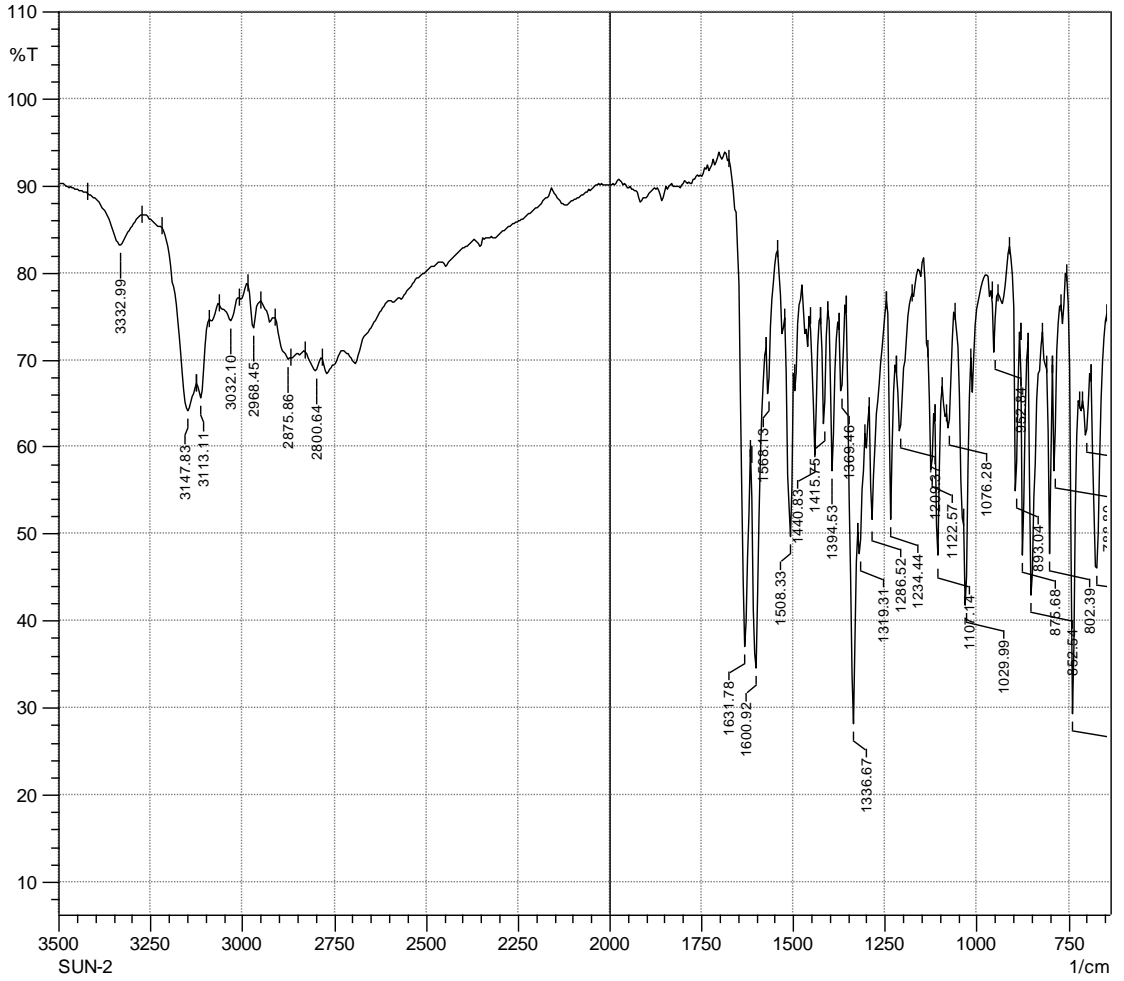
Verim : %98

E.N. : 271 °C

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3332.99, 3147.83 (N-H gerilim bandları), 3113.11, 3032.10 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2968.45, 2875.86, 2800.64 (Alifatik C-H gerilim

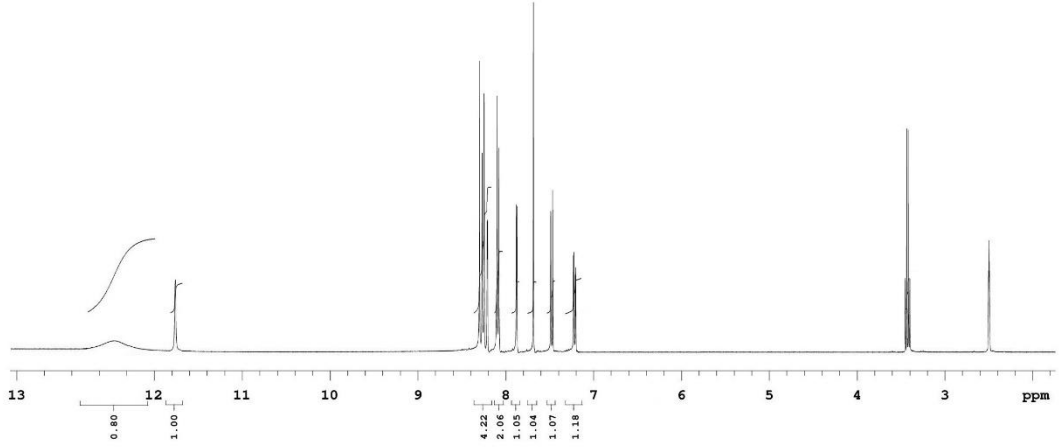


bandları), 1631.78, 1600.92, 1568.13, 1508.33 (N-H eğilme, NO<sub>2</sub>, C=N ve C=C gerilim bandları), 1440.83, 1415.75, 1394.53, 1369.46, 1336.67, 1319.31, 1286.52, 1234.44, 1209.37, 1122.57, 1107.14, 1076.28 (C-H eğilme, NO<sub>2</sub>, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 952.84, 893.04, 875.68, 852.54, 802.39, 788.89, 738.74, 702.09, 673.16 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.12).



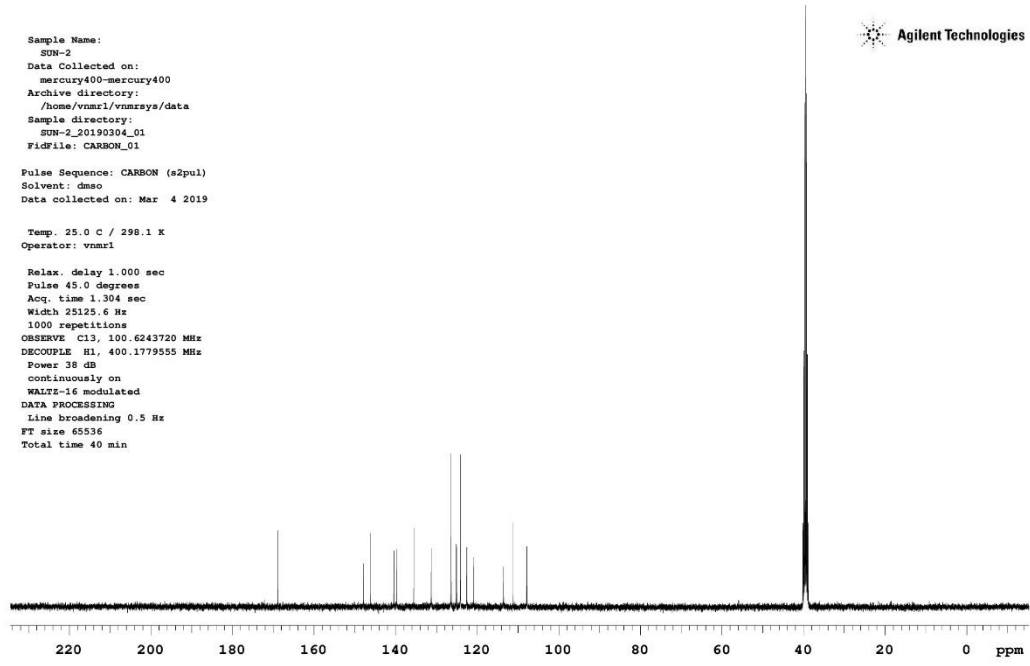
Şekil 4.12. Bileşik 2'nin IR spektrumu

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.22 (dd, *J*= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 8.21-8.30 (m, 4H), 11.76 (s, 1H), 12.30 (brs, 1H) (Şekil 4.13).



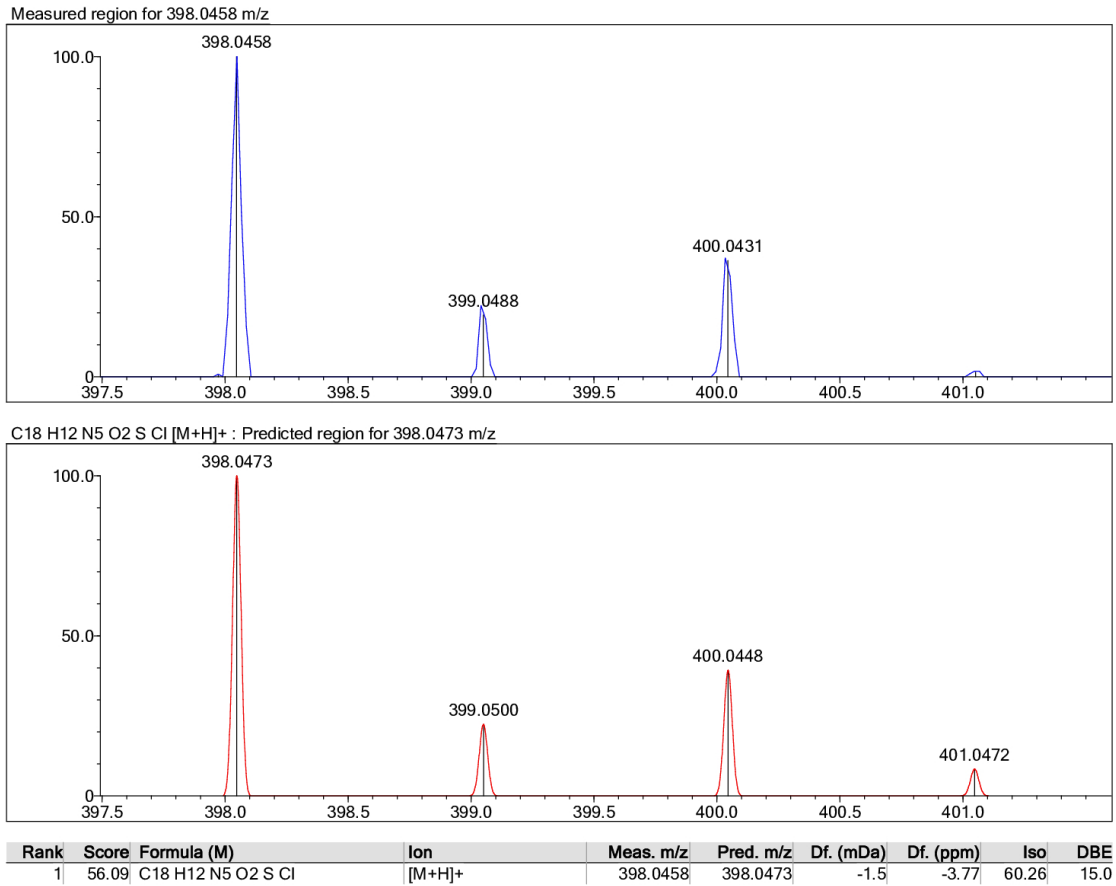
**Şekil 4.13.** *Bileşik 2'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu*

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 107.87 (CH), 111.18 (C), 113.56 (CH), 120.85 (CH), 122.58 (CH), 124.11 (2CH), 125.06 (C), 125.14 (C), 126.41 (2CH), 131.29 (CH), 135.57 (C), 139.80 (C), 140.44 (CH), 146.24 (C), 147.90 (C), 168.93 (C) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Bileşik 2'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

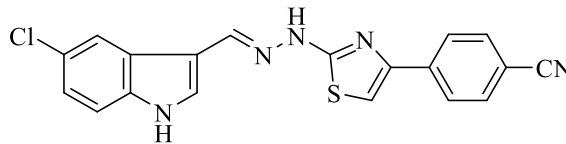
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$  için hesaplanan: 398.0473, bulunan: 398.0458 (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Bileşik 2'nin HRMS spektrumu

#### 4.1.4. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazol (3)

5-Kloroindol-3-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (Acros, Belçika) (1.5 mmol; 0.3361 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.16).



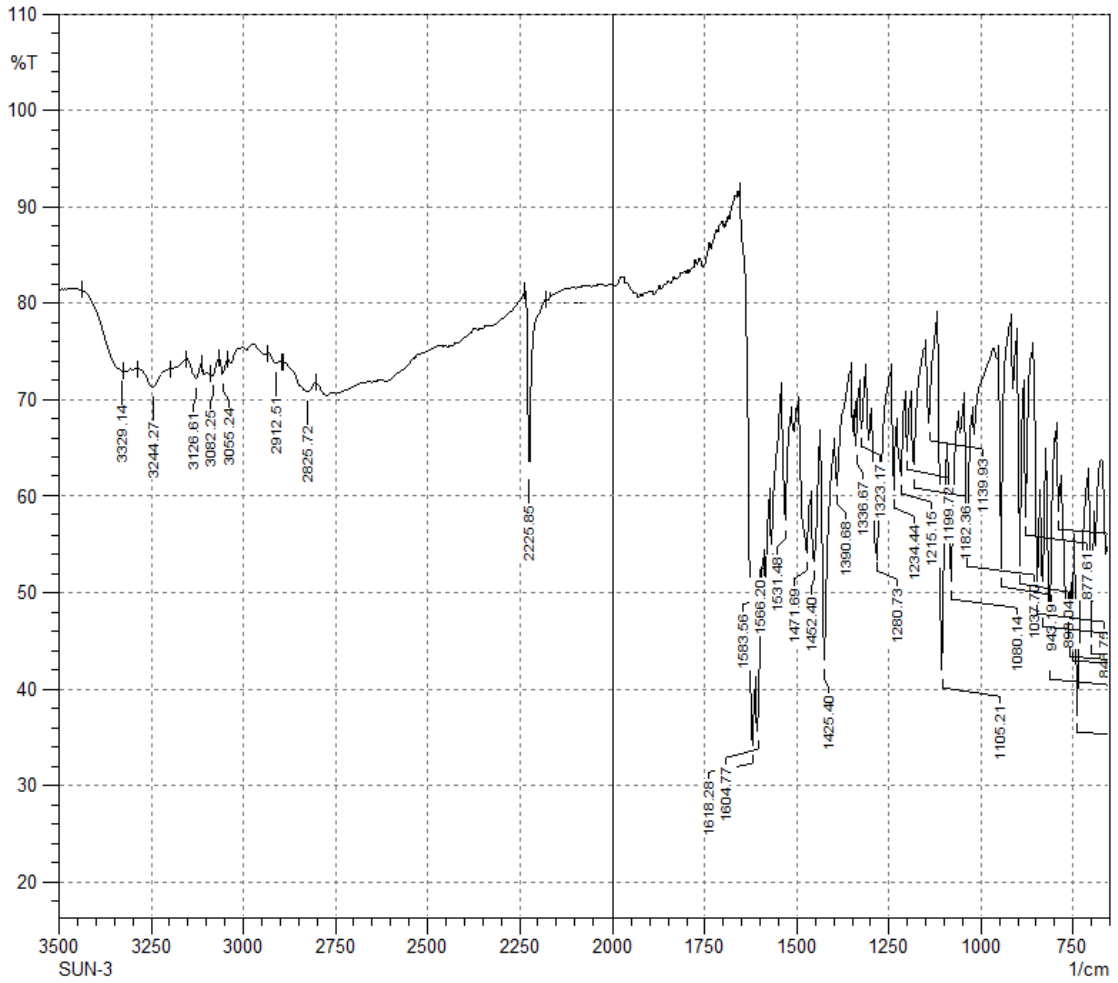
Şekil 4.16. Bileşik 3

Verim : %97

E.N. : 293 °C

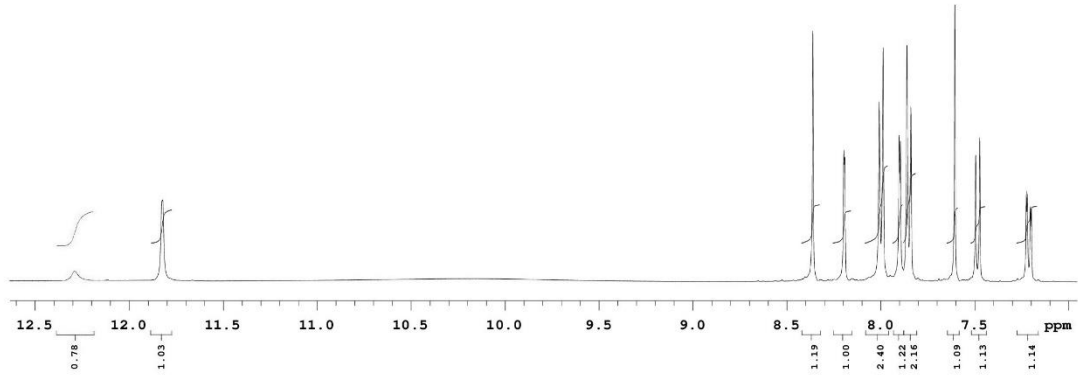
IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3329.14, 3244.27 (N-H gerilim bandları), 3126.61, 3082.25, 3055.24 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2912.51, 2825.72 (Alifatik C-H gerilim

bandları), 2225.85 (C≡N gerilim bandı), 1618.28, 1604.77, 1583.56, 1566.20, 1531.48, 1471.69, 1452.40 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1425.40, 1390.68, 1336.67, 1323.17, 1280.73, 1234.44, 1215.15, 1199.72, 1182.36, 1139.93, 1105.21, 1080.14, 1037.70 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 943.19, 893.04, 877.61, 846.75, 831.32, 813.96, 788.89, 759.95, 752.24, 738.74, 700.16 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.17).



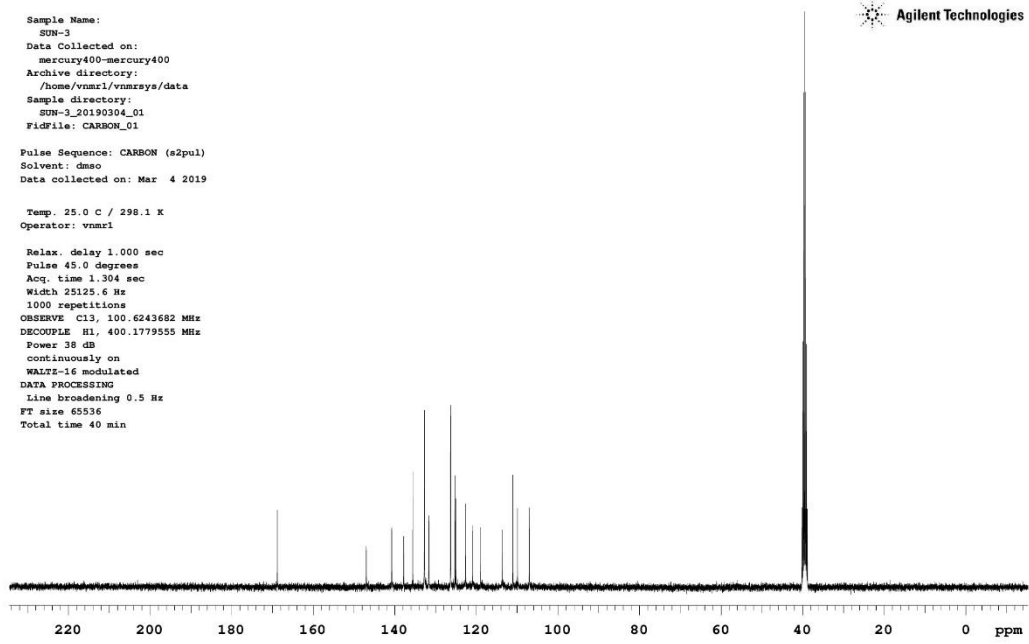
Şekil 4.17. Bileşik 3'ün IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.21 (dd,  $J$ = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (d,  $J$ = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$ = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 12.29 (brs, 1H) (Şekil 4.18).



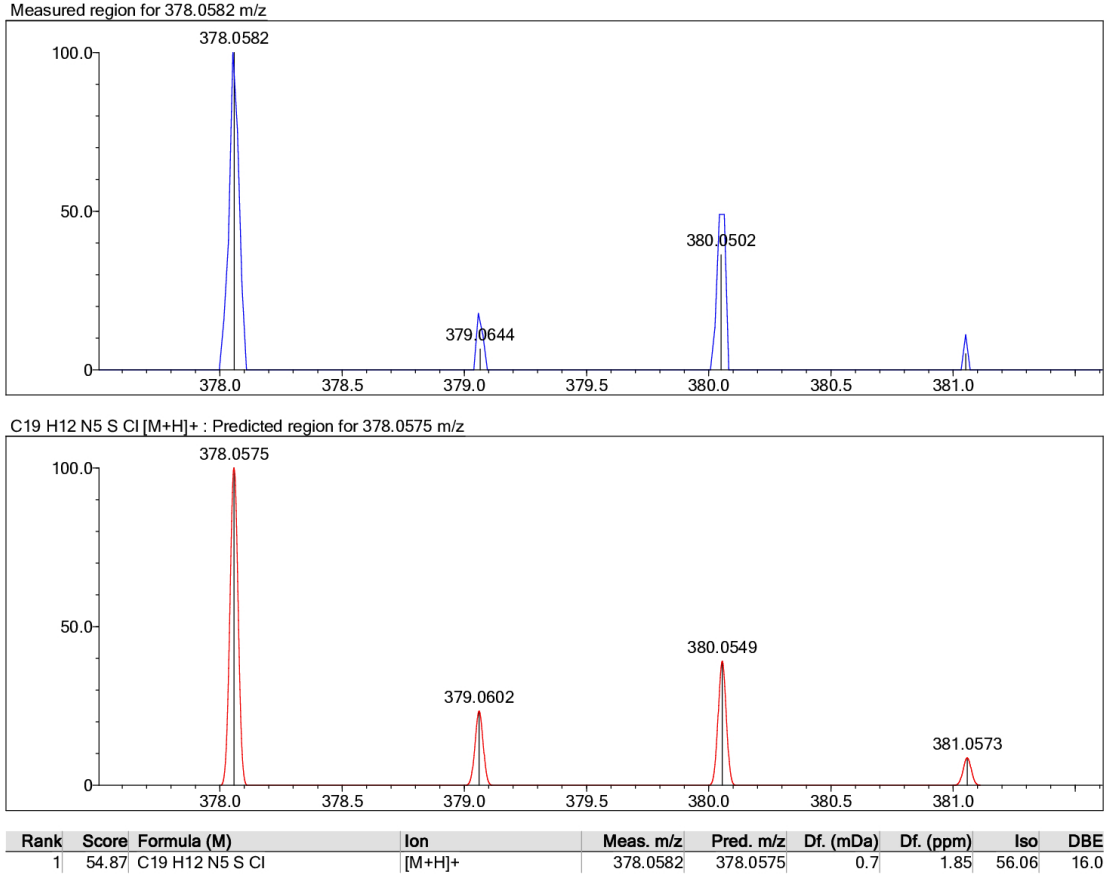
**Şekil 4.18.** *Bileşik 3* 'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 107.03 (CH), 109.93 (C), 111.06 (C), 113.64 (CH), 118.97 (C), 120.89 (CH), 122.67 (CH), 125.07 (C), 125.27 (C), 126.33 (2CH), 131.66 (CH), 132.74 (2CH), 135.61 (C), 137.82 (C), 140.76 (CH), 147.01 (C), 168.83 (C) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Bileşik 3'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

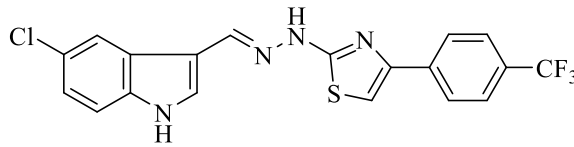
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{S}$  için hesaplanan: 378.0575, bulunan: 378.0582 (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Bileşik 3'ün HRMS spektrumu

#### 4.1.5. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-triflorometilfenil)tiyazol (4)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon (Sigma-Aldrich, ABD) (1.5 mmol; 0.4006 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.21).



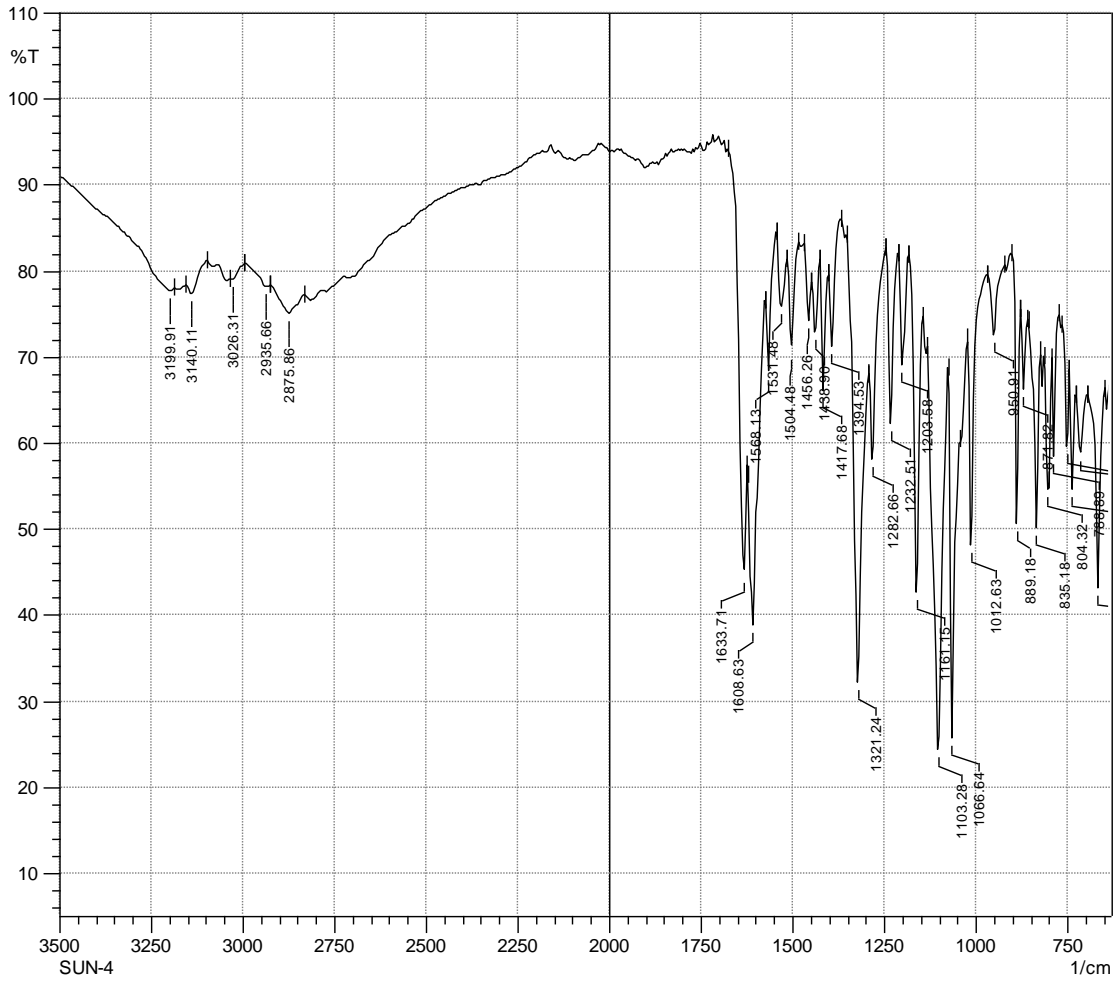
Şekil 4.21. Bileşik 4

Verim : %76

E.N. : 232 °C

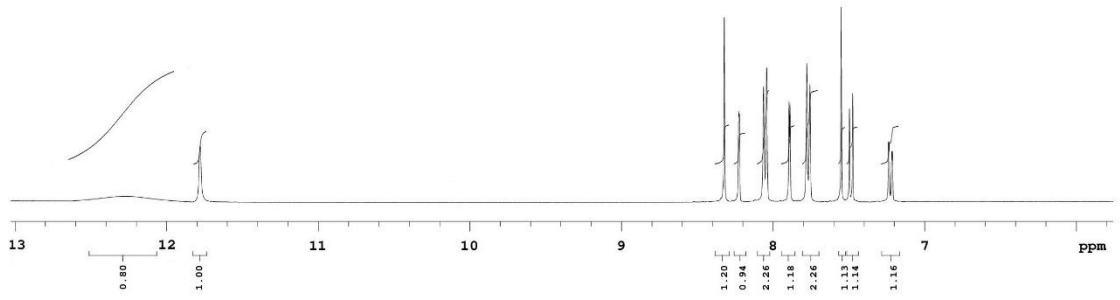


IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3199.91, 3140.11 (N-H gerilim bandları), 3026.31 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2935.66, 2875.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1633.71, 1608.63, 1568.13, 1531.48, 1504.48, 1456.26 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1438.90, 1417.68, 1394.53, 1321.24, 1282.66, 1232.51, 1203.58, 1161.15, 1103.28, 1066.64, 1012.63 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 950.91, 889.18, 871.82, 835.18, 804.32, 788.89, 752.24, 738.74, 717.52, 667.37 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.22).



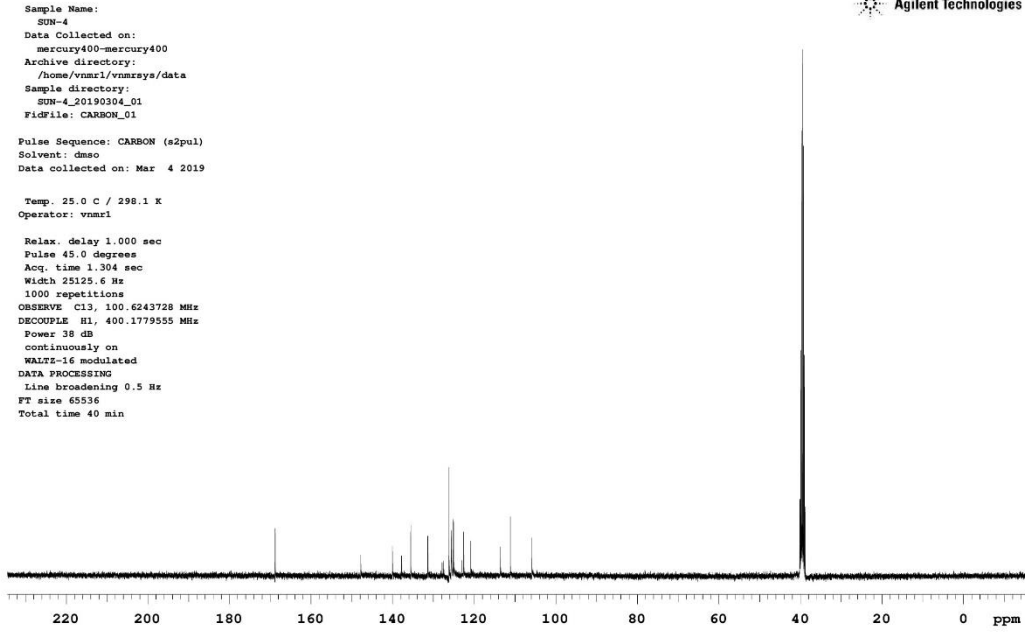
Şekil 4.22. Bileşik 4'ün IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.23 (dd,  $J= 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (d,  $J= 8.4$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J= 2.8$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J= 8.4$  Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 12.26 (brs, 1H) (Şekil 4.23).



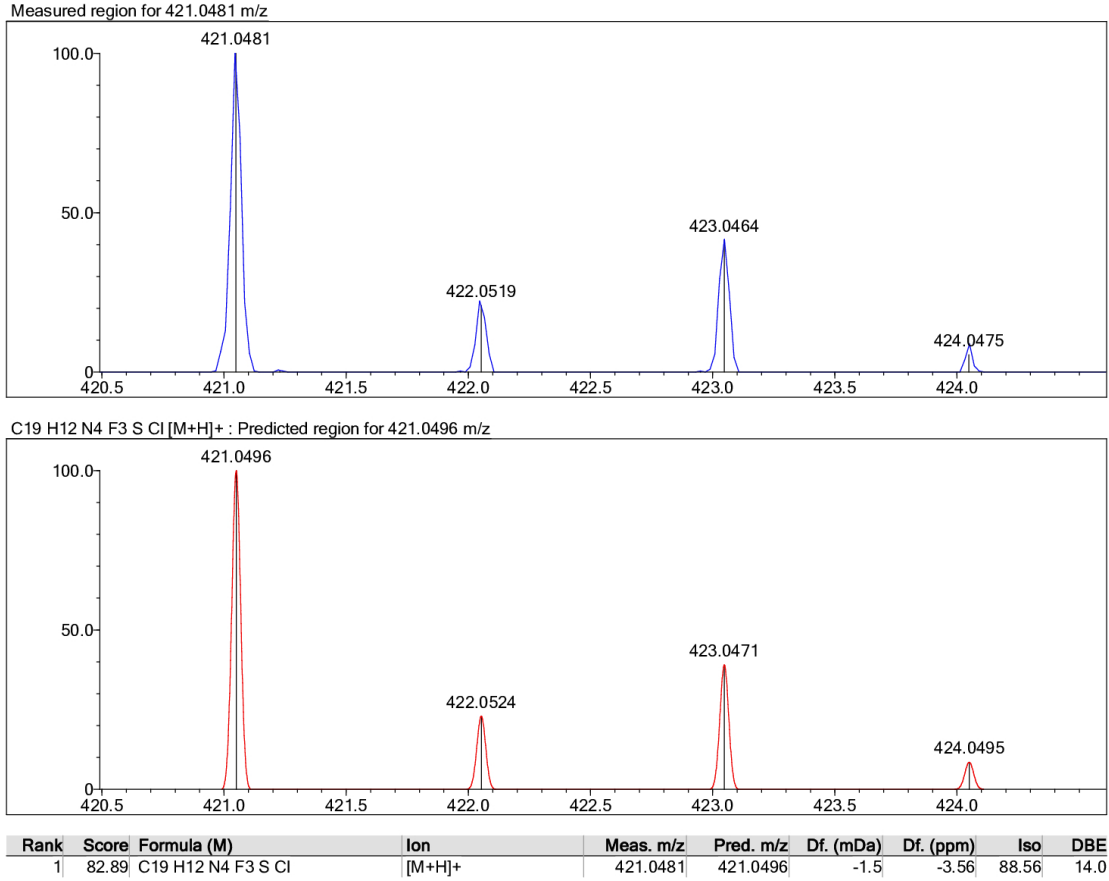
**Şekil 4.23.** Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 105.84 (CH), 111.14 (C), 113.57 (CH), 120.85 (CH), 122.59 (CH), 122.99 (C), 125.05 (C), 125.16 (C), 125.62 (d,  $J= 3.8$  Hz, 2CH), 126.19 (2CH), 127.72 (d,  $J= 31.3$  Hz, C), 131.38 (CH), 135.57 (C), 137.82 (C), 140.07 (CH), 147.81 (C), 168.82 (C) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Bileşik 4'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

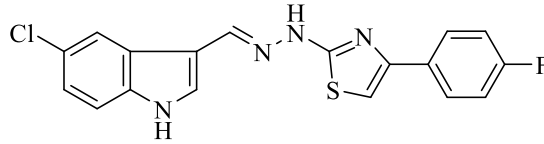
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{S}$  için hesaplanan: 421.0496, bulunan: 421.0481 (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. Bileşik 4'ün HRMS spektrumu

#### 4.1.6. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-florofenil)tiyazol (5)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (Acros, Belçika) (1.5 mmol; 0.3256 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.26).



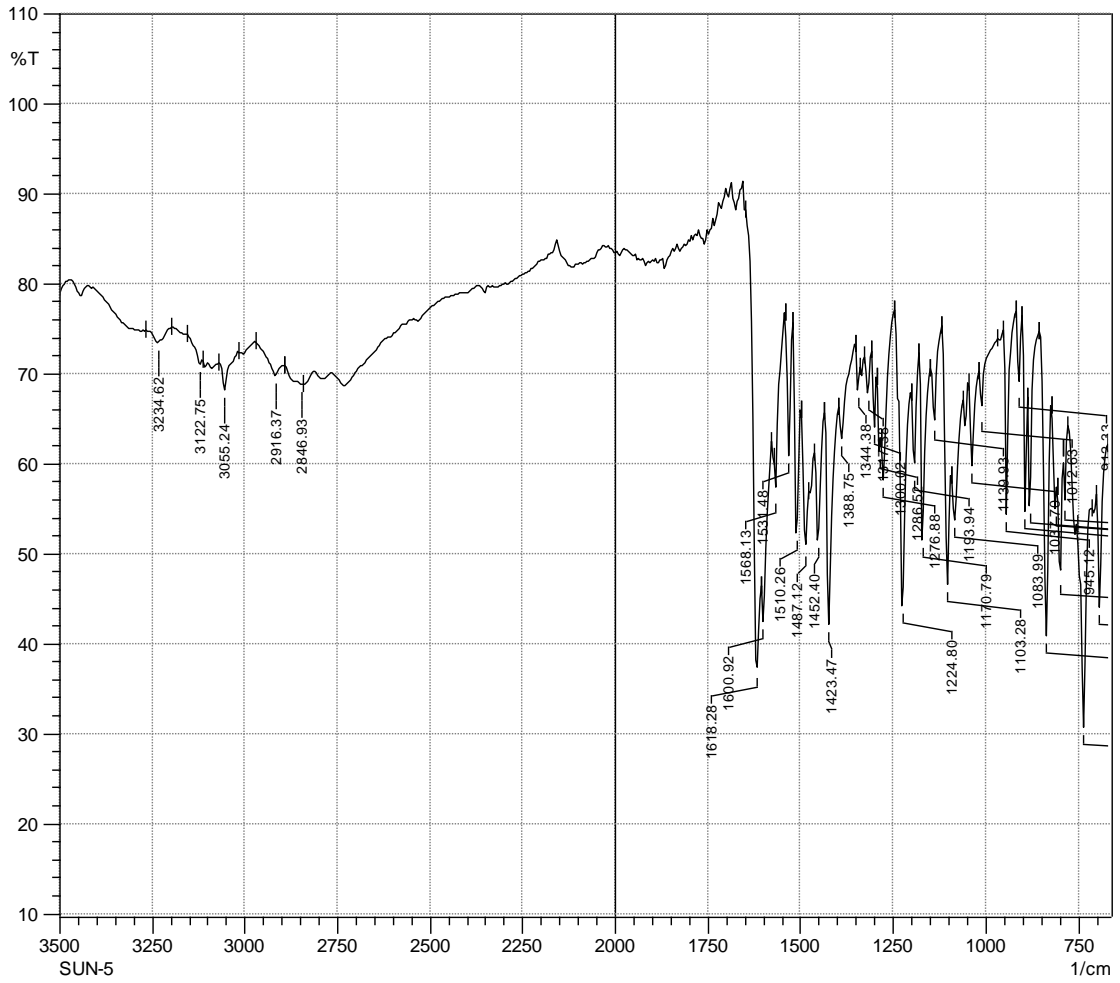
Şekil 4.26. Bileşik 5

Verim : %82

E.N. : 269 °C

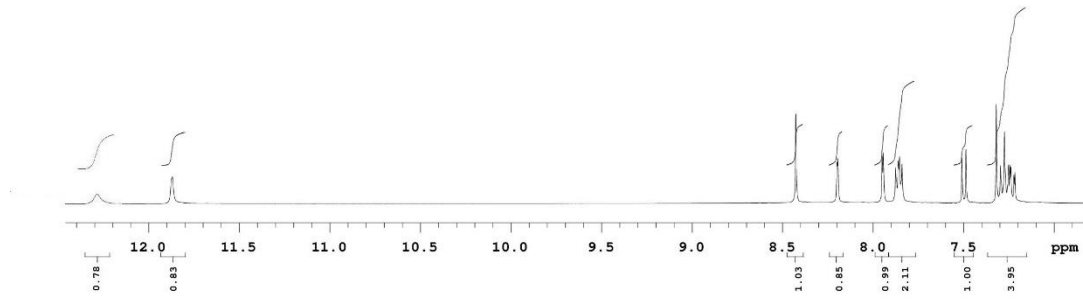
IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3234.62 (N-H gerilim bandı), 3122.75, 3055.24 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2916.37, 2846.93 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1618.28, 1600.92,

1568.13, 1531.48, 1510.26, 1487.12, 1452.40 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1423.47, 1388.75, 1344.38, 1317.38, 1300.02, 1286.52, 1276.88, 1224.80, 1193.94, 1170.79, 1139.93, 1103.28, 1083.99, 1037.70, 1012.63 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 945.12, 912.33, 894.97, 881.47, 837.11, 812.03, 800.46, 788.89, 736.81, 694.37 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.27).



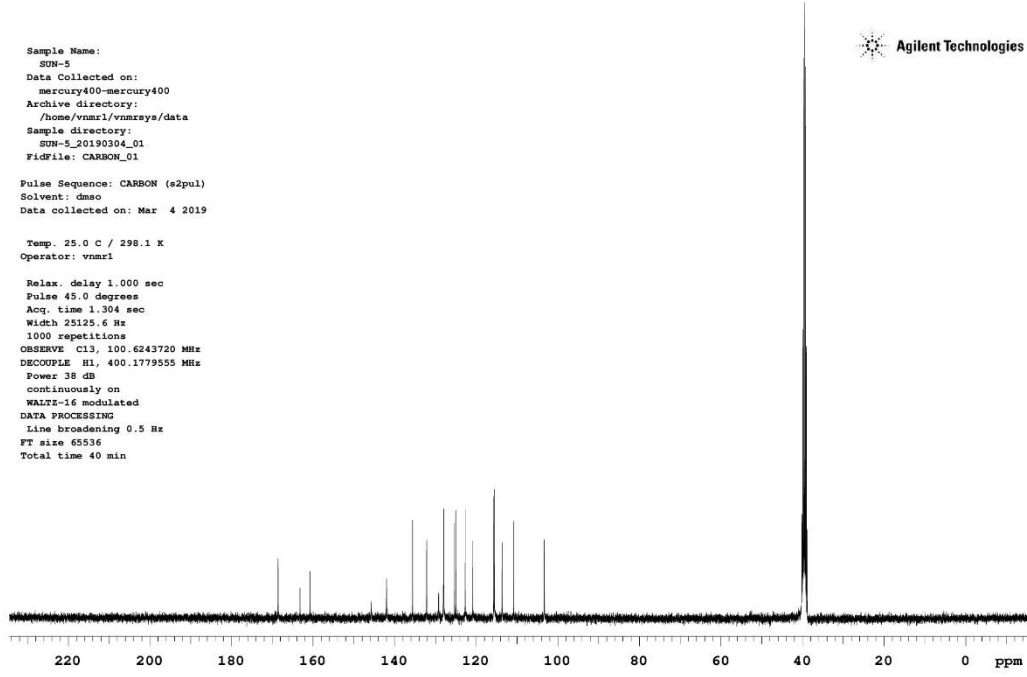
Şekil 4.27. Bileşik 5'in IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.23 (dd,  $J= 9.0$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.50 (d,  $J= 8.4$  Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.95 (d,  $J= 2.8$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 12.29 (brs, 1H) (Şekil 4.28).



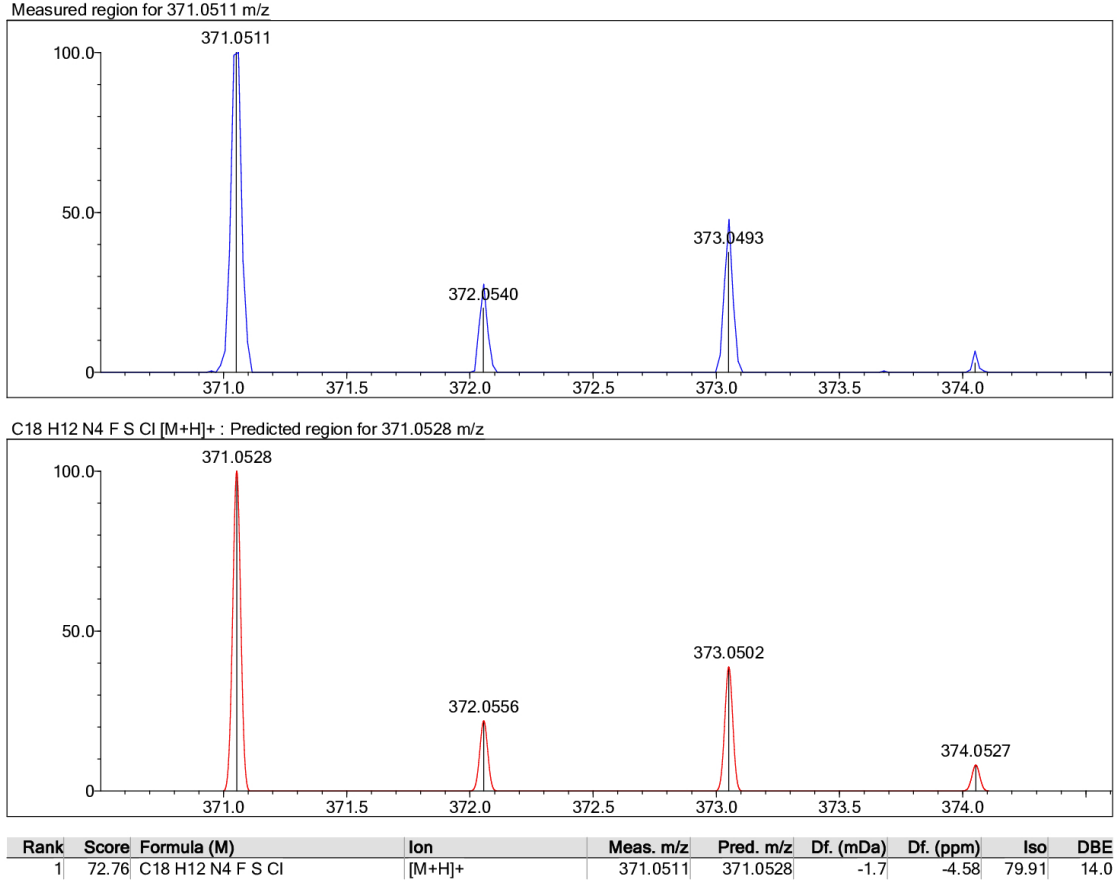
**Şekil 4.28.** Bileşik 5'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 103.33 (CH), 110.86 (C), 113.68 (CH), 115.66 (d,  $J= 21.4$  Hz, 2CH), 120.85 (CH), 122.72 (CH), 125.02 (C), 125.33 (C), 128.02 (d,  $J= 7.6$  Hz, 2CH), 129.22 (C), 132.15 (CH), 135.61 (C), 142.01 (CH), 145.73 (C), 160.78 ve 163.22 (C), 168.59 (C) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Bileşik 5'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

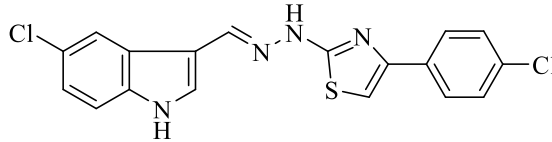
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{S}$  için hesaplanan: 371.0528, bulunan: 371.0511 (Şekil 4.30).



Şekil 4.30. Bileşik 5'in HRMS spektrumu

#### 4.1.7. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol (6)

5-Kloroindol-3-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (Acros, Belçika) (1.5 mmol; 0.3502 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.31).



Şekil 4.31. Bileşik 6

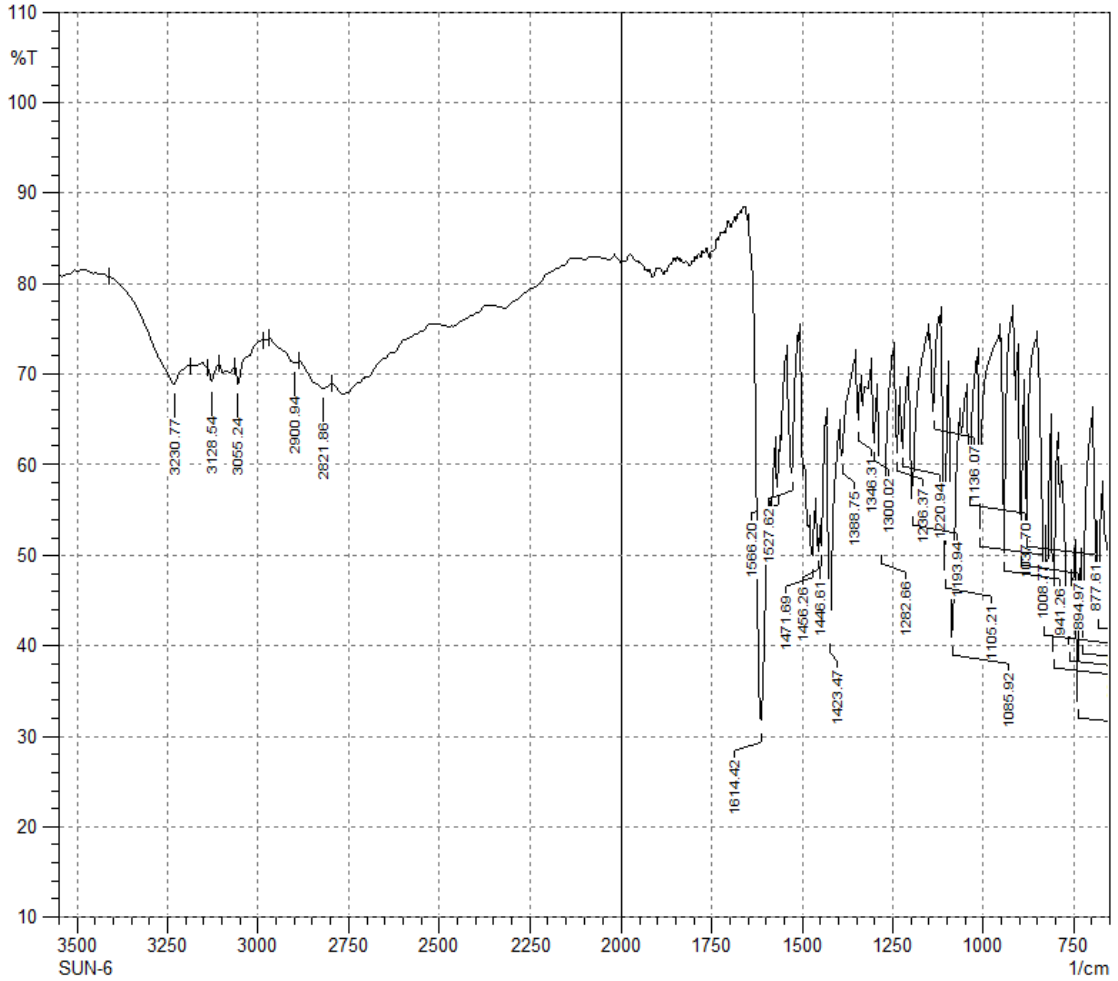
Verim : %96

E.N. : 273 °C

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3230.77 (N-H gerilim bandı), 3128.54, 3055.24 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2900.94, 2821.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614.42, 1566.20,

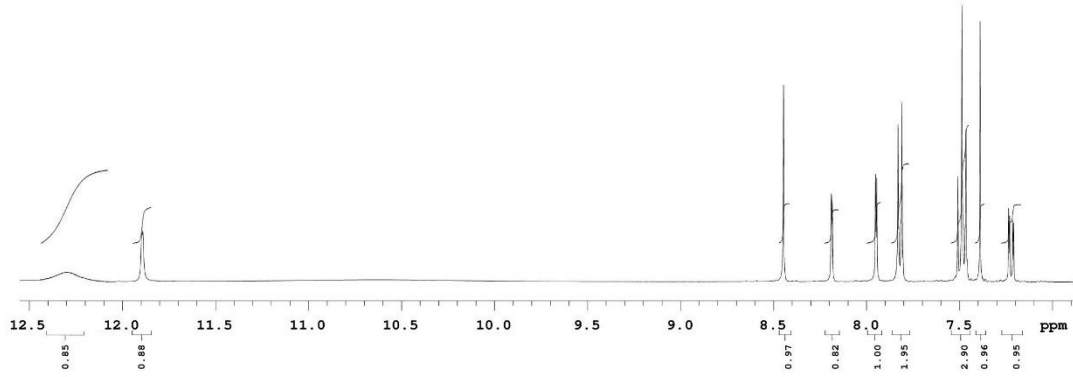


1527.62, 1471.69, 1456.26 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1446.61, 1423.47, 1388.75, 1346.31, 1300.02, 1282.66, 1236.37, 1220.94, 1193.94, 1136.07, 1105.21, 1085.92, 1037.70, 1008.77 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 941.26, 894.97, 877.61, 831.32, 804.32, 761.88, 738.74, 723.31, 680.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.32).



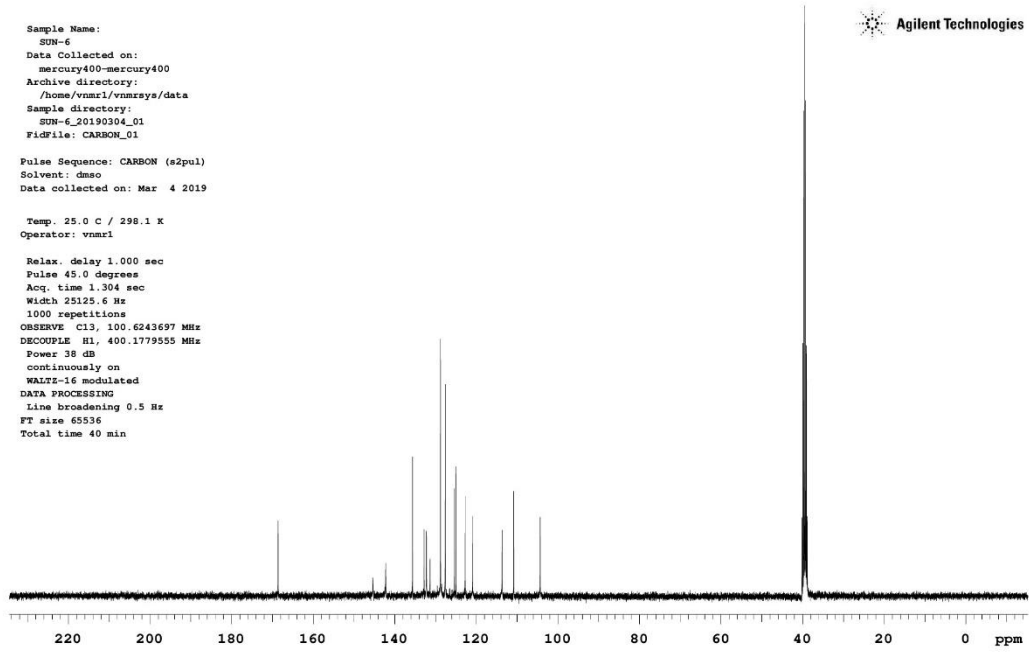
Şekil 4.32. Bileşik 6'nın IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.22 (dd,  $J$ = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.82 (d,  $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d,  $J$ = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.30 (brs, 1H) (Şekil 4.33).



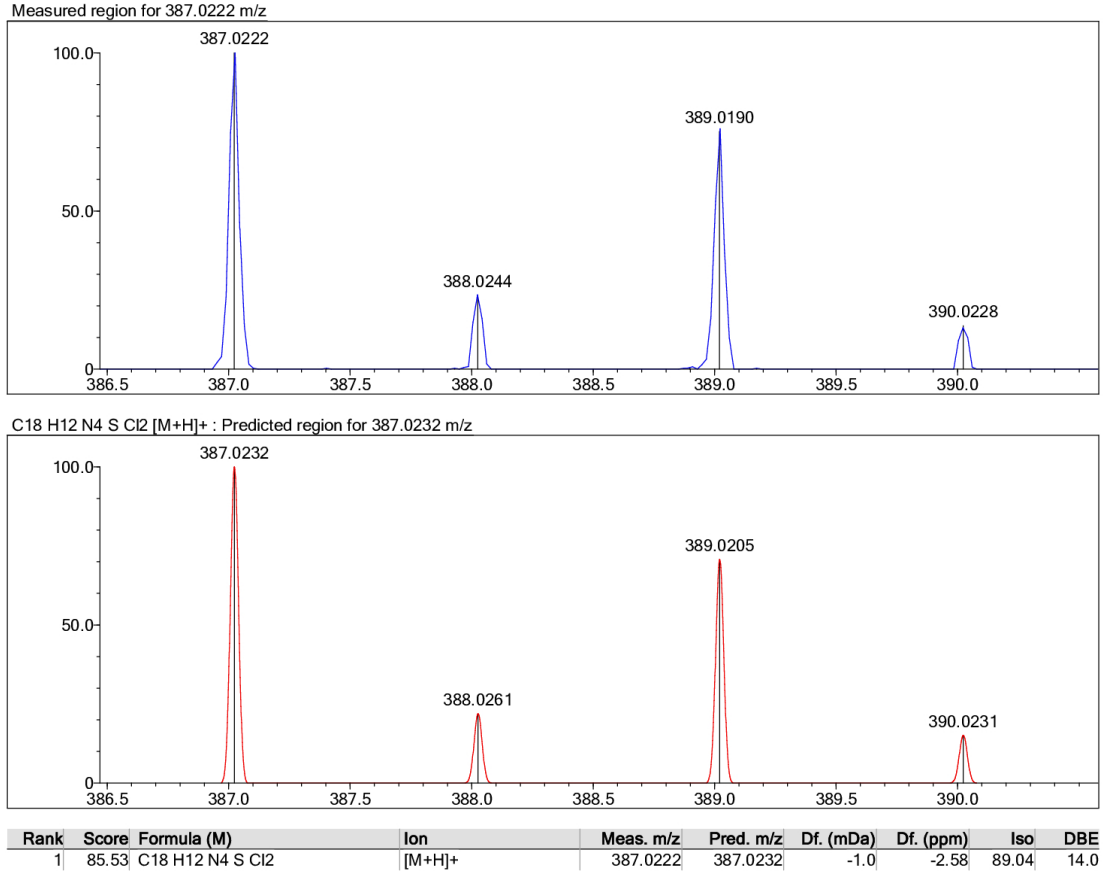
**Şekil 4.33.** Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 104.34 (CH), 110.83 (C), 113.70 (CH), 120.87 (CH), 122.74 (CH), 125.04 (C), 125.38 (C), 127.62 (2CH), 128.79 (2CH), 131.35 (CH), 132.24 (C), 132.82 (C), 135.64 (C), 142.24 (CH), 145.42 (C), 168.62 (C) (Şekil 4.34).



Şekil 4.34. Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

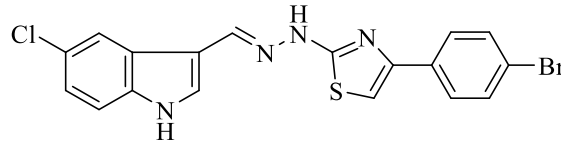
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$  için hesaplanan: 387.0232, bulunan: 387.0222 (Şekil 4.35).



Şekil 4.35. Bileşik 6'nın HRMS spektrumu

#### 4.1.8. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-bromofenil)tiyazol (7)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (Acros, Belçika) (1.5 mmol; 0.4169 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.36).



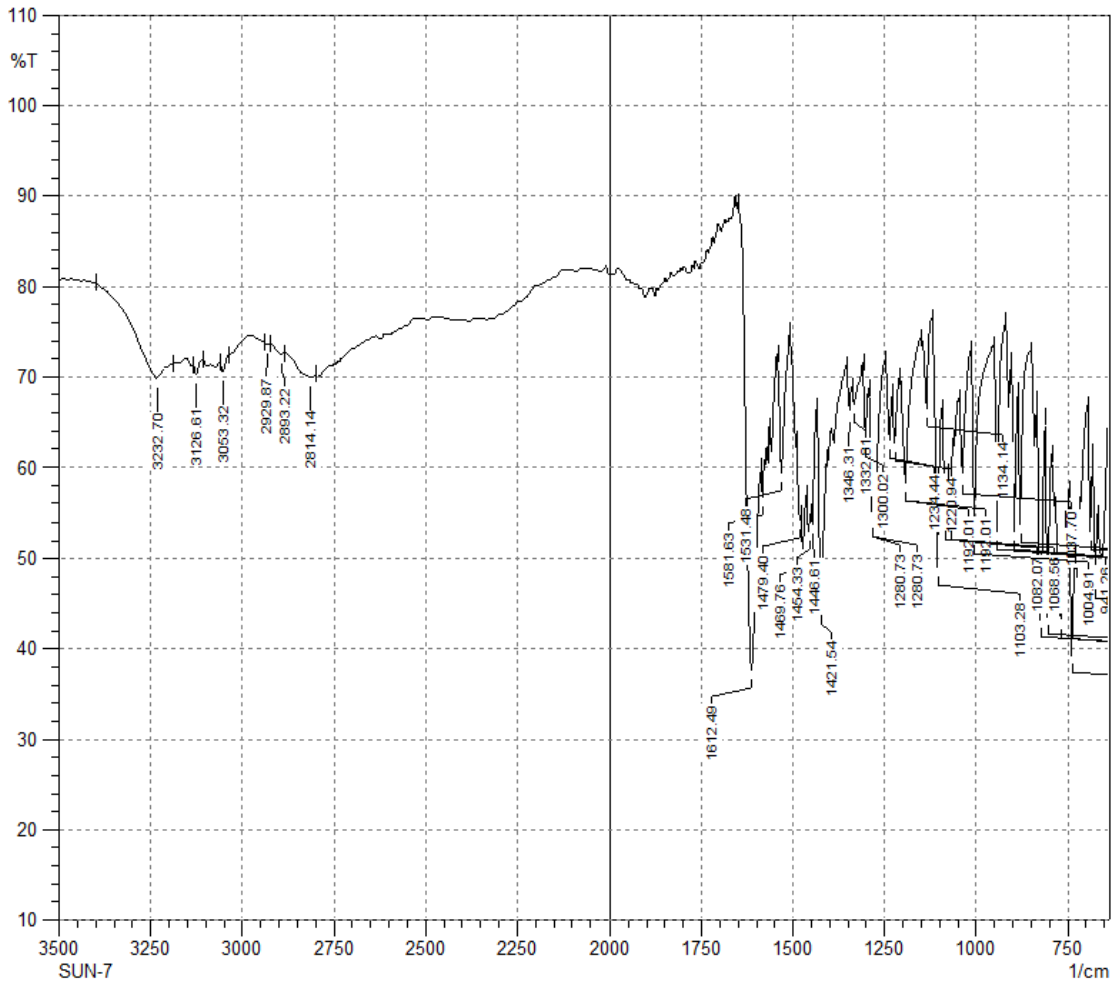
Şekil 4.36. Bileşik 7

Verim : %91

E.N. : 266 °C

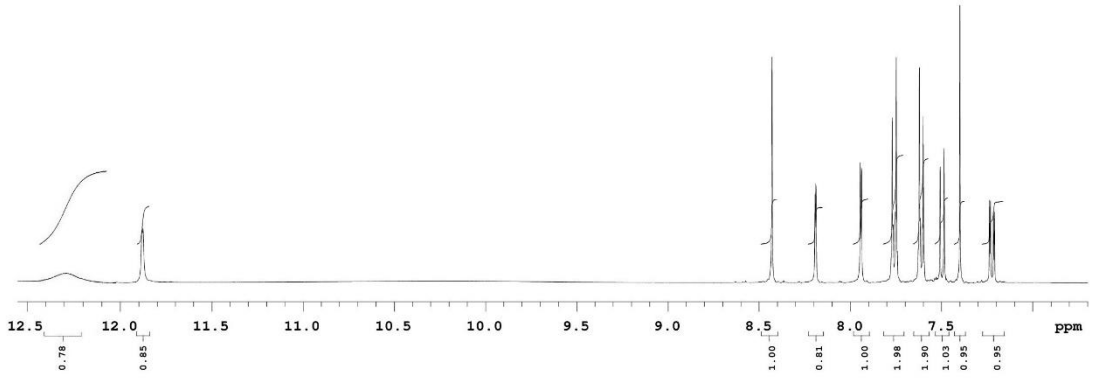
IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3232.70 (N-H gerilim bandı), 3126.61, 3053.32 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2929.87, 2893.22, 2814.14 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1612.49,

1581.63, 1531.48, 1479.40, 1469.76, 1454.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1446.61, 1421.54, 1346.31, 1332.81, 1300.02, 1280.73, 1234.44, 1220.94, 1192.01, 1134.14, 1103.28, 1082.07, 1068.56, 1037.70, 1004.91 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 941.26, 894.97, 877.61, 823.60, 804.32, 767.67, 736.81, 686.66, 673.16 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.37).



Şekil 4.37. Bileşik 7'nin IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.22 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 12.29 (brs, 1H) (Şekil 4.38).



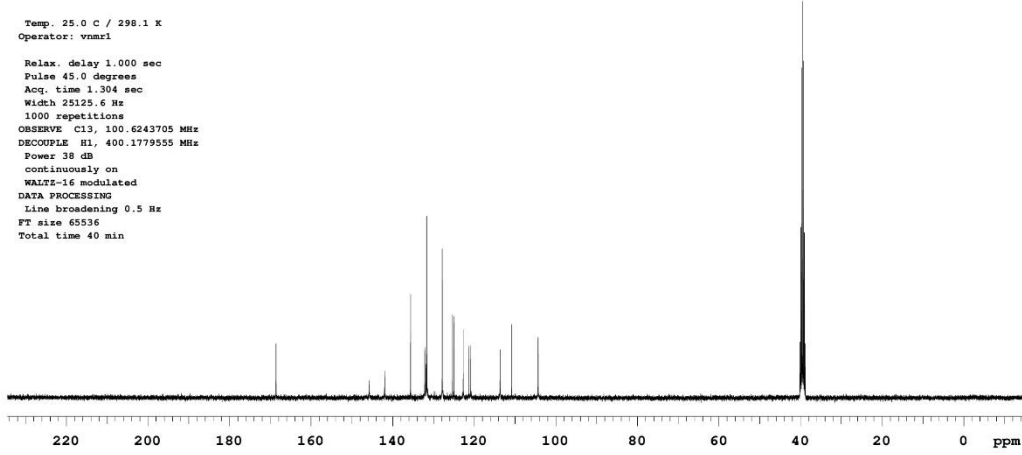
**Şekil 4.38.** Bileşik 7'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 104.36 (CH), 110.86 (C), 113.69 (CH), 120.87 (CH), 121.37 (CH), 122.73 (C), 125.03 (C), 125.35 (C), 127.86 (2CH), 131.68 (2CH), 131.87 (CH), 132.14 (C), 135.62 (C), 141.98 (CH), 145.76 (C), 168.62 (C) (Şekil 4.39).

Sample Name:  
SUN-7  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrns/data  
Sample directory:  
SUN-7\_20190305\_01  
FidFile: CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: Mar 5 2019

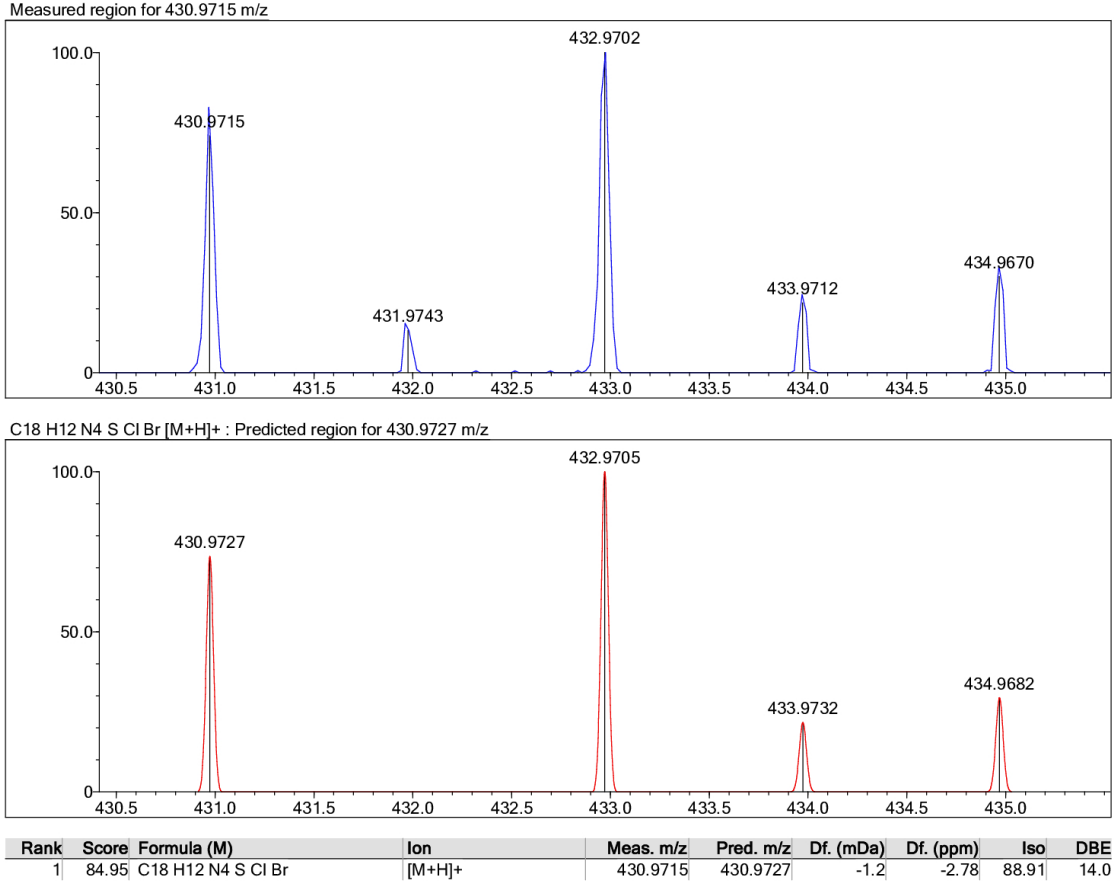
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.304 sec  
Width 25125.6 Hz  
1000 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243705 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 40 min



Şekil 4.39. Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

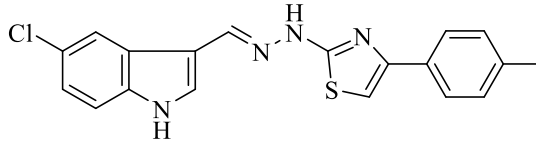
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrClN}_4\text{S}$  için hesaplanan: 430.9727, bulunan: 430.9715 (Şekil 4.40).



Şekil 4.40. Bileşik 7'nin HRMS spektrumu

#### 4.1.9. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilfenil)tiyazol (8)

5-Kloroindol-3-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (Acros, Belçika) (1.5 mmol; 0.3196 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.41).



Şekil 4.41. Bileşik 8

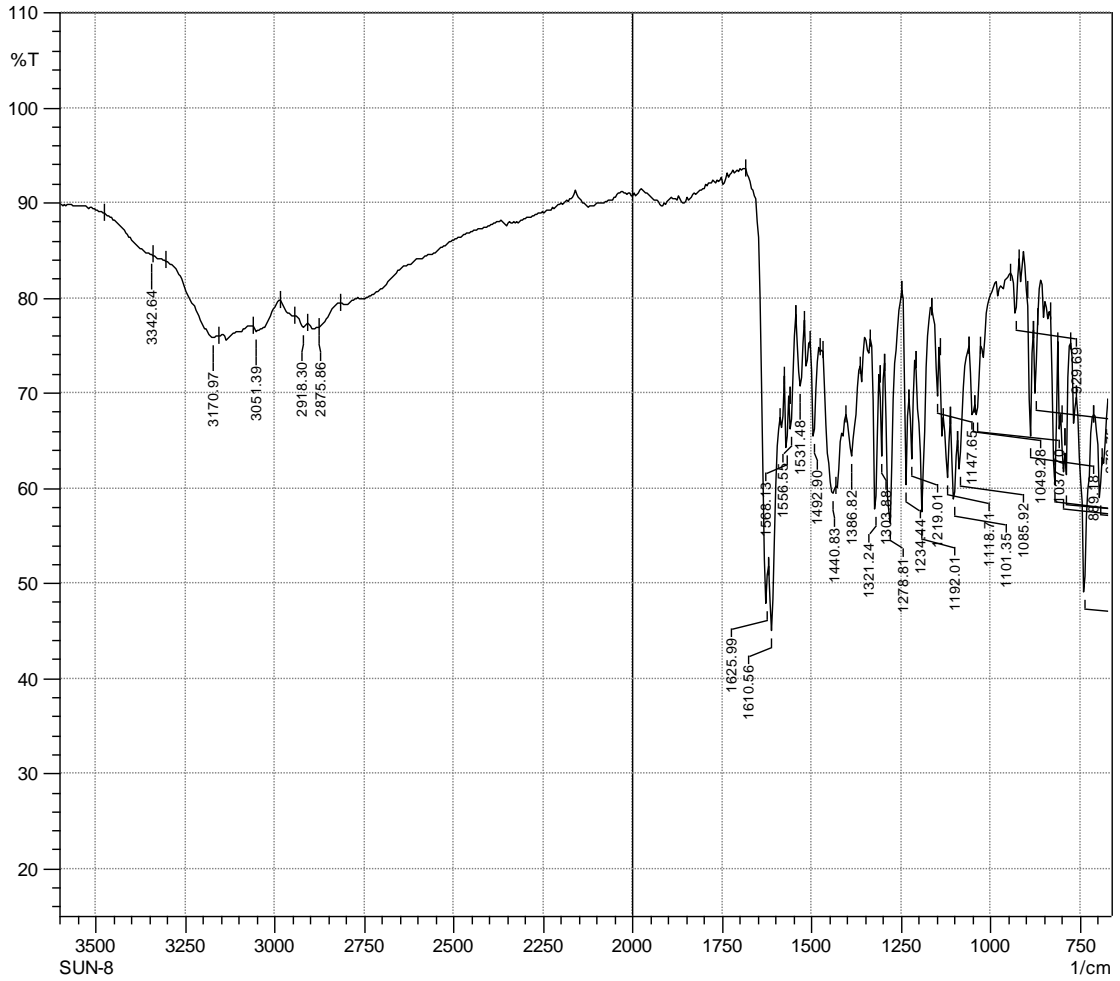
Verim : %72

E.N. : 250 °C

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3342.64, 3170.97 (N-H gerilim bandları), 3051.39 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2918.30, 2875.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1625.99, 1610.56,

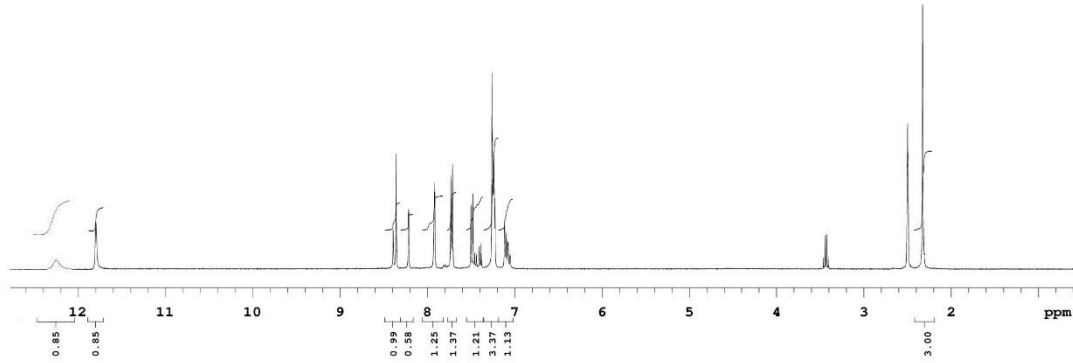


1568.13, 1556.55, 1531.48, 1492.90 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1440.83, 1386.82, 1321.24, 1303.88, 1278.81, 1234.44, 1219.01, 1192.01, 1147.65, 1118.71, 1101.35, 1085.92, 1049.28, 1037.70 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 929.69, 889.18, 873.75, 819.75, 796.60, 788.89, 736.81, 692.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.42).



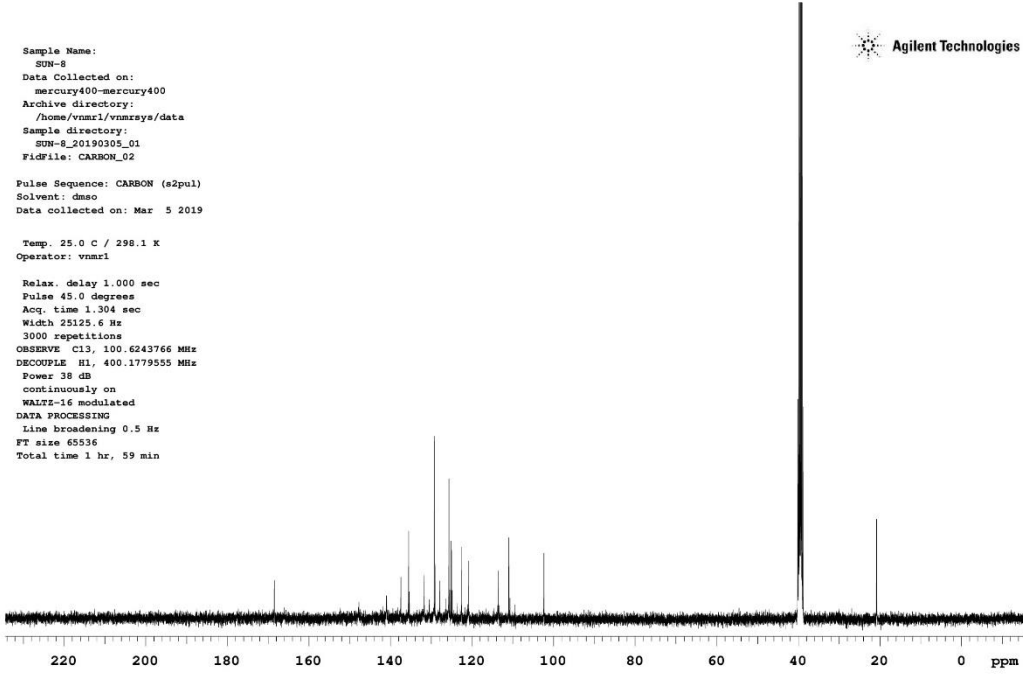
Şekil 4.42. Bileşik 8'in IR spektrumu

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.39-7.50 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 12.25 (brs, 1H) (Şekil 4.43).



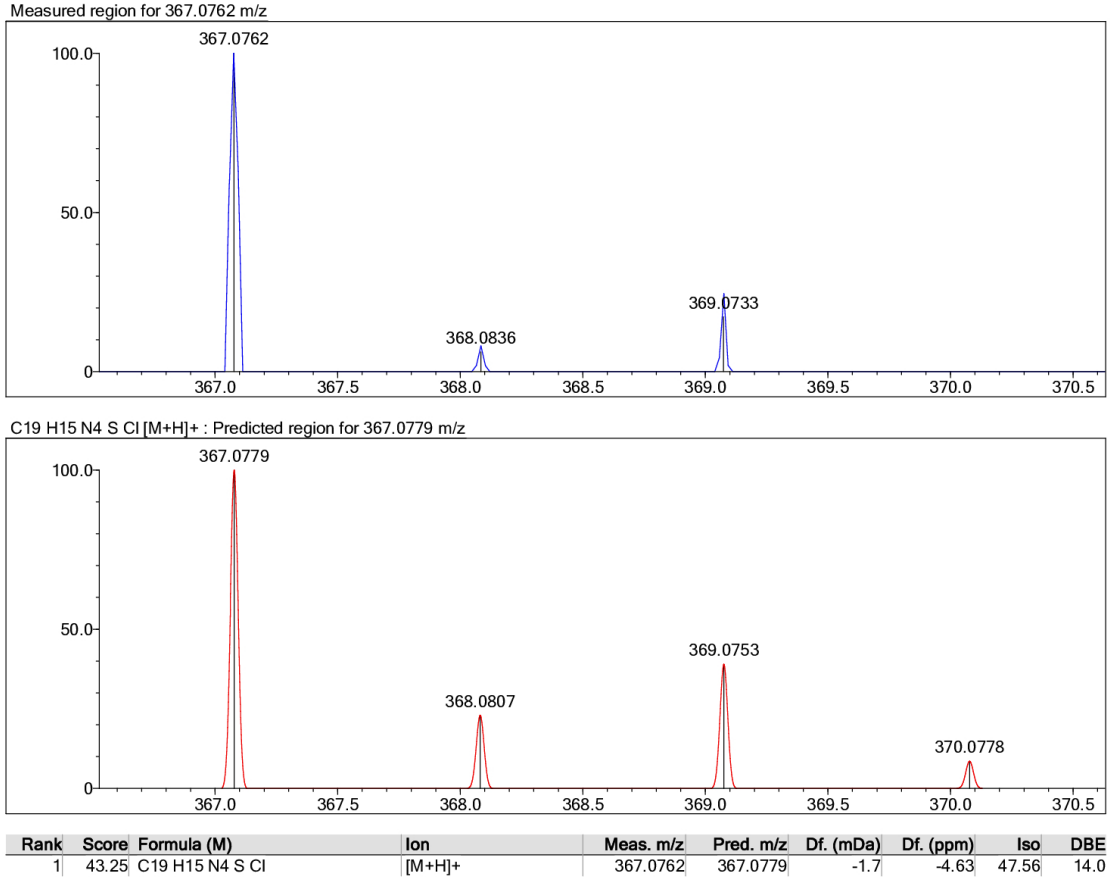
**Şekil 4.43.** *Bileşik 8'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu*

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.82 ( $\text{CH}_3$ ), 102.37 (CH), 110.99 (C), 113.58 (CH), 120.83 (CH), 122.63 (CH), 125.01 (C), 125.20 (C), 125.67 (2CH), 127.92 (C), 129.08 (C), 129.25 (2CH), 131.73 (CH), 135.56 (C), 137.45 (CH), 140.99 (C), 168.49 (C) (Şekil 4.44).



Şekil 4.44. Bileşik 8'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

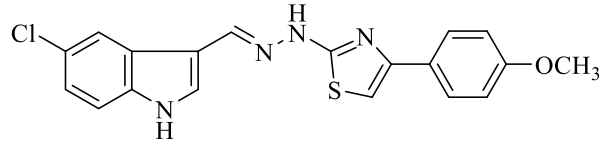
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$  için hesaplanan: 367.0779, bulunan: 367.0762 (Şekil 4.45).



Şekil 4.45. Bileşik 8'in HRMS spektrumu

#### 4.1.10. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metoksifenil)tiyazol (9)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (Acros, Belçika) (1.5 mmol; 0.3436 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.46).



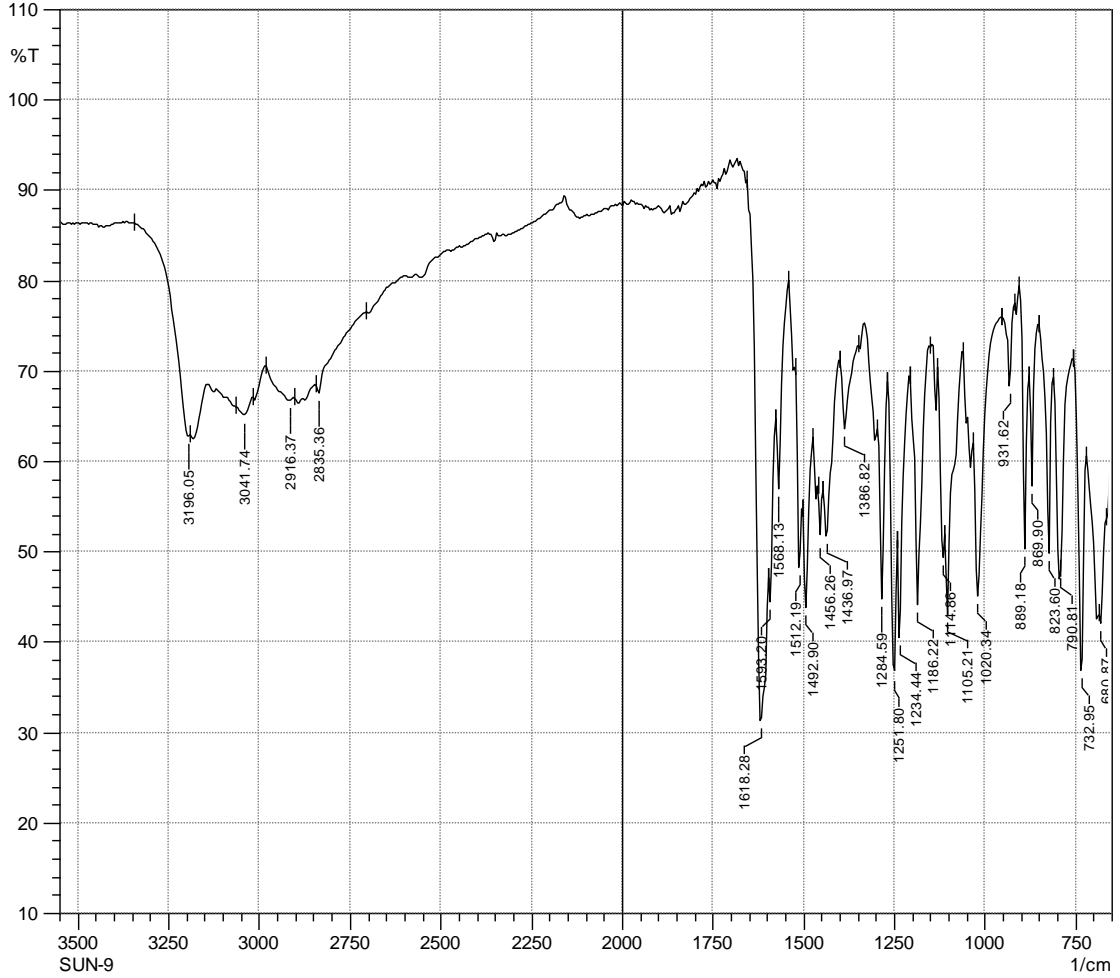
Şekil 4.46. Bileşik 9

Verim : %69

E.N. : 243 °C

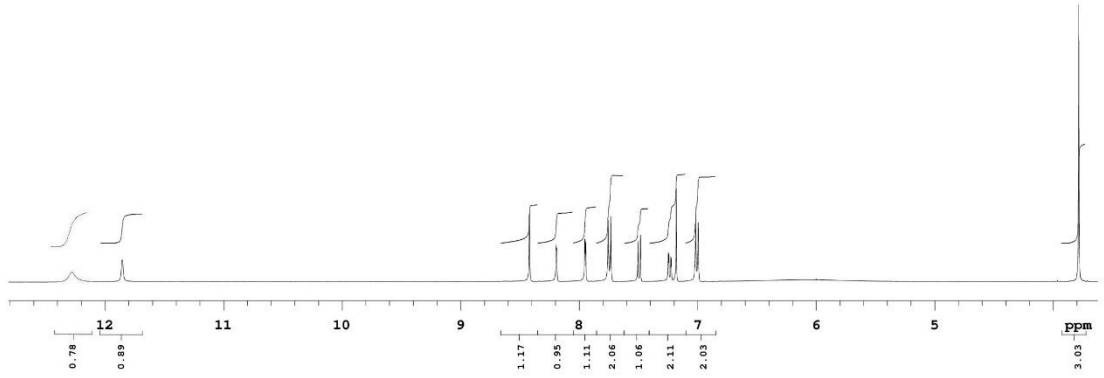
IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3196.05 (N-H gerilim bandı), 3041.74 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2916.37, 2835.36 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1618.28, 1593.20, 1568.13,

1512.19, 1492.90, 1456.26 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1436.97, 1386.82, 1284.59, 1251.80, 1234.44, 1186.22, 1114.86, 1105.21, 1020.34 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 931.62, 889.18, 869.90, 823.60, 790.81, 732.95, 680.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.47).



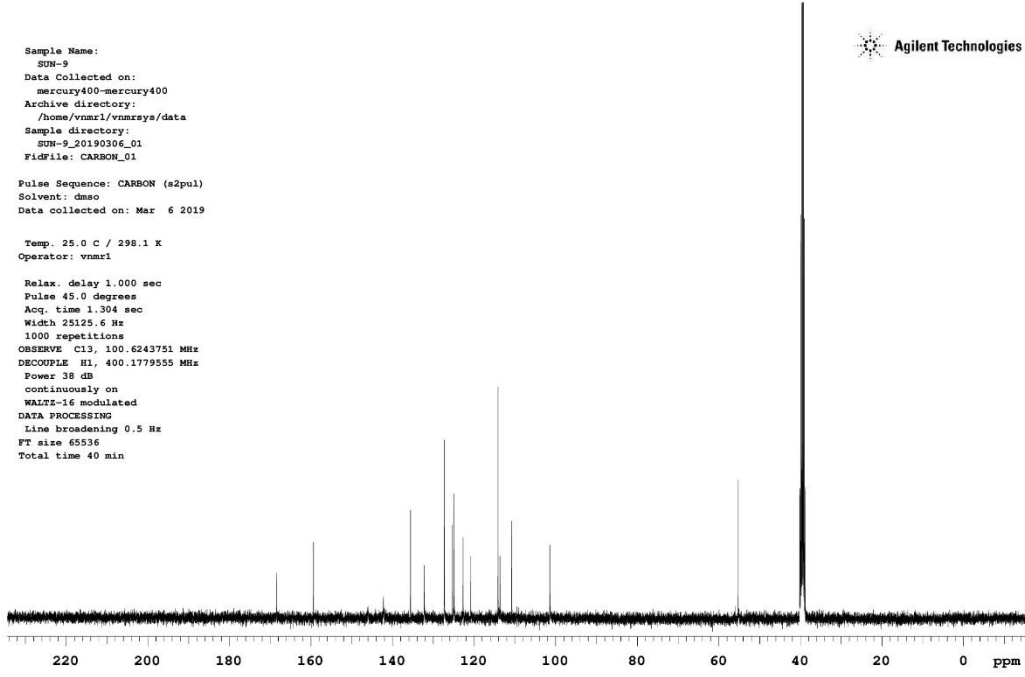
Şekil 4.47. Bileşik 9'un IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.79 (s, 3H), 7.01 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.24 (dd,  $J$ = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (d,  $J$ = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 12.28 (brs, 1H) (Şekil 4.48).



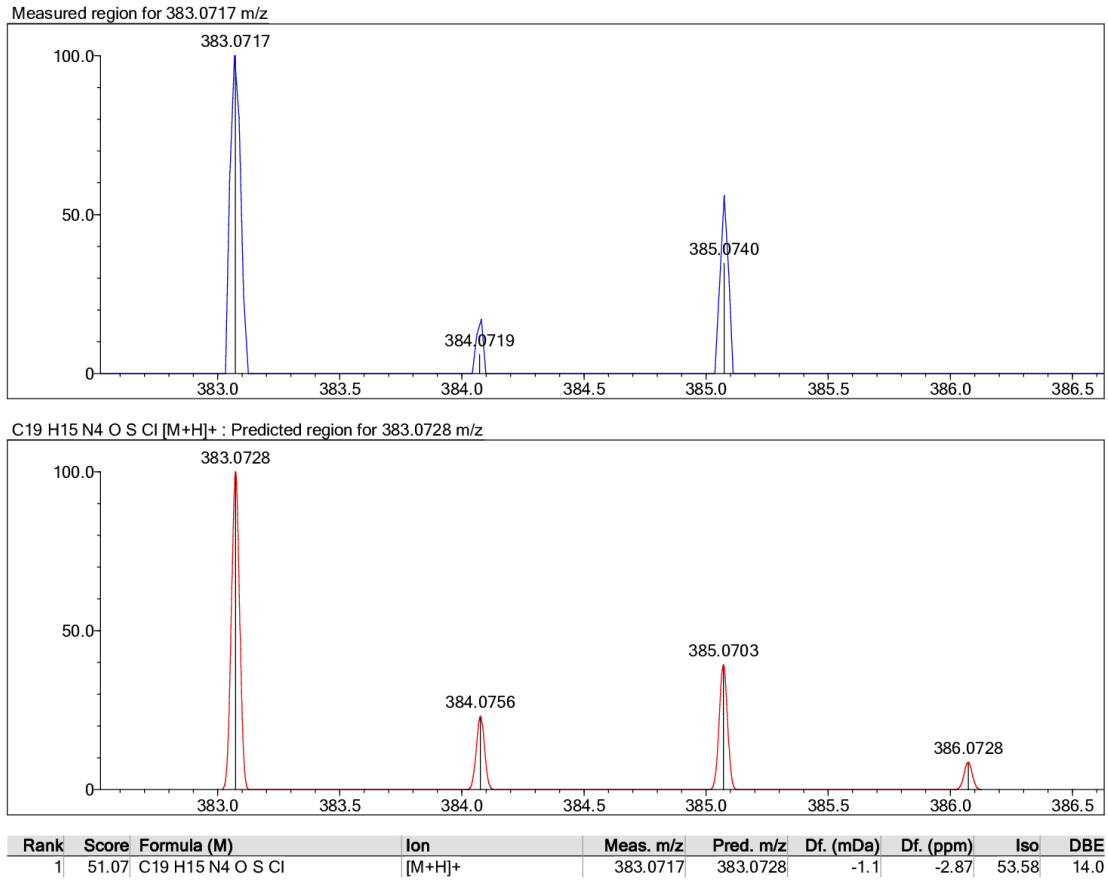
**Şekil 4.48.** Bileşik 9'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 55.26 ( $\text{CH}_3$ ), 101.44 (CH), 110.80 (C), 113.67 (CH), 114.15 (2CH), 120.82 (CH), 122.72 (CH), 124.99 (2C), 125.33 (C), 127.30 (2CH), 132.24 (CH), 135.60 (C), 142.24 (CH), 146.07 (C), 159.40 (C), 168.44 (C) (Şekil 4.49).



Şekil 4.49. Bileşik 9'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

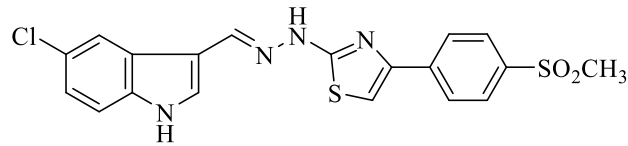
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$  için hesaplanan: 383.0728, bulunan: 383.0717 (Şekil 4.50).



Şekil 4.50. Bileşik 9'un HRMS spektrumu

#### 4.1.11. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilsülfonilfenil)tiyazol (10)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon (Maybridge, İngiltere) (1.5 mmol; 0.4157 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.51).



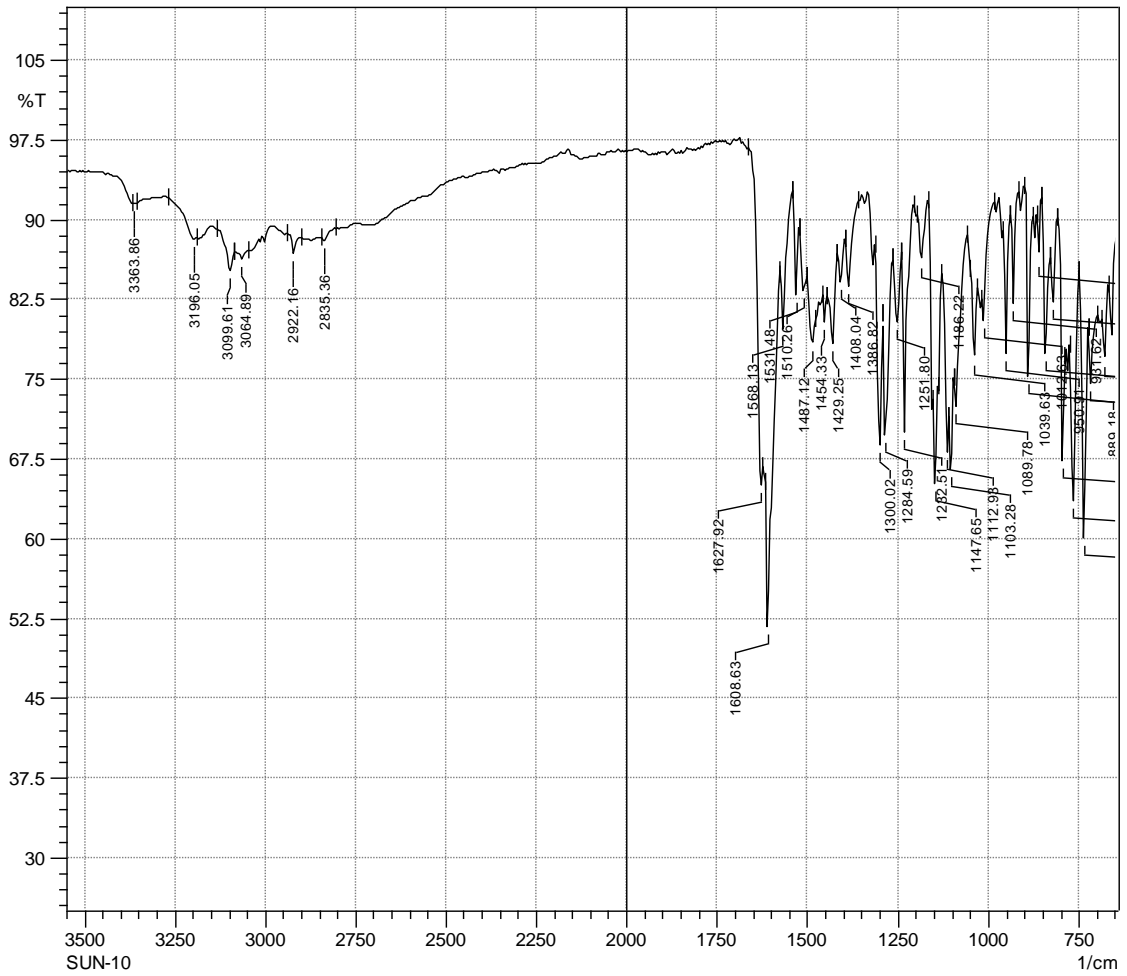
Şekil 4.51. Bileşik 10

Verim : %87

E.N. : 283 °C

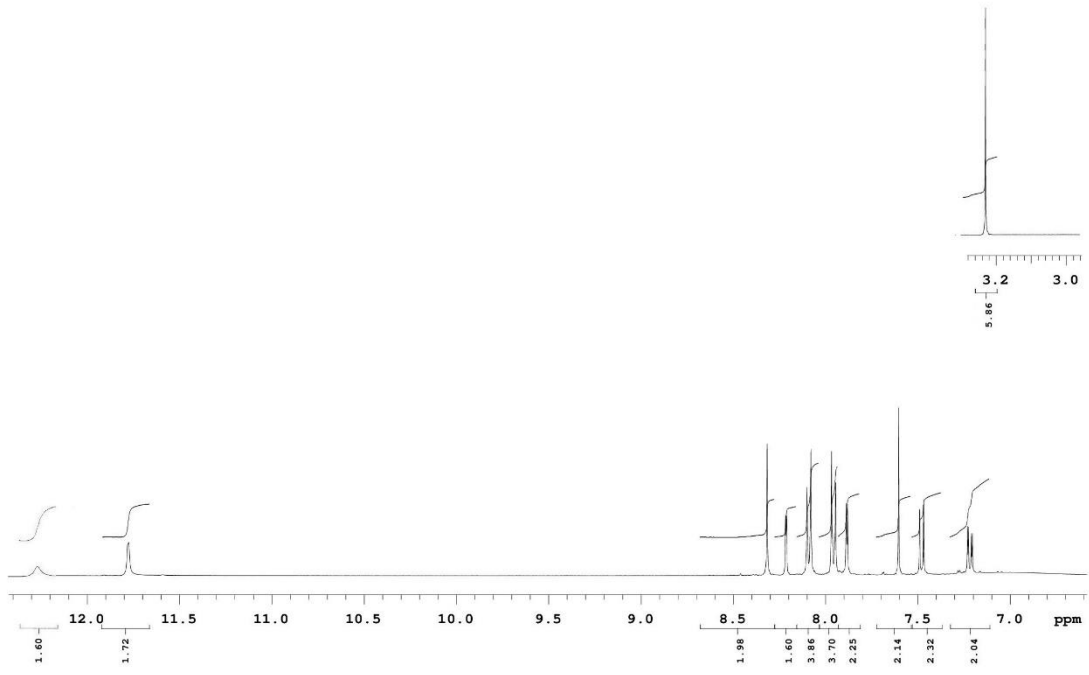


IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3363.86, 3196.05 (N-H gerilim bandları), 3099.61, 3064.89 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2922.16, 2835.36 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1627.92, 1608.63, 1568.13, 1531.48, 1510.26, 1487.12, 1454.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1429.25, 1408.04, 1386.82, 1300.02, 1284.59, 1251.80, 1232.51, 1186.22, 1147.65, 1112.93, 1103.28, 1089.78, 1039.63, 1012.63 (C-H eğilme, SO<sub>2</sub>, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 950.91, 931.62, 889.18, 862.18, 842.89, 821.68, 794.67, 765.74, 736.81, 717.52, 680.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.52).



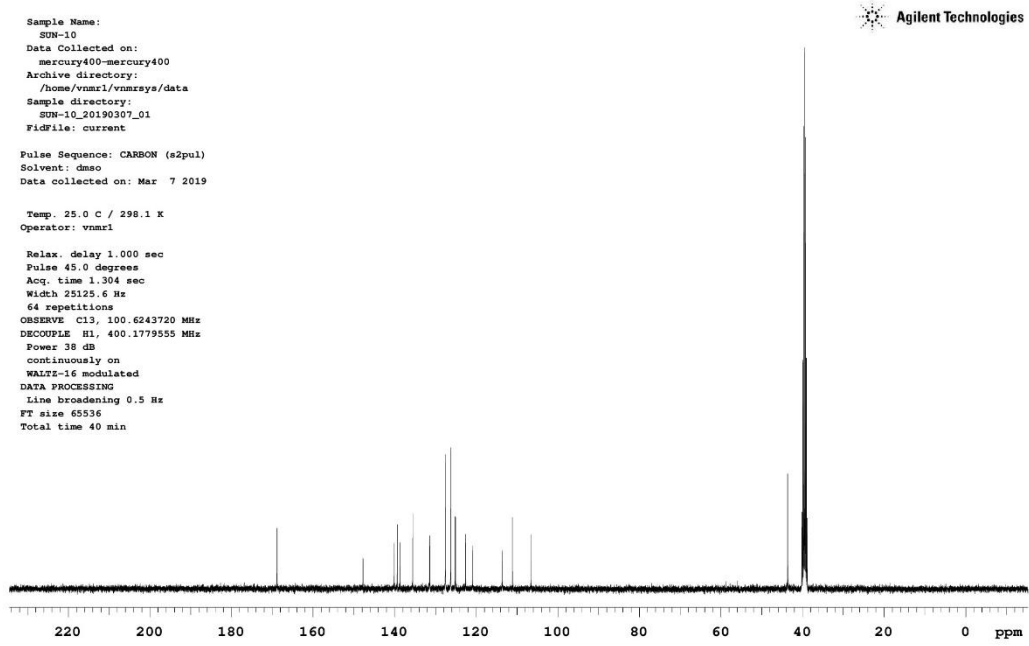
Şekil 4.52. Bileşik 10'un IR spektrumu

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.23 (s, 3H), 7.22 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 12.27 (brs, 1H) (Şekil 4.53).



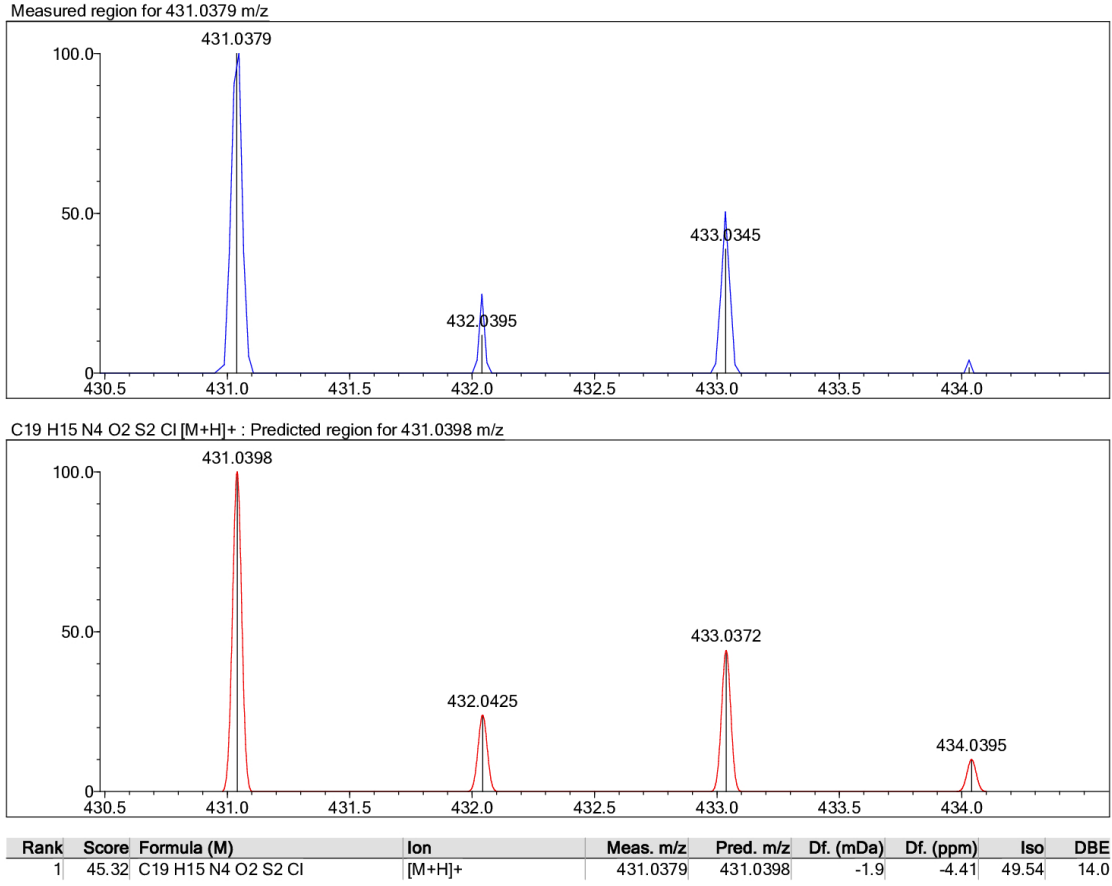
Şekil 4.53. Bileşik 10'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 43.65 (CH<sub>3</sub>), 106.63 (CH), 111.14 (C), 113.60 (CH), 120.85 (CH), 122.61 (CH), 125.06 (C), 125.17 (C), 126.23 (2CH), 127.54 (2CH), 131.41 (CH), 135.58 (C), 138.69 (C), 139.37 (C), 140.10 (CH), 147.77 (C), 168.85 (C) (Şekil 4.54).



Şekil 4.54. Bileşik 10'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

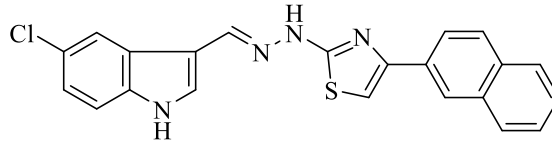
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$  için hesaplanan: 431.0398, bulunan: 431.0379 (Şekil 4.55).



Şekil 4.55. Bileşik 10'un HRMS spektrumu

#### 4.1.12. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(naftalen-2-il)tiyazol (11)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 2-bromo-2'-asetonafton (Sigma-Aldrich, ABD) (1.5 mmol; 0.3737 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.56).



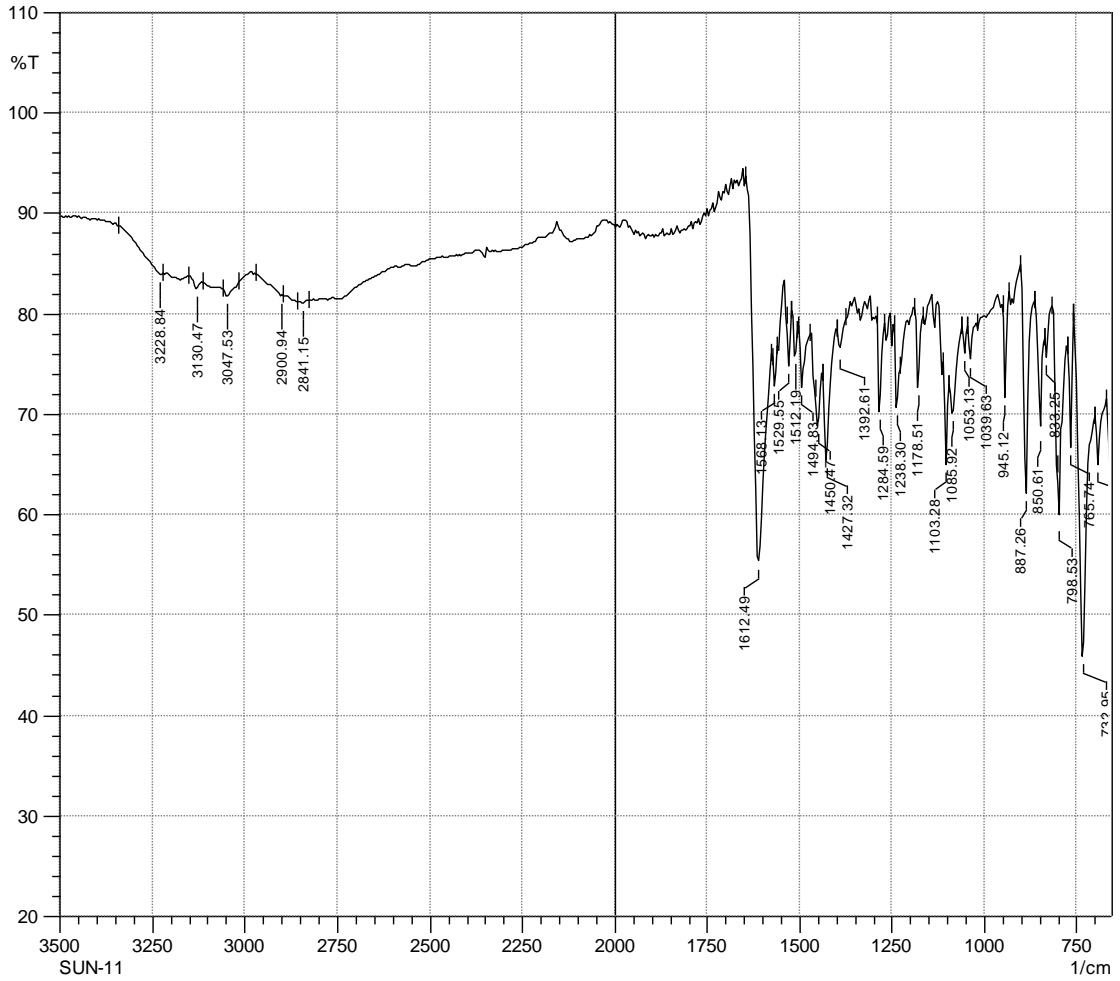
Şekil 4.56. Bileşik 11

Verim : %94

E.N. : 276 °C

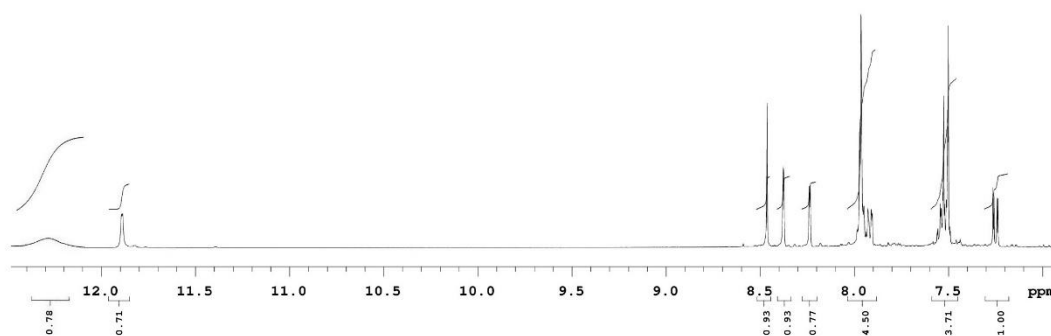
IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3228.84 (N-H gerilim bandı), 3130.47, 3047.53 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2900.94, 2841.15 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1612.49, 1568.13,

1529.55, 1512.19, 1494.83, 1450.47 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1427.32, 1392.61, 1284.59, 1238.30, 1178.51, 1103.28, 1085.92, 1053.13, 1039.63 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 945.12, 887.26, 850.61, 833.25, 798.53, 765.74, 732.95, 692.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.57).



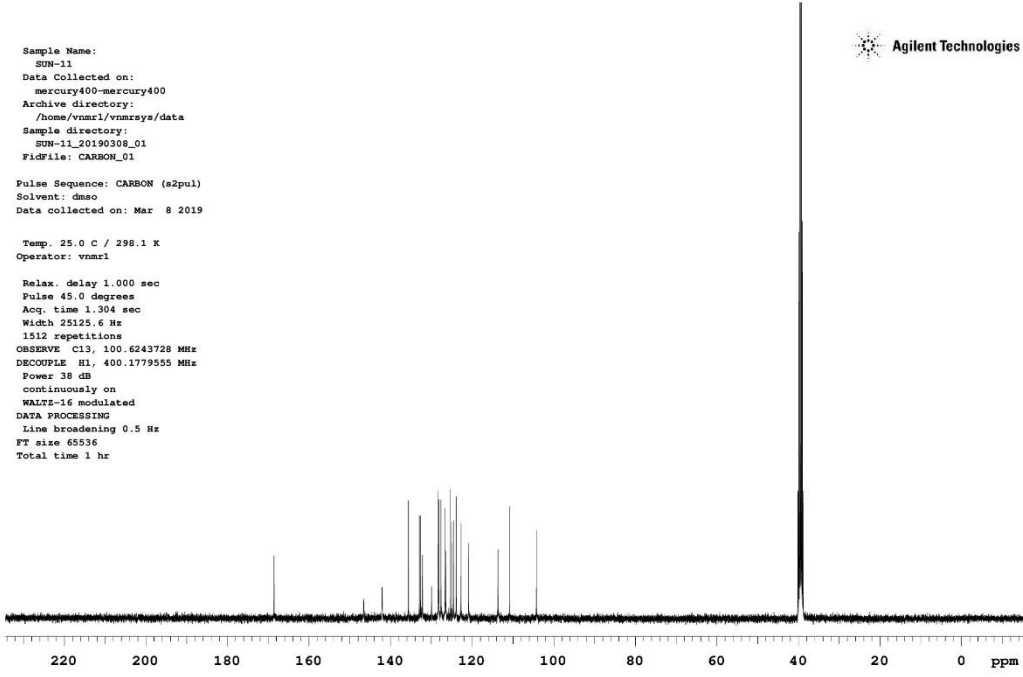
Şekil 4.57. Bileşik 11'in IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.25 (dd,  $J$ = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.91-7.97 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.29 (brs, 1H) (Şekil 4.58).



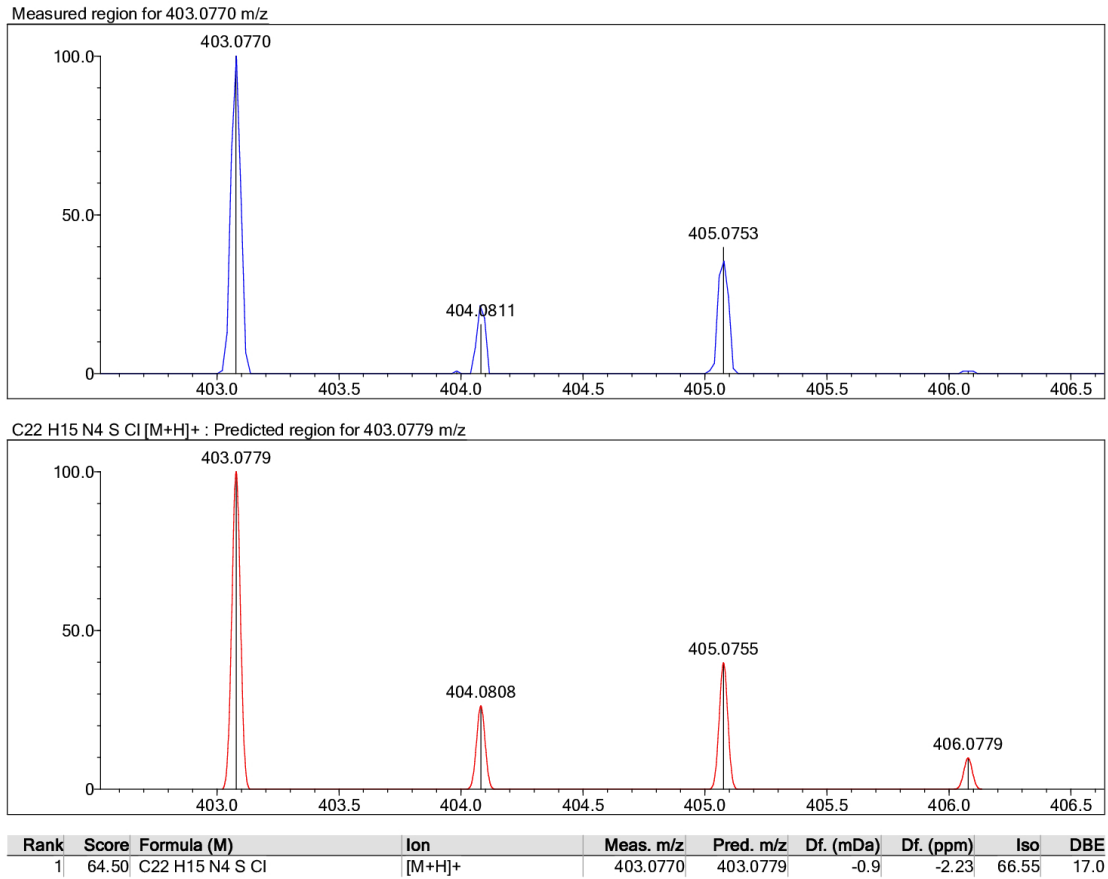
**Şekil 4.58.** *Bileşik 11*'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 104.26 (CH), 110.86 (C), 113.70 (CH), 120.88 (CH), 122.74 (CH), 123.93 (CH), 124.59 (C), 125.04 (C), 125.36 (2CH), 126.46 (C), 126.72 (CH), 127.67 (CH), 128.21 (CH), 128.34 (CH), 132.20 (CH), 132.66 (C), 132.97 (C), 135.64 (C), 142.08 (CH), 146.63 (C), 168.59 (C) (Şekil 4.59).



Şekil 4.59. Bileşik 11'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

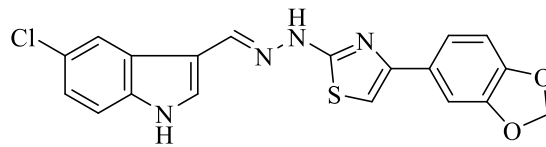
HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$  için hesaplanan: 403.0779, bulunan: 403.0770 (Şekil 4.60).



Şekil 4.60. Bileşik 11'in HRMS spektrumu

#### 4.1.13. 2-[2-((5-Kloro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(1,3-benzodioksol-5-il)tiyazol (12)

5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1.5 mmol; 0.3791 g) ve 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-bromoetan-1-on (Maybridge, İngiltere) (1.5 mmol; 0.3646 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.61).



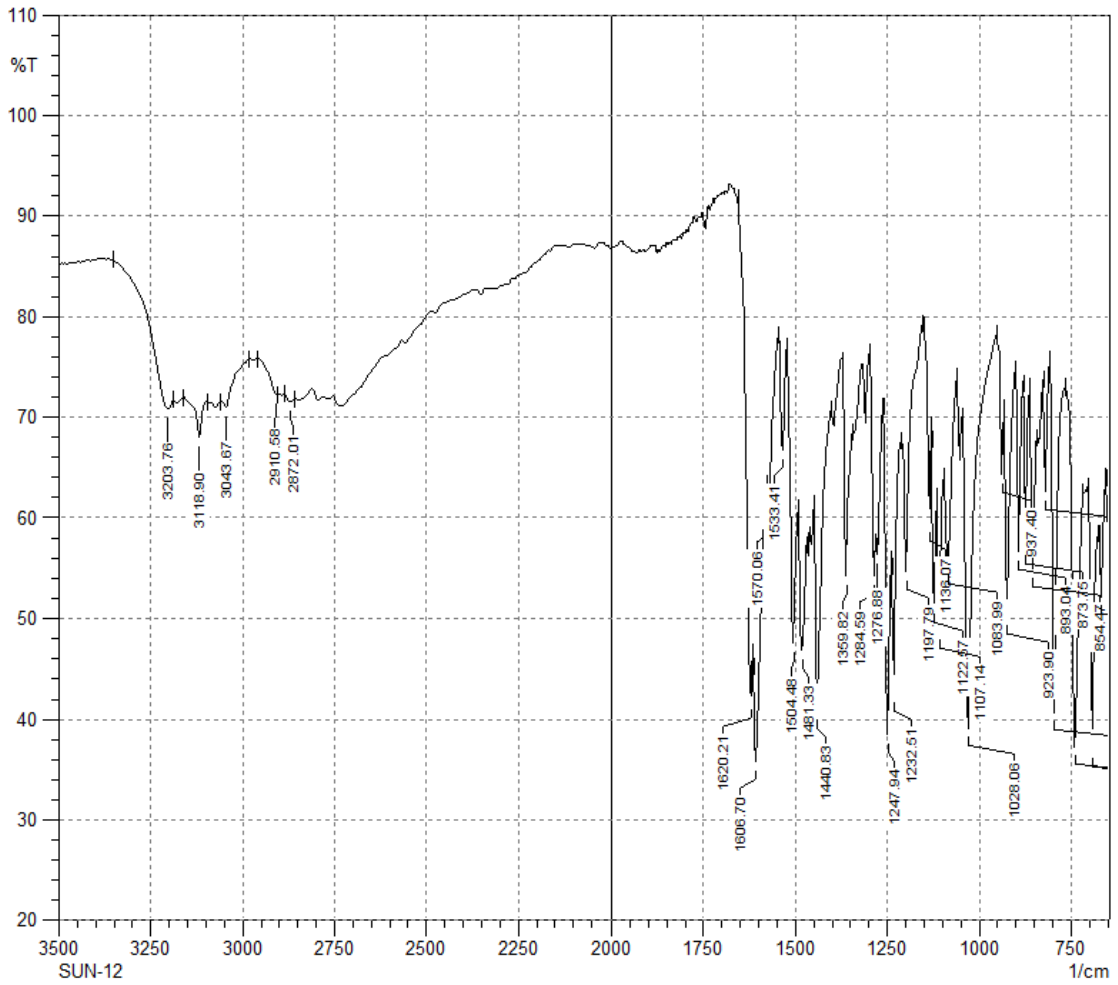
Şekil 4.61. Bileşik 12

Verim : %88

E.N. : 268 °C

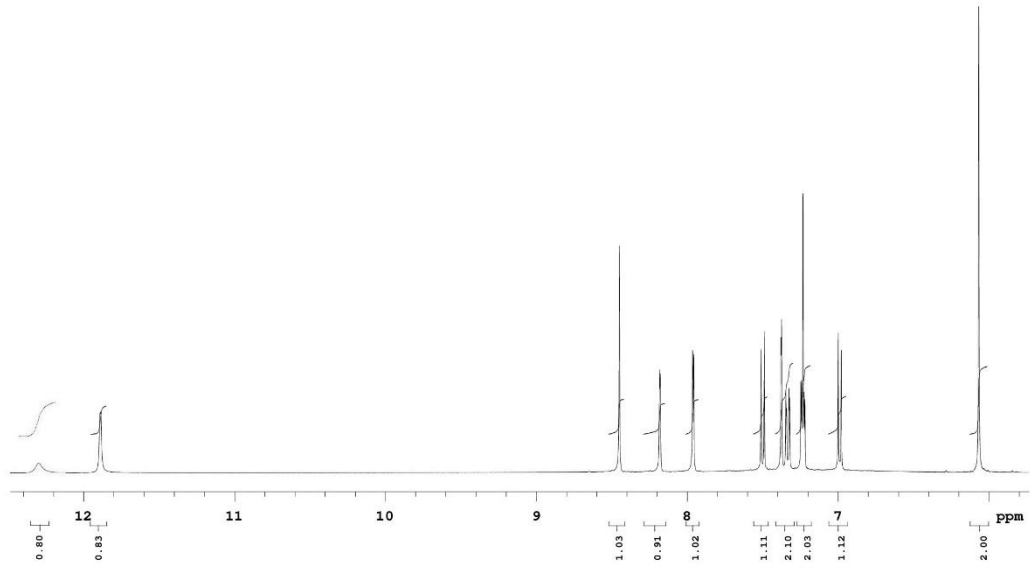


IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3203.76 (N-H gerilim bandı), 3118.90, 3043.67 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2910.58, 2872.01 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1620.21, 1606.70, 1570.06, 1533.41, 1504.48, 1481.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1440.83, 1369.82, 1284.59, 1276.88, 1247.94, 1232.51, 1197.79, 1136.07, 1122.57, 1107.14, 1083.99, 1028.06 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 937.40, 923.90, 893.04, 873.75, 854.47, 817.82, 794.67, 738.74, 692.44, 667.37, 650.01 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.62).



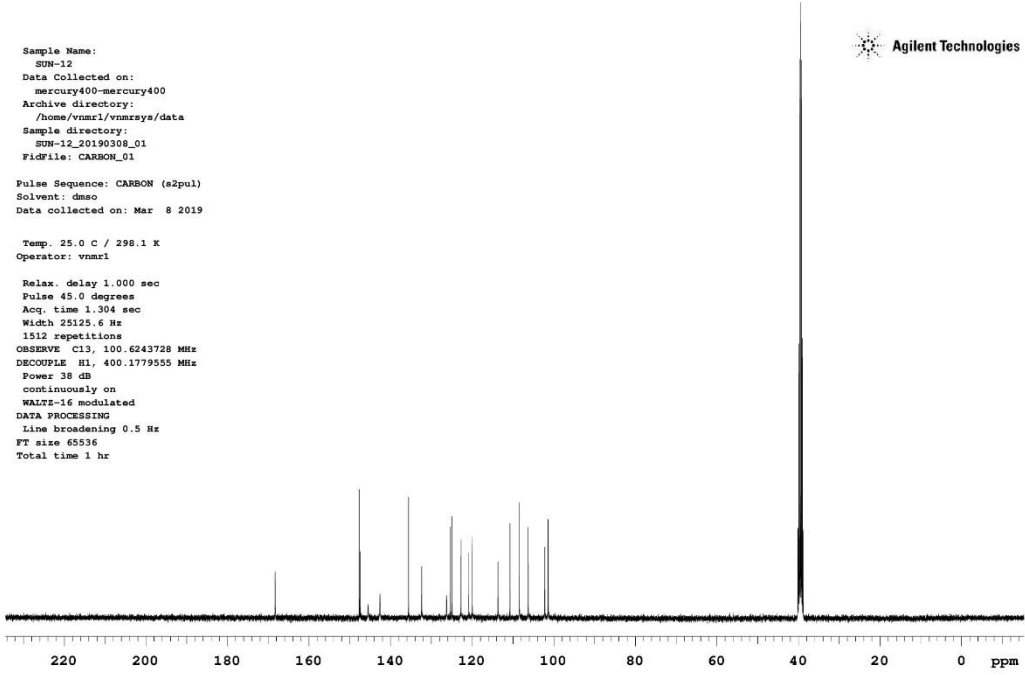
Şekil 4.62. Bileşik 12'nin IR spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.07 (s, 2H), 6.99 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$ = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33 (dd,  $J$ = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$ = 3.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.30 (brs, 1H) (Şekil 4.63).



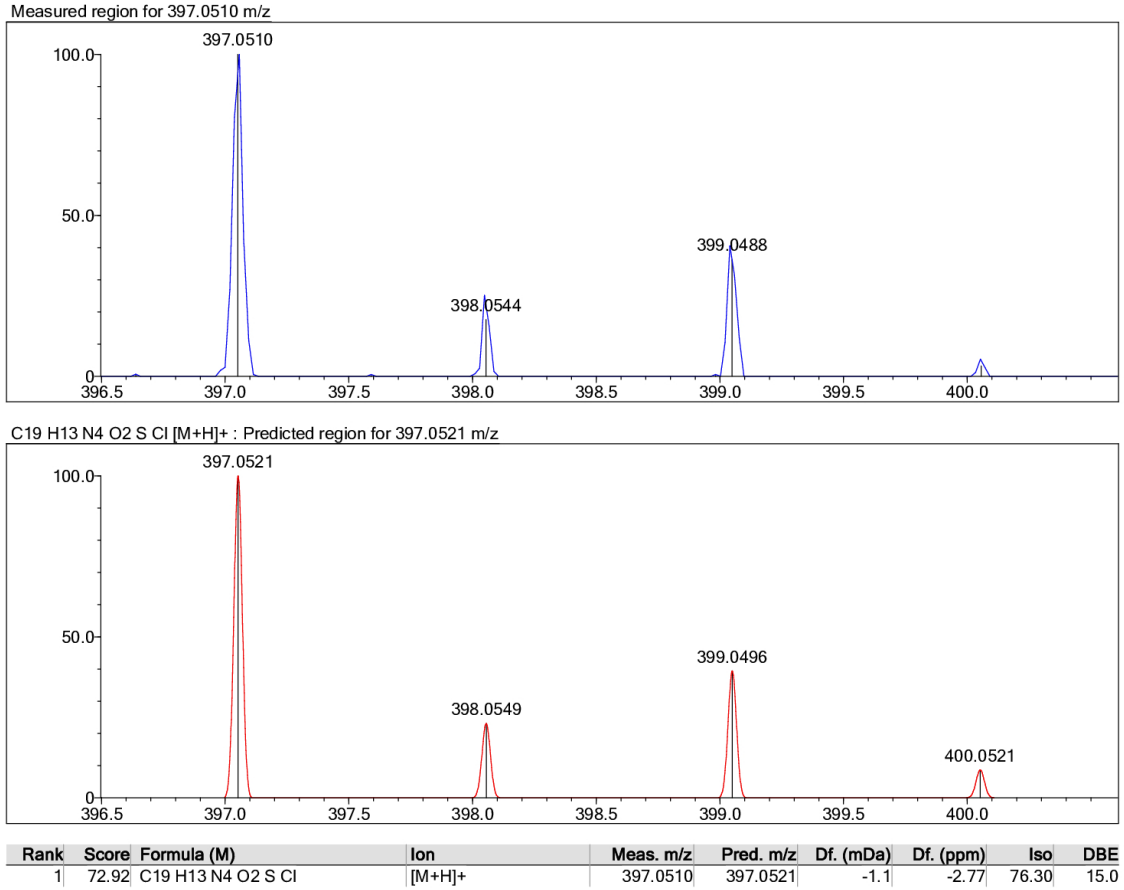
**Şekil 4.63.** *Bileşik 12'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu*

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 101.40 ( $\text{CH}_2$ ), 102.21 (CH), 106.28 (CH), 108.49 (CH), 110.74 (C), 113.69 (CH), 119.98 (CH), 120.83 (CH), 122.75 (CH), 124.99 (C), 125.38 (C), 126.30 (C), 132.40 (CH), 135.61 (C), 142.62 (CH), 145.50 (C), 147.49 (C), 147.71 (C), 168.32 (C) (Şekil 4.64).



Şekil 4.64. Bileşik 12'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

HRMS (ESI) ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$  için hesaplanan: 397.0521, bulunan: 397.0510 (Şekil 4.65).

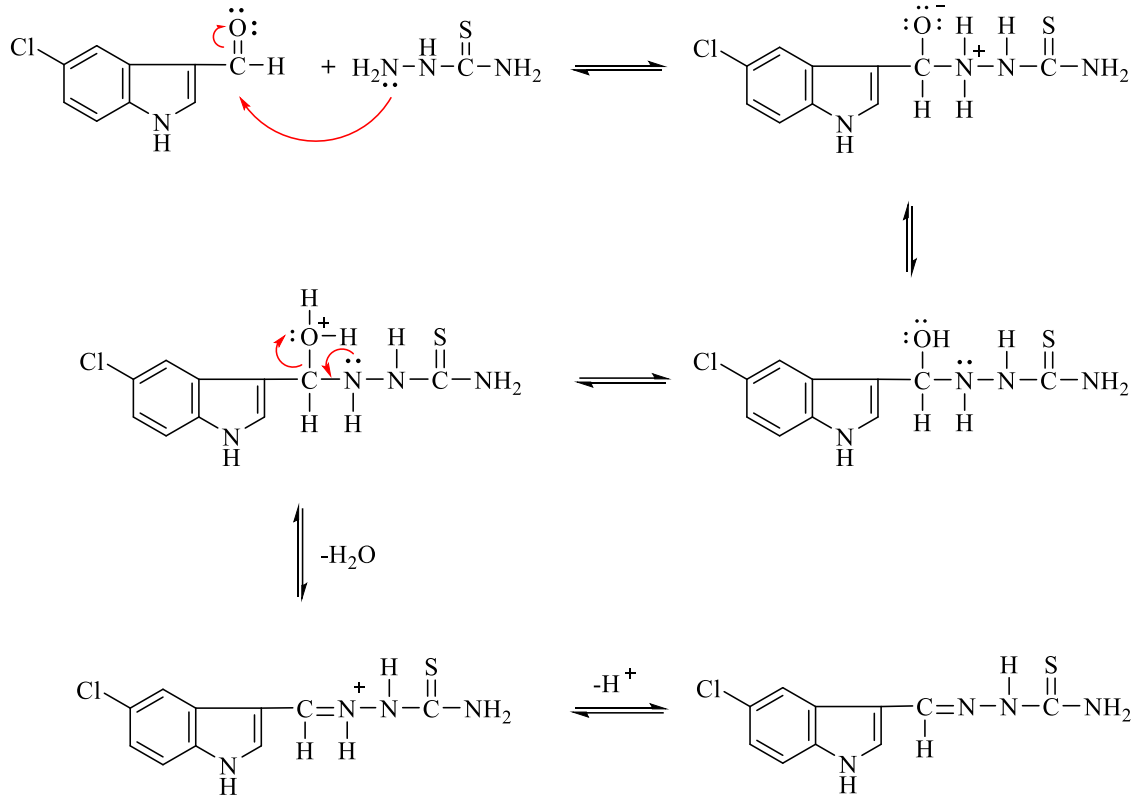


Şekil 4.65. Bileşik 12'nin HRMS spektrumu

## 4.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

### 4.2.1. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun elde edilişi

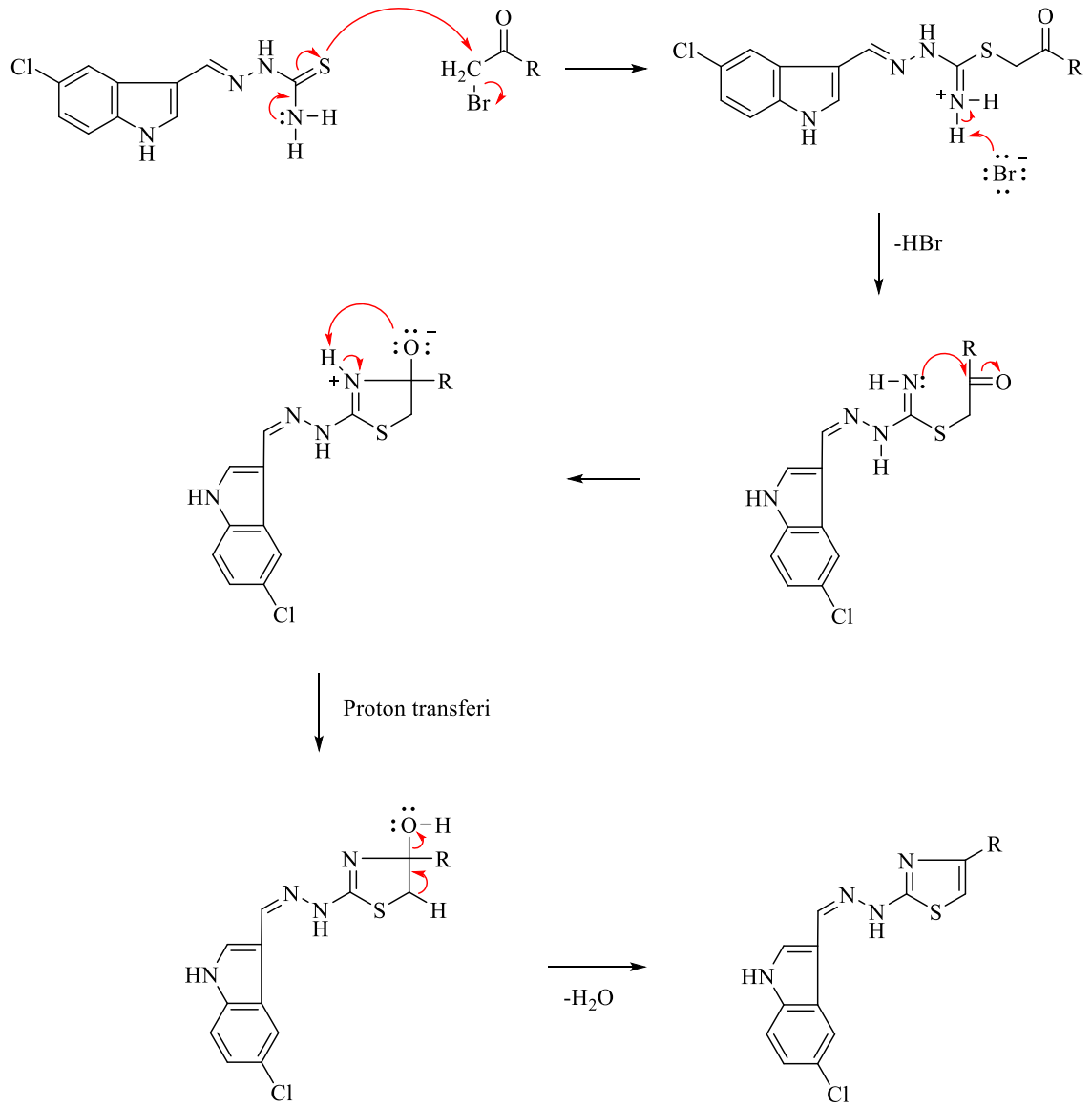
5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazon, iki basamaklı sentez reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. İlk basamak, tiyosemikarbazitin nükleofilik amin grubunun 5-kloroindol-3-karboksaldehitin kısmi (+) yük taşıyan aldehit karbonuna katılması, ardından azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır. İkinci basamakta, protonlanmış olan hidroksil grubu su olarak uzaklaşmaktadır (Şekil 4.66).



Şekil 4.66. 5-Kloroindol-3-karboksaldehit tiyosemikarbazonun elde edilişi için önerilen mekanizma

#### 4.2.2. Tiyazol türevlerinin (1-12) elde edilişi

Hantzsch yönteminin tiyosemikarbazonlara uygulandığı (Mustafa vd., 2004) bu tepkime, tiyosemikarbazon grubunun kükürt atomunun;  $\alpha$ -bromoketonun  $\alpha$ -karbonuna katılması ile başlamaktadır. Bu basamakta  $\alpha$ -tiyoketon oluşmaktadır. Daha sonra proton transferini ise dehidrasyon basamağı izlemektedir (Şekil 4.67) (http-3).



**Şekil 4.67.** Tiyazol türevlerinin (1-12) elde edilişi için önerilen mekanizma

### 4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

#### 4.3.1. IR verilerinin değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğinin IR spektrumunda; N-H gerilim bandları 3439.08-3174.83  $\text{cm}^{-1}$  aralığında, aromatik C-H gerilim bandı 3049.46  $\text{cm}^{-1}$ 'de, alifatik C-H gerilim bandları 2991.59-2823.79  $\text{cm}^{-1}$ , N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları 1618.28-1548.84  $\text{cm}^{-1}$  aralığında saptanmıştır.

Tiyazolil hidrazon türevi sonuç bileşiklerinin (1-12) IR spektrumlarında gözlemlenen bazı bandlara ait değerler Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Sonuç bileşiklerine ait bazı IR verileri

IR bandı	Değer aralığı ( $\text{cm}^{-1}$ )
N-H gerilim bandları	3402.43-3140.11
Aromatik C-H gerilim bandları	3130.47-3026.31
Alifatik C-H gerilim bandları	2997.38-2800.64
N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları	1633.71-1450.47
C≡N gerilim bandı (3 nolu bileşiğin IR spektrumunda)	2225.85

#### 4.3.2. $^1\text{H}$ NMR verilerinin değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda; CH=N piki 8.21 ppm'de, tiyosemikarbazon yapısına ait  $N^2$ -H piki 11.18 ppm'de singlet,  $N^4$ -H<sub>2</sub> pikleri 7.57 ve 8.03 ppm'de yayvan singlet ve indol N-H piki 11.79 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik ve heteroaromatik protonlara ait pikler, 7.20-8.29 ppm aralığında saptanmıştır.

Tiyazolil hidrazon türevi 1-12 nolu sonuç bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında gözlemlenen bazı piklere ait değerler Tablo 4.2'de sunulmuştur.

**Tablo 4.2.** *Sonuç bileşiklerine ait bazı <sup>1</sup>H NMR verileri*

<sup>1</sup> H NMR piki	Değer aralığı (ppm)
CH=N protonuna ait singlet	8.18-8.24
=N-NH protonuna ait singlet	11.76-11.89
İndol N-H protonuna ait yayvan singlet	12.25-12.30
Aromatik ve diğer heteroaromatik protonlara ait pikler	6.99-8.46
Metil protonlarına ait singlet ( <b>8</b> nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumunda)	2.33
Metoksi protonlarına ait singlet ( <b>9</b> nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumunda)	3.79
Metilsülfonil protonlarına ait singlet ( <b>10</b> nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumunda)	3.23
Metilendioksi protonlarına ait singlet ( <b>12</b> nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumunda)	6.07

#### 4.3.3. <sup>13</sup>C NMR verilerinin değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumunda, CH=N karbonuna ait pik 140.95 ppm'de, C=S karbonuna ait pik ise 177.11 ppm'de tespit edilmiştir. İndol halkasının karbonlarına ait pikler ise 111.36-136.02 ppm aralığında kaydedilmiştir.

Tiyazolil hidrazon türevi **1-12** nolu sonuç bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında gözlemlenen bazı piklere ait değerler Tablo 4.3'de sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** *Sonuç bileşiklerine ait bazı <sup>13</sup>C NMR verileri*

<sup>13</sup> C NMR piki	Değer aralığı (ppm)
CH=N karbonuna ait pik	137.45-142.62
Tiyazol halkasının C <sub>2</sub> karbonuna ait pik	168.32-168.93
Tiyazol halkasının C <sub>4</sub> karbonuna ait pik	145.42-147.90
Tiyazol halkasının C <sub>5</sub> karbonuna ait pik	101.44-107.87
Aromatik ve diğer heteroaromatik karbonlara ait pikler	102.21-163.22
Siyano karbonuna ait pik ( <b>3</b> nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumunda)	118.97
Triflorometil karbonuna ait pik ( <b>4</b> nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumunda)	122.99
Metil karbonuna ait pik ( <b>8</b> nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumunda)	20.82
Metoksi karbonuna ait pik ( <b>9</b> nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumunda)	55.26
Metilsülfonil karbonuna ait pik ( <b>10</b> nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumunda)	43.65
Metilendioksi karbonuna ait pik ( <b>12</b> nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumunda)	101.40



#### 4.3.4. HRMS spektrumlarının değerlendirilmesi

Başlangıç ve sonuç bileşiklerinin (**1-12**) kütle spektrumları, ESI tekniği ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük ( $m/z$ ) oranına göre tespit edilmiştir. Bütün bileşiklerin HRMS spektrumlarında,  $[M+H]^+$  pikleri gözlemlenmiştir.

#### 4.4. *In Vitro* Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

##### 4.4.1. MTT testi sonuçlarının değerlendirilmesi

Tiyazolil hidrazon türevlerinin (**1-12**) A549 insan akciğer adenokarsinom hücre dizisine karşı antikanser aktiviteleri MTT metodu ile araştırılmıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Bileşiklerin A549, K562 ve sağlıklı (PBMC) hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri

Bileşik	IC <sub>50</sub> (µM)			SI*
	A549	K562	PBMC	
<b>1</b>	13.44±3.18			
<b>2</b>	0.89±0.42	2.20±0.84	>100	>45.45
<b>3</b>	0.70±0.29	1.65±0.77	>100	>60.61
<b>4</b>	9.41±2.16			
<b>5</b>	7.97±1.17			
<b>6</b>	6.17±1.85			
<b>7</b>	6.91±1.55			
<b>8</b>	15.54±3.91			
<b>9</b>	4.92±1.26			
<b>10</b>	2.81±1.05	6.97±1.39	>100	>14.35
<b>11</b>	6.06±1.86			
<b>12</b>	7.16±2.03			
<b>Erlotinib</b>	21.58±3.88	23.24±4.26	67.91±9.05	2.92

\* SI= PBMC dizisi için IC<sub>50</sub> / K562 hücre dizisi için IC<sub>50</sub>

Test edilen tüm bileşiklerin pozitif kontrol erlotinibden (IC<sub>50</sub>= 21.58±3.88 µM) daha etkili oldukları belirlenmiştir. Özellikle nitro sübstitüe bileşik **2** (IC<sub>50</sub>= 0.89±0.42 µM), siyano sübstitüe bileşik **3** (IC<sub>50</sub>= 0.70±0.29 µM) ve metilsülfonil sübstitüe bileşik **10** (IC<sub>50</sub>= 2.81±1.05 µM) A549 hücreleri üzerine çok güçlü antikanser aktivite göstermişlerdir. Buna bağlı olarak, **2**, **3** ve **10** nolu bileşiklerin tümör hücrelerine karşı selektivitelerinin belirlenmesi amacıyla bu üç türevin K562 KML hücre ve PBMC dizilerine karşı sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. **2**, **3** ve **10** nolu bileşiklerin SI

değerleri sırasıyla >45.45, >60.61 ve >14.35 olarak bulunmuştur. Erlotinibin SI değeri (2.92) ile kıyaslandığında; **2**, **3** ve **10** nolu bileşiklerin SI değerlerinin daha yüksek olması (Tablo 4.4), bu üç bileşiğin erlotinibden daha selektif antikanser aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

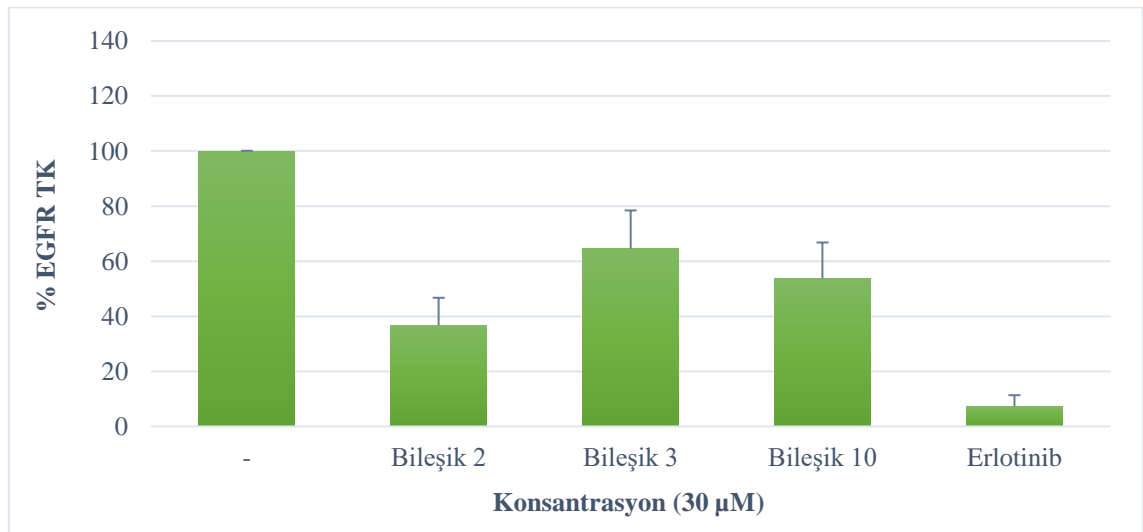
MTT testi sonuçları, özellikle güçlü elektron çekici (+ $\sigma$ ) etkiye sahip *p*-nitro ve *p*-siyano sübstitüentlerinin antikanser etkiyi önemli derecede arttırdığını göstermektedir.

#### 4.4.2. Kinaz inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

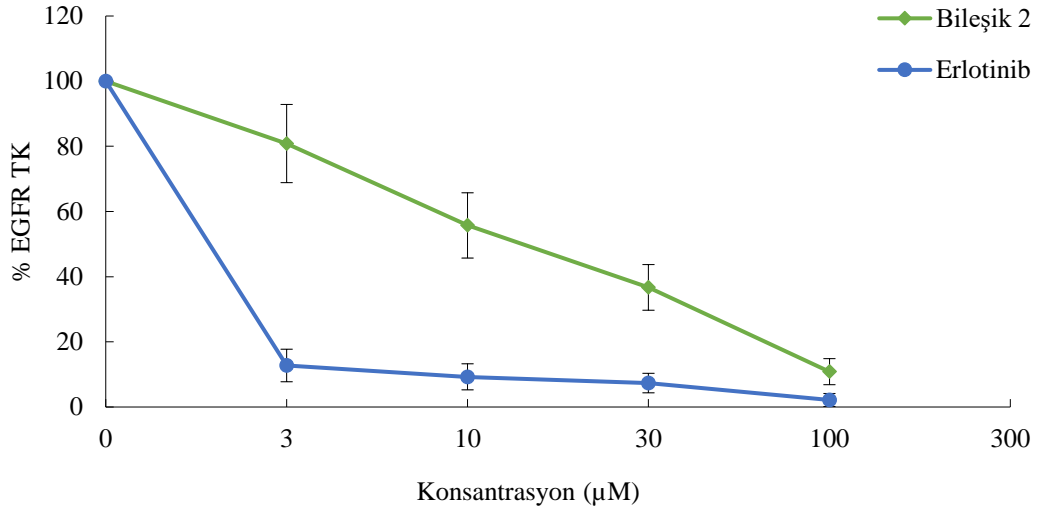
**2**, **3** ve **10** nolu bileşiklerin erlotinibe kıyasla A549 hücre dizisi üzerine çok daha güçlü ve seçici antikanser aktivite göstermeleri nedeniyle, bu türevlerin antikanser etki mekanizmalarını araştırmaya yönelik EGFR TK inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Erlotinib  $0.03 \pm 0.01 \mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeriyle EGFR TK üzerine inhibitör etki gösterirken; **2**, **10** ve **3** nolu bileşikler sırasıyla  $14.98 \pm 3.52 \mu\text{M}$ ,  $35.92 \pm 6.41 \mu\text{M}$  ve  $51.40 \pm 7.39 \mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değerleriyle EGFR TK üzerine inhibitör etki göstermişlerdir (Tablo 4.5, Şekil 4.68). Ayrıca **2** nolu bileşiğin değişen konsantrasyonlarda EGFR TK inhibitör etkileri Şekil 4.69'da sunulmuştur.

**Tablo 4.5.** *2, 3 ve 10 nolu bileşiklerin EGFR TK inhibitör etkileri*

Bileşik	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>2</b>	$14.98 \pm 3.52$
<b>3</b>	$51.40 \pm 7.39$
<b>10</b>	$35.92 \pm 6.41$
<b>Erlotinib</b>	$0.03 \pm 0.01$

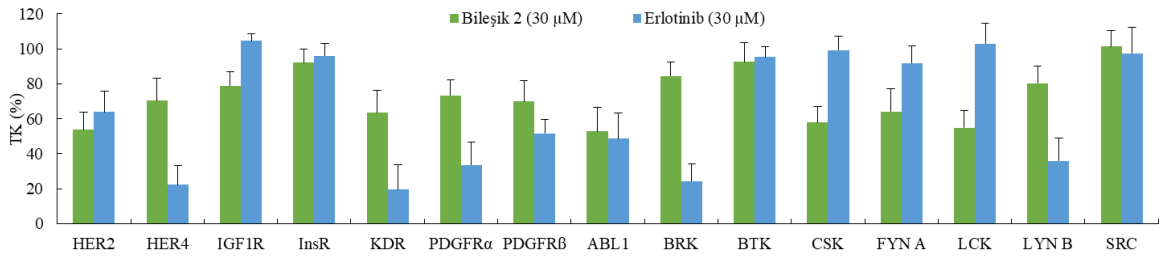


**Şekil 4.68.** *2, 3 ve 10 nolu bileşiklerin ve erlotinibin 30  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda EGFR TK inhibitör etkileri*



Şekil 4.69. 2 nolu bileşiğin değişen konsantrasyonlarda EGFR TK inhibitör etkileri

2 nolu bileşiğin diğer bileşiklere kıyasla daha güçlü EGFR TK inhibitör etki göstermesi nedeniyle, bu bileşiğin farklı kinaz enzimleri üzerine inhibitör etkileri de araştırılmıştır. Bu bileşiğin erlotinibe kıyasla özellikle HER2, LCK, CSK, FYN A ve IGF1R enzimleri üzerine daha güçlü inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.70). Bu sonuç, 2 nolu bileşiğin erlotinibden farklı bir TK inhibitör profiline sahip olduğunu işaret etmektedir.

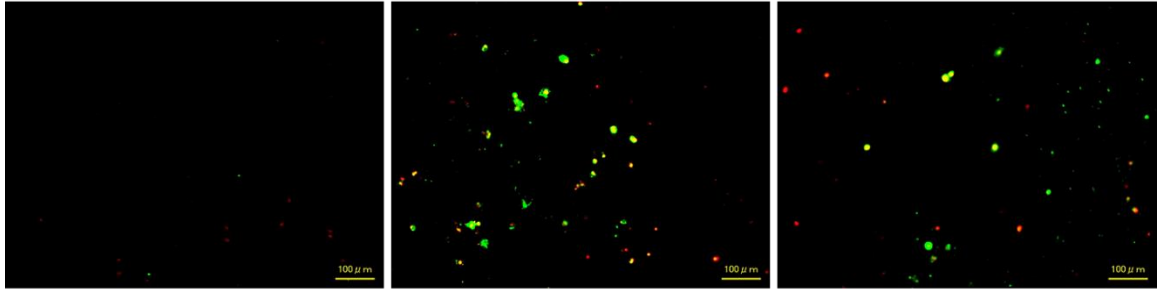


Şekil 4.70. 2 nolu bileşiğin TK enzimleri üzerine inhibitör etkileri

#### 4.4.3. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

2 nolu bileşiğin diğer bileşiklere kıyasla daha güçlü EGFR TK inhibitör etki göstermesi nedeniyle, bu türevin A549 hücre dizisi üzerine apoptotik etkisi Hoechst 33342/Annexin V/etidyum homodimer III boyama yöntemi ile araştırılmıştır.

Bileşik 2 ve erlotinib uygulanmış A549 hücreleri 15 saat boyunca inkübe edilmiş ve boyama işleminin ardından değişimler floresans mikroskobu ile gözlemlenmiştir (Şekil 4.71). 2 nolu bileşiğin erlotinibe (%54.30) kıyasla A549 hücrelerinde apoptozu daha fazla (%66.40) indüklediği saptanmıştır.

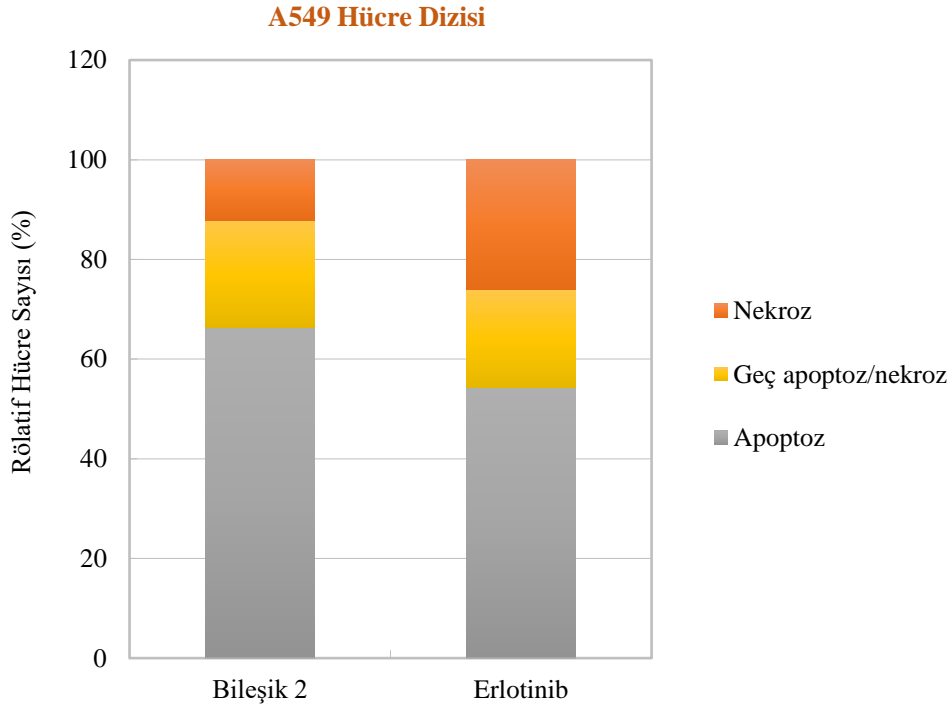


Kontrol

Bileşik 2

Erlotinib

(a)



(b)

**Şekil 4.71.** Bileşik 2 ve erlotinib uygulanan A549 hücrelerinde 15 saat boyunca gözlemlenen değişimler (a). Apoptotik (yeşil), geç apoptotik veya nekrotik (hem yeşil hem de kırmızı) ve nekrotik (kırmızı) hücrelerin yüzdesi, her deneyde rastgele seçilen 100 boyalı hücre analiz edilerek ölçülmüştür (b).

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, on iki adet yeni tiyazolil hidrazon türevi sentezlenmiştir ve yapıları spektroskopik analizler ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom hücreleri üzerine *in vitro* sitotoksik etkileri incelenmiştir. Test edilen tüm bileşiklerin erlotinibden daha etkili oldukları saptanmıştır. Özellikle **2**, **3** ve **10** nolu bileşikler A549 hücreleri üzerine çok güçlü antikanser aktivite göstermişlerdir. Buna bağlı olarak, **2**, **3** ve **10** nolu bileşiklerin K562 KML hücre ve PBMC dizilerine karşı sitotoksik etkileri değerlendirilerek bu üç türevin tümör hücrelerine karşı selektiviteleri belirlenmiştir. Erlotinibin SI değeri ile karşılaştırıldığında; **2**, **3** ve **10** nolu bileşiklerin SI değerlerinin daha yüksek olması, bu üç bileşiğin erlotinibden daha seçici antikanser etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Seçici antikanser etkiye sahip bu bileşiklerin antikanser etki mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla *in vitro* EGFR inhibitör etkileri araştırılmıştır. **2** nolu bileşiğin diğer bileşiklere kıyasla daha iyi EGFR TK inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin farklı kinaz enzimleri üzerine inhibitör etkileri de değerlendirilmiştir. Bu bileşik, erlotinibe kıyasla özellikle HER2, LCK, CSK, FYN A ve IGF1R enzimleri üzerine daha güçlü inhibitör etki göstermiştir. Bu sonuç, **2** nolu bileşiğin erlotinibden farklı bir TK inhibitör profili sergilediğine işaret etmektedir. Bu bileşiğin A549 hücre dizisinde apoptoz üzerine etkileri araştırılmıştır. **2** nolu bileşik, A549 hücrelerinde apoptozu erlotinibden daha fazla indüklemiştir.

*In vitro* antikanser aktivite sonuçlarına göre, bileşik **2** A549 hücrelerinde apoptoz indüksiyonu aracılığıyla seçici ve güçlü antikanser aktivite göstermektedir. Bunun yanı sıra, **2** nolu bileşiğin anti-KHDAK aktivitesini erlotinibden farklı bir TK inhibitör profili ile sergilediği belirlenmiştir. İleriki çalışmalarda, bu tiyazolil hidrazon türevi bileşik (**2**) ile *in vivo* deney aşamasına geçilmesi planlanmaktadır.

## 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.
- Acar, C. ve Altuntaş, T.G. (2019). Hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılan akıllı ilaçlar: EGFR inhibitörleri. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 44 (1), 47-63.
- 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.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., İlgin, 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., İlgin, 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. (2018). Design, synthesis, and evaluation of a new series of thiazole-based anticancer agents as potent Akt inhibitors. *Molecules*, 23 (6), 1318.
- 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.
- 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.
- Ayati, A., Moghimi, S., Salarinejad, S., Safavi, M., Pouramiri, B., Foroumadi, A. (2020). A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy. *Bioorg. Chem.*, 99, 103811.
- Bagheri, M., Shekarchi, M., Jorjani, M., Ghahremani, M.H., Vosooghi, M., Shafiee, A. (2004). Synthesis and antihypertensive activity of 1-(2-thiazolyl)-3,5-disubstituted-2-pyrazolines. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 337 (1), 25-34.

- Baudino, T.A. (2015). Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 12 (1), 3-20.
- Baytekin Yurdaer, G. (2022). *Yeni tiyazol türevlerinin sentezi ve antikanser etki mekanizmalarının araştırılması*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Borcea, A.-M., Ionuț, I., Crișan, O., Oniga, O. (2021). An overview of the synthesis and antimicrobial, antiprotozoal, and antitumor activity of thiazole and bithiazole derivatives. *Molecules*, 26, 624.
- Cataldo, V.D., Gibbons, D.L., Pérez-Soler, R., Quintás-Cardama, A. (2011). Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N. Engl. J. Med.*, 364 (10), 947-955.
- 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.
- Easmon, J., Heinisch, G., Hofmann, J., Langer, T., Grunicke, H.H, Fink, J., Pürstinger, G. (1997). Thiazolyl and benzothiazolyl hydrazones derived from  $\alpha$ -(N)-acetylpyridines and diazines: Synthesis, antiproliferative activity and CoMFA studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 397-408.
- Eicher, T. and Hauptmann, S. (2003). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, syntheses and applications*. Weinheim: Wiley-VCH.
- 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.
- Gerber, D.E. (2008). Targeted therapies: A new generation of cancer treatments. *Am. Fam. Physician*, 77 (3), 311-319.
- Geronikaki, A.A., Pitta, E.P. and Liaras, K.S. (2013). Thiazoles and thiazolidinones as antioxidants. *Curr. Med. Chem.*, 20, 4460-4480.

- Gomha, S.M., Ahmed, S.A. and 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.
- Gotink, K.J. and Verheul, H.M.W. (2010). Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: What is their mechanism of action? *Angiogenesis*, 13 (1), 1-14.
- Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V. (1999). *Heterocyclic Chemistry II: Five-membered Heterocycles*. Berlin: Springer.
- Hantzsch, A. and Weber, H.J. (1887). Ueber verbindungen des thiazols (Pyridins der thiophenreihe). *Ber.*, 20, 3118-3132.
- Hirsch, F.R., Scagliotti, G.V., Mulshine, J.L., Kwon, R., Curran, W.J. Jr, Wu, Y.L., Paz-Ares, L. (2017). Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments. *Lancet*, 389 (10066), 299-311.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 61, 69-90.
- Kaplancıklı, Z.A., Altıntop, M.D., Atlı, O., Sever, B., Baysal, M., Temel, H.E., Demirci, F., Ozdemir, A. (2017a). 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. (2017b). Synthesis and evaluation of new thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 672-677.
- Khatik, G.L., Datusalia, A.K., Ahsan, W., Kaur, P., Vyas, M., Mittal, A., Nayak, S.K. (2018). A retrospect study on thiazole derivatives as the potential antidiabetic agents in drug discovery and developments. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 15 (3), 163-177.
- Kılıç, A. (2012). Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri ve dermatolojik yan etkiler. *Turk J. Dermatol.*, 6, 168-174.
- 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- $\beta$  type 1 receptor kinase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 74-84.



- Kujtan, L. and Subramanian, J. (2019). Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 19, 547-559.
- 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.
- Lee, D.H. (2017). Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): The road to a success, paved with failures. *Pharmacol. Ther.*, 174, 1-21.
- 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.
- Li, L., Zhu, T., Gao, Y.F., Zheng, W., Wang, C.J., Xiao, L., Huang, M.S., Yin, J.Y., Zhou H.H., Liu, Z.Q. (2016). Targeting DNA damage response in the radio(chemo)therapy of non-small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 839.
- Liang, Y., Zhang, T. and Zhang, J. (2020). Natural tyrosine kinase inhibitors acting on the epidermal growth factor receptor: Their relevance for cancer therapy. *Pharmacol. Res.*, 161, 105164.
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., ... Memish, Z.A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*, 380, 2095-2128.
- Mishra, C.B., Kumari, S. and 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.

- Narayanan, S., Gupta, P., Nazim, U., Ali, M., Karadkhelkar, N., Ahmad, M., Chen, Z.-S. (2019). Anti-cancer effect of indanone-based thiazolyl hydrazone derivative on colon cancer cell lines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 110, 21-28.
- Nascimento, A.V., Bousbaa, H., Ferreira, D., Sarmento, B. (2015). Non-small cell lung carcinoma: An overview on targeted therapy. *Curr. Drug Targets*, 16 (13), 1448-1463.
- Özdemir, A., Ciftci, H., Sever, B., Tateishi, H., Otsuka, M., Fujita, M., Altıntop, M.D. (2022). A new series of indeno[1,2-*c*]pyrazoles as EGFR TK inhibitors for NSCLC therapy. *Molecules*, 27, 485.
- Özsu, S. ve Özlü T. (2013). Türkiye’de akciğer kanseri epidemiyolojisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 1 (3), 7-11.
- Petrou, A., Fesatidou, M. and Geronikaki, A. (2021). Thiazole ring-A biologically active scaffold. *Molecules*, 26 (11), 3166.
- 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.
- Roskoski, R. (2021). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2021 update. *Pharmacol. Res.*, 165, 105463.
- Rouf, A. and Tanyeli, C. (2015). Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 911-927.
- Ruiz-Ceja, K.A. and Chirino, Y.I. (2017). Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection. *Biomed. Pharmacother.*, 90, 24-37.
- 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.
- Sharma, P.C., Bansal, K.K., Sharma, A., Sharma, D., Deep, A. (2020). Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy. *Eur. J. Med. Chem.*, 188, 112016.
- Singh, H., Walker, A.J., Amiri-Kordestani, L., Cheng, J., Tang, S., Balcazar, P., Barnett-Ringgold, K., Palmby, T.R., Cao, X., Zheng, N., Liu, Q., Yu, J., Pierce, W.F., Daniels, S.R., Sridhara, R., Ibrahim, A., Kluetz, P.G., Blumenthal, G.M., Beaver, J.A., Pazdur, R. (2018). U.S. Food and Drug Administration approval: Neratinib for the extended adjuvant treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 24 (15), 3486-3491.
- 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.
- Wang, L., Guo, C., Li, X., Yu, X., Li, X., Xu, K., Jiang, B., Jia, X., Li, C., Shi, D. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of bromophenol-thiazolylhydrazone hybrids inhibiting the interaction of translation initiation factors eIF4E/eIF4G as multifunctional agents for cancer treatment. *Eur. J. Med. Chem.*, 177, 153-170.
- 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.
- Yuan, M., Huang, L.L., Chen, J.H., Wu, J., Xu, Q. (2019). The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 4, 61.
- Zappa, C. and Mousa, S.A. (2016). Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances. *Transl. Lung Cancer Res.*, 5, 288-300.

Zeytün, E., Altıntop, M.D., Sever, B., Özdemir, A., Ellakwa, D.E., Ocak, Z., Ciftci, H.I., Otsuka, M., Fujita, M., Radwan, M.O. (2021). A new series of antileukemic agents: Design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of thiazole-based ABL1 kinase inhibitors. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 21 (9), 1099-1109.

**http-1:** <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html> (Erişim tarihi: 29.05.2022)

**http-2:** <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/risks-causes> (Erişim tarihi: 29.05.2022)

**http-3:** <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/hantzsch-thiazole-synthesis> (Erişim tarihi: 01.07.2022)

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Seda BAŞ  
Yabancı Dil : İngilizce (Orta derecede)

### Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- Lisans: 2014-2019, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eskişehir.
- Lise: 2009-2013, Ahmet Kanatlı Anadolu Lisesi, Eskişehir.
- İlk ve Orta Öğretim: 2001-2009, Dumlupınar İlköğretim Okulu, Eskişehir.
- 2021-... (devam ediyor), Eczacı, Lavanta Eczanesi, Eskişehir.