

**YENİ 2-HİDRAZİNOTİYAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Beyzanur TUTUŞ

Eskişehir 2022

**YENİ 2-HİDRAZİNOTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Beyzanur TUTUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Beyzanur TUTUŞ'un "Yeni 2-Hidrazinotiyazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 28.06.2022 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. Leyla YURTTAŞ
Üye	: Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Üye	: Doç. Dr. Murat DURAN

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ 2-HİDRAZİNOTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Beyzanur TUTUŞ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2022

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Alzheimer ve Parkinson Hastalığı nörodejeneratif hastalıklardan olup giderek daha yaygın hale gelmektedir. Günümüzde, Alzheimer veya Parkinson hastalıkları için mevcut radikal bir tedavi yoktur. Klinik olarak kullanılan ilaçlar yalnızca semptomatik rahatlamayı amaçlar ve nörodejenerasyonu durdurma yeteneğine sahip değildir. Bu hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan stratejilerden birisi kolinesteraz (ChE) ve monoamin oksidaz (MAO) enzimlerini inhibe ederek nörotransmitter seviyelerini eski haline getirmektir. Bu tez kapsamında monoamin oksidaz inhibitörü etkili moleküllerin yapısında bulunan hidrazin ile asetilkolinesteraz (AChE) ve monoamin oksidaz enzimlerinin izoformlarına karşı inhibe edici etkinlikleri rapor edilmiş olan tiyazol halkası birleştirilerek 2-[2-(süstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(süstitüe fenil)tiyazol türevleri (**2a-2h**) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopileri ile doğrulanmıştır. Enzim inhibisyonu aktiviteleri değerlendirildiğinde, bileşik **2c**, **2d** ve **2h**'nin AChE'a karşı, bileşik **2f** ve **2h**'nin ise MAO-B'ye karşı en yüksek inhibitör aktivite gösteren bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **2h**'nin ise hem AChE (0.030±0.001 µM) hem de MAO-B (0.048±0.002 µM) üzerinde en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğu ve bileşik **2h**'nin ikili inhibitör aktivite gösteren tek bileşik olduğu saptanmıştır. Bileşiklerin bütirilkolinesteraz (BChE) ve MAO-A enzimleri üzerinde etkileri belirlenememiştir. Bütün bileşiklerin Lipinski'nin beşli ilaç olabilirlik kuralını sağladığı, ayrıca enzim aktivite sonuçlarıyla moleküler docking çalışması sonuçlarının uyum içinde olduğu da belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: 2-Hidrazinotiyazol, Asetilkolinesteraz inhibisyonu, Monoamin oksidaz inhibisyon.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW 2-HYDRAZINOTHIAZOLE DERIVATIVES and INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL EFFECTS

Beyzanur TUTUŞ

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2022

Supervisor: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Alzheimer's and Parkinson's Diseases are neurodegenerative diseases and are becoming more common. There is currently no radical cure for Alzheimer's or Parkinson's disease. Clinically used drugs aim only for symptomatic relief and cannot stop neurodegeneration. One of the strategies commonly used in treatment of these diseases is to restore neurotransmitter levels by inhibiting cholinesterase (ChE) and monoamine oxidase (MAO) enzymes. In this thesis, 2-[2-(substituted benzylidene)hydrazinyl]-4-(substituted phenyl)thiazole derivatives (**2a-2h**) were synthesized by combining the hydrazine in the structure of monoamine oxidase inhibitor molecules and the thiazole ring, which is reported to have inhibitory activity against acetylcholinesterase and monoamine oxidase enzymes. The structures of the synthesized compounds were confirmed by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectroscopy. When the enzyme inhibition activities were evaluated, it was determined that compounds **2c**, **2d** and **2h** showed the highest inhibitory activity against AChE, while compounds **2f** and **2h** showed the highest activity against MAO-B. It was determined that compound **2h** had the highest inhibitory activity on both AChE (0.030±0.001 µM) and MAO-B (0.048±0.002 µM), and compound **2h** was the only compound with dual inhibitory activity. The effects of the compounds on butyrylcholinesterase (BChE) and MAO-A enzymes could not be determined. All compounds were found to satisfy Lipinski's rule of five and additionally the results of the enzyme activity and the results of the docking study were found to be in agreement.

Keywords: 2-Hydrazinothiazole, Acetylcholinesterase inhibition, Monoamine oxidase inhibition.

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 çalışmamın 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.

Beyzanur TUTUŞ

TEŞEKKÜR

27/05/2022

Tez çalışmamın her safhasında bilgi ve tecrübelerini hiç eksiltmeyen sabrı ve hoşgörüsüyle paylaşan, her konuda yardım ve desteğini sonsuz hissettiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ'a,

Lisansüstü eğitimim süresince maddi katkılardan dolayı TÜBİTAK BİDEB'e,

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Doç. Dr. Begüm Nurpelin Sağlık ve Öğr. Gör. Asaf Evrim EVREN'e,

Tez yazımı süresince desteğini benden esirgemeyen Uzm. Kimyager Demokrat NUHA'ya,

Hayatım boyunca her konuda desteğini sonsuz hissettiğim canım annem ve babama, doğduğum günden bu yana her konuda birlikte olduğumuz canım ikizim Nisanur TUTUŞ'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	6
2.1. Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	6
2.1.1. Hantzsch sentezi	6
2.1.2. Cook-Heilbron sentezi	7
2.1.3. Gabriel sentezi	7
2.2. Monoamin Oksidaz ve Kolinesteraz İnhibisyonu Aktivite Gösteren Tiyazol Türevleri.....	8
3. GEREÇLER.....	16
3.1. Kullanılan Maddeler	16
3.2. Kullanılan Cihazlar	18
4. YÖNTEMLER	19
4.1. Sentez Çalışmaları.....	19
4.1.1. 2-(Süstitüe benziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1a-1f) türevlerinin sentezi (Yöntem A).....	19
4.1.2. 2-[2-(Süstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(süstitüe fenil)tiyazol (2a-2h) türevlerinin sentezi (Yöntem B).....	19
4.2. Erime Derecesi Tayini.....	20
4.3. ¹ H-NMR Spektrumlarının Eldesi	20

4.4. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Eldesi	20
4.5. IR Spektrumlarının alınması	20
4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması	20
4.7. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları.....	20
4.8. Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları.....	21
4.9. Moleküler Docking Çalışmaları.....	21
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	23
5.1. Sentez Çalışmaları.....	23
5.1.1. 2-(2-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1a)	23
5.1.2. 2-(3-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1b)	23
5.1.3. 2-(4-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1c)	23
5.1.4. 2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1d)	24
5.1.5. 2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1e)	24
5.1.6. 2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1f).....	24
5.2. Sonuç Maddelerinin Sentezi.....	25
5.2.1. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2a) ..	25
5.2.2. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol (2b)	29
5.2.3. 2-[2-(3-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2c)...	33
5.2.4. 2-[2-(4-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2d) ..	37
5.2.5. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2e)	41
5.2.6. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol	45
(2f).....	45
5.2.7. 2-[2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2g)	49
5.2.8. 2-[2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2h)	53
5.3. Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	57
5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	58
5.4.1. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	58
5.4.2. ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	59
5.4.3. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	59

5.4.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	59
5.5. Bileşiklerin Enzim İnhibisyonu Aktivite Değerlendirilmesi	59
5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi	62
5.7. Moleküler Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	63
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	67
KAYNAKÇA	68
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} (μ M) değerleri.	61
Tablo 5.2. Bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri.....	63
Tablo 5.3. MAO-B enzimi ile aktif bileşiklere ait etkileşim indeksi.....	65
Tablo 5.4. AChE enzimi ile aktif bileşiklere ait etkileşim indeksi	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Kolinesteraz inhibitörü olan bazı ilaçlar	2
Şekil 1.2. Tiyazol halkası içeren bazı ilaçlar	4
Şekil 1.3. Sentezlenen bileşikler	5
Şekil 2.1. 1,3-Tiyazol halkası ve numaralandırılması	6
Şekil 2.2. Tiyazolün rezonans formları	6
Şekil 2.3. Hantzsch sentezi	7
Şekil 2.4. Cook-Heilbron sentezi	7
Şekil 2.5. Gabriel sentezi	7
Şekil 2.6. 2-[2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil]-4-(fenil)tiyazol	8
Şekil 2.7. 1-(4-(3-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-2-(1-(piridin-3-il) etiliden)hidrazin	8
Şekil 2.8. 1-(2-Metilbenziliden)-2-[4-(4-florofenil)tiyazol-2-il]hidrazin	9
Şekil 2.9. (4-Süstitüe-tiyazol-2-il)hidrazin türevleri	9
Şekil 2.10. 4-Süstitüe-2-tiyazolilhidrazon türevleri	10
Şekil 2.11. Etil 2-(2-(disüstitüemetilen)hidrazinil)tiyazol-4-karboksilat türevleri	10
Şekil 2.12. 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamid	11
Şekil 2.13. (Z)-(R)-1-(4-(2,4-Diflorofenil)tiyazol-2-il)-2-(3 metilsiklopentiliden)hidrazin	11
Şekil 2.14. Piyrol-2-karboksaldehit (4-fenil-1,3-tiyazol-2-il)hidrazon	11
Şekil 2.15. 1-(4-(2-Bromofenil)tiyazol-2-il)-2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazin	12
Şekil 2.16. (E)-4-((2-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)hidrazino)metil)benzen-1,2-diol	12
Şekil 2.17. 4-(4-((2-(4-(2,4-Diflorofenil)tiyazol-2-il)hidraziniliden)metil)fenil)morfolin	13
Şekil 2.18. 1-(1-Siklopropiletiliden)-2-(4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazin	13
Şekil 2.19. 2-[2-(4-(3/4'-Metilpiperidin-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(3,4-hidroksifenil) türevleri	14
Şekil 2.20. 4-(3-Nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazon türevi	14
Şekil 2.21. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 H -inden-1-iliden) hidrazinil]tiyazol	15

Şekil 2.22. 2-(2-((6-Metoksinaftalen-2-il)metilen)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol	15
Şekil 4.1. 2-(Süstitüe benziliden)hidrazinkarbotiyoomit (1a-1f) sentezi	19
Şekil 4.2. 2-[2-(Süstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(süstitüe fenil)tiyazol (2a-2h)	19
Şekil 5.1. 2-(2-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoomit (1a)	23
Şekil 5.2. 2-(3-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoomit (1b)	23
Şekil 5.3. 2-(4-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoomit (1c).....	23
Şekil 5.4. 2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinkarbotiyoomit (1d)	24
Şekil 5.5. 2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoomit (1e).....	24
Şekil 5.6. 2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoomit (1f)	24
Şekil 5.7. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2a)	25
Şekil 5.8. Bileşik 2a 'ya ait ¹ H-NMR spektrumu	26
Şekil 5.9. Bileşik 2a 'ya ait ¹³ C-NMR spektrumu	26
Şekil 5.10. Bileşik 2a 'ya ait IR spektrumu	27
Şekil 5.11. Bileşik 2a 'ya ait kütle spektrumu	28
Şekil 5.12. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol (2b).....	29
Şekil 5.13. Bileşik 2b 'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	30
Şekil 5.14. Bileşik 2b 'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	30
Şekil 5.15. Bileşik 2b 'ye ait IR spektrumu.....	31
Şekil 5.16. Bileşik 2b 'ye ait kütle spektrumu.....	32
Şekil 5.17. 2-[2-(3-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2c)	33
Şekil 5.18. Bileşik 2c 'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.....	34
Şekil 5.19. Bileşik 2c 'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	34
Şekil 5.20. Bileşik 2c 'ye ait IR spektrumu.....	35
Şekil 5.21. Bileşik 2c 'ye ait kütle spektrumu.....	36
Şekil 5.22. 2-[2-(4-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2d)	37
Şekil 5.23. Bileşik 2d 'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 5.24. Bileşik 2d 'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	38
Şekil 5.25. Bileşik 2d 'ye ait IR spektrumu.....	39
Şekil 5.26. Bileşik 2d 'ye ait kütle spektrumu.....	40
Şekil 5.27. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2e)	41
Şekil 5.28. Bileşik 2e 'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 5.29. Bileşik 2e 'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	42
Şekil 5.30. Bileşik 2e 'ye ait IR spektrumu.....	43

Şekil 5.31. Bileşik 2e'ye ait APCI-MS spektrumu	44
Şekil 5.32. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol (2f)	45
Şekil 5.33. Bileşik 2f'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 5.34. Bileşik 2f'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu,	46
Şekil 5.35. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu	47
Şekil 5.36. Bileşik 2f'ye ait kütle spektrumu	48
Şekil 5.37. 2-[2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2g).....	49
Şekil 5.38. Bileşik 2g'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 5.39. Bileşik 2g'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	50
Şekil 5.40. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu.....	51
Şekil 5.41. Bileşik 2g'ye ait kütle spektrumu.....	52
Şekil 5.42. 2-[2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2h)	53
Şekil 5.43. Bileşik 2h'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 5.44. Bileşik 2h'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	54
Şekil 5.45. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu	55
Şekil 5.46. Bileşik 2h'ye ait kütle spektrumu	56
Şekil 5.47. 2-[2-(Sübstiütie benziliden)hidrazinil]-4-(sübstiüte fenil)tiyazol (2a-2h) türevlerinin sentezi	57
Şekil 5.48. 2-[2-(Sübstiütie benziliden)hidrazinil]-4-(sübstiüte fenil)tiyazol türevlerinin sentezi için tavsiye edilen reaksiyon mekanizması	58
Şekil 5.49. Aktif bileşiklerin MAO-B aktif cebindeki en iyi 2B ve 3B pozları.	64
Şekil 5.50. Aktif bileşiklerin AChE aktif cebindeki en iyi 2B ve 3B pozları.	66

KISALTMALAR DİZİNİ

¹³ C-NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
¹ H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
2B	: İki boyut
3B	: Üç boyut
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
AChEİ	: Asetilkolinesteraz inhibitörü
ADME	: Absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon
AH	: Alzheimer hastalığı
APCI-MS	: Atmosferik basınçta kimyasal iyonizasyon
Ar	: Aril
ATC	: Asetiltiyokolin iyodür
ATR	: Zayıflatılmış toplam yansıma
BChE	: Bütirikolinesteraz
CAS	: Katalitik aktif bölge
ChE	: Kolinesteraz
ChEİ	: Kolinesteraz inhibitörü
COMT	: Katekol- <i>O</i> -metiltransferaz
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DTNB	: 5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)
E.N.	: Erime noktası
ESI	: Electrospray ionization (Elektron sprey iyonizasyon)
EtOH	: Etanol
Ex/Em	: Flüoresan ölçüm değeri
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
HBA	: Hidrojen bağı alıcı sayısı
HBD	: Hidrojen bağı donörü sayısı
hMAO-A	: Rekombinant monoamino oksidaz A
hMAO-B	: Rekombinant monoamino oksidaz B
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi

İ.O.	: İlaç olabirlik
IC ₅₀	: İnhibisyon konsantrasyonu
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
LCMS-ITTOF	: Yüksek hızlı sıvı kromatografi ion trap / uçuş zamanlı kütle spektrometresi
Log K _p	: Deriden emilim kat sayısı (cm/sn)
Log P	: Partisyon katsayısı
M.A.	: Molekül ağırlığı
m/z	: Kütle yük oranı
MAO	: Monoamin oksidaz
MAO-A	: Monoamin oksidaz A
MAO-B	: Monoamin oksidaz B
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
MBE	: Mide-barsak sisteminden emilim seviyesi
PAS	: Periferel aktif bölge
PH	: Parkinson hastalığı
TPYA	: Topolojik polar yüzey alanı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

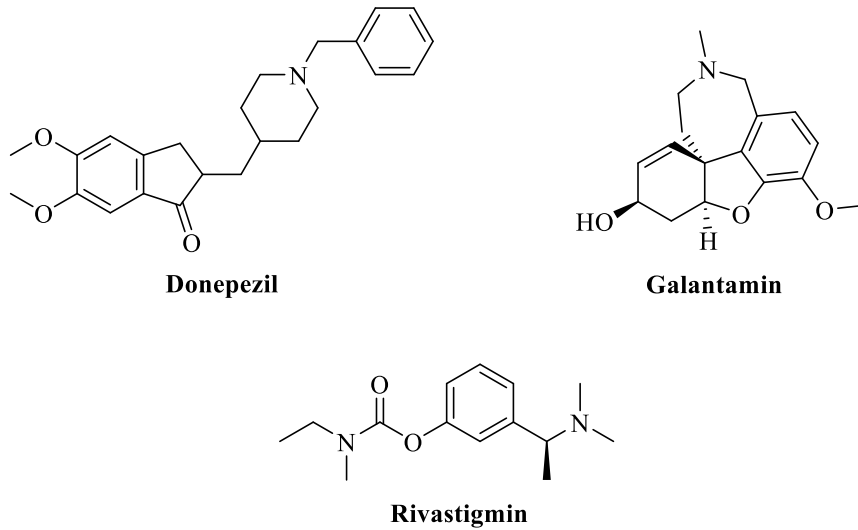
Kolinesterazlar (ChE), esas olarak bir nörotransmitter olan asetilkolinin (ACh) hidrolizini katalize eden bir enzim ailesidir. ChE'lar sinir iletiminin sonunda kolinerjik yolun restorasyonunda yer alırlar. Şu ana kadar tanımlanmış asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) olmak üzere iki ana ChE türü vardır [1]. AChE, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde çok sayıda kolinerjik yolda nörotransmitter asetilkolini hidrolize ederken, BChE asetilkolin dahil olmak üzere çeşitli kolin esterlerini hidrolize eder. AChE ve BChE, substrat spesifikliğı, enzim kinetiğı, beynin farklı bölgelerinde lokalizasyonu ve aktivite açısından önemli ölçüde farklılık gösterirler [2-4].

Alzheimer hastalığı (AH), günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici bozulmaya ek olarak bilişsel fonksiyonlarda ve hafızada bozulma ile kendini gösteren anksiyete ve depresyon gibi şiddetli davranışların eşlik ettiğı yaşa bağı kronik nörodejeneratif bir hastalıktır [5, 6]. 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından ilk Alzheimer vakası tanımlanmış ve 1910'da ise Kraepelin Alzheimer hastalığı terimini ortaya atmıştır [7, 8]. AH ile kolinerjik işlev arasındaki ilişki asetilkolin eksikliğı veya üretiminin azalması veya yükselmiş AChE aktivitesi olarak özetlenebilir. Bu azalmış nörotransmitter seviyesi, kolinerjik nörotransmisyonun bozulmasına neden olarak bilişsel yeteneklerin kaybına neden olur. Bütün bunlar genellikle kolinerjik artışın AH'ndaki bilişi iyileştireceğine işaret eder [8].

Parkinson Hastalığı (PH), substantia nigra pars compacta'nın dopaminerjik nöronlarının seçici kaybı ile karakterize, ilerleyici ve kronik bir nörolojik bozukluktur. PH istirahatte tremor, rijidite, akinezi (veya bradikinezi) ve postural instabilite gibi semptomlarla karakterizedir [9]. PH'nın tedavisi için dopaminerjik seviyeleri iyileştirmeye ve bu hastalıkla ilişkili fiziksel ve psikolojik morbiditeleri geciktiren dopaminerjik olmayan ilaçların belirlenmesine odaklanılmıştır. Bu tedavi stratejisi ise L-dopa, dopamin agonistleri, monoamin oksidaz-B (MAO-B) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri gibi dopaminerjik sistem üzerinde etkili olan ilaçları ve antikolinerjikler gibi dopaminerjik olmayan ilaçları içerir [10].

Alzheimer hastalarının beyinlerinde ölümden sonra ölçülen aktivitesi azalmış bir merkezi kolinerjik sistemin varlığı kolinerjik ilaçların klinik denemelerine yol açmıştır [11]. Kolinesteraz inhibitörleri (ChEI), Alzheimer hastalarında bilişsel ve nöropsikiyatrik bozuklukların altında yatan kolinerjik açığı azaltarak hastalığın semptomlarını hafifletir ve bu da hastanın hafızasını ve bilişsel işlevini geliştirir. Beyin

AChE'nin inhibisyonu, AH için ChEI tedavi stratejilerinin başlıca terapötik hedefi olmuştur. AH'nın şiddeti arttıkça BChE aktivitesi artarken AChE aktivitesi azalır. Bu nedenle, BChE'nin inhibisyonu AH tedavisinde ek faydalar sağlayabilir. Son kanıtlar AChE ve BChE'nin ACh aracılı nörotransmisyonu sonlandırmada 'klasik' ortak düzenleyici esteraaz işlevlerinin ötesinde rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Son 20 yılda birçok ChEI geliştirilmiştir. Donepezil, galantamin ve rivastigmin AH tedavisi için en çok kullanılan ticari ChEI'leridir. ChEI'leri esas olarak AH'nda semptomatik rahatlama sağlarken ve çoğunlukla hafif ila orta dereceli demansı tedavi etmek için kullanılmış olsa da glokom, myastenia gravis ve şizofreni gibi kronik psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de etkili oldukları kanıtlanmıştır. Bu nedenle, yeni ve daha etkili AChE inhibitörlerine ihtiyaç vardır [4, 12, 13].



Şekil 1.1. Kolinesteraz inhibitörü olan bazı ilaçlar

AH tedavisinde ilaç geliştirmek için yaygın olarak kullanılan stratejilerden birisi ChE ve MAO'ları inhibe ederek nörotransmitter seviyelerini eski haline getirmektir [10].

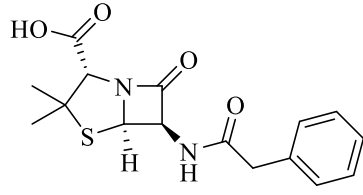
Monoamin oksidaz (MAO), nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin dış mitokondriyal membranında bulunan bir enzimdir. MAO, noradrenalin, adrenalin, dopamin, serotonin ve dolaylı olarak tiramin gibi endojen monoaminlerin oksidatif deaminasyonundan sorumludur. MAO-A ve MAO-B insanlarda bulunan MAO enzimleridir. MAO-A ve MAO-B, birincil rolleri aminlerin metabolizmasında ve nörotransmitter seviyelerinin ve hücre içi amin depolarının düzenlenmesi olan izoenzimlerdir. Serotonin ve noradrenalin birincil olarak MAO-A tarafından deamine

edilirken, feniletilamin MAO-B tarafından deamine edilir. MAO-A ve B'nin dağılımı vücutta değişiklik gösterir. Periferik dokuda, MAO-A aktivitesi baskınken beyinde MAO-B aktivitesi baskındır [14-16].

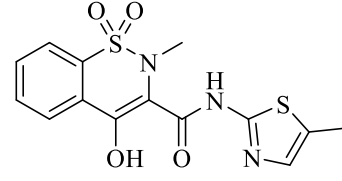
Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), nörotransmitterlerin deaminasyonunu veya metabolizmasını inhibe eder. MAOI'ler ayrıca seçicilikleri ile tanımlanır. Bazı inhibitörler MAO-A'yı (moklobemid), bazıları MAO-B'yi (pargilin ve selejilin) seçici olarak inhibe eder. Ancak bazı MAOI'leri seçici değildir (fenelzin, tranilspromin), hem MAO-A'yı hem de MAO-B'yi inhibe eder [15].

MAOI'leri esas olarak depresif bozuklukların tedavisi ve Parkinson hastalığının tedavisi, anksiyete bozuklukları ve Alzheimer hastalığı olan hastaları tedavi etmek için kullanılmaktadır [17].

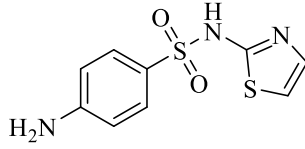
Medisinal kimyada tiyazol ve türevleri, geniş aktivite spektrumları ile iyi bilinen en aktif bileşik sınıfları arasındadır [18]. İlaç etken maddelerinin yapısında bulunan tiyazol halkasının, yapının ayrılmaz bir parçası olduğu bilinmektedir. Tiyazol halkası sülfatiyazol, ravukonazol, ritonavir, meloksikam, penisilin-G, tiazofurin, abafungin, bleomisin, pramipeksol, febuksostat, vitamin-B1 gibi ticari olarak pazarlanan ilaçlar dahil olmak üzere doğal olarak bulunan, tıbbi ve biyolojik olarak etkin çeşitli bileşiklerin yapısında bulunan temel bir çekirdektir [19-21]. Tiyazol türevlerinin antimikrobiyal aktivite [22], antibakteriyel aktivite [23], antifungal aktivite [23], antimalaryal aktivite [24], antitüberküler aktivite [25], antiviral aktivite [26], anti-inflamatuar aktivite [27], antidiyabetik aktivite [28], antikonvülsan aktivite [29], antioksidan aktivite [19], antikanser aktivite [30], kardiyovasküler aktivite [31] ve monoamin oksidaz inhibitörü [32] gibi çeşitli farmakolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca 2-hidrazinotiyazol türevlerinin monoamin oksidaz inhibitörü ve kolinesteraz inhibitörü aktivitesine dair çalışmalar mevcuttur [33].



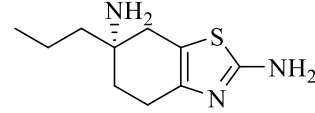
Penisilin G



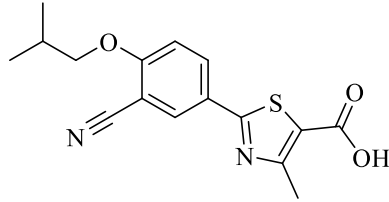
Meloksikam



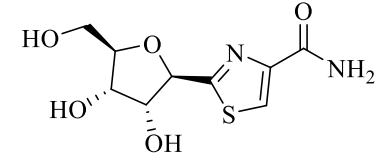
Sülfatiazol



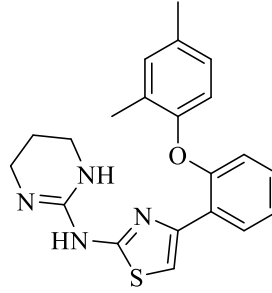
Pramipeksol



Febuksostat



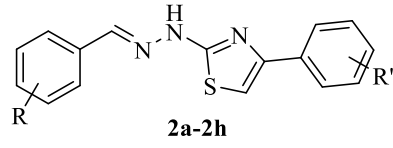
Tiazofurin



Abafungin

Şekil 1.2. Tiyazol halkası içeren bazı ilaçlar

Bütün bu bilgiler ışığında, bu yüksek lisans tezi kapsamında yeni 2-hidrazinotiyazol türevleri sentezlenmiş ve MAOI ve ChEI aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler (2a-2h) Şekil 1.3'de gösterilmiştir:

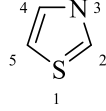


Bileşik	R	R'
2a	2-Cl	3,4-diCl
2b	2-Cl	3,4-diOH
2c	3-Cl	3,4-diCl
2d	4-Cl	3,4-diCl
2e	3,4-diCl	3,4-diCl
2f	3,4-diCl	3,4-diOH
2g	2-OH	3,4-diCl
2h	3-OH	3,4-diCl

Şekil 1.3. *Sentezlenen bileşikler*

2. KAYNAK BİLGİSİ

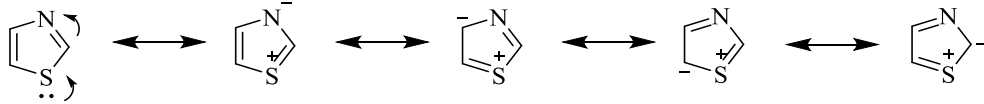
Tiyazol, kükürt ve azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiktir [34]. İlk olarak 1887'de Hantzsch ve Weber tarafından tanımlanmış, 1889'da, Popp tarafından yapısı doğrulanmıştır [35].



Şekil 2.1. 1,3-Tiyazol halkası ve numaralandırılması

Tiyazol ve ilgili bileşiklere 1,3-azoller denir ve izotiyazol adı verilen 1,2-azollerle izomeriktirler. Kokusu piridine benzeyen tiyazol açık ila soluk sarı renkli bir sıvıdır. Kaynama noktası 116-118°C olan tiyazolün çözünürlüğü suda çok az iken, alkol ve eterde çözünür [36, 37].

Tiyazol, kükürt atomundan yalnız bir çift elektronun delokalizasyonuna dayanan aromatik bir halkadır. Tiyazolün rezonans formları aşağıda gösterilmektedir [36].



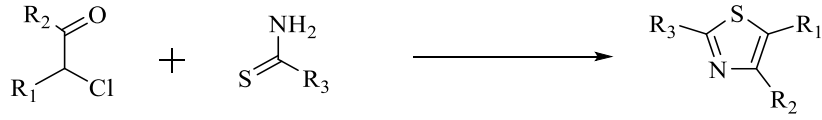
Şekil 2.2. Tiyazolün rezonans formları

Bütün bu özelliklerinin dışında süstitüe tiyazol bileşikleri, kararlılık ve başlangıç malzemesinin kolaylığı, hidrofilite ile geliştirilmiş lipit çözünürlüğü, bileşiklerinin kolay metabolize olması gibi bir dizi karakteristik özelliğe sahiptir [38].

2.1. Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri

2.1.1. Hantzsch sentezi

1889'da keşfedilen Hantzsch reaksiyonu, tiyazollerin en güvenilir sentez yollarından biri olmaya devam etmektedir [39]. Hantzsch sentezinde tiyoamit veya tiyoüre türevleri çeşitli α -halokarbonil bileşikleri ile süstitüe tiyazoller elde edilirler. Bu reaksiyon, tiyoamitler veya tiyoürelerdeki kükürt atomunun güçlü nükleofilitesinden dolayı gerçekleşir [40, 41].

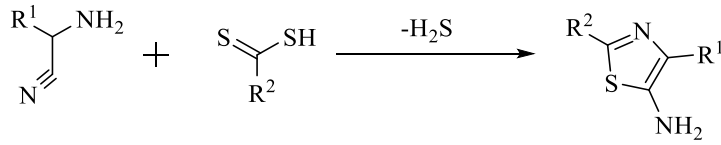


Şekil 2.3. Hantzsch sentezi

$R=Cl, Br$

2.1.2. Cook-Heilbron sentezi

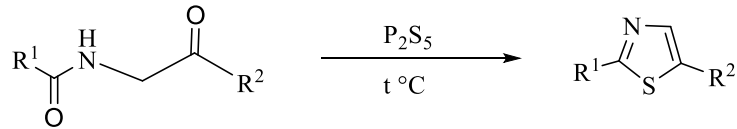
Cook-Heilbron sentez yöntemi, 2/4-disübstitüe edilmiş tiyazollerin sentezi için kullanılan genel bir reaksiyon yöntemidir. Cook-Heilbron sentezinde, α -aminonitriller ile ditiyoasitler ve karbondisülfürün esterleri, reaksiyona girdirilerek 5-aminotiyazol türevleri elde edilir [42].



Şekil 2.4. Cook-Heilbron sentezi

2.1.3. Gabriel sentezi

Gabriel sentez yöntemi ile α -açilamino keton bileşiklerinin 170°C 'de stokiyometrik miktarda fosfor pentasülfür ile reaksiyonu neticesinde 2-sübstitüe, 5-sübstitüe ve 2,5-sübstitüe alkil, aril ve alkoksi tiyazol türevi bileşikler sentezlenmektedir [43], [44].



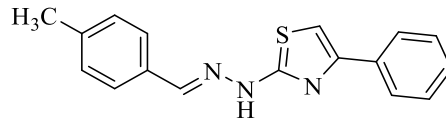
Şekil 2.5. Gabriel sentezi

2.2. Monoamin Oksidaz ve Kolinesteraz İnhibisyonu Aktivite Gösteren Tiyazol Türevleri

Raciti ve diğerleri (1995) tarafından bazı hidrazin-tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamının monoamin oksidaz inhibitör etkileri taranmıştır. Bileşiklerin bir kısmında MAO inhibitörü aktivite gözlenmiştir [45].

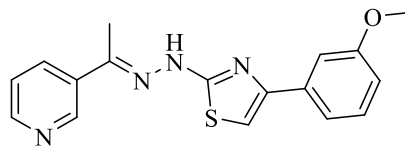
Cambria ve diğerleri (1999) tarafından bir dizi tiyazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitör etkileri ve seçiciliği açısından taranmış ve bileşiklerin tümünün, non-kompetitif tarzda MAO-B inhibisyonu gösterdiği bulunmuştur [46].

Chimenti ve diğerleri (2007) tarafından bir dizi 2-tiyazolilhidrazon türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitör etkileri ve seçiciliği açısından taranmıştır. Bileşiklerin tümünün, MAO-A için 5.92 ile 8.14 arasında ve MAO-B izoformları için 4.69 ile 9.09 arasında değişen pK_i değerleriyle hem MAO-A hem de MAO-B enzimlerine karşı yüksek aktivite gösterdiği, 2-[2-(4-metilbenziliden)hidrazinil]-4-(fenil)tiyazolün ise serinin en aktif seçici MAO-B inhibitörü olduğu bulunmuştur [47].



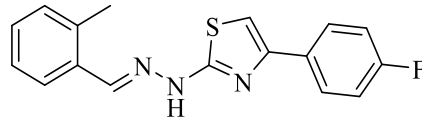
Şekil 2.6. 2-[2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil]-4-(fenil)tiyazol

Chimenti ve diğerleri (2010) tarafından bir dizi [4-(3-metoksifenil)-tiyazol-2-il]hidrazin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitör etkileri ve seçiciliği açısından taranmış ve çoğunun nanomolar aralıkta IC₅₀ değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. 1-(4-(3-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-2-(1-(piridin-3-il) etiliden)hidrazinin ise en güçlü ve seçici MAO-B inhibitörü olduğu bulunmuştur [48].



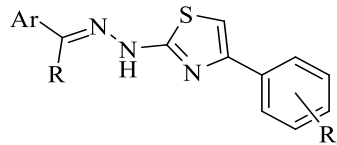
Şekil 2.7. 1-(4-(3-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-2-(1-(piridin-3-il) etiliden)hidrazin

Distinto ve diğerleri (2012) tarafından 1-ariliden-2-(4-feniltiyazol-2-il)hidrazinlerin halojenli türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler MAO inhibitörü aktivitesi açısından taranmış ve moleküler dinamik simülasyon ile hesaplamalı analiz yapılmıştır. Bileşiklerin bazıları, MAO-B'ye karşı inhibitör aktivite göstermiştir. 1-(2-Metilbenziliden)-2-[4-(4-florofenil)tiyazol-2-il]hidrazinin ise sentezlenen diğer bileşiklere göre MAO-B inhibitörü aktivitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca 1-ariliden-2-(4-feniltiyazol-2-il)hidrazin türevleri üzerinde yapılan analizler sonucunda edinilen bilgilerin yeni yüksek afiniteli MAO-B inhibitörlerinin geliştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmüştür [49].



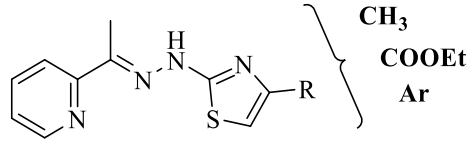
Şekil 2.8. 1-(2-Metilbenziliden)-2-[4-(4-florofenil)tiyazol-2-il]hidrazin

Secci ve diğerleri (2012) tarafından bir dizi (4-süstitüe-tiyazol-2-il)hidrazin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitörü etkisi ve seçiciliği açısından taranmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğu nanomolar aralıkta MAO-B inhibisyonu göstermiştir. Ayrıca referans ilaçlardan daha yüksek seçici MAO-B inhibisyonu gösterdiği bulunmuştur [50].



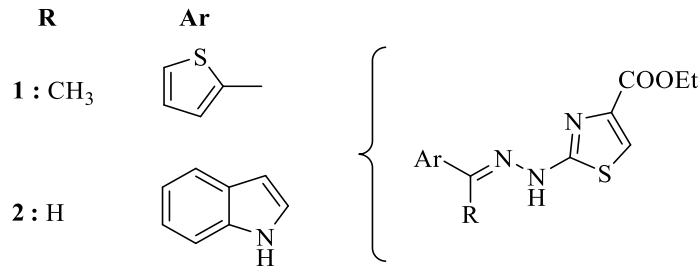
Şekil 2.9. (4-Süstitüe-tiyazol-2-il)hidrazin türevleri

Chimenti ve diğerleri (2013) tarafından bir dizi 4-süstitüe-2-tiyazolilhidrazon türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitörü etkisi ve seçiciliği açısından taranmıştır. Bileşiklerin çoğunun zayıf MAO-A inhibisyonu gösterdiği, çoğunun da seçici MAO-B inhibisyonu gösterdiği bulunmuştur [51].



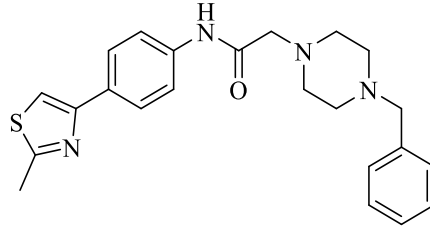
Şekil 2.10. 4-Süstitüe-2-tiyazolilhidrazon türevleri

Carradori ve diğerleri (2013) tarafından bir dizi hidrazotiyazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitörü etkisi ve seçiciliği açısından taranmıştır. Sentezlenen bileşiklerin tamamı orta veya iyi MAO-B inhibitör aktivite gösterirken hiçbiri MAO-A'yı inhibe edememiştir. En yüksek aktiviteyi gösterdiği tespit edilen bileşik **1** ve **2**'nin MAO-B'ye karşı referans ilaçlar olan iproniazid ve isatinden daha iyi bir seçicilik sergilediği bulunmuştur [52].



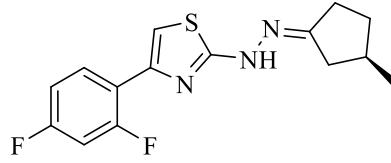
Şekil 2.11. Etil 2-(2-(disüstitüemetilen)hidrazinil)tiyazol-4-karboksilat türevleri

Yurttaş ve diğerleri (2013) tarafından bir dizi 2-(4-süstitüe, piperazin-1-il)-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamid türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamı AChE ve BChE enzimleri üzerindeki antikolinesteraz aktiviteleri açısından taranmıştır. Bileşiklerin BChE'ye karşı kayda değer inhibitör aktivite göstermediği ancak AChE'yi farklı derecelerde inhibe ettiği bulunmuştur. 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamidin ise AChE inhibisyonu açısından referans ilaç olan donepezilden 5 kat daha etkili olduğu bulunmuştur [53].



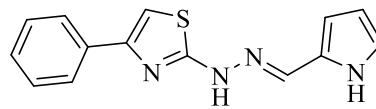
Şekil 2.12. 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamid

D'Ascenzio ve diğerleri (2014) tarafından bir dizi 4-aril-2-sikloalkilidenhidraziniltiyazolün 2-metilsiklopentil ve 3-metilsiklopentil türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitörü etkisi ve seçiciliği açısından taranmıştır. Bileşiklerin tamamının nanomolar aralıkta MAO-B'yi inhibe ettiği bulunmuştur. Genel olarak, 2-metilsiklopentiliden türevlerinin MAO-B'ye karşı daha iyi inhibitörler olduğu bulunmuştur. (Z)-(R)-1-(4-(2,4-Diflorofenil)tiyazol-2-il)-2-(3 metilsiklopentiliden) hidrazin ise iyi MAO-B seçiciliği ile referans ilaç olan selejilinden daha yüksek bir inhibitör aktivite göstermiştir [54].



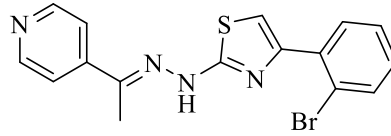
Şekil 2.13. (Z)-(R)-1-(4-(2,4-Diflorofenil)tiyazol-2-il)-2-(3 metilsiklopentiliden)hidrazin

Özkay ve diğerleri (2014) tarafından bir dizi 1-sübstitüe pirol-2-karboksaldehit(4-(4-sübstitüe fenil)-1,3-tiyazol-2-il)hidrazon türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antikolinesteraz aktiviteleri taranmış ve bileşiklerin çoğunun zayıf ve orta antikolinesteraz aktivite gösterdiği bulunmuştur. Pirol-2-karboksaldehit (4-fenil-1,3-tiyazol-2-il)hidrazon ise diğer bileşiklere göre daha yüksek aktivite göstermiştir ancak bileşiklerin hiçbiri standart ilaç donepezil kadar aktivite göstermemiştir [55].



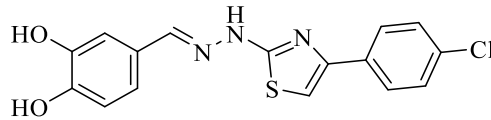
Şekil 2.14. Pirol-2-karboksaldehit (4-fenil-1,3-tiyazol-2-il)hidrazon

D'Ascenzio ve diğeri (2015) tarafından bir dizi (tiyazol-2-il)hidrazon türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamı MAO inhibitör etkileri ve seçiciliği açısından taranmıştır. Ayrıca, en aktif ve seçici MAO-B inhibitörü aktivitesi gösteren bileşiklerden seçilen (tiyazol-2-il)hidrazon türevlerinin antikolinesteraz aktivitesi de araştırılmıştır. Güçlü MAO-B inhibitör aktive gösteren 1-(4-(2-bromofenil)tiyazol-2-il)-2-(1-(piridin-4-il)etiliden) hidrazin'in düşük mikromolar aralıkta AChE'yi rekabetçi bir mekanizma ile inhibe ettiği bulunmuştur. 1-(4-(2-Bromofenil)tiyazol-2-il)-2-(1-(piridin-4-il)etiliden) hidrazin molekülünün MAO-B ve AChE'a karşı ikili inhibitör etkisinin olduğu saptanmıştır [56].



Şekil 2.15. 1-(4-(2-Bromofenil)tiyazol-2-il)-2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazin

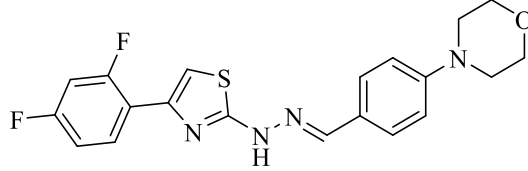
Rahim ve diğeri (2015) tarafından bir dizi tiyazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri açısından taranmıştır. Bileşiklerin aktivitesi standart bileşik olan eserin ($IC_{50}:0.04 \pm 0.0001 \mu M$) ile karşılaştırıldığında $21.3 \pm 0.08 \mu M$ ile $452.1 \pm 0.27 \mu M$ arasında değişen IC_{50} değerleriyle AChE inhibisyonu göstermiştir. Bileşikler genel olarak orta ile iyi aktivite göstermiştir. (E)-4-((2-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)benzen-1,2-diol ise en iyi aktivite gösteren bileşik olarak bulunmuştur [57].



Şekil 2.16. (E)-4-((2-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)hidrazino)metil)benzen-1,2-diol

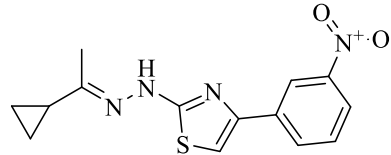
Can ve diğeri (2018) tarafından bir dizi tiyazolilhidrazin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitör etkileri ve seçiciliği açısından taranmış ve MAO-A'ya karşı seçici inhibisyon potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 4-(4-((2-(4-(2,4-diflorofenil)tiyazol-2-il)hidraziniliden)metil)fenil)morfolinin ($IC_{50}: 0.011 \mu M$) MAO-A inhibisyonunun referans ilaç moklobemide ($IC_{50}: 6.061 \mu M$) kıyasla daha

iyi olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu bileşik için iyi bir ADME profili öngörülmüş ve sitotoksik ve genotoksik olmadığı tespit edilmiştir [58].



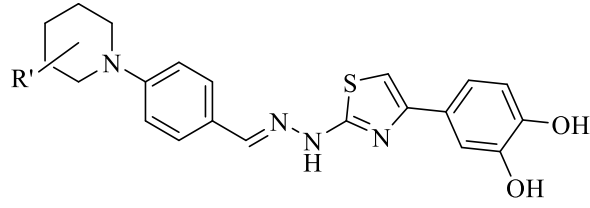
Şekil 2.17. 4-(4-((2-(4-(2,4-Diflorofenil)tiyazol-2-il)hidraziniliden)metil)fenil)morfolin

Carradori ve diğerleri (2018) tarafından bir dizi 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il hidrazon türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamı MAO, AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri açısından taranmıştır. Tüm bileşiklerin MAO-B üzerinde umut verici IC₅₀ değerleriyle inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca her iki ChE izoenziminin de orta derecede inhibitörü olduğu gösterilmiştir. 1-(1-Siklopropiletiliden)-2-(4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazinin ise serideki en güçlü MAO-B inhibitörü olduğu ve inhibisyonun rekabetçi ve tersinir olduğu gösterilmiştir [59].



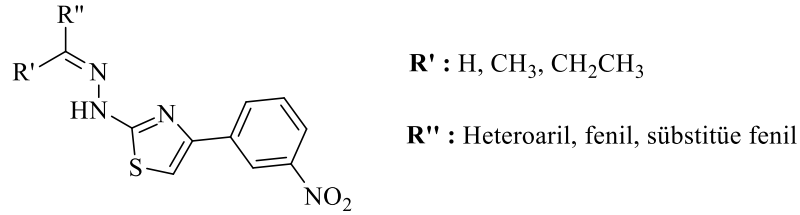
Şekil 2.18. 1-(1-Siklopropiletiliden)-2-(4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazin

Sağlık ve diğerleri (2019) tarafından bir dizi tiyazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitör etkileri ve seçiciliği açısından taranmıştır. Bileşiklerin çoğu, MAO-A ve MAO-B'ye karşı dikkate değer bir inhibitör aktivite gösterdi. IC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında, aktif türevlerin genel olarak MAO-B enzimi üzerinde seçicilik sergiledikleri görüldü. Ancak 2-[2-(4-(3/4'-metilpiperidin-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(3,4-hidroksifenil)tiyazol türevleri MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı en aktif türevler olarak bulunmuştur [60].



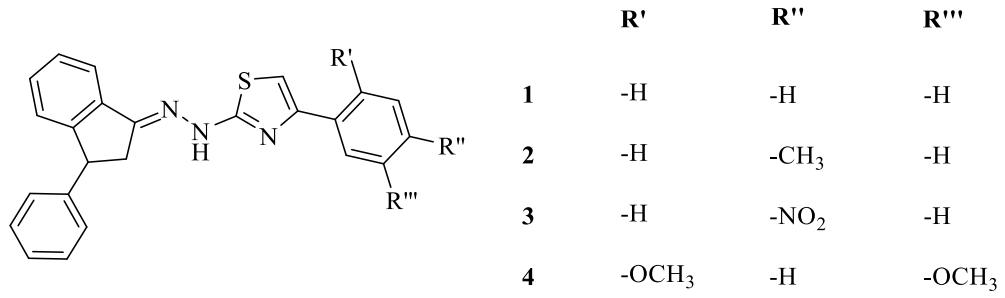
Şekil 2.19. 2-[2-(4-(3'/4'-Metilpiperidin-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(3,4-hidroksifenil) türevleri

Secci ve diğerleri (2019) tarafından bir dizi 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazon türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO inhibitör etkileri açısından taranmıştır. Yapılan taramalar sonucunda bileşiklerin seçici MAO-B inhibitörü aktivitesi olduğu bulunmuş ve 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazon türevlerinin, nanomolar aralıkta olan IC_{50} değerleri ile güçlü MAO-B inhibitörü tasarlamak için önemli bir yapı olduğu bulunmuştur [61].



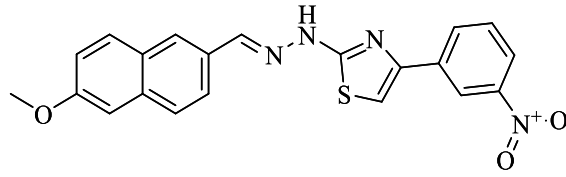
Şekil 2.20. 4-(3-Nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazon türevi

Ateş ve diğerleri (2021) tarafından bir dizi 4-(süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden) hidrazinil]tiyazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü MAO ve AChE inhibitör etkileri açısından taranmıştır. Tarama sonucunda 10^{-3} M konsantrasyonda en fazla bileşik **1** (%42.33) ve bileşik **2** (%42.39)'nin AChE enzimi üzerinde; bileşik **3** (%75.42) ve bileşik **4** (%60.33)'ün MAO-B üzerinde inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur [33].



Şekil 2.21. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 H -inden-1-iliden) hidrazinil]tiyazol

Evren ve diğerleri (2022) tarafından bir dizi 2-(2-((6-metoksinaftalen-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü monoamin oksidaz inhibitör etkileri açısından taranmış ve dizide MAO-A ve MAO-B'yi güçlü bir şekilde inhibe eden seçici bileşikler bulunmuştur. 2-(2-((6-Metoksinaftalen-2-il)metilen)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazolün ise MAO-A ve MAO-B'ye karşı kuvvetli bir şekilde inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur [32].



Şekil 2.22. 2-(2-((6-Metoksinaftalen-2-il)metilen)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

2-Hidroksibenzaldehit	: Merck, Almanya
2-Kloro-3',4'-dihidroksiasetofenon	: Merck, Almanya
2-Klorobenzaldehit	: Merck, Almanya
3,4-Dikloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
3,4-Diklorobenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
3-Hidroksibenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
3-Klorobenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Klorobenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)	: Sigma-Aldrich, Almanya
AChE-E.C.3.1.1.7, electric eel	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ampliflu™ Red	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetiltiyokolin iyodür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetilsülfoksit-D6	: Merck, Almanya
Donepezil	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil alkol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Jelatin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Moklobemid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	: Merck, Almanya
Selejilin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F ₂₅₄ İTK plağı	: Merck, Almanya
Sodyum bikarbonat	: Merck, Almanya
Takrin	: Sigma-Aldrich, Almanya

Tiramin : Sigma-Aldrich, Almany

Tiyosemikarbazit : Merck, Almany

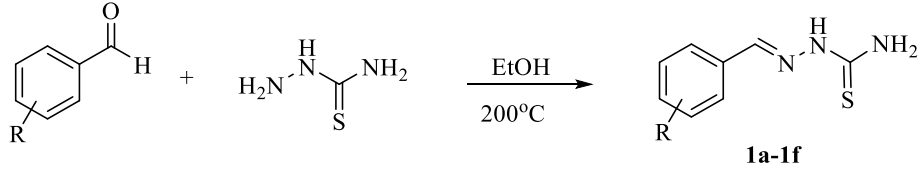
3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Etüv	: Heraeus, Almanya
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-IS, Japonya
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Kütle spektrometresi	: Advion, Compact Mass Spectrometer, ABD
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222a2-60), Güney Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

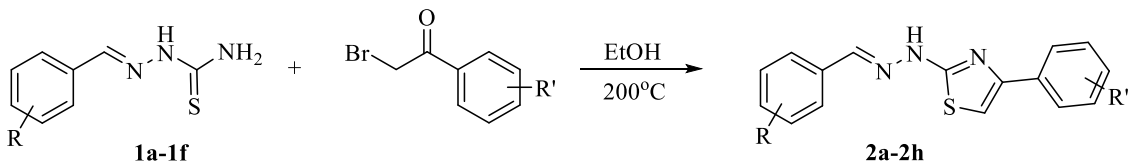
4.1.1. 2-(Süstitüe benziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1a-1f) türevlerinin sentezi (Yöntem A)



Şekil 4.1. 2-(Süstitüe benziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1a-1f) sentezi

Uygun aldehit türevinden 0.011 mol alınarak yaklaşık 30 mL etil alkol içinde tamamen çözülerek içerisine 0.011 mol tiyosemikarbazit eklenmiştir. Bu karışım geri çeviren soğutucuda 200°C'de 6-8 saat kaynatılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (İTK) kontrolüyle reaksiyona son verilmiştir. Ardından çöken ham ürün süzülerek alkolden süzölmüş, kurutulmuştur. Etanolden kristallendirilmiştir.

4.1.2. 2-[2-(Süstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(süstitüe fenil)tiyazol (2a-2h) türevlerinin sentezi (Yöntem B)



Şekil 4.2. 2-[2-(Süstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(süstitüe fenil)tiyazol (2a-2h)

2-Benziliden hidrazin karbotiyoamit türevlerinin her birinden ayrı ayrı 0.3 g alınmış ve yaklaşık 100 mL etil alkol içerisinde tamamen çözülerek içerisine uygun miktarda seçilen asetofenon türevi eklenmiştir. Bu karışım geri çeviren soğutucuda 200°C'de 24-36 saat kaynatılmıştır. İTK kontrolüyle reaksiyona son verilmiştir. Ardından çökelek süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Etanolden kristallendirilmiştir.

4.2. Erime Derecesi Tayini

Yapılan çalışmalar sonucunda sentezi gerçekleştirilen bileşikler için Mettler Toledo-MP90 Melting Point System cihazı kullanılarak erime noktası tayini yapılmıştır. Toz haline getirilen sentezlenen bileşikler bir ucu açık kılcal borulara 0.5 cm kadar konularak cihazın haznelere yerleştirilerek değerler bulunmuştur.

4.3. ¹H-NMR Spektrumlarının Eldesi

Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, takriben 15-20 mg kadar toz haline getirilmiş maddenin dimetilsülfoksit (DMSO-*d*₆) içerisindeki çözeltisine tetrametisilan (TMS) ilave edilmesi ile Bruker 300 MHz'lik NMR spektrofotometre cihazı kullanılarak tayin edilmiştir.

4.4. ¹³C-NMR Spektrumlarının Eldesi

Sentezlenen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, takriben 15-20 mg kadar toz haline getirilmiş maddenin dimetilsülfoksit (DMSO-*d*₆) içerisindeki çözeltisine tetrametisilan (TMS) ilave edilmesi ile Bruker 75 MHz'lik NMR spektrofotometre cihazı kullanılarak saptanmıştır.

4.5. IR Spektrumlarının alınması

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak, bileşik numunelerinin toz halinde ATR ataçmanına uygulanmasıyla elde edilmiştir.

4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları, bileşik numunelerinin metanol:asetonitril (1:1) içerisinde bulunan çözeltileri LCMS-IT-TOF cihazı kullanılarak elektron sprej yöntemi (ESI) ile elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden bazılarının kütle spektrumları APCI-MS metodu kullanılarak elde edilmiştir. APCI-MS metodu ise atmosferik basınçta gaz fazı iyon molekül reaksiyonlarına dayanan bir iyonizasyon tekniğidir.

4.7. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antikolinesteraz aktiviteleri AChE enzimi üzerinde modifiye Ellman metoduna göre gerçekleştirilmiştir [62]. AChE enzimi (E.C.3.1.1.7, electric eel) %1'lik jelatin çözeltisi içerisinde 2.5 U/mL'ye seyreltilerek kullanılmıştır. 140 µL fosfat tamponuna (pH 8 ± 0.1) 10⁻¹-10⁻⁶ mM konsantrasyon aralığında %2 DMSO içinde hazırlanan AChE veya BChE çözeltisi (20 µL) ve bileşik

çözeltisi (20 µL) eklenmiş ve 25°C'de 5 dakika inkübe edilmiştir. Enzim-inhibitör karışımına 5-5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit (DTNB) (20 uL) ve asetiltiyokolin iyodür ATC (10 uL) eklenerek reaksiyon başlatıldı. Bu enzimatik tahlilde kullanılan bütün çözeltiler -20°C'de muhafaza edilmiş, deneylerin gerçekleştirilmesinin hemen öncesinde oda sıcaklığına getirilmiştir. Kuyucuklardaki çözeltilerin karışması sağlanmasının ardından etüvde 15 dakika inkübe edilmiştir. 412 nm'de absorban okuması yapılmıştır. Testler 10^{-3} M ve 10^{-4} M konsantrasyonda uygulanmış ve deneyler dört kez tekrarlanmıştır.

4.8. Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin tamamının MAO enzim inhibitör aktivitesi florometrik metot ile test edilmiştir [60]. Bileşiklerin MAO enzim inhibitör aktivitesi, Ampliflu™ Red MAO test kiti ve rekombinant hMAO izoformları kullanılarak tiraminden hidrojen peroksit (H₂O₂) üretimi üzerindeki etkileri ölçülerek araştırılmıştır. MAO izoformları tarafından katalize edilen H₂O₂ üretimi, H₂O₂ ile reaksiyona giren floresan olmayan ve oldukça hassas bir prob olan Ampliflu™ Red reaktifi kullanılarak tespit edilebilir [52]. Bu enzimatik tahlilde, günlük olarak hazırlanan üç farklı çözelti kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler ve referans ajanlar, %2 DMSO içinde 10^{-3} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda (her konsantrasyon için 10 mL) hazırlanmıştır. Rekombinant hMAO-A (0.5 U/mL) ve rekombinant hMAO-B (0.64 U/mL) enzimleri fosfat tamponunda çözündürülmüş ve son hacimleri 10 mL'ye ayarlanmıştır. Horseradish peroksidaz (200 U/mL, 100 µL), Ampliflu™ Red (20 mM, 200 µL) ve tiramin (100 mM, 200 µL) fosfat tamponunda çözündürülmüş ve son hacim 10 mL'ye ayarlanmıştır. İnhibitör (20 uL/kuyucuk) ve hMAO-A (100 uL/kuyucuk) veya hMAO-B (100 uL/kuyucuk) çözeltileri, düz siyah tabanlı 96 oyuklu mikro test plakasına eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Bu inkübasyon periyodundan sonra çalışma solüsyonu (100 µL/kuyucuk) eklenerek reaksiyon başlatılmış, karışım 30 dakika boyunca 37°C'de inkübe edilmiş ve 5 dakikalık aralıklarla floresan (Ex/Em = 535/587 nm) ölçüm yapılmıştır. Deneyler dört kez tekrarlanmıştır.

4.9. Moleküler Docking Çalışmaları

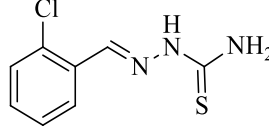
AChE ve MAO-B enzimlerinin aktif ceplerinde aktif olarak belirlenen maddelerin bağlanma şeklinin tanımlamak için *in silico* prosedür kullanılarak moleküler docking çalışmaları yapıldı. X-ışını kristal yapıları (PDB ID: 4EY7 ve 2V5Z), Protein Data Bank sunucusundan (www.pdb.org, erişilen 28 Mart 2021) indirilmiştir.

Reseptör yapıları Schrödinger ara yüzü kullanılarak oluşturulmuş ve daha sonra Schrödinger Suite versiyon 2020-3 Protein Hazırlama Sihirbazı Maestro (Maestro, Schrödinger, LLC, in New York, NY, 2020) standart protokolünde hazırlanmıştır. Moleküllerin pH değerleri 7.4 ± 1.0 'e ayarlanıp atom tiplerini doğru şekilde atamak üzere LigPrep modülü (LigPrep, Schrödinger, LLC, in, New York, NY, 2020) kullanılmış ve yapılara hidrojen atomları eklenmiştir. Aktif bölge haritalandırması, Glide modülü (Glide, Schrödinger, LLC, in, New York, NY, 2020) kullanılarak oluşturulmuş ve docking işlemleri standart hassas yerleştirme parametreleri (SP) kullanılarak yapılmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Sentez Çalışmaları

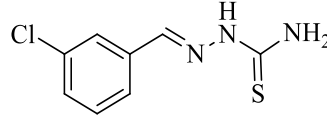
5.1.1. 2-(2-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1a)



Şekil 5.1. 2-(2-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1a)

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %63. Deneysel E.n: 185-186°C; literatür E.n: 183-185°C [63].

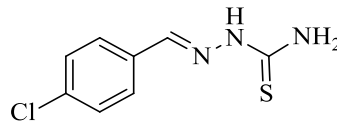
5.1.2. 2-(3-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1b)



Şekil 5.2. 2-(3-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1b)

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %58. Deneysel E.n: 199-200°C; literatür E.n: 198-199°C [64].

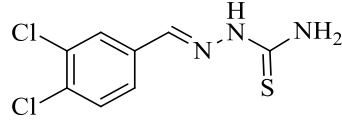
5.1.3. 2-(4-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1c)



Şekil 5.3. 2-(4-Klorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1c)

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %67. Deneysel E.n: 219-220°C; literatür E.n: 210-211°C [64].

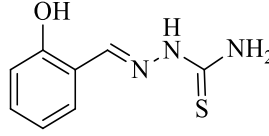
5.1.4. 2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamid (1d)



Şekil 5.4. 2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinkarbotiyoamid (1d)

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %71. Deneysel E.n: 215-218°C; literatür E.n: 205-206°C [65].

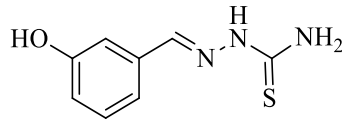
5.1.5. 2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamid (1e)



Şekil 5.5. 2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamid (1e)

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %67. Deneysel E.n: 236-237°C; literatür E.n: 230-232°C [66].

5.1.6. 2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamid (1f)

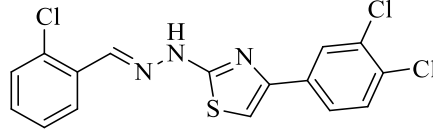


Şekil 5.6. 2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamid (1f)

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %60. Deneysel E.n: 157-158°C; literatür E.n: 168-170°C [67].

5.2. Sonuç Maddelerinin Sentezi

5.2.1. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2a)



Şekil 5.7. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2a)

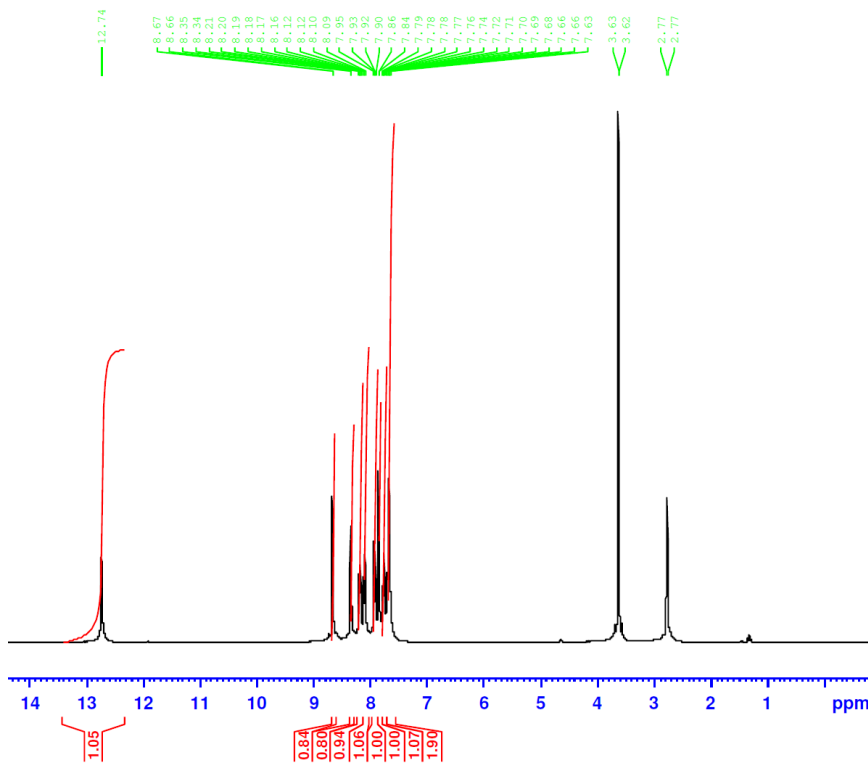
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %65. Deneysel E.n: 180-182°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.63-7.69 (2H, m, Ar-H), 7.74-7.79 (1H, m, Ar-H), 7.84-7.86 (1H, m, Ar-H), 7.90-7.95 (1H, m, Ar-H), 8.11 (1H, dd, J:8 Hz, 2 Hz, Ar-H), 8.16-8.21 (1H, m, Ar-H), 8.34-8.35 (1H, m, Ar-H), 8.66 (1H, s, Ar-H), 12.73 (1H, yayvan, N-H).

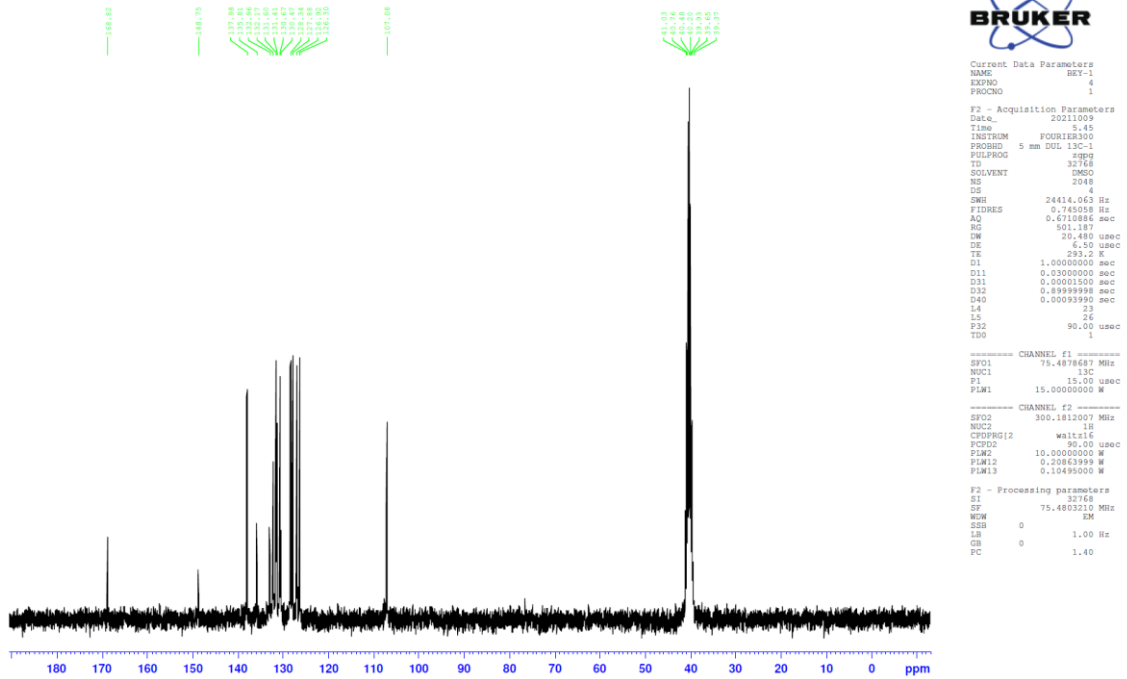
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 107.08, 126.30, 126.92, 127.88, 128.34, 130.47, 131.41, 131.60, 132.96, 135.81, 137.98, 148.75, 168.82.

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3172.90 (N-H gerilim bandı), 3159.40-3059.10 (Aromatik C-H gerilmeleri), 2910.58-2791.0 (Alifatik C-H gerilmeleri), 1597.06-1573.91 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 931.62-725.23 (1,2-disübstitüe benzen ve 1,3,4-trisübstitüe düzlem dışı deformasyon bandı).

HRMS (*m/z*): [M+H]⁺: C₁₆H₁₀Cl₃N₃S için hesaplanan: 381.9750, bulunan: 381.9734.



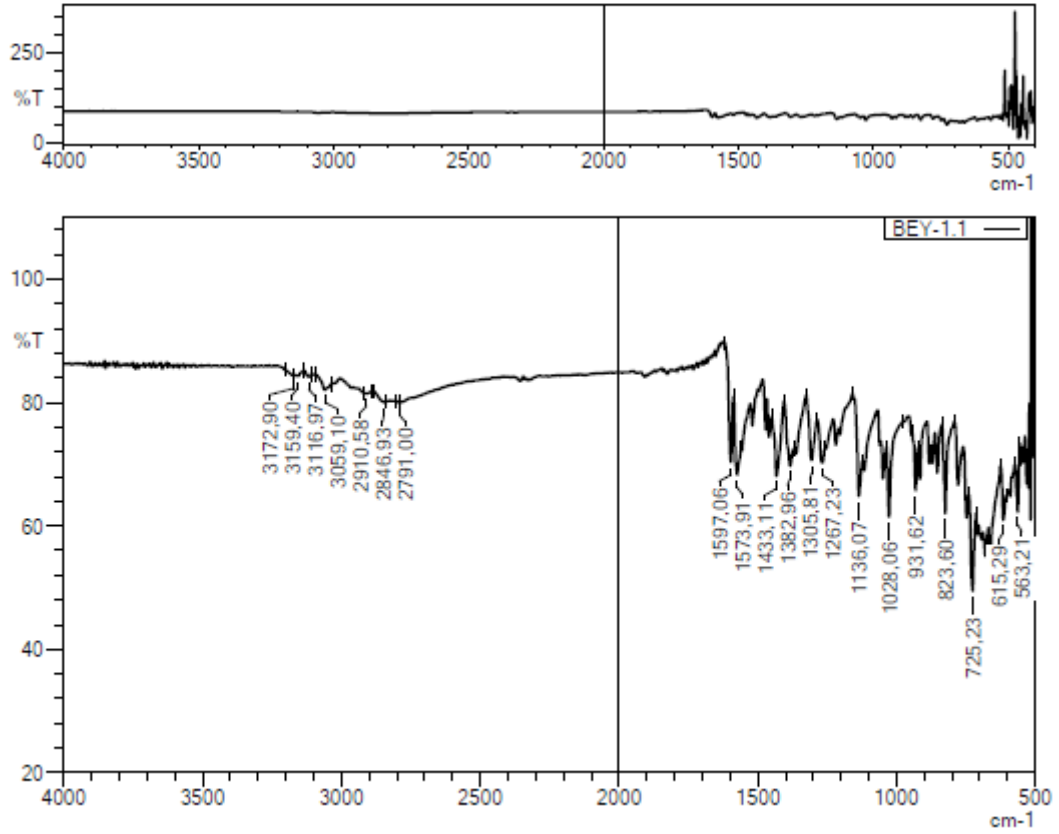
Şekil 5.8. Bileşik 2a'ya ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.9. Bileşik 2a'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 13:43:01
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MAŞAÜSTÜLEYLA YURTDAŞ\BEY SERİSİ\BEY-1.1.lspd
Spectrum name	BEY-1.1
Sample name	BEY-1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.10. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\BEY-4_103.lcd

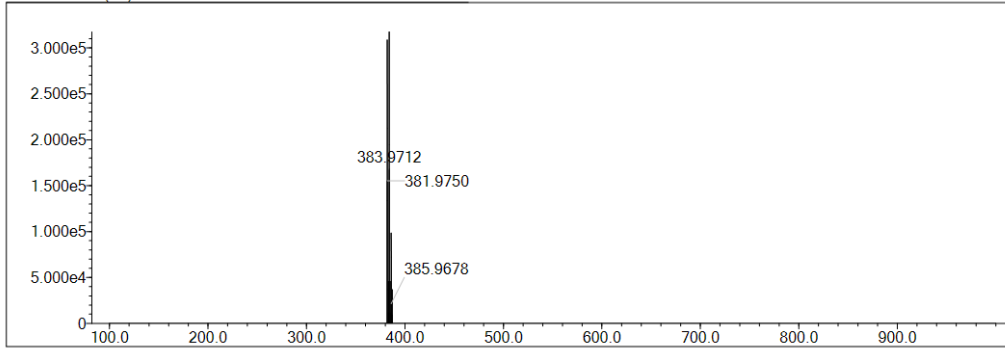
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	4	Pd	2	0	0	
N	3	0	10	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

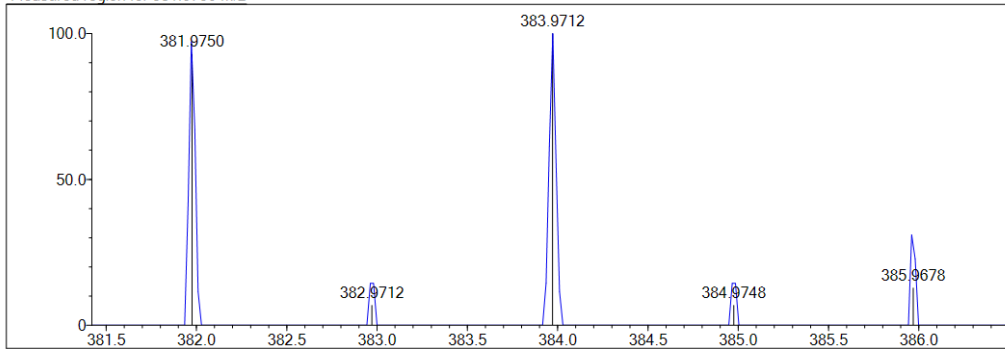
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

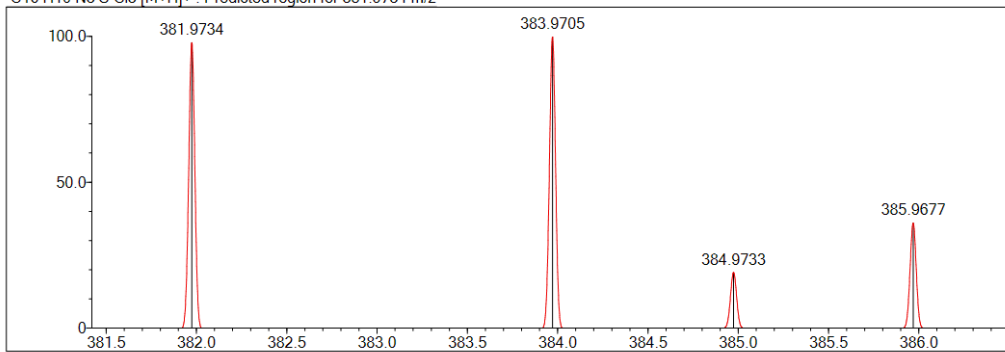
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 0.707 -> 0.707 Scan#: 107 -> 107



Measured region for 381.9750 m/z



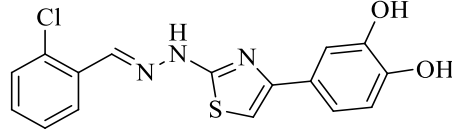
C16 H10 N3 S Cl3 [M+H]+ : Predicted region for 381.9734 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	62.42	C16 H10 N3 S Cl3	[M+H] ⁺	381.9750	381.9734	1.6	4.19	67.83	12.0

Şekil 5.11. Bileşik 2a'ya ait kütle spektrumu

5.2.2. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol (2b)



Şekil 5.12. 2-[2-(2-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol (2b)

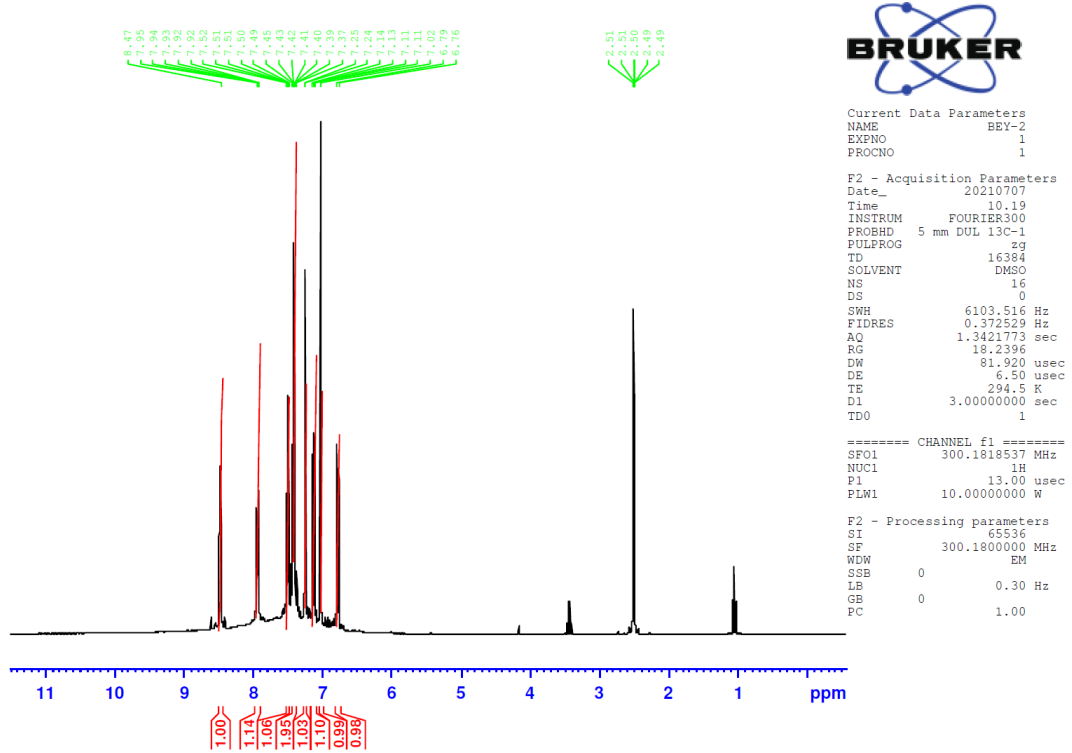
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %68. Deneysel E.n: 201-204°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 6.78 (1H, d, J:8.20 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, s, Ar-H), 7.12 (1H, dd, J:8.15 Hz ve 2.20 Hz, Ar-H), 7.25 (1H, d, J:2.15 Hz, Ar-H), 7.39-7.43 (2H, m, Ar-H), 7.49-7.52 (1H, m, Ar-H), 7.92-7.95 (1H, m, Ar-H), 8.47 (1H, yayvan s, Ar-H).

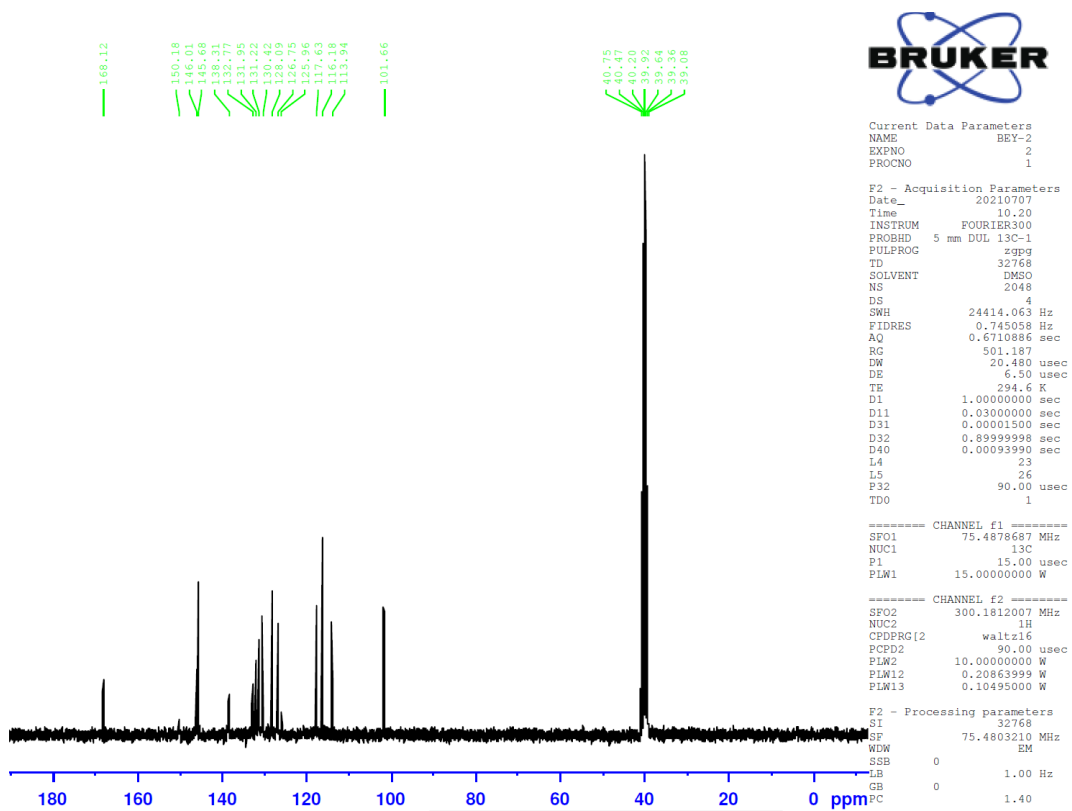
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 101.66, 113.94, 116.18, 117.63, 125.96, 126.75, 128.09, 130.42, 131.22, 131.95, 132.77, 138.31, 145.68, 146.01, 150.18, 168.12.

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3325.28-3211.48 (O-H ve N-H gerilim bandı), 3072.60 (Aromatik C-H gerilmesi), 1624.06-1525.69 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 823.60-761.88 (1,2-disüstitüe ve 1,3,4-trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

HRMS (*m/z*): [M+H]⁺: C₁₆H₁₂ClN₃O₂S için hesaplanan: 346.0412, bulunan: 346.0414.



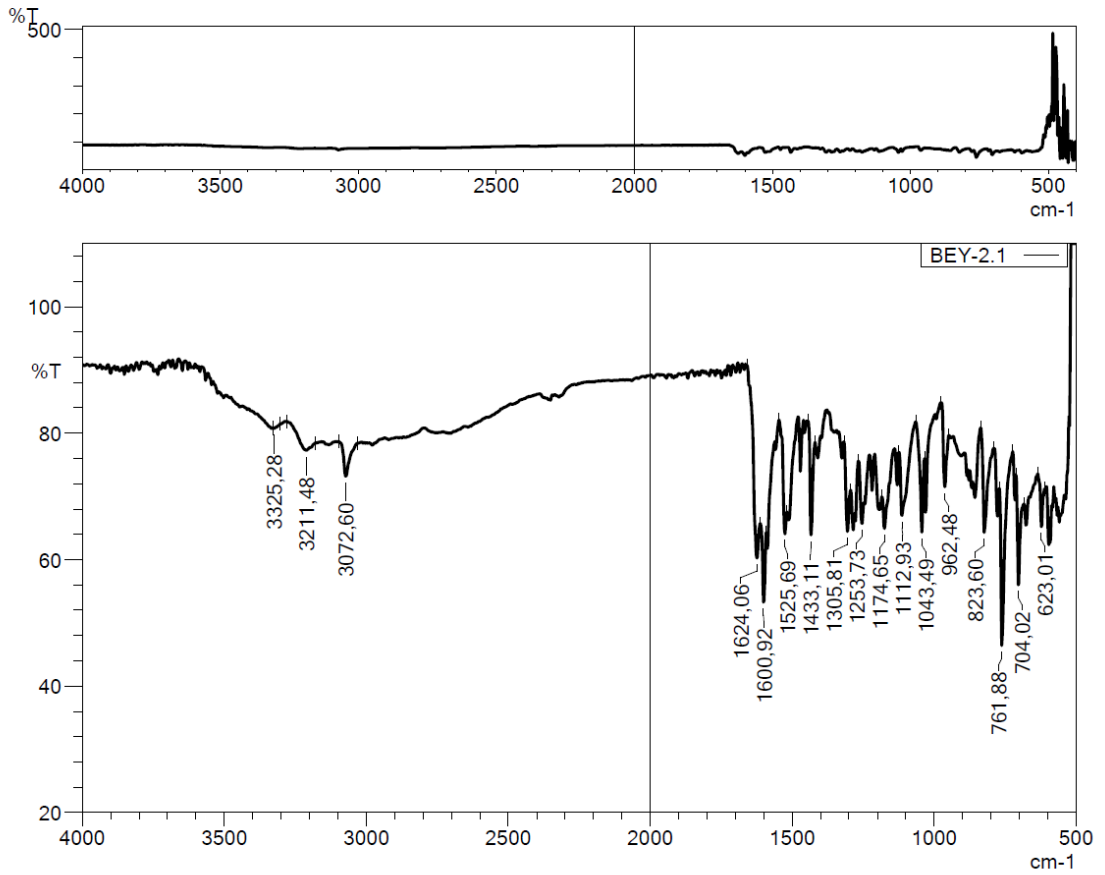
Şekil 5.13. Bileşik 2b'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.14. Bileşik 2b'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 13:56:27
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\BEY SERİSİ\BEY-2.1.ispd
Spectrum name	BEY-2.1
Sample name	BEY-2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.15. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\BEY-2_101.lcd

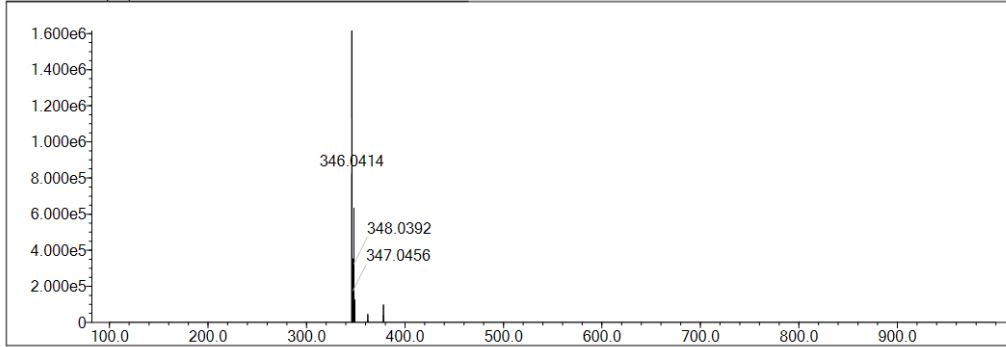
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	10	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

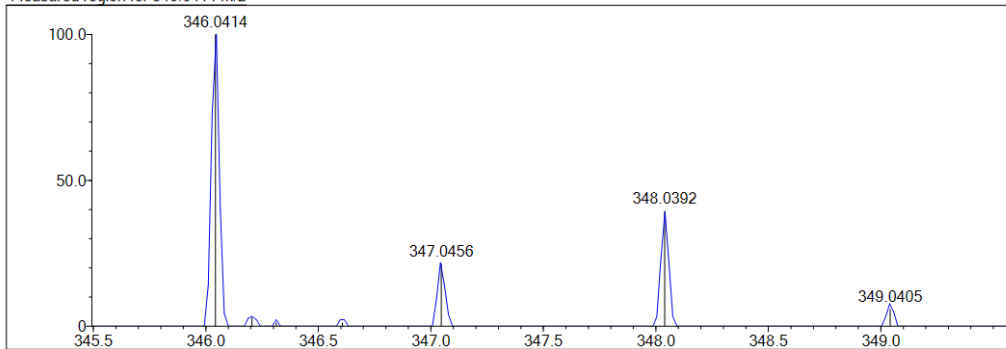
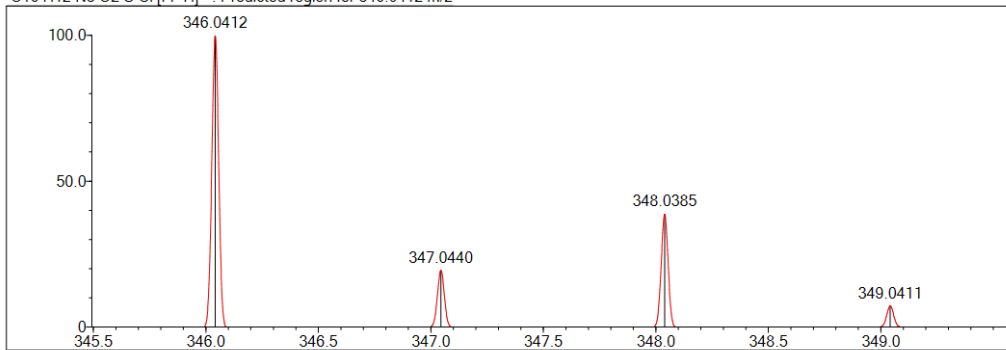
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.813 -> 4.813 Scan#: 723 -> 723



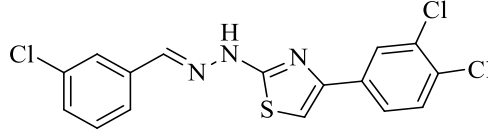
Measured region for 346.0414 m/z

C16 H12 N3 O2 S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 346.0412 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	88.50	C16 H12 N3 O2 S Cl	[M+H] ⁺	346.0414	346.0412	0.2	0.58	88.50	12.0

Şekil 5.16. Bileşik 2b'ye ait kütle spektrumu

5.2.3. 2-[2-(3-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2c)



Şekil 5.17. 2-[2-(3-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2c)

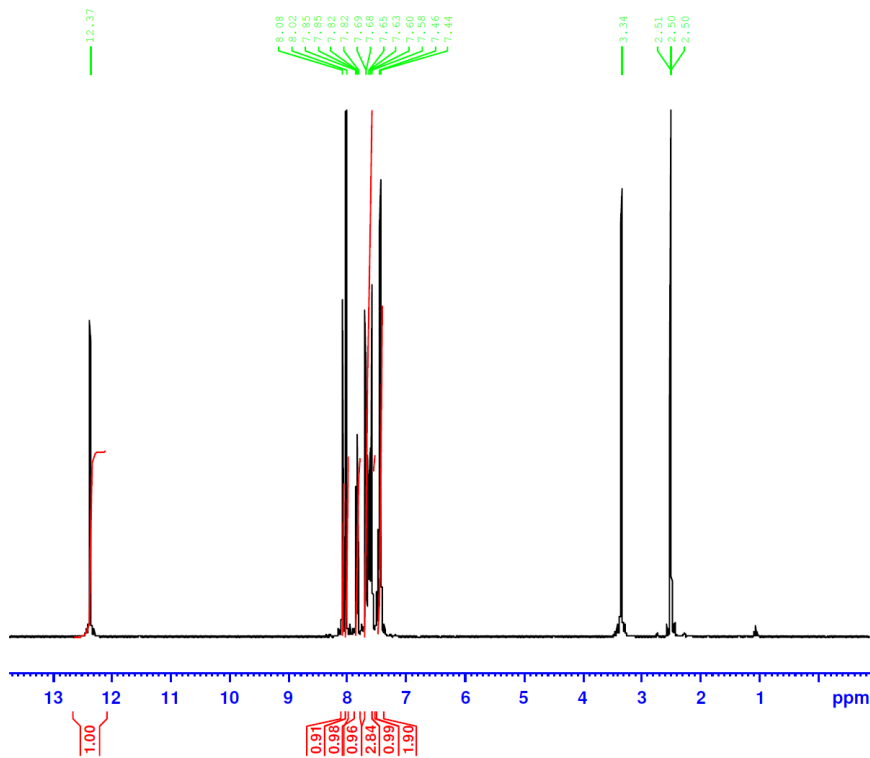
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %72. Deneysel E.n: 186-187°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.44-7.49 (2H, m, Ar-H), 7.58-7.69 (4H, m, Ar-H), 7.84 (1H, d, J:8.50 Hz, Ar-H), 8.02 (1H, s, Ar-H), 8.08 (1H, s, Ar-H), 12.37 (1H, s, N-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 106.74, 125.43, 126.01, 127.60, 127.64, 129.39, 130.19, 131.20, 131.34, 131.90, 134.11, 135.60, 137.00, 140.29, 148.50, 168.73.

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3113.1 (N-H gerilim bandı), 3062.96 (Aromatik C-H gerilmesi), 2848.46 (Alifatik C-H gerilmesi) 1558.48-1386.82 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 927.76-731.02 (1,3-disüstitüe ve 1,3,4 trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

HRMS (*m/z*): [M+H]⁺: C₁₆H₁₀Cl₃N₃S için hesaplanan: 381.9734, bulunan: 381.9751.



```

Current Data Parameters
NAME          BEY-3
EXPNO        1
PROCNO       1

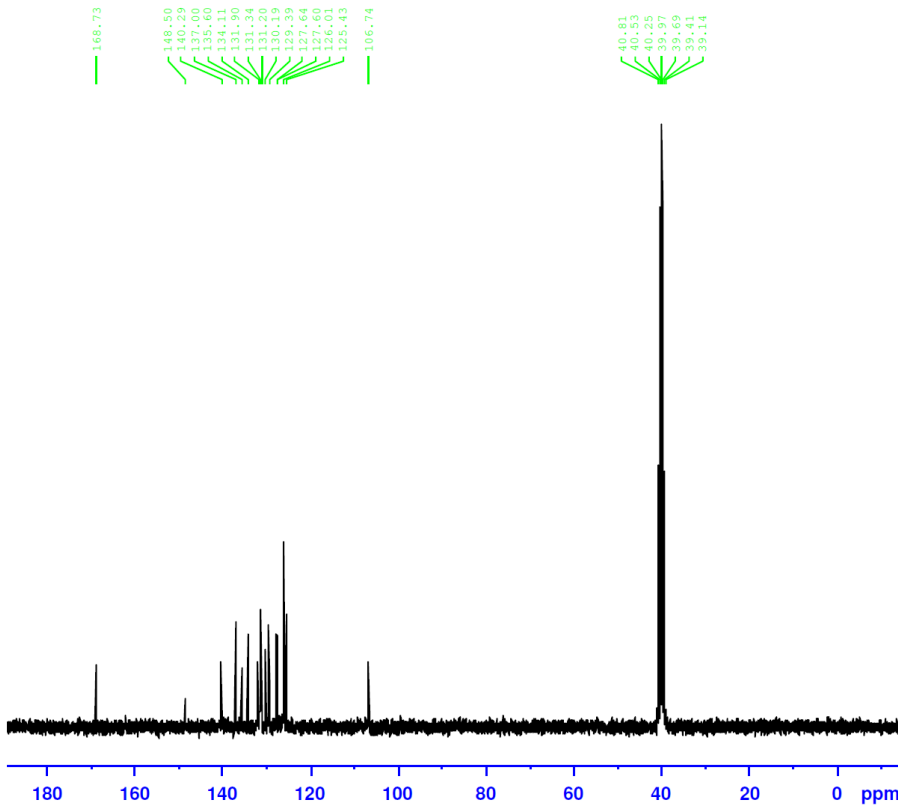
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210707
Time         11.20
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zg
TD           16384
SOLVENT      DMSO
NS           16
DS           0
SWH          6103.516 Hz
FIDRES       0.372529 Hz
AQ           1.3421773 sec
RG           34.8175
DW           81.920 usec
DE           6.50 usec
TE           295.2 K
D1           3.00000000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SF01         300.1818537 MHz
NUC1         1H
P1           13.00 usec
PLW1         10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI           65536
SF           300.1800000 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0.30 Hz
GB           0
PC           1.00

```

Şekil 5.18. Bileşik 2c'ye ait ¹H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME          BEY-3
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210707
Time         11.22
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      DMSO
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DW           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           295.2 K
D1           1.00000000 sec
D11          0.03000000 sec
D31          0.00001500 sec
D32          0.89999998 sec
D40          0.00093990 sec
L4           23
L5           26
P32          90.00 usec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SF01         75.4878687 MHz
NUC1         13C
P1           15.00 usec
PLW1         15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02         300.1812007 MHz
NUC2         1H
CPDPRG[2]    waltz16
PCPD2        90.00 usec
PLW2         10.00000000 W
PLW12        0.20863999 W
PLW13        0.10495000 W

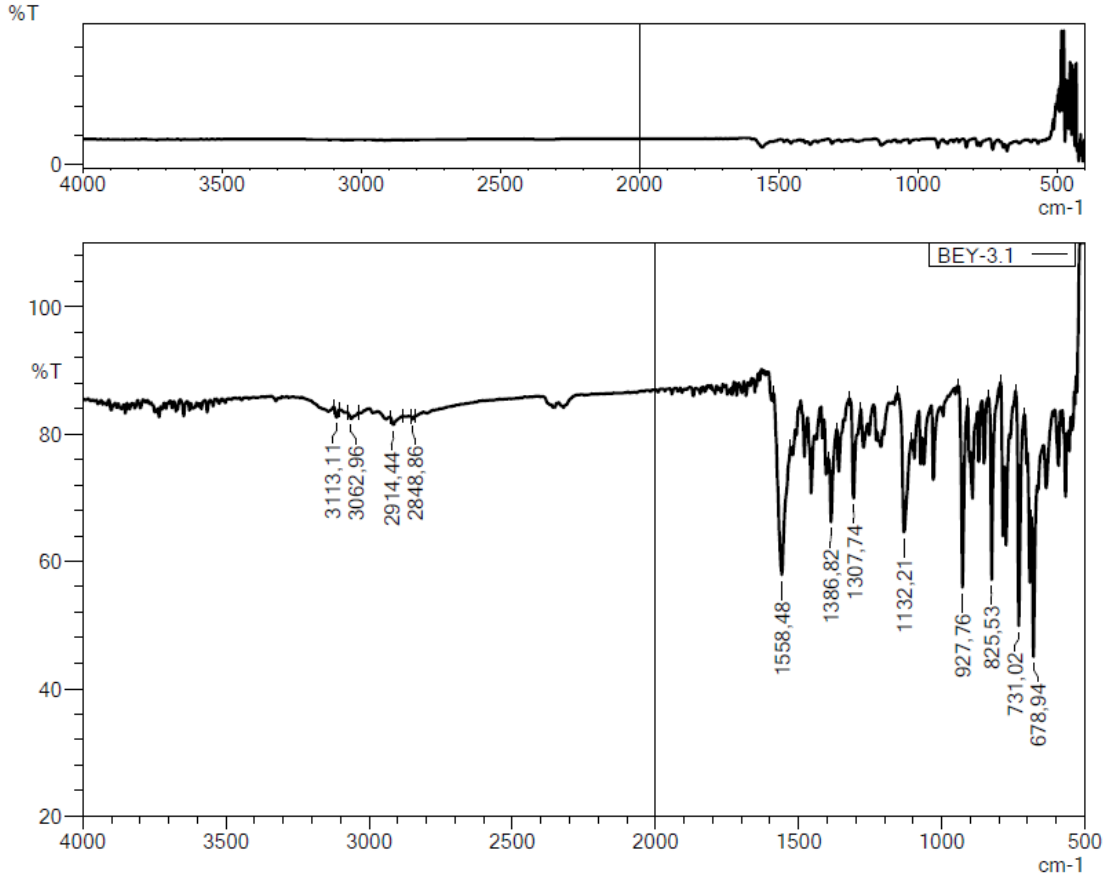
F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           75.4803210 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40

```

Şekil 5.19. Bileşik 2c'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 14:02:17
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAUSTULEYLA YURTDAŞ\BEY SERİSİ\BEY-3.1.ispd
Spectrum name	BEY-3.1
Sample name	BEY-3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.20. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\BEY-4_103.lcd

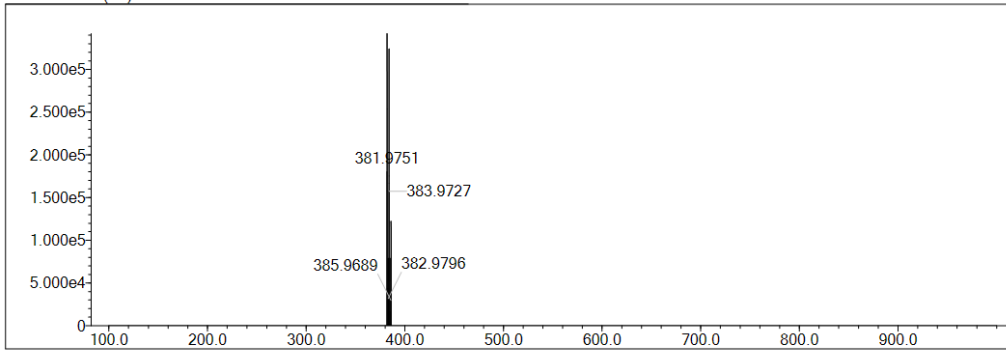
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	3	Pd	2	0	0	
N	3	0	10	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

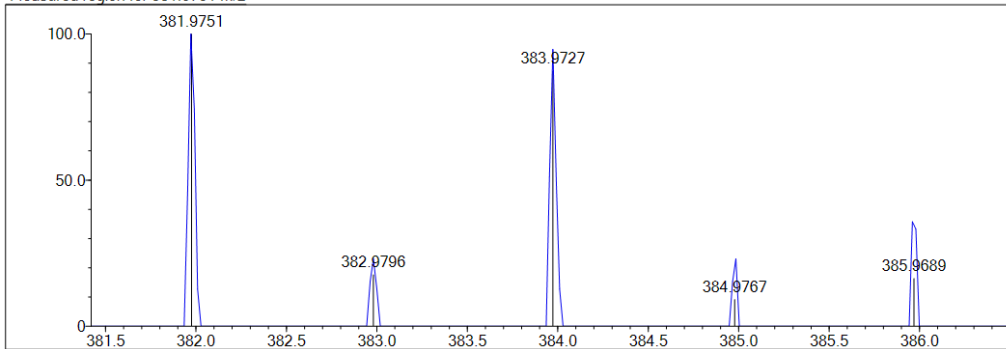
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

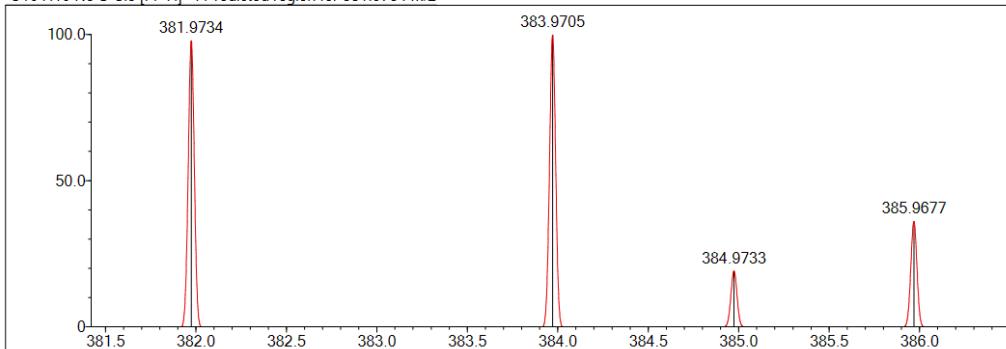
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 0.867 -> 0.867 Scan#: 131 -> 131



Measured region for 381.9751 m/z



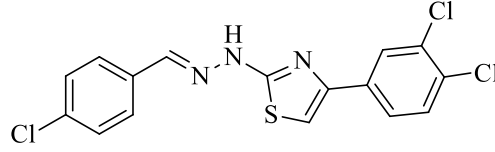
C16 H10 N3 S Cl3 [M+H]+ : Predicted region for 381.9734 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	63.58	C16 H10 N3 S Cl3	[M+H] ⁺	381.9751	381.9734	1.7	4.45	69.58	12.0

Şekil 5.21. Bileşik 2c'ye ait kütle spektrumu

5.2.4. 2-[2-(4-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2d)



Şekil 5.22. 2-[2-(4-Klorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2d)

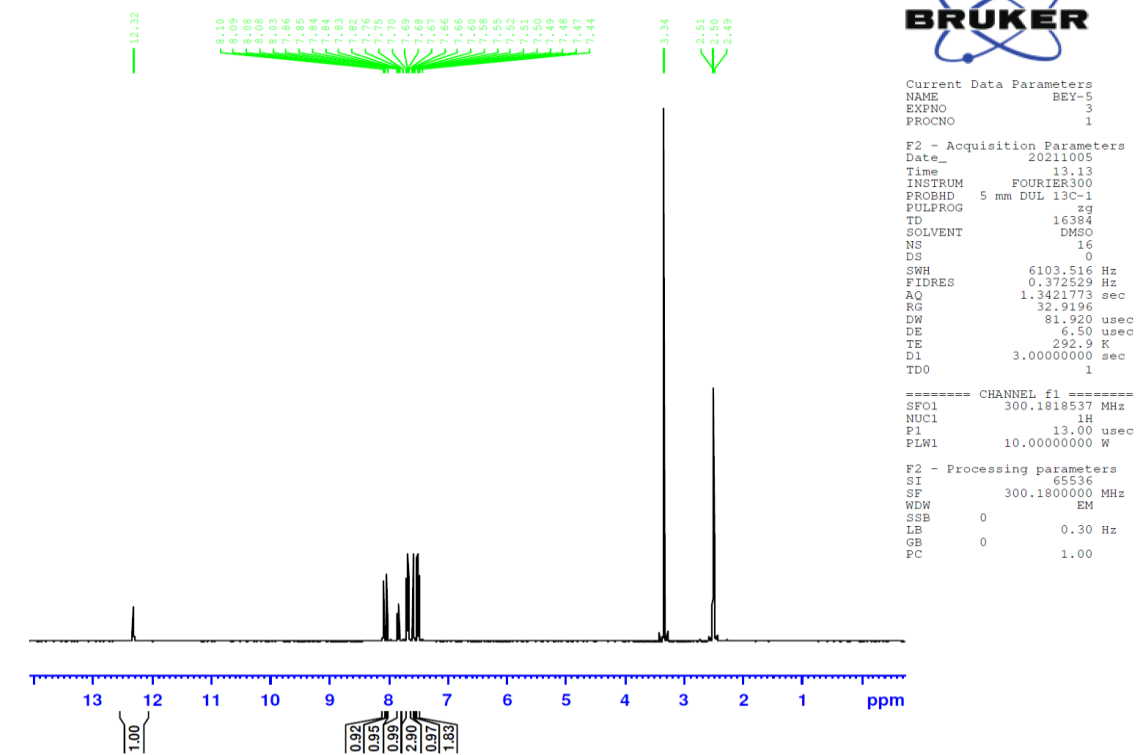
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %64. Deneysel E.n: 202-203°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.50 (2H, d, J:8.60 Hz, Ar-H), 7.58 (1H, s, Ar-H), 7.66-7.70 (3H, m, Ar-H), 7.84 (1H, dd, J: 8.40 Hz ve 2.00 Hz, Ar-H), 8.03 (1H, s, Ar-H), 8.08 (1H, d, J: 2.00 Hz, Ar-H), 12.32 (1H, yayvan, N-H).

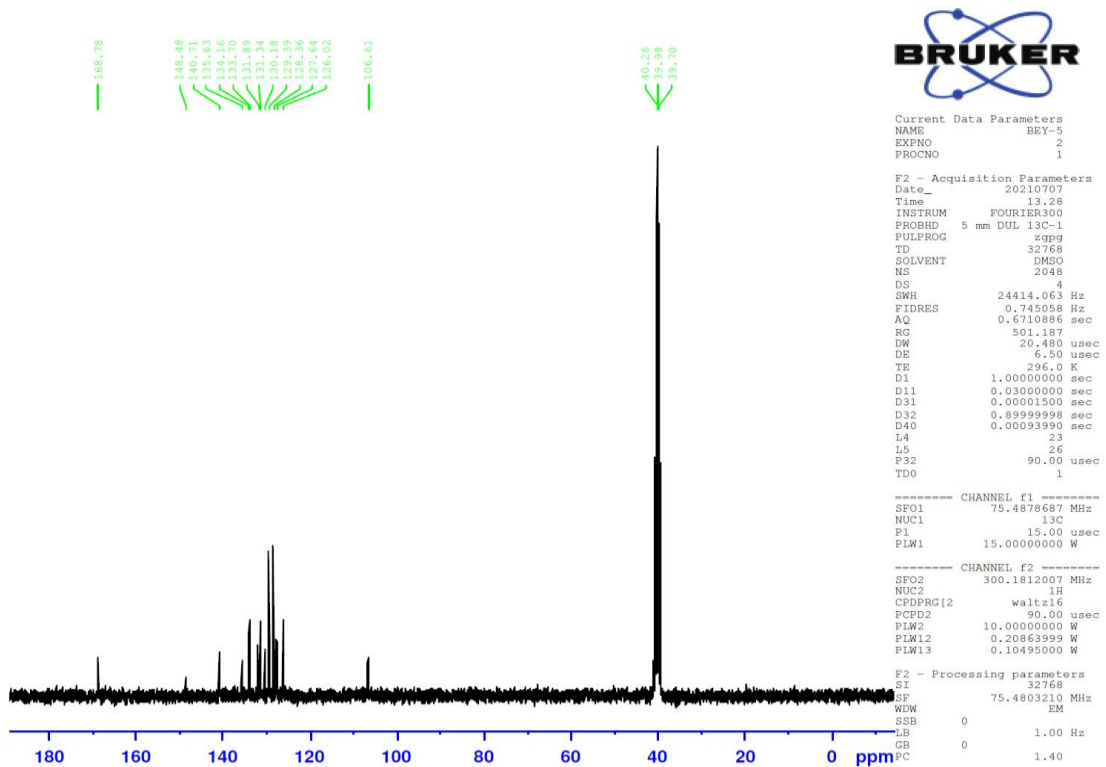
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 106.59, 126.02, 127.60, 128.37, 129.40, 130.17, 131.36, 131.89, 133.69, 134.15, 135.62, 140.73, 148.48, 168.78.

IR v_{maks} (cm⁻¹): 3122.75 (N-H gerilim bandı), 3049.46 (Aromatik C-H gerilmeleri), 2941.44-2796.78 (Alifatik C-H gerilmeleri), 1595.13-1552.70 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 929.69-727.16 (1,4-disüstitüe ve 1,3,4 trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₆H₁₀Cl₃N₃S için hesaplanan: 381.9734, bulunan: 381.9722.



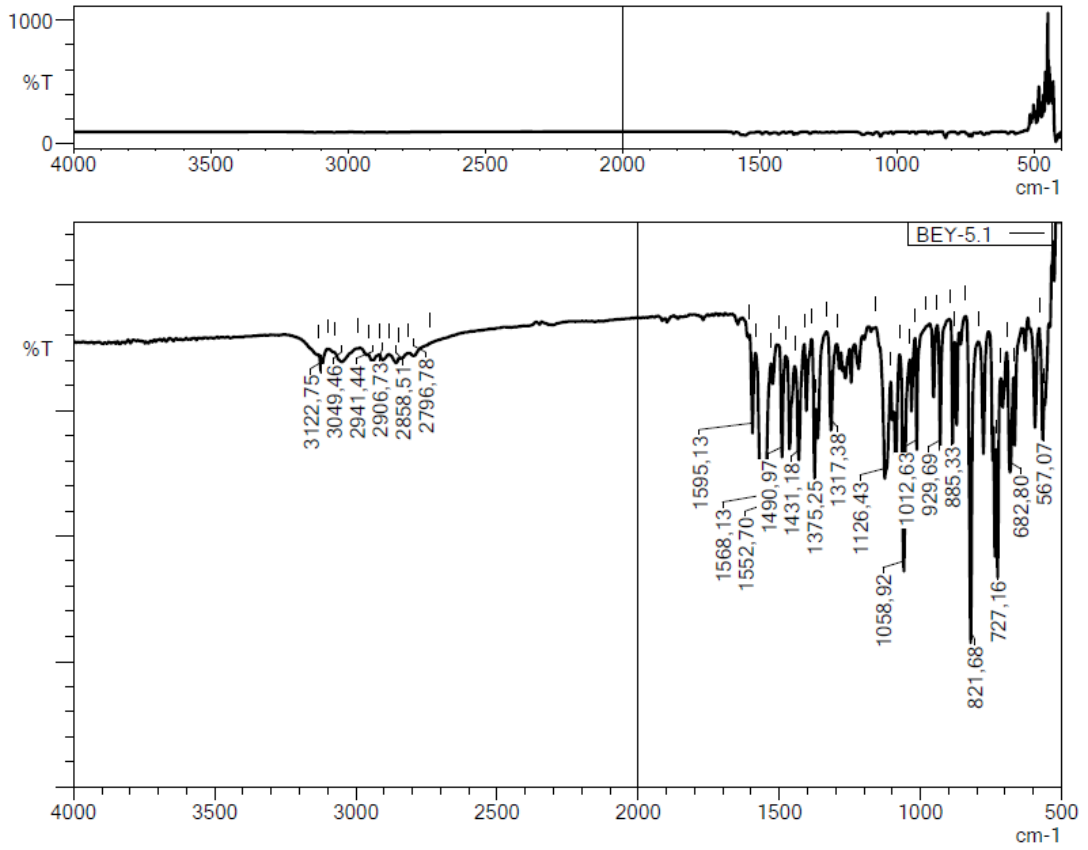
Şekil 5.23. Bileşik 2d'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.24. Bileşik 2d'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 14:13:38
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAUSTU\LEYLA YURTDAS\BEY SERISI\BEY-5.1.ispd
Spectrum name	BEY-5.1
Sample name	BEY-5
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.25. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\BEY-5_104.lcd

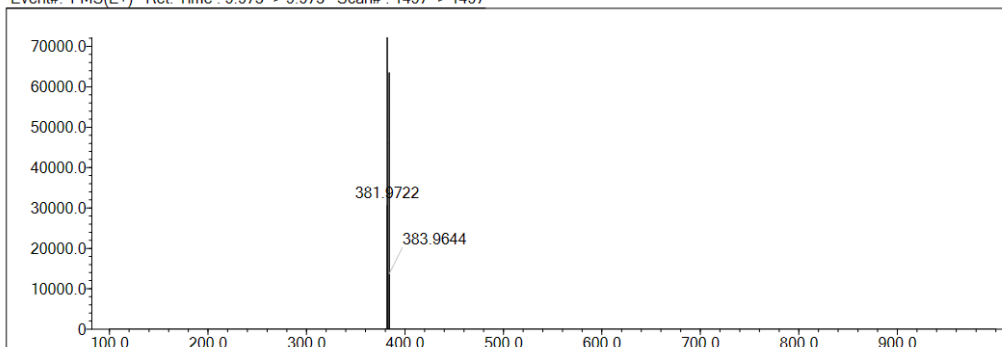
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	3	Pd	2	0	0	
N	3	0	10	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

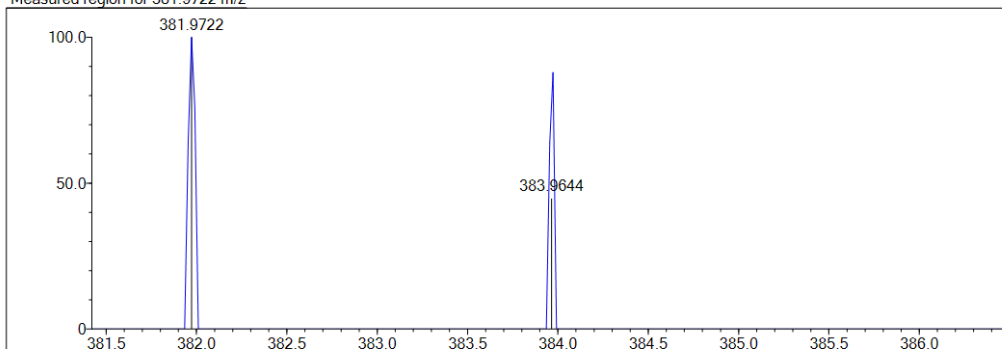
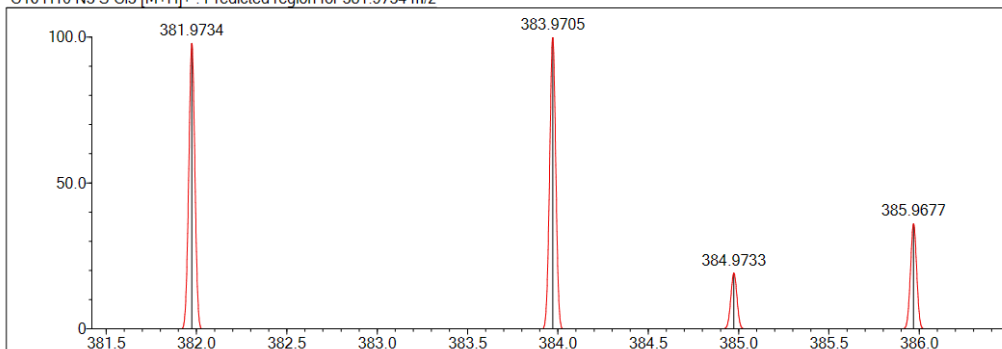
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.973 -> 9.973 Scan# : 1497 -> 1497



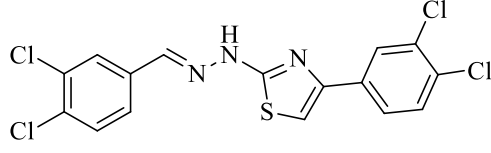
Measured region for 381.9722 m/z

C16 H10 N3 S Cl3 [M+H]⁺ : Predicted region for 381.9734 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C16 H10 N3 S Cl3	[M+H] ⁺	381.9722	381.9734	-1.2	-3.14	0.00	12.0

Şekil 5.26. Bileşik 2d'ye ait kütle spektrumu

5.2.5. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2e)



Şekil 5.27. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2e)

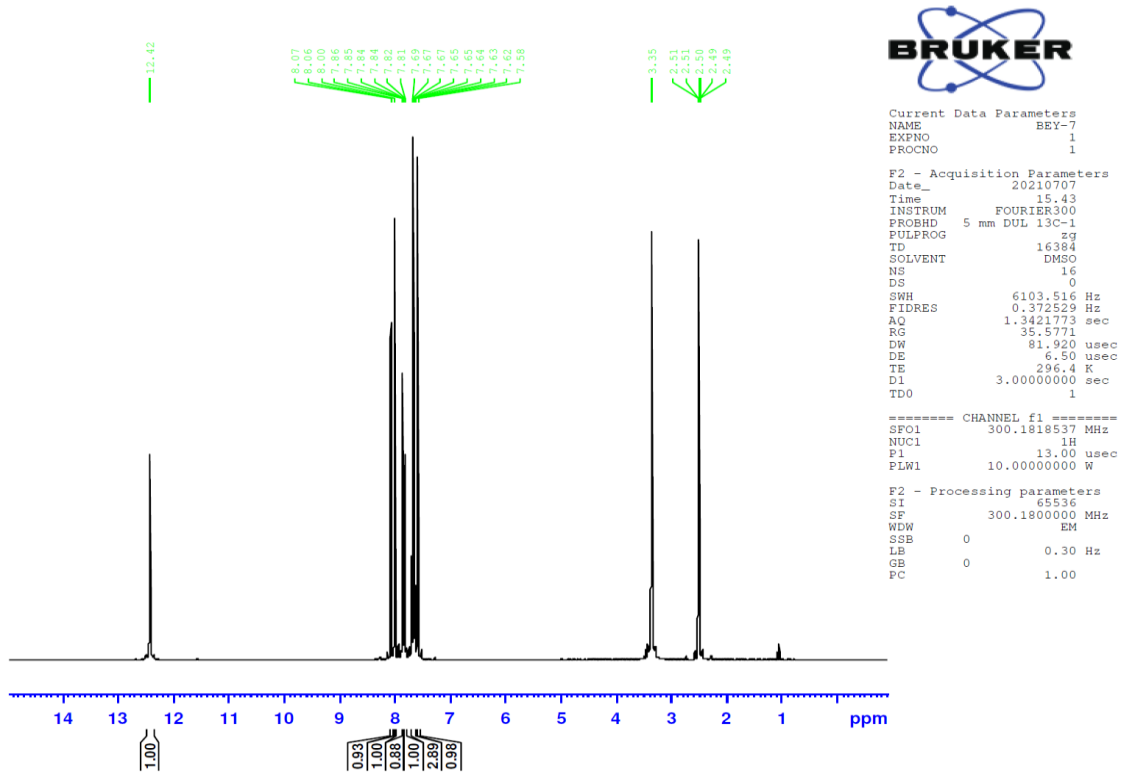
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %71. Deneysel E.n: 232-235°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.58 (1H, s, Ar-H), 7.62-7.69 (3H, m, Ar-H), 7.83 (1H, dd, J:8.60 Hz ve 2.00 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, J:1.60 Hz, Ar-H), 8.00 (1H, s, Ar-H), 8.07 (1H, d, J: 2.00 Hz, Ar-H), 12.42 (1H, yayvan, N-H).

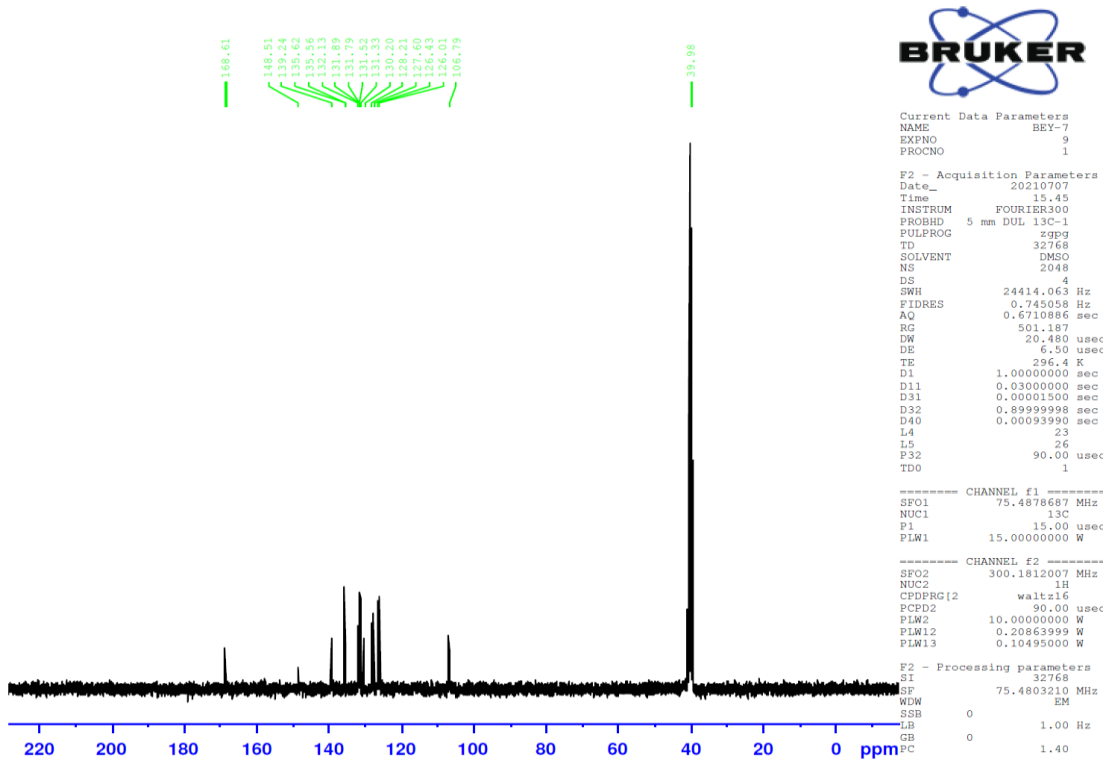
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 106.79, 126.00, 126.43, 127.60, 128.21, 130.20, 131.33, 131.52, 131.79, 131.89, 132.13, 135.56, 135.61, 139.24, 148.51, 168.61.

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3313.71 (N-H gerilim bandı), 3128.54-3061.03 (Aromatik C-H gerilmeleri), 2929.87-2854.65 (Alifatik C-H gerilmesi) 1556.55-1473.62 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 925.83-723.31 (1,3,4 trisüstitüe benzen halkaları düzlem dışı deformasyon bandı).

APCI-MS (-*m/z*): [M+H]⁺: C₁₆H₉Cl₄N₃S için hesaplanan: 417.13, bulunan: 418.4.



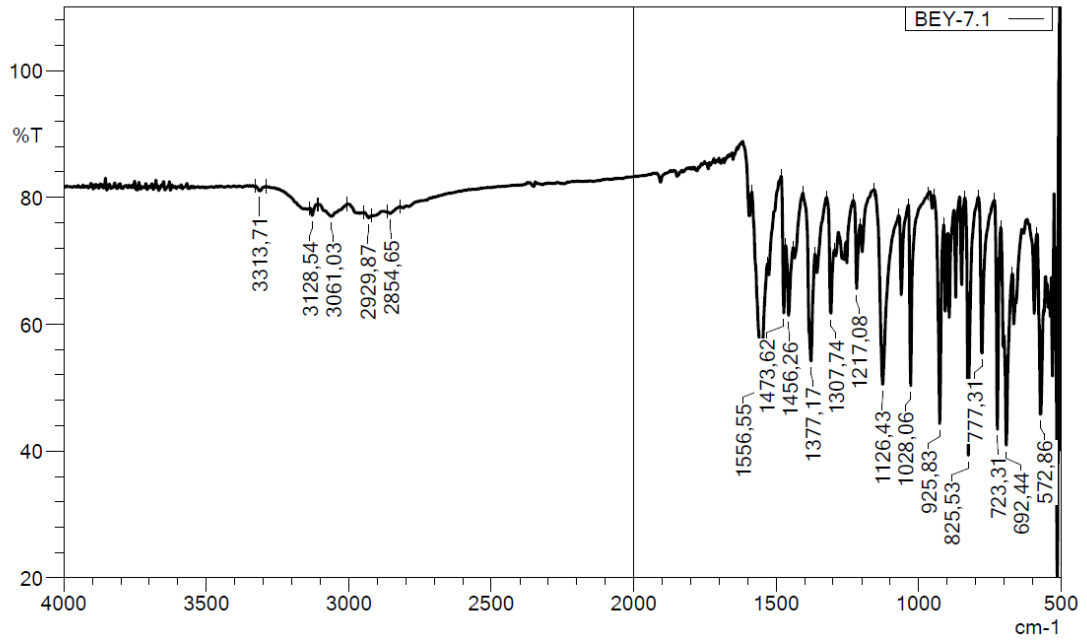
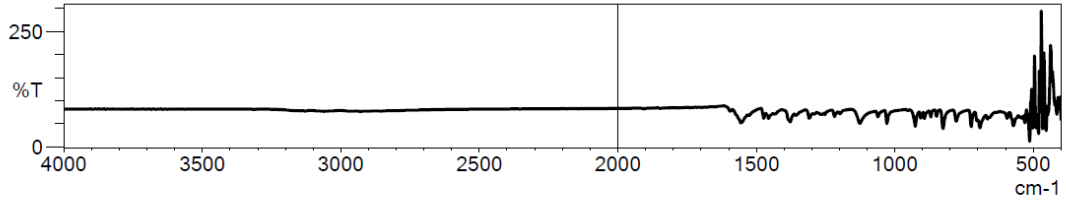
Şekil 5.28. Bileşik 2e'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.29. Bileşik 2e'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

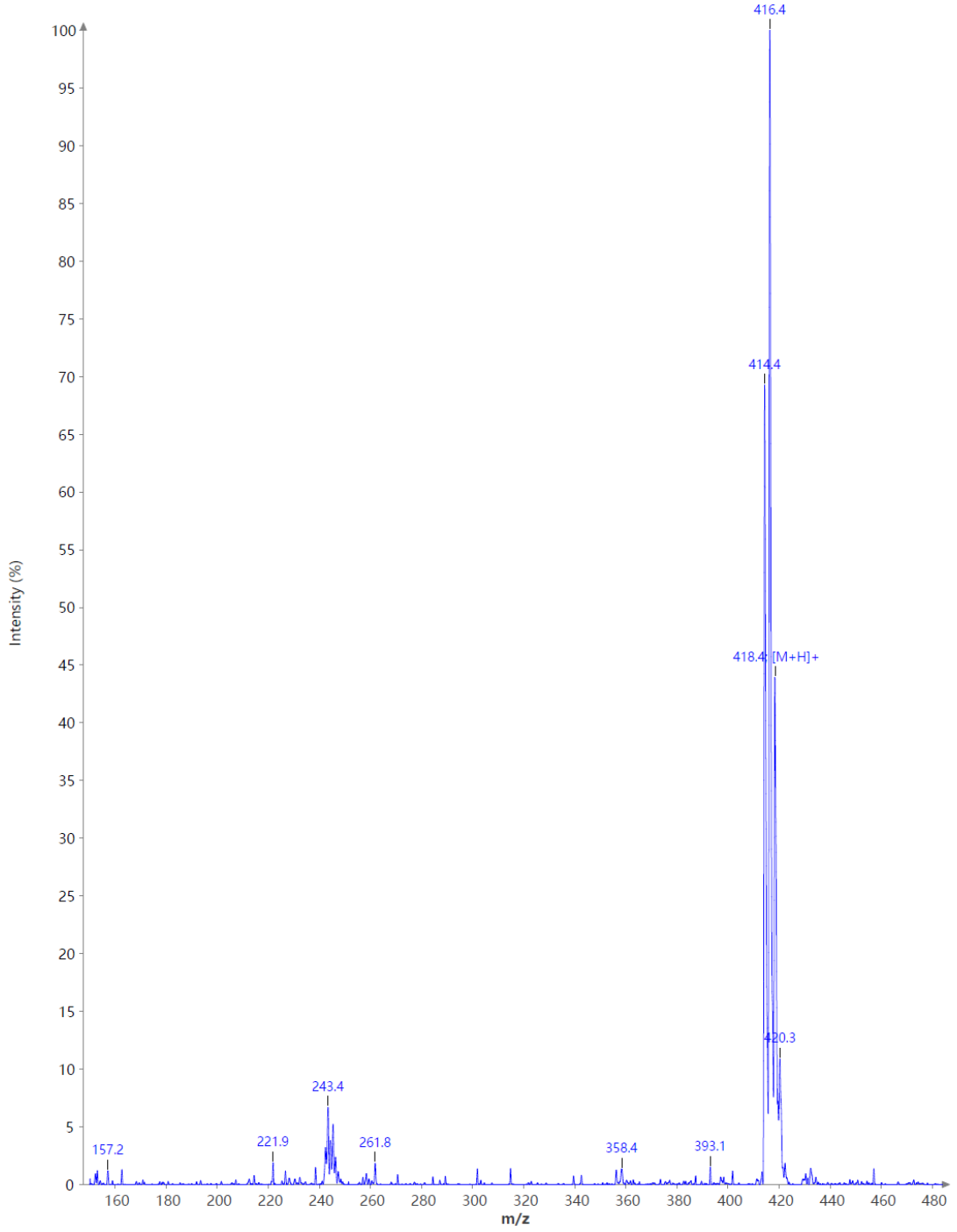
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 14:25:39
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\BEY SERİSİ\BEY-7.1.ispd
Spectrum name	BEY-7.1
Sample name	BEY-7
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



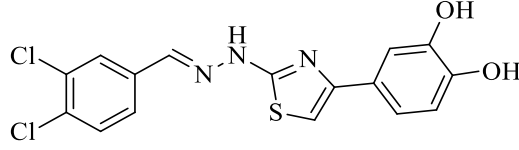
Şekil 5.30. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu

Spectrum RT 0.27 - 0.38 (7 scans) - Background Subtracted 0.03 - 0.20
BEY-7_Scan2_is2;
APCI - Max: 1.1E6



Şekil 5.31. Bileşik 2e'ye ait APCI-MS spektrumu

5.2.6. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol (2f)



Şekil 5.32. 2-[2-(3,4-Diklorobenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-dihidroksifenil)tiyazol (2f)

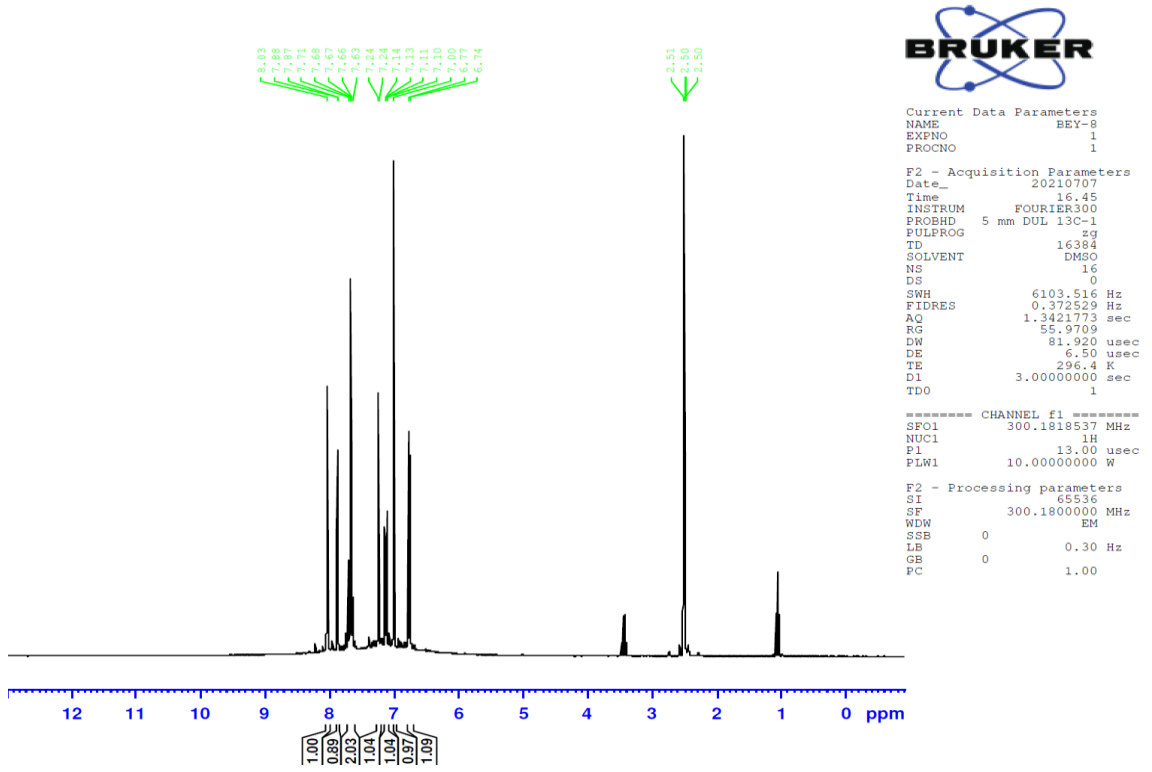
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %69. Deneysel E.n: 209-210°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 6.76 (1H, d, J: 8.20 Hz, Ar-H), 7.00 (1H, s, Ar-H), 7.12 (1H, dd, J:8.10 Hz ve 2.00 Hz, Ar-H), 7.24 (1H, s, Ar-H), 7.63-7.71 (2H, m, Ar-H), 7.87 (1H, d, J:1.42 Hz, Ar-H), 8.03 (1H, s, Ar-H).

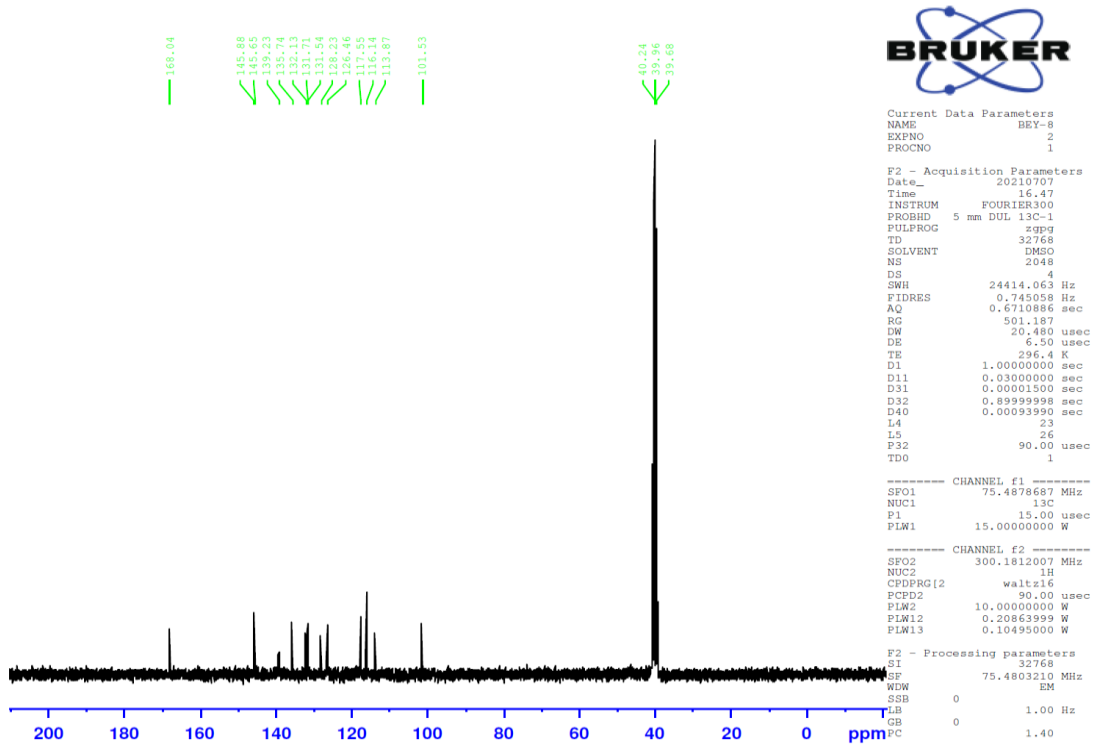
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 101.53, 113.87, 116.14, 117.55, 126.46, 128.23, 131.54, 131.71, 132.13, 135.74, 139.23, 145.65, 145.88, 168.04.

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3197.98-3109.25 (O-H ve N-H gerilim bandı), 2916.37-2848.86 (Alifatik C-H gerilmeleri), 1620.21-1516.05 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 962.48-783.10 (1,3,4 trisüstitüe benzen halkaları düzlem dışı deformasyon bandı).

HRMS (*m/z*): [M+H]⁺: C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₂S için hesaplanan: 380.0022, bulunan: 380.0033.



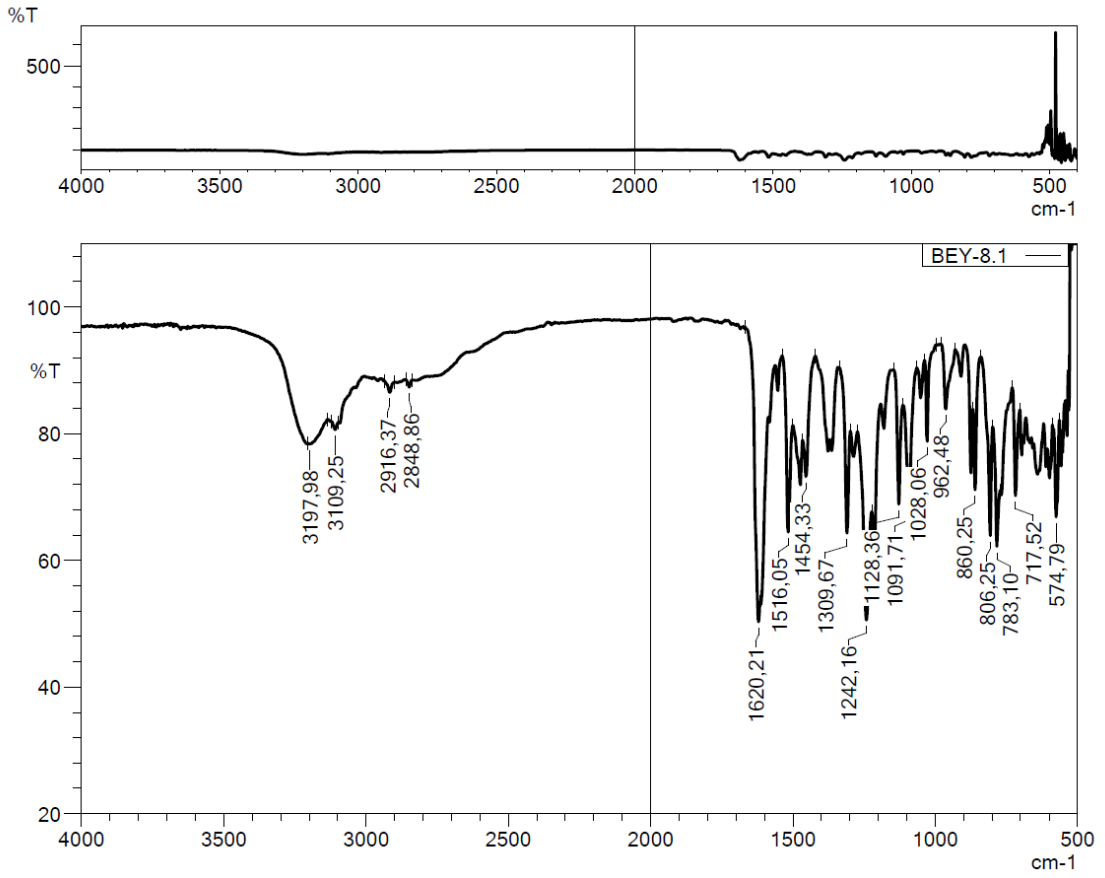
Şekil 5.33. Bileşik 2f'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.34. Bileşik 2f'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu,

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 14:31:30
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜLEYLE YURTDAŞI BEY SERİSİ\BEY-8.1.ispd
Spectrum name	BEY-8.1
Sample name	BEY-8
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.35. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\BEY-8_193.lcd

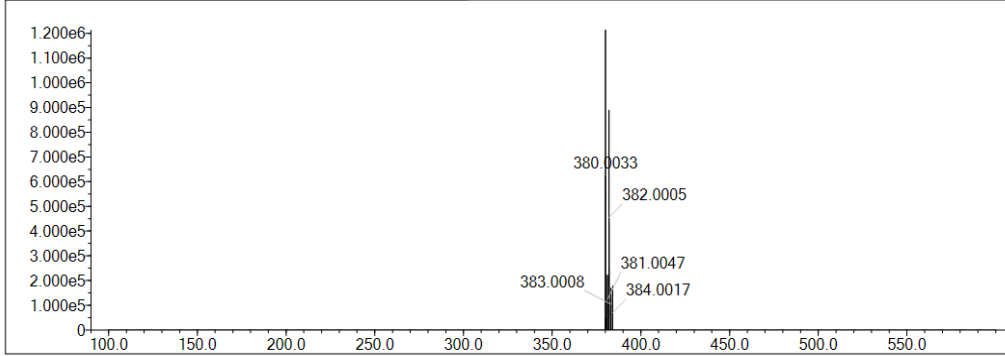
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	35	O	2	0	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	26	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

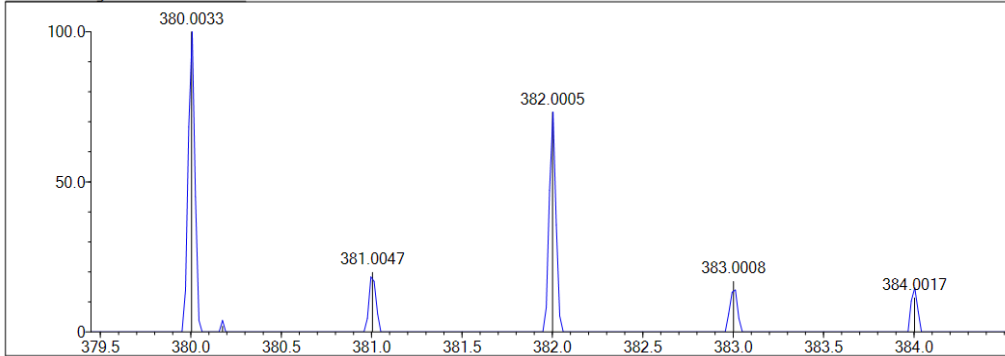
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

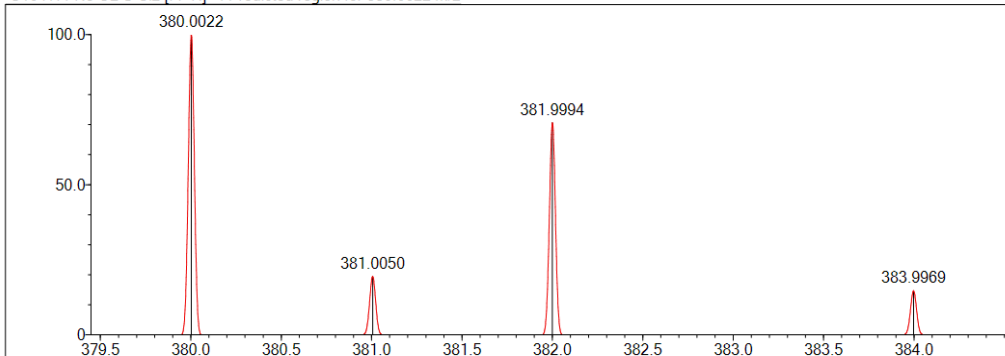
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.067 -> 4.067 Scan#: 611 -> 611



Measured region for 380.0033 m/z



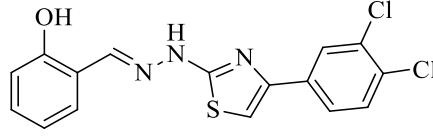
C16 H11 N3 O2 S Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 380.0022 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	72.81	C16 H11 N3 O2 S Cl2	[M+H] ⁺	380.0033	380.0022	1.1	2.89	76.42	12.0

Şekil 5.36. Bileşik 2f'ye ait kütle spektrumu

5.2.7. 2-[2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2g)



Şekil 5.37. 2-[2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2g)

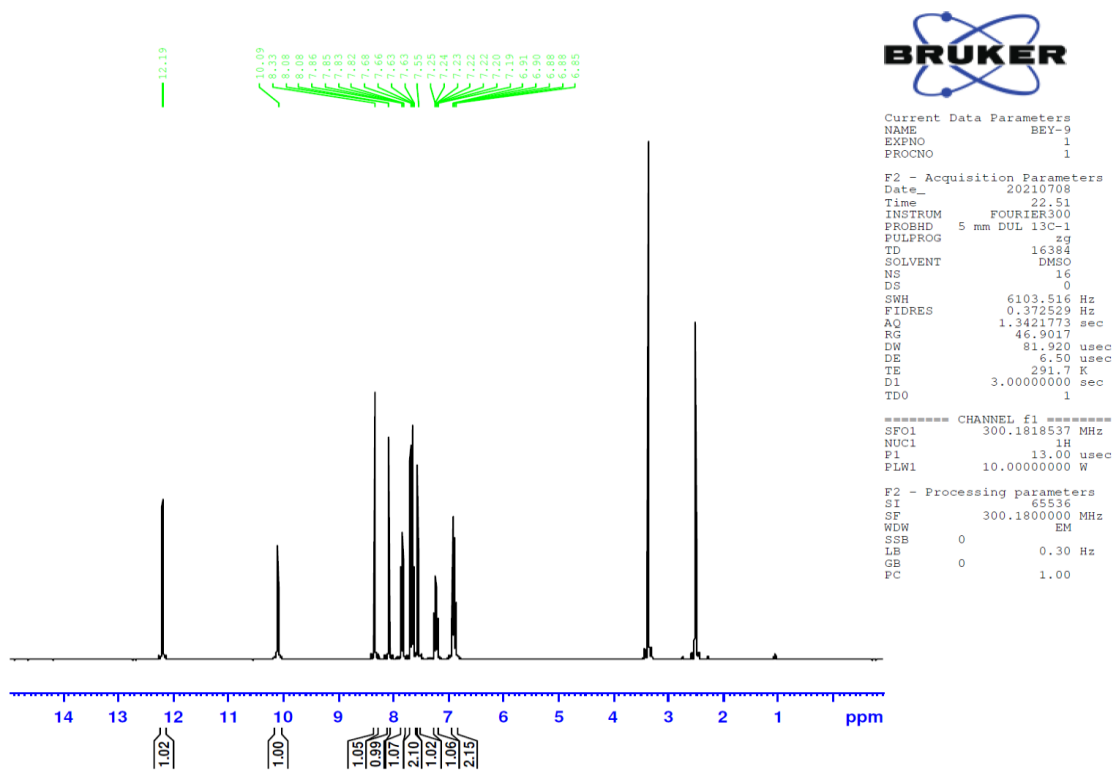
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %64. Deneysel E.n: 205-208°C. literatür E.n: 226.9-228°C [68].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.85-7.91 (2H, m, Ar-H), 7.22 (1H, t, J:7.80 Hz, Ar-H), 7.55 (1H, s, Ar-H), 7.63-7.68 (2H, m, Ar-H), 7.84 (1H, dd, J: 8.40 Hz ve 1.90 Hz, Ar-H), 8.08 (1H, d, J: 2.10 Hz, Ar-H), 8.33 (1H, s, Ar-H), 10.09 (1H, s, OH), 12.19 (1H, s, N-H).

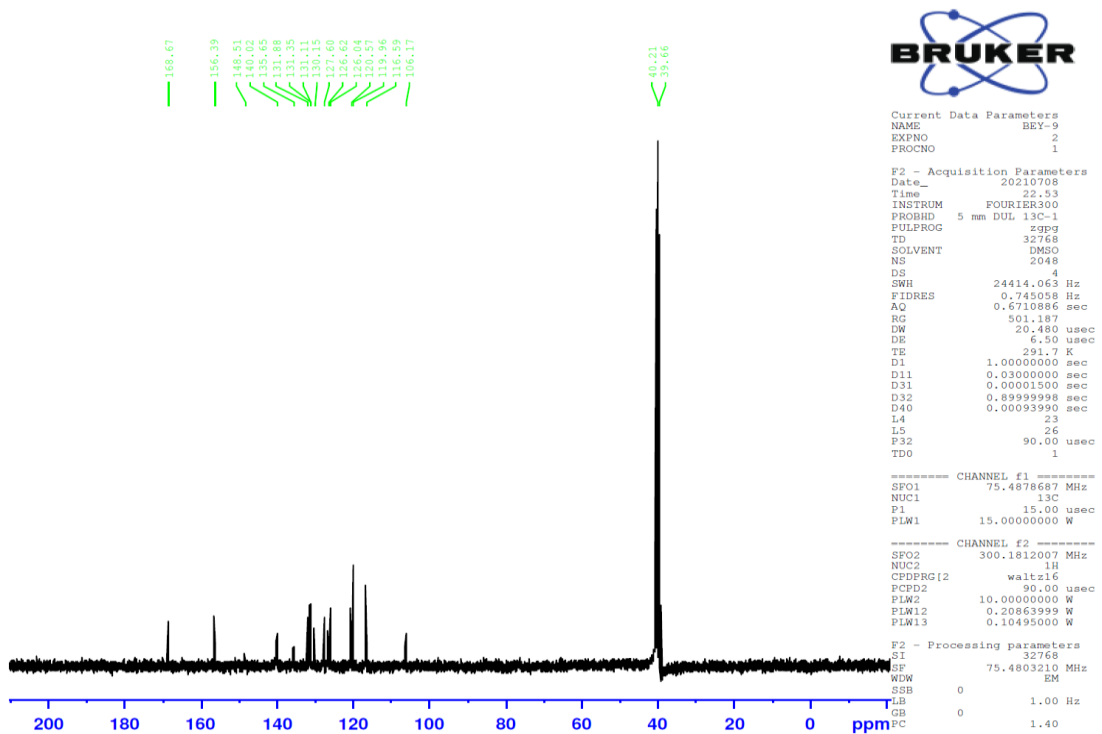
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 106.17, 116.59, 119.96, 120.57, 126.04, 127.60, 130.15, 131.11, 131.35, 131.88, 135.65, 140.02, 148.51, 156.39, 168.67.

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3140.11-3109.25 (O-H ve N-H gerilim bandı), 3043.67 (Aromatik C-H gerilmeleri), 2939-52-2791.00 (Alifatik C-H gerilmeleri), 1606.70-1556.55 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 952.84-732.35 (1,2-disüstitüe ve 1,2,4 trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

HRMS (*m/z*): [M+H]⁺: C₁₆H₁₁Cl₂N₃OS için hesaplanan: 364.0073, bulunan: 364.0062.



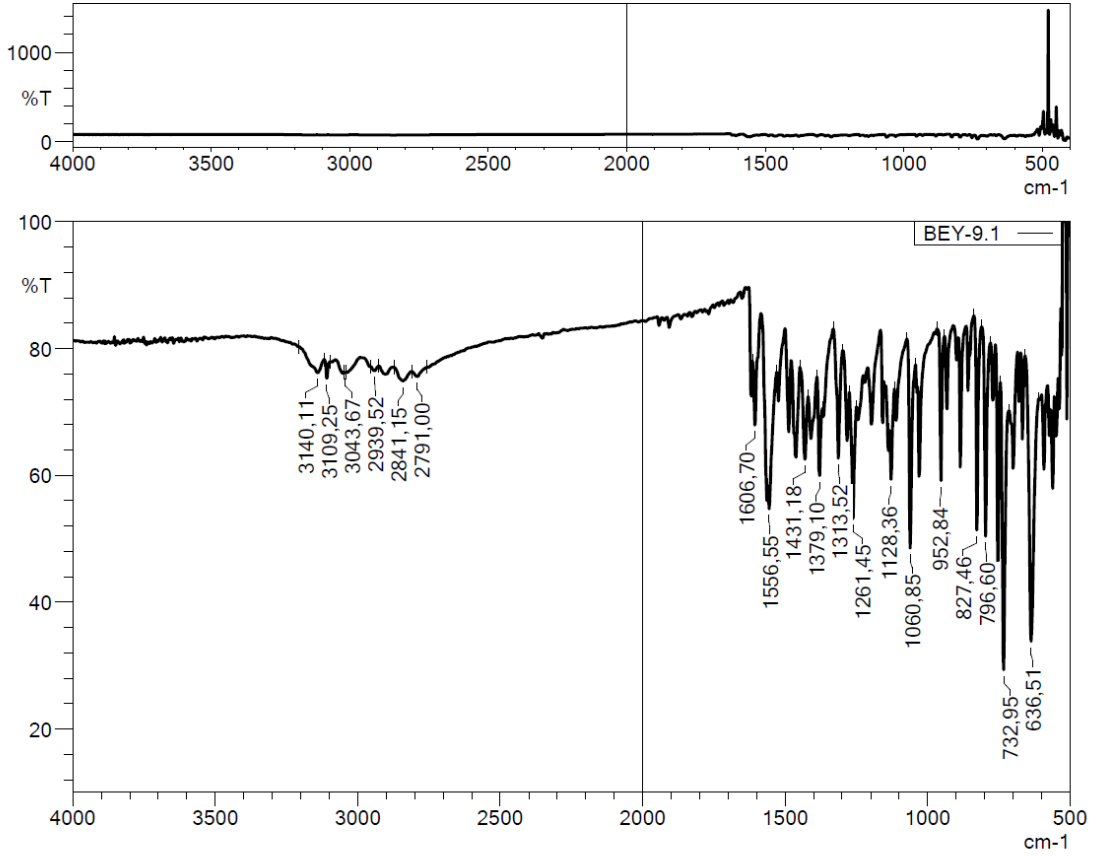
Şekil 5.38. Bileşik 2g'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.39. Bileşik 2g'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 14:35:50
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\BEY SERİSİ\BEY-9.1.ispd
Spectrum name	BEY-9.1
Sample name	BEY-9
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.40. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\BEY-10_109.lcd

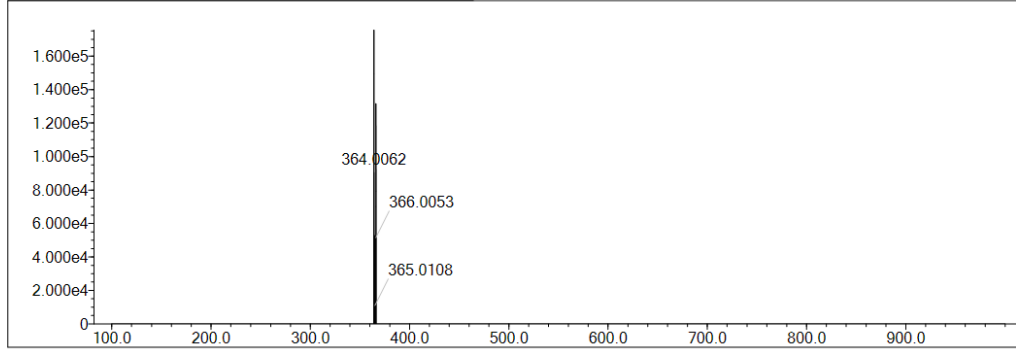
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	3	Pd	2	0	0	
N	3	0	10	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

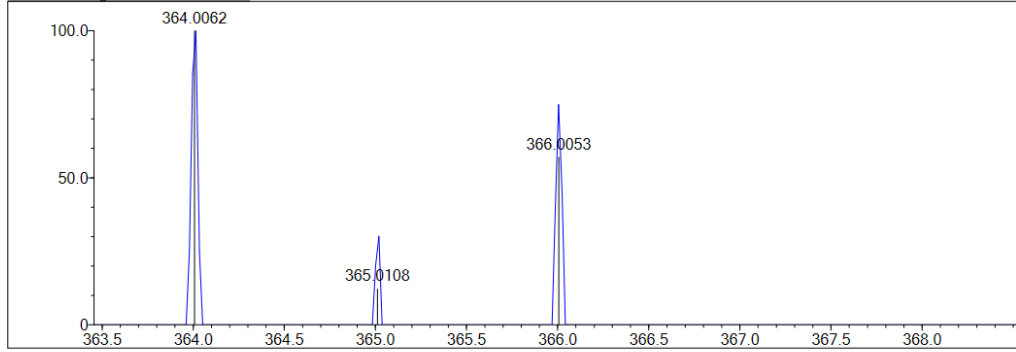
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

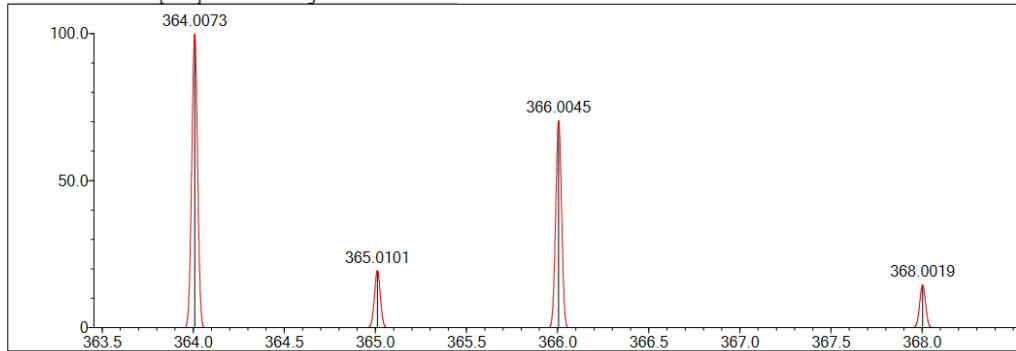
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.333 -> 5.333 Scan# : 801 -> 801



Measured region for 364.0062 m/z



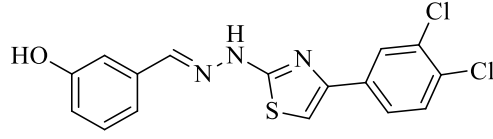
C16 H11 N3 O S Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 364.0073 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	64.77	C16 H11 N3 O S Cl2	[M+H]+	364.0062	364.0073	-1.1	-3.02	68.22	12.0

Şekil 5.41. Bileşik 2g'ye ait kütle spektrumu

5.2.8. 2-[2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2h)



Şekil 5.42. 2-[2-(3-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (2h)

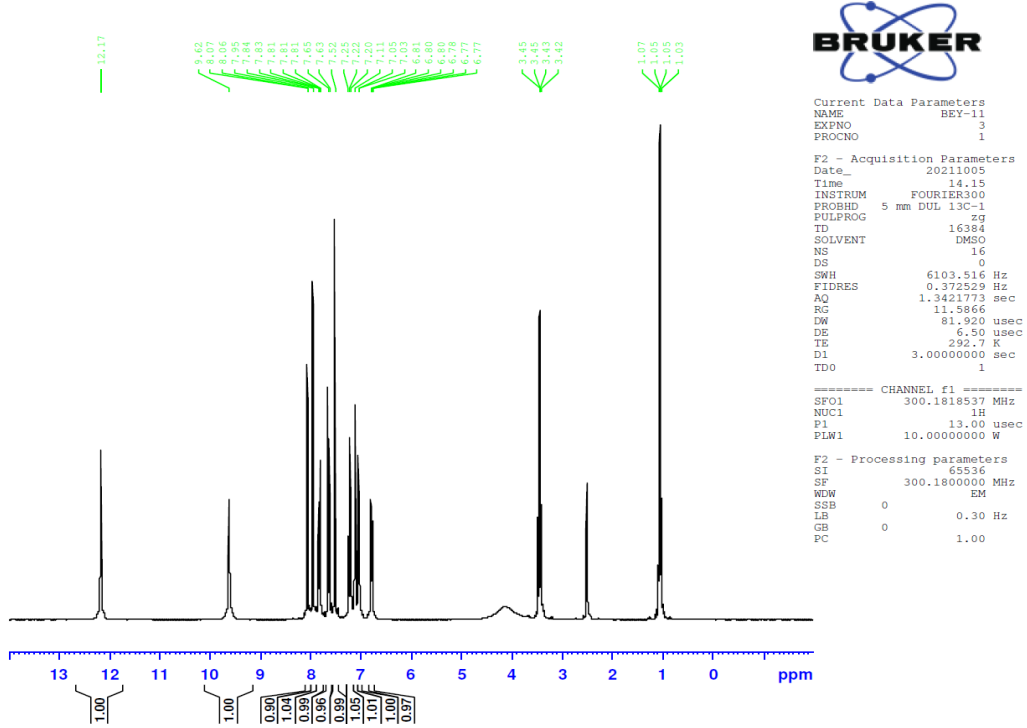
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %61. Deneysel E.n: 251-252°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 6.79 (1H, dt, J:8.10 Hz ve 2.00 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, d, J: 7.70 Hz, Ar-H), 7.11 (1H, s, Ar-H), 7.22 (1H, t, J: 7.80 Hz, Ar-H), 7.52 (1H, s, Ar-H), 7.64 (1H, d, J: 8.40 Hz, Ar-H), 7.82 (1H, dd, J: 8.00 Hz ve 1.90 Hz, Ar-H), 7.95 (1H, s, Ar-H), 8.06 (1H, s, J:1.90 Hz, Ar-H), 9.62 (1H, s, OH), 12.17 (1H, yayvan s, N-H).

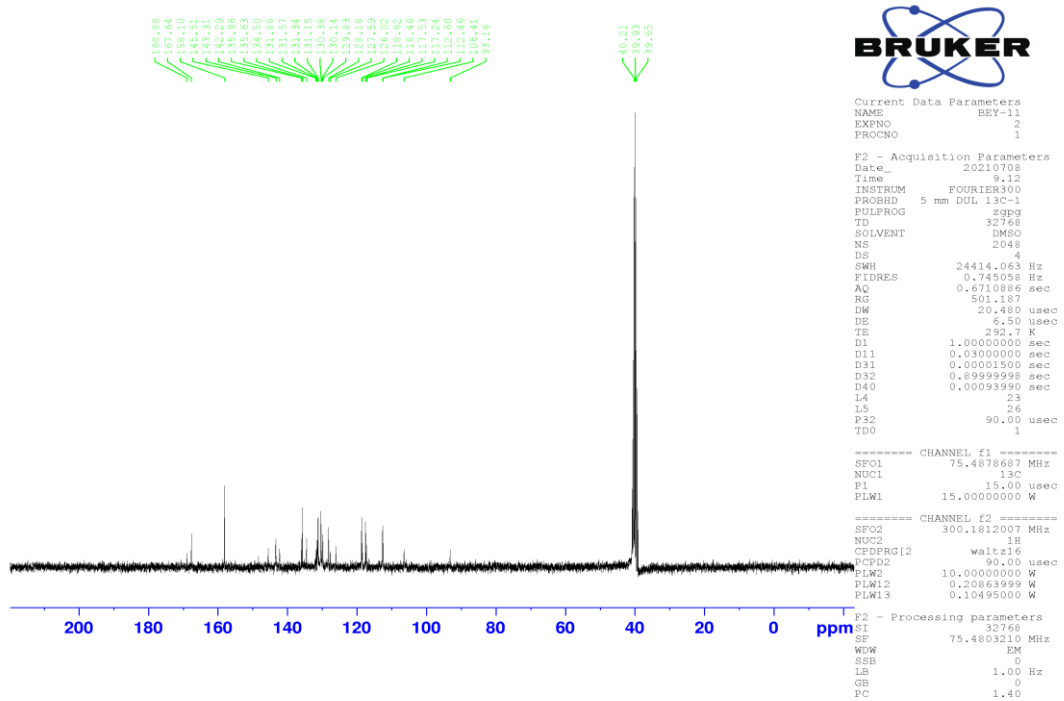
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 106.32, 112.48, 112.82, 117.22, 118.45, 118.76, 125.96, 126.76, 127.59, 130.15, 130.32, 131.02, 131.28, 131.90, 135.65, 135.99, 142.21, 148.42, 158.10, 168.89.

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3132.40-3070.68 (O-H ve N-H gerilim bandı), 1624.06-1598.99 (C=N ve C=C ikili bağ gerilmeleri), 891.11-761.88 (1,3-disübstitüe ve 1,2,4 trisübstitüe benzen düzlem deformasyon bantları).

HRMS (*m/z*): [M+H]⁺: C₁₆H₁₁Cl₂N₃OS için hesaplanan: 364.0077, bulunan: 364.0073.



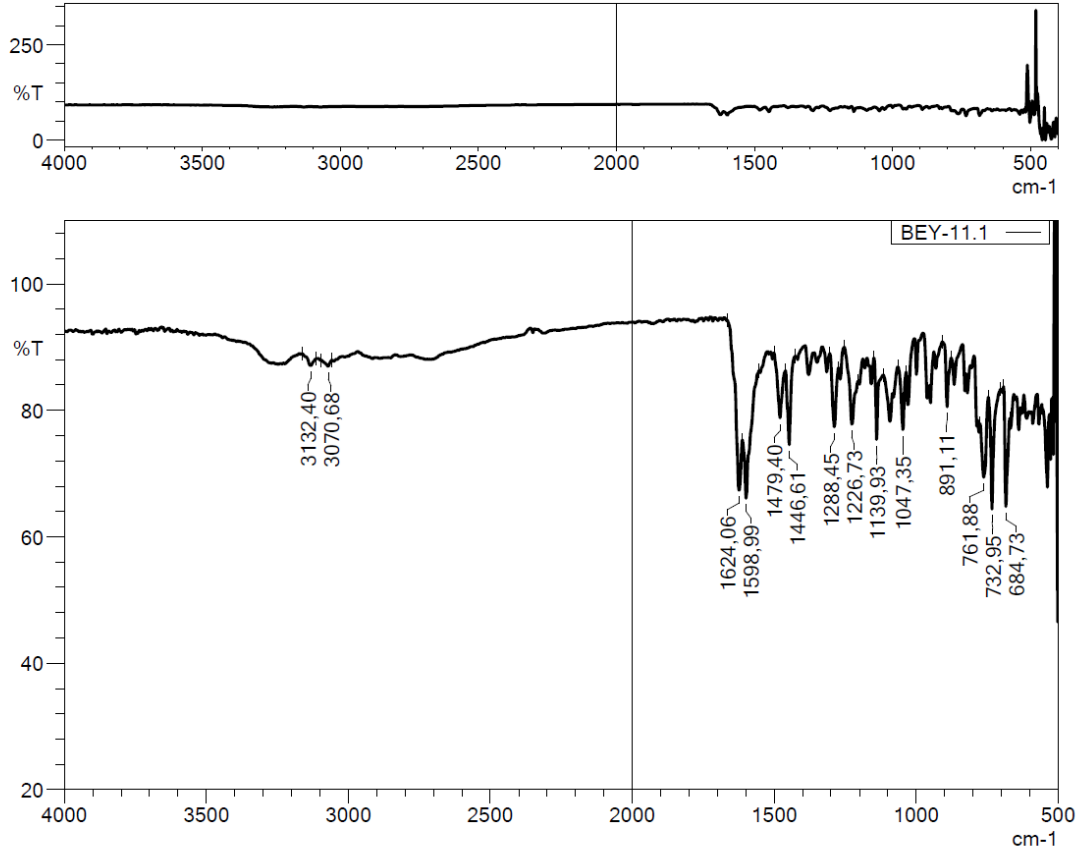
Şekil 5.43. Bileşik 2h'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.44. Bileşik 2h'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	6.06.2022 14:54:51
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\BEY SERİSİ\BEY-11.1.ispd
Spectrum name	BEY-11.1
Sample name	BEY-11
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.45. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\BEY-11_110.lcd

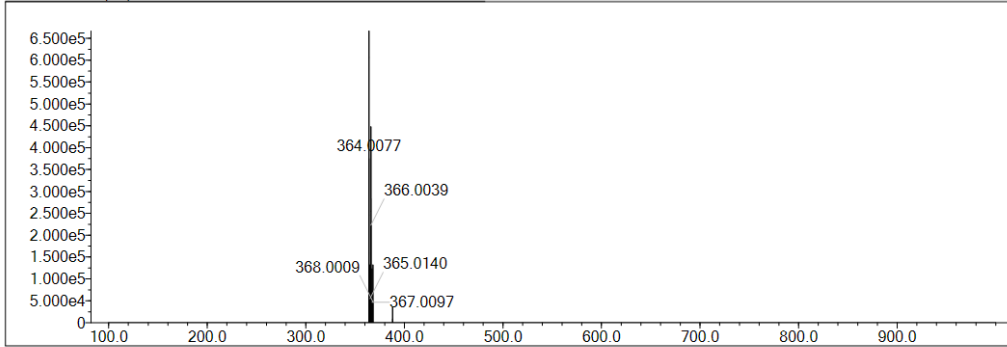
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	4	Pd	2	0	0	
N	3	0	10	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

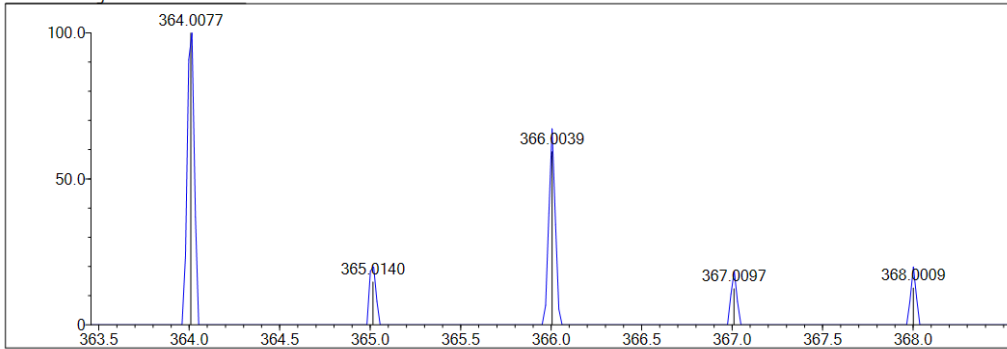
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

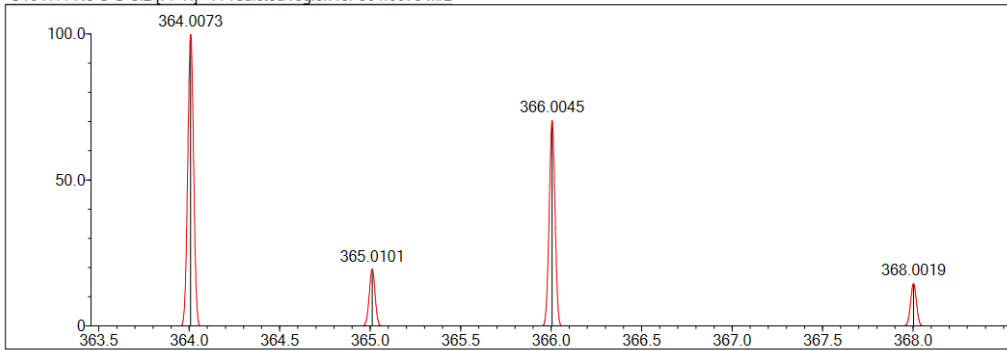
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.387 -> 8.387 Scan# : 1259 -> 1259



Measured region for 364.0077 m/z



C16 H11 N3 O S Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 364.0073 m/z

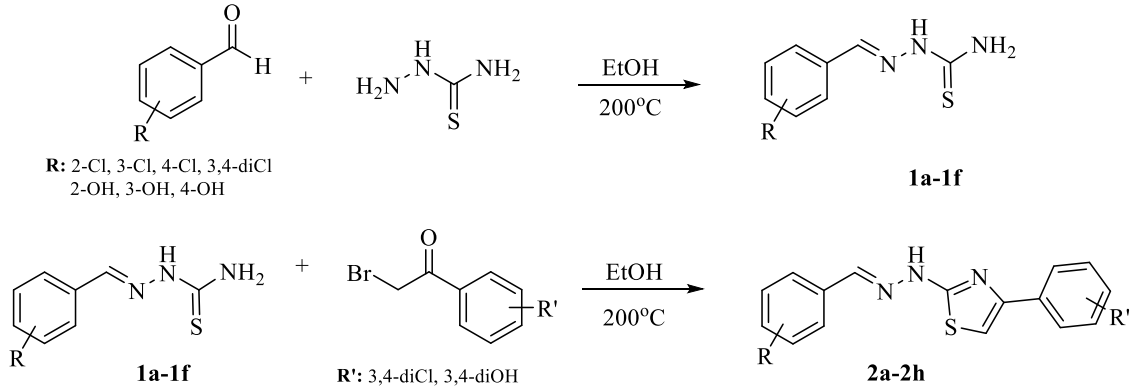


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.74	C16 H11 N3 O S Cl2	[M+H] ⁺	364.0077	364.0073	0.4	1.10	77.93	12.0

Şekil 5.46. Bileşik 2h'ye ait kütle spektrumu

5.3. Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşikler iki basamaklı bir sentez prosedürü ile elde edilmiştir. Birinci basamakta uygun benzaldehit türevleri ile tiyosemikarbazit reaksiyona sokulmuş ve Schiff bazı oluşturulmuştur. İkinci basamakta ise ilk basamakta elde edilen tiyoamid kalıntısı içeren 2-(sübstütüe benziliden)hidrazinkarbotiyoamid türevleri ile α -haloketon yapısındaki 3,4-(disübstütüe asetofenon) türevleri Hantzsch tiyazol sentezine göre reaksiyona sokulmuş ve final bileşiklerine ulaşılmıştır. Sentezlenen 2-[2-(sübstütüe benziliden)hidrazinil]-4-(sübstütüe fenil)tiyazol türevlerinin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektroskopileri ile doğrulanmıştır.

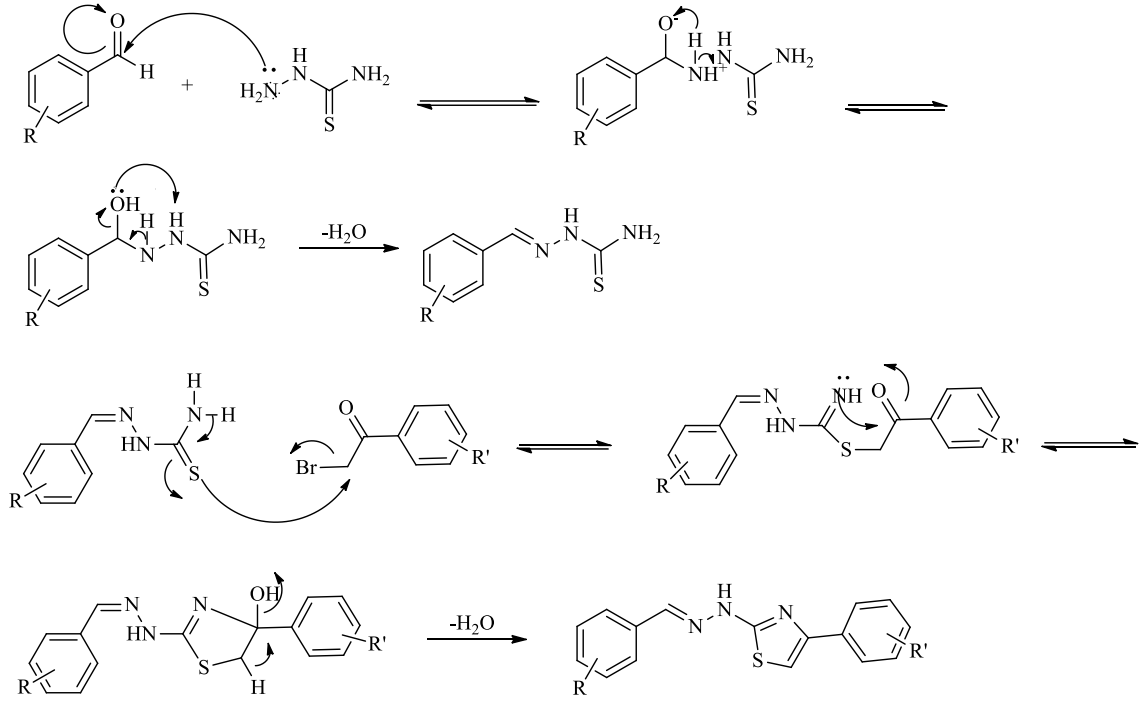


Şekil 5.47. 2-[2-(Sübstütüe benziliden)hidrazinil]-4-(sübstütüe fenil)tiyazol (2a-2h) türevlerinin sentezi

Karbonil grubu içeren bileşiklerle primer aminlerin reaksiyona girmesiyle Schiff bazları elde edilir. Schiff bazlarının sentezlenmesi ayrılma ve katılma basamakları gibi iki ana basamakta gerçekleşir. İlk olarak primer aminle karbonil grubunun kondensasyonundan bir karbonilamin bileşiği oluşur ardından bu ara bileşiğin dehidratasyonu ile Schiff bazı elde edilir [69].

α -Bromo-3,4-(disübstütüe asetofenon) bileşikleri ile tiyoamid türevlerinin reaksiyona girmesiyle tiyazol bileşikleri oluşmuştur. Hantzsch tiyazol sentezi yöntemi, en fazla kullanılan tiyazol sentez yöntemidir. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklere ait reaksiyonun şeması aşağıda gösterilmiştir. Reaksiyonda karbotiyoamidin yapısında bulunan nükleofilik özellikteki kükürdün bromoasetofenondaki aktif metilen karbonuna atak ettiği yapılan kinetik çalışmalar sonunda saptanmıştır. İkinci basamakta ise azotun

karbonil grubuna atağı söz konusudur. Son olarak bir molekül suyun atılmasıyla tiyazol halka sistemi oluşmuştur.



Şekil 5.48. 2-[2-(Sübstütüe benziliden)hidrazinil]-4-(sübstütüe fenil)tiyazol türevlerinin sentezi için tavsiye edilen reaksiyon mekanizması

5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.4.1. ¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen 2-[2-(sübstütüe benziliden)hidrazinil]-4-(sübstütüe fenil)tiyazol (**2a-2h**) türevlerinin ¹H-NMR spektrumları DMSO-*d*₆ içerisinde alınmış ve 300 MHz NMR spektrometresinde analiz edilmiştir. Bileşiklerde alifatik proton olmadığı için yukarı alanda sinyal gözlenmemiş olup, bu türevlere ait sinyaller 6.76 ppm-12.73 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerden amino grubuna ait sinyal sadece kloro sübstütüenti içeren türevlerde gözlenmiş ve bu sinyallerin singlet olarak 12.17 ppm ile 12.73 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir. Hidroksil grubu içeren bileşiklerde, bu gruba ait sinyalin 9.62 ppm ve 10.09 ppm aralığında olduğu görülmüştür. Tüm bileşiklerde aromatik protonların 6.76 ppm ve 8.33 ppm aralığında olduğu görülmektedir. Bulguların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [70].

5.4.2. ¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

2-[2-(Sübstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(sübstitüe fenil)tiyazol (**2a-2h**) türevlerinin ¹³C-NMR sonuçları incelendiğinde, tiyazol halkasının ikinci konumundaki karbonuna ait sinyaller en düşük alanda 168.82-168.12 ppm aralığında, dördüncü konumundaki karbona ait sinyaller 145.88-150.18 ppm aralığında gözlenmiştir. Bütün bileşiklerde yer alan azometin karbonuna ait sinyaller 137.98-146.01 ppm aralığında tespit edilmiştir. Diğer aromatik karbonlara ait sinyaller, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlarda 158 ppm civarında gözlenirken, diğerlerinde 106.59 ppm' e kadar olan bölgede gözlenmiştir. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [70].

5.4.3. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

2-[2-(Sübstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(sübstitüe fenil)tiyazol (**2a-2h**) türevlerinin IR spektrum sonuçları incelendiğinde, N-H ve O-H bantlarına ait gerilmelerin 3325.28 ile 3059.10 cm⁻¹ arasında olduğu, aromatik C-H gerilmelerinin 3128.54 ile 3043.67 cm⁻¹ arasında olduğu, alifatik C-H gerilmelerinin ise 2941.44 ile 2791.00 cm⁻¹ arasında olduğu, C=C ve C=N gerilmelerinin ise 1624.06 ile 1386.82 cm⁻¹ arasında olduğu gözlenmiştir. 1,2-Disübstitüe benzen, 1,3-disübstitüe benzen, 1,4-disübstitüe ve 1,3,4-trisübstitüe benzen halkası taşıyan bileşikler için inceleme yapıldığından bu kısımlara ait düzlem dışı deformasyon bantları 962.48 ile 723.31 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [70].

5.4.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumlarının değerlendirilmesi elektrosprey metodu (ESI) ile çekilmiştir [71]. Kütle spektrumları çekilen bileşiklerde M+1 iyonuna ait pik saptanmıştır. Ayrıca APCI-MS yöntemi kullanılarak kütle spektrumu alınan bileşiğin, molekül ağırlıkları ile elde edilen M+H pikinin uyumlu olduğu görülmektedir.

5.5. Bileşiklerin Enzim İnhibisyonu Aktivite Değerlendirilmesi

Bu tez kapsamında sentezlenen 2-[2-(sübstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(sübstitüe fenil)tiyazol (**2a-2h**) türevlerinin AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir ve sonuçlar **Tablo 5.1**'de verilmiştir. Bütün enzimler 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarında çalışılmış ve sonuçlar yüzde inhibisyon olarak ifade edilmiştir. Donepezil AChE inhibisyonu ve takrin BChE inhibisyonu, moklobemid MAO-A inhibisyonu, selejilin MAO-B inhibisyonu için referans ilaç olarak kullanılmıştır.

Bileşiklerin AChE yüzde inhibisyon değerleri 10^{-3} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 48.552 ± 0.899 ile 96.267 ± 2.133 arasında iken, 10^{-4} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 34.757 ± 0.790 ile 91.308 ± 1.840 arasında olduğu saptanmıştır. Bu değerler AChE inhibisyonu referans ilacı olan donepezil için 10^{-3} M konsantrasyonda 99.156 ± 1.302 iken 10^{-4} M konsantrasyonda 97.395 ± 1.255 'dir. Bileşiklerin çoğunun IC_{50} değeri hesaplanamamıştır. Ancak **2c** (0.041 ± 0.001 μ M), **2d** (0.069 ± 0.002 μ M), **2h** (0.030 ± 0.001 μ M) bileşiklerinin IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Referans ilaç donepezilin IC_{50} değeri ise 0.0201 ± 0.0010 μ M'dir.

Bileşiklerin BChE yüzde inhibisyon değerleri 10^{-3} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 26.589 ± 0.890 ile 37.452 ± 0.836 arasında iken, 10^{-4} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 20.346 ± 0.974 ile 30.059 ± 0.905 arasında olduğu bulunmuştur. Bu değerler BChE inhibisyonu referans ilacı olan takrin için 10^{-3} M konsantrasyonda 99.827 ± 1.378 iken 10^{-4} M konsantrasyonda 98.651 ± 1.402 'dir. Bileşiklerin IC_{50} değerleri bileşiklerden hiçbiri %50 ve üzeri inhibisyon göstermediğinden hesaplanamamıştır.

Bileşiklerin MAO-A yüzde inhibisyon değerleri 10^{-3} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 29.618 ± 0.737 ile 42.489 ± 0.848 arasında iken, 10^{-4} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 21.236 ± 0.651 ile 34.002 ± 0.855 arasında olduğu saptanmıştır. Bu değerler MAO-A inhibisyonu referans ilacı olan moklobemid için 10^{-3} M konsantrasyonda 94.121 ± 2.760 iken 10^{-4} M konsantrasyonda 82.143 ± 2.691 'dir. Bileşiklerin IC_{50} değerleri bileşiklerden hiçbiri %50 ve üzeri inhibisyon göstermediğinden hesaplanamamıştır.

Bileşiklerin MAO-B yüzde inhibisyon değerleri 10^{-3} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 39.358 ± 0.755 ile 94.485 ± 2.108 arasında iken, 10^{-4} M konsantrasyon için değerlendirildiğinde 26.861 ± 0.822 ile 91.227 ± 1.566 arasında olduğu saptanmıştır. Bu değerler MAO-B inhibisyonu referans ilacı olan selejilin için 10^{-3} M konsantrasyonda 98.589 ± 2.055 iken 10^{-4} M konsantrasyonda 94.850 ± 1.114 'dür. Bileşiklerin çoğunun IC_{50} değeri hesaplanamamıştır. Ancak **2f** (0.072 ± 0.003 μ M), **2h** (0.048 ± 0.002 μ M) bileşiklerinin IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Referans ilaç selejilinin IC_{50} değeri ise 0.0374 ± 0.0016 μ M'dir.

Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} (μ M) değerleri.

Bileşik	AChE % İnhibisyon		AChE IC_{50} (μ M)	BChE % İnhibisyon		BChE IC_{50} (μ M)	MAO-A % İnhibisyon		MAO-A IC_{50} (μ M)	MAO-B % İnhibisyon		MAO-B IC_{50} (μ M)
	10^{-3} M	10^{-4} M		10^{-3} M	10^{-4} M		10^{-3} M	10^{-4} M		10^{-3} M	10^{-4} M	
2a	70.821 ± 1.839	39.016 ± 0.782	>100	31.413 ± 0.923	26.921 ± 0.875	>1000	42.460 ± 0.932	34.002 ± 0.855	>1000	52.913 ± 1.351	26.861 ± 0.822	>100
2b	68.635 ± 1.351	41.379 ± 0.956	>100	28.664 ± 0.731	20.346 ± 0.974	>1000	29.618 ± 0.737	21.236 ± 0.651	>1000	48.464 ± 0.748	31.602 ± 0.936	>1000
2c	94.667 ± 1.869	89.529 ± 1.130	0.041 ± 0.001	26.859 ± 0.890	21.235 ± 0.757	>1000	36.567 ± 1.030	30.642 ± 1.047	>1000	61.682 ± 1.136	30.448 ± 0.929	>100
2d	92.055 ± 2.036	86.681 ± 0.997	0.069 ± 0.002	34.018 ± 0.828	30.059 ± 0.905	>1000	41.028 ± 0.830	31.851 ± 0.957	>1000	40.091 ± 0.702	27.671 ± 0.977	>1000
2e	48.552 ± 0.899	37.940 ± 0.667	>1000	29.197 ± 0.977	23.400 ± 0.790	>1000	39.711 ± 0.996	33.929 ± 0.613	>1000	39.358 ± 0.755	30.426 ± 0.913	>1000
2f	68.018 ± 1.056	34.757 ± 0.790	>100	37.452 ± 0.836	24.764 ± 0.857	>1000	29.620 ± 0.847	22.034 ± 0.708	>1000	92.064 ± 2.147	89.150 ± 1.699	0.072 ± 0.003
2g	82.110 ± 1.662	48.490 ± 1.057	>100	36.610 ± 1.146	27.850 ± 0.922	>1000	39.330 ± 1.163	31.928 ± 0.947	>1000	70.733 ± 1.656	43.130 ± 0.971	>100
2h	96.267 ± 2.133	91.308 ± 1.840	0.030 ± 0.001	28.362 ± 0.851	20.609 ± 0.830	>1000	42.489 ± 0.848	30.348 ± 0.674	>1000	94.485 ± 2.108	91.227 ± 1.566	0.048 ± 0.002
Donepezil	99.156 ± 1.302	97.395 ± 1.255	0.0201 ± 0.0010	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Takrin	-	-	-	99.827 ± 1.378	98.651 ± 1.402	0.0064 ± 0.0002	-	-	-	-	-	-
Moklobemid	-	-	-	-	-	-	94.121 ± 2.760	82.143 ± 2.691	6.0613 ± 0.2625	-	-	-
Selejilin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.589 ± 2.055	94.850 ± 1.114	0.0374 ± 0.0016

5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bir molekülün ilaç olarak etkili olabilmesi için vücutta hedefine yeterli konsantrasyonda ulaşması ve orada beklenen biyolojik olayların gerçekleşmesi için yeterince uzun süre biyoaktif formda kalması gerekir. İlaç geliştirme, kabul edilen bileşiklerin çok olduğu ancak fiziksel numunelere erişimin sınırlı olduğu bir aşamada, keşif sürecinde giderek daha erken bir aşamada emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) gibi farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilmesini içerir [72]. Bu özelliklerin belirlenmesi aktivitenin değerlendirilmesine dahil edilir ve gelecekte aktif bileşikler için *in vivo* farmakokinetik çalışmalar düşünülebilir. Bu nedenle, tasarlanan bileşiklerin medisinal kimyası ve farmakokinetik profilleri, Swiss-ADME web tabanlı program ile hesaplanmıştır.

Sentezlenen 2-[2-(süstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(süstitüe fenil)tiyazol (**2a-2h**) türevleri için *in silico* ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon) çalışması yapıldı ve temel beş fizikokimyasal parametre belirlendi. Hidrojen bağı alıcısı atom sayısı (HBA), hidrojen bağı vericisi atom sayısı (HBD), topolojik polar yüzey alanı (TPYA), partisyon katsayısı (Log P), suda çözünürlüğü (Log S), deri geçirgenliği katsayısı (Log K_p), mide barsak sisteminden emilim düzeyi (MBE) gibi parametreler belirlendi ve ilaç olabilirliği açısından 5 farklı filtreye göre saptandı. Molekül ağırlıklarının 345.80-417.14 aralığında, hidrojen bağı alıcısı atom sayısının 2-4 aralığında, hidrojen bağı donörü atom sayısının 1-3 aralığında, topolojik polar yüzey alanının 65.52-105.98 aralığında, log P'nin ise 3.51-5.86 aralığında olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin gastrointestinal sistemden absorpsiyonun yüksek olduğu, deriden emiliminin ise iyi ila orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir [73].

Sentezlenen bileşiklerin ilaç olabilirlikleri ise Lipinski, Veber, Ghose, Muegge, Egan kurallarına dayalı olarak incelendiğinde bileşiklerin 2, 4, 5'inden geçtiği görülmüştür. Lipinski ve arkadaşlarının belirlediği kurallara dayalı olarak yapılan incelemede, bileşiklerin oral bir ilaç olma olasılığının yüksek olabilmesi için gereken fizikokimyasal aralıklar belirlenmiştir [72]. Bütün bileşiklerin Lipinski'nin beşli ilaç olabilirlik kuralını sağladığı görüldüğünden ve bileşiklerin oral ilaç olabilme parametreleri açısından uygun olduğu bulunmuştur.

Tablo 5.2. Bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri

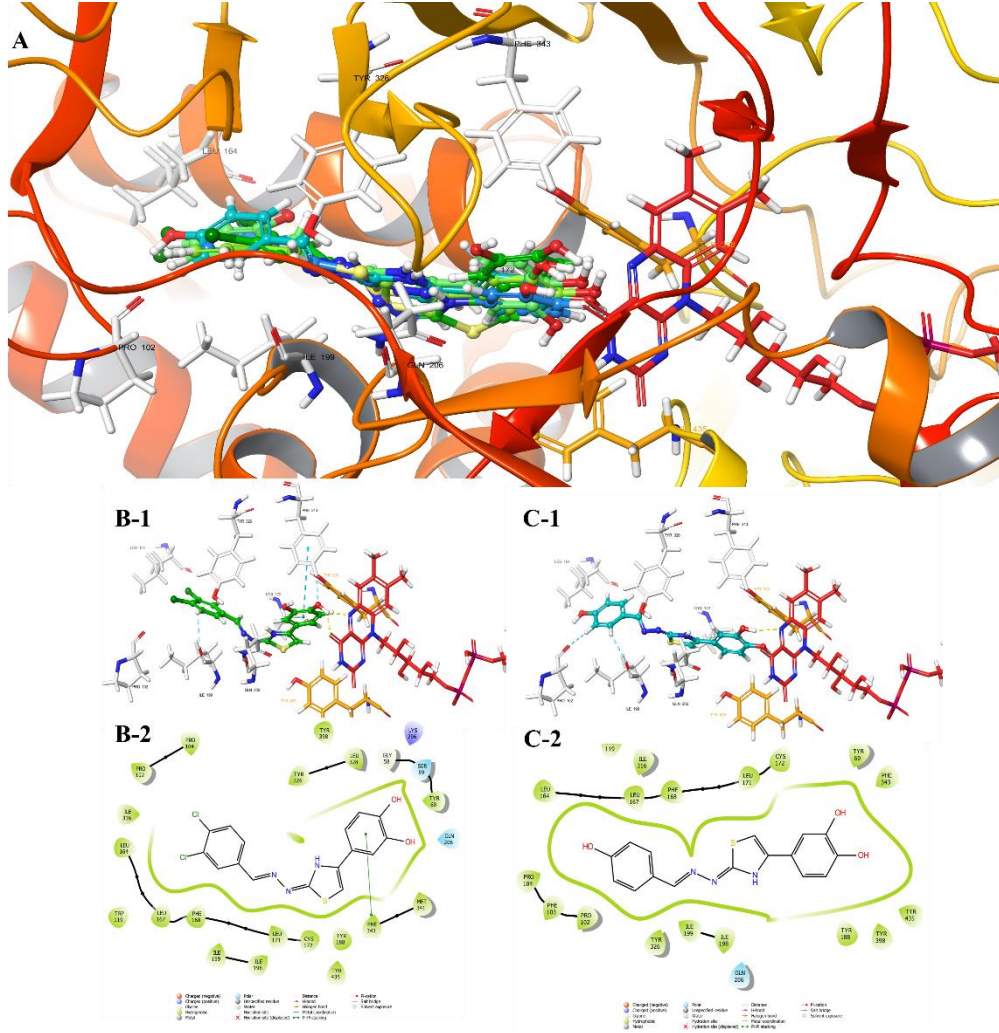
	MA	HBA	HBD	TPYA	Log P	MBE	Log K _p	İO
2a	382.69	2	1	65.52	5.36	Yüksek	-4.05	2/5
2b	345.80	4	3	105.98	3.51	Yüksek	-5.23	5/5
2c	382.69	2	1	65.52	5.35	Yüksek	-4.05	2/5
2d	382.69	2	1	65.52	5.34	Yüksek	-4.05	2/5
2e	417.14	2	1	65.52	5.86	Yüksek	-3.82	2/5
2f	380.25	4	3	105.98	4.02	Yüksek	-4.99	4/5
2g	364.25	3	2	85.75	4.42	Yüksek	-4.64	4/5
2h	364.25	3	2	85.75	4.40	Yüksek	-4.64	4/5

MA: Molekül ağırlığı, **HBA:** Hidrojen bağı alıcısı atom sayısı, **HBD:** Hidrojen bağı donörü atom sayısı, **TPYA:** Topolojik polar yüzey alanı(Å²), **Log P:** Partisyon katsayısı, **MBE:** Mide-Barsak Sisteminden Emilim Seviyesi, **Log K_p:** Deriden Emilim Kat Sayısı (cm/sn), **İO:** İlaç Olabilirlik. Hesaplamalar <http://www.swissadme.ch/index.php#> aracılığıyla yapılmıştır.

5.7. Moleküler Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

In vitro MAO-B inhibisyon sonuçlarına göre sentezlenen maddelerin hedef proteinler üzerinde aktivite gösterdiği tespit etmiştir. Bu durumu moleküler düzeyde anlayabilmek ve elde edilen çıkarımlarla yapı-etki ilişkisi kurabilmek amacıyla yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. **Şekil 5.49.**'a göre, aktif bileşikler (**2f**, **2h**), MAO-B üzerindeki bağlanma şekilleri ve tipleri **Tablo 5.3**'te verilmiştir. Bu etkileşimlere göre, bileşiklerin hepsi FAD (Flavin adenin dinükleotid) proteini ile etkileşime girmiştir. Bileşiklerin bu etkileşimi hidrojen bağı olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca, 398 ve 435 numaralı tirozin aminoasitlerinin FAD ile etkileşimi enzim aktivitesi için esansiyel olması sebebiyle bu enzimlerle yapılan etkileşimler de inhibisyon aktivitesi için önemli görünmektedir Bileşiklerin etkileşimi incelendiğinde, sadece **2h** kodlu bileşiğin bu etkileşimi gösterdiği görülmüştür. Ancak, ligandın Ile199 ve Gln202 aminoasitleri ile bağlanma göstermesinin inhibisyon aktivitesine katkı sağladığı bilinmektedir [32]. Bu sebeple **2f** ve **2h** kodlu bileşiklerin aktivitesinden FAD proteini ile olan etkileşimlerden sonra özellikle bu aminoasitlerle yapılan etkileşimlerin etkili olduğu söylenebilir. Sonuç olarak, bileşik **2h**'nin hem FAD proteini ile etkileşimi hem de önemli cep aminoasitleriyle

etkileşime girmiş olması *in vitro* testlerden elde edilen sonuçlar ile uyum içindedir. Temel olarak, tiyazol üzerindeki fenilin iki yerden klor ile sübstütasyonu, molekülün bu ucunun, proteinin cep girişinde kalmasını sağlamış olmakla beraber diğer uçtaki hidroksi sübstitüenti FAD proteiniyle hidrojen bağı kurmuştur.



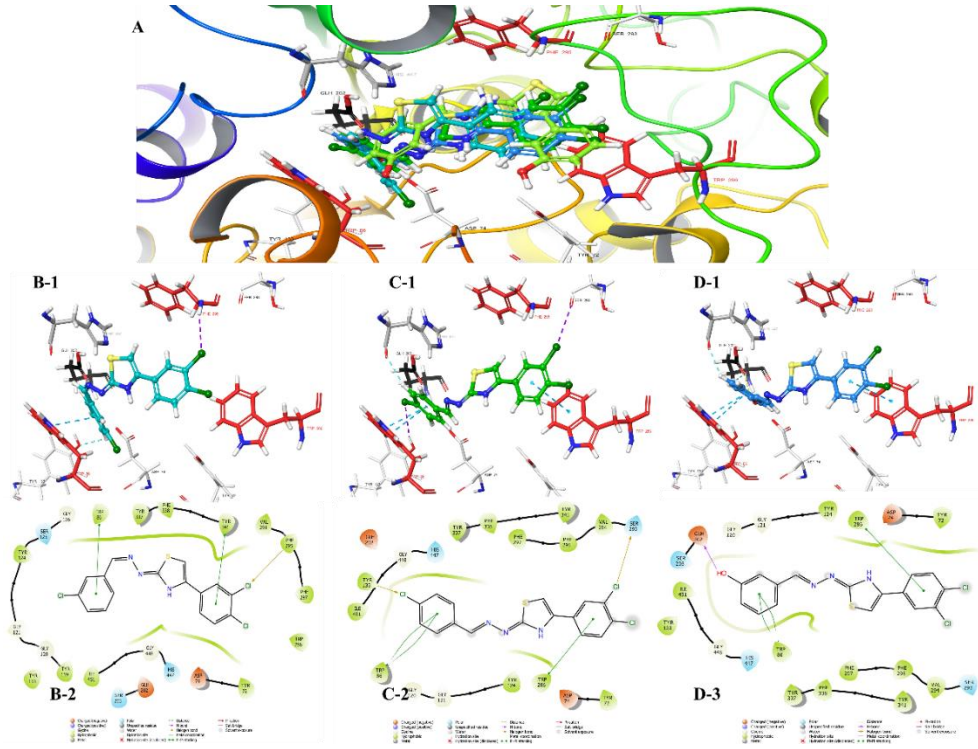
Şekil 5.49. Aktif bileşiklerin MAO-B aktif cebindeki en iyi 2B ve 3B pozları.

A: Üst üste çakıştırılan aktif bileşiklerin 3B pozı. Aktif cep içerisinde **B(1,2):** Bileşik **2f**'ye ait; **C(1,2):** Bileşik **2h**'ye ait 3B ve 2B pozı.

Tablo 5.3. MAO-B enzimi ile aktif bileşiklere ait etkileşim indeksi

Bileşik	Enzim Kısmı	Bağ Tipi ve sayısı
Bileşik 2f	• Ile199	• 1 Ar H-bağı
	• Phe343	• 1 π - π etkileşimi
	• Phe343	• 1 Ar H-bağı
	• FAD	• H-bağı
	• FAD	• H-bağı
Bileşik 2h	• Pro102	• 1 Ar H-bağı
	• Leu164	• 1 halojen bağı
	• Tyr326	• 1 π - π etkileşimi
	• Tyr326	• 1 Ar H-bağı
	• Gln206	• 1 Ar H-bağı
	• Tyr398	• 1 π - π etkileşimi
	• Tyr435	• 1 π - π etkileşimi
	• FAD	• 1 H-bağı

In vitro AChE enzim inhibisyon testlerinden elde edilen sonuçlara göre aktif bileşikler belirlenmiş ve yapı-etki ilişkilerini moleküler düzeyde incelemek amacıyla Moleküler docking çalışması yapılmıştır. Bileşiklere ait en iyi 2B ve 3B pozlar **Şekil 5.50.**'te gösterilmiştir. Bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimine bağlanma şekli ve bağlanma sayıları **Tablo 5.4.**'te indekslenmiştir. Docking sonuçları göstermiştir ki tüm bileşikler için Trp86 aminoasidiyle π - π etkileşimi göstermiştir. Bunlara ek olarak, bileşik **2c** dışındaki tüm bileşiklerin Trp286 aminoasidiyle bağ yaptığı belirlenmiştir. Sırasıyla, katalitik aktif bölge (CAS) aminoasidi ve periferik anyonik bölge (PAS) aminoasidi olarak belirtilen [74] Trp86 ve Trp286 kısımları enzim aktivitesinde ve de enzim inhibisyon aktivitesinde önemlidir. Dolayısıyla bu bileşiklerin aktivitesinin temelinde bu etkileşimlerin olduğu düşünülmektedir. Bunların yanı sıra, bileşik **2c**'nin açıl cebine, ki asetilkolinin hidrolizini kolaylaştıran önemli bir ceptir, yerleşmesi ve burada Phe295 ile hidrojen bağı oluşturması, ligand-enzim kompleksini stabil hale getirmiş ve inhibisyon etkisini bu sayede gerçekleştirmiş olabilir. Sonuç olarak bileşiklerin enzim aktivite sonuçlarıyla yerleştirme çalışması sonuçları uyum içinde bulunmuştur. Yapı-etki ilişkisi açısından hidrazon kısmına bağlı 3. ya da 4. konumdan monosübstitüefenil halkasının Trp86 ile bağ yapması aktivite için önemli bulunmuştur.



Şekil 5.50. Aktif bileşiklerin AChE aktif cebindeki en iyi 2B ve 3B pozları.

A: Üst üste çakıştırılan aktif bileşiklerin 3B pozu. Aktif cep içerisinde **B(1,2)**: Bileşik **2c**'ye ait; **C(1,2)**: Bileşik **2d**'ye ait; **D(1,2)**: Bileşik **2h**'ye ait 3B ve 2B pozlu.

Tablo 5.4. AChE enzimi ile aktif bileşiklere ait etkileşim indeksi

Bileşik	Enzim Kısmı	Bağ Tipi ve sayısı
Bileşik 2c	• Trp86	• 1 π - π etkileşimi
	• Tyr133	• 1 Ar H-bağı
	• Phe295	• 1 halojen bağı
	• Tyr341	• 1 π - π etkileşimi
Bileşik 2d	• Trp86	• 2 π - π etkileşimi
	• Tyr133	• 1 halojen bağı
	• Trp286	• 1 π - π etkileşimi
	• Ser293	• 1 halojen bağı
Bileşik 2h	• His447	• 1 Ar-H-bağı
	• Trp86	• 1 π - π etkileşimi
	• Glh202	• 1 Ar H-bağı
	• Glh202	• 1 H-bağı
Bileşik 2h	• Trp286	• 1 π - π etkileşimi
	• His447	• 1 Ar H-bağı

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşikler iki basamaklı bir sentez prosedürü ile elde edilmiştir. Sonuç bileşikleri olan 2-[2-(süstitüe benziliden)hidrazinil]-4-(süstitüte fenil)tiyazol türevlerinin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile doğrulanmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir.

Bileşiklerin AChE ve MAO-A'ya karşı gösterdiği inhibisyon etkisinin BChE ve MAO-B'ye karşı gösterdiği inhibisyon etkisinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bileşik **2c**, **2d** ve **2h**'nin AChE'a karşı en yüksek aktivite gösteren bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **2f** ve **2h**'nin MAO-B'ye karşı en yüksek aktivite gösteren bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **2h**'nin ise hem AChE (0.030±0.001 µM) hem de MAO-B (0.048±0.002 µM) üzerinde en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğu ve bileşik **2h**'nin ikili inhibitör aktivite gösteren tek bileşik olduğu saptanmıştır. Bununla beraber bileşiklerin hiçbiri referans ilaçlar olan donepezil ve selejilin kadar yüksek aktivite göstermemiştir ancak referans ilaçlara çok yakın bir değerle aktivite göstermişlerdir. Bileşiklerin ilaç olabirlikleri değerlendirildiğinde ise beşli ilaç olabirlik kuralını sağladığı görülmüş ve bileşiklerin oral ilaç olabirme parametreleri açısından uygun olduğu tespit edilmiştir.

2-Hidrazinotiyazol yapısındaki bileşiklerin MAO inhibisyonu yaptığı literatürde birçok çalışmada belirlenmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak bu tez kapsamında tasarlanan yeni hidrazinotiyazollerin MAO ve AChE inhibisyonu yaptığı tespit edilmiş ve süstitüent etkileri bakımından değerlendirildiğinde tiyazolün 4. konumunda yer alan fenil halkasına 3,4-dikloro grubu bağlı olduğunda AChE inhibisyonu, 3,4-dihidroksi grubu bağlı olduğunda MAO-B inhibisyonuna yatkınlık gözlenmiştir. Bunun yanında 2-[2-(3-hidroksibenziliden)hidrazinil]-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (**2h**) bileşiğinin her iki enzim için de en yüksek aktiviteyi gösterdiği belirlenmiş ve ileriki çalışmalarda AChE ve MAO-B enzimleri üzerinde ikili inhibitör aktivite amacıyla tasarlanan bileşiklerde bu yapılar üzerinden tasarım yapılması düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Oliveira, C., Bagetta, D., Cagide, F., Teixeira, J., Amorim, R., Silva, T., Garrido, J., Remião, F., Uriarte, E., Oliveira, P.J., Alcaro, S., Ortuso, F., Borges, F. (2019). Benzoic acid-derived nitrones: A new class of potential acetylcholinesterase inhibitors and neuroprotective agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 174, 116-129.
- [2] Colovic, M. B., Krstic, D.Z., Lazarevic-Pasti, T.D., Bondzic, A.M., Vasic, V.M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr. Neuropharm.*, 11(3), 315-335.
- [3] Darvesh, S., Hopkins, D.A., Geula, C. (2003). Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat. Rev. Neurosci.*, 4(2), 131-138.
- [4] Lane, R.M. Potkin, S.G., Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 9(1), 101-124.
- [5] Zhou, Y. Fu, Y. Yin, W. Li, J. Wang, W. Bai, F. Xu, S. Gong, Q. Peng, T. Hong, Y. Zhang, D. Zhang, D. Liu, Q. Xu, Y. Xu, H.E. Zhang, H. Jiang, H. and Liu, H. (2021). Kinetics-driven drug design strategy for next-generation acetylcholinesterase inhibitors to clinical candidate. *J. Med. Chem.*, 64(4), 1844-1855.
- [6] Nirogi, R., Shinde, A., Kambhampati, R.S., Mohammed, A.R., Saraf, S.K., Badange, R.K., Bandyala, T.R., Bhatta, V., Bojja, K., Reballi, V., Subramanian, R., Benade, V., Palacharla, R.C., Bhyrapuneni, G., Jayarajan, P., Goyal, V., Jasti, V. (2017). Discovery and development of 1-[(2-bromophenyl)sulfonyl]-5-methoxy-3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-1H-indole dimesylate monohydrate (SUVN-502): A novel, potent, selective and orally active serotonin 6 (5-HT₆) receptor antagonist for potential treatment. *J. Med. Chem.*, 60(5), 1843-1859.
- [7] Berchtold, N.C. and Cotman, C.W. (1998). Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-roman period to the 1960s. *Neurobiol. Aging.*, 19(3), 173-189.
- [8] Singh, M., Kaur, M., Kukreja, H., Chugh, R., Silakari, O., Singh, D. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: From nerve toxins to neuroprotection. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 165-188.
- [9] Chin-Chan, M. Navarro-Yepes, J., Quintanilla-Vega, B. (2015). Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front. Cell. Neurosci.*, 10(9), 124.

- [10] Mathew, B., Parambi, D.G.T., Mathew, G.E., Uddin, M.S., Inasu, S.T., Kim, H., Marathakam, A., Unnikrishnan, M.K., Carradori, S. (2019). Emerging therapeutic potentials of dual-acting MAO and AChE inhibitors in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch. Pharm(Weinheim)*, 352(11), 1900177.
- [11] Enz, A., Amstutz, R., Boddeke, H., Gmelin, G., Malanowski, J. (1993). Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Prog. Brain. Res.*, 98, 431-438.
- [12] Cruz-Vicente, P., Passarinha, L.A., Silvestre, S., Gallardo, E. (2021). Recent developments in new therapeutic agents against Alzheimer and Parkinson diseases: In-silico approaches. *Molecules*, 26(8), 2193.
- [13] David, B., Schneider, P., Schäfer, P., Pietruszka, J., Gohlke, H. (2021). Discovery of new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: virtual screening and in vitro characterisation. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 36(1), 491-496.
- [14] Volz, HP. and Gleiter, CH. (1998). Monoamine oxidase inhibitors. *Drugs. Aging*, 13(5), 341-355.
- [15] Shulman, K.I., Herrmann, N., Walker, S.E. (2013) Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS. Drugs*, 27(10), 789-797.
- [16] Holschneider, DP., Chen, K., Seif, I., Shih, J.C. (2001). Biochemical, behavioral, physiologic, and neurodevelopmental changes in mice deficient in monoamine oxidase A or B. *Brain. Res. Bull.*, 56(5), 453-462.
- [17] Yamada, M. and Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: Safety and future. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 215-221.
- [18] 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.
- [19] Adole, V.A., More, R.A., Jagdale, B.S., Pawar, T.B., Chobe, S.S. (2020). Efficient synthesis, antibacterial, antifungal, antioxidant and cytotoxicity study of 2-(2-hydrazineyl) thiazole derivatives. *ChemistrySelect*, 5(9), 2778-2786.
- [20] Mishra, R., Sharma, P.K., Verma, P.K., Tomer, I., Mathur, G., Dhakad, P.K. (2017) Biological potential of thiazole derivatives of synthetic origin. *J. Heterocycl. Chem.*, 54(4), 2103-2116.
- [21] Jadhav, P.M., Kantevari, S., Tekale, A.B., Bhosale, S.V., Pawar, R.P., Tekale, S.U. (2021). A review on biological and medicinal significance of thiazoles.

- Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, 2196(10), 879-895.
- [22] Dawbaa, S., Evren, A.E., Cantürk, Z., Yurttas, L. (2022). Synthesis of new thiazole derivatives and evaluation of their antimicrobial and cytotoxic activities. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, 196(12), 1093-1102.
- [23] Zha, GF., Leng, J., Darshini, N., Shubhavathi, T., Vivek, H.K., Asiri, A.M., Marwani, H.M., Rakesh, K.P., Mallesha, N., Qin, H.L. (2017). Synthesis, SAR and molecular docking studies of benzo[d]thiazole-hydrazones as potential antibacterial and antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27(14), 3148–55.
- [24] Bueno, J.M., Carda, M., Crespo, B., Cuñat, A.C., de Cozar, C., León, M.L., Marco, J.A., Roda, N., Sanz-Cervera, J.F. (2016). Design, synthesis and antimalarial evaluation of novel thiazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26(16), 3938-3944.
- [25] Karale, U.B., Krishna, V.S., Krishna, E.V., Choudhari, A.S., Shukla, M., Gaikwad, V.R., Mahizhaveni, B., Chopra, S., Misra, S., Sarkar, D., Sriram, D., Dusthacker, V.N.A., Rode, H.B. (2019). Synthesis and biological evaluation of 2,4,5-trisubstituted thiazoles as antituberculosis agents effective against drug-resistant tuberculosis. *Eur. Med. Chem.*, 178, 315-328
- [26] Yeh, T.K., Kang, I.J., Hsu, T.A., Lee, Y.C., Lee, C.C., Hsu, S.J., Tian, Y.W., Yang, H.Y., Chen, C.T., Chao, Y.S., Yueh, A., Chern, J.H. (2019). A novel, potent, and orally bioavailable thiazole HCV NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus. *Eur. J. Med. Chem.*, 167, 245-268.
- [27] Jacob, P.J. and Manju, S.L. (2020). Identification and development of thiazole leads as COX-2/5-LOX inhibitors through in-vitro and in-vivo biological evaluation for anti-inflammatory activity. *Bioorg. Chem.*, 100, 103882.
- [28] Sever, B., Altıntop, M.D., Demir, Y., Akalın-Çiftçi, G., Beydemir, Ş., Özdemir, A. (2020). Design, synthesis, in vitro and in silico investigation of aldose reductase inhibitory effects of new thiazole-based compounds. *Bioorg. Chem.*, 102, 104110.
- [29] Łączkowski, K.Z., Sałat, K., Misiura, K., Podkowa, A., Malikowska, N. (2016). Synthesis and anticonvulsant activities of novel 2-(cyclopentylmethylene)hydrazinyl-1,3-thiazoles in mouse models of seizures. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 31(6), 1576–82.
- [30] de-Santana, T.I. Barbosa, M.O. Gomes, P.A.T.M. da-Cruz A.C.N. da-Silva, T.G. and Leite, A.C.L. (2018). Synthesis, anticancer activity and mechanism of action

- of new thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 874-886.
- [31] Duan, L.M., Yu, H.Y., Li, Y.L., Jia, C.J. (2015). Design and discovery of 2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-4-(4-phenyl)thiazole derivatives as cardiostimulant agents via inhibition of PDE3. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(18), 6111-6117.
- [32] Evren, A.E., Nuha, D., Dawbaa, S., Sağlık, B.N., and Yurttaş, L. (2022). Synthesis of novel thiazolyl hydrazone derivatives as potent dual monoamine oxidase-aromatase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 229, 114097.
- [33] Ateş, I.O., Evren, A.E., Sağlık, B.N., and Yurttaş, L. (2021). New indane derivatives containing 2-hydrazinothiazole as potential acetylcholinesterase and monoamine oxidase-B inhibitors. *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.*, 76(9–10), 417-424.
- [34] Siddiqui, N., Arshad, M.F., Ahsan, W., and Alam, M.S. (2009). Thiazoles: a valuable insight into the recent advances and biological activities. *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.*, 1(3), 136-143.
- [35] Yadav, P.S., Prakash, D. and Senthilkumar, G.P. (2011). Benzothiazole: different methods of synthesis and diverse biological activities. *Int. J. Pharm.*, 3(1), 01-07.
- [36] Siddiqui, N., Ahsan, W., Alam, S., Faiz-Arshad, M., and Alam, M.S. (2008). Thiazoles: A valuable insight into the recent advances and biological activities. *Artic. Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.*, 1(3), 136-143.
- [37] 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(1), 699-718.
- [38] Mishra, R., Sharma, P. K., Verma, P. K., Tomer, I., Mathur, G., & Dhakad, P. K. (2017). Biological potential of thiazole derivatives of synthetic origin. *J. Het. Chem.* 54(4), 2103-2116.
- [39] Wu, Y.J. (2017). Five-membered ring systems: with N and S atom. *Prog. Heterocycl. Chem.*, 29, 315-336.
- [40] Wang Z. (2010). Hantzsch thiazole synthesis. *Comprehensive organic name reactions and reagents*. John Wiley & Sons Inc. pp. 1330-1334.
- [41] Egan, R.S., Tadanier, J., Garmaise, D.L., Gaunce, A.P. (2002). Intermediates in the Hantzsch thiazole synthesis. *J. Org. Chem.*, 33(12), 4422-4426.
- [42] Cook, A.H., Heilbron, I., Macdonald, S.F., Mahadevan, A.P. (1949). Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. *J. Chem. Soc.*, 1064-1068.

- [43] Gabriel, S. (1910). Eine synthese von oxazolen und thiazolen. I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 43 (1), 134-138.
- [44] Borcea, A.M., Ionuț, I., Crisan, O., Oniga, O. (2021). An overview of the synthesis and antimicrobial, antiprotozoal, and antitumor activity of thiazole and bithiazole derivatives. *Molecules.*, 26(3), 624.
- [45] Raciti, G., Mazzone, P., Raudino, A., Mazzone, G., and Cambria, A. (1995). Inhibition of rat liver mitochondrial monoamine oxidase by hydrazine-thiazole derivatives: structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.*, 3(11), 1485-1491.
- [46] Cambria, A., Raudino, A., Geronikaki, A., Buemi, G., Raciti, G., Mazzone, P., Guccione, S., Ragusa, S. (2009). Thiazole derivatives as inhibitors of purified bovine liver mitochondrial monoamine oxidase-B: Structure-activity relationships and theoretical study. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 14(4), 307-321.
- [47] Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Befani, O., Turini, P., Alcaro, S., Ortuso, F., Cardia, M.C., Distinto, S. (2007). Selective inhibitory activity against MAO and molecular modeling studies of 2-thiazolyldiazine derivatives. *J. Med. Chem.*, 50(4), 707-712.
- [48] Chimenti, F., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Yáñez, M., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S. (2010). Investigations on the 2-thiazolyldiazine scaffold: Synthesis and molecular modeling of selective human monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(15), 5715-5123.
- [49] Distinto, S., Yáñez, M., Alcaro, S., Cardia, M.C., Gaspari, M., Sanna, M.L., Meleddu, R., Ortuso, F., Kirchmair, J., Markt, P., Bolasco, A., Wolber, G., Secci, D., MacCioni, E. (2012). Synthesis and biological assessment of novel 2-thiazolyldiazines and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B. *Eur. J. Med. Chem.*, 48, 284-295.
- [50] Secci, D. Bolasco, A. Carradori, S. D'Ascenzio, M. Nescatelli, R. and Yáñez, M. (2012). Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors: (Hetero)arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl)diazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 58, 405-417.
- [51] Chimenti, P., Petzer, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Silvestri, R., Alcaro, S., Ortuso, F., Petzer, J.P., and Secci, D. (2013). Exploring 4-substituted-2-thiazolyldiazines from 2-, 3-, and 4-acetylpyridine as selective and reversible

- hMAO-B inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 66, 221–7.
- [52] Carradori, S. D'Ascenzio, M., De-Monte, C., Secci, D., and Yáñez, M. (2013). Synthesis and selective human monoamine oxidase B inhibition of heterocyclic hybrids based on hydrazine and thiazole scaffolds. *Arch. Pharm(Weinheim)*, 346(1), 17–22.
- [53] Yurttaş, L., Kaplancikli, Z.A., and Özkay, Y. (2013). Design, synthesis and evaluation of new thiazole-piperazines as acetylcholinesterase inhibitors. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 28(5), 1040-1047.
- [54] D'Ascenzio, M., Carradori, S., Secci, D., Mannina, L., Sobolev, A.P., De-Monte, C., Cirilli, R., Yáñez, M., Alcaro, S., and Ortuso, F. (2014). Identification of the stereochemical requirements in the 4-aryl-2-cycloalkylidenedihydrazinylthiazole scaffold for the design of selective human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22(10), 2887-2895.
- [55] Özkay, Y., Yurttaş, L., Mohsen, U.A., Sever, B., Hussein, W., Öztürk, Ö., Sağlık, B.N., Acar, U., Erdoğan, Ö.N., Pekbağ, A., Kaplancıklı, Z.A. (2014). Asetilkolinesteraz inhibitörü olarak tiyazolil-hidrazon türevleri üzerine çalışma. *Clin. Exp. Heal. Sci.*, 4(1), 38-42.
- [56] D'Ascenzio, M., Chimenti, P., Gidaro, M.C., De-Monte, C., De-Vita, D., Granese, A., Scipione, L., Di-Santo, R., Costa, G., Alcaro, S., Yáñez, M., and Carradori S. (2015). (Thiazol-2-yl)hydrazone derivatives from acetylpyridines as dual inhibitors of MAO and AChE: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 30(6), 908-919.
- [57] Rahim, F., Javed, M.T., Ullah, H., Wadood, A., Taha, M., Ashraf, M., Qurat-Ul-Ain, Khan, M.A., Khan, F., Mirza, S., and Khan, K.M. (2015). Synthesis, molecular docking, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of thiazole analogs as new inhibitors for Alzheimer disease. *Bioorg. Chem.*, 62, 106-116.
- [58] Can, N.Ö., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B.N., Korkut, B., Atlı, Ö., Özkay, Y., and Kaplancıklı, Z.A. (2018). Design, synthesis and biological assessment of new thiazolyldihydrazine derivatives as selective and reversible hMAO-A inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 68-81.
- [59] Carradori, S., Ortuso, F., Petzer, A., Bagetta, D., De-Monte, C., Secci, D., De-Vita, D., Guglielmi, P., Zengin, G., Aktumsek, A., Alcaro, S., and Petzer, J.P. (2018).

- Design, synthesis and biochemical evaluation of novel multi-target inhibitors as potential anti-Parkinson agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 143, 1543-1552.
- [60] Sağlık, B.N., Kaya-Çavuşoğlu, B., Osmaniye, D., Levent, S., Acar-Çevik, U., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., and Öztürk Y. (2019). In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 85, 97-108.
- [61] Secci, D., Carradori, S., Petzer, A., Guglielmi, P., D'Ascenzio, M., Chimenti, P., Bagetta, D., Alcaro, S., Zengin, G., Petzer, J.P., and Ortuso, F. (2019). 4-(3-Nitrophenyl)thiazol-2-ylhydrazone derivatives as antioxidants and selective hMAO-B inhibitors: synthesis, biological activity and computational analysis. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 34(1), 597–612.
- [62] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., and Featherstone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 7(2), 88–95.
- [63] Karki, S.S., Thota, S., Darj, S.Y., Balzarini, J., and De-Clercq, E. (2007). Synthesis, anticancer, and cytotoxic activities of some mononuclear Ru(II) compounds. *Bioorg. Med. Chem.*, 15(21):6632–41.
- [64] Vijayakumar, R., Rajarajan, M., Senbagam, R., Balaji, S., Manikandan, V., Vanangamudi, G., and Thirunarayanan, G. (2015). Synthesis, characterization and evaluation of biological activity of some substituted(E)-2-benzylidenehydrazinecarbothio amides. *Int. Lett. Chem. Phys. Astron.*, 59, 199-211.
- [65] Serda, M., Małecki, J.G., Mrozek-Wilczkiewicz, A., Musioł, R., Polański, J. (2013). Microwave assisted synthesis, X-ray crystallography and DFT calculations of selected aromatic thiosemicarbazones. *J. Mol. Struct.*, 1037, 63-72.
- [66] Khalil, S.M., Shebl, M., and Al-Gohani, F.S. (2010). Zinc(II) thiosemicarbazone complex as a ligand towards some transition metal ions: Synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies. *Acta. Chim. Slov.*, 57(3), 716-725.
- [67] Yi, W. Cao, R.H. Chen, Z.Y. Yu, L. Ma, L. and Song, H.C. (2009). Design, Synthesis and biological evaluation of hydroxy- or methoxy-substituted phenylmethylenethiosemicarbazones as tyrosinase inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.*, 57(11), 1273-1277.
- [68] Li, S., Luan, G., Ren, X., Song, W., Xu, L., Xu, M., Zhu, J., Dong, D., Diao, Y.,

- Liu, X., Zhu, L., Wang, R., Zhao, Z., Xu, Y., and Li, H. (2015). Rational design of benzylidenehydrazinyl-substituted thiazole derivatives as potent inhibitors of human dihydroorotate dehydrogenase with in vivo anti-arthritic activity. *Sci. Reports.*; 5(1), 1–19.
- [69] Ding, Y.Q., Cui, Y.Z., and Li, T.D. (2015). New views on the reaction of primary amine and aldehyde from DFT study. *J. Phys. Chem. A.*, 119(18), 4252-4260.
- [70] Şahin, Z. (2018). *Bazı tiyazol türevlerinin sentezi ve aromataz inhibisyonu ve antikanser etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [71] Erdik, E. (1998). *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. Ankara: Gazi Kitabevi.
- [72] Daina, A., Michielin, O., and Zoete V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Reports.*, 7(1), 1-13.
- [73] Potts, R.O. and Guy, R.H. (1992). Predicting skin permeability. *Pharm. Res.*, 9(5), 663-669.
- [74] Schaffer, N.K., Michel, H.O., and Bridges, A.F. (1973). Amino acid sequence in the region of the reactive serine residue of eel acetylcholinesterase. *Biochemistry*. 12(15), 2946-2950.