



**SÜLFONAMİT ARTIĞI TAŞIYAN YENİ PİRAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dilan ÖZMEN ÖZGÜN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. H. İnci GÜL**

Doktora Tezi-2021

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

**SÜLFONAMİT ARTIĞI TAŞIYAN YENİ PİRAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dilan ÖZMEN ÖZGÜN

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. H. İnci GÜL**

**ERZURUM
2021**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	XIV
ÖZET.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XVII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIX
TABLolar DİZİNİ	XXXIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Kanser	6
2.2. Kanserin Gelişimi	6
2.3. Kanser Oluşmasının (Karsinogenez) Nedenleri.....	6
2.4. Kanserin Belirtileri.....	8
2.5. Kanserde Tedavi Yöntemleri	9
2.6. Kemoterapide Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması	10
2.6.1. Mitoz İnhibitörleri.....	11
2.6.2. Antimetabolitler	11
2.6.3. Alkilleyici Ajanlar.....	12
2.6.4. Sitostatik Antibiyotikler	12
2.6.5. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri	13
2.6.6. Diğer Sitostatik Bileşikler	13
2.6.7. Radyoaktif İzotoplar	13
2.6.8. İnterferon.....	13

2.6.9. Tirozin kinaz inhibitörleri	14
2.7. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler	15
2.8. Pirazolinler Hakkında Genel Bilgiler	16
2.9. Sülfonamit Yapısındaki Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler	21
2.10. Pirazol ve Sülfonamit Farmakoforlarını Beraber Taşıyan Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler	22
2.11. Sitotoksik Aktivite Yöntemi Hakkında Genel Bilgiler	25
2.12. Hücre Siklusu Fazları Hakkında Genel Bilgiler	26
2.13. İlaç Tasarımında Moleküllerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Önemi Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi (QSAR) Yaklaşımı	31
2.13.1. Hansch Analizi	31
2.13.2. Hammett Korelasyonu	32
2.13.3. Dağılım (Partisyon) Katsayısı (P)	32
2.13.4. İlaç Tasarlama Topliss Yaklaşımı	32
2.13.5. İyonlaşma Sabiti (Ka)	33
2.14. Mutajenite ve Antimutajenite Araştırmalarında Kullanılan Test Sistemleri Analizi Hakkında Genel Bilgiler	34
3. MATERYAL VE METOT	37
3.1. Sentez Çalışmaları	37
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar	37
3.2. Kromatografik Analizler	38
3.3. Spektral Analizler	38
3.4. Erime Noktası Tayinleri	38
3.5. Şalkon Türevi Bileşiklerin Sentezi	39
3.6. Pirazolin Türevi Bileşiklerin (1-95) Genel Sentez Yöntemi	39

3.6.1. Seri 1, Bileşik 1-17, 4-[5-Aril-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit	41
3.6.1.1. 4-[3,5-Difenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (1)	41
3.6.1.2. 4-[5-(<i>p</i> -Tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (2).....	41
3.6.1.3. 4-[5-(4-Metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (3)	42
3.6.1.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (4)	42
3.6.1.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (5)	43
3.6.1.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (6)	44
3.6.1.7. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (7)	44
3.6.1.8. 4-[5-(2,3-Dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (8).....	45
3.6.1.9. 4-[5-(2,5-Dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (9).....	45
3.6.1.10. 4-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (10).....	46
3.6.1.11. 4-[5-(2,4-Diklorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (11).....	46
3.6.1.12. 4-[5-(2,5-Diflorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (12).....	47

3.6.1.13. 4-[5-(2,6-Diflorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (13).....	48
3.6.1.14. 4-[5-(3-Nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit	
(14).....	48
3.6.1.15. 4-[5-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (15).....	49
3.6.1.16. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (16).....	49
3.6.1.17. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (17).....	50
3.6.2. Seri 2, Bileşik 18-44, 4-[5-Aril-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit	51
3.6.2.1. 4-[5-Fenil-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (18) ...	51
3.6.2.2. 4-[3,5-Di- <i>p</i> -tolil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (19)	51
3.6.2.3. 4-[5-(4-Metoksifenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (20).....	52
3.6.2.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit	
(21).....	53
3.6.2.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit	
(22).....	53
3.6.2.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (23).....	54
3.6.2.7. 4-[5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (24).....	54

3.6.2.8. 4-[5-(3-Klorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (25).....	55
3.6.2.9. 4-[5-(2-Klorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (26).....	55
3.6.2.10. 4-[5-(2-Fluorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (27).....	56
3.6.2.11. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (28).....	57
3.6.2.12. 4-[5-(2,3-Dimetoksifenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (29).....	57
3.6.2.13. 4-[5-(2,5-Dimetoksifenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (30).....	58
3.6.2.14. 4-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (31).....	58
3.6.2.15. 4-[5-(2,4-Diklorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (32).....	59
3.6.2.16. 4-[5-(2,6-Diklorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzenesulfonamit (33).....	60
3.6.2.17. 4-[5-(2,3-Difluorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (34).....	60
3.6.2.18. 4-[5-(2,4-Difluorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (35).....	61
3.6.2.19. 4-[5-(2,5-Difluorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensulfonamit (36).....	61

3.6.2.20. 4-[5-(2,6-Diflorofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (37).....	62
3.6.2.21. 4-[3-(<i>p</i> -Tolil)-5-(2,3,4-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (38).....	63
3.6.2.22. 4-[3-(<i>p</i> -Tolil)-5-(2,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (39).....	63
3.6.2.23. 4-[3-(<i>p</i> -Tolil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (40).....	64
3.6.2.24. 4-[5-(3-Nitrofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit	
(41).....	64
3.6.2.25. 4-[5-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (42).....	65
3.6.2.26. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (43).....	66
3.6.2.27. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (44).....	66
3.6.3. Seri 3, Bileşik 45-65, 4-[5-Aril-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit	67
3.6.3.1. 4-[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit	
(45).....	67
3.6.3.2. 4-[3-(4-Metoksifenil)-5-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (46).....	68
3.6.3.3. 4-[3,5-bis(4-Metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit	
(47).....	68

3.6.3.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (48).....	69
3.6.3.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (49).....	69
3.6.3.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (50).....	70
3.6.3.7. 4-[5-(4-(Dimetilamino) fenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (51).....	71
3.6.3.8. 4-[5-(2-Metoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (52).....	71
3.6.3.9. 4-[5-(2-Klorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (53).....	72
3.6.3.10. 4-[5-(2-Florofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (54).....	72
3.6.3.11. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (55).....	73
3.6.3.12. 4-[5-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (56).....	74
3.6.3.13. 4-[5-(2,4-Diklorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (57).....	74
3.6.3.14. 4-[5-(2,6-Diklorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (58).....	75
3.6.3.15. 4-[5-(2,3-Diflorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensulfonamit (59).....	75

3.6.3.16. 4-[5-(2,4-Diflorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (60).....	76
3.6.3.17. 4-[5-(2,5-Diflorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (61).....	77
3.6.3.18. 4-[3-(4-Metoksifenil)-5-(3-nitrofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (62).....	77
3.6.3.19. 4-[5-(Benzo[d][1,3] dioksol-5-il)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (63).....	78
3.6.3.20. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (64).....	79
3.6.3.21. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (65).....	79
3.6.4. Seri 4, Bileşik 66-81, 4-[5-Aril-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit	80
3.6.4.1. 4-[3-(4-Florofenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzenesülfonamit (66).....	80
3.6.4.2. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (67).....	81
3.6.4.3. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (68).....	81
3.6.4.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (69).....	82
3.6.4.5. 4-[3,5-Bis (4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (70).....	82

3.6.4.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (71).....	83
3.6.4.7. 4-[5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (72).....	84
3.6.4.8. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(2-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (73).....	84
3.6.4.9. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (74).....	85
3.6.4.10. 4-[5-(2,3-Diflorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (75).....	85
3.6.4.11. 4-[5-(2,4-Diflorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (76).....	86
3.6.4.12. 4-[5-(2,6-Diflorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (77).....	87
3.6.4.13. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(3-nitrofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (78).....	87
3.6.4.14. 4-[5-(Benzo[d][1,3] dioksol-5-il)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (79).....	88
3.6.4.15. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (80).....	89
3.6.4.16. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(4-izopropilfenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (81).....	89
3.6.5. Seri 5, Bileşik 82-95, 4-[5-Aril-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit	90

3.6.5.1. 4-[5-Fenil-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (82).....	90
3.6.5.2. 4-[3-(Tiyofen-3-il)-5-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (83).....	91
3.6.5.3. 4-[5-(4-Metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (84).....	91
3.6.5.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (85).....	92
3.6.5.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (86).....	93
3.6.5.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (87).....	93
3.6.5.7. 4-[5-(3-Klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (88).....	94
3.6.5.8. 4-[5-(3-Florofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (89).....	94
3.6.5.9. 4-[5-(2-Metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (90).....	95
3.6.5.10. 4-[5-(2-Klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (91).....	96
3.6.5.11. 4-[5-(2-Florofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (92).....	96
3.6.5.12. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzensülfonamit (93).....	97

3.6.5.13. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (94).....	98
3.6.5.14. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]	
benzensülfonamit (95).....	98
3.7. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Sitotoksik Aktivite Analiz Yöntemi.....	99
3.8. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Hücre Siklusu Analiz Yöntemi	100
3.9. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) QSAR Analizi	100
3.10. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Mutajenite Analizi.....	103
3.10.1. Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sisteminde Kullanılan Besiyeri ve Çözeltilerin	
Hazırlanışı	103
3.10.2. Test Maddelerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	104
3.10.3. Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Test Maddelerinin Genotoksik	
Potansiyellerinin Araştırılması.....	105
4. BULGULAR	106
4.1. Deneysel ve Spektral Bulgular	106
4.1.1. Sentezlenen Bileşiklere (1-95) Ait Deneysel Bulgular	107
4.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS	
Spektrumları.....	112
4.1.2.1. Seri 1, (Bileşik 1-17) ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS Spektrumları	112
4.1.2.2. Seri 2, (Bileşik 18-44) ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS Spektrumları	138
4.1.2.3. Seri 3 (Bileşik 45-65) ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS Spektrumları	179
4.1.2.4. Seri 4 (Bileşik 66-81) ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS Spektrumları	211
4.1.2.5. Seri 5 (Bileşik 82-95) ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS Spektrumları	235
4.2. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Biyoaktivite Bulguları.....	256
4.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Sitotoksisite Sonuçları.....	256

4.3. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Hücre Siklusu Analizi Bulguları	266
4.3.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin Hücre Siklusu Analiz Bulguları.....	266
4.3.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün Hücre Siklusu Analiz Bulguları.....	267
4.3.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in Hücre Siklusu Analiz Bulguları.....	268
4.3.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in Hücre Siklusu Analiz Bulguları.....	269
4.3.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in Hücre Siklusu Analiz Bulguları.....	270
4.4. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) QSAR Analiz Bulguları	271
4.4.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin QSAR Analiz Bulguları.....	271
4.4.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün QSAR Analiz Bulguları.....	271
4.4.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in QSAR Analiz Bulguları.....	272
4.4.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in QSAR Analiz Bulguları.....	272
4.4.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in QSAR Analiz Bulguları.....	273
4.5. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite Test Bulguları.....	274
4.5.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite Test Bulguları.....	274
4.5.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite Test Bulguları.....	277
Tablo 4.12. Seri 2, 18-44 nolu bileşiklerin Ames/ <i>Salmonella</i> test sistemi ile mutajenite testi sonuçları	277
4.5.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite Test Bulguları.....	281
4.5.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite Test Bulguları.....	285

4.5.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite Test	
Bulguları.....	288
5. TARTIŞMA	291
5.1. Bileşiklerin Sentezine İlişkin Tartışma	291
5.2. Bileşiklerin Kimyasal Yapılarına İlişkin Tartışma	295
5.3. Bileşiklerin Sitotoksitelerine İlişkin Tartışma.....	296
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Hücre Siklusu Analizlerine İlişkin Tartışma...	321
5.4.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin Hücre Siklusu Analizi.....	321
5.4.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün Hücre Siklusu Analizi.....	322
5.4.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in Hücre Siklusu Analizi.....	322
5.4.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in Hücre Siklusu Analizi.....	322
5.4.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in Hücre Siklusu Analizi.....	322
5.5. Bileşiklerin (1-95) QSAR Analizine İlişkin Tartışma	322
5.6. Bileşiklerin (1-95) Maddelerinin Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite	
Analizlerine İlişkin Tartışma	323
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	325
KAYNAKLAR	327
EKLER.....	349
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	349
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	350
EK-3. İNTİHAL RAPORU BEYAN FORMU	351

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, çok derin mesleki bilgi ve tecrübesiyle, yaşadığım her sıkıntıda elimden tutan, motivasyonumu arttıran, akademik hayatımın her aşamasında daima yol gösterici olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen, ufkumu genişleten, çok kıymetli tez danışmanım, saygıdeğer Hocam Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yardımlarına ihtiyaç duyduğumda bunu esirgemeyen ve çalışkanlığı ile her zaman örnek aldığım, bileşiklerin NMR yorumlarında tezime katkı sunan Sayın Prof. Dr. Ebru METE'ye (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarını alan Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), mutajenite/antimutajenite testleri için Prof. Dr. Medine GÜLLÜCE ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARADAYI'ya, akademik katkılarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Cihat ÖNER'e (Van 100. Yıl Üniversitesi), HRMS spektrumlarını alan DAYTAM birimine (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), bileşiklerin kütle spektrumlarının alınmasını maddi olarak destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, sitotoksikite testlerini gerçekleştiren Prof. Dr. Hiroshi SAKAGAMI'ye (Meikai Üniversitesi, Japonya), hücre siklusu analizi testlerini gerçekleştiren Dr. Shigeru AMANO'ya (Meikai Üniversitesi, Japonya), QSAR analizlerini gerçekleştiren Dr. Kota KUROSAKI'ya (Meiji Üniversitesi, Japonya) ve Dr. Yoshihiro UESAWA'ya (Meiji Üniversitesi, Japonya), çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi'ne, beni sabırla destekleyen değerli eşim Ecz. Kamuran, çocuklarım Çağlar ve Dilşad ÖZGÜN'e ve annem Leman ÖZMEN'e teşekkür ederim. Doktora tezimin bitmesini sabırsızlıkla beklerken benimle her daim gurur duyan, 8 Mart 2021 tarihinde kaybettiğimiz canım babam **Yusuf Ziya ÖZMEN**'e rahmet diliyorum.

Dilan ÖZMEN ÖZGÜN

ÖZET

Sülfonamit Artığı Taşıyan Yeni Pirazol Türevlerinin Sentezi ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Bu tez çalışmasında yeni bir antikanser ilaç adayı bulmak amacıyla 4-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il) benzensülfonamit yapısına sahip yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve sitotoksik aktiviteleri ile mutajenik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada ilk adımda Claisen-Schmidt yöntemi ile şalkon türevleri, ikinci adımda *p*-hidrazinobenzen-sülfonamit hidroklorür ile metanol/etanol içinde katalitik miktarda glasiyel asetik asit varlığında geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile 1-95 nolu türevler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin MTT yöntemi ile bazı kanser hücre hatları [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast), HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı sitotoksitesisi, etkili bileşiklerin hücre siklusu analizleri, QSAR analizleri literatür yöntemine göre gerçekleştirildi ve Ames/*Salmonella* test sistemi ile mutajenik özellikleri araştırıldı.

Bulgular: Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile aydınlatılmıştır. 67 adet bileşik (8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95) yenidir. Bileşiklere ait NMR ve HRMS spektral bulguları, sitotoksik aktivite bulguları, hücre siklusu analizleri, QSAR analiz bulguları ve mutajenite analiz bulguları bölüm 4'te sunulmuştur.

Sonuç: Tez kapsamında 95 adet bileşik (1-95), % 20-98 verimle sentezlenmiştir. 67 adet bileşik yenidir. Çalışılan tüm bileşikler içinde, 3-asetiltiyofenden türeyen bileşik 94 (PSİ₁:155.1, PSİ₂:145.7), en yüksek PSİ₂ değeri ile sitotoksikite/antikanser etkisi açısından tezin lider bileşiği olarak belirlenmiştir. Etkili bulunan bileşik 14, 16, 31, 43, 56, 63, 77, 80, 87 ve 94' ün hücre siklusu analizleri yapılmış, farklı fazlarda etkinlikleri görülürken en aktif bileşik olan 94, subG1 yüzdesini indüklememiştir. 1-95 bileşikler, 5 mM konsantrasyona kadar genotoksik etki göstermemiştir. QSAR analizi yapılan bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktivite ve seçiciliklerindeki değişiklikler gözönüne alınarak farklı modifikasyonlar üzerine çalışmalar yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Mutajenite, pirazolin, sitotoksikite, sülfonamit, şalkon.

ABSTRACT

Synthesis of New Pyrazole Derivatives Containing Sulfonamide Moiety and Investigation of Their Cytotoxic Effects

Aim: In this thesis, it was aimed to synthesize new compounds with 4-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl) benzenesulfonamide structure and to determine their cytotoxic activities and mutagenic properties in order to find a new anticancer drug candidate.

Material and method: In this study, chalcone derivatives were synthesized by Claisen-Schmidt method in the first step, and compounds numbered 1-95 by heating under reflux in the presence of catalytic amount of glacial acetic acid in methanol/ethanol with *p*-hydrazinobenzenesulfonamide hydrochloride in the second step. Cytotoxicity of synthesized compounds with MTT method using some cancer cell lines [Ca9-22 (gingival), HSC-2 (mouth), HSC-3 (tongue), HSC-4 (tongue)] and normal cells [HGF (gingival fibroblast), HPLF (periodontal ligament fibroblasts)], cell cycle analyzes of effective compounds, QSAR analyzes were performed according to the literature method and with the Ames/*Salmonella* test system their mutagenic properties were investigated.

Results: The chemical structures of the compounds were elucidated by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. 67 compounds (8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95) are new. NMR and HRMS spectral findings, cytotoxic activity findings, cell cycle analyzes, QSAR analysis findings and mutagenicity analysis findings of the compounds are presented in section 4.

Conclusion: Within the scope of the thesis, 95 compounds (1-95) were synthesized with 20-98 % yield. 67 compounds are new. Among all studied compounds, compound 94 derived from 3-acetylthiophene (PSI₁:155.1, PSI₂:145.7) was determined as the leader compound of the thesis in terms of cytotoxicity/anticancer effect with the highest PSI₂ value. Cell cycle analyzes of the effective compounds 14, 16, 31, 43, 56, 63, 77, 80, 87 and 94 were performed, and their activity was observed in different phases, while the most active compound, 94, did not induce the percentage of subG1. Compounds 1-95 did not show genotoxic effects up to 5 mM concentration. Considering the changes in activity and selectivity according to the physicochemical properties of the compounds analyzed for QSAR, studies on different modifications can be made.

Key Words: Chalcone, cytotoxicity, mutagenity, pyrazoline, sulfonamide.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

9-AA	:	9-Aminoakridin
bs	:	Geniş singlet
°C	:	Santigrad derece
¹³C NMR	:	¹³ C Nükleer Manyetik Rezonans
Ca9-22	:	Diş Eti Hücre Karsinomaları
CC₅₀	:	Hücrelerin %50' sini Öldüren Bileşiklerin Mikromolar (Mm) Olarak Konsantrasyonu
CDCl₃	:	Döterokloroform
CHCl₃	:	Kloroform
d	:	Dublet
dd	:	Dubletin dubleti
DMSO-<i>d</i>₆	:	Döterodimetilsülfoksit
Dxr	:	Doksorubisin
E.N.	:	Erime Noktası
EtOH	:	Etanol
5-FU	:	5-Florourasil
g	:	Gram
¹H NMR	:	¹ H Nükleer Manyetik Rezonans
HGF	:	Gingival Fibroblastlar
HPLF	:	Peridontal Ligament Fibroblastlar
HRMS	:	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
HSC	:	Oral Hücre Karsinomaları

Hz	:	Hertz
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
J	:	Jiromanyetik Sabiti
m	:	Multiplet
MeOH	:	Metanol
ml	:	Mililitre
μm	:	Mikromolar
mmol	:	Milimol
MTT	:	Metiltiazol Difenil Tetrazolyum
m	:	Multiplet
NaN₃	:	Sodyum azid
NaOH	:	Sodyum Hidroksit
4-NPD	:	4-nitro-o-fenilendiamin
QSAR	:	Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri (Quantitative Structure Activity Relationship)
ppm	:	Milyonda bir kısım (Part per million)
PSİ	:	Potansiyel Selektivite İndeksi
s	:	Singlet
t	:	Triplet
TS	:	Tümör Selektivitesi
UV	:	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Tasarlanan bileşiklerin genel kimyasal formülü	4
Şekil 2.1. Diazollerin kimyasal yapıları	16
Şekil 2.2. Antikanser aktivite gösteren Krizotinib bileşiği.....	18
Şekil 2.3. Antikanser aktivite gösteren Pirazofurin bileşiği	18
Şekil 2.4. Antikanser aktivite gösteren Tartrazin bileşiği	18
Şekil 2.5. Antikanser aktivite gösteren İbrutinib bileşiği	18
Şekil 2.6. Pirazol halkası taşıyan bazı ilaçlar	19
Şekil 2.7. Pirazol/süstitüe pirazol halkası taşıyan antikanser etkili Axitinib bileşiği...	19
Şekil 2.8. 1,3,4-Trisüstitüe pirazolidrazon tipi antikanser etki gösteren bileşik	20
Şekil 2.9. Pirazol halkasına sahip antikanser etkili bir bileşik	20
Şekil 2.10. Antikanser aktivite gösteren dipirazol türevi bir bileşik	20
Şekil 2.11. 4-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzenülfonamit, B6.	23
Şekil 2.12. 4-[5-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzenülfonamit, B3	23
Şekil 2.13. 4-(5-(2,5-Dimetilfenil)-3-(triflorometil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] benzenülfonamit bileşiği	23
Şekil 2.14. Selekoksisib bileşiğinin yapısı	24
Şekil 2.15. Pazopanib bileşiğinin yapısı	24
Şekil 2.16. Encorafenib bileşiğinin yapısı	25
Şekil 2.17. Hücre siklusunun şematik gösterimi	26
Şekil 2.18. Hücre siklusu profil bileşenleri	29
Şekil 2.19. İlaç tasarımında Topliss karar ağacı	33
Şekil 3.1. Şalkon bileşiklerinin genel sentez yöntemi	39

Şekil 3.2. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin (1-95) genel sentez yöntemi.....	40
Şekil 4.1. Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu	112
Şekil 4.2. Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu	113
Şekil 4.3. Bileşik 1'in kütle spektrumu.....	113
Şekil 4.4. Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu	114
Şekil 4.5. Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu	114
Şekil 4.6. Bileşik 2'nin kütle spektrumu.....	115
Şekil 4.7. Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu	115
Şekil 4.8. Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu	116
Şekil 4.9. Bileşik 3'ün kütle spektrumu.....	116
Şekil 4.10. Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu	117
Şekil 4.11. Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu	117
Şekil 4.12. Bileşik 4'ün kütle spektrumu	118
Şekil 4.13. Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu	118
Şekil 4.14. Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu	119
Şekil 4.15. Bileşik 5'in kütle spektrumu.....	119
Şekil 4.16. Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu	120
Şekil 4.17. Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	120
Şekil 4.18. Bileşik 6'nın kütle spektrumu.....	121
Şekil 4.19. Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu	121
Şekil 4.20. Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu	122
Şekil 4.21. Bileşik 7'nin kütle spektrumu.....	122
Şekil 4.22. Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu	123
Şekil 4.23. Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu	123
Şekil 4.24. Bileşik 8'in kütle spektrumu.....	124

Şekil 4.25. Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu	124
Şekil 4.26. Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu	125
Şekil 4.27. Bileşik 9'un kütle spektrumu	125
Şekil 4.28. Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu	126
Şekil 4.29. Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu	126
Şekil 4.30. Bileşik 10'un kütle spektrumu.....	127
Şekil 4.31. Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu	127
Şekil 4.32. Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu	128
Şekil 4.33. Bileşik 11'in kütle spektrumu.....	128
Şekil 4.34. Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu	129
Şekil 4.35. Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu	129
Şekil 4.36. Bileşik 12'nin kütle spektrumu.....	130
Şekil 4.37. Bileşik 13'ün ^1H NMR spektrumu	130
Şekil 4.38. Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu	131
Şekil 4.39. Bileşik 13'ün kütle spektrumu.....	131
Şekil 4.40. Bileşik 14'ün ^1H NMR spektrumu	132
Şekil 4.41. Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu	132
Şekil 4.42. Bileşik 14'ün kütle spektrumu.....	133
Şekil 4.43. Bileşik 15'in ^1H NMR spektrumu	133
Şekil 4.44. Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektrumu	134
Şekil 4.45. Bileşik 15'in kütle spektrumu.....	134
Şekil 4.46. Bileşik 16'nin ^1H NMR spektrumu	135
Şekil 4.47. Bileşik 16'nin ^{13}C NMR spektrumu	135
Şekil 4.48. Bileşik 16'nin kütle spektrumu.....	136
Şekil 4.49. Bileşik 17'nin ^1H NMR spektrumu	136

Şekil 4.50. Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu	137
Şekil 4.51. Bileşik 17'nin kütle spektrumu.....	137
Şekil 4.52. Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu	138
Şekil 4.53. Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu.....	138
Şekil 4.54. Bileşik 18'in kütle spektrumu.....	139
Şekil 4.55. Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu	139
Şekil 4.56. Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu	140
Şekil 4.57. Bileşik 19'un kütle spektrumu.....	140
Şekil 4.59. Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	141
Şekil 4.60. Bileşik 20'nin kütle spektrumu.....	142
Şekil 4.61. Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu	142
Şekil 4.62. Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu	143
Şekil 4.63. Bileşik 21'in kütle spektrumu.....	143
Şekil 4.64. Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu	144
Şekil 4.65. Bileşik 22'nin ^{13}C NMR spektrumu	144
Şekil 4.66. Bileşik 22'nin kütle spektrumu.....	145
Şekil 4.67. Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu	145
Şekil 4.68. Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu	146
Şekil 4.69 Bileşik 23'ün kütle spektrumu.....	146
Şekil 4.70. Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu	147
Şekil 4.71. Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu	147
Şekil 4.72. Bileşik 24'ün kütle spektrumu.....	148
Şekil 4.73. Bileşik 25'in ^1H NMR spektrumu	148
Şekil 4.74. Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu	149
Şekil 4.75. Bileşik 25'in kütle spektrumu.....	149

Şekil 4.76. Bileşik 26'nin ^1H NMR spektrumu	150
Şekil 4.77. Bileşik 26'nin ^{13}C NMR spektrumu	150
Şekil 4.78. Bileşik 26'nin kütle spektrumu.....	151
Şekil 4.79. Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu	151
Şekil 4.80. Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	152
Şekil 4.81. Bileşik 27'nin kütle spektrumu	152
Şekil 4.82. Bileşik 28'in ^1H NMR spektrumu	153
Şekil 4.83. Bileşik 28'in ^{13}C NMR spektrumu	153
Şekil 4.84. Bileşik 28'in kütle spektrumu.....	154
Şekil 4.85. Bileşik 29'un ^1H NMR spektrumu	154
Şekil 4.86. Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu	155
Şekil 4.87. Bileşik 29'un kütle spektrumu.....	155
Şekil 4.88. Bileşik 30'un ^1H NMR spektrumu	156
Şekil 4.89. Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu	156
Şekil 4.90. Bileşik 30'un kütle spektrumu.....	157
Şekil 4.91. Bileşik 31'in ^1H NMR spektrumu	157
Şekil 4.92. Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu	158
Şekil 4.93. Bileşik 31'in kütle spektrumu.....	158
Şekil 4.94. Bileşik 32'nin ^1H NMR spektrumu	159
Şekil 4.95. Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu	159
Şekil 4.96. Bileşik 32'nin kütle spektrumu.....	160
Şekil 4.97. Bileşik 33'ün ^1H NMR spektrumu	160
Şekil 4.98. Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu	161
Şekil 4.99. Bileşik 33'ün kütle spektrumu.....	161
Şekil 4.100. Bileşik 34'ün ^1H NMR spektrumu	162

Şekil 4.101. Bileşik 34'ün ^{13}C NMR spektrumu	162
Şekil 4.102. Bileşik 34'ün kütle spektrumu.....	163
Şekil 4.103. Bileşik 35'in ^1H NMR spektrumu	163
Şekil 4.104. Bileşik 35'in ^{13}C NMR spektrumu	164
Şekil 4.105. Bileşik 35'in kütle spektrumu.....	164
Şekil 4.106. Bileşik 36'nın ^1H NMR spektrumu	165
Şekil 4.107. Bileşik 36'nın ^1H NMR spektrumu	165
Şekil 4.108. Bileşik 36'nın kütle spektrumu.....	166
Şekil 4.109. Bileşik 37'nin ^1H NMR spektrumu	166
Şekil 4.110. Bileşik 37'nin ^{13}C NMR spektrumu	167
Şekil 4.111. Bileşik 37'nin kütle spektrumu.....	167
Şekil 4.112. Bileşik 38'in ^1H NMR spektrumu	168
Şekil 4.113. Bileşik 38'in ^{13}C NMR spektrumu	168
Şekil 4.114. Bileşik 38'in kütle spektrumu	169
Şekil 4.115. Bileşik 39'un ^1H NMR spektrumu	169
Şekil 4.116. Bileşik 39'un ^{13}C NMR spektrumu	170
Şekil 4.117. Bileşik 39'un kütle spektrumu.....	170
Şekil 4.118. Bileşik 40'ın ^1H NMR spektrumu	171
Şekil 4.119. Bileşik 40'ın ^{13}C NMR spektrumu	171
Şekil 4.120. Bileşik 40'ın kütle spektrumu.....	172
Şekil 4.121. Bileşik 41'in ^1H NMR spektrumu	172
Şekil 4.122. Bileşik 41'in ^{13}C NMR spektrumu	173
Şekil 4.123. Bileşik 41'in kütle spektrumu.....	173
Şekil 4.124. Bileşik 42'nin ^1H NMR spektrumu	174
Şekil 4.125. Bileşik 42'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	174

Şekil 4.126. Bileşik 42'nin kütle spektrumu.....	175
Şekil 4.127. Bileşik 43'ün ^1H NMR spektrumu	175
Şekil 4.128. Bileşik 43'ün ^{13}C NMR spektrumu	176
Şekil 4.129. Bileşik 43'ün kütle spektrumu.....	176
Şekil 4.130. Bileşik 44'ün ^1H NMR spektrumu	177
Şekil 4.131. Bileşik 44'ün ^{13}C NMR spektrumu	177
Şekil 4.132. Bileşik 44'ün kütle spektrumu	178
Şekil 4.133. Bileşik 45'in ^1H NMR spektrumu	179
Şekil 4.134. Bileşik 45'in ^{13}C NMR spektrumu	179
Şekil 4.135. Bileşik 45'in kütle spektrumu.....	180
Şekil 4.136. Bileşik 46'nin ^1H NMR spektrumu	180
Şekil 4.137. Bileşik 46'nin ^{13}C NMR spektrumu	181
Şekil 4.138. Bileşik 46'nin kütle spektrumu.....	181
Şekil 4.139. Bileşik 47'nin ^1H NMR spektrumu	182
Şekil 4.140. Bileşik 47'nin ^{13}C NMR spektrumu	182
Şekil 4.141. Bileşik 47'nin kütle spektrumu.....	183
Şekil 4.142. Bileşik 48'in ^1H NMR spektrumu	183
Şekil 4.143. Bileşik 48'in ^{13}C NMR spektrumu	184
Şekil 4.144. Bileşik 48'in kütle spektrumu.....	184
Şekil 4.145. Bileşik 49'un ^1H NMR spektrumu	185
Şekil 4.146. Bileşik 49'un ^{13}C NMR spektrumu	185
Şekil 4.147. Bileşik 49'un kütle spektrumu.....	186
Şekil 4.148. Bileşik 50'nin ^1H NMR spektrumu	186
Şekil 4.149. Bileşik 50'nin ^{13}C NMR spektrumu	187
Şekil 4.150. Bileşik 50'nin kütle spektrumu.....	187

Şekil 4.151. Bileşik 51'in ^1H NMR spektrumu	188
Şekil 4.152. Bileşik 51'in ^{13}C NMR spektrumu	188
Şekil 4.153. Bileşik 51'in kütle spektrumu.....	189
Şekil 4.154. Bileşik 52'nin ^1H NMR spektrumu	189
Şekil 4.155. Bileşik 52'nin ^{13}C NMR spektrumu	190
Şekil 4.156. Bileşik 52'nin kütle spektrumu.....	190
Şekil 4.157. Bileşik 53'ün ^1H NMR spektrumu	191
Şekil 4.158. Bileşik 53'ün ^{13}C NMR spektrumu	191
Şekil 4.159. Bileşik 53'ün kütle spektrumu	192
Şekil 4.160. Bileşik 54'ün ^1H NMR spektrumu	192
Şekil 4.161. Bileşik 54'ün ^{13}C NMR spektrumu	193
Şekil 4.162. Bileşik 54'ün kütle spektrumu.....	193
Şekil 4.163. Bileşik 55'in ^1H NMR spektrumu	194
Şekil 4.164. Bileşik 55'in ^{13}C NMR spektrumu	194
Şekil 4.165. Bileşik 55'in kütle spektrumu.....	195
Şekil 4.166. Bileşik 56'nın ^1H NMR spektrumu	195
Şekil 4.167. Bileşik 56'nın ^{13}C NMR spektrumu	196
Şekil 4.168. Bileşik 56'nın kütle spektrumu.....	196
Şekil 4.169. Bileşik 57'nin ^1H NMR spektrumu	197
Şekil 4.170. Bileşik 57'nin ^{13}C NMR spektrumu	197
Şekil 4.171. Bileşik 57'nin kütle spektrumu.....	198
Şekil 4.172. Bileşik 58'in ^1H NMR spektrumu	198
Şekil 4.173. Bileşik 58'in ^{13}C NMR spektrumu	199
Şekil 4.174. Bileşik 58'in kütle spektrumu	199
Şekil 4.175. Bileşik 59'un ^1H NMR spektrumu	200

Şekil 4.176. Bileşik 59'un ^{13}C NMR spektrumu	200
Şekil 4.177. Bileşik 59'un kütle spektrumu.....	201
Şekil 4.178. Bileşik 60'ın ^1H NMR spektrumu	201
Şekil 4.179. Bileşik 60'ın ^{13}C NMR spektrumu	202
Şekil 4.180. Bileşik 60'ın kütle spektrumu.....	202
Şekil 4.181. Bileşik 61'in ^1H NMR spektrumu	203
Şekil 4.182. Bileşik 61'in ^{13}C NMR spektrumu	203
Şekil 4.183. Bileşik 61'in kütle spektrumu.....	204
Şekil 4.184. Bileşik 62'nin ^1H NMR spektrumu	204
Şekil 4.185. Bileşik 62'nin ^{13}C NMR spektrumu	205
Şekil 4.186. Bileşik 62'nin kütle spektrumu.....	205
Şekil 4.187. Bileşik 63'ün ^1H NMR spektrumu	206
Şekil 4.188. Bileşik 63'ün ^{13}C NMR spektrumu	206
Şekil 4.189. Bileşik 63'ün kütle spektrumu.....	207
Şekil 4.190. Bileşik 64'ün ^1H NMR spektrumu	207
Şekil 4.191. Bileşik 64'ün ^{13}C NMR spektrumu	208
Şekil 4.192. Bileşik 64'ün kütle spektrumu.....	208
Şekil 4.193. Bileşik 65'in ^1H NMR spektrumu	209
Şekil 4.194. Bileşik 65'in ^{13}C NMR spektrumu	209
Şekil 4.195. Bileşik 65'in kütle spektrumu.....	210
Şekil 4.196. Bileşik 66'nın ^1H NMR spektrumu	211
Şekil 4.197. Bileşik 66'nın ^{13}C NMR spektrumu	211
Şekil 4.198. Bileşik 66'nın kütle spektrumu.....	212
Şekil 4.199. Bileşik 67'nin ^1H NMR spektrumu	212
Şekil 4.200. Bileşik 67'nin ^{13}C NMR spektrumu	213

Şekil 4.201. Bileşik 67'nin kütle spektrumu.....	213
Şekil 4.202. Bileşik 68'in ^1H NMR spektrumu	214
Şekil 4.203. Bileşik 68'in ^{13}C NMR spektrumu	214
Şekil 4.204. Bileşik 68'in kütle spektrumu.....	215
Şekil 4.205. Bileşik 69'un ^1H NMR spektrumu	215
Şekil 4.206. Bileşik 69'un ^{13}C NMR spektrumu	216
Şekil 4.207. Bileşik 69'un kütle spektrumu.....	216
Şekil 4.208. Bileşik 70'in ^1H NMR spektrumu	217
Şekil 4.209. Bileşik 70'in ^{13}C NMR spektrumu	217
Şekil 4.210. Bileşik 70'in kütle spektrumu.....	218
Şekil 4.211. Bileşik 71'in ^1H NMR spektrumu	218
Şekil 4.212. Bileşik 71'in ^{13}C NMR spektrumu	219
Şekil 4.213. Bileşik 71'in kütle spektrumu.....	219
Şekil 4.214. Bileşik 72'nin ^1H NMR spektrumu	220
Şekil 4.215. Bileşik 72'nin ^{13}C NMR spektrumu	220
Şekil 4.216. Bileşik 72'nin kütle spektrumu.....	221
Şekil 4.217. Bileşik 73'ün ^1H NMR spektrumu	221
Şekil 4.218. Bileşik 73'ün ^{13}C NMR spektrumu	222
Şekil 4.219. Bileşik 73'ün kütle spektrumu	222
Şekil 4.220. Bileşik 74'ün ^1H NMR spektrumu	223
Şekil 4.221. Bileşik 74'ün ^{13}C NMR spektrumu	223
Şekil 4.222. Bileşik 74'ün kütle spektrumu.....	224
Şekil 4.223. Bileşik 75'in ^1H NMR spektrumu	224
Şekil 4.224. Bileşik 75'in ^{13}C NMR spektrumu	225
Şekil 4.225. Bileşik 75'in kütle spektrumu.....	225

Şekil 4.226. Bileşik 76'nın ^1H NMR spektrumu	226
Şekil 4.227. Bileşik 76'nın ^{13}C NMR spektrumu	226
Şekil 4.228. Bileşik 76'nın ^1H kütle spektrumu	227
Şekil 4.229. Bileşik 77'nin ^1H NMR spektrumu	227
Şekil 4.230. Bileşik 77'nin ^{13}C NMR spektrumu	228
Şekil 4.231. Bileşik 77'nin kütle spektrumu.....	228
Şekil 4.232. Bileşik 78'in ^1H NMR spektrumu	229
Şekil 4.233. Bileşik 78'in ^{13}C NMR spektrumu	229
Şekil 4.234. Bileşik 78'in kütle spektrumu.....	230
Şekil 4.235. Bileşik 79'un ^1H NMR spektrumu	230
Şekil 4.236. Bileşik 79'un ^{13}C NMR spektrumu	231
Şekil 4.237. Bileşik 79'un kütle spektrumu	231
Şekil 4.238. Bileşik 80'in ^1H NMR spektrumu	232
Şekil 4.239. Bileşik 80'in ^{13}C NMR spektrumu	232
Şekil 4.240. Bileşik 80'in kütle spektrumu.....	233
Şekil 4.241. Bileşik 81'in ^1H NMR spektrumu	233
Şekil 4.242. Bileşik 81'in ^{13}C NMR spektrumu	234
Şekil 4.243. Bileşik 81'in kütle spektrumu	234
Şekil 4.244. Bileşik 82'nin ^1H NMR spektrumu	235
Şekil 4.245. Bileşik 82'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	235
Şekil 4.246. Bileşik 82'nin kütle spektrumu	236
Şekil 4.247. Bileşik 83'ün ^1H NMR spektrumu	236
Şekil 4.248. Bileşik 83'ün ^{13}C NMR spektrumu	237
Şekil 4.249. Bileşik 83'ün kütle spektrumu	237
Şekil 4.250. Bileşik 84'ün ^1H NMR spektrumu	238

Şekil 4.251. Bileşik 84'ün ^{13}C NMR spektrumu	238
Şekil 4.252. Bileşik 84'ün kütle spektrumu	239
Şekil 4.253. Bileşik 85'in ^1H NMR spektrumu	239
Şekil 4.254. Bileşik 85'in ^{13}C NMR spektrumu	240
Şekil 4.255. Bileşik 85'in kütle spektrumu	240
Şekil 4.256. Bileşik 86'nın ^1H NMR spektrumu	241
Şekil 4.257. Bileşik 86'nın ^{13}C NMR spektrumu	241
Şekil 4.258. Bileşik 86'nın kütle spektrumu	242
Şekil 4.259. Bileşik 87'nin ^1H NMR spektrumu	242
Şekil 4.260. Bileşik 87'nin ^{13}C NMR spektrumu	243
Şekil 4.261. Bileşik 87'nin kütle spektrumu	243
Şekil 4.262. Bileşik 88'in ^1H NMR spektrumu	244
Şekil 4.263. Bileşik 88'in ^{13}C NMR spektrumu	244
Şekil 4.264. Bileşik 88'in kütle spektrumu	245
Şekil 4.265. Bileşik 89'un ^1H NMR spektrumu	245
Şekil 4.266. Bileşik 89'un ^{13}C NMR spektrumu	246
Şekil 4.267. Bileşik 89'un kütle spektrumu	246
Şekil 4.268. Bileşik 90'ın ^1H NMR spektrumu	247
Şekil 4.269. Bileşik 90'ın ^{13}C NMR spektrumu	247
Şekil 4.270. Bileşik 90'ın kütle spektrumu	248
Şekil 4.271. Bileşik 91'in ^1H NMR spektrumu	248
Şekil 4.272. Bileşik 91'in ^{13}C NMR spektrumu	249
Şekil 4.273. Bileşik 91'in kütle spektrumu	249
Şekil 4.274. Bileşik 92'nin ^1H NMR spektrumu	250
Şekil 4.275. Bileşik 92'nin ^{13}C NMR spektrumu	250

Şekil 4.276. Bileşik 92'nin kütle spektrumu	251
Şekil 4.277. Bileşik 93'ün ^1H NMR spektrumu	251
Şekil 4.278. Bileşik 93'ün ^{13}C NMR spektrumu	252
Şekil 4.279. Bileşik 93'ün kütle spektrumu	252
Şekil 4.280. Bileşik 94'ün ^1H NMR spektrumu	253
Şekil 4.281. Bileşik 94'ün ^{13}C NMR spektrumu	253
Şekil 4.282. Bileşik 94'ün kütle spektrumu	254
Şekil 4.283. Bileşik 95'in ^1H NMR spektrumu	254
Şekil 4.284. Bileşik 95'in ^{13}C NMR spektrumu	255
Şekil 4.285. Bileşik 95'in kütle spektrumu	255
Şekil 4.286. Seri 1, Bileşik 1-17'nin konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri.....	257
Şekil 4.287. Seri 2, Bileşik 18-44'ün konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri.....	259
Şekil 4.288. Seri 3, Bileşik 45-65'in konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri.....	261
Şekil 4.289. Seri 4, Bileşik 66-81'in konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri.....	263
Şekil 4.290. Seri 5, Bileşik 82-95'in konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri.....	265
Şekil 4.291. Seri 1, Bileşik 1-17'nin hücre siklusu analiz bulgusu	266
Şekil 4.292. Seri 1, Bileşik 1-17'nin hücre siklusu analiz grafiği	266
Şekil 4.293. Seri 2, Bileşik 18-44'ün hücre siklusu analiz bulgusu	267
Şekil 4.294. Seri 2, Bileşik 18-44'ün hücre siklusu analiz grafiği	267
Şekil 4.295. Seri 3, Bileşik 45-65'in hücre siklusu analiz bulgusu	268

Şekil 4.296. Seri 3, Bileşik 45-65'in hücre siklusu analiz grafiği	268
Şekil 4.297. Seri 4, Bileşik 66-81'in hücre siklusu analiz bulgusu	269
Şekil 4.298. Seri 4, Bileşik 66-81'in hücre siklusu analiz grafiği	269
Şekil 4.299. Seri 5, Bileşik 82-95'in hücre siklusu analiz bulgusu	270
Şekil 4.300 Seri 5, Bileşik 82-95'in hücre siklusu analiz grafiği	270
Şekil 4.301. Seri 1, Bileşik 1-17'nin QSAR analiz bulguları	271
Şekil 4.302. Seri 2, Bileşik 18-44'ün QSAR analiz bulguları	271
Şekil 4.303. Seri 3, Bileşik 45-65'in QSAR analiz bulguları	272
Şekil 4.304. Seri 4, Bileşik 66-81'in QSAR analiz bulguları	272
Şekil 4.305. Seri 5, Bileşik 82-95'in QSAR analiz bulguları	273

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Seri 1, 1-17 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel bulguları	107
Tablo 4.2. Seri 2, 18-44 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri	108
Tablo 4.3. Seri 3, 45-65 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri	109
Tablo 4.4. Seri 4, 66-81 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri	110
Tablo 4.5. Seri 5, 82-95 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri	111
Tablo 4.6. Seri 1, 1-17 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları.....	256
Tablo 4.7. Seri 2, 18-44 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları.....	258
Tablo 4.8. Seri 3, 45-65 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları.....	260
Tablo 4.9. Seri 4, 66-81 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları.....	262
Tablo 4.10. Seri 5, 82-95 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları.....	264
Tablo 4.11. Seri 1, 1-17 nolu bileşiklerin Ames/ <i>Salmonella</i> test sistemi ile mutajenite testi sonuçları	274
Tablo 4.13. Seri 3, 45-65 nolu bileşiklerin Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Mutajenite Testi Sonuçları.....	281
Tablo 4.14. Seri 4, 66-81 nolu bileşiklerin Ames/ <i>Salmonella</i> test sistemi ile mutajenite testi sonuçları	285
Tablo 4.15. Seri 5, 82-95 nolu bileşiklerin Ames/ <i>Salmonella</i> test sistemi ile mutajenite testi sonuçları	288

1. GİRİŞ

Kanser hastalığı, ölüme yol açan hastalıklar arasında dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye’de kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır.¹ Türkiye’de kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm oranı % 42 iken, kanser hastalığına bağlı ölüm oranı ise % 12,9’dur.²

Kanser hastalığının tedavisinde ilaçla tedavi, cerrahi tedavi ve radyasyon ile tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. İlaçla tedavi yani kemoterapi, medisinal kimya kapsamındadır.³ Piyasada bulunan antikanser ilaçların yan etkileri, toksisiteleri, kazanılmış direnç, kanser hücrelerine karşı düşük seçicilik gibi problemleri sebebiyle tedavide yetersiz kalmaktadır.⁴ Geleneksel olarak alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antibiyotikler, hormonlar, bitkisel alkaloidler gibi çeşitli ilaç sınıfları kanser kemoterapisinde kullanılan bileşiklerdir. Bunlara ilaveten özellikle 1998 yılından sonra tirozin kinaz inhibitörleri kanser tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.¹⁵⁸ Bu tip ilaçların kanserli hücreler üzerinde seçici olarak etki göstermesi istenir.⁵ Fakat klinikte kullanılan ilaçlar kanser hücrelerine karşı yeterince seçici olmayıp çeşitli yan etkilere sebep olmaktadır. Antikanser ilaçların terapötik etkinliğini kısıtlayan diğer önemli faktör de ilaca karşı direnç gelişimidir.⁶ Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı yeni, seçici, non-toksik antikanser etkili kemoterapötiklerin araştırılması ve geliştirilmesine acil ihtiyaç bulunmaktadır.

Yeni terapötik ajanların keşfinde doğal bileşikler büyük öneme sahiptir. Şalkon türevleri ise üzerinde en çok çalışan flavonoid kökenli yapılardandır.⁷ Şalkon (1,3-diaril-2-propenon) türevleri klasik olarak Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile asidik veya bazik şartlarda sentezlenir.^{8,9} Terapötik öneme sahip şalkon ve analoglarının antineoplastik¹⁰, antihipertansif¹¹, immünosüpresan¹², antiretroviral¹³, antiinflamatuvar¹⁴, antidiyabetik¹⁵, antiparazital¹⁶, antihistaminik¹⁷, antimalaryal¹⁸, antioksidan¹⁹, antifungal²⁰, antiobezite²¹,

antiplatelet²², antitüberküloz²³, antiaritmik²⁴, hiptonik²⁵, antigut²⁶, antibakteriyel²⁷, anksiyolitik²⁸, antispazmotik²⁹, antinosiseptik³⁰, hipolipidemik³¹, antinflaryal³¹, antianjiyogenik³², antiprotozoal³³, antisteroidal³⁴, antidepresan³⁵, antitümör³⁶, antiinfektif⁷ ve 5-lipooksijenaz inhibisyonu³⁶ gibi çok önemli biyoaktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir.

Şalkon türevlerinin antikanser etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir.^{8, 9, 12, 38} Şalkonların sitotoksik ve antikanser etkilerini; proliferasyonun inhibisyonu, tübülün polimerazasyonunun inhibisyonu, apoptoz indükleyici özellikleri gibi farklı mekanizmalarla gösterdiği rapor edilmiştir.³⁸ Bazı şalkon analoglarının klinik kullanımı olan Melfalan ve Klorambusil gibi sitotoksik etkili alkilleyici ajanların sahip olduğu mutajenite ve karsinojenite gibi yan etkilerden yoksun olduğunu bildiren çalışmalar vardır.³⁹

Flor taşıyan bileşikler veya ilaçların sitotoksik etkileri de dahil olmak üzere farklı biyolojik aktiviteleri ve flor atomunun, karbon flor bağının metabolik dönüşümlere karşı direncinden ötürü bileşiklerin genel reaktivitesini ve kararlılığını modüle ettiği bildirilmiştir.³⁶ Bir diğer hususta flor'un bir halka sistemine dahil edilmesi, oksidatif biyotransformasyonun geciktirilmesine neden olur ve böylece moleküllerin biyolojik yarı ömrünü ve lipofilik etkilerle biyolojik emilimini arttırabilmektedir.³⁶

Pirazolinler, iki azot içeren beş üyeli önemli heterosik halkalardan biridir. Çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle pirazolinler ve süstitüe pirazolinler ilgi çeken bileşiklerdir. Bu farmakofor grupların bulunduğu bileşikler; antiviral,⁵⁴ antifungal,⁴⁰ antidepresan, antikonvulsan,^{41, 42} antienflamatuar^{43, 53}, antibakteriyel^{40, 43} ve antitümör⁴⁴ aktivitelere sahiptirler. Pirazol ve türevleri ile kanser de dahil olmak üzere farklı hastalıkların tedavisinde etkili olabilecek yeni ilaç adayı bileşiklerin geliştirilmesi

amacıyla oldukça fazla çalışma mevcuttur.^{45, 46} Sentezlenen pirazol türevi bileşiklerin bazılarında umut vaat eden antikanser aktiviteler rapor edilmiştir.^{47, 48, 49}

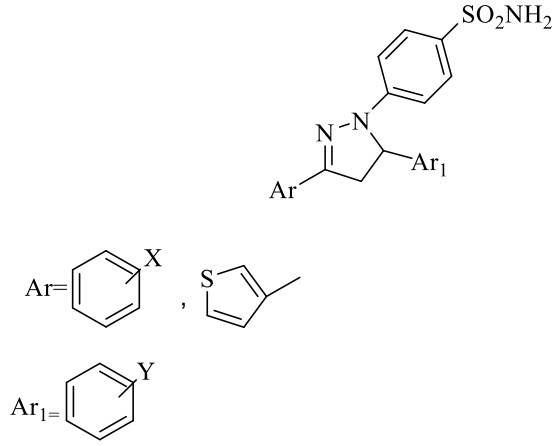
Sülfonamit türevi bileşikler, çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilemişlerdir. Bu aktiviteler; antihelmintik, antimikrobiyal, antifungal, anti-HIV, antienflamatuar, proteaz inhibitörü, sitotoksik, salüretik, insülin salgısını artırıcı şeklindedir.⁵⁰⁻⁵²

Yeni antikanser ilaç adayları bileşikler geliştirmenin bir yolu da iki ya da daha fazla biyolojik olarak aktif farmakoforun, tek bir yapıdaki kombinasyonudur (hibrit molekül yaklaşımı). Böylece aralarında sinerjik etkilerle biyolojik ve farmakolojik olarak geliştirilmiş terapötik özellikleri sağlayabilecekleri düşünülmektedir.^{55, 56}

Son yıllarda, pirazol halkası ve sülfonamitleri birlikte taşıyan bileşiklerin antibakteriyel,⁵⁷ antienflamatuar,⁵⁸ antiobezite⁵⁹ gibi aktiviteler gösterdiği literatürde kayıtlıdır. 1,3,5-trisüstitüe-2-pirazolin yapısına sahip olan türevlerin antimikrobiyal,⁶⁰ antienflamatuar,^{58, 61}, analjezik⁶² ve antitüberküler,⁶⁰ antikanser^{58, 63} aktiviteleri kayıtlıdır.

Kanser tedavisinde günümüzde istenen başarı hala elde edilememiş ve bir sorun olarak devam etmektedir. Tümör hücrelerine daha geniş bir sitotoksikite spektrumuna sahip olan yeni ve daha güvenilir antikanser ajanları aramaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁶⁴ Kemoterapi bilinen yan etkilerine rağmen hala klinikte kanseri tedavi etmek için önemli bir seçenek olmaya devam etmektedir.⁶⁵ Bu nedenle birçok araştırmacı, kanser hücrelerinin direnciyle mücadele edebilecek ve dolayısıyla yan etkilerini azaltabilen yeni, daha seçici olan antikanser ajanların tasarımı üzerinde çalışmalar yapmaktadır.

Bu tez kapsamında her iki yapının da (pirazolin ve benzensülfonamit) yüksek biyoaktivite potansiyeli sebebiyle çok muhtemel antikanser aktivitelerini değerlendirmek için benzensülfonamit içeren pirazolinlerin sentezi yapılmıştır.



X= H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-F

Y= H, 4-CH₃; 4-OCH₃; 4-Cl; 4-F; 4-Br; 4-N(CH₃)₂; 3-Cl; 2-OCH₃; 2-Cl; 2-F; 2-Br; 2,3-OCH₃; 2,5-OCH₃; 3,4-OCH₃; 2,4-Cl; 2,6-Cl; 2,3-F; 2,4-F; 2,5-F; 2,6-F; 2,3,4-OCH₃; 2,4,5-OCH₃; 3,4,5 OCH₃; 3-NO₂; 3,4-OCH₂O; 4-OCH₂C₆H₅; 4-CH(CH₃)₂

Şekil 1.1. Tasarlanan bileşiklerin genel kimyasal formülü

Bu tez çalışmasında 4-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamid yapısına sahip bileşiklerin sentezlenmesi ve sitotoksik/antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin tasarımında hibrit molekül (iki veya daha fazla farklı farmakoforların tek bir molekülde bir araya getirilmesi) ve biyoizosterizm (fenil halkasının biyoizosteri tiyofen ile yer değişimi) yaklaşımları kullanılmıştır. Ayrıca, pirazol halkasının 5 numaralı konumunda bulunan ve farklı pozisyonlarda farklı elektronik ve sterik özelliklere sahip süstitüentlerin kullanımı ile biyoaktivitenin yönlendirilmesi planlanmıştır. Bu çalışmada hibrit molekül yaklaşımında kullanılan farmakoforlar pirazol ve sülfonamittir.

Bu farmakoforların kullanım gerekçesi ise ilaç veya ilaç adayı moleküllerde bulunması ve kanser kemoterapisinde yukarıda bahsettiğimiz avantajlarıdır. Tez kapsamında planlanmış olan iş paketleri şu şekildedir:

- Bileşiklerin konvansiyonel yöntem ile sentezi ve saflaştırılması,
- Kimyasal yapılarının ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile aydınlatılması,

c. Sitotoksik biyoaktivite çalışmaları kapsamında bileşiklerin kanser hücre hatları ve normal hücrelere karşı araştırılması,

d. Bileşiklerin CC₅₀ (hücrelerin %50' sini öldüren bileşiklerin mikromolar olarak konsantrasyonu), TS (tümör selektivitesi) ve PSİ (potansiyel selektivite indeksi) değerlerinin hesaplanması,

e. Selektif ve sitotoksik özellikte olan temsilci bileşiklerin hücre siklusu üzerinde etkisinin araştırılması,

f. Kantitatif yapı etki ilişkilerinin temel düzeyde araştırılması,

g. Bileşiklerin mutajenik ve antimutajenik özelliklerinin *in vitro* yöntemlerle belirlenmesi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, hücrelerin kontrolden çıkıp vücudun diğer bölümlerinden bağımsız ve kontrolsüz bir biçimde büyümeye başladığı bir hastalıktır ve kalp damar sistemi hastalıklarından sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir.² Günümüzde kanser kelimesi malign neoplazma karakteri taşıyan bir biyolojik işlemi belirtmek amacıyla kullanılmaktadır. Neoplazmanın benin ve malign olmak üzere iki davranış biçimi vardır.

2.2. Kanserin Gelişimi

Kanser üç aşamada gelişen bir hastalıktır: ⁶⁶

1. Öncelikle hastalıklı hücreler büyür ve çevre dokulara nüfuz ederek vücudun belli bir bölgesine yerleşir. Kanser hastalığının ilk başladığı bölgedeki bu evresine primer kanser denir.

2. Daha sonra vücudun immün sisteminin bir parçası olan en yakın bezlerden (lenf nodülü) birine sıçrayıp, farklı kısımlara doğru yola ilerler (metastaz).

3. Hastalıklı hücreler yerleşmiş oldukları bu bölgelerde yeniden büyümeye başlar ve çok kez çevrelerini büyük bir hızla istila ederler. Bu evreye de kanserin ikinci evresi denir.

2.3. Kanser Oluşmasının (Karsinogenez) Nedenleri

Hücrenin kanserojenlere maruz kaldığında kötü huylu transformasyonlar sonucu genetik olarak değişikliğe uğramasına karsinogenez denir. Karsinogeneze neden olan endojen ve ekzojen kaynaklı sebepler bulunmaktadır. Endojen nedenlerin en önemlileri kalıtsal bozukluklar ve bozuk immün fonksiyonlar iken ekzojen nedenler ise iyonize ve ultraviyole ışınlar, kimyasal karsinojenler ve onkojenik virüslerdir.³ Kanser hastalıklarının % 10-15'lik kısmının genetik olduğu, % 85-90'lık kısmının da farklı

faktörler sebebiyle DNA'nın yapısında ortaya çıkan mutajenik değişiklikler ve replikasyon hatalarından kaynaklandığı bildirilmiştir.⁶⁷

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlarda selektivite yani seçicilik istenmektedir. Çünkü kullanılacak ilacın normal hücre ve dokulara etki etmeyip yalnızca kanserli hücreleri etkilemesi beklenir. Tümör selektivite indeksi (TS) seçiciliğin göstergesidir fakat piyasada mevcut antikanser ilaçların pek çoğunda TS indeksi düşüktür.⁶⁸ TS indeksi yüksek antikanser ilaçlar geliştirme çalışmalarında normal hücreler ve kanser hücreleri arasındaki biyokimyasal ve sitolojik farklılıklar büyük önem taşımaktadır.

Canlı organizmalarda yaşam süreleri boyunca hem yeni hücreler oluşur, hem de bazı hücreler hücre ölüm mekanizmaları ile yok edilirler.⁷⁰ 1972 yılında Kerr mitoz apoptozis terimini hücre ölümünü açıklamak üzere kullanmıştır.⁷¹ Canlı organizmada apoptoz ve mitoz süreçleri bir denge halinde çalışmaktadır ve bu dengenin mitoz yönünde bozulması kanser gibi hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır.⁷² Kanser, hücrelerin çoğalmasındaki anormal artış ya da bu hücrelerin çeşitli hücre ölüm mekanizmaları ile yok edilmesindeki azalış ile ilgili bir hastalıktır. Kanser hücreleri antiapoptotik proteinlerin aktive olmasına veya proapoptotik proteinlerin etkilerinin azalmasına bağlı olarak apoptozise karşı direnç kazanırlar.⁷⁰ Kanser tedavisinde kullanılan antikanser/sitotoksik ilaçlar ile hücreler apoptozise yönlendirildiğinden antikanser ilaçlar çoğunlukla kanser hücresinin hücre siklusunu etkileyerek, apoptoz başlamasına sebep olmaktadır. Dolayısıyla kanser hücrelerinde apoptozisi başlatmak, ilaç tedavisinin en önemli hedeflerindendir.⁷²⁻⁷⁴

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı Uluslararası Dünya Kanser Araştırmaları Ajansı'nın 185 ülkeden elde ettiği verilere göre hazırlamış olduğu rapora istinaden her 5 erkekten ve her 6 kadından birinin kansere yakalandığı bildirilmiştir. Nüfus artışı, yaşlılık

ve diğerk ekonomik ve sosyal nedenlerin kanser yükünün artışına sebep olduğu bildirilmiştir. Dünya nüfusunun % 60'ını oluşturan Asya kıtasında en fazla kanser ölümleri ve yeni kanser vakaları görölmektedir. 2018 yılı raporunda belirtildiğı gibi majör kanser tipleri ve ölümlerle sonuçlanma sırası; akciğerk, kolon ve meme kanseri olarak ortaya çıkmaktadır.⁷⁵ Türkiye'de kanser hastalığı görölme sıklığı Avrupa ve Amerika gibi sosyoekonomik seviyesi yüksek olan ölkelere kıyasla daha düşük olmasına rağmen 2015 yılı istatistiklerine göre ölkemizde 97.830 erkek ve 69.633 kadına kanser teşhisi konulduğı tahmin edilmektedir.⁷⁶ Erkek hastalarda en sık görölen kanser çeşidi akciğerk, prostat ve kolon kanseri iken kadın hastalarda ise meme, tiroid ve kolon kanseri olarak bildirilmiştir.⁷⁶ Çocuklarda ise en sık görölen kanser çeşidi lösemidir.⁷⁶

2011-2015 yılları arasındaki ölüm nedeni istatistiklerine bakıldığında ölümlerin yaklaşık % 20'sini kanser hastalığı oluşturmaktadır.⁷⁷

2.4. Kanserın Belirtileri

Kanser hastalığının en yaygın görölen belirtileri şu şekilde sıralanabilir: ⁶⁶

- a. Memede, testislerde ya da vücudun farklı bir yerinde şişlik oluşması
- b. İyileşmeyen yaralar
- c. İyileşmeyen ses kısıklıkları ve/ veya öksürükle birlikte kan geldiğı durumlar
- d. Sürekli karın ağrısı, karın bölgesinde oluşan yumrular, yutkunma zorlukları
- e. Ben ve siğillerin renk ve/ veya büyüklüklerinde belirgin değışiklik
- f. Doğal olmayan kanamalar ya da akıntılar
- g. Beklenmedik kilo kaybı, iştahsızlık durumu
- h. Aşırı yorgunluk ve bitkinlik durumu
- i. Sürekli ve şiddetli ağrı
- j. Ağrı olmadığı halde şişen salgı bezleri

2.5. Kanserde Tedavi Yöntemleri

Kanser hastalığının tedavisinde 3 temel yöntem uygulanmaktadır:

a. Cerrahi tedavi: Kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaya başlamadan önce cerrahi tedavi tek tedavi yöntemi olarak kullanılmaktaydı.

b. Radyoterapi: Radyoterapi, bu yüzyılın başlarında radyumun kanserli hastalarda kullanılmasıyla kliniğe girmiş olan bir tedavi yöntemidir.

c. Kemoterapi: Kemoterapi, kanserli hücrelerin çoğalmasını önleyen ve sitotoksik etkiye sahip ve bu hücreleri öldürebilen ilaçlarla uygulanan bir tedavi biçimidir. Sistemik etkiye sahip bir tedavi biçimi olarak kemoterapi tüm kanser hücrelerine etki eder. Bu tedavinin en önemli sorunu, hızla büyüyen kanser hücrelerine sitotoksik etki gösterirken aynı etkiyi kemik iliği, ağız, saç folikülleri gibi hızlı büyüme özelliğine sahip normal hücreler üzerine de göstermesidir.^{1, 54}

d. İmmünoterapi: Antikanser tedavide klinikte uygulamaların giderek arttığı modern tıbbın yeni yöntemlerinden biridir. Bu yöntemin amacı, hastanın immün sistemine ait olan hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak yok etmesidir.⁷⁸

e. Alternatif yöntemler: Kanser hastalarının yaşam kalitelerini arttırmak, ilaçların yan etkilerini azaltmak ve tedavinin etkinliğini sağlamak amacıyla alternatif yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bitkisel destekler, akupunktur, masaj tedavisi, ozon terapi, zihin-beden tedavisi, aromaterapi, müzik terapi, fitoterapi, hipnoz ve apiterapi gibi alternatif tedavi yöntemlerinden olumlu sonuçlar alınmıştır.⁷⁹

Kanser hastalığının tedavisinde, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin kullanıldığı kombine tedavi yöntemi benimsenmiştir. Tümörün türü, hastalığın evresi, hastanın genel durumu gibi durumlara bağlı olarak onkologlar tarafından tedavi planlanmaktadır.⁸⁰

Sitotoksik ilaçlarla tedavide kullanılan ilacın türüne, dozuna ve veriliş şekline bağlı olarak bulantı ve kusma dışında nörotoksisite, kardiyak toksisite, nefrotoksisite,

hepatoksisite, infertilite gibi diğer yan etkilerde görülebilmektedir. Aynı zamanda, intravenöz uygulama (IV) ile damar içine verilen ilaçlarda lokal alerjik reaksiyonlar oluşabilmektedir. Ancak bu ilaçlarla tedavide en önemli mortalite nedeni miyelotoksisitedir (kemik iliği toksisitesi) ancak mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de bilinmektedir.⁸⁰

Antikanser ilaçların terapötik etkinliğini sınırlayan en önemli faktör direnç gelişimidir.⁸¹ Direnç gelişmesinin sebeplerini şu şekilde sıralayabiliriz;⁸²

- a. İlacın enzimatik inaktivasyonundaki artış
- b. İlacın kanser hücresi tarafından hücre içine alımının azalması
- c. Hücrenin apoptoza eğiliminin azalması
- d. İlacın etkin metabolitine biyotransformasyonun azalması
- e. Hedef hücre veya organın kalitatif-kantitatif farklılığı
- f. DNA üzerinde ilacın yapmış olduğu lezyonun onarımının hızlanması
- g. İlacın hedef yörede etkin konsantrasyonda bulunmayışı
- h. Bazı ilaçların kanser hücresinden dışarıya atılması
- i. İlaça olan afinitenin azalması ya da hedef enzimlerin üretiminin artması
- j. Kanser hücresinin mutasyonu
- k. Kemoterapiye duyarlı hücrelerin seleksiyonu
- l. Uygun olmayan ilaç kombinasyonu
- m. DNA bazlarının sentezinde kullanılan yolların aktive oluşu

2.6. Kemoterapide Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması

Günümüzde tedavide kullanılan antikanser ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;^{83, 176}

- a. Mitoz inhibitörleri
- b. Antimetabolitler

- c. Alkilleyici bileşikler
- d. Sitostatik antibiyotikler
- e. Hormon ve hormon antagonistleri
- f. Diğer sitostatikler
- g. Radyoaktif izotoplar
- h. İnterferon
- ı. Tirozin kinaz inhibitörleri

2.6.1. Mitoz İnhibitörleri

Doğal kaynaklı bazı alkaloitler bu grup içinde değerlendirilir, örneğin kolşisin ve vinka alkaloitleri, hücre çekirdeğinin bölünme fazına etki göstererek hücrede poliploit çekirdek oluşumuna neden olurlar. Vinblastin ve vindesin ise vinka alkaloitlerine örnek olarak verilebilir. Aynı zamanda tedavide sık kullanılan taksanlar (örneğin taksol) da bu grupta değerlendirilirler.⁸³

2.6.2. Antimetabolitler

Antimetabolit bileşikler, nükleik asitlere veya bunların yapısına katılan koenzimlere yapısal olarak benzerler. Dolayısıyla nükleik asitlerin polimerizasyonunu veya polimeraz enzimlerin aktivitesini engelleyerek antikanser aktivite gösterirler. Ancak bu gruba giren bileşikler metabolizma faaliyetleri yönünden kanser hücreleri yanında normal hücreleri de etkilerler, yani sitostatik özellikleri seçimli değildir. Bu nedenle çok toksiktirler ve klinik kullanımları da sınırlıdır.⁸³ Üç gruba ayrılırlar:

- a. Substrat analogları: fluorourasil, merkaptopürin
- b. Nükleozit analogları: sitarabin, tegafur
- c. Folik asit analogları: metotreksat, aminopterin

2.6.3. Alkilleyici Ajanlar

Bu gruba giren ilaçlar kanser tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır.⁸⁴ Bu grupta bulunan azot mustard, klinik olarak önemli antitümör aktivite gösteren ve hormonal olmayan ilk kimyasal maddedir. Birinci Dünya Savaşı sırasında kükürtlü hardal kimyasal bir silah olarak kullanılmış fakat öldürücü etkisinin yanısıra insan ve deney hayvanlarının hematopoietik ve lenfatik sistemlerinde depresyona neden olduğu görülmüştür. 1946 yılında yayınlanan çalışmalar, bu tür bileşiklerin tümörlerde özellikle lenfomalarda gerilemeye sebep olduğunu ortaya koymuştur. Daha sonra azot mustard bileşikleri klinik uygulamaya girmiş (mekloreteamin, mustargen gibi) ve daha az toksik ve klinik olarak daha etkin azotlu bileşikler ve başka türde farklı alkilleyici ajanlar geliştirilmiştir.⁸⁵

Bu bileşikler nükleik asitleri alkilleyerek etki gösterdiklerinden nükleik asit reduplikasyonunu engelleyerek hücre bölünmesini inhibe ederler. Azotlu hardallar (mekloreteamin, melfalan, klorambusil, siklofosfamid), etilenimin türevleri (trietilenmelamin (TEM), trietileniyofosforamid (tiyo-TEPA), heksametilenmelamin (HMM)), alkil sülfonatlar (busülfan), nitrozoüre türevleri (karmustin (BCNU), kloretilsikloheksilnitrozoüre (CCNU), semustin (metil-CCNU)), karbazin grubu bileşikler (prokarbazin, dakarbazin), platin kompleksleri (sisplatin, karboplatin) bu sınıfa örnek olarak verilebilir.³

2.6.4. Sitostatik Antibiyotikler

Bu gruba giren bileşikler hücre kromozomu ile hücreye verilen komutlar zincirini bozarak veya DNA bağımlı RNA sentezini inhibe ederek etki gösterirler.⁸³ Dört grupta incelenirler:

- a. Mitomisin
- b. Antrakinon ve akridin grubu: mitoksantron, amsakrin
- c. Polipeptit antibiyotikler: aktinomisin, bleomisin

d. Antrasiklin grubu antibiyotikler: doksorubisin, epirubisin

2.6.5. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri

Hormonlar ve hormon antagonistleri over, meme ve prostat kanseri gibi hormonlara bağılı gelişen tümörlerin tedavisinde kullanılır.^{83, 86} Bu gruba giren ilaçların sitotoksik değıl sitostatik etkileri bulunduğından sürekli uygulanmaları gereklidir. Bu gruba giren ilaçlardan en önemlisi östrojen antagonisti olan tamoksifen'dir.⁸⁷ Bu gruptaki diğler ilaçlar ise estrojen (dietilstilbestrol), progestin (megestol asetat), androjenler (fluoksimesteron, testelakton), kortikosteroidler (prednison, deksametazon), aromataz inhibitörleri (aminoglutetimit), LHRH agonistleri (leuprolit), antiandrojenler (flutamit) ve somastatin analoglarıdır (oktreotit asetat).⁸⁷

2.6.6. Diğler Sitostatik Bileşikler

Asparajinaz, mopidamol, retinoitler, kolsemid, miltefosin bu gruba giren bileşiklerdir.

2.6.7. Radyoaktif İzotoplar

Işın tedavisine yardımcı olan bu tedavi şeklinde kullanılan izotoplar radyoaktif fosfor ve radyoaktif iyottur.

2.6.8. İnterferon

İnsan interferonları antijenik özelliklerine göre α , β , γ interferonlar olarak sınıflandırılır. α -İnterferonlar, esas olarak, lökositler; β -interferonlar doku fibroblastları ve γ -interferonlar ise T lenfositlerinde sentezlenir. İnterferonların sitotoksik etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber γ -interferonun tümör hücrelerini öldüren makrofajları uyurabildiğı belirlenmiştir. Bu etki, γ -interferonun hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması sonucu ortaya çıkmaktadır.⁸⁶

Kanser hastalığının tedavisinde etkili yöntemler; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi ve hormon terapisiidir. Bu tedavi yöntemlerinin her birinin avantajları ve

dezavantajları bulunduğundan bu yöntemlerin kombinasyonu gerekir.⁸⁸ Cerrahi girişim, daha hızlı metastatik süreci tetikleyerek kanser hücrelerinin büyümesi gibi istenmeyen yan etkiye sahiptir.^{89, 90} Multimodel terapi (radyoterapi, kemoterapi, immunoterapi ve diğer tedavi yöntemleri) metastatik kanser hücrelerini yok etmek ve kontrol altında tutabilmek için iyi bir yöntem olmasına karşın kanser hastalığının tedavisi için yeni yöntem ve teknikler gelişmektedir ve bu modern tıp, bilim ve teknolojinin odak noktasıdır.^{90- 92}

2.6.9. Tirozin kinaz inhibitörleri

Hedeflenmiş tedavilerin geleneksel tedavilerle beraber kullanımı kanser tedavisinde, yeni ve daha başarılı bir tedavi yaklaşımı olduğundan hedeflenmiş tedaviler kanser tedavisinde daha ümit verici bir yöntem olarak görülmektedir. Günümüzde TKİ'lerden kanser tedavisinde kullanılan ve FDA tarafından onaylanmış birçok inhibitör ve klinik çalışmaları devam eden çok sayıda molekül bulunmaktadır. Bu bileşiklerle kanser hastalarının tedavisinde ve yaşam kalitelerinin artırılmasında olumlu sonuçlar alınması, tirozin kinazları ilaç geliştirme çalışmalarında temel hedef haline getirmiştir.

Tirozin kinazlar, insan hücresinde sinyal iletimine dahil olan enzimlerdir. Bu enzimler proteinleri fosfatlayarak, hücre içi ve dışı uyarıların hücreye ulaşmasını ve cevap olarak büyüme, farklılaşma ve metabolizma gibi hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadırlar. TK'lar, normal fizyoloji için gerekli olup, fonksiyonunun bozulması sonucunda anormal hücre aktivitesine ve kanser gibi immünolojik, nörolojik, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarına sebep olmaktadır. TK'lar, ATP'nin gama fosfat grubunun hedef proteinlerdeki tirozin aminoasitlerinin fenolik hidroksil grubuna transferini katalizleyen enzim grubudur. Hücre çoğalması, farklılaşması, taşınması ve apoptozisi gibi biyolojik olaylarda önemli rol oynamaktadırlar.¹⁷⁶ TKİ, TKların katalizlediği protein fosforilasyonunu engellediğinden, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve gelişimi,

apoptozis, transkripsiyon, trombosit agregasyonu, anjiogenez gibi olaylar kontrol altına alınır.¹⁷⁶

Tip 1 inhibitörler adeninin ekzosiklik amino grubu tarafından oluşturulan kinazın menteşe bölgeleriyle hidrojen bağı yaparlar. Tip 1 inhibitörleri tarafından işgal edilen bölge de alt gruplara ayrılabilir: Hidrofobik bölge 1, Hidrofobik bölge 2, Adenin bölgesi, Riboz bölgesi ve Fosfat bağlanma bölgesi. Bu bölge neredeyse tüm kinaz inhibitörlerinin tasarlanmasında kullanılmaktadır.¹⁷⁶

Tip 2 inhibitörleri, kinazın inaktif konformasyonunu tespit edip ATP cebiyle bağlantı kurarak, cebin yanındaki bölgeyle etkileşime girerler. Bu etkileşim, bileşiklerin seçiciliğini ve inaktif konformasyona bağlanma özelliklerini iyileştirir. Tip 2 inhibitörleri, genel olarak Tip 1 inhibitörlerinden daha etkilidir. Tip 2 inhibitörlerin aktif olmayan konformasyonu, ATP cebinin yanında, “allosterik bölge” denilen hidrofobik cebe yerleşir. Bilinen tip 2 inhibitörlerinin kristal yapısına bakıldığında, benzer farmakofor modeline sahip oldukları ve hidrojen bağları yaptıkları görülmüştür. İmatinib (STI571) ve Sorafenib gibi tip 2 inhibitörler allosterik yöreye bağlanırlar.¹⁷⁶

2.7. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler

Şalkonlar; 1,3-diaril-2-propen-1-on kimyasal yapısına sahip olan, α , β -doymamış keton yapısı içeren bileşiklerdir. Şalkon terimi, Konstanecki ve Tomar’ ın doğal renklendirici bileşikler üzerinde çalışırken şalkon terminolojisi ile başlamış ve günümüze ulaşmıştır.¹⁸

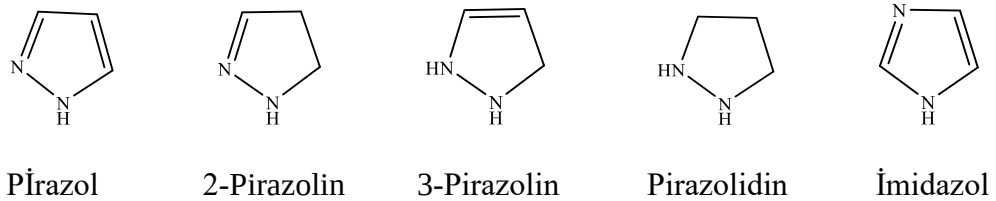
Şalkonlar; kolay elde edilebilirlikleri, doğal olarak bitkilerde yaygın bir biçimde bulunmaları, basit yapıları, geniş biyoaktivite spektrumları, halkalaşarak terapötik potansiyeli olan bileşikleri oluşturabilmeleri nedeniyle terapötik potansiyeli olan yeni bileşikler tasarlamada göz önünde bulundurulmuş bileşiklerdir.

Şalkonlar sentezlenirken güçlü alkali ortamlarda Claisen-Schmidt Kondensasyonu⁹²⁻⁹⁷ ile veya kuru asit ortamlarda sentezlenirler.⁹⁶⁻¹⁰³

Şalkonların antineoplastik¹⁰, antihistaminik¹⁷, antioksidan¹⁹, antimalaryal¹⁸, antiinflamatuvar^{14, 104}, antibakteriyel²⁷, antiprotozoal³³, antidepresan³⁵, antiaritmik²⁴, antidiyabetik¹¹, antihipertansif¹¹, immünosüpresan¹², antiretroviral¹³, antiparazital^{16, 105}, antitüberküloz²³, antiinfektif⁷, antifungal²⁰, antiölaryal³¹, antiobezite²¹, antiplatelet²², hiptonik²⁵, antispazmotik²⁹, antigit²⁶, anksiyolitik²⁸, antitümör³⁶, antinosiseptik³⁰, hipolipidemik³¹, antianjiyogenik³², antisteroidal³⁴ ve 5-lipooksijenaz inhibisyonu³⁶ etkileri bildirilmiştir.

2.8. Pirazolinler Hakkında Genel Bilgiler

N, S ve O gibi heteroatom taşıyan heterohalkalı bileşikler, doğal ürünlerde bulunmaları, sentetik veya yarı sentetik olarak elde edilebilmeleri ve önemli farmakolojik etkilere sahip olmalarından dolayı medisinal kimyacıların dikkatini çekmektedir.¹⁰⁶ Kimyasal yapısında iki azot atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkalara diazol denir. Birbiriyle yapı izomeri olan iki diazol halkası vardır; pirazol (1,2- diazol) ve imidazol (1,3-diazol). Dihidropirazole pirazolin (2-pirazolin ve 3-pirazolin) ve tetrahidropirazole ise pirazolidin denir (Şekil 2.1.).⁴⁶



Şekil 2.1. Diazollerin kimyasal yapıları

Pirazol halkası sentezi ilk defa Knorr tarafından 1883 yılında 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazin türevleri ile asit katalizli ortamda kondenzasyonu ile gerçekleştirilmiştir.¹⁰⁷ Pirazol bileşikleri ve türevlerinin eldesinde en yaygın yöntem

olarak 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazin ya da hidrazin türevleri ile reaksiyonu kullanılmaktadır.¹⁰⁸

Diazoalkan ile alkin türevlerinin reaksiyonundan da pirazollerin elde edilmiştir. Reaksiyonda oluşan pirazol-3,4,5-trikarboksilli asit esterinin öncelikle hidrolizi daha sonra dekarboksilasyonu ile pirazol elde edilebilir.¹⁰⁹

α , β -doymamış aldehit ya da ketonların hidrazinler ile reaksiyonundan dihidro pirazoller (2-pirazolin) sentezlenebilmektedir.¹⁰⁹

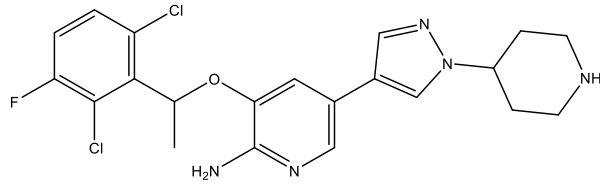
Bir başka yöntemle asetofenon azin türevlerinden hareketle Vilsmeier-Haack reaksiyonu ile pirazol karboksaldehit türevleri sentezlenebilmiştir.¹¹⁰

β -Ketoester hidrazonların mikrodalga yöntemiyle konvansiyonel yönteme kıyasla daha yüksek verimli ve daha kısa süreli pirazol sentezi gerçekleştirilmiştir.¹¹¹

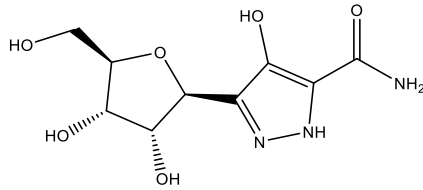
Farklı bir çalışmada ise 2-pikolinik asit esterinin sodyumetoksit varlığında 2-asetilpiridin ile reaksiyonu sonucu β -diketonun hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu sübstitüe pirazol sentezlenmiştir.¹¹²

Bir başka sentez yöntemi ise feniletin bileşiğinden hareketle, hidrazin, karbonmonoksit ve iyodobenzen varlığında $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizörlü ortamda sübstitüe pirazol sentezidir.^{111, 113}

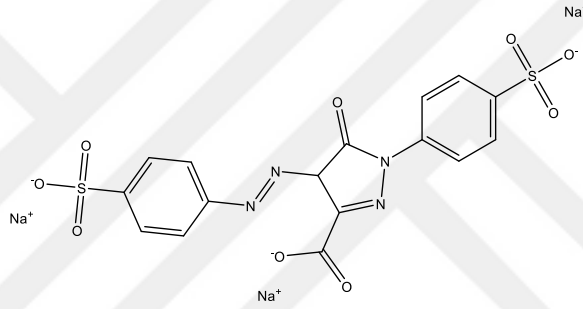
Azot atomu taşıyan heterosiklik bileşiklerin biyolojik reseptörlere bağlanmalarının yüksek olmasından dolayı bu bileşikler ilaç adayı olabilecek bileşiklerin tasarım ve modifikasyonunda önem arz eder.^{34, 114} Pirazol ve sübstitüe pirazol halkası hem klinikte kullanılan ilaçların hem de ilaç adayı olan birçok bileşiğin farmakofor kısmını oluşturur.¹¹⁵ Örneğin; Krizotinib (antikanser), Pirazofurin (antikanser), Tartrazin (antikanser) ve İbrutinib (antikanser) gibi çok sayıda ilacın ve ilaç adayı bileşiğin farmakofor kısmını heterosiklik halka olan pirazol halkası oluşturmaktadır (Şekil.2.2-Şekil 2.6).^{106, 114}



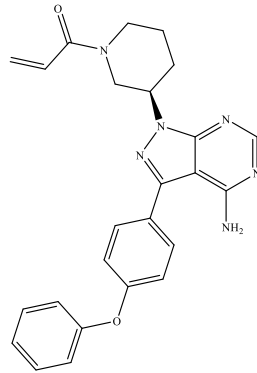
Şekil 2.2. Antikanser aktivite gösteren Krizotinib bileşiği



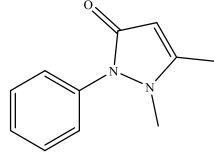
Şekil 2.3. Antikanser aktivite gösteren Pirazofurin bileşiği



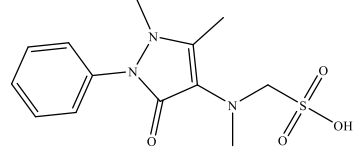
Şekil 2.4. Antikanser aktivite gösteren Tartrazin bileşiği



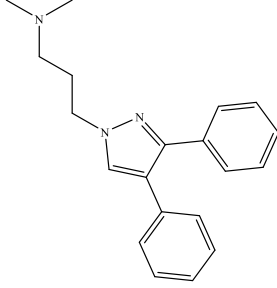
Şekil 2.5. Antikanser aktivite gösteren İbrutinib bileşiği



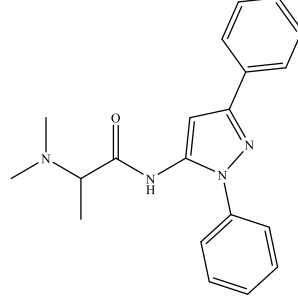
Antipirin (antienflamatuar)



Metamizol (analjezik, antipiretik)



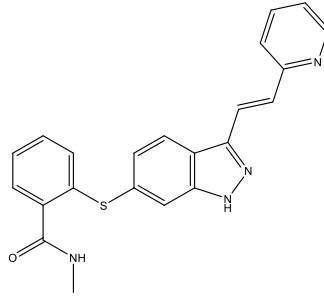
Fezolamin (antidepresan)



Difenamizol (analjezik)

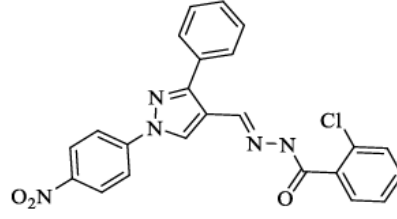
Şekil 2.6. Pirazol halkası taşıyan bazı ilaçlar

Klinikte kullanılan ve faz çalışmaları devam eden pirazol halkasına sahip birçok bileşik antikanser etki göstermiştir.¹¹⁵ Klinikte kullanılan pirazol/süstitüe pirazol halkası taşıyan ve antikanser etkiye sahip Axitinib bileşiğinin kimyasal yapısı Şekil 2.7.'de verilmiştir.¹¹⁶



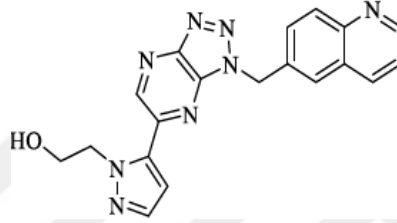
Şekil 2.7. Pirazol/süstitüe pirazol halkası taşıyan antikanser etkili Axitinib bileşiği

Bu konuda yapılmış olan çalışmaları inceleyecek olursak 1,3,4-Trisüstitüe pirazolidrazon türevlerinin MCF7 meme kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri araştırılmış ve $GI_{50} = 3.79 \mu M$ konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdiği görülmüştür.¹¹⁷ (Şekil 2.8.)



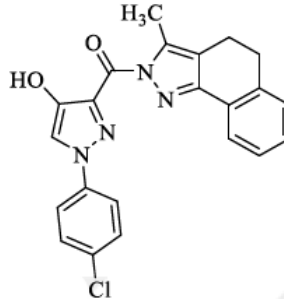
Şekil 2.8. 1,3,4-Trisüstitüe pirazolhidrazon tipi antikanser etki gösteren bileşik

Faz 1 çalışmaları devam eden yine pirazol halkası bulunduran bazı bileşiklerin $IC_{50} = 0.0005 \mu M$ konsantrasyonda çok güçlü antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.9).¹¹⁸



Şekil 2.9. Pirazol halkasına sahip antikanser etkili bir bileşik

Başka bir çalışmada dipirazol türevi bazı bileşiklerin kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği görülmüştür (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Antikanser aktivite gösteren dipirazol türevi bir bileşik

2.9. Sülfonamit Yapısındaki Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler

Tez kapsamında tasarlanan bileşiklerin farmakofor gruplarından birisi sülfonamit grubudur. Sülfanilamit terimi ise anilinle sübstitüe olmuş sülfonamitler için kullanılır.¹⁷⁵

Gerhard Domagk, 1932 yılında “prontosil” adı verilen kırmızı bir boya üzerinde çalışmalar yapmış ve bunun farelerdeki streptokok enfeksiyonlarında etkili olduğu halde bakteri kültürlerinde inaktif olduğu bildirmiştir.¹²⁰ Prontosil bileşiğinin *in vivo* ortamda aktif olması ve *in vitro* ortamda ise inaktif olması ilgi çekmesine neden olmuştur. 1936 yılında yapılan bir çalışmayla sülfonamit yapısı taşıyan azo boyaların yapı-etki ilişkilerini incelenerek bileşiğin biyotransformasyonu sonucu N=N bağının kırılıp aktif bileşik olan sülfanilamit (4-amino benzen sülfonamit) yapısına dönüştüğü ispatlanmıştır.¹²⁰ Yine Fuller tarafından da prontosille tedavi edilen hastaların kan ve idrarında sülfanilamid izole edilmiştir, dolayısıyla 1948 yılı itibarıyla 4500 civarında sülfonamit türevi bileşik sentezlenerek incelenmiş fakat bu bileşiklerin sadece iki düzine kadarı klinikte kullanım alanı bulabilmiştir. 1940 yılı sonlarına doğru ise sülfonamit türevi bileşiklerin bazı hastalarda toksisite göstermesi ayrıca bu bileşiklere karşı dirençli bakteri suşlarının da artışı sebebiyle, kemoterapide penisilinler daha çok kullanılmaya başlamıştır.¹²⁰

Aril ve heteroaril sübstitüe sülfonamit türevi bileşikler ise antifungal, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antihelmintik, proteaz inhibisyonu, insülin salgısını artırıcı, sitotoksik, salüretik, anti-HIV, fitotoksik¹²¹⁻¹²³ gibi aktivitelere sahiptir. Bu etkilere sahip bileşiklerin çoğu sekonder sülfonamit türevleridir. Primer sülfonamit türevleri genelde CA inhibitörü etki gösterirler. Diüretik, antiobezite, antiglokom, antiepileptik aktiviteleri de bulunmaktadır.^{121, 122, 124, 125}

Sülfonamit türevi bileşik olan A-800141’ in etki mekanizmasının aydınlatılması için *in vivo* çalışmalar yapılmış ve değişik fare tümör modellerinde tümör büyümesini

hücre siklusunun G1 fazını etkileyerek engellediği, sitostatik özellikte olduğu ve apoptozise neden olmadığı rapor edilmiştir.¹²⁶

Sülfonamit türevi olan diğer bir bileşik SLC-0111' in de Faz 1 çalışmalarında güçlü antikanser aktivite gösterdiği bilinmektedir.¹²⁷

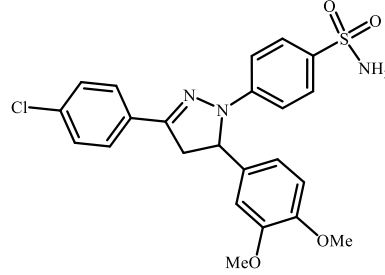
Sülfonamit yapısı taşıyan İndisulam (E7070) bileşiğinin kanser hastaları üzerinde denenen Faz 1 çalışmalarında doza bağlı olarak toksik etkileri olduğu rapor edilmiştir. Faz 2 çalışmaları kapsamında ise meme, böbrek ve kolon kanseri olan hastalarda bu İndisulam bileşiği ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu bileşiğin farklı antikanser ilaçlarla kombinasyonunun oluşturacağı sinerjik etkisinin araştırılmasının gerektiği bildirilmiştir.^{128, 129}

2.10. Pirazol ve Sülfonamit Farmakoforlarını Beraber Taşıyan Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler

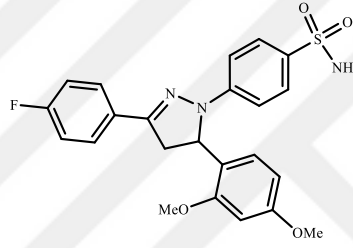
Medisinal kimya açısından hibrit yaklaşımı yani birden fazla farklı farmakoforun biraraya getirilerek, sinerjik etkili olması beklenen yeni bileşiklerin sentezi; son zamanlarda ilaç tasarımı popüler olmuş, önemli bir yaklaşımdır. Daha önceki çalışmalarımızda sentezlenen ve yüksek lisans tezi olarak sunulan bir çalışmamızda pirazolin ve sülfonamit farmakoforları kombine edilmiş ve umut vaad edici sonuçlar elde edilmiştir.¹³⁰ Bu da çalışmalarımızın bu yönde derinleşmesini gerekli kılmıştır.

Çalışmanın bileşikleri insan ağız skuamöz kanser hücre hatlarına ve insan ağız normal hücrelerine karşı değerlendirilmiştir. Çalışmada en yüksek TS değeri gösteren B6 bileşiği (Şekil 2.11) 4-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit' tir. Bileşik klor ve 3,4-dimetoksi sübstitüentlerini içermektedir. Diğer yandan, Şekil 2.12' de gösterilen B3 bileşiği, 4-[5-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit ise dimetoksi sübstitüentlerini, pirazolin ve benzensülfonamit yapılarını B6' ya benzer bir şekilde taşımakla birlikte

sadece B6’ daki klor yerine B3’ te flor atomu yapıya dahil edilmiş ve TS değeri %50’ den daha fazla düşüş göstermiştir. Bu da bu bileşiğin yapı selektif bileşik olduğunu göstermektedir.

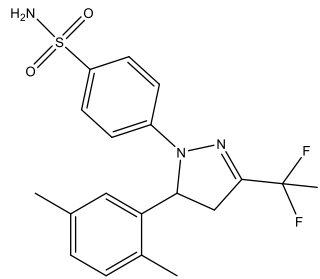


Şekil 2.11. 4-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, B6.



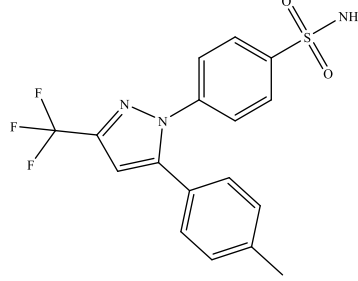
Şekil 2.12. 4-[5-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, B3

Bir diğer çalışmada, [4-(5-(2,5-dimetilfenil)-3-(triflorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (Şekil 2.13) bileşiğinin özellikle kolon ve prostat kanserine karşı belirgin antitümöral aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.^{131, 132}



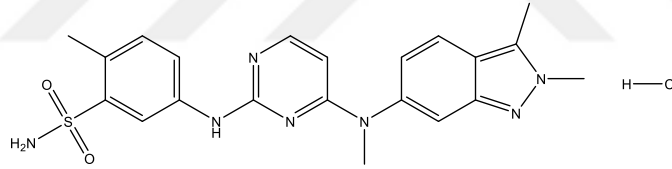
Şekil 2.13. 4-(5-(2,5-Dimetilfenil)-3-(triflorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit bileşiği

Klinikte kullanılan Selekoksisib (analjezik, antienflamatuar) (Şekil 2.14), farmakofor kısım olarak heterosiklik halka olan pirazol halkasını benzensülfonamit grubu ile birlikte taşımaktadır.^{32, 114}



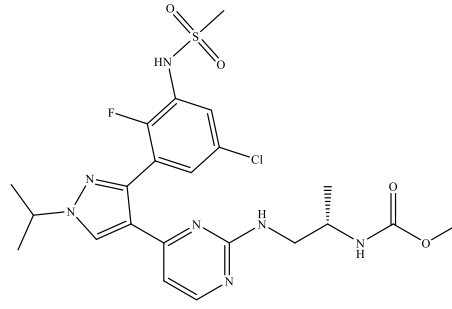
Şekil 2.14. Selekoksisib bileşiğinin yapısı

Klinik kullanımı onaylanan Pazopanib (Şekil 2.15) pirazolin ve benzensülfonamit yapılarını birlikte taşımaktadır. Bu ilaç meme kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri, yumuşak doku kanseri ve yumurtalık tümörlerinin tedavisinde antineoplastik ajan olarak kullanılan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı bir bileşiktir.^{133, 134}



Şekil 2.15. Pazopanib bileşiğinin yapısı

İlaç tasarımında biyolojik aktivite ve stabiliteyi arttırmak için aromatik halkaların halojenlerle ikame edilmesinin faydalı modifikasyon yöntemlerinden biri olması dikkat çekicidir. FDA tarafından onaylı, klinikte kullanımı olan, pirazol ve sülfonamit yapılarını birarada taşıyan bir diğer örnek ise antikanser etkili Encorafenib (Şekil 2.16) bileşiğidir.¹³⁵



Şekil 2.16. Encorafenib bileşiğinin yapısı

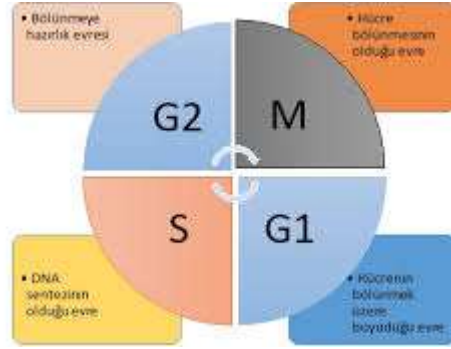
2.11. Sitotoksik Aktivite Yöntemi Hakkında Genel Bilgiler

Hücre içi metabolik aktivitenin ölçümüne dayanan hücre proliferasyon testlerinde çoğunlukla metiltiazol difenil tetrazolyum (MTT), 2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil)-2H-tetrazolyum (XTT), 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolyum (MTS), 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H-tetrazolyum (WST1) gibi tetrazolyum tuzları kullanılır.^{136, 137}

Çoğunlukla tercih edilen MTT testi hücre canlılığını ölçmek için kullanılan bir sitotoksikite yöntemidir. Bu yöntemde amaç, proliferen olan hücrelerin artan dehidrojenaz enzim aktivitesi sonucu sarı renkli olan MTT bileşiğini mor renkli formazan kristallere dönüştürmesi sonucu görülen renk değişiminin optik dansite (absorbans) olarak spektrofotometre cihazıyla ölçülmesidir. Hücre canlılığının kaybolmasıyla birlikte hücre içinde mitokondriyal aktivite azalır dolayısıyla tetrazolyum tuzunu formazan türevine çevirme yeteneği de azalmış olur. Azalan formazan miktarı azalan hücre sayısı ile orantılıdır. Oluşan farklılık spektrofotometrik olarak hücre canlılığının belirlenmesiyle tespit edilmektedir.^{136, 137}

2.12. Hücre Siklusu Fazları Hakkında Genel Bilgiler

Kansere sebep olan hatalar genellikle hücre siklusunda (döngüsünde) gerçekleşmektedir.⁶⁷ Hücre siklusu 4 evrede gerçekleşmektedir (Şekil 2.17)



Şekil 2.17. Hücre siklusunun şematik gösterimi

S (sentez) fazı, DNA sentezinin yapıldığı evre, M (mitoz) fazı bölünme evresidir ve iki hücrenin oluştuğu evredir. G1 (Gap 1) fazı ise hücrenin büyüme ve DNA sentezi için hazırlık evresidir. G2 fazı, bölünmeye hazırlık evresi olan duraklama evresidir. Hücre siklusunun %90'ını kapsayan G1, S, G2 fazları 16-24 saat, M fazı ise 1-2 saat sürmektedir. Hücre siklusunda fazlar arasındaki geçişleri kontrol eden denetim noktaları tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları ile fazlar arasında geçişlerin olup olmayacağı kararı verilir. Fazlar arasındaki geçişlerde yaşanan problemler nedeniyle genetik materyal tam ve doğru olarak kopyalanmaz ve böylece hücrede hasarlar oluşabilir.^{69, 138} Kontrol noktaları gerektiğinde hücre siklusunu durdurabileceği gibi aynı zamanda kontrollü/programlı bir hücre ölüm mekanizması olan apoptozisi de başlatabilir. Canlı organizmaların yaşam sürelerince yeni hücreler meydana gelirken bir yandan da çeşitli nedenlerden dolayı bazı hücreler, hücre ölüm mekanizmaları ile yok edilirler ki apoptozis bu mekanizmalardan biridir.⁷⁰ Apoptoz, canlı organizmada iç dengenin sürdürülmesinde rol oynar.¹³⁹ Apoptoz uyarısı alındığında hücrenin komşu hücrelerle bağlantısı kopar ve bulunduğu ortamdan uzaklaşır. Büzüşen hücrenin kromatini yoğunlaşır ancak organeller yapısal olarak korunur. Hücre membranı bileşenlerinden fosfatidil serin hücre zarının dış

yüzeyine geçer ve çekirdek küçüldükten sonra parçalara ayrılır. Hücre zarla sarılı apoptotik cisimciklere dönüşür ve makrofajlar tarafından fagositozla yok edilir.^{138, 140} Bu denetim mekanizmaları ile genetik materyalini hatasız replike eden hücreler hücre siklusunun mitoz fazına geçerler.⁶⁹ Hücre içinde ve hücre dışında görevli olan sinyal iletim mekanizmaları hücrenin yaşamasını, bölünmesini, farklılaşmasını veya ölmesini yönlendirirler.

Normal hücreler ile kanserli hücreler arasındaki farka bakıldığında hücre siklusunun dört evresinden üçü (S, G2 ve M) arasında önemli bir değişiklik gözlenmezken; G1 fazında büyük fark gözlenir. Hücre bu evrede bölünme ile bölünmeme arasındaki seçimini yapmaktadır. Normal bir hücre için aslında bir seçim söz konusu değildir. Hücre komşu ya da daha uzaktaki hücreler tarafından gönderilen 'çoğal' ya da 'çoğalma' mesajına uymak zorunda iken kanserli hücreler 'çoğalmayı durdur' komutuna uymamaktadır. Yani bu sinyal iletim sisteminde görevli olan genlerin aşırı aktivasyonu veya kontrolsüz çoğalması sonucu kanser oluşmaktadır.⁶⁹

Hücreye çoğal / çoğalma mesajlarını getiren proteinler 3 grupta incelenir;

- a. Siklinler: Çoğalma için gereken enerjiyi sağlayan,
- b. Sikline bağlı kinaz enzimleri (cdk): Çoğalmayı yöneten,
- c. Sikline bağlı kinaz enzimi susturucuları (cdk-i): Yavaşlatıcı/durdurucu görevi yapanlar.

Kanserli hücrelerde siklinlerin etkinliği artarken sikline bağlı kinaz enzimi susturucularının (cdk-i molekülleri) etkinliği azalmış ya da tamamen ortadan kalkmıştır. Kanser hastalığına sebep olan bozuklukları taşıyan genler onkogenler ve bunların tersi işlevi yapan tümör baskılayıcı genlerdir. Kanserli hücreler onkogenleri salarken normal hücrenin doğal işlevinden sapmasını önleyen tümör baskılayıcı genlerin görevini yapmasını engeller ve kanser hücrelerinde makrofajlar ve T lenfositleri tarafından

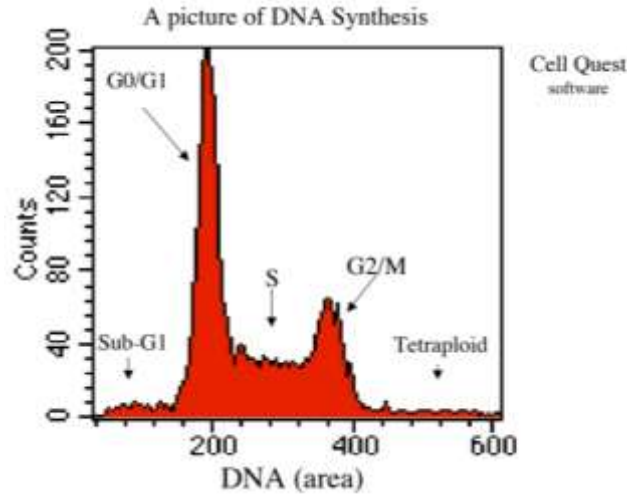
gerçekleştirilen “öl” emri yerine getirilemez. Kanserli dokular çeşitli özelliklere bağlı olarak (kapsüllü olup olmayışı, yayılma gösterip göstermeyişi, farklılaşma derecesi, mitoz olabilme özelliği, anaplazi durumu, metastaz yapıp yapmamaları) benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) diye ikiye ayrılmaktadır.¹⁴¹

Kanser metastazında çok önemli faktörlerden birisi anjiyogenezdır. Tümörlerin büyüme ve yayılma hızı tümörün erken döneminde daha yüksektir. Tümörlerin büyümesini ve metastazını sağlayan anjiyogenez yolağı bloke edilirse metastazın engellenebileceğı yaklaşımı antianjiyojenik/antikanser ilaç araştırmalarında büyük öneme sahiptir.¹⁴²

Hücre siklusu analizi şu amaçlarla ölçülür;¹⁴³

- a. Temel bilim araştırması
- b. Sinyal iletim değerlendirmesi
- c. İlaç endüstrisi çalışmaları
- d. Biyokimyasaldan hücresel analiz çalışmaları
- e. Klinik takip
- f. Kanser terapötik etkinlikleri
- g. İnflamatuar kaskadların tanımlanması
- h. Bağışıklık aktivasyon tepkileri

Hücreler apoptoza uğradıkça, DNA parçalanır. Bu, hücre siklusu histogramlarında G1 zirvesinin solundaki bir popülasyon olarak kendini gösterebilir (Şekil 2.18.)¹⁴³
Apoptozisin mekanizmalarından biri de kaspazların aktivasyonudur.



Şekil 2.18. Hücre siklusu profil bileşenleri

Kaspazlar, (caspase-cysteine-dependent aspartate-specific proteases) kalsiyum bağımsız sistein proteaz sınıfından olup aspartik asitten sonraki peptit bağını kırar ve DNA hasarlarının düzeltilmesi ve DNA'nın replikasyonu gibi süreçlerde gerekli olan enzimleri inaktive ederler.¹⁴⁴

Kaspazlar apoptozisi başlatan sinyaller tarafından aktive edilmektedir. Günümüze kadar birçok kaspaz bildirilmiştir. Bunlardan sitokin aktivasyonu yapanlar Kaspaz 1, 4, 5, 11, 12, 13 ve 14' tür. Apoptozisi yürütenler Kaspaz 3, 6, 7, apoptozisi başlatanlar ise Kaspaz 2, 8, 9 ve 10' dur.¹⁴⁴ Kaspaz aktivasyonu ile apoptotik süreçteki hücrelerin DNA'sını parçalanmaya başlar. Kaspazlar için tanımlanan ilk substrat ökaryotlarda bulunan ve DNA hasarı sonucunda aktifleşen Poly-(ADP-riboz) polimeraz, PARP enzimidir. PARP enzimi proteinlerin modifikasyonlarında ve DNA hasarının giderilmesinde rol alır ve 18 çeşidi bulunmaktadır. Bu enzimlerden biri olan PARP-1 enzimi, üzerinde en çok çalışılan enzimlerden birisidir. Kaspaz 3 yolağının aktive olması sonucunda PARP enziminin DNA hasarı onarımı bloklanır ve böylece tek zincir DNA kırıkları birikerek çift zincir DNA kırıklarına dönüşür.¹⁴⁴ PARP-1 enzimi inhibe olduğunda apoptozis başlar ve hücreler ölür, aynı zamanda PARP-1 enziminin inhibisyonunun, radyoterapi ve antikanser ilaçların sitotoksik aktivitelerini arttırdığı da

bilinmektedir.¹⁴⁴ PARP inhibitörlerinin kanser hücreleri üzerindeki etkileriyle ilgili iki görüş bulunmaktadır: Bunlardan birincisinde DNA'da ki zincir kırıkları nedeniyle kanser hücrelerinde homolog rekombinasyon yetersiz kalır ve kanser hücreleri ölür. Diğerinde ise; PARP inhibitörleri, kanser hücrelerini DNA hasarına karşı daha duyarlı hale getirir.¹⁴⁵

Akış sitometrisi yöntemi apoptozu belirlemek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir ve fraksiyonel DNA içeriğinin tahminidir (subG1 tahlili). Apoptoz sırasında genomik DNA küçük parçalara bölünür ki bu popülasyon subG1 zirvesidir.¹⁴³

DNA içeriğinin ölçülmesiyle yapılan hücre siklusu analizi hücre siklusunun farklı fazlarındaki hücreleri ayırtetmek için sıklıkla akım sitometrinin kullanıldığı bir yöntemdir. Analizden önce hücreler genellikle propidium iyodür (PI) veya 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) gibi DNA'yı kantitatif olarak boyayan bir floresan boya ile muamele edilip ve geçirgen hale getirilir. Boyalı hücrelerin floresan yoğunluğu, içerdikleri DNA miktarı ile orantılıdır. S fazı sırasında DNA içeriği iki katına çıktıkça, G0 fazındaki ve G1 fazındaki (S'den önce), S fazındaki ve G2 fazındaki ve M fazındaki (S'den sonra) hücrelerin DNA içeriği (ve dolayısıyla floresan yoğunluğu), hücre siklusunun ana fazlarında hücre siklusu faz konumunu tanımlar. Her bir hücrenin hücresel DNA içeriği, hücre siklusunun ana fazlarındaki hücrelerin nispi frekansı (yüzdesi) hakkında bilgi sağlamak için sıklıkla frekans histogramı olarak grafiğe dökülür. DNA içerik frekans histogramında ortaya çıkan hücre siklusu anomalileri, belirli kontrol noktalarında döngünün ilerlemesini kesintiye uğratan türde bir DNA hasarında olduğu gibi, genellikle farklı hücre hasarı tiplerinden sonra gözlemlenir. Hücre siklusu ilerlemesinin bu şekilde durdurulması, ya normal hücrenin kanser hücresine dönüşümünü (karsinogenez) önleyebilen etkili bir DNA onarımına ya da genellikle apoptozis yoluyla hücre ölümüne yol açabilir. G0 veya G1' de hücre siklusunun durması, genellikle serum

yoksunluğundan sonra olduğu gibi büyüme faktörleri eksikliğinin bir sonucu olarak görülür. Hücre döngüsü analizi ilk olarak 1969'da Kaliforniya Üniversitesi'nden bir grup araştırmacı tarafından Feulgen boyama tekniği kullanılarak tanımlanmıştır.¹⁶⁹ Propidyum iyodür boyama kullanılarak hücre siklusu analizi için ilk protokol 1975'te Harvard Tıp Okulu'ndan Awtar Krishan tarafından sunulmuş ve bugün hala yaygın olarak alıntılanmaktadır.¹⁴⁶

2.13. İlaç Tasarımında Moleküllerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Önemi

Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi (QSAR) Yaklaşımı

QSAR yaklaşımı ilaç moleküllerinin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkiyi, moleküllerin sterik, hidrofobik ve elektronik parametrelerini kullanarak kantitatif olarak inceler. Bir ilaç molekülünde bu özelliklerin herhangi birinin değişmesi biyoaktivitede de farklılığa sebep olur.

QSAR analizleri yapılırken Hansch analizi, Hammett korelasyonu, log P, Topliss yaklaşımı ve iyonlaşma sabiti gibi korelasyonlar kullanılır.³

2.13.1. Hansch Analizi

İlaçların çoğunun biyolojik olarak etkinliği bazı fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Hammett eşitliği biyolojik aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasında bağlantı kurmaktadır.³

$$\pi = \log P_x - \log P_H = \log (P_x/P_H)$$

P_H nonsüstitüe bileşiğe ait dağılım katsayısı, P_x ise süstitüe bileşiğe ait dağılım katsayısını göstermektedir. Hansch hidrofobik süstitüent değişmezini π parametresi ifade etmektedir. X Süstitüenti molekülün yağdaki çözünürlüğünü, ana bileşiğin yağdaki çözünürlüğüne oranla arttırırsa değeri pozitif, azaltırsa değeri negatif değer almaktadır.³

2.13.2. Hammett Korelasyonu

Hammett sabiti (σ) aromatik halkanın meta ve para konumlarındaki sübstituentlerin indüktif ve rezonans etkilerinin toplamına eşittir. Bu değer elektron donörü gruplar için (-), elektron akseptörü gruplar için (+) işaretiyle gösterilir.³

$$\log K^x/K^H = P\sigma$$

K^H nonsübstitüe bileşik reaksiyonları için, K^x sübstitüe bileşik reaksiyonları için denge değişmezdir.

$$\log K^x - \log K^H = P\sigma \text{ ve } \log K^x = P\sigma + \log K^H$$

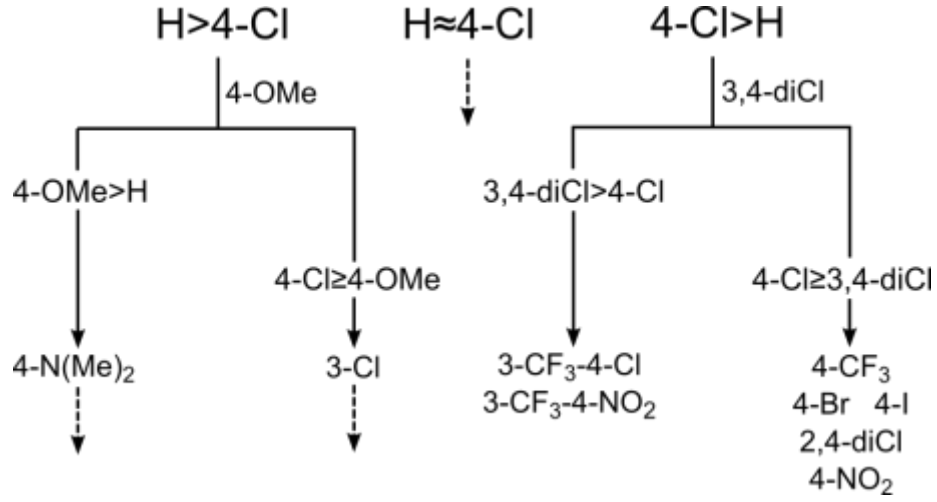
Sübstitüe bileşik etkinliği ($\log K^x$) ile doğru orantılıdır. Sübstitüentin etkisi P ile gösterilir.

2.13.3. Dağılım (Partisyon) Katsayısı (P)

Biyolojik açıdan aktif birçok bileşiğin önemli özelliklerinden biri de lipofilisitetleridir. Partisyon katsayısı oktanol-su çözücü sistemi kullanılarak ölçülebilir. Bir ilacın dağılım katsayısı, o ilacın organik çözücü-su karışımında çalkalandığında organik çözücü ile suya geçen niceliğinin oranı olarak tanımlanır.³

2.13.4. İlaç Tasarlama Topliss Yaklaşımı

Topliss'in "Karar Ağacı" yaklaşımı aromatik halkaları ve yan zincirleri modifiye etmek için kullanılan bir yöntemdir. Örneğin; aril halkalı bileşiklerde önce 4-kloro analogu hazırlanır, bunun biyolojik aktivitesi nonsübstitüe ana bileşiklerle karşılaştırıldığında 4-kloro türevi daha aktifse daha sonraki basamakta 3,4-dikloro türevi sentezlenir. Ancak 4-kloro türevi ana bileşikten daha az aktiviteye sahipse 4-metoksi türevi hazırlanır. 4-kloro türevi ana bileşik ile eşit aktiviteye sahip olduğunda ise 4-metil türevi hazırlanır basamaklandırma işlemine optimum aktivite elde edilinceye kadar devam edilir (Şekil 2.19).²



Şekil 2.19. İlaç tasarımında Topliss karar ağacı

2.13.5. İyonlaşma Sabiti (Ka)

İlaçlar iyonize, noniyonize veya kısmen iyonize-noniyonize olmak üzere üç şekilde olabilir. Belirli pH'da bir ilacın iyonize ya da noniyonize şekillerinin bağlı konsantrasyonu Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanabilir.²

Asitler için:

$$\log \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

Bazlar için:

$$\log \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Zayıf asit ya da zayıf baz niteliğinde olan ilaçların lipid yapıdaki membranlardan geçişleri ne kadar iyonize olduklarına bağlıdır. Bu nedenle oluşan konsantrasyonun biyolojik etki üzerindeki rolü büyüktür.³

2.14. Mutajenite ve Antimutajenite Araştırmalarında Kullanılan Test Sistemleri Analizi Hakkında Genel Bilgiler

Kimyasal maddelerin pek çoğu canlıların DNA (Deoksiribonökleik asit)'sıyla etkileşerek DNA' ya zarar verebilmekte, mutasyona ve dolayısıyla kansere yol açabilmektedir. Mutasyon, DNA nükleotid diziliminde bir değişiklik olarak tanımlanabilir. Kendiliğinden ya da çevre faktörler tarafından tetiklenebilir. Bu değişiklikler, gametlerde oluşursa, bir nesilden sonraki nesillere geçer. Mutasyonların, çerçeve kaydırma mutasyonu (nükleotidlerin eklenmesi veya silinmesi), baz çifti ikameleri (bir pürin veya bir pirimidin, bir başka pürin veya pirimidin ile ikame edilir) ve kromozomal yeniden düzenlenme (çoklu genlerin inversiyonu veya translokasyonu) gibi birçok türü vardır. Mutajenite, bir maddenin mutasyonlara neden olma veya indükleme yeteneğidir.¹⁶¹

Birçok maddenin mutajenik ve karsinojenik etkilerini analiz edebilmek için uygulanabilecek en doğru yaklaşımlar, deney hayvanlarıyla yapılan *in vivo* testlerdir. Ancak bu testlerde, kimyasal maddelerin uygulanması ve deney sonuçlarının alınması uzun sürmektedir. O nedenle bunlar, uzun zamanlı testler olarak da isimlendirilir.^{147, 161}

Uzun zamanlı test sistemleri, mutajenite araştırmalarında bilinen en hassas ve en güvenli sistemler olmalarına rağmen, yüksek maliyetleri ve zaman almaları sebebi ile öncü testlerde kullanışlı olamamaktadırlar.¹⁶¹

Bu sebep ile araştırıcılar, mutajenik özellik taşıyan kimyasalların bu özelliklerinin araştırılmasında kullanılacak birtakım *in vitro* kısa zamanlı test sistemleri geliştirmişlerdir. Daha kısa süre içinde sonuçlanan ve daha ekonomik olan bu testler; çok sayıdaki kimyasal maddelerle yapılan öncü testler için uygundur. Testlerin uygulama esası; analiz edilen maddelerin belirli genetik özelliklere sahip sistemlerde belirli sonuçlar

vermesi ve elde edilen bu sonuçlarla test materyalinin mutajenik ya da karsinojenik potansiyeli arasında ilişki kurulmasıdır.^{161, 162}

Ames/*Salmonella* testi, Dr. Bruce Ames ve Dr. Maron tarafından 1970’li yılların başlarında geliştirilmiş¹⁶³ ve dünya çapında mutajenite araştırmalarında yaygın olarak kullanılan temel testler arasında yer almıştır.¹⁶² Ames testi, 1982 yılına kadar geçen süre içinde beş binden fazla kimyasal bileşenin mutajenik ve karsinojenik etkilerini araştırmada kullanılmıştır. Bu araştırmalar kapsamında, karsinojen etkinliği bilinen 179 maddenin 156’ sı mutajenik aktivite göstermiştir. Bir başka çalışmada ise; 117 tane non-karsinojenik madde Ames testi ile non-mutajenik olarak sınıflandırılmıştır.^{161, 164} Bu testin mutajenite ve karsinojenite çalışmalarında güvenli sonuçlar verdiğini gösteren bu veriler, Ames testinin yaygın kullanılmasında en önemli etkenlerden biridir.

Günümüzde, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya başta olmak üzere birçok ülkede mutajenlerin ve karsinojenlerin tespiti için yaygın olarak kullanılan Ames test sisteminde, *Salmonella typhimurium* LT2 atasal bakteri suşundan in vitro mutasyon yöntemleri ile elde edilen histidin oksotrofları (his-) kullanılır. Bu mutant bakteri suşları, histidin amino asidinin sentezlenmesinden sorumlu gen bölgelerini içeren his operonunda farklı gen mutasyonları taşımaktadır. Bu testle yapılan mutajenite çalışmalarının temeli; mutajenik aktivite gösteren maddelerin, mutant bakterileri DNA’sı ile etkileşimi sonucunda his operonunda geri mutasyonlar oluşturması esasına dayanır. His operonunda oluşan bu geri mutasyonlar, bakterilerin histidini sentezleyebilen prototrof formlarına dönüşmeleriyle sonuçlanır. Sonuç olarak; yapılan deneyler sonucunda oksotrof özellikte bulunan mutant bakterilerden prototrofların oluşması, test materyalinin mutajenik potansiyeliyle doğrudan ilişkilendirilebilir. Buna ek olarak yapılan farklı modifikasyonlar Ames test sisteminin, mutajen veya karsinojen özellikteki maddelerin DNA ile

etkileşimini önleyerek, bu özelliklerini ortadan kaldıran antimutajen ya da antikarsinojen maddelerin tayini için de kullanılmasını sağlamıştır.^{165, 166, 167, 168}



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Sentez Çalışmaları

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Doktora tez çalışması kapsamında kullanılan kimyasallar ve çözücüler analitik saflıkta olup Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Bileşiklerin sentezinde, saflaştırılmasında ve kimyasal analizlerinde kullanılan kimyasallar ve çözücüler

Kimyasal ve Çözünün Adı	Menşei
Asetofenon	Merck
4-Metilasetofenon	Fluka
4-Metoksiasetofenon	Fluka
4-Floroasetofenon	Sigma
3-Asetiltiyofen	Acros
Benzaldehit	Merck
4-Metilbenzaldehyt	Fluka
4-Metoksibenzaldehyt	Merck
4-Klorobenzaldehyt	Sigma
4-Florobenzaldehyt	Merck
4-Bromobenzaldehyt	Sigma
4-Dimetilaminobenzaldehyt	Merck
3-Klorobenzaldehyt	Sigma
2-Metoksibenzaldehyt	Merck
2-Klorobenzaldehyt	Merck
2-Florobenzaldehyt	Merck
2-Bromobenzaldehyt	Merck
2,3-Dimetoksibenzaldehyt	Acros
2,5-Dimetoksibenzaldehyt	Acros
3,4-Dimetoksibenzaldehyt	Acros
2,4-Diklorobenzaldehyt	Sigma
2,6-Diklorobenzaldehyt	Sigma
2,5-Diflorobenzaldehyt	Sigma
2,6-Diflorobenzaldehyt	Sigma
2,3,4-Trimetoksibenzaldehyt	Acros
2,4,5-Trimetoksibenzaldehyt	Acros
3,4,5-Trimetoksibenzaldehyt	Merck
3-Nitrobenzaldehyt	Merck
Piperonal	Merck
4-Benziloksibenzaldehyt	Sigma
4-İzopropilbenzaldehyt	Sigma
p-Hidrazinobenzen-sülfonamit	ABCR
Glasiyel asetik asit	Riedel-de Haen
Hidroklorik asit, %37	Merck
Metanol	Sigma
Etanol	Sigma
Asetonitril	Sigma
Dötoro dimetilsülfoksit	Merck

3.2. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonu takip etmek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi'nden (İTK.) yararlanılmıştır. İTK. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck 1.05554.0001) hazır kromatografi plakları kullanılmıştır. Çözücü sistemi olarak kloroform: metanol (4.8:0.2) kullanılıp, açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından faydalanılmıştır.

3.3. Spektral Analizler

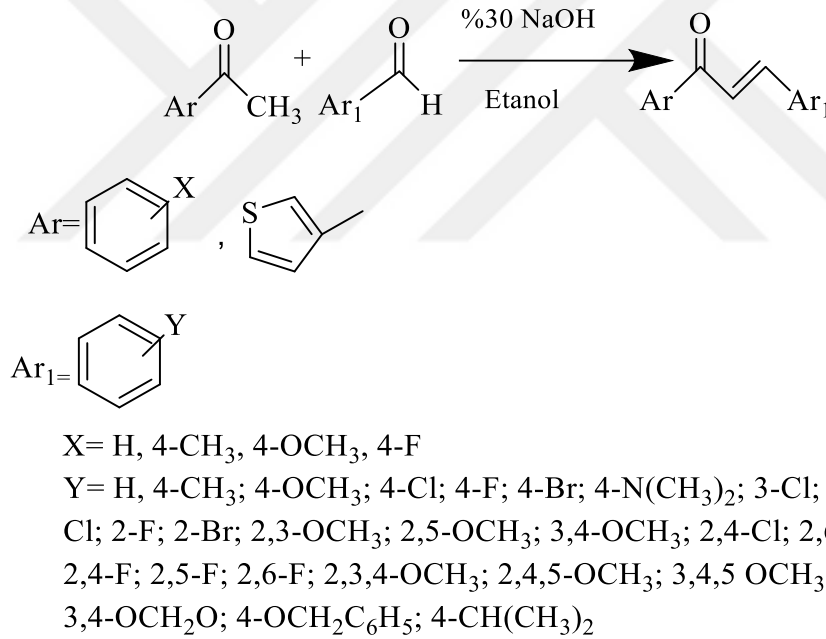
Bileşiklerin ¹H NMR (400 MHz) ve ¹³C NMR (100 MHz) spektrumları DMSO-*d*₆ (Merck) içerisinde, Varian spektrofotometre (Danbury, U.S.A.) de alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS spektrometresinde alınmıştır.

3.4. Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal 9100 marka (IA9100, U.K.) erime derecesi tayini cihazı kullanılarak tespit edilmiştir.

3.5. Şalkon Türevi Bileşiklerin Sentezi

Şalkonlar, bazık koşulda Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenmiştir.⁵ İlgili keton ve aldehit türevi başlangıç maddeleri etanol (10 ml) içinde çözüldükten sonra karışımın üzerine 20 ml soğuk NaOH (% 30) çözeltisi damla damla ilave edilmiştir. Karışım oda sıcaklığında 24 saat süre ile karıştırılmıştır. Reaksiyonların ilerleyişi İTK ile takip edilmiştir. Reaksiyonlara son verildiğinde balon içeriği buzlu suya dökülerek, çökelti gözlemlenmiştir. Daha sonra HCl çözeltisi (% 10) ile nötrleştirilmiştir. Çökelti süzölmüş, su ile yıkanmış, kurutulmuş ve ham ürün etanolden kristallendirilmiştir. Şalkon bileşikleri pirazol türevlerinin sentezlerinde kullanılmıştır. Şalkonların genel sentez yöntemi Şekil 3.1.' de sunulmuştur.

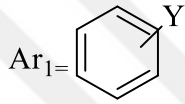
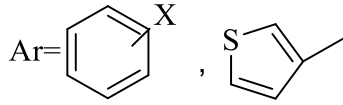
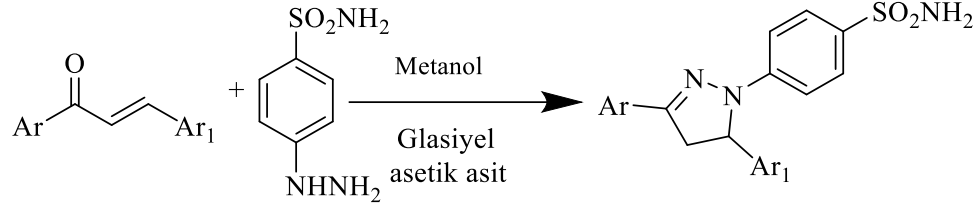


Şekil 3.1. Şalkon bileşiklerinin genel sentez yöntemi

3.6. Pirazolin Türevi Bileşiklerin (1-95) Genel Sentez Yöntemi

Şalkon bileşikleri ve *p*-hidrazinobenzensülfonamit hidroklorür, 1:1 mol oranlarında metanol/etanol içerisinde (20ml-400ml) ve katalitik miktarda glasiyel asetik asit varlığında geri çeviren soğutucu altında (1-19 saat) reflux edilmiştir. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl₃: MeOH (4.8:0.2) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir.

Reaksiyon içeriği oda ısısına soğutularak, çöken katı süzülüp kurutulduktan sonra asetonitril, metanol ve etanol gibi çözücüler kullanılarak saflaştırılmıştır. Söz konusu pirazolin bileşiklerinin (1-95) genel sentez yöntemi Şekil 3.2.' de sunulmuştur.

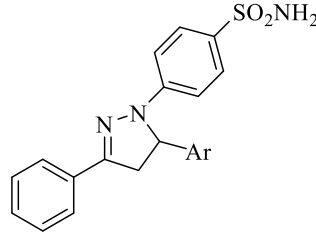


X= H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-F

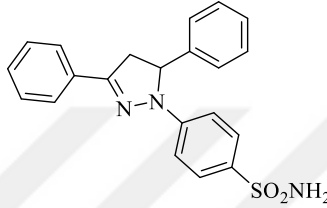
Y= H, 4-CH₃; 4-OCH₃; 4-Cl; 4-F; 4-Br; 4-N(CH₃)₂; 3-Cl; 2-OCH₃; 2-Cl; 2-F; 2-Br; 2,3-OCH₃; 2,5-OCH₃; 3,4-OCH₃; 2,4-Cl; 2,6-Cl; 2,3-F; 2,4-F; 2,5-F; 2,6-F; 2,3,4-OCH₃; 2,4,5-OCH₃; 3,4,5 OCH₃; 3-NO₂; 3,4-OCH₂O; 4-OCH₂C₆H₅; 4-CH(CH₃)₂

Şekil 3.2. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin (1-95) genel sentez yöntemi

3.6.1. Seri 1, Bileşik 1-17, 4-[5-Aril-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit

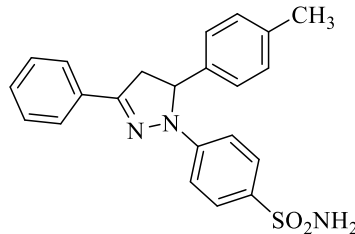


3.6.1.1. 4-[3,5-Difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (1)



Beyaz renkli katı (9.10 mmol, % 28; E.N. 212-214 °C, 212-214 °C¹⁵²) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.78 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.46-7.31 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.62 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 17.8, 12.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 17.8, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.3, 146.4, 142.3, 133.7, 132.4, 130.0, 129.8, 129.4, 128.3, 127.8, 126.7, 126.4, 112.6, 63.0, 43.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₉N₃O₂S için hesaplanan: 378.1277; bulunan: 378.1271.

3.6.1.2. 4-[5-(*p*-Tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (2)

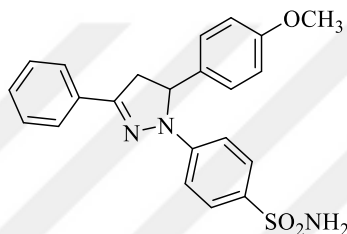


Sarı renkli katı (4.20 mmol, % 48; E.N. 218-224 °C, 219-223 °C¹⁵²) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.8

Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.12 (s, 4H, overlapping), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 5.58 (dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 17.8, 12.1$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 17.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 150.3, 146.5, 139.3, 137.5, 133.6, 132.4, 130.3, 129.9, 129.4, 127.7, 126.7, 126.3, 112.6, 62.8, 43.7, 21.3; **HRMS (ESI-MS) m/z**: [M+H]⁺ C₂₂H₂₁N₃O₂S için hesaplanan: 392.1433; bulunan: 392.1425.

3.6.1.3. 4-[5-(4-Metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

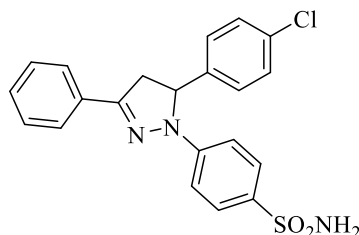
benzensülfonamit (3)



Beyaz renkli katı (2.70 mmol, % 23; E.N. 214-216 °C, 215-217 °C¹⁵³) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 7.77 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50-7.33 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.57 (dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 17.7, 12.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 17.7, 5.0$ Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 159.2, 150.3, 146.5, 134.1, 133.6, 132.5, 129.9, 129.4, 127.7, 127.6, 126.7, 115.1, 112.7, 62.5, 55.7, 43.6; **HRMS (ESI-MS) m/z**: [M+H]⁺ C₂₂H₂₁N₃O₃S için hesaplanan: 408,1383; bulunan: 408.1377.

3.6.1.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

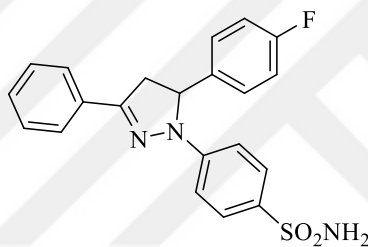
benzensülfonamit (4)



Sarı renkli katı (1.90 mmol, % 63; E.N. 201-204 °C, 203-205 °C¹⁵²) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.77 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 5.65 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.3, 146.3, 141.2, 133.9, 132.8, 132.3, 130.0, 129.7, 129.4, 128.4, 127.8, 126.7, 112.7, 62.3, 43.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₈ClN₃O₂S için hesaplanan: 412.0887; bulunan: 412.0880.

3.6.1.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

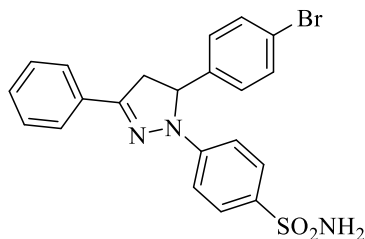
benzensülfonamit (5)



Sarı renkli katı (7.80 mmol, % 25; E.N. 215-216 °C, 213-218 °C¹⁵²) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 5.68 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 161.9 (d, ¹*J*_{C,F} = 244 Hz), 150.1, 146.2, 138.2 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3 Hz), 133.6, 132.1, 129.8, 129.2, 128.3 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 127.6, 126.5, 116.4 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 112.5, 62.0, 43.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₈FN₃O₂S için hesaplanan: 396.1183; bulunan: 396.1177.

3.6.1.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

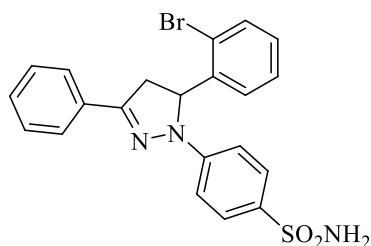
benzensülfonamit (6)



Beyaz renkli katı (3.48 mmol, % 67; E.N. 215-216 °C, 222¹⁵⁴ °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.77 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.64 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 17.8, 12.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.8, 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.4, 146.3, 141.6, 133.8, 132.6, 132.3, 130.0, 129.4, 128.8, 127.8, 126.8, 121.3, 112.7, 62.3, 43.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₈BrN₃O₂S için hesaplanan: 456.0382; bulunan: 456.0376.

3.6.1.7. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (7)

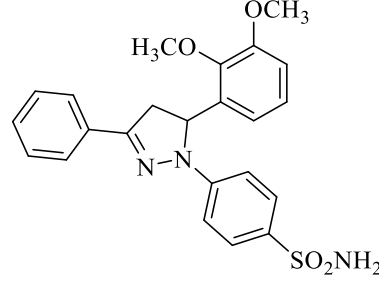


Sarı renkli katı (10.83 mmol, % 58; E.N. 247-249 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.75 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.07 (s, 2H, NH₂), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.71 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 17.7, 12.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 17.7, 5.3 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** 150.4, 146.1, 140.0, 134.0, 133.8, 132.1, 130.4, 130.1, 129.4, 129.3, 128.0, 126.8, 122.0, 112.5 (2C), 62.9,

42.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{21}H_{18}BrN_3O_2S$ için hesaplanan: 456.0382; bulunan: 456.0376.

3.6.1.8. 4-[5-(2,3-Dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

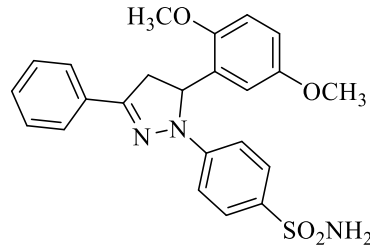
benzensülfonamit (8)



Sarı renkli katı (3.20 mmol, % 74; E.N. 250-252 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.78 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.57-6.55 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 17.4, 12.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.14 (d, J = 17.4, 5.3 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 153.3, 150.6, 146.4, 146.2, 135.1, 133.5, 132.5, 129.9, 129.3, 127.8, 126.7, 125.1, 118.5, 113.0, 112.3, 60.9, 58.4, 56.3, 42.9; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{23}H_{23}N_3O_4S$ için hesaplanan: 438.1488; bulunan: 438.1482.

3.6.1.9. 4-[5-(2,5-Dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-

1-il] benzensülfonamit (9)

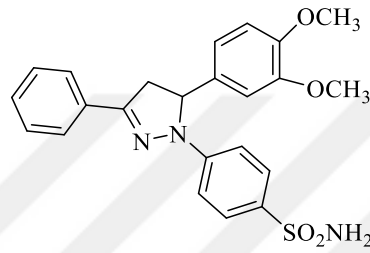


Sarı renkli katı (3.7 mmol, % 23; E.N. 218-221 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.77 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49-7.30 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 3H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.80 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H),

6.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 17.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 17.6, 5.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 153.8, 150.9, 150.8, 146.5, 133.6, 132.5, 130.2, 129.9, 129.3, 127.9, 126.7, 113.4, 113.3, 112.9, 112.3, 58.0, 56.8, 55.8, 42.4; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan: 438.1488; bulunan: 438.1482.

3.6.1.10. 4-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (10)

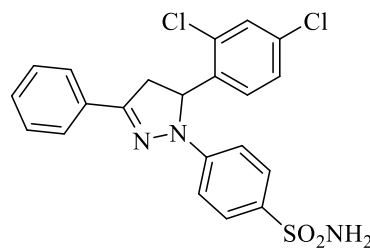


Beyaz renkli katı (1.7 mmol, % 97; E.N. 176-180 °C, 176 °C¹⁵⁵) olarak elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH_2), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 17.7, 12.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 17.7, 5.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 150.3, 149.7, 148.6, 146.6, 134.4, 133.4, 132.3, 129.8, 129.2, 127.5, 126.5, 117.9, 112.6, 112.5, 110.2, 62.8, 56.0, 55.9, 43.5; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan: 438.1488; bulunan: 438.1482.

3.6.1.11. 4-[5-(2,4-Diklorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

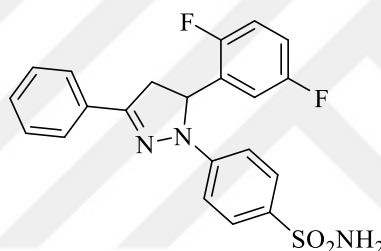
benzensülfonamit (11)



Sarı renkli katı (3.6 mmol, % 75; E.N. 219-223 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.77 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 5.67 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 17.8, 12.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 17.8, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** 150.5, 146.3, 143.3, 134.1, 132.2 (2C), 132.0, 130.8, 130.1, 129.4, 128.8, 127.9, 126.9, 126.7, 112.7, 61.9, 43.2; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₇Cl₂N₃O₂S için hesaplanan: 446.0498; bulunan: 446.0490

3.6.1.12. 4-[5-(2,5-Diflorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

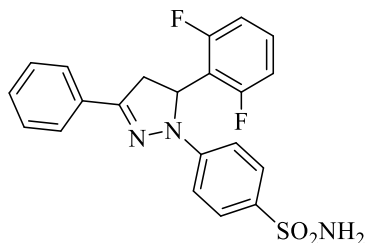
benzensülfonamit (12)



Sarı renkli katı (4.1 mmol, % 49; E.N. 189-194 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.78 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 6.94-6.89 (m, 1H), 5.77 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 17.7, 5.3 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 158.8 (d, ¹*J*_{C,F} = 248 Hz), 156.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 250 Hz), 150.8, 146.3, 134.2, 132.2, 130.5 (dd, ²*J*_{C,F} = 17 Hz, ³*J*_{C,F} = 7 Hz), 130.1, 129.4, 128.0, 126.9, 118.6 (dd, ²*J*_{C,F} = 24 Hz, ³*J*_{C,F} = 9 Hz), 117.0 (dd, ²*J*_{C,F} = 24 Hz, ³*J*_{C,F} = 9 Hz), 114.8 (dd, ²*J*_{C,F} = 25 Hz, ³*J*_{C,F} = 5 Hz), 112.6, 57.7, 42.2; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₇F₂N₃O₂S için hesaplanan: 414.1089; bulunan: 414.1083.

3.6.1.13. 4-[5-(2,6-Diflorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

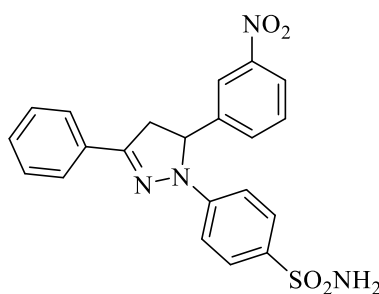
benzensülfonamit (13)



Sarı renkli katı (4.1 mmol, % 36; E.N. 292-295 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.91 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 17.8, 13.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 17.8, 5.5 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.9 (dd, ¹*J*_{C,F} = 249 Hz, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 150.5, 146.1, 134.0, 132.3, 131.5 (t, ³*J*_{C,F} = 11 Hz), 130.0, 129.4, 128.0, 126.7, 117.0 (t, ²*J*_{C,F} = 17 Hz), 112.9 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 112.1, 52.9, 41.2; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₇F₂N₃O₂S için hesaplanan: 414.1089; bulunan: 414.1082.

3.6.1.14. 4-[5-(3-Nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

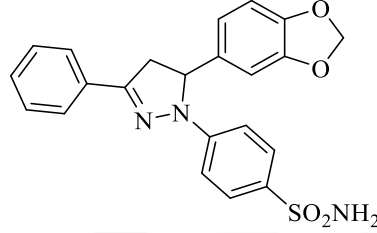
benzensülfonamit (14)



Kahve renkli katı (3.9 mmol, % 34; E.N. 240-244 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 8.16 (s, 1H), 8.1-8.10 (m, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H, NH₂), 5.85 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 17.8, 12.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 17.8, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.5, 148.9,

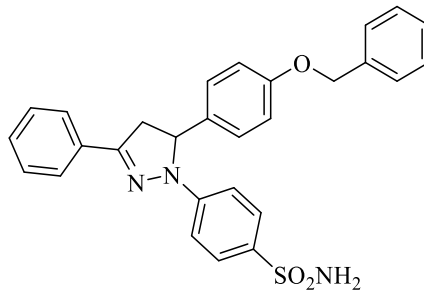
146.3, 144.4, 134.2, 133.1, 132.2, 131.5, 130.2, 129.4, 128.0, 126.9, 123.4, 121.6, 112.8, 62.3, 43.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{21}H_{18}N_4O_4S$ için hesaplanan: 423.1128; bulunan: 423.1122.

3.6.1.15. 4-[5-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (15)



Krem renkli katı (3.9 mmol, % 77; E.N. 212-213 °C, 212-214 °C¹⁵⁶) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.54 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 17.7, 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.3, 148.4, 147.3, 146.5, 136.1, 133.5, 132.4, 129.9, 129.4, 127.8, 126.7, 119.7, 112.7, 109.3, 106.6, 101.8, 62.8, 43.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{22}H_{19}N_3O_4S$ için hesaplanan: 422.1175; bulunan: 422.1169.

3.6.1.16. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (16)

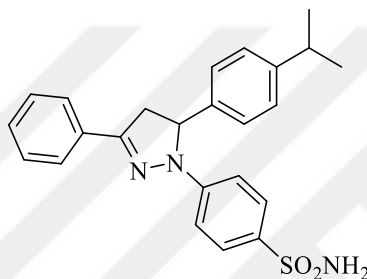


Sarı renkli katı (3.2 mmol, % 69; E.N. 203-205 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48-

7.30 (m, 8H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.60 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 17.7, 12.0$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 17.7, 5.0$ Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 157.7, 149.6, 145.8, 136.9, 133.7, 132.9, 131.8, 129.2, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.1, 127.0, 126.0, 115.2, 112.0, 69.2, 61.8, 42.9; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₈H₂₅N₃O₃S için hesaplanan: 484.1696; bulunan: 484.1689.

3.6.1.17. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

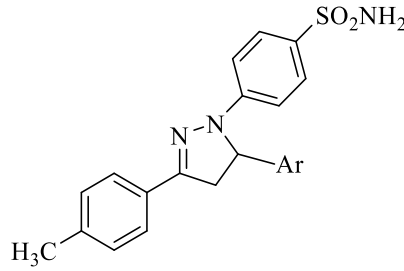
benzensülfonamit (17)



Sarı renkli katı (14.4 mmol, % 37; E.N. 235-239 °C) olarak elde edildi; **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.77 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 5.59 (dd, $J = 12.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 17.7, 12.0$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 17.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.81 (septet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.3, 148.3, 146.5, 139.6, 133.5, 132.4, 130.0, 129.4, 127.8, 127.7, 126.7, 126.3, 112.5, 62.6, 43.6, 33.7, 24.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₄H₂₅N₃O₂S için hesaplanan: 420.1746; bulunan: 420.1741.

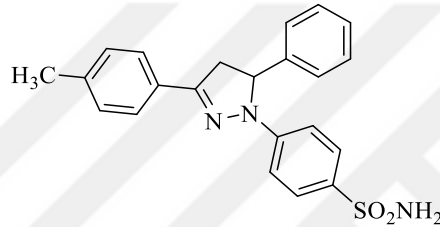
3.6.2. Seri 2, Bileşik 18-44, 4-[5-Aril-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit



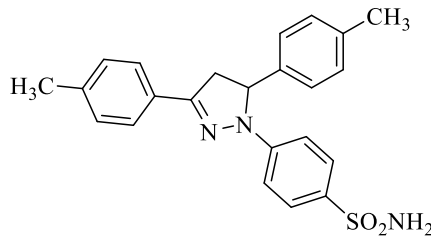
3.6.2.1. 4-[5-Fenil-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit

(18)



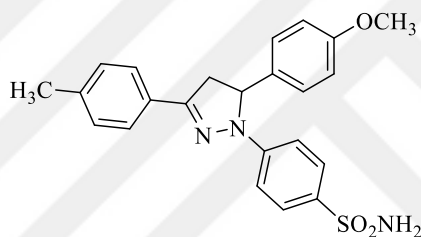
Sarı renkli katı (4.50 mmol, % 89; E.N. 224-226 °C, 224-225 °C¹⁵⁷) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 5.62 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.1, 146.3, 142.1, 139.5, 133.3, 129.7, 129.5, 129.4, 128.0, 127.6, 126.5, 126.2, 112.3, 62.6, 43.5, 21.4; **HRMS (ESI-MS) *m/z*:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₁N₃O₂S için hesaplanan: 392.1433; bulunan: 392.1427.

3.6.2.2. 4-[3,5-Di-*p*-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (19)



Sarı renkli katı (4.20 mmol, % 59; E.N. 219-223 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (s, 4H, overlapping), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.58 (dd, *J* = 12., 5.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.1, 146.3, 139.4, 139.1, 137.2, 133.2, 130.1, 129.7, 129.5, 127.5, 126.5, 126.1, 112.3, 62.4, 43.5, 21.4, 21.1; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₃H₂₃N₃O₂S için hesaplanan: 406.1590; bulunan: 406.1583.

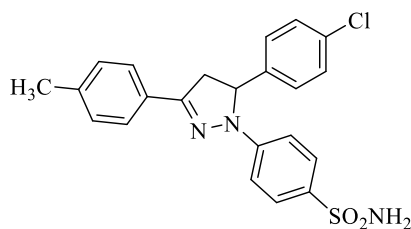
3.6.2.3. 4-[5-(4-Metoksifenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (20)



Sarı renkli katı (4.00 mmol, % 94; E.N. 195-196 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.56 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.6, 12.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 159.0, 150.2, 146.4, 139.5, 134.0, 133.2, 129.8, 129.6, 127.5, 127.4, 126.5, 114.9, 112.4, 62.2, 55.5, 43.5, 21.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₃H₂₃N₃O₃S için hesaplanan: 422.1539; bulunan: 422.1532.

3.6.2.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

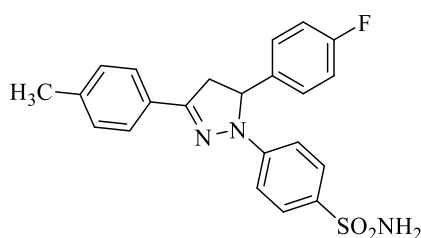
benzensülfonamit (21)



Sarı renkli katı (3.90 mmol, % 60; E.N. 195-196 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H, NH₂), 5.66 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.7, 5.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.3, 146.2, 141.1, 139.6, 133.5, 132.6, 129.8, 129.6, 129.4, 128.2, 127.7, 126.6, 112.4, 62.0, 43.3, 21.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀ClN₃O₂S için hesaplanan: 426.1044; bulunan: 426.1037.

3.6.2.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (22)

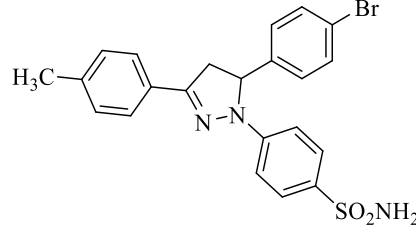


Sarı renkli katı (4.20 mmol, % 72; E.N. 225-228°C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.15 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 5.65 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 17.7, 5.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 161.9 (d, ¹*J*_{C,F} = 243 Hz), 150.2, 146.3, 139.6, 138.3 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3 Hz), 133.5, 129.8, 129.4, 128.3 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 127.6, 126.6, 116.4 (d, ²*J*_{C,F} =

22 Hz), 112.4, 62.0, 43.4, 21.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₂H₂₀FN₃O₂S için hesaplanan: 410.1339; bulunan: 410.1333.

3.6.2.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

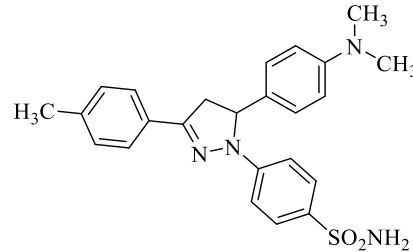
benzensülfonamit (23)



Sarı renkli katı (3.30 mmol, % 42; E.N. 218-220 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 5.63 (dd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.3, 146.2, 141.5, 139.6, 133.5, 132.5, 129.8, 129.4, 128.6, 127.7, 126.6, 121.1, 112.4, 62.0, 43.2, 21.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₂H₂₀BrN₃O₂S için hesaplanan: 470.0539; bulunan: 470.0532.

3.6.2.7. 4-[5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (24)

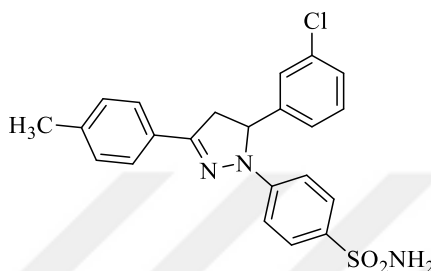


Sarı renkli katı (2.50 mmol, % 47; E.N. 217-220 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (bs, 2H), 7.32 (bd, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, NH₂), 5.64 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 17.8, 12.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 17.8,

4.9 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 150.4, 146.5, 144.9, 139.8, 133.7, 130.0, 129.6, 127.9 (2C), 126.8, 120.5, 120.2, 112.6, 62.3, 44.7, 43.6, 21.7; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 435.1855; bulunan: 435.1849.

3.6.2.8. 4-[5-(3-Klorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

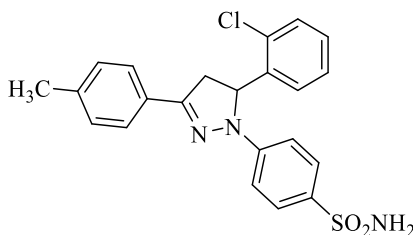
benzensülfonamit (25)



Sarı renkli katı (3.90 mmol, % 26; E.N. 138-141 °C) olarak elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH_2), 5.63 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 150.6, 146.4, 144.8, 139.9, 134.2, 133.8, 131.8, 130.0, 129.5, 128.3, 127.9, 126.8, 126.4, 125.0, 112.6, 62.3, 43.5, 21.7; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 426.1044; bulunan: 426.1037.

3.6.2.9. 4-[5-(2-Klorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

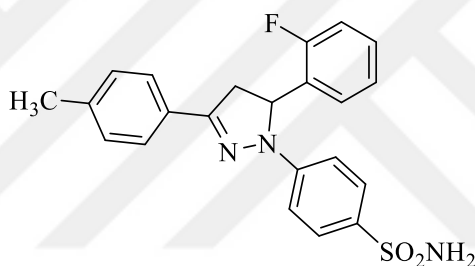
benzensülfonamit (26)



Beyaz renkli katı (7.70 mmol, % 94; E.N. 199-202 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.78 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 17.6, 11.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.6, 5.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.7, 146.3, 139.9, 138.6, 133.9, 131.9, 130.9, 130.2, 130.0, 129.5, 128.6, 128.0, 127.5, 126.8, 112.3, 60.6, 42.4, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀ClN₃O₂S için hesaplanan: 426.1044; bulunan: 426.1038.

3.6.2.10. 4-[5-(2-Florofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

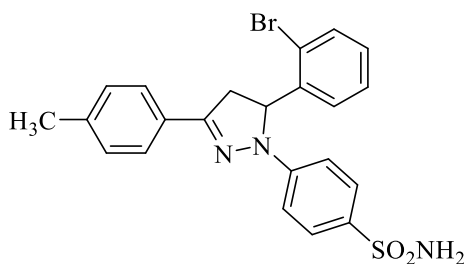
benzensülfonamit (27)



Beyaz renkli katı (4.20 mmol, % 74; E.N. 228-231 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.10-7.04 (m, 4H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.76 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 17.7, 5.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 246 Hz), 150.8, 146.4, 139.8, 133.8, 130.5 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 130.0, 129.5, 128.5 (d, ²*J*_{C,F} = 14 Hz), 128.2 (d, ³*J*_{C,F} = 4 Hz), 127.9, 126.8, 125.6 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3 Hz), 116.8 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 112.4, 57.4, 42.5, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀FN₃O₂S için hesaplanan: 410.1339; bulunan: 410.1333.

3.6.2.11. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

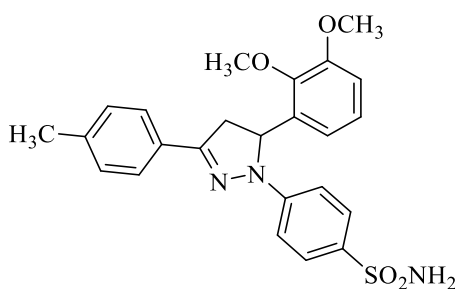
benzensülfonamit (28)



Sarı renkli katı (3.30 mmol, % 58; E.N. 135-138 °C) olarak elde edildi.; **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 5.62 (dd, *J* = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.6, 146.4, 145.0, 139.9, 133.8, 132.1, 131.2, 130.0, 129.5, 129.3, 127.9, 126.8, 125.4, 122.9, 112.6, 62.2, 43.6, 21.7; **HRMS (ESI-MS) *m/z*:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀BrN₃O₂S için hesaplanan: 470.0539; bulunan: 470.0533.

3.6.2.12. 4-[5-(2,3-Dimetoksifenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (29)

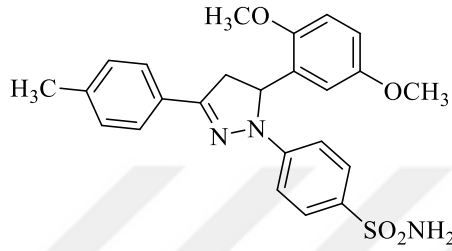


Sarı renkli katı (3.50 mmol, % 50; E.N. 203-206 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.59 – 6.51 (m, 1H), 5.68 (dd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 17.6, 12.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 17.6, 5.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz,**

DMSO-*d*₆, ppm): δ 153.4, 150.7, 146.5, 146.2, 139.6, 135.2, 133.3, 130.0, 129.8, 127.9, 126.7, 125.1, 118.5, 113.0, 112.2, 60.9, 58.1, 56.3, 43.0, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₄H₂₅N₃O₄S için hesaplanan: 452.1645; bulunan: 452.1639.

3.6.2.13. 4-[5-(2,5-Dimetoksifenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

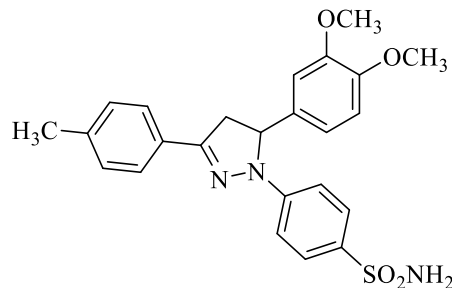
benzensülfonamit (30)



Sarı renkli katı (3.50 mmol, % 69; E.N. 236-237 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 17.6, 5.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 153.8, 151.0, 150.8, 146.5, 139.7, 133.4, 130.2, 130.0, 129.8, 127.9, 126.7, 113.4, 113.3, 112.8, 112.3, 57.9, 56.8, 55.9, 42.5, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₄H₂₅N₃O₄S için hesaplanan: 452.1645; bulunan: 452.1639.

3.6.2.14. 4-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

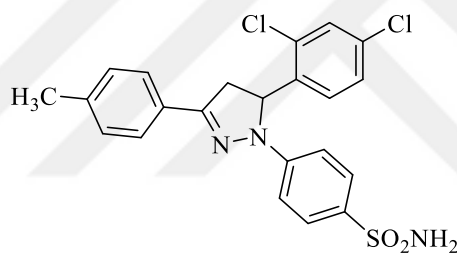
benzensülfonamit (31)



Sarı renkli katı (3.47 mmol, % 70; E.N. 162-165 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 17.8, 12.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 17.8, 5.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.5, 149.7, 148.8, 146.8, 139.7, 134.7, 133.5, 130.0, 129.8, 127.7, 126.7, 118.1, 112.8, 112.6, 110.4, 62.9, 56.2, 56.1, 43.8, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₄H₂₅N₃O₄S için hesaplanan: 452.1645; bulunan: 452.1638.

3.6.2.15. 4-[5-(2,4-Diklorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

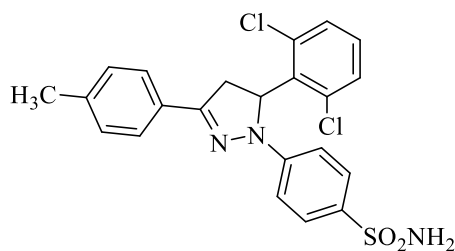
benzensülfonamit (32)



Beyaz renkli katı (3.40 mmol, % 42; E.N. 139-141 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.64 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.6, 146.4, 143.4, 139.9, 134.0, 132.2, 132.1, 130.9, 130.0, 129.5, 128.8, 128.0, 126.8, 126.7, 112.6, 61.8, 43.4, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₂S için hesaplanan: 460.0654; bulunan: 460.0648.

3.6.2.16. 4-[5-(2,6-Diklorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

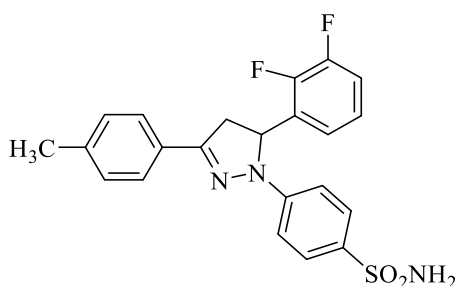
benzenesülfonamit (33)



Beyaz renkli katı (3.40 mmol, % 42; E.N. 139-141 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H, NH₂), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.13 (dd, *J* = 13.5, 8.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 17.9, 13.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 17.9, 8.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)** δ 150.3, 146.3, 139.7, 135.2, 135.0, 134.2, 133.7, 131.6, 131.3, 130.0, 129.7, 129.5, 127.9, 126.7, 111.9, 59.4, 40.6, 21.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₂S için hesaplanan: 460.0654; bulunan: 460.0648.

3.6.2.17. 4-[5-(2,3-Diflorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (34)

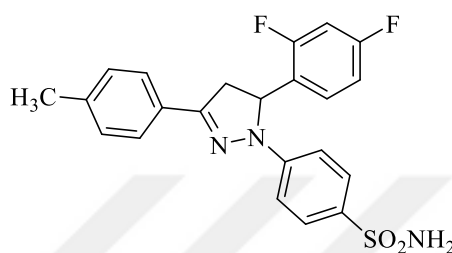


Sarı renkli katı (3.90 mmol, % 59; E.N. 221-224 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14-67.09 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.82 (dd, *J* = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 17.7, 4.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆,**

ppm): δ 150.6, 150.5 (d, $^1J_{C,F} = 247$ Hz, $^2J_{C,F} = 13$ Hz), 150.4 (d, $^1J_{C,F} = 247$ Hz, $^2J_{C,F} = 13$ Hz), 146.2, 139.7, 133.8, 131.0 (d, $^2J_{C,F} = 10$ Hz), 129.8, 129.2, 127.8, 126.6, 125.7, 123.0, 117.3 (d, $^2J_{C,F} = 17$ Hz), 112.3, 57.1, 42.1, 21.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{21}H_{19}F_2N_3O_2S$ için hesaplanan: 428.1245; bulunan: 428.1238.

3.6.2.18. 4-[5-(2,4-Diflorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

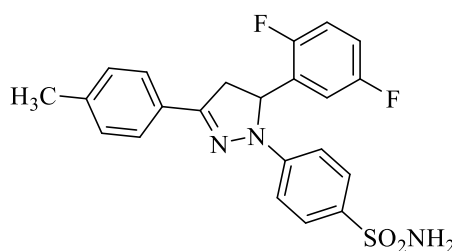
benzensülfonamit (35)



Beyaz renkli katı (3.90 mmol, % 49; E.N. 241-244 °C) olarak elde edildi. **^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 2H, NH_2), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 5.74 (dd, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 17.7, 12.1$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 17.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 162.5 (d, $^1J_{C,F} = 247$ Hz, $^3J_{C,F} = 12$ Hz), 162.4 (d, $^1J_{C,F} = 247$ Hz, $^3J_{C,F} = 12$ Hz), 150.8, 146.3, 139.9, 133.9, 129.9, 129.5, 127.9, 126.8, 124.9 (dd, $^3J_{C,F} = 14$ Hz, $^4J_{C,F} = 4$ Hz), 112.8, 112.7, 112.5, 105.4 (t, $^2J_{C,F} = 26$ Hz), 57.2, 42.3, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{22}H_{19}F_2N_3O_2S$ için hesaplanan: 428.1245; bulunan: 428.1239.

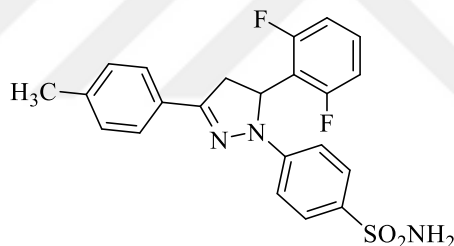
3.6.2.19. 4-[5-(2,5-Diflorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (36)



Sarı renkli katı (3.90 mmol, % 40; E.N. 224-225 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.0, 156.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 250 Hz), 156.3 (d, ¹*J*_{C,F} = 242 Hz), 150.9, 146.3, 139.9, 134.0, 130.6 (dd, ²*J*_{C,F} = 17 Hz, ³*J*_{C,F} = 7 Hz), 129.4, 128.0, 126.8, 118.6 (dd, ²*J*_{C,F} = 24 Hz, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 116.9 (dd, ²*J*_{C,F} = 24 Hz, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 114.8 (dd, ²*J*_{C,F} = 25 Hz, ³*J*_{C,F} = 4 Hz), 112.5, 57.5, 42.2, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₁₉F₂N₃O₂S için hesaplanan: 428.1245; bulunan: 428.1238.

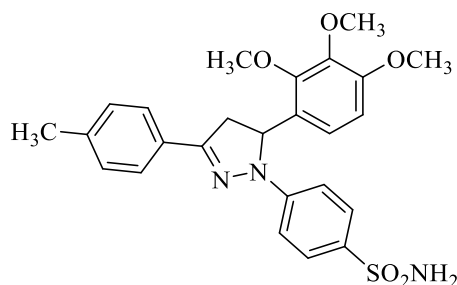
3.6.2.20. 4-[5-(2,6-Diflorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (37)



Sarı renkli katı (3.90 mmol, % 64; E.N. 257-260 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.88 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 17.8, 13.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 17.8, 5.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.9 (dd, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 150.5, 146.2, 139.7, 133.7, 131.4 (t, ³*J*_{C,F} = 11 Hz), 130.0, 129.5, 127.9, 126.7, 117.1 (t, ²*J*_{C,F} = 17 Hz), 113.0 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 111.9, 52.8, 41.3, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₁₉F₂N₃O₂S için hesaplanan: 428.1245; bulunan: 428.1239.

3.6.2.21. 4-[3-(*p*-Tolil)-5-(2,3,4-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

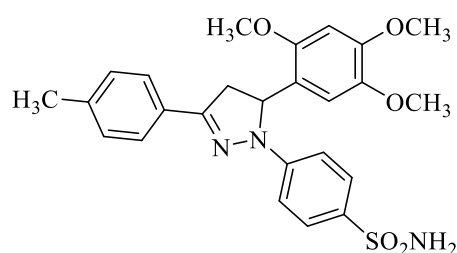
benzensülfonamit (38)



Sarı renkli katı (3.20 mmol, % 84; E.N. 228-231 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.69-6.64 (m, 2H), 6.67 (s, 2H, NH₂), 5.59 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 17.6, 5.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 153.7, 151.1, 150.7, 146.5, 142.6, 139.6, 133.2, 129.9, 129.8, 127.8, 127.0, 126.6, 121.4, 112.2, 108.6, 61.5, 61.0, 59.3, 56.4, 42.6, 21.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₅H₂₇N₃O₅S için hesaplanan: 482.1750; bulunan: 482.1745.

3.6.2.22. 4-[3-(*p*-Tolil)-5-(2,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

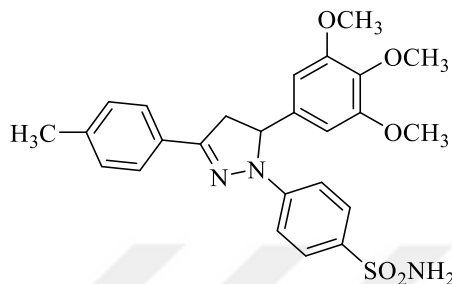
benzensülfonamit (39)



Sarı renkli katı (2.90 mmol, % 58; E.N. 175-177 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H, NH₂), 6.74 (s, 1H), 6.51 (bs, 1H), 5.58 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 17.6, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz,**

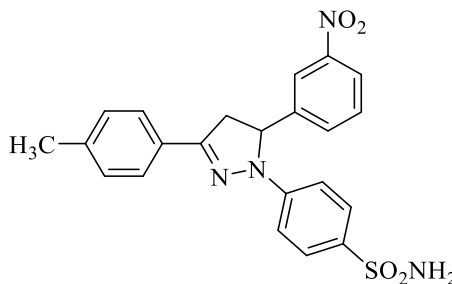
DMSO-*d*₆, ppm): δ 151.3, 150.8, 150.0, 146.8, 143.4, 139.5, 133.3, 130.0, 129.9, 127.8, 126.7, 120.4, 112.3, 112.0, 99.4, 58.0, 57.2, 57.1, 56.4, 42.5, 21.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₃H₂₇N₃O₅S için hesaplanan: 482.1750; bulunan: 482.1744.

3.6.2.23. 4-[3-(*p*-Tolil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (40)



Sarı renkli katı (3.20 mmol, % 66; E.N. 221-222 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 6.56 (s, 2H), 5.44 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 17.6, 6.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 154.0, 150.6, 147.1, 139.7, 138.2, 137.3, 133.7, 129.9, 129.7, 127.7, 126.7, 112.6, 103.5, 63.6, 60.6, 56.5 (2C), 43.8, 21.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₅H₂₇N₃O₅S için hesaplanan: 482.1750; bulunan: 482.1744.

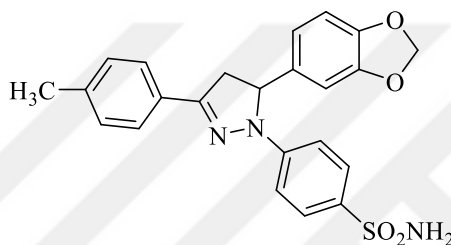
3.6.2.24. 4-[5-(3-Nitrofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (41)



Sarı renkli katı (3.70 mmol, % 61; E.N. 159-161 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 8.15 – 8.10 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.61

(m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.82 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 17.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 17.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 150.7, 148.8, 146.3, 144.5, 140.0, 134.0, 133.1, 131.5, 130.0, 129.4, 128.0, 126.9, 123.4, 121.6, 112.7, 62.1, 43.4, 21.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀N₄O₄S için hesaplanan: 437.1284; bulunan: 437.1279.

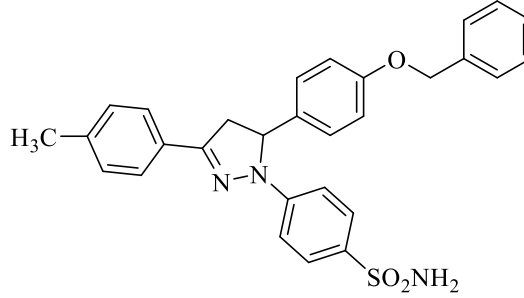
3.6.2.25. 4-[5-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (42)



Sarı renkli katı (3.80 mmol, % 70; E.N. 200-201 °C, 200-201 °C¹⁵⁶) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 5.51 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 17.8, 12.1$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.8, 5.1$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 155.2, 153.2, 152.0, 151.3, 144.5, 141.0, 138.3, 134.7, 134.5, 132.5, 131.5, 124.4, 117.4, 114.1, 111.4, 106.5, 67.5, 48.5, 26.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₃H₂₁N₃O₄S için hesaplanan: 436.1332; bulunan: 436.1325.

3.6.2.26. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

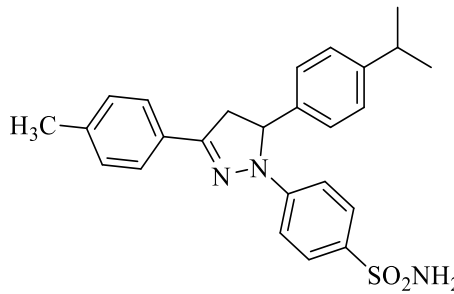
benzensülfonamit (43)



Sarı renkli katı (3.80 mmol, % 53; E.N. 214-216 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.57 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.91 (dd, *J* = 17.6, 12.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 157.7, 149.7, 145.9, 139.0, 137.0, 133.7, 132.7, 129.3, 129.1, 128.4, 127.8, 127.7, 127.1, 127.0, 126.0, 115.2, 111.9, 69.1, 61.7, 43.0, 21.0; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₉H₂₇N₃O₃S için hesaplanan: 498.1852; bulunan: 498.1845.

3.6.2.27. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

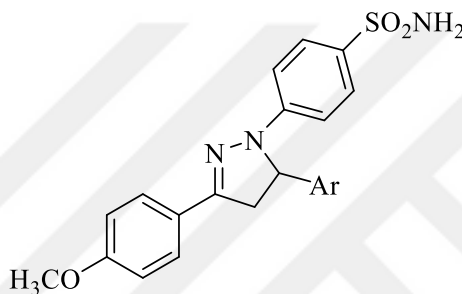
benzensülfonamit (44)



Kahve renkli katı (3.80 mmol, % 98; E.N. 178-180 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.2

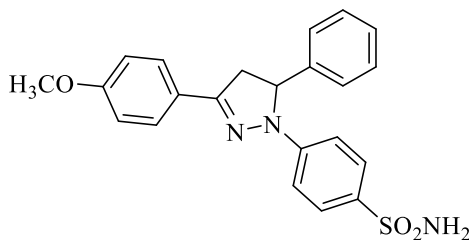
Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 5.55 (dd, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 17.7, 12.1$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.80 (septet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.12 (dd, $J = 7.01, 1.8$ Hz, 5H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 150.4, 148.3, 146.6, 139.7, 139.6, 133.4, 130.0, 129.9, 129.7, 127.8, 127.7, 126.7, 126.3, 112.5, 62.6, 43.7, 33.7, 24.4, 21.6; **HRMS (ESI-MS) *m/z***: [M+H]⁺ C₂₅H₂₇N₃O₂S için hesaplanan: 434.1903; bulunan: 434.1896.

3.6.3. Seri 3, Bileşik 45-65, 4-[5-Aril-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit



3.6.3.1. 4-[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (45)

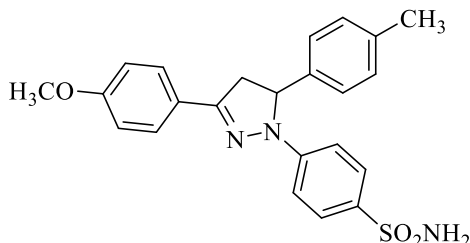


Sarı renkli katı (4.20 mmol, % 68; E.N. 206-208 °C, 204-206 °C¹⁵⁷) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.57 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 17.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (dd, $J = 17.6, 5.1$ Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 160.9, 150.3, 146.7, 142.4, 133.3, 129.8, 128.4, 128.2, 127.8, 126.4, 125.0,

114.9, 112.4, 62.9, 56.0, 43.9; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{22}H_{21}N_3O_3S$ için hesaplanan: 408.1383; bulunan: 408.1377.

3.6.3.2. 4-[3-(4-Metoksifenil)-5-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

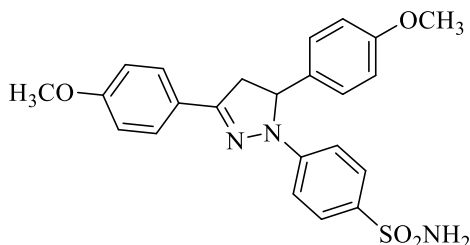
benzensülfonamit (46)



Beyaz renkli katı (3.96 mmol, % 34; E.N. 209-211 °C, 210-212 °C¹⁵³) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (s, 4H, overlapping), 7.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.50 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 17.6, 5.1 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.9, 150.3, 146.7, 139.4, 137.5, 133.1, 130.3, 128.3, 127.8, 126.3, 125.0, 114.9, 112.4, 62.7, 56.0, 43.8, 21.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{23}H_{23}N_3O_3S$ için hesaplanan: 422.1539; bulunan: 422.1533.

3.6.3.3. 4-[3,5-bis(4-Metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (47)

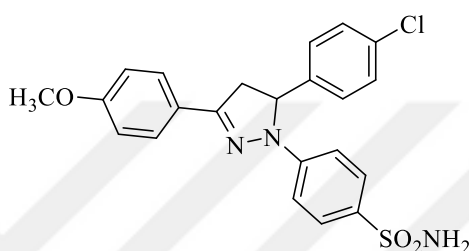


Beyaz renkli katı (3.72 mmol, % 59; E.N. 210-213 °C, 213-215 °C¹⁵³) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.87 (d, *J*

= 8.8 Hz, 2H), 5.50 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 17.6, 11.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 17.6, 5.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 160.9, 159.2, 150.3, 146.7, 134.3, 133.2, 128.3, 127.8, 127.6, 125.1, 115.1, 114.9, 112.5, 62.4, 56.0, 55.7, 43.9; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan: 438.1488; bulunan: 438.1482.

3.6.3.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

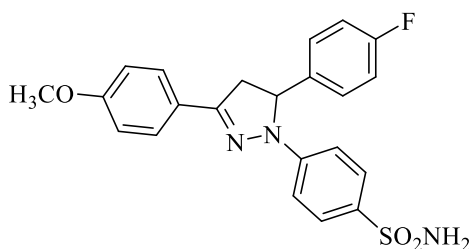
benzensülfonamit (48)



Sarı renkli katı (3.70 mmol, % 26; E.N. 214-216 °C) olarak elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH_2), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.60 (dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 17.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 17.6, 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 161.0, 150.4, 146.6, 141.3, 133.5, 132.8, 129.7, 128.4 (2C), 127.9, 124.9, 114.9, 112.5, 62.2, 56.0, 43.6; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan: 442.0993; bulunan: 442.0987.

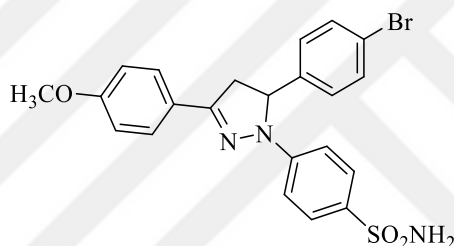
3.6.3.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (49)



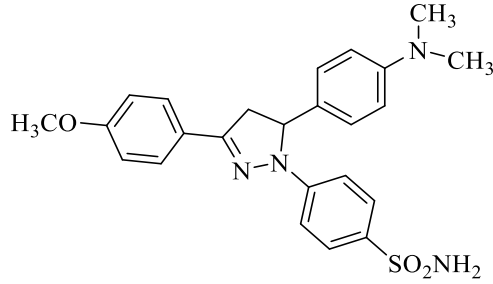
Beyaz renkli katı (3.90 mmol, % 48; E.N. 214-216 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.60 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 17.6, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.3, 161.0, 160.9, 150.3, 146.6, 138.6 (d, ⁴*J*_{C,F} = 2 Hz), 133.4, 128.4, 127.8, 124.9, 116.7 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 114.9, 112.4, 62.1, 56.0, 43.8; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀FN₃O₃S için hesaplanan: 426.1288; bulunan: 426.1283.

3.6.3.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamid (50)



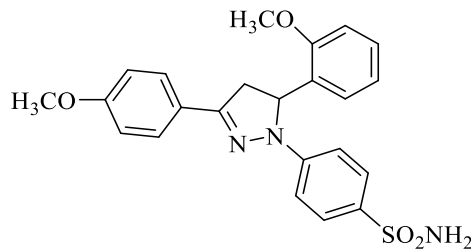
Sarı renkli katı (3.15 mmol, % 39; E.N. 233-235 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.59 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 17.7, 4.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 161.0, 150.4, 146.5, 141.8, 133.5, 132.7, 128.8, 128.4, 127.9, 124.9, 121.3, 114.9, 112.4, 62.2, 56.0, 43.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀BrN₃O₃S için hesaplanan: 486.0488; bulunan: 486.0482.

3.6.3.7. 4-[5-(4-(Dimetilamino) fenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (51)



Sarı renkli katı (1.64 mmol, % 46; E.N. 188-190 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (bs, 2H), 7.32 (bd, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.61 (dd, *J* = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.6, 11.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.9, 150.3, 146.6, 144.9, 140.2, 133.4, 128.4, 128.1, 127.9, 124.9, 120.4, 114.9, 112.4, 62.2, 56.0, 44.8, 43.8; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₄H₂₆N₄O₃S için hesaplanan: 451.1805; bulunan: 451.1798.

3.6.3.8. 4-[5-(2-Metoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (52)

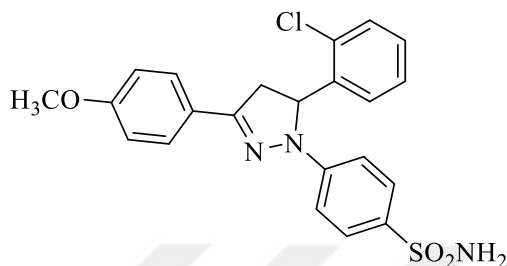


Sarı renkli katı (7.10 mmol, % 93; E.N. 249-250 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H, NH₂), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-**

d_6 , ppm): δ 156.8, 150.9, 146.6, 139.6, 133.4, 129.9, 129.8, 129.6, 129.0, 127.9, 126.7, 126.4, 121.3, 112.3, 112.2, 57.8, 56.4, 42.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{23}H_{23}N_3O_4S$ için hesaplanan: 438.1488; bulunan: 438.1437.

3.6.3.9. 4-[5-(2-Klorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

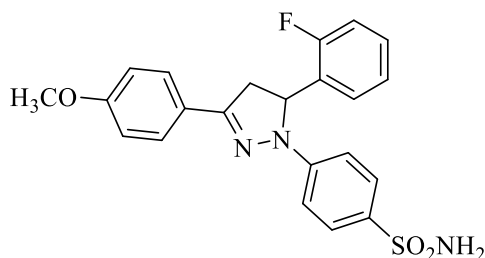
benzensülfonamit (53)



Sarı renkli katı (3.20 mmol, % 65; E.N. 207-209 °C) olarak elde edildi. **^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.03 (s, 2H, NH_2), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.75 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 17.6, 5.1 Hz, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 161.0, 150.6, 146.4, 138.7, 133.63, 131.9, 130.8, 130.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5, 124.8, 114.9, 112.2, 60.5, 55.9, 42.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}ClN_3O_3S$ için hesaplanan: 442.0993; bulunan: 442.0987.

3.6.3.10. 4-[5-(2-Florofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

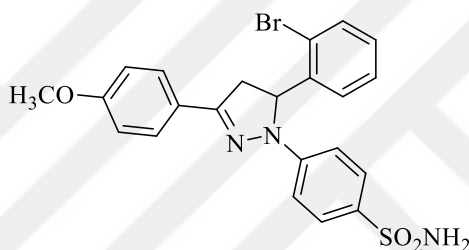
benzensülfonamit (54)



Beyaz renkli katı (3.20 mmol, % 45; E.N. 240-242 °C) olarak elde edildi. **^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32-

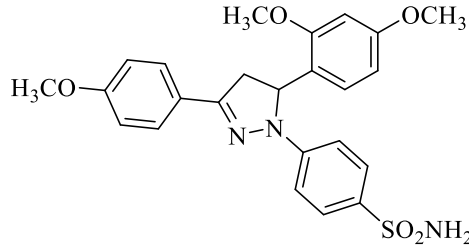
7.23 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 4H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 5.75 (dd, $J = 12.1$, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 17.4$, 12.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 17.4$, 4.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 161.0, 160.2 (d, $^1J_{C,F} = 246$ Hz), 150.7, 146.5, 133.5, 130.4 (d, $^3J_{C,F} = 8$ Hz), 128.6 (d, $^2J_{C,F} = 14$ Hz), 128.4, 128.2 (d, $^3J_{C,F} = 4$ Hz), 127.9, 125.6 (d, $^4J_{C,F} = 3$ Hz), 124.8, 116.8 (d, $^2J_{C,F} = 20$ Hz), 114.9, 112.3, 57.3, 56.0, 42.6; **HRMS (ESI-MS) m/z**: [M+H]⁺ C₂₂H₂₀FN₃O₃S için hesaplanan: 426.1288; bulunan: 426.1282.

3.6.3.11. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (55)



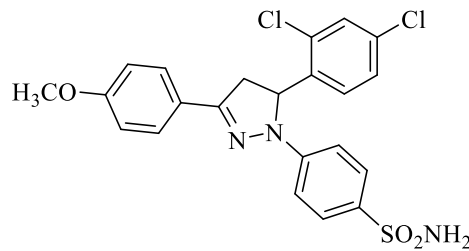
Beyaz renkli katı (3.20 mmol, % 87; E.N. 160-162 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 7.73-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 7.4$, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.99-6.97 (m, 3H), 5.69 (dd, $J = 12.1$, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 17.6$, 12.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 17.6$, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 161.0, 150.5, 146.3, 140.2, 134.1 133.6, 130.4, 129.2, 128.5, 128.0 (2C), 124.8, 122.0, 114.9, 112.1, 62.8, 56.0, 42.6; **HRMS (ESI-MS) m/z**: [M+H]⁺ C₂₂H₂₀BrN₃O₃S için hesaplanan: 486.0488; bulunan: 486.0481.

3.6.3.12. 4-[5-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (56)



Sarı renkli katı (2.70 mmol, % 62; E.N. 198-200 °C, 197-199 °C¹⁵⁹) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 8H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 17.5, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.9, 153.3, 150.6, 146.6, 146.2, 135.3, 133.1, 128.3, 127.9, 125.1, 125.0, 118.4, 114.8, 112.9, 112.1, 60.9, 58.2, 56.3, 56.0, 43.1; **HRMS (ESI-MS) *m/z*:** [M+H]⁺ C₂₄H₂₅N₃O₅S için hesaplanan: 468.1594; bulunan: 468.1587.

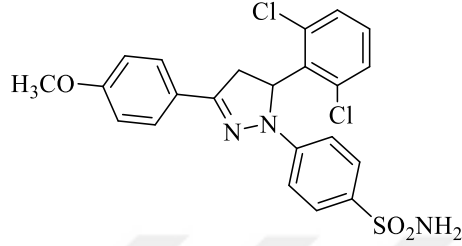
3.6.3.13. 4-[5-(2,4-Diklorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (57)



Beyaz renkli katı (2.30 mmol, %44; E.N. 207-208 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), (m, 4H), 5.62 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-**

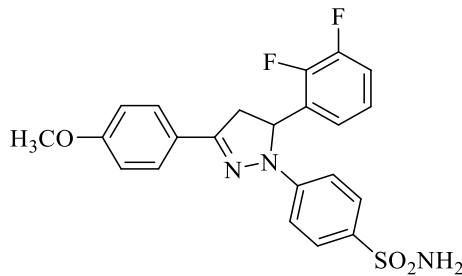
d*₆, ppm**): δ 161.0, 150.5, 146.5, 143.4, 133.7, 132.2, 132.0, 130.8, 128.8, 128.5, 127.9, 126.7, 124.8, 114.9, 112.5, 61.7, 56.0, 43.5; **HRMS (ESI-MS) *m/z: $[M+H]^+$ C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₃S için hesaplanan: 476.0603; bulunan: 476.0596.

3.6.3.14. 4-[5-(2,6-Diklorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (58)



Sarı renkli katı (2.90 mmol, %68; E.N. 270-273 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H, NH₂), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.11 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.9, 13.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 17.9, 8.4 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 160.9, 150.2, 146.4, 135.2, 135.1, 134.2, 133.5, 131.6, 131.2, 129.7, 128.3, 127.9, 124.7, 114.9, 111.8, 59.3, 56.0, 40.9; **HRMS (ESI-MS) *m/z***: $[M+H]^+$ C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₃S için hesaplanan: 476.0603; bulunan: 476.0597.

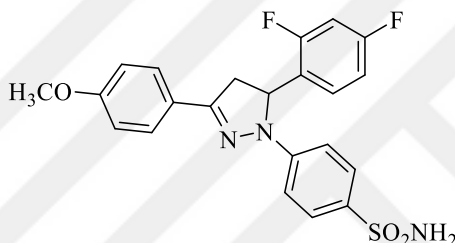
3.6.3.15. 4-[5-(2,3-Diflorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (59)



Sarı renkli katı (3.60 mmol, % 62; E.N. 225-227 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)**: δ 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz,

2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.14-7.7.07 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 17.6, 12.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 17.6, 5.0$ Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 161.0, 150.8, 150.7 (d, $^1J_{C,F} = 246$ Hz, $^2J_{C,F} = 14$ Hz), 150.6 (d, $^1J_{C,F} = 246$ Hz, $^2J_{C,F} = 14$ Hz), 146.4, 133.7, 131.2 (d, $^2J_{C,F} = 11$ Hz), 128.5, 128.0, 126.0, 124.7, 123.2, 117.5 (d, $^2J_{C,F} = 17$ Hz), 114.9, 112.4, 57.1, 56.0, 42.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₁₉F₂N₃O₃S için hesaplanan: 444.1194; bulunan: 444.1189.

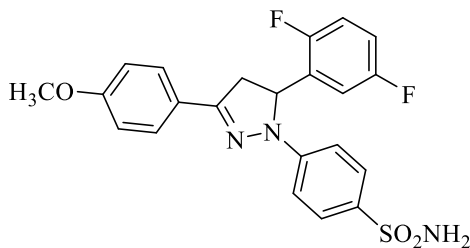
3.6.3.16. 4-[5-(2,4-Diflorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (60)



Beyaz renkli katı (0.80 g, 2.60 mmol, %50; E.N. 204-206 °C) olarak elde edildi.

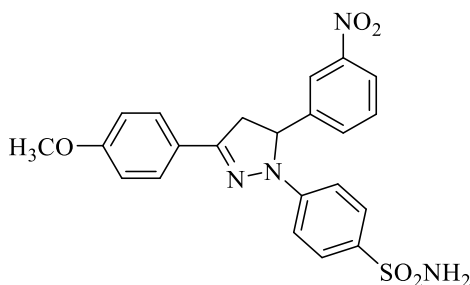
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 5H), 6.98 (s, 2H, NH₂), 5.72 (dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 17.6, 12.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 17.6, 5.0$ Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 162.5 (d, $^1J_{C,F} = 247$ Hz, $^3J_{C,F} = 13$ Hz), 162.4 (d, $^1J_{C,F} = 247$ Hz, $^3J_{C,F} = 13$ Hz), 161.0, 150.7, 146.4, 133.6, 129.5 (dd, $^3J_{C,F} = 10$ Hz, $^4J_{C,F} = 5$ Hz), 128.4, 127.9, 124.9 (dd, $^3J_{C,F} = 14$ Hz, $^4J_{C,F} = 3$ Hz), 124.8, 114.9, 112.5 (d, $^2J_{C,F} = 21$ Hz), 112.3, 105.4 (t, $^2J_{C,F} = 26$ Hz), 57.1, 56.0, 42.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₉N₃O₂S için hesaplanan: 443.1115; bulunan: 444.1189.

3.6.3.17. 4-[5-(2,5-Diflorofenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (61)



Beyaz renkli katı (2.60 mmol, % 43; E.N. 199-201 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.71 (dd, *J* = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 17.6, 12.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 17.6, 5.3 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 161.0, 158.8 (d, ¹*J*_{C,F} = 251 Hz), 156.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 251 Hz), 150.8, 146.5, 133.8, 130.7 (dd, ²*J*_{C,F} = 17 Hz, ³*J*_{C,F} = 7 Hz), 128.5, 128.0, 124.7, 121.6, 118.6 (dd, ²*J*_{C,F} = 24 Hz, ³*J*_{C,F} = 9 Hz), 116.9 (dd, ²*J*_{C,F} = 24 Hz, ³*J*_{C,F} = 9 Hz), 114.9, 114.5, 112.4, 57.5, 42.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₂H₁₉F₂N₃O₃S için hesaplanan: 444.1194; bulunan: 444.1189.

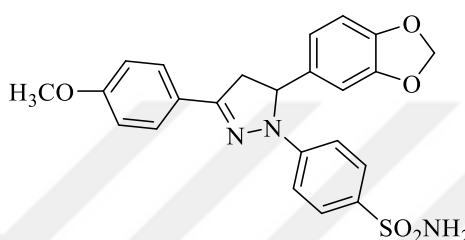
3.6.3.18. 4-[3-(4-Metoksifenil)-5-(3-nitrofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (62)



Sarı renkli katı (3.50 mmol, % 49; E.N. 182-184 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 8.15 – 8.10 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 7.00 (d, *J*

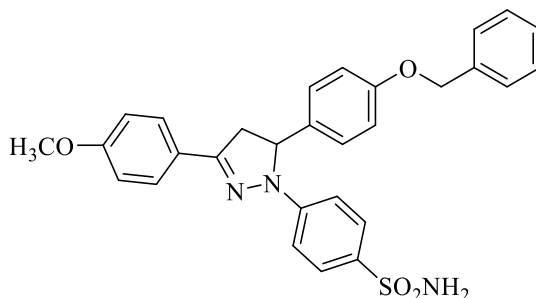
= 8.8 Hz, 2H), 5.80 (dd, $J = 12.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 17.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 17.8, 5.1$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 161.1, 150.5, 148.8, 146.5, 144.6, 133.8, 133.1, 131.5, 128.5, 128.0, 124.7, 123.3, 121.6, 114.9, 112.5, 62.0, 56.0, 43.6; **HRMS (ESI-MS) m/z :** $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ için hesaplanan: 453.1233; bulunan: 453.1227.

3.6.3.19. 4-[5-(Benzo[d][1,3] dioksol-5-il)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (63)



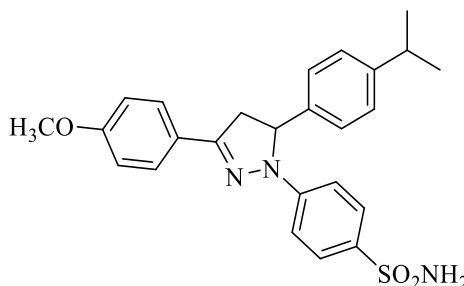
Beyaz renkli katı (3.50 mmol, %84; E.N. 173-176 °C, 171-173 °C¹⁶⁰) olarak elde edildi. **^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.07 (s, 2H, NH_2), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 6.01 (dd, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 17.6, 11.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 17.6, 5.0$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 160.2, 149.7, 147.7, 146.6, 146.0, 135.6, 132.6, 127.7, 127.1, 124.3, 119.0, 114.2, 111.8, 108.6, 106.0, 101.1, 62.0, 55.3, 43.1; **HRMS (ESI-MS) m/z :** $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ için hesaplanan: 452.1281; bulunan: 452.1275.

3.6.3.20. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (64)



Sarı renkli katı (2.90 mmol, % 82; E.N. 134-136 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.52 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (dd, *J* = 17.6, 12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 17.6, 4.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 160.9, 158.4, 150.3, 146.7, 137.7, 134.5, 133.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 125.1, 115.9, 114.9, 112.45, 69.9, 62.4, 56.0, 43.9; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₉H₂₇N₃O₄S için hesaplanan: 514.1801; bulunan: 514.1796.

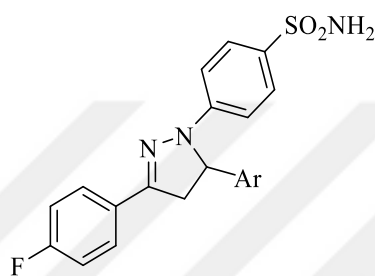
3.6.3.21. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (65)



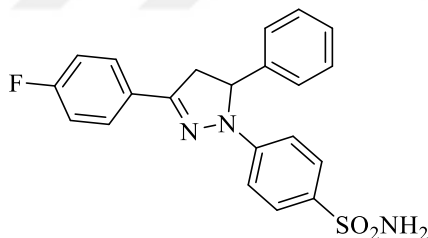
Sarı renkli katı (3.57 mmol, %53; E.N. 210-211 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.08 – 6.89 (m, 5H), 5.53 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*

= 17.6, 12.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 17.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 160.9, 150.3, 148.3, 146.7, 139.8, 133.2, 128.4, 127.8, 127.7, 126.3, 125.0, 114.8, 112.3, 62.5, 56.0, 43.9, 33.7, 24.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan: 450.1852; bulunan: 450.1846.

3.6.4. Seri 4, Bileşik 66-81, 4-[5-Aril-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit



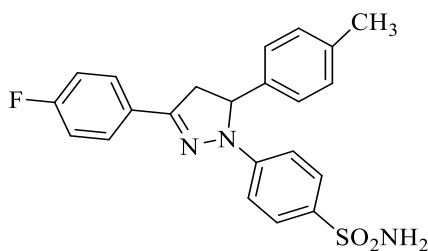
3.6.4.1. 4-[3-(4-Florofenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzenesülfonamit (66)



Beyaz renkli katı (4.40 mmol, %68; E.N. 203-206 °C, 202-204 °C¹⁵⁷) olarak elde edildi. **^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 7H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH_2), 5.62 (dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 17.7, 12.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 17.7, 4.9$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 163.4 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247$ Hz), 149.4, 146.5, 142.2, 133.7, 129.8, 129.1 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3$ Hz), 129.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 8$ Hz), 128.3, 127.8, 126.4, 116.4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22$ Hz), 112.6, 63.1, 43.7; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 396.1183; bulunan: 396.1178.

3.6.4.2. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

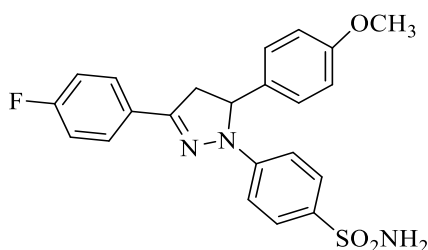
benzensülfonamit (67)



Beyaz renkli katı (4.20 mmol, % 76; E.N. 218-220, 158-160 °C¹⁵³) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.14 (s, 4H, overlapping), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 5.60 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 162.3, 149.1, 146.3, 139.0, 137.3, 133.4, 130.1, 128.9 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3 Hz), 128.7 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 127.5, 126.1, 116.2 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 112.4, 62.7, 43.5, 21.1; **HRMS (ESI-MS) *m/z*:** [M+H]⁺ C₂₂H₂₀FN₃O₂S için hesaplanan: 410.1339; bulunan: 410.1337.

3.6.4.3. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (68)

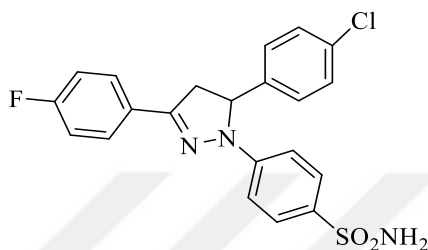


Beyaz renkli katı (4.00 mmol, % 63; E.N. 185-188 °C, 195-197¹⁵³ °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.60 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆,**

ppm): δ 163.3 (d, $^1J_{C,F}$ = 247 Hz), 159.3, 149.1, 146.3, 134.0, 133.7, 129.2 (d, $^4J_{C,F}$ = 3 Hz), 128.9 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 127.8, 127.7, 116.4 (d, $^2J_{C,F}$ = 22 Hz), 115.1, 112.6, 62.7, 55.7, 43.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₂H₂₀FN₃O₃S için hesaplanan: 426.1288; bulunan: 426.1285.

3.6.4.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

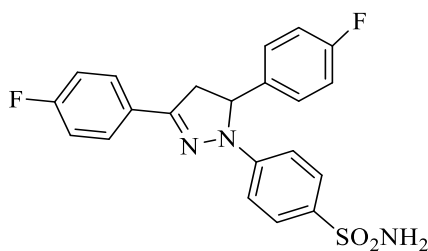
benzensülfonamit (69)



Sarı renkli katı (3.80 mmol, % 68; E.N. 216-218 °C, 212-213¹³⁹ °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 5.66 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.7, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.3 (d, $^1J_{C,F}$ = 245 Hz), 149.6, 146.3, 141.0, 134.0, 132.8, 129.8, 129.0 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 128.8 (d, $^4J_{C,F}$ = 3 Hz), 128.4, 127.9, 116.5 (d, $^2J_{C,F}$ = 20 Hz), 112.7, 62.4, 43.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₁H₁₇ClFN₃O₂S için hesaplanan: 430.0793; bulunan: 430.0787.

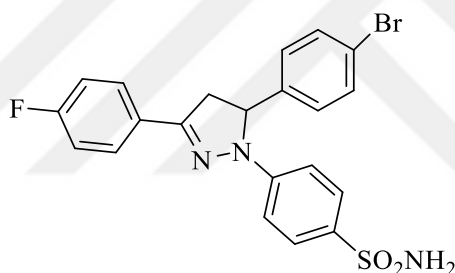
3.6.4.5. 4-[3,5-Bis (4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (70)



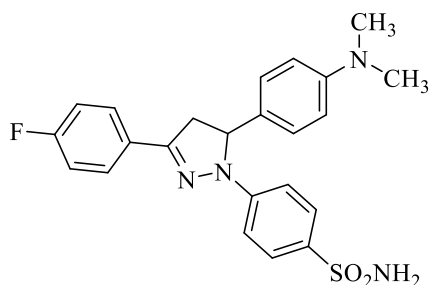
Krem renkli katı (4.10 mmol, % 51; E.N. 192-194 °C, 188-190 °C¹³⁹) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.65 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 17.9, 12.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.9, 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 245 Hz), 162.1 (d, ¹*J*_{C,F} = 245 Hz), 149.5, 146.4, 138.4 (d, ⁴*J*_{C,F} = 2 Hz), 133.8, 129.1, 129.0 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.5 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 127.8, 116.6 (d, ²*J*_{C,F} = 14 Hz), 116.5 (d, ²*J*_{C,F} = 14 Hz), 112.7, 62.4, 43.6; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₇F₂N₃O₂S için hesaplanan: 414.1089; bulunan: 414.1082.

3.6.4.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (71)



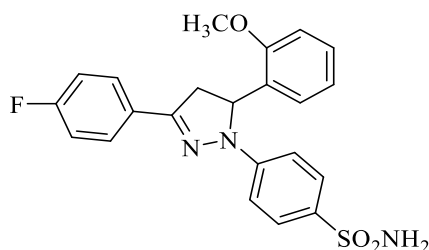
Sarı renkli katı (3.30 mmol, % 60; E.N. 226-228 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 5.67 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 17.7, 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 149.3, 146.2, 141.3, 133.7, 132.4, 128.8, 128.7, 128.6, 127.6, 121.1, 116.3, 116.1, 112.4, 62.2, 43.2; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₇BrFN₃O₂S için hesaplanan: 474,0288; bulunan: 474.0282.

3.6.4.7. 4-[5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (72)



Sarı renkli katı (3.20 mmol, % 25; E.N. 179-181 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (bs, 2H), 7.29 (bd, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, NH₂), 5.65 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 149.5, 146.5, 145.4, 143.0, 133.9, 129.0 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.1, 127.9 (2C), 119.9, 116.5 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 112.7, 62.5, 44.4, 43.6, 41.7; **HRMS (ESI-MS) *m/z*:** [M+H]⁺ C₂₃H₂₃FN₄O₂S için hesaplanan: 439.1605; bulunan: 440.1646.

3.6.4.8. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(2-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (73)

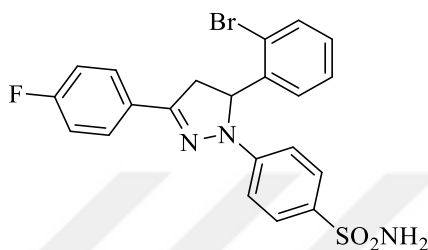


Beyaz renkli katı (7.60 mmol, % 93; E.N. 248-249 °C) olarak elde edildi; **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.83-7.79 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.85-6.79 (m, 2H), 5.71 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 17.9, 12.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 17.9, 5.0 Hz, 1H), **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.3 (d, ¹*J*_{C,F}

= 247 Hz), 156.8, 150.0, 146.5, 133.6, 129.6, 129.2 (d, $^4J_{C,F}$ = 3 Hz), 128.9 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 128.5, 127.9, 126.5, 121.3, 116.4 (d, $^2J_{C,F}$ = 21 Hz), 112.3 (2C), 58.1, 56.4, 42.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₂H₂₀FN₃O₃S için hesaplanan: 426.1288; bulunan: 427.1320.

3.6.4.9. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

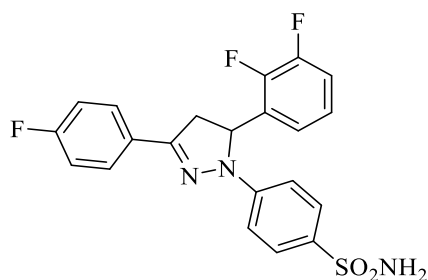
benzensülfonamit (74)



Sarı renkli katı (7.60 mmol, % 93; E.N. 243-245 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.85-7.81 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 4H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 3H, overlapping), 5.74 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 17.6, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.4 (d, $^1J_{C,F}$ = 247 Hz), 149.7, 146.2, 140.0, 134.1, 130.5, 129.3, 129.2, 129.06 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 128.9 (d, $^4J_{C,F}$ = 3 Hz), 128.0, 122.1, 116.4 (d, $^2J_{C,F}$ = 22 Hz), 112.4 (2C), 63.1, 42.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ C₂₁H₁₇BrFN₃O₂S için hesaplanan: 474.0288; bulunan: 474.0280.

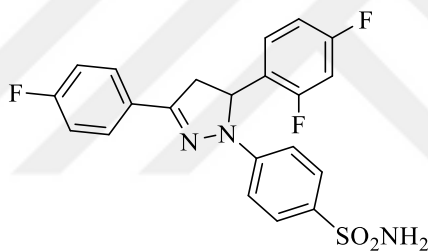
3.6.4.10. 4-[5-(2,3-Diflorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (75)



Sarı renkli katı (3.80 mmol, % 22; E.N. 233-234 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.85-7.80 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H, NH₂), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.85 (dd, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 17.8, 12.3 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 17.8, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 150.7 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz, ²*J*_{C,F} = 13 Hz), 150.6 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz, ²*J*_{C,F} = 13 Hz), 146.3, 134.2, 131.1 (d, ²*J*_{C,F} = 11 Hz), 129.1 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.8 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3 Hz), 128.0, 126.0, 123.3, 117.6 (d, ²*J*_{C,F} = 17 Hz), 116.5 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 112.6, 57.5, 42.2; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₆F₃N₃O₂S için hesaplanan: 432.0994; bulunan: 432.0988.

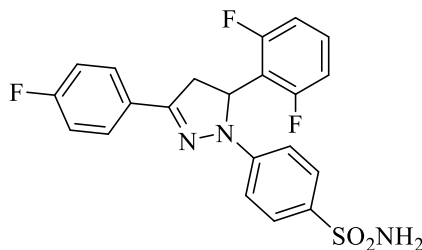
3.6.4.11. 4-[5-(2,4-Diflorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (76)



Beyaz renkli katı (1.80 mmol, % 32; E.N. 223-225 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.83 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 1H), 7.10-6.97 (m, 5H), 5.77 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.8, 12.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 162.5 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 162.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 149.9, 146.3, 134.1, 129.6, 129.0 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.9 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3 Hz), 127.9, 124.8 (d, ³*J*_{C,F} = 14 Hz), 116.5 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 112.7 (d, ³*J*_{C,F} = 13 Hz), 105.4 (t, ²*J*_{C,F} = 26 Hz), 57.4, 49.3, 42.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₆F₃N₃O₂S için hesaplanan: 432.0994; bulunan: 432.0988.

3.6.4.12. 4-[5-(2,6-Diflorofenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

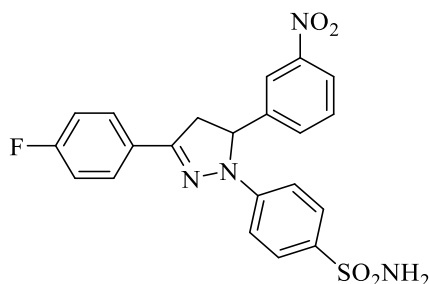
benzensülfonamit (77)



Sarı renkli katı (3.80 mmol, % 27; E.N. 264-266 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.85-7.81 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.91 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.6, 12.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 17.6, 5.4 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.4 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 160.9 (dd, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 149.6, 146.1, 133.9, 131.5 (t, ³*J*_{C,F} = 10 Hz), 128.93 (d, ⁴*J*_{C,F} = 4 Hz), 128.90 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 127.9, 116.9 (t, ²*J*_{C,F} = 17 Hz), 116.5 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 113.0 (d, ²*J*_{C,F} = 20 Hz), 112.1, 53.0, 41.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₁H₁₆F₃N₃O₂S için hesaplanan: 432.0994; bulunan: 432.0987.

3.6.4.13. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(3-nitrofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

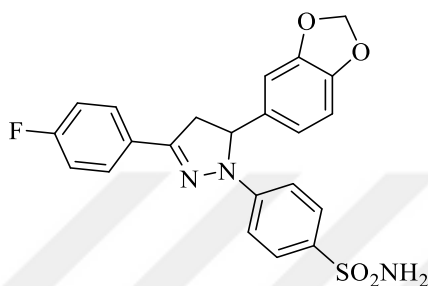
benzensülfonamit (78)



Sarı renkli katı (3.70 mmol, % 29; E.N. 170-171 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 8.34-8.11 (m, 2H), 7.87-7.61 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 5.85 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 17.9, 12.1 Hz, 1H), 3.27 (dd,

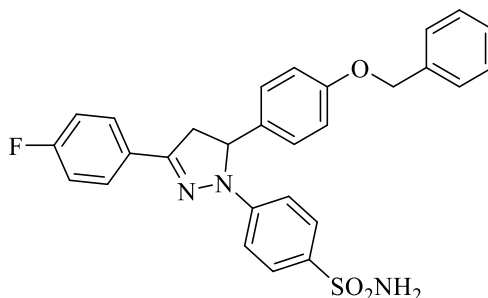
$J = 17.9, 5.1 \text{ Hz}$); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm)**:. 163.5 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247 \text{ Hz}$), 149.7, 146.3, 144.4, 142.3, 137.2, 135.9, 133.1, 131.5, 129.1 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 9 \text{ Hz}$), 127.9, 123.4, 121.6, 116.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22 \text{ Hz}$), 112.7, 62.3, 43.4; **HRMS (ESI-MS) m/z**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan: 441.1034; bulunan: 442.1013.

3.6.4.14. 4-[5-(Benzo[d][1,3] dioksol-5-il)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (79)



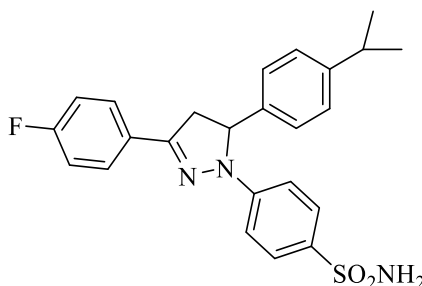
Sarı renkli katı (3.70 mmol, % 68; E.N. 214-216 °C) olarak elde edildi. **^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm)**: δ 7.83-7.79 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.27 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.04 (s, 2H, NH_2), 6.84 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.53 (dd, $J = 12.1, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (dd, $J = 17.6, 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J = 17.6, 5.1 \text{ Hz}$, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm)**:. δ 163.4 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247 \text{ Hz}$), 149.5, 148.4, 147.3, 146.5, 136.0, 133.7, 129.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2 \text{ Hz}$), 128.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8 \text{ Hz}$), 127.8, 119.7, 116.4 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 22 \text{ Hz}$), 112.7, 109.3, 106.6, 101.8, 62.9, 43.7; **HRMS (ESI-MS) m/z**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan: 440.1081; bulunan: 440.1074.

3.6.4.15. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (80)



Sarı renkli katı (0.90 g, 3.00 mmol, % 59; E.N. 214-215 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.25 (m, 7H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.57 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.91 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.7, 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 162.6 (d, ¹*J*_{C,F} = 247 Hz), 157.7, 148.7, 145.8, 136.9, 133.6, 132.9, 128.4, 128.3, 128.2 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 127.8, 127.6, 127.1, 127.0, 115.7 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 115.2, 112.0, 69.2, 62.9, 43.0; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₈H₂₄FN₃O₃S için hesaplanan: 502.1601; bulunan: 503.1630.

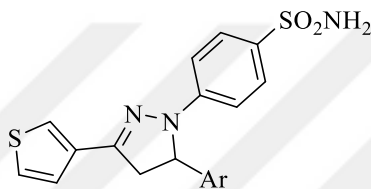
3.6.4.16. 4-[3-(4-Florofenil)-5-(4-izopropilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (81)



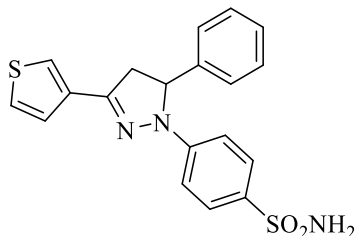
Sarı renkli katı (3.70 mmol, % 42; E.N. 217-219 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 17.7, 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz,

2H), 7.04 (s, 2H, NH₂), 5.61 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.7, 5.0 Hz, 1H), 2.83 (septet, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.15 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 163.3 (d, ¹*J*_{C,F} = 246 Hz;), 149.5, 148.3, 146.5, 139.6, 133.6, 129.1, 128.9 (d, ⁴*J*_{C,F} = 8 Hz), 127.8 (d, ³*J*_{C,F} = 13 Hz), 126.3, 116.4 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 113.8, 112.5, 62.8, 43.7, 33.7, 24.4; HRMS (ESI-MS) *m/z*: [M+H]⁺ C₂₄H₂₄FN₃O₂S için hesaplanan: 438.1652; bulunan: 438.1645.

3.6.5. Seri 5, Bileşik 82-95, 4-[5-Aril-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit



3.6.5.1. 4-[5-Fenil-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (82)

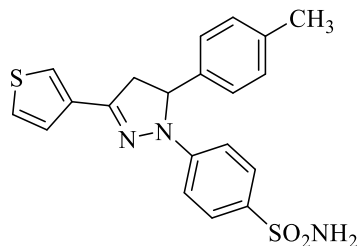


Yeşil renkli katı (3.40 mmol, % 39; E.N. 224-225 °C) olarak elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 7.79 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H, NH₂), 5.58 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 147.3, 146.6, 142.3, 134.9, 133.5, 129.8, 128.3, 128.2, 127.8, 126.4, 126.3,

126.0, 112.5, 62.4, 44.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{19}H_{17}N_3O_2S_2$ için hesaplanan: 384.0841; bulunan: 384,0839.

3.6.5.2. 4-[3-(Tiyofen-3-il)-5-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

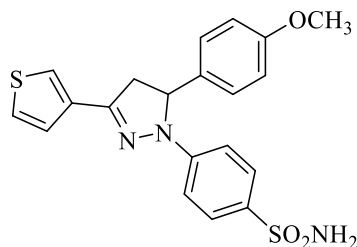
benzensülfonamit (83)



Beyaz renkli katı (3.94 mmol, % 77; E.N. 213-215 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.78 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 5.53 (dd, $J = 11.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 17.4, 11.9$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 17.4, 4.9$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 147.3, 146.6, 139.3, 137.5, 134.9, 133.4, 130.3, 128.2, 127.8, 126.3, 126.2, 126.0, 112.5, 62.4, 44.5, 21.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** $[M+H]^+$ $C_{20}H_{19}N_3O_2S_2$ için 398.0998; bulunan: 398.0993.

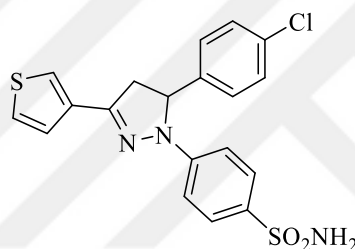
3.6.5.3. 4-[5-(4-Metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (84)



Gri renkli katı (3.70 mmol, % 76; E.N. 204-205 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** 7.80-7.78 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.52 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 17.5, 11.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 17.5, 4.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 159.2, 147.3, 146.6, 135.0, 134.1, 133.4, 128.2, 127.7, 127.6, 126.2, 126.0, 115.1, 112.6, 62.2, 55.7, 44.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₀H₁₉N₃O₃S₂ için hesaplanan: 414.0947; bulunan: 414.0941.

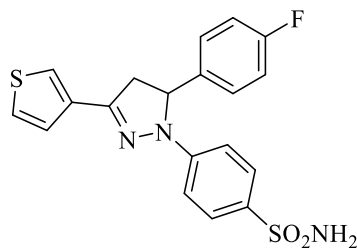
3.6.5.4. 4-[5-(4-Klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit (85)



Sarı renkli katı (3.70 mmol, % 57; E.N. 239-241 °C) olarak elde edildi.; **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.80 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.02-7.00 (m, 4H), 5.60 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 17.7, 4.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 147.4, 146.5, 141.2, 134.7, 133.6, 132.8, 129.8, 128.4, 128.3, 127.8, 126.4, 126.0, 112.6, 61.9, 44.2; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₁₉H₁₆ClN₃O₂S₂ için hesaplanan: 418.0451; bulunan: 418.0444.

3.6.5.5. 4-[5-(4-Florofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

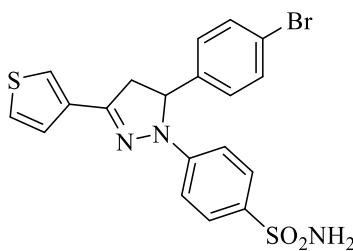
benzensülfonamit (86)



Beyaz renkli katı (3.20 mmol, % 67; E.N. 194-196 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** 7.80 (dd, *J* = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 5.61 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 17.6, 12.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.6, 4.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 162.1 (d, ¹*J*_{C,F} = 243 Hz), 147.3, 146.5, 138.4 (d, ⁴*J*_{C,F} = 2 Hz), 134.8, 133.6, 128.5 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.2, 127.8, 126.3, 125.9, 116.7 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 112.5, 61.9, 44.4; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₁₉H₁₆FN₃O₂S₂ için hesaplanan: 402.0747; bulunan: 402.0741.

3.6.5.6. 4-[5-(4-Bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (87)

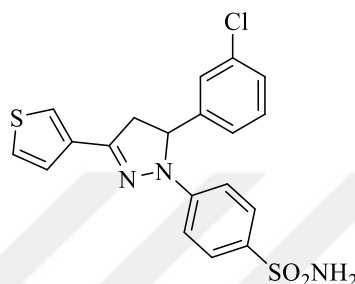


Pembe renkli katı (3.40 mmol, % 75; E.N. 252-254 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 5.60 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H),

3.92 (dd, $J = 17.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 17.6, 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 147.3, 146.4, 141.6, 134.7, 133.6, 132.7, 128.7, 128.3, 127.9, 126.4, 126.0, 121.3, 112.6, 62.0, 44.2; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 461.9946; bulunan: 461.9943.

3.6.5.7. 4-[5-(3-Klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

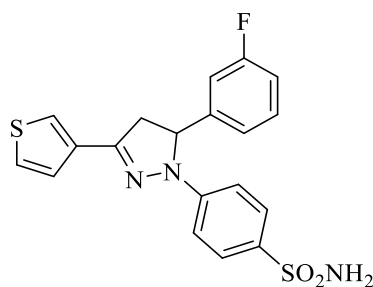
benzensülfonamit (88)



Beyaz renkli katı (1.80 mmol, % 23; E.N. 173-175 °C) olarak elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.80 (dd, $J = 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.14 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH_2), 5.62 (dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 17.7, 12.0$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 17.7, 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 147.4, 146.4, 144.8, 134.7, 134.2, 133.8, 131.8, 128.3, 128.2, 127.9, 126.5, 126.4, 126.0, 125.0, 112.6, 62.0, 44.3; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 418.0951; bulunan: 418.0450.

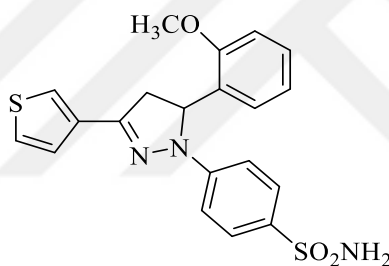
3.6.5.8. 4-[5-(3-Florofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (89)



Krem renkli katı (3.50 mmol, % 43; E.N. 178-180 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** 7.80 (dd, *J* = 2.8, 1.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 5.61 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 17.7, 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 163.1 (d, ¹*J*_{C,F} = 245 Hz), 147.4, 146.5, 145.1 (d, ³*J*_{C,F} = 6 Hz), 134.7, 133.7, 131.9 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.2, 127.8, 126.4, 126.0, 122.3 (d, ⁴*J*_{C,F} = 2 Hz), 115.1 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 113.5 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 112.6, 62.1, 44.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₁₉H₁₆FN₃O₂S₂ için hesaplanan: 402.0747; bulunan: 402.0741.

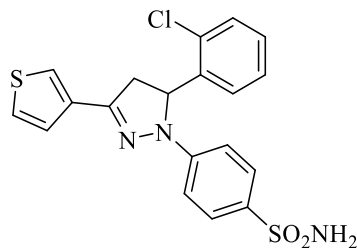
3.6.5.9. 4-[5-(2-Metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (90)



Krem renkli katı (3.60 mmol, % 59; E.N. 219-221 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81-6.79 (m, 2H), 5.67 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 17.4, 12.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.04 (dd, *J* = 17.4, 4.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 156.7, 147.9, 146.5, 135.0, 133.3, 129.6, 128.8, 128.2, 127.9, 126.2, 126.0, 125.9, 121.3, 112.3, 112.2, 57.5, 56.4, 43.3; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₀H₁₉N₃O₃S₂ için hesaplanan: 414.0947; bulunan: 414.0941.

3.6.5.10. 4-[5-(2-Klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

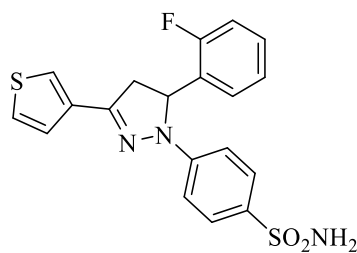
benzensülfonamit (91)



Sarı renkli katı (3.20 mmol, % 24; E.N. 198-200 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.82 (dd, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.76 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 17.6, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 147.6, 146.3, 138.5, 134.6, 133.8, 131.9, 130.9, 130.2, 128.6, 128.2, 128.0, 127.5, 126.5, 126.0, 112.3, 60.3, 43.2; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₁₉H₁₆ClN₃O₂S₂ için hesaplanan: 418.0451; bulunan: 418.0452.

3.6.5.11. 4-[5-(2-Florofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (92)

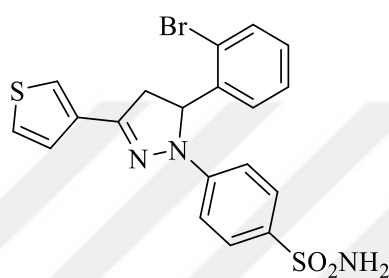


Beyaz renkli katı (3.70 mmol, % 22; E.N.224-226 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.82 (dd, *J* = 2.8, 1.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.75 (dd, *J* = 12.2, 4.9 Hz, 1H),

3.97 (dd, $J = 17.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.5, 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 160.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248$ Hz), 147.6, 146.4, 134.7, 133.7, 130.5 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8$ Hz), 128.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 14$ Hz), 128.3, 128.1 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 4$ Hz), 127.9, 126.4, 125.9, 125.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3$ Hz), 116.9 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21$ Hz), 112.4, 57.1, 43.2; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 402.0747; bulunan: 402.0745.

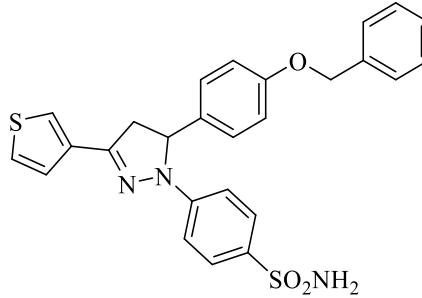
3.6.5.12. 4-[5-(2-Bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]

benzensülfonamit (93)



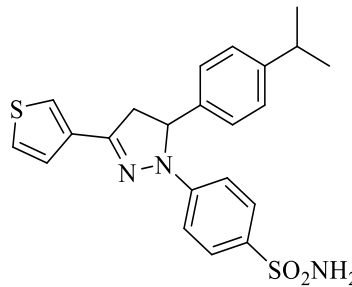
Yeşil renkli katı (2.90 mmol, % 39; E.N. 208-210 °C) olarak elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 2H, NH_2), 6.93-6.90 (m, 3H), 5.70 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 17.6, 11.9$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 17.6, 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 147.5, 146.2, 140.0, 134.6, 134.1, 133.8, 130.5, 129.2, 128.2, 128.0 (2C), 126.6, 126.0, 122.0, 112.3, 62.6, 43.3; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 461.9947; bulunan: 461.9949.

3.6.5.13. 4-[5-(4-(Benziloksi) fenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (94)



Beyaz renkli katı (3.10 mmol, % 95; E.N. 207-209 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.52 (dd, *J* = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (dd, *J* = 17.6, 11.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 158.4, 147.3, 146.6, 137.6, 135.0, 134.4, 133.4, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 126.2, 126.0, 115.9, 112.6, 69.9, 62.2, 44.5; **HRMS (ESI-MS) m/z:** [M+H]⁺ C₂₆H₂₃N₃O₃S₂ için hesaplanan: 490.1260; bulunan: 490.1257.

3.6.5.14. 4-[5-(4-İzopropilfenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit (95)



Sarı renkli katı (5.58 mmol, % 94; E.N. 227-229 °C) olarak elde edildi. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):** δ 7.78 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H),

7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (s, 2H, NH_2), 5.54 (dd, $J = 11.9$, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 17.6$, 11.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.6$, 4.8 Hz, 1H), 2.81 (septet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 148.3, 147.3, 146.6, 139.6, 134.9, 133.3, 128.2, 127.8, 127.7, 126.3, 126.2, 126.0, 112.4, 62.3, 44.5, 33.7, 24.5; HRMS (ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 426.1311; bulunan: 426.1309.

3.7. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Sitotoksik Aktivite Analiz Yöntemi

İlk olarak Mosmann (1983) tarafından tanımlanan 3-(4,5-dimetil tiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi canlı hücrelerin metabolik aktivitelerinin ölçümü esasına dayanan kolorimetik bir yöntemdir. MTT boyası içerisindeki sarı renkteki suda çözülebilen tetrazolyum tuzu, canlı hücrelerin içine girdikten sonra meydana gelen enzimatik reaksiyonlar ile mor renkte ve kristal formdaki formazana indirgenir. Reaksiyon sonucu meydana gelen formazan hücre zarından geçemediği için canlı hücre içerisinde birikir. Gerçekleşen reaksiyon sonucu ortamdaki canlı hücrelerin sayısı ile orantılı olarak renk değişimi meydana gelir. Bu yöntemde üzerinde değişik sayılarda kuyucuk bulunan plakalara ekimi yapılan hücreler belirli süre ile etkisi belirlenmek istenen madde ile muamele edilir. MTT çözeltisinin uygulanması sonucu oluşan formazan kristalleri suda çözünür hale getirildikten sonra kuyucuklardaki optik yoğunluk spektrofotometre ile saptanır. Spektrofotometrede okunan değerin büyüklüğü kullanılan MTT çözeltisinin yoğunluğu, inkübasyon süresi, canlı hücrelerin sayısı ve bu hücrelerin metabolik aktiviteleri gibi birçok faktöre bağlıdır. MTT yönteminde kullanılan tetrazolyum tuzunun formazana indirgenme mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Daha önceleri indirgenme reaksiyonunun mitokondriyal enzimlerce gerçekleştirildiği düşünülse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu reaksiyonun mitokondri dışında NADH ve NADPH enzimleri aracılığıyla da meydana gelebileceği

belirtilmiştir. MTT testi birçok farklı maddenin sitotoksik etkilerinin belirlenmesinde başarı ile kullanılmıştır.^{148, 151, 155}

Referans bileşik olarak Seri 1 ve 2' de Melfalan, Seri 3' te Melfalan ve Doksorubisin, Seri 4' de Doksorubisin, 5-Fluorourasil (5FU), Sisplatin ve Seri 5' te ise Doksorubisin ve 5-FU kullanılmıştır.

3.8. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Hücre Siklusu Analiz Yöntemi

Hücreler (yaklaşık 10^6 hücre) toplanıp, kalsiyum ve magnezyum iyonları [PBS (-)] içermeyen fosfat tamponlu salin içinde %1 paraformaldehit ile tesbit edilmiştir. Tesbit edilmiş hücreler iki kez PBS (-) ile yıkanmış ve daha sonra RNA'yı parçalamak için 200 µl 2 mg/ml RNaz A (DNaz' ı etkisiz hale getirmek için 100 °C'de 10 dakika önceden ısıtılmış) ile 30 dakika boyunca muamele edilmiştir. Hücreler daha sonra iki kez PBS (-) ile yıkanmış ve hücre agregasyonunu önleyen PBS (-) içinde % 0.01 NP-40 varlığında % 0.01 propidyum iyodür (PI) ile 15 dakika boyanmıştır. Toplanmış hücreleri çıkarmak için Falcon® hücre süzgeçlerinden (40 µM) (Corning, NY, ABD) süzildükten sonra, PI boyalı hücreler hücre ayırmaya tabi tutulmuştur.¹⁴⁹

3.9. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) QSAR Analizi

Sentezlenen bileşiklerin [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast), HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı sitotoksiteleri açısından nicel olarak yapı-aktivite ilişkisini aydınlatmak amacıyla QSAR (kantitatif yapı-etki ilişkileri) analizi gerçekleştirilmiştir. Aşağıda anlamlarıyla verilen ve bileşiklerin sitotoksiteleriyle tümör selektiviteleri arasında iyi korelasyon gösteren toplam 30 deskriptör kullanılmıştır.¹⁵¹

Seri 1'de (1-17) topolojik deskriptör ve elektrostatik bileşen olarak kullanılan 6 deskriptör aşağıda verilmiştir:

GATS6Z: Geary coefficient of lag 6 weighted by atomic number (topological descriptor)

E_ele: Electrostatic component

GATS6m: Geary coefficient of lag 6 weighted by mass (topological descriptor)

MATS6v: Moran coefficient of lag 6 weighted by vdw volume (topological descriptor)

AATSC6v: Averaged and centered moreau-broto autocorrelation of lag 6 weighted by vdw volume (topological descriptor)

ATSC6Z: Centered moreau-broto autocorrelation of lag 6 weighted by atomic number (topological descriptor)

Seri 2' de (18-44) tümör seçiciliğinin, polarizebilite ve moleküler boyut ile olan ilişkisini analiz etmek için kullanılan 6 tanımlayıcı aşağıda verilmiştir:

ETA_beta: Valence electron mobile count

SpMAD_Dzp: Spectral mean absolute deviation from Barysz matrix weighted by polarizability

SpAD_Dzp: Spectral absolute deviation from Barysz matrix weighted by polarizability

SpAbs_Dzp: Graph energy from Barysz matrix weighted by polarizability

LogEE_Dzp: Estrada-like index from Barysz matrix weighted by polarizability

SpAD_Dzv: Spectral absolute deviation from Barysz matrix weighted by vdw volume

Seri 3'te (45-65) tümör seçiciliğinin, kısmi pozitif yük ve moleküler boyut ile ilişkili olduğunu göstermek için kullanılan 6 deskriptör aşağıda verilmiştir:

AETA_dBeta: Averaged ETA delta beta

PEOE_VSA1: MOE Charge VSA Descriptor 1

ETA_dBeta: ETA delta beta

FPSA5: Fractional charged partial positive surface area

GATS4v: Geary coefficient of lag 4 weighted by vdW volume (topological descriptor)

PPSA5: Partial positive surface area

Seri 4'te (66-81) tümör seçiciliğinin, OH grubu sayısı ve 2D moleküler şekil ile yakından ilişkili olduğunu göstermek için kullanılan 6 deskriptör aşağıda verilmiştir:

MATS3i: Moran coefficient of lag 3 weighted by ionization potential (topological descriptor)

vsurf_W7: Hydrophilic volume

ATSC3i: Centered moreau-broto autocorrelation of lag 3 weighted by ionization potential (topological descriptor)

vsurf_HB7: H-bond donor capacity

ATSC3se: Centered moreau-broto autocorrelation of lag 3 weighted by sanderson EN (topological descriptor)

ATSC3are: Centered moreau-broto autocorrelation of lag 3 weighted by allred-rocaw EN (topological descriptor)

Seri 5'te (82-95) tümör seçiciliğinin, tekli bağ sayısı ile yakından ilişkili olduğunu göstermek için kullanılan 6 deskriptör aşağıda verilmiştir:

AXp-6d: 6-ordered averaged Chi path weighted by sigma electrons

AXp-7d: 7-ordered averaged Chi path weighted by sigma electrons

JGI3: 3-ordered mean topological charge

nRot: Rotatable bonds count

ATS1dv: Moreau-broto autocorrelation of lag 1 weighted by valence electrons

AXp-3d: 3-ordered averaged Chi path weighted by sigma electrons

TS, aşağıdaki denklemlerle hesaplanmıştır: TS=normal hücrelere karşı ortalama CC₅₀/tümör hücrelerine karşı ortalama CC₅₀. Bileşikler arasındaki sitotoksitenin karşılaştırılması için pCC₅₀ (yani - log CC₅₀) kullanılmıştır. Normal hücreler ve tümör hücre hatları için ortalama pCC₅₀ değerleri sırasıyla N ve T olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, tümör seçiciliği, normal (N) ve tümör (T) hücreleri için pCC₅₀ değerleri arasındaki denge ile tanımlanır. Fark (T-N), aşağıdaki QSAR analizleri için bir tümör seçicilik indeksi olarak kullanılmıştır. 2180 tanımlayıcı arasından [354 Moleküler Çalışma Ortamı (MOE) tanımlayıcıları (sürüm 2019.0101, Chemical Computing Group Inc., Quebec, Kanada), 1826 Mordred tanımlayıcıları], çift adlara sahip tanımlayıcılar, dahili olarak 1 mutlak değerinin tanımlayıcıları korelasyon, eksik tanımlayıcılar ve $Q1/4e3.0IQR \sim Q3/4 \times 3.0IQR$ 'ye dayalı aykırı değerler içeren tanımlayıcılar kaldırılmış, kalan 1427 tanımlayıcı analiz için kullanılmıştır. CC₅₀ değerleri ortalama $\pm$ S.D olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler JMP Pro15.0.0 (SAS Institute Inc. NC, ABD) ile yapılmıştır. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.10. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Mutajenite Analizi

3.10.1. Ames/*Salmonella* Test Sisteminde Kullanılan Besiyeri ve Çözeltilerin

Hazırlanışı

Vogel-Bonner medyum E (50×): 1 litre saf suda 8.7 g magnezyum sülfat, 175 g amonyum sodyum fosfat dibasic tetrahidrat, 500 g potasyum fosfat dibasic ve 100 g sitrik asit monohidratın çözülmesi ve otoklavlanarak steril edilmesiyle hazırlanmıştır.

Dekstroz çözeltisi (% 10): 1 litre saf suda 100 g dekstrozun çözülmesi ve otoklavlanarak steril edilmesiyle hazırlanmıştır.

Minimal Glukoz Agar: 930 ml saf su içerisine 15 g agar eklenmiş ve çözelti otoklavlanmıştır. Daha sonra çözeltiye steril 20 ml Vogel-Bonner medyum E (50×) ve 50 ml dekstroz çözeltilerinden eklenmiş ve besiyerleri Petri kaplarına dökülmüştür.

Histidin/Biyotin çözeltisi (0.5 mM): 1 litre saf suda 124 mg D-Biyotin ve 96 mg L-Histidinin çözülmesi ve filtreden geçirilerek steril edilmesiyle hazırlanmıştır.

Histidin/Biyotin çözeltili top agar: 900 ml saf su içerisine 6 g agar ve 6 g NaCl eklenerek çözelti otoklavlanmıştır. Daha sonra çözeltiye steril 100 ml Histidin/Biyotin çözeltisi eklenmiş ve besiyeri kullanılıncaya kadar 45 °C’de sıvı olarak saklanmıştır.

SF Tamponu Çözelti A: 1 litre saf suda 11.9 g sodyum fosfat monobasic çözülmesiyle hazırlanmıştır.

SF Tamponu Çözelti B: 1 litre saf suda 12.6 g sodyum fosfat dibasic çözülmesiyle hazırlanmıştır.

Sodyum fosfat tamponu (0.1 mM, pH: 7.4): 120 ml SF tamponu Çözelti A ve 880 ml SF tamponu Çözelti B’nin karıştırılması ve otoklavlanarak steril edilmesiyle hazırlanmıştır.

Nutrient Broth: 1 litre saf suda 23 g Oxoid nutrient broth No:2’nin çözülmesi ve otoklavlanarak steril edilmesiyle hazırlanmıştır.

Nutrient Agar: 1 litre saf suda 28 g Difco nutrient agarın çözülmesi ve otoklavlanarak steril edilmesiyle hazırlanmıştır.

3.10.2. Test Maddelerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Test maddelerinin *S. typhimurium* suşları üzerinde sitotoksik olmayan en uygun konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılan uygulama çözeltileri bu maddelerin dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözülmesiyle hazırlanmıştır. Araştırma için öngörülen ideal uygulama konsantrasyonları için üst limit 5 mM olarak belirlenmiştir. Çalışmalardan anlamlı sonuçlar alınabilmesi amacıyla her bir test maddesinin en az 5 farklı konsantrasyonu test edilmiştir.^{150, 169}

3.10.3. Ames/Salmonella Test Sistemi ile Test Maddelerinin Genotoksik Potansiyellerinin Araştırılması

Buna göre steril bir deney tüpü içerisine sırasıyla 500 µl sodyum fosfat tamponu (0.1 mM – pH 7.4), 100 µl gecelik bakteri kültürü (O.D₅₄₀: 0.1-0.2), 50 µl test materyali ve 45 °C sıcaklığında 2 ml eritilmiş histidin/biyotin katkılı üst agar eklenmiş ve vortex ile karışması sağlanmıştır. Hazırlanan karışım minimal glukoz agarlı petrilere dökülmüş ve tüm yüzeye yayılması sağlanmıştır. Daha sonra kültürler 37 °C’de 48 saatlik inkübasyona bırakılmış ve süre sonunda oluşan koloni sayılarının değerlendirilmesiyle test maddelerinin genotoksik potansiyelleri belirlenmiştir. Çalışmaya ayrıca sonuçların validasyonu için test maddelerin çözücüsünün ilave edildiği negatif kontrol ile her bir test suşu için literatürde bildirilmiş olan spesifik mutajenin eklendiği pozitif kontrol grupları da dahil edilmiştir.^{150, 162}

Sonuçların değerlendirilmesinde test materyallerinin her bir konsantrasyonu için mutajenik indeks (MI) değeri; uygulamada sayılan koloni ortalamasının negatif kontrollerdeki koloni ortalamalarına bölünmesiyle hesaplanmıştır. MI değeri negatif kontrol ile kıyaslandığında doza bağımlı olmak koşulu ile en az 2 kat artışın görüldüğü test materyalleri mutajenik olarak değerlendirilmiştir.

Tüm denemeler üç kez ve iki tekrarlı olarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçların istatistiki önemleri SPSS 20 istatistik programı ile ANOVA ve Tukey istatistik testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçların ortalama değerleri ve standart sapmaları tablolarda sunulmuştur.

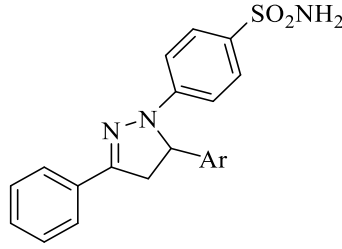
4. BULGULAR

4.1. Deneysel ve Spektral Bulgular

Tez kapsamında sentezi tasarlanan bileşikler başarıyla sentezlenmiş ve kristallendirme ile saflaştırılmıştır. Bileşiklerin verimleri % 20-98' dir. Bu çalışmada sentezlenen 67 bileşik tarafımızdan ilk kez rapor edilmiştir. Bu bileşikler; (Seri 1); 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, (Seri 2); 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, (Seri 3); 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, (Seri 4), 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, (Seri 5), 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95' dir.

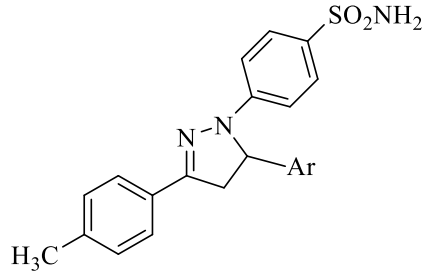
Sentezlenen bileşiklerin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektrumları ile doğrulanmıştır. Bileşiklere ait deneysel veriler Tablo 4.1 - Tablo 4.5' te, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektrumları Seri 1 için Şekil 4.1 - 4.51; Seri 2 için Şekil 4.52 - 4.132; Seri 3 için Şekil 4.133 - 4.195; Seri 4 için Şekil 4.196 - 4.243; Seri 5 için Şekil 4.244 - 4.285' te verilmiştir. Bileşiklerin spektral değerlendirmeleri deneysel bölümde detaylı bir şekilde verilmiş olup burada tekrar sunulmamıştır.

4.1.1. Sentezlenen Bileşiklere (1-95) Ait Deneysel Bulgular



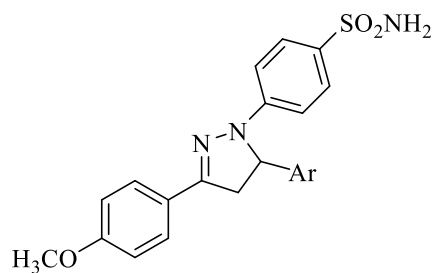
Tablo 4.1. Seri 1, 1-17 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel bulguları

Bileşik No	Ar	Reaksiyon Süresi (Saat)	Kristalizasyon Çözücüsü	Reaksiyon Çözücüsü ve Miktarı (ml)	Orjinallik
1	Fenil	3.5	Asetonitril	Metanol 50	-
2	4-Metilfenil	2	Metanol	Metanol 50	-
3	4-Metoksifenil	6	Metanol	Metanol 20	-
4	4-Klorofenil	10	Metanol	Metanol 20	-
5	4-Florofenil	4	Asetonitril	Metanol 50	-
6	4-Bromofenil	10	Metanol	Metanol 40	-
7	2-Bromofenil	3.5	Asetonitril	Etanol 150	-
8	2,3-Dimetoksifenil	5	Metanol	Metanol 50	+
9	2,5-Dimetoksifenil	1	Metanol	Metanol 50	+
10	3,4-Dimetoksifenil	3.5	Metanol	Etanol 25	-
11	2,4-Diklorofenil	6	Metanol	Metanol 50	+
12	2,4-Diflorofenil	7	Metanol	Metanol 80	+
13	2,6-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
14	3-Nitrofenil	11	Metanol	Metanol 60	+
15	Benzo[d][1,3]dioksol-5-il	8	Metanol	Metanol 50	-
16	4-(Benziloksi)fenil	4	Metanol	Metanol 50	+
17	4-İzopropilfenil	8	Asetonitril	Metanol 120	+



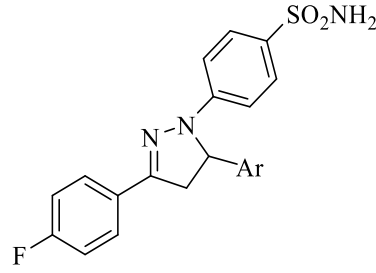
Tablo 4.2. Seri 2, 18-44 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri

Bileşik No	Ar	Reaksiyon Süresi (Saat)	Kristalizasyon Çözücüsü	Reaksiyon Çözücüsü ve Miktarı (ml)	Orjinallik
18	Fenil	3	Metanol	Etanol 100	-
19	4-Metilfenil	10	Metanol	Etanol 40	-
20	4-Metoksifenil	10	Metanol	Etanol 40	-
21	4-Klorofenil	8	Metanol	Etanol 80	+
22	4-Florofenil	10	Metanol	Etanol 40	-
23	4-Bromofenil	8	Asetonitril	Etanol 200	+
24	4-Dimetilaminofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
25	3-Klorofenil	6	Metanol	Metanol 50	+
26	2-Klorofenil	7	Metanol	Metanol 100	+
27	2-Florofenil	10	Metanol	Etanol 100	+
28	2-Bromofenil	5	Metanol	Metanol 60	+
29	2,3-Dimetoksifenil	6	Metanol	Metanol 50	+
30	2,5-Dimetoksifenil	7	Metanol	Metanol 80	+
31	3,4-Dimetoksifenil	7	Metanol	Metanol 60	+
32	2,4-Diklorofenil	7	Metanol	Metanol 80	+
33	2,6-Diklorofenil	7	Metanol	Metanol 80	+
34	2,3-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
35	2,4-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
36	2,5-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
37	2,6-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
38	2,3,4-Trimetoksifenil	6	Metanol	Metanol 80	+
39	2,4,5-Trimetoksifenil	1	Metanol	Metanol 50	+
40	3,4,5-Trimetoksifenil	7	Metanol	Metanol 50	+
41	3-Nitrofenil	11	Metanol	Metanol 100	+
42	Benzo[d][1,3]dioksol-5-il	9	Asetonitril	Metanol 40	-
43	4-(Benziloksi)fenil	6	Metanol	Metanol 50	+
44	4-İzopropilfenil	6	Metanol	Metanol 50	+



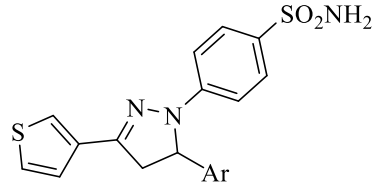
Tablo 4.3. Seri 3, 45-65 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri

Kod No	Ar	Reaksiyon Süresi (Saat)	Kristalizasyon Çözücüsü	Reaksiyon Çözücüsü ve Miktarı (ml)	Orjinallik
45	Fenil	6	Metanol	Metanol 50	-
46	4-Metilfenil	4	Metanol	Metanol 60	-
47	4-Metoksifenil	4	Metanol	Metanol 60	-
48	4-Klorofenil	3	Metanol	Metanol 60	-
49	4-Florofenil	4	Metanol	Metanol 60	-
50	4-Bromofenil	3	Metanol	Metanol 80	-
51	4-Dimetilaminofenil	6	Metanol	Metanol 60	+
52	2-Metoksifenil	6	Metanol	Metanol 50	+
53	2-Klorofenil	5,5	Metanol	Metanol 80	+
54	2-Florofenil	10	Asetonitril	Etanol 100	+
55	2-Bromofenil	8	Etanol	Etanol 100	+
56	2,4-Dimetoksifenil	7	Metanol	Metanol 80	-
57	2,4-Diklorofenil	3	Metanol	Metanol 80	+
58	2,6-Diklorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
59	2,3-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 120	+
60	2,4-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 120	+
61	2,5-Diflorofenil	7	Metanol	Metanol 120	+
62	3-Nitrofenil	11	Metanol	Metanol 80	+
63	Benzo[d][1,3]dioksol-5-il	4	Metanol	Metanol 40	-
64	4-(Benziloksi)fenil	4	Metanol	Metanol 50	+
65	4-İzopropilfenil	3	Asetonitril	Metanol 50	+



Tablo 4.4. Seri 4, 66-81 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri

Kod No	Ar	Reaksiyon Süresi (Saat)	Kristalizasyon Çözücüsü	Reaksiyon Çözücüsü ve Miktarı (ml)	Orjinallik
66	Fenil	11	Metanol	Metanol 80	-
67	4-Metilfenil	12	Metanol	Metanol 80	-
68	4-Metoksifenil	9	Metanol	Metanol 80	-
69	4-Klorofenil	9	Metanol	Metanol 80	-
70	4-Florofenil	19	Metanol	Metanol 80	-
71	4-Bromofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
72	4-Dimetilaminofenil	4	Metanol	Metanol 80	+
73	4-Florofenil	7	Metanol	Metanol 80	+
74	2-Bromofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
75	2,3-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
76	2,4-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
77	2,6-Diflorofenil	6	Metanol	Metanol 80	+
78	3-Nitrofenil	11	Metanol	Metanol 100	+
79	Benzo[d][1,3]dioksol-5-il	10	Metanol	Metanol 100	+
80	4-(Benziloksi)fenil	4	Metanol	Metanol 50	+
81	4-İzopropilfenil	11	Metanol	Metanol 100	+



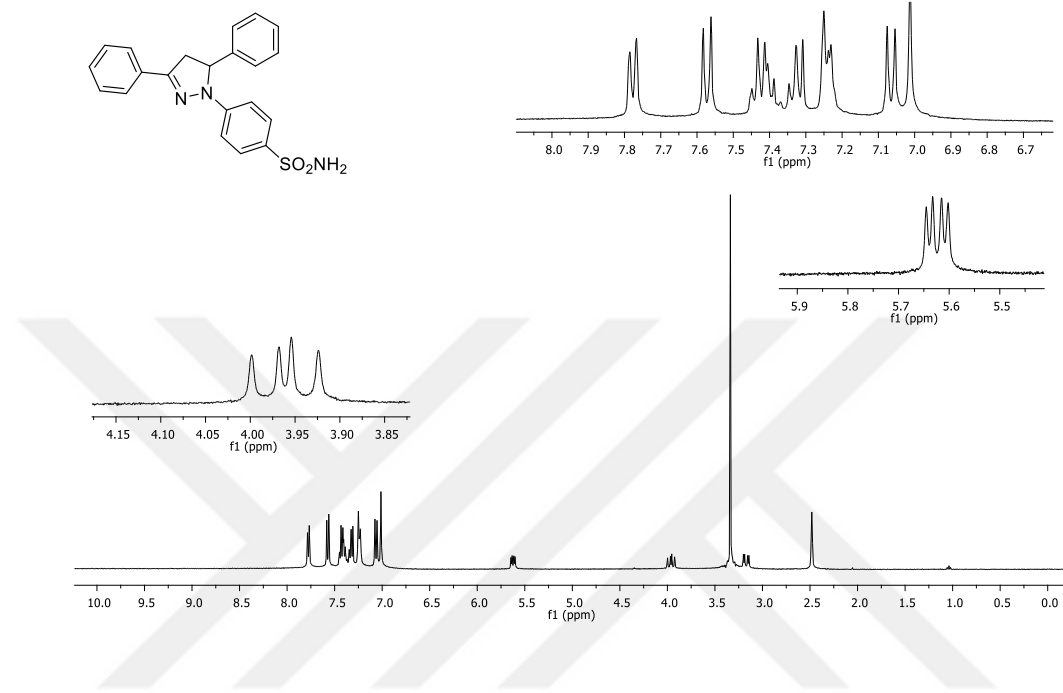
Tablo 4.5. Seri 5, 82-95 nolu bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri

Kod No	Ar	Reaksiyon Süresi (Saat)	Kristalizasyon Çözücüsü	Reaksiyon Çözücüsü ve Miktarı (ml)	Orjinallik
82	Fenil	11	Metanol	Metanol 50	+
83	4-Metilfenil	6	Asetonitril	Etanol 150	+
84	4-Metoksifenil	10	Asetonitril	Etanol 150	-
85	4-Klorofenil	10	Asetonitril	Etanol 100	+
86	4-Florofenil	6	Asetonitril	Etanol 150	+
87	4-Bromofenil	10	Asetonitril	Etanol 150	+
88	3-Klorofenil	6	Asetonitril	Etanol 150	+
89	3-Florofenil	11	Asetonitril	Etanol 150	+
90	2-Metoksifenil	3	Asetonitril	Etanol 150	+
91	2-Klorofenil	7	Asetonitril	Etanol 150	+
92	2-Florofenil	7	Asetonitril	Etanol 100	+
93	2-Bromofenil	6	Asetonitril	Etanol 150	+
94	4-(Benziloksi)fenil	3	Asetonitril	Etanol 50	+
95	4-İzopropilfenil	4	Asetonitril	Etanol 80	+

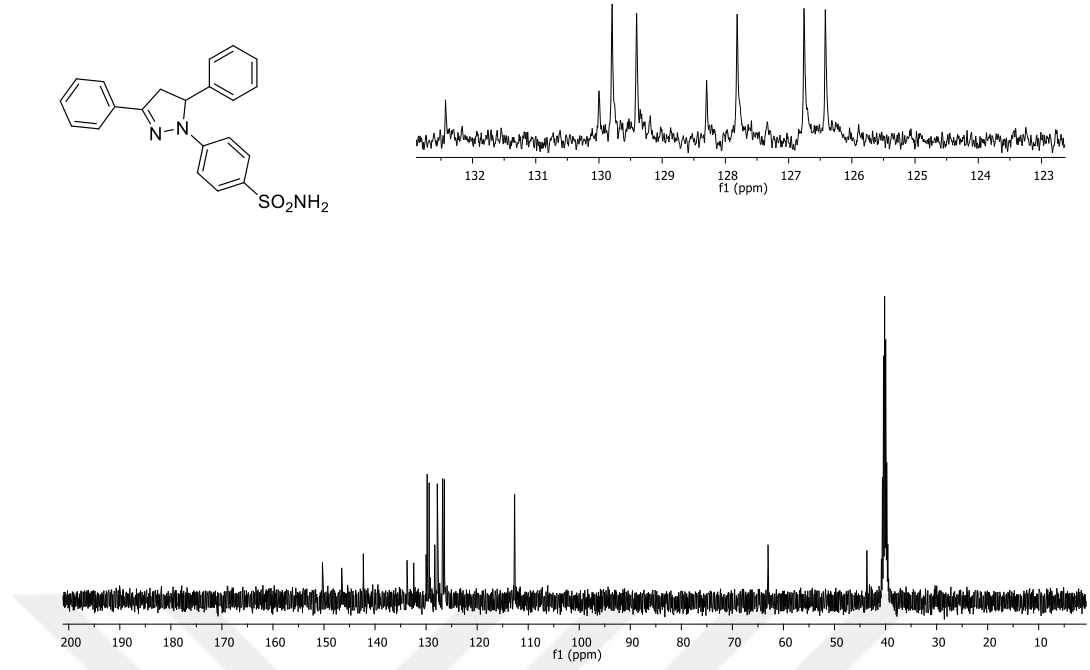
4.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS Spektrumları

Bileşiklerin (1-95), ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları DMSO' da alınmıştır.

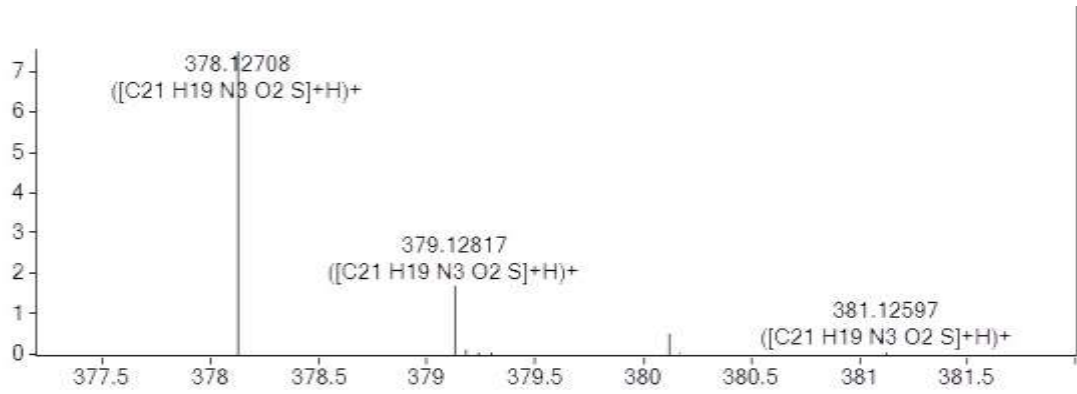
4.1.2.1. Seri 1, (Bileşik 1-17) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS Spektrumları



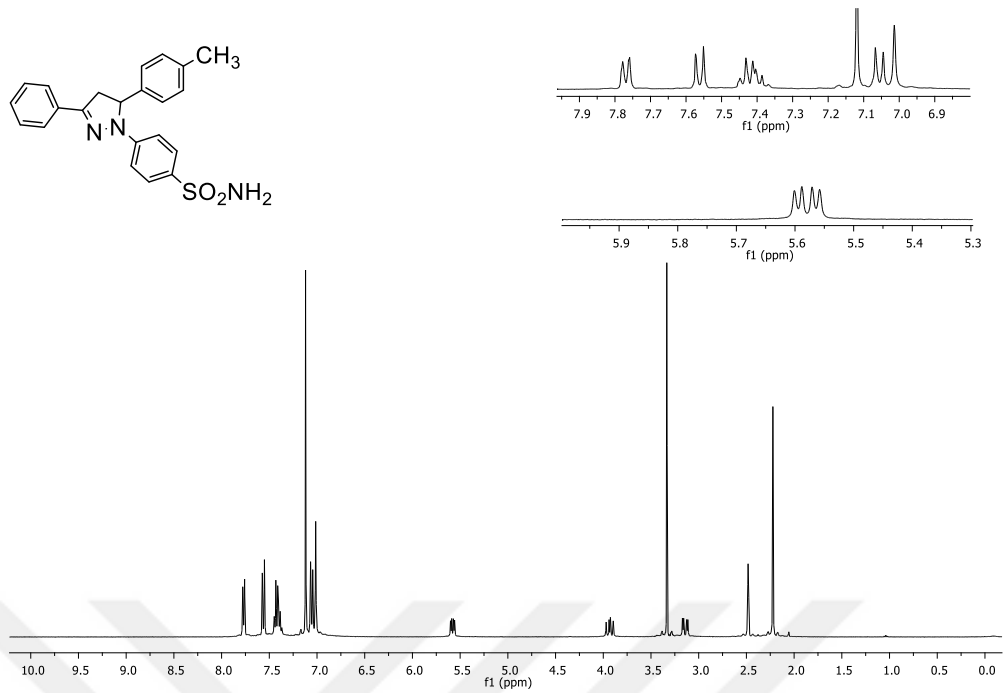
Şekil 4.1. Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu



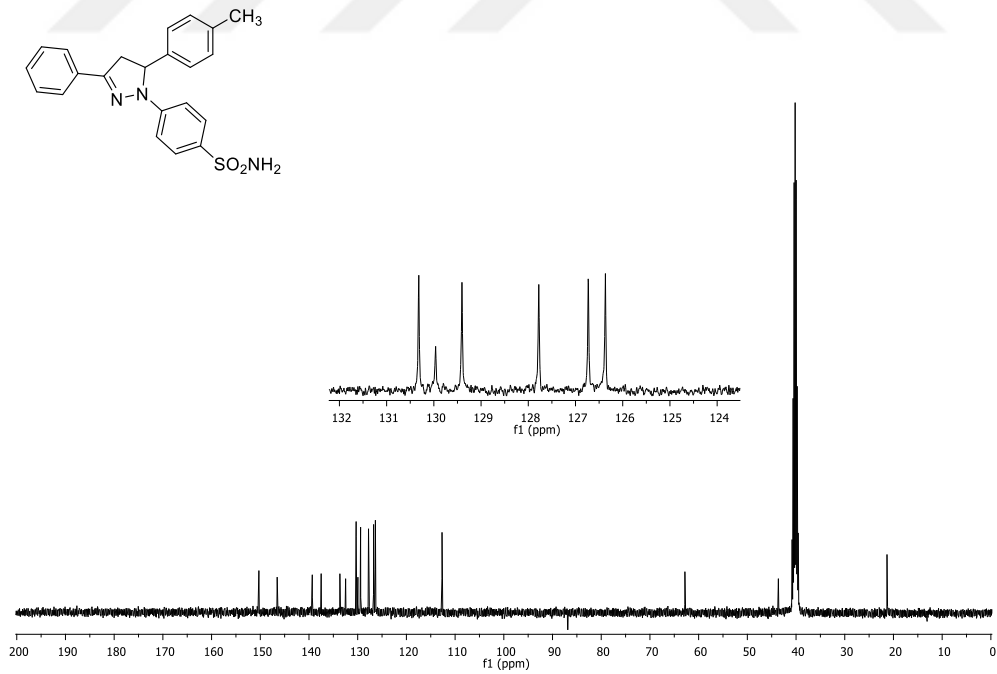
Şekil 4.2. Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu



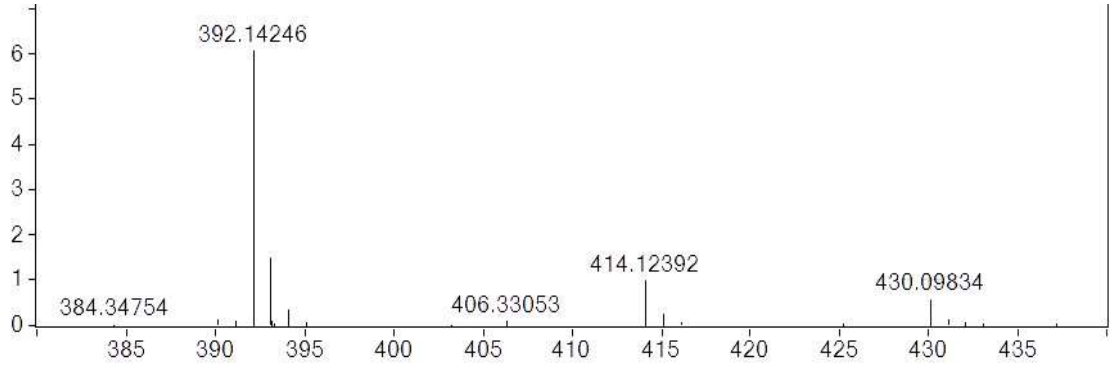
Şekil 4.3. Bileşik 1'in kütle spektrumu



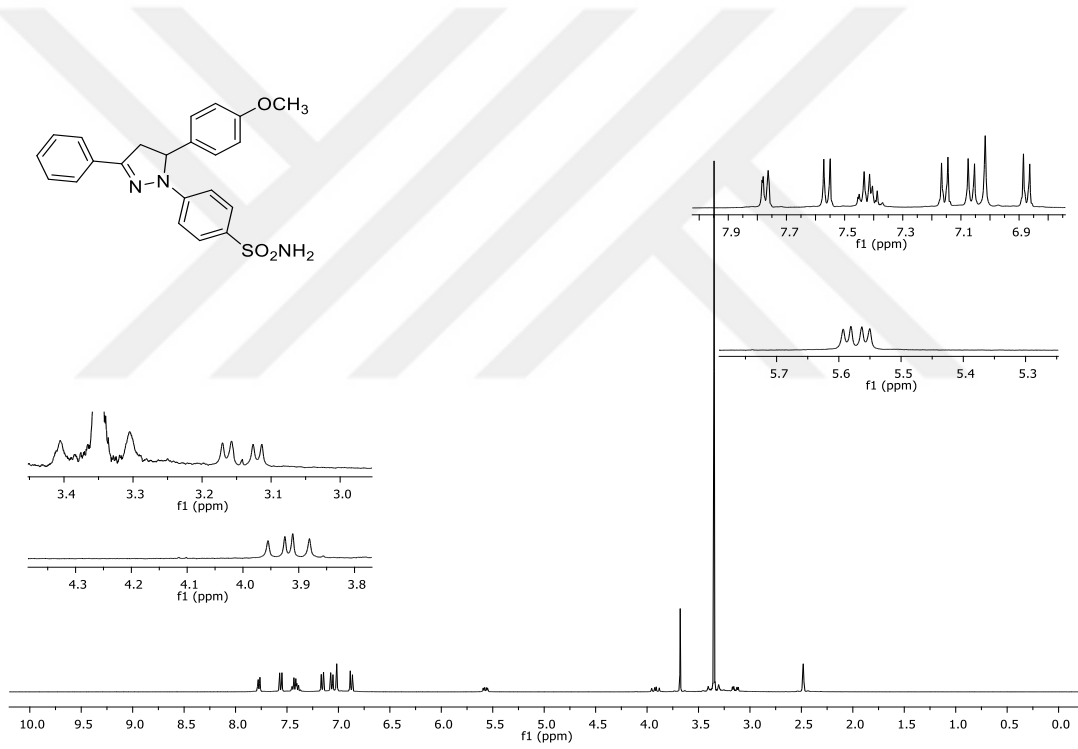
Şekil 4.4. Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu



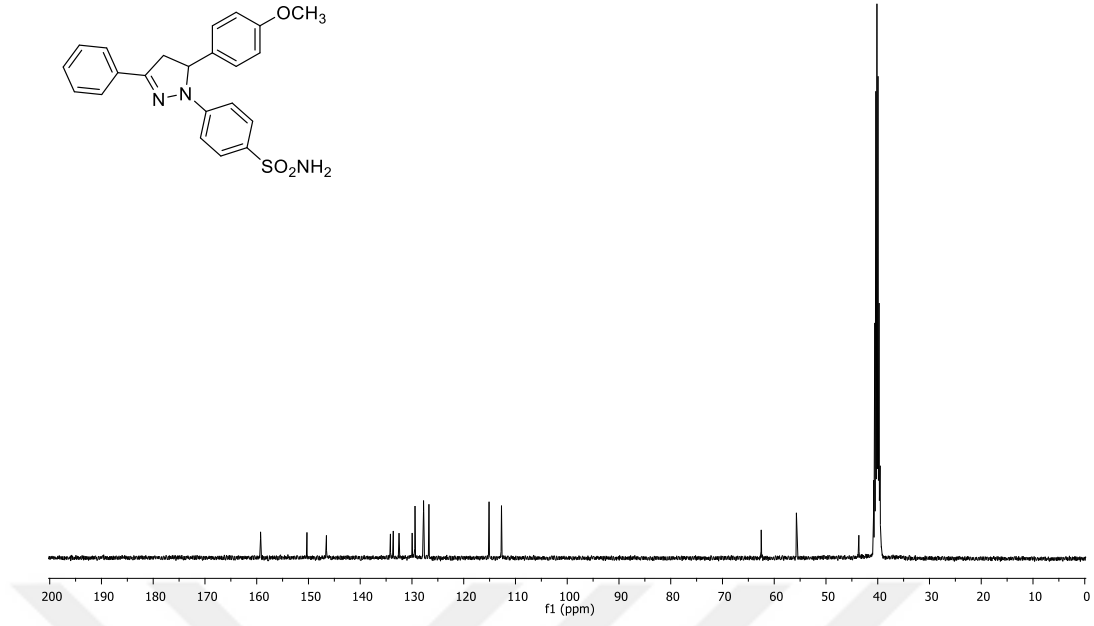
Şekil 4.5. Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu



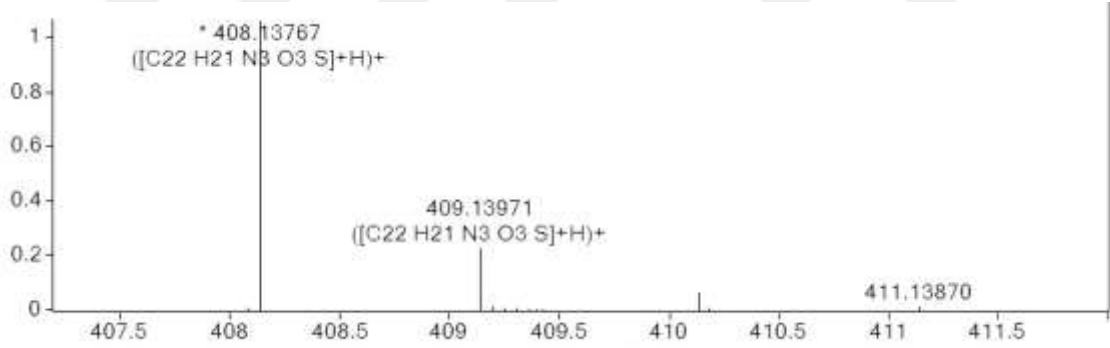
Şekil 4.6. Bileşik 2'nin kütle spektrumu



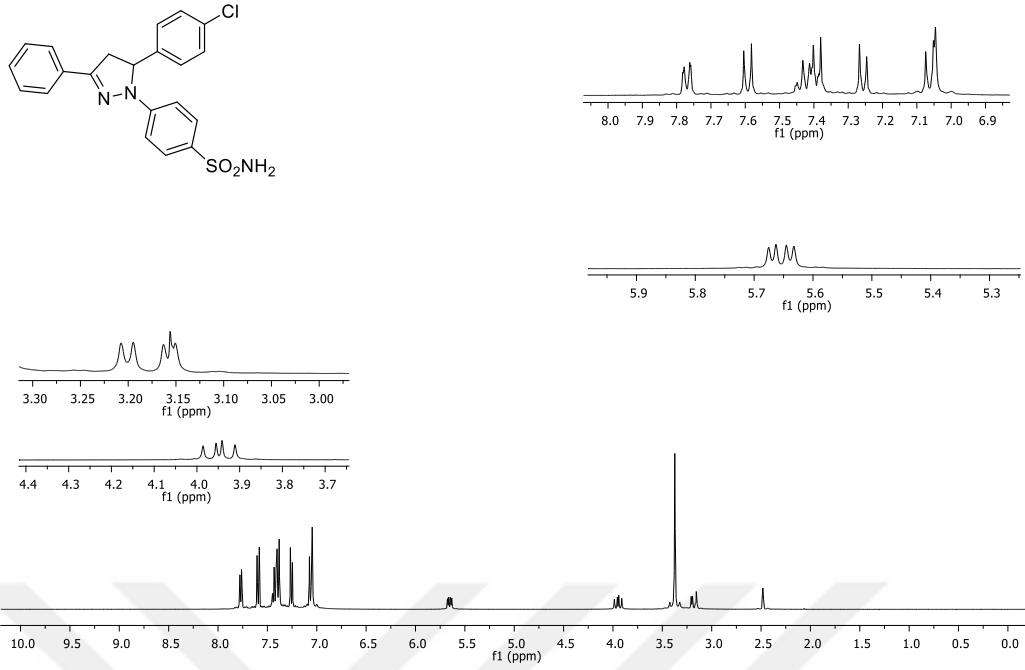
Şekil 4.7. Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu



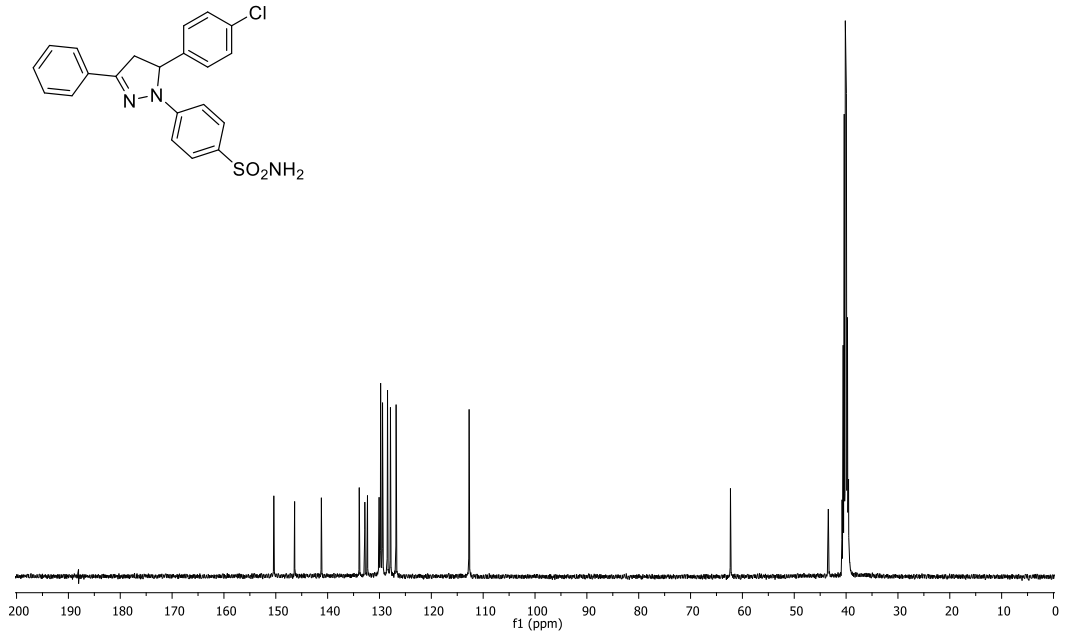
Şekil 4.8. Bileşik 3'ün ¹³C NMR spektrumu



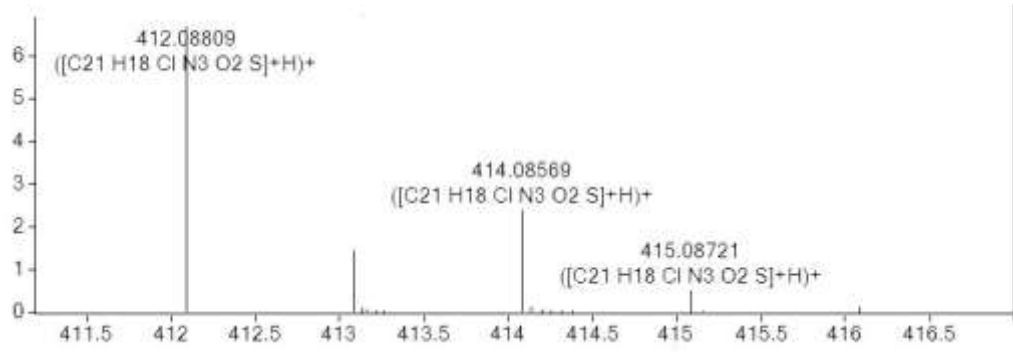
Şekil 4.9. Bileşik 3'ün kütle spektrumu



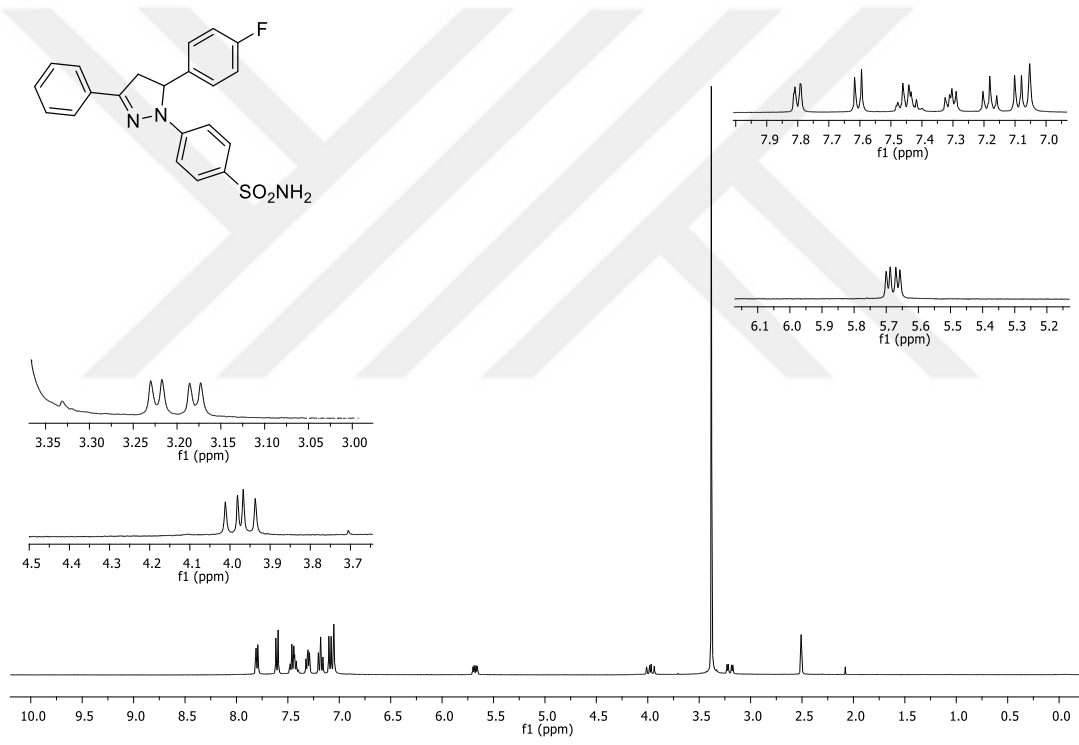
Şekil 4.10. Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu



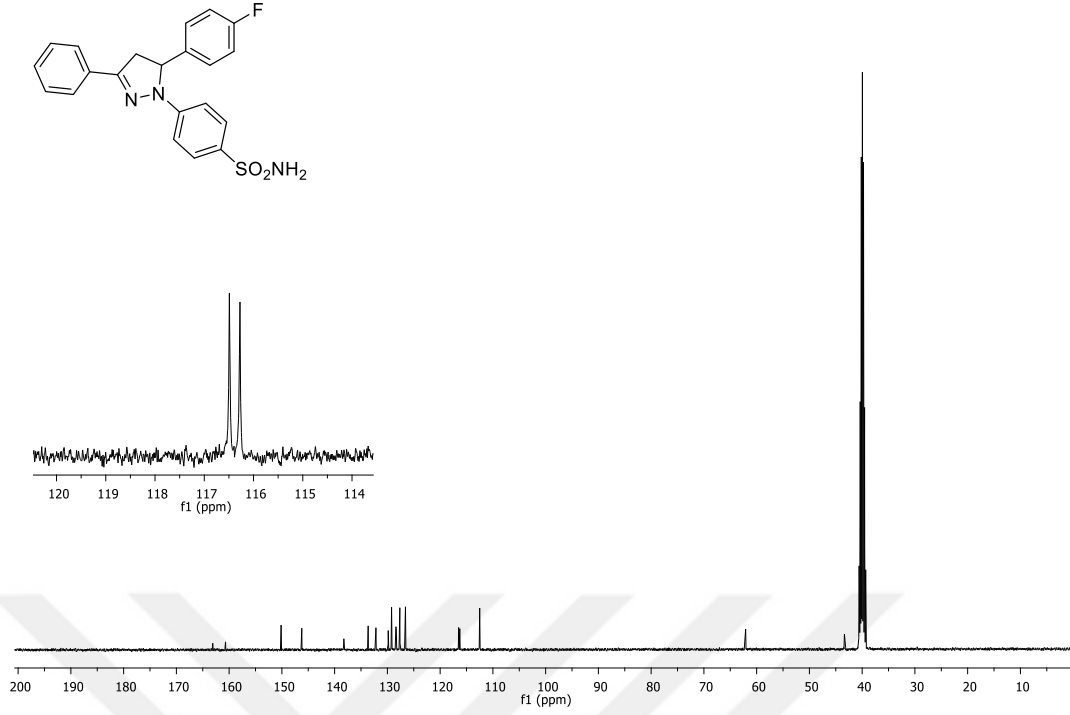
Şekil 4.11. Bileşik 4'ün ¹³C NMR spektrumu



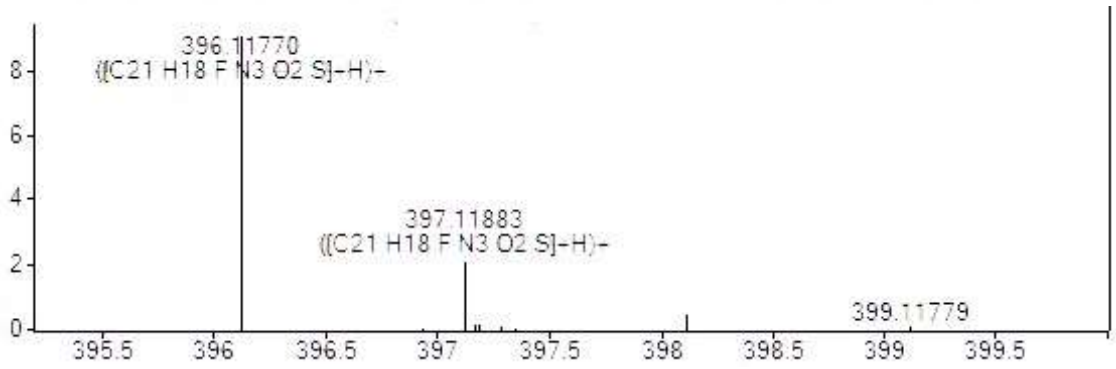
Şekil 4.12. Bileşik 4'ün kütle spektrumu



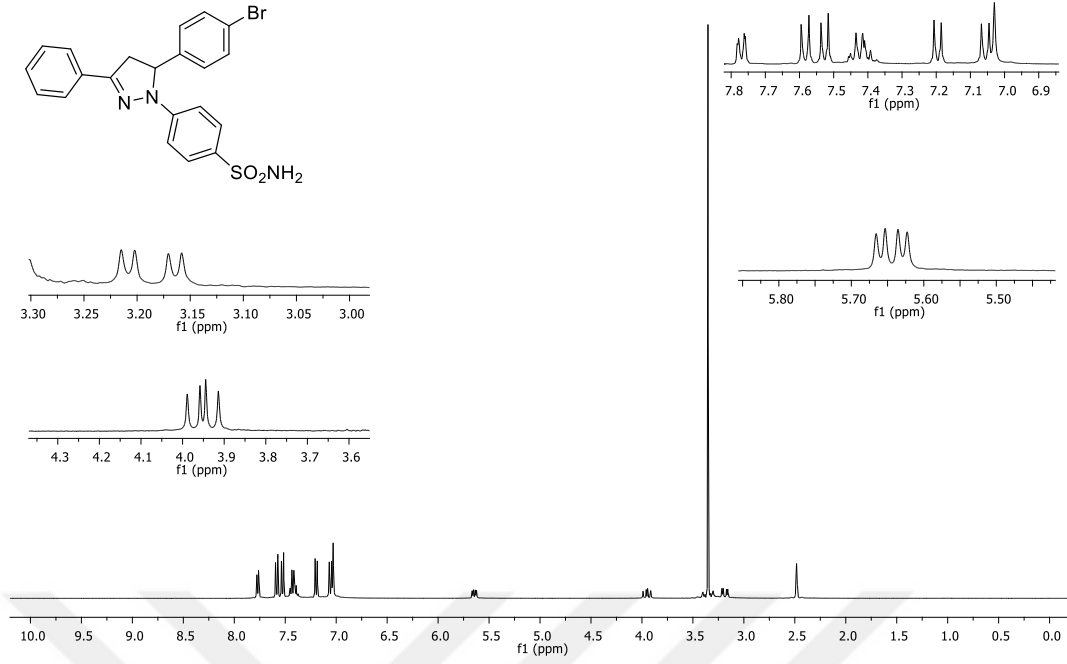
Şekil 4.13. Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu



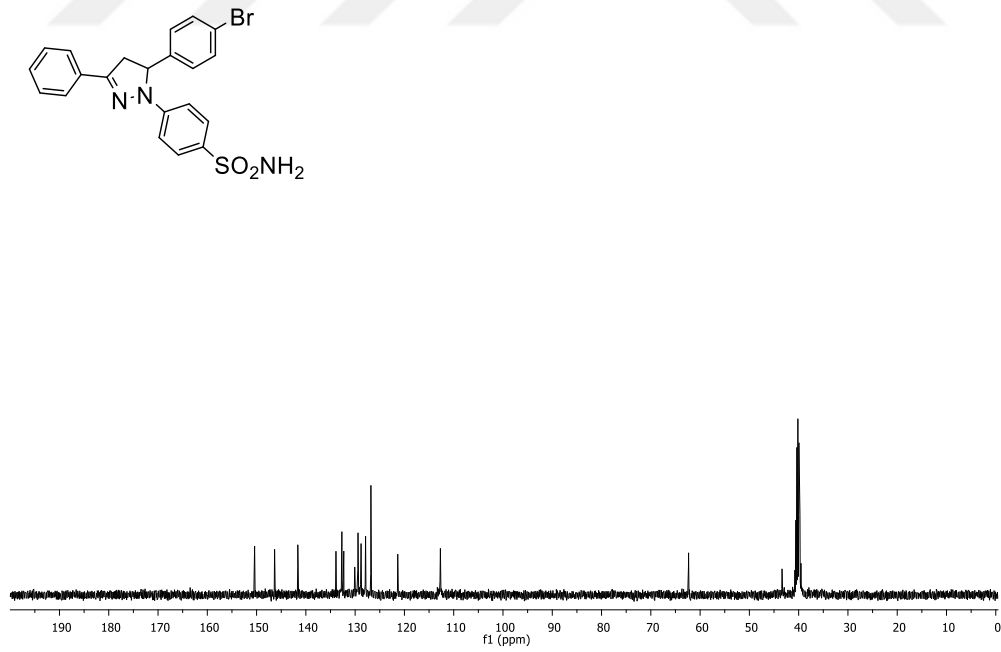
Şekil 4.14. Bileşik 5'in ¹³C NMR spektrumu



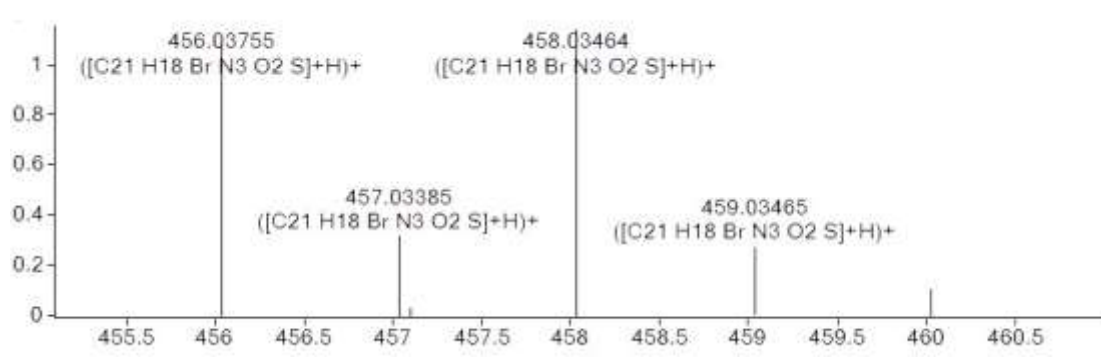
Şekil 4.15. Bileşik 5'in kütle spektrumu



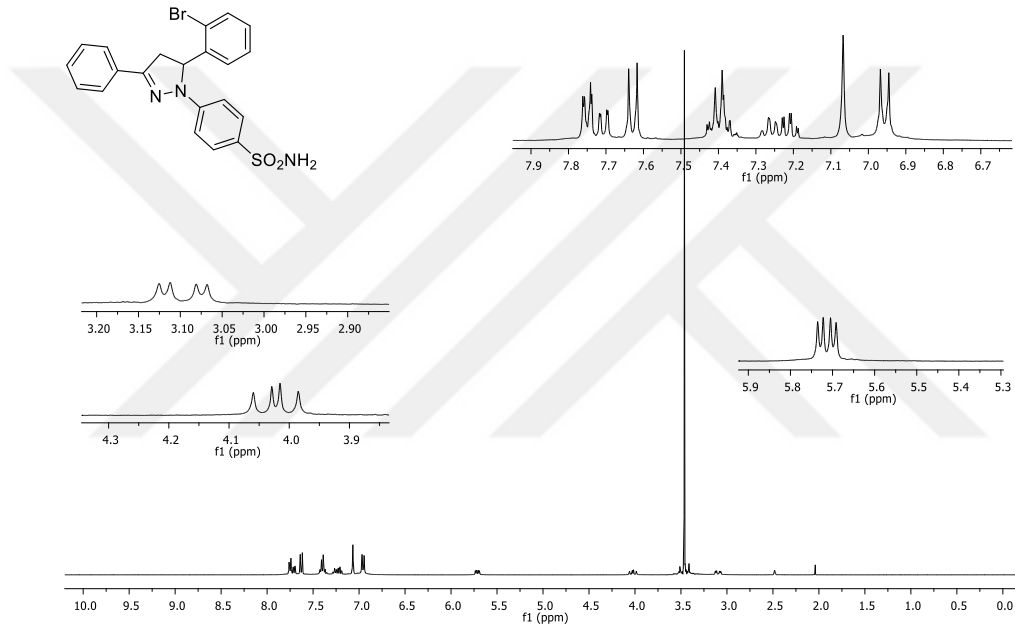
Şekil 4.16. Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu



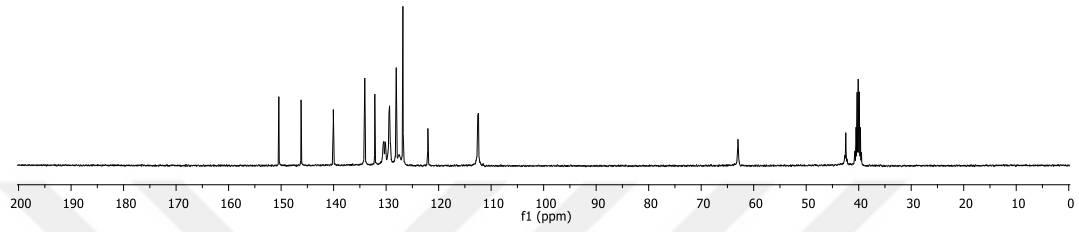
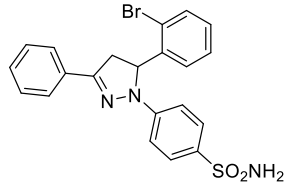
Şekil 4.17. Bileşik 6'nın ¹³C NMR spektrumu



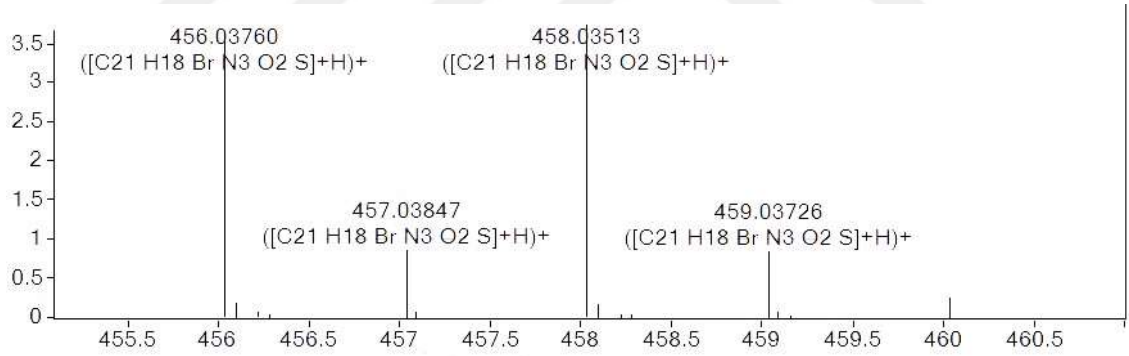
Şekil 4.18. Bileşik 6'nın kütle spektrumu



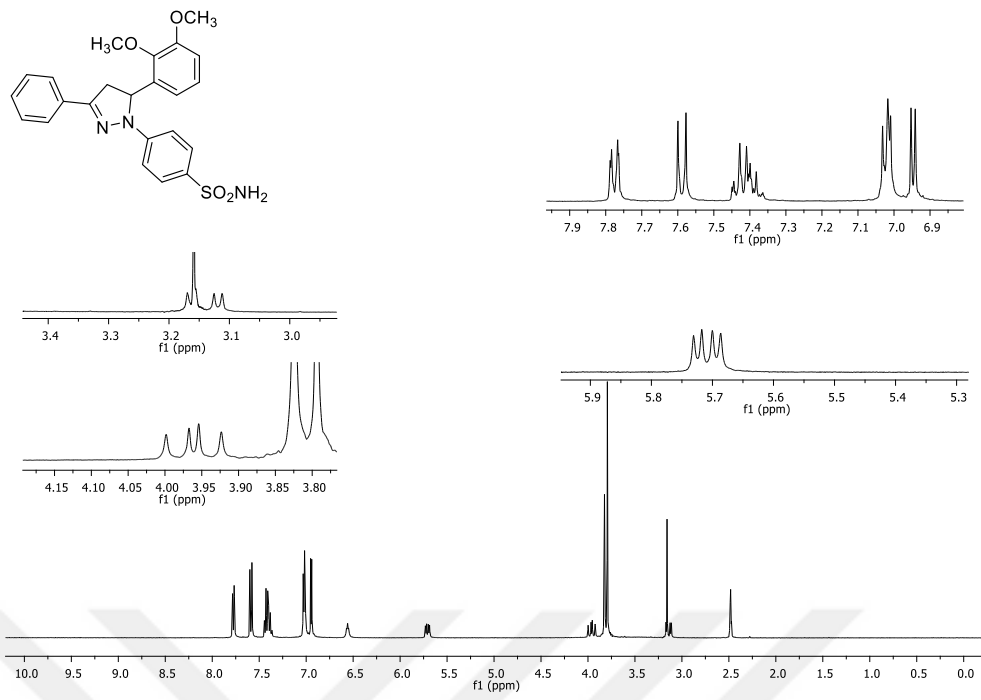
Şekil 4.19. Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu



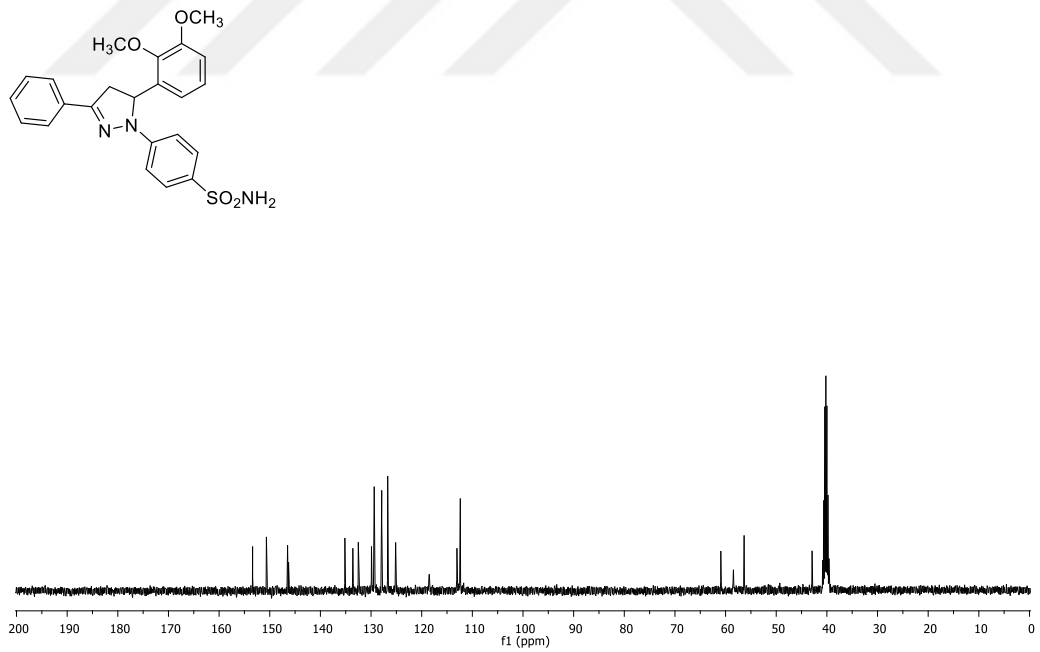
Şekil 4.20. Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu



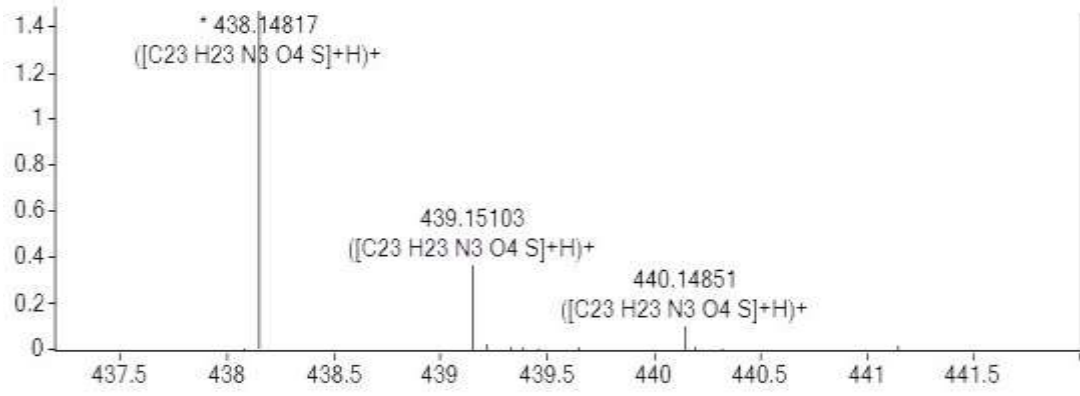
Şekil 4.21. Bileşik 7'nin kütle spektrumu



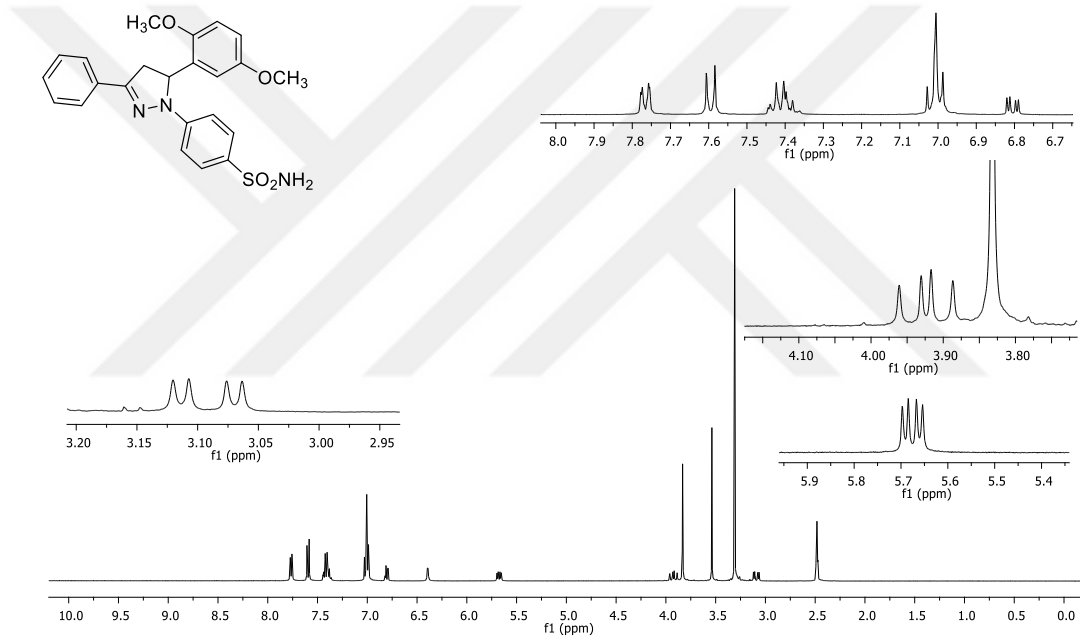
Şekil 4.22. Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu



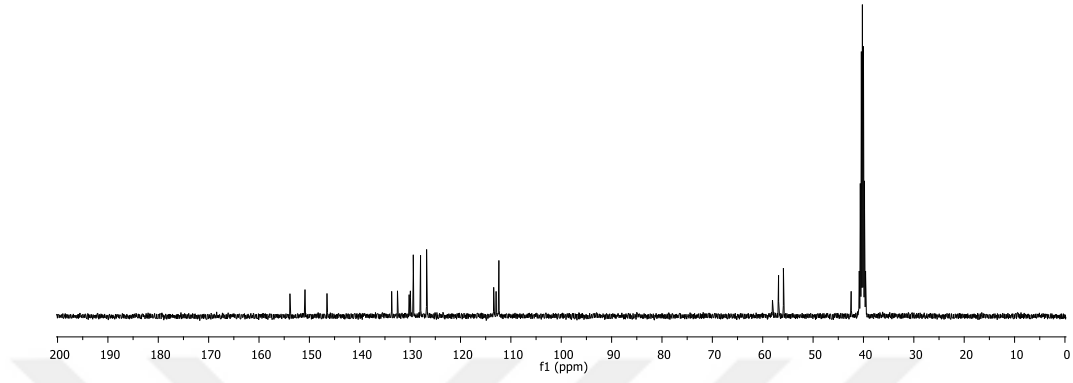
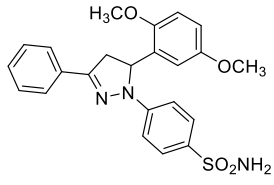
Şekil 4.23. Bileşik 8'in ¹³C NMR spektrumu



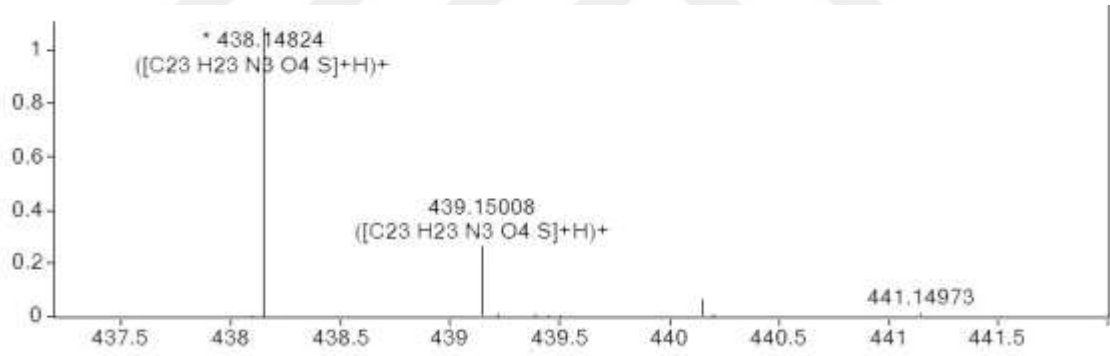
Şekil 4.24. Bileşik 8'in kütle spektrumu



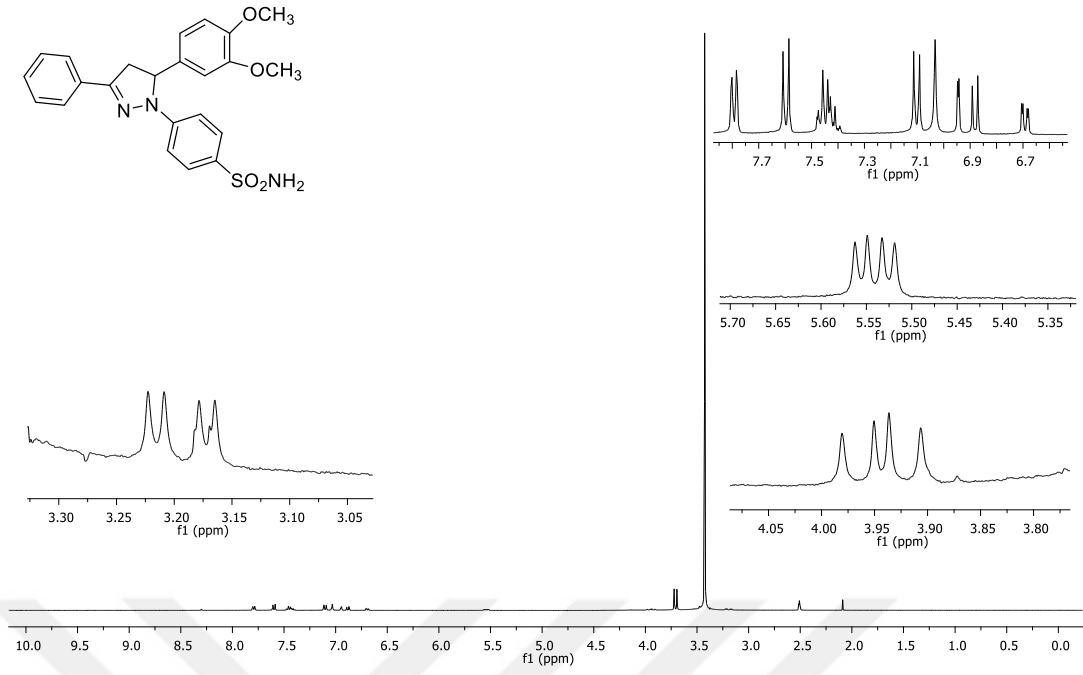
Şekil 4.25. Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu



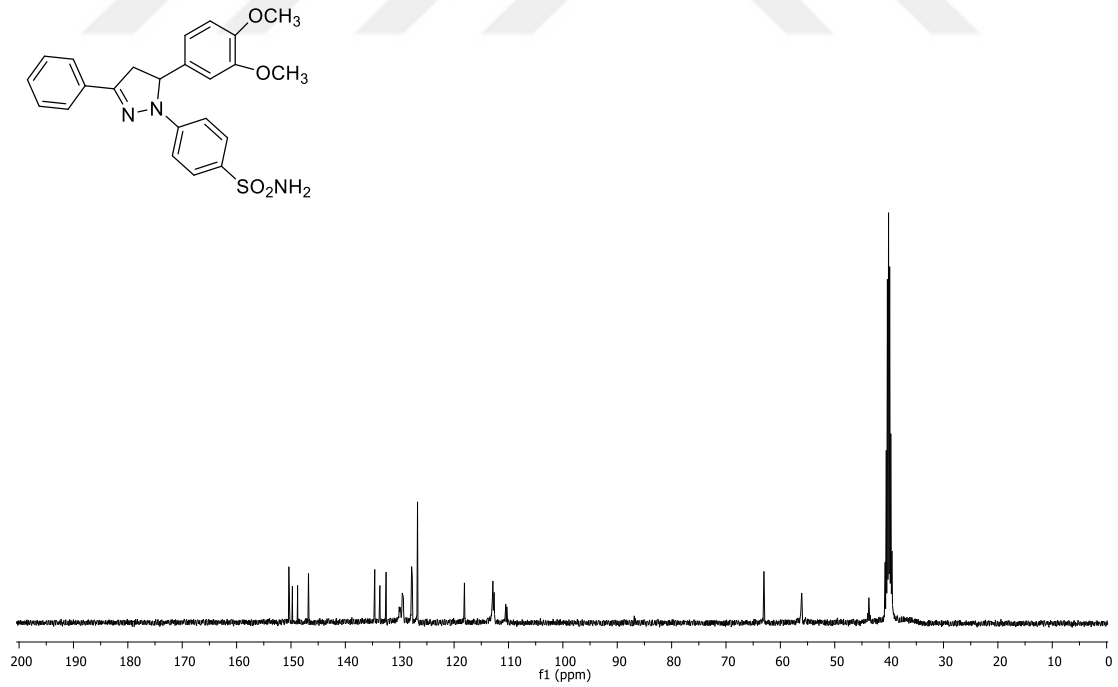
Şekil 4.26. Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu



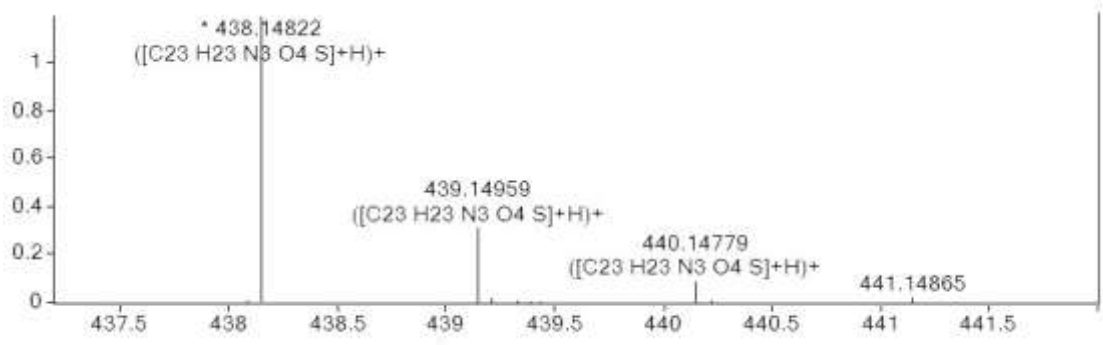
Şekil 4.27. Bileşik 9'un kütle spektrumu



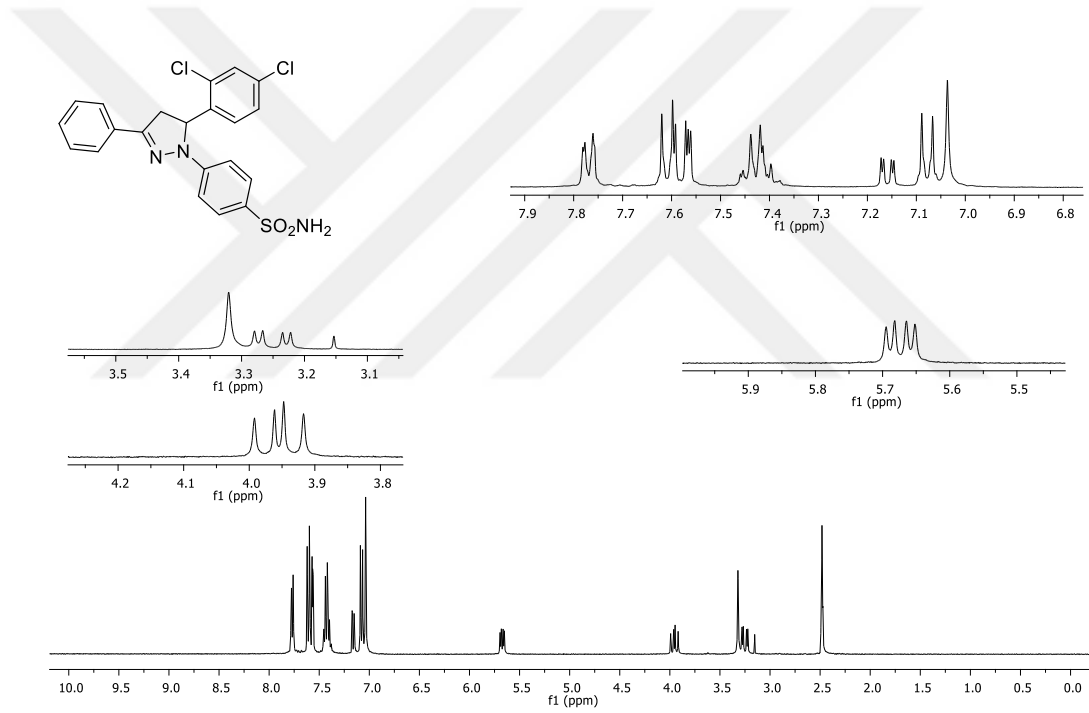
Şekil 4.28. Bileşik 10'un ¹H NMR spektrumu



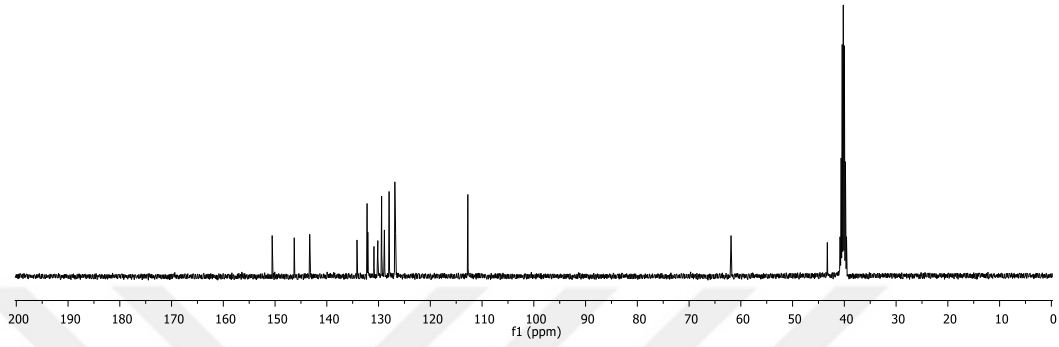
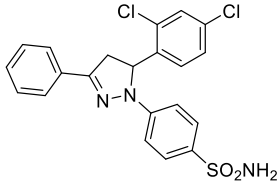
Şekil 4.29. Bileşik 10'un ¹³C NMR spektrumu



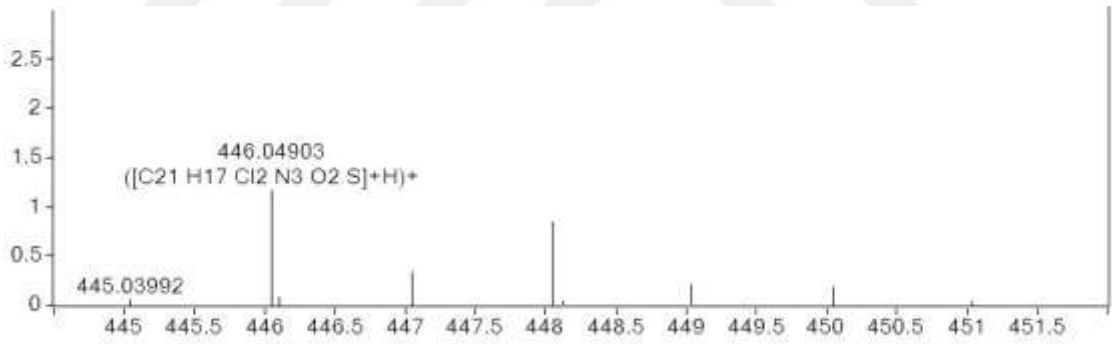
Şekil 4.30. Bileşik 10'un kütle spektrumu



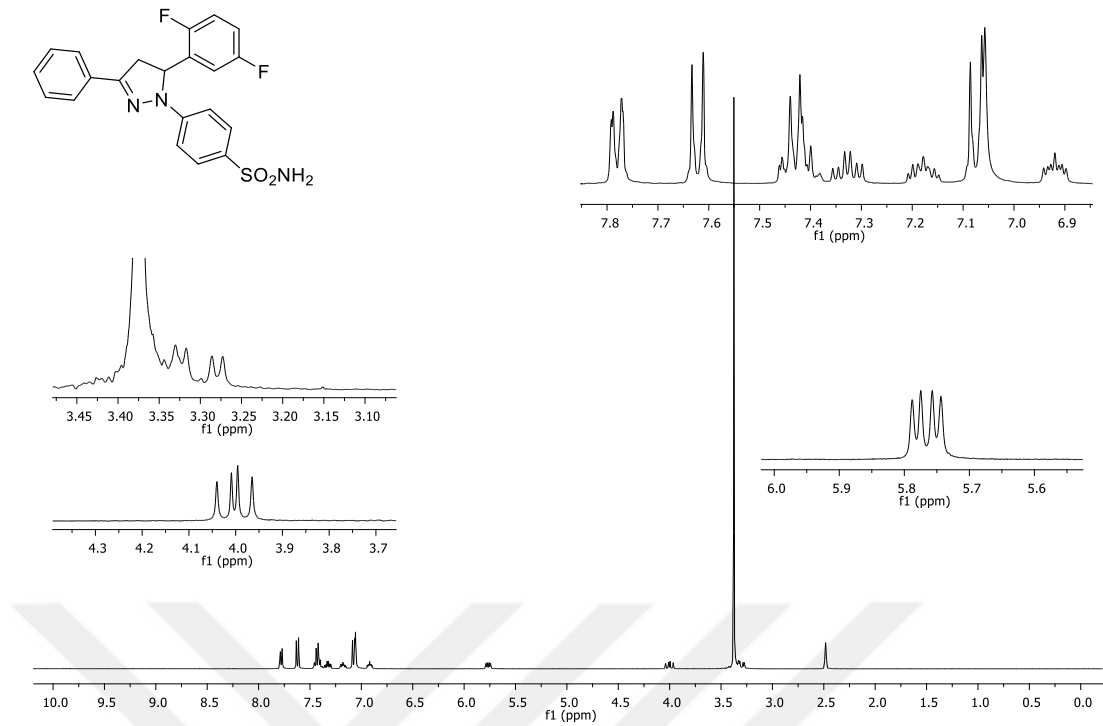
Şekil 4.31. Bileşik 11'in ¹H NMR spektrumu



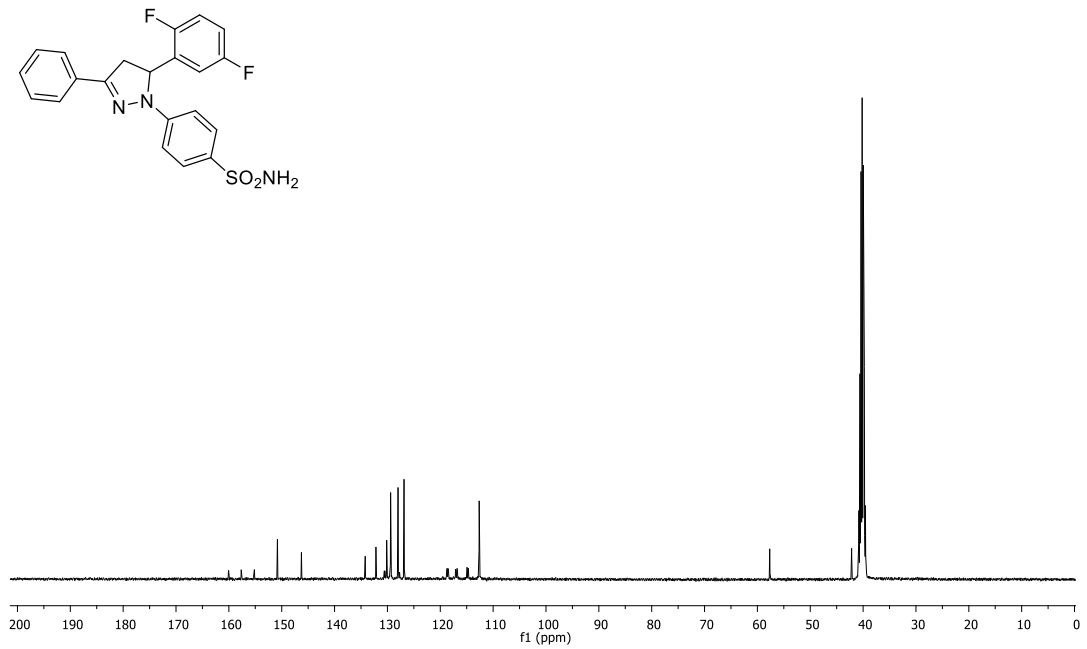
Şekil 4.32. Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu



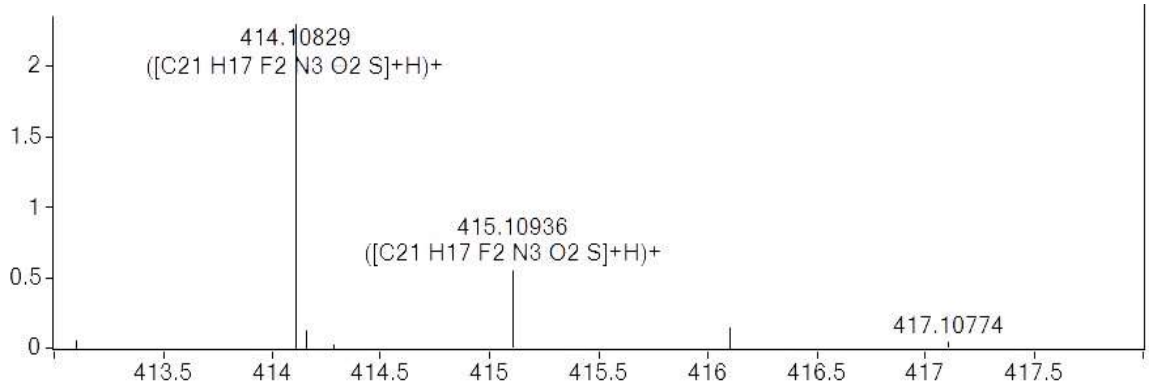
Şekil 4.33. Bileşik 11'in kütle spektrumu



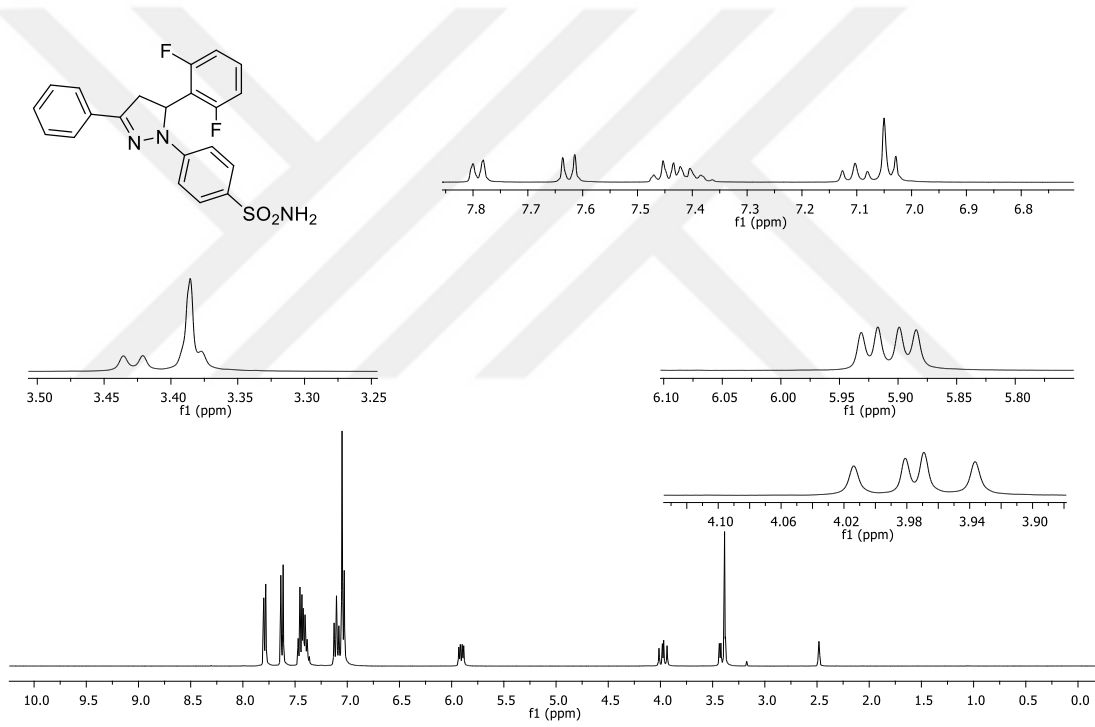
Şekil 4.34. Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu



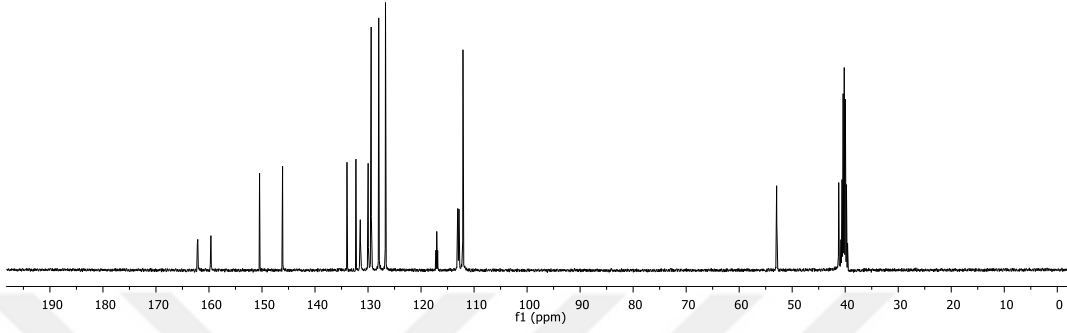
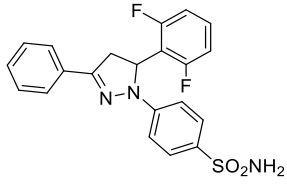
Şekil 4.35. Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu



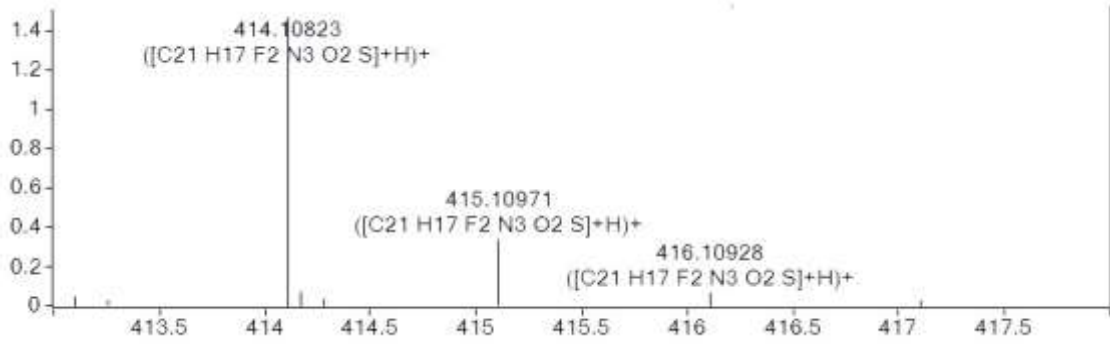
Şekil 4.36. Bileşik 12'nin kütle spektrumu



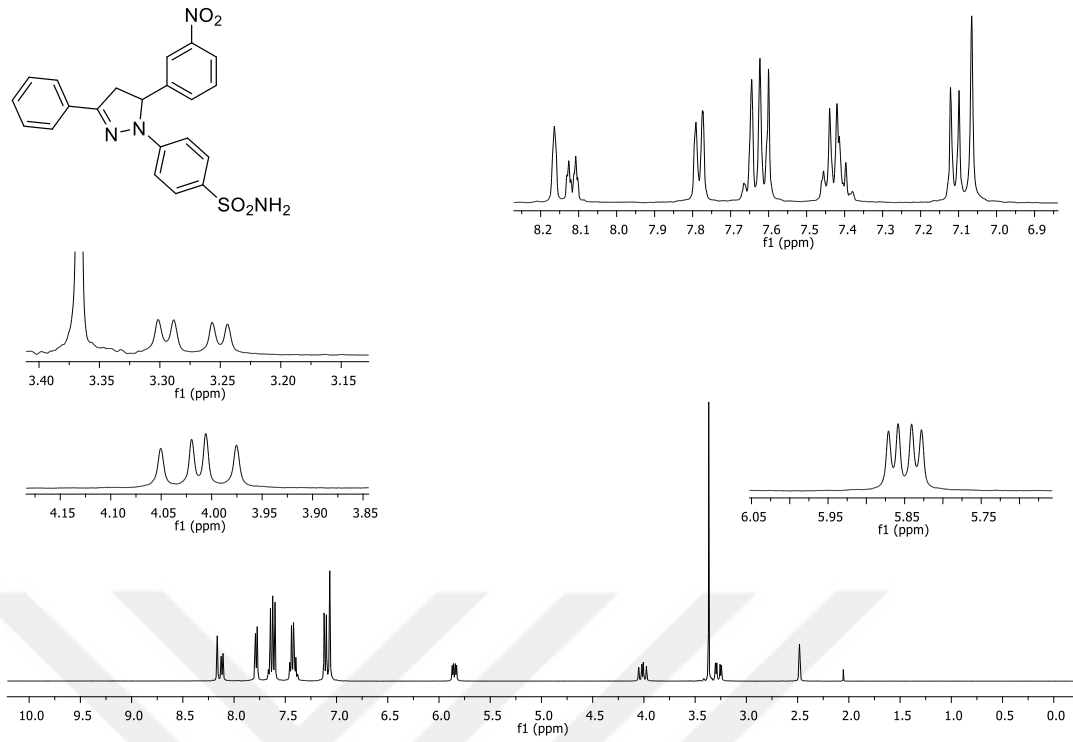
Şekil 4.37. Bileşik 13'ün ¹H NMR spektrumu



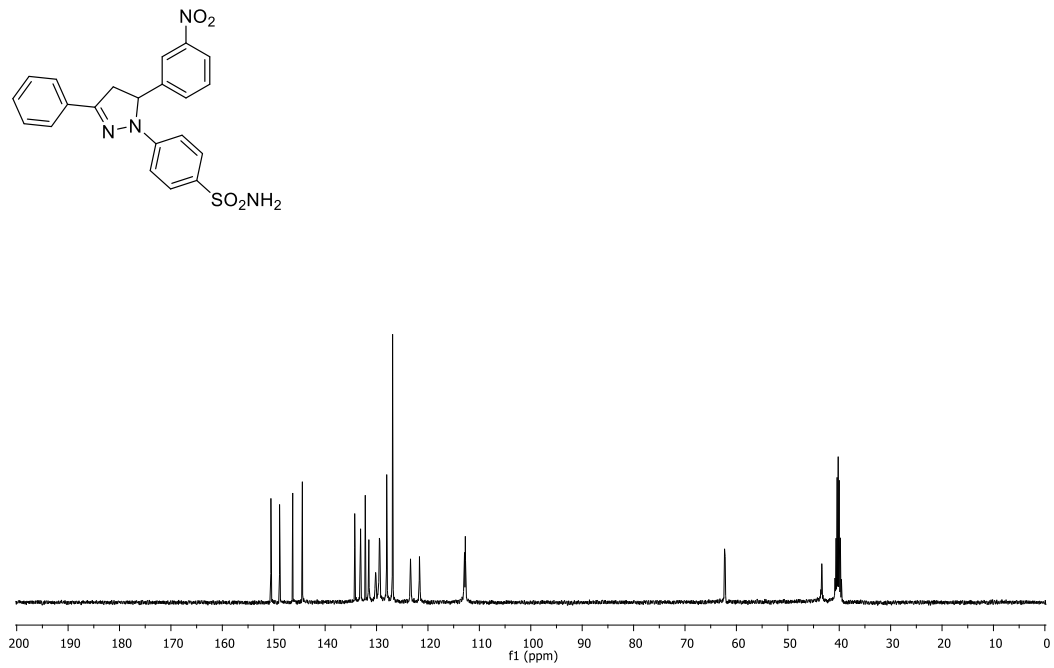
Şekil 4.38. Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu



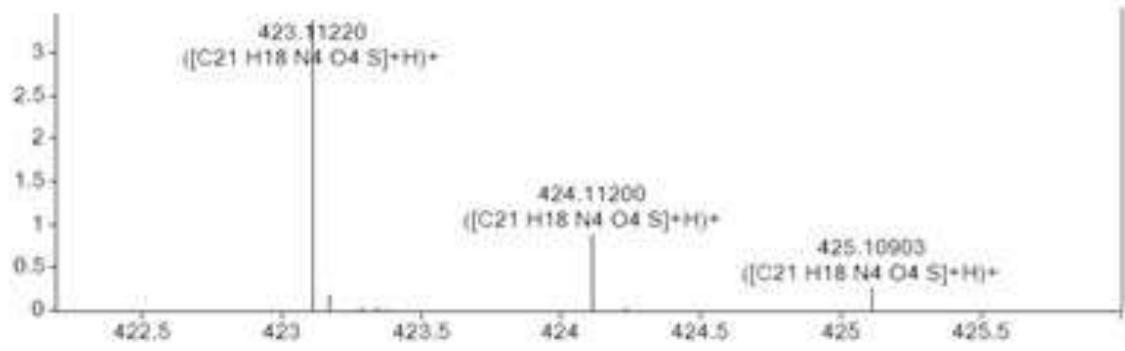
Şekil 4.39. Bileşik 13'ün kütle spektrumu



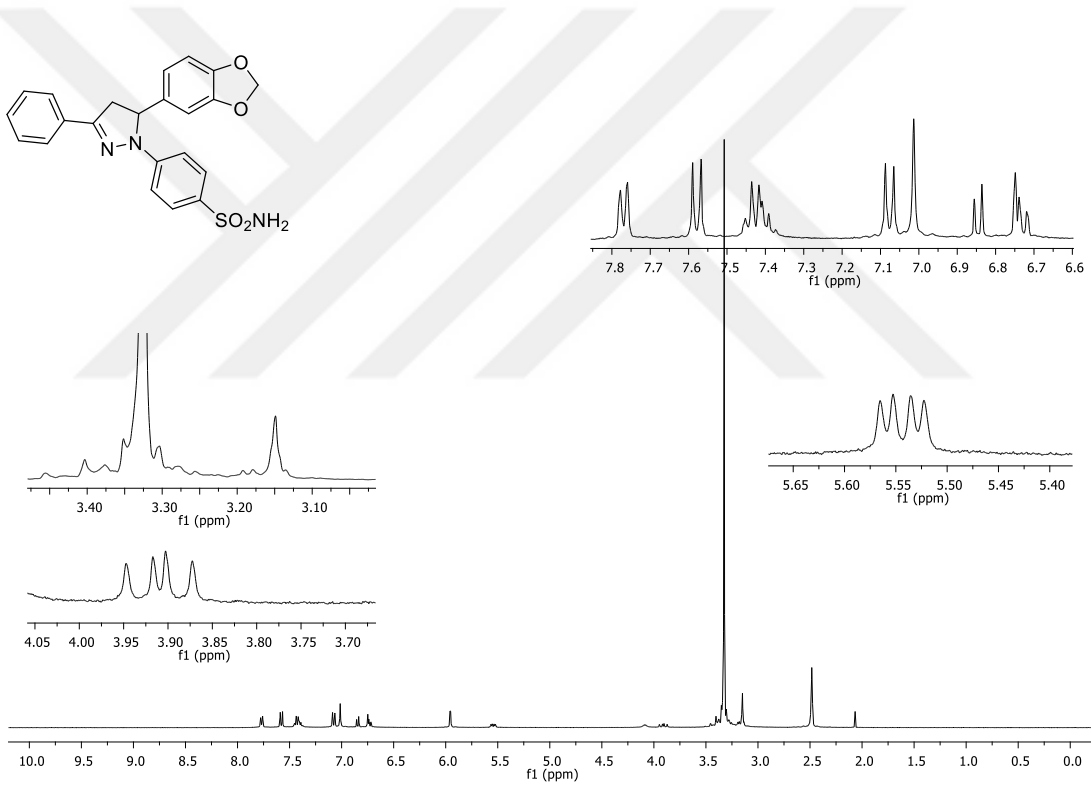
Şekil 4.40. Bileşik 14'ün ^1H NMR spektrumu



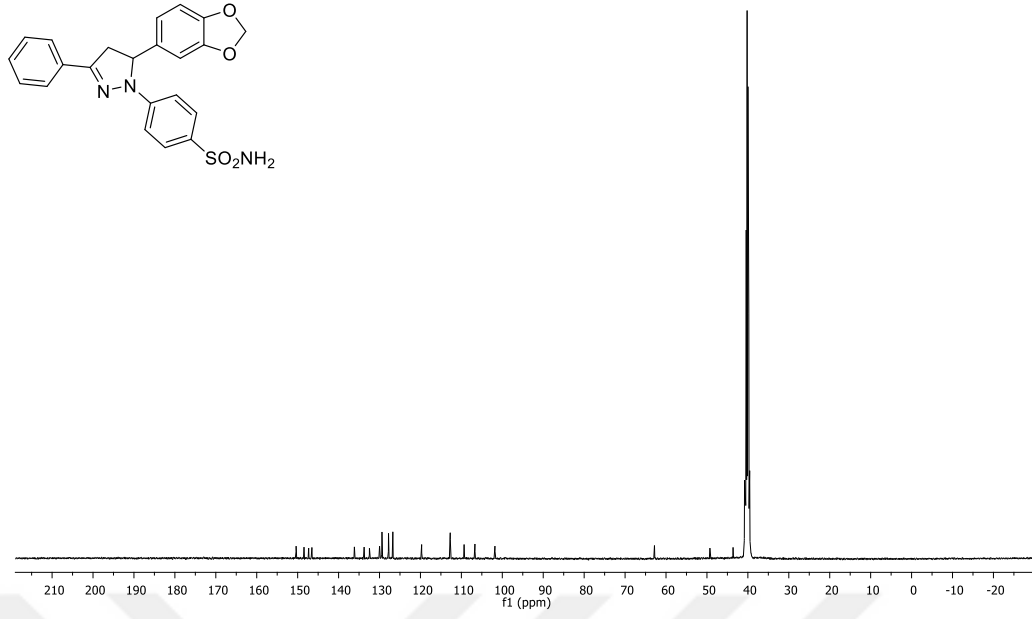
Şekil 4.41. Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu



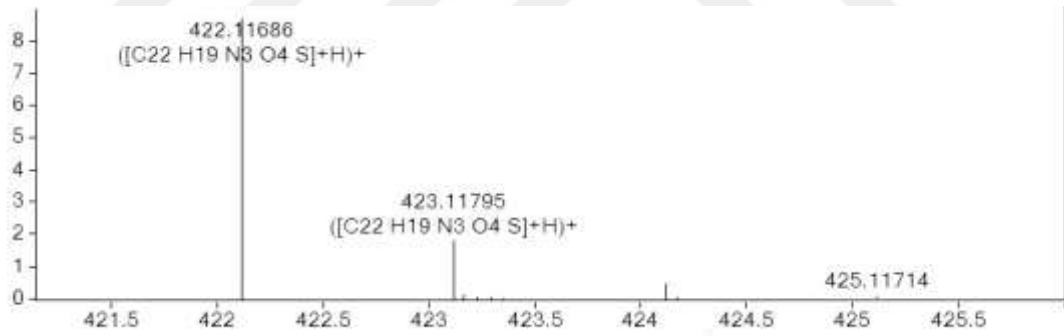
Şekil 4.42. Bileşik 14'ün kütle spektrumu



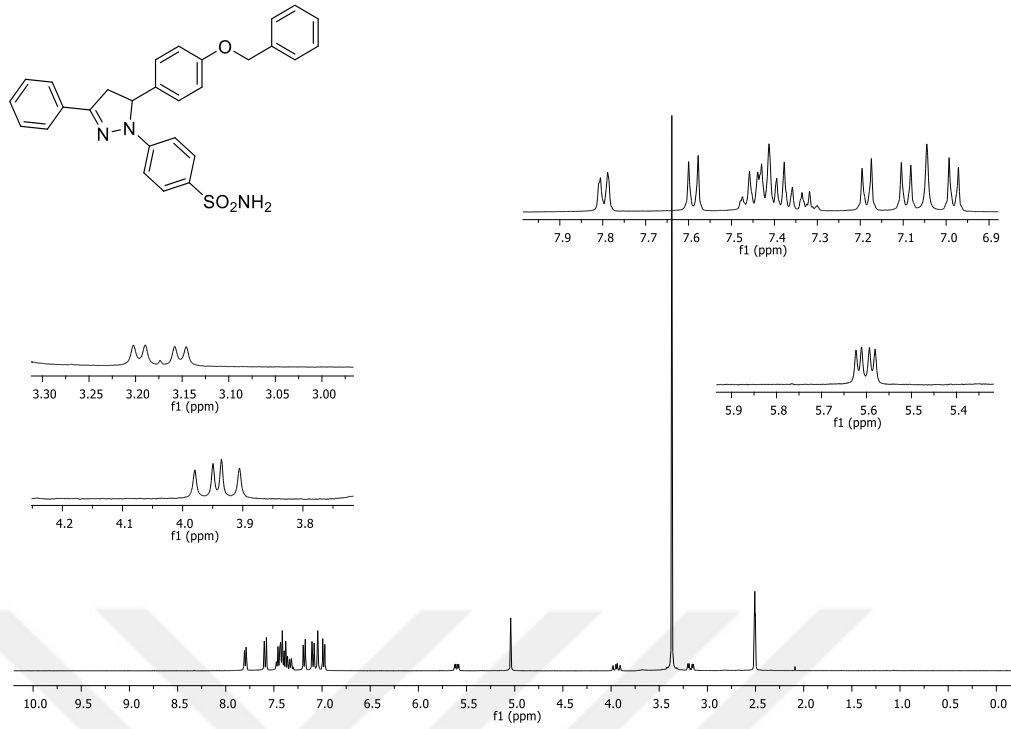
Şekil 4.43. Bileşik 15'in ¹H NMR spektrumu



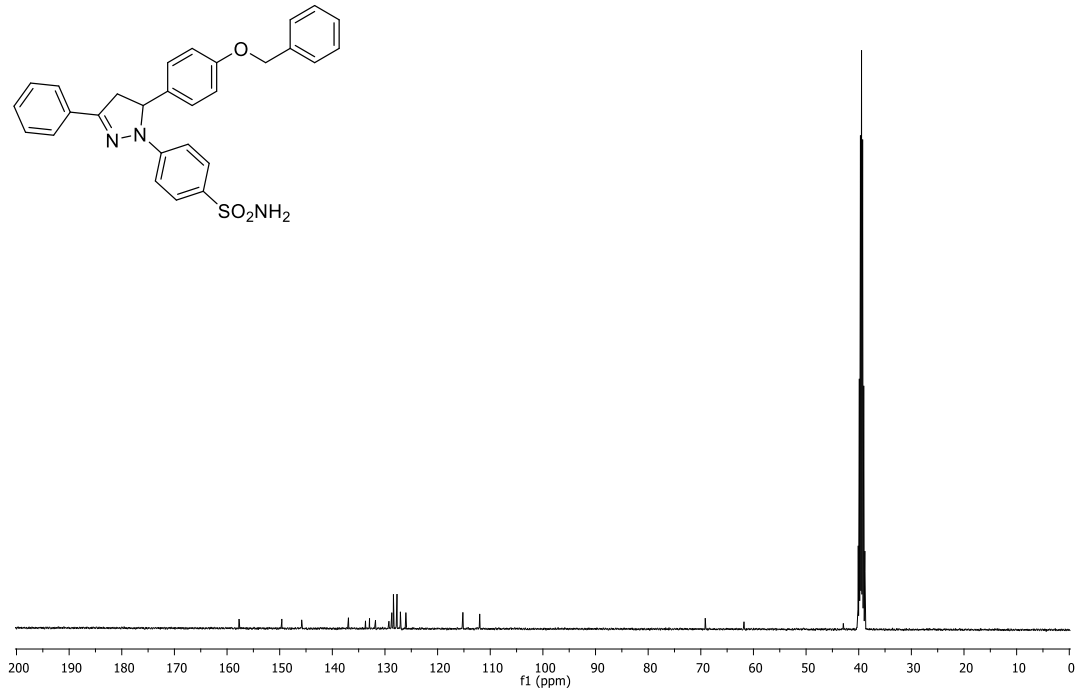
Şekil 4.44. Bileşik 15'in ¹³C NMR spektrumu



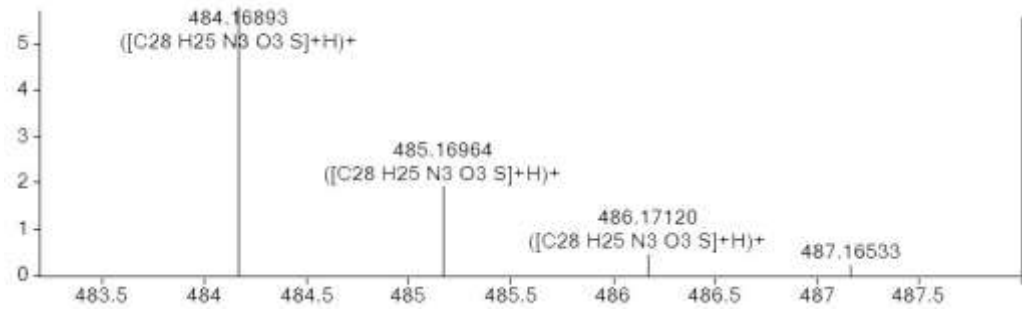
Şekil 4.45. Bileşik 15'in kütle spektrumu



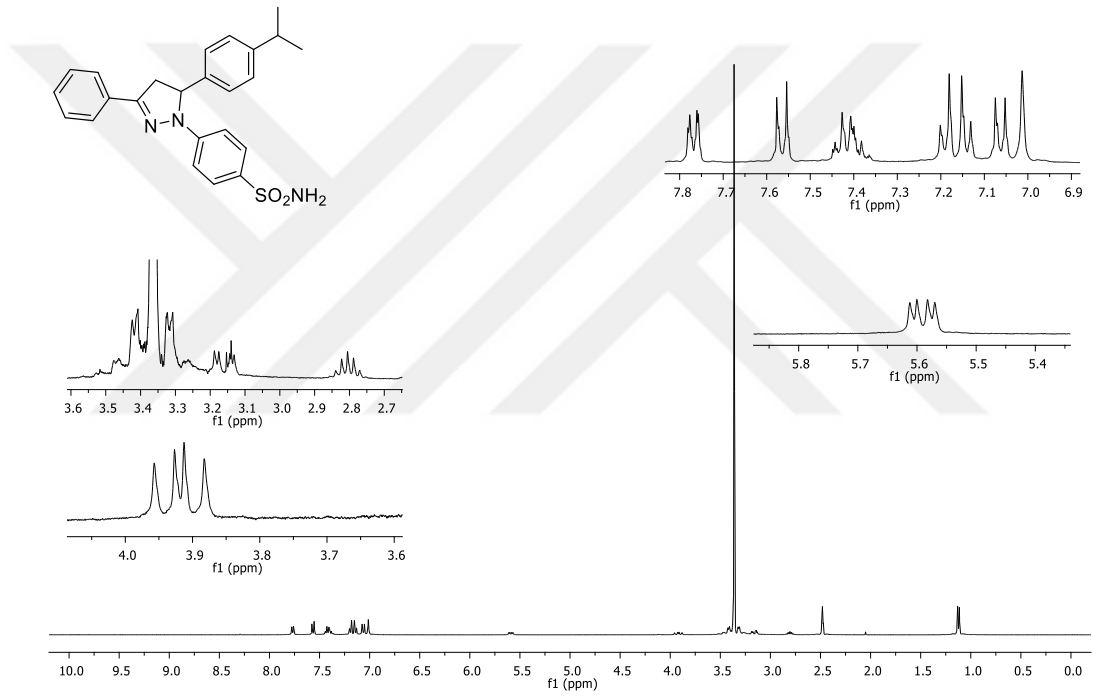
Şekil 4.46. Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu



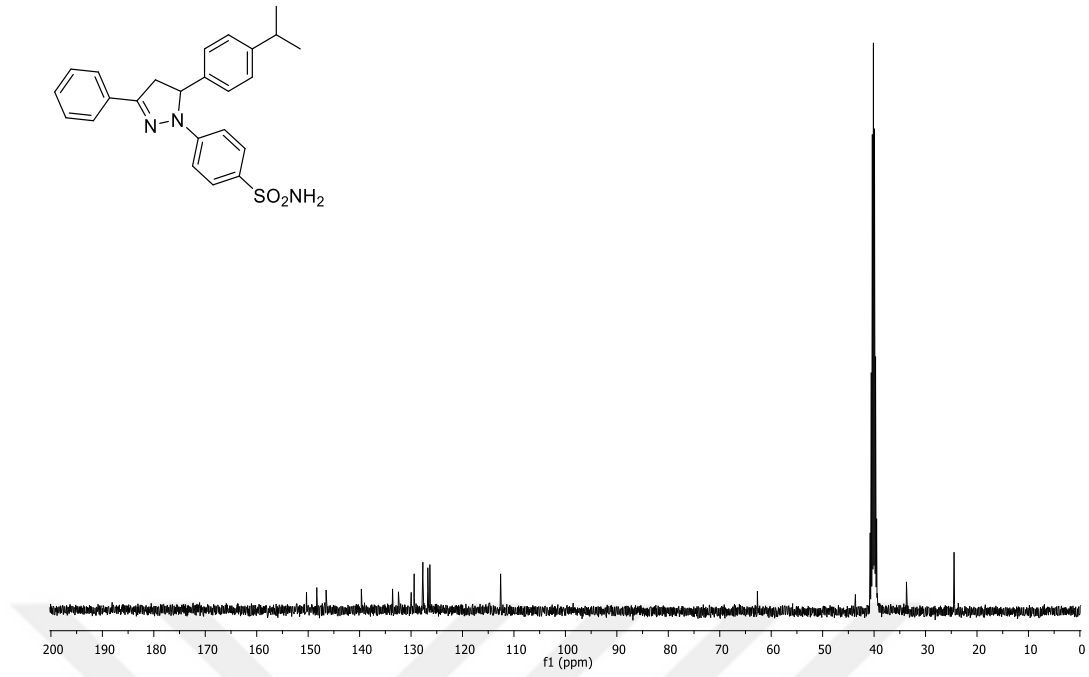
Şekil 4.47. Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu



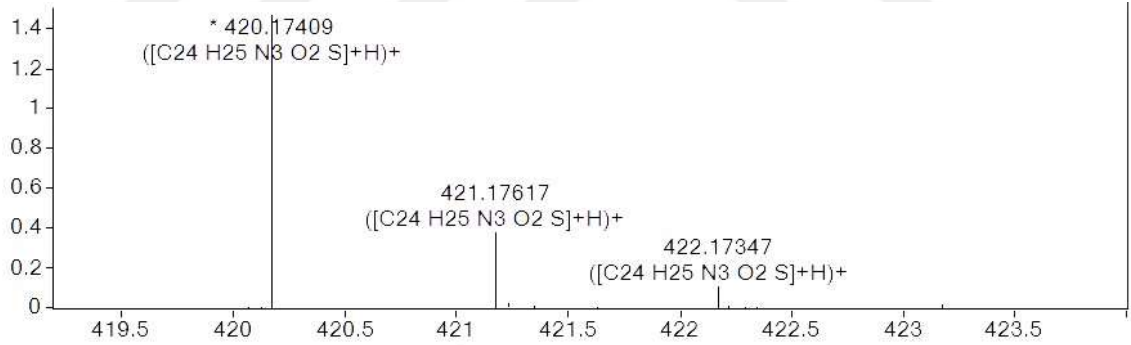
Şekil 4.48. Bileşik 16'nın kütle spektrumu



Şekil 4.49. Bileşik 17'nin ¹H NMR spektrumu

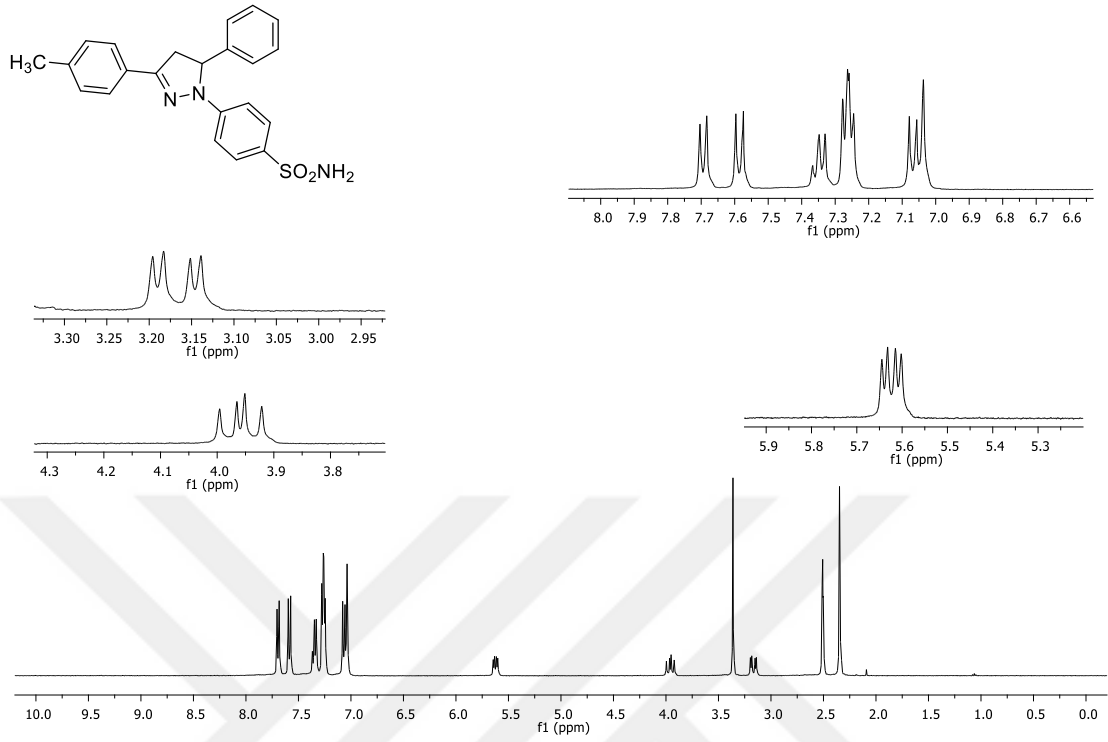


Şekil 4.50. Bileşik 17'nin ¹³C NMR spektrumu

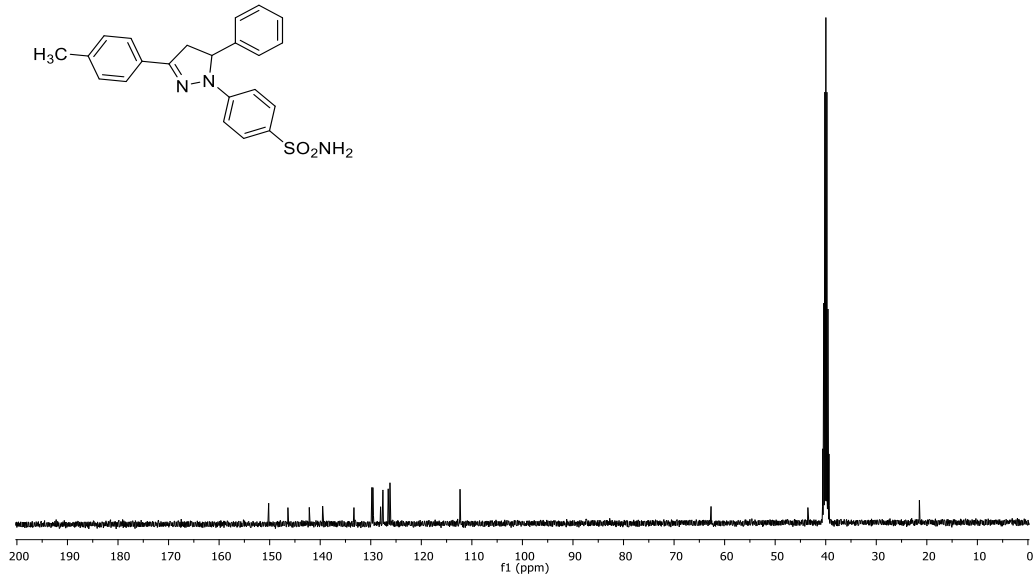


Şekil 4.51. Bileşik 17'nin kütle spektrumu

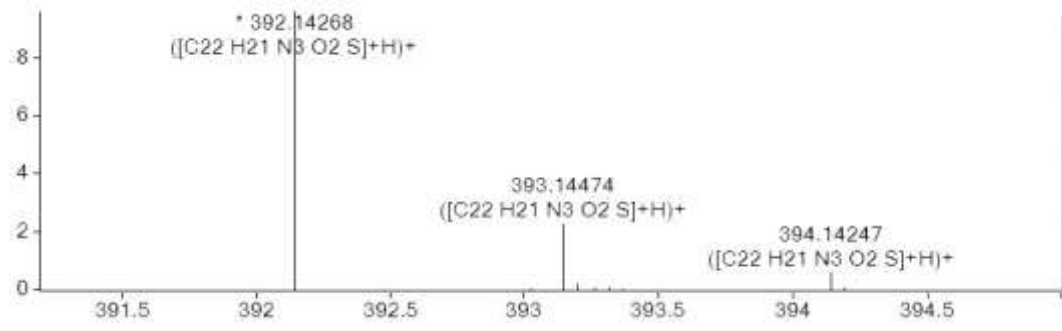
4.1.2.2. Seri 2, (Bileşik 18-44) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS Spektrumları



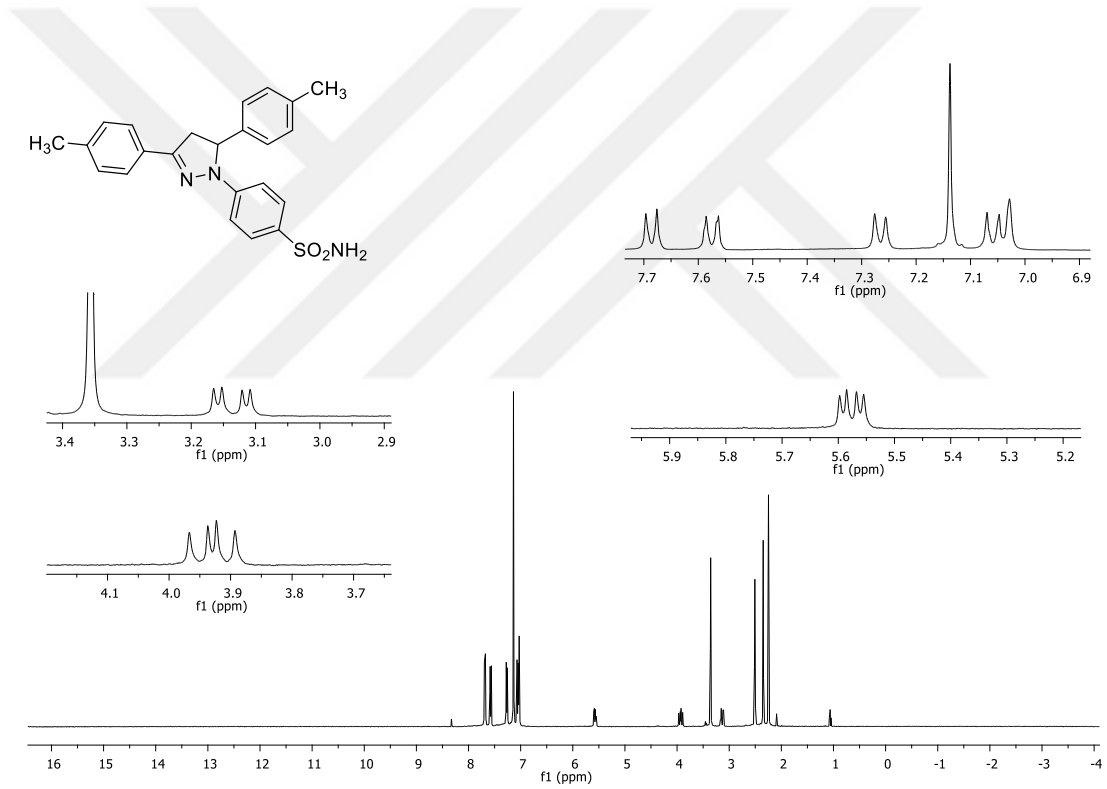
Şekil 4.52. Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu



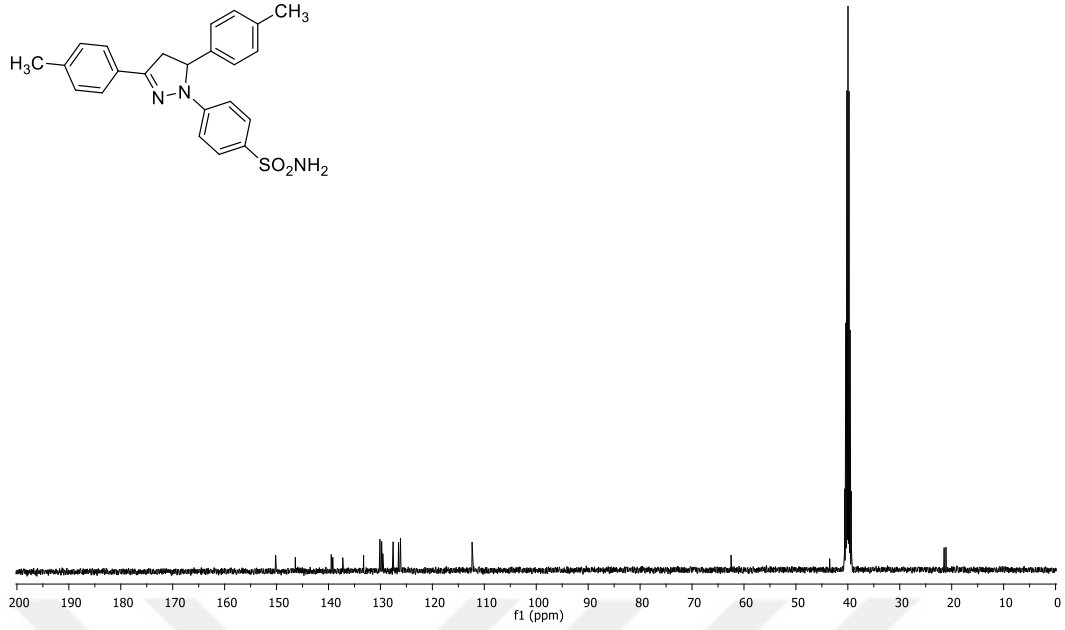
Şekil 4.53. Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu



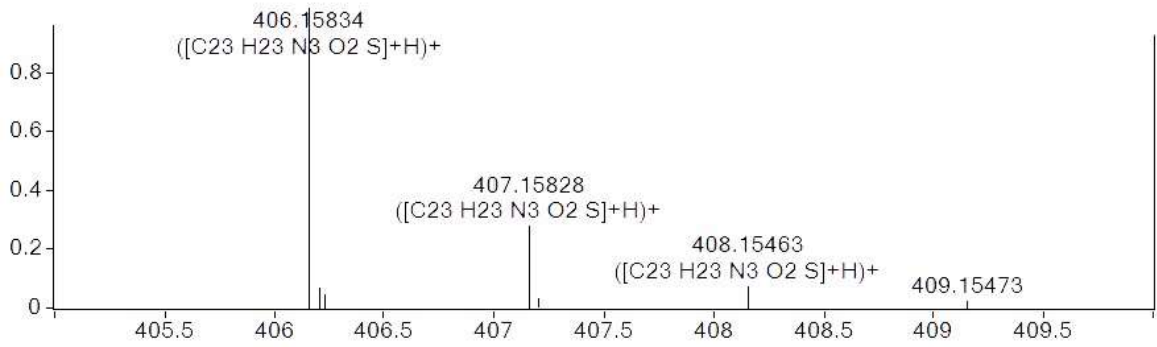
Şekil 4.54. Bileşik 18'in kütle spektrumu



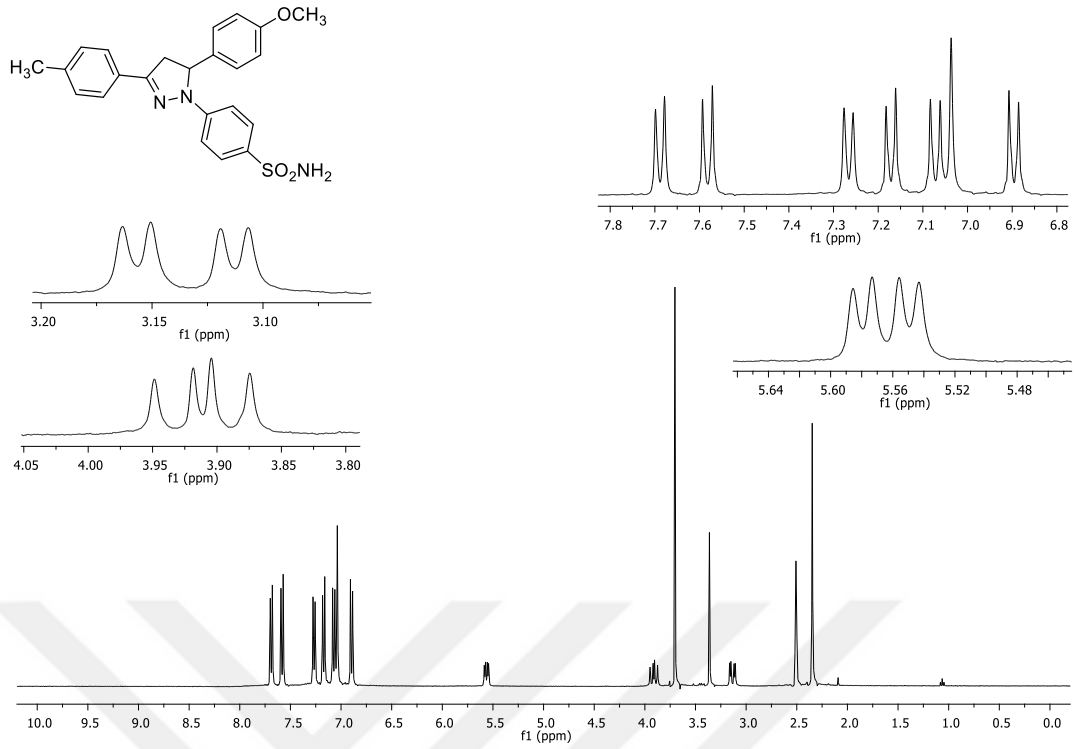
Şekil 4.55. Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu



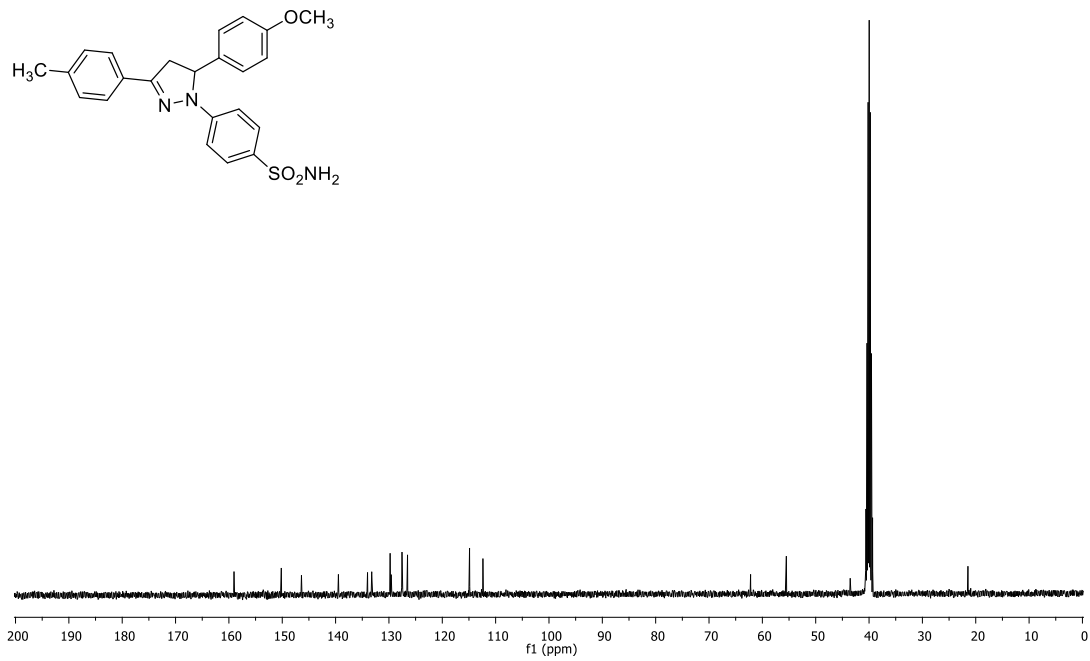
Şekil 4.56. Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu



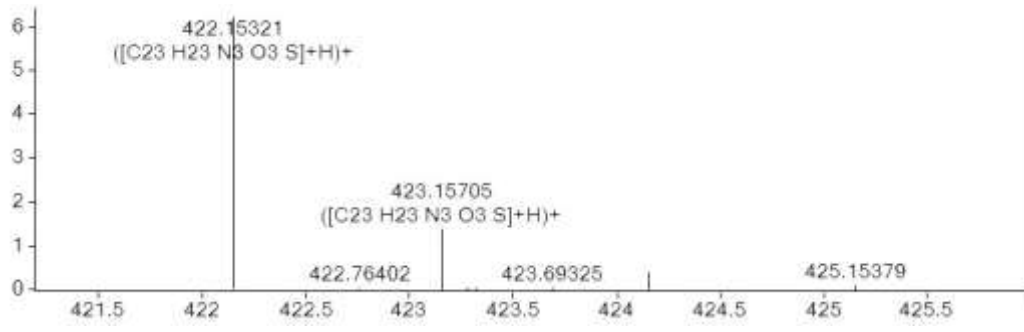
Şekil 4.57. Bileşik 19'un kütle spektrumu



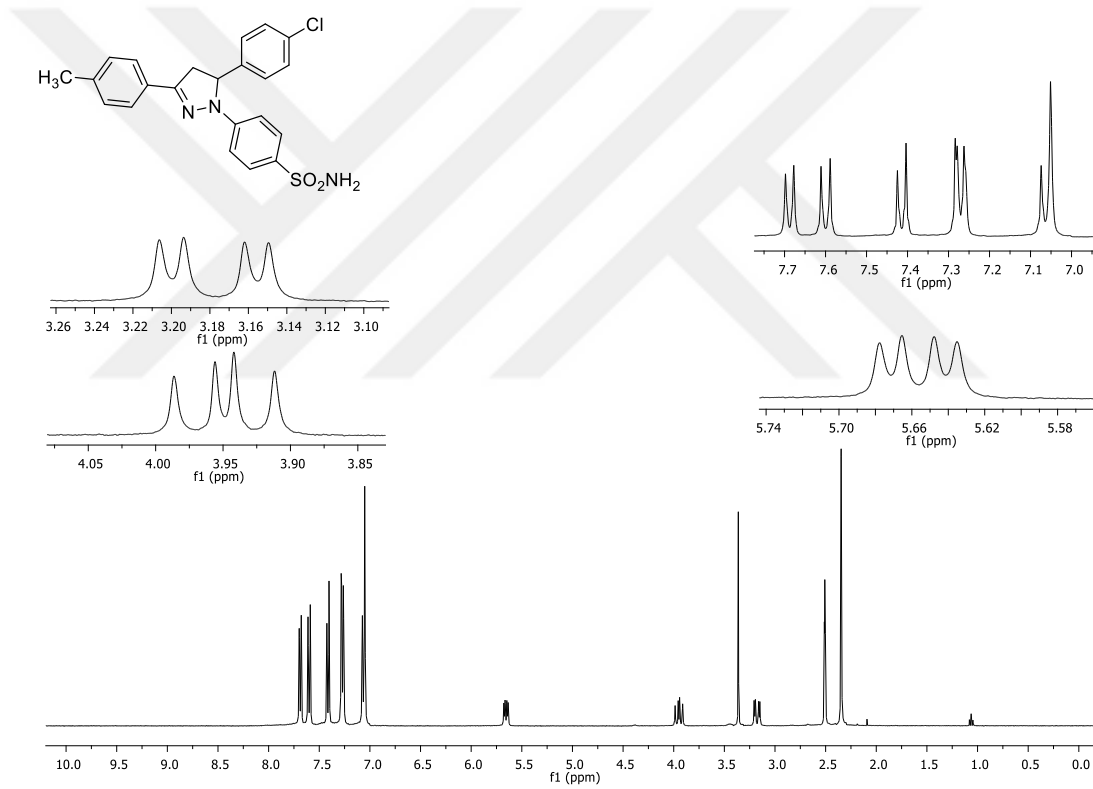
Şekil 4.58. Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu



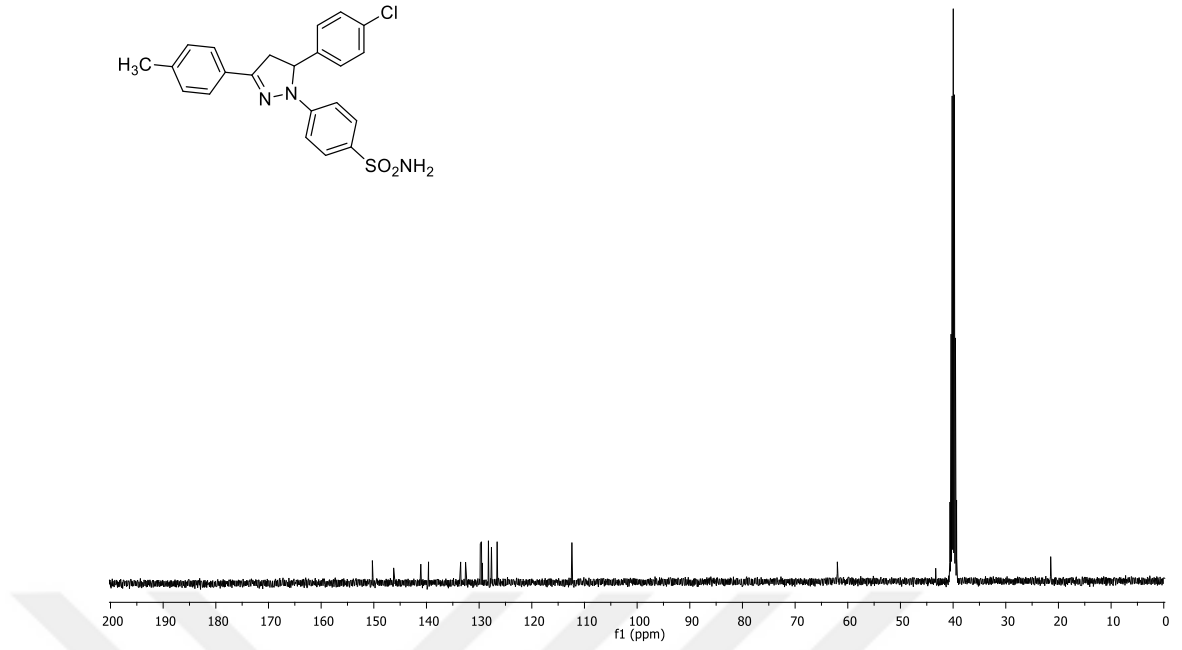
Şekil 4.59. Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu



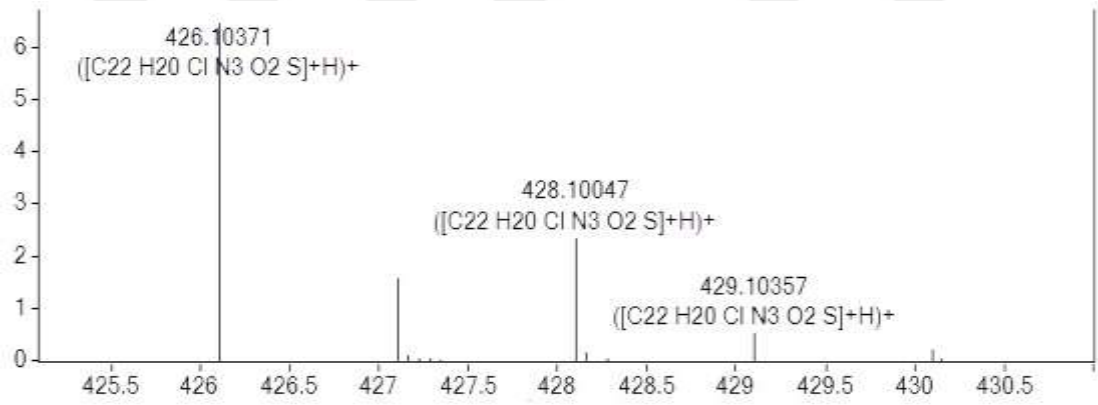
Şekil 4.60. Bileşik 20'nin kütle spektrumu



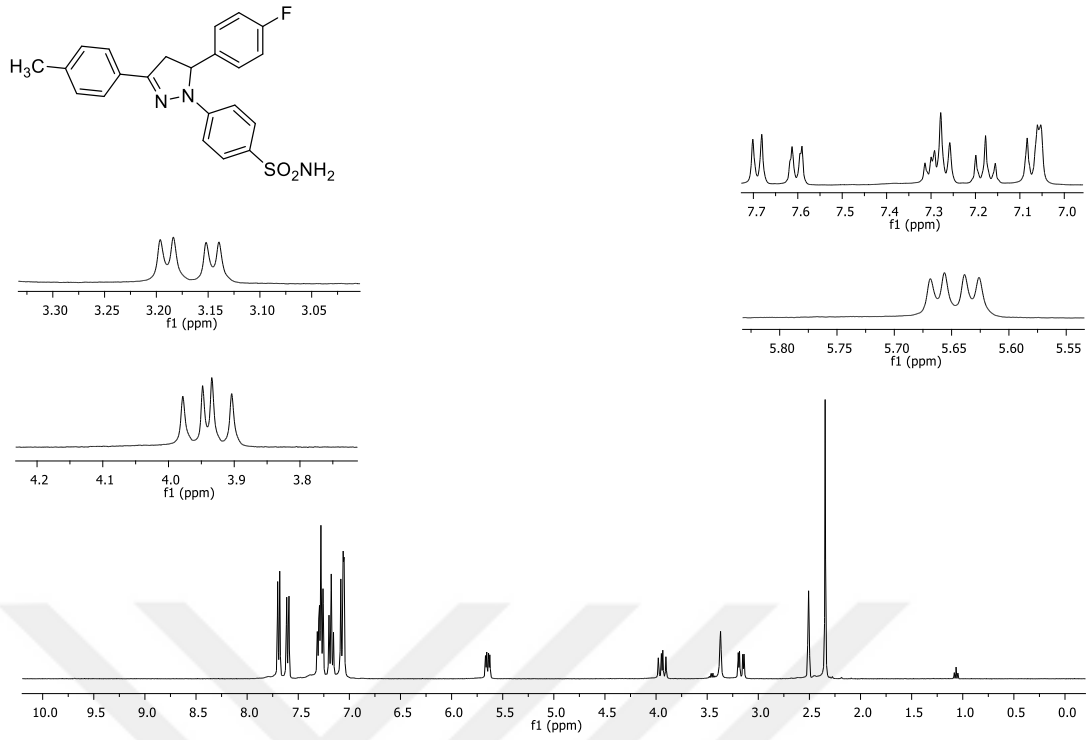
Şekil 4.61. Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu



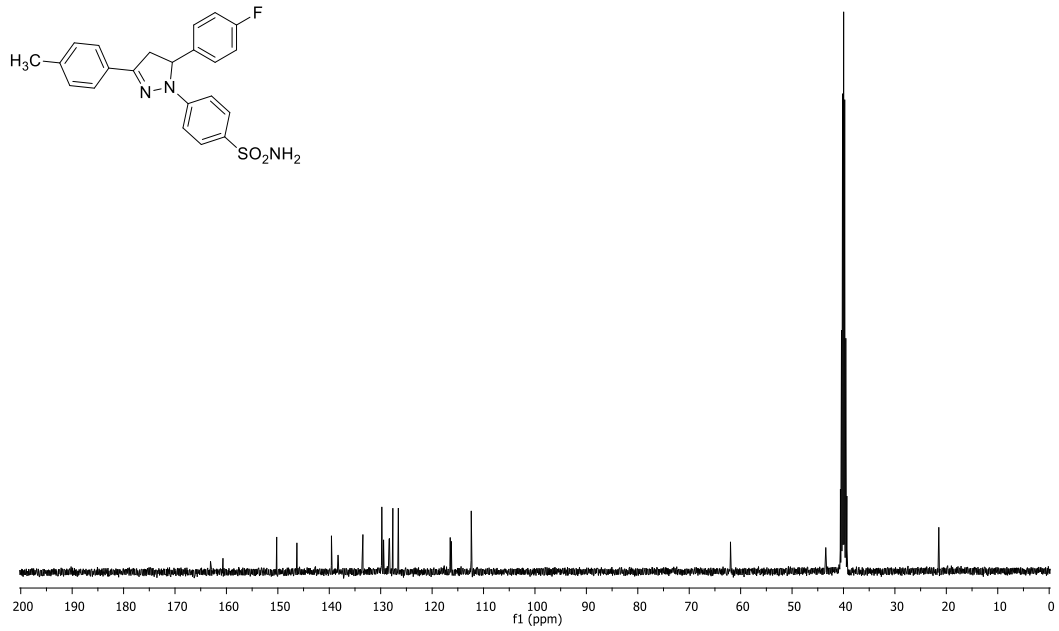
Şekil 4.62. Bileşik 21'in ¹³C NMR spektrumu



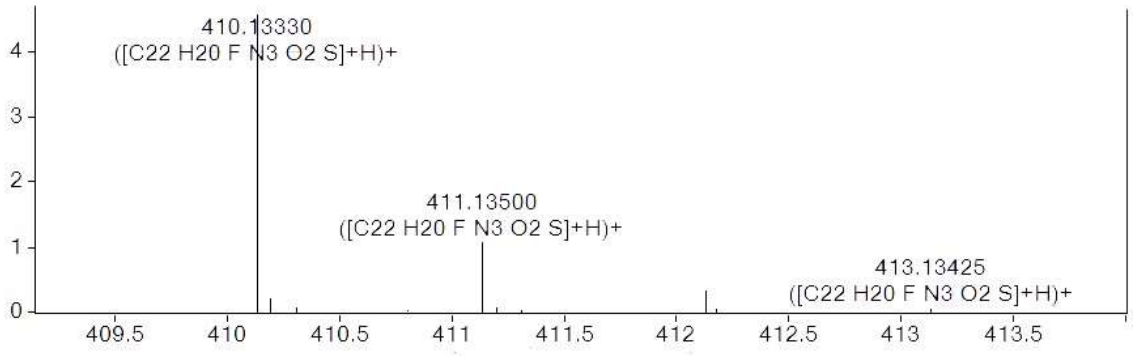
Şekil 4.63. Bileşik 21'in kütle spektrumu



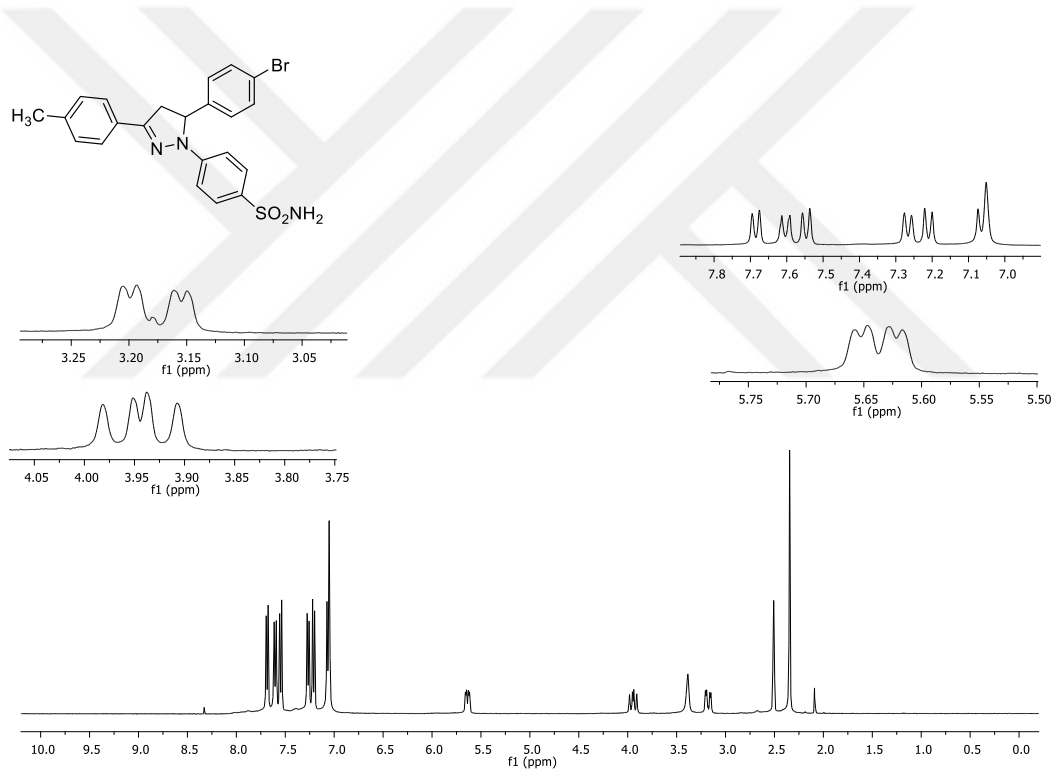
Şekil 4.64. Bileşik 22'nin ¹H NMR spektrumu



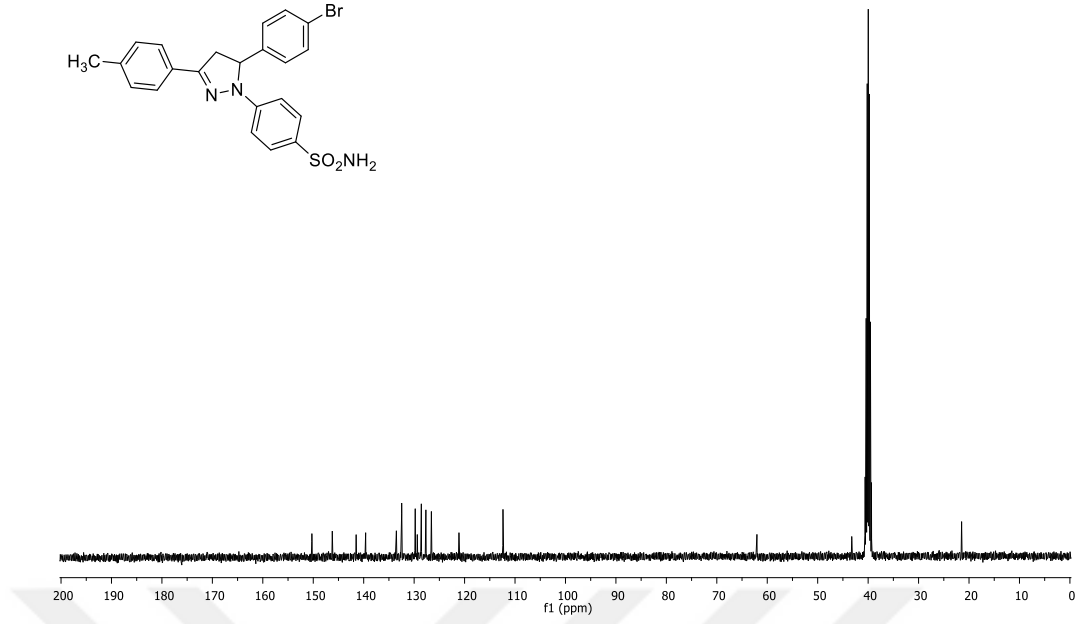
Şekil 4.65. Bileşik 22'nin ¹³C NMR spektrumu



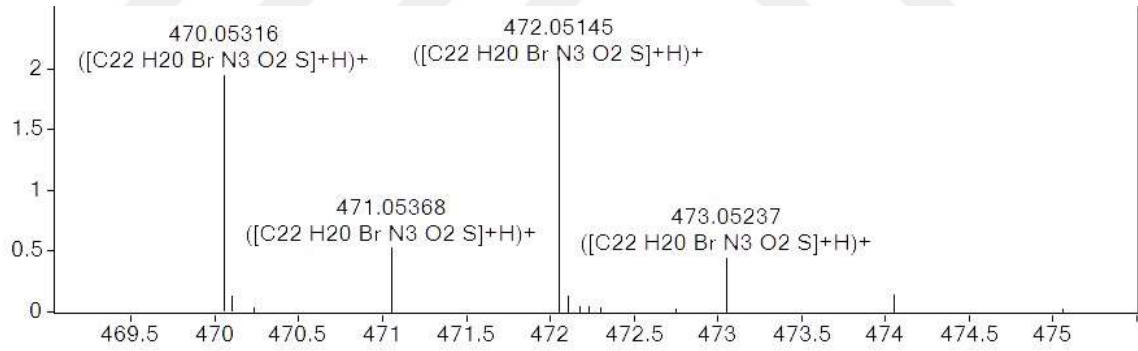
Şekil 4.66. Bileşik 22'nin kütle spektrumu



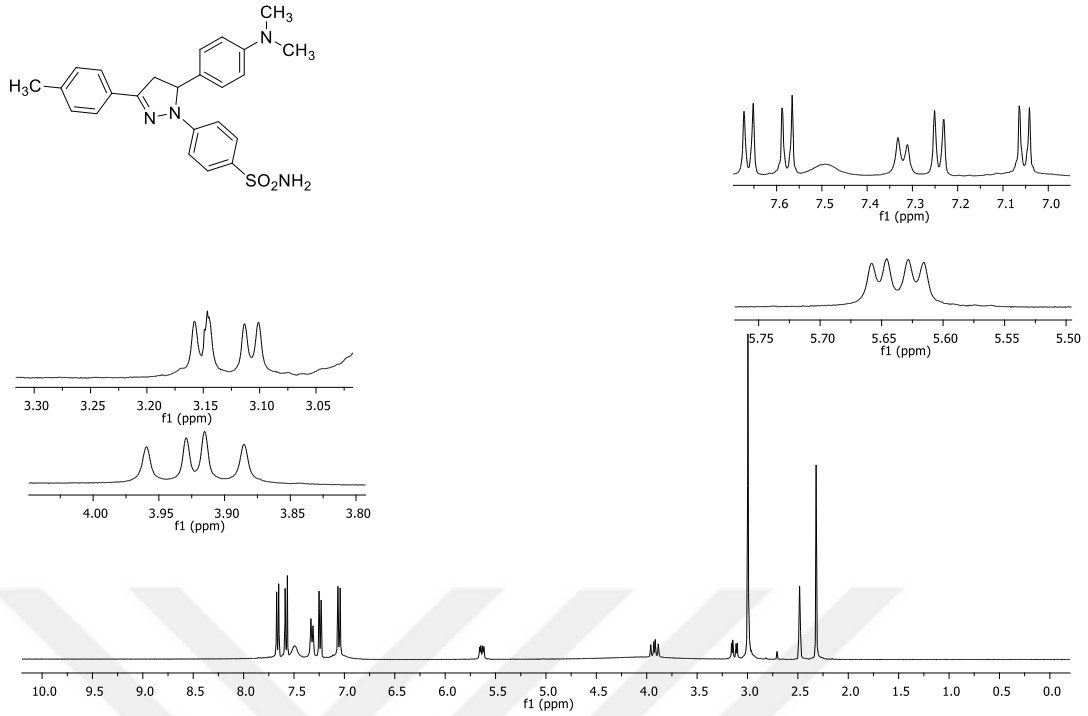
Şekil 4.67. Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu



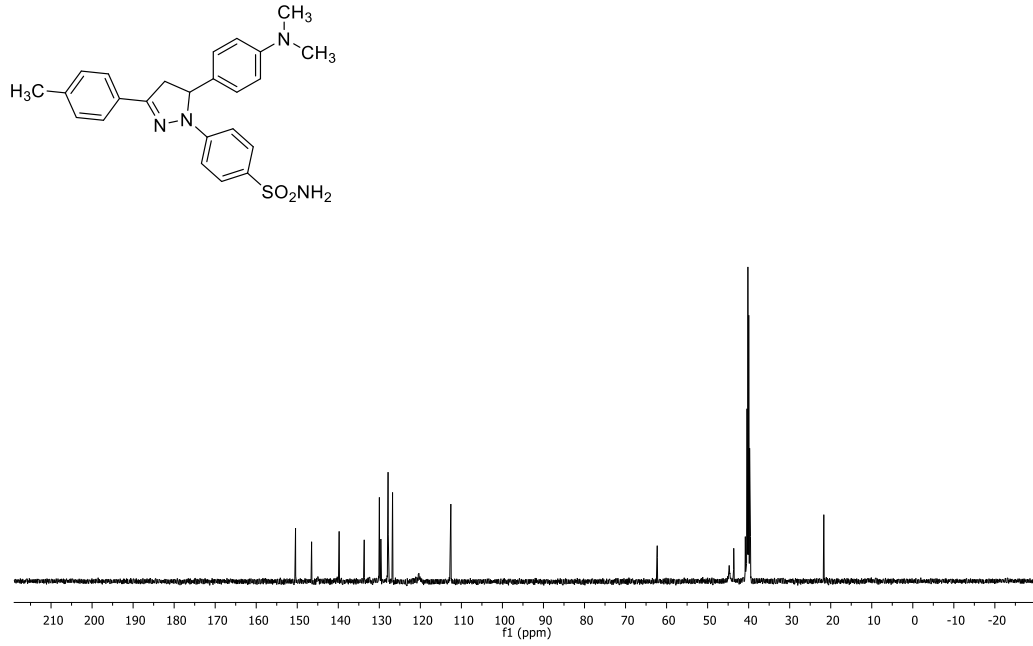
Şekil 4.68. Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu



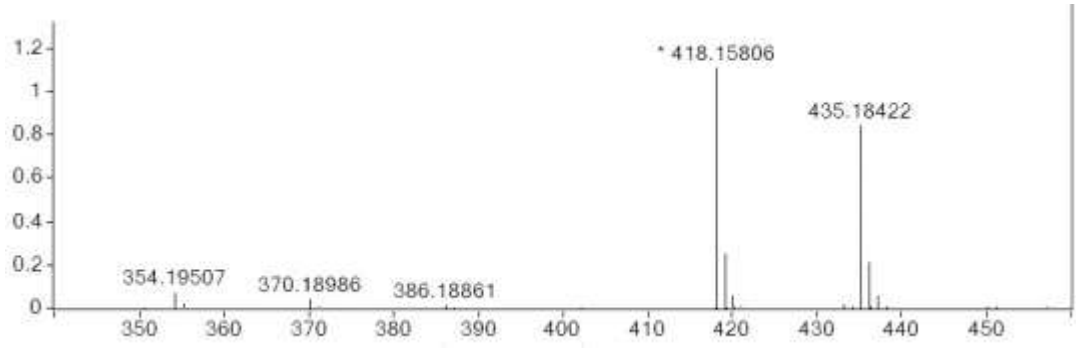
Şekil 4.69 Bileşik 23'ün kütle spektrumu



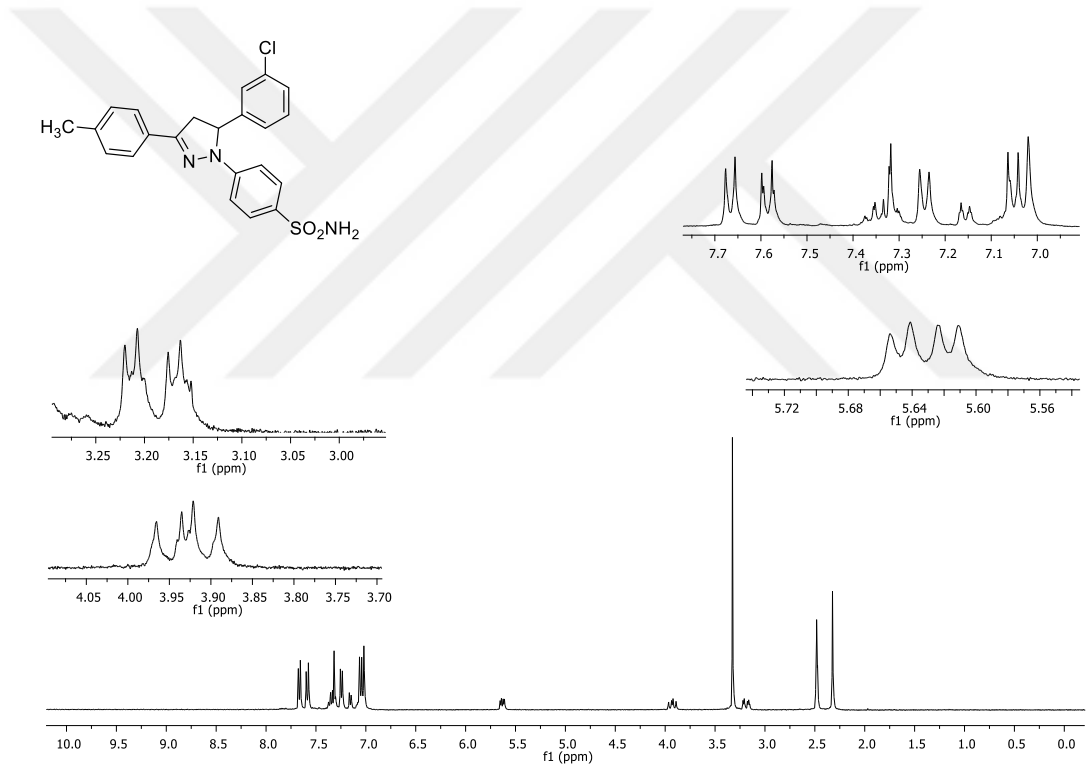
Şekil 4.70. Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu



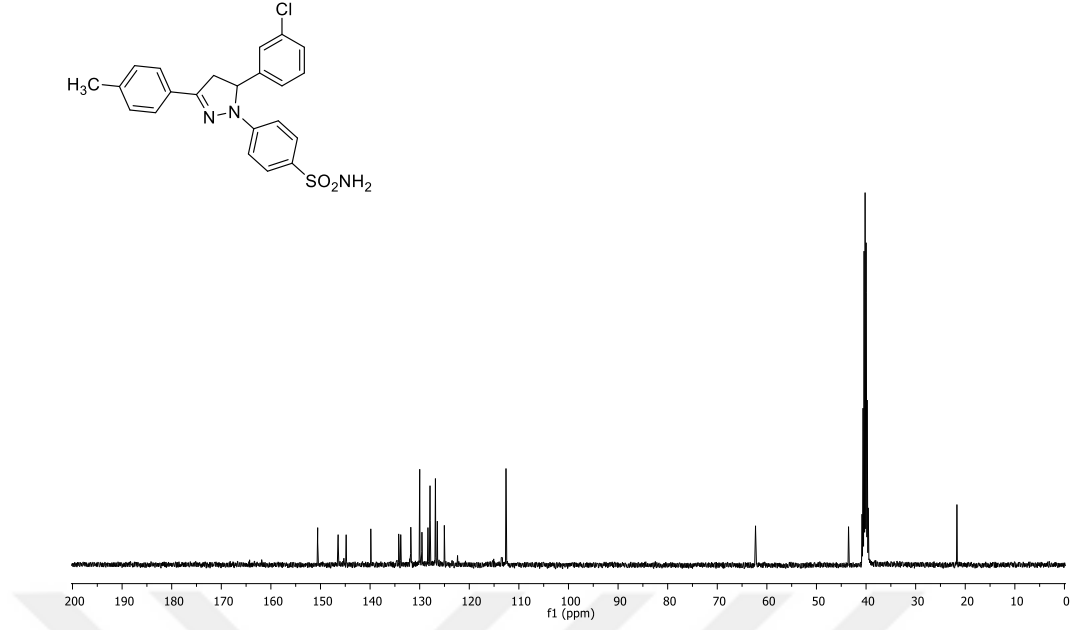
Şekil 4.71. Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu



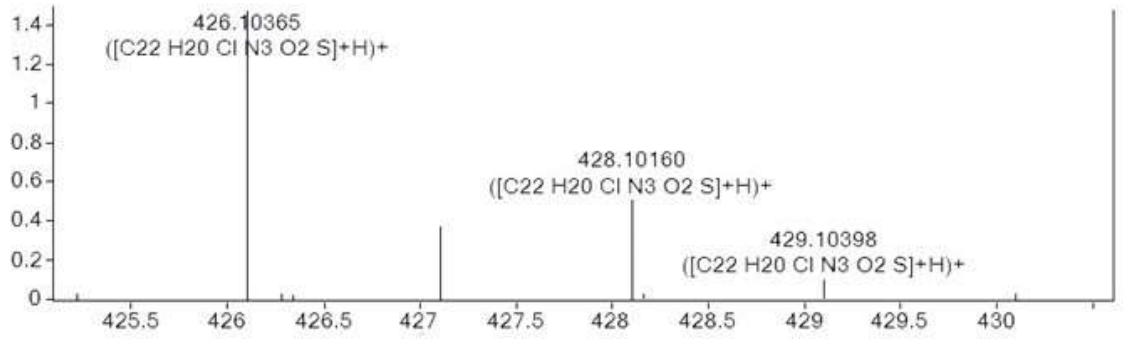
Şekil 4.72. Bileşik 24'ün kütle spektrumu



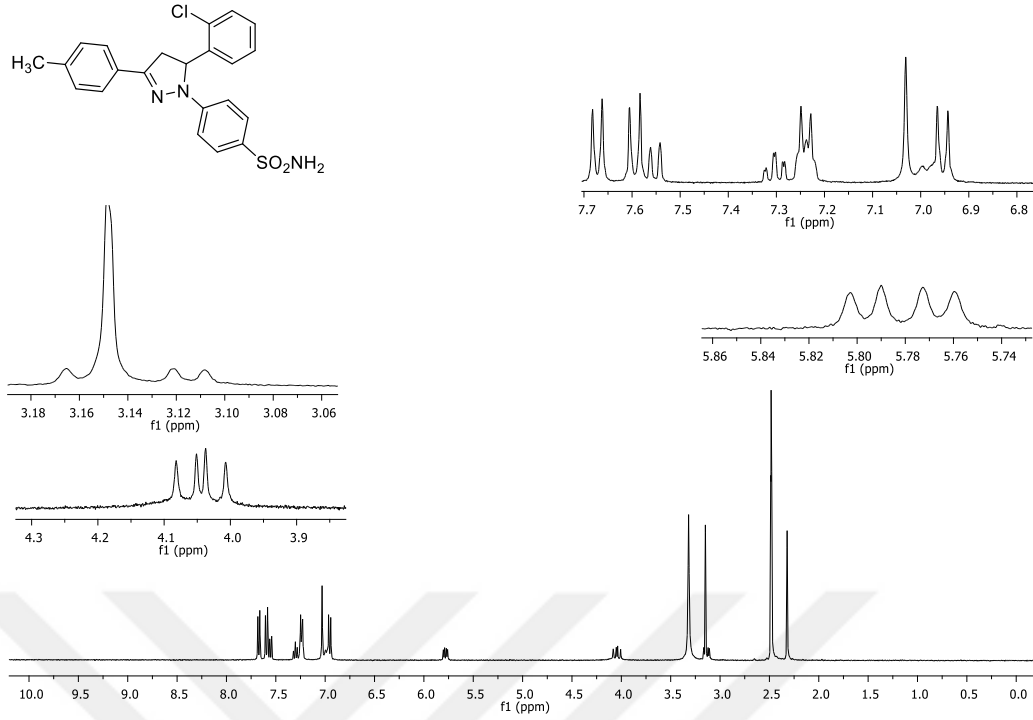
Şekil 4.73. Bileşik 25'in ¹H NMR spektrumu



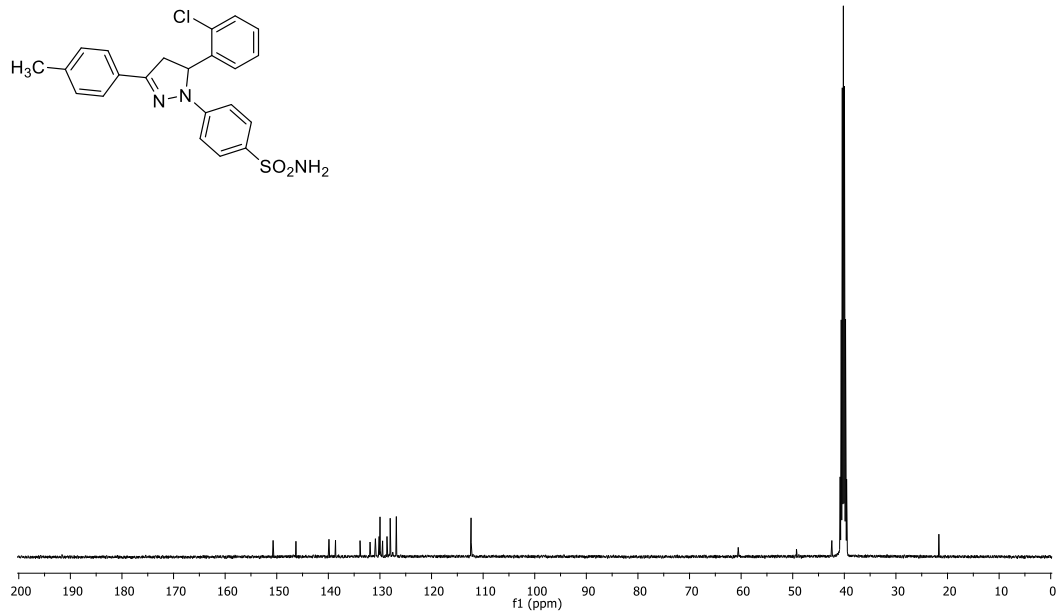
Şekil 4.74. Bileşik 25'in ¹³C NMR spektrumu



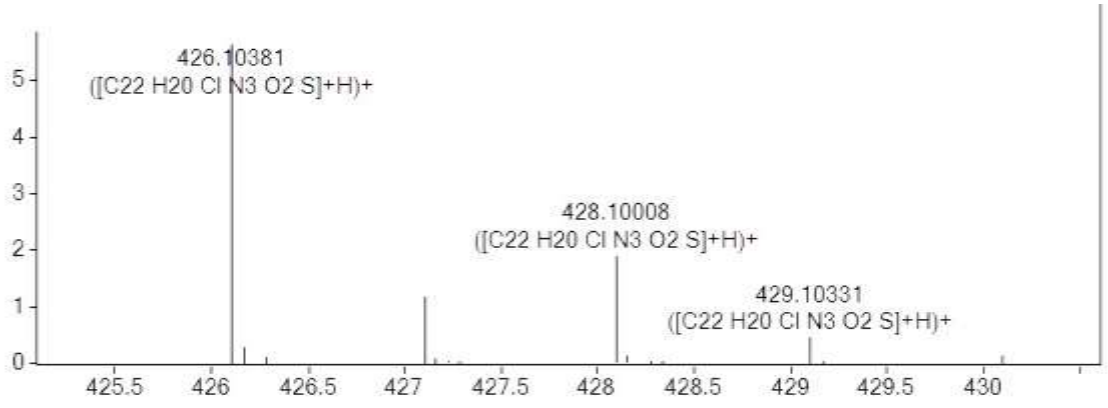
Şekil 4.75. Bileşik 25'in kütle spektrumu



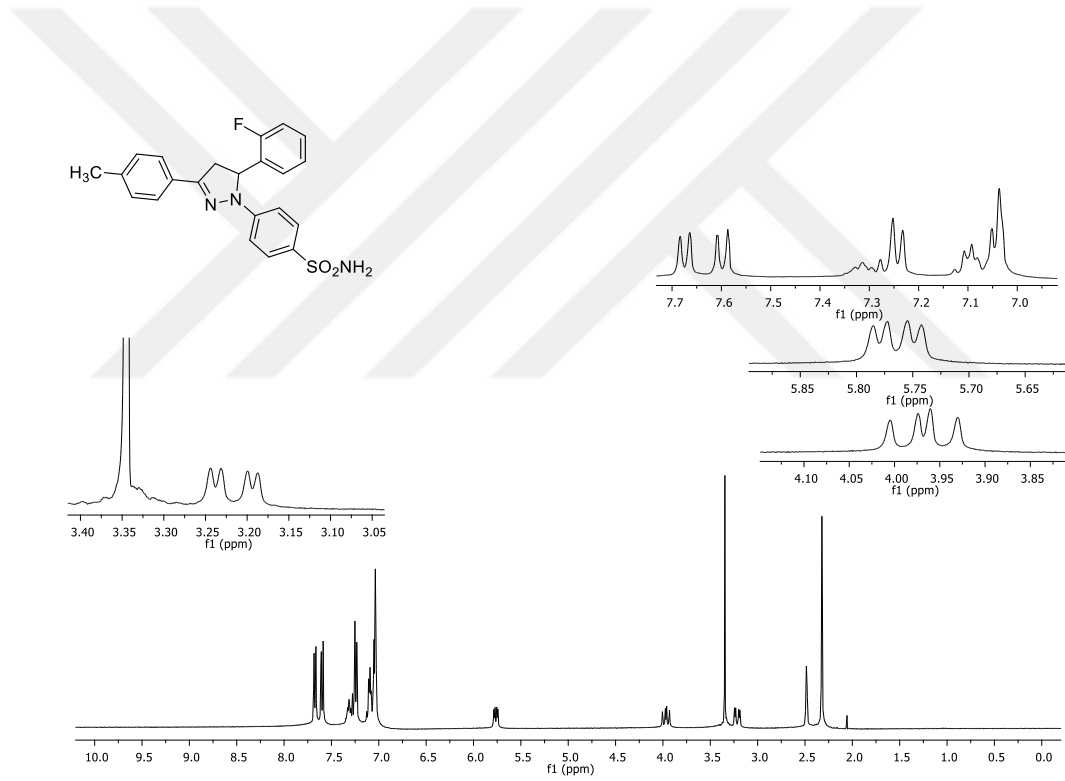
Şekil 4.76. Bileşik 26'nın ¹H NMR spektrumu



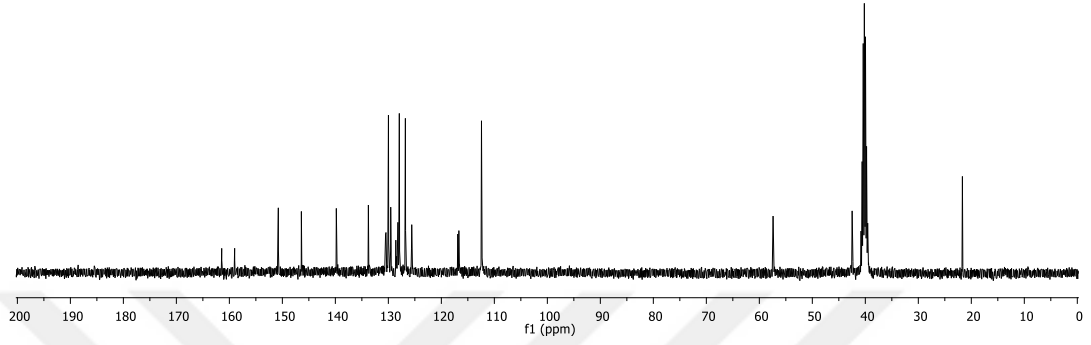
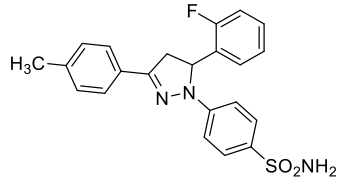
Şekil 4.77. Bileşik 26'nın ¹³C NMR spektrumu



Şekil 4.78. Bileşik 26'nın kütle spektrumu



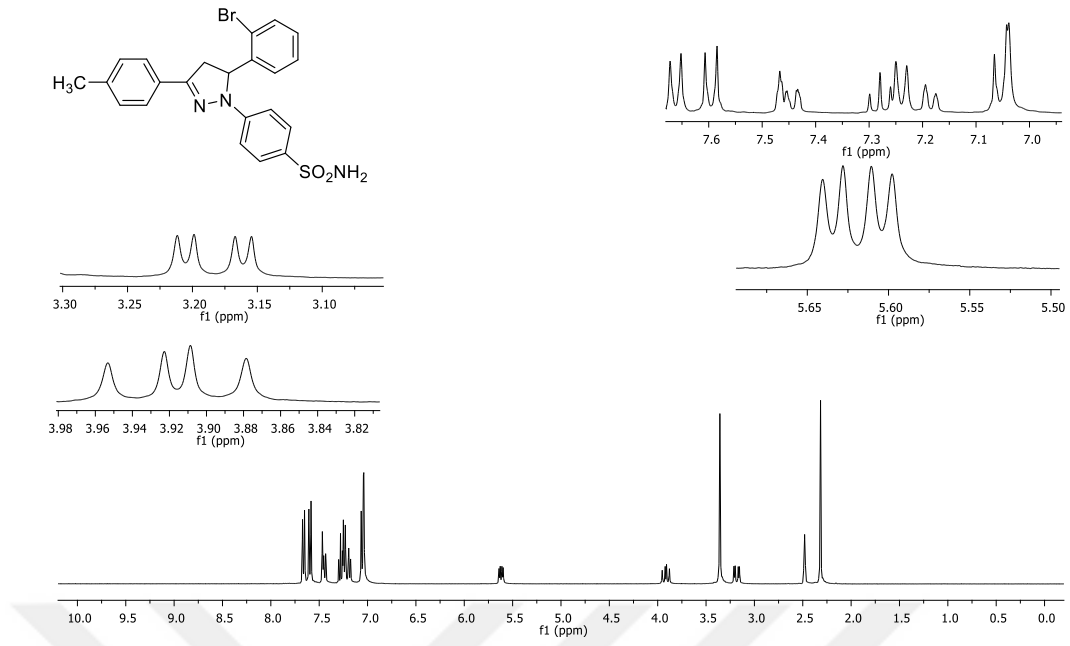
Şekil 4.79. Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu



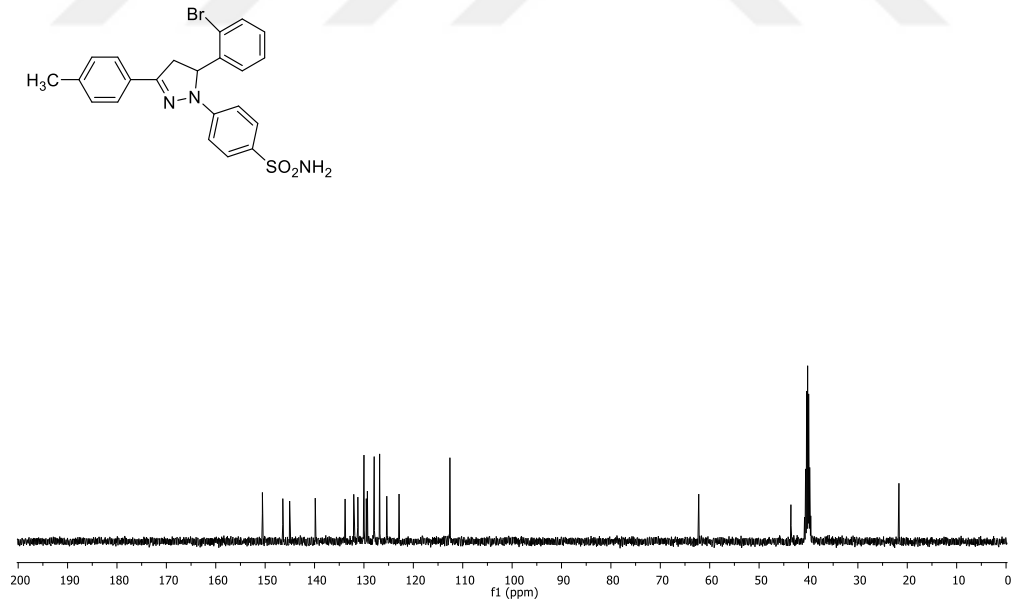
Şekil 4.80. Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu



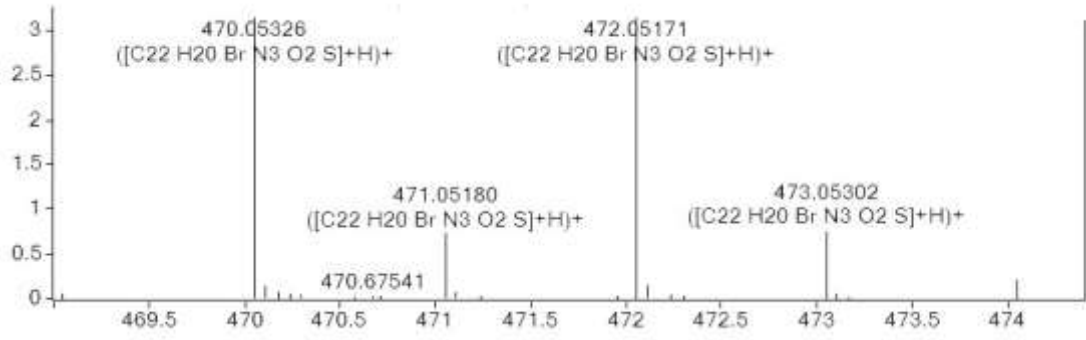
Şekil 4.81. Bileşik 27'nin kütle spektrumu



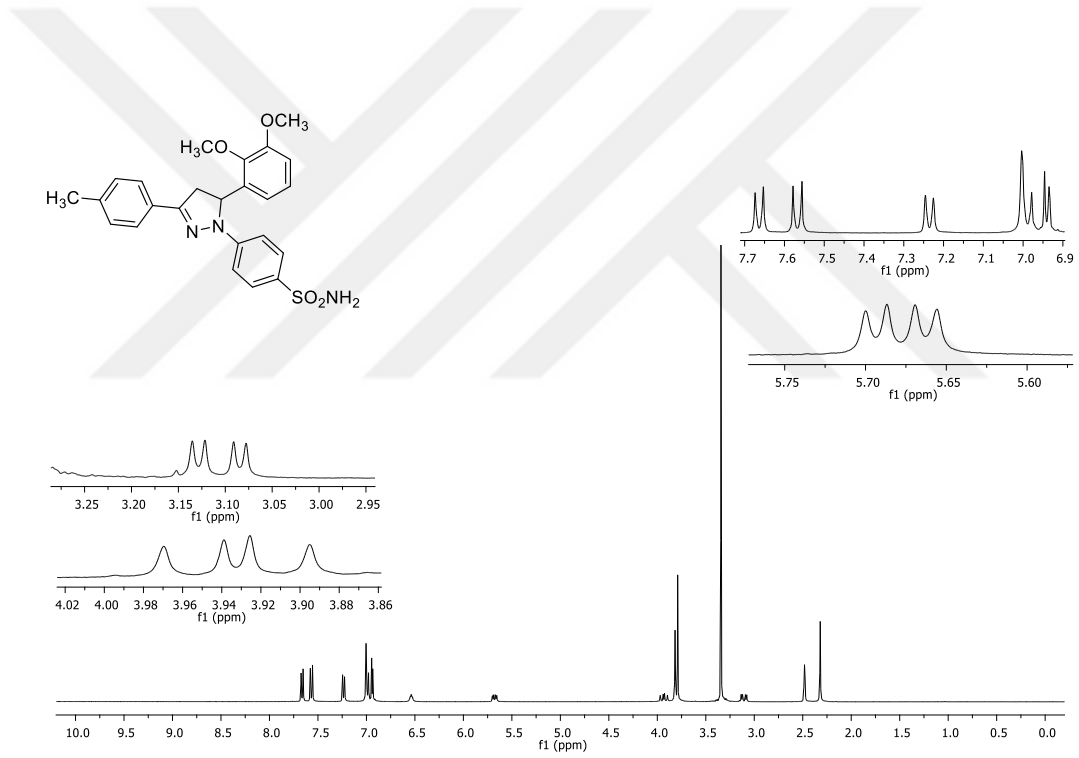
Şekil 4.82. Bileşik 28'in ^1H NMR spektrumu



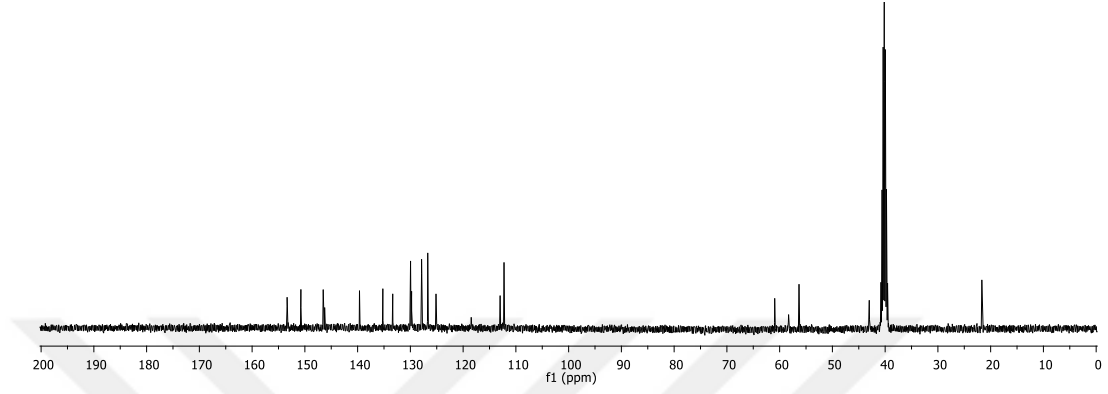
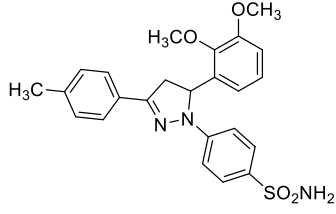
Şekil 4.83. Bileşik 28'in ^{13}C NMR spektrumu



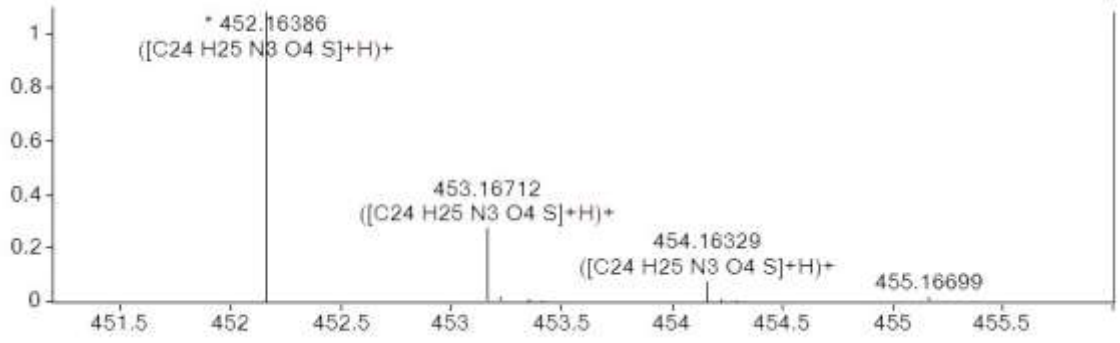
Şekil 4.84. Bileşik 28'in kütle spektrumu



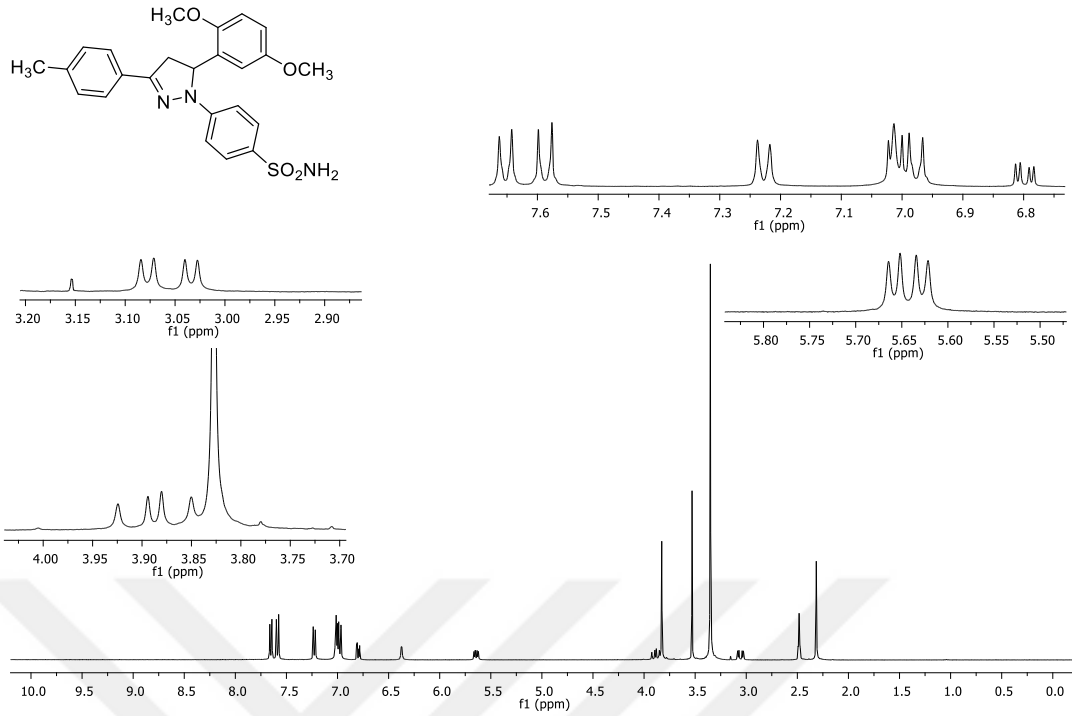
Şekil 4.85. Bileşik 29'un ¹H NMR spektrumu



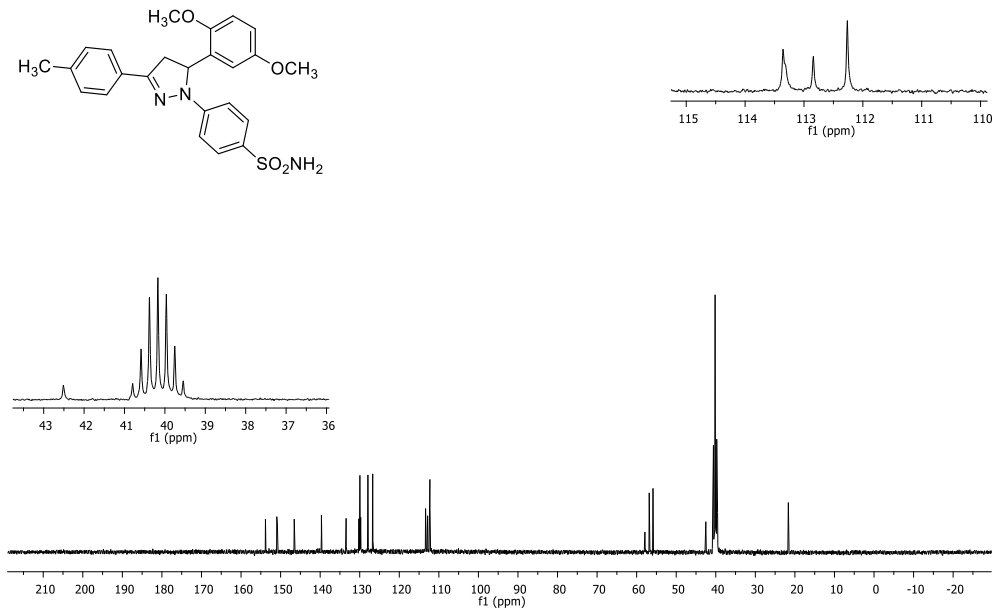
Şekil 4.86. Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu



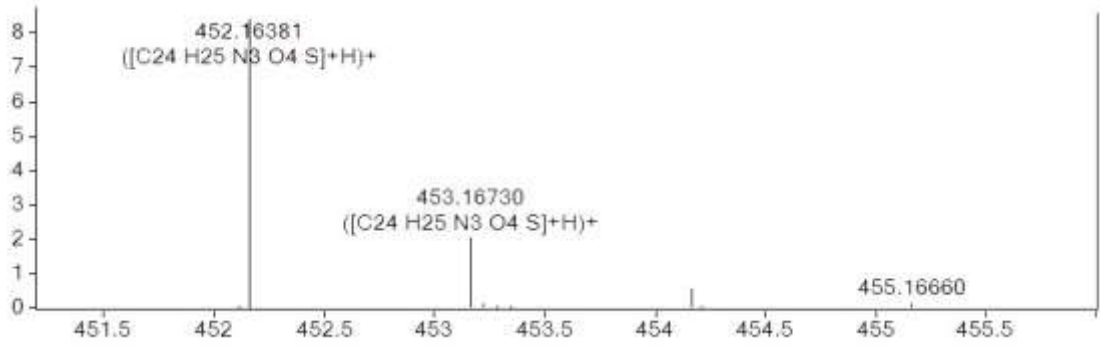
Şekil 4.87. Bileşik 29'un kütle spektrumu



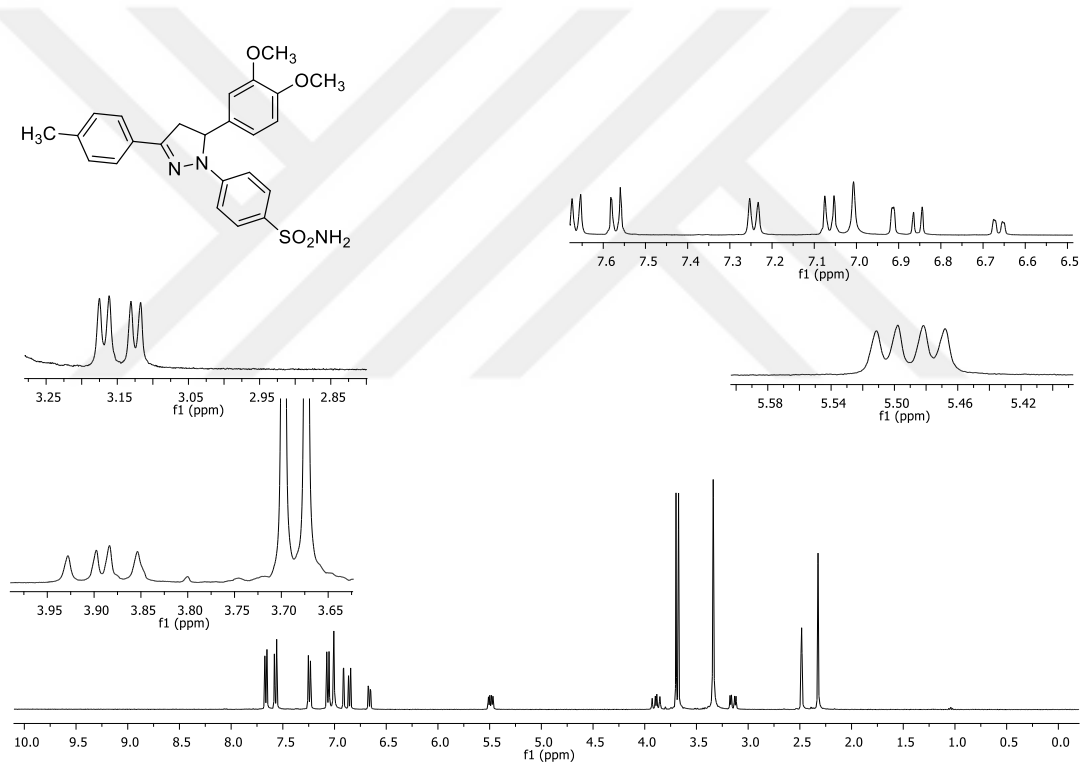
Şekil 4.88. Bileşik 30'un ^1H NMR spektrumu



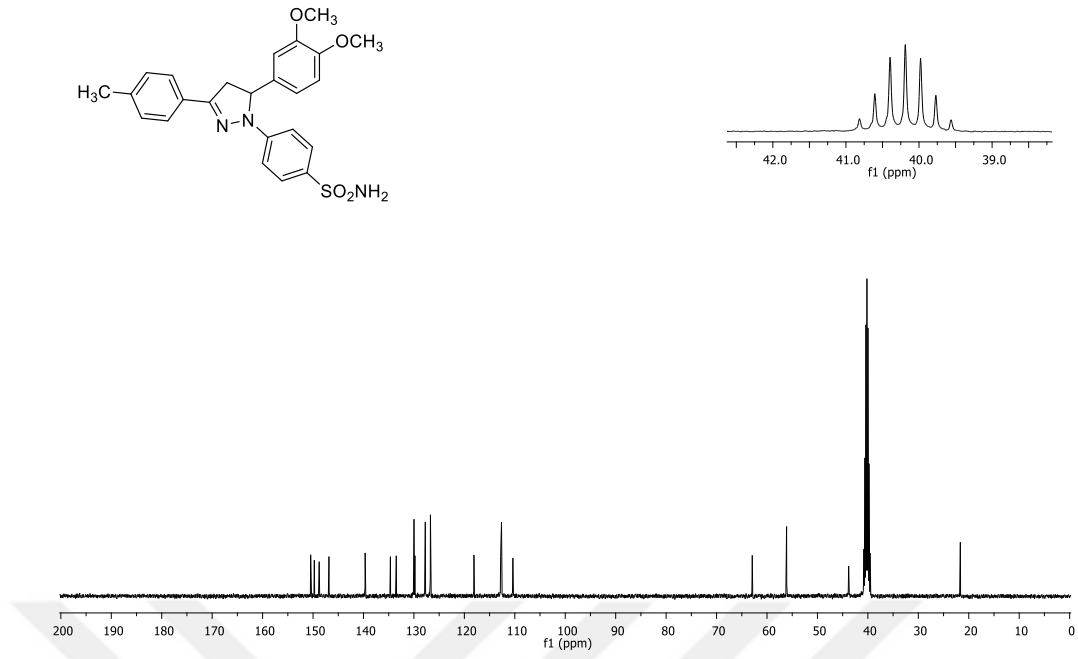
Şekil 4.89. Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu



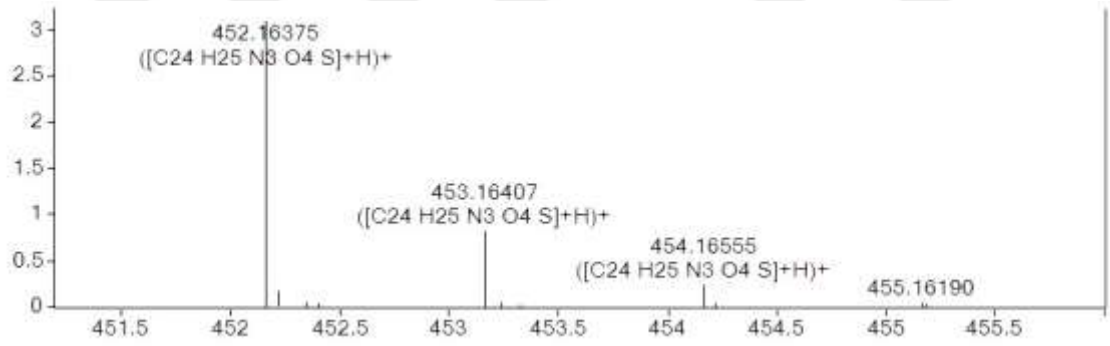
Şekil 4.90. Bileşik 30'un kütle spektrumu



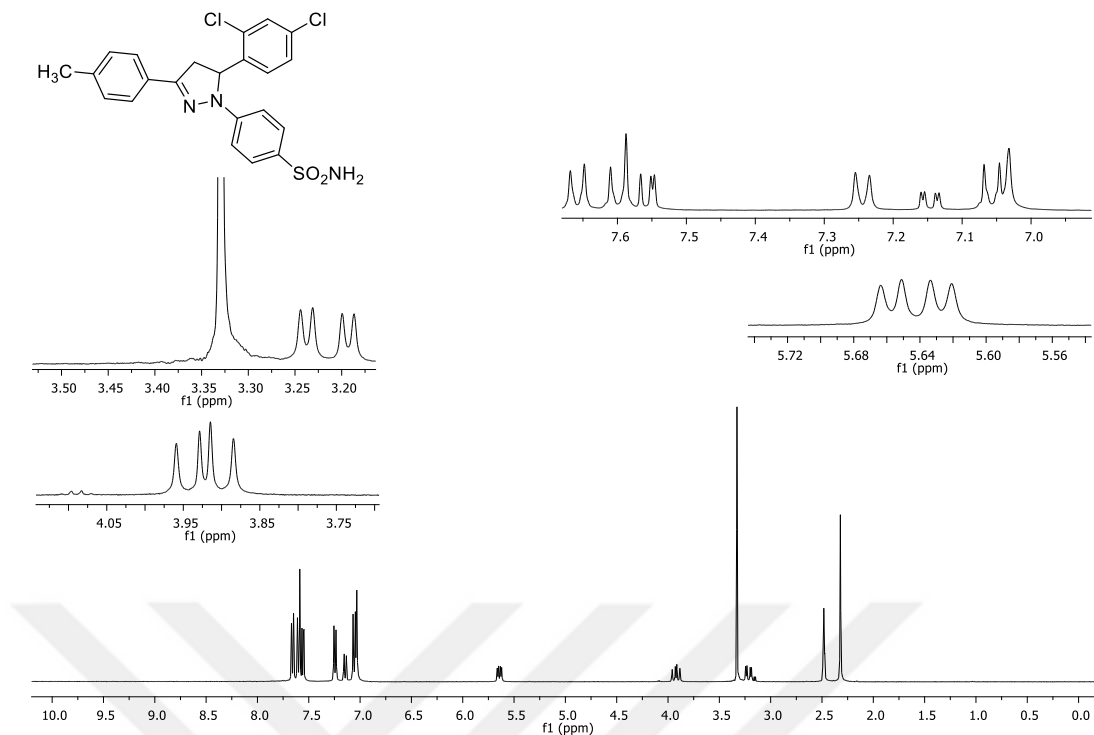
Şekil 4.91. Bileşik 31'in ¹H NMR spektrumu



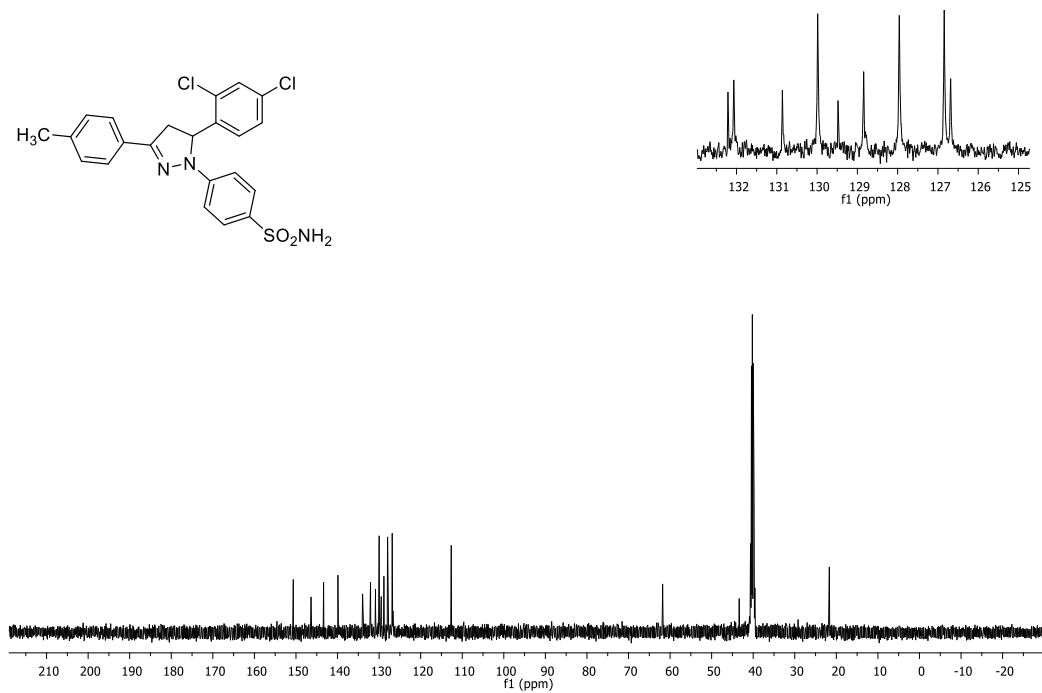
Şekil 4.92. Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu



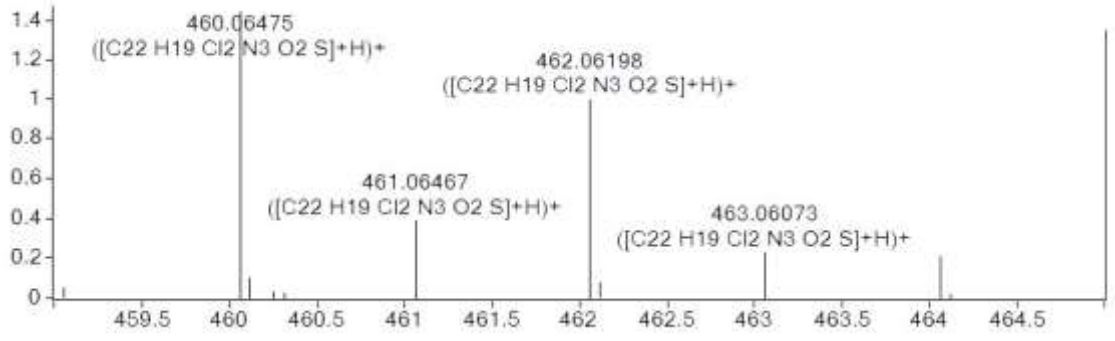
Şekil 4.93. Bileşik 31'in kütle spektrumu



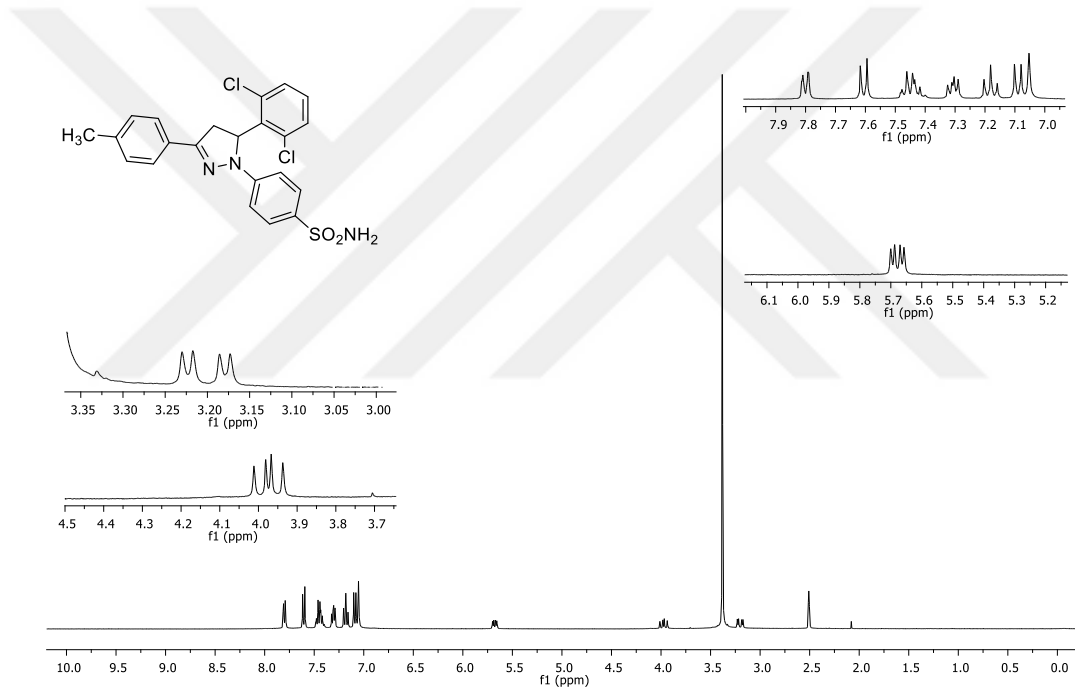
Şekil 4.94. Bileşik 32'nin ^1H NMR spektrumu



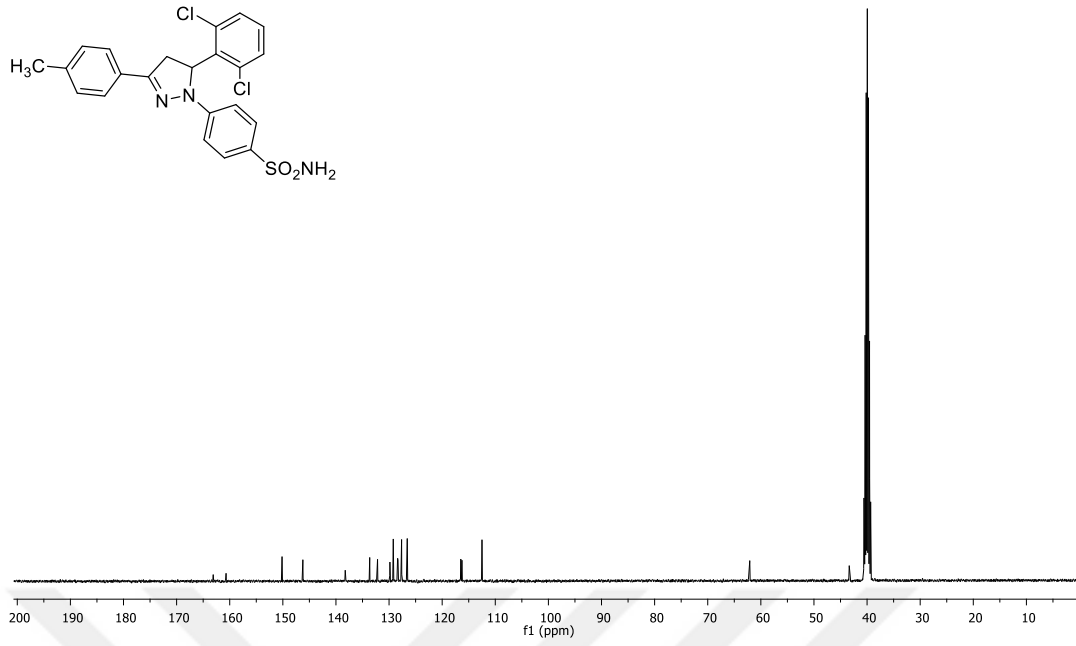
Şekil 4.95. Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu



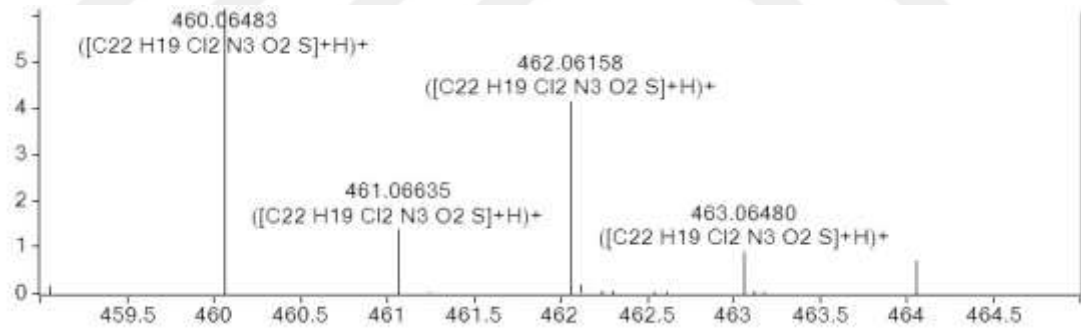
Şekil 4.96. Bileşik 32'nin kütle spektrumu



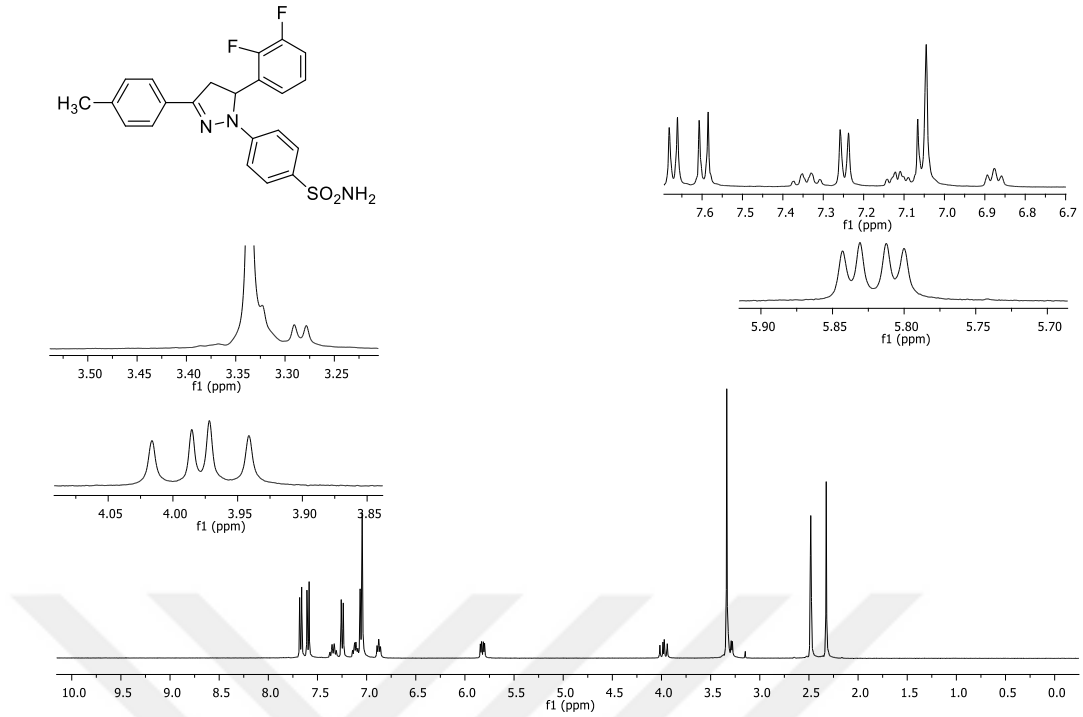
Şekil 4.97. Bileşik 33'ün ^1H NMR spektrumu



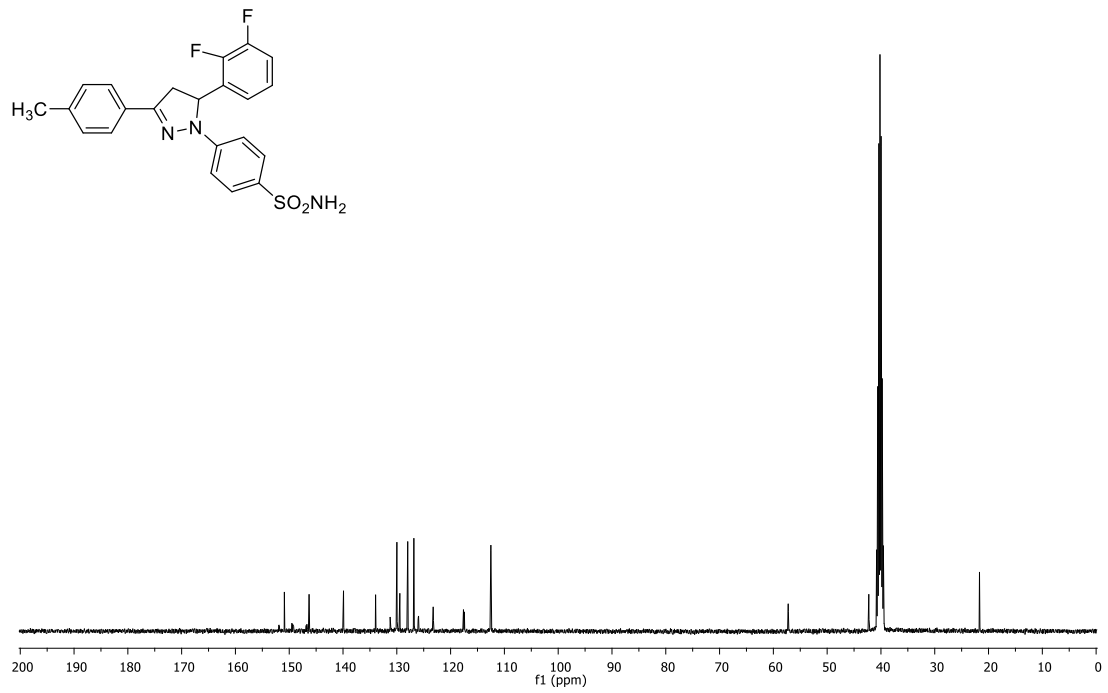
Şekil 4.98. Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu



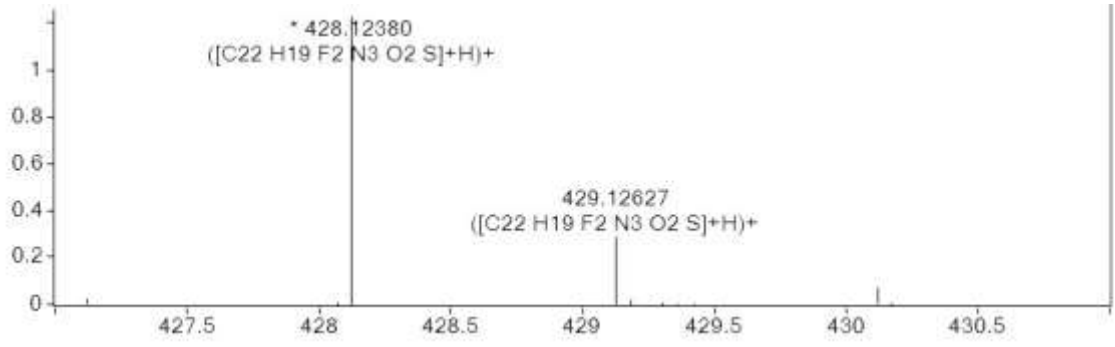
Şekil 4.99. Bileşik 33'ün kütle spektrumu



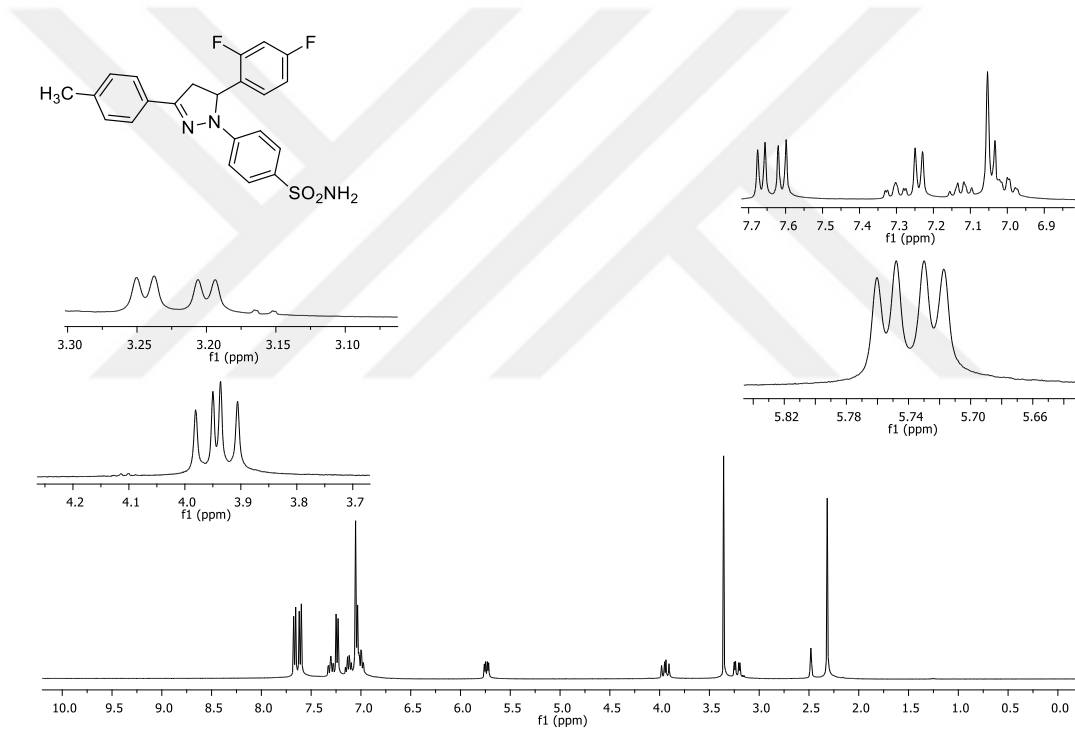
Şekil 4.100. Bileşik 34'ün ^1H NMR spektrumu



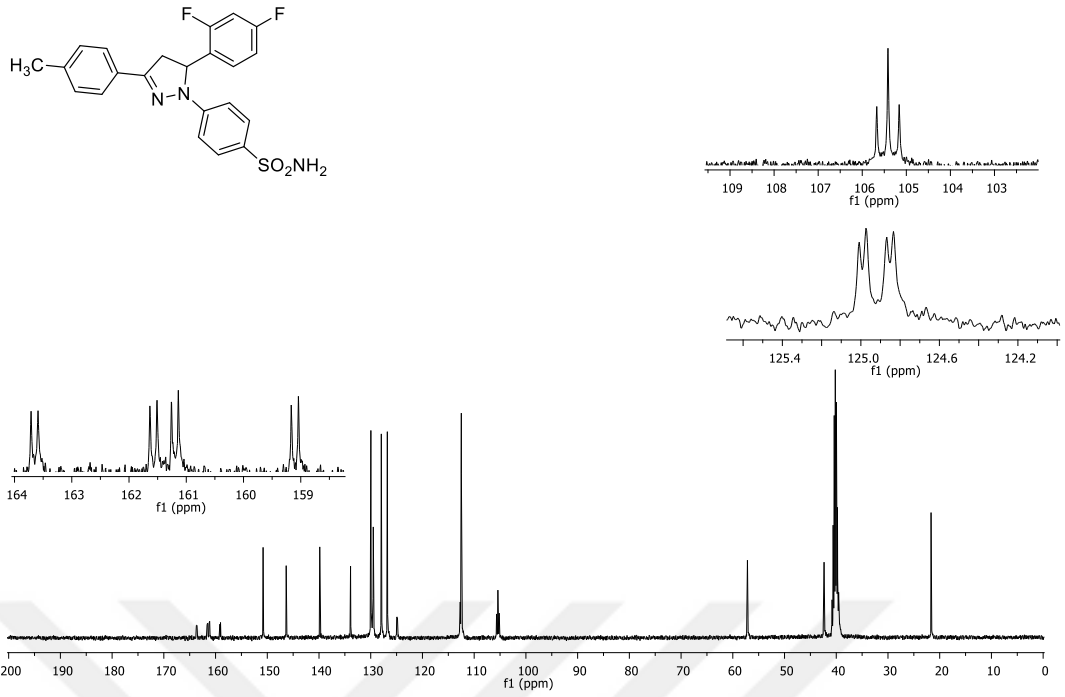
Şekil 4.101. Bileşik 34'ün ^{13}C NMR spektrumu



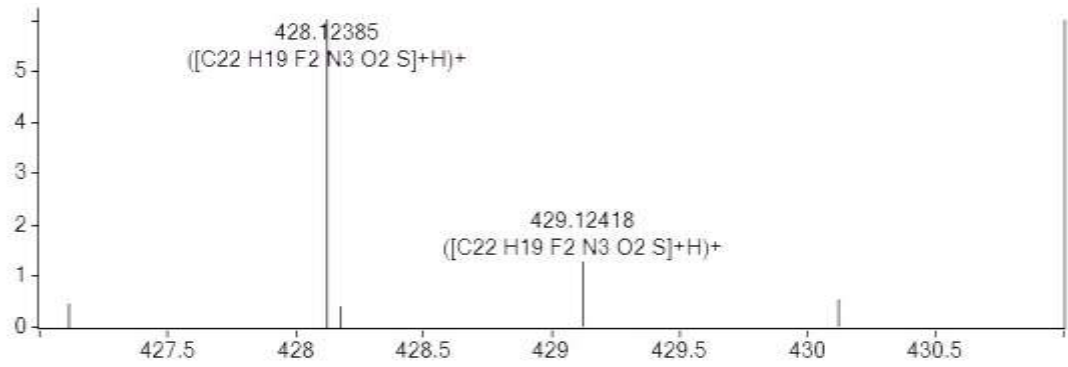
Şekil 4.102. Bileşik 34'ün kütle spektrumu



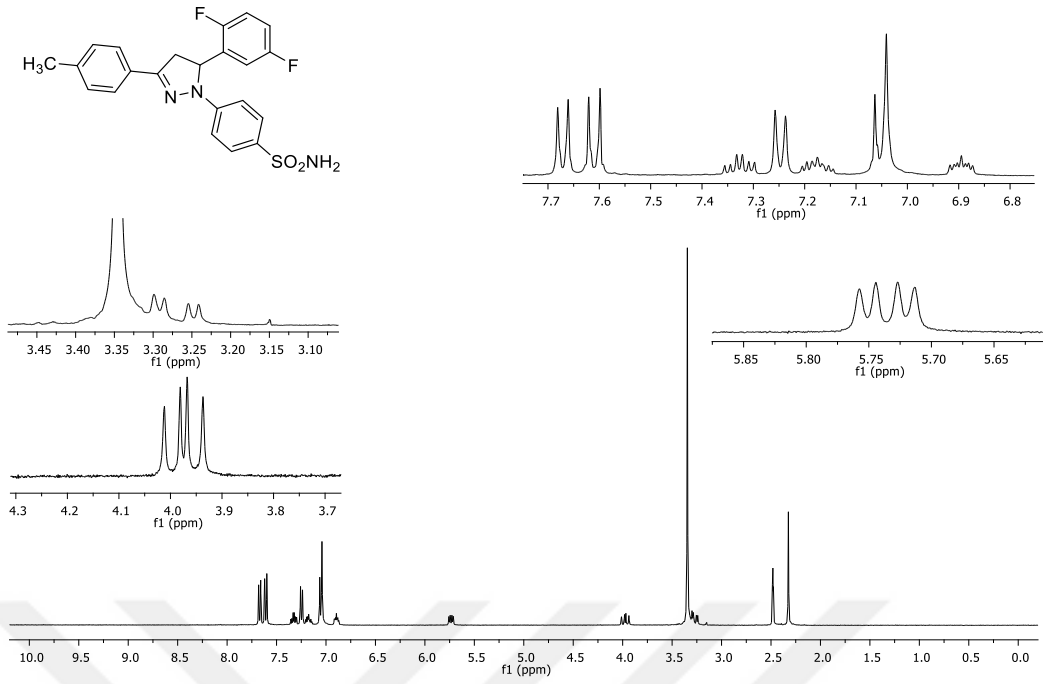
Şekil 4.103. Bileşik 35'in ¹H NMR spektrumu



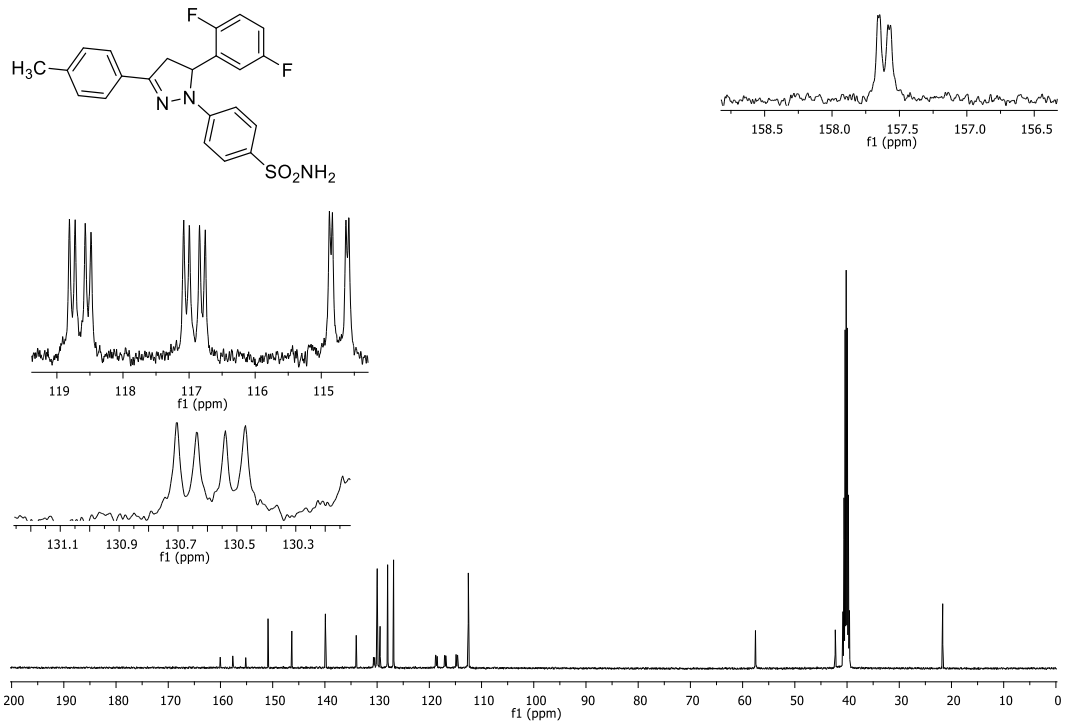
Şekil 4.104. Bileşik 35'in ¹³C NMR spektrumu



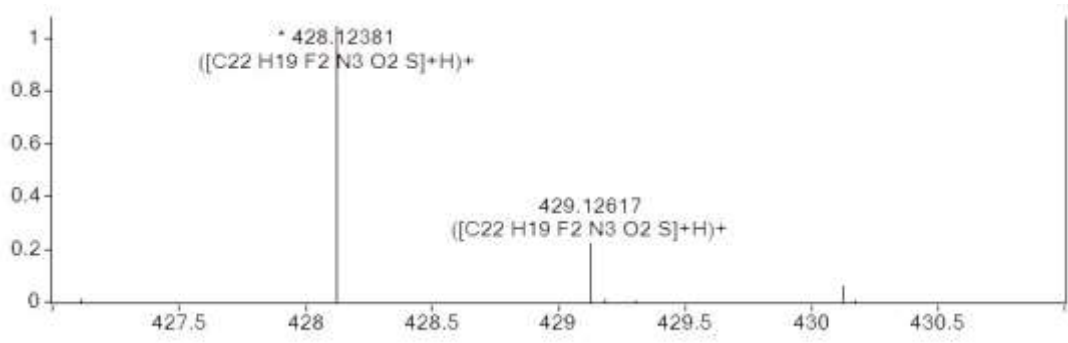
Şekil 4.105. Bileşik 35'in kütle spektrumu



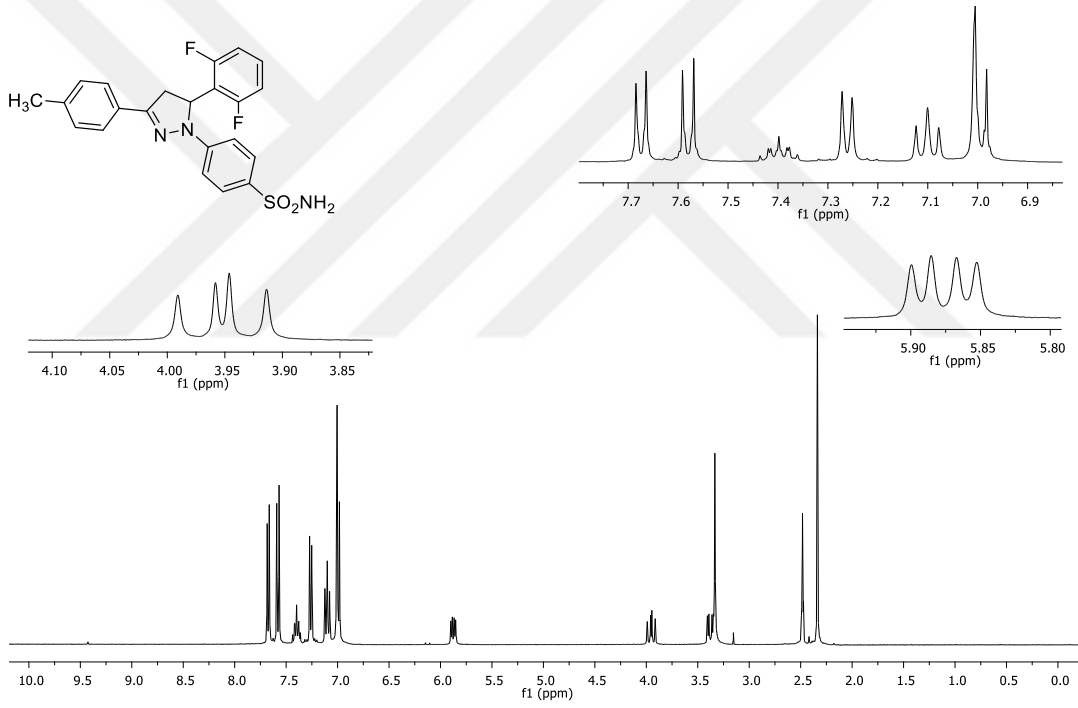
Şekil 4.106. Bileşik 36'nın ^1H NMR spektrumu



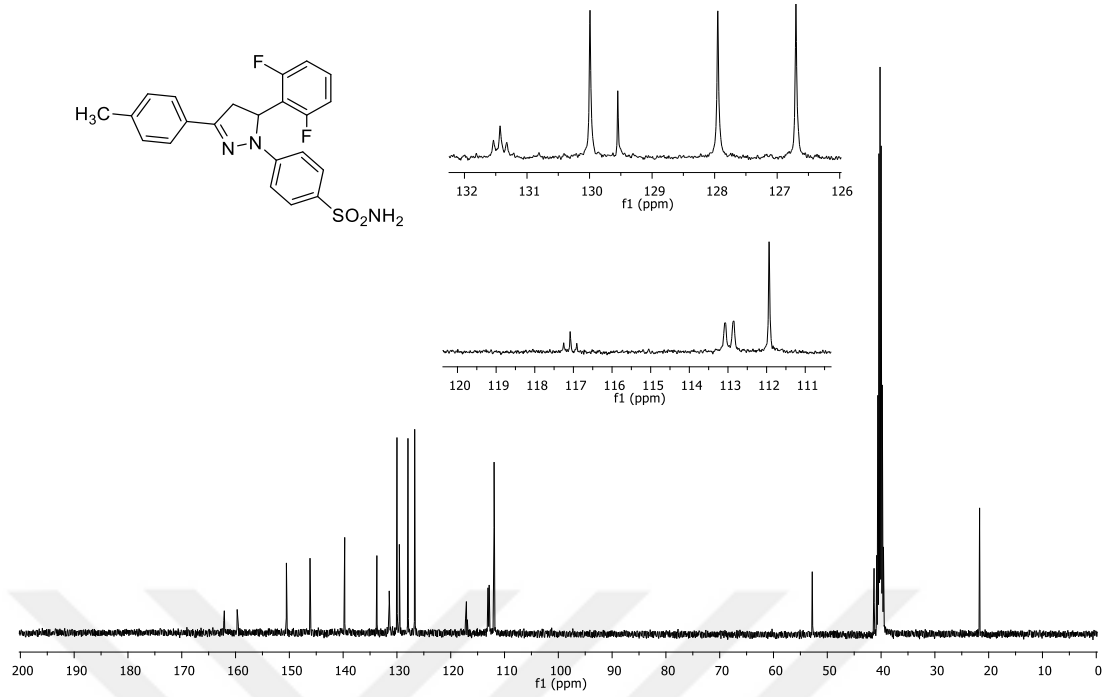
Şekil 4.107. Bileşik 36'nın ^{13}C NMR spektrumu



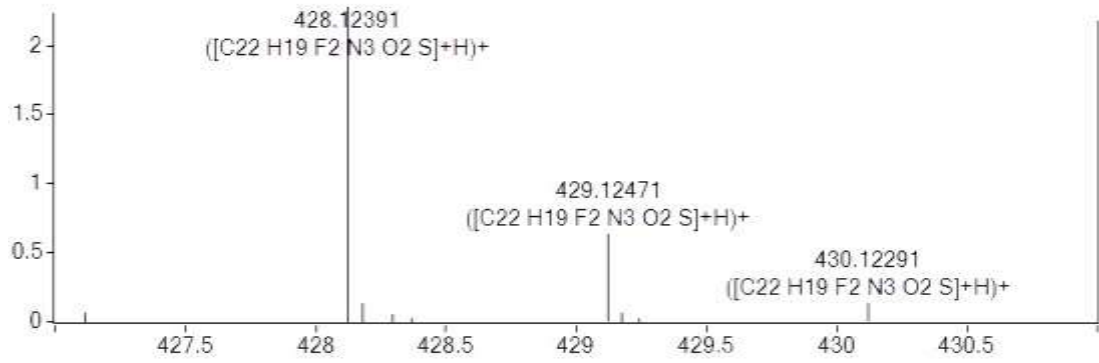
Şekil 4.108. Bileşik 36'nın kütle spektrumu



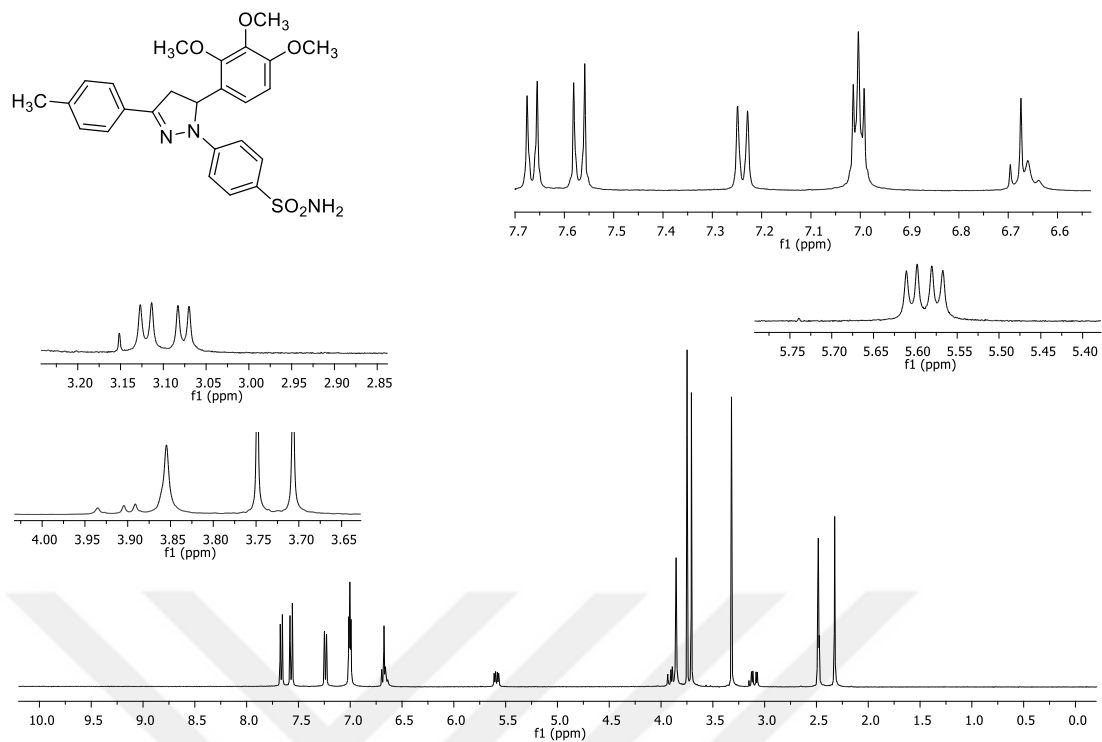
Şekil 4.109. Bileşik 37'nin ¹H NMR spektrumu



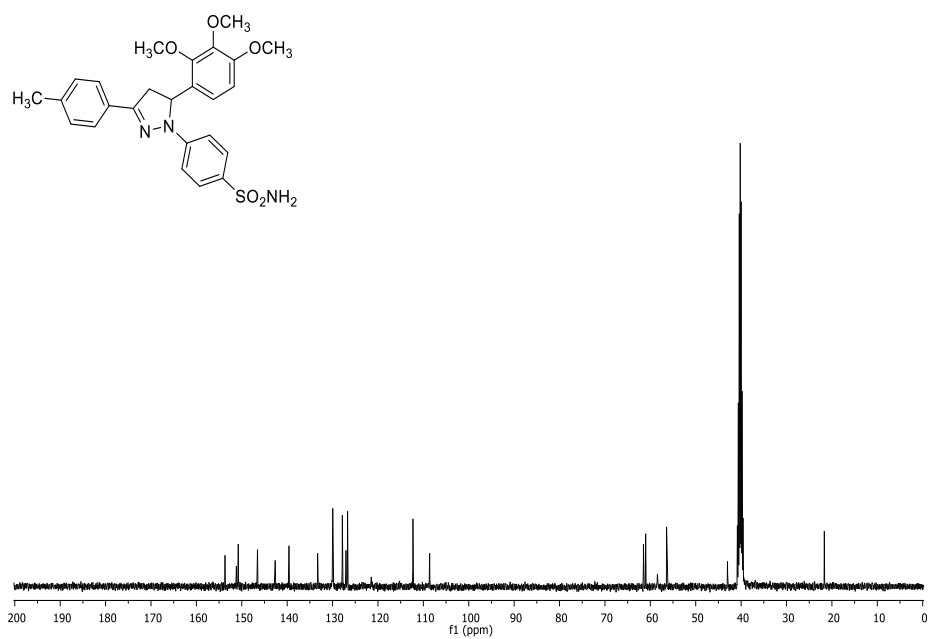
Şekil 4.110. Bileşik 37'nin ¹³C NMR spektrumu



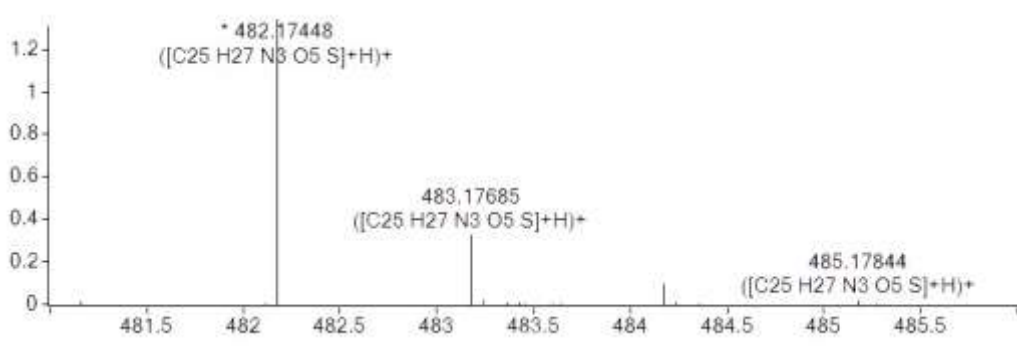
Şekil 4.111. Bileşik 37'nin kütle spektrumu



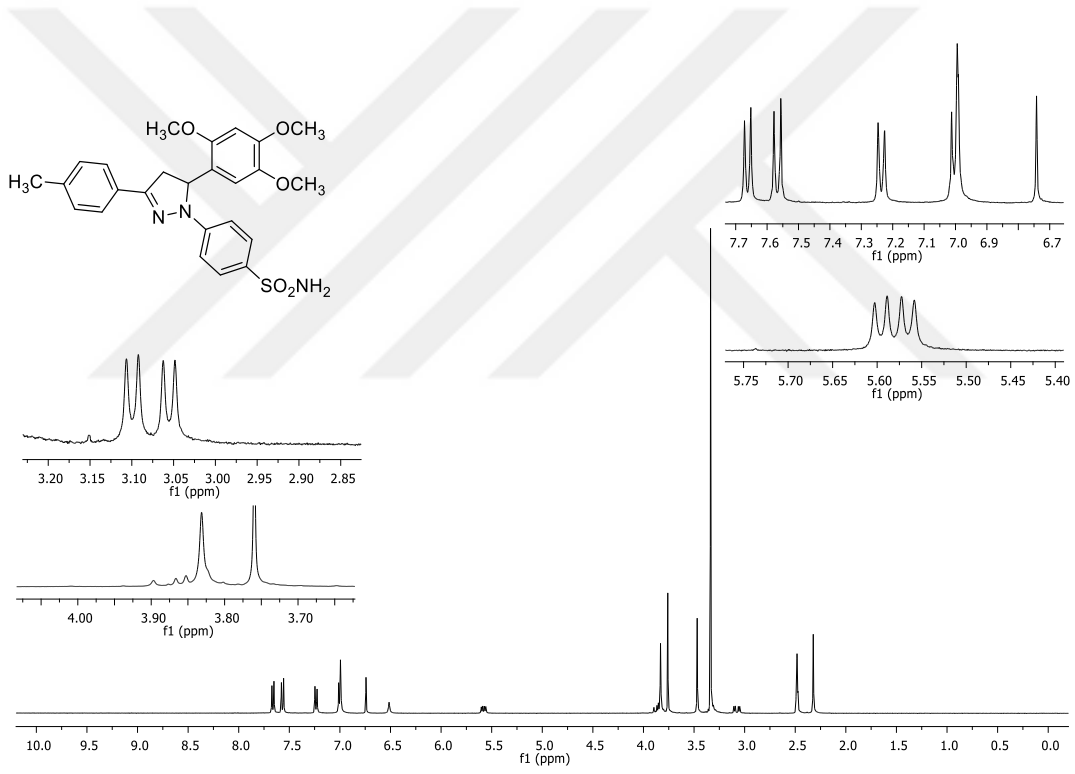
Şekil 4.112. Bileşik 38'in ^1H NMR spektrumu



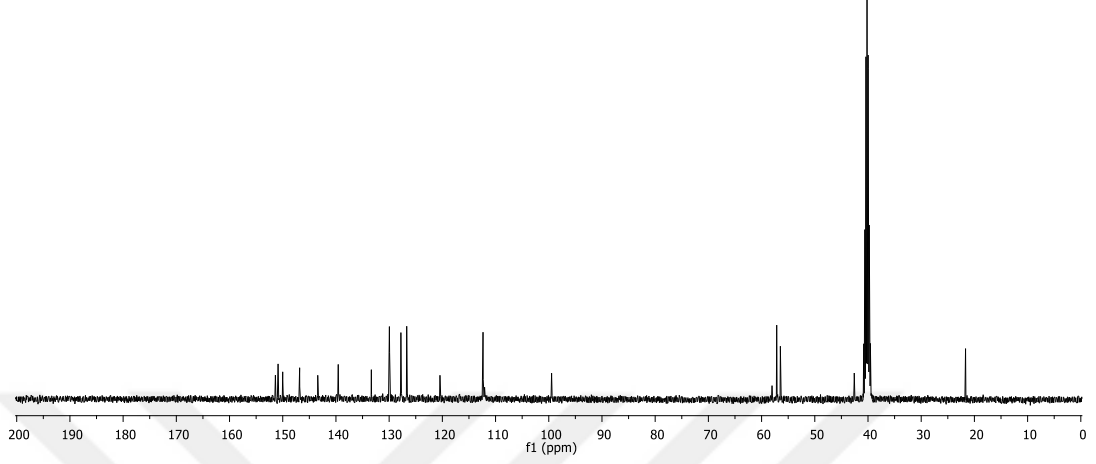
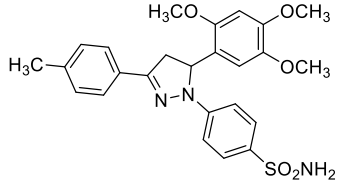
Şekil 4.113. Bileşik 38'in ^{13}C NMR spektrumu



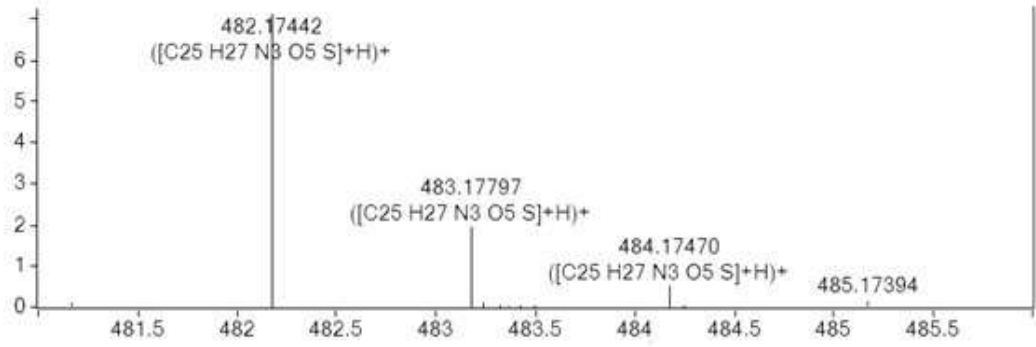
Şekil 4.114. Bileşik 38'in kütle spektrumu



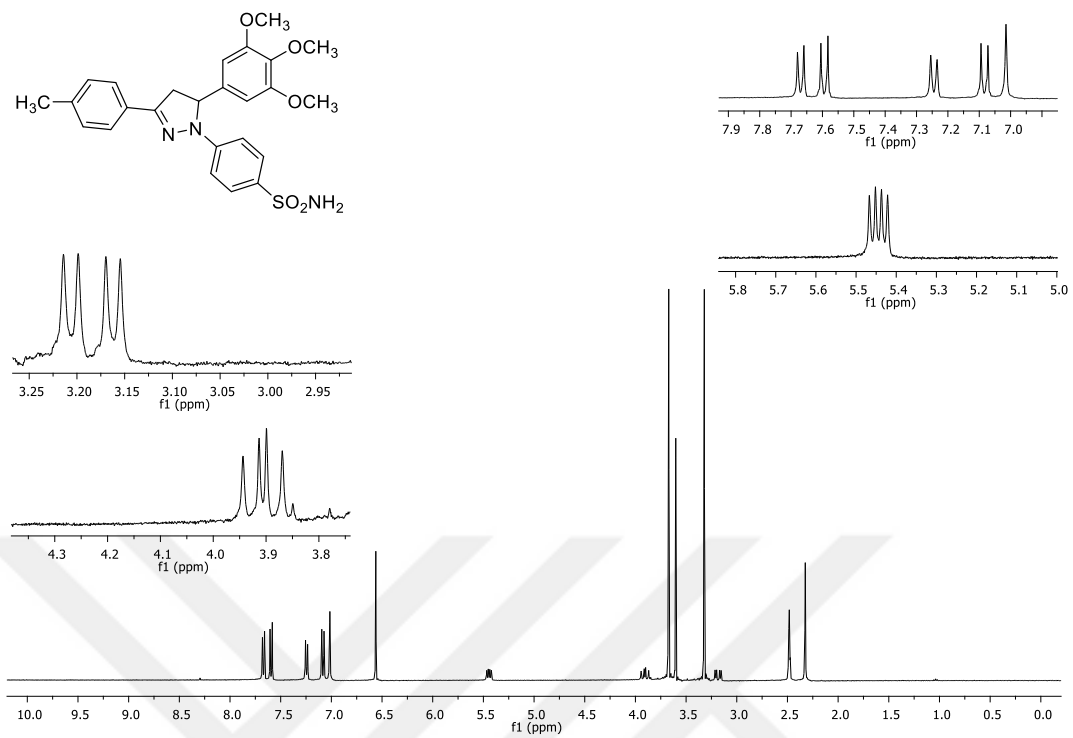
Şekil 4.115. Bileşik 39'un ^1H NMR spektrumu



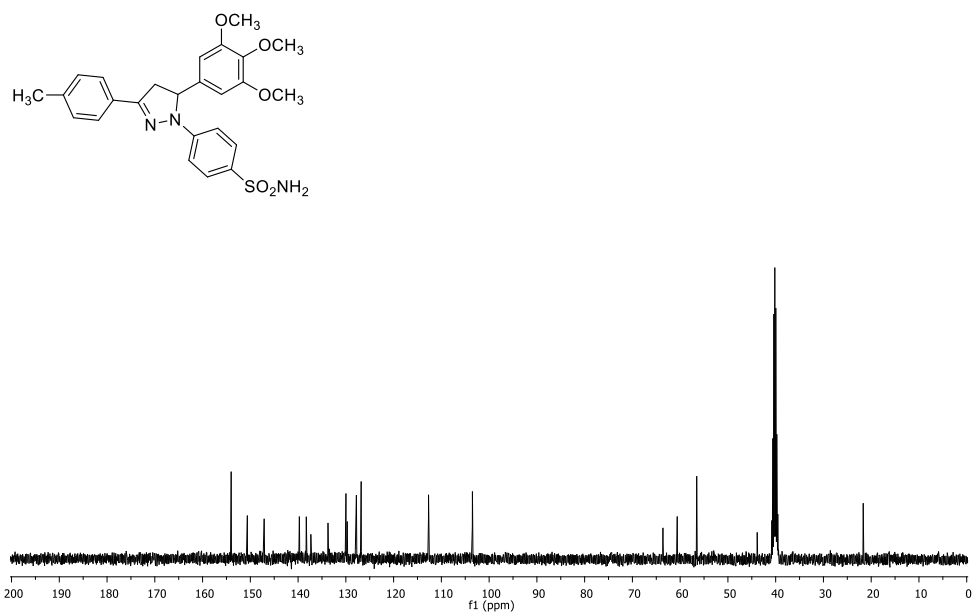
Şekil 4.116. Bileşik 39'un ^{13}C NMR spektrumu



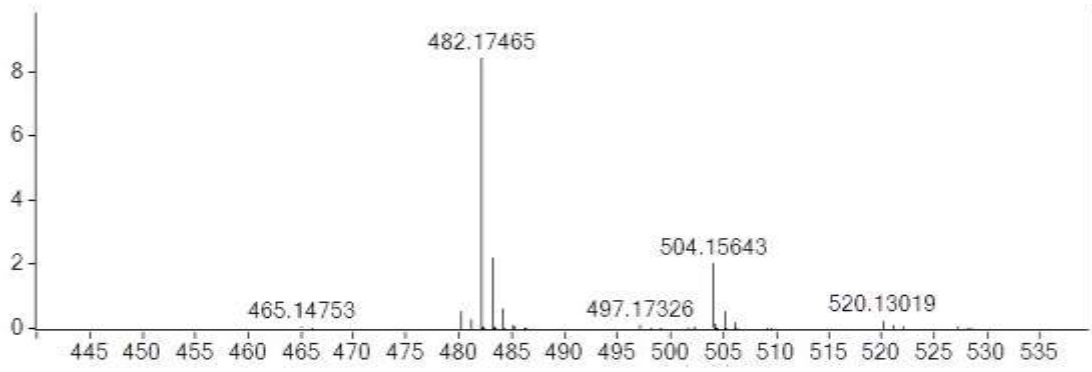
Şekil 4.117. Bileşik 39'un kütle spektrumu



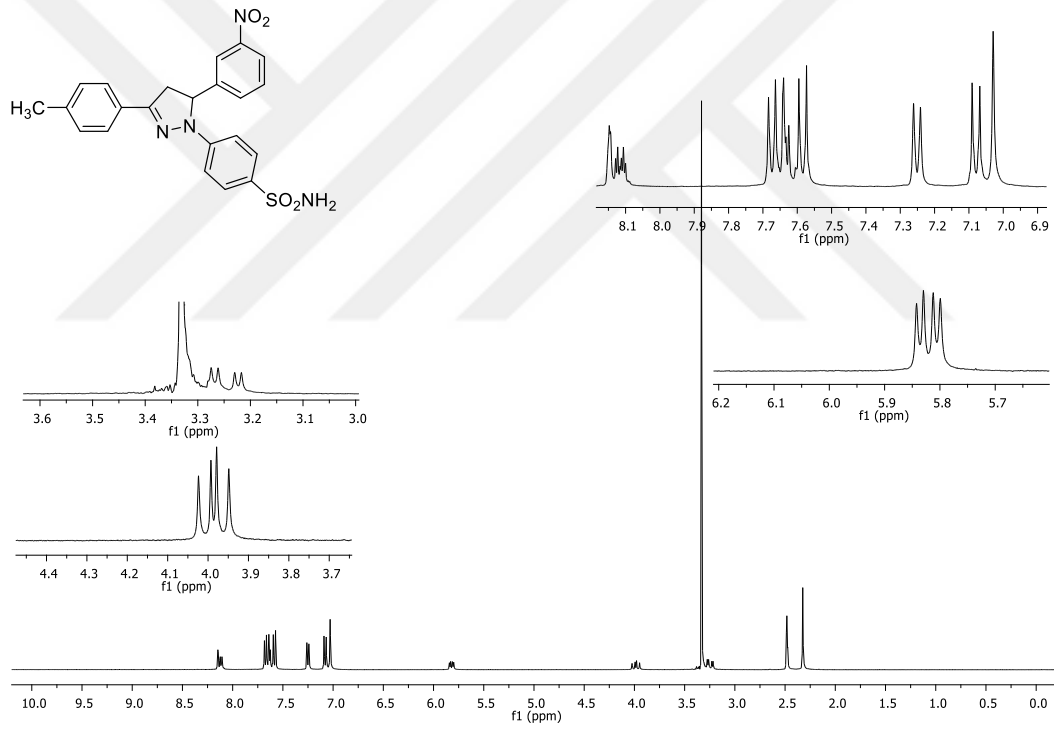
Şekil 4.118. Bileşik 40'ın ^1H NMR spektrumu



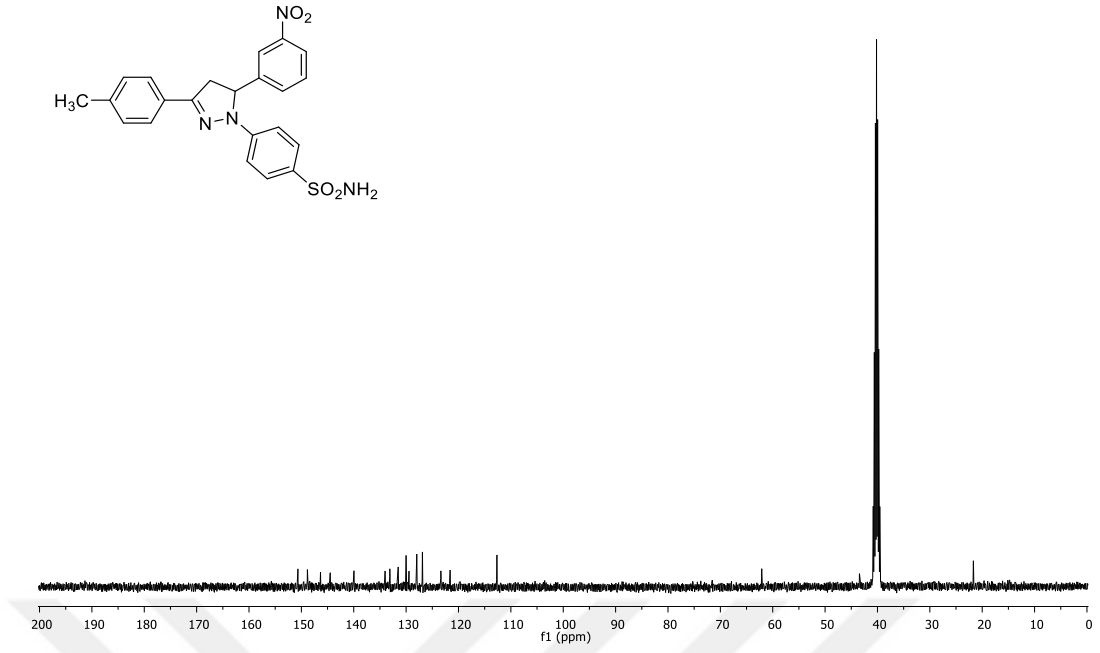
Şekil 4.119. Bileşik 40'ın ^{13}C NMR spektrumu



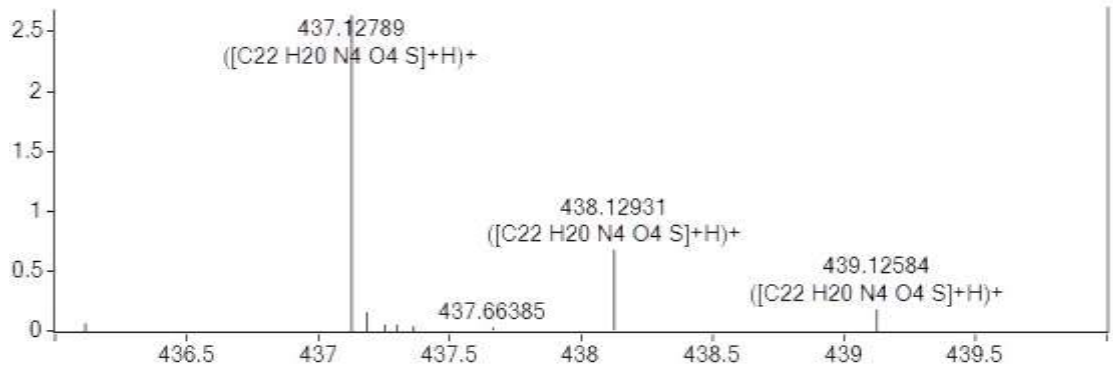
Şekil 4.120. Bileşik 40'nin kütle spektrumu



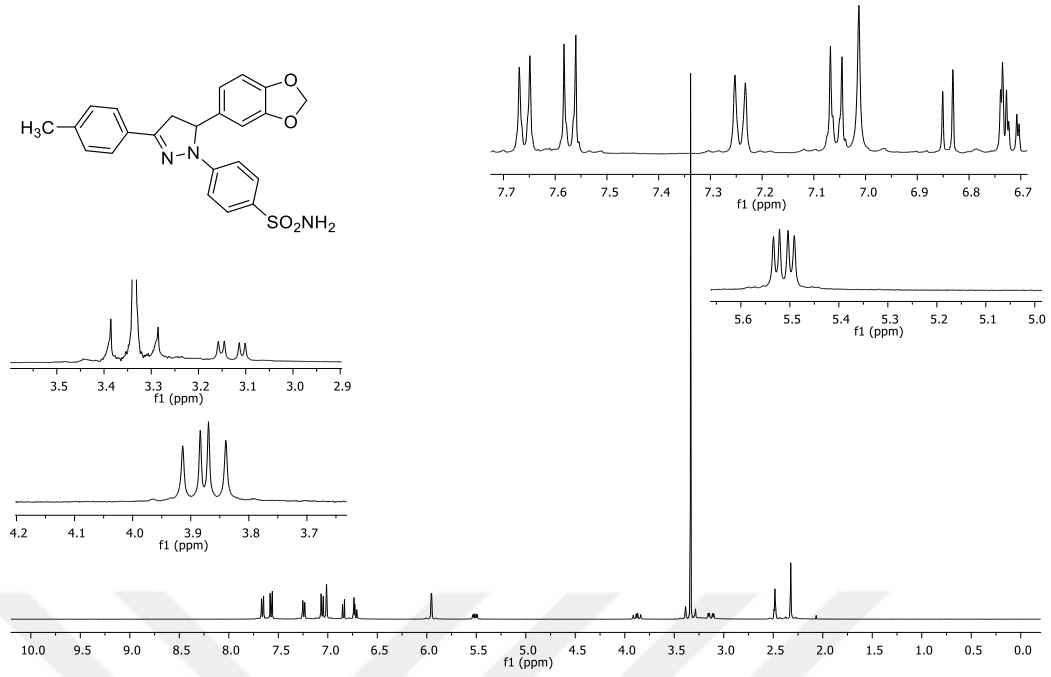
Şekil 4.121. Bileşik 41'in ¹H NMR spektrumu



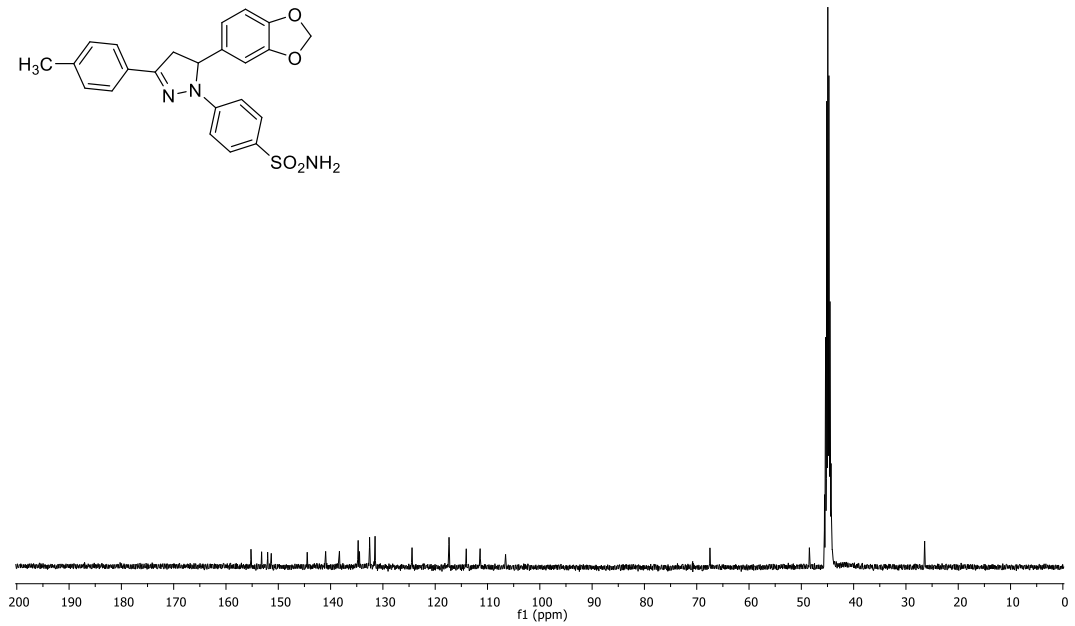
Şekil 4.122. Bileşik 41'in ¹³C NMR spektrumu



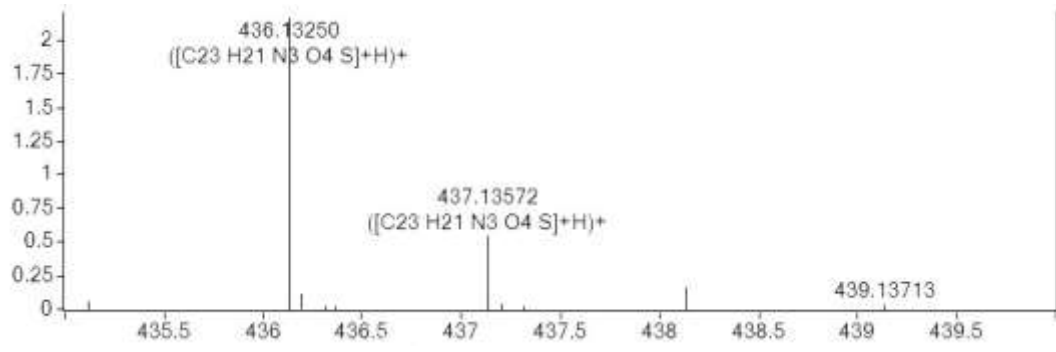
Şekil 4.123. Bileşik 41'in kütle spektrumu



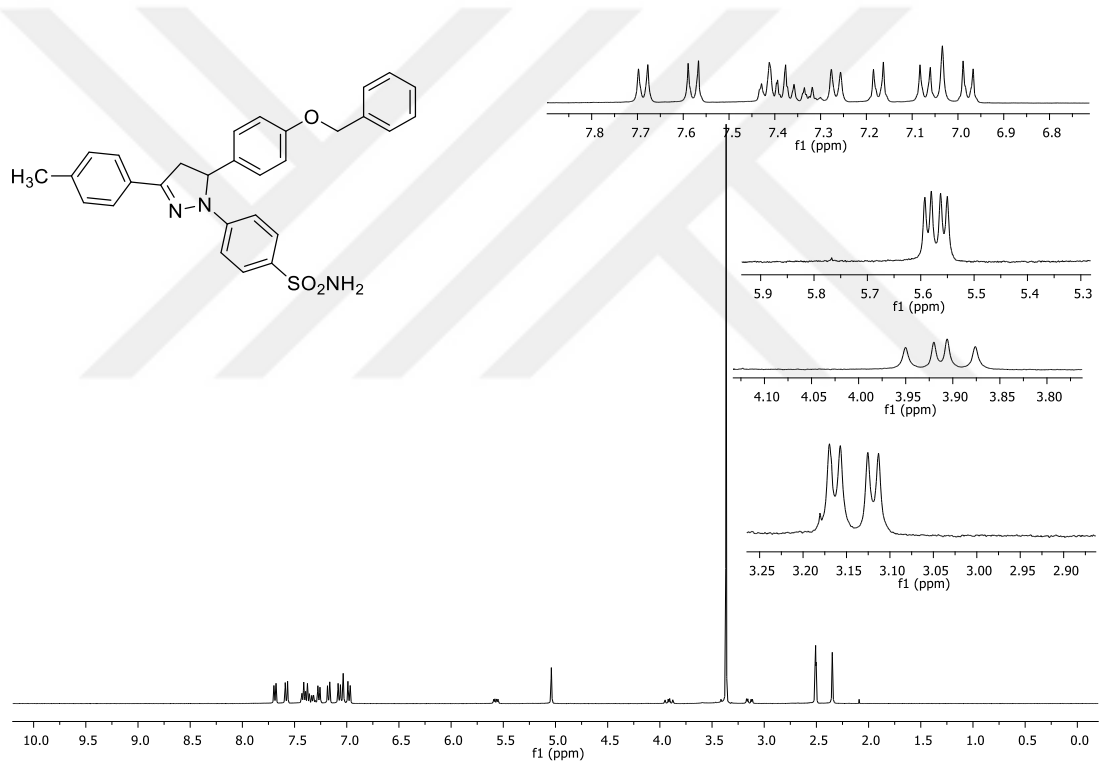
Şekil 4.124. Bileşik 42'nin ¹H NMR spektrumu



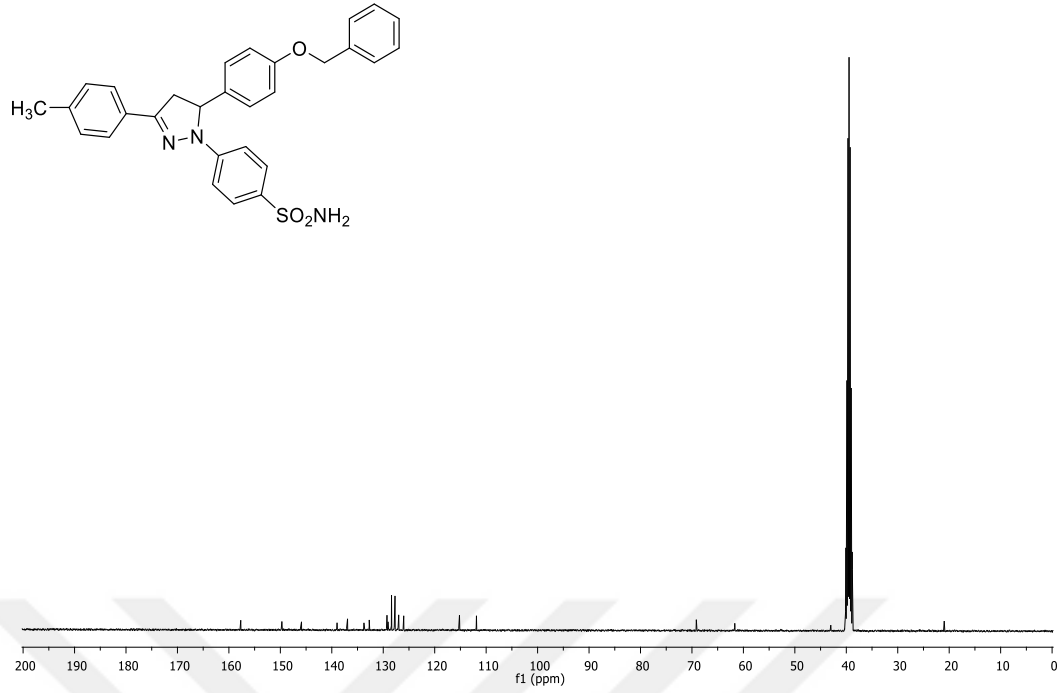
Şekil 4.125. Bileşik 42'nin ¹³C NMR spektrumu



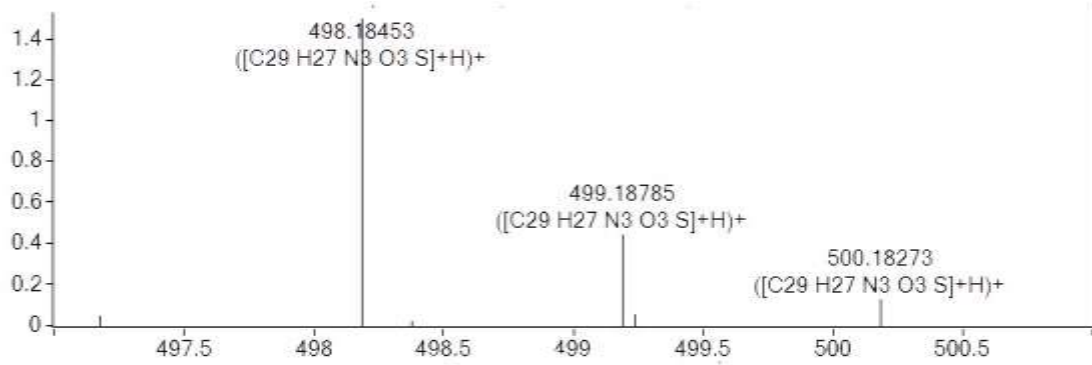
Şekil 4.126. Bileşik 42'nin kütle spektrumu



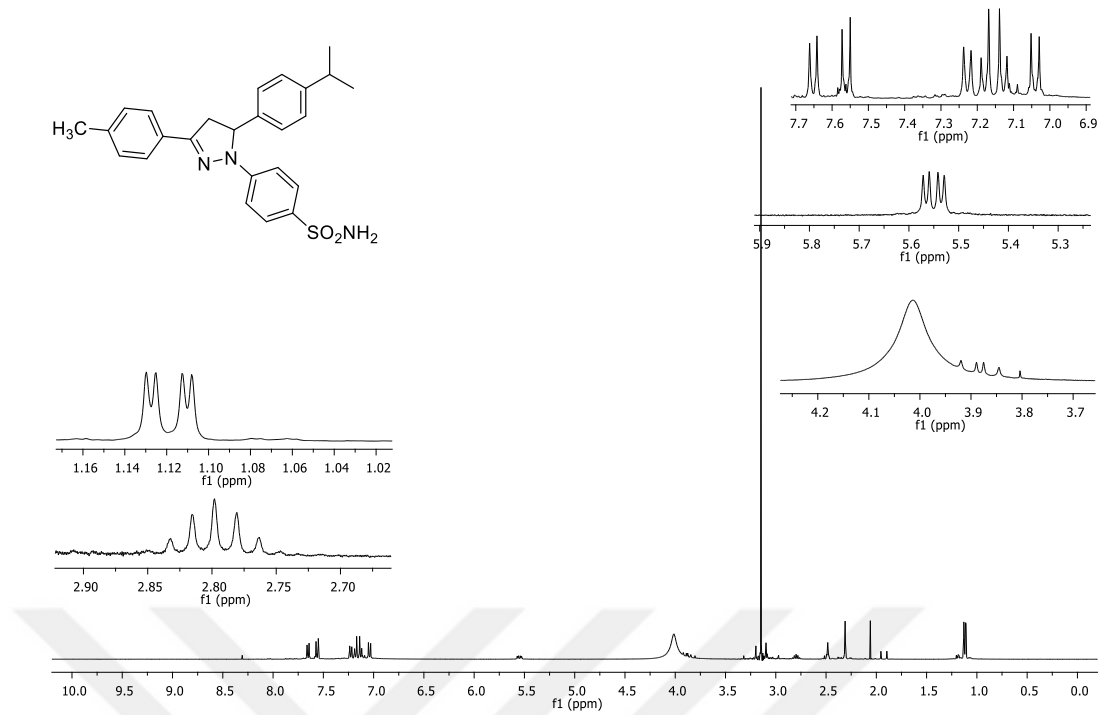
Şekil 4.127. Bileşik 43'ün ¹H NMR spektrumu



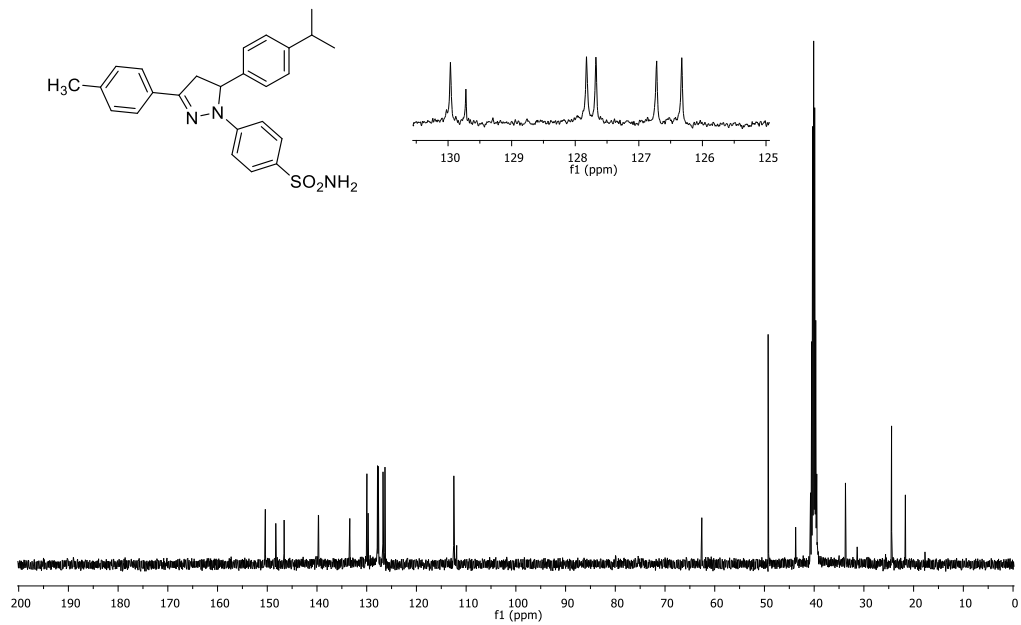
Şekil 4.128. Bileşik 43'ün ¹³C NMR spektrumu



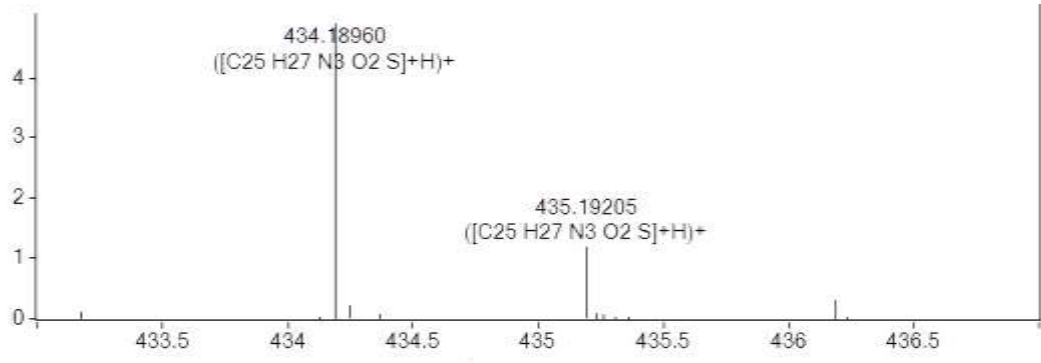
Şekil 4.129. Bileşik 43'ün kütle spektrumu



Şekil 4.130. Bileşik 44'ün ^1H NMR spektrumu

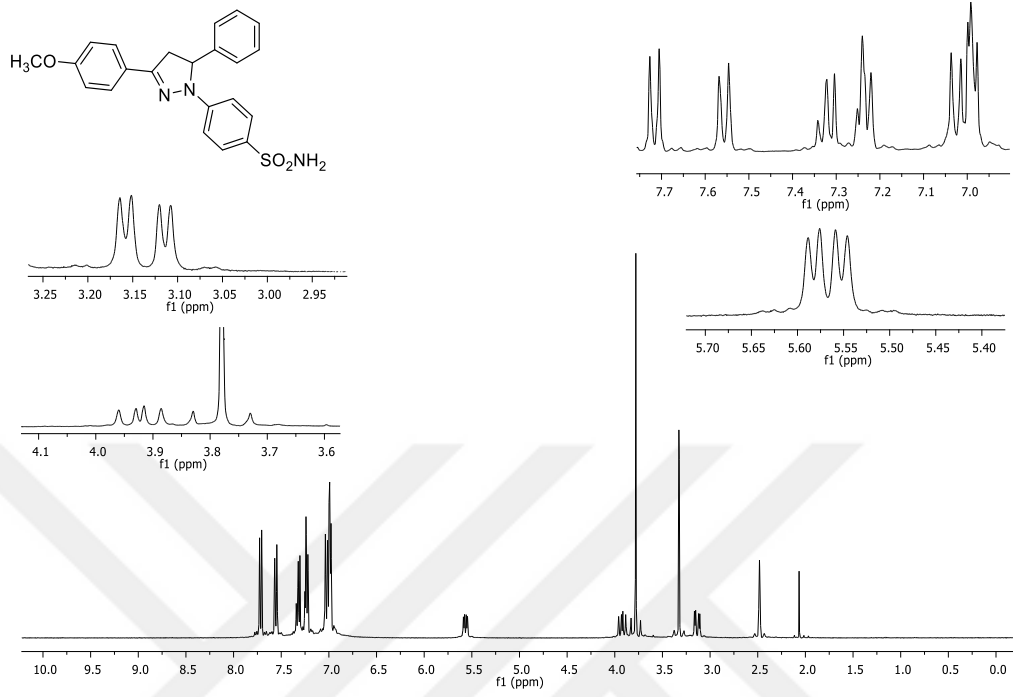


Şekil 4.131. Bileşik 44'ün ^{13}C NMR spektrumu

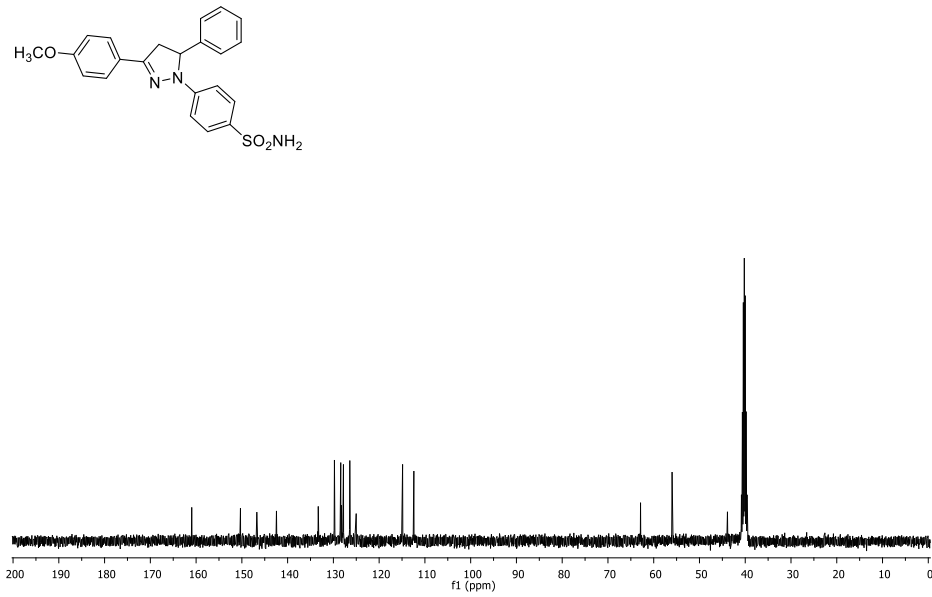


Şekil 4.132. Bileşik 44'ün kütle spektrumu

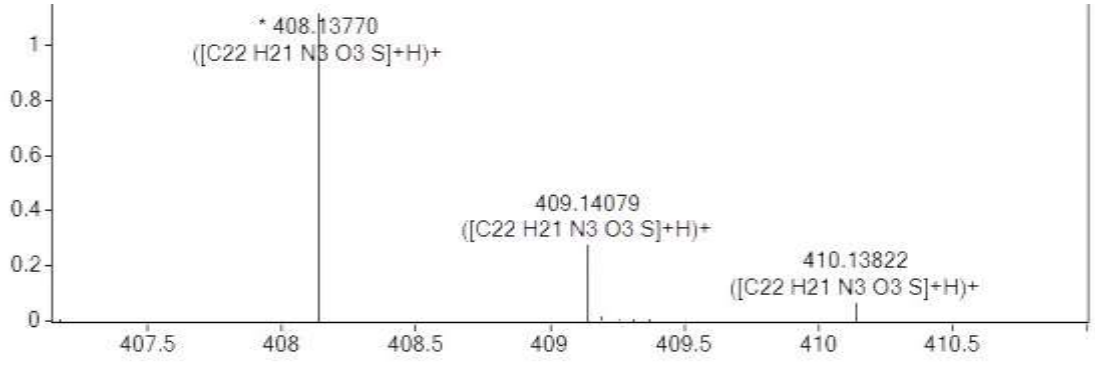
4.1.2.3. Seri 3 (Bileşik 45-65) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS Spektrumları



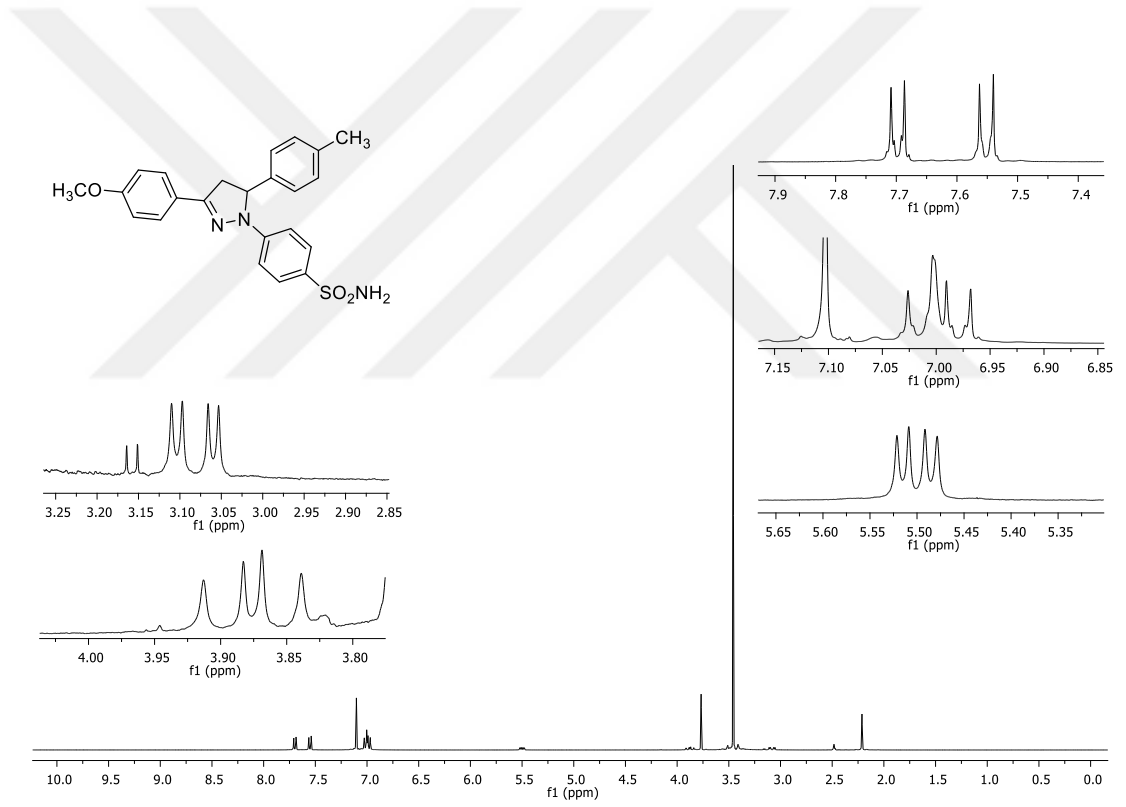
Şekil 4.133. Bileşik 45'in ^1H NMR spektrumu



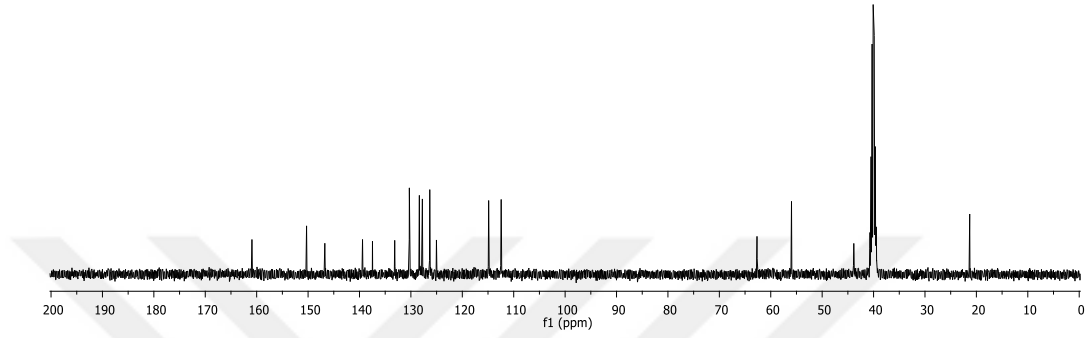
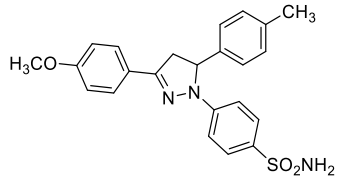
Şekil 4.134. Bileşik 45'in ^{13}C NMR spektrumu



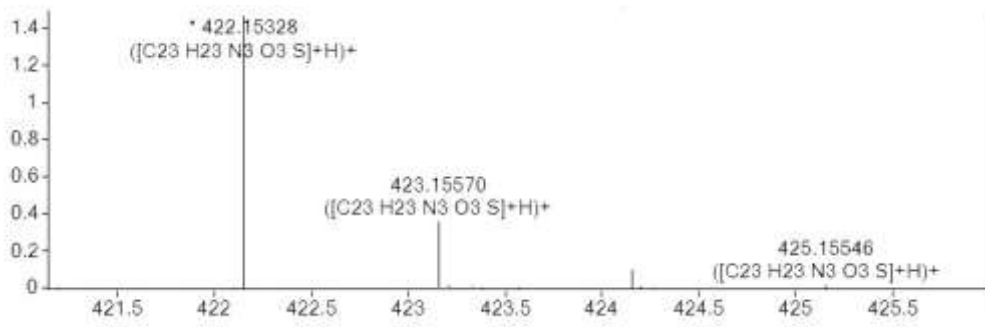
Şekil 4.135. Bileşik 45'in kütle spektrumu



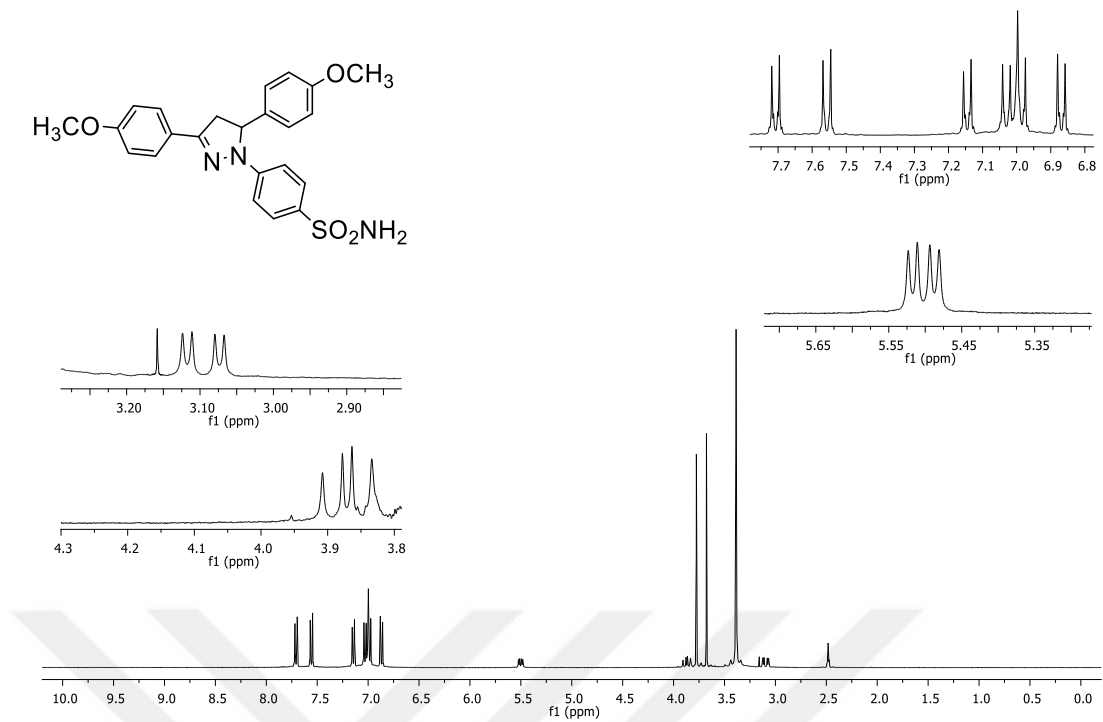
Şekil 4.136. Bileşik 46'nın ¹H NMR spektrumu



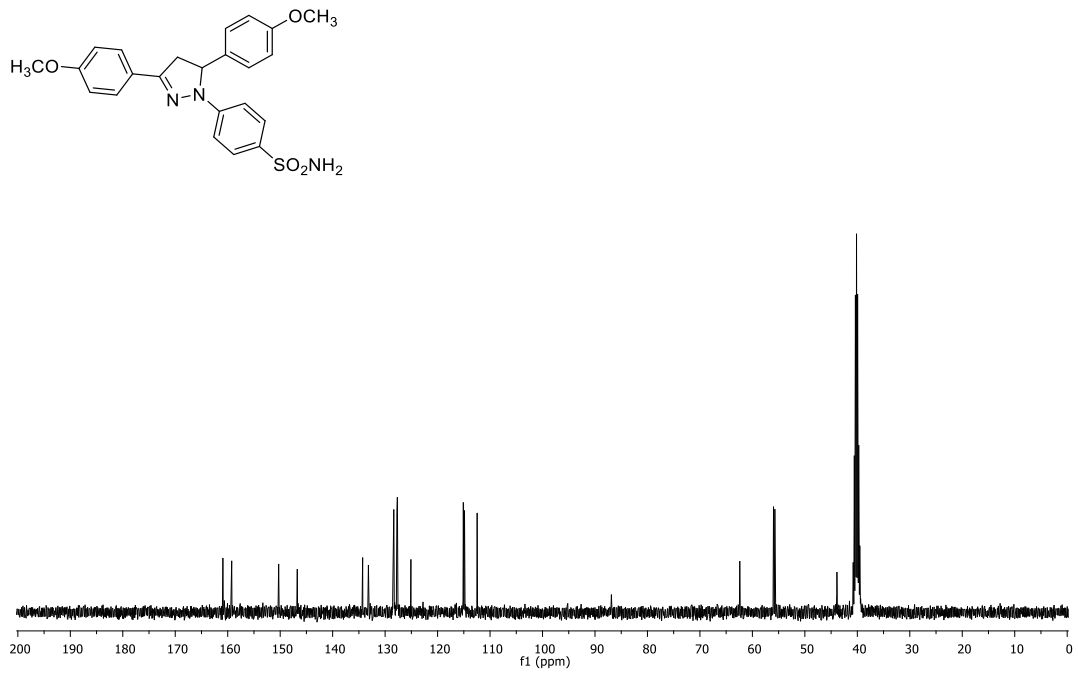
Şekil 4.137. Bileşik 46'nın ^{13}C NMR spektrumu



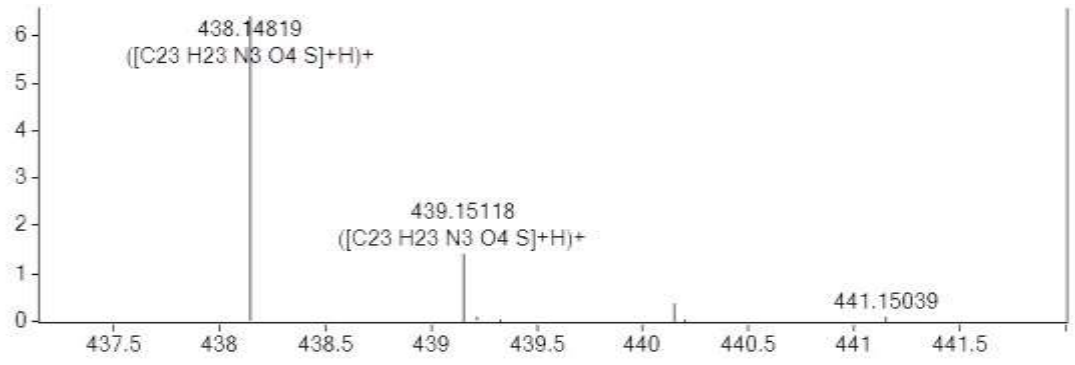
Şekil 4.138. Bileşik 46'nın kütle spektrumu



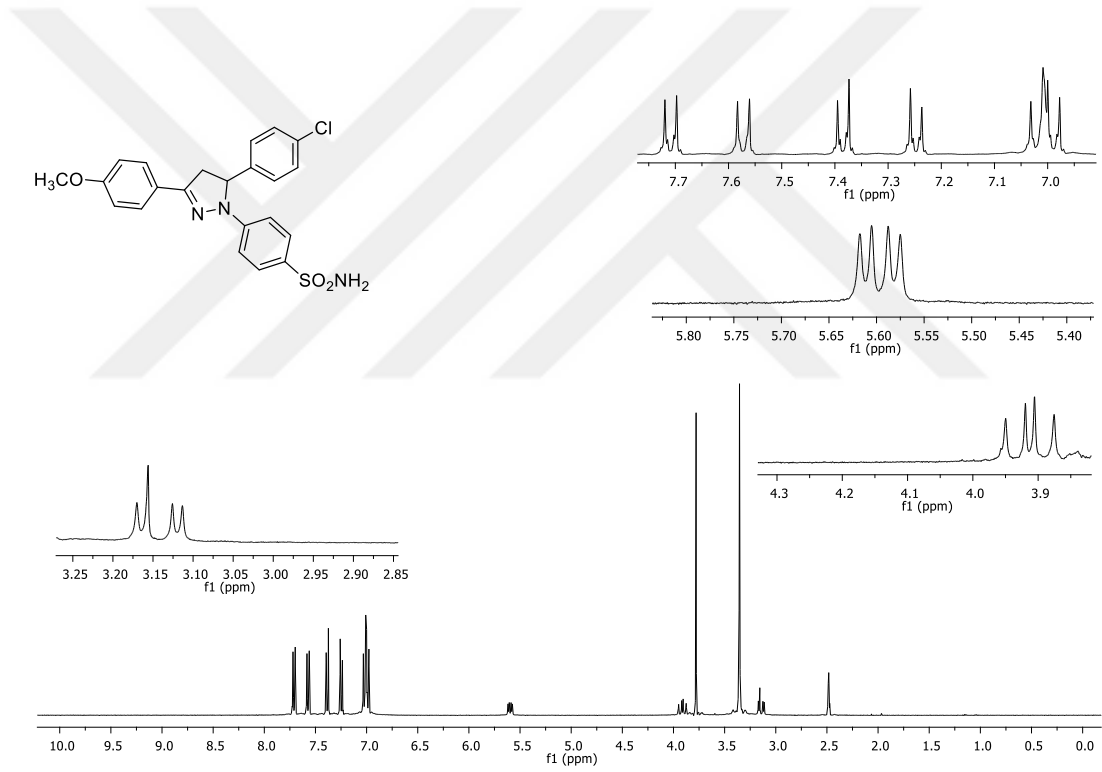
Şekil 4.139. Bileşik 47'nin ^1H NMR spektrumu



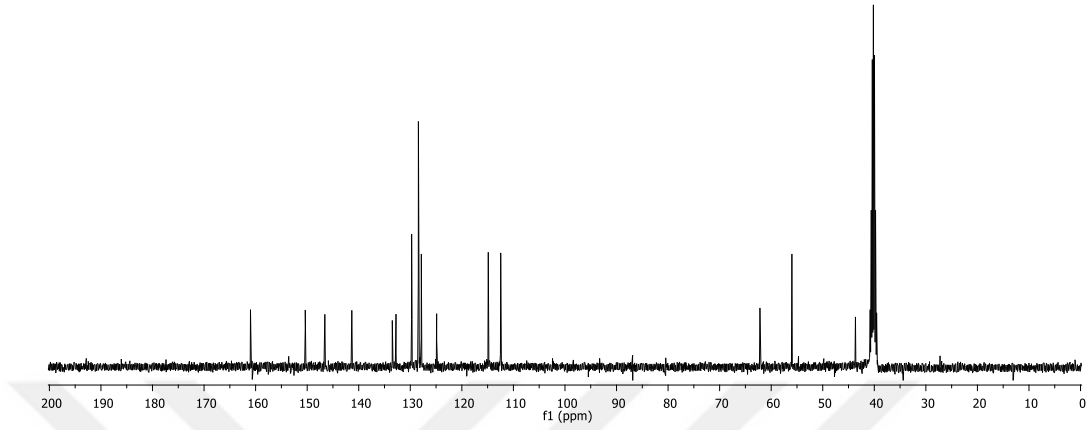
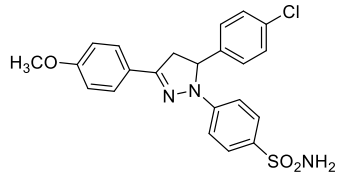
Şekil 4.140. Bileşik 47'nin ^{13}C NMR spektrumu



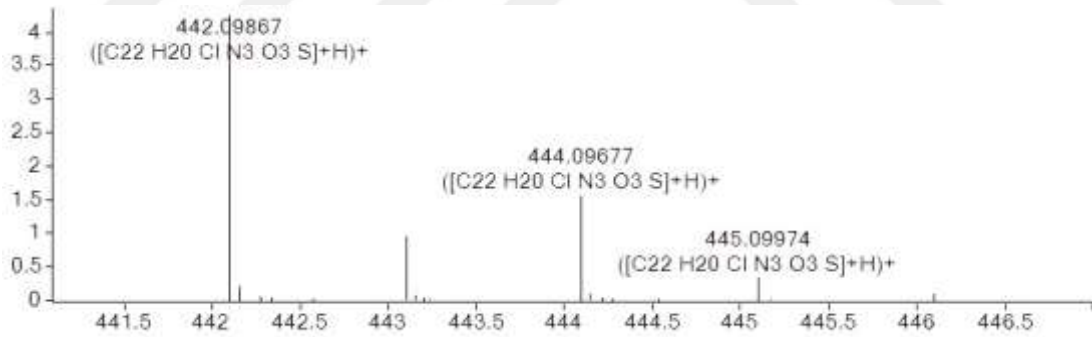
Şekil 4.141. Bileşik 47'nin kütle spektrumu



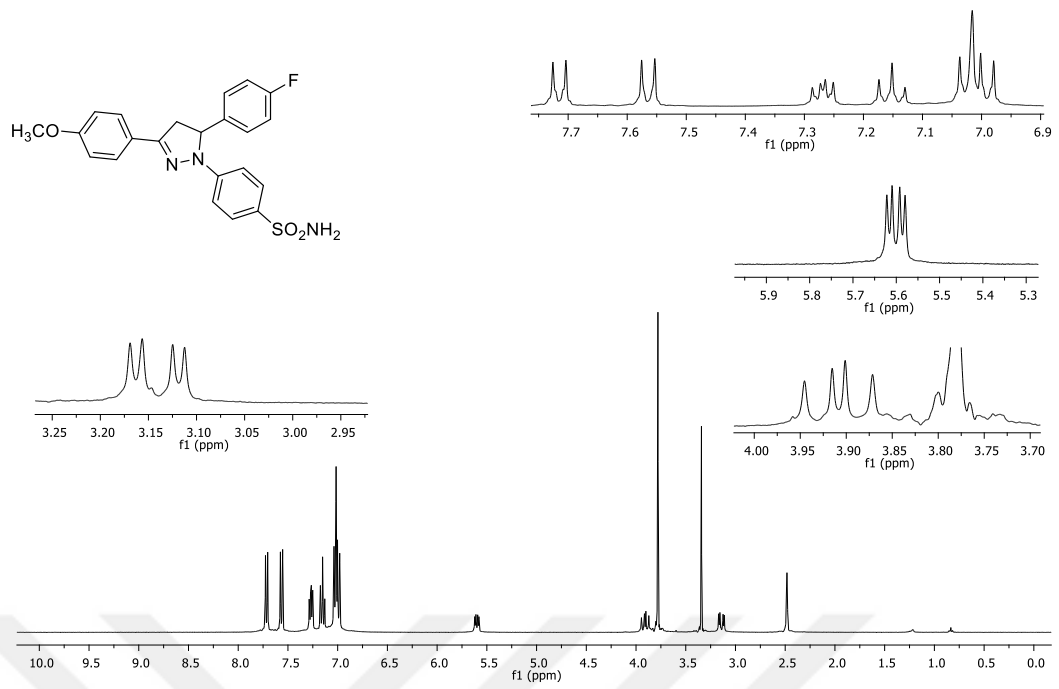
Şekil 4.142. Bileşik 48'in ¹H NMR spektrumu



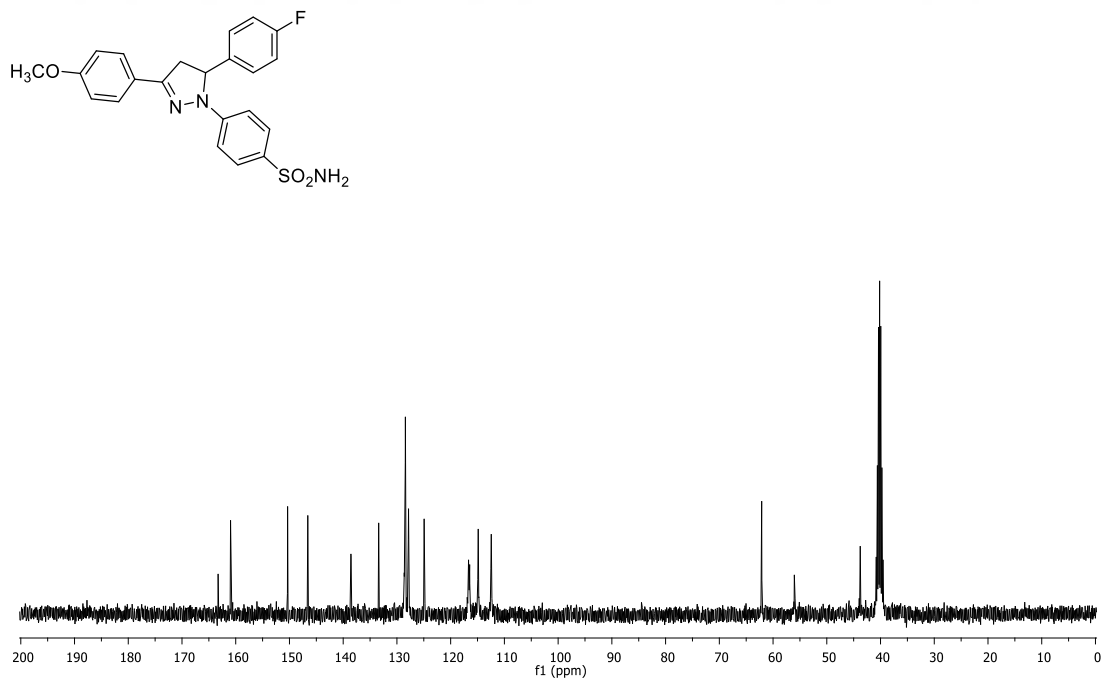
Şekil 4.143. Bileşik 48'in ¹³C NMR spektrumu



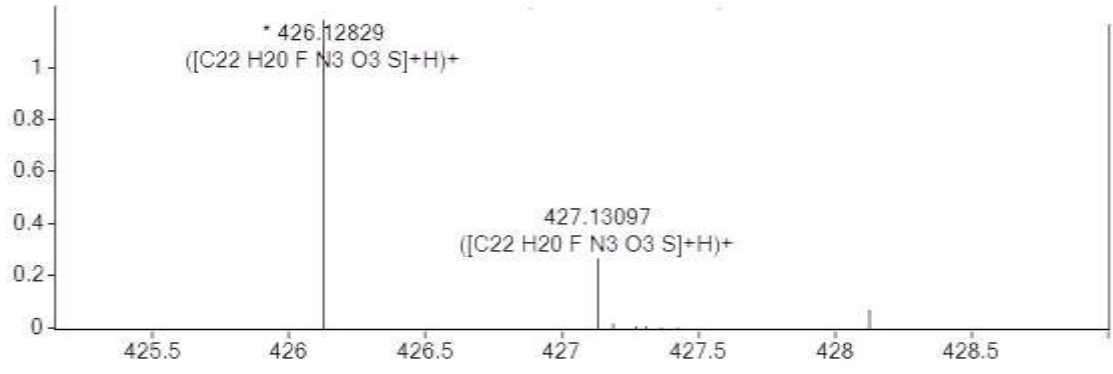
Şekil 4.144. Bileşik 48'in kütle spektrumu



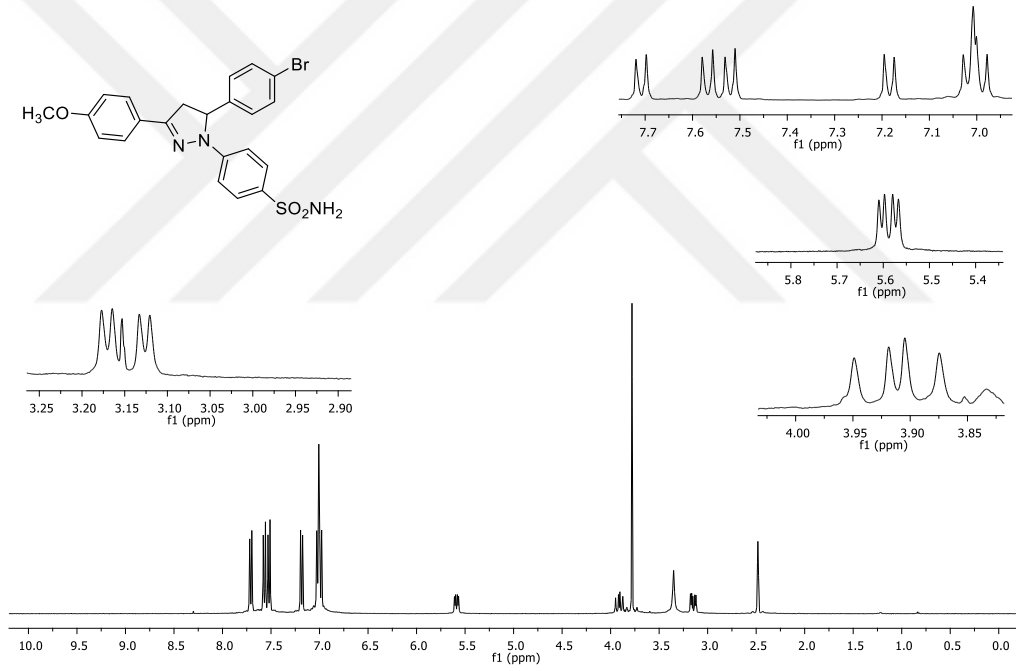
Şekil 4.145. Bileşik 49'un ¹H NMR spektrumu



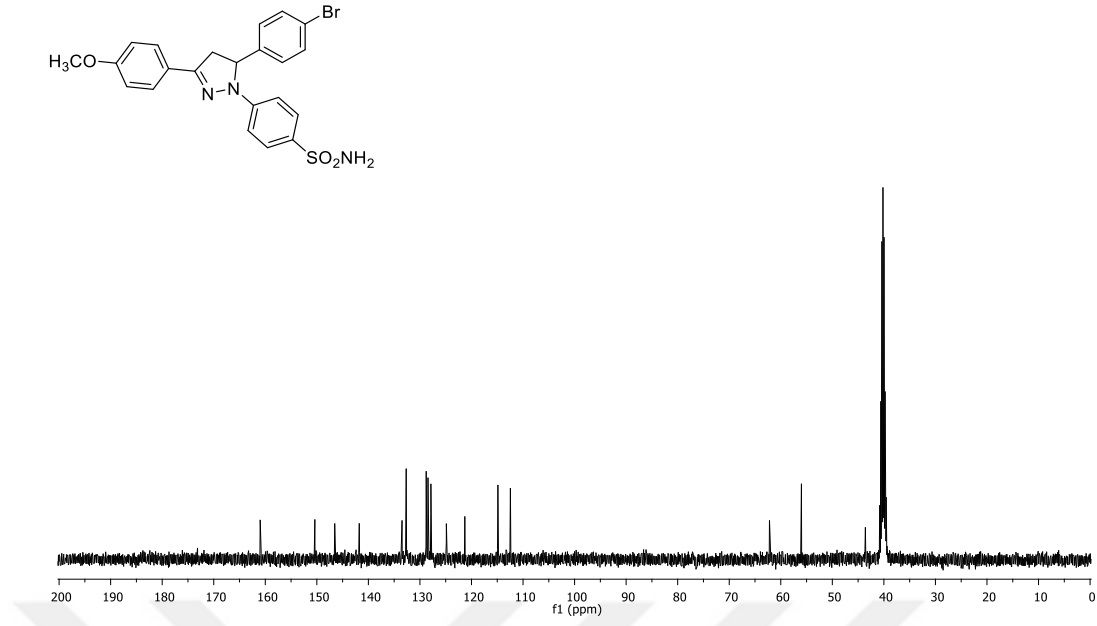
Şekil 4.146. Bileşik 49'un ¹³C NMR spektrumu



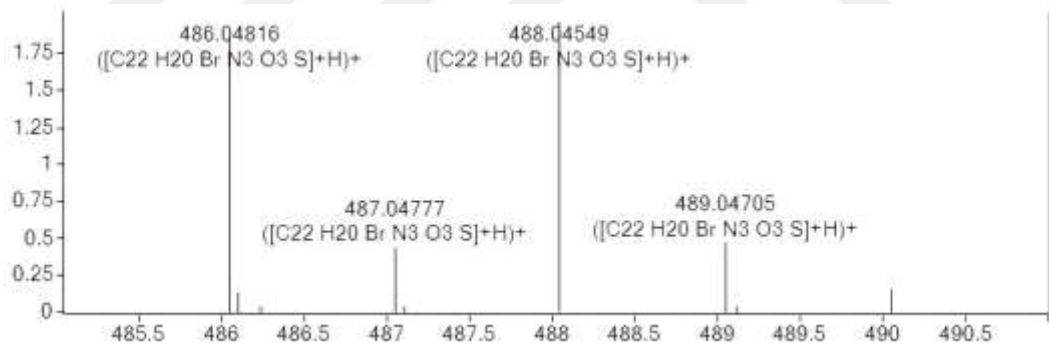
Şekil 4.147. Bileşik 49'un kütle spektrumu



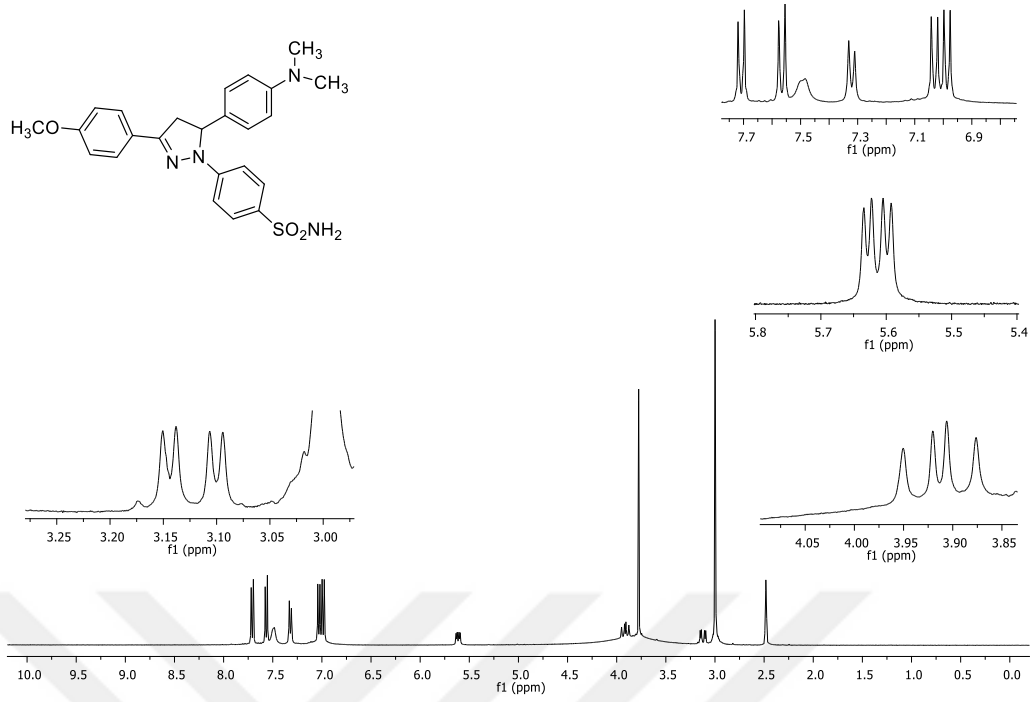
Şekil 4.148. Bileşik 50'nin ^1H NMR spektrumu



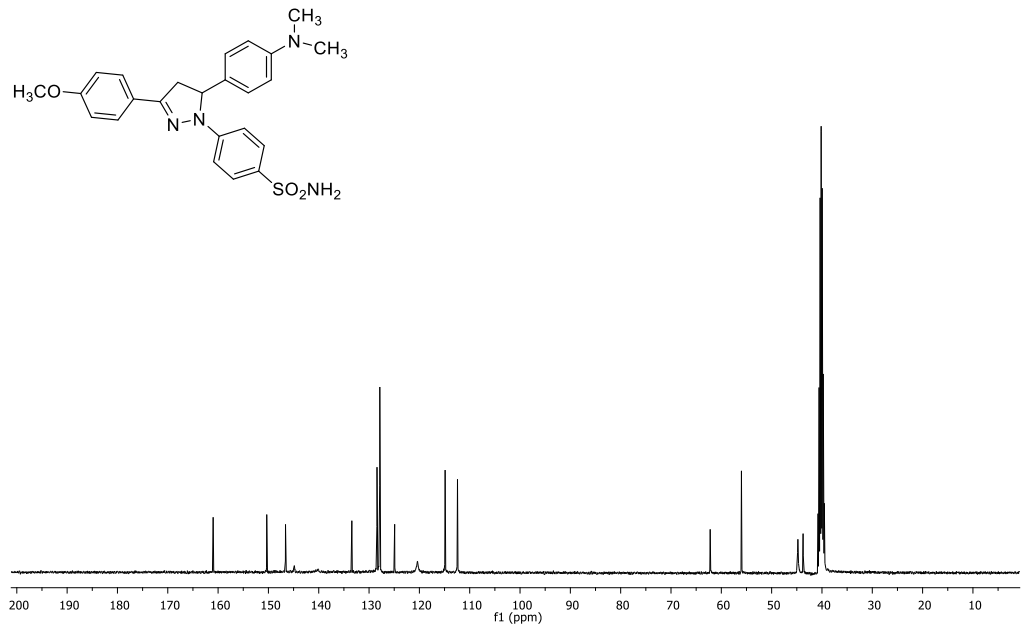
Şekil 4.149. Bileşik 50'nin ^{13}C NMR spektrumu



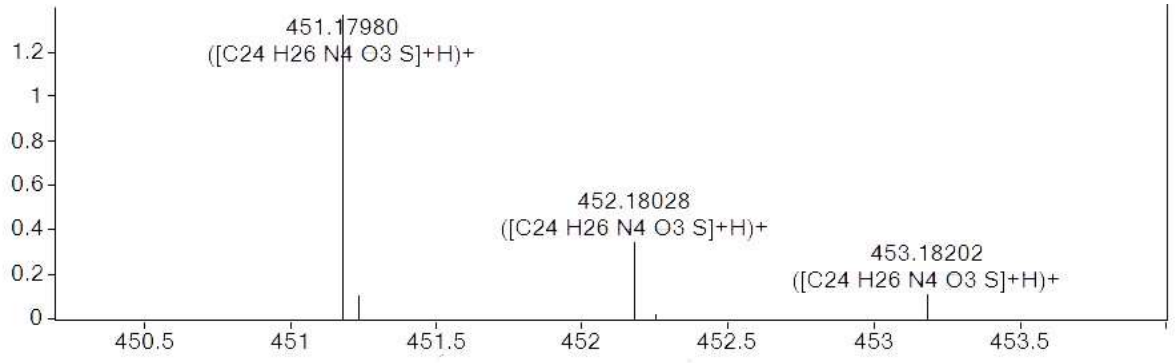
Şekil 4.150. Bileşik 50'nin kütle spektrumu



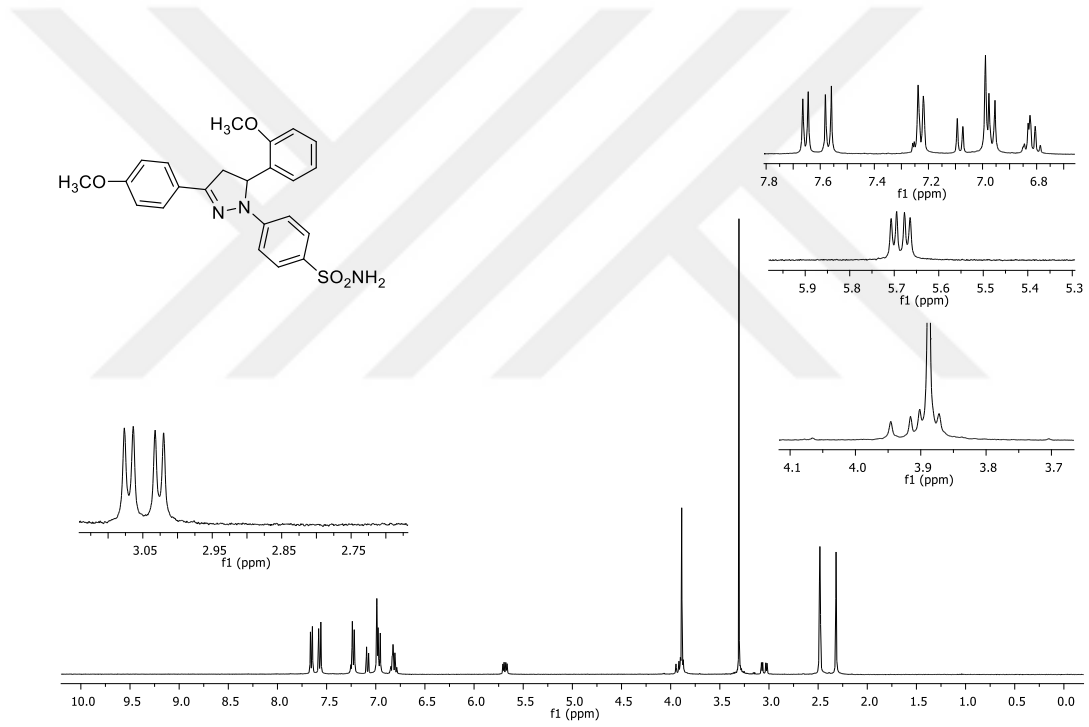
Şekil 4.151. Bileşik 51'in ^1H NMR spektrumu



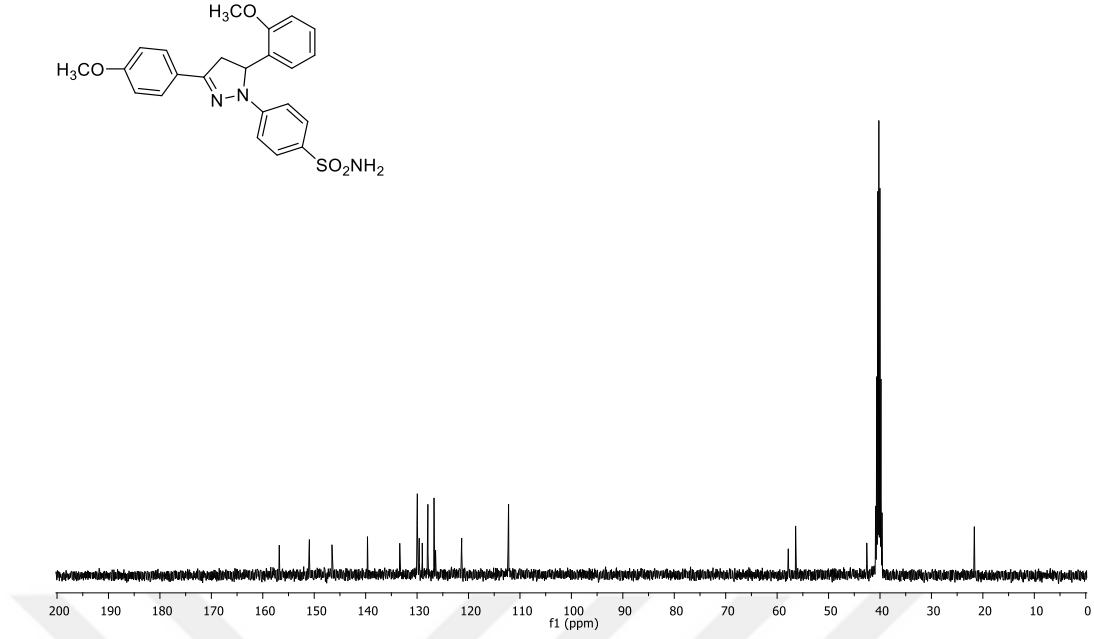
Şekil 4.152. Bileşik 51'in ^{13}C NMR spektrumu



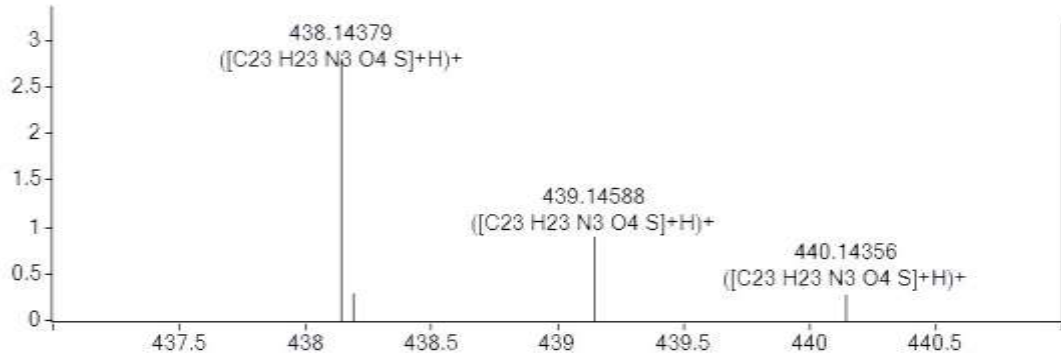
Şekil 4.153. Bileşik 51'in kütle spektrumu



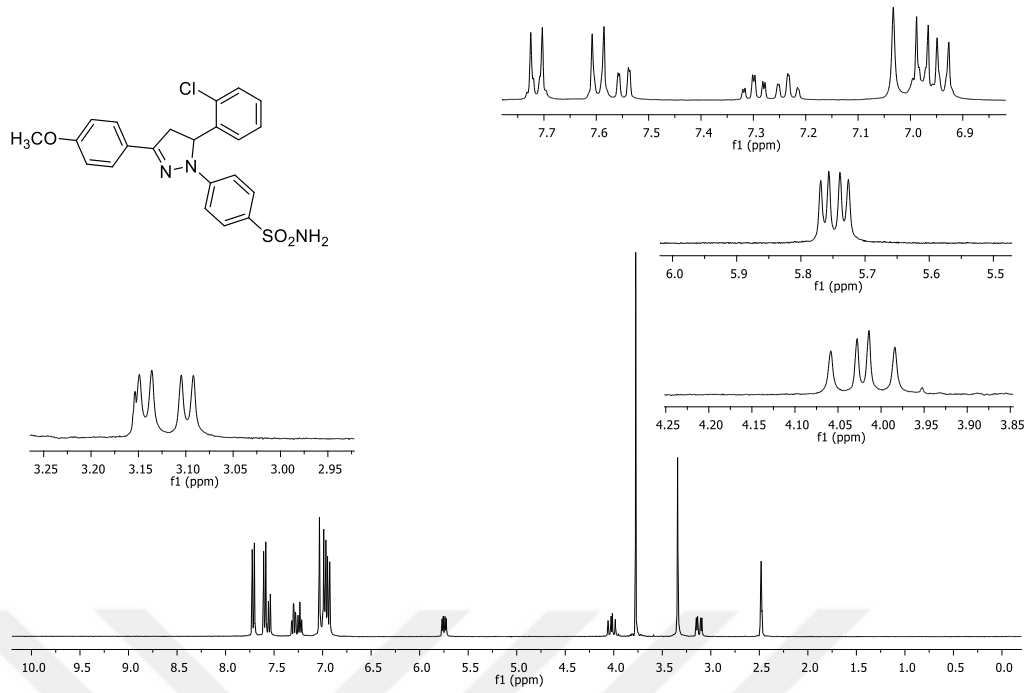
Şekil 4.154. Bileşik 52'nin ¹H NMR spektrumu



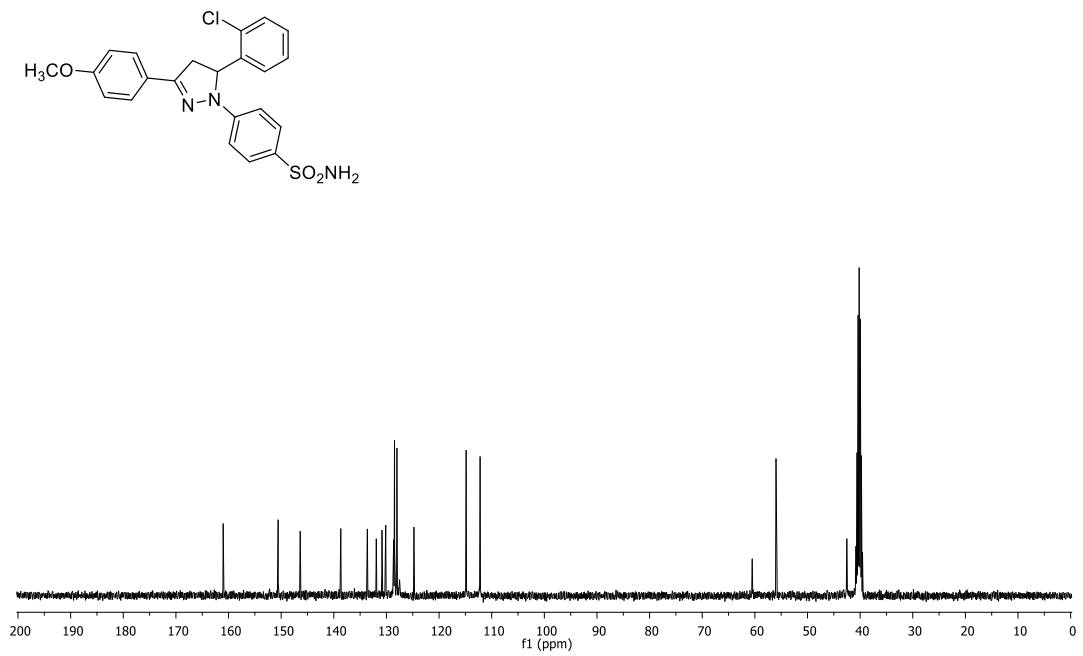
Şekil 4.155. Bileşik 52'nin ^{13}C NMR spektrumu



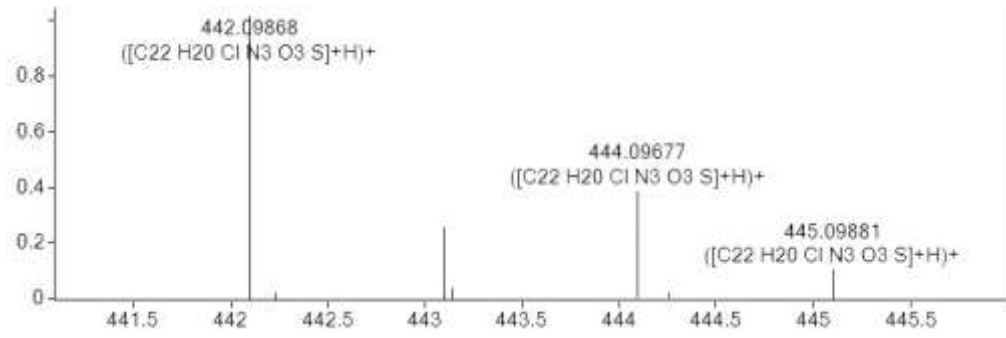
Şekil 4.156. Bileşik 52'nin kütle spektrumu



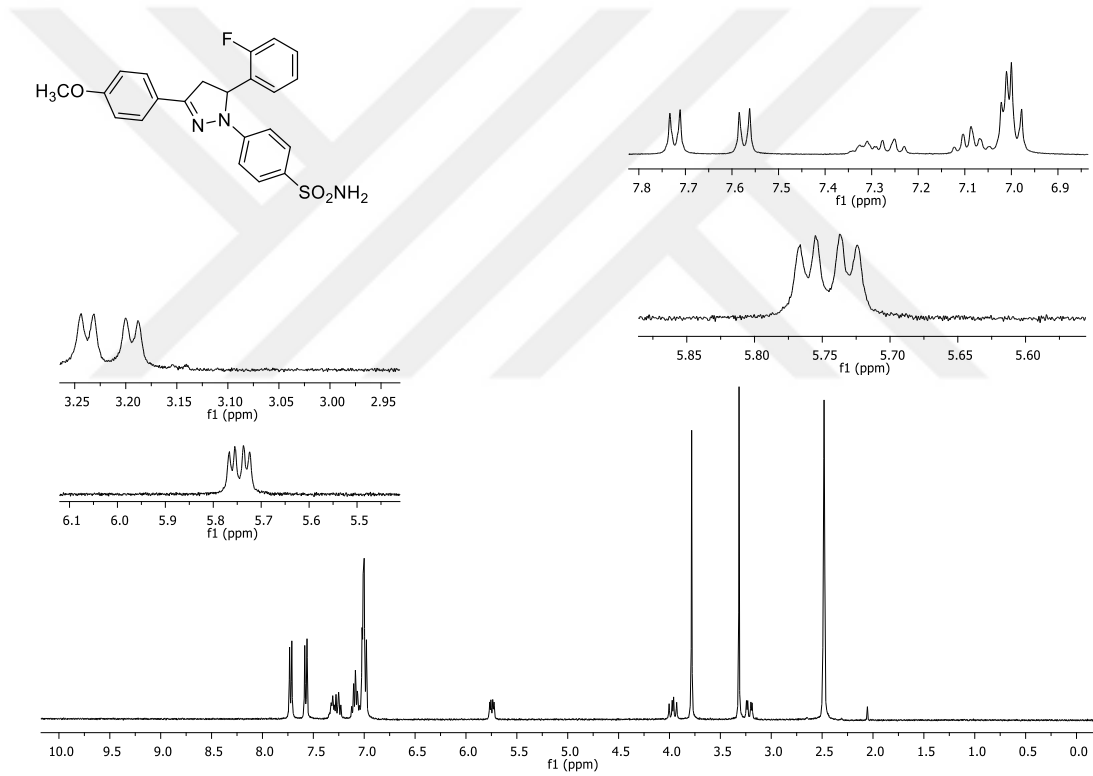
Şekil 4.157. Bileşik 53'ün ¹H NMR spektrumu



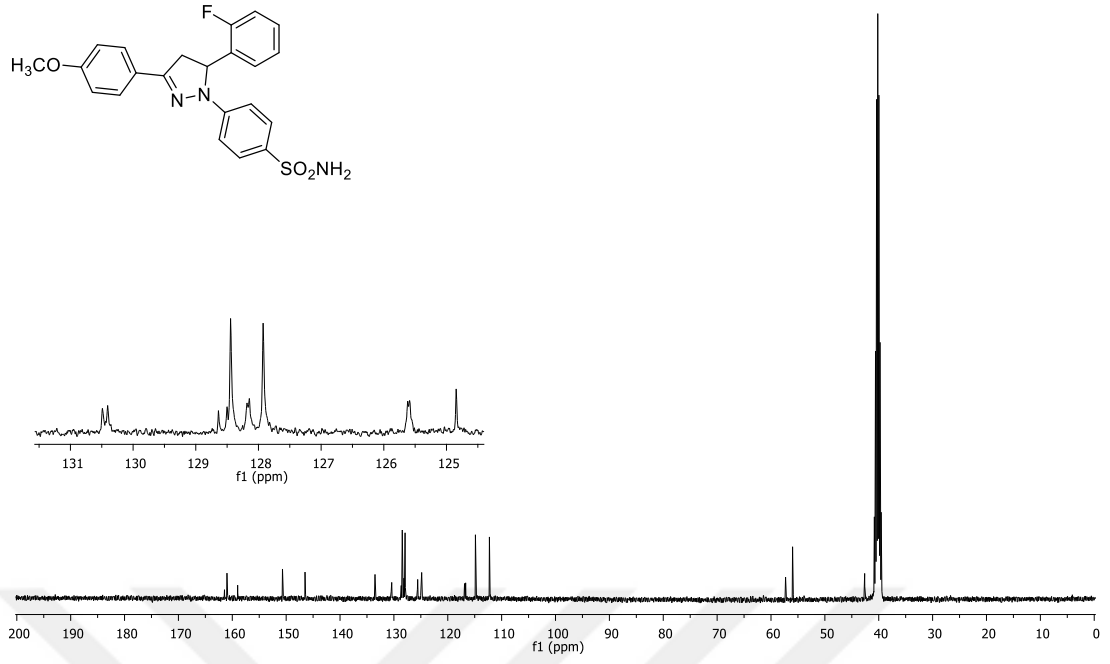
Şekil 4.158. Bileşik 53'ün ¹³C NMR spektrumu



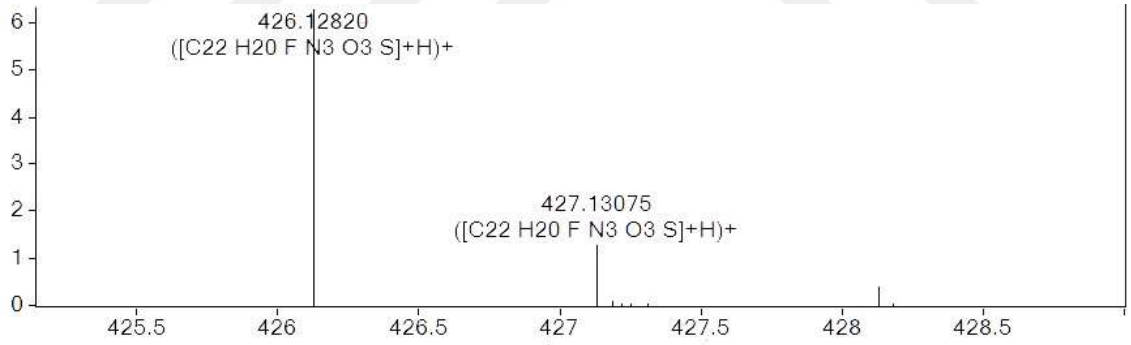
Şekil 4.159. Bileşik 53'ün kütle spektrumu



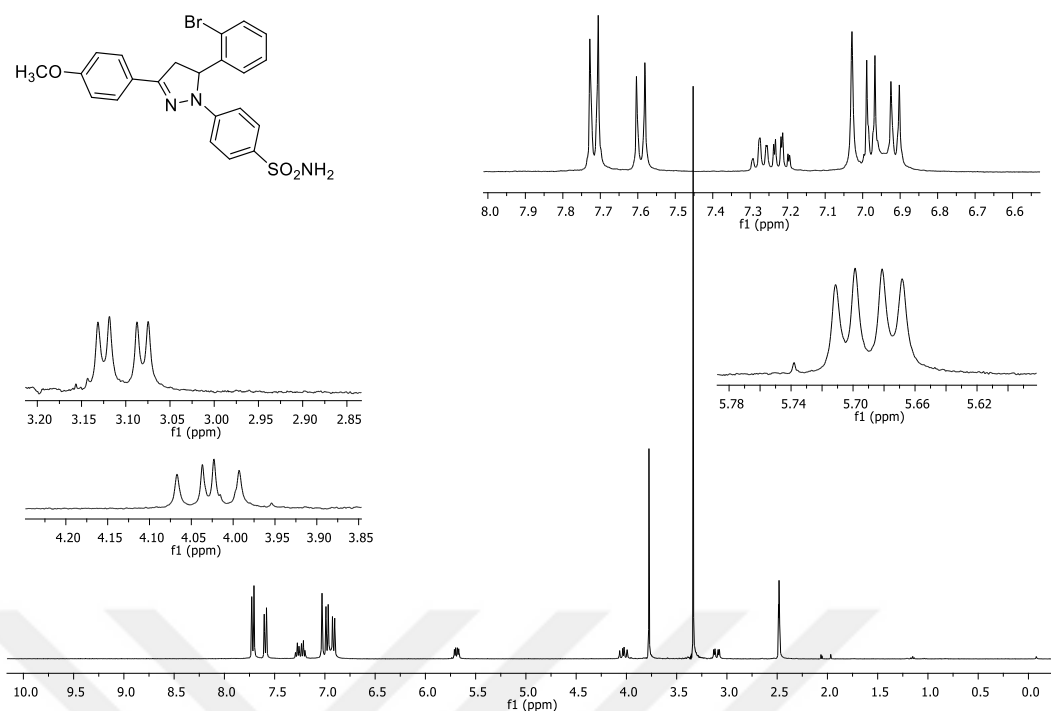
Şekil 4.160. Bileşik 54'ün ¹H NMR spektrumu



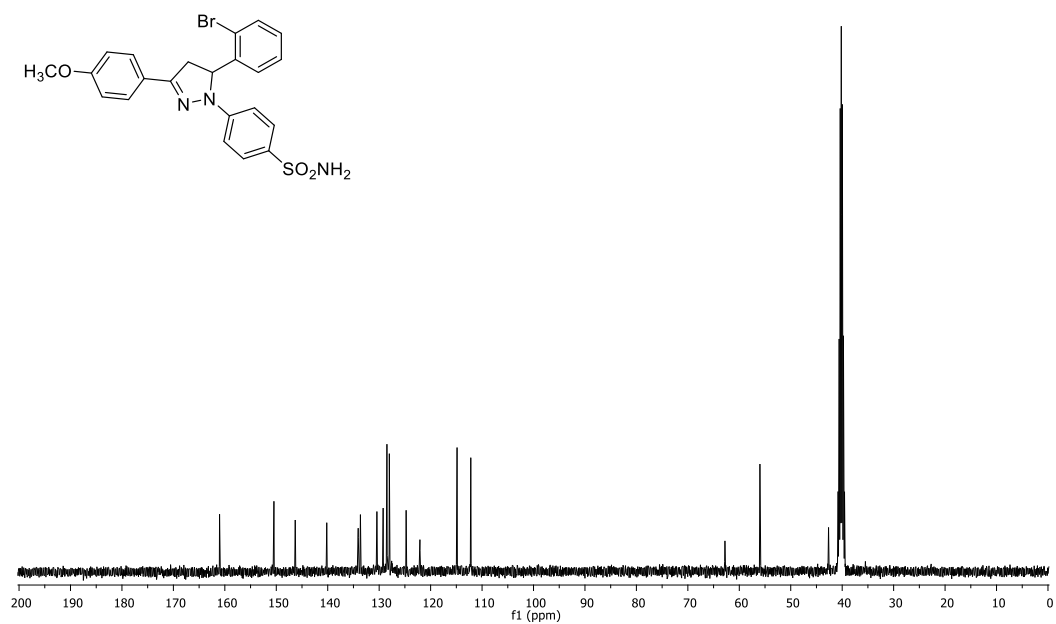
Şekil 4.161. Bileşik 54'ün ¹³C NMR spektrumu



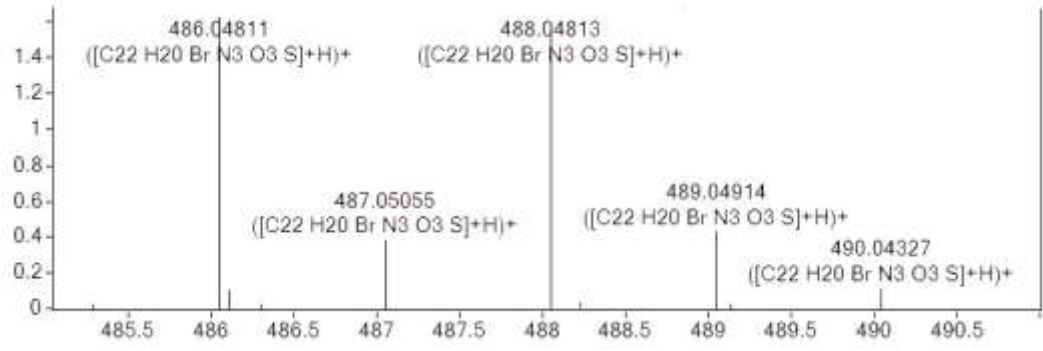
Şekil 4.162. Bileşik 54'ün kütle spektrumu



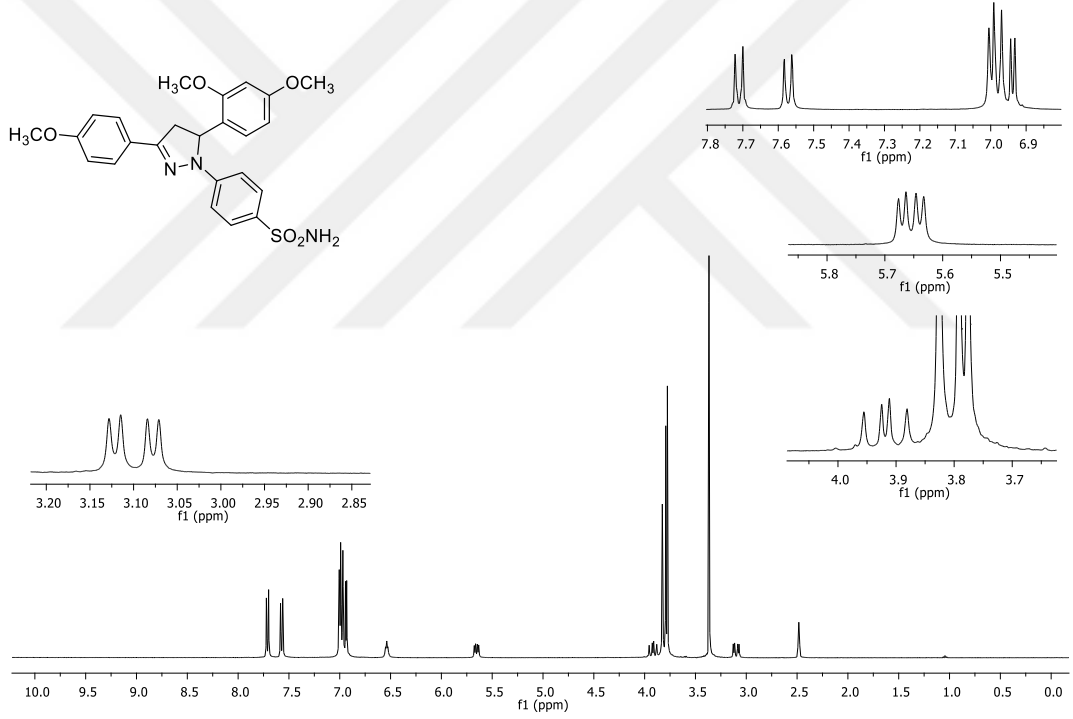
Şekil 4.163. Bileşik 55'in ¹H NMR spektrumu



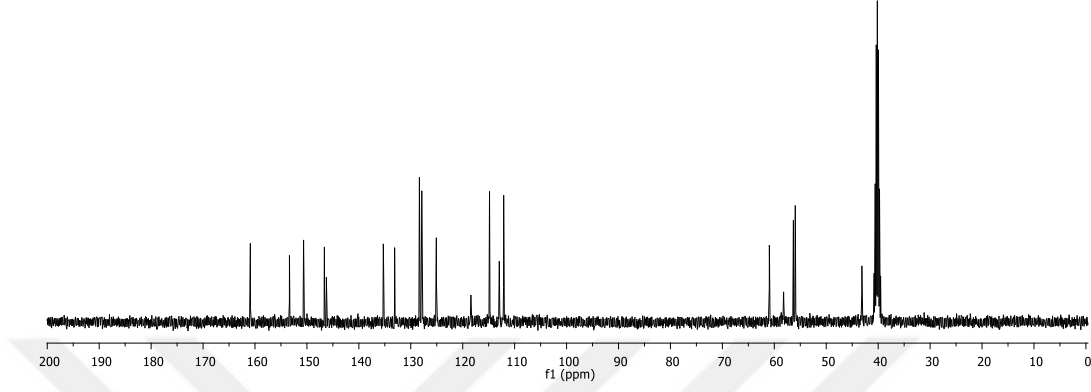
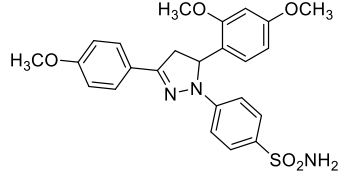
Şekil 4.164. Bileşik 55'in ¹³C NMR spektrumu



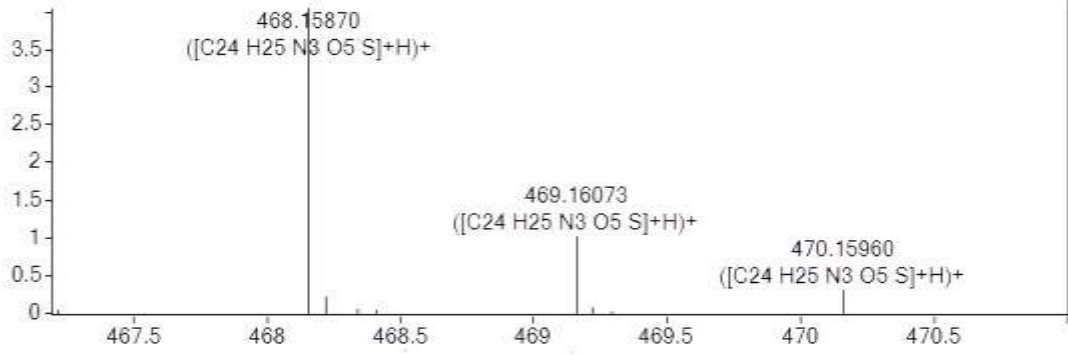
Şekil 4.165. Bileşik 55'in kütle spektrumu



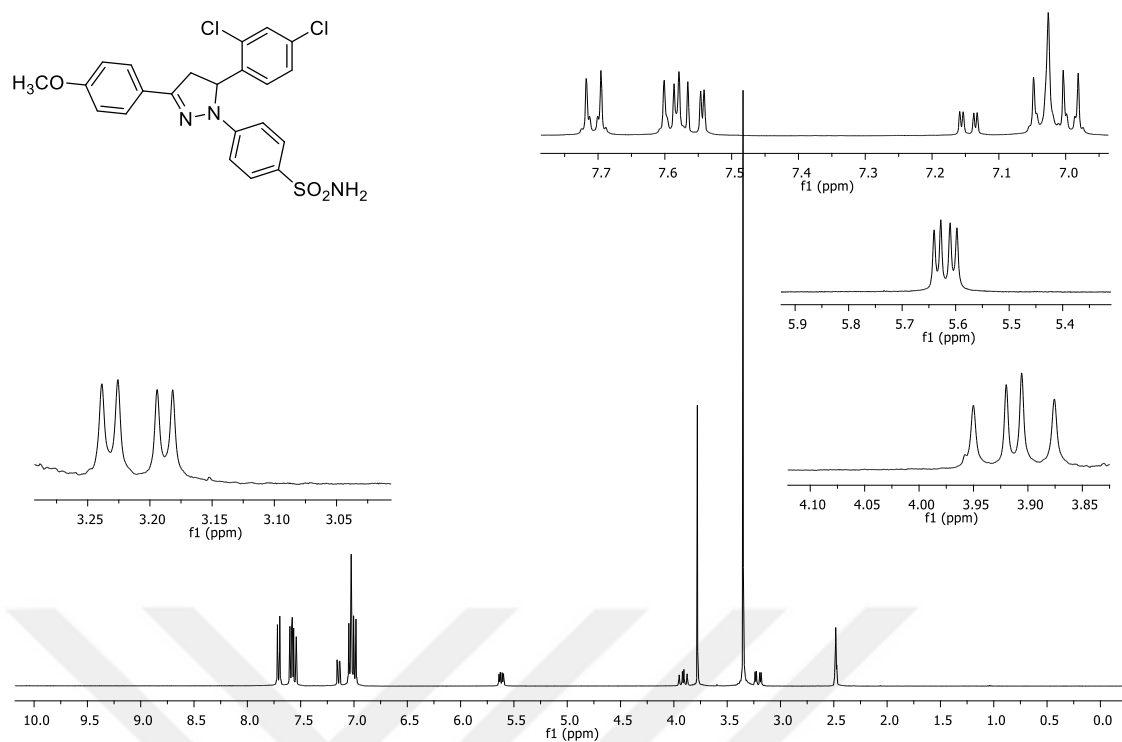
Şekil 4.166. Bileşik 56'nın ^1H NMR spektrumu



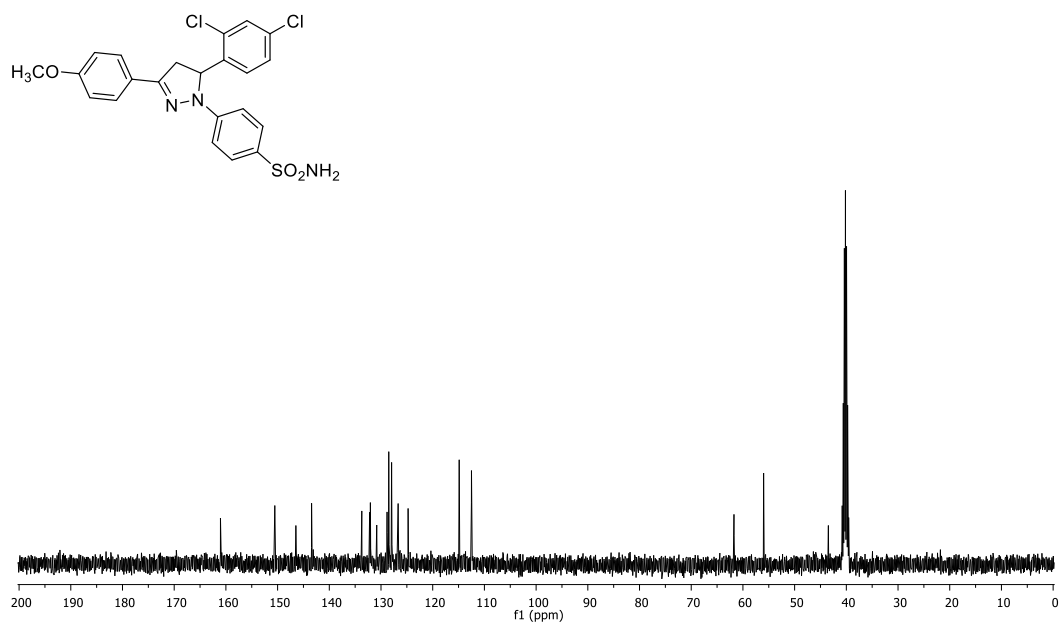
Şekil 4.167. Bileşik 56'nın ^{13}C NMR spektrumu



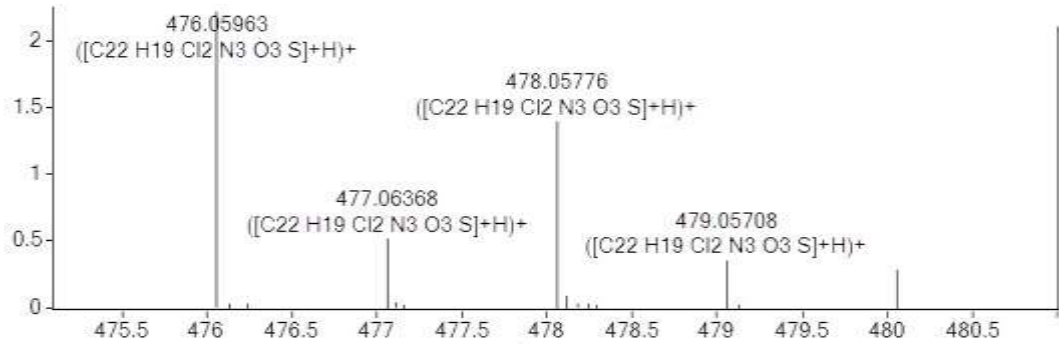
Şekil 4.168. Bileşik 56'nın kütle spektrumu



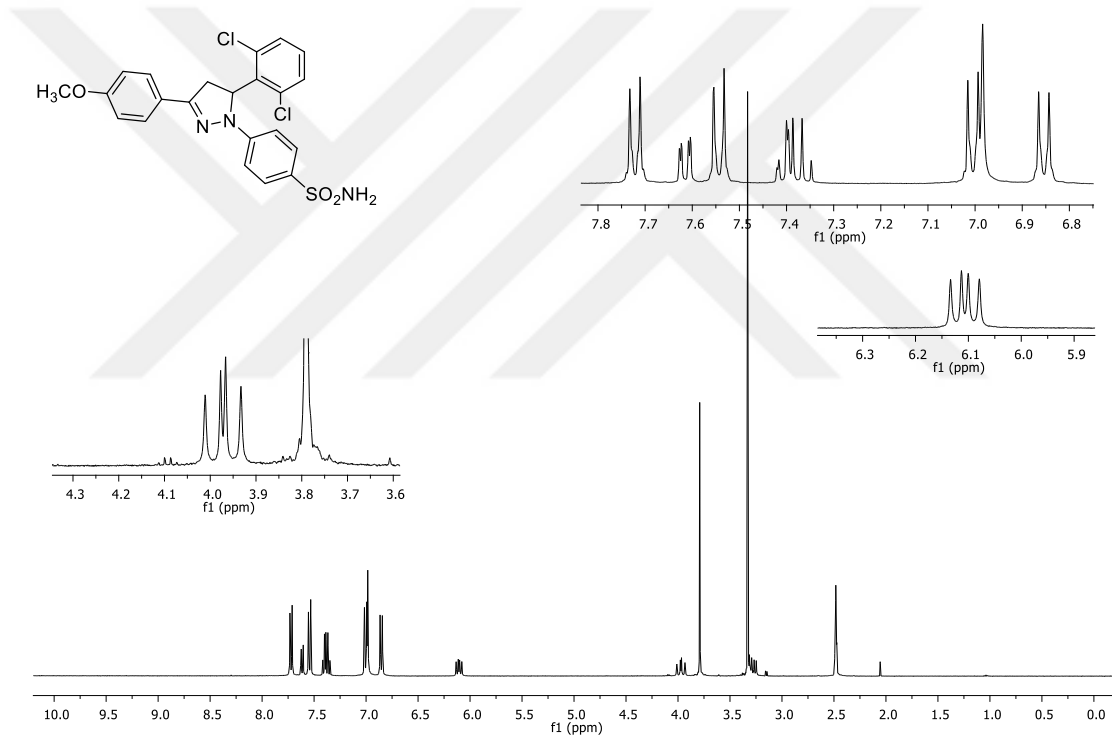
Şekil 4.169. Bileşik 57'nin ¹H NMR spektrumu



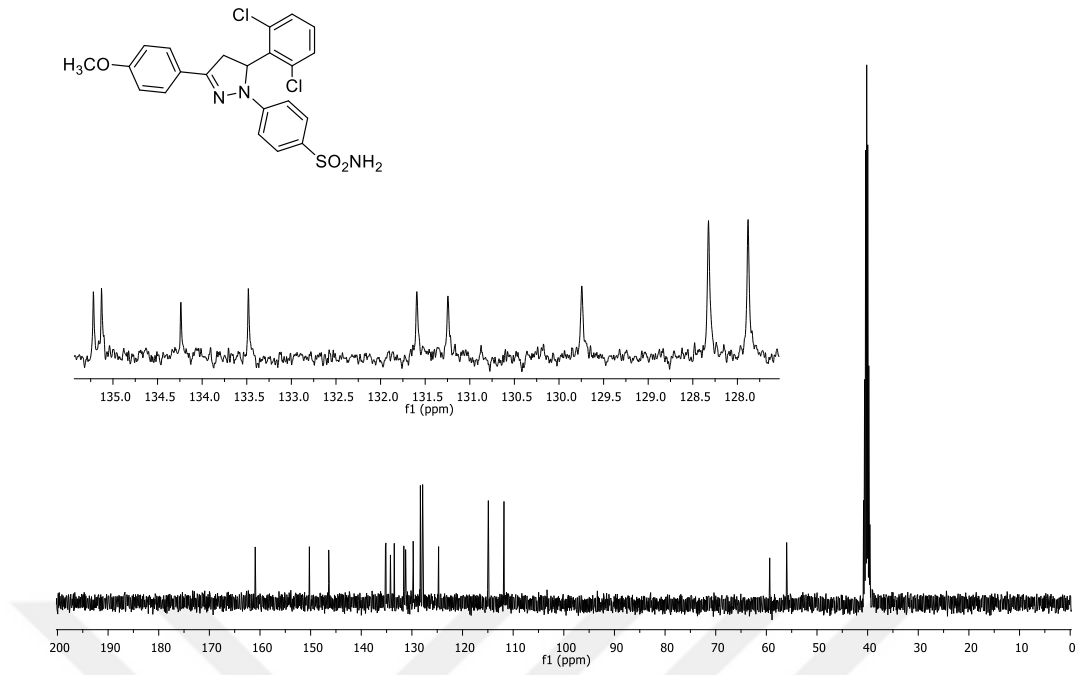
Şekil 4.170. Bileşik 57'nin ¹³C NMR spektrumu



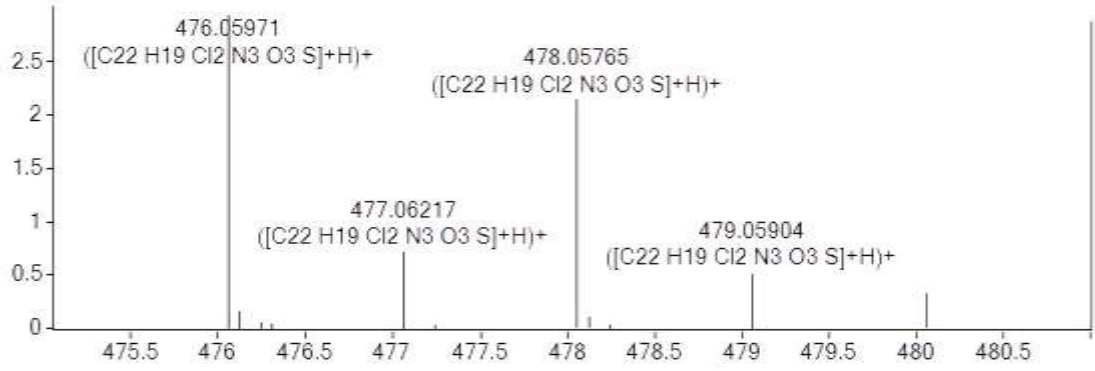
Şekil 4.171. Bileşik 57'nin kütle spektrumu



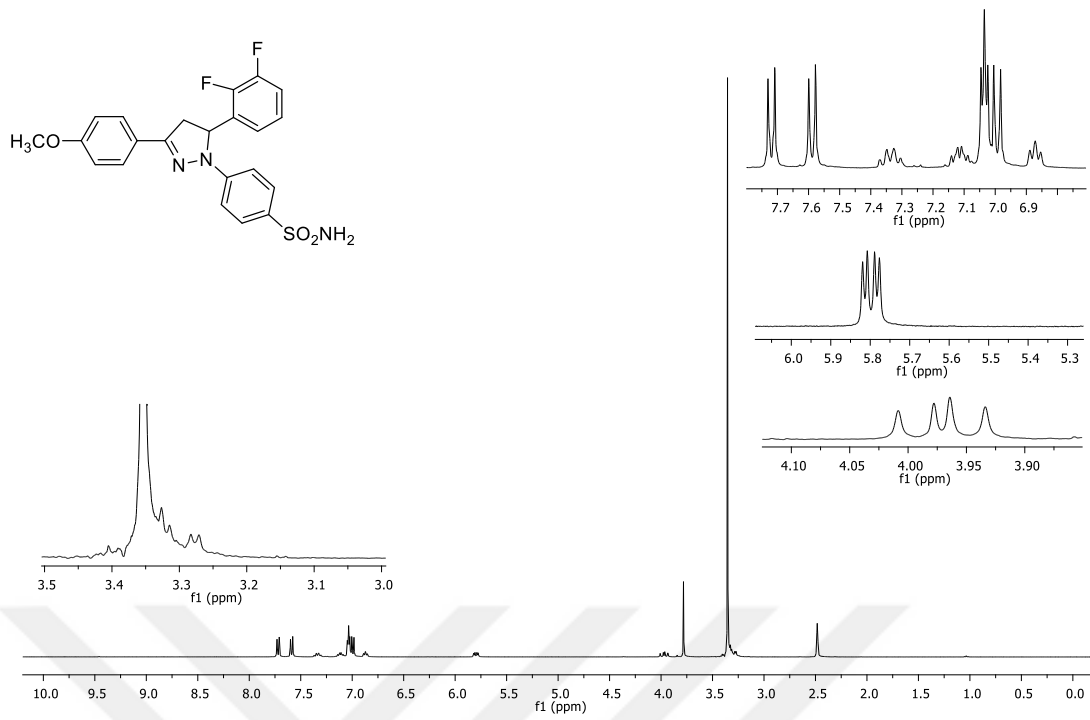
Şekil 4.172. Bileşik 58'in ^1H NMR spektrumu



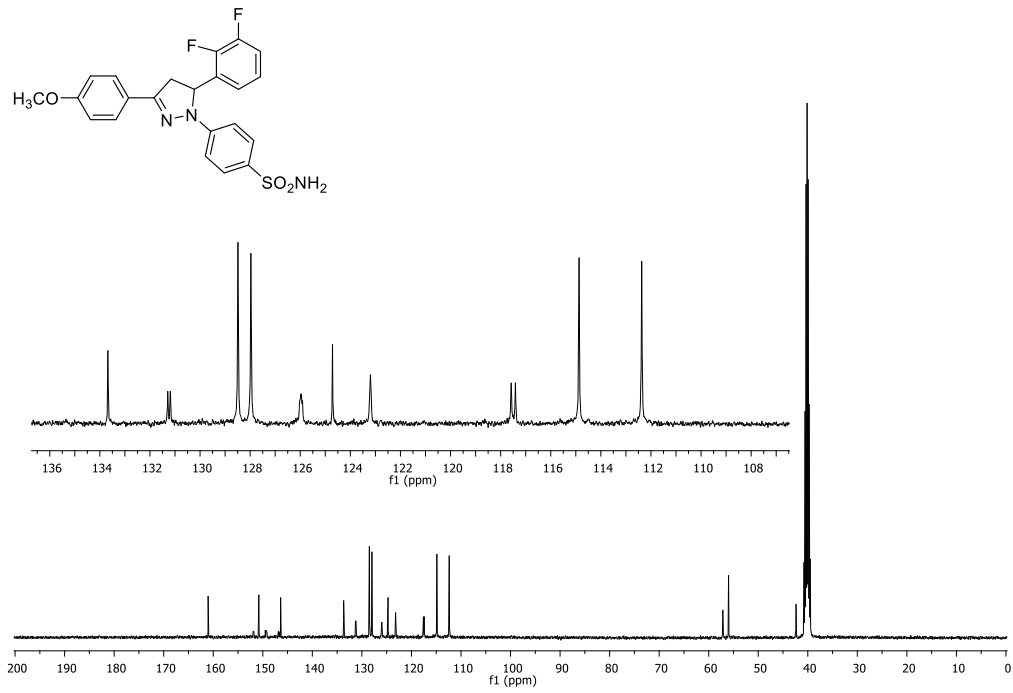
Şekil 4.173. Bileşik 58'in ¹³C NMR spektrumu



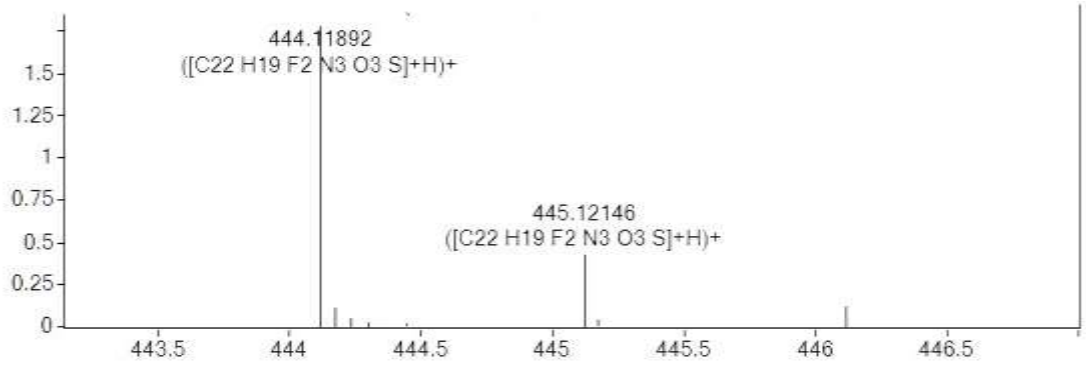
Şekil 4.174. Bileşik 58'in kütle spektrumu



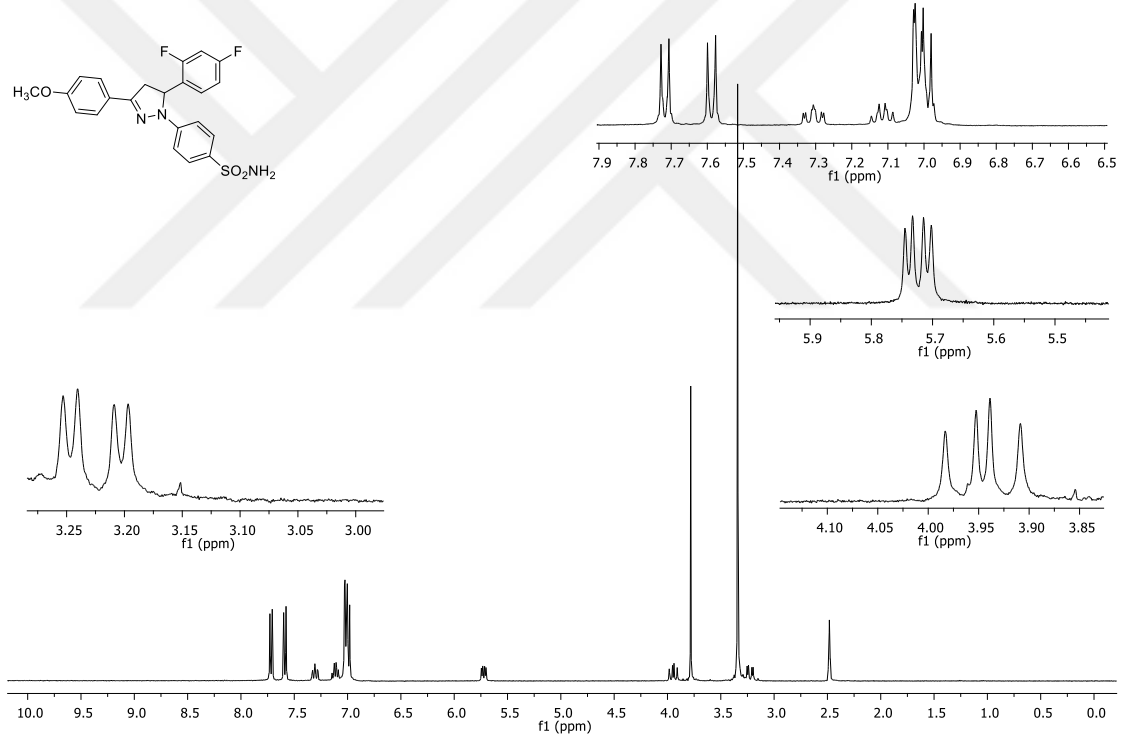
Şekil 4.175. Bileşik 59'un ¹H NMR spektrumu



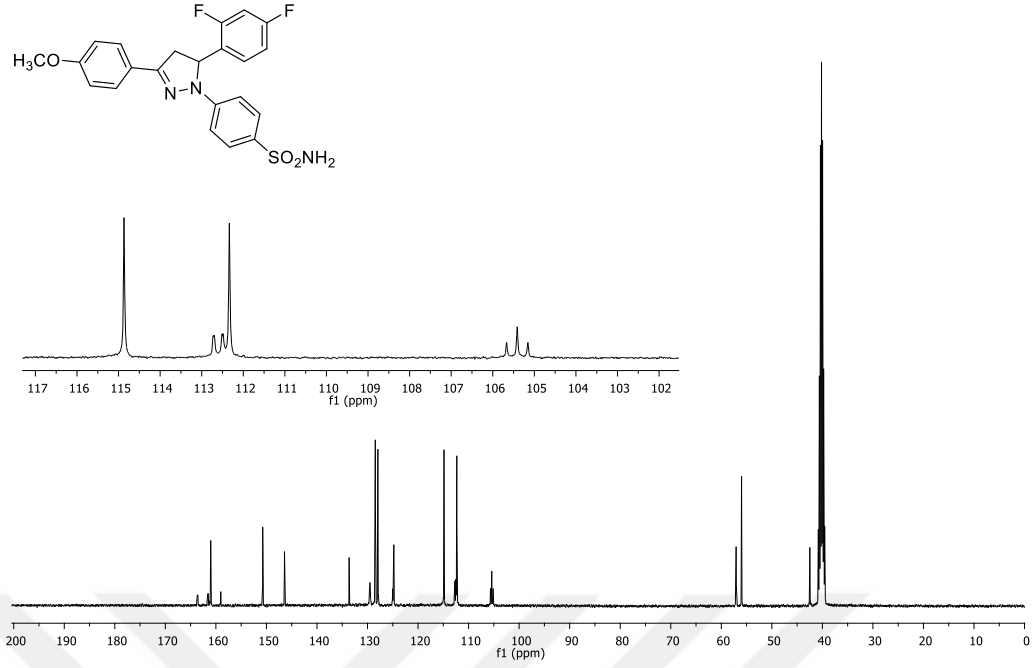
Şekil 4.176. Bileşik 59'un ¹³C NMR spektrumu



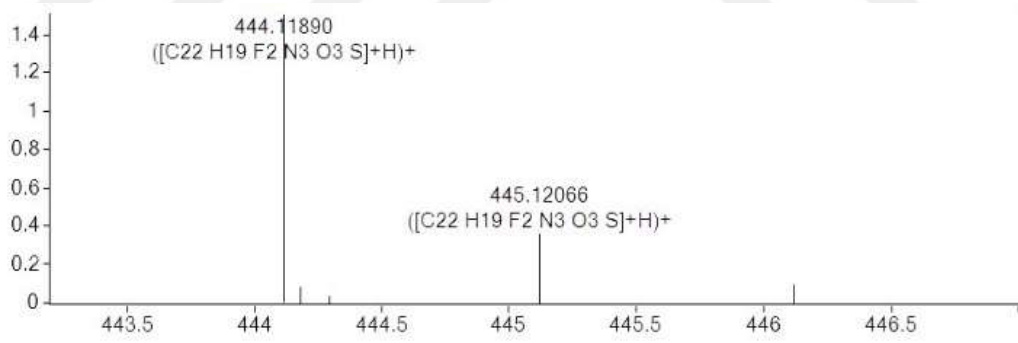
Şekil 4.177. Bileşik 59'un kütle spektrumu



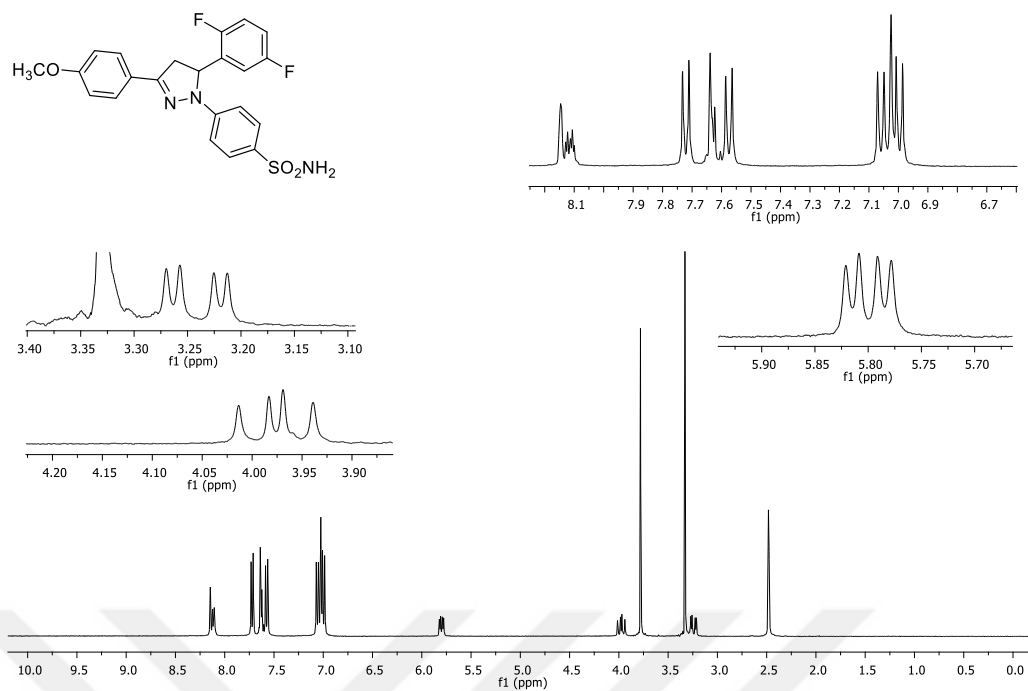
Şekil 4.178. Bileşik 60'ın ^1H NMR spektrumu



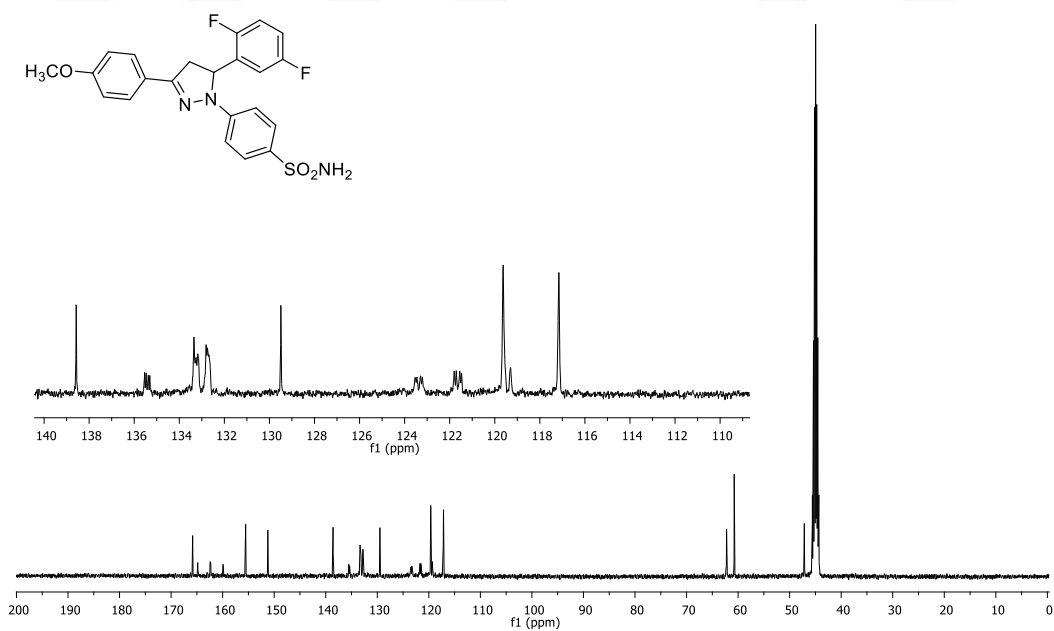
Şekil 4.179. Bileşik 60'ın ^{13}C NMR spektrumu



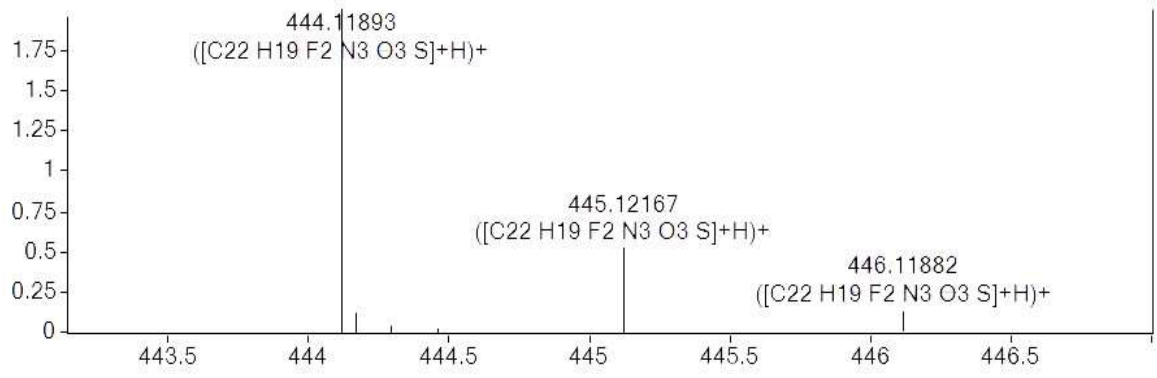
Şekil 4.180. Bileşik 60'ın kütle spektrumu



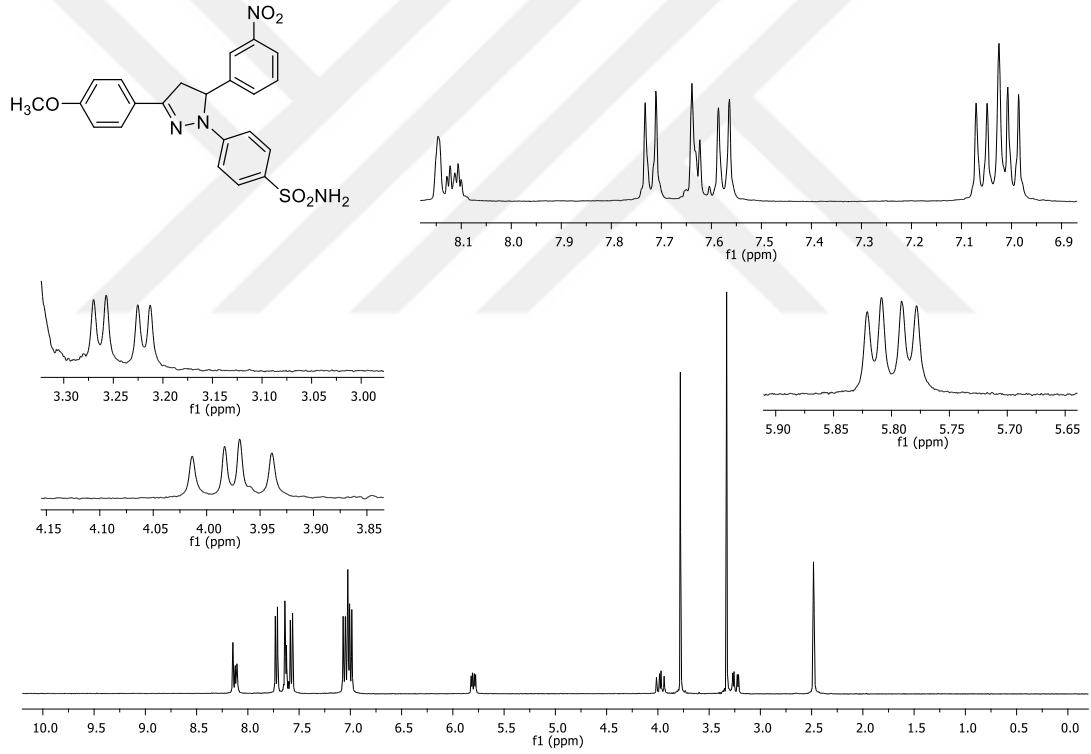
Şekil 4.181. Bileşik 61'in ¹H NMR spektrumu



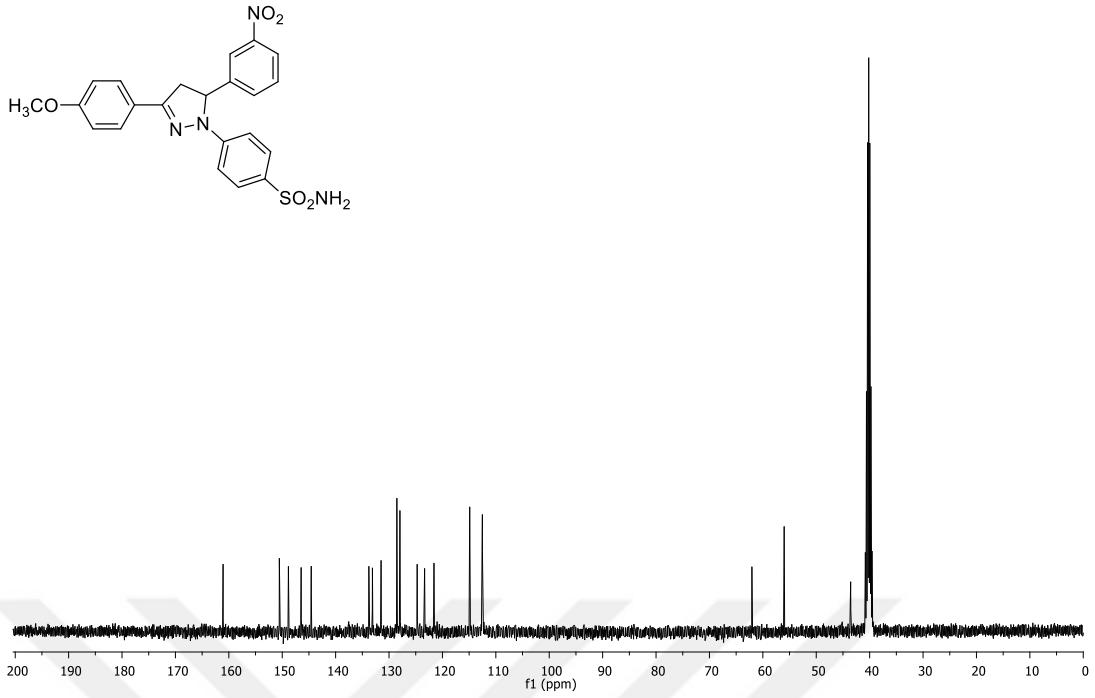
Şekil 4.182. Bileşik 61'in ¹³C NMR spektrumu



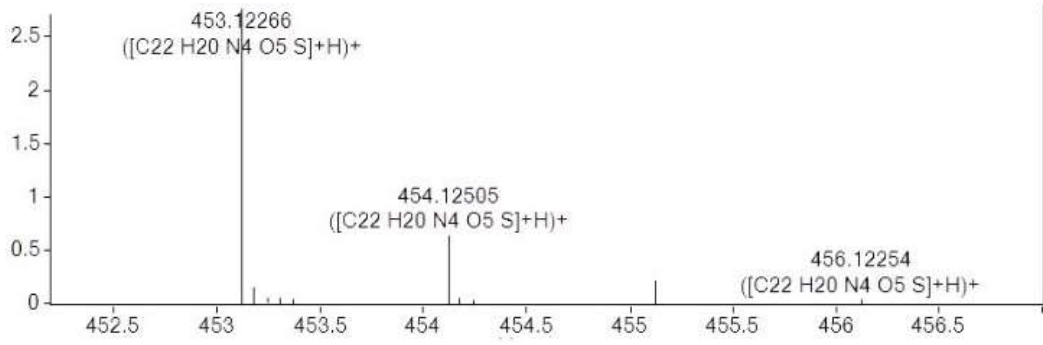
Şekil 4.183. Bileşik 61'in kütle spektrumu



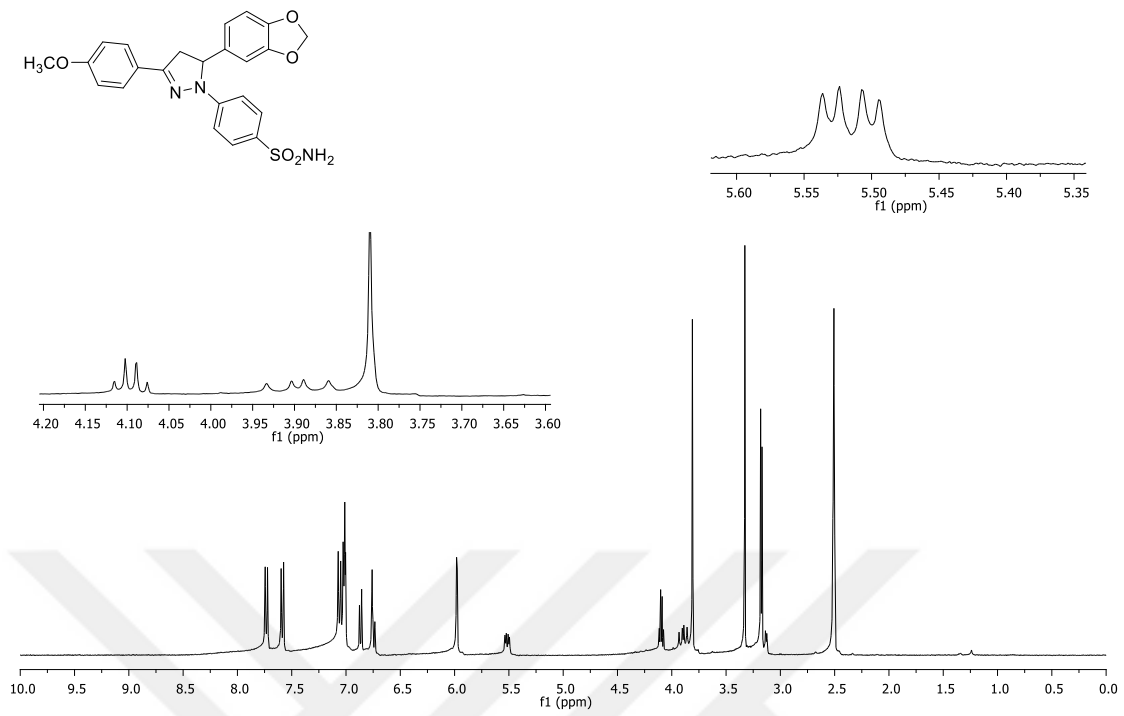
Şekil 4.184. Bileşik 62'nin ¹H NMR spektrumu



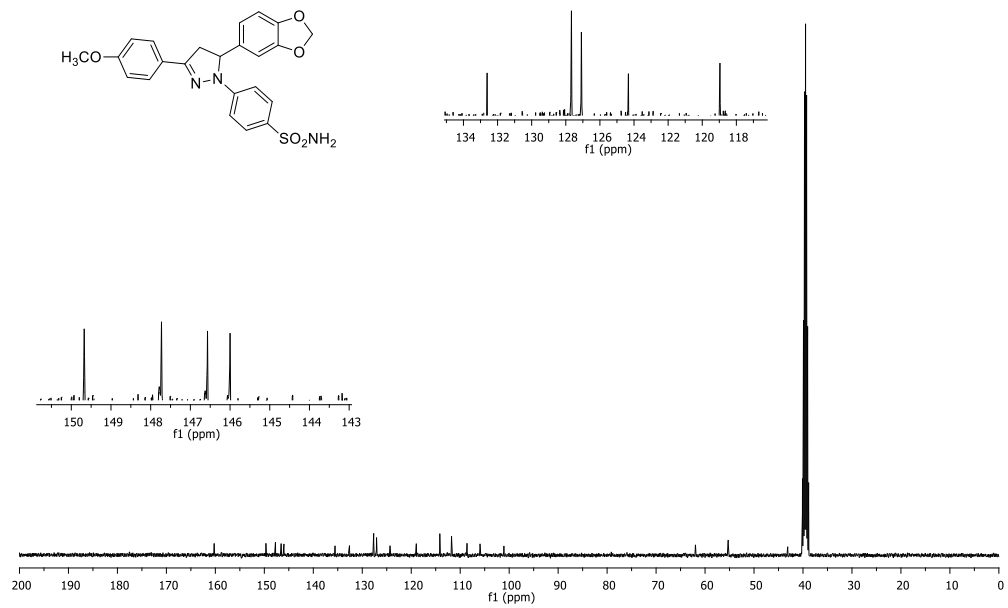
Şekil 4.185. Bileşik 62'nin ¹³C NMR spektrumu



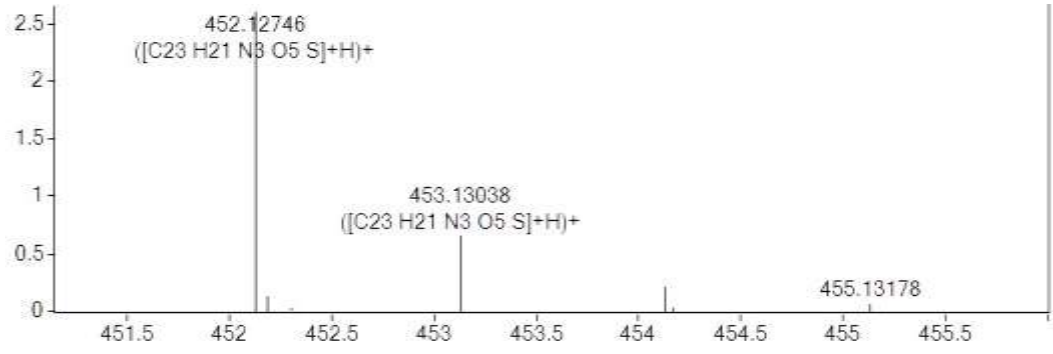
Şekil 4.186. Bileşik 62'nin kütle spektrumu



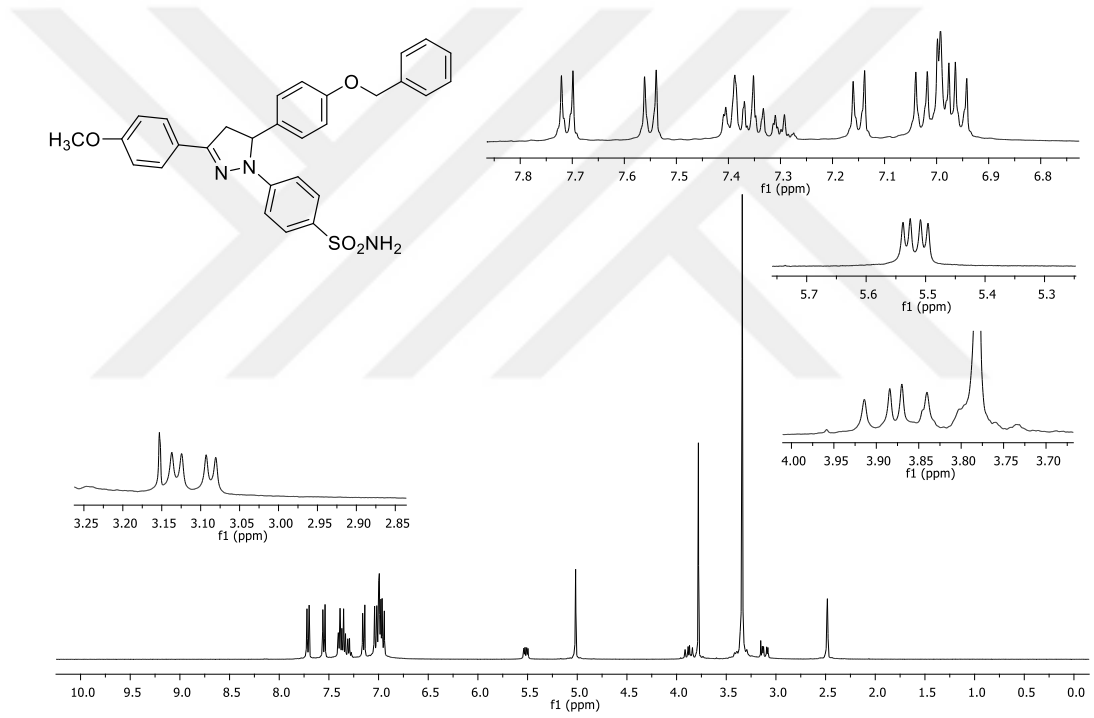
Şekil 4.187. Bileşik 63'ün ¹H NMR spektrumu



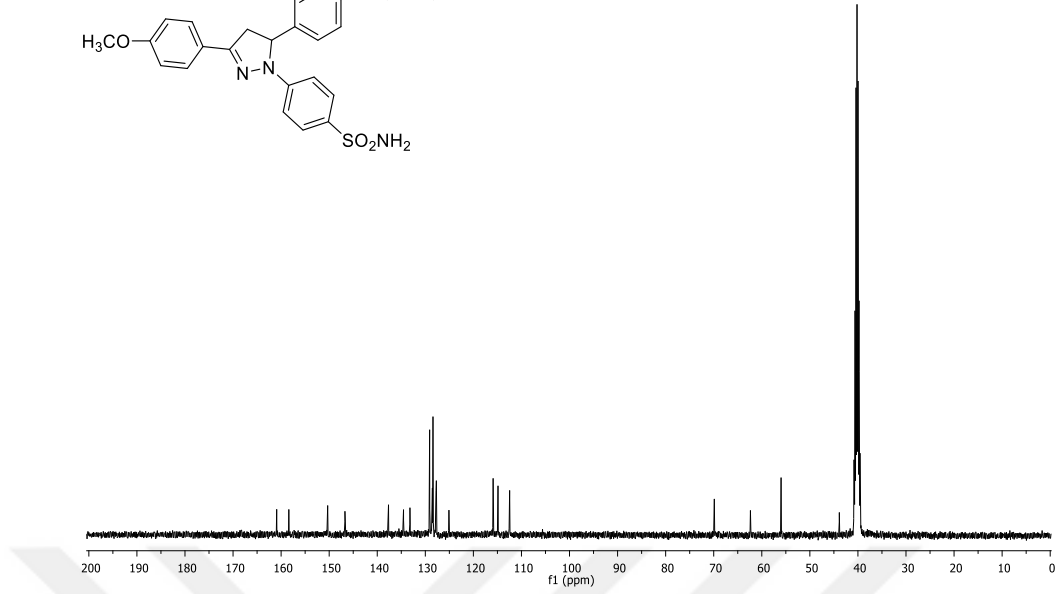
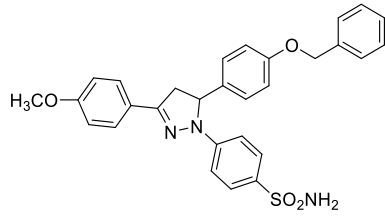
Şekil 4.188. Bileşik 63'ün ¹³C NMR spektrumu



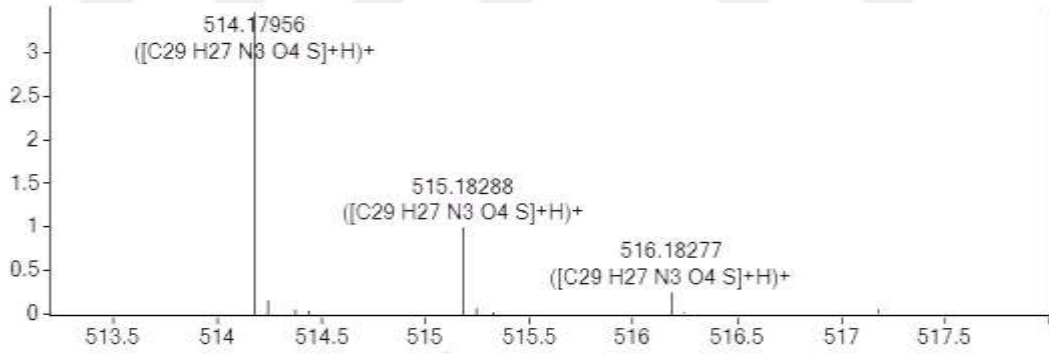
Şekil 4.189. Bileşik 63'ün kütle spektrumu



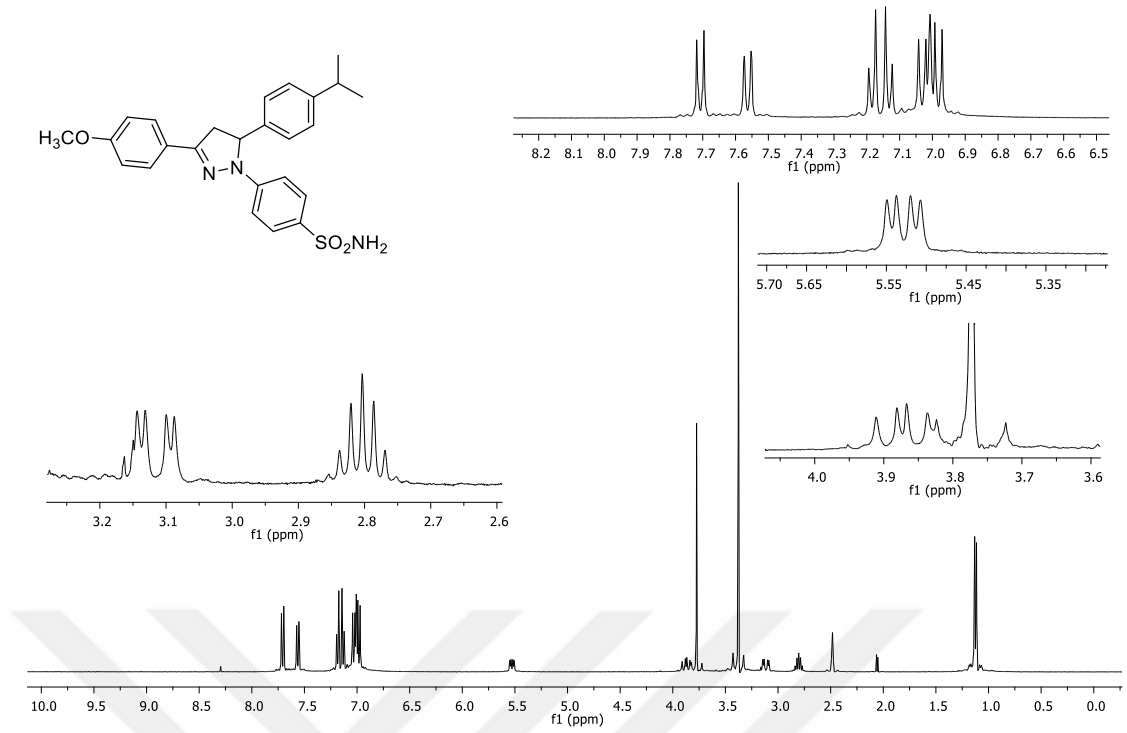
Şekil 4.190. Bileşik 64'ün ¹H NMR spektrumu



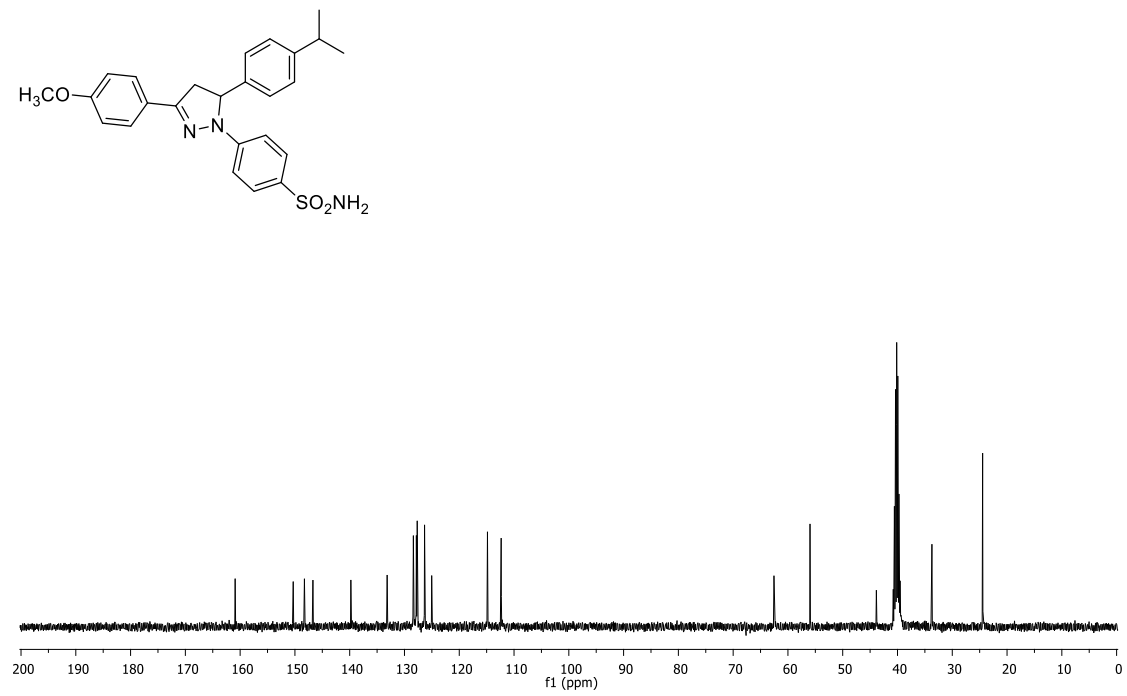
Şekil 4.191. Bileşik 64'ün ¹³C NMR spektrumu



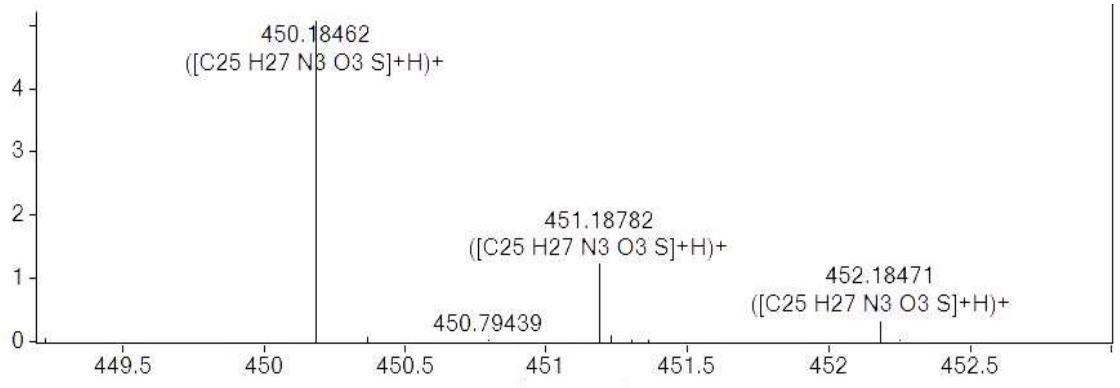
Şekil 4.192. Bileşik 64'ün kütle spektrumu



Şekil 4.193. Bileşik 65'in ¹H NMR spektrumu

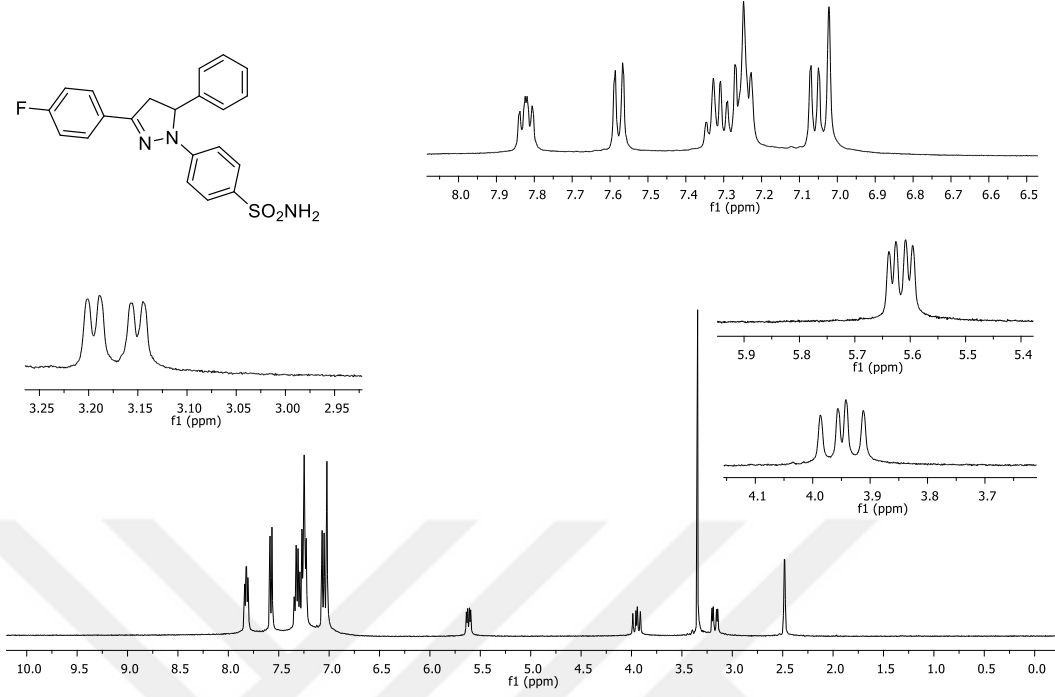


Şekil 4.194. Bileşik 65'in ¹³C NMR spektrumu

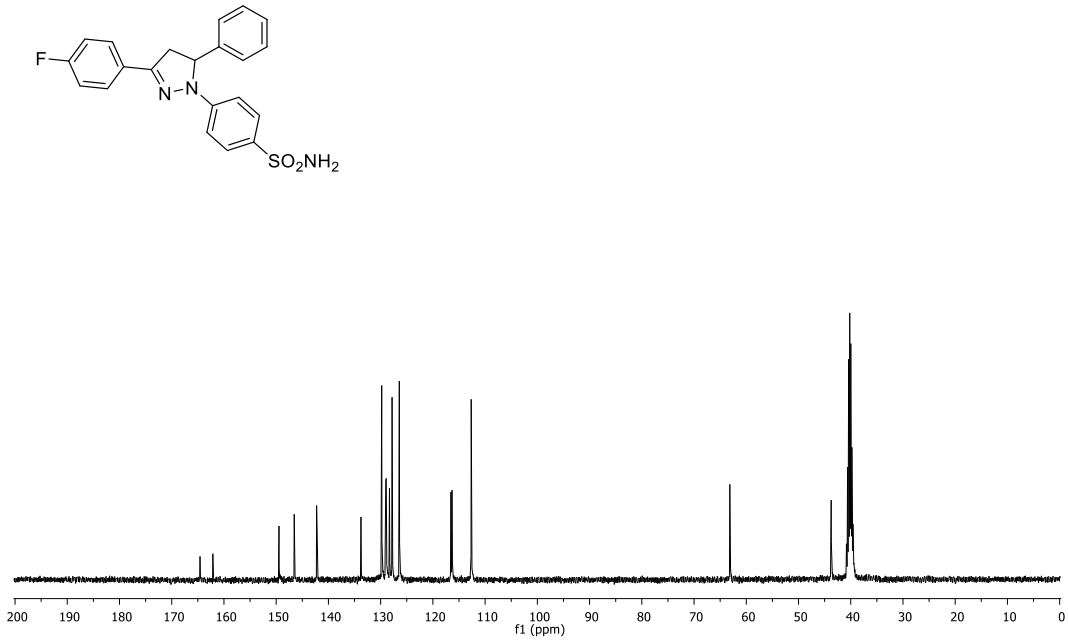


Şekil 4.195. Bileşik 65'in kütle spektrumu

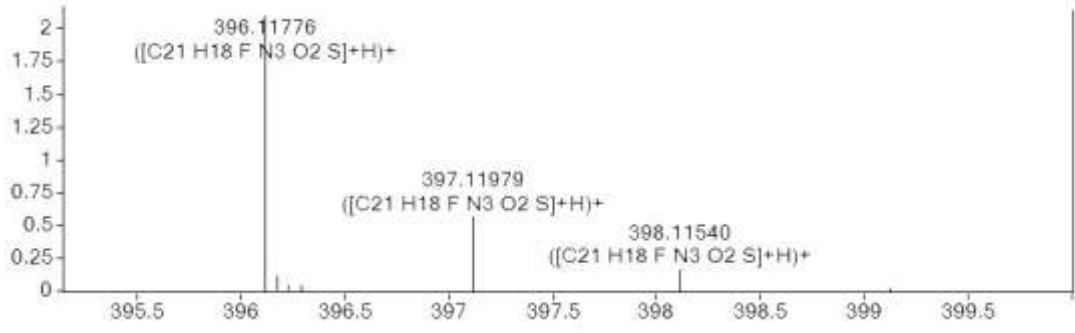
4.1.2.4. Seri 4 (Bileşik 66-81) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS Spektrumları



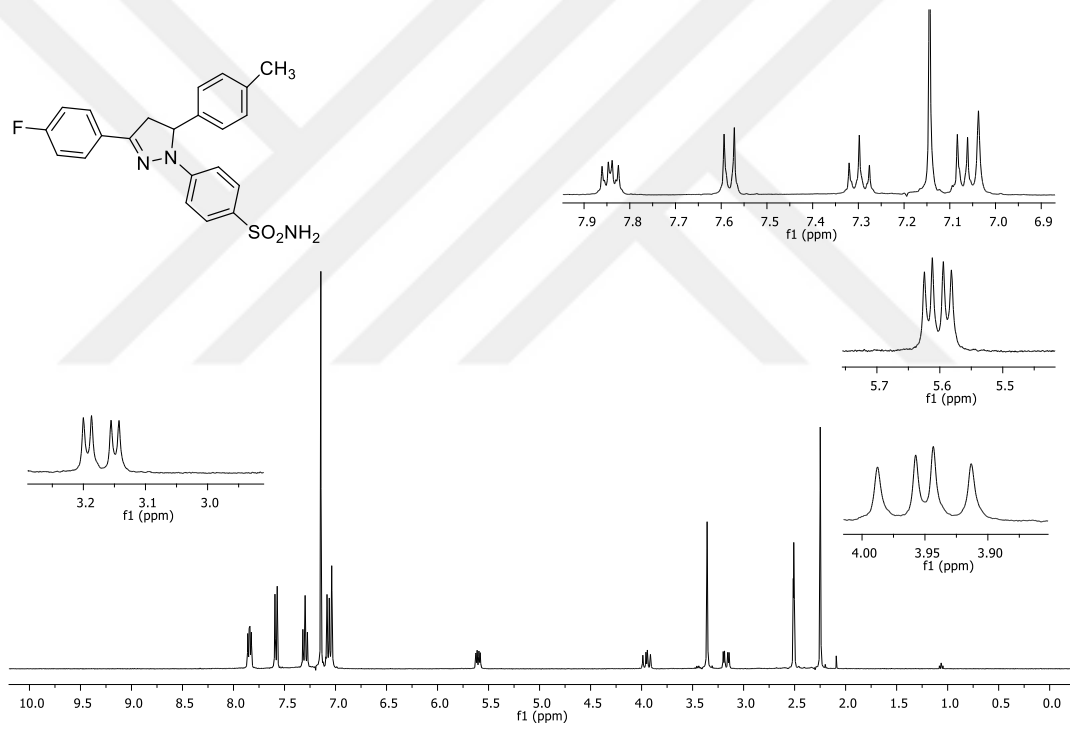
Şekil 4.196. Bileşik 66'nın ^1H NMR spektrumu



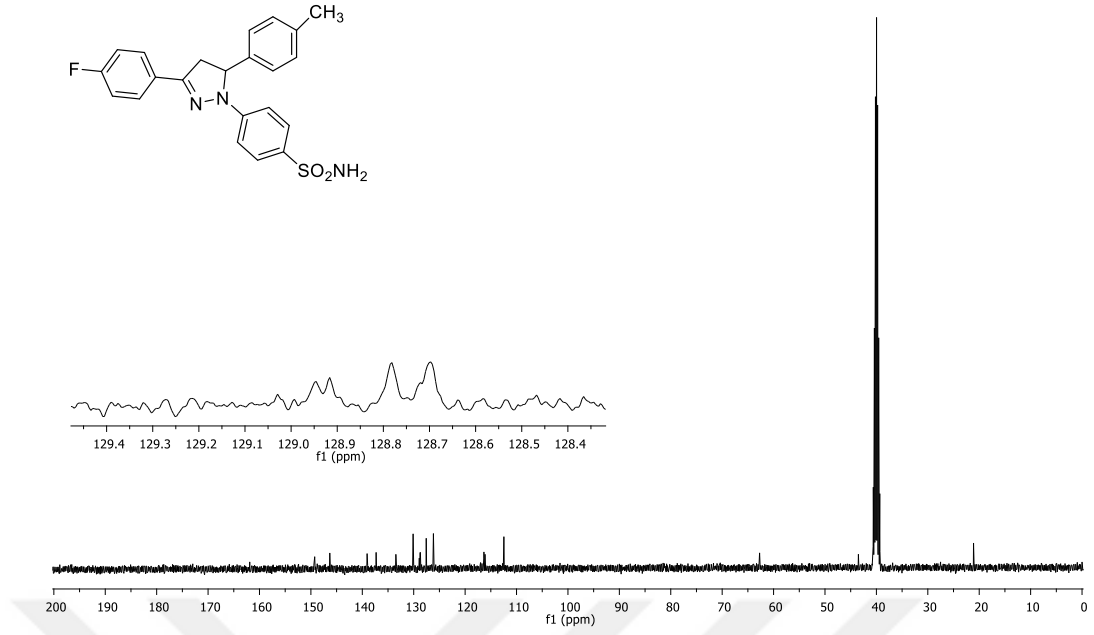
Şekil 4.197. Bileşik 66'nın ^{13}C NMR spektrumu



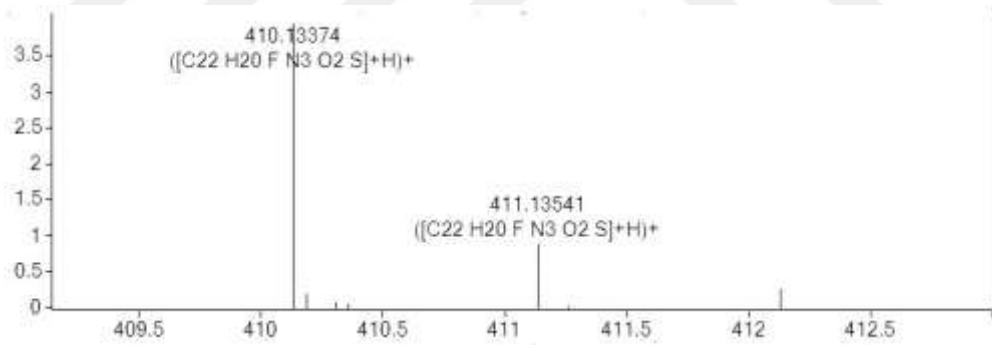
Şekil 4.198. Bileşik 66'nın kütle spektrumu



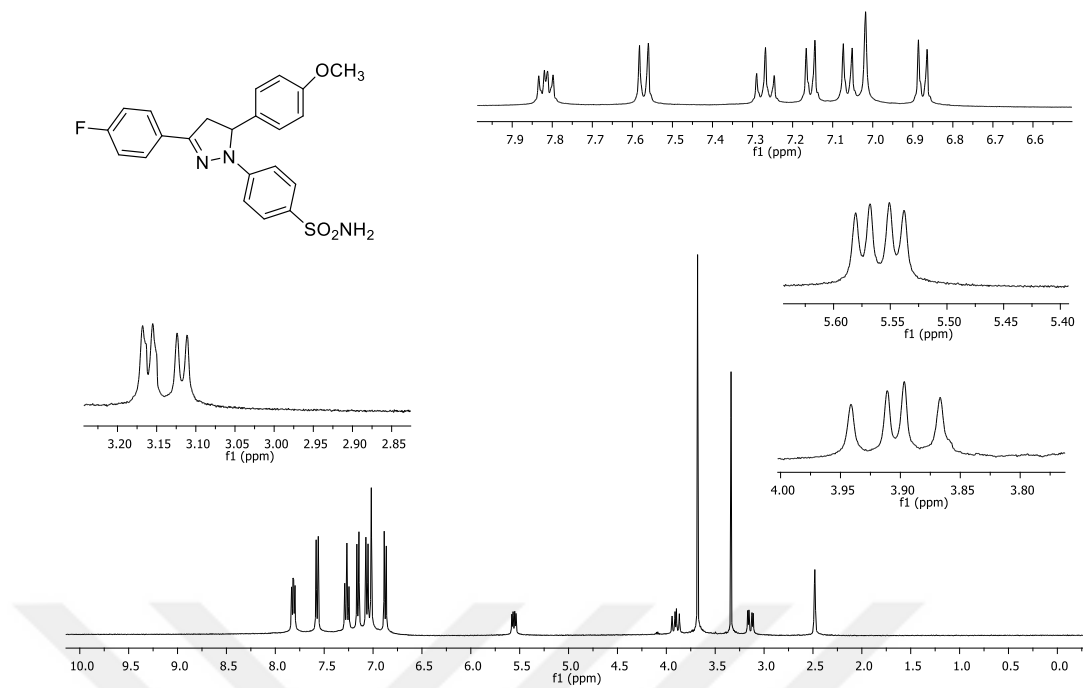
Şekil 4.199. Bileşik 67'nin ¹H NMR spektrumu



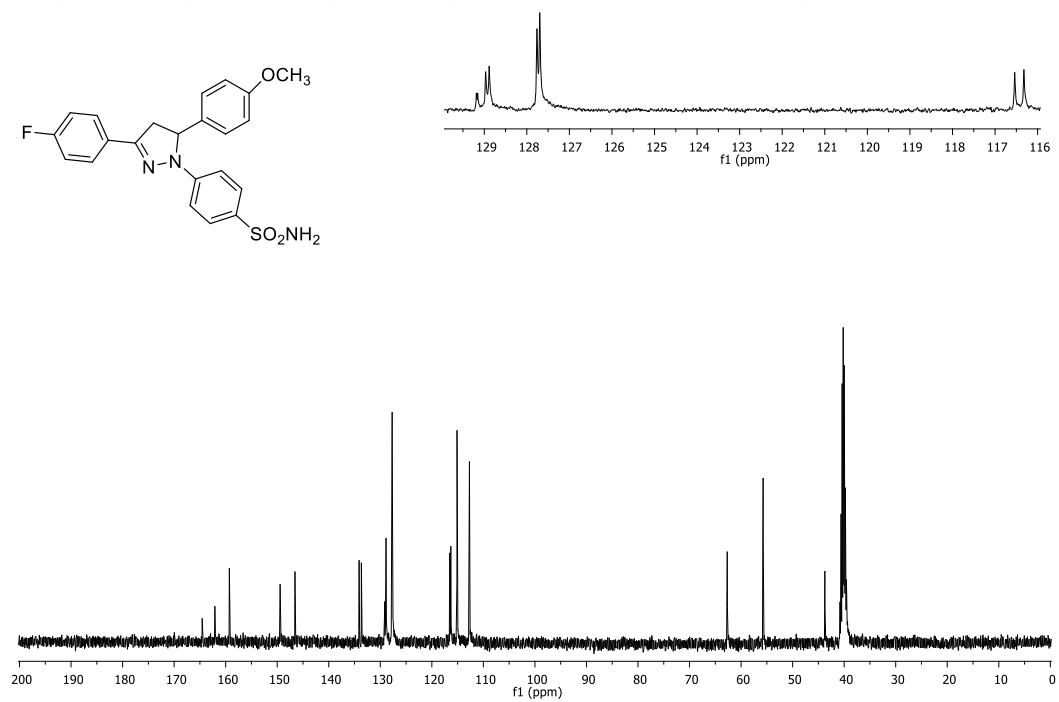
Şekil 4.200. Bileşik 67'nin ^{13}C NMR spektrumu



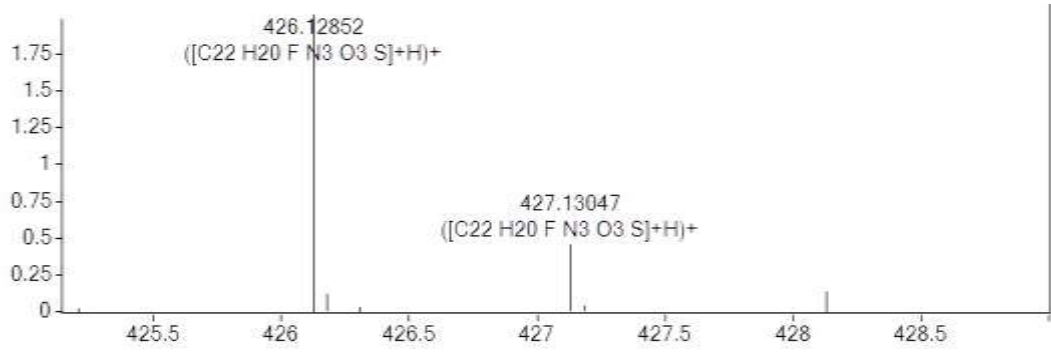
Şekil 4.201. Bileşik 67'nin kütle spektrumu



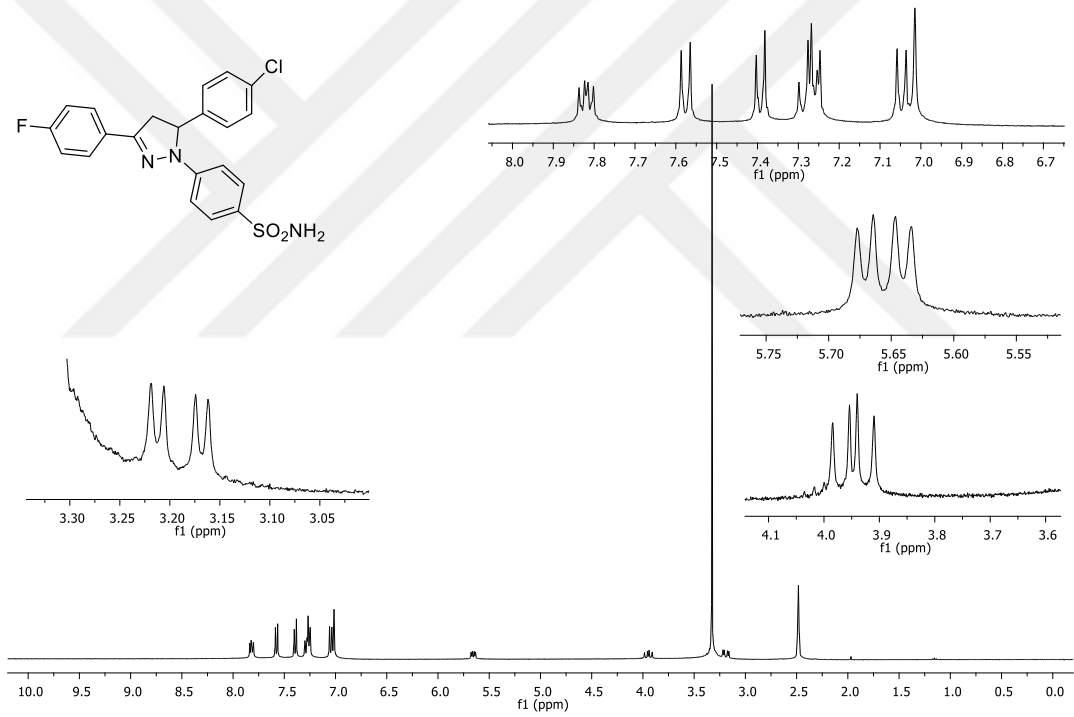
Şekil 4.202. Bileşik 68'in ¹H NMR spektrumu



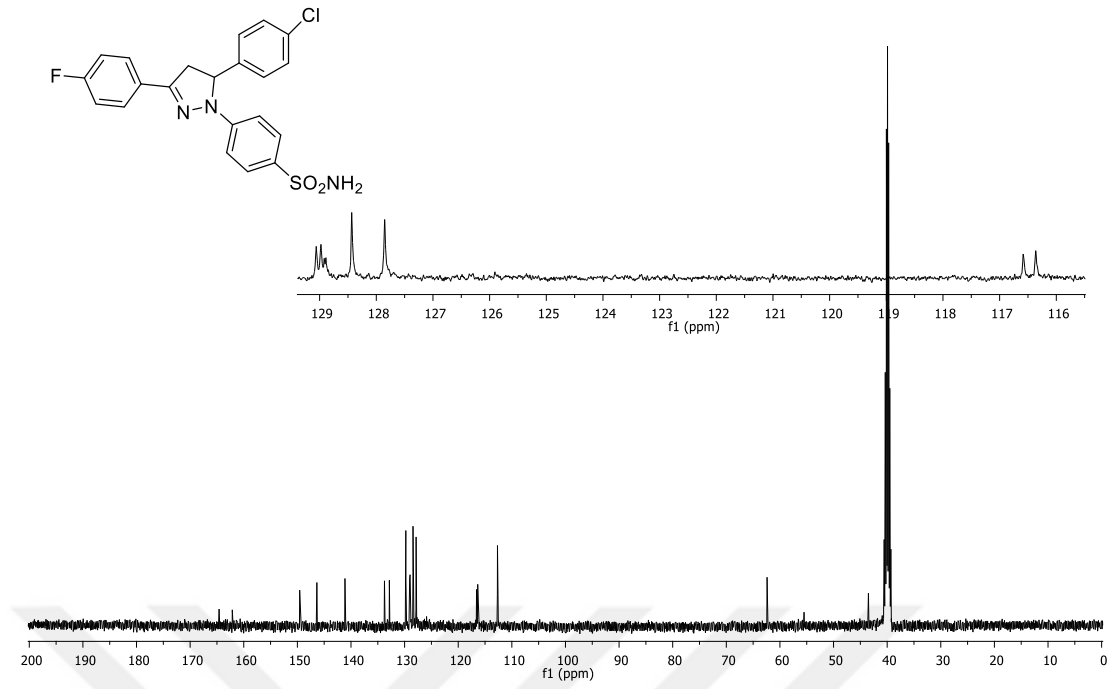
Şekil 4.203. Bileşik 68'in ¹³C NMR spektrumu



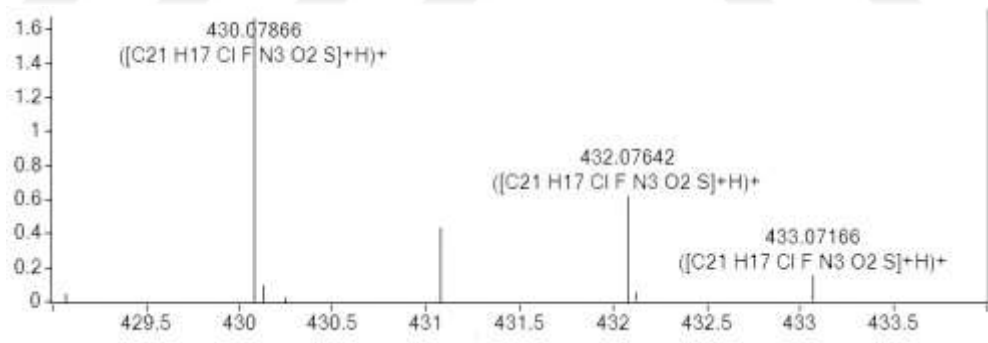
Şekil 4.204. Bileşik 68'in kütle spektrumu



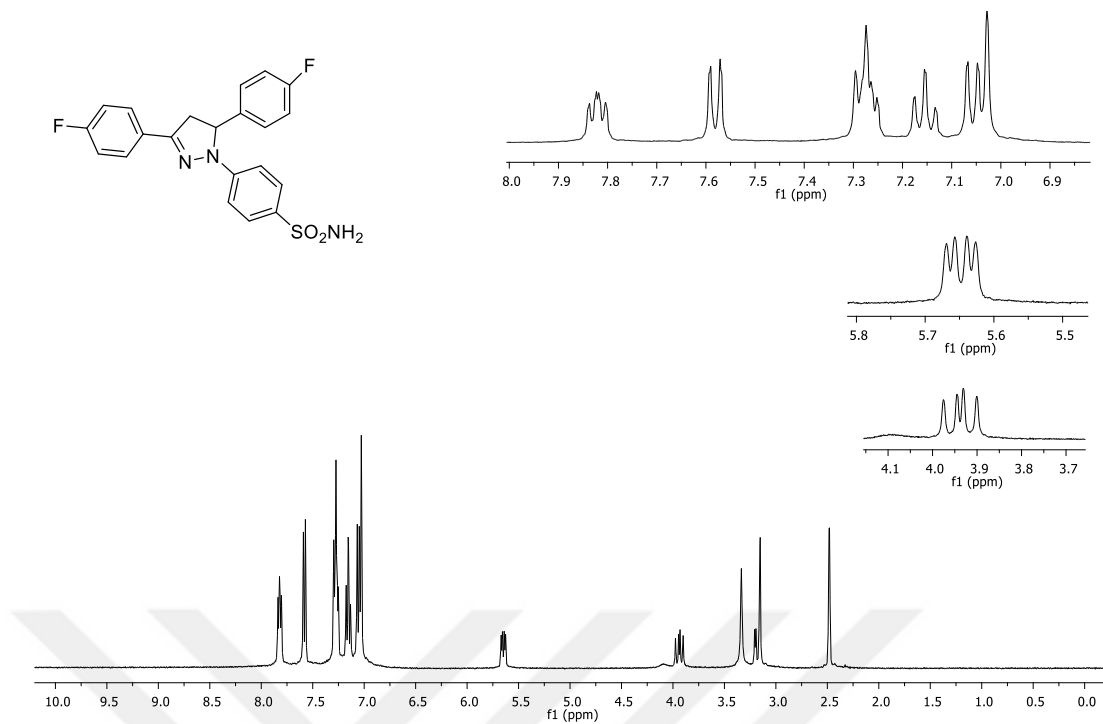
Şekil 4.205. Bileşik 69'un ^1H NMR spektrumu



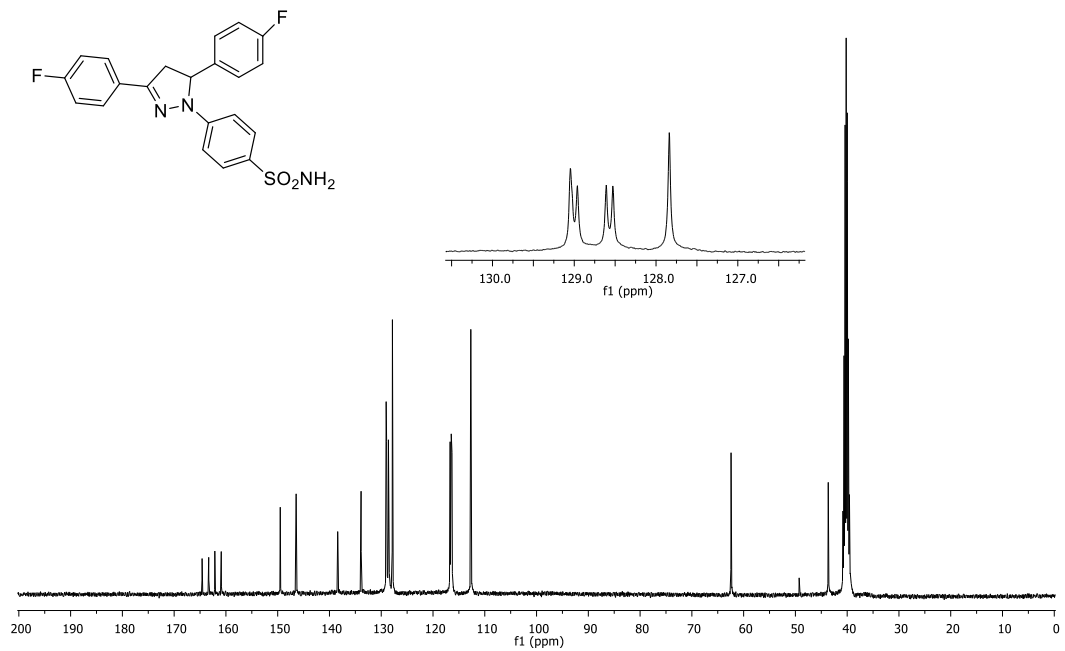
Şekil 4.206. Bileşik 69'un ^{13}C NMR spektrumu



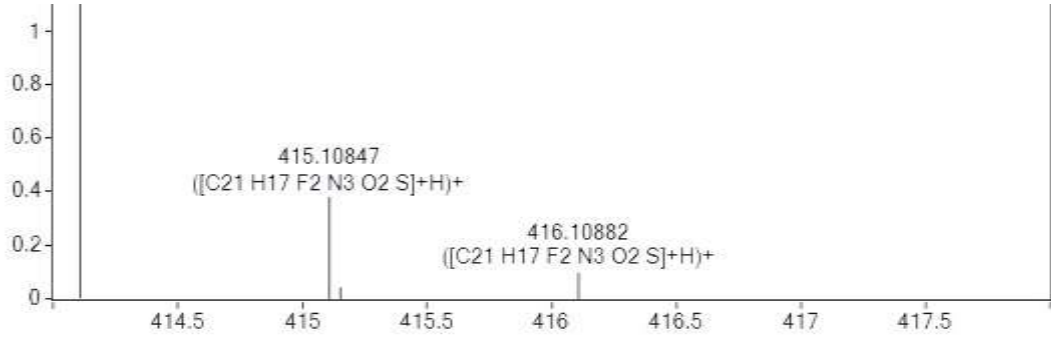
Şekil 4.207. Bileşik 69'un kütle spektrumu



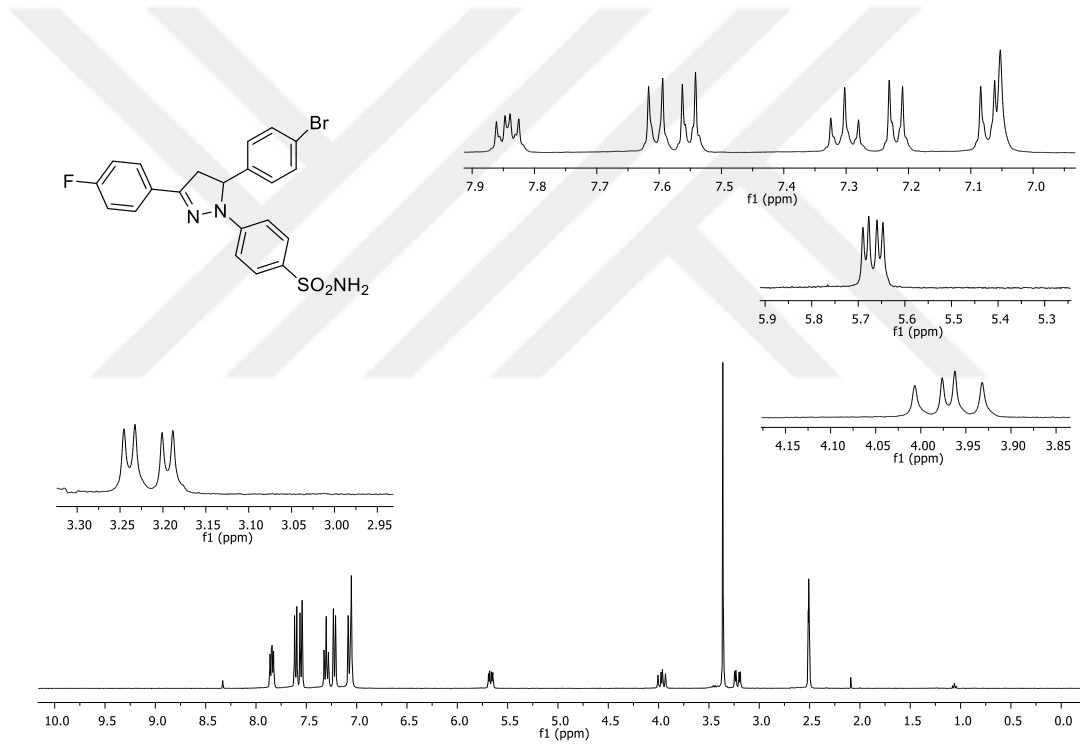
Şekil 4.208. Bileşik 70'in ¹H NMR spektrumu



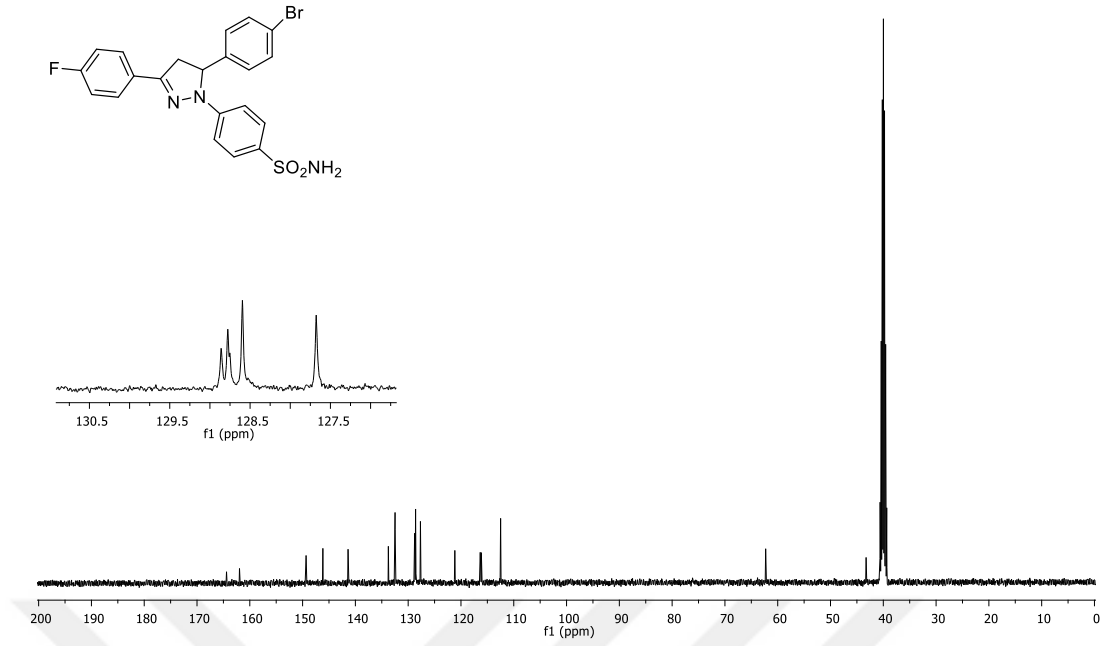
Şekil 4.209. Bileşik 70'in ¹³C NMR spektrumu



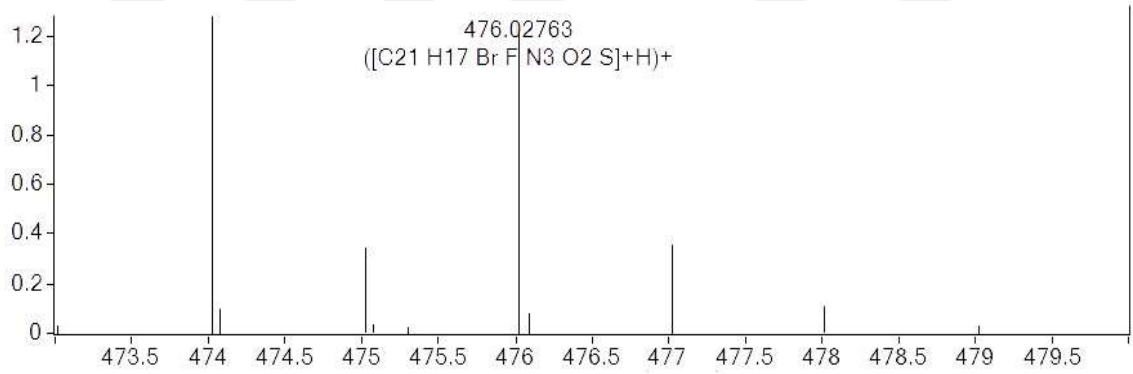
Şekil 4.210. Bileşik 70'in kütle spektrumu



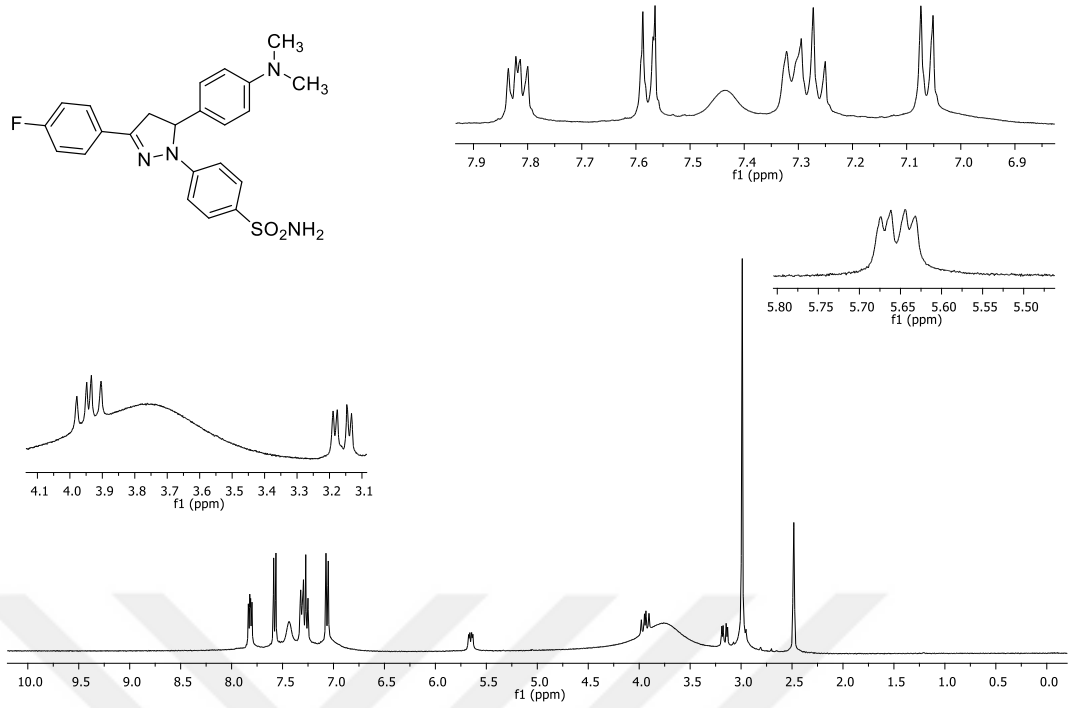
Şekil 4.211. Bileşik 71'in ^1H NMR spektrumu



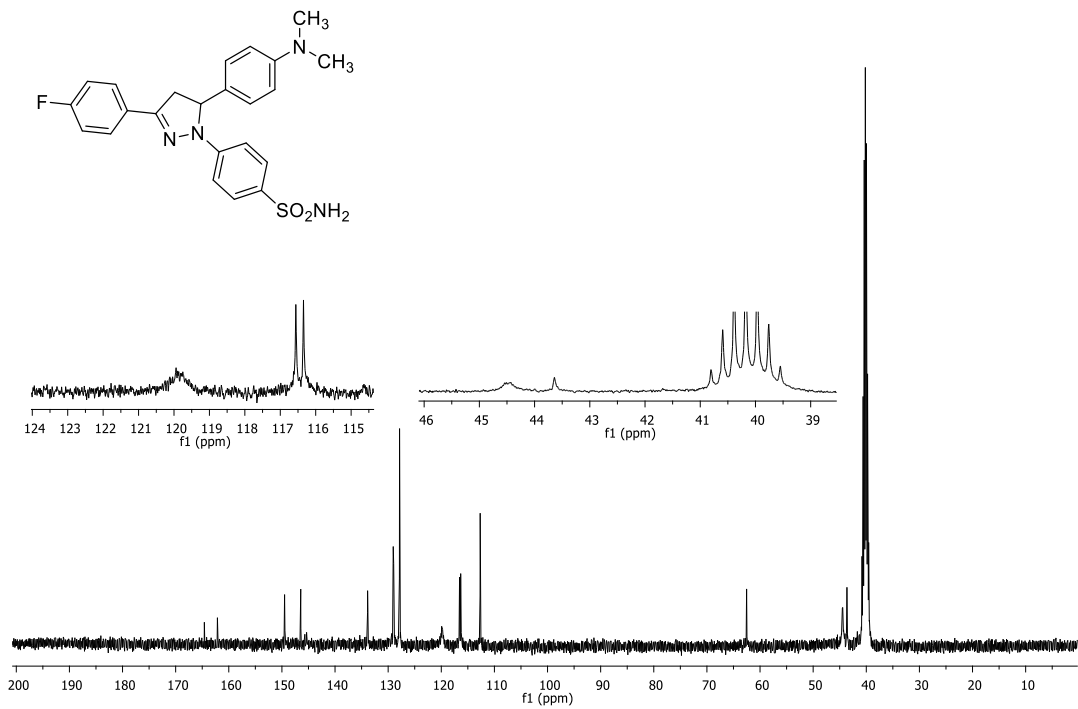
Şekil 4.212. Bileşik 71'in ^{13}C NMR spektrumu



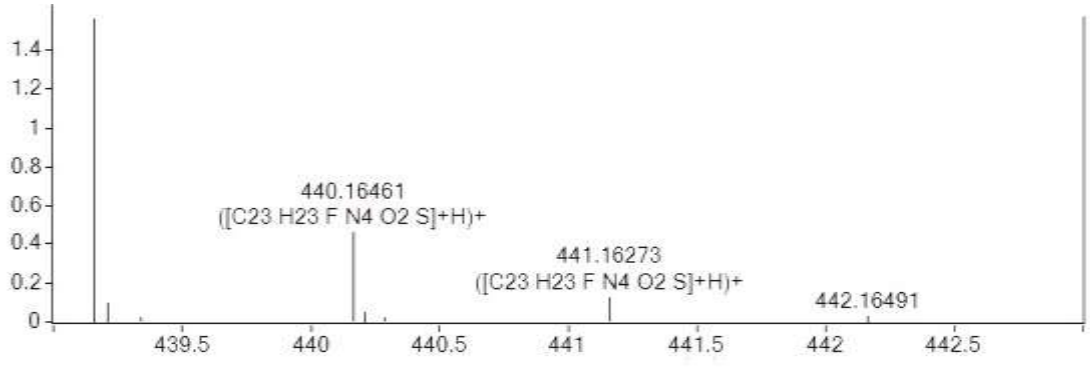
Şekil 4.213. Bileşik 71'in kütle spektrumu



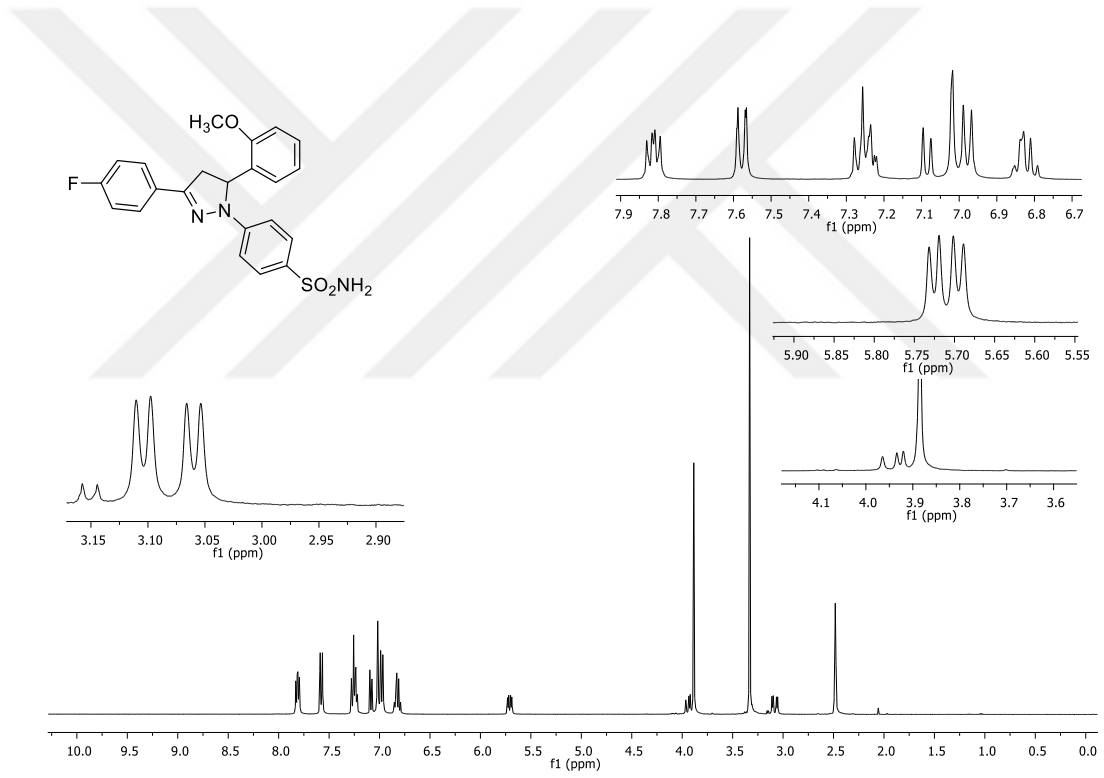
Şekil 4.214. Bileşik 72'nin ¹H NMR spektrumu



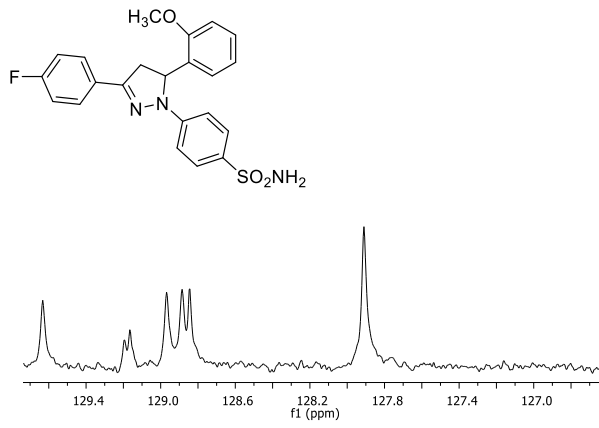
Şekil 4.215. Bileşik 72'nin ¹³C NMR spektrumu



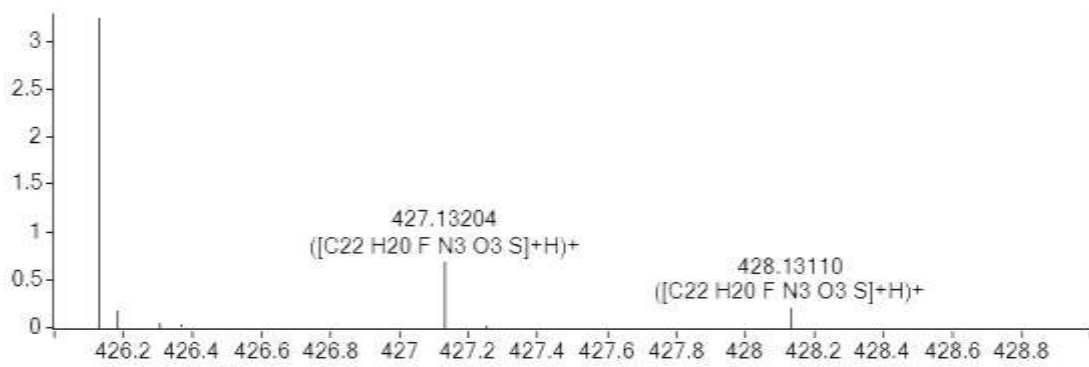
Şekil 4.216. Bileşik 72'nin kütle spektrumu



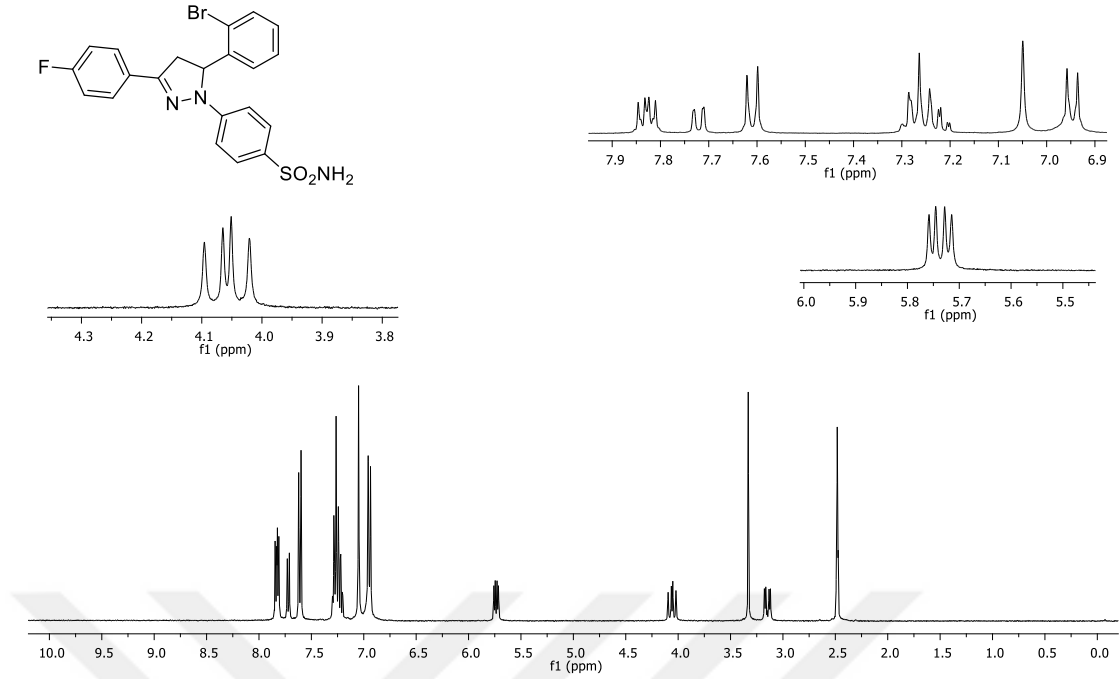
Şekil 4.217. Bileşik 73'ün ¹H NMR spektrumu



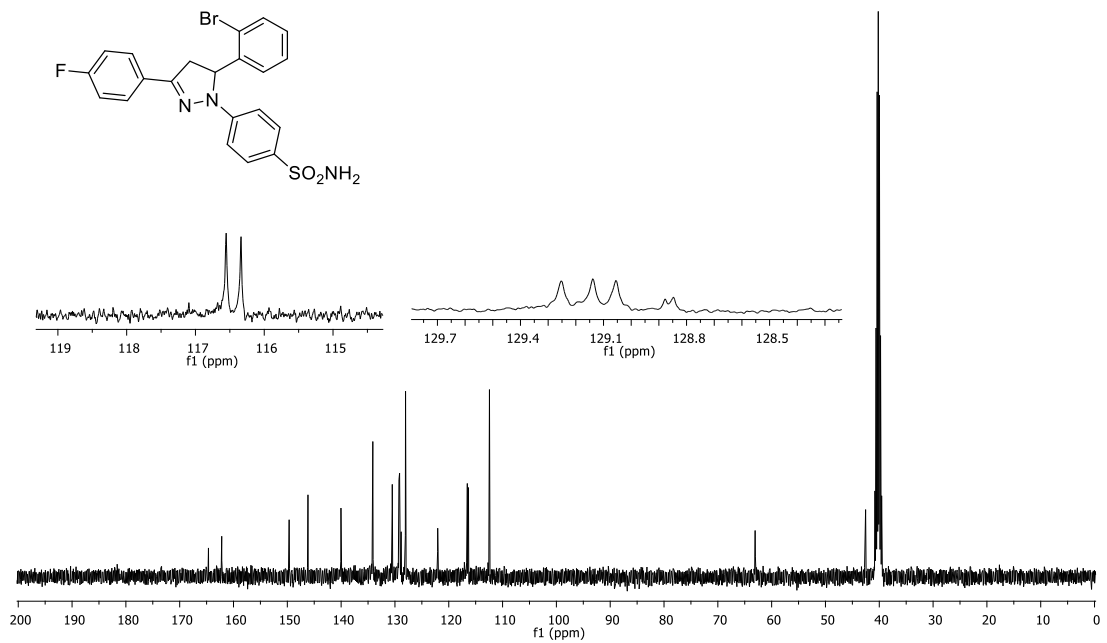
Şekil 4.218. Bileşik 73'ün ¹³C NMR spektrumu



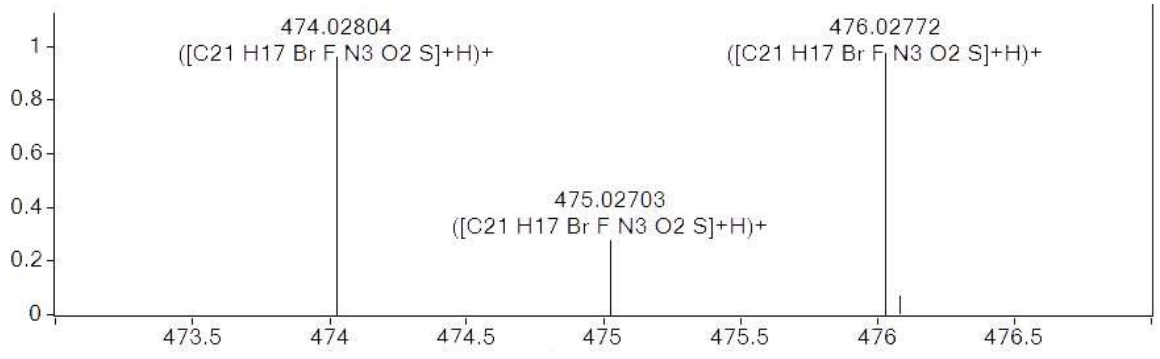
Şekil 4.219. Bileşik 73'ün kütle spektrumu



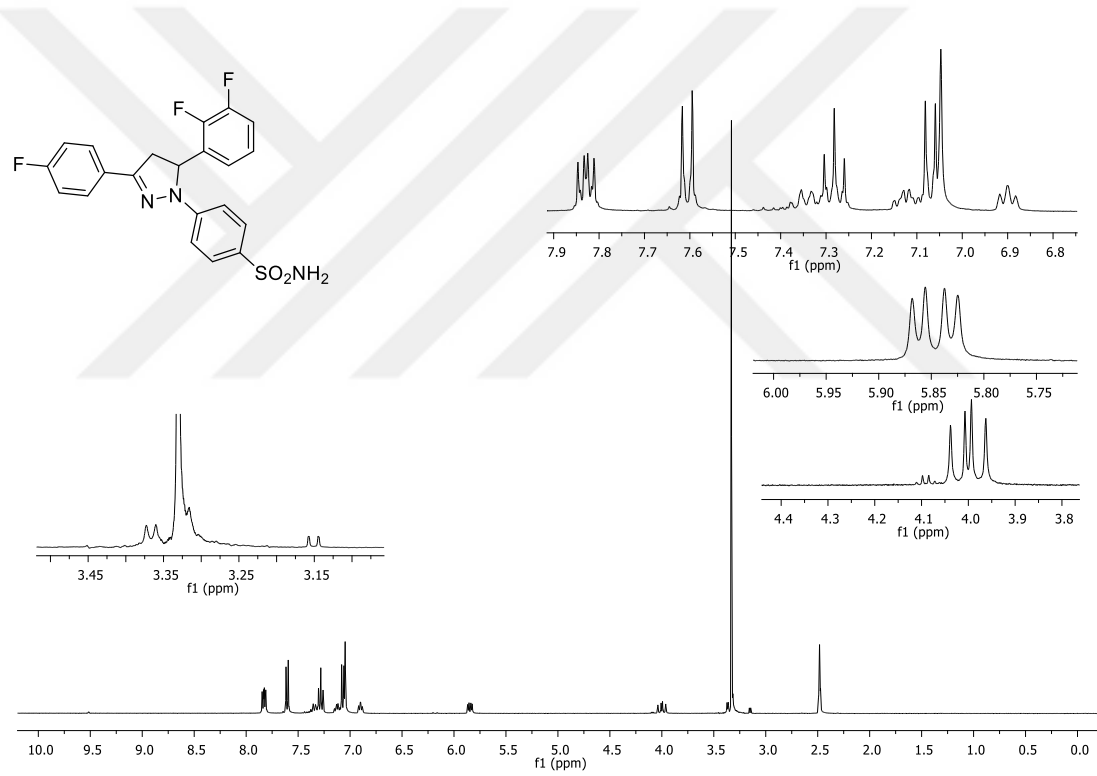
Şekil 4.220. Bileşik 74'ün ^1H NMR spektrumu



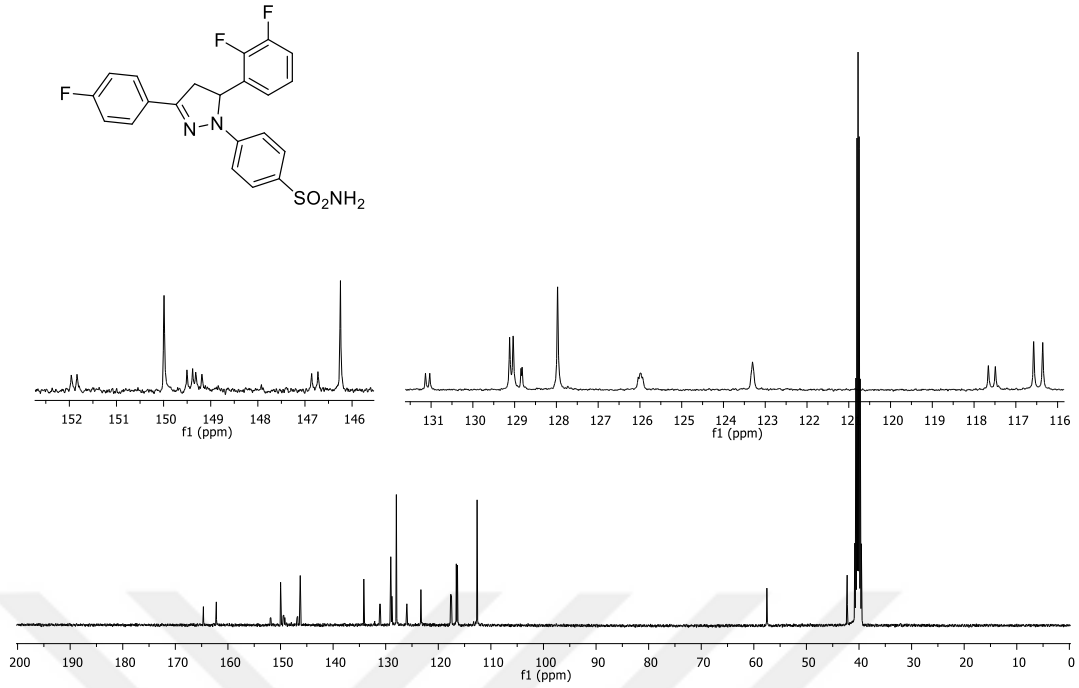
Şekil 4.221. Bileşik 74'ün ^{13}C NMR spektrumu



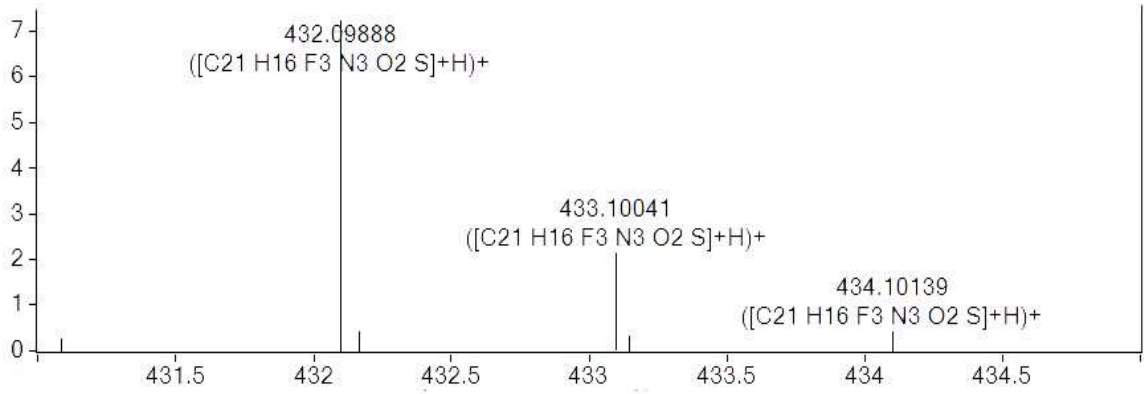
Şekil 4.222. Bileşik 74'ün kütle spektrumu



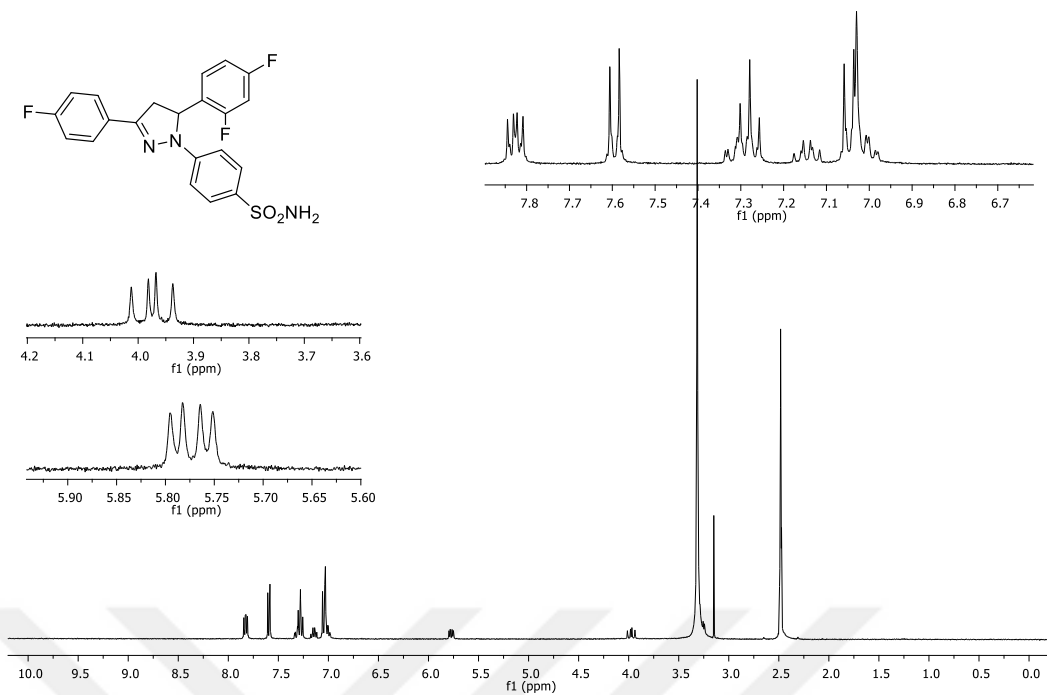
Şekil 4.223. Bileşik 75'in ¹H NMR spektrumu



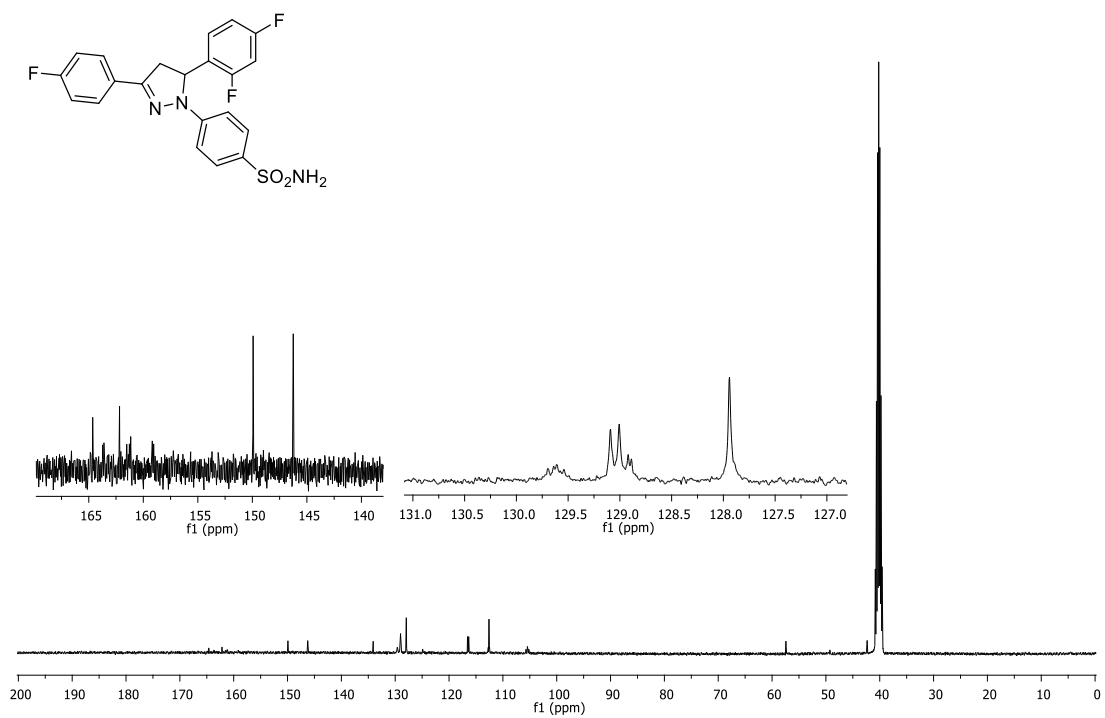
Şekil 4.224. Bileşik 75'in ^{13}C NMR spektrumu



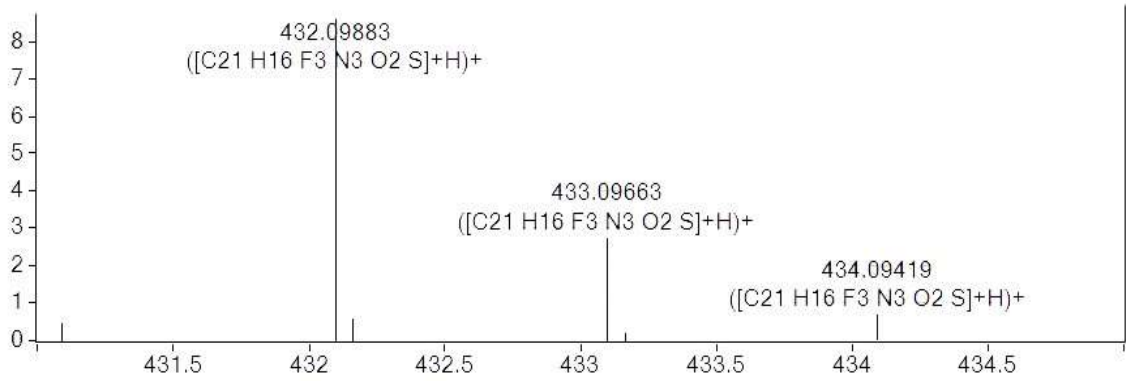
Şekil 4.225. Bileşik 75'in kütle spektrumu



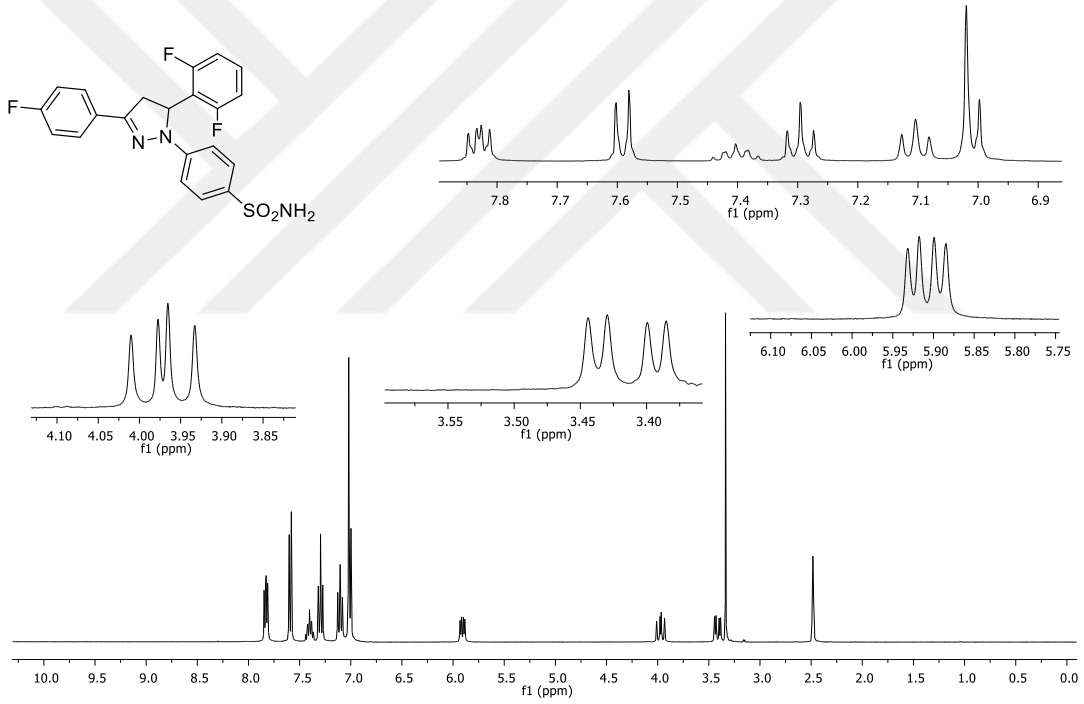
Şekil 4.226. Bileşik 76'nın ¹H NMR spektrumu



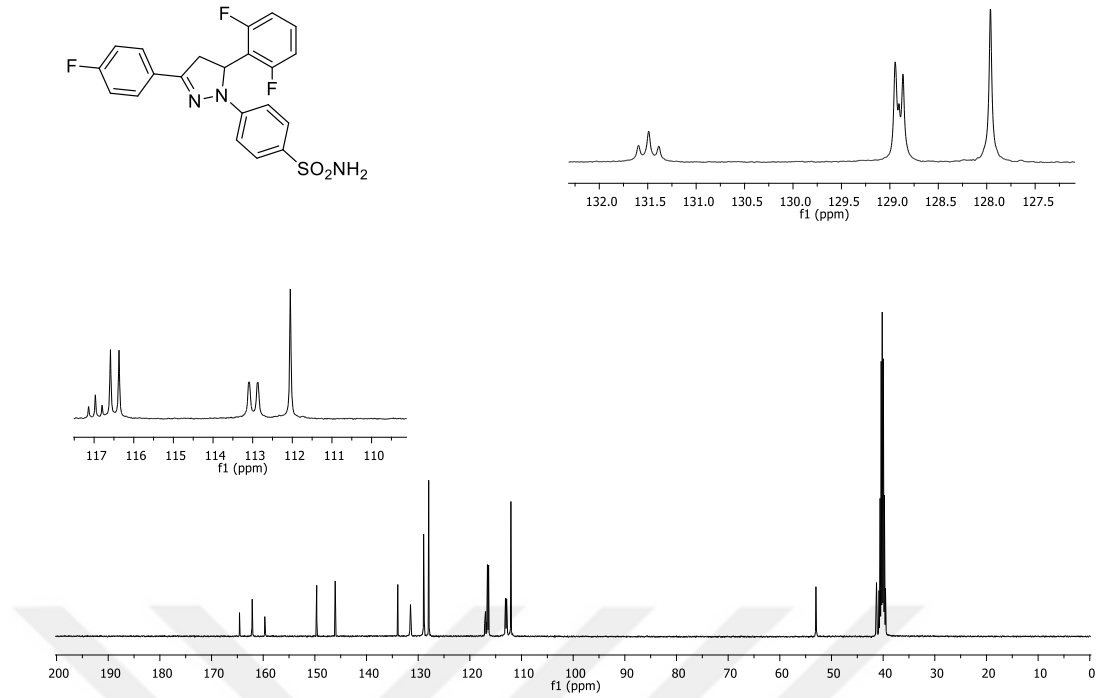
Şekil 4.227. Bileşik 76'nın ¹³C NMR spektrumu



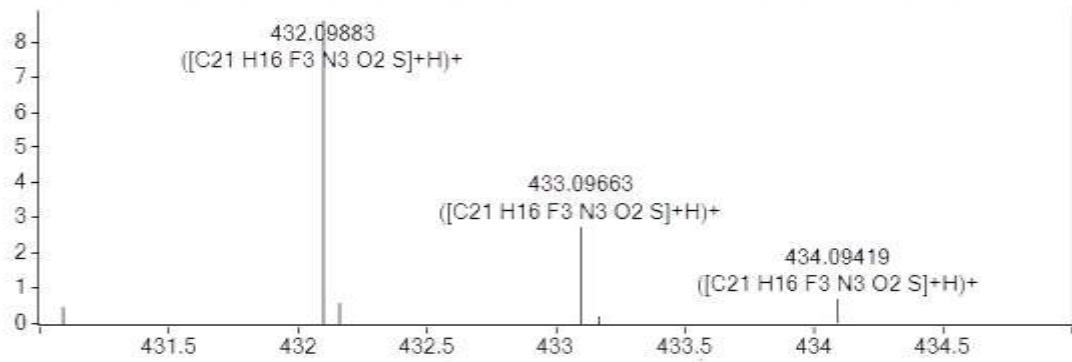
Şekil 4.228. Bileşik 76'nın ^1H kütle spektrumu



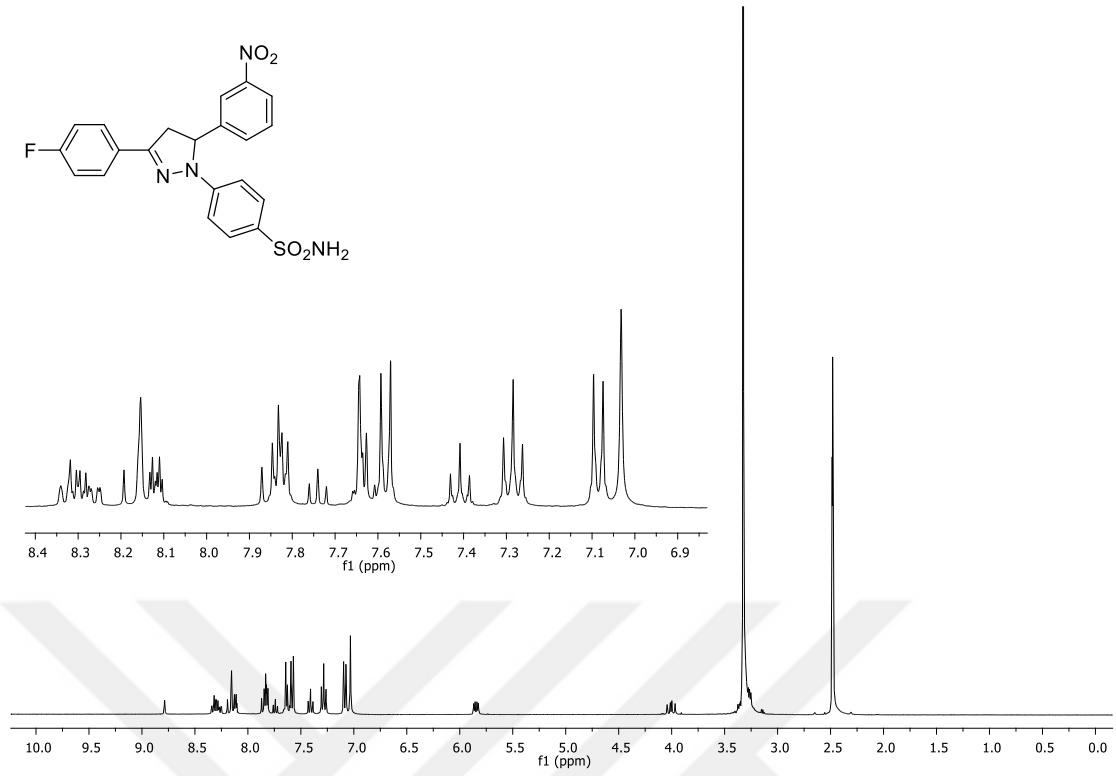
Şekil 4.229. Bileşik 77'nin ^1H NMR spektrumu



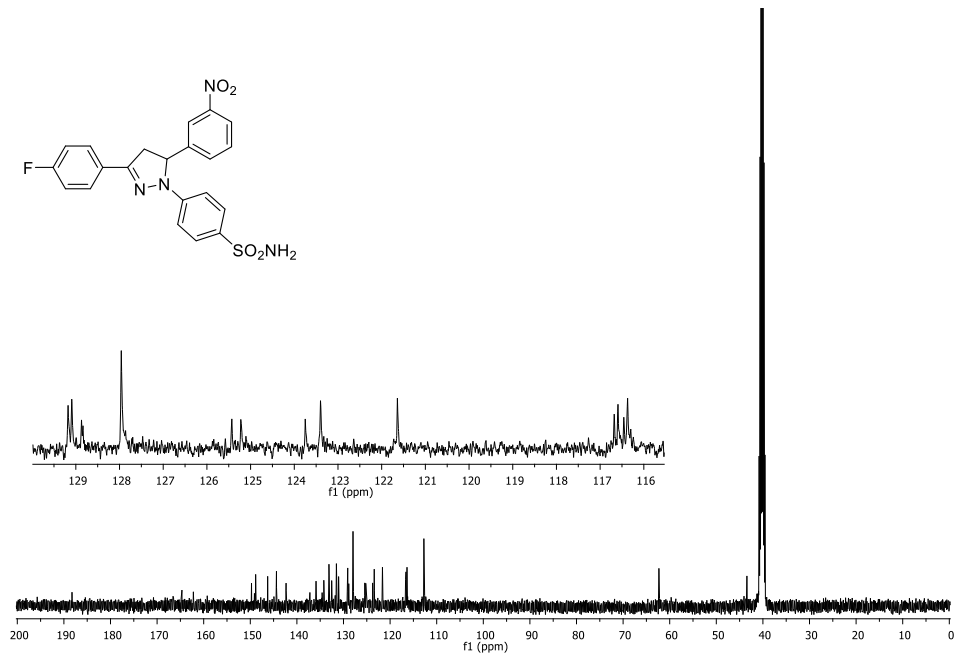
Şekil 4.230. Bileşik 77'nin ¹³C NMR spektrumu



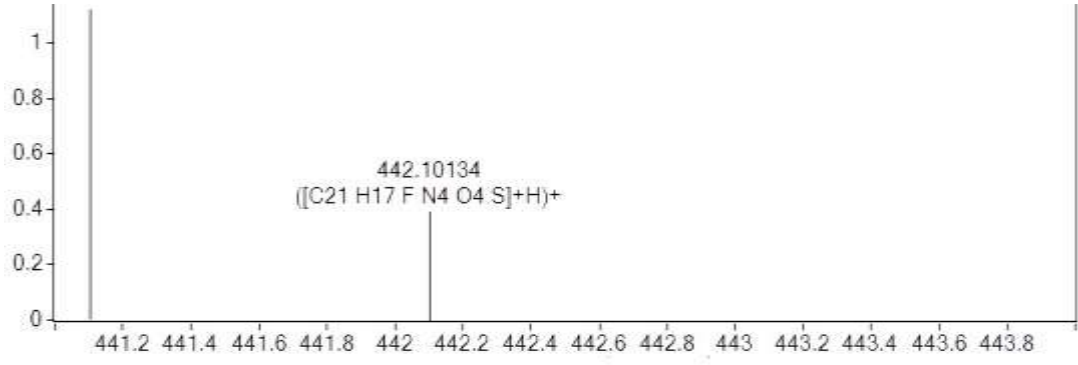
Şekil 4.231. Bileşik 77'nin kütle spektrumu



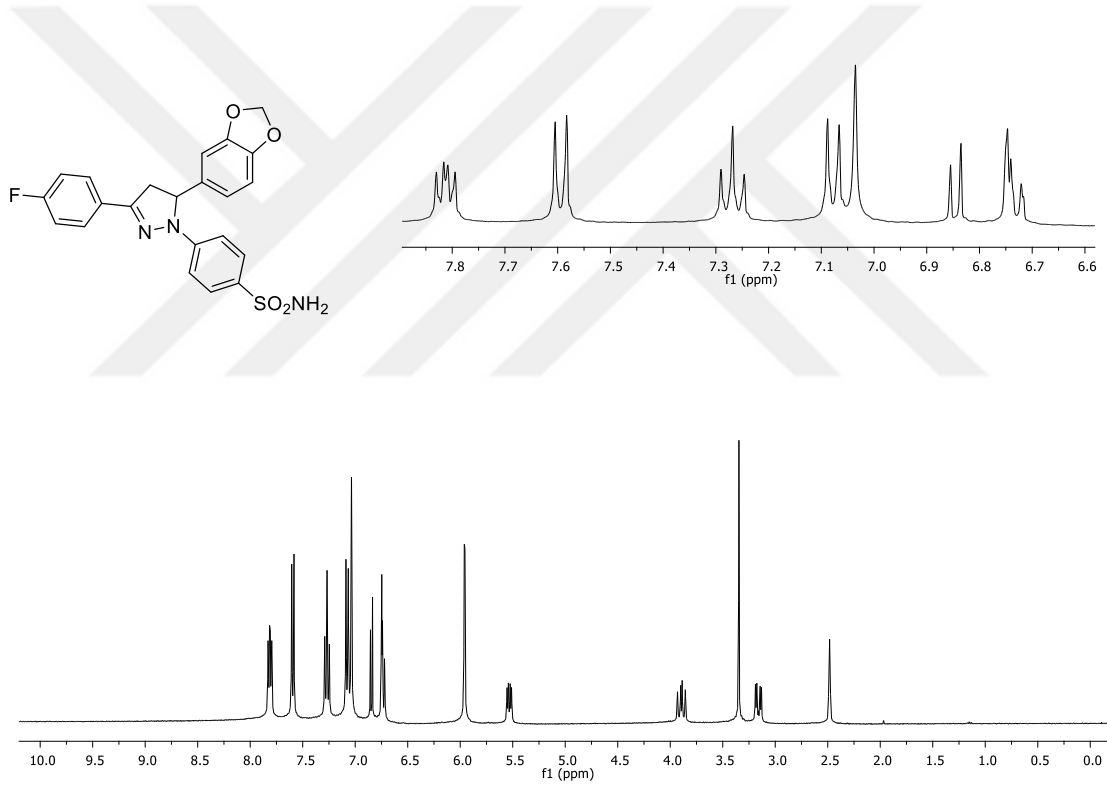
Şekil 4.232. Bileşik 78'in ^1H NMR spektrumu



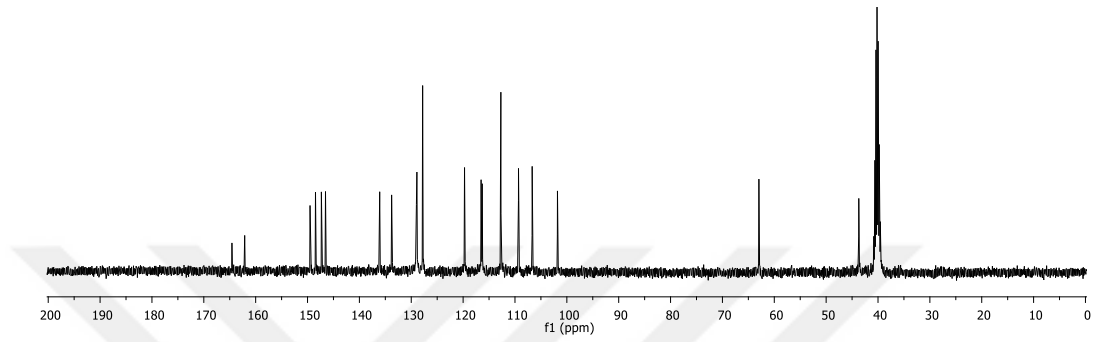
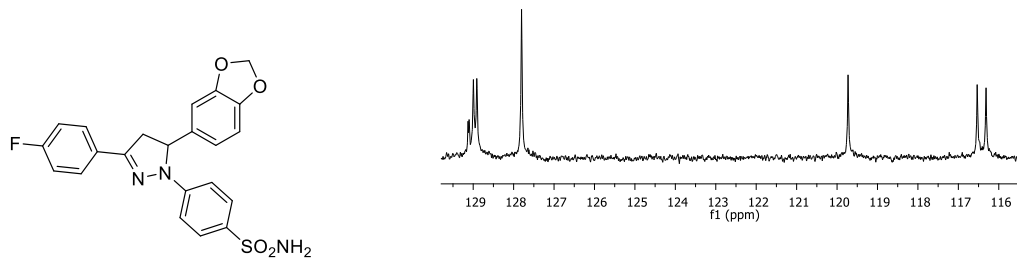
Şekil 4.233. Bileşik 78'in ^{13}C NMR spektrumu



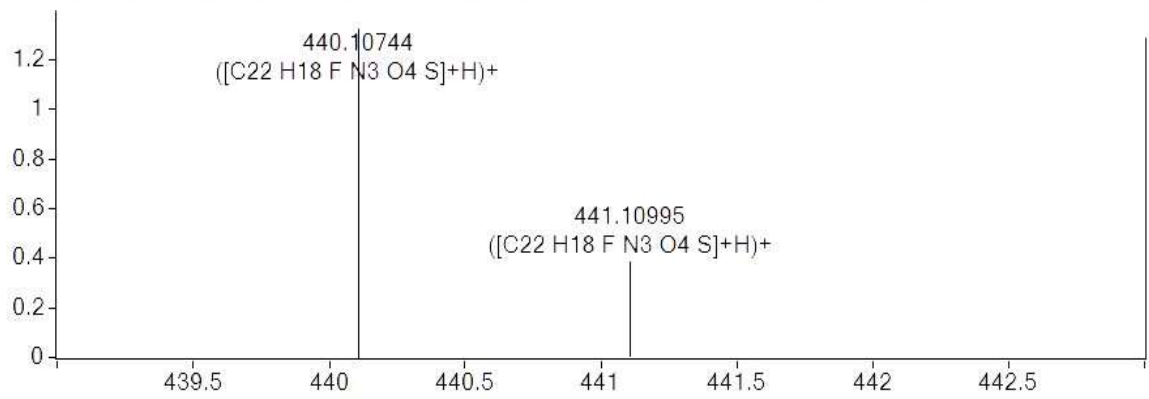
Şekil 4.234. Bileşik 78'in kütle spektrumu



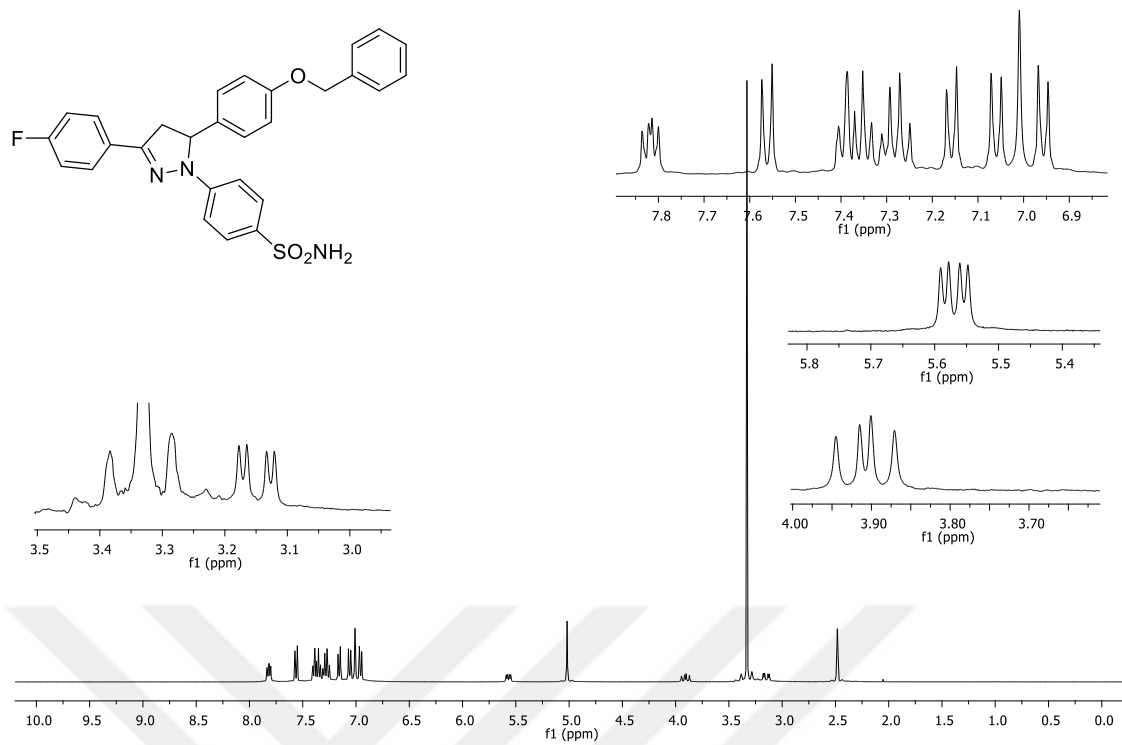
Şekil 4.235. Bileşik 79'un ¹H NMR spektrumu



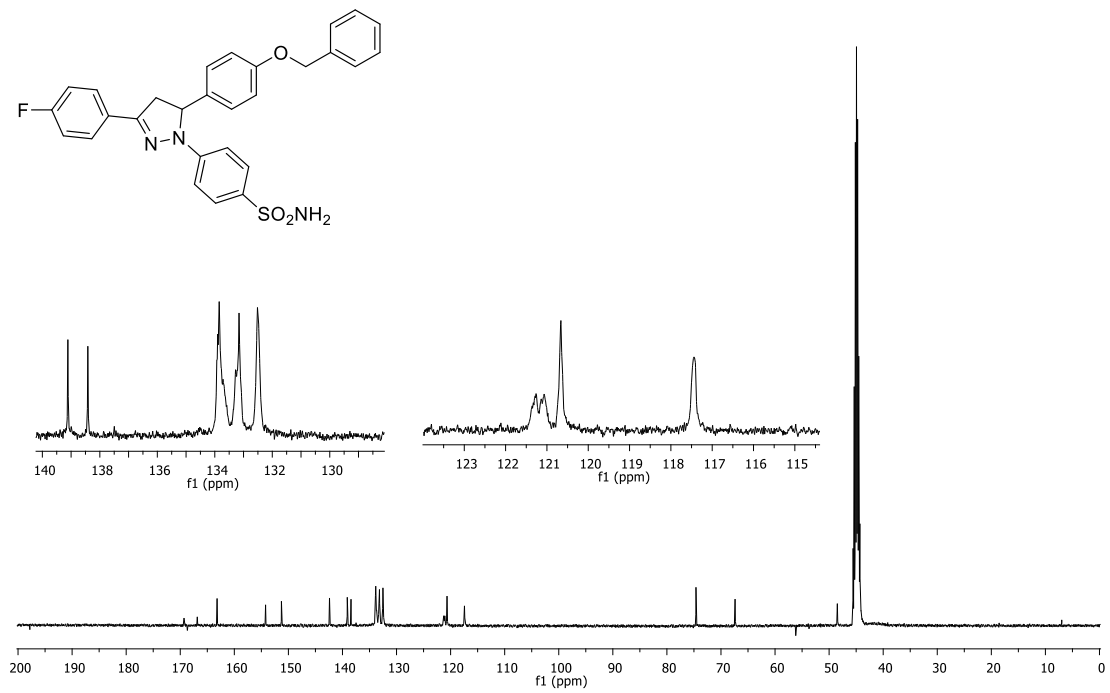
Şekil 4.236. Bileşik 79'un ¹³C NMR spektrumu



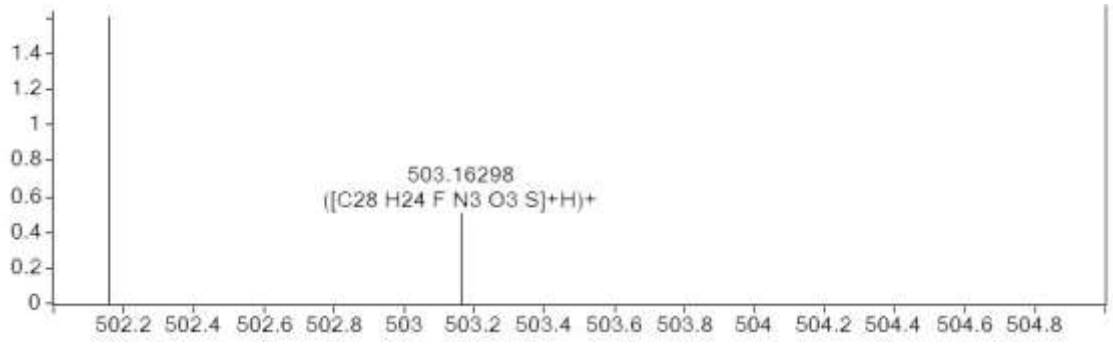
Şekil 4.237. Bileşik 79'un kütle spektrumu



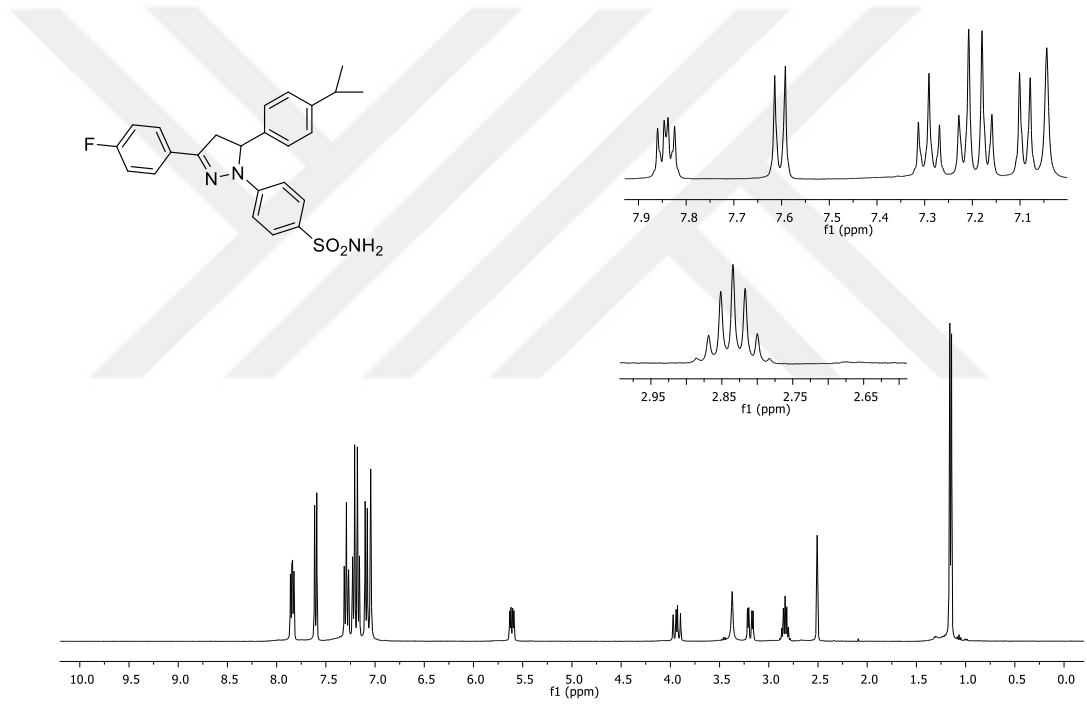
Şekil 4.238. Bileşik 80'in ¹H NMR spektrumu



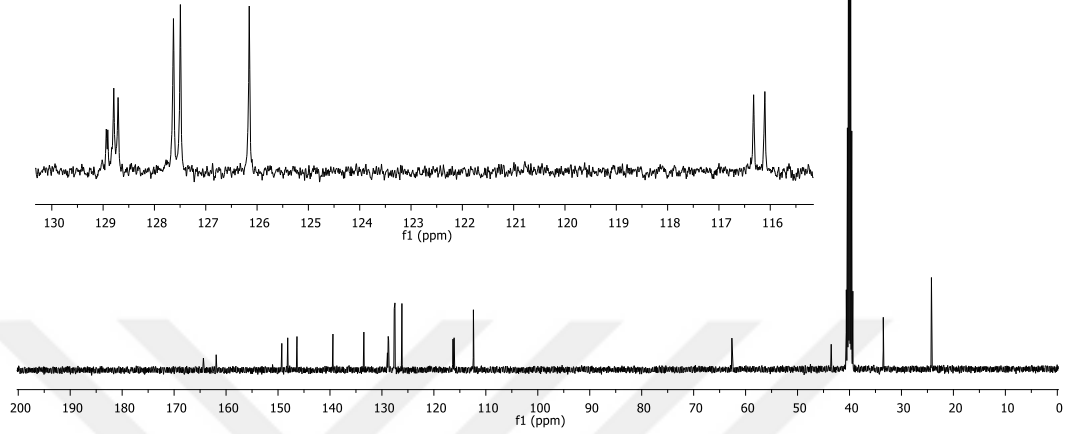
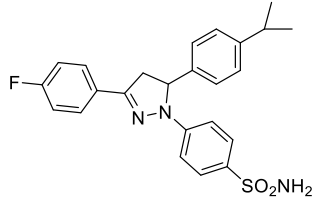
Şekil 4.239. Bileşik 80'in ¹³C NMR spektrumu



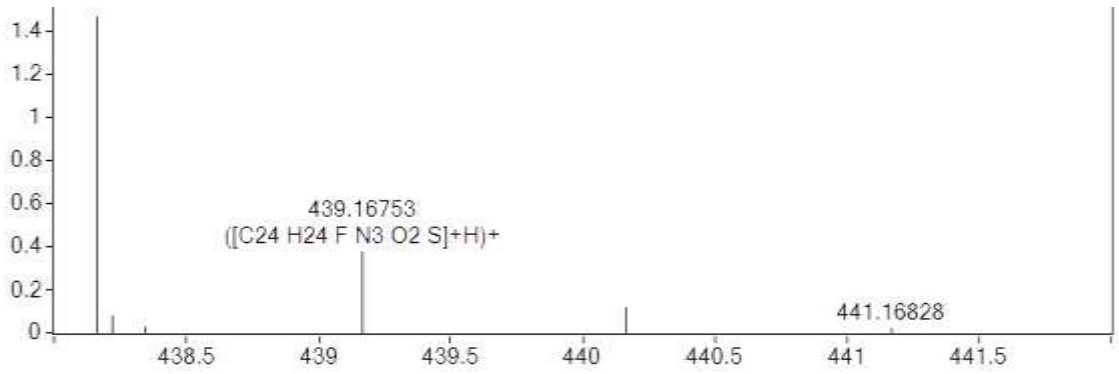
Şekil 4.240. Bileşik 80'in kütle spektrumu



Şekil 4.241. Bileşik 81'in ^1H NMR spektrumu

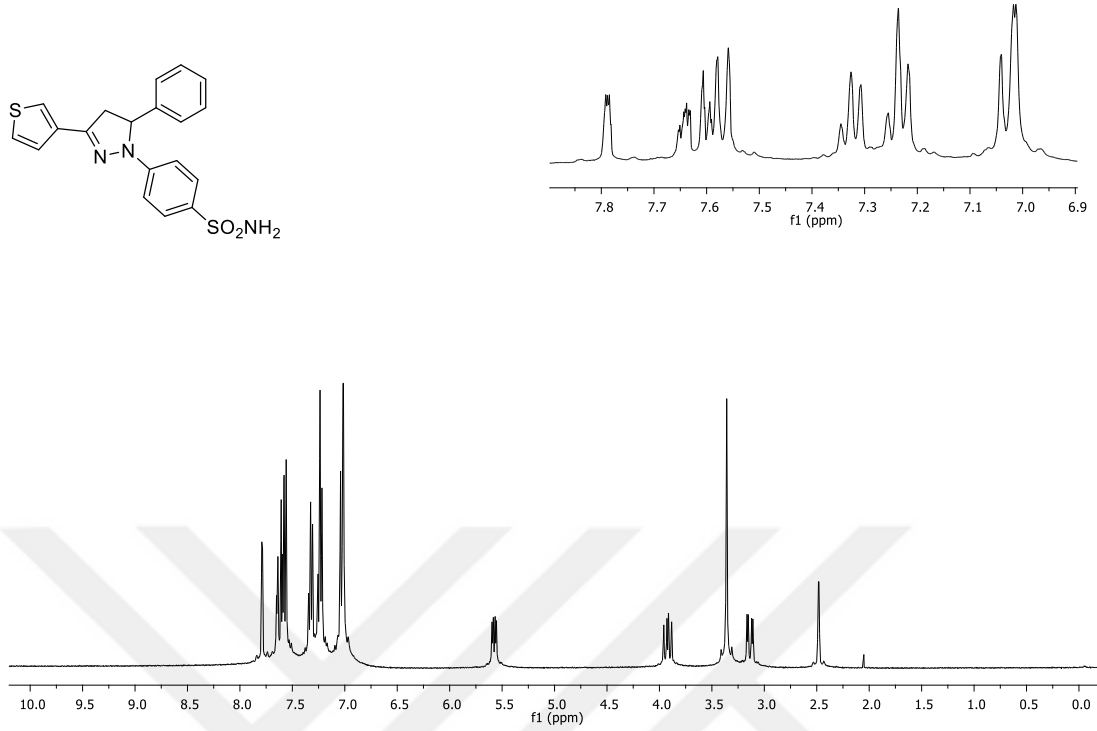


Şekil 4.242. Bileşik 81'in ^{13}C NMR spektrumu

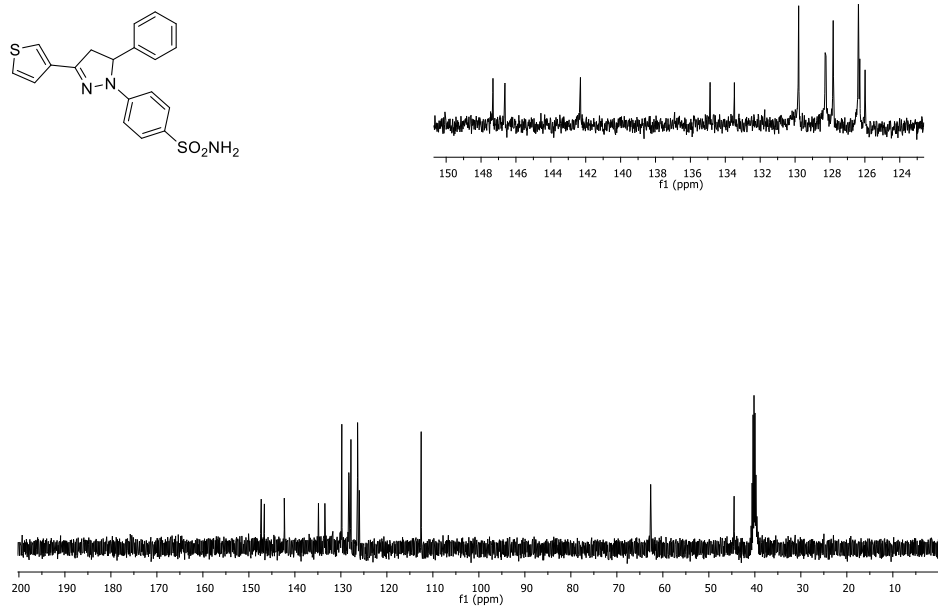


Şekil 4.243. Bileşik 81'in kütle spektrumu

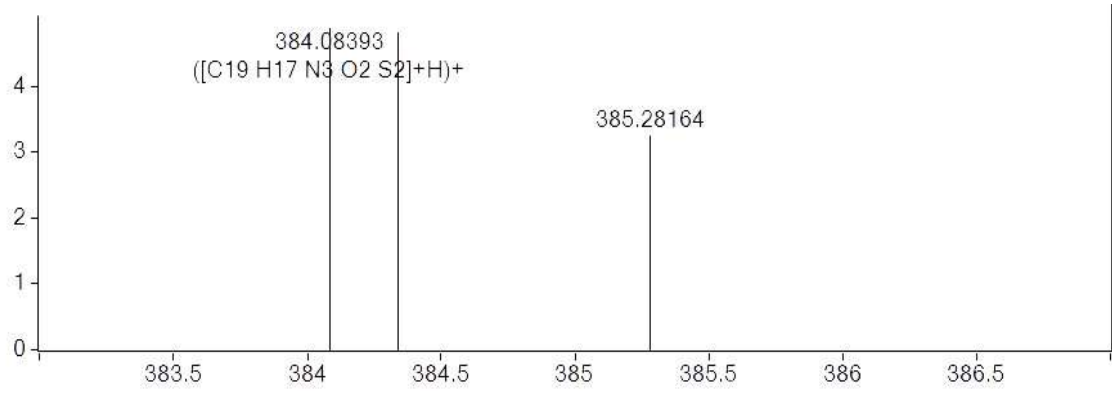
4.1.2.5. Seri 5 (Bileşik 82-95) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS Spektrumları



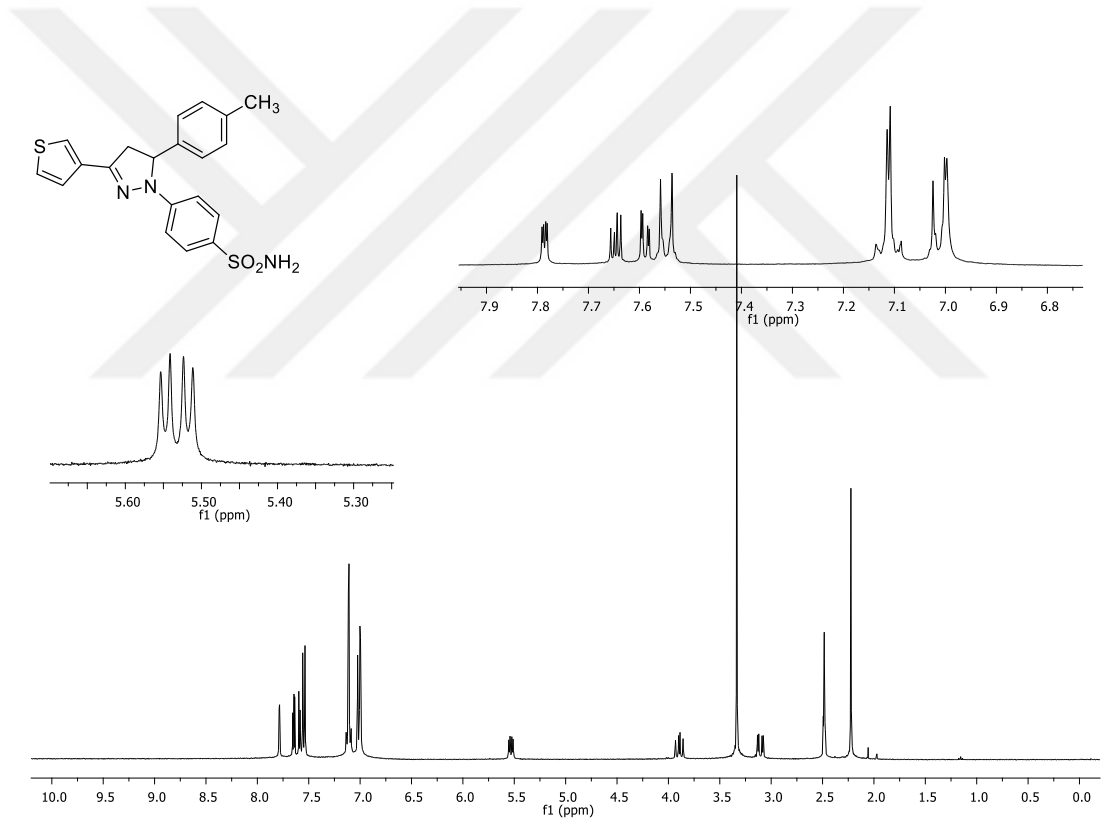
Şekil 4.244. Bileşik 82'nin ^1H NMR spektrumu



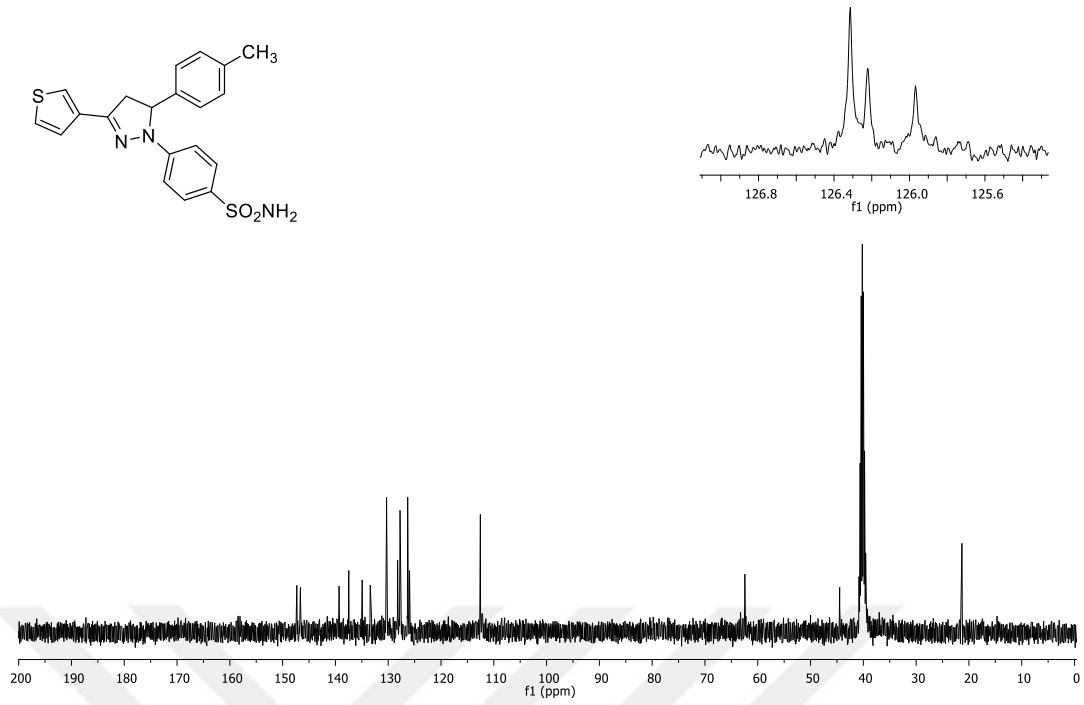
Şekil 4.245. Bileşik 82'nin ^{13}C NMR spektrumu



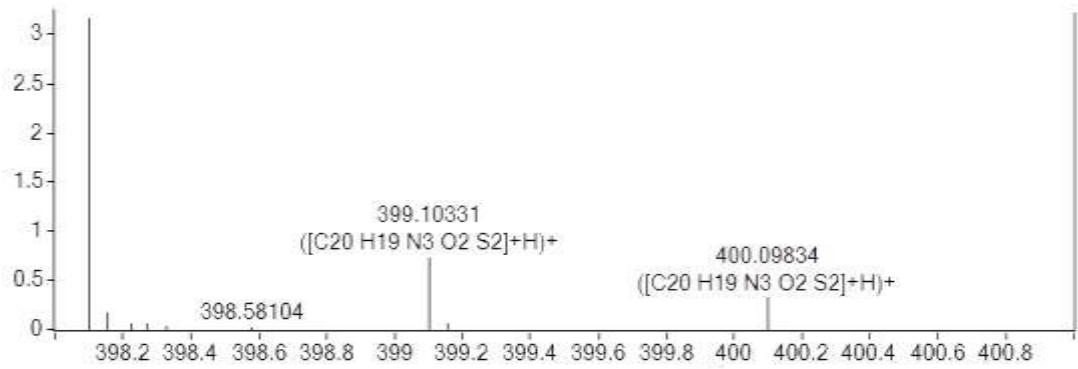
Şekil 4.246. Bileşik 82'nin kütle spektrumu



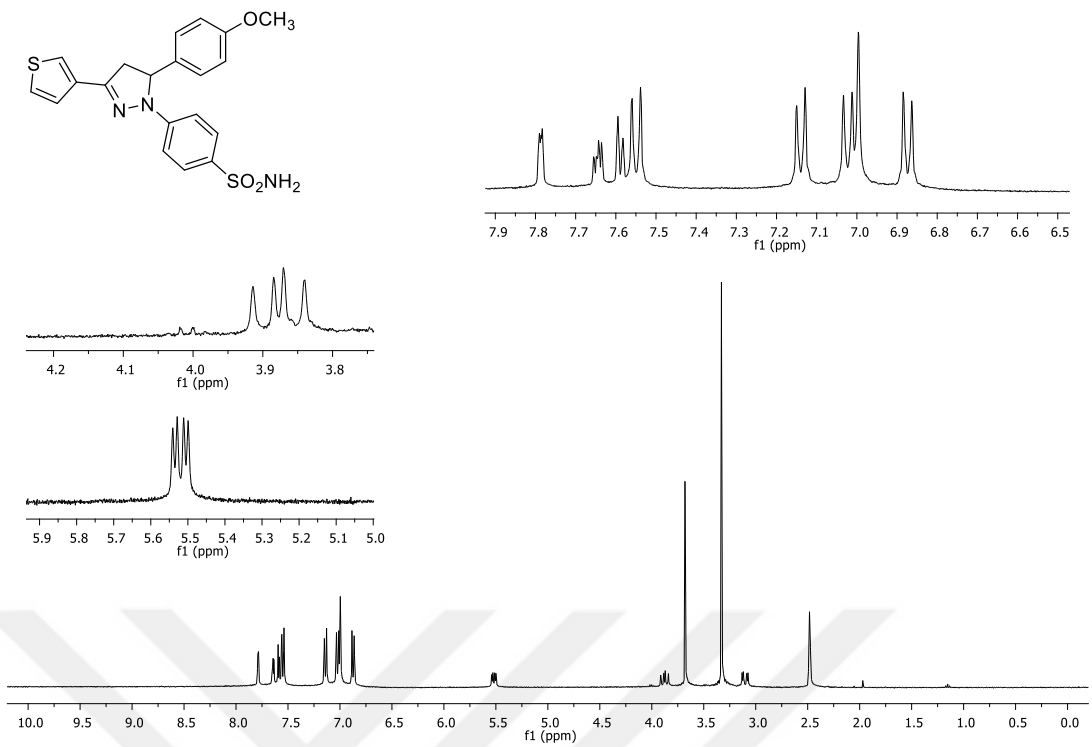
Şekil 4.247. Bileşik 83'ün ¹H NMR spektrumu



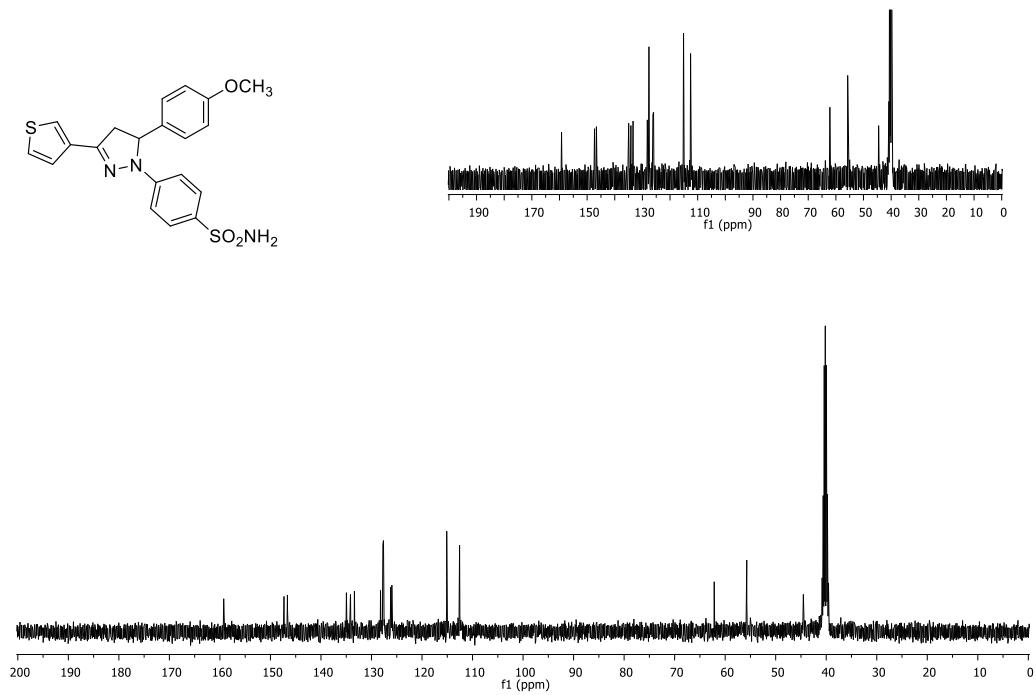
Şekil 4.248. Bileşik 83'ün ^{13}C NMR spektrumu



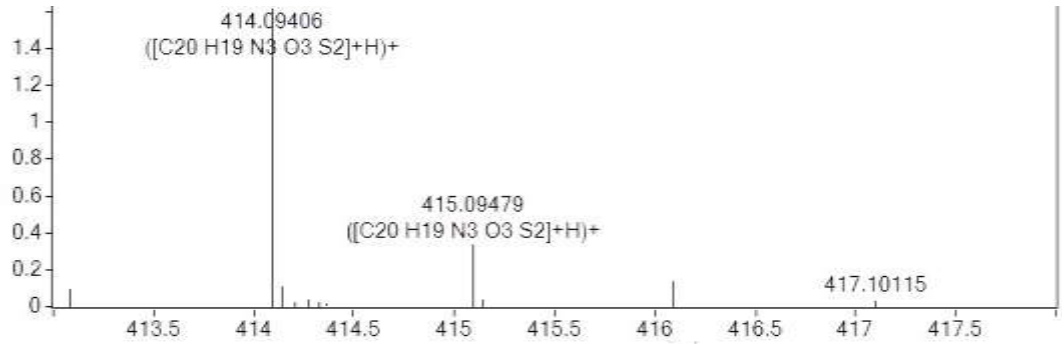
Şekil 4.249. Bileşik 83'ün kütle spektrumu



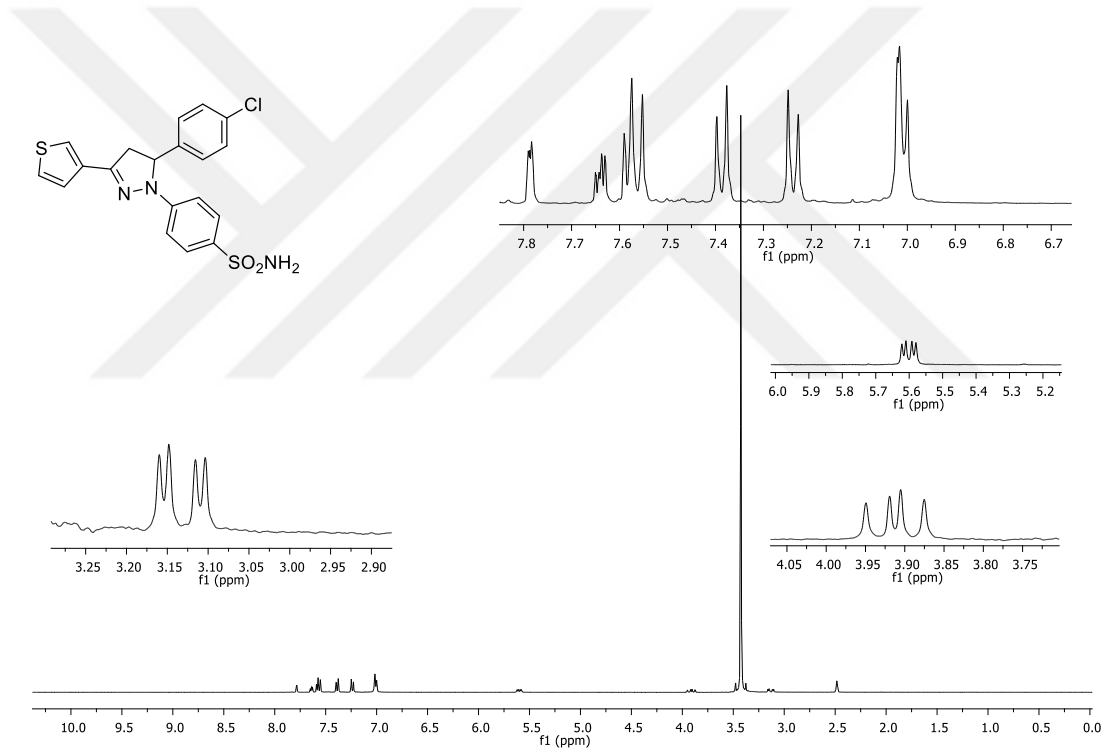
Şekil 4.250. Bileşik 84'ün ¹H NMR spektrumu



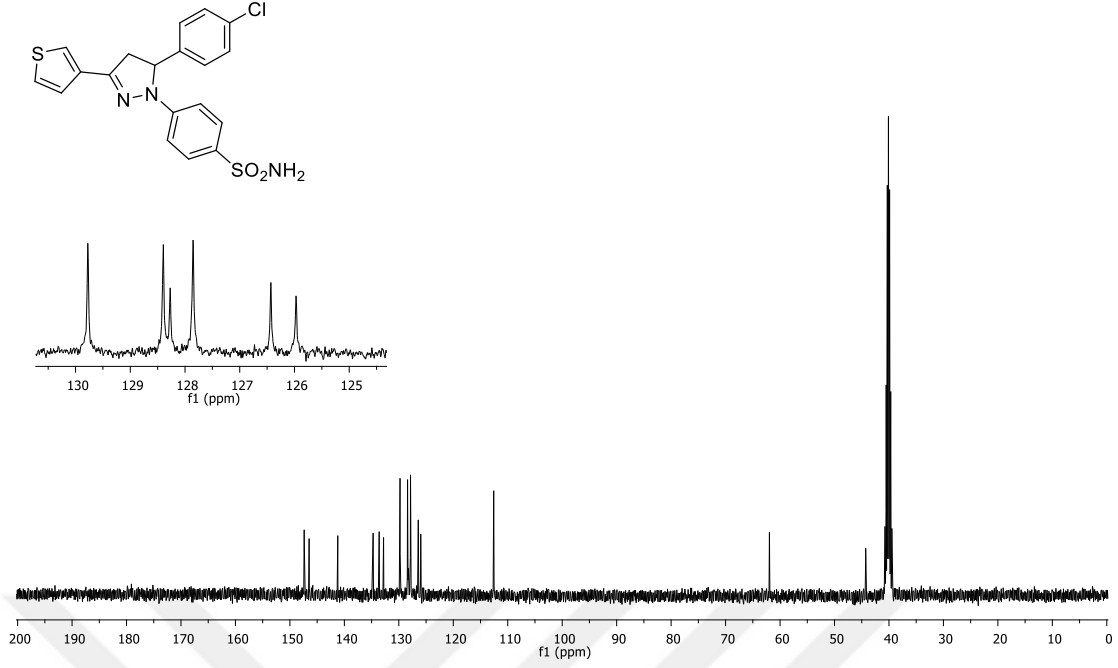
Şekil 4.251. Bileşik 84'ün ¹³C NMR spektrumu



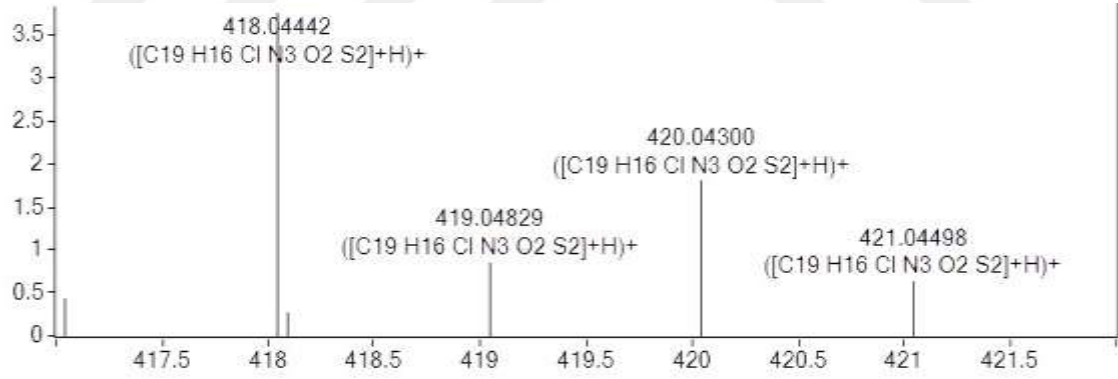
Şekil 4.252. Bileşik 84'ün kütle spektrumu



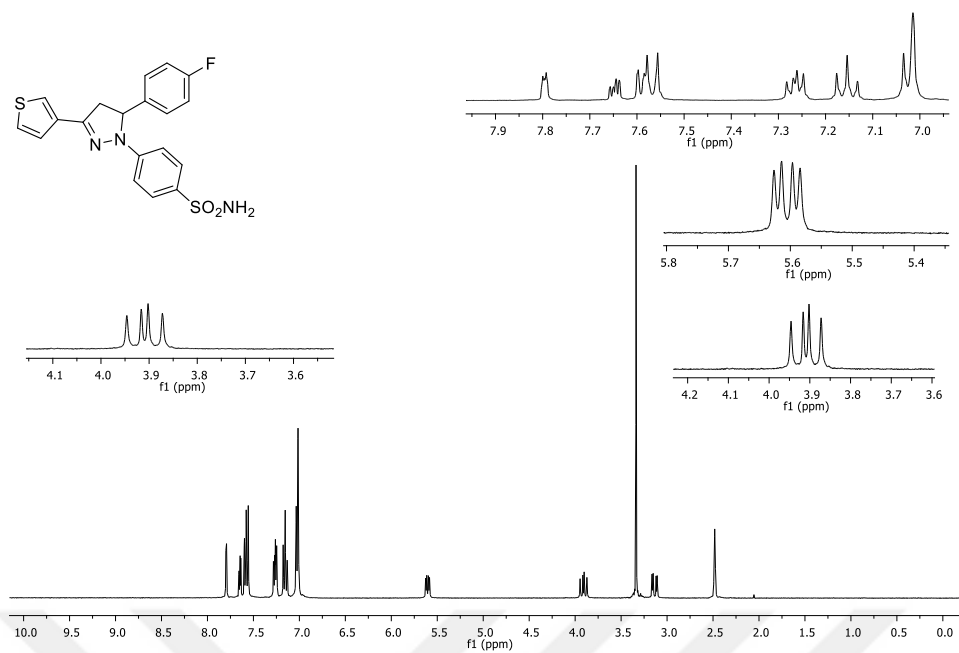
Şekil 4.253. Bileşik 85'in ^1H NMR spektrumu



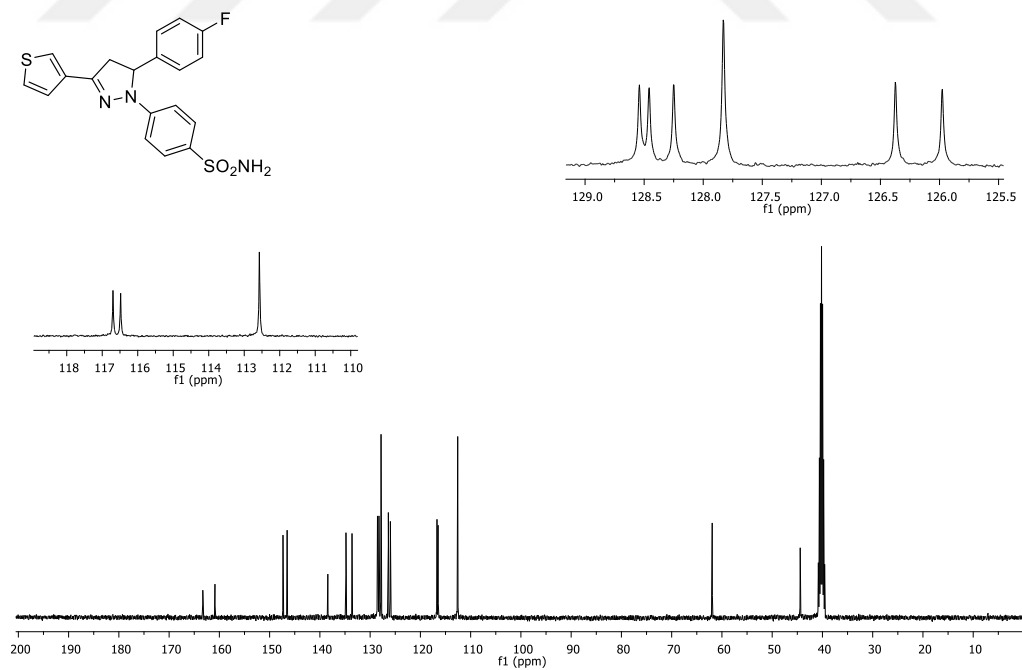
Şekil 4.254. Bileşik 85'in ^{13}C NMR spektrumu



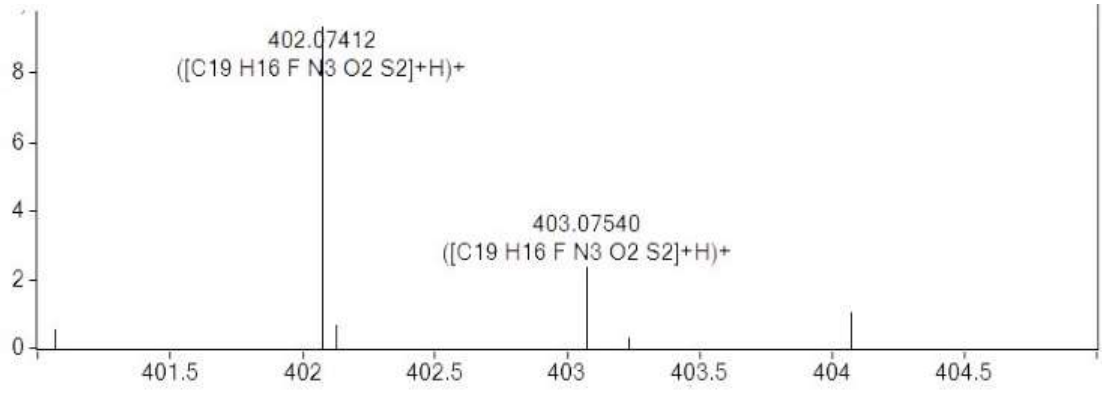
Şekil 4.255. Bileşik 85'in kütle spektrumu



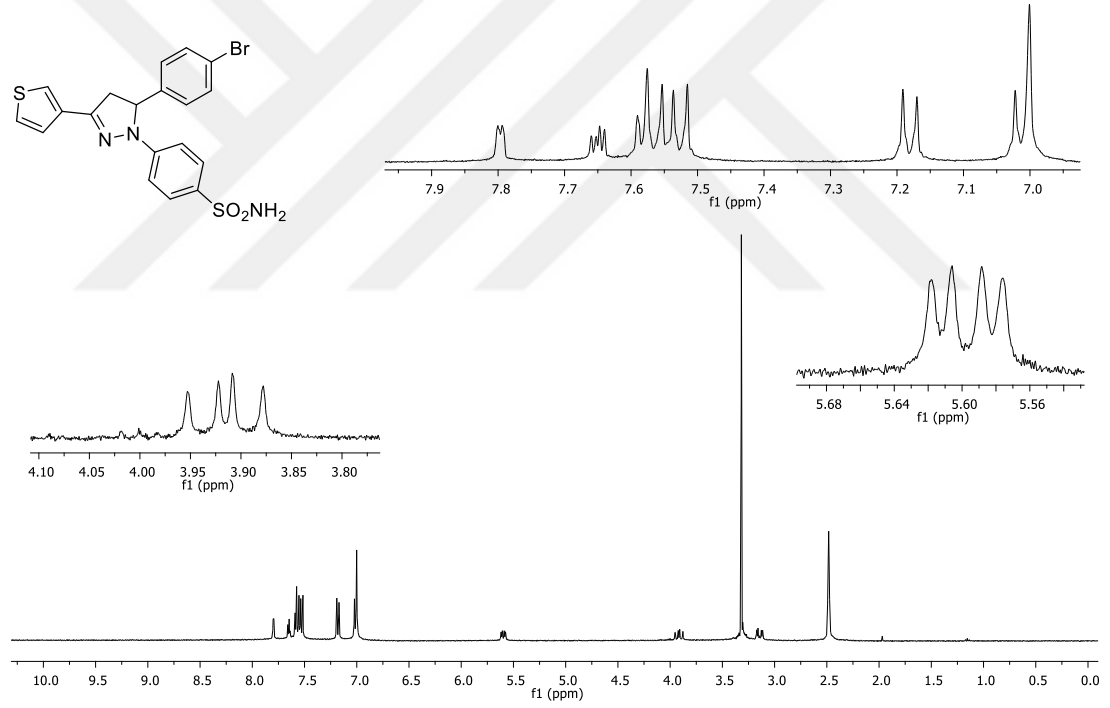
Şekil 4.256. Bileşik 86'nın ¹H NMR spektrumu



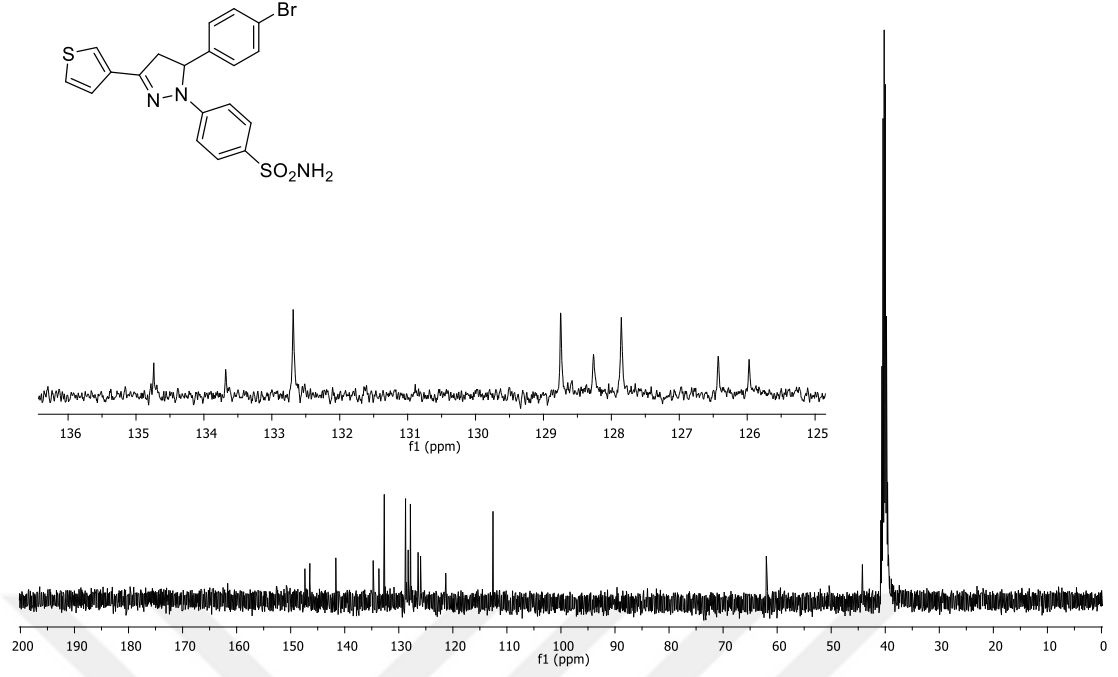
Şekil 4.257. Bileşik 86'nın ¹³C NMR spektrumu



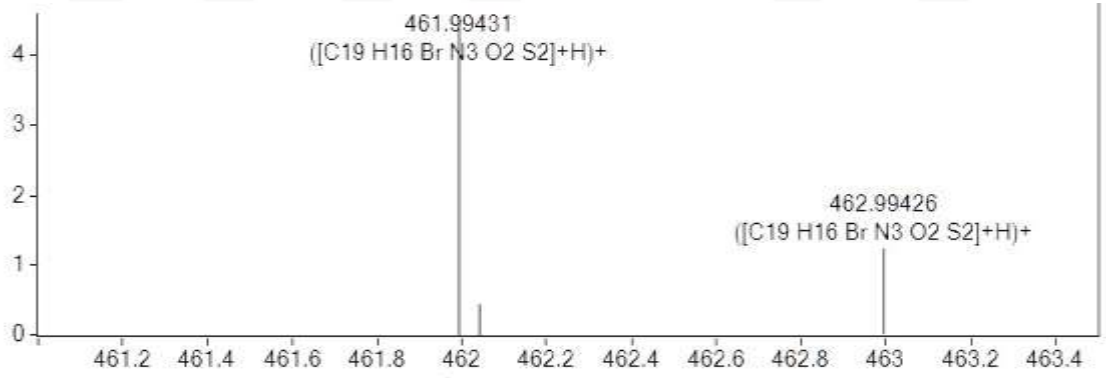
Şekil 4.258. Bileşik 86'nın kütle spektrumu



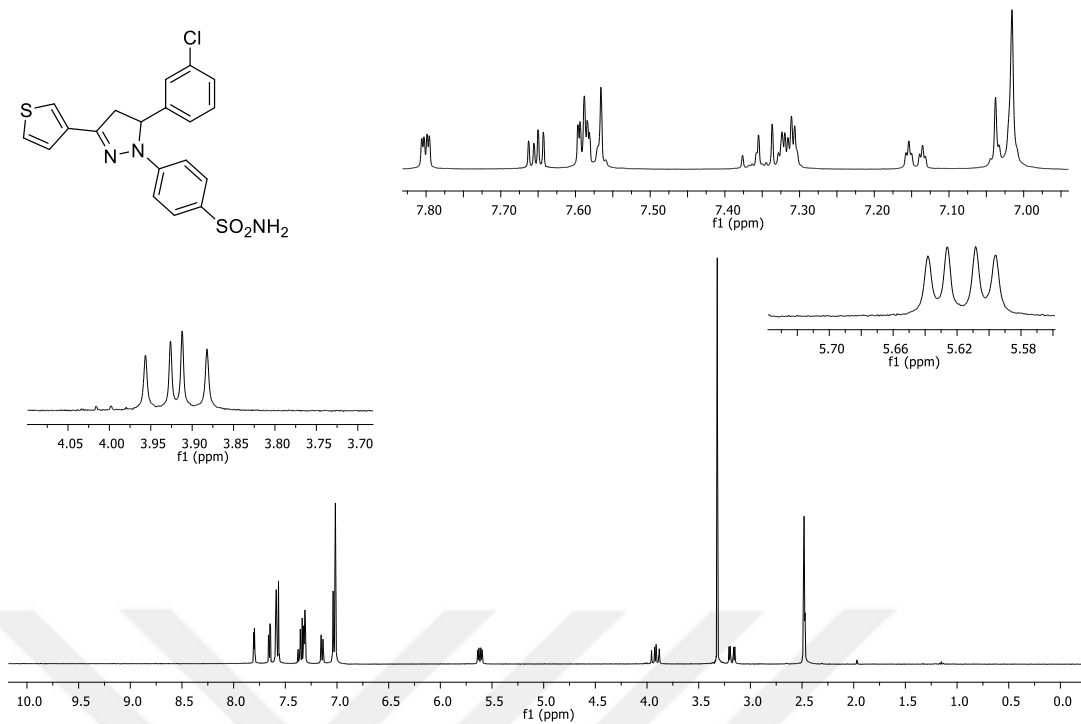
Şekil 4.259. Bileşik 87'nin ¹H NMR spektrumu



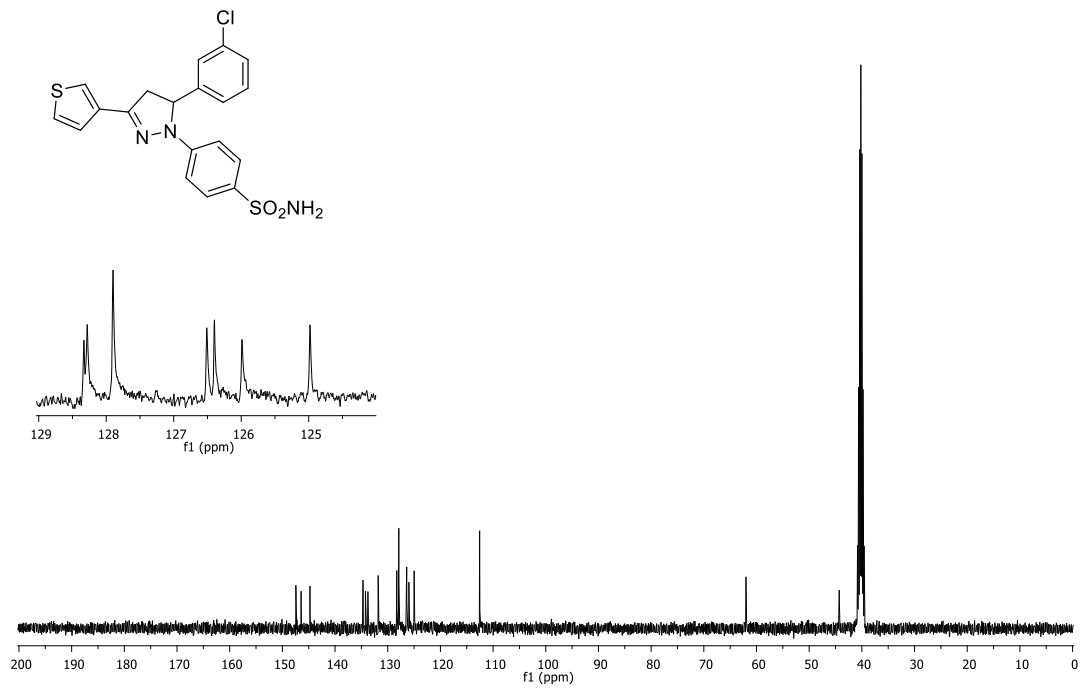
Şekil 4.260. Bileşik 87'nin ¹³C NMR spektrumu



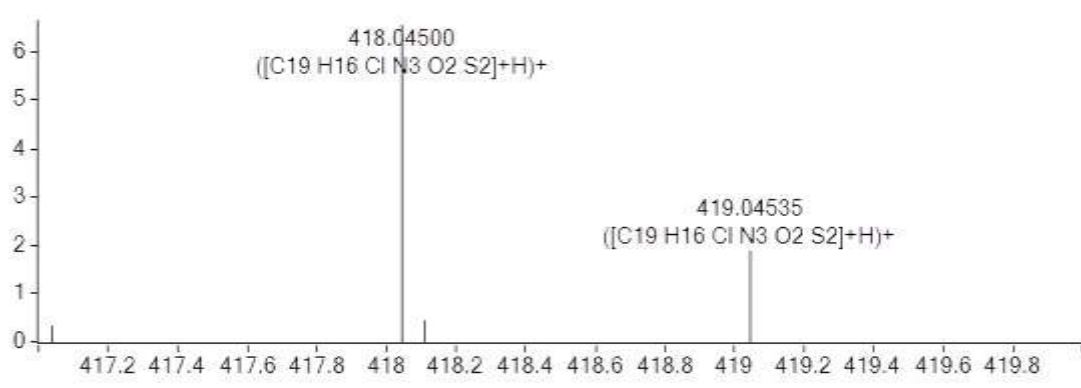
Şekil 4.261. Bileşik 87'nin kütle spektrumu



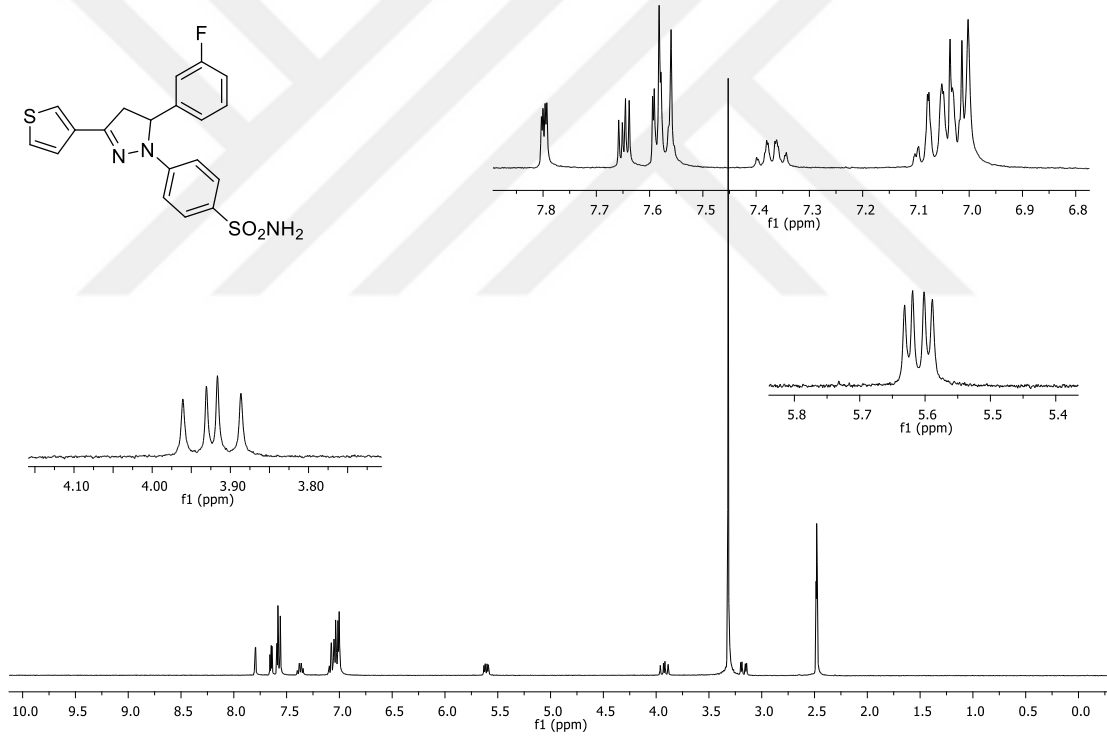
Şekil 4.262. Bileşik 88'in ¹H NMR spektrumu



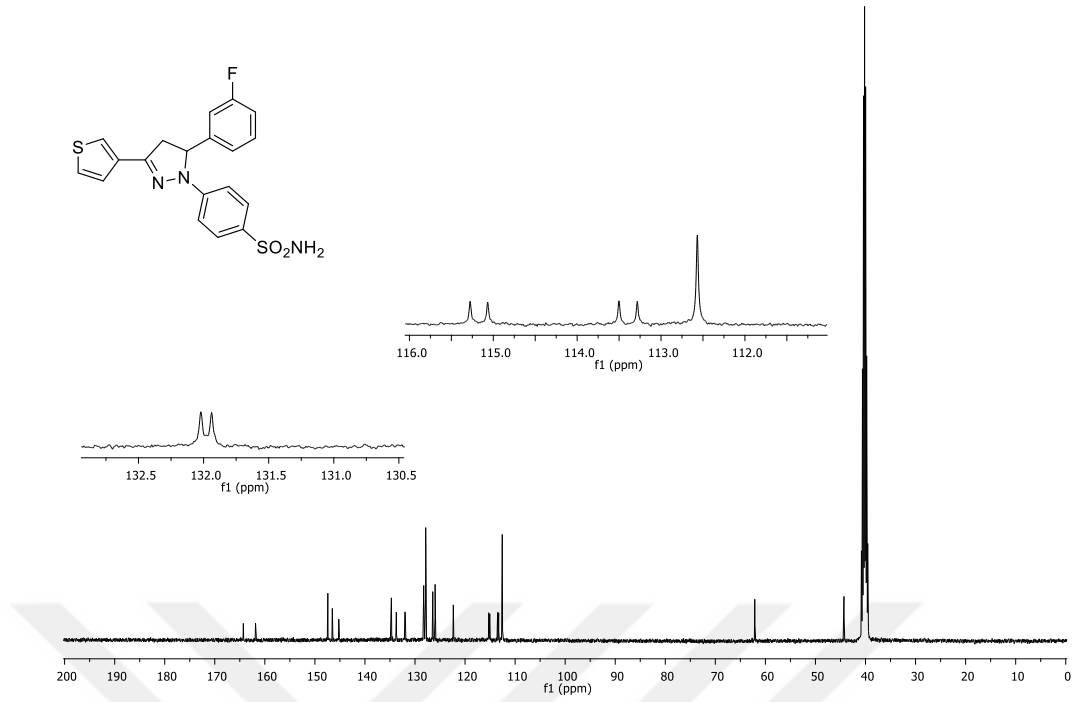
Şekil 4.263. Bileşik 88'in ¹³C NMR spektrumu



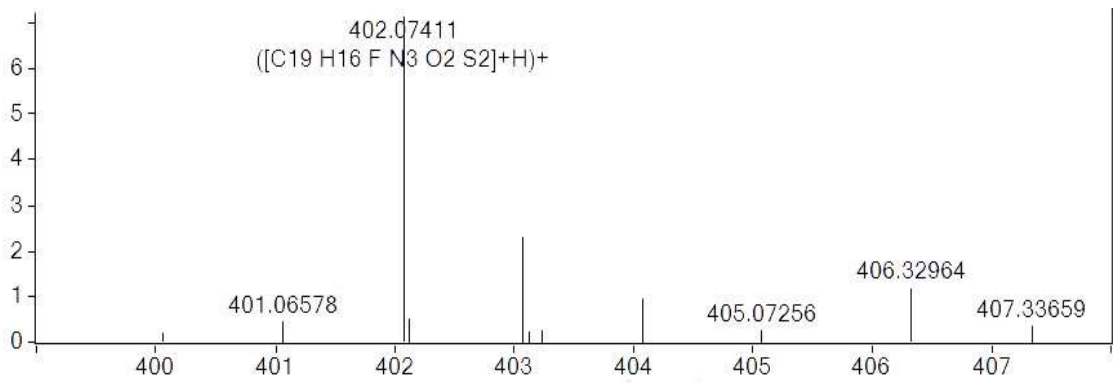
Şekil 4.264. Bileşik 88'in kütle spektrumu



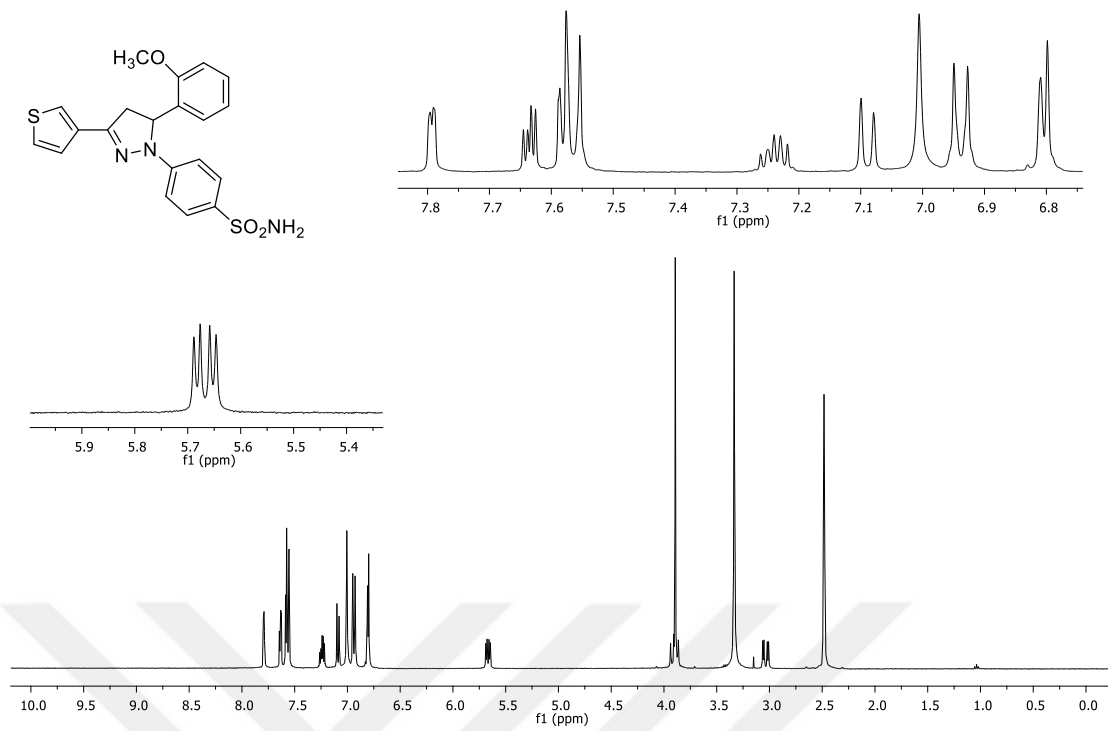
Şekil 4.265. Bileşik 89'un ¹H NMR spektrumu



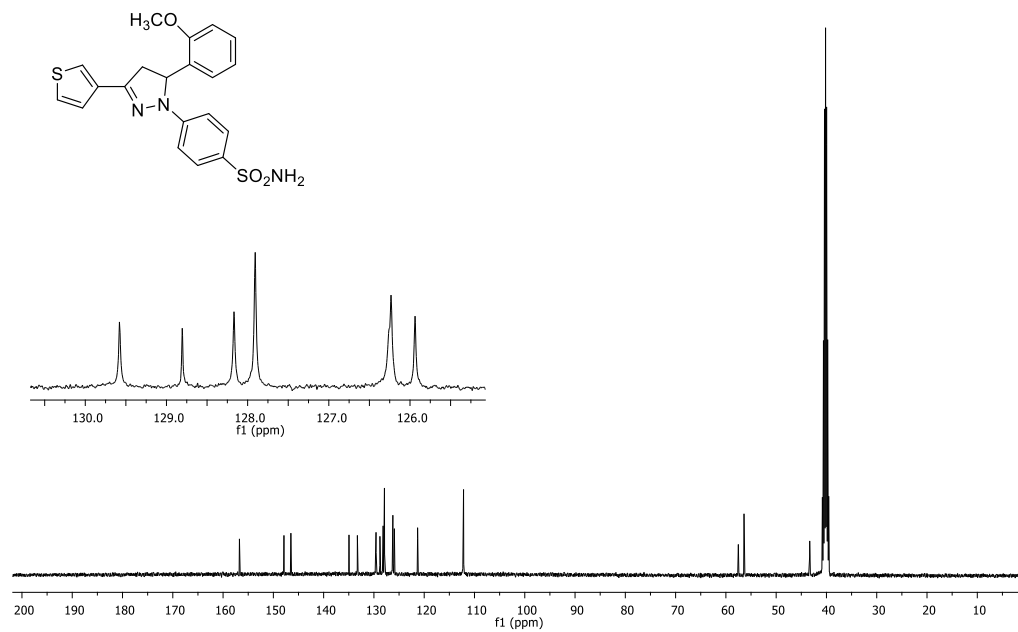
Şekil 4.266. Bileşik 89'un ¹³C NMR spektrumu



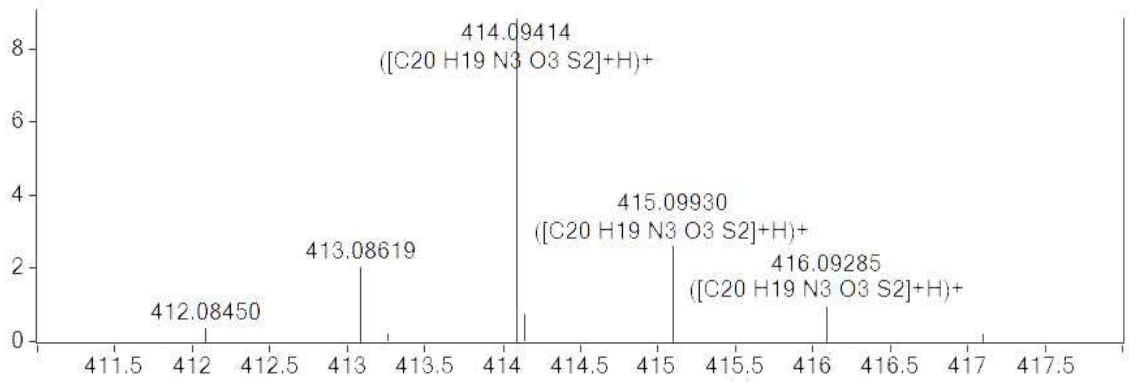
Şekil 4.267. Bileşik 89'un kütle spektrumu



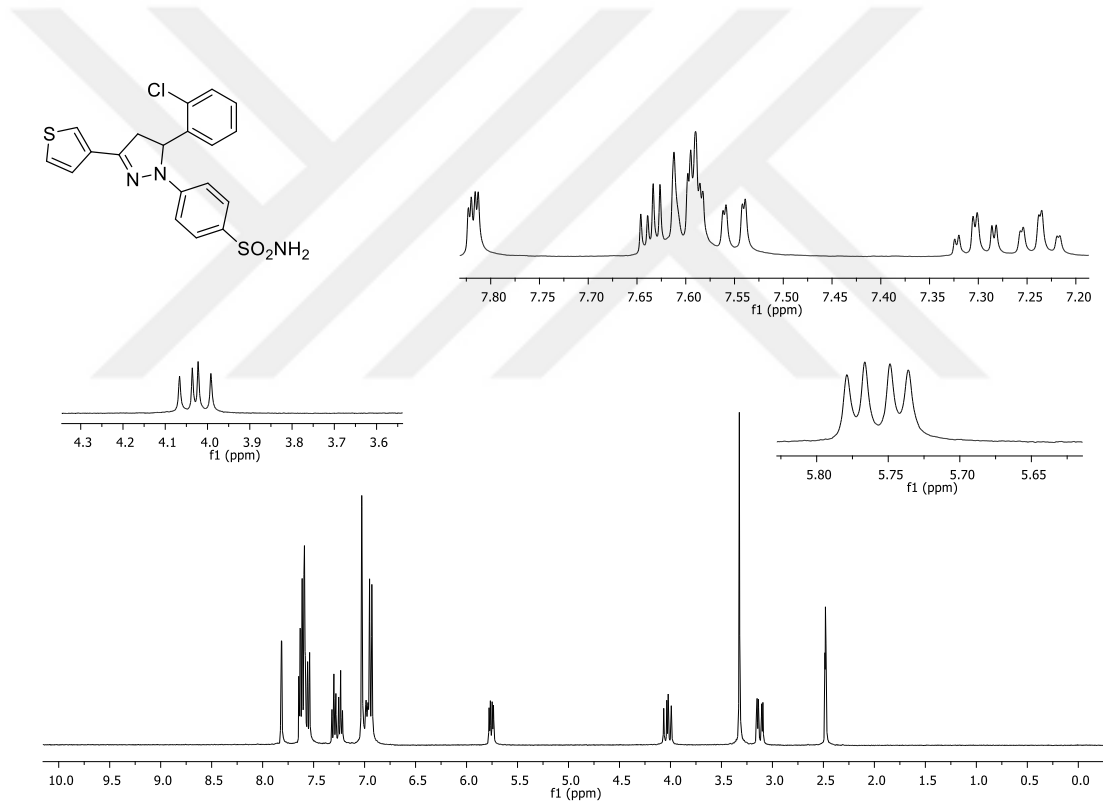
Şekil 4.268. Bileşik 90'ın ^1H NMR spektrumu



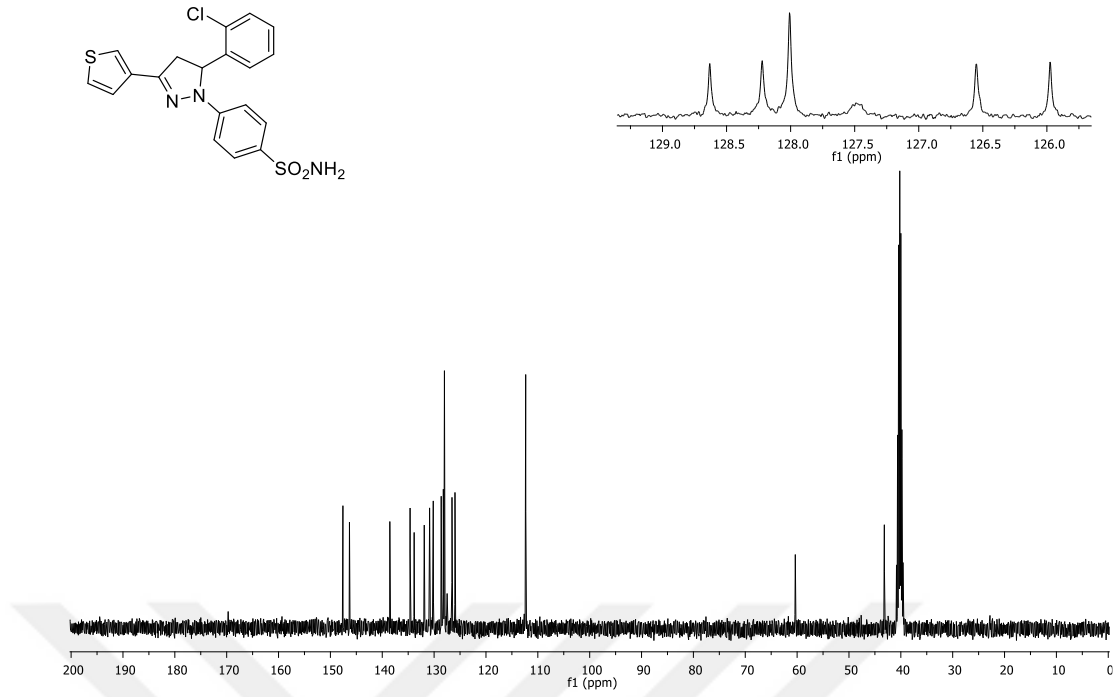
Şekil 4.269. Bileşik 90'ın ^{13}C NMR spektrumu



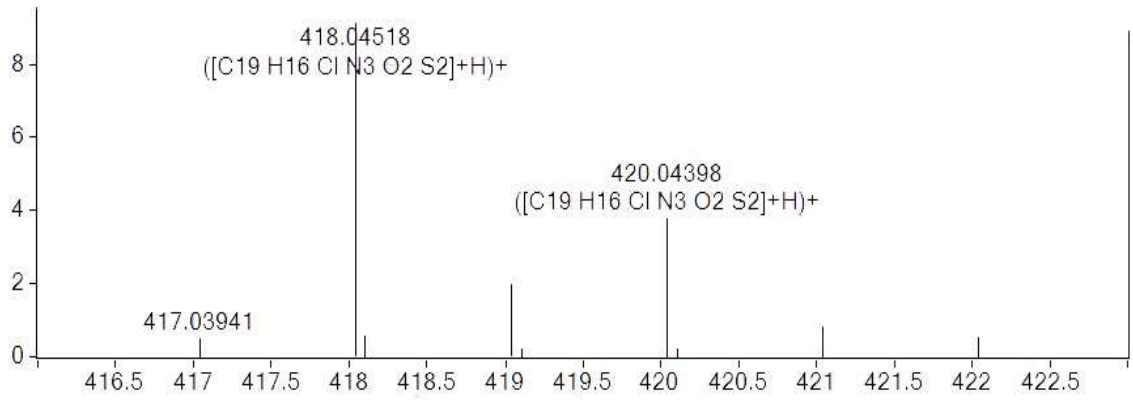
Şekil 4.270. Bileşik 90'nin kütle spektrumu



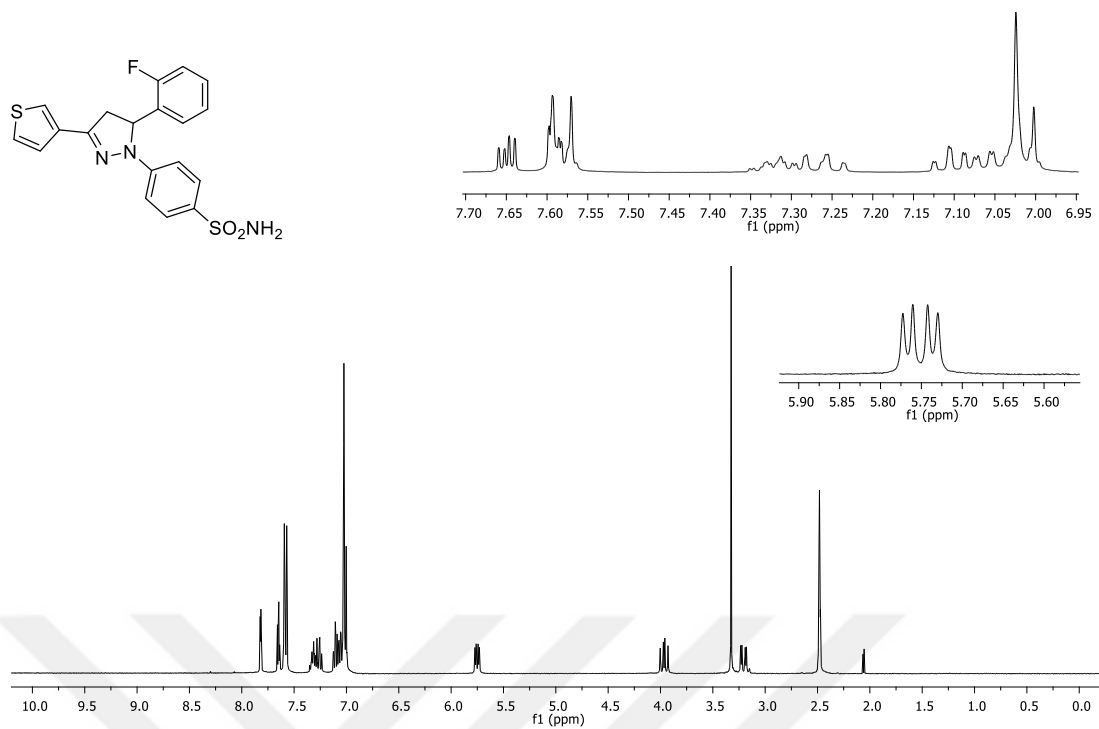
Şekil 4.271. Bileşik 91'in ^1H NMR spektrumu



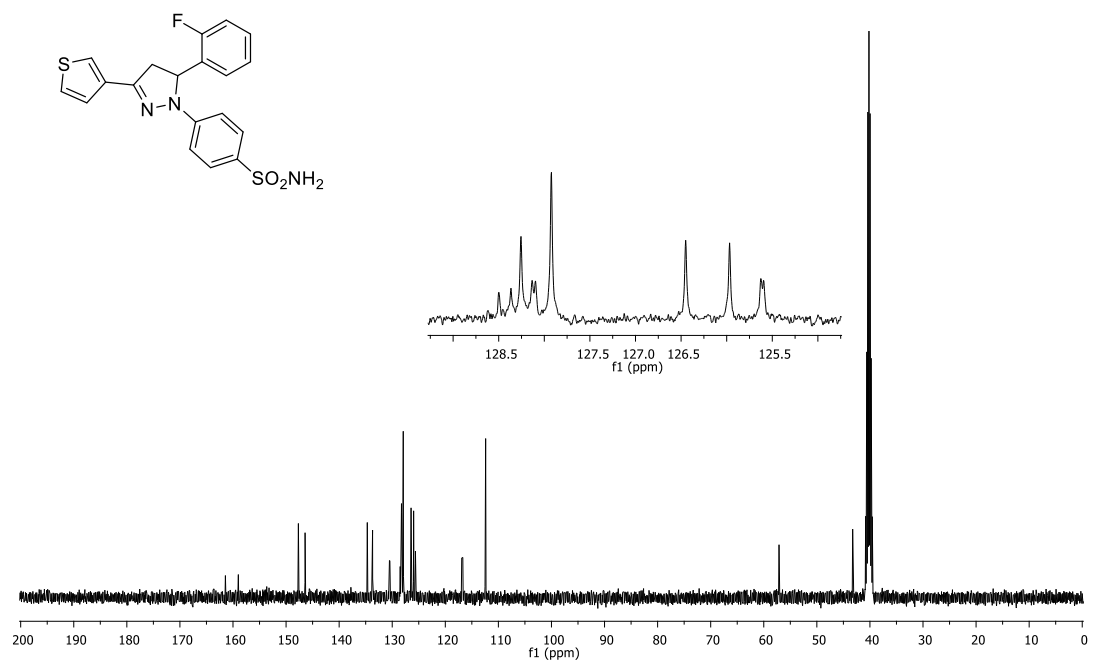
Şekil 4.272. Bileşik 91'in ¹³C NMR spektrumu



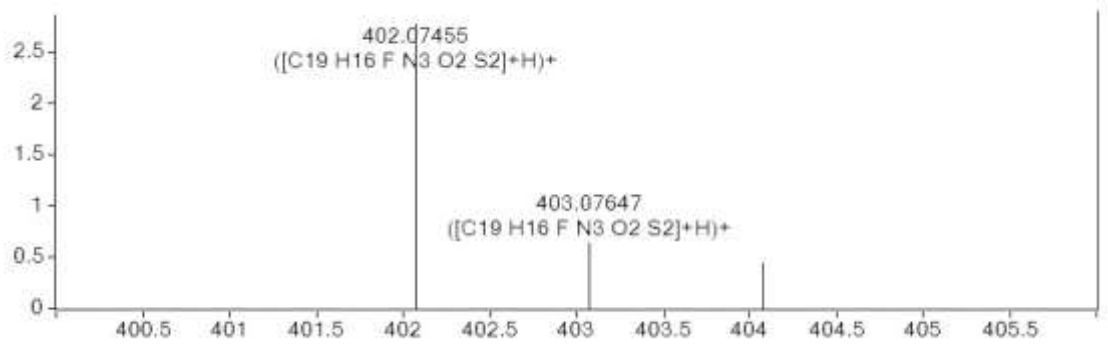
Şekil 4.273. Bileşik 91'in kütle spektrumu



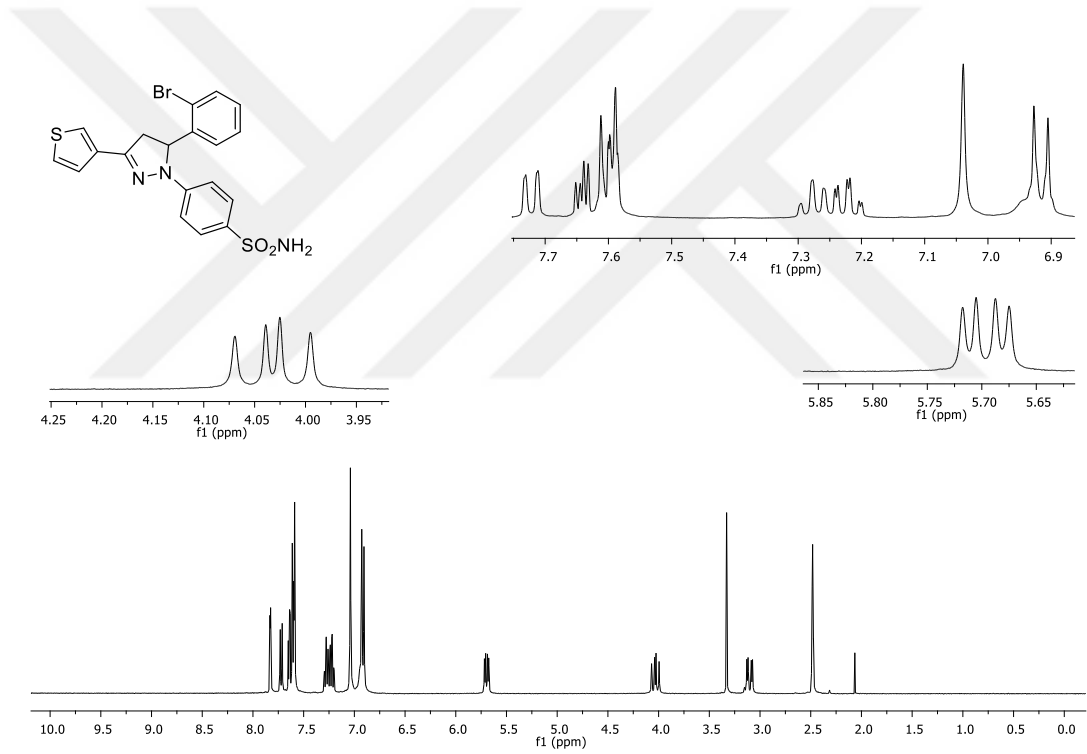
Şekil 4.274. Bileşik 92'nin ^1H NMR spektrumu



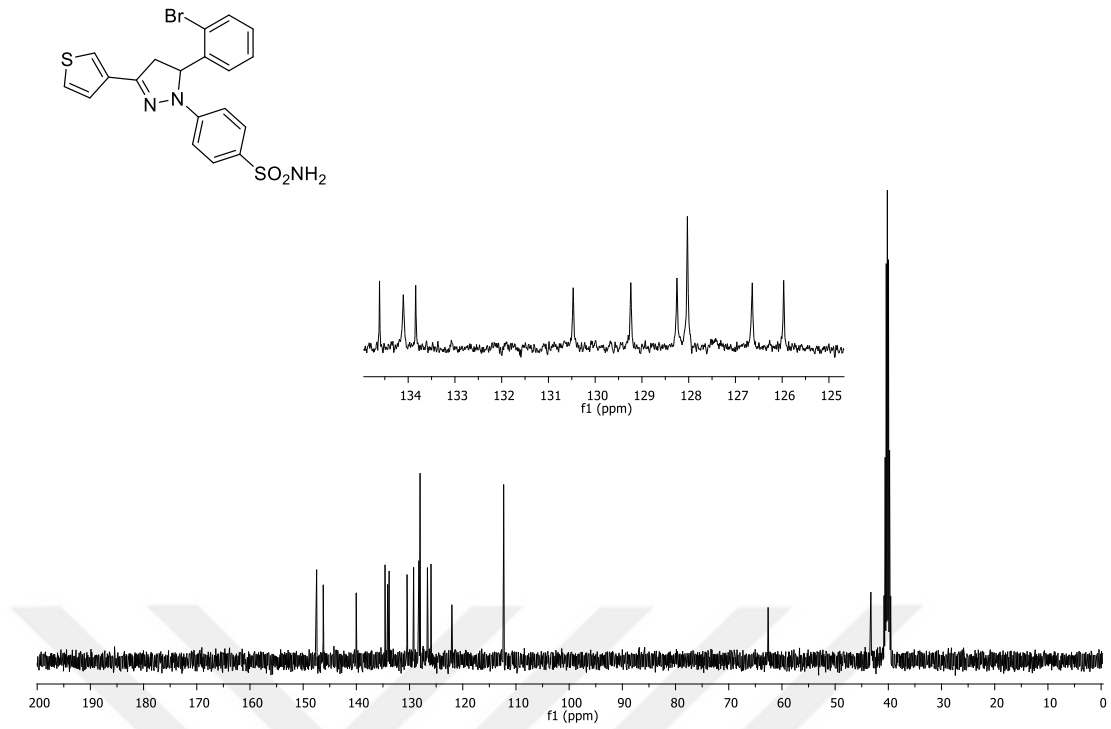
Şekil 4.275. Bileşik 92'nin ^{13}C NMR spektrumu



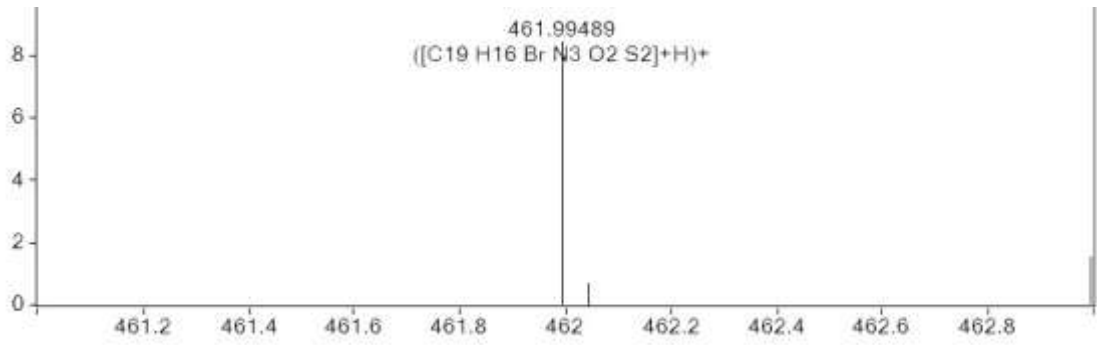
Şekil 4.276. Bileşik 92'nin kütle spektrumu



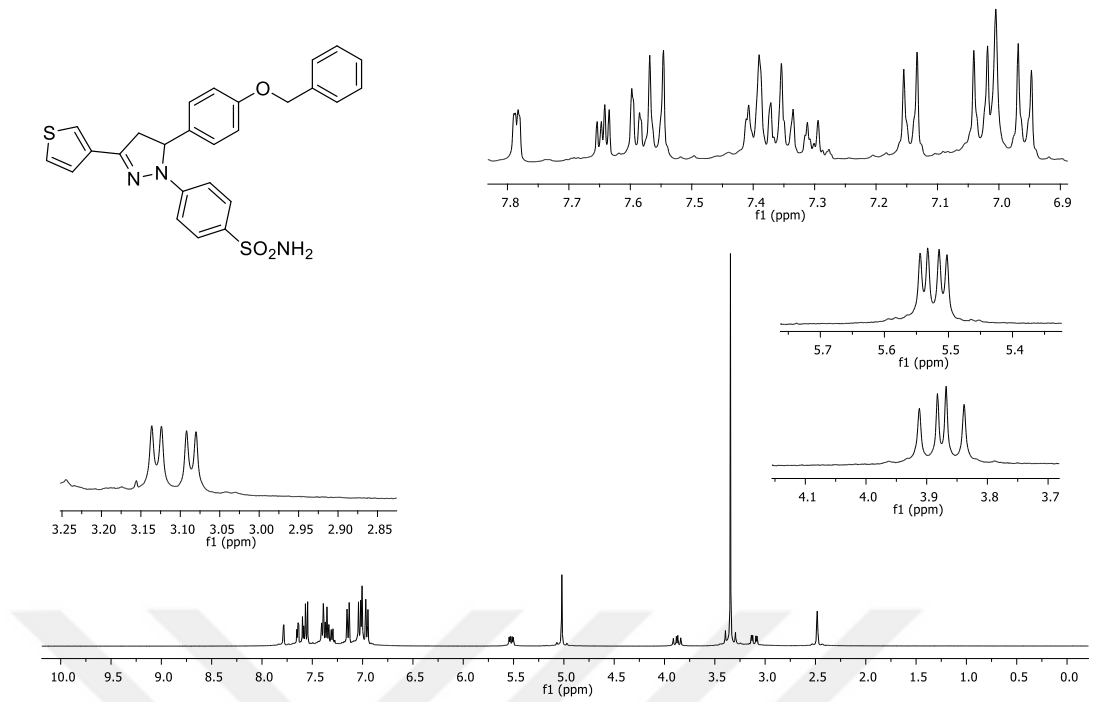
Şekil 4.277. Bileşik 93'ün ¹H NMR spektrumu



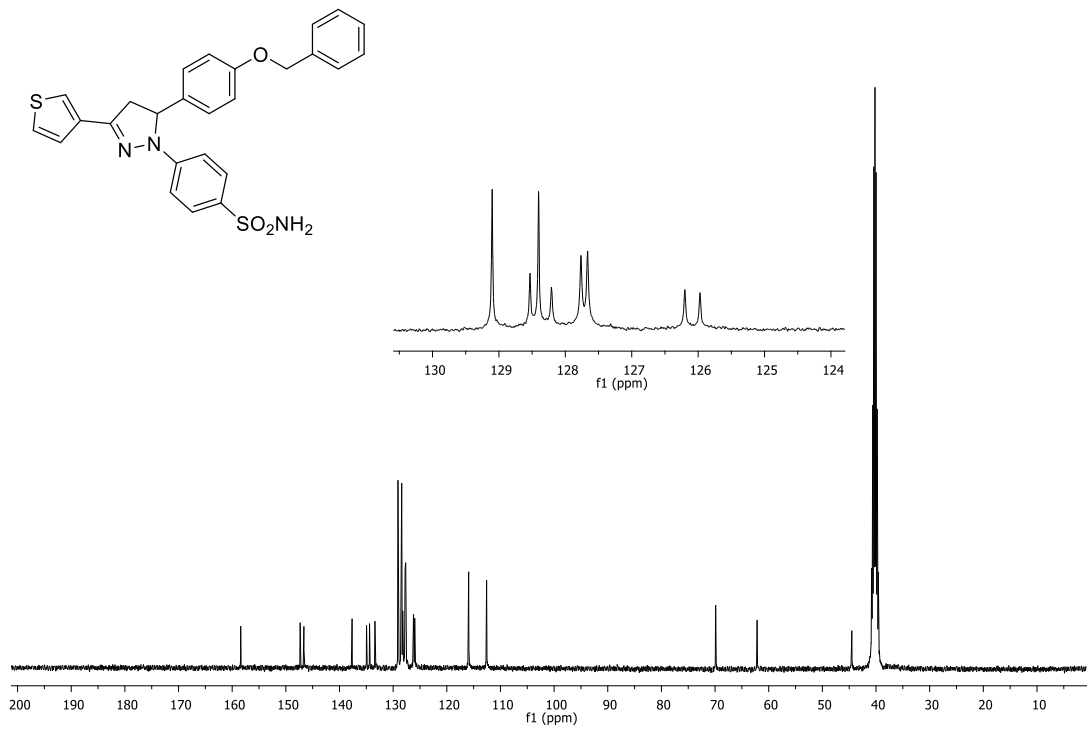
Şekil 4.278. Bileşik 93'ün ^{13}C NMR spektrumu



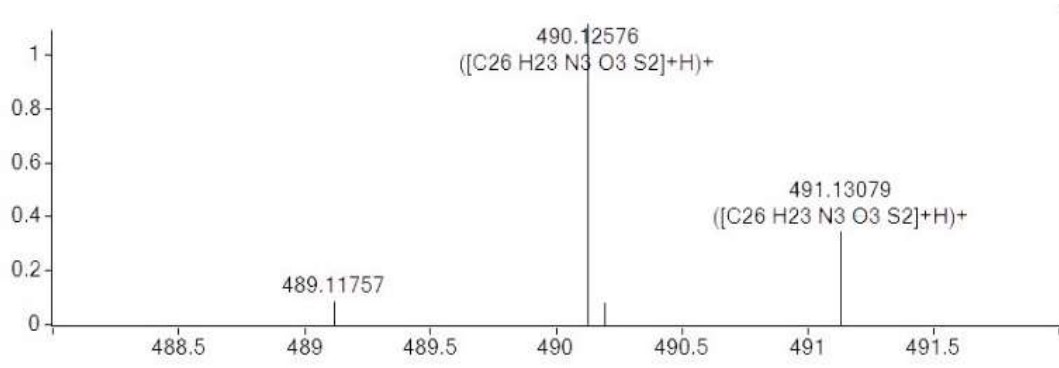
Şekil 4.279. Bileşik 93'ün kütle spektrumu



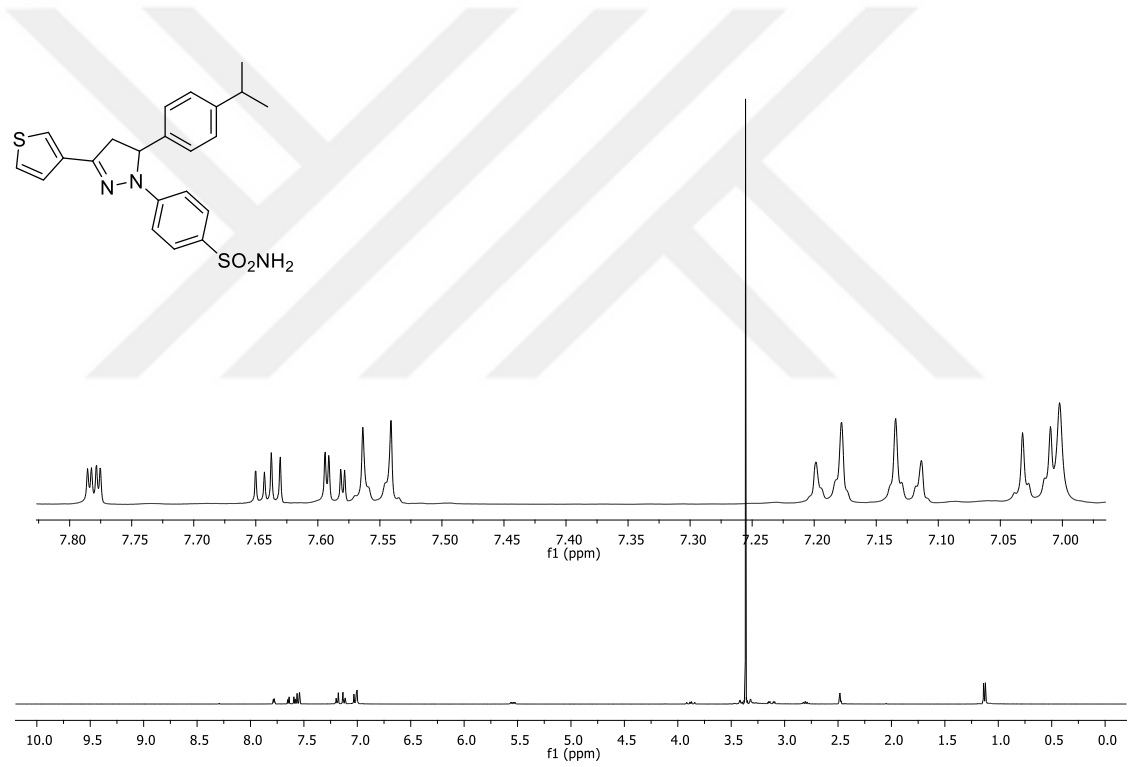
Şekil 4.280. Bileşik 94'ün ¹H NMR spektrumu



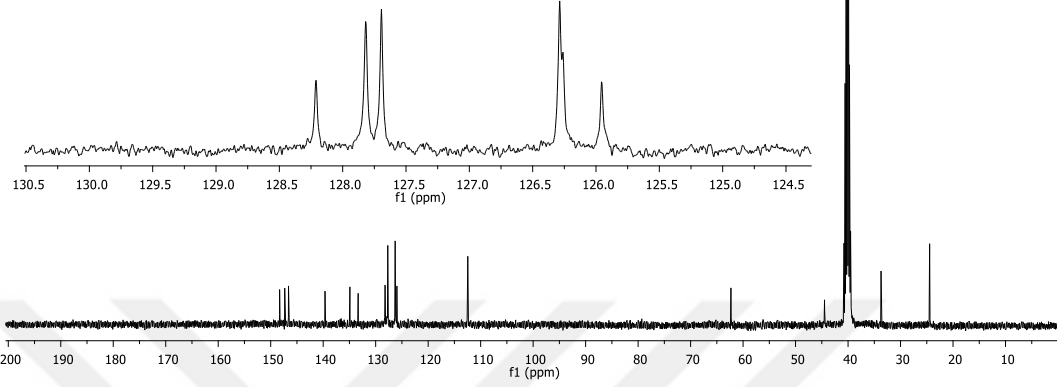
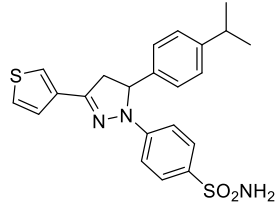
Şekil 4.281. Bileşik 94'ün ¹³C NMR spektrumu



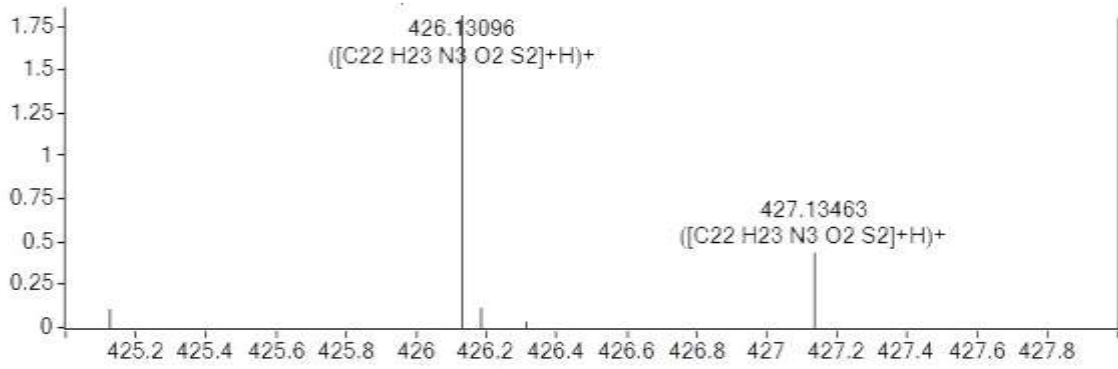
Şekil 4.282. Bileşik 94'ün kütle spektrumu



Şekil 4.283. Bileşik 95'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.284. Bileşik 95'in ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4.285. Bileşik 95'in kütle spektrumu

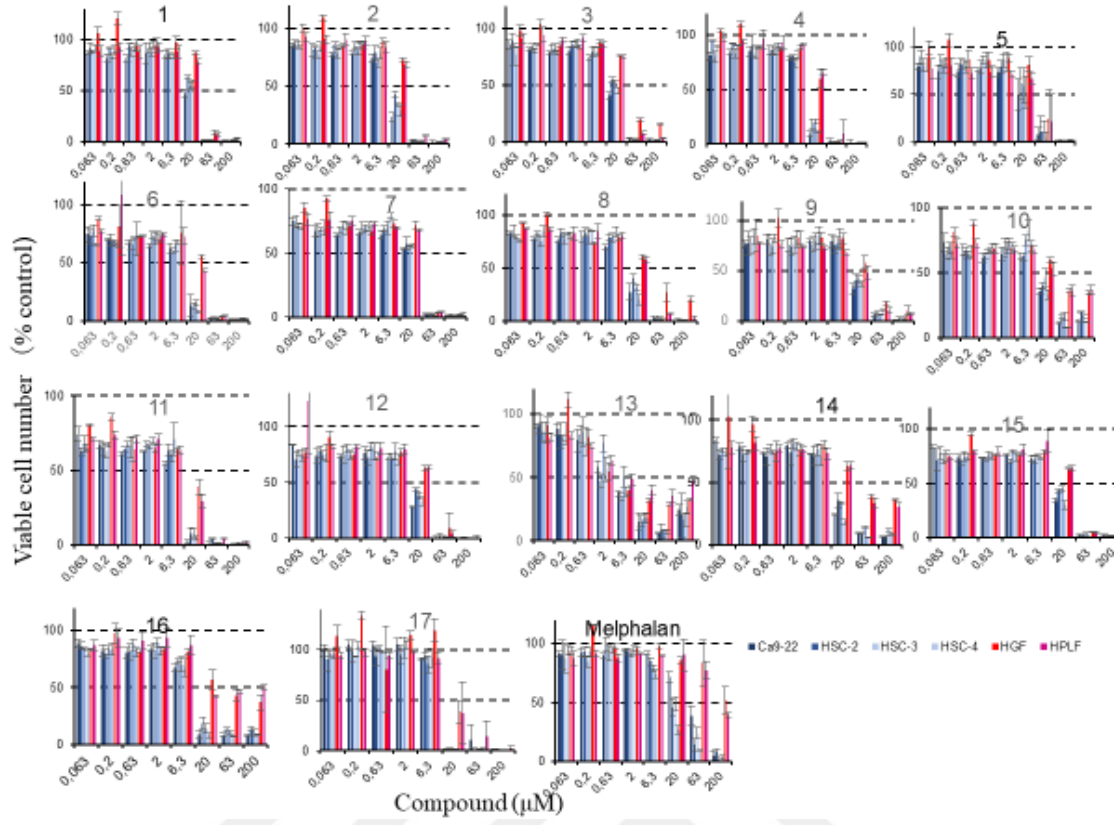
4.2. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Biyoaktivite Bulguları

4.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Sitotoksosite Sonuçları

5 seri bileşik sentezlenmiştir. 1. Seri' nin bileşikleri (1-17), insan Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil) oral hücre hatlarına karşı; 2. Seri (18-44), 3. Seri (45-65), 4. Seri (66-81) ve 5. Seri' nin bileşikleri (82-95) ise insan Ca9-22, HSC-2 hücre hatlarına karşı sitotoksiste açısından değerlendirilmiştir. Tüm bileşikler, normal hücreler olan HGF (gingival fibroblastlar) ve HPLF (peridontal ligament fibroblastlar) hücrelerine karşı da MTT yöntemi ile test edilmiş ve bileşiklere ait sitotoksosite verileri Tablo 4.6-4.10'da ve Şekil 4.286-4.300'de sunulmuştur.

Tablo 4.6. Seri 1, 1-17 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları

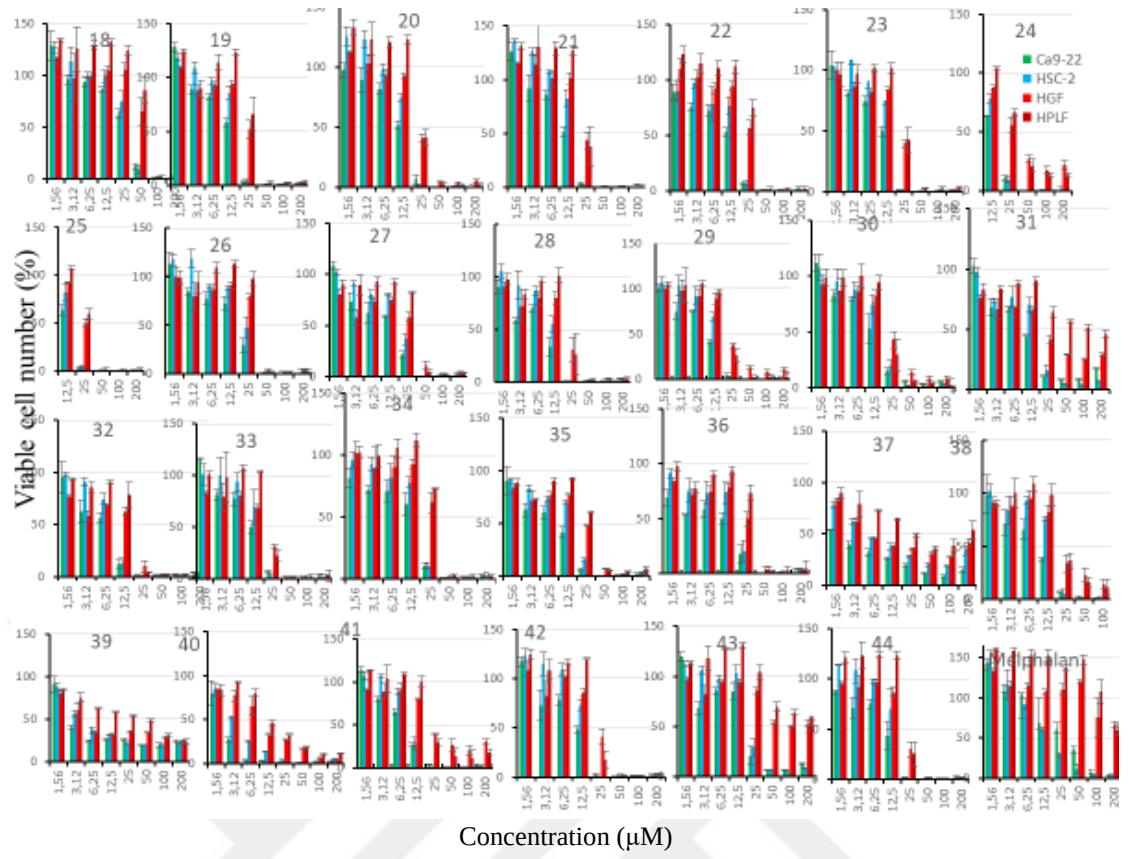
	CC ₅₀ (μM)											
	Kanser Hücre Hatları					Normal Hücreler						
	Ca9-22	HSC-2	HSC-3	HSC-4	Ort.	HGF	HPLF	Ort.	TS ₁	TS ₂	PSI ₁	PSI ₂
	(A)				(B)	(C)		(D)	(D/B)	(C/A)	100D/B ²	100C/A ²
1	19.3	29.0	24.8	24.0	24.3	40.4	37.0	38.7	1.6	2.1	6.6	10.8
2	12.9	17.3	13.9	14.2	14.6	34.1	33.2	33.7	2.3	2.6	15.8	20.5
3	16.4	24.0	21.7	18.0	20.0	39.6	35.8	37.7	1.9	2.4	9.4	14.7
4	12.0	12.9	12.5	12.5	12.5	27.4	31.7	29.6	2.4	2.3	19.0	19.0
5	20.0	29.5	27.9	21.8	24.8	43.4	35.6	39.5	1.6	2.2	6.4	10.9
6	9.7	9.4	11.4	10.3	10.2	25.0	16.8	20.9	2.0	2.6	20.1	26.6
7	22.6	25.5	24.8	24.7	24.4	33.9	32.0	33.0	1.4	1.5	5.5	6.6
8	12.7	16.4	14.6	13.6	14.3	33.0	26.7	29.9	2.1	2.6	14.5	20.5
9	14.8	16.2	17.0	16.0	16.0	28.6	18.6	23.6	1.5	1.9	9.2	13.1
10	12.9	14.0	18.1	15.3	15.1	37.6	27.6	32.6	2.2	2.9	14.3	22.6
11	7.6	9.7	15.2	10.7	10.8	14.0	11.8	12.9	1.2	1.8	11.1	24.2
12	13.3	16.7	15.9	13.9	15.0	30.4	29.5	30.0	2.0	2.3	13.4	17.2
13	3.6	1.9	6.7	3.7	4.0	3.4	6.0	4.7	1.2	0.9	29.7	26.2
14	12.7	14.5	14.8	11.9	13.5	43.3	39.4	41.4	3.1	3.4	22.8	26.8
15	14.4	16.7	17.9	13.6	15.7	29.6	30.0	29.8	1.9	2.1	12.2	14.3
16	10.4	12.2	11.2	10.4	11.1	41.5	17.8	29.7	2.7	4.0	24.3	38.4
17	12.5	12.9	12.1	12.6	12.5	18.1	16.8	17.5	1.4	1.4	11.1	11.6
Melfalan	48.7	18.6	19.5	8.2	23.8	200	160.0	180	7.6	4.1	31.9	8.4



Şekil 4.286. Seri 1, Bileşik 1-17'nin konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri

Tablo 4.7. Seri 2, 18-44 nolu bileşiklerin sitotoksisite sonuçları

	CC ₅₀ (µM)									
	Kanser Hücre Hatları			Normal Hücreler			TS ₁	TS ₂	PSİ ₁	PSİ ₂
	Ca9-22	HSC-2	Ort.	HGF	HPLF	Ort.				
	(A)		(B)	(C)		(D)	(D/B)	(C/A)	(100D/B ²)	(100C/A ²)
18	31.4	34.5	33.0	61.9	70.8	66.4	2.0	2.0	6.1	6.3
19	14.4	18.0	16.2	26.0	31.3	28.7	1.8	1.8	10.9	12.5
20	12.8	16.7	14.8	22.8	23.6	23.2	1.6	1.8	10.7	13.9
21	13.0	17.6	15.3	23.7	23.3	23.5	1.5	1.8	10.0	14.0
22	13.3	17.2	15.3	28.1	33.6	30.9	2.0	2.1	13.3	15.9
23	12.5	16.8	14.7	22.2	23.3	22.8	1.6	1.8	10.6	14.2
24	15.6	17.6	16.6	30.2	34.2	32.2	1.9	1.9	11.7	12.4
25	15.4	17.7	16.6	25.0	29.2	27.1	1.6	1.6	9.9	10.5
26	19.0	24.4	21.7	34.9	37.5	36.2	1.7	1.8	7.7	9.7
27	15.5	21.0	18.3	29.3	35.4	32.4	1.8	1.9	9.7	12.2
28	9.6	13.1	11.4	20.2	21.0	20.6	1.8	2.1	16.0	21.9
29	11.0	16.1	13.6	22.1	20.8	21.5	1.6	2.0	11.7	18.3
30	13.5	18.2	15.9	22.8	21.1	22.0	1.4	1.7	8.7	12.5
31	11.1	17.1	14.1	20.5	133.3	76.9	5.5	1.8	38.7	16.6
32	7.2	8.7	8.0	15.6	17.2	16.4	2.1	2.2	25.9	30.1
33	12.5	16.2	14.4	18.8	20.7	19.8	1.4	1.5	9.6	12.0
34	15.0	17.6	16.3	29.9	33.3	31.6	1.9	2.0	11.9	13.3
35	9.7	17.1	13.4	24.1	30.0	27.1	2.0	2.5	15.1	25.6
36	12.5	18.0	15.3	25.0	33.6	29.3	1.9	2.0	12.6	16.0
37	2.0	5.5	3.8	5.5	24.2	14.9	4.0	2.8	105.6	137.5
38	9.8	17.1	13.5	20.8	22.3	21.6	1.6	2.1	11.9	21.7
39	2.8	4.2	3.5	4.4	45.0	24.7	7.1	1.6	201.6	56.1
40	2.4	3.4	2.9	9.2	11.8	10.5	3.6	3.8	124.7	159.2
41	8.7	10.3	9.5	21.6	21.4	21.5	2.3	2.5	23.8	28.5
42	12.3	16.4	14.4	22.5	21.0	21.8	1.5	1.8	10.6	14.9
43	19.3	21.5	20.4	100.0	>200	>150	>7.4	5.2	>36.0	26.8
44	11.3	16.1	13.7	20.6	21.9	21.3	1.6	1.8	11.3	16.1
Melfalan	35.6	16.5	26.1	>200	>200	>200	>7.7	>5.6	>29.5	>15.8

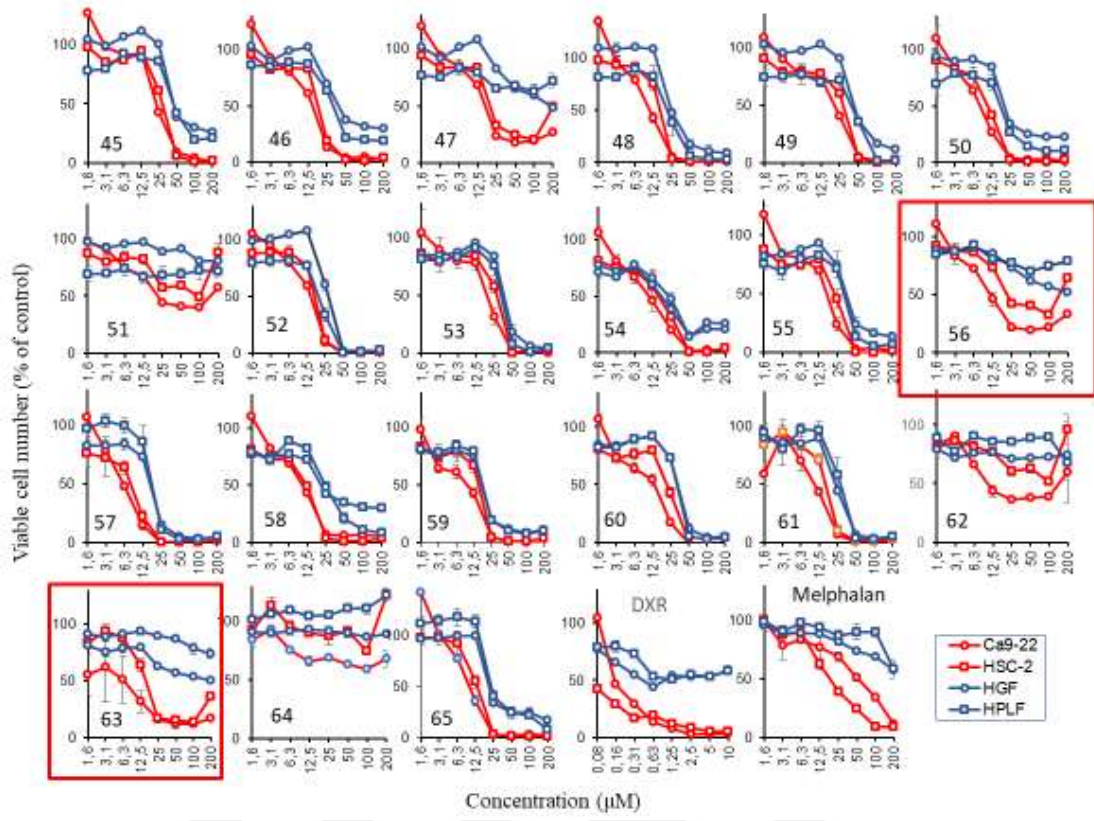


Şekil 4.287. Seri 2, Bileşik 18-44'ün konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri

Tablo 4.8. Seri 3, 45-65 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları

	CC ₅₀ (µM)									
	Kanser Hücre Hatları			Normal Hücreler						
	Ca9-22	HSC-2	Ort.	HGF	HPLF	Ort.	TS ₁	TS ₂	PSI ₁	PSI ₂
	(A)		(B)	(C)		(D)	(D/B)	(C/A)	100D/B ²	100C/A ²
45	23.2	30.0	26.6	45.5	45.5	45.5	1.7	2.0	6.4	8.5
46	15.4	18.9	17.2	39.8	33.3	36.6	2.1	2.6	12.4	16.8
47	17.6	20.8	19.2	183.0	>200	>192	>10.0	10.4	>51.9	59.1
48	11.3	16.8	14.1	24.4	21.6	23.0	1.6	2.2	11.7	19.1
49	21.7	29.8	25.8	43.6	40.0	41.8	1.6	2.0	6.3	9.3
50	8.6	11.2	9.9	21.0	18.3	19.7	2.0	2.4	20.0	28.4
51	21.7	95.0	58.4	>200	>200	>200	>3.4	>9.2	>5.9	>42.5
52	15.0	17.6	16.3	29.3	20.1	24.7	1.5	2.0	9.3	13.0
53	19.9	28.4	24.2	37.7	34.0	35.9	1.5	1.9	6.1	9.5
54	11.4	16.7	14.1	18.8	23.6	21.2	1.5	1.6	10.7	14.5
55	17.9	23.5	20.7	37.3	34.3	35.8	1.7	2.1	8.4	11.6
56	11.6	21.8	16.7	>200	>200	>200	>12.0	>17.2	>71.7	>148.6
57	6.0	8.4	7.2	17.3	18.5	17.9	2.5	2.9	34.5	48.1
58	10.9	12.3	11.6	21.7	24.3	23.0	2.0	2.0	17.1	18.3
59	10.2	15.9	13.1	18.0	18.5	18.3	1.4	1.8	10.7	17.3
60	13.9	22.6	18.3	34.4	33.5	34.0	1.9	2.5	10.2	17.8
61	11.0	16.8	13.9	23.3	28.6	26.0	1.9	2.1	13.4	19.3
62	10.9	>200	>105	>200	>200	>200	><1.9	>18.3	><1.8	>168.3
63	6.6	16.2	11.4	>200	>200	>200	17.5	30.3	>153.9	>459.1
64	>200	>200	>200	>200	>200	>200	><1	><1	><0.5	><0.5
65	10.4	13.7	12.1	21.8	23.3	22.6	1.9	2.1	15.5	20.2
DXR	0.15	0.08	0.12	>10	>10	>10	>87	>67	>75614	>44444
Melfalan	52.9	19.3	36.1	>200	>200	>200	>5.5	>3.8	>15.3	>7.1

DXR: Doksorubisin



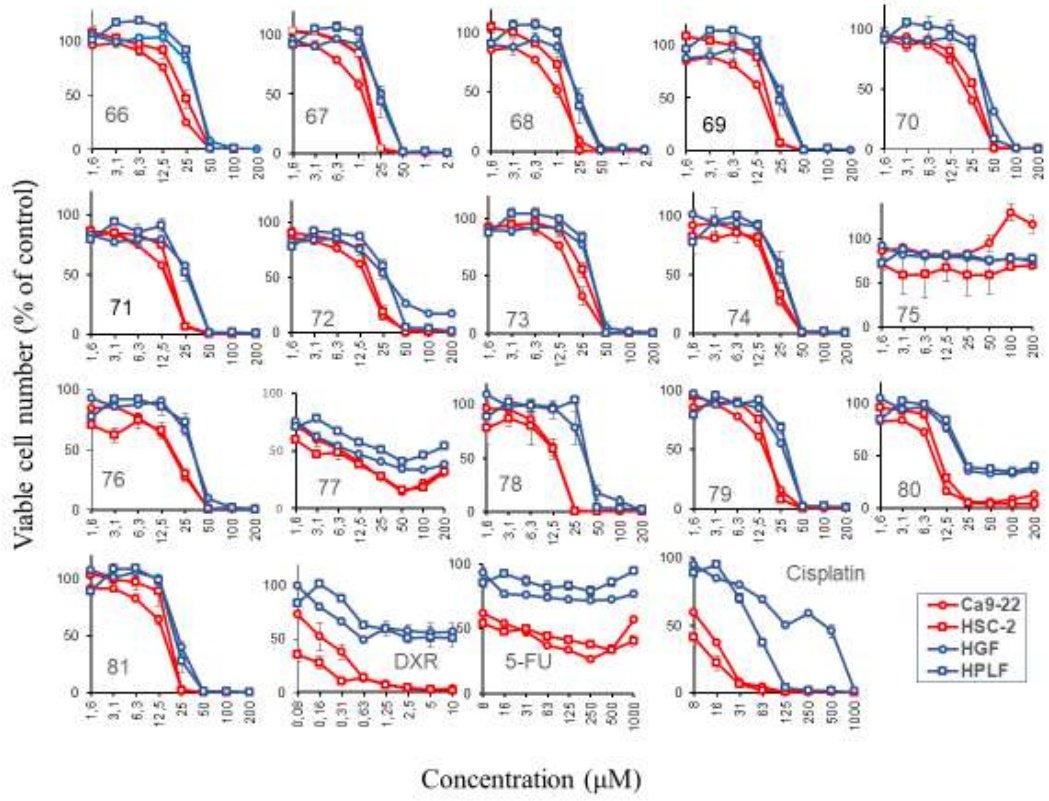
Şekil 4.288. Seri 3, Bileşik 45-65'in konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri

Tablo 4.9. Seri 4, 66-81 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları

	CC ₅₀ (µM)									
	Kanser Hücre Hatları			Normal Hücreler			TS ₁ (D/B)	TS ₂ (C/A)	PSİ ₁ (100D/B ²)	PSİ ₂ (100C/A ²)
	Ca9-22 (A)	HSC-2	Ort. (B)	HGF (C)	HPLF	Ort. (D)				
66	18.8	23.9	21.4	36.0	36.5	36.3	1.7	1.9	8.0	10.2
67	14.4	17.8	16.1	25.0	23.5	24.3	1.5	1.7	9.4	12.1
68	12.8	16.5	14.7	23.5	22.6	23.1	1.6	1.8	10.7	14.3
69	15.2	18.4	16.8	28.5	24.6	26.6	1.6	1.9	9.4	12.3
70	21.3	27.3	24.3	41.8	37.3	39.6	1.6	2.0	6.7	9.2
71	14.5	17.0	15.8	28.2	26.0	27.1	1.7	1.9	10.9	13.4
72	15.7	18.3	17.0	28.7	29.5	29.1	1.7	1.8	10.1	11.6
73	19.9	27.3	23.6	34.4	34.9	34.7	1.5	1.7	6.2	8.7
74	19.3	20.6	20.0	28.9	26.4	27.7	1.4	1.5	6.9	7.8
75	200	200	200	200	200.0	200	1.0	1.0	0.5	0.5
76	17.0	18.1	17.6	32.0	33.0	32.5	1.9	1.9	10.6	11.1
77	7.4	2.8	5.1	9.9	27.5	18.7	3.7	1.3	71.9	18.1
78	14.6	14.4	14.5	36.7	38.5	37.6	2.6	2.5	17.9	17.2
79	15.6	17.2	16.4	27.4	31.8	29.6	1.8	1.8	11.0	11.3
80	8.8	10.3	9.6	20.7	21.9	21.3	2.2	2.4	23.4	26.7
81	15.2	18.1	16.7	22.7	21.1	21.9	1.3	1.5	7.9	9.8
DXR	0.2	0.1	0.1	200	200	200	1581.0	1142.9	1249824.2	653061.2
5-FU	25.8	12.6	19.2	1000	1000	1000	52.1	38.8	271.3	150.2
Sisplatin	11.5	7.8	9.7	125.0	50.6	87.8	9.1	10.9	94.3	94.5

DXR: Doksorubisin

5-FU: 5-Florourasil



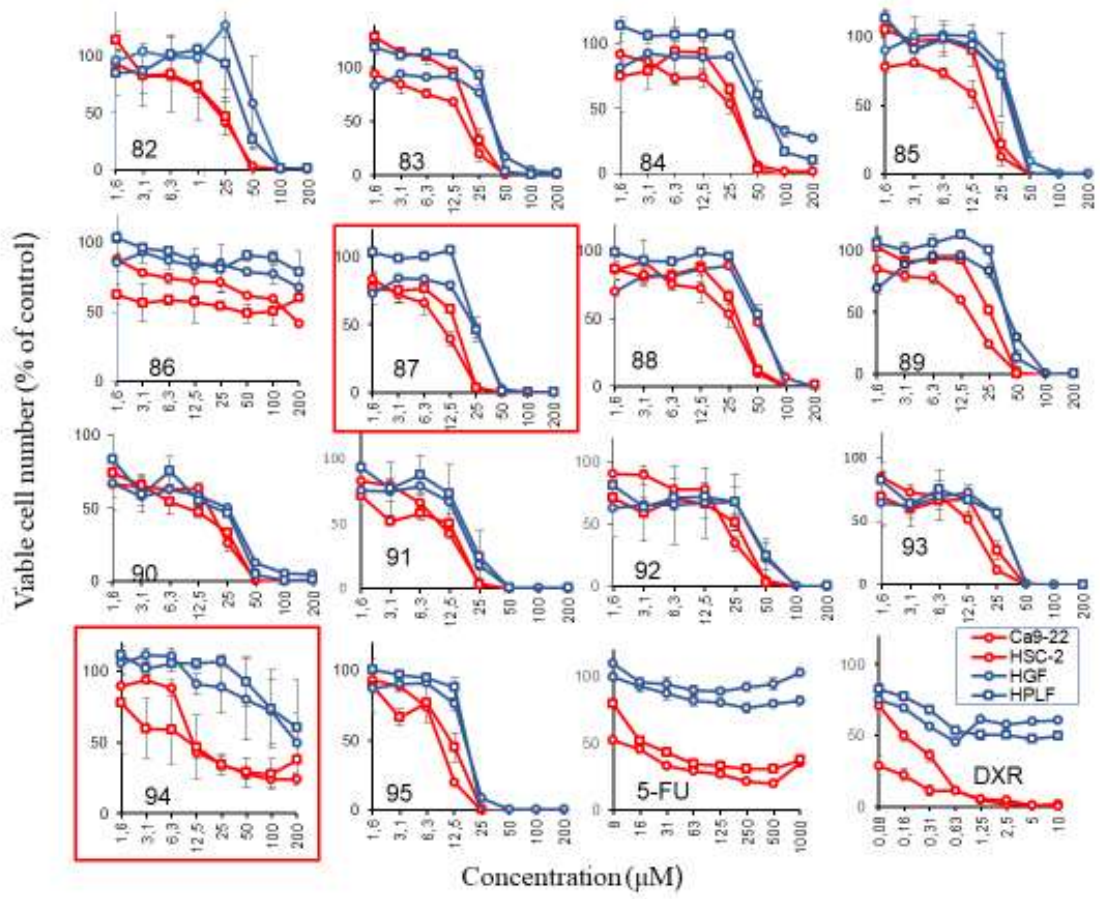
Şekil 4.289. Seri 4, Bileşik 66-81'in konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri

Tablo 4.10. Seri 5, 82-95 nolu bileşiklerin sitotoksosite sonuçları

	Kanser Hücre Hatları			CC ₅₀ (μ M)	Normal Hücreler			TS ₁	TS ₂	PSİ ₁ (100D/B ²)	PSİ ₂ (100C/A ²)
	Ca9-22	HSC-2	Ort.		HGF	HPLF	Ort.				
	(A)		(B)		(C)		(D)	(D/B)	(C/A)		
82	21.6	20.5	21.05		59	41.3	50.15	2.4	2.7	11.3	12.6
83	17	21.5	19.25		35.8	36.8	36.3	1.9	2.1	9.8	12.4
84	26.6	30.7	28.65		47.7	61.6	54.65	1.9	1.8	6.7	6.7
85	14.7	19.7	17.2		35.4	32.6	34	2.0	2.4	11.5	16.4
86	150	45	97.5		>200	>200	>200	>2.1	>1.3	>2.1	>0.9
87	10	14.9	12.45		23.5	23.9	23.7	1.9	2.4	15.3	23.5
88	26.7	32.4	29.55		48.2	52.8	50.5	1.7	1.8	5.8	6.8
89	16	26	21		40.6	39.4	40	1.9	2.5	9.1	15.9
90	17.1	9.9	13.5		25	19.4	22.2	1.6	1.5	12.2	8.5
91	10.5	12.5	11.5		16.8	18.4	17.6	1.5	1.6	13.3	15.2
92	20.5	25.5	23		34.8	35.2	35	1.5	1.7	6.6	8.3
93	13.1	18	15.55		27.3	27.7	27.5	1.8	2.1	11.4	15.9
94	11.6	11	11.3		196	>200	>198	17.5	16.9	155.1	145.7
95	9.1	11.6	10.35		17.4	17.8	17.6	1.7	1.9	16.4	21.0
DXR	0.16	<0.078	<0.119		0.504	1.25	0.877	>7.4	3.2	>6193.1	1968.8
5-FU	10.3	19.6	14.95		>1000	>1000	>1000	>66.9	>97.1	>447.4	>942.6

DXR: Doksorubisin

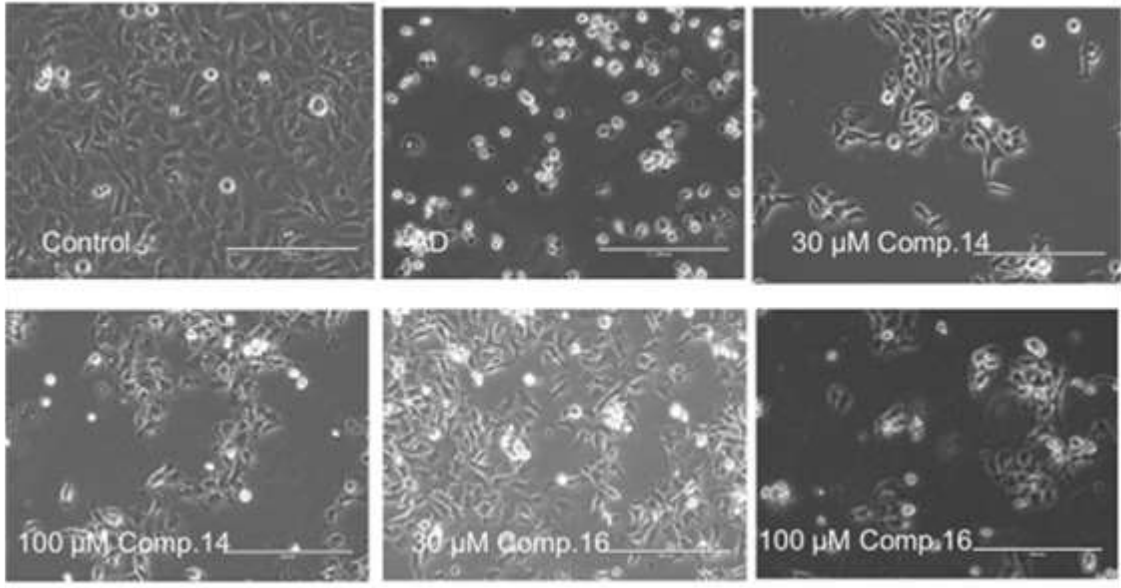
5-FU: 5-Florourasil



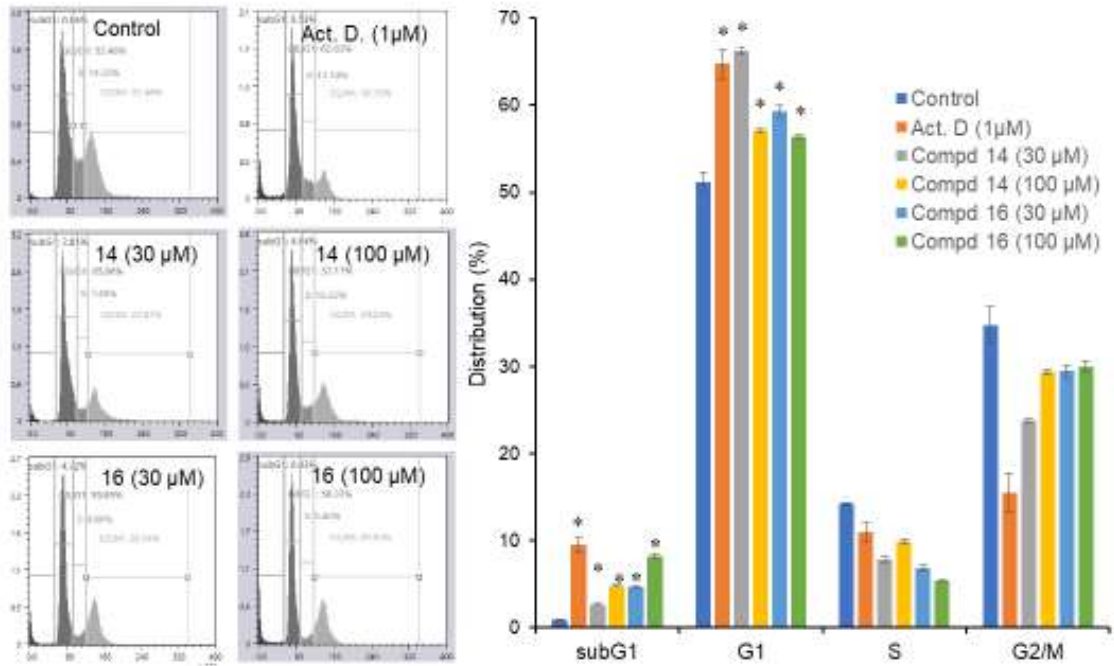
Şekil 4.290. Seri 5, Bileşik 82-95'in konsantrasyona göre canlı hücre sayısı grafikleri

4.3. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Hücre Siklusu Analizi Bulguları

4.3.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin Hücre Siklusu Analiz Bulguları

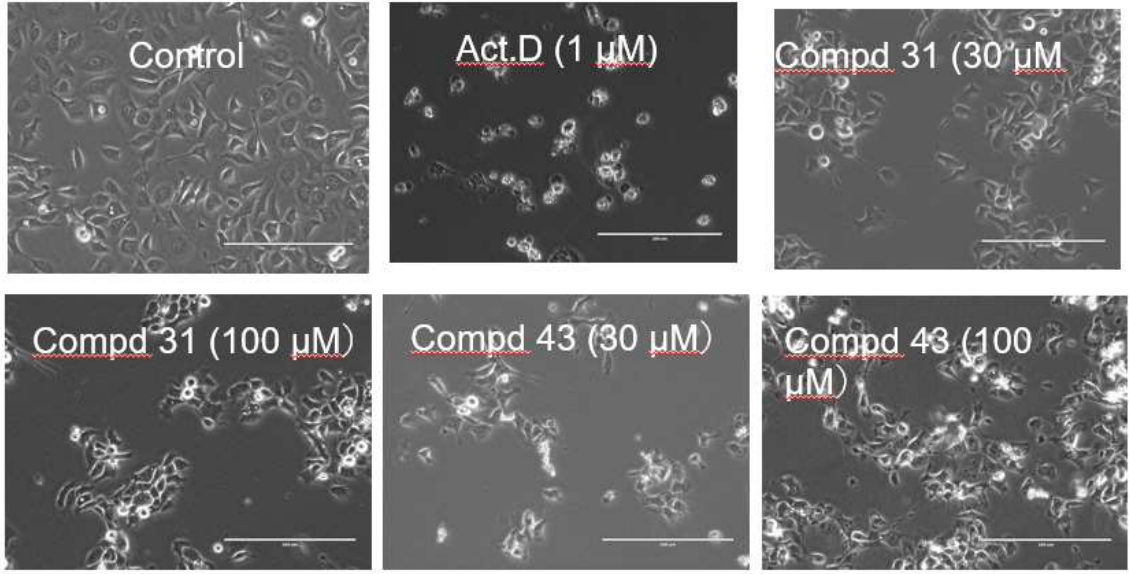


Şekil 4.291. Seri 1, Bileşik 1-17'nin hücre siklusu analiz bulgusu

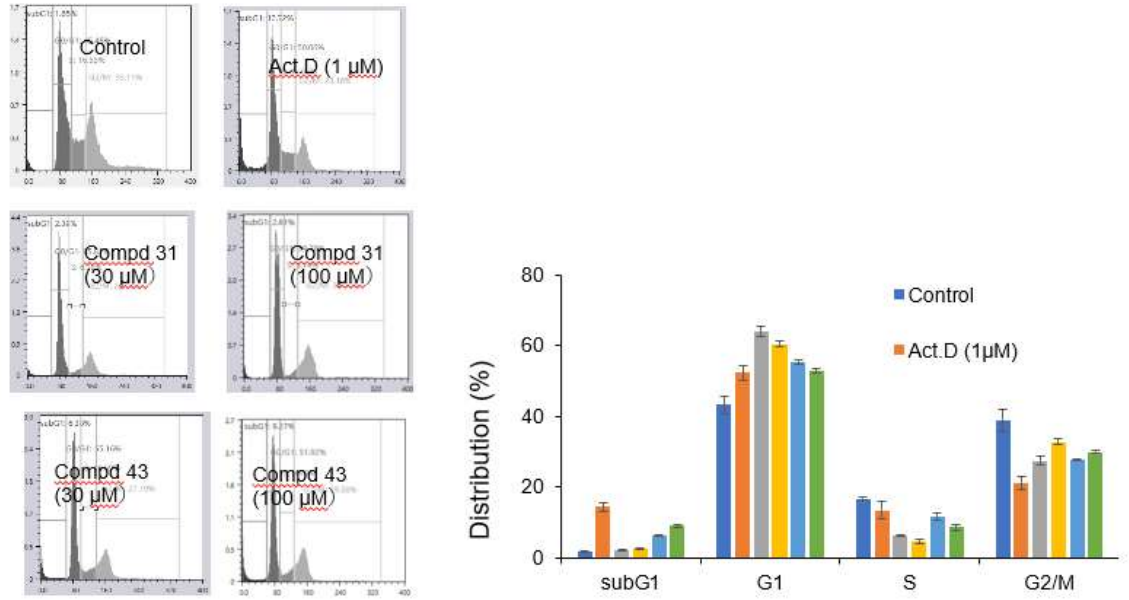


Şekil 4.292. Seri 1, Bileşik 1-17'nin hücre siklusu analiz grafiği

4.3.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün Hücre Siklusu Analiz Bulguları

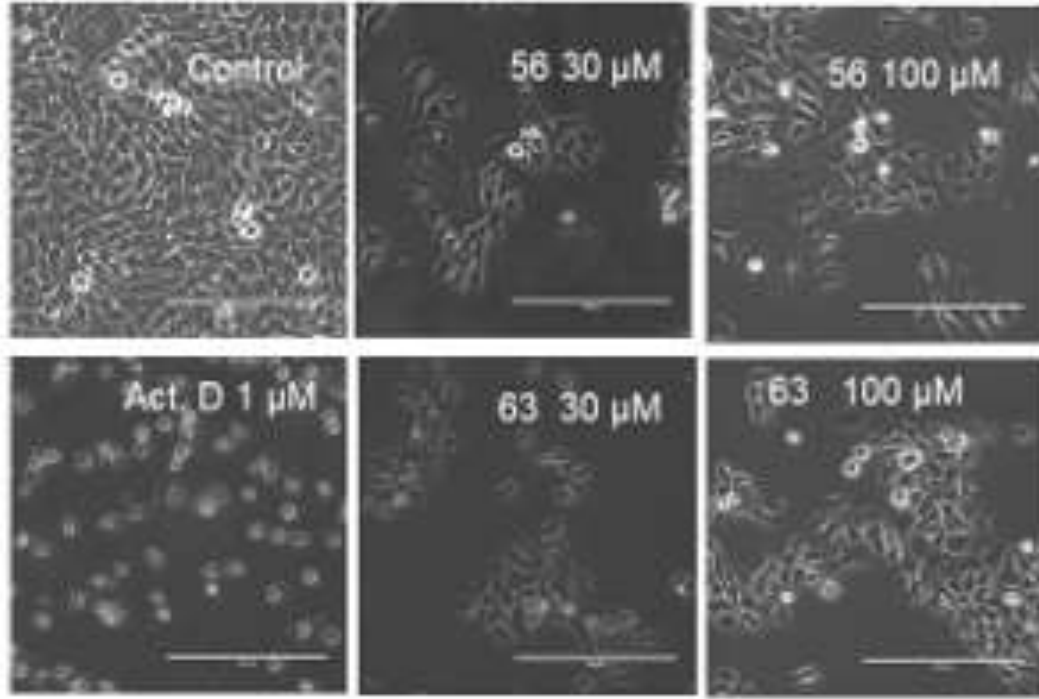


Şekil 4.293. Seri 2, Bileşik 18-44'ün hücre siklusu analiz bulgusu

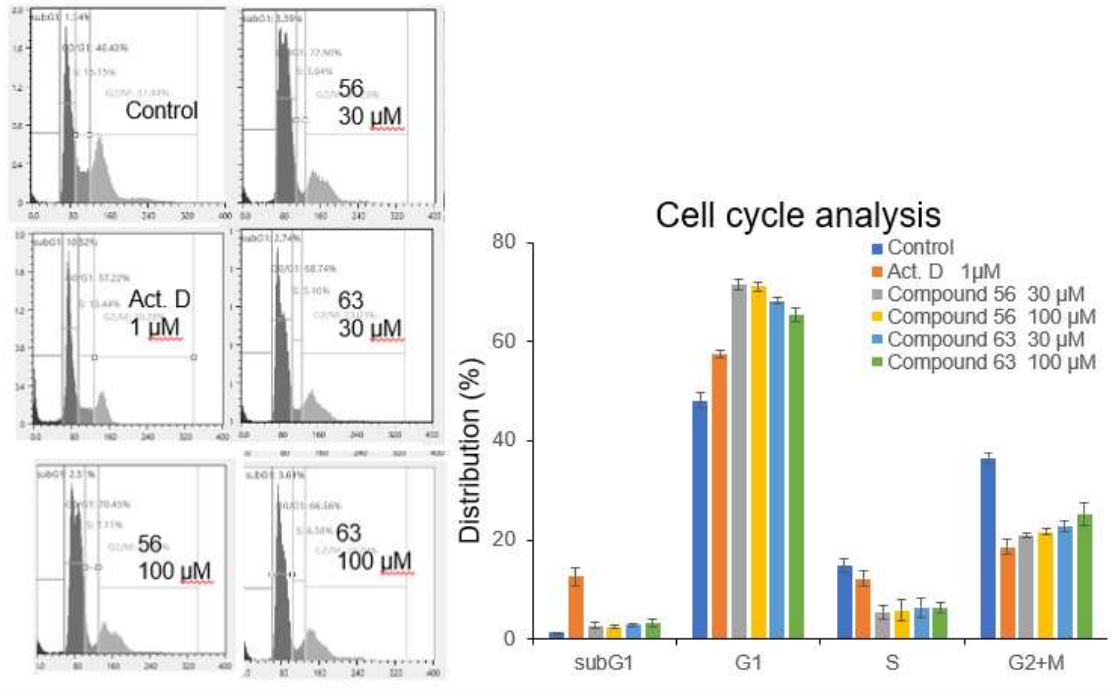


Şekil 4.294. Seri 2, Bileşik 18-44'ün hücre siklusu analiz grafiği

4.3.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in Hücre Siklusu Analiz Bulguları

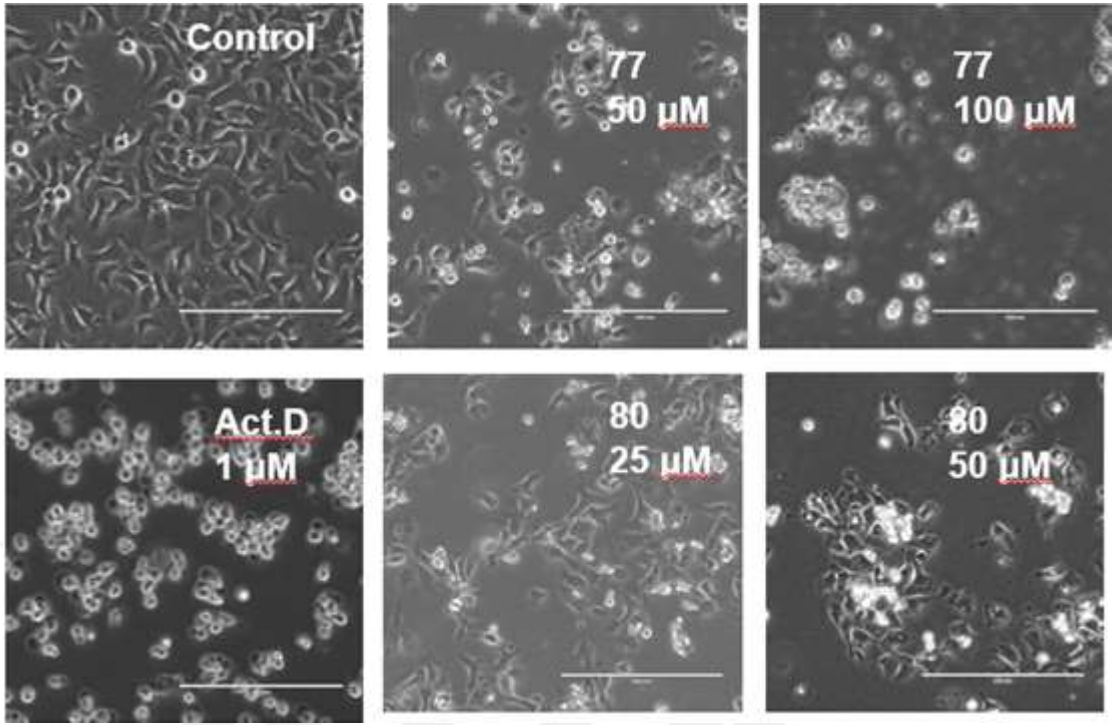


Şekil 4.295. Seri 3, Bileşik 45-65'in hücre siklusu analiz bulgusu

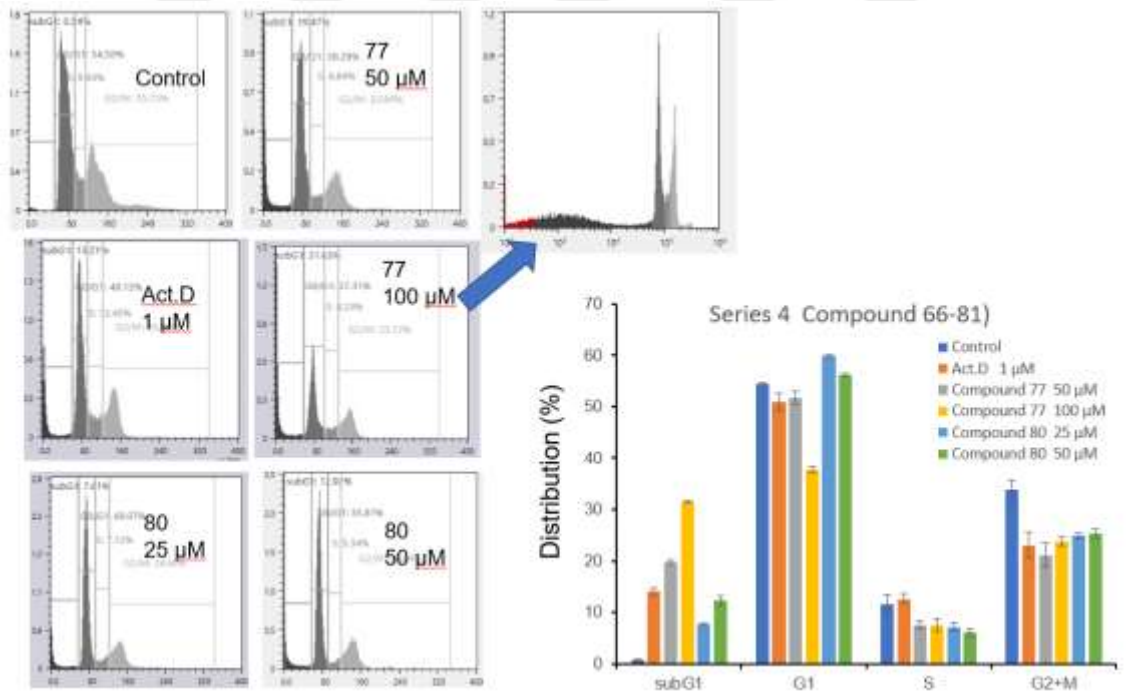


Şekil 4.296. Seri 3, Bileşik 45-65'in hücre siklusu analiz grafiği

4.3.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in Hücre Siklusu Analiz Bulguları

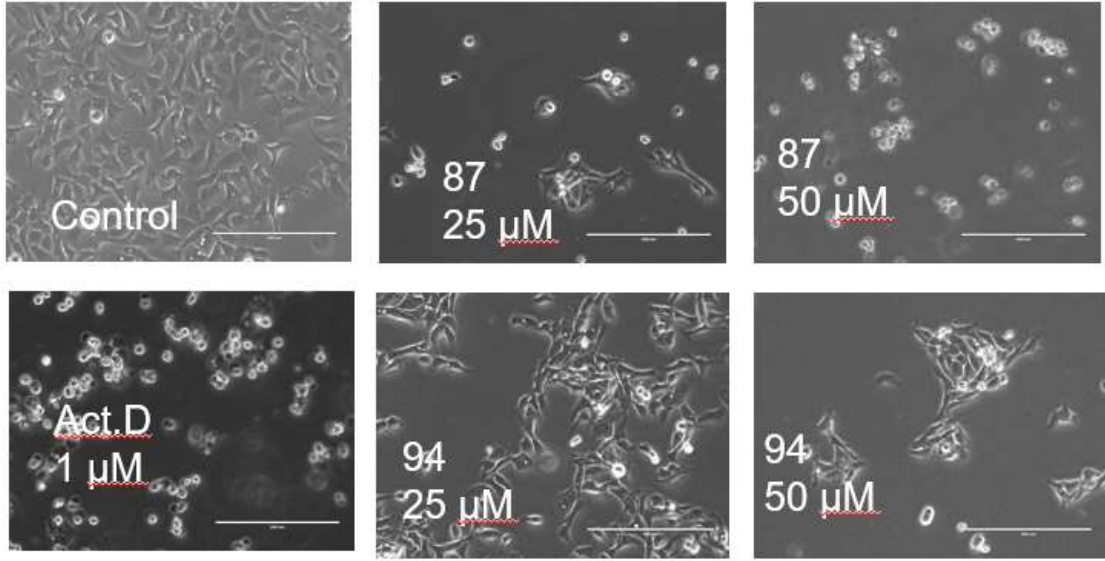


Şekil 4.297. Seri 4, Bileşik 66-81'in hücre siklusu analiz bulgusu

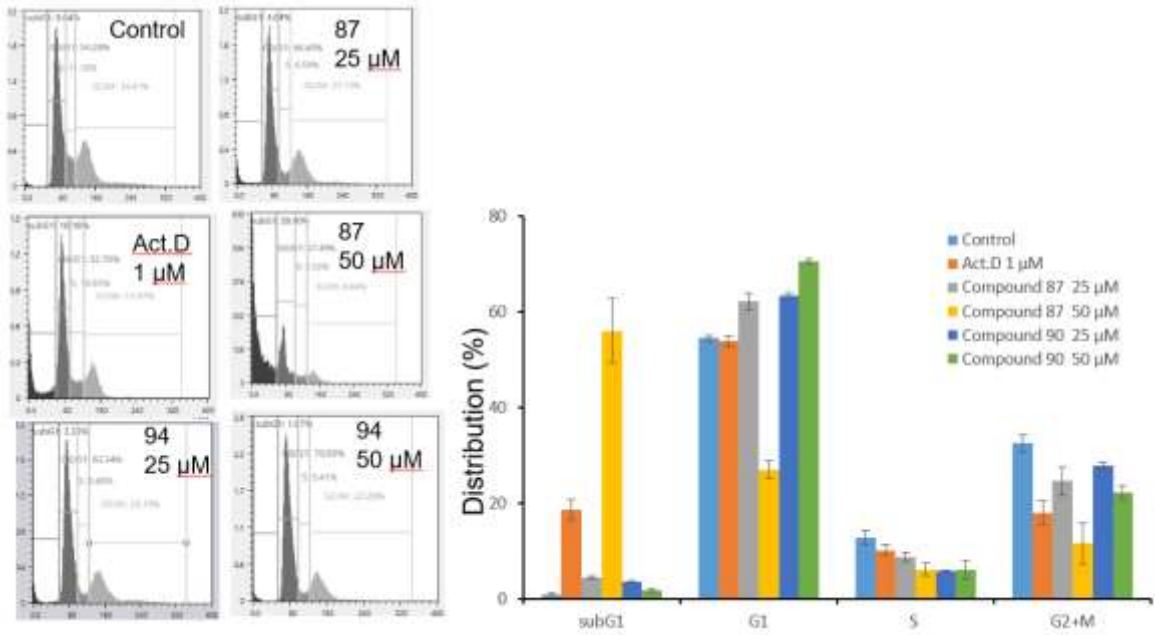


Şekil 4.298. Seri 4, Bileşik 66-81'in hücre siklusu analiz grafiği

4.3.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in Hücre Siklusu Analiz Bulguları



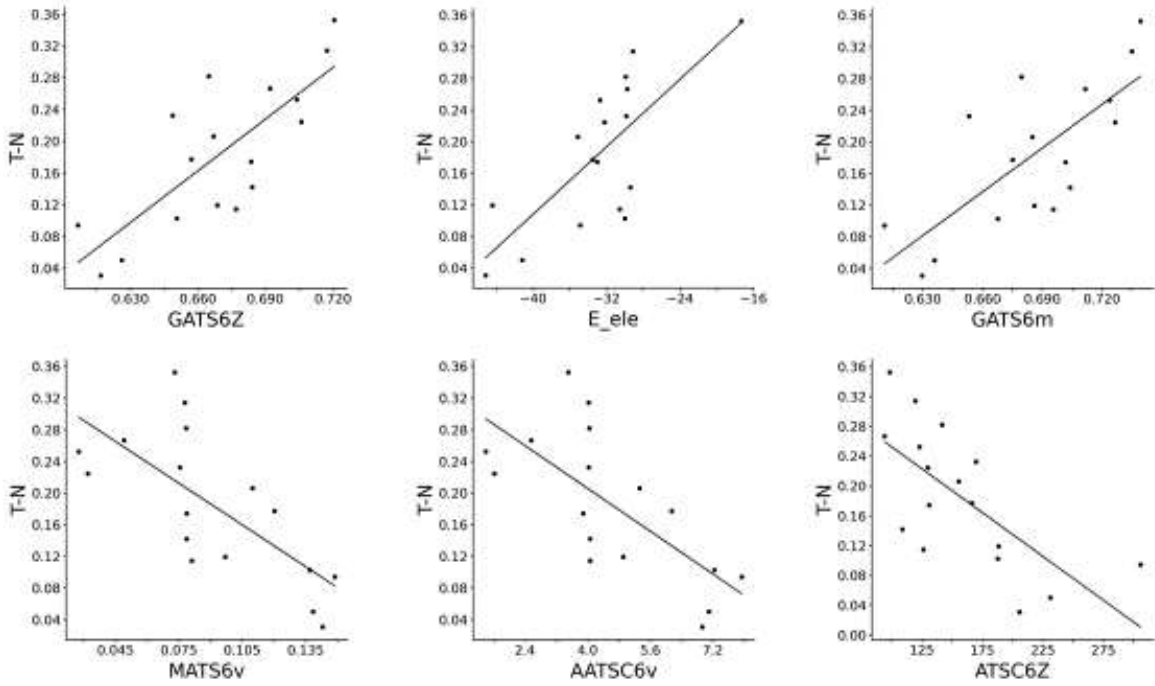
Şekil 4.299. Seri 5, Bileşik 82-95'in hücre siklusu analiz bulgusu



Şekil 4.300 Seri 5, Bileşik 82-95'in hücre siklusu analiz grafiği

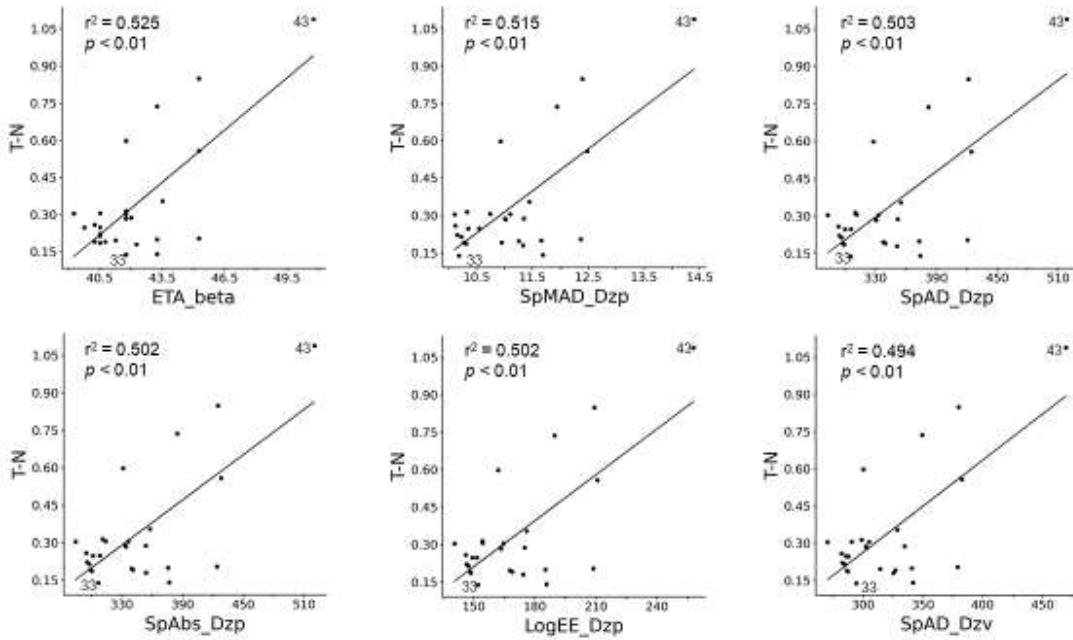
4.4. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) QSAR Analiz Bulguları

4.4.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin QSAR Analiz Bulguları



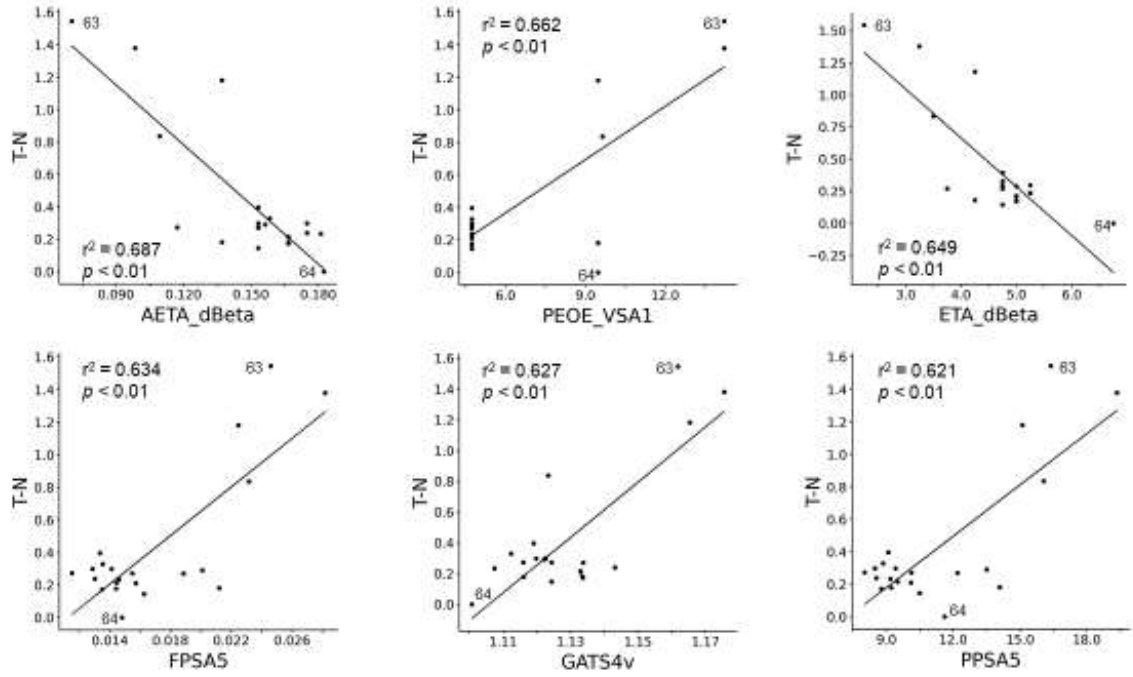
Şekil 4.301. Seri 1, Bileşik 1-17'nin QSAR analiz bulguları

4.4.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün QSAR Analiz Bulguları



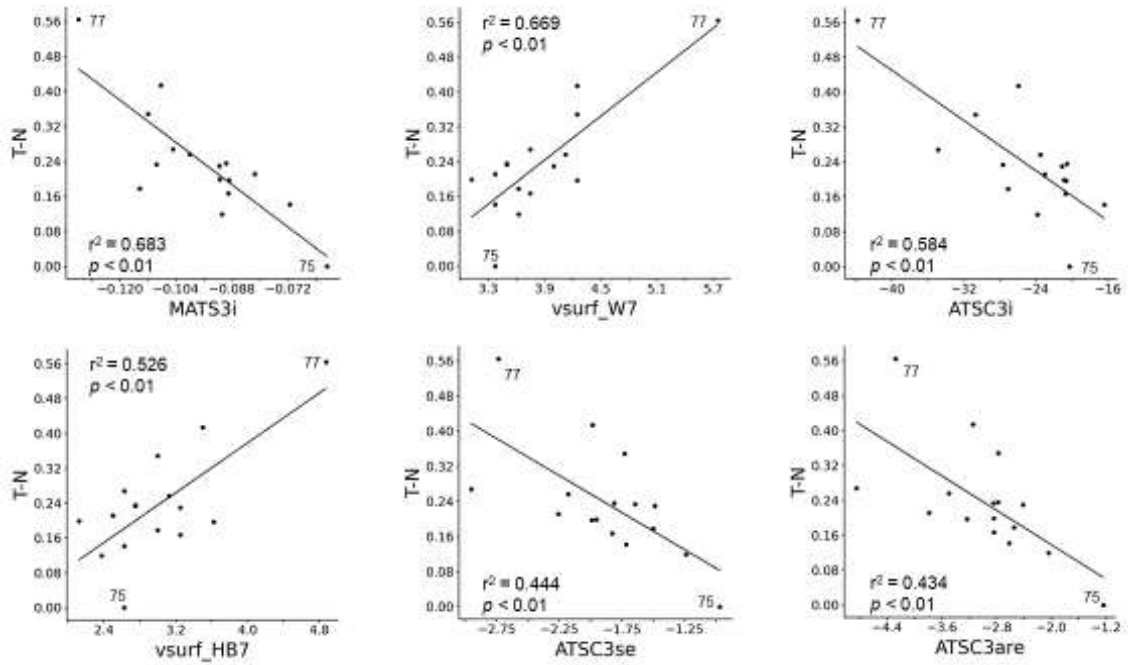
Şekil 4.302. Seri 2, Bileşik 18-44'ün QSAR analiz bulguları

4.4.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in QSAR Analiz Bulguları



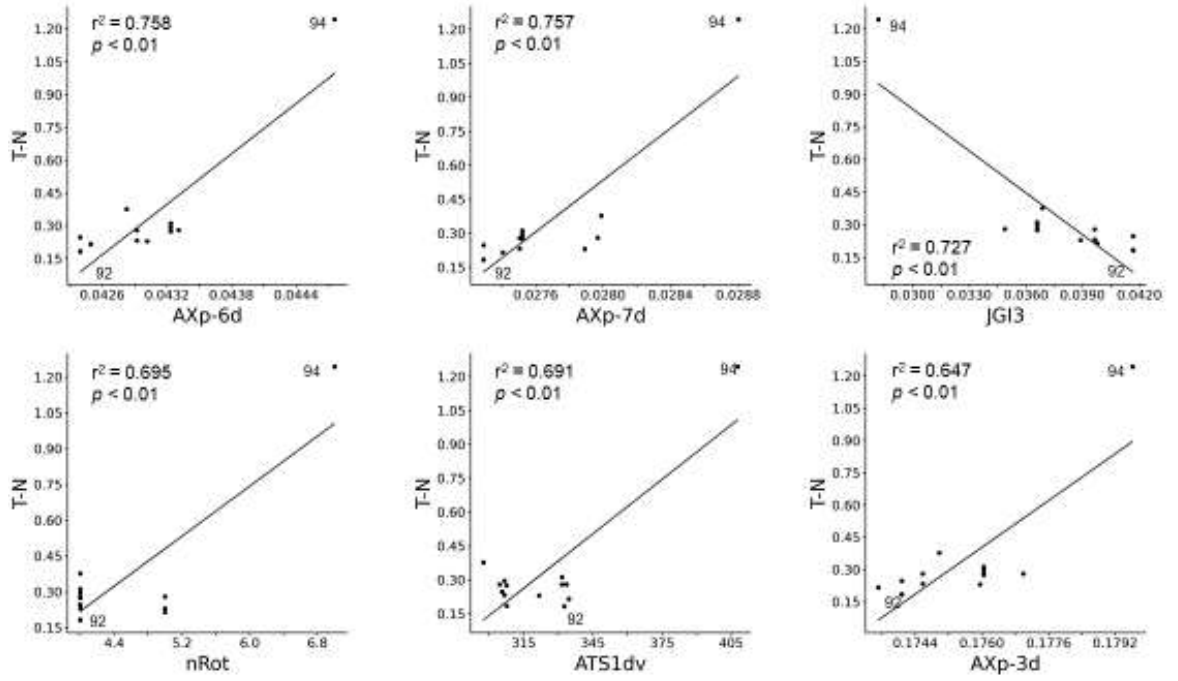
Şekil 4.303. Seri 3, Bileşik 45-65'in QSAR analiz bulguları

4.4.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in QSAR Analiz Bulguları



Şekil 4.304. Seri 4, Bileşik 66-81'in QSAR analiz bulguları

4.4.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in QSAR Analiz Bulguları



Şekil 4.305. Seri 5, Bileşik 82-95'in QSAR analiz bulguları

4.5. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Ames/Salmonella Test Sistemi ile

Mutajenite Test Bulguları

4.5.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin Ames/Salmonella Test Sistemi ile Mutajenite

Test Bulguları

Tablo 4.11. Seri 1, 1-17 nolu bileşiklerin Ames/Salmonella test sistemi ile mutajenite testi sonuçları

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
1					
1 mM	49.8 $\pm$ 4.79	27.8 $\pm$ 3.76	32.8 $\pm$ 4.02	39.5 $\pm$ 5.96	14.8 $\pm$ 4.54
2 mM	53.3 $\pm$ 5.75	27.2 $\pm$ 5.64	28.3 $\pm$ 3.08	41.0 $\pm$ 2.10	15.7 $\pm$ 3.93
3 mM	51.2 $\pm$ 4.67	27.2 $\pm$ 4.43	32.0 $\pm$ 3.16	41.8 $\pm$ 2.64	17.5 $\pm$ 2.59
4 mM	53.2 $\pm$ 4.36	30.2 $\pm$ 2.79	33.8 $\pm$ 5.53	39.5 $\pm$ 3.56	17.3 $\pm$ 2.88
5 mM	52.0 $\pm$ 3.74	28.2 $\pm$ 6.05	32.5 $\pm$ 5.05	40.5 $\pm$ 2.59	16.7 $\pm$ 2.94
2					
1 mM	52.7 $\pm$ 4.37	29.3 $\pm$ 3.20	32.5 $\pm$ 4.89	40.3 $\pm$ 2.34	16.3 $\pm$ 3.98
2 mM	49.5 $\pm$ 2.74	28.2 $\pm$ 3.25	31.3 $\pm$ 3.27	40.2 $\pm$ 1.94	17.0 $\pm$ 2.45
3 mM	52.8 $\pm$ 4.92	27.3 $\pm$ 4.63	32.7 $\pm$ 4.72	37.5 $\pm$ 4.32	17.5 $\pm$ 2.66
4 mM	54.8 $\pm$ 5.19	29.2 $\pm$ 3.82	29.8 $\pm$ 2.99	41.3 $\pm$ 6.12	15.7 $\pm$ 2.07
5 mM	54.5 $\pm$ 2.35	25.3 $\pm$ 4.41	33.5 $\pm$ 6.22	38.0 $\pm$ 5.48	17.3 $\pm$ 2.16
3					
1 mM	52.3 $\pm$ 4.68	27.8 $\pm$ 5.34	32.7 $\pm$ 5.28	39.2 $\pm$ 6.18	15.7 $\pm$ 2.42
2 mM	51.5 $\pm$ 2.51	27.3 $\pm$ 7.20	35.0 $\pm$ 2.00	36.3 $\pm$ 1.86	16.2 $\pm$ 1.60
3 mM	53.8 $\pm$ 4.40	29.3 $\pm$ 4.50	34.5 $\pm$ 2.95	36.8 $\pm$ 2.32	15.5 $\pm$ 3.27
4 mM	52.3 $\pm$ 5.50	27.0 $\pm$ 4.73	33.3 $\pm$ 5.05	37.7 $\pm$ 1.86	17.5 $\pm$ 3.02
5 mM	53.7 $\pm$ 3.61	27.5 $\pm$ 3.94	30.5 $\pm$ 4.97	37.3 $\pm$ 3.78	18.3 $\pm$ 2.50
4					
1 mM	52.0 $\pm$ 1.41	26.7 $\pm$ 3.93	30.8 $\pm$ 3.06	46.2 $\pm$ 3.60	14.5 $\pm$ 2.26
2 mM	53.2 $\pm$ 3.19	29.2 $\pm$ 6.15	35.0 $\pm$ 3.52	34.7 $\pm$ 1.37	15.7 $\pm$ 2.58
3 mM	53.8 $\pm$ 2.99	25.3 $\pm$ 4.23	33.8 $\pm$ 1.94	43.2 $\pm$ 3.43	17.7 $\pm$ 4.03
4 mM	54.3 $\pm$ 4.08	28.0 $\pm$ 4.86	33.7 $\pm$ 4.50	42.0 $\pm$ 5.87	16.0 $\pm$ 3.41
5 mM	54.5 $\pm$ 4.04	32.0 $\pm$ 2.97	35.3 $\pm$ 2.88	39.2 $\pm$ 2.14	15.8 $\pm$ 2.40
5					
1 mM	50.8 $\pm$ 4.83	29.2 $\pm$ 3.31	30.8 $\pm$ 2.93	40.3 $\pm$ 1.21	15.0 $\pm$ 3.16
2 mM	51.5 $\pm$ 4.97	30.7 $\pm$ 5.16	31.5 $\pm$ 5.36	39.3 $\pm$ 2.34	16.0 $\pm$ 2.68
3 mM	50.3 $\pm$ 4.23	30.3 $\pm$ 3.72	31.7 $\pm$ 4.18	41.2 $\pm$ 2.86	16.8 $\pm$ 3.37
4 mM	52.5 $\pm$ 2.35	28.7 $\pm$ 5.43	28.8 $\pm$ 2.32	38.7 $\pm$ 2.58	16.0 $\pm$ 2.76
5 mM	52.5 $\pm$ 2.51	29.8 $\pm$ 4.36	27.7 $\pm$ 3.33	37.0 $\pm$ 1.90	15.5 $\pm$ 2.35
6					
1 mM	54.0 $\pm$ 5.51	29.0 $\pm$ 4.05	34.8 $\pm$ 4.26	37.7 $\pm$ 3.39	15.2 $\pm$ 2.64
2 mM	49.5 $\pm$ 5.36	28.2 $\pm$ 6.05	32.2 $\pm$ 5.04	44.8 $\pm$ 4.49	17.2 $\pm$ 2.48
3 mM	50.0 $\pm$ 4.47	27.5 $\pm$ 3.94	30.0 $\pm$ 5.51	39.7 $\pm$ 3.72	15.3 $\pm$ 2.58
4 mM	56.5 $\pm$ 3.56	29.8 $\pm$ 5.49	34.8 $\pm$ 3.31	40.3 $\pm$ 2.16	17.2 $\pm$ 2.23
5 mM	50.5 $\pm$ 2.88	27.5 $\pm$ 4.85	29.2 $\pm$ 3.43	41.8 $\pm$ 1.94	18.0 $\pm$ 2.61

Tablo 4.11. Seri 1, Bileşik 1-17 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
7					
1 mM	54.8 $\pm$ 3.19	26.7 $\pm$ 4.13	34.8 $\pm$ 2.23	39.5 $\pm$ 2.81	17.7 $\pm$ 2.66
2 mM	53.3 $\pm$ 3.14	29.3 $\pm$ 3.14	32.5 $\pm$ 4.59	41.7 $\pm$ 5.09	15.8 $\pm$ 1.17
3 mM	53.2 $\pm$ 4.17	28.8 $\pm$ 3.19	36.2 $\pm$ 4.22	40.0 $\pm$ 3.58	16.7 $\pm$ 1.03
4 mM	50.8 $\pm$ 4.71	28.0 $\pm$ 4.56	31.8 $\pm$ 4.79	37.5 $\pm$ 4.32	18.3 $\pm$ 1.75
5 mM	52.0 $\pm$ 4.94	27.0 $\pm$ 5.55	30.2 $\pm$ 5.27	37.8 $\pm$ 2.04	17.7 $\pm$ 3.83
8					
1 mM	55.0 $\pm$ 2.90	30.2 $\pm$ 5.15	32.2 $\pm$ 5.64	37.8 $\pm$ 4.49	14.0 $\pm$ 3.63
2 mM	52.7 $\pm$ 2.25	29.8 $\pm$ 4.71	30.7 $\pm$ 3.20	41.3 $\pm$ 7.26	16.7 $\pm$ 2.73
3 mM	54.3 $\pm$ 3.27	27.8 $\pm$ 4.58	32.0 $\pm$ 4.90	37.7 $\pm$ 3.50	17.3 $\pm$ 2.07
4 mM	52.5 $\pm$ 4.37	27.0 $\pm$ 4.73	31.8 $\pm$ 5.12	38.3 $\pm$ 2.88	17.3 $\pm$ 2.66
5 mM	51.0 $\pm$ 2.90	28.8 $\pm$ 4.31	32.3 $\pm$ 3.82	40.3 $\pm$ 5.20	15.5 $\pm$ 1.52
9					
1 mM	50.5 $\pm$ 4.23	28.8 $\pm$ 5.12	33.3 $\pm$ 4.27	41.0 $\pm$ 6.54	17.0 $\pm$ 3.90
2 mM	54.5 $\pm$ 4.59	28.2 $\pm$ 3.31	34.8 $\pm$ 3.82	41.2 $\pm$ 6.88	12.5 $\pm$ 2.43
3 mM	51.2 $\pm$ 4.40	27.0 $\pm$ 6.32	36.5 $\pm$ 1.64	40.2 $\pm$ 5.31	14.7 $\pm$ 3.14
4 mM	50.2 $\pm$ 5.19	23.8 $\pm$ 4.36	33.5 $\pm$ 4.46	38.5 $\pm$ 2.81	17.0 $\pm$ 3.10
5 mM	52.3 $\pm$ 3.61	26.5 $\pm$ 4.81	30.5 $\pm$ 7.04	39.7 $\pm$ 1.97	16.2 $\pm$ 2.48
10					
1 mM	49.5 $\pm$ 2.07	31.2 $\pm$ 3.19	32.3 $\pm$ 4.08	40.2 $\pm$ 3.92	17.5 $\pm$ 2.17
2 mM	55.7 $\pm$ 3.93	26.8 $\pm$ 5.34	33.0 $\pm$ 3.69	39.0 $\pm$ 0.63	17.5 $\pm$ 2.51
3 mM	50.8 $\pm$ 2.40	30.0 $\pm$ 4.52	29.7 $\pm$ 2.88	39.8 $\pm$ 3.37	16.7 $\pm$ 4.13
4 mM	50.7 $\pm$ 4.03	26.7 $\pm$ 4.08	33.7 $\pm$ 2.34	40.5 $\pm$ 2.66	16.5 $\pm$ 3.02
5 mM	54.8 $\pm$ 3.82	28.7 $\pm$ 7.28	28.7 $\pm$ 2.88	40.0 $\pm$ 1.67	15.2 $\pm$ 4.02
11					
1 mM	51.7 $\pm$ 3.67	27.7 $\pm$ 3.83	33.3 $\pm$ 4.50	42.5 $\pm$ 4.28	16.5 $\pm$ 2.26
2 mM	53.3 $\pm$ 4.32	32.0 $\pm$ 3.85	32.7 $\pm$ 5.61	41.2 $\pm$ 5.19	17.2 $\pm$ 3.66
3 mM	52.8 $\pm$ 5.56	27.7 $\pm$ 4.84	30.5 $\pm$ 4.68	42.7 $\pm$ 6.15	14.3 $\pm$ 3.08
4 mM	51.8 $\pm$ 4.54	27.3 $\pm$ 1.86	30.8 $\pm$ 4.83	38.3 $\pm$ 1.37	15.0 $\pm$ 2.28
5 mM	52.3 $\pm$ 6.02	28.2 $\pm$ 4.54	33.3 $\pm$ 5.69	39.2 $\pm$ 4.49	15.5 $\pm$ 1.76
12					
1 mM	52.0 $\pm$ 4.52	29.3 $\pm$ 2.16	32.2 $\pm$ 4.26	40.2 $\pm$ 3.49	16.7 $\pm$ 3.72
2 mM	57.7 $\pm$ 1.03	26.8 $\pm$ 5.42	29.8 $\pm$ 2.14	39.2 $\pm$ 4.58	16.3 $\pm$ 1.97
3 mM	52.8 $\pm$ 3.87	28.0 $\pm$ 4.94	34.8 $\pm$ 5.27	41.3 $\pm$ 6.89	14.2 $\pm$ 4.17
4 mM	52.3 $\pm$ 2.58	27.5 $\pm$ 3.39	29.7 $\pm$ 5.82	38.3 $\pm$ 5.65	16.5 $\pm$ 4.51
5 mM	54.7 $\pm$ 4.27	25.3 $\pm$ 3.67	34.0 $\pm$ 3.52	35.3 $\pm$ 1.75	18.0 $\pm$ 2.76
13					
1 mM	53.7 $\pm$ 3.67	28.0 $\pm$ 4.60	31.0 $\pm$ 2.90	41.8 $\pm$ 2.40	16.0 $\pm$ 2.53
2 mM	53.0 $\pm$ 3.16	32.2 $\pm$ 2.40	35.0 $\pm$ 4.56	40.3 $\pm$ 1.37	16.5 $\pm$ 2.88
3 mM	51.2 $\pm$ 2.93	28.8 $\pm$ 5.38	33.5 $\pm$ 5.29	38.2 $\pm$ 1.33	16.3 $\pm$ 1.37
4 mM	54.2 $\pm$ 5.08	30.8 $\pm$ 3.43	34.2 $\pm$ 4.45	37.3 $\pm$ 2.94	15.8 $\pm$ 1.94
5 mM	53.8 $\pm$ 3.76	23.5 $\pm$ 1.97	32.5 $\pm$ 3.39	40.3 $\pm$ 3.27	17.3 $\pm$ 3.39

Tablo 4.11. Seri 1, Bileşik 1-17 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
14					
1 mM	52.2 $\pm$ 4.17	30.2 $\pm$ 1.94	35.8 $\pm$ 3.37	39.2 $\pm$ 5.98	16.2 $\pm$ 2.04
2 mM	49.7 $\pm$ 5.13	27.3 $\pm$ 3.44	29.8 $\pm$ 4.26	40.2 $\pm$ 3.60	15.5 $\pm$ 2.07
3 mM	54.5 $\pm$ 5.05	26.3 $\pm$ 5.01	32.2 $\pm$ 5.19	40.0 $\pm$ 3.29	17.0 $\pm$ 2.53
4 mM	54.3 $\pm$ 5.09	30.3 $\pm$ 3.08	32.8 $\pm$ 4.07	40.2 $\pm$ 4.45	16.2 $\pm$ 2.79
5 mM	52.7 $\pm$ 3.20	28.5 $\pm$ 6.83	31.5 $\pm$ 4.89	42.2 $\pm$ 4.88	16.7 $\pm$ 1.07
15					
1 mM	55.8 $\pm$ 2.79	24.8 $\pm$ 5.00	34.8 $\pm$ 3.31	39.8 $\pm$ 3.92	16.7 $\pm$ 3.01
2 mM	52.7 $\pm$ 3.67	26.5 $\pm$ 4.68	28.2 $\pm$ 5.85	40.7 $\pm$ 2.73	15.3 $\pm$ 5.20
3 mM	51.5 $\pm$ 5.43	28.5 $\pm$ 5.99	33.0 $\pm$ 6.69	39.5 $\pm$ 5.13	15.5 $\pm$ 4.09
4 mM	51.5 $\pm$ 5.54	28.2 $\pm$ 4.81	36.2 $\pm$ 3.54	37.8 $\pm$ 4.02	13.7 $\pm$ 3.83
5 mM	53.3 $\pm$ 4.23	29.5 $\pm$ 5.89	30.0 $\pm$ 4.10	36.8 $\pm$ 2.48	14.5 $\pm$ 3.39
16					
1 mM	52.0 $\pm$ 3.03	29.7 $\pm$ 6.19	34.0 $\pm$ 4.94	41.3 $\pm$ 3.50	16.5 $\pm$ 2.88
2 mM	52.8 $\pm$ 4.45	26.8 $\pm$ 4.17	35.7 $\pm$ 4.23	39.8 $\pm$ 2.71	17.3 $\pm$ 2.07
3 mM	53.0 $\pm$ 3.29	28.5 $\pm$ 3.39	34.7 $\pm$ 3.93	44.7 $\pm$ 3.78	17.8 $\pm$ 1.60
4 mM	52.8 $\pm$ 3.92	29.5 $\pm$ 4.55	32.3 $\pm$ 4.32	39.3 $\pm$ 6.12	16.3 $\pm$ 2.42
5 mM	55.3 $\pm$ 2.88	28.2 $\pm$ 4.36	35.3 $\pm$ 5.43	40.3 $\pm$ 5.28	18.2 $\pm$ 2.71
17					
1 mM	53.3 $\pm$ 3.20	28.5 $\pm$ 4.64	35.3 $\pm$ 5.13	40.7 $\pm$ 4.63	16.8 $\pm$ 2.40
2 mM	52.7 $\pm$ 3.67	26.8 $\pm$ 5.71	32.2 $\pm$ 6.31	38.8 $\pm$ 5.95	12.3 $\pm$ 2.25
3 mM	53.0 $\pm$ 3.85	26.7 $\pm$ 4.18	31.8 $\pm$ 6.62	41.0 $\pm$ 2.19	16.5 $\pm$ 2.81
4 mM	54.7 $\pm$ 3.78	28.2 $\pm$ 6.27	31.3 $\pm$ 2.50	38.0 $\pm$ 3.74	16.7 $\pm$ 2.66
5 mM	50.7 $\pm$ 2.42	26.7 $\pm$ 6.25	31.2 $\pm$ 3.49	37.5 $\pm$ 1.38	16.0 $\pm$ 1.79
Negatif Kontrol %10 DMSO	53,5 $\pm$ 3,56	26,2 $\pm$ 5,42	32,7 $\pm$ 5,82	36,3 $\pm$ 1,51	16,8 $\pm$ 1,94
Pozitif Kontroller					
NaN ₃			628,2 $\pm$ 16,79	433,0 $\pm$ 8,25	
9-AA	536,8 $\pm$ 11,07				217,2 $\pm$ 12,64
4-NPD		394,7 $\pm$ 13,82			

4.5.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün Ames/*Salmonella* Test Sistemi ile Mutajenite

Test Bulguları

Tablo 4.12. Seri 2, 18-44 nolu bileşiklerin Ames/*Salmonella* test sistemi ile mutajenite testi sonuçları

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
18					
1 mM	37.2 $\pm$ 4.49	22.5 $\pm$ 3.83	39.3 $\pm$ 4.59	36.8 $\pm$ 6.91	18.7 $\pm$ 3.93
2 mM	36.8 $\pm$ 3.60	22.2 $\pm$ 2.79	38.5 $\pm$ 3.94	38.7 $\pm$ 4.23	17.8 $\pm$ 4.22
3 mM	36.5 $\pm$ 3.51	18.0 $\pm$ 2.61	39.8 $\pm$ 3.06	33.7 $\pm$ 5.99	19.5 $\pm$ 3.83
4 mM	36.8 $\pm$ 4.07	19.7 $\pm$ 3.98	39.8 $\pm$ 3.25	37.2 $\pm$ 5.67	21.2 $\pm$ 2.32
5 mM	35.8 $\pm$ 3.60	23.8 $\pm$ 4.54	39.7 $\pm$ 3.20	32.2 $\pm$ 1.72	20.2 $\pm$ 4.26
19					
1 mM	35.3 $\pm$ 2.42	23.5 $\pm$ 4.23	39.0 $\pm$ 3.10	34.7 $\pm$ 5.20	18.0 $\pm$ 3.85
2 mM	34.7 $\pm$ 4.27	25.3 $\pm$ 2.73	39.0 $\pm$ 3.46	37.5 $\pm$ 3.39	19.2 $\pm$ 3.54
3 mM	35.2 $\pm$ 2.40	22.2 $\pm$ 4.26	39.0 $\pm$ 3.35	35.7 $\pm$ 5.72	20.2 $\pm$ 5.00
4 mM	35.2 $\pm$ 2.48	26.0 $\pm$ 2.19	39.5 $\pm$ 4.23	34.0 $\pm$ 4.24	19.2 $\pm$ 4.31
5 mM	37.5 $\pm$ 3.73	20.3 $\pm$ 2.07	39.0 $\pm$ 3.52	34.3 $\pm$ 3.83	17.7 $\pm$ 5.13
20					
1 mM	34.8 $\pm$ 3.54	22.8 $\pm$ 3.31	42.5 $\pm$ 2.81	35.7 $\pm$ 3.72	18.8 $\pm$ 4.83
2 mM	37.0 $\pm$ 3.63	21.3 $\pm$ 1.75	39.2 $\pm$ 5.04	34.5 $\pm$ 6.63	18.3 $\pm$ 2.34
3 mM	36.8 $\pm$ 3.78	21.7 $\pm$ 4.18	39.7 $\pm$ 2.73	36.7 $\pm$ 6.31	20.3 $\pm$ 2.94
4 mM	33.7 $\pm$ 3.56	22.3 $\pm$ 4.03	40.7 $\pm$ 3.39	34.2 $\pm$ 4.02	19.2 $\pm$ 4.02
5 mM	36.3 $\pm$ 3.67	25.7 $\pm$ 2.80	39.5 $\pm$ 4.64	37.3 $\pm$ 3.67	20.2 $\pm$ 2.56
21					
1 mM	37.2 $\pm$ 4.26	24.3 $\pm$ 4.46	39.7 $\pm$ 3.01	38.8 $\pm$ 3.31	21.0 $\pm$ 4.15
2 mM	35.0 $\pm$ 3.58	23.8 $\pm$ 2.64	41.0 $\pm$ 3.58	37.3 $\pm$ 4.08	20.0 $\pm$ 4.15
3 mM	37.5 $\pm$ 1.76	24.2 $\pm$ 1.94	41.0 $\pm$ 3.29	37.0 $\pm$ 5.44	20.5 $\pm$ 4.59
4 mM	35.8 $\pm$ 3.87	22.7 $\pm$ 3.08	37.2 $\pm$ 2.99	39.0 $\pm$ 3.52	18.2 $\pm$ 3.13
5 mM	36.2 $\pm$ 2.04	23.3 $\pm$ 3.56	40.7 $\pm$ 3.39	36.0 $\pm$ 5.18	18.2 $\pm$ 3.87
22					
1 mM	35.0 $\pm$ 2.76	21.8 $\pm$ 3.76	38.3 $\pm$ 3.01	33.3 $\pm$ 5.54	17.0 $\pm$ 4.15
2 mM	34.2 $\pm$ 4.62	22.7 $\pm$ 3.44	39.5 $\pm$ 3.94	40.2 $\pm$ 3.71	18.7 $\pm$ 4.03
3 mM	34.5 $\pm$ 2.59	23.2 $\pm$ 4.22	40.2 $\pm$ 4.02	34.2 $\pm$ 4.71	18.8 $\pm$ 2.48
4 mM	35.7 $\pm$ 5.01	23.0 $\pm$ 3.69	40.2 $\pm$ 4.40	38.2 $\pm$ 3.87	13.8 $\pm$ 1.47
5 mM	36.2 $\pm$ 5.49	22.3 $\pm$ 3.56	42.7 $\pm$ 3.98	33.8 $\pm$ 3.87	16.7 $\pm$ 4.32
23					
1 mM	35.3 $\pm$ 1.21	25.7 $\pm$ 3.72	36.5 $\pm$ 1.38	39.3 $\pm$ 3.39	17.8 $\pm$ 4.26
2 mM	34.2 $\pm$ 3.06	22.2 $\pm$ 4.71	38.7 $\pm$ 3.78	35.7 $\pm$ 5.16	19.0 $\pm$ 3.41
3 mM	33.3 $\pm$ 3.20	24.0 $\pm$ 3.74	36.5 $\pm$ 2.35	34.5 $\pm$ 4.42	17.2 $\pm$ 4.71
4 mM	35.8 $\pm$ 3.87	24.2 $\pm$ 4.36	41.0 $\pm$ 3.69	37.5 $\pm$ 4.93	20.7 $\pm$ 3.27
5 mM	36.5 $\pm$ 3.73	20.7 $\pm$ 3.01	39.2 $\pm$ 3.71	35.2 $\pm$ 6.97	19.5 $\pm$ 3.89

Tablo 4.12. Seri 2, Bileşik 18-44 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
24					
1 mM	39.0 $\pm$ 2.37	26.0 $\pm$ 2.28	39.8 $\pm$ 4.45	37.5 $\pm$ 4.68	17.5 $\pm$ 4.93
2 mM	38.2 $\pm$ 2.99	23.2 $\pm$ 2.48	37.0 $\pm$ 2.45	38.0 $\pm$ 4.29	18.3 $\pm$ 2.50
3 mM	38.7 $\pm$ 3.50	22.7 $\pm$ 4.08	39.2 $\pm$ 3.37	40.0 $\pm$ 3.79	16.7 $\pm$ 4.27
4 mM	37.2 $\pm$ 2.79	21.8 $\pm$ 2.48	38.8 $\pm$ 1.72	38.8 $\pm$ 2.64	17.5 $\pm$ 4.14
5 mM	35.7 $\pm$ 4.23	20.8 $\pm$ 4.40	39.7 $\pm$ 4.46	33.0 $\pm$ 3.10	20.8 $\pm$ 1.17
25					
1 mM	37.8 $\pm$ 3.82	23.3 $\pm$ 3.93	40.3 $\pm$ 3.93	35.2 $\pm$ 4.40	18.5 $\pm$ 4.37
2 mM	34.7 $\pm$ 2.07	21.2 $\pm$ 3.43	38.7 $\pm$ 3.39	36.2 $\pm$ 4.49	18.2 $\pm$ 2.04
3 mM	38.3 $\pm$ 4.27	20.8 $\pm$ 2.93	42.2 $\pm$ 3.97	34.5 $\pm$ 4.59	17.3 $\pm$ 3.44
4 mM	36.2 $\pm$ 3.66	22.2 $\pm$ 3.92	39.7 $\pm$ 3.72	37.8 $\pm$ 5.46	18.0 $\pm$ 3.58
5 mM	37.5 $\pm$ 2.59	19.8 $\pm$ 2.32	40.5 $\pm$ 4.42	34.7 $\pm$ 6.50	22.0 $\pm$ 2.19
26					
1 mM	38.7 $\pm$ 3.67	24.2 $\pm$ 5.00	42.3 $\pm$ 3.78	31.3 $\pm$ 3.39	16.7 $\pm$ 4.84
2 mM	37.7 $\pm$ 3.67	22.3 $\pm$ 5.47	41.0 $\pm$ 4.34	36.3 $\pm$ 5.43	20.3 $\pm$ 4.76
3 mM	35.3 $\pm$ 4.23	21.5 $\pm$ 5.24	38.2 $\pm$ 3.60	37.0 $\pm$ 4.52	21.3 $\pm$ 3.33
4 mM	36.2 $\pm$ 3.76	22.3 $\pm$ 3.01	38.3 $\pm$ 3.67	37.5 $\pm$ 5.54	16.5 $\pm$ 2.66
5 mM	38.3 $\pm$ 4.32	23.7 $\pm$ 3.67	37.8 $\pm$ 2.99	36.7 $\pm$ 5.99	17.8 $\pm$ 4.36
27					
1 mM	37.7 $\pm$ 2.58	23.2 $\pm$ 1.72	39.8 $\pm$ 2.23	37.8 $\pm$ 4.75	17.8 $\pm$ 2.48
2 mM	38.2 $\pm$ 4.12	23.2 $\pm$ 4.54	39.3 $\pm$ 4.23	35.8 $\pm$ 4.79	18.2 $\pm$ 5.19
3 mM	36.0 $\pm$ 3.90	22.7 $\pm$ 2.25	39.8 $\pm$ 2.32	36.8 $\pm$ 4.36	21.0 $\pm$ 3.85
4 mM	37.3 $\pm$ 3.93	25.0 $\pm$ 4.20	43.2 $\pm$ 1.60	37.2 $\pm$ 4.22	18.7 $\pm$ 4.41
5 mM	36.3 $\pm$ 3.50	22.7 $\pm$ 3.50	41.0 $\pm$ 2.61	36.5 $\pm$ 5.32	17.7 $\pm$ 4.27
28					
1 mM	35.7 $\pm$ 5.05	22.7 $\pm$ 3.27	38.5 $\pm$ 3.94	36.3 $\pm$ 4.72	18.2 $\pm$ 5.04
2 mM	36.7 $\pm$ 2.73	24.2 $\pm$ 2.99	39.5 $\pm$ 3.67	39.0 $\pm$ 4.24	19.3 $\pm$ 4.97
3 mM	36.5 $\pm$ 5.01	26.2 $\pm$ 1.72	42.8 $\pm$ 3.76	39.2 $\pm$ 5.81	18.8 $\pm$ 4.96
4 mM	36.7 $\pm$ 4.59	23.0 $\pm$ 3.22	42.7 $\pm$ 2.94	35.7 $\pm$ 4.76	19.5 $\pm$ 4.32
5 mM	36.3 $\pm$ 4.08	22.8 $\pm$ 3.49	39.7 $\pm$ 2.16	36.5 $\pm$ 3.02	18.5 $\pm$ 3.99
29					
1 mM	35.8 $\pm$ 2.64	22.2 $\pm$ 3.54	39.0 $\pm$ 3.63	34.3 $\pm$ 2.25	19.8 $\pm$ 4.17
2 mM	36.0 $\pm$ 4.52	23.5 $\pm$ 4.28	42.3 $\pm$ 1.75	34.5 $\pm$ 4.72	20.3 $\pm$ 3.50
3 mM	33.5 $\pm$ 1.05	21.0 $\pm$ 2.97	42.3 $\pm$ 2.16	34.8 $\pm$ 5.23	18.8 $\pm$ 4.12
4 mM	36.7 $\pm$ 4.93	21.0 $\pm$ 2.00	40.5 $\pm$ 4.18	39.0 $\pm$ 5.73	16.5 $\pm$ 3.15
5 mM	37.2 $\pm$ 4.02	23.5 $\pm$ 4.37	36.8 $\pm$ 2.93	36.5 $\pm$ 4.89	20.2 $\pm$ 3.92
30					
1 mM	37.5 $\pm$ 3.45	22.7 $\pm$ 4.59	37.0 $\pm$ 3.41	38.5 $\pm$ 3.21	19.3 $\pm$ 4.13
2 mM	39.7 $\pm$ 2.73	22.3 $\pm$ 4.08	36.3 $\pm$ 3.83	32.5 $\pm$ 4.51	20.7 $\pm$ 3.39
3 mM	35.0 $\pm$ 3.58	23.5 $\pm$ 3.83	40.7 $\pm$ 3.44	36.0 $\pm$ 5.37	16.7 $\pm$ 4.23
4 mM	36.5 $\pm$ 4.85	24.2 $\pm$ 3.82	39.5 $\pm$ 3.08	36.0 $\pm$ 5.93	16.7 $\pm$ 1.97
5 mM	37.3 $\pm$ 4.84	19.2 $\pm$ 2.99	40.3 $\pm$ 4.68	37.5 $\pm$ 3.99	19.5 $\pm$ 5.36

Tablo 4.12. Seri 2, Bileşik 18-44 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
31					
1 mM	38.2 $\pm$ 3.19	23.0 $\pm$ 4.10	40.8 $\pm$ 2.79	36.7 $\pm$ 5.24	17.7 $\pm$ 4.50
2 mM	34.0 $\pm$ 2.61	22.8 $\pm$ 4.36	40.5 $\pm$ 4.89	35.5 $\pm$ 6.63	17.8 $\pm$ 2.93
3 mM	36.3 $\pm$ 4.27	22.7 $\pm$ 2.07	35.8 $\pm$ 1.60	38.5 $\pm$ 5.58	14.8 $\pm$ 1.94
4 mM	33.7 $\pm$ 1.51	21.3 $\pm$ 4.41	37.2 $\pm$ 4.12	35.7 $\pm$ 5.92	20.7 $\pm$ 2.94
5 mM	33.5 $\pm$ 2.88	18.7 $\pm$ 1.51	41.7 $\pm$ 3.14	36.0 $\pm$ 3.79	16.2 $\pm$ 3.43
32					
1 mM	35.0 $\pm$ 2.53	23.8 $\pm$ 5.08	41.5 $\pm$ 3.56	39.2 $\pm$ 6.49	17.2 $\pm$ 3.13
2 mM	38.2 $\pm$ 3.06	23.2 $\pm$ 4.62	41.3 $\pm$ 5.09	36.5 $\pm$ 4.37	17.7 $\pm$ 4.41
3 mM	37.0 $\pm$ 3.10	20.3 $\pm$ 2.58	39.8 $\pm$ 3.54	39.3 $\pm$ 2.16	19.5 $\pm$ 2.59
4 mM	38.8 $\pm$ 3.87	22.0 $\pm$ 4.38	41.0 $\pm$ 3.16	37.3 $\pm$ 4.63	18.3 $\pm$ 5.13
5 mM	37.2 $\pm$ 3.19	23.3 $\pm$ 3.88	39.8 $\pm$ 4.40	33.8 $\pm$ 5.46	17.8 $\pm$ 4.40
33					
1 mM	37.7 $\pm$ 4.03	22.7 $\pm$ 4.63	37.5 $\pm$ 1.87	36.3 $\pm$ 2.88	21.3 $\pm$ 2.80
2 mM	39.0 $\pm$ 3.52	26.3 $\pm$ 2.94	42.7 $\pm$ 1.37	35.5 $\pm$ 6.60	16.3 $\pm$ 3.08
3 mM	37.8 $\pm$ 3.49	23.2 $\pm$ 3.54	41.5 $\pm$ 2.35	39.8 $\pm$ 3.19	19.2 $\pm$ 4.88
4 mM	35.2 $\pm$ 2.79	24.0 $\pm$ 3.85	38.0 $\pm$ 2.97	37.3 $\pm$ 4.13	18.8 $\pm$ 4.75
5 mM	37.7 $\pm$ 3.83	20.7 $\pm$ 4.80	41.0 $\pm$ 2.61	37.8 $\pm$ 5.19	19.3 $\pm$ 4.08
34					
1 mM	38.2 $\pm$ 3.13	23.2 $\pm$ 4.12	40.3 $\pm$ 3.27	33.8 $\pm$ 2.32	20.5 $\pm$ 2.59
2 mM	38.0 $\pm$ 3.41	21.3 $\pm$ 4.03	41.8 $\pm$ 2.93	39.5 $\pm$ 2.35	17.2 $\pm$ 4.17
3 mM	35.8 $\pm$ 4.02	24.2 $\pm$ 5.04	38.2 $\pm$ 3.06	33.7 $\pm$ 3.93	18.7 $\pm$ 4.18
4 mM	34.2 $\pm$ 2.40	19.8 $\pm$ 2.32	40.5 $\pm$ 2.17	36.5 $\pm$ 3.99	17.8 $\pm$ 4.17
5 mM	33.3 $\pm$ 3.33	23.7 $\pm$ 4.32	40.7 $\pm$ 4.84	35.5 $\pm$ 5.24	18.7 $\pm$ 5.99
35					
1 mM	37.5 $\pm$ 4.51	24.5 $\pm$ 3.73	39.5 $\pm$ 2.51	37.7 $\pm$ 4.37	17.0 $\pm$ 4.00
2 mM	32.3 $\pm$ 1.75	23.5 $\pm$ 3.73	38.8 $\pm$ 3.31	40.3 $\pm$ 4.23	17.5 $\pm$ 4.18
3 mM	35.2 $\pm$ 3.19	24.0 $\pm$ 3.35	39.5 $\pm$ 4.28	33.0 $\pm$ 2.28	16.3 $\pm$ 4.63
4 mM	35.7 $\pm$ 3.33	26.8 $\pm$ 1.72	42.2 $\pm$ 1.47	35.0 $\pm$ 6.72	18.0 $\pm$ 3.69
5 mM	37.2 $\pm$ 4.36	22.3 $\pm$ 5.01	37.5 $\pm$ 1.52	32.8 $\pm$ 3.71	18.0 $\pm$ 4.15
36					
1 mM	35.3 $\pm$ 3.83	24.2 $\pm$ 2.56	39.2 $\pm$ 2.14	35.5 $\pm$ 5.99	20.3 $\pm$ 2.50
2 mM	36.5 $\pm$ 3.73	22.2 $\pm$ 4.36	39.5 $\pm$ 4.23	36.8 $\pm$ 5.23	18.2 $\pm$ 5.78
3 mM	37.0 $\pm$ 4.52	22.2 $\pm$ 4.88	41.0 $\pm$ 2.19	37.3 $\pm$ 3.78	19.3 $\pm$ 3.93
4 mM	36.8 $\pm$ 4.71	21.2 $\pm$ 3.19	40.3 $\pm$ 3.67	35.7 $\pm$ 3.01	15.5 $\pm$ 2.43
5 mM	35.2 $\pm$ 4.22	22.2 $\pm$ 3.92	36.0 $\pm$ 2.28	35.5 $\pm$ 6.12	18.3 $\pm$ 3.88
37					
1 mM	38.2 $\pm$ 3.87	23.2 $\pm$ 4.12	39.2 $\pm$ 2.93	31.0 $\pm$ 2.45	16.5 $\pm$ 3.39
2 mM	37.5 $\pm$ 2.74	23.2 $\pm$ 4.17	42.3 $\pm$ 4.37	37.0 $\pm$ 5.87	17.8 $\pm$ 3.76
3 mM	37.2 $\pm$ 4.71	22.7 $\pm$ 4.08	39.0 $\pm$ 3.58	36.2 $\pm$ 3.60	18.0 $\pm$ 4.05
4 mM	34.0 $\pm$ 2.28	18.3 $\pm$ 1.75	43.7 $\pm$ 3.01	33.5 $\pm$ 1.64	20.0 $\pm$ 4.29
5 mM	35.8 $\pm$ 3.43	23.3 $\pm$ 2.34	40.7 $\pm$ 2.88	38.3 $\pm$ 2.42	18.5 $\pm$ 3.67

Tablo 4.12. Seri 2, Bileşik 18-44 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
38					
1 mM	34.5 $\pm$ 3.94	23.8 $\pm$ 3.87	40.2 $\pm$ 4.96	37.5 $\pm$ 3.83	21.3 $\pm$ 3.72
2 mM	34.7 $\pm$ 3.50	24.8 $\pm$ 4.22	39.8 $\pm$ 3.06	38.8 $\pm$ 2.86	17.8 $\pm$ 2.86
3 mM	34.0 $\pm$ 2.76	22.2 $\pm$ 3.31	36.0 $\pm$ 3.46	37.7 $\pm$ 4.27	17.3 $\pm$ 2.80
4 mM	36.8 $\pm$ 3.25	21.0 $\pm$ 4.73	39.8 $\pm$ 2.64	37.3 $\pm$ 4.80	20.3 $\pm$ 3.33
5 mM	35.0 $\pm$ 3.39	21.5 $\pm$ 2.26	41.0 $\pm$ 2.90	38.8 $\pm$ 4.96	18.7 $\pm$ 4.13
39					
1 mM	40.7 $\pm$ 3.14	24.0 $\pm$ 3.52	39.5 $\pm$ 3.62	35.5 $\pm$ 4.04	20.0 $\pm$ 3.35
2 mM	36.5 $\pm$ 4.23	23.2 $\pm$ 3.43	39.2 $\pm$ 2.79	39.0 $\pm$ 4.20	15.8 $\pm$ 2.71
3 mM	34.2 $\pm$ 3.37	21.7 $\pm$ 6.25	36.7 $\pm$ 2.34	38.3 $\pm$ 3.50	17.2 $\pm$ 4.49
4 mM	37.0 $\pm$ 4.29	22.7 $\pm$ 3.01	37.5 $\pm$ 4.09	35.5 $\pm$ 4.09	18.7 $\pm$ 4.18
5 mM	37.2 $\pm$ 4.62	19.7 $\pm$ 1.63	41.5 $\pm$ 4.04	37.7 $\pm$ 5.89	21.5 $\pm$ 2.66
40					
1 mM	37.7 $\pm$ 2.80	20.8 $\pm$ 3.31	38.7 $\pm$ 3.78	37.5 $\pm$ 6.38	16.3 $\pm$ 3.20
2 mM	37.0 $\pm$ 3.35	22.7 $\pm$ 3.93	37.3 $\pm$ 3.67	34.7 $\pm$ 5.57	15.2 $\pm$ 2.93
3 mM	36.8 $\pm$ 3.76	21.2 $\pm$ 3.19	39.8 $\pm$ 3.19	39.3 $\pm$ 5.13	19.5 $\pm$ 5.82
4 mM	36.7 $\pm$ 4.27	21.5 $\pm$ 4.37	42.5 $\pm$ 3.08	39.7 $\pm$ 3.61	19.8 $\pm$ 3.54
5 mM	36.0 $\pm$ 2.19	23.5 $\pm$ 4.81	39.8 $\pm$ 3.92	35.7 $\pm$ 4.50	18.5 $\pm$ 3.51
41					
1 mM	38.5 $\pm$ 2.26	24.0 $\pm$ 3.74	40.8 $\pm$ 2.48	37.8 $\pm$ 4.54	20.0 $\pm$ 3.85
2 mM	38.0 $\pm$ 2.61	22.7 $\pm$ 3.44	39.2 $\pm$ 2.93	37.0 $\pm$ 4.43	21.0 $\pm$ 2.83
3 mM	38.5 $\pm$ 2.81	23.8 $\pm$ 4.36	39.2 $\pm$ 3.31	38.3 $\pm$ 4.55	18.5 $\pm$ 3.51
4 mM	37.5 $\pm$ 3.21	22.2 $\pm$ 4.96	40.3 $\pm$ 3.98	36.2 $\pm$ 5.04	21.7 $\pm$ 3.20
5 mM	40.8 $\pm$ 0.75	26.0 $\pm$ 2.83	40.8 $\pm$ 2.23	35.5 $\pm$ 4.85	21.0 $\pm$ 3.52
42					
1 mM	35.5 $\pm$ 3.51	22.7 $\pm$ 3.67	40.5 $\pm$ 3.78	35.8 $\pm$ 1.94	19.0 $\pm$ 4.05
2 mM	34.3 $\pm$ 2.07	23.2 $\pm$ 3.31	38.8 $\pm$ 4.71	36.0 $\pm$ 5.06	19.0 $\pm$ 2.61
3 mM	37.0 $\pm$ 4.29	23.0 $\pm$ 2.10	41.2 $\pm$ 3.43	35.7 $\pm$ 3.98	17.3 $\pm$ 3.01
4 mM	33.5 $\pm$ 3.21	24.5 $\pm$ 4.46	40.7 $\pm$ 3.83	35.0 $\pm$ 5.06	18.8 $\pm$ 3.92
5 mM	34.0 $\pm$ 2.90	22.2 $\pm$ 4.71	38.2 $\pm$ 3.37	37.8 $\pm$ 3.31	20.2 $\pm$ 3.13
43					
1 mM	35.8 $\pm$ 4.45	24.0 $\pm$ 5.29	40.3 $\pm$ 3.44	35.0 $\pm$ 3.69	16.7 $\pm$ 4.32
2 mM	37.3 $\pm$ 3.27	21.7 $\pm$ 3.56	39.8 $\pm$ 3.31	37.8 $\pm$ 5.42	17.3 $\pm$ 3.14
3 mM	36.2 $\pm$ 5.04	21.2 $\pm$ 2.79	39.0 $\pm$ 3.74	36.0 $\pm$ 5.48	16.7 $\pm$ 2.94
4 mM	35.3 $\pm$ 4.41	21.8 $\pm$ 4.62	41.7 $\pm$ 2.34	34.0 $\pm$ 5.29	19.3 $\pm$ 4.03
5 mM	36.5 $\pm$ 5.01	21.0 $\pm$ 2.90	40.5 $\pm$ 3.56	37.3 $\pm$ 5.43	19.3 $\pm$ 4.03
44					
1 mM	36.5 $\pm$ 4.18	17.7 $\pm$ 2.50	40.0 $\pm$ 2.45	28.8 $\pm$ 2.79	16.8 $\pm$ 1.94
2 mM	32.8 $\pm$ 4.07	21.8 $\pm$ 3.49	39.0 $\pm$ 3.35	28.8 $\pm$ 2.40	16.5 $\pm$ 2.07
3 mM	37.0 $\pm$ 2.10	20.2 $\pm$ 2.32	41.8 $\pm$ 2.79	31.8 $\pm$ 2.14	15.2 $\pm$ 0.98
4 mM	33.3 $\pm$ 0.82	19.7 $\pm$ 2.16	39.2 $\pm$ 3.13	31.0 $\pm$ 2.76	16.8 $\pm$ 1.47
5 mM	36.5 $\pm$ 2.17	21.0 $\pm$ 2.65	40.3 $\pm$ 1.63	32.8 $\pm$ 2.14	18.4 $\pm$ 1.52
Negatif Kontrol					
%10 DMSO	37,0 $\pm$ 2,53	22,2 $\pm$ 4,67	38,2 $\pm$ 4,02	32,7 $\pm$ 4,80	17,0 $\pm$ 3,52
Pozitif Kontroller					
NaN ₃			559,5 $\pm$ 14,52	349,0 $\pm$ 12,31	
9-AA	539,5 $\pm$ 10,37				257,3 $\pm$ 5,72
4-NPD		304,5 $\pm$ 9,67			

4.5.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in Ames/*Salmonella* Test Sistemi ile Mutajenite

Test Bulguları

Tablo 4.13. Seri 3, 45-65 nolu bileşiklerin Ames/*Salmonella* Test Sistemi ile Mutajenite Testi Sonuçları

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
45					
1 mM	51.0 $\pm$ 3.22	23.8 $\pm$ 2.64	42.2 $\pm$ 5.91	29.0 $\pm$ 3.74	17.3 $\pm$ 3.14
2 mM	51.3 $\pm$ 3.83	26.3 $\pm$ 5.39	44.0 $\pm$ 3.03	26.0 $\pm$ 4.34	19.0 $\pm$ 3.90
3 mM	51.0 $\pm$ 3.16	24.8 $\pm$ 1.60	44.0 $\pm$ 4.47	25.7 $\pm$ 5.32	18.7 $\pm$ 4.76
4 mM	50.7 $\pm$ 2.80	25.5 $\pm$ 3.62	44.5 $\pm$ 4.55	26.0 $\pm$ 5.62	17.8 $\pm$ 3.43
5 mM	50.5 $\pm$ 2.17	27.0 $\pm$ 2.97	44.8 $\pm$ 3.97	24.7 $\pm$ 5.13	18.0 $\pm$ 2.76
46					
1 mM	48.2 $\pm$ 3.60	25.2 $\pm$ 4.07	42.3 $\pm$ 4.68	24.7 $\pm$ 4.32	17.2 $\pm$ 2.79
2 mM	47.8 $\pm$ 2.71	25.5 $\pm$ 2.35	42.5 $\pm$ 4.32	24.2 $\pm$ 4.26	18.2 $\pm$ 3.71
3 mM	50.8 $\pm$ 2.32	23.3 $\pm$ 2.07	38.0 $\pm$ 2.10	24.3 $\pm$ 5.43	16.7 $\pm$ 1.63
4 mM	50.2 $\pm$ 3.76	25.8 $\pm$ 3.06	44.0 $\pm$ 4.15	25.8 $\pm$ 4.22	15.8 $\pm$ 4.17
5 mM	51.5 $\pm$ 3.62	27.0 $\pm$ 4.29	42.5 $\pm$ 4.04	24.3 $\pm$ 3.88	19.0 $\pm$ 3.03
47					
1 mM	47.8 $\pm$ 2.14	23.3 $\pm$ 1.86	43.7 $\pm$ 4.55	23.8 $\pm$ 2.86	19.8 $\pm$ 1.83
2 mM	50.5 $\pm$ 3.73	27.3 $\pm$ 4.72	41.5 $\pm$ 5.32	27.5 $\pm$ 1.22	20.5 $\pm$ 2.26
3 mM	50.2 $\pm$ 3.06	25.8 $\pm$ 3.97	42.5 $\pm$ 4.42	27.5 $\pm$ 4.04	17.2 $\pm$ 3.43
4 mM	51.7 $\pm$ 3.72	24.0 $\pm$ 4.20	44.2 $\pm$ 3.43	26.8 $\pm$ 4.12	18.3 $\pm$ 4.08
5 mM	50.0 $\pm$ 3.63	26.3 $\pm$ 2.58	43.7 $\pm$ 5.43	27.2 $\pm$ 4.07	18.8 $\pm$ 4.45
48					
1 mM	50.5 $\pm$ 2.95	25.5 $\pm$ 4.23	42.3 $\pm$ 2.73	27.3 $\pm$ 2.50	18.5 $\pm$ 3.45
2 mM	49.2 $\pm$ 4.62	25.3 $\pm$ 3.67	42.5 $\pm$ 4.46	26.0 $\pm$ 3.95	17.5 $\pm$ 4.23
3 mM	51.0 $\pm$ 3.16	24.5 $\pm$ 3.51	42.3 $\pm$ 5.50	26.5 $\pm$ 4.32	17.0 $\pm$ 3.79
4 mM	49.7 $\pm$ 3.20	23.7 $\pm$ 3.33	42.2 $\pm$ 4.17	26.5 $\pm$ 4.55	17.8 $\pm$ 2.86
5 mM	52.2 $\pm$ 3.06	23.5 $\pm$ 2.81	45.0 $\pm$ 4.24	27.0 $\pm$ 4.20	13.8 $\pm$ 2.71
49					
1 mM	51.2 $\pm$ 3.19	26.2 $\pm$ 3.54	44.0 $\pm$ 4.29	23.5 $\pm$ 3.56	16.2 $\pm$ 3.76
2 mM	51.3 $\pm$ 3.50	26.0 $\pm$ 4.15	40.5 $\pm$ 3.51	28.7 $\pm$ 2.50	16.8 $\pm$ 3.19
3 mM	48.8 $\pm$ 4.67	25.0 $\pm$ 4.94	42.5 $\pm$ 4.32	25.0 $\pm$ 4.69	18.0 $\pm$ 3.69
4 mM	49.2 $\pm$ 2.86	25.5 $\pm$ 2.51	44.2 $\pm$ 5.49	25.8 $\pm$ 3.49	18.3 $\pm$ 3.08
5 mM	51.3 $\pm$ 3.27	26.0 $\pm$ 3.74	40.2 $\pm$ 3.31	27.0 $\pm$ 4.10	18.2 $\pm$ 2.99
50					
1 mM	49.2 $\pm$ 4.54	26.8 $\pm$ 4.45	40.8 $\pm$ 4.22	26.0 $\pm$ 2.28	16.8 $\pm$ 5.27
2 mM	49.7 $\pm$ 4.27	23.3 $\pm$ 2.34	44.5 $\pm$ 5.32	23.8 $\pm$ 2.79	18.0 $\pm$ 3.35
3 mM	48.5 $\pm$ 2.59	25.3 $\pm$ 4.13	43.7 $\pm$ 4.72	29.2 $\pm$ 2.79	16.3 $\pm$ 2.80
4 mM	51.0 $\pm$ 3.63	24.2 $\pm$ 3.76	47.2 $\pm$ 2.64	23.0 $\pm$ 2.83	14.7 $\pm$ 2.16
5 mM	48.0 $\pm$ 3.03	23.5 $\pm$ 2.51	42.7 $\pm$ 2.58	26.5 $\pm$ 4.37	16.3 $\pm$ 2.25

Tablo 4.13. Seri 3, Bileşik 45-65 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
51					
1 mM	49.8 $\pm$ 3.19	26.7 $\pm$ 4.08	45.7 $\pm$ 2.73	28.8 $\pm$ 4.83	17.2 $\pm$ 3.82
2 mM	48.3 $\pm$ 3.01	24.0 $\pm$ 2.28	41.0 $\pm$ 3.35	26.5 $\pm$ 4.55	16.0 $\pm$ 3.10
3 mM	49.7 $\pm$ 3.50	26.7 $\pm$ 3.78	43.2 $\pm$ 5.71	29.8 $\pm$ 2.64	16.7 $\pm$ 3.83
4 mM	50.0 $\pm$ 3.58	25.0 $\pm$ 3.69	43.5 $\pm$ 5.54	27.8 $\pm$ 4.02	14.7 $\pm$ 2.66
5 mM	51.8 $\pm$ 2.14	26.2 $\pm$ 2.48	43.8 $\pm$ 4.36	28.3 $\pm$ 5.01	18.5 $\pm$ 3.99
52					
1 mM	50.2 $\pm$ 3.37	23.7 $\pm$ 1.21	43.5 $\pm$ 5.47	24.7 $\pm$ 2.34	17.2 $\pm$ 4.02
2 mM	50.0 $\pm$ 3.41	28.5 $\pm$ 4.23	42.3 $\pm$ 3.61	27.5 $\pm$ 4.32	17.0 $\pm$ 2.83
3 mM	48.5 $\pm$ 1.52	27.0 $\pm$ 4.43	43.7 $\pm$ 4.03	26.0 $\pm$ 3.10	16.3 $\pm$ 2.66
4 mM	49.2 $\pm$ 3.60	28.0 $\pm$ 4.52	41.0 $\pm$ 3.41	29.3 $\pm$ 4.59	17.5 $\pm$ 4.37
5 mM	49.5 $\pm$ 3.89	26.3 $\pm$ 3.27	42.2 $\pm$ 3.92	26.2 $\pm$ 3.66	18.7 $\pm$ 2.80
53					
1 mM	50.3 $\pm$ 3.93	25.0 $\pm$ 3.03	41.7 $\pm$ 4.50	28.0 $\pm$ 5.40	16.5 $\pm$ 3.99
2 mM	51.5 $\pm$ 2.59	27.0 $\pm$ 1.55	39.0 $\pm$ 2.45	24.3 $\pm$ 3.67	15.7 $\pm$ 2.88
3 mM	51.2 $\pm$ 1.94	23.3 $\pm$ 2.58	42.7 $\pm$ 4.23	26.7 $\pm$ 4.97	19.3 $\pm$ 4.55
4 mM	49.8 $\pm$ 2.23	24.3 $\pm$ 4.18	43.8 $\pm$ 4.45	24.3 $\pm$ 4.23	18.0 $\pm$ 2.19
5 mM	52.0 $\pm$ 1.67	23.3 $\pm$ 3.56	42.2 $\pm$ 4.12	30.5 $\pm$ 2.88	18.8 $\pm$ 3.76
54					
1 mM	48.0 $\pm$ 2.76	25.2 $\pm$ 2.71	43.2 $\pm$ 4.96	23.3 $\pm$ 1.86	19.3 $\pm$ 2.07
2 mM	49.8 $\pm$ 2.71	24.8 $\pm$ 3.76	43.2 $\pm$ 4.07	25.2 $\pm$ 3.66	16.2 $\pm$ 3.60
3 mM	48.3 $\pm$ 3.14	28.5 $\pm$ 4.04	41.8 $\pm$ 1.94	26.8 $\pm$ 1.72	19.2 $\pm$ 4.22
4 mM	50.3 $\pm$ 2.80	23.3 $\pm$ 3.33	43.7 $\pm$ 2.73	26.0 $\pm$ 3.58	16.3 $\pm$ 3.14
5 mM	48.8 $\pm$ 2.93	27.2 $\pm$ 3.19	41.7 $\pm$ 4.84	26.7 $\pm$ 3.61	17.8 $\pm$ 4.36
55					
1 mM	47.8 $\pm$ 2.48	22.0 $\pm$ 2.28	37.7 $\pm$ 1.86	25.0 $\pm$ 2.76	16.8 $\pm$ 4.26
2 mM	51.0 $\pm$ 2.28	26.5 $\pm$ 3.56	41.3 $\pm$ 4.68	25.0 $\pm$ 2.19	17.5 $\pm$ 4.55
3 mM	51.2 $\pm$ 3.25	25.7 $\pm$ 2.80	43.2 $\pm$ 5.78	26.5 $\pm$ 2.07	14.8 $\pm$ 4.12
4 mM	51.3 $\pm$ 2.88	26.2 $\pm$ 4.12	43.5 $\pm$ 3.39	25.8 $\pm$ 3.60	17.7 $\pm$ 3.98
5 mM	49.0 $\pm$ 2.61	23.7 $\pm$ 3.27	42.2 $\pm$ 3.60	25.0 $\pm$ 3.29	17.7 $\pm$ 2.88
56					
1 mM	51.3 $\pm$ 3.33	27.3 $\pm$ 3.14	44.8 $\pm$ 1.83	25.2 $\pm$ 5.00	17.7 $\pm$ 3.56
2 mM	49.3 $\pm$ 2.66	25.3 $\pm$ 3.14	44.2 $\pm$ 4.92	25.5 $\pm$ 3.73	21.0 $\pm$ 1.41
3 mM	50.5 $\pm$ 3.62	26.5 $\pm$ 3.62	44.5 $\pm$ 3.62	27.2 $\pm$ 3.87	18.5 $\pm$ 4.37
4 mM	49.7 $\pm$ 3.27	29.8 $\pm$ 2.14	44.2 $\pm$ 4.54	31.7 $\pm$ 1.75	19.3 $\pm$ 3.27
5 mM	49.7 $\pm$ 3.50	25.5 $\pm$ 3.56	44.7 $\pm$ 6.06	27.2 $\pm$ 5.27	18.8 $\pm$ 4.36
57					
1 mM	49.5 $\pm$ 2.17	25.0 $\pm$ 3.85	41.8 $\pm$ 5.56	27.5 $\pm$ 2.43	19.5 $\pm$ 2.07
2 mM	50.5 $\pm$ 2.17	25.3 $\pm$ 5.09	42.2 $\pm$ 3.54	27.7 $\pm$ 4.13	18.0 $\pm$ 1.67
3 mM	50.7 $\pm$ 3.44	27.3 $\pm$ 2.94	42.3 $\pm$ 4.59	28.8 $\pm$ 3.60	16.3 $\pm$ 4.23
4 mM	48.8 $\pm$ 3.66	25.7 $\pm$ 4.41	43.7 $\pm$ 4.63	24.8 $\pm$ 2.32	19.7 $\pm$ 3.72
5 mM	50.3 $\pm$ 4.08	23.7 $\pm$ 3.50	43.7 $\pm$ 3.72	26.7 $\pm$ 4.03	17.0 $\pm$ 4.38

Tablo 4.13. Seri 3, Bileşik 45-65 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
58					
1 mM	50.8 $\pm$ 3.06	25.7 $\pm$ 3.20	41.2 $\pm$ 2.86	25.3 $\pm$ 4.63	17.8 $\pm$ 4.36
2 mM	51.5 $\pm$ 2.74	25.8 $\pm$ 5.04	44.7 $\pm$ 4.93	26.0 $\pm$ 4.82	18.3 $\pm$ 4.50
3 mM	49.5 $\pm$ 2.88	23.2 $\pm$ 2.48	46.2 $\pm$ 2.71	26.7 $\pm$ 4.97	18.0 $\pm$ 3.58
4 mM	49.2 $\pm$ 2.48	25.7 $\pm$ 3.39	45.0 $\pm$ 3.85	28.8 $\pm$ 2.64	15.5 $\pm$ 4.09
5 mM	48.7 $\pm$ 2.50	27.2 $\pm$ 4.79	43.0 $\pm$ 4.56	26.7 $\pm$ 5.43	15.7 $\pm$ 3.83
59					
1 mM	48.7 $\pm$ 3.01	23.7 $\pm$ 3.20	42.5 $\pm$ 4.04	26.2 $\pm$ 4.49	16.3 $\pm$ 3.39
2 mM	49.8 $\pm$ 3.66	26.5 $\pm$ 3.02	42.2 $\pm$ 5.71	28.2 $\pm$ 3.87	18.7 $\pm$ 3.83
3 mM	50.0 $\pm$ 3.10	27.7 $\pm$ 3.72	45.2 $\pm$ 2.79	24.7 $\pm$ 4.59	18.2 $\pm$ 3.76
4 mM	50.2 $\pm$ 2.14	28.0 $\pm$ 4.77	44.2 $\pm$ 5.34	26.2 $\pm$ 3.97	17.8 $\pm$ 3.37
5 mM	49.2 $\pm$ 3.49	26.3 $\pm$ 4.84	42.5 $\pm$ 3.39	26.2 $\pm$ 5.12	16.5 $\pm$ 4.09
60					
1 mM	52.2 $\pm$ 3.06	26.0 $\pm$ 4.20	44.7 $\pm$ 4.13	26.2 $\pm$ 3.66	18.3 $\pm$ 4.08
2 mM	48.3 $\pm$ 1.75	24.0 $\pm$ 3.03	44.3 $\pm$ 4.89	30.5 $\pm$ 2.88	16.7 $\pm$ 3.98
3 mM	52.3 $\pm$ 2.34	22.7 $\pm$ 3.39	45.7 $\pm$ 3.61	26.3 $\pm$ 4.59	18.2 $\pm$ 3.19
4 mM	47.3 $\pm$ 2.94	27.5 $\pm$ 4.14	43.8 $\pm$ 3.71	27.5 $\pm$ 4.72	16.5 $\pm$ 3.39
5 mM	49.2 $\pm$ 2.48	25.0 $\pm$ 4.20	42.0 $\pm$ 5.33	24.2 $\pm$ 3.19	18.2 $\pm$ 3.54
61					
1 mM	48.5 $\pm$ 3.08	25.2 $\pm$ 4.26	41.2 $\pm$ 3.66	26.0 $\pm$ 3.29	17.5 $\pm$ 2.66
2 mM	49.0 $\pm$ 3.85	26.0 $\pm$ 5.62	41.8 $\pm$ 4.58	25.2 $\pm$ 3.97	17.2 $\pm$ 3.66
3 mM	52.5 $\pm$ 3.78	25.0 $\pm$ 4.47	46.0 $\pm$ 2.97	26.0 $\pm$ 2.53	16.8 $\pm$ 3.66
4 mM	51.3 $\pm$ 2.80	27.8 $\pm$ 2.04	38.5 $\pm$ 3.56	25.8 $\pm$ 4.07	17.3 $\pm$ 2.88
5 mM	51.0 $\pm$ 3.16	24.0 $\pm$ 3.03	42.8 $\pm$ 3.76	26.7 $\pm$ 3.93	14.7 $\pm$ 2.58
62					
1 mM	49.8 $\pm$ 3.25	25.3 $\pm$ 5.57	43.7 $\pm$ 3.14	26.7 $\pm$ 2.42	19.3 $\pm$ 3.67
2 mM	50.8 $\pm$ 2.40	23.7 $\pm$ 3.27	41.3 $\pm$ 3.93	25.8 $\pm$ 4.75	19.5 $\pm$ 3.08
3 mM	51.0 $\pm$ 3.90	23.7 $\pm$ 3.61	38.7 $\pm$ 2.25	24.7 $\pm$ 4.63	17.8 $\pm$ 2.86
4 mM	50.0 $\pm$ 3.35	26.3 $\pm$ 3.61	42.2 $\pm$ 5.38	25.2 $\pm$ 4.40	17.3 $\pm$ 3.01
5 mM	50.0 $\pm$ 2.10	25.5 $\pm$ 4.81	40.5 $\pm$ 4.04	25.8 $\pm$ 5.71	18.2 $\pm$ 3.54

Tablo 4.13. Seri 3, Bileşik 45-65 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
63					
1 mM	47.8 $\pm$ 2.04	25.0 $\pm$ 3.29	42.8 $\pm$ 5.27	27.2 $\pm$ 4.17	17.2 $\pm$ 4.31
2 mM	49.5 $\pm$ 3.73	24.3 $\pm$ 3.01	43.3 $\pm$ 3.61	27.2 $\pm$ 3.31	17.8 $\pm$ 3.19
3 mM	51.0 $\pm$ 2.83	24.0 $\pm$ 3.29	43.5 $\pm$ 5.28	26.3 $\pm$ 3.50	15.0 $\pm$ 3.90
4 mM	50.7 $\pm$ 2.58	25.2 $\pm$ 4.49	42.2 $\pm$ 3.76	26.2 $\pm$ 3.87	18.5 $\pm$ 3.39
5 mM	48.0 $\pm$ 4.10	24.5 $\pm$ 3.73	44.0 $\pm$ 3.16	26.0 $\pm$ 5.69	16.3 $\pm$ 3.01
64					
1 mM	49.3 $\pm$ 3.83	24.2 $\pm$ 4.26	41.7 $\pm$ 4.27	26.5 $\pm$ 3.08	19.3 $\pm$ 3.93
2 mM	50.0 $\pm$ 3.03	26.0 $\pm$ 3.16	44.7 $\pm$ 4.50	28.2 $\pm$ 4.54	19.2 $\pm$ 3.82
3 mM	51.3 $\pm$ 2.07	26.0 $\pm$ 2.68	43.2 $\pm$ 4.96	29.8 $\pm$ 2.64	16.2 $\pm$ 3.66
4 mM	48.2 $\pm$ 4.58	24.7 $\pm$ 4.59	44.8 $\pm$ 4.49	23.0 $\pm$ 2.00	15.3 $\pm$ 2.07
5 mM	50.0 $\pm$ 4.29	27.0 $\pm$ 2.97	44.3 $\pm$ 4.59	27.0 $\pm$ 4.82	17.8 $\pm$ 4.45
65					
1 mM	50.7 $\pm$ 4.13	22.7 $\pm$ 4.36	51.2 $\pm$ 3.06	25.3 $\pm$ 1.86	18.8 $\pm$ 2.93
2 mM	52.2 $\pm$ 2.64	26.7 $\pm$ 5.02	53.2 $\pm$ 2.32	28.0 $\pm$ 1.67	17.8 $\pm$ 2.32
3 mM	50.3 $\pm$ 1.75	24.0 $\pm$ 5.10	51.2 $\pm$ 3.66	26.2 $\pm$ 2.64	18.7 $\pm$ 1.97
4 mM	49.3 $\pm$ 2.66	25.3 $\pm$ 5.97	51.7 $\pm$ 4.08	25.2 $\pm$ 1.72	18.5 $\pm$ 2.66
5 mM	51.3 $\pm$ 3.39	26.2 $\pm$ 5.13	52.3 $\pm$ 2.94	26.8 $\pm$ 2.04	16.3 $\pm$ 1.51
Negatif Kontrol %10 DMSO	51,8 $\pm$ 3,76	26,3 $\pm$ 2,50	48,7 $\pm$ 0,82	26,8 $\pm$ 1,47	17,8 $\pm$ 3,76
Pozitif Kontroller					
NaN ₃			702,3 $\pm$ 15,71	463,5 $\pm$ 8,07	
9-AA	640,5 $\pm$ 11,11				209,3 $\pm$ 7,09
4-NPD		380,5 $\pm$ 8,87			

4.5.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in Ames/Salmonella Test Sistemi ile Mutajenite

Test Bulguları

Tablo 4.14. Seri 4, 66-81 nolu bileşiklerin Ames/Salmonella test sistemi ile mutajenite testi sonuçları

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. typhimurium TA97A	S. typhimurium TA98	S. typhimurium TA100	S. typhimurium TA1535	S. typhimurium TA1537
66					
1 mM	45.2 $\pm$ 3.49	27.7 $\pm$ 3.01	33.0 $\pm$ 2.97	34.3 $\pm$ 3.78	29.8 $\pm$ 2.64
2 mM	45.0 $\pm$ 5.29	25.2 $\pm$ 2.99	34.2 $\pm$ 2.64	34.5 $\pm$ 3.08	28.2 $\pm$ 4.31
3 mM	45.5 $\pm$ 4.32	27.0 $\pm$ 2.37	34.3 $\pm$ 3.78	34.7 $\pm$ 2.73	22.7 $\pm$ 3.98
4 mM	43.5 $\pm$ 3.39	24.8 $\pm$ 2.79	36.2 $\pm$ 1.94	36.0 $\pm$ 2.90	23.5 $\pm$ 6.83
5 mM	48.7 $\pm$ 3.56	26.7 $\pm$ 3.93	34.3 $\pm$ 3.67	38.0 $\pm$ 3.03	20.3 $\pm$ 4.32
67					
1 mM	49.2 $\pm$ 2.99	26.0 $\pm$ 2.68	36.0 $\pm$ 2.53	38.7 $\pm$ 2.58	28.7 $\pm$ 4.55
2 mM	48.5 $\pm$ 3.89	22.8 $\pm$ 2.64	33.5 $\pm$ 3.73	34.8 $\pm$ 3.76	25.3 $\pm$ 4.59
3 mM	46.5 $\pm$ 4.28	24.3 $\pm$ 4.76	30.7 $\pm$ 2.07	35.8 $\pm$ 2.48	25.5 $\pm$ 4.14
4 mM	46.3 $\pm$ 2.25	24.3 $\pm$ 4.46	35.7 $\pm$ 3.44	37.5 $\pm$ 1.38	24.3 $\pm$ 4.08
5 mM	48.2 $\pm$ 2.99	24.2 $\pm$ 3.97	37.8 $\pm$ 2.04	35.2 $\pm$ 4.22	24.8 $\pm$ 4.12
68					
1 mM	45.3 $\pm$ 4.08	27.7 $\pm$ 3.72	36.7 $\pm$ 1.75	35.2 $\pm$ 2.79	29.3 $\pm$ 5.72
2 mM	46.8 $\pm$ 4.58	26.2 $\pm$ 2.32	33.8 $\pm$ 3.49	33.7 $\pm$ 2.94	26.8 $\pm$ 4.79
3 mM	45.2 $\pm$ 4.31	23.7 $\pm$ 1.37	36.2 $\pm$ 4.22	34.5 $\pm$ 2.59	26.0 $\pm$ 5.48
4 mM	46.3 $\pm$ 2.80	28.5 $\pm$ 1.64	34.3 $\pm$ 3.61	33.8 $\pm$ 4.83	24.0 $\pm$ 6.57
5 mM	46.3 $\pm$ 2.66	26.2 $\pm$ 3.06	36.8 $\pm$ 4.31	35.2 $\pm$ 2.86	27.5 $\pm$ 4.46
69					
1 mM	48.0 $\pm$ 2.28	24.0 $\pm$ 2.83	34.2 $\pm$ 4.75	35.8 $\pm$ 2.71	26.5 $\pm$ 4.76
2 mM	47.8 $\pm$ 1.83	25.3 $\pm$ 2.73	33.2 $\pm$ 4.40	36.0 $\pm$ 3.52	25.0 $\pm$ 3.58
3 mM	49.0 $\pm$ 3.74	27.5 $\pm$ 3.62	33.5 $\pm$ 4.59	37.7 $\pm$ 3.88	23.5 $\pm$ 4.59
4 mM	46.3 $\pm$ 4.46	25.3 $\pm$ 3.78	32.5 $\pm$ 4.55	35.5 $\pm$ 3.21	28.5 $\pm$ 5.09
5 mM	47.0 $\pm$ 4.38	26.3 $\pm$ 4.50	35.7 $\pm$ 2.58	38.7 $\pm$ 2.42	24.5 $\pm$ 7.45
70					
1 mM	48.3 $\pm$ 3.20	23.0 $\pm$ 1.79	32.7 $\pm$ 4.32	35.5 $\pm$ 2.59	25.5 $\pm$ 6.47
2 mM	48.5 $\pm$ 1.64	24.5 $\pm$ 4.32	33.3 $\pm$ 3.83	38.7 $\pm$ 3.27	25.2 $\pm$ 6.27
3 mM	44.3 $\pm$ 3.93	24.5 $\pm$ 3.15	37.2 $\pm$ 2.99	37.3 $\pm$ 5.01	23.3 $\pm$ 2.79
4 mM	48.2 $\pm$ 1.94	24.8 $\pm$ 2.56	36.8 $\pm$ 3.82	34.7 $\pm$ 2.66	29.8 $\pm$ 3.54
5 mM	46.2 $\pm$ 1.94	26.0 $\pm$ 3.58	34.5 $\pm$ 3.89	36.2 $\pm$ 3.19	26.3 $\pm$ 2.73
71					
1 mM	46.5 $\pm$ 4.46	24.3 $\pm$ 3.27	36.0 $\pm$ 2.76	37.2 $\pm$ 2.23	26.5 $\pm$ 4.76
2 mM	46.0 $\pm$ 3.74	25.7 $\pm$ 2.25	36.7 $\pm$ 2.07	36.2 $\pm$ 2.93	27.0 $\pm$ 5.62
3 mM	45.2 $\pm$ 4.79	25.8 $\pm$ 4.79	36.8 $\pm$ 2.71	34.3 $\pm$ 2.25	25.0 $\pm$ 5.62
4 mM	42.8 $\pm$ 2.14	26.7 $\pm$ 4.18	36.2 $\pm$ 2.32	34.5 $\pm$ 2.35	25.3 $\pm$ 3.50
5 mM	47.7 $\pm$ 3.39	27.5 $\pm$ 3.39	33.7 $\pm$ 2.80	33.3 $\pm$ 2.50	23.8 $\pm$ 6.15

Tablo 4.14. Seri 4, Bileşik 66-81 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
72					
1 mM	44.3 $\pm$ 3.33	24.0 $\pm$ 3.35	35.8 $\pm$ 3.66	33.5 $\pm$ 2.81	26.5 $\pm$ 7.94
2 mM	44.3 $\pm$ 4.23	24.7 $\pm$ 3.39	35.0 $\pm$ 3.58	36.3 $\pm$ 2.42	22.2 $\pm$ 5.00
3 mM	47.2 $\pm$ 4.22	26.2 $\pm$ 2.32	36.0 $\pm$ 2.45	38.2 $\pm$ 2.14	25.0 $\pm$ 5.93
4 mM	48.7 $\pm$ 1.97	27.2 $\pm$ 2.93	35.2 $\pm$ 2.40	37.7 $\pm$ 3.44	24.8 $\pm$ 3.06
5 mM	47.3 $\pm$ 3.01	26.5 $\pm$ 3.94	37.2 $\pm$ 2.79	33.8 $\pm$ 2.99	30.7 $\pm$ 4.59
73					
1 mM	49.7 $\pm$ 0.82	24.8 $\pm$ 2.93	32.5 $\pm$ 4.04	34.0 $\pm$ 3.22	25.5 $\pm$ 4.85
2 mM	50.5 $\pm$ 2.43	26.0 $\pm$ 4.29	34.8 $\pm$ 3.92	33.7 $\pm$ 3.83	24.2 $\pm$ 5.15
3 mM	49.3 $\pm$ 1.51	27.7 $\pm$ 2.73	33.8 $\pm$ 4.40	34.7 $\pm$ 2.16	25.2 $\pm$ 5.27
4 mM	48.7 $\pm$ 2.42	23.7 $\pm$ 3.14	35.3 $\pm$ 2.42	35.3 $\pm$ 2.42	26.7 $\pm$ 6.98
5 mM	47.8 $\pm$ 3.60	25.7 $\pm$ 3.14	34.2 $\pm$ 3.49	35.3 $\pm$ 2.42	26.8 $\pm$ 6.65
74					
1 mM	46.7 $\pm$ 4.03	26.7 $\pm$ 3.14	35.8 $\pm$ 3.82	35.8 $\pm$ 1.72	27.7 $\pm$ 4.13
2 mM	47.7 $\pm$ 3.20	27.7 $\pm$ 2.88	36.8 $\pm$ 3.76	35.3 $\pm$ 3.50	28.5 $\pm$ 5.89
3 mM	49.2 $\pm$ 4.49	26.0 $\pm$ 4.20	35.8 $\pm$ 2.93	35.8 $\pm$ 2.32	26.3 $\pm$ 5.57
4 mM	47.3 $\pm$ 2.80	26.2 $\pm$ 3.92	33.0 $\pm$ 2.76	35.3 $\pm$ 2.94	28.7 $\pm$ 4.76
5 mM	49.0 $\pm$ 2.61	25.8 $\pm$ 2.40	36.2 $\pm$ 3.54	35.2 $\pm$ 3.82	25.3 $\pm$ 3.27
75					
1 mM	47.0 $\pm$ 4.69	26.5 $\pm$ 2.17	34.2 $\pm$ 3.19	33.2 $\pm$ 2.79	25.0 $\pm$ 5.66
2 mM	47.5 $\pm$ 4.37	26.5 $\pm$ 1.87	35.0 $\pm$ 3.10	35.3 $\pm$ 4.27	25.7 $\pm$ 6.19
3 mM	46.3 $\pm$ 3.83	27.2 $\pm$ 3.49	35.2 $\pm$ 3.31	35.5 $\pm$ 2.35	24.8 $\pm$ 6.05
4 mM	48.3 $\pm$ 3.20	26.2 $\pm$ 3.06	37.8 $\pm$ 2.56	38.5 $\pm$ 3.39	27.0 $\pm$ 3.46
5 mM	47.0 $\pm$ 2.10	27.0 $\pm$ 3.16	38.3 $\pm$ 1.86	38.0 $\pm$ 1.79	23.3 $\pm$ 4.55
76					
1 mM	48.5 $\pm$ 3.51	26.5 $\pm$ 2.88	35.2 $\pm$ 3.37	35.0 $\pm$ 3.10	28.2 $\pm$ 6.08
2 mM	48.5 $\pm$ 2.66	27.7 $\pm$ 3.72	33.0 $\pm$ 2.53	36.0 $\pm$ 3.22	22.8 $\pm$ 7.94
3 mM	46.2 $\pm$ 5.71	26.2 $\pm$ 2.86	31.8 $\pm$ 2.93	33.3 $\pm$ 3.14	24.3 $\pm$ 5.68
4 mM	45.0 $\pm$ 2.97	25.7 $\pm$ 3.33	34.2 $\pm$ 3.87	37.7 $\pm$ 1.97	26.3 $\pm$ 4.32
5 mM	42.3 $\pm$ 0.82	24.7 $\pm$ 4.68	34.5 $\pm$ 2.43	36.8 $\pm$ 2.79	28.2 $\pm$ 5.31
77					
1 mM	44.2 $\pm$ 3.37	25.0 $\pm$ 2.83	36.0 $\pm$ 2.83	36.3 $\pm$ 3.56	26.3 $\pm$ 4.63
2 mM	45.0 $\pm$ 4.15	24.3 $\pm$ 2.66	34.5 $\pm$ 2.74	36.0 $\pm$ 1.67	26.7 $\pm$ 5.79
3 mM	43.0 $\pm$ 4.65	27.0 $\pm$ 2.90	32.7 $\pm$ 2.34	35.7 $\pm$ 2.25	24.2 $\pm$ 5.34
4 mM	46.0 $\pm$ 3.90	25.8 $\pm$ 3.43	33.8 $\pm$ 4.71	36.2 $\pm$ 4.17	24.2 $\pm$ 5.85
5 mM	45.0 $\pm$ 2.68	24.3 $\pm$ 2.58	35.2 $\pm$ 3.19	35.0 $\pm$ 3.03	26.7 $\pm$ 4.97
78					
1 mM	48.8 $\pm$ 2.40	27.3 $\pm$ 4.93	33.0 $\pm$ 4.52	32.5 $\pm$ 2.51	26.7 $\pm$ 4.67
2 mM	49.2 $\pm$ 2.93	25.2 $\pm$ 4.17	35.0 $\pm$ 2.83	35.7 $\pm$ 3.33	25.8 $\pm$ 4.79
3 mM	45.8 $\pm$ 1.33	24.0 $\pm$ 2.28	36.0 $\pm$ 2.37	36.8 $\pm$ 3.71	21.2 $\pm$ 4.75
4 mM	49.5 $\pm$ 2.43	27.2 $\pm$ 3.25	38.0 $\pm$ 1.90	36.8 $\pm$ 3.87	24.3 $\pm$ 5.16
5 mM	48.5 $\pm$ 0.84	26.7 $\pm$ 2.94	34.3 $\pm$ 3.44	35.5 $\pm$ 3.94	27.5 $\pm$ 2.43

Tablo 4.14. Seri 4, Bileşik 66-81 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
79					
1 mM	50.0 $\pm$ 1.55	25.3 $\pm$ 3.27	36.8 $\pm$ 3.43	34.2 $\pm$ 3.49	24.5 $\pm$ 7.56
2 mM	46.5 $\pm$ 3.51	26.3 $\pm$ 2.34	35.7 $\pm$ 2.66	38.7 $\pm$ 1.37	26.2 $\pm$ 5.15
3 mM	46.0 $\pm$ 2.83	24.8 $\pm$ 3.97	34.3 $\pm$ 3.39	36.0 $\pm$ 3.29	28.2 $\pm$ 6.11
4 mM	46.0 $\pm$ 4.15	27.0 $\pm$ 2.45	32.7 $\pm$ 1.75	34.8 $\pm$ 4.22	28.3 $\pm$ 4.93
5 mM	50.8 $\pm$ 2.14	24.2 $\pm$ 3.71	33.2 $\pm$ 4.36	34.8 $\pm$ 3.60	27.3 $\pm$ 6.19
80					
1 mM	48.2 $\pm$ 3.76	25.2 $\pm$ 3.87	33.0 $\pm$ 4.90	37.2 $\pm$ 2.23	25.8 $\pm$ 5.12
2 mM	49.8 $\pm$ 2.14	25.8 $\pm$ 3.97	35.5 $\pm$ 3.08	36.0 $\pm$ 3.03	25.0 $\pm$ 5.02
3 mM	45.7 $\pm$ 4.32	25.0 $\pm$ 3.41	34.7 $\pm$ 4.55	35.5 $\pm$ 2.17	24.5 $\pm$ 5.05
4 mM	42.8 $\pm$ 3.19	25.7 $\pm$ 3.33	35.3 $\pm$ 2.73	36.0 $\pm$ 1.67	27.7 $\pm$ 3.88
5 mM	44.3 $\pm$ 2.07	27.0 $\pm$ 3.22	34.7 $\pm$ 3.61	32.0 $\pm$ 3.46	24.8 $\pm$ 6.49
81					
1 mM	44.3 $\pm$ 4.93	26.3 $\pm$ 3.67	33.2 $\pm$ 3.37	35.0 $\pm$ 3.10	29.8 $\pm$ 5.27
2 mM	45.3 $\pm$ 3.93	27.2 $\pm$ 3.43	36.8 $\pm$ 2.32	36.3 $\pm$ 3.14	25.7 $\pm$ 4.89
3 mM	47.2 $\pm$ 3.54	28.0 $\pm$ 3.10	37.8 $\pm$ 2.79	34.8 $\pm$ 2.32	21.7 $\pm$ 6.35
4 mM	47.5 $\pm$ 4.76	26.2 $\pm$ 2.79	36.7 $\pm$ 2.25	36.0 $\pm$ 2.90	27.5 $\pm$ 5.01
5 mM	48.5 $\pm$ 3.62	27.0 $\pm$ 2.53	36.3 $\pm$ 3.14	36.7 $\pm$ 4.13	25.8 $\pm$ 6.46
Negatif Kontrol %10 DMSO	46,2 $\pm$ 2,64	25,5 $\pm$ 3,45	34,0 $\pm$ 3,52	35,8 $\pm$ 3,31	23,5 $\pm$ 2,95
Pozitif Kontroller					
NaN ₃			582,2 $\pm$ 9,93	414,8 $\pm$ 14,08	
9-AA	534,5 $\pm$ 11,43				203,8 $\pm$ 7,70
4-NPD		400,3 $\pm$ 12,14			

4.5.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in Ames/*Salmonella* Test Sistemi ile Mutajenite

Test Bulguları

Tablo 4.15. Seri 5, 82-95 nolu bileşiklerin Ames/*Salmonella* test sistemi ile mutajenite testi sonuçları

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
82					
1 mM	33.3 $\pm$ 2.50	34.5 $\pm$ 4.85	43.0 $\pm$ 4.52	35.3 $\pm$ 2.80	24.2 $\pm$ 2.79
2 mM	35.8 $\pm$ 2.93	34.2 $\pm$ 4.96	45.3 $\pm$ 3.88	35.2 $\pm$ 3.43	25.0 $\pm$ 5.93
3 mM	35.0 $\pm$ 3.63	33.5 $\pm$ 4.76	46.0 $\pm$ 4.73	36.0 $\pm$ 3.95	20.3 $\pm$ 4.32
4 mM	33.3 $\pm$ 2.42	34.2 $\pm$ 2.86	46.3 $\pm$ 3.61	33.7 $\pm$ 2.73	21.2 $\pm$ 5.31
5 mM	36.0 $\pm$ 2.19	35.0 $\pm$ 4.82	45.7 $\pm$ 2.42	33.2 $\pm$ 2.93	22.0 $\pm$ 2.76
83					
1 mM	37.7 $\pm$ 1.75	32.3 $\pm$ 4.46	47.5 $\pm$ 3.94	33.8 $\pm$ 2.56	21.7 $\pm$ 5.05
2 mM	32.7 $\pm$ 2.73	31.2 $\pm$ 2.99	45.0 $\pm$ 2.37	34.3 $\pm$ 3.08	21.0 $\pm$ 5.22
3 mM	33.0 $\pm$ 2.68	35.2 $\pm$ 4.62	46.8 $\pm$ 3.82	33.8 $\pm$ 3.25	20.2 $\pm$ 4.17
4 mM	33.0 $\pm$ 1.55	32.8 $\pm$ 4.26	46.7 $\pm$ 2.58	33.8 $\pm$ 2.93	21.2 $\pm$ 2.99
5 mM	36.2 $\pm$ 1.47	35.5 $\pm$ 4.28	43.5 $\pm$ 1.64	35.7 $\pm$ 3.56	21.7 $\pm$ 4.59
84					
1 mM	35.2 $\pm$ 2.64	34.3 $\pm$ 3.50	44.8 $\pm$ 5.04	34.8 $\pm$ 4.31	20.2 $\pm$ 2.48
2 mM	35.7 $\pm$ 2.73	37.2 $\pm$ 1.83	43.0 $\pm$ 1.90	35.3 $\pm$ 2.58	21.0 $\pm$ 4.34
3 mM	35.3 $\pm$ 3.93	33.2 $\pm$ 5.49	46.5 $\pm$ 4.89	36.7 $\pm$ 2.16	21.2 $\pm$ 3.82
4 mM	34.5 $\pm$ 2.74	33.2 $\pm$ 4.45	46.7 $\pm$ 3.61	35.5 $\pm$ 3.27	20.8 $\pm$ 5.98
5 mM	35.0 $\pm$ 2.76	31.7 $\pm$ 3.93	44.2 $\pm$ 3.19	35.8 $\pm$ 3.31	23.7 $\pm$ 6.59
85					
1 mM	36.5 $\pm$ 3.39	34.0 $\pm$ 5.10	44.7 $\pm$ 2.66	34.8 $\pm$ 3.19	25.8 $\pm$ 6.05
2 mM	35.5 $\pm$ 4.68	31.5 $\pm$ 2.17	44.2 $\pm$ 0.89	37.0 $\pm$ 3.03	23.7 $\pm$ 5.61
3 mM	35.5 $\pm$ 4.04	33.5 $\pm$ 5.13	44.5 $\pm$ 3.45	35.5 $\pm$ 2.07	19.3 $\pm$ 3.61
4 mM	32.5 $\pm$ 3.21	36.0 $\pm$ 4.34	43.3 $\pm$ 4.23	35.5 $\pm$ 3.21	22.3 $\pm$ 5.57
5 mM	32.2 $\pm$ 5.38	36.3 $\pm$ 3.44	45.7 $\pm$ 2.25	36.0 $\pm$ 2.61	24.5 $\pm$ 4.46
86					
1 mM	35.7 $\pm$ 3.98	35.0 $\pm$ 2.61	45.4 $\pm$ 3.45	35.5 $\pm$ 2.74	20.2 $\pm$ 4.26
2 mM	35.3 $\pm$ 4.37	36.5 $\pm$ 1.05	49.3 $\pm$ 2.34	34.2 $\pm$ 2.71	19.5 $\pm$ 6.25
3 mM	34.8 $\pm$ 4.79	34.8 $\pm$ 5.67	46.0 $\pm$ 2.83	34.7 $\pm$ 2.50	24.8 $\pm$ 2.32
4 mM	34.0 $\pm$ 3.90	31.5 $\pm$ 4.93	48.2 $\pm$ 2.14	36.0 $\pm$ 2.37	21.2 $\pm$ 3.13
5 mM	36.0 $\pm$ 2.19	35.2 $\pm$ 3.66	45.2 $\pm$ 4.02	38.2 $\pm$ 1.47	22.0 $\pm$ 3.58
87					
1 mM	33.3 $\pm$ 3.27	30.2 $\pm$ 1.72	44.2 $\pm$ 3.60	36.2 $\pm$ 2.64	23.7 $\pm$ 5.43
2 mM	34.2 $\pm$ 2.99	34.2 $\pm$ 3.31	47.0 $\pm$ 4.69	33.8 $\pm$ 2.56	24.8 $\pm$ 4.49
3 mM	33.8 $\pm$ 1.94	33.8 $\pm$ 2.14	44.5 $\pm$ 3.94	34.2 $\pm$ 2.40	25.2 $\pm$ 2.93
4 mM	37.2 $\pm$ 3.19	33.5 $\pm$ 2.59	46.2 $\pm$ 3.66	34.0 $\pm$ 3.16	21.3 $\pm$ 4.72
5 mM	32.2 $\pm$ 4.12	35.0 $\pm$ 3.16	44.3 $\pm$ 4.37	33.2 $\pm$ 2.23	19.0 $\pm$ 1.26

Tablo 4.15. Seri 5, Bileşik 82-95 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
88					
1 mM	36.2 $\pm$ 4.83	35.7 $\pm$ 3.20	45.8 $\pm$ 2.14	36.3 $\pm$ 3.67	22.5 $\pm$ 3.89
2 mM	35.8 $\pm$ 2.56	32.7 $\pm$ 4.68	45.7 $\pm$ 1.75	34.7 $\pm$ 2.80	25.0 $\pm$ 6.13
3 mM	34.3 $\pm$ 3.33	34.8 $\pm$ 3.19	45.2 $\pm$ 3.54	32.3 $\pm$ 1.21	23.8 $\pm$ 4.96
4 mM	35.2 $\pm$ 4.62	35.0 $\pm$ 4.20	46.5 $\pm$ 3.15	37.5 $\pm$ 3.56	19.5 $\pm$ 4.76
5 mM	36.2 $\pm$ 4.58	35.0 $\pm$ 4.77	43.0 $\pm$ 4.29	36.0 $\pm$ 3.41	23.8 $\pm$ 5.64
89					
1 mM	35.0 $\pm$ 2.61	36.5 $\pm$ 2.17	45.8 $\pm$ 4.45	35.2 $\pm$ 3.31	20.8 $\pm$ 3.31
2 mM	36.0 $\pm$ 4.20	30.0 $\pm$ 1.10	45.2 $\pm$ 4.62	33.2 $\pm$ 2.71	20.7 $\pm$ 3.88
3 mM	35.2 $\pm$ 2.32	32.8 $\pm$ 5.15	44.3 $\pm$ 2.25	33.8 $\pm$ 2.64	24.7 $\pm$ 3.39
4 mM	33.0 $\pm$ 3.16	34.3 $\pm$ 4.89	46.7 $\pm$ 4.68	35.5 $\pm$ 3.73	22.2 $\pm$ 6.68
5 mM	32.7 $\pm$ 3.50	36.0 $\pm$ 3.22	47.3 $\pm$ 3.93	33.5 $\pm$ 2.88	22.7 $\pm$ 5.50
90					
1 mM	36.3 $\pm$ 4.27	36.8 $\pm$ 3.66	45.5 $\pm$ 3.73	34.7 $\pm$ 2.66	21.3 $\pm$ 5.82
2 mM	33.7 $\pm$ 4.32	34.7 $\pm$ 1.75	45.0 $\pm$ 3.03	35.7 $\pm$ 2.73	22.0 $\pm$ 4.98
3 mM	37.0 $\pm$ 2.28	37.5 $\pm$ 3.94	44.8 $\pm$ 3.87	34.8 $\pm$ 3.82	22.5 $\pm$ 2.17
4 mM	35.0 $\pm$ 4.56	33.8 $\pm$ 3.49	45.2 $\pm$ 3.87	35.5 $\pm$ 2.59	20.5 $\pm$ 4.89
5 mM	32.7 $\pm$ 3.83	36.0 $\pm$ 3.52	46.5 $\pm$ 3.51	36.3 $\pm$ 3.20	22.5 $\pm$ 4.18
91					
1 mM	34.0 $\pm$ 2.53	37.8 $\pm$ 2.32	46.0 $\pm$ 4.73	34.2 $\pm$ 3.31	23.0 $\pm$ 5.33
2 mM	36.7 $\pm$ 4.18	35.5 $\pm$ 4.93	44.8 $\pm$ 3.76	33.0 $\pm$ 3.22	21.8 $\pm$ 4.92
3 mM	32.5 $\pm$ 1.52	31.3 $\pm$ 3.08	47.5 $\pm$ 3.67	33.2 $\pm$ 2.64	23.3 $\pm$ 2.42
4 mM	32.3 $\pm$ 2.42	33.3 $\pm$ 4.41	47.3 $\pm$ 3.33	32.8 $\pm$ 3.82	23.0 $\pm$ 4.65
5 mM	33.0 $\pm$ 4.69	34.3 $\pm$ 3.20	45.0 $\pm$ 4.60	36.3 $\pm$ 2.07	22.8 $\pm$ 4.17
92					
1 mM	32.3 $\pm$ 3.98	35.3 $\pm$ 2.16	44.3 $\pm$ 4.32	36.7 $\pm$ 2.88	27.8 $\pm$ 2.71
2 mM	37.2 $\pm$ 2.93	36.3 $\pm$ 2.73	45.3 $\pm$ 3.33	34.7 $\pm$ 2.16	20.0 $\pm$ 4.69
3 mM	34.2 $\pm$ 2.48	32.5 $\pm$ 2.88	47.0 $\pm$ 3.69	35.8 $\pm$ 2.93	25.0 $\pm$ 5.22
4 mM	34.7 $\pm$ 4.50	31.8 $\pm$ 4.07	45.3 $\pm$ 2.88	34.8 $\pm$ 2.64	24.7 $\pm$ 5.09
5 mM	38.2 $\pm$ 2.71	32.7 $\pm$ 5.01	47.7 $\pm$ 3.01	34.3 $\pm$ 2.34	22.7 $\pm$ 4.46
93					
1 mM	36.8 $\pm$ 3.06	35.0 $\pm$ 4.52	44.7 $\pm$ 4.18	36.3 $\pm$ 2.42	21.8 $\pm$ 5.74
2 mM	34.3 $\pm$ 3.56	37.0 $\pm$ 4.43	44.0 $\pm$ 2.00	38.8 $\pm$ 0.98	21.7 $\pm$ 3.44
3 mM	32.5 $\pm$ 3.08	33.3 $\pm$ 5.57	46.7 $\pm$ 3.61	35.8 $\pm$ 2.71	18.0 $\pm$ 3.58
4 mM	33.3 $\pm$ 2.88	33.0 $\pm$ 4.20	47.8 $\pm$ 3.13	33.3 $\pm$ 1.97	23.3 $\pm$ 4.37
5 mM	32.7 $\pm$ 4.50	28.8 $\pm$ 1.60	43.3 $\pm$ 2.25	36.0 $\pm$ 2.53	22.2 $\pm$ 2.48

Tablo 4.15. Seri 5, Bileşik 82-95 (devam)

Test Bileşikleri	Geri Mutasyona Uğrayan Koloni Sayıları (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)				
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537
94					
1 mM	35.8 $\pm$ 3.43	34.3 $\pm$ 2.66	47.5 $\pm$ 3.56	35.0 $\pm$ 3.58	22.8 $\pm$ 5.71
2 mM	36.2 $\pm$ 3.49	32.8 $\pm$ 2.32	46.2 $\pm$ 1.94	34.8 $\pm$ 3.19	22.2 $\pm$ 4.54
3 mM	34.8 $\pm$ 3.92	34.0 $\pm$ 5.33	46.8 $\pm$ 3.06	36.0 $\pm$ 3.29	22.3 $\pm$ 2.88
4 mM	32.3 $\pm$ 2.16	32.3 $\pm$ 3.27	45.7 $\pm$ 3.78	34.5 $\pm$ 2.35	20.8 $\pm$ 5.85
5 mM	35.3 $\pm$ 4.80	32.2 $\pm$ 2.93	47.3 $\pm$ 3.78	34.0 $\pm$ 2.19	21.2 $\pm$ 4.17
95					
1 mM	35.8 $\pm$ 2.99	34.0 $\pm$ 3.95	49.0 $\pm$ 3.16	35.0 $\pm$ 3.58	19.8 $\pm$ 4.31
2 mM	34.0 $\pm$ 3.10	32.2 $\pm$ 3.87	45.8 $\pm$ 3.31	33.7 $\pm$ 1.97	20.8 $\pm$ 2.99
3 mM	36.3 $\pm$ 3.01	34.7 $\pm$ 5.39	44.3 $\pm$ 4.68	37.3 $\pm$ 1.75	21.5 $\pm$ 4.76
4 mM	33.2 $\pm$ 3.76	35.5 $\pm$ 5.39	43.0 $\pm$ 3.35	34.3 $\pm$ 2.73	21.2 $\pm$ 4.07
5 mM	33.7 $\pm$ 5.13	33.5 $\pm$ 2.81	47.0 $\pm$ 4.52	37.7 $\pm$ 1.75	18.2 $\pm$ 2.48
Negatif Kontrol %10 DMSO	35,7 $\pm$ 3,44	32,7 $\pm$ 5,05	46,2 $\pm$ 4,07	35,8 $\pm$ 2,79	22,5 $\pm$ 3,39
Pozitif Kontroller					
NaN ₃			537,7 $\pm$ 19,69	348,0 $\pm$ 10,12	
9-AA	433,3 $\pm$ 9,03				304,3 $\pm$ 11,48
4-NPD		433,8 $\pm$ 18,09			

5. TARTIŞMA

5.1. Bileşiklerin Sentezine İlişkin Tartışma

Bu tez kapsamında öncelikle asetofenon (Seri 1), 4-metilasetofenon (Seri 2), 4-metoksiasetofenon (Seri 3), 4-floroasetofenon (Seri 4) ve 3-asetiltiyofen (Seri 5) uygun aldehitlerle reaksiyona sokularak, Claisen-Schmidt kondenzasyon yöntemi ile 95 adet şalkon bileşiği sentezlenmiştir.³⁸ İkinci basamakta pirazolin türevi bileşikler 1-17 (Seri 1), 18-44 (Seri 2), 45-65 (Seri 3), 66-81 (Seri 4), 82-95 (Seri 5), şalkon bileşiklerinin *p*-hidrazinobenzensülfonamit hidroklorür ve katalitik miktarda glasiyel asetik asit glasiyel asetik asit varlığında geri çeviren soğutucu altında (1-19 saat) reflux edilmiştir. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile CHCl₃: MeOH (4.8:0.2) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon içeriği oda ısısına soğutularak, çöken katı süzülüp kurutulduktan sonra asetonitril, metanol ve etanol gibi çözücüler kullanılarak saflaştırılmıştır.²⁷ Sentezlenen bileşiklerden 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17 (Seri 1), 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44 (Seri 2), 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65 (Seri 3), 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81 (Seri 4), 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 (Seri 5) olmak üzere 67 bileşik ilk kez bu çalışmada rapor edilmiştir. Reaksiyonlar % 22-98 verimle gerçekleşmiştir. Seri 1-4 için kullanılan reaksiyon çözücüsü değişen miktarlarda etanolün kullanıldığı bazı türevler hariç metanol iken, Seri 5 için reaksiyon çözücüsü değişen miktarlarda kullanılan etanol olmuştur. Kullanılan çözücülerdeki farklılık bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bileşiklerin sentezinde kullanılan reaksiyon çözücüleri ve çözücü miktarları, reaksiyon verimleri Tablo 4.1-4.5' te sunulmuştur. Bileşikler kristalizasyon yöntemi ile saflaştırılmıştır. Kristalizasyonda kullanılan çözücü Seri 1, 2, 3, 4 için metanol iken Seri 5 için bileşik 82 hariç asetonitril uygun bulunmuştur.

Literatürde kayıtlı bileşiklerden 7, 19, 20, 22, 48, 49 ve 50' nin erime noktalarına ulaşılammıştır.

Seri 1' de 3,4-dimetoksi türevi bileşik 10 en yüksek verimle (% 97) sentezlenirken, 4-metoksi türevi bileşik 3 ve 2,5-dimetoksi türevi bileşik 9 en düşük verimle (% 23) sentezlenen bileşiklerdir. Seri 2' de 4-izopropil türevi bileşik 44 en yüksek verimle (% 98) sentezlenirken, 3-kloro türevi bileşik 25 en düşük verimle (% 26) sentezlenmiştir. Seri 3' te ise 2-metoksi türevi bileşik 52 en yüksek verimle (% 93) sentezlenirken, 4-kloro türevi bileşik 48 en düşük verime (% 26) sahiptir. Seri 4' te bulunan 2-bromo türevi bileşik 74 en yüksek verimle (% 93) sentezlenirken, 2,3-difloro türevi bileşik 75 en düşük verimle (% 22) verimle sentezlenmiştir. Seri 5' te de 4-benziloksi türevi bileşik 94 (% 95) en yüksek verimle sentezlenirken, 2-floro türevi bileşik 92 en düşük verimle (% 22) sentezlenmiştir.

Seri 1-5' te en yüksek ve en düşük verimli bileşiklere bakıldığında, sözkonusu sübstitüentlerin verimi yönlendirmede belirgin bir etkinliği olmadığı söylenebilir. Reaksiyon verimini yönlendiren moleküllerin kendine has fizikokimyasal özellikleri gibi görünmektedir.

Seri 4' e ait 4-floro türevi bileşik 70' in sentezi mikrodalga yöntemi kullanılarak da denenmiş, deney süresi kısılırken (19 saatten 12 dakikaya), reaksiyon verimi konvansiyonel sentez yönteminde % 51, mikrodalga yönteminde % 47 olmuştur ve anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yirmi sekizi literatürde kayıtlıdır.

Seri 1' deki 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15 nolu bileşikler literatürde kayıtlı olan bileşiklerdir.

Bileşik 1 (nonsübstitüe türev), bileşik 2 (4-metil türevi) ve bileşik 4 (4-kloro türevi) ve bileşik 5' in (4-floro türevi) literatürü incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve

HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵² Başka bir literatürde IR bulguları da bulunmaktadır.¹⁵³ Kristalizasyon çözücüsü olarak, çalışmamızda bileşik 1 için asetonitril kullanılırken, literatürde etanol kullanılmıştır, bileşik 2 ve 4 için çalışmamızda metanol kullanılırken, literatürde benzen kullanılmıştır, bileşik 5 için ise çalışmamızda asetonitril kullanılırken, literatürde metanol kullanılmıştır. 1, 2, 4 ve 5 nolu bileşiklerin antiviral aktivite gösterdiği ve hamster böbreğinden izole edilen BHK-21 hücreleri üzerine sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.¹⁵²

Bileşik 3' ün (4-metoksi türevi) literatürü incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵³ Aynı literatürde IR bulguları da bulunmaktadır.¹⁵³ 3 nolu bileşiğin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış, ancak farklı türevlerin daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir.¹⁵³

Bileşik 6'ya (4-bromo türevi) ait literatür incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁴

Bileşik 7' ye ait (2-bromo türevi) literatüre ulaşamamıştır.

Bileşik 10' un (3,4-dimetoksi türevi) literatürü incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁵ 10 nolu bileşiğin karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi ile Ca9-22, HSC-2, HSC-3, HSC-4 oral kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik aktivitesi rapor edilmiştir.¹⁵⁵

Bileşik 15' in (benzo[d][1,3]dioksol türevi) literatürü incelendiğinde; ¹H NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁶ 15 nolu bileşiğin COX-2 inhibisyon aktivitesi ile insan kolon kanser hatları üzerinde sitotoksik aktivitesi bildirilmiştir.¹⁵⁶

Seri 2' deki 18, 19, 20, 22, 42 nolu bileşikler literatürde kayıtlı olan bileşiklerdir.

Bileşik 18' in (nonsüstitüe türev) literatürü incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁷ 18 nolu bileşiğin karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁵⁷

Bileşik 19 (4-metil türevi), bileşik 20 (4-metoksi türevi) ve bileşik 22'ye (4-floro türevi) ait literatüre ulaşlamamıştır.

Bileşik 42'ye (benzo[d][1,3]dioksol türevi) ait literatür incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları literatürle uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁶ 42 nolu bileşiğin COX-2 inhibisyon aktivitesi ile insan kolon kanser hatları üzerinde sitotoksik aktivitesi rapor edilmiştir.¹⁵⁶

Seri 3'teki 45, 46, 47, 48, 49, 50, 56 ve 63 nolu bileşikler literatürde kayıtlı olan bileşiklerdir.

Bileşik 45'in (nonsüstitüe türevi) literatürü incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁷ 45 nolu bileşiğin karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁵⁷

Bileşik 46 (4-metil türevi) ve bileşik 47'ye ait (4-metoksi türevi) literatür incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵³ Aynı literatürde IR bulguları da bulunmaktadır.¹⁵³ 46 ve 47 nolu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış ancak farklı türevlerin daha iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir.¹⁵³

Bileşik 48 (4-kloro türevi), 49 (4-floro türevi) ve 50'ye (4-bromo türevi) ait literatüre ulaşlamamıştır.

Bileşik 56' nın (2,4-dimetoksi türev) literatürü incelendiğinde; ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁹ 56 nolu bileşiğin karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II inhibisyonu gösterdiği ve insan oral kanser hücre hatları olan Ca9-22, HSC-2, HSC-3, HSC-4 üzerinde sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁵⁹

Bileşik 63' e ait (benzo[d][1,3]dioksol türevi) literatür incelendiğinde; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁶⁰ 63 nolu bileşiğin karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II inhibisyonu gösterdiği ve insan oral kanser hücre hatları olan Ca9-22, HSC-2, HSC-3, HSC-4 üzerinde sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁶⁰

Seri 4'teki 66, 67, 68, 69, 70 nolu bileşikler literatürde kayıtlı olan bileşiklerdir.

Bileşik 66' nın (nonsüstitüe türev) literatürü incelendiğinde; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵⁷ 66 nolu bileşiğin karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁵⁷

Bileşik 67 (4-metil türevi) ve bileşik 68'e ait (4-metoksi türevi) literatür incelendiğinde; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹⁵³ Aynı literatürde IR bulguları da bulunmaktadır.¹⁵³ 67 ve 68 nolu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁵³

Bileşik 69 (4-kloro türevi) ve bileşik 70'e (4-floro türevi) ait literatürdeki bilgilere bakıldığında; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS bulguları uyumlu bulunmuştur.¹³⁹ 69 ve 70 nolu bileşiklerin COX-2 inhibisyon aktivitesi bildirilmiştir.¹³⁹

Seri 5'e ait bileşik 84 (4-metoksi türevi) literatürde kayıtlıdır ancak literatüre ulaşılamamıştır.

5.2. Bileşiklerin Kimyasal Yapılarına İlişkin Tartışma

Bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektrumları kimyasal yapıları ile uyumludur. Spektral bulgular bölüm 4'te, Seri 1 için Şekil 4.1-4.5; Seri 2 için Şekil 4.52-4.132; Seri 3 için Şekil 4.133-4.195; Seri 4 için Şekil 4.196-4.243; Seri 5 için Şekil 4.244-4.285'te sunulmuş ve spektral değerlendirmeleri deneysel bölümde (bölüm 3) verilmiştir.

4-(3,5-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il) benzensülfonamit yapısına sahip pirazol bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, pirazol halkasına ait H-5 protonu

5.40-5.80 ppm, H¹-4 protonu 3.80-4.20 ppm, H-4 protonu 3.00-3.40 ppm aralığında dubletin dubleti olarak rezonans olmuştur.

Bileşiklerde ortak olarak bulunan sülfonamit (-SO₂NH₂) fonksiyonel grubuna ait NH₂ protonları 6.99-7.05 ppm aralığında singlet veya broad singlet olarak rezonans olmuştur.

5.3. Bileşiklerin Sitotoksitelerine İlişkin Tartışma

Bileşiklerin sitotoksiteleri kanser hücre hatları (Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil)) ve normal hücrelere (HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (peridontal ligament fibroblastları)) karşı test edilmiş ve bileşiklere ait sitotoksite sonuçları Tablo 4.6 - 4.10'te sunulmuştur. Sitotoksite çalışmalarında, referans bileşikler olarak, Seri 1 ve Seri 2 için Melfalan, Seri 3 için Melfalan ve Doksorubisin (DXR), Seri 4 için DXR, 5-Florourasil (5-FU), Sisplatin ve Seri 5 için DXR ile 5-FU kullanılmıştır.

Bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri CC₅₀ değerleri gözönünde bulundurularak değerlendirildiğinde;

Seri 1 (1-17 nolu bileşikler) değerlendirildiğinde:

Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 3.6->22.6 µm arasında değişmektedir. Serinin en etkili bileşiği 2,6-difloro türevi olan bileşik 13' tür. (CC₅₀:3.6 Mm)

Seri 1'de Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksite gücü referans bileşik Melfalanla karşılaştırıldığında, tüm bileşikler referans bileşikten daha güçlü etki göstermiştir. Melfalana kıyasla bileşiklerin sitotoksite güçleri kat olarak şu şekildedir: 1 (2.5), 2 (3.8), 3 (2.9), 4 (4.1), 5 (2.4), 6 (5.0), 7 (2.2), 8 (3.8), 9 (3.3), 10 (3.8), 11 (6.4), 12 (3.7), 13 (13.5), 14 (3.8), 15 (3.4), 16 (4.7), 17 (3.9).

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri (CC₅₀) 1.9->29.5 µM arasında değişmektedir. Serinin en sitotoksik bileşiği 2,6-difloro türevi bileşik 13'tür. (1.9

μM) HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü referans bileşik Melfalanla karşılaştırıldığında, benzaldehitten türevlenen fenilli bileşik 1, 4-metoksi türevi bileşik 3, 4-floro türevi bileşik 5, 2-bromo türevi bileşik 7 hariç tüm bileşikler Melfalan'dan daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir ve Melfalana kıyasla sitotoksikite güçleri kat olarak şu şekildedir: 2 (1.1), 4 (1.4), 6 (1.9), 8 (1.1), 9 (1.1), 10 (3.5), 11 (1.9), 12 (1.1), 13 (9.8), 14 (1.3), 15 (1.1), 16 (1.5), 17 (1.4).

HSC-3 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 6.7-27.9 arasında değişmektedir. Serinin en güçlü bileşiği 2,6 difloro türevi 13 nolu bileşiktir, sitotoksik aktivitesi 6.7 μM 'dır. HSC-3 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü referans bileşik Melfalanla karşılaştırıldığında, nonsüstitüe bileşik 1, 4-metoksi türevi bileşik 3, 4-floro türevi bileşik 5, 2-bromo türevi bileşik 7 hariç tüm bileşikler Melfalan'dan daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir ve Melfalana kıyasla sitotoksikite güçleri kat olarak şu şekildedir: 2 (1.4), 4 (1.6), 6 (1.7), 8 (1.3), 9 (1.1), 10 (1.1), 11 (1.3), 12 (1.2), 13 (2.9), 14 (1.3), 15 (1.1), 16 (1.7), 17 (1.6).

HSC-4 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 3.7-24.7 arasında değişmektedir. Serinin en güçlü bileşiği 2,6-difloro türevi 13 nolu bileşiktir, sitotoksik aktivitesi 3.7 μM 'dır. HSC-4 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü referans bileşik Melfalanla karşılaştırıldığında, 2,6-difloro türevi bileşik 13 hariç, tüm bileşikler Melfalan'dan daha düşük sitotoksik etki göstermiştir. Bileşik 13'ün sitotoksikite gücü Melfalan' dan 2.2 kat daha yüksektir.

Klinikte kullanılmakta olan ya da faz çalışmaları devam eden antikanser moleküllerde aranan en önemli özelliklerden biri de bileşiklerin tümör seçiciliğidir. Bir ilacın terapötik etkisi selektif olduğu zaman değerlidir ancak piyasada bulunan antikanser ilaçların neredeyse tamamı bu özellikten kısmen de olsa yoksundur. Bundan dolayı selektif sitotoksikiteye sahip, yan etkileri minimize edilmiş yeni moleküllere ihtiyaç

duyulmaktadır. Tümör selektivitesi (TS) ise bu özelliği tanımlamak için kullanılan bir parametredir. Bu parametre (TS), kanserli olmayan hücelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerinin (kolon D) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerine (kolon B) bölünmesiyle (kolon D / kolon B, Tablo 6-10) bulunur (TS_1). Aynı zamanda bileşiklerin TS değeri ikinci bir hesaplama yolu ile aynı kökenden türeyen kanserli hücre Ca9-22 ile ona karşılık gelen normal hücre HGF'ye karşı gösterdikleri sitotoksiteleri kullanarak da (kolon C / kolon A, Tablo 6-10) hesaplanmıştır (TS_2). TS değerinin 1'den küçük olması bileşiğin kanser hücrelerinden ziyade normal hücelere daha sitotoksik olduğunu gösterir ve antikanser ilaç geliştirme amacı ile örtüşmez.

Seri 1 bileşiklerinin tümünün TS_1 değeri 1'in üstünde çıkmıştır, TS_2 değerlerine baktığımızda ise bileşik 13 hariç ($TS_2=0.9$), tüm bileşiklerin kanser hücrelerine karşı normal hücelere göre daha seçici sitotoksik etkili olduğu görülmektedir.

Seri 1, 1-17, bileşiklerinin tümör selektivitesi TS_1 değerleri 1.2-2.7 arasında değişirken; TS_2 değerleri ise 0.9-4.0 arasında değişmektedir. 4-benziloksi yapısı içeren 16 nolu bileşik TS_1 değeri 2.7 ve TS_2 değeri 4.0 ile Seri 1 içinde en yüksek tümör selektivitesine sahip bileşiktir.

Bileşiklerin TS_1 ve TS_2 değerleri referans bileşik olan Melfalanla kıyaslandığında; bileşiklerin tümünün Melfalan' dan daha düşük TS değerine sahiptir.

Lider bir bileşiğin hem tümör hücrelerine karşı iyi derecede seçiciliğe hem de belirgin bir sitotoksositeye sahip olması istenmektedir. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri hesaplanmıştır. Bileşiklerin normal hücelere karşı gösterdiği sitotoksosite değerlerinin ortalamasının kanser hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksosite değerlerinin ortalamasının karesine oranının yüzde cinsinden ifadesidir (PSI_1), $((D/B^2) \times 100$, Tablo 6-10). Aynı zamanda bileşiklerin PSI değeri ikinci

bir hesaplama yolu ile aynı kökenden türeyen kanserli hücre Ca9-22 (kolon A) ile ona karşılık gelen normal hücre HGF'ye (kolon C) karşı gösterdikleri sitotoksiteleri kullanılarak da hesaplanmıştır, (PSI_2), $((C/A^2) \times 100)$, Tablo 6-10).

Seri 1, 1-17, bileşiklerin PSI_1 değerleri 5.5-29.7 arasında değişirken, PSI_2 değerleri ise 6.6-38.4 arasında değişmektedir. 4 benziloksi yapısı içeren 16 nolu bileşik PSI_1 değeri 24.3 ile ve PSI_2 değeri 38.4 ile Seri 1 içinde dikkat çekmektedir. Bileşiklerin PSI_1 değerleri referans bileşik olan Melfalanla kıyaslandığında tüm bileşiklerin Melfalan'a oranla daha düşük PSI değerine sahip olduğu görülmüştür. Bileşiklerin PSI_2 değerleri Melfalanla kıyaslandığında, 2-bromo türevi bileşik 7 hariç diğer tüm bileşikler daha yüksek PSI_2 değerine sahiptir ve kat olarak şu şekildedir: non süstitüe bileşik 1 (1.3), 4-metil türevi bileşik 2 (2.4), 4-metoksi türevi bileşik 3 (1.8), 4-kloro türevi bileşik 4 (2.3), 4-floro türevi bileşik 5 (1.3), 4-bromo türevi bileşik 6 (3.2), 2,3-dimetoksi türevi bileşik 8 (2.4), 2,5-dimetoksi türevi bileşik 9 (1.6), 3,4-dimetoksi türevi bileşik 10 (2.7), 2,4-dikloro türevi bileşik 11 (2.9), 2,5-difloro türevi bileşik 12 (2.0), 2,6-difloro türevi bileşik 13 (3.1), 3-nitro türevi bileşik 14 (3.2), benzo[d][1,3]dioksol yapısı taşıyan bileşik 15 (1.7), 4-benziloksi türevi bileşik 16 (4.6), 4-izopropil türevi bileşik 17 (1.4), belirtilen oranlarda (kat) daha yüksek PSI değerine sahip olduğu görülmüştür.

Seri 1 bileşiklerinin sitotoksite sonuçları değerlendirildiğinde 4-[5-(p-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit, bileşik 2; $TS_1=2.3$, $TS_2=2.6$ ve $PSI_2=20.5$, 4-[5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit, bileşik 6; $TS_1=2.0$, $TS_2=2.6$ ve $PSI_2=26.6$, 4-[5-(2,3-dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit, bileşik 8; $TS_1=2.1$, $TS_2=2.6$ ve $PSI_2=20.5$, 4-[5-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit, bileşik 10; $TS_1=2.2$, $TS_2=2.9$ ve $PSI_2=22.6$, 4-[5-(2,5-diflorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] benzensülfonamit, bileşik 12; $TS_1=2.0$, $TS_2=2.3$ ve $PSI_2=17.2$, 4-[5-(3-nitrofenil)-3-

fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamid, bileşik 14; $TS_1=3.1$, $TS_2=3.4$ ve $PSI_2=26.8$ değerleri ile dikkat çekerken 4-[5-(4-(benziloksi)fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamid, bileşik 16; $TS_1=2.7$, $TS_2=4.0$, $PSI_1=24.3$ ve $PSI_2=38.4$ değerleri ile serinin lider bileşiği olarak göze önünde bulundurulabilir.

Seri 1 (1-17) bileşiklerinin Melfana kıyasla aynı kökenden türeyen Ca9-22 ile HGF' ye karşı gösterdikleri tümör seçiciliği PSI_2 değeri olarak gözönüne alındığında nonsüstitüe bileşik 1'in PSI_2 değeri referans bileşiğe göre 1.3 kat daha yüksektir.

Nonsüstitüe bileşik 1'in PSI_2 değeri diğer bileşiklerin PSI_2 değerleri ile kıyaslandığında diğer bileşikler daha yüksek seçiciliktir. Bileşiklerin bileşik 1'e kıyasla seçiciliklerindeki bu üstünlük kat olarak şu şekilde özetlenebilir: 2 (1.9), 3 (1.4), 4 (1.8), 6 (2.5), 8 (1.9), 9 (1.2), 10 (2.1), 11 (2.2), 12 (1.6), 13 (2.4), 14 (2.5), 15 (1.3), 16 (3.6). Bileşik 5, bileşik 1'e eşit sayılacak derecede seçicilik gösterirken, bileşik 17, bileşik 1'den hafifçe daha fazla seçiliğe sahiptir. Bileşik 7'nin PSI_2 değeri ise nonsüstitüe türev 1'in PSI_2 değerine kıyasla 1.6 kat daha düşüktür. Seri 1'de 2-bromo türevi bileşik 7 hariç, hidrojen süstitüenti yerine gelen tüm süstitüentler PSI_2 değerini nonsüstitüe bileşik 1'e kıyasla arttırmıştır. Bileşik 1e kıyasla PSI_2 değer, değerlendirildiğinde; 4-metil türevi bileşik 2' nin PSI_2 değerindeki artış 1.9 kat iken, 4-metoksi türevi bileşik 3'te 1.4 kattır. Yani moleküle giren bir oksijen atomu PSI_2 değerini bileşik 3'te 1.4 kat azaltmıştır. Bu da moleküler modifikasyonda metil süstitüentinin metoksi süstitüentine göre daha tercihli süstitüent olacağını göstermektedir. Bu durum bileşiklerin aktivitelerinde, hidrojen bağı yapmanın önde gelen bir parametre olmadığını düşündürür. Seçicilikteki artış, bileşiklerin kendi moleküler özelliklerinden olabileceği gibi farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özelliklerinden de kaynaklanabilir. Nonsüstitüe bileşik 1'e kıyasla, 2'deki seçicilikteki artış, metil süstitüentinin elektron verici özelliğinden

kaynaklanabileceği gibi bileşiğin vücutta dağılımı (logP) ve stabilitesinden de kaynaklanabilir.

Dimetoksili bileşikler gözönünde bulundurulduğunda; bunların seçicilikleri nonsüstitüe bileşik 1 mono metoksi süstitüentleri ile karşılaştırıldığında şu şekilde özetlenebilir: 2,3-dimetoksi süstitüe bileşik 8'de seçicilik, 1'e kıyasla 1.9 kat artarken, 4-metoksi türevi bileşik 3'e kıyasla 1.4 kat, 2,5-dimetoksi türevi bileşik 9'a kıyasla 1.6 kat artmıştır. 3,4-dimetoksi türevi bileşik 10, nonsüstitüe bileşik 1'e kıyasla 2.1 kat daha yüksek PSI_2 değerine sahiptir. 10'daki seçicilik, 3'e kıyasla 1.5 kat, 8'e kıyasla 1.1 kat, 9'a kıyasla 1.8 kat artmıştır. Bu durum iki metoksi süstitüentinin halka üzerindeki konumlarının önemli olduğunu gösterir. Disüstitüe bileşik 10'un reseptör etki yöresi ile etkileşiminin güçlü olmasından kaynaklanabileceği gibi molekülün farmakokinetiközelliği, çözünürlüğünden kaynaklanabilir. Benzen halkası üzerinde metilendioksi grubu taşıyan benzo[d][1,3]dioksol türevi bileşik 15'in seçiciliği nonsüstitüe bileşik 1'e kıyasla 1,3 kat daha yüksektir. 15'in seçiciliği, 4-metoksi türevi bileşik 3 ve 2,5-dimetoksi türevi bileşik 9'a, 2,3-dimetoksi türevi bileşik 8'e ve 3,4-dimetoksi türevi bileşik 10'a kıyasla daha düşükken; 2,5-dimetoksi türevi içeren bileşik 9'a oranla 1.1 kat (% 10) daha yüksek seçiciliğe sahiptir. Bu durum sterik engele bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Halojen süstitüe bileşikler 4 (4-Cl), 5 (4-F) ve 6 (4-Br) gözönünde bulundurulduğunda PSI_2 değeri en yüksek olan 4-Br türevi bileşik 6' dır. F, Cl, Br süstitüentlerinin elektronegativite değerleri gözönüne alındığında elektronegativitesi en düşük olan bromlu türev en seçici bulunmuştur. Brom atomu 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna yer değiştirdiğinde bileşik 7'nin (2-Br) seçiciliği nonsüstitüe bileşik 1'e oranla 1.6 kat azalırken, bromun 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna geçişi seçiciliği 6'ya

kıyasla 1.5 kat azaltmıştır. Seçiciliğin azaldığı bu durum, *orto* pozisyonundaki sübstitüentin sterik engeli ile açıklanabilir.

Halojenin disübstitüsyonunun PSİ₂ değerine etkisi değerlendirildiğinde; 2,4 dikloro türevi bileşik 11, 4-kloro türevi bileşik 4'ten 1.3 kat daha seçici bulunmuştur. 11'de seçiciliğin daha yüksek oluşu klor atomunun sayısına bağlı olarak değişecek moleküler özellikler, çözünürlük, dağılım, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerden kaynaklanabileceği gibi halka üzerindeki konumlarına yani topolojik özelliklerinden de kaynaklanabilir. Difloro türevi bileşikler 12 ve 13'te 2- konumunda flor sabit olarak bulunurken, diğer flor atomu sırasıyla 5 ve 6 pozisyonlarında yer almıştır. Bu iki bileşikten , 13, 12'ye kıyasla 1.5 kat daha fazla seçicidir.

Disübstitüe halojenler klor ve florlu bileşikler içinde 2,6-dikloro türevi bileşik en yüksek seçiciliğe sahiptir. Diflorlu bileşiklere (12, 13) kıyasla dikloro sübstitüe bileşik olan 13'ün seçiciliğinin daha yüksek olması flor ve klor atomları arasındaki elektronegativite farkından kaynaklanabilir. Nitekim bileşiklerle yapılan QSAR çalışmaları sonucunda Seri 1'in (1-17) tümör spesifikliğinin, elektrostatik bileşenlerle yakından ilişkili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Elektron verici alkil sübstitüe bileşiklerden metilli türev 2 ile izopropilli türev 17 kıyaslandığında, metilli bileşiğin izopropilli türev olan bileşik 17'den 1.9 kat daha seçici olduğu bulunmuştur.

NO₂ sübstitüenti taşıyan bileşik 14, nonsübstitüe bileşik 1'den 2.48 kat daha seçicidir. Bu durum nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisinden kaynaklanabilir.

Seri 1 (1-17) bileşikleri içinde PSİ₂ değeri en yüksek olan bileşik 16 (38.4), 4 benzioksi grubu taşımaktadır. 16'nın seçiciliği, nonsübstitüe 1'in 3.56 katıdır. Bileşiğin seçiciliğindeki yükseklik farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden

kaynaklanabilir. Ayrıca, süstitüentte mevcut hidrojen bağı yapma kapasitesinde olan oksijenin rolü ile metil grubunun elektron verici özelliğı de önemli görünmektedir.

Seri 2 (18-44 nolu bileşikler) değeriendirildiğinde:

Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 2.4-31,4 μM arasında değışmektedir. Serinin en etkili bileşigi 3,4,5-trimetoksi türevi 40 nolu bileşiktir ve sitotoksik aktivitesi 2.4 μM ' dır.

Seri 2'de Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksitite gücü diğeri referans bileşik olan Melfalanla karşılaştırıldığında, tüm bileşikler referans bileşikten daha güçlü etki göstermiştir ve Melfalana kıyasla sitotoksitite güçleri kat olarak şu şekildedir: 18 (1.1), 19 (2.5), 20 (2.8), 21 (2.7), 22 (2.7), 23 (2.8), 24 (2.3), 25 (2.3), 26 (1.9), 27 (2.3), 28 (3.7), 29 (3.2), 30 (2.7), 31 (3.2), 32 (4.9), 33 (2.8), 34 (2.4), 35 (3.7), 36 (2.8), 37 (17,8), 38 (3.6), 39 (12.7), 40 (14.8), 41 (4.1), 42 (2.9), 43 (1.8), 44 (3.2).

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 3.4-24.4 arasında değışmektedir. Serinin en güçlü bileşigi 3,4,5-trimetoksi türevi 40 nolu bileşiktir, sitotoksik aktivitesi 3.4 μM 'dır. HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksitite gücü referans bileşik olan Melfalanla karşılaştırıldığında, nonsüstitüe bileşik 18, 4-metil türevi bileşik 19, 4-metoksi türevi bileşik 20, 4-kloro türevi bileşik 21, 4-floro türevi bileşik 22, 4-bromo türevi bileşik 23, 4-dimetilamino türevi bileşik 24, 3-kloro türevi bileşik 25, 2-kloro türevi bileşik 26, 2-floro türevi bileşik 27, 2,5-dimetoksi türevi bileşik 30, 3,4-dimetoksi türevi bileşik 31, 2,3-difloro türevi bileşik 34, 2,4-difloro türevi bileşik 35, 2,5-difloro türevi bileşik 36, 2,3,4-trimetoksi türevi bileşik 38, 4-benziloksi türevi bileşik 43 hariç, diğeri bileşikler Melfalan'dan daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir ve Melfalana kıyasla sitotoksitite güçleri kat olarak şu şekildedir: 28 (1.3), 32 (1.9), 39 (3.9), 40 (4.9), 41 (1,6), 42 (1.0). Bileşik 33'ün sitotoksitite gücü Melfalana eşit sayılabilirken, bileşik 29 Melfalan'a kıyasla % 10 daha fazla sitotoksitite göstermiştir.

Seri 2 bileşiklerinin tümünün TS değeri 1'in üzerindedir, bu da tüm bileşiklerin kanser hücrelerine normal hücrelere kıyasla daha seçici sitotoksik etkili olduğunu göstermektedir.

Seri 2, 18-44, bileşiklerinin tümör selektivitesi TS₁ değerleri 1.4->7.4 arasında değişirken; TS₂ değerleri ise 1.5-5.2 arasında değişmektedir. 4-benziloksi yapısı içeren 43 nolu bileşik TS₁ değeri >7.4 ve TS₂ değeri 5.2 ile Seri 2 içinde en yüksek tümör selektivitesine sahip bileşiktir.

Bileşiklerin TS₁ ve TS₂ değerleri referans bileşik olan Melfalanla kıyaslandığında tüm bileşiklerin Melfalan'dan daha düşük TS değerine sahip olduğu görülmüştür.

Seri 2, 18-44, bileşiklerin PSİ₁ değerleri 6.1-201.6 arasında değişirken, PSİ₂ değerleri ise 6.3-159.2 arasında değişmektedir. 2,6-difloro türevi bileşik 37'nin PSİ₁ değeri 105.6, PSİ₂ değeri 137.5'tur. 2,4,5-trimetoksi türevi bileşik 39'un PSİ₁ değeri 201.6, PSİ₂ değeri 56.1'dir ve bu değerler ile dikkat çekmektedir. 3,4,5-trimetoksi türevi bileşik 40'ın PSİ₁ değeri 124.7, PSİ₂ değeri 159,2'dir ve bu değer ile Seri 2 içinde en yüksek PSİ₂ değerine sahiptir. Bileşiklerin PSİ₁ değerleri referans bileşik olan Melfalanla kıyaslandığında 3,4-dimetoksi türevi bileşik 31 (1.3 kat), 2,6-difloro türevi bileşik 37 (3.6 kat), 2,4,5-trimetoksi türevi bileşik 39 (6.8 kat), 3,4,5-trimetoksi türevi bileşik 40 (4.2 kat), 4-benziloksi türevi bileşik 43 (1.2 kat) daha yüksek PSİ₂ değerine sahip olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin PSİ₂ değerleri Melfalanla kıyaslandığında, 4-floro türevi bileşik 22, 2,5-difloro türevi bileşik 36, 4-izopropil türevi bileşik 44 eşite yakın değere sahipken, 2-bromo türevi bileşik 28 (1.4 kat), 2,3-dimetoksi türevi bileşik 29 (1.2 kat), 3,4-dimetoksi türevi bileşik 31' in % 10' a yakın, 2,4 dikloro türevi bileşik 32 (1.9 kat), 2,4-difloro türevi bileşik 35 (1.6 kat), 2,6-difloro türevi bileşik 37 (8.7 kat), 2,3,4-trimetoksi türevi bileşik 38 (1.4 kat), 2,4,5-trimetoksi türevi bileşik 39 (3.6 kat), 3,4,5-trimetoksi türevi

bileşik 40 (10.1 kat), 3-nitro türevi bileşik 41 (1.8 kat), 4-benziloksi türevi bileşik 43 (1.7), kat daha yüksek PSİ değerine sahip olduğu görülmüştür.

Seri 2 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları değerlendirildiğinde 4-[5-(3,4-dimetoksifenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, 31 bileşiği TS₁=5.5, TS₂=1.8, PSİ₁=38.7 ve PSİ₂=16.6, 4-[5-(2,4-diklorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, 32 bileşiği TS₁=2.1, TS₂=2.2, PSİ₁=25.9 ve PSİ₂=30.1, 4-[5-(2,4-diflorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, 35 bileşiği TS₁=2.0, TS₂=2.5 ve PSİ₂=25.6, 4-[5-(2,6-diflorofenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, 37 bileşiği TS₁=4.0, TS₂=2.8, PSİ₁=105.6 ve PSİ₂=137.5, 4-[3-(*p*-tolil)-5-(2,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, 39 bileşiği TS₁=7.1, TS₂=1.6, PSİ₁=201.6 ve PSİ₂=56.1, 4-[3-(*p*-tolil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamit, 40 bileşiği TS₁=3.6, TS₂=3.8, PSİ₁=124.7 ve PSİ₂=159.2 ve 4-[5-(4-(benziloksi)fenil)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit, 43 bileşiği TS₁=>7.4, TS₂=5.2, PSİ₁=>36.0 ve PSİ₂=26.8 değerleri ile dikkat çekmektedir, tüm bu sonuçlar gözönünde bulundurulduğunda 31 ve 43 serinin lider bileşikler olarak göze önünde bulundurulabilir.

Seri 2 (18-44) bileşiklerinin Melfalan'a kıyasla aynı kökenden türeyen Ca9-22 ile HGF'ye karşı gösterdikleri tümör seçiciliği, PSİ₂ değeri olarak gözönüne alındığında, nonsüstitüe bileşik 18'in PSİ₂ değeri referans bileşiğe göre daha düşüktür.

Nonsüstitüe bileşik 18'in PSİ₂ değerini diğer bileşiklerin PSİ₂ değerleri ile kıyaslandığında diğer bileşikler daha yüksek seçiciliktir. Bileşiklerin bileşik 1'e kıyasla seçiciliklerindeki üstünlük kat olarak şu şekilde sıralanabilir: 19 (1.9), 20 (2.2), 21 (2.2), 22 (2.5), 23 (2.3), 24 (1.9), 25 (1.7), 26 (1.5), 27 (1.9), 28 (3.5), 29 (2.9), 30 (1.9), 31 (2.6), 32 (4.8), 33 (1.9), 34 (2.1), 35 (4.1), 36 (2.5), 37 (21.8), 38 (3.4), 39 (8.9), 40 (25.3),

41 (4.5), 42 (2.4), 43 (4.3), 44 (2.6). Seri 2’de hidrojen sübstütüenti yerine gelen tüm sübstütüentler PSI_2 değerini nonsübstütüe bileşik 18’e kıyasla arttırmıştır. 4-metil türevi bileşik 19’ da bu artış 1.9 kat iken, 4-metoksi türevi bileşik 20’de 2.2 kattır. Yani moleküle giren bir oksijen atomu PSI_2 değerini bileşik 20’de 1.2 kat arttırmıştır. Bileşik 19’a kıyasla 20’deki seçicilikteki artış, metoksi sübstütüentinin hidrojen bağı yapma kabiliyetinden kaynaklanabilir. Diğer yandan 2,3-dimetoksi sübstütüe bileşik 29’da seçicilik 20’ye kıyasla 1.3 kat artmıştır. 2,5-dimetoksi türevi bileşik 30, 4-metoksi türevi 20 ile kıyaslandığında seçiciliği 1.1 kat azalmıştır. 3,4-dimetoksi türevi bileşik 31’in seçiciliği ise 20’ye kıyasla 1.2 kat artmıştır. Bu durum metoksi sübstütüentinin hidrojen bağı yapabilme kapasitesine, metoksi grubunun yapıda bulunduğu konuma ilaveten metoksi sübstütüentinin sayısına ve disübstütüe bileşiklerin reseptör etki yöresi ile etkileşiminin güçlü olmasından kaynaklanabilir. 2,3,4-trimetoksi türevi bileşik 38, 2,4,5-trimetoksi türevi bileşik 39 ve 3,4,5-trimetoksi türevi bileşik 40, nonsübstütüe bileşik 18 ile kıyaslandığında 3,4,5-trimetoksi türevi bileşik 40 en yüksek seçiciliğe sahiptir. Bileşik 40, 38’e kıyasla 7.4 kat ve 39’a kıyasla 2.8 kat daha seçicidir. Trimetoksi sübstütüe bileşikler 38, 39 ve 40, 4-metoksi türevi bileşik 19’a ve dimetoksi türevi bileşikler 29, 30 ve 31’e kıyasla daha yüksek seçiciliğe sahiptir. Buna göre metoksi grubunun sayısının ve moleküldeki konumunun seçicilik üzerinde etkili olduğunu söyleyebiliriz. Benzen halkası üzerinde metilendioksi grubu taşıyan benzo[d][1,3]dioksol türevi bileşik 42’ nin seçiciliği nonsübstütüe bileşik 18’e kıyasla 2.4 kat daha yüksektir. Bileşik 42, 4-metoksi türevi bileşik 20 ve 2,5-dimetoksi türevi bileşik 30’a kıyasla daha yüksek, trimetoksi türevi bileşiklerin tümünden de daha düşük seçicilik göstermiştir. Bu durum sterik engelle bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Halojen sübstütüe bileşikler 32 (2,4 -di Cl), 33 (2,6-di Cl), 34 (2,3-di F), 35 (2,4-di F), 36 (2,5-di F), 37 (2,6-di F) gözönünde bulundurulduğunda PSI_2 değeri en yüksek

olan 2,6-difloro türevi bileşik 37' (137.5) dir. 2,4-dikloro türevi 32' nin, 2,6-dikloro türevi 33'ten 2.5 kat daha seçici olduğu görülmüştür. 32'de seçiciliğin daha yüksek oluşu sterik engelin az oluşuna bağlanabilir. Difloro türevleri 34, 35, 36 ve 37'de 2- konumunda flor sabit bulunurken, diğer flor sırasıyla 3, 4, 5 ve 6 pozisyonlarında yer almıştır. Bu dört bileşik içinde bileşik 37, bileşikler 34, 35 ve 36'ya kıyasla daha fazla seçicidir.

Elektron verici alkil sübstitüe bileşiklerden metilli bileşik 19 ile izopropilli bileşik 44 kıyaslandığında izopropilli bileşik metilli türev 19'dan 1.3 kat daha seçici bulunmuştur. Bu sonuç, hacimce daha büyük izopropil grubunun metil grubuna kıyasla bileşiklerin seçiciliğinde daha önemli olduğunu göstermektedir. Bu durum metil grubunun hacminden kaynaklanabileceği gibi reseptörle etkileşim düzeyindeki farklılıklardan da oluşabilir. İlaveten izopropil grubunun bileşiğin dağılım kat sayısını arttırması, çözünürlüğün aktivite ve seçicilikte önemli olduğunu düşündürmektedir.

NO₂ sübstitüenti taşıyan bileşik 41, nonsübstitüe bileşik 18'den 4.5 kat daha seçicidir. Bu durum nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisinden kaynaklanabilir.

Seri 2 (18-44) bileşikleri içinde PSİ₂ değeri en yüksek (159.2) olan 3,4,5-trimetoksi türevi bileşik 40'ın seçiciliği, nonsübstitüe bileşik 18'in 25.3 katıdır. Bileşiğin seçiciliğindeki yükseklik farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanabilir. Ayrıca, sübstitüente mevcut hidrojen bağı yapma kapasitesinde olan Oksijenin rolü önemli görünmektedir.

Seri 3 (45-65 nolu bileşikler) değerlendirildiğinde:

Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 6.0->200 µm arasında değişmektedir. Serinin en etkili bileşiği 2,4-dikloro türevi 57 nolu bileşiktir ve sitotoksik aktivitesi 6.0 µM'dır.

Seri 3'te Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü referans bileşik Doksorubisin (DXR) ile karşılaştırıldığında, tüm bileşikler DXR'den daha düşük etki göstermiştir.

Seri 3'te Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü diğer referans bileşik olan Melfalanla karşılaştırıldığında, 4-benziloksi türevi bileşik 64 haricindeki tüm bileşikler referans bileşikten daha güçlü etki göstermiştir ve Melfalana kıyasla sitotoksikite güçleri kat olarak şu şekildedir: 45 (2.3), 46 (3.4), 47 (3.0), 48 (4.7), 49 (2.4), 50 (6.2), 51 (2.4), 52 (3.5), 53 (2.7), 54 (4.6), 55 (3.0), 56 (4.6), 57 (8.8), 58 (4.9), 59 (5.2), 60 (3.8), 61 (4.8), 62 (4.9), 63 (8.0), 65 (5.1).

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite güçleri 8.4->200 arasında değişmektedir. Serinin en güçlü bileşiği 2,4-dikloro türevi 57 nolu bileşiktir, sitotoksik aktivitesi 8.4 μ M'dır. HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü referans bileşik Doksorubisin (DXR) ile karşılaştırıldığında, tüm bileşikler DXR'den daha düşük etki gösterirken diğer referans bileşik olan Melfalanla karşılaştırıldığında, benzaldehitten türevlenen fenilli bileşik 45, 4-metoksi türevi bileşik 47, 4-floro türevi bileşik 49, 4-dimetilamino türevi bileşik 51, 2-kloro türevi bileşik 53, 2-bromo türevi bileşik 55, 2,4-dimetoksi türevi bileşik 56, 2,4-difloro türevi bileşik 60, 3-nitro türevi bileşik 62, 4-benziloksi türevi bileşik 64 hariç tüm bileşikler Melfalan'dan daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir ve Melfalana kıyasla sitotoksikite güçleri kat olarak şu şekildedir: 46 (2.2), 48 (1.1), 50 (1.7), 52 (1.1), 54 (1.2), 57 (2.3), 58 (1.6), 59 (1.2), 61 (1.1), 63 (1.2), 65 (1.4).

Seri 3 bileşiklerinin tümünün TS değeri 1'in üstünde çıkmıştır, bu nedenle tüm bileşiklerin kanser hücrelerine normal hücrelere göre daha seçici sitotoksik etkili olduğunu göstermektedir.

Seri 3, 45-65, bileşiklerinin tümör selektivitesi TS₁ değerleri ><1-17.5 arasında değişirken; TS₂ değerleri ise ><1-30.3 arasında değişmektedir. Benzo[d][1,3]dioksol yapısı içeren 63 nolu bileşik TS₁ değeri 17.5 ve TS₂ değeri 30.3 ile Seri 3 içinde en yüksek tümör selektivitesine sahip bileşiktir. Bileşiklerin TS₁ ve TS₂ değerlerini referans bileşik DXR' in TS₁ ve TS₂ değerleri ile kıyasladığımızda DXR'nin daha yüksek TS değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin TS₁ değerleri diğer referans bileşik olan Melfalanla kıyaslandığında; 4-metoksi türevi bileşik 47 (1.8 kat), 2,4-dimetoksi türevi bileşik 56 (2.2 kat) ve benzo[d][1,3]dioksol türevi bileşik 63'ün (3.2 kat) Melfalan'dan daha yüksek TS değerine sahip olduğu görülmüştür. Bileşiklerin TS₂ değerleri Melfalanla kıyaslandığında 4-metoksi türevi bileşik 47 (2.7 kat), 4-dimetilamino türevi bileşik 51 (2.4 kat), 2,4-dimetoksi türevi bileşik 56 (4.5 kat), 3-nitro türevi bileşik 62 (4.8 kat), benzo[d][1,3]dioksol türevi bileşik 63'ün (7.9 kat) daha yüksek TS değerine sahip olduğu görülmüştür.

Seri 3, 45-65, bileşiklerin PSİ₁ değerleri ><0.5->153.9 arasında değişirken, PSİ₂ değerleri ise ><0.5->459.1 arasında değişmektedir. Benzo[d][1,3]dioksol yapısı içeren 63 nolu bileşik PSİ₁ değeri >153.9 ile ve PSİ₂ değeri >459.1 ile Seri 3 içinde en yüksek PSİ değerine sahiptir. Bileşiklerin PSİ₁ ve PSİ₂ değerlerini referans bileşik DXR'in PSİ₁ ve PSİ₂ değerleri ile kıyasladığımızda DXR'in daha yüksek PSİ değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bileşiklerin PSİ₁ değerleri diğer referans bileşik olan Melfalanla kıyaslandığında 4-metoksi türevi bileşik 47 (3.4 kat), 4-bromo türevi bileşik 50 (1.3 kat), 2,4-dimetoksi türevi bileşik 56 (4.7 kat), 2,4-dikloro türevi bileşik 57 (2.3 kat), 2,6-dikloro türevi bileşik 58 (1.1 kat) ve benzo[d][1,3]dioksol türevi bileşik 63'ün (10.1 kat) daha yüksek PSİ değerine sahip olduğu görülmüştür. Bileşiklerin PSİ₂ değerleri Melfalanla kıyaslandığında ise 4-metoksi türevi bileşik 47 (2.7 kat), 4-dimetilamino

türevi bileşik 51 (2.4 kat), 2,4-dimetoksi türevi bileşik 56 (4.5 kat), 3-nitro türevi bileşik 62 (4.8 kat), benzo[d][1,3]dioksol türevi bileşik 63'ün (7.9 kat) daha yüksek PSI_2 değerine sahip olduğu görülmüştür. Bileşiklerin PSI_2 değeri referans bileşik Melfalan PSI değeri ile kıyaslandığında 4-benziloksi türevi 64 nolu bileşik hariç diğer tüm bileşiklerin daha yüksek PSI değerine sahip oldukları görülmektedir ve kat olarak şu şekildedir: fenil türevi bileşik 45 (1.2), 4-metil türevi 46 (2.4), 4-metoksi türevi 47 (8.3), 4-kloro türevi 48 (2.7), 4-floro türevi 49 (1.3), 4-bromo türevi 50 (4.0), 4-dimetilamino türevi 51 (5.9), 2-metoksi türevi bileşik 52 (1.8), 2-kloro türevi bileşik 53 (1.4), 2-floro türevi bileşik 54 (2.0), 2-bromo türevi bileşik 55 (1.6 kat), 2,4-dimetoksi türevi bileşik 56 (20.9), 2,4-dikloro türevi bileşik 57 (6.8), 2,6-dikloro türevi bileşik 58 (2.6), 2,3difloro türevi bileşik 59 (2.4), 2,4-difloro türevi bileşik 60 (2.5), 2,5-difloro türevi bileşik 61 (2.7), 3-nitro türevi bileşik 62 (23.7), benzo[d][1,3]dioksol türevi bileşik 63 (64.7), 4-izopropil türevi bileşik 65 (2.8).

Seri 3 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları değerlendirildiğinde 4-[5-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit, 56 bileşiği $TS_1=>12.0$, $TS_2=>17.2$ ve $PSI_1=>71.7$, $PSI_2=>148.6$ değerleri ile dikkat çekerken 4-(5-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)benzensülfonamit, 63 bileşiği en yüksek TS ($TS_1=17.5$, $TS_2=30.3$) ve $PSI_1=>153.9$, $PSI_2=>459.1$ değerleri ile serinin lider bileşiği olarak göze önünde bulundurulabilir.

Seri 3 (45-65) bileşiklerinin Melfana kıyasla aynı kökenden türeyen Ca9-22 ile HGF'ye karşı gösterdikleri değer olan PSI_2 değeri gözönüne alındığında nonsüstitüe bileşik 45'in PSI_2 değeri referans bileşiğe göre daha yüksektir. Nonsüstitüe bileşik 45'in PSI_2 değerini diğer bileşiklerin PSI_2 değerlerine oranlarını kat olarak şu şekilde sıralayabiliriz: 46 (1.97), 47 (6.95), 48 (2.24), 49 (1.1), 50 (3.34), 51 (5.00), 52 (1.52), 53 (1.11), 54 (1.71), 55 (1.36), 56 (17.48), 57 (5.66), 58 (2.15), 59 (2.04), 60 (2.09), 61

(2.27), 62 (19.8), 63 (54.01), 65 (2.38). Seri 3'te benziloksi türevi bileşik 64 hariç H sübstitüenti yerine gelen tüm sübstitüentler PSI_2 değerini nonsübstitüe bileşik 45'e kıyasla arttırmıştır. 4-metil türevi bileşik 46'da bu artış 1.9 kat iken, 4-metoksi türevi bileşik 47'de 6.9 kattır. Yani moleküle giren bir oksijen atomu PSI_2 değerini bileşik 47'de 3.5 kat arttırmıştır. Metoksi grubunun 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna geçmesi ile PSI_2 değeri 4.5 kat bileşik 52'de azalmıştır. Bu da metoksi sübstitüentinin bileşiğin selektivitesinde kendisinin ve pozisyonunun önemli olduğunu göstermektedir. 4- pozisyonu 2- pozisyonuna kıyasla metoksi sübstitüsyonu açısından daha elverişlidir. Nonsübstitüe bileşiğe kıyasla 47 ve 52'deki seçicilikteki artış, metoksi sübstitüentinin hidrojen bağı yapma kabiliyetinden kaynaklanabilir. Bileşik 47'ye kıyasla 52'deki seçicilikteki azalma ise sübstitüentin sterik engelinden kaynaklanabilir. Diğer yandan 2,4-dimetoksi sübstitüe bileşik 56'da seçicilik 45'e kıyasla 17.5 kat artarken, 4-metoksi türevi bileşik 47'ye kıyasla 2.5 kattan fazla, 2-metoksi türevi bileşik 52'ye kıyasla >11 kattan fazla artmıştır. Bu durum metoksi sübstitüentinin hidrojen bağı yapabilme kapasitesine ilaveten disübstitüe bileşik 56'nın reseptör etki yöresi ile etkileşiminin güçlü olmasından kaynaklanabilir.

Halojen sübstitüe bileşikler 48 (4-Cl), 49 (4-F) ve 50 (4-Br) gözönünde bulundurulduğunda PSI_2 değeri en yüksek olan 4-Br türevi bileşik 50'dir. F, Cl, Br sübstitüentlerinin elektronegativite değerleri gözönüne alındığında elektronegativitesi en düşük olan bromlu türev en seçici bulunmuştur. Halojenler 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna geçtiğinde 53 (2-Cl), 54 (2-F) ve 55 (2-Br) bileşiklerinde 2-F türevi bileşik 54 en seçici bileşik olarak bulunmuştur. Buna ilaveten 2- pozisyonu sterik açıdan engelli bir pozisyonudur. Halojenlerin 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna geçişi florlu bileşik 54'te, 49'a kıyasla 0.9 kat arttırırken, klorlu bileşik 53'te 1.5 kat azaltmıştır. Seçiciliğin azaldığı 53 ve 55 bileşiklerindeki bu durum sterik engel ile açıklanabilir.

Disüstitüe halojen bileşikleri PSI_2 değerine etkisi açısından değerlendirildiğinde 2,4-dikloro türevi 57, 2,6-dikloro türevi 58'den 2,6 kat daha seçici olduğu görülmüştür. 57'de seçiciliğin daha yüksek oluşu sterik engelin az oluşuna bağlanabilir. Difloro türevleri 59, 60 ve 61'de 2- konumunda flor sabit bulunurken, diğer flor sırasıyla 3, 4 ve 5 pozisyonlarında yer almıştır. Bileşik 61, bileşik 59 ve 60'a kıyasla biraz daha fazla seçicidir.

Elektron verici alkil süstitüe bileşiklerden metilli 46 ile izopropilli 65 kıyaslandığında izopropilli bileşik metilli türev 46'dan 1.2 kat daha seçici bulunmuştur. Bu sonuç, hacimce daha büyük izopropil grubunun metil grubuna kıyasla bileşiklerin seçiciliğinde daha önemli olduğunu göstermektedir. Bu durum metil grubunun hacminden kaynaklanabileceği gibi reseptörle etkileşim düzeyindeki farklılıklardan da oluşabilir. İlaveten izopropil grubunun bileşiğin dağılım kat sayısını arttırması, çözünürlüğün aktivite ve seçicilikte önemli olduğunu düşündürmektedir.

NO_2 süstitüenti taşıyan bileşik 62, nonsüstitüe bileşik 45'ten 19.8 kat daha seçicidir. Bu durum nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisinden kaynaklanabilir.

Seri 3 (45-65) bileşikleri içinde PSI_2 değeri en yüksek (>459) olan bileşik 63, benzen halkası üzerinde metilendioksi grubu taşımaktadır. 63'ün seçiciliği, nonsüstitüe 45'in 54 katıdır. Bileşiğin seçiciliğini 3,4-dimetoksi türevle kıyaslamak ve benzen halkasının yan tarafının kapalı veya açık kalmasının etkisini araştırmak için sentezler denenmiş ancak başırlanamamıştır. Bileşiğin seçiciliğindeki yükseklik farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanabilir. Ayrıca süstitüente mevcut hidrojen bağı yapma kapasitesinde olan oksijenin rolü önemli görünmektedir.

Seri 4 (66-81 nolu bileşikler) değerlendirildiğinde:

Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 7.4->200 μM arasında değişmektedir. Serinin en etkili bileşiği 2,6-difloro türevi 77 nolu bileşiktir ve sitotoksik aktivitesi 7.4 μM 'dır.

Seri 4'te Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü referans bileşik Doksorubisin (DXR) ile karşılaştırıldığında, tüm bileşikler DXR'den daha düşük sitotoksik etki göstermiştir.

Seri 4'te Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü diğer referans bileşik 5-FU ile karşılaştırıldığında, 2,3-difloro türevi bileşik 75 haricindeki tüm bileşikler referans bileşikten daha güçlü etki göstermiştir. 5-FU'e kıyasla sitotoksikite güçleri kat olarak şu şekildedir: 66 (1.4), 67 (1.8), 68 (2.0), 69 (1.7), 70 (1.2), 71 (1.8), 72 (1.6), 73 (1.3), 74 (1.3), 76 (1.5), 77 (3.5), 78 (1.8), 79 (1.66), 80 (2.9), 81 (1.7).

Seri 4'te Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü diğer referans bileşik Sisplatin ile karşılaştırıldığında, 2,6-difloro türevi bileşik 77 ve 4-benziloksi türevi bileşik 80 referans bileşikten daha güçlü etki göstermiştir ve Sisplatin'e kıyasla sitotoksikite güçleri kat olarak şu şekildedir: 77 (1.6) ve 80 (1.3).

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri 2.8->200 arasında değişmektedir. Serinin en güçlü bileşiği 2,6-difloro türevi 77 nolu bileşiktir, sitotoksik aktivitesi 2.8 μM 'dır.

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü referans bileşik Doksorubisin (DXR) ile karşılaştırıldığında, tüm bileşikler DXR'den daha düşük etki göstermiştir.

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü diğer referans bileşik olan 5-FU ile karşılaştırıldığında, 2,6-difloro türevi bileşik 77 ve 4-benziloksi türevi bileşik 80, 5-FU'dan daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir ve 5-FU'ya kıyasla sitotoksikite güçleri kat olarak şu şekildedir: 77 (4.5) ve 80 (1.2).

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksikite gücü diğer referans bileşik olan Sisplatin ile karşılaştırıldığında yalnızca 2,6-difloro türevi bileşik 77, referans bileşik Sisplatin'den daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir ve Sisplatin'e kıyasla 2.8 kat daha güçlüdür.

Seri 4 bileşiklerinden 2,3-difloro türevi bileşik 75'in TS_1 ve TS_2 değerleri >1 iken diğer tüm bileşiklerin TS değerleri 1'den büyüktür, bu nedenle bu bileşiklerin kanser hücrelerine normal hücrelere göre daha seçici sitotoksik etkili olduğunu göstermektedir.

Seri 4, 66-81, bileşiklerinin tümör selektivitesi TS_1 değerleri $>1-3.7$ arasında değişirken; TS_2 değerleri ise $>1-2.5$ arasında değişmektedir. 2,6-difloro türevi bileşik 77, ($TS_1:3.7$ ve $TS_2:1.3$), 3-nitro türevi bileşik 78, ($TS_1:2.6$ ve $TS_2:2.5$), 4-benziloksi türevi bileşik 80 ($TS_1:2.2$ ve $TS_2:2.4$) Seri 4 içinde yüksek tümör selektivitesine sahip bileşiklerdir.

Bileşiklerin TS_1 ve TS_2 değerlerini referans bileşikler DXR, 5-FU ve Sisplatin'in TS_1 ve TS_2 değerleri ile kıyaslandığında üç referans bileşiğin de çalışılan bileşiklerden daha yüksek TS değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Seri 4, 66-81, bileşiklerin PSI_1 değerleri $>0.5-71.9$ arasında değişirken, PSI_2 değerleri ise $>0.5-26.7$ arasında değişmektedir. 2,6-difloro türevi bileşik 77, PSI_1 değeri 71.9 ve PSI_2 değeri 18.1, 4-benziloksi türevi bileşik 80'in ise PSI_1 değeri 23.4 ve PSI_2 değeri 26.7 ile Seri 4 içinde dikkat çeken bileşiklerdir. Bileşiklerin PSI_1 ve PSI_2 değerlerini referans bileşikler DXR, 5-FU ve Sisplatin'in PSI_1 ve PSI_2 değerleri ile kıyasladığımızda üç referans bileşiğin de daha yüksek PSI değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Seri 4 bileşiklerinin sitotoksikite sonuçları değerlendirildiğinde 4-[5-(4-(benziloksi)fenil)-3-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamid, 80

bileşiği $TS_1=2.2$, $TS_2=2.4$ ve $PSI_1=23.4$, $PSI_2=26.7$ değerleri ile serinin lider bileşiği olarak göze önünde bulundurulabilir.

Seri 4 (66-81) bileşiklerinin Doksorubisin, 5-FU ve Sisplatin referans bileşiklerine kıyasla aynı kökenden türeyen Ca9-22 ile HGF' ye karşı gösterdikleri değer olan PSI_2 değerleri gözönüne alındığında nonsüstitüe bileşik 66'nın PSI_2 değeri referans bileşiklere göre daha düşüktür. Nonsüstitüe bileşik 66'nın PSI_2 değerini diğer bileşiklerin PSI_2 değerlerine oranlarını kat olarak şu şekilde sıralayabiliriz: 67 (1.2), 68 (1.4), 69 (1.2), 71 (1.3), 72 (1.1), 73 (1.4), 76 (1.1), 77 (1.8), 78 (1.7), 79 (1.1), 80 (2.6). 70, 74 ve 75' te ise PSI_2 değerinde nonsüstitüe bileşik 66'ya kıyasla sırasıyla 1.1, 1.3 ve 20.4 kat azalma görülmüştür. Seri 4'te 4-floro türevi bileşik 70, 2-bromo türevi bileşik 74, 2,3-difloro türevi bileşik 75 hariç H süstitüenti yerine gelen tüm süstitüentler PSI_2 değerini nonsüstitüe bileşik 66'ya kıyasla arttırmıştır. 4-metil türevi bileşik 67'de bu artış 1.2 kat iken, 4-metoksi türevi bileşik 68'de 1.4 kattır. Yani moleküle giren bir oksijen atomu PSI_2 değerini bileşik 68'de 1.2 kat arttırmıştır. Metoksi grubunun 4-pozisyonundan 2- pozisyonuna geçmesi ile PSI_2 değeri hafifçe bileşik 73'de azalmıştır. Bu da metoksi süstitüentinin bileşiğin selektivitesinde kendisinin ve pozisyonunun önemli olduğunu göstermektedir. 4- pozisyonu 2- pozisyonuna kıyasla metoksi süstitüsyonu açısından daha elverişlidir. Nonsüstitüe bileşiğe kıyasla 68 ve 73'teki seçicilikteki artış, metoksi süstitüentinin Hidrojen bağı yapma kabiliyetinden kaynaklanabilir. 68'e kıyasla 73'teki seçicilikteki azalma ise süstitüentin sterik engelinden kaynaklanabilir. Diğer yandan 4-benziloksi türevi bileşik 80'de seçicilik 68'e kıyasla 1.9 kat artarken, 2-metoksi türevi bileşik 73'e kıyasla yine 1.9 kat artmıştır. Bu durum metoksi süstitüentinin sterik engelle veya metoksi grubunun bağlı olduğu fenil halkasına bağlı olarak bileşiğin reseptör etki yöresi ile etkileşiminin güçlü olmasından kaynaklanabilir. Benzen halkası üzerinde metilendioksi grubu taşıyan piperonalle

türevlendirilmiş olan bileşik 79, seçicilik gücü bakımından nonsüstitüe bileşik 66'ya kıyaslandığında 1.1 kat artış olurken, 4- ve 2- konumunda metoksi taşıyan 68 ve 73 ile kıyaslandığında sırasıyla 1.3 ve 1.2 kat azalma görülmektedir.

Halojen süstitüe bileşikler 69 (4-Cl), 70 (4-F) ve 71 (4-Br) gözönünde bulundurulduğunda PSI_2 değeri en yüksek olan 4-Br türevi bileşik 71'dir. F, Cl, Br süstitüentlerinin elektronegativite değerleri gözönüne alındığında elektronegativitesi en düşük olan bromlu türev en seçici bulunmuştur. Brom atomu 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna geçtiğinde, bileşik 74'te seçiciliğin nonsüstitüe bileşik 66'ya, 4-bromo türevi bileşik 71'e kıyasla azaldığı görülmüştür. Bu durum 4- pozisyonuna kıyasla 2- pozisyonunun sterik açıdan engelli bir pozisyon oluşuyla açıklanabilir.

Disüstitüe halojen bileşikler PSI_2 değerine etkisi açısından değerlendirildiğinde, difloro türevleri 75, 76 ve 77' de 2- konumunda flor sabit bulunurken, diğer flor sırasıyla 3, 4 ve 6 pozisyonlarında yer almıştır. Bu üç bileşik içinde 77, 75 ve 76'ya kıyasla daha fazla seçicidir. Seçicilikteki bu artış sterik engelin azalması ya da ortadan kalkmasından kaynaklanabilir. 77'nin seçiciliği 4-floro türevi 70'e kıyasla da artmıştır. Bu durum da flor atomunun sayısının ve moleküldeki konumunun, bileşiğin seçiciliği üzerinde önemli olduğunu göstermektedir.

Elektron verici alkil süstitüe bileşiklerden metilli türev 67, izopropilli türev 81'den % 20 daha seçici bulunmuştur. Nitekim QSAR analizlerinde de Seri 4 bileşiklerinin tümör spesifikliğin genel olarak molekülün konformasyonel yapısı ile ilgili olduğu gözlenmiştir. 4-dimetilamino türevi bileşik 72, nonsüstitüe türev 66'ya kıyasla 1.1 kat daha yüksek seçicilik göstermiştir. 72'nin seçiciliği 4-metil türevi 67'ye kıyasla azalırken, izopropil türevi 81'e kıyasla hafifçe artmıştır. Seçicilikteki molekülün yapısına amin grubunun elektron verici özelliğinden dolayı, takılı olduğu aromatik halkanın reaktivitesini arttırma ihtimalinden kaynaklanabilir.

NO₂ sübstitüenti taşıyan bileşik 78, nonsübstitüe bileşik 66'dan 1.7 kat daha seçicidir. Bu durum nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisinden kaynaklanabilir.

Seri 4 (66-81) bileşikleri içinde PSİ₂ değeri en yüksek (26.7) olan bileşik 80, 4 benziloksi grubu taşımaktadır. Bileşiğin seçiciliğindeki yükseklik farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanabilir. Ayrıca sübstitüentte mevcut hidrojen bağı yapma kapasitesinde olan oksijenin rolü önemli görünmektedir.

Seri 5 (82-95 nolu bileşikler) değerlendirildiğinde:

Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksisiteleri 9,1-26.7 µm arasında değişmektedir. Serinin en etkili bileşiği 4-izopropil türevi 95 nolu bileşiktir ve sitotoksik aktivitesi 9.1 µM'dır.

Seri 5'te Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksisite gücü referans bileşik Doksorubisin (DXR) ile karşılaştırıldığında, tüm bileşikler DXR'den daha düşük etki göstermiştir.

Seri 5'te Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksisite gücü diğer referans bileşik 5-FU ile karşılaştırıldığında, seri içinde sadece 4-bromo türevi bileşik 87 ve 4-izopropil türevi bileşik 95 referans bileşikten daha güçlü etki göstermiştir ve 5-FU'e kıyasla sitotoksisite güçleri kat olarak şu şekildedir: 87 (1.03), 95 (1.13).

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksisiteleri 9.9-32.4 arasında değişmektedir. Serinin en güçlü bileşiği 2-metoksi türevi 90 nolu bileşiktir, sitotoksik aktivitesi 9.9 µM'dır.

Seri 5 bileşiklerinin tümünün TS değerleri 1'den büyüktür, bu durum bileşiklerin kanser hücrelerine normal hücrelere göre daha seçici sitotoksik etkili olduğunu göstermektedir.

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksosite gücü referans bileşik Doksorubisin (DXR) ile karşılaştırıldığında, tüm bileşikler DXR'den daha düşük etki göstermiştir.

HSC-2 hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksosite gücü diğer referans bileşik olan 5-FU ile karşılaştırıldığında, benzaldehitten türeyen fenilli türev bileşik 82, 4-metil türevi bileşik 83, 4-metoksi türevi bileşik 84, 4-kloro türevi bileşik 85, 4-floro türevi bileşik 86, 3-kloro türevi bileşik 88, 3-floro türevi bileşik 89 ve 2-floro türevi bileşik 92 hariç diğer tüm bileşikler 5-FU'dan daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir ve 5-FU'ya kıyasla sitotoksosite güçleri kat olarak şu şekildedir: 87 (1.32), 90 (1.98), 91 (1.57), 93 (1.09), 94 (1.78), 95 (1.69).

Seri 5, 82-95, bileşiklerinin tümör selektivitesi TS_1 değerleri 1.5-17.5 arasında değişirken; TS_2 değerleri ise 1.5-16.9 arasında değişmektedir. 4-benziloksi türevi bileşik 94, TS_1 değeri 17.5 ve TS_2 değeri 16.9 değeri ile Seri 5 içinde yüksek tümör selektivitesine sahip bileşiktir.

Bileşiklerin TS_1 ve TS_2 değerleri referans bileşik DXR'in TS_1 ve TS_2 değerleri ile kıyaslandığında referans bileşiğin daha yüksek TS değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin TS_1 ve TS_2 değerlerini diğer referans bileşik 5-FU'in TS_1 ve TS_2 değerleri ile kıyasladığımızda 4-benziloksi türevi bileşik 94 hariç diğer tüm bileşiklerin referans bileşik 5-FU'den daha düşük TS değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bileşik 94' ün TS_1 değeri 17.5, TS_2 değeri ise 16.9'dur.

Seri 5, 82-95, bileşiklerin PSI_1 değerleri 5.8-155.1 arasında değişirken, PSI_2 değerleri ise >0.9-145.7 arasında değişmektedir. 4-benziloksi türevi bileşik 94, PSI_1 değeri 155.1 ve PSI_2 değeri 145.7 ile en yüksek değere sahip bileşiktir. Bileşiklerin PSI_1 ve PSI_2 değerlerini referans bileşikler DXR ve 5-FU'in PSI_1 ve PSI_2 değerleri ile

kıyasladığımızda her iki referans bileşiğin de daha yüksek PSİ değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Seri 5 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları değerlendirildiğinde; 4-[5-(4-(benziloksi)fenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit, bileşik 94 (TS₁:17.5, TS₂:16.9) ve (PSİ₁:155.1, PSİ₂:145.7) serinin lider bileşiği olarak göze önünde bulundurulabilir.

Seri 5 (82-95) bileşiklerinin DXR ve 5-FU referans bileşiklerine kıyasla aynı kökenden türeyen Ca9-22 ile HGF' ye karşı gösterdikleri değer olan PSİ₂ değerleri gözönüne alındığında nonsüstitüe bileşik 82'nin PSİ₂ değeri referans bileşiklere göre daha düşüktür. Nonsüstitüe bileşik 82'nin PSİ₂ değerini diğer bileşiklerin PSİ₂ değerlerine oranlarını kat olarak şu şekilde sıralayabiliriz: 85 (1.3), 87 (1.9), 89 (1.3), 91 (1.2), 93 (1.3), 94 (11.6), 95 (1.7). Bu bileşiklerde seçicilik nonsüstitüe bileşik 82'ye kıyasla, sırasıyla verilen kat oranlarında artış gösterirken, 84 (1.9), 85 (14.0), 88 (1.9), 90 (1.5), ve 92 (1.5) ise sırasıyla verilen kat oranlarında azalma göstermiştir. Bileşik 83 ise nonsüstitüe bileşik 82 ile eşit sayılabilecek seçicilik göstermiştir. Seri 5'te 4-metil türevi bileşik 83, 4-metoksi türevi bileşik 84, 4-floro türevi bileşik 86, 3-kloro türevi bileşik 88, 2-metoksi türevi bileşik 90 ve 2-floro türevi bileşik 92 hariç, hidrojen süstitüenti yerine gelen tüm süstitüentler PSİ₂ değerini nonsüstitüe bileşik 82'ye kıyasla arttırmıştır. 4-kloro türevi bileşik 85'te bu artış 1.3 kat iken, 4-bromo türevi bileşik 87'de 1.87 kattır. Yani brom atomu PSİ₂ değerini bileşik 87'de 1.4 kat arttırmıştır.

Metoksi grubunun 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna geçmesi ile PSİ₂ değeri bileşik 90'da 1.3 kat azalmıştır. Her iki pozisyonda da metoksi grubu türevlerinin seçicilikleri nonsüstitüe türev 82'ye kıyasla daha düşüktür, seçicilikteki bu azalma süstitüentin sterik engelinden kaynaklanabilir. Diğer yandan 4-benziloksi türevi bileşik 94'de seçicilik 4-metoksi türevi bileşik 84'e kıyasla 6.2 kat artarken, 2-metoksi türevi

bileşik 90'a kıyasla 7.84 kat artmıştır. Bu durum metoksi sübstitüentinin sterik engelle veya metoksi grubunun bağlı olduğu fenil halkasına bağlı olarak bileşiğin reseptör etki yöresi ile etkileşiminin güçlü olmasından kaynaklanabilir.

Halojen sübstitüe bileşikler 85 (4-Cl), 86 (4-F) ve 87 (4-Br) gözönünde bulundurulduğunda PSI_2 değeri en yüksek olan 4-Br türevi bileşik 87'dir. F, Cl, Br sübstitüentlerinin elektronegativite değerleri gözönüne alındığında elektronegativitesi en düşük olan bromlu türev en seçici bulunmuştur. Brom atomu 4- pozisyonundan 2- pozisyonuna geçtiğinde, bileşik 93'te seçiciliğin nonsübstitüe bileşik 82'ye kıyasla 1.3 kat arttığı, 4-bromo türevi bileşik 87'ye kıyasla 1.5 kat azaldığı görülmüştür. Bu durum 4- pozisyonuna kıyasla 2- pozisyonunun sterik açıdan engelli bir pozisyon oluşuyla açıklanabilir. Seçicilik bakımından 3-kloro türevi bileşik 88 ile 3-floro türevi bileşik 89 kıyaslandığında, 88'in seçiciliği 89'a kıyasla 1.5 kat yüksektir. Klorun elektronegativitesinin florun elektronegativitesine oranla daha düşük olması seçiciliği etkileyen faktörlerden biri olabilir. 4-kloro türevi bileşik 85, 3-kloro türevi bileşik 88 ve 2-kloro türevi bileşik 91 ile kıyaslandığında seçiciliğinin azaldığı görülmüştür. 3-floro türevi bileşik 89'un seçiciliği 4-floro türevi bileşik 86'dan ve 2-floro türevi bileşik 92'den yüksektir. Bu durum sterik engelle açıklanabilir.

Elektron verici alkil sübstitüe bileşiklerden izopropilli türev 95, metilli türev 83'ten 16.24 kat daha seçici bulunmuştur. Bu sonuç, hacimce daha büyük izopropil grubunun metil grubuna kıyasla bileşiklerin seçiciliğinde daha önemli olduğunu göstermektedir. Bu durum metil grubunun hacminden kaynaklanabileceği gibi reseptörle etkileşim düzeyindeki farklılıklardan da oluşabilir. İlaveten izopropil grubunun bileşiğin dağılım kat sayısını arttırması, çözünürlüğün aktivite ve seçicilikte önemli olduğunu düşündürmektedir. Bileşiklerin QSAR analizlerinde de Seri 5 bileşiklerinin tümör

spesifikliğinin genel olarak molekülün tekli bağ sayısı ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Seri 5 (82-95) bileşikleri içinde PSİ₂ değeri en yüksek (155.1) olan 4-[5-(4-(benziloksi)fenil)-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamid, 4-benziloksi grubu taşıyan bileşik 56, Seri 5 bileşikleri içinde lider bileşik olarak dikkat çekmektedir. Bileşiğin seçiciliğindeki yükseklik farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanabilir. Ayrıca süstitüentte mevcut hidrojen bağı yapma kapasitesinde olan oksijenin rolü önemli görünmektedir.

Sitotoksik aktivitelerdeki ve bileşiklerin seçiciliklerindeki farklılıklar hem kullanılan hücre hatlarının farklılığından ve onların kendine has özelliklerinden hem de bileşiklerin kimyasal yapılarındaki farklılıklarından ve buna bağı olarak moleküllerin farklı fizikokimyasal özellikleri, stabiliteleri, farmakokinetiği ve farklı farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanabilir.

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin (1-95) Hücre Siklusu Analizlerine İlişkin Tartışma

5.4.1. Seri 1, Bileşik 1-17'nin Hücre Siklusu Analizi

Aktinomisin D (pozitif kontrol) hücre büzüşmesiyle karakterize olan ve böylece hücre yüzeyindeki mikrovillüslerin kaybına ve subG1 hücre popülasyonunun % 9.5 olmasına neden olan apoptozisi indükler. Aktinomisin D, kaspaz-3 aktivasyonunu PARP'yi (kaspaz-3'ün substratlarından biri) parçalayarak ve prokaspazı ayrılmış forma (aktif form) bölerek indüklemiştir. 17 bileşiğin tümünün tümör seçiciliği (TS) çok zayıf bulunmuştur: TS (D/B)=1,2~3.1, TS (C/A)=0.9~4.0. En aktif bileşikler olan 14 ve 16 yanı sıra Aktinomisin D, subG1 ve G1 birikimlerini (yüzdelerini arttırmıştır) indüklemiştir.

5.4.2. Seri 2, Bileşik 18-44'ün Hücre Siklusu Analizi

27 bileşiğin (18-44) tümünün tümör seçiciliği zayıftır: TS (D/B)=1.4~>7.4, TS (C/A)=0.9~3.4. Bileşik 31, G1 yüzdesini arttırdığı halde ancak subG1 yüzdesini etkilememiştir. Öte yandan, bileşik 43, G1 yüzdesi artışına ek olarak subG1'de zayıf fakat doza bağımlı bir artışı indüklemiştir.

5.4.3. Seri 3, Bileşik 45-65'in Hücre Siklusu Analizi

Aktinomisin D (pozitif kontrol), hücre büzüşmesi, hücre yüzeyindeki mikrovillüslerin kaybı, subG1 hücre popülasyonunun % 12.6'ya yükselmesi ile (muhtemelen apoptotik cisim yansıtan veziküldeki DNA fragmentasyonunu gösteren) karakterize olan apoptozisi indüklemiştir. Öte yandan, bileşik 56 ve 63, subG1 yüzdesini, hücre büzüşmesini veya hücre yüzeyinde bulunan mikrovillüslerin kaybolmasını indüklememiştir. Bunun yerine G1 fazını durdurarak S ve G2/M fazındaki hücrelerinin yüzdesinin azalmasına neden olmuştur. Bu durum, bileşik 56 ve 63'ün sitotoksik büyüme inhibisyonu yerine sitostatik hücre büyümesi inhibisyonunu indüklediğini gösterebilir.

5.4.4. Seri 4, Bileşik 66-81'in Hücre Siklusu Analizi

Bileşik 77 ve 80, doza bağlı olarak subG1 yüzdesini indüklemiştir. Bileşik 77 subG1 yüzdesini % 80'in üzerine çıkarmıştır.

5.4.5. Seri 5, Bileşik 82-95'in Hücre Siklusu Analizi

14 bileşik içinde bileşik 94 en yüksek TS değerine sahiptir [TS (D/B)=17.5, TS(C/A)=16.9]. Bileşik 87 çok daha düşük TS değerine sahip olmasına rağmen [TS (D/B)=1.9, TS(C/A)=2.4), subG1 yüzdesini indükledi.

Bununla birlikte, en aktif bileşik olan 94, subG1 yüzdesini indüklememiştir.

5.5. Bileşiklerin (1-95) QSAR Analizine İlişkin Tartışma

Seri 1'in (bileşik 1-17) tümör spesifikliği, topolojik tanımlayıcılar ve elektrostatik bileşen ile yakından ilişkilidir.

Seri 2'nin (bileşik 18-44) kanser hattına olan seçiliği, elektron polarize edilebilirliği ve moleküler boyut ile yakından ilişkilidir.

Seri 3'ün (bileşik 45-65) kanser hücrelerine olan seçiciliği, kısmi pozitif yük ve moleküler boyut ile yakından ilişkilidir.

Seri 4'ün (bileşik 66-81) tümör selektivitesi, OH grubu sayısı ve 2 boyutlu moleküler şekli yakından ilişkilidir.

Seri 5'in (bileşik 82-95) tümör selektivitesi, tekli bağ sayısı ile yakından ilişkilidir.

5.6. Bileşiklerin (1-95) Maddelerinin Ames/Salmonella Test Sistemi ile Mutajenite Analizlerine İlişkin Tartışma

Salmonella typhimurium TA97a, TA98, TA100, TA1535 v3 TA1537 kullanılarak gerçekleştirilen Ames/Salmonella testi genotoksisite araştırmalarında sentezlenen maddelerimizden hiç biri uygulanan en üst konsantrasyon olan 5 mM konsantrasyona kadar genotoksik etki göstermemiştir (Tablo 4.11-4.15).

Verilen tablolardan da açıkça görüldüğü gibi 5 gruba ait yeni sentezlenmiş test maddelerinin hiç birinde geri dönen koloni sayıları negatif kontrolün iki katının üzerine çıkmamıştır. Bu nedenle bu bileşenler literatür çalışmaları da referans alınarak 5 mM konsantrasyona kadar non-mutajenik/non-genotoksik bileşikler olarak değerlendirilmiştir.^{162, 169-174} Daha derinlemesine incelendiğinde bu durum, *S. typhimurium* TA97a ve TA1537 test suşlarından alınan sonuçlar ışığında yeni sentezlenen test maddelerimizin model mutajen olan 9-aminoakridinden farklı olarak +1 frameshift mutasyonlarına, *S. typhimurium* TA98 test suşundan alınan sonuçlar ışığında 4-NPD'den farklı olarak -1 frameshift mutasyonlarına, *S. typhimurium* TA100 ve TA1535'ten alınan sonuçlar ışığında sodyum azidden farklı olarak baz değişimi nokta mutasyonlarına sebep olmadığı, bu bağlamda genotoksik açıdan maddelerin güvenli olduklarına işaret etmektedir.¹⁶²

Tez çalışması kapsamında yeni sentezlenen ve karakterizasyonu yapılan yeni bileşiklerin genotoksik potansiyelleri ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) ve FDA (U.S. Food and Drug Administration) yönergelerinin önerdiği şekilde Ames/*Salmonella* bakteriyel reversiyon test sistemi ile en az 5 temel test suşu (*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 ve TA1537) ve 5 doz kullanılarak araştırılmış, bu bileşiklerin kullanım güvenliklerine bağlı ilaç olabilme imkanları ilk kez değerlendirilmiştir. Bu noktada test maddelerimizin hiç biri 5 mM konsantrasyona kadar *S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 ve TA1537 test suşlarının hiç birinde mutajenik/genotoksik etki göstermemiştir. Bu sonuç, teze konu olan test bileşiklerinin başta tıp, eczacılık ve ziraat gibi endüstriyel öneme sahip alanlarda kullanılma potansiyelleri göz önünde bulundurulduğunda biyogüvenlik açısından oldukça önemlidir. Sonuç olarak, tez çalışmamız kapsamında ön biyogüvenlik testlerini geçen bu bileşikler ileriki biyoaktivite denemeleri için umut vaat eden önemli ilaç adayları olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu doktora tezi kapsamında kanser hücre hatlarına karşı selektif sitotoksik etkili olması ümit edilen, 4-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il) benzensülfonamid genel kimyasal yapılı 95 adet sonuç bileşiğinin sentezi yapılmıştır. Bunlardan 67'si yeni bileşik olarak (Seri 1'de 8 bileşik (8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17), Seri 2'de 22 bileşik (21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44), Seri 3'te 13 bileşik (51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65), Seri 4'te 11 bileşik (71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81), Seri 5'te ise 13 bileşik (82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95)) literatüre kazandırılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS gibi spektral aydınlatma teknikleri ile doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşikler Seri 1 (1-17) insan Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil) oral hücre karsinomalarına, Seri 2 (18-44), Seri 3 (45-65), Seri 4 (66-81) ve Seri 5 (82-95) ise insan Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız) oral hücre karsinomalarına karşı sitotoksik açıdan MTT yöntemiyle *in vitro* değerlendirilmiştir.

PSİ değerleri göz önünde bulundurulduğunda Seri 1'den bileşik 16 (PSİ₁:24.3, PSİ₂:38.4), Seri 2'den bileşik 40, (PSİ₁:124.7, PSİ₂:159.2), Seri 3'ten bileşik 63, (PSİ₁:153.9, PSİ₂:>459.1), Seri 4'ten bileşik 80, (PSİ₁:23.4, PSİ₂:26.7), Seri 5'ten bileşik 94 (PSİ₁:155.1, PSİ₂:145.7), (PSİ:>49.1) lider bileşikler olarak saptanmıştır.

Beş seri içersinde PSİ değeri en yüksek olan bileşik 94 (PSİ₁:155.1, PSİ₂:145.7) çalışmanın öne çıkan lider bileşiğidir.

Hücre siklusu test sonuçlarına göre Seri 1'de (1-17) 17 bileşiğin tümünün tümör seçiciliği (TS) çok zayıf bulunmuştur: TS (D/B)=1,2~3.1, TS (C/A)=0.9~4.0. En aktif bileşikler olan 14 ve 16 yanı sıra Aktinomis D, subG1 ve G1 birikimlerini (yüzdeleri) arttırmıştır) indüklemiştir. Seri 2'de (18-44) 27 bileşiğin (18-44) tümünün tümör seçiciliği zayıftır. Seri 3'te (45-65) bileşik 56 ve 63 G1 fazını durdurarak S ve G2/M

fazındaki hücrelerinin yüzdesinin azalmasına neden olmuştur. Bu durum, bileşik 56 ve 63' ün sitotoksik büyüme inhibisyonu yerine sitostatik hücre büyümesi inhibisyonunu indüklediğini yani hücre siklusunun S fazını durdurarak kanser hücre büyümesini inhibe edebildiğini düşündürür. Seri 4'te (66-81) bileşik 77 ve 80, doza bağlı olarak subG1 yüzdesini indüklemiştir. Seri 5'te (82-95) 14 bileşik içinde bileşik 94 en yüksek TS değerine sahiptir.

QSAR sonuçlarına göre, Seri 1'in (bileşik 1-17) tümör spesifikliği, topolojik tanımlayıcılar ve elektrostatik bileşenle, Seri 2'nin (bileşik 18-44) elektron polarize edilebilirliği ve moleküler boyut ile, Seri 3'ün (bileşik 45-65) kısmi pozitif yük ve moleküler boyut ile, Seri 4'ün (bileşik 66-81) OH grubu sayısı ve 2 boyutlu moleküler şekli ile, Seri 5'in (bileşik 82-95) ise tekli bağ sayısı ile yakından ilişkilidir. Bu bilgiler ışığında bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktivite ve seçiciliklerindeki değişiklikler gözönüne alınarak farklı modifikasyonlar üzerine çalışmalar yapılabilir.

Salmonella typhimurium TA97a, TA98, TA100, TA1535 v3 TA1537 kullanılarak gerçekleştirilen Ames/*Salmonella* testi genotoksisite araştırmalarında sentezlenen maddelerimizden hiç biri uygulanan en üst konsantrasyon olan 5 mM konsantrasyona kadar genotoksik etki göstermemiştir.

Sonuç olarak, çalışmanın lider bileşikleri yeni, hedef odaklı ve selektif antikanser bileşiklerin tasarımında kullanılabilir. Bileşiklerin ileride farklı hücre hatlarına karşı test edilmesi planlanmaktadır. Umut vaat eden bileşiklerin bulunması halinde *in vivo* çalışmalar yapılabilir. Bileşik 95, tiyofen türevi olduğu için, 3-asetil tiyofenden türeyen 4-[5-aril-3-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamid yapısına sahip yeni türevlerin sentezinin derinleştirilmesi üzerine yoğunlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kutluk T, Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı; 1998.
2. Pitot HC. Fundamentals of Oncology. New York: Marcel Dekker Inc.1976: 19-21
3. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol Demir, D., Ertan, M. Gökhan, N., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S. ve Şafak, C., Tozkoparan.B. *Farmasötik Kimya-Temel Kavramlar*, 2.Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004.
4. Xu R, Wang Q. Combining automatic table classification and relationship extraction in extracting anticancer drug side effect pairs from full-text articles. *Journal of Biomedical Informatics*, 2015, 53: 128-35.
5. Qi L, Ding Y. Potential antitumor mechanisms of phenothiazine drugs. *Sci China Life Sci*, 2013, 56: 1020–7.
6. Bisi, A., Meli, M., Gobbi, S., Rampa, A., Tolomeo, M., Dusonchet, L. Multidrug resistance reverting activity and antitumor profil of new phenothiazine derivatives. *Bioorganic And Medicinal Chemistry*, 2008, 16: 6474-6482.
7. Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., Asati, V. Anti-Cancer Chalcones: Structural and Molecular Target Perspectives. *Eur J Med Chem*, 2015, 98: 69-114.
8. Dimmock, J. R., Kandepu, N. M., Hetherington, M., Quail, J. W., Pugazhenth, U., Sudom, A. M., Chamankhah, M., Rose P., E., Pass, T., Allen, M., Halleran, S., Szydlowski, J., Mutus, B., Tannous, M., Manavathu, E. K., Myers, T. G., De Clercq, E., Balzarini J. Cytotoxic activities of Mannich bases of chalcones and related compounds. *J Med Chem*, 1998, 41: 1014-1026.
9. Dimmock, J. R., Das, U., Gul, H. I., Kawase, M., Sakagami, H., Barath, Z., Ocsofsky, I. and Molnar, J. 3-Arylidene-1(4-nitrophenylmethylene)-3,4-dihydro-

- 1H-naphthalen-2-ones and related compounds displaying selective toxicity and reversal of multidrug resistance in neoplastic cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 1633-1636.
10. Salum LB, Altei WF, Chiaradia LD, Cordeiro MN, Canevarolo RR, Melo CP, Winter E, Mattei B, Daghestani HN, Santos-Silva MC, Creczynski-Pasa TB, Yunes RA, Yunes JA, Andricopulo AD, Day BW, Nunes RJ, Vogt A. Cytotoxic 3,4,5-trimethoxychalcones as mitotic arresters and cell migration inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2013, 63 :501-510.
 11. Bukhari SN, Butt AM, Amjad MW, Ahmad W, Shah VH, Trivedi AR. Synthesis and evaluation of chalcone analogues based pyrimidines as angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pak. J. Biol. Sci*, 2013, 16: 1368-1372.
 12. Luo Y, Song R, Li Y, Zhang S, Liu ZJ, Fu J, Zhu HL. Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone oxime derivatives as potential immunosuppressive agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 3039-3043.
 13. Rizvi SUF, Siddiqui HL, Johns M, Detorio M, Schinazi RF. Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives. *Med Chem Res*, 2012, 21: 3741-3749.
 14. Wu J, Li J, Cai Y, Pan Y, Ye F, Zhang Y, Zhao Y, Yang S, Li X, Liang G. Evaluation and discovery of novel synthetic chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. *J Med Chem*, 2011, 54: 8110-8123.
 15. Bak EJ, Park HG, Lee C, Lee TI, Woo GH, Na Y, Yoo YJ, Cha JH. Effects of novel chalcone derivatives on alpha-glucosidase, dipeptidyl peptidase-4, and adipocyte differentiation in vitro. *BMB Rep*, 2011, 44: 410-414.

16. Zhai L, Chen M, Blom J, Theander TG, Christensen SB, Kharazmi A. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43: 793-803.
17. Yamamoto T, Yoshimura M, Yamaguchi F, Kouchi T, Tsuji R, Saito M, Obata A, Kikuchi M. Anti-allergic activity of naringenin chalcone from a tomato skin extract. *Biosci Biotech Bioch*, 2004, 68: 1706-1711.
18. Shweta Sinha, Bikash Medhi, Sehgal R. Chalcones as an Emerging Lead Molecule for Antimalarial Therapy. *J Mod Med Chem*, 2013, 1.
19. Aoki N, Muko M, Ohta E, Ohta S. C-geranylated chalcones from the stems of *Angelica keiskei* with superoxide-scavenging activity. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1308-1310.
20. Lahtchev KL, Batovska DI, Parushev SP, Ubiyvovk VM, Sibirny AA. Antifungal activity of chalcones: a mechanistic study using various yeast strains. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 2220-2228.
21. Birari RB, Gupta S, Mohan CG, Bhutani KK. Antiobesity and lipid lowering effects of *Glycyrrhiza* chalcones: *Experimental And Computational Studies Phytomedicine*, 2011, 18: 795-801.
22. Zhao LM, Jin HS, Sun LP, Piao HR, Quan ZS. Synthesis and evaluation of antiplatelet activity of trihydroxychalcone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 5027-5029.
23. Mascarello A, Chiaradia LD, Vernal J, Villarino A, Guido RV, Perizzolo P, Poirier V, Wong D, Martins PG, Nunes RJ, Yunes RA, Andricopulo AD, Av-Gay Y, Terenzi H. Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 3783-3789.

24. Yarishkin OV, Ryu HW, Park JY, Yang MS, Hong SG, Park KH. Sulfonate chalcone as new class voltage-dependent K⁺ channel blocker. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 137-140.
25. Cho S, Kim S, Jin Z, Yang H, Han D, Baek NI, Jo J, Cho CW, Park JH, Shimizu M, Jin YH. Isoliquiritigenin, a chalcone compound, is a positive allosteric modulator of GABAA receptors and shows hypnotic effects. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413: 637-642.
26. Kim DW, Curtis-Long MJ, Yuk HJ, Wang Y, Song YH, Jeong SH, Park KH. Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of *Angelica keiskei* by HPLC-ESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition. *Food Chem*, 2014, 153: 20-27.
27. Abdullah MI, Mahmood A, Madni M, Masood S, Kashif M. Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorg Chem*, 2014, 54: 31-37.
28. Jamal H, Ansari WH, Rizvi SJ. Evaluation of chalcones--a flavonoid subclass, for, their anxiolytic effects in rats using elevated plus maze and open field behaviour tests. *Fundam Clin Pharmacol*, 2008, 22: 673-681.
29. Sato Y, He JX, Nagai H, Tani T, Akao T. Isoliquiritigenin, one of the antispasmodic principles of *Glycyrrhiza uralensis* roots, acts in the lower part of intestine. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 145-149.
30. Campos-Buzzi F, Padaratz P, Meira AV, Correa R, Nunes RJ, Cechinel-Filho V. 4'-Acetamidochalcone derivatives as potential antinociceptive agents. *Molecules*, 2007, 12: 896-906.

31. Sashidhara KV, Rao KB, Kushwaha V, Modukuri RK, Verma R, Murthy PK. Synthesis and antifilarial activity of chalcone-thiazole derivatives against a human lymphatic filarial parasite, *Brugia malayi*. *Eur J Med Chem*, 2014, 81: 473-480.
32. Lee YS, Lim SS, Shin KH, Kim YS, Ohuchi K, Jung SH. Anti-angiogenic and anti-tumor activities of 2'-hydroxy-4'-methoxychalcone. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29: 1028-1031.
33. Chen M, Christensen SB, Blom J, Lemmich E, Nadelmann L, Fich K, Theander TG, Kharazmi A. Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37: 2550-2556.
34. Le Bail JC, Pouget C, Fagnere C, Basly JP, Chulia AJ, Habrioux G. Chalcones are potent inhibitors of aromatase and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities. *Life Sciences*, 2001, 68: 751-761.
35. Mathew B, Mathew GE, Ucar G, Baysal I, Suresh J, Vilapurathu JK, Prakasan A, Suresh JK, Thomas A. Development of fluorinated methoxylated chalcones as selective monoamine oxidase-B inhibitors: Synthesis, biochemistry and molecular docking studies. *Bioorg Chem*, 2015, 62: 22-29.
36. Nakamura C, Kawasaki N, Miyataka H, Jayachandran E, Kim IH, Kirk KL, Taguchi T, Takeuchi Y, Hori H, Satoh T. Synthesis and biological activities of fluorinated chalcone derivatives. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10: 699-706.
37. Dimmock, J. R., Elias, D. W., Beazely, M. A., Kandepu, N. M. Bioactivities of Chalcones. *Current Medicinal Chemistry*, 1999, 6: 1125-1125.
38. Karthikeyan, C., Moorthy, N. S., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunagaran, D, Trivedi, P. Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Patents on Anticancer Drug Discovery*, 2015, 10: 97-115.

39. L. Dalla Via, O. Gia, G. Chiarello and M. G. Ferlin. DNA-targeting pyrroloquinoline-linked butenone and chalcones: Synthesis and biological evaluation. *Eur J Med Chem*, 2009, 44, 2854–2861.
40. S. Korgaokar, P. H. Patil, M. J. Shah, H. H. Parekh. *Indian J Pharm Sci*, 1996, 58: 222
41. Z. Ozdemir, H. B. Kandilici, B. Gumusel, U. Calis, A. A. Bilgin. *Eur J Med Chem*, 2007, 42: 373
42. Ruhoglu, O, Ozdemir, Z, Calis, U, Gumusel, B, Bilgin, AA. Synthesis of and pharmacological studies on the antidepressant and anticonvulsant activities of some 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Arzneimittelforschung*. 2005, 55: 431-436.
43. D. Nauduri, G. B. Reddy, *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46: 1254.
44. Taylor, EC, Patel, HH. Synthesis of pyrazolo 3,4-pyrimidine analogues of the potent agent N-4-2-2-amino-4 3-oxo-7-pyrrolo 2,3-pyrimidin-5-yl ethylbenzoyl-L-glutamic acid (LY231514). *Tetrahedron*. 1992, 48: 8089-8100.
45. Keter, FK, Darkwa, J. Perspective: the potential of pyrazole-based compounds in medicine. *Biometals*. 2012, 25: 9-21.
46. Kumar, H, Saini, D, Jain, S, Jain, N. Pyrazole scaffold: a remarkable tool in the development of anticancer agents. *Eur J Med Chem*. 2013, 70: 248-258.
47. Farag, AM, Ali, KA, El-Debss, TM, Mayhoub, AS, Amr, AG, Abdel-Hafez, NA, Abdulla, MM. Design, synthesis and structure-activity relationship study of novel pyrazole-based heterocycles as potential antitumor agents. *Eur J Med Chem*. 2010, 45: 5887-5898.
48. Lian, S, Su, H, Zhao, BX, Liu, WY, Zheng, LW, Miao, JY. Synthesis and discovery of pyrazole-5-carbohydrazide N-glycosides as inducer of autophagy in A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem*. 2009, 17: 7085-7092.

49. Nitulescu, GM, Draghici, C, Missir, AV. Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation. *Eur J Med Chem.* 2010, 45: 4914-4919.
50. Cimbora-Zovko T, Brozovic A, Piantanida I, Fritz G, Virag A, Alic B, Majce V, Kocevar M, Polanc S, Osmak M. Synthesis and biological evaluation of 4-nitro-substituted 1,3-diaryltriazenes as a novel class of potent antitumor agents. *Eur J Med Chem*, 2011, 46:2971-2983.
51. Marchesi F, Turriziani M, Tortorelli G, Avvisati G, Torino F, De Vecchis L. Triazene compounds: Mechanism of action and related DNA repair systems. *Pharmacological Research*, 2007, 56:275-287.
52. Adibi H, Majnooni MB, Mostafaie A, Mansouri K, Mohammadi M. Synthesis, and in-vitro cytotoxicity studies of a series of triazene derivatives on human cancer cell lines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2013, 4:695-703.
53. K. R. A. Abdellatif, E. K. A. Abdelall, W. A. A. Fadaly, G. M. Kamel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26: 406.
54. Çelik İ, Güllü İ, Barışta İ. Kanser tedavi prensipleri ve ilaçlar. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2052-2073.
55. Kerru, N, Singh, P, Koorbanally, N, Raj, R, Kumar, V. Recent advances (2015-2016) in anticancer hybrids. *Eur J Med Chem.* 2017, 142: 179-212.
56. Park, S, Kim, EH, Kim, J, Kim, SH, Kim, I. Biological evaluation of indolizine-chalcone hybrids as new anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2018, 144: 435-443.
57. Sharma PK, Kumar S, Kumar P, Kaushik P, Sharma C, Kaushik D, Aneja KR. Synthesis of 1-(4-aminosulfonylphenyl)-3,5-diarylpyrazoline derivatives as potent antiinflammatory and antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, 21:2945-2954.

58. Bashir R, Ovais S, Yaseen S, Hamid H, Alam MS, Samim M, Singh S, Javed K. Synthesis of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide as anticancer and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21:4301-4305.
59. Christiansen LB, Olesen PH, Hansen HC. Preparation of sulfonamide derivatives as antiobesity agents. WO 2005105712 A1 20051110, 2005.
60. Harikrishna N, Isloor AM, Ananda K, Obaid A, Fun HK. Synthesis, and antitubercular and antimicrobial activity of 1-(4-chlorophenyl)pyrazole containing 3,5-disubstituted pyrazoline derivatives. *New Journal of Chemistry*, DOI: 10.1039/c5nj02237a, 2015.
61. Reddy MVR, Billa VK, Pallela VR, Mallireddigari MR,R, Gabriel JL, ReddyEP. Design, synthesis, and biological evaluation of 1-(4-sulfamylphenyl) 3-trifluoromethyl-5-indolyl pyrazolines as cyclooxygenase-2 (COX-2) and lipoxygenase (LOX) inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2008, 16:3907-3916.
62. Apotrosoaei M, Vasincu IM, Dragan M, Buron F, Routier S, Profire L. Design, synthesis and the biological evaluation of new 1,3-thiazolidine-4-ones based on the 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one scaffold. *Molecules*, 2014, 19:13824-13847.
63. Ozdemir A, Altintop MD, Kaplancikli ZA, Turan-Zitouni G, Ciftci GA, Yildirim SU. Synthesis of 1-acetyl-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives and evaluation of their anticancer activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2013, 28:1221-1227.
64. Lin, C.; Liang, Y.J.; He, H.; Fu, L. Synthesis and antitumor activity of ureas containing pyrimidinyl group. *J. Med. Chem.* 2011, 46, 429–432.

65. Rebutti, M, Michiels, C. Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2013, 85: 1219-1226.
66. Barron P. Doğal Yollardan Yararlanma Kılavuzu. 1991.
67. Yokuş B, Çakır DÜ. *Kanser biyokimyası*. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 2012, 1: 7-18.
68. Albert AA. Selective Toxicity: The Physico-Chemical Basis of Therapy. Baskı. New York, Chapman and Hall, 1985.
69. Aliustaoğlu M. Temel kanser fizyopatolojisi. http://www.klinikgelisim.org.tr/kg22_3/8.pdf. 18 Kasım 2018.
70. Solakoğlu Z. Apoptoz varlığı ya da yokluğu bir hastalık nedeni. http://www.klinikgelisim.org.tr/kg22_3/4.pdf. 18 Kasım 2018.
71. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972, 26: 239-257.
72. Kaya C, Çalışkan Y, Yönden Z. Apoptozis. *Mustafa Kemal Üni Tıp Derg*, 2012, 3: 26-37.
73. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: Crossing the threshold. *Cell*, 1994, 78: 539-542.
74. Meng XW, Lee SH, Kaufmann SH. Apoptosis in the treatment of cancer: A promise kept? *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18: 668-676.
75. The International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2018/gco_globocan2018.php. 18 Kasım 2018.
76. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kanser İstatistikleri 2015. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistik-leri_2015.pdf. 18 Kasım 2018.

77. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015
<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.doid=21526>. 18 Kasım 2018.
78. Şakalar Ç, İzgi K, Canatan H. Kanser immün terapi ve monoklonal antikorlar. *Fırat Üni Sağ Bil Tıp Derg*, 2013, 27: 105-110.
79. Duran ET. Kanser tedavisinin yan etkilerine yönelik alternatif uygulamalar. *Süleyman Demirel Üni Tıp Fak Derg*, 2011, 18: 72-77.
80. Kayaalp SO. *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
81. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erol DD, Erdoğan H, Ertan M, Kelekçi NG, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. *Farmasötik Kimya*, 3. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2013.
82. Zergeroğlu S, Zergeroğlu AM. *Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji*, 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 2001.
83. Ertan M. *Antikanser İlaçlar*. 1st ed. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2000.
84. Uysal, A. *Antikanser ajanlar, klinik hematoloji*. Ankara: Antıp A. Ş. Yayınları, 1997: 7-43.
85. De Vita JVT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practices of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 363-376.
86. Kayaalp SO, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Yayınları; 2002.
87. Haskell MC. *Cancer treatment*, Third edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1990: 33-102.

88. Feng SS, Chien S. Chemotherapeutic engineering: Application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases. *Chem Eng Sci* 2003; 58: 487-4114.
89. Schabel Jr. FM. Surgical adjuvant chemotherapy of metastatic murine tumors. *Cancer* 1977; 40: 558-68
90. Weiss RB, DeVita VT. Multimodal primary cancer treatment (adjuvant chemotherapy): Current results and future prospects. *Ann Int Med* 1979; 91: 251-60.
91. Pazdur R. Medical Oncology: A Comprehensive Review. 2nd ed. Huntington, NY: PRR, 1995.
92. Climent MJ, Corma A, Iborra S, Velty A. Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. *J Catal*, 2004, 221: 474-482.
93. Sebti S, Solhy A, Smahi A, Kossir A, Oumimoun H. Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones. *Catal Commun*, 2002, 3: 335-339.
94. Micheli F, Degiorgis F, Feriani A, Paio A, Pozzan A, Zarantonello P, Seneci P. A combinatorial approach to [1,5]benzothiazepine derivatives as potential antibacterial agents. *J Comb Chem*, 2001, 3: 224-228.
95. Bu XY, Zhao LY, Li YL. A facile synthesis of 6-C-prenylflavanones. *Synthesis-Stuttgart*, 1997: 1246-1248.
96. Iranpoor N, Kazemi F. RuCl₃ catalyses aldol condensations of aldehydes and ketones. *Tetrahedron*, 1998, 54: 9475-9480.
97. Calloway N.O, Green Ld. Reactions in the Presence of Metallic Halides. I. β -Unsaturated Ketone Formation as a Side Reaction in Friedel-Crafts Acylations, *J am Chem Soc*, 1937, 59(5): 809-811

98. Szell T, Sohar I. New nitsochalcones. IX. *Canadian J Chem*, 1969, 47:1254-1258
99. Irie K, Watanabe K. Aldol Condensations with Metal(II) Complex Catalysts. *B Chem Soc of Jpn*, 1980, 53: 1366-1371.
100. Mazza LJ, Guarna A. Improved Synthesis of 1,3-Diphenyl-2-Buten-1-Ones (Beta-Methylchalcones). *Synthesis-Stuttgart*, 1980: 41-44.
101. Nakano T, Irifune S, Umano S, Inada A, Ishii Y, Ogawa M. Cross-Condensation Reactions of Cycloalkanones with Aldehydes and Primary Alcohols under the Influence of Zirconocene Complexes. *J Org Chem*, 1987, 52: 2239-2244.
102. Alcantara AR, Marinas JM, Sinisterra JV. Synthesis of 2'-Hydroxychalcones and Related-Compounds in Interfacial Solid-Liquid Conditions. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28: 1515-1518.
103. Daskiewicz JB, Comte G, Barron D, Di Pietro A, Thomasson F. Organolithium mediated synthesis of prenylchalcones as potential inhibitors of chemoresistance. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 7095-7098.
104. Israf DA, Khaizurin TA, Syahida A, Lajis NH, Khozirah S. Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF-kappaB nuclear translocation and Ikappa-B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. *Mol Immunol*, 2007, 44: 673-679.
105. Tomar V, Bhattacharjee G, Kamaluddin, Rajakumar S, Srivastava K, Puri SK. Synthesis of new chalcone derivatives containing acridinyl moiety with potential antimalarial activity. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 745-751.
106. Raffa D, Maggio B, Raimondi MV, Cascioferro S, Plescia F, Cancemi G, Daidone G. Recent advanced in bioactive systems containing pyrazole fused with a five membered heterocycle. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 732-746.

107. Knorr L. Einwirkung von Acetessigester auf phenylhydrazin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1883, 16: 2597-2599.
108. Kumari S, Paliwal S, Chauhan R. Synthesis of pyrazole derivatives possessing anticancer activity: *Current status*. *Synth Commun*, 2014, 44: 1521–1578.
109. İkizler A. *Heterohalkalı Bileşikler*, 2. Baskı. Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, 1996.
110. Kira MA, Nofal ZM, Gadalla KZ. The Vilsmeier-Haack reaction-VI reaction of phosphoryl chloride-dimethylformamide with Schiff bases and azines. *Tetrahedron Lett*, 1970, 48: 4215-4217.
111. Sridhar R, Perumal PT. Synthesis of novel 1-H-pyrazole-4-carboxylic acid esters by conventional and microwave assisted Vilsmeier cyclization of hydrazones. *Synthetic commun*, 2003, 33: 1483-1488.
112. Zhang W, Liu J, Zhu H, Gao W. Practical synthesis of new β -diketone-connected bipyridine and its conversion to pyrazole-centered bipyridine ligand. *Synth Commun*, 2007, 37: 3393-3402.
113. Mohamed Ahmed MS, Kobayashi K, Mori A. One-pot construction of pyrazoles and isoxazoles with palladium-catalyzed four-component coupling. *Org Lett*, 2005, 7: 4487-4489.
114. Kucukguzel SG, Senkardes S. Recent advances in bioactive pyrazoles. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 786-815.
115. Khan MF, Alam MM, Verma G, Akhtar W, Akhter M, Shaquiquzzaman M. The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: A review. *Eur J Med Chem*, 2016, 120: 170-201.
116. Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, Fernandes AR. Heterocyclic anticancer compounds: Recent advances and the

- paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules*, 2015, 20: 16852-16891.
117. Abadi AH, Eissa AA, Hassan GS. Synthesis of novel 1,3,4-trisubstituted pyrazole derivatives and their evaluation as antitumor and antiangiogenic agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2003, 51: 838-844.
 118. Cui JJ, McTigue M, Nambu M, Tran-Dube M, Pairish M, Shen H, Jia L, Cheng H, Hoffman J, Le P, Jalaie M, Goetz GH, Ryan K, Grodsky N, Deng YL, Parker M, Timofeevski S, Murray BW, Yamazaki S, Aguirre S, Li Q, Zou H, Christensen J. Discovery of a novel class of exquisitely selective mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) protein kinase inhibitors and identification of the clinical candidate 2-(4-(1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol (PF-04217903) for the treatment of cancer. *J Med Chem*, 2012, 55: 8091-8109.
 119. Rostom SA. Polysubstituted pyrazoles, part 6. Synthesis of some 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazol-3-carbonyl derivatives linked to nitrogenous heterocyclic ring systems as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 2767-2776.
 120. Akgün H; Balkan A; Bilgin AA; Çalış Ü; Dalkara S; Demir Erol D; Erdoğan H; Ertan M; Gökhan Kelekçi N; Özkanlı F; Palaska E; Saraç S; Şafak C; B., T., *Farmasötik Kimya* 2, 4. Baskı., Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2016.
 121. Rutkauskas, K.; Zubriene, A.; Tumosiene, I.; Kantminiene, K.; Kazemekaite, M.; Smirnov, A.; Kazokaite, J.; Morkunaite, V.; Capkauskaite, E.; Manakova, E.; Grazulis, S.; Beresnevicius, Z. J.; Matulis, D., 4-Amino-substituted Benzenesulfonamides as Inhibitors of Human Carbonic Anhydrases. *Molecules* 2014, 19 (11), 17356-17380.

122. Canakci, D.; Koyuncu, I.; Lolak, N.; Durgun, M.; Akocak, S.; Supuran, C. T., Synthesis and cytotoxic activities of novel copper and silver complexes of 1,3-diaryltriazene-substituted sulfonamides. *J Enzym Inhib Med Ch* 2019, 34 (1), 110-116.
123. Remko, M., Molecular structure, pK(a), lipophilicity, solubility and absorption of biologically active aromatic and heterocyclic sulfonamides. *J Mol Struc-Theochem* 2010, 944 (1-3), 34-42.
124. Akocak, S.; Lolak, N.; Bua, S.; Supuran, C. T., Discovery of novel 1,3-diaryltriazene sulfonamides as carbonic anhydrase I, II, VII, and IX inhibitors. *J Enzym Inhib Med Ch* 2018, 33 (1), 1575-1580.
125. Lolak, N.; Akocak, S.; Bua, S.; Koca, M.; Supuran, C. T., Design and synthesis of novel 1,3-diaryltriazene-substituted sulfonamides as potent and selective carbonic anhydrase II inhibitors. *Bioorg Chem* 2018, 77, 542-547.
126. Wang J, Tucker LA, Stavropoulos J, Zhang Q, Wang YC, Bukofzer G, Niquette A, Meulbroek JA, Barnes DM, Shen J, Bouska J, Donawho C, Sheppard GS, Bell RL. Correlation of tumor growth suppression and methionine aminopeptidase-2 activity blockade using an orally active inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 1838-1843.
127. Carta F, Vullo D, Osman SM, AlOthman Z, Supuran CT. Synthesis and carbonic anhydrase inhibition of a series of SLC-0111 analogs. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 2569-2576.
128. Supuran CT. Indisulam: An anticancer sulfonamide in clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12: 283-287.

129. Van Kesteren C, Beijnen JH, Schellens JH. E7070: A novel synthetic sulfonamide targeting the cell cycle progression for the treatment of cancer. *Anticancer Drugs*, 2002, 13: 989-997.
130. D.O. Ozgun, H.I. Gul, C. Yamali, H. Sakagami, I. Gulcin, M. Sukuroglu, C.T. Supuran, Synthesis and bioactivities of pyrazoline benzensulfonamides as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors with low cytotoxicity, *Bioorg. Chem.* 84 (2019) 511–517, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.12.028>.
131. H.I. Gul, M. Tugrak, H. Sakagami, P. Taslim, I. Gulcin, C.T. Supuran, Synthesis and bioactivity studies on new 4-(3-(4-Substitutedphenyl)-3a,4-dihydro3Hindeno[1,2-c]pyrazol-2-yl) benzenesulfonamides, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 31 (2016)
132. Altisen RC, Constansa JF, Bafalluy RM, Rigat IC. Inventors. Substituted pyrazoline derivatives. 2005; US patent 0182119A1.
133. Winum JY, Maresca A, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. Polypharmacology of sulfonamides: Pazopanib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in clinical use, potently inhibits several mammalian carbonic anhydrases. *Chem Commun (Camb)*, 2012, 48: 8177-8179.
134. Carta F, Supuran CT, Scozzafava A. Sulfonamides and their isosters as carbonic anhydrase inhibitors. *Future Med Chem*, 2014, 6: 1149-1165.
135. M.M. Gamal El-Din, M.I. El-Gamal, M.S. Abdel-Maksoud, K.H. Yoo, C.H. Oh, Design, synthesis, broad-spectrum antiproliferative activity, and kinase inhibitory effect of triarylpyrazole derivatives possessing arylamides or arylureas moieties, *Eur. J. Med. Chem.* 119 (2016).

136. Terzioğlu G, Keskin AU, Demirel GY. Measurement methods of cell proliferation and a comparison of various commercial proliferation kits. *Turk J Immunol*, 2013, 1: 74-89.
137. Ökçesiz A, Bucurgat ÜÜ. Stem cells in cytotoxicity studies. *J Fac Pharm Ankara*, 2017, 41: 1-14.
138. Canpolat F. Cell cycle and apoptosis. *Turk J Dermatol*, 2016, 1: 11-17.
139. Reddy, E., Premkumar, Reddy, M., V. (2000). 1-(4-Sulfamylaryl)-3-Substituted-5-Aryl-2-Pyrazolines As Inhibitors Of Cyclooxygenase-2. WO 00/76503 A1.
140. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Kaynak Tarama Derg*, 2011, 20: 145-158.
141. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> February 2015.
142. Ölgün S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis and new aspects of cancer chemotherapy. *J Fac Pharm Ankara*, 2002, 31: 193-214.
143. Matiadis, D.; Sagnou, M. Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: An up-to-date overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5507.
144. Antar V. Bir genel kaspaz inhibitörü olan QVD-OPH'nin nöroprotektif etkilerinin deneysel spinal kord travması modelinde incelenmesi. Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
145. Tok F, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım: Poli (ADP-Riboz) Polimeraz-1 İnhibitörleri. *Marmara Üni Sağ Bil Ens Derg*, 2015, 1: 41-52.
146. Krishan A. "Rapid flow cytofluorometric analysis of mammalian cell cycle by propidium iodide staining". *The Journal of Cell Biology*. 1975, 66 (1): 188–193.

147. Petek, M. İstanbul Boğazındaki Toplam Kirliliğin Canlılardaki Mutajenik Etkilerinin, Salmonella/mikrozom Test Sistemi İle Araştırılması. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, 1999, İstanbul.
148. Motohashi N, Wakabayashi H, Kurihara T, Fukushima H, Yamada T, Kawase M, Sohara Y, Tani S, Shirataki Y, Sakagami H, Satoh K, Nakashima H, Molnár A, Spengler G, Gyémánt N, Ugocsai K and Molnár J. *Biological activity of barbados cherry (acerola fruits, fruit of malpighia emarginata dc.) extracts and fractions. Anticancer Research* 2004, 24:3569-3570.
149. Cell cycle analysis was performed with Cell Sorter Software version 2.1.2. SONY Imaging Products and Solution Inc.). Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of 2-(N-cyclicamino)chromone Derivatives Shi H, Nagai J, Sakatsume T, Bandow K, Okudaira N, Sakagami H, Tomomura M, Tomomura A, Uesawa Y, Takao K, Sugita Y. *Anticancer Res.* 2018;38(7):3897-3906.
150. Karadayı, M. Origanum vulgare L. ssp. vulgare'den elde edilen bazı etken maddelerin Ames/Salmonella ve E. coli WP2 test sistemleri ile mutajen ve antimutajen özelliklerinin belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı. Y. Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2010.
151. C. Yamali, H. Sakagami, Y. Uesawa, K. Kurosaki, K. Satoh, Y. Masuda, S. Yokose, A. Ece, S. Bua, A. Angeli, C.T. Supuran, H.I. Gul, Comprehensive study on potent and selective carbonic anhydrase inhibitors: synthesis, bioactivities and molecular modelling studies of 4-(3-(2-arylidenehydrazine-1-carbonyl)- 5-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazole-1-yl) benzenesulfonamides, *Eur. J. Med. Chem.* 2021;217:113351.
152. R. Fioravanti, N. Desideri, A. Carta, E.M. Atzori, I. Delogu, G. Collu, R. Loddo, Inhibitors of Yellow Fever Virus replication based on 1,3,5-triphenyl-4,5-

- dihydropyrazole scaffold: design, synthesis and antiviral evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 141
153. Thi-Dan Thach; Thi Tuong-Vı Le; Huu Thien-An Nguyen; Chi-Hien Dang; Van-Su Dang; Thanh-Danh Nguyen. Synthesis of sulfonamides bearing 1,3,5-triarylpyrazoline and 4-thiazolidinone moieties as novel antimicrobial agents. *Journal of the Serbian Chemical Society* . 2020, Vol. 85 Issue 2, p155-162. 8p.
 154. Soliman, R.; Faid-Allah, H. M.; El Sadany, S. K. Preparation and Antidiabetic Activity of New Substituted 3,5-Diarylpyrazolesulfonylurea Derivatives II: Structure-Activity Relationship. *J Pharm Sci*, 1987, 76, 626-632.
 155. D. Ozmen Ozgün, H.İ. Gül, C. Yamali, H. Sakagami, İ. Gulçin, M. Sukuroglu, C.T. Supuran, Synthesis and bioactivities of pyrazoline benzensulfonamides as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors with low cytotoxicity, *Bioorg. Chem.* 84 (2019) 511–517.
 156. X.Q. Yan, Z.C. Wang, B. Zhang, P.F. Qi, G.G. Li, H.L. Zhu, Dihydropyrazole derivatives containing benzo oxygen heterocycle and sulfonamide moieties selectively and potently inhibit COX-2: design, synthesis, and anti-colon cancer activity evaluation, *Molecules* 24 (2019) 1685.
 157. H. I. Gul, E. Mete, S. E. Eren, H. Sakagami, C. Yamali, C. T. Supuran, Synthesis, carbonic anhydrase I and II inhibition studies of the 1,3,5-trisubstituted-pyrazolines, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2017a, 32, 169.
 158. Gündüz İ. Tirozin Kinaz İnhibitörü Verilen Kronik Myeloid Lösemi Olgularında Hbv Serolojisi Ve Reaktivasyonunun Retrospektif Değerlendirilmesi. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2020.

159. Kucukoglu K, Oraf F, Aydin T, et al. Synthesis, cytotoxicity and carbonic anhydrase inhibitory activities of new pyrazolines. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016. doi: 10.1080/14756366.2016.1217852.
160. Tugrak M.; Gul HI.; Sakagami H.; Kaya R.; Gulcin İ. Synthesis and biological evaluation of new pyrazolebenzene-sulphonamides as potential anticancer agents and hCA I and II inhibitors. *Turk J. Chem.* (2021) 45: 528-539
161. Özbek, T., Güllüce, M., Şahin, F., Özkan, H., Sevsay, S. and Barış, Ö. Investigation of the antimutagenic potentials of the methanol extract of *Origanum vulgare* L. subsp. *vulgare* in the Eastern Anatolia region of Turkey. *Turkish Journal of Biology*, 2008, 32:71-276.
162. Mortelmans, K. and Zeiger, E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research*, 2000, 455:29-60.
163. Maron, D.M. and Ames, B.N. Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. *Mutation Research*, 1983, 113 (3-4):173-215.
164. Akın, A. Bazı Gıda Katkı Maddelerinin Salmonella/mikrozom Test Sistemi İle Mutajenik Etkilerinin Saptanması. Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 1990, Ankara.
165. Shamberger, J.R., Cynthia, L., Beaman, K.D. and Kasten, B. Antioxidants reduce the mutagenic effect of Malonaldehyde and β -propiolactone. *Mutation Research*, 1979, 66:349-355.
166. Rosin, M.P., and Stich, H.F. The inhibitory effect of cysteine on the mutagenic activities of several carcinogens. *Mutation Research*, 1978, 54:73-81.
167. Alekperov, U.K., Ames, B.N., Kada, T. and Wattenberg, L.W., 1986. Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis: Report by ICPEMC expert group on antimutagens and desmutagens. *Mutation Research*, 1978, 168, 47-65.

168. Victorin, K., Busk, L. and Ahlborg, U.G. Retinol (Vitamin A) inhibits the mutagenicity of o-aminoazotoluene activated by liver microsomes from several species in the Ames test. *Mutation Research*, 1987, 179:41-48.
169. Turhan, K., Ozturkcan, S.A., Turgut, Z., Karadayi, M. and Gulluce, M. Protective properties of five newly synthesized cyclic compounds against sodium azide and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine genotoxicity. *Toxicology and Industrial Health*, 2012, 28:605–613.
170. Ozturkcan, S.A., Turhan, K., Turgut, Z., Karadayi, M. and Gulluce, M. Antigenotoxic Properties of Two Newly Synthesized β -Aminoketones Against N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine and 9-Aminoacridine-Induced Mutagenesis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2012, 26:258-263.
171. Ozturkcan, S.A., Turhan, K., Turgut, Z., Karadayi, M. and Gulluce, M. Ultrasonic synthesis, characterization of β -aminoketones by bismuth(III) triflate and determination of antigenotoxic properties. *Toxicology and Industrial Health*, 2015, 31:911–919.
172. Tugcu, F.T., Turhan, K., Karadayi, M. and Gulluce, M. Genotoxic evaluation of newly synthesized iminothiazolidinones. *Toxicology and Industrial Health*, 2017, 33:811–820.
173. Tugcu, F.T., Turhan, K., Karadayi, M. and Gulluce, M. Synthesis of 4-thiazolidinone derivatives and assessment of their toxicological properties. *Romanian Biotechnological Letters*, 2018, 23:13276-13286.
174. Turhan, K., Ozturkcan, S.A., Turgut, Z., Karadayi, M., Aslan, A. and Gulluce, M. Genotoxic and antigenotoxic assessment of four newly synthesized dihydropyridine derivatives. *Toxicology and Industrial Health*, 2014, 30:275–283.

175. Perçin S. Bazı Sülfonamidlerin Elektrokimyasal ve Kromatografik Davranışlarının İncelenmesi. Kimya Ana Bilim Dalı. Fen Bilimleri Enstitüsü. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2008.
176. Ölgün, S., Şentürk, A. M. Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 46(2), 159-178.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Dilan ÖZMEN ÖZGÜN
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Medeni Hali:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
Faks:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	
Lisans:	
Yüksek lisans:	
Doktora:	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	
Almanca:	
Rusça:	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Birim Etik Kurulu

Sayı : 93722986.12/20
Konu: Birim Etik Kurul Kararı

03/09/2018

Sayın Prof. Dr. Halise İnci GÜL

İlgi: 29.08.2018 tarih ve 05 sayılı dilekçeniz.

Fakültemiz Birim Etik Kurulunun 03.09.2018 tarihinde almış olduğu 08 numaralı karar ile danışmanı olduğunuz doktora öğrencisi Dilan ÖZMEN ÖZGÜN'ün "Sülfonamid artığı taşıyan yeni pirazol türevlerinin sentezi ve sitotoksik etkilerinin araştırılması" başlıklı çalışma etik kurulumuz tarafından kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Yücel RADIOĞLU
Başkan

Prof. Dr. Zühal GÜVENALP
Üye

Prof. Dr. Mine GÜLABOĞLU
Üye

Prof. Dr. Yasin BAYIR
Üye

Doç. Dr. Beyzagül POLAT
Üye

Karar -08- Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Halise İnci GÜL'ün danışmanı olduğu doktora öğrencisi Dilan ÖZMEN ÖZGÜN'ün Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında yürüteceği "Sülfonamid artığı taşıyan yeni pirazol türevlerinin sentezi ve sitotoksik etkilerinin araştırılması" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili 29.08.2018 tarih ve 05 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın yürütülmesinin etik kurallara uygun olduğu mevcut oybirliği ile kabul edilmiştir.

EK-3. İNTİHAL RAPORU BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Dilan ÖZMEN ÖZGÜN
Öğrencinin Numarası	16021301001
Ana Bilim Dalı	Farmasotik Kimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 4	% 15
II. Genel Bilgiler	% 11	% 35
III. Materyal ve Metod	% 31	% 35
IV. Bulgular	% 13	% 15
V. Tartışma	% 2	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Dilan ÖZMEN ÖZGÜN	Prof. Dr. H. İnci GÜL
4.11.2021	4.11.2021
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktıya imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.