



**İNDANON VE İNDANDİONLARDAN TÜREVLENEN
POTANSİYEL BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
BİYOAKTİVİTELERİ**

Mehtap TUĞRAK

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halise İnci GÜL

Doktora Tezi-2016

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

**İNDANON VE İNDANDİONLARDAN TÜREVLENEN
POTANSİYEL BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
BİYOAKTİVİTELERİ**

Mehtap TUĞRAK

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

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

**ERZURUM
2016**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**İNDANON VE İNDANDİONLARDAN TÜREVLENEN
POTANSİYEL BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
BİYOAKTİVİTELERİ**

Mehtap TUĞRAK

Tez Savunma Tarihi : 09.08.2016

Tez Danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Erçin ERCİİYAS

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Selma SARAÇ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi
ERZURUM - 2016**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	XIII
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XVI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XX
TABLolar DİZİNİ	XLI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kanser	3
2.2. Kanser Kemoterapisi.....	6
2.2.1. Alkilleyici Bileşikler	6
2.2.2. Antimetabolitler	10
2.2.2.1. Nükleotid Antagonistleri.....	10
2.2.2.2. Nükleozid Antagonistleri	11
2.2.2.3. Folik Asit Antagonistleri	11
2.2.3. Antibiyotikler.....	11
2.2.4. Vinka Alkaloidleri	11
2.2.5. Steroid Hormonlar	12
2.2.6. Diğer Bileşikler.....	12
2.3. Mannich Bazları.....	12
2.3.1. Mannich Bazlarının Sınıflandırılması.....	13
2.3.2. Mannich Bazlarının Rapor Edilen Biyoaktiviteleri	14
2.4. Michael Katım Tepkimesi	14

2.5. Şalkonlar	16
2.5.1. Şalkonlar ve Antikanser Etkileri.....	17
2.6. Fenolik Şalkon Mannich Bazlarıyla İlgili Literatürde Yapılan Bazı Çalışmalar.....	18
2.7. İndanon Halkası Taşıyan Bileşiklerle İlgili Literatürde Yapılan Çalışmalar	22
2.8. Azaflorenonlar	31
2.9. Sitotoksik Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri	33
2.9.1. Deoksiribonükleik Asit Sentez Hızının Ölçülmesine Dayalı Proliferasyon Testleri	33
2.9.2. Metabolik Aktivitenin Ölçümüne Dayalı Testler	34
2.9.3. Proliferasyon İşaretçilerinin Hücrelerde Belirlenmesine Dayalı Testler	35
2.9.4. Hücrelerdeki ATP Miktarının Ölçümüne Dayalı Testler	35
2.10. DNA Topolojisi ve Topoizomeraz Enzimi	36
2.10.1. Tip I DNA topoizomerazlar	38
2.10.1.1. Topoizomeraz I Enziminin İnhibisyonu	40
2.10.1.2. Topoizomeraz I Enzimini İnhibe Eden Bazı Bileşikler	41
2.10.2. Tip II DNA Topoizomerazlar (Topoizomeraz II).....	43
2.10.2.1. Topoizomeraz II Enzim Hedefli Bileşikler.....	44
2.11. Karbonik Anhidraz Enzimi	45
2.12. Alzheimer.....	49
2.12.1. Kolinerjik Hipotez	50
2.12.2. AChE İnhibitörleri	51
2.12.2.1. AChE İnhibitörlerinin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	52
2.12.3. Amiloit Hipotezi	53
3. MATERYAL VE METOT.....	55
3.1. Sentez Çalışmaları	55

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar	55
3.1.2. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler.....	55
3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	55
3.1.2.2. Spektral Analizler	56
3.2. Sentez ve Spektral Veriler	56
3.2.1. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on Bileşiğinin Sentezi (A)	56
3.2.2. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (A1-A8).....	58
3.2.2.1. 2-[4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (A1) ...	59
3.2.2.2. 2-[4-Hidroksi-3-(morfolinometil)-benziliden]-indan-1-on (A2)	60
3.2.2.3. 2-[4-Hidroksi-3-(piperidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (A3)	61
3.2.2.4. 2-[4-Hidroksi-3-(pirolidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (A4)	62
3.2.2.5. 2-[4-Hidroksi-3-(dipropilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A5)	63
3.2.2.6. 2-[4-Hidroksi-3-(dietilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A6).....	64
3.2.2.7. 2-[4-Hidroksi-3-(dimetilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A7)	65
3.2.2.8. 2-[4-Hidroksi-3-(dibenzilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A8).....	66
3.2.3. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (APM1-APM5)	67
3.2.3.1. 2-[4-Hidroksi-3-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3 -dihidroinden-1-on (APM1).....	68
3.2.3.2. 2-[4-Hidroksi-3-((4-benzilpiperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3 -dihidroinden-1-on (APM2).....	69
3.2.3.3. 2-[4-Hidroksi-3-((4-(2-florofenil)piperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3- dihidroinden-1-on (APM3)	70

3.2.3.4. 2-[4-Hidroksi -3-((4-(4-florofenil)piperazin-1-il)metil)- benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APM4)	71
3.2.3.5. 2-[4-Hidroksi-3-((4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-one (APM5)	72
3.2.4. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (B1-B6)	73
3.2.4.1. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (B1)	74
3.2.4.2. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(morfolino-metil)-benziliden]-indan-1-on (B2)	75
3.2.4.3. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(piperidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (B3)	76
3.2.4.4. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(pirolidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (B4)	77
3.2.4.5. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(dipropilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (B5)	78
3.2.4.6. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis-(dimetilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (B6)	79
3.2.5. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (APB1-APB5)	80
3.2.5.1. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB1)	81
3.2.5.2. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-benzilpiperazin-1-il)metil)- benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB2)	82
3.2.5.3. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-(2-florofenil)piperazin-1-il)metil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB3)	83
3.2.5.4. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-(4-florofenil)piperazin-1-il)metil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB4)	84
3.2.5.5. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)metil) benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB5)	85

3.2.6. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-2,3-dihidroinden-1-on Bileşiğinin Sentezi (C).....	86
3.2.7. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan türevlenen Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (C1-C5)	87
3.2.7.1. 2-[3-Hidroksi-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (C1) ...	88
3.2.7.2. 2-[3-Hidroksi-4-(morfolino-metil)benziliden]-indan-1-on (C2)	89
3.2.7.3. 2-[3-Hidroksi-4-(piperidin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (C3)	90
3.2.7.4. 2-[3-Hidroksi-4(pirolidin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (C4)	91
3.2.7.5. 2-[3-Hidroksi -4-((dimetilamino)metil)benziliden]-indan-1-on (C5).....	92
3.2.8. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (CPM1-CPM5).....	93
3.2.8.1. 2-[3-Hidroksi-4-(4-fenil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (CPM1)	94
3.2.8.2. 2-[3-Hidroksi-4-(4-benzil-piperazin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (CPM2)	95
3.2.8.3. 2-[3-Hidroksi-4-(4-(2-florofenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden] -indan-1-on (CPM3)	96
3.2.8.4. 2-[3-Hidroksi-4-(4-(4-florofenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden] -indan-1-on (CPM4)	97
3.2.8.5. 2-[3-Hidroksi-4-(4-(2-metoksifenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (CPM5)	98
3.2.9. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on Bileşiğinin Genel Sentez Yöntemi (D)....	99
3.2.10. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (D1-D6).....	100
3.2.10.1. 2-[2-Hidroksi-3-(4-metilpiperazin-1-il-metil)benziliden] -2,3-dihidroinden-1-on (D1)	101

3.2.10.2. 2-[2-Hidroksi-3-(morfolinometil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D2)...	102
3.2.10.3. 2-[2-Hidroksi-3-(piperidin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D3).....	103
3.2.10.4. 2-[2-Hidroksi-3-(pirolidin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D4).....	104
3.2.10.5. 2-[2-Hidroksi (3-(dietilaminometil)benziliden)]-2,3-dihidroinden-1-on (D5).....	105
3.2.10.6. 2-[2-Hidroksi (3-(dimetilamino)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D6).....	106
3.2.11. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (DPM1-DPM5)	107
3.2.11.1. 2-[2-Hidroksi-3-(4-fenilpiperazin-1-il-metil)benziliden] -2,3-dihidroinden-1-on (DPM1)	108
3.2.11.2. 2-[2-Hidroksi-3-(4-benzilpiperazin-1-il-metil)benziliden] -2,3-dihidroinden-1-on (DPM2)	109
3.2.11.3. 2-[2-Hidroksi-3-(4-(2-florofenil)piperazin-1-il-metil)benziliden] -2,3-dihidroinden-1-on (DPM3)	110
3.2.11.4. 2-[2-Hidroksi-3-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il-metil)benziliden] -2,3-dihidroinden-1-on (DPM4)	111
3.2.11.5. 2-[2-Hidroksi-3-(4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il-metil)benziliden] -2,3-dihidroinden-1-on (DPM5)	112
3.2.12. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (E1-E5).....	113
3.2.12.1. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]- 2,3- dihidroinden-1-on (E1)	114

3.2.12.2. 2-[2-Hidroksi-3,5-(bis-morfolino-metil)benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (E2).....	115
3.2.12.3. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(piperidin-1-il-metil)benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (E3).....	116
3.2.12.4. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(pirolidin-1-il-metil)benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (E4).....	117
3.2.12.5. 2-[2-hidroksi-3,5-bis((dimetilamino)metil)benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (E5).....	118
3.2.13. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Bis	
Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (DPB1-DPB5).....	119
3.2.13.1. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-fenilpiperazin-1-il-metil)benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (DPB1)	120
3.2.13.2. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-benzilpiperazin-1-il-metil)benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (DPB2)	121
3.2.13.3. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-(2-florofenil)-piperazin-1-il-metil)	
benziliden]-2,3 dihidroinden-1-on (DPB3).....	122
3.2.13.4. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-(4-florofenil)-piperazin-1-il-metil)	
benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPB4)	123
3.2.13.5. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-(2-metoksi-fenil)-piperazin-1-il-metil)-benziliden]	
-indan-1-on (DPB5)	124
3.2.14. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on Bileşiğinin	
Sentezi (F).....	125
3.2.15. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Mono	
Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (F1-F7).....	126

3.2.15.1. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (F1).....	127
3.2.15.2. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-morfolino-metil-benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (F2).....	128
3.2.15.3. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-piperidin-1-il-metil-benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (F3).....	129
3.2.15.4. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-pirolidin-1-il-metil-benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (F4).....	130
3.2.15.5. 2-[4-Hidroksi-3-dipropilaminometil-5-metoksi-benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (F5).....	131
3.2.15.6. 2-[4-Hidroksi-3-dietilaminometil-5-metoksi-benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (F6).....	132
3.2.15.7. 2-[4-Hidroksi-3-dimetilaminometil-5-metoksi-benziliden]	
-2,3-dihidroinden-1-on (F7).....	133
3.2.16. 2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on bileşığının	
sentezi (G).....	134
3.2.17. 2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-indan-1-on'dan türevlenen mono	
Mannich bazlarının genel sentez yöntemi (G1-G8).....	135
3.2.17.1. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on (G1)	136
3.2.17.2. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-morfolino-metil-benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on (G2)	137
3.2.17.3. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-piperidin-1-il-metil-benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on (G3)	138

3.2.17.4. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-pirolidin-1-il-metil-benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on (G4)	139
3.2.17.5. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-dietilaminometil-benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on (G5)	140
3.2.17.6. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-dimetilaminometil-benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on(G6)	141
3.2.17.7. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-(4-fenil-piperazin-1-il-metil)benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on (G7)	142
3.2.17.8. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-(4-benzil-piperazin-1-il-metil) benziliden]	
-2,3 dihidroinden-1-on (G8)	143
3.2.18. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi (H).....	144
3.2.19. 4-Hidroksifenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerinin Genel Sentez	
Yöntemi (H1-H8).....	145
3.2.19.1. 4-(4-Hidroksifenil)-2-fenil-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H1).....	146
3.2.19.2. 4-(4-Hidroksifenil)-2- <i>p</i> -tolil-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H2)	147
3.2.19.3. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H3)	148
3.2.19.4. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-florofenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H4)	149
3.2.19.5. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-bromofenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H5).....	150
3.2.19.6. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-klorofenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H6).....	151
3.2.19.7. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(3-hidroksifenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H7).....	152
3.2.19.8. 2,4-Bis-(4-hidroksi-fenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (H8).....	153
3.2.20. 2-(4-Floro-benziliden)-indan-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi (I)	154
3.2.21. 4-Florofenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerinin Genel Sentez	
Yöntemi (I1-I8).....	155
3.2.21.1.4-(4-Florofenil)-2-fenil-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I1).....	156

3.2.21.2. 4-(4-Florofenil)-2- <i>p</i> -tolil-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I2)	157
3.2.21.3. 4-(4-Florofenil)-2-(4-metoksifenil) inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I3)	158
3.2.21.4. 4-(4-Florofenil)-2-(4-florofenil) inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I4)	159
3.2.21.5. 4-(4-Florofenil)-2-(4-klorofenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I5)	160
3.2.21.6. 4-(4-Florofenil)-2-(4-bromofenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I6)	161
3.2.21.7. 4-(4-Florofenil)-2-(4-nitrofenil) inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I7)	162
3.2.21.8. 4-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (I8)	163
3.2.22.2-Benziliden-1 <i>H</i> -indan-1,3-dion Bileşığının Sentezi (J)	164
3.2.23. Fenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi (J1-J8)	165
3.2.23.1. 2,4-Difenil-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (J1)	166
3.2.23.2. 4-Fenil-2-(<i>p</i> -tolil)-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (J2).....	167
3.2.23.3. 4-Fenil-2-(4-metoksifenil)-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (J3)	168
3.2.23.5. 4-Fenil-2-(4-klorofenil)-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (J5).....	170
3.2.23.6. 4-Fenil-2-(4-bromofenil)-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (J6).....	171
3.2.23.7. 4-Fenil-2-(4-nitrofenil)-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (J7).....	172
3.2.23.8. 4-(Fenil)-2-(tiyofen-2-il)-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (J8).....	173
3.2.24. 2-(4-Metoksi-benziliden)-indan-1,3-dion Bileşığının Sentezi (L).....	174
3.2.25. 4-Metoksifenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi (L1-L8).....	175
3.2.25.1. 4-(4-Metoksifenil)-2-fenilindeno[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L1)	176
3.2.25.2. 4-(4-Metoksifenil)-2- <i>p</i> -tolil-inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L2).....	177
3.2.25.3. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-metoksifenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L3).....	178
3.2.25.4. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-florofenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L4).....	179
3.2.25.5. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-klorofenil) inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L5)	180

3.2.25.6. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-bromofenil) inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L6).....	181
3.2.25.7. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-nitrofenil)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L7).....	182
3.2.25.8. 4-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-il)inden[1,2- <i>b</i>]piridin-5-on (L8).....	183
3.2.26. Şalkon Analogu Bileşiklerinin Sentezi (Ka-Kf)	184
3.2.27. Pirazolinlerin Genel Sentez Yöntemi (K1-K6).....	185
3.2.27.1. 4-(3-Fenil)-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -inden[1,2- <i>c</i>]pirazol-2-il) benzensülfonamit (K1).....	186
3.2.27.2. 4-(3-(4-Metoksifenil)-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -inden[1,2- <i>c</i>]pirazol-2-il)benzensülfonamit (K2).....	187
3.2.27.3. 4-(3-(2-Metoksifenil)-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -inden[1,2- <i>c</i>]pirazol-2-il) benzensülfonamit (K3)	188
3.2.27.4. 4-(3-(3,4,5-Trimetoksifenil)-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -inden[1,2- <i>c</i>]pirazol-2-il) benzensülfonamit (K4)	189
3.2.27.5. 4-(3-(4-Florofenil)-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -inden[1,2- <i>c</i>]pirazol-2-il) benzensülfonamit (K5)	190
3.2.27.6. 4-(3-(4-Hidroksifenil)-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -inden[1,2- <i>c</i>]pirazol-2-il) benzensülfonamit (K6)	191
3.3. Biyoaktivite testleri.....	192
3.3.1. Bileşiklerin Sitotoksik Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	192
3.3.2. J1-J8 Bileşiklerinin Topoizomera I ve II Enzim İnhibisyon Aktivitesi.....	192
3.3.3. I8 ve L4 Bileşiklerinin Hücre Siklusuna Etkisi	193
3.3.4. Bileşiklerin Karbonik Anhidraz (CA) İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi ...	194
3.3.5. Bileşiklerin Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi.	195
4. BULGULAR.....	196
4.1. Deneysel ve Spektral Bulgular	196

5. TARTIŞMA.....	395
5.1. Bileşiklerin Kimyasal Yapılarına İlişkin Tartışma	395
5.2. Bileşiklerin Sitotoksisitetlerine ve Etki Mekanizmalarına İlişkin Tartışma	395
5.3. Bileşiklerin Karbonik Anhidraz, Asetil Kolin Esteraz ve Topoizomeras Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma	450
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	472
KAYNAKLAR	474
EKLER	506
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	506
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	507

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince hem akademisyenliğe hem de hayata yaklaşımlarıyla bana örnek olan bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe benimle paylaşan, engin tecrübelerini her an bir espriyle bağdaştırıp öğretmekte ustalığıyla her zaman hatırlayacağım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, manevi annem, çok değerli hocam Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Projelerimize verdiği desteklerden dolayı Atatürk Üniversitesi BAP birimine,

Her konuda değerli destek ve yardımlarını gördüğüm Organik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ebru METE'ye, tezimdeki NMR spektrumlarının alınmasına katkı sağlayan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Cavit KAZAZ ve Dr. Barış ANIL'a, MS-TOF spektrumları nın alınmasına katkı sağlayan Gazi Üniversitesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Murat ŞÜKÜROĞLU ve Anadolu Üniversitesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY'a, sitotoksik aktivite çalışmaları için Prof. Dr. Hiroshi SAKAGAMI (Meikai University, Japonya) ve Naoki UMEMURA'ya (Asahi University, Japonya), Karbonik Anhidraz ve Asetilkolin Esteraz enzim aktivitesi çalışmaları için Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e, Topoizomerase enzim aktivitesi çalışmaları için Ege Üniversitesi Eczacılık Teknolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zeki TOPÇU'ya, tez çalışmalarım sırasında benden desteğini eksik etmeyen, Arş. Gör. Cem YAMALI'ya ve anabilim dalımızın değerli öğretim kadrosuna, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim çok değerli aileme ve katkı sağlayan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mehtap TUĞRAK

ÖZET

İndanon ve İndandionlardan Türevlenen Potansiyel Biyoaktif Bileşiklerin Sentezi ve Biyoaktiviteleri

Amaç: Bu tez kapsamında, 1-indanon ve 1,3-indandiondan türetilen farklı kimyasal yapılardaki bileşiklerin [Mono Mannich bazları (2-[4-hidroksi-3-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on, 2-[3-hidroksi-4-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on, 2-[2-hidroksi-3-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on, 2-[4-hidroksi-3-metoksi-5-(aminometil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on, 2-[3-hidroksi-4-metoksi-2-(aminometil)-benziliden]-2,3 dihidroinden-1-on, bis Mannich bazları (2-[4-hidroksi-3,5-bis(aminometil)-benziliden]-indan-1-on, 2-[2-hidroksi-3,5-bis(aminometil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on, azaflorenonlar (4-(4-sübstütüefenil)-2-aril-inden[1,2-*b*]piridin-5-on, sülfonamit bileşikleri (4-(3-sübstütüefenil)-3a,4-dihidro-3*H*-inden[1,2-*c*]pirazol-2-il)benzensülfonamit] sitotoksik /antikanser etkili ve/veya karbonik anhidraz (CA) inhibitörü ve/veya Alzheimer hastalığında etkili olan asetilkolin esterase (AChE) enziminin inhibitörü etki gösteren yeni lider bileşikler bulmak amacıyla sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bileşikler mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak sentezlenmiş, biyoaktiviteleri (sitotoksisite, karbonik anhidraz, asetilkolin esterase) *in vitro* olarak test edilmiştir.

Bulgular: Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS ile aydınlatılmış sonuçlar tablolar halinde sunulmuştur.

Sonuç: Elde edilen veriler ışığında çalışılan tüm bileşikler içinde bu tezde, azaflorenon türevi bileşik **I5** (PSI: 126.4), en yüksek PSI değeri ile sitotoksisite / antikanser etkili lider bileşik, bileşik **L7** hCA I'e ve bileşik **I6** hCA II'ye karşı CA enzim inhibisyonu açısından lider bileşikler, bileşik **E3** AChE inhibisyonu açısından lider bileşik olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Asetilkolin esterase, Azaflorenon, Hücre siklusu, İndan, Karbonik anhidraz, Mannich bazı, Sitotoksisite, Topoizomerase, Tümör selektivitesi

ABSTRACT

Synthesis of potential bioactive compounds derived from indanone and indandiones and their bioactivities

Aim: In this thesis, it was aimed to synthesize the compounds having the different chemical structures which were derived from 1-indanone and 1,3-indandione; [2-(3-((amino)methyl)-4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one, 2-((4-((amino)methyl)-3-hydroxy benzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one, 2-(3-((amino)methyl)-2-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one, 2-(3-((dimethylamino)methyl)-4-hydroxy-5-methoxybenzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one, 2-(3-((amino)methyl)-5-hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one, 2-(3,5-bis((amino)methyl)-4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one, 2-(3,5-bis((amino)methyl)-2-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one, 4-(4-substitutedphenyl)-2-aryl-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-5-one, (4-(3-substitutedphenyl)-3a,4-dihydro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pyrazol-2-yl)benzenesulphonamide] to find new leader compounds which have cytotoxicity/anticancer and/or carbonic anhydrase inhibitor and/or acetylcholin esterase inhibitor being important in Alzheimer disease.

Material and Method: The compounds were synthesized by microwave irradiation method. Bioactivities of the compounds (cytotoxicity, CA, AChE inhibitory) were determined according to literature methods.

Results: The chemical structure of the compounds were elucidated by ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS spectra, and the results were presented in text as Tables.

Conclusion: In the light of data obtained among the compounds studied in the compound **I5** with the highest PSI value, which is azafluorenone derivative, as leader compound for cytotoxic/anticancer activity; the compounds **L7** towards hCA I and **I6** towards hCA II as the leader compounds for CA inhibition, and the compound **E3** as the leader compound for AChE inhibition were determined

Keywords: Acetylcholine Esterase, Azafluorenone, Carbonic Anhydrase, Cell Cycle, Cytotoxicity, Indane, Mannich Bases, Topoisomerase, Tumour Selectivity.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AChE	: Asetilkolin esterase
APP	: Amiloit Prekürsör Protein
AR	: Adrenoreseptör
ATP	: Adenozin Trifosfat
AZA	: Asetazolamid
°C	: Santigrat Derece
¹³C NMR	: ¹³ C Nükleer Manyetik Rezonans
¹H NMR	: ¹ H Nükleer Manyetik Rezonans
BACE	: Beta Sekretaz
BCRP	: Göğüs Kanseri Direnç Proteini
BPH	: İyi Huylu (Benign) Prostat Hiperplazisi
BrdU	: 5-bromo-2'-deoksiüridin
Bs	: Broad Singlet
bt	: Broad Triplet
BuChE	: Bütirilkolinesteraz
BVDV	: Sığır Viral İshal Virüsü
CA	: Karbonik anhidraz
Ca9-22	: Diş Eti Hücre Hattı
CC₅₀	: Hücrelerin %50' sini Öldüren Bileşik Konsantrasyonu
CDCl₃	: Dötorokloroform
CFSE	: Karboksifloresan Süksinimidil Ester
CHCl₃	: Kloroform
CD₃OD	: Dötorometanol
DACA	: N-[2-(dimetilamino)etil]akridin-4-karboksamid

DMSO-d₆	: Dötorodimetilsülfoksit
dd	: Dubletin dubleti
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DMF	: Dimetilformamit
DTNB	: 5,5'-Ditiyo-bis-(nitrobenzoik asit)
EBV	: Epstein Barr Virüs
E.Coli	: Escherichia coli
E.D.	: Erime Derecesi
EdU	: 5-etinil-2'-deoksiüridin
ESI	: Elektron Sprey İyonizasyon
Etd-Br	: Etidyum Bromür
5-FU	: 5-Florourasil
GGT	: γ -Glutamil Transferaz
HCV	: Hepatit C virüsü
HGF	: Diş Eti Fibroblast Hücre Hattı
HPC	: Pulpus Hücreleri
HPLF	: Periodontal Ligament Fibroblastları Hücreleri
HSC-2	: Ağız Normal Hücreleri
HSC-3	: Dil Normal Hücreleri
HSC-4	: Dil Normal Hücreleri
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
Hz	: Hertz
IC₅₀	: %50 İnhibisyon Konsantrasyonu
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
J	: Etkileşme Sabiti

JAK	: Janus Kinaz
K_a	: İyonlaşma Sabiti
K_i	: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti
m	: Multiplet
mm	: Milimetre
μM	: Mikromolar
MCF	: İnsan Göğüs Kanseri Hücresi
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
MTT	: Metiltiazol Difenil Tetrazolyum
MTS	: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolyum
Nm	: Nanometre
nM	: Nano Molar
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NF-κB	: B Hücrelerini Aktive Eden Kappa Nükleer Faktör
logP	: Partisyon Katsayısının Logaritması
PBS	: Fosfat Tamponlu Salin
PCNA	: Prolifere Hücre Çekirdek Antijeni
ppm	: Milyonda Bir Kısım
PSI	: Potansiyel Selektivite İndeksi
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri
q	: Quartet
R₂NH	: Sekonder Alifatik Amin
RNA	: Ribonükleik Asit

σ	: Hammett değışmezi
s	: Singlet
SN1	:Nükleofilik Sübstitüsyon
SiO₂	: Silisyumoksit
SSS	:Santral Sinir Sistemi
STAT	: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon aktivatörü
TS	: Tümör selektivitesi
UV	: Ultraviyole
π	: Hansch Hidrofobik Sübstitüent Sabiti
XTT	: 2,3-Bis(2-metoksi- 4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolyum
WST1	: 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil) 2H-tetrazolyum
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Hücre Döngüsü Fazları.....	4
Şekil 2.2. Mekloreタミンin etki mekanizması	8
Şekil 2.3. DNA'nın azotlu hardallar tarafından çapraz alkillenmesi.....	10
Şekil 2.4. N-Mannich bazları.....	13
Şekil 2.5. Karbon Mannich bazları	13
Şekil 2.6. S- ve P-Mannich bazları	13
Şekil 2.7. Bis (çift) Mannich bazları.....	14
Şekil 2.8. Bis ve tris Mannich bazları.....	14
Şekil 2.9. Michael katımının şematik gösterimi	15
Şekil 2.10. Retro-Michael tepkimesinin şematik gösterimi	15
Şekil 2.11. Bileşik 76a, 76b, 76c, 76d'nin kimyasal formülü	19
Şekil 2.12. Bileşik 52'nin genel kimyasal formülü	19
Şekil 2.13. Novobiosin Mannich bazlarının genel kimyasal formülü	20
Şekil 2.14. Bileşik 15'in kimyasal formülü.....	20
Şekil 2.15. Klorokin di-Mannich bazları bileşik 16 ve 17'nin genel kimyasal formülü	21
Şekil 2.16. Bileşik 21'in kimyasal formülü.....	21
Şekil 2.17. Bileşik 4a, 4b, 4e ve 4f'nin kimyasal formülü	22
Şekil 2.18. 1-İndanon'un kimyasal formülü.....	22
Şekil 2.19. Donepezil (Aricept)'in kimyasal formülü	22
Şekil 2.20. İndanosin'in kimyasal formülü	23
Şekil 2.21. Bileşik 15'in kimyasal formülü.....	23
Şekil 2.22. Donepezil ve AP2238'in kimyasal formülü.....	23
Şekil 2.23. Bileşik 8'in kimyasal formülü.....	24

Şekil 2.24. Bileşik 4d, 4g, 4j'nin kimyasal formülleri	24
Şekil 2.25. Bileşik 1'in kimyasal formülü	25
Şekil 2.26. Bileşik 26'nın kimyasal formülü	25
Şekil 2.27. Bileşik 10, 11, 12, 14'ün genel kimyasal formülü	26
Şekil 2.28. Bileşik 11b ve 11c'in kimyasal formülü	27
Şekil 2.29. Bileşik 1, 7 ve 19'un kimyasal formülü	27
Şekil 2.30. Bileşik 2a, 2m, 2o'nun kimyasal formülü	28
Şekil 2.31. Bileşik 1 ve 28'in kimyasal formülü	29
Şekil 2.32. Bileşik 2m'nin kimyasal formülü	30
Şekil 2.33. Bileşik 29'un kimyasal formülü	30
Şekil 2.34. Bileşik 10-18'in kimyasal formülü	30
Şekil 2.35. Onychnine'nin kimyasal formülü	31
Şekil 2.36. Bileşik C ve NSC 314622'nin genel kimyasal formülü	31
Şekil 2.37. İndenopiridin halkası taşıyan bileşiklerin genel kimyasal formülü	32
Şekil 2.38. Bileşik 16'nın kimyasal formülü	32
Şekil 2.39. Normal ve süper sarmal DNA'lar	36
Şekil 2.40. Topoizomerez I enzimi ile DNA'nın replikasyonu	39
Şekil 2.41. Kamptotekin'in kimyasal formülü	41
Şekil 2.42. Topotekan ve İrinotekan'ın kimyasal formülü	43
Şekil 2.43. SN 28049 bileşiği	45
Şekil 3.1. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on Bileşiğinin Sentezi	57
Şekil 3.2. A Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması	58
Şekil 3.3. Bileşik A1'in Genel Yapısı	59
Şekil 3.4. Bileşik A2'nin Genel Yapısı	60
Şekil 3.5. Bileşik A3'ün Genel Yapısı	61

Şekil 3.6. Bileşik A4'ün Genel Yapısı	62
Şekil 3.7. Bileşik A5'in Genel Yapısı	63
Şekil 3.8. Bileşik A6'nın Genel Yapısı	64
Şekil 3.9. Bileşik A7'nin Genel Yapısı	65
Şekil 3.10. Bileşik A8'in Genel Yapısı	66
Şekil 3.11. APM Serisi Piperazin Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması	67
Şekil 3.12. Bileşik APM1'in Genel Yapısı.....	68
Şekil 3.13. Bileşik APM2'nin Genel Yapısı.....	69
Şekil 3.14. Bileşik APM3'ün Genel Yapısı.....	70
Şekil 3.15. Bileşik APM4'ün Genel Yapısı.....	71
Şekil 3.16. Bileşik APM5'in Genel Yapısı.....	72
Şekil 3.17. B Serisi Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması	73
Şekil 3.18. Bileşik B1'in Genel Yapısı.....	74
Şekil 3.19. Bileşik B2'nin Genel Yapısı.....	75
Şekil 3.20. Bileşik B3'ün Genel Yapısı.....	76
Şekil 3.21. Bileşik B4'ün Genel Yapısı.....	77
Şekil 3.22. Bileşik B5'in Genel Yapısı.....	78
Şekil 3.23. Bileşik B6'nın Genel Yapısı.....	79
Şekil 3.24. APB Serisi Piperazin Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması	80
Şekil 3.25. Bileşik APB1'in Genel Yapısı	81
Şekil 3.26. Bileşik APB2'nin Genel Yapısı	82
Şekil 3.27. Bileşik APB3'ün Genel Yapısı.....	83
Şekil 3.28. Bileşik APB4'ün Genel Yapısı.....	84
Şekil 3.29. Bileşik APB5'in Genel Yapısı	85
Şekil 3.30. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-2,3-dihidroinden-1-on bileşiğinin sentezi.....	86

Şekil 3.31. C Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması.....	87
Şekil 3.32. Bileşik C1'in Genel Yapısı.....	88
Şekil 3.33. Bileşik C2'nin Genel Yapısı.....	89
Şekil 3.34. Bileşik C3'ün Genel Yapısı.....	90
Şekil 3.35. Bileşik C4'ün Genel Yapısı.....	91
Şekil 3.36. Bileşik C5'in Genel Yapısı.....	92
Şekil 3.37. CPM Serisi Piperazin Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması.....	93
Şekil 3.38. Bileşik CPM1'in Genel Yapısı.....	94
Şekil 3.39. Bileşik CPM2'nin Genel Yapısı.....	95
Şekil 3.40. Bileşik CPM3'ün Genel Yapısı.....	96
Şekil 3.41. Bileşik CPM4'ün Genel Yapısı.....	97
Şekil 3.42. Bileşik CPM5'in Genel Yapısı.....	98
Şekil 3.43. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on bileşiğinin sentezi.....	99
Şekil 3.44. D Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması.....	100
Şekil 3.45. Bileşik D1'in Genel Yapısı	101
Şekil 3.46. Bileşik D2'nin Genel Yapısı	102
Şekil 3.47. Bileşik D3'ün Genel Yapısı	103
Şekil 3.48. Bileşik D4'ün Genel Yapısı	104
Şekil 3.49. Bileşik D5'in Genel Yapısı	105
Şekil 3.50. Bileşik D6'nın Genel Yapısı	106
Şekil 3.51. DPM Serisi Piperazin Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması	107
Şekil 3.52. Bileşik DPM1'in Genel Yapısı.....	108
Şekil 3.53. Bileşik DPM2'nin Genel Yapısı.....	109
Şekil 3.54. Bileşik DPM3'ün Genel Yapısı.....	110
Şekil 3.55. Bileşik DPM4'ün Genel Yapısı.....	111

Şekil 3.56. Bileşik DPM5'in Genel Yapısı.....	112
Şekil 3.57. E Serisi Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması	113
Şekil 3.58. Bileşik E1'in Genel Yapısı.....	114
Şekil 3.59. Bileşik E2'nin Genel Yapısı.....	115
Şekil 3.60. Bileşik E3'ün Genel Yapısı	116
Şekil 3.61. Bileşik E4'ün Genel Yapısı	117
Şekil 3.62. Bileşik E5'in Genel Yapısı.....	118
Şekil 3.63. DPB Serisi Piperazin Bis Mannich Bazlarının Sentezi	119
Şekil 3.64. Bileşik DPB1'in Genel Yapısı	120
Şekil 3.65. Bileşik DPB2'in Genel Yapısı	121
Şekil 3.66. Bileşik DPB3'ün Genel Yapısı.....	122
Şekil 3.67. Bileşik DPB4'ün Genel Yapısı.....	123
Şekil 3.68. Bileşik DPB5'in Genel Yapısı	124
Şekil 3.69. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on bileşiğinin sentezi.....	125
Şekil 3.70. F Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması	126
Şekil 3.71. Bileşik F1'in Genel Yapısı	127
Şekil 3.72. Bileşik F2'nin Genel Yapısı	128
Şekil 3.73. Bileşik F3'ün Genel Yapısı	129
Şekil 3.74. Bileşik F4'ün Genel Yapısı	130
Şekil 3.75. Bileşik F5'in Genel Yapısı	131
Şekil 3.76. Bileşik F6'nın Genel Yapısı	132
Şekil 3.77. Bileşik F7'nin Genel Yapısı	133
Şekil 3.78. 2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on Bileşiğinin Sentezi.....	134

Şekil 3.79. G Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması.....	135
Şekil 3.80. Bileşik G1'in Genel Yapısı	136
Şekil 3.81. Bileşik G2'nin Genel Yapısı	137
Şekil 3.82. Bileşik G3'ün Genel Yapısı	138
Şekil 3.83. Bileşik G4'ün Genel Yapısı	139
Şekil 3.84. Bileşik G5'in Genel Yapısı	140
Şekil 3.85. Bileşik G6'nın Genel Yapısı	141
Şekil 3.86. Bileşik G7'nin Genel Yapısı	142
Şekil 3.87. Bileşik G8'in Genel Yapısı	143
Şekil 3.88. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi.....	144
Şekil 3.89. 4-(4-Hidroksi-fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on Bileşiklerinin Sentezi	145
Şekil 3.90. Bileşik H1'in Genel Yapısı	146
Şekil 3.91. Bileşik H2'nin Genel Yapısı	147
Şekil 3.92. Bileşik H3'ün Genel Yapısı	148
Şekil 3.93. Bileşik H4'ün Genel Yapısı	149
Şekil 3.94. Bileşik H5'in Genel Yapısı	150
Şekil 3.95. Bileşik H6'nın Genel Yapısı	151
Şekil 3.96. Bileşik H7'nin Genel Yapısı	152
Şekil 3.97. Bileşik H8'in Genel Yapısı	153
Şekil 3.98. 2-(4-Floro-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi	154
Şekil 3.99. 4-(4-Floro-fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on Bileşiklerinin Sentezi	155
Şekil 3.100. Bileşik I1'in Genel Yapısı	156
Şekil 3.101. Bileşik I2'nin Genel Yapısı	157

Şekil 3.102. Bileşik I3'ün Genel Yapısı	158
Şekil 3.103. Bileşik I4'ün Genel Yapısı	159
Şekil 3.104. Bileşik I5'in Genel Yapısı	160
Şekil 3.105. Bileşik I6'nın Genel Yapısı	161
Şekil 3.106. Bileşik I7'nin Genel Yapısı	162
Şekil 3.107. Bileşik I8'in Genel Yapısı	163
Şekil 3.108. 2-(Benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi.....	164
Şekil 3.109. 4-(Fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on Bileşiklerinin Sentezi	165
Şekil 3.110. Bileşik J1'in Genel Yapısı.....	166
Şekil 3.111. Bileşik J2'nin Genel Yapısı.....	167
Şekil 3.112. Bileşik J3'ün Genel Yapısı.....	168
Şekil 3.113. Bileşik J4'ün Genel Yapısı.....	169
Şekil 3.114. Bileşik J5'in Genel Yapısı.....	170
Şekil 3.115. Bileşik J6'nın Genel Yapısı.....	171
Şekil 3.116. Bileşik J7'nin Genel Yapısı.....	172
Şekil 3.117. Bileşik J8'in Genel Yapısı.....	173
Şekil 3.118. 2-(4-Metoksi-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi.....	174
Şekil 3.119. 4-(4-Metoksi-fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on bileşiklerinin sentezi	175
Şekil 3.120. Bileşik L1'in Genel Yapısı.....	176
Şekil 3.121. Bileşik L2'nin Genel Yapısı.....	177
Şekil 3.122. Bileşik L3'ün Genel Yapısı	178
Şekil 3.123. Bileşik L4'ün Genel Yapısı	179
Şekil 3.124. Bileşik L5'in Genel Yapısı.....	180

Şekil 3.125. Bileşik L6'nın Genel Yapısı.....	181
Şekil 3.126. Bileşik L7'nin Genel Yapısı.....	182
Şekil 3.127. Bileşik L8'in Genel Yapısı.....	183
Şekil 3.128. Şalkon bileşiklerinin Genel Sentez Şeması	184
Şekil 3.129. 4-(3-(Süstitüefenil)-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -inden[1,2- <i>c</i>]pirazol-2-il) benzensülfonamit Bileşiklerinin Sentezi.....	185
Şekil 3.130. Bileşik K1'in Genel Yapısı	186
Şekil 3.131. Bileşik K2'nin Genel Yapısı	187
Şekil 3.132. Bileşik K3'ün Genel Yapısı	188
Şekil 3.133. Bileşik K4'ün Genel Yapısı	189
Şekil 3.134. Bileşik K5'in Genel Yapısı	190
Şekil 3.135. Bileşik K6'nın Genel Yapısı	191
Şekil 4.1. A Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	198
Şekil 4.2. A Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	198
Şekil 4.3. A Bileşiğinin Kütle Spektrumu	198
Şekil 4.4. A1 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	199
Şekil 4.5. A1 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	199
Şekil 4.6. A1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	199
Şekil 4.7. A2 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	200
Şekil 4.8. A2 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	200
Şekil 4.9. A2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	200
Şekil 4.10. A3 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	201
Şekil 4.11. A3 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	201
Şekil 4.12. A3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	201
Şekil 4.13. A4 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	202

Şekil 4.14. A4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	202
Şekil 4.15. A4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	202
Şekil 4.16. A5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	203
Şekil 4.17. A5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	203
Şekil 4.18. A5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	203
Şekil 4.19. A6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	204
Şekil 4.20. A6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	204
Şekil 4.21. A6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	204
Şekil 4.22. A7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	205
Şekil 4.23. A7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	205
Şekil 4.24. A7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	205
Şekil 4.25. A8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	206
Şekil 4.26. A8 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	206
Şekil 4.27. A8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	206
Şekil 4.28. APM1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	211
Şekil 4.29. APM1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	211
Şekil 4.30. APM1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	211
Şekil 4.31. APM2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	212
Şekil 4.32. APM2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	212
Şekil 4.33. APM2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	212
Şekil 4.34. APM3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	213
Şekil 4.35. APM3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	213
Şekil 4.36. APM4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	214
Şekil 4.37. APM4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	214
Şekil 4.38. APM5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	215

Şekil 4.39. APM5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	215
Şekil 4.40. APM5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	215
Şekil 4.41. B1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	219
Şekil 4.42. B1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	219
Şekil 4.43. B1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	219
Şekil 4.44. B2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	220
Şekil 4.46. B2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	220
Şekil 4.47. B3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	221
Şekil 4.48. B3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	221
Şekil 4.49. B3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	221
Şekil 4.50. B4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	222
Şekil 4.51. B4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	222
Şekil 4.52. B4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	222
Şekil 4.53. B5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	223
Şekil 4.54. B5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	223
Şekil 4.55. B5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	223
Şekil 4.56. B6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	224
Şekil 4.57. B6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	224
Şekil 4.58. B6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	224
Şekil 4.59. APB1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	229
Şekil 4.60. APB1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	229
Şekil 4.61. APB1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	229
Şekil 4.62. APB2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	230
Şekil 4.63. APB2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	230
Şekil 4.64. APB2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	230

Şekil 4.65. APB3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	231
Şekil 4.66. APB3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	231
Şekil 4.67. APB4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	232
Şekil 4.68. APB4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	232
Şekil 4.69. APB5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	233
Şekil 4.70. APB5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	233
Şekil 4.71. APB5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	233
Şekil 4.72. C Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	238
Şekil 4.73. C Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	238
Şekil 4.74. C1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	239
Şekil 4.75. C1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	239
Şekil 4.76. C1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	239
Şekil 4.77. C2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	240
Şekil 4.78. C2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	240
Şekil 4.79. C2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	240
Şekil 4.80. C3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	241
Şekil 4.81. C3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	241
Şekil 4.82. C3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	241
Şekil 4.83. C4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	242
Şekil 4.84. C4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	242
Şekil 4.85. C4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	242
Şekil 4.86. C5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	243
Şekil 4.87. C5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	243
Şekil 4.88. C5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	243
Şekil 4.89. CPM1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	248

Şekil 4.90. CPM1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	248
Şekil 4.91. CPM1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	248
Şekil 4.92. CPM2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	249
Şekil 4.93. CPM2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	249
Şekil 4.94. CPM2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	249
Şekil 4.95. CPM3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	250
Şekil 4.96. CPM3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	250
Şekil 4.97. CPM4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	251
Şekil 4.98. CPM4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	251
Şekil 4.99. CPM5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	252
Şekil 4.100. CPM5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	252
Şekil 4.101. CPM5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	252
Şekil 4.102. D Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	258
Şekil 4.103. D Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	258
Şekil 4.104. D Bileşiğinin Kütle Spektrumu	258
Şekil 4.105. D1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	259
Şekil 4.106. D1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	259
Şekil 4.107. D1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	259
Şekil 4.108. D2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	260
Şekil 4.109. D2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	260
Şekil 4.110. D2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	260
Şekil 4.111. D3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	261
Şekil 4.112. D3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	261
Şekil 4.113. D3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	261
Şekil 4.114. D4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	262

Şekil 4.115. D4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	262
Şekil 4.116. D4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	262
Şekil 4.117. D5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	263
Şekil 4.118. D5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	263
Şekil 4.119. D5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	263
Şekil 4.120. D6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	264
Şekil 4.121. D6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	264
Şekil 4.122. D6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	264
Şekil 4.123. DPM1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	269
Şekil 4.124. DPM1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	269
Şekil 4.125. DPM1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	269
Şekil 4.126. DPM2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	270
Şekil 4.127. DPM2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	270
Şekil 4.128. DPM2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	270
Şekil 4.129. DPM3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	271
Şekil 4.130. DPM3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	271
Şekil 4.131. DPM4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	272
Şekil 4.132. DPM4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	272
Şekil 4.133. DPM5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	273
Şekil 4.134. DPM5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	273
Şekil 4.135. DPM5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	273
Şekil 4.136. E1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	279
Şekil 4.137. E1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	279
Şekil 4.138. E1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	279
Şekil 4.139. E2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	280

Şekil 4.140. E2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	280
Şekil 4.141. E2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	280
Şekil 4.142. E3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	281
Şekil 4.143. E3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	281
Şekil 4.144. E3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	281
Şekil 4.145. E4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	282
Şekil 4.146. E4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	282
Şekil 4.147. E4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	282
Şekil 4.148. E5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	283
Şekil 4.149. E5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	283
Şekil 4.150. E5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	283
Şekil 4.151. DPB1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	288
Şekil 4.152. DPB1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	288
Şekil 4.153. DPB1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	288
Şekil 4.154. DPB2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	289
Şekil 4.155. DPB2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	289
Şekil 4.156. DPB2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	289
Şekil 4.157. DPB3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	290
Şekil 4.158. DPB3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	290
Şekil 4.159. DPB4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	291
Şekil 4.160. DPB4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	291
Şekil 4.161. DPB5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	292
Şekil 4.162. DPB5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	292
Şekil 4.163. DPB5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	292
Şekil 4.164. F Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	298

Şekil 4.165. F Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	298
Şekil 4.166. F Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	298
Şekil 4.167. F1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	299
Şekil 4.168. F1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	299
Şekil 4.169. F1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	299
Şekil 4.170. F2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	300
Şekil 4.171. F2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	300
Şekil 4.172. F2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	300
Şekil 4.173. F3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	301
Şekil 4.174. F3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	301
Şekil 4.175. F3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	301
Şekil 4.176. F4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	302
Şekil 4.177. F4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	302
Şekil 4.178. F4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	302
Şekil 4.179. F5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	303
Şekil 4.180. F5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	303
Şekil 4.181. F5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	303
Şekil 4.182. F6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	304
Şekil 4.183. F6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	304
Şekil 4.184. F6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	304
Şekil 4.185. F7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	305
Şekil 4.186. F7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	305
Şekil 4.187. F7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	305
Şekil 4.188. G1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	311
Şekil 4.189. G1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	311

Şekil 4.190. G1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	311
Şekil 4.191. G2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	312
Şekil 4.192. G2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	312
Şekil 4.193. G2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	312
Şekil 4.194. G3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	313
Şekil 4.195. G3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	313
Şekil 4.196. G3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	313
Şekil 4.197. G4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	314
Şekil 4.198. G4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	314
Şekil 4.199. G4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	314
Şekil 4.200. G5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	315
Şekil 4.201. G5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	315
Şekil 4.202. G5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	315
Şekil 4.203. G6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	316
Şekil 4.204. G6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	316
Şekil 4.205. G6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	316
Şekil 4.206. G7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	317
Şekil 4.207. G7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	317
Şekil 4.208. G7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	317
Şekil 4.209. G8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	318
Şekil 4.210. G8 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	318
Şekil 4.211. G8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	318
Şekil 4.212. H Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	324
Şekil 4.213. H Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	324
Şekil 4.214. H Bileşiğinin Kütle Spektrumu	324

Şekil 4.215. H1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	325
Şekil 4.216. H1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	325
Şekil 4.217. H1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	325
Şekil 4.218. H2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	326
Şekil 4.219. H2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	326
Şekil 4.220. H2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	326
Şekil 4.221. H3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	327
Şekil 4.222. H3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	327
Şekil 4.223. H3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	327
Şekil 4.224. H4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	328
Şekil 4.225. H4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	328
Şekil 4.226. H4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	328
Şekil 4.227. H5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	329
Şekil 4.228. H5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	329
Şekil 4.229. H5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	329
Şekil 4.230. H6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	330
Şekil 4.231. H6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	330
Şekil 4.232. H6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	330
Şekil 4.233. H7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	331
Şekil 4.234. H7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	331
Şekil 4.235. H7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	331
Şekil 4.236. H8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	332
Şekil 4.237. H8 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	332
Şekil 4.238. H8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	332
Şekil 4.239. I Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	338

Şekil 4.240. I Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	338
Şekil 4.241. I Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	338
Şekil 4.242. I1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	339
Şekil 4.243. I1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	339
Şekil 4.244. I2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	340
Şekil 4.245. I2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	340
Şekil 4.246. I3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	341
Şekil 4.247. I3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	341
Şekil 4.248. I4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	342
Şekil 4.249. I4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	342
Şekil 4.250. I5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	343
Şekil 4.251. I5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	343
Şekil 4.252. I6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	344
Şekil 4.253. I6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	344
Şekil 4.254. I7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	345
Şekil 4.255. I7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	345
Şekil 4.256. I8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	346
Şekil 4.257. I8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	346
Şekil 4.258. I8 Bileşiğinin Artan Konsantrasyonlarının Western-blotta cPARP ve beta-Actin Protein Ekspresyonu Üzerine Etkisi	350
Şekil 4.259. I8 Bileşiğinin Artan Konsantrasyonlarda Hücre Siklusua Etkisinin Dağılımı	351
Şekil 4.260. I8 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılımı	351
Şekil 4.261. I8 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılım Yüzdesi	352
Şekil 4.262. J Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	354

Şekil 4.263. J Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	354
Şekil 4.264. J Bileşiğinin Kütle Spektrumu	354
Şekil 4.265. J1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	355
Şekil 4.266. J1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	355
Şekil 4.267. J2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	356
Şekil 4.268. J2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	356
Şekil 4.269. J3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	357
Şekil 4.270. J3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	357
Şekil 4.271. J4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	358
Şekil 4.272. J4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	358
Şekil 4.273. J5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	359
Şekil 4.274. J5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	359
Şekil 4.275. J6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	360
Şekil 4.276. J6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	360
Şekil 4.277. J7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	361
Şekil 4.278. J7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	361
Şekil 4.279. J8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	362
Şekil 4.280. J8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	362
Şekil 4.281. J Serisi Bileşiklerinin Topoizomeras I Enzim Aktivite Sonuçları	366
Şekil 4.282. J Serisi Bileşiklerinin Topoizomeras II Enzim Aktivite Sonuçları	366
Şekil 4.283. L Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	368
Şekil 4.284. L Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	368
Şekil 4.285. L Bileşiğinin Kütle Spektrumu	368
Şekil 4.286. L1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	369
Şekil 4.288. L2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	370

Şekil 4.289. L2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	370
Şekil 4.290. L3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	371
Şekil 4.291. L3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	371
Şekil 4.292. L4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	372
Şekil 4.293. L4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	372
Şekil 4.294. L5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	373
Şekil 4.295. L5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	373
Şekil 4.296. L6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	374
Şekil 4.297. L6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	374
Şekil 4.298. L7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	375
Şekil 4.299. L7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	375
Şekil 4.300. L8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	376
Şekil 4.301. L8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	376
Şekil 4.302. L4 Bileşiğinin Artan Konsantrasyonlarının Western-blotta cPARP ve beta-Actin Protein Ekspresyonu Üzerine Etkisi.....	380
Şekil 4.303. L4 Bileşiğinin Artan Konsantrasyonlarda Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılımı	381
Şekil 4.304. L4 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılımı.....	381
Şekil 4.305. L4 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılım Yüzdesi.....	382
Şekil 4.306. K1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	384
Şekil 4.307. K1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	384
Şekil 4.308. K1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	384
Şekil 4.309. K2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	385
Şekil 4.310. K2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	385
Şekil 4.311. K2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	385

Şekil 4.312. K3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	386
Şekil 4.313. K3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	386
Şekil 4.314. K3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	386
Şekil 4.315. K4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	387
Şekil 4.316. K4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	387
Şekil 4.317. K4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	387
Şekil 4.318. K5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	388
Şekil 4.319. K5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	388
Şekil 4.320. K5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	388
Şekil 4.321. K6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	389
Şekil 4.322. K6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.....	389
Şekil 4.323. K6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	389

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. A1-A8 Bileşiklerinin Deneysel Verileri	207
Tablo 4.2. A1-A8 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri.....	208
Tablo 4.3. A1-A8 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri.....	209
Tablo 4.4. A1-A8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	210
Tablo 4.5. APM1-APM5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri.....	216
Tablo 4.6. APM1-APM5 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri	216
Tablo 4.7. APM1-APM5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri	217
Tablo 4.8. APM1-APM5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	217
Tablo 4.9. A ve APM Serilerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları	218
Tablo 4.10. B1-B6 Bileşiklerinin Deneysel Veriler.....	225
Tablo 4.11. B1-B6 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri	226
Tablo 4.12. B1-B6 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri	227
Tablo 4.14. B1-B6 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	228
Tablo 4.15. APB1-APB5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri	234
Tablo 4.16. APB1-APB5 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri	235
Tablo 4.17. APB1-APB5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri.....	236
Tablo 4.18. APB1-APB5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	236
Tablo 4.19. B ve APB Serilerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları.....	237
Tablo 4.20. C1-C5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri.....	244
Tablo 4.21. C-C5 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri	245
Tablo 4.22. C-C5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri	246
Tablo 4.23. C1-C5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	247
Tablo 4.24. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri	253

Tablo 4.25. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin ^1H NMR Verileri.....	254
Tablo 4.26. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri.....	255
Tablo 4.27. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri.....	256
Tablo 4.28. C ve CPM Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları.....	257
Tablo 4.29. D1-D6 Bileşiklerinin Deneysel Verileri	265
Tablo 4.30. D1-D6 Bileşiklerinin ^1H NMR Verileri.....	266
Tablo 4.31. D1-D6 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri.....	267
Tablo 4.32. D1-D6 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	268
Tablo 4.33. DPM1-DPM5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri.....	274
Tablo 4.34. DP-DPM5 Bileşiklerinin ^1H NMR Verileri.....	275
Tablo 4.35. DP-DPM5 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri.....	276
Tablo 4.36. DP-DPM5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	277
Tablo 4.37. D ve DPM Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları	278
Tablo 4.38. E1-E5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri	284
Tablo 4.39. E1-E5 Bileşiklerinin ^1H NMR Verileri.....	285
Tablo 4.40. E1-E5 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri.....	286
Tablo 4.41. E1-E5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri.....	287
Tablo 4.42. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri	293
Tablo 4.43. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin ^1H NMR Verileri	294
Tablo 4.44. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri.....	295
Tablo 4.45. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	296
Tablo 4.46. E ve DPB Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları.....	297
Tablo 4.47. F1-F7 Bileşiklerinin Deneysel Verileri.....	306
Tablo 4.48. F1-F7 Bileşiklerinin ^1H NMR Verileri	307
Tablo 4.49. F1-F7 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri	308

Tablo 4.50. F1-F7 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	309
Tablo 4.51. F Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları.....	310
Tablo 4.52. G1-G8 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri	319
Tablo 4.53. G1-G8 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri.....	320
Tablo 4.54. G1-G8 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri.....	321
Tablo 4.55. G-G8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	322
Tablo 4.56. G Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları.....	323
Tablo 4.57. H1-H8 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri	333
Tablo 4.58. H-H8 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri.....	334
Tablo 4.59. H-H8 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri.....	335
Tablo 4.60. H-H8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	336
Tablo 4.61. H Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları.....	337
Tablo 4.62. I1-I8 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri	347
Tablo 4.63. I1-I8 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri.....	348
Tablo 4.64. I1-I8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	349
Tablo 4.65. I8 Bileşiğinin Artan Konsantrasyonlarının Hücre Siklusu Üzerine Etkisi	350
Tablo 4.66. I Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları	353
Tablo 4.67. J1-J8 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri.....	363
Tablo 4.68. J-J8 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri	364
Tablo 4.69. J-J8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri.....	365
Tablo 4.70. J Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları	367
Tablo 4.71. L-L8 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri	377
Tablo 4.72. L-L8 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri.....	378
Tablo 4.73. L-L8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri.....	379

Tablo 4.74. L4 Bileşığının Artan Konsantrasyonlarının Hücre Siklusu Üzerine Etkisi	380
Tablo 4.75. L Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları	383
Tablo 4.76. K1-K6 Bileşiklerinin DeneySEL Verileri	390
Tablo 4.77. K1-K6 Bileşiklerinin ¹ H NMR Verileri.....	391
Tablo 4.78. K1-K6 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri.....	392
Tablo 4.79. K1-K6 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri	393
Tablo 4.80. K Serisi Bileşiklerinin CA Aktivite Sonuçları.....	394



1. GİRİŞ

Kanser kalp damar sistemi hastalıklarından sonra yaşamı tehdit eden 2. sırada ölüm nedenidir. Mevcut antikanser ilaçlar, kazanılmış direnç, kanserli dokulara karşı düşük seçicilik gibi bazı problemlere sahiptir. Selektivitesi yüksek yeni kemoterapötik ilaç aday adayı bileşiklere ihtiyaç vardır. Apoptozis, topoizomeraaz enzim inhibisyonu, antikanser etkili bileşiklerin etki mekanizmalarından bazılarıdır.

Karbonik anhidraz (CA) enzimleri çeşitli fizyolojik ve patolojik önemli olaylarda rol oynayan bir metaloenzimdir. Glokom, obezite, epilepsi ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan veya kullanımı için hedef seçilen önemli bir enzim grubudur. CA enziminin pek çok izoenzimi bulunmaktadır. Bunlardan hCA I ve hCA II izoenzimleri CA inhibitörü yeni bileşikler tasarlanıp test edilirken bol bulunması ve ucuz olması sebebi ile testlerde ilk tercih edilenlerdir.

Alzheimer daha ziyade 65 yaş üzerinde yaşlı nüfusta sık görülen bir nörodejeneratif bir hastalıktır. Mevcut ilaçlar daha ziyade hastalığın semptomlarını ortadan kaldırmaya ya da günlük yaşam kalitesini nispeten düzeltmeye yöneliktir. Mevcut ilaçlardan hiç biri hastalığı tedavi etme potansiyelinde değildir. Bu sebeple bu alanda yeni ilaç adayı moleküller geliştirmeye olan gereksinim çok fazladır.

Bu tez kapsamında 1-indanondan türevlenen çeşitli mono ve bis Mannich bazlarının sentezi, 1,3-indandiondan türetilen azaflorenon tipi bileşiklerin sentezi ve yine 1-indanondan türetilen benzensülfonamid türevi bileşiklerin sentezi, modern spektral tekniklerle yapılarının aydınlatılması ve biyolojik [sitotoksikite, enzim inhibisyonu (Topoizomeraaz, CA, AChE)] etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Örnek olarak seçilen seri ya da bileşiklerde hücre siklusu üzerindeki etkilerinin ve sitotoksik etki mekanizmasının araştırılmasının yanı sıra bileşiklerin CA enzim inhibisyonu etkilerinin ve Alzheimer ile ilgili AChE enzimi üzerinde inhibisyon etkisinin

araştırılarak literatüre yeni lider moleküller kazandırmak bu tez kapsamında amaçlanmıştır.

Bu tasarımların ardında yatan mantık α,β -doymamış keton artığı taşıyan biyoaktif şalkon analoğu bileşiklerin baz olarak alınması, bunlardan hareketle ardışık sitotoksikite (sequential cytotoxicity by J.R.Dimmock) teorisi göz önünde bulundurularak ilave bir alkilasyon merkezi üretebilecek mono Mannich bazının ve ilave iki alkilasyon merkezi üretebilecek bis Mannich bazının şalkon analoglarına göre dramatik bir sitotoksik aktivite gösterebileceği beklentisi ile sentezidir. Şalkon analoglarının sentezinde 1-indanon başlangıç maddesi olarak seçilmiştir. Ayrıca, 1,3-indandiondan türevlenen azaflorenon tipi bileşikler literatürde çok az çalışıldığından ve indandion yapısı içerdiğinden sentezlerde göz önünde bulundurulmuştur.

Tüm bileşiklerin sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesinde kanserli ve normal hücreler kullanarak seçiciliklerinin selektivite indeksi (SI) ve potansiyel selektivite indeksi (PSI) ile belirlenmesi, olası sitotoksik etki mekanizması olarak Topoizomeras I ve II inhibisyonuna bileşiklerin etkisinin temsilci olarak seçilen bir seride (J serisi) araştırılması ve yine sitotoksik etkileri belirlenen bileşiklerden bazılarının temsilci olarak seçilerek (L4 ve L8), bu bileşiklerin hücre siklusunun hangi fazına etkili olduğunun belirlenmesi düşünülmüştür.

İlaveten yukarıda bahsedilen gerekçelerle sentezlenen tüm bileşiklerin olası potansiyel ilaç adayı bileşik/ler geliştirmek amacıyla CA ve AChE (Alzheimer'da önemli olan) enzimleri üzerinde etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, normal hücrelerin uyduğu kural ve düzenlemelere uymayan aşırı ve kontrolsüz hücre bölünmesi ve yayılması ile karakterize bir hastalıktır¹. Kanseri ölüm nedenleri arasında kalp-damar sistemi hastalıklarından sonra gelir. DSÖ'nün verilerine göre 2008 yılında 7.6 milyon olan kanserden ölüm oranının 2030 yılında 11 milyon üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Tümör ve neoplazma gibi adlarla da bilinir.

Dünya genelinde ölüme neden olan en sık görülen 5 kanser türü; akciğer kanseri (1.4 milyon), mide kanseri (0.74 milyon), karaciğer kanseri (0.7 milyon), kolorektal kanser (0.61 milyon) ve meme kanseri (0.46 milyon)'dir.

Kanserin sebebi ve oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Görülme sıklığı coğrafi dağılım, cins, ırk, genetik yapı ve çevresel karsinojenlere maruz kalmakla ilişkilidir. Nedeni ne olursa olsun kanser, hücre çoğalması ve farklılaşmasını yöneten kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler ile karakterizedir².

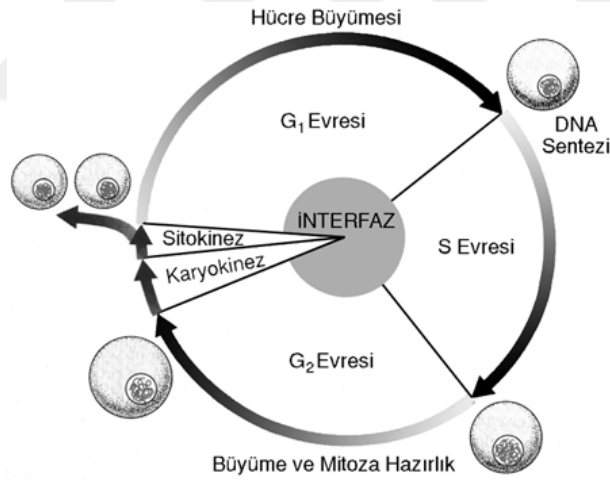
Önemli hücre işlevleri, çevreden gelen mesajlara göre çoğalma, farklılaşma ve apoptoz (hasarlı hücrelerde programlı hücre ölümü) dur. Sürekli yapılması gereken çoğalma-farklılaşma-ölüm programları, sayıları yüzün üstünde olan değişik proteinler tarafından düzenlenmektedir. Bu proteinler üç gruba ayrılabilir: Bunlar hücrenin çoğalmasını sağlayan proteinler, hücrenin çoğalmasını durduran proteinler, hücrenin ömrünü sona erdiren yaşlanma ve ölüm proteinleridir.

Kanser olgusunun başlangıcı bu proteinleri kodlayan genlerden birinin mutasyona uğramasına dayanmaktadır. Mutasyona uğramış genler kalıtım yolu ile sonraki nesle aktarılır. Mutasyon, kanserojen maddeler, çevresel faktörler (güneş ışığı) ve virüsler ile (örneğin papilloma virüsü, hepatit B virüsü, Epstein-Barr virüsü vb.) oluşabilir. Özellikle yaşlılarda görülen kanserlerde hücre yaşlanması sırasında

hücrelerde biriken toksik maddelerden kaynaklanabileceği gibi kendiliğinden de kanser oluşabilir. Bütün bunlardan kanserin tek bir nedene değil, birçok nedene bağlı olarak gelişen kompleks bir hastalık olduğu sonucuna varılabilir².

Her bir hücre, hücre yazgısı (cell fate) olarak tanımlanan çoğalma (proliferation), farklılaşma (differentiation), sönme / yaşlanma (senescence) ve ölüm (apoptosis, programmed cell death) seçeneklerini belirleyen genetik programlarla doğar. Hücre çoğalma mekanizması dokudan dokuya ve zamana göre değişen genlerle ayarlanır. Çoğalmakta olan bir hücrenin yeni bir yavru hücre vermesi için geçirdiği fazların tümüne hücre döngüsü (cell cycle) adı verilir. Hücre döngüsü 4 ayrı fazdan oluşur:

G1 fazı: Hücrenin büyüme ve DNA sentezi için hazırlık evresidir, S (sentez) fazı: DNA sentezinin yapıldığı evredir, G2 fazı: Bölünmeye hazırlık evresidir, M (mitoz) fazı: Bölünme, iki hücrenin oluştuğu evredir.



Şekil 2.1. Hücre Döngüsü Fazları

Normal hücrelerle kanserli hücreler karşılaştırıldığında bu dört evreden üçü (S, G2 ve M) arasında önemli bir değişiklik gözlenmez. En büyük fark G1 fazında gözlenir. Hücre bu evrede bölünme ile bölünmeme arasındaki seçimini yapar. 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 zorundadır. Kanserli

hücrelerin en önemli özellikleri isyancı olmaları ve 'çoğalmayı durdur' komutuna uymamalarıdır.

Hücreye çoğal / çoğalma mesajlarını getiren proteinler 3 grupta toplanabilir:

- I. Siklinler: Çoğalma için gereken enerjiyi sağlarlar.
- II. Sikline bağlı kinaz enzimleri (cdk) : Çoğalmayı yöneten enzimlerdir.
- III. Sikline bağlı kinaz enzimi susturucuları (cdk-i) : Yavaşlatıcı/durdurucu görevi yaparlar.

Kanserli hücrelerde siklinlerin etkinliği artmış, cdk-i moleküllerinin etkinliği azalmış ya da tamamen ortadan kalkmıştır. Kansere yol açan bozuklukları taşıyan genler 'onkogen'ler ve bunların tersi işlevi yapan 'tümör baskılayıcı genler'dir. Kanserli hücreler, normal hücrenin doğal işlevinden sapmasını önleyen tümör baskılayıcı genlerin görevini yapmasını engeller ve onkogenleri salar. Kanser hücrelerinde çoğal/çoğalma emrinden başka, makrofajlar ve T lenfositleri tarafından gerçekleştirilen "öl" emri de yerine getirilemez.

Neoplazmanın benign ve malignan olmak üzere iki biyolojik davranış biçimi vardır. Kanserli dokular; kapsüllü olup olmayışı, yayılma gösterip göstermeyişi, farklılaşma derecesi, mitoz olabilme özelliği, anaplazi durumu, metastaz yapıp yapmamalarına göre iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) olmak üzere ikiye ayrılır¹.

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların sadece kanserli hücreleri etkilemesi normal hücre ve dokulara etki etmemesi istenir ve bu özelliğe selektivite yani seçicilik denir. Seçiciliğin göstergesi selektivite indeksidir (SI). Ancak, piyasada mevcut antikanser ilaçların pek çoğunda selektivite indeksi düşüktür, yan etkileri yaygındır ve kazanılmış direnç gibi problemlere sahiptirler³. Selektif etkili antikanser ilaçlar geliştirme çabalarında normal ve neoplastik hücreler arasındaki biyokimyasal ve

sitolojik farklılıkları bilmek büyük önem taşır. Kanser hücreleri ile ilgili bazı biyokimyasal özellikler şu şekildedir:

1. Tümör hücrelerinin çoğunda hücre içi pH normal hücrelere benzer şekilde 7.0-7.4 civarı iken hücre dışı pH 6.9-7.0 civarındadır. Bazı literatürde hücre dışı pH değeri için 6.0 da rapor edilmiştir. Farklı iyon transport proteinlerinden ileri gelen hücre dışı asidite, kanser hücrelerinin malign davranışı ile ilişkilidir⁴.
2. Kanser hücrelerinin redoks potansiyeli, normal hücrelerden daha küçüktür.
3. Larinks, dil, özefagus, mesane, kolon ve prostat karsinomları gibi belirli epitel tümörlerinde γ -glutamil transferaz (GGT) enzim aktivitesi normal hücrelere göre daha çok artmıştır⁵. GGT aktivitesindeki bu artış, aminoasit miktarının artmasına ve böylece kanser hücrelerinin normal hücrelere göre hızlı büyümelerine ya da glutatyon hidrolizine neden olabilir.

2.2. Kanser Kemoterapisi

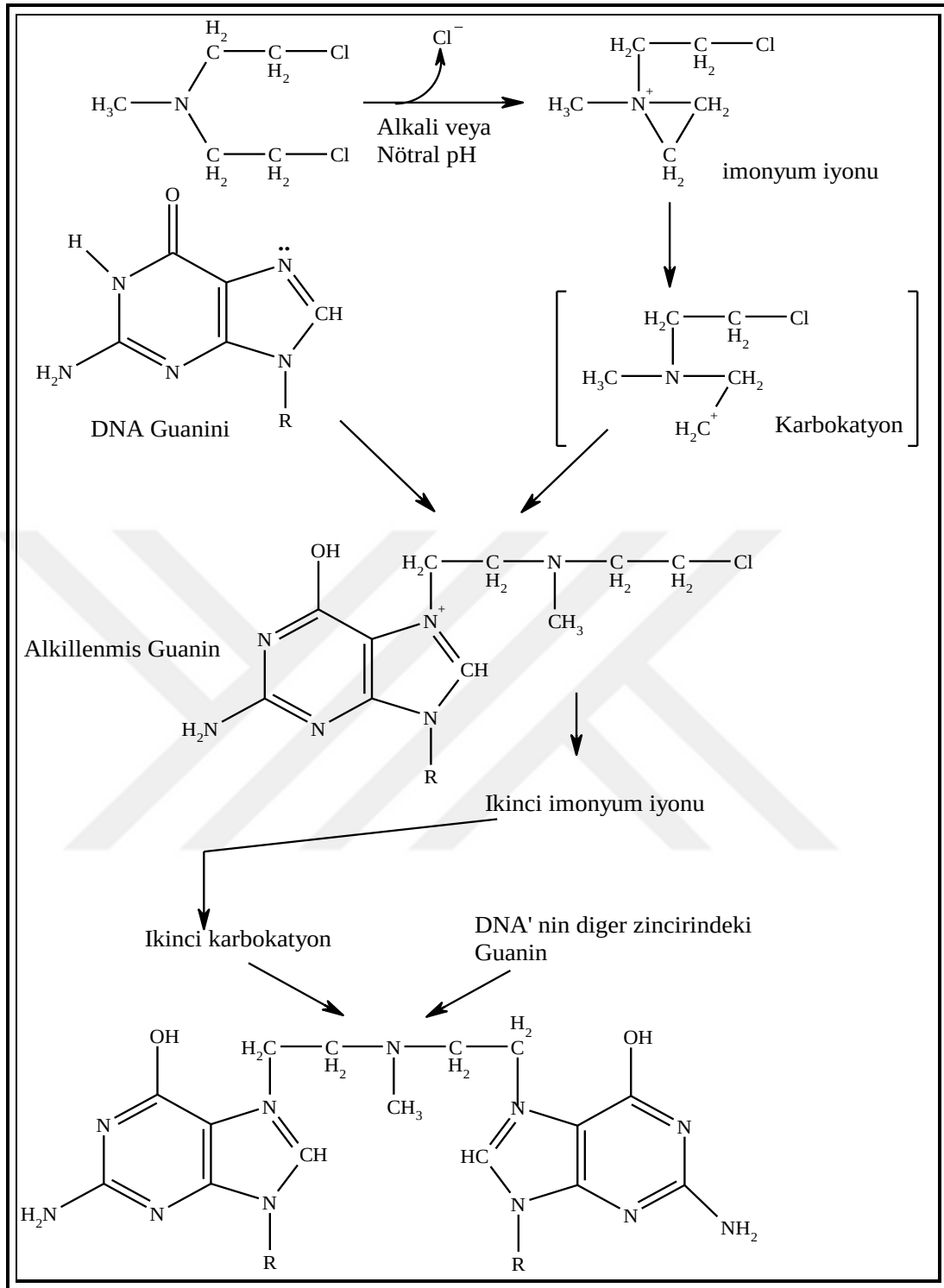
Doğal ve sentetik kimyasal maddeler, biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan tedavilerin tümü kemoterapinin kapsamı içindedir. Kemoterapötik ajanlar kimyasal yapılarına, hücre metabolizmasında etkili oldukları döneme ve genel etki mekanizmalarına göre şu şekilde sınıflandırılabilir^{6,7}.

2.2.1. Alkilleyici Bileşikler

Alkilleyici bileşikler, malignan neoplazma tedavisinde klinik yararı ilk kez saptanan ve bugün de en yaygın kullanılan ilaç grubudur⁸. Faza özgü olmayan sitotoksik maddeler olmalarına karşın, hücre siklusunun geç G1 ve S fazlarına en duyarlı olup G2 fazında blokaj yaparlar⁹. Alkilleyici bileşikler serbest elektron çifti ya da eksi yük taşıyan nükleofilik merkezlerle tepkimeye girebilen elektrofilik alkil katyonu üretmek suretiyle etki gösterirler. Alkilleme diye bilinen tepkime, alkil katyonu ile moleküler

yapı arasında kovalent bağ oluşumu ile sonuçlanır. Klinik önemi olan bazı alkilleyici ajanlar bis(2-kloroetil)amin, etilenimin veya nitrozoüre grupları içeren kimyasal yapıları taşırlar.

Antikanser ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında, alkilleyici özellikteki farmakofor grupların aminoasitler, nükleik asit bazları, hormonlar, nitroksil radikalleri veya şeker parçaları gibi çeşitli taşıyıcı gruplara bağlanmak suretiyle molekülün, etki yöresine optimum konsantrasyonda taşınmasına yönelik tasarım ve sentez çalışmaları sürdürülmektedir. Ancak tam anlamıyla yöreye özgü alkilasyon başılamamıştır^{9, 10}. Bir azotlu hardal olan mekloreteraminin etki mekanizması (Şekil 2.2), alkilleyici bileşiklerin etki mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için örneklendirilmiştir¹¹.



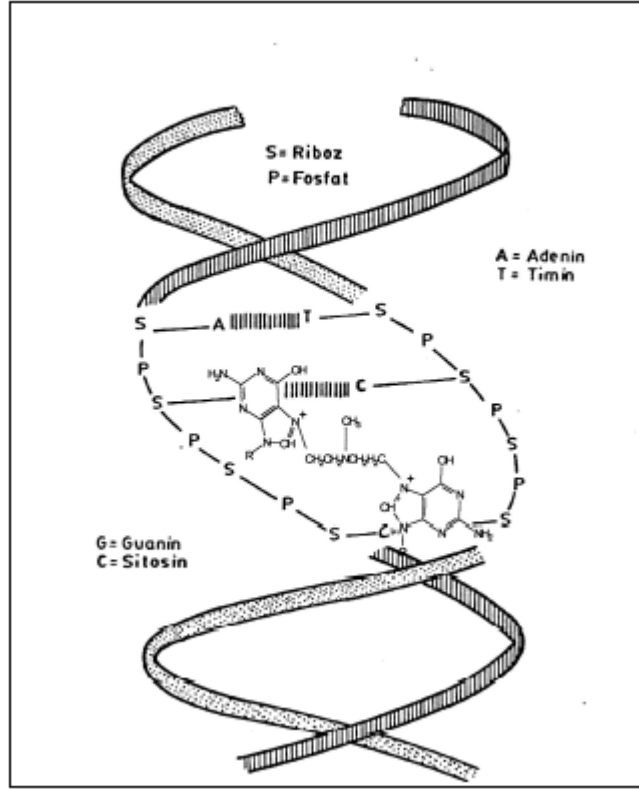
Şekil 2.2. Mekloretilaminin etki mekanizması

Tepkime başlangıcında, alkali ya da nötral pH'da kloroetil yan zincirlerinin birinden bir klorür anyonu ayrılarak halkalaşmış imonyum iyonu şeklinde tanımlanan bir ara ürün oluşur. Bu üç üyeli, gergin halka birinci dereceden nükleofilik substitüsyon

(SN1) tepkime mekanizmasına göre açılarak bir karbokasyon verir. Oluşan karbokasyon genellikle nükleik asitlerin guanin bazındaki N-7 azotunu alkilliyleyerek sitotoksik aktivite gösterir. Aynı şekilde ikinci kloroetil grubu da önce halkalaşır, daha sonra diğer bir nükleofille ya da yine guaninle tepkimeye girer. Bu tepkime DNA molekülünde heliks çiftindeki çapraz bağlanmayı koparır (Şekil 2.3). Böylece DNA replikasyonu ve RNA transkripsiyonu etkilenecek hücre bölünmesi büyük ölçüde önlenir. DNA üzerinde esas alkilasyon konumu guanin bazının N-7 konumu olmakla birlikte, DNA ile ilişkili proteinler ve fosfor atomları kadar guaninin O-6, sitozinin N-3, adeninin N-1 ve N-3 konumları da düşük derecelerde alkillenirler⁹.

Alkilliyleyici bileşikler kendi aralarında şu şekilde sınıflandırılabilir:

- a. Azotlu hardallar: Mekloreteamin, melfalan, klorambusil, siklofosfamid
- b. Etileniminler: Trietilenmelamin (TEM), trietilentiyofosforamid (tiyo-TEPA), heksametilenmelamin (HMM)
- c. Nitrozoöreler: Karmustin (BCNU), kloretilsikloheksilnitrozüre (CCNU), semustin (metil-CCNU)
- d. Sülfonik asit esterleri: Busülfan



Şekil 2.3. DNA'nın azotlu hardallar tarafından çapraz alkilenmesi

2.2.2. Antimetabolitler

Bu grup ilaçlar, hücre içinde ya çeşitli enzimleri inhibe ederek pürin ve pirimidin sentezini durdurur ya da onların gerekli nükleozid ve nükleik asit kompleksleri içine girmelerine engel olarak DNA ve RNA sentezini engellerler. Antimetabolit ilaçlar, kanser hücrelerinin DNA sentezi ile normal hücrenin DNA sentezini ayıramamaktadır. Bu nedenle bu grup bileşiklerin sitostatik etkileri selektif olmayıp toksisiteleri yüksek ve klinikte kullanımları sınırlıdır. Bu grup bileşikleri başlıca üç grup altında inceleyebiliriz. Bunlar: Nükleotid Antagonistleri, Nükleozid Antagonistleri ve Folik Asit Antagonistleri'dir.

2.2.2.1. Nükleotid Antagonistleri

Pürin ve pirimidin nükleotidlerine benzer maddelerdir. Klinikte kullanılan antimetabolit ilaçlar arasında pürin antagonistlerinden en çok kullanılan 6-

merkaptopürin, azotiyopürin ve tiyoguanin; pirimidin antagonistlerinden ise 5-florourasil (5-FU) dir. 5-FU, timidilat sentetazı bloke ederek urasilin timidine dönüşümünü ve böylece DNA sentezini engeller.

2.2.2.2. Nükleozid Antagonistleri

Bu grup bileşiklere örnek olarak sitarabin, tegafur ve pentostatin verilebilir. Sitarabin, şeker kısmının 2 numaralı konumundaki konfigürasyon ile sitinden farklıdır ve nükleozit riboz yerine arabinozdan oluşmuştur. Sonuçta DNA sentezi için gerekli DNA-polimerazı inhibe ederek etki gösterir.

2.2.2.3. Folik Asit Antagonistleri

Antimetabolit ilaçlar arasında en eskisi folik asit antagonistleridir. Folik asit DNA/RNA sentezinde nükleotid ve bunlardan da DNA/RNA polimer oluşmasında önemli rol oynar. Bu ilaçlara örnek olarak metotreksat, aminopterin ve ametopterin verilebilir. Ametopterin, pürin halkası için gerekli olan bir karbon transferini inhibe etmek suretiyle etki gösterir.

2.2.3. Antibiyotikler

Bu grup ilaçlar arasında aktinomisin-D, daunorubidomisin, bleomisin sayılabilir. Antibiyotikler, hücre kromozomu ile hücreye verilen metabolik ve işlevsel emirler zincirini bozar. Bu ya haberci-RNA, ya ribozomal-RNA ya da çözünabilir-RNA'yı etkileyerek olur.

2.2.4. Vinka Alkaloidleri

Hücre çoğalmasının mitoz fazında etkiledikleri için mitostatik ajan da denebilir. Kanser tedavisinde en çok kullanılan mitostatik ilaçlar vinkristin ve vinblastin alkaloidleridir.

2.2.5. Steroid Hormonlar

Steroid hormonlardan östrojen, androjen ve progesteronlar genellikle gelişme ve büyümeleri hormonal etkilere bağlı kanser türlerinde kullanılırlar. Etkilerini doğrudan kanserli dokuyu inhibe etmek veya dolaylı olarak diğer hormon salgılarını azaltmak suretiyle gösterirler.

2.2.6. Diğer Bileşikler

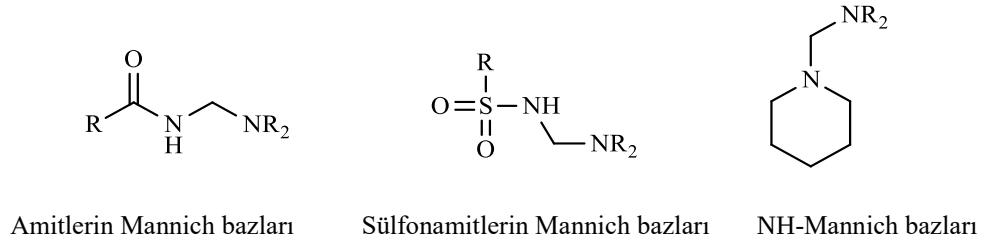
Metilhidrazin, hidroksiüre, kolsemid, karboksimit (DTIC), L-Asparaginaz, streptonigrin ve cis-platin bu grup ilaçlara örnek olarak verilebilir.

2.3. Mannich Bazları

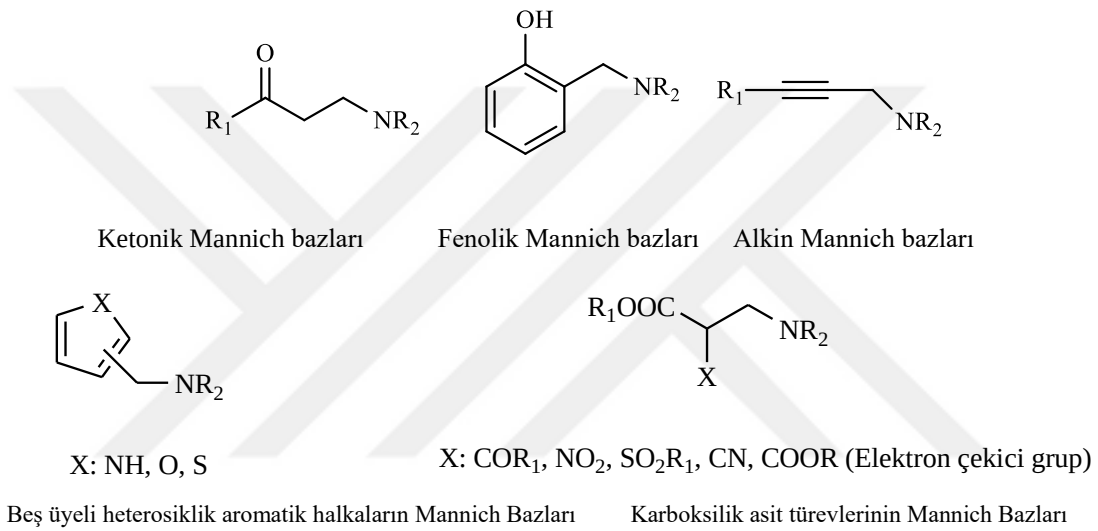
Klasik Mannich reaksiyonu, üç komponentin kondensasyonudur¹². En az, aktif bir hidrojen taşıyan madde, aldehit ve amin gerekir. Mannich reaksiyonu ile oluşan bileşiğe Mannich bazı denir. Mannich bazları aminoalkilasyon reaksiyonudur. Aldehit formaldehit veya diğer aldehitler olabilir. Mannich reaksiyonlarında amin bileşiği primer amin hatta amonyak (amonyum tuzu formunda) olabilir. Sekonder alifatik aminler (R_2NH) en sık kullanılan aminlerdir¹².

Mannich reaksiyonunda, aktive edici fonksiyonel gruplar substratı aktive ettiği için hayati öneme sahiptir. Ketonlarda karbonil, fenollerde fenolik hidroksil, alkinlerde terminal karbon-karbon üçlü bağı, heterosiklik yapılarda heteroatom, karboksil bileşiklerin α -konumundaki elektron çekici grup süstitüe karbon atomu, alifatik karboksilik asitlerin esterleride aktive edici gruplarıdır¹².

2.3.1. Mannich Bazlarının Sınıflandırılması



Şekil 2.4. N-Mannich bazları

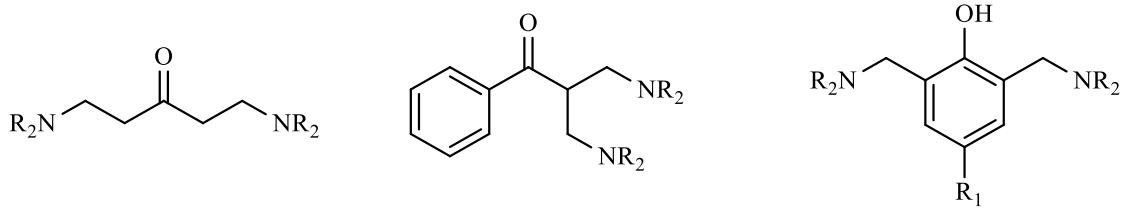


Şekil 2.5. Karbon Mannich bazları

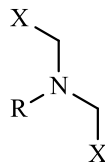


Şekil 2.6. S- ve P-Mannich bazları

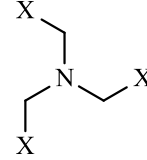
Normal koşullarda substratın tek aminometil ile sübstitüsyonu mono-Mannich bazı oluşumu ile sonuçlanır. Uygun koşullarda substratta birden fazla aktif hidrojen atomu varsa çift (double) Mannich bazları oluşabilir. Ayrıca, aşağıda görüldüğü üzere tris ve bis Mannich bazları da sentezlenebilir.



Şekil 2.7. Bis (çift) Mannich bazları



Bis Mannich bazları



Tris Mannich bazları

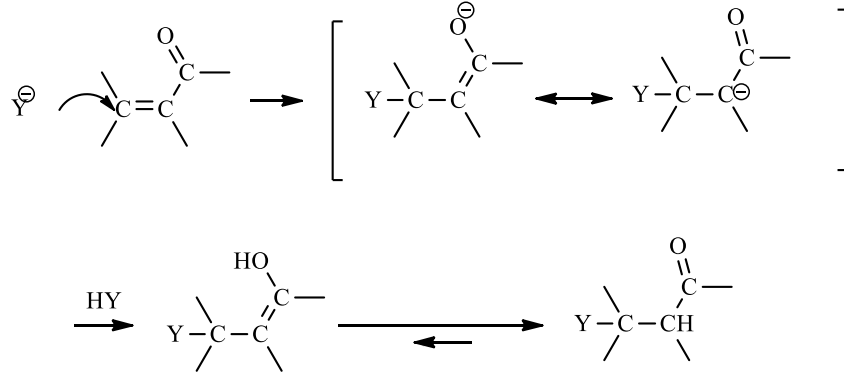
Şekil 2.8. Bis ve tris Mannich bazları

2.3.2. Mannich Bazlarının Rapor Edilen Biyoaktiviteleri

Mannich bazlarının antimikrobiyal¹³, antifungal¹⁴, antiviral¹⁵, antikonvulzan¹⁶, antiinflamatuvar¹⁷, analjezik¹⁸, antioksidan¹⁹, antiülser¹⁸, asetilkolinesteraz inhibisyonu²⁰, karbonik anhidraz inhibisyonu²¹, sitotoksik^{12, 22-26} ve antikanser^{12, 27} aktiviteleri kayıtlıdır.

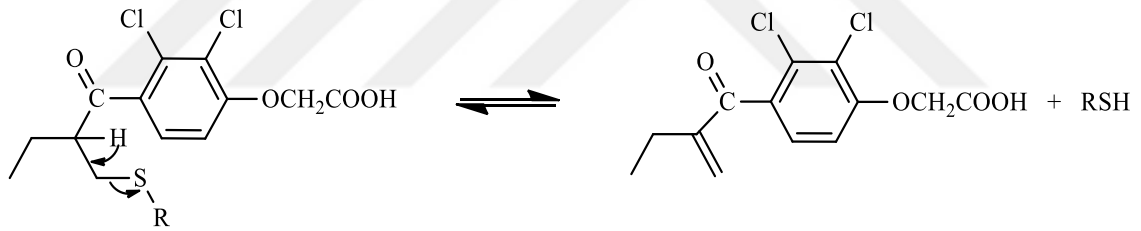
2.4. Michael Katım Tepkimesi

Michael katım tepkimesi, elektron çekici grup içeren bileşiklerin bazik koşullarda karbon-karbon doymamışlığına katım yapmasıdır²⁸. Bu tanım, tiyol, amin ve hidroksil gibi elektron verici nükleofilik grupların α,β doymamış keton sistemi ile tepkimeye girebilme yeteneğine sahip olduğunu açıklar. Nükleofilik atak için karbon-karbon arasında π elektronlarının varlığı ve rezonans ya da indüktif etkilerle α -karbonunun elektron yoğunluğunu azaltan aktiveleştirici grupların bulunması gerekir. Ancak Michael tepkimesi sadece konjuge enonlarla sınırlı olmayan genel bir tepkime niteliğindedir. Zira konjuge aldehitler, esterler, nitriller, amitler ve nitro bileşikler de elektrofilik akseptör olarak davranarak Michael tipi tepkimelerde yer alabilirler.



Şekil 2.9. Michael katımının şematik gösterimi

Michael katımı reversibl bir tepkimedir. Retro-Michael tepkimesinde, Michael katım ürününü baz varlığında parçalanarak olefinleri oluşturur (Şekil.2.10). Bazı durumlarda parçalanma bazik katalizör olmaksızın hafif ısıtılmakla gerçekleşebilir²⁸. Biyolojik nükleofillerle β -tiyoeter tipi katım ürünleri oluştuğuna göre, retro-Michael tepkimesi bir bakıma bir tür detiyolizasyon işlemidir.



Şekil 2.10. Retro-Michael tepkimesinin şematik gösterimi²⁹

Michael tepkimesinin en verimli uygulamaları dialkil malonat veya β -ketoesterlerden türeyen enolat anyonlarının, sterik olarak engellenmemiş α,β doymamış ketonlara katımı şeklinde özetlenebilir. Michael katım tepkimelerine ilişkin kinetik çalışmalarda, en yavaş tepkime basamağının nükleofilin β -karbonuna atak yaptığı basamak olduğu³⁰, β -karbonunun elektrofilliği ve verici grubun nükleofilliği arttıkça tepkimenin hızlandığı, sterik ve elektronik etkiler, çözücüler ve pH gibi diğer etkenlerin de tepkime hızını önemli ölçüde değiştirebildiği³¹ saptanmıştır.

2.5. Şalkonlar

Şalkonlar; 1,3-diaril-2-propen-1-on kimyasal yapısına sahip bileşiklerdir. α,β -Doymamış keton yapısı içerirler. Şalkon terimi, Konstanecki ve Tomar'un doğal renklendirici bileşikler, kromoforik bileşikler üzerinde çalışırken şalkon terminolojisi ile başlamış ve günümüze ulaşmıştır³².

Şalkonlar; basit yapıları, kolay elde edilebilirliği, geniş biyoaktivite spektrumları, halkalaşarak terapötik potansiyeli olan bileşikler oluşturabilmeleri, doğal olarak bitkilerde yaygın bir biçimde bulunmaları sebebiyle; terapötik potansiyeli olan yeni lider bileşikler tasarlarken sıkça göz önünde bulundurulmuşlardır. Flavonoid ve izoflavonoidlerin de öncülü olan şalkonlar, flavonların auron (aurones) sentezinde de açık zincir ara ürünlerdir³³.

Şalkonların sentezinde çeşitli sentetik yollar mevcuttur. Geleneksel olarak; doğal fosfatlar, Ba(OH)_2 , KOH, NaOH gibi güçlü alkali ortamlarda Claisen-Schmidt Kondensasyonu³⁴⁻³⁹ ile ya da p-toluen sülfonik asit, B_2O_3 , RuCl_3 , AlCl_3 , BF_3 gibi Lewis asitleri ve HCl gibi kuru asit ortamlarda sentezlenirler⁴⁰⁻⁴⁵.

Şalkonların antidiyabetik⁴⁶, antineoplastik⁴⁷, antihipertansif⁴⁸, antiretroviral⁴⁹, antiinflamatuvar^{50, 51}, antiparazital⁵², antihistaminik⁵³, antimalaryal^{32, 54}, antioksidan⁵⁵, antifungal⁵⁶, antiobezite⁵⁷, antiplatelet⁵⁸, antitüberküloz⁵⁹, immünosüpresan⁶⁰, antiaritmik⁶¹, hiptonik⁶², antigut⁶³, anksiyolitik⁶⁴, antispazmotik⁶⁵, antinosiseptik⁶⁶, hipolipidemik⁶⁷, antiflaryal⁶⁸, antianjiyogenik⁶⁹, antiprotozoal⁷⁰, antibakteriyel⁷¹, antisteroidal⁷², antidepresan⁷³, antitümör⁷⁴, antiinfektif⁷⁵ ve 5-lipooksijenaz inhibitör⁷⁴ etkileri rapor edilmiştir.

2.5.1. Şalkonlar ve Antikanser Etkileri

Doğal ürünlerin umut verici antikanser etkisi uzun zamandır bilinir. Flavonoidler, antikanser etkili doğal ürünlerdir. Flavonoidler sağlığa pek çok faydası olan heterojen ısı stabil polifenollerdir. Flavonoidler meyve, sebze, çay ve şarapta bulunurlar. Flavonoidler 9 alt gruba ayrılırlar: Flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flovan-3-ol'ler, antrosiyanidinler, isoflavonlar, proantrosiyanidinler, auronlar ve şalkonlar⁷⁶. Epidermatolojik çalışmalar diyetle alınan flavonoidlerin meme, bağırsak, akciğer, prostat ve pankreas kanseri riskini azalttığını göstermiştir⁷⁶. Antikanser etkili şalkonların moleküler hedefleri aşağıda belirtilen başlıklar altında toplanabilir⁷⁶:

1. Çoklu ilaç direnç inhibitörleri
 - 1.1. ABCG2 inhibitörleri
 - 1.2. BCRP inhibitörleri
2. Hormonal inhibitörler
 - 2.1. 5 α -Redüktazın inhibisyonu
 - 2.2. Androjen reseptör translokasyonunun inhibisyonu
 - 2.3. Cinsiyet hormonları sentezi inhibitörleri
3. Protein deasetilasyon inhibitörleri
 - 3.1. Histon deasetilaz inhibitörleri
4. p53 parçalanma inhibitörleri
 - 4.1. Proteazom inhibisyonu
5. JAK/STAT sinyal yolağının inhibisyonu
6. Anjiogenez inhibitörleri
 - 6.1. VEGF inhibisyonu
 - 6.2. VEGF reseptör inhibisyonu
 - 6.3. Matriks metaloproteinazların inhibisyonu (MMP)

7. Hücresel çoğalma inhibitörleri

7.1. Kathepsin inhibitörleri

7.2. Tübülin inhibisyonu

7.3. CDC 25B fosfatazın inibisyonu

7.4. Topoizomeraz ekspresyonunun inhibisyonu

7.5. EBV uyarılmış kanser inhibisyonu

7.6. Wnt inhibitörleri

7.7. Kinaz inhibitörleri

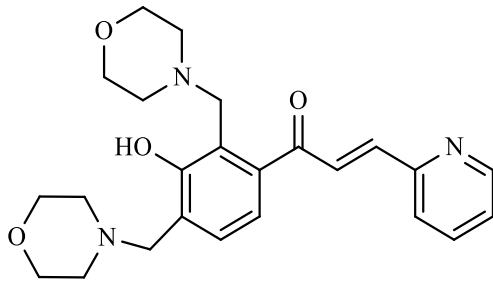
7.8. mTOR inhibitörleri

7.9. BRAF inhibitörleri

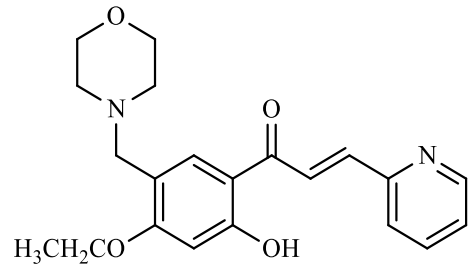
7.10. NF- κ B inhibitörleri

2.6. Fenolik Şalkon Mannich Bazlarıyla İlgili Literatürde Yapılan Bazı Çalışmalar

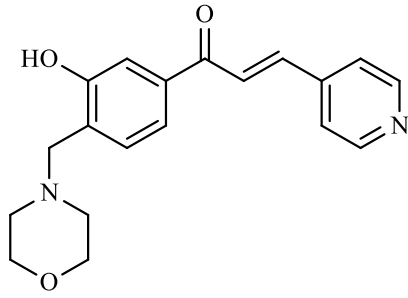
Reddy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bir seri heterosiklik şalkonların Mannich bazlarını sentezlemişlerdir⁷⁷. Araştırmacılar sentezlenen bu Mannich bazlarının nitrik oksit (NO) üretimini inhibe edici etkisini ve antiinflamatuvar etkisini incelemişlerdir. Çalışılan bileşiklerden 76a ve 76c NO üretimini önemli düzeyde inhibe etmiştir. Bileşik 76b ve 76d ise O_2^- üretiminde inhibe edici etkisi saptanmıştır. Bu bileşikler antiinflamatuvar etkili bazı Mannich bazlarıdır⁷⁷.



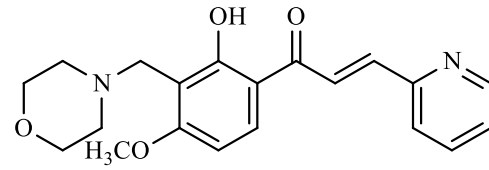
Bileşik 76a



Bileşik 76b



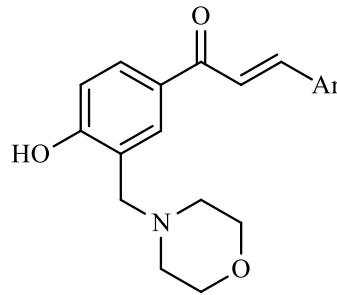
Bileşik 76c



Bileşik 76d

Şekil 2.11. Bileşik 76a, 76b, 76c, 76d'nin kimyasal formülü

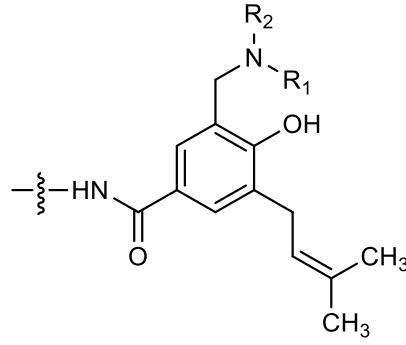
Reddy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada heterosiklik şalkonların Mannich bazlarını sentezlemişler ve bu bileşiklerin MCF-7 meme kanserine karşı antikanser etkisini araştırmışlardır⁷⁸. Bileşik 52, MCF-7 meme kanser hücre hattına karşı önemli düzeyde antikanser aktivite göstermiştir (Şekil.2.12). Reddy ve arkadaşları şalkonların Mannich bazlarının diğer gruplara nazaran biyolojik potansiyeli arttırdığını gözlemişler ve bu durumu elektrofilik atak için daha fazla sayıda moleküler yöre bulunmasına atfetmişlerdir⁷⁸.



Ar: 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-furil, 2-tienil, fenil, 3-metil-2-tienil, 5-metil-2-tienil

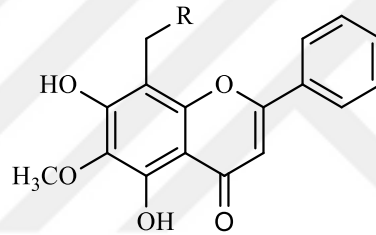
Şekil 2.12. Bileşik 52'nin genel kimyasal formülü

Tambo-Ong ve arkadaşları, antibiyotik etkili bileşik olan novobiosinin Mannich bazlarını sentezlemişlerdir (Şekil.2.13)⁷⁹. Aktivite çalışmaları sonucunda novobiosinin Mannich bazlarının, novobiosinden daha güçlü antitüberküloz aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir⁷⁹.



Şekil 2.13. Novobiosin Mannich bazlarının genel kimyasal formülü

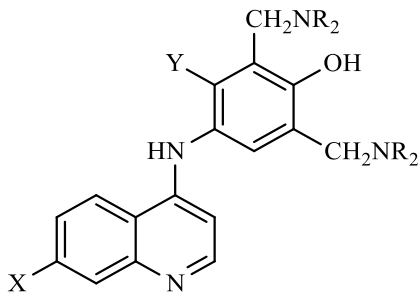
Babu ve arkadaşları Oroxylin-A'nın Mannich bazlarını sentezlemiş ve α -glukozidoz inhibe edici etkilerini araştırmışlardır. Mannich bazlarından bileşik 15'de (Şekil 2.14) α -glukozidoz inhibe edici etkinin türevlendirdikleri Oroxylin-A'dan daha fazla olduğu gözlemlemiştir^{80, 81}.



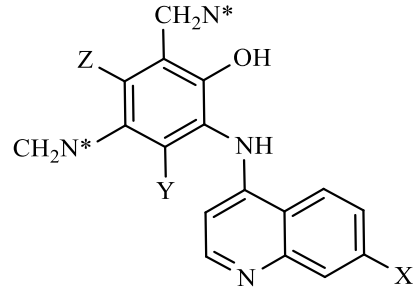
R=Pirolidinil, piperidinil, *n*-bütilamino, metil benzilamino

Şekil 2.14. Bileşik 15'in kimyasal formülü

Kotecka ve arkadaşları, klorokin analogu di-Mannich bazları bileşik 16 ve 17'yi (Şekil 2.15) hazırlamışlardır⁸². Serumda *ex-vivo* olarak test edilen Mannich bazlarının antimalaryal aktivitesinin, amodiakin, klorokin ve pironaridinden daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir⁸².



Bileşik 16

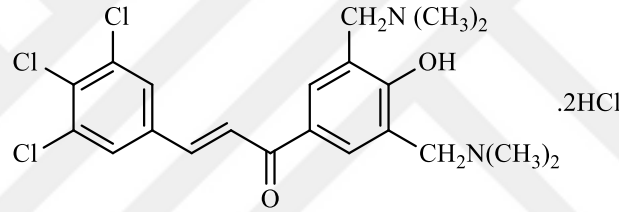


Bileşik 17

X: CF₃, Cl, Y: H, CH₃, NR₂: pirolidinil, piperidinil, 4-metil piperazinil

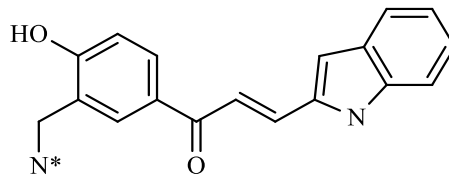
Şekil 2.15. Klorokin di-Mannich bazları bileşik 16 ve 17'nin genel kimyasal formülü

Dimmock ve arkadaşları 1998 yılında yapmış oldukları bir çalışmada fenolik şalkon Mannich bazları sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini araştırmışlardır⁸³. Çalışmada en umut verici bileşik fenolik şalkon Mannich bazı bileşik 21 olarak belirlenmiştir (Şekil.2.16). Bu bileşik, L1210 ve insan tümör hücre hatlarına karşı seride en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Ayrıca, bu bileşik tümör hücre hatlarına karşı transforme edilmiş insan T-lenfositlerine de tercihli sitotoksite gösteren bileşik olmuştur. Sentezlenen Mannich bazları L1210 hücre hattına karşı türevlendiği şalkon bileşiğinden daha fazla sitotoksite göstermesi ile dikkati çekmektedir⁸³.

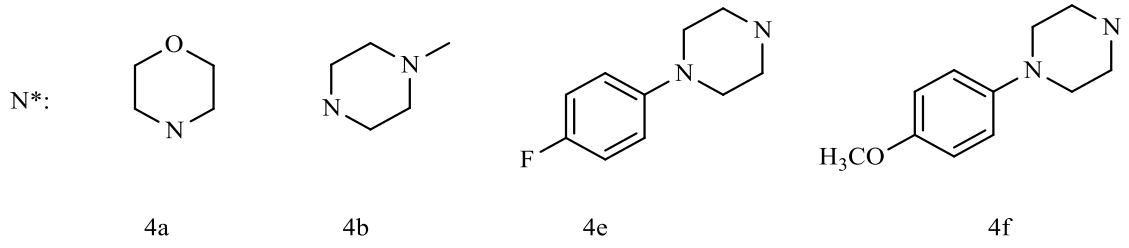


Şekil 2.16. Bileşik 21'in kimyasal formülü

2013 yılında yapılan diğer bir çalışmada bir seri fenolik şalkon Mannich bazları sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antitümör etkisi araştırılmıştır. Bileşik 4 genel yapısına sahip bir grup bileşik, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nde (NCI), insan kökenli birçok kanser hücre hattına karşı test edilmiştir (Şekil.2.17)⁸⁴. Bileşik 4a, 4b, 4e, 4f'nin özellikle böbrek kanser hücre hattı UO-31'e karşı oldukça geniş antitümör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir⁸⁴.



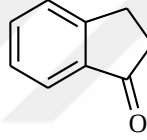
Bileşik 4



Şekil 2.17. Bileşik 4a, 4b, 4e ve 4f'nin kimyasal formülü

2.7. İndanon Halkası Taşıyan Bileşiklerle İlgili Literatürde Yapılan Çalışmalar

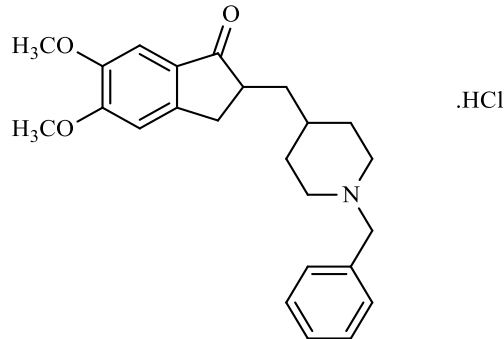
İndanon, yapısında siklopentanon ve benzen bulunduran bir bileşiktir. İndanonlar çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunur. İndanondan türevlenen bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Şekil2.18)⁸⁵.



İndanon

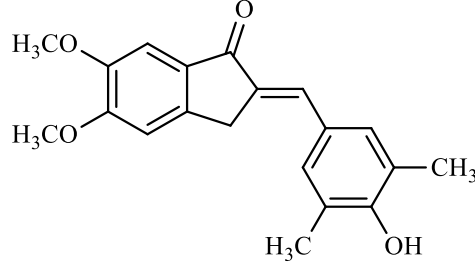
Şekil 2.18. 1-İndanon'un kimyasal formülü

Alzheimer hastalığının tedavi için kullanılan Aricept (Donepezil), dimetoksi indanon türevi bir bileşiktir (Şekil.2.19)⁸⁶.



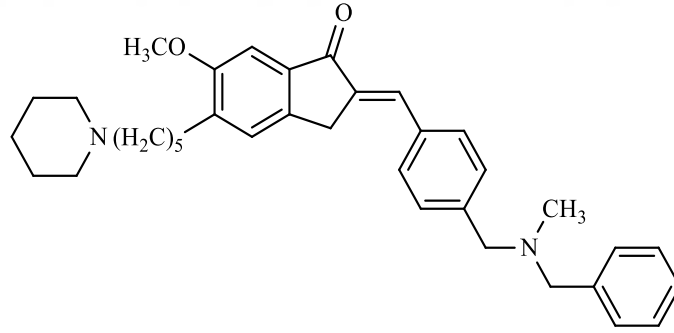
Şekil 2.19. Donepezil (Aricept)'in kimyasal formülü

İlaça dirençli kanserlerle mücadelede kullanılan indakrinon ve indanosin bileşiklerinin yapısında da indanon yapısı bulunur (Şekil.2.20)^{87, 88}.

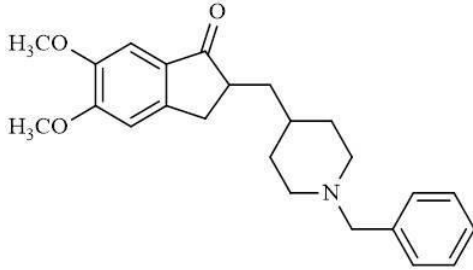


Şekil 2.20. İndanosin'in kimyasal formülü

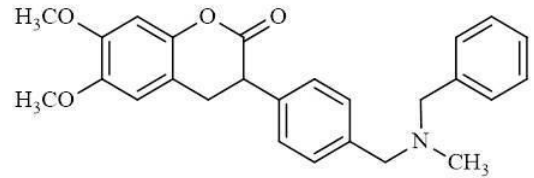
Rizzo ve arkadaşları, indanon halkası taşıyan bir grup bileşik sentezleyip referans bileşik olan Donepezil ile karşılaştırmışlardır. İndanon yapısı taşıyan bileşik 15 (Şekil 2.21), referans bileşiklere (Donepezil, AP 2238) kıyasla AChE'nin periferik anyonik yöresi (PAS) ile daha iyi temas kurduğunu ve AChE'nin indüklediği β -amiloid plakların (A β) inhibisyonunda referans bileşiğe kıyasla daha etkili bulunduğunu rapor etmişlerdir⁸⁶.



Şekil 2.21. Bileşik 15'in kimyasal formülü



Donepezil



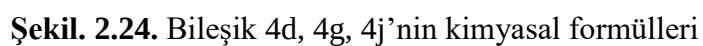
AP2238

Şekil 2.22. Donepezil ve AP2238'in kimyasal formülü

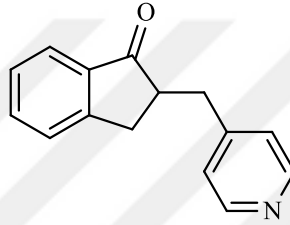
Şekil 2.23. Bileşik 8'in kimyasal formülü

Siddiqui ve arkadaşları indanon halkası içeren bir seri sentet

Siddiqui ve arkadaşları indanon halkası içeren bir seri sentetik bileşiğin antikonvülzan etkisini araştırmışlardır⁹⁰. Bu çalışmada, bileşik 4d, 4j ve 4g'nin (Şekil 2.24) maksimal elektroşok (seizure), ve subkutan pentilentetrazol testlerinde cesaretlendirici antikonvülzan etki gösterirken, rotarod ve etard ile oluşturulmuş nörotoksisite testlerinde düşük nörotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir.



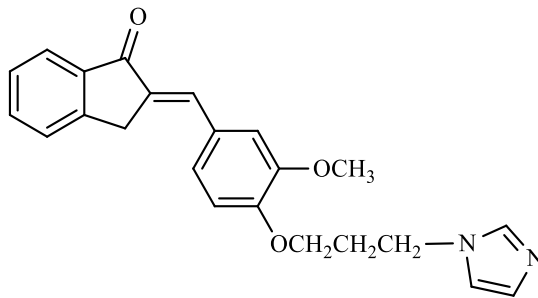
Sitokrom P₄₅₀ enzimi olan aromataz, artan yayılmış estrojen bağımlı meme kanserlerinin tedavisinde son 30 yıldır ilgi çeken bir enzimdir. Aromataz androjenin estrojene dönüşümünde hız sınırlayıcı bir enzimdir. Estrojen biyosentezini etkileyen aromataz inhibitörü bileşikler meme kanserinde önemlidir. Piyasada ve klinikte aromataz inhibitörleri mevcut olmakla birlikte bu bileşiklerin seçiciliğinin yüksek olmayışı, yan etkileri ve oral aktivitede karşılaşılan problemleri mevcuttur. Literatürde nonsteroidal yapıda piridil süstitüe indanonlar, (Bileşik 1) güçlü ve seçici aromataz inhibitörü etkileri ile rapor edilmiştir⁹¹.



Bileşik 1

Şekil 2.25. Bileşik 1'in kimyasal formülü

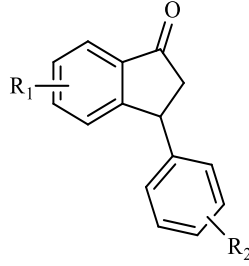
Bir çalışmada, imidazol süstitüe edilmiş benzil türevi bileşik 26 (Şekil 2.26) insan plasental aromataz enzimini çalışılan bileşikler içinde inhibe eden en etkili bileşik olmuştur. Bu bileşik referans bileşik aminoglutetimit'ten 54 kat daha güçlü etki göstermiştir⁹¹.



Şekil 2.26. Bileşik 26'nın kimyasal formülü

Saxena ve arkadaşları gallik asit kaynaklı indanon türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bileşik 10-12 ve 14'ü (Şekil 2.27) MCF-7 de etkili olduğunu bulmuşlardır. Bunlardan bileşik 10, 2.2 µM konsantrasyonda insan hormon bağımlı

meme hücre kanser hattında eritrosit kırılabilirlik testinde toksik olmaksızın antikanser etki göstermiştir⁹².

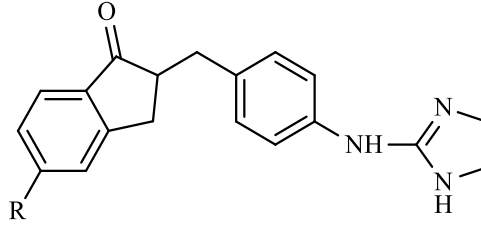


Bileşik 10 (non toksik): $R_1 = 4,5,6\text{-}(\text{OCH}_3)_3$, $R_2 = 3', 4', 5'\text{-}(\text{OCH}_3)_3$, Bileşik 11 (toksik): $R_1 = 4,5,6\text{-}(\text{OCH}_3)_3$, $R_2 = \text{H}$, Bileşik 12 (toksik): $R_1 = 4,5,6\text{-}(\text{OCH}_3)_3$, $R_2 = 2', 3', 4'\text{-}(\text{OCH}_3)_3$, Bileşik 14 (toksik): $R_1 = 4,5,6\text{-}(\text{OCH}_3)_3$, $R_2 = 2', 4', 6'\text{-}(\text{OCH}_3)_3$

Şekil 2.27. Bileşik 10, 11, 12, 14'ün genel kimyasal formülü

Prostasiklin (PGI_2), siklooksijenaz ve prostasiklin sentaz aracılığıyla sentezlenen bir arasıdonik asit metabolitidir. PGI_2 kırılandır, stabil değildir ve yarı ömrü 1.5 dakikadır. Fizyolojik koşullarda PGI_2 metaboliti 6-keto-prostaglandin $\text{F1}\alpha$ 'ya hidroliz olur. Prostaglandin (PGI_2) kan damarlarının endotelinde birçok dokuda sentezlenir, ve birçok fizyolojik ve patolojik olayda önemli rol oynar. PGI_2 hemostaziste önemli olan vazokonstrüksiyon, trombin oluşumu ve kan pulçuklarının pıhtılaşması/çökmesini önler. Tromboksan A_2 etkisini antagonize eder. PGI_2 'nin hiperaktivitesi pek çok patolojik duruma sebep olur. Septik şokta büyük miktarda prostasiklin salgılanır. Bu da yaşamı tehdit eden kan basıncı düşmesine neden olur. Aşırı prostasiklin; inflamasyonlu bölgede ödem, artmış lökosit infiltrasyonuna neden olur. Mekanik yaralanmalardan sonra prostasiklin sentezi sinir ağrılarına duyarlılığı artırır. Aşırı PGI_2 aktivitesi enflamasyonlu kese hastalıklarında, sistitte de görülür. Bu yüzden, PGI_2 antagonistleri hemofiliye yoğun kanamanın önlenmesi, kanama durumları, hipotansiyondan kurtulma, inflamasyon sonrasında oluşan ödemin azaltılması, enflamasyonda ağrıdan kurtulmada önemlidir. PGI_2 alerjiye cevap olarak artar. PGI_2 üretiminin arttığı astım gibi solunum alerjisinin tedavisinde PGI_2 antagonistleri önemlidir.

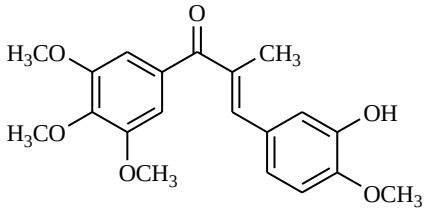
Bir çalışmada indanon türevi bileşik 11b ve 11c (Şekil 2.28) prostasiklin antagonisti etkisi göstermiştir⁹³.



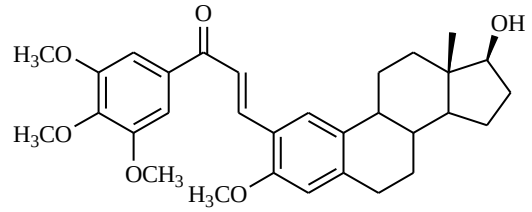
Bileşik 11 b (R=CH₃), 11c (R=OCH₃)

Şekil 2.28. Bileşik 11b ve 11c'in kimyasal formülü

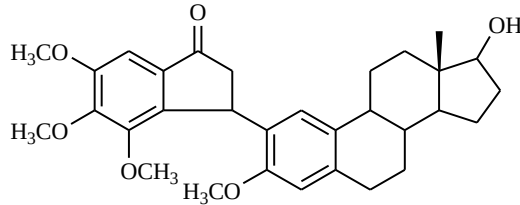
Bir başka çalışmada sentezi yapılan indanon türevi bileşiklerin MCF-7 meme kanseri hücre hattına karşı etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada bileşik 1, 0.21 nM IC₅₀ değerine sahip bulunmuştur. Bileşik 7 şalkon yapısının steroid üzerine monte edildiği bir bileşiktir. Bileşik 19'da bileşik 7'den Nazarov Reaksiyonu ile elde edilen modifiye edilmiş indanon yapısı içeren bileşiktir. Meme kanserinde estrogen reseptörleri aşırı eksprese edilir. Bu çalışmada çalışılan bu bileşikler estrogen bağımlı meme kanseri hücre hattı MCF 7'ye karşı test edilmiş ve sitotoksik bulunmuştur⁹⁴.



Bileşik 1 (IC₅₀=0.21 nm)



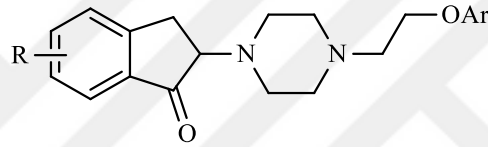
Bileşik 7 (IC₅₀=177.8 µM)



Bileşik 19 (IC₅₀=9.88 µM)

Şekil 2.29. Bileşik 1, 7 ve 19'un kimyasal formülü

α -Adrenoreseptörler ilaç tasarımında önemli hedef yörelerdir. Düz kasların kasılmasında, miyokardial inotropi ve kronotropi, karaciğer glukoz metabolizmasında α -adrenoreseptörlerin önemli rolü vardır. α_1 -Adrenoreseptörler (α_1 -AR5) prostat düz kasının kasılmasında anahtar hedeflerdir. İyi huylu prostat hiperplazisinin tedavisinde, cerrahi yöntemin yanısıra α_1 -AR antagonistleri (terazosin, doxazosin ve alfazosin) kullanılır. α_1 AR₅ leri iyi huylu prostat hiperplazisinin (BPH) tedavisinde faydalı olabilir. Bir çalışmada indanon yapısı içeren bileşik 2a, m, o (Şekil 2.30) pozitif kontrol bileşiği prazosine benzer veya daha yüksek α_1 -adrenoreseptör antagonisti etki göstermiştir⁹⁵.

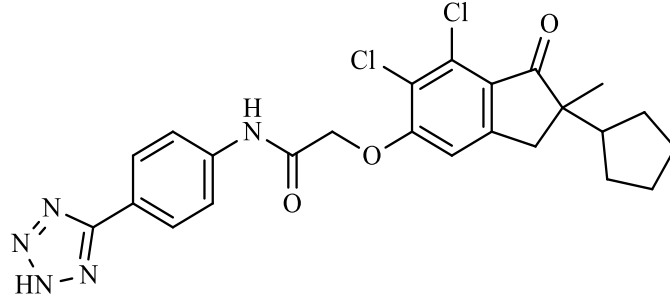


2a: R=6-OCH₃, Ar= 1-naftil, 2m:R=5,6-(OCH₃)₂, Ar= Fenil, 2o: R=5,6-(OCH₃)₂, Ar= 4-t-Butilfenil

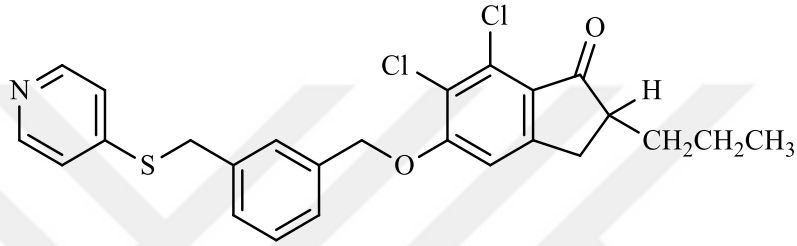
Şekil 2.30. Bileşik 2a, 2m, 2o'nun kimyasal formülü

Glutamat santral sinir sisteminde (SSS) uyarıcı bir nörotransmitterdir. Glutamat reseptörleri 2 tipe ayrılır. Bunlar inotropik ve metabotropik reseptörlerdir. İnotropik (iGlu) olanlar glutamatın aracılık ettiği iyon kanallarıdır. Metabotropik (mGlu) olanlar ise G protein coupled reseptörlerdir. mGlu reseptörleri 8 alt tipe ayrılır. mGlu reseptörlerini hedefleyen bileşikler çeşitli SSS hastalıklarında faydalıdır. mGlu reseptörlerin iki tipi mGlu2 ve mGlu3'tür. Bazı glutamat analogu bileşiklerden genellikle rijit olanlar mGlu2'ye mGlu3'e kıyasla daha seçicidir. Selektivite için yaklaşım allosterik modülatör yaklaşımıdır ve bu bileşikler glutamat bağlanma yöresine bağlanmazlar. Bunlardan Merck kütüphanesinde mevcut feniltetrazoil indanon tipi bileşik 1 (EC₅₀=600 nM) % 86 potansiyeldedir. Bileşik 1 (Şekil 2.31) göz önüne alınarak tasarlanan bileşik 28'de (Şekil 2.31) metabotropik glutamat reseptör potensiyatörüdür.

Bileşik 28'in EC₅₀ değeri 186 nM'dır. Bu bileşik şizofreninin sıçan modelinde etkili bulunmuştur⁹⁶.



Bileşik 1

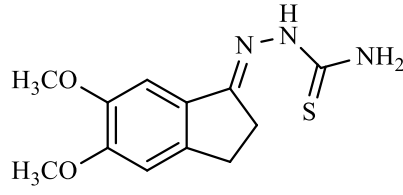


Bileşik 28

Şekil 2.31. Bileşik 1 ve 28'in kimyasal formülü

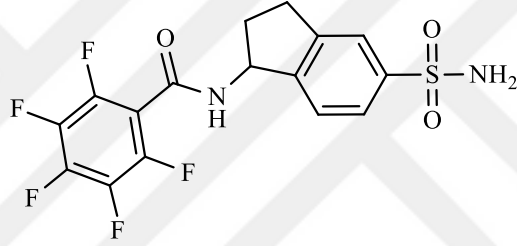
Hepatit C virüsü (HCV) dünyada 175 milyon insanı etkileyen bir toplum problemidir. HCV, sirozun ve karaciğer kanserinin önemli nedenidir. HCV, batı ülkelerinde yetişkinler arasında karaciğer naklinin ana nedenidir. Günümüzdeki tedavi yaklaşımı pegylated α interferon ve nükleozid analogu ribavirinin kombinasyonunun kullanımıdır. Bu tedavi hastaların % 50-60'ında etkili ancak pek çok yan etkiye sahiptir. Genus bovine viral diarrhoea virüsü (BVDV) pozitif polarite tek sarmallı RNA virüsüdür. Bu virüsün genom organizasyonu HCV ninkiyle benzer.

1-İndanon tiyokarbazon türevleri BVDV'ye karşı test edilmiş ve bunlardan bileşik 2m (Şekil 2.32) (SI= 1164) BVDV'ye karşı Ribavirin'den daha selektif etkili bulunmuştur⁹⁷.



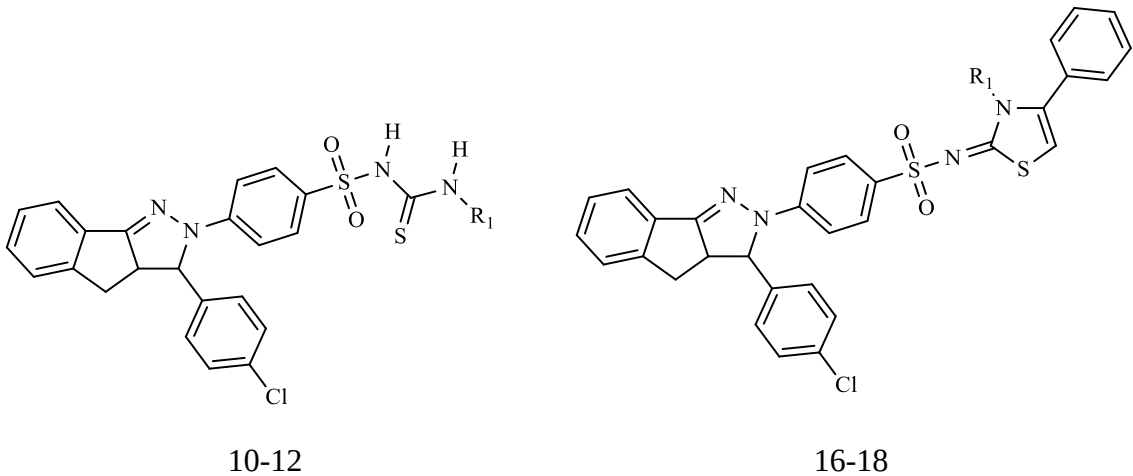
Şekil 2.32. Bileşik 2m'nin kimyasal formülü

İndan sülfonamit türevi bir serinin CA I, CA II ve CA IX inhibisyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada bileşik 29'un (Şekil 2.33) CA IX enzimine karşı diğer izoenzimlere kıyasla yüksek oranda inhibisyon ve seçicilik gösterdiği bildirilmiştir. Bileşik 29'un yapısında pentaflorobenzen ve aromatik benzen sülfonamit taşımaktadır⁹⁸.



Şekil 2.33. Bileşik 29'un kimyasal formülü

İdansülfonamit türevi başka bir serinin *in vitro* olarak antitümör etkisi araştırılmış ve bileşik 10, 13 ve 16'nın (Şekil 2.34) güçlü antitümör etkisi gözlenmiştir.

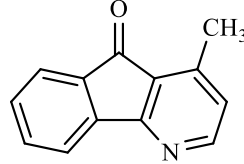


R₁:10, 13, 16= Fenil, 11, 14, 17= Benzil, 12, 15, 18= Benzoil

Şekil 2.34. Bileşik 10-18'in kimyasal formülü

2.8. Azaflorenonlar

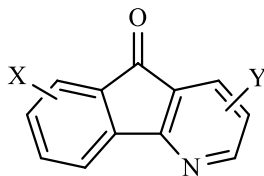
1-indenon halka sistemi ile piridin halkasının kondanse olması ile oluşan heterosiklik bileşiklerin (indenopiridin) yani azaflorenonların en basit üyesi Onychnine ile temsil edilir ve alkaloidlerin 4-azaflorenon grubunda bulunur⁹⁹.



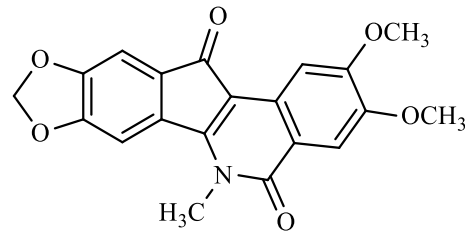
Şekil 2.35. Onychnine'nin kimyasal formülü

4-Azafluorenon (5*H*-inden[1,2-*b*]piridin-5-on) yapısına sahip moleküller *Annonaceae* türü alkaloid sınıfının bir kısmını oluşturur¹⁰⁰. Azaflorenonlar, antifungal^{101, 102}, antimikrobiyal¹⁰³⁻¹⁰⁵, antimalaryal^{106, 107}, ve sitotoksik^{99, 106, 108} etkileri rapor edilmiştir ayrıca bu bileşikler nörodejenaratif bozuklukların¹⁰⁹ tedavisinde de önemli rol oynarlar.

Bileşik C (Şekil 2.36) gibi bazı indenopiridinlerin; fosfodiesteraz enzim inhibitörü, adenosin A2 reseptör antagonisti, antiinflamatuar, antialerjik aktivite gibi biyoaktiviteleri rapor edilmiştir.^{107,116}. Son zamanlarda indenopiridin bileşiği NSC314622, topoizomeraz I'i hedefleyen antikanser ajanların gelişiminde lider bileşik olarak kabul edilmişlerdir^{99, 108}.



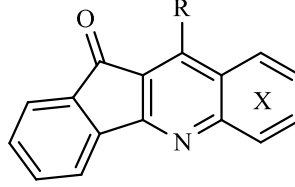
Bileşik C



Bileşik NSC 314622

Şekil 2.36. Bileşik C ve NSC 314622'nin genel kimyasal formülü

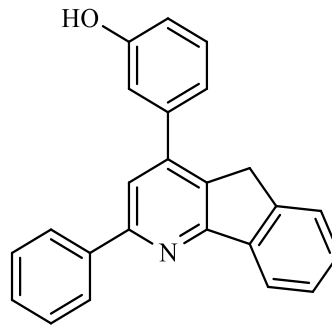
Manpadi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1,3-indanon, aldehit ve aromatik aminden yola çıkarak sentezlenen indenopiridin yapısı taşıyan bileşiklerin lösemi hücre hattında antikanser ve apoptoz indükleyici etkiler gösterdiği bildirilmiştir⁹⁹.



X=Benzen veya heterosiklik halka

Şekil 2.37. İndenopiridin halkası taşıyan bileşiklerin genel kimyasal formülü

Bir diğer çalışmada, Kadayat ve arkadaşları hidroksillenmiş 2,4-difenil indenopiridin halkası taşıyan bileşikler sentezlemişler ve bunların bazı insan kanser hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkilerini ve topoizomeraaz enzimi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu bileşiklere ait yapı aktivite çalışmaları, 2 veya 4 konumlarındaki fenil halkalarının meta ve para konumunda hidroksil grubunun aktivitede önemli olduğu sonucuna varmışlardır. Bileşik 16'nın (Şekil 2.38) antiproliferatif etkisi rapor edilmiş ve bu bileşiğin topoizomeraaz II enzimi seçici inhibitörü olduğu rapor edilmiştir¹¹⁰.



Bileşik 16

Şekil 2.38. Bileşik 16'nın kimyasal formülü

2.9. Sitotoksik Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri

Sitotoksik aktivite tayini amacıyla kullanılan aktivite testleri *in vivo* ve *in vitro* yöntemler olmak üzere ikiye ayrılır. En yaygın kullanılan *in vitro* yöntem, hücre kültüründe bileşiklerin referans bileşik kullanılarak çeşitli hücre hatlarına karşı test edilmesidir ¹¹¹. *In vivo* testler, çeşitli deney hayvanlarının (fare, sıçan, tavşan gibi) çeşitli vücut doku veya sıvılarındaki ilgili parametrelerin ölçülüp değerlendirilmesi ile yapılır ¹¹².

Proliferasyon ölçüm testlerini aşağıda sıralandığı şekilde dört ana başlık altında sınıflandırmak mümkündür:

1. Deoksiribonükleik asit sentez hızının ölçülmesine dayalı testler.
2. Metabolik aktivitenin ölçümüne dayalı testler.
3. Proliferasyon işaretleyicilerinin (marker) ölçümüne dayalı testler.
4. Hücrelerdeki ATP miktarının ölçümüne dayalı testler.

2.9.1. Deoksiribonükleik Asit Sentez Hızının Ölçülmesine Dayalı Proliferasyon Testleri

Hücreler M bölünme fazından önce G1, S ve G2 fazlarından geçer ve DNA ikilenmesi işlemi ise S fazında gerçekleşir ¹¹³. S fazındaki hücrelere dışarıdan işaretli nükleotid analogları verilerek hücrelerin yeni DNA sentezinde bu nükleotidleri kullanması sağlanır. Böylece hangi hücrelerin bölünme döngüsü içerisinde olduğu belirlenebilir ¹¹⁴. Radyoaktif analoglar antikor gerektirmeden otoradyografi ile tespit edilebilir. Bu yöntemde diğer kitlerde kullanılan çeşitli timidin analogları ise yeni sentezlenen DNA zincirlerine yerleşir ve antikor kullanılarak bu analoglar ve yeni sentezlenen DNA'lar, dolayısı ile hücre proliferasyonu tespit edilmiş olur. DNA sentez hızının ölçülmesi için kullanılan hücre proliferasyon kitlerinde radyoaktif 3H timidin ve radyoaktif olmayan 5-bromo-2'-deoksiüridin (BrdU) ve 5-etinil-2'-deoksiüridin (EdU)

gibi timidin nükleotid analoglarının kullanıldığı görülmektedir¹¹⁵. Kitlerin bir kısmı *in situ* (insan veya hayvan vücudunda o canlı yaşarken) sonuç verirken, bir kısmı hücre nüfusu hakkında genel bilgi vermektedir. Radyoaktif analogların kullanımı sağlık açısından taşıdığı risk, daha kontrollü bir çalışma ortamı ve film ile çalışmayı gerektirmesi nedeni ile günümüzde fazla tercih edilmemektedir. Bundan dolayı çoğu araştırmacı radyoaktif olmayan nükleotid analoglarını tercih etmektedir.

2.9.2. Metabolik Aktivitenin Ölçümüne Dayalı Testler

Metabolik aktivitenin ölçümüne dayalı hücre proliferasyon testlerinde yaygın olarak metiltiazol difenil tetrazolyum (MTT), 2,3-Bis(2-metoksi- 4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolyum (XTT), 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolyum (MTS), 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolyum (WST1) gibi tetrazolyum tuzları kullanılmaktadır. Çalışma prensibi, temel olarak proliferasyona uğrayan hücrelerin artan dehidrojenaz enzim aktivitesi ile tetrazolyumu (MTT: sarı, WST1: kırmızı) kullanarak formazan (mor) boya üretmesi sonucu görülen renk değişiminin absorbans olarak elisa okuyucu ya da spektrofotometre ile ölçülmesine dayalıdır¹¹⁵. Tetrazolyum türlerini karşılaştırdığımızda en iyi alternatif WST1 gibi görünmektedir, diğer tuzlara göre daha verimli tüketilmekte ve daha çabuk renk değişimi göstermektedir¹¹⁵. XTT kullanımı tercih edildiğinde XTT'nin hücreler tarafından yavaş indirgendiği ve ekstra faktörlerin ilave edilmesi gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır¹¹⁵. MTT ise kültür ortamında çözünemez ve ek olarak indirgenme ürünlerini çözmek için dimetil sülfoksit (DMSO) gibi çözücülerin kullanılmasını gerektirir¹¹⁵. MTT türevlerini kullanan kitlerin dışında violet, alamar mavisi ve karboksifloresan süksinimidil ester (CFSE) kullanan metabolik aktivitenin ölçümüne dayalı proliferasyon kitleri de vardır.

2.9.3. Proliferasyon İşaretçilerinin Hücrelerde Belirlenmesine Dayalı Testler

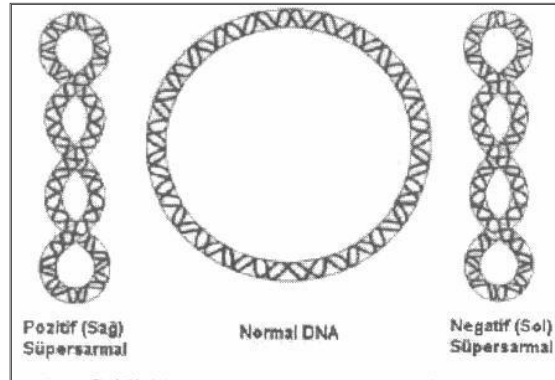
Hücre proliferasyon sürecinde hücrelerde bazı özel antijenler görülürken bu antijenler proliferasyon olmayan hücrelerde görülmemektedir. Histon H3'ün 10. konumdaki serin aminoasidi üzerinden fosforillenmesi, bölünme esnasındaki kromozom yoğunlaşması ile kuvvetli korelasyon göstermektedir¹¹⁶. Prolifere hücre çekirdek antijeni (PCNA) ekspresyonu üzerinden hücrelerin bölünme döngüsündeki konumları belirlenebilir, PCNA ekspresyonu G fazında artıp, DNA'nın ikilendiği S fazında maksimuma ulaşırken, bölünmenin M evresine geçiş sırasında PCNA ekspresyonunda düşüş görülür¹¹⁷. Benzer şekilde, Ki67 ekspresyonu hücre bölünmesi ile sınırlı olan bir nükleer proteindir¹¹⁸. Aynı şekilde Aurora A, B ve C serin treonin kinaz gibi işaretçilerin hücredeki miktarı G2/M fazında belirgin şekilde artmaktadır. Böylece bu işaretçilere bakılarak hücrenin bulunduğu bölünme fazı ya da aşaması belirlenebilir. Aurora kinaz A, mitotik iğ oluşumunun düzenlenmesinde ve sentrozomun yapısal oluşumunda görev alır ve tümör hücrelerinde aşırı ekspresyonu görülür. Aurora B kromozomların ayrılmasında kinetokor mikrotübül bağlantısını düzenleyerek görev alırken Aurora C ekspresyonu ise kanserli hücrelerde ve eşey hücrelerinde görülür¹¹⁹⁻¹²¹. Buna göre, Ki-67, PCNA, fosfohiston H3, topoisomerase IIB ya da Aurora kinaz gibi proliferasyon spesifik işaretçilere özgün antikorlar kullanılarak hücre döngüsü incelenebilir.

2.9.4. Hücrelerdeki ATP Miktarının Ölçümüne Dayalı Testler

Hücre içerisindeki ATP miktarının ölçülmesi ile hücre proliferasyonu tayin edilebilir. Prolifere hücrelerde ATP biyoyışımındaki (bioluminesans) artış, yeni DNA zinciri sentezleyen proliferasyon hücreleri tarafından kullanılan ³H timidin miktarı ile korelasyon göstermektedir¹²².

2.10. DNA Topolojisi ve Topoizomeraz Enzimi

Prokaryotik DNA ve ökaryotik hücre organellerindeki DNA molekülerinin çoğu, kapalı halkasal ve çift iplikli moleküllerden meydana gelmektedir. Bu, iki adet tamamlayıcı tek ipliğin bir halka içinde kaynaşması ve DNA'nın sarmal yol ile birbirleri etrafında bükülmeleri anlamına gelir. Halkasal çift iplikli DNA için, bir ipliğin diğeriyle kaç kez bağlandığına göre birden fazla izomerik şekil mevcut olup bu da bağlantı sayısı (Lk) olarak ifade edilir. Topolojik bir parametre olan bağlantı sayısı, molekülün iki geometrik özelliği ile ilgilidir. Bunlar; sarmal eksen etrafında ipliğin dönmesi yani bükülme (Tw), uzayda sarmal eksen yolunun ölçüsü yani kıvrılma (Wr) dır. Bu özellikler $Lk = Tw + Wr$ formülü ile ilişkilendirilir. DNA'nın bu zorunlu halkasal yapısındaki bükülme süper sarmallık olarak bilinir. Eğer, DNA'daki büküm (Tw), iki iplik ile aynı yönde olursa, yani heliks kapanmadan önce bükülmüşse süper sarmallık pozitif, heliks kapandıktan sonra bükülmüşse süper sarmallık negatif olarak ifade edilmektedir (Şekil 2.39) ¹²³.



Şekil 2.39. Normal ve süper sarmal DNA'lar

Kapalı halkasal bir DNA'nın bağlantı sayısı topolojik bir özelliktir. Bu özellik, DNA omurgasını oluşturan iplikçiklerden biri ya da ikisi kırılmadan değiştirilemez. Birbirinden farklı bağlantı sayısına sahip DNA molekülleri birbirlerinin izomerleri olarak adlandırılır. Bir başka deyişle topoizomerler, aynı çift yapılı, DNA moleküllerinin farklı konformasyonlarıdır. Hücrelerdeki DNA moleküllerinin hemen

hepsi ortalama olarak süper sarmaldır. DNA, süper sarmallık sayesinde çok küçük bir hacim içersinde oldukça yoğun bir şekilde bulunabilir. Belki daha da önemlisi, belirli proteinlerin DNA ile karşılıklı etkileşimini içeren pek çok *in vivo* DNA ilişkili süreçlerin üzerinde DNA süper sarmalının direk etkisinin olmasıdır. Proteinlerin DNA'ya bağlanması sıklıkla süper sarmallığa bağımlıdır. Negatif süper sarmal DNA, sınırlandırılmamış DNA'yla kıyaslandığında yüksek enerjili bir şekle sahiptir. Buradaki fazla enerjinin protein bağlaması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. DNA'nın sarmal yapısı ve onun kapalı-halkasal doğası replikasyon ve transkripsiyon gibi süreçlerde bir dizi soruna neden olabilmektedir. Bu sorunların çözümü için özel mekanizmalara gerek vardır. Topoizomerazlar, DNA'daki bu konformasyonel değişiklik sorununu çözmek için gelişmiş olabilirler.

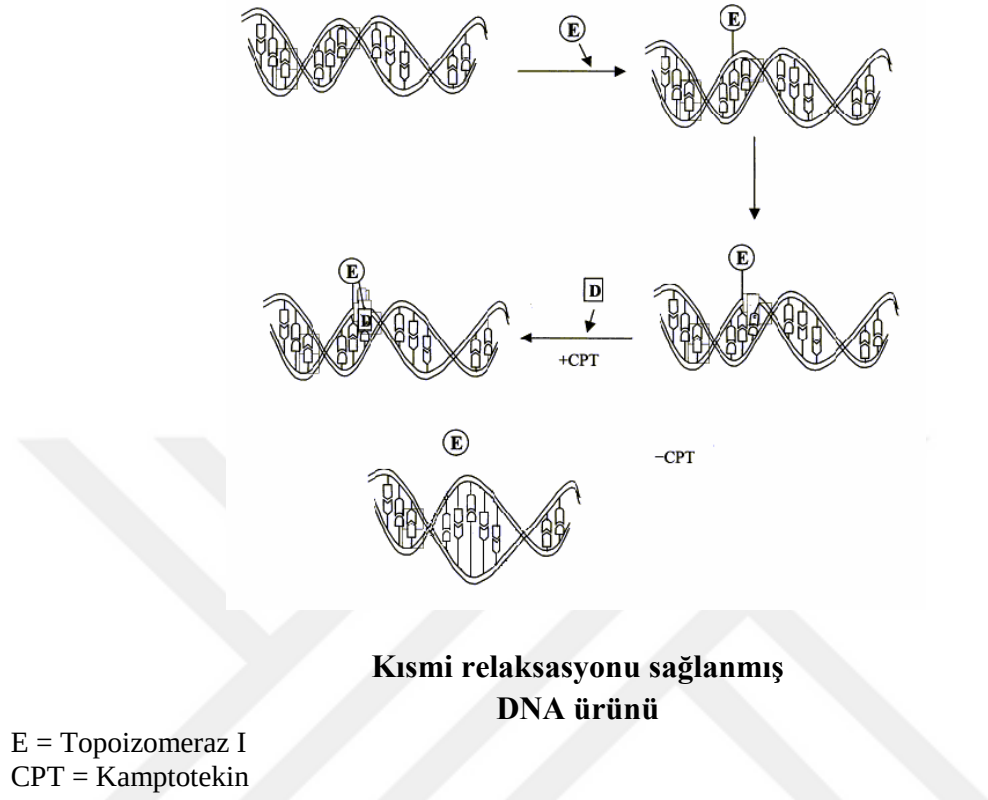
DNA'nın replikasyonu sırasında bu tür süper sarmalların oluşması DNA topoizomerazlar adı verilen bir grup enzim tarafından önlenmektedir. DNA molekülünün uzaydaki üç boyutlu geometrik şeklini değiştirdiği için DNA topoizomeraz olarak adlandırılan ve ilk olarak 1971 yılında Wang tarafından keşfedilmiş olan bu enzimler, bütün bakteri ve ökaryotik hücrelerde bulunmaktadır¹²⁴. DNA topoizomerazlar hücre bölünmesinde transkripsiyon, rekombinasyon, kromatin toplanması ve kromozom ayrılmasını içeren değişik hücresel süreçler sırasında ortaya çıkan topolojik problemleri çözeceği iddia edilen ve her yerde mevcut olan enzimlerdir. *E. coli* topoizomeraz I'inin keşfinden beri araştırmacılar prokaryot ve ökaryotlardan başka birçok DNA topoizomerazları izole etmişlerdir. Topoizomerazlar DNA metabolizması ve kromozom yapısında önemli role sahiptirler. Bundan dolayı da hücre döngüsünün hemen hemen tüm aşamalarında önemlidirler. Topoizomerazlar DNA'ya bağlanırlar ve bir yarı kompleks oluştururlar. Enzimatik aktiviteleri DNA'nın katenasyon (birbirinin içine geçme), dekatasyon ve relaksasyonuna olanak sağlar.

Süper sarmal oluşturan, uzaklaştıran veya her ikisini de yapan bu enzimlerin Tip I ve Tip II olmak üzere iki türü vardır:

2.10.1. Tip I DNA topoizomerazlar

DNA molekülünün bir zincirini geçici olarak koparan ve tekrar birleştiren Tip I DNA topoizomerazlar enzimlerinin hem nükleaz (zincir koparan) hem de ligaz (zincir bağlayan) aktiviteleri vardır. Bu işlem için herhangi bir enerjiye ihtiyaç duymazlar. Enzim, DNA'ya bağlanır ve bir zinciri keser. Kesilmiş DNA zinciri, kesilmemiş DNA zincirinin alt kısmından geçer ve kırılmış olan iplik tekrar kapatılır. Bu işlem sonunda negatif süper sarmal sayısında bir tane eksilme olur. Bu işlemde sorumlu enzim ailesi tip I topoizomerazlar olarak adlandırılır. *E. coli* topoizomeraz I enzimi, süper sarmal DNA'yı relaks (gevşek) haldeki DNA'ya dönüştürürken, ökaryotik topoizomeraz I enzimleri, hem negatif hem de pozitif süper sarmal DNA'yı relaks forma dönüştürebilirler¹²⁵. Topoizomeraz I, DNA'da geçici tek iplik kırılmalarını başlatır ve kırılmanın tekrar kapanmasından önce diğer ipliği ayrığa doğru geçirir. Çift iplik DNA ile topoizomeraz I arasındaki reaksiyon genellikle ayrılabilen kompleks olarak tanımlanan bir kovalent bağ ile bağlanmış 3'-fosfotirozil ürününü oluşturur. Fizyolojik koşullarda enzim tarafından katalizlenen DNA ayrılma ve bağlanma reaksiyonları sıkı bir şekilde koordine edilmekte olup kovalent ara ürünün tespiti ise oldukça zordur. Yarıklı, DNA çiftini sürekli yenilemek için tekrar uç uca gelerek çift oluşturur. Kamptotekin gibi birçok ilaç, hücre ölümünden sorumlu kalıcı DNA kırıklarının şekillenmesini arttırarak religasyon (yeniden uç uca gelme) basamağının önlenmesiyle topoizomeraz I'i bir hücre zehrine dönüştürebilir. Yeterli ve düzenli onarılabildikleri için tek iplik kırılmalarına, hücrelerde non-toksik olduğu düşünülen topoizomeraz I neden olmaktadır. Ancak, çift iplik kırıklarındaki dönüşüm, ayrılmış kompleksin hareketli bir replikasyon çatallarıyla karşılaştığı zaman oluşur ki bu da potansiyel olarak

ölümcül doku harabiyeti meydana getirmektedir¹²⁶. Topoizomeraz I enzimi ile DNA'nın replikasyonu aşağıda şematize edilmiştir (Şekil 2.40).



Şekil 2.40. Topoizomeraz I enzimi ile DNA'nın replikasyonu

Topoizomerizasyon döngüsü, enzimin çift iplikli süper sarmal DNA'ya bağlanmasıyla başlar. Bu noktada etkileşim büyük ölçüde reaksiyona giren iki türün yüzey ve yük dengelenmesiyle kontrol edilir. İki kısmın konformasyonel adaptasyonu sıkı bir kompleks oluşumu ile sonuçlanırken, insan topoizomeraz I enzimindeki tirozin aktif bölgesi (Y723) DNA parçasının saldıracağı uygun bir pozisyona gelip kovalent bağlanma ile sonlanır. Topoizomeraz I'deki yarık DNA'da ancak kontrollü dönme adı verilen bir kısmi relaksasyonu sağlanmış DNA ürünü negatif süpersarmal DNA tek iplikten bağlanmış DNA Tersiyer kompleks mekanizma ile gevşetilebilen süper sarmal gerginliğin salınımını azaltır. DNA bir kez kısmi olarak gevşerse kovalent ara ürün, yapışma ve yarık açma katalitik sirkülasyonu için hazır olan Y723 artığını etkileşmek üzere bırakarak uç uca birleştirilir. Yarık oluşumunun öncesi ve sonrasında

ilacın rol oynayacağı reaksiyon döngüsündeki noktaya bağlı olarak topoizomeraz I inhibitörleri DNA yarılmasının ölçüsünü azaltır veya artırır¹²⁶. Tip II DNA topoizomerazlar; ilk önce DNA çift zincirine sıkıca bağlanarak her iki zincirde de geçici kırıklar oluştururlar, sonra ikinci bir gerilime yol açarak gerilimin bu bölgeden çıkmasını sağlarlar, en sonunda ise kopuk uçları tekrar birleştirerek hem negatif hem de pozitif süper sarmalların birikimini önlerler. Bu işlem için ATP hidrolizi gereklidir. İlk olarak, *E. coli*'den izole edilmiş olan enzim, *E. coli* DNA topoizomeraz II ya da Giraz (Gyrase) olarak isimlendirilmiştir. Bu enzim, pozitif süper sarmal DNA'yı önce relaks haldeki DNA'ya, sonra da ATP hidrolizi ile tekrar negatif süper sarmallı DNA'ya dönüşümünü katalizlemektedir. Ökaryotik DNA topoizomeraz II enzimi ise, ATP hidrolizin gerektiren bir reaksiyonla hem pozitif hem de negatif süper sarmal DNA'nın relaks forma dönüşümünü katalizlemektedir. Tip II topoizomerazlar, her iki DNA zincirini de kesebildikleri için bu işlem sonunda negatif süper sarmal sayısında iki tane eksilme olmaktadır. Bu enzimlerin etkisi agaroz jel elektroforezi kullanılarak gösterilebilmektedir. Lk değeri 1 değer kadar farklı olan DNA'lar jelde farklı hızda hareket edeceği için bunlar ayrıştırılabilir¹²⁶.

2.10.1.1. Topoizomeraz I Enziminin İnhibisyonu

DNA topoizomeraz I ve II; antikanser, antiviral ve antimikrobiyal aktiviteler için, önemli enzimlerdir¹²⁶. Topoizomerazlar, hücrel genetik materyallerin replikasyonunun transkripsiyonu sırasında süper sarmal DNA'nın çift zincirinin topolojisini kontrol eden DNA enzimleridir. Topoizomeraz I enzimi, kanser hücresinde DNA replikasyonunu durdurarak hücrenin ölümüne sebep olur¹²⁷. Topoizomeraz I inhibitörü ilaçlar; topoizomeraz I baskılayıcılar ve topoizomeraz I zehirleri olarak sınıflandırılırlar¹²⁶.

I. Topoizomeraz I baskılayıcılar; enzimi inhibe eden ancak DNA topoizomeraz I

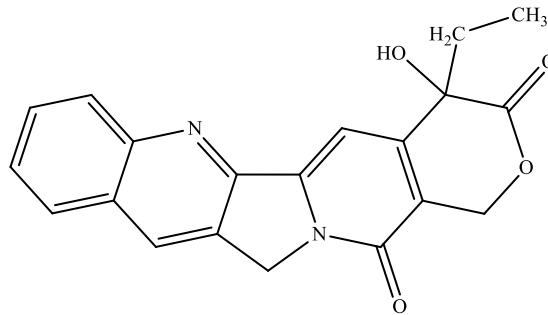
kovalent kompleks ara ürününü stabilize etmeyen bileşiklere karşılık gelir. Bu grup bileşiklerin serbest enzimlerle etkileşimleri, DNA yarık bölgesine topoizomera I'in bağlanmasını inhibe ederek katalitik döngüdeki geri kalan tüm basamakları engellemek suretiyle gerçekleşmektedir.

II. Topoizomera I zehirleri; bu grup bileşiklere “zehir” denmesinin sebebi, enzimi güçlü bir hücrel toksine dönüştürmeleri nedeniyledir. Bileşikler enzim yoluyla DNA'da yarık açılmasından sonra etki ederek ligasyonu inhibe ederler. Bu durumda ilaç, topoizomera I-DNA kompleksini üç yolla dondurabilir. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

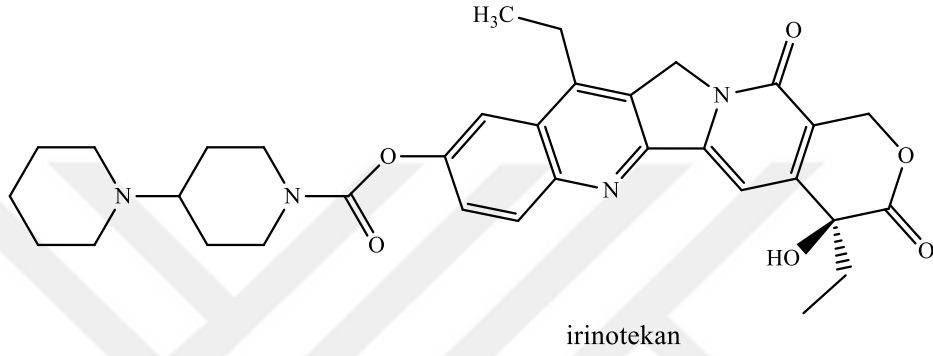
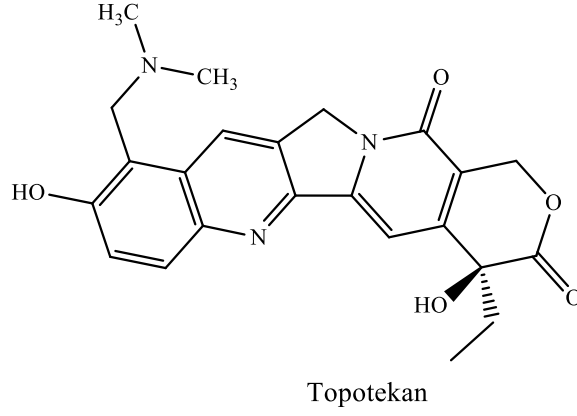
1. Enzim, oluşmuş ilaç-DNA kompleksine bağlanır.
2. İlaç, enzim-DNA ikili kompleksini spesifik olarak tanır.
3. İlaç-enzim birleşimi, DNA ile etkileşir.

2.10.1.2. Topoizomera I Enzimini İnhibe Eden Bazı Bileşikler

İnsan DNA topoizomera I'in, antikanser bir ilaç olan kamptotekin için moleküler bir hedef olarak tanımlanması yeni topoizomera I hedefli ilaçların araştırılmasında tetikleyici olmuştur¹²⁸. Topoizomera I enziminin kristalografik ve moleküler modelleme çalışmaları, kamptotekine karşı oluşan hücrel duyarlılığın, enzimin ortamdaki seviyesine bağlı olduğunu göstermiştir.



Topoizomeraz I in sekans özgülüğü olmamasına rağmen, kamptotekin genellikle kesik zincirin +1 pozisyonundaki G rezidusuna ilgi gösterir ve DNA dubleksinden 1+G rezidusunu uzaklaştırarak kesimden sonra enzimin DNA ile yeniden birleşmesi engellenmiş olur. Kamptotekinin DNA ve topoizomeraz I ile etkileşimini açıklayan mekanizma “stacking mekanizması” olarak adlandırılır¹²⁹. Bu mekanizmaya göre kamptotekin, topoizomeraz I ve 1+ pürin ile etkileşime girmektedir. Kamptotekin; enzim ile spesifik etkileşimini, yapısında içerdiği lakton halkası ve S izomerik konfigürasyonundaki 20. hidroksil grubu ile sağlamaktadır. Böylece kamptotekin, kesimden sonra enzimin yeniden birleştirme aktivitesini engelleyerek bir pürin bazı kopardığı kırık zincir DNA’nın yarı ömrünü uzatır. Bu olay tek başına hücre ölümüne sebep olmaz fakat ilacın stabilize ettiği DNA kırığı bir replikasyon çatalı ile karşılaştığı zaman DNA zincir kırığı hücre ölümüne sebep olabilen çift zincir kırığına yol açar. Kamptotekin molekülü tarafından indüklenmiş DNA tek zincir kırıkları, replikasyon sırasında sadece kesiksiz zincirde oluşurşa muhtemelen çift zincir kırıklarına dönüşür ve bu değişim hücre ölümü ile sonuçlanır¹³⁰. Topoizomeraz enzimini DNA’ya zarar veren bir ajana dönüştüren kamptotekinin topoizomeraz I enzimi ile ilişkisi stokiyometriktir. 1 enzim molekülü 1 kamptotekin molekülü ile DNA’nın zincirinin bir yerinde kırık oluşturur. Topoizomeraz I enzim düzeyi yüksek olan hücrelerin kamptotekin duyarlılığı bu yüzdendir¹³¹. Kamptotekinin lakton halkasının fizyolojik pH’da hidroliz olması ve karboksilat formunun inaktive olması ve sudaki çözünürlüğünün kötü olması araştırmacıları türev bileşikler sentezlemeye yöneltmiştir. Tedavide kullanılan iki kamptotekin analogu olan topotekan ve irinotekan; kamptotekinden daha fazla çözünür ve fizyolojik pH’da daha stabildir.



Şekil 2.42. Topotekan ve İrinotekan'ın kimyasal formülü

İrinotekan, bir ön ilaç olup vücutta esterazlarla metabolize olunca aktif türevine dönüşür. Kamptotekin türevi olmayan topoizomerez I enzim inhibitörleri intoplisin, saintopin, indolokarbazol ve benzeri bileşiklerin yakın gelecekte kanser tedavisinde önemli bir yere sahip olabilecekleri mümkün olabilecekleri düşünülmektedir¹²⁶.

2.10.2. Tip II DNA Topoizomerezlar (Topoizomerez II)

DNA çift zincirine sıkıca bağlanarak her iki zincirde de geçici kırıklar oluştururlar. Sonra ikinci bir gerilime yol açarak gerilimin bu bölgeden çıkmasını sağlarlar. En sonunda kopuk uçları tekrar birleştirerek hem negatif hem de pozitif süper sarmalların birikimini önlerler. Bu işlem için ATP hidrolizi gereklidir. İlk olarak, *E. coli*'den izole edilmiş olan enzim, *E. coli* DNA topoizomerez II ya da Jayraz (Gyrase) olarak isimlendirilmiştir. Bu enzim, pozitif süper sarmal DNA'yı önce relaks haldeki DNA'ya, sonra da ATP hidrolizi ile tekrar negatif süper sarmallı DNA'ya dönüşümünü katalizlemektedir. Ökaryotik DNA topoizomerez II enzimi ise, ATP hidrolizin

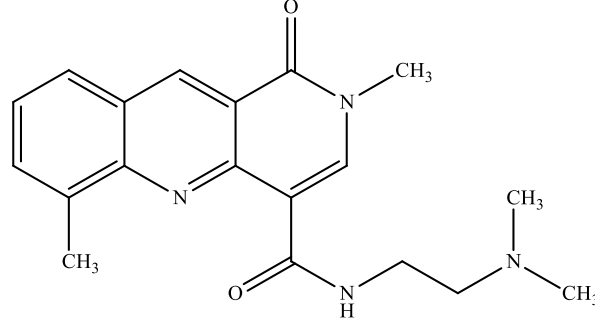
gerektiren bir reaksiyonla hem pozitif hem de negatif süper sarmal DNA'nın relaks forma dönüşümünü katalizlemektedir. Tip II topoizomerazlar, her iki DNA zincirini de kesebildikleri için bu işlem sonunda negatif süper sarmal sayısında iki tane eksilme olmaktadır. Bu enzimlerin etkisi agaroz jel elektroforezi kullanılarak gösterilebilmektedir. Lk değeri 1 değer kadar farklı olan DNA'lar jelde farklı hızda hareket edeceği için bunlar ayrıştırılabilir¹²⁵.

2.10.2.1. Topoizomeraz II Enzim Hedefli Bileşikler

Kemoterapide en geniş kullanım alanına sahip doksorubisin, etoposid, mitoksantron gibi ilaçlar topoizomeraz II enzimini inhibe eden bileşiklerin başında gelir¹³². Bu bileşikler “topoizomeraz zehirleri” ve “topoizomeraz katalitik inhibitörleri” olmak üzere iki şekilde tanımlanabilir. Topoizomeraz II enzimatik reaksiyonunun karakteristiği geçici çift zincir kırıklarıdır. Topoizomeraz II zehirleri, bu geçici süreyi uzatır. Bunu ya DNA kırık oluşma hızını arttırarak (elliptisin, genistein) ya da religasyon hızını yavaşlatarak (etopozid, amsakrin, teniposid) gerçekleştirir. İki şekilde de enzim DNA ya zarar veren bir ajana dönüşür. Bu ilişki de stokiyometriktir, daha fazla enzim içeriği daha fazla DNA hasarına neden olur. Topoizomeraz II katalitik inhibitörleri, enzimin aktivitesini engelleyerek mitoz bölünme için gereken kromozomal DNA zincirlerinin dekatasyonunu engeller. Katalitik inhibitörler için hücrelerin duyarlılıkları enzim seviyesi ile ters orantılıdır (daha yüksek topoizomeraz II enzimi daha rezistans hücre). Aklarlubisin, merbaron, novobiosin, kumarimisin bileşikleri katalitik inhibitörler arasında sayılabilir¹³¹. Son yıllarda yapılan çalışmada florokinolon türevi antibiyotik olan gatifloksasinin Mannich bazları sentezlenmiş ve in vitro hücre hatlarında etopozid molekülünden daha sitotoksik bulunmuştur¹³³.

Deady ve ark., 2003 yılında topoizomeraz II hedefli bileşik araştırmalarında; DACA ve amsakrin bileşiklerini model alarak sentezledikleri SN 28049 kodlu bileşiğin

sitotoksik etkisinin nanomolar konsantrasyonlarda gösterdiğini açıklamışlardır¹³⁴. Bu etkinin hem topoizomerez II enzim inhibisyonundan hem de henüz aydınlatılamayan mitoz sonrası bir etkiden kaynaklandığı rapor edilmiştir¹³⁵.



Şekil 2.43. SN 28049 bileşiği

2.11. Karbonik Anhidraz Enzimi

Enzimler, canlı organizmalardaki kimyasal reaksiyonları katalizleyen ve hiçbir yan ürün oluşmaksızın %100'lük ürün verimi sağlayan biyolojik katalizörlerdir. Katalitik RNA moleküllerin küçük bir grubunun dışında bütün enzimler protein yapısındadır¹³⁶.

Enzimler, katalizleme fonksiyonlarından sorumludurlar ve bu fonksiyonları spesifiktir. Bir kısım enzimler katalizleme fonksiyonlarını yalnız protein yapılarıyla gerçekleştirirken, diğer bir kısmı bu görev için ya bir metal iyonu veya organik bir bileşiğe ihtiyaç duyarlar. Kofaktör olarak bilinen bu yapılar enzimin protein kısmına farklı kuvvetlerle tutunmuş haldedirler¹³⁷.

Kofaktörsüz enzime apoenzim denir. Apoenzim katalitik olarak inaktiftir. Kofaktörlü enzimlerin bileşik veya metal iyonlarına karşı farklı derecelerde ilgileri vardır. Bu kofaktörler diyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir. Fakat bazı enzim kofaktör bağlanmaları kovalent yapıda veya diyalizle uzaklaştırılamayacak şekilde sıkı bağlıdır. Bunlara prostetik grup denir. Kofaktörü uzaklaştırılan enzim aktivitesini kaybeder¹³⁶.

Aynı canlı türünde aynı reaksiyonu katalizleyen fakat farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip enzimlere izoenzim denir. İzoenzimlerin substratlarına, kofaktörlerine ve inhibitörlerine karşı ilgileri farklıdır. İzoenzimlerin aminoasit sayı ve sıraları, izoelektrik noktaları, elektroforetik hareketlilikleri farklı olduğu gibi her bir izoenzimin genleri de farklıdır¹³⁸.

Enzimle gerçekleşen reaksiyonların çoğu enzimsiz gerçekleşen reaksiyonlara göre 10^{15} ile 10^{20} kat daha hızlıdır. Her enzim molekülü saniyede 100 ile 1000 substrat molekülünü ürüne çevirme yeteneğine sahiptir. Birim zamanda bir mol enzim tarafından ürüne dönüştürülen substratın mol sayısına turnover sayısı denir. Karbonik anhidraz, en yüksek turnover sayısına sahip enzimdir (600.000 s^{-1})¹³⁹.

Karbonik anhidraz (CA) bütün organizmalarda yaygın olarak bulunan ve aktif bölgesinde Zn^{2+} iyonu içeren bir metaloenzimdir. Karbonik anhidraz (CA), canlılarda CO_2 'nin hidratasyonu ve HCO_3^- 'in dehidratasyonu reaksiyonlarını tersinir olarak katalizleyen önemli bir enzimdir¹⁴⁰. Zn^{2+} ihtiva eden enzimler önemli fizyolojik rollere sahiptir¹⁴¹.

Bitki kloroplastlarında CA enzimi atmosferdeki CO_2 'nin yapraklarda HCO_3^- halinde taşınması ve daha sonra tekrar CO_2 'ye dönüştürülerek fotosentezde kullanılması sırasında görevlidir^{142,143}.

Karbonik anhidraz (Karbonat hidrolizaz E.C.4.2.1.1) ilk olarak sığır eritrositlerinden izole edilmiştir. Daha sonradan, birçok farklı bitkisel ve hayvansal dokudan saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Enzimin memelilerdeki molekül kütlesi 30kDa civarındadır¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Karbonik anhidrazın şimdiye kadar 16 tane izoenziminin var olduğu tespit edilmiştir. Bu izoenzimlerden CA-I, -II, -III, -VII ve -XIII sitozolik, CA-IV, CA-IX, CA-XII ve CA-XIV membrana bağlı, CA-VA ve CA-VB mitokondriyaldır ve CA-VI

tükürükte salgılanır. CA-XV ise insanlarda ve diğer primatlarda eksprese olmaz rodent ve yüksek omurgalılarda olur¹⁴⁸.

CA-I, insan eritrosit hücrelerinde bulunan bir izoenzimdir. Eritrositlerde CA-I izoenzimi ile beraber CA-II izoenzimi de yer almaktadır. CA-I ve CA-II izoenzimlerin en önemli fonksiyonları, doku kılcal damarlarından metabolizma ürünü olan CO₂'i HCO₃⁻'a, akciğer pulmoner kapilerde ise HCO₃⁻'ın CO₂'e dönüşmesi reaksiyonunu katalizleyerek solunum olayında rol alır. CA-I izoenziminin 25°C'de turnover sayısı 2,5x10⁵ s⁻¹, CA-II izoenziminin turnover sayısı ise 10⁶ s⁻¹'dir. CA-I eksikliği tanı olarak belirlenmiş ancak herhangi bir klinik bulguyla ilgisi belirlenememiştir¹⁴⁰.



Karbonik anhidrazın en çok çalışılan izoenzimi CA-II'dir. Böbrek korteksinde membrana yapışık halde olan CA-II izoenzimi ile Na⁺ ve H₂O'nun geri emilimi sağlanmaktadır. CA-II eksikliğinde kemiklerin kireçlenmesi, böbrek taşı oluşumu ve beyinde kireçlenmeye yol açtığı belirlenmiş bu da CA-II izoenziminin kemik, böbrek ve beyin dokuları için ne kadar önemli olduğunu göstermiştir¹⁴⁹.

İskelet kasında düşük aktiviteli CA-III enzimi bulunmaktadır. Laktik asit-laktat dengesinde çok önemli bir role sahiptir. Kırmızı kas dokusuna CA-III enzimi zayıf bağlı olup, doku kapilerine CO₂'nin difüzyonunu kolaylaştıran bir izoenzimdir. CA-III enziminin 25°C'de turnover sayısı 8x10³ s⁻¹'dir. Kırmızı kas dokusuna zayıf bağlı olduğundan, çözünürlüğü fazla olan bir proteindir. Ayrıca bu izoenzim yağ dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. CA-I, CA-II ve CA-III izoenzimleri *p*-nitrofenil asetat hidrolizi aktivitesine sahiptir. Diğer taraftan CA-III izoenzimi fosfataz aktivitesine de sahiptir^{150,151}.

İki sinyal sekans izoenzimleri olan CA-IV ve CA-VI ise sinyallerin hedef doku ve organlara ulaşmasını sağlarlar. CA-IV izoenzimi böbreklerin membranına bağlı

olduğu gibi, bazı epitel hücrelerin membranlarına da bağlıdır. Ayrıca akciğerde kapiler hücrelerinin plazma yüzeylerine yerleşmiş olarakta bulunmaktadır. Sülfonamid inhibitörleri üre sentezini azalttığı yapılan araştırmalarla belirlenmiştir. Bu da CA-IV'ün, sitrulin sentezi için gerekli olan HCO_3^- iyonunu, sitrik asit devrinden gelen CO_2 'den sağlayarak, üre devrinin ilerlemesinde görevli olduğunu açıklanmaktadır. CA-IV enzimi glukozilfosfatidil inositol bileşiğinin Ser-284'e bağlanmasıyla membrana tutunmaktadır¹⁵².

Bir başka izoenzim olan CA-V izoenzimi ise, bazı dokuların mitokondri matrikslerinde bulunur. Karbamoil fosfat sentetaz-I ve piruvat karboksilaz enzimlerine sıralı olarak bikarbonat iyonu sağladığı için, üre devri ve glukoneogenezde görevli olduğu düşünülmektedir. Bu izoenzimin lipogenez olayında da etkili olduğu belirlenmiştir¹⁵³.

CA-VI ve CA-VII tükürük bezinde bulunur ve tükürüğün pH dengesinde rol oynadığı bilinir. CA-VII beyin ve akciğerde bulunmaktadır. Ayrıca CA-VII izoenzimi, tükürükte bikarbonat salgılanmasına katkıda bulunmaktadır¹⁵⁴. CA-IX ve CA-XII kanser hücrelerinde bulunmaktadır. Ayrıca CA-IX mide mukozası ve beyin tümörlerinde bulunmaktadır¹⁵⁵.

CA enzimi, CO_2 molekülünün hidratasyonu reaksiyonunda rol aldığı gibi, siyanatın karbamik aside veya ürenin siyanamite, aldehitin geminal diol hidratasyonu reaksiyonlarını da katalizlemektedir. Karboksilik, sülfonik ve fosforik asit esterlerinin hidrolizleri de bu enzim tarafından katalizlenmektedir. Fakat CA enziminin hidrataz aktivitesi dışında elektrofilik bir merkeze, nükleofilik atakları içeren, aldehit, pirüvat ve alkil pirüvatların hidratasyonu, pirüvik sülfonik ve fosforik esterlerinin hidrolizi gibi reaksiyonlarını da katalizlemektedir¹⁵⁶.

Karbonik anhidraz enzimindeki Zn^{2+} iyonu katalizleme reaksiyonlarında oldukça önemlidir. Yapılan X ray kristalografi sonuçlarına göre metal iyonunun bir H_2O veya OH^- iyonu ve üç histidin rezidüsü (His-94, His-96, His-119) tarafından koordine edilen ve aktif bölgedeki $15A^\circ$ derinliğindeki bir yarığın tabanında olduğunu göstermektedir. Çinko bağlı H_2O , Glu-106'nın karboksilat grubuna sırayla köprü oluşturan Thr-199'un hidroksil grubuyla, hidrojen bağı etkileşimleri sonucu tutunmaktadır. Bu etkileşimler, çinko bağlı su molekülünün nükleofilitesini arttırmakta ve molekül nükleofilik atak için uygun bir yerdeki CO_2 'e doğru hareket etmektedir¹⁴⁰.

Enzim, hidrataz ve esteraz aktivitesine sahiptir. Fakat fizyolojik açıdan hidrataz aktivitesi önemlidir. Hidrataz aktivitesi, organizmanın asit-baz dengesinin düzenlenmesi açısından önemlidir¹⁵⁷.

Karbonik anhidraz enziminin en güçlü organik inhibitörünün aromatik ve heteroaromatik sülfanilamidler olduğu bilinmektedir. Sülfanilamidlerin kolaylıkla iyonik yapı kazanması özelliği karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibisyon için son derece önemlidir¹⁵⁸.

2.12. Alzheimer

Alzheimer genellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer'da kolinerjik aktivite azalır. Beyinde oluşan ve yayılan β amiloit plaklar ve bunları tetikleyen reaktif oksijenler hastalığın oluşumunda rol oynar. Algılama fonksiyonları bozulur ve unutkanlık, konuşamama gibi semptomlar görülür. Alzheimer'da görülen demansların birçoğu dejeneratiftir¹⁵⁹. Yaş ve aile öyküsü bu hastalık için önemli risk faktörleridir¹⁶⁰. Alzheimer klinik bulguların şiddetine göre erken, orta ve ileri olmak üzere üç evrelidir. Erken evrede yakın bellek bozukluğu ve yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlük görülür. Eşyaların yerlerini karıştırmak, konuşmaların tekrarlanması, isim unutkanlıkları, konuşurken kelime bulma güçlükleri,

cep telefonu gibi kullanımı kısmen de olsa karmaşık olan cihazların kullanımının öğrenilememesi gibi güçlükler bu evrede görülen genel özelliklerdir. Orta evrede, başlangıç belirtilerinin ağırlaşması ve günlük yaşam aktiviteleri yapamama, çoğu işlevde kayıp söz konusudur. Yeni bir bilgi öğrenme tamamen durmuştur. İleri evrede ise hasta en temel günlük yaşam aktivitelerini dahi sürdürmez ve başkasının yardımına ihtiyaç duyar. Yatak yarası enfeksiyonları, akciğer embolisi veya enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, beslenme bozukluklarının yarattığı komplikasyonlar başlıca ölüm nedenlerini oluşturur. Bilgide geriye dönük bir kronolojik kayıp görülür. Konuşma işlevindeki bozulmalar, tutarlı bir sohbeti sürdürmeyi imkânsızlaştırır¹⁶¹.

Alzheimer hastalığının etiyolojisi ile ilgili geliştirilen hipotezler; kolinerjik hipotez¹⁶², amiloit hipotezi¹⁶³, glutamerjik hipotez¹⁶⁴, metal hipotezi¹⁶⁵, oksidatif stres hipotezi¹⁶⁰, genetik hipotez¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ ve enflamasyon hipotezidir¹⁶⁹.

2.12.1. Kolinerjik Hipotez

Kolinerjik iletim serebral kortikal gelişimde ve aktivitede, serebral kan akımında, uyku döngüsünde, öğrenme, hafıza ve algılamada önemli rol oynar. Asetilkolin kan damarlarındaki düz kasların gevşemesinden sorumlu olmanın yanısıra gastrointestinal sistem, üriner sistemi ve gözdeki düz kasların kasılmasını uyaran bir nörotransmitterdir¹⁷⁰. Kolinerjik hipoteze göre; Alzheimer hastalığının sebebi, önemli nörotransmitterlerden biri olan asetilkolinin beyindeki üretiminin düşmesi sonucu miktarının azalması veya asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitesindeki artıştır¹⁷¹. Bütirilkolin esteraz (BuChE)/ asetilkolin esteraz (AChE) oranı normal bir beyinde 0.2 iken, Alzheimer hastalarının beyinde bu oran 11 olarak değişir¹⁷².

Vertebralarda AChE ve BuChE olmak üzere iki çeşit kolinesteraz enzimi mevcuttur. Her iki enzim de asetilkolinin hidrolizinde^{173, 174} etkilidir. Bu iki enzimin

substrat spesifiklikleri, dokulardaki dağılımı ve inhibitörlere olan hassasiyetleri farklıdır^{175, 176}.

AChE bir serin proteaz enzimi olup, asetilkolin metabolizmasındaki temel enzimdir. Asetilkolinin karboksilik asit esteri grubunu hidroliz ederek asetilkolini asetik asit ve koline dönüştürür. Sinapslarda ve nöromüsküler kavşaklarda asetilkolinin hidroliz edilmesiyle sinir iletimi kesilir. Bu yüzden AChE otonomik ve somatik sinir sistemi içindeki kolinerjik nöron transferinde anahtar rol oynar¹⁷⁰. Ayrıca, asetilkolin beyindeki kan akımının düzenlenmesi, β -amiloit agregasyonu, amiloit prekürsör protein (APP) ekspresyonu ve aktivasyonu ve τ proteinin fosforilasyonundan sorumludur.

2.12.2. AChE İnhibitörleri

Sarin, soman ve siklosarin gibi sinir gazları AChE ile fosforilasyon yoluyla etkileşirler. Bu sinir gazlarının periferal etkileri; öksürük, nefes darlığı, ter ve tükürük salgılarında artış, mide bulantısı, ishal, hiperglisemi, metabolik asidoz, ketosis, atrioventriküler blok ve hipotansiyon olup; merkezi sinir sistemi üzerindeki belirtileri, baş ağrısı, baş dönmesi, hafıza bozukluğu, anksiyete, gerginlik, duygusal istikrarsızlık, uyuşukluk, ataksi, nöbetler, solunum depresyonu ve şiddetli kas kasılmalarını takiben felçtir¹⁷⁷. Sinir gazları asetilkolin enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. İnhibe olan enzimi atropin, skopolamin, pralidoksim klorür ve antikonvülzan ilaçlar tekrar aktive eder yani antidot görevi görürler¹⁷⁸. Oksimler de pralidoksim klorür, organofosfatlı bileşiklerle inhibe olan AChE'ı bu organofosfatlı bileşiklerden ayırarak tekrar aktive eder¹⁷⁹. Organofosfatlı bileşiklerden bazıları pestisit olarak kullanılmaktadır. Yani ilk üretilen ve üzerinde çalışılan anti-AChE'ler toksik etkileri çok yüksek olan organofosfatlı bileşikler, karbamat yapısındaki sinir gazları ve insektisitlerdir.

AChE inhibitörleri klinikte asetilkolinle gerçekleşen nöron geçişinin bozulduğu rahatsızlıkların tedavisinde önemlidir. Beyindeki kolinerjik nöronlarda selektivite kaybının gözlemlendiği Alzheimer hastalığı bu rahatsızlıklardan bir tanesidir¹⁸⁰. Myastenia gravis'te ise antikolar nöromusküler kavşaktaki nikotinik asetilkolin reseptörlerinin sayısını azaltır¹⁸¹. AChE enzim inhibisyonu asetilkolinin sinapslardaki konsantrasyonun artmasını, bu durum ise reseptörlerin asetilkolinle daha fazla etkileşmesini ve etkileşme süresinin uzamasını sağlar¹⁸². Sinir gazları ve pestisitler klinikte kullanılabilecek AChE enzimi inhibitörlerinin geliştirilmesinde öncü bileşikler olmuşlardır. İlk olarak 1986'da takrin klinikte kullanılmak üzere üretilmiş bir AChE inhibitörüdür. Sonrasında daha iyi tolere edilebilen ikinci nesil AChE inhibitörlerinden Donepezil (1996), Rivastigmin (1998) ve Galantamin (2000) üretilmiştir. Hastalığın ilerleyen evrelerini düzenlemek için N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan Memantin (2002) geliştirilmiştir. Ayrıca, AChE inhibitörlerinin tıptaki diğer kullanım yerleri glokom tedavisi ve cerrahi anestezide nöromusküler blokajdır¹⁸³.

2.12.2.1. AChE İnhibitörlerinin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması¹⁸⁴

N-Benzilpiperidin Türevleri¹⁸⁵

Diamit Yapısındaki Bileşikler¹⁸⁶

Tetrahidroakridin Türevleri¹⁸⁷

Benzofenon Türevleri¹⁸⁸

Dibenzofuran Türevleri¹⁸⁹

Galantamin Türevleri¹⁹⁰

Karbamat Türevleri¹⁹¹⁻¹⁹³

2-Arilidenbenzosikloalkanon Türevleri¹⁹⁴

3-[10-(Benzilmetilamino) alkoksi] ksanten-9-on Türevleri¹⁹⁵

Karbazol Alkaloidleri¹⁹⁶

Aminobenzoik Asit Türevleri¹⁹⁶⁻¹⁹⁹

1-[Bis(4-florofenil)-metil] piperazin Türevleri²⁰⁰

Oksim Türevleri^{201, 202}

Tiyenoksazinon Türevleri²⁰³

Fenotiyazin Türevleri²⁰⁴

Kinazolinimin Türevleri²⁰⁵

Cis-2,6-dimetil Piperidin Sülfonamit Türevleri²⁰⁶

2-Fenoksi-indan-1-on Türevleri²⁰⁷

Piperidin Alkaloidleri^{208, 209}

Huperzin Türevleri²¹⁰

İndol Alkaloidleri²¹¹

Lycorine Alkaloidleri²¹²

İzokinolin Alkaloidleri^{213, 214}

Terpenoitler^{215, 216}

Steroidler^{217, 218}

2.12.3. Amiloid Hipotezi

Amiloid hipotezine göre nörofibril düğümler ve amiloid plaklar hastalığın seyri sırasında büyür ve beyinde yayılırlar. Böylece Alzheimer hastalığının tipik semptomları olan anlama fonksiyonlarının kaybına sebep olurlar. Monomerik amiloid β proteinler normal metabolizmada üretilirler ve bunların nöronlar üzerinde zararlı etkileri yoktur^{219, 220}. Amiloid β proteinlerin oligomerik formlarda toplanmasıyla oligomerik amiloid fibriller oluşur. Bunlar da birikerek nörotoksik etki gösteren nörotik plak oluşumuna sebep olurlar^{221, 222}.

Alzheimer hastalığında amiloit hipotezi göz önünde bulundurularak oluşturulan tedavi yaklaşımları şunlardır:

- 1) APP ekspresyonunu inhibe etmek
- 2) Amiloit β proteinlerin üretimini inhibe etmek
 - a. α -sekretaz aktivasyonu
 - b. β -sekretaz inhibisyonu
 - c. γ -sekretaz modülasyonu
- 3) Amiloit fibril formlarının inhibisyonu

A β Polimerizasyon İnhibitörleri şu başlıklarda toplanabilir:

Kongo Kırmızısı ve Analogları^{223, 224}

Rifampisin ve Diğer Rifamisinler²²⁵

4-İyodo-4-deoksidokzorubisin²²⁶

Akridinon Türevleri²²⁷

Benzofuran Türevleri²²⁸

Peptid Yapısındaki Bileşikler²²⁹

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Sentez Çalışmaları

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde 1-indanon, 1,3-indandion (Alfa Aesar), 2-asetil tiyofen, 4-kloro asetofenon, 4-metil asetofenon, paraformaldehit, diizopropil eter, pirolidin, dimetil amin (Fluka), piperidin, dietil amin, morfolin, dipropil amin, dibenzil amin, benzaldehit, 4-hidroksi benzaldehit, 2-hidroksi benzaldehit, 3-hidroksi-4-metoksi benzaldehit, 4-metoksi benzaldehit, 4-floro benzaldehit, asetofenon, 4-nitro asetofenon, etanol (Merck), 3-hidroksi benzaldehit, 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit, 4-metoksi asetofenon, 4-floro asetofenon, 4-bromo asetofenon, *N*-metil piperazin, *N*-benzil piperazin, *N*-fenil piperazin, 1-(2-florofenil piperazin), 1-(4-florofenil piperazin), 1-(2-metoksifenil piperazin), asetonitril, aseton, hegzan (Aldrich), amonyum asetat, metanol (Riedel-de Haen), kloroform, diklorometan (Lab-Scan) kullanıldı.

3.1.2. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler

3.1.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı ve sürüklenme işlemi kromatografi tankının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) ve iyot tankından faydalandı. İ.T.K'da kullanılan hareketli faz sistemi sentezlenen Mannich bazları için kloroform: metanol (95:5 veya 98:2) dir.

3.1.2.2. Spektral Analizler

NMR Analizleri

Bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, 400 MHz Varian spektrofotometresinde (Danbury, U.S.A.), CDCl_3 (Dötörkloroform), CD_3OD (Dötörometanol, $\text{DMSO}-d_6$ (Dötörodimetilsülfoksit) içerisinde çözülerek alındı.

HRMS Analizleri

Bileşiklerin bir kısmının kütle spektrumları negatif (-) veya pozitif (+) moda elektron spray iyonizasyon MS (ESI-MS) VG Waters Micromass ZQ (USA) spektrometresinde alınmıştır. Diğer kısmının kütle spektrumları ise, numunelerin metanol içindeki çözeltilerinden LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında elektron spre iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif moda alınmıştır.

Erime Noktası Tayinleri

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

Mikrodalga Cihazı

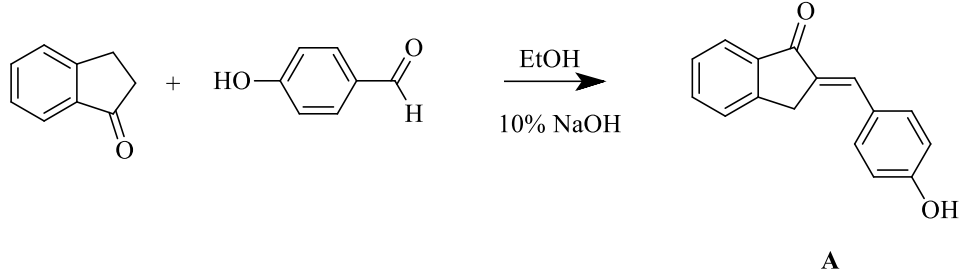
Bileşiklerin sentezinde CEM Discover (Matthews, NC, USA) marka mikrodalga cihazı kullanılmıştır.

3.2. Sentez ve Spektral Veriler

3.2.1. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on Bileşiğinin Sentezi (A)

1-İndanon (20 mmol) ve 4-hidroksi benaldehit'in (20 mmol) etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl_3 :MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu sürenin sonunda reaksiyon içeriği 100 ml suya

döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi^{83, 110}.



Şekil 3.1. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on Bileşiğinin Sentezi

Verim: % 70 E.D. 227-229 °C. Lit. E. D. 235.4–236.0 °C. Koyu sarı renkli pulsu madde.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm)

δ 7.90 (s, 1H, fenil 4-OH), 7.80 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.69-7.57 (m, 4H, Ar-H, vinil-H), 7.50-7.44 (m, 2H, Ar-H), 6.91-6.88 (m, 2H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH₂, indanon)

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm)

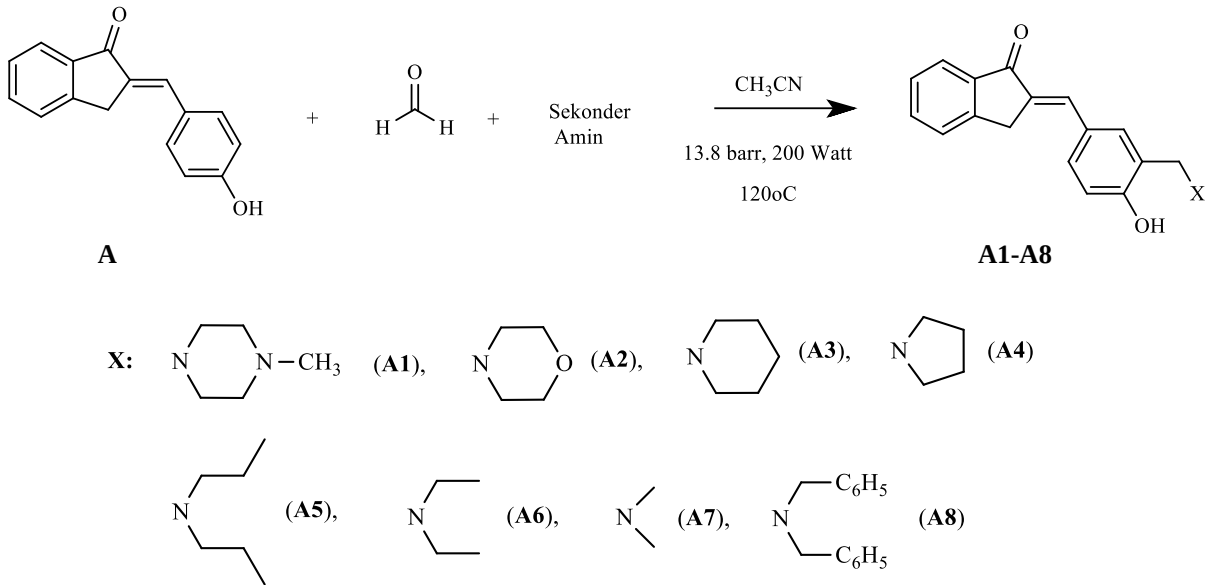
δ 195.5, 159.9, 150.5, 137.9, 134.9, 134.7, 133.1, 131.7, 127.5, 126.8, 126.5, 123.6, 115.9, 32.15

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 235.0759 C₁₆H₁₁O₂ [M-H]⁺, Bulunan: 235.0758

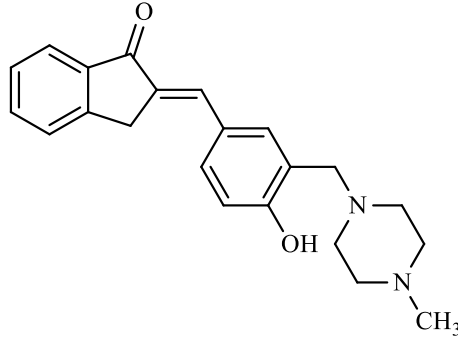
3.2.2. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (A1-A8)

2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (A) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-metil piperazin (A1), morfolin (A2), piperidin (A3), pirolidin (A4), dipropilamin (A5), dietilamin (A6), dimetilamin (A7), dibenzilamin (A8)], asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı. [15 dk (A1, A3, A5, A6, A8) 30 dk (A2, A4, A7)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olmaya başladığından, reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. A1 ve A8 bileşikleri elde edilen katının etanolden kristallendirilmesiyle, A3 bileşiği ise katının metanol/asetondan kristallendirilmesiyle elde edildi. Yağımsı reaksiyon ürünleri olan A2, A4, A6, A7, A5 bileşikleri sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] kullanılarak saflaştırıldı.



Şekil 3.2. A Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.2.1. 2-[4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (A1)



Şekil 3.3. Bileşik A1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 51. ED:152-154°C. Sarı toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.2 Hz), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 6.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.79 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.60-2.32 (m, 8H, CH₂-piperazin), 2.31 (s, 3H, N-CH₃)

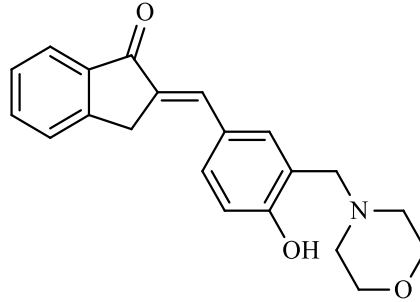
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.3, 159.8, 149.4, 138.3, 134.2, 134.1, 131.9, 131.8, 131.7, 127.5, 126.8, 126.0, 124.3, 121.6, 116.9, 61.3, 54.8, 52.5, 45.8, 32.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 349.1916 C₂₂H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 349.1902

3.2.2.2. 2-[4-Hidroksi-3-(morfolinometil)-benziliden]-indan-1-on (A2)



Şekil 3.4. Bileşik A2'nin Genel Yapısı

Verim: % 11.3. ED:171-174°C. Koyu sarı toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinil-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.79 (s, 6H, -O(CH₂)₂, morfolin, Ar-CH₂N-), 2.62 (bs, 4H, -N(CH₂)₂, morfolin)

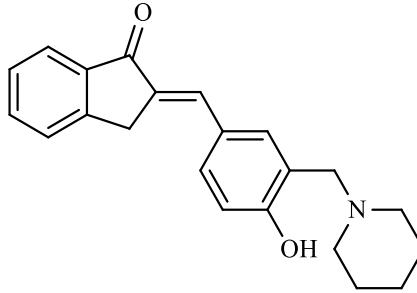
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 159.8, 149.6, 138.5, 134.5, 134.2, 132.4, 132.1, 132.0, 127.8, 127.3, 126.3, 124.5, 121.4, 117.2, 66.9, 62.0, 53.1, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 336.1600 C₂₁H₂₂NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 336.1590

3.2.2.3. 2-[4-Hidroksi-3-(piperidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (A3)



Şekil 3.5. Bileşik A3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Metanol/aseton. Verim: % 6.1. ED:163-166°C Sarı toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinil-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 6.8 Hz), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.74 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 1.66 (bs, 10H, CH₂-piperidin)

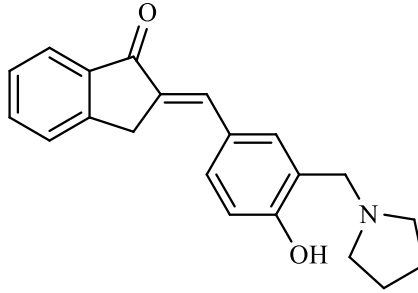
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.3, 160.4, 149.4, 138.4, 134.3, 134.2, 131.9, 131.5, 131.4, 127.5, 126.5, 126.0, 124.2, 122.1, 116.9, 62.0, 53.9, 32.5, 25.7, 23.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 334.1807 C₂₂H₂₄NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 334.1804

3.2.2.4. 2-[4-Hidroksi-3-(pirolidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (A4)



Şekil 3.6. Bileşik A4'ün Genel Yapısı

Verim: % 22.2. ED:152-154°C. Hardal rengi toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.83 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.54-7.47 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.34 (t, 1H, Ar-H, *J* = 6.6 Hz), 7.24 (s, 1H, Ar-H), 6.84 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 3.90 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.84 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.62 (s, 4H, -N(CH₂)₂, pirolidin), 1.86-1.81 (m, 4H, -(CH₂)₂, pirolidin)

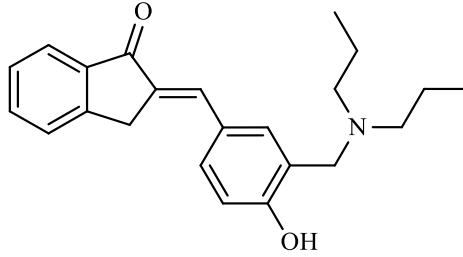
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.2, 160.4, 149.4, 138.3, 134.2, 134.1, 131.5, 131.4, 131.2, 127.4, 126.3, 126.1, 124.1, 122.9, 116.7, 58.7, 53.4, 32.5, 23.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 318.1494 C₂₁H₂₀NO₂ [M-H]⁻, Bulunan: 318.1484

3.2.2.5. 2-[4-Hidroksi-3-(dipropilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A5)



Şekil 3.7. Bileşik A5'in Genel Yapısı

Verim: % 10.4. ED:113-115°C. Krem rengi toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.1 Hz), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.83 (s, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂), 2.51 (t, 4H, N(CH₂CH₂CH₃)₂, *J* = 7.7 Hz), 1.63-1.54 (m, 4H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 0.90 (t, 6H, N(CH₂CH₂CH₃)₂, *J* = 7.3 Hz)

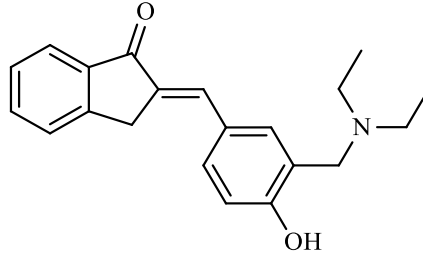
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 160.8, 149.7, 138.6, 134.6, 134.4, 132.2, 131.7, 127.7, 126.7, 126.3, 124.5, 122.9, 117.1, 58.4, 55.6, 32.8, 19.6, 11.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 350.2120 C₂₃H₂₈NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 350.2103

3.2.2.6. 2-[4-Hidroksi-3-(dietilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A6)



Şekil 3.8. Bileşik A6'nın Genel Yapısı

Verim: % 23.5. ED:138-141°C. Koyu sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.1 Hz), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 6.87 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.84 (s, 2H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.66 (q, 4H, N(CH₂CH₃)₂, *J* = 7.2 Hz), 1.13 (t, 6H, N(CH₂CH₃)₂, *J* = 7.2 Hz)

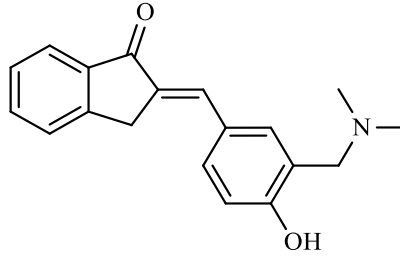
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 160.9, 149.7, 138.6, 134.6, 134.4, 132.1, 131.6, 127.7, 126.7, 126.3, 124.5, 122.8, 177.2, 57.1, 46.6, 32.8, 11.3

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 322.1807 C₂₁H₂₄NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 322.1805

3.2.2.7. 2-[4-Hidroksi-3-(dimetilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A7)



Şekil 3.9. Bileşik A7'nin Genel Yapısı

Verim: % 7.4. ED:166-169°C. Krem rengi toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.6 Hz), 7.62-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.43 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.74 (s, 2H, -CH₂N(CH₃)₂), 2.38 (s, 6H, N(CH₃)₂)

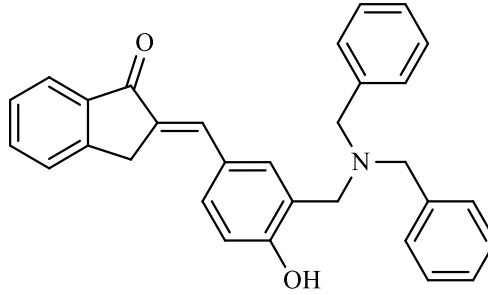
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.3, 160.3, 149.4, 138.4, 134.2, 131.8, 131.7, 131.6, 127.5, 126.6, 126.1, 124.2, 122.2, 116.9, 62.7, 44.4, 32.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 294.1494 C₁₉H₂₀NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 294.1480

3.2.2.8. 2-[4-Hidroksi-3-(dibenzilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on (A8)



Şekil 3.10. Bileşik A8'in Genel Yapısı

Verim: % 21.2. ED:188-190°C. Krem rengi toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.63-7.24 (m, 17H, Ar-H, vinyl-H), 3.98 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.74 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.66 (s, 4H, -(CH₂)₂-benzil)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

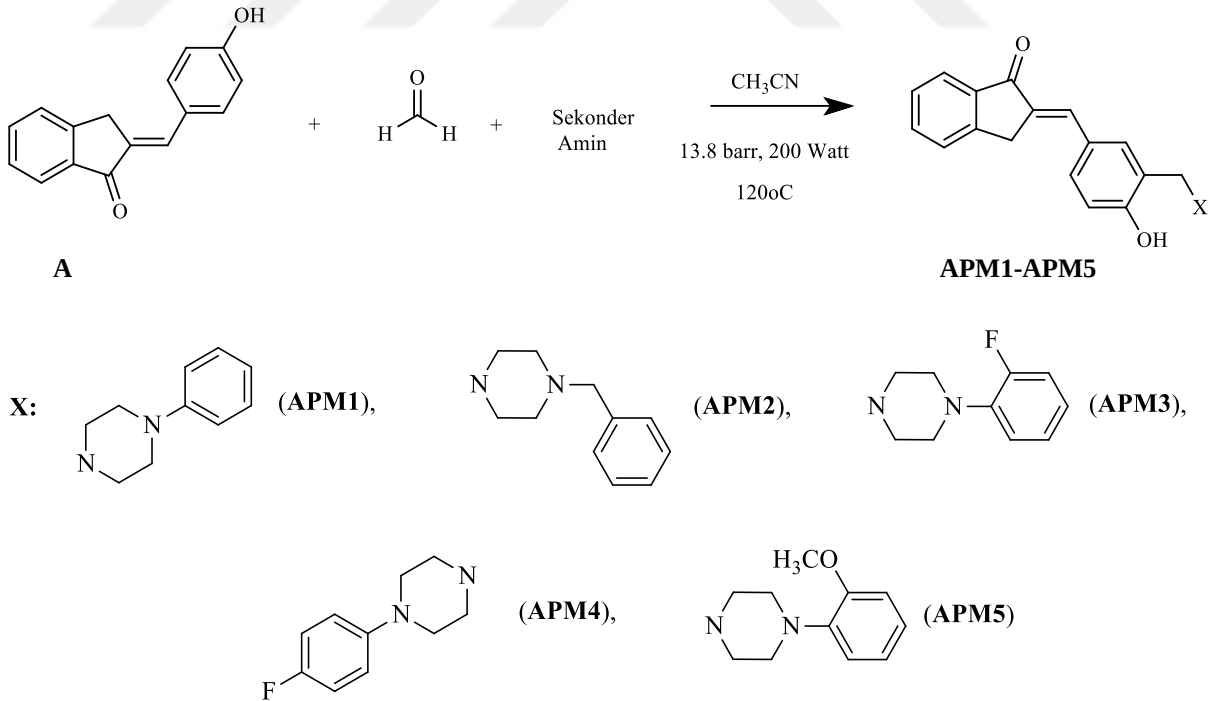
δ 194.7, 158.1, 149.8, 138.7, 138.3, 134.9, 134.4, 131.8, 131.7, 129.8, 129.3, 128.9, 128.7, 127.7, 127.6, 126.8, 126.3, 124.7, 124.5, 58.3, 54.0, 32.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 446.2080 C₃₁H₂₈NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 446.2096

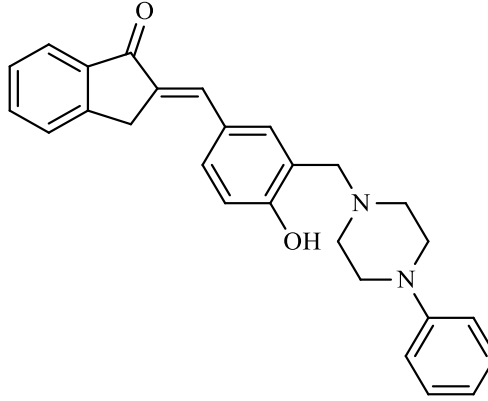
3.2.3. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (APM1-APM5)

2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (A) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-fenilpiperazin (APM1), *N*-benzilpiperazin (APM2), 2-florofenil piperazin (APM3), 4-florofenil piperazin (APM4), 2-metoksifenil piperazin (APM5)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı. [10 dk (APM1-APM5)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve ısıtmakla leke sayısında artış olmaya başladığından reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı ve yağimsı maddeler elde edildi. Bu bileşikler sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] ile saflaştırılarak APM1-APM5 bileşikleri elde edildi.



Şekil 3.11. APM Serisi Piperazin Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.3.1. 2-[4-Hidroksi-3-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APM1)



Şekil 3.12. Bileşik APM1'in Genel Yapısı

Verim: % 21.5. ED:226-229°C. Krem rengi pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62- 7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.30-7.26 (m, 2H, Ar-H), 6.94-6.88 (m, 4H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.27 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.78 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

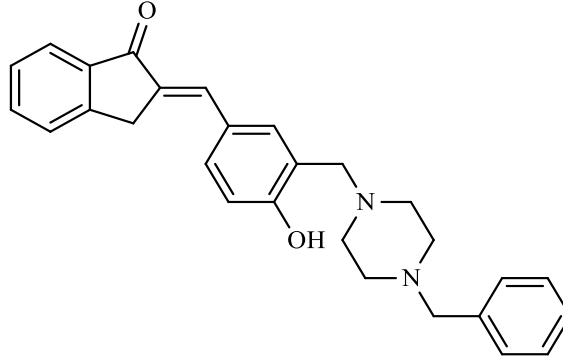
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 159.4, 151.0, 149.7, 138.5, 134.5, 134.2, 132.3, 132.1, 132.0, 129.5, 127.8, 127.2, 126.3, 124.5, 121.7, 120.6, 117.3, 116.6, 61.6, 52.8, 49.4, 32.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 411.2067 C₂₇H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 411.2061

3.2.3.2. 2-[4-Hidroksi-3-((4-benzilpiperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APM2)



Şekil 3.13. Bileşik APM2'nin Genel Yapısı

Verim: % 23.6. ED:177-178°C. Krem rengi pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61- 7.54 (m, 4H, Ar-H vinil-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.34-7.23 (m, 6H, Ar-H), 6.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.78 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.53 (s, 2H, CH₂-benzil), 2.61 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

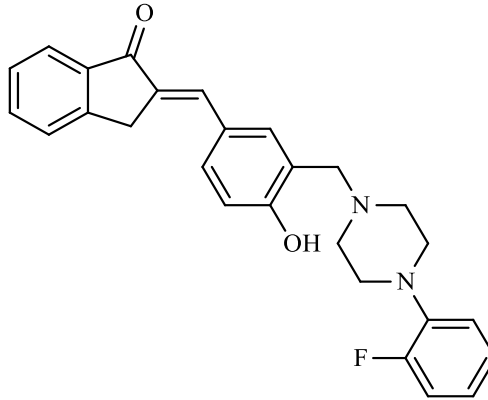
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 160.1, 149.7, 138.6, 137.9, 134.5, 134.3, 132.2, 131.9, 129.3, 128.5, 127.8, 127.5, 126.9, 126.3, 124.5, 121.9, 117.2, 63.0, 61.5, 52.9, 52.8, 32.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 425.2224 C₂₈H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 425.2220

3.2.3.3. 2-[4-Hidroksi-3-((4-(2-florofenil)piperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APM3)



Şekil 3.14. Bileşik APM3'ün Genel Yapısı

Verim: % 22.2. ED:200-203°C. Krem rengi toz görünümünde

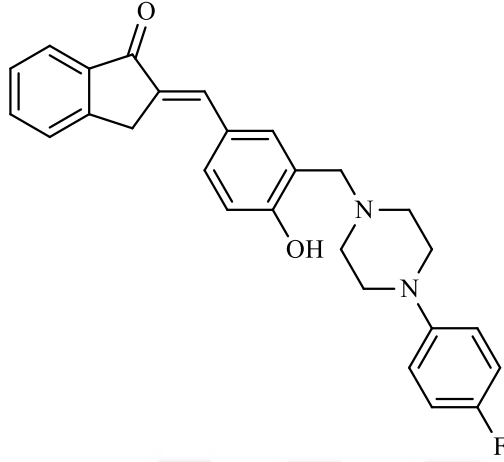
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61- 7.56 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.08-6.91 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.18 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.81 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 429.1973 C₂₇H₂₆N₂O₂F [M+H]⁺, Bulunan: 429.1974

3.2.3.4. 2-[4-Hidroksi -3-((4-(4-florofenil)piperazin-1-il)metil)- benziliden]- 2,3-dihidroinden-1-on (APM4)



Şekil 3.15. Bileşik APM4'ün Genel Yapısı

Verim: % 37.7. ED:180-183°C. Krem rengi toz görünümünde

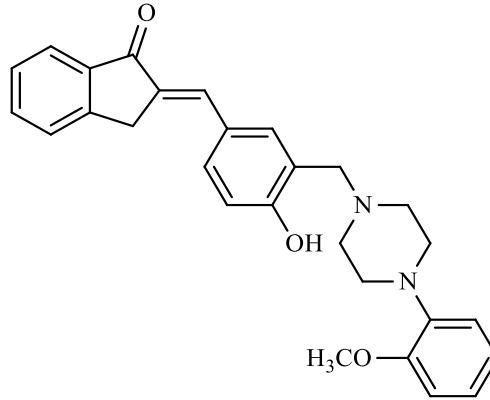
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62- 7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 6.99-6.86 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.18 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.78 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 429.1973 C₂₇H₂₆N₂O₂F [M+H]⁺, Bulunan: 429.1976

3.2.3.5. 2-[4-Hidroksi-3-((4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-one (APM5)



Şekil 3.16. Bileşik APM5'in Genel Yapısı

Verim: % 43.0. ED:207-209°C. Krem rengi pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.61- 7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.02-6.86 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.83 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

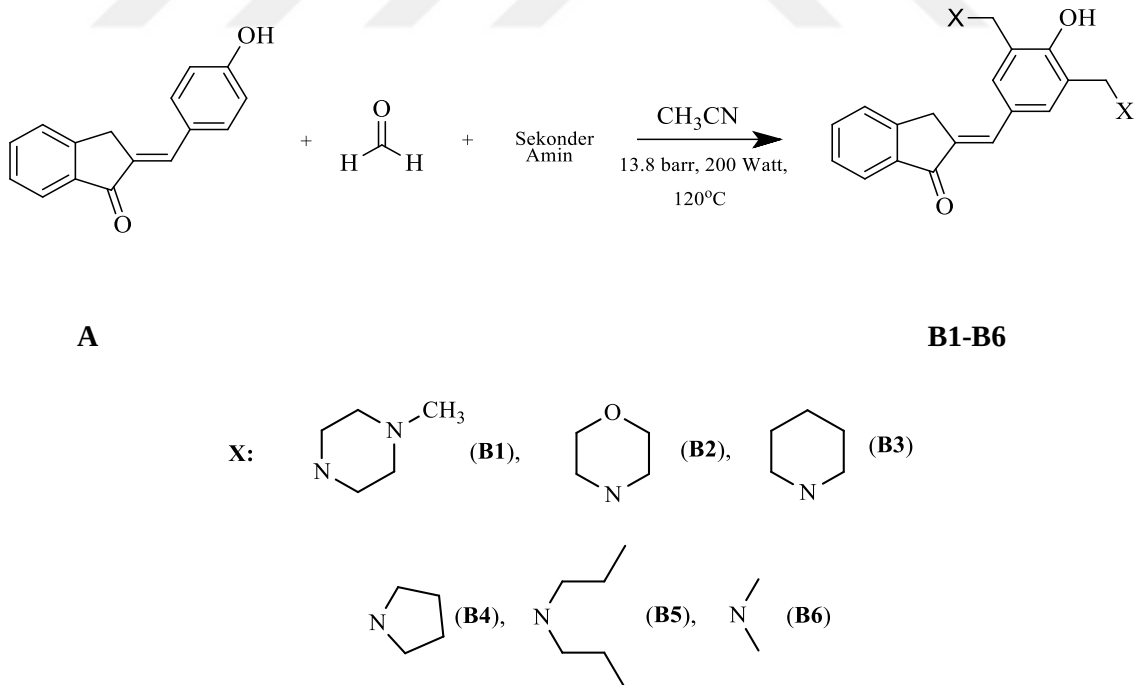
δ 194.6, 160.1, 152.4, 149.7, 140.8, 138.6, 134.5, 134.3, 132.2, 132.0, 131.9, 127.8, 127.1, 126.3, 124.5, 123.6, 121.9, 121.3, 118.6, 117.2, 111.5, 61.7, 55.6, 53.0, 50.7, 32.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 441.2173 C₂₈H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 441.2168

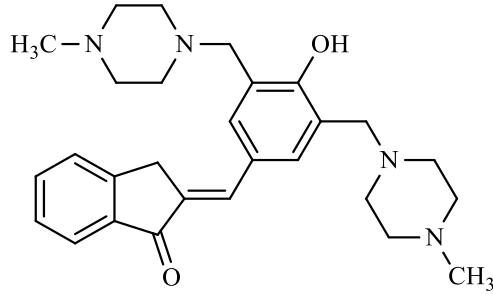
3.2.4. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (B1-B6)

2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (A) (21 mmol), paraformaldehit (84 mmol) ve uygun sekonder amin (84 mmol) bileşiğinin [*N*-Metil piperazin (B1), morfolin (B2), piperidin (B3), pirolidin (B4), dipropilamin (B5), dimetilamin (B6)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [15 dk (B1) 20 dk (B2, B3, B4), 25 dk (B5), 30 dk (B6)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddelerden B2-B6 sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] ile saflaştırıldı. B1 bileşiği katının etanolden kristallendirilmesi ile elde edildi.



Şekil 3.17. B Serisi Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.4.1. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (B1)



Şekil 3.18. Bileşik B1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 51.4. E.D.189-191°C. Koyu sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.43 (s, 2H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.70 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 2.51-2.36 (m, 16H, -CH₂ piperazin), 2.31 (s, 6H, N-CH₃)

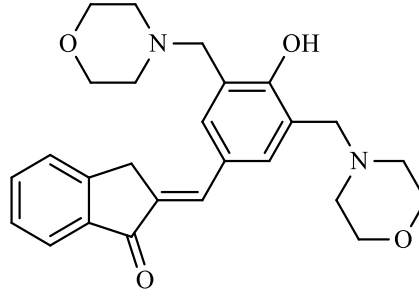
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.3, 158.4, 149.4, 138.4, 134.4, 134.2, 131.7, 131.6, 127.5, 126.2, 126.0, 124.2, 123.3, 58.67, 55.0, 52.8, 45.9, 32.6

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 461.2917 C₂₈H₃₇N₄O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 461.2912

3.2.4.2. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(morfolino-metil)-benziliden]-indan-1-on (B2)



Şekil 3.19. Bileşik B2'nin Genel Yapısı

Verim: % 8.5. E.D. 206-207°C. Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.57 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.45 (s, 2H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.78-3.76 (m, 8H, -O(CH₂)₂, morfolin), 3.70 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 2.58 (s, 8H, -N(CH₂)₂, morfolin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

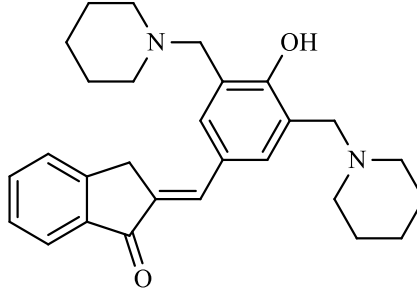
δ 194.3, 158.1, 149.4, 138.4, 134.3, 134.2, 131.9, 127.6, 126.4, 126.1, 124.3, 123.0, 66.9, 59.2, 53.3, 32.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 435.2284 C₂₆H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺, Bulunan: 435.2263

3.2.4.3. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(piperidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on

(B3)



Şekil 3.20. Bileşik B3'ün Genel Yapısı

Verim: % 43.5. Koyu sarı viskoz madde görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinil-H), 7.43 (s, 2H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.66 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 2.52 (s, 8H, -N(CH₂)₂, piperidine), 1.67-1.61 (m, 8H, (CH₂)₂, piperidine), 1.48 (s, 4H, -CH₂-, piperidin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

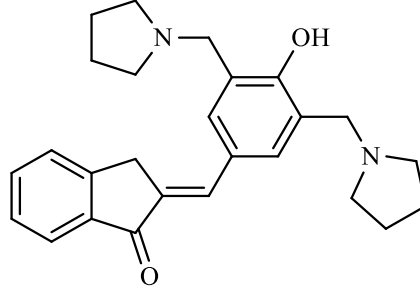
δ 194.4, 158.9, 149.5, 138.4, 134.7, 134.1, 131.5, 131.2, 127.4, 126.1, 125.8, 124.2, 123.5, 59.3, 54.2, 32.6, 25.8, 24.1

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 431.2699 C₂₈H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 431.2688

3.2.4.4. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(pirolidin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on

(B4)



Şekil 3.21. Bileşik B4'ün Genel Yapısı

Verim: % 39.2. Koyu sarı viskoz madde görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.87 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.60-7.52 (m, 4H, Ar-H, vinil-H), 7.39 (s, 2H, Ar-H), 3.98 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.78 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 2.62 (s, 8H, -N(CH₂)₂, pirolidin), 1.86-1.81 (m, 8H, -(CH₂)₂, pirolidin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

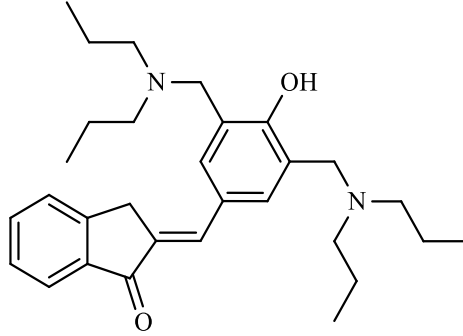
δ 194.5, 158.9, 149.7, 138.7, 134.9, 134.3, 131.5, 127.7, 126.3, 126.0, 124.7, 124.4, 56.7, 54.1, 32.7, 23.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 403.2386 C₂₆H₃₁N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 403.2389

3.2.4.5. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis(dipropilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on

(B5)



Şekil 3.22. Bileşik B5'in Genel Yapısı

Verim: % 2.5. E.D. 114-116°C. Turuncu renkli katı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.63-7.39 (m, 6H, Ar-H, vinyl-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.72 (s, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂), 2.50-2.46 (t, 8H, N(CH₂CH₂CH₃)₂, *J* = 7.5 Hz), 1.61-1.52 (m, 8H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 0.96-0.86 (t, 12H, N(CH₂CH₂CH₃)₂, *J* = 7.3 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

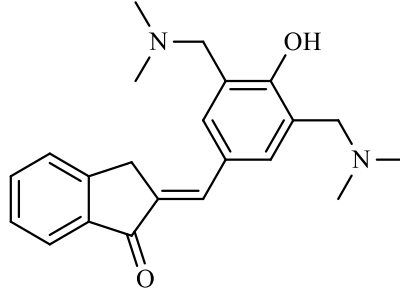
δ 194.7, 158.9, 149.8, 138.7, 135.2, 134.3, 131.4, 131.2, 127.7, 126.3, 126.1, 125.2, 124.4, 56.1, 55.2, 32.9, 20.2, 12.1

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 463.3325 C₃₀H₄₃N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 463.3320

3.2.4.6. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis-(dimetilamino-metil)-benziliden]-indan-1-on

(B6)



Şekil 3.23. Bileşik B6'nın Genel Yapısı

Verim: % 4.3. Koyu sarı viskoz madde görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.60-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.37 (s, 2H, Ar-H), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.60 (s, 4H, -CH₂N(CH₃)₂), 2.32 (s, 12H, N(CH₃)₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

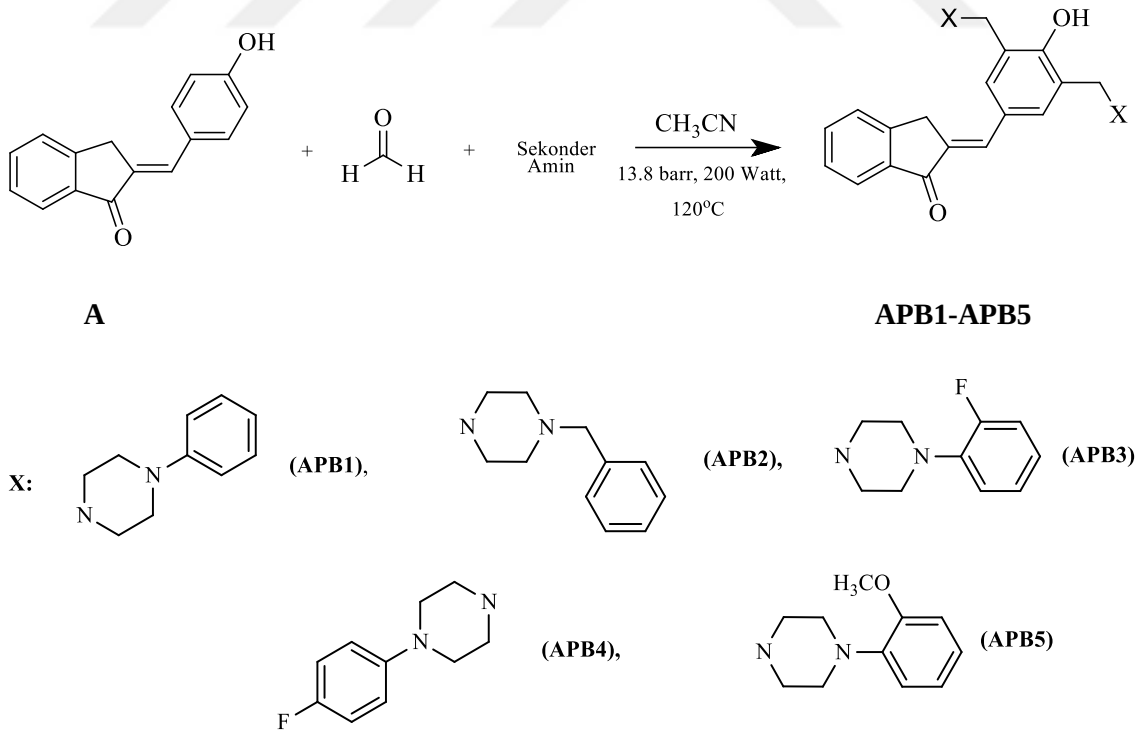
δ 194.3, 159.1, 149.4, 138.4, 134.4, 134.1, 131.9, 131.4, 127.5, 126.0, 125.9, 124.2, 124.0, 60.4, 44.9, 32.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 351.2073 C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 351.2065

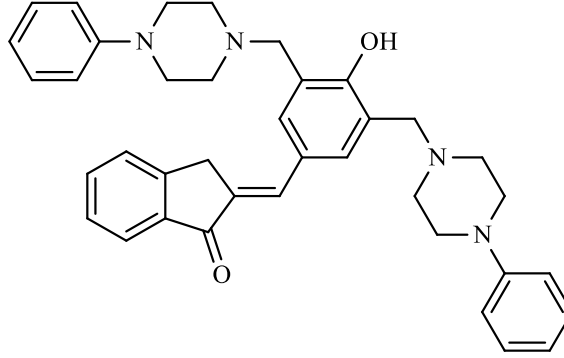
3.2.5. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (APB1-APB5)

2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (A) (21 mmol), paraformaldehit (84 mmol) ve uygun sekonder amin (84 mmol) bileşiğinin [*N*-fenil piperazin (APB1), *N*-benzil piperazin (APB2), 2-florofenil piperazin (APB3), 4-florofenil piperazin (APB4), 2-metoksifenil piperazin (APB5)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 bar basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [10 dk (APB1-APB5)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağmsı kalıntıdan APB1-APB5 bileşikleri sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] ile saflaştırılarak elde edildi.



Şekil 3.24. APB Serisi Piperazin Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.5.1. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB1)



Şekil 3.25. Bileşik APB1'in Genel Yapısı

Verim: % 13.8. ED:216-217°C . Krem rengi pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.63-7.42 (m, 6H, Ar-H, vinil-H), 7.29-7.25 (m, 4H, Ar-H), 6.95-6.85 (m, 6H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.78 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 3.27 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 2.77 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

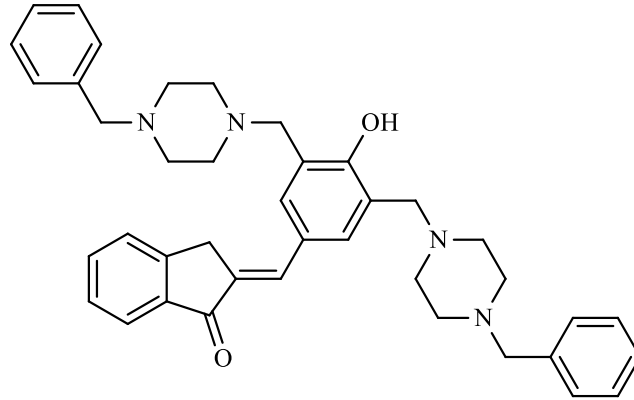
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 158.5, 151.3, 149.6, 138.6, 138.2, 134.5, 132.1, 131.9, 129.4, 127.8, 126.6, 126.3, 124.5, 123.5, 120.2, 116.5, 59.1, 53.1, 49.4, 32.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 293.1648 C₃₈H₄₂N₄O₂ [M+2H]²⁺, Bulunan: 293.1660

3.2.5.2. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-benzilpiperazin-1-il)metil)- benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB2)



Şekil 3.26. Bileşik APB2'nin Genel Yapısı

Verim: % 29.0. ED:179-182°C. Sarı renkli pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.60-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.42 (s, 2H, Ar-H), 7.40-7.23 (m, 11H, Ar-H), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.69 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 3.52 (s, 4H, CH₂-benzil), 2.60 (bs, 16H, CH₂-piperazin)

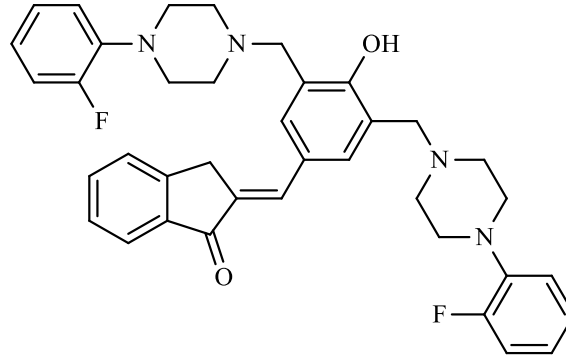
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 158.7, 149.7, 138.7, 138.2, 134.7, 134.4, 131.8, 131.7, 129.4, 128.5, 127.7, 127.3, 126.3, 126.2, 124.5, 123.6, 63.2, 58.9, 53.2, 53.1, 32.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 307.1805 C₄₀H₄₆N₄O₂ [M+2H]²⁺, Bulunan: 307.1793

3.2.5.3. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-(2-florofenil)piperazin-1-il)metil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB3)



Şekil 3.27. Bileşik APB3'ün Genel Yapısı

Verim: % 13.7. ED:213-216°C. Beyaz renkli pamuksu görünümde

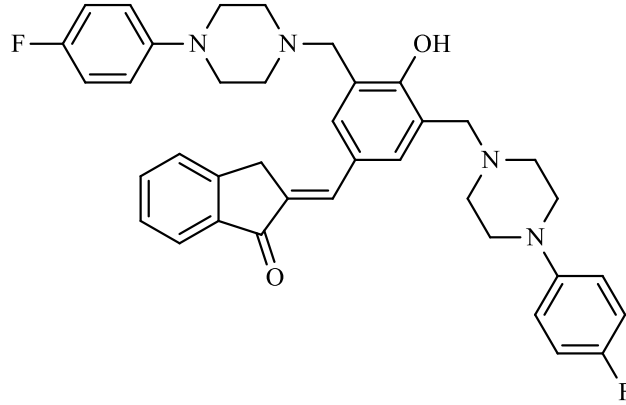
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.64-7.57 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.48 (s, 2H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.08-6.94 (m, 8H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.79 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 3.18 (s, 8H, CH₂-piperazin), 2.78 (s, 8H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 311.1554 C₃₈H₄₀N₄O₂F₂ [M+2H]²⁺, Bulunan: 311.1549

3.2.5.4. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-(4-florofenil)piperazin-1-il)metil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB4)



Şekil 3.28. Bileşik APB4'ün Genel Yapısı

Verim: % 6.0. ED:211-214°C. Sarı renkli pamuksu görünümde

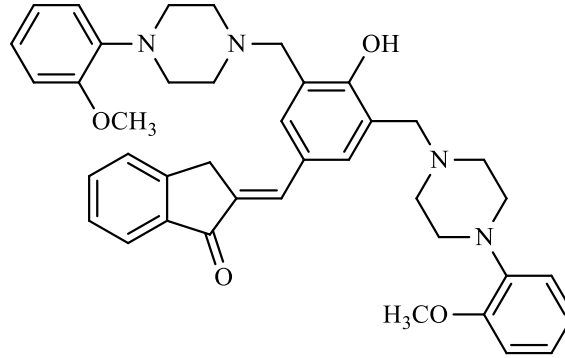
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.63-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.48 (s, 2H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.98-6.86 (m, 8H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.78 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 3.18 (s, 8H, CH₂-piperazin), 2.76 (s, 8H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 311.1554 C₃₈H₄₀N₄O₂F₂ [M+2H]²⁺, Bulunan: 311.1558

3.2.5.5. 2-[4-Hidroksi-3,5-bis((4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (APB5)



Şekil 3.29. Bileşik APB5'in Genel Yapısı

Verim: % 5.5. ED:210-213°C. Sarı renkli pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.64-7.56 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.48 (s, 2H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 6.4 Hz), 7.03-6.85 (m, 8H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.85 (s, 6H, 2x(OCH₃)), 3.80 (s, 4H, Ar-CH₂N-), 3.16 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 2.81 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

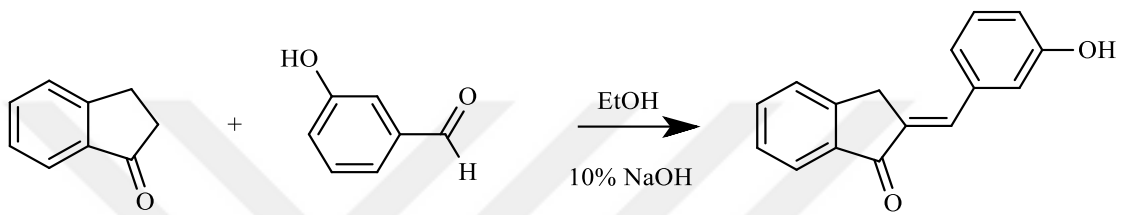
δ 194.6, 158.8, 152.5, 149.7, 141.3, 138.6, 134.7, 134.4, 132.2, 131.8, 127.8, 126.4, 126.3, 124.5, 123.5, 123.3, 121.2, 118.5, 111.4, 59.2, 55.6, 53.3, 50.8, 32.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 323.1754 C₄₀H₄₆N₄O₄ [M+2H]²⁺, Bulunan: 323.1745

3.2.6. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-2,3-dihidroinden-1-on Bileşiğinin Sentezi (C)

1-İndanon (20 mmol) ve 3-hidroksi benzaldehit'in (20 mmol)'in etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl_3 :MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.



Şekil 3.30. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-2,3-dihidroinden-1-on bileşiğinin sentezi

Verim: % 62. E.D. 199-203 °C. Lit. E.D. 264.8-265.4°C ¹¹⁰. Krem rengi toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

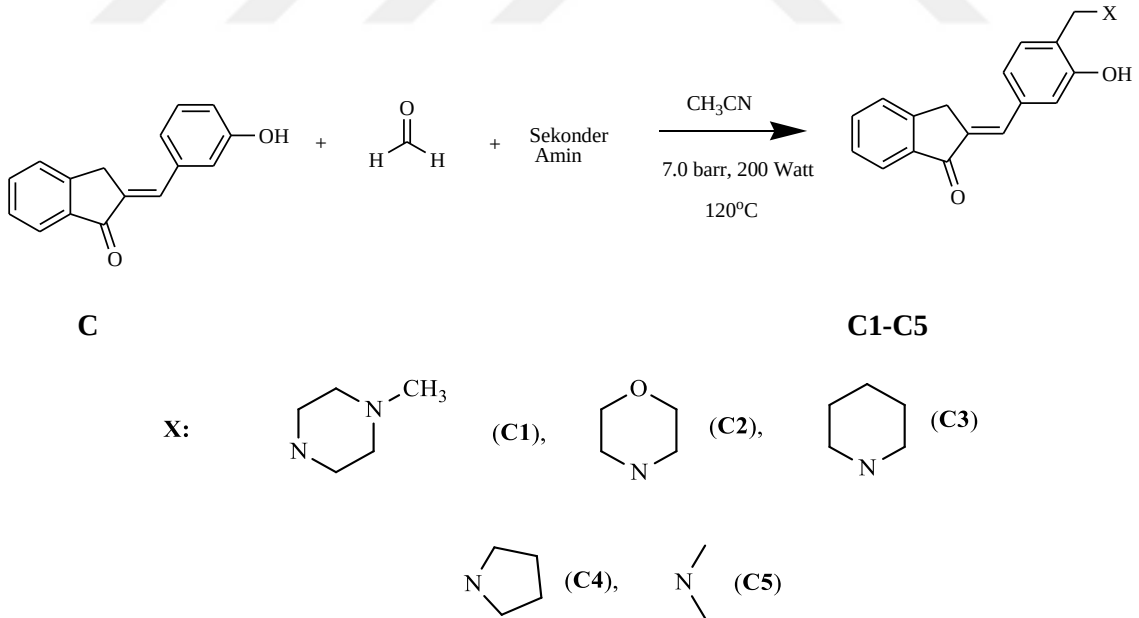
δ 9.66 (s, 1H, 3-OH), 7.77 (d, 1H, Ar-H, *J* =7.7 Hz), 7.72-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (t, 1H, Ar-H, *J*=7.8 Hz), 7.21-7.16 (m, 2H, Ar-H), 6.86-6.84 (m, 1H, Ar-H), 4.08 (s, 2H, 3-CH₂, indanon)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 194.0, 158.4, 150.7, 137.9, 136.7, 135.6, 135.5, 133.7, 130.7, 128.4, 127.4, 124.3, 122.7, 117.8, 117.6, 32.6

3.2.7. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan türevlenen Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (C1-C5)

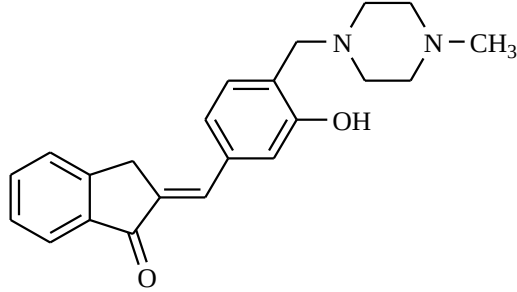
2-(3-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (C) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-metil piperazin (C1), morfolin (C2), piperidin (C3), pirolidin (C4), dimetilamin (C5)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [7.0 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [5 dk (C1, C3), 10 dk (C2, C4, C5)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddeler C1-C5 sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH (98:2)] ile saflaştırıldı. Daha sonra uygun çözücü ve/veya çözücü karışımından bileşikler (C1-C5) kritallendirilerek elde edildi.



Şekil 3.31. C Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.7.1. 2-[3-Hidroksi-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on

(C1)



Şekil 3.32. Bileşik C1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 54.8. E.D. 175-178

°C. Krem kristal görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.14 (s, 1H, vinil-H), 7.08-7.03 (m, 2H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.74 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.56-2.22 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 2.15 (s, 3H, - N-CH₃)

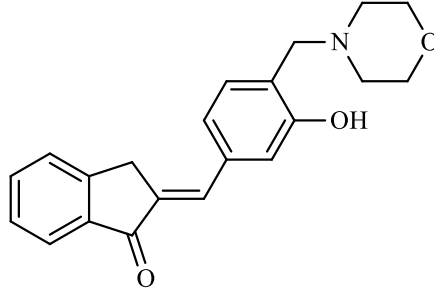
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 158.2, 149.9, 138.3, 136.2, 134.8, 134.0, 129.3, 127.8, 126.4, 124.6, 123.4, 122.8, 117.6, 61.4, 55.1, 52.8, 46.1, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 349.1911 C₂₂H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 349.1909

3.2.7.2. 2-[3-Hidroksi-4-(morfolino-metil)benziliden]-indan-1-on (C2)



Şekil 3.33. Bileşik C2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 8.0. E.D. 165-167 °C. Beyaz renkli pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.63-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.44-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, vinil-H), 7.11-7.05 (m, 2H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.77-3.70 (m, 6H, -O(CH₂)₂, morfolin, Ar-CH₂N-), 2.59 (bs, 4H, -N(CH₂)₂, morfolin)

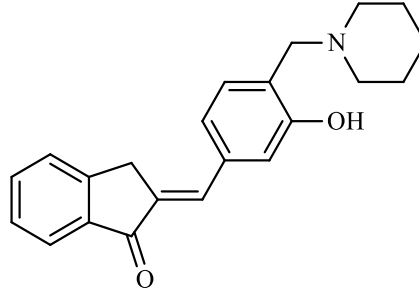
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 158.0, 149.9, 138.3, 136.5, 134.9, 134.8, 133.9, 129.5, 127.9, 126.4, 124.6, 122.9, 122.8, 117.6, 66.9, 61.9, 53.2, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 336.1589 C₂₁H₂₂NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 336.1594

3.2.7.3. 2-[3-Hidroksi-4-(piperidin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (C3)



Şekil 3.34. Bileşik C3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 5.7. E.D. 148-151 °C. °C. Krem renkli pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.15 (s, 1H, vinyl-H), 7.08-7.02 (m, 2H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.71 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 1.65 (bs, 10H, CH₂-piperidin)

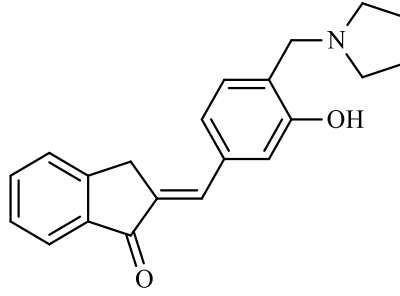
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 158.6, 149.9, 138.3, 135.9, 134.7, 134.6, 134.2, 129.1, 127.8, 126.4, 124.6, 124.0, 122.7, 117.4, 62.2, 54.2, 32.8, 26.0, 24.1

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 334.1802 C₂₂H₂₄NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 334.1809

3.2.7.4. 2-[3-Hidroksi-4(pirolidin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (C4)



Şekil 3.35. Bileşik C4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 6.8. E.D. 124-126 °C. Krem renkli pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.16 (s, 1H, vinyl-H), 7.09-7.03 (m, 2H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.65 (bs, 4H, -N(CH₂)₂, pirolidin), 1.88-1.85 (m, 4H, -(CH₂)₂, pirolidin)

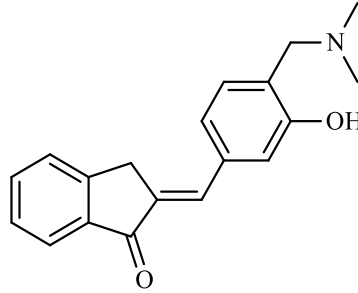
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.7, 158.6, 149.9, 138.3, 135.9, 134.7, 134.6, 134.2, 128.5, 127.8, 126, 4, 124.8, 124.6, 122.7, 117.4, 58.9, 53.8, 32.7, 23.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 320.1645 C₂₁H₂₂NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 320.1634

3.2.7.5. 2-[3-Hidroksi -4-((dimetilamino)metil)benziliden]-indan-1-on (C5)



Şekil 3.36. Bileşik C5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 16.1. E.D. 156-158°C. Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62 -7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.16 (s, 1H, vinil-H), 7.08-7.01 (m, 2H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.68 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.34 (s, 6H, -N(CH₃)₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

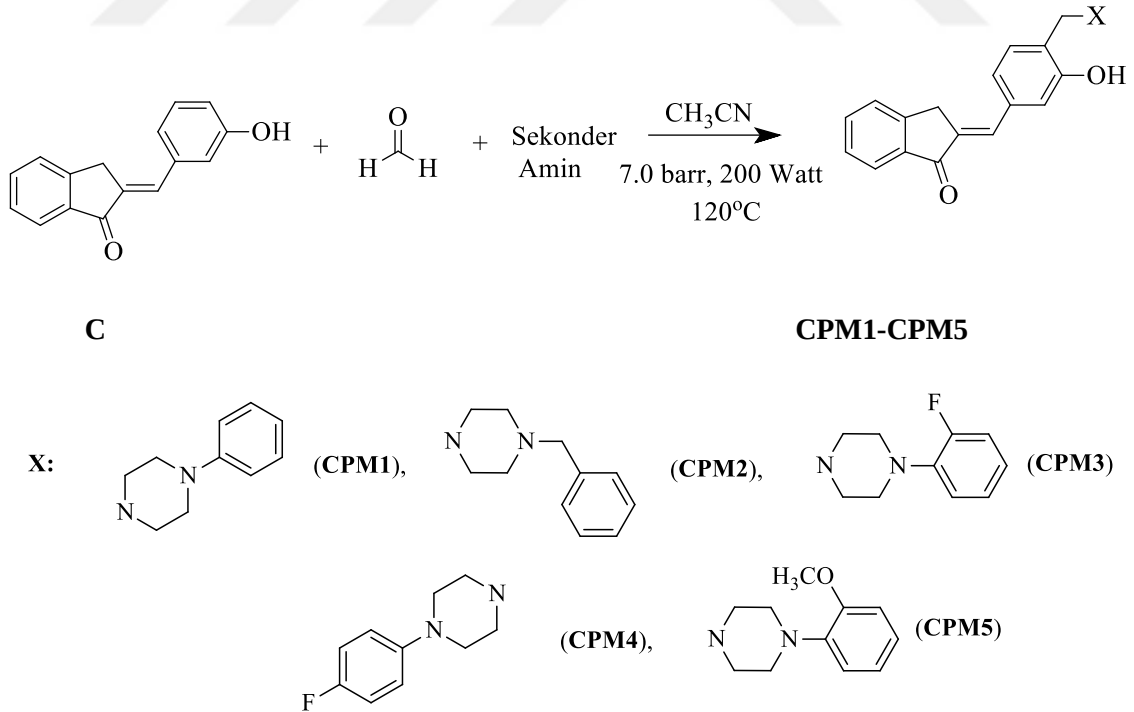
δ 194.7, 158.6, 149.9, 138.3, 136.1, 134.8, 134.7, 134.2, 128.9, 127.8, 126.4, 124.6, 124.2, 122.8, 117.5, 62.9, 44.8, 32.8

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 294.1489 C₁₉H₂₀NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 294.1477

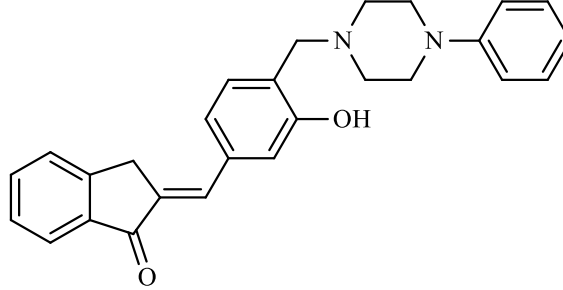
3.2.8. 2-(3-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (CPM1-CPM5)

2-(3-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (C) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-fenilpiperazin (CPM1), *N*-benzilpiperazin (CPM2), 2-florofenil piperazin (CPM3), 4-florofenil piperazin (CPM4), 2-metoksifenil piperazin (CPM5)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [7.0 barr basınç, 200 Watt, 120°C, 10 dk] ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddeler sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH (98:2)] ile saflaştırıldıktan sonra uygun çözücü ve/veya çözücü karışımından kritallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.37. CPM Serisi Piperazin Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

**3.2.8.1. 2-[3-Hidroksi-4-(4-fenil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on
(CPM1)**



Şekil 3.38. Bileşik CPM1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/metanol. Verim: % 2.5. E.D. 177-180 °C. Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.63 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.29-7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, vinyl-H), 6.94-6.87 (m, 4H, Ar-H), 4.06 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.82 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.27 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.76 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

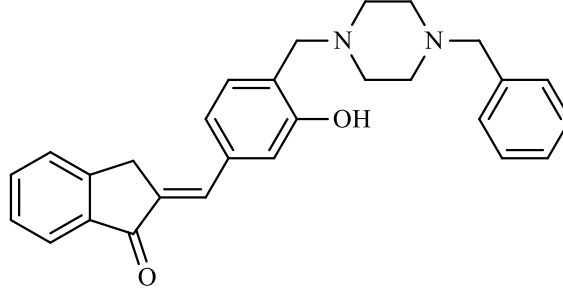
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 158.2, 151.1, 149.9, 136.4, 134.9, 134.8, 133.9, 129.45, 129.42, 127.9, 126.4, 124.6, 123.2, 122.9, 120.6, 117.6, 116.6, 61.5, 52.9, 49.4, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 411.2067 C₂₇H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 411.2057

**3.2.8.2. 2-[3-Hidroksi-4-(4-benzil-piperazin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on
(CPM2)**



Şekil 3.39. Bileşik CPM2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/metanol. Verim: % 5.6. E.D. 171-174 °C. Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60 -7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.34-7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, vinil-H), 7.07-7.03 (m, 3H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.75 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.53 (s, 2H, CH₂-benzil), 3.27 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

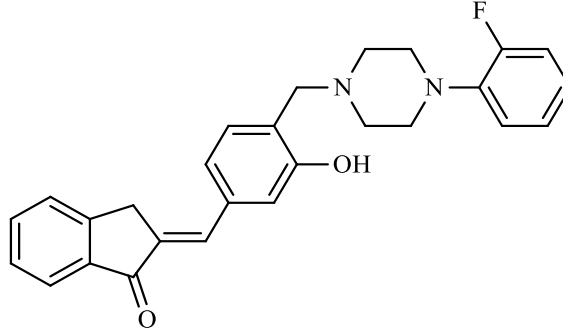
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 158.3, 149.9, 138.3, 137.9, 136.2, 134.7, 134.1, 129.4, 129.3, 128.5, 127.8, 127.4, 126.4, 124.6, 123.5, 122.8, 117.6, 63.0, 61.4, 53.0, 52.8, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 425.2224 C₂₈H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 425.2223

3.2.8.3. 2-[3-Hidroksi-4-(4-(2-florofenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (CPM3)



Şekil 3.40. Bileşik CPM3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/metanol. Verim: % 3.4. E.D. 195-197 °C. Sarı renkli toz görünümünde

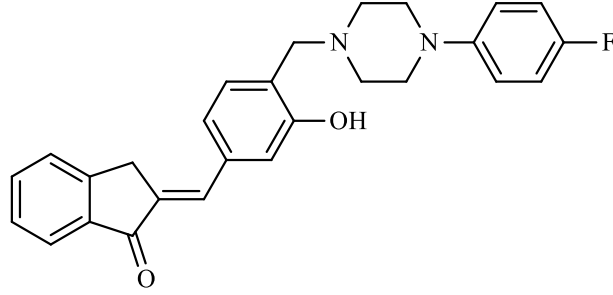
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.63 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.18 (s, 1H, vinyl-H), 7.12-6.93 (m, 6H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.83 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.18 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.79 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 429.1973 C₂₇H₂₆N₂O₂F [M+H]⁺, Bulunan: 429.1990

3.2.8.4. 2-[3-Hidroksi-4-(4-(4-florofenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (CPM4)



Şekil 3.41. Bileşik CPM4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Dietileter/metanol. Verim: % 7.2. E.D. 194-196 °C.

Sarı renkli toz görünümünde

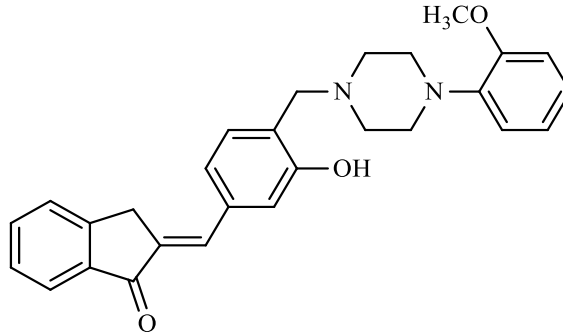
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.63 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.17 (s, 1H, vinil-H), 7.12-7.07 (m, 2H, Ar-H), 6.99-6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.89-6.86 (m, 2H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.82 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.18 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.76 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 429.1973 C₂₇H₂₆N₂O₂F [M+H]⁺, Bulunan: 429.1970

3.2.8.5. 2-[3-Hidroksi-4-(4-(2-metoksifenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden]-indan-1-on (CPM5)



Şekil 3.42. Bileşik CPM5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Dietileter/metanol. Verim: % 23.6. E.D. 198-200 °C.

Beyaz renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.16 (s, 1H, vinyl-H), 7.12-7.00 (m, 3H, Ar-H), 6.95-6.86 (m, 3H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 3.82 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.15 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.80 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.6, 158.3, 152.4, 149.9, 140.9, 138.3, 136.3, 134.8, 134.7, 134.1, 129.4, 127.8, 126.4, 124.6, 123.6, 123.4, 122.9, 121.3, 118.6, 117.6, 111.5, 61.6, 55.6, 53.1, 50.7, 32.7

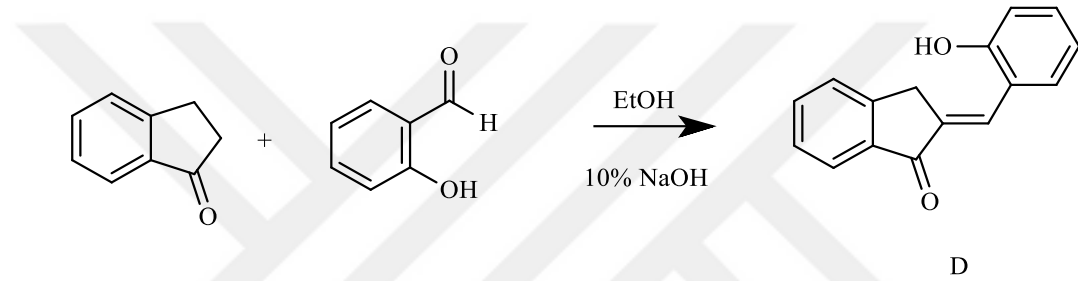
Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 441.2173 C₂₈H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 441.2

3.2.9. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on Bileşiğinin Genel Sentez

Yöntemi (D)

1-İndanon (20 mmol) ve 2-hidroksi benzaldehit'in (20 mmol) etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Karıştırma işlemi sonrasında reaksiyon içeriği 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.



Şekil 3.43. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on bileşiğinin sentezi

Verim: % 53.4 E.D. 221-223 °C. Lit. E.D. 203.4-204.9 °C ¹¹⁰. Beyaz toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 7.92 (s, 1H, vinil-H), 7.75 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz) 7.70-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.44 (t, 1H, Ar-H, *J* = 6.9 Hz), 7.25 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 6.94-6.88 (m, 2H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH₂, indanon)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

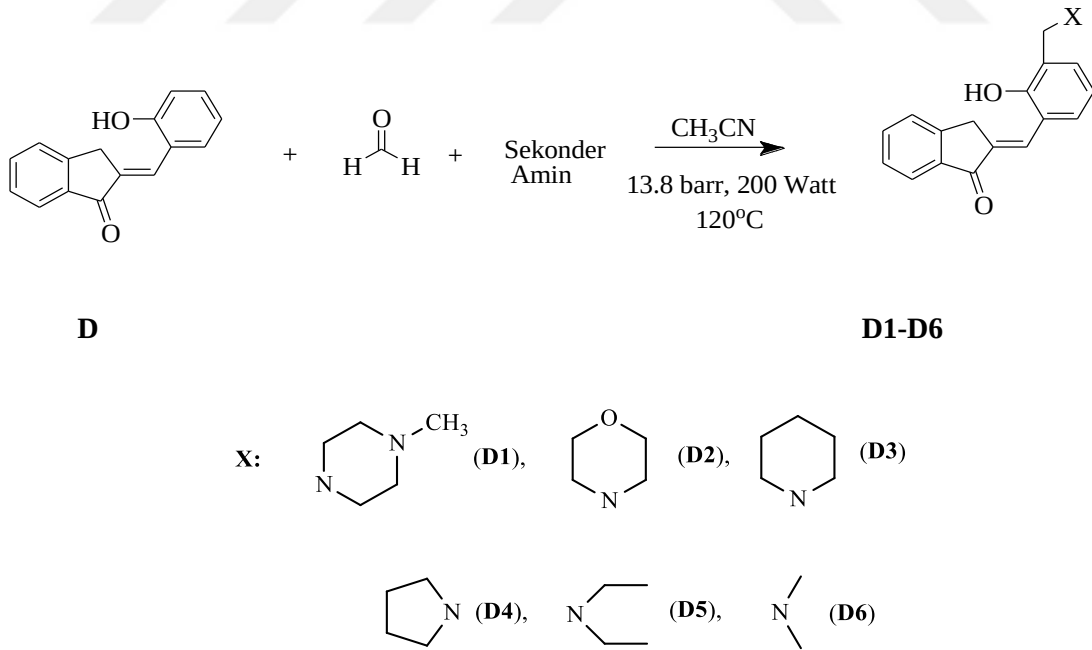
δ 194.2, 158.4, 150.7, 138.0, 135.4, 134.1, 132.2, 130.3, 128.3, 128.2, 127.4, 124.2, 122.4, 120.2, 116.6, 32.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 237.0916 C₁₆H₁₃O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 237.0924

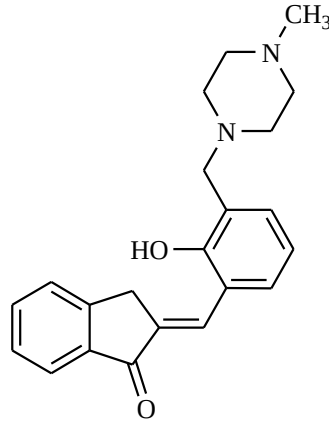
3.2.10. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (D1-D6)

2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (**D**) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-metil piperazin (**D1**), morfolin (**D2**), piperidin (**D3**), pirolidin (**D4**), dietilamine (**D5**), dimetilamine (**D6**)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [5 dk (**D1**, **D5**, **D6**), 10 dk (**D2**, **D3**, **D4**)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddeler (**D1-D6**) önce sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi $\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_3$ (98:2:5)] ile daha sonra da uygun bir çözücü ve/veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.44. D Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.10.1. 2-[2-Hidroksi-3-(4-metilpiperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D1)



Şekil 3.45. Bileşik D1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 30 E.D. 152-155 °C. Sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.92 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.59-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.03 (d, 1H, Ar-H, *J* = 6.6 Hz), 6.85 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.75 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.32 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 2.17 (s, 3H, N-CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

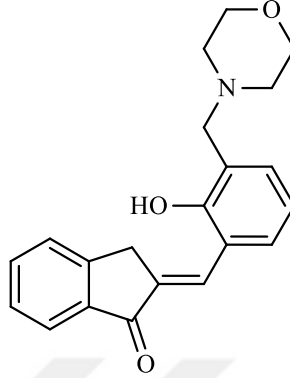
δ 194.2, 158.7, 149.9, 138.6, 134.4, 134.2, 130.5, 128.9, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 123.1, 121.9, 119.0, 61.5, 55.0, 52.6, 46.1, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 349.1916 C₂₂H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 349.1925

3.2.10.2. 2-[2-Hidroksi-3-(morfolinometil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on

(D2)



Şekil 3.46. Bileşik D2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/kloroform. Verim: % 15.4 E.D. 158-162 °C.

Sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.18 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.03 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 6.86 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.77 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.74 (bs, 4H, -O(CH₂)₂, morfolin), 2.59 (bs, 4H, -N(CH₂)₂, morfolin)

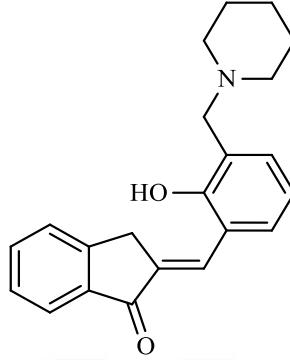
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 158.4, 149.9, 138.6, 134.5, 134.4, 130.6, 129.1, 128.7, 127.7, 126.3, 124.6, 123.2, 121.4, 119.2, 66.9, 61.9, 53.0, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 336.1600 C₂₁H₂₂NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 336.1588

3.2.10.3. 2-[2-Hidroksi-3-(piperidin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D3)



Şekil 3.47. Bileşik D3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 14.3 E.D. 155-157 °C.

Sarı pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.20 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.58-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.99 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.82 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.69 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 1.66-1.63 (m, 10H, -(CH₂)₂, piperidin)

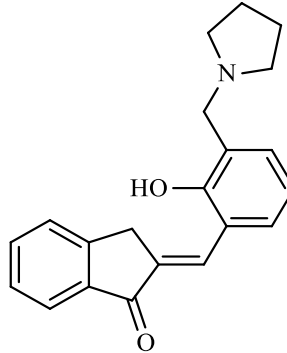
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 159.2, 149.9, 138.7, 134.4, 134.0, 130.3, 129.1, 128.7, 127.6, 126.3, 124.5, 123.0, 122.4, 118.7, 62.3, 54.0, 32.7, 25.9, 24.1

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 334.1807 C₂₂H₂₄NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 334.1818

3.2.10.4. 2-[2-Hidroksi-3-(pirolidin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D4)



Şekil 3.48. Bileşik D4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 12.5 E.D. 133-135 °C.

Turuncu pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.02 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.83 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.85 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.66 (bs, 4H, -N(CH₂)₂, pirolidin), 1.90-1.85 (m, 4H, -(CH₂)₂, pirolidin)

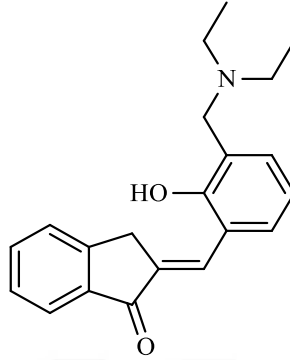
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 159.1, 149.9, 138.7, 134.4, 134.1, 129.7, 129.0, 128.7, 127.6, 126.3, 124.5, 123.2, 122.9, 118.7, 58.9, 53.6, 32.7, 23.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 320.1651 C₂₁H₂₂NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 320.1646

3.2.10.5. 2-[2-Hidroksi (3-(dietilaminometil)benziliden)]-2,3-dihidroinden-1-on (D5)



Şekil 3.49. Bileşik D5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan. Verim: % 17.6 E.D. 132-134 °C. Sarı pamuksu görünümde

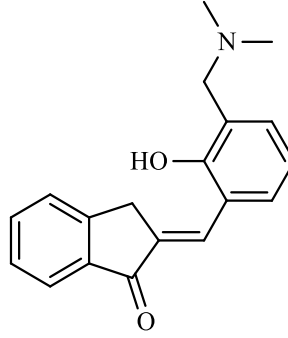
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.00 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.82 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.79 (s, 2H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.64 (q, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), *J* = 7.1 Hz), 1.12 (t, 6H, -N(CH₂CH₃)₂, *J* = 7.1 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 194.5, 159.5, 149.9, 138.7, 134.3, 134.0, 130.1, 129.1, 128.7, 127.6, 126.3, 124.5, 123.1, 122.8, 118.7, 57.0, 46.5, 32.7, 11.3

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 322.1807 C₂₁H₂₄NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 322.1808

3.2.10.6. 2-[2-Hidroksi (3-(dimetilamino)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (D6)



Şekil 3.50. Bileşik D6'nın Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 22.5 E.D. 164-167 °C.

Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.59-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.01 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.99-6.82 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.67 (s, 2H, -CH₂N(CH₃)₂), 2.35 (s, 6H, -N(CH₃)₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

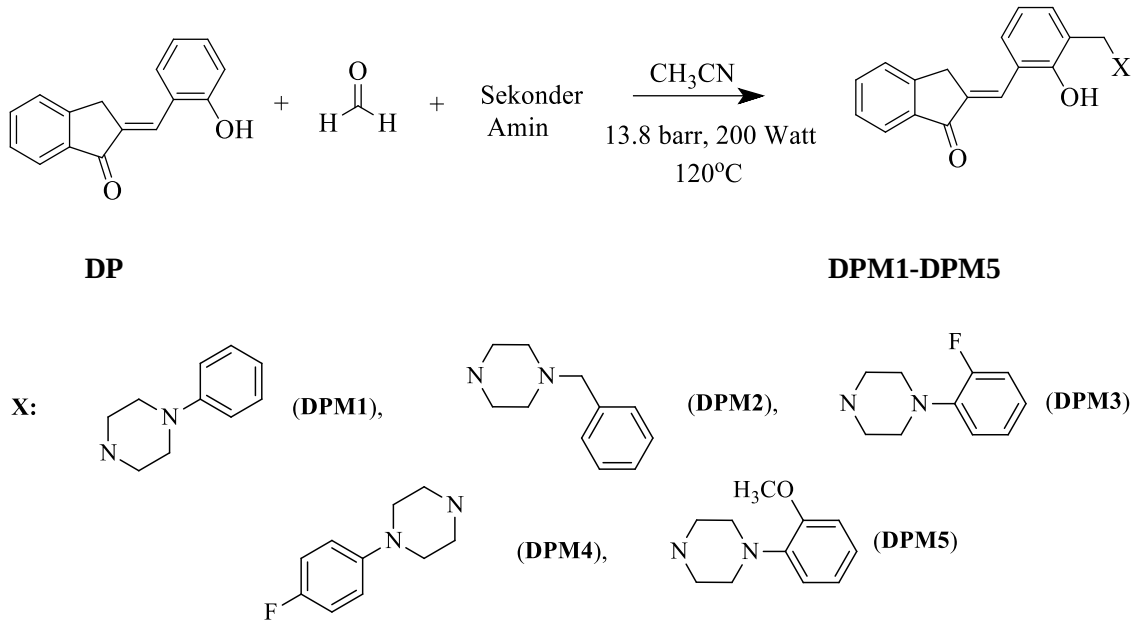
δ 194.5, 159.1, 149.9, 138.7, 134.4, 134.2, 130.1, 128.98, 128.94, 127.6, 126.3, 124.5, 123.1, 122.6, 118.8, 62.9, 44.6, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 294.1494 C₁₉H₂₀NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 294.1486

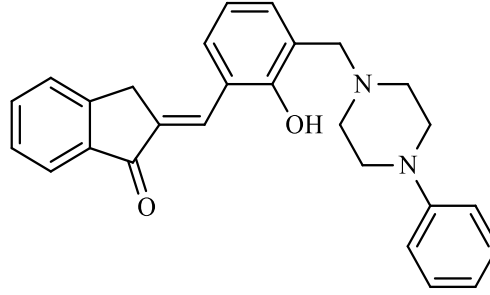
3.2.11. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (DPM1-DPM5)

2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (**DP**) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-fenil piperazin (**DPM1**), *N*-benzil piperazin (**DPM2**), 2-florofenil piperazin (**DPM3**), 4-florofenil piperazin (**DPM4**), 2-metoksifenil piperazin (**DPM5**)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [10 dk (**DPM1-DPM5**)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddeler (**DPM1-DPM5**) önce sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] ile daha sonra da uygun bir çözücü ve/veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.51. DPM Serisi Piperazin Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.11.1. 2-[2-Hidroksi-3-(4-fenilpiperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPM1)



Şekil 3.52. Bileşik DPM1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 48.6. E.D. 195-197 °C. Sarı renkli pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.27 (t, 2H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.06 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.94-6.86 (m, 4H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.80 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.27 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.77 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

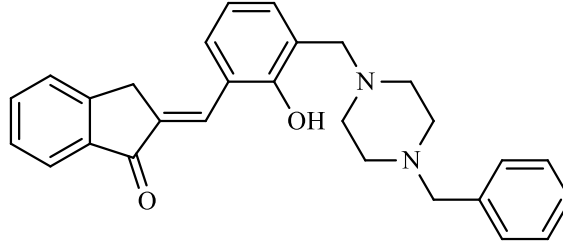
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.4, 158.5, 151.2, 149.9, 138.6, 134.4, 130.5, 129.4, 129.1, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 123.3, 121.7, 120.6, 119.2, 116.7, 61.6, 52.7, 49.4, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 411.2067 C₂₇H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 411.2071

3.2.11.2. 2-[2-Hidroksi-3-(4-benzilpiperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPM2)



Şekil 3.53. Bileşik DPM2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 42.7. E.D. 159-161 °C. Yeşil renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.31-7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.01 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 6.84 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.73 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.53 (s, 2H, CH₂-benzil), 2.58 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

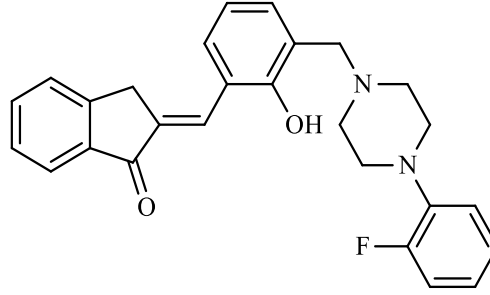
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 158.8, 149.9, 138.6, 137.0, 134.4, 134.2, 130.4, 129.4, 128.9, 128.8, 128.5, 127.7, 127.4, 126.3, 124.5, 123.1, 121.9, 118.9, 63.0, 61.5, 52.9, 52.7, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 425.2224 C₂₈H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 425.2232

3.2.11.3. 2-[2-Hidroksi-3-(4-(2-florofenil)piperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPM3)



Şekil 3.54. Bileşik DPM3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 61.1. E.D. 176-179 °C. Sarı renkli pamuksu görünümde

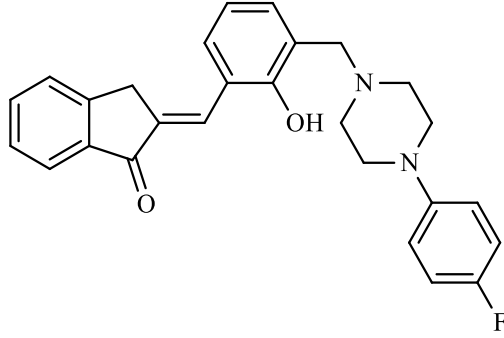
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.20 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.09-6.93 (m, 5H, Ar-H), 6.88 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.81 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.17 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.79 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 429.1973 C₂₇H₂₆N₂O₂F [M+H]⁺, Bulunan: 429.1973

3.2.11.4. 2-[2-Hidroksi-3-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPM4)



Şekil 3.55. Bileşik DPM4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 61. E.D. 210-213 °C. Sarı renkli toz görünümünde

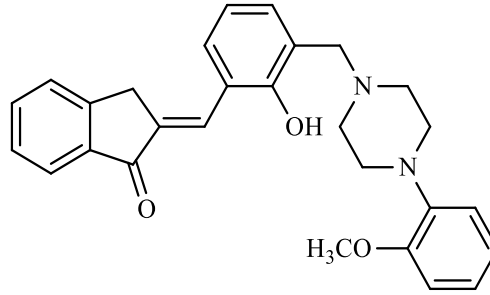
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.05 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 6.98-6.85 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.79 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.16 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.74 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 429.1973 C₂₇H₂₆N₂O₂F [M+H]⁺, Bulunan: 429.1968

3.2.11.5. 2-[2-Hidroksi-3-(4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPM5)



Şekil 3.56. Bileşik DPM5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 55.3. E.D. 185-187 °C. Krem renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.20 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.07-6.85 (m, 6H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 3.81 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.13 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.80 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

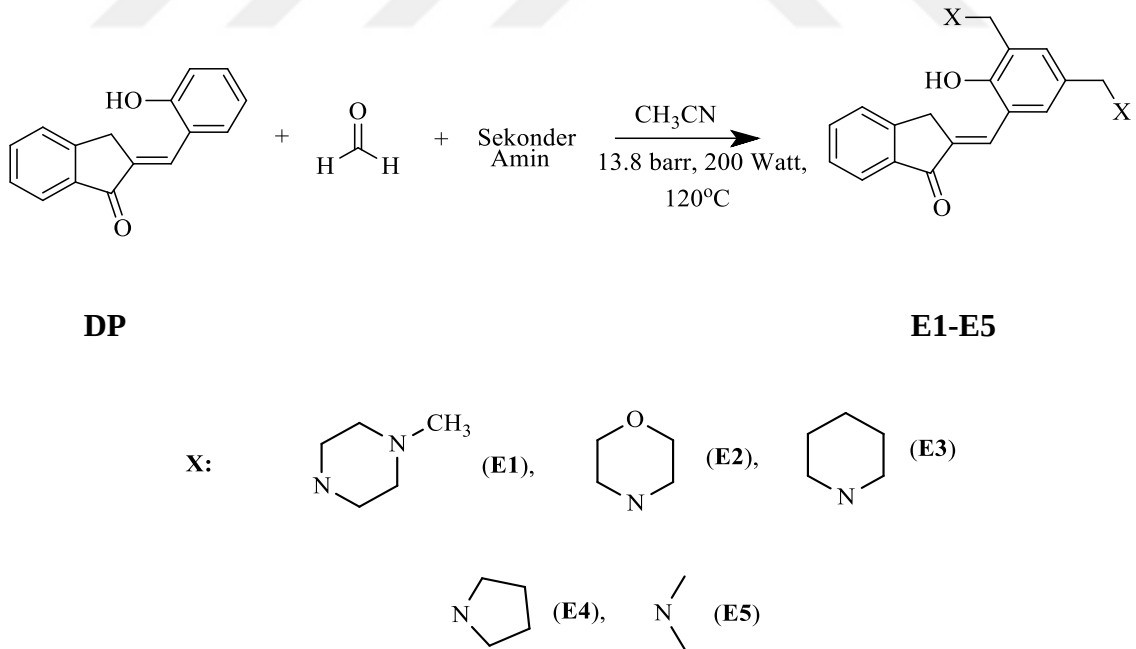
δ 194.4, 158.7, 152.4, 149.9, 140.9, 138.6, 134.4, 134.3, 130.5, 129.0, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 123.6, 123.2, 121.9, 121.3, 119.1, 118.7, 111.4, 61.7, 55.6, 52.9, 50.7, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 441.2173 C₂₈H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 441.2173

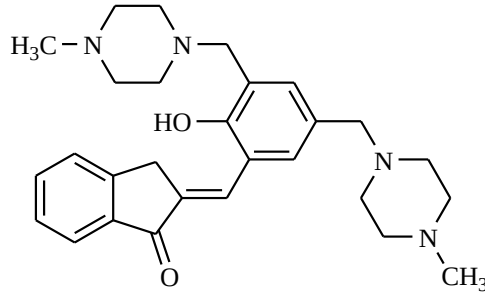
3.2.12. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (E1-E5)

2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (**DP**) (21 mmol), paraformaldehit (84 mmol) ve uygun sekonder amin (84 mmol) bileşiğinin [*N*-Metil piperazin (**E1**), morfolin (**E2**), piperidin (**E3**), pirolidin (**E4**), dimetilamine (**E5**)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [5 dk (**E5**, **E1**), 10 dk (**E2**, **E3**, **E4**)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddeler (**E1**-**E5**) önce sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] ile daha sonra da uygun bir çözücü ve/veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.57. E Serisi Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.12.1. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (E1)



Şekil 3.58. Bileşik E1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 8.2. E.D. 163-166 °C. Açık sarı pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17 (s, 1H, vinil-H), 7.92 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.74 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.47 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.33 (bs, 16H, CH₂-piperazin), 2.31 (s, 6H, -N-CH₃)

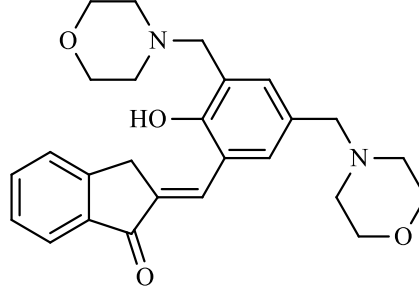
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.2, 157.7, 149.9, 138.7, 134.4, 134.2, 131.3, 129.6, 128.9, 128.5, 127.7, 126.3, 124.5, 122.7, 121.7, 62.7, 61.5, 55.4, 55.0, 53.3, 52.7, 46.3, 46.1, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 461.2917 C₂₈H₃₇N₄O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 461.2925

3.2.12.2. 2-[2-Hidroksi-3,5-(bis-morfolino-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (E2)



Şekil 3.59. Bileşik E2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/kloroform. Verim: % 15.2. E.D. 162-165 °C.

Sarı renkli pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.15 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.54-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.76-3.71 (m, 10H, -O(CH₂)₂, morfolin, Ar-CH₂N-), 3.45 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.59-2.46 (m, 8H, -N(CH₂)₂, morfolin)

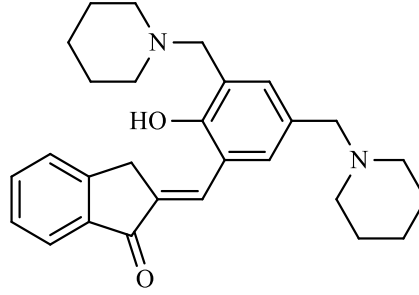
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.4, 157.5, 149.8, 138.6, 134.5, 134.4, 131.4, 129.8, 128.7, 128.3, 127.7, 126.3, 124.6, 122.9, 121.3, 67.3, 66.9, 63.2, 61.9, 53.8, 53.0, 32.6

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 435.2284 C₂₆H₃₁N₄O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 435.2293

3.2.12.3. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(piperidin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (E3)



Şekil 3.60. Bileşik E3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 39.5. E.D. 157-161 °C. Sarı renkli pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.18 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.58-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.67 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.41 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.39 (bs, 8H, -N(CH₂)₂, piperidin), 1.64-1.45 (m, 12H, -(CH₂)₃, piperidin)

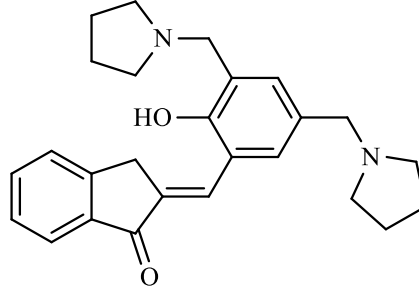
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 158.2, 149.9, 138.7, 134.3, 133.9, 131.3, 129.5, 129.3, 128.5, 127.6, 126.3, 124.5, 122.4, 122.1, 63.7, 62.3, 54.7, 54.0, 32.7, 26.2, 25.9, 24.7, 24.1

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 431.2699 C₂₈H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 431.2708

3.2.12.4. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(pirolidin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (E4)



Şekil 3.61. Bileşik E4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 47. E.D. 136-139 °C.

Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.58-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, Ar-H), 7.39 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.03 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.83 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.55 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.64-2.51 (m, 8H, -N(CH₂)₂, pirolidin), 1.87-1.78 (m, 8H, -(CH₂)₂, pirolidin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

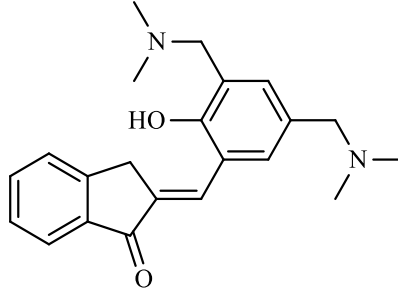
δ 194.4, 158.1, 149.9, 138.7, 134.3, 133.9, 130.5, 129.5, 129.2, 129.1, 127.6, 126.3, 124.5, 123.0, 122.4, 60.7, 58.9, 54.4, 53.6, 32.7, 23.9, 23.6

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 403.2386 C₂₆H₃₁N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan:

403.2386

3.2.12.5. 2-[2-hidroksi-3,5-bis((dimetilamino)metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (E5)



Şekil 3.62. Bileşik E5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 21. 6 E.D. 141-144 °C. Koyu sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.44-7.37 (m, 2H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.65 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.36 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.33 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 2.25 (s, 6H, -N(CH₃)₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

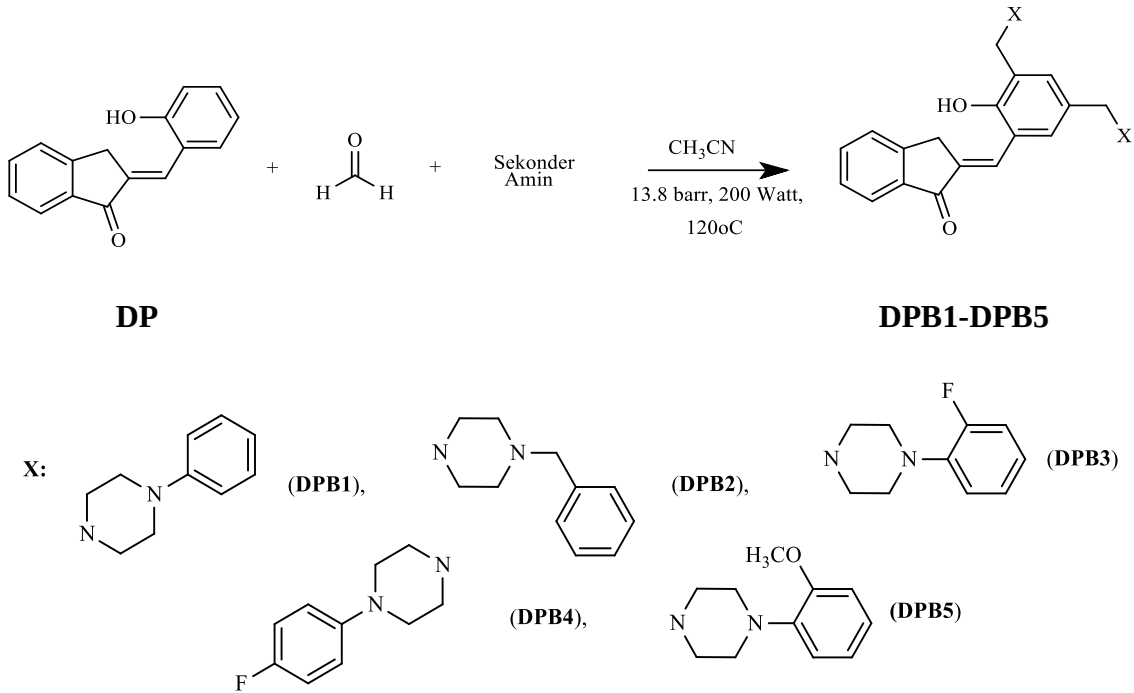
δ 194.4, 158.2, 149.9, 138.7, 134.4, 134.1, 131.0, 129.6, 129.1, 129.0, 127.6, 126.3, 124.5, 122.6, 118.8, 64.3, 62.9, 45.5, 44.6, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 351.2073 C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 351.2066

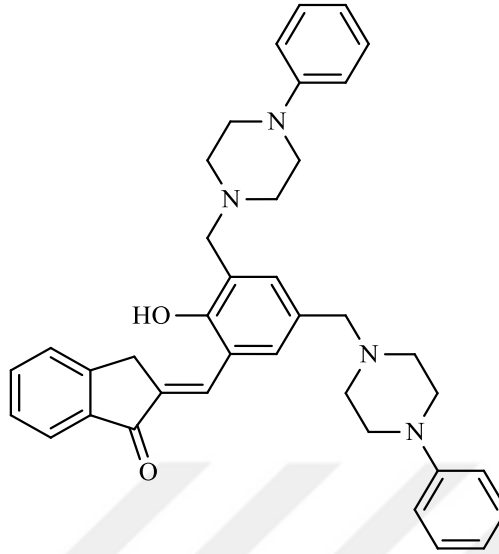
3.2.13. 2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen Piperazin Türevi Bis Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (DPB1-DPB5)

2-(2-Hidroksi-benziliden)-indan-1-on (**DP**) (21 mmol), paraformaldehit (84 mmol) ve uygun sekonder amin (84 mmol) bileşiğinin [*N*-fenil piperazin (**DPB1**), *N*-benzil piperazin (**DPB2**), 2-florofenil piperazin (**DPB3**), 4-florofenil piperazin (**DPB4**), 2-metoksifenil piperazin (**DPB5**)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [10 dk (**DPB1-DPB5**)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddeler (**DPB1-DPB5**) önce sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] ile daha sonra da uygun bir çözücü ve/veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.63. DPB Serisi Piperazin Bis Mannich Bazlarının Sentezi

3.2.13.1. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-fenilpiperazin-1-il-metil)benziliden]- 2,3-dihidroinden-1-on (DPB1)



Şekil 3.64. Bileşik DPB1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 13.5. E.D. 226-229 °C. Sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.18 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.59-7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 6.5 Hz), 7.29-7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.08 (s, 1H, Ar-H), 6.95-6.84 (m, 7H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.81 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.55 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.26-3.23 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 2.67-2.65 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

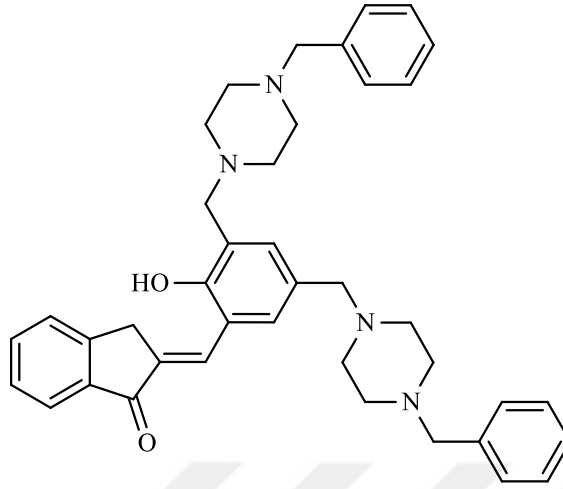
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.4, 157.7, 151.5, 151.1, 149.9, 138.6, 134.4, 134.4, 131.4, 129.8, 129.4, 129.3, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 122.9, 121.6, 120.6, 119.9, 116.7, 116.3, 62.8, 61.6, 53.3, 52.8, 49.4, 49.4, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 293.1648 C₃₈H₄₂N₄O₂ [M+2H]²⁺, Bulunan: 293.1644

3.2.13.2. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-benzilpiperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPB2)



Şekil 3.65. Bileşik DPB2'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan/diklorometan. Verim: % 4.6. E.D. 100-103 °C.

Sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.16 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J*=7.7 Hz), 7.59-7.48 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J*=7.1 Hz), 7.31-7.23 (m, 10H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, Ar-H), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.71 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.53 (s, 4H, CH₂-benzil), 3.46 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.50 (bs, 16H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

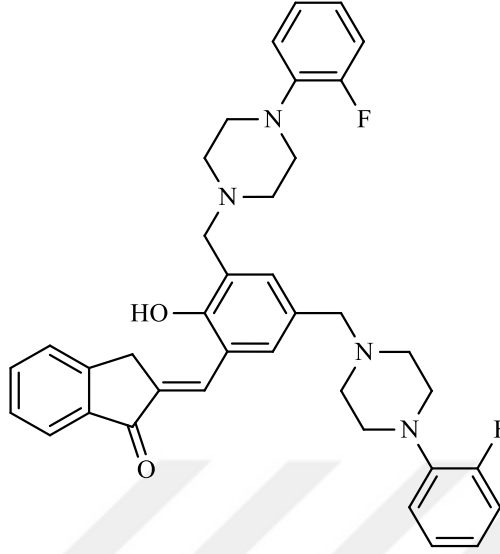
δ 194.4, 157.8 149.9, 138.7, 138.3, 138.1, 134.4, 134.2, 131.3, 129.6, 129.4, 129.3, 128.9, 128.5, 128.4, 127.6, 127.4, 127.3, 126.3, 124.5, 122.7, 121.7, 63.3, 63.0, 62.8, 61.5, 53.3, 53.2, 52.9, 52.7, 32.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 307.1805 C₄₀H₄₆N₄O₂ [M+2H]²⁺, Bulunan:

307.1799

3.2.13.3. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-(2-florofenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3 dihidroinden-1-on (DPB3)



Şekil 3.66. Bileşik DPB3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 8.8. E.D. 153-156 °C. Sarı toz görünümünde

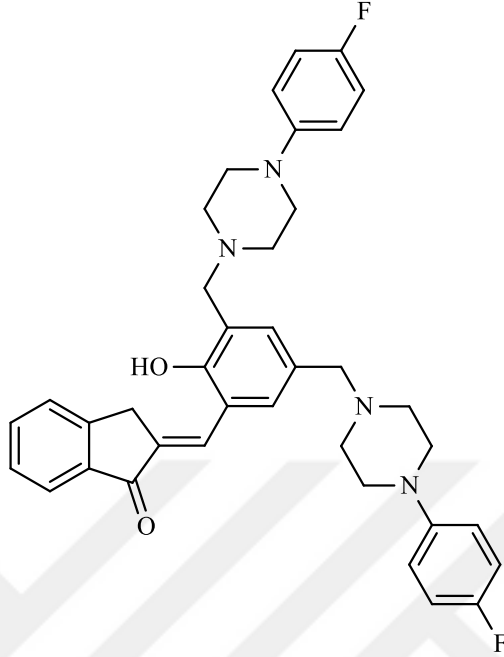
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.18 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.1 Hz), 7.09-6.92 (m, 9H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.82 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.55 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.15 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 3.05-2.68 (m, 8H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 311.1554 C₃₈H₄₀N₄O₂F₂ [M+2H]²⁺, Bulunan: 311.1560

3.2.13.4. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-(4-florofenil)-piperazin-1-il-metil)benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (DPB4)



Şekil 3.67. Bileşik DPB4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 16.8. E.D. 238-240 °C. Krem renkli pamuksu görünümünde

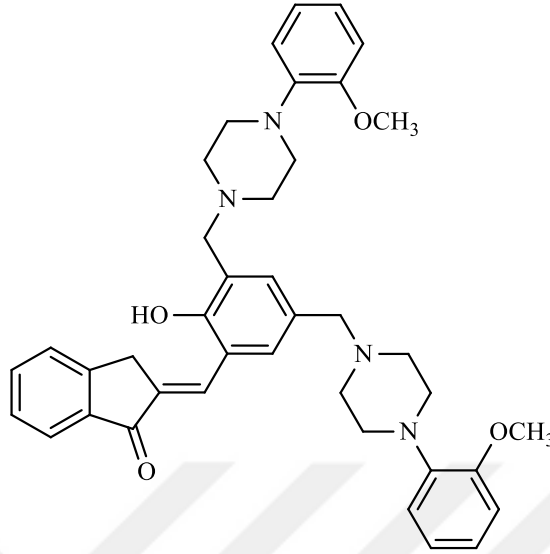
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.07-6.86 (m, 9H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.80 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.53 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.16-3.14 (m, 8H, CH₂-piperazin), 2.75-2.63 (m, 8H, CH₂-piperazin)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 311.1554 C₃₈H₄₀N₄O₂F₂ [M+2H]²⁺, Bulunan: 311.1543

3.2.13.5. 2-[2-Hidroksi-3,5-bis(4-(2-metoksi-fenil)-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-indan-1-on (DPB5)



Şekil 3.68. Bileşik DPB5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/diklorometan. Verim: % 20.6. E.D. 167-170 °C. Krem renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.59-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.09-6.85 (m, 9H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.86 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.81 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.58 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.14 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 2.72 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 194.4, 157.9, 152.5, 152.4, 149.9, 142.0, 140.9, 138.6, 134.4, 134.3, 131.5, 129.9, 128.9, 127.7, 126.3, 124.5, 123.6, 123.1, 122.8, 121.8, 121.3, 121.2, 118.7, 118.4, 111.4, 111.3, 62.9, 61.7, 55.6, 55.5, 53.5, 53.0, 50.8, 50.7, 32.7

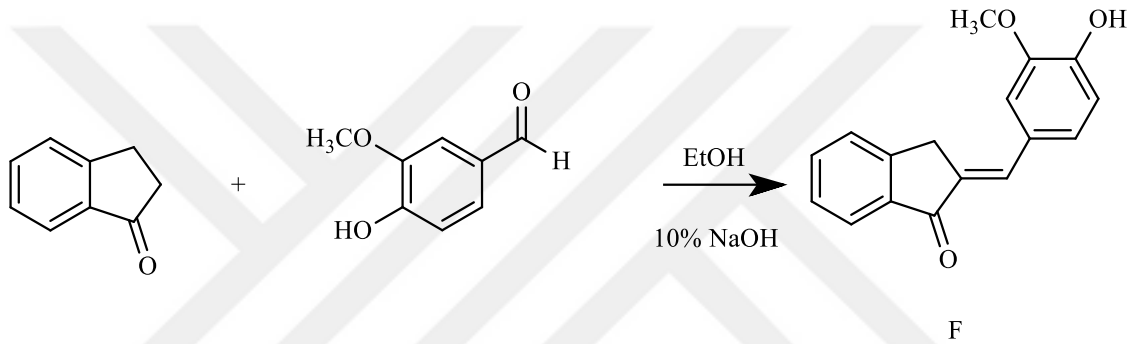
Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 323.1754 C₄₀H₄₆N₄O₄ [M+2H]²⁺, Bulunan: 323.1749

3.2.14. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on Bileşiğinin

Sentezi (F)

1-İndanon (20 mmol) ve 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit'in (20 mmol) etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl_3 :MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği 100 ml döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.



Şekil 3.69. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on bileşiğinin sentezi

Verim: % 44.7. E.D. 190-192 °C. Koyu yeşil toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, $J = 7.3$ Hz), 7.62-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, $J = 7.3$ Hz), 7.29 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.15 (d, 1H, Ar-H, $J = 1.8$ Hz), 7.01 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 4.01 (s, 2H, 3- CH_2 , indanon), 3.97 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 194.6, 149.6, 147.7, 146.9, 138.4, 134.6, 134.5, 132.6, 128.2, 127.9, 126.3, 125.1, 124.6, 115.2, 113.5, 56.2, 32.6

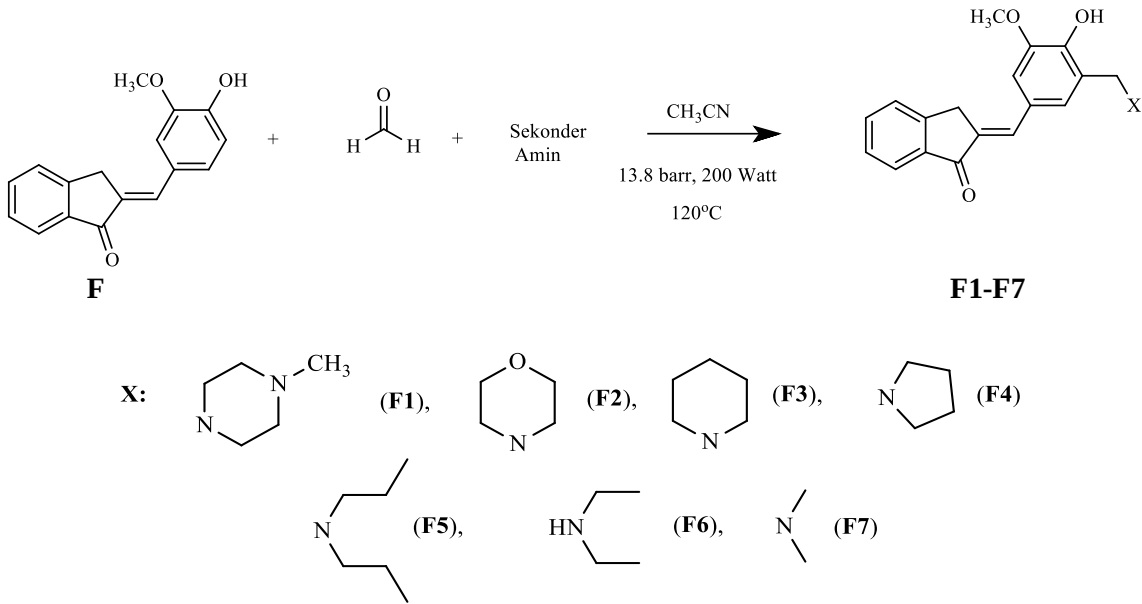
Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 267.1021 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, Bulunan: 267.1024

3.2.15. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-indan-1-on'dan Türevlenen

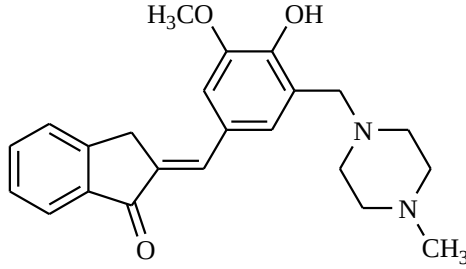
Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Yöntemi (F1-F7)

2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-indan-1-on (F) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-metil piperazin (F1), morfolin (F2), piperidin (F3), pirolidin (F4), dipropilamin (F5), dietilamine (F6), dimetilamine (F7)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [5 dk (F7, F6, F5, F3), 10 dk (F4, F2, F1)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen maddelerin yağimsı olanları (F4, F5, F6, F7) sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH:NH₃ (98:2:5)] ile daha sonra da uygun çözücü ve/veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, bazıları da kolon kromatografisine gerek olmadan (F1, F2, F3) uygun çözücü ve/veya çözücü karışımından kristallendirilerek elde edildi.



Şekil 3.70. F Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.15.1. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (F1)



Şekil 3.71. Bileşik F1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Metanol / hegzan, kloroform / hegzan. Verim: % 40.
E.D. 198-200 °C. Kahve renkli kristal görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.87 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.53 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.40 (bt, 1H, Ar-H, *J* = 7.1 Hz), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.11 (s, 1H, Ar-H), 3.98 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.94 (s, 3H, -OCH₃), 3.79 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.00-2.30 (m, 8H, CH₂-piperazin), 2.29 (s, 3H, -N-CH₃)

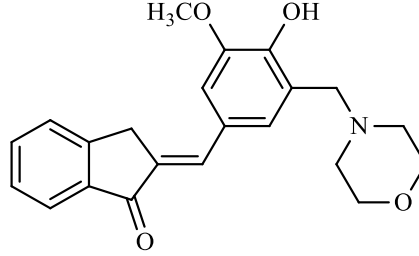
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.4, 149.8, 149.5, 148.4, 138.5, 134.6, 134.5, 132.0, 127.8, 126.7, 126.3, 124.5, 124.4, 121.7, 113.7, 61.3, 56.2, 55.0, 52.7, 46.1, 32.6

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 379.2022 C₂₃H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 379.2025

3.2.15.2. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-morfolino-metil-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (F2)



Şekil 3.72. Bileşik F2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Metanol/eter, etanol. Verim: % 27.7. E.D. 176-178 °C.

Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.43 (bt, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.6 Hz), 6.99 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.6 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanone), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.80 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.78-3.76 (m, 4H, -O(CH₂)₂, morfolin), 2.72-2.58 (m, 4H, -N(CH₂)₂, morfolin)

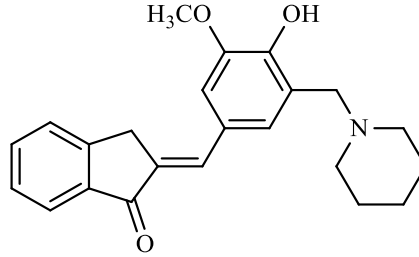
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.4, 149.5, 149.4, 148.4, 138.5, 134.52, 134.50, 132.2, 127.8, 126.9, 126.3, 124.7, 124.5, 121.3, 113.6, 66.9, 61.8, 56.2, 53.1, 32.6

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 366.1705 C₂₂H₂₄NO₄ [M+H]⁺, Bulunan: 366.1704

3.2.15.3. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-piperidin-1-il-metil-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (F3)



Şekil 3.73. Bileşik F3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Asetonitril. Verim: % 14.7. E.D. 145-147 °C. Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz); 7.62-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.8 Hz), 6.98 (bs, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.77 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.78-2.40 (m, 4H, -N(CH₂)₂, piperidin), 1.70-1.64 (m, 4H, -(CH₂)₂, piperidin), 1.60-1.40 (m, 2H, -(CH₂), piperidin)

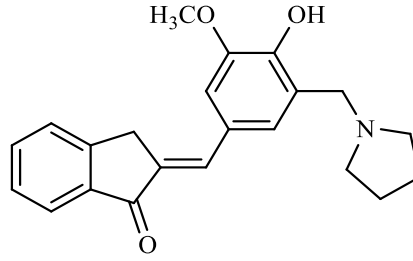
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 150.5, 149.6, 148.4, 138.6, 134.9, 134.4, 131.8, 127.8, 126.4, 126.3, 124.7, 124.5, 121.9, 113.4, 62.0, 56.3, 54.1, 32.7, 25.9, 24.0

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 364.1913 C₂₃H₂₆NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 364.1912

3.2.15.4. 2-[4-Hidroksi-3-metoksi-5-pirolidin-1-il-metil-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (F4)



Şekil 3.74. Bileşik F4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Kloroform/hegzan. Verim: % 37.4. E.D. 140-143 °C.
Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.62-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.41 (bt, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.4 Hz), 7.02 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.4 Hz), 4.02 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.94 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 2.71-2.61 (m, 4H, -N(CH₂)₂, pirolidin), 1.92-1.84 (m, 4H, -(CH₂)₂, pirolidin)

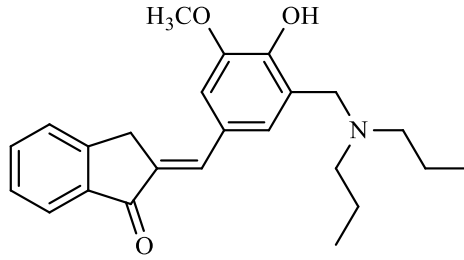
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 150.3, 149.6, 148.4, 138.6, 134.8, 134.4, 131.9, 127.8, 126.4, 126.3, 124.5, 124.2, 122.7, 113.5, 58.5, 56.3, 53.6, 32.7, 23.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 350.1756 C₂₂H₂₄NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 350.1750

3.2.15.5. 2-[4-Hidroksi-3-dipropilaminometil-5-metoksi-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (F5)



Şekil 3.75. Bileşik F5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Kloroform/hegzan. Verim: % 8.5. E.D. 111-114 °C.
Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.41 (bt, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.13 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.3 Hz), 6.96 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.3 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 3.84 (s, 2H, -CH₂N-(CH₂CH₂CH₃)₂), 2.54-2.50 (m, 4H, -N(CH₂CH₂CH₃)₂), 1.59 (sektet, 4H, -N(CH₂CH₂CH₃)₂), 0.91 (t, 6H, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, *J* = 7.3 Hz)

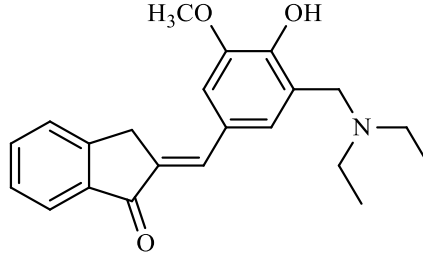
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.5, 150.6, 149.5, 148.4, 138.6, 134.9, 134.4, 131.7, 127.8, 126.3, 126.2, 124.6, 124.5, 122.6, 113.3, 58.3, 56.2, 55.7, 32.7, 19.6, 11.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 380.2226 C₂₄H₃₀NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 380.2222

3.2.15.6. 2-[4-Hidroksi-3-dietilaminometil-5-metoksi-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (F6)



Şekil 3.76. Bileşik F6'nın Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Hegzan. Verim: % 34.1 E.D. 120-122 °C. Koyu sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz) , 7.60-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.86 (s, 2H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.67 (q, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), *J* = 7.2 Hz), 1.15 (t, 6H, -N(CH₂CH₃)₂, *J* = 7.2 Hz)

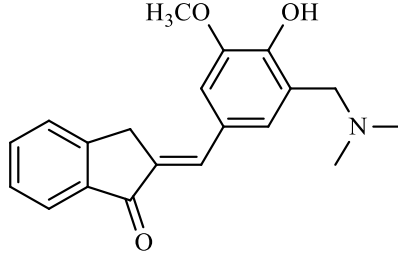
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.4, 150.8, 149.5, 148.5, 138.6, 134.9, 134.4, 131.7, 127.8, 126.3, 126.2, 124.6, 124.5, 122.4, 113.3, 57.1, 56.2, 46.6, 32.7, 11.4

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 352.1913 C₂₂H₂₆NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 352.1904

3.2.15.7. 2-[4-Hidroksi-3-dimetilaminometil-5-metoksi-benziliden]-2,3-dihidroinden-1-on (F7)



Şekil 3.77. Bileşik F7'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol/hegzan. Verim: % 23.3. E.D. 143-145 °C. Açık kahve renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinil-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.15 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.4 Hz), 6.97 (d, 1H, Ar-H, *J* = 1.4 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.74 (s, 2H, -CH₂N(CH₃)₂), 2.38 (s, 6H, -N(CH₃)₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 194.4, 150.3, 149.5, 148.4, 138.6, 134.8, 134.4, 131.9, 127.8, 126.5, 126.3, 124.53, 124.47, 122.4, 113.6, 62.8, 56.3, 44.6, 32.6

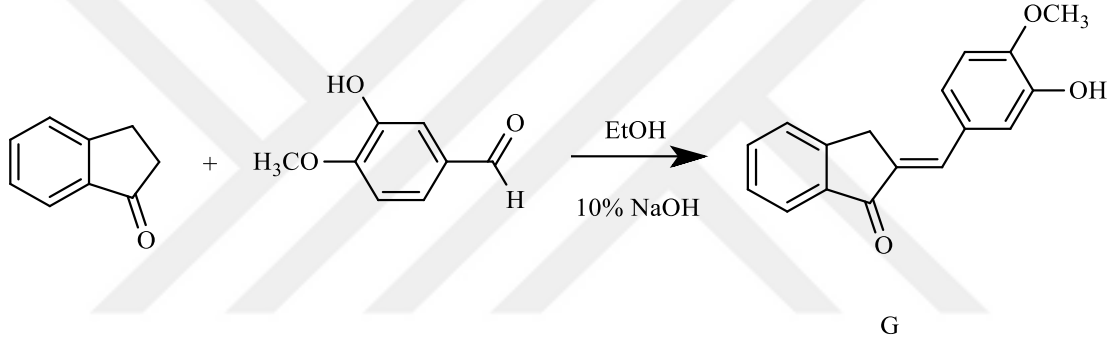
Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 324.1600 C₂₀H₂₂NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 324.1592

3.2.16. 2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on bileşiğinin sentezi (G)

1-İndanon (20 mmol) ve 3-hidroksi-4-metoksi benzaldehit'in (20 mmol) etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl_3 :MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon çözeltisi 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.

Verim: 60 %. E.D. 185-188 °C. Sarıl pulsu görünüm

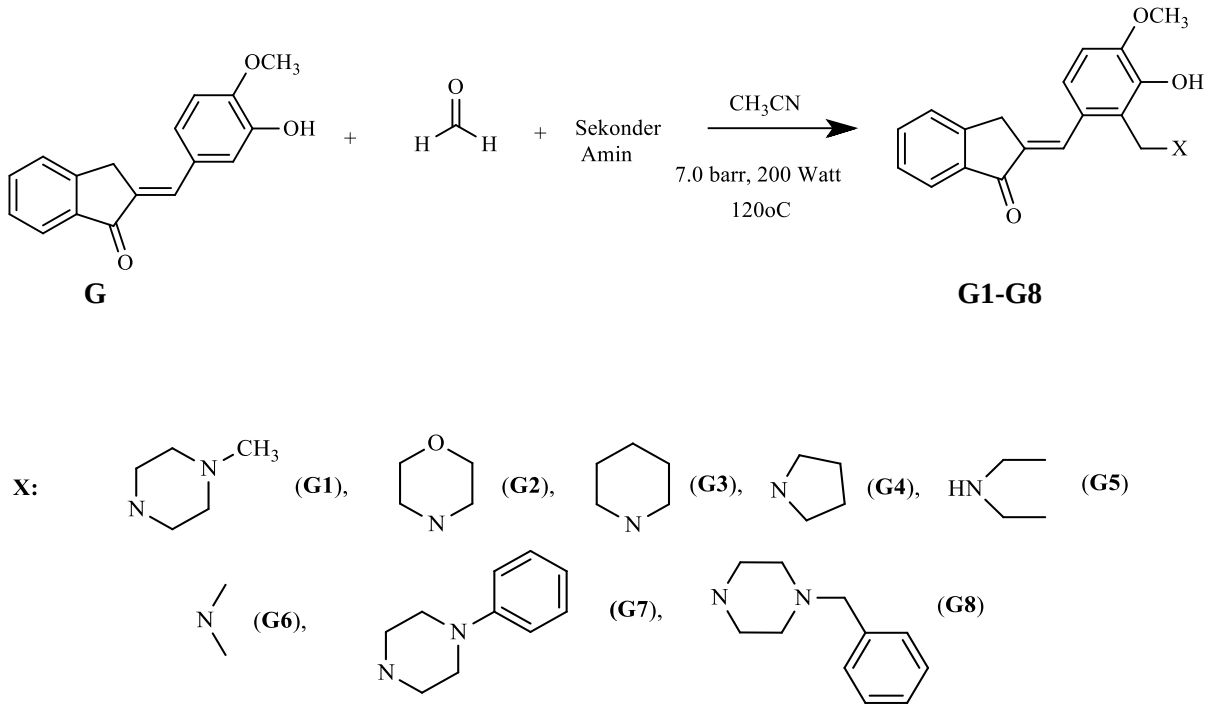


Şekil 3.78. 2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on Bileşiğinin Sentezi

3.2.17. 2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-indan-1-on'dan türevlenen mono

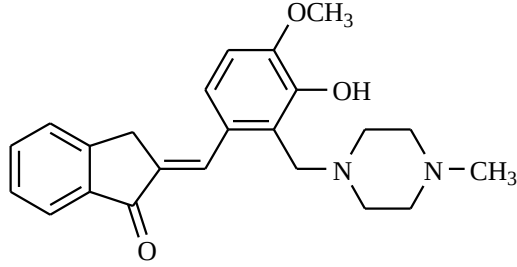
Mannich bazlarının genel sentez yöntemi (G1-G8)

2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)-indan-1-on (G) (21 mmol), paraformaldehit (25 mmol) ve uygun sekonder amin (21 mmol) bileşiğinin [*N*-metil piperazin (G1), morfolin (G2), piperidin (G3), pirolidin (G4), dietilamine (G5), dimetilamine (G6), *N*-fenil piperazin (G7), *N*-benzil piperazin (G8)] asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [7.0 bar basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [5 dk (G1, G3), 10 dk (G2, G4, G6, G7, G8)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve leke sayısında artış olduğundan reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen yağimsı maddeler (G1-G8) sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH (98:2)] ile daha sonra da kristalizasyon ile uygun bir çözücü ve/veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.79. G Serisi Mono Mannich Bazlarının Genel Sentez Şeması

3.2.17.1. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benziliden]-2,3 dihidroinden-1-on (G1)



Şekil 3.80. Bileşik G1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/metanol. Verim: % 21.1. E.D. 208-210 °C. Açık sarı pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.12 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 6.86 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.94 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.92 (s, 5H, -OCH₃, Ar-CH₂N-), 2.27 (bs, 8H, CH₂-piperazin), 2.16 (s, 3H, -N-CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

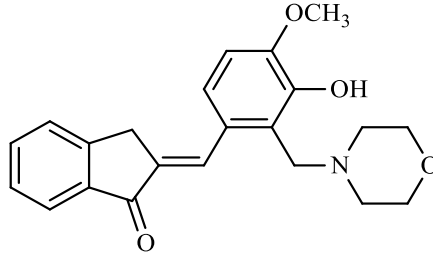
δ 194.3, 150.2, 149.4, 138.5, 135.2, 134.7, 131.1, 130.4, 127.8, 126.8, 126.3, 124.7, 121.2, 120.6, 110.4, 57.4, 56.1, 55.0, 52.6, 46.1, 32.4

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 379.2016 C₂₃H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 379.2010

3.2.17.2. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-morfolino-metil-benziliden]-2,3

dihidroinden-1-on (G2)



Şekil 3.81. Bileşik G2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/metanol. Verim: % 13.7. E.D. 143-145

°C. Açık sarı pamuksu görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.51 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.15 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 6.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.95 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 3.92 (s, 2H, Ar-CH₂N-), 3.76 (bs, 4H, -O(CH₂)₂, morfolin), 2.63 (bs, 4H, -N(CH₂)₂, morfolin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

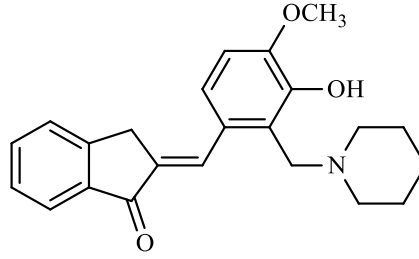
δ 194.2, 150.1, 149.4, 148.1, 138.4, 135.4, 134.7, 130.9, 127.9, 126.9, 126.3, 124.7, 120.8, 110.6, 106.8, 66.9, 57.7, 56.1, 52.9, 32.3

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 366.1700 C₂₂H₂₄NO₄ [M+H]⁺, Bulunan: 366.1688

3.2.17.3. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-piperidin-1-il-metil-benziliden]-2,3

dihidroinden-1-on (G3)



Şekil 3.82. Bileşik G3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/metanol. Verim: % 24.3. E.D. 136-138°C. Açık sarı toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 6.85 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.91 (s, 7H, 3-CH₂, indanon, -OCH₃, Ar-CH₂N-), 2.16 (bs, 4H, -N(CH₂)₂, piperidin), 1.65-1.63 (m, 4H, (CH₂)₂, piperidin), 1.49 (bs, 2H, -CH₂-piperidin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

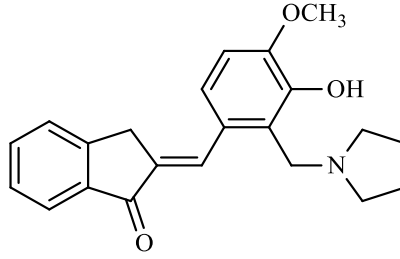
δ 194.3, 150.2, 149.5, 148.9, 138.5, 134.9, 134.7, 131.3, 127.8, 126.7, 126.3, 124.6, 121.7, 120.3, 110.2, 58.2, 56.0, 54.0, 32.4, 25.9, 24.0

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 364.1907 C₂₃H₂₆NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 364.1914

3.2.17.4. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-pirolidin-1-il-metil-benziliden]-2,3

dihidroinden-1-on (G4)



Şekil 3.83. Bileşik G4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Diizopropileter/aseton. Verim: % 26.6. E.D. 142-144 °C. Kahve renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.40 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 6.85 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 4.07 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.91 (s, 5H, -OCH₃, Ar-CH₂N-), 2.15 (bs, 4H, -N(CH₂)₂-pirolidin), 1.86-1.83 (m, 4H, (CH₂)₂-pirolidin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

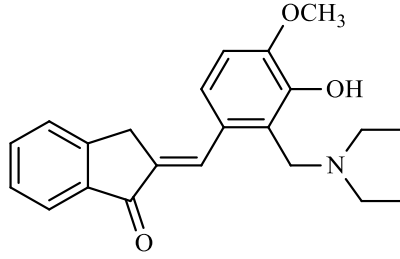
δ 194.3, 150.2, 149.4, 148.8, 138.5, 134.9, 134.6, 131.2, 127.8, 126.3, 126.2, 124.6, 122.6, 120.2, 110.2, 56.0, 54.9, 53.6, 32.4, 23.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 350.1751 C₂₂H₂₄NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 350.1741

3.2.17.5. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-dietilaminometil-benziliden]-2,3

dihidroinden-1-on (G5)



Şekil 3.84. Bileşik G5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Dietileter/metanol. Verim: % 28.5. E.D. 122-124 °C.

Açık kahve renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.49 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.39 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.09 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 6.84 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.98 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.90 (s, 5H, -OCH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.63 (q, 4H, -N(CH₂CH₃)₂, *J* = 7.3 Hz), 1.12 (t, 6H, -N(CH₂CH₃)₂, *J* = 7.3 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

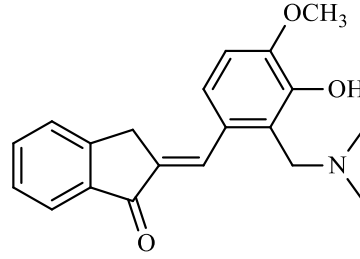
δ 194.3, 150.2, 149.5, 149.1, 138.5, 135.0, 134.6, 131.1, 127.8, 126.6, 126.3, 124.6, 122.1, 120.2, 110.2, 56.0, 53.4, 47.0, 32.4, 11.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 352.1907 C₂₂H₂₆NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 352.1916

3.2.17.6. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-dimetilaminometil-benziliden]-2,3

dihidroinden-1-on(G6)



Şekil 3.85. Bileşik G6'nın Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Dietileter/metanol. Verim: % 30.0. E.D. 134-136 °C.

Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.59 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.51 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.12 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 3.92 (s, 5H, 3-CH₂, indanon, -OCH₃) 3.88 (s, 2H, -CH₂N(CH₃), 2.37 (s, 6H, -N(CH₃)₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

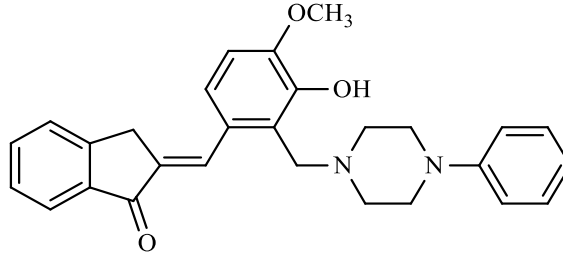
δ 194.3, 150.2, 149.5, 148.8, 138.5, 135.1, 134.7, 131.2, 127.8, 126.6, 126.3, 124.6, 122.1, 120.4, 110.5, 58.7, 56.1, 44.6, 32.4

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 324.1594 C₂₀H₂₂NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 324.1589

3.2.17.7. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-(4-fenil-piperazin-1-il-metil)benziliden]-

2,3 dihidroinden-1-on (G7)



Şekil 3.86. Bileşik G7'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Dietileter/metanol. Verim: % 16.0. E.D. 160-162 °C.

Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.83 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.52 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.28-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.16 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 6.92-6.86 (m, 4H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.93 (s, 5H, -OCH₃, Ar-CH₂N-), 3.25 (bs, 4H, CH₂-piperazin), 2.79 (bs, 4H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

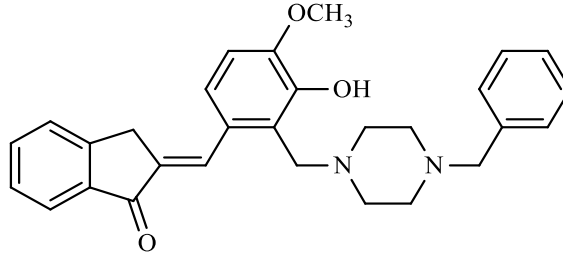
δ 194.2, 151.1, 150.1, 149.4, 148.3, 138.5, 135.4, 134.7, 131.0, 129.4, 127.8, 126.9, 126.3, 124.7, 121.2, 120.8, 120.5, 116.7, 110.5, 57.4, 56.1, 52.7, 49.4, 32.3

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 441.2173 C₂₈H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 441.2171

3.2.17.8. 2-[3-Hidroksi-4-metoksi-2-(4-benzil-piperazin-1-il-metil)

benziliden]-2,3 dihidroinden-1-on (G8)



Şekil 3.87. Bileşik G8'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Dietileter/metanol. Verim: % 42.3. E.D. 180-182 °C.

Sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.32-7.29 (m, 5H, Ar-H), 7.12 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 6.86 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 3.94 (s, 2H, 3-CH₂, indanon), 3.92 (s, 5H, -OCH₃, Ar-CH₂N-), 3.51 (s, 2H, CH₂-benzil), 2.65 (bs, 8H, CH₂-piperazin)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

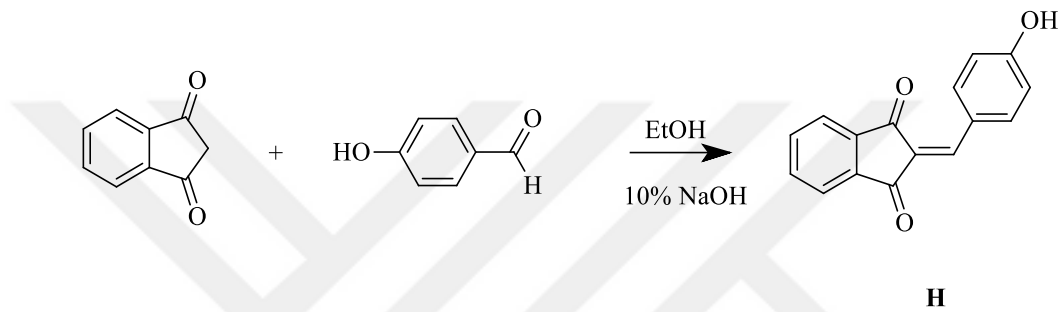
δ 194.3, 150.1, 149.4, 148.5, 138.5, 138.0, 135.2, 134.7, 131.1, 129.3, 128.5, 127.8, 127.4, 126.9, 126.3, 124.6, 121.4, 120.5, 110.4, 62.9, 57.4, 56.1, 52.9, 52.7, 32.3

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 455.2329 C₂₉H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 455.2328

3.2.18. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi (H)

1,3-İndandion (20 mmol) ve 4-hidroksi benzaldehit'in (20 mmol) etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl_3 :MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.



Şekil 3.88. 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi

Verim: % 43. E.D. 238-239°C. Literatür E.D. 233-234°C²³⁰. Sarı toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 8.52 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.91-7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, vinyl-H), 6.92 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

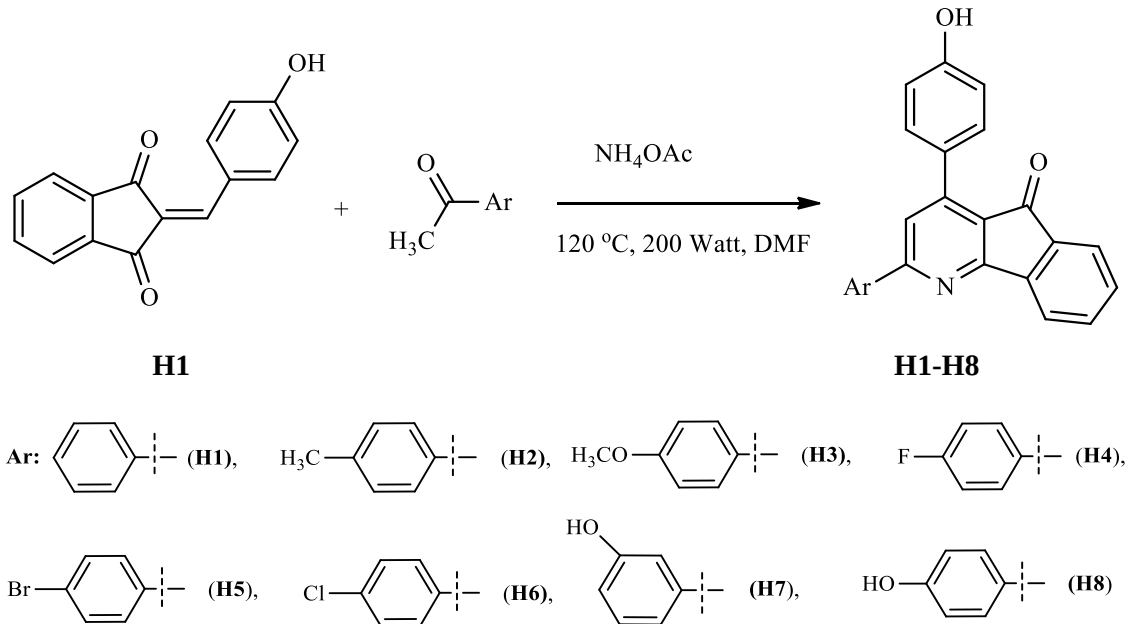
δ 190.7, 189.7, 164.1, 146.9, 142.3, 139.9, 138.3, 136.3, 136.1, 125.8, 125.3, 123.5, 123.4, 116.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 249.0552 C₁₆H₉O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 249.0546

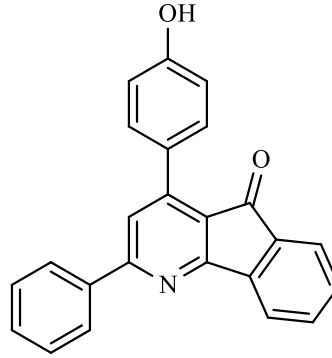
3.2.19. 4-Hidroksifenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi (H1-H8)

Reaksiyon balonu içine, 2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1,3-dion (1 mmol), sübstitüe asetofenon (1 mmol) [asetofenon (H1), 4-metilasetofenon (H2), 4-metoksiasetofenon (H3), 4-floroasetofenon (H4), 4-bromoasetofenon (H5), 4-kloroasetofenon (H6), 3-hidroksiasetofenon (H7), 4-hidroksiasetofenon (H8)] amonyum asetatın (2.5 mmol) dimetilformamit'teki (DMF, 10 mL) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [30 dk (H1, H5), 40 dk (H7, H8), 45 dk (H3, H4, H6), 60 dk (H2)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve reaksiyon içeriğinde bir değişiklik olmadığından, reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda ısısına kadar soğutuldu ve buzlu su içine döküldü. Katı halde çöken madde süzülerek ayrıldı, daha sonra tüm bileşikler (H1-H8) etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.89. 4-(4-Hidroksi-fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on Bileşiklerinin Sentezi

3.2.19.1. 4-(4-Hidroksifenil)-2-fenil-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H1)



Şekil 3.90. Bileşik H1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 6.1. E.D. 298-299°C. Kahverengi toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 10.02 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.25 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.1, 2.2 Hz), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.74 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.69-7.49 (m, 8H, Ar-H), 6.87 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz)

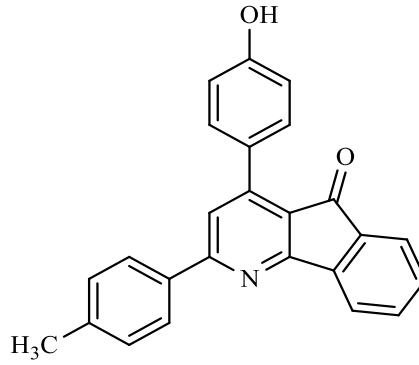
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 191.1, 166.4, 160.4, 159.8, 149.9, 142.7, 138.2, 135.9, 135.6, 132.1, 131.9, 130.9, 129.5, 128.0, 126.0, 124.1, 122.4, 121.2, 121.1, 115.6

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 350.1181 C₂₄H₁₆NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 350.1172

3.2.19.2. 4-(4-Hidroksifenil)-2-*p*-tolil-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H2)



Şekil 3.91. Bileşik H2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 8.7. E.D. 273-276°C. Açık kahve renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 9.95 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.18 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.72 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.69-7.62 (m, 5H, Ar-H), 7.33 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 6.86 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 2.36 (s, 3H, 2-fenil-CH₃-)

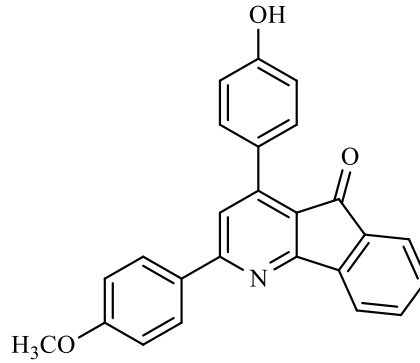
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 191.1, 166.4, 160.3, 159.8, 149.8, 142.8, 140.8, 135.9, 135.6, 135.5, 132.0, 131.9, 130.2, 127.9, 126.1, 124.1, 122.2, 121.1, 120.7, 115.5, 21.7

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 362.1181 C₂₅H₁₆NO₂ [M-H]⁻, Bulunan: 362.1176

3.2.19.3. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H3)



Şekil 3.92. Bileşik H3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 19.7 E.D. 282-284°C. Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 9.90 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.27 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.92 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.69 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.65-7.62 (m, 5H, Ar-H), 7.07 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 3.83 (s, 3H, 2-fenil-OCH₃)

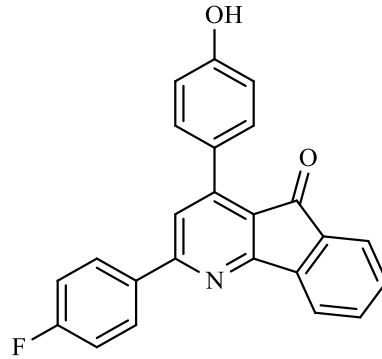
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 191.1, 166.5, 161.8, 160.2, 159.7, 149.8, 142.8, 135.8, 135.7, 132.0, 131.8, 130.6, 129.7, 126.2, 124.0, 121.7, 121.2, 120.0, 115.5, 114.9, 56.0

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 380.1287 C₂₅H₁₈NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 380.1272

3.2.19.4. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-florofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H4)



Şekil 3.93. Bileşik H4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 28.8. E.D. 314-317°C Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 9.97 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.37-8.33 (m, 2H, Ar-H), 7.92 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.73-7.50 (m, 5H, Ar-H), 7.35 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz)

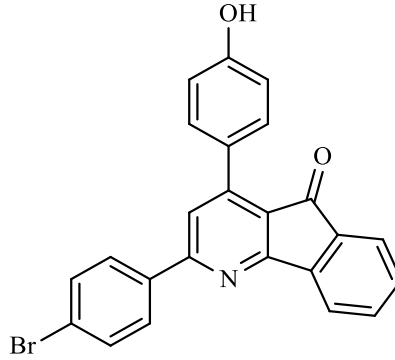
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 191.0, 166.4, 159.8, 159.2, 149.9, 142.7, 135.9, 135.6, 132.1, 131.9, 130.5, 130.4, 125.9, 124.1, 122.3, 121.3, 121.0, 116.5, 116.3, 115.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 368.1087 C₂₄H₁₅NO₂F [M+H]⁺, Bulunan: 368.1074

3.2.19.5. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-bromofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H5)



Şekil 3.94. Bileşik H5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 9.7. E.D. 303-305°C. Koyu sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 9.97 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.24 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.79 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.73-7.53 (m, 7H, Ar-H), 6.87 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz)

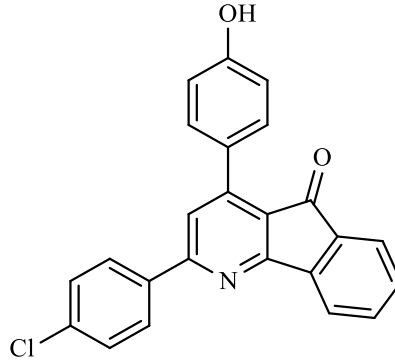
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 190.9, 166.4, 159.8, 159.0, 149.9, 142.7, 137.4, 135.9, 135.6, 132.5, 132.2, 131.9, 131.6, 130.0, 125.9, 124.7, 124.2, 122.7, 121.3, 115.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 428.0286 C₂₄H₁₅NO₂Br [M+H]⁺, Bulunan: 428.0270

3.2.19.6. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(4-klorofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H6)



Şekil 3.95. Bileşik H6'nın Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 20.1. E.D. 308-310°C. Koyu sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 9.97 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.31 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 7.92 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.78 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.72-7.51 (m, 7H, Ar-H), 6.86 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz)

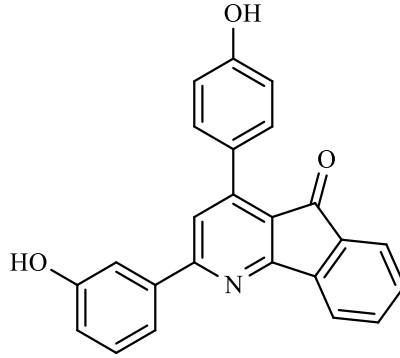
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 190.9, 166.4, 159.9, 158.9, 149.9, 142.7, 137.0, 135.9, 135.8, 135.6, 132.2, 131.6, 131.9, 129.8, 129.5, 125.9, 124.2, 122.6, 121.3, 115.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 384.0791 C₂₄H₁₅NO₂Cl [M+H]⁺, Bulunan: 384.0773

3.2.19.7. 4-(4-Hidroksifenil)-2-(3-hidroksifenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H7)



Şekil 3.96. Bileşik H7'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 41.1. E.D. 315-316°C. Koyu sarı renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 9.90 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 9.64 (s, 1H, 2-fenil 3-OH), 7.88 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.17-7.50 (m, 8H, Ar-H, indenopiridine H-3), 7.31 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.7Hz), 6.90 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz)

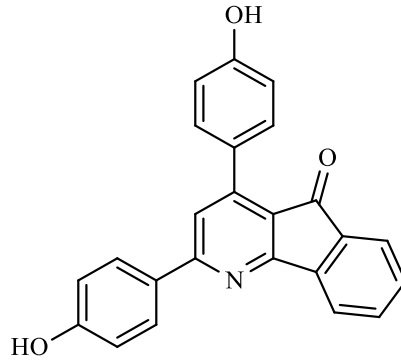
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 191.1, 166.4, 160.5, 159.7, 158.4, 149.8, 142.7, 139.6, 135.9, 135.6, 133.1, 132.1, 131.8, 130.6, 126.1, 124.1, 122.4, 121.2, 118.9, 117.9, 115.6, 114.6

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 366.1130 C₂₄H₁₆NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 366.1122

3.2.19.8. 2,4-Bis-(4-hidroksi-fenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (H8)



Şekil 3.97. Bileşik H8'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 16.4. E.D. 336-338°C. Turuncu renkli toz görünümünde

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 10.03 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 9.93 (s, 1H, 2-fenil 4-OH), 8.16 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.70-7.49 (m, 6H, Ar-H, indenopiridin H-3), 6.91-6.85 (m, 4H, Ar-H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

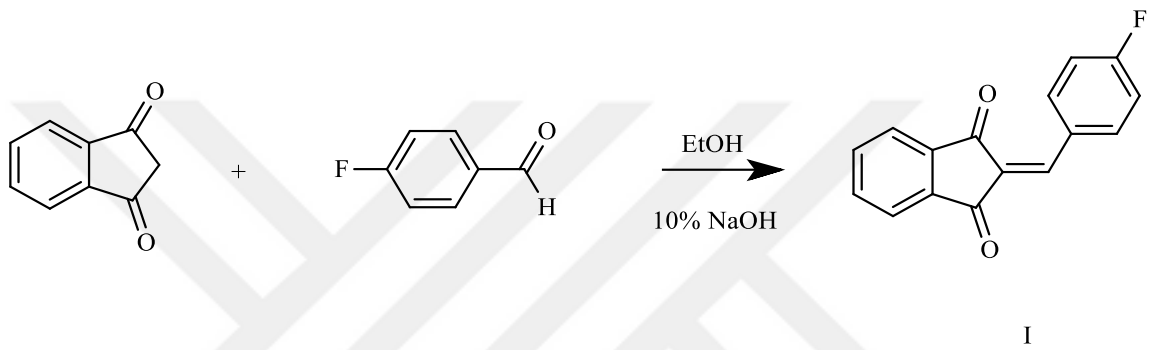
δ 191.1, 166.5, 160.5, 160.4, 159.7, 149.7, 142.8, 135.7, 131.9, 131.8, 129.8, 129.1, 126.3, 123.9, 121.4, 121.1, 119.6, 116.3, 115.5

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 366.1130 C₂₄H₁₆NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 366.1122

3.2.20. 2-(4-Floro-benziliden)-indan-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi (I)

1,3-İndandion (20 mmol) ve 4-floro benzaldehit'in (20 mmol) etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.



Şekil 3.98. 2-(4-Floro-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi

Verim: % 70. E.D. 181-183°C. Lit E.D. 175°C ²³¹. Sarı toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 8.53 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.6$ Hz), 8.00-8.03 (m, 2H, Ar-H), 7.81-7.84 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.19 (t, 2H, Ar-H, $J = 8.6$ Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

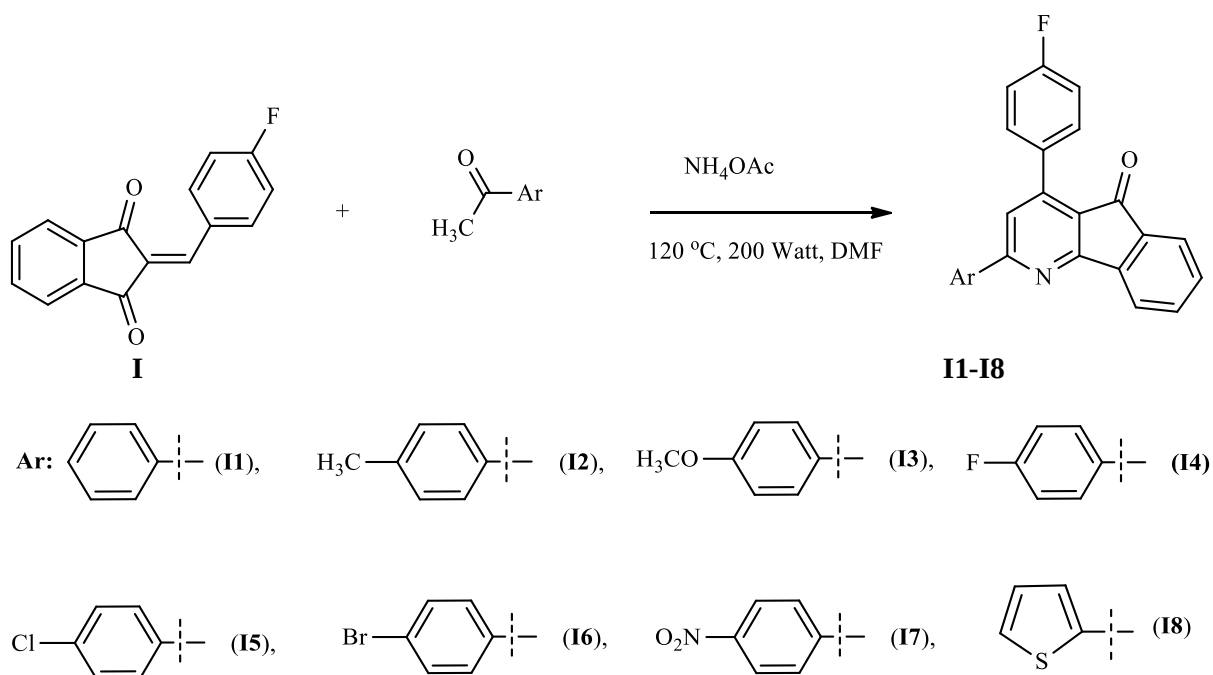
δ 190.2, 189.1, 166.9, 164.3, 145.5, 142.4, 140.0, 136.9, 135.4, 129.6, 128.7, 123.4, 116.2, 116.0

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 253.0665 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, Bulunan: 253.0663

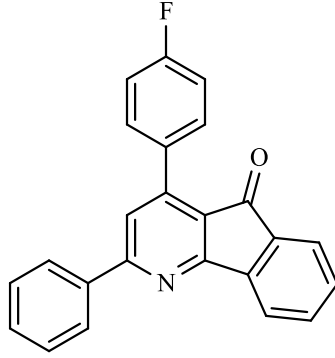
3.2.21. 4-Florofenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi (I1-I8)

Reaksiyon balonu içine, 2-(4-floro-benziliden)-indan-1,3-dion (1 mmol), sübstitüe asetofenon (1 mmol) [asetofenon (I1), 4-metilasetofenon (I2), 4-metoksiasetofenon (I3), 4-floroasetofenon (I4), 4-kloroasetofenon (I5), 4-bromoasetofenon (I6), 4-nitroasetofenon (I7), 2-asetiltiyofen (I8)] amonyum asetatın (2.5 mmol) dimetilformamit'teki (DMF, 10 mL) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [30 dk (I1-I6, I8), 35 dk (I7)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve reaksiyon içeriğinde bir değişiklik olmadığından reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda ısısına kadar soğutuldu ve buzlu su içine döküldü. Katı halde çöken madde süzülerek ayrıldı, daha sonra tüm bileşikler (I1-I8) sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH (98:2)] ile saflaştırıldı.



Şekil 3.99. 4-(4-Floro-fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on Bileşiklerinin Sentezi

3.2.21.1.4-(4-Florofenil)-2-fenil-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I1)



Şekil 3.100. Bileşik I1'in Genel Yapısı

Verim: % 51.3. E.D. 236-238°C. Sarı pamuksu görünümde

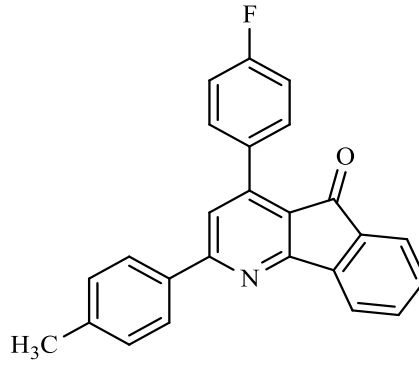
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.70-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.55 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.53-7.43 (m, 4H, Ar-H), 6.87 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 352.1138 C₂₄H₁₅NOF [M+H]⁺, Bulunan: 352.1130

3.2.21.2. 4-(4-Florofenil)-2-*p*-tolil-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I2)



Şekil 3.101. Bileşik I2'nin Genel Yapısı

Verim: % 6.3. E.D. 181-183°C. Sarı pamuksu görünümde

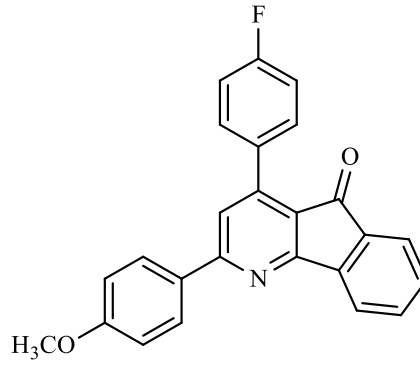
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.07 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.68-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.32 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 7.19 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz), 2.44 (s, 3H, 2-fenil-CH₃-)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 366.1294 C₂₅H₁₇NOF [M+H]⁺, Bulunan: 366.1284

3.2.21.3. 4-(4-Florofenil)-2-(4-metoksifenil) inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I3)



Şekil 3.102. Bileşik I3'ün Genel Yapısı

Verim: % 16. E.D. 165-167°C. Sarı pamuksu görünümde

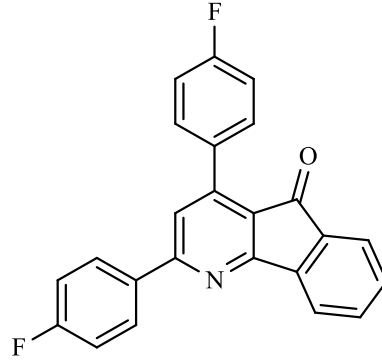
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.16 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.69-7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.47 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.19 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.04 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 3.89 (s, 3H, 2-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 382.1243 C₂₅H₁₇NO₂F [M+H]⁺, Bulunan: 382.1238

3.2.21.4. 4-(4-Florofenil)-2-(4-florofenil) inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I4)



Şekil 3.103. Bileşik I4'ün Genel Yapısı

Verim: % 18.6. E.D. 254-256°C. Sarı pamuksu görünümde

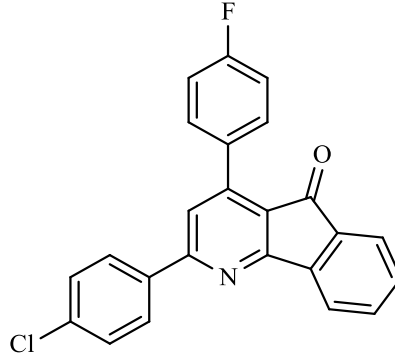
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.8, 5.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.69-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.45 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.23-7.17 (m, 4H, Ar-H)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 370.1043 C₂₄H₁₄NOF₂ [M+H]⁺, Bulunan: 370.1039

3.2.21.5. 4-(4-Florofenil)-2-(4-klorofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I5)



Şekil 3.104. Bileşik I5'in Genel Yapısı

Verim: % 40. E.D. 225-227°C. Sarı toz görünümde

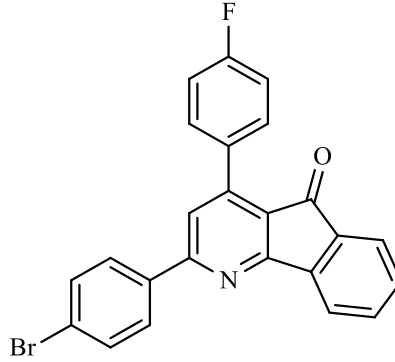
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.11 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.96 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.68-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.49-7.42 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.21-7.17 (m, 2H, Ar-H)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 386.0748 C₂₄H₁₄NOFCl [M+H]⁺, Bulunan: 386.0741

3.2.21.6. 4-(4-Florofenil)-2-(4-bromofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I6)



Şekil 3.105. Bileşik I6'nın Genel Yapısı

Verim: % 7.1. E.D. 229-230°C. Sarı pamuksu görünümde

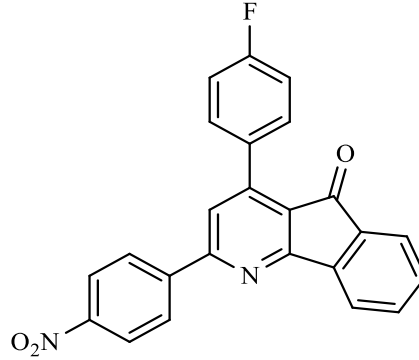
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.04 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.97 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.69-7.60 (m, 6H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.47-7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 430.0235 C₂₄H₁₄NOFBr [M+H]⁺, Bulunan: 430.0231

3.2.21.7. 4-(4-Florofenil)-2-(4-nitrofenil) inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I7)



Şekil 3.106. Bileşik I7'nin Genel Yapısı

Verim: % 12.8. E.D. 293-295°C. Sarı toz görünümde

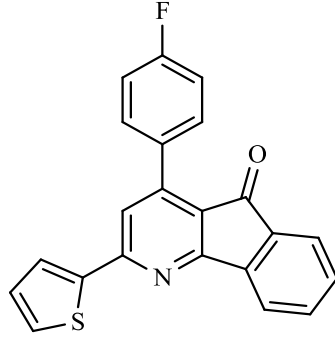
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.40-8.33 (m, 3H, Ar-H), 8.20-8.17 (m, 1H, Ar-H), 8.02-7.97 (m, 1H, Ar-H), 7.81 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.76-7.57 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.51-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.28-7.19 (m, 2H, Ar-H)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 397.0988 C₂₄H₁₄N₂O₃F [M+H]⁺, Bulunan: 397.0977

3.2.21.8. 4-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (I8)



Şekil 3.107. Bileşik I8'in Genel Yapısı

Verim: % 3.0. E.D. 230-232°C. Sarı pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

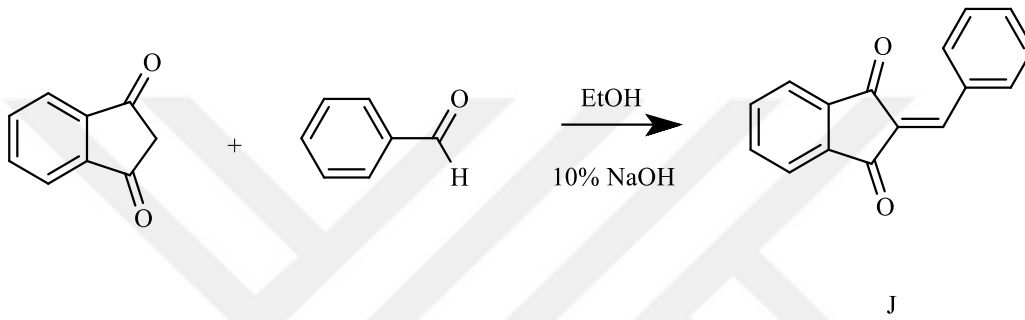
δ 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, *J* = 4.0 Hz), 7.67-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.53 (d, 1H, Ar-H, *J* = 4.7 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.16 (m, 3H, Ar-H)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 358.0702 C₂₂H₁₃NOFS [M+H]⁺, Bulunan: 358.0699

3.2.22.2-Benziliden-1*H*-indan-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi (J)

1,3-İndandion (20 mmol) ve benzaldehit'in (20 mmol) etanodeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.



Şekil 3.108. 2-(Benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi

Verim: % 56. E.D. 152-154°C. Lit E.D. 146°C ²³¹. Koyu sarı toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.55-8.50 (m, 2H, Ar-H), 8.02-7.98 (m, 2H, Ar-H), 7.84-7.79 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.19 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 190.2, 189.2, 165.5, 145.7, 142.7, 140.03, 137.2, 137.1, 135.7, 135.5, 129.8, 123.6, 116.4, 116.2

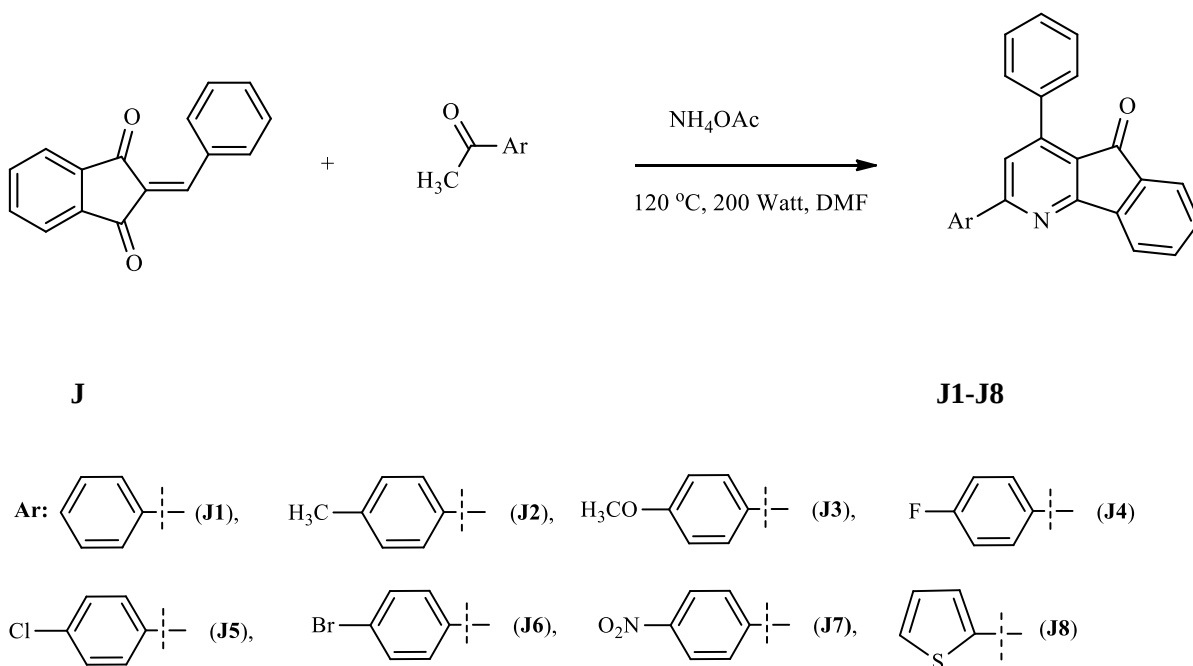
Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 235.0759 C₁₆H₁₁O₂ [M+H]⁺, Bulunan: 235.0762

3.2.23. Fenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerin Genel Sentez

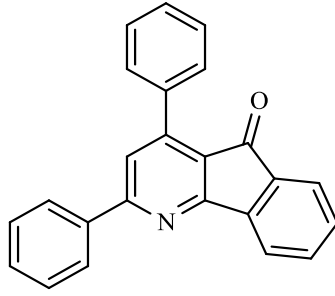
Yöntemi (J1-J8)

Reaksiyon balonu içine, 2-(benziliden)-indan-1,3-dion (1 mmol), süstitüe asetofenon (1 mmol) [asetofenon (**J1**), 4-metilasetofenon (**J2**), 4-metoksiasetofenon (**J3**), 4-floroasetofenon (**J4**), 4-kloroasetofenon (**J5**), 4-bromoasetofenon (**J6**), 4-nitroasetofenon (**J7**), 2-asetiltiyofen (**J8**)] amonyum asetatın (2.5 mmol) dimetilamit'teki (DMF, 10 mL) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [35 dk (**J5-J8**), 40 dk (**J1-J4**)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve reaksiyon içeriğinde bir değişiklik olmadığından, reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda ısısına kadar soğutuldu ve buzlu su içine döküldü. Katı halde çöken madde süzülerek ayrıldı, daha sonra tüm bileşikler (**J1-J8**) sütun kromatografisi yöntemi ile [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (98:2)] saflaştırılarak elde edildi.



Şekil 3.109. 4-(Fenil)-2-süstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on Bileşiklerinin Sentezi

3.2.23.1. 2,4-Difenil-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J1)



Şekil 3.110. Bileşik J1'in Genel Yapısı

Verim: % 19.8. E.D. 178-180°C. Sarı pamuksu görünümde

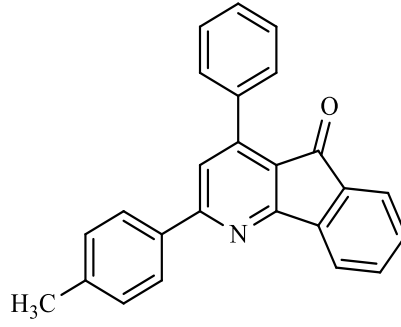
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.69-7.67 (m, 3H, Ar-H), 7.63-7.49 (m, 7H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.44 (t, 2H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 334.1232 C₂₄H₁₆NO [M+H]⁺, Bulunan: 334.1226

3.2.23.2. 4-Fenil-2-(p-tolil)-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J2)



Şekil 3.111. Bileşik J2'nin Genel Yapısı

Verim: % 24.3. E.D. 172-174°C. Sarı pamuksu görünümde

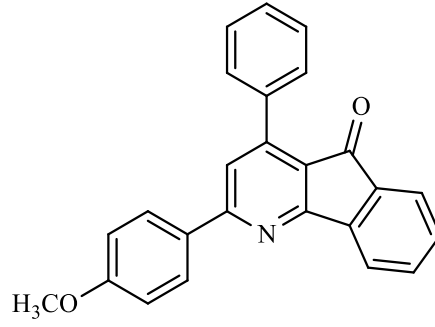
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.08 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.69-7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.52-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.43 (t, 2H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.32 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 2.44 (s, 3H, 2-fenil-CH₃-)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 348.1388 C₂₅H₁₈NO [M+H]⁺, Bulunan: 348.1375

3.2.23.3. 4-Fenil-2-(4-metoksifenil)-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J3)



Şekil 3.112. Bileşik J3'ün Genel Yapısı

Verim: % 16. E.D. 146-148°C. Sarı pamuksu görünümde

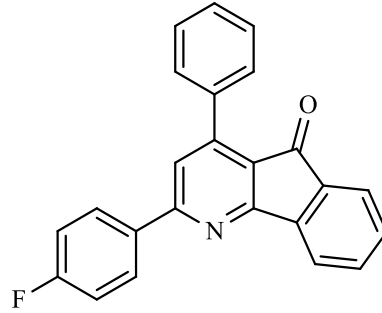
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.1 Hz), 7.99 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.70-7.50 (m, 8H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.04-7.01 (m, 2H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, 2-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 364.1338 C₂₅H₁₈NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 364.1343

3.2.23.4. 4-Fenil-2-(4-florofenil)-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J4)



Şekil 3.113. Bileşik J4'ün Genel Yapısı

Verim: % 26.6. E.D. 193-195°C. Sarı pamuksu görünümde

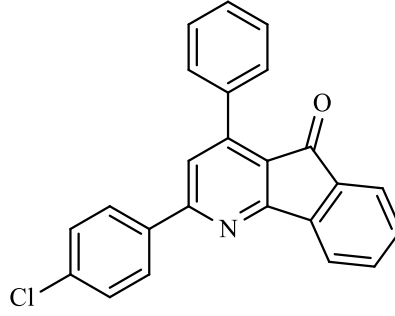
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.19-8.16 (m, 2H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.69-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.53-7.50 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.44 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 352.1138 C₂₄H₁₅NOF [M+H]⁺, Bulunan: 352.1130

3.2.23.5. 4-Fenil-2-(4-klorofenil)-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J5)



Şekil 3.114. Bileşik J5'in Genel Yapısı

Verim: % 25.6. E.D. 201-203°C. Sarı pamuksu görünümde

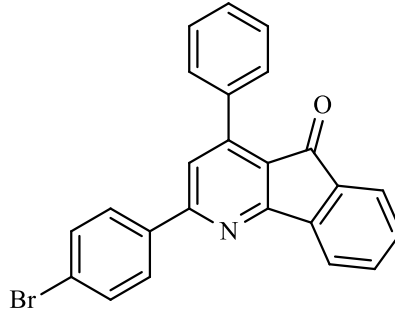
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.12 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.1, 1.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.69-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.54-7.44 (m, 7H, Ar-H, indenopiridin H-3)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 368.0842 C₂₄H₁₅NOCl [M+H]⁺, Bulunan: 368.0833

3.2.23.6. 4-Fenil-2-(4-bromofenil)-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J6)



Şekil 3.115. Bileşik J6'nın Genel Yapısı

Verim: % 18.8. E.D. 217-219°C. Sarı pamuksu görünümde

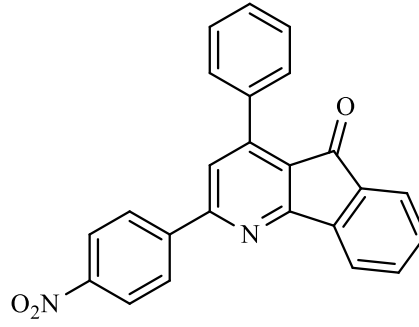
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.07-8.04 (m, 2H, Ar-H), 7.97 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.70-7.60 (m, 6H, Ar-H), 7.55-7.43 (m, 5H, Ar-H, indenopiridin H-3)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 412.0337 C₂₄H₁₅NOBr [M+H]⁺, Bulunan: 412.0340

3.2.23.7. 4-Fenil-2-(4-nitrofenil)-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J7)



Şekil 3.116. Bileşik J7'nin Genel Yapısı

Verim: % 22. E.D. 255-257°C. Sarı pamuksu görünümde

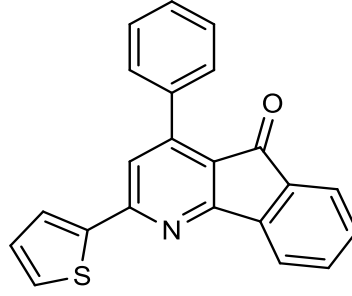
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.38-8.33 (m, 3H, Ar-H), 8.19-8.17 (m, 1H, Ar-H), 8.04-8.00 (m, 1H, Ar-H), 7.82 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.72-7.63 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.55-7.46 (m, 4H, Ar-H)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 379.1083 C₂₄H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 379.1088

3.2.23.8. 4-(Fenil)-2-(tiyofen-2-il)-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (J8)



Şekil 3.117. Bileşik J8'in Genel Yapısı

Verim: % 4.2. E.D. 208-211°C. Sarı pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

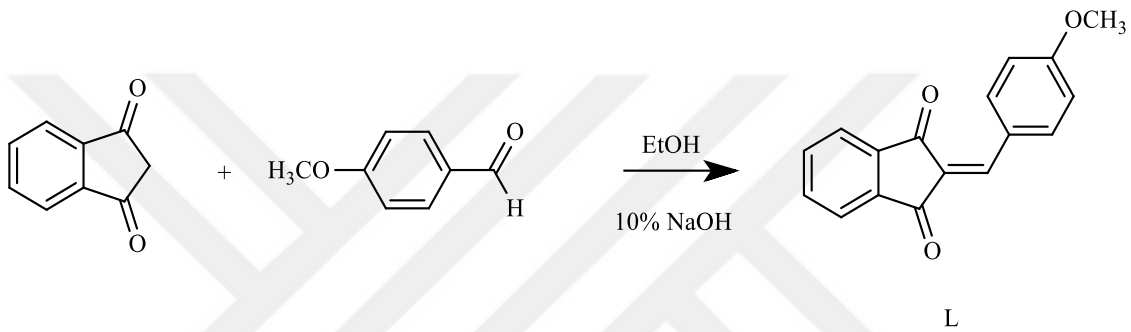
δ 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 6.5 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, *J* = 3.7 Hz), 7.68-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.56-7.42 (m, 6H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.23-7.16 (m, 1H, Ar-H)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 340.0796 C₂₂H₁₄NOS [M+H]⁺, Bulunan: 340.0793

3.2.24. 2-(4-Metoksi-benziliden)-indan-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi (L)

1,3-İndandion (20 mmol) ve 4-metoksi benzaldehyt'in (20 mmol) etanoldeki (6 ml) çözeltisi üzerine NaOH çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl_3 :MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su'dan kristallendirildi ⁸³.



Şekil 3.118. 2-(4-Metoksi-benziliden)-indan-1,3-dion bileşiğinin sentezi

Verim: % 60. E.D. 158-160°C. Lit E.D. 153°C ²³¹. Koyu sarı toz görünümünde.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)

δ 8.51 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.1$ Hz), 7.90-7.85 (m, 4H, Ar-H), 7.71 (s, 1H, vinyl-H), 7.06 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 3.83 (s, 3H, -OCH₃)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm)

δ 190.6, 189.7, 164.5, 146.5, 142.3, 139.9, 137.7, 136.4, 136.3, 126.9, 126.5, 123.55, 123.49, 115.1, 56.4

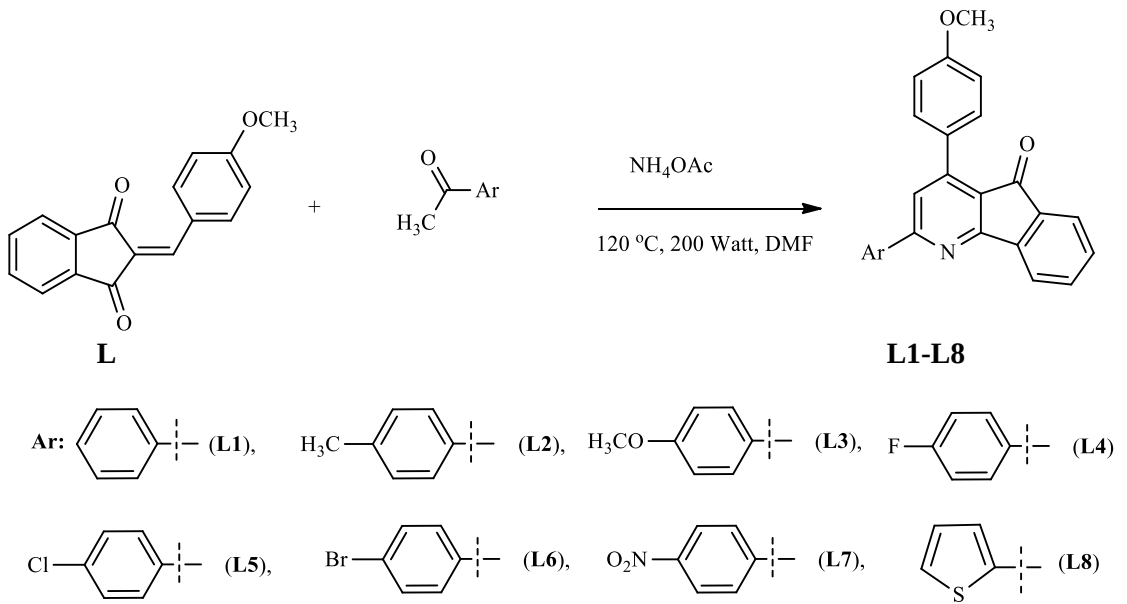
Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 265.0865 C₁₇H₁₃O₃ [M+H]⁺, Bulunan: 265.0857

3.2.25. 4-Metoksifenil Halkası Taşıyan İndenopiridin Bileşiklerinin Genel

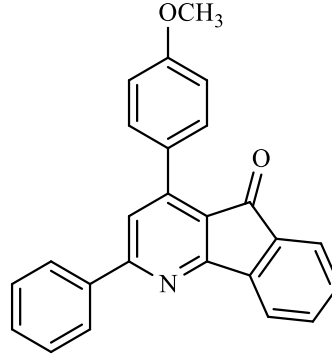
Sentez Yöntemi (L1-L8)

Reaksiyon balonu içine, 2-(4-Metoksi-benziliden)-indan-1,3-dion (1 mmol), sübstitüe asetofenon (1 mmol) [asetofenon (**L1**), 4-metilasetofenon (**L2**), 4-metoksiasetofenon (**L3**), 4-floroasetofenon (**L4**), 4-kloroasetofenon (**L5**), 4-bromoasetofenon (**L6**), 4-nitroasetofenon (**L7**), 2-asetiltiyofen (**L8**)] amonyum asetatın (2.5 mmol) dimetilformamit'teki (DMF, 10 mL) çözeltisi mikrodalga fırında [13.8 barr basınç, 200 Watt, 120°C] ısıtıldı [30 dk (**L1-L3**, **L7**), 35 dk (**L4-L6**), 115 dk (**L8**)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Ortamda başlangıç bileşiği tamamen tükenmediğinden ve reaksiyon içeriğinde bir değişiklik olmadığından reaksiyonlar belirtilen sürelerde sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda ısısına kadar soğutuldu ve buzlu su içine döküldü. Katı halde çöken madde (**L1-L6**) süzülerek ayrıldı, kristallendirilerek saflaştırıldı ve **L7**, **L8** bileşikleri sütun kromatografisi yöntemi [silikajel 60 (70-230 mesh), çözücü sistemi CHCl₃:MeOH (98:2)] ile saflaştırıldı.



Şekil 3.119. 4-(4-Metoksi-fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on bileşiklerinin sentezi

3.2.25.1. 4-(4-Metoksifenil)-2-fenilindeno[1,2-*b*]piridin-5-on (L1)



Şekil 3.120. Bileşik L1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol Verim: % 38.2. E.D. 211-214°C. Sarı pamuksu görünümde.

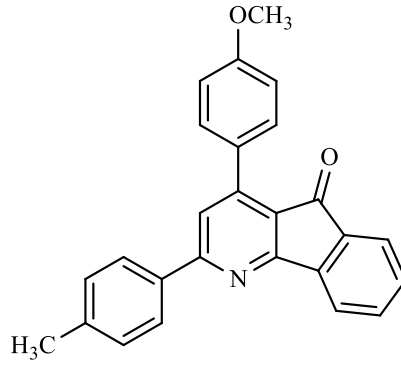
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.18-8.15 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.70-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.54-7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.03 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 364.1338 C₂₅H₁₈NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 364.1328

3.2.25.2. 4-(4-Metoksifenil)-2-*p*-tolil-inden[1,2-*b*]piridin-5-on (L2)



Şekil 3.121. Bileşik L2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol Verim: % 37.4. E.D. 200-203°C. Sarı pamuksu görünümde.

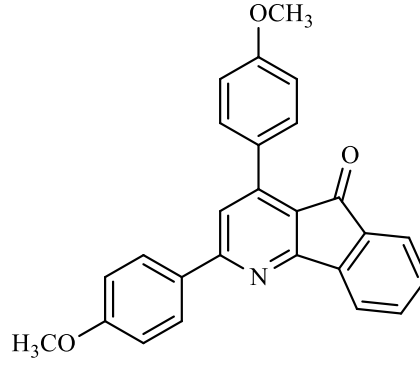
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.06 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 7.97 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.61-7.56 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.31 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 7.03 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH₃-) 2.43 (s, 3H, 2-fenil-CH₃-)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 378.1494 C₂₆H₂₀NO₂ [M+H]⁺, Bulunan: 378.1496

3.2.25.3. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-metoksifenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (L3)



Şekil 3.122. Bileşik L3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol Verim: % 6.8. E.D. 166-168°C. Sarı pamuksu görünümde.

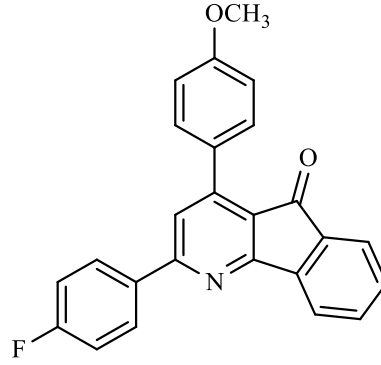
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.15 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, Ar-H, *J* = 6.9 Hz), 7.68-7.66 (m, 3H, Ar-H), 7.60 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz) 7.49 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.06-7.01 (m, 4H, Ar-H), 3.89 (s, 6H, 2-fenil-OCH₃, 4-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 394.1443 C₂₆H₂₀NO₃ [M+H]⁺, Bulunan: 394.1435

3.2.25.4. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-florofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (L4)



Şekil 3.123. Bileşik L4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol Verim: % 28.6. E.D. 212-215°C. Sarı pamuksu görünümde.

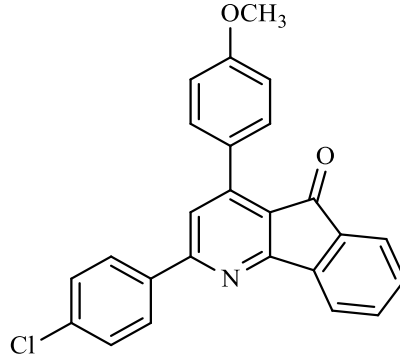
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.17-8.14 (m, 2H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.68-7.64 (m, 3H, Ar-H), 7.59 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz) 7.48 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.42 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.19 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.02 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 382.1243 C₂₅H₁₇NO₂F [M+H]⁺, Bulunan: 382.1240

3.2.25.5. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-klorofenil) inden[1,2-*b*]piridin-5-on (L5)



Şekil 3.124. Bileşik L5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol Verim: % 32.3. E.D. 187-189°C. Sarı pamuksu görünümde.

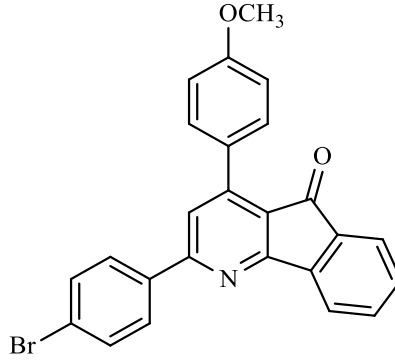
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.15-8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 7.69-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.51-7.41 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.03 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 398.0948 C₂₅H₁₇NO₂Cl [M+H]⁺, Bulunan: 398.0943

3.2.25.6. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-bromofenil) inden[1,2-*b*]piridin-5-on (L6)



Şekil 3.125. Bileşik L6'nın Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol Verim: % 31.3. E.D. 176-179°C. Sarı pamuksu görünümde.

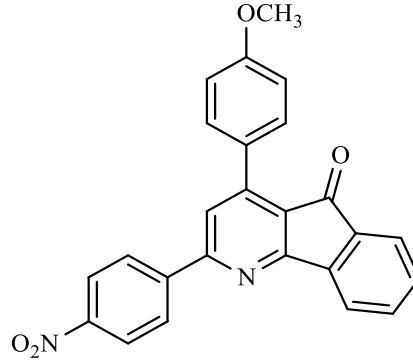
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.03-8.00 (m, 2H, Ar-H), 7.94 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.67-7.51 (m, 6H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.44-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.04-7.00 (m, 2H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 442.0443 C₂₅H₁₇NO₂Br [M+H]⁺, Bulunan: 442.0442

3.2.25.7. 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-nitrofenil)inden[1,2-b]piridin-5-on (L7)



Şekil 3.126. Bileşik L7'nin Genel Yapısı

Verim: % 21.4. E.D. 176-179°C. Sarı pamuksu görünümde

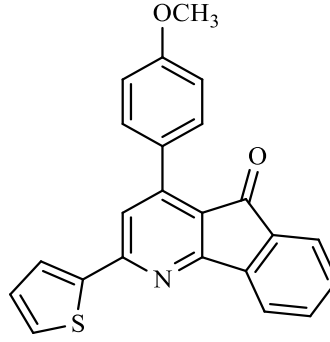
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 8.38-8.32 (m, 3H, Ar-H), 8.16 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 7.81 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.72-7.63 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.47 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 7.04 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 3.90 (s, 3H, 4-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 409.1188 C₂₅H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺, Bulunan: 409.1179

3.2.25.8. 4-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-il)inden[1,2-*b*]piridin-5-on (L8)



Şekil 3.127. Bileşik L8'in Genel Yapısı

Verim: % 9.1. E.D. 176-178°C. Sarı pamuksu görünümde

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7.98 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.0 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, *J* = 3.7 Hz), 7.68-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (d, 1H, Ar-H, *J* = 5.1 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.17-7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.04-7.02 (m, 2H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH₃)

Kütle Spektrumu

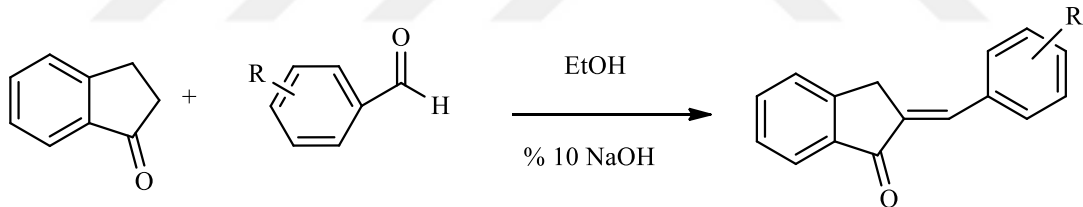
HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 370.0902 C₂₃H₁₆NO₂S [M+H]⁺, Bulunan: 370.0894

3.2.26. Şalkon Analöğü Bileşiklerinin Sentezi (Ka-Kf)

1-İndanon (20 mmol) ve süstitüe benzaldehit'in (20 mmol) [benzaldehit (**Ka**), 4-metoksibenzaldehit (**Kb**), 2-metoksibenzaldehit (**Kc**), 3,4,5 trimetoksi benzaldehit (**Kd**), 4-florobenzaldehit (**Ke**), 4-hidroksibenzaldehit (**Kf**) etanoldeki (6 ml) çözteltisi üzerine NaOH çözteltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği 100 ml suya döküldü ve HCl asit çözteltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralizasyon sonucu oluşan katı süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su karışımından kristallendirildi.

Ka (E.D: 108-110°C. Lit E.D: 132.1-133.2°C¹¹⁰), **Kb** (E.D: 139-141°C. Lit E.D: 217-219°C²³²), **Kc** (E.D: 128-130°C. **Kd** (E.D: 166-168°C. Lit E.D: 160-164°C²³³), **Ke** (E.D: 160-162°C. Lit E.D: 156°C²³⁴), **Kf** (E.D: 227-229°C. Lit E.D: 235.4-236.0°C¹¹⁰

% Verim: [**Ka** (80), **Kb** (85), **Kc** (70), **Kd** (72), **Ke** (78), **Kf** (76.3)]⁸³.

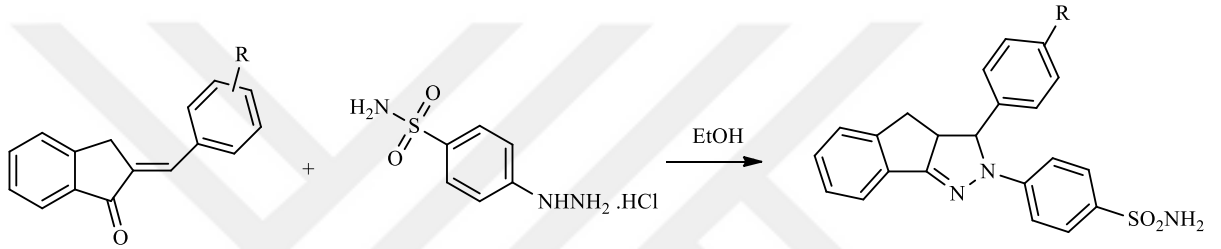


R: H (**Ka**), 4-OCH₃ (**Kb**), 2-OCH₃, (**Kc**) 3,4,5-(OCH₃)₃ (**Kd**), 4-F (**Ke**), 4-OH (**Kf**)

Şekil 3.128. Şalkon bileşiklerinin Genel Sentez Şeması

3.2.27. Pirazolinlerin Genel Sentez Yöntemi (K1-K6)

2-(Süstitüe-fenil-benziliden)-indan-1-on (**Ka-Kf**, 1.0 mmol) ve 4-hidrazinobenzen sülfonamit hidroklorür 'ün (1.1 mmol) etanoldeki (50 ml) çözeltisi mikrodalga fırında [3-7 barr basınç, 200 Watt, 100°C] ısıtıldı [20 dk, 3 barr (**K1**), 60 dk, 7 barr (**K2**, **K5**), 30 dk, 7 barr, (**K3**), 10 dk, 7 barr (**K4**), 10 dk, 3 barr (**K6**)]. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl₃:MeOH (95:5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon tamamladıktan sonra çözücü yarı hacime kadar vakum altında distile edildi. Oluşan katı madde süzldü ve etanolden (**K1-K6**) kristallendirilerek saflaştırıldı.

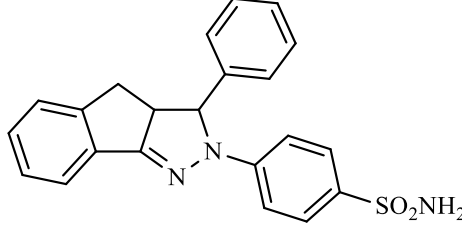


R: H (**K1**), 4-OCH₃ (**K2**), 2-OCH₃, (**K3**) 3,4,5-(OCH₃)₃ (**K4**), 4-F (**K5**), 4-OH (**K6**)

Şekil 3.129. 4-(3-(Süstitüefenil)-3a,4-dihidro-3H-inden[1,2-c]pirazol-2-il) benzensülfonamit Bileşiklerinin Sentezi

3.2.27.1. 4-(3-Fenil)-3a,4-dihidro-3H-inden[1,2-c]pirazol-2-il)

benzensülfonamit (K1)



Şekil 3.130. Bileşik K1'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 8.4. E.D. 243-246°C. Krem renkli, pamuksu

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ

7.76 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.67 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.1 Hz), 7.34-7.19 (m, 6H, Ar-H), 7.03 (bs, 4H, Ar-H), 5.59 (d, 1H, C₃-H, *J* = 10.9 Hz), 4.28-4.21 (m, 1H, C_{3a}-H), 2.91 (dd, 1H, C₄-H_a, *J* = 15.9, 8.7 Hz), 2.17 (dd, 1H, C₄-H_b, *J* = 15.9, 7.6 Hz)

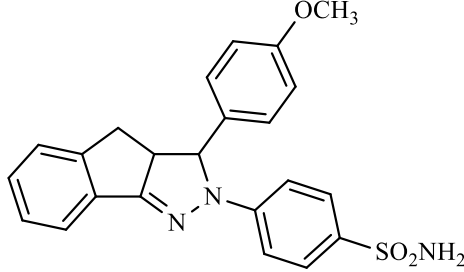
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 163.9, 151.7, 148.1, 134.3, 131.0, 130.7, 129.8, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3, 126.6, 122.9, 112.5, 67.5, 55.2, 29.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 390.1276 C₂₂H₂₀N₃O₂S [M+H]⁺, Bulunan: 390.1281

3.2.27.2. 4-(3-(4-Metoksifenil)-3a,4-dihidro-3H-inden[1,2-c]pirazol-2-il)benzensülfonamit (K2)



Şekil 3.131. Bileşik K2'nin Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 19.3. E.D. 172-175°C. Krem renkli pamuksu

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm)

δ 7.73-7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.06 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 6.96 (bs, 2H, Ar-H), 6.77 (d, 2H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 5.74 (d, 1H, C₃-H, *J* = 10.9 Hz), 4.29-4.23 (m, 1H, C_{3a}-H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (dd, 1H, C₄-H_a, *J* = 15.9, 8.9 Hz), 2.14 (dd, 1H, C₄-H_b, *J* = 15.9, 7.4 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm)

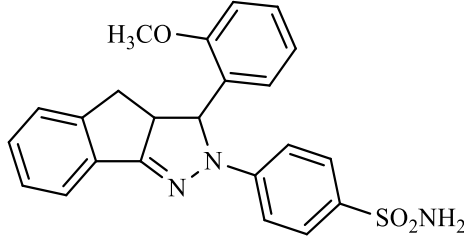
δ 164.3, 159.6, 152.0, 148.1, 131.6, 131.1, 130.5, 128.5, 127.6, 127.4, 126.5, 126.3, 122.1, 114.1, 112.3, 67.3, 54.9, 54.4, 29.3

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 420.1382 C₂₃H₂₂N₃O₃S [M+H]⁺, Bulunan: 420.1399

3.2.27.3. 4-(3-(2-Metoksifenil)-3a,4-dihidro-3H-inden[1,2-c]pirazol-2-il)

benzensülfonamit (K3)



Şekil 3.132. Bileşik K3'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 3.6. E.D. 245-247 °C. Krem renkli, pamuksu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)

δ 7.67-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (d, 1H, Ar-H, *J* = 9.1 Hz), 7.34-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 7.01 (s, 2H, Ar-H), 6.87 (bs, 2H, Ar-H), 6.67 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.5 Hz), 6.44 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 Hz), 5.95 (d, 1H, C₃-H, *J* = 10.9 Hz), 4.32-4.30 (m, 1H, C_{3a}-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 2.99 (dd, 1H, C₄-H_a, *J* = 16.2, 8.4 Hz), 1.93 (dd, 1H, C₄-H_b, *J* = 16.2, 7.5 Hz)

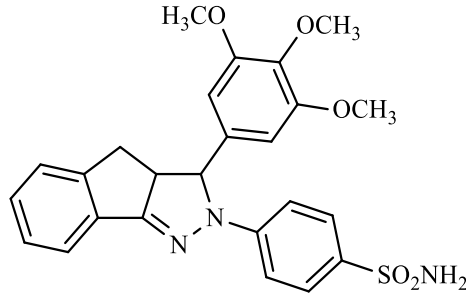
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm)

δ 164.8, 157.9, 152.1, 147.3, 132.9, 131.3, 131.0, 129.8, 128.4, 128.0, 127.3, 122.7, 121.4, 121.2, 112.2, 111.8, 62.4, 56.3, 54.2, 29.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 420.1382 C₂₃H₂₂N₃O₃S [M+H]⁺, Bulunan: 420.1373

3.2.27.4. 4-(3-(3,4,5-Trimetoksifenil)-3a,4-dihidro-3H-inden[1,2-c]pirazol-2-il) benzensülfonamit (K4)



Şekil 3.133. Bileşik K4'ün Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 41.5. E.D. 266-269 °C. Açık sarı pamuksu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)

δ 7.71-7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.58 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.1 Hz), 7.36-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.05-7.01 (m, 4H, Ar-H), 5.80 (d, 1H, C₃-H, *J* = 10.6 Hz), 4.30-4.27 (m, 1H, C_{3a}-H), 2.97 (dd, 1H, C₄-H_a, *J* = 16.1, 8.7 Hz) 2.02 (dd, 1H, C₄-H_b, *J* = 16.1, 7.7 Hz); 9 hydrogen peaks of three methoxy groups were under the peak of solvents DMSO-d₆.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm)

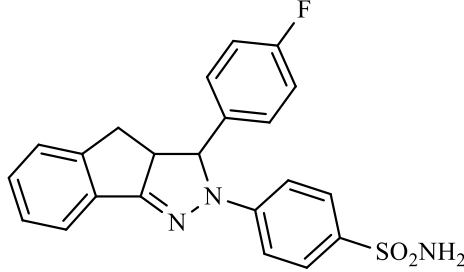
δ 164.6, 153.7, 152.3, 147.8, 137.3, 133.2, 131.2, 131.1 131.0, 128.5, 127.9, 127.4, 122.9, 112.6, 67.4, 60.6, 56.4, 56.5, 54.9

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 480.1593 C₂₅H₂₆N₃O₅S [M+H]⁺, Bulunan: 480.1599

3.2.27.5. 4-(3-(4-Florofenil)-3a,4-dihidro-3H-inden[1,2-c]pirazol-2-il)

benzensülfonamit (K5)



Şekil 3.134. Bileşik K5'in Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 16.5. E.D. 162-165 °C. Koyu sarı renkli, pamuksu

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm)

δ 7.73 (d, 1H, Ar-H, *J* = 4.2), 7.65 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.1 Hz), 7.34-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.26 (d, 1H, Ar-H, *J* = 4.3 Hz), 7.07-6.97 (m, 6H, Ar-H), 5.81 (d, 1H, C₃-H, *J* = 10.6 Hz), 4.32-4.25 (m, 1H, C_{3a}-H), 2.97 (dd, 1H, C₄-H_a, *J* = 15.8, 8.9 Hz), 2.09 (dd, 1H, C₄-H_b, *J* = 15.8, 7.6 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm)

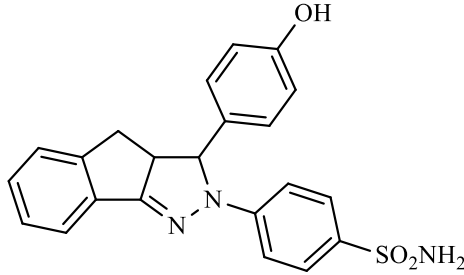
δ 164.2, 151.9, 147.9, 131.9, 130.9, 130.8, 130.6, 129.3, 127.7, 127.5, 126.4, 122.2, 115.6, 115.4, 112.3, 66.9, 54.8, 29.4

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 408.1182 C₂₂H₁₉N₃O₂SF [M+H]⁺, Bulunan: 408.1174

3.2.27.6. 4-(3-(4-Hidroksifenil)-3a,4-dihidro-3H-inden[1,2-c]pirazol-2-il)

benzensülfonamit (K6)



Şekil 3.135. Bileşik K6'nın Genel Yapısı

Kristalizasyon çözücüsü: Etanol. Verim: % 8.8. E.D. 267-271 °C. Krem renkli, pamuksu

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD, ppm)

δ 7.73-7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.64 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.1 Hz), 7.34-7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.06 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 6.87 (bs, 2H, Ar-H), 6.64 (d, 2H, Ar-H, *J* = 7.3 Hz), 5.70 (d, 1H, C₃-H, *J* = 10.6 Hz), 4.28-4.21 (m, 1H, C_{3a}-H), 2.94 (dd, 1H, C₄-H_a, *J* = 16.0, 8.9 Hz), 2.21-2.13 (m, 1H, C₄-H_b)

¹³CNMR (100 MHz, CD₃OD, ppm)

δ 164.4, 157.1, 152.0, 148.1, 131.5, 131.1, 130.4, 128.5, 127.5, 127.3, 126.4, 125.3, 122.1, 115.4, 112.3, 67.5, 54.9, 29.3

Kütle Spektrumu

HRMS (ESI-MS) Hesaplanan: 406.1225 C₂₂H₂₀N₃O₃S [M+H]⁺, Bulunan: 406.1214

3.3. Biyoaktivite testleri

3.3.1. Bileşiklerin Sitotoksik Aktivitelerinin Belirlenmesi

Sitotoksik aktivite testleri minör modifikasyonlar ile literatürlerde verildiği şeklide MTT testi ile gerçekleştirilmiştir^{22,23,26}. Hücreler 96 kuyucuklu (Becton Dickenson, Franklin Lakes, NJ, ABD) platelere (3 x 10³ hücre/kuyucuk, 0.1 ml/kuyucuk) ekilmiş ve hücrelerin tutunması için 48 saat inkübe edilmiştir. Hücreler alanı kaplayacak kadar çoğalınca 48 saat boyunca taze medyumda hazırlanmış değişik konsantrasyonlardaki test örneklerine maruz bırakılmıştır. Relatif tutunmuş canlı hücre sayısı MTT yöntemi ile belirlenmiştir. Yüzen hücrelerin canlılığı ise, %0.15'lik Tripan mavisiyle boyayarak bir hemositometre ile sayma yoluyla belirlenmiştir. %50 sitotoksik doz yani hücrelerin % 50'sini öldüren (CC₅₀) doz-yanıt eğrisinden belirlenmiştir. Selektivite indeksi (SI) = Normal hücrelere karşı ortalama CC₅₀ / tüm tümör hücrelerine karşı ortalama CC₅₀. Tümör selektivitesi (TS)=Kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değeri / kanserli hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değeri [(kolon D) / (kolon B)] ve tümör selektivitesi (TS)=HGF hücrelerine karşı gösterilen sitotoksitenin CC₅₀ değeri / Ca9-22 hücre hattına karşı gösterilen sitotoksitenin CC₅₀ değeri [(kolon C) / (kolon A)] formülleri ile hesaplanmıştır. Potansiyel Selektivite İndeksi (PSİ)= Bileşiklerin kanser hücre hattına karşı gösterdiği ortalama SI değeri / bileşiklerin kanser hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine oranın yüzde cinsinden ifadesidir. [(kolon E)/(kolon B)x100] formülü ile hesaplanır.

3.3.2. J1-J8 Bileşiklerinin Topoizomerez I ve II Enzim İnhibisyon Aktivitesi

Çalışmamızda ticari olarak satın alınan rekombinant yabanil insan DNA topoizomerez I enzimi kullanılmıştır. Deneylerimizde Kamptotekin referans bileşiğine yer verilmiştir. Enzimin negatif süpersarmal özellikteki substratı *E. coli* hücrelerinden

izole edilen pBR322 plazmididir. Tip I topoizomeraz reaksiyonları süpersarmal substratın relaksasyonunun monitör edilmesiyle gerçekleştirilmiştir²³⁵. Bu amaçla substrat DNA ile enzim ve seçilen konsantrasyonlarda test bileşikleri varlığında 37 °C’de yapılan 30 dk inkübasyonları takiben reaksiyon ürünleri %1’lik agaroz jeli ile ayrıştırılmış, jel ethidium bromid (Etd-Br) (0.5 µg/mL) ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenmiştir. Reaksiyonlarda bir enzim ünitesi 300 ng süpersarmal DNA substratın 37°C’de 30 dk içerisinde relaks DNA’ya dönüştürülmesi için gereken aktivite olarak tanımlanmış ve değerlendirmemiz hızlı hareketlilikle karakterize edilen süpersarmal DNA ile yavaş hareketliliğiyle karakterize edilen relaks DNA bandlarının göreceli band yoğunluklarının karşılaştırılması ile tayin edilmiştir.

Topoizomeraz II aktivitesi üzerindeki etkiler katene DNA (kDNA) mini dairesel moleküllerin dekatasyonu esas alınarak gerçekleştirilmiştir²³⁶. Bu işlem için 200 ng kDNA test bileşiklerinin varlığında ve yokluğunda 1 unite enzim ile 50 mM Tris-Cl (pH; 8.0), 120 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 0.5mM ATP ve 0.5mM DTT bileşenlerinden oluşan tampon içerisinde 37 dak süresince inkübasyona bırakılmış ve sonuçlar yukarda açıklandığı şekilde analiz edilmiştir. Bir unite Topoizomeraz II 200 ng kDNA nın 37 °C’de 30 dk içerisinde dekatasyonu için gereken aktivite olarak tanımlanmıştır.

3.3.3. I8 ve L4 Bileşiklerinin Hücre Siklusuna Etkisi

I8 (4-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)inden[1,2-*b*]piridin-5-on) ve **L4** (4-(4-metoksifenil)-2-(4-florofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on) bileşiklerinin hücre siklusuna etkisi aşağıda verildiği şekilde belirlenmiştir. Örnek olarak seçilen **I8** ve **L4** bileşikleri ile 24 ve 48 saatlik inkübasyondan sonra hücre siklusunun değişik fazlarındaki hücrelerin dağılımı, üretici firmanın protokölüne göre (BD Pharmingen, BD BioSciences, San Jose, USA) propidium iyodid (PI) ile işaretlenmiş hücre çekirdeklerinin DNA içeriğini ölçen flow sitometri yöntemiyle değerlendirildi. Kısaca,

kontrol ve bileşiklerle muamele edilmiş kültürden alınan hücreler soğuk PBS (Phosphate-buffered salina, fosfat tamponu) içinde yaklaşık 1×10^6 hücre / ml yoğunlukta olacak şekilde süspanse edildi ve -20°C 'de % 70'lik etanolde bir gece bekletilerek fiske edildi. Etanolde fikse edilmiş hücreler soğuk PBS ile yıkandı ve karanlıkta, oda sıcaklığında 0.5 ml boyama tamponu olan PI/RNaz içinde 15 dk boyunca resüspanse edildi. Veri elde edilmesi ve analizi EPICS Altra flow sitometre (Beckman Coulter, Brea, CA) ile gerçekleştirildi ve veriler Expo-3 v1.2B bilgisayar programı (Beckman Coulter) kullanılarak analiz edildi.

3.3.4. Bileşiklerin Karbonik Anhidraz (CA) İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Esteraz aktivitesi

Yöntem karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması temeline dayanmaktadır. Metodun prensibi, karbonik anhidrazın substrat olarak kullanılan *p*-nitrofenilasetatı 348 nm'de absorpsiyon veren *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolata hidroliz etmesidir. 348 nm'de hem *p*-nitrofenol hem de *p*-nitrofenolat aynı absorbansı vermektedir. Yani fenol grubundaki H^+ iyonunun ayrışıp ayrışmaması ölçümü etkilememektedir²³⁷.

348 nm dalga boyunda 1 mL'lik kuvarz küvetler kullanılarak ölçülen aktivite tayini işlemleri için reaksiyon karışımını oluşturan maddelerin sırasıyla eklendi ve 3 dakika sonundaki 25°C 'de 348 nm'de absorbansı okunarak absorbans farkı alındı. Spektrofotometre, daha önce enzim yerine saf su konularak elde edilen karışımın 3 dakika sonundaki absorbansı ile sıfıra ayarlandı. Yapılan deneylerde kullanılan *p*-nitrofenilasetat substrat çözeltisi, günlük olarak hazırlandı: 27,2 mg ester, 1 mL aseton içinde çözülerek hızlıca karıştırılan 49 mL destile suya yavaş yavaş ilave edildi. Bu çözelti 3 mM'lık olup, daha derişğini hazırlamak, esterin sınırlı çözünürlüğü

dolayısıyla mümkün değildir. Aseton, diğer organik çözücülere nispeten hidroliz reaksiyonunu en az inhibe eden çözücü olduğu için seçildi ²³⁸. Kinetik çalışmalar esnasındaki aktivite ölçümleri enzimin esteraz aktivitesi ile gerçekleştirildi.

3.3.5. Bileşiklerin Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Maddelerin asetilkolinesteraz üzerine etkilerini belirlemek için IC₅₀ (%50 inhibisyon konsantrasyonu) ve K_i (enzim-substrat ayrışma sabiti) değerleri bulunarak inhibisyon türleri belirlendi. Bu metodun esası ise şu şekilde açıklanabilir: Yukarıda bahsedildiği üzere kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonuyla oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşturur. Meydana gelen renk 412 nm'de ölçülür²³⁹. Örnek ve kör kuvvetlerinin 412 nm dalga boyunda ve 5 dakikada boyunca absorbansları ölçülerek belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Deneyisel ve Spektral Bulgular

Tez kapsamında sentezi tasarlanan bileşikler başarı ile sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HR-MS spektrumları ile doğrulanmıştır. Bileşiklere ait spektrumlar şekiller başlığı altında sunulmuştur. Bunlar şu şekilde özetlenebilir: **A1-A8** (Şekil 4.1-4.27) **APM1-APM5** (Şekil 4.28-4.40), **B1-B6** (Şekil 4.41-4.56), **APB1-APB5** (Şekil 4.59-4.71), **C1-C5** (4.72-4.88), **CPM1-CPM5** (Şekil 4.89-4.101), **D1-D6** (Şekil 4.102-4.122), **DPM1-DPM5** (Şekil 4.123-4.135), **E1-E5** (Şekil 4.136-4.150), **DPB1-DPB5** (Şekil 4.151-4.163), **F1-F7** (Şekil 4.164-4.187), **G1-G8** (Şekil 4.188-4.211), **H1-H8** (Şekil 4.212-4.238), **I1-I8** (Şekil 4.239-4.257), **J1-J8** (Şekil 4.262-4.280), **L1-L8** (Şekil 4.283-4.301), **K1-K6** (Şekil 4.306-4.323)

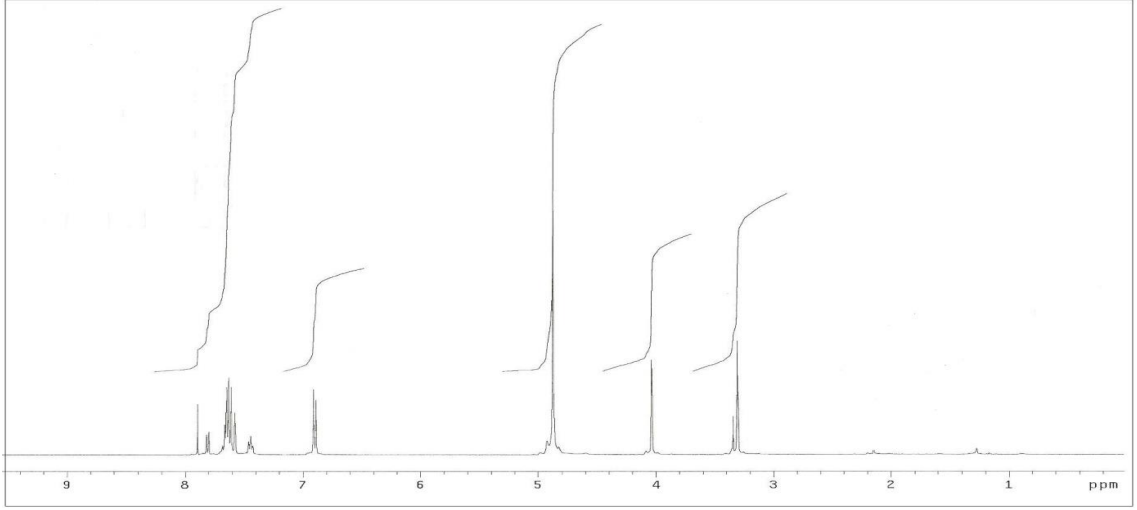
Bu spektrumların toplu analizleri ise tablolar halinde [**A1-A8** (Tablo 4.2, 4.3), **APM1-APM5** (Tablo 4.6, 4.7), **B1-B6** (Tablo 4.11, 4.12), **APB1-APB5** (Tablo 4.16, 4.17), **C1-C5** (Tablo 4.21, 4.22), **CPM1-CPM5** (Tablo 4.25, 4.26) **D1-D6** (Tablo 4.30, 4.31), **DPM1-DPM5** (Tablo 4.34, 4.35) **E1-E5** (Tablo 4.39, 4.40) **DPB1-DPB5** (Tablo 4.43, 4.44), **F1-F7** (Tablo 4.48, 4.49), **G1-G8** (Tablo 4.53, 4.54) **H1-H8** (Tablo 4.58, 4.59), **I1-I8** (Tablo 4.63), **J1-J8** (Tablo 4.68), **L1-L8** (Tablo 4.72), **K1-K6** (Tablo 4.77, 4.78)] sunulmuştur.

Bileşiklere ait sitotoksosite sonuçları ise yine tablolar halinde sunulmuştur. Bunlar; **A1-A8** (Tablo 4.4), **APM1-APM5** (Tablo 4.8), **B1-B6** (Tablo 4.14), **APB1-APB5** (Tablo 4.18), **C1-C5** (Tablo 4.23), **CPM1-CPM5** (Tablo 4.27), **D1-D6** (Tablo 4.32), **DPM1-DPM5** (Tablo 4.36), **E1-E5** (Tablo 4.41), **DPB1-DPB5** (Tablo 4.45), **F1-F7** (Tablo 4.50), **G1-G8** (Tablo 4.55), **H1-H8** (Tablo 4.60), **I1-I8** (Tablo 4.64), **J1-J8** (Tablo 4.69), **L1-L8** (Tablo 4.73), **K1-K6** (Tablo 4.79).

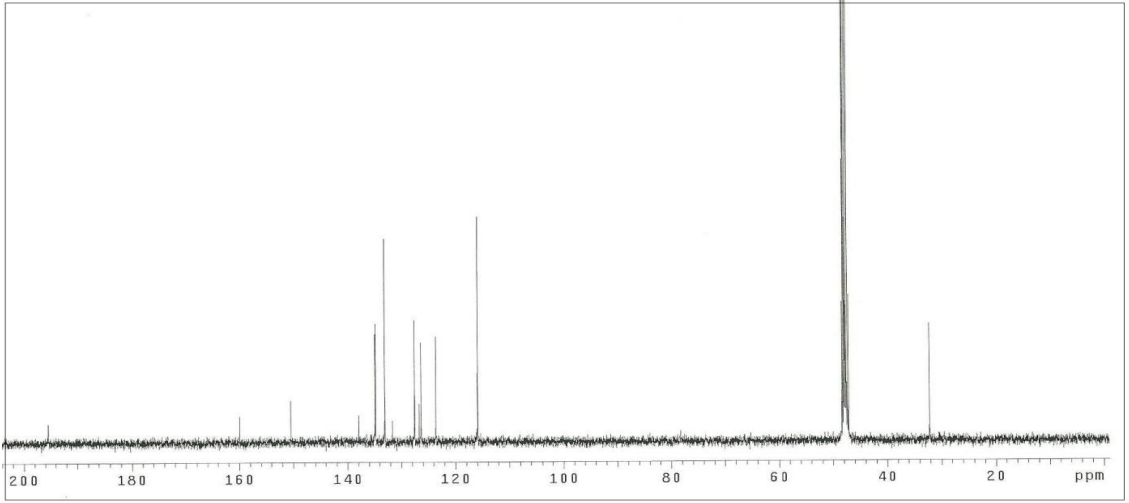
Bileşiklerin hücre siklusuna etkileri de yine tablo ve şekiller halinde sunulmuştur. Bunlar; **I8** (4-(4-florofenil)-2-(tiyofen-2-il)inden[1,2-*b*]piridin-5-on, Tablo 4.65, Şekil 4.258-4.261) ve **L4** (4-(4-metoksifenil)-2-(4-florofenil)inden[1,2-*b*]piridin-5-on, Tablo 4.74, Şekil 4.302-4.305) bileşikleri için 4. bölümde detaylandırılmıştır.

J1-J8 (4-(Fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-*b*]piridin-5-on) bileşiklerinin Topoizomeraz enzim inhibisyonuna ait sonuçları ise 4. bölümde şekiller halinde (Şekil 4.281-4.282) sunulmuştur.

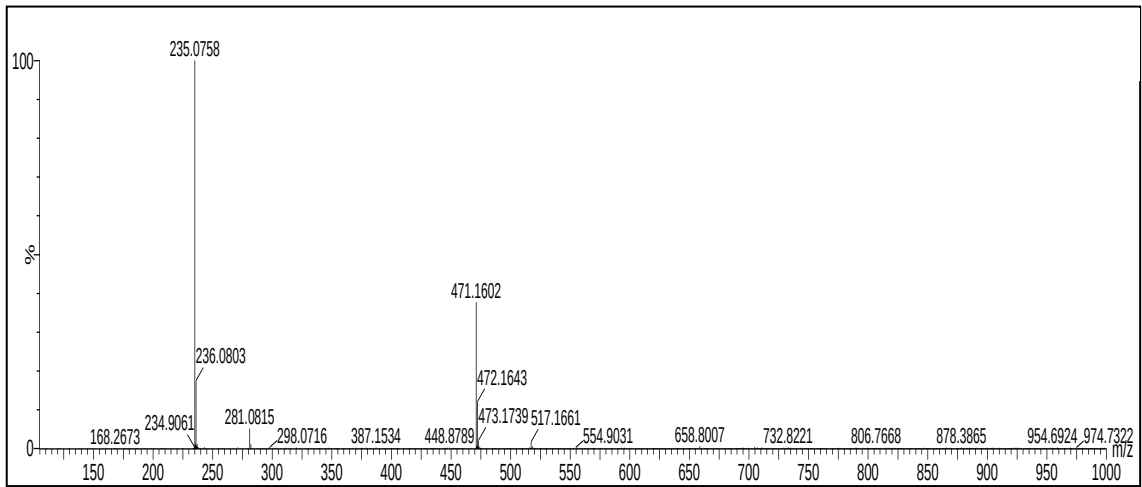
Bileşiklere ait CA ve AChE enzim aktivitesi sonuçları ise ilgili tablolarda özetlenmiştir. **A1-A8**, **APM1-APM5** (Tablo 4.9), **B1-B6**, **APB1-APB5** (Tablo 4.19), **C1-C5**, **CPM1-CPM5** (Tablo 4.28), **D1-D6**, **DPM1-DPM5** (Tablo 4.37), **E1-E5**, **DPB1-DPB5** (Tablo 4.46), **F1-F7** (Tablo 4.51), **G1-G8** (Tablo 4.56), **H1-H8** (Tablo 4.61), **I1-I8** (Tablo 4.66), **J1-J8** (Tablo 4.70), **L1-L8** (Tablo 4.75), **K1-K6** (Tablo 4.80).



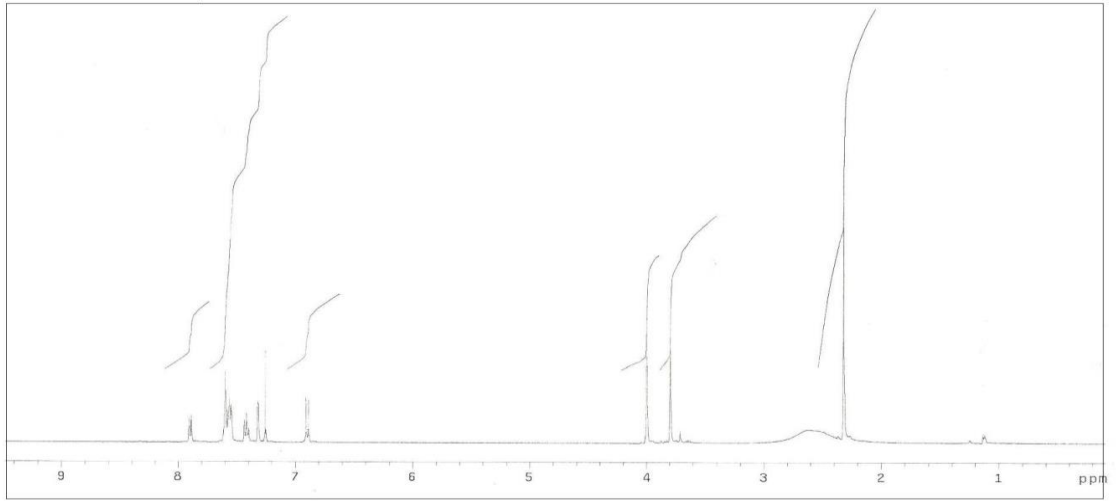
Şekil 4.1. A Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



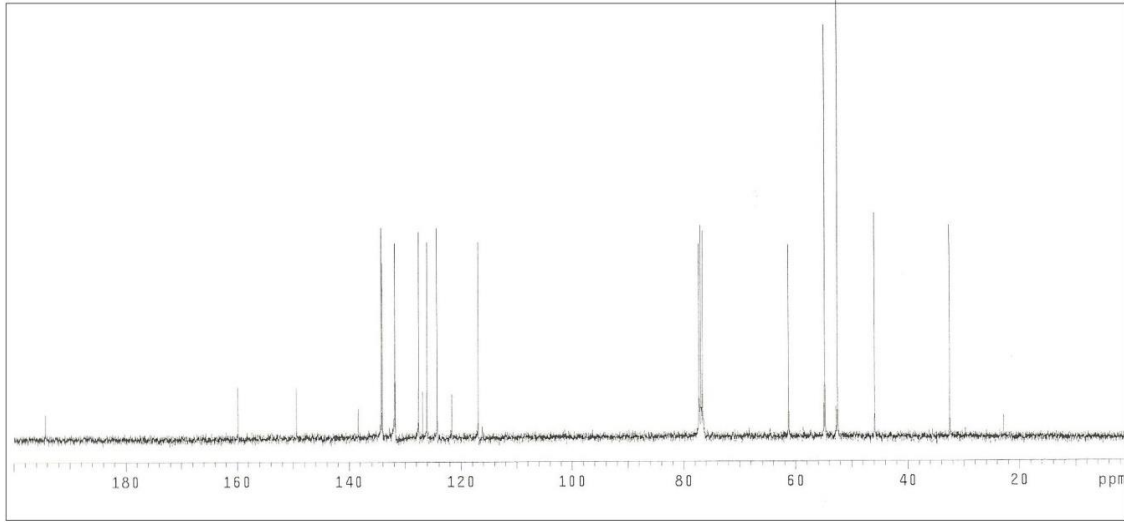
Şekil 4.2. A Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



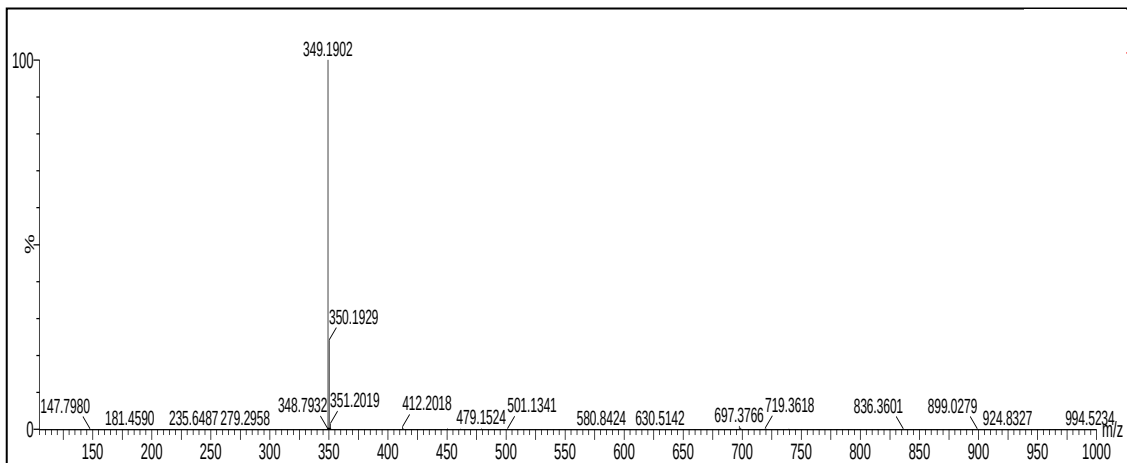
Şekil 4.3. A Bileşiğinin Kütle Spektrumu



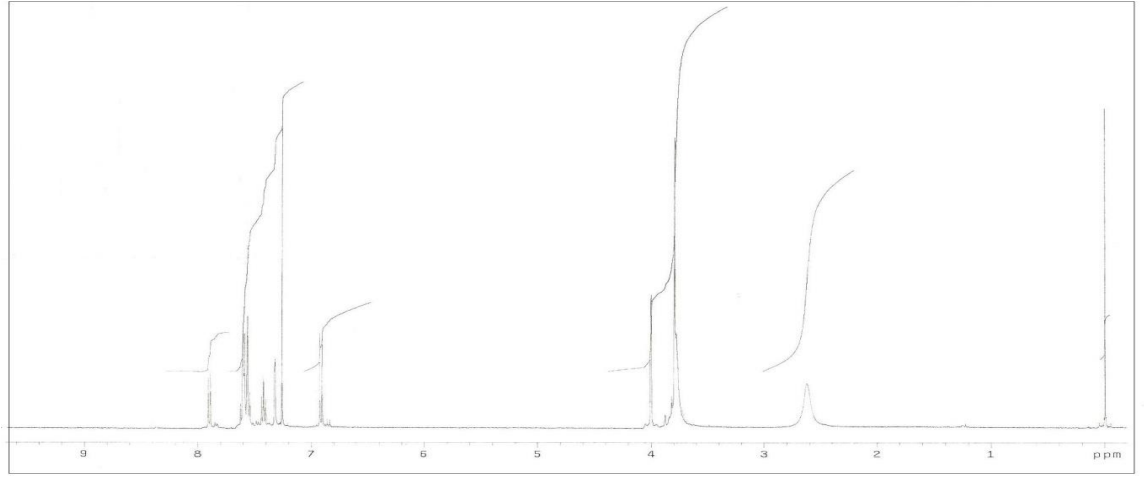
Şekil 4.4. A1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



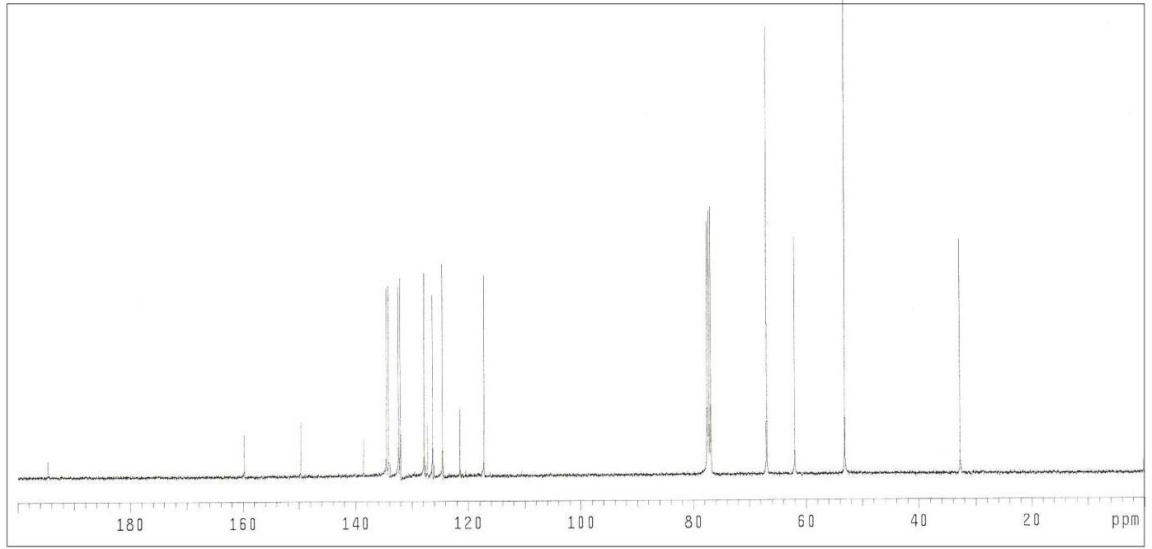
Şekil 4.5. A1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



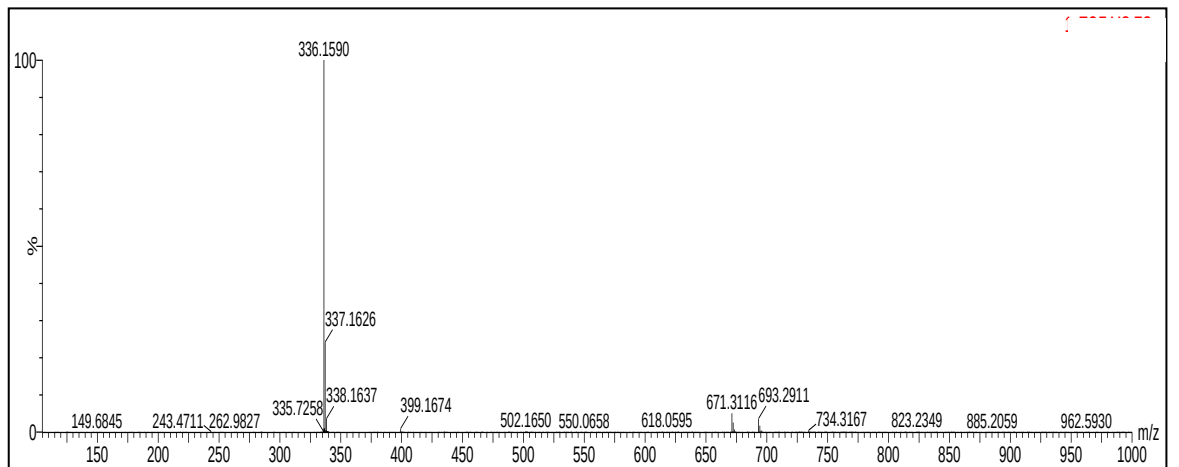
Şekil 4.6. A1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



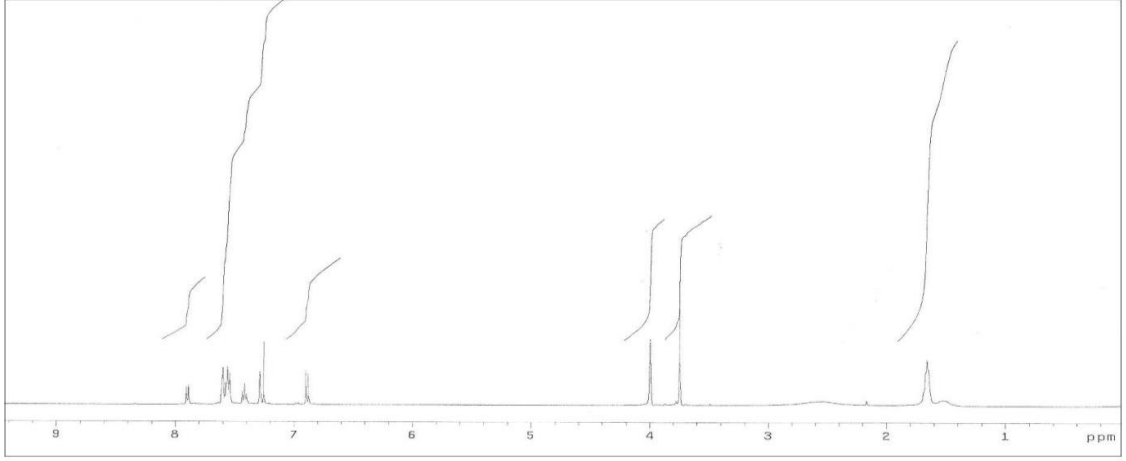
Şekil 4.7. A2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



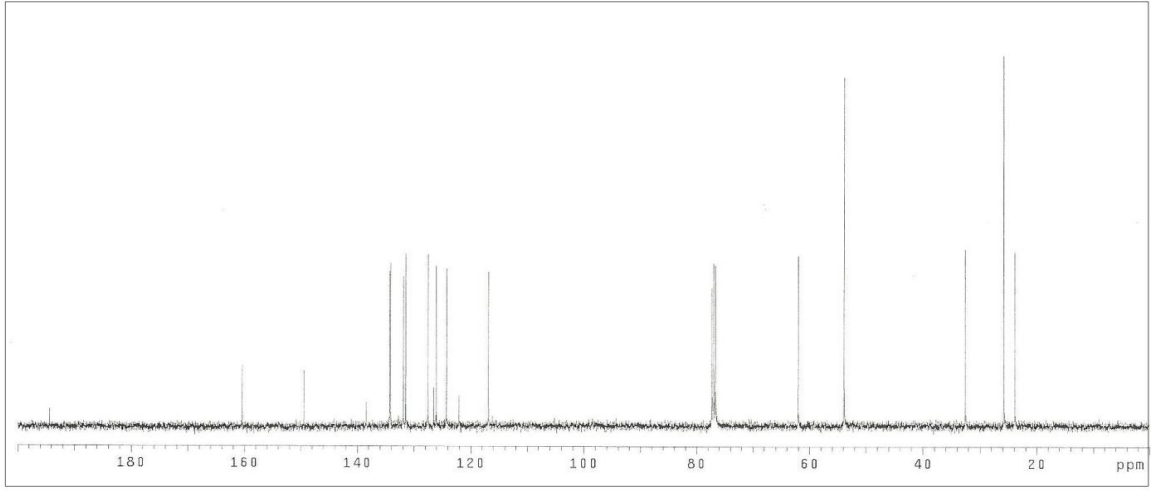
Şekil 4.8. A2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



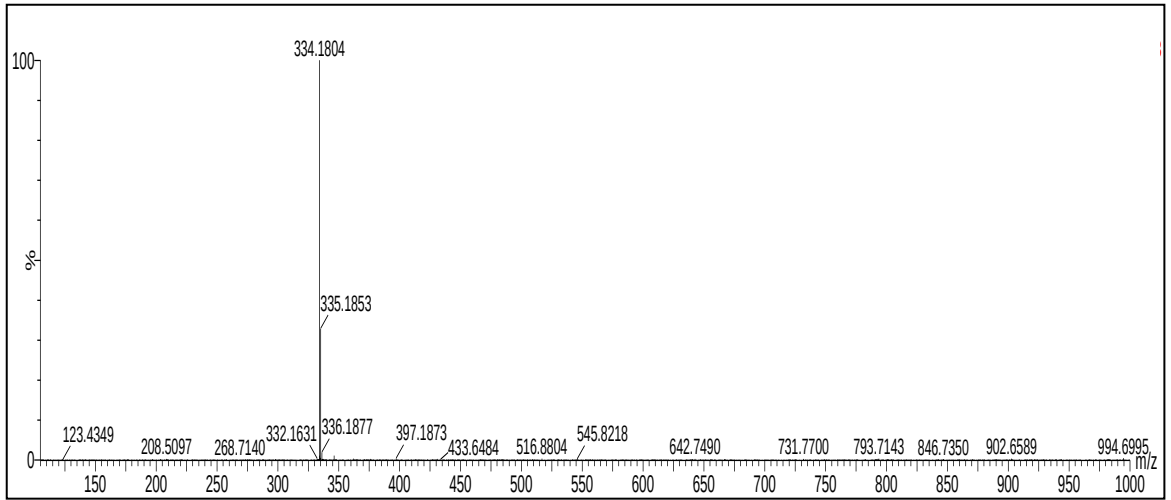
Şekil 4.9. A2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



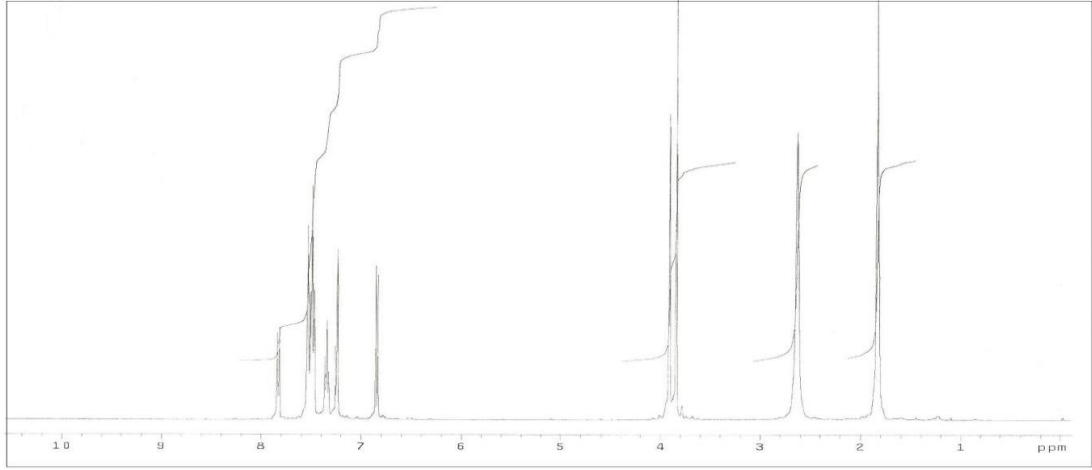
Şekil 4.10. A3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



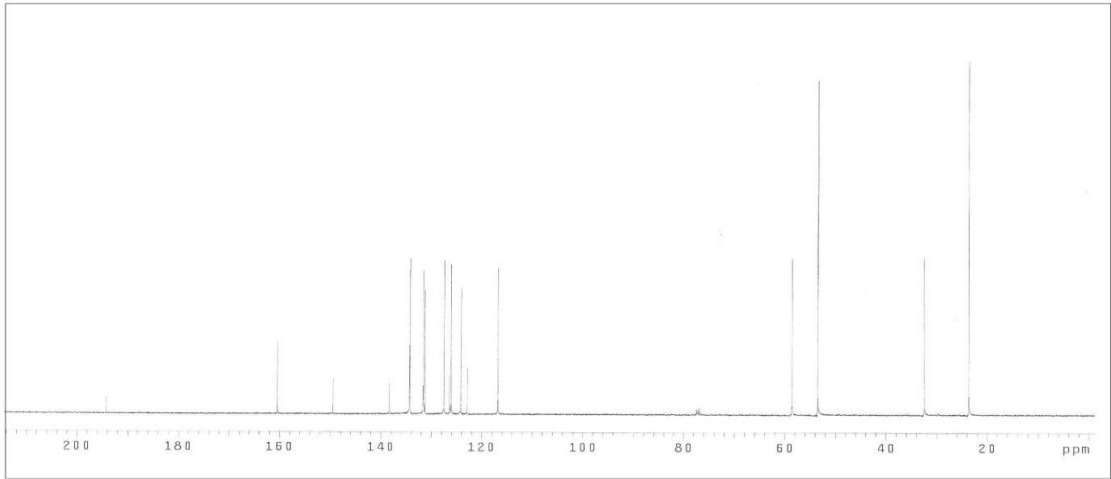
Şekil 4.11. A3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



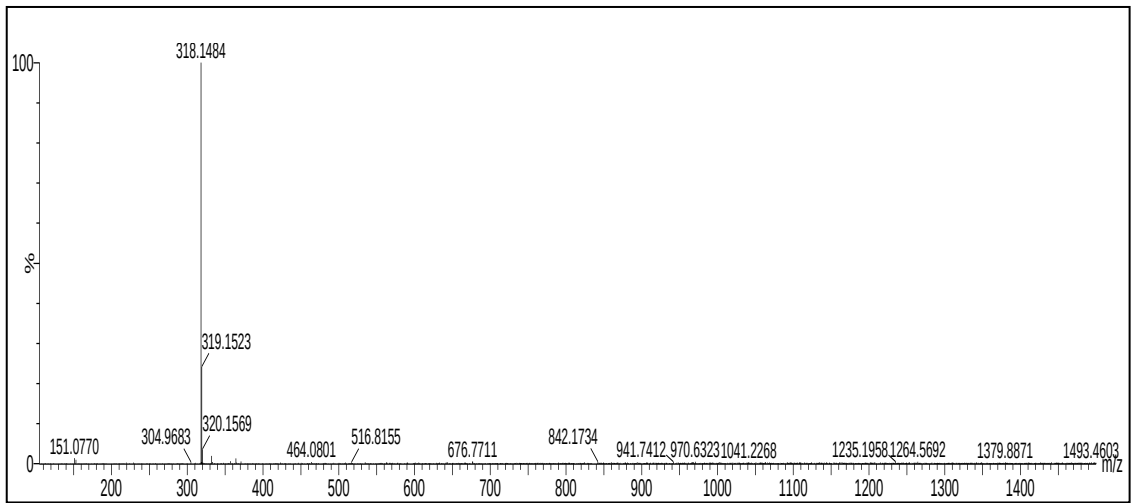
Şekil 4.12. A3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



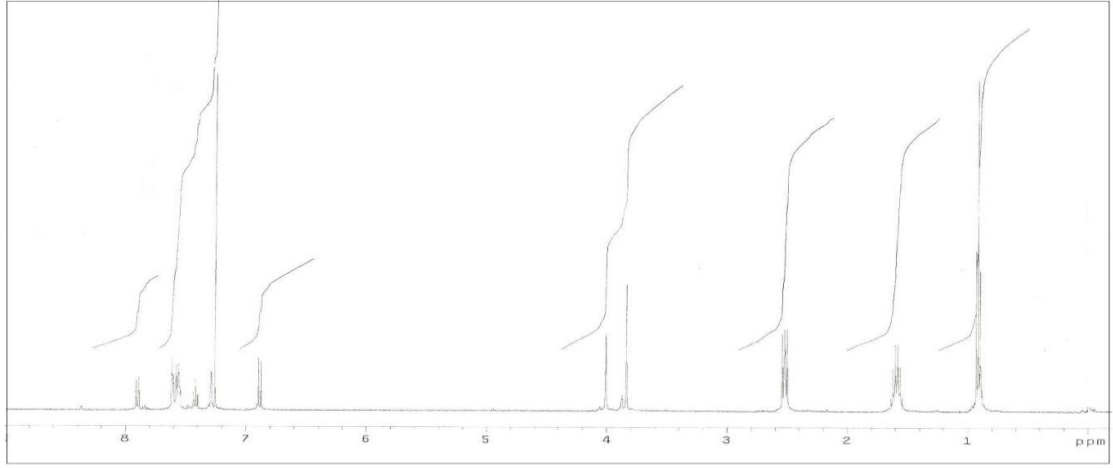
Şekil 4.13. A4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



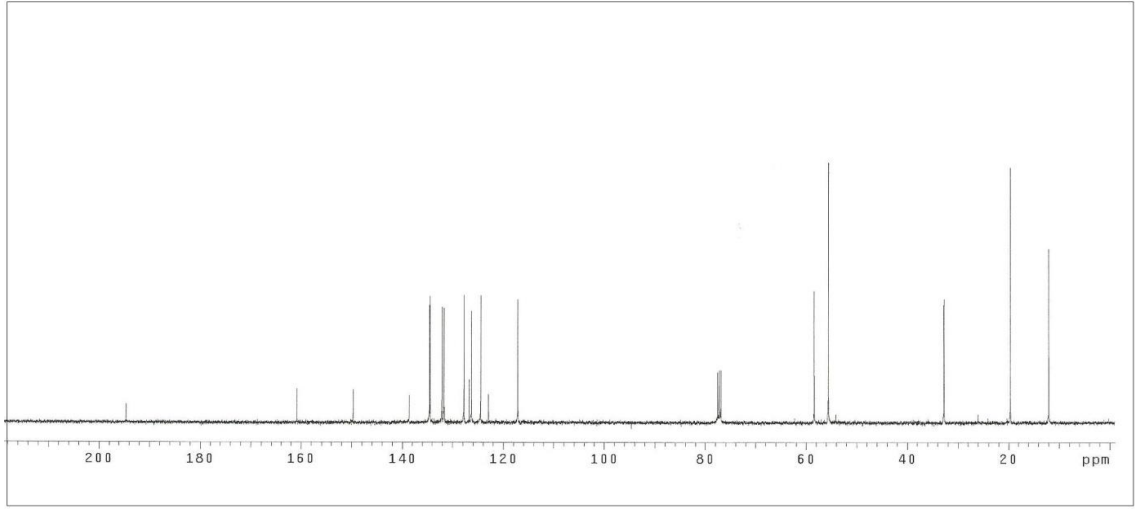
Şekil 4.14. A4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



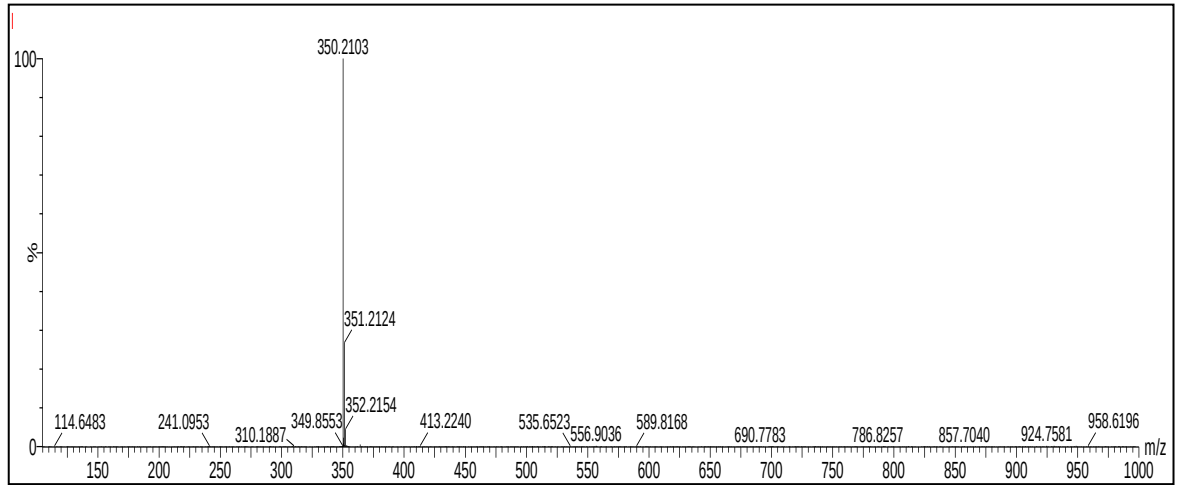
Şekil 4.15. A4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



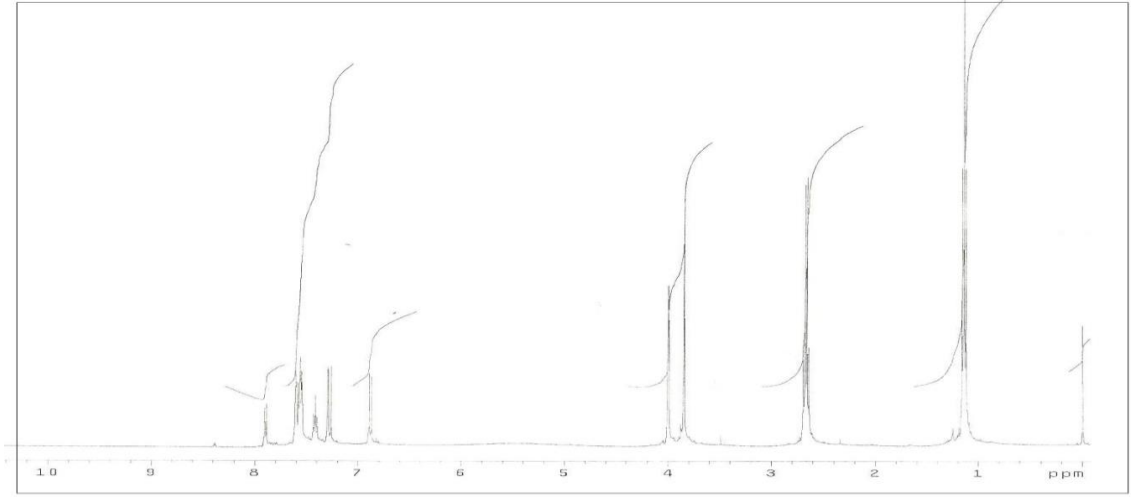
Şekil 4.16. A5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



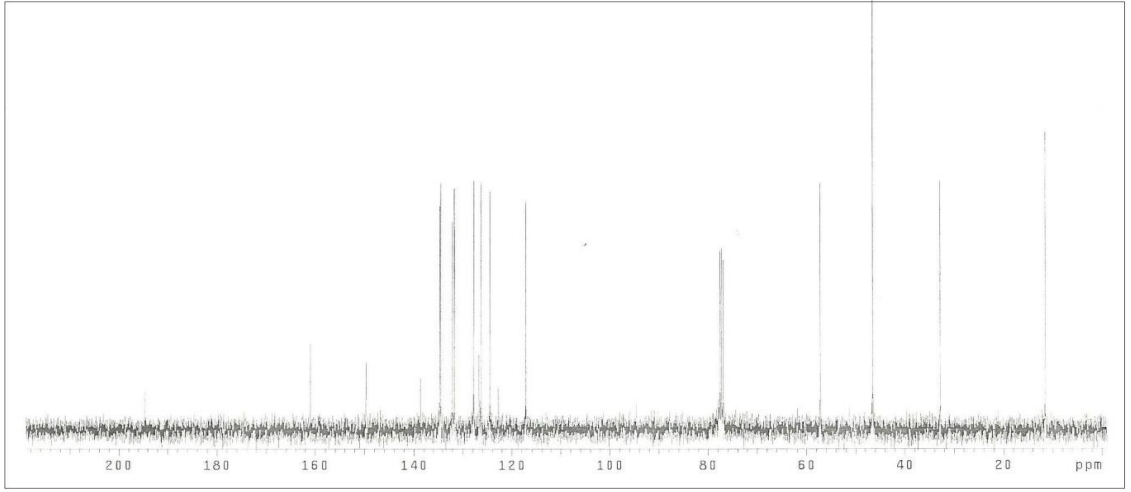
Şekil 4.17. A5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



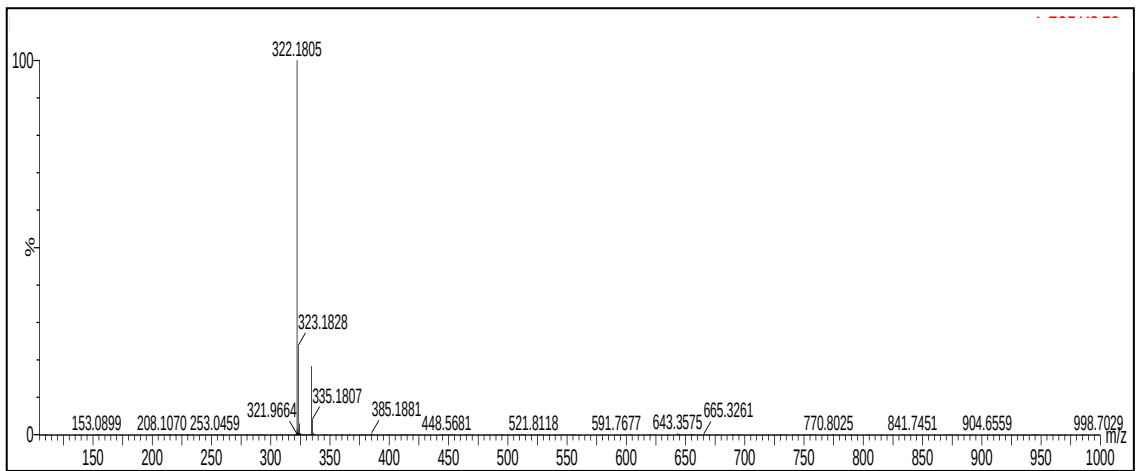
Şekil 4.18. A5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



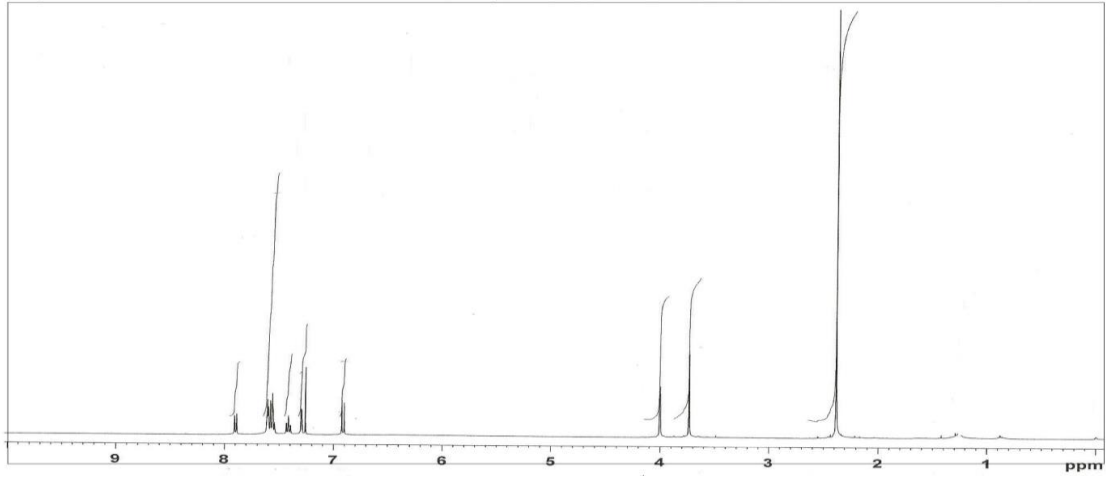
Şekil 4.19. A6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



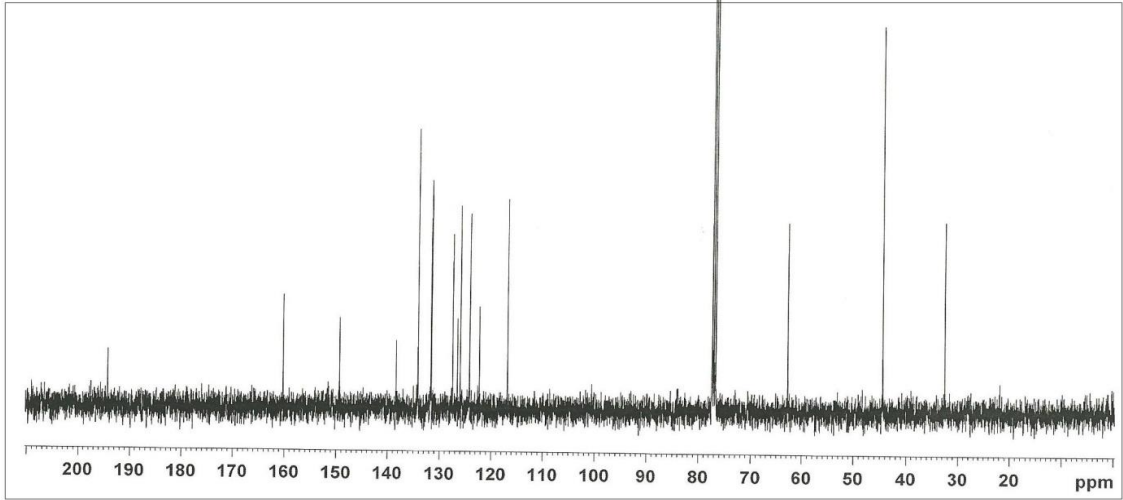
Şekil 4.20. A6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



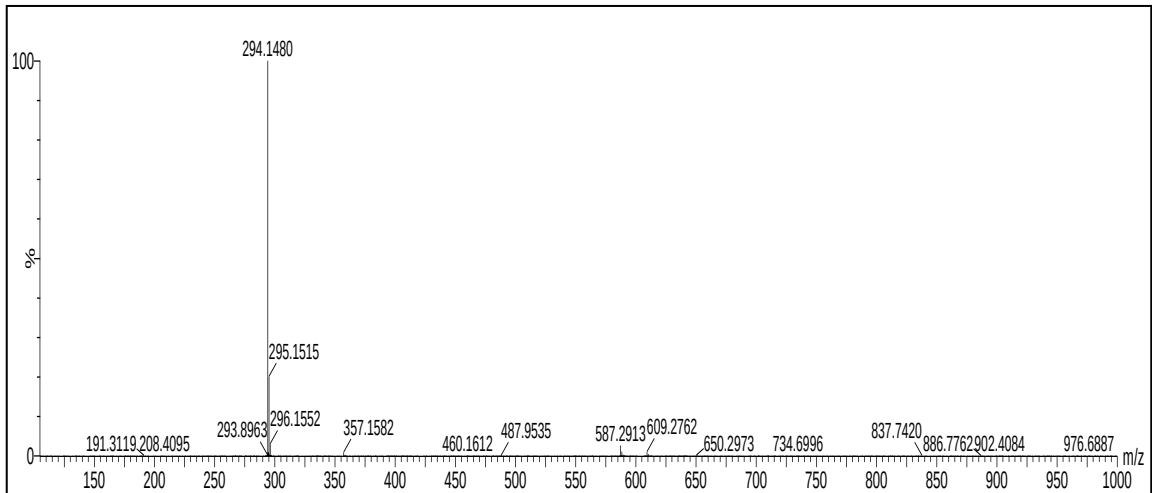
Şekil 4.21. A6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



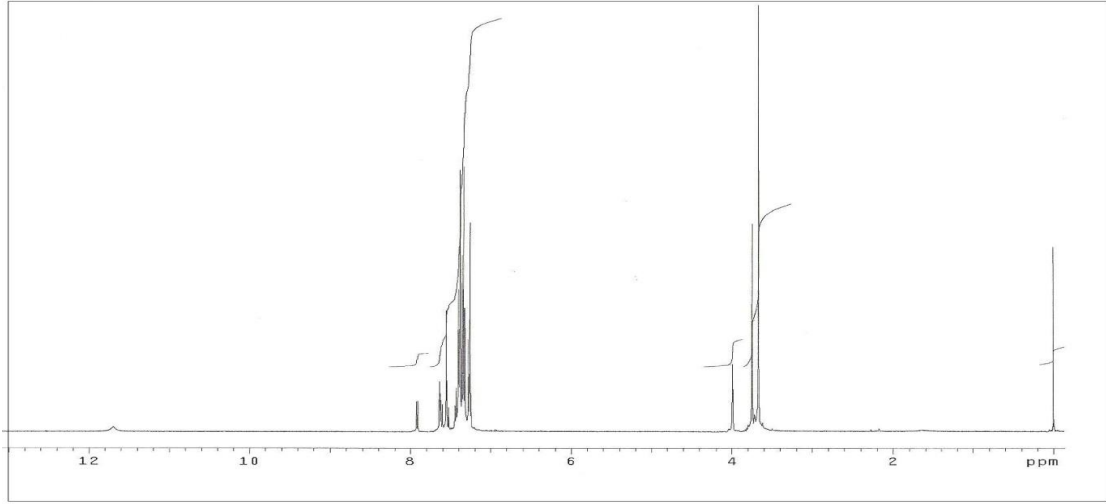
Şekil 4.22. A7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



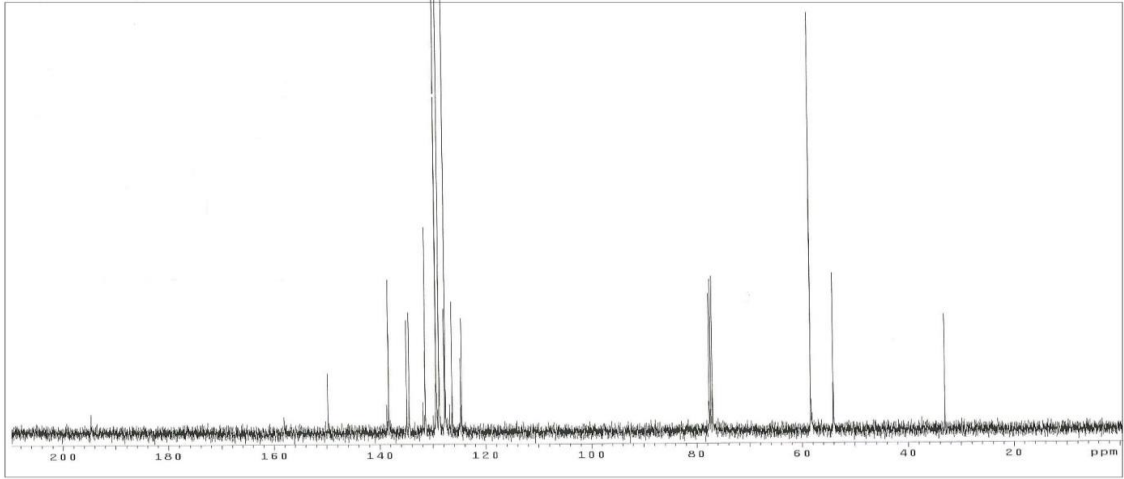
Şekil 4.23. A7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



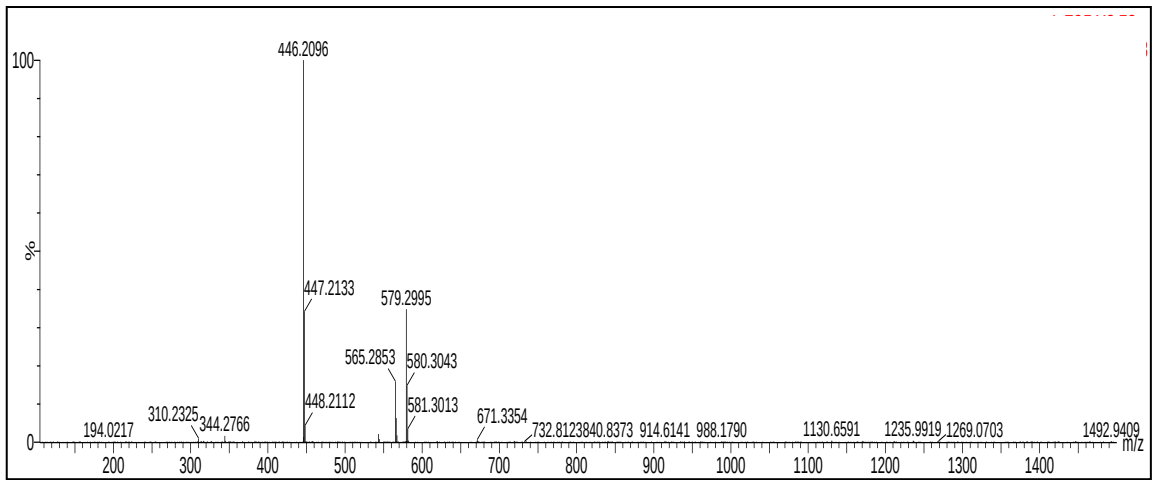
Şekil 4.24. A7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.25. A8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.26. A8 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.27. A8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.1. A1-A8 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bileşik	A (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
A1	21	25	21	120°C	13.8	200	15	152-154	51	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	349.1916	349.1902
A2	21	25	21	120°C	13.8	200	30	171-174	11.3	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	336.1600	336.1590
A3	21	25	21	120°C	13.8	200	15	163-166	6.1	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂	334.1807	334.1804
A4	21	25	21	120°C	13.8	200	30	152-154	22.2	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂	318.1494*	318.1484*
A5	21	25	21	120°C	13.8	200	15	113-115	10.4	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂	350.2120	350.2103
A6	21	25	21	120°C	13.8	200	15	138-141	23.5	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂	322.1807	322.1805
A7	21	25	21	120°C	13.8	200	30	166-169	7.4	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	294.1494	294.1480
A8	21	25	21	120°C	13.8	200	15	188-190	21.2	C ₃₁ H ₂₇ NO ₂	446.2080	446.2096

*: [M-H]⁺

Tablo 4.2. A1-A8 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
A*	7.90 (s, 1H, fenil 4-OH), 7.80 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.69-7.57 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.50-7.44 (m, 2H, Ar-H), 6.91-6.88 (m, 2H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon)
A1	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 6.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.79 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.60-2.32 (m, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.31 (s, 3H, N-CH ₃)
A2	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.79 (s, 6H, -O(CH ₂) ₂ , morfolin, Ar-CH ₂ N-), 2.62 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ , morfolin)
A3	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.74 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 1.66 (bs, 10H, CH ₂ -piperidin)
A4	7.83 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.54-7.47 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.34 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.24 (s, 1H, Ar-H), 6.84 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.90 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.84 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.62 (s, 4H, -N(CH ₂) ₂ , pirolidin), 1.86-1.81 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ , pirolidin)
A5	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.83 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 2.51 (t, 4H, N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.7 Hz), 1.63-1.54 (m, 4H, N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 0.90 (t, 6H, N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.3 Hz)
A6	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 6.87 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.84 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.66 (q, 4H, N(CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.3 Hz), 1.13 (t, 6H, N(CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.1 Hz)
A7	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.62-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.43 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.74 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₃) ₂), 2.38 (s, 6H, N(CH ₃) ₂)
A8	7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.63-7.24 (m, 17H, Ar-H, vinyl-H), 3.98 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.66 (s, 4H, -(CH ₂) ₂ -benzil), 3.74 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.66 (s, 4H, -(CH ₂) ₂ -benzil)

*:NMR çözücüsü CD₃OD

Tablo 4.3. A1-A8 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
A*	195.5, 159.9, 150.5, 137.9, 134.9, 134.7, 133.1, 131.7, 127.5, 126.8, 126.5, 123.6, 115.9, 32.15
A1	194.3, 159.8, 149.4, 138.3, 134.2, 134.1, 131.9, 131.8, 131.7, 127.5, 126.8, 126, 124.3, 121.6, 116.9, 61.3, 54.8, 52.5, 45.8, 32.5
A2	194.6, 159.8, 149.6, 138.5, 134.5, 134.2, 132.4, 132.1, 132, 127.8, 127.3, 126.3, 124.5, 121.4, 117.2, 66.9, 62, 53.1, 32.7
A3	194.3, 160.4, 149.4, 138.4, 134.3, 134.2, 131.9, 131.5, 131.4, 127.5, 126.5, 126, 124.2, 122.1, 116.9, 62, 53.9, 32.5, 25.7, 23.8
A4	194.2, 160.4, 149.4, 138.3, 134.2, 134.1, 131.5, 131.4, 131.2, 127.4, 126.3, 126.1, 124.1, 122.9, 116.7, 58.7, 53.4, 32.5, 23.7
A5	194.6, 160.8, 149.7, 138.6, 134.6, 134.4, 132.2, 131.7, 127.7, 126.7, 126.3, 124.5, 122.9, 117.1, 58.4, 55.6, 32.8, 19.6, 11.9
A6	194.6, 160.9, 149.7, 138.6, 134.6, 134.4, 132.1, 131.6, 127.7, 126.7, 126.3, 124.5, 122.8, 177.2, 57.1, 46.6, 32.8, 11.3
A7	194.3, 160.3, 149.4, 138.4, 134.2, 131.8, 131.7, 131.6, 127.5, 126.6, 126.1, 124.2, 122.2, 116.9, 62.7, 44.4, 32.5
A8	194.7, 158.1, 149.8, 138.7, 138.3, 134.9, 134.4, 131.8, 131.7, 129.8, 129.3, 128.9, 128.7, 127.7, 127.6, 126.8, 126.3, 124.7, 124.5, 58.3, 54.0, 32.9

*: NMR çözücüsü CD₃OD

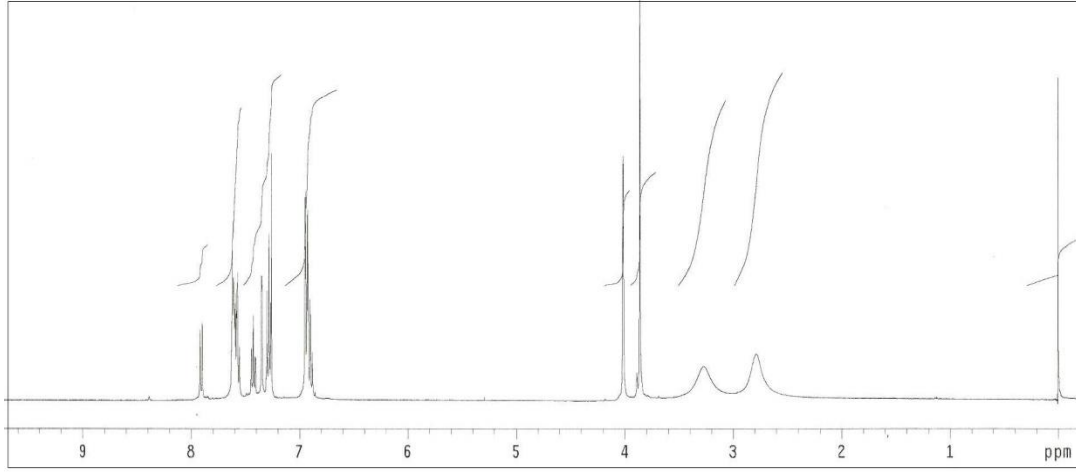
Tablo 4.4. A1-A8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)								Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM)					PSIx100	Log P*	
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-3 (C)	SI	HSC-4 (D)	SI	E	J	HGF (F)	HPLF (G)	HPC (H)	I	J/E	
A	304	2.28	155	4.48	262	2.65	186	3.73	227±68	3.28	789	540	754	694±135	1.44	3.12
A1	48	1.13	7.1	7.6	23	2.35	6.8	7.9	21±19	4.75	55	46	62	54±8.0	22.62	2.81
A2	124	>3.85	61	>7.84	52	>9.19	178	>2.69	104±59	>5.89	262	173	>1000	>478	5.66	2.66
A3	>1000	<0.8	547	1.46	77	10.39	>1000	<0.8	>656	<3.36	806	705	888	800±92	<0.51	3.79
A4	55	4.05	104	2.14	32	6.97	104	2.14	74±36	3.83	227	200	241	223±21	5.17	3.37
A5	88	7.84	68	10.15	84	8.21	89	7.75	82±10	8.49	570	717	784	690±109	10.35	4.71
A6	187	1.66	142	2.18	101	3.07	170	1.82	150±38	2.18	453	220	257	310±125	1.45	3.74
A7	121	1.59	92	2.09	105	1.83	81	2.37	100±17	1.97	139	208	228	192±47	1.97	3.06
A8	>1000	>1	>1000	>1	>1000	>1	>1000	>1	>1000	>1	>1000	>1000	>1000	>1000	>0.1	6.52
Ortalama	>325.22	>2.70	>241.78	>4.32	>192.8	>5.07	>312.75	>3.35	>268.22	>3.86	>477.88	>507.55	>579.33	>493.44	5.47	-
Melfalan	22.6	6.5	8.5	17.3	5.6	26.2	11.9	12.3	12.2±7.4	15.6	140.0	179.0	123.0	147.0±29.0	127.87	-
5-FU	29	>34.5	13	>76.9	16	>62.5	13	>76.9	18±7.6	>62.7	>1000	>1000	>1000	>1000	348.33	-

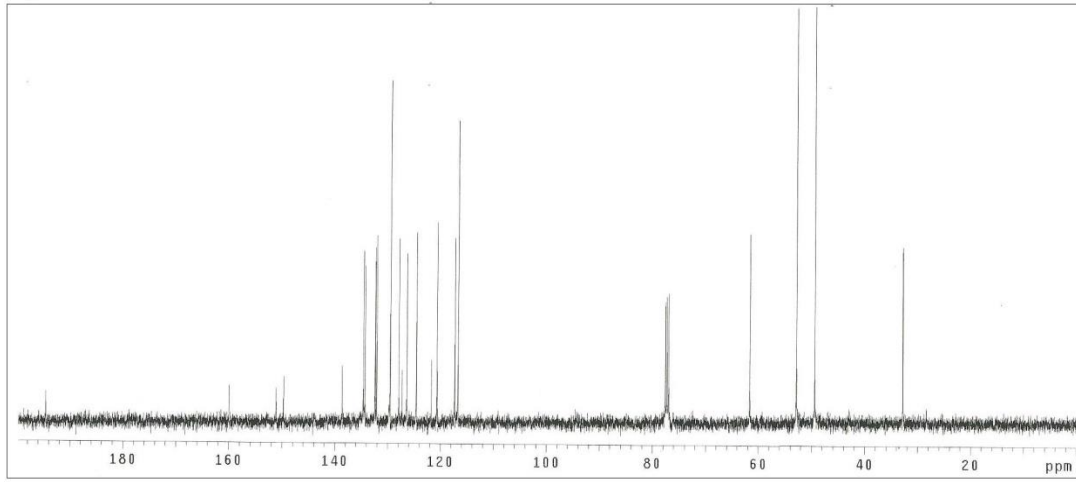
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J) , bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (E) oranının yüzde cinsinden ifadesi)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

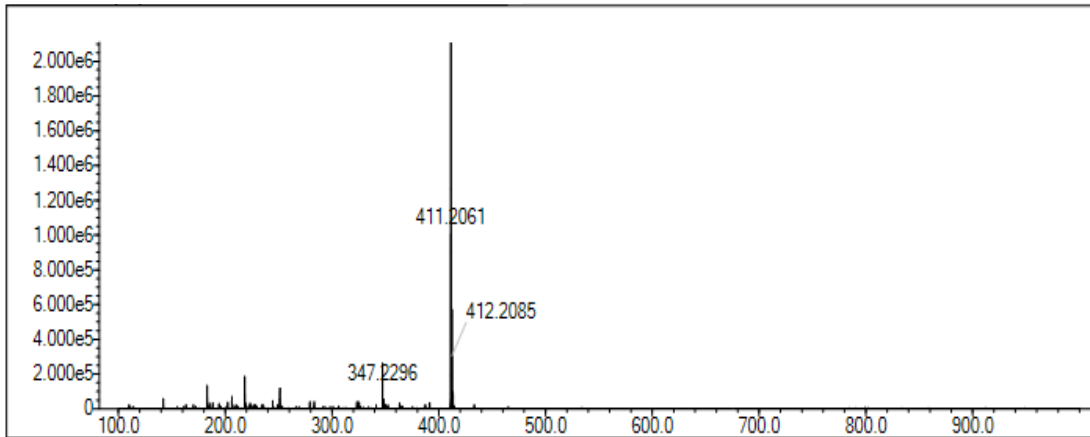
5-FU: 5-Flourourasil



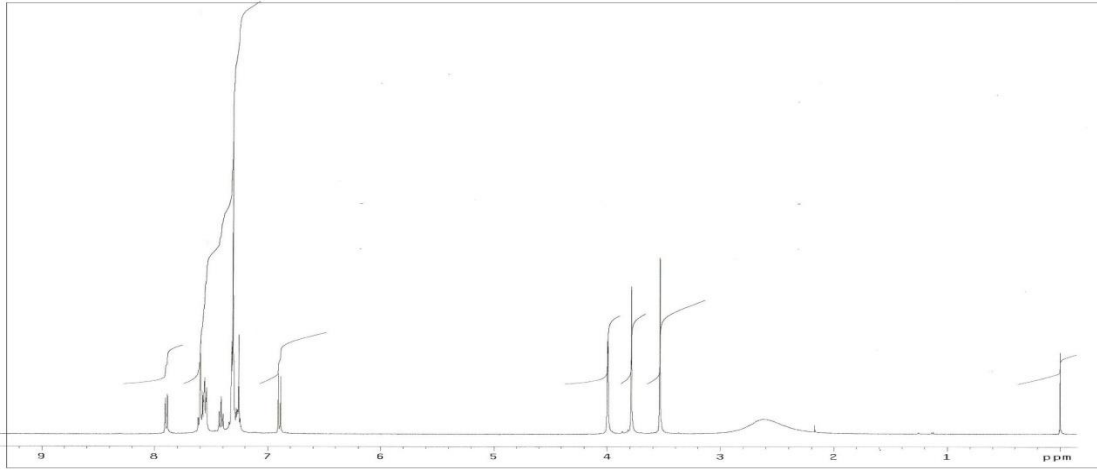
Şekil 4.28. APM1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



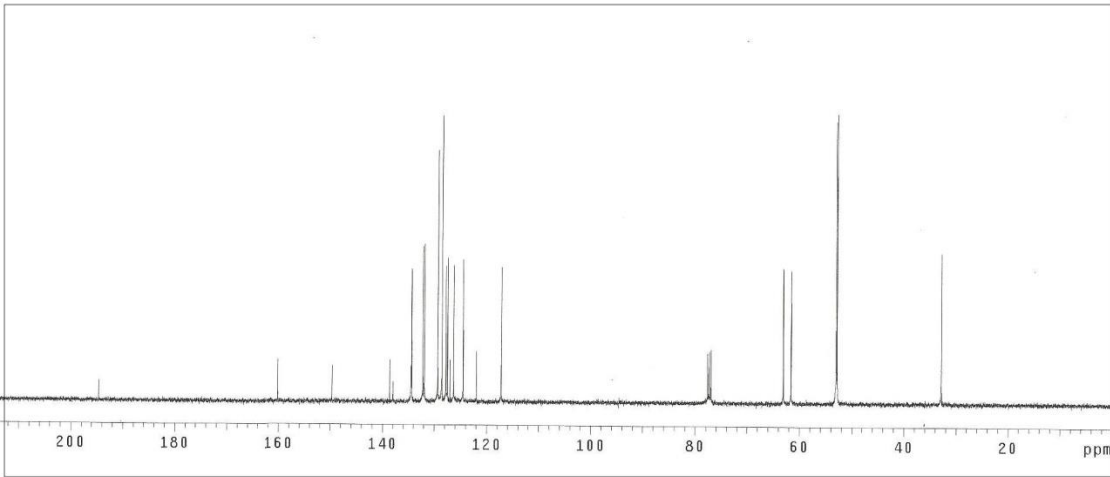
Şekil 4.29. APM1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



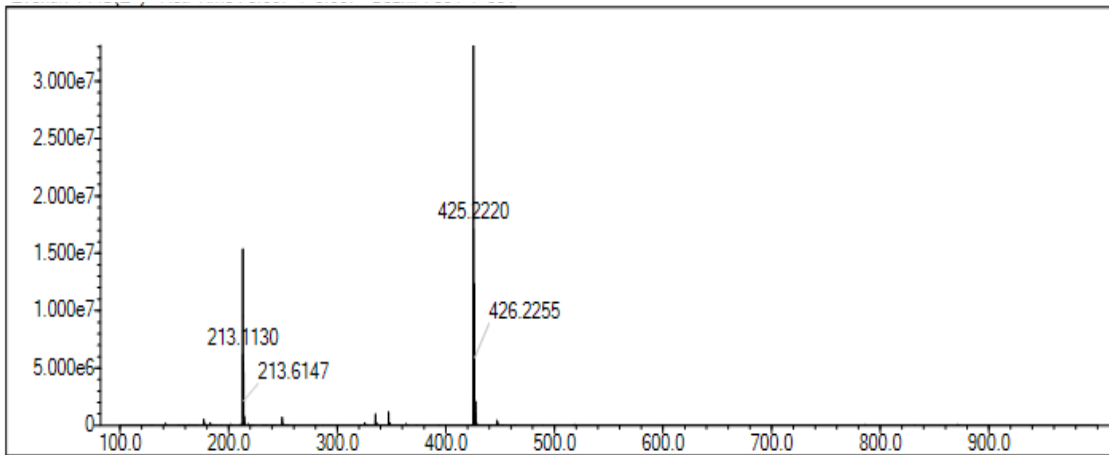
Şekil 4.30. APM1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



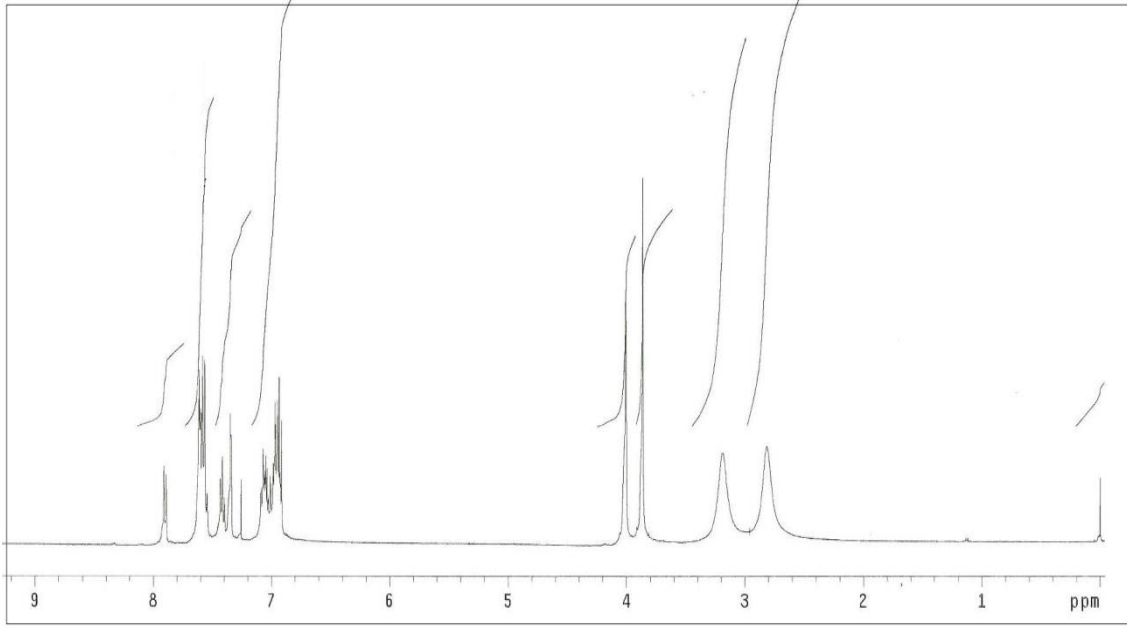
Şekil 4.31. APM2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



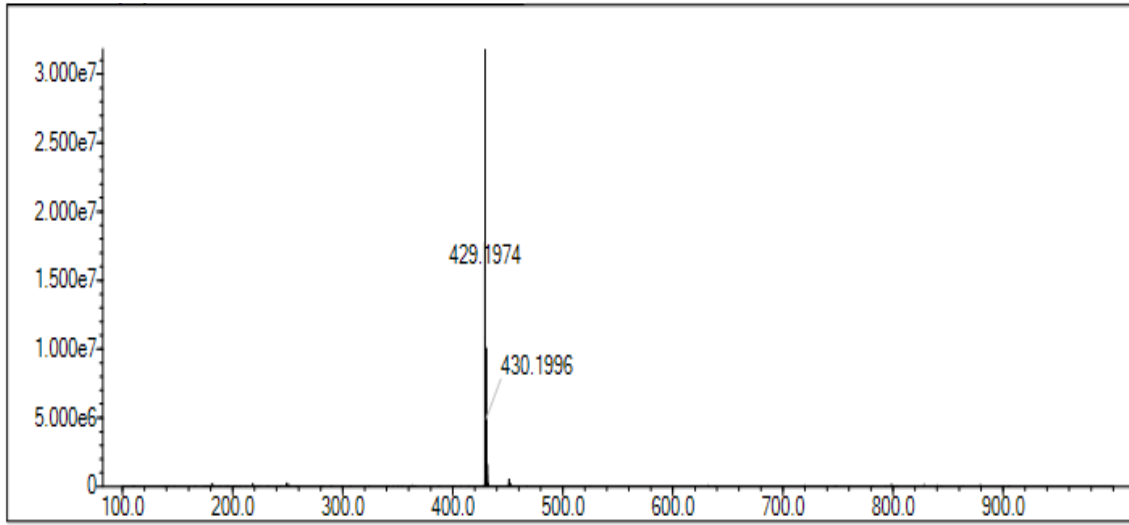
Şekil 4.32. APM2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



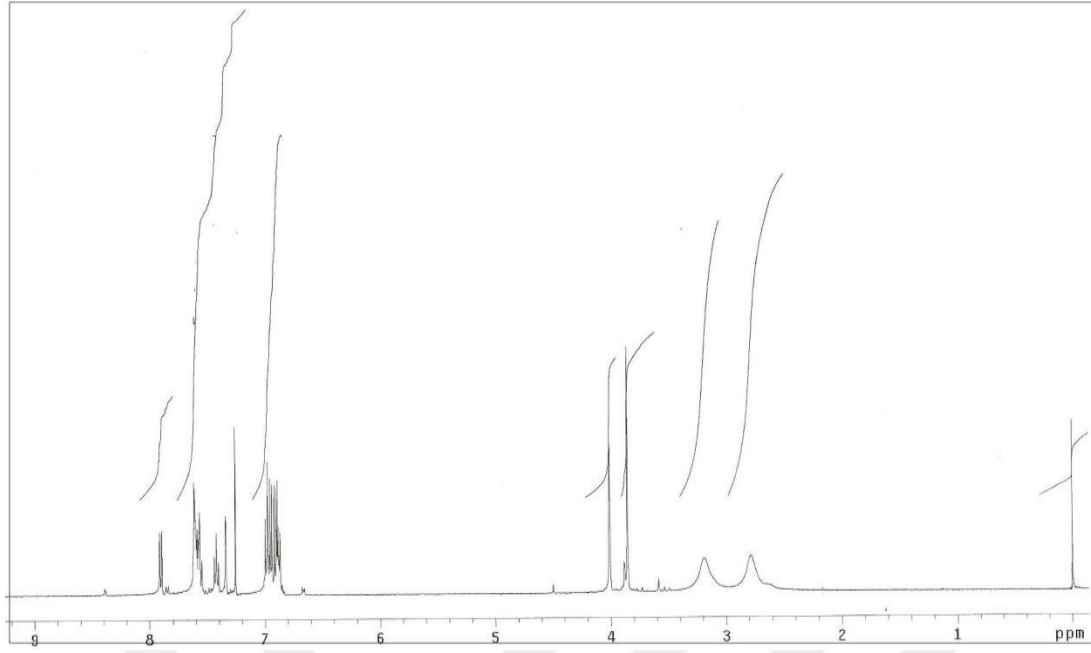
Şekil 4.33. APM2 Bileşiğinin Kütlev Spektrumu



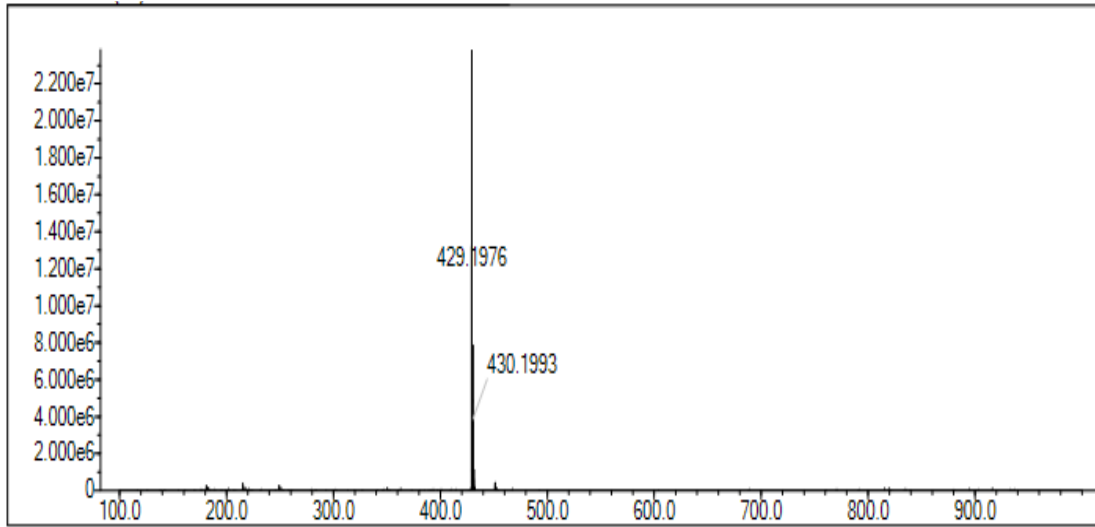
Şekil 4.34. APM3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



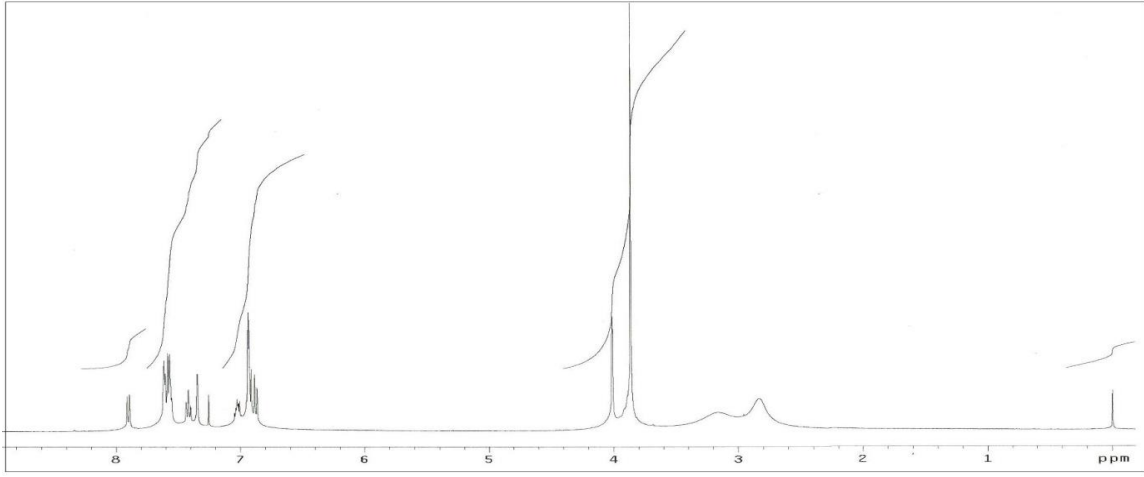
Şekil 4.35. APM3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



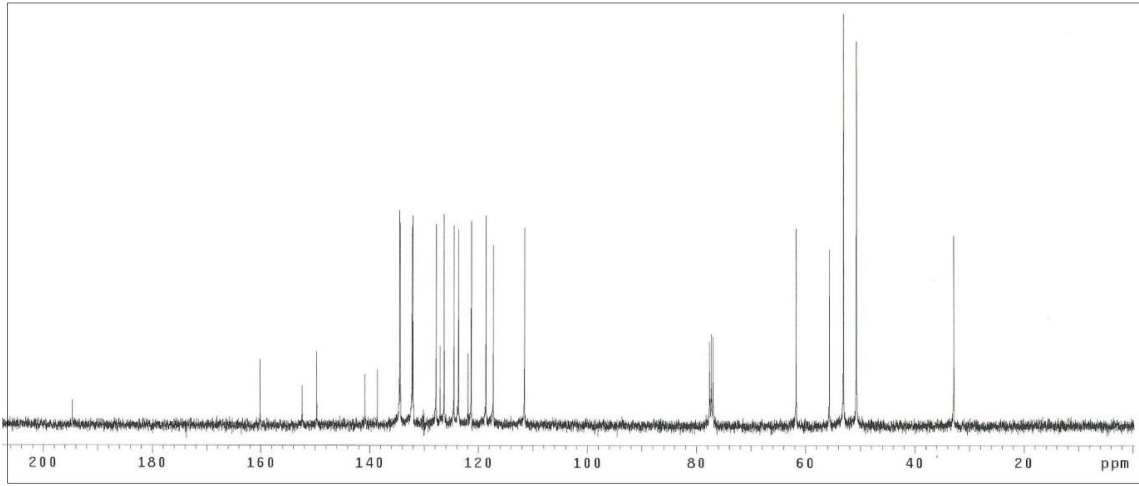
Şekil 4.36. APM4 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



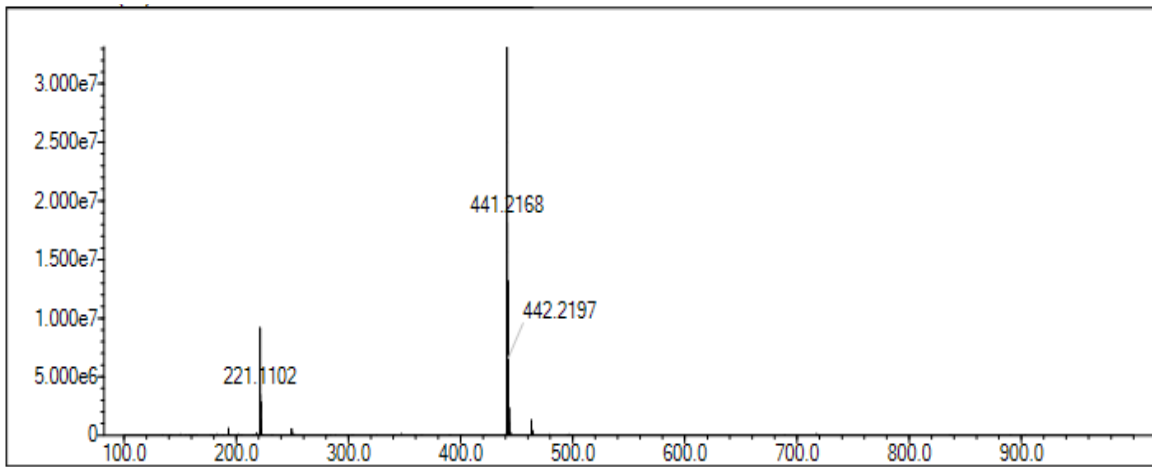
Şekil 4.37. APM4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.38. APM5 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.39. APM5 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 4.40. APM5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.5. APM1-APM5 Bileşiklerinin DeneySEL Verileri

Bileşik	A (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
APM1	21	25	21	120°C	13.8	200	10 dk	226-229	21.5	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₂	411.2067	411.2061
APM2	21	25	21	120°C	13.8	200	10 dk	177-178	23.6	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₂	425.2224	425.2220
APM3	21	25	21	120°C	13.8	200	10 dk	200-203	22.2	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ F	429.1973	429.1974
APM4	21	25	21	120°C	13.8	200	10 dk	180-183	37.7	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ F	429.1973	429.1976
APM5	21	25	21	120°C	13.8	200	10 dk	207-209	43.0	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₃	441.2173	441.2168

Tablo 4.6. APM1-APM5 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
APM1	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62- 7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.30-7.26 (m, 2H, Ar-H), 6.94-6.88 (m, 4H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.27 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.78 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
APM2	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61- 7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.34-7.23 (m, 6H, Ar-H), 6.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.99 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.78 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.53 (s, 2H, CH ₂ -benzil), 2.61 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)
APM3	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61- 7.56 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.08-6.91 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.18 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.81 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
APM4	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62- 7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 6.99-6.86 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.18 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.78 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
APM5	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.61- 7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.02-6.86 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.83 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)

Tablo 4.7. APM1-APM5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
APM1	194.6, 159.4, 151.0, 149.7, 138.5, 134.5, 134.2, 132.3, 132.1, 132.0, 129.5, 127.8, 127.2, 126.3, 124.5, 121.7, 120.6, 117.3, 116.6, 61.6, 52.8, 49.4, 32.8
APM2	194.6, 160.1, 149.7, 138.6, 137.9, 134.5, 134.3, 132.2, 131.9, 129.3, 128.5, 127.8, 127.5, 126.9, 126.3, 124.5, 121.9, 117.2, 63.0, 61.5, 52.9, 52.8, 32.8
APM5	194.6, 160.1, 152.4, 149.7, 140.8, 138.6, 134.5, 134.3, 132.2, 132.0, 131.9, 127.8, 127.1, 126.3, 124.5, 123.6, 121.9, 121.3, 118.6, 117.2, 111.5, 61.7, 55.6, 53.0, 50.7, 32.8

Tablo 4.8. APM1-APM5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)							Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM)			TS		PSI _{x100}	Log P*
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	C	J	HGF (D)	HPLF (E)	F	(F/C)	(D/A)	(J/C)	
A	304	2.19	155	4.29	230	3.24	789	540	665	2.9	2.6	1.4	3.12
APM1	>400	1.00	>400	1.00	>400	1.00	>400	396	398	1.0	1.0	0.3	4.89
APM2	215	1.72	196	1.88	206	1.8	>400	337	369	1.8	1.9	0.9	4.55
APM3	55	3.71	70	2.91	63	3.31	>237	171	204	3.3	4.3	5.3	5.05
APM4	7	57.14	>400	1.00	203	29.07	>400	>400	>400	2.0	59.4	14.3	5.05
APM5	>400	1.00	>400	1.00	>400	1.00	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	4.76
Ortalama	230.17	11.13	270.17	2.01	250.3	6.57	437.67	374	406	2.0	11.7	3.75	-
5-FU	1000	1.00	14	71.43	507	36.2	1000	1000	1000	2.0	1.0	7.1	-
Melfalan	81	2.40	19	10.21	50	6.3	195	192	194	3.9	2.4	12.6	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (C) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (Kanserli olmayan yani normal hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (F), kanserli hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (C) bölünmesiyle hesaplanan değer) ve (HGF hücre hattına karşı bileşiğin gösterdiği sitotoksitenin CC₅₀ değerinin (D), Ca9-22 hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksitenin CC₅₀ değerine (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

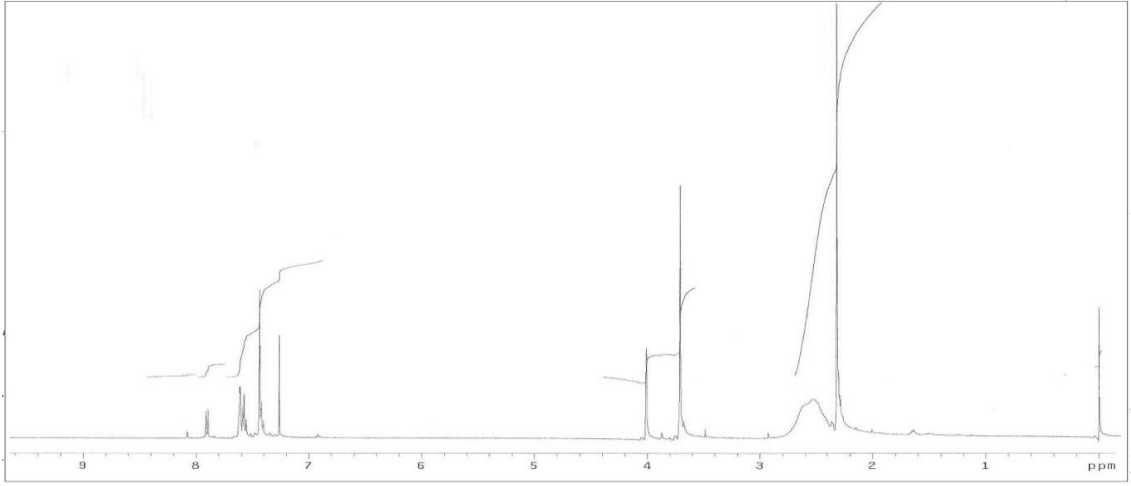
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Flourourasil

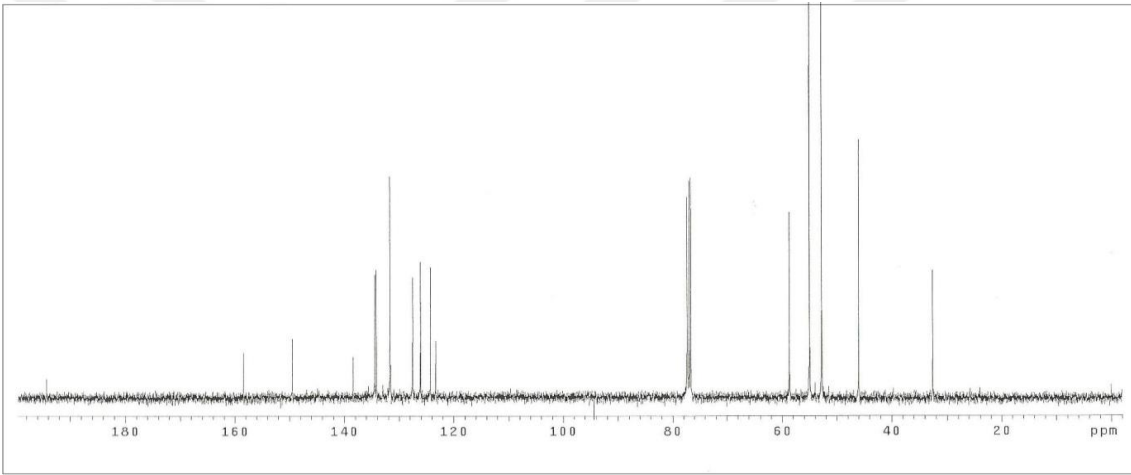
Tablo 4.9. A ve APM Serilerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
A1	45.893	0.9919	76.062	0.9604	21.656	0.9841	155.34±33.33	67.653±16.60	20.838±2.674
A2	65.135	0.9649	69.333	0.9973	24.751	0.9540	46.067±9.631	162.45±56.90	10.666±1.552
A3	61.256	0.9653	85.440	0.9531	34.651	0.9939	109.05±37.30	60.590±20.34	12.146±3.668
A4	68.733	0.9447	69.293	0.9854	15.065	0.9119	72.371±7.398	86.734±19.22	10.161±0.950
A5	53.288	0.9900	52.860	0.9827	16.116	0.9736	121.70±30.41	124.97±38.96	2.2931±1.001
A6	52.955	0.9555	84.286	0.9435	36.473	0.9541	74.652±14.61	71.607±20.26	3.7716±1.483
A7	53.305	0.9836	75.235	0.9880	25.666	0.9713	71.538±34.33	99.883±23.06	12.320±5.574
A8	43.308	0.9313	62.683	0.9763	18.188	0.9710	39.048±8.321	57.155±10.81	4.3534±1.423
APM1	53.389	0.9734	58.928	0.9595	9.597	0.9779	77.843±20.82	45.445±15.30	3.6432±1.301
APM2	58.384	0.9668	59.741	0.9802	26.664	0.9906	63.827±11.11	40.695±3.452	18.958±2.487
APM3	55.440	0.9523	69.725	0.9495	6.4107	0.9680	50.303±15.76	63.584±9.470	6.2970±2.462
APM4	43.231	0.9981	58.778	0.9538	8.5020	0.9552	29.678±4.901	71.380±24.21	5.8891±1.201
APM5	39.873	0.9760	51.144	0.9729	19.438	0.9941	42.001±16.01	52.296±11.94	8.1441±0.804
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

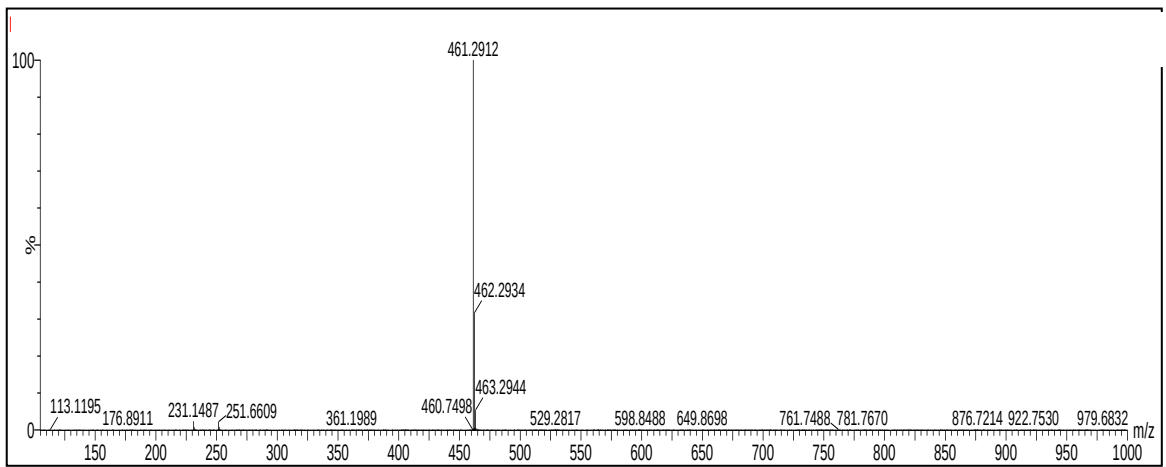
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



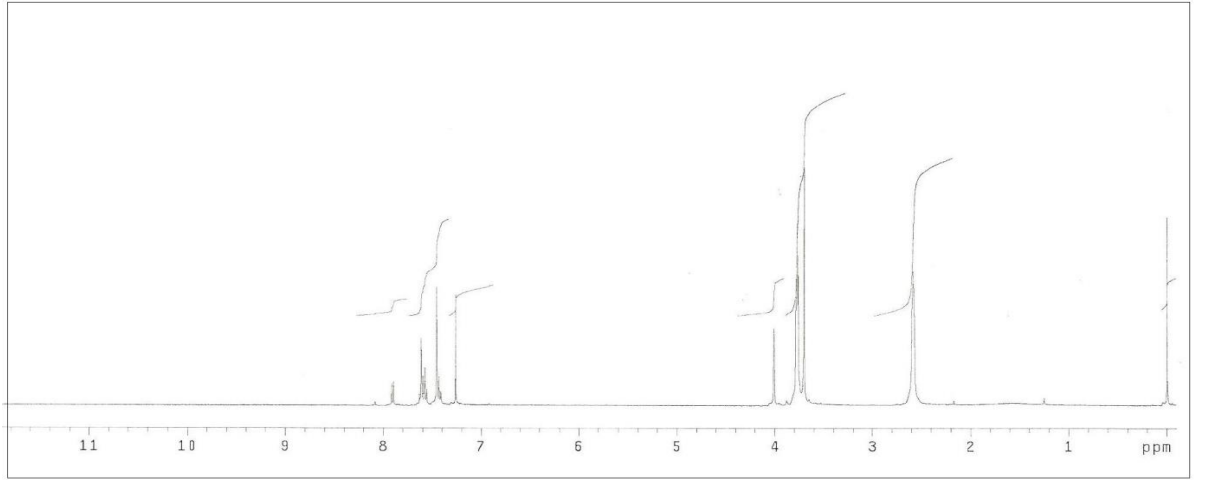
Şekil 4.41. B1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



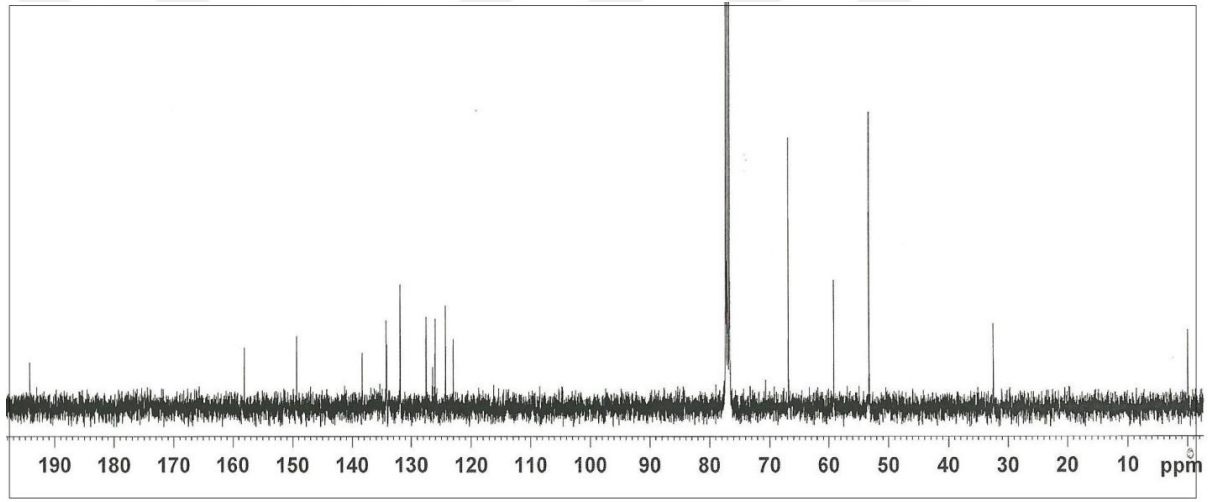
Şekil 4.42. B1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



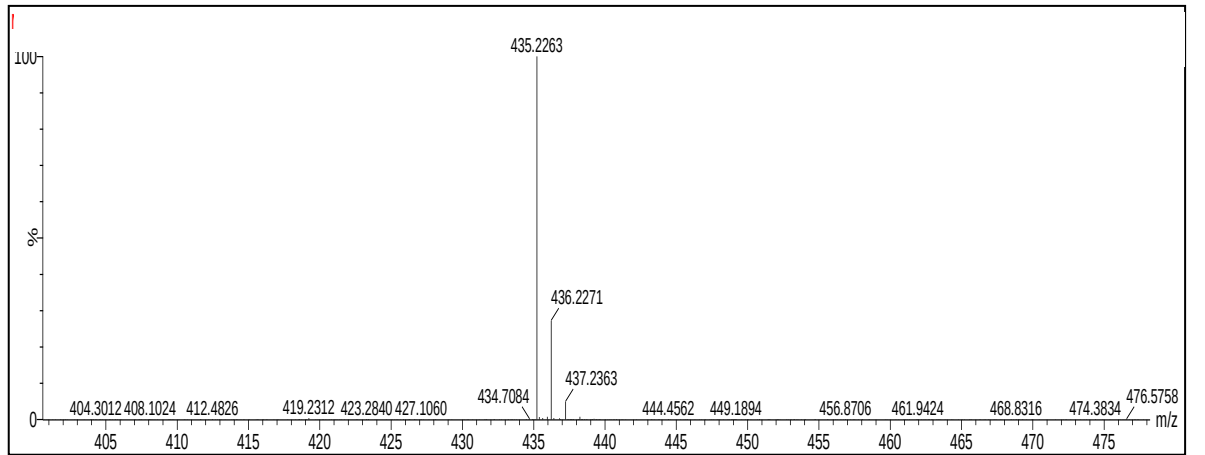
Şekil 4.43. B1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



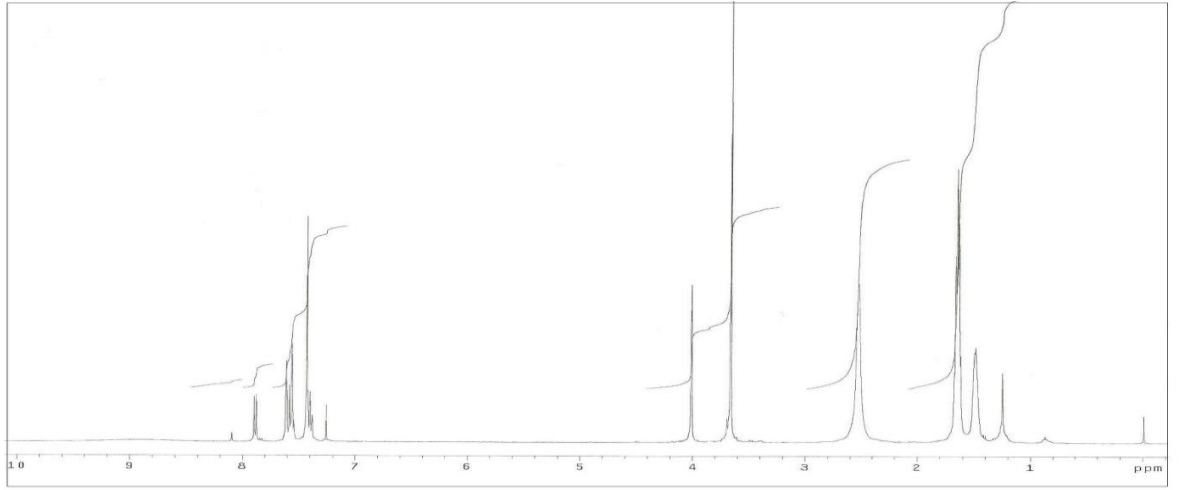
Şekil 4.44. B2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



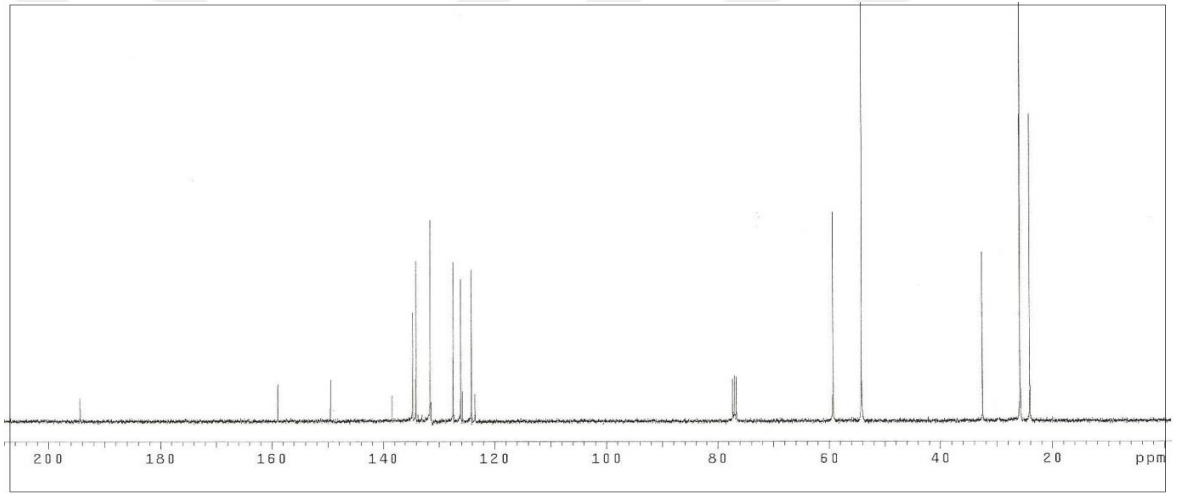
Şekil 4.45. B2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



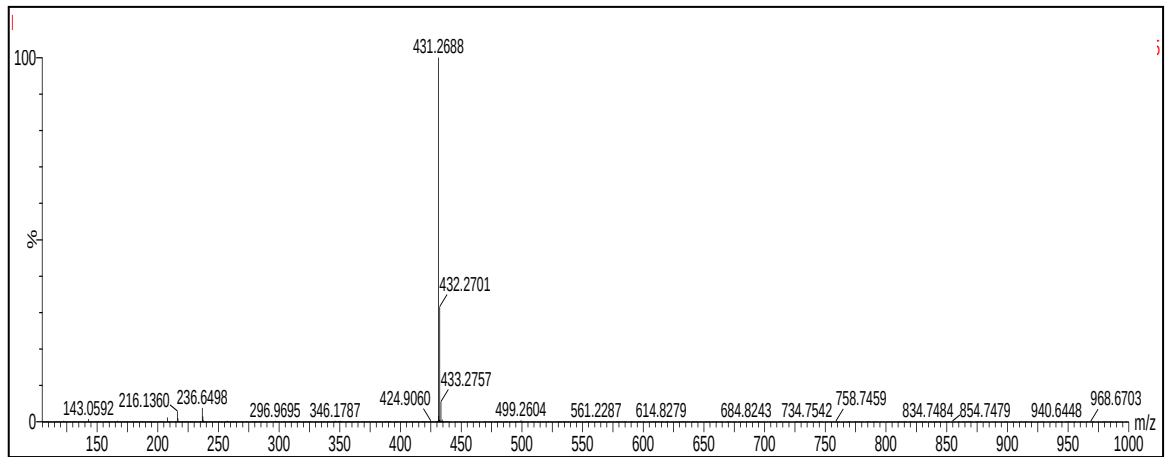
Şekil 4.46. B2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



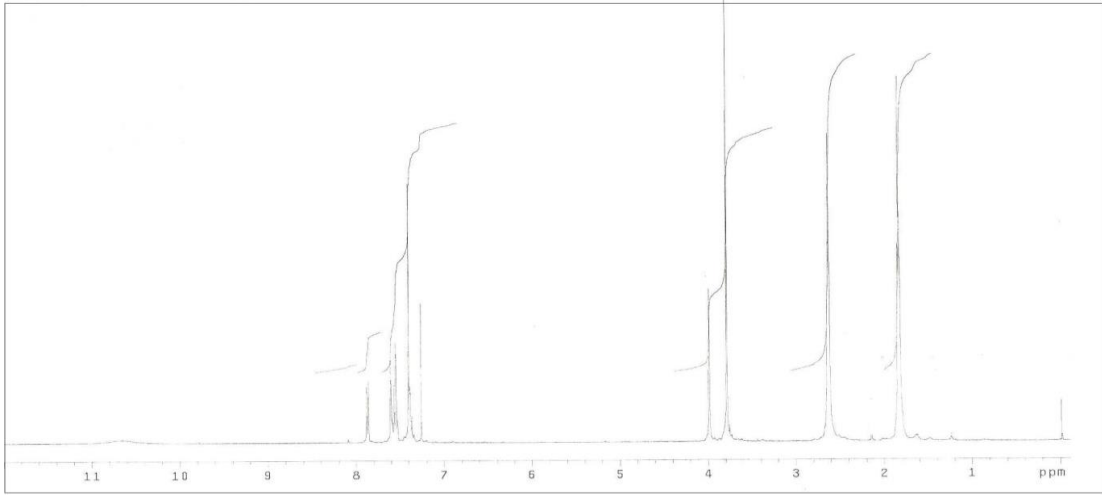
Şekil 4.47. B3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



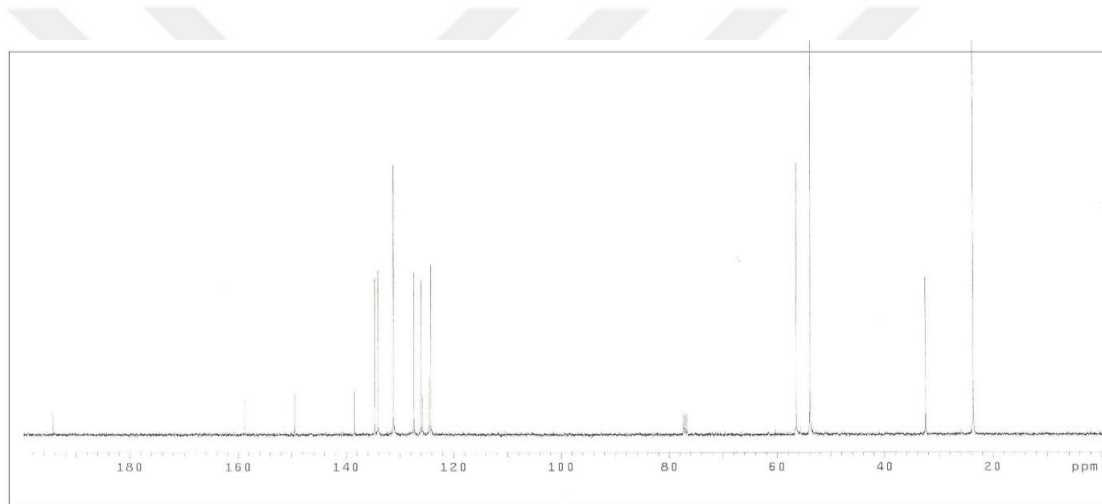
Şekil 4.48. B3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



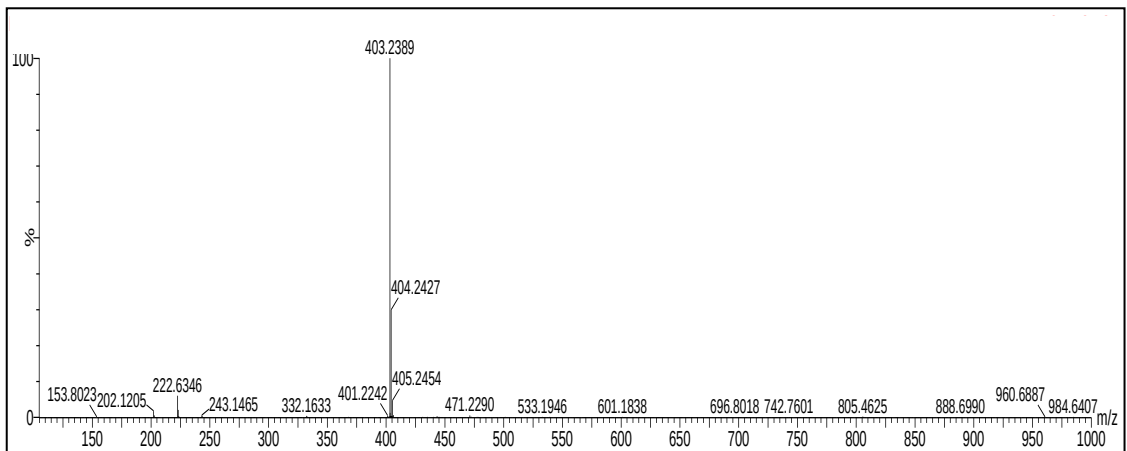
Şekil 4.49. B3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



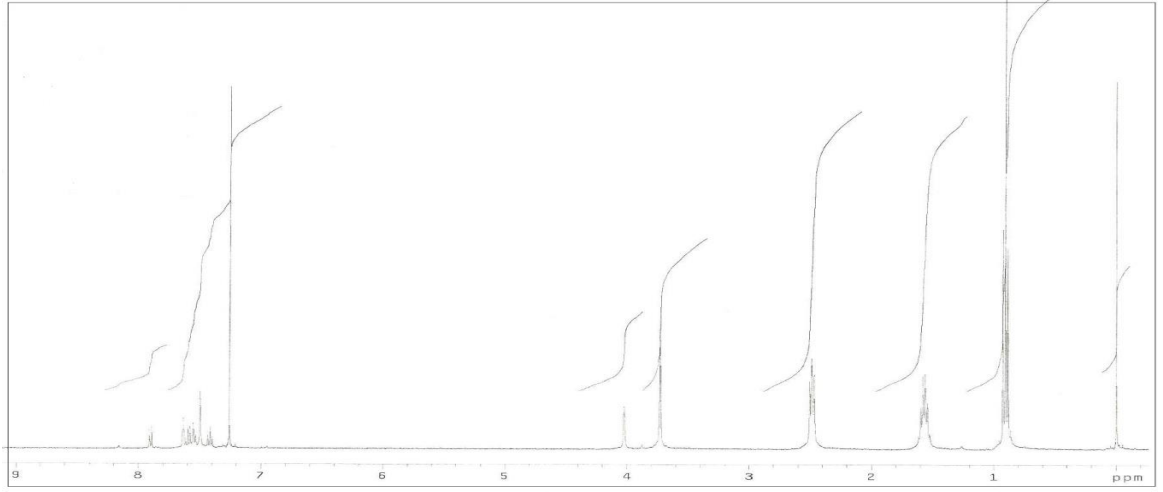
Şekil 4.50. B4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



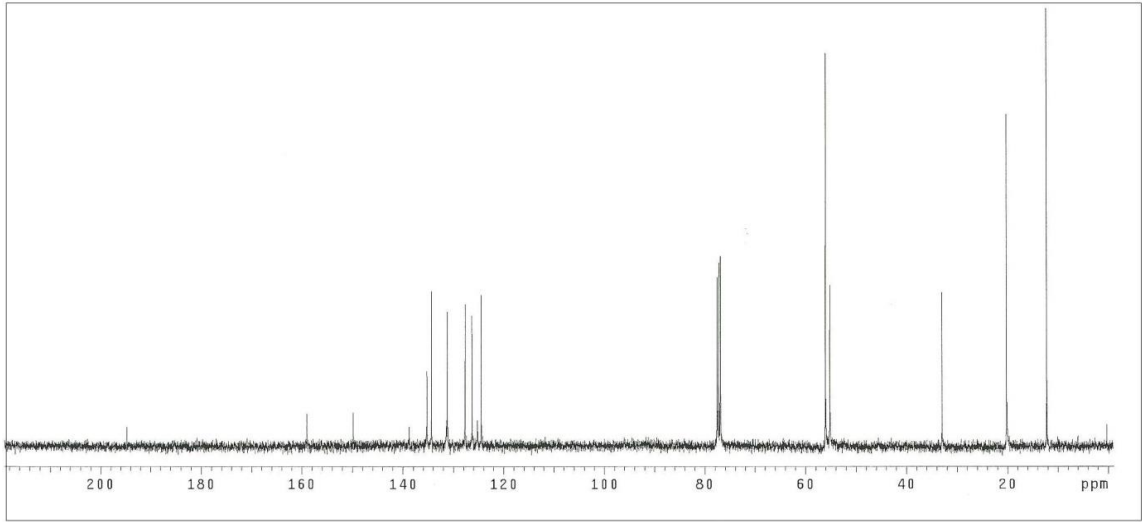
Şekil 4.51. B4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



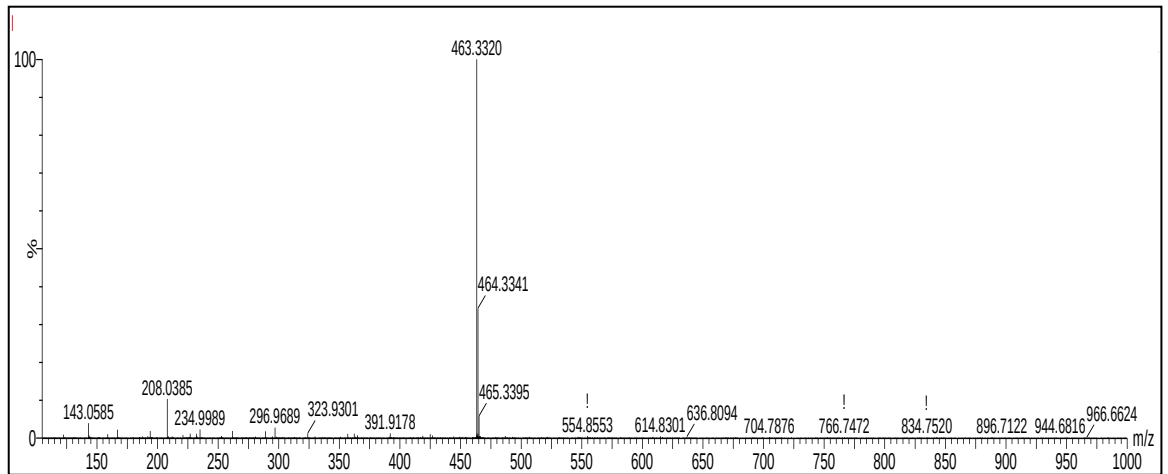
Şekil 4.52. B4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



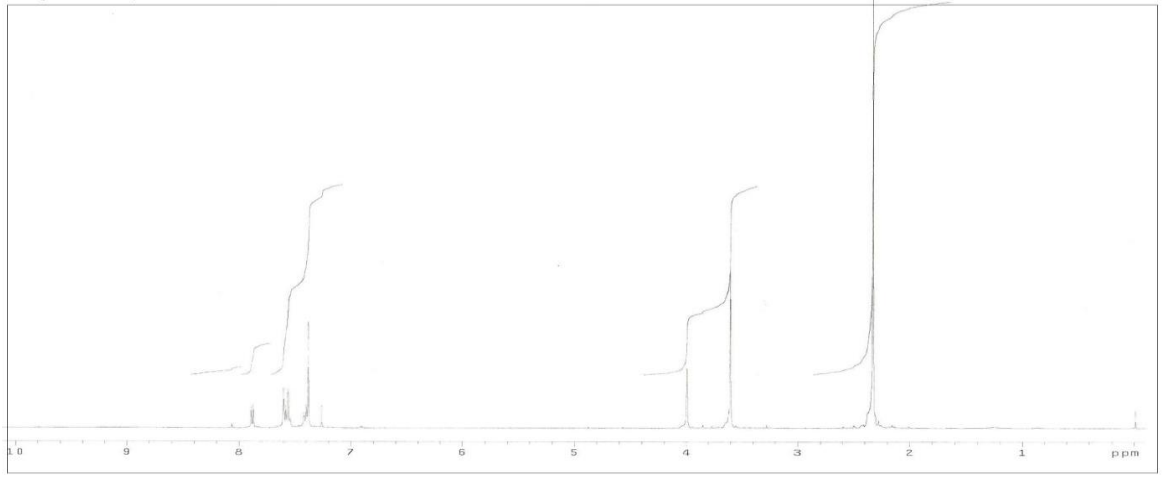
Şekil 4.53. B5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



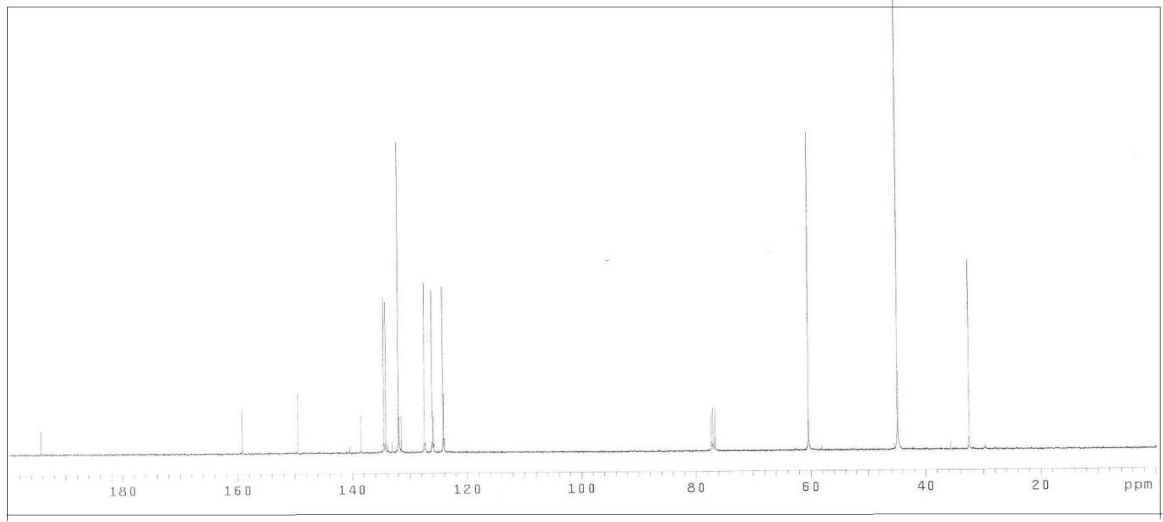
Şekil 4.54. B5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



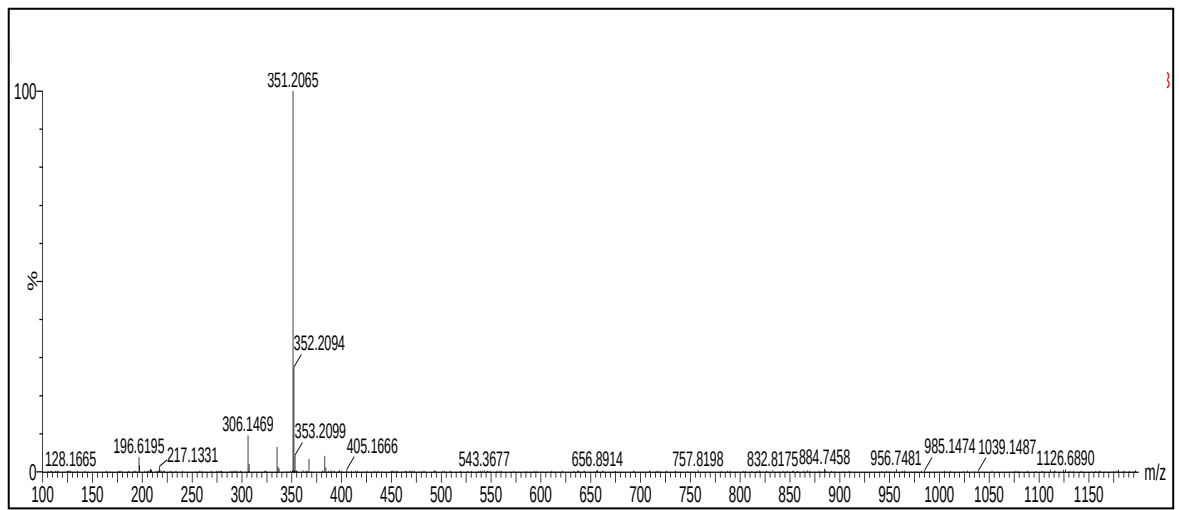
Şekil 4.55. B5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.56. B6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.57. B6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.58. B6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.10. B1-B6 Bileşiklerinin DeneySEL Veriler

Bileşik	A (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
B1	21	84	84	120°C	13.8	200	15	189-191	51.4	C ₂₈ H ₃₇ N ₄ O ₂	461.2917	461.2912
B2	21	84	84	120°C	13.8	200	20	206-207	8.5	C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₄	435.2284	435.2263
B3	21	84	84	120°C	13.8	200	20	Viskoz	43.5	C ₂₈ H ₃₅ N ₂ O ₂	431.2699	431.2688
B4	21	84	84	120°C	13.8	200	20	Viskoz	39.2	C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₂	403.2386	403.2389
B5	21	84	84	120°C	13.8	200	25	114-116	2.5	C ₃₀ H ₄₃ N ₂ O ₂	463.3325	463.3320
B6	21	84	84	120°C	13.8	200	30	Viskoz	4.3	C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₂	351.2073	351.2065

Tablo 4.11. B1-B6 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
B1	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.55 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.43 (s, 2H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.70 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 2.51-2.36 (m, 16H, -CH ₂ piperazin), 2.31 (s, 6H, N-CH ₃)
B2	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.57 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.45 (s, 2H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.78-3.76 (m, 8H, -O(CH ₂) ₂ , morfolin, 3.70 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 2.58 (s, 8H, -N(CH ₂) ₂ , morfolin)
B3	7.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.43 (s, 2H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.66 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 2.52 (s, 8H, -N(CH ₂) ₂ , piperidine), 1.67-1.61 (m, 8H, (CH ₂) ₂ , piperidine), 1.48 (s, 4H, -CH ₂ -, piperidin)
B4	7.87 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.60-7.52 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.39 (s, 2H, Ar-H), 3.98 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.78 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 2.62 (s, 8H, -N(CH ₂) ₂ , pirolidin), 1.86-1.81 (m, 8H, -(CH ₂) ₂ , pirolidin)
B5	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.63-7.39 (m, 6H, Ar-H, vinyl-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.72 (s, 4H, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 2.50-2.46 (t, 8H, N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 1.61-1.52 (m, 8H, N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 0.96-0.86 (t, 12H, N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.3 Hz)
B6	7.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.60-7.54 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.37 (s, 2H, Ar-H), 3.99 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.60 (s, 4H, -CH ₂ N(CH ₃) ₂), 2.32 (s, 12H, N(CH ₃) ₂)

Tablo 4.12. B1-B6 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
B1	194.3, 158.4, 149.4, 138.4, 134.4, 134.2, 131.7, 131.6, 127.5, 126.2, 126.0, 124.2, 123.3, 58.67, 55.0, 52.8, 45.9, 32.6
B2	194.3, 158.1, 149.4, 138.4, 134.3, 134.2, 131.9, 127.6, 126.4, 126.1, 124.3, 123.0, 66.9, 59.2, 53.3, 32.5
B3	194.4, 158.9, 149.5, 138.4, 134.7, 134.1, 131.5, 131.2, 127.4, 126.1, 125.8, 124.2, 123.5, 59.3, 54.2, 32.6, 25.8, 24.1
B4	194.5, 158.9, 149.7, 138.7, 134.9, 134.3, 131.5, 131.4, 127.7, 126.3, 126.0, 124.7, 124.4, 56.7, 54.1, 32.7, 23.8
B5	194.7, 158.9, 149.8, 138.7, 135.2, 134.3, 131.4, 131.2, 127.7, 126.3, 126.1, 125.2, 124.4, 56.1, 55.2, 32.9, 20.2, 12.1
B6	194.3, 159.1, 149.4, 138.4, 134.4, 134.1, 131.9, 131.4, 127.5, 126.0, 125.9, 124.2, 124.0, 60.4, 44.9, 32.5

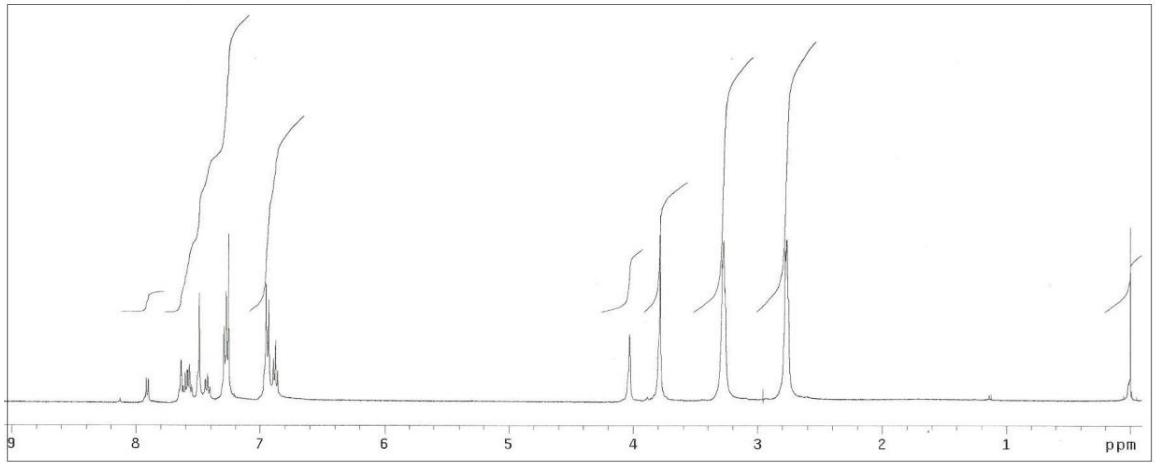
Tablo 4.14. B1-B6 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)								Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM)					TS		PSIx100	Log P*	
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-3 (C)	SI	HSC-4 (D)	SI	E	J	HGF (F)	HPLF (G)	HPC (H)	I	I/E	F/A	(J/E)	
A	304	2.28	155	4.48	262	2.65	186	3.73	227±68	3.28	789	540	754	694±135	3.1	2.6	1.4	3.12
B1	52	0.67	46	0.76	30	1.16	52	0.67	45±10	0.81	53	29	24	35±16	0.8	1	1.8	2.51
B2	>1000	0.69	275	2.52	>1000	0.69	>1000	0.69	>819	>1.15	>1000	77	>1000	>692	><0.8	><1.0	0.14	2.20
B3	143	1.19	108	1.58	54	3.17	152	1.13	114±44	1.76	205	82	225	171±77	1.5	1.4	1.54	4.47
B4	134	0.91	58	2.1	36	3.39	143	0.85	93±54	1.81	137	131	98	122±21	1.3	1	1.94	3.63
B5	157	1.29	78	2.59	98	2.06	140	1.44	118±37	1.85	225	236	144	202±50	1.7	1.4	1.56	6.30
B6	333	1.37	125	3.64	177	2.57	216	2.11	213±88	2.42	638	314	414	455±166	2.1	1.9	1.13	3.00
Ortalama	>303.3	1.2	120.7	2.52	>236.7	2.24	>269.8	1.52	237	1.86	435.3	201.3	379.8	338.7	1.6	1.5	0.78	-
Melfalan	22.6	6.5	8.5	17.29	5.6	26.25	11.9	12.35	12.2±7.4	15.59	140.0	179.0	123.0	147.0±29.0	12.0	6.2	127.78	-
5-FU	29	>34.5	13	>76.9	16	>62.5	13	>76.9	18±7.6	>62.70	>1000	>1000	>1000	>1000	>55.6	>34.5	348.33	-

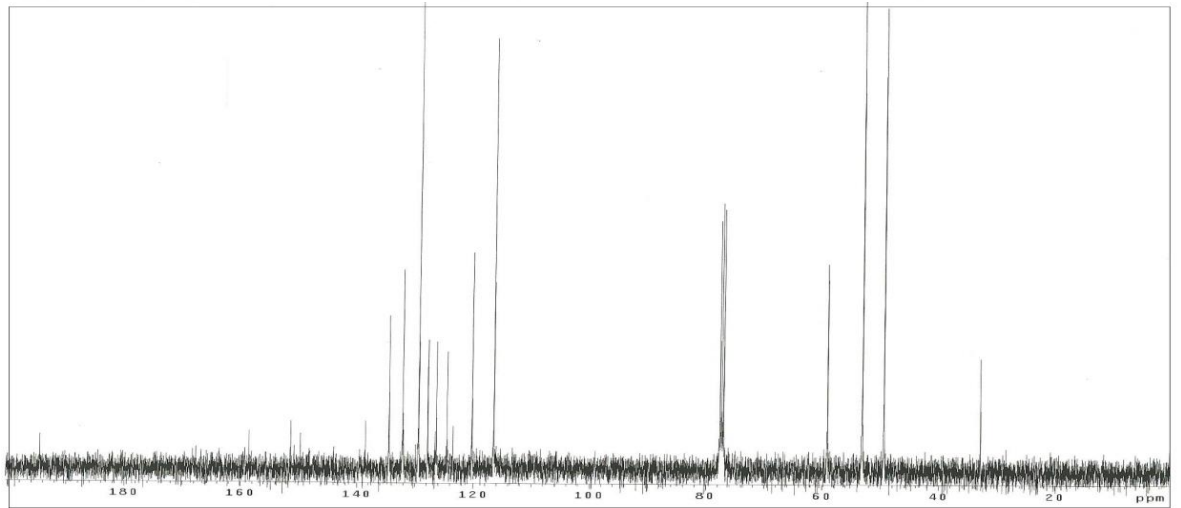
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (E) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücelere karşı gösterilen ortalama sitotoksiste değerinin (I), kanserli hücelere karşı gösterilen ortalama sitotoksiste değerine (E), bölünmesiyle hesaplanan değer) ve HGF hücrelerine karşı gösterdikleri CC₅₀ değerinin (F), Ca9-22 hücrelerine karşı gösterdikleri CC₅₀ değerine (A), bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır

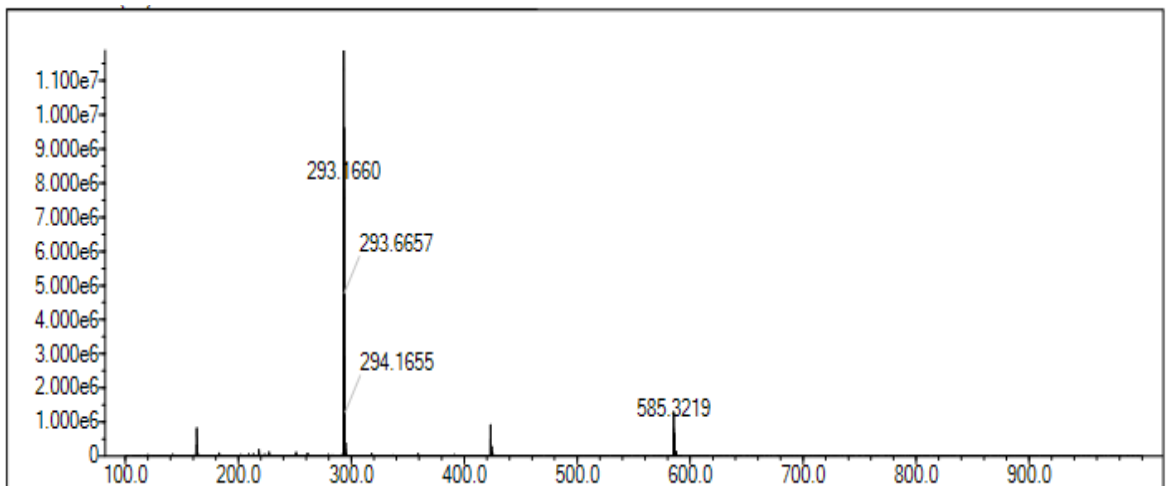
5-FU: 5-Florourasil



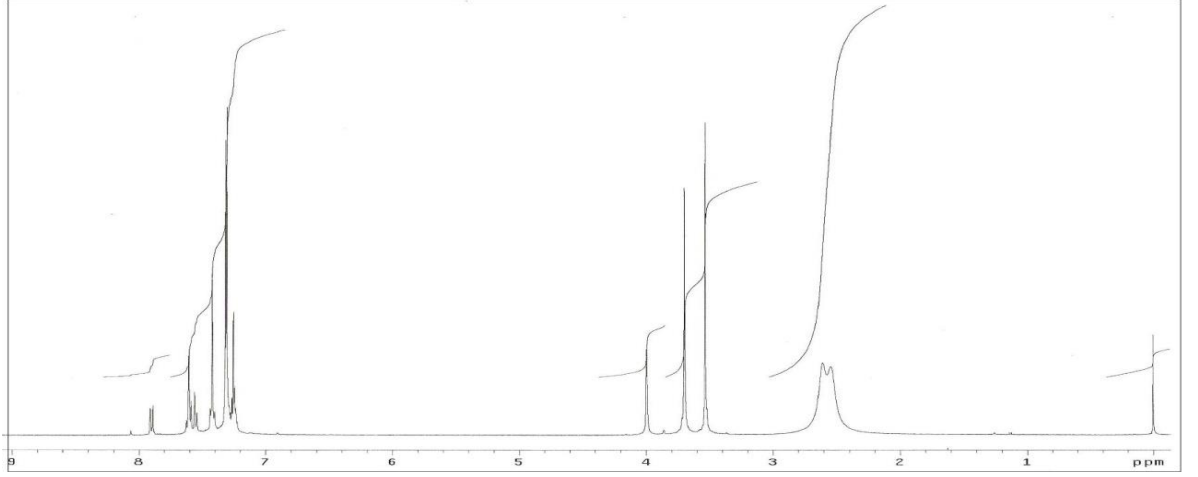
Şekil 4.59. APB1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



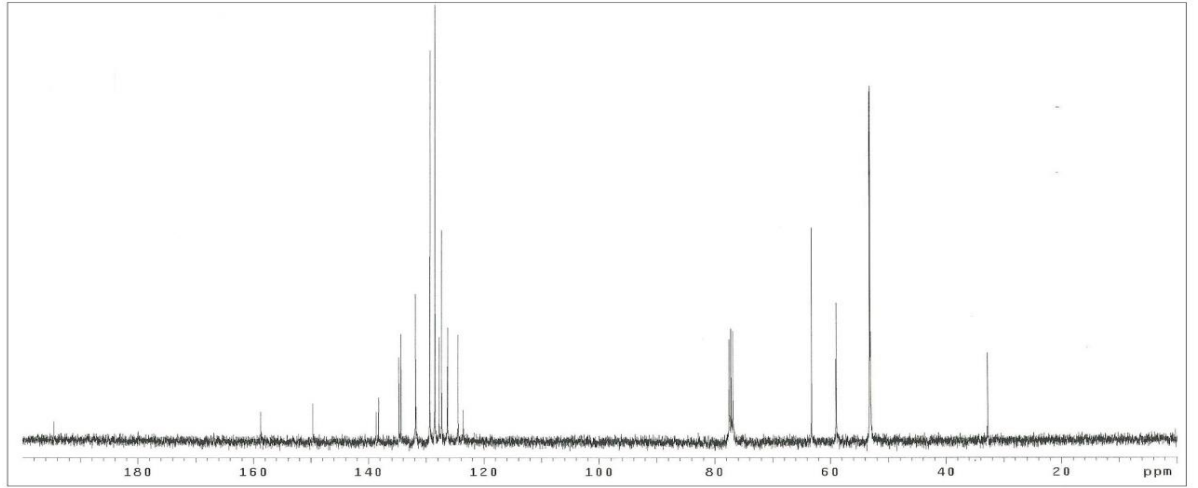
Şekil 4.60. APB1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



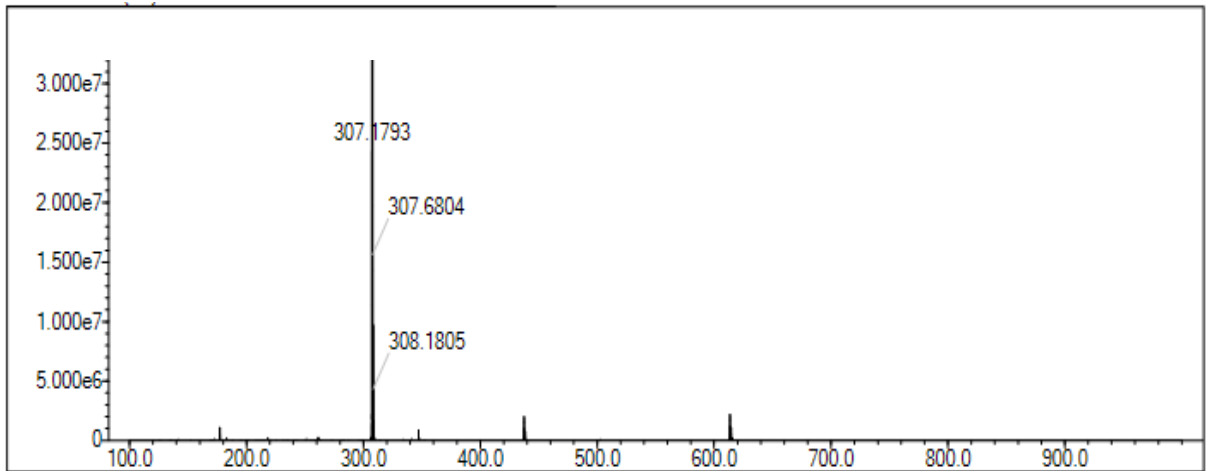
Şekil 4.61. APB1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



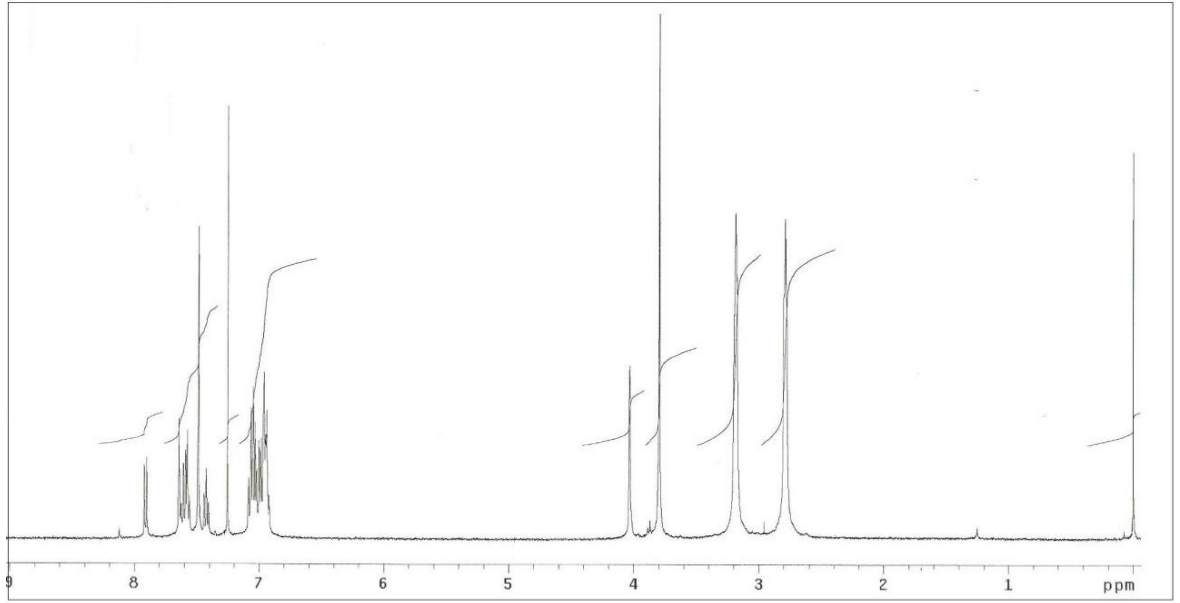
Şekil 4.62. APB2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



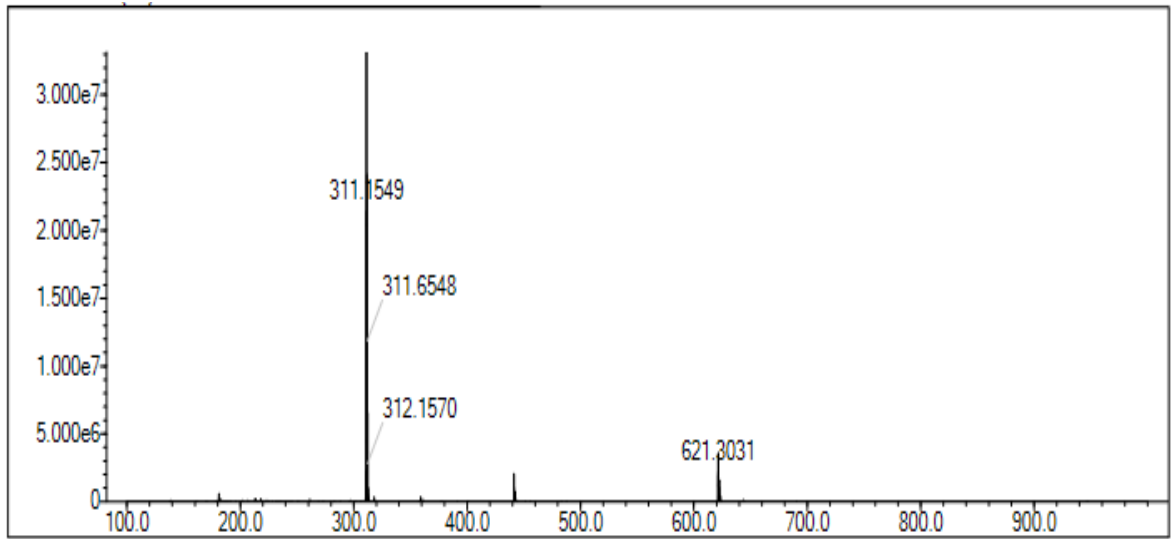
Şekil 4.63. APB2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



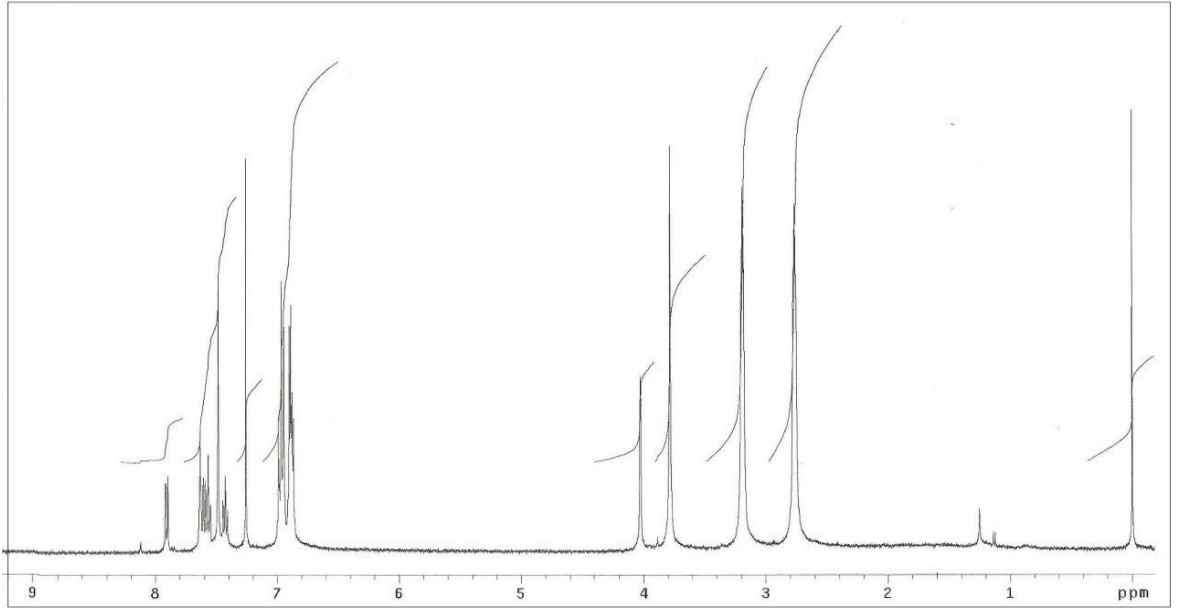
Şekil 4.64. APB2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



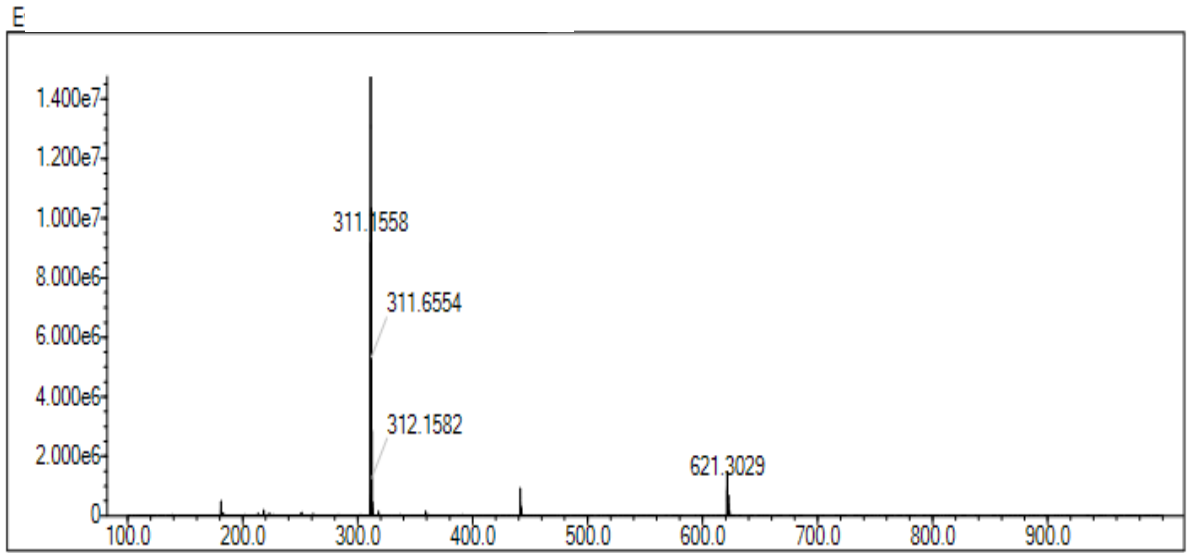
Şekil 4.65. APB3 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



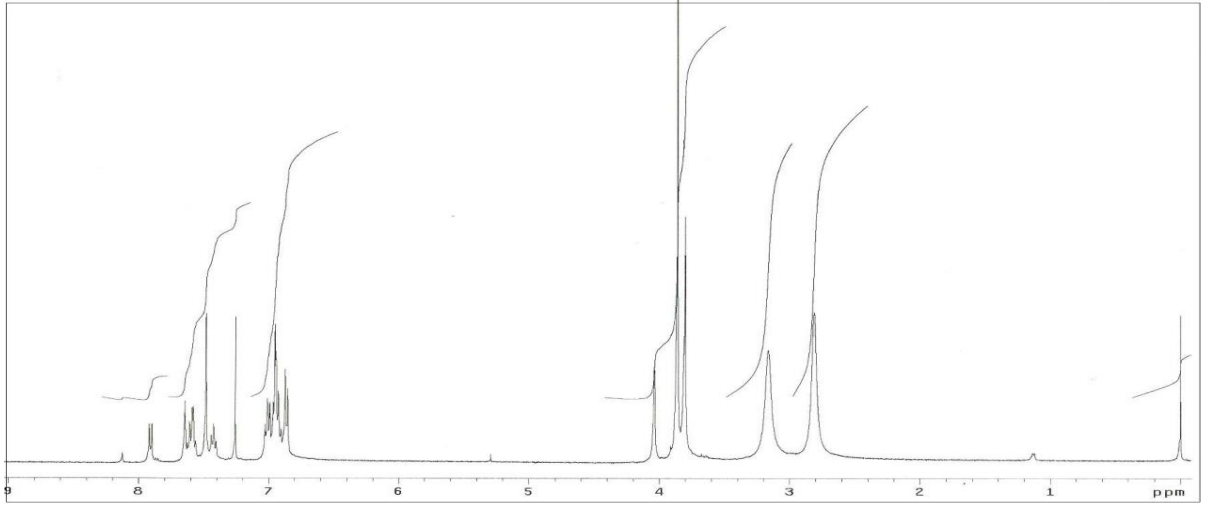
Şekil 4.66. APB3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



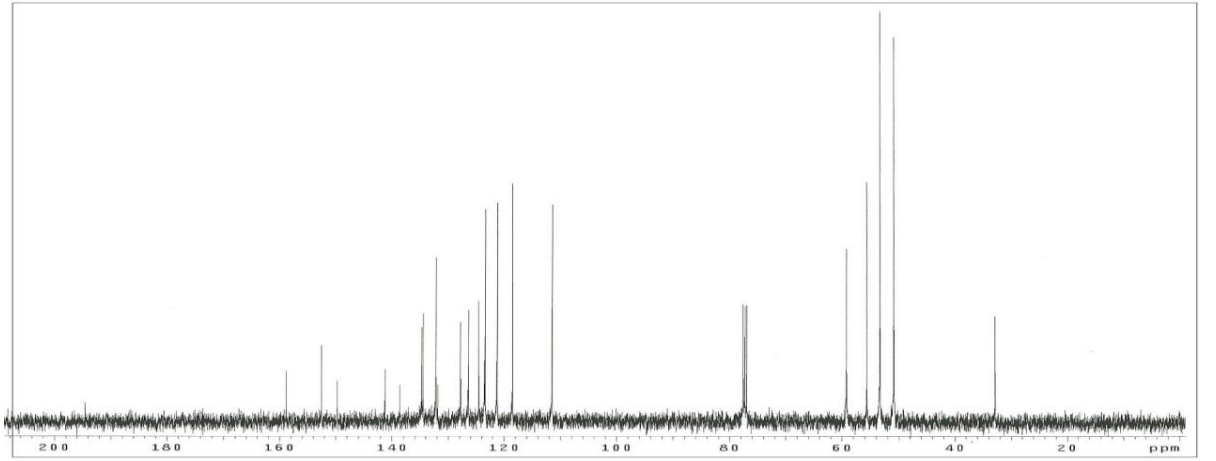
Şekil 4.67. APB4 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



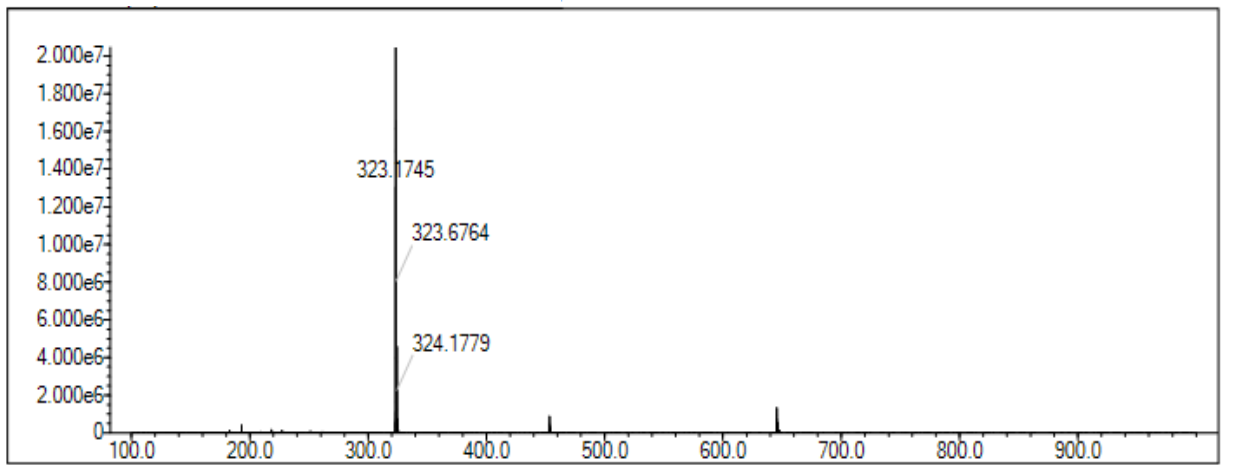
Şekil 4.68. APB4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.69. APB5 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.70. APB5 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 4.71. APB5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.15. APB1-APB5 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri

Bileşik	A (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+2H] ²⁺ Hesaplanan	[M+2H] ²⁺ Bulunan
APB1	21	84	84	120°C	13.8	200	10	216-217	13.8	C ₃₈ H ₄₂ N ₄ O ₂	293.1648	293.1660
APB2	21	84	84	120°C	13.8	200	10	179-182	29.0	C ₄₀ H ₄₆ N ₄ O ₂	307.1805	307.1793
APB3	21	84	84	120°C	13.8	200	10	213-216	13.7	C ₃₈ H ₄₀ N ₄ O ₂ F ₂	311.1554	311.1549
APB4	21	84	84	120°C	13.8	200	10	211-214	6.0	C ₃₈ H ₄₀ N ₄ O ₂ F ₂	311.1554	311.1558
APB5	21	84	84	120°C	13.8	200	10	210-213	5.5	C ₄₀ H ₄₆ N ₄ O ₄	323.1754	323.1745

Tablo 4.16. APB1-APB5 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
APB1	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.63-7.42 (m, 6H, Ar-H, vinyl-H), 7.29-7.25 (m, 4H, Ar-H), 6.95-6.85 (m, 6H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.78 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 3.27 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.77 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)
APB2	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.60-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.42 (s, 2H, Ar-H), 7.40-7.23 (m, 11H, Ar-H), 3.99 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.69 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 3.52 (s, 4H, CH ₂ -benzil), 2.60 (bs, 16H, CH ₂ -piperazin)
APB3	7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.64-7.57 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.48 (s, 2H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.08-6.94 (m, 8H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.79 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 3.18 (s, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.78 (s, 8H, CH ₂ -piperazin)
APB4	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.63-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.48 (s, 2H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.98-6.86 (m, 8H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.78 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 3.18 (s, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.76 (s, 8H, CH ₂ -piperazin)
APB5	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.64-7.56 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.48 (s, 2H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.03-6.85 (m, 8H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.85 (s, 6H, 2x(OCH ₃)), 3.80 (s, 4H, Ar-CH ₂ N-), 3.16 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.81 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)

Tablo 4.17. APB1-APB5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
APB1	194.6, 158.5, 151.3, 149.6, 138.6, 138.2, 134.5, 132.1, 131.9, 129.4, 127.8, 126.6, 126.3, 124.5, 123.5, 120.2, 116.5, 59.1, 53.1, 49.4, 32.8
APB2	194.5, 158.7, 149.7, 138.7, 138.2, 134.7, 134.4, 131.8, 131.7, 129.4, 128.5, 127.7, 127.3, 126.3, 126.2, 124.5, 123.6, 63.2, 58.9, 53.2, 53.1, 32.8
APB5	194.6, 158.8, 152.5, 149.7, 141.3, 138.6, 134.7, 134.4, 132.2, 131.8, 127.8, 126.4, 126.3, 124.5, 123.5, 123.3, 121.2, 118.5, 111.4, 59.2, 55.6, 53.3, 50.8, 32.8

Tablo 4.18. APB1-APB5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)						Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM) TS					PSIx100	Log P*
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	C	J	HGF (D)	HPLF (E)	F	(F/C)	(D/A)	(J/C)	
A	304	2.19	155	4.29	230	3.24	789	540	665	2.9	2.6	1.4	3.12
APB1	52	5.62	>400	0.73	226	3.17	>400	184	292	1.3	7.7	1.4	6.66
APB2	>400	1.00	>400	1.00	400	1.00	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	5.98
APB3	>400	1.00	>400	1.00	400	1.00	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	6.98
APB4	>400	1.00	>400	1.00	400	1.00	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	6.98
APB5	52	7.69	>400	1.00	226	4.34	>400	>400	>400	1.8	7.6	1.9	6.41
Ortalama	268	3.08	359.17	1.50	313.67	2.29	464.83	387.33	426.17	1.5	3.5	0.9	-
5-FU	1000	1.00	14	71.43	507	36.2	1000	1000	1000	2.0	1.0	7.1	-
Melfalan	81	2.40	19	10.21	50	6.3	195	192	194	3.9	2.4	12.6	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (C) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı ortalama sitotoksosite değerinin (D), kanserli hücrelere karşı gösterilen ortalama sitotoksosite değerine (A), bölünmesiyle hesaplanan değer) ve HGF hücre hattına karşı gösterilen sitotoksitenin CC₅₀ değerleri (F) Ca9-22 hücre hattına karşı gösterilen sitotoksitenin CC₅₀ değerlerine (C) bölünmesiyle hesaplanan değer)

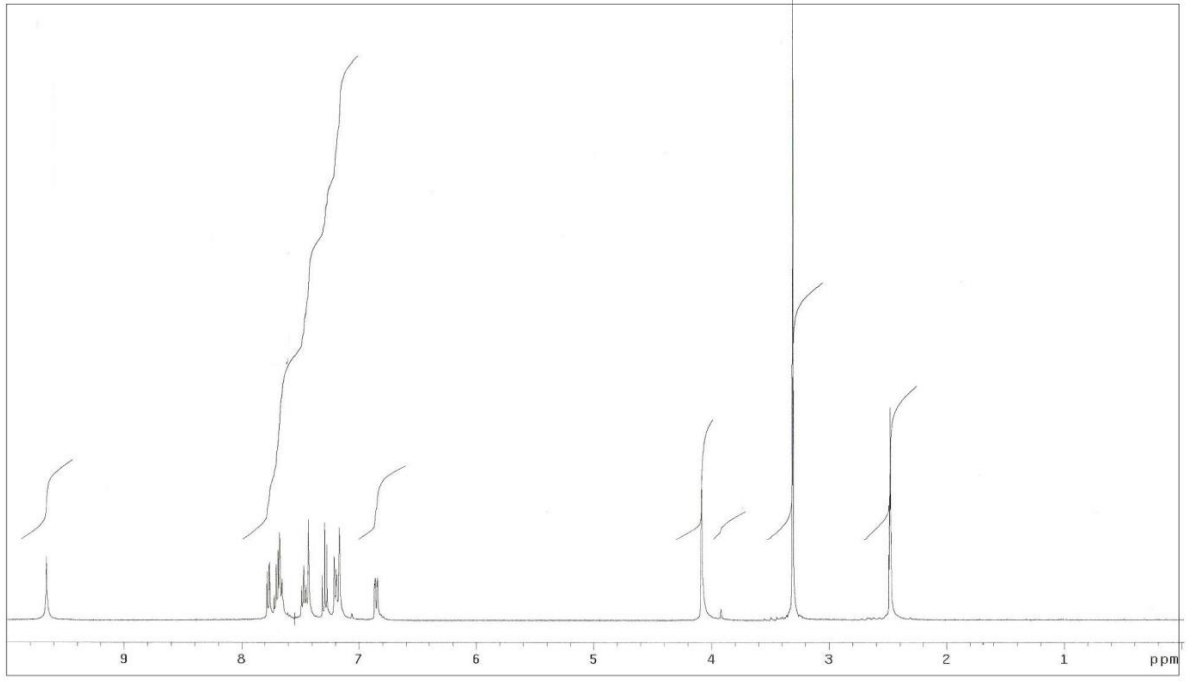
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Flourourasil

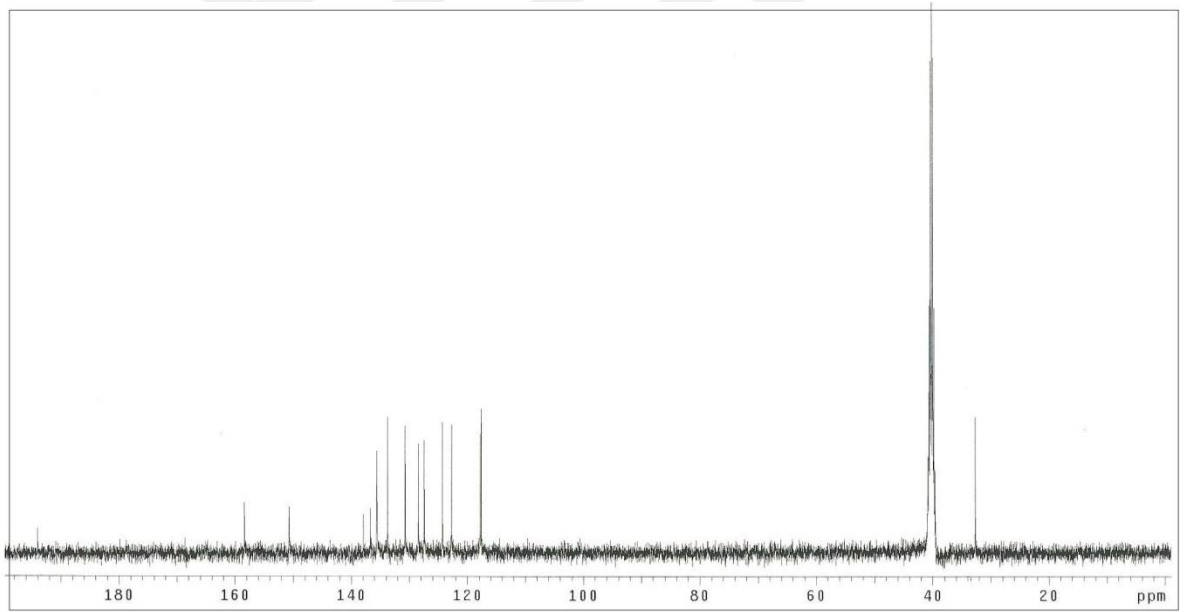
Tablo 4.19. B ve APB Serilerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
A	74.093	0.9602	98.888	0.9760	28.875	0.9806	55.270±8.660	205.80±63.40	9.4731±2.422
B1	40.467	0.9679	115.50	0.9807	12.833	0.9485	36.711±15.55	178.14±22.54	5.4197±0.832
B2	62.516	0.9509	76.155	0.9413	21.003	0.9917	34.373±16.01	103.07±45.31	21.960±3.640
B3	62.363	0.9448	43.312	0.9540	32.996	0.9863	28.132±4.720	66.457±27.97	13.923±1.744
B4	57.178	0.9490	77.002	0.9702	24.752	0.9451	49.422±15.13	107.38±41.25	8.7518±2.218
B5	46.116	0.9617	57.752	0.9849	11.177	0.9801	115.60±43.80	69.252±23.31	7.5130±2.750
B6	57.074	0.9657	75.144	0.9392	18.236	0.9718	40.630±1.064	130.54±30.22	16.855±3.755
APB1	33.413	0.9565	38.650	0.9554	5.8333	0.9515	27.130±8.101	27.864±8.001	2.9910±1.008
APB2	42.990	0.9890	44.028	0.9434	5.6113	0.9323	47.193±13.83	58.902±24.66	2.0410±0.574
APB3	36.416	0.9950	47.892	0.9393	9.6223	0.9737	46.402±15.54	33.987±8.702	3.6861±1.241
APB4	29.590	0.9669	38.056	0.9562	8.4770	0.9494	38.417±18.51	30.716±9.461	2.3961±0.794
APB5	39.020	0.9589	43.805	0.9533	33.270	0.9980	32.376±4.710	24.693±2.550	4.7672±1.110
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

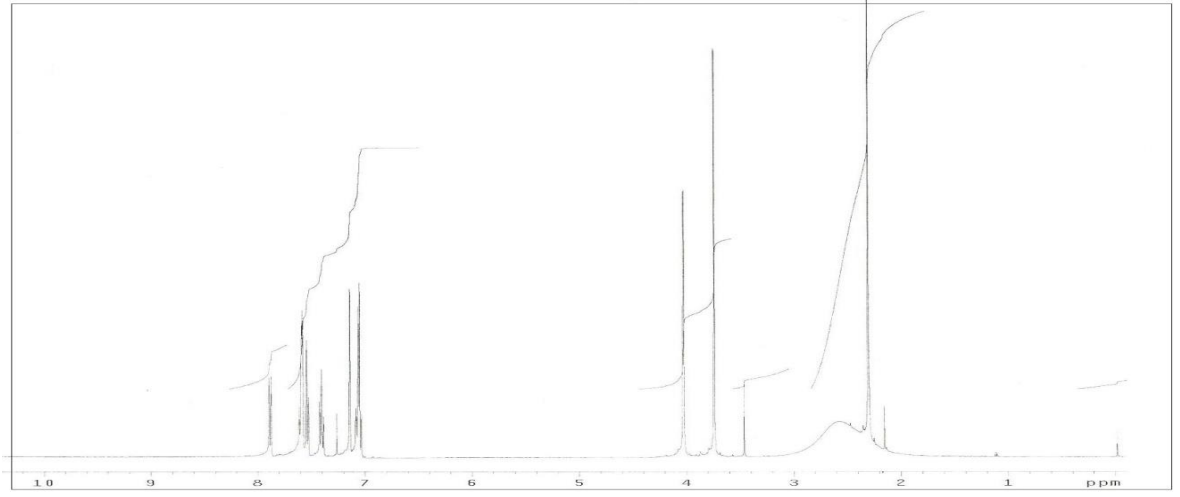
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



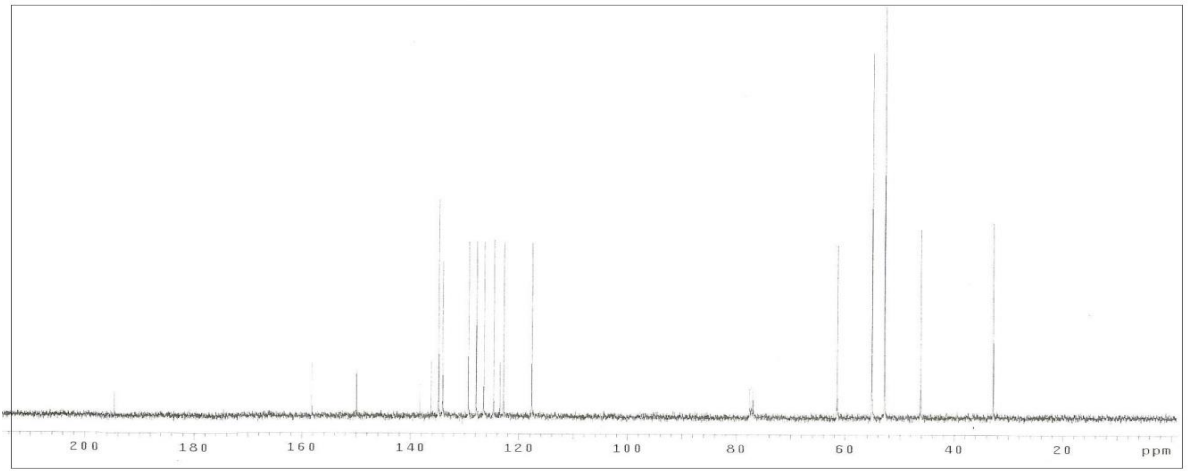
Şekil 4.72. C Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



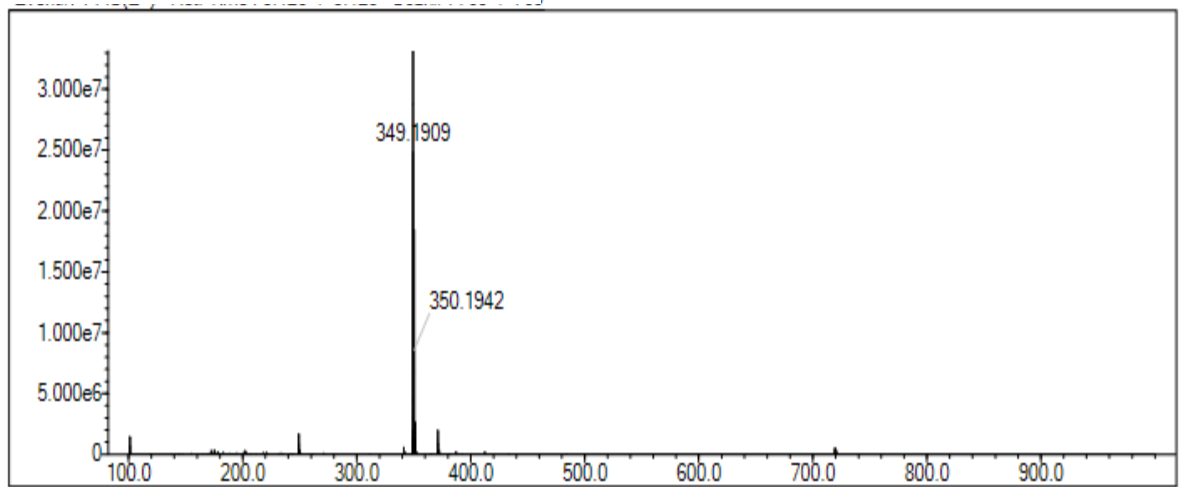
Şekil 4.73. C Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



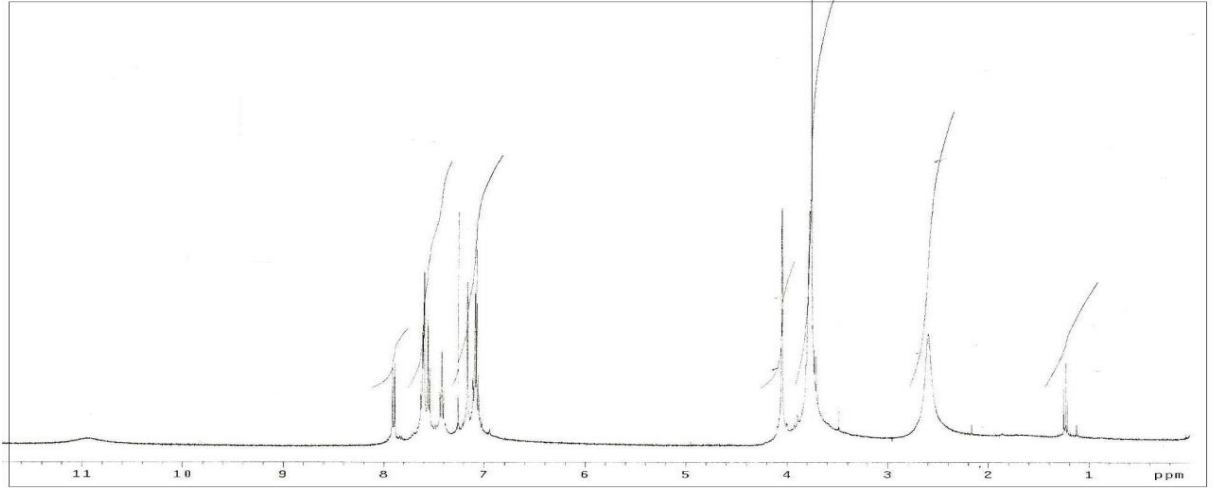
Şekil 4.74. C1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



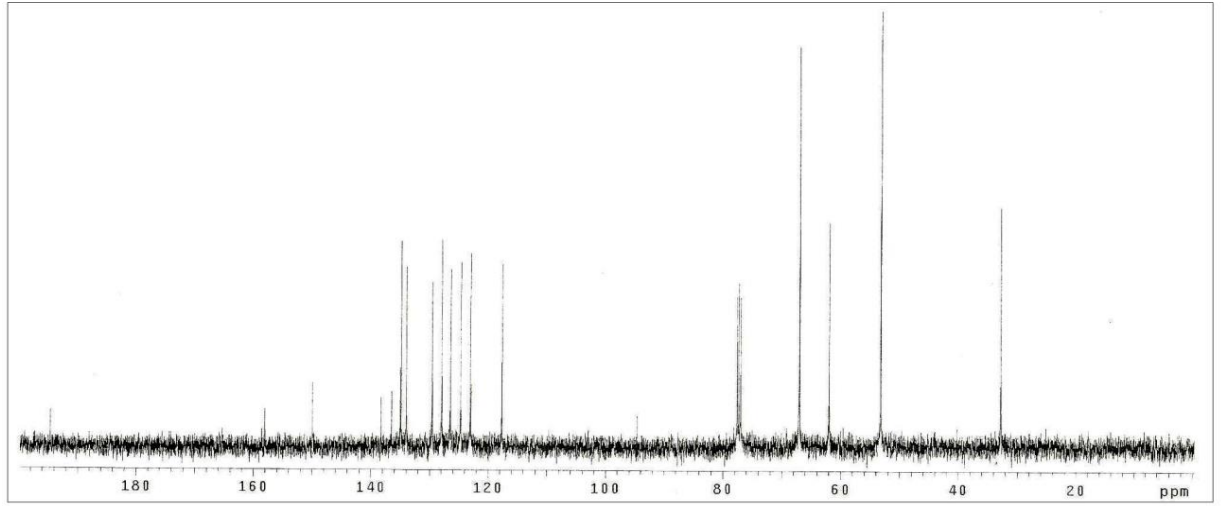
Şekil 4.75. C1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



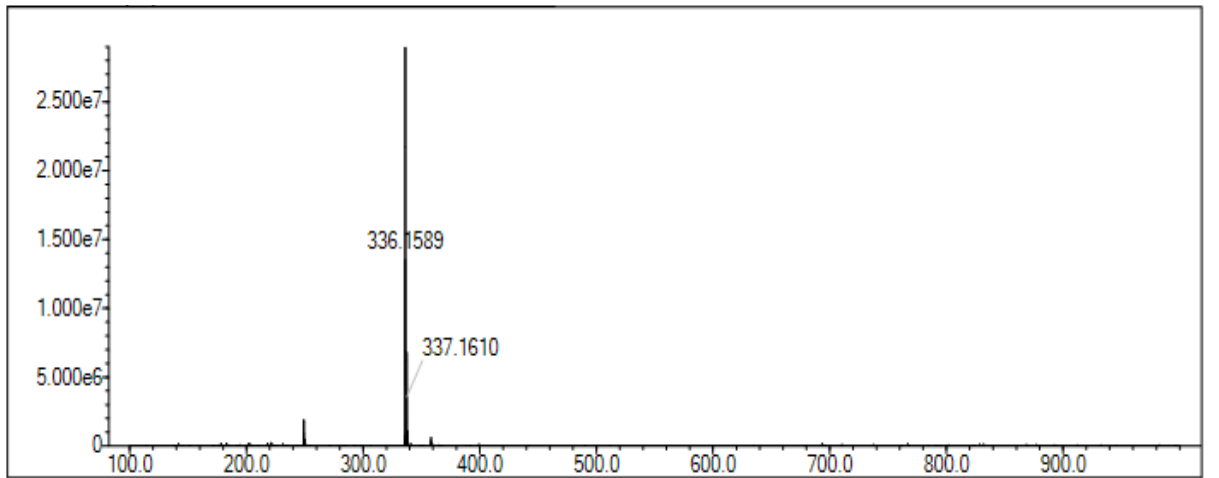
Şekil 4.76. C1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



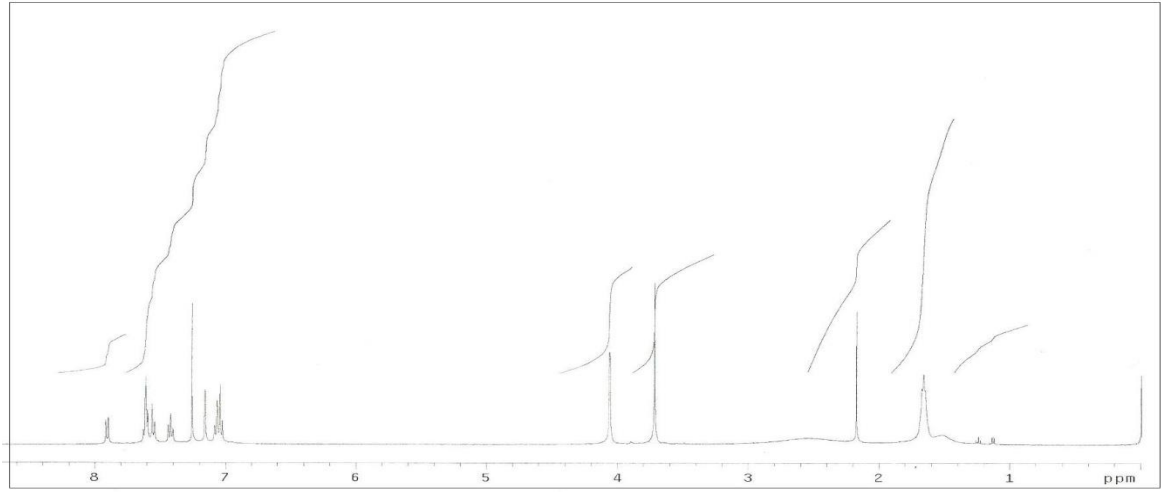
Şekil 4.77. C2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



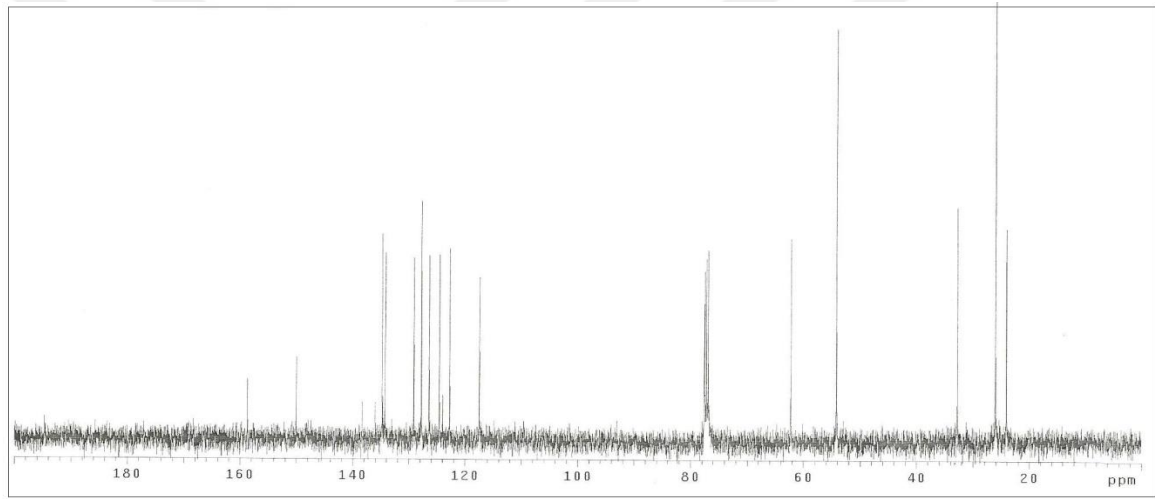
Şekil 4.78. C2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



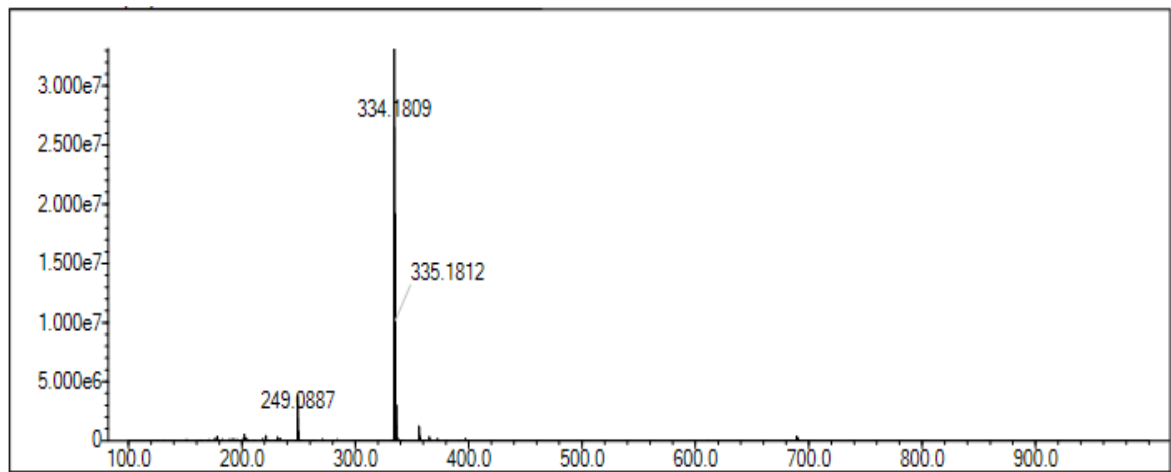
Şekil 4.79. C2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



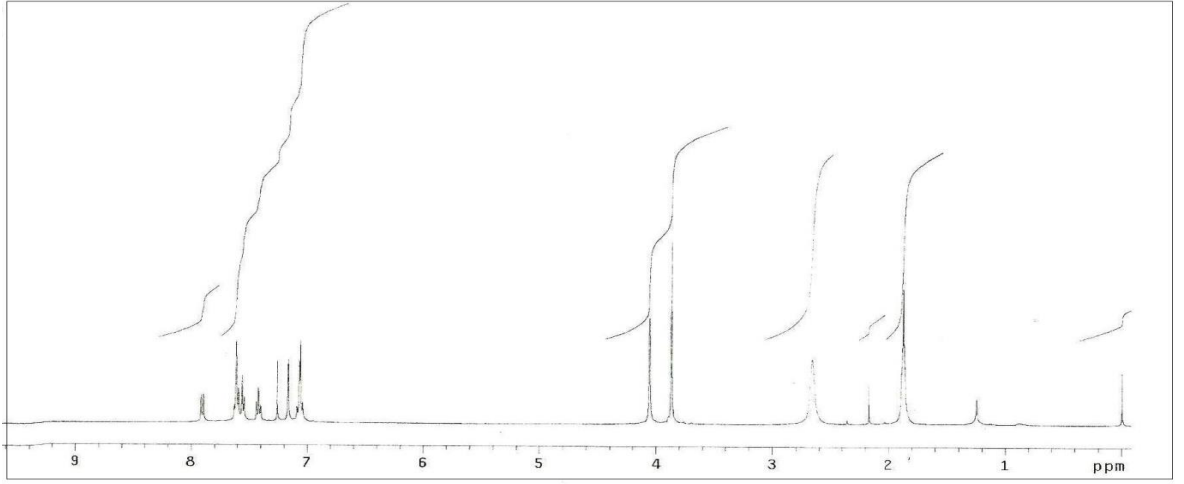
Şekil 4.80. C3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



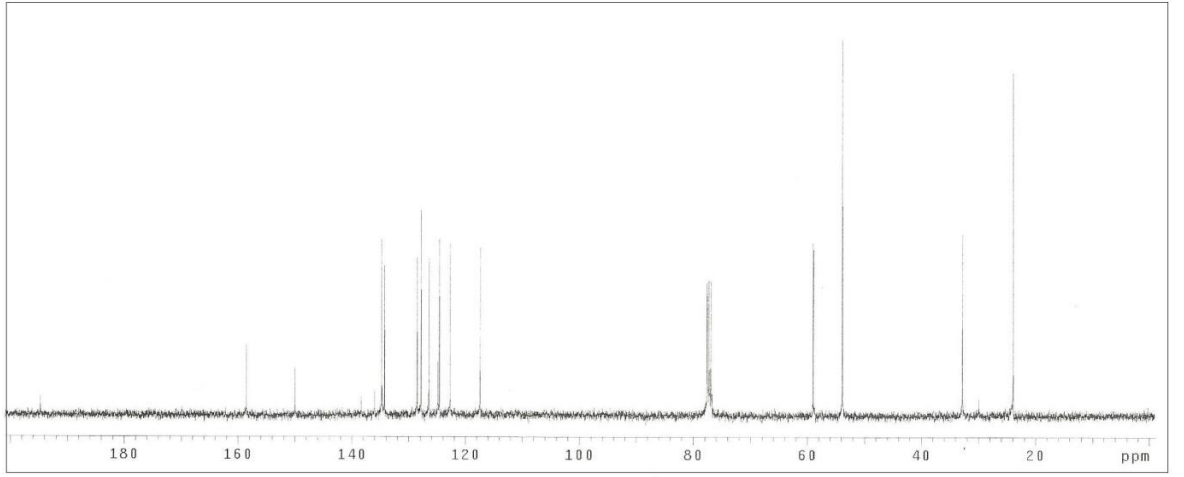
Şekil 4.81. C3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



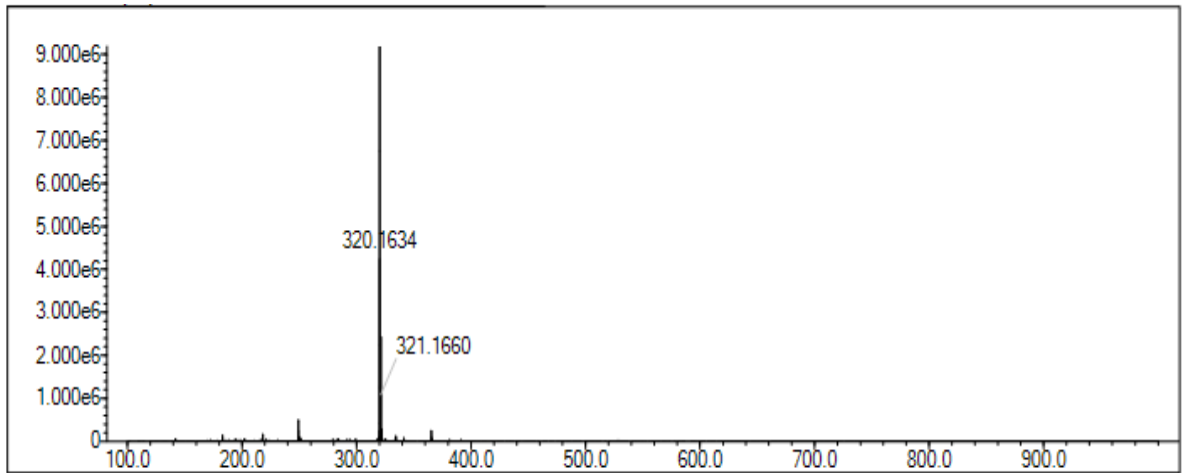
Şekil 4.82. C3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



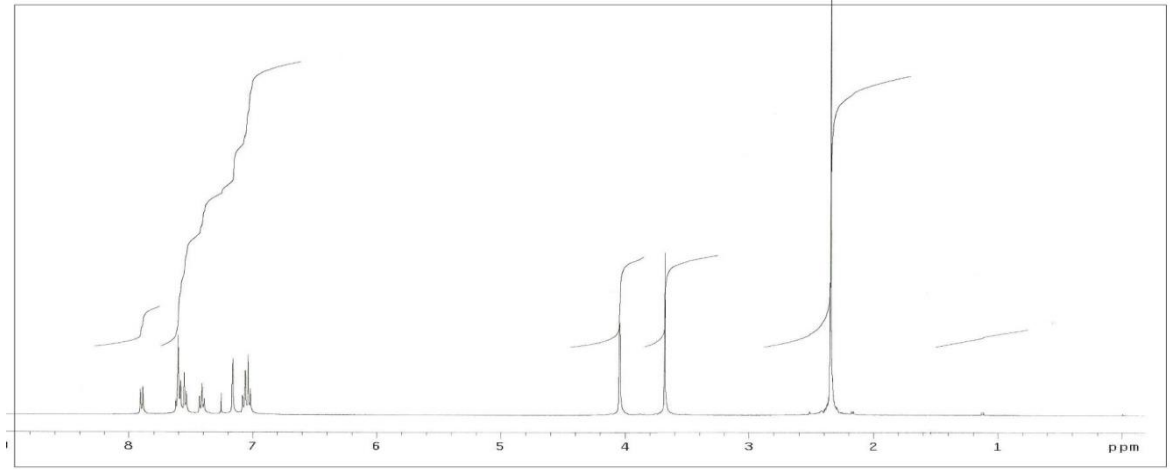
Şekil 4.83. C4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



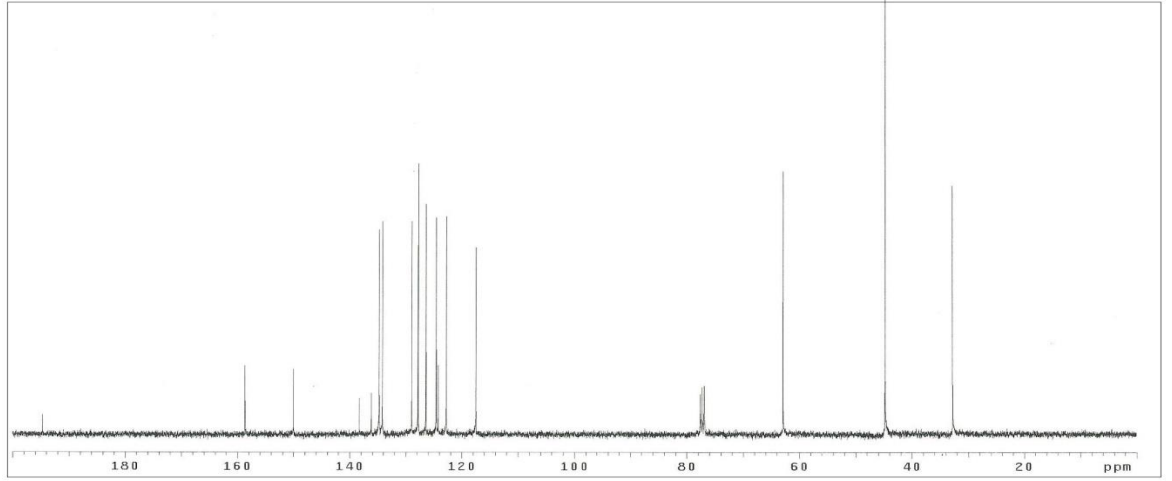
Şekil 4.84. C4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



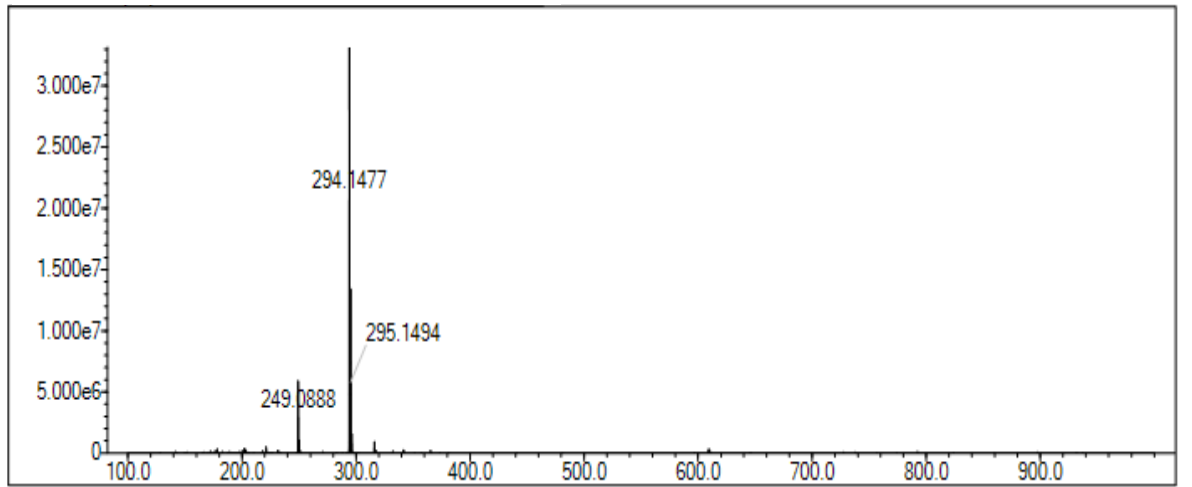
Şekil 4.85. C4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.86. C5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.87. C5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.88. C5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.20. C1-C5 Bileşiklerinin DeneySEL Verileri

Bileşik	C (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
C1	21	25	21	120°C	13.8	200	5	175-178	54.8	C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₂	349.1911	349.1909
C2	21	25	21	120°C	13.8	200	10	165-167	8.0	C ₂₁ H ₂₂ NO ₃	336.1589	336.1594
C3	21	25	21	120°C	13.8	200	5	148-151	5.7	C ₂₂ H ₂₄ NO ₂	334.1802	334.1809
C4	21	25	21	120°C	13.8	200	10	124-126	6.8	C ₂₁ H ₂₂ NO ₂	320.1645	320.1634
C5	21	25	21	120°C	13.8	200	10	156-158	16.1	C ₁₉ H ₂₀ NO ₂	294.1489	294.1477

Tablo 4.21. C-C5 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
C*	9.66 (s, 1H, 3-OH), 7.77 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> =7.7 Hz), 7.72-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.21-7.16 (m, 2H, Ar-H), 6.86-6.84 (m, 1H, Ar-H), 4.08 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon)
C1	7.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.14 (s, 1H, vinil-H), 7.08-7.03 (m, 2H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.74 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.56-2.22 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.15 (s, 3H, N-CH ₃)
C2	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.63-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.44-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, vinil-H), 7.11-7.05 (m, 2H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.77-3.70 (m, 6H, -O(CH ₂) ₂ , morfolin, Ar-CH ₂ N-), 2.59 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ , morfolin)
C3	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.15 (s, 1H, vinil-H), 7.08-7.02 (m, 2H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.71 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 1.65 (bs, 10H, CH ₂ -piperidin)
C4	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.16 (s, 1H, vinil-H), 7.09-7.03 (m, 2H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.65 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ , pirolidin), 1.88-1.85 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ , pirolidin)
C5	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62 -7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.16 (s, 1H, vinil-H), 7.08-7.01 (m, 2H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.68 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.34 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂)

*: NMR Çözücüsü: DMSO

Tablo 4.22. C-C5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
C*	194.0, 158.4, 150.7, 137.9, 136.7, 135.6, 135.5, 133.7, 130.7, 128.4, 127.4, 124.3, 122.7, 117.8, 117.6, 32.6
C1	194.6, 158.2, 149.9, 138.3, 136.2, 134.8, 134.0, 129.3, 127.8, 126.4, 124.6, 123.4, 122.8, 117.6, 61.4, 55.1, 52.8, 46.1, 32.7
C2	194.6, 158.0, 149.9, 138.3, 136.5, 134.9, 134.8, 133.9, 129.5, 127.9, 126.4, 124.6, 122.9, 122.8, 117.6, 66.9, 61.9, 53.2, 32.7
C3	194.6, 158.6, 149.9, 138.3, 135.9, 134.7, 134.6, 134.2, 129.1, 127.8, 126.4, 124.6, 124.0, 122.7, 117.4, 62.2, 54.2, 32.8, 26.0, 24.1
C4	194.7, 158.6, 149.9, 138.3, 135.9, 134.7, 134.6, 134.2, 128.5, 127.8, 126, 4, 124.8, 124.6, 122.7, 117.4, 58.9, 53.8, 32.7, 23.9
C5	194.7, 158.6, 149.9, 138.3, 136.1, 134.8, 134.7, 134.2, 128.9, 127.8, 126.4, 124.6, 124.2, 122.8, 117.5, 62.9, 44.8, 32.8

*: NMR Çözücüsü: DMSO

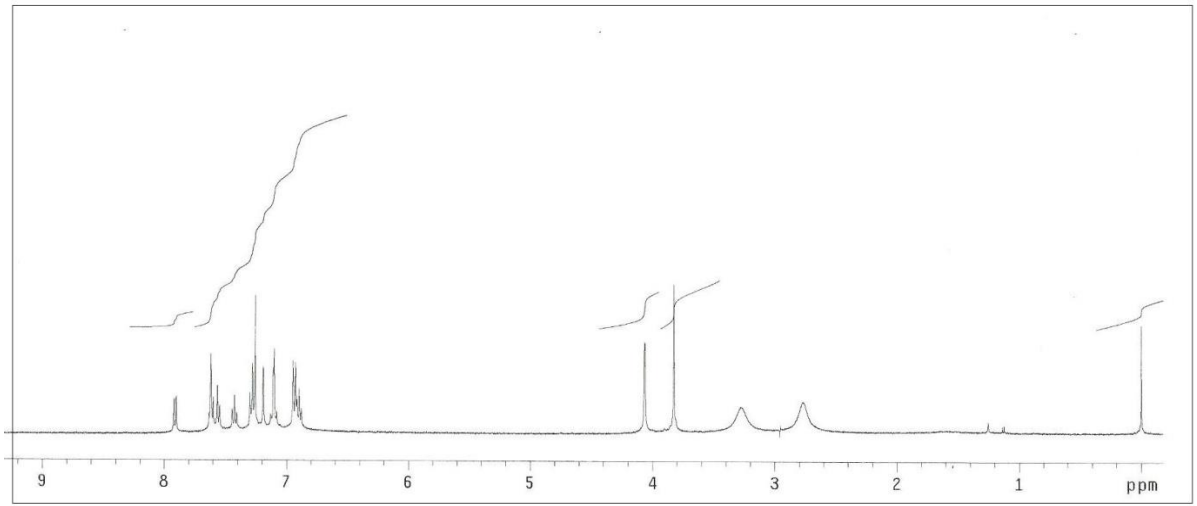
Tablo 4.23. C1-C5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)						Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM) TS					PSIx100	Log P*	
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	(C)	J	HGF (D)	HPLF (E)	F	(F/C)	(D/A)	(J/C)	
C1	21	6.57	70	1.97	46	4.27	127	150	138	3.0	5.9	9.3	2.81
C2	42	9.43	>400	0.99	221	5.21	392	>400	396	1.8	9.3	2.4	2.66
C3	29	13.31	>400	0.97	215	7.14	371	>400	386	1.8	12.7	3.3	3.79
C4	29	3.45	>400	0.25	214	1.85	120	80	100	0.5	4.2	0.9	3.37
C5	33	8.88	41	7.15	37	8.01	342	245	293	7.9	10.3	21.6	3.06
Ortalama	30.8	8.33	>262.2	2.26	146.6	5.29	270.4	255	262.6	3.0	8.5	7.5	-
5-FU	1000	1.00	14	71.43	507	36.2	1000	1000	1000	2.0	1.0	7.1	-
Melfalan	81	2.40	19	10.21	50	6.3	195	192	194	3.9	2.4	12.6	-

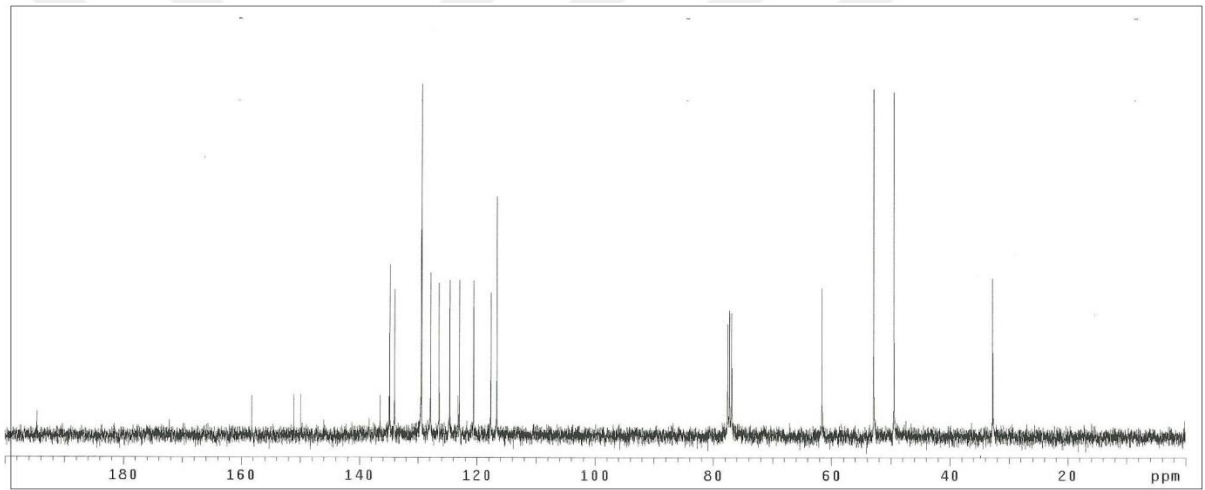
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (C) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (F) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (C) bölünmesiyle hesaplanan değer) ve normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (D) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

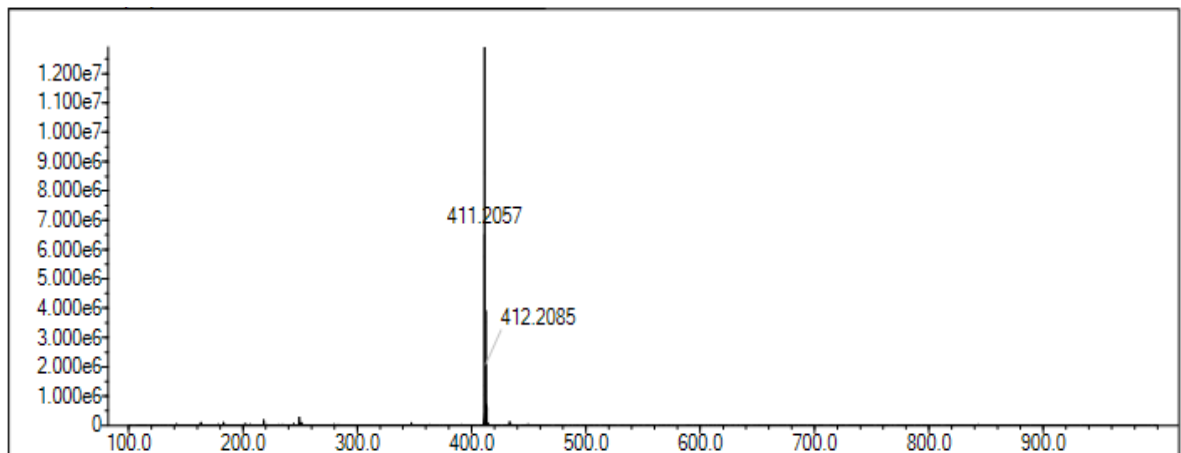
5-FU: 5-Flourourasil



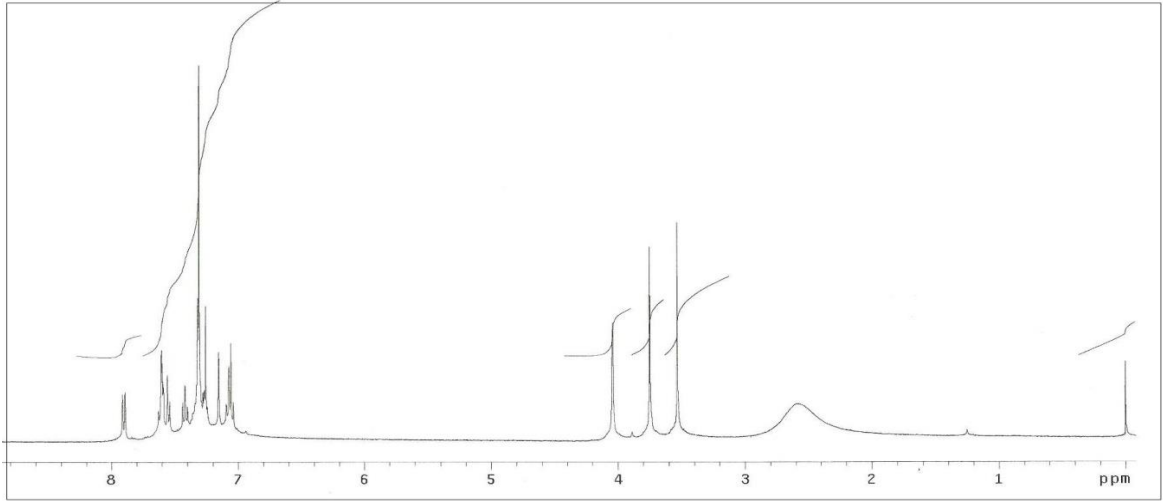
Şekil 4.89. CPM1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



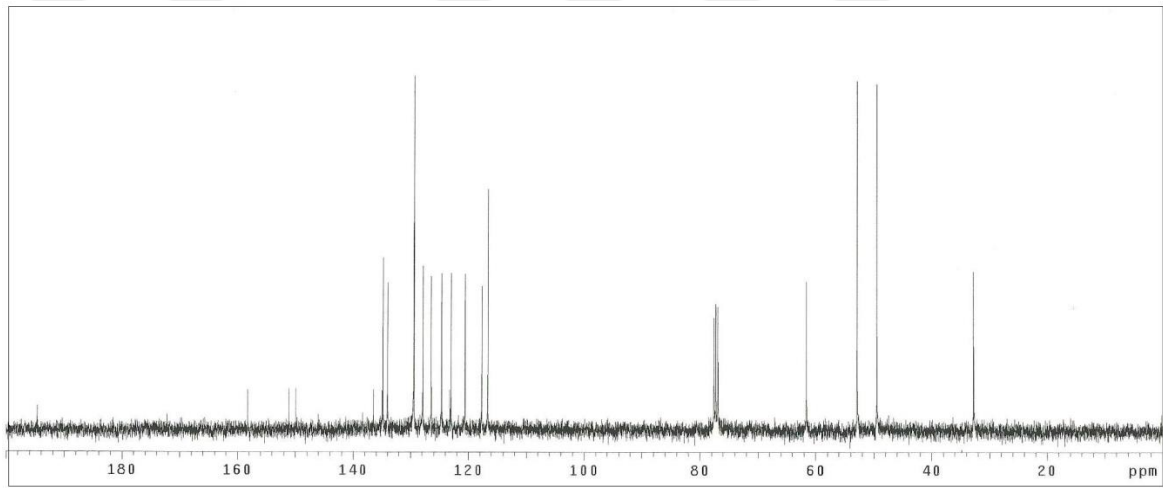
Şekil 4.90. CPM1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



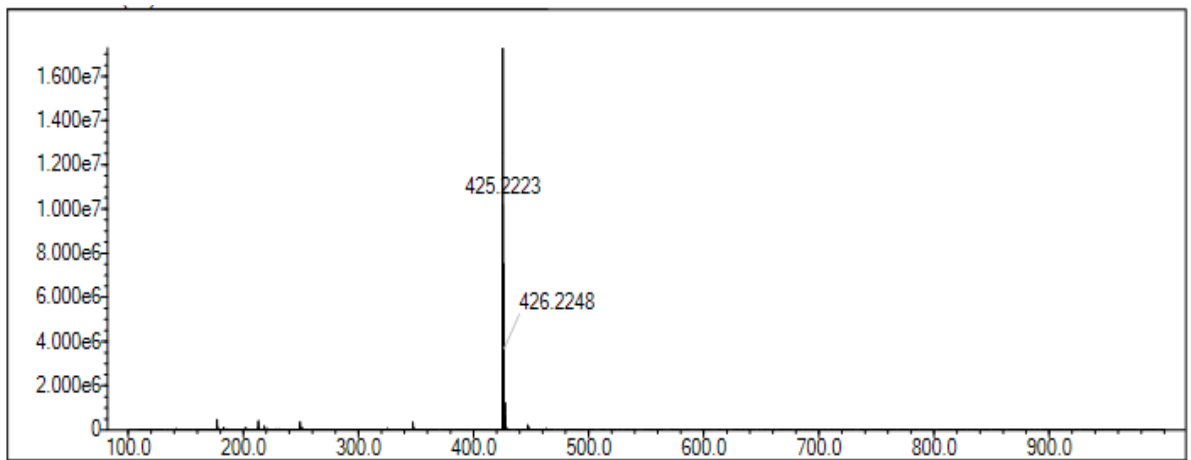
Şekil 4.91. CPM1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



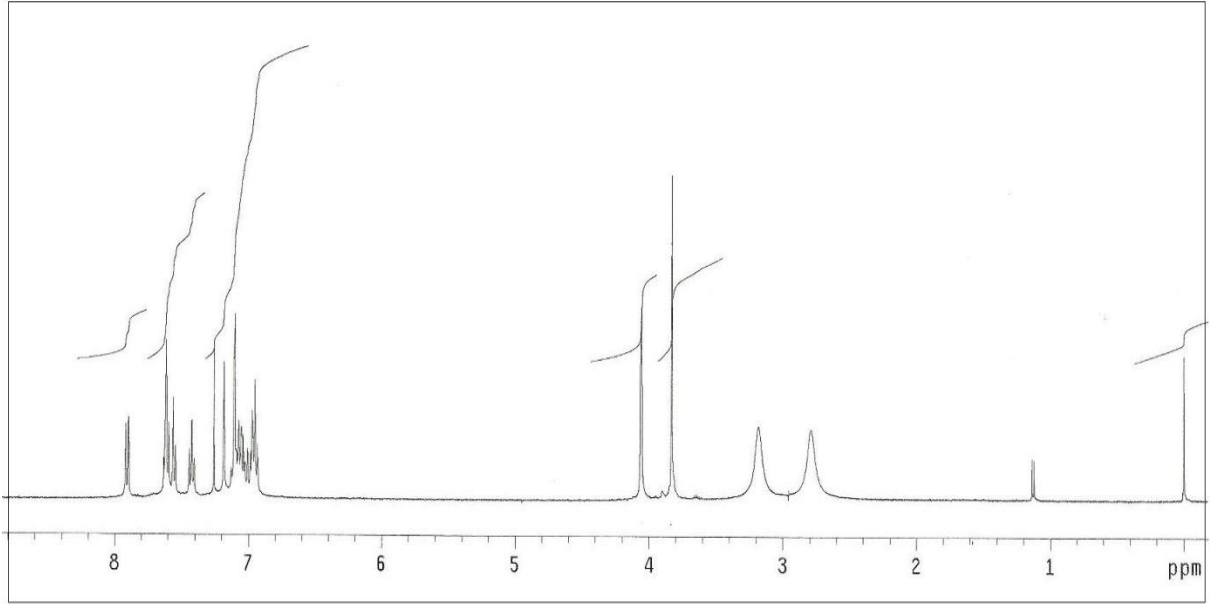
Şekil 4.92. CPM2 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



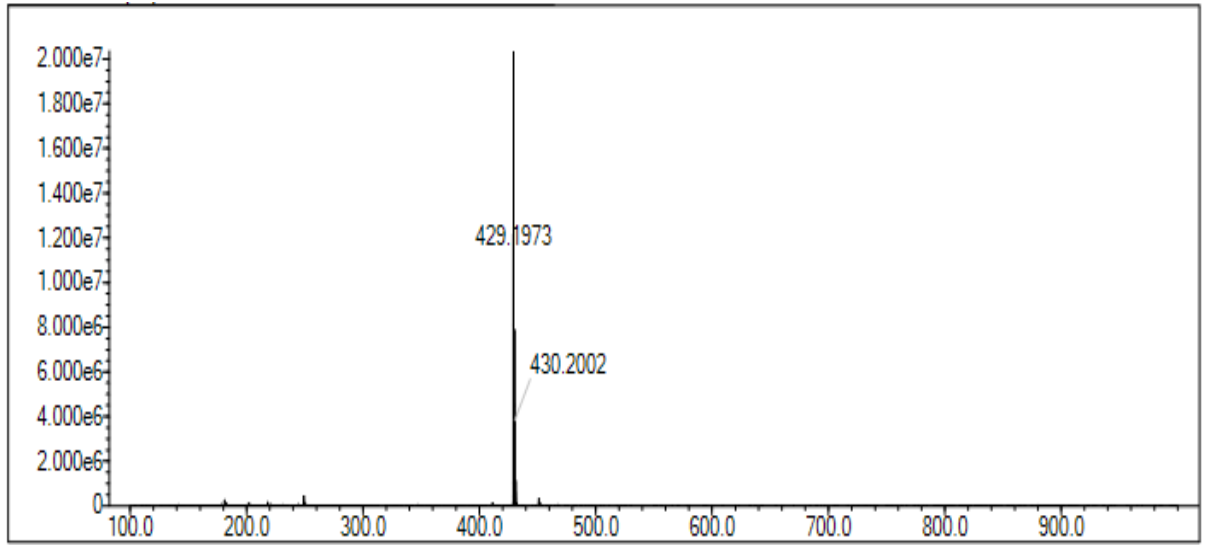
Şekil 4.93. CPM2 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



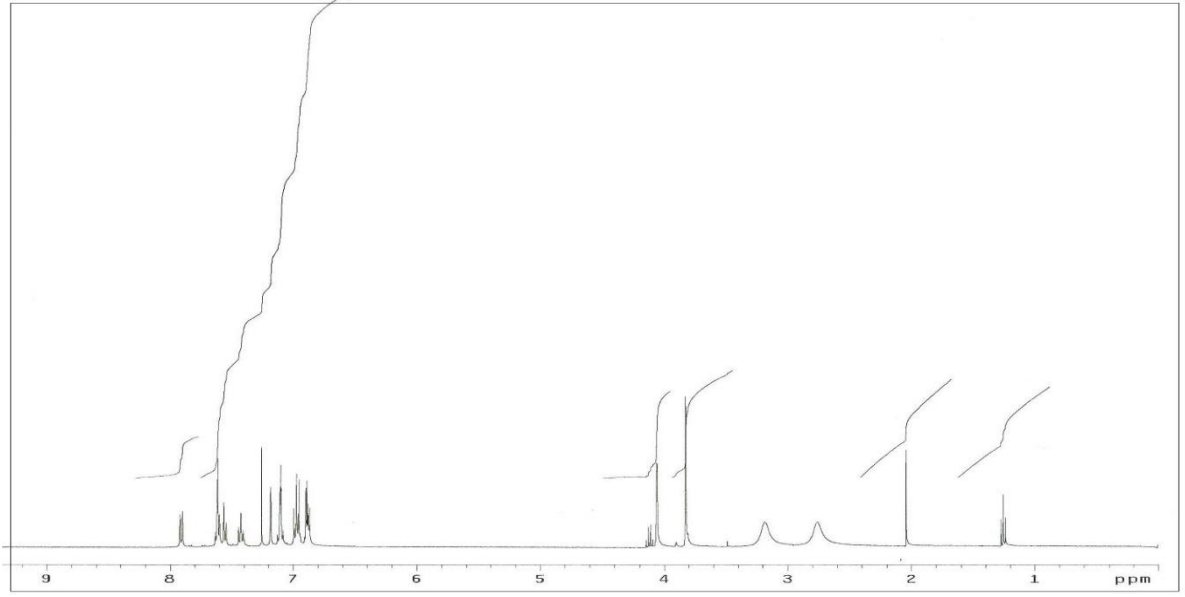
Şekil 4.94. CPM2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



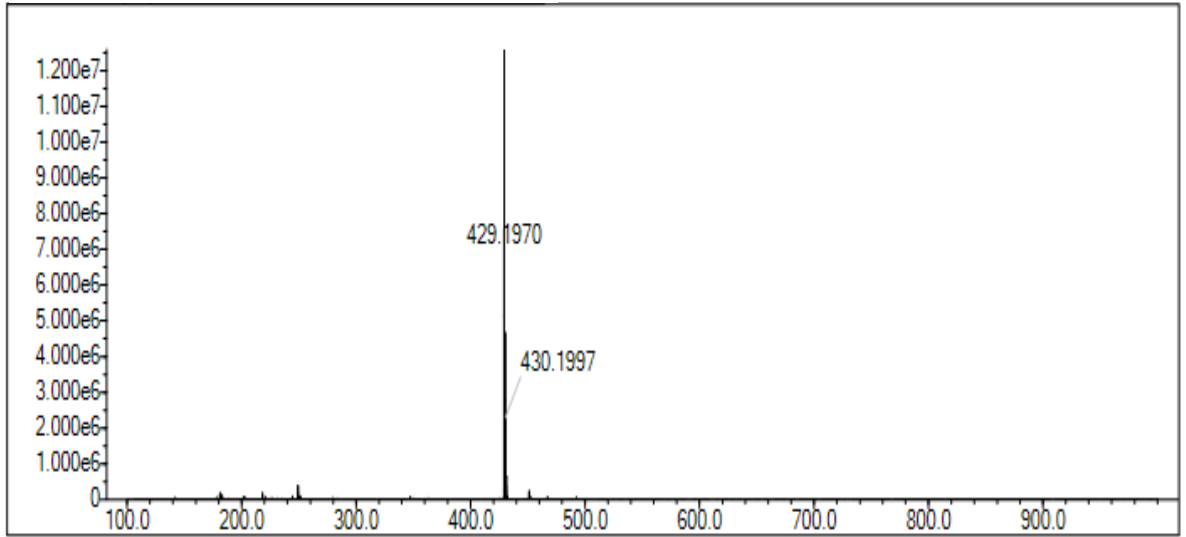
Şekil 4.95. CPM3 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



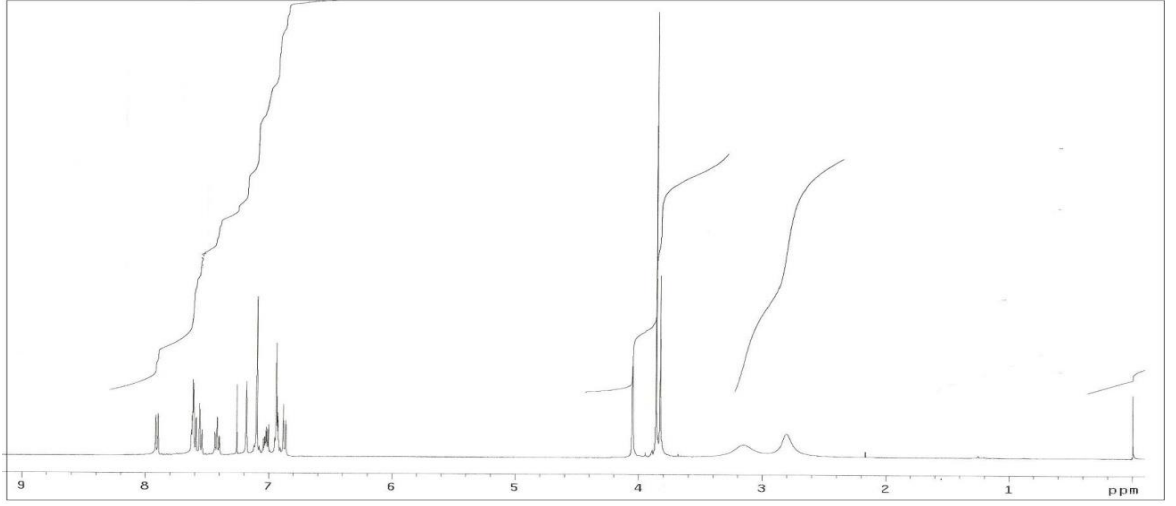
Şekil 4.96. CPM3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



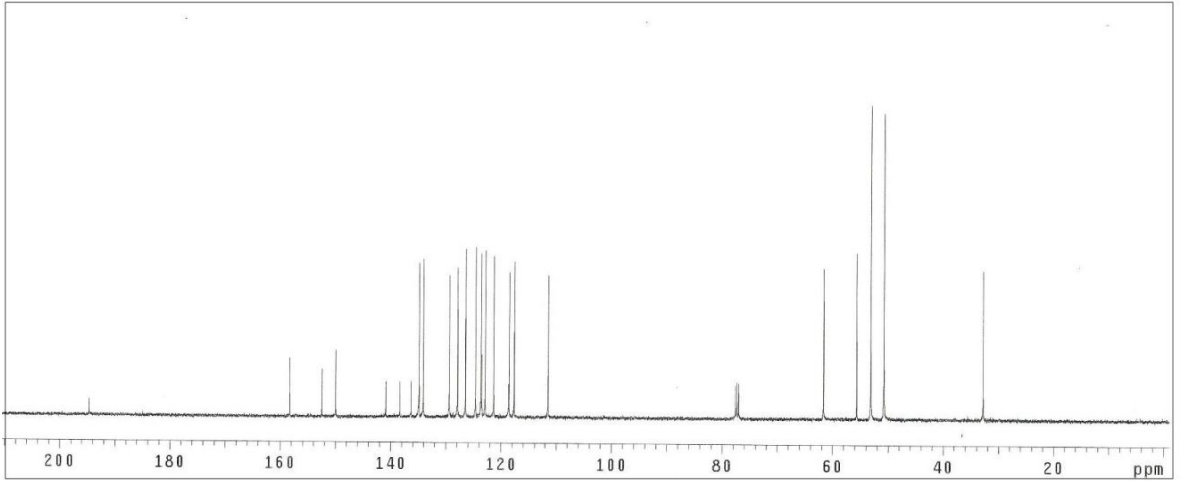
Şekil 4.97. CPM4 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



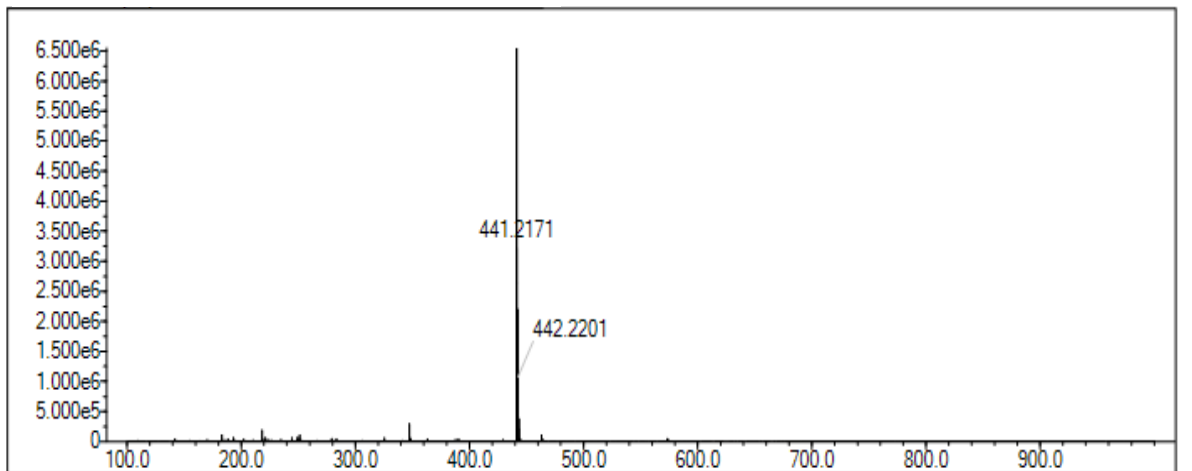
Şekil 4.98. CPM4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.99. CPM5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.100. CPM5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.101. CPM5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.24. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bileşik	C (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
CPM1	21	25	21	120°C	13.8	200	10	177-180	2.5	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₂	411.2067	411.2057
CPM2	21	25	21	120°C	13.8	200	10	171-174	5.6	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₂	425.2224	425.2223
CPM3	21	25	21	120°C	13.8	200	10	195-197	3.4	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ F	429.1973	429.1990
CPM4	21	25	21	120°C	13.8	200	10	194-196	7.2	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ F	429.1973	429.1970
CPM5	21	25	21	120°C	13.8	200	10	198-200	23.6	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₃	441.2173	441.2171

Tablo 4.25. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
CPM1	7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.63 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.29-7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, vinyl-H), 6.94-6.87 (m, 4H, Ar-H), 4.06 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.82 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.27 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.76 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
CPM2	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60 -7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.34-7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, vinyl-H), 7.07-7.03 (m, 3H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.75 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.53 (s, 2H, CH ₂ -benzil), 3.27 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)
CPM3	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.63 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.18 (s, 1H, vinyl-H), 7.12-6.93 (m, 6H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.83 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.18 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.79 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
CPM4	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.63 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.17 (s, 1H, vinyl-H), 7.12-7.07 (m, 2H, Ar-H), 6.99-6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.89-6.86 (m, 2H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.82 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.18 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.76 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
CPM5	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62 -7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.16 (s, 1H, vinyl-H), 7.12-7.00 (m, 3H, Ar-H), 6.95-6.86 (m, 3H, Ar-H), 4.05 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 3H, -OCH ₃), 3.82 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.15 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.80 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)

Tablo 4.26. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
CPM1	194.6, 158.2, 151.1, 149.9, 136.4, 134.9, 134.8, 133.9, 129.45, 129.42, 127.9, 126.4, 124.6, 123.2, 122.9, 120.6, 117.6, 116.6, 61.5, 52.9, 49.4, 32.7
CPM2	194.6, 158.3, 149.9, 138.3, 137.9, 136.2, 134.7, 134.1, 129.4, 129.3, 128.5, 127.8, 127.4, 126.4, 124.6, 123.5, 122.8, 117.6, 63.0, 61.4, 53.0, 52.8, 32.7
CPM5	194.6, 158.3, 152.4, 149.9, 140.9, 138.3, 136.3, 134.8, 134.7, 134.1, 129.4, 127.8, 126.4, 124.6, 123.6, 123.4, 122.9, 121.3, 118.6, 117.6, 111.5, 61.6, 55.6, 53.1, 50.7, 32.7

Tablo 4.27. CPM1-CPM5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)					Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM) TS					PSIx100		Log P*
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	(C)	J	HGF (D)	HPLF (E)	F	(F/C)	(D/A)	(J/C)	
CPM1	28	7.36	39	5.28	33	6.32	219	192	206	6.2	7.8	19.2	4.89
CPM2	140	2.86	77	5.19	109	4.02	>400	>400	>400	3.7	2.9	3.7	4.55
CPM3	400	1.00	220	1.82	310	1.41	>400	>400	>400	1.3	1.0	0.5	5.05
CPM4	45	2.87	25	5.16	35	4.01	106	151	129	3.7	2.4	11.5	5.05
CPM5	36	11.11	283	1.41	160	6.26	>400	400	400	2.5	11.1	3.9	4.76
Ortalama	129.8	5.04	128.8	3.8	129.4	4.40	>305	308.6	307	3.5	5.0	7.8	-
5-FU	1000	1.00	14	71.43	507	36.2	1000	1000	1000	2.0	1.0	7.1	-
Melfalan	81	2.40	19	10.21	50	6.3	195	192	194	3.9	2.4	12.6	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (C) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanseri olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (F) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (C) bölünmesiyle hesaplanan değer) ve normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (D) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

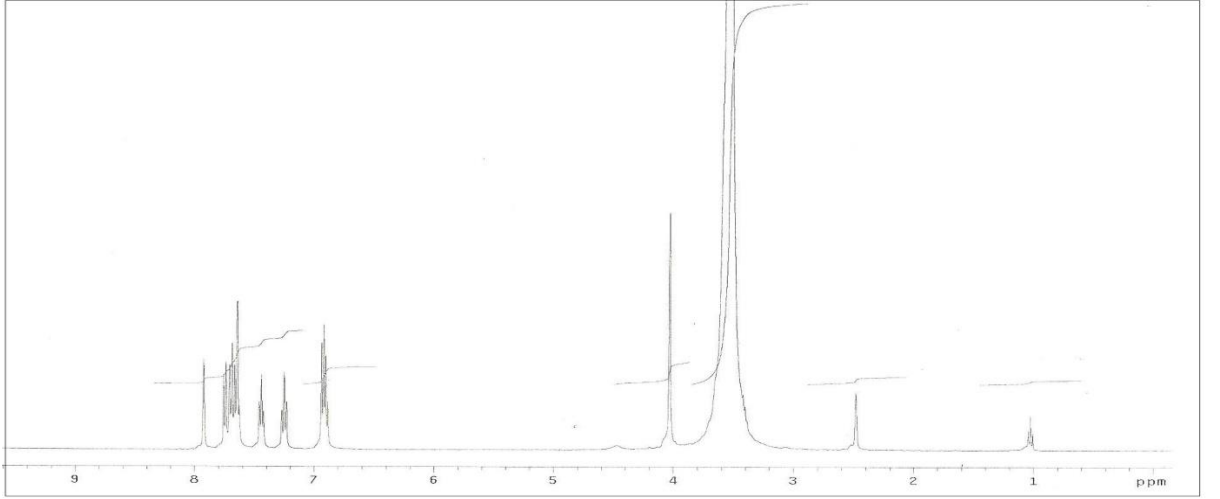
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanan

5-FU: 5-Flourourasil

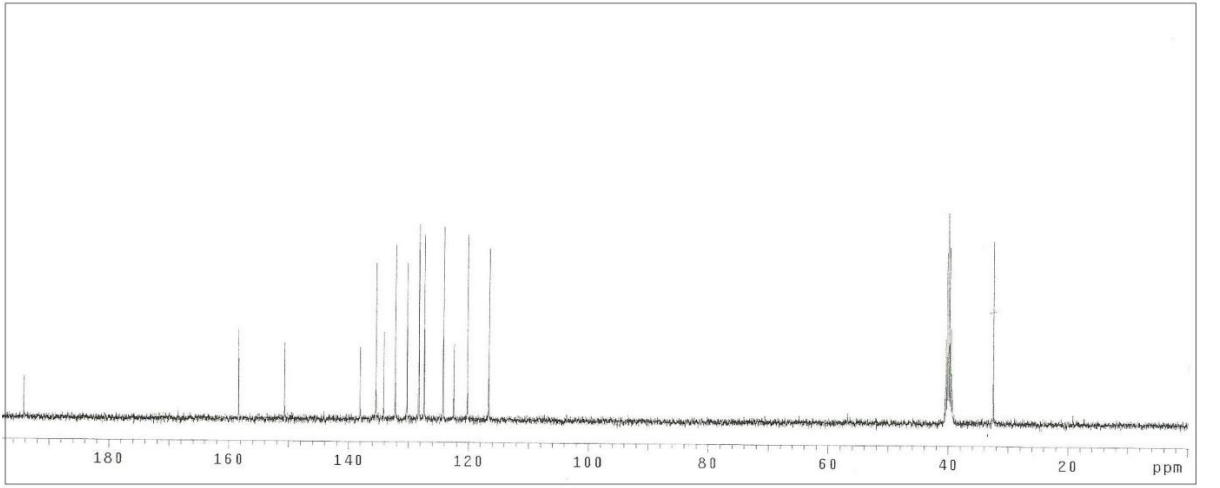
Tablo 4.28. C ve CPM Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
C1	75.457	0.9562	76.271	0.9827	23.001	0.9648	65.057±7.750	21.904±6.811	10.321±1.291
C2	68.613	0.9232	81.973	0.9717	10.036	0.9830	87.805±40.29	77.937±14.83	2.3811±1.015
C3	66.126	0.9566	80.618	0.9457	9.4997	0.9571	66.941±28.05	69.181±18.21	3.2571±0.226
C4	80.731	0.9575	82.441	0.9544	28.343	0.9641	79.455±36.41	100.38±44.82	10.697±4.214
C5	78.930	0.9305	80.525	0.9651	36.454	0.9975	78.464±30.71	65.173±13.62	29.546±5.610
CPM1	59.536	0.9763	69.024	0.9443	16.760	0.9845	68.351±15.70	78.768±32.38	9.9782±0.260
CPM2	54.310	0.9612	66.063	0.9496	9.5691	0.9872	61.753±19.18	46.253±10.75	3.1852±0.595
CPM3	49.784	0.9770	60.736	0.9704	25.601	0.9749	60.156±24.13	37.966±5.301	5.0920±1.402
CPM4	53.062	0.9609	61.764	0.9745	11.340	0.9648	48.368±20.23	39.914±4.980	2.6962±0.495
CPM5	57.558	0.9707	62.432	0.9805	13.703	0.9795	66.793±21.64	56.942±9.361	3.4474±0.985
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

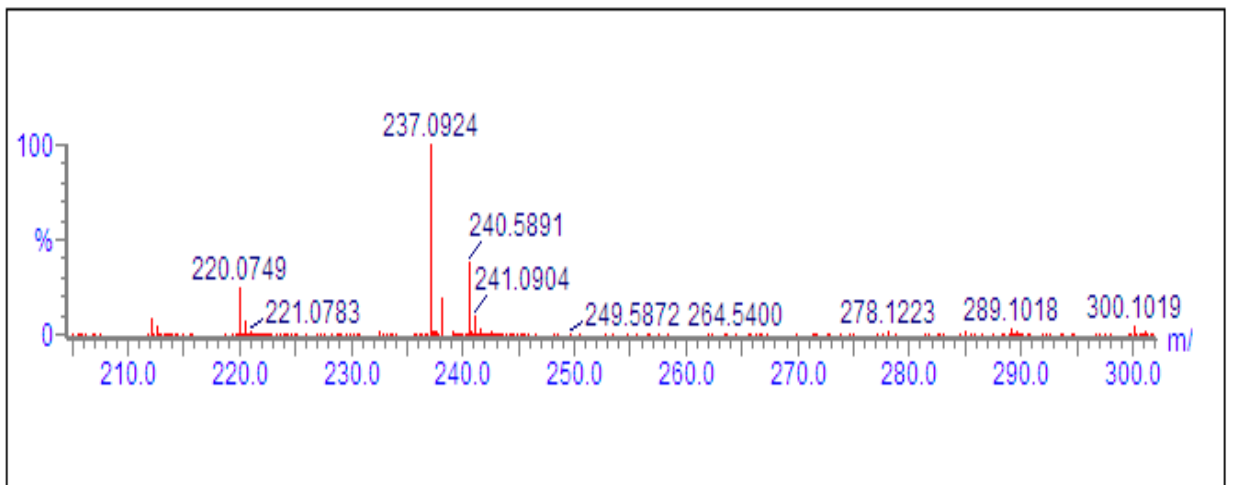
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



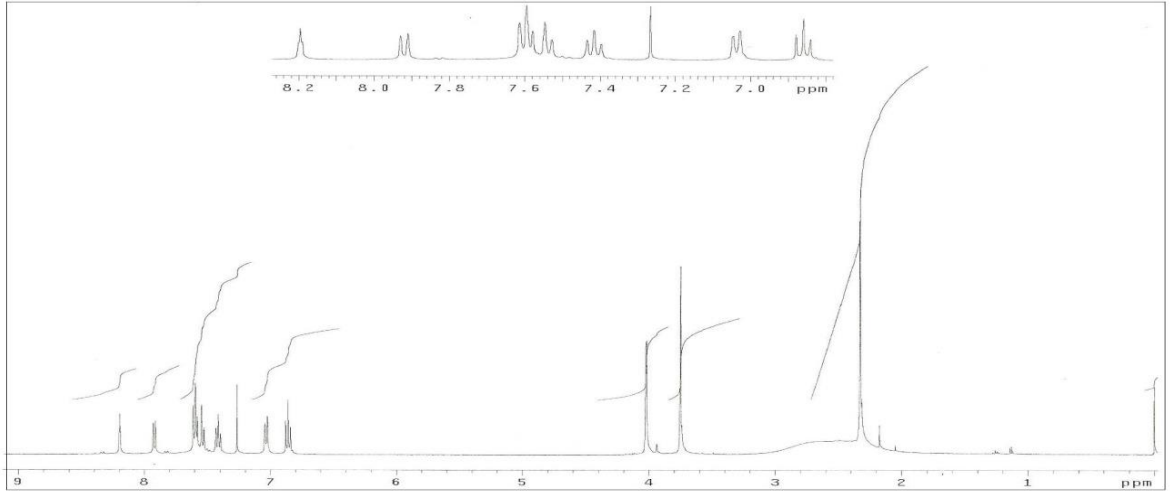
Şekil 4.102. D Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



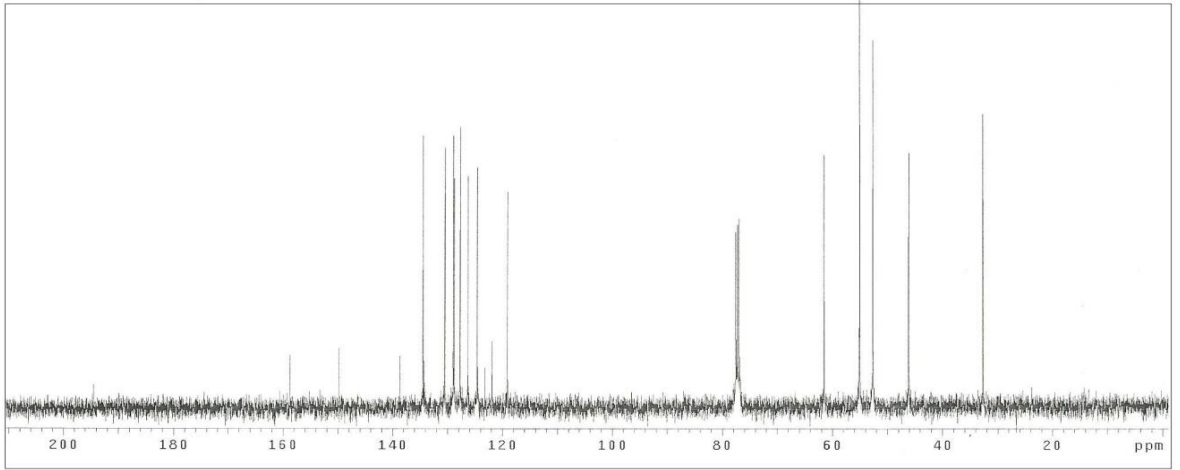
Şekil 4.103. D Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



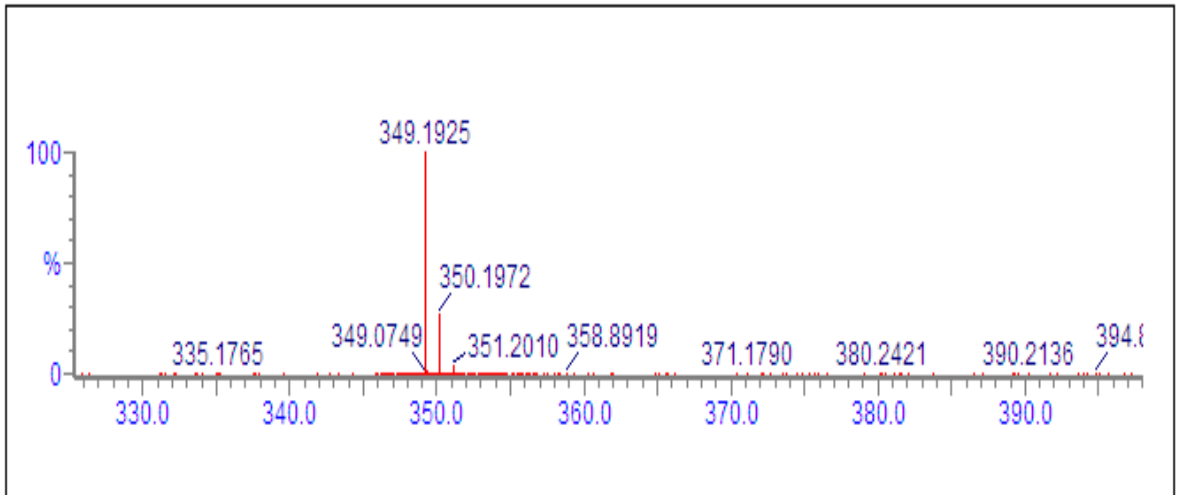
Şekil 4.104. D Bileşiğinin Kütle Spektrumu



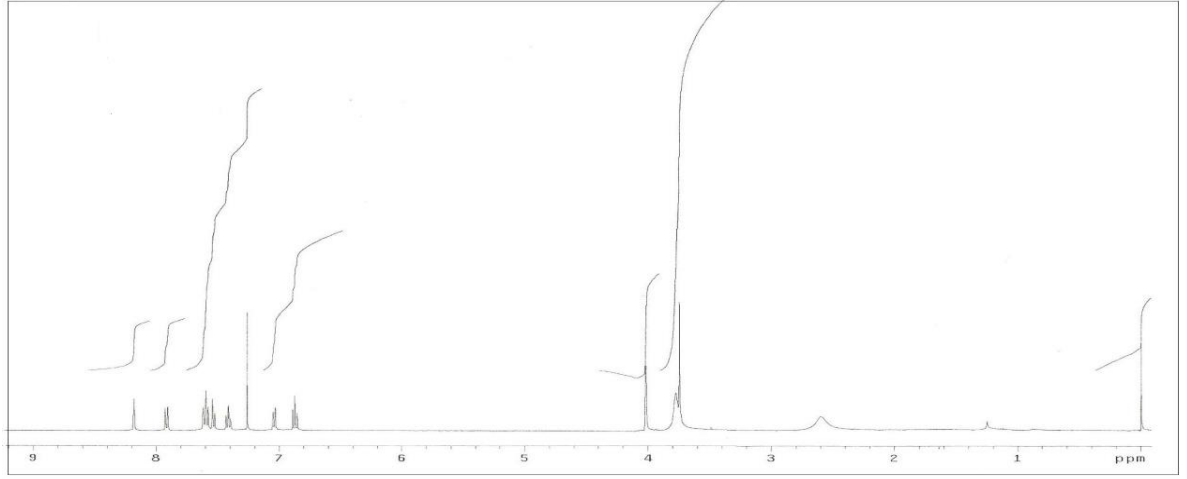
Şekil 4.105. D1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



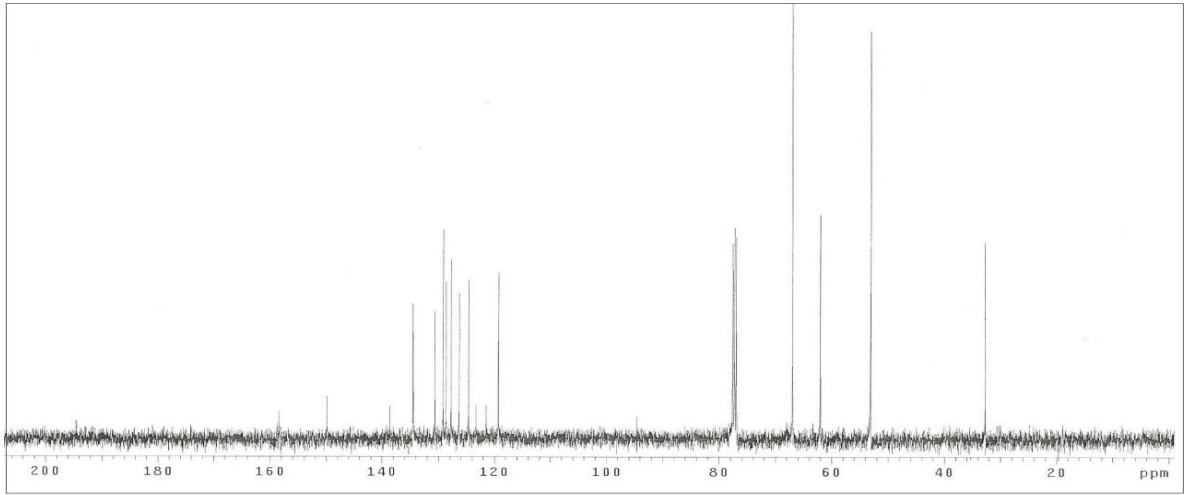
Şekil 4.106. D1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



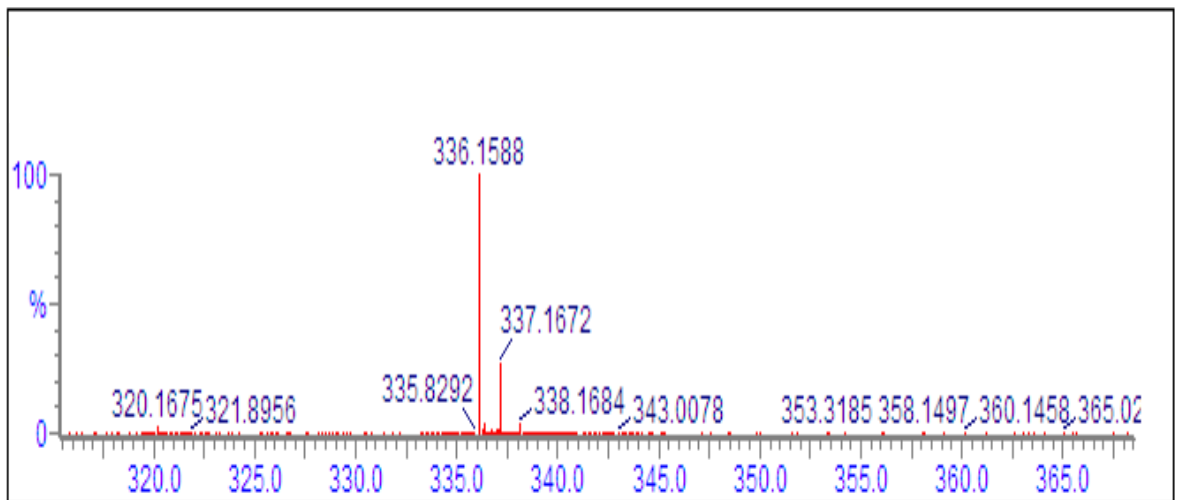
Şekil 4.107. D1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



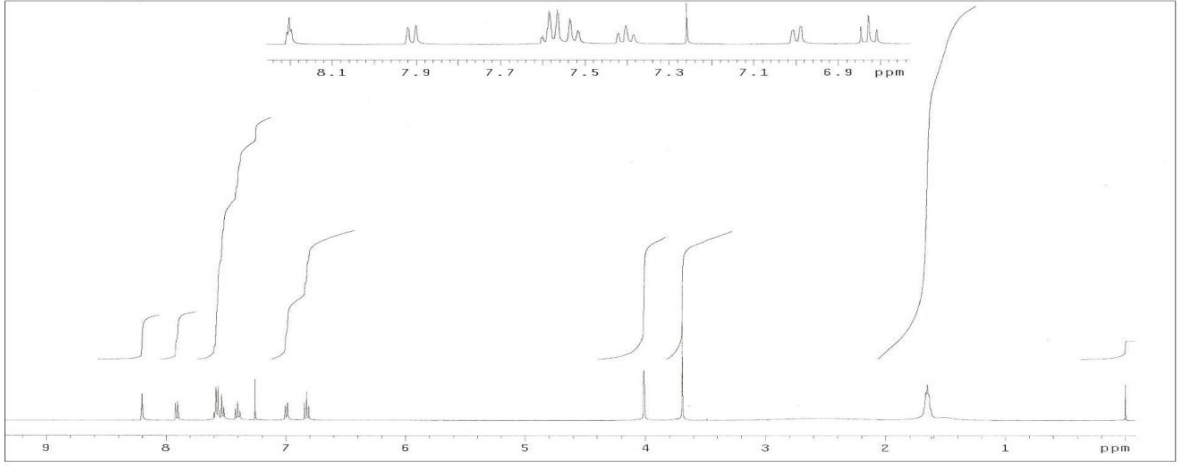
Şekil 4.108. D2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



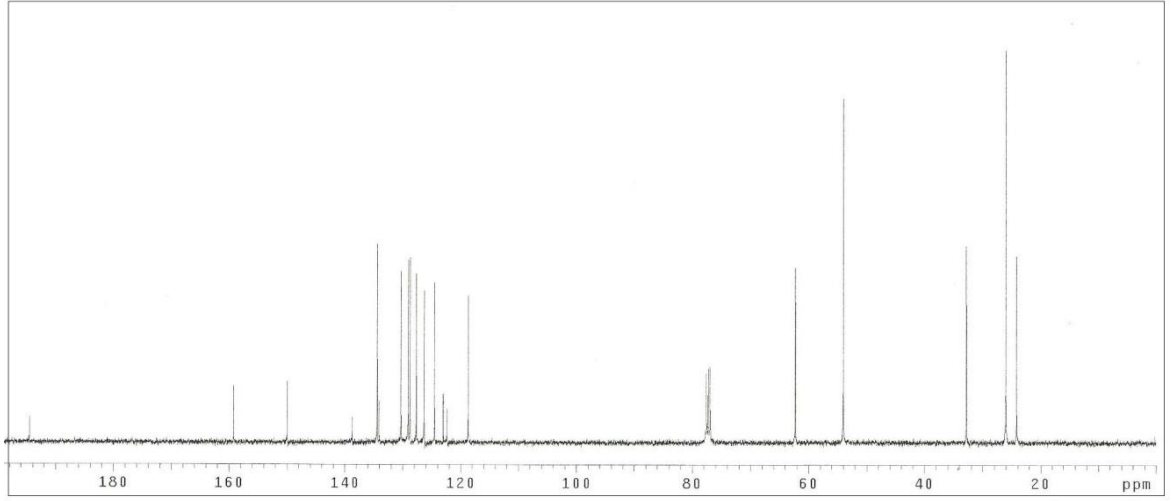
Şekil 4.109. D2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



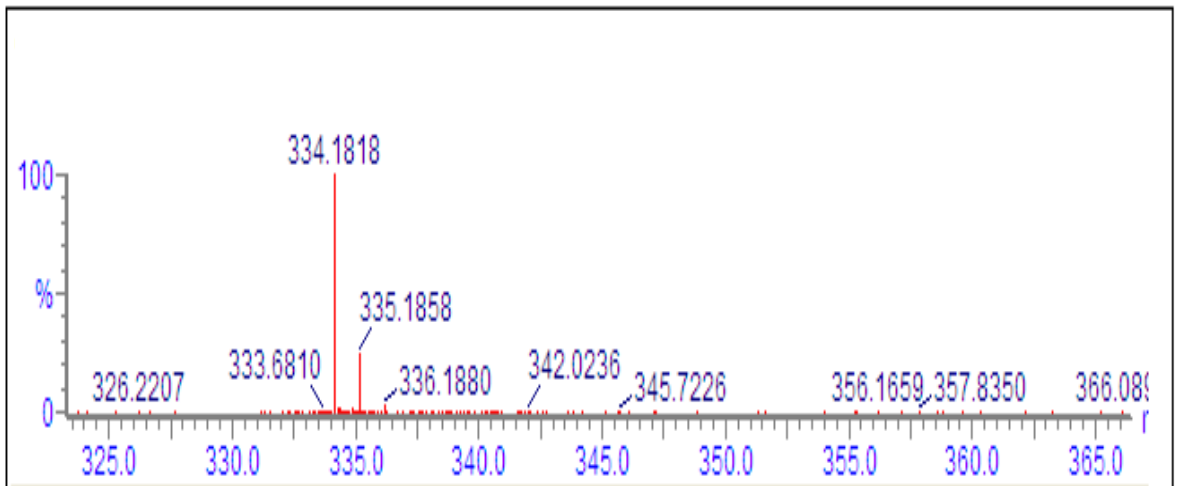
Şekil 4.110. D2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



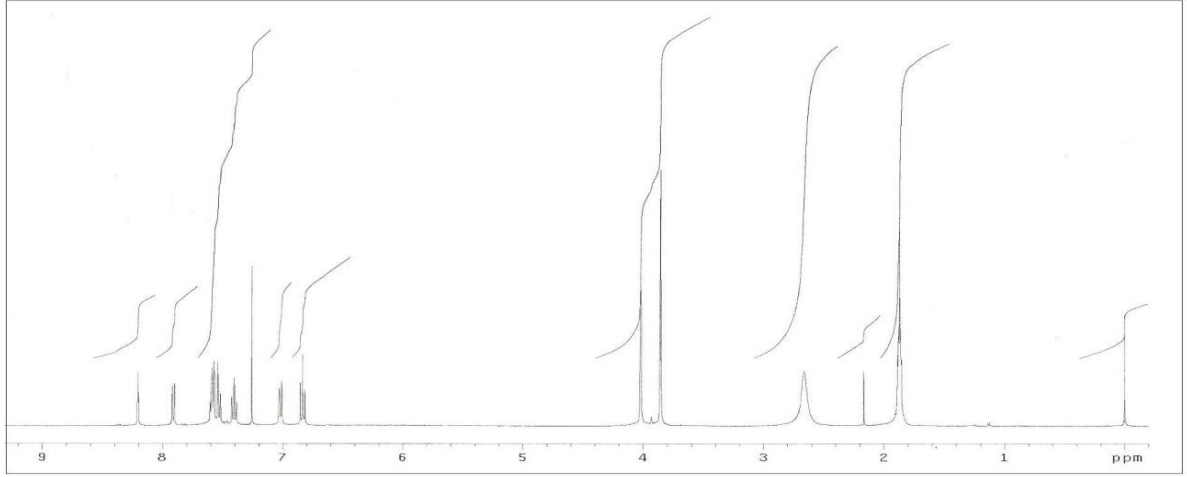
Şekil 4.111. D3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



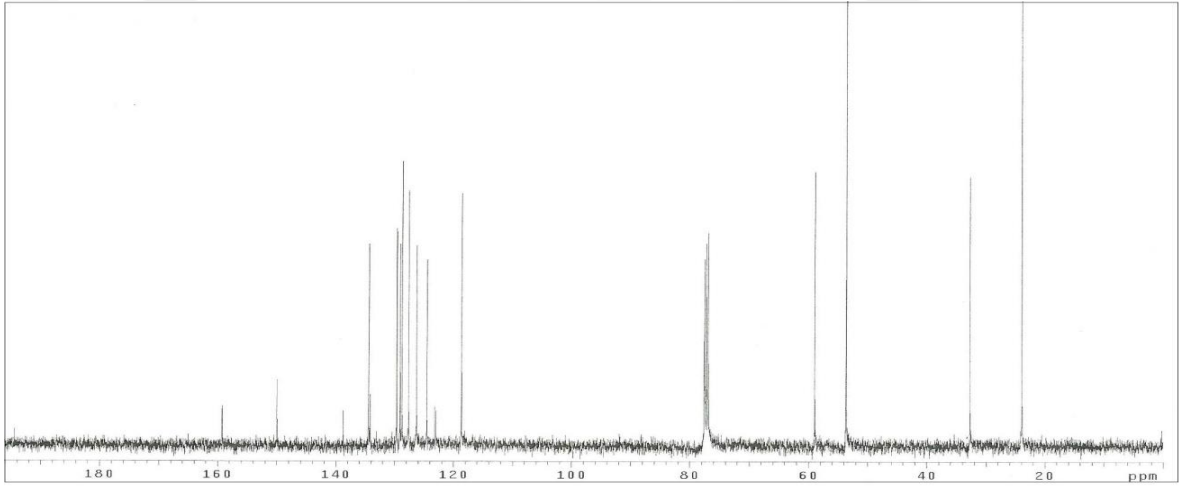
Şekil 4.112. D3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



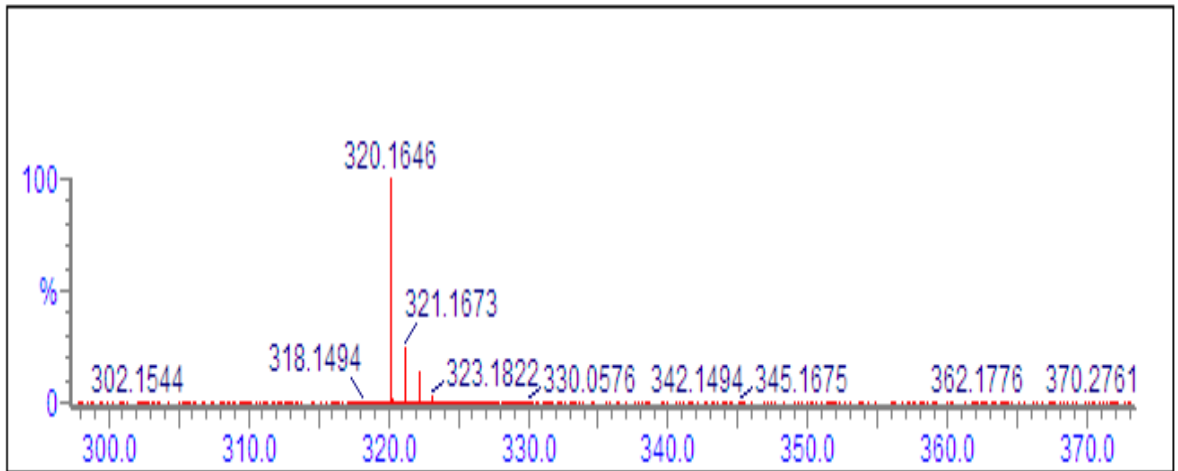
Şekil 4.113. D3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



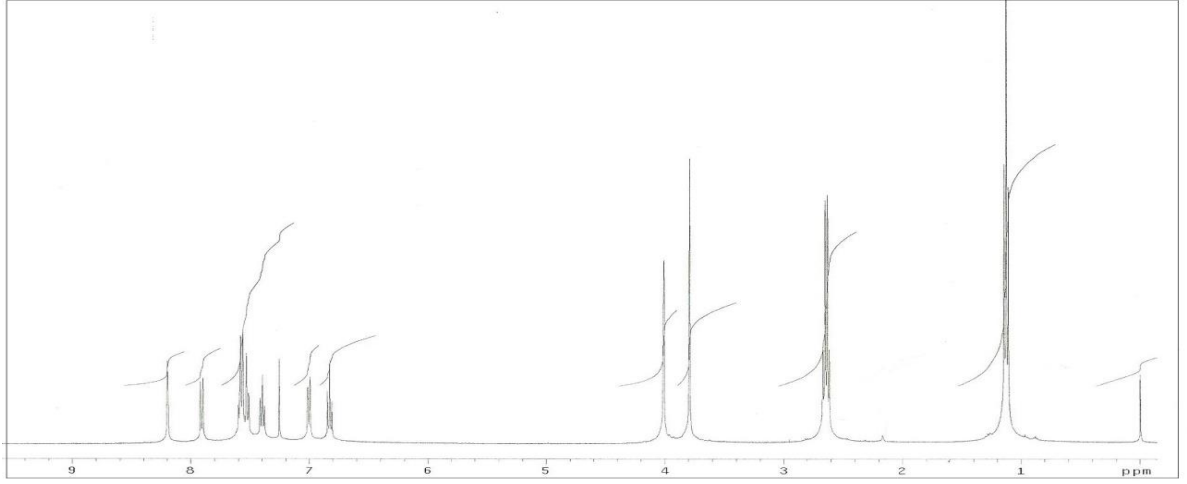
Şekil 4.114. D4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



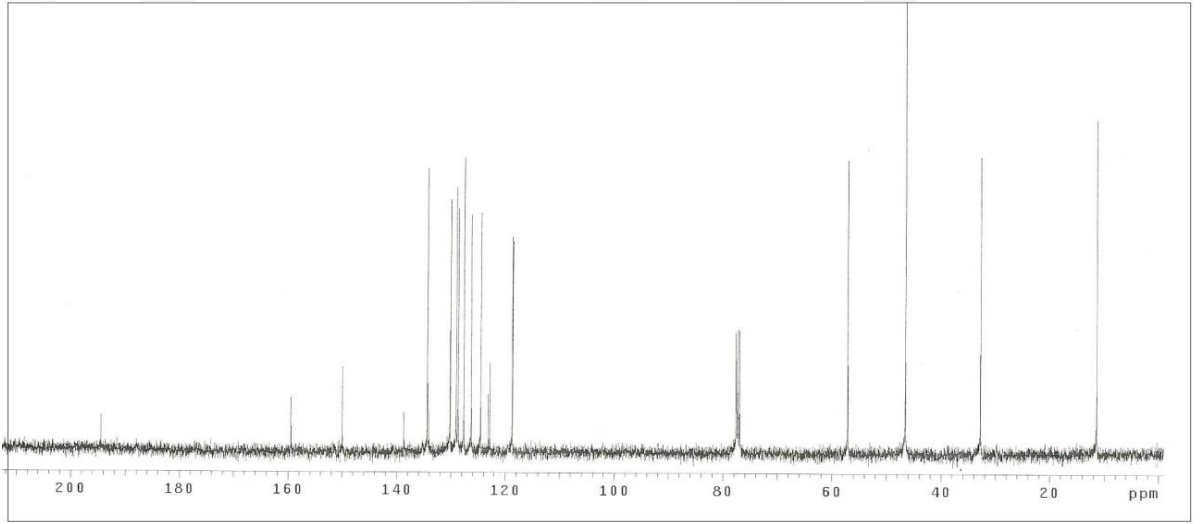
Şekil 4.115. D4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



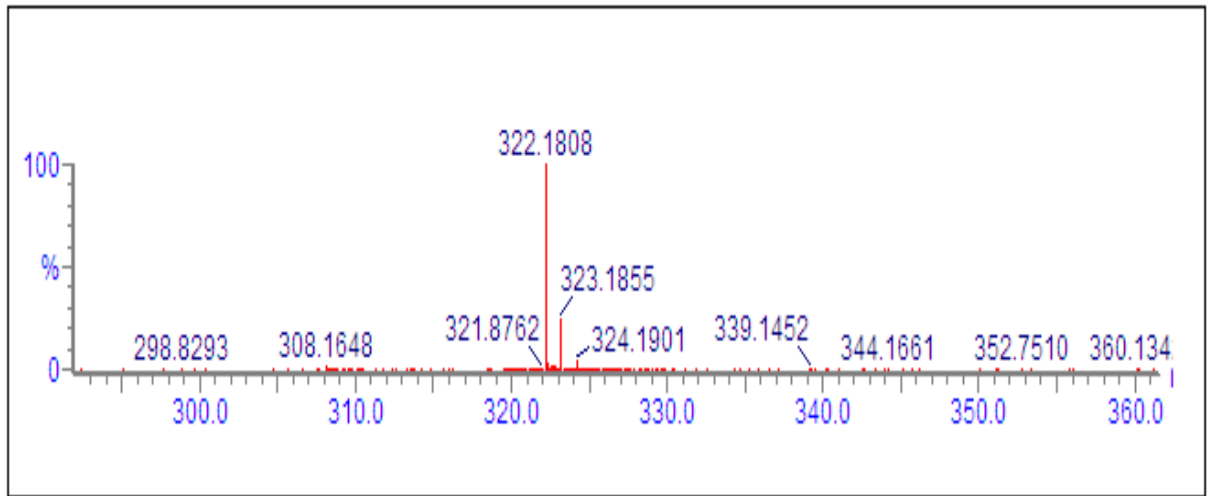
Şekil 4.116. D4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



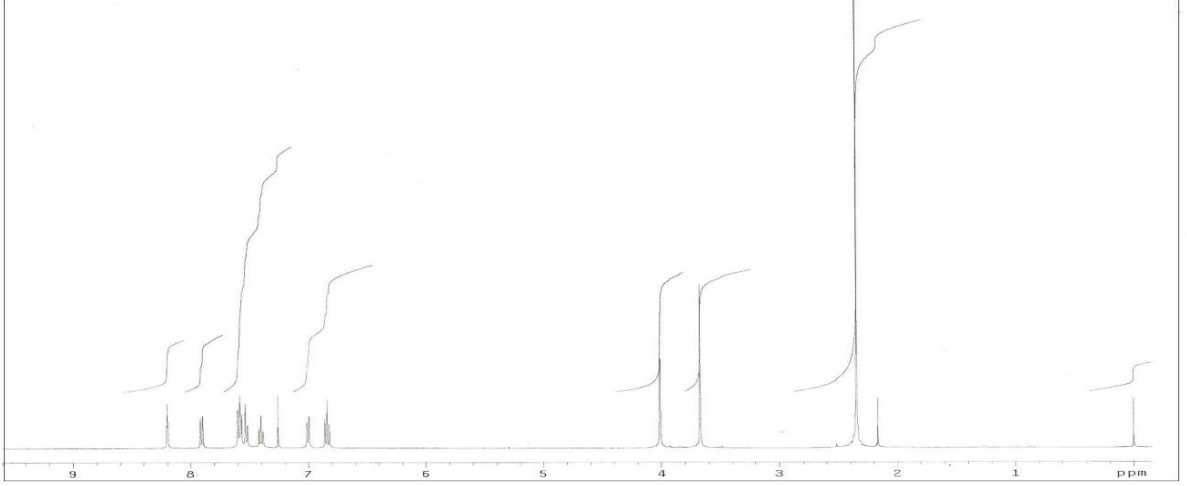
Şekil 4.117. D5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



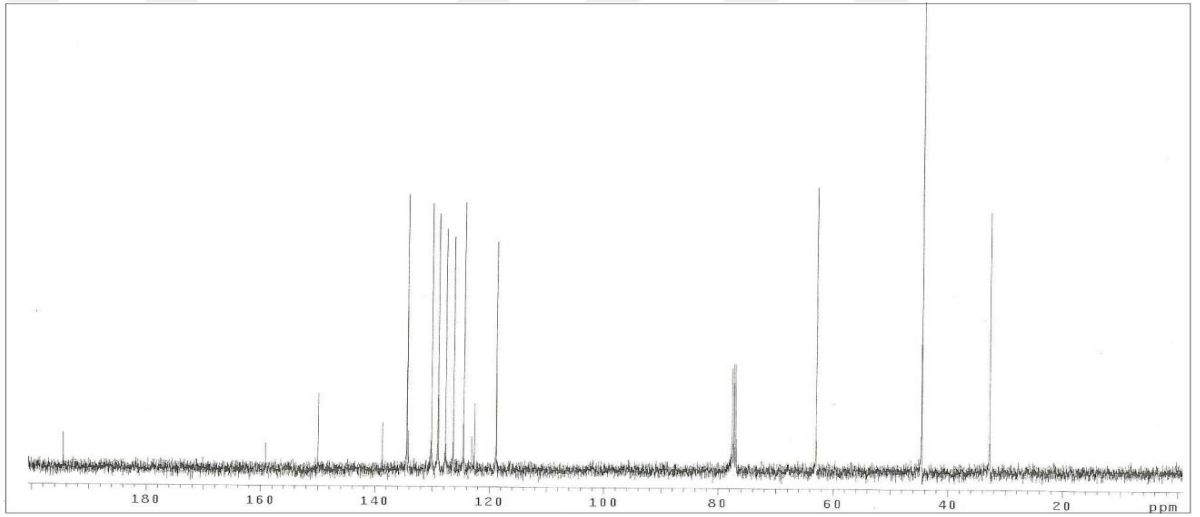
Şekil 4.118. D5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



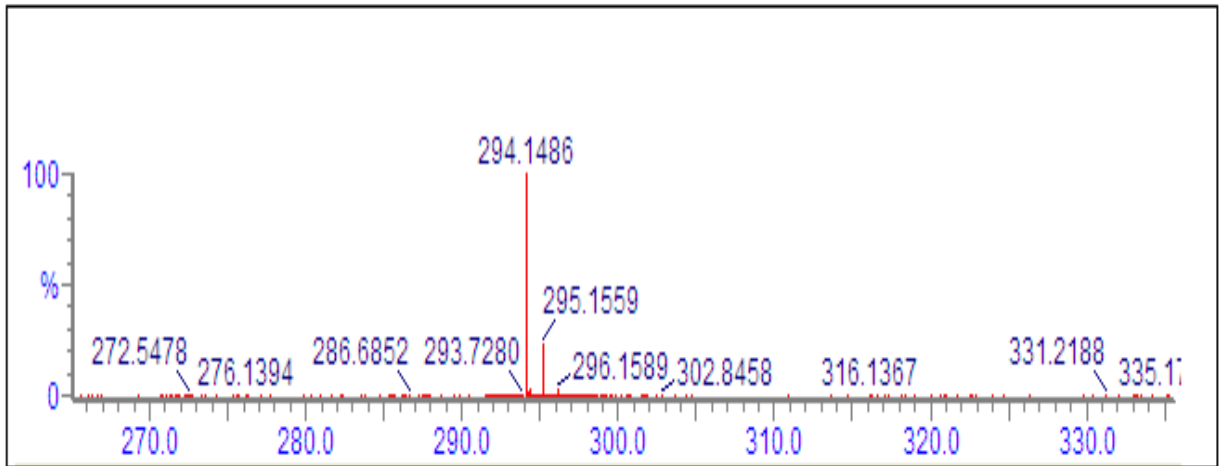
Şekil 4.119. D5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.120. D6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.121. D6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.122. D6 Bileşiğinin Kütlev Spektrumu

Tablo 4.29. D1-D6 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bil eşik	D (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
D1	21	25	21	120°C	13.8	200	5	152-155	30	C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₂	349.1916	349.1925
D2	21	25	21	120°C	13.8	200	10	158-162	15.4	C ₂₁ H ₂₂ NO ₃	336.1600	336.1588
D3	21	25	21	120°C	13.8	200	10	155-157	14.3	C ₂₂ H ₂₄ NO ₂	334.1807	334.1818
D4	21	25	21	120°C	13.8	200	10	133-135	12.5	C ₂₁ H ₂₂ NO ₂	320.1651	320.1646
D5	21	25	21	120°C	13.8	200	5	132-134	17.6	C ₂₁ H ₂₄ NO ₂	322.1807	322.1808
D6	21	25	21	120°C	13.8	200	5	164-167	22.5	C ₁₉ H ₂₀ NO ₂	294.1494	294.1486

Tablo 4.30. D1-D6 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
D*	7.92 (s, 1H, vinil-H), 7.75 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz) 7.70-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.44 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.25 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.94-6.88 (m, 2H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon)
D1	8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.92 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.59-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.03 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 6.85 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.75 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.32 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.17 (s, 3H, N-CH ₃)
D2	8.18 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.03 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.86 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.77 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.74 (bs, 4H, -O(CH ₂) ₂ , morfolin), 2.59 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ , morfolin)
D3	8.20 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.58-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.99 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.82 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.69 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 1.66-1.63 (m, 10H, -(CH ₂) ₂ , piperidin)
D4	8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.02 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.83 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.85 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.66 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ , pirolidin), 1.90-1.85 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ , pirolidin)
D5	8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.00 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.82 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.79 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.64 (q, 4H, -N(CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.0 Hz), 1.12 (t, 6H, -N(CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.1 Hz)
D6	8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.59-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.01 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.99-6.82 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.67 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₃) ₂), 2.35 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂)

*: NMR Çözücüsü: DMSO

Tablo 4.31. D1-D6 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
D*	194.2, 158.4, 150.7, 138.0, 135.4, 134.1, 132.2, 130.3, 128.3, 128.2, 127.4, 124.2, 122.4, 120.2, 116.6, 32.5
D1	194.2, 158.7, 149.9, 138.6, 134.4, 134.2, 130.5, 128.9, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 123.1, 121.9, 119.0, 61.5, 55.0, 52.6, 46.1, 32.7
D2	194.5, 158.4, 149.9, 138.6, 134.5, 134.4, 130.6, 129.1, 128.7, 127.7, 126.3, 124.6, 123.2, 121.4, 119.2, 66.9, 61.9, 53.0, 32.7
D3	194.5, 159.2, 149.9, 138.7, 134.4, 134.0, 130.3, 129.1, 128.7, 127.6, 126.3, 124.5, 123.0, 122.4, 118.7, 62.3, 54.0, 32.7, 25.9, 24.1
D4	194.5, 159.1, 149.9, 138.7, 134.4, 134.1, 129.7, 129.0, 128.7, 127.6, 126.3, 124.5, 123.2, 122.9, 118.7, 58.9, 53.6, 32.7, 23.9
D5	194.5, 159.5, 149.9, 138.7, 134.3, 134.0, 130.1, 129.1, 128.7, 127.6, 126.3, 124.5, 123.1, 122.8, 118.7, 57.0, 46.5, 32.7, 11.3
D6	194.5, 159.1, 149.9, 138.7, 134.4, 134.2, 130.1, 128.98, 128.94, 127.6, 126.3, 124.5, 123.1, 122.6, 118.8, 62.9, 44.6, 32.7

*: NMR Çözücüsü: DMSO

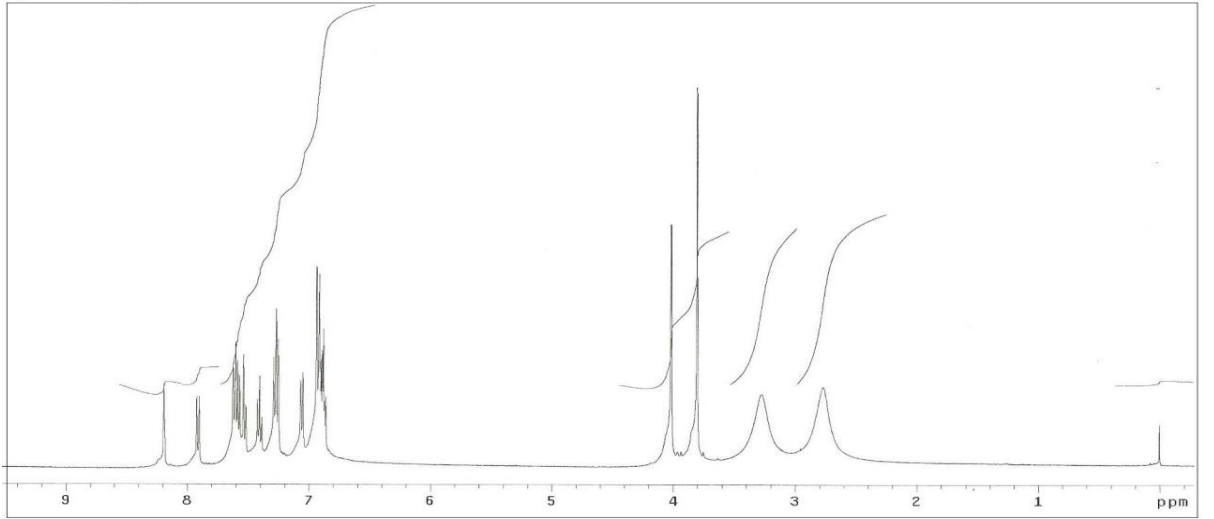
Tablo 4.32. D1-D6 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)									Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM)					Epitel	TS			PSIx100	Log P*	
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-3 (C)	SI	HSC-4 (D)	SI	E	J	HGF (F)	HPLF (G)	HPC (H)	I	HOK (K)	I/E	F/A	K/E	J/E	
D	43.5	11.30	38.5	12.70	40.5	12.10	45.1	10.90	41.9	11.70	84.3	800.0	587.5	490.6	13.0	11.7	1.9	0.3	27.9	3.12
D1	32.3	1.90	33.9	1.80	29.9	2.00	40.3	1.50	34.1	1.80	63.4	59.8	59.7	61.0	13.8	1.8	2.0	0.4	5.3	2.81
D2	523.5	1.10	311.1	1.80	167.4	3.30	800.0	0.70	450.5	1.70	293.5	690.0	688.5	557.3	167.0	1.2	0.6	0.4	0.4	2.66
D3	111.5	4.30	50.9	9.50	144.8	3.30	92.1	5.20	99.8	5.60	61.1	584.0	800.0	481.7	382.5	4.8	0.5	3.8	5.6	3.79
D4	151.5	2.70	141.4	2.90	166.9	2.50	158.0	2.60	154.4	2.70	133.9	303.5	795.5	411.0	143.0	2.7	0.9	0.9	1.7	3.37
D5	800.0	0.60	105.7	4.70	156.4	3.20	519.5	0.90	395.4	2.30	630.5	546.5	324.5	500.5	116.2	1.3	0.8	0.3	0.6	3.74
D6	789.5	0.80	612.0	1.03	800.0	0.80	770.5	0.80	743.0	0.80	369.0	736.5	800.0	635.2	52.1	0.9	0.5	0.1	0.1	3.06
Ortalama	350.3	3.24	184.8	4.92	215.1	3.89	346.5	3.23	274.16	3.80	233.67	531.47	579.39	448.19	126.8	3.5	1.0	0.9	5.9	-
5-FU	57.3	16.80	17.6	54.7	53.9	17.9	22.8	42.2	37.9	32.9	889.0	1000.0	1000.0	963.0	25.7	25.4	15.5	0.7	86.8	-

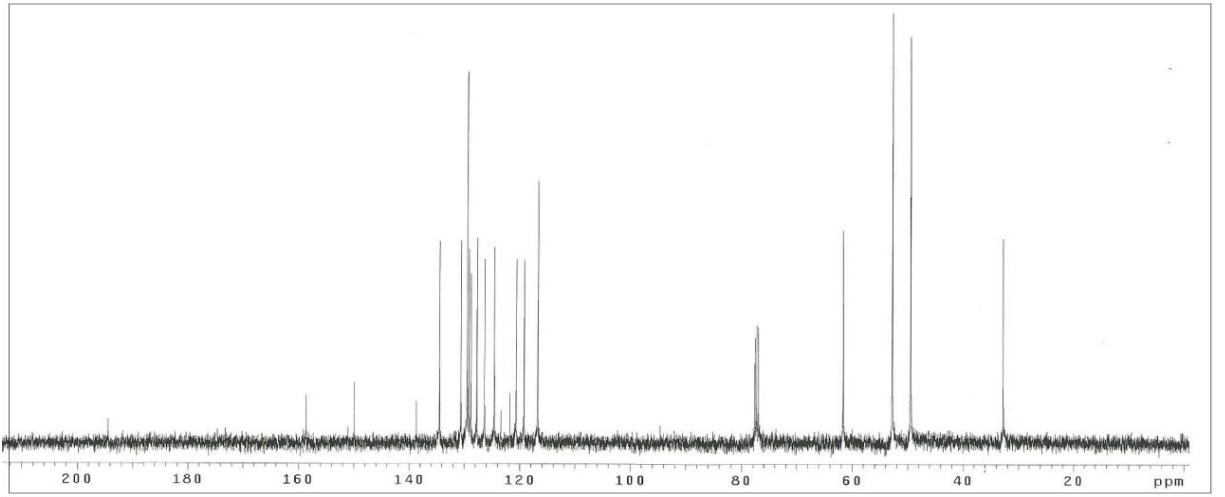
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (E) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanseri olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (I) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (E) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (F) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer) ve epitelial kökenli normal hücrelere karşı gösterdikleri sitotoksitenin CC₅₀ değerinin (K) kanser hücrelerine karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (E) bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanan

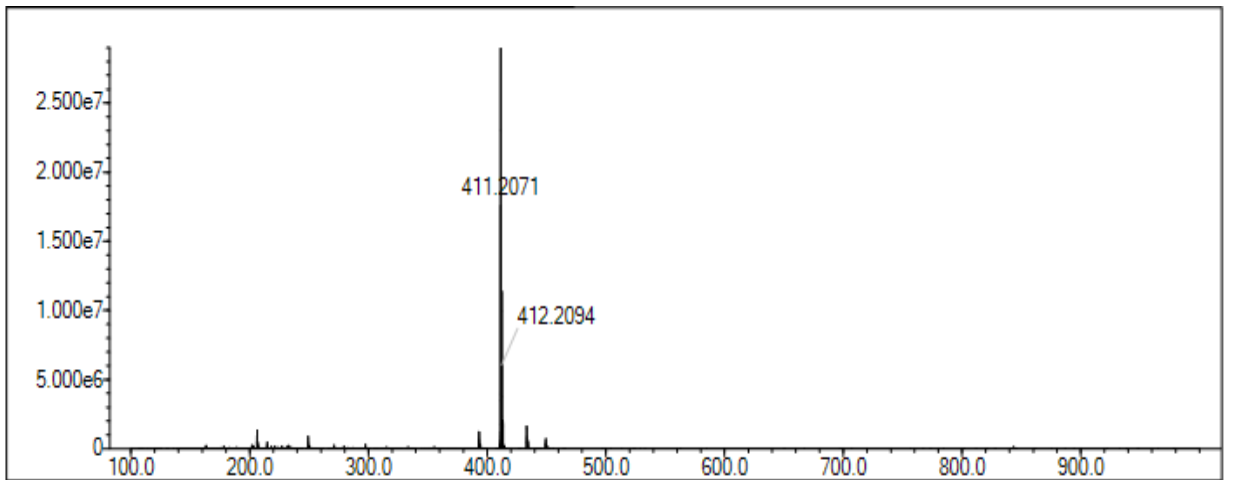
5-FU: 5-Flourourasil



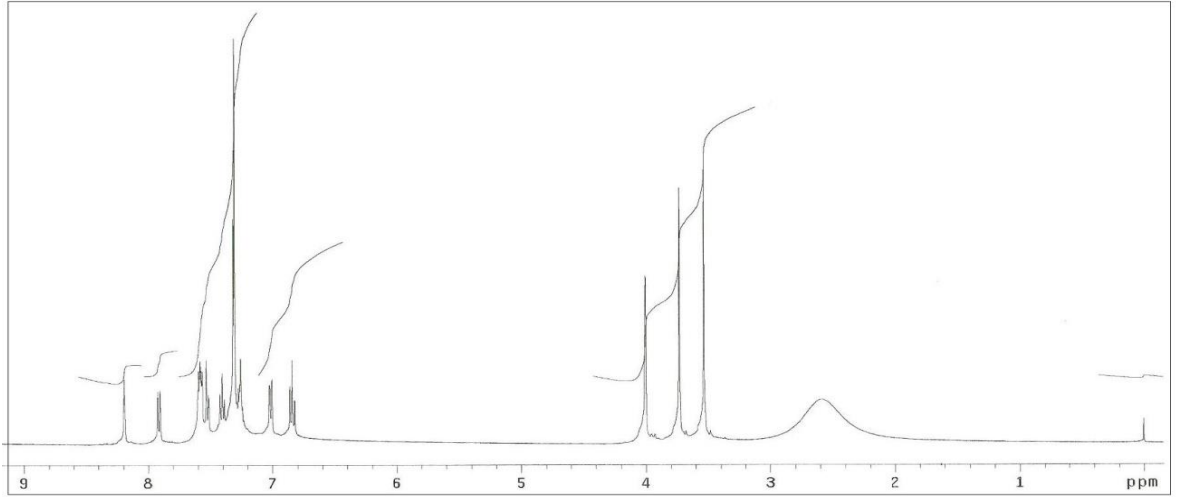
Şekil 4.123. DPM1 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



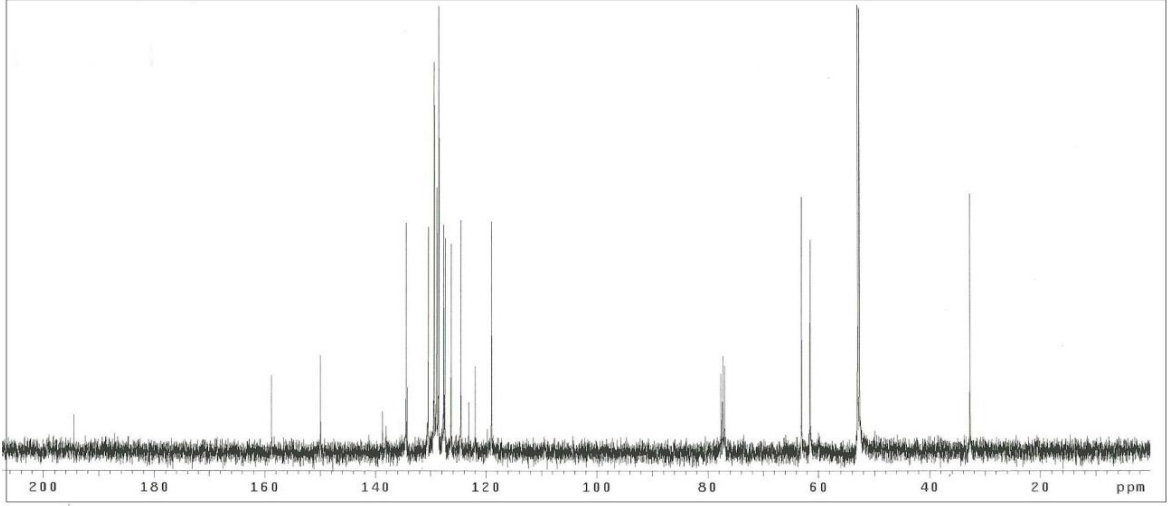
Şekil 4.124. DPM1 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



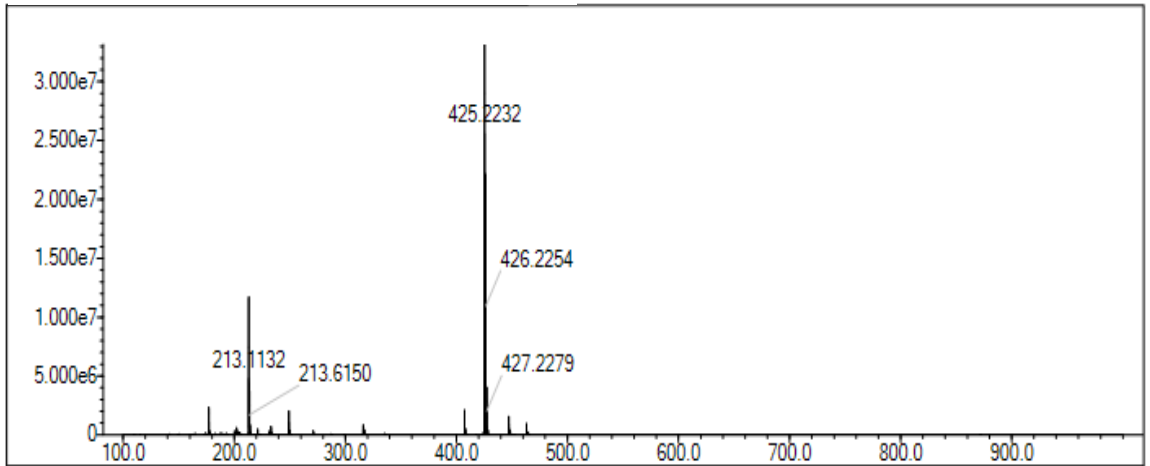
Şekil 4.125. DPM1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



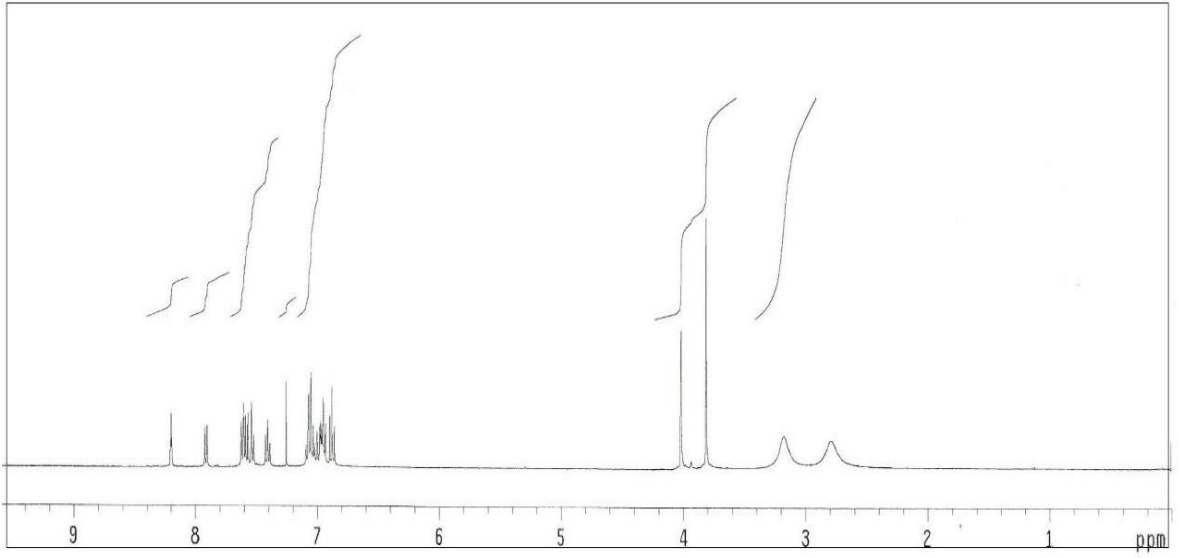
Şekil 4.126. DPM2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



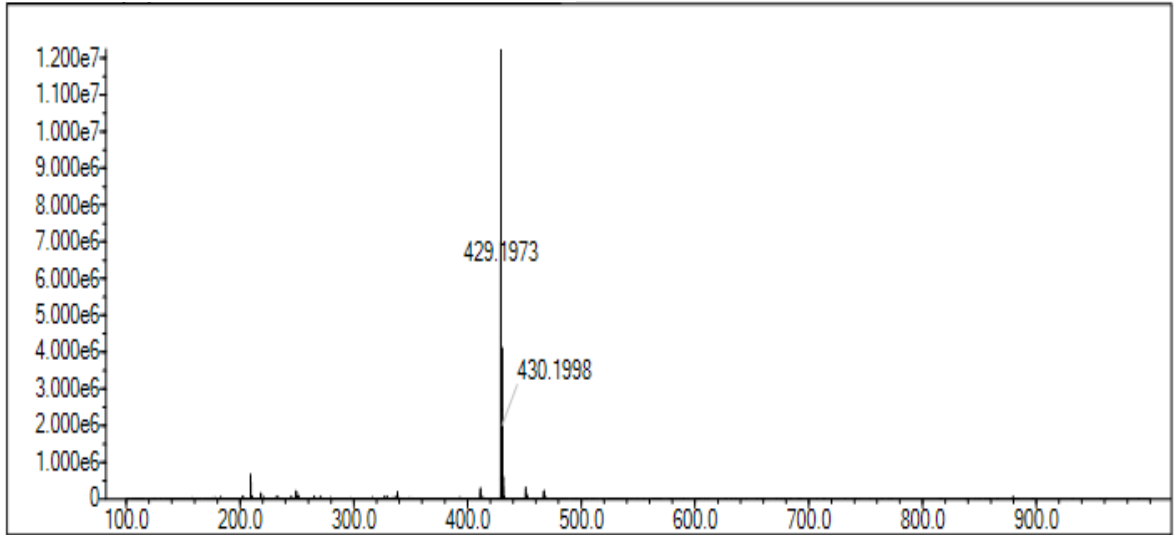
Şekil 4.127. DPM2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



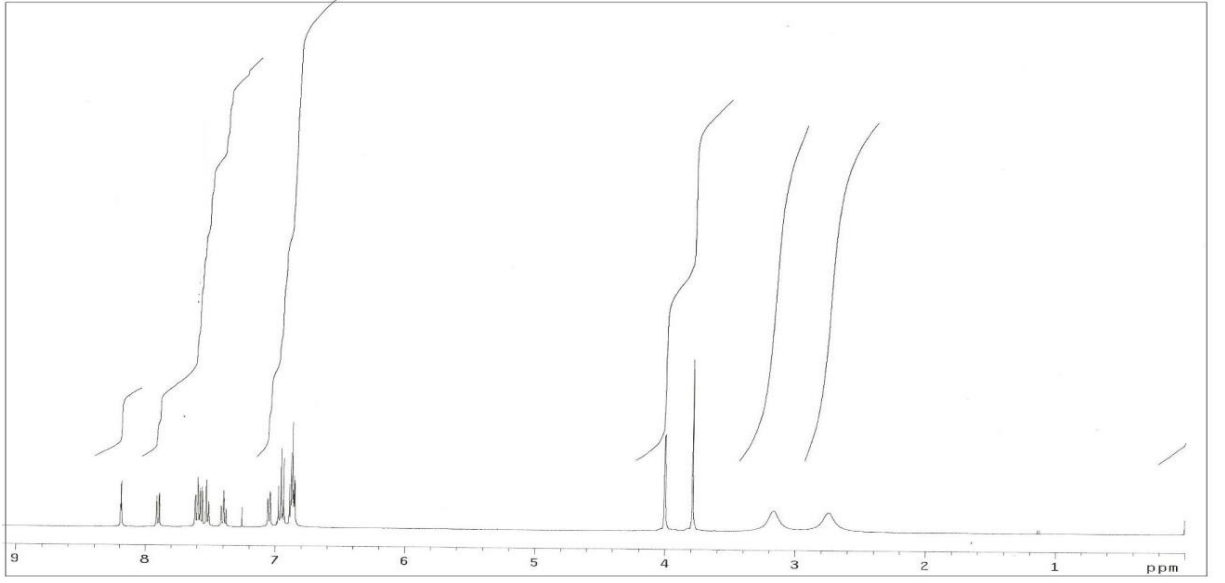
Şekil 4.128. DPM2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



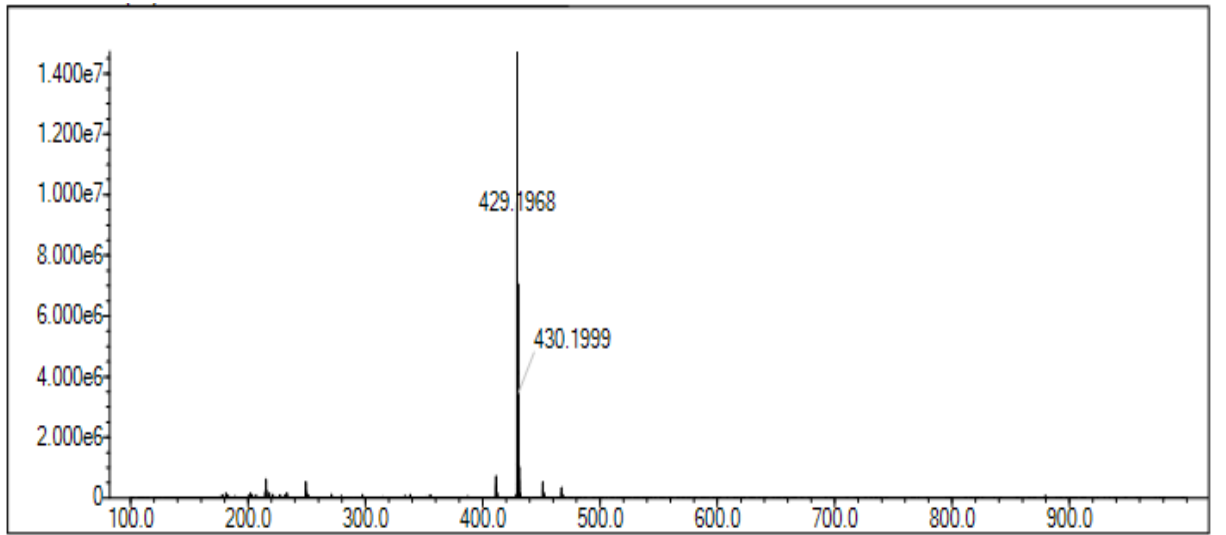
Şekil 4.129. DPM3 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



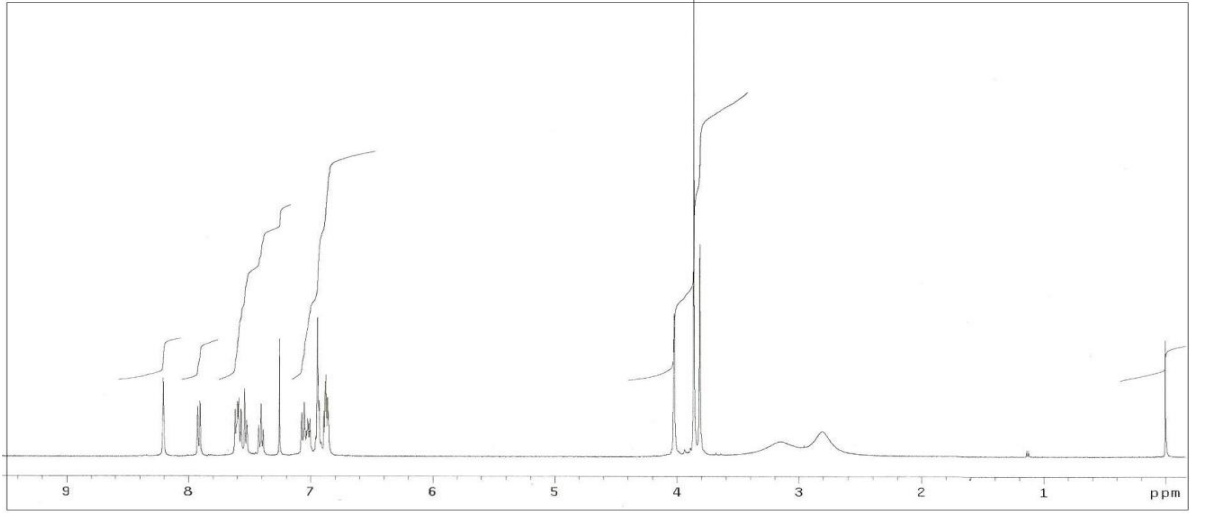
Şekil 4.130. DPM3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



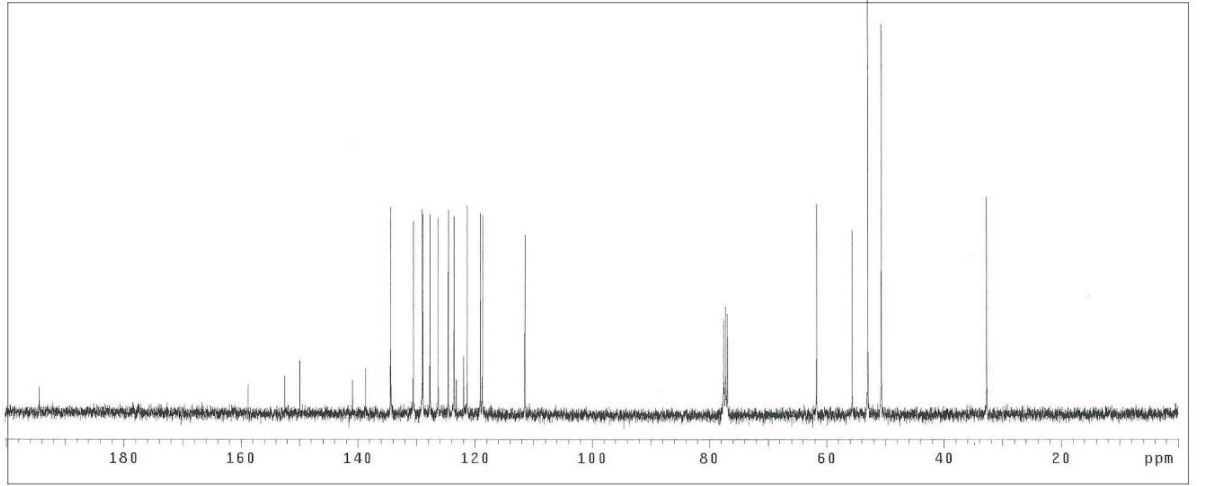
Şekil 4.131. DPM4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



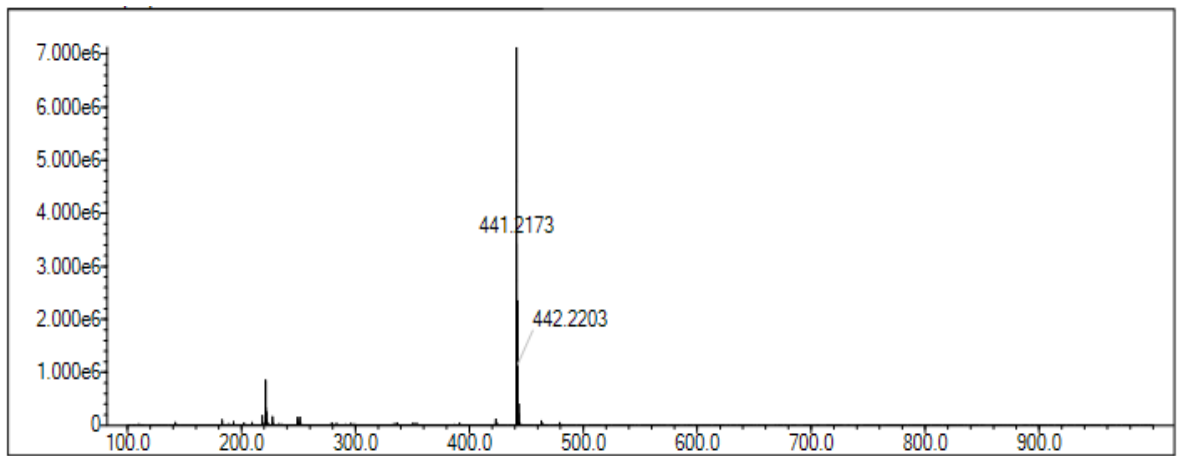
Şekil 4.132. DPM4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.133. DPM5 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.134. DPM5 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 4.135. DPM5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.33. DPM1-DPM5 Bileşiklerinin DeneySEL Verileri

Bileşik	DP (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
DPM1	21	25	21	120°C	13.8	200	10	195-197	48.6	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₂	411.2067	411.2071
DPM2	21	25	21	120°C	13.8	200	10	159-161	42.7	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₂	425.2224	425.2232
DPM3	21	25	21	120°C	13.8	200	10	176-179	61.1	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ F	429.1973	429.1973
DPM4	21	25	21	120°C	13.8	200	10	210-213	61	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ F	429.1973	429.1968
DPM5	21	25	21	120°C	13.8	200	10	185-187	55.3	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₃	441.2173	441.2173

Tablo 4.34. DP-DPM5 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
DP*	7.92 (s, 1H, vinil-H), 7.75 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz) 7.70-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.44 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.25 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.94-6.88 (m, 2H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon)
DPM1	8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.27 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.06 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.94-6.86 (m, 4H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.80 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.27 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.77 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
DPM2	8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.31-7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.01 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.84 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.73 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.53 (s, 2H, CH ₂ -benzil), 2.58 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)
DPM3	8.20 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.09-6.93 (m, 5H, Ar-H), 6.88 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.81 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.17 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.79 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
DPM4	8.19 (s, 1H, vinil-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.05 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.98-6.85 (m, 5H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.79 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.16 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.74 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
DPM5	8.20 (s, 1H, vinil-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.07-6.85 (m, 6H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 3H, -OCH ₃), 3.81 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.13 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.80 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)

*: NMR Çözücüsü: DMSO

Tablo 4.35. DP-DPM5 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri

Bileşik	^{13}C NMR, CDCl_3 , δ (ppm)
DP*	194.2, 158.4, 150.7, 138.0, 135.4, 134.1, 132.2, 130.3, 128.3, 128.2, 127.4, 124.2, 122.4, 120.2, 116.6
DPM1	194.4, 158.5, 151.2, 149.9, 138.6, 134.4, 130.5, 129.4, 129.1, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 123.3, 121.7, 120.6, 119.2, 116.7, 61.6, 52.7, 49.4, 32.7
DPM2	194.5, 158.8, 149.9, 138.6, 137.0, 134.4, 134.2, 130.4, 129.4, 128.9, 128.8, 128.5, 127.7, 127.4, 126.3, 124.5, 123.1, 121.9, 118.9, 63.0, 61.5, 52.9, 52.7, 32.7
DPM5	194.4, 158.7, 152.4, 149.9, 140.9, 138.6, 134.4, 134.3, 130.5, 129.0, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 123.6, 123.2, 121.9, 121.3, 119.1, 118.7, 111.4, 61.7, 55.6, 52.9, 50.7, 32.7

*: NMR Çözücüsü: DMSO

Tablo 4.36. DP-DPM5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (µM)							Non-malignan hücreler CC ₅₀ (µM) TS					PSIx100	Log P*
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	C	J	HGF (D)	HPLF (E)	F	(F/C)	(D/A)	(J/C)	
DP	57	5.39	51	6.02	54	5.70	306	308	307	5.7	5.3	10.6	3.12
DPM1	29	7.62	28	7.89	29	7.75	139	302	221	7.7	4.7	26.7	4.89
DPM2	>400	1.00	>400	1.00	>400	1.00	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	4.55
DPM3	60	6.67	35	11.43	47	9.05	>400	>400	>400	8.5	6.7	19.3	5.05
DPM4	>400	1.00	266	1.50	333	1.25	>400	>400	>400	1.2	1.0	0.4	5.05
DPM5	36	4.33	45	3.47	41	3.90	218	94	156	3.9	6.0	9.5	4.76
Ortalama	163.67	4.33	137.5	5.22	150.67	4.78	310.5	317.33	314	4.7	4.1	11.1	-
5-FU	1000	1.00	14	71.43	507	36.2	1000	1000	1000	2.0	1.0	7.1	-
Melfalan	81	2.40	19	10.21	50	6.30	195	192	194	3.9	2.4	12.6	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (µm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (C) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı bileşiklerin gösterdikleri ortalama sitotoksosite değerinin (F), kanserli hücrelere karşı bileşiklerce gösterilen ortalama sitotoksosite değerine (C) bölünmesiyle hesaplanan değer) ve normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (D) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksositeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

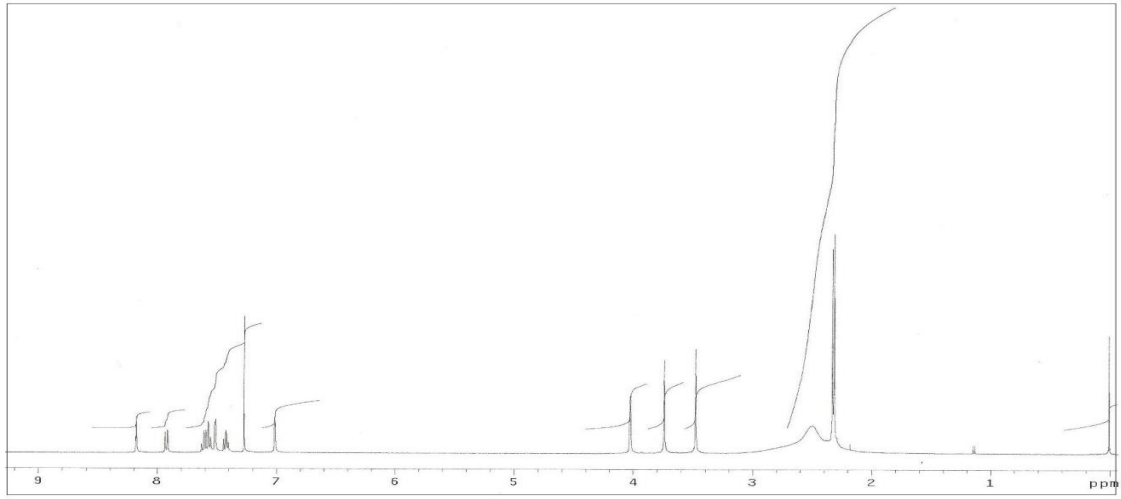
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanan

5-FU: 5-Flourourasil

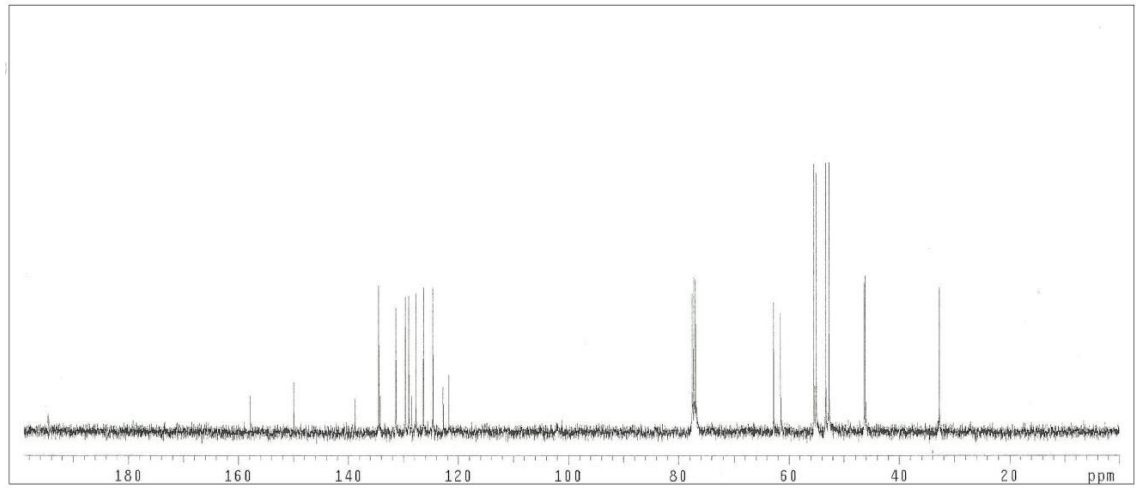
Tablo 4.37. D ve DPM Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
DP	108.55	0.9452	100.21	0.9609	1.9521	0.9985	130.73±29.64	110.15±44.22	0.9543±0.104
D1	77.690	0.9777	84.770	0.9510	2.3814	0.9762	70.730±12.67	124.96±39.93	2.8104±0.693
D2	71.531	0.9556	88.517	0.9497	2.5108	0.9805	59.241±8.630	68.984±18.74	1.9960±0.315
D3	81.520	0.9457	94.093	0.9554	1.9631	0.9845	87.785±18.27	109.32±38.16	2.1335±0.311
D4	69.370	0.9956	90.187	0.9637	2.2354	0.9812	49.313±15.12	69.847±27.70	2.2725±0.662
D5	82.070	0.9397	74.741	0.9627	2.1930	0.9969	99.910±28.47	72.668±26.56	1.3668±0.260
D6	77.980	0.9836	75.113	0.9701	1.7907	0.9837	71.442±5.770	67.940±19.23	1.1168±0.402
DPM1	51.871	0.9890	60.576	0.9595	20.233	0.9668	58.453±18.20	71.941±32.67	6.8842±1.004
DPM2	55.887	0.9776	64.465	0.9447	13.160	0.9879	67.903±17.40	72.003±9.162	5.9983±1.852
DPM3	56.617	0.9383	66.442	0.9354	8.7301	0.9605	71.608±31.18	69.155±6.170	2.5532±0.294
DPM4	57.894	0.9665	71.193	0.9404	7.1828	0.9557	69.583±17.72	62.098±10.34	2.1360±0.968
DPM5	66.634	0.9733	70.434	0.9425	17.204	0.9800	67.916±19.83	85.424±18.51	11.428±2.581
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

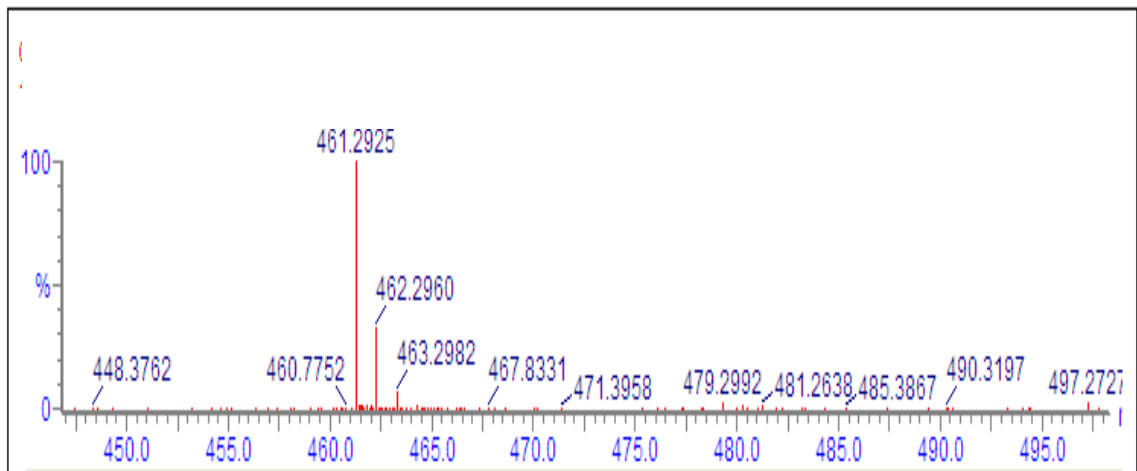
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, K_i: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I: İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



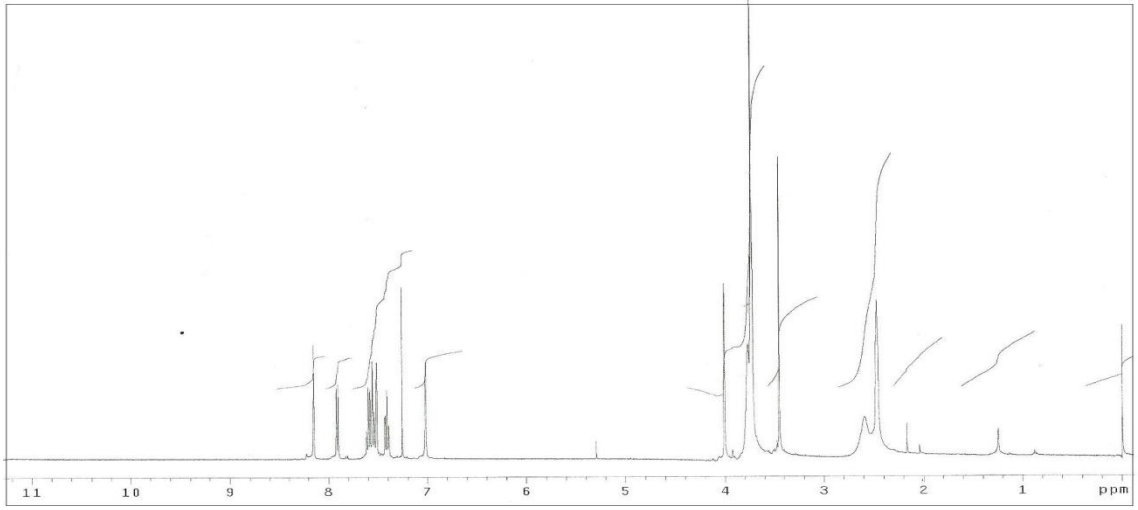
Şekil 4.136. E1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



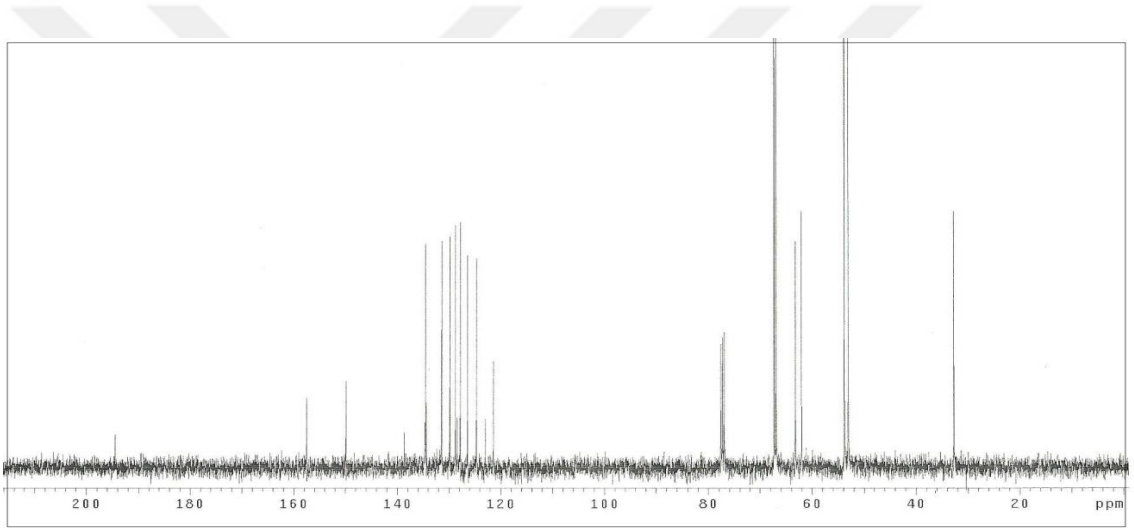
Şekil 4.137. E1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



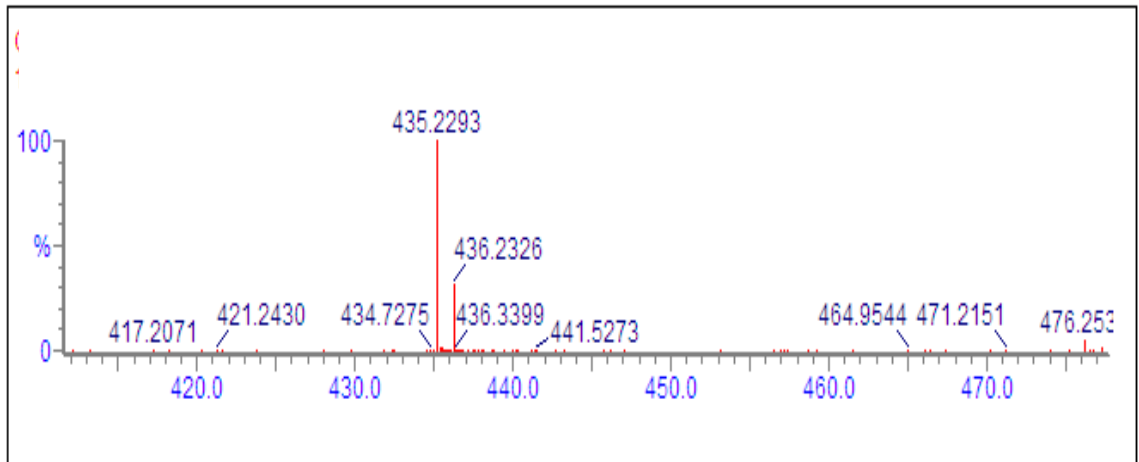
Şekil 4.138. E1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



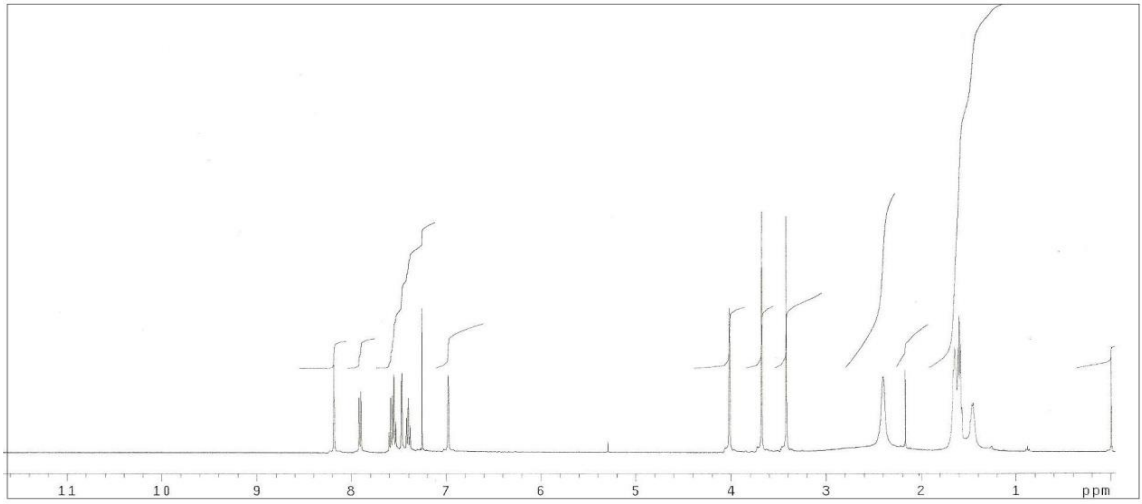
Şekil 4.139. E2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



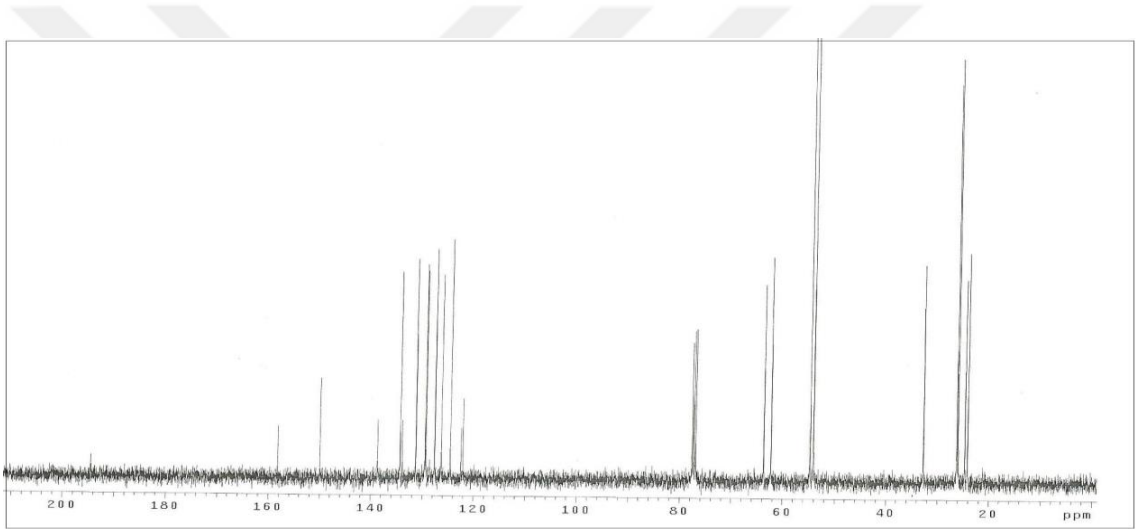
Şekil 4.140. E2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



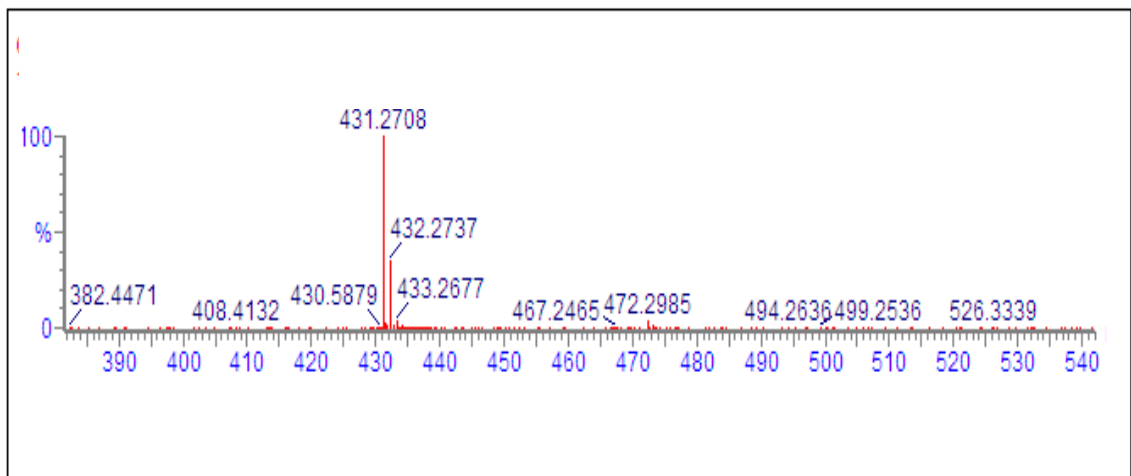
Şekil 4.141. E2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



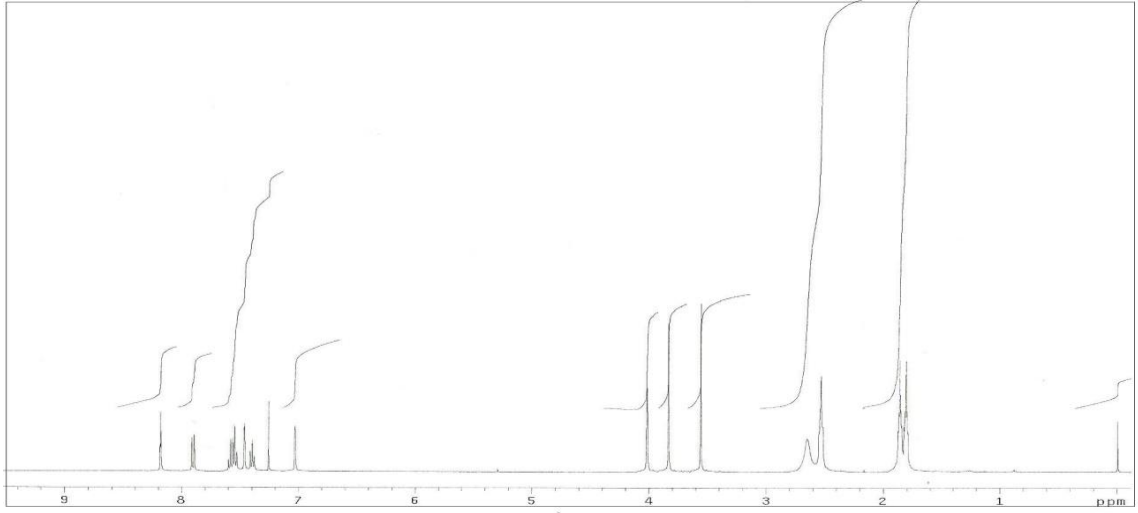
Şekil 4.142. E3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



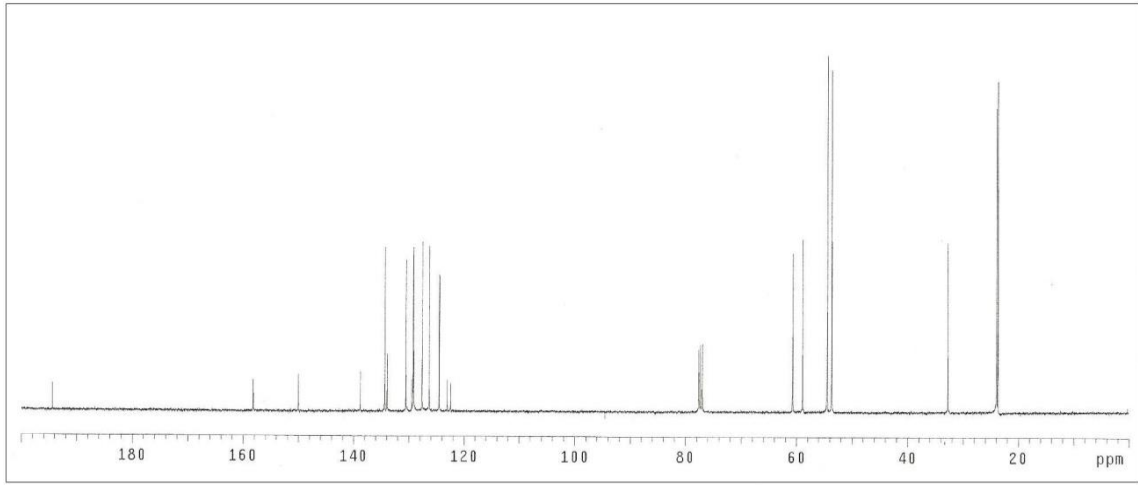
Şekil 4.143. E3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



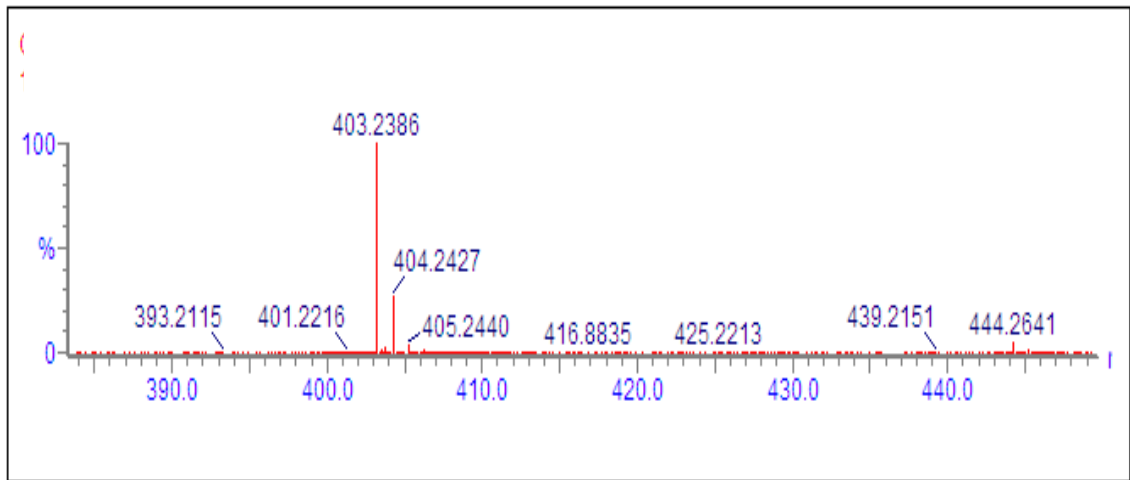
Şekil 4.144. E3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



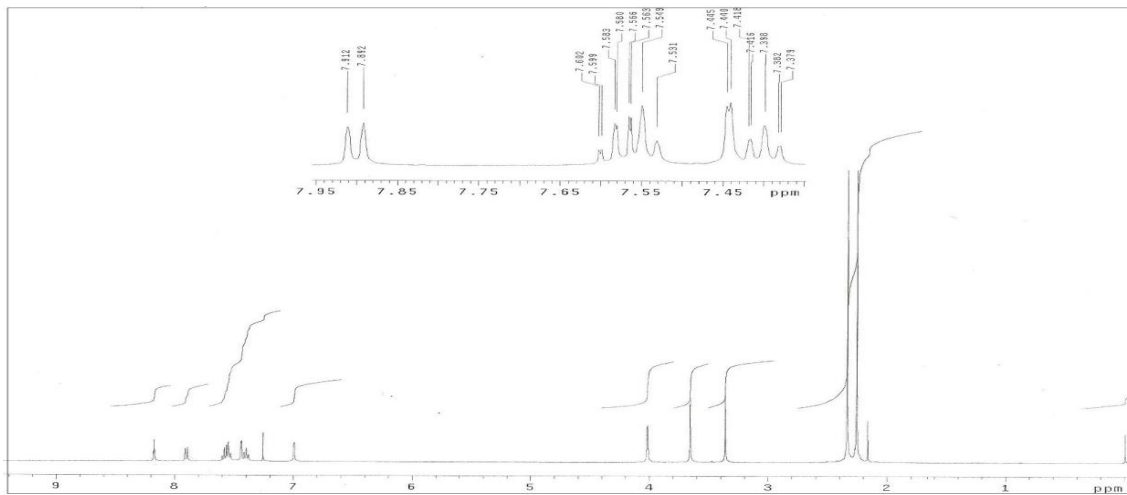
Şekil 4.145. E4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



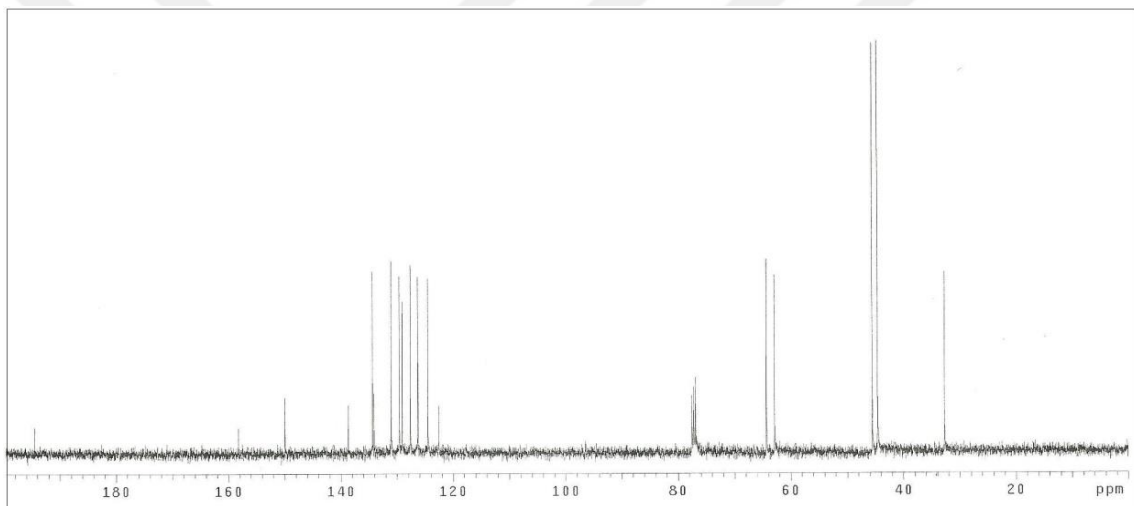
Şekil 4.146. E4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



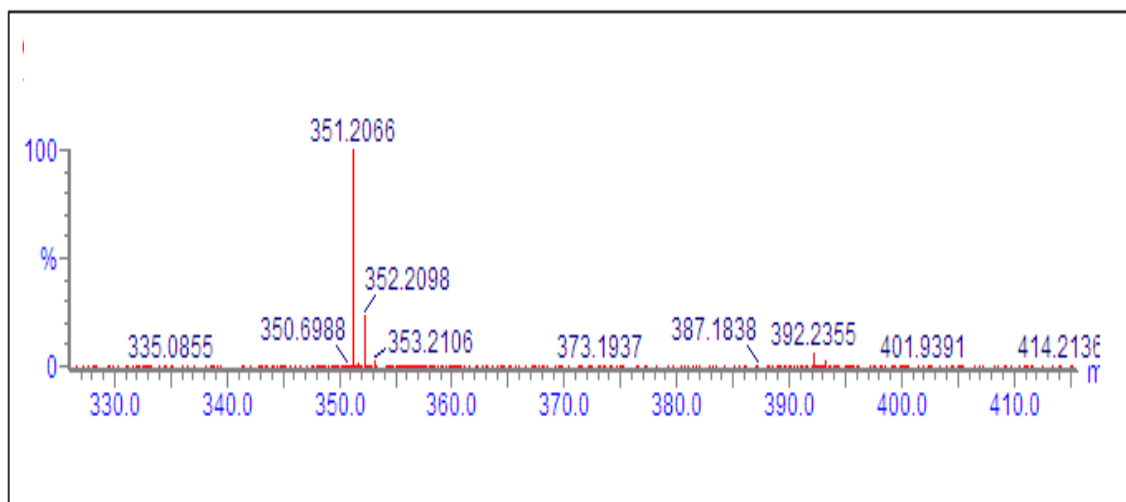
Şekil 4.147. E4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.148. E5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.149. E5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.150. E5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.38. E1-E5 Bileşiklerinin DeneySEL Verileri

Bileşik	DP (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
E1	21	84	84	120°C	13.8	200	5	163-166	8.2	C ₂₈ H ₃₇ N ₄ O ₂	461.2917	461.2925
E2	21	84	84	120°C	13.8	200	10	162-165	15.2	C ₂₆ H ₃₁ N ₄ O ₂	435.2284	435.2293
E3	21	84	84	120°C	13.8	200	10	157-161	39.5	C ₂₈ H ₃₅ N ₂ O ₂	431.2699	431.2708
E4	21	84	84	120°C	13.8	200	10	136-139	47	C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₂	403.2386	403.2386
E5	21	84	84	120°C	13.8	200	5	141-144	21.6	C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₂	351.2073	351.2066

Tablo 4.39. E1-E5 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
E1	8.17 (s, 1H, vinyl-H), 7.92 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.74 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.47 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.33 (bs, 16H, CH ₂ -piperazin), 2.31 (s, 6H, N-CH ₃)
E2	8.15 (s, 1H, vinyl-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.54-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.76-3.71 (m, 10H, -O(CH ₂) ₂ , morfolin, Ar-CH ₂ N-), 3.45 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.59-2.46 (m, 8H, -N(CH ₂) ₂ , morfolin)
E3	8.18 (s, 1H, vinyl-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.58-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.67 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.41 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.39 (bs, 8H, -N(CH ₂) ₂ , piperidin), 1.64-1.45 (m, 12H, -(CH ₂) ₃ , piperidin)
E4	8.19 (s, 1H, vinyl-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.58-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, Ar-H), 7.39 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.03 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.83 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.55 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.64-2.51 (m, 8H, -N(CH ₂) ₂ , pirolidin), 1.87-1.78 (m, 8H, -(CH ₂) ₂ , pirolidin)
E5	8.17 (s, 1H, vinyl-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.44-7.37 (m, 2H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.65 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.36 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.33 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂), 2.25 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂)

Tablo 4.40. E1-E5 Bileşiklerinin ¹³C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
E1	194.2, 157.7, 149.9, 138.7, 134.4, 134.2, 131.3, 129.6, 128.9, 128.5, 127.7, 126.3, 124.5, 122.7, 121.7, 62.7, 61.5, 55.4, 55.0, 53.3, 52.7, 46.3, 46.1, 32.7
E2	194.4, 157.5, 149.8, 138.6, 134.5, 134.4, 131.4, 129.8, 128.7, 128.3, 127.7, 126.3, 124.6, 122.9, 121.3, 67.3, 66.9, 63.2, 61.9, 53.8, 53.0, 32.6
E3	194.5, 158.2, 149.9, 138.7, 134.3, 133.9, 131.3, 129.5, 129.3, 128.5, 127.6, 126.3, 124.5, 122.4, 122.1, 63.7, 62.3, 54.7, 54.0, 32.7, 26.2, 25.9, 24.7, 24.1
E4	194.4, 158.1, 149.9, 138.7, 134.3, 133.9, 130.5, 129.5, 129.2, 129.1, 127.6, 126.3, 124.5, 123.0, 122.4, 60.7, 58.9, 54.4, 53.6, 32.7, 23.9, 23.6
E5	194.4, 158.2, 149.9, 138.7, 134.4, 134.1, 131.0, 129.6, 129.1, 129.0, 127.6, 126.3, 124.5, 122.6, 118.8, 64.3, 62.9, 45.5, 44.6, 32.7

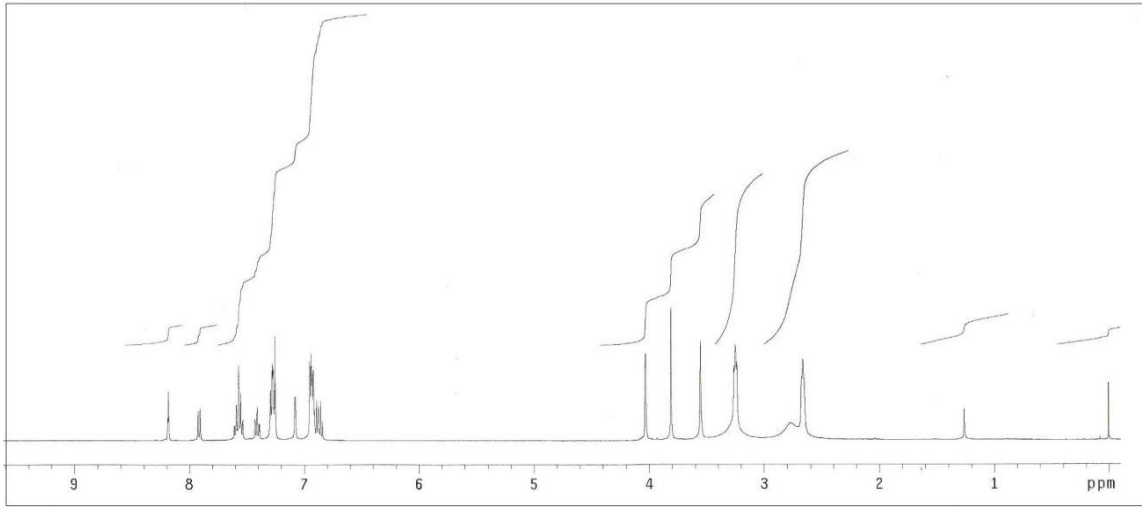
Tablo 4.41. E1-E5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)										Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM)				Epitel	TS	PSIx100 Log P*				
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-3 (C)	SI	HSC-4 (D)	SI	E	J	HGF (F)	HPLF (G)	HPC (H)	I	HOK (K)	I/E	F/A	K/E	J/E	
D	43.5	11.30	38.5	12.70	40.5	12.10	45.1	10.90	41.9	11.70	84.3	800.0	587.5	490.6	13.0	11.7	1.9	0.3	27.9	3.12
E1	129.4	0.70	77.7	1.10	111.7	0.80	106.9	0.80	106.4	0.80	124.0	72.6	73.1	89.9	181.0	0.8	1.0	1.7	0.7	2.51
E2	121.8	1.50	76.9	2.30	87.7	2.10	97.6	1.90	96.0	1.90	135.9	168.5	242.0	182.1	83.7	1.9	1.1	0.9	1.9	2.20
E3	662.0	0.80	362.5	1.40	572.4	0.90	691.1	0.80	572.0	0.90	431.5	530.5	623.0	528.3	217.0	0.9	0.7	0.4	0.1	4.47
E4	244.0	0.50	78.9	1.70	117.2	1.10	118.3	1.10	139.6	1.10	117.3	152.0	128.0	132.4	69.7	0.9	0.5	0.5	0.8	3.63
E5	443.5	0.80	181.5	1.90	290.2	1.20	223.0	1.60	284.5	1.40	436.0	333.5	306.0	358.5	170.0	1.3	1.0	0.6	0.5	3.0
Ortalama	274.03	2.60	136.0	3.52	203.3	3.03	213.7	2.85	206.7	2.97	221.5	342.9	326.6	296.97	122.4	2.9	1.0	0.7	5.3	-
5-FU	57.3	16.80	17.6	54.70	53.9	17.90	22.8	42.20	37.9	32.90	889.0	1000.0	1000.0	963.0	25.7	25.4	15.5	0.7	86.8	-

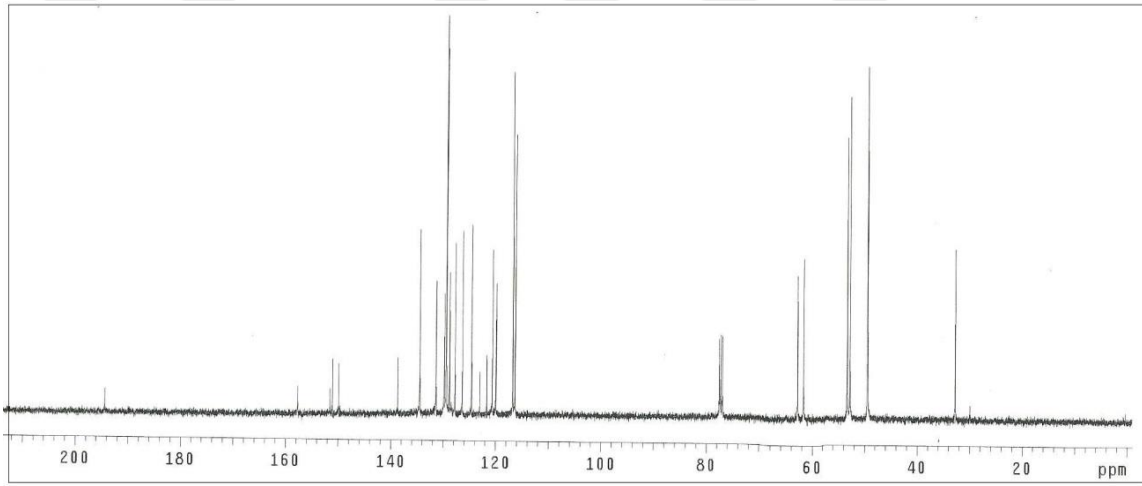
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (E) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (I) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (E) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (F) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer) ve epitelial kökenli normal hücrelere karşı gösterdikleri sitotoksitenin CC₅₀ değerinin (K) kanser hücrelerine karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (E) bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanan

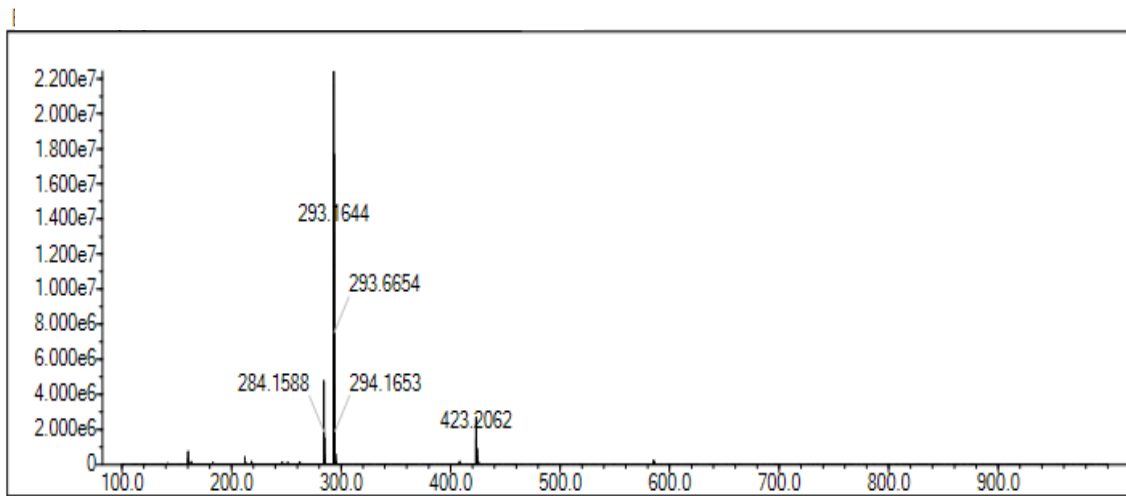
5-FU: 5-Florourasil



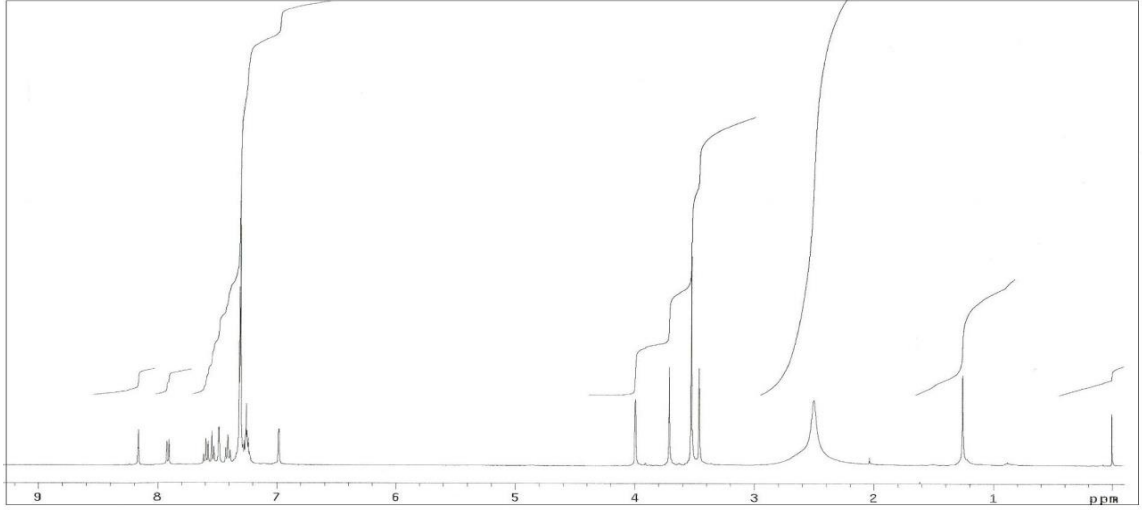
Şekil 4.151. DPB1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



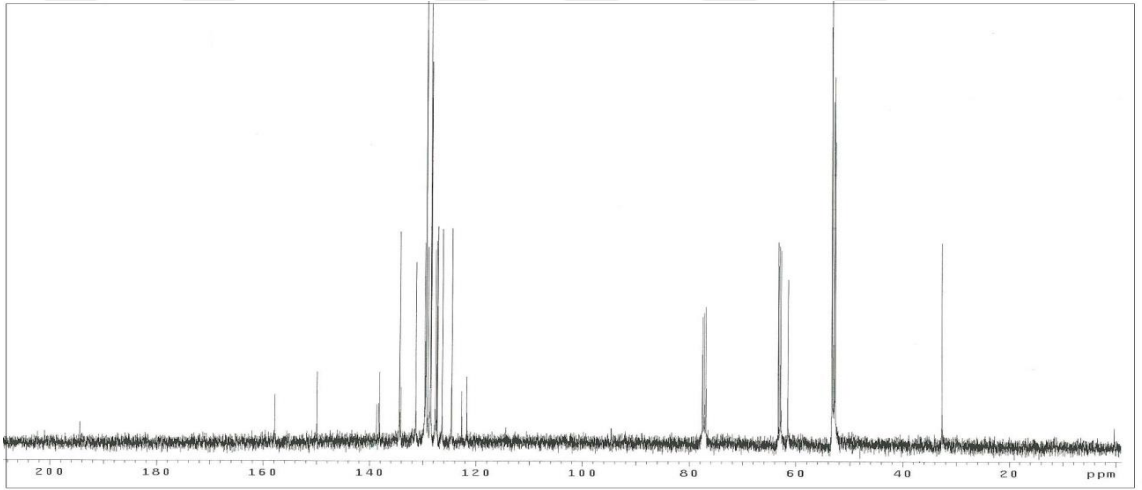
Şekil 4.152. DPB1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



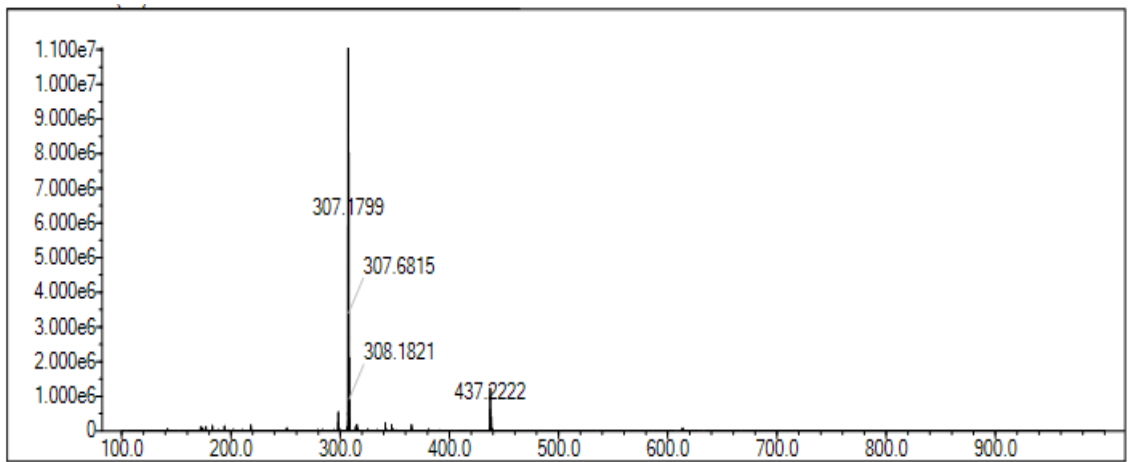
Şekil 4.153. DPB1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



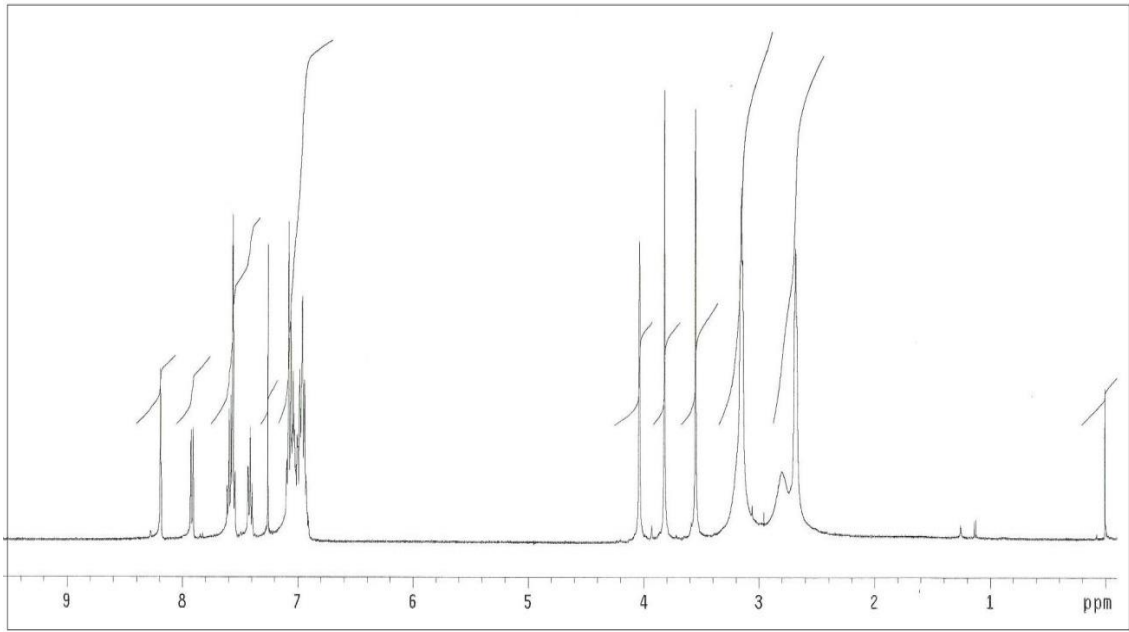
Şekil 4.154. DPB2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



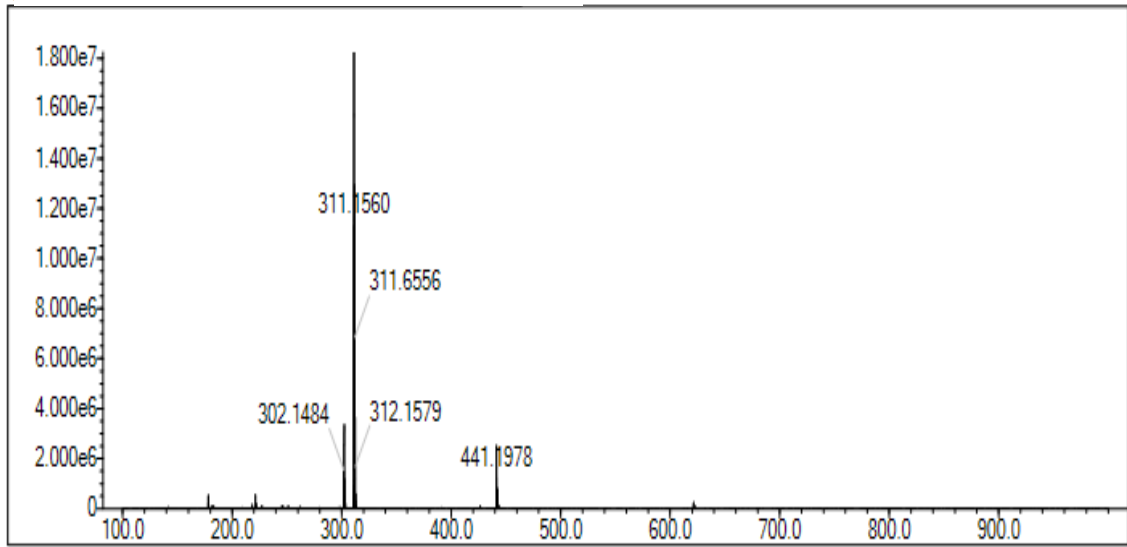
Şekil 4.155. DPB2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



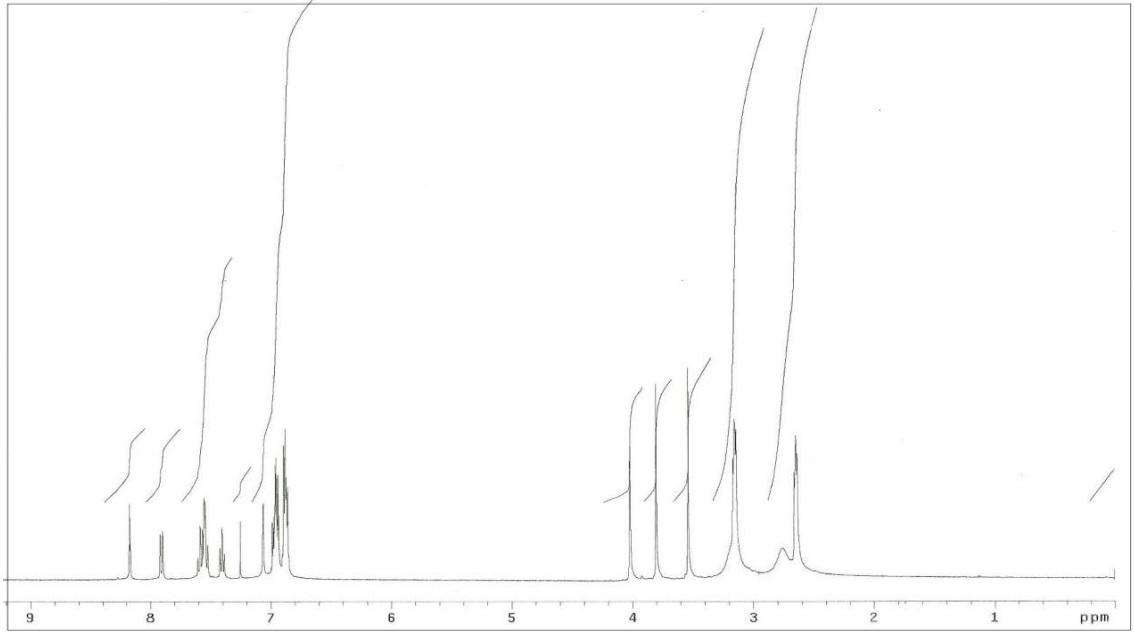
Şekil 4.156. DPB2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



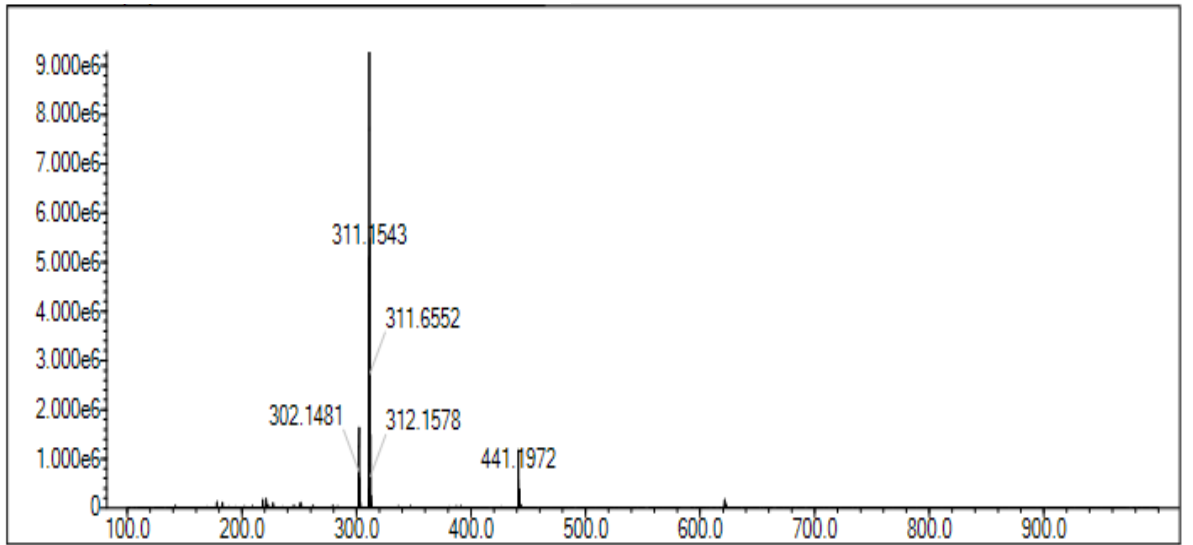
Şekil 4.157. DPB3 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



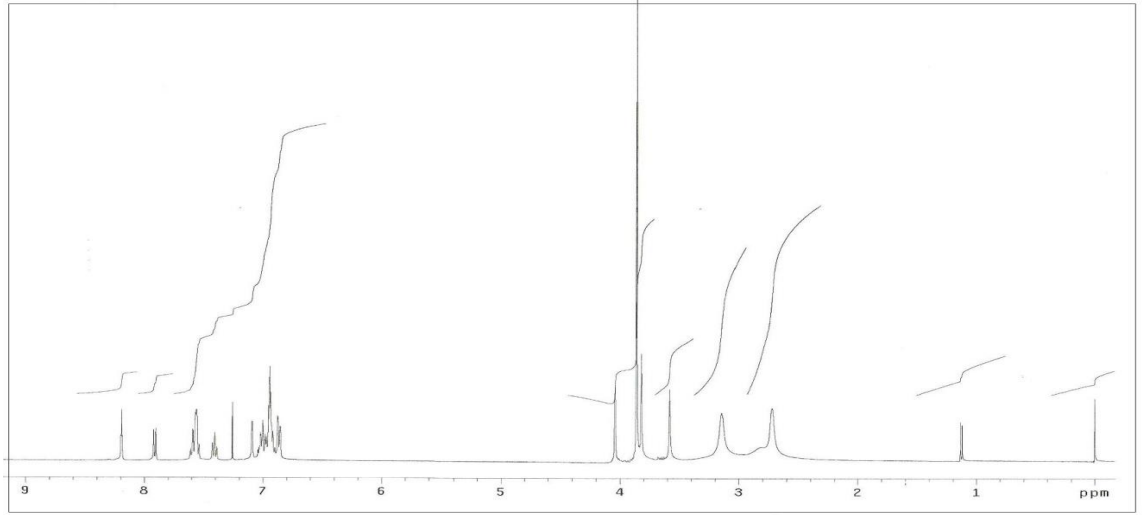
Şekil 4.158. DPB3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



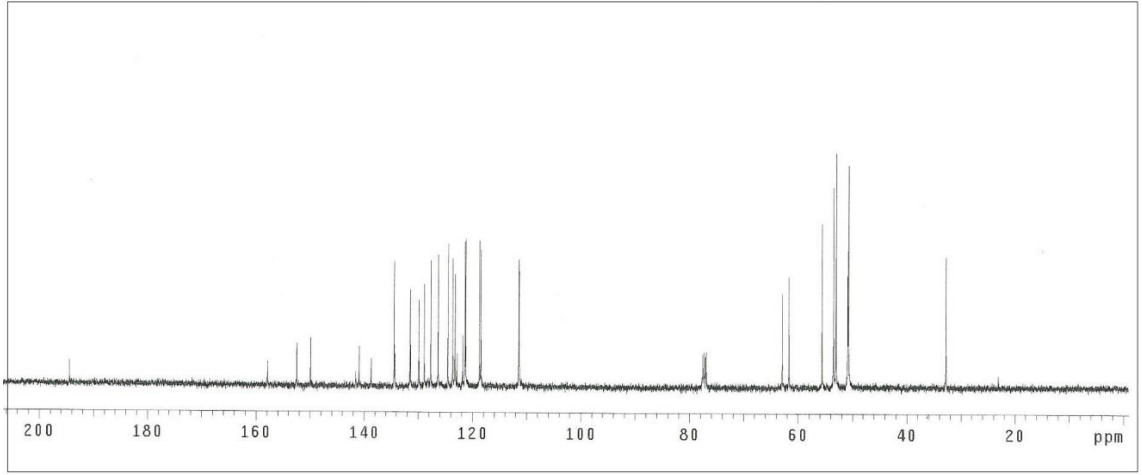
Şekil 4.159. DPB4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



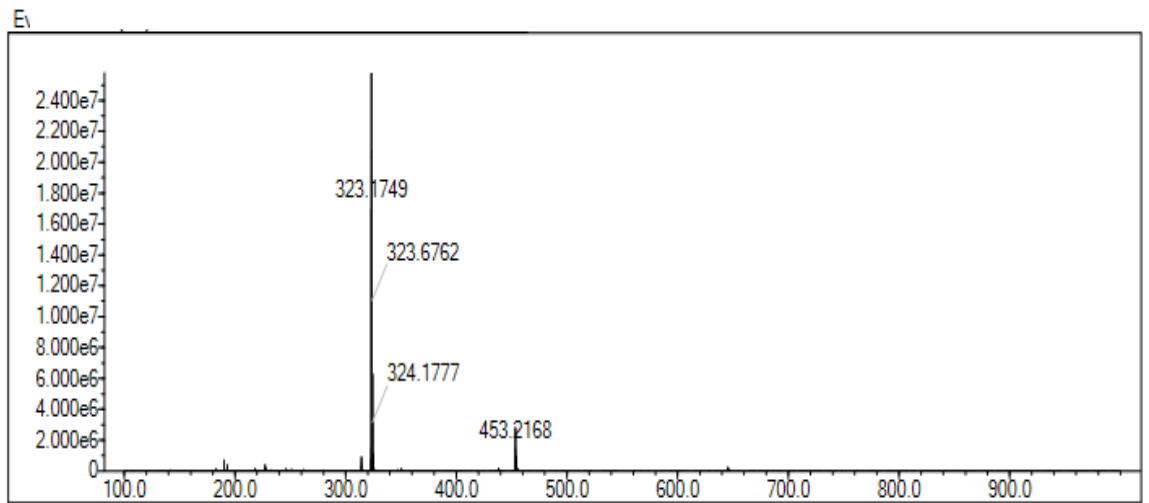
Şekil 4.160. DPB4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.161. DPB5 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.162. DPB5 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 4.163. DPB5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.42. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri

Bileşik	DP (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ²⁺ Hesaplanan	[M+H] ²⁺ Bulunan
DPB1	21	84	84	120°C	13.8	200	10	226-229	13.5	C ₃₈ H ₄₂ N ₄ O ₂	293.1648	293.1644
DPB2	21	84	84	120°C	13.8	200	10	100-103	4.6	C ₄₀ H ₄₆ N ₄ O ₂	307.1805	307.1799
DPB3	21	84	84	120°C	13.8	200	10	153-156	8.8	C ₃₈ H ₄₀ N ₄ O ₂ F ₂	311.1554	311.1560
DPB4	21	84	84	120°C	13.8	200	10	238-240	16.8	C ₃₈ H ₄₀ N ₄ O ₂ F ₂	311.1554	311.1543
DPB5	21	84	84	120°C	13.8	200	10	167-170	20.6	C ₄₀ H ₄₆ N ₄ O ₄	323.1754	323.1749

Tablo 4.43. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
DPB1	8.18 (s, 1H, vinyl-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.59-7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 7.29-7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.08 (s, 1H, Ar-H), 6.95-6.84 (m, 7H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.81 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.55 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.26-3.23 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.67-2.65 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)
DPB2	8.16 (s, 1H, vinyl-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.59-7.48 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 7.31-7.23 (m, 10H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, Ar-H), 3.99 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.71 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.53 (s, 4H, CH ₂ -benzil), 3.46 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.50 (bs, 16H, CH ₂ -piperazin)
DPB3	8.18 (s, 1H, vinyl-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 7.09-6.92 (m, 9H, Ar-H), 4.03 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.82 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.55 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.15 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 3.05-2.68 (m, 8H, CH ₂ -piperazin)
DPB4	8.17 (s, 1H, vinyl-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.07-6.86 (m, 9H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.80 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.53 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.16-3.14 (m, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.75-2.63 (m, 8H, CH ₂ -piperazin)
DPB5	8.19 (s, 1H, vinyl-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.59-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.09-6.85 (m, 9H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.86 (s, 6H, 2xOCH ₃), 3.81 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.58 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.14 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.72 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)

Tablo 4.44. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin ¹³ C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
DPB1	194.4, 157.7, 151.5, 151.1, 149.9, 138.6, 134.4, 134.4, 131.4, 129.8, 129.4, 129.3, 128.8, 127.7, 126.3, 124.6, 122.9, 121.6, 120.6, 119.9, 116.7, 116.3, 62.8, 61.6, 53.3, 52.8, 49.4, 49.4, 32.7
DPB2	194.4, 157.8, 149.9, 138.7, 138.3, 138.1, 134.4, 134.2, 131.3, 129.6, 129.4, 129.3, 128.9, 128.5, 128.4, 127.6, 127.4, 127.3, 126.3, 124.5, 122.7, 121.7, 63.3, 63.0, 62.8, 61.5, 53.3, 53.2, 52.9, 52.7, 32.7
DPB5	194.4, 157.9, 152.5, 152.4, 149.9, 142.0, 140.9, 138.6, 134.4, 134.3, 131.5, 129.9, 128.9, 127.7, 126.3, 124.5, 123.6, 123.1, 122.8, 121.8, 121.3, 121.2, 118.7, 118.4, 111.4, 111.3, 62.9, 61.7, 55.6, 55.5, 53.5, 53.0, 50.8, 50.7, 32.7

Tablo 4.45. DPB1-DPB5 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)						Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM) TS					PSIx100	Log P*
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	C	J	HGF (D)	HPLF (E)	F	(F/C)	(D/A)	(J/C)	
DP	57	5.39	51	6.02	54	5.7	306	308	307	5.7	5.3	10.6	3.12
DPB1	>400	1.00	>400	1.00	>400	1.0	>400	400	>400	1.0	1.0	0.3	6.66
DPB2	10	40.00	42	9.52	26	24.8	>400	>400	>400	15.4	40.0	95.4	5.98
DPB3	>400	1.00	>400	1.00	>400	1.0	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	6.98
DPB4	>400	1.00	>400	1.00	>400	1.0	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	6.98
DPB5	>400	1.00	>400	1.00	>400	1.0	>400	>400	>400	1.0	1.0	0.3	6.41
Ortalama	277.83	8.23	282.17	3.26	280	5.75	384.33	384.67	384.5	4.2	8.2	17.9	-
5-FU	1000	1.00	14	71.43	507	36.2	1000	1000	1000	2.0	1.0	7.1	-
Melfalan	81	2.40	19	10.21	50	6.3	195	192	194	3.9	2.4	12.6	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine oranının (C) yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (F) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (C) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (D) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

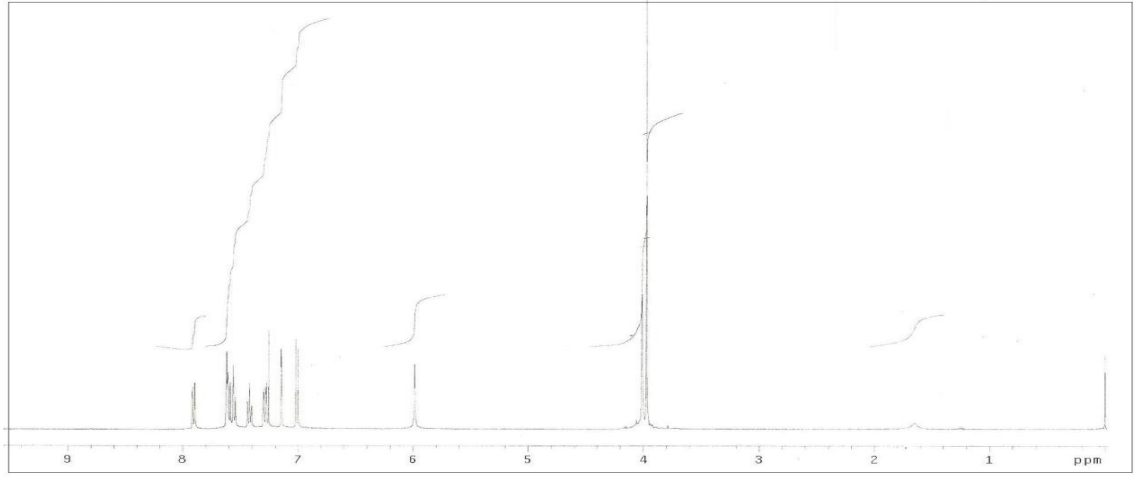
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Florourasil

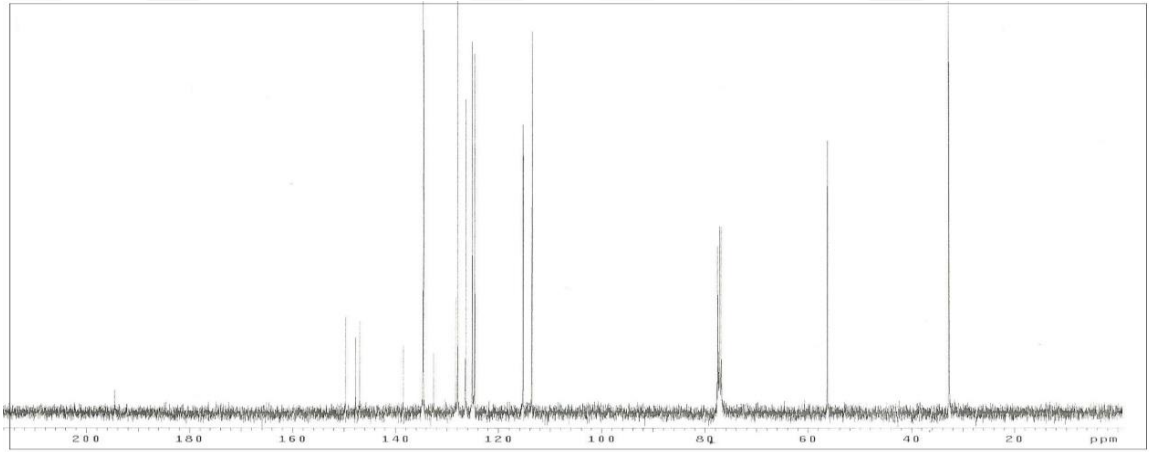
Tablo 4.46. E ve DPB Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
E1	60.736	0.9728	46.292	0.9541	2.8285	0.9706	51.041±4.872	48.110±13.70	1.9184±0.454
E2	63.001	0.9553	42.437	0.9617	2.1521	0.9698	47.116±15.48	37.715±11.03	3.3035±0.063
E3	50.217	0.9382	53.389	0.9539	1.1177	0.9930	46.828±11.32	52.974±15.07	0.9820±0.402
E4	52.500	0.9549	48.802	0.9668	3.1788	0.9610	56.807±15.10	56.296±16.98	3.5863±0.453
E5	74.125	0.9418	71.540	0.9833	2.1792	0.9819	85.123±30.02	24.683±6.216	3.9821±0.307
DPB1	47.110	0.9590	48.802	0.9563	6.2601	0.9462	54.431±18.00	43.688±13.98	3.4381±1.522
DPB2	44.310	0.9169	46.077	0.9702	6.6570	0.9536	44.674±18.75	46.368±11.34	2.3061±1.001
DPB3	42.025	0.9859	48.225	0.9693	13.388	0.9929	53.096±11.98	48.510±7.750	10.315±2.701
DPB4	39.532	0.9692	44.796	0.9579	6.1057	0.9518	31.080±8.910	22.758±3.248	2.1821±0.512
DPB5	31.385	0.9753	39.220	0.9462	10.807	0.9816	24.971±10.70	39.835±3.583	10.652±1.633
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

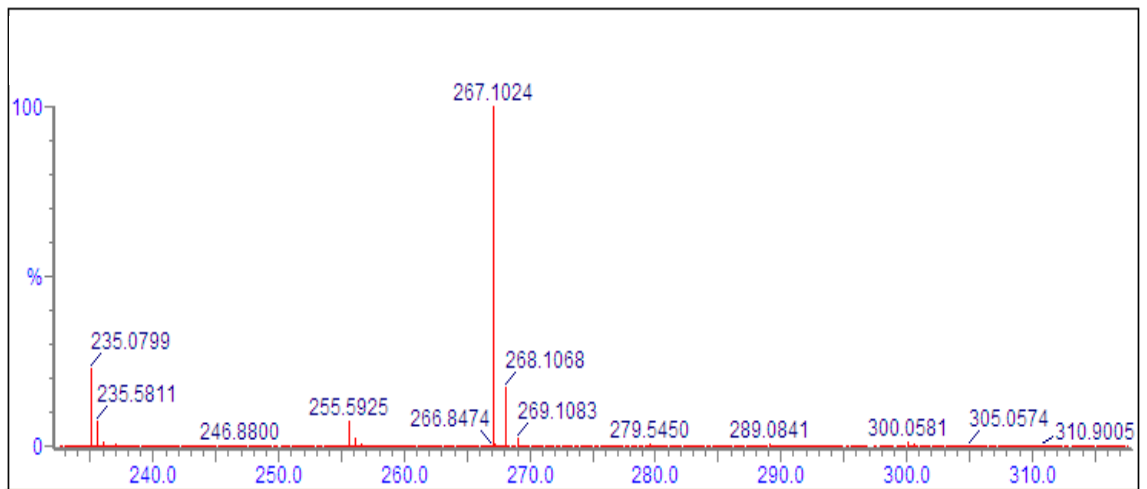
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



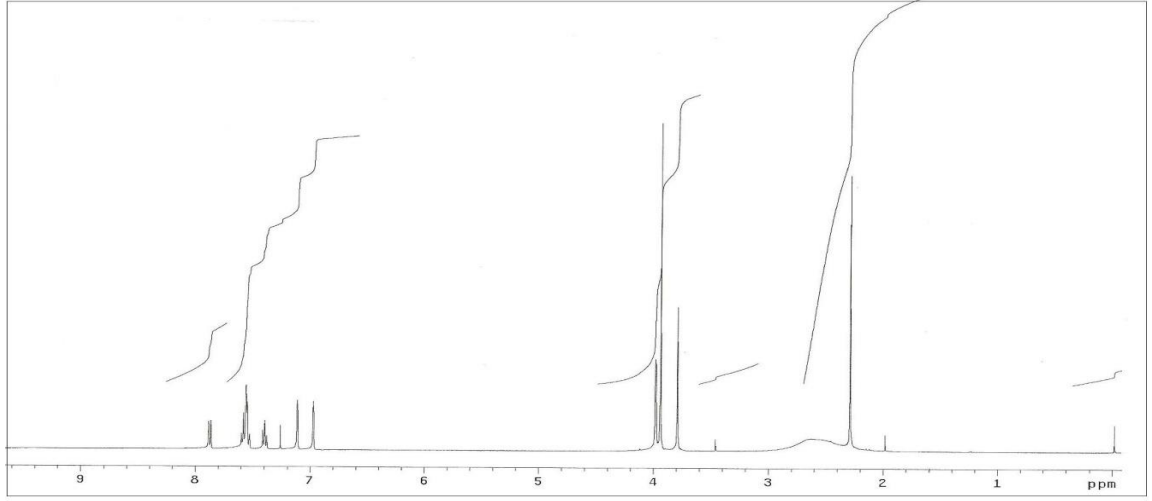
Şekil 4.164. F Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



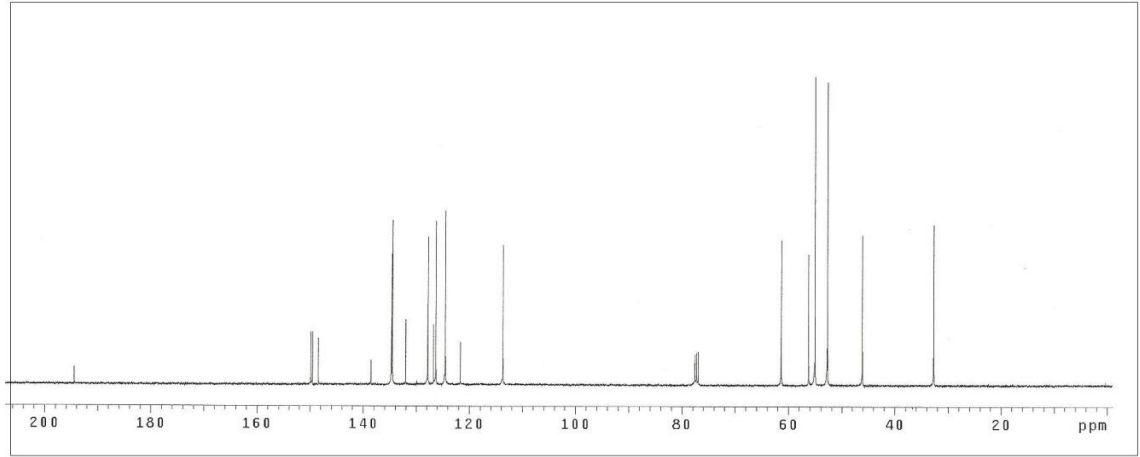
Şekil 4.165. F Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



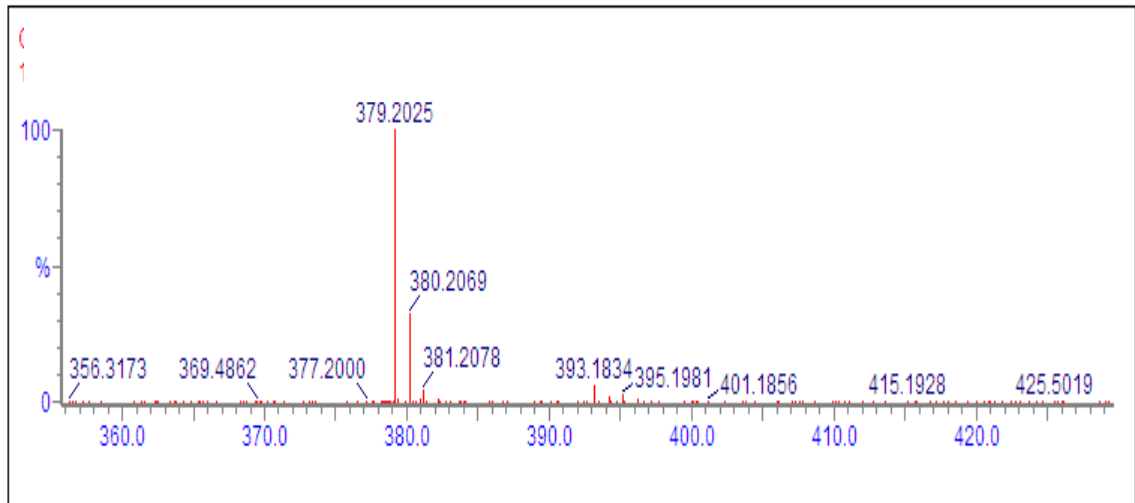
Şekil 4.166. F Bileşiğinin Kütle Spektrumu



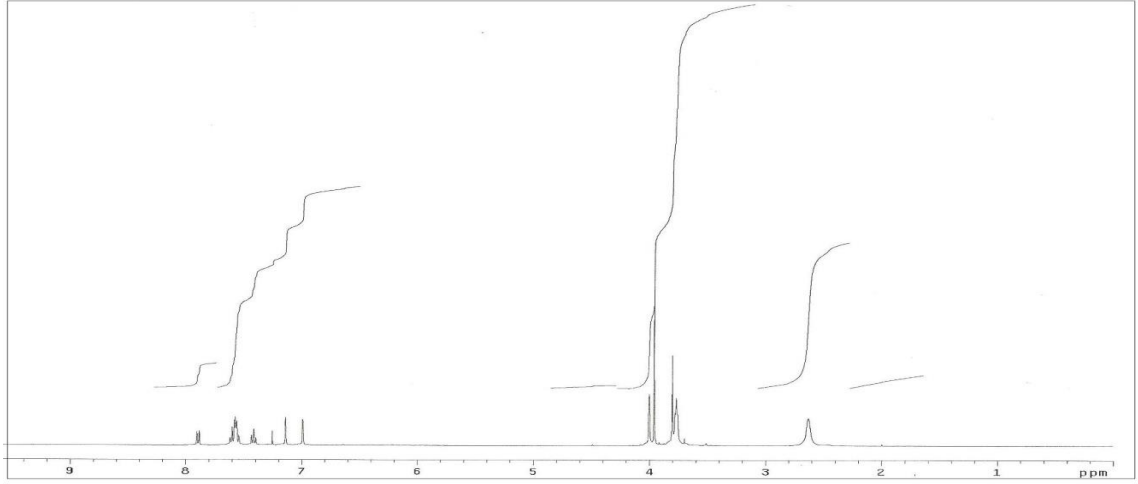
Şekil 4.167. F1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



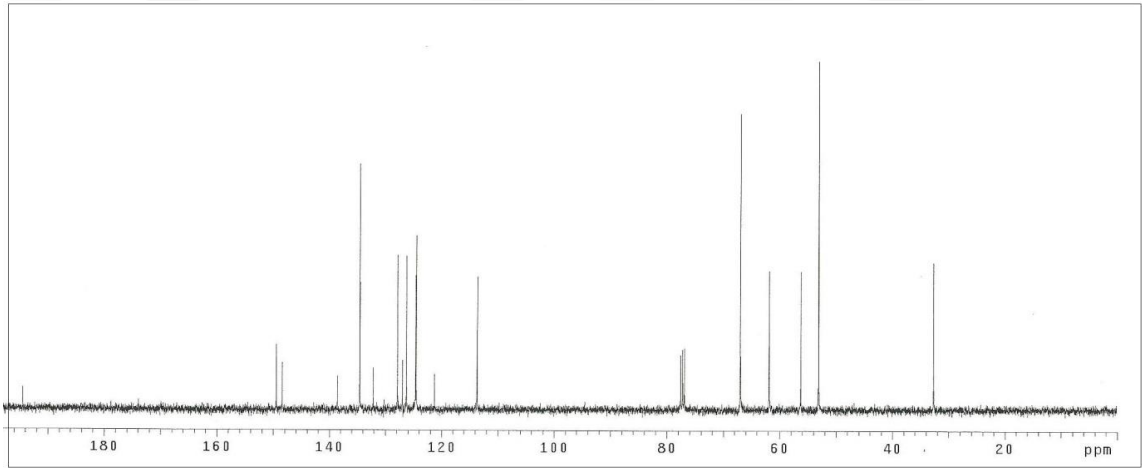
Şekil 4.168. F1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



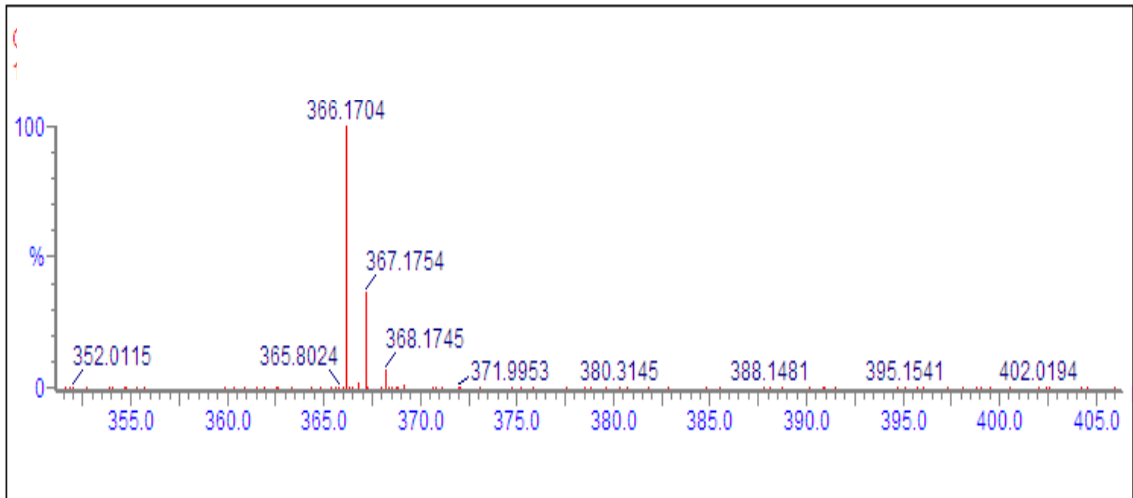
Şekil 4.169. F1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



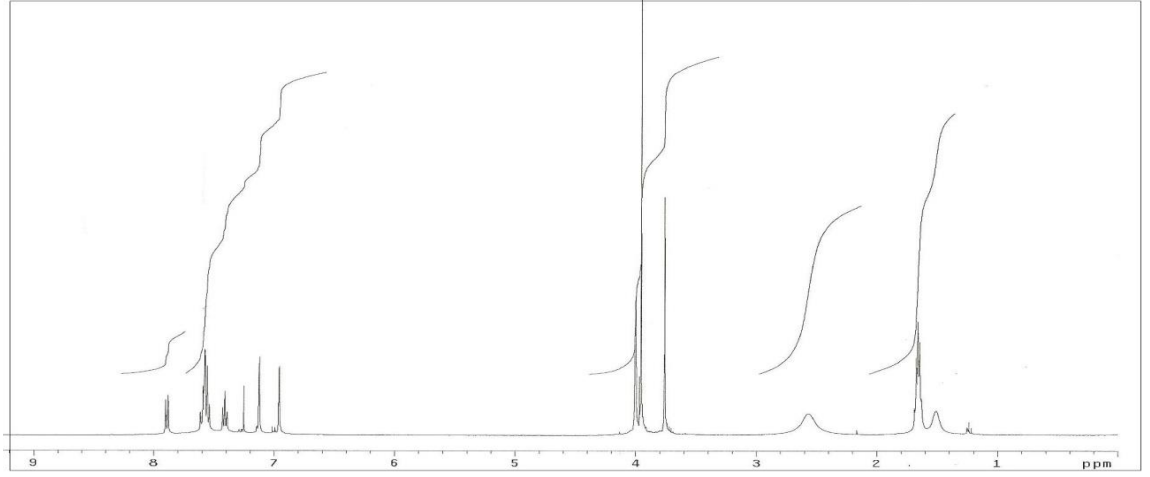
Şekil 4.170. F2 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



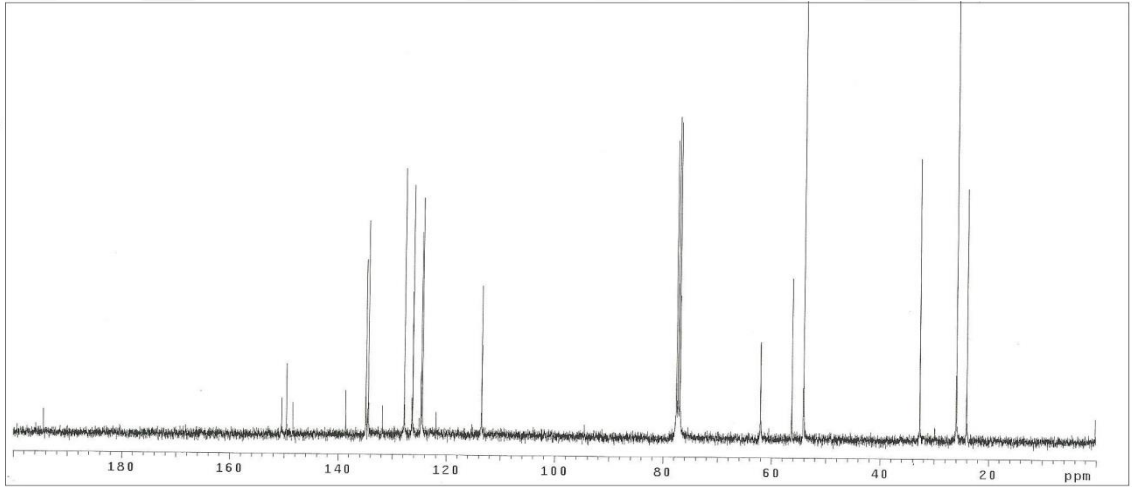
Şekil 4.171. F2 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



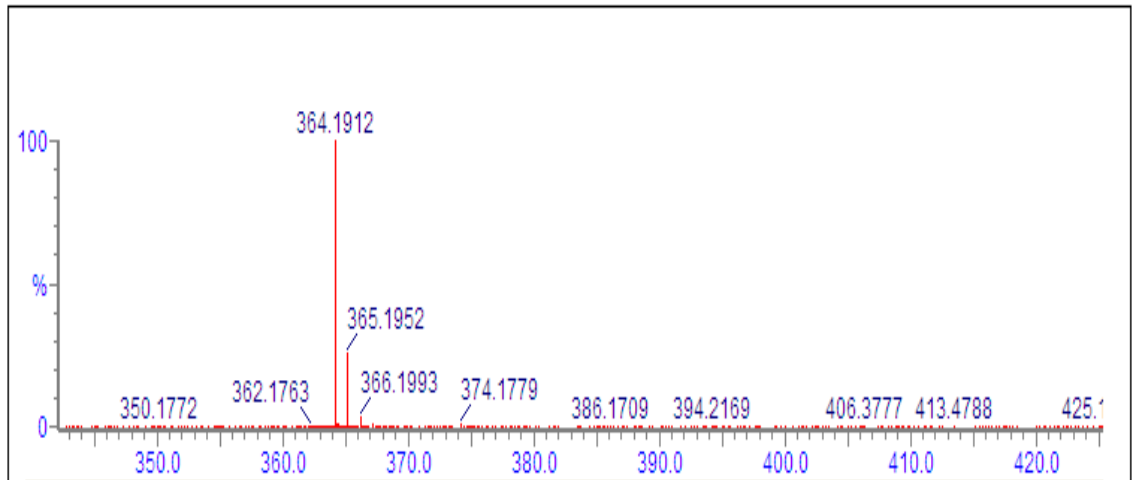
Şekil 4.172. F2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



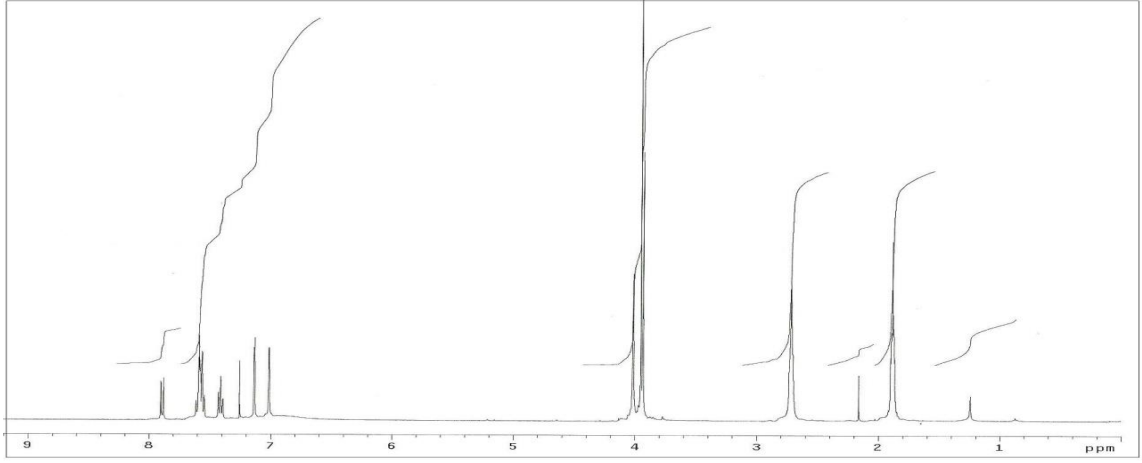
Şekil 4.173. F3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



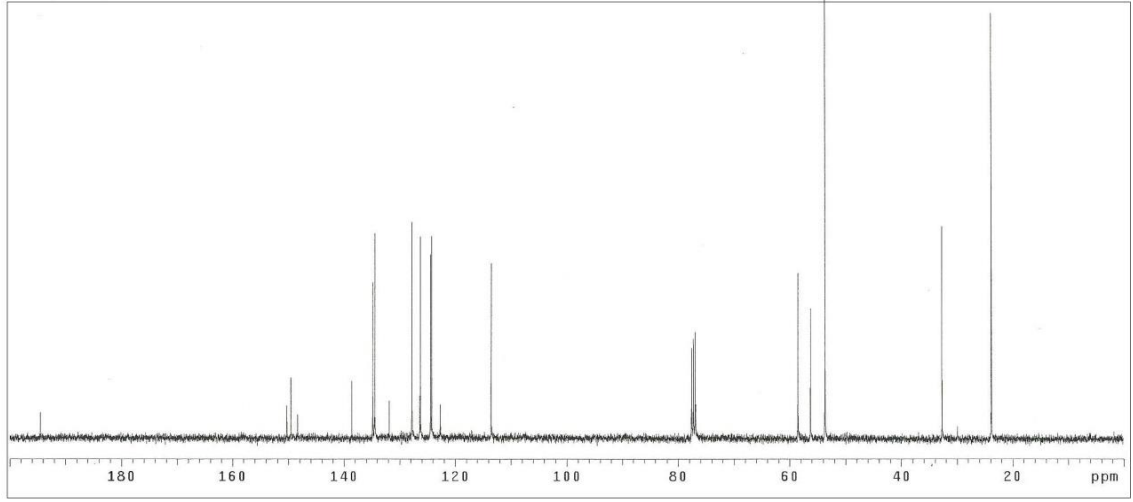
Şekil 4.174. F3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



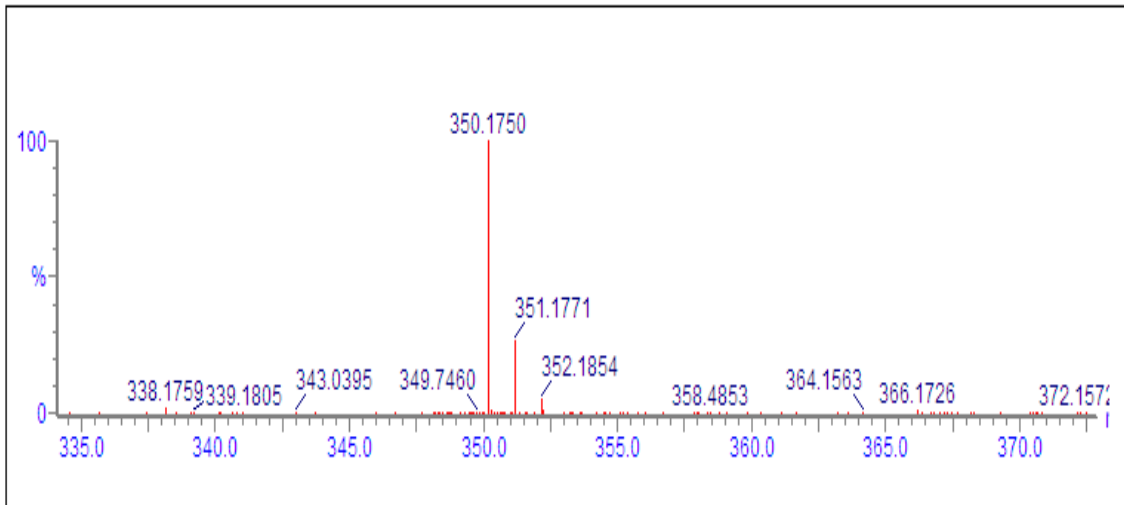
Şekil 4.175. F3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



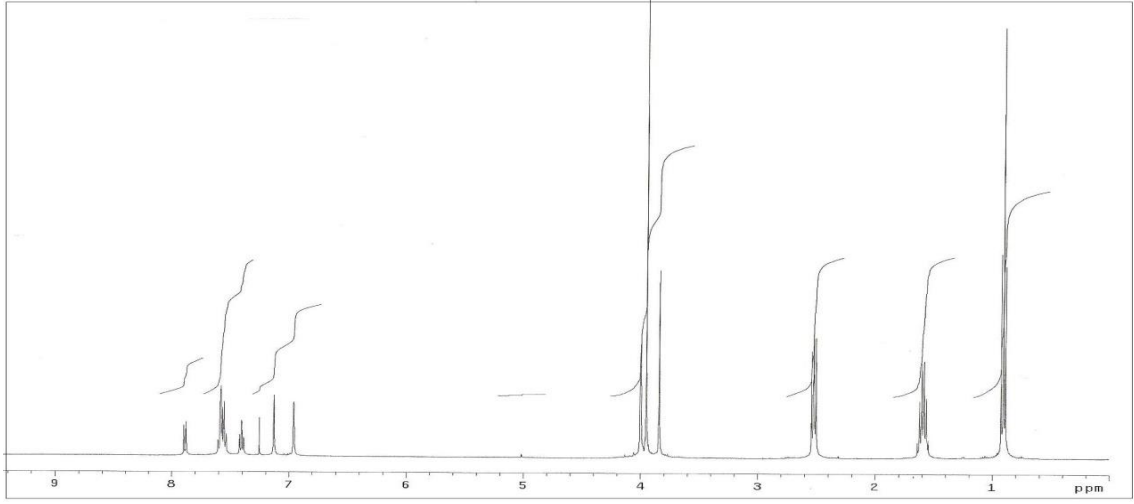
Şekil 4.176. F4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



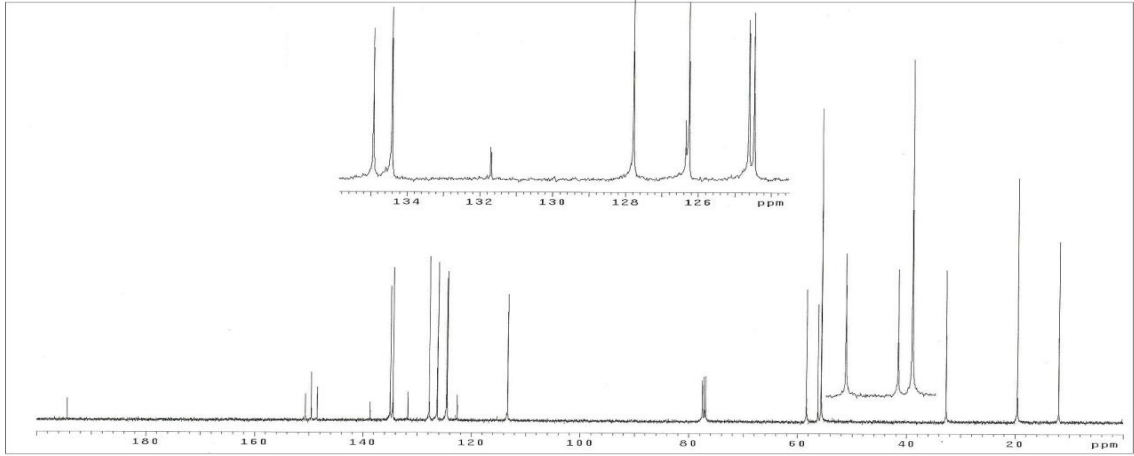
Şekil 4.177. F4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



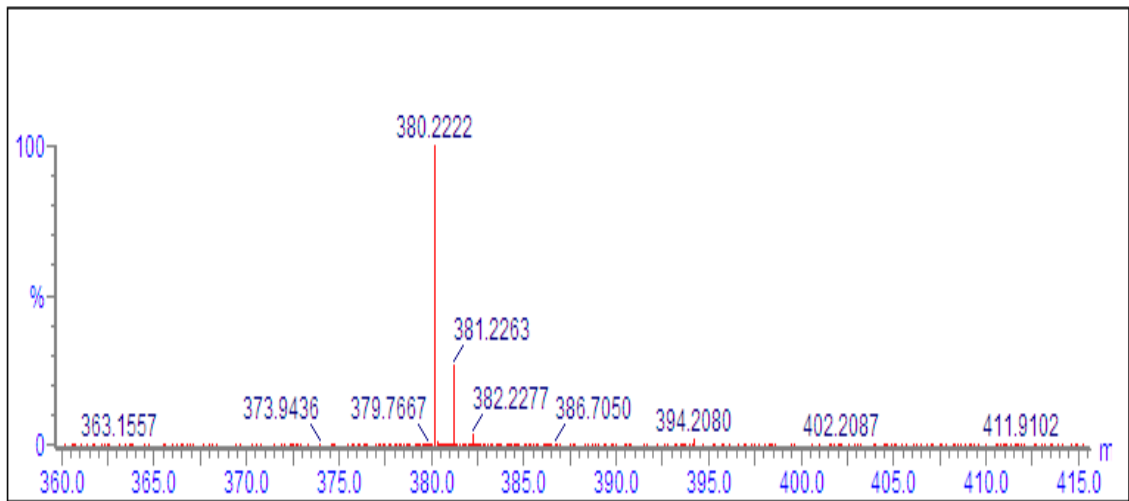
Şekil 4.178. F4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



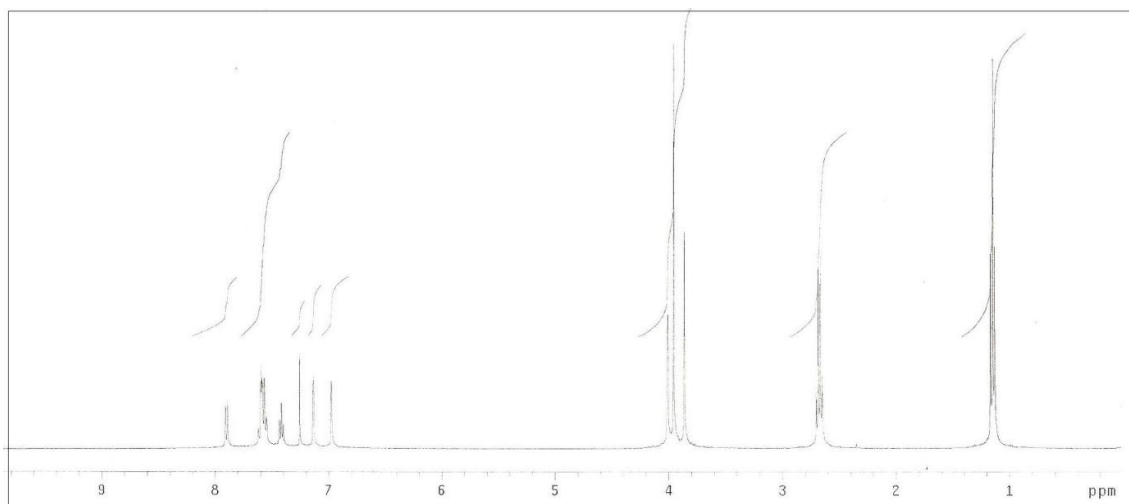
Şekil 4.179. F5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



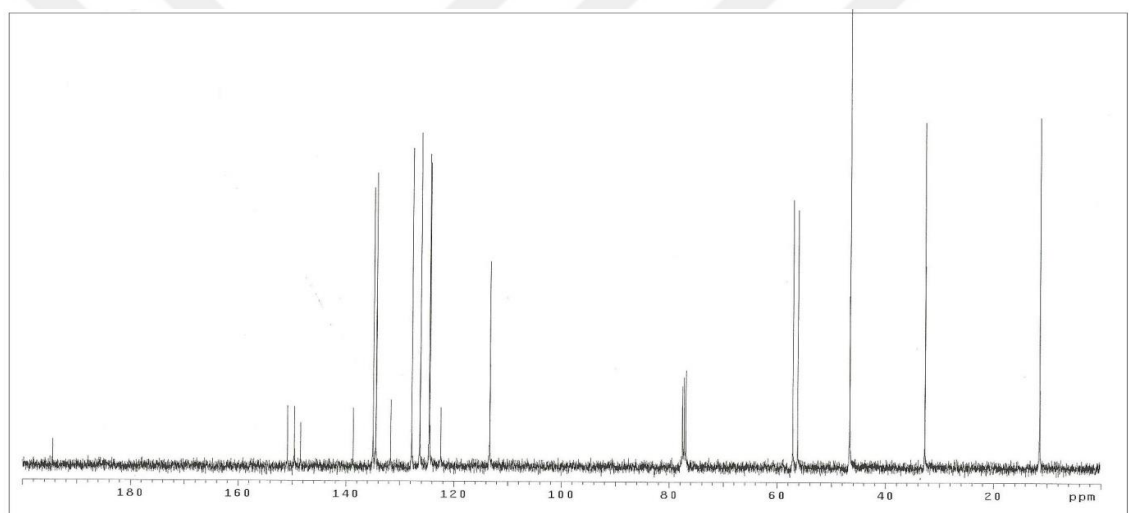
Şekil 4.180. F5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



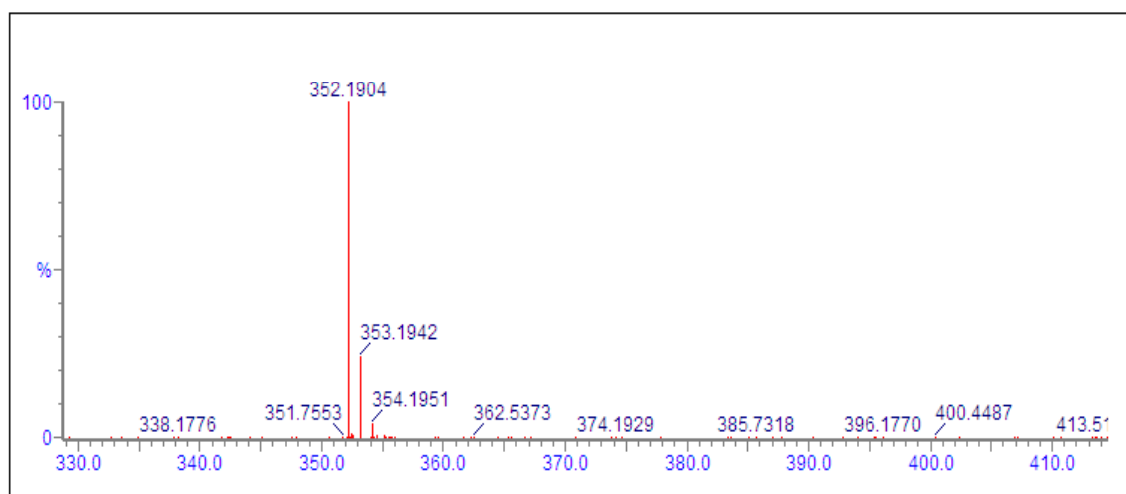
Şekil 4.181. F5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



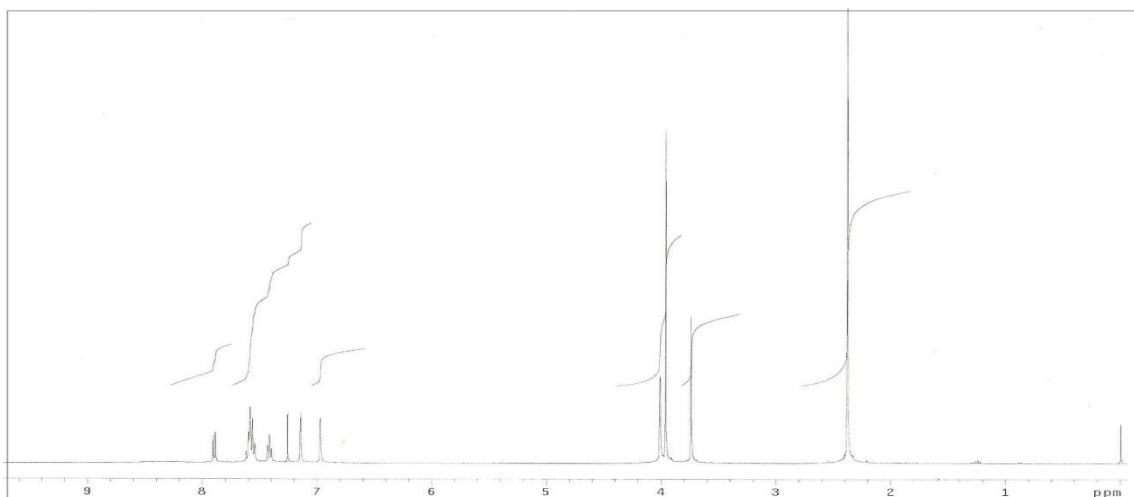
Şekil 4.182. F6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



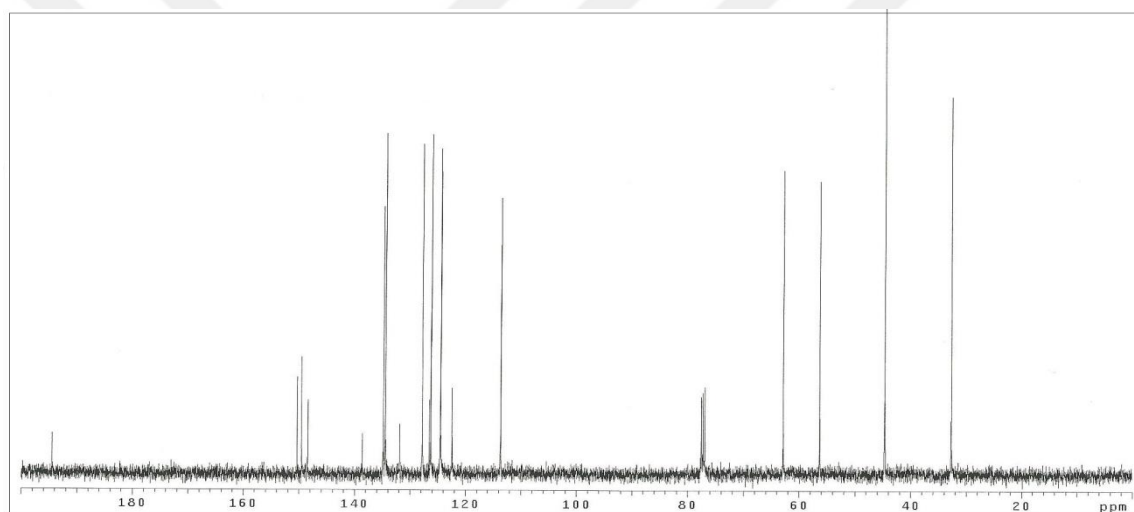
Şekil 4.183. F6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



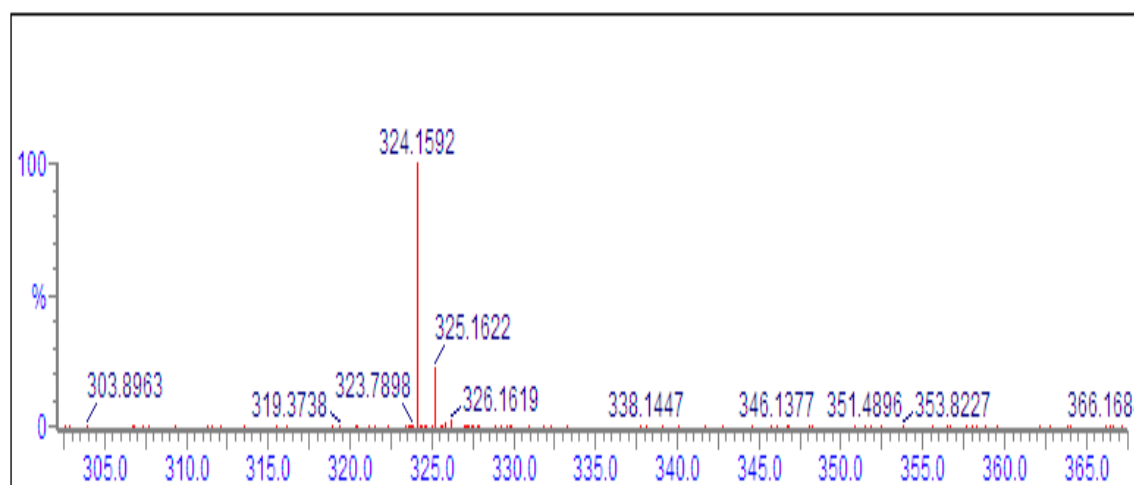
Şekil 4.184. F6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.185. F7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.186. F7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.187. F7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.47. F1-F7 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bileşik	F (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
F1	21	25	21	120°C	13.8	200	10	198-200	40	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₃	379.2022	379.2025
F2	21	25	21	120°C	13.8	200	10	176-178	12.7	C ₂₂ H ₂₄ NO ₄	366.1705	366.1704
F3	21	25	21	120°C	13.8	200	5	145-147	14.7	C ₂₃ H ₂₆ NO ₃	364.1913	364.1912
F4	21	25	21	120°C	13.8	200	10	140-143	37.4	C ₂₂ H ₂₄ NO ₃	350.1756	350.1750
F5	21	25	21	120°C	13.8	200	5	111-114	8.5	C ₂₄ H ₃₀ NO ₃	380.2226	380.2222
F6	21	25	21	120°C	13.8	200	5	120-122	34.1	C ₂₂ H ₂₆ NO ₃	352.1913	352.1904
F7	21	25	21	120°C	13.8	200	5	143-145	23.3	C ₂₀ H ₂₂ NO ₃	324.1600	324.1592

Tablo 4.48. F1-F7 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
F	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.62-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.29 (dd, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz), 7.15 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.01 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.97 (s, 3H, -OCH ₃)
F1	7.87 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.53 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.40 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.11 (s, 1H, Ar-H), 3.98 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.94 (s, 3H, -OCH ₃), 3.79 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.00-2.30 (m, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.29 (s, 3H, N-CH ₃)
F2	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.43 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.99 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH ₃), 3.80 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.78-3.76 (m, 4H, -O(CH ₂) ₂ , morfolin), 2.72-2.58 (m, 4H, -N(CH ₂) ₂ , morfolin)
F3	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz); 7.62-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.98 (bs, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH ₃), 3.77 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.78-2.40 (m, 4H, -N(CH ₂) ₂ , piperidin), 1.70-1.64 (m, 4H, 2 x (CH ₂), piperidin), 1.60-1.40 (m, 2H, -CH ₂ -, piperidin)
F4	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.62-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 7.02 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 4.02 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH ₃), 3.94 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 2.71-2.61 (m, 4H, -N(CH ₂) ₂ , pirolidin), 1.92-1.84 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ , pirolidin)
F5	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.61-7.54 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.41 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.13 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.3 Hz), 6.96 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.3 Hz), 4.00 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.95 (s, 3H, -OCH ₃), 3.84 (s, 2H, -CH ₂ N-(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 2.54-2.50 (m, 4H, -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 1.59 (sektet, 4H, -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 0.91 (t, 6H, -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), <i>J</i> = 7.3 Hz)
F6	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH ₃), 3.86 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.67 (q, 4H, -N(CH ₂ CH ₃) ₂), <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.15 (t, 6H, -N(CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.2 Hz)
F7	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.60-7.55 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.42 (bt, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.15 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 6.97 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.96 (s, 3H, -OCH ₃), 3.74 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₃) ₂), 2.38 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂)

Tablo 4.49. F1-F7 Bileşiklerinin ¹³C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
F	194.6, 149.6, 147.7, 146.9, 138.4, 134.6, 134.5, 132.6, 128.2, 127.9, 126.3, 125.1, 124.6, 115.2, 113.5, 56.2, 32.6
F1	194.4, 149.8, 149.5, 148.4, 138.5, 134.6, 134.5, 132.0, 127.8, 126.7, 126.3, 124.5, 124.4, 121.7, 113.7, 61.3, 56.2, 55.0, 52.7, 46.1, 32.6
F2	194.4, 149.5, 149.4, 148.4, 138.5, 134.52, 134.50, 132.2, 127.8, 126.9, 126.3, 124.7, 124.5, 121.3, 113.6, 66.9, 61.8, 56.2, 53.1, 32.6
F3	194.5, 150.5, 149.6, 148.4, 138.6, 134.9, 134.4, 131.8, 127.8, 126.4, 126.3, 124.7, 124.5, 121.9, 113.4, 62.0, 56.3, 54.1, 32.7, 25.9, 24.0
F4	194.5, 150.3, 149.6, 148.4, 138.6, 134.8, 134.4, 131.9, 127.8, 126.4, 126.3, 124.5, 124.2, 122.7, 113.5, 58.5, 56.3, 53.6, 32.7, 23.9
F5	194.5, 150.6, 149.5, 148.4, 138.6, 134.9, 134.4, 131.7, 127.8, 126.3, 126.2, 124.6, 124.5, 122.6, 113.3, 58.3, 56.2, 55.7, 32.7, 19.6, 11.9
F6	194.4, 150.8, 149.5, 148.5, 138.6, 134.9, 134.4, 131.7, 127.8, 126.3, 126.2, 124.6, 124.5, 122.4, 113.3, 57.1, 56.2, 46.6, 32.7, 11.4
F7	194.4, 150.3, 149.5, 148.4, 138.6, 134.8, 134.4, 131.9, 127.8, 126.5, 126.3, 124.53, 124.47, 122.4, 113.6, 62.8, 56.3, 44.6, 32.6

Tablo 4.50. F1-F7 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)									Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM)					PSIx100	Log P*	
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-3 (C)	SI	HSC-4 (D)	SI	E	J	HGF (F)	HPLF (G)	HPC (H)	I	J/E	
F	12±0.8	>4.2	13±1.6	>3.8	12±1.0	>4.2	8.2±2.2	>6.1	11	>4.6	>50	>50	>50	>50	42.0	2.99
F1	10±0.6	2.2	11±1.7	2.0	9.3±0.4	2.4	15±2.9	1.5	11	2.0	31±12	22±2.1	13±4.1	22	18.2	2.69
F2	>50	<1.0	>50	<1.0	>50	<1.0	>50	<1.0	>50	<1.0	>50	>50	>50	50	<2.0	2.53
F3	6.5±1.1	4.0	7.7±1.6	3.4	8.4±0.7	3.1	9.9±1.4	2.6	8,1	3.3	31±4.6	28±5.7	19±0.6	26	40.7	3.67
F4	9.2±2.2	2.8	12±1.6	2.2	8.4±0.5	3.1	14±3.1	1.9	11	2.5	36±2.9	22±0.3	20±0.1	26	22.7	3.25
F5	7.3±1.1	3.6	5.9±0.2	4.4	6.9±0.5	3.8	9.4±0.4	2.8	7,4	3.7	22±1.1	32±12	23±6.9	26	50.0	4.58
F6	12±0.7	3.0	8.6±0.5	4.2	8.3±1.7	4.3	7.7±1.9	4.7	9,2	4.1	42±0.6	37±1	28±3.6	36	44.6	3.61
F7	18±2.8	2.1	17±2.0	2.2	12±0.9	3.1	16±3.7	2.3	16	2.4	42±2	37±1	32±1.2	37	15.0	2.93
Ortalama	15.6	2.9	15.7	2.9	14.4	3.1	16.3	2.9	15.5	2.9	38.0	34.8	29.4	34.1	29.4	-
Melfalan	22.6	6.5	8.5	17.3	5.6	26.2	11.9	12.3	12.2±7.4	15.6	140.0	179.0	123.0	147.0±29.0	127.87	-
5-FU	29	>34.5	13	>76.9	16	>62.5	13	>76.9	18±7.6	>62.7	>1000	>1000	>1000	>1000	348.33	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (E) oranının yüzde cinsinden ifadesi)

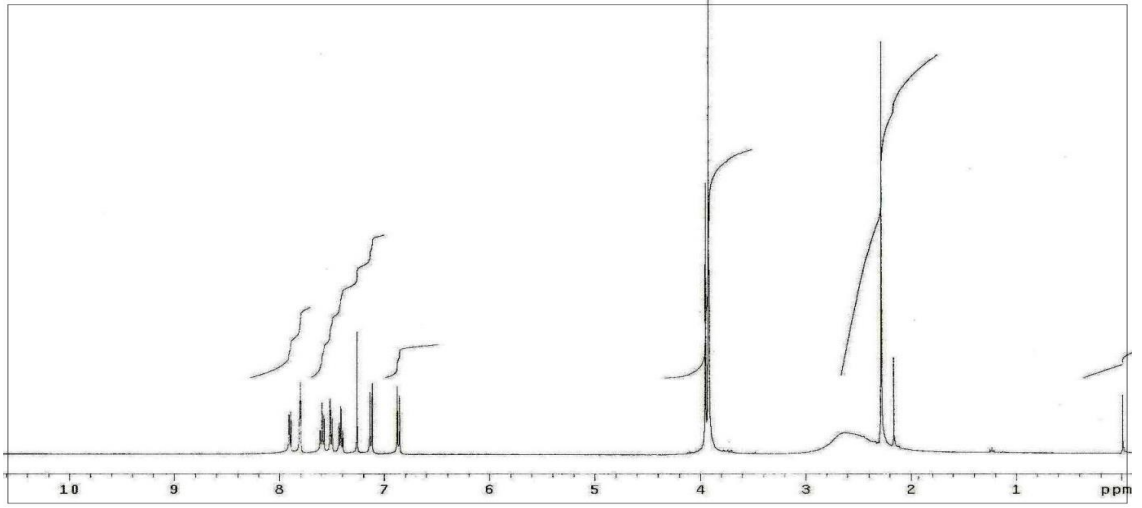
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Flourourasil

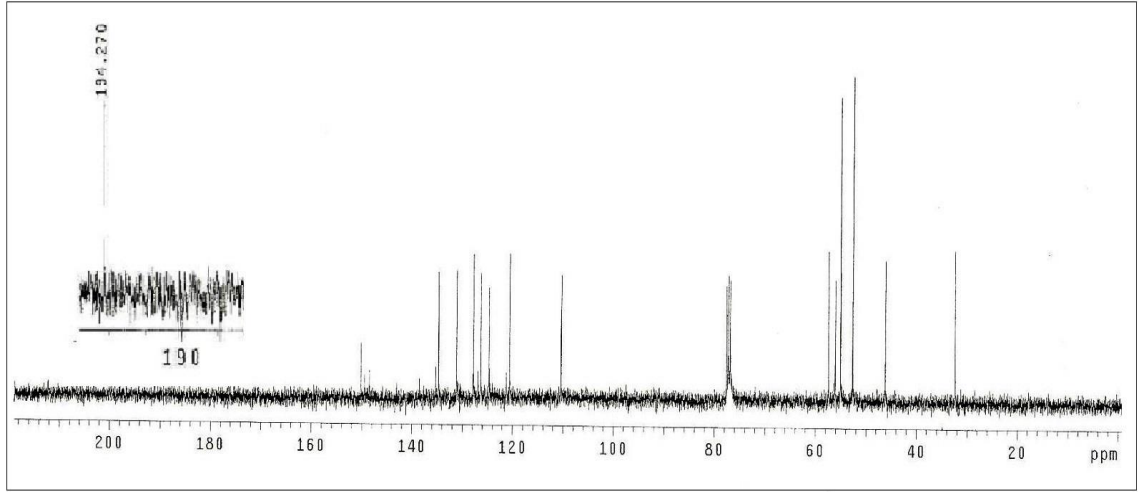
Tablo 4.51. F Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
F	614.91	0.9876	817.21	0.9714	136.12	0.9744	583.92±22.30	658.67±31.84	72.67±18.60
F1	666.34	0.9710	571.31	0.9633	103.72	0.9921	484.02±30.30	526.30±112.9	68.42±17.30
F2	553.07	0.9817	619.31	0.9712	109.47	0.9829	357.54±45.16	500.50±85.16	55.93±16.04
F3	540.56	0.9878	593.83	0.9501	123.26	0.9835	472.93±122.3	525.51±115.6	60.44±29.88
F4	511.81	0.9757	678.74	0.9771	146.41	0.9815	381.81±117.4	434.31±83.17	74.79±7.127
F5	488.37	0.9920	588.78	0.9700	104.28	0.9657	372.05±46.51	490.16±90.95	46.34±21.30
F6	348.94	0.9901	685.46	0.9815	132.42	0.9800	219.52±31.57	459.64±84.60	75.40±26.53
F7	432.04	0.9803	762.37	0.9733	121.85	0.9895	312.64±17.07	693.71±158.9	59.12±6.750
AZA*	965.55	0.9567	1074.2	0.9496	-	-	890.28±61.0	1352.8±461.0	-
Takrin**	-	-	-	-	240.47	0.9738	-	-	162.76±42.9

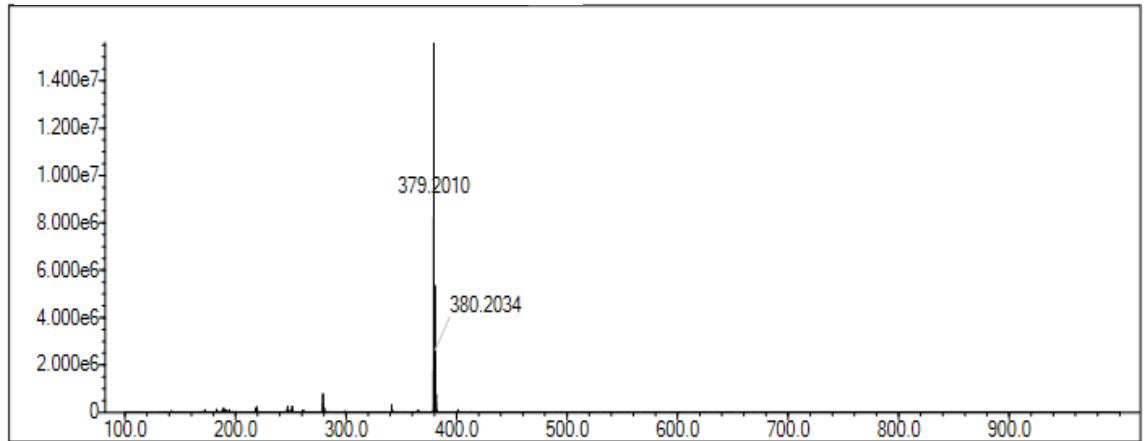
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



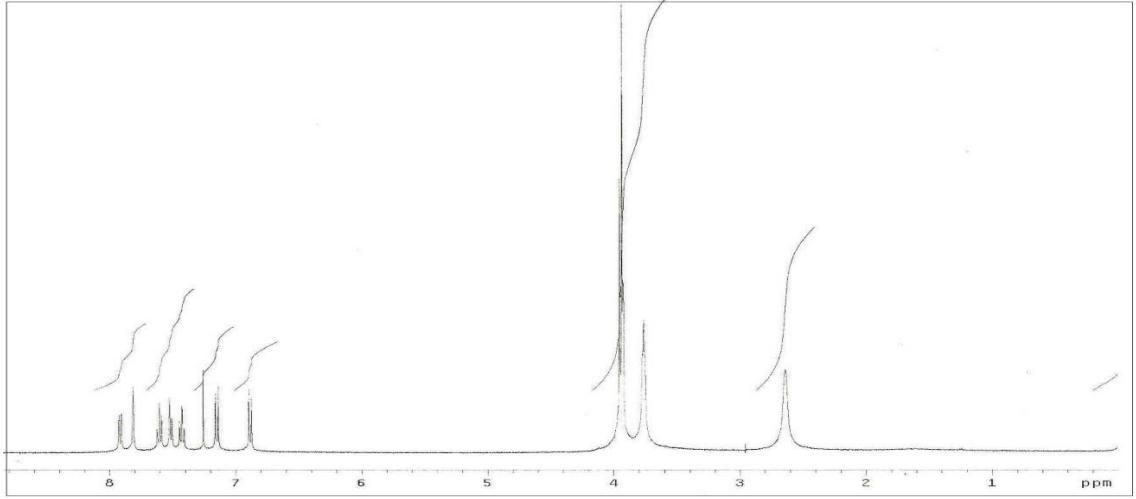
Şekil 4.188. G1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



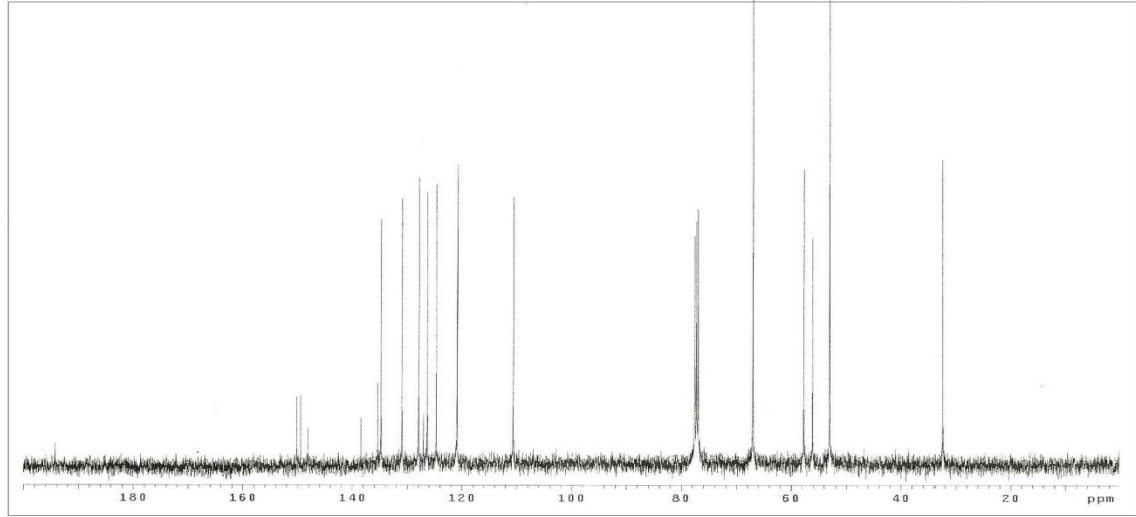
Şekil 4.189. G1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



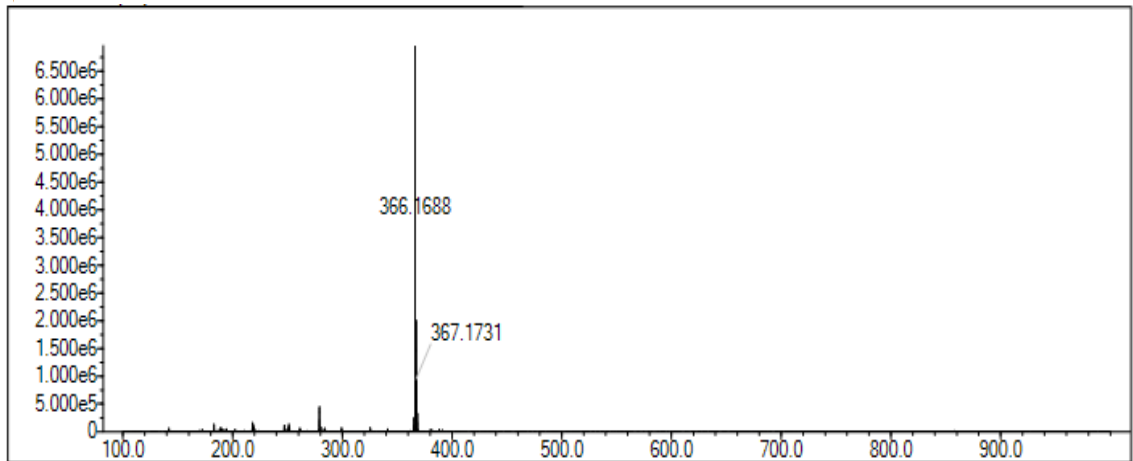
Şekil 4.190. G1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



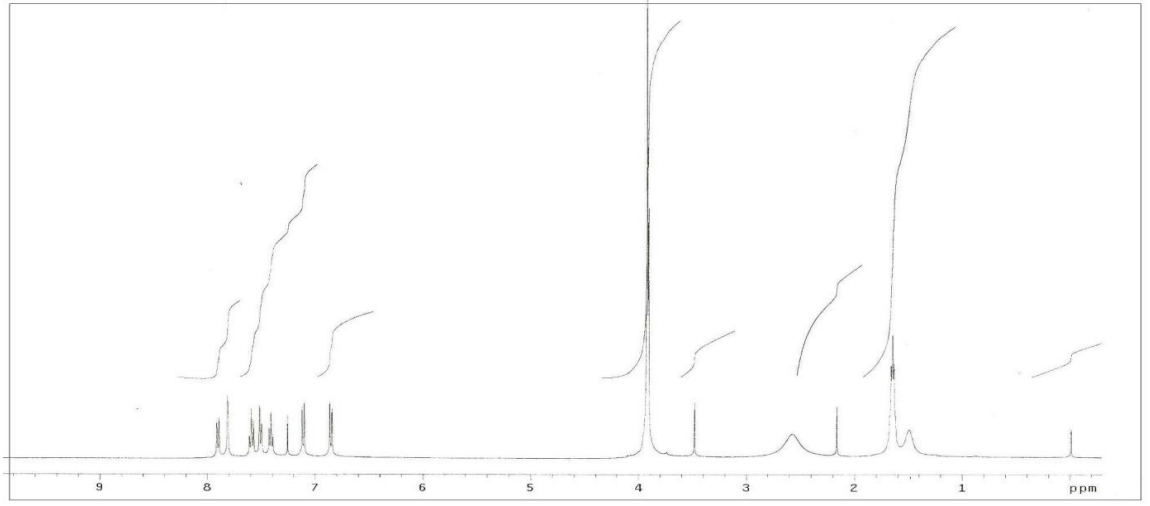
Şekil 4.191. G2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



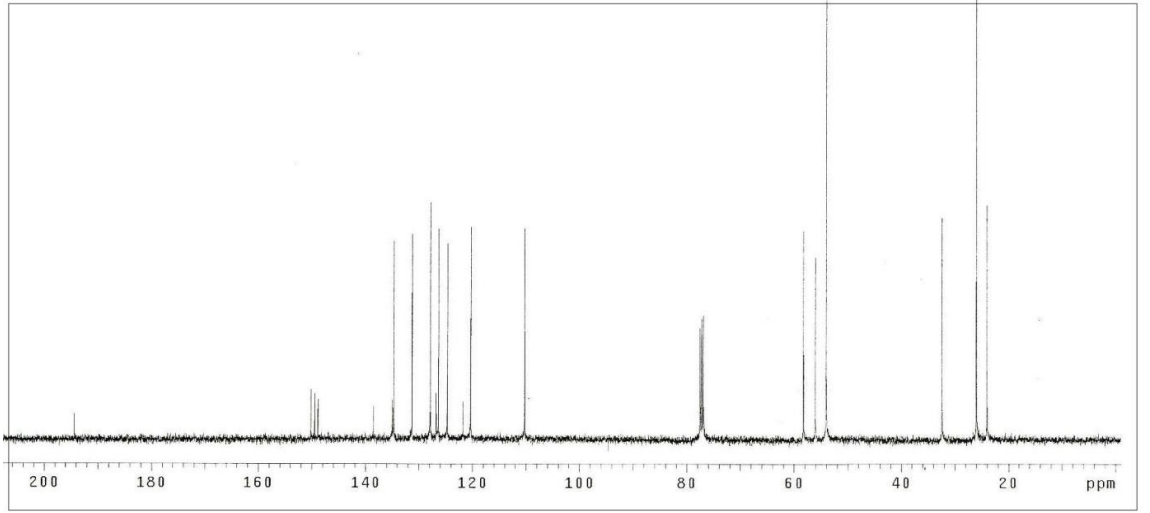
Şekil 4.192. G2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



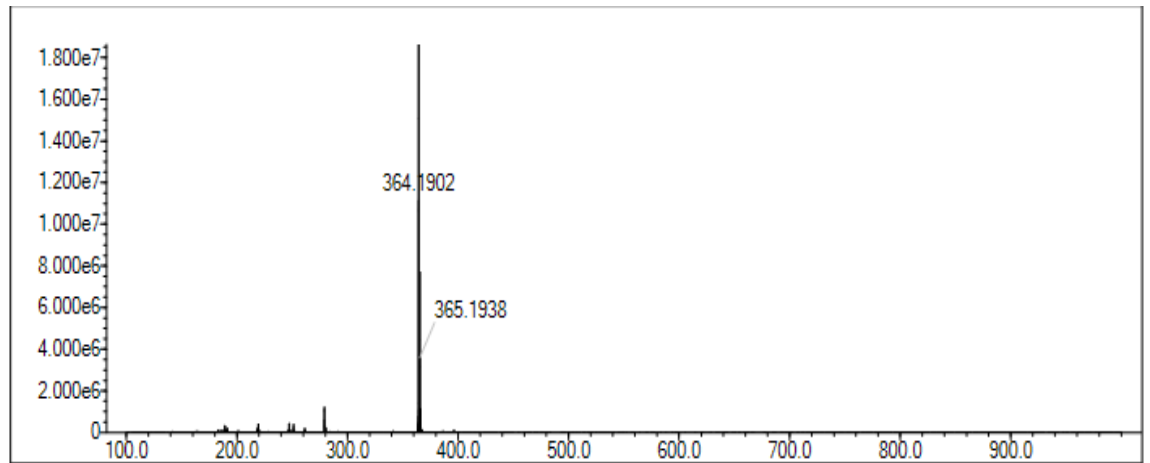
Şekil 4.193. G2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



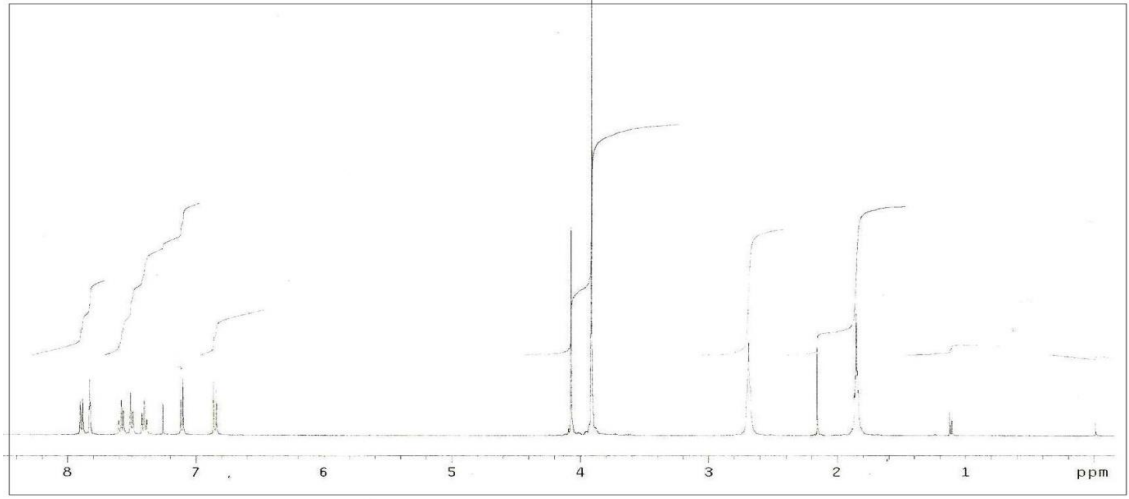
Şekil 4.194. G3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



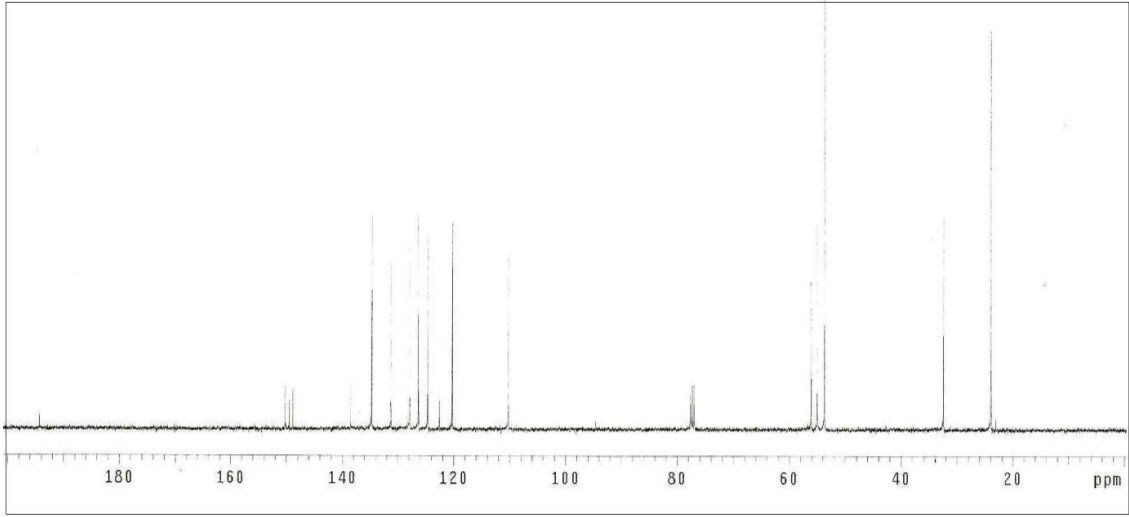
Şekil 4.195. G3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



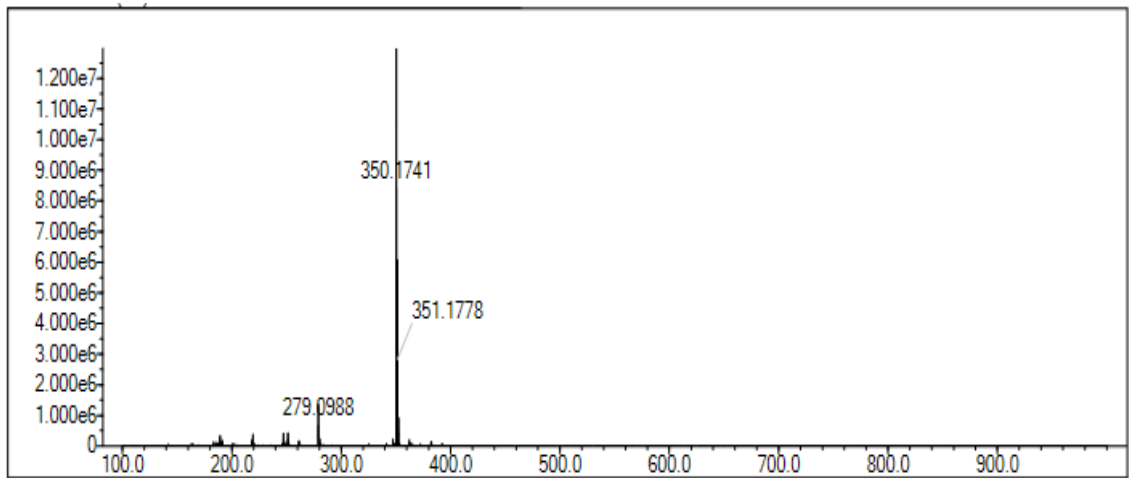
Şekil 4.196. G3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



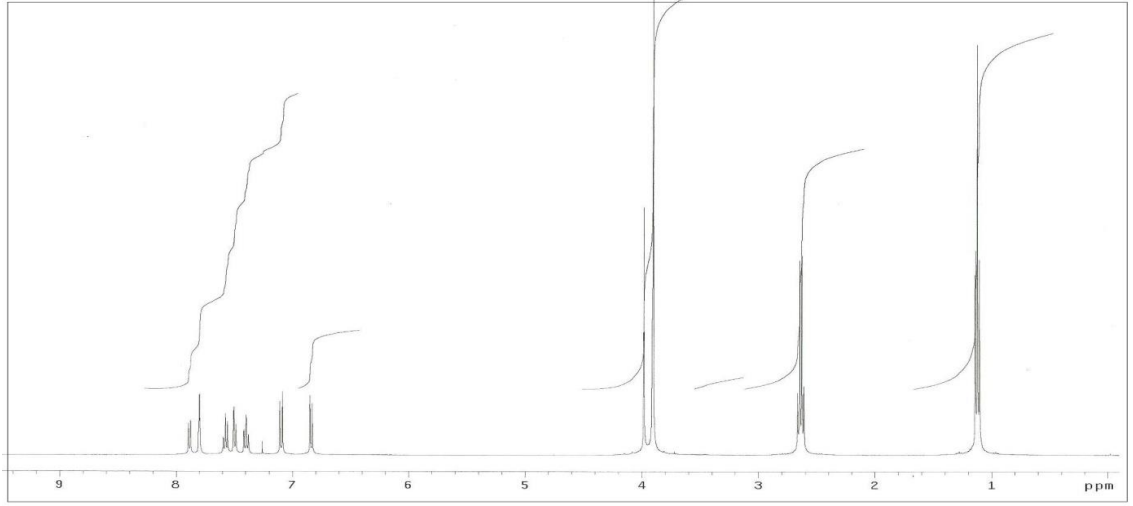
Şekil 4.197. G4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



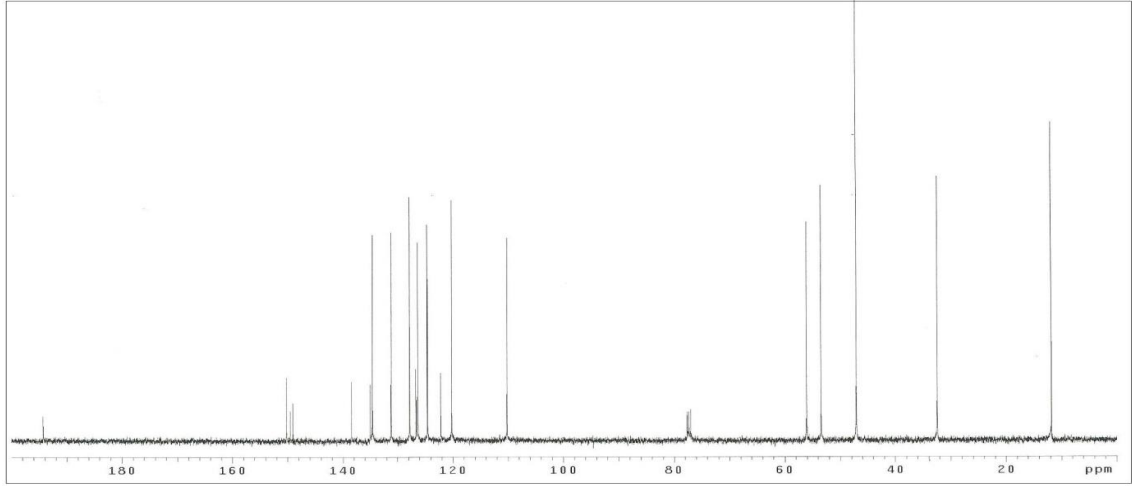
Şekil 4.198. G4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



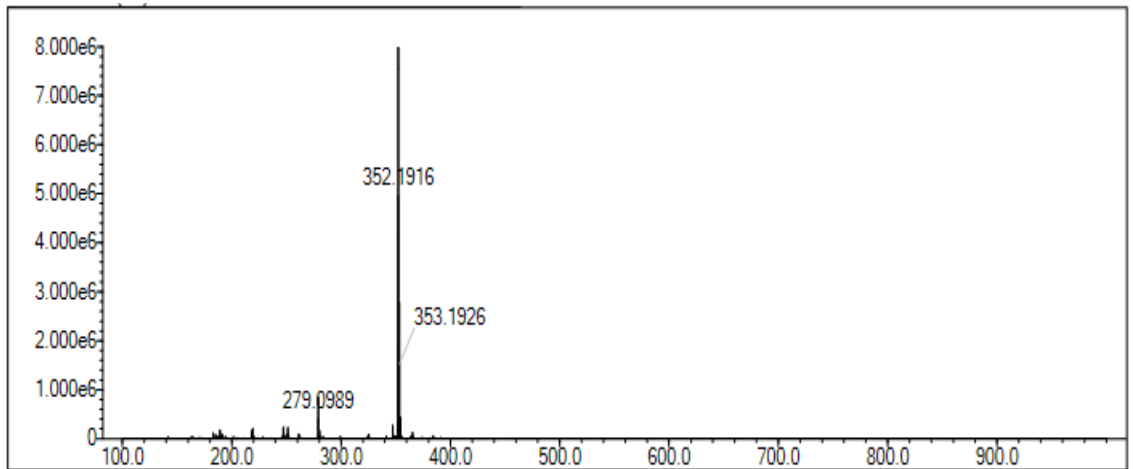
Şekil 4.199. G4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



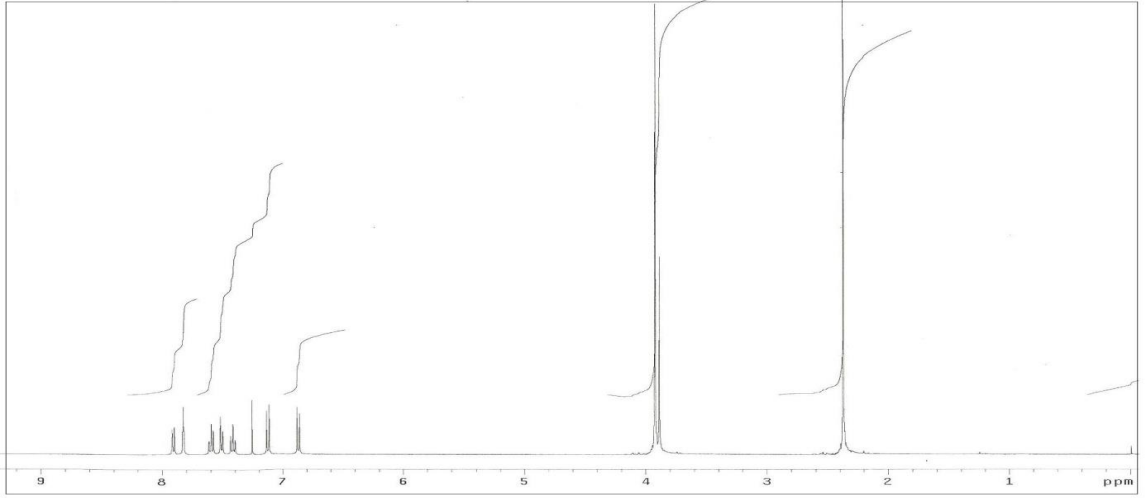
Şekil 4.200. G5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



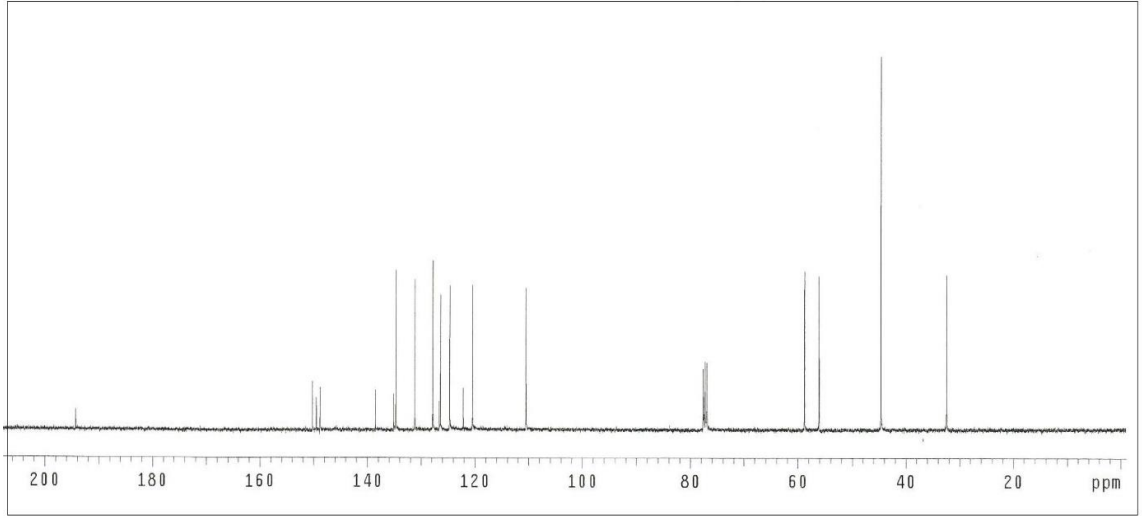
Şekil 4.201. G5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



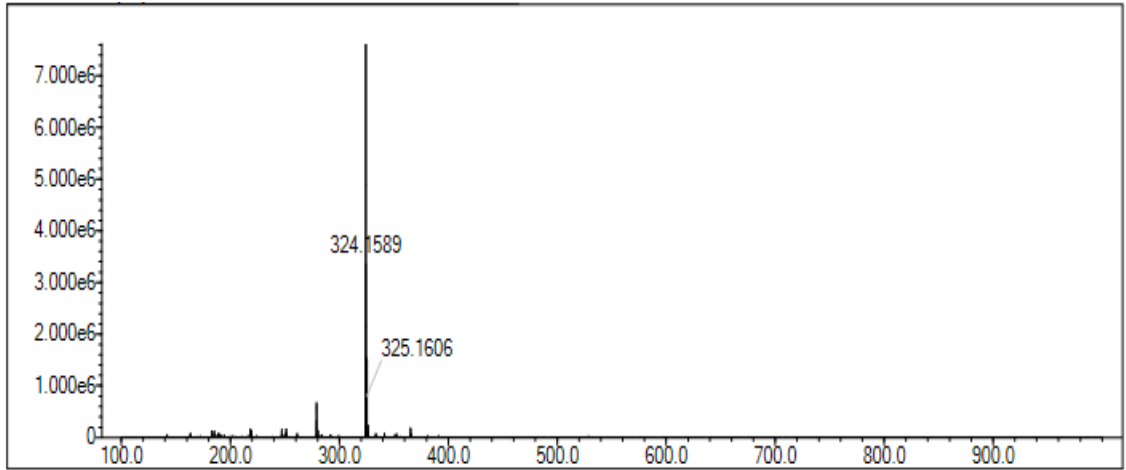
Şekil 4.202. G5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



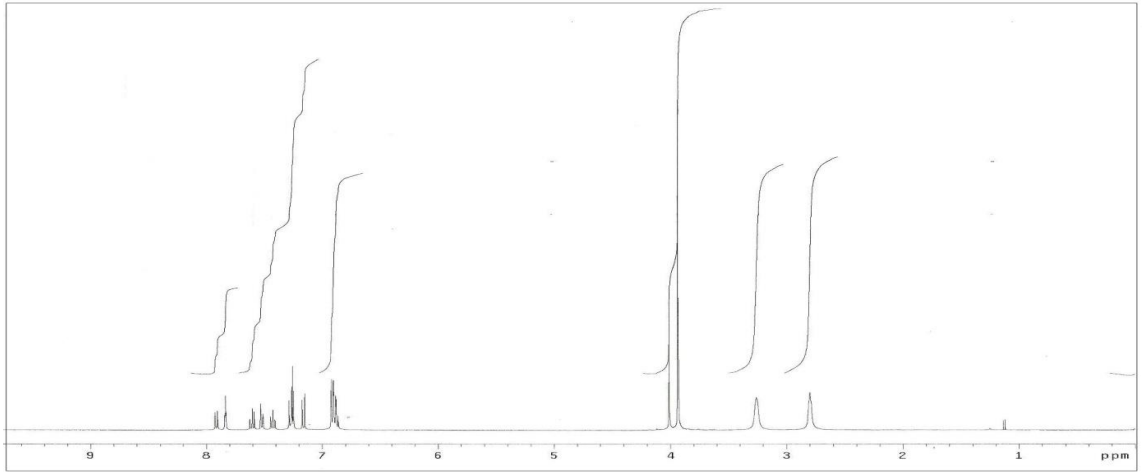
Şekil 4.203. G6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



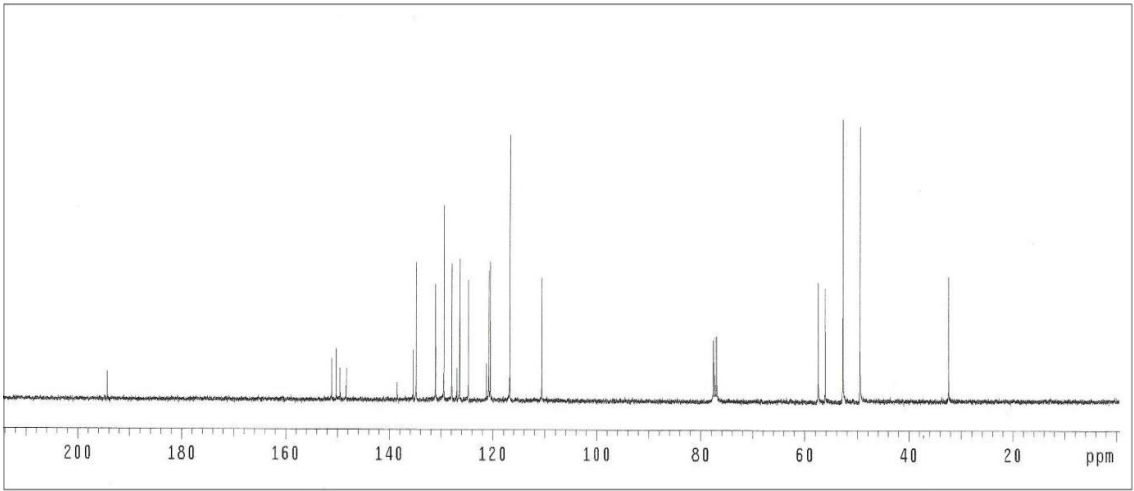
Şekil 4.204. G6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



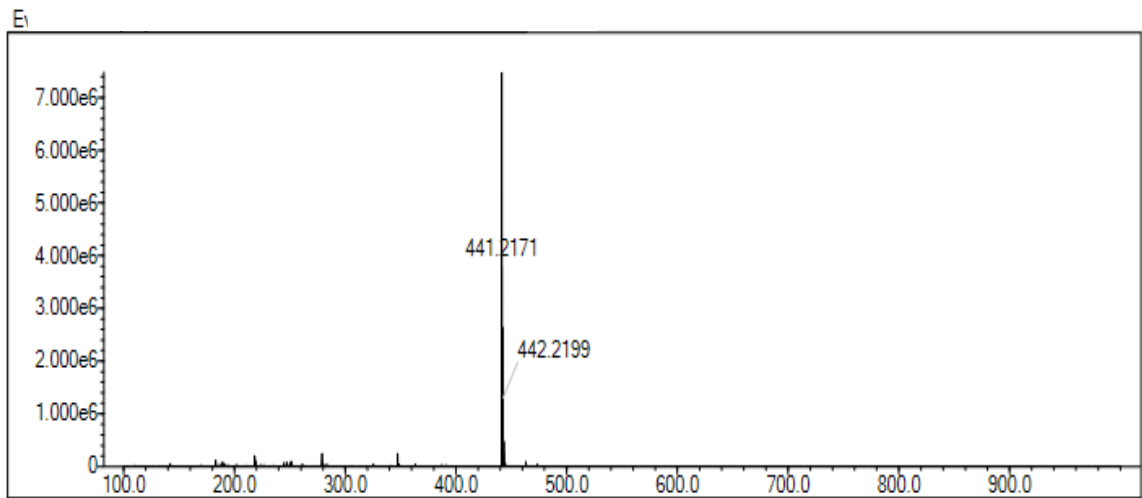
Şekil 4.205. G6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



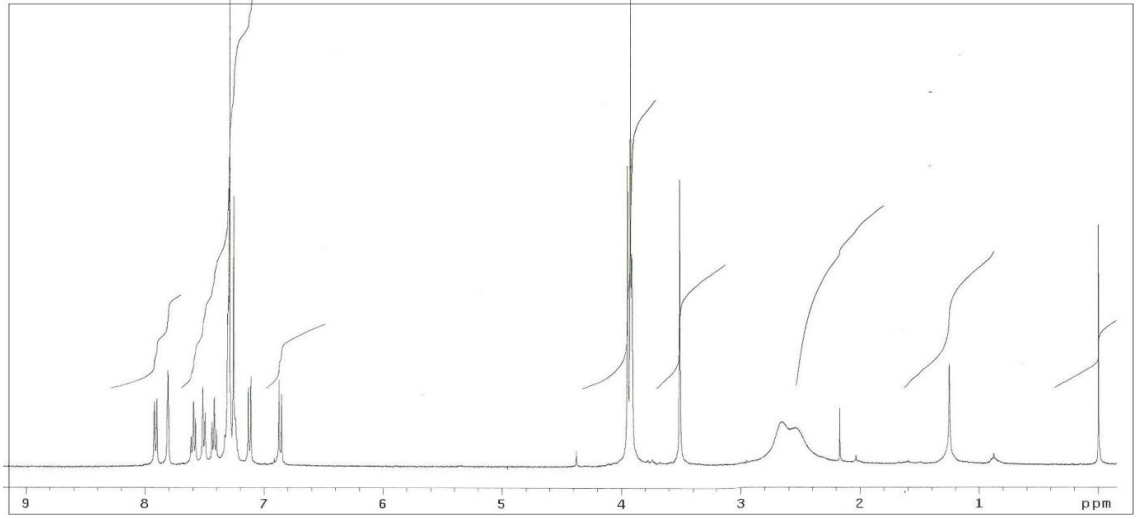
Şekil 4.206. G7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



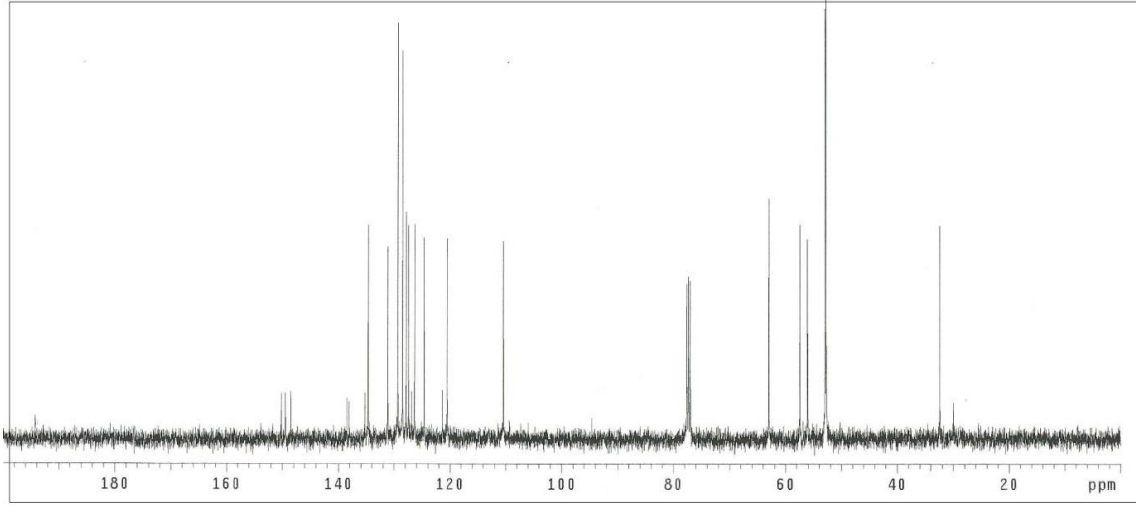
Şekil 4.207. G7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



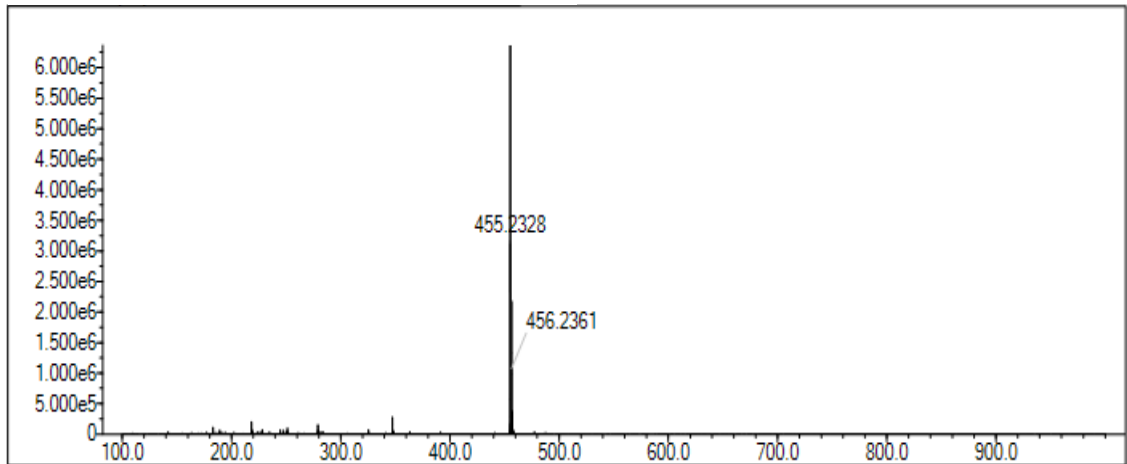
Şekil 4.208. G7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.209. G8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.210. G8 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.211. G8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.52. G1-G8 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bileşik	Şalkon (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
G1	21	25	21	120°C	7	200	5	208-210	21.1	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₃	379.2016	379.2010
G2	21	25	21	120°C	7	200	10	143-145	13.7	C ₂₂ H ₂₄ NO ₄	366.1700	366.1688
G3	21	25	21	120°C	7	200	5	136-138	24.3	C ₂₃ H ₂₆ NO ₃	364.1907	364.1914
G4	21	25	21	120°C	7	200	10	142-144	26.6	C ₂₂ H ₂₄ NO ₃	350.1751	350.1741
G5	21	25	21	120°C	7	200	10	122-124	28.5	C ₂₂ H ₂₆ NO ₃	352.1907	352.1916
G6	21	25	21	120°C	7	200	10	134-136	30.0	C ₂₀ H ₂₂ NO ₃	324.1594	324.1589
G7	21	25	21	120°C	7	200	10	160-162	16.0	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₃	441.2173	441.2171
G8	21	25	21	120°C	7	200	10	180-182	42.3	C ₂₉ H ₃₁ N ₂ O ₃	455.2329	455.2328

Tablo 4.53. G1-G8 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
G1	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.12 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.86 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.94 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.92 (s, 5H, -OCH ₃ , Ar-CH ₂ N-), 2.27 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin), 2.16 (s, 3H, N-CH ₃)
G2	7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.51 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.15 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.95 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.93 (s, 3H, -OCH ₃), 3.92 (s, 2H, Ar-CH ₂ N-), 3.76 (bs, 4H, -O(CH ₂) ₂ , morfolin), 2.63 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ , morfolin)
G3	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.85 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.91 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon, -OCH ₃ , Ar-CH ₂ N-), 2.16 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ , piperidin), 1.65-1.63 (m, 4H, (CH ₂) ₂ , piperidin), 1.49 (bs, 2H, -CH ₂ -piperidin)
G4	7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.40 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.85 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 4.07 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.91 (s, 5H, -OCH ₃ , Ar-CH ₂ N-), 2.15 (bs, 4H, -N(CH ₂) ₂ -pirolidin), 1.86-1.83 (m, 4H, (CH ₂) ₂ -pirolidin)
G5	7.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.49 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.39 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.09 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.84 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.98 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.90 (s, 5H, -OCH ₃ , -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.63 (q, 4H, -N(CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.3 Hz), 1.12 (t, 6H, -N(CH ₂ CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 7.3 Hz)
G6	7.90 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.59 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.51 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.12 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.92 (s, 5H, 3-CH ₂ , indanon, -OCH ₃), 3.88 (s, 2H, -CH ₂ N(CH ₃), 2.37 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂)
G7	7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.83 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.52 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.28-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.16 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.92-6.86 (m, 4H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.93 (s, 5H, -OCH ₃ , Ar-CH ₂ N-), 3.25 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin), 2.79 (bs, 4H, CH ₂ -piperazin)
G8	7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.41 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.32-7.29 (m, 5H, Ar-H), 7.12 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.86 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.94 (s, 2H, 3-CH ₂ , indanon), 3.92 (s, 5H, -OCH ₃ , Ar-CH ₂ N-), 3.51 (s, 2H, CH ₂ -benzil), 2.65 (bs, 8H, CH ₂ -piperazin)

Tablo 4.54. G1-G8 Bileşiklerinin ¹³C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
G1	194.3, 150.2, 149.4, 138.5, 135.2, 134.7, 131.1, 130.4, 127.8, 126.8, 126.3, 124.7, 121.2, 120.6, 110.4, 57.4, 56.1, 55.0, 52.6, 46.1, 32.4
G2	194.2, 150.1, 149.4, 148.1, 138.4, 135.4, 134.7, 130.9, 127.9, 126.9, 126.3, 124.7, 120.8, 110.6, 106.8, 66.9, 57.7, 56.1, 52.9, 32.3
G3	194.3, 150.2, 149.5, 148.9, 138.5, 134.9, 134.7, 131.3, 127.8, 126.7, 126.3, 124.6, 121.7, 120.3, 110.2, 58.2, 56.0, 54.0, 32.4, 25.9, 24.0
G4	194.3, 150.2, 149.4, 148.8, 138.5, 134.9, 134.6, 131.2, 127.8, 126.3, 126.2, 124.6, 122.6, 120.2, 110.2, 56.0, 54.9, 53.6, 32.4, 23.9
G5	194.3, 150.2, 149.5, 149.1, 138.5, 135.0, 134.6, 131.1, 127.8, 126.6, 126.3, 124.6, 122.1, 120.2, 110.2, 56.0, 53.4, 47.0, 32.4, 11.7
G6	194.3, 150.2, 149.5, 148.8, 138.5, 135.1, 134.7, 131.2, 127.8, 126.6, 126.3, 124.6, 122.1, 120.4, 110.5, 58.7, 56.1, 44.6, 32.4
G7	194.2, 151.1, 150.1, 149.4, 148.3, 138.5, 135.4, 134.7, 131.0, 129.4, 127.8, 126.9, 126.3, 124.7, 121.2, 120.8, 120.5, 116.7, 110.5, 57.4, 56.1, 52.7, 49.4, 32.3
G8	194.3, 150.1, 149.4, 148.5, 138.5, 138.0, 135.2, 134.7, 131.1, 129.3, 128.5, 127.8, 127.4, 126.9, 126.3, 124.6, 121.4, 120.5, 110.4, 62.9, 57.4, 56.1, 52.9, 52.7, 32.3

Tablo 4.55. G-G8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (μM)						Non-malignan hücreler CC ₅₀ (μM) TS					PSIx100	Log P*
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	C	J	HGF (D)	HPLF (E)	F	(F/C)	(D/A)	(J/C)	
G	2	187.0	2	187.0	2	187.0	400	347	374	187.0	200.0	9350.0	2.99
G1	>400	0.92	>400	0.92	>400	0.92	>400	336	368	0.9	1.0	0.2	2.69
G2	29	9.10	16	16.50	23	12.80	241	287	264	11.7	8.3	55.7	2.53
G3	73	2.16	71	2.23	72	2.19	156	161	158	2.2	2.1	3.0	3.67
G4	63	2.37	51	2.92	57	2.64	143	154	149	2.6	2.3	4.6	3.25
G5	99	1.77	79	2.22	89	1.99	181	169	175	2.0	1.8	2.2	3.61
G6	203	1.22	119	2.08	161	1.65	270	225	247	1.5	1.3	1.0	2.93
G7	>400	0.99	353	1.12	377	1.05	>400	393	397	1.1	1.0	0.3	4.76
G8	9	36.89	59	5.63	34	21.26	280	384	332	9.7	30.3	62.52	4.42
Ortalama	142	26.94	127.78	24.51	135	25.72	274.56	272.89	273.78	24.3	27.6	1053.6	-
5-FU	1000	1.00	14	71.43	507	36.21	1000	1000	1000	2.0	1.0	7.1	-
Melfalan	81	2.4	19	10.21	50	6.3	195	192	194	3.9	2.4	12.6	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (C) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (F) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (C) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (D) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

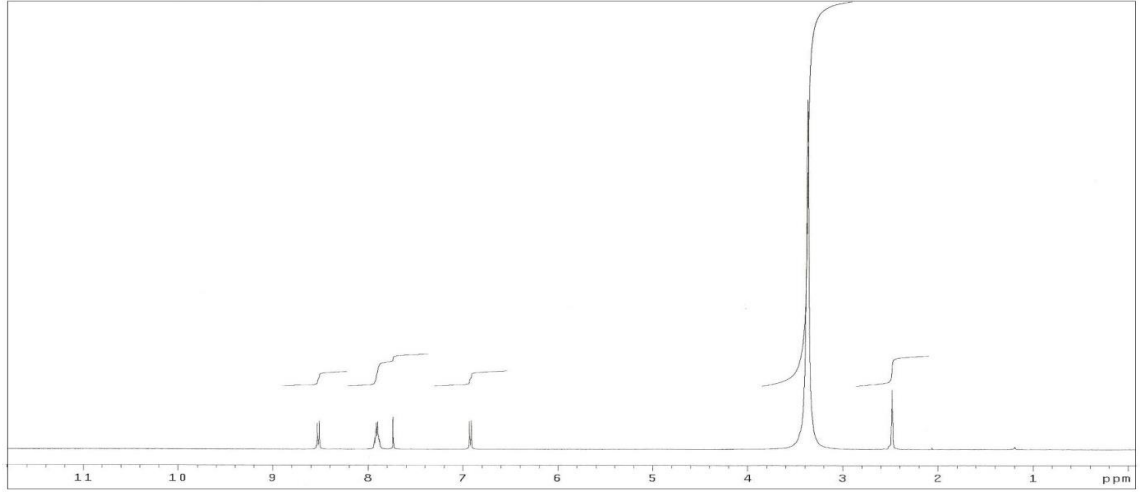
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Flourourasil

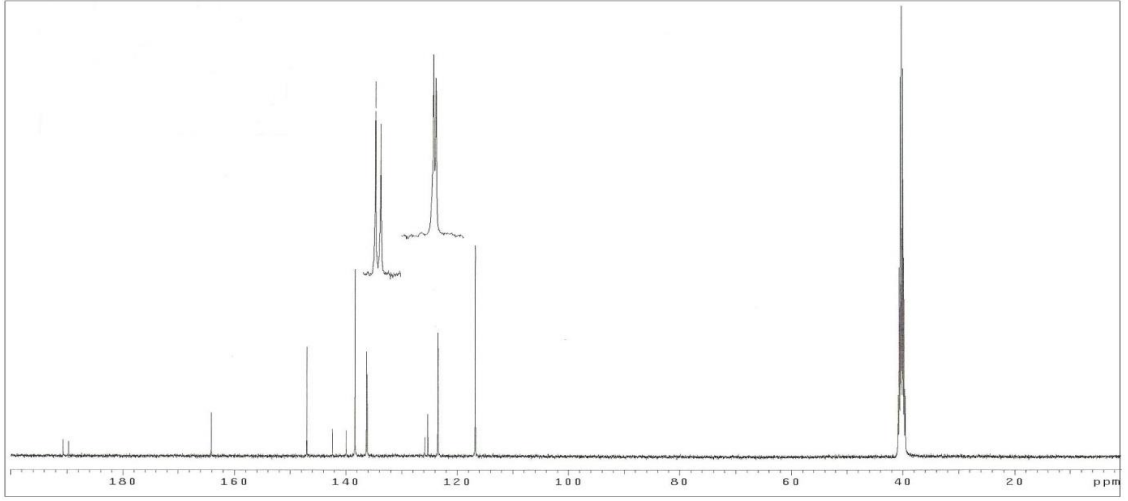
Tablo 4.56. G Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)				K _i (nM)				
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
G1	321.57	0.9782	680.74	0.9653	11.210	0.9761	292.53±82.21	520.91±8.344	5.17±1.51
G2	448.54	0.9990	617.10	0.9664	16.551	0.9855	297.50±47.40	617.60±12.96	7.98±2.10
G3	430.43	0.9881	587.28	0.9711	13.785	0.9828	329.83±72.96	483.56±6.357	6.25±3.02
G4	518.71	0.9845	662.52	0.9621	16.611	0.9846	373.26±111.5	542.26±16.04	8.51±3.83
G5	495.71	0.9853	620.41	0.9602	16.775	0.9835	397.45±79.02	552.04±7.528	7.67±3.43
G6	439.72	0.9727	664.43	0.9633	10.740	0.9542	350.70±40.67	571.43±12.47	4.07±2.22
G7	323.22	0.9850	712.23	0.9302	12.543	0.9808	319.51±83.96	633.66±15.32	6.19±2.02
G8	328.60	0.9908	502.17	0.9834	9.2548	0.9842	257.54±32.16	480.45±7.804	5.75±2.46
AZA*	197.12	0.9399	120.73	0.9766	-	-	184.96±356.8	115.5±3.126	-
Takrin**	-	-	-	-	41.348	0.9861	-	-	20.61±6.50

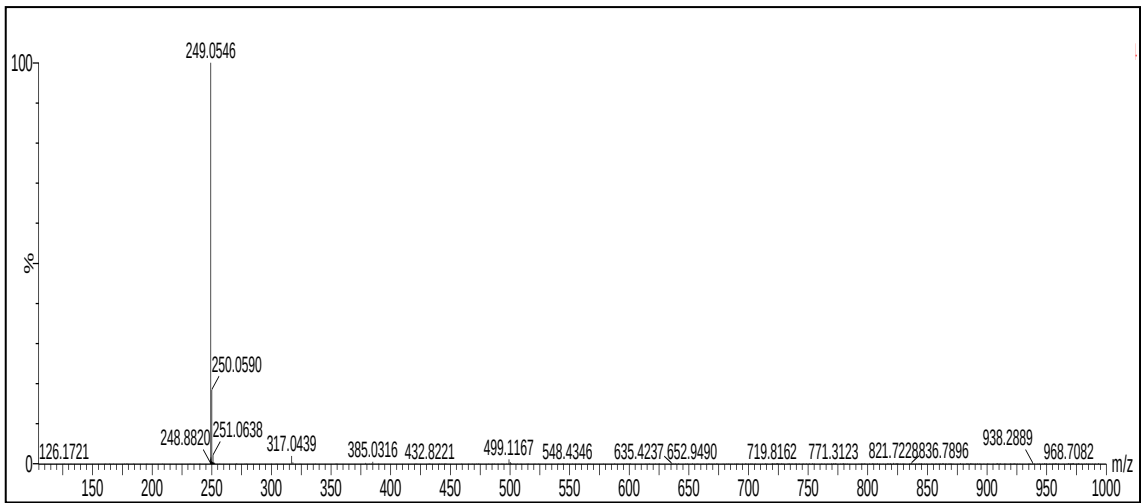
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



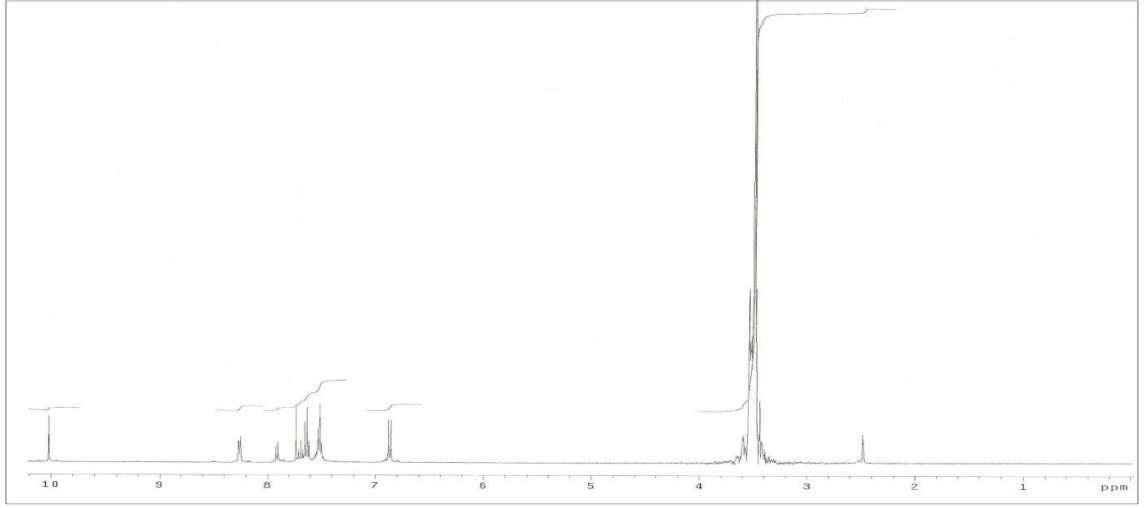
Şekil 4.212. H Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



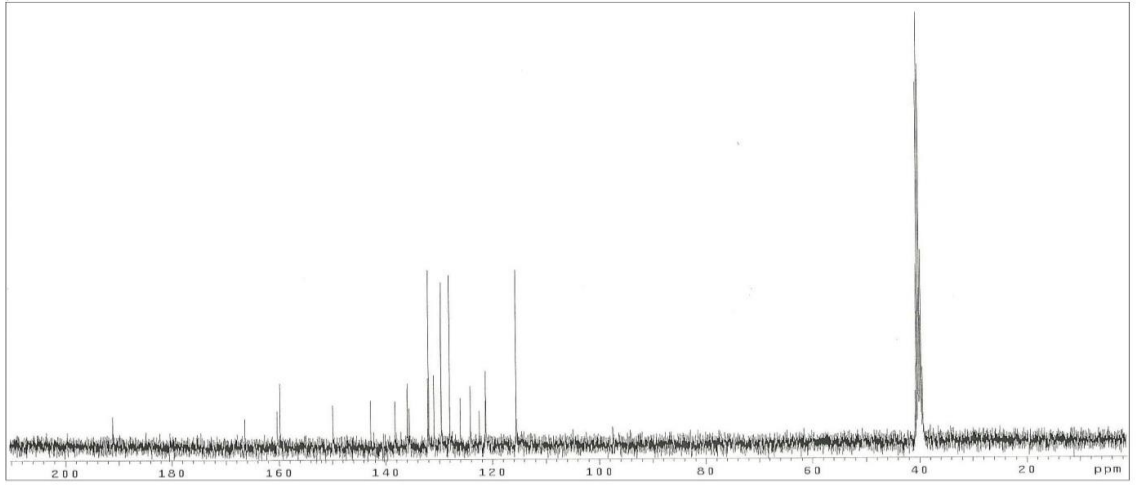
Şekil 4.213. H Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



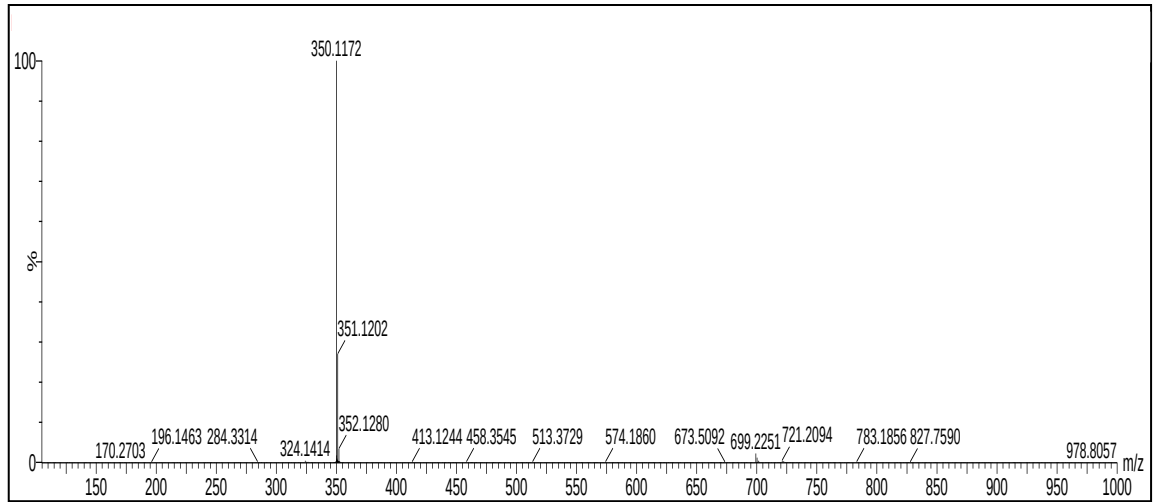
Şekil 4.214. H Bileşiğinin Kütle Spektrumu



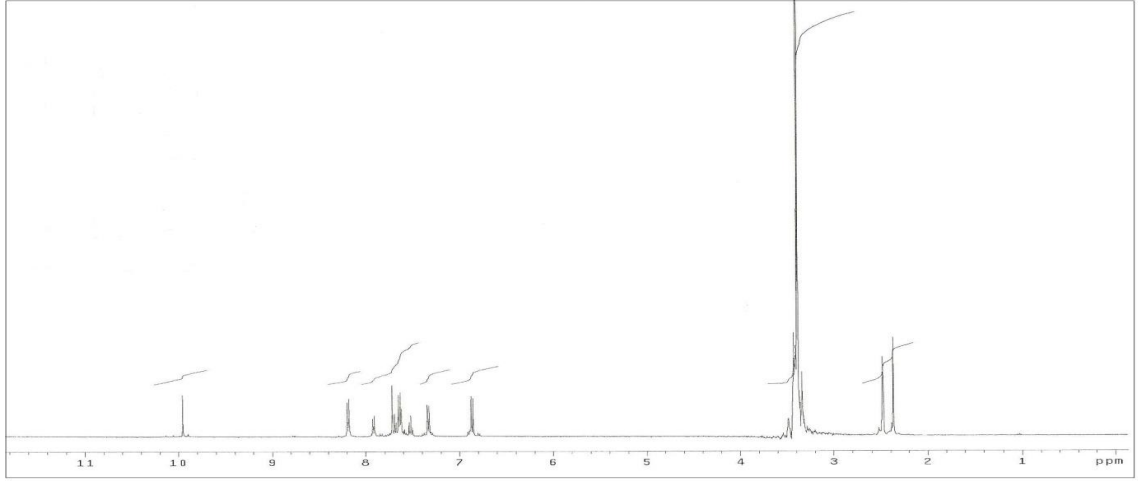
Şekil 4.215. H1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



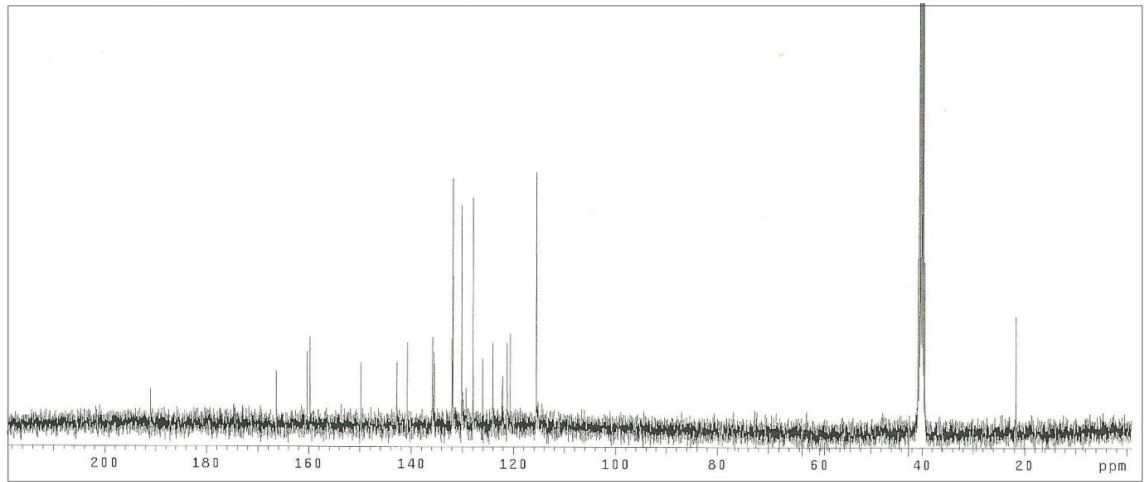
Şekil 4.216. H1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



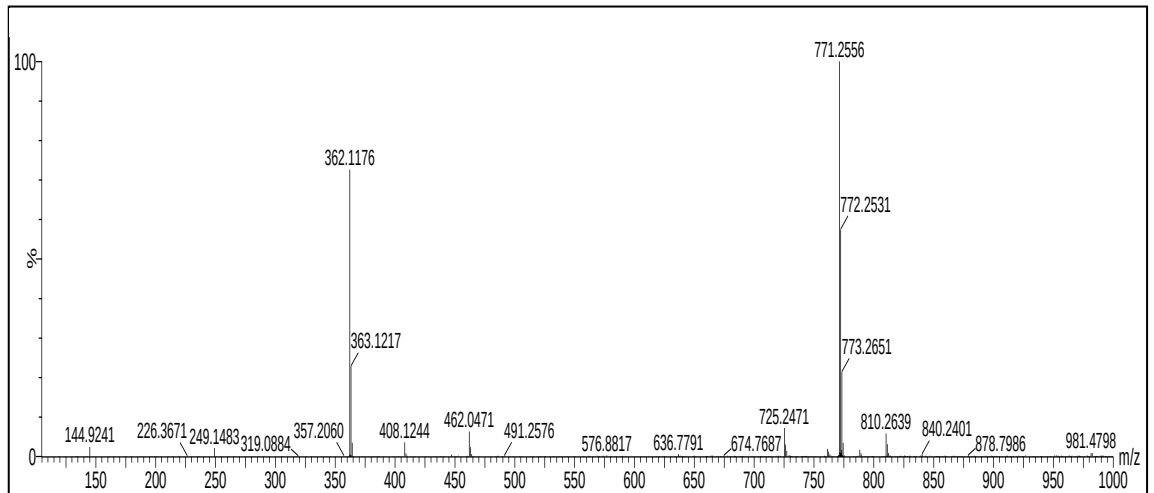
Şekil 4.217. H1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



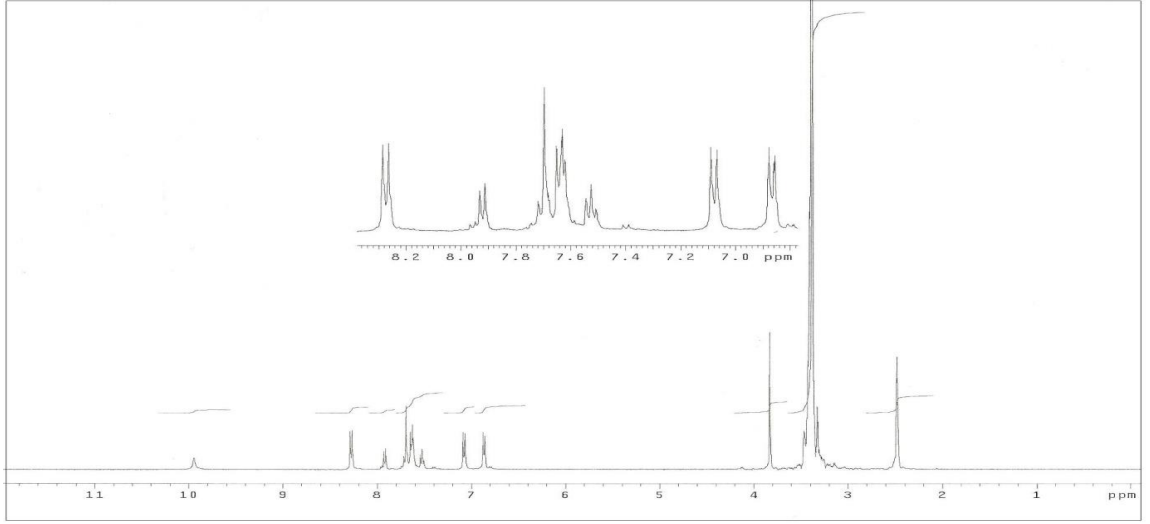
Şekil 4.218. H2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



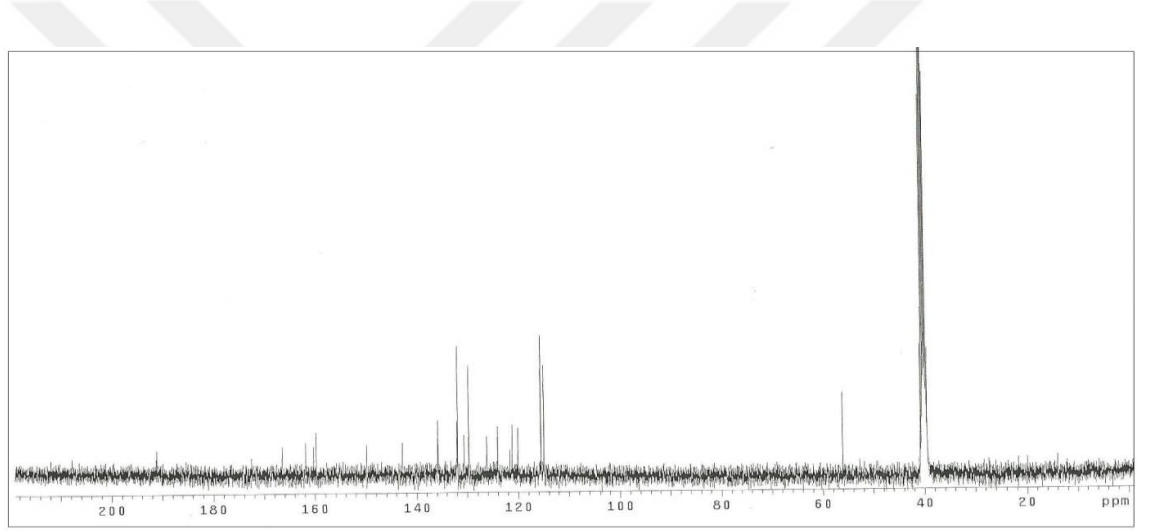
Şekil 4.219. H2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



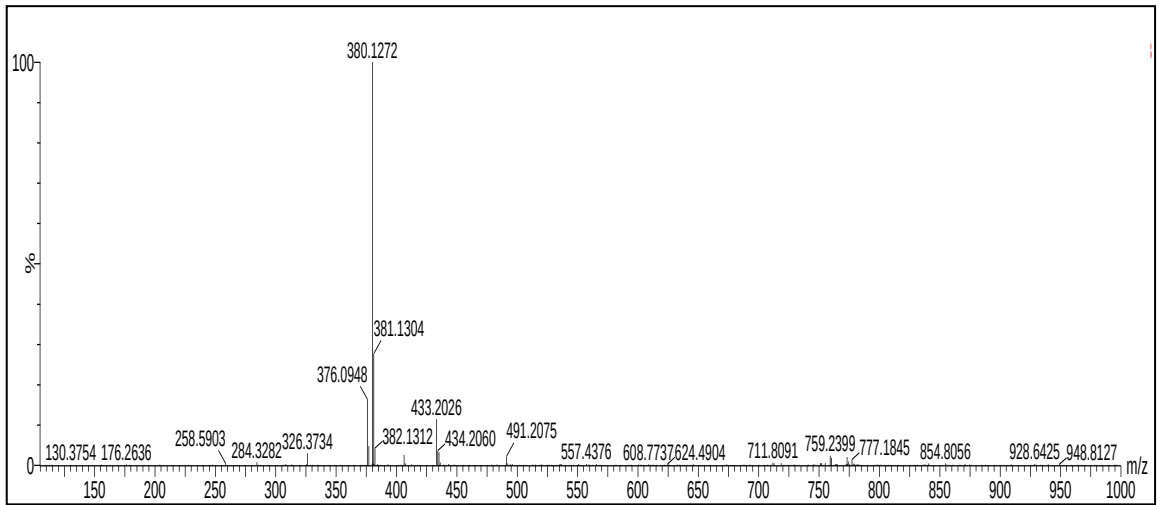
Şekil 4.220. H2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



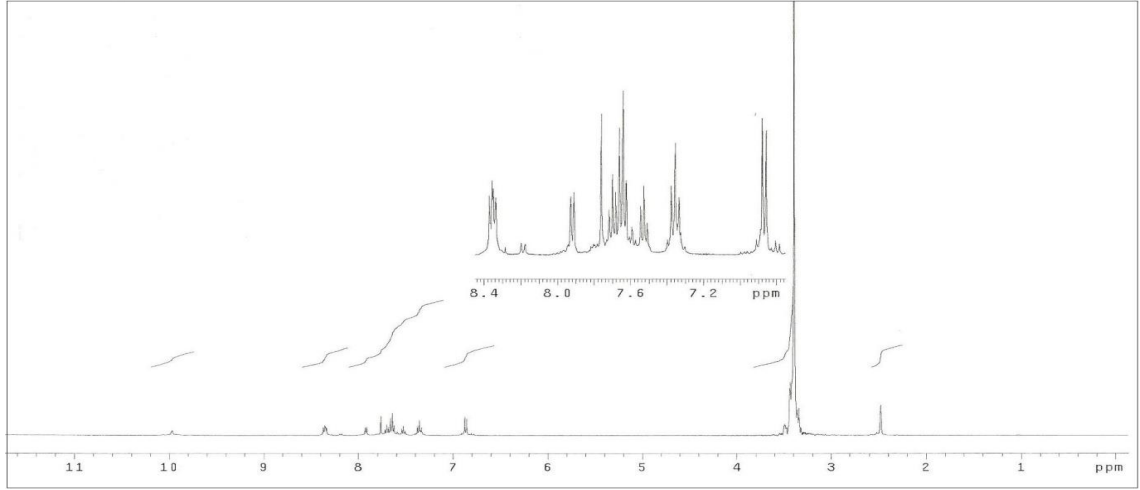
Şekil 4.221. H3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



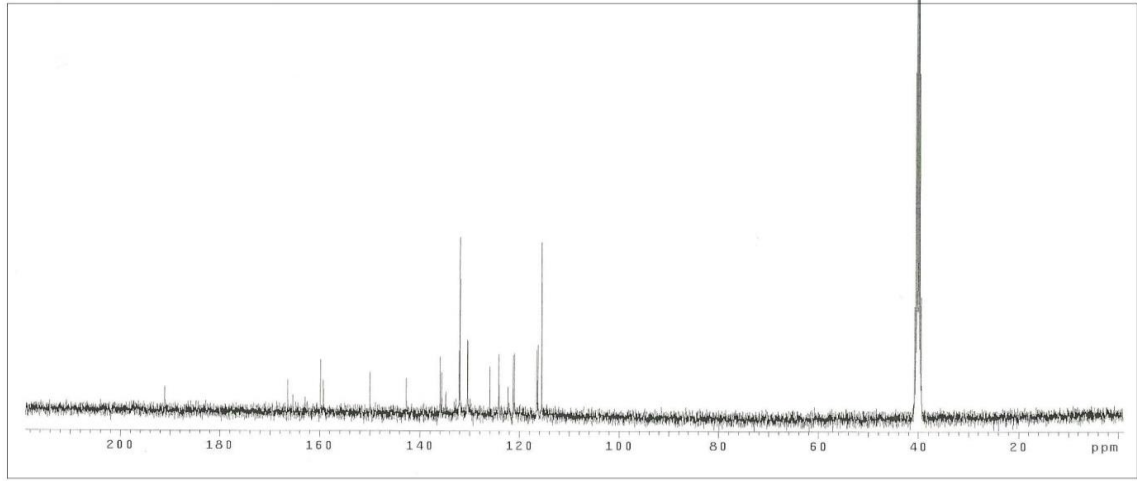
Şekil 4.222. H3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



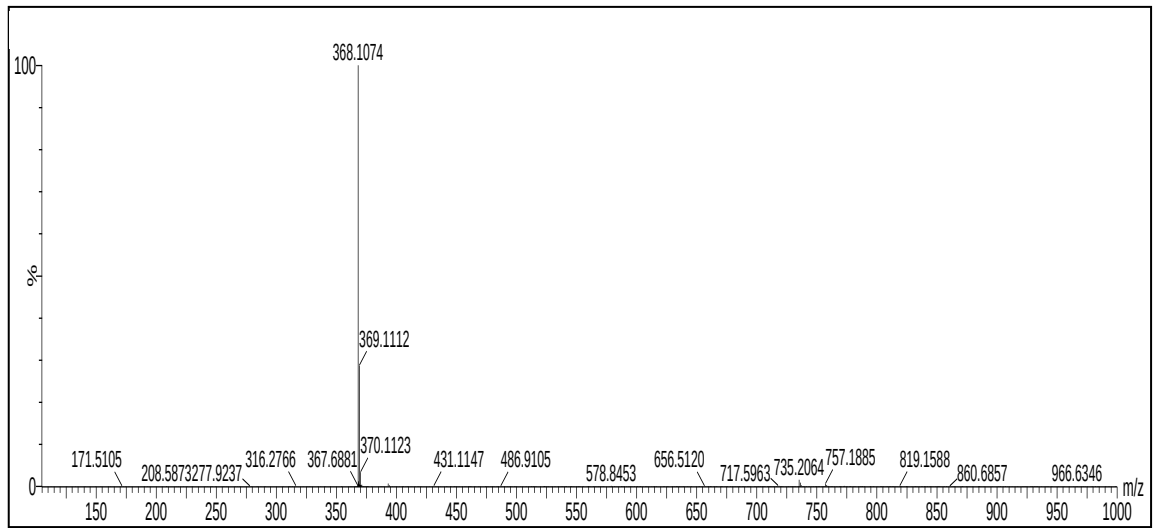
Şekil 4.223. H3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



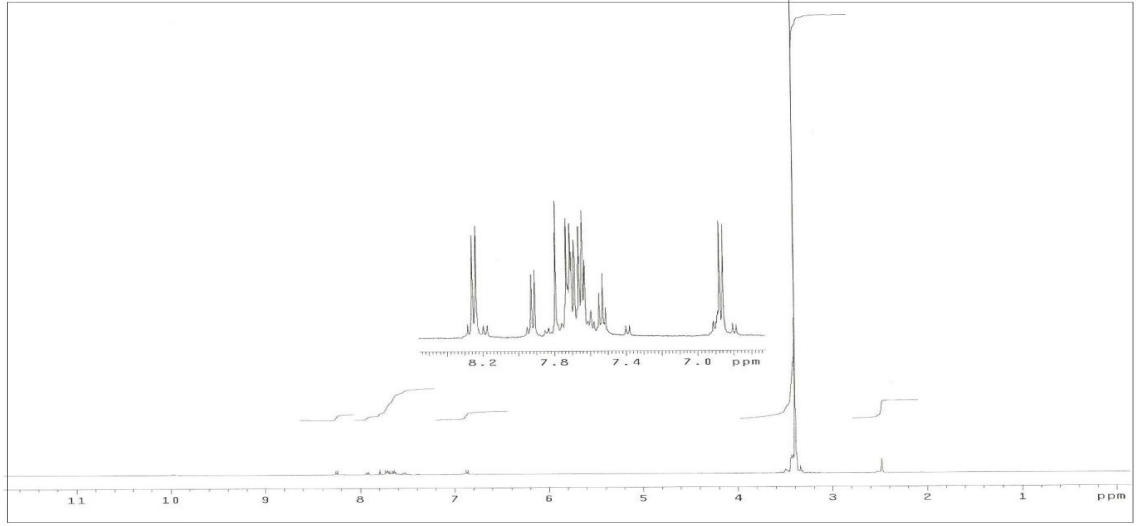
Şekil 4.224. H4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



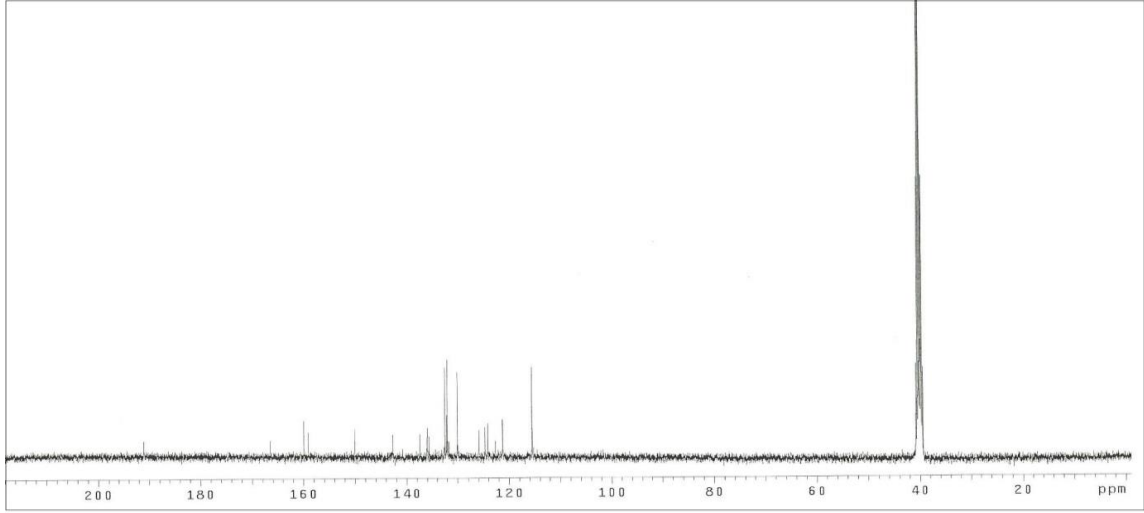
Şekil 4.225. H4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



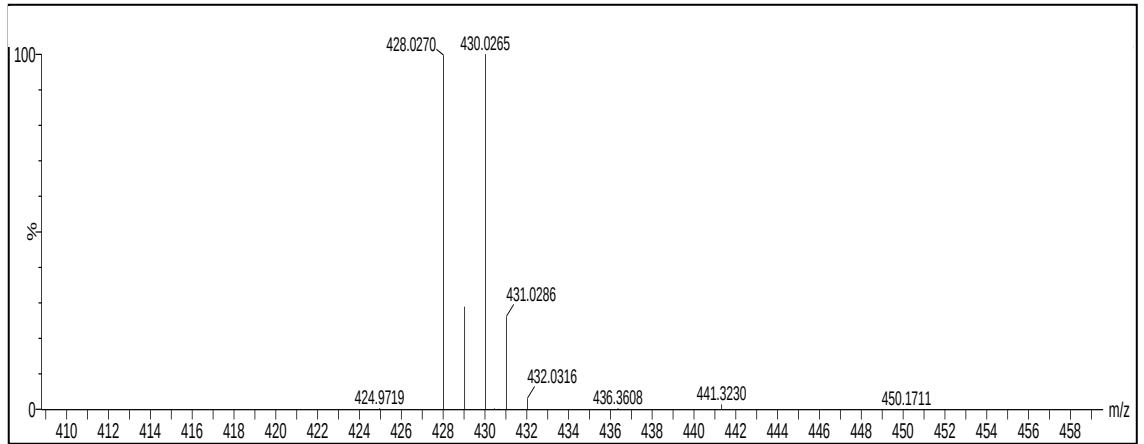
Şekil 4.226. H4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



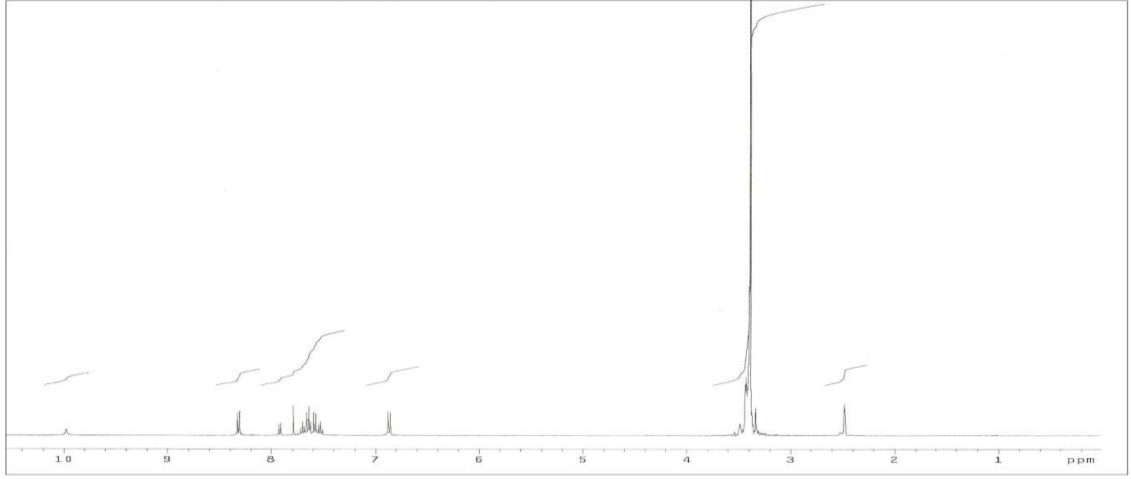
Şekil 4.227. H5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



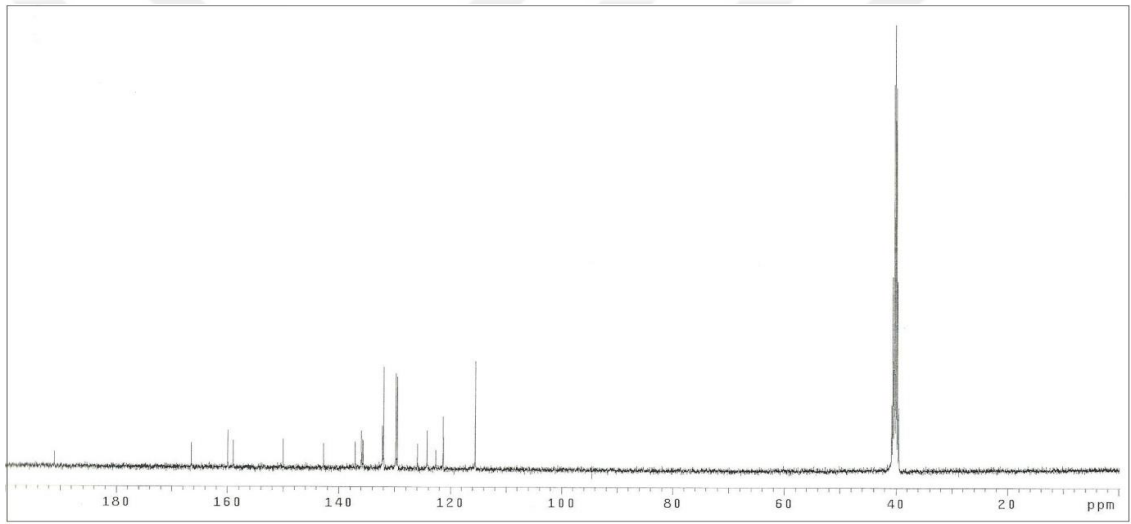
Şekil 4.228. H5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



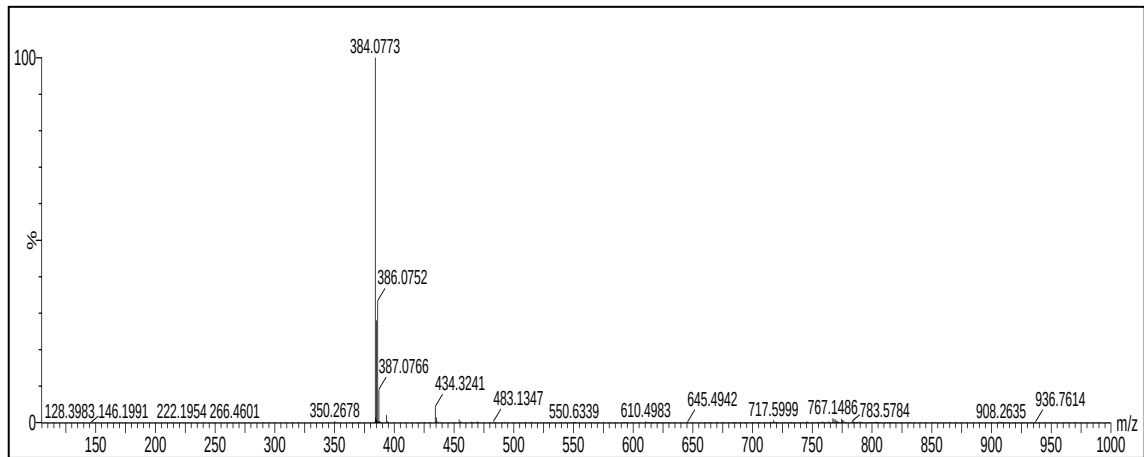
Şekil 4.229. H5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



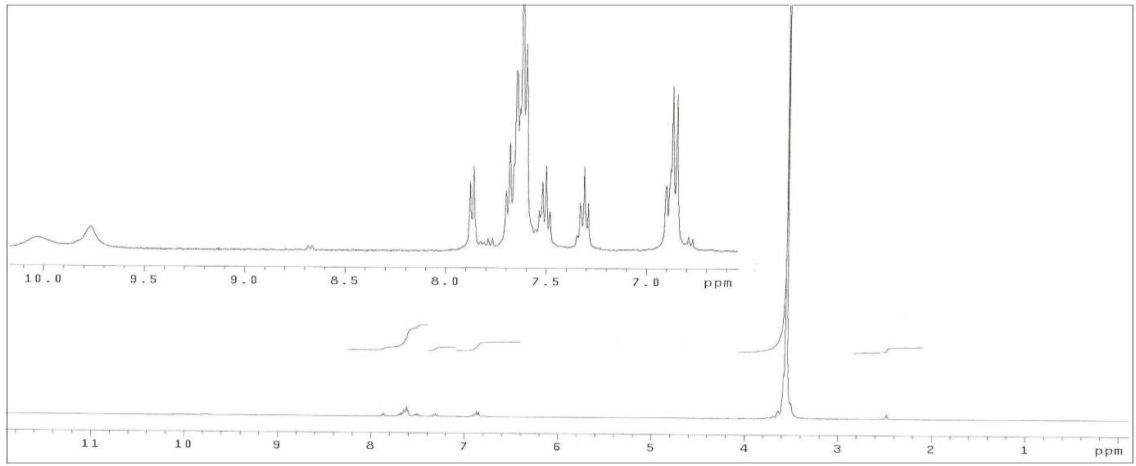
Şekil 4.230. H6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



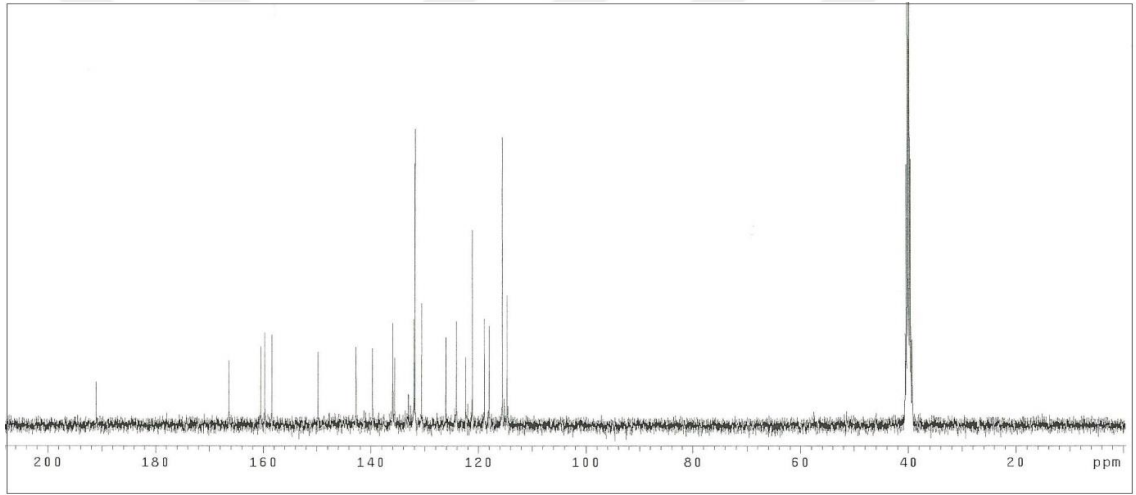
Şekil 4.231. H6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



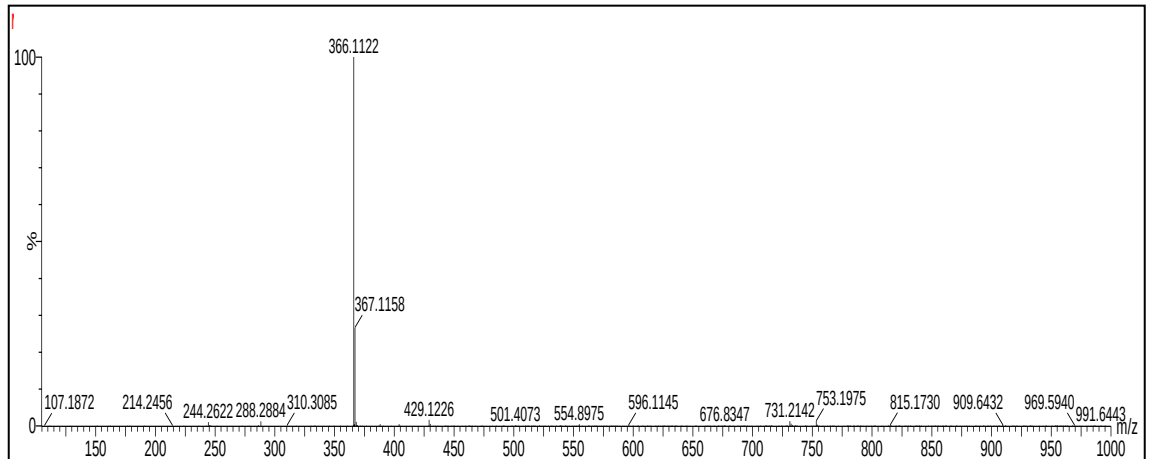
Şekil 4.232. H6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



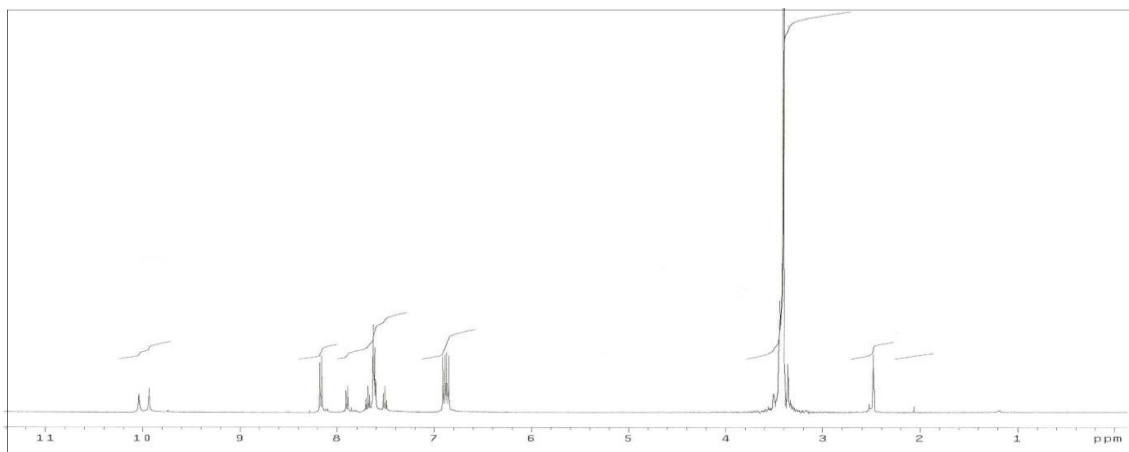
Şekil 4.233. H7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



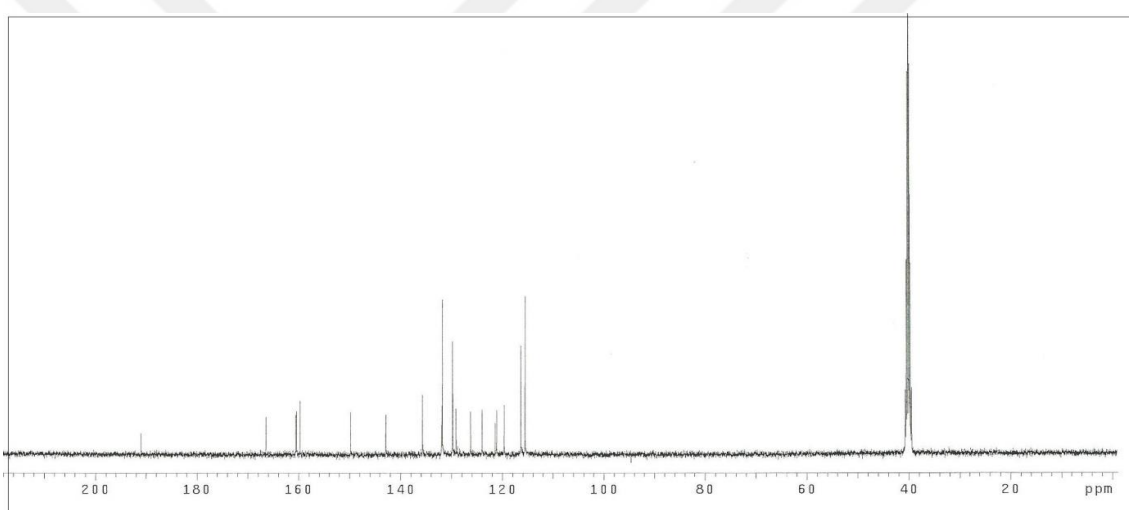
Şekil 4.234. H7 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



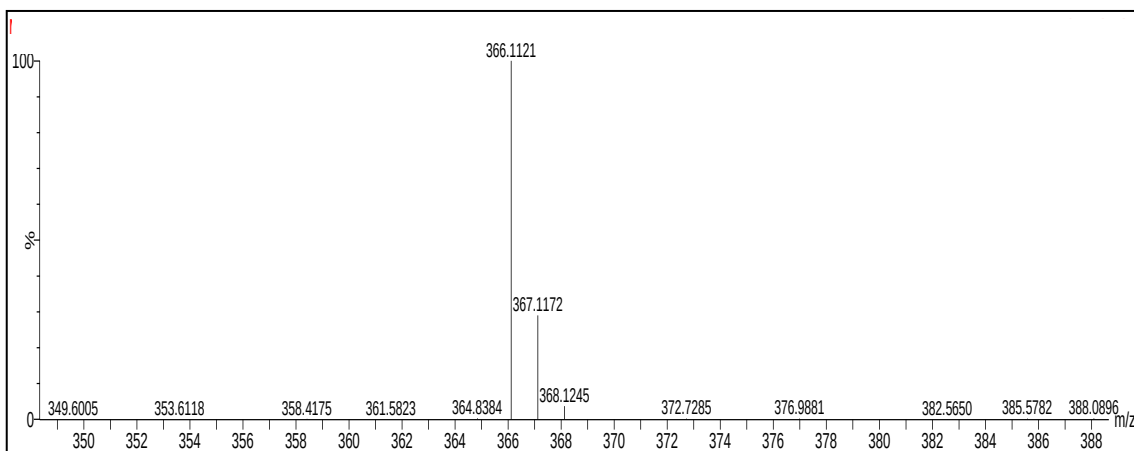
Şekil 4.235. H7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.236. H8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.237. H8 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.238. H8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.57. H1-H8 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bileşik	H (mmol)	Keton (mmol)	Amonyum Asetat (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
H1	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	298-299	6.1	C ₂₄ H ₁₆ NO ₂	350.1181	350.1172
H2	1	1	2.5	120°C	13.8	200	60	273-276	8.7	C ₂₅ H ₁₆ NO ₂	362.1181*	362.1176*
H3	1	1	2.5	120°C	13.8	200	45	282-284	19.7	C ₂₅ H ₁₈ NO ₃	380.1287	380.1272
H4	1	1	2.5	120°C	13.8	200	45	317-317	28.8	C ₂₄ H ₁₅ NO ₂ F	368.1087	368.1074
H5	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	303-305	9.7	C ₂₄ H ₁₅ NO ₂ Br	428.0286	428.0270
H6	1	1	2.5	120°C	13.8	200	45	308-310	20.1	C ₂₄ H ₁₅ NO ₂ Cl	384.0791	384.0773
H7	1	1	2.5	120°C	13.8	200	40	315-316	41.1	C ₂₄ H ₁₆ NO ₃	366.1130	366.1122
H8	1	1	2.5	120°C	13.8	200	40	336-338	16.4	C ₂₄ H ₁₆ NO ₃	366.1130	366.1122

*:[M-H]⁺

Tablo 4.58. H-H8 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, DMSO-d ₆ , δ (ppm)
H	8.52 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.91-7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, vinil-H), 6.92 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz)
H1	10.02 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.25 (dd, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1, 2.2 Hz), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.74 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.69-7.49 (m, 8H, Ar-H), 6.87 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H2	9.95 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.18 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.91 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.72 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.69-7.62 (m, 5H, Ar-H), 7.33 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.86 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 2.36 (s, 3H, 2-fenil-CH ₃ -)
H3	9.90 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.27 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.92 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.69 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.65-7.62 (m, 5H, Ar-H), 7.07 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.86 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 3.83 (s, 3H, 2-fenil-OCH ₃)
H4	9.97 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.37-8.33 (m, 2H, Ar-H), 7.92 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.76 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.73-7.50 (m, 5H, Ar-H), 7.35 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.86 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz)
H5	9.97 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.24 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.79 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.73-7.53 (m, 7H, Ar-H), 6.87 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H6	9.97 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 8.31 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.92 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.78 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.72-7.51 (m, 7H, Ar-H), 6.86 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H7	9.90 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 9.64 (s, 1H, 2-fenil 3-OH), 7.88 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.33Hz), 7.17-7.50 (m, 8H, Ar-H, indenopiridine H-3), 7.31 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7Hz), 6.90 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.86 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H8	10.03 (s, 1H, 4-fenil 4-OH), 9.93 (s, 1H, 2-fenil 4-OH), 8.16 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.89 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.70-7.49 (m, 6H, Ar-H, indenopiridin H-3), 6.91-6.85 (m, 4H, Ar-H)

Tablo 4.59. H-H8 Bileşiklerinin ¹³C NMR Verileri

Bileşik	¹³ C NMR, DMSO-d ₆ , δ (ppm)
H	190.7, 189.7, 164.1, 146.9, 142.3, 139.9, 138.3, 136.3, 136.1, 125.8, 125.3, 123.5, 123.4, 116.7
H1	191.1, 166.4, 160.4, 159.8, 149.9, 142.7, 138.2, 135.9, 135.6, 132.1, 131.9, 130.9, 129.5, 128.0, 126.0, 124.1, 122.4, 121.2, 121.1, 115.6
H2	191.1, 166.4, 160.3, 159.8, 149.8, 142.8, 140.8, 135.9, 135.6, 135.5, 132.0, 131.9, 130.2, 127.9, 126.1, 124.1, 122.2, 121.1, 120.7, 115.5, 21.7
H3	191.1, 166.5, 161.8, 160.2, 159.7, 149.8, 142.8, 135.8, 135.7, 132.0, 131.8, 130.6, 129.7, 126.2, 124.0, 121.7, 121.2, 120.0, 115.5, 114.9, 56.0
H4	191.0, 166.4, 159.8, 159.2, 149.9, 142.7, 135.9, 135.6, 132.1, 131.9, 130.5, 130.4, 125.9, 124.1, 122.3, 121.3, 121.0, 116.5, 116.3, 115.5
H5	190.9, 166.4, 159.8, 159.0, 149.9, 142.7, 137.4, 135.9, 135.6, 132.5, 132.2, 131.9, 131.6, 130.0, 125.9, 124.7, 124.2, 122.7, 121.3, 115.5
H6	190.9, 166.4, 159.9, 158.9, 149.9, 142.7, 137.0, 135.9, 135.8, 135.6, 132.2, 131.6, 131.9, 129.8, 129.5, 125.9, 124.2, 122.6, 121.3, 115.5
H7	191.1, 166.4, 160.5, 159.7, 158.4, 149.8, 142.7, 139.6, 135.9, 135.6, 133.1, 132.1, 131.8, 130.6, 126.1, 124.1, 122.4, 121.2, 118.9, 117.9, 115.6, 114.6
H8	191.1, 166.5, 160.5, 160.4, 159.7, 149.7, 142.8, 135.7, 131.9, 131.8, 129.8, 129.1, 126.3, 123.9, 121.4, 121.1, 119.6, 116.3, 115.5

Tablo 4.60. H-H8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (µM)									Non-malignan hücreler CC ₅₀ (µM)					TS		PSI _{x100}	Log P*	
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-3 (C)	SI	HSC-4 (D)	SI	E	J	HGF (F)	HPLF (G)	HPC (H)	I	I/E	F/A	J/E	
H	269	2.1	182	3.2	219	2.6	182	3.2	213±41	2.8	968	448	320	579±343		3.6	1.3	2.23
H1	8.5	0.6	2.8	1.9	9.9	0.6	3	1.8	6.1±3.7	1.2	6.6	7.1	2.8	5.5±2.4	0.9	0.8	19.7	5.36
H2	19	1.1	11	1.8	18	1.1	19	1.1	17±3.9	1.3	21	20	18	20±1.5	1.2	1.1	7.6	5.84
H3	24	1.0	11	2.3	21	1.2	15	1.7	18±5.9	1.6	25	28	22	25±3.0	1.4	1.0	9.0	5.23
H4	46	0.1	17	0.4	5.9	1.1	21	0.3	22±17	0.5	5.7	7.1	6.3	6.4±0.7	0.3	0.1	2.3	5.51
H5	13	1.5	5.2	3.6	9.1	2.1	7.9	2.4	8.8±3.2	2.4	13	21	23	19±5.3	2.2	1.0	27.3	6.18
H6	13	1.8	8.1	2.8	7.7	2.9	8.4	2.7	9.3±2.5	2.6	22	38	8.5	23±15	2.5	1.7	28.0	5.91
H7	19	1.3	7.5	3.2	8	3.0	7.9	3.0	11±5.6	2.6	9.7	32	30	24±12	2.2	9.5	23.6	4.97
H8	24	1.5	9.1	4.0	12	3.0	9.6	3.8	14±7.0	3.1	25	52	32	36±14	2.6	1.0	22.1	4.97
Ortalama	43.39	1.22	28.19	2.58	34.51	1.96	30.42	2.22	35.47	2.01	121.78	72.58	51.4	81.99	1.66	2.2	15.7	-
Melfalan	22.6	6.5	8.5	17.3	5.6	26.2	11.9	12.3	12.2±7.4	15.6	140.0	179.0	123.0	147.0±29.0	12.0	6.2	127.7	-
5-FU	29	>34.5	13	>77.0	16	>62.5	13	>77.0	18±7.6	62.8	>1000	>1000	>1000	>1000	>55.6	>34.5	348.8	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (μm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (E) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanseri olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (I) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (E) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (F) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

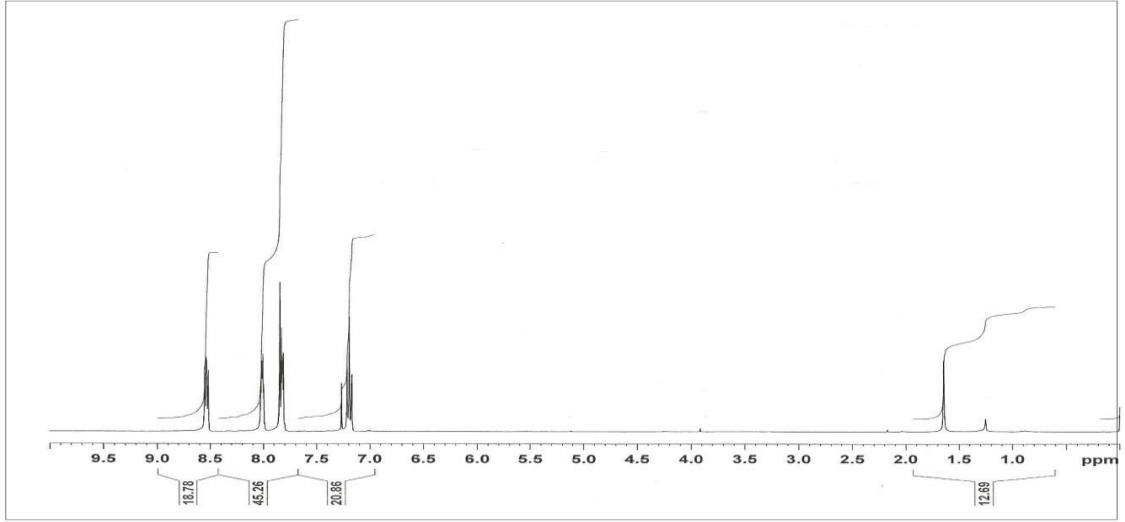
*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Florourasil

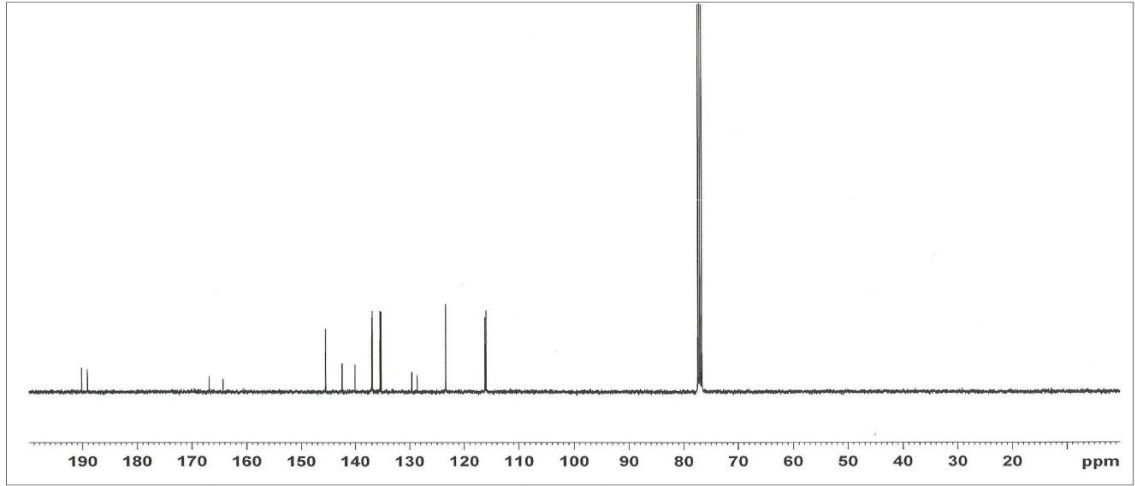
Tablo 4.61. H Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
H	8.7721	0.9738	10.661	0.9277	76.992	0.9845	4.7987±1.282	10.533±3.197	29.372±5.980
H1	6.1875	0.9688	6.7281	0.9450	28.875	0.9965	6.8316±2.022	3.5280±1.135	16.384±1.977
H2	7.0020	0.9292	7.1443	0.9792	22.354	0.9942	4.6577±1.022	6.7563±1.535	14.965±2.602
H3	5.8728	0.9495	7.4516	0.9455	11.360	0.9719	7.2645±3.140	5.6070±1.671	3.6447±0.890
H4	6.8613	0.9646	7.3723	0.9626	32.843	0.9970	8.4757±2.554	7.9153±2.016	20.460±1.803
H5	5.9230	0.9689	5.9741	0.9705	12.157	0.9809	5.1777±1.463	3.8242±0.874	9.264±1.533
H6	6.1327	0.9791	6.7281	0.9725	26.653	0.9898	5.0125±1.258	7.2065±1.740	25.137±1.946
H7	5.4140	0.9103	6.8613	0.9832	27.610	0.9638	7.5103±3.442	3.5061±0.911	30.934±6.540
H8	7.3723	0.9399	7.6153	0.9880	31.330	0.9887	6.6933±1.386	6.1730±1.155	17.636±4.055
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

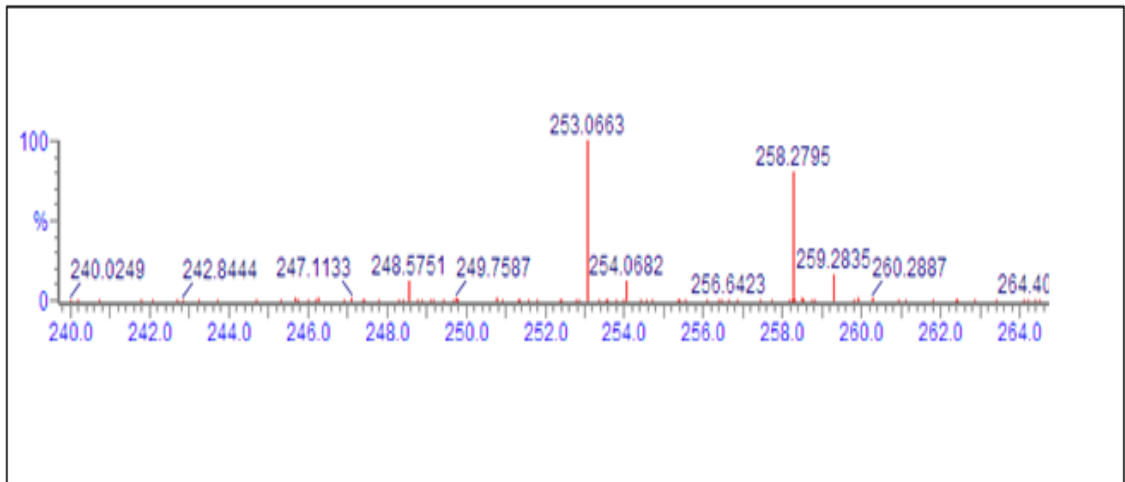
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



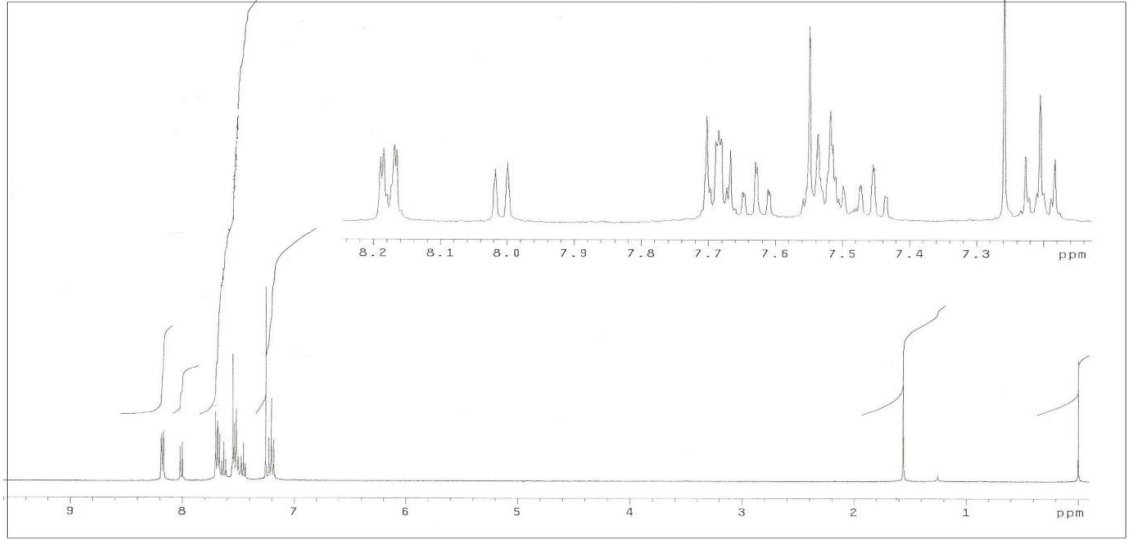
Şekil 4.239. I Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



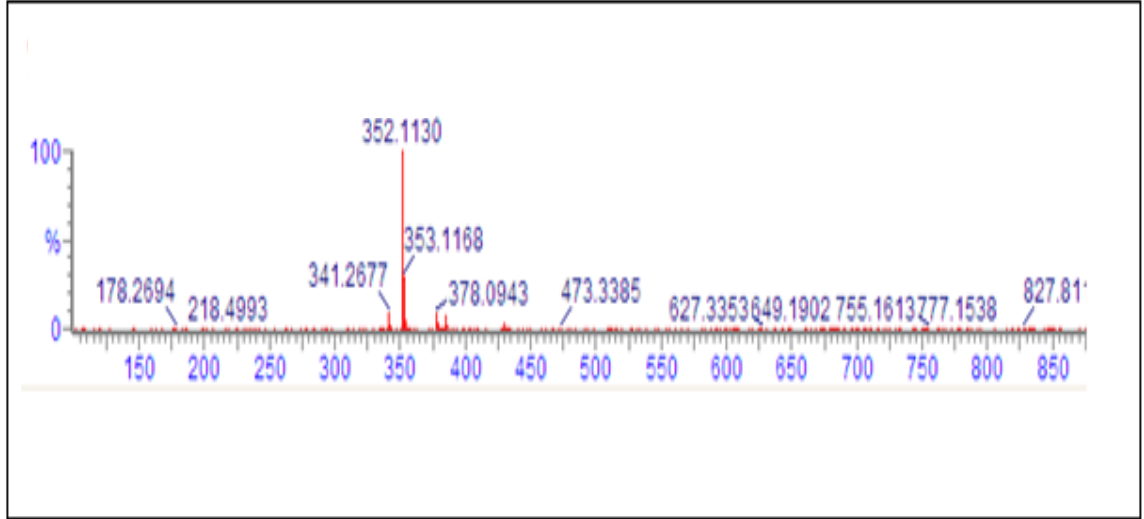
Şekil 4.240. I Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



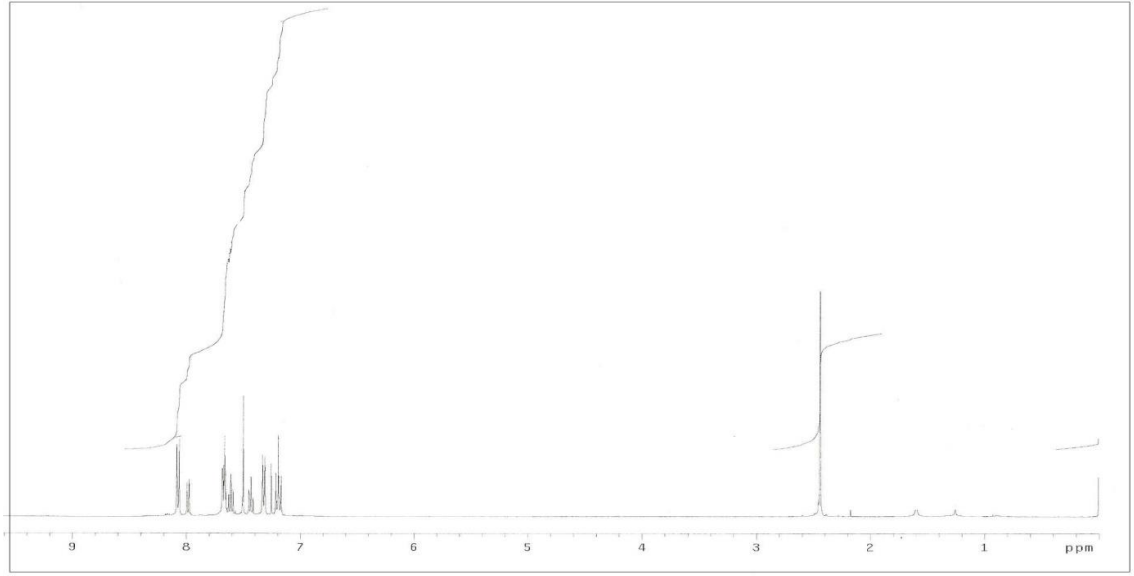
Şekil 4.241. I Bileşiğinin Kütle Spektrumu



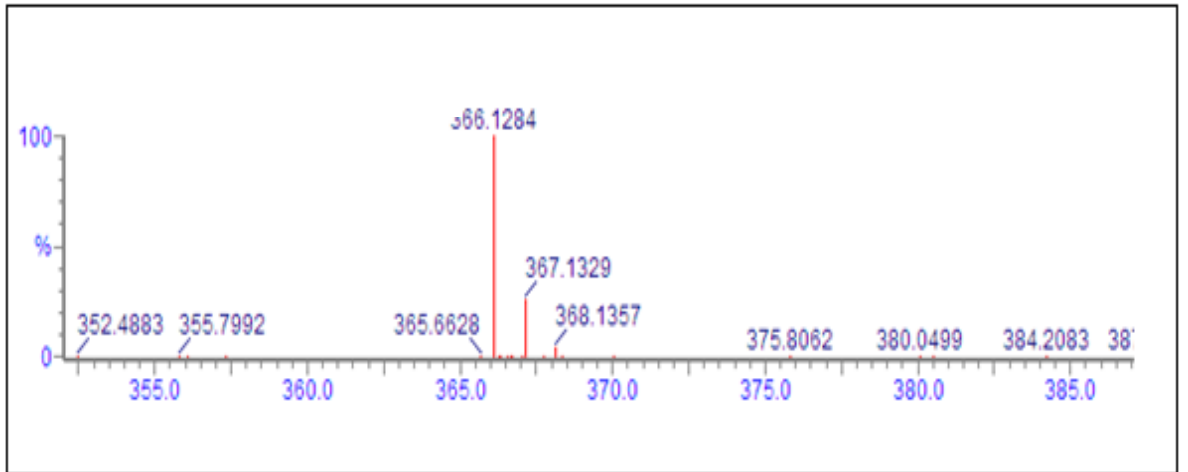
Şekil 4.242. I1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



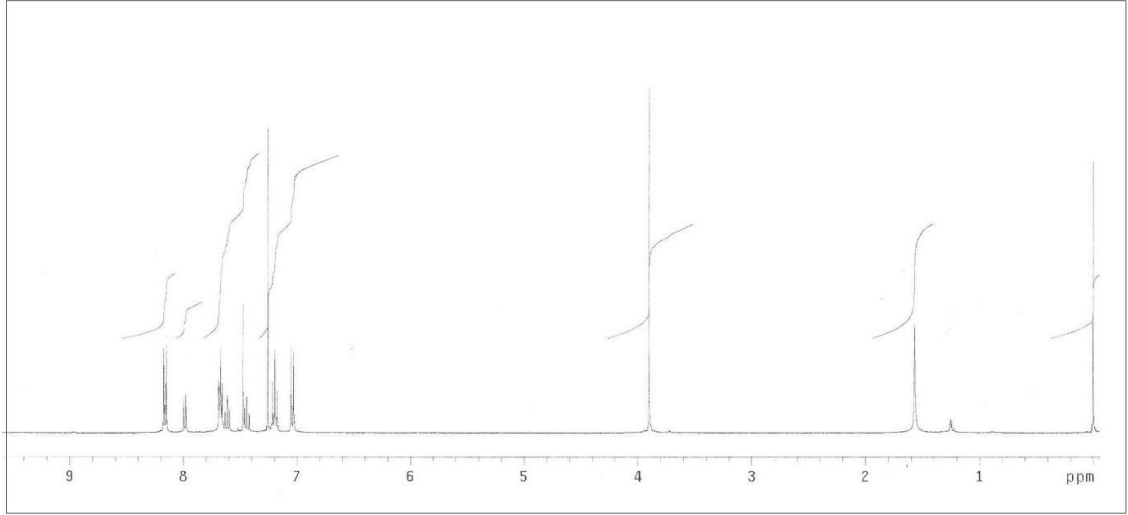
Şekil 4.243. I1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



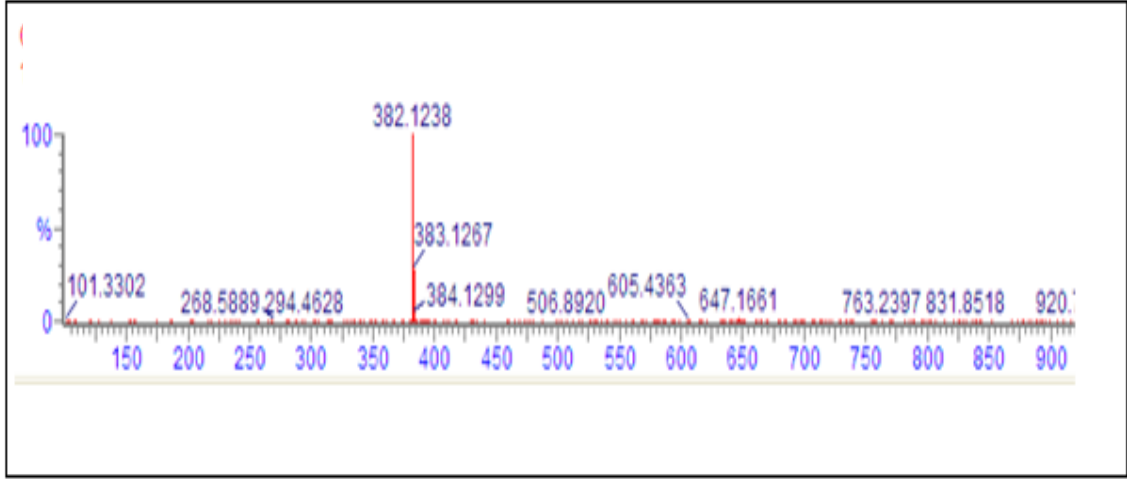
Şekil 4.244. I2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



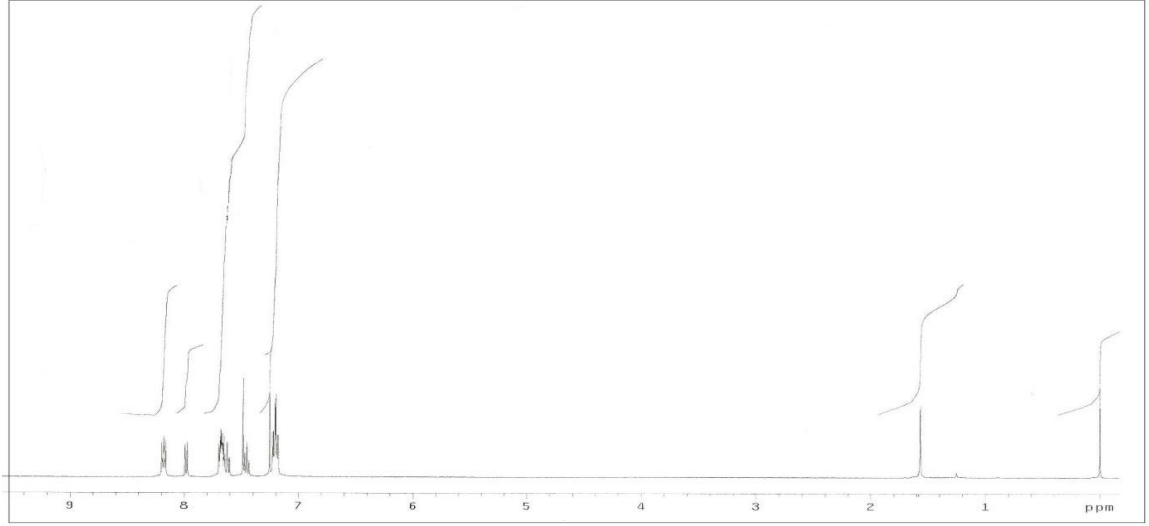
Şekil 4.245. I2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



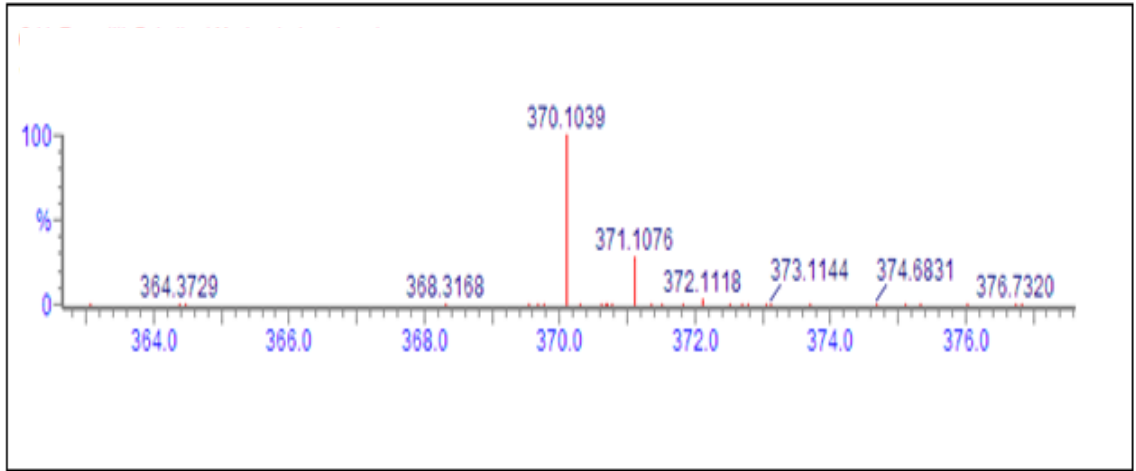
Şekil 4.246. I3 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



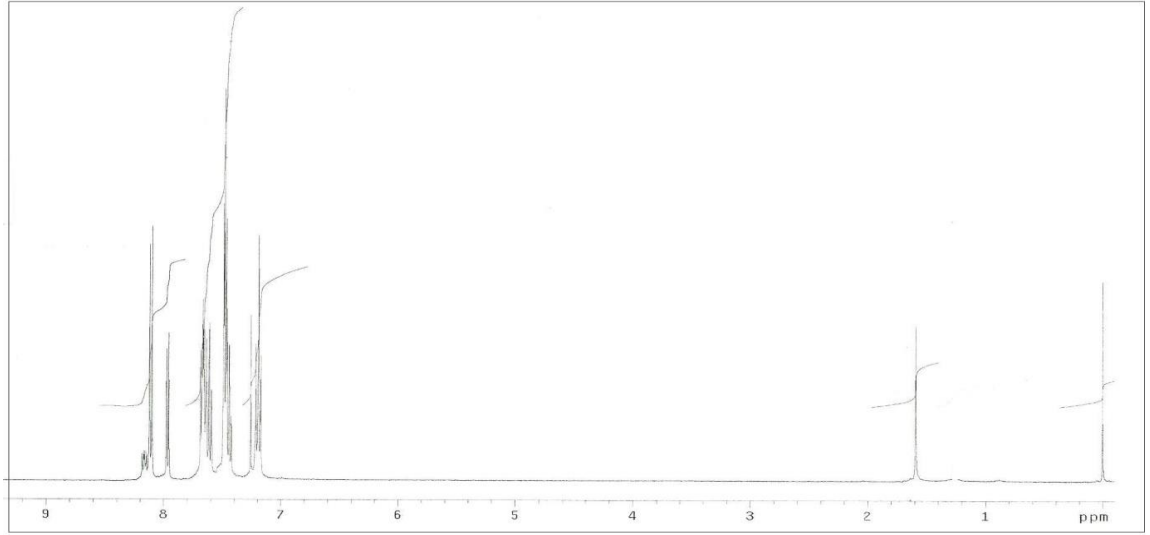
Şekil 4.247. I3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



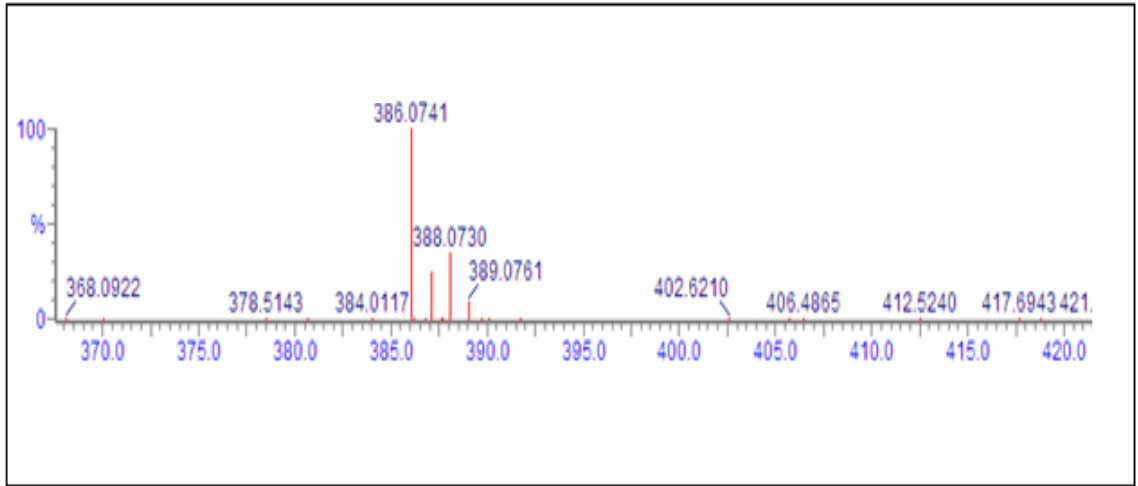
Şekil 4.248. I4 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



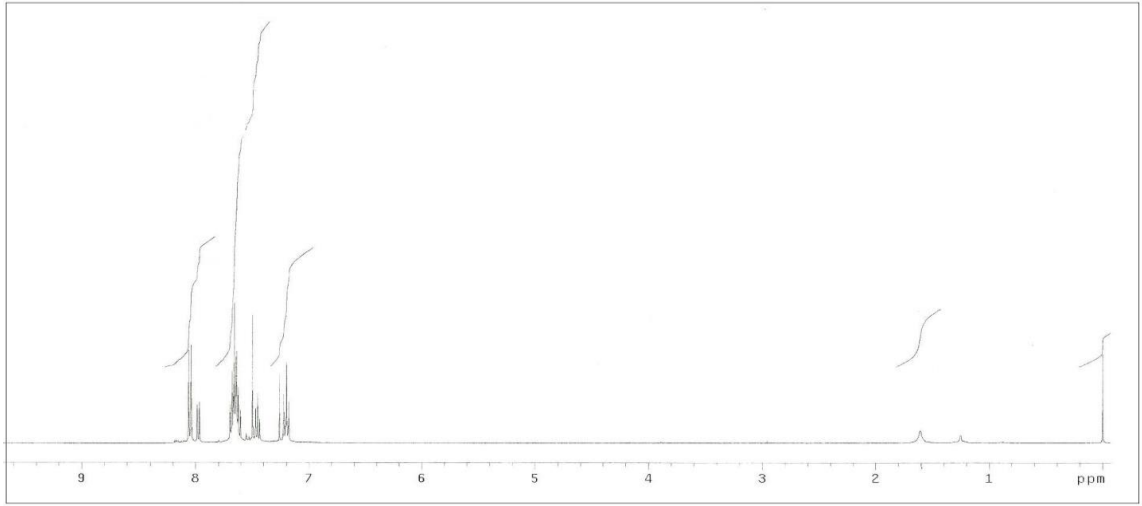
Şekil 4.249. I4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



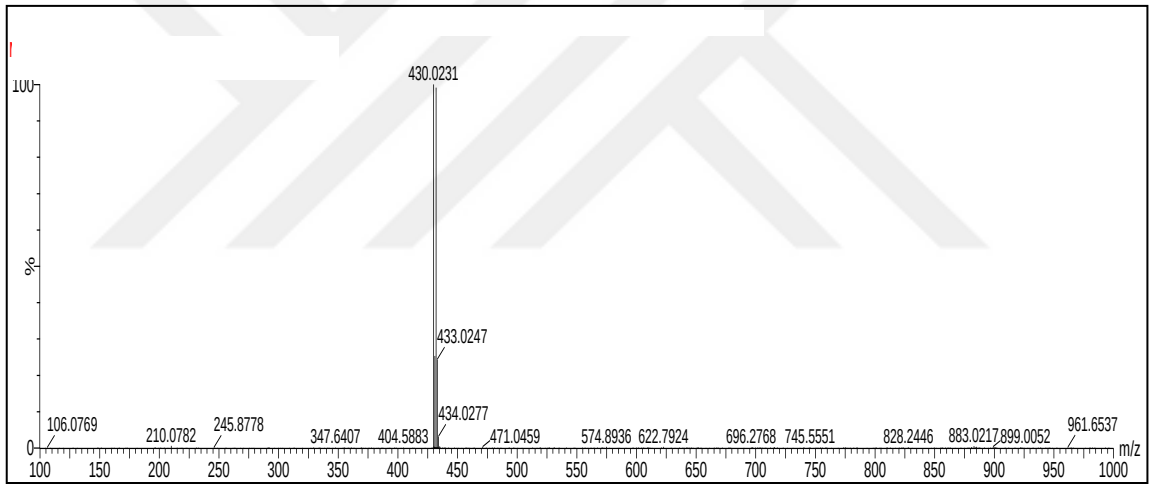
Şekil 4.250. I5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



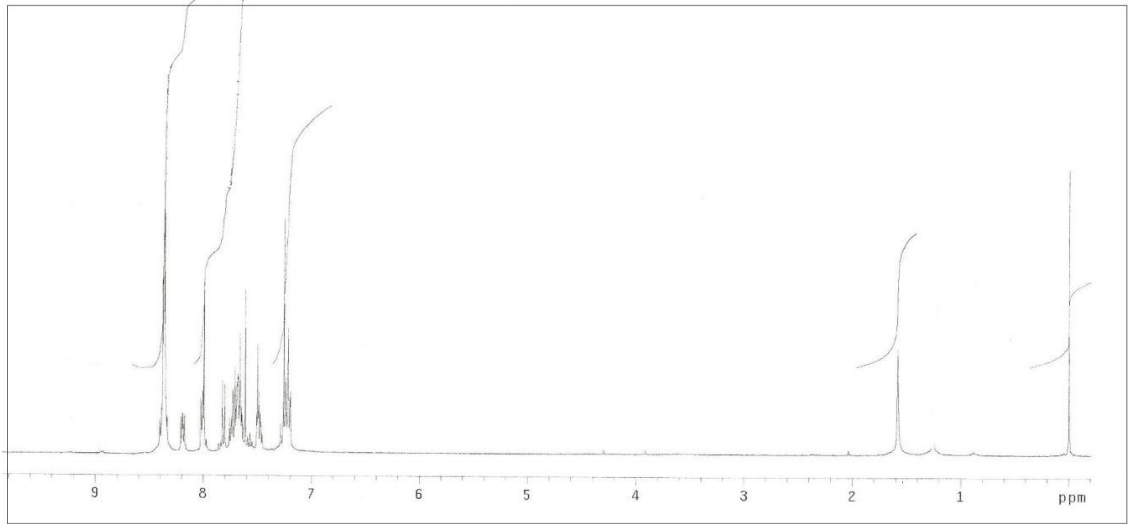
Şekil 4.251. I5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



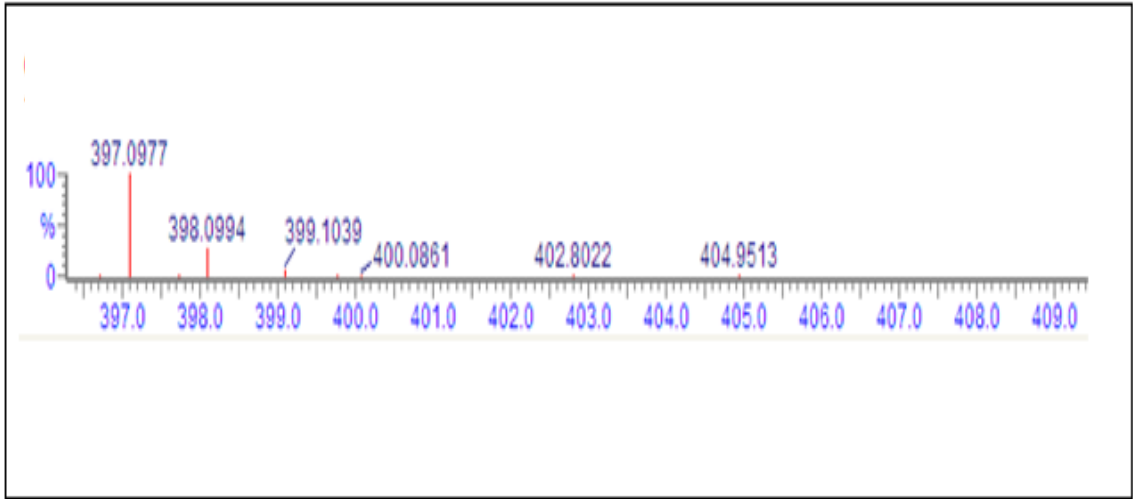
Şekil 4.252. I6 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



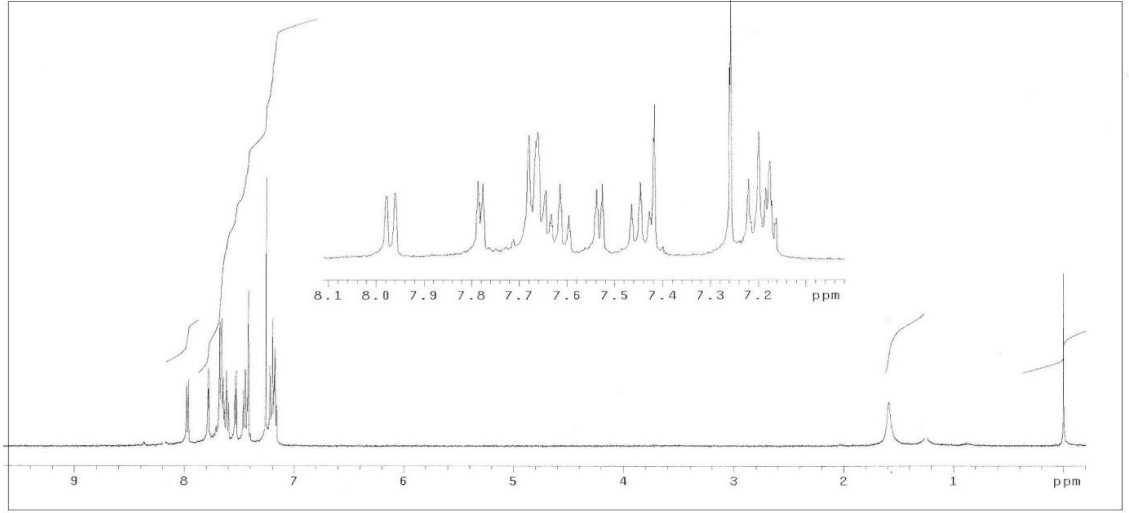
Şekil 4.253. I6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



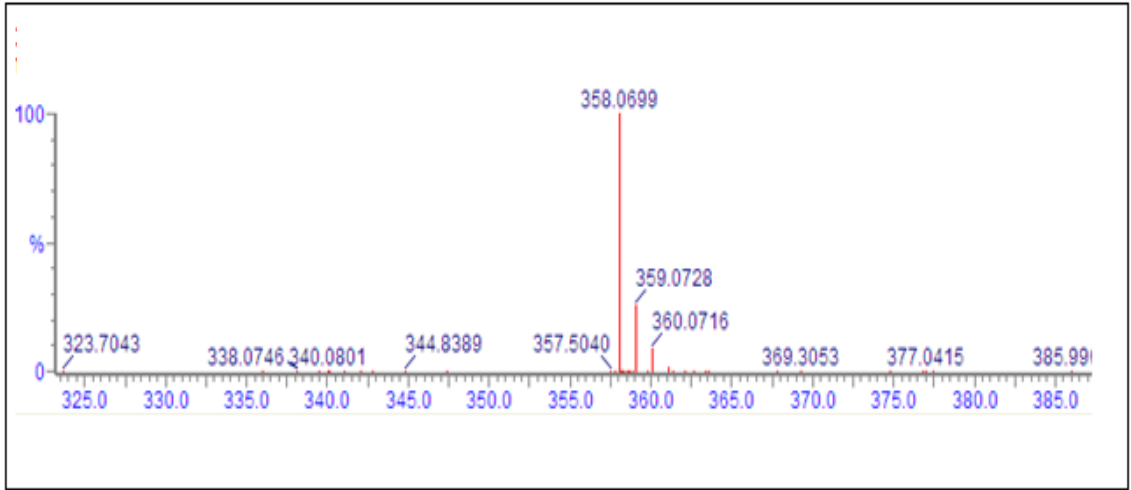
Şekil 4.254. I7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.255. I7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.256. 18 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.257. 18 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.62. I1-I8 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bileşik	I (mmol)	Keton (mmol)	Amonyum Asetat (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
I1	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	236-238	51.3	C ₂₄ H ₁₅ NOF	352.1138	352.1130
I2	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	181-183	6.3	C ₂₅ H ₁₇ NOF	366.1294	366.1284
I3	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	165-167	16.0	C ₂₅ H ₁₇ NO ₂ F	382.1243	382.1238
I4	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	254-256	18.6	C ₂₄ H ₁₄ NOF ₂	370.1043	370.1039
I5	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	225-227	40.0	C ₂₄ H ₁₄ NOFCl	386.0748	386.0741
I6	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	229-230	7.1	C ₂₄ H ₁₄ NOFBr	430.0235	430.0231
I7	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	293-295	12.8	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ F	397.0988	397.0977
I8	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	230-232	3.0	C ₂₂ H ₁₃ NOFS	358.0702	358.0699

Tablo 4.63. I1-I8 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
I	8.53 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.6 Hz), 8.00-8.03 (m, 2H, Ar-H), 7.81-7.84 (m, 3H, Ar-H, vinyl-H), 7.19 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.6 Hz)
I1	8.17 (dd, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.70-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.55 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.53-7.43 (m, 4H, Ar-H), 6.87 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz)
I2	8.07 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.68-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.32 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.19 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.6 Hz), 2.44 (s, 3H, 2-fenil-CH ₃)
I3	8.16 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.69-7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.47 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.19 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.04 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 3.89 (s, 3H, 2-fenil-OCH ₃)
I4	8.17 (dd, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8, 5.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.69-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.45 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.23-7.17 (m, 4H, Ar-H)
I5	8.11 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.96 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.68-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.49-7.42 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.21-7.17 (m, 2H, Ar-H)
I6	8.04 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.97 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.69-7.60 (m, 6H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.47-7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.6 Hz)
I7	8.40-8.33 (m, 3H, Ar-H), 8.20-8.17 (m, 1H, Ar-H), 8.02-7.97 (m, 1H, Ar-H), 7.81 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.76-7.57 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.51-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.28-7.19 (m, 2H, Ar-H)
I8	7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 4.0 Hz), 7.67-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.53 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 4.7 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.16 (m, 3H, Ar-H)

Tablo 4.64. I1-I8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (µM)								Non-malignan hücreler CC ₅₀ (µM) TS					PSIx100	Log P*	
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-4 (C)	SI	D	J	HGF (E)	HPLF (F)	G	(G/D)	(E/A)	J/D	
I	23	1.8	15	2.8	26	1.6	21	2.1	43	41	42	2.0	1.9	10.0	2.78
I1	>1000	<0.8	994	0.8	>1000	<0.8	>998	<0.8	861	820	841	<0.8	<0.9	<0.08	5.9
I2	7.2	4.0	15	1.9	194	0.1	72	2.0	26	31	29	0.4	3.6	2.8	6.39
I3	6.5	1.2	11	0.7	<3.9	>1.9	7.1	>1.3	9	6.3	7.7	1.1	1.4	>18.3	5.78
I4	4.3	1.1	13	0.4	<3.9	>1.2	7.1	>0.9	4.6	4,9	4.8	0.7	1.1	>12.7	6.06
I5*	7.5	16.8	17	7.4	7.2	17.5	11	13.9	125	127	126	11.5	16.7	126.4	6.46
I6	7.1	3.5	7.8	3.2	146	0.2	54	2.3	36	14	25	0.5	5.1	4.3	6.73
I7	<3.9	>3.1	<3.9	>3.1	56	0.2	<21	>2.1	21	<3.9	12	<0.6	>5.4	>10.0	4.31
I8	10	4.8	12	4.0	7.8	6.2	9.9	5.0	49	47	48	4.8	4.9	50.5	5.89
Ortalama	118.83	4.12	120.97	2.7	160.53	3.3	133.46	3.38	130.51	116.98	126.17	2.49	4.56	26.1	-
Melfalan	22.6	7.1	8.5	18.8	11.9	13.4	14.3	13.1	140.0	179.0	159.5	11.1	6.2	91.6	-
5-FU	29	>34.5	13	>77.0	13	>77.0	18.3	>62.8	>1000	>1000	>1000	>54.6	>34.5	>343.2	-

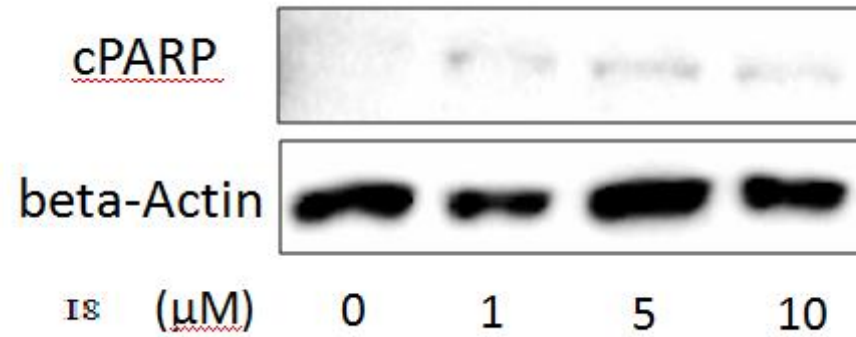
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (µm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (D) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (G) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (D) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (E) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksitenine (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

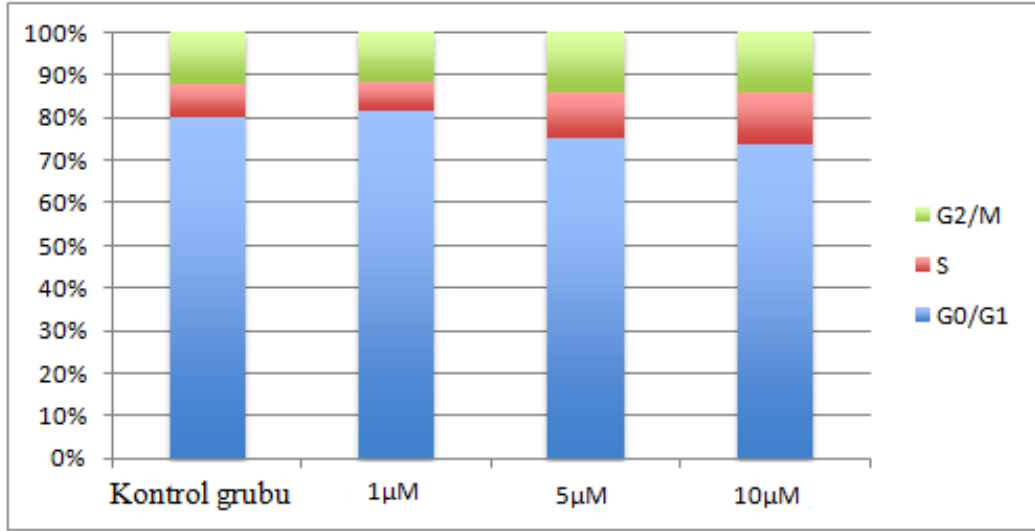
5-FU: 5-Flourourasil

Tablo 4.65. I8 Bileşiminin Artan Konsantrasyonlarının Hücre Siklusu Üzerine Etkisi

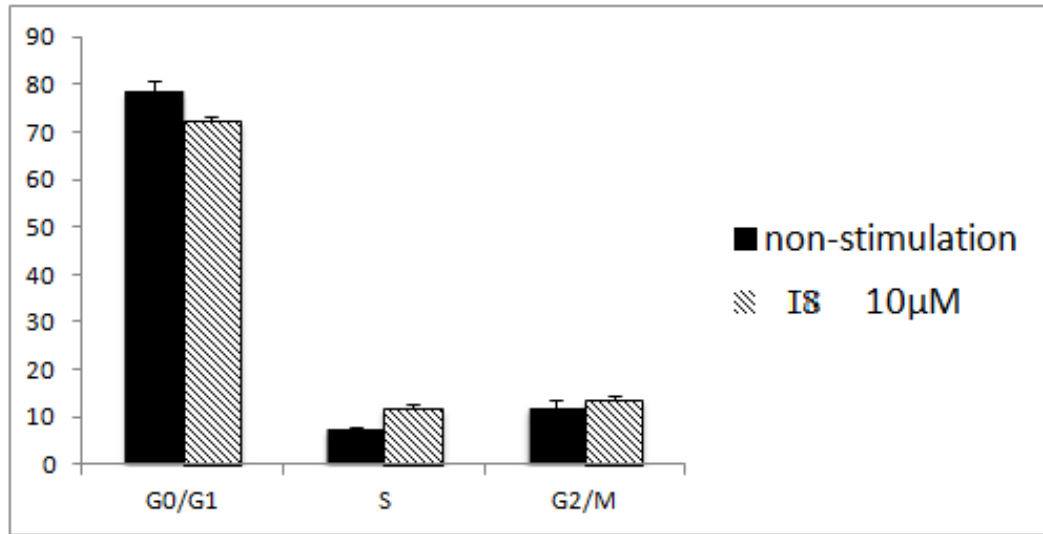
	Kontrol Grubu	1 μ M	5 μ M	10 μ M
G0/G1	78.39 $\pm$ 2.25	81.28 $\pm$ 4.85	73.64 $\pm$ 0.68	72.2 $\pm$ 1.28
S	7.56 $\pm$ 0.21	6.69 $\pm$ 0.40	10.78 $\pm$ 0.50	1.,88 $\pm$ 0.88
G2/M	11.95 $\pm$ 1.59	11.38 $\pm$ 4.48	13.56 $\pm$ 0.84	13.71 $\pm$ 0.89



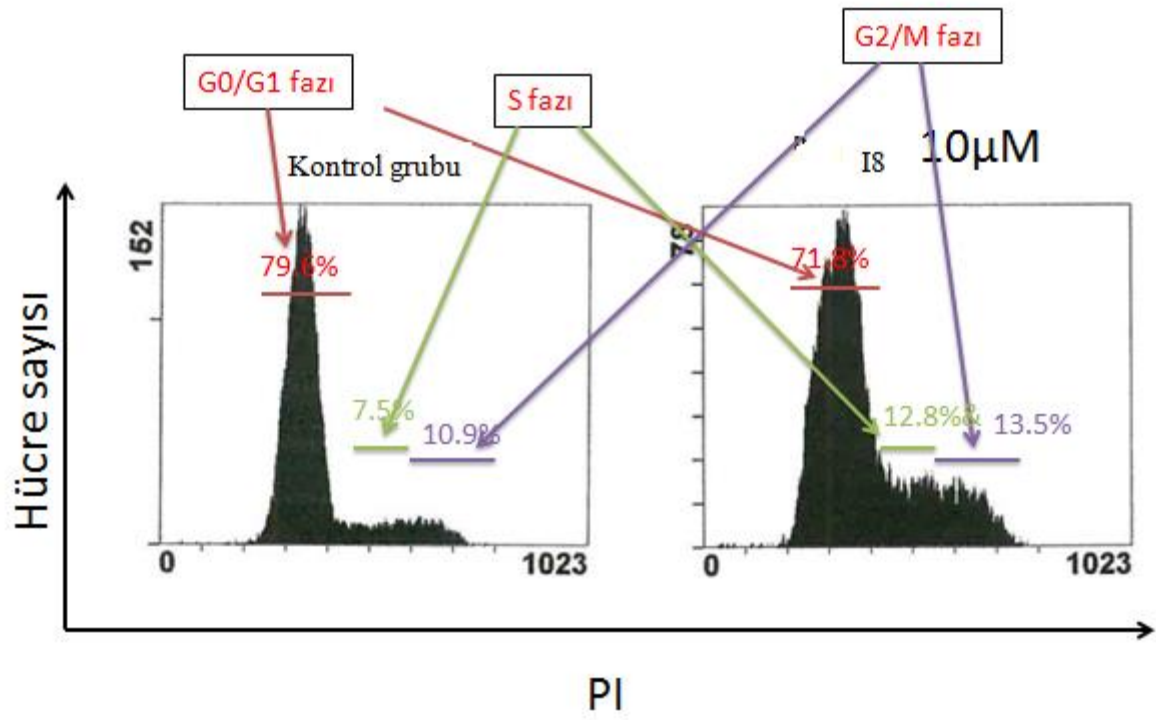
Şekil 4.258. I8 Bileşiminin Artan Konsantrasyonlarının Western-blotta cPARP ve beta-Actin Protein Ekspresyonu Üzerine Etkisi



Şekil 4.259. I8 Bileşiğinin Artan Konsantrasyonlarda Hücre Siklusua Etkisinin Dağılımı



Şekil 4.260. I8 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılımı

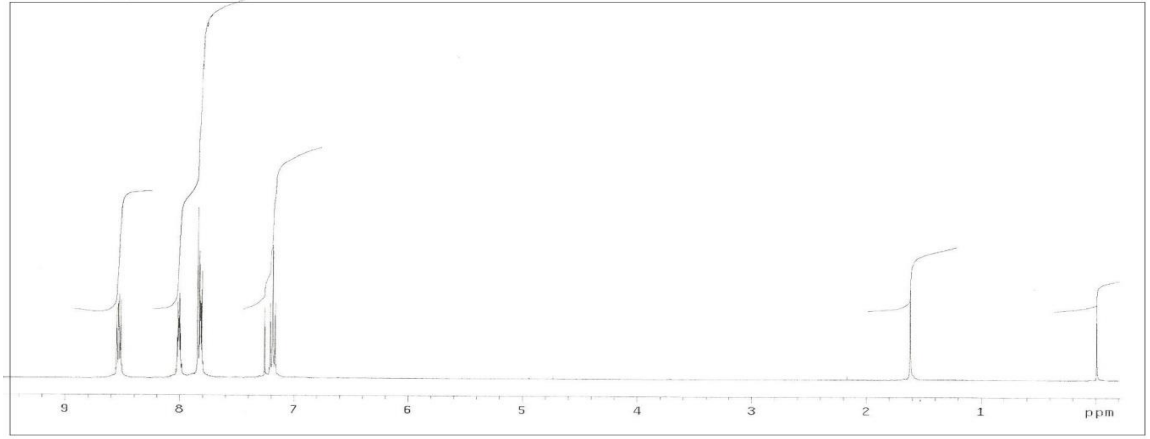


Şekil 4.261. I8 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılım Yüzdesi

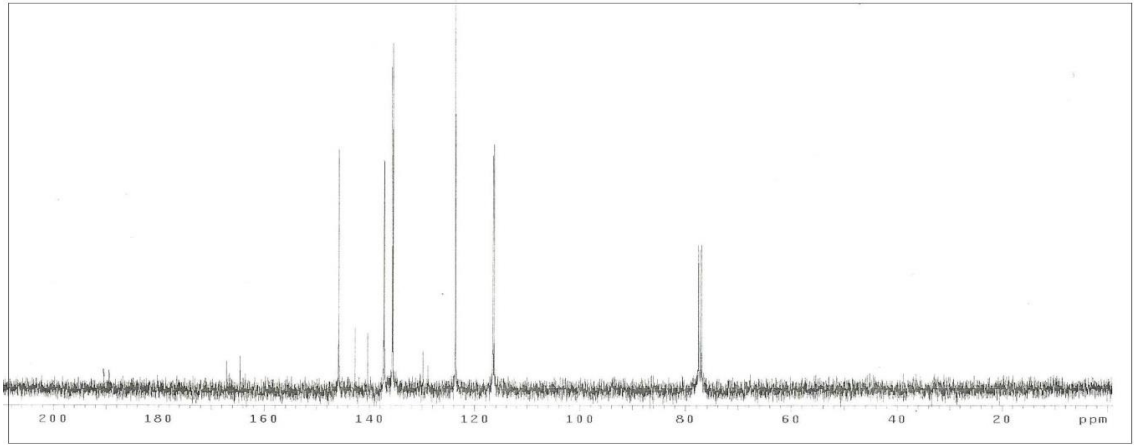
Tablo 4.66. I Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
I	5.9230	0.9901	9.7605	0.9828	43.312	0.9605	6.8836±1.544	5.7220±1.274	23.902±4.768
I1	6.3002	0.9792	8.0478	0.9626	23.101	0.9908	6.4160±1.426	8.7933±2.234	11.853±0.866
I2	5.2886	0.9614	8.5555	0.9683	40.764	0.9730	7.0961±1.933	6.9191±1.612	13.315±2.882
I3	5.4140	0.9735	7.5326	0.9564	36.473	0.9885	4.9980±1.240	5.0806±1.060	15.347±2.321
I4	6.6634	0.9708	8.9828	0.9345	28.776	0.9707	4.6301±1.274	3.6088±1.174	37.908±5.803
I5	6.0021	0.9811	6.9922	0.9715	21.588	0.9777	5.5427±1.262	5.2725±1.133	10.836±1.681
I6	4.8802	0.9777	5.4140	0.9817	43.312	0.9752	3.5252±0.604	5.0237±0.883	33.213±3.894
I7	5.3674	0.9807	7.2112	0.9718	57.751	0.9719	4.5260±1.274	6.8165±1.450	66.096±18.47
I8	5.1716	0.9955	8.4306	0.9608	46.202	0.9797	3.8099±1.141	9.5780±2.732	29.553±8.265
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

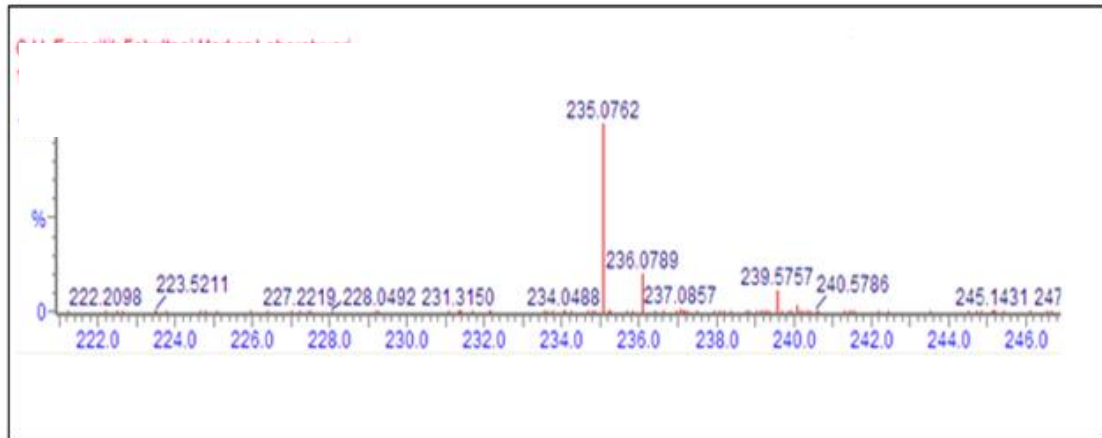
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



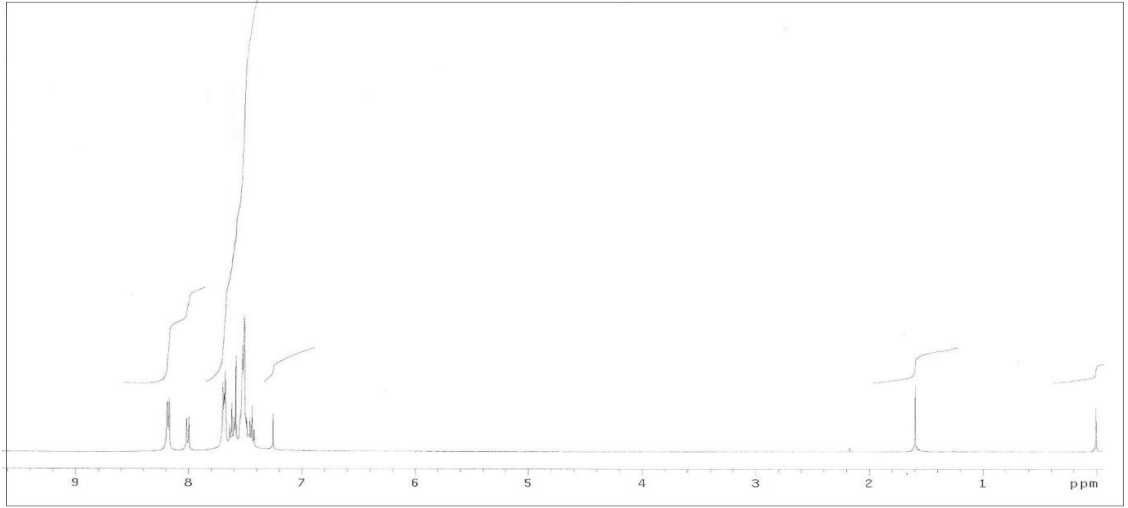
Şekil 4.262. J Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



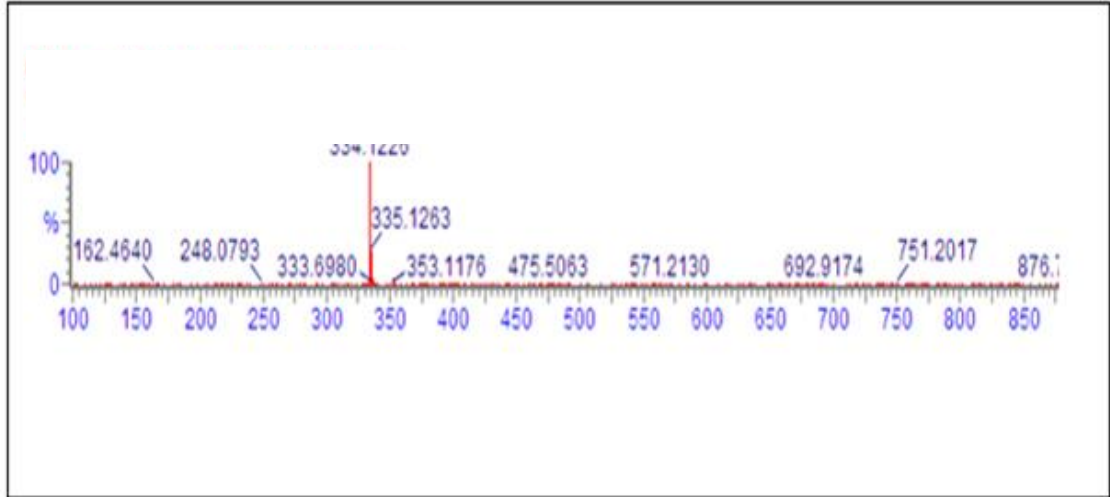
Şekil 4.263. J Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



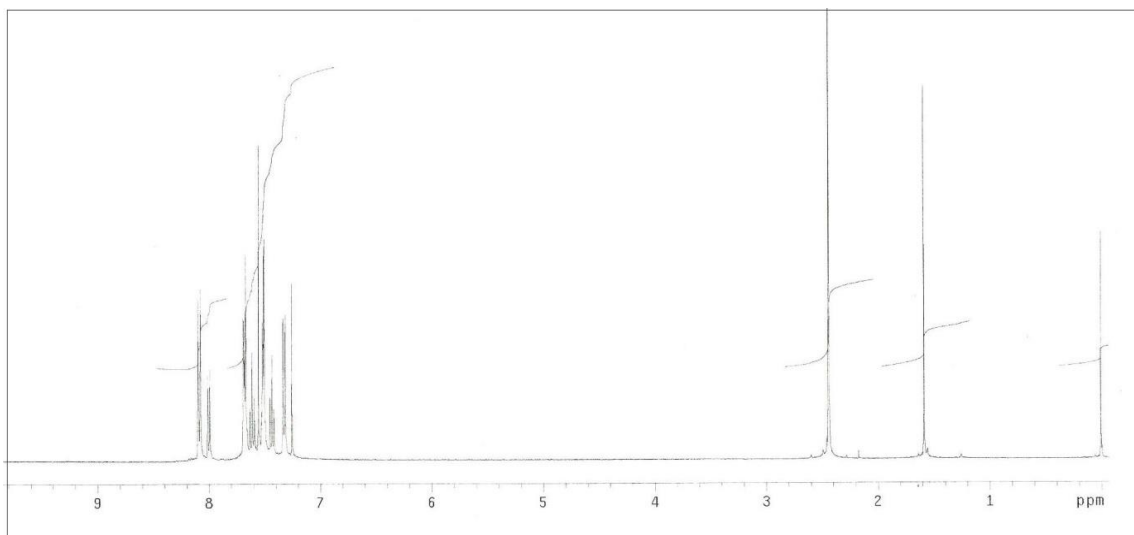
Şekil 4.264. J Bileşiğinin Kütle Spektrumu



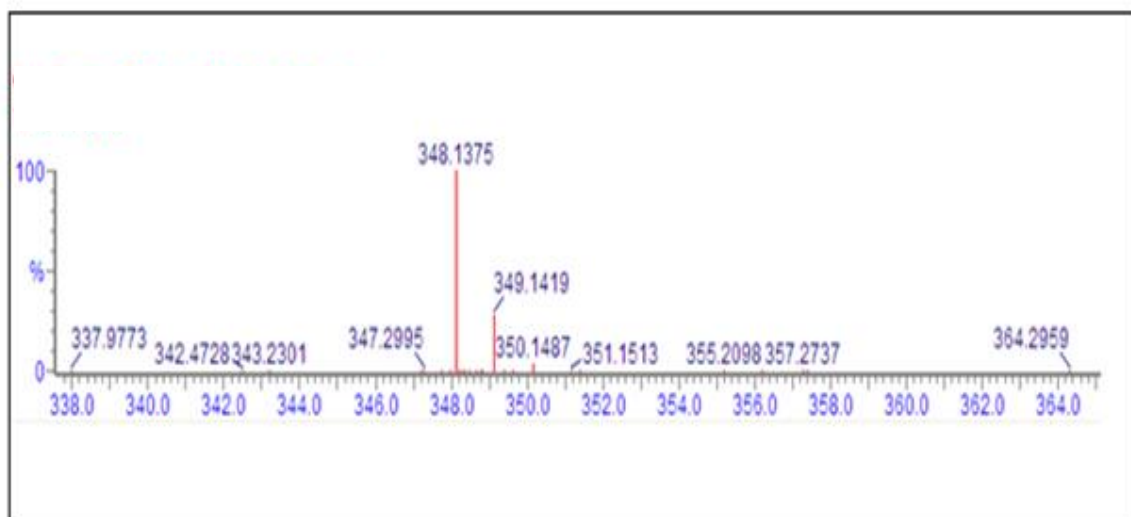
Şekil 4.265. J1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



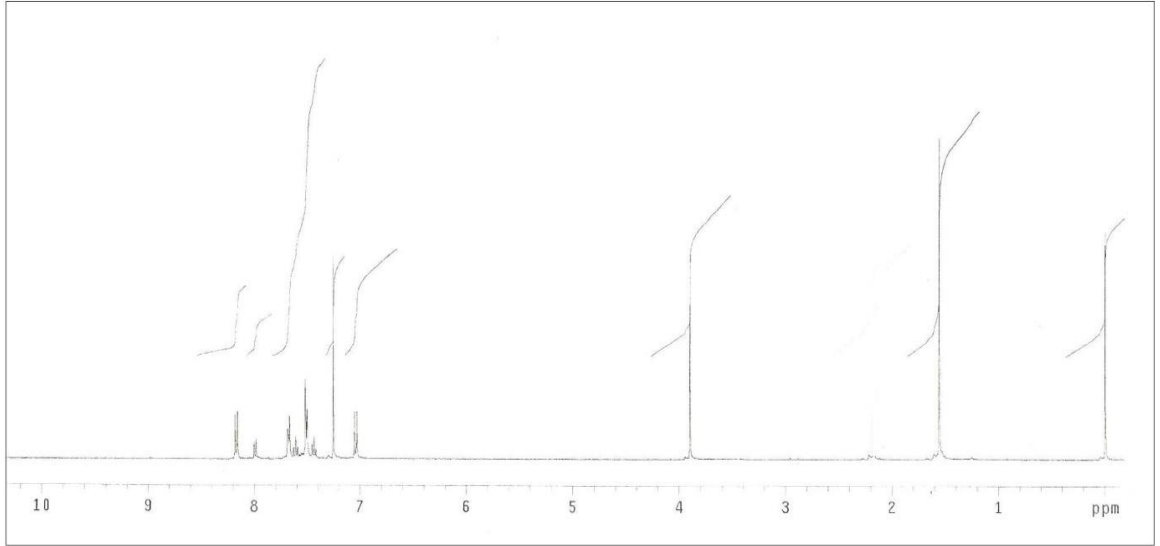
Şekil 4.266. J1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



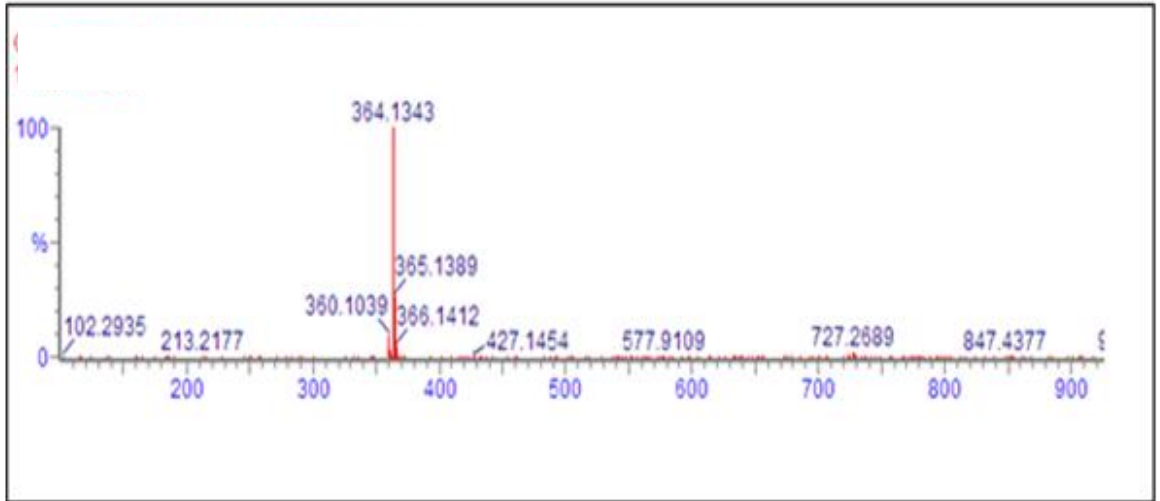
Şekil 4.267. J2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



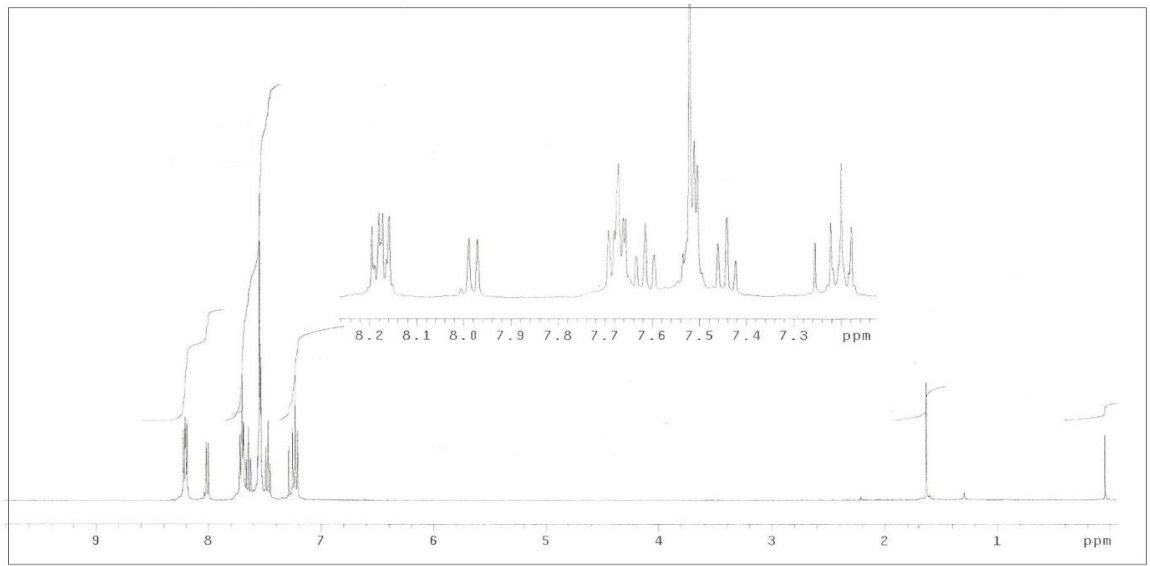
Şekil 4.268. J2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



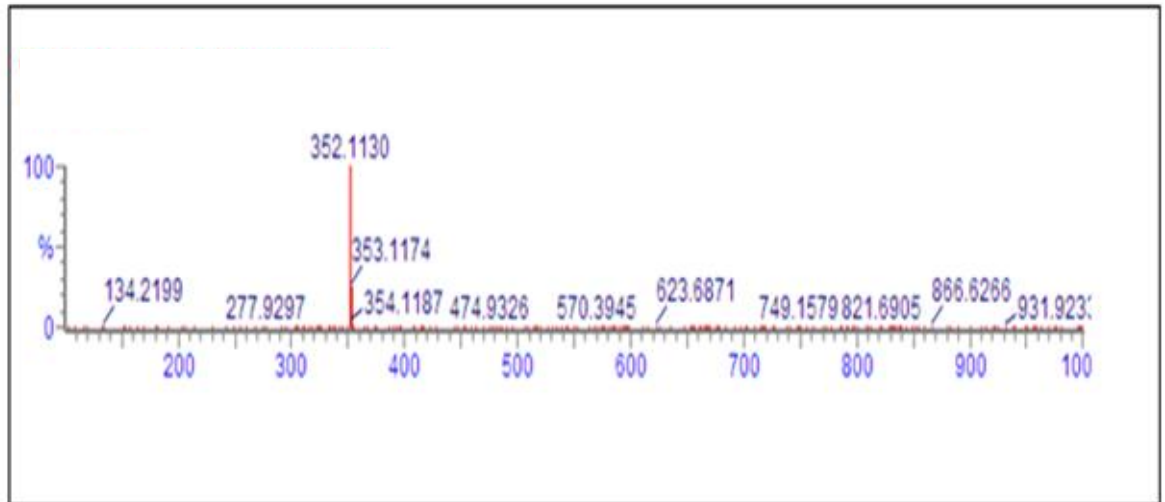
Şekil 4.269. J3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



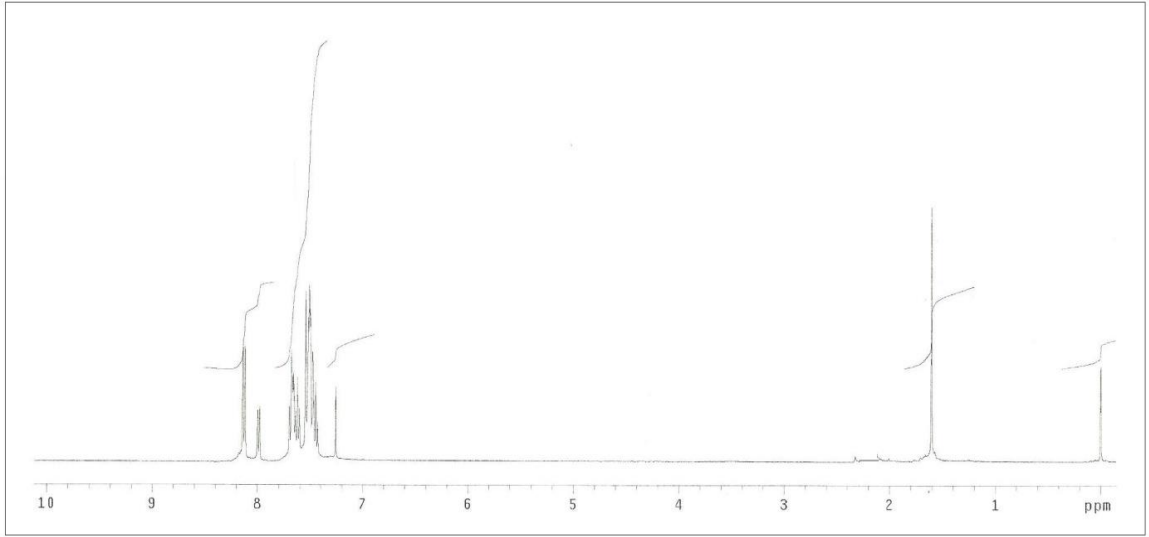
Şekil 4.270. J3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



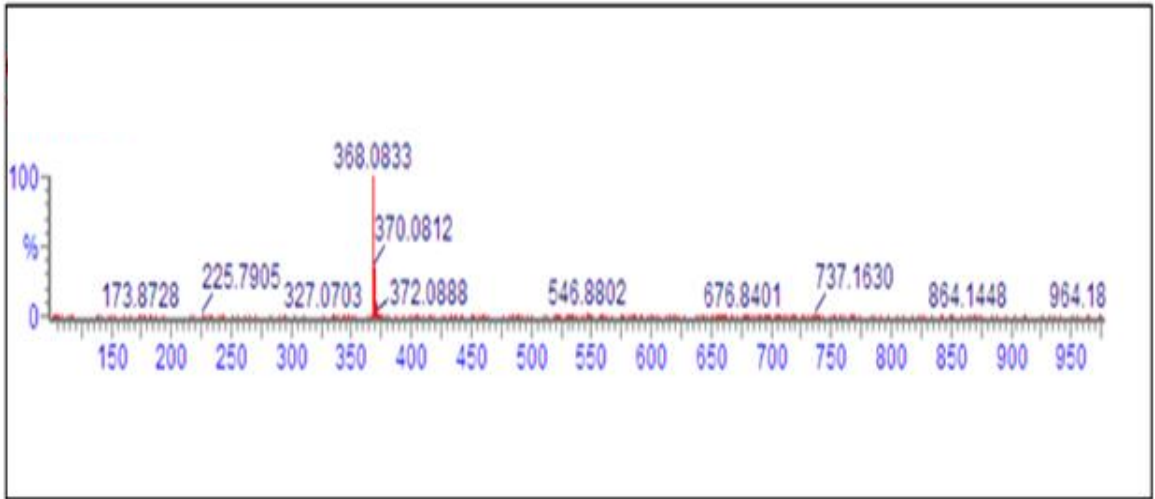
Şekil 4.271. J4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



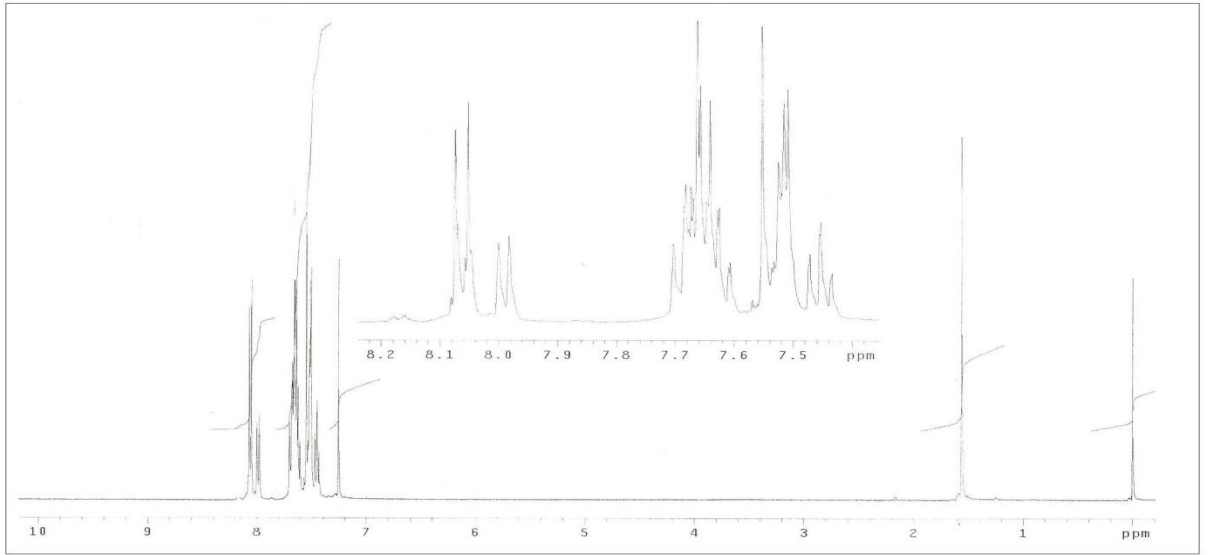
Şekil 4.272. J4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



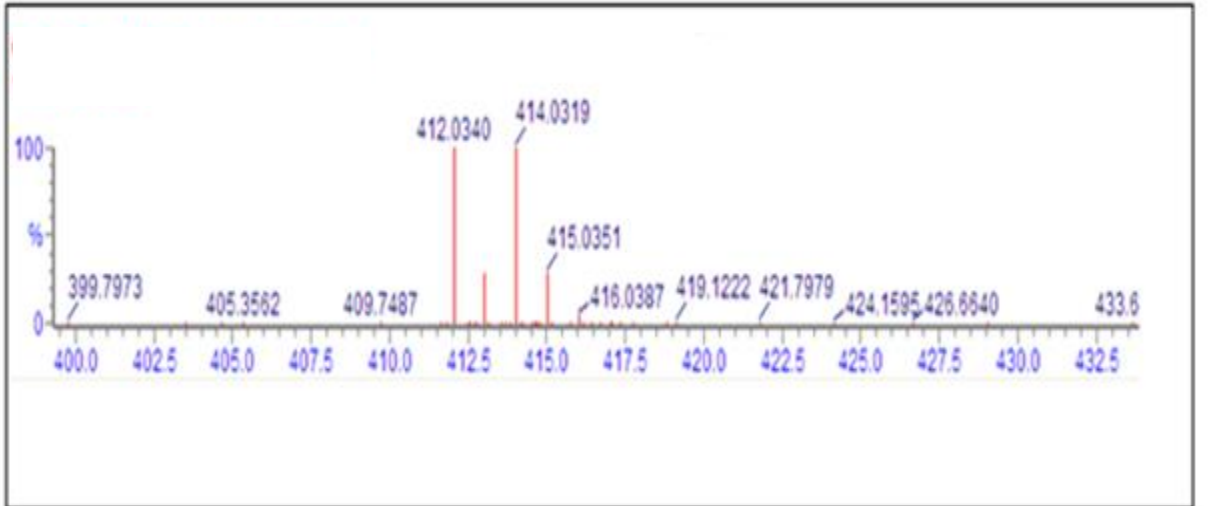
Şekil 4.273. J5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



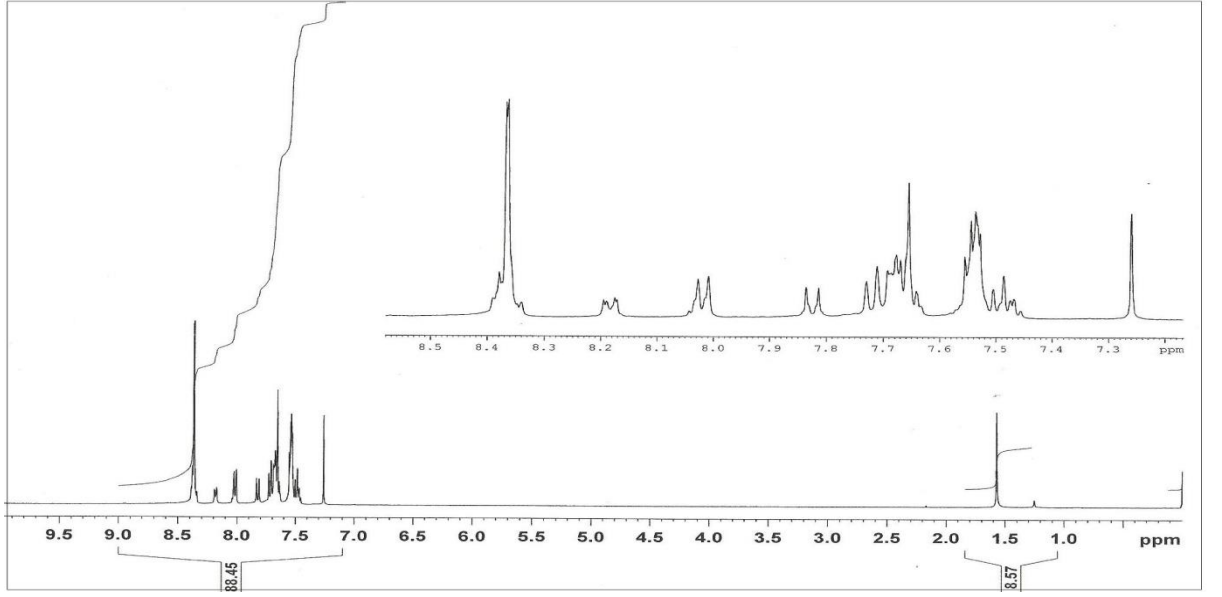
Şekil 4.274. J5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



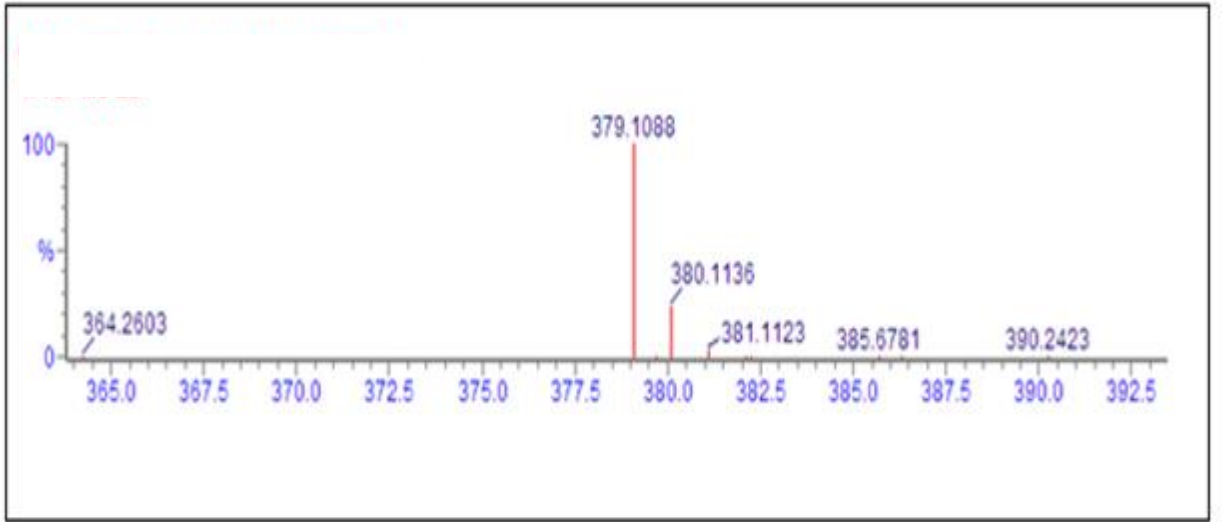
Şekil 4.275. J6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



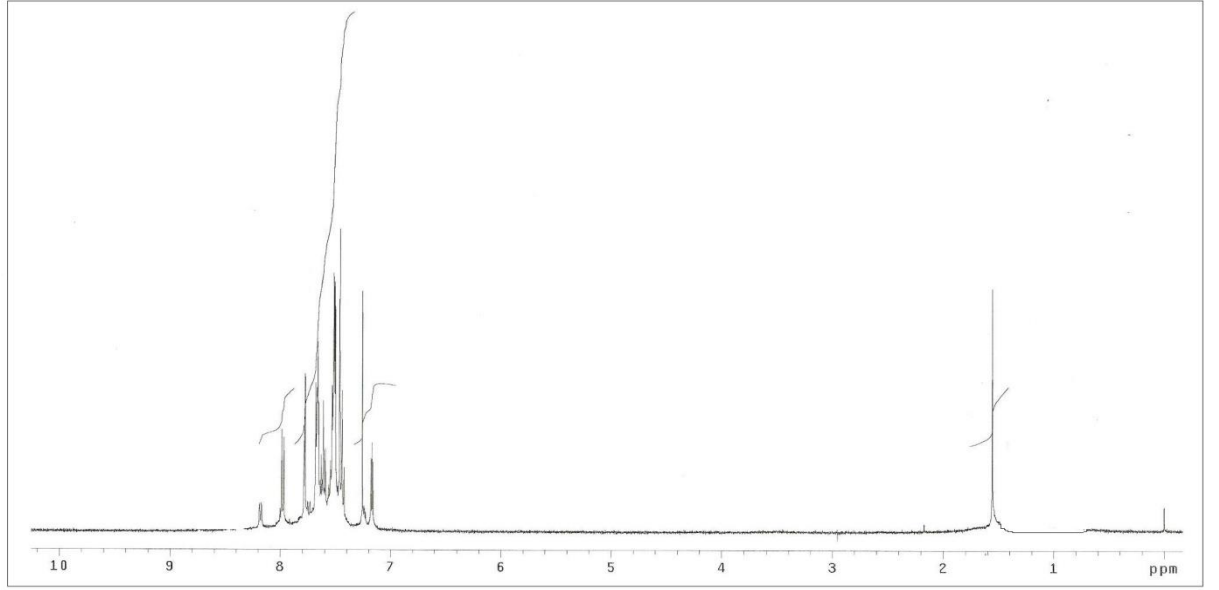
Şekil 4.276. J6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



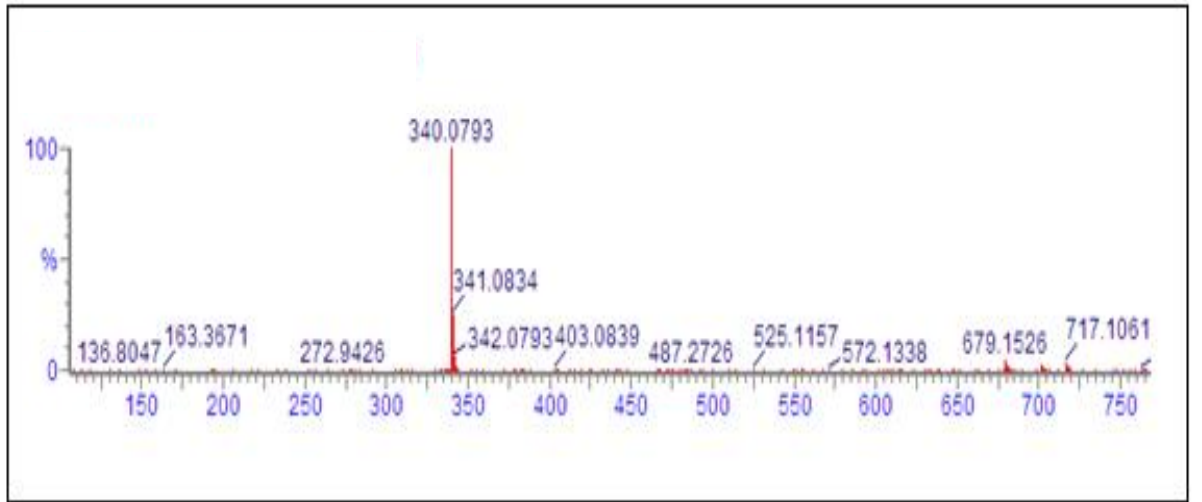
Şekil 4.277. J7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.278. J7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.279. J8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.280. J8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.67. J1-J8 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri

Bileşik	J (mmol)	Keton (mmol)	Amonyum Asetat (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
J1	1	1	2.5	120°C	13.8	200	40	178-180	19.8	C ₂₄ H ₁₆ NO	334.1232	334.1226
J2	1	1	2.5	120°C	13.8	200	40	172-174	24.3	C ₂₅ H ₁₈ NO	348.1388	348.1375
J3	1	1	2.5	120°C	13.8	200	40	146-148	16.0	C ₂₅ H ₁₈ NO ₂	364.1338	364.1343
J4	1	1	2.5	120°C	13.8	200	40	193-195	26.6	C ₂₄ H ₁₅ NOF	352.1138	352.1130
J5	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	201-203	25.6	C ₂₄ H ₁₅ NOCl	368.0842	368.0833
J6	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	217-219	18.8	C ₂₄ H ₁₅ NOBr	412.0337	412.0340
J7	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	255-257	22.0	C ₂₄ H ₁₅ N ₂ O ₃	379.1083	379.1088
J8	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	208-211	4.2	C ₂₂ H ₁₄ NOS	340.0796	340.0793

Tablo 4.68. J-J8 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
J	8.55-8.50 (m, 2H, Ar-H), 8.02-7.98 (m, 2H, Ar-H), 7.84-7.79 (m, 4H, Ar-H, vinyl-H), 7.19 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.6 Hz)
J1	8.17 (dd, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.69-7.67 (m, 3H, Ar-H), 7.63-7.49 (m, 7H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.44 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz)
J2	8.08 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.69-7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.52-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.43 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.32 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 2.44 (s, 3H, 2-fenil-CH ₃)
J3	8.17 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.99 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.70-7.50 (m, 8H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.04-7.01 (m, 2H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, 2-fenil-OCH ₃)
J4	8.19-8.16 (m, 2H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.69-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.53-7.50 (s, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.44 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.20 (t, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.6 Hz)
J5	8.12 (dd, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1, 1.1 Hz), 7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.69-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.54-7.44 (m, 7H, Ar-H, indenopiridin H-3)
J6	8.07-8.04 (m, 2H, Ar-H), 7.97 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.70-7.60 (m, 6H, Ar-H), 7.55-7.43 (m, 5H, Ar-H, indenopiridin H-3)
J7	8.38-8.33 (m, 3H, Ar-H), 8.19-8.17 (m, 1H, Ar-H), 8.04-8.00 (m, 1H, Ar-H), 7.82 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.72-7.63 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.55-7.46 (m, 4H, Ar-H)
J8	7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 3.7 Hz), 7.68-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.56-7.42 (m, 6H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.23-7.16 (m, 1H, Ar-H)

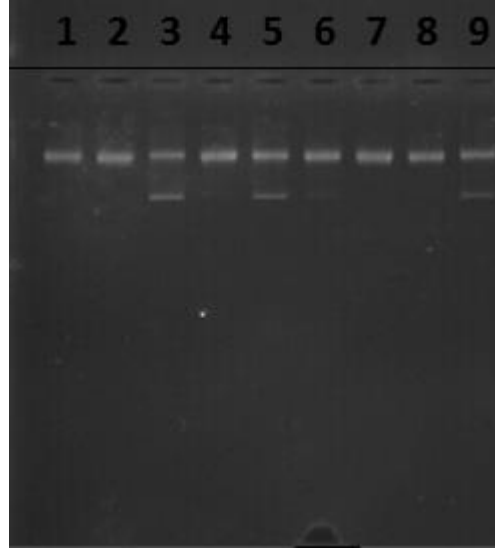
Tablo 4.69. J-J8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (µM)								Non-malignan hücreler CC ₅₀ (µM) TS					PSI _{x100}	Log P*
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-4 (C)	SI	D	J	HGF (E)	HPLF (F)	G	(G/D)	(E/A)	J/D	
J	36	1.6	47	1.2	63	0.9	49	1.2	54	61	58	1.2	1.5	2.5	2.62
J1	94	0.9	16	5.6	94	0.9	68	2.5	56	121	89	1.3	0.6	3.7	5.75
J2	47	1.2	11	5.1	16	3.5	25	3.3	56	56	56	2.2	1.2	13.2	6.23
J3	5.5	2.7	<3.9	>3.8	7.8	1.9	5.7	>2.8	15	15	15	2.6	2.7	>49.1	5.62
J4	10	3.3	59	0.6	232	0.1	100	1.3	18	47	33	0.3	1.8	1.3	5.9
J5	22	2.9	72	0.9	<3.9	>16.7	33	>6.8	59	71	65	2.0	2.7	>20.6	6.3
J6	29	2.8	82	1.0	21	3.9	44	2.6	69	94	82	1.9	2.4	5.9	6.57
J7	<3.9	<1.0	5.3	<0.7	<3.9	<1.0	<4.4	<0.9	<3.9	<3.9	<3.9	><0.9	><1.0	>20.5	4.18
J8	13	2.5	31	1.1	<3.9	>8.5	16	>4.0	28	38	33	2.1	2.2	>25.0	5.73
Ortalama	28.93	2.1	36.36	2.22	49.5	4.16	38.34	2.82	39.88	56.32	48.32	1.61	1.8	15.76	-
Melfalan	22.6	7.1	8.5	18.8	11.9	13.4	14.3	13.1	140.0	179.0	159.5	11.1	6.2	91.6	-
5-FU	29	>34.5	13	>77.0	13	>77.0	18.3	>62.8	>1000	>1000	>1000	>54.6	>34.5	>343.2	-

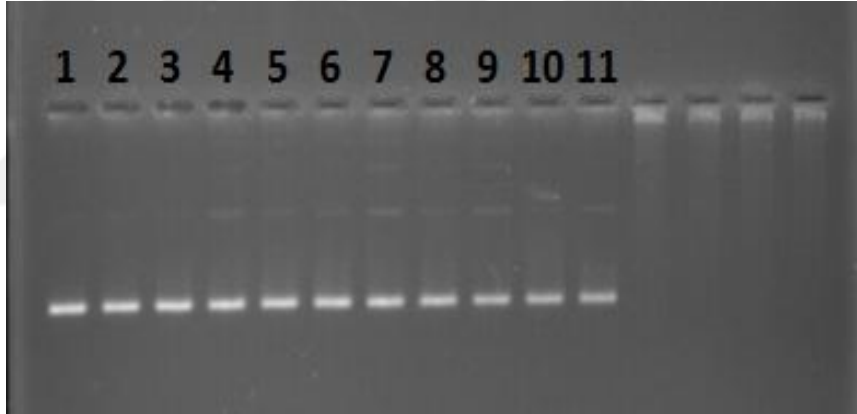
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (µm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (D) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanseri olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (G) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (D) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (E) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Flourourasil



Şekil 4.281. J Serisi Bileşiklerinin Topoizomerez I Enzim Aktivite Sonuçları (0.2 mg/ml)
 1:Kontrol Grup, 2:DMSO, 3:DMSO, 4:J1 Bileşiği, 5: J2 Bileşiği, 6: J3 Bileşiği, 7: J4 Bileşiği, 8: J5 Bileşiği,
 9: J6 Bileşiği

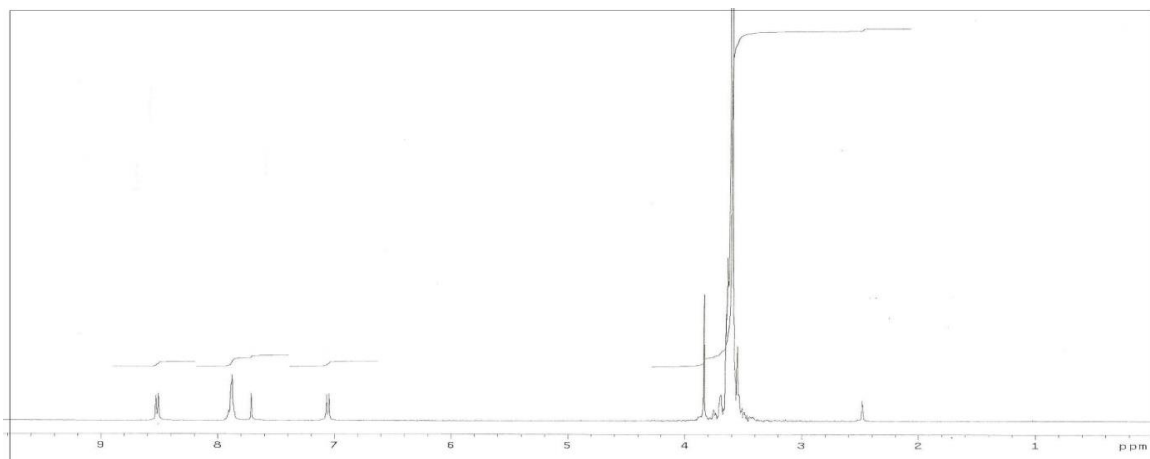


Şekil 4.282. J Serisi Bileşiklerinin Topoizomerez II Enzim Aktivite Sonuçları (0.2 mg/ml)
 1:Kontrol Grup; 2:DMSO; 3:DMSO 4:J1 Bileşiği, 5: J2 Bileşiği, 6: J3 Bileşiği, 7: J4 Bileşiği,
 8: J5 Bileşiği, 9: J6 Bileşiği, 10: J7 Bileşiği, 11: J8 Bileşiği

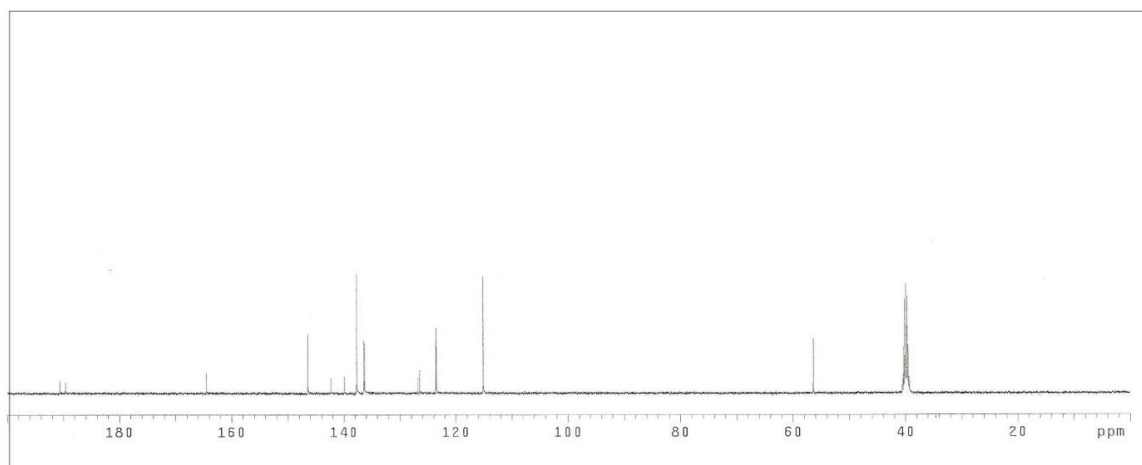
Tablo 4.70. J Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
J	10.191	0.9906	7.0714	0.9624	76.062	0.9642	10.976±4.102	7.1218±1.985	20.504±9.355
J1	6.9301	0.9696	12.602	0.9520	27.720	0.9811	6.4033±1.102	13.994±4.688	13.883±6.001
J2	6.5377	0.9851	9.1184	0.9614	16.116	0.9666	7.5034±1.574	11.554±4.018	13.692±1.596
J3	6.9782	0.9770	8.7721	0.9174	17.325	0.9961	7.5051±1.911	8.5806±2.900	12.076±1.677
J4	7.1443	0.9783	8.1530	0.9489	27.727	0.9769	8.6586±2.161	3.2850±0.843	13.102±2.475
J5	7.2947	0.9554	8.3494	0.9643	32.535	0.9766	7.0434±2.282	8.0651±2.464	22.527±4.827
J6	5.5440	0.9728	7.5306	0.9587	24.755	0.9981	7.0177±1.846	7.5161±2.377	27.766±11.45
J7	5.7272	0.9654	8.0581	0.9366	20.382	0.9807	5.8399±1.322	6.1770±1.490	9.6844±0.506
J8	5.7225	0.9819	7.9655	0.9446	17.770	0.9794	5.6195±0.982	3.0785±0.954	15.480±2.171
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

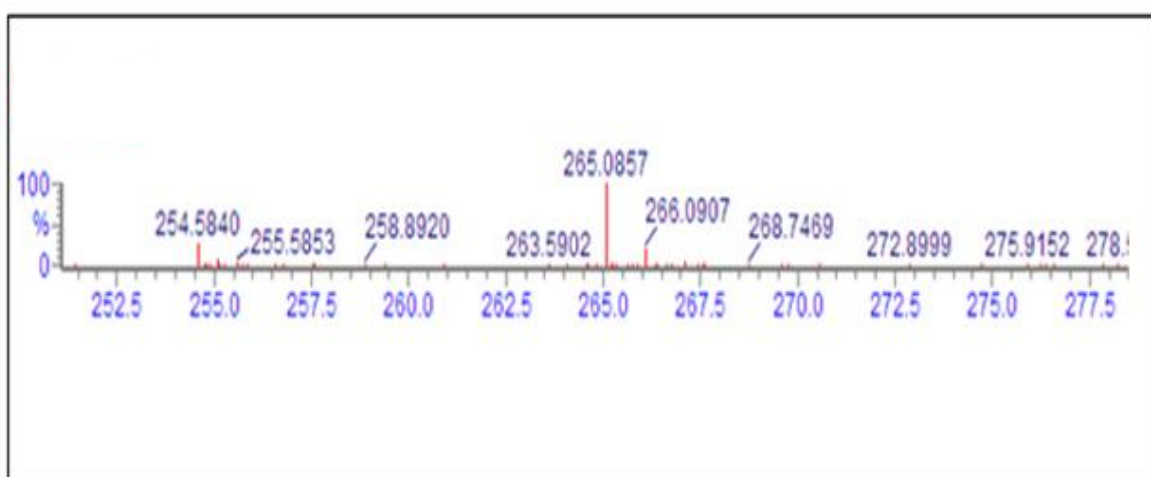
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



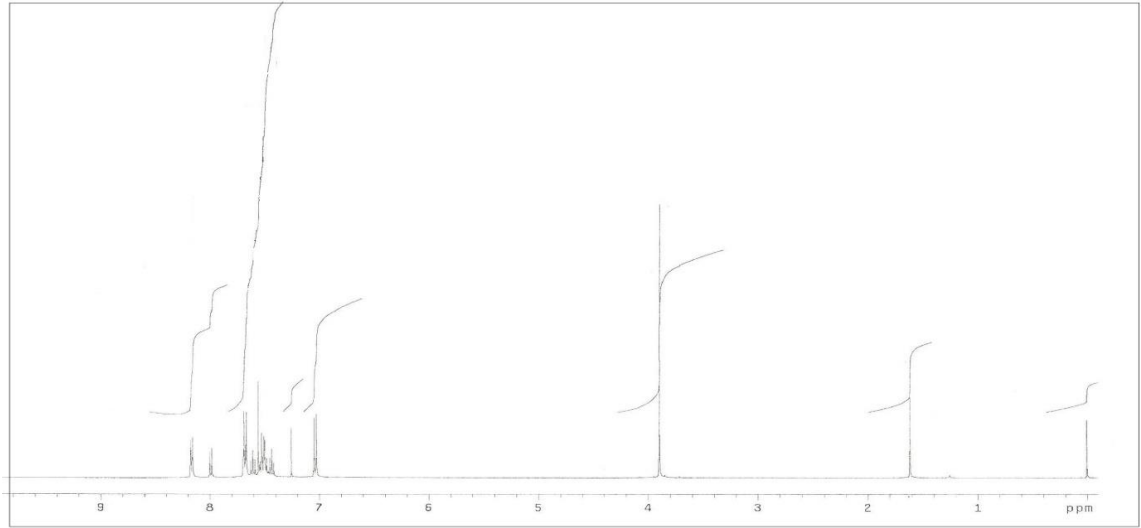
Şekil 4.283. L Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



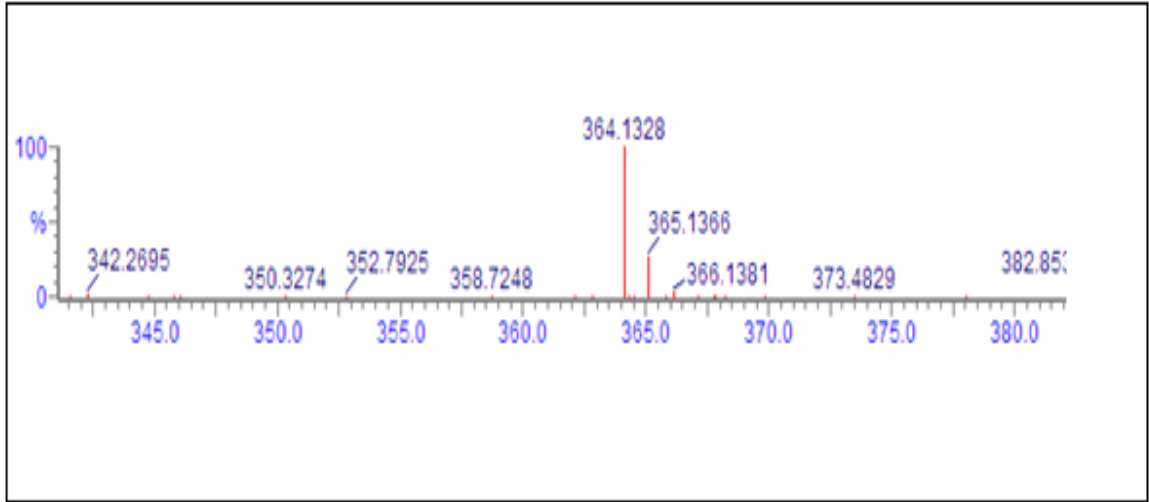
Şekil 4.284. L Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



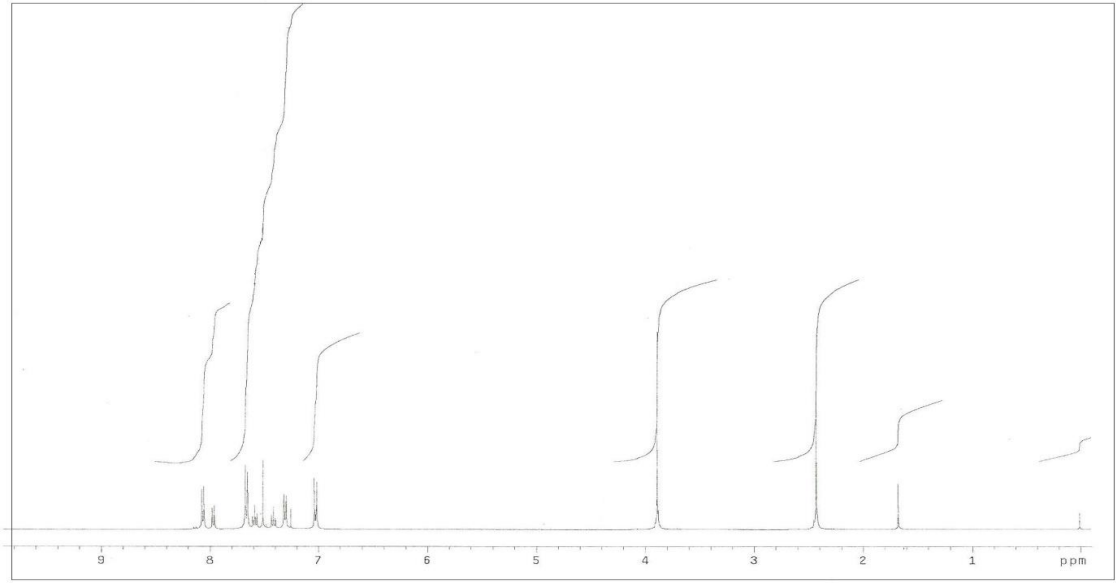
Şekil 4.285. L Bileşiğinin Kütle Spektrumu



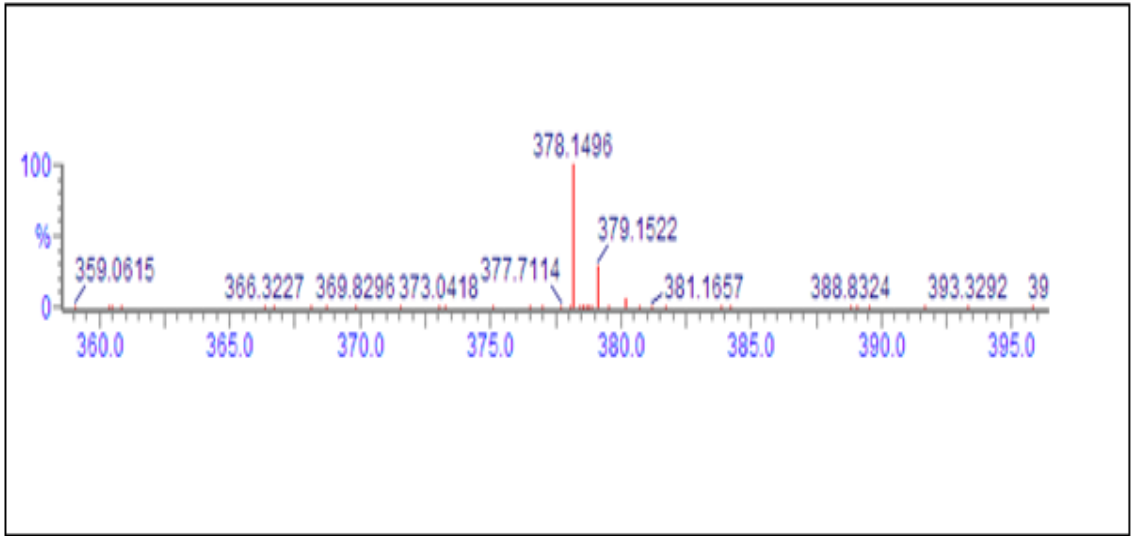
Şekil 4.286. L1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



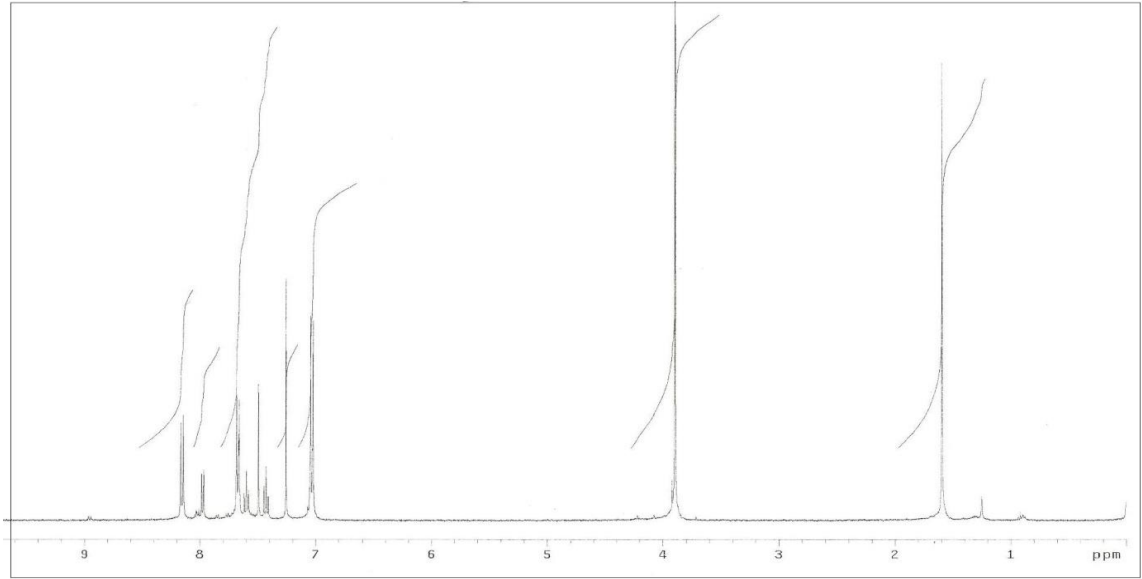
Şekil 4.287. L1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



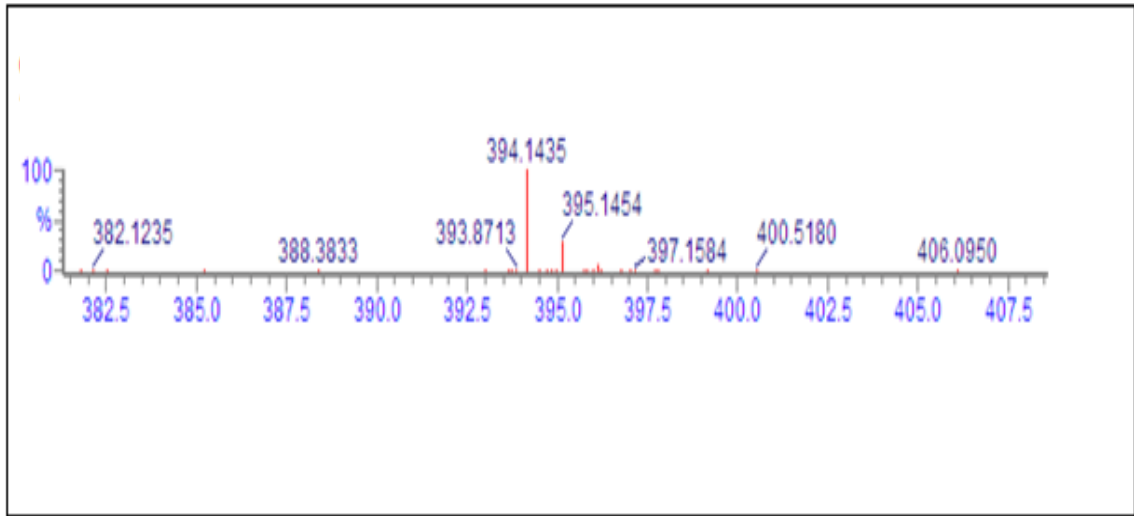
Şekil 4.288. L2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



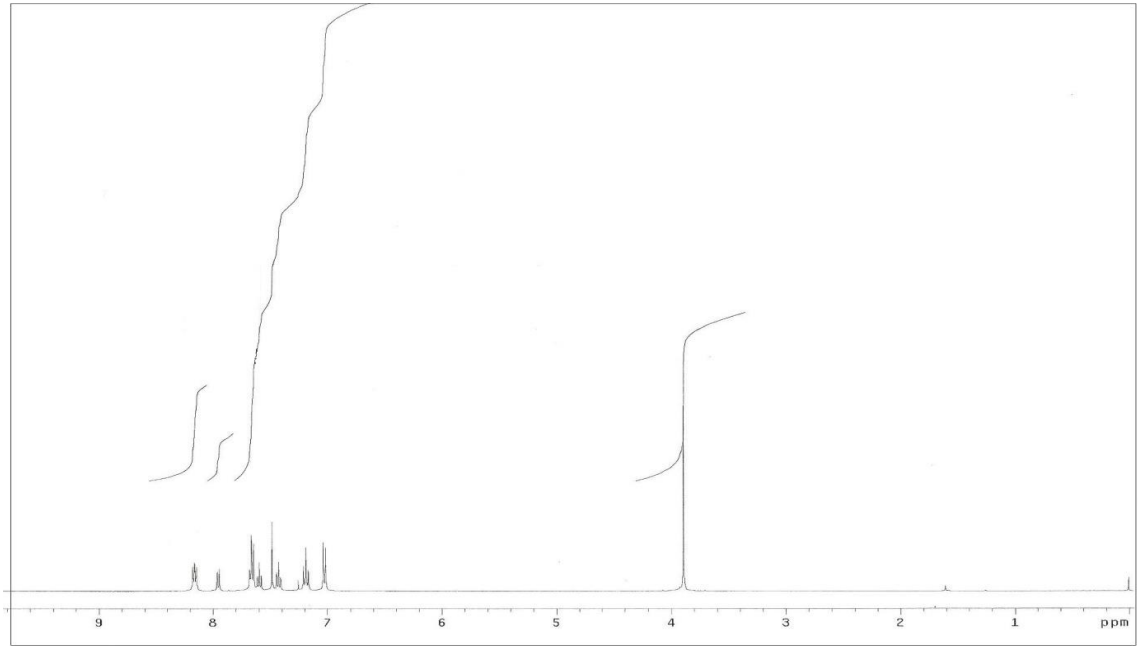
Şekil 4.289. L2 Bileşiğinin Kütlev Spektrumu



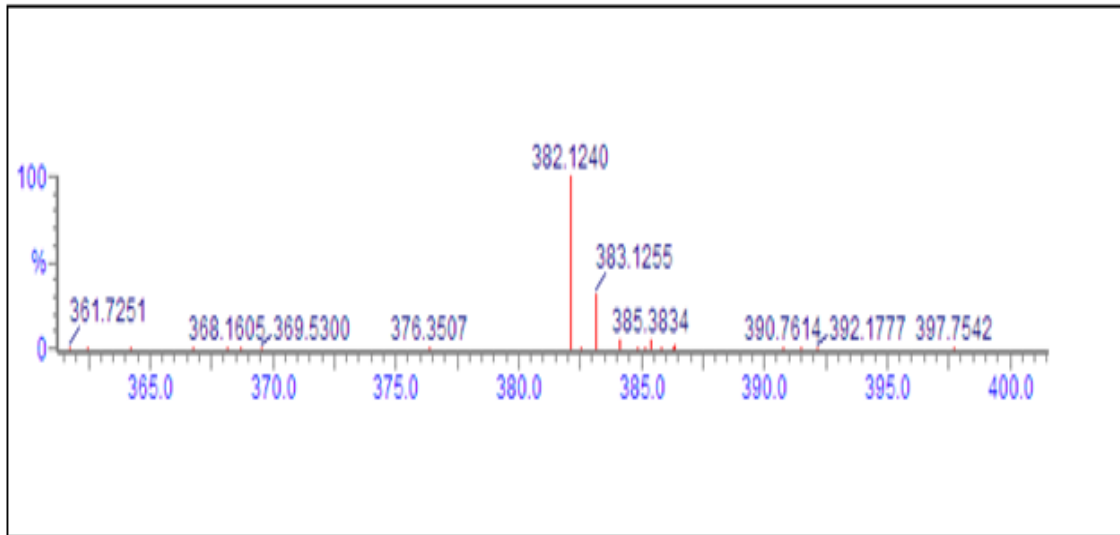
Şekil 4.290. L3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



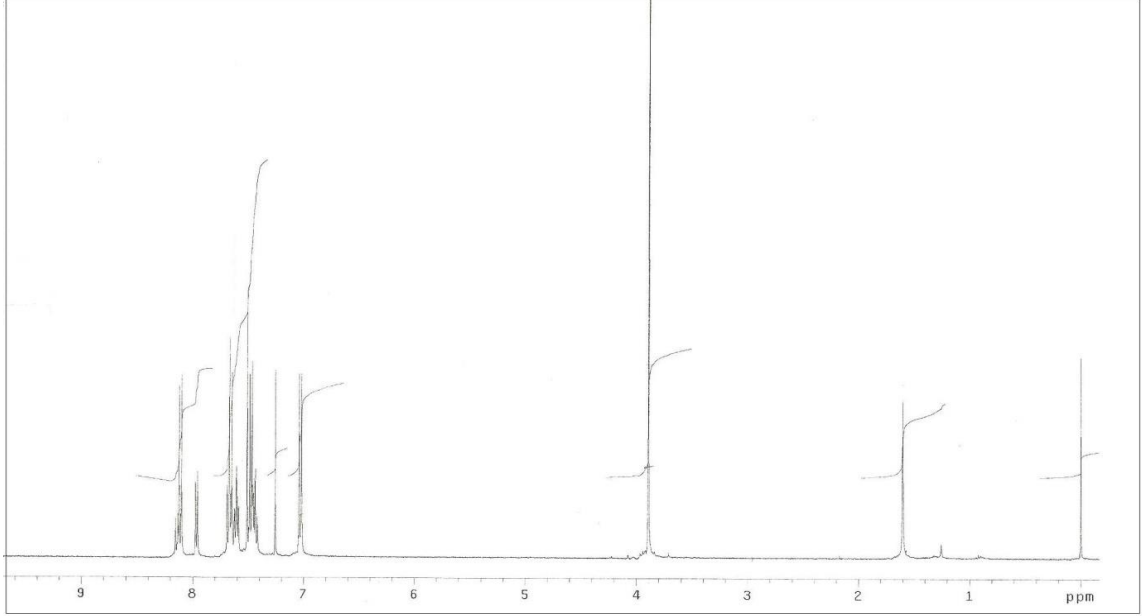
Şekil 4.291. L3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



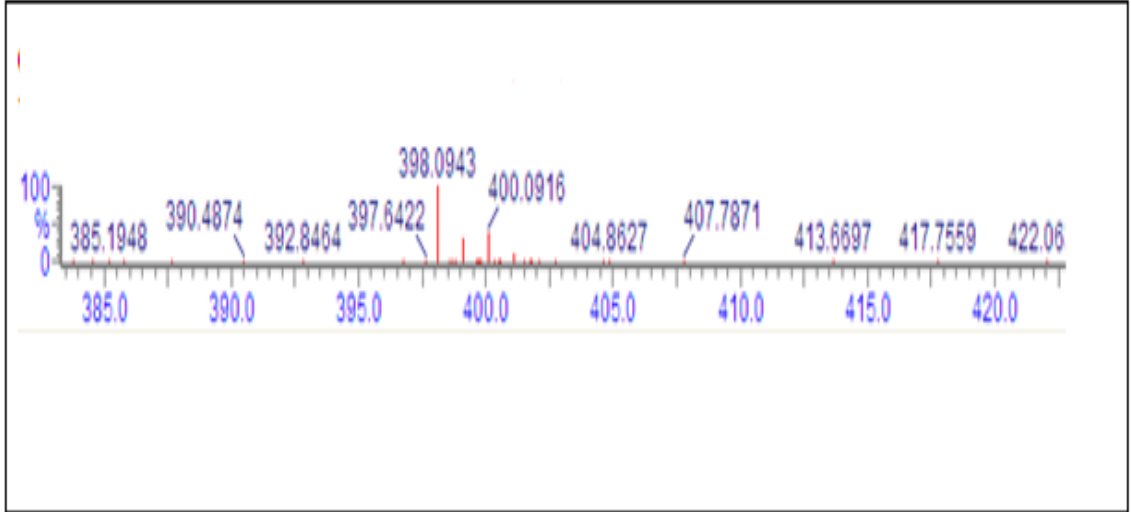
Şekil 4.292. L4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



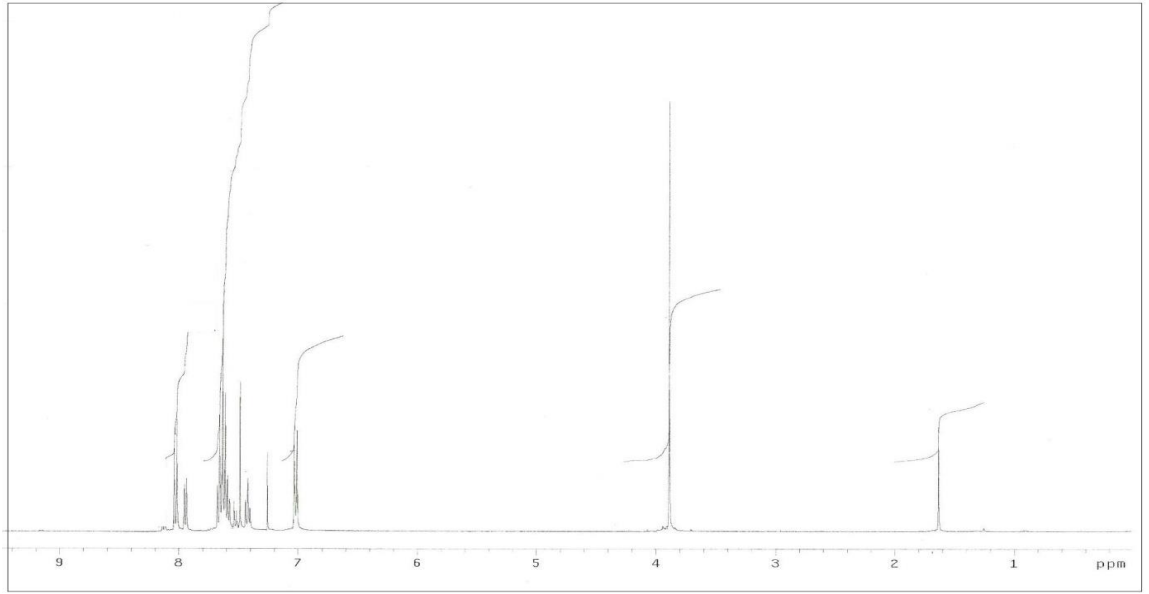
Şekil 4.293. L4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



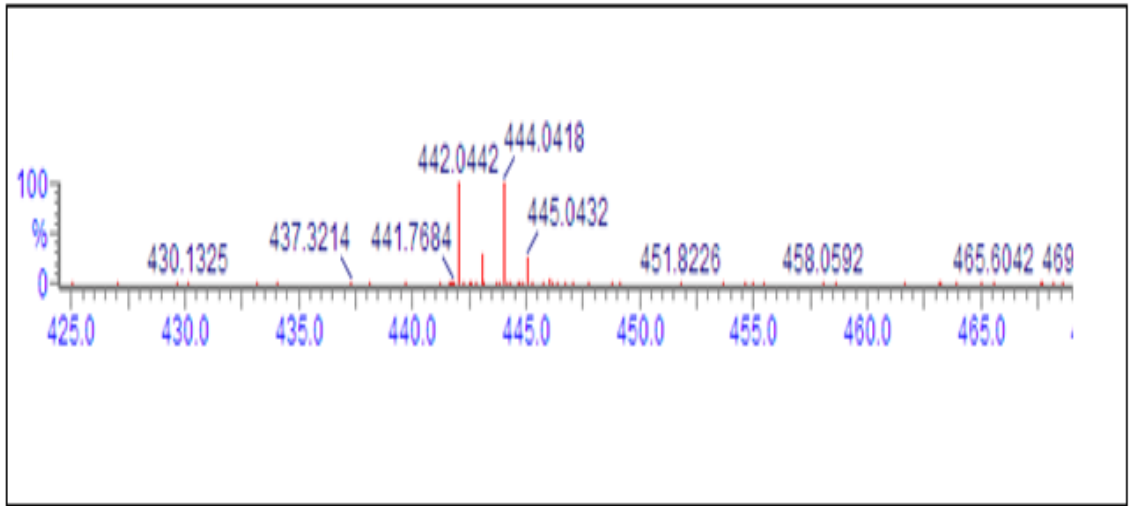
Şekil 4.294. L5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



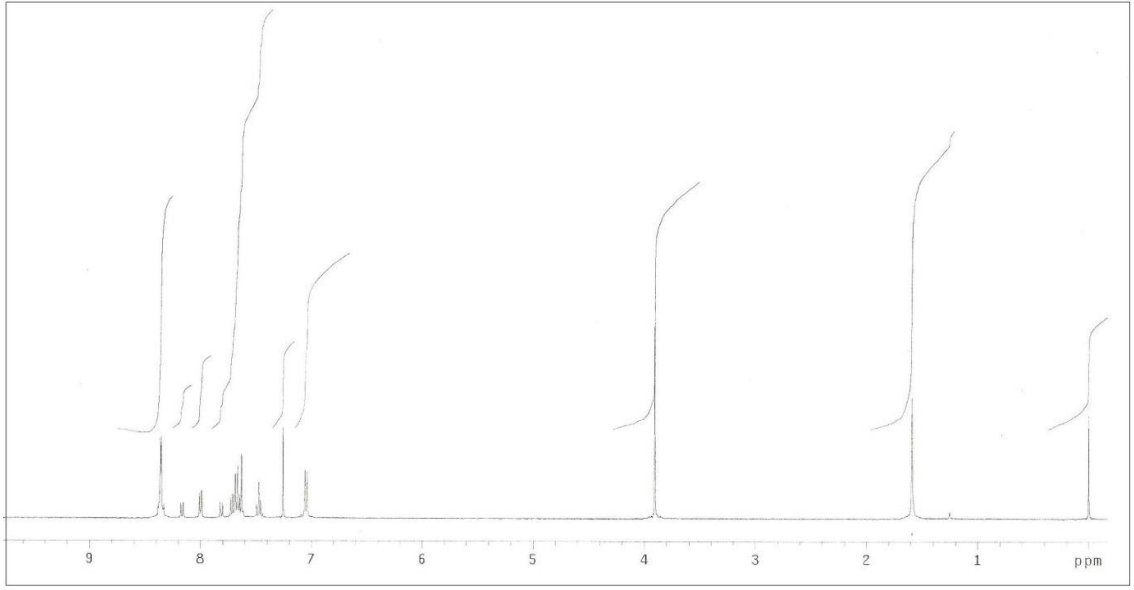
Şekil 4.295. L5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



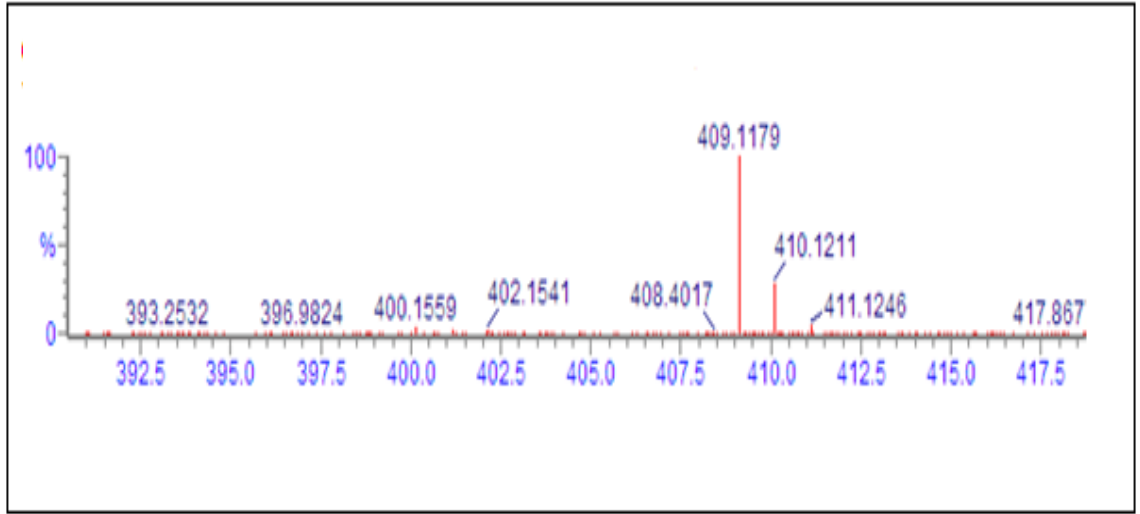
Şekil 4.296.L6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



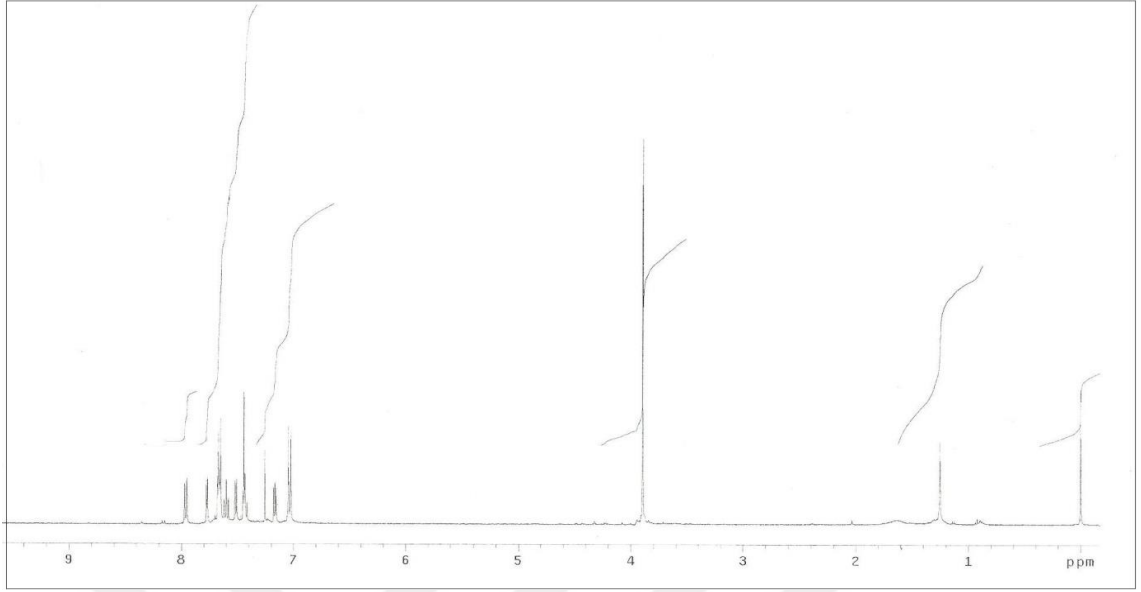
Şekil 4.297. L6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



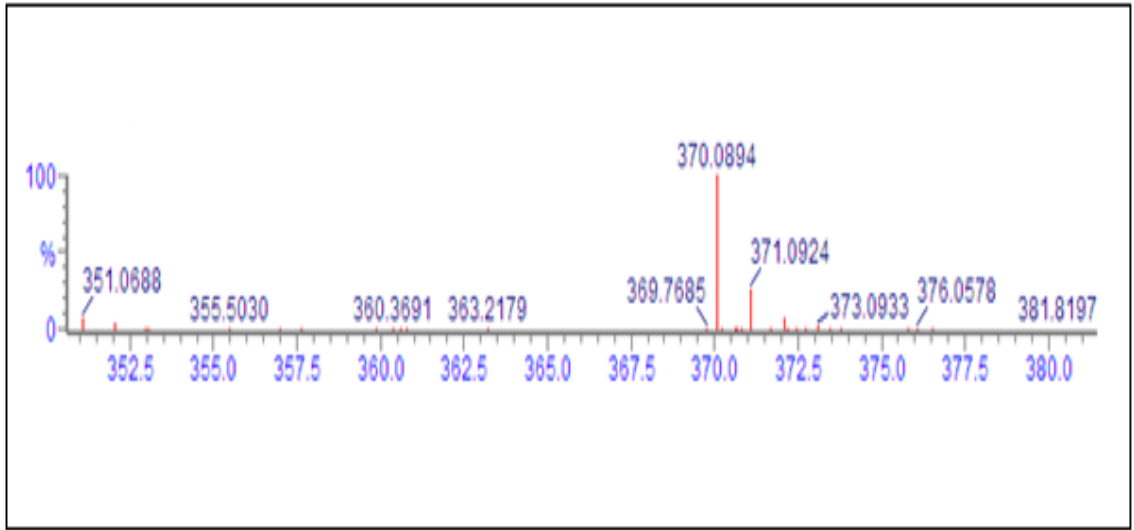
Şekil 4.298. L7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.299. L7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.300. L8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.301. L8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.71. L-L8 Bileşiklerinin Deneyisel Verileri

Bileşik	L (mmol)	Keton (mmol)	Amonyum Asetat (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
L1	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	211-214	38.2	C ₂₅ H ₁₈ NO ₂	364.1338	364.1328
L2	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	200-203	37.4	C ₂₆ H ₂₀ NO ₂	378.1494	378.1496
L3	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	166-168	6.8	C ₂₆ H ₂₀ NO ₃	394.1443	394.1435
L4	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	212-215	28.6	C ₂₅ H ₁₇ NO ₂ F	382.1243	382.1240
L5	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	187-189	32.3	C ₂₅ H ₁₇ NO ₂ Cl	398.0948	398.0943
L6	1	1	2.5	120°C	13.8	200	35	176-179	31.3	C ₂₅ H ₁₇ NO ₂ Br	442.0443	442.0442
L7	1	1	2.5	120°C	13.8	200	30	176-179	21.4	C ₂₅ H ₁₇ N ₂ O ₄	409.1188	409.1179
L8	1	1	2.5	120°C	13.8	200	115	176-178	9.1	C ₂₃ H ₁₆ NO ₂ S	370.0902	370.0894

Tablo 4.72. L-L8 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
L	8.51 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.90-7.85 (m, 4H, Ar-H), 7.71 (s, 1H, vinil-H), 7.06 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.83 (s, 3H, -OCH ₃)
L1	8.18-8.15 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.70-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.54-7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.03 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH ₃)
L2	8.06 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.97 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.61-7.56 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.31 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.03 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH ₃ -) 2.43 (s, 3H, 2-fenil-CH ₃)
L3	8.15 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.68-7.66 (m, 3H, Ar-H), 7.60 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz) 7.49 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.43 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.06-7.01 (m, 4H, Ar-H), 3.89 (s, 6H, 2-fenil-OCH ₃ , 4-fenil-OCH ₃)
L4	8.17-8.14 (m, 2H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.68-7.64 (m, 3H, Ar-H), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz) 7.48 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.42 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.19 (t, 2H, <i>J</i> = 8.6 Hz), 7.02 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH ₃)
L5	8.15-8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.69-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.51-7.41 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.03 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH ₃)
L6	8.03-8.00 (m, 2H, Ar-H), 7.94 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.67-7.51 (m, 6H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, indenopiridin H-3), 7.44-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.04-7.00 (m, 2H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, 4-fenil-OCH ₃)
L7	8.38-8.32 (m, 3H, Ar-H), 8.16 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.00 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.81 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.72-7.63 (m, 4H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.47 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.04 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.90 (s, 3H, 4-fenil-OCH ₃)
L8	7.98 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 3.7 Hz), 7.68-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H, Ar-H, indenopiridin H-3), 7.17-7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.04-7.02 (m, 2H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, 4-fenil OCH ₃)

Tablo 4.73. L-L8 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Tümör hücre hatları CC ₅₀ (µM)									Non-malignan hücreler CC ₅₀ (µM) TS					PSIx100	Log P*
Bileşik	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-4 (C)	SI	D	J	HGF (E)	HPLF (F)	G	(G/D)	(E/A)	J/D	
L	67	>10.9	20	>36.5	26	>28.0	38	>25.1	>1000	458	>729	>19.2	>14.9	>66.0	2.5
L1	214	0.7	333	0.4	292	0.5	38	0.5	119	167	143	3.8	0.6	1.3	5.62
L2	206	2.8	355	1.6	422	1.4	328	1.9	417	750	584	1.8	2.0	0.6	6.11
L3	22	4.8	144	0.7	19	5.5	62	3.7	94	115	105	1.7	4.3	5.9	5.49
L4	<3.9	>9.2	16	2.3	<3.9	>9.2	<7.9	>6.9	29	42	36	>4.6	>7.4	>87.3	5.78
L5	10	4.5	53	0.8	76	0.6	46	1.9	45	45	45	1.0	4.5	4.1	6.18
L6	8.8	2.6	39	0.6	18	1.3	22	1.5	16	29	23	1.0	1.8	6.8	6.45
L7	5.2	1.8	<3.9	>2.5	22	0.4	<10	>1.6	14	5,2	9.6	>1.0	2.7	>16.0	4.31
L8	14	>71.4	31	>32.3	232	>4.3	92	>36.0	>1000	>1000	>1000	>10.9	>71.4	39.1	5.6
Ortalama	61.21	12.07	110.54	8.63	123.43	5.69	71.54	8.78	303.78	290.13	297.18	5.0	12.18	25.2	-
Melfalan	22.6	7.1	8.5	18.8	11.9	13.4	14.3	13.1	140.0	179.0	159.5	11.1	6.2	91.6	-
5-FU	29	>34.5	13	>77.0	13	>77.0	18.3	62.8	>1000	>1000	>1000	>54.6	>34.5	343.2	-

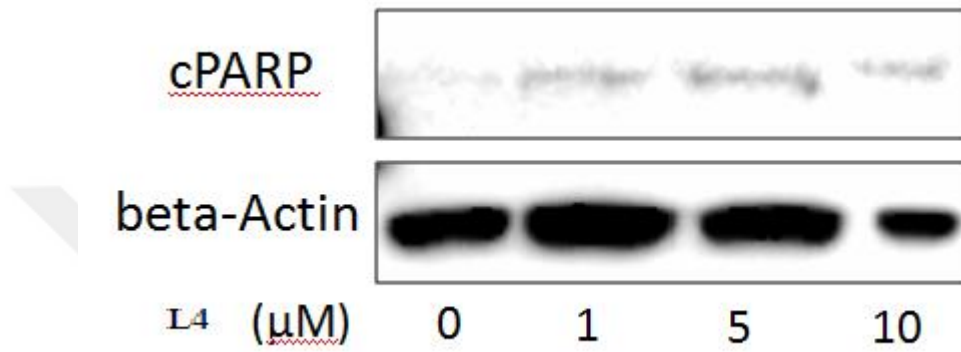
CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (µm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (D) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (G) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (D) bölünmesiyle hesaplanan değer), normal hücre HGF'ye karşı gösterilen sitotoksitenin (E) kanserli hücre Ca9-22'a karşı gösterdikleri sitotoksititeye (A) bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

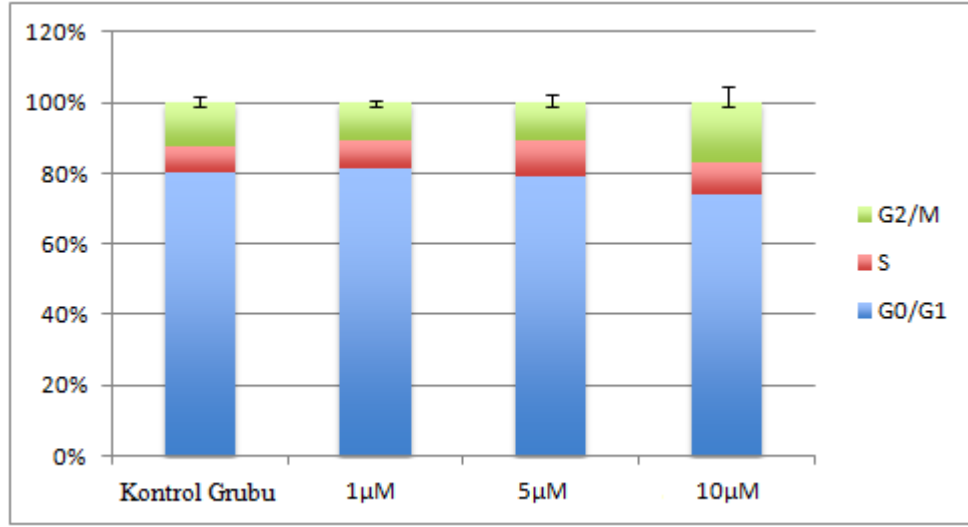
5-FU: 5-Flourourasil

Tablo 4.74. L4 Bileşiminin Artan Konsantrasyonlarının Hücre Siklusu Üzerine Etkisi

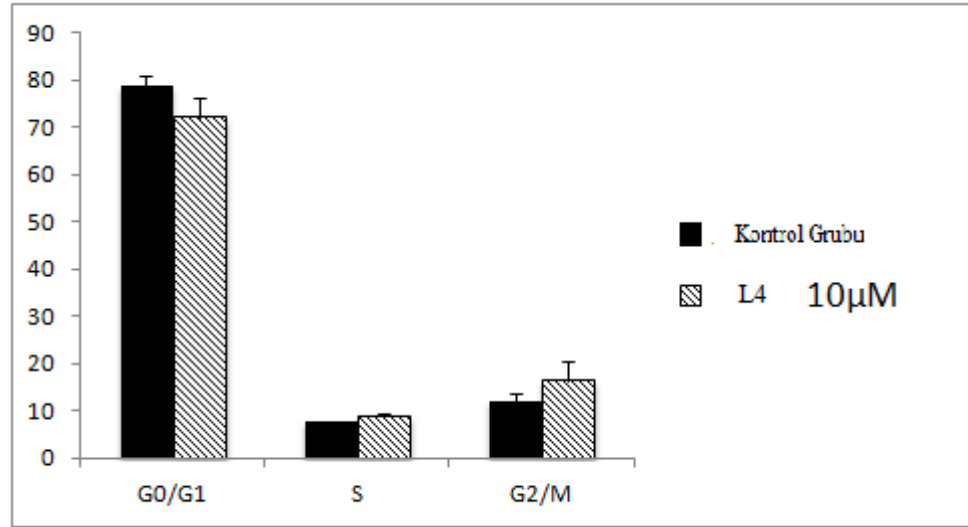
	Kontrol Grubu	1µM	5µM	10µM
G0/G1	78.39±2.25	79.83±1.15	75.67±3.99	71.73±4.25
S	7.56±0.21	7.91±0.33	9.57±0.85	8.71±0.85
G2/M	11.95±1.59	10.49±0.40	10.38±2.13	16.22±4.25



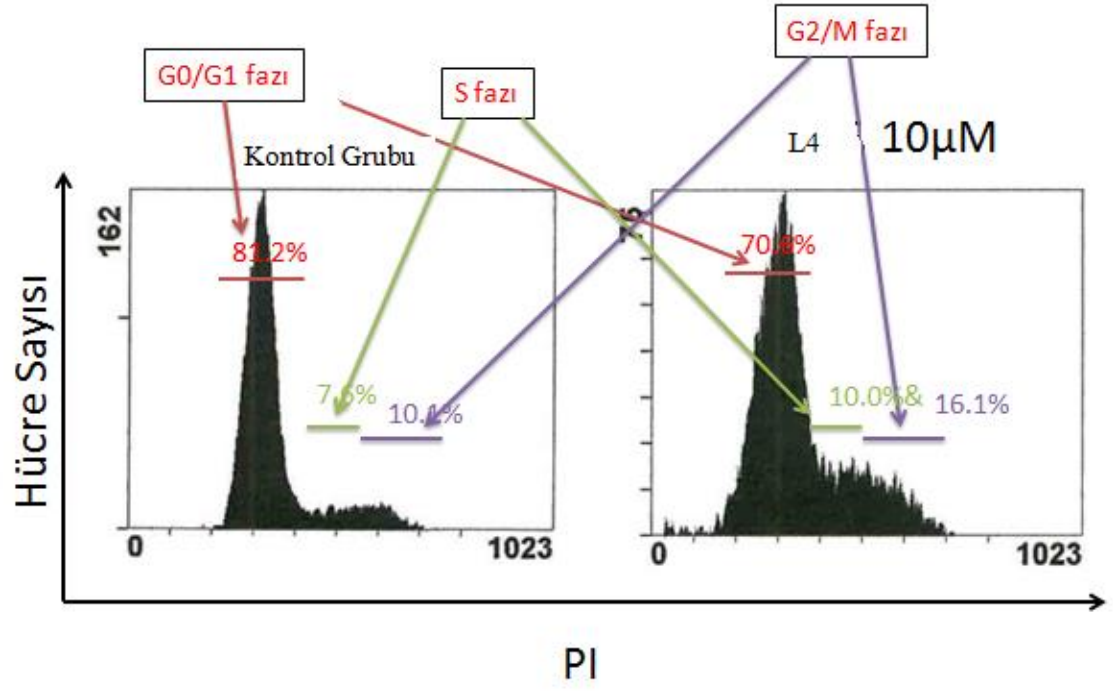
Şekil 4.302. L4 Bileşiminin Artan Konsantrasyonlarının Western-blotta cPARP ve beta-Actin Protein Ekspresyonu Üzerine Etkisi



Şekil 4.303. L4 Bileşiğinin Artan Konsantrasyonlarda Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılımı



Şekil 4.304. L4 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılımı

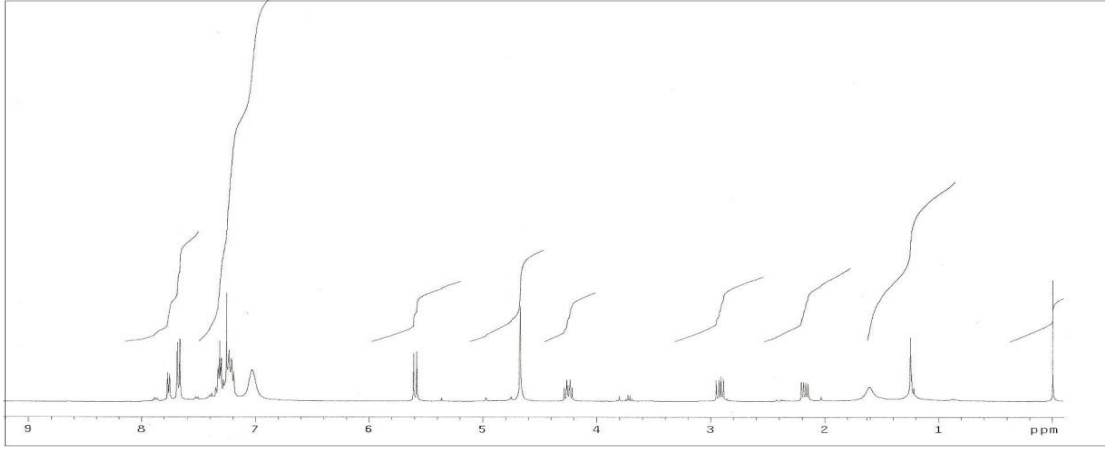


Şekil 4.305. L4 Bileşiğinin Hücre Siklusuna Etkisinin Dağılım Yüzdesi

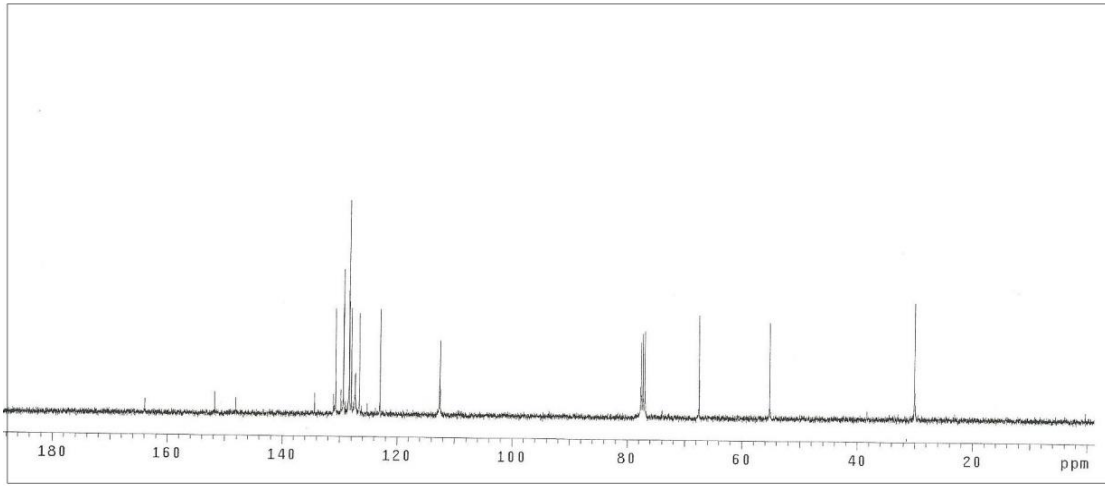
Tablo 4.75. L Serisi Bileşiklerinin CA ve AChE Aktivite Sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
L	6.7281	0.9626	11.360	0.9332	34.656	0.9789	6.5560±0.920	12.360±4.401	12.323±2.274
L1	4.9148	0.9649	6.8955	0.9557	25.666	0.9669	4.3446±1.386	5.0176±1.342	9.1225±1.644
L2	5.9230	0.9884	7.9563	0.9827	49.114	0.9686	5.7962±1.653	7.2325±2.231	15.921±1.861
L3	4.4708	0.9885	8.9883	0.9431	38.287	0.9900	5.0267±1.005	8.6294±3.548	20.165±4.754
L4	4.8125	0.9754	8.1433	0.9858	23.896	0.9847	5.2640±1.224	7.7188±2.161	11.537±0.691
L5	4.3043	0.9744	7.7770	0.9646	16.502	0.9906	3.3715±0.896	6.1315±2.060	4.3160±1.540
L6	5.0955	0.9808	6.4766	0.9910	19.255	0.9972	5.7442±1.355	7.5610±2.446	6.8025±0.521
L7	3.7058	0.9915	6.0788	0.9794	11.555	0.9592	2.6802±0.550	4.9711±1.516	3.6886±1.792
L8	6.1327	0.9719	8.6614	0.9651	30.130	0.9854	4.5677±1.171	9.5380±2.256	27.343±11.26
AZA	197.304	0.9889	115.50	0.9719	-	-	183.390±19.71	104.60±27.60	-
Takrin	-	-	-	-	43.312	0.9948	-	-	58.85±12.1

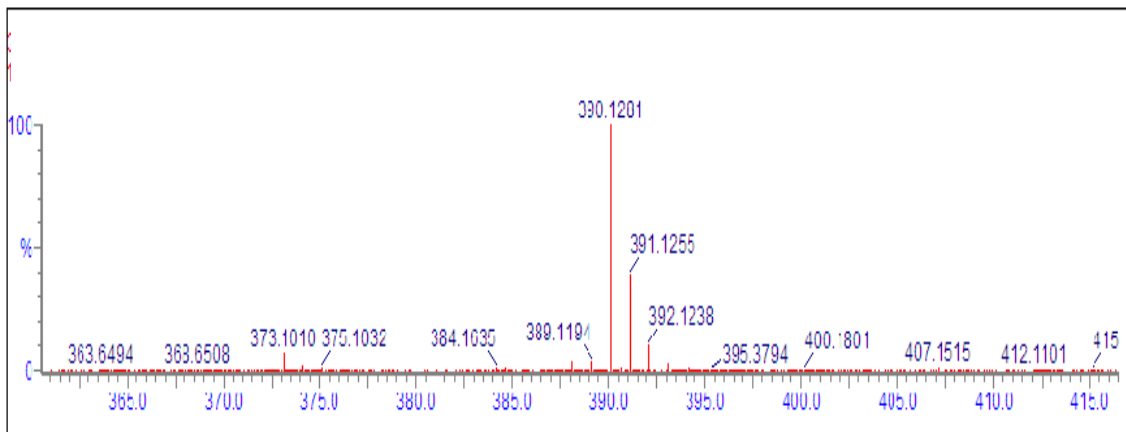
IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti, hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi, AChE : Asetilkolinesteraz



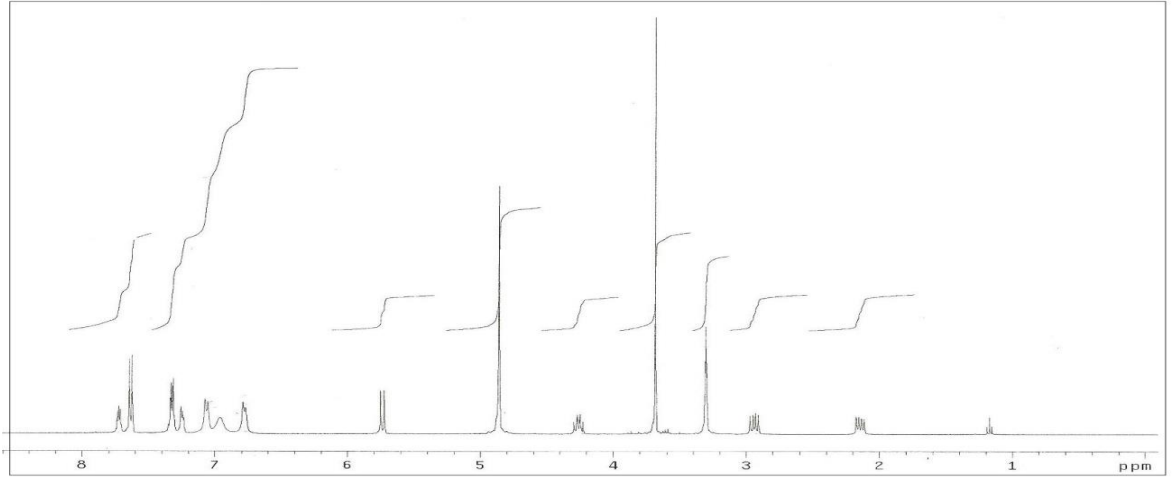
Şekil 4.306. K1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



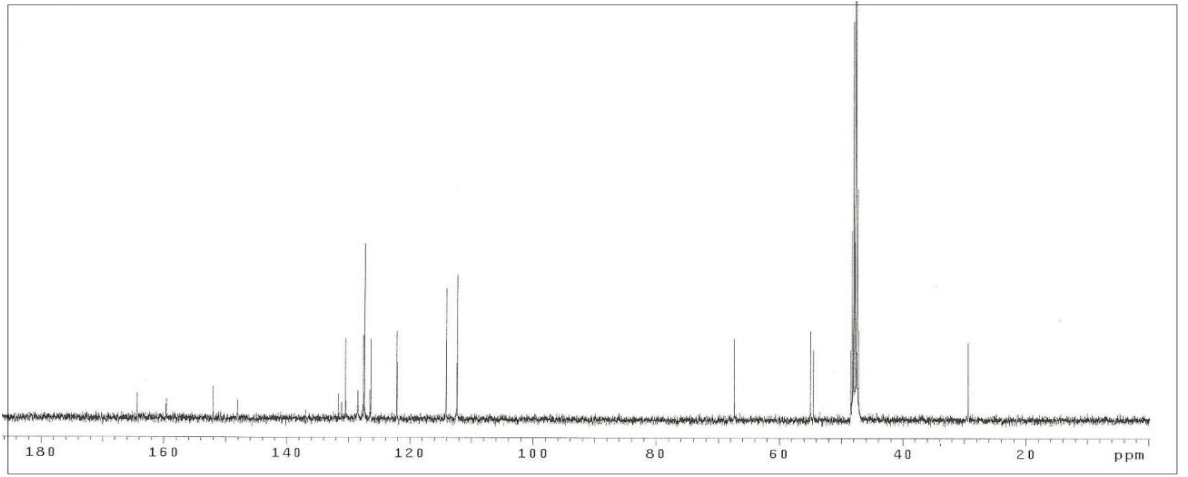
Şekil 4.307. K1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



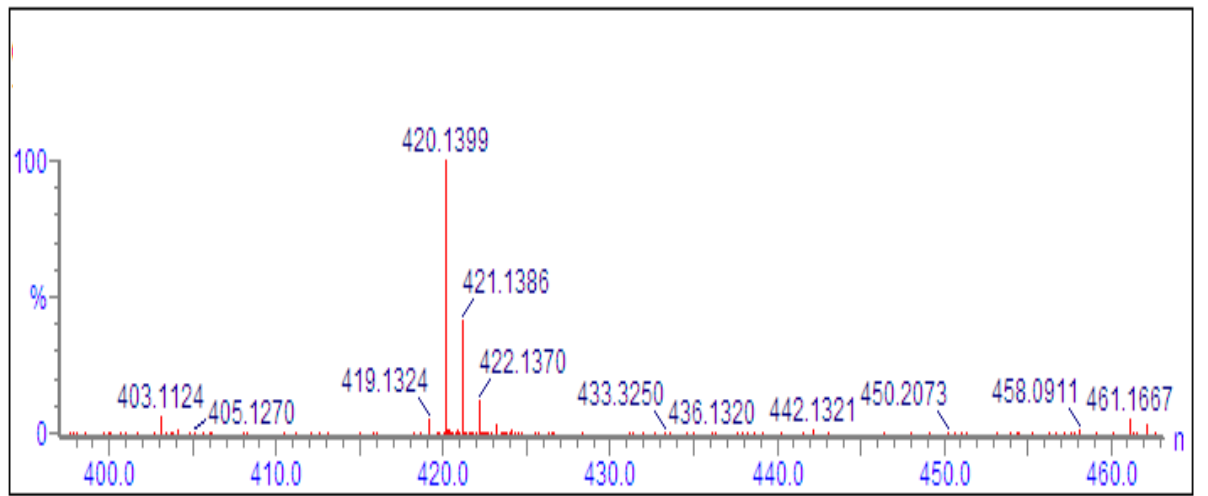
Şekil 4.308. K1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



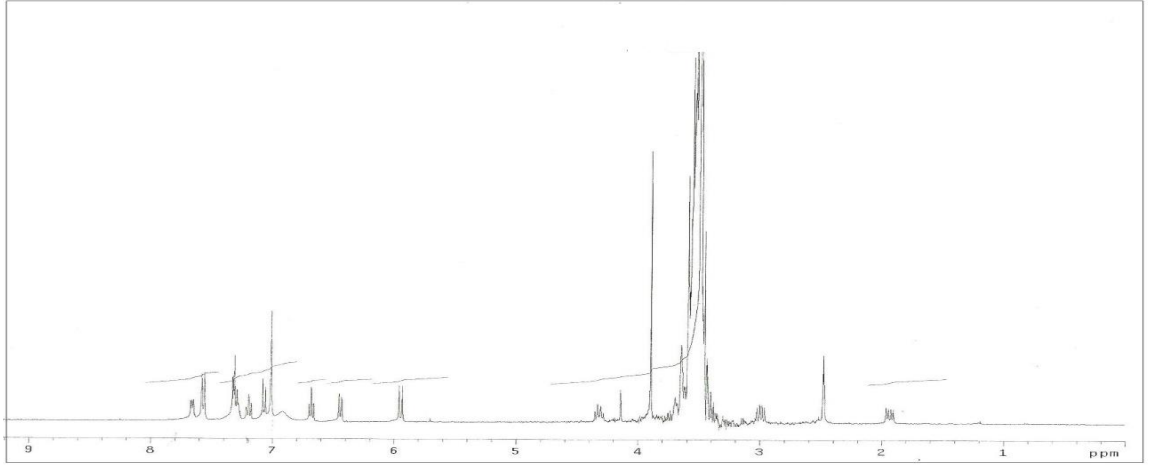
Şekil 4.309. K2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



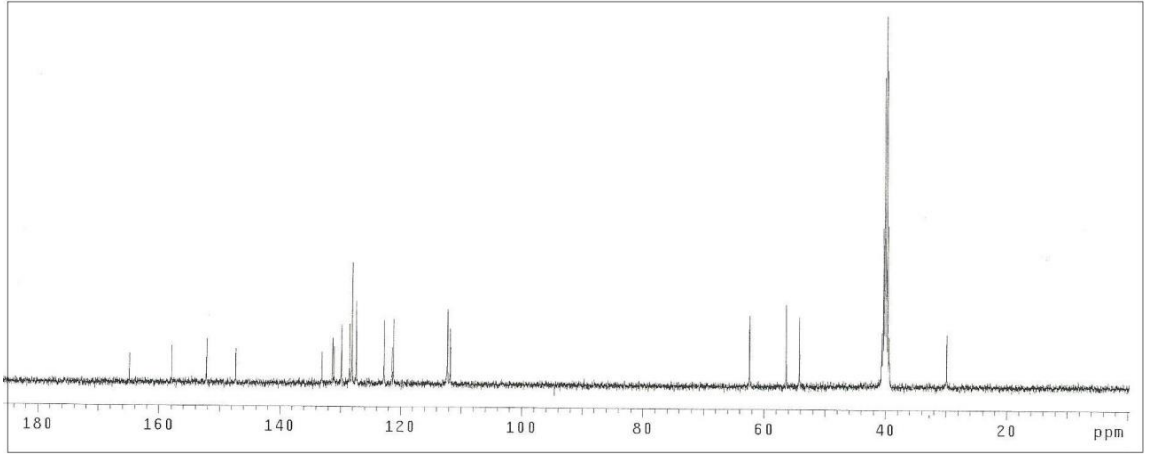
Şekil 4.310. K2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



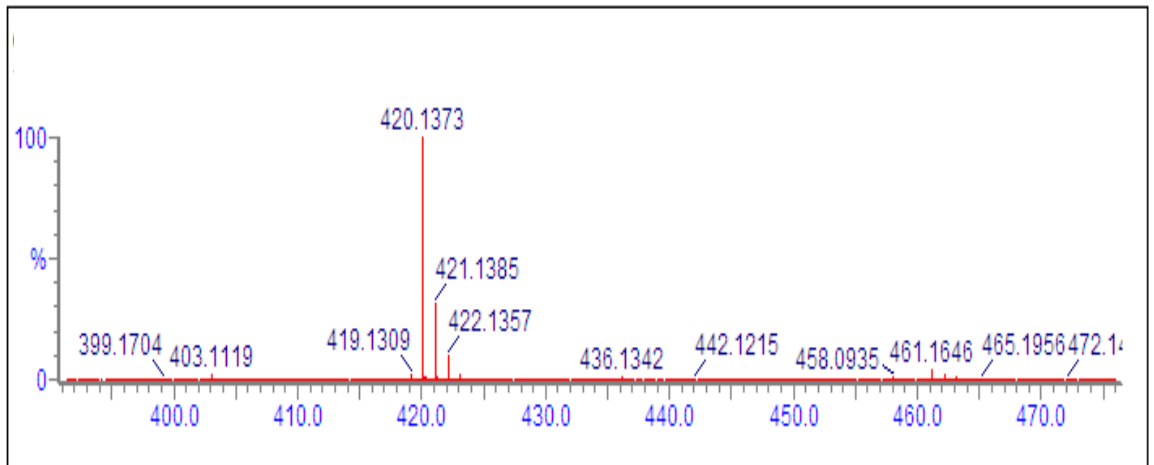
Şekil 4.311. K2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



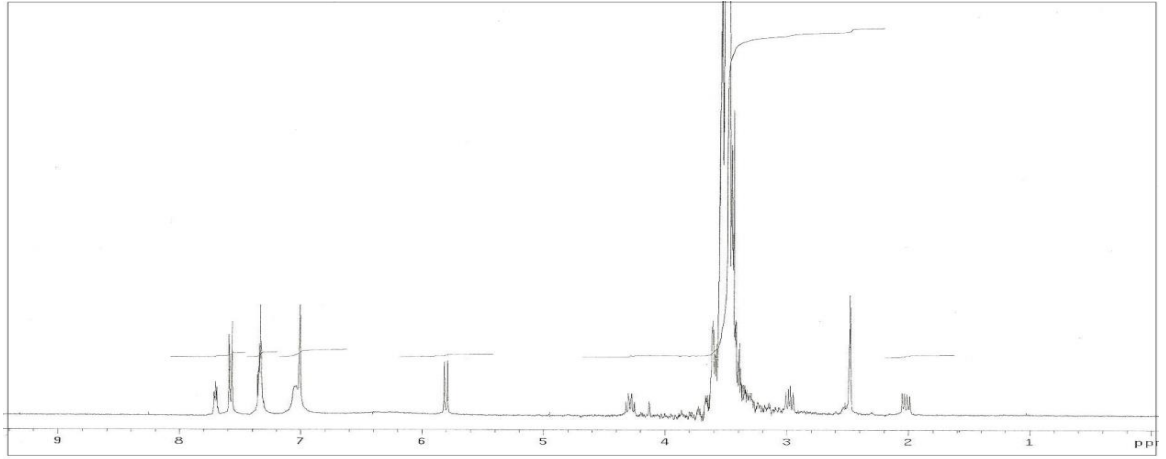
Şekil 4.312. K3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



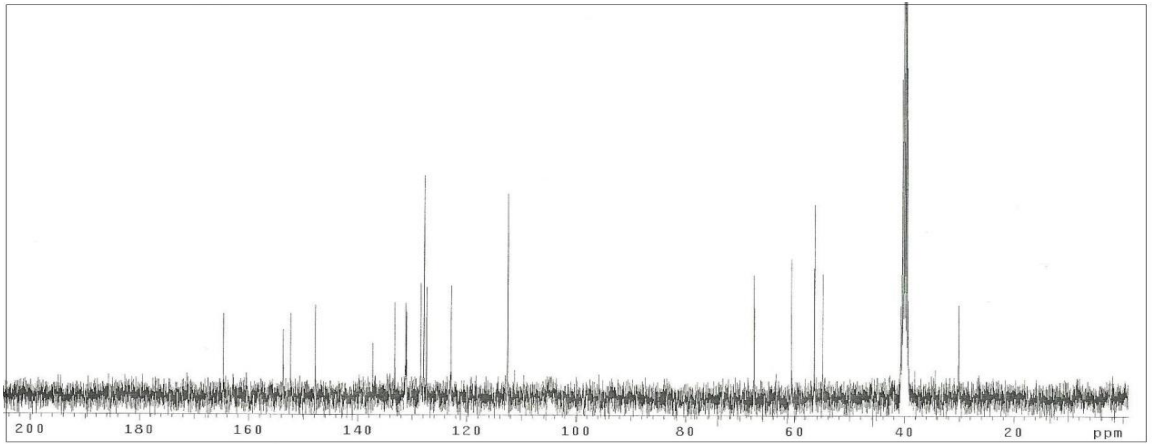
Şekil 4.313. K3 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



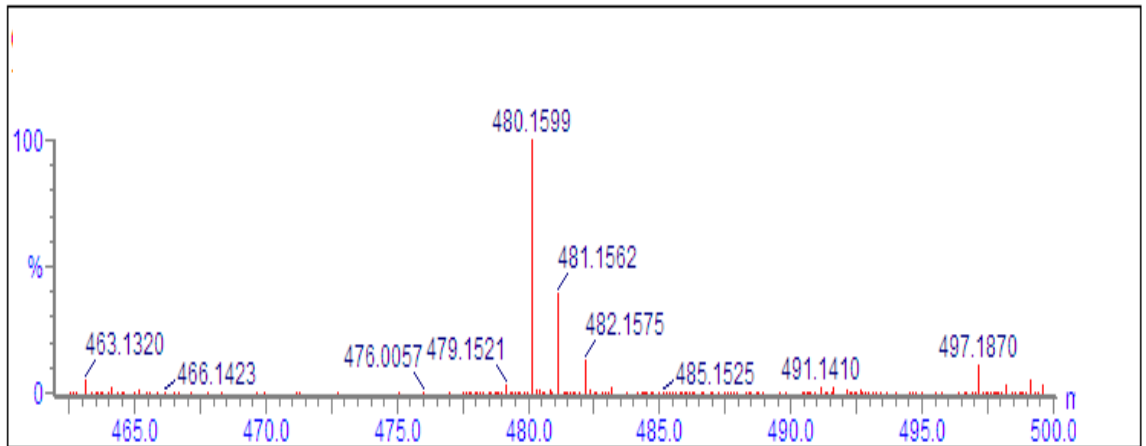
Şekil 4.314. K3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



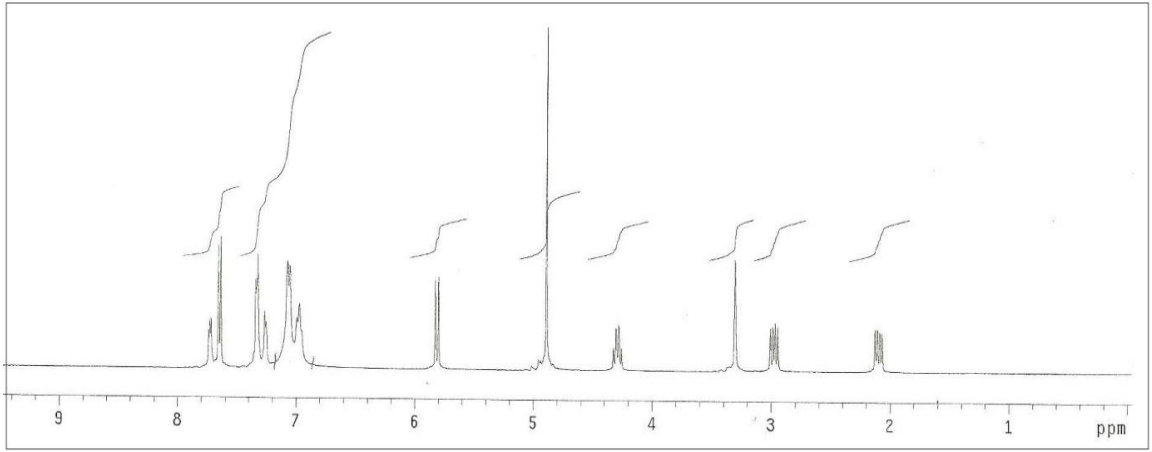
Şekil 4.315. K4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



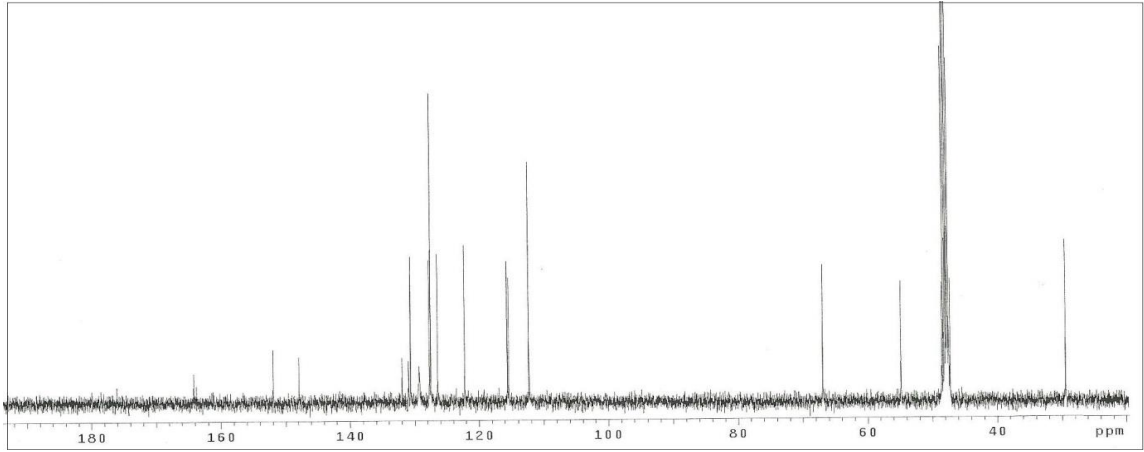
Şekil 4.316. K4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



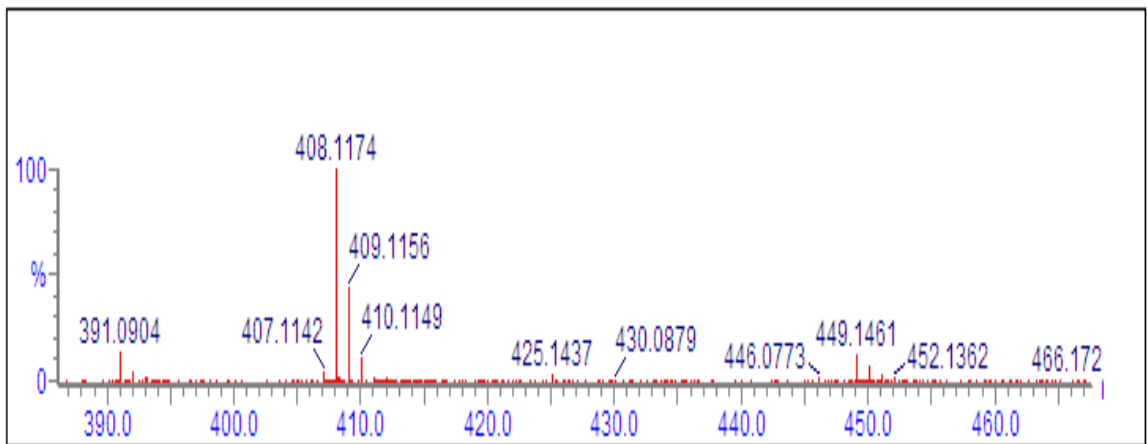
Şekil 4.317. K4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



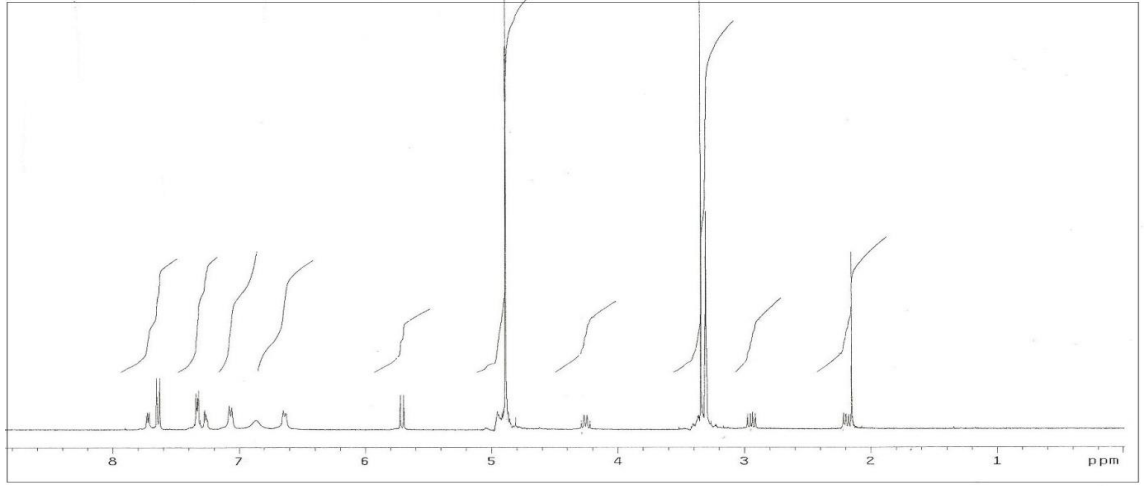
Şekil 4.318. K5 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



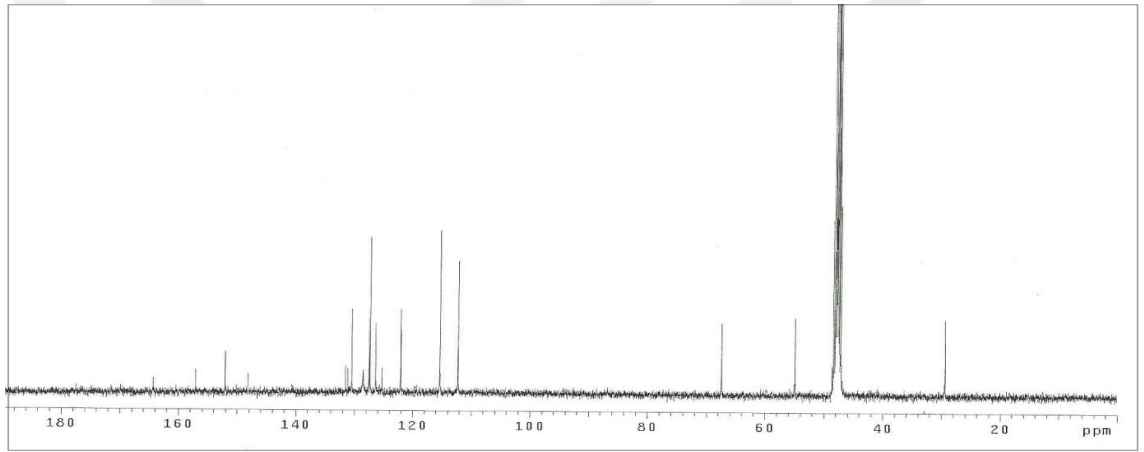
Şekil 4.319. K5 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



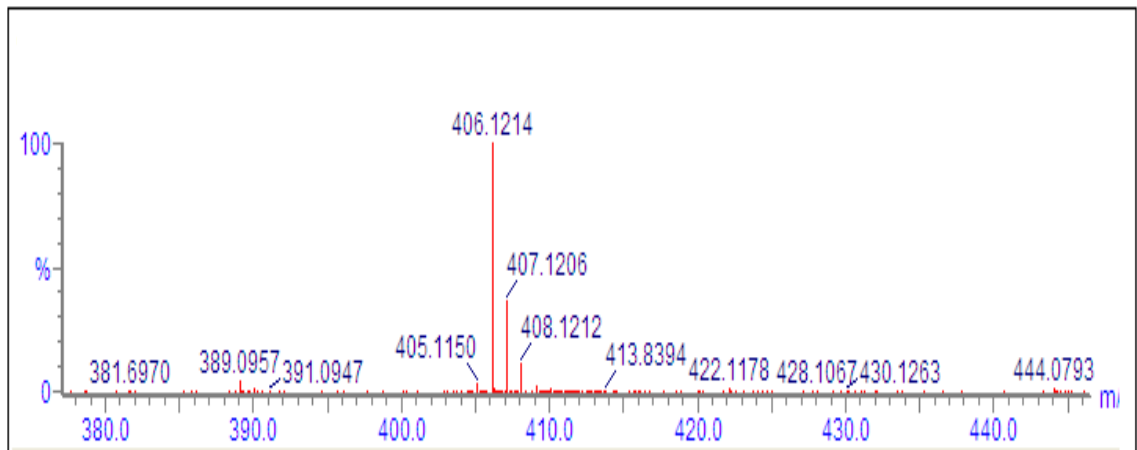
Şekil 4.320. K5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 4.321. K6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.322. K6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.323. K6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Tablo 4.76. K1-K6 Bileşiklerinin Deneysel Verileri

Bileşik	Şalkon (mmol)	p-Hidrazino Benzensülfonamit HCl (mmol)	Sıcaklık (°C)	Basınç (Barr)	Watt (W)	Reaksiyon Süresi (dk)	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kapalı Formül	[M+H] ⁺ Hesaplanan	[M+H] ⁺ Bulunan
K1	1	1.1	100°C	3	200	20	243-246	8.4	C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₂ S	390.1276	390.1281
K2	1	1.1	100°C	7	200	60	172-175	19.3	C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₃ S	420.1382	420.1399
K3	1	1.1	100°C	7	200	30	245-247	3.6	C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₃ S	420.1382	420.1373
K4	1	1.1	100°C	7	200	10	266-269	41.5	C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₅ S	480.1593	480.1599
K5	1	1.1	100°C	7	200	60	162-165	16.5	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ SF	408.1182	408.1174
K6	1	1.1	100°C	3	200	10	267-271	8.8	C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₃ S	406.1225	406.1214

Tablo 4.77. K1-K6 Bileşiklerinin ¹H NMR Verileri

Bileşik	¹ H NMR, CDCl ₃ , δ (ppm)
K1	7.76 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.67 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.34-7.19 (m, 6H, Ar-H), 7.03 (bs, 4H, Ar-H), 5.59 (d, 1H, C ₃ -H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 4.28-4.21 (m, 1H, C _{3a} -H), 2.91 (dd, 1H, C ₄ -H _a , <i>J</i> = 15.9, 8.7 Hz), 2.17 (dd, 1H, C ₄ -H _b , <i>J</i> = 15.9, 7.6 Hz)
K2	7.73-7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.06 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.96 (bs, 2H, Ar-H), 6.77 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 5.74 (d, 1H, C ₃ -H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 4.29-4.23 (m, 1H, C _{3a} -H), 3.69 (s, 3H, -OCH ₃), 2.94 (dd, 1H, C ₄ -H _a , <i>J</i> = 15.9, 8.9 Hz), 2.14 (dd, 1H, C ₄ -H _b , <i>J</i> = 15.9, 7.4 Hz)
K3	7.67-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.34-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.01 (s, 2H, Ar-H), 6.87 (bs, 2H, Ar-H), 6.67 (t, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.44 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 5.95 (d, 1H, C ₃ -H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 4.32-4.30 (m, 1H, C _{3a} -H), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 2.99 (dd, 1H, C ₄ -H _a , <i>J</i> = 16.2, 8.4 Hz), 1.93 (dd, 1H, C ₄ -H _b , <i>J</i> = 16.2, 7.5 Hz)
K4	7.71-7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.58 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.36-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.05-7.01 (m, 4H, Ar-H), 5.80 (d, 1H, C ₃ -H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 4.30-4.27 (m, 1H, C _{3a} -H), 2.97 (dd, 1H, C ₄ -H _a , <i>J</i> = 16.1, 8.7 Hz) 2.02 (dd, 1H, C ₄ -H _b , <i>J</i> = 16.1, 7.7 Hz); 9 hydrogen peaks of three methoxy groups were under the peak of solvents DMSO-d ₆ .
K5	7.73 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 4.2 Hz), 7.65 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.34-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.26 (d, 1H, Ar-H, <i>J</i> = 4.3 Hz), 7.07-6.97 (m, 6H, Ar-H), 5.81 (d, 1H, C ₃ -H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 4.32-4.25 (m, 1H, C _{3a} -H), 2.97 (dd, 1H, C ₄ -H _a , <i>J</i> = 15.8, 8.9 Hz), 2.09 (dd, 1H, C ₄ -H _b , <i>J</i> = 15.8, 7.6 Hz)
K6	7.73-7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.64 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.34-7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.06 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.87 (bs, 2H, Ar-H), 6.64 (d, 2H, Ar-H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 5.70 (d, 1H, C ₃ -H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 4.28-4.21 (m, 1H, C _{3a} -H), 2.94 (dd, 1H, C ₄ -H _a , <i>J</i> = 16.0, 8.9 Hz), 2.21-2.13 (m, 1H, C ₄ -H _b)

Tablo 4.78. K1-K6 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Verileri

Bileşik	^{13}C NMR, CDCl_3 , δ (ppm)
K1	163.9, 151.7, 148.1, 134.3, 131.0, 130.7, 129.8, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3, 126.6, 122.9, 112.5, 67.5, 55.2, 29.9
K2	164.3, 159.6, 152.0, 148.1, 131.6, 131.1, 130.5, 128.5, 127.6, 127.4, 126.5, 126.3, 122.1, 114.1, 112.3, 67.3, 54.9, 54.4, 29.3
K3	164.8, 157.9, 152.1, 147.3, 132.9, 131.3, 131.0, 129.8, 128.4, 128.0, 127.3, 122.7, 121.4, 121.2, 112.2, 111.8, 62.4, 56.3, 54.2, 29.9
K4	164.6, 153.7, 152.3, 147.8, 137.3, 133.2, 131.2, 131.1, 131.0, 128.5, 127.9, 127.4, 122.9, 112.6, 67.4, 60.6, 56.4, 56.5, 54.9
K5	164.2, 151.9, 147.9, 131.9, 130.9, 130.8, 130.6, 129.3, 127.7, 127.5, 126.4, 122.2, 115.6, 115.4, 112.3, 66.9, 54.8, 29.4
K6	164.4, 157.1, 152.0, 148.1, 131.5, 131.1, 130.4, 128.5, 127.5, 127.3, 126.4, 125.3, 122.1, 115.4, 112.3, 67.5, 54.9, 29.3

Tablo 4.79. K1-K6 Bileşiklerinin Sitotoksite Verileri

Bileşik	Tümör hücre hatları CC ₅₀ (µM)										Non-malignan hücreler CC ₅₀ (µM)				TS	PSIx100	Log P*
	Ca9-22 (A)	SI	HSC-2 (B)	SI	HSC-3 (C)	SI	HSC-4 (D)	SI	E	J	HGF (F)	HPLF (G)	HPC (H)	I	(I/E)	(J/E)	
K1	19.3±4.7	1.7	37.1±1.3	0.9	8.6±5.2	3.8	4.6±0.6	7.2	17.4	3.4	27.4±24.7	8.1±2.3	63.3±19.8	33	1.9	19.5	3.68
K2	18.7±4.7	2.5	41.2±1.8	1.1	32.8±1.6	1.4	34.8±7.8	1.3	31.9	1.5	48.7±15.3	38.0±2.0	52.0±10.3	46.2	1.5	4.7	3.55
K3	14.0±2.0	2.4	25.6±1.1	1.3	23.0±0.7	1.5	17.1±2.2	2.0	19.9	1.8	36.0±1.6	36.0±7.5	30.3±6.0	34.1	1.7	9.0	3.55
K4	24.7±4.7	2.8	35.2±1.9	1.9	29.4±3.8	2.3	27.8±2.9	2.4	29.3	2.3	97.3±25.1	41.7±3.2	65.3±18.5	68.1	2.3	7.8	3.3
K5	21.3±0.6	1.9	35.2±2.0	1.2	26.1±7.8	1.6	19.2±3.3	2.2	25.5	1.7	45.0±2.6	38.3±2.3	41.3±4.6	41.6	1.6	6.7	3.84
K6	58.0±20.8	6.9	>400	<1	>400	<1	>400	<1	314.5	<2.5	>400	>400	>400	400	1.3	0.8	3.29
Ortalama	26	3	>95.7	>1.2	>86.6	>1.9	>83.9	>2.7	73.1	2.2	>109.1	>93.7	>108.7	103.8	1.72	8.1	-
5-FU	12.1±0.7	72.3	15.2±2.7	57.6	7.2±1.0	121.6	7.3±0.17	119.9	10.5	92.8	>1000	>1000	626.3±87.9	875.4	83.8	883.8	-

CC₅₀: Hücrelerin %50'sini öldüren bileşiklerin mikromolar (µm) olarak konsantrasyonu, SI: Selektivite indeksi (normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine bölümüyle hesaplanan değer), PSI: Potansiyel Selektivite İndeksi (bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (E) oranının yüzde cinsinden ifadesi), TS: Tümör Selektivitesi (kanseri olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (I) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (E) bölünmesiyle hesaplanan değer)

*: ChemDraw 2012 versiyonu ile hesaplanmıştır.

5-FU: 5-Flourourasil

Tablo 4.80. K Serisi Bileşiklerinin CA Aktivite Sonuçları

Compounds	IC ₅₀ (nM)				K _i (nM)	
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	hCA I	hCA II
K1	644.65	0.9846	514.47	0.9725	547.35±154.2	500.87±122.5
K2	502.17	0.9717	391.08	0.9543	456.93±117.3	400.58±172.4
K3	510.31	0.9755	463.54	0.9801	458.30±69.20	470.71±136.1
K4	413.97	0.9693	330.78	0.9726	324.61±47.16	262.92±72.05
K5	535.13	0.9814	418.73	0.9624	328.92±31.02	318.06±120.1
K6	498.92	0.9783	410.78	0.9610	550.21±103.2	487.73±214.1
AZA*	656.87	0.9908	610.57	0.9958	460.27±192.8	455.28±146.0

IC₅₀: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu, Ki: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti,
hCA-I:İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi, hCA-II: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi

5. TARTIŞMA

5.1. Bileşiklerin Kimyasal Yapılarına İlişkin Tartışma

Bileşiklerin sentezi deneysel bölümdeki prosedürlere uygun olarak gerçekleşmiş, kimyasal yapıları spektral analiz yöntemleri ile saptanmış ve yapı ile uyumlu bulunmuştur.

5.2. Bileşiklerin Sitotoksitelerine ve Etki Mekanizmalarına İlişkin Tartışma

A SERİSİ

2-[4-Hidroksi-3-aminometil-benziliden]-indan-1-on kimyasal yapısına sahip mono Mannich bazları (**A1-A8**), 2-(4-hidroksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on'dan (**A**) hareketle sentezlenmiştir. A'nın paraformaldehit ve çeşitli aminlerle [*N*-metil piperazin (**A1**), morfolin (**A2**), piperidin (**A3**), pirolidin (**A4**), dipropilamin (**A5**), dietilamin (**A6**), dimetilamin (**A7**), dibenzilamin (**A8**)] sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında reaksiyona sokulması **A1-A8** mono Mannich bazlarının sentezine yol açmıştır. Bu bileşikler **A1-A8** ilk defa tarafımızdan literatüre kazandırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile aydınlatılmıştır. **A** bileşiği literatürde kayıtlıdır ve bu bileşiğin spektral verileri literatürdekilerle uyumludur. Bileşiklerin sitotoksiteleri kanser hücre hattı olarak Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil)'e karşı normal hücreler olarak HGF (diş eti fibroblast), HPC (pulpus hücreleri) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)'ye karşı test edilmiş ve bileşiklere ait sitotoksite sonuçları Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Sitotoksite çalışmalarında 5-Florourasil (5-FU) ve Melfalan referans bileşikler olarak kullanılmıştır. Bu serideki bileşiklerden yalnızca **A1**, HSC-2 ve HSC-4 hücre hatlarına karşı 5-FU ve Melfalan'dan daha sitotoksik bulunmuştur. Dibenzilaminli bileşik MT15 hariç bileşiklerin CC₅₀ değeri (hücrelerin %50'sini öldüren µmol/L

cinsinden bileşik konsantrasyonu) kanser hücrelerine karşı 6.8 $\mu\text{mol/L}$ - >1000 $\mu\text{mol/L}$ arasında bulunmuştur.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} değerinin (hücrelerin %50'sini öldüren $\mu\text{mol/L}$ cinsinden bileşik konsantrasyonu) spesifik bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Bu seride Ca9-22 ve HSC-4 hücre hatlarına karşı **A3** dışındaki bileşikler (**A1**, **A2**, **A4**, **A5**, **A6**, **A7**) kanserli hücre hatlarına karşı >1 SI değeri ile tümör seçici bulunmuşlardır. Bununla beraber **A3** bileşiği HSC-3 hücrelerine karşı en yüksek seçiciliği (SI:10.39) göstermiştir. A bileşiğinden Mannich bazları hazırlandığında; Ca9-22'ye karşı, Mannich bazları **A1** (6.3 kat), **A2** (2.45 kat), **A4** (5.53 kat) de A'ya kıyasla artmış sitotoksite gözlenmiştir. Diğer yandan, Ca9-22 hücre hattına karşı Mannich bazları **A2** (>1.68 kat), **A4** (1.77 kat) ve **A5** (3.43 kat) türetildiği şalkon analogu bileşik A'ya kıyasla artmış SI göstermiştir.

HSC-2 hücre hattına karşı A'ya kıyasla Mannich bazları **A1** (21.80 kat), **A2** (2.54 kat), **A4** (1.49 kat), **A7** (1.68 kat), **A6** (1.09 kat) ve **A5** (2.28 kat) artmış sitotoksiste göstermişlerdir. A'ya kıyasla Mannich bazlarında artan tümör seçiciliği (SI) değeri göz önünde bulundurulduğunda, HSC-2 hücre hattına karşı Mannich bazları **A1** (1.69 kat) **A2** (>1.75 kat), **A5** (2.26 kat) bileşiklerinde selektivitenin arttığı gözlenmiştir.

A'ya kıyasla, **A8** Mannich bazı hariç diğer Mannich bazı bileşiklerde HSC-3

hücre hattına karşı artmış sitotoksite gözlenmiştir. Mannich bazlarında **A**'ya kıyasla artmış sitotoksitite oranları şu şekilde özetlenebilir: **A1** (11.39 kat), **A2** (5.04 kat), **A3** (3.40 kat), **A4** (8.18 kat), **A5** (3.12 kat), **A6** (2.59 kat), **A7** (2.49 kat). **A**'ya kıyasla Mannich bazlarında HSC-3 hücre hattına karşı artan selektivite (SI) ise şu şekilde özetlenebilir: **A2** (>3.46 kat), **A3** (3.92 kat), **A4** (2.63 kat), **A5** (3.09 kat), **A6** (1.15 kat).

HSC-4 hücre hattına karşı **A**'ya kıyasla Mannich bazlarında gözlenen sitotoksitite artışı ise şu şekildedir: **A1** (27.35 kat), **A2** (1.04 kat), **A4** (1.79 kat), **A5** (2.09 kat), **A6** (1.09 kat), **A7** (2.29 kat), HSC-4 hücre hattına karşı SI değerindeki yani seçicilikteki artış **A** başlangıç bileşiğine kıyasla **A1** (2.11 kat) ve **A5** (2.07 kat) bileşiklerinde gözlenmiştir.

Farklı kimyasal yapılardaki bileşiklerin farklı hücre hatlarına karşı farklı sitotoksiteler göstermesi kimyasal yapı, hücre ve etki mekanizmasının farklı olmasından kaynaklanabilir. Bu sebeplerle her bir bileşiğin sitotoksitesi ve seçiciliği farklıdır.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksiteye hem de, tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri sitotoksitenin ortalama CC₅₀ (kolon, E) değerlerine oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.4'te sunulmuştur.

PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda tüm bileşikler referans antikanser bileşikler Melfalan ve 5-FU'dan daha düşük PSI değerine sahip bulunmuştur. **A3** ve **A8** bileşikleri hariç diğer Mannich bazlarının şalkon analogu ve sentez başlangıç maddesi **A**'dan daha yüksek PSI değerine sahip olduğu bulunmuştur. *N*-Metil piperazin artığı

taşıyan Mannich bazı **A1** en yüksek PSI değerine sahiptir. **A1** ile **A**'nın PSI değerleri karşılaştırıldığında **A1**'in PSI değerinin **A**'dan 15.7 kat daha fazla olduğu görülür. İkinci sırada **A5** bileşiği gelir. **A5**'de türetildiği **A**'ya kıyasla 7.2 kat daha yüksek PSI değerine sahiptir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri ile dağılım katsayıları (LogP) ve kullanılan aminlerin pKa değerleri (asitlik bazlık) göstergesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. *N*-Metil piperazin artığına sahip Mannich bazı **A1**'in bu seride çalışılan bileşikler içinde diğer çalışmalara ve modifikasyonlara açık lider bileşik olduğu görülmüştür.

APM SERİSİ

Bundan önce **A** serisi; 2-[4-hidroksi-3-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on, bileşiklerin yapı ve aktiviteleri tartışılmıştı. **A** serisi bileşiklerde Potansiyel Selektivite İndeksi (PSI) değeri seride en yüksek olan ve ileriki çalışmalar için model olabilecek bileşik olarak *N*-metil piperazin artığı taşıyan **A1** (PSI:22.6) ön plana çıkmıştı. Bu sebeple diğer piperazin türevi aminlerle seriyi genişleterek diğer piperazin türevi aminlerin bileşiklerin sitotoksite ve tümör seçiciliğine etkisini araştırmak istedik. Bu amaç doğrultusunda 4-fenil piperazin (**APM1**), 4-benzilfenil piperazin (**APM2**), 4-(2-florofenil) piperazin (**APM3**), 4-(4-florofenil) piperazin (**APM4**), 4-(2-metoksifenil) piperazin (**APM5**) amin bileşiği olarak kullanılarak **APM1-APM5** bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Sentezi gerçekleşen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS ile doğrulandı.

Bileşiklerin sitotoksiteleri kanser hücre hattı olarak Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız)'ye karşı, normal hücreler olarak HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)'ye karşı test edildi. Bileşiklerin kanser hücre hatlarına karşı sitotoksitelerinin 55 µM-400 µM arasında olduğu görülmüştür. Çalışmada 5-FU ve Melfalan referans antikanser bileşikleri olarak kullanılmıştır.

Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik 5-FU ile Ca9-22 hücrelerine karşı karşılaştırıldığında; şalkon analogu bileşiği **A** (3.3 kat) ve Mannich bazları **APM1** ve **APM5** (2.5 kat), **APM2** (4.6 kat), **APM3** (18.2 kat), **APM4** (142.8 kat) 5-FU'dan 2.5-142.8 kat güçlü sitotoksite göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik Melfalan ile aynı hücre hücre hattına karşı kıyaslandığında **APM3** (1.5 kat) ve **APM4** (11.6 kat) Melfalan'dan 1.5-11.6 kat daha güçlü sitotoksite göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik melfalan ve 5-FU ile HSC-2 kanser hücre hattına karşı kıyaslandığında sentezlenen tüm bileşikler referans bileşiklerden daha düşük sitotoksite göstermişlerdir.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} 'nin (hücrelerin %50'sini öldüren $\mu\text{mol/L}$ cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Buna göre SI 1'den büyük olan bileşikler Ca9-22 hücre hattına karşı şunlardır: Başlangıç bileşiği **A** (2.19) ve Mannich bazları **APM2** (1.72), **APM3** (3.71), **APM4** (57.14) bileşikleridir. Ca9-22 hücre hattına karşı SI değeri en yüksek olan 4-(4-florofenil) piperazinli Mannich bazı **APM4** bileşiğidir.

HSC-2 kanser hücre hattına karşı bileşiklerin seçicilikleri göz önünde bulundurulduğunda SI değeri 1'den büyük olan bileşikler şunlardır: Başlangıç bileşiği şalkon analogu bileşik **A** (4.29) ve mono Mannich bazları **APM2** (1.88) ve **APM3**

(2.91)'dür.

Ca9-22 hücre hattına karşı tüm bileşikler 5-FU'dan daha seçicidir. Aynı hücre hattına karşı bileşik **A** ve Mannich bazı **APM2**, Melfalan ile neredeyse eşit seçiciliğe sahipken, **APM3** Melfalan'ın 1.5 katı, **APM4** ise Melfalan'ın (23.8 katı) olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS) kanserli olmayan yani normal hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerinin (kolon F), kanserli hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerine (kolon C) bölünmesi ile de belirlenmiştir (Tablo 4.8). Buna göre, tümör selektivitesi en yüksek olan bileşik 4-(2-florofenil) piperazin artığı taşıyan bileşik **APM3**'tür. TS değerlerine göre bileşikler sıralandığında; **APM3** (3.3) > **A** (2.9) > **APM4** (2.0) > **APM2** (1.8)'dir. 5-FU için TS değeri 2 iken melfalan için TS değeri 3.9'dur ve bu değerler çalışılan bileşiklerinkinden daha yüksektir.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS), aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve karşılığı olan normal hücre HGF göz önünde bulundurularak da hesaplanmıştır. Buna göre; TS değeri HGF hücre hattına karşı bileşiğin gösterdiği sitotoksitenin CC_{50} değerinin (kolon D), Ca9-22 hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksitenin CC_{50} değerine (kolon A) bölünmesi ile de belirlenmiştir (Tablo 4.8). Bu hesaplama şekline göre bileşikler sıralandığında; **APM4** (59.4 > **APM3** (4.3) > **A** (2.6) > **APM2** (1.9) şeklindedir. Bu hesaplamada bileşiklerin tümü 5-FU'dan daha seçici iken; **APM4** (24.8 kat), **APM3** (1.8 kat), melfalandan daha seçici bileşiklerdir. Hem **APM4** (4-(4-florofenil)piperazin) hem de **APM3** (4-(2-florofenil)piperazin) flor taşıyan piperazin türevleridir.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksiteye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel

selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücresine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücresine (kolon, C) karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.8’de sunulmuştur.

PSI değerleri göz önünde bulunduşulduğunda bu serinin en yüksek PSI değerine sahip Mannich bazları florlu Mannich bazları **APM4** (4-(4-florofenil)piperazinli bileşik, PSI: 14.3) ve **APM3** (4-(2-floro)piperazinli bileşik, PSI: 6.3) ‘tür. **APM3** hem 5-FU’dan hem de Melfalan’dan daha yüksek PSI değerine sahiptir.

Cevap verilecek son soru ise piperazinli farklı türevler hazırlamanın tümör seçiciliğinde ne kadar etkili olduğudur. *N*-Metil piperazinli Mannich bazı **A1**’in PSI değeri 22.6 iken, 4-(4-florofenil)piperazin taşıyan **APM4**’n PSI değeri 14.3’tür. Bu da lider bileşik olarak hala **A1**’in öneminin devam ettiğini gösterir. Bileşiklerin kanser hücresine karşı seiciliklerindeki farklılıklar; bileşiklerin farklı kimyasal yapı ve fizikokimyasal özelliklerinden, kullanılan hücre hatlarının ve hücrelerin özelliklerinden ve bileşiklerin etki mekanizmalarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

B SERİSİ

4-Hidroksi benaldehit ve indan-1-on’un kondenzasyonu ile şalkon analoğu **A** bileşiği sentezlenmiştir. **A**’nın paraformaldehit ve çeşitli aminlerle [*N*-metil piperazin (**B1**), morfolin (**B2**), piperidin (**B3**), pirolidin (**B4**), dipropilamin (**B5**) ve dimetilamin (**B6**)] sırasıyla 1:6:6 mol oranlarında reaksiyona sokulması **B1-B6** bis Mannich bazlarının sentezine yol açmıştır.

¹H NMR spektroskopisi (deneysel bölümde detaylı bir şekilde verilmiştir) amino metilasyonların aril hidroksil grubunun orto konumundan gerçekleştiğini ve olefinik çift bağın E konfigürasyonunda olduğunu göstermiştir.

Sentezlenen bis Mannich bazları (**B1-B6**) ve sentez başlangıç maddesi şalkon analogu **A** kanser hücre [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast), HPC (pulpus hücreleri) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı referans bileşikler Melfalan ve 5-FU kullanılarak test edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tüm bileşikler kanserli hücre hatlarına karşı referans bileşiklerden daha az sitotoksik bulunmuştur. Bis Mannich bazlarında sitotoksikite türevlendirildikleri bileşik **A**’ya kıyasla çoğu kez artmıştır. Bu durum şu şekilde özetlenebilir: Ca9-22 hücre hattına karşı **A**’ya kıyasla bis Mannich bazları **B1** (5.84 kat), **B3** (2.13 kat), **B4** (2.27 kat), **B5** (1.94 kat); HSC-2 hücre hattına karşı **B1** (3.37 kat), **B3** (1.44 kat), **B4** (2.67 kat), **B5** (1.99 kat), **B6** (1.24 kat); HSC-3 hücre hattına karşı **B1** (8.73 kat), **B3** (4.85 kat), **B4** (7.27), **B5** (2.67 kat), **B6** (1.48 kat); HSC-4 hücre hattına karşı **B1** (3.58 kat), **B3** (1.22 kat), **B4** (1.30 kat), **B5** (1.33 kat) 1.22-8.73 kat daha fazla sitotoksikite göstermiştir.

Bis Mannich bazlarında **A**’ya kıyasla sitotoksikitenin artmış olması ilave alkilasyon merkezlerinin oluştuğunu ve ardışık (sequential) sitotoksikite teorisinin işlediğini düşündürür.

Bileşikler hakkında göz önünde bulundurulacak en önemli nokta bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olup olmadığıdır. Zira kanser hücreleri normal sağlıklı hücrelerle çevrilidir. Bu bileşiklerin seçiciliğini gösteren selektivite indeksi (SI) normal hücrelere karşı gözlenen CC_{50} değerlerinin ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC_{50} değerine bölümüyle hesaplanır.

Bu seri bileşiklerde SI değeri başlangıç bileşiği **A**’dan düşük bulunmuştur. Bu durum Mannich bazlarının hedeflerine ulaşmadan atılmış olmasıyla, eliminasyon oranının optimum orandan daha hızlı veya fazla olmasıyla açıklanabilir.

Bileşikler için değerlendirilen bir başka konu bileşiklerin tümör selektivitesi (TS)'dir. Bu değer kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen ortalama sitotoksosite değerinin (kolon I), kanserli hücrelere karşı gösterilen ortalama sitotoksosite değerine (kolon E), bölünmesiyle elde edilir (Tablo 4.12). TS değerleri göz önünde bulundurulduğunda, başlangıç maddesi **A** 3.1 olan TS değeri ile tümör selektivitesi en yüksek olan türevidir. TS değeri 1'den büyük olan bileşikler **B3** (1.5), **B4** (1.3), **B5** (1.7), **B6** (2.1)'dir. İlave olarak TS değeri, bileşiklerin HGF hücrelerine karşı gösterdikleri CC₅₀ değerinin (kolon F), Ca9-22 hücrelerine karşı gösterdikleri CC₅₀ değerine (kolon A), bölünmesi ile de hesaplanmıştır (Tablo 4.12). Buradaki mantık Ca9-22 ve HGF hücrelerinin aynı dokudan türevlenmeleridir. Bu yöntemle hesaplanan TS değerleri göz önünde bulundurulduğunda, başlangıç bileşiği **A** 2.6 olan TS değeri ile çalışılan bileşikler içinde en fazla tümör selektivitesine sahip bileşik bulunmuştur. Mannich bazlarının tümünün tümör selektivitesi başlangıç bileşiğinden düşüktür. Mannich bazları **B3** (1.4), **B5** (1.4), **B6** (1.9) için bu yolla hesaplanan TS değeri 1.4-1.9 aralığında değişmektedir.

Bileşiklerin suda ve yağda çözünürlükleri de biyoaktivitelerinde önemlidir. Hidrofobik bileşikler membranlardan daha kolay geçerken, hidrofilik bileşikler aktif yöreye kolayca taşınır. Bileşiğin çözünürlüğünün ve hidrofobisitesinin göstergesi olan dağılım katsayısı değeri P (logaritmik formu Log P), Chemdraw Ultra 12.0 bilgisayar programı ile hesaplanmış sonuçlar Tablo 4.12'de sunulmuştur. Log P değerleri ile bileşiklerin TS değerleri karşılaştırıldığında bir ilişki / korelasyon gözlenmemiştir.

Bis Mannich bazı bileşiklerinin SI ve TS değerlerindeki **A**'e kıyasla gözlenen düşüşler, bileşiklerin optimum seviyeden daha hızlı eliminasyonu ya da bileşiklerin tiyol alkilasyonundan başka yollarla etki gösterdiği şeklinde açıklanabilir. Bu durumu test etmek için **A** ve **B1** kullanılarak fosfat tamponda (pH=7.4) ve 37°C'de stabilite

çalışması bir tiyol bileşiği 2-merkaptetanol kullanılarak yapılmıştır. TLC ve NMR çalışmaları ne bir deaminasyon ne de bir katım ürününe işaret etmiştir. Bileşiklerin bir değişiklik olmaksızın ortamdan izole edilmesi etki mekanizmalarının tiyol alkilasyonu olmadığını düşündürür. Mannich bazlarının sitotoksitesinde rol oynayan değişik mekanizmalar literatürde bildirilmiştir. Bunlar mitokondriyal solunumun inhibisyonu^{240, 241}, topoizomeraz I²⁴², ya da topoizomeraz II¹³³, enziminin inhibisyonu, mikrotübüler polimerizasyonun inhibisyonu ya da mikrotübüler polimerizasyon üzerindeki farklı etkileri^{243,244} gibidir. Bu çalışmada sözü edilen bis Mannich bazları içinde bu mekanizmalardan biri ya da birkaçı söz konusu olabilir. Bis Mannich bazlarında eliminasyon, katım ürünlerinin görülememesinin nedeni şalkona benzemekle birlikte şalkon analogu olan fakat şalkona kıyasla serbest dönüşün engellenmiş olduğu indanon yapısından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, şalkon analogu **A**'dan hareketle Mannich bazları **B1-B6**'yı hazırlama sitotoksiteyi artırmada yararlı olmuştur. Her iki TS hesaplamasında da şalkon analogu **A** bileşiği en yüksek TS değerine sahip bulunmuştur. Buradaki bis Mannich bazı bileşiklerinin sitotoksite etki mekanizması tiyol alkilasyonundan farklı bir yol gibi görünmektedir. TS değeri 1'den büyük olan **B4, B3, B6, B5** bu serinin ileriki çalışmalar için göz önünde bulundurulabilir aday bileşikler olarak görünmektedir.

APB SERİSİ

Bundan önce sentezlenen **A** serisi bileşikler, 2-[4-hidroksi-3-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on, üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında PSI değeri (22.62) en yüksek olan *N*-metil piperazinli Mannich bazı **A1** bileşiğini lider bileşik olarak göz önüne çıkarmıştı. Bu durum farklı piperazin türevleri ile **A** serisinin mono Mannich bazlarını hazırlayarak sitotoksitelerini ve tümör seçiciliklerini değerlendirme fikrinin

gelişmesine yol açmıştır. Bunun üzerine **APM** serisini (2-[4-hidroksi-3-(süstitüepiperazinometil)-benziliden]-indan-1-on) farklı piperazin türevleri kullanarak sentezlenmiş ve yapı-etki ilişkileri incelenmiştir. Ancak, bu bileşikler tümör seçiciliğinin bir göstergesi olan PSI değerleri açısından **A1**'den daha düşük değere sahip bulunmuşlardır. APM serisinin lider bileşikleri **APM3** VE **APM4** flor taşıyan bileşiklerdir.

Dimmock tarafından ortaya atılan sequential cytotoxicity (ardışık sitotoksite) hipotezi²⁴⁵ yapısında iki ya da daha fazla alkilasyon merkezi içeren ya da daha fazla alkilasyon merkezi üretebilen bileşiklerin sitotoksitesinin alkilasyon merkezi sayısından çok fazla kat sitotoksiteye sahip olacağını ifade eder. Biz de bu bileşiklerin Mannich bazı olması ve aktivitelerinde, tiyol alkilasyonunun rol oynayabileceği düşüncesinden hareketle deaminasyonla daha çok alkilasyon merkezi üretebileceği ve bu sebeple daha yüksek sitotoksite gösterebileceği düşüncesi ile **A** serisi bileşiklerin farklı piperazin türevleri ile bis Mannich bazlarını (2-[4-hidroksi-3,5-bis(süstitüepiperazinometil)-benziliden]-indan-1-on), sentezlemeyi planladık.

Bu amaçla sentezlerde farklı piperazin türevleri 4-fenilpiperazin (**APB1**), 4-benzilpiperazin (**APB2**), 4-(2-florofenil)piperazin (**APB3**), 4-(4-florofenil)piperazin (**APB4**), 4-(2-metoksifenil)piperazin (**APB5**) kullanılmıştır. Bileşiklerin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiş, kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS ile doğrulanmıştır.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri kanser hücre hattı olarak Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız)'ye karşı normal hücreler olarak HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)'ye karşı test edildi. Sonuçlar Tablo 4.16'da sunulmuştur. Referans bileşikler 5-FU ve Melfalan'dır.

Bileşiklerin kanser hücrelerine karşı sitotoksiteleri 52-400 μ M aralığında değişmektedir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşikler 5-FU ile Ca9-22 kanser hücre hattına karşı kıyaslandığında bileşik **A** (3.3 kat), bis Mannich bazları **APB1** VE **APB5** (19.2 kat), **APB2** (2.5 kat), **APB3** (2.5 kat), **APB4** (2.5 kat) 5-FU'dan daha güçlü sitotoksite gösterirken, aynı hücre hattına karşı bileşik **APB1** ve **APB5** (1.6 kat) Melfalan'dan daha güçlü sitotoksite göstermiştir. HSC-2 hücre hattına karşı tüm bileşikler 5-FU ve Melfalan'dan daha düşük sitotoksite göstermişlerdir.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} 'nin (hücrelerin %50'sini öldüren μ mol/L cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.16'da sunulmuştur. Buna göre SI değeri >1 olan bileşikler ve SI değerleri şöyledir: Ca9-22 hücre hattına karşı başlangıç bileşiği **A** (2.2) ve bis Mannich bazları **APB1** (5.6) ve **APB5** (7.7) bileşikleri iken HSC-2 hücre hattına karşı yalnızca başlangıç bileşiği şalkon analogu **A** (4.3) 'tür. Ca9-22 hücre hattına karşı **A** bileşiği Melfalan'a benzer, **APB1** bileşiği Melfalan'dan 2.8 kat daha güçlü, **APB5** bileşiği Melfalan'dan 3.9 katı büyük SI değerine sahip bulunmuştur. HSC-2 kanser hücre hattına karşı ise tüm bileşiklerin seçicilik indeksi SI, referans antikanser bileşiklerden düşüktür.

Bileşikler için değerlendirilen bir başka konu bileşiklerin tümör selektivitesi (TS)'dir. Bu değer kanserli olmayan hücrelere karşı ortalama sitotoksite değerinin

(kolon D), kanserli hücrelere karşı gösterilen ortalama sitotoksosite değerine (kolon A), bölünmesiyle elde edilir (Tablo 4.16).

Buna göre, fenil piperazinli Mannich bazları **APB1** ve 4-(2-metoksifenil)piperazinli Mannich bazı **APB5** sırasıyla 7.7 ve 7.6 gibi en yüksek TS değerlerine sahiptir. Bu değerler başlangıç bileşiği **A**'nın ve referans bileşik Melfalan'ın yaklaşık 3 katıdır.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS), aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve normal hücre HGF için de hesaplanmıştır. Buna göre HGF hücre hattına karşı gösterilen sitotoksitenin CC₅₀ değerleri (kolon F) Ca9-22 hücre hattına karşı gösterilen sitotoksitenin CC₅₀ değerlerine (kolon C) bölünmesi ile de belirlenmiştir (Tablo 4.16).

Buna göre başlangıç bileşiği **A** en yüksek TS (2.9) değerine sahiptir. Mannich bazları içinde en yüksek TS (1.8) değeri olan **APB5** bileşiğidir. **A** bileşiği 5-FU'dan güçlü, Melfalan'dan düşük TS değerine sahiptir.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksositeye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine (kolon C) karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.16'da sunulmuştur.

PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda, başlangıç bileşiği şalkon analoguna göre artmış PSI değeri olan Mannich bazı bileşikleri 4-(2-metoksifenil)piperazin artığı taşıyan **APB5** (PSI:1.9) ve 4-fenilpiperazin artığı taşıyan **APB1** (PSI:1.4)'dir. Ancak bu bileşiklerin PSI değeri 5-FU (PSI:7.1) ve Melfalan'dan (PSI:12) düşüktür. Bileşiklerin PSI değerleri daha önceki **B** serisinde (diğer aminlerle

sentezlenen bis Mannich bazları) bileşiklere kıyasla daha da düşmüştür. PSI değeri göz önüne alındığında gerek **B** serisi gerekse **APB** serisinin tüm bileşikleri 2'den küçük PSI değeri ile ardışık sitotoksosite beklentilerini karşılayamamıştır. Gerek diğer aminlerle (**B** serisi), gerekse piperazinlerle (**APB** serisi) sentezlenen bileşikler mono Mannich bazları olan **A** ve **APM** serilerinden çok daha düşük PSI değerleri sebebiyle **A** ve **APM** serilerine üstün seriler değildirler.

Sonuç olarak, piperazinli bis Mannich bazlarının sentezi önceki sözü edilen serilere bir üstünlük getirmemiştir. Bu da bileşiklerin sitotoksik etki mekanizmalarının tiyol alkilasyonu olmayabileceğini düşündürmektedir.

C SERİSİ

2-[3-Hidroksi-4-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on kimyasal yapısına sahip mono Mannich bazları (**C1-C5**), 2-(3-hidroksibenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on'dan (**C**) hareketle sentezlenmiştir. **C**'nin paraformaldehit ve çeşitli aminlerle [*N*-metil piperazin (**C1**), morfolin (**C2**), piperidin (**C3**), pirolidin (**C4**), dimetilamin (**C5**)] sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında reaksiyona sokulması ile **C1-C5** mono Mannich bazları sentezlenmiştir. **C1-C5** mono Mannich bazları ilk defa tarafımızdan literatüre kazandırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile aydınlatılmıştır. **C** bileşiği literatürde kayıtlıdır. Sentezlenen **C** bileşiğinin spektral verileri literatür ile uyumludur. Bileşiğin sitotoksik etkileri kanser hücre hatları olarak Ca9-22 (diş eti) ve HSC-2 (ağız)'ye karşı, normal hücreler olarak HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (peridontal ligament fibroblastları)'ye karşı test edilmiş ve bileşiklere ait sitotoksosite sonuçları Tablo 4.20'de sunulmuştur. Sitotoksosite çalışmalarında 5-FU ve Melfalan referans bileşikler olarak kullanılmıştır.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri Ca9-22 hücre hattına karşı 21-42 µM aralığında değişirken, HSC-2 hücre hattına karşı 41-400 µM aralığında değişmektedir. Bileşikler

Ca9-22 hücre hattına karşı HSC-2 hücre hattından 1.2-13.8 kat daha etkilidir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında **C1** (47.6 kat), **C2** (23.8 kat), **C3** ve **C4** (34.5 kat), **C5** (30.3 kat) 5-FU'dan bileşikleri daha sitotoksik bulunmuştur.

Yine Ca9-22 hücre hattına karşı **C1** (3.9 kat), **C2** (1.9 kat), **C3** ve **C4** (2.8 kat), **C5** (2.5 kat) bileşikleri referans bileşik Melfalan'dan 1.9-3.9 kat daha sitotoksik bulunmuştur. HSC-2 hücre hattına karşı ise Mannich bazları **C1-C5** her iki referans bileşikten daha az sitotoksik bulunmuşlardır.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} 'nin (hücrelerin %50'sini öldüren $\mu\text{mol/L}$ cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.20'de sunulmuştur.

Ca9-22 hücre hattına karşı, SI değeri > 1 olan bileşikler **C1** (6.57), **C2** (9.43), **C3** (13.31), **C4** (3.45), **C5** (8.88) bileşikleridir. Ca9-22 hücre hattına karşı bileşiklerin SI değeri 5-FU'dan 7-13 kat; Melfalan'dan 1.5-6.5 kat daha yüksektir.

SI değeri >1 olan bileşikler HSC-2 hücre hattına karşı **C1** ve **C5**'tir. Bu bileşiklerin SI değerleri her iki referans bileşikten daha düşük bulunmuştur.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS), kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksisitenin ortalama CC_{50} değerinin (kolon D) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksisitenin ortalama CC_{50} değerine (kolon A) bölünmesiyle bulunur (Tablo 4.20). Buna göre bileşiklerin tümör selektivitesi (TS) sıralaması **C3** (12.7) $>$ **C5**

(10.3) > **C2** (9.3) > **C1** (5.9) > **C4** (4.2)'dir. Bu yöntemde bileşiklerin tümünün tümör selektivitesi 5-FU ve Melfalan'dan fazladır. Bu oran 5-FU'nun 4.2-12.7 katı iken [**C1** (5.9 kat), **C2** (9.3 kat), **C3** (12.7 kat), **C4** (4.2 kat), **C5** (10.3 kat)], Melfalan'ın 2.5-5.3 katı [**C1** (2.5 kat), **C2** (3.9 kat), **C3** (5.3 kat), **C4** (1.8 kat), **C5** (4.3 kat)] 'dır.

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 F / kolon C, Tablo 4.20) hesaplanmıştır. Buna göre bileşikler tümör selektivitesi (TS) açısından sıralandığında; **C5** (7.9) > **C1** (3.0) > **C2=C3** (1.8) şeklindedir. **C5** bileşiğinin bu yöntemle bulunan TS değeri referans bileşik 5-FU'dan (TS:3.9 kat), **C5** bileşiğinin TS değeri referans bileşik Melfalan'dan (TS:2 kat) yüksektir.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksiteye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine (kolon C) karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.20'de sunulmuştur.

PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda bu seride en yüksek PSI değerine sahip Mannich bazı dimetilamin artığı taşıyan **C5** (PSI: 21.6) 'dır. Bunu takip eden 2. Bileşik ise *N*-metil piperazinli Mannich bazı **C1** (PSI: 9.3)'dir. **C1**'in PSI değeri aşağı yukarı Melfalan'a benzer iken **C5**'in PSI değeri 5-FU'nun 1.8 katı ve Melfalan'ın 3.0 katıdır.

Tümör seçiciliği değişik şekillerde hesaplanmıştır. Bu hesaplamaların tümü **C5** ve **C1**'i lider bileşikler olarak göstermektedir. Başta **C5** olmak üzere **C1** bileşiği de ileriki çalışmalar için bu serinin üzerinde çalışılabilecek ve yeni tasarımlara yön verecek

lider bileşikler olarak görülmektedir.

CPM SERİSİ

Bundan önce sentezlenen C serisi bileşikler, 2-[3-hidroksi-4-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on, üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmaları iki bileşiğin ileriki çalışmalar için potansiyel lider bileşik olabileceğini ortaya koymuştur. Bundan biri N-metil piperazin artığı taşıyan **C1**'dir. **C1** tümör hücrelerine karşı seçiciliğin bir göstergesi olan 9.3 PSI değerine sahiptir.

Bu seride amaçlanan farklı piperazin türevleri ile C serisi kimyasal yapısına sahip olan **CPM** serisini (2-[4-(süstitüepiperazin-1-il-metil)-3-hidroksi-benziliden]-indan-1-on), hazırlayarak bileşiklerin sitotoksitesinin ve tümör seçiciliğinin ne şekilde değiştiğini değerlendirmektir. Bu amaçla sentezlenecek bileşiklerde amin bileşiği olarak farklı piperazin türevleri 4-fenilpiperazin (**CPM1**), 4-benzilpiperazin (**CPM2**), 4-(2-florofenil) piperazin (**CPM3**), 4-(4-florofenil) piperazin (**CPM4**), 4-(2-metoksifenil) piperazin (**CPM5**) kullanılmıştır.

Bileşiklerin sentezi Şekil 3.37'de gösterildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Bunun için 2-(3-hidroksi-benziliden)-2,3-dihidroinden-1-on, paraformaldehit ve piperazin türevi bileşikler 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asetonitril içinde mirodalga fırında 13.8 bar basınç, 200 Watt, 120°C koşullarda sentezlenerek gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksiste testlerinde 5-FU ve Melfalan referans bileşikler olarak kullanılmıştır. Bileşiklerin sitotoksiteleri iki kanser hücre hattına [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız)]'ye karşı ve normal hücreler olarak HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)'ye karşı test edilmiştir. Tablo 4.24'e bakıldığında bileşiklerin sitotoksitelerinin 25-400 µM aralığında değiştiği görülür.

Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında Ca9-22 hücre hattına karşı **CPM1** (35.7 kat), **CPM2** (7.1 kat), **CPM3** (2.5 kat), **CPM4** (22.2 kat), **CPM5** (27.8 kat) bileşikleri 5-FU'dan 2.5-35.7 kat daha fazla sitotoksite göstermiştir. Aynı hücre hattına karşı **CPM1** (2.9 kat), **CPM4** (1.8 kat), **CPM5** (2.3 kat) bileşikleri Melfalan'dan 1.8-2.9 kat daha fazla sitotoksite göstermiştir. HSC-2 kanser hücre hattına karşı ise tüm bileşikler her iki referans bileşikten daha düşük sitotoksiteye sahiptir.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} 'nin (hücrelerin %50'sini öldüren $\mu\text{mol/L}$ cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.24'te sunulmuştur. Buna göre, SI değeri >1 olan bileşikler ve SI değerleri şöyledir; Ca9-22 kanser hücre hattına karşı **CPM1** (7.36), **CPM2** (2.86), **CPM4** (2.87), **CPM5** (11.11). Bu hücre hattına karşı seçiciliği en yüksek olan bileşik 4-(2-metoksifenil) piperazin artığı taşıyan **C5** bileşiğidir. HSC-2 hücre hattına karşı ise **CPM1** (5.28), **CPM2** (5.19) **CPM4** (5.16) bileşikleri benzer SI değeri ile göze çarpmaktadır.

Ca9-22 hücre hattına karşı SI değeri >1 olan tüm bileşikler 5-FU'dan daha seçici iken **CPM1** (3.1 kat), **CPM2** (1.2 kat), **CPM4** (1.2 kat), **CPM5** (4.6 kat) bileşikleri Melfalan'dan 1.2-4.6 kat daha seçicidir.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS), kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerinin (kolon F) kanser hücre hatlarına karşı

gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerine (kolon C) bölünmesiyle bulunur (Tablo 4.24). Buna göre Mannich bazları içinde TS değeri en yüksek olan fenil piperazinli Mannich bazı **CPM1**'dir. Bileşikler bu hesaplama ile bulunan TS değerleri açısından değerlendirildiğinde **CPM1** (6.2) > **CPM2=CPM4** (3.7) > **CPM5** (2.5) > **CPM3** (1.3) sırası gözlenir. Bunların da **CPM3** hariç diğerlerinin tümör selektivitesinin 5-FU'dan (TS:2) daha fazla olduğu görülür. TS değeri Melfalan'dan (TS:3.9) daha güçlü olan bileşik fenilpiperazinli **CPM1** (TS:6.2) bileşiğidir. **CPM1**'in TS değeri Melfalan'dan 3.3 kat daha güçlüdür.

Bileşiklerin TS değeri ikinci bir hesaplama yolu ile aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ile ona karşılık gelen normal hücreler olan HGF hücrelerine karşı bileşiklerin gösterdiği sitotoksite değeri kullanarak da (kolon D / kolon A, Tablo 4.24) hesaplanmıştır. Buna göre, TS değerleri sıralandığında **CPM5** (11.1) > **CPM1** (7.8) > **CPM2** (2.9) > **CPM4** (2.4) şeklindedir. Bu hesaplama yönteminde tümör selektivitesi en yüksek olan bileşik 4-(2-metoksifenil)piperazin artığı taşıyan **CPM5** ve sonrasında 4-fenilpiperazin artığı taşıyan **CPM1** bileşikleri öne çıkmaktadır.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksiteye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine (kolon C) karşı gösterdikleri ortalama CC_{50} değerlerine oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.24'te sunulmuştur.

PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda **CPM1** (19.2) > **CPM4** (11.5) bu serinin öne çıkan bileşikleridir. PSI en güçlü olan bileşik 4-fenilpiperazin artığı taşıyan bileşik **CPM1**'dir. Bunu 4-(4-florofenil)piperazinli **CPM4** bileşiği izler. Bu serinin lider bileşiği **CPM1** N-metil piperazinli **A1** (TS:22.6) bileşiğinden daha düşük seçiciliğe

sahiptir. Bu seri de diğer piperazinlerle hazırlanan türevler tümör seçiciliğini arttıramamıştır.

D SERİSİ

Bu seride 2-[2-hidroksi-3-aminometil-benziliden]-indan-1-on kimyasal yapısına sahip mono Mannich bazları, 2-(2-hidroksi-benziliden)-indan-1-on'dan (**D**) hareketle Şekil 3.44'de gösterildiği şekilde sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezinde kullanılan aminler *N*-metil piperazin (**D1**), morfolin (**D2**), piperidin (**D3**), pirolidin (**D4**), dietilamin (**D5**), ve dimetilamindir (**D6**). Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksiteleri dört kanser hücre hattına (Ca9-22, HSC-2, HSC-2, HSC-4) karşı ve üç normal mezankimal hücre türüne (HGF, HPC, HPLF) ve bir epitelial normal hücre türüne (HOK hücrelerine) karşı test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksitite sonuçları Tablo 4.28'de sunulmuştur.

Bileşiklerin antineoplastik özelliklerinin olup olmadığı cevaplanması gereken ilk sorudur. Bu serinin bileşiklerinin CC₅₀ değerlerine bakıldığında genelde 4-OH'li analoglarına (seri **A**) göre daha yüksek konsantrasyonlarda etkili oldukları görülür. Bu da bileşiklerin antikanser özelliklerinin **A** serisi'nden düşük olduğunu gösterir.

Bu seri bileşiklerinin sitotoksiteleri referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında başlangıç bileşiği şalkon analogu **D**'nin Ca9-22 ve HSC-3 hücre hatlarına karşı 5-FU'dan sırasıyla 1.31 ve 1.33 kat daha güçlü sitotoksitite gösterdiği görülür (Tablo 4.28). **D1** ve **D6** bileşiklerinin PSI değeri (PSI: 5.3, 0.1) referans bileşikten (PSI:86.8) daha düşüktür. PSI değeri en yüksek bileşik **D3** (5.6)'dır.

Şalkon (**D**) analoguna kıyasla sitotoksitesinin arttığı bileşik *N*-metil piperazinli Mannich bazı **D1**' dir. **D1**'de **D**'ye göre Ca9-22 ve HSC-3 hücrelerine karşı sitotoksitite 1.3 kat, HSC-4 hücre hattına karşı 1.1 kat artmıştır.

Cevaplanması gereken bir diğer soru bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler

olup olmadığıdır. Zira tümör hücreleri çevresinde normal hücrelere sahiptir. Bunun için bileşiklerin selektivite indeksleri (SI) belirlenmesi gerekir. SI değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} değerinin bileşiğin her bir kanser hücresine karşı gösterdiği sitotoksitenin CC_{50} değerine bölünmesiyle bulunur. Yani (kolon I / kolon A, kolon I / kolon B, kolon I / kolon C, kolon I / kolon D gibi, Tablo 4.28).

Bileşiklere ait sitotoksite sonuçları Tablo 4.28’de sunulmuştur. Başlangıç bileşiği şalkon analogu **D** istisnasız bir şekilde tüm kanser hatlarına karşı en yüksek selektiviteye sahip olan bileşik olmuştur. **D** bileşiğinin SI değerleri hücre hatlarına göre şu şekildedir: 11.3 (Ca9-22), 12.7 (HSC-2), 12.1(HSC-3), 10.9 (HSC-4).

SI değeri 1’den büyük ise o bileşik o tümör hücresine karşı seçici antineoplastik ajan/tümör selektif sitotoksin olarak kabul edilir. Ca9-22 hücre hattına karşı Mannich bazları **D1** (1.9), **D3** (4.3), **D4** (2.7); HSC-2 ve HSC-3 hücre hatlarına karşı **D6** hariç tüm Mannich bazları; HSC-4 hücre hattına karşı **D1** (1.5), **D3** (5.2), **D4** (2.6) ve tüm hücre hatlarına karşı Mannich bazı **D** bileşiği > 1 SI değeri ile tümör selektif sitotoksindir.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksositeye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC_{50} değerlerine (kolon E) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır (Tablo 4.28).

2-Hidroksi türevi bu serideki (**D** serisi) bileşiklerin PSI değeri ile 4-hidroksilli (**A** Serisi) bileşiklerin PSI değeri kıyaslandığında, bu serideki şalkon analogu **D**’nin PSI değeri **A** serisindeki şalkon analogu **A**’dan 19.37 kat daha güçlü olduğu görülür. Bu seride Mannich bazları içinde en yüksek PSI değerine sahip piperidinli Mannich bazı

D3 (PSI:5.6), A serisindeki piperidinli Mannich bazı **A3**'dan > 10.98 kat daha yüksek PSI değerine sahiptir. Mannich bazları içinde 2. yüksek PSI değerine sahip olan *N*-metil piperazinli Mannich bazı **D1**, A serisindeki *N*-metil piperazinli **A1**'den 4.27 kat daha düşük PSI göstermiştir. Sonuç olarak A serisi ile D serisi PSI değeri açısından kıyaslandığında, bu serideki piperidinli Mannich bazı türevi dışındaki tüm Mannich bazları'nda PSI değeri A serisine azalmıştır. Bu da Mannich bazlarında 4-hidroksilli türevlerin, bu serideki 2-hidroksilli Mannich bazları'ndan tümör seçiciliği açısından daha uygun türevler olduğunu göstermektedir.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS), kanserli olmayan hücelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerinin (Kolon I) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (kolon E) bölünmesiyle de bulunur (Tablo 4.28). Bu hesaplama ile de TS değeri en yüksek olan bileşik başlangıç bileşiği **D** (TS:11.7) ve TS değeri en yüksek olan Mannich bazı bileşiği piperidinli Mannich bazı **D3** (TS:4.8)'dür.

TS değeri ikinci bir hesaplama yolu ile aynı kökenden türeyen kanserli hücre Ca9-22 ile ona karşılık gelen normal hücre HGF'ye karşı bileşiklerin gösterdikleri sitotoksitenin değerleri kullanarak da (kolon F / kolon A, Tablo 4.28) hesaplanmıştır. Bu hesaplamada öne çıkan türevler yani TS değeri en yüksek olan bileşikler; şalkon analogu başlangıç bileşiği **D** (TS:1.93) ve *N*-metil piperazinli Mannich bazı **D1** (TS:1.96)'dir.

Tümör selektivitesi 3. bir hesaplama yöntemi ile de değerlendirilmiştir. Bu hesaplamada bileşiklerin epitelial kökenli normal hücelere karşı gösterdikleri sitotoksitenin CC₅₀ değerinin (kolon K) kanser hücrelerine karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC₅₀ değerine (kolon E) bölünmesiyle elde edilmiştir (Tablo 4.28). Bu hesaplamada TS değeri en yüksek olan ve 1'den büyük olan tek bileşik

piperidinli Mannich bazı **D3** (TS:3.8)'dür. Bileşiklerin sitotoksitelerindeki ve selektivitelerindeki farklılıklar bileşiklerin kimyasal yapılarından hücrelerin farklı fizikokimyasal özelliklerinden ve etki mekanizmalarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bileşiklerin çözünürlüklerinin bir göstergesi olan Log P değeri ile PSI değeri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak, farklı şekillerde hesaplanan TS değerleri göz önüne alındığında başlangıç bileşiği şalkon analogu **D**, piperidinli Mannich bazı **D3** ve *N*-metil piperazinli Mannich bazı **D1** bu serinin öne çıkan aday bileşikleridir. 4-Hidroksilli seri (**A**) ile bu serinin ortak olan bileşiği *N*-metil piperazinli Mannich bazı **D1**'dir. Bu 3 bileşik ileriki araştırmalar ve geliştirmeler için bu serinin model bileşikleri olarak göz önünde bulundurulabilir.

DPM SERİSİ

Bundan önce **D** serisi bileşiklerin kimyasal yapıları, yapı ve aktiviteleri tartışılmıştı. **D** serisi bileşiklerde aynı kökenden türetilen Ca9-22 ve HGF kanserli hücre hattı ve normal hücre hattına karşı tümör selektivitesi en yüksek olan *N*-metil piperazin türevi bileşik **D1**'in en yüksek tümör selektivitesine sahip olduğu görüldü. Bu seride diğer piperazin türevleri ile mono Mannich bazlarının sentezi tümör selektivitesinde artış olup olmadığını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Bu serideki bileşiklerin sentezinde 4-fenil piperazin (**DPM1**), 4-benzil piperazin (**DPM2**), 4-(2-floro fenil) piperazin (**DPM3**), 4-(4-florofenil) piperazin (**DPM4**), 4-(2-metoksifenil) piperazin (**DPM5**) kullanılan aminlerdir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS ile doğrulanmıştır.

Bileşiklerin sitotoksiteleri iki kanser hücre hattına [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament

fibroblastları)] karşı test edilmiştir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında Ca9-22 hücre hattına karşı **DPM1** (34.5 Kat), **DPM2** (< 2.5 kat), **DPM3** (16.7 kat), **DPM4** (< 2.5 kat), **DPM5** (27.8 kat) bileşikleri < 2.5-34.5 kat daha güçlü sitotoksiste göstermiştir. HSC-2 hücre hattına karşı ise tüm bileşikler 5-FU'dan daha düşük sitotoksiste göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri referans bileşik Melfalan ile kıyaslandığında ise **DPM1** (2.8 kat), **DPM3** (1.4 kat), **DPM5** (2.3 kat) bileşikleri kat Melfalan'dan 1.4-2.8 daha güçlü sitotoksiste göstermişlerdir. Sentez başlangıç bileşiği şalkon analogu bileşik **DP** ise 5-FU'dan (17.5 Kat) daha güçlü sitotoksiste göstermiştir.

Mannich bazı bileşiklerinin sitotoksisiteleri şalkon analogu başlangıç bileşiği **DP** ile kıyaslandığında, **DPM1** (1.9 kat) Ca9-22 hücre hattına karşı **DPM5** (1.6 kat); HSC-2 hücre hattına karşı **DPM1** (1.8 kat), **DPM3** (1.5kat) **DP** bileşiğinden daha güçlü sitotoksiste gösterdiği görülmüştür.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC₅₀ 'nin (hücrelerin %50'sini öldüren µmol/L cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC₅₀ değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.32'de sunulmuştur.

Buna göre SI değeri >1 olan bileşikler ve SI değerleri şöyledir; Ca9-22 hücre hattına karşı başlangıç bileşiği **DP** (5.39) , **DPM1** (7.62), **DPM3** (6.67), **DPM5** (4.33) iken HSC-2 hücre hattına karşı **DP** (6.02) , **DPM1** (7.89) , **DPM3** (11.43), **DPM4**

(1.50), **DPM5** (3.47) 'dir.

Bileşikler için değerlendirilen bir başka konu bileşiklerin tümör selektivitesi (TS)'dir. Bu değer kanserli olmayan hücrelere karşı bileşiklerin gösterdikleri ortalama sitotoksosite değerinin (kolon F), kanserli hücrelere karşı bileşiklerce gösterilen ortalama sitotoksosite değerine (kolon C) bölünmesiyle elde edilir (Tablo 4.32).

TS değerleri genel anlamda göz önünde bulundurulduğunda (kolon F / kolon C, Tablo 4.32) TS değerleri sırasıyla 8.5 (**DPM3**) > 7.7 (**DPM1**) > 5.7 (**DP**) > 3.9 (**DPM5**) > 1.2 (**DPM4**)'dir. **DPM5** ile Melfalan eşit TS değerine sahipken, başlangıç bileşiği **DP**, Mannich bazları **DPM1**, **DPM3**, **DPM4** ve **DPM5** Melfalan'dan daha yüksek TS değerine sahiptir. Öte yandan **DPM2** ve **DPM4** hariç, diğer bileşikler 5-FU'dan bu hesaplama yönteminde daha yüksek TS değerine sahip bulunmuştur.

Aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve ona karşılık gelen normal hücreler olan HGF hücrelerine karşı gösterilen sitotoksiteler dikkate alınarak yapılan tümör selektivitesi, TS değeri hesaplamasında (kolon D / kolon A, Tablo 4.32) tüm bileşikler 5-FU'dan daha yüksek TS değerine sahip bulunmuştur. Bu hesaplama yönteminde TS sıralaması **DPM3** (6.7) > **DMP5** (6.0) > **DP** (5.3) > **DMP1** (4.7)'dir. Bileşiklerin tümör selektivite gücü bu hesaplama türünde 5-FU'e kıyasla TS değerine eşit iken, bu hesaplama türünde **DP** (2.2 kat), **DPM1** (1.9 kat) , **DPM3** (2.8 kat) **DPM5** (2.5 kat) bileşikleri Melfalan'dan 1.9-2.8 kat daha fazla tümör selektivitesine sahip bulunmuştur.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksositeye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine (kolon C) karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine oranının yüzde

cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.32’de sunulmuştur.

PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda bileşik **DP**, **DPM1**, **DPM3**, **DPM5**, 5-FU’dan; bileşik **DPM1** ve **DPM3** Melfalan’dan daha yüksek PSI değerine sahiptir. **DPM** serisinin sitotoksite sonuçları **D** serisi ile kıyaslandığında ve PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda **D** serisindeki Mannich bazları başlangıç bileşiği şalkon analogu **D**’den düşük PSI değerine sahipken ve *N*-metil piperazin artığı taşıyan **D1** bileşiği 5.3 PSI değerine sahiptir. **DPM** serisindeki Mannich bazları **DPM1** (PSI: 26.7), **DPM3** (PSI: 19.3), **DPM5** (PSI: 9.5) bileşik **D1**’den daha yüksek tümör seçiciliğe sahiptir. Dolayısı ile **DPM** serisinde farklı piperazin türevleri ile çalışmak sitotoksiste ve tümör seçiciliği açısından faydalı olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, PSI değeri en yüksek olan 4-fenilpiperazin artığı içeren Mannich bazı **DPM1** (PSI: 27.6) ve 2. sırada 4-(2-florofenil) piperazin içeren **DPM3** (PSI:19.1) çalışılan Mannich bazları içerisinde hem başlangıç bileşiğine (**DP**) karşı daha yüksek PSI değeri göstermesinden hem referans bileşikler 5-FU ve Melfalan’dan daha yüksek PSI değeri göstermesinden dolayı ileriki çalışmalar için bu serinin model bileşikleri olabilirler.

Bileşiklerin tümör seçiciliklerindeki farklılıklar bileşiğin kimyasal yapılarındaki farklılıklardan, kullanılan hücrelerin yapısından ve bileşiklerin etki mekanizmalarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

E SERİSİ

Bu seride 2-(2-hidroksi-3,5-bis(aminometil)benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on kimyasal yapısına sahip bis Mannich bazları 2-(2-hidroksi-benziliden)-indan-1-on’dan (**DP**)’den hareketle Şekil 231’de gösterildiği şekilde sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezinde kullanılan aminler *N*-metil piperazin (**E1**), morfolin (**E2**), piperidin (**E3**), pirolidin (**E4**), ve dimetilamindir (**E5**). Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C

NMR, HRMS ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksiteleri dört kanser hücre hattına (Ca9-22, HSC-2, HSC-2, HSC-4)’e karşı ve üç normal mezankimal hücre türüne (HGF, HPC, HPLF) ve bir epitelial normal hücre türüne (HOK hücreleri) karşı test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksite sonuçları Tablo 4.36’da sunulmuştur.

Bileşiklerin sitotoksiteleri ılımlı bulunmuştur. Bileşiklerin tümü tüm kanser hücre hatlarına karşı 5-FU’dan daha düşük sitotoksite göstermiştir. Mono Mannich bazlarının karşılık gelen bis Mannich bazları hazırlandığında Ca9-22 hücre hattına karşı dimetilaminli Mannich bazları **E5** (1.78 kat), morfolinli Mannich bazı **E2** (4.30 kat); HSC-2 hücre hattına karşı dimetilaminli **E5** (3.37 kat), pirolidinli Mannich bazı **E4** (1.79 kat), morfolinli Mannich bazı **E2** (4.05 kat); HSC-3 hücre hattına karşı dimetilaminli Mannich bazı **E5** (2.76 kat), pirolidinli Mannich bazı **E4** (1.45 kat), morfolinli Mannich bazı **E2** (1.91 kat); HSC-4 hücre hattına karşı dimetilaminli Mannich bazı **E5** (3.46 kat), pirolidinli Mannich bazı **E4** (1.33 kat), morfolinli Mannich bazı **E2** (8.20 kat) ‘de karşılık gelen mono analoglara kıyasla sitotoksiteler beklentilere uygun bir şekilde artmıştır.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı bileşiklerin ortalama CC₅₀ değerinin (hücrelerin %50’sini öldüren µmol/L cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan bileşiğin CC₅₀ değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1’den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.36’da sunulmuştur.

Bu seri (**E**) bileşiklerde Ca9-22 hücre hattına karşı **E2**; HSC-2 hücre hattına karşı tüm Mannich bazları **E1-E5**; HSC-3 ve HSC-4 hücre hatlarına karşı **E5**, **E4**, **E2**

bileşikleri > 1 SI değeri ile tümör selektif sitotoksinler olarak karşımıza çıkmaktadır. Başlangıç bileşiği şalkon analogu bileşik **D**, tüm kanser hücre hatlarına karşı Mannich bazlarının tümünden yaklaşık 6-23 kat daha yüksek SI indeksine sahip bulunmuştur.

Lider bileşik, hem belirgin sitotoksik potansiyele hem de tümörlere karşı selektif toksisiteye sahip olmalıdır. Bu tip bileşikleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) kavramı kullanılabilir. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC_{50} değerlerine (kolon E) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.36' da sunulmuştur. Bileşiklerin (**E1-E5**) PSI değeri referans bileşik 5-FU'dan (PSI:86.8) daha düşüktür. PSI değeri en yüksek bileşik **E2** (1.9)'dir.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS), kanserli olmayan hücrelere karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerinin (Kolon I) kanser hücre hatlarına karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerine (kolon E) bölünmesiyle de bulunur (Tablo 4.36). Bu hesaplamada (kolon I / kolonE, Tablo 4.36) TS değeri en yüksek başlangıç bileşiği **D** (11.7) iken Mannich bazlarından en yüksek TS değerine sahip bileşik **E5** (TS:1.3)'dir.

TS değeri ikinci bir hesaplama yolu ile aynı kökenden türeyen kanserli hücre Ca9-22 ile ona karşılık gelen normal hücre HGF'ye karşı bileşiklerin gösterdikleri sitotoksiteleri kullanarak da (kolon F / kolon A, Tablo 4.36) hesaplanmıştır. Bu ikinci TS hesaplanmasında TS değeri en yüksek olan bileşik **E2** (TS:1.1)'dir.

Tümör selektivitesi 3. bir hesaplama yöntemi ile de değerlendirilmiştir. Bu hesaplamada bileşiklerin epitelial kökenli normal hücrelere karşı gösterdikleri sitotoksitenin CC_{50} değerinin (kolon K) kanser hücrelerine karşı gösterilen sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerine (kolon E) bölünmesiyle elde edilmiştir (Tablo

4.36). Bu üçüncü TS hesaplamasında (kolon K / kolon E, Tablo 4.36), TS değeri en yüksek olan bileşik **E1** (TS:1.7)'dir.

Mono Mannich bazlarından karşılık gelen bis Mannich bazlarının hazırlanması ile PSI değeri 4.75 kat artan bileşik, morfolinli Mannich bazı **E2**'dir.

Tümör selektivitesinin 1. şekilde hesaplanmasıyla TS değerinin mono analoguna kıyasla arttığı bis Mannich bazı **E2** (1.58 kat)'dir. TS değerinin 2. şekilde hesaplanması ile karşılık gelen mono analoglarına kıyasla TS değerinin arttığı bis Mannich bazları, **E2** (1.98 kat), **E3** (1.2 kat), **E5** (2.09 kat)'dir. TS değerinin 3. şekilde hesaplanması ile karşılık gelen mono analoguna kıyasla TS değerinin arttığı bis Mannich bazları ise **E1** (4.25 kat), **E2** (2.25 kat), **E5** (6 kat)'dir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri ve selektivitelerindeki farklılıklar bileşiğin kimyasal yapısı, çalışılan hücrelerin doğası ve bileşiklerin etki mekanizmalarındaki farklılıklarından kaynaklanabilir. Bu çalışmadaki bileşiklerin daha farklı kanser hücreleri üzerinde çok farklı sonuçlar göstermesi de olasıdır.

Sonuç olarak; en yüksek PSI değerine (1.9) sahip, monosundan karşılık gelen bis türevine geçmekle tüm TS hesaplama türlerinde selektivite artışının gözlemlendiği morfolinli Mannich bazı **E2**, başlangıç bileşiği şalkon analogundan (**D**) 14.68 kat düşük PSI değerine sahip olmakla birlikte çalışılan bileşikler içinde en tümör selektif olanıdır. **D**; Mannich bazlarına kıyasla ileriki çalışmalar için daha uygun türevdir.

DPB SERİSİ

Bundan önceki kısımlarda **D** serisi bileşiklerin kimyasal yapıları, yapı ve aktiviteleri tartışılmıştı. **D** serisi bileşiklerde aynı kökenden türetilen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve HGF normal hücrelerine karşı tümör spesifikliğı araştırıldığında *N*-metil piperazin türevi bileşik **D1**'in en yüksek tümör selektivitesine sahip olduğu görülmüştü. Ayrıca, diğer piperazin türevleri ile bazı mono Mannich bazlarının sentezi bileşiklerin

tümör seçiciliğinde bir artış olup olmadığını araştırmak gerekçesiyle hazırlanmıştı. Hazırlanan **DPM** serisinin sitotoksite sonuçları **D** serisi ile kıyaslanmış ve PSI değerleri göz önünde bulundurulmuştu. **D** serisinde Mannich bazları başlangıç bileşiği şalkon analogundan düşük PSI değerine sahip bulundu. *N*-metil piperazin artığı taşıyan **D1** bileşiği ise 5.3 olan PSI değerine sahip bulunurken, **DPM** serisindeki Mannich bazları **DPM1** (PSI:26.7), **DPM3** (PSI: 19.3), **DPM5** (PSI: 9.5) bileşikleri **D1**'den daha yüksek seçiciliğe sahip bulunmuştu. Dolayısı ile **DPM** serisinde farklı piperazin türevleri ile çalışmak sitotoksiste ve tümör seçiciliği açısından faydalı bulunmuştu.

Yukarıda açıklanan sebeplerle, bu seride **D** serisinin farklı piperazin türevleri kullanılarak hazırlanan mono Mannich bazlarına (**DPM**) karşılık gelen bis Mannich bazlarının sentezlenmesi amaçlanmıştır. Sentezlerin dayanağı; bileşiklerin sitotoksik etki mekanizmasında eğer tiyol alkilasyonu yatıyorsa, bis Mannich bazlarının karşılık gelen mono analoglarına kıyasla daha fazla alkilasyon merkezi üretebileceği ve sitotoksik etki güçlerinin karşılık gelen mono Mannich bazlarında, sequential cytotoxicity (ardışık sitotoksiste) hipotezi ile daha fazla sitotoksiste gösterebileceği beklentisidir.

Bu amaçla, bileşiklerin sentezinde 4- fenil piperazin (**DPB1**), 4-benzil-piperazin (**DPB2**), 4-(2-florofenil)piperazin (**DPB3**), 4-(4-florofenil)piperazin (**DPB4**), 4-(2-metoksifenil)piperazin (**DPB5**) amin bileşikleri olarak kullanılmıştır.

Bis Mannich bazlarının sentezlerinde sentez başlangıç bileşiği şalkon analogu **DP** (2-(2-hidroksi-benziliden)-indan-1-on), paraformaldehit ve amin 1:4:4 oranlarında alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu oran **DPM** türevi karşılık gelen mono Mannich bazları için 1:1.2:1'dir. Bu serinin bileşikleri başarı ile sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bis Mannich bazlarının sitotoksiteleri iki kanser hücre hattına

[Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı test edilmiştir.

Bileşiklerin sitotoksitesi referans bileşikler ile kıyaslandığında; sentezlenen tüm **DPB** bileşiklerinin Ca9-22 kanser hücre hattına karşı 5-FU'dan daha az, Melfalan'dan daha sitotoksik oldukları görülmüştür (Tablo 4.40).

Başlangıç bileşiği **DP** (17,5 kat), Mannich bazları **DPB1**, **DPB3**, **DPB4**, **DPB5** (2.5 kat), **DPB2** (100 kat) bileşikleri Ca9-22 hücre hattına karşı 5-FU'dan 2.5-100 kat daha güçlü sitotoksite göstermişlerdir (Tablo 4.40). Bu oran başlangıç bileşiği **DP** için 17.5 kattır. Aynı hücre hattına karşı şalkon analogu **DP** (1.4 kat) ve 4-benzil piperazinli Mannich bazı **DPB2** (8.1 kat) referans bileşik Melfalan'dan daha güçlü sitotoksite göstermişlerdir. HSC-2 kanser hücre hattına karşı ise hem **DP** bileşiği hem de bis Mannich bazları **DPB1-DPB5** bileşikleri her iki referans bileşikten daha düşük sitotoksite göstermişlerdir.

Mannich bazı bileşiklerinin sitotoksiteleri şalkon analogu başlangıç bileşikleri ile kıyaslandığında, Mannich bazı **DPB2** bileşiğinin Ca9-22 hücre hattına karşı türevlendirdiği **DP**'den 5.7 kat; HSC-2 hücre hattına karşı 1.2 kat daha güçlü sitotoksite gösterdiği görülmüştür.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC₅₀ değerinin (hücrelerin %50'sini öldüren µmol/L cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı bileşiklere gösterilen CC₅₀ değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik, tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.40'da sunulmuştur.

Buna göre SI değeri > 1 olan bileşikler ve bu bileşiklerin SI değerleri şöyledir: Ca9-22 hücre hattına karşı başlangıç bileşiği **DP** (5.4) ve 4-benzilli Mannich bazı **DPB2** (40); HSC-2 hücre hattına karşı **DP** (6.0) ve **DPB2** (9.5) bileşikleridir. **DPB2**'de; başlangıç bileşiği **DP**'ye kıyasla Ca9-22 hücre hattına karşı SI indeksi 7.4 kat artarken, HSC-2 hücre hattına karşı 4-benzilpiperazinli aynı bileşik **DPB2**'de 1.7 kat artmıştır.

Bileşikler için değerlendirilen bir başka konu bileşiklerin tümör selektivitesi (TS)'dir. Bu değer kanserli olmayan hücrelere karşı ortalama sitotoksosite değerinin (kolon F), kanserli hücrelere karşı gösterilen ortalama sitotoksosite değerine (kolon C), bölünmesiyle elde edilir (Tablo 4.40). TS değerleri genel anlamda göz önünde bulundurulduğunda (Kolon F / Kolon C, Tablo 4.40) TS değerleri sırasıyla **DPB2** (15.4), başlangıç bileşiği **DP** (5.7)'dir. **DPB2**, **DP**'den bu yöntemle hesaplanan TS değeri açısından 2.7 kat daha tümör selektiftir. Yine bu yöntemle bulunan TS değeri kıyaslamasında **DP** (2.9 kat) ve **DPB2** (7.7 kat) 5-FU'dan; **DP** (1.5 kat) ve **DPB2** (4.1 kat) Melfalan'dan daha fazla tümör selektif sitotoksinlerdir.

Aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve ona karşılık gelen normal hücreler olan HGF hücrelerine karşı gösterilen sitotoksiteler dikkate alınarak tümör selektivitesi (TS) (kolon D / kolon A, Tablo 4.40) hesaplanmıştır. TS değeri, **DPB2** ve **DP** bileşikleri için sırasıyla 40 ve 5.3'tür. Bu değer referans bileşik Melfalan'dan **DPB2** için 16.7 kat, **DP** için 2.2 kat daha yüksektir. 4-Benzil piperazinli Mannich bazı **DPB2**, başlangıç bileşiği şalkon analogu **DP**'den 7.6 kat daha güçlü sitotoksindir.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksositeye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin bir seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (kolon C) oranının yüzde

cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. Bu serinin bileşiklerine ait PSI değerleri Tablo 4.40'da sunulmuştur. PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda en yüksek PSI değerine sahip 4-benzil türevi bileşik: **DPB2** (95.4)'dir. **DPB2** bileşiği türevlendirildiği şalkon analogu **DP**'nin 9 katı yüksek PSI değerine sahiptir.

Bu serideki bis Mannich bazları (**DPB**) karşılık gelen mono Mannich bazları (**DPM**) ile kıyaslandığında, **DPB2**'nin **DPM2**'den 318 kat daha artmış PSI değerine sahip olduğu görülür. Buna karşın **DPB1**'de 89 kat, **DPB3**'te 64.3 kat düşmüş PSI değeri gözlenir. **DP**'den bis Mannich bazının hazırlanması **DPB2** bileşiğinin sitotoksitesisi ve selektivitesi açısından faydalı bulunmuştur.

Sonuç olarak, yapılan tüm hesaplamalarda öne çıkan 4-benzil piperazin türevi **DPB2** bileşiği ileri çalışmalar için lider bileşik olarak görünmektedir.

F SERİSİ

2-(3-Aminometil-4-hidroksi-5-metoksi-benziliden)-indan-1-on (**F1-F7**), kimyasal yapısına sahip bir seri mono Mannich bazı Şekil 3.71'e göre 2-(4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)-indan-1-on (vanilin ve indan-1-on'dan türetilen şalkon analogu bileşik **F**), paraformaldehit ve çeşitli aminlerle [*N*-metil piperazin (**F1**), morfolin (**F2**), piperidin (**F3**), pirolidin (**F4**), dipropilamin (**F5**), dietilamin (**F6**), dimetilamin (**F7**)] sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında reaksiyona sokulması ile başarıyla sentezlenmiş, kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS ile (deneysel bölümde detaylı bir şekilde verilmiştir) doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksitesileri kanserli hücre hatları [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast), HPC (pulpus hücreleri) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksitesite sonuçları Tablo 4.44'te sunulmuştur.

Cevaplanması gereken ilk soru bileşiklerin antineoplastik özelliklerinin olup olmadığıdır. Tablo 4.44'e bakıldığında bileşiklerin kanserli hücre hatlarına karşı CC₅₀

değerlerinin düşük mikromolar aralığında olduğu görülür. Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında bileşik **F** (2.4 kat) ve Mannich bazları **F1** (2.9 kat), **F3** (4.5 kat), **F4** (3.2 kat), **F5** (3.9 kat), **F6** (2.4 kat), **F7** (1.6 kat) Ca9-22 hücre hattına karşı referans bileşik 5-FU'dan 1.6-4.5 kat daha fazla sitotoksiste göstermiştir. Diğer yandan, bileşik **F** ve **F4** HSC-2 hücre hattına karşı benzer sitotoksiste gösterirken, bileşik **F1** (1.2 kat), **F3** (1.7 kat), **F5** (2.2 kat), **F6** (1.5 kat) HSC-2 hücre hattına karşı 5-FU'dan 1.5-2.2 kat daha güçlü sitotoksiste göstermiştir. HSC-3 hücre hattına karşı ise bileşik **F** ve **F7** (1.3 kat), **F1** (1.7 kat), **F4** ve **F3** (1.9 kat), **F5** (2.3 kat), **F6** (1.9 kat) 5-FU'dan 1.3-2.3 kat daha güçlü sitotoksiste göstermiştir. HSC-4 hücre hattına karşı ise bileşik **F** (1.6 kat), **F3** (1.3 kat), **F5** (1.4 kat), **F6** (1.7 kat)'nın 5-FU'dan 1.3-1.7 kat daha güçlü sitotoksiste gösterdiği görülmüştür.

Bileşiklerin sitotoksiteleri klinikte kullanılan alkilleyici ajan Melfalan ile de kıyaslanmıştır (Tablo 4.44). Buna göre; Ca9-22 hücre hattına karşı bileşik **F2** hariç, bileşik **F** (1.9 kat), **F7** (1.3 kat), **F6** (1.9 kat), **F5** (3.1 kat), Melfalan'dan daha güçlü sitotoksiste göstermiştir. Bileşik **F5**, HSC-2 hücre hattına karşı Melfalan'dan 1.4 kat daha güçlü sitotoksiste gösterirken, **F6** ve **F3** bileşikleri aynı hücre hattına karşı Melfalan'a benzer sitotoksiste göstermiştir. Tüm bileşikler HSC-3 hücre hattına karşı Melfalan'dan daha düşük sitotoksiste göstermiştir. HSC-4 hücre hattına karşı bileşik **F3** Melfalana benzer sitotoksiste gösterirken, bileşik **F** ve **F5** (1.3 kat), **F6** (1.5 kat) Melfalan'dan güçlü sitotoksiste göstermişlerdir.

Açıklık getirilmesi gereken diğer bir nokta bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olup olmadığıdır. Bunun için bileşiklerin selektivite indekslerinin (SI) belirlenmesi gerekir. Bu, normal hücrelere karşı gözlenen CC₅₀ değerlerinin (kolon I) ortalamasının, bileşiğin belli bir hücre hattına karşı gösterdiği CC₅₀ değerine (kolon A) bölümüyle hesaplanır. Bu serideki bileşiklere ait SI değerleri Tablo 4.44'te verilmiştir.

SI değerinin 1'den büyük olması bileşiklerin normal hücrelerden ziyade tümör hücrelerine karşı seçici olduğunu gösterir. Zira tümörlü dokuların etrafı normal dokularla çevrilidir. Bu seri bileşikler içinde bileşik **F2** hariç tüm bileşikler 1'den büyük SI değerine sahiptir. Bu sebeple bileşik **F2** hariç tüm bileşiklerin tümör seçici antineoplastik bileşikler olduğu kabul edilebilir.

Lider bir bileşik hem belirgin sitotoksositeye hem de tümör hücrelerine seçici sitotoksositeye sahip olmalıdır. Bunun gibi molekülleri bu seri içinde tanımlamak için potansiyel selektivitenin ifadesi (PSI) değerlerinin bulunması gerekir. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (kolon E) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır (Tablo 4.44). Bu hesaplamalar PSI değeri 40 'tan büyük olan bileşik **F**, **F6**, **F5**, **F3**'ün analog geliştirme için oldukça değerli olduğunu ortaya koymaktadır.

Seri **A**'da [(4-hidroksi benzaldehit ve 1-indanondan türevlenen şalkon analoglarının mono Mannich bazları, 2-[4-hidroksi-3-aminometil-benziliden]-indan-1-on] bileşikler aynı hücre hatlarına karşı sitotoksosite açısından değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 4.4'te verilmiştir. Bu serideki bileşikler yapıcı onlara çok benzemektedir. Tek farklılık başlangıç maddesi olarak 4-hidroksi benzaldehit yerine 3-metoksi-4-hidroksi benzaldehit (vanilin) kullanımıdır. Seri **A**'dan farklı olarak fenil halkasının 3 nolu ya da 5 nolu pozisyonuna bir metoksi grubu ilave edilmiştir. Hidroksi grubu hidrojen bağı oluşumunda hidrojen donörü iken, metoksi grubu hidrojen akseptörüdür. 4-Hidroksi benzaldehitten türetilen seri **A**'nın Tablo 4.4'te sunulan PSI değerleri ile bu serideki, Seri **F**, bileşiklerin PSI değerleri kıyaslanmıştır. Bileşiklere metoksi grubunun eklenmiş olduğu bu seride, bileşiklerin PSI değerlerinin çoğu kez arttığı görülmüştür. **F** serisinde PSI değerinin diğer karşılık gelen **A** serisine kıyasla

sitotoksitenin arttığı bileşikler ve kullanılan aminler ile PSI değerlerinin kaç kez arttığı şu şekilde özetlenebilir: Dimetilaminli bileşikte (7.6 kat), dietilaminli bileşikte (30.8 kat), dipropilaminli bileşikte (4.8 kat), pirolidinli bileşikte (4.4 kat), piperidinli bileşikte (79.8 kat). Diğer yandan, metoksi grubunun eklenmiş olduğu **F** Seri'sinde amin grubunun morfolin ve *N*-metil piperazin olduğu bileşiklerde seri **A**'ya kıyasla PSI değeri sırasıyla 1.2 ve > 2.8 kat azalmıştır.

Genel olarak bileşiklerin biyoaktivitesine bileşiklerin yağda ve suda çözünbilme oranları yani dağılım katsayıları (*P*) çoğu kez etki eder. Bu serideki bileşiklerin PSI değerleri ile Log *P* değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırıldığında çok yakın bir ilişki gözlenmiştir. **F** ve **F1** nolu bileşikler için R^2 değeri 0.7508 olarak bulunmuştur.

Bu seri bileşikler içerisinde dipropilamin grubunu içeren ve en yüksek PSI değerine sahip olan bileşik **F5** (PSI:50) bu serinin ileriki çalışmalar için öne çıkan lider bileşiği olarak görünmektedir.

G SERİSİ

Bu seride 2-[3-hidroksi-4-metoksi-2-(aminometil)-benziliden]-indan-1-on kimyasal yapısına sahip bir seri moni Mannich bazı Şekil 3.80'e göre 2-(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)-indan-1-on (**G** bileşiği) paraformaldehit ve çeşitli aminlerin [*N*-metil piperazin (**G1**), morfolin (**G2**), piperidin (**G3**), pirolidin (**G4**), dietilamin (**G5**), dimetilamin (**G6**), 4-fenilpiperazin (**G7**), 4-benzilpiperazin (**G8**)] sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında reaksiyona sokulması ile sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bis Mannich bazlarının sitotoksiteleri iki kanser hücre hattına [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksite sonuçları Tablo 4.48'de sunulmuştur.

Cevaplanması gereken ilk soru bileşiklerin antineoplastik özelliklerinin olup olmadığıdır. Tablo 48'e bakıldığında bileşiklerin sitotoksitesinin 16-400 μM aralığında değiştiği görülür.

Bileşiklerin sitotoksiteleri Ca9-22 hücre hattına karşı 5-FU ile kıyaslandığında Mannich bazları **G1**, **G7** (2.5 kat), **G2** (34.5 kat), **G3** (13.7 kat), **G4** (15.9 kat), **G5** (10.1 kat), **G6** (4.9 kat) bileşikleri 5-FU'dan 2.5-34.5 kat, başlangıç bileşiği şalkon analogu **G** bileşiği 500 kat daha sitotoksik bulunmuştur.

Aynı hücre hattına karşı bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik Melfalan ile kıyaslandığında Mannich bazları **G2** (2.8 kat), **G3** (1.1 kat), **G4** (1.3 kat), **G8** (9 kat) Melfalan'dan 1.1-9.0 kat daha sitotoksiktirler. Başlangıç bileşiği **G** ise Melfalan'dan 40.5 kat daha sitotoksiktir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri HSC-2 kanser hücre hattına karşı 5-FU ile kıyaslandığında yalnızca bazı **G2** bileşiği her iki referansa benzer sitotoksite göstermiştir. Diğer yandan, başlangıç bileşiği şalkon analogu **G** 5-FU'dan 7 kat, Melfalan'dan 9.5 kat daha sitotoksik bulunmuştur.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} 'nin (hücrelerin %50'sini öldüren $\mu\text{mol/L}$ cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde söz konusu bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.48'de sunulmuştur.

SI değeri > 1 olan bileşikler, Ca9-22 hücre hattına karşı Mannich bazları **G2** (9.10), **G3** (2.16), **G4** (2.37), **G5** (1.77), **G8** (36.89) ve başlangıç bileşiği **G** (187.0)'dir.

Seçiciliği en yüksek Mannich bazı **G8** ve yine seçiciliği belirgin bir şekilde yüksek olan morfolinli Mannich bazı **G2** bileşiğidir. Bununla birlikte başlangıç bileşiği şalkon **G**, **G8** ve **G2**'den sırasıyla 5.1 ve 20.5 kat; klinik olarak kullanılan antikanser ilaç Melfalan'dan 77.9 kat daha selektiftir.

HSC-2 kanser hücre hattına karşı SI değeri > 1 olan Mannich bazları **G2** (16.5), **G3** (2.23), **G4** (2.92), **G5** (2.22), **G6** (2.08), **G8** (5.63) ve başlangıç bileşiği **G** (187.0)'dir. Bileşiklerden **G2**, bu hücre hattına karşı 5-FU'dan 4.3 kat daha az seçici iken; başlangıç bileşiği **G** Melfalan'dan 18.7 kat; 5-FU'dan 2.6 kat daha seçicidir.

Bileşikler için değerlendirilen bir başka konu bileşiklerin tümör selektivitesi (TS)'dir. Bu değer kanserli olmayan hücrelere karşı bileşiklerin ortalama sitotoksisite değerinin (kolon F), kanserli hücrelere karşı bileşiklere gösterilen ortalama sitotoksisite değerine (kolon C) bölünmesiyle elde edilir (Tablo 4.48). TS değerleri genel anlamda göz önünde bulunduğuğunda (kolon F / kolon C, Tablo 4.48). Bileşiklerin TS değeri sıralaması şöyledir: **G** (187.0) > **G2** (11.7) > **G8** (9.7) > **G4** (2.6) > **G3** (2.2) > **G5** (2.0) > **G6** (1.5).

Bileşik **G** (93.5 kat), **G2** (5.9 kat), **G8** (4.5 kat) 5-FU'dan 4.5-93.5 kat daha seçicidir. Diğer yandan, **G** (48.0 kat), **G2** (3.0 kat), **G8** (2.5 kat) bileşikleri Melfalan'dan daha çok tümör selektif bileşikler olarak görülmektedir.

Aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve ona karşılık gelen normal hücreler olan HGF hücrelerine karşı bileşikler tarafından gösterilen sitotoksisite değerleri dikkate alınarak yapılan tümör selektivitesi (TS değeri) hesaplanmasında (kolon D / kolon A, Tablo 4.48) bileşiklerin TS değeri sıralamasının **G** (200.0) > **G8** (30.3) > **G2** (8.3) > **G4** (2.3) > **G3** (2.1) > **G5** (1.8) > **G6** (1.3) şeklinde olduğu görülür. Bileşiklerden **G** (83.3 kat), **G2** (3.5 kat), **G8** (12.6 kat) Melfalan'dan daha fazla tümör selektiftir.

Lider bir bileşik hem belirgin bir sitotoksositeye hem de tümör hücrelerine karşı belirgin seçiciliğe sahip olmalıdır. Bu tip molekülleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) değerleri saptanmıştır. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (kolon C) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.48’de sunulmuştur.

PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda PSI değeri en yüksek olan 4-benzilpiperazin artığı taşıyan **G8** (62.5) dir. 2. sırada ise morfolin artığı taşıyan **G2** (55.7) bileşiği gelmektedir. **G8** (8.8 kat), **G2** (7.8 kat) 5-FU’dan ve **G8** (4.9 kat) ve **G2** (4.4 kat) Melfalan’dan daha yüksek PSI değerlerine sahiptirler.

Tüm bu hesaplamalar ve değerlendirmeler bu serinin ileriki çalışmalar için lider olabilecek Mannich bazı bileşiklerinin **G8** ve **G2** Mannich bazları olduğuna işaret etmektedir. Ancak, PSI değeri 9350 olan başlangıç bileşiği şalkon analogu **G** hem bu seri içinde hem de çalışılan tüm seriler içinde en yüksek PSI değeri ile değerlendirilmesi gereken bir bileşiktir.

Bundan önceki seride vanilinden türevlendirilen bileşikler ile benzeri çalışmalar yapılmıştı. Bu seride izovanilin türevleri ile çalışıldı. Bu iki serinin ortak bileşikleri N-metil piperazinli, piperidinli, morfolinli, pirolidinli, dietilaminli ve dimetilaminli bileşikler PSI değerleri açısından karşılaştırılır ise izovanilinli seride PSI değerinin morfolinli bileşik **G2**’de > 27.8 kat arttığı diğer Mannich bazlarında azaldığı görülmüştür. Diğer yandan, başlangıç şalkon analogu vanilinli için **F** ve izovanilinli için **G** bileşikler karşılaştırılırsa, PSI değerinin **G** (9350)’de **F** (42.0)’ye kıyasla 222.6 kat arttığı görülür. Bu da hidrojen dönörü hidroksi ve akseptörü metoksi gruplarının yerlerinin aktivitedeki önemlerini vurgulamaktadır. Bu durum, yapı spesifik bileşiklere de örnek teşkil etmektedir.

H SERİSİ

Bu seride [4-(4-hidroksi-fenil)-2-(süstitüe-fenil)-indeno[1,2-b]piridin-5-on (**H1-H8**)] kimyasal yapısına sahip bileşikler (Azaflorenon) sentezlenmiştir. Sentezler 2-(4-hidroksi-benziliden)-indan-1,3-dion (**H**)’ den hareketle Şekil 3.90’a uygun olarak gerçekleşmiştir. Tüm bileşikler yenidir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksiteleri dört kanser hücre hattına [(Ca9-22, HSC-2, HSC-2, HSC-4)] ve üç normal mezankimal hücre türüne [(HGF, HPC, HPLF)] karşı test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksite sonuçları Tablo 4.52’de sunulmuştur.

İlk sorgulanacak konu, bileşiklerin sitotoksik özelliklerinin olup olmadığıdır. Tablo 4.52’de bileşiklere ait CC₅₀ değerlerine bakıldığında bileşiklerin tümünün kanserli hücre hatlarına karşı düşük konsantrasyonlarda yani µM düzeyinde etkili olduğu görülür. Bu da bileşiklerin antineoplastik özelliğinin bulunduğunu gösterir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında; Ca9-22 hücre hattına karşı **H1** (3.4 kat), **H2** (1.5 kat), **H3** (1.2 kat), **H5** (2.2 kat), **H6** (2.2 kat), **H7** (1.5 kat), **H8** (1.2 kat); HSC-2 hücre hattına karşı **H1** (4.6 kat), **H2** ve **H3** (1.2 kat), **H5** (2.5 kat), **H6** (1.6 kat), **H7** (1.7 kat), **H8** (1.4 kat); HSC-3 hücre hattına karşı **H1** (1.6 kat), **H4** (2.7 kat), **H5** (1.7 kat), **H6** (2.1 kat), **H7** (2 kat), **H8** (1.3 kat); HSC-4 hücre hattına karşı **H1** (4.3 kat), **H5** (1.6 kat), **H6** (1.5 kat), **H7** (1.6 kat), **H8** (1.4 kat) bileşikleri, referans bileşik 5-FU’dan daha güçlü sitotoksite göstermiştir.

Bileşiklerin sitotoksiteleri referans bileşik Melfalan ile kıyaslandığında Ca9-22 hücre hattına karşı **H1** (2.6 kat), **H2** (1.2 kat), **H5** ve **H6** (1.7 kat), **H7** (1.2 kat); HSC-2 hücre hattına karşı **H1** (3 kat), **H5** (1.6 kat), **H6** (1 kat), **H7** (1.1 kat); HSC-4 hücre hattına karşı **H1** (3.9 kat), **H5** (1.5 kat), **H6** (1.4 kat), **H7** (1.5 kat), **H8** (1.2 kat) bileşikleri referans bileşik Melfalan’dan daha güçlü sitotoksite göstermiştir.

Azaflorenon tipi bileşiklerin sitotoksitesi her zaman türevlendirildikleri **H** bileşiğinden yüksek bulunmuştur. Bu da azaflorenonların sitotoksite açısından türevlendirildiği bileşik **H** (2-(4-Hidroksi-benziliden)-indan-1,3-dion)’den daha etkili olduğunu gösterir.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC_{50} ‘nin (hücrelerin %50’sini öldüren $\mu\text{mol/L}$ cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1’den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.52’de sunulmuştur. Ca9-22 hücre hattına karşı **H** (2.1), **H5** (1.5), **H6** (1.8), **H7** (1.3), **H8** (1.5); HSC-2 hücre hattına karşı **H** (3.2), **H1** (1.9), **H2** (1.8), **H3** (2.3), **H5** (3.6), **H6** (2.8), **H7** (3.2), **H8** (4.0); HSC-3 hücre hattına karşı **H** (2.6), **H3** (1.2), **H2** ve **H4** (1.1), **H5** (2.1), **H6** (2.9), **H7** ve **H8** (3.0); HSC-4 hücre hattına karşı bileşik **H8** (3.8) bileşikleri, > 1 olan SI değeri ile tümör spesifik sitotoksinlerdir.

Lider bileşik, hem belirgin sitotoksik potansiyeline hem de tümörlere karşı selektif toksisiteye sahip olmalıdır. Bu tip bileşikleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) kavramı kullanılabilir. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC_{50} değerlerine (kolon E) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.52’de sunulmuştur.

Bileşiklerin PSI değerleri referans bileşiklerin PSI değerinden düşüktür. Bileşiklerin türevlendirildikleri başlangıç bileşiği **H** ‘ın PSI değerinin azaflorenonlardan çok düşük olması da yine azaflorenonlardan türevlendirildiği **H** bileşiğine kıyasla

sitotoksosite ve tümör seçiciliği açısından daha uygun türevler olduğunu bir kez daha gösterir. Bileşik **H2**, **H3**, **H4** dışında diğer bileşiklerin PSI değeri 20 civarı ve üzerindedir. PSI değeri en yüksek olan klor taşıyan bileşik **H6** (PSI:28)'dir. İkinci sırada bromlu türev **H5** (PSI:27.2) dir. Halojen olarak flor taşıyan türevin (**H4**) PSI değeri 2.3 tür ve bu bileşik diğer halojenli türevlerden 10 kattan daha fazla bir oranda düşük PSI değerine sahiptir.

Ar grubundaki hidroksilin fenil halkasının 3 ya da 4 konumunda olması ve Ar grubunda elektron verici substitüentin metil ya da metoksil olması da PSI değerini pek etkilememiştir. Öte yandan metoksi grubu yerine hidroksil grubu girmesi oksijenin sterik açıdan daha serbest olması PSI değerini 2.5 kat civarında arttırmıştır.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS) bileşiklerin normal hücrelere karşı gösterdiği sitotoksitelerinin ortalama CC₅₀ değerinin (kolon I), kanser hücrelerine karşı gösterdiği sitotoksitelerinin ortalama CC₅₀ değerine (kolon E) bölünmesiyle de hesaplanmıştır (Tablo 4.52). Buna göre, **H5-H8** bileşikleri 2.2-2.6 değerleri arasındaki TS değeri ile, TS değeri 2.7 olan **H** başlangıç bileşiğinden sıralamada daha sonra gelir ve çalışılan bileşikler arasında bu hesaplamada en tümör spesifik olan bileşiklerdir.

Ca9-22 ve HGF hücreleri aynı kökenden türeyen kanserli ve normal hücrelerdir. Bileşiklerin bu hücre hatlarına karşı tümör selektiviteleri değerlendirildiğinde (kolon F / kolon A, Tablo 4.52), TS değeri en yüksek olan başlangıç bileşiği **H**'den sonra, azaflorenon bileşiklerinden 3-OH türevi bileşik **H7** en yüksek TS (9.5) değerine sahip bulunmuştur.

Bileşiklerin sitotoksiteleri ve tümör selektiviteleri arasındaki farklılıklar bileşiklerin kendilerine has kimyasal yapılarından kaynaklandığı gibi tümör hücresinin karakteri ve bileşiklerin etki mekanizmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak; klorlu bileşik **H6**, başta olmak üzere bromlu bileşik **H5** ve 3-OH'li türev **H7**, ve 4-OH'li türev

H8 ileriki çalışmalar için göz önünde bulundurulabilecek bu serinin önde gelen bileşikleridir.

I SERİSİ

Bu seride [4-(4-florofenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on (**I1-I8**)], kimyasal yapısına sahip bileşikler Şekil 3.100'e gösterildiği şekilde; 2-(4-florobenziliden)-indan-1,3-dion (**I**), keton bileşiği (asetofenon, 4-sübstitüe asetofenon ya da 2-asetil tiyofen) ve amonyum asetat ile mikrodalga fırınında 13.8 bar basınç, 200 Watt, 120°C'de başlangıç maddeleri sırasıyla 1:1:2.5 mol oranlarında alınarak başarıyla sentezlenmiş ve sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Kullanılan keton bileşikleri asetofenon (**I1**), 4-metilasetofenon (**I2**), 4-metoksiasetofenon (**I3**), 4-floroasetofenon (**I4**), 4-kloroasetofenon (**I5**), 4-bromoasetofenon (**I6**), 4-nitroasetofenon (**I7**), 2-asetiltiyofen (**I8**)'dir.

Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, HRMS ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksik etkileri üç kanser hücre hattına [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız) ve HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı MTT yöntemi test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksisite sonuçları Tablo 4.55'de sunulmuştur.

İlk cevap verilecek soru bileşiklerin sitotoksik özelliklerinin olup olmadığıdır. Tablo 4.55'deki sitotoksisite sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, **I1** hariç bileşiklerin CC₅₀ değerlerinin genelde 4.3-194 µM aralığında değiştiği ve genelde tek basamaklı sayılar düzeyinde (µM) oldukları görülmektedir. Bu da bileşiklerin antineoplastik özelliklerinin olduğunu gösterir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri Ca9-22 hücre hattına karşı referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında; başlangıç bileşiği **I** (1.3 kat), **I2** (4.0 kat), **I3** (4.5 kat), **I4** (6.7 kat), **I5** (3.9 kat), **I6** (4.1 kat), **I7** (>7.4 kat), **I8** (2.9 kat) bileşikleri 5-FU'dan 1.3-7.4 kat daha

güçlü sitotoksosite göstermiştir. Referans bileşik Melfalan'a kıyasla **I2** (3.1 kat), **I3** (3.5 kat), **I4** (5.3 kat), **I5** (3.0 kat), **I6** (3.2 kat), **I7** (>5.8 kat), **I8** (2.3 kat) bileşikleri Melfalan'dan 3.0 - >5.8 kat daha güçlü sitotoksosite göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri HSC-2 hücre hattına karşı 5-FU ile kıyaslandığında; **I**, **I2**, **I3**, **I4**, **I8** bileşikleri 5-FU ile benzer, **I6** (1.7 kat) ve **I8** (>3.3 kat) bileşikleri daha güçlü sitotoksosite göstermişlerdir. Bileşiklerden yalnız **I6** aynı hücre hattına karşı Melfalan'a benzer sitotoksosite göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri HSC-4 hücre hattına karşı 5-FU ile kıyaslandığında; **I3** ve **I4** (3.3 kat), **I5** (1.8 kat), **I8** (1.7 kat) bileşikleri 5-FU'dan 1.7-3.3 kat daha güçlü sitotoksosite gösterirken, Melfalan ile kıyaslandığında **I3** ve **I4** (>3.1 kat), **I5** (1.7 kat), **I8** (1.5 kat) bileşikleri Melfalan'dan daha güçlü sitotoksosite göstermişlerdir.

I1-I8 bileşiklerin sitotoksisiteleri başlangıç maddesi **I** ile kıyaslandığında; Ca9-22 hücre hattına karşı **I1** hariç, HSC-2 ve HSC-4 kanser hücre hatlarına karşı **I1** ve **I2** hariç artmıştır.

Benzen halkasının tiyofenle yer değiştirmesi sitotoksisiteyi Ca9-22 hücrelerine karşı > 100 kat, HSC-2 hücrelerine karşı 82.8 kat, HSC-4 hücrelerine karşı 128.2 kat arttırmıştır.

Fenil halkasının süstitüe fenillerle değişimi **I2-I7** bileşiklerinde sitotoksisiteyi Ca9-22 hücrelerine karşı **I2** (138.9 kat), **I3** (153.9 kat), **I4** (232.6 kat), **I5** (133.3 kat), **I6** (140.1 kat), **I7** (>256.4 kat) bileşiklerinde 133.3-256.4 kat **I1**'e kıyasla arttırmıştır. Aynı modifikasyon HSC-2 hücrelerinde **I2-I7** bileşiklerinde sitotoksisiteyi **I1**'e kıyasla, **I2** (66.3 kat), **I3** (90.4 kat), **I4** (76.5 kat), **I5** (58.5 kat), **I6** (127.4 kat), **I7** (>254.9 kat) bileşiklerinde 58.5 - >254.9 kat arttırmıştır. Yine bu modifikasyon HSC-4 hücre hattında **I2-I7** bileşiklerinde sitotoksisiteyi **I1** bileşiğine kıyasla, **I2** (5.2 kat), **I3** ve **I4** (>256.4 kat), **I5** (138.9 kat), **I6** (6.9 kat), **I7** (17.9 kat) bileşiklerinde 5.2 - >256.4 kat

arttırmıştır.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücelere karşı olan ortalama CC_{50} 'nin (hücrelerin %50'sini öldüren $\mu M/L$ cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC_{50} değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.55'de sunulmuştur.

Buna göre SI değeri >1 olan bileşikler Ca9-22 hücre hattına karşı SI açısından sıralandığında **I5** (16.8) $>$ **I8** (4.8) $>$ **I2** (4.0) $>$ **I6** (3.5) $>$ **I7** (3.1)'dir. HSC-2 ve HSC-4 hücre hattına karşı **I-I8** bileşiklerinin SI değeri 5-FU'dan küçüktür. Diğer yandan HSC-4 hücre hattına karşı net bir şekilde **I5** bileşiğinin SI değeri Melfalan'dan yüksektir.

Bileşikler için değerlendirilen bir başka konu bileşiklerin tümör selektivitesi (TS)'dir. Bu değer kanserli olmayan hücelere karşı bileşiklerin ortalama sitotoksosite değerinin (kolon G), kanserli hücelere karşı gösterilen ortalama sitotoksosite (kolon D) değerine bölünmesiyle elde edilir. TS değerleri genel anlamda göz önünde bulundurulduğunda (kolon G / kolon D, Tablo 4.55). Bileşiklerin TS değerlerine göre sıralaması: **I5** (11.5) $>$ **I8** (4.8)'dir. **I5**'in TS değeri Melfalan'a (11.1) benzerdir.

Aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve ona karşılık gelen normal hücreler olan HGF hücrelerine karşı gösterilen sitotoksiteler dikkate alınarak yapılan tümör selektivitesi, TS değeri hesaplanmasında (kolon E / kolon A, Tablo 4.55), TS sıralaması ise **I5** (16.7) $>$ **I7** (>5.4) $>$ **I6** (5.1) $>$ **I8** (4.9) $>$ **I2** (3.6) $>$ **I** (1.9) $>$ **I3** (1.4) şeklindedir. Her iki TS hesaplamasında **I5**, TS değeri en yüksek olan bileşiktir.

Lider bileşik, hem belirgin sitotoksik potansiyele hem de tümör hücrelerine karşı

selektif toksisiteye sahip olmalıdır. Bu tip bileşikleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) kavramı kullanılabilir. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (kolon D) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. PSI değerleri Tablo 4.55’de sunulmuştur.

Seri I’ya ait PSI değerleri Tablo 4.55’de sunulmuştur. PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda klorlu bileşik **I5** (PSI:126.4) hariç, diğer tüm bileşiklerin PSI değeri her iki referans bileşikten düşüktür. PSI değeri açısından seri içinde değerli 2. Bileşik tiyofen halkası taşıyan **I8** (PSI:50.5) bileşiğidir.

Sonuç olarak, benzen halkasının tiyofenle değişimi PSI değerini 5 kat arttıran olumlu bir modifikasyondur. Bu serinin farklı tümör selektivite hesaplamalarının tümünde üstünlüğünü koruyan klorlu bileşik **I5** ileriki çalışmalara ve tasarımlara bu serinin aday bileşiğidir.

I Serisi Bileşiklerinden I8’in Hücre Siklusu Fazlarına Etkilerinin Tartışılması

Hücre siklusu test sonuçlarına göre **I8** bileşiği hücre siklusunu S fazında durdurduğundan dolayı kanser hücre büyümesini inhibe edebilir. Western blot sonuçlarına göre ise bu bileşik apoptotik hücre ölümünü çok düşük ölçüde indükleyebilir (Tablo 4.65, Şekil 4.258, 259, 260).

J SERİSİ

Bu serideki bileşiklerin, (4-(fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on (**J1-J8**) sentezi, 2-(benziliden)-indan-1,3-dion’dan hareketle Şekil 3.110’a uygun olarak gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşikler ilk kez rapor edilmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, HRMS ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksik etkileri üç kanser hücre hattına [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız) ve HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF

(diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksisite sonuçları Tablo 4.58’de sunulmuştur.

Şekil 3.110’da gösterilen şemaya göre **J** serisi bileşikler, 2-(benziliden)-indan-1,3-dion, uygun bir keton (asetofenon, 4-sübstite asetofenon ya da 2-asetil tiyofen) ve amonyum asetat sırasıyla 1:1:2.5 mol oranlarında alınarak ve DMF çözücü olarak kullanılarak, mikrodalga fırında [13.8 bar basınç, 200 Watt, 120°C] reaksiyona sokulması ile sentezlenmiştir. Kullanılan keton bileşikleri asetofenon (**J1**), 4-metilasetofenon (**J2**), 4-metoksiasetofenon (**J3**), 4-floroasetofenon (**J4**), 4-kloroasetofenon (**J5**), 4-bromoasetofenon (**J6**), 4-nitroasetofenon (**J7**), 2-asetiltiyofen (**J8**)’dir.

İlk sorgulanacak konu, bileşiklerin sitotoksik özelliklerinin olup olmadığıdır. Tablo 4.58’de bileşiklere ait CC₅₀ değerlerine bakıldığında bileşiklerin 5.3-232 µM aralığında sitotoksik etkili olduğu görülür. Bu da bileşiklerin antineoplastik özelliği olduğunu gösterir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri Ca9-22 hücre hattına karşı referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında; **J3** (5.3 kat), **J4** (2.9 kat), **J8** (2.2 kat) bileşikleri 5-FU’dan 2.2-5.3 kat daha güçlü sitotoksisite göstermiştir. Aynı hücre hattına karşı, **J5** Melfalan’a eşit, **J3** (4.1 kat), **J4** (2.3 kat), **J8** (1.7 kat) bileşikleri Melfalan’dan 1.7-4.1 kat daha fazla sitotoksisite göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri HSC-2 hücre hattına karşı 5-FU ile kıyaslandığında, **J2** (1.2 kat), **J3** (>3.3 kat), **J7** (2.5 kat) bileşikleri 5-FU’dan 1.2-> 3.3 kat daha güçlü sitotoksisite göstermiştir. **J3** (>2.2 kat), **J7** (1.6 kat) bileşikleri aynı hücre hattına karşı Melfalan’dan 1.6-2.2 kat daha güçlü sitotoksisite göstermiştir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri kanser hücre hattı HSC-4’e karşı 5-FU ile kıyaslandığında; **J3** (1.7 kat), **J6**, **J7**, **J8** (>3.3 kat) bileşikleri 5-FU’dan 1.7 - >3.3 kat

daha güçlü sitotoksisite gösterirken, **J3** (1.5 kat), **J5**, **J7**, **J8** (>3.1 kat) bileşikleri Melfalan'dan 1.5 - >3.1 kat daha güçlü sitotoksisite göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri başlangıç bileşiği **J** ile kıyaslandığında, Ca9-22 hücre hattına karşı **J3** (6.6 kat), **J4** (3.6 kat), **J5** (1.6 kat), **J6** (1.2kat), **J8** (2.8 kat) bileşiklerinde **J**'ye kıyasla 1.2-6.6 kat artmış sitotoksisite gözlenir. HSC-2 hücre hattına karşı, **J1** (2.9 kat), **J2** (4.3 kat), **J3** (>12.1 kat), **J7** (8.9 kat), **J8** (1.5 kat) bileşiklerinde **J**'ye göre 1.5 - >12.1 kat artmış sitotoksisite gözlenir. HSC-4 hücre hattına karşı, **J1** ve **J4** hariç, diğer bileşiklerde **J2** (3.9 kat), **J3** (8.1 kat), **J5**, **J7**, **J8** (>6.2 kat) **J6** (3.0 kat) **J**'ye nazaran 3 - >16.2 kat artmış sitotoksisite gözlenir.

J1-J7 bileşiklerinde sitotoksisitenin artışına sübstitüentin etkisi ve **J1** de **J8**'in sitotoksisiteleri karşılaştırılarak aromatik halkanın fenilden tiyofene değişiminin ile sitotoksisiteye etkisi araştırıldığında şunlar gözlenmiştir:

Ca9-22 hücre hattına karşı durum değerlendirildiğinde; **J2** (CH₃, 2 kat), **J3** (CH₃O, 17.1 kat), **J4** (F, 9.4 kat), **J5** (Cl, 4.3 kat), **J6** (Br, 3.2 kat), **J7** (NO₂>24.1) bileşikleri non sübstitüe fenilli bileşik **J1**'e kıyasla daha sitotoksiktirler. Bu da NO₂ sübstitüentinin sitotoksisiteye bu hücre hattına karşı en fazla katkı sağlayan sübstitüent olduğunu gösterir. Halkanın benzenden tiyofene değişimi ise bu seride Ca9-22 hücre hattına karşı sitotoksisiteyi 2.8 kat arttıran bir modifikasyon olmuştur.

HSC-2 hücre hattına karşı sübstitüentin etkisi araştırıldığında, **J2** (CH₃, 1.5 kat), **J3** (CH₃O, >4.1 kat), **J7** (NO₂, 3 kat) bileşikleri **J1 (H)**'e kıyasla artmış sitotoksisiteye sahiptir. Sitotoksisiteye en çok katkıyı metoksi sübstitüenti yapmıştır. Halkanın benzenden tiyofene değişimi sitotoksisiteyi bu seride HSC-2 hücre hattına karşı 1.5 kat arttırmıştır.

HSC-4 hücre hattına karşı sübstitüentin etkisi araştırıldığında, **J2** (CH₃, 5.9 kat), **J3** (CH₃O, 12.1 kat), **J5** (Cl, >24.1 kat), **J6** (Br, 4.5 kat), **J7** (NO₂, >24.1 kat) bileşikleri

J1 (H)'den daha fazla sitotoksite göstermiştir. Bu hücre hattına karşı sitotoksositeye en fazla katkıyı sağlayan nitro ve klor sübstitüentleri olmuştur. Halkanın benzenden tiyofene değişimi yine söz konusu hücre hattına karşı sitotoksositeyi >24.1 kat arttırmıştır.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC₅₀'nin (hücrelerin %50'sini öldüren µM/L cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC₅₀ değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.58'de sunulmuştur.

Buna göre, SI değeri > 1 olan azaflorenon tipi bileşikler ve başlangıç bileşiği **J** Ca9-22 hücre hattına karşı SI değerlerine göre sıralandığında: **J4** (3.3) > **J5** (2.9) > **J6** (2.8) > **J5** (2.7) > **J8** (2.5) > **J2** (2.1) > **J** (1.6) 'dır. Ca9-22 hücre hattına karşı en yüksek selektiviteye sahip bileşik florlu bileşik **J4**'tür. HSC-2 hücre hattına karşı bileşikler SI değerlerine göre sıralandığında: **J1** (5.6) > **J2** (5.1) > **J3** (>3.8) > **J** (1.2)'dir. Bu hücrelere karşı selektivite indeksi en yüksek bileşik non sübstitüe (**H**) bileşiktir. HSC-4 hücre hattına karşı bileşikler SI değerlerine göre sıralandığında: **J5** (>16.7) > **J8** (>8.5) > **J6** (3.9) > **J2** (3.5) > **J3** (1.9)'dur. Ca9-22 ve HSC-2 hücre hattına karşı her iki referansın da [5-FU (29), Melfalan (22.6)] selektivitesi bileşiklerinkinden daha yüksektir.

Lider bileşik, hem belirgin sitotoksik potansiyele hem de tümörlere karşı selektif toksisiteye sahip olmalıdır. Bu tip bileşikleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) kavramı kullanılabilir. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı

gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (kolon D) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır PSI değerleri Tablo 4.58’ de sunulmuştur. PSI değerleri göz önüne alındığında, PSI değerleri her iki referans bileşikten düşük olmakla birlikte sıralama şu şekildedir: **J3** (>49.1) > **J8** (>25.0) > **J5=J7** (>20.5) > **J2** (13.2) > **J6** (5.9) > **J1** (3.7) > **J4** (1.3). PSI en güçlü bileşik metoksi sübstitie **J3** bileşiği olmakla birlikte **J5**, **J6**, **J8**’de göz önünde bulundurulabilir PSI değerine sahip bileşiklerdir. Benzen halkasının tiyofenle yer değiştirmesi PSI değerini 6.8 kat arttıran faydalı bir modifikasyon olmuştur. Bu serinin ileriki aşamalar için model/lider bileşiği **J3** olarak belirlenmiştir.

J Serisi Bileşiklerine Ait Topoizomeraz Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

J Serisi bileşikler üzerine yapılan Topoizomeraz I ve Topoizomeraz II enzim inhibisyon testleri bileşiklerin sitotositelerinden Topoizomeraz I ve II enzim inhibisyonu mekanizmasının etkili olmadığını göstermiştir (Şekil 4.281, 282).

L SERİSİ

Bu seride 4-(4-metoksi-fenil)-2-sübstitüefenil-inden[1,2-b]piridin-5-on (**L1-L8**) kimyasal yapısına sahip bileşikler Şekil 3.120’de gösterildiği şekilde sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, HRMS ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksik etkileri üç kanser hücre hattına [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız) ve HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksite sonuçları Tablo 4.61’de sunulmuştur.

Şekil 3.120’de gösterilen şemaya göre **L** bileşiği (2-(4-metoksi-benziliden)-indan-1,3-dion), uygun keton (asetofenon, 4-sübstitüe asetofenon ya da 2-asetil tiyofen) ve amonyum asetat 1:1:2.5 mol oranlarında alınarak, DMF içinde mikrodalga fırında

[13.8 bar basınç, 200 Watt, 120°C] reaksiyona sokulmuştur. Kullanılan keton bileşikleri asetofenon (**L1**), 4-metilasetofenon (**L2**), 4-metoksiasetofenon (**L3**), 4-floroasetofenon (**L4**), 4-kloroasetofenon (**L5**), 4-bromoasetofenon (**L6**), 4-nitroasetofenon (**L7**), 2-asetiltiyofen (**L8**)’dir.

İlk cevap verilecek soru bileşiklerin sitotoksik özelliklerinin olup olmadığıdır. Tablo 4.61’deki sitotoksisite sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, bileşiklerin kanser hücrelerine 5.2-422 µM konsantrasyon aralığında etkili olduğu görülür. Bu da bileşiklerin antineoplastik özelliklerinin olduğunu gösterir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri Ca9-22 hücre hattına karşı referans bileşik 5-FU ile kıyaslandığında, **L3** (1.3 kat), **L4** (7.4 kat), **L5** (2.9 kat), **L6** (3.3 kat), **L7** (5.6 kat), **L8** (2.1 kat) bileşikleri 5-FU’dan 1.3 - 7.4 kat daha güçlü sitotoksisite göstermiştir. Aynı hücre hattına karşı referans bileşik Melfalan’la kıyaslandığında ise **L4** (5.8 kat), **L5** (2.3 kat), **L6** (2.6 kat), **L7** (4.3 kat), **L8** (1.6 kat) bileşikleri Melfalan’dan 1.6 – 5.8 kat daha güçlü sitotoksiste göstermişlerdir.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri HSC-2 hücre hattına karşı 5-FU ile kıyaslandığında, yalnızca nitrolu bileşik **L7** (3.3 kat) 5-FU’dan daha güçlü sitotoksiste göstermiştir. Yine **L7** bileşiği Melfalan’dan (>2.2kat) bu hücre hattına karşı daha güçlü sitotoksisite gösteren tek bileşik olmuştur.

Bileşiklerin sitotoksisiteleri HSC-4 kanser hücre hattına karşı 5-FU ve Melfalan’la kıyaslandığında, tüm bileşikler her iki referanstan daha düşük sitotoksisiteye sahip olduğu görülmüştür.

L bileşiğinden **L1-L8**’in geliştirilmesi sitotoksisiteyi Ca9-22 hücre hattına karşı **L**’ye kıyasla, **L3** (3.0 kat), **L4** (>17.2 kat), **L5** (6.7 kat), **L6** (7.6 kat), **L7** (12.8 kat), **L8** (4.8 kat) bileşiklerinde, HSC-2 hücre hattına karşı **L4** (1.3 kat) ve **L7** (>5.1 kat) bileşiklerinde, HSC-4 hücre hattına karşı **L3** (1.4 kat), **L4** (>6.7 kat), **L6** (1.4 kat), **L7**

(1.2 kat) bileşiklerinde arttırmıştır. Benzen halkasının (**L1**) tiyofenle (**L8**) yer değiştirmesi sitotoksiteyi Ca9-22 hücre hattına karşı (15.3 kat); HSC-2 hücre hattına karşı (10.7 kat) ve HSC-4 hücre hattına karşı (1.3 kat); 1.3-15.3 kat arttırmıştır.

Fenil halkasının (**L1**), sübstitüe fenillerle değişimi (**L2-L7**); sitotoksiteyi Ca9-22 hücre hattına karşı **L3** (9.7 kat), **L4** (>54.9 kat), **L5** (21.4 kat), **L6** (24.3 kat), **L7** (41.2 kat) bileşiklerinde 9.7 - >54.9.kat; HSC-2 hücre hatlarına karşı **L3** (2.3 kat), **L4** (20.8 kat), **L5** (6.3 kat), **L6** (8.5 kat), **L7** (>85.4 kat) bileşiklerinde 2.3 – 85.4 kat; HSC-4 hücre hatlarına karşı, **L3** (15.4 kat), **L4** (>74.9 kat), **L5** (3.8 kat), **L6** (16.2 kat), **L7** (13.3 kat) bileşiklerinde 3.8 – 74.9 kat arttıran faydalı bir modifikasyon olmuştur.

Tümör hücreleri normal hücrelerle çevrili olduğundan bileşiklerin tümör spesifik sitotoksinler olması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Selektivite indeksi (SI) değeri non malignan hücrelere karşı olan ortalama CC₅₀'nin (hücrelerin %50'sini öldüren µM/L cinsinden bileşik konsantrasyonu) belli bir kanser hücre hattına karşı olan CC₅₀ değerine bölünmesiyle elde edilir. Bu değer o maddenin o hücre hattına karşı seçiciliğinin bir göstergesidir. SI değerinin 1'den büyük olduğu hallerde o bileşik tümör seçici antineoplastik ajan olarak değerlendirilir. Bu serideki bileşikler için SI değerleri Tablo 4.61'de sunulmuştur.

Buna göre SI değeri >1 olan bileşikler; Ca9-22 hücre hattına karşı SI değerleri açısından sıralandığında **L8** (>71.4) > **L4** (>9.2) > **L3** (4.8) > **L5** (4.5) > **L2** (2.8) > **L6** (2.6) > **L7** (1.8)'dir. Bileşiklerden **L8** ve **L4**'ün SI değerleri Melfalan'la karşılaştırılabilir düzeyde daha büyüktür. HSC-2 hücre hattına karşı tüm bileşiklerin SI değeri sıralandığında **L** (>36.5) > **L8** (>32.3) > **L7** (>2.5) > **L4** (2.3) > **L2** (1.6) iken HSC-4 hücre hattına karşı bu sıralama **L** (28.0) > **L4** (9.2) > **L3** (5.5) > **L8** (>4.3) > **L2** (1.4) > **L6** (1.3)'dir. HSC-2 ve HSC-4 hücre hattına karşı başlangıç bileşiği **L**'nin SI değeri **L1-L8**'den daha yüksektir.

Bileşikler için değerlendirilen bir başka şey bileşiklerin tümör selektivitesi (TS)'dir. Bu değer kanserli olmayan hücrelere karşı ortalama sitotoksosite değerinin (kolon G), kanserli hücrelere karşı gösterilen ortalama sitotoksosite değerine (kolon D), bölünmesiyle elde edilir. TS değerleri genel anlamda göz önünde bulundurulduğunda (Kolon G / Kolon D, Tablo 4.61), bileşiklerin TS sıralaması: **L** (>19.2) > **L8** (10.9) > **L4** (>4.6) > **L1** (3.8) > **L2** (1.8) > **L3** (1.7)'dir. Tüm bileşikler 5-FU'dan daha az tümör spesifik iken, tiyofenli **L8** bileşiği Melfalan'a benzer tümör spesifikliğe sahiptir.

Aynı kökenden türeyen kanserli hücre hattı Ca9-22 ve ona karşılık gelen normal hücre olan HGF hücrelerine karşı gösterilen sitotoksiteler dikkate alınarak yapılan tümör selektivitesi (TS değeri) hesaplanmasında (kolon E / kolon A, Tablo 4.61), sıralama: **L8** (>71.4) > **L4** (>7.4) > **L5** (4.5) > **L3** (4.3) > **L7** (2.7) > **L2** (2.0) şeklindedir. **L8** bileşiği hariç tüm bileşikler 5-FU (>34.5)'dan daha düşük TS değerine sahipken, tiyofen artığı taşıyan **L8** ve flor artığı taşıyan **L4** Melfalan'dan sırasıyla (>11.5 kat) ve (>1.2 kat) daha tümör spesifiktir.

Lider bileşik, hem belirgin sitotoksik potansiyele hem de tümörlere karşı selektif toksisiteye sahip olmalıdır. Bu tip bileşikleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSI) kavramı kullanılabilir. Bu değer, bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri SI değerlerinin ortalamasının (kolon J), bileşiklerin kanser hücrelerine karşı gösterdikleri ortalama CC₅₀ değerlerine (kolon D) oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak tanımlanır. Bu seri bileşiklere ait PSI değeri Tablo 4.61'de sunulmuştur. PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda bileşikler için sıralama: **L4** (>87.3) > **L** (>66.0) > **L8** (39.1) > **L7** (>16.0) > **L6** (6.8) > **L3** (5.9) > **L5** (4.1) > **L1** (1.3)'dir. Tüm bileşikler her iki referanstan daha düşük PSI değerlerine sahiptirler.

Sonuç olarak, flor artığı taşıyan **L4** en yüksek PSI değeriyle ve tiyofen artığı taşıyan **L8** ikinci yüksek PSI değeri ile bu serinin öncü molekülleridir. Benzen

halkasının tiyofenle değişimi PSI değerini (30.1 kat) arttıran olumlu bir modifikasyon olarak belirlenmiştir.

L Serisi Bileşiklerinden L4'ün Hücre Siklusu Fazlarına Etkilerinin Tartışılması

Hücre siklusu test sonuçlarına göre **L4** bileşiği hücre siklusunu S fazında durdurduğundan dolayı kanser hücre büyümesini inhibe edebilir. Western blot sonuçlarına göre ise bu bileşik apoptotik hücre ölümünü çok düşük ölçüde indükleyebilir (Tablo 4.74, şekil 4.302,303,304).

K SERİSİ

Bu seride (**K**) 1-indanon ve uygun benzaldehit türevinin alkali ortamda, oda koşullarında kondensasyonu ile 2-(sbstitbenziliden)-1-indanon (Bileşik **Ka-Kf**) yapısındaki sentez başlangıç bileşikleri (şekil 3.129) sentezlendi. Bu bileşikler 4-hidrazino benzen sülfonamid hidroklorür ile şekil 3.130'da gösterildiği şekilde reaksiyona sokularak bileşik **K1-K6** bileşikleri elde edildi. Sonuç bileşiklerinin (**K1-K6**) kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS ile doğrulandı. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksisiteleri kanserli hücre hatları [Ca9-22 (diş eti), HSC-2 (ağız), HSC-3 (dil), HSC-4 (dil)] ve normal hücrelere [HGF (diş eti fibroblast), HPC (pulpus hücreleri) ve HPLF (periodontal ligament fibroblastları)] karşı sitotoksik etkileri test edilmiştir. Bileşiklere ait sitotoksisite verileri Tablo 4.65'de sunulmuştur.

Cevap verilmesi gereken ilk soru bileşiklerin antineoplastik özelliklerinin olup olmadığıdır. Bileşiklerin tümör hücre hatlarına karşı gösterdikleri sitotoksisitenin CC₅₀ değeri 4.6-41.2 μ M aralığındadır. Bu da bileşiklerin antikanser özelliklerinin olduğunu gösterir. Bileşik **K1-K6**'nın tümör hücrelerine karşı sitotoksik potansiyeli referans bileşik 5-FU ile karşılaştırıldığında **K1** bileşiği HSC-4 hücre hattına karşı 5-FU'dan daha yüksek sitotoksisite göstermiştir.

Değerlendirilmesi gereken ikinci bir nokta bileşiklerin tümör-spesifik sitotoksinler olup olmadığıdır. Zira tümör hücreleri normal hücrelerle çevrilidir. Selektivite indeksi değeri (SI), bileşiklerin normal hücrelere karşı gösterdiği sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerinin bileşiğin spesifik bir kanser hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksitenin değerine bölünmesiyle bulunur. Bileşiklere ait SI değerleri Tablo 65'te sunulmuştur. Bileşiğin bir hücre hattına karşı SI değerinin > 1 olması o bileşiğin tümör spesifik sitotoksin olduğunu gösterir. HSC-2, HSC-3, HSC-4 hücre hatlarına karşı bileşik **K6** ve HSC-2 hücre hattına karşı bileşik **K1** hariç, diğer bileşikler SI değeri > 1 ile tümör spesifik sitotoksinlerdir.

Tümör hücrelerine karşı en seçici bileşiklerin Ca9-22 hücre hattına karşı **K6** (SI:6.9), HSC-2 hücre hattına karşı **K4** (SI:1.9), HSC-3 hücre hattına karşı **K1** (SI:3.8) ve HSC-4 hücre hattına karşı **K1** (SI:7.2) oldukları görülür.

Bileşiklerin tümör selektivitesi (TS), bileşiklerin normal hücrelerden ziyade tümör hücrelerine seçiciliğinin bir göstergesidir. Bu serideki (**K**) bileşiklerin iki şekilde TS değeri hesaplanmıştır (Tablo 4.65). İlk olarak TS değeri; bileşiklerin üç insan oral normal hücre türüne karşı gösterdiği sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerinin (kolon I) bileşiklerin dört insan kanser hücre hattına (OSCC) karşı gösterdikleri sitotoksitenin ortalama CC_{50} değerine (kolon E) bölünmesiyle elde edilir (Tablo 4.65). Bu hesaplamada bileşiklerin TS sıralamasının **K4** (2.3) $>$ **K1** (1.9) $>$ **K3** (1.7) $>$ **K5** (1.6) $>$ **K2** (1.5) $>$ **K6** (1.3) şeklinde olduğu görülmüştür.

TS değeri ikinci bir hesaplamada aynı kökene sahip olan Ca9-22 kanser hücre hattı ve karşılık gelen normal hücreler olan HGF hücrelerine karşı bileşiklerin gösterdikleri sitotoksiteler göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Bu hesaplamada her bir bileşiğin HGF hücrelerine karşı gösterdikleri sitotoksitenin CC_{50} değerinin (kolon F) bileşiğin Ca9-22 hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksitenin CC_{50} değerine

(kolon A) bölünmesiyle bulunmuştur (Tablo 4.65). Bu hesaplamada bileşikler TS değeri açısından sıralandığında **K6** (6.9) > **K4** (3.9) > **K2** ve **K3** (2.6) > **K5** (2.1) > **K1** (1.4) şeklinde olduğu görülmüştür. Her iki tür TS hesaplamasında tüm bileşiklerin TS değerinin referans bileşik 5-FU'dan düşük olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin sitotoksitelerindeki ve tümör selektivitelerindeki farklılık bileşiklerin kimyasal yapılarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi, bileşiklerin sitotoksik etki mekanizmalarındaki farklılıklarından da kaynaklanabileceği düşünülür.

Sonuç olarak, 3,4,5-tri metoksi türevi **K4** bileşiği her iki şekilde yapılan TS hesaplamasında en yüksek seçiciliği ile ileriki çalışmalarda göz önünde bulundurulacak ilk bileşik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, bu serinin tüm bileşikleri ileriki çalışmalara aday olabilecek potansiyeldedir.

5.3. Bileşiklerin Karbonik Anhidraz, Asetil Kolin Esteraz ve Topoizomeraz Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

A ve APM Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

A ve **APM** Serisi bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 39.87-68.73 nM aralığında, hCA II izoenzimini 51.14-85.44 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **A** ve **APM** serisi bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 2.9-4.9 kat [**A1** (4.3 kat), **A2** (3.0 kat), **A3** (3.2 kat), **A4** (2.9 kat), **A5** (3.7 kat), **A6** (3.7 kat), **A7** (3.7 kat), **A8** (4.6 kat), **APM1** (3.7 kat), **APM2** (3.4 kat), **APM3** (3.6 kat), **APM4** (4.6 kat), **APM5** (4.9 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 1.4-2.3 kat [**A1** (1.5 kat), **A2** (1.7 kat), **A3** (1.4 kat), **A4** (1.7 kat), **A5** (2.2 kat), **A6** (1.4 kat), **A7** (1.5 kat), **A8** (1.8 kat), **APM1** (1.9 kat), **APM2** (1.9 kat),

APM3 (1.7 kat), **APM4** (1.9 kat), **APM5** (2.3 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda; **A4**, **A5** ve **APM2** bileşikleri hCA I ve II izoenzimlerine karşı hemen hemen aynı seçiciliğe sahipken, **A1**, **A2**, **A3**, **APM1**, **APM3-APM5** bileşiklerinin hCA I'e karşı hCA II'den 1.1-1.7 kat [**A1** (1.7 kat), **A2** (1.1 kat), **A3** (1.4 kat), **APM1** (1.1 kat), **APM3** (1.3 kat), **APM4** (1.4 kat), **APM5** (1.3 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

A ve **APM** Serisi bileşiklerinin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 29.678 ± 4.901 - 155.34 ± 33.33 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 40.695 ± 3.452 - 162.45 ± 56.90 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın K_i değeri hCA I izoenzimine karşı 183.390 ± 19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 104.60 ± 27.60 nM'dır.

A ve APM Serisi Bileşiklere Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

A ve **APM** Serisi bileşikleri asetilkolin esteraz (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC_{50} değeri göz önünde bulundurulduğunda 6.4107 - 36.473 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC_{50} değeri 43.312 nM'dır.

C ve **CPM** Serisi bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC_{50} değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; tüm bileşiklerin asetilkolin esteraz enzimini referans bileşik olan Takrin'den 1.2-6.8 kat [**A1** (2.0 kat), **A2** (1.7 kat), **A3** (1.2 kat), **A4** (2.9 kat), **A5** (2.7 kat), **A6** (1.2 kat), **A7** (1.7 kat), **A8** (2.4 kat), **APM1** (4.5 kat), **APM2** (1.6 kat), **APM3** (6.8 kat), **APM4** (5.1 kat), **APM5** (2.2 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

A ve **APM** Serisi bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda, 2.2931 ± 1.001 - 20.838 ± 2.674 nM aralığında değişirken,

referans bileşik Takrin'in K_i değeri 58.85 ± 12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda; 2-florofenil piperazin türevi **APM3** bileşiği, K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda dipropilamin türevi **A5** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşikler olarak görülmektedir.

B ve APB Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin

Tartışma

B ve APB Serisi bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 29.59-62.516 nM aralığında, hCA II izoenzimini 38.05-115.50 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **B ve APB** serisi bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 3.2-6.7 kat [**B1** (4.9 kat), **B2** (3.2 kat), **B3** (3.2 kat), **B4** (3.5 kat), **B5** (4.3 kat), **B6** (3.5 kat), **APB1** (5.9 kat), **APB2** (4.6 kat), **APB3** (5.4 kat), **APB4** (6.7 kat), **APB5** (5.1 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 1.5-3.0 kat [**B2** (1.5 kat), **B3** (2.7 kat), **B4** (1.5 kat), **B5** (1.9 kat), **B6** (1.5 kat), **APB1** (2.9 kat), **APB2** (2.6 kat), **APB3** (2.4 kat), **APB4** (3.0 kat), **APB5** (2.6 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda; **B3, B4, APB2** bileşikleri hariç diğer tüm bileşiklerin hCA I'e karşı hCA II'den 1.1-1.7 kat [**B1** 24.9 kat), **B2** (1.2 kat), **B5** (1.3 kat), **B6** (1.3 kat), **APB1** (1.2 kat), **APB3** (1.3 kat), **APB4** (1.3 kat), **APB5** (1.1 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

B ve APB Serisi bileşiklerinin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 27.130 ± 8.101 - 115.60 ± 43.80 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 24.693 ± 2.550 - 178.14 ± 22.54 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik

AZA'nın Ki değeri hCA I izoenzimine karşı 183.390 ± 19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 104.60 ± 27.60 nM'dır.

B ve APB Serisi Bileşiklere Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

B ve APB Serisi bileşikleri asetilkolin esterase (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC_{50} değeri göz önünde bulundurulduğunda $5.6113-33.270$ nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC_{50} değeri 43.312 nM'dır.

B ve APB Serisi bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC_{50} değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; tüm bileşiklerin asetilkolin esterase enzimini referans bileşik olan Takrin'den 1.3-7.7 kat [**B1** (3.4 kat), **B2** (2.1 kat), **B3** (1.3 kat), **B4** (1.7 kat), **B5** (3.9 kat), **B6** (2.4 kat), **APB1** (7.4 kat), **APB2** (7.7 kat), **APB3** (4.5 kat), **APB4** (5.1 kat), **APB5** (1.3 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

B ve APB Serisi bileşiklerin AChE enzim inhibisyonu Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, $2.0410 \pm 0.574-21.960 \pm 3.640$ nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in Ki değeri 58.85 ± 12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC_{50} ve Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda; N-benzil piperazin türevi **APB2** bileşiği, seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

Mono Mannich bazlarından (**A1-A8** ve **APM1-APM5**) bis Mannich bazlarına (**B1-B6** ve **APB1-APB5**) geçildiğinde karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda, bis Mannich bazlarının hCA I ve II izoenzimlerini mono Mannich bazlarından daha güçlü inhibe ettiği görülmektedir.

Bis Mannich bazları karşılık geldiği mono Mannich bazı türevleriyle kıyaslandığında; **B3**, **B6** ve **APB5** bileşiği hariç diğer bileşikler hCA I izoenzimini 1.1-1.6 kat [**B1** (1.1 kat), **B2** (1.1 kat), **B4** (1.2 kat), **B5** (1.2 kat), **APB1** (1.6 kat), **APB2**

(1.4 kat), **APB3** (1.5 kat), **APB4** (1.5 kat)], daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini ise **B1**, **B2**, **B4**, **B5** bileşikleri hariç diğer bileşikler 1.1-1.9 kat [**B3** (1.9 kat), **B6** (1.1 kat), **APB1** (1.5 kat), **APB2** (1.4 kat), **APB3** (1.5 kat), **APB4** (1.5 kat), **APB5** (1.2 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bis ve mono Mannich bazı bileşiklerinin asetilkolin esterase (AChE) enzim inhibisyonu IC_{50} değeri göz önünde bulundurulduğunda, *N*-metil piperazin artığı taşıyan bis Mannich bazları karşılık geldiği mono Mannich bazı türevleriyle kıyaslandığında **APM3-APM5** bileşikleri hariç diğer bileşikler bu enzimi 1.2-3.2 kat [**APB1** (1.6 kat), **APB2** (4.8 kat)] daha güçlü inhibe ederken, diğer bis Mannich bazı türevleri (**APM3-APM5**) karşılık geldiği mono Mannich bazlarından daha düşük inhibisyon etkisi göstermiştir.

Mono ve bis Mannich bazı bileşiklerinin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda, **A1-A8** ve **APM1-APM5** bileşikleri hCA I izoenzimini 29.678 ± 4.901 - 155.34 ± 33.33 nM aralığında, hCA II izoenzimini 40.695 ± 3.452 - 162.45 ± 56.90 nM aralığında inhibe ederken, **B1-B6** ve **APB1-APB5** bileşikleri hCA I izoenzimini 27.130 ± 8.101 - 115.60 ± 43.80 nM aralığında, hCA II izoenzimini 24.693 ± 2.550 - 178.14 ± 22.54 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Bis Mannich bazlarının karşılık geldiği mono Mannich bazlarından **B3**, **B6** ve **APB5** bileşikleri hariç diğer türevler karşılık geldikleri mono Mannich bazlarından hCA I izoenzime karşı daha güçlü inhibisyon göstermiştir. Aynı zamanda bis Mannich bazlarının K_i değerlerine bakıldığında **B5**, **APB1**, **APB3**, **APB4**, **APB5** bileşikleri hariç diğer bileşiklerin hCA I izoenzime karşı daha seçici olduğu söylenebilir.

AChE enzime karşı IC_{50} ve K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda, mono Mannich bazı bileşiklerinden sırasıyla **APM3** ve **A5** bileşikleri, bis Mannich bazı bileşiklerinden ise **APB2** seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider

bileşik olarak görülmektedir.

C ve CPM Serisi Bileşiklere Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin

Tartışma

C ve **CPM** Serisi bileşiklerinin karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 49.78-80.73 nM aralığında, hCA II izoenzimini 60.74-82.44 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **C** ve **CPM** serisi bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 2.4-3.9 kat [**C1** (2.6 kat), **C2** (2.9 kat), **C3** (2.9 kat), **C4** (2.4 kat), **C5** (2.5 kat), **CPM1** (3.3 kat), **CPM2** (3.6 kat), **CPM3** (3.9 kat), **CPM4** (3.7 kat), **CPM5** (3.4 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 1.4-1.9 kat [**C1** (1.5 kat), **C2** (1.4 kat), **C3** (1.4 kat), **C4** (1.4 kat), **C5** (1.4 kat), **CPM1** (1.7 kat), **CPM2** (1.7 kat), **CPM3** (1.9 kat), **CPM4** (1.9 kat), **CPM5** (1.9 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda; **C1**, **C4**, **C5**, **CPM5** referans bileşik AZA ile hemen hemen aynı seçiciliğe sahipken, diğer bileşiklerin hCA I'e karşı hCA II'den 1.2 kat [**C2** (1.2 kat), **C3** (1.2 kat), **CPM1** (1.2 kat), **CPM2** (1.2 kat), **CPM3** (1.2 kat), **CPM4** (1.2 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

C ve **CPM** Serisi bileşiklerinin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 48.368 ± 20.23 - 87.805 ± 40.29 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 21.904 ± 6.811 - 100.38 ± 44.82 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın K_i değeri hCA I izoenzimine karşı 183.390 ± 19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 104.60 ± 27.60 nM'dır.

C ve CPM Serisi Bileşiklere Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin

Tartışma

C ve CPM Serisi bileşikleri asetilkolin esterase (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC_{50} değeri göz önünde bulundurulduğunda 9.4997-36.454 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC_{50} değeri 43.312 nM'dır.

C ve CPM Serisi bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC_{50} değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; tüm bileşiklerin asetilkolin esterase enzimini referans bileşik olan Takrin'den 1.2-4.6 kat [C1 (1.9 kat), C2 (4.3 kat), C3 (4.6 kat), C4 (1.5 kat), C5 (1.2 kat), CPM1 (2.6 kat), CPM2 (4.5 kat), CPM3 (1.7 kat), CPM4 (3.8 kat), CPM5 (3.2 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

C ve CPM Serisi bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda, 2.3811 ± 1.015 - 29.546 ± 5.610 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in K_i değeri 58.85 ± 12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda; piperidin türevi C3 bileşiği, K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda morfolin türevi C2 bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşikler olarak görülmektedir.

D ve DPM Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin

Tartışma

D1-D6 ve **DPM1-DPM5** (mono Mannich bazları) bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 51.87-82.07 nM aralığında, hCA II izoenzimini 60.57-94.09 nM konsantrasyon aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **D1-D6** ve **DPM1-DPM5** bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 2.4-3.8 kat [**D1** (2.5 kat), **D2** (2.8 kat), **D3** (2.4 kat), **D4** (2.8 kat), **D5** (2.4 kat), **D6** (2.5 kat), **DPM1** (3.8 kat), **DPM2** (3.5 kat), **DPM3** (3.5 kat), **DPM4** (3.4 kat), **DPM5** (2.9 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 1.2-1.9 kat [**D1** (1.4 kat), **D2** (1.3 kat), **D3** (1.2 kat), **D4** (1.3 kat), **D5** (1.5 kat), **D6** (1.5 kat), **DPM1** (1.9 kat), **DPM2** (1.8 kat), **DPM3** (1.7 kat), **DPM4** (1.6 kat), **DPM5** (1.6 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda **D5** ve **D6** hariç diğer bileşiklerin hCA I'e karşı hCA II'den 1.1-1.3 kat [**D1** (1.1 kat), **D2** (1.2 kat), **D3** (1.2 kat), **D4** (1.3 kat), **DPM1** (1.2 kat), **DPM2** (1.2 kat), **DPM3** (1.2 kat), **DPM4** (1.2 kat), **DPM5** (1.1 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

D1-D6 ve **DPM1-DPM5** bileşiklerinin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 49.313 ± 15.12 - 99.910 ± 28.47 nM aralığında, hCA II izoenzimini 62.098 ± 10.34 - 124.96 ± 39.93 aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın K_i değeri hCA I izoenzimine karşı 183.39 ± 19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 104.60 ± 27.60 nM'dır.

Tüm bileşiklerin K_i değerleri genel olarak göz önünde bulundurulduğunda **D5**, **D6** ve **DPM3** hariç diğer bileşiklerin hCA I izoenzimine karşı seçici olduğu söylenebilir.

D ve DPM Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

D1-D6 ve **DPM1-DPM5** bileşiklerinin asetilkolin estera (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC_{50} değeri göz önünde bulundurulduğunda 1.79-20.23 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC_{50} değeri 43.31 nM'dır.

D1-D6 ve **DPM1-DPM5** bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC_{50} değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; bileşiklerin tümünün Asetilkolin estera enzimini referans bileşik Takrin'den 2.1-19.8 kat [**D1** (18.2 kat), **D2** (17.3 kat), **D3** (22.1 kat), **D4** (19.4 kat), **D5** (19.8 kat), **D6** (24.2 kat), **DPM1** (2.1 kat), **DPM2** (3.3 kat), **DPM3** (4.9 kat), **DPM4** (6.0 kat), **DPM5** (2.5 kat)] daha yüksek oranda inhibe ettiği görülmüştür.

D1-D6 ve **DPM1-DPM5** bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda 1.1168 ± 0.402 - 11.428 ± 2.581 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in K_i değeri 58.85 ± 12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzime karşı IC_{50} ve K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda; dimetilamin türevi **D6** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

E ve DPB Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

E1-E5 ve **DPB1-DPB5** (bis Mannich bazları) bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 31.38-74.13 nM aralığında, hCA II izoenzimini 39.22-71.54 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **E1-E5** ve **DPB1-DPB5** bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 2.7-6.3 kat [**E1** (3.2 kat), **E2** (3.1 kat), **E3** (3.9 kat), **E4**

(3.8 kat), **E5** (2.7 kat), **DPB1** (4.2 kat), **DPB2** (4.5 kat), **DPB3** (4.7 kat), **DPB4** (4.9 kat), **DPB5** (6.3 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 1.6-2.9 kat [**E1** (2.5 kat), **E2** (2.7 kat), **E3** (2.2 kat), **E4** (2.4 kat), **E5** (1.6 kat), **DPB1** (2.4 kat), **DPB2** (2.5 kat), **DPB3** (2.4 kat), **DPB4** (2.6 kat), **DPB5** (2.9 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda; **E3** ve **DPB5** bileşiklerinin hCA I'e karşı hCA II'den daha seçici olduğu söylenebilir. [**E3** (1.2 kat), **DPB5** (1.2 kat)]

E1-E5 ve **DPB1-DPB5** bileşiklerinin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 24.971±10.70-85.123±30.02 nM aralığında, hCA II izoenzimini 22.758±3.248-56.296±16.98 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın Ki değeri hCA I izoenzimine karşı 183.39±19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 104.60±27.60 nM'dır.

Bileşiklerin Ki değerleri genel olarak göz önünde bulundurulduğunda **E3**, **DPB5** ve **DPB2** hariç diğer bileşiklerin hCA II izoenzimine karşı seçici olduğu söylenebilir.

E ve DPB Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

E1-E5 ve **DPB1-DPB5** bileşiklerinin asetilkolin esteraz (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC₅₀ değeri göz önünde bulundurulduğunda 1.11-13.39 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC₅₀ değeri 43.31 nM'dır.

E1-E5 ve **DPB1-DPB5** bileşiklerinin asetilkolin esteraz (AChE) enzim inhibisyonu IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; tüm bileşiklerin asetilkolin esteraz enzimini referans bileşik Takrin'den 3.2-38.9 kat [**E1** (15.3 kat), **E2** (20.1 kat), **E3** (38.9 kat), **E4** (13.6 kat), **E5** (19.9 kat), **DPB1** (6.9 kat), **DPB2** (6.5 kat), **DPB3** (3.2 kat), **DPB4** (7.1 kat), **DPB5** (4.0 kat)] daha güçlü inhibe

ettiği görülmüştür.

E1-E5 ve **DPB1-DPB5** bileşiklerinin AChE'ye karşı Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda 0.9820 ± 0.402 - 10.652 ± 1.633 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in Ki değeri 58.85 ± 12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC₅₀ ve Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda; dimetilamin türevi **E3** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

Mono Mannich bazlarından (**D1-D6** ve **DPM1-DPM5**) bis Mannich bazlarına (**E1-E5** ve **DPB1-DPB5**) geçildiğinde karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda, bis Mannich bazlarının hCA I ve II izoenzimlerini mono Mannich bazlarından daha güçlü inhibe ettiği görülmektedir.

Bis Mannich bazları karşılık geldiği mono Mannich bazı türevleriyle kıyaslandığında; hCA I izoenzimini 1.1-2.1 kat [**E1** (1.3 kat), **E2** (1.1 kat), **E3** (1.6 kat), **E4** (1.3 kat), **E5** (1.1 kat), **DPB1** (1.1 kat), **DPB2** (1.3 kat), **DPB3** (1.3 kat), **DPB4** (1.5 kat), **DPB5** (2.1 kat)], daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini 1.2-2.1 kat [**E1** (1.8 kat), **E2** (2.1 kat), **E3** (1.8 kat), **E4** (1.8 kat), **DPB1** (1.2 kat), **DPB2** (1.4 kat), **DPB3** (1.4 kat), **DPB4** (1.6 kat), **DPB5** (1.8 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bis ve mono Mannich bazı bileşiklerinin asetilkolin esterase (AChE) enzim inhibisyonu IC₅₀ değeri göz önünde bulundurulduğunda, *N*-metil piperazin artığı taşıyan bis Mannich bazları karşılık geldiği mono Mannich bazı türevleriyle kıyaslandığında 1.2-3.2 kat [**DPB1** (3.2 kat), **DPB2** (1.9 kat), **DPB4** (1.2 kat), **DPB5** (1.6 kat)] daha güçlü inhibe ederken, diğer bis Mannich bazı türevleri (**E1-E5**) karşılık geldiği mono Mannich bazlarına benzer inhibisyon etkisi göstermiştir.

Mono ve bis Mannich bazı bileşiklerinin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, **D1-D6** ve **DPM1-DPM5** bileşikleri hCA I izoenzimini

49.313±15.12-99.910±28.47 nM aralığında, hCA II izoenzimini 62.098±10.34-124.96±39.93 nM aralığında inhibe ederken, **E1-E5** ve **DPB1-DPB5** bileşikleri hCA I izoenzimini 24.971±10.70-85.123±30.02 nM aralığında, hCA II izoenzimini 22.758±3.248-56.296±16.98 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Bis Mannich bazlarının karşılık geldiği mono Mannich bazlarından piroldin türevi olan bileşik **E4** hariç diğer türevler karşılık geldikleri mono Mannich bazlarından hCA I izoenzimine karşı daha güçlü inhisyon göstermiştir. Aynı zamanda bis Mannich bazlarının Ki değerlerine bakıldığında tüm bileşiklerin hCA II izoenzimine karşı daha seçici olduğu söylenebilir.

AChE enzime karşı IC₅₀ ve Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, mono Mannich bazı bileşiklerinden **D6**, bis Mannich bazı bileşiklerinden ise **E3** seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

F Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

F1-F7 bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 348.94-666.34 nM aralığında, hCA II izoenzimini 571.31-762.37 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 965.55 nM'da, hCA II izoenzimini 1074.2 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **F1-F7** bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 1.4-2.8 kat [**F1** (1.4 kat), **F2** (1.7 kat), **F3** (1.8 kat), **F4** (1.9 kat), **F5** (1.9 kat), **F6** (2.8 kat), **F7** (2.2 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 1.4-1.9 kat [**F1** (1.9 kat), **F2** (1.7 kat), **F3** (1.8 kat), **F4** (1.6 kat), **F5** (1.8 kat), **F6** (1.6 kat), **F7** (1.4 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda; **F1** bileşiği hariç diğer tüm bileşiklerin hCA I'e karşı hCA II'den 1.1-1.9 kat [**F2** (1.1 kat), **F3** (1.1 kat), **F4** (1.3 kat), **F5** (1.2 kat), **F6** (1.9 kat), **F7** (1.8 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

F1-F7 bileşiklerinin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini $219.52 \pm 31.57 - 484.02 \pm 30.30$ nM aralığında, hCA II izoenzimini ise $434.31 \pm 83.17 - 693.71 \pm 158.9$ nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın K_i değeri hCA I izoenzime karşı 890.28 ± 61.0 nM iken, hCA II izoenzime karşı 1352.8 ± 461.0 nM'dır. Bileşiklerin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda tüm bileşiklerin hCA II izoenzime karşı seçici olduğu söylenebilir.

F Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

F1-F7 bileşiklerinin asetilkolin esterase (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC_{50} değeri göz önünde bulundurulduğunda $103.72 - 146.41$ nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC_{50} değeri 240.47 nM'dır.

F1-F7 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC_{50} değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; tüm bileşiklerin asetilkolin esterase enzimini referans bileşik olan Takrin'den 1.6-2.3 kat [**F1** (2.3 kat), **F2** (2.2 kat), **F3** (1.9 kat), **F4** (1.6 kat), **F5** (2.3 kat), **F6** (1.8 kat), **F7** (1.9 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

F1-F7 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda, $46.34 \pm 21.30 - 75.40 \pm 26.53$ nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in K_i değeri 162.76 ± 42.9 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzime karşı IC_{50} ve K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda; dipropilamin türevi **F5** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

G Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

G1-G8 bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini $321.57 - 518.71$ nM aralığında, hCA II

izoenzimini 502.17-712.23 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.12 nM'da, hCA II izoenzimini 120.73 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. Bileşiklerin IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda tüm bileşiklerin hCA I ve II'ye karşı referans bileşik Asetazolamid'ten daha az seçici olduğu söylenebilir.

G1-G8 bileşiklerinin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 257.54±32.16-397.45±79.02 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 480.45±7.804-633.66±15.32 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın Ki değeri hCA I izoenzime karşı 184.96±356.8 nM iken, hCA II izoenzime karşı 115.5±3.126 nM'dır. Bileşiklerin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda tüm bileşiklerin hCA I izoenzime karşı daha seçici olduğu söylenebilir.

G Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

G1-G8 bileşiklerinin asetilkolin esterase (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC₅₀ değeri göz önünde bulundurulduğunda 9.2548-16.775 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC₅₀ değeri 41.348 nM'dır.

G1-G8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; tüm bileşiklerin asetilkolin esterase enzimini referans bileşik olan Takrin'den 2.5-4.5 kat [**G1** (3.7 kat), **G2** (2.5 kat), **G3** (2.9 kat), **G4** (2.5 kat), **G5** (3.8 kat), **G6** (3.3 kat), **G7** (4.5 kat), **G8** (2.5 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

G1-G8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, 5.17±1.51-8.51±3.83 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in Ki değeri 20.61±6.50 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC_{50} ve K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda; dimetilamin türevi **G6** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

H Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

Azaflorenon (**H1-H8**) tipi bileşikler karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 5.41-7.37 nM aralığında, hCA II izoenzimini 5.97-7.61 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik olan Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **H1-H8** bileşikler hCA I izoenzimini AZA'dan 26.8-36.4 kat [**H1** (31.9 kat), **H2** (28.2 kat), **H3** (33.6 kat), **H4** (28.8 kat), **H5** (33.3 kat), **H6** (32.17 kat), **H7** (36.4 kat), **H8** (26.8 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 19.34-15.17 kat [**H1** (17.2 kat), **H2** (16.2 kat), **H3** (15.5 kat), **H4** (15.7 kat), **H5** (19.3 kat), **H6** (17.2 kat), **H7** (16.8 kat), **H8** (15.2 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda; **H3** bileşiği hariç diğer tüm bileşiklerin hCA I ve II izoenzimine karşı benzer seçiciliğe sahip olduğu görülmüştür. **H3** bileşiğinin hCA I'e karşı hCA II'den 1.3 kat daha seçici olduğu söylenebilir.

H1-H8 bileşiklerinin K_i değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 4.6577 ± 1.022 - 8.4757 ± 2.554 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 3.5061 ± 0.911 - 7.2065 ± 1.740 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın K_i değeri hCA I izoenzimine karşı 183.39 ± 19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı ise 104.60 ± 27.60 nM'dır.

Bileşiklerin K_i değerleri genel olarak göz önünde bulundurulduğunda, **H2** ve **H6**

hariç diğer bileşiklerin hCA II izoenzimine karşı daha seçici olduğu söylenebilir. Zira bu bileşiklerin hCA II'ye karşı Ki değerleri hCA I'e karşı saptanan rakamsal değerlerden daha düşüktür.

H Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

H1-H8 bileşiklerinin asetilkolin estera (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC₅₀ değeri göz önünde bulundurulduğunda 11.36-32.84 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC₅₀ değeri 43.31 nM'dır.

H1-H8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; bileşiklerin tümünün AChE enzimini referans bileşik Takrin'den 1.3-3.8 kat [**H1** (1.5 kat), **H2** (1.9 kat), **H3** (3.8 kat), **H4** (1.3 kat), **H5** (3.6 kat), **H6** (1.6 kat), **H7** (1.6 kat), **H8** (1.4 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

H1-H8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda 3.6447±0.890-30.934±6.540 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in Ki değeri 58.85±12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC₅₀ ve Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda; CH₃O türevi **H3** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

I Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

Azaflorenon (**I1-I8**) tipi bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 4.88-6.66 nM aralığında, hCA II izoenzimini 5.41-8.98 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik olan Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **I1-I8** bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan

29.6-38.2 kat [**I1** (31.3 kat), **I2** (37.3 kat), **I3** (36.4 kat), **I4** (29.6 kat), **I5** (32.9 kat), **I6** (40.4 kat), **I7** (36.8 kat), **I8** (38.2 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 21.34-12.86 kat [**I1** (14.3 kat), **I2** (13.5 kat), **I3** (15.3 kat), **I4** (12.8 kat), **I5** (16.5 kat), **I6** (21.3 kat), **I7** (16.0 kat), **I8** (13.7 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda; bileşiklerin tümünün hCA I'e karşı hCA II'den 1.1-1.6 kat [**I1** (1.3 kat), **I2** (1.6 kat), **I3** (1.4 kat), **I4** (1.3 kat), **I5** (1.2 kat), **I6** (1.1 kat), **I7** (1.3 kat), **I8** (1.6 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

I1-I8 bileşiklerinin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 3.5252±0.604-7.0961±1.933 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 3.6088±1.174-9.5780±2.732 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın Ki değeri hCA I izoenzimine karşı 183.39±19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 104.60±27.60 nM'dır.

Bileşiklerin Ki değerleri genel olarak göz önünde bulundurulduğunda, **I2**, **I4**, **I5** hariç diğer tüm bileşikler hCA II izoenzimine karşı daha seçici olduğu söylenebilir.

I Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

I1-I8 bileşiklerinin asetilkolin estera (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC₅₀ değeri göz önünde bulundurulduğunda 21.59-46.20 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC₅₀ değeri 43.31 nM'dır.

I1-I8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; bileşiklerden **I6** Asetilkolin Esteraz enzimini referans bileşik olan Takrin'le aynı oranda inhibe ederken, **I1**, **I2**, **I3**, **I4** ve **I5** bileşiklerinin ise 1.1-2.0 kat [**I1** (1.9 kat), **I2** (1.1 kat), **I3** (1.2 kat), **I4** (1.5 kat), **I5** (2.0 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

I1-I8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, 10.836 ± 1.681 - 66.096 ± 18.47 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in Ki değeri 58.85 ± 12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC₅₀ ve Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda; Cl türevi **I5** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

J Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

Azaflorenon (**J1-J8**) tipi bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 5.54 - 7.29 nM aralığında, hCA II izoenzimini 7.53 - 12.60 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik olan Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **J1-J8** bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 27.0 - 35.6 kat [**J1** (28.4 kat), **J2** (30.2 kat), **J3** (28.3 kat), **J4** (27.6 kat), **J5** (27.0 kat), **J6** (35.6 kat), **J7** (34.5 kat), **J8** (34.5 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 15.34 - 9.17 kat [**J1** (9.2 kat), **J2** (12.7 kat), **J3** (13.2 kat), **J4** (14.2 kat), **J5** (13.8 kat), **J6** (15.3 kat), **J7** (14.3 kat), **J8** (14.5 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda; bileşiklerin tümünün hCA I'e karşı hCA II'den 1.1 - 1.8 kat daha seçici olduğu söylenebilir. [**J1**(1.8 kat), **J2** (1.4 kat), **J3** (1.3 kat), **J4** (1.1 kat), **J5** (1.1 kat), **J6** (1.4 kat), **J7** (1.4 kat), **J8** (1.4 kat)].

J1-J8 bileşiklerinin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, hCA I izoenzimini 5.6195 ± 0.982 - 8.6586 ± 2.161 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 3.0785 ± 0.954 - 13.994 ± 4.688 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın Ki değeri hCA I izoenzime karşı 183.39 ± 19.71 nM iken, hCA II izoenzime karşı 104.60 ± 27.60 nM'dır.

Bileşiklerin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda florlu bileşik olan **J4** ve tiyofenli bileşik olan **J8** hariç diğer tüm bileşikler hCA I izoenzimine karşı daha seçici olduğu söylenebilir. Zira bu bileşiklerin hCA I'e karşı Ki değerleri hCA II'ye karşı saptanan rakamsal değerlerden daha düşüktür.

J Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

J1-J8 bileşiklerinin asetilkolin esteraz (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC₅₀ değeri göz önünde bulundurulduğunda 17.33-32.54 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC₅₀ değeri 43.31 nM'dır.

J1-J8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; bileşiklerin tümünün AChE enzimini referans bileşik Takrin'den 1.3-2.4 kat [**J1** (1.6 kat), **J2** (2.7 kat), **J3** (2.5 kat), **J4** (1.6 kat), **J5** (1.3 kat), **J6** (1.7 kat), **J7** (2.1 kat), **J8** (2.4 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

J1-J8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda 9.6844±0.506-27.766±11.45 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in Ki değeri 58.85±12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzimine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda; CH₃ türevi **J2** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülürken, aynı enzim üzerinde Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda NO₂ türevi olan **J7** bileşiği seri içinde lider bileşik olarak görülmektedir.

L Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

Azaflorenon (**L1-L8**) tipi bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 3.70-6.13 nM aralığında, hCA II izoenzimini 6.07-8.98 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik

Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 197.304 nM'da, hCA II izoenzimini 115.50 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **L1-L8** bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 32.2-53.2 kat [**L1** (40.1 kat), **L2** (33.3 kat), **L3** (44.1 kat), **L4** (40.9 kat), **L5** (45.8 kat), **L6** (38.7 kat), **L7** (53.2 kat), **L8** (32.2 kat)] daha güçlü inhibe ederken, hCA II izoenzimini AZA'dan 19.02-12.86 kat [**L1** (16.8 kat), **L2** (14.5 kat), **L3** (12.9 kat), **L4** (14.2 kat), **L5** (14.9 kat), **L6** (17.8 kat), **L7** (19.0 kat), **L8** (13.3 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda; bileşiklerin tümünün hCA I'e karşı hCA II'den 1.3-2.0 kat [**L1** (1.4 kat), **L2** (1.3 kat), **L3** (2.0 kat), **L4** (1.7 kat), **L5** (1.8 kat), **L6** (1.3 kat), **L7** (1.6 kat), **L8** (1.4 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

L1-L8 bileşiklerinin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 2.6802±0.550-5.7962±1.653 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise 4.9711±1.516-9.5380±2.256 nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın Ki değeri hCA I izoenzimine karşı 183.39±19.71 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 104.60±27.60 nM'dır. Bileşiklerin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda tüm bileşiklerin hCA II izoenzimine karşı seçici olduğu söylenebilir.

L Serisi Bileşiklerine Ait AChE Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

L1-L8 bileşiklerinin asetilkolin esterase (AChE) enzim inhibisyon değerleri IC₅₀ değeri göz önünde bulundurulduğunda 11.56-49.11 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in IC₅₀ değeri 43.31 nM'dır.

L1-L8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde; **L2** bileşiği hariç diğer tüm bileşikler asetilkolin

esteraz enzimini referans bileşik olan Takrin'den daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür. [**L1** (1.7 kat), **L3** (1.1 kat), **L4** (1.8 kat), **L5** (2.6 kat), **L6** (2.2 kat), **L7** (3.7 kat), **L8** (1.4 kat)]

L1-L8 bileşiklerinin AChE enzim inhibisyonu Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda, 3.6886 ± 1.792 - 27.343 ± 11.26 nM aralığında değişirken, referans bileşik Takrin'in Ki değeri 58.85 ± 12.1 nM'dır.

Bileşiklerin AChE enzime karşı IC₅₀ ve Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda; NO₂ türevi **L7** bileşiği seri içinde AChE enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.

K Serisi Bileşiklerine Ait CA Enzim İnhibisyon Aktivitesine İlişkin Tartışma

K1-K6 bileşikleri karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 498.92 - 644.65 nM aralığında, hCA II izoenzimini 330.78 - 514.47 nM aralığında inhibe ettiği, referans bileşik Asetazolamid'in (AZA) ise hCA I izoenzimini 656.87 nM'da, hCA II izoenzimini 610.57 nM'da inhibe ettiği görülmüştür. **K1** bileşiği hCA I izoenzimini referans bileşik olan Asetazolamid ile aynı oranda inhibe ederken, **K2-K6** bileşikleri hCA I izoenzimini AZA'dan 1.2-1.6 kat [**K2** (1.3 kat), **K3** (1.3 kat), **K4** (1.6 kat), **K5** (1.2 kat), **K6** (1.3 kat)] daha güçlü inhibe etmiştir. hCA II izoenzimini ise AZA'dan 1.2-1.8 kat [**K1** (1.2 kat), **K2** (1.6 kat), **K3** (1.3 kat), **K4** (1.8 kat), **K5** (1.5 kat), **K6** (1.5 kat)] daha güçlü inhibe ettiği görülmüştür.

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurulduğunda; bileşiklerin tümünün hCA II'ye karşı hCA I'den 1.1-1.3 kat **K1** (1.3 kat), **K2** (1.3 kat), **K3** (1.1 kat), **K4** (1.3 kat), **K5** (1.3 kat), **K6** (1.2 kat)] daha seçici olduğu söylenebilir.

K1-K6 bileşiklerinin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda hCA I izoenzimini 324.61 ± 47.16 - 550.21 ± 103.2 nM aralığında, hCA II izoenzimini ise

262.92±72.05-500.87±122.5nM aralığında inhibe ettiği görülmüştür. Referans bileşik AZA'nın Ki değeri hCA I izoenzimine karşı 460.27±192.8 nM iken, hCA II izoenzimine karşı 455.28±146.0 nM'dır. Bileşiklerin Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda tüm bileşiklerin hCA II izoenzimine karşı seçici olduğu söylenebilir.

Bileşiklerin karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı IC₅₀ ve Ki değerleri göz önünde bulundurulduğunda; **K4** bileşiği seri içinde karbonik anhidraz enzim inhibisyonu açısından öne çıkan lider bileşik olarak görülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında 108 adet yeni bileşik (**A, C, D, F, G, H, I, J, L** ve **Ka-Kf** bileşikleri hariç) sentezleri, detaylı spektral analizleri ve biyoaktivite sonuçları ile literatüre kazandırılmıştır.

PSI değerleri göz önünde bulundurulduğunda Mannich bazlarından **A** serisinden bileşik **A1** (PSI:22.6), **APM** serisinden **APM4** (PSI:14.3), **C** serisinden bileşik **C5** (PSI:21.6), **CPM** serisinden **CPM1** (PSI:19.2), **DPM** serisinden bileşik **DPM1** (PSI:26.7), **DPB** serisinden bileşik **DPB2** (PSI:95.4), **F** serisinden bileşik **F5** (PSI:50.0), **G** serisinden bileşik **G8** (PSI:62.5), azaflorenon türevi bileşikler olan **H** serisinden bileşik **H6** (PSI:28), **I** serisinden bileşik **I5** (PSI:126.4), **J** serisinden bileşik **J3** (PSI:>49.1), **L** serisinden bileşik **L4** (PSI:>87.3), sülfonamit türevi bileşikler olan **K** serisinden bileşik **K1** (PSI:19.5) lider bileşiklerdir.

Bu tez kapsamında çalışılan bileşikler içinde PSI değeri en yüksek olan bileşik **I5** (PSI:126.4) öne çıkan lider bileşiktir.

J Serisi üzerinde yapılan Topoizomeras enzim inhibisyon testleri bileşiklerin sitotoksitelerinden Topoizomeras I ve Topoizomeras II enzim inhibisyonunun sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

Hücre siklusu test sonuçlarına göre, **L4** ve **I8** bileşiğinin hücre siklusunun S fazını durdurarak kanser hücre büyümesini inhibe edebildiğini düşündürür. Western blot sonuçlarına göre ise bu bileşikler apoptotik hücre ölümünü çok düşük ölçüde indükleyebilirler.

Bileşiklerin CA enzim inhibisyon sonuçları IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde, Mannich bazlarından **A8** (43.308 nM), **APM5** (39.873 nM), **CPM3** (49.784 nM), **DPM1** (51.871 nM), **H7** (5.414 nM), **J6** (5.544 nM), **L7** (3.705 nM) ve **K4** (413.970 nM) bileşikleri hCA I ve II'ye karşı seri içinde en etkili

bileşikler olurken; **B1** (40.467 nM), **APB4** (29.590 nM) , **E3** (50.217 nM), **F6** (348.940 nM), **G1** (321.570 nM), **I8** (5.172 nM) bileşikleri hCA I'e karşı hCA II'den daha güçlü oranda inhibisyon gösteren bileşikler olmuştur.

Bileşiklerin CA enzim inhibisyonu sonuçları Ki değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde, Mannich bazlarından **G8** (257.540 nM), **J8** (5.619 nM), **L7** (2.680 nM), **K4** (324.610 nM) bileşikleri hCA I ve II'ye karşı seri içinde en etkili bileşikler olurken, **APM4** (29.678 nM), **APB1** (27.130 nM), **CPM4** (48.368 nM), **D4** (49.313 nM), **DPB5** (24.971 nM), **F6** (219.520 nM), **H2** (4.657 nM), **I6** (3.525 nM) bileşikleri seri içinde hCA I'e karşı daha güçlü inhibisyon gösteren lider bileşiklerdir.

Mannich bazlarının AChE enzim inhibisyonu sonuçları IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde A serisinde bileşik **APM3** (6.410 nM), **APB** serisinden bileşik **APB2** (5.611 nM), **B** serisinden **B5** (11.177 nM), **C** serisinden bileşik **C3** (9.499 nM), **D** serisinden bileşik **D6** (1.790 nM), **E** serisinden bileşik **E3** (1.117 nM), **F** serisinden bileşik **F1** (103.720 nM), **G** serisinden bileşik **G8** (9.254 nM), bu serilerin lider bileşikleri iken, tüm Mannich bazları içinde bileşik **E3** (1.117 nM) lider bileşik olup, Alzheimer hastalığına karşı bileşik geliştirmek için ileriki çalışmalarda model olarak kullanılabilir.

Azaflorenon türevi bileşiklerde **H** serisinden bileşik **H3** (11.360 nM), **I** serisinden bileşik **I5** (21.588 nM), **J** serisinden bileşik **J2** (16.116 nM), **L** serisinden bileşik **L7** (11.555 nM) lider bileşikler olarak görülmektedir.

Her serinin biyoaktivitesi ile öne çıkan bileşiği ele alınabilir. Söz konusu bu bileşikler ileri ve detaylı testlerle aktiviteler açısından daha etkili bileşikler için moleküler modifikasyon yöntemleri denenebilir.

KAYNAKLAR

1. WorldHealth Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/February> 2015
2. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*. Baskı. China, The McGraw-Hill Companies, 2009.
3. Albert AA. *Selective Toxicity: The Physico-Chemical Basis of Therapy*. Baskı. New York, Chapman and Hall, 1985.
4. Gerweck LE, Seetharaman K. Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: potential exploitation for the treatment of cancer. *Cancer Res*, 1996, 56: 1194-1198.
5. Fiala S, Trout EC, Jr., Teague CA, Fiala ES. gamma-Glutamyltransferase, a common marker of human epithelial tumors? *Cancer Detect Prev*, 1980, 3: 471-485.
6. Frei E. *Effect of Dose and Schedule on Response, Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1974: 117.
7. Dowling MD, Krakoff IH, Karnofsky DD. *Mechanism of Action of Anti-Cancer Drugs, Chemoteraphy of Cancer*. Phidelphia, Lea and Febiger, 1970.
8. Spiegel RJ. *Anticancer and Interferon Agents, Synthesis and Properties*. New York, Marcel Dekker Inc, 1984: 253-256.
9. Salmon SE, Sartorelli AC. *Basic and Clinical Pharmacology*. Baskı. Connecticut, Prentice-Hall Int. Inc, 1989: 683-715.
10. Sosnovsky G, Baysal M, Erciyas E. In the search for new anticancer drugs. 28. Synthesis and evaluation of highly active aminoxyl labeled amino acid derivatives containing the [N'-(2-chloroethyl)-N'-nitrosoamino]carbonyl group. *J Pharm Sci*, 1994, 83: 999-1005.

11. Pratt WB, Ruddon RW. *The Anticancer Drugs*. Baskı. New York, Oxford University Press, 1979: 56-66.
12. Roman G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design. *Eur J Med Chem*, 2015, 89: 743-816.
13. Gul HI, Denizci AA, Erciyas E. Antimicrobial evaluation of some Mannich bases of acetophenones and representative quaternary derivatives. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52: 773-777.
14. Gul HI, Ojanen T, Hanninen O. Antifungal evaluation of bis Mannich bases derived from acetophenones and their corresponding piperidinols and stability studies. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 1307-1310.
15. Giampieri M, Balbi A, Mazzei M, La Colla P, Ibba C, Loddo R. Antiviral activity of indole derivatives. *Antiviral Res*, 2009, 83: 179-185.
16. Gul HI, Calis U, Ozturk Z, Tutar E, Calikiran L. Evaluation of anticonvulsant activities of bis(3-aryl-3-oxo-propyl) ethylamine hydrochlorides and 4-aryl-3-arylcarbonyl-1-ethyl-4-piperidinol hydrochlorides. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57: 133-136.
17. Koksall M, Yarim M, Erdal A, Bozkurt A. Synthesis and anti-inflammatory activities of novel 5-(3,4-dichlorophenyl)-3-[(4-substitutedpiperazin-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazole-2 (3H)-thiones. *Drug Res (Stuttg)*, 2014, 64: 66-72.
18. Sivakumar KK, Rajasekaran A, Senthilkumar P, Wattamwar PP. Conventional and microwave assisted synthesis of pyrazolone Mannich bases possessing anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic effect and antimicrobial properties. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 2940-2944.

19. Bhupendra M, Young SK, Rafi N, Enkhtaivan G, HK. D. Synthesis of piperazine based N-Mannich bases of berberine and their antioxidant and anticancer evaluations. *J Iran Chem Soc*, 2016, 13(3):531-539.
20. Liu HR, Huang XQ, Lou DH, Liu XJ, Liu WK, Wang QA. Synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity of Mannich base derivatives flavokawain B. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 4749-4753.
21. Buyukkidan N, Buyukkidan B, Bulbul M, Ozer S, Gonca Yalcin H. Synthesis and characterization of phenolic Mannich bases and effects of these compounds on human carbonic anhydrase isozymes I and II. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2013, 28: 337-342.
22. Tugrak M, Yamali C, Sakagami H, Gul HI. Synthesis of mono Mannich bases of 2-(4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydroinden-1-one and evaluation of their cytotoxicities. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2015: 1-6.
23. Tugrak M, Gul HI, Sakagami H. Synthesis and Cytotoxicities of 2-[4-hydroxy-(3,5-bis-aminomethyl)-benzylidene]-indan-1-ones. *Lett Drug Des Discov*, 2015, 12: 806-812.
24. Dimmock JR, Chamankhah M, Das U, Zello GA, Quail JW, Yang J, Nienaber KH, Sharma RK, Selvakumar P, Balzarini J, De Clercq E, Stables JP. Cytotoxic and topographical properties of 6-arylidene-2-dimethylaminomethylcyclohexanone hydrochlorides and related compounds. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2004, 19: 1-10.
25. Dimmock JR, Jha A, Zello GA, Sharma RK, Shrivastav A, Selvakumar P, Allen TM, Santos CL, Balzarini J, De Clercq E, Manavathu EK, Stables JP. 3,5-bis(phenylmethylene)-1-(N-arylmaleamoyl)-4-piperidones: a novel group of cytotoxic agents. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2003, 18: 325-332.

26. Yerdelen KO, Gul HI, Sakagami H, Umemura N. Synthesis and biological evaluation of 1,5-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one and its aminomethyl derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2015, 30: 383-388.
27. Chen Y, Cass SL, Kutty SK, Yee EM, Chan DS, Gardner CR, Vittorio O, Pasquier E, Black DS, Kumar N. Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship studies of isoflavene based Mannich bases with potent anti-cancer activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 5377-5383.
28. Smith MB, March J. *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*. John Wiley & Sons, Inc., 2007.
29. Koechel DA, Rankin GO. Diuretic activity of Mannich base derivatives of ethacrynic acid and certain ethacrynic acid analogues. *J Med Chem*, 1978, 21: 764-769.
30. Brunton G, Taylor JF, Ingold KU. Radical Additions to Di-Tert-Butylsulfur Diimide and Di-Tert-Butylcarbodiimide. *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 4879-4882.
31. Dimmock JR, Hamon NW, Chow EWK, Kirkpatrick DL, Smith LM, Prior MG. Evaluation of some conjugated styryl ketones and related compounds as inhibitors of mitochondrial function, mutagens and general pharmacological agents. *Can J Pharm Sci*, 1981, 15: 84-88.
32. Shweta Sinha, Bikash Medhi, Sehgal R. Chalcones as an Emerging Lead Molecule for Antimalarial Therapy. *J Mod Med Chem*, 2013, 1.
33. Mahapatra DK, Asati V, Bharti SK. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives. *Eur J Med Chem*, 2015, 92: 839-865.

34. Climent MJ, Corma A, Iborra S, Vely A. Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. *J Catal*, 2004, 221: 474-482.
35. 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.
36. 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.
37. Bu XY, Zhao LY, Li YL. A facile synthesis of 6-C-prenylflavanones. *Synthesis-Stuttgart*, 1997: 1246-1248.
38. Alcantara AR, Marinas JM, Sinisterra JV. Synthesis of 2'-Hydroxychalcones and Related-Compounds in Interfacial Solid-Liquid Conditions. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28: 1515-1518.
39. 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.
40. Iranpoor N, Kazemi F. RuCl₃ catalyses aldol condensations of aldehydes and ketones. *Tetrahedron*, 1998, 54: 9475-9480.
41. 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
42. Szell T, Sohar I. New nitsochalcones. IX. *Canadian J Chem*, 1969, 47:1254-1258

43. Irie K, Watanabe K. Aldol Condensations with Metal(Ii) Complex Catalysts. *B Chem Soc of Jpn*, 1980, 53: 1366-1371.
44. Mazza LJ, Guarna A. Improved Synthesis of 1,3-Diphenyl-2-Buten-1-Ones (Beta-Methylchalcones). *Synthesis-Stuttgart*, 1980: 41-44.
45. Nakano T, Irifune S, Umamo 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

66. de 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.
67. Sashidhara KV, Palnati GR, Sonkar R, Avula SR, Awasthi C, Bhatia G. Coumarin chalcone fibrates: a new structural class of lipid lowering agents. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 422-431.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. Mahapatra DK, Bharti SK, Asati V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: structural and molecular target perspectives. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 496-524.
76. Mahapatra DK, Bharti SK, Asati V. Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives. *Eur J Med Chem*, 2015, 98: 69-114.
77. Reddy MVB, Hwang TL, Leu YL, Chiou WF, Wu TS. Inhibitory effects of Mannich bases of heterocyclic chalcones on NO production by activated RAW 264.7 macrophages and superoxide anion generation and elastase release by activated human neutrophils. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19: 2751-2756.
78. Reddy MVB, Su CR, Chiou WF, Liu YN, Chen RYH, Bastow KF, Lee KH, Wu TS. Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 7358-7370.
79. Tambo-Ong A, Chopra S, Glaser BT, Matsuyama K, Tran T, Madrid PB. Mannich reaction derivatives of novobiocin with modulated physiochemical properties and their antibacterial activities. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 5697-5700.

80. Subramaniapillai SG. Mannich reaction: A versatile and convenient approach to bioactive skeletons. *J Chem Sci*, 2013, 125: 467-482.
81. Babu TH, Rao VRS, Tiwari AK, Babu KS, Srinivas PV, Ali AZ, Rao JM. Synthesis and biological evaluation of novel 8-aminomethylated oroxylin A analogues as alpha-glucosidase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 1659-1662.
82. Kotecka BM, Barlin GB, Edstein MD, Rieckmann KH. New quinoline di-Mannich base compounds with greater antimalarial activity than chloroquine, amodiaquine, or pyronaridine. *Antimicrob Agents Ch*, 1997, 41: 1369-1374.
83. Dimmock JR, Kandepu NM, Hetherington M, Quail JW, Pugazhenthii U, Sudom AM, Chamankhah M, Rose P, Pass E, Allen TM, Halleran S, Szydlowski J, Mutus B, Tannous M, Manavathu EK, Myers TG, De Clercq E, Balzarini J. Cytotoxic activities of Mannich bases of chalcones and related compounds. *J Med Chem*, 1998, 41: 1014-1026.
84. Kandeel MM, Abdou NA, Kadry HH, El-Masry RM. Synthesis and In Vitro Antitumor Activity of Some New Mannich Bases. *Int J Chem Tech Res*, 2013, 5: 401-408.
85. Fadare OA, Akinpelu DA, Ejemubu H, CA. O. 1-Indanone chalcones and their 2,4-dinitrophenylhydrazone derivatives: synthesis, physicochemical properties and in vitro antibacterial activity. *Afr J Pur Appl Chem* 2014, 8: 68-77.
86. Rizzo S, Bartolini M, Ceccarini L, Piazzzi L, Gobbi S, Cavalli A, Recanatini M, Andrisano V, Rampa A. Targeting Alzheimer's disease: Novel indanone hybrids bearing a pharmacophoric fragment of AP2238. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 1749-1760.

87. Hanna GM, Laucam CA. Determination of the Optical Purity of Indacrinone by Proton Nuclear Magnetic-Resonance Spectroscopy Using Chiral Lanthanide Chelates. *J Pharm Biomed Anal*, 1989, 7: 919-928.
88. Leoni LM, Hamel E, Genini D, Shih HC, Carrera CJ, Cottam HB, Carson DA. Indanocine, a microtubule-binding indanone and a selective inducer of apoptosis in multidrug-resistant cancer cells. *J Natl Cancer*, 2000, 92: 217-224.
89. Rampa A, Mancini F, De Simone A, Falchi F, Belluti F, Di Martino RMC, Gobbi S, Andrisano V, Tarozzi A, Bartolini M, Cavalli A, Bisi A. From AChE to BACE1 inhibitors: The role of the amine on the indanone scaffold. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 2804-2808.
90. Siddiqui N, Arshad MF, Khan SA, Ahsan W, Ali R, Alam MS, Ahmed S. Synthesis of new piperidyl indanone derivatives as anticonvulsant agents. *Med Chem Res*, 2012, 21: 726-733.
91. Bansal R, Narang G, Zimmer C, Hartmann RW. Synthesis of some imidazolyl-substituted 2-benzylidene indanone derivatives as potent aromatase inhibitors for breast cancer therapy. *Med Chem Res*, 2011, 20: 661-669.
92. Saxena HO, Faridi U, Srivastava S, Kumar JK, Darokar MP, Luqman S, Chanotiya CS, Krishna V, Negi AS, Khanuja SPS. Gallic acid-based indanone derivatives as anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 3914-3918.
93. Cherna C-Y, Yekb Y-L, Chenc Y-L, Kanc W-M. Synthesis of 2-[4-(Imidazolin-2-ylideneamino)benzyl]-indan-1-ones as Novel Potent Prostacyclin Antagonists. *J Chinese Chem Soc*, 2008, 55 846-853.
94. Saxena HO, Faridi U, Kumar JK, Luqman S, Darokar MR, Shanker K, Chanotiya CS, Gupta MM, Negi AS. Synthesis of chalcone derivatives on steroidal framework and their anticancer activities. *Steroids*, 2007, 72: 892-900.

95. Li MY, Xia L. Rational design, synthesis, biologic evaluation, and structure-activity relationship studies of novel 1-indanone $\alpha(1)$ -adrenoceptor antagonists. *Chem Biol Drug Des*, 2007, 70: 461-464.
96. Anthony B. Pinkerton, Rowena V. Cube, John H. Hutchinson, Joyce K. James, Michael F. Gardner, Blake A. Rowe, Herve' Schaffhauser, Dana E. Rodriguez, Una C. Campbell, Daggett LP, Vernier J-M. Allosteric potentiators of the metabotropic glutamate receptor 2 (mGlu2). Part 3: Identification and biological activity of indanone containing mGlu2 receptor potentiators. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 1565-1571.
97. Finkielstein LM, Castro EF, Fabian LE, Moltrasio GY, Campos RH, Cavallaro LV, Moglioni AG. New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 1767-1773.
98. Winum JY, Rami M, Scozzafava A, Montero JL, Supuran C. Carbonic anhydrase IX: A new druggable target for the design of antitumor agents. *Med Res Rev*, 2008, 28: 445-463.
99. Manpadi M, Uglinskii PY, Rastogi SK, Cotter KM, Wong YSC, Anderson LA, Ortega AJ, Van Slambrouck S, Steelant WFA, Rogelj S, Tongwa P, Antipin MY, Magedov IV, Kornienko A. Three-component synthesis and anticancer evaluation of polycyclic indenopyridines lead to the discovery of a novel indenoheterocycle with potent apoptosis inducing properties. *Org Biomol Chem*, 2007, 5: 3865-3872.
100. Tu SJ, Jiang B, Jia RH, Zhang JY, Zhang Y. An efficient and expeditious microwave-assisted synthesis of 4-azafluorenones via a multi-component reaction. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 1369-1374.

101. Hufford CD, Liu S, Clark AM, Oguntimein BO. Anticandidal Activity of Eupolauridine and Onychine, Alkaloids from Cleistopholis-Patens. *J Nat Prod*, 1987, 50: 961-964.
102. Wu YC. Azafluorene and Aporphine Alkaloids from Polyalthia-Longifolia. *Heterocycles*, 1989, 29: 463-475.
103. Koyama J, Morita I, Kobayashi N, Osakai T, Usuki Y, Taniguchi M. Structure-activity relations of azafluorenone and azaanthraquinone as antimicrobial compounds. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 1079-1082.
104. Kraus GA, Kempema A. Synthesis of Azafluorenone Antimicrobial Agents. *J Nat Prod*, 2010, 73: 1967-1968.
105. Addla D, Bhima, Sridhar B, Devi A, Kantevari S. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel 1-benzyl 2-butyl-4-chloroimidazole embodied 4-azafluorenones via molecular hybridization approach. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 7475-7480.
106. Prachayasittikul S, Manam P, Chinworrungsee M, Isarankura-Na-Ayudhya C, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Bioactive Azafluorenone Alkaloids from Polyalthia debilis (Pierre) Finet & Gagnep. *Molecules*, 2009, 14: 4414-4424.
107. Mueller D, Davis RA, Duffy S, Avery VM, Camp D, Quinn RJ. Antimalarial activity of azafluorenone alkaloids from the Australian tree Mitrephora diversifolia. *J Nat Prod*, 2009, 72: 1538-1540.
108. Pumsalid K, Thaisuchat H, Loetchutinat C, Nuntasaen N. A new azafluorenone from the roots of Polyalthia cerasoides and its biological activity. *Nat Prod Commun*, 2010, 5: 1931-1934.
109. Shook BC, Rassnick S, Osborne MC, Davis S, Westover L, Boulet J, Hall D, Rupert KC, Heintzelman GR, Hansen K, Chakravarty D, Bullington JL, Russell

- R, Branum S, Wells KM, Damon S, Youells S, Li X, Beauchamp DA, Palmer D, Reyes M, Demarest K, Tang YT, Rhodes K, Jackson PF. In Vivo Characterization of a Dual Adenosine A(2A)/A(1) Receptor Antagonist in Animal Models of Parkinson's Disease. *J Med Chem*, 2010, 53: 8104-8115.
110. Kadayat TM, Park C, Jun KY, Magar TBT, Bist G, Yoo HY, Kwon Y, Lee ES. Hydroxylated 2,4-diphenyl indenopyridine derivatives as a selective non-intercalative topoisomerase II alpha catalytic inhibitor. *Eur J Med Chem*, 2015, 90: 302-314.
 111. Quintero A, Pelcastre A, Solano JD. Antitumoral activity of new pyrimidine derivatives of sesquiterpene lactones. *J Pharm Pharm Sci*, 1999, 2: 108-112.
 112. Onda M, Wang QC, Guo HF, Cheung NK, Pastan I. In vitro and in vivo cytotoxic activities of recombinant immunotoxin 8H9(Fv)-PE38 against breast cancer, osteosarcoma, and neuroblastoma. *Cancer Res*, 2004, 64: 1419-1424.
 113. Cabadak H. Hücre siklusu ve kanser. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008, 9: 51-61.
 114. Cavanagh BL, Walker T, Norazit A, Meedeniya AC. Thymidine analogues for tracking DNA synthesis. *Molecules*, 2011, 16: 7980-7993.
 115. Terzioğlu G, Keskin A, Yanıkkaya Demirel G. Hücre Proliferasyonu Ölçüm Yöntemleri ve Çeşitli Ticari Proliferasyon Kitlerinin Karşılaştırılması. *Türk J Immun*, 2013, 1: 74-89.
 116. Nowak SJ, Corces VG. Phosphorylation of histone H3: a balancing act between chromosome condensation and transcriptional activation. *Trends Genet*, 2004, 20: 214-220.
 117. Muskhelishvili L, Latendresse JR, Kodell RL, Henderson EB. Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67(MIB-5)

- immunohistochemistry and in situ hybridization for histone mRNA. *J Histochem Cytochem*, 2003, 51: 1681-1688.
118. Schluter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol*, 1993, 123: 513-522.
119. Kimura M, Matsuda Y, Yoshioka T, Okano Y. Cell cycle-dependent expression and centrosome localization of a third human aurora/Ipl1-related protein kinase, AIK3. *J Biol Chem*, 1999, 274: 7334-7340.
120. Hauf S, Cole RW, LaTerra S, Zimmer C, Schnapp G, Walter R, Heckel A, van Meel J, Rieder CL, Peters JM. The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint. *J Cell Biol*, 2003, 161: 281-294.
121. Katayama H, Brinkley WR, Sen S. The Aurora kinases: role in cell transformation and tumorigenesis. *Cancer Metastasis Rev*, 2003, 22: 451-464.
122. Crouch SP, Kozlowski R, Slater KJ, Fletcher J. The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity. *J Immunol Methods*, 1993, 160: 81-88.
123. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman Inc, 2004.
124. Wang JC. Interaction between DNA and an Escherichia coli protein omega. *J Mol Biol*, 1971, 55: 523-533.
125. Del Poeta M, Toffaletti DL, Rude TH, Dykstra CC, Heitman J, Perfect JR. Topoisomerase I is essential in Cryptococcus neoformans: role in pathobiology and as an antifungal target. *Genetics*, 1999, 152: 167-178.

126. Bailly C. Topoisomerase I poisons and suppressors as anticancer drugs. *Curr Med Chem*, 2000, 7: 39-58.
127. Garcia-Domenech R, Rios-Santamarina I, Catala A, Calabuig C, del Castillo L, Galvez J. Application of molecular topology to the prediction of antifungal activity for a set of dication-substituted carbazoles, furans and benzimidazoles. *J Mol Struc - Theochem*, 2003, 624: 97-107.
128. Tobey RA, Oishi N, Crissman HA. Cell cycle synchronization: reversible induction of G2 synchrony in cultured rodent and human diploid fibroblasts. *P Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 5104-5108.
129. Fan Y, Weinstein JN, Kohn KW, Shi LM, Pommier Y. Molecular Modeling Studies of the DNA-Topoisomerase I Ternary Cleavable Complex with Camptothecin. *J Med Chem*, 1998, 41: 2216-2226.
130. Nitiss JL, Wang JC. Mechanisms of cell killing by drugs that trap covalent complexes between DNA topoisomerases and DNA. *Mol Pharmacol*, 1996, 50: 1095-1002.
131. Holden JA. DNA topoisomerases as anticancer drug targets: from the laboratory to the clinic. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2001, 1: 1-25.
132. Fortune JM, Osheroff N. Topoisomerase II as a target for anticancer drugs: when enzymes stop being nice. *Prog Nucleic Acid Re*, 2000, 64: 221-253.
133. Yogeewari P, Sriram D, Kavya R, Tiwari S. Synthesis and in-vitro cytotoxicity evaluation of gatifloxacin Mannich bases. *Biomed Pharmacother*, 2005, 59: 501-510.

134. Deady LW, Rodemann T, Zhuang L, Baguley BC, Denny WA. Synthesis and Cytotoxic Activity of Carboxamide Derivatives of Benzo[b][1,6]naphthyridines. *J Med Chem*, 2003, 46: 1049-1054.
135. Drummond C, J., , Finlay GJ, Broome L, Marshall ES, Richardson E, Baguley BC. Action of SN 28049, a new DNA binding topoisomerase II directed antitumour drug: comparison with doxorubicin and etoposide. *Invest New Drug*, 2011, 29: 1102-1110.
136. Keha E, Küfrevioğlu Öİ. *Biyokimya. Aktif yayınları*, 2004: 97-125.
137. Sigman DS, Boyer PD. *The enzymes*. Academic Press, 1990: 118.
138. Devlin TM. *Biochemistry with clinical correlations*. New York, Wiley-Liss Inc., 2002.
139. Champe PC, Harvey RA. *Biyokimya, İstanbul , Nobel Tıp Kitabevleri*, 1997: 438.
140. Supuran CT, Scozzafava A. Carbonic anhydrase inhibitors. *Curr Med Chem*, 2001, 1: 61-97.
141. Supuran CT. *Carbonic anhydrases: catalytic and inhibition mechanisms, distribution and physiological roles. In carbonic anhydrase. its inhibitors and activators*, CRC Press, 2004: 1-23.
142. Tobin AJ. Carbonic anhydrase from parsley leaves. *J Biol Chem*, 1970, 245: 2656-2666.
143. Botre F, Gros G, Storey BT. *Carbonic anhydrase from biochemistry and genetics to physiology and clinical medicine*. New York, VCH Publisher Inc, 1991: 95-110.
144. Feldstein JB, Silverman D.N. Purification and characterization of carbonic anhydrase from the saliva of the rat. *J Biol Chem*, 1984, 259: 5447-5453.

145. Krungkrai SR, Suraveratum N, Rochanakij S, Krungkrai J. Characterization of carbonic anhydrase in plasmodium falciparum. *Int J Parasitology*, 2001, 31: 661-668.
146. Beydemir Ş, Çiftçi M, Küfrevioğlu Öİ. Effects of gentamicine sulfate on enzyme activities of carbonic anhydrase from human erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo. *Biol Pharm Bull*, 2002: 966-969.
147. Beydemir Ş, Gülçin İ. Effect of melatonin on carbonic anhydrase from human erythrocyte in vitro and from rat erythrocyte in vivo. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2004, 19: 193-197.
148. Hilvo M, Tolvanen M, Clark A, Shen B, Shah GN, Waheed A, Hamli P, Hänninen M, Hämäläinen JM, Vihinen M, Sly WS, Parkkila S. Characterization of CA XV, a new GPI-anchored form of carbonic anhydrase. *Biochem J*, 2005, 392: 83-92.
149. Maren TH, Conroy CW, Wynns GC, Godman DF. Renal and cerebrospinal fluid formation pharmacology of a high molecular weight carbonic anhydrase inhibitor. *J Pharm Exper Ther*, 1997, 280: 98-104.
150. Topal F. İnsan eritrositlerinden saflaştırılan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA-I ve hCA-II) üzerine bazı kemoterapi ilaçların etkilerinin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Erzurum: Atatürk Üniversitesi 2009.
151. Engberg P, Millqvist E, Pohl G, Lindskog S. Purification and some properties of carbonic-anhydrase from bovine skeletal-muscle. *Arch Biochem Bioph*, 1998, 241: 628-638.
152. Okuyama T, Waheed A, Kusumoto W, Zhu XL, Sly WS. Carbonic anhydrase 4. role of removal of c-terminal domain in glycosyl phosphatidyl inositol anchoring

- and realization of enzyme-activity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1995, 320: 315-322.
153. Hazen SA, Waheed A, Sly WS, LaNoue KF, Lynch CJ. Differentiation-dependent expression of CA V and the role of carbonic anhydrase isozymes in pyruvate carboxylation in adipocytes. *Faseb Journal*, 1996, 10: 481-490.
 154. Lakkis MM, Bergenhem NCH, Tashian RE. Expression of mouse carbonic anhydrase VII in E-Coli and demonstration of its CO₂ hydrase activity. *Biochem Bioph Res Commun*, 1996, 226: 268-272.
 155. Supuran CT, Scozzafava A, Casini A. Carbonic anhydrase inhibitors. *Med Res Rev*, 2003, 23: 146-157.
 156. Jabusch JR, Deutsch HF. Localization of the lysines actylated in ubiquitin reacted with p-nitrophenyl acetat. *Arch Biochem. Bioph*, 1989, 238: 170-177.
 157. Puscas IC, Coltau M, Bacian M, Domuta G. The serum of carcinoma patients powerfully activates carbonic anhydrase II. *Exper Oncol*, 2000, 22: 162-164.
 158. Tozlu İ. İnci kefalı (Chalcalburnus tarichi, Palas 1881) eritrositlerinden afinite kromatografisi ile saflaştırılan karbonik anhidraz enziminin kinetik ve elektroforetik özelliklerinin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 1997.
 159. Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 829-843.
 160. Pratico D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29: 609-615.
 161. Tosun E. Büt-2-endioik asit bis-(benzil-fenil-amit) Türevi Bileşiklerin Sentezi, Asetilkolinesteraz ve Butilkolinesteraz Enzimlerine Karşı Aktivitelerinin

Araştırılması. Farmasötik Kimya Anabilimdalı. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2013.

162. Craig LA, Hong NS, McDonald RJ. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35: 1397-1409.
163. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science*, 2006, 314: 777-781.
164. Bezprozvanny I, Mattson MP. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 2008, 31: 454-463.
165. Bonda DJ, Lee HG, Blair JA, Zhu X, Perry G, Smith MA. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. *Metallomics*, 2011, 3: 267-270.
166. Fagan AM, Watson M, Parsadanian M, Bales KR, Paul SM, Holtzman DM. Human and murine ApoE markedly alters A beta metabolism before and after plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2002, 9: 305-318.
167. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 5644-5651.
168. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 2012, 148: 1204-1222.
169. Trepanier CH, Milgram NW. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: are NSAIDs and selective COX-2 inhibitors the next line of therapy? *J Alzheimers Dis*, 2010, 21: 1089-1099.
170. Rees TM, Brimijoin S. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*, 2003, 39: 75-83.

171. Arce MP, Rodriguez-Franco MI, Gonzalez-Munoz GC, Perez C, Lopez B, Villarroya M, Lopez MG, Garcia AG, Conde S. Neuroprotective and cholinergic properties of multifunctional glutamic acid derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. *J Med Chem*, 2009, 52: 7249-7257.
172. Fernandez-Bachiller MI, Perez C, Gonzalez-Munoz GC, Conde S, Lopez MG, Villarroya M, Garcia AG, Rodriguez-Franco MI. Novel tacrine-8-hydroxyquinoline hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, with neuroprotective, cholinergic, antioxidant, and copper-complexing properties. *J Med Chem*, 2010, 53: 4927-4937.
173. Alvarez A, Alarcon R, Opazo C, Campos EO, Munoz FJ, Calderon FH, Dajas F, Gentry MK, Doctor BP, De Mello FG, Inestrosa NC. Stable complexes involving acetylcholinesterase and amyloid-beta peptide change the biochemical properties of the enzyme and increase the neurotoxicity of Alzheimer's fibrils. *J Neurosci*, 1998, 18: 3213-3223.
174. Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5: 293-302.
175. Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9: 101-124.
176. Zimmerman G, Soreq H. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. *Cell Tissue Res*, 2006, 326: 655-669.
177. Holstege CP, Kirk M, Sidell FR. Chemical warfare. Nerve agent poisoning. *Crit Care Clin*, 1997, 13: 923-942.
178. Bozeman WP, Dilbero D, Schauben JL. Biologic and chemical weapons of mass destruction. *Emerg Med Clin North Am*, 2002, 20: 975-993, xii.

179. Rosenbaum EE, Herschler RJ, Jacob SW. An Antidote to Parathion Poisoning: Pralidoxime Chloride (Protopam Chloride). *JAMA*, 1965, 192: 314-315.
180. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, 1973, 180: 871-872.
181. Keesey JC. Contemporary opinions about Mary Walker: a shy pioneer of therapeutic neurology. *Neurology*, 1998, 51: 1433-1439.
182. Hartzell HC, Kuffler SW, Yoshikami D. Post-synaptic potentiation: interaction between quanta of acetylcholine at the skeletal neuromuscular synapse. *J Physiol*, 1975, 251: 427-463.
183. Singh M, Kaur M, Kukreja H, Chugh R, Silakari O, Singh D. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *Eur J Med Chem*, 2013, 70: 165-188.
184. Koca M. 5,6-Dimetoksi-1-İndanon Türevi Bazı Sekonder Amit Bileşiklerinin Sentezi Ve Alzheimer Hastalığına Karşı İn Vitro Aktivitelerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, 2015.
185. Ishihara Y, Hirai K, Miyamoto M, Goto G. Central cholinergic agents. 6. Synthesis and evaluation of 3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-8-yl)-1-propanones and their analogs as central selective acetylcholinesterase inhibitors. *J Med Chem*, 1994, 37: 2292-2299.
186. Musilek K, Komloova M, Holas O, Hrabínova M, Pohanka M, Dohnal V, Nachon F, Dolezal M, Kuca K. Preparation and in vitro screening of symmetrical bis-isoquinolinium cholinesterase inhibitors bearing various connecting linkage--implications for early Myasthenia gravis treatment. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 811-818.

187. Sirvio J. Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, 1999, 45 Suppl 1: 3-14.
188. Belluti F, Piazzzi L, Bisi A, Gobbi S, Bartolini M, Cavalli A, Valenti P, Rampa A. Design, synthesis, and evaluation of benzophenone derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 1341-1348.
189. Bolognesi ML, Bartolini M, Cavalli A, Andrisano V, Rosini M, Minarini A, Melchiorre C. Design, synthesis, and biological evaluation of conformationally restricted rivastigmine analogues. *J Med Chem*, 2004, 47: 5945-5952.
190. Lilienfeld S. Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*, 2002, 8: 159-176.
191. Yu Q, Holloway HW, Flippen-Anderson JL, Hoffman B, Brossi A, Greig NH. Methyl analogues of the experimental Alzheimer drug phenserine: synthesis and structure/activity relationships for acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitory action. *J Med Chem*, 2001, 44: 4062-4071.
192. Bartolucci C, Siotto M, Ghidini E, Amari G, Bolzoni PT, Racchi M, Villetti G, Delcanale M, Lamba D. Structural determinants of Torpedo californica acetylcholinesterase inhibition by the novel and orally active carbamate based anti-alzheimer drug ganstigmine (CHF-2819). *J Med Chem*, 2006, 49: 5051-5058.
193. Orhan G, Orhan I, Subutay-Oztekin N, Ak F, Sener B. Contemporary anticholinesterase pharmaceuticals of natural origin and their synthetic analogues for the treatment of Alzheimer's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2009, 4: 43-51.

194. Belluti F, Rampa A, Piazzzi L, Bisi A, Gobbi S, Bartolini M, Andrisano V, Cavalli A, Recanatini M, Valenti P. Cholinesterase inhibitors: xanthostigmine derivatives blocking the acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation. *J Med Chem*, 2005, 48: 4444-4456.
195. Piazzzi L, Belluti F, Bisi A, Gobbi S, Rizzo S, Bartolini M, Andrisano V, Recanatini M, Rampa A. Cholinesterase inhibitors: SAR and enzyme inhibitory activity of 3-[omega-(benzylmethylamino)alkoxy]xanthen-9-ones. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 575-585.
196. Rosini M, Simoni E, Bartolini M, Cavalli A, Ceccarini L, Pascu N, McClymont DW, Tarozzi A, Bolognesi ML, Minarini A, Tumiatti V, Andrisano V, Mellor IR, Melchiorre C. Inhibition of acetylcholinesterase, beta-amyloid aggregation, and NMDA receptors in Alzheimer's disease: a promising direction for the multi-target-directed ligands gold rush. *J Med Chem*, 2008, 51: 4381-4384.
197. Correa-Basurto J, Alcantara IV, Espinoza-Fonseca LM, Trujillo-Ferrara JG. p-Aminobenzoic acid derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2005, 40: 732-735.
198. Trujillo-Ferrara J, Montoya Cano L, Espinoza-Fonseca M. Synthesis, anticholinesterase activity and structure-activity relationships of m-Aminobenzoic acid derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13: 1825-1827.
199. Trujillo-Ferrara J, Vazquez I, Espinosa J, Santillan R, Farfan N, Hopfl H. Reversible and irreversible inhibitory activity of succinic and maleic acid derivatives on acetylcholinesterase. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 18: 313-322.
200. Sadashiva CT, Narendra Sharath Chandra JN, Ponnappa KC, Veerabasappa Gowda T, Rangappa KS. Synthesis and efficacy of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine derivatives for acetylcholinesterase inhibition, as a stimulant

- of central cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3932-3936.
201. Alptuzun V, Kapkova P, Baumann K, Erciyas E, Holzgrabe U. Synthesis and biological activity of pyridinium-type acetylcholinesterase inhibitors. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55: 1397-1404.
202. Kapkova P, Stiefl N, Surig U, Engels B, Baumann K, Holzgrabe U. Synthesis, biological activity, and docking studies of new acetylcholinesterase inhibitors of the bispyridinium type. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2003, 336: 523-540.
203. Pietsch M, Gutschow M. Synthesis of tricyclic 1,3-oxazin-4-ones and kinetic analysis of cholesterol esterase and acetylcholinesterase inhibition. *J Med Chem*, 2005, 48: 8270-8288.
204. Darvesh S, McDonald RS, Penwell A, Conrad S, Darvesh KV, Mataija D, Gomez G, Caines A, Walsh R, Martin E. Structure-activity relationships for inhibition of human cholinesterases by alkyl amide phenothiazine derivatives. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 211-222.
205. Decker M, Krauth F, Lehmann J. Novel tricyclic quinazolinimines and related tetracyclic nitrogen bridgehead compounds as cholinesterase inhibitors with selectivity towards butyrylcholinesterase. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 1966-1977.
206. Girisha HR, Narendra Sharath Chandra JN, Boppana S, Malviya M, Sadashiva CT, Rangappa KS. Active site directed docking studies: synthesis and pharmacological evaluation of cis-2,6-dimethyl piperidine sulfonamides as inhibitors of acetylcholinesterase. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 4057-4062.

207. Sheng R, Lin X, Li J, Jiang Y, Shang Z, Hu Y. Design, synthesis, and evaluation of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 3834-3837.
208. Alexandre-Moreira MS, Viegas C, Jr., Palhares de Miranda AL, Bolzani Vda S, Barreiro EJ. Antinociceptive profile of (-)-spectaline: a piperidine alkaloid from *Cassia leptophylla*. *Planta Med*, 2003, 69: 795-799.
209. Viegas C, Jr., Bolzani VS, Pimentel LS, Castro NG, Cabral RF, Costa RS, Floyd C, Rocha MS, Young MC, Barreiro EJ, Fraga CA. New selective acetylcholinesterase inhibitors designed from natural piperidine alkaloids. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 4184-4190.
210. Jiang H, Luo X, Bai D. Progress in clinical, pharmacological, chemical and structural biological studies of huperzine A: a drug of traditional chinese medicine origin for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Med Chem*, 2003, 10: 2231-2252.
211. Andrade MT, Lima JA, Pinto AC, Rezende CM, Carvalho MP, Epifanio RA. Indole alkaloids from *Tabernaemontana australis* (Muell. Arg) Miers that inhibit acetylcholinesterase enzyme. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 4092-4095.
212. Lee SS, Venkatesham U, Rao CP, Lam SH, Lin JH. Preparation of secolycorines against acetylcholinesterase. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 1034-1043.
213. Khorana N, Markmee S, Ingkaninan K, Ruchirawat S, Kitbunnadaj R, Pullagurla MR. Evaluation of a new lead for acetylcholinesterase inhibition. *Med Chem Res*, 2009, 18: 231-241.
214. Ogino T, Yamaguchi T, Sato T, Sasaki H, Sugama K, Okada M, Maruno M. Studies on inhibitory activity against acetylcholinesterase of new

- bisbenzylisoquinoline alkaloid and its related compounds. *Heterocycles*, 1997, 45: 2253-2260.
215. Kim WG, Cho KM, Lee CK, Yoo ID. Terreulactone A, a novel meroterpenoid with anti-acetylcholinesterase activity from *Aspergillus terreus*. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 3197-3198.
216. Yoo ID, Cho KM, Lee CK, Kim WG. Isoterreulactone A, a novel meroterpenoid with anti-acetylcholinesterase activity produced by *Aspergillus terreus*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 353-356.
217. Zaheer-Ul-Haq ZU, Wellenzohn B, Liedl KR, Rode BM. Molecular docking studies of natural cholinesterase-inhibiting steroidal alkaloids from *Sarcococca saligna*. *J Med Chem*, 2003, 46: 5087-5090.
218. Khalid A, Zaheer-ul-Haq, Anjum S, Khan MR, Atta-ur-Rahman, Choudhary MI. Kinetics and structure-activity relationship studies on pregnane-type steroidal alkaloids that inhibit cholinesterases. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 1995-2003.
219. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 1992, 359: 322-325.
220. Shoji M, Golde TE, Ghiso J, Cheung TT, Estus S, Shaffer LM, Cai XD, McKay DM, Tintner R, Frangione B, et al. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science*, 1992, 258: 126-129.
221. Schenk DB, Rydel RE, May P, Little S, Panetta J, Lieberburg I, Sinha S. Therapeutic approaches related to amyloid-beta peptide and Alzheimer's disease. *J Med Chem*, 1995, 38: 4141-4154.

222. Lansbury PT, Jr. Inhibition of amyloid formation: a strategy to delay the onset of Alzheimer's disease. *Curr Opin Chem Biol*, 1997, 1: 260-267.
223. Lorenzo A, Yankner BA. Beta-amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by congo red. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91: 12243-12247.
224. Podlisny MB, Walsh DM, Amarante P, Ostaszewski BL, Stimson ER, Maggio JE, Teplow DB, Selkoe DJ. Oligomerization of endogenous and synthetic amyloid beta-protein at nanomolar levels in cell culture and stabilization of monomer by Congo red. *Biochemistry*, 1998, 37: 3602-3611.
225. Tomiyama T, Asano S, Suwa Y, Morita T, Kataoka K, Mori H, Endo N. Rifampicin prevents the aggregation and neurotoxicity of amyloid beta protein in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 204: 76-83.
226. Tagliavini F, McArthur RA, Canciani B, Giaccone G, Porro M, Bugiani M, Lievens PM, Bugiani O, Peri E, Dall'Ara P, Rocchi M, Poli G, Forloni G, Bandiera T, Varasi M, Suarato A, Cassutti P, Cervini MA, Lansen J, Salmona M, Post C. Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science*, 1997, 276: 1119-1122.
227. Findeis MA. Approaches to discovery and characterization of inhibitors of amyloid beta-peptide polymerization. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1502: 76-84.
228. Howlett DR, Perry AE, Godfrey F, Swatton JE, Jennings KH, Spitzfaden C, Wadsworth H, Wood SJ, Markwell RE. Inhibition of fibril formation in beta-amyloid peptide by a novel series of benzofurans. *Biochem J*, 1999, 340: 283-289.
229. Findeis MA, Musso GM, Arico-Muendel CC, Benjamin HW, Hundal AM, Lee JJ, Chin J, Kelley M, Wakefield J, Hayward NJ, Molineaux SM. Modified-

- peptide inhibitors of amyloid beta-peptide polymerization. *Biochemistry*, 1999, 38: 6791-6800.
230. Yang PH, Zhang QZ, Sun W. Clean synthesis of 2-arylideneindan-1,3-diones in water. *Res Chem Intermediat*, 2012, 38: 1063-1068.
231. Pati HN, Das U, De Clercq E, Balzarini J, Dimmock JR. Molecular modifications of 2-arylidene-1-indanones leading to increased cytotoxic potencies. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2007, 22: 37-42.
232. Asiri AM, Faidallah HM, Al-Nemari KF, Ng SW, Tiekink ER. (2E)-2-(4-Methoxy-benzyl-idene)-2,3-di-hydro-1H-inden-1-one. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*, 2012, 68: o815.
233. Narang G, Andal DP, Jit B, Bansal R, Potter BS, Palmer RA. Formation of dimers of some 2-substituted indan-1-one derivatives during base-mediated cross-aldol condensation. *Helvetica Chimica Acta*, 2006, 89: 258-264.
234. Brahmabhatt DI, Patel CV, Bhila VG, Patel NH, Patel AA. An efficient synthesis and antimicrobial screening of new hybrid molecules containing coumarin and indenopyridine moiety. *Med Chem Res*, 2015, 24: 1596-1604.
235. Zupko I, Molnar J, Rethy B, Minorics R, Frank E, Wolfling J, Molnar J, Ocsovszki I, Topcu Z, Bito T, Puskas LG. Anticancer and multidrug resistance-reversal effects of solanidine analogs synthesized from pregnadienolone acetate. *Molecules*, 2014, 19: 2061-2076.
236. Vann KR, Ergun Y, Zencir S, Oncuoglu S, Osheroff N, Topcu Z. Inhibition of human DNA topoisomerase IIalpha by two novel ellipticine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 1809-1812.
237. Guney M, Coskun A, Topal F, Dastan A, Gulcin I, Supuran CT. Oxidation of cyanobenzocycloheptatrienes: Synthesis, photooxygenation reaction and

- carbonic anhydrase isoenzymes inhibition properties of some new benzotropone derivatives. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 3537-3543.
238. Verpoorte JA, Mehta S, Edsall JT. Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C. *J Biol Chem*, 1967, 242: 4221-4229.
 239. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Jr., Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*, 1961, 7: 88-95.
 240. Kucukoglu K, Gul HI, Cetin-Atalay R, Baratli Y, Charles AL, Sukuroglu M, Gul M, Geny B. Synthesis of new N,N'-bis[1-aryl-3-(piperidine-1-yl)propylidene]hydrazine dihydrochlorides and evaluation of their cytotoxicity against human hepatoma and breast cancer cells. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2014, 29: 420-426.
 241. Hamon NW, Bassendowski DL, Wright DE, Dimmock JR, Noble LM. Effect of antineoplastic and cytotoxic Mannich Bases derived from conjugated styryl ketones on mitochondrial respiration in rat liver cells. *J Pharm Sci*, 1978, 67: 1539-1542.
 242. Mete E, Gul HI, Canturk P, Topcu Z, Pandit B, Gul M, Li PK. Biological activity of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides and 3-aryl-4-aryl-1-phenethyl-4-piperidinols on PC-3 cells and DNA topoisomerase I enzyme. *Z Naturforsch C*, 2010, 65: 647-652.
 243. Delacourte A, Bouteau F, Biserte G, Cazin M, Cazin J, Brunet C, Lesieur I, Luyckx M. Mannich bases: β -(4-methylpiperazinyl) propiophenone hydrochloride: A new antimicrotubular drug. *Acta Therapeutica*, 1980, 6: 121-131.

244. Mallevais ML, Delacourte A, Lesieur I, Lesieur D, Cazin M, Brunet C, Luyckx M. 2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl) acrylophenone dihydrochloride: a new antimicrotubular drug. *Biochimie*, 1984, 66: 477-482.
245. Das S, Das U, Michel D, Gorecki DK, Dimmock JR. Novel 3,5-bis(arylidene)-4-piperidone dimers: potent cytotoxins against colon cancer cells. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 321-328.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Doğum tarihi: 01.01.1982 Doğum Yeri: İskenderun Medeni Hali: Bekar Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 0442 231 52 65 Faks: E-mail: mehtaptugrak@hotmail.com
Eğitim
Lise: Kars Selim Lisesi Lisans: Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi (2000-2004) Yüksek Lisans: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı (2008-2011) Doktora: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı (2011-2016)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: İyi Derecede (ÜDS 78.75, Aralık 2011) Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Etik Alt Kurulu

Sayı : 93722986.12/ 406
Konu: Etik Alt Kurul Kararı

08/04/2014

Sayın: Prof. Dr. H.İnci GÜL

İlgi: 08.04.2014 tarih ve 359 sayılı dilekçeniz.

Fakültemiz Alt Etik Kurulunun 08.04.2014 tarihinde almış olduğu 07' nolu karar ile "İndanon İndandionlarda Türevlenen Potansiyel Biyoaktif Bileşiklerin Sentezi ve Biyoaktiviteleri" başlıklı Arş. Gör. Mehtap TUĞRAK ile beraber yürüteceğiniz çalışmanızın etik kurulumuz tarafından kabulüne karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Zühal GÜVENALP
Etik Alt Kurul Başkanı

Toplantı Tarihi: 08.04.2014
Toplantı Sayısı: 3

Karar -7- Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. H. İnci GÜL'ün yürütücülüğünde Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında yürütülecek olan "İndanon İndandionlarda Türevlenen Potansiyel Biyoaktif Bileşiklerin Sentezi ve Biyoaktiviteleri" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili 03.04.2014 tarih ve 359 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğunun mevcut oybirliği ile kabulüne karar verildi.