



**PİRAZOL-BENZENSÜLFONAMİT
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ,
KİMYASAL YAPILARININ AYDINLATILMASI
VE BİYOAKTİVİTELERİ**

Cem YAMALI

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halise İnci GÜL

Doktora Tezi-2018

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

**PİRAZOL-BENZENSÜLFONAMİT TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ, KİMYASAL
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE
BİYOAKTİVİTELERİ**

Cem YAMALI

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

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

**ERZURUM
2018**

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

**PİRAZOL-BENZENSÜLFONAMİT
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ,
KİMYASAL YAPILARININ AYDINLATILMASI
VE BİYOAKTİVİTELERİ**

Cem YAMALI

Tez Savunma Tarihi :25/12/2018

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Halise İnci GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN(Hacettepe Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Deniz Songül DOĞRUER (Gazi Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ebru METE (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Ü. Sinan BİLGİNER (Atatürk Üniversitesi)

Onay

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

Prof.Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi
ERZURUM - 2018**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	XIII
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XVI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XXII
TABLolar DİZİNİ	XLII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Kanserin Tanımı	9
2.2. Hücre Ölüm Mekanizmaları	11
2.2.1. Apoptoz.....	11
2.2.2. Nekroz.....	13
2.2.3. Otofaji	13
2.3. Kanseri İstatistikleri	14
2.4. Kanseri Tedavi Yöntemleri.....	16
2.5. Antikanseri Etkili Kemoterapötiklerin Yan Etkileri ve Direnç Gelişimi.....	18
2.6. Kanseri Tedavisinin Geleceği-Hedefe Yönelik Tedavi	20
2.7. Karbonik Anhidraz Enzimi	21
2.7.1. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Sınıflandırılması.....	22
2.7.2. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Aktif Yöresinin Etkileşimleri.....	25
2.7.3. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Aktivasyon ve İnhibisyon Mekanizmaları	27
2.7.4. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	33
2.8. Pirazol Kimyası.....	48

2.8.1. Pirazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri	49
2.8.2. Pirazol Halkasının Reaksiyonları.....	51
2.8.3. Pirazol Halkası Taşıyan Bileşiklerin Farmakolojik Aktiviteleri ve Medisinal Kimyadaki Yeri.....	54
2.9. Hidrazon ve Hidrazit Gruplarının Farmakolojik Aktiviteleri	62
2.10. Metiyonin Aminopeptidaz	70
2.10.1. MetAP2-Kanser İlişkisi ve Bazı MetAP2 İnhibitörleri	72
2.11. Hücre Proliferasyonu Ölçüm Testleri	79
3. MATERYAL VE METOT.....	81
3.1. Sentez Çalışmaları	81
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar	81
3.1.2. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler.....	82
3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	82
3.1.2.2. Spektral Analizler	82
3.1.2.3. X-Işınları Kristalografi Analizi.....	82
3.1.2.4. Erime Derecesi Tayini	83
3.2. Bileşiklerin Sentezi ve Spektral Verileri	83
3.2.1. Etil 2,4-diokso-4-fenilbütanoat (D1) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	83
3.2.2. Etil 5-fenil-1-(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilat(D2) Bileşiğinin Sentez Yöntemi.....	84
3.2.3. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (D3) Sentez Yöntemi.....	85
3.2.4. 4-(3-(2-(Ariliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD 1-20, Seri 1) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi	86

3.2.5. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD1) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	87
3.2.6. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD2) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	88
3.2.7. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD3) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	89
3.2.8. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD4) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	90
3.2.9. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD5) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	91
3.2.10. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD6) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	92
3.2.11. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD7) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	93
3.2.12. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD8) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	94
3.2.13. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD9) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	95
3.2.14. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD10) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	96
3.2.15. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD11) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	97
3.2.16. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)	
benzensülfonamit (CD12) Bileşığının Sentez Yöntemi	98

3.2.17. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD13) Bileşiminin Sentez Yöntemi	99
3.2.18. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD14) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	100
3.2.19. 4-(3-(2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD15) Bileşiminin Sentez Yöntemi	101
3.2.20. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD16) Bileşiminin Sentez Yöntemi	102
3.2.21. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD17) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	103
3.2.22. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD18) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	104
3.2.23. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD19) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	105
3.2.24. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD20) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	106
3.2.25. Etil 4-(4-metilfenil)-2,4-dioksobütanoat (D4) Bileşiminin Sentez Yöntemi	107
3.2.26. Etil-5-(4-metilfenil)-1-(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilat (D5) Bileşiminin Sentez Yöntemi	108
3.2.27. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) benzensülfonamit (D6) Bileşiminin Sentez Yöntemi	109
3.2.28. 4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit Türevlerinin (CD 21-40, Seri 2) Genel Sentez Yöntemi.....	110
3.2.29. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD21) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	111

3.2.30. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD22) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	112
3.2.31. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD23) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	113
3.2.32. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD24) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	114
3.2.33. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD25) Bileşığının Sentez Yöntemi	115
3.2.34. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD26) Bileşığının Sentez Yöntemi	116
3.2.35. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD27) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	117
3.2.36. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD28) Bileşığının Sentez Yöntemi	118
3.2.37. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD29) Bileşığının Sentez Yöntemi	119
3.2.38. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD30) Bileşığının Sentez Yöntemi	120
3.2.39. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD31) Bileşığının Sentez Yöntemi	121
3.2.40. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD32) Bileşığının Sentez Yöntemi	122
3.2.41. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD33) Bileşığının Sentez Yöntemi	123

3.2.42. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD34) Bileşiminin Sentez Yöntemi	124
3.2.43. 4-(3-(2-(3-Metoksi-4-hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD35) Bileşiminin Sentez Yöntemi	125
3.2.44. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD36) Bileşiminin Sentez Yöntemi	126
3.2.45. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD37) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	127
3.2.46. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD38) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	128
3.2.47. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD39) Bileşiminin Sentez Yöntemi	129
3.2.48. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD40) Bileşiminin Sentez Yöntemi	130
3.2.49. Etil 4-(4-nitrofenil)-2,4-dioksobütanoat (D7) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	131
3.2.50. Etil 5-(4-nitrofenil)-1-(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilat (D8) Bileşiminin Sentez Yöntemi	132
3.2.51. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (D9) Bileşiminin Sentez Yöntemi	133
3.2.52. 4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD 41-60, Seri 3) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi.....	134
3.2.53. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD41) Bileşiminin Sentez Yöntemi	135
3.2.54. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD42) Bileşiminin Sentez Yöntemi.....	136

3.2.55. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD43) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	137
3.2.56. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD44) Bileşiğinin Sentez Yöntemi.....	138
3.2.57. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD45) Bileşiğinin Sentez Yöntemi.....	139
3.2.58. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD46) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	140
3.2.59. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD47) Bileşiğinin Sentez Yöntemi.....	141
3.2.60. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD48) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	142
3.2.61. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD49) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	143
3.2.62. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD50) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	144
3.2.63. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD51) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	145
3.2.64. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD52) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	146
3.2.65. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD53) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	147
3.2.66. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD54) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	148

3.2.67. 4-(3-(2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD55) Bileşığının Sentez Yöntemi	149
3.2.68. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD56) Bileşığının Sentez	150
3.2.69. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD57) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	151
3.2.70. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD58) Bileşığının Sentez Yöntemi	152
3.2.71. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD59) Bileşığının Sentez Yöntemi	153
3.2.72. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD60) Bileşığının Sentez Yöntemi	154
3.2.73. Etil 4-(tiyofen-2-il)-2,4-dioksobütanoat (D10) Bileşığının Sentez Yöntemi....	155
3.2.74. Etil 1-(4-sülfamoilfenil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilat (D11) Bileşığının Sentez Yöntemi	156
3.2.75. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit Bileşığının (D12) Sentez Yöntemi.....	157
3.2.76. 4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit Türevlerinin (CD 61-80, Seri 4) Genel Sentez Yöntemi.....	158
3.2.77. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD61) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	159
3.2.78. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD62) Bileşığının Sentez Yöntemi.....	160
3.2.79. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD63) Bileşığının Sentez Yöntemi	161

3.2.80. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD64) Bileşğinin Sentez Yöntemi.....	162
3.2.81. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD65) Bileşğinin Sentez Yöntemi.....	163
3.2.82. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD66) Bileşğinin Sentez Yöntemi	164
3.2.83. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD67) Bileşğinin Sentez Yöntemi.....	165
3.2.84. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD68) Bileşğinin Sentez Yöntemi	166
3.2.85. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD69) Bileşğinin Sentez Yöntemi	167
3.2.86. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD70) Bileşğinin Sentez Yöntemi	168
3.2.87. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD71) Bileşğinin Sentez Yöntemi	169
3.2.88. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD72) Bileşğinin Sentez Yöntemi	170
3.2.89. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD73) Bileşğinin Sentez Yöntemi	171
3.2.90. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD74) Bileşğinin Sentez Yöntemi	172
3.2.91. 4-(3-(2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD75) Bileşğinin Sentez Yöntemi	173

3.2.92. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD76) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	174
3.2.93. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD77) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	175
3.2.94. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD78) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	176
3.2.95. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD79) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	177
3.2.96. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD80) Bileşiğinin Sentez Yöntemi	178
3.3. Biyoaktivite Çalışmaları	179
3.3.1. HSC-2 Kanser Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktivite ve Selektivitlerin Belirlenmesi	179
3.3.2. Temsilci CD22 ve CD71 Bileşiklerinin Apoptoz Yeteneğinin Araştırılması.....	180
3.3.3. HCT-116 Kolon Kanseri Hücre Hattına Karşı Bileşiklerin Sitotoksik Aktivitelerinin ve Selektivitlerinin Belirlenmesi	181
3.3.4. Karbonik Anhidraz (CA) Enzim İnhibisyon Çalışmaları	183
3.4. Moleküler Doking ve Yapı Etki İlişkileri İle İlgili Çalışmalar.....	184
4. BULGULAR.....	186
5. TARTIŞMA.....	318
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Analizleri ve Sentezleri İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizmaları	318
5.2. Bileşiklerin Sitotoksikite Çalışmaları.....	331
5.2.1 CD1-20 (Seri 1) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksikite ve Selektiviteleri	331

5.2.2 CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksiteleri ve Selektiviteleri	333
5.2.3 CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksiteleri ve Selektiviteleri	334
5.2.4 CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksiteleri ve Selektiviteleri	335
5.2.5 CD22 ve CD71 Bileşiklerinin Apoptozis Çalışmaları	336
5.3. CD1-80 Bileşiklerinin HCT-116 Hücre Hattına Karşı Sitotoksiteleri ve Selektiviteleri	337
5.4. Bileşiklerin hCA I, hCAII ve hCA IX İzoenzimlerine Karşı İnhibisyonları ve Selektiviteleri	338
5.4.1. CD1-20 (Seri 1) hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları	339
5.4.2. CD1-20 (Seri 1) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri	340
5.4.3. CD1-20 (Seri 1) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri	342
5.4.4. CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları	342
5.4.5. CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri	344
5.4.6. CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri	344
5.4.7. CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları	344
5.4.8. CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri	346
5.4.9. CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri	348

5.4.10. CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları	349
5.4.11. CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri.....	351
5.4.12. CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri..	352
5.5. CD71 ve CD34 Bileşiklerinin MetAP2 Enzim İnhibisyonları	354
5.6. Doking Çalışmaları	354
5.6.1. Temsilci Bileşiklerin hCA IX Moleküler Doking Çalışmaları	354
5.6.2. Temsilci Bileşiklerin MetAP-2 Moleküler Doking Çalışmaları.....	357
5.7. Fizikokimyasal Parametreler ile Sitotoksosite Arasındaki İlişkiler.....	359
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	360
KAYNAKLAR	362
EKLER	392
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	392
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	393
EK-3. TEZ ÇIKTILARI-PATENT BAŞVURU DÖKÜMANLARI	394
EK-4. İNTİHAL RAPORU BEYAN FORMU.....	400

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmanın planlanması, projelendirilmesi ve hazırlanması süreçlerinde engin akademik bilgisi ve tecrübesi ile yardımcı olan, araştırma grubunda bulunmaktan gurur duyduğum, yenilikçi bilimsel bakış açısı ve uluslararası vizyonu ile rehberim olan değerli bilim insanı ve hocam Sayın Prof. Dr. Halise İnci GÜL'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Doktora çalışmalarımı tamamlayabilmek için gerekli olan alt yapı ve laboratuvar imkanlarını sunan **Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü**'ne, bu tezi 2214-A (20 Şubat 2018-20 Eylül 2018, 7 ay) burs programı ile destekleyen **Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)**'na, Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na, bileşiklerin kimyasal yapılarının aydınlatılması için gerekli olan NMR hizmetlerini sunan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne ve Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, X-ışını çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e, HRMS spektrumlarını alan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na, antikanser araştırmaların bir bölümünü Japonya'da gerçekleştiren Prof. Dr. Hiroshi SAKAGAMI'ye, karbonik anhidraz enzim inhibisyon çalışmalarını İtalya'da gerçekleştiren Prof. Dr. Claudiu T. SUPURAN'a, Kanada-Saskatchewan Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bulunduğum süre içerisinde doktora tezimin sitotoksosite çalışmalarını, metiyonin aminopeptidaz enzim çalışmalarını ve doking çalışmalarını yapmamda yardımcı olan Prof. Dr. Jonathan R. DIMMOCK'a, Prof. Dr. Rajendra SHARMA'ya, Dr. Umashankar DAS'a ve Dr. Swagatika DAS'a, akademik hayatın bu zorlu sürecinde her zaman destek olan Prof. Dr. Deniz Songül DOĞRUER'e, Prof. Dr. Ebru METE'ye ve Dr. Mehtap TUĞRAK'a, aldığım her kararda beni destekleyen ve evlatları olmaktan onur duyduğum aileme en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Arş. Gör. Cem YAMALI

ÖZET

Pirazol-Benzensülfonamit Türevi Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi, Kimyasal Yapılarının Aydınlatılması ve Biyoaktiviteleri

Amaç: Kanser ölüm sebepleri arasında dünyada ikinci sıradadır. 200’den fazla ilaç kanser tedavisinde kullanılmasına rağmen kansere karşı %100 etkili bir ilaç yoktur. Karbonik anhidraz (CA, EC 4.2.1.1) ve metiyonin aminopeptidaz 2 (MetAP2) enzimleri antikanser ilaç araştırmalarında hedef proteinlerdir. CA enzimi CO_2 ve HCO_3^- ’ın geri dönüşümlü reaksiyonunu katalizyen metaloenzimdir. Kanser gibi patolojik süreçlerde de rol oynar. Özellikle hipoksik kanser hücrelerinde CA IX izoenziminin aşırı ekspresyonu enzimin kanserde terapötik hedef protein olmasını sağlamıştır. MetAP2 enzimi proteinin son amino asitinden metiyoninin ayrılmasından sorumludur. MetAP2 enzimi kolon kanseri gibi çeşitli kanserlerde aşırı salgılanmasından dolayı tümör büyümesine neden olduğu için önemlidir. Tümör hücrelerinin büyüme faktörlerinin sinyal iletiminden sorumlu moleküllerin selektif inhibisyonu kanseri tedavi etmek için etkili bir yaklaşım sağlayabilir. Bu çalışmada pirazol, sülfonamit, hidrazon farmakoforlarını taşıyan aday sitotoksinlerin sentezi, sitotoksosite çalışmaları, CA ve MetAP2 inhibisyon çalışmaları, lider bileşiklerin moleküler doking çalışmaları ve yapı-etki ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: 80 adet final bileşiği konvansiyonel olarak sentezlenmiş ve kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin *in vitro* sitotoksosite araştırmaları MTT (HSC-2 ve HGF hücreleri) ve SRB (HCT-116 ve CRL-1790 hücreleri) metotları ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin hCA I, hCA II, hCA IX ve MetAP2 inhibisyon araştırmaları spektrofotometrik yöntemler ile yapılmıştır. Moleküler doking çalışmaları Discovery Studio 4.0 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Düşük CC_{50} değerlerine sahip pek çok molekül kanser hücre hatlarına karşı seçici sitotoksik bileşikler olarak bulunmuştur. Bazı bileşikler apoptotik hücre ölüm mekanizmasını kısmen indüklemiştir. CA seçicilik oranı ve K_i değerlerine göre pek çok molekül kanser ile ilişkili CA IX izoenzimine karşı dikkat çekmektedir. Seçilen temsilci bileşikler doz bağımlı MetAP2 inhibitörleri olarak bulunmuştur. Bileşiklerin sitotoksisiteleri bazı fizikokimyasal parametreler ile korelasyona sahiptir. Lider bileşiklerin enzim-ligant etkileşimleri doking çalışmaları ile aydınlatılmıştır.

Sonuç: Çok sayıda bileşik bu çalışmanın lider bileşikleri olarak dikkate alınabilir. Bu lider bileşikler ileri antikanser ilaç araştırmalarında ve yeni antikanser bileşiklerin tasarımında kullanılabilirler. Bütün bileşikler Türk Patent Enstitüsü (TR201706371) tarafından patentlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, doking, karbonik anhidraz, metiyonin aminopeptidaz, sitotoksosite.

ABSTRACT

Design, Synthesis, Elucidation of Chemical Structures and Bioactivities of Pyrazole-Benzensulfonamide Derivatives

Aim: Cancer is the second leading cause of death globally. Even more than 200 drugs have been using for the treatment of cancer nevertheless there is no 100 % effective cancer treatment. CAs and MetAPs are the target proteins for the anticancer drug discovery. CA enzyme is an essential metalloenzyme that catalyzes the reversible reaction between CO_2 and HCO_3^- . It has also an essential role in pathological events such as cancer. Overexpression of CA IX isoenzyme specifically in hypoxic cancer cells makes it a good therapeutic target protein for cancer. MetAP2 is responsible for removing methionine from the terminal amino acid in proteins. MetAP2 enzyme is an important for the growth of a number of tumours because of high expression of MetAP2 in various cancers such as colon cancer. Selective inhibition of tumor cells by targeting a common molecule required for signal transduction of multiple growth stimulators could provide an effective approach to treat cancer. In this research, it was aimed that synthesis of candidate cytotoxins including pyrazole, sulfonamide and hydrazone pharmacophores, cytotoxicity studies, inhibition studies of CA and MetAP2, molecular docking experiments of the lead compounds, and investigation of the structure activity relationships.

Material and method: 80 final compounds were synthesized conventionally and their chemical structures were elucidated by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS techniques. *In vitro* cytotoxicity studies of the compounds were carried out using MTT (HSC-2 and HGF cells) and SRB (HCT-116 and CRL-1790 cells) methods. Inhibition studies of the compounds against hCA I, hCA II, hCA IX and MetAP2 were performed by spectrophotometric methods. Molecular docking studies were performed via Discovery Studio 4.0 software.

Results: Many compounds with the low CC_{50} values were found as a selective cytotoxic compounds against cancer cell lines. Some leader compounds slightly induced the apoptotic cell death mechanism. Based on the CA selectivity ratios and K_i values, many compounds make attraction towards cancer associated hCA IX isoenzyme. Representative compounds were found dose dependent MetAP2 inhibitors. The cytotoxicities of the compounds were correlated with the several physicochemical descriptors. Enzyme-ligand interactions of the lead compounds were clarified by docking results.

Conclusion: Many compounds of this study can be considered as lead compounds. Leader compounds can be used for the further anticancer research studies and for the designing of novel anticancer compounds. All compounds were patented by Turkish Patent Institute (TR201706371).

Key Words: Anticancer, carbonic anhydrase, cytotoxicity, docking, methionine aminopeptidase.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A°	:Angstrom
AAZ	:Asetozolamit
ACE	:Anjiyotensin dönüştürücü enzimi
Act. D	:Aktinomisin D
AG	:Ankraj grupları
Ala	:Alanin
Asn	:Asparajin
Asp	:Aspartik asit
ATP	:Adenozin trifosfat
ATCC	:Amerikan tipi kültür koleksiyonu
BRZ	:Brinzolamit
bs	:Broad (yayvan) singlet
°C	:Santigrat derece
CA	:Karbonik anhidraz
CAA	:Karbonik anhidraz aktivatörleri
CC₅₀	:Canlı hücre sayısını % 50 oranında azaltan bileşik konsantrasyonu
CAİ	:Karbonik anhidraz inhibitörleri
Cd	:Kadmiyum
CDCl₃	:Dötorokloroform
Co	:Kobalt
CO₂	:Karbondioksit
COX	:Siklooksijenaz
¹³C NMR	: ¹³ C nükleer manyetik rezonans
CRL-1790	:Normal kolon epitel hücresi

CSF	:Koloni stimulan faktörler
δ	:Delta
DCP	:Diklorofenamit
dd	:Dubletin dubleti
DMEM	:Dulbecco's modifiye eagle medyum
DMF	:Dimetilformamit
DMSO	:Dimetilsülfoksit
DMSO-<i>d6</i>	:Dötorodimetilsülfoksit
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
DXR	:Doksorubisin
DZA	:Dorzolamit
EGF	:Epidermal büyüme faktörü
EMEM	:Eagle's minimum essential medyum
ED	:Erime derecesi
ESI	:Elektron spre yonizasyonu
EZA	:Etokzolamit
FBS	:Fetal bovine serum
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fe	:Demir
5-FU	:5-Florourasil
G1	:Gap 1 fazı
G2	:Gap 2 fazı
GAPDH	:Gliseraldehit-3-fosfat-dehidrojenaz
Gln	:Glisin

Glu	:Glutamik asit
¹H NMR	: ¹ H nükleer manyetik rezonans
hCA	:İnsan karbonik anhidraz enzimi
HCl	:Hidroklorik asit
HCT-116	:İnsan kolon kanser hücre hattı
HeLA	:Henrietta Lacks
HGF	:İnsan gingival fibroblast normal ağız hücreleri
HIF	:Hipoksi indüklenebilir faktör
His	:Histidin
HOMO	:En yüksek dolu moleküler orbital
HRMS	:Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
HSC-2	:İnsan oral hücre karsinomu
IC₅₀	:Yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonu
IGF	:İnsülin benzeri büyüme faktörü
İL	:İnterlökin
Ile	:İzolösin
İTK	:İnce tabaka kromatografisi
J	:Jiromanyetik etkileşim sabiti
Ki	:İnhibisyon sabiti
Km	:Enzim aktivitesinin yarı değerindeki substrat konsantrasyonu
Leu	:Lösin
logP	:Partisyon katsayısı
LUMO	:En düşük boş moleküler orbital
m	:Multiplet
M	:Mitoz fazı

MA	:Moleküler ağırlık
MCF	:Meme kanseri hücre hattı
Met	:Metiyonin
MetAP	:Metiyonin aminopeptidaz
Mg₂SO₄	:Magnezyum sülfat
µg	:Mikrogram
MHz	:Megahertz
µL	:Mikrolitre
ml	:Mililitre
µM	:Mikromolar
mM	:Milimolar
mmol	:Milimol
MR	:Molar refraktivite
MS	:Kütle spektrumu
MTT	:3-[4,5-Dimetil-tiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MTX	:Metotreksat
m/z	:Kütle/yük
N	:Normal çözelti
NaCl	:Sodyum klorür
NAD	:Nikotinamid adenin dinükleotit
Na₂SO₄	:Sodyum sülfat
nM	:Nanomolar
nm	:Nanometre
NHL	:Non-Hodgkin lenfomu
nOHNH	:Hidrojen bağı donör sayısı

NOESY	:Nükleer overhauser etki spektroskopisi
nON	:Hidrojen bağı akseptör sayısı
nRotb	:Serbest bağ sayısı
OD	:Optik densite-absorbans
OSCC	:İnsan ağız çok katlı hücre karsinomu
PARP	:Poli ADP-riboz polimeraz
pCC₅₀	: $-\log CC_{50}$
PDB	:Protein data bankası
PDGF	:Trombosit kökenli büyüme faktörü
pH	:Hidrojen gücü
Phe	:Fenilalanin
ppm	:Milyonda bir kısım
Pro	:Prolin
PSİ	:Potansiyel selektivite indeksi
q	:Kuartet
RNA	:Ribonükleik asit
s	:Singlet
S	:Sentez fazı
SS	:Standart sapma
SA	:Sülfanilamit
SRB	:Sülforodamin-B
t	:Triplet
TCA	:Trikloroasetik asit
TGF	:Transforme edici büyüme faktörleri
TPSA	:Toplam polar yüzey alanı

Trp	:Tryptofan
TS	:Tümör selektivitesi
Tyr	:Tirozin
UV	:Ultraviyole
Val	:Valin
YG	:Yapışkan gruplar
ZBG	:Çinko bağlayıcı gruplar
Zn	:Çinko



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Tasarlanan bileşiklerin genel kimyasal formülü	7
Şekil 1.2. Tasarlanan bileşiklerin genel sentez şeması.....	8
Şekil 2.1. Hücre siklusunun şematik gösterimi	9
Şekil 2.2. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde görülen kanser türlerinin yüzde dağılımları	15
Şekil 2.3. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda görülen kanser türlerinin yüzde dağılımları	15
Şekil 2.4. 2011-2015 yılları arasındaki ölüm nedeni istatistikleri.....	16
Şekil 2.5. CA enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar.....	22
Şekil 2.6. CA izoenzimlerinin hücre içi/dışı lokasyonlarının şematik gösterimi	23
Şekil 2.7. hCA II (PDB: 1CA2) izoenziminin yapısı	26
Şekil 2.8. Metal iyonunun koordinasyon formları.....	27
Şekil 2.9. α -CA enzimlerinin katalitik inhibisyon ve aktivasyon mekanizmaları	28
Şekil 2.10. hCA II-ligant etkileşim formları.....	29
Şekil 2.11. Klasik karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkileşimleri	30
Şekil 2.12. Fenolik karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkileşimleri.....	31
Şekil 2.13. Kumarin türevlerinin aktif bölge ile etkileşimleri	32
Şekil 2.14. Benzoik asit türevi inhibitörlerin aktif bölge dışı ile etkileşimleri.....	32
Şekil 2.15. Benzensülfonamitin hCA II (PDB:2EVJ) enzmi ile etkileşimi.....	34
Şekil 2.16. Birinci ve ikinci jenerasyon karbonik anhidraz inhibitörleri.....	35
Şekil 2.17. Bazı pirazol-benzensülfonamitler ve CA inhibisyon sonuçları.....	37
Şekil 2.18. Bazı izatin-hidrazon tipi sülfonamitler ve CA inhibisyon sonuçları.....	37
Şekil 2.19. Pirazol karboksilik asit türevi ve CA inhibisyon sonuçları	38

Şekil 2.20. Hidrazin artığı taşıyan bazı bileşikler ve CA inhibisyon sonuçları	38
Şekil 2.21. Pirazolkarboksamit türevi bazı bileşikler ve CA inhibisyon sonuçları	39
Şekil 2.22. 1,3,5-Trisüstitüre pirazolin ve CA inhibisyon sonuçları	39
Şekil 2.23. Polimetoksifenil süstitüe bazı pirazolinlerin CA inhibisyon sonuçları	40
Şekil 2.24. Bazı hidrazon artığı taşıyan benzensülfonamitlerin CA inhibisyon sonuçları	40
Şekil 2.25. İndanon türevi bazı pirazolinlerin CA inhibisyon sonuçları	40
Şekil 2.26. Antikanser etkili İndisulam ve SLC-011 bileşikleri	41
Şekil 2.27. Selektif CA inhibitörü tasarımında kullanılan modifikasyonlar	47
Şekil 2.28. Diazollerin kimyasal yapıları	48
Şekil 2.29. Pirazol halkasının kanonik formları	48
Şekil 2.30. Pirazol halkasının tautomerik formları	49
Şekil 2.31. 1,3-Dikarbonillerden pirazol sentezi	49
Şekil 2.32. Alkin türevlerinden pirazol sentezi	50
Şekil 2.33. α,β -Doymamış aldehitlerden pirazol sentezi	50
Şekil 2.34. Asetofenon azin türevlerinden pirazol sentezi	50
Şekil 2.35. β -Ketoester hidrazonlardan pirazol sentezi	50
Şekil 2.36. 2-Pikolinik asit esterinden hareketle pirazol sentezi	51
Şekil 2.37. Feniletinden hareketle pirazol sentezi	51
Şekil 2.38. Pirazol halkasının kuvvetli asitler ile reaksiyonu	51
Şekil 2.39. Pirazol halkasının asetilasyonu	52
Şekil 2.40. Pirazol halkasının alkilasyonu	52
Şekil 2.41. Pirazol halkasının elektrofilik reaksiyonları	52
Şekil 2.42. Pirazol halkasının halojenasyonu	53
Şekil 2.43. Pirazol halkasının formilasyonu	53

Şekil 2.44. Pirazol halkasının nitrolanması	53
Şekil 2.45. Pirazol halkasının metal tuzları	53
Şekil 2.46. Pirazol halkasının <i>N</i> -alkilasyonu.....	54
Şekil 2.47. Pirazol halkası taşıyan bazı ilaçlar	55
Şekil 2.48. Pirazol halkası taşıyan bazı anti-Alzheimer etkili bileşikler	55
Şekil 2.49. Pirazol halkası taşıyan bazı CA inhibitörleri.....	56
Şekil 2.50. Pirazol halkası taşıyan antihipertansif etkili bir bileşik.....	56
Şekil 2.51. Pirazol halkası taşıyan antiinflamatuvar etkili bir bileşik	57
Şekil 2.52. Pirazol halkası taşıyan antimikrobiyal etkili bir bileşik	57
Şekil 2.53. Pirazol halkası taşıyan antitüberküloz etkili bir bileşik.....	57
Şekil 2.54. Pirazol halkası taşıyan antiviral etkili bir bileşik	58
Şekil 2.55. Pirazol/sübstitüe pirazol halkası taşıyan antikanser etkili ilaçlar	58
Şekil 2.56. Niasinamit türevi antiproliferatif etkili bir bileşik	59
Şekil 2.57. Pirazol karboksamit türevi antikanser etkili bileşik	59
Şekil 2.58. Kinolin ve pirazol halkaları taşıyan antikanser etkili bir bileşik.....	60
Şekil 2.59. Benzensülfonamit ve pirazol yapıları taşıyan antikanser etkili bileşikler	60
Şekil 2.60. Pirazolkarbohidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik	60
Şekil 2.61. Pirazolil-açilhidrazon tipi antikanser etkili bileşik.....	61
Şekil 2.62. Pirazol karbohidrazit tipi antikanser etkili bir bileşik	61
Şekil 2.63. 1,3,4-Trisübstitüe pirazolhidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik	61
Şekil 2.64. Dipirazol türevi antikanser etkili bileşik	62
Şekil 2.65. Hidrazonların genel sentez yöntemi	62
Şekil 2.66. Klinik kullanımı olan hidrazit-hidrazon tipi bileşikler.....	63
Şekil 2.67. İzonikotinoilhidrazit tipi antibakteriyel etkili bir bileşik	63
Şekil 2.68. Piridin-hidrazon tipi antitüberküloz etkili bazı bileşikler.....	64

Şekil 2.69. Benzimidazol-hidrazon tipi antifungal etkili bazı bileşikler	64
Şekil 2.70. Analjezik etkili çeşitli hidrazon tipi bileşikler	65
Şekil 2.71. 3(2 <i>H</i>)-Piridazinon halkası taşıyan biyoaktif bazı hidrazon türevleri	65
Şekil 2.72. 1(2 <i>H</i>)-Ftalazinon halkası taşıyan biyoaktif bir hidrazit bileşiği.....	66
Şekil 2.73. Antiplatelet etkili bazı benzoksazol ve fenotiyazin taşıyan hidrazonlar	66
Şekil 2.74. Kumarin halkası taşıyan hidrazon tipi antikanser etkili bazı bileşikler.....	67
Şekil 2.75. Naftiridin halkası taşıyan hidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik	67
Şekil 2.76. Furan halkası taşıyan hidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik	67
Şekil 2.77. 4-Siyanobenzaldehit türevi hidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik.....	68
Şekil 2.78. Doksorubisin analogu hidrazon tipi antikanser etkili bazı bileşikler	68
Şekil 2.79. 1,3,4-Trisüstitüe pirazol tipi antikanser etkili bir bileşik	69
Şekil 2.80. Polimetoksibenzohidrazit tipi antikanser etkili bazı bileşikler.....	69
Şekil 2.81. Furan halkası taşıyan antikanser etkili hidrazon tipi bir bileşik.....	70
Şekil 2.82. Fumajilin bileşiğinin MetAP2 aktif yoresi ile etkileşimi	71
Şekil 2.83. Fumajilin ve analoglarının kimyasal yapıları	74
Şekil 2.84. Sülfonamit türevi MetAP2 inhibitörleri	74
Şekil 2.85. Alkilamin süstitüe sülfonamit türevi MetAP2 inhibitörü bir bileşik.....	75
Şekil 2.86. A-800141 bileşiğinin kimyasal formülü.....	75
Şekil 2.87. İndazol türevi MetAP2 inhibitörleri	76
Şekil 2.88. Triflorometil süstitüe indazol türevi MetAP2 inhibitörü bir bileşik	77
Şekil 2.89. 1,3,4-okzadiazol türevi MetAP2 inhibitörü bir bileşik.....	77
Şekil 2.90. İzokinolin halkası taşıyan MetAP2 inhibitörü bir bileşik	77
Şekil 2.91. Geri dönüşümlü MetAP2 enzim inhibitörü bazı bileşikler	78
Şekil 3.1. D1 bileşiğinin sentez şeması	83
Şekil 3.2. D2 bileşiğinin sentez şeması	84

Şekil 3.3. D3 bileşiğinin sentez şeması	85
Şekil 3.4. CD 1-20 bileşiklerinin genel sentez şeması	86
Şekil 3.5. CD1 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	87
Şekil 3.6. CD2 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	88
Şekil 3.7. CD3 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	89
Şekil 3.8. CD4 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	90
Şekil 3.9. CD5 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	91
Şekil 3.10. CD6 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	92
Şekil 3.11. CD7 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	93
Şekil 3.12. CD8 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	94
Şekil 3.13. CD9 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	95
Şekil 3.14. CD10 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	96
Şekil 3.15. CD11 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	97
Şekil 3.16. CD12 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	98
Şekil 3.17. CD13 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	99
Şekil 3.18. CD14 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	100
Şekil 3.19. CD15 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	101
Şekil 3.20. CD16 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	102
Şekil 3.21. CD17 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	103
Şekil 3.22. CD18 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	104
Şekil 3.23. CD19 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	105
Şekil 3.24. CD20 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	106
Şekil 3.25. D4 bileşiğinin sentez şeması	107
Şekil 3.26. D5 bileşiğinin sentez şeması	108
Şekil 3.27. D6 bileşiğinin sentez şeması	109

Şekil 3.28. CD 21-40 bileşiklerinin genel sentez şeması	110
Şekil 3.29. CD21 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	111
Şekil 3.30. CD22 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	112
Şekil 3.31. CD23 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	113
Şekil 3.32. CD24 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	114
Şekil 3.33. CD25 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	115
Şekil 3.34. CD26 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	116
Şekil 3.35. CD27 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	117
Şekil 3.36. CD28 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	118
Şekil 3.37. CD29 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	119
Şekil 3.38. CD30 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	120
Şekil 3.39. CD31 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	121
Şekil 3.40. CD32 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	122
Şekil 3.41. CD33 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	123
Şekil 3.42. CD34 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	124
Şekil 3.43. CD35 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	125
Şekil 3.44. CD36 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	126
Şekil 3.45. CD37 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	127
Şekil 3.46. CD38 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	128
Şekil 3.47. CD39 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	129
Şekil 3.48. CD40 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	130
Şekil 3.49. D7 bileşiğinin sentez şeması	131
Şekil 3.50. D8 bileşiğinin sentez şeması	132
Şekil 3.51. D9 bileşiğinin sentez şeması	133
Şekil 3.52. CD41-CD60 bileşiklerinin genel sentez şeması	134

Şekil 3.53. CD41 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	135
Şekil 3.54 CD42 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	136
Şekil 3.55. CD43 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	137
Şekil 3.56. CD44 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	138
Şekil 3.57. CD45 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	139
Şekil 3.58. CD46 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	140
Şekil 3.59. CD47 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	141
Şekil 3.60. CD48 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	142
Şekil 3.61. CD49 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	143
Şekil 3.62. CD50 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	144
Şekil 3.63. CD51 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	145
Şekil 3.64. CD52 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	146
Şekil 3.65. CD53 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	147
Şekil 3.66. CD54 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	148
Şekil 3.67. CD55 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	149
Şekil 3.68. CD56 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	150
Şekil 3.69. CD57 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	151
Şekil 3.70. CD58 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	152
Şekil 3.71. CD59 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	153
Şekil 3.72. CD60 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	154
Şekil 3.73. D10 bileşiğinin sentez şeması	155
Şekil 3.74. D11 bileşiğinin sentez şeması	156
Şekil 3.75. D12 bileşiğinin sentez şeması	157
Şekil 3.76. CD 61-80 bileşiklerinin genel sentez şeması	158
Şekil 3.77. CD61 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	159

Şekil 3.78. CD62 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	160
Şekil 3.79. CD63 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	161
Şekil 3.80. CD64 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	162
Şekil 3.81. CD65 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	163
Şekil 3.82. CD66 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	164
Şekil 3.83. CD67 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	165
Şekil 3.84. CD68 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	166
Şekil 3.85. CD69 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	167
Şekil 3.86. CD70 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	168
Şekil 3.87. CD71 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	169
Şekil 3.88. CD72 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	170
Şekil 3.89. CD73 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	171
Şekil 3.90. CD74 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	172
Şekil 3.91. CD75 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	173
Şekil 3.92. CD76 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	174
Şekil 3.93. CD77 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	175
Şekil 3.94. CD78 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	176
Şekil 3. 95. CD79 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	177
Şekil 3.96. CD80 bileşiğinin kimyasal yapısı.....	178
Şekil 4.1. D1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	194
Şekil 4.2. D2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	194
Şekil 4.3. D2 bileşiğinin NOESY spektrumu	194
Şekil 4.4. D2 Bileşiğinin aromatik sahaya ait NOESY spektrumu	195
Şekil 4.5. D3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	195
Şekil 4.6. D4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	195

Şekil 4.7. D5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	196
Şekil 4.8. D6 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	196
Şekil 4.9. D7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	197
Şekil 4.10. D8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	197
Şekil 4.11. D9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	198
Şekil 4.12. D10 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	198
Şekil 4.13. D11 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	199
Şekil 4.14. D12 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	199
Şekil 4.15. CD1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	200
Şekil 4.16. CD1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	200
Şekil 4.17. CD1 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	200
Şekil 4.18. CD2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	201
Şekil 4.19. CD2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	201
Şekil 4.20. CD2 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	201
Şekil 4.21. CD3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	202
Şekil 4.22. CD3 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	202
Şekil 4.23. CD3 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	202
Şekil 4.24. CD4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	203
Şekil 4.25. CD4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	203
Şekil 4.26. CD4 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	203
Şekil 4.27. CD5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	204
Şekil 4.28. CD5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	204
Şekil 4.29. CD5 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	204
Şekil 4.30. CD6 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	205
Şekil 4.31. CD6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	205

Şekil 4.32. CD6 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	205
Şekil 4.33. CD7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	206
Şekil 4.34. CD7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	206
Şekil 4.35. CD7 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	206
Şekil 4.36. CD8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	207
Şekil 4.37. CD8 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	207
Şekil 4.38. CD8 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	207
Şekil 4.39. CD9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	208
Şekil 4.40. CD9 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	208
Şekil 4.41. CD9 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	208
Şekil 4.42. CD10 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	209
Şekil 4.43. CD10 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	209
Şekil 4.44. CD10 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	209
Şekil 4.45. CD11 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	210
Şekil 4.46. CD11 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	210
Şekil 4.47. CD11 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	210
Şekil 4.48. CD12 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	211
Şekil 4.49. CD12 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	211
Şekil 4.50. CD12 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	211
Şekil 4.51. CD13 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	212
Şekil 4.52. CD13 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	212
Şekil 4.53. CD13 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	212
Şekil 4.54. CD14 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	213
Şekil 4.55. CD14 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	213
Şekil 4.56. CD14 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	213

Şekil 4.57. CD15 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	214
Şekil 4.58. CD15 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	214
Şekil 4.59. CD15 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	214
Şekil 4.60. CD16 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	215
Şekil 4.61. CD16 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	215
Şekil 4.62. CD16 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	215
Şekil 4.63. CD17 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	216
Şekil 4.64. CD17 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	216
Şekil 4.65. CD17 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	216
Şekil 4.66. CD18 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	217
Şekil 4.67. CD18 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	217
Şekil 4.68. CD18 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	217
Şekil 4.69. CD19 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	218
Şekil 4.70. CD19 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	218
Şekil 4.71. CD19 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	218
Şekil 4.72. CD20 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	219
Şekil 4.73. CD20 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	219
Şekil 4.74. CD20 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	219
Şekil 4.75. CD21 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	220
Şekil 4.76. CD21 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	220
Şekil 4.77. CD21 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	220
Şekil 4.78. CD22 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	221
Şekil 4.79. CD22 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	221
Şekil 4.80. CD22 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	221
Şekil 4.81. CD23 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	222

Şekil 4.82. CD23 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	222
Şekil 4.83. CD23 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	222
Şekil 4.84. CD24 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	223
Şekil 4.85. CD24 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	223
Şekil 4.86. CD24 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	223
Şekil 4.87. CD25 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	224
Şekil 4.88. CD25 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	224
Şekil 4.89. CD25 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	224
Şekil 4.90. CD26 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	225
Şekil 4.91. CD26 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	225
Şekil 4.92. CD26 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	225
Şekil 4.93. CD27 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	226
Şekil 4.94. CD27 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	226
Şekil 4.95. CD27 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	226
Şekil 4.96. CD28 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	227
Şekil 4.97. CD28 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	227
Şekil 4.98. CD28 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	227
Şekil 4.99. CD29 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	228
Şekil 4.100. CD29 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	228
Şekil 4.101. CD29 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	228
Şekil 4.102. CD30 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	229
Şekil 4.103. CD30 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	229
Şekil 4.104. CD30 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	229
Şekil 4.105. CD31 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	230
Şekil 4.106. CD31 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	230

Şekil 4.107. CD31 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	230
Şekil 4.108. CD32 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	231
Şekil 4.109. CD32 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	231
Şekil 4.110. CD32 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	231
Şekil 4.111. CD33 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	232
Şekil 4.112. CD33 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	232
Şekil 4.113. CD33 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	232
Şekil 4.114. CD34 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	233
Şekil 4.115. CD34 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	233
Şekil 4.116. CD34 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	233
Şekil 4.117. CD35 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	234
Şekil 4.118. CD35 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	234
Şekil 4.119. CD35 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	234
Şekil 4.120. CD36 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	235
Şekil 4.121. CD36 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	235
Şekil 4.122. CD36 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	235
Şekil 4.123. CD37 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	236
Şekil 4.124. CD37 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	236
Şekil 4.125. CD37 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	236
Şekil 4.126. CD38 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	237
Şekil 4.127. CD38 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	237
Şekil 4.128. CD38 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	237
Şekil 4.129. CD39 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	238
Şekil 4.130. CD39 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	238
Şekil 4.131. CD39 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	238

Şekil 4.132. CD40 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	239
Şekil 4.133. CD40 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	239
Şekil 4.134. CD40 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	239
Şekil 4.135. CD41 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	240
Şekil 4.136. CD41 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	240
Şekil 4.137. CD41 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	240
Şekil 4.138. CD42 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	241
Şekil 4.139. CD42 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	241
Şekil 4.140. CD42 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	241
Şekil 4.141. CD43 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	242
Şekil 4.142. CD43 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	242
Şekil 4.143. CD43 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	242
Şekil 4.144. CD44 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	243
Şekil 4.145. CD44 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	243
Şekil 4.146. CD44 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	243
Şekil 4.147. CD45 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	244
Şekil 4.148. CD45 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.....	244
Şekil 4.149. CD45 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	244
Şekil 4.150. CD46 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	245
Şekil 4.151. CD46 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	245
Şekil 4.152. CD46 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	245
Şekil 4.153. CD47 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	246
Şekil 4.154. CD47 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	246
Şekil 4.155. CD47 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	246
Şekil 4.156. CD48 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	247

Şekil 4.157. CD48 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	247
Şekil 4.158. CD48 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	247
Şekil 4.159. CD49 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	248
Şekil 4.160. CD49 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	248
Şekil 4.161. CD49 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	248
Şekil 4.162. CD50 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	249
Şekil 4.163. CD50 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	249
Şekil 4.164. CD50 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	249
Şekil 4.165. CD51 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	250
Şekil 4.166. CD51 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	250
Şekil 4.167. CD51 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	250
Şekil 4.168. CD52 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	251
Şekil 4.169. CD52 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	251
Şekil 4.170. CD52 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	251
Şekil 4.171. CD53 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	252
Şekil 4.172. CD53 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	252
Şekil 4.173. CD53 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	252
Şekil 4.174. CD54 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	253
Şekil 4.175. CD54 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	253
Şekil 4.176. CD54 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	253
Şekil 4.177. CD55 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	254
Şekil 4.178. CD55 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	254
Şekil 4.179. CD55 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	254
Şekil 4.180. CD56 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	255
Şekil 4.181. CD56 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	255

Şekil 4.182. CD56 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	255
Şekil 4.183. CD57 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	256
Şekil 4.184. CD57 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	256
Şekil 4.185. CD57 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	256
Şekil 4.186. CD58 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	257
Şekil 4.187. CD58 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	257
Şekil 4.188. CD58 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	257
Şekil 4.189. CD59 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	258
Şekil 4.190. CD59 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	258
Şekil 4.191. CD59 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	258
Şekil 4.192. CD60 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	259
Şekil 4.193. CD60 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	259
Şekil 4.194. CD60 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	259
Şekil 4.195. CD61 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	260
Şekil 4.196. CD61 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	260
Şekil 4.197. CD61 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	260
Şekil 4.198. CD62 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	261
Şekil 4.199. CD62 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	261
Şekil 4.200. CD62 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	261
Şekil 4.201. CD63 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	262
Şekil 4.202. CD63 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	262
Şekil 4.203. CD63 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	262
Şekil 4.204. CD64 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	263
Şekil 4.205. CD64 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	263
Şekil 4.206. CD64 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	263

Şekil 4.207. CD65 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	264
Şekil 4.208. CD65 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	264
Şekil 4.209. CD65 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	264
Şekil 4.210. CD66 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	265
Şekil 4.211. CD66 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.....	265
Şekil 4.212. CD66 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	265
Şekil 4.213. CD67 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	266
Şekil 4.214. CD67 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	266
Şekil 4.215. CD67 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	266
Şekil 4.216. CD68 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	267
Şekil 4.217. CD68 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	267
Şekil 4.218. CD68 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	267
Şekil 4.219. CD69 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	268
Şekil 4.220. CD69 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	268
Şekil 4.221. CD69 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	268
Şekil 4.222. CD70 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	269
Şekil 4.223. CD70 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	269
Şekil 4.224. CD70 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	269
Şekil 4.225. CD71 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	270
Şekil 4.226. CD71 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	270
Şekil 4.227. CD71 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	270
Şekil 4.228. CD72 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	271
Şekil 4.229. CD72 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	271
Şekil 4.230. CD72 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	271
Şekil 4.231. CD73 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	272

Şekil 4.232. CD73 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	272
Şekil 4.233. CD73 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	272
Şekil 4.234. CD74 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	273
Şekil 4.235. CD74 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	273
Şekil 4.236. CD74 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	273
Şekil 4.237. CD75 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	274
Şekil 4.238. CD75 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	274
Şekil 4.239. CD75 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	274
Şekil 4.240. CD76 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	275
Şekil 4.241. CD76 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	275
Şekil 4.242. CD76 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	275
Şekil 4.243. CD77 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	276
Şekil 4.244. CD77 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	276
Şekil 4.245. CD77 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	276
Şekil 4.246. CD78 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	277
Şekil 4.247. CD78 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	277
Şekil 4.248. CD78 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	277
Şekil 4.249. CD79 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	278
Şekil 4.250. CD79 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	278
Şekil 4.251. CD79 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	278
Şekil 4.252. CD80 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	279
Şekil 4.253. CD80 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	279
Şekil 4.254. CD80 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu	279
Şekil 4.255. D2 Bileşiğinin X-ışını yapı analizi	280
Şekil 4.256. D2 Bileşiğinin N-H $\cdots$ O hidrojen bağı ile oluşan dimerik yapısı	280

Şekil 4.257. D2 Bileşiğinin kısa mesafe (short-contant) etkileşim geometrisi	281
Şekil 4.258. D2 Bileşiğinin b-ekseni boyunca birim hücre örgüsü	281
Şekil 4.259. CD22 ve CD71 bileşiklerinin apoptozis bulguları	286
Şekil 4.260. Bileşiklerin HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı % büyüme inhibisyon-konsantrasyon grafiği.....	289
Şekil 4.261. HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı güçlü sitotoksik etkili bileşiklerin CC ₅₀ grafiği	290
Şekil 4.262. MetAP2 (0.4 µg)-substrat (metiyonin- <i>p</i> -nitroanilit) aktivitesi grafiği	295
Şekil 4.263. CD71 bileşiğinin (25 µM ve 50 µM) referans bileşik Fumajilin'e (5 µM) karşı % MetAP2 inhibisyonu	295
Şekil 4.264. CD34 bileşiğinin (0.78-50 µM) referans bileşik Fumajilin'e (5 µM) karşı % MetAP2 inhibisyonu	295
Şekil 4.265. CD57-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri	301
Şekil 4.266. CD65-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri	302
Şekil 4.267. CD76-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri	303
Şekil 4.268. CD78-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri	304
Şekil 4.269. Kokristal (PDB:5FL4)-ligant (referans bileşik) etkileşimleri	305
Şekil 4.270. Asetozolamit-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri	306
Şekil 4.271. D9-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri.....	307
Şekil 4.272. D12-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri.....	308
Şekil 4.273. Referans ligant [5-brom-2-((4-klorofenil)sülfonamido)benzoik asit]- MetAP2 etkileşimleri	309
Şekil 4.274. D4-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri	310
Şekil 4.275. CD71-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri	311
Şekil 4.276. CD76-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri	312

Şekil 4.277. CD35-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri	313
Şekil 5.1. D1, D4, D7 ve D10 bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması	320
Şekil 5.2. D2, D5, D8 ve D11 bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması	322
Şekil 5.3. 1,5- ve 1,3- diarilpirazol yapılarının genel kimyasal yapısı	323
Şekil 5.4. D3, D6, D9 ve D12 bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması	325
Şekil 5.5. CD serisi final bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması	325



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Hastalık-İzoform İlişkisi	33
Tablo 2.2. Klinikte kullanılan bazı ilaçların CA inhibisyon sonuçları	36
Tablo 2.3. İndisulam (E7070) bileşiğinin CA inhibisyon sonuçları	42
Tablo 2.4. SLC-0111 bileşiğinin CA inhibisyon sonuçları.....	43
Tablo 2.5. Antikanser ajan Pazopanib'in CA inhibisyon sonuçları	44
Tablo 2.6. Ditiyokarbamat türevlerinin CA inhibisyon sonuçları.....	45
Tablo 2.7. Kumarin türevlerinin CA inhibisyon sonuçları	46
Tablo 2.8. Bazı sülfonamit, sülfamit ve sülfamat türevlerinin CA inhibisyon sonuçları	46
Tablo 3.1. Bileşiklerin sentezinde, saflaştırılmasında ve kimyasal analizlerinde kullanılan kimyasallar ve çözücüler.....	81
Tablo 4.1. CD serisi bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri.....	189
Tablo 4.2. Geçiş bileşikleri D1-D3 ve sonuç bileşikleri CD1-CD20'nin HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksiteleri	282
Tablo 4.3. Geçiş bileşikleri D4-D6 ve sonuç bileşikleri CD21-CD40'ın HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksiteleri	283
Tablo 4.4. Geçiş bileşikleri D7-D9 ve sonuç bileşikleri CD41-CD60'ın HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksiteleri	284
Tablo 4.5. Geçiş bileşikleri D10-D12 ve sonuç bileşikleri CD61-CD80'nin HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksiteleri	285
Tablo 4.6. CD1-CD80 bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda HCT-116 kolon kanser hücre hattına karşı % büyüme inhibisyonu sonuçları	287

Tablo 4.9. D1-D3 ve CD1-CD20 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları	291
Tablo 4.10. D4-D6 ve CD21-CD40 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları	292
Tablo 4.11. D7-D9 ve CD41-CD60 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları	293
Tablo 4.12. D10-D12 ve CD61-CD80 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları	294
Tablo 4.13. CD1-CD17 (Seri 1) için hesaplanan deskriptörler.....	296
Tablo 4.14. CD21-37 (Seri 2) için hesaplanan deskriptörler	297
Tablo 4.15. CD41-CD57 (Seri 3) için hesaplanan deskriptörler.....	298
Tablo 4.16. CD61-77 (Seri 4) için hesaplanan deskriptörler	299
Tablo 4.17. HSC-2 kanser hücre hattına karşı güçlü sitotoksik etkili temsilci bazı bileşiklerin SwissADME yazılımı ile hesaplanan ilaç-benzerlik özellikleri	300
Tablo 4.18. hCA IX-Ligant (CD1-CD25, CD41-CD65) doking skorları	314
Tablo 4.19. hCA IX-Ligant (CD26-CD40, CD66-CD80, D1-D12) doking skorları...	315
Tablo 4.20. MetAP2-Ligant (CD1-CD25, CD41-65) doking skorları.....	316

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı Uluslararası Dünya Kanser Araştırmaları Ajansı'nın 185 ülkeden elde ettiği veriler ile hazırladığı raporda kansere yakalanan mevcut hasta sayısına 2018 yılında 18.1 milyon yeni vakanın ekleneceği ve yıl içinde yaklaşık 10 milyon insanın kanserden dolayı yaşamını yitireceğini bildirmiştir.¹ Rapora göre yaşamları boyunca her 5 erkekten birinin ve her 6 kadından birinin kansere yakalandığı, 2018 yılında ise kanser hastası olan 8 erkekten birinin ve 11 kadından birinin öleceği bildirilmiştir. Dünya nüfusunun artışı, yaşlılık ve diğer ekonomik ve sosyal faktörlerin kanser yükünün artışına neden olduğu bildirilmiştir. En fazla kanser ölümlerinin ve yeni kanser vakalarının dünya nüfusunun % 60'ını oluşturan Asya kıtasında görüldüğü rapor edilmiştir. 2018 yılı raporuna göre, ölümlerle sonuçlanma sırasına göre majör kanser tipleri, akciğer, kolon ve meme kanseri olarak sıralanmıştır.¹

Kanser terimi Latince yengeç anlamına gelen *canker* veya *carcinos* kelimelerinden türemiştir.² Kanser hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ve yayılmasıdır. Kanser hücreleri tek bir dokuyu etkileyebildiği gibi uzaktaki dokulara da yayılarak etkisini gösterebilirler. Her kanser türüne özgü olarak farklı yaklaşımlar ve tedaviler uygulanmaktadır. Her organizmanın farklı bir DNA dizilimine sahip olması oyunun kuralını değiştiren en önemli faktördür. Kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapi, cerrahi, kök hücre tedavisi, immünoterapi, hormon terapisi, hedeflenmiş terapiler, gen terapi, radyofrekans ablasyon tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi gibi farklı esaslara dayanan tedavi yöntemleri tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Kullanılan tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajlarının bulunması, kişiye özgü bir hastalık olması, tedavilerin kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi nedeniyle tek bir tedavi yöntemi yoktur.²

Kanser insanlığın karşılaştığı en büyük sağlık problemlerinden biri olması nedeniyle bilim insanları tarafından araştırılan konular arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Moleküler biyoloji ve genetik biliminin gelişmesiyle birlikte kanser ile ilişkili olan yeni hücre içi yolların, hedef enzim ve proteinlerin ve ilaç-etki mekanizmalarının saptanmasıyla kanserin tedavisinde kullanılmak üzere yeni ve selektif sitotoksik etkili ilaçların keşfi ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.³

Kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlar kullanılarak öldürülmesi olan kemoterapi, tedavide yaygın kullanılan yöntemlerdendir.⁴ Kanser kemoterapisinde amaç kullanılan kemoterapötik ajanlar ile tümörün büyümesini, vücudun farklı bölgelerine yayılmasını engellemek ve tümüyle ortadan kaldırılmasını sağlayacak sitotoksik etki sağlamaktır. Ancak, mevcut kemoterapötik ajanlar ve kombinasyonları ile kanser türlerinin çoğunda tedavi tam anlamıyla sağlanamamakta, mevcut ilaçlar yetersiz kalmaktadır.⁴ Ayrıca, klinikte kullanılan ilaçlar önemli yan etkilere, direnç gelişimine ve diğer dezavantajlara sahiptir.⁴

Kanser araştırmalarında karbonik anhidraz (CA, EC 4.2.1.1)⁵ ve metiyonin aminopeptidaz 2 (MetAP2)⁶ enzimleri yeni ve selektif sitotoksik etkili ilaçların keşfinde araştırılan önemli proteinlerdir.

CA enzimleri bazı basit molekül veya iyonları substrat olarak kullanabilen metaloenzimlerdir.⁷ CA'nın karbondioksit ve bikarbonatın birbirine dönüşümünü katalizlediği bilinmektedir. Bu reaksiyon fizyolojik pH'da kendiliğinden gerçekleşebilmesine rağmen metabolik ihtiyacın daha kısa sürede karşılanabilmesi için bu reaksiyonun karbonik anhidrazlar tarafından katalizlenmesi gerekir.⁷ Karbondioksit molekülü suda az çözünen bir gaz olması sebebiyle hücrelerde ve dokularda fazla miktarda oluşması hücre membranına zarar verebilir. Karbondioksitin suda çözünebilir bikarbonat ve hidronyum iyonlarına karbonik anhidrazlar ile dönüşümü sonucunda hücre

içi/dışı karbondioksit miktarı ve pH dengelenir.⁷

CA enzim ailesi katalitik aktivite, subselüler lokalizasyon ve inhibitörlere duyarlılık bakımından farklılık gösterirler ve birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynarlar.⁷ Karbondioksit-bikarbonat dengesinde, hücre içi-dışı pH ayarında, bazı doku ve organların salgılarının düzenlenmesinde, glikojenesis, lipojenesis, üre sentezi gibi biyosentetik reaksiyonlarda, kanser oluşumu, osteoporoz, epilepsi, obezite, ağrı oluşumu gibi pek çok olayda da rol oynamaktadır.⁷

Kanser ile ilişkili CA IX ve CA XII izoenzimleri transmembran proteinler olup, kanser araştırmalarında hedef alınan enzimlerdir.⁸ Kanserlerin belli tiplerinde CA IX ve CA XII izoenzimlerinin aşırı ekspresyonu bu enzimlerin kanser araştırmalarında biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlamıştır.⁹ Kanser hücresinde CA IX ve CA XII izoenzimlerinin aşırı ekspresyonunun asidik ekstraselüler (pH=6.8) çevrenin oluşmasına dolayısıyla kanserli hücrelerin çoğalmasına ve zayıf bazik kemoterapötiklerin hücre içine penetrasyonuna engel olmaktadır.¹⁰ Ayrıca, bu enzimler kanserli hücrenin büyümesinde substrat olarak kullanılan pirimidin nükleotitlerinin sentezinde kullanılan bikarbonat sağlayıcı enzimlerdir.¹¹ CA IX ve CA XII izoenzimlerinin inhibisyonu ile tümör çevresinde artan asiditenin azaltılabileceği ve kanser tedavisinde kullanılan ve hipoksik ortamda terapötik etkileri azalan kemoterapi ya da radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinden fayda alınabileceği bildirilmiştir.¹² Bu nedenlerden dolayı CA IX ve CA XII izoenzimleri kanser araştırmalarında önemli hedeflerdir.

Günümüzde klinikte kanser tedavisinde kullanılmak üzere CA IX ve CA XII izoenzimlerine karşı seçici inhibisyon gösteren yeni aromatik ve heteroaromatik halka taşıyan sülfonamit türevi bileşikler üzerine ilaç araştırma ve geliştirme çalışmaları devam etmektedir.^{5, 13, 14} Tez kapsamında tasarlanan bileşiklerin farmakofor gruplarından birisi sülfonamit grubudur. Sülfonamit fragmanı taşıyan İndisulam (E7070) bileşiği Faz 1

alışmaları kapsamında kanser hastaları üzerinde denenmiş ve doza bağlı toksik etkileri bildirilmiştir. Faz 2 alışmaları kapsamında kolon, meme ve böbrek kanseri olan hastalarda uygulanan denemelerde de bu bileşik ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Farklı antikanser ilaçlar ile İndisulam (E7070) bileşiğinin kombine edilerek sinerjik etkisinin araştırılmasının gerekliliğı bildirilmiştir.^{15, 16}

Sülfonamit türevi olan SLC-0111 kodlu bileşiğın de Faz 1 çalışmalarında tümörlerde aşırı miktarda eksprese olan hCA IX ve XII izoenzimlerini güçlü bir şekilde inhibe ederek antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir.¹⁷ Ayrıca, CA inhibitörleri arasında kanser kök hücre sayısını azaltarak antikanser etki gösterdiği bildirilen ilk bileşik SLC-0111'dir.¹⁷

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından antineoplastik ajan olarak akciğer kanseri, meme kanseri, yumurtalık kanseri, mide kanseri ve yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde klinik kullanımı onaylanan Pazopanib sülfonamit türevi bir ilaç olması nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu bileşiğın antikanser etkisini kinaz enzimi inhibisyon yolağına etki ederek gösterdiği bildirilmiştir.^{18,19} çinko bağlayıcı grup olan sülfonamit artığı taşıması nedeniyle, bileşiğın CA inhibisyon alışmaları Asetozolamit bileşiğine karşı değerlendirilmiştir. Pazopanibin tümör ilişkili olan CA IX ve CA XII izoenzimlerini sırasıyla 9.1 nM ve 0.88 nM'da inhibe ettiği ve ilacın antikanser etki mekanizmalarından birisinin CA XII (K_i=0.88 nM) inhibisyon yolağı olabileceğı de bildirilmiştir.^{18,19}

MetAP enzimleri yeni sentezlenmiş proteinlerden metiyonin aminoasitinin ayrılmasından sorumlu metaloenzimlerdir.^{20,21} Metiyoninin ayrılması ile kalan peptit zincirinin amino ucundan asetilasyon gibi hücre içi yeni modifikasyonlar gerçekleşir.^{20,21} Antianjiyojenik etkileri bilinen fumajilin ve analoglarının MetAP2 enzimini selektif inhibe etmesi nedeniyle MetAP2 enzimi kanserin gelişmesinde ve metastazında (yayılmasında) önemli bir süreç olan anjiyogenezi (yeni kan damarları ağı oluşumu)

engelleyerek etki göstermesi nedeniyle METAP2 enzimi ilaç tasarımıda önem kazanmıştır. Hücre büyümesi ile MetAP ekspresyonunun paralel olduğu bildirilmiştir.²¹

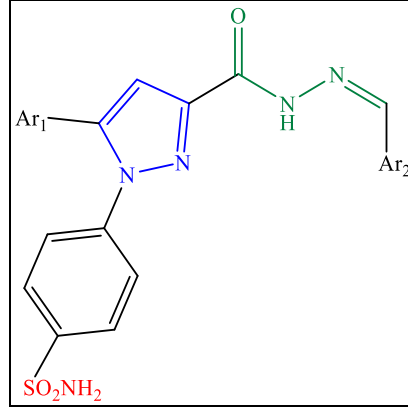
Kanser metastazında rol oynayan en önemli faktörlerden birisi anjiyogenezdır. Tümörlerin büyüme ve yayılma hızı tümörün erken döneminde yüksektir. Tümörlerin büyümesini ve metastazını sağlayan anjiyogenez yolağın blokasyonu ile kanserin metastazının önlenmesi antianjiyojenik/antikanser ilaç araştırmalarında kullanılan en önemli yaklaşımlardandır.⁴ Antianjiyojenik ilaçların temsilcilerinden biri olan fumajilin analogu TNP-470 bileşiğinin Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları sonucunda kısa yarı ömür ve nörotoksisite gibi istenmeyen özelliklerin yanında antianjiyojenik ilaçların geliştirilmesi için umut vaat edici antikanser aktivite sonuçları da bildirilmiştir.^{22,23} Geri dönüşümlü (reversible) MetAP2 selektif enzim inhibitörleri üzerine yapılan araştırmalarda sülfonamid türevlerinin etkili olduğu bildirilmiştir.²⁴ Sülfonamid türevi A-800141 bileşiğinin etki mekanizmasının aydınlatılması için yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda, çeşitli fare tümör modellerinde tümör büyümesini hücre siklusunun G1 fazını etkileyerek engellediği, sitostatik özellikte olduğu ve apoptozise neden olmadığı bildirilmiştir.²⁵ Elde edilen farmakolojik sonuçlar, aril sülfonamid yapılı MetAP2 inhibitörlerinin, İrinotekan ve Etopozid gibi antikanser ilaçlar ile birlikte kanser tedavisinde kullanılabileceğine işaret etmiştir.²⁵

Heterosiklik bileşikler, doğal ürünlerde bulunması, sentetik veya yarı sentetik olarak elde edilebilmeleri, biyolojik reseptörlere bağlanma afinitelerinin yüksek olması ve önemli farmakolojik etkilere sahip olmaları nedeniyle uzun yıllardır medisinai kimyacıların dikkatini çekmektedir.^{26, 27} Klinikte kullanılan Selekoksisib (analjezik, antikanser), Krizotinib (antikanser) ve Pirazofurin (antikanser) gibi çok sayıda ilacın ve ilaç adayı bileşiğin farmakofor kısmını heterosiklik halka olan pirazol halkası oluşturmaktadır. Krizotinib, Aksitinib ve İbrutinib gibi heterosiklik halka taşıyan

bileşikler son yıllarda kanser kemoterapisinde kullanılmaya başlamıştır.^{27, 28} Bu nedenle, pirazol halkası da bu tez kapsamında tasarlanan bileşiklerin farmakofor gruplarından birisidir.

Hidrazon türevleri biyolojik ve klinik uygulamalardaki üstünlüklerinden dolayı medisinal kimyada ilaç tasarımıda kullanılan önemli farmakofor gruplardan birisidir.²⁹ Hidrazon yapısındaki bileşiklerin aktivitesinin, aktif farmakofor grup (-CO-NH-N=CH-) ile ilişkili olduğu bilinmektedir.³⁰ Hidrazonların *in vivo* ve *in vitro* metabolizması hakkında birçok çalışma yapılmış ve hidrazonların hidroliz ile aktif metabolite dönüşebilmesinin ön ilaç sentezinde yararlı bir metot olduğu bildirilmiştir.³¹ Ayrıca, hidrazonların potansiyel hidrojen bağı akseptörü-donörü olması sebebiyle enzim aktif yoreleri ile etkileşebileceği bildirilmiştir.³² Hedef moleküllerdeki -NH₂, -SH gibi nükleofiller ile -N=CH- grubu üzerinden tepkimeye girme potansiyelinden dolayı hidrazon grubunun antikanser aktiviteyi arttıracak da bildirilmiştir.³² Bu grubun fizyolojik pH=7.4'de dayanıklı olduğu ancak asidik mikro çevreye sahip kanser hücrelerinde hidrazon grubunun parçalanabileceği ve aktif metabolite dönüşebileceği de rapor edilmiştir.³² Yukarıda bildirilen avantajlarından dolayı hidrazon grubu da bu tezde kullanılan farmakoforlardan birisidir.

Bu doktora tezi kapsamında 4-(3-(2-(ariliden)hidrazin-1-karbonil)-5-aril-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit genel kimyasal yapısına sahip antikanser etki hedeflenen bileşikler tasarlanmıştır (Şekil 1.1).



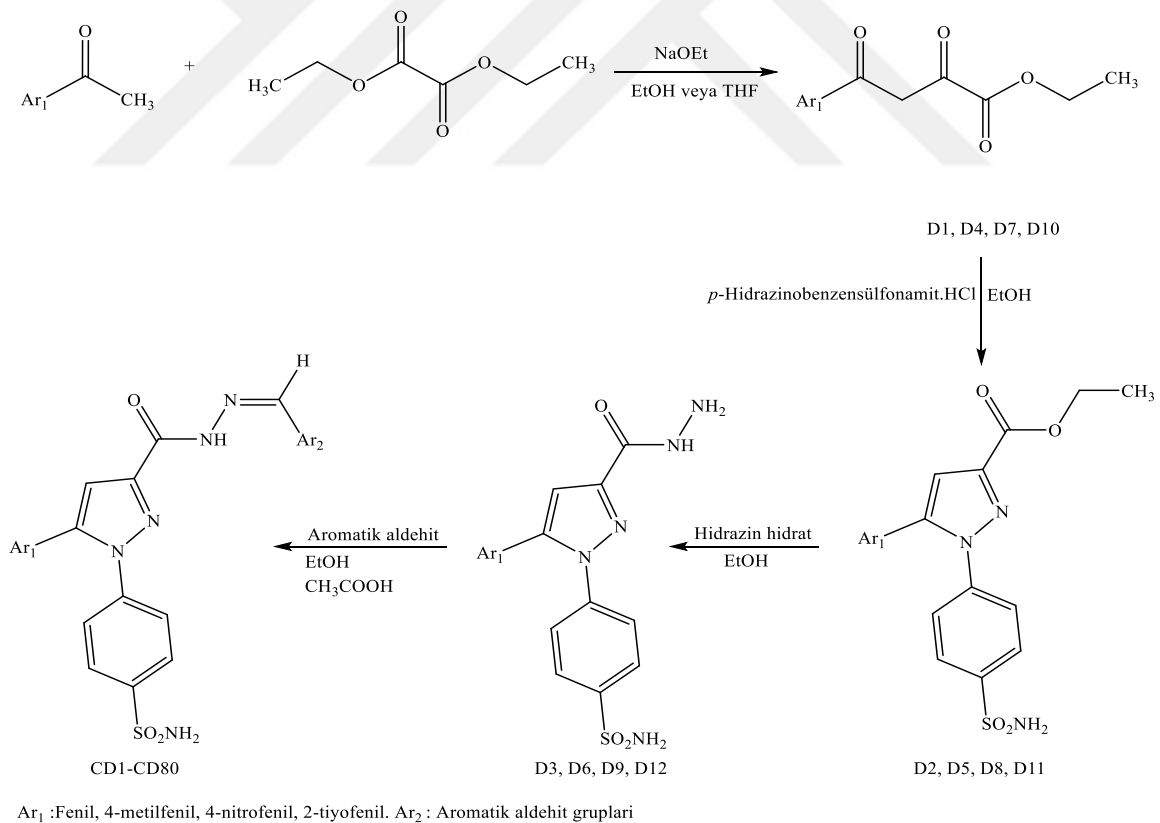
Şekil 1.1. Tasarlanan bileşiklerin genel kimyasal formülü

Bileşiklerin tasarımında hibrit molekül (2 veya daha fazla farklı farmakoforların tek bir molekülde bir araya getirilmesi) ve biyoizosterizm (fenil halkasının biyoizosteri tiyofen ile yer değişimi) yaklaşımları kullanılmıştır. Ayrıca, pirazol halkasının 5 numaralı konumunda bulunan ve *para* pozisyonunda farklı elektronik ve sterik özelliklere sahip -H ($\sigma_{para}=0$), -CH₃ ($\sigma_{para}=-0.17$) ve -NO₂ ($\sigma_{para}=0.78$) süstitüentlerini taşıyan fenil halkasının kullanımı ile biyoaktivitenin yönlendirilmesi planlanmıştır. Hibrit molekül yaklaşımında kullanılan farmakoforlar pirazol, sülfonamit ve hidrazondur. Bu farmakoforların kullanım gerekçesi, sözü edilen farmakoforların ilaç veya ilaç adayı moleküllerde bulunması ve kanser kemoterapisinde yukarıda sözü edilen avantajlarıdır. Tez kapsamında yapılması planlanan iş paketleri aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

- Tasarlanan bileşiklerin konvansiyonel yöntem ile sentezi ve saflaştırılması (Şekil 1.2)
- Bileşiklerin kimyasal yapılarının ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS gibi spektral analiz teknikleri ile aydınlatılması
- Biyoaktivite çalışmaları kapsamında bileşiklerin sitotoksik özelliklerinin kanser hücre hatları ve normal hücrelere karşı araştırılması
- Bileşiklerin CC₅₀ değerleri ve tümör selektivitelerinin hesaplanması

- Selektif ve sitotoksik özellikte olan temsilci bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması
- Bileşiklerin hCA I, hCA II ve hCA IX izoenzimlerine karşı inhibisyon potansiyellerinin araştırılması, Ki ve selektivite oranlarının hesaplanması
- Bileşiklerin MetAP2 enzimine karşı inhibisyon potansiyellerinin araştırılması
- Güçlü enzim inhibitörlerinin kanserle ilişkili hCA IX ve MetAP2 enzimleri ile olan etkileşimlerinin moleküler doking çalışmaları ile aydınlatılması
- Kantitatif yapı etki ilişkilerinin temel düzeyde araştırılmasıdır.

Bu tezin amacı, yukarıda sözü edilen yan etki ve dezavantajlardan olabildiğince uzak, mevcut ilaçlara üstünlüğü olabilecek yeni ilaç adayı bileşiklerin geliştirilmesi ve ilerideki çalışmalar için önemli bir basamak oluşturmaktır.



Şekil 1.2. Tasarlanan bileşiklerin genel sentez şeması

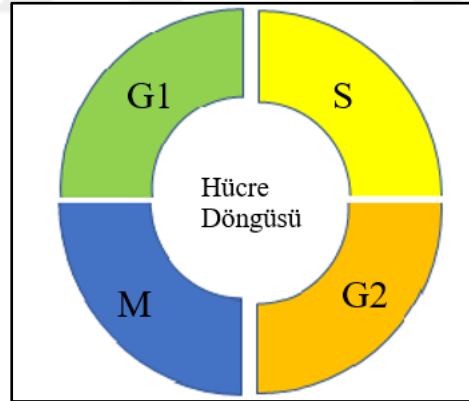
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanserin Tanımı

Kanser, endojen (genetik) ve ekzojen (kanserojenler, iyonize ışınlar ve virüsler) faktörlerin etkisiyle hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile karakterize edilen multifaktöriyel bir hastalıktır. Kanser, sağlıklı dokuları istila etme (invazyon) ve dolaşım sistemi ile başka dokulara yayılma (metastaz) özelliklerine de sahiptir. Yengeç anlamına gelen kanser kelimesi Latince *canker* veya *carcinos* kelimelerinden türetilmiştir.²

Kanser multifaktöryel bir hastalıktır. Kanserlerin % 10-15'lik kısmının genetik olduğu, % 85-90'lık kısmının ise çeşitli faktörler nedeniyle DNA'nın yapısında ortaya çıkan mutajenik değişiklikler ve replikasyon hatalarından kaynaklandığı bildirilmiştir. Kansere neden olan bu hatalar genellikle hücre döngüsünde (siklus) gerçekleşir.³

Hücre döngüsü 4 evrede gerçekleşir. Bu evreler, S (Sentez) evresi, M (Mitoz) evresi, G1 (Gap 1) ve G2 (Gap 2) duraklama evreleridir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hücre siklusunun şematik gösterimi

Hücre siklusunun % 90'ını kapsayan G1, S, G2 fazları 16-24 saat sürer. M fazı ise 1-2 saat sürmektedir. G fazında RNA ve protein sentezi yapılarak DNA sentezi için hazırlık yapılır. Hücre büyüme sinyalleri G fazında alınır ve hücre büyümesinin ön hazırlıkları yapılır. S fazında DNA sentezi yapılır. G2 fazında hücre büyümeye devam ederken, RNA ve protein sentezi de gerçekleşir ancak DNA replikasyonu olmaz. Hücre

siklusunda G1-S, G2-M ve metafaz-anafaz geçişlerinde kontrol noktaları bulunur. Bu kontrol noktaları ile fazlar arasında geçişlerin olup olmayacağı kararı verilir. Fazlar arasındaki geçişlerde yaşanan problemler nedeniyle genetik materyal tam ve doğru kopyalanmaz ve hücrede hasarlar oluşabilir.^{33,34}

Büyüme faktörü adı verilen PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü), EGF (epidermal büyüme faktörü), CSF (koloni stimulan faktörler), TGF α , TGF β (transform edici büyüme faktörleri alfa ve beta), İL-2 (interlökin 2) ve İGF-1 ve İGF-2 (insülin benzeri büyüme faktörü) gibi polipeptitler hücrenin çoğalması için gerekli olan sinyal iletim sistemini oluşturur. Büyüme faktörleri kendilerine özgü büyüme reseptörlerini aktive ettiklerinde bu reseptörlerin sitoplazmik bölgeleri aktif tirozin kinaz haline gelir. Aktif tirozin kinazlar ise hücre dışından aldıkları sinyalleri hücre içerisine aktarırlar. Hücre çekirdeğinde DNA'nın replikasyonundan sonra hücrenin çoğalma süreci başlar. Bu sinyal iletim sisteminde görevli olan genlerin aşırı aktivasyonu veya kontrolsüz çoğalması sonucu kanser oluşur.³³

Hücre siklusunda fazlar arasındaki geçişleri kontrol eden denetim noktaları tanımlanmıştır. Denetim noktaları gerekli durumlarda hücre siklusunu durdurabileceği gibi aynı zamanda kontrollü/programlı bir hücre ölüm mekanizması olan apoptozisi de başlatabilir. Bu denetim mekanizmaları ile genetik materyalini hatasız replike eden hücreler hücre siklusunun mitoz fazına geçerler.³³

Gelişen moleküler biyoloji ve genetik araştırmaları sayesinde hücrenin bölünme ve büyümesinden sorumlu mekanizmalar, bu mekanizmaların işleyişinde rol oynayan genler ve bu genlerin kanser oluşumu ve gelişimindeki etkileri moleküler düzeyde açıklanmaktadır. Kanser oluşumu ve gelişimi ile ilgili mekanizmaların aydınlatılması tedavide kullanılan yeni tekniklerin, yeni tedavi protokollerinin ve selektif antikanser etkili yeni kemoterapötiklerin araştırılmasında ve geliştirilmesinde önemli rol alacaktır.³³

2.2. Hücre Ölüm Mekanizmaları

Hücre içinde ve hücre dışında görevli olan sinyal iletim mekanizmaları hücrenin yaşamasını, bölünmesini, farklılaşmasını veya ölmesini yönlendirirler. Canlı organizmalarda yaşam süreleri boyunca bir yandan yeni hücreler oluşurken diğer yandan çeşitli nedenlerden dolayı bazı hücreler hücre ölüm mekanizmaları ile yok edilirler.³⁵

2.2.1. Apoptoz

1972 yılında Kerr mitoz bölünmenin karşıt anlamına gelen apoptozis terimini (ağaçların yapraklarını dökmesi) hücre ölümünü açıklamak için kullanmıştır.³⁶ Önemli bir fizyolojik süreç olan apoptoz canlı organizmada iç dengenin sürdürülmesinde rol oynar.³⁵ Apoptoz uyarısı alan hücrede bazı değişiklikler görülür. Hücre komşu hücreler ile olan bağlantısını koparır ve bulunduğu ortamdan uzaklaşır. Büzüşen hücrenin kromatini yoğunlaşırken, organeller yapısal olarak korunur. Hücre zarının yapısını oluşturan bileşenlerden biri olan fosfatidil serin hücre zarının dış yüzeyine geçer. Çekirdek küçüldükten sonra parçalara ayrılır. Hücre zarla sarılı apoptotik cisimciklere dönüşür. Makrofajlar tarafından tanınan bu cisimcikler fagositoz ile yok edilir. Apoptoz olan hücrelerde enflamasyon görülmez.^{34,37}

Canlı organizmada homeostaziyi sağlamak için apoptoz ve mitoz süreçleri bir denge halinde çalışır. Bu dengenin bozulması kanser gibi bazı hastalıkların oluşmasına neden olur.³⁸

Dünya üzerinde en çok ölümlere neden olan hastalıklardan biri olan kanser, hücrelerin çoğalmasındaki anormal artış ve bu hücrelerin çeşitli hücre ölüm mekanizmaları ile yok edilmesindeki azalış ile ilgilidir. Kanser tiplerinin birçoğunda hücreler apoptozisten kaçmaya eğilimlidirler. Kanser hücreleri antiapoptotik proteinlerin aktive olması ya da proapoptotik proteinlerin etkilerinin azalması gibi farklı hücre içi mekanizmalarla apoptozise karşı direnç kazanır.³⁵

Kanser tedavisinde kullanılan antikanser ilaçlar ile hücreler apoptozise yönlendirilmektedir. Antikanser ilaçlar genellikle kanser hücresinin hücre siklusunu etkileyerek apoptoz başlamasına neden olur. Ayrıca, kemoterapi ile kanser hücrelerinin apoptozise karşı duyarlılıklarının değişmesi kazanılmış ilaç direncinde önemli bir mekanizmadır. Bu nedenlerden dolayı kanser hücrelerinde apoptozisi başlatmak ilaç tedavisinin en önemli hedeflerindendir.³⁸⁻⁴⁰

Apoptozis ile ilgili en önemli mekanizmalarından birisinin kaspazların aktivasyonu olduğu bildirilmiştir. Kaspazlar, (caspase-cysteine-dependent aspartate-spesific proteases) kalsiyum bağımsız sistein proteaz sınıfından olup aspartik asitten sonraki peptit bağına kırarlar. DNA hasarlarının düzeltilmesi ve DNA'nın replikasyonu gibi süreçlerde gerekli olan enzimleri inaktive ederler.⁴¹

Apoptozisi başlatan sinyaller tarafından aktive edilen kaspazlar apoptozis sürecinde rol alırlar. Günümüze kadar çok sayıda kaspaz bildirilmiştir. Sitokin aktivasyonu yapanlar Kaspaz -1, -4, -5, -11, -12, -13 ve -14'tür. Apoptozisi başlatanlar Kaspaz -2, -8, -9 ve -10'dur. Apoptozisi yürütenler ise Kaspaz-3, -6, -7 olarak bildirilmiştir.⁴¹

Apoptotik sürece giren hücrelerin DNA'sının parçalanması kaspazların aktivasyonu ile başlar. Poly-(ADP-riboz) polimeraz, PARP enzimi kaspazlar için tanımlanan ilk substrattır. PARP enzimi ökaryotlarda bulunan ve DNA hasarı sonucunda aktifleşen bir enzimdir. Bu enzim, DNA hasarının giderilmesinde ve proteinlerin modifikasyonlarında rol alır. Kaspaz 3 yolağının aktive olması sonucunda PARP enziminin DNA hasarını onarması durur. PARP enziminin inhibisyonu sonucunda tek zincir DNA kırıkları birikerek çift zincir DNA kırıklarına dönüşür.⁴²

PARP enzimi ailesi 18 üyeden oluşmaktadır. Bu enzimlerden biri olan PARP-1 enzimi en fazla çalışılan enzimlerden birisidir. PARP-1 enziminin inhibisyonu sonucunda hücreler apoptozis sürecine girer ve ölürler. PARP-1 enziminin inhibisyonu ile radyoterapi ve antikanser ilaçların sitotoksik etkilerinin artırıldığı da bildirilmiştir.⁴²

PARP inhibitörlerinin kanser hücrelerine karşı etkileri ile ilgili olarak yaygın olan iki görüş vardır. Birinci görüş, DNA’da ki zincir kırıkları nedeniyle kanser hücrelerinde homolog rekombinasyon yetersiz kalır ve kanser hücreleri ölür. İkinci görüş ise PARP inhibitörlerinin kanser hücrelerini DNA hasarına karşı daha duyarlı hale getirdiğidir.⁴³

2.2.2. Nekroz

Genler tarafından kontrol edilemeyen düzensiz bir hücre ölüm mekanizması olan nekroz hücrelerin hasar yolu ile ölümüdür. Nekrozun yaygın nedenleri arasında hipoksi en önemlilerinden birisidir. Ayrıca, kontrolsüz ısı değişimi, bazı toksinler, hücre dışından gelen diğer uyarılar da nekroza sebep olur. Hücre dışından gelen bazı uyarılar hücrenin iyon dengesini bozar. DNA hasarının tamirinden sorumlu olan PARP enziminin nikotinamit adenin dinükleotit (NAD⁺)’i parçalayarak NAD kaybına neden olması ile iyon pompası yetersizliği görülür. Bu süreç sonucunda hücrenin aşırı sıvı alması nedeniyle membran bütünlüğü bozulur ve artan ozmotik basınç ile hücre patlar. Hücre içeriğinin ekstraselüler boşluğa salınması ile de nekrozun en önemli işaretlerinden biri olan enflamasyon görülür.^{37, 44, 45}

2.2.3. Otofaji

Hücre ölüm mekanizmalarından biri olan otofaji kendi kendini yeme anlamına gelir. Açlık koşullarında hücrenin ihtiyacı olan besini elde edebilmesi için hüresel yapıları parçalaması şeklinde de ifade edilmiştir. Ayrıca, hücrenin strese karşı uyum sağlamasında ve hücre homestostazisinin korunmasında da rol aldığı bildirilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸

Otofajide de diğer hücre ölüm mekanizmalarında olduğu gibi hücrede bazı değişiklikler olduğu bildirilmiştir. En belirgin değişiklik, sitoplazmada çok katmanlı zarla çevrili olan keseciklerin oluşmasıdır. Bu kesecikler de sitoplazma parçaları ve bazı organeller bulunmaktadır. Oluşan kesecikler taşıdıkları matriksin parçalanması için lizozom ile kaynaşır ve bu matriks lizozomal enzimler tarafından parçalanır. Apoptotik ölümden farklı bir ölüm mekanizmasına sahip olmakla birlikte, otofajik hücre ölümüne neden olan moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.^{46, 49}

Hücre ölümü, hücrelerin farklılaşması, yaşlanma ve bağışıklık sisteminde rol alan otofajinin ayrıca, kanser, enfeksiyon hastalıkları, iskemik hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklara da neden olduğu bildirilmiştir.⁴⁶

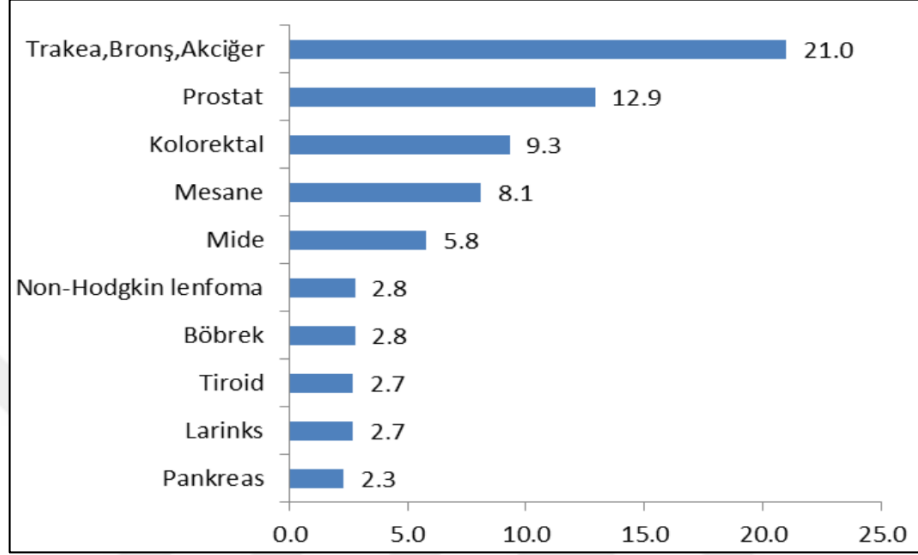
2.3. Kanser İstatistikleri

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı Uluslararası Dünya Kanser Araştırmaları Ajansı'nın 185 ülkeden elde ettiği veriler ile hazırladığı raporda kansere yakalanan mevcut hasta sayısına 2018 yılında 18.1 milyon yeni vakanın ekleneceği ve yıl içinde yaklaşık 10 milyon insanın kanserden dolayı yaşamını yitireceğini bildirmiştir.¹ Rapora göre yaşamları boyunca her 5 erkekten birinin ve her 6 kadından birinin kansere yakalandığı, 2018 yılında ise kanser hastası olan 8 erkekten birinin ve 11 kadından birinin öleceği bildirilmiştir. Dünya nüfusunun artışı, yaşlılık ve diğer ekonomik ve sosyal faktörlerin kanser yükünün artmasına neden olduğu bildirilmiştir. En fazla kanser ölümlerinin ve yeni kanser vakalarının dünya nüfusunun % 60'ını oluşturan Asya kıtasında görüldüğü rapor edilmiştir. 2018 yılı raporuna göre, majör kanser tipleri ve ölümle sonuçlanma sırasına göre; akciğer, kolon ve meme kanseri olarak sıralanmıştır.¹

Ülkemizde de dünya istatistiklerine benzer şekilde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en çok ölümlere neden olması açısından kanser önemli bir hastalıktır.⁵⁰ 2015 yılı istatistiklerine göre ülkemizde 97.830 erkek ve 69.633 kadının kanser teşhisi aldığı

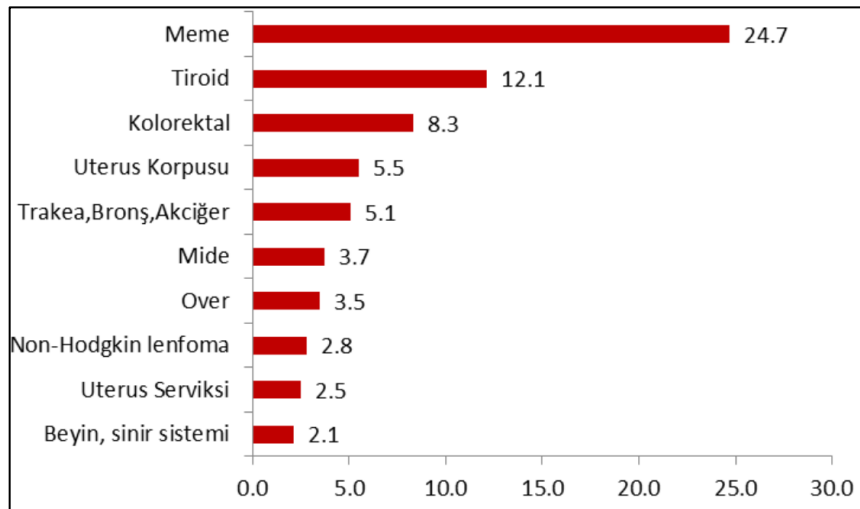
tahmin edilmektedir. Ayrıca, Türkiye’de kanser görülme sıklığı Avrupa ve Amerika gibi sosyoekonomik seviyesi yüksek olan ülkelere kıyasla daha düşüktür.⁵¹

Erkeklerde en sık görülen kanser türleri akciğer, prostat ve kolon kanseridir (Şekil 2.2).⁵¹



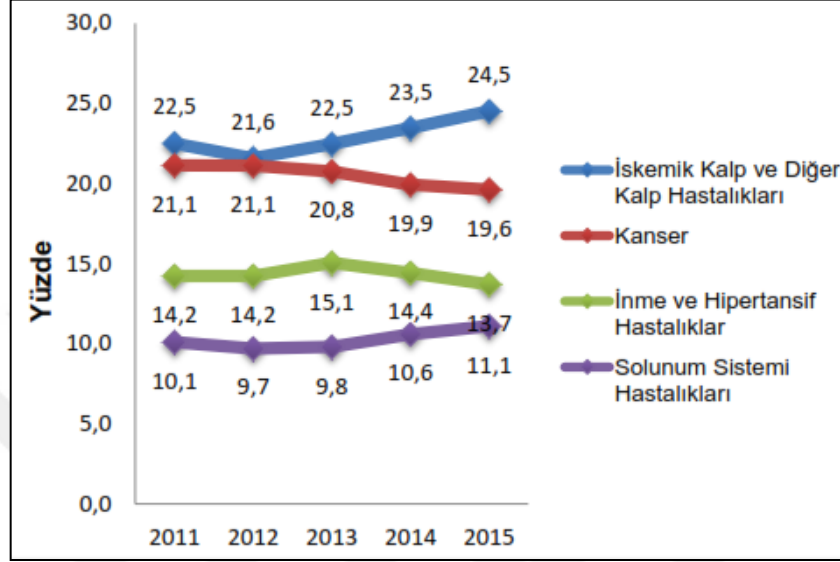
Şekil 2.2. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde görülen kanser türlerinin yüzde dağılımları⁵¹

Kadınlarda en sık görülen kanser türleri ise meme, tiroid ve kolon kanseridir. (Şekil 2.3).⁵¹ Kolon kanseri hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Lösemi çocuklarda en sık görülen kanser türüdür.⁵¹



Şekil 2.3. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda görülen kanser türlerinin yüzde dağılımları⁵¹

2011-2015 yılları arasındaki ölüm nedeni istatistikleri göz önünde bulundurulduğunda ölümlerin yaklaşık % 20'sini oluşturan kanser dikkat çekmektedir (Şekil 2.4). Kötü huylu tümör nedeniyle gerçekleşen ölümlerin toplam sayısı 2015 yılında 76.969 olarak tespit edilmiştir.⁵⁰



Şekil 2.4. 2011-2015 yılları arasındaki ölüm nedeni istatistikleri⁵⁰

2.4. Kanser Tedavi Yöntemleri

Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler.⁵²⁻⁵⁴

- Cerrahi
- Radyoterapi
- Kemoterapötikler
- İmmünoterapi
- Alternatif yöntemler

Kanser tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin kullanıldığı multimodal tedavi yöntemi benimsenmiştir. Tedavinin uygulanışı tümörün türü, hastalığın evresi, hastanın genel durumu gibi faktörler dikkate alınarak onkologlar tarafından planlanır.^{53(s.332-333)}

Kanserin bütün vücuda yayılmadığı ve tümörün tam olarak çıkartılabildiği vakalarda cerrahi operasyon tercih edilir. Radyoterapi ise tek başına uygulanabildiği zaman bazı tümörlerde küratiftir. Genellikle cerrahi veya kemoterapötiklerle tedavide birlikte uygulanır.^{53(s.358)} Cerrahi operasyon ve radyoterapiye ek olarak kemoterapi yapılabilir. Kemoterapi işlemi adjuvant (ek) ve neoadjuvant (ön) kemoterapi şeklinde uygulanır. Adjuvant terapide amaç cerrahi operasyon veya radyoterapi sonrası oluşabilecek mikrometastazı önlemektir. Neoadjuvant kemoterapi ise cerrahi operasyon öncesi tümörün agresifliğini kontrol etmek için uygulanır.^{55(s.1219)}

Kemoterapide kullanılan antineoplastik kemoterapötiklerin ana amacı hastanın normal/sağlıklı hücrelerine zarar vermeden tümörün proliferasyonunu durdurmak (sitostatik etki) veya onları tamamen yok etmektir (sitotoksik etki). Kanser tedavisi için klinikte kullanılan antikanser ilaçlarda sitostatik-sitotoksik denge istenen ölçüde değildir.^{55(s.1217)} Antikanser ilaçlar hasta tarafından tolere edilebilir maksimum dozlarda, yan etkileri farklı olan antikanser ilaçların kokteyli/kombinasyonu şeklinde uygulanırlar.^{53(s.358-359)} Kombinasyon içerisindeki ilaçlar farklı etki mekanizmalarına ve farklı tipte toksisiteye sahip oldukları için aditif veya sinerjistik etkileşme gösterirler. Kombinasyon tedavi ile tümör hücresinin direnç kazanma riski azaltılır ve tedavi şansı artar. Ancak, uzun süre kemoterapötik kullanımı ilaçlara karşı direnç gelişimine ve ciddi yan etkilere neden olmaktadır.⁴

Klasik tedavi yöntemlerinin yanında son yıllarda kullanılmaya başlayan immünoterapi yöntemi, prelinik çalışmaların yoğun olduğu ve antikanser tedavide klinikte uygulamaların giderek arttığı modern tıbbın yeni yöntemlerinden biridir. İmmünoterapide amaç, hastanın immün sistemine ait olan hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak yok etmesidir.⁵⁴ Kanser aşılı, monoklonal antikorlar ve immün sistem kontrol inhibitörleri bu yöntemde kullanılan 3 ana sınıftır.⁵⁴

Yukarıda bahsedilen tedavi yöntemlerine ilaveten hastanın yaşam kalitesini arttırmak, ilaçların yan etkilerini azaltarak tedavinin etkinliğini sağlamak için alternatif yöntemlerde kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Akupunktur, masaj tedavisi, zihin-beden tedavisi, bitkisel destekler, aromaterapi, müzik terapi, apiterapi, fitoterapi, hipnoz ve ozon terapi gibi alternatif tedavi yöntemlerinden olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.⁵²

2.5. Antikanser Etkili Kemoterapötiklerin Yan Etkileri ve Direnç Gelişimi

Kanser kemoterapisinde amaç kullanılan ilaçlarla tümörün büyümesini ve metastazını engelleyecek letal sitotoksik etki sağlamaktır. Ancak, günümüzde kanser kemoterapisinde kullanılan antikanser etkili ilaçların terapötik indeksleri dardır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar hem tümörü hem de yüksek proliferasyon gösteren barsak epiteli, kemik iliği kök hücreleri, kıl folikülleri gibi sağlıklı dokuları etkileyerek istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Bu ilaçların mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de bilinmektedir.^{53(s.333)}

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler.^{55(s.1220)}

- Alkilleyici bileşikler
- Mitoz inhibitörleri
- Antimetabolitler
- Sitotoksik antibiyotikler
- Hormon ve antagonistler
- İnterferonlar
- Radyoaktif izotoplar
- Diğer sitotoksik bileşikler

Antikanser ilaçlarla tedavide en önemli mortalite nedeni miyelotoksisitedir (kemik iliği toksisitesi). İlaçların çoğu immünoşüpresyona yol açarak hastanın enfeksiyonlara duyarlılığını artırır. Hızlı çoğalan hücrelere karşı görülen toksisite sonucunda gastrointestinal sistem mukozasında mukozit, erkeklerde ve kadınlarda seks hormonu üretiminin bozulması sonucu infertilite gibi ciddi yan etkiler görülür. Kullanılan ilacın türüne, dozuna ve veriliş şekline göre bulantı ve kusma görülebilir. İntravenöz uygulama ile damar içine verilen ilaçların damar dışına kaçması sonucu lokal alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Bu yan etkilerin dışında nefrotoksisite, kardiyak toksisite, hepatoksisite, nörotoksisite gibi diğer yan etkilerde bildirilmiştir.^{53(s.338-339)}

Kanser ilaçları hücre için letal tehdit oluşturan toksinlerdir. Bu nedenle hücreler toksinlere karşı savunma mekanizması geliştirirler. Antikanser ilaçların terapötik etkinliğini sınırlayan en önemli faktör direnç gelişimidir. Çok sayıda ilaca karşı direnç, hücre zarındaki taşıyıcı protein olan P-glikoproteinini kodlayan genin aktif hale geçmesi ile ilaçların hücre içerisinden aktif transport yoluyla atılması sonucu gelişir.^{56(s.377)}

Direnç gelişiminin nedenleri aşağıda verilmiştir.^{55(s.1217),53(s.335)}

- Kemoterapiye duyarlı hücrelerin seleksiyonu
- Kanser hücresi tarafından ilacın hücre içine alımının azalması
- Hedef enzimlerin üretiminin artması veya ilaca olan afinitenin azalması
- İlacın etkin metabolitine biyotransformasyonun azalması
- İlacın enzimatik inaktivasyonunun artışı
- İlacın DNA üzerinde yaptığı lezyonun onarımının hızlanması
- DNA bazlarının sentezinde kullanılan yolların aktivasyonu
- Bazı ilaçların kanser hücresinden dışarı atılması
- Hücrenin apoptoza eğiliminin azalması
- Kanser hücresinin mutasyonu

- Hedef hücre veya organın kalitatif-kantitatif değişikliği
- Uygun olmayan ilaç kombinasyonu
- İlacın hedef yörede etkin konsantrasyonda bulunmaması

Direnç gelişiminin önlenmesi için cerrahi ve radyoterapi ile birlikte kemoterapinin uygulanması, yüksek dozda ilacın lokal uygulanması ve farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların bir arada kullanıldığı polikemoterapi uygulaması gibi yöntemlerde önerilmiştir.^{53(s.359),55(s.1220)}

2.6. Kanser Tedavisinin Geleceği-Hedefe Yönelik Tedavi

Cerrahi operasyon ve radyoterapi gibi lokal antikanser tedavilere sistemik kemoterapi ile devam edilmesi genel kanser tedavi protokolüdür. Klinikte benzer tedavi protokolleri ile farklı kanser türlerine karşı mücadele edilmektedir. Ancak, gelişen teknoloji ve bilim ışığında, kanser hastaları için bireyselleştirilmiş bir tedavi paketi sunulmaya çalışılmaktadır. Bu tedavi paketlerinden fayda sağlayacak hastaların seçiminde kullanılan biyobelirteçlerin keşfi ile de kanser tedavisinin hasta ve tümöre özgü yani hedefe yönelik olması açısından önemli gelişmeler olmuştur.⁵⁷

Meme kanserinde hormonal tedaviye yanıtın östrojen reseptörü taşıyan tümörlerde ortaya çıkması ilk hedefe yönelik tedavi yaklaşımına örnek olarak verilebilir. Ayrıca, son yıllarda tümör antijenlerine karşı monoklonal antikorların geliştirilmesi, İmatinib mesilat ilacının kronik myeloid lösemide kullanımı ile hedefe yönelik tedavide yeni gelişmeler olmuştur. Birçok tümörün oluşmasında rol oynayan yeni yolların keşfedilmesi ve bu yollardan sorumlu olan genlerin ve proteinlerin tespit edilmesiyle hedefe yönelik tedavi metotları antikanser tedavide klinik kullanımımıza girmiştir.^{57,58}

Trastuzumab, Bevacizumab ve Rituximab ilaç olarak kullanılan başlıca monoklonal antikorlardır. Kolon kanseri, bazı kan kanserleri ve meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar kanser hücresinin büyümesini sağlayan

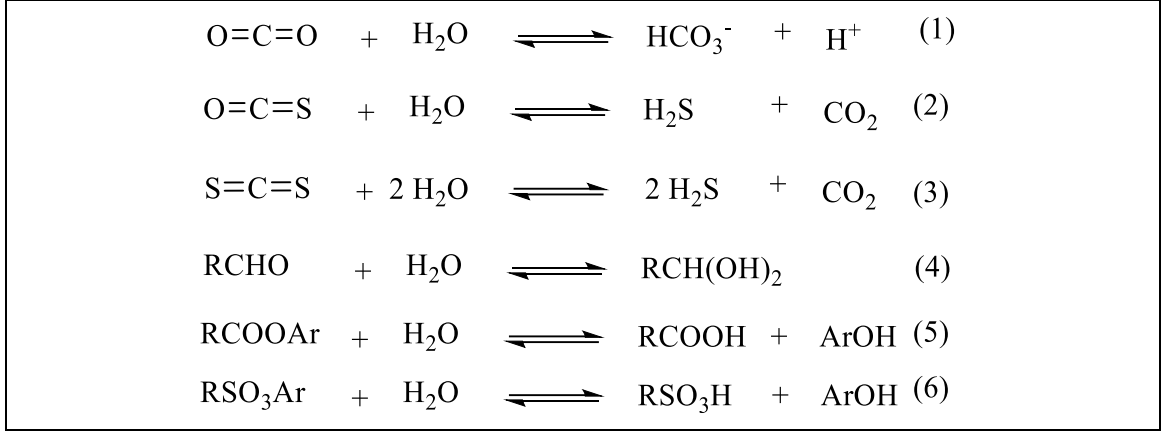
büyüme faktörleri ve kanser hücrelerine spesifik olan antijenleri hedef alarak etki gösterirler.⁵⁴

Bireyselleştirilmiş tedavide ana amaç bu tip tedaviden fayda görecektir hastaların belirlenmesinde faydalı olabilecek biyobelirteçleri kullanmak, yüksek etkinlik ve az yan etkiye sahip olan ideal bir tedavi rejimini hastaya uygulamaktır. Bu amaçla uygulanan tedavi paketi hastalığın klinikopatolojik ve moleküler özelliklerine, hastanın metabolizması ve eliminasyonuna göre kişiselleştirilmekte ve doğru ilaç fayda görebilecek olan hastaya uygun doz ve zamanda verilmektedir.⁵⁷

2.7. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbonik anhidraz (CAs, EC 4.2.1.1) enzimleri, bazı basit molekül veya iyonları substrat olarak kullanabilen metaloenzimlerdir. En temel olarak karbondioksit ve bikarbonatın birbirine dönüşümünü katalizlediği bilinmektedir.⁷ Bu reaksiyon fizyolojik pH'da kendiliğinden gerçekleşebilmesine rağmen metabolik ihtiyacın daha kısa sürede karşılanabilmesi için bu reaksiyonun karbonik anhidrazlar tarafından katalizlenmesi gerekir. Karbondioksit molekülü suda az çözünen bir gaz olması sebebiyle hücrelerde ve dokularda fazla miktarda oluşması hücre dokularına/membranlarına zarar verebilir. Ancak, karbondioksitin suda çözünebilir bikarbonat ve hidronyum iyonlarına karbonik anhidrazlar ile dönüşümü sonucunda hücre içi/dışı karbondioksit miktarı ve pH dengelenir.⁷

CA enzimlerinin karbondioksitin hidrasyonu ve bikarbonatın dehidrasyonu reaksiyonları haricinde (1), karbonil sülfid hidrasyonu ile hidrojen sülfüre dönüşümü (2), karbon disülfürün hidrasyonu ile hidrojen sülfüre dönüşümü (3), aldehytlerin hidrasyonu ile *gem*-diollere dönüşümü (4), karboksilik asit esterlerinin esteraz aktivitesi ile karboksilik asit ve alkole dönüşümünde (5), sülfonik asit esterlerinin hidrasyonunda da (6) karbonik anhidrazlar önemli role sahiptir (Şekil 2.5).⁷



Şekil 2.5. CA enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar⁷

2.7.1. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Sınıflandırılması

CA enzim ailesi 7 ana sınıfa ayrılmıştır. Bu sınıflar α -, β -, γ -, δ -, ζ -, η - ve θ -karbonik anhidrazlardır. α -CA omurgalılarda, protozoalarda, alglerde, yeşil bitkilerde, bakterilerde; β -CA bakterilerde, mantarlarda, arkealarda; γ -CA arkealarda, siyanobakterilerde; δ -, ζ - ve θ - CA enzimleri ise marin diatomlarda; η -karbonik anhidrazlar protozoalarda bulunmaktadır.⁵⁹

İnsanlarda α -sınıfına ait 16 farklı CA izoenzimleri (α -hCA) bulunduğu bildirilmiştir. Bu enzimler oligomerik oluşumları (mono veya homodimerik), hücre içi lokasyonları, organ ve dokulardaki dağılımları, ekspresyonları, kinetik özellikleri/afiniteleri ile birbirinden ayrılmaktadır.⁷

hCA I, hCA II, hCA III, hCA VII, hCA XIII izoenzimleri sitoplazmada, hCA IV, hCA IX, hCA XII, hCA XIV, hCA XV izoenzimleri hücre zarında, hCA VA ve hCA VB izoenzimleri mitokondride, hCA VI izoenzimi tükürük ve kolostrum sütünde bulunmaktadır. hCA VIII, hCA X ve hCA XI izoenzimleri katalitik olarak inaktif formlardır (Şekil 2.6).⁶⁰

Korteks, hipokampus ve talamusta yüksek oranda eksprese olduğu bildirilen CA VII izoenziminin epilepsi ve beyin tümörleri ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir.⁷⁰ CA VIII izoenziminin ise nörodejeneratif hastalıklarda, kolon ve akciğer kanserinde rol oynadığı bildirilmiştir.⁷¹

CA IX ve CA XII izoenzimleri transmembran proteinler olup kanser araştırmalarında hedef enzimlerdir.⁷² Ekstrasellüler asidifikasyonu artırarak tümör hücrelerinin ekstrasellüler matriks boyunca dağılmasını kolaylaştırır.⁷³ CA IX izoenzimi böbrek, prostat, akciğer ve meme gibi bazı tümör dokularında yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir.⁷⁴ Kanserlerin belli tiplerinde CA IX aşırı ekspresyonu CA IX'un biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlamıştır.⁹

CA IX geninin düzenlemesinin hipoksi indüklenebilir faktör olan HIF-1 α gen ekspresyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir. HIF-1 α proteinin ise tümör büyümesinin engellenmesinde hedef proteinlerden biri olduğu bilinmektedir. Ancak bu proteinin salımının az ve yarılanma ömrünün kısa olması dezavantajdır. CA IX izoenzimini yarılanma ömrü yaklaşık 96 saat olup HIF-1 α proteinin aksine hücre içerisinde değil hücre dışında bulunması bu enzimi antikanser ilaç araştırmalarında önemli bir hedef yapmıştır. CA IX izoeniminin inhibisyonu ile tümör çevresinde artan asiditenin azaltılabileceği ve hastalığın tedavisinde kullanılan hipoksik ortamda terapötik etkileri azalan kemoterapi ya da radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin faydasını arttırabileceği bildirilmiştir.^{75,76}

Ozensoy ve ark. çalışmalarında HeLA kanser hücrelerinde CA IX izoenziminin aşırı miktarda salgılandığını, bu hücrelerin sülfonamid türevi inhibitörler ile muamele edildiğinde asidik hücre çevresinin pH değerinin 0.5-1.0 aralığında arttırdığını ve bu değişimi CA IX izoenzmini inhibe ederek gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.⁷²

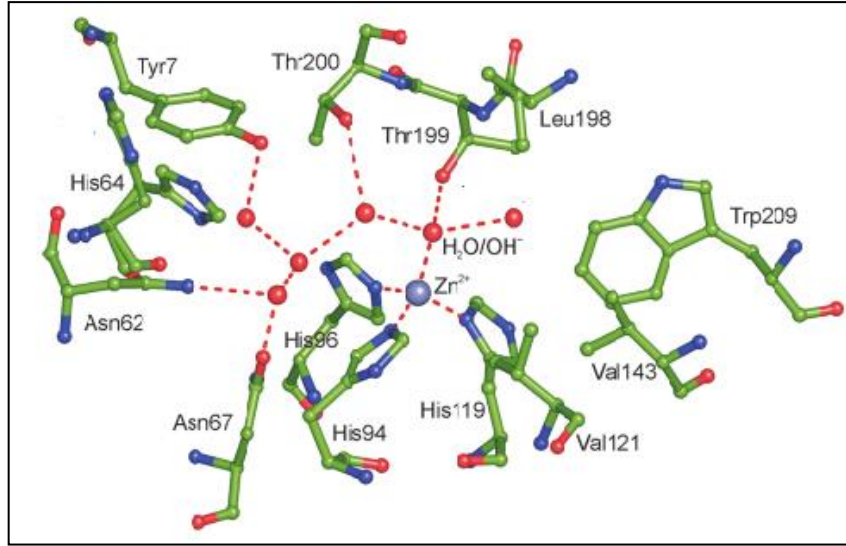
Kanser hücresinde CA IX ve CA XII izoenzimlerinin aşırı ekspresyonunun asidik ekstraselüler (pH=6.8) çevrenin oluşmasına dolayısıyla kanserli hücrelerin prolifer olmasına, zayıf bazik kemoterapötiklerin hücre içine penetre olamamasına neden olmaktadır. Ayrıca bu enzimler kanserli hücrenin büyümesinde substrat olarak kullanılan pirimidin nükleotitlerinin sentezinde kullanılan bikarbonat sağlayıcı enzimlerdir. Bu nedenle bu iki enzim kanser araştırmalarında önemli hedeflerdendir.^{10,11}

Günümüzde klinikte kanser tedavisinde kullanılmak üzere CA IX ve CA XII izoenzimlerine karşı seçici inhibisyon gösteren yeni sülfonamid türevleri ile ilgili olarak çalışmalar devam etmektedir.^{8, 10, 73, 77-79}

CA X izoenziminin epifiz bezinde salgılandığı ve uyku düzeninin sağlanmasında rol oynadığı bildirilmiştir. CA XI izoenziminin ise merkezi sinir sisteminde eksprese olduğu bildirilmiştir.⁸ CA XIII izoenzimi üreme organlarında yüksek miktarda eksprese olur. pH ve iyon dengesinin düzenlenmesini sağlayarak döllenme koşullarının oluşmasına rol oynar.⁸⁰ CA XIV membran bağımlı bir izoenzimdir ve merkezi sinir sisteminde yüksek derecede eksprese olur. Asit-baz dengesinin düzenlenmesinde rol oynar.⁸¹ CA XV izoenzimi de membran bağımlı bir izoenzimdir.⁸²

2.7.2. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Aktif Yöresinin Etkileşimleri

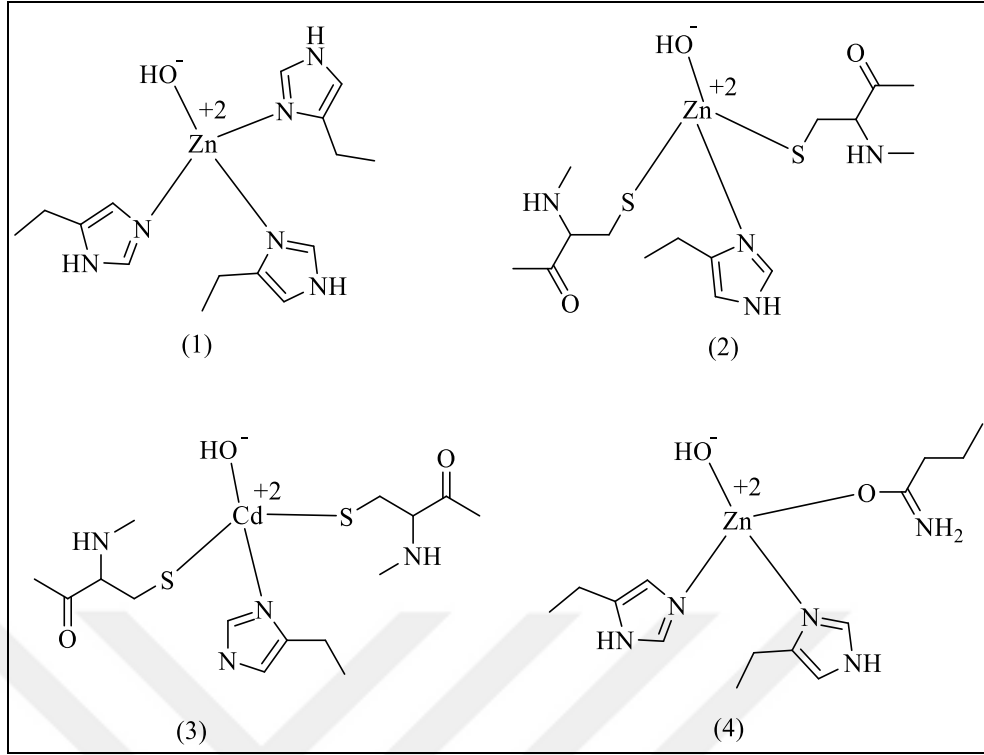
Karbonik anhidrazların aktif yöresi genel olarak metal iyonu, ligand olarak üç amino asit kalıntısı ve metal-su/hidroksit koordinasyonu şeklinde tetrahedral formda oluşmaktadır.^{83,84} Zn (II) metali α -, β -, γ -, δ -, ζ -, η - ve θ - sınıflarının tamamında görülebilirken, ζ - sınıfında Zn (II) yerine Cd (II), γ - sınıfında Zn (II) yerine Fe (II) bulunabildiği bildirilmiştir.^{83,84} Karbonik anhidraz izoenzimlerinden en çok çalışılan hCA II (PDB: 1CA2) izoenziminin yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2.7).⁷



Şekil 2.7. hCA II (PDB: 1CA2) izoenziminin yapısı (Kırmızı büyük küreler su molekülünü temsil etmektedir.)⁷

Metal iyonlarının tetrahedral koordinasyon kompleksinin yanında nadiren de olsa trigonal bipiramidel ve oktahedral formda koordinasyon kompleksi oluşturdukları da bildirilmiştir. Katalitik olarak aktif olan olası etkileşimler ise Şekil 2.8.'de gösterilmiştir.⁷

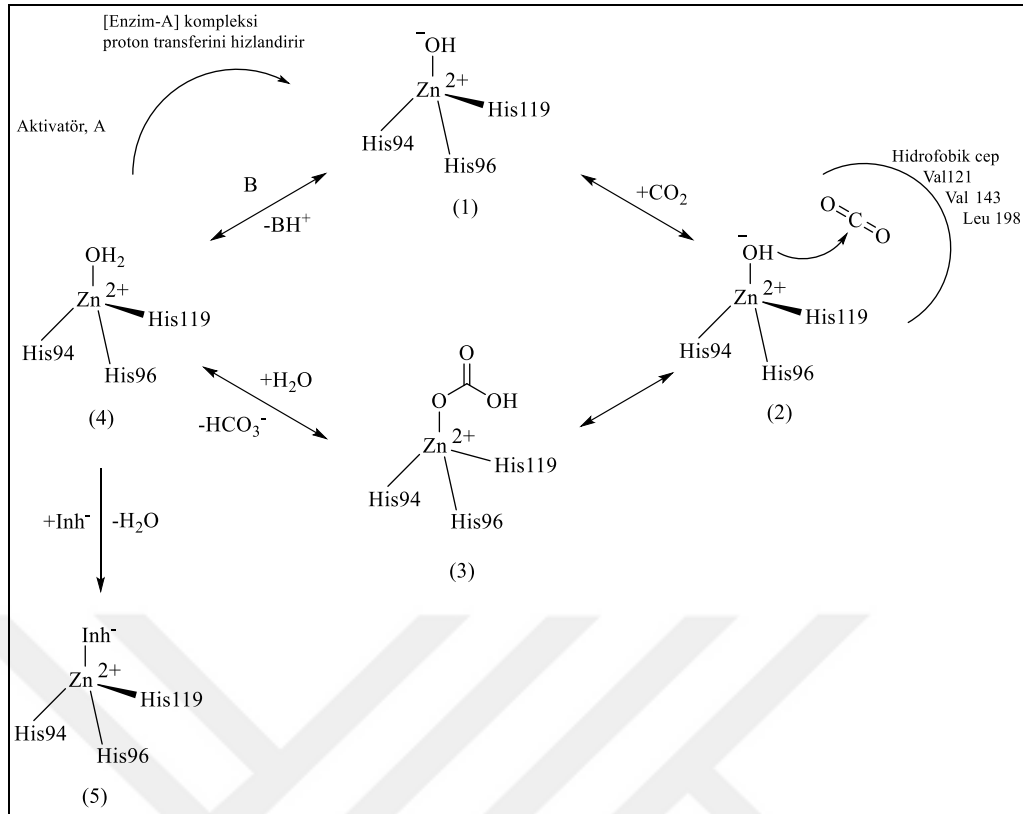
α -, γ - ve δ - Karbonik anhidrazlarda Şekil 2.8. (1) nolu komplekste gösterildiği gibi Zn(II) atomu 3 tane histidin kalıntısı ve su molekülü/hidroksit iyonu ile etkileşmiştir. β -Karbonik anhidrazlarda ise Şekil 2.8. (2) nolu komplekste gösterildiği gibi Zn (II) atomu 2 adet sistein ve 1 adet histidin amino asit kalıntıları ve dördüncü ligant olarak su molekülü/hidroksit iyonu ile etkileşmiştir. ζ - Karbonik anhidraz sınıfında ise kompleks oluşumu (2) nolu etkileşimle benzerdir. Şekil 2.8. (3) nolu komplekste ise Cd (II) atomu 2 adet sistein, 1 adet histidin kalıntısı ve su molekülü/hidroksit iyonu ile etkileşmiştir. η -Karbonik anhidraz sınıfında kompleks oluşumu diğer etkileşimlerden farklıdır. Şekil 2.8. (4) nolu komplekste gösterildiği gibi Zn (II) atomu 2 adet histidin ve 1 adet glutamin amino asit kalıntıları ve su molekülü/hidroksit iyonu ile etkileşmiştir.⁷ Bütün karbonik anhidrazlarda metal hidroksit kompleksi enzimin katalitik olarak aktif kısmıdır, hidrofobik cepte bulunan karbondioksit molekülüne karşı nötr pH'da güçlü nükleofilik karakterdedir.⁸⁵



Şekil 2.8. Metal iyonunun koordinasyon formları⁷

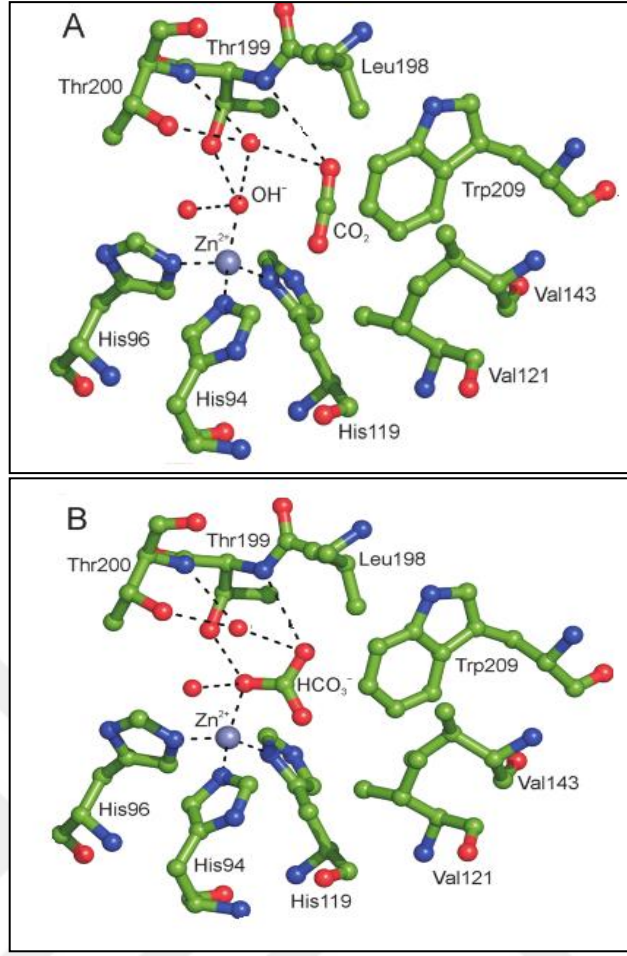
2.7.3. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Aktivasyon ve İnhibisyon Mekanizmaları

Karbonik anhidraz izoenzimlerinde katalitik olarak aktif olan metal hidroksitler, metal atomunun (Zn, Cd, Fe, Co) su molekülü ile koordine olmasından oluşmaktadır. Birçok karbonik anhidraz izoenziminde metal-su kompleksinden ortama proton salınması ile metal-hidroksit oluşması hız sınırlayıcı basamaktır (Şekil 2.9 (1)).⁷ Karbondioksit substratı, hCA II izoenziminin hidrofobik bölgesinde Val121, Val143 ve Leu198 aminoasit artıklarına yakın olarak konumlanmıştır (Şekil 2.9 (2)).⁷ Nükleofilik atak için en uygun pozisyonda bulunan karbondioksit molekülüne Zn-hidroksit kompleksinin atağı ile karbondioksit molekülü Zn (II) ile koordine olarak bikarbonata dönüşür (Şekil 2.9 (3)).⁷ Oluşan Zn-bikarbonat kompleksi kararsız yapıda olduğu için ortamdaki su molekülü ile reaksiyona girerek ortama geçerken Zn-su kompleksi yeniden oluşur. (Şekil 2.9 (4)).⁷



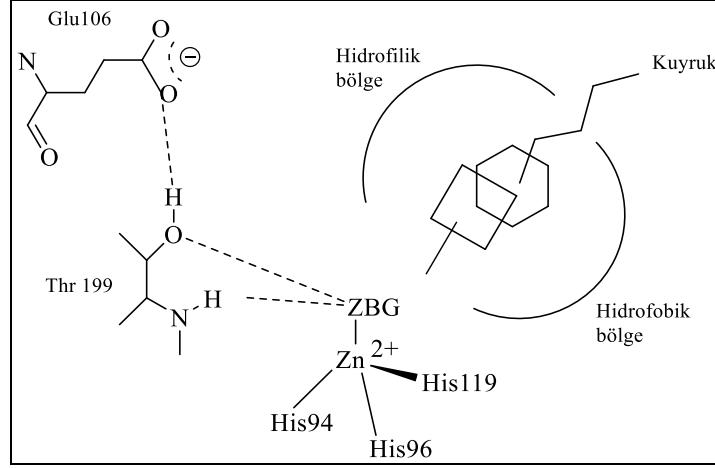
Şekil 2.9. α -CA enzimlerinin katalitik inhibisyon ve aktivasyon mekanizmaları⁷

Karbonik anhidraz aktivatörleri (CAAs) katalitik döngünün hız belirleyici basamağını etkileyerek katalitik süreci hızlandırırlar. CAA tipi bileşikler kimyasal yapılarında bulunan amin, aminoasit, oligopeptit gibi gruplar vasıtasıyla proton transfer sürecine katılırlar (Şekil 2.9).⁷ Ayrıca, CAA tipi bileşiklerin Alzheimer hastalığı, yaşlanma ve hafıza ile ilgili hastalık ve fizyolojik süreçlerde rol oynadığı da bildirilmiştir.⁸⁶ Karbonik anhidraz inhibitörlerinin (CAIs) ise tetrahedral formdaki metal iyonuna bağlanarak ya da metal koordinasyon kompleksine bağlanıp trigonal bipramidel geometride yeni bir kompleks oluşturarak enzimi inhibe ettikleri bildirilmiştir (Şekil 2.9 (5)).⁷ hCA II (PDB:2VVA) ve karbondioksit etkileşimleri Şekil 2.10 (A) ve hCA II (PDB:2VVB)-bikarbonat etkileşimleri Şekil 2.10 (B)'de gösterilmiştir.⁷



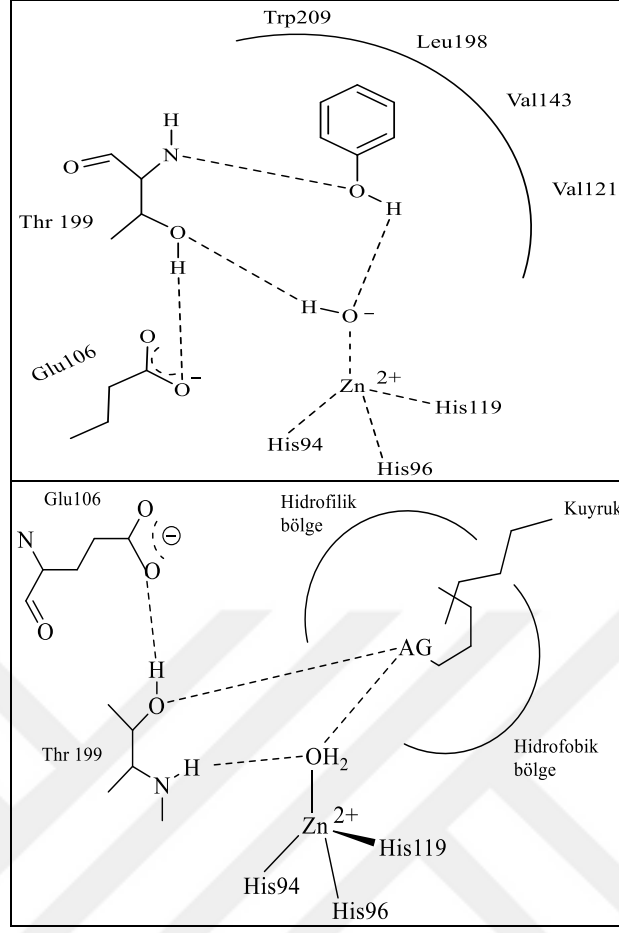
Şekil 2.10. hCA II-ligant etkileşim formları⁷

Ancak, son yıllarda CAI tipi bileşikler ile ilgili yapılan çalışmalarda çinko iyonu ile etkileşim haricinde yeni inhibisyon mekanizmaları önerilmiştir. Klasik CAI bileşikler çinko bağlayıcılar olarak bilinirler (Şekil 2.11).⁷ Klasik inhibitörler sülfonamidler veya onun izosterleri olan sülfamat ve sülfamidleri çinko bağlayıcı gruplar (ZBG) olarak taşımaktadır. Çinko atomu ile doğrudan etkileşen grup deprotonize formda bulunan SO_2NH^- iyonudur.⁷ Bu grupla birlikte inhibitörler enzim aktif yoresinin hidrofobik ve hidrofilik bölgeleri ile etkileşen grupları, ayrıca enzim aktif yoresinin dış veya kenar bölgeleri ile etkileşen ve bileşiğin farmakokinetiğini optimize ettiği bildirilen kuyruk kısmı taşımaktadırlar. İnhibitörler enzim aktif yoresinde bulunan çinko-hidroksit metal kompleksinin hidrojen bağı yaparak etkileştiği Thr199 amino asit artığı ve Thr199 ile karboksilat artığı vasıtasıyla hidrojen bağı yapan Glu106 ile de etkileşirler (Şekil 2.11).⁷



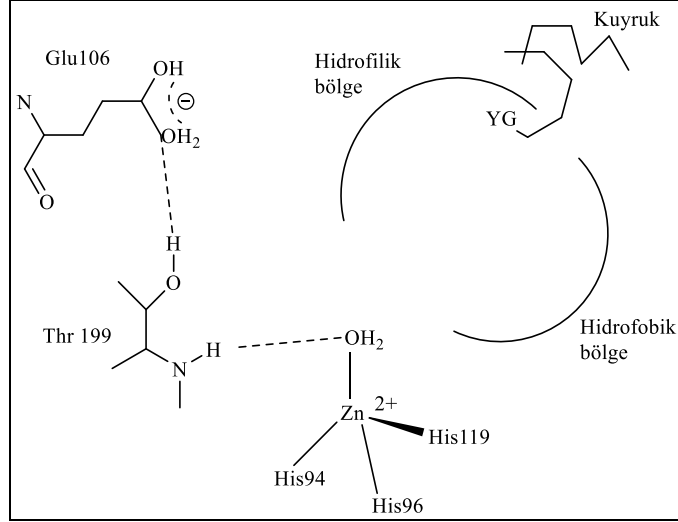
Şekil 2.11. Klasik karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkileşimleri⁷

Bazı fenolik bileşikler üzerinde yapılan inhibisyon çalışmalarında inhibitörlerin klasik inhibitörlerden farklı bir formda enzim aktif yoresi ile etkileştikleri bildirilmiştir. Ankraj grupları (AG) olarak bildirilen fenolik -OH, primer aminler, -COOH, -COOMe ve -SO₃H gruplarının klasik inhibitörler gibi doğrudan çinko-hidroksit metal kompleksine bağlanmadığı bildirilmiştir. İnhibisyon mekanizması fenol bileşiği ile aydınlatılmıştır. Fenolik hidroksil grubuna ait hidrojen bağı akseptörü olan -H atomu ile çinko-hidroksit grubundaki hidrojen bağı donörü olan -OH grubu arasında hidrojen bağı oluştuğu ve bu etkileşimle birlikte fenol oksijenin Thr199 amino asidinin -NH- grubu ile etkileştikten sonra ikinci hidrojen bağı yaparak enzimi inhibe ettiği bildirilmiştir (Şekil 2.12).⁷



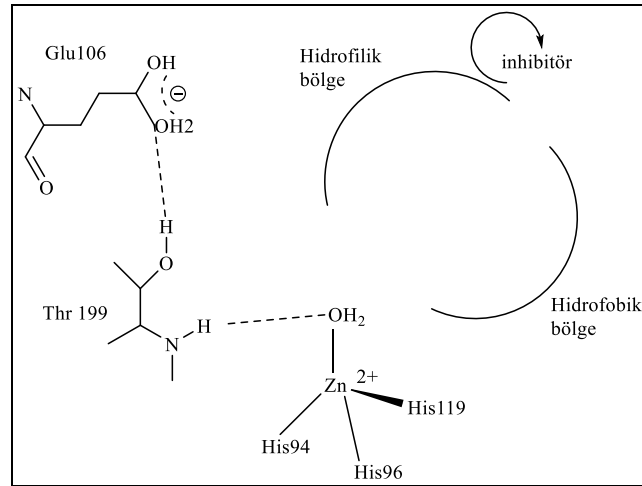
Şekil 2.12. Fenolik karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkileşimleri⁷

Bazı inhibitörlerin enzim aktif yoresinin girişinde bulunan hidrofobik ve hidrofilik alanlarla etkileşimi ise bir diğer inhibisyon mekanizması olarak önerilmiştir. Aromatik, heterosiklik veya alisiklik yapılara bağlı olan yapışkan gruplar (YG) olarak isimlendirilen kumarin, sübstitüe kumarin, laktonlar, tiyolaktonlar ve kinolinonlara ait mekanizma bu grup içerisinde bildirilmiştir. *Leionema elliptisum* bitkisinden izole edilen kumarin türevi bileşik olan 6-(1*S*-hidroksi-3-metilbütül)-7-metoksi-2*H*-kromen-2-on ile bu mekanizma aydınlatılmıştır. Bu bileşiğin hidroliz ürününün enzim aktif yoresine komşu bölgeyle etkileştiği bildirilmiştir (Şekil 2.13).⁷



Şekil 2.13. Kumarin türevlerinin aktif bölge ile etkileşimleri⁷

Son yıllarda aydınlatılan bir diğer inhibisyon mekanizması ise benzoik asit türevi olan 2-benzilsülfonilbenzoik asitin hCA II izoenzimi ile olan inhibisyon mekanizmasıdır. Bu mekanizmada inhibitör enzim aktif yöresi ile etkileşmemektedir. İnhibitörün proton transferinde rol oynayan His64 amino asidi ile etkileşerek proton transferini engellediği böylece katalitik döngünün engellendiği bildirilmiştir (Şekil 2.14).⁷



Şekil 2.14. Benzoik asit türevi inhibitörlerin aktif bölge dışı ile etkileşimleri⁷

2.7.4. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

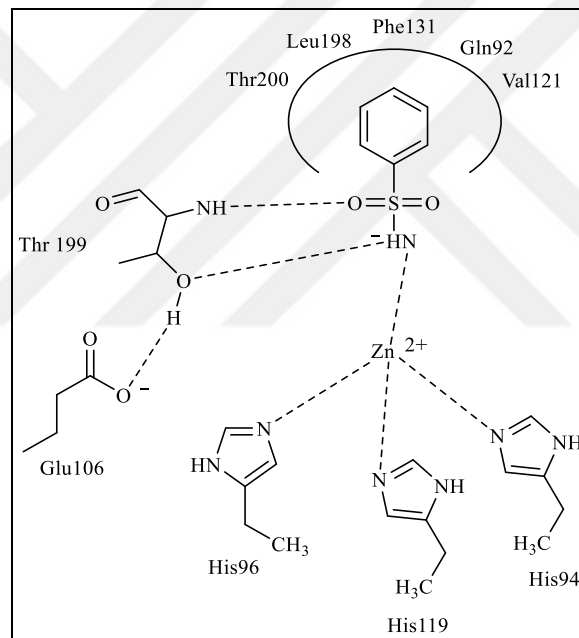
Karbonik anhidraz enzim ailesi katalitik aktivite, subselüler lokalizasyon ve inhibitörlere duyarlılık bakımından farklılık gösterirler ve birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynarlar.⁸⁷ CA izoenzimlerin atipik davranışları bazı hastalıkların oluşumuyla ilişkilendirilmiştir.⁵⁹ Hastalık-izoform arasındaki ilişki Tablo 2.1’de verilmiştir.⁵⁹

Tablo 2.1. Hastalık-İzoform İlişkisi⁵⁹

Hastalık	Hedeflenen İzoform
Serebral/Retinal Ödem	CA I
Glokom/Ödem/Epilepsi	CA II
Oksidatif stres	CA III
Glokom/Gece Körlüğü/İnme	CA IV
Obezite	CA VA, CA VB
Epilepsi	CA VII
Nörodejenerasyon/Kanser	CA VIII
Kanser	CA IX, CA XII
Glokom	CA XII
İnfertilite	CA XIII
Epilepsi/Retinopati	CA XIV

Tablo 2.1’de verilen hastalıkların teşhis ve tedavisi için o hastalığın oluşumunda rol oynayan enzimler selektif olarak ligantlar tarafından inhibe veya aktive edilmelidir. Tedavide veya araştırmalarda kullanılan ligantların selektivite eksikliği nedeniyle sebep oldukları metabolik asidoz, depresyon, yorgunluk, kilo kaybı, gastrointestinal tahrişler, böbrek taşı oluşumu ve libido azalması gibi yan etkilerin ortadan kaldırılması için izoenzimlerin farklılıklarından faydalanarak izoform seçici inhibitör veya aktivatörlerin rasyonel tasarımı son yıllarda hız kazanmıştır.⁸⁸

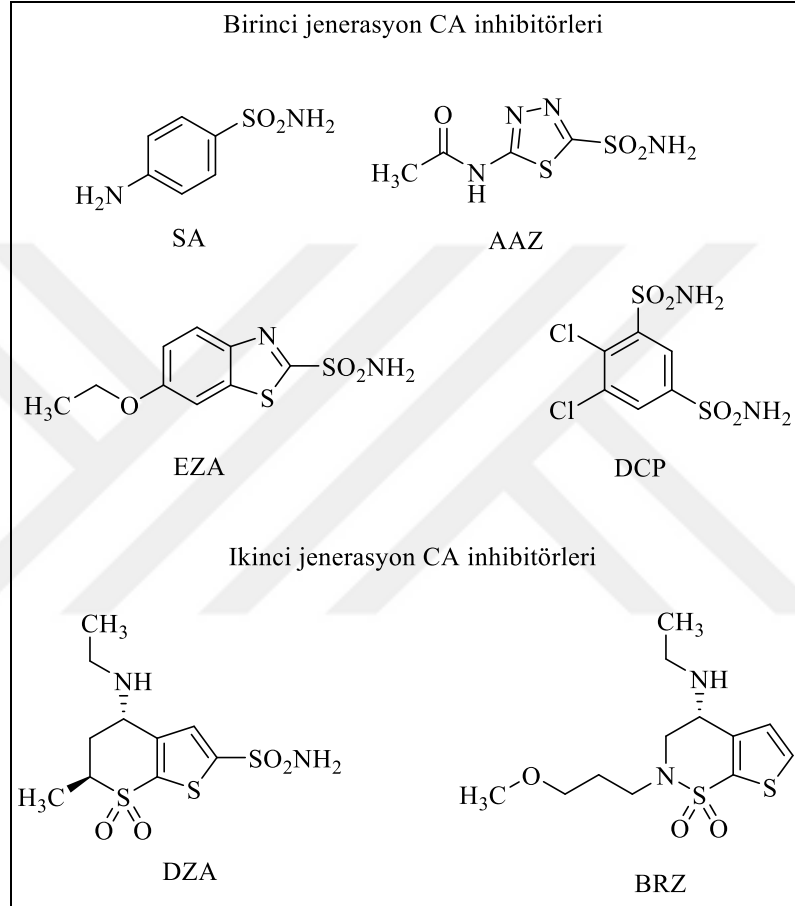
şekilde bağlanması bu bağ etkileşimlerinin bir sonucudur.^{60,89}



Şekil 2.15. Benzensülfonamitin hCA II (PDB:2EVJ) enzmi ile etkileşimi⁶⁰

Birinci jenerasyon karbonik anhidraz inhibitörleri olarak bilinen ve primer sülfonamid türevi olan Sülfanilamid (SA), Asetozolamid (AAZ), Etokzolamid (EZA) ve Diklorofenamid (DCP) yaklaşık 70 yıldır glokom tedavisi için klinikte kullanılmaktadır (Şekil 2.16).⁵⁹ Ancak, bu ilaç molekülleri selektif karbonik anhidraz inhibitörleri olmadıkları için yan etkilere neden olmaktadır.

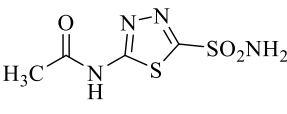
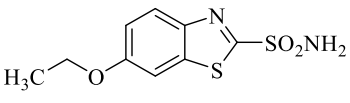
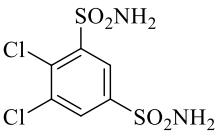
Yapılan araştırmalar sonucunda yan etki profili birinci kuşak sũlfonamidlerden daha iyi olan Dorzolamit (DZA) ve Brinzolamit (BRZ) ikinci jenerasyon karbonik anhidraz inhibitũrleri olarak glokom tedavisine sunulmuştur (şekil 2.16).⁵⁹ Ancak, ilgili izoenzimlere karşı daha fazla seçici olan yeni ilaç molekũllerinin araştırılması gũnũmũzde devam etmektedir.



şekil 2.16. Birinci ve ikinci jenerasyon karbonik anhidraz inhibitũrleri⁵⁹

Klinikte diũretik etkileri nedeniyle çeşitli hastaların tedavisinde kullanılan bazı birinci jenerasyon bileşiklerin enzim inhibisyon sonuçları Tablo 2.2’de verilmiştir.^{19,90}

Tablo 2.2. Klinikte kullanılan bazı ilaçların CA inhibisyon sonuçları^{19,90}

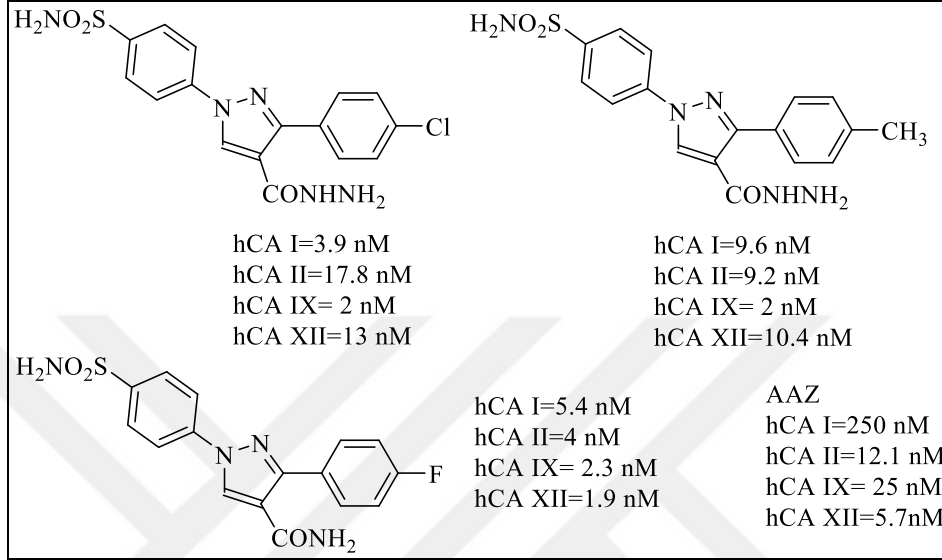
		
AAZ	EZA	DCP

İzoenzim	Ki (nM)		
	AAZ	EZA	DCP
hCA I	250	25	1200
hCA II	12	8	38
hCA III	2x10 ⁵	1x10 ⁵	6.8x10 ⁵
hCA IV	74	93	15x10 ³
hCA VA	65	25	630
hCA VB	54	19	21
hCA VI	11	43	79
hCA VII	2.5	0.8	26
hCA IX	25	34	50
hCA XII	5.7	22	50
mCA III	17	50	23
hCA XIV	41	25	345

Tedavide veya araştırmalarda kullanılan ligantların izoenzim selektivite eksikliği nedeniyle ortaya çıkan yan etkilerin azaltılması ya da giderilmesi için izoenzimlerin yapısal farklılıklarından faydalananarak izoform seçici inhibitörlerin araştırılması halen devam etmektedir.

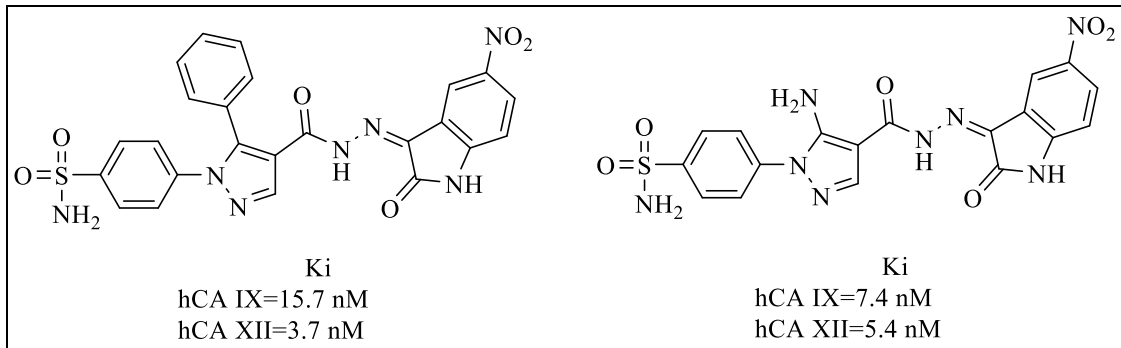
Bir çalışmada, benzensülfonamid artığı taşıyan pirazol türevlerinin CA inhibisyonu hCA I, hCA II, hCA IX ve hCA XII izoenzimleri üzerinde AAZ referans bileşiğine karşı değerlendirilmiştir (Şekil 2.17).⁷⁹ Bileşikler hCA IX izoenzimini (Ki <5 nM) ve hCA XII izoenzimini (Ki<10 nM) nanomolar konsantrasyonda inhibe ettiği

saptanmıştır. Bu bileşiklerin, kanserle ilişkili olduğu bilinen membrana bağlı hCA IX ve hCA XII izoenzimlerini, sitozolik hCA I ve hCA II izoenzimlerinden daha düşük konsantrasyonda ve yüksek selektivitede inhibe ettiği de bildirilmiştir.⁷⁹ Seri içerisinde aşağıdaki bileşikler yeni modifikasyonlar için lider bileşikler olarak seçilmiştir.



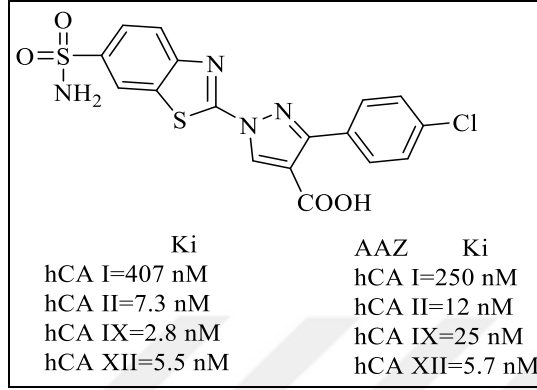
Şekil 2.17. Bazı pirazol-benzensülfonamitler ve CA inhibisyon sonuçları⁷⁹

İzatin halkası taşıyan bazı pirazol karbohidrazon türevlerinin hCA I, hCA II, hCA IX ve hCA XII izoenzimleri üzerinde inhibisyon çalışmalarında bazı türevlerin referans bileşik AAZ bileşiğinden daha düşük konsantrasyonda ilgili enzimleri inhibe ettiği ve Şekil 2.18’de görülen nitro sübtitüe izatin türevlerinin selektif hCA IX ve hCA XII inhibitörleri olduğu rapor edilmiştir.⁷⁸



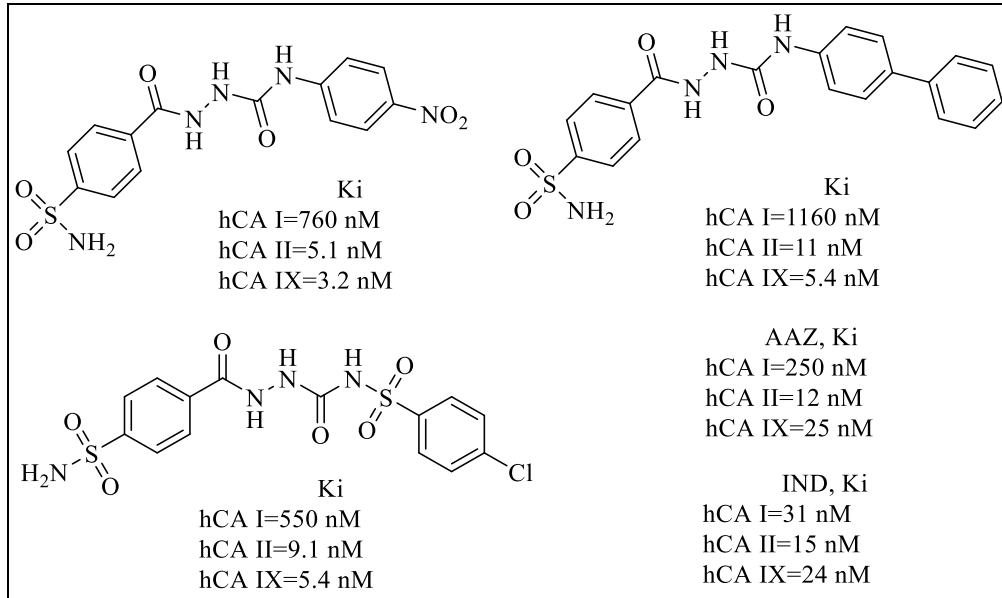
Şekil 2.18. Bazı izatin-hidrazon tipi sülfonamitler ve CA inhibisyon sonuçları⁷⁸

6-Aminosülfonilbenzotiyazol halkası taşıyan 1,3-diarilpirazol türevlerinin CA inhibisyon çalışmaları (Şekil 2.19), pirazol halkasının 4 konumunda karboksilik asit artığı taşıyan bileşiğin, CA IX izoenzimine karşı güçlü selektif inhibisyon ($K_i=2.8$ nM) gösterdiği şeklinde rapor edilmiştir.⁹¹



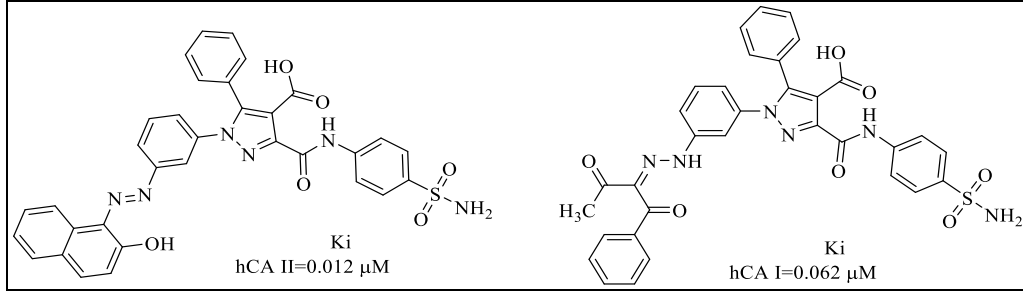
Şekil 2.19. Pirazol karboksilik asit türevi ve CA inhibisyon sonuçları⁹¹

Hidrazin artığı taşıyan sülfonamit türevlerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyonlarının araştırıldığı bir çalışmada ise Şekil 2.20’de verilen bileşiklerin hCA IX izoenzimine karşı 3.2-5.4 nM aralığında güçlü inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.⁹² Ayrıca, bu bileşiklerin antikanser etkisi nedeniyle faz çalışmaları başlatılan sülfonamit türevi İndisulam bileşiğinden 5-7 kat daha güçlü CA inhibitörü olduğu rapor edilmiştir.⁹²



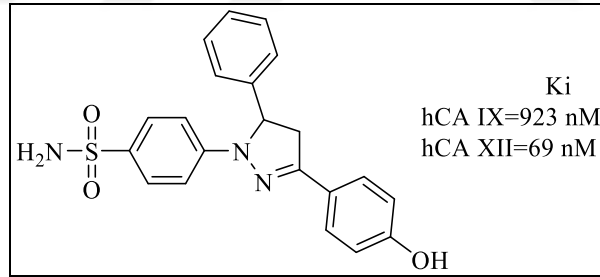
Şeki 2.20. Hidrazin artığı taşıyan bazı bileşikler ve CA inhibisyon sonuçları⁹²

Pirazol-sülfonamit artığı taşıyan bir seri bileşiğin hCA I ve hCA II izoenzimlerine karşı inhibisyonlarının araştırıldığı bir çalışmada bileşiklerin hCA I izoenzimini 0.062-1.278 μM ; hCA II izoenzimini 0.012-0.379 μM aralığında inhibe ettiği bildirilmiştir.⁹³ Şekil 2.21’de verilen bileşikler çalışmanın lider bileşikleridir.⁹³



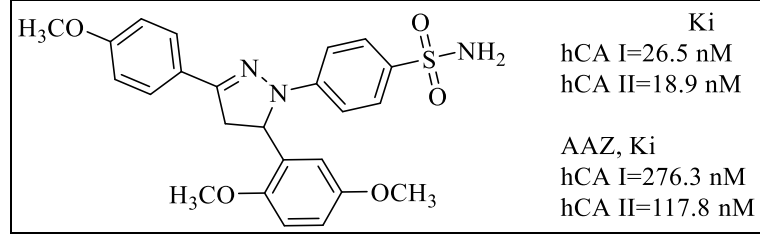
Şekil 2.21. Pirazolkarboksamit türevi bazı bileşikler ve CA inhibisyon sonuçları⁹³

Benzensülfonamit artığı taşıyan pirazolin türevi bileşiklerin hCA IX ve hCA XII inhibisyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, Şekil 2.22’de verilen bileşiğin nanomolar düzeyle ilgili enzimleri inhibe ettiği ve hCA XII izoenzimine karşı 13 kat daha selektif olduğu bildirilmiştir.⁹⁴



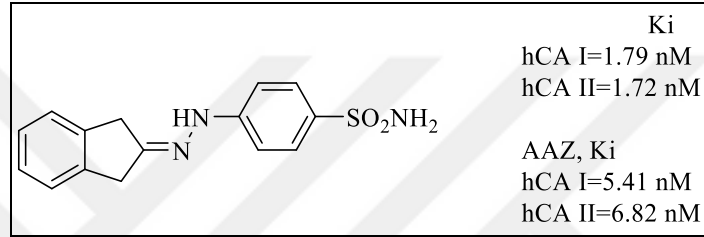
Şekil 2.22. 1,3,5-Trisüstitüre pirazolin ve CA inhibisyon sonuçları⁹⁴

Polimetoksifenil sübstütüe pirazolin türevi bir grup bileşiğin hCA I ve hCA II inhibisyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, Şekil 2.23’de verilen bileşiğin hCA I izoenzimine karşı referans bileşikten 10 kat, hCA II izoenzimine ise 6 kat daha güçlü inhibisyon yeteneğine sahip olduğu rapor edilmiştir.⁹⁵



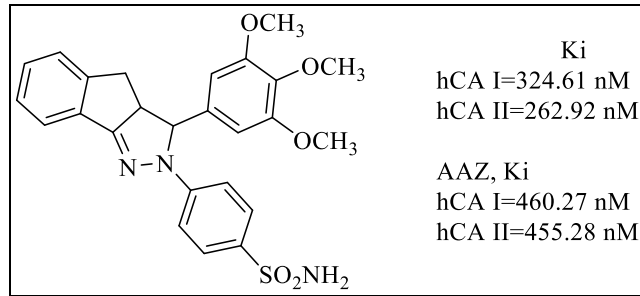
Şekil 2.23. Polimetoksifenil süstitüe bazı pirazolinlerin CA inhibisyon sonuçları⁹⁵

Bir başka çalışmada ise hidrazon artığı taşıyan benzensülfonamit türevlerinin hCA I ve hCA II izoenzimlerini nanomolar düzeyde inhibe ettiği bildirilmiştir.⁹⁶ Lider bileşik Şekil 2.24’de verilmiştir.⁹⁶



Şekil 2.24. Bazı hidrazon artığı taşıyan benzensülfonamitlerin CA inhibisyon sonuçları⁹⁶

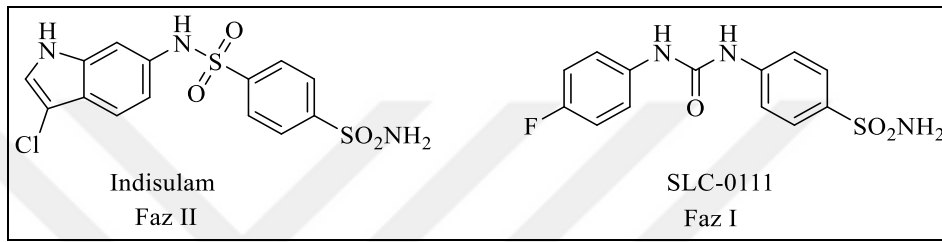
1-İndanondan hareketle sentezlenen benzensülfonamit artığı taşıyan yeni pirazolinlerin hCA I ve II inhibisyon sonuçları Şekil 2.25’de verilmiştir.⁹² Lider bileşiğin hCA I ve II izoenzimlerini sırasıyla 324.61 nM ve 262.92 nM konsantrasyonda inhibe ettiği bildirilmiştir.⁹⁷



Şekil 2.25. İndanon türevi bazı pirazolinlerin CA inhibisyon sonuçları⁹⁷

Benzensülfoanamid artığı taşıyan İndisulam (E7070) ve SLC-011 bileşikleri antikanser araştırmalarla ilgili olarak faz çalışmalarına geçmiştir (Şekil 2.26).⁹⁸ İndisulam (E7070) bileşiğinin *in vitro* koşullarda HCT116, KB, kolon18, P388 hücre hatlarına karşı $IC_{50}=0.1-4.4 \mu g/mL$ aralığında güçlü antitümör aktivitesi bildirilmiştir.⁹⁹

İndisulam (E7070) hücre siklusunun G1 fazını etkiler.¹⁰⁰ Ayrıca, siklin E fosforilasyonu, siklin bağlı kinaz 2 enzimlerini inhibe ettiği, p53 ve p21 tümör baskılayıcı genler üzerinde etkili olduğunu da bildiren çalışmalar rapor edilmiştir.^{101,102}

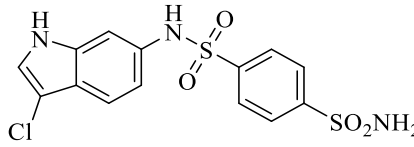


Şekil 2.26. Antikanser etkili İndisulam ve SLC-011 bileşikleri⁹⁸

İndisulam (E7070) bileşiğinin Faz 1 çalışmalarında solid tümörlü 127 hasta üzerinde denenmiş olup doza bağımlı yan etkileri bildirilmiştir.^{103,104} Faz 2 çalışmaları kapsamında kolon, meme ve böbrek kanserli hastalarda denenmiş ve kısmi olumlu sonuçlar alınmıştır.¹⁶ Farklı antikanser ilaçlar ile kombine edilerek sinerjik etkisinin araştırılmasının gerekliliği de bildirilmiştir.¹⁵

Multifonksiyonel etki mekanizmasına sahip olduğu bildirilen İndisulam (E7070) bileşiğinin kanser gelişiminde rolü olan hCA IX ve XII izoenzimleri üzerinde test edilmiş ve test sonuçları Tablo 2.3.'de sunulmuştur. Bileşik hCA XII izoenzimini $K_i=3.4 \text{ nM}$ konsantrasyonda inhibe etmiştir. İndisulam (IND) bileşiği; AZA, EZA, DCP, DZA, BRZ gibi klinikte kullanılan sülfonamid türevlerinden daha düşük konsantrasyonda hCA IX ve XII izoenzimlerini inhibe etmiştir.¹⁰⁵

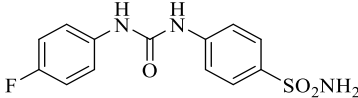
Tablo 2.3. İndisulam (E7070) bileşiğinin CA inhibisyon sonuçları¹⁰⁵

 E7070				
Ki				
Bileşik	hCA I (µM)	hCA II (nM)	hCA IX (nM)	hCA XII (nM)
AAZ	0.25	12	25	5.7
EZA	0.025	8	34	22
DCP	1.20	38	50	50
DZA	50	9	52	3.5
BRZ	45	3	37	3.0
IND	0.031	15	24	3.4

2014-2016 yılları arasında yapılan SLC-0111 kodlu sülfonamit türevinin Faz 1 çalışmalarında tümörlerde aşırı eksprese olan hCA IX ve XII izoenzimlerini güçlü bir şekilde inhibe ederek antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir.¹⁷ Ayrıca, CA inhibitörleri arasında kanser kök hücre sayısını azaltarak antikanser etki gösterdiği bildirilen ilk bileşiktir. Bileşiğin CA inhibisyon sonuçları Tablo 2.4’de verilmiştir.¹⁷

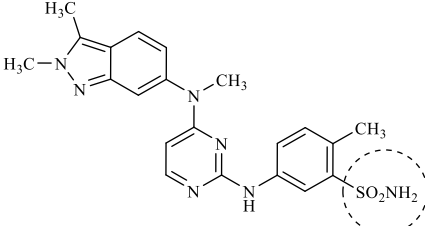
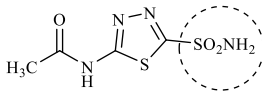
SLC-0111 bileşiğinin klinikte kullanılan AAZ bileşiğine kıyasla kanserle ilişkili olduğu bilinen hCA IX ve XII izoenzimlerine karşı güçlü selektif inhibisyon göstermiştir.¹⁷ Mevcut CA inhibitörlerinde görülen selektivite problemi SLC-0111 bileşiği ile optimize edilmiştir.¹⁷ Bileşik, hCA XII izoenzimini hCA II izoenziminden 213 kat fazla, hCA I izoenziminden ise 1129 kat daha fazla selektif inhibe ederken; hCA IX izoenzimini hCA II izoenziminden 21 kat, hCA I izoenziminden ise 113 kat daha fazla selektif inhibe etmiştir.¹⁷ SLC-0111 bileşiğinin yapı iskeleti lider bileşik olarak seçilip yeni moleküler modifikasyonlar ile aktivite optimizasyonu yapılması daha selektif antikanser etkili sülfonamit türevlerinin elde edilmesini sağlayabilir.

Tablo 2.4. SLC-0111 bileşiğinin CA inhibisyon sonuçları¹⁷

				
SLC-0111				
Ki (nM)				
Bileşikler	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII
AZA	250	12	25.2	5.6
SLC-0111	5080	960	45	4.5

FDA tarafından antineoplastik ajan olarak akciğer, meme, yumurtalık, mide ve yumuşak doku kanserlerinin tedavisinde klinik kullanımı onaylanan Pazopanib (Votrient®) sülfonamid türevi bir ilaç olması nedeniyle dikkat çekmektedir.^{18, 19} Pazopanib'in antikanser etkisini kinaz enzimi inhibisyon yolağı ile gösterdiği bildirilmiştir.^{18, 19} Çinko bağlayıcı grup olan sülfonamid artığı taşıması nedeniyle bileşiğin CA inhibisyon çalışmaları AAZ bileşiğine karşı değerlendirilmiştir.^{18, 19} Pazopanib CA III, IV and VII izoenzimleri hariç diğer izoenzimlere karşı düşük nanomolar konsantrasyonda inhibisyon göstermiştir. Kanser ile ilişkili olan CA IX ve CA XII izoenzimlerini sırasıyla 9.1 nM ve 0.88 nM'da inhibe etmiştir. Elde edilen sonuçlardan Pazopanib ilacının antikanser etki mekanizmalarından birisinin CA XII (Ki=0.88 nM) inhibisyon yolağı olabileceği bildirilmiştir.^{18, 19} İnhibisyon sonuçları Ki (nM) cinsinden Tablo 2.5'de verilmiştir.

Tablo 2.5. Antikanser ajan Pazopanib'in CA inhibisyon sonuçları^{18,19}

 Pazopanib (Votrient®)	 Asetazolamit (AAZ, Diamox®)	
İzoenzim	Ki (nM)	
	AAZ	Pazopanib
hCA I	250	12.1
hCA II	12	32.4
hCA III	2 x 10 ⁵	4570
hCA IV	74	78
hCA VA	63	6.1
hCA VB	54	6.4
hCA VI	11	24.3
hCA VII	2.5	76.5
hCA IX	25	9.1
hCA XII	5.7	0.88
hCA XIII	17	35.2
hCA XIV	41	26.5

Son yıllarda yeni selektif CA inhibitörleri araştırmalarında sülfonamid izosteri olan sülfamat ve sülfamitler, tiyosiyanatlar, poliaminler, karboksilik asit türevleri, prodrug olan kumarin türevleri, fenolik bileşikler potansiyel CAI olarak değerlendirilmiştir.¹⁰⁶ Ayrıca hidroksamik asit türevleri ve ditiyokarbamat türevleride güçlü ve selektif CA inhibisyonları ile rapor edilmiştir.¹⁰⁷ Ditiyokarbamat türevi bir seri bileşiğin CA inhibisyon tarama tesleri sonucunda bileşiklerin glokom tedavisinde hedef olan hCA II ve hCA XII izoenzimleri ile kanser tedavisinde hedef olan hCA IX ve XII izoenzimlerini nanomolar seviyede inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁰⁸ Ditiyokarbamat türevlerinin CA inhibisyon sonuçları Tablo 2.6'da sunulmuştur.

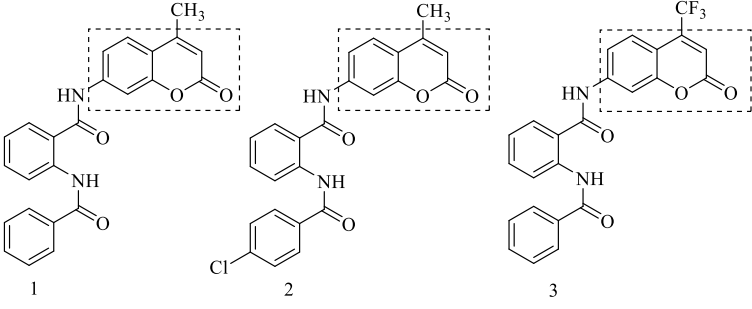
Tablo 2.6. Ditiyokarbamat türevlerinin CA inhibisyon sonuçları¹⁰⁸

$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ R_2 - C = S \\ | \\ S^- M^+ \end{array}$$

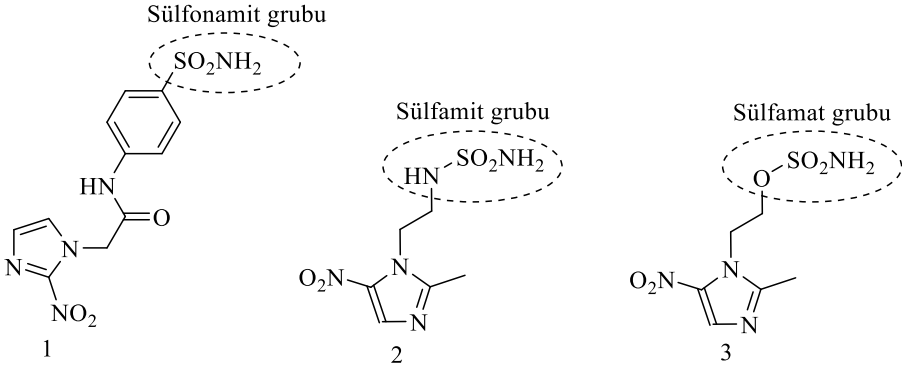
		Ki (nM)			
R ₁	R ₂	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII
Fenil	H	4.8	4.5	4.2	4.3
O[(CH ₂ CH ₂) ₂] ₂ N	H	4.8	3.6	29.1	9.2
Benzil	H	4.1	0.7	19.2	11.5
HO(CH ₂) ₂	O(CH ₂) ₂	9.2	4	4.3	4.2
İzobütil	İzobütil	0.97	0.95	4.5	0.99

Klasik sülfonamidlerin etki mekanizmalarından farklı bir mekanizma ile CA inhibisyon yeteneğine sahip olan kumarin ve türevleri dikkat çekmektedir.¹⁰⁹ Kumarin/tiyokumarin türevleri hücre içerisinde lakton/tiyolakton halkası üzerinden hidroliz olduktan sonra enzim aktif yoresi ile etkileşir ve enzim-substrat kompleksi oluşmasını engeller.¹⁰⁹ Kumarin türevleri prodrug CA inhibitörleridir.¹⁰⁹ Kumarin türevleri CA izoenzimlerinden kanserle ilişkili olan hCA IX ve XII izoenzimlerine karşı selektif inhibisyona sahip bir gruptur.¹¹⁰ Kumarin halkası taşıyan bazı benzamit türevlerinin CA inhibisyon sonuçları değerlendirildiğinde, bileşiklerin hCA IX ve hCA XII izoenzimlerine karşı nanomolar konsantrasyonda çok güçlü ve selektif inhibisyon gösterdiği görülmüştür.¹⁰⁹ Bazı kumarin türevlerine ait CA inhibisyon sonuçları Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Kumarin türevlerinin CA inhibisyon sonuçları¹⁰⁹

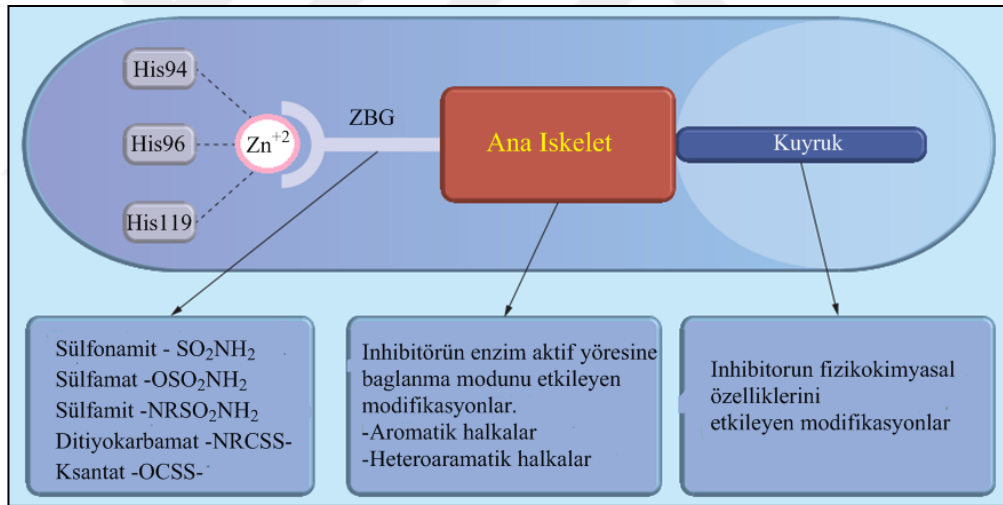
				
	Ki (nM)			
	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII
1	>500000	>500000	21.6	8.8
2	>500000	>500000	18.4	8.9
3	>500000	>500000	10.9	6.7
AAZ	250	12	25	5.7

Tablo 2.8. Bazı sülfonamit, sülfamit ve sülfamat türevlerinin CA inhibisyon sonuçları¹¹¹

					
	Ki (nM)				
	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII	Selektivite oranı
	hCA II/hCA IX				
1	3203	330	70	64	4.71
2	9576	10.1	20.4	8.1	0.49
3	4435	33.8	8.3	8.9	4.07
AAZ	250	12	25	5.6	0.48

Sülfonamid grubunun biyoizosteri olan sülfamit ve sülfamat türevi bir seri bileşiğin CA inhibisyon çalışmaları bildirilmiştir. Bileşiklerin hCA I, II, IX ve XII izoenzimlerini inhibisyon yetenekleri referans bileşik AAZ ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.¹¹¹ Bazı bileşiklerin CA inhibisyon sonuçları Tablo 2.8’de sunulmuştur.

Mevcut CA inhibitörleri içerisinde çinko bağlayıcı grup olan sülfonamid farmakoforu taşıyan bileşiklerin hala en etkili inhibitörler arasında olduğu söylenebilir. Ancak, klinik kullanımı olan sülfonamid türevlerinin selektivite eksikliğinden dolayı yan etkileri fazladır. Yan etkilerin azaltılması veya tamamen elimine edilmesi için moleküller üzerinde rasyonel moleküler modifikasyonlar yapılmalıdır. İzoenzim selektif CA inhibitörlerinin rasyonel tasarımında göz önünde bulundurulması gereken modifikasyonlar Şekil 2.27’de özetlenmiştir.¹⁹

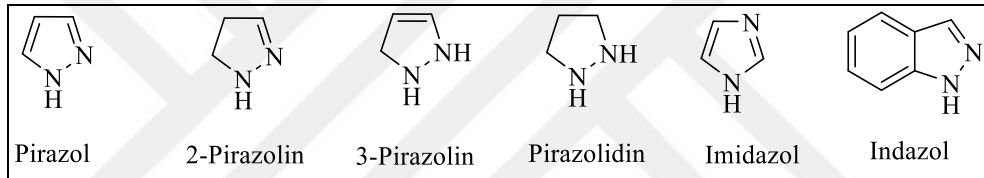


Şekil 2.27. Selektif CA inhibitörü tasarımında kullanılan modifikasyonlar (ZBG:Çinko bağlayıcı grup)¹⁹

2.8. Pirazol Kimyası

Heterohalkalı bileşikler (N, S ve O gibi heteroatom taşıyan bileşikler), doğal ürünlerde bulunması, sentetik veya yarı sentetik olarak elde edilebilmeleri ve önemli farmakolojik etkilere sahip olmaları nedeniyle uzun yıllardır medisinal kimyacıların dikkatini çekmektedir.²⁷

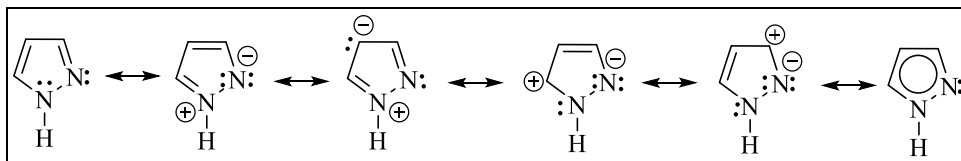
Kimyasal yapısında iki azot atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkalara diazol denir (Şekil 2.28). Birbiri ile yapı izomeri olan iki diazol vardır. Bunlar, pirazol (1,2-Diazol) ve imidazol (1,3-Diazol) halkalarıdır. Dihidropirazole pirazolin (2-Pirazolin ve 3-Pirazolin), tetrahidropirazole ise pirazolidin denir. Benzen halkası ile kondanse olan pirazole ise indazol denir.¹¹²



Şekil 2.28. Diazollerin kimyasal yapıları¹¹²

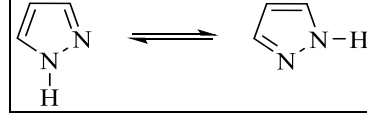
Pirazol erime derecesi 70 °C ve kaynama derecesi 188 °C olan renksiz, kararlı ve bazik bir bileşiktir. Pirazol halkasının bazikliğinden aromatik rezonansa katılmayan azometin grubundaki azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti sorumludur.¹¹³

Pirazol halkası Şekil 2.29’da gösterilen kanonik şekillerin rezonans hibridinden oluşmuştur.¹¹³



Şekil 2.29. Pirazol halkasının kanonik formları¹¹³

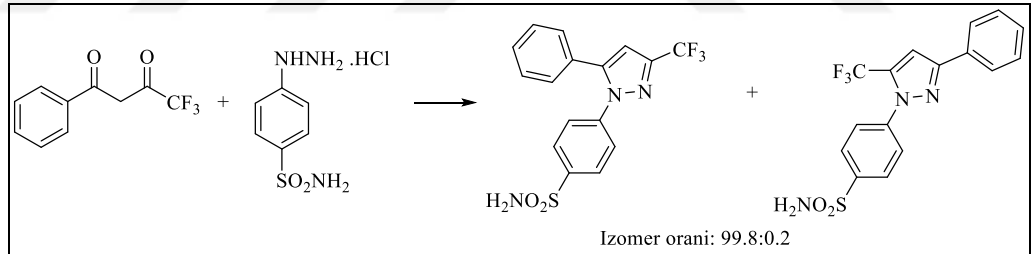
Pirazol halkası yapısında bulunan iki azot atomu arasındaki proton hareketi nedeniyle iki tautomerik form gösterir (Şekil 2.30). Süstitüe pirazollerde ise simetri bozulduğu için farklı tautomerik formlara sahiptir.¹¹³



Şekil 2.30. Pirazol halkasının tautomerik formları¹¹³

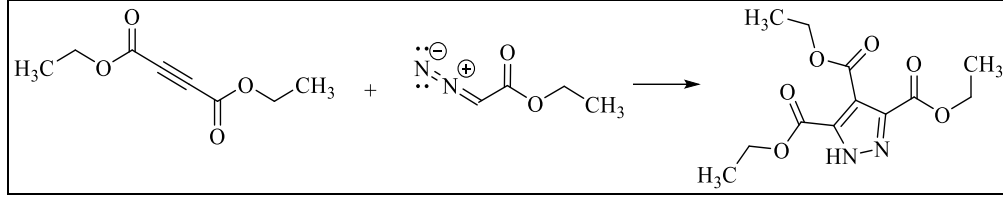
2.8.1. Pirazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Pirazol halkası ilk kez Knorr tarafından 1883 yılında 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazin türevleri ile asit katalizli ortamda kondenzasyonu ile sentezlenmiştir.¹¹⁴ Pirazol ve türevlerinin elde edilmesinde kullanılan en yaygın yöntem 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazin ya da hidrazin türevleri ile reaksiyonudur.¹¹⁵ Simetrik olmayan 1,3-dikarbonil bileşikleri ile reaksiyon koşullarına göre değişen farklı oranlarda ürün karışımları elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.31).^{116(s.495)}



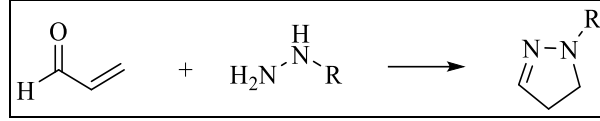
Şekil 2.31. 1,3-Dikarbonillerden pirazol sentezi^{116(s.495)}

Alkin türevleri ve diazoalkan türevlerinin reaksiyonundan da pirazollerin elde edildiği bildirilmiştir. Reaksiyonda elde edilen pirazol-3,4,5-trikarboksilli asit esterinin önce hidrolizi ve sonra da dekarboksilasyonu ile pirazol elde edilebilir (Şekil 2.32).^{117(s.208)}



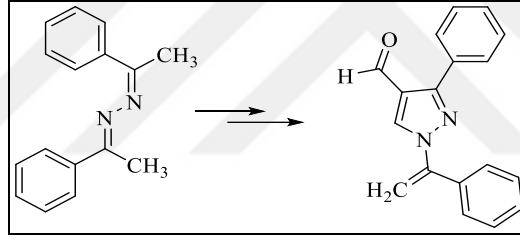
Şekil 2.32. Alkin türevlerinden pirazol sentezi^{117(s.208)}

α,β -Doymamış aldehit ya da ketonların hidrazinler ile reaksiyonundan dihidro pirazoller (2-pirazolin) sentezlenebilir (Şekil 2.33).^{117(s.208)}



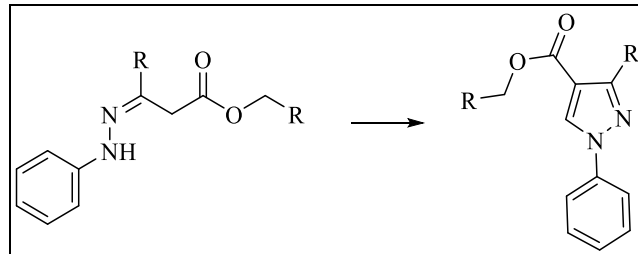
Şekil 2.33. α,β -Doymamış aldehitlerden pirazol sentezi^{117(s.208)}

Asetofenon azin türevlerinden hareketle Vilsmeier-Haack reaksiyonu ile pirazol karboksaldehit türevlerinin sentezlenebileceği bildirilmiştir (Şekil 2.34).¹¹⁸



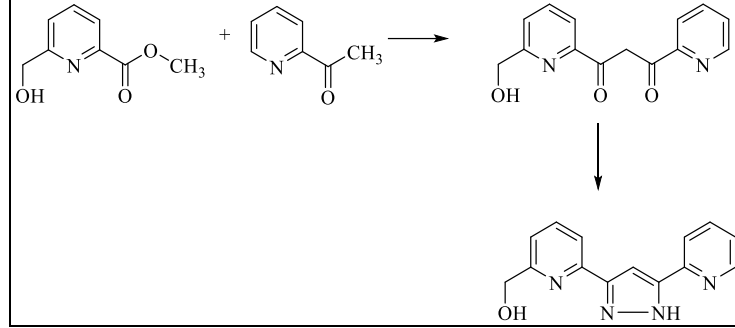
Şekil 2.34. Asetofenon azin türevlerinden pirazol sentezi¹¹⁸

β -Ketoester hidrazonların mikrodalga yöntemiyle konvansiyonel yöntemden daha kısa sürede ve yüksek verimde pirazol sentezinde kullanıldığı bildirilmiştir (Şekil 2.35).¹¹⁹



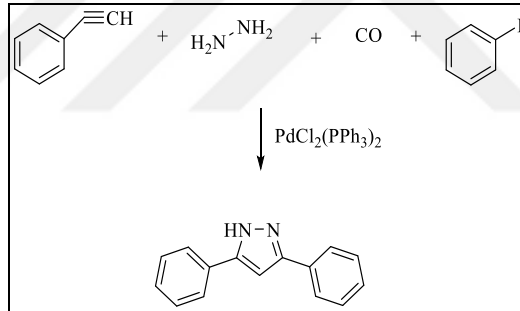
Şekil 2.35. β -Ketoester hidrazonlardan pirazol sentezi¹¹⁹

2-Pikolinik asit esterinin sodyumetoksit varlığında 2-asetilpiridin ile reaksiyonu sonucu β -diketon ara ürünü oluşur. Ara ürünün hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu sübstitüe pirazol sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.36).¹²⁰



Şekil 2.36. 2-Pikolinik asit esterinden hareketle pirazol sentezi¹²⁰

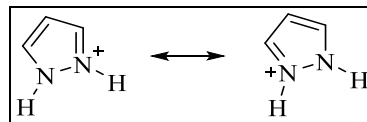
Bir başka çalışmada ise feniletin bileşiğinden hareketle, hidrazin, karbonmonoksit ve iyodobenzen varlığında $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizörlü ortamda sübstitüe pirazol sentezi bildirilmiştir (Şekil 2.37).¹²¹



Şekil 2.37. Feniletinden hareketle pirazol sentezi¹²¹

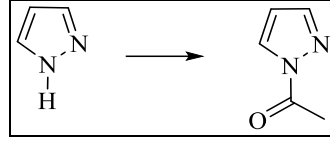
2.8.2. Pirazol Halkasının Reaksiyonları

Pirazoller monobazik bileşikler olarak kabul edilebilirler ve kuvvetli asitler ile azometin azotundan protonlanarak pirazolyum katyonuna dönüşürler (Şekil 2.38).^{117(s.203)}



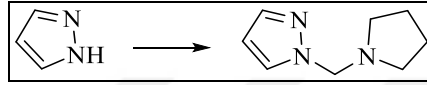
Şekil 2.38. Pirazol halkasının kuvvetli asitler ile reaksiyonu^{117(s.203)}

Pirazol halkası açıl halojenürler ya da asit anhidritler ile reaksiyona girerek N-açilpirazollerini oluştururlar (Şekil 2.39).^{117(s.203)}



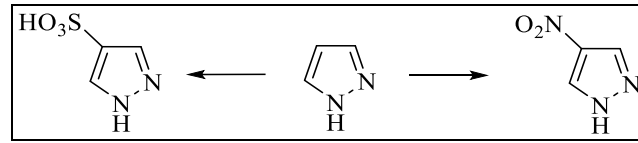
Şekil 2.39. Pirazol halkasının asetilasyonu^{117(s.203)}

Pirazol halkasının dimetilkarbonat, dimetilsülfat veya metiliyodür ile reaksiyonu sonucu N-alkilpirazol türevler elde edilmiştir.^{117(s.203)} Pirazol halkasının formaldehit, pirolidin ile etanol içerisinde Mannich reaksiyonu ile N-alkil pirazollere dönüştüğü de bildirilmiştir (Şekil 2.40).^{116(s.486)}



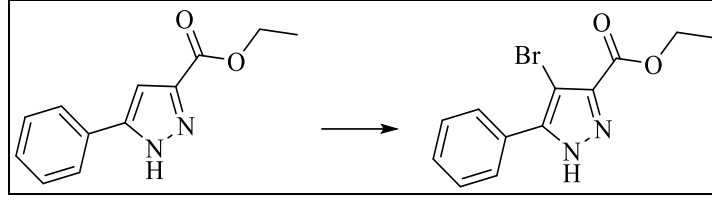
Şekil 2.40. Pirazol halkasının alkilasyonu^{116(s.486)}

Pirazol yapısı halka karbon atomları üzerinden elektrofiller ile elektrofilik aromatik süstitüsyon verirler. Bu süstitüsyon pirazol halkasının C-4 karbonu üzerinde gerçekleşir. Pirazol halkasının HNO₃/H₂SO₄ ile nitrolandığı, H₂SO₄/SO₃ ile de sülfolandığı bildirilmiştir (Şekil 2.41).^{117(s.204)}



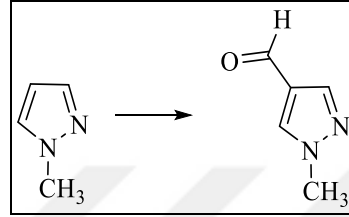
Şekil 2.41. Pirazol halkasının elektrofilik reaksiyonları^{117(s.204)}

Pirazol halkası kontrollü halojenasyon koşullarında (Cl₂/CHCl₃, I₂/HIO₃, Br₂/CHCl₃ vb.) 4-monohalopirazol türevlerine dönüşürler. Kontrollü koşullarda C-4 karbonu üzerinde monohalojenasyon gerçekleşirken, ileri reaksiyonlar ile halkanın diğer karbonlarında da halojenasyon görülebilir.^{117(s.204)} N-Bromosüksinimit ile mikrodalga ısıtma yöntemiyle yüksek verimde monohalopirazoller elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.42).^{116(s.487)}



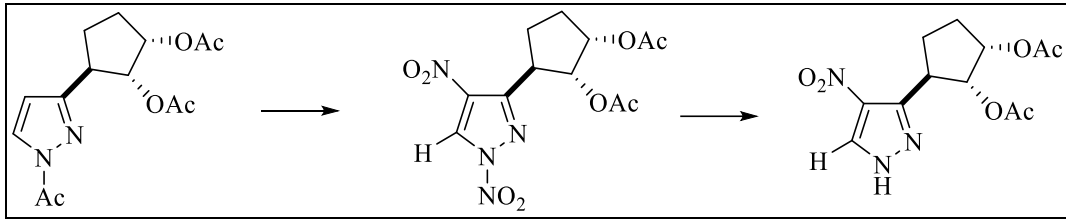
Şekil 2.42. Pirazol halkasının halojenasyonu^{116(s.487)}

N-Süstitüe pirazollerde ise açılasyon reaksiyonunun DMF/ POCl_3 varlığında 4 nolu karbon atomu üzerinde gerçekleştiği bildirilmiştir (Şekil 2.43).^{116(s.487)}



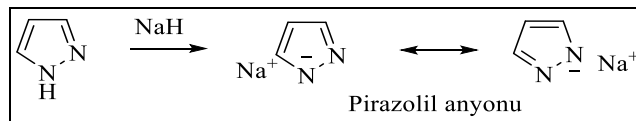
Şekil 2.43. Pirazol halkasının formilasyonu^{116(s.487)}

Genel olarak, 1,2-diazollerin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları vermediği bildirilmiştir. Bir çalışmada, *N*-asetilpirazol türevinin NH_4NO_3 ile nitrolanması sonucu 1,4-dinitropirazol türevi elde edilmiştir. Daha sonra $\text{KCN}/\text{EtOH}/\text{EtOAc}$ varlığında ara ürünün azot atomu üzerindeki nitro grubu ayrılmış ve yerine hidrojen atomu süstitüe olmuştur (Şekil 2.44).^{116(s.488)}



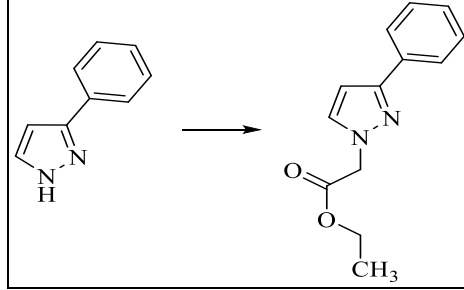
Şekil 2.44. Pirazol halkasının nitrolanması^{116(s.488)}

Pirazol halkası zayıf asit ($\text{pK}_a=14.2$) karakterdedir. Pirazol halkası NaH ile deprotonasyona uğrayarak metal tuzları oluşturabilirler (Şekil 2.45).^{117(s.204)}



Şekil 2.45. Pirazol halkasının metal tuzları^{117(s.204)}

Pirazollerin güçlü bazlar ile *N*-alkilasyon ürünlerini verdiği bildirilmiştir. 3-Fenilpirazol bileşiğinden NaOEt/Etilbromoasetat varlığında *N*-sübstitüe türevinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.46).^{116(s.488)}

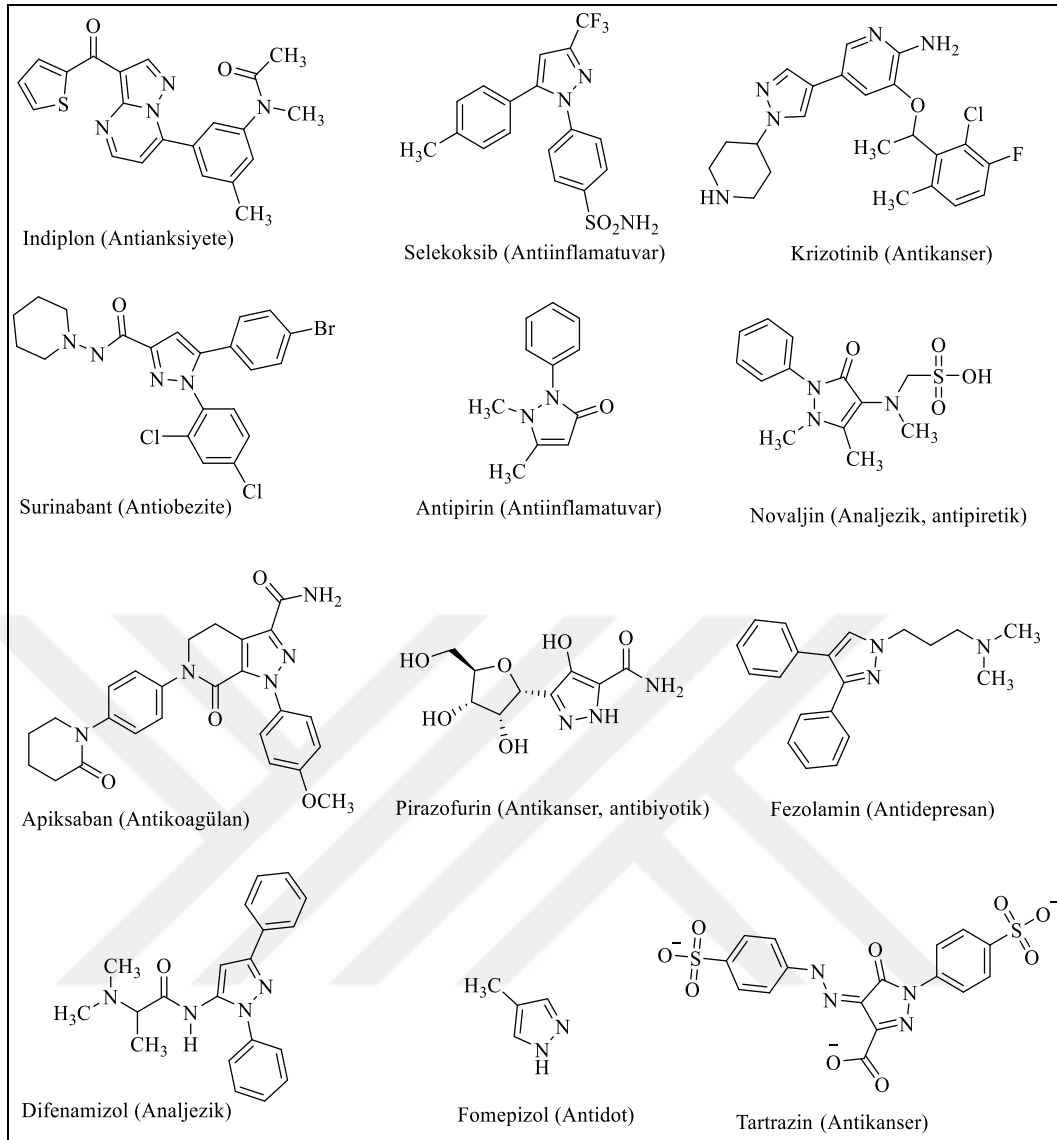


Şekil 2.46. Pirazol halkasının *N*-alkilasyonu^{116(s.488)}

Pirazol halkasının oksidasyon ajanlarına karşı dayanıklı olduğu, redüksiyon ajanlarıyla (H₂/Pd) ile indirgenerek pirazolin veya pirazolidinlere dönüştüğü bildirilmiştir. Bu reaksiyonların yanında halka karbonlarının metalasyonu, radikalik reaksiyonlar, elektrosiklik ve fotokimyasal reaksiyonlar verdiği de çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{116(s.486-498)}

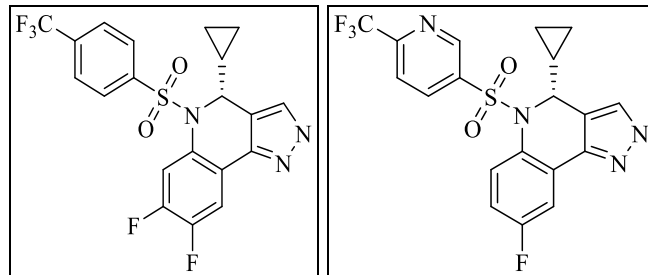
2.8.3. Pirazol Halkası Taşıyan Bileşiklerin Farmakolojik Aktiviteleri ve Medisinal Kimyadaki Yeri

Azot atomu taşıyan heterosiklik bileşikler biyolojik reseptörlere bağlanma afinitelerinin yüksek olması nedeniyle ilaç adayı bileşiklerin tasarımında ve modifikasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.^{26, 27} Pirazol/sübstitüe pirazol halkası hem klinik kullanımı olan hem de ilaç adayı olan çok sayıda bileşiğin farmakofor kısmını oluşturmaktadır.²⁸ Bu bileşiklerin kimyasal yapıları Şekil 2.47’de verilmiştir. Bu nedenle medisinal kimyacılar tarafından yeni bileşiklerin tasarımı ve sentezinde pirazol halkası uzun yıllardır kullanılmaktadır.



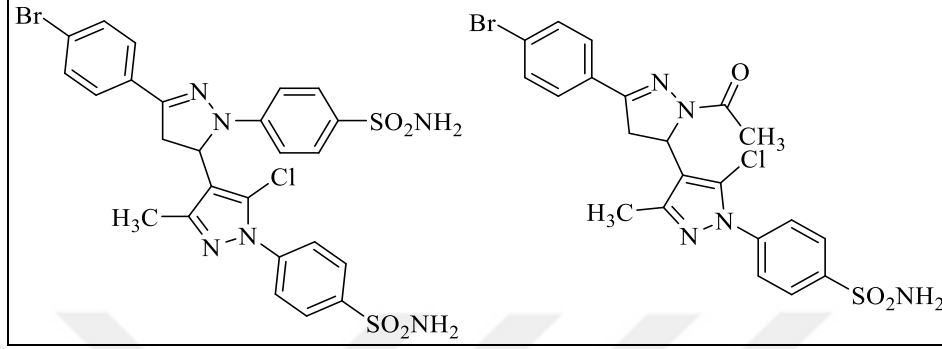
Şekil 2.47. Pirazol halkası taşıyan bazı ilaçlar²⁸

Pirazol halkası taşıyan bileşiklerin anti-Alzheimer aktiviteleri rapor edilmiştir. Şekil 2.48’de verilen sülfonamit ve pirazol farmakoforlarını taşıyan bileşiklerin beta amiloid oluşumunu azaltarak anti-Alzheimer etki gösterdikleri rapor edilmiştir ve klinik çalışmaları başlamıştır.¹²²



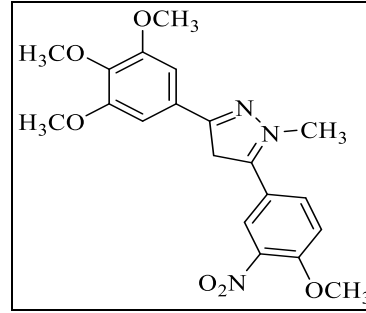
Şekil 2.48. Pirazol halkası taşıyan bazı anti-Alzheimer etkili bileşikler¹²²

Pirazol, pirazolin ve benzensülfoanmit yapılarını taşıyan bazı bileşiklerin karbonik anhidraz enzim inhibisyonunun araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.49’da verilen bileşiklerin güçlü antiglokom etkileri rapor edilmiştir.⁷⁷ Bileşikler karbonik anhidraz enzimlerini nanomolar konsantrasyonda inhibe etmiştir.⁷⁷



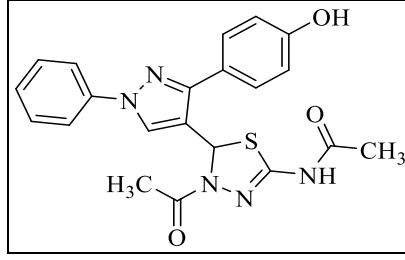
Şekil 2.49. Pirazol halkası taşıyan bazı CA inhibitörleri⁷⁷

Polimetoksifenil sübstitüe pirazol türevlerinin antihipertansif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.50’de verilen bileşiğin anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) $IC_{50}=0.219$ mM konsantrasyonda inhibe ederek antihipertansif etki gösterdiği bildirilmiştir.¹²³



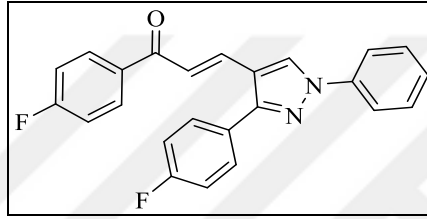
Şekil 2.50. Pirazol halkası taşıyan antihipertansif etkili bir bileşik¹²³

1,3,4-Trisübstitüe pirazol türevlerinin antiinflamatuvar aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada Şekil 2.51’de verilen bileşiğin siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1 ve COX-2) enzimlerini sırasıyla 73 μ M ve 14 μ M konsantrasyonda inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir.¹²⁴



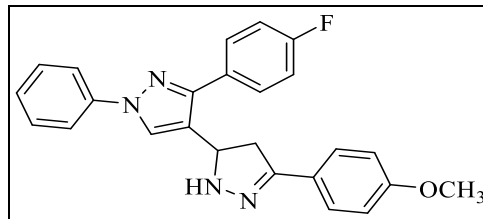
Şekil 2.51. Pirazol halkası taşıyan antiinflamatuvar etkili bir bileşik¹²⁴

Florlu pirazol türevlerinin antimikrobiyal etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.52’de verilen bileşiğin *Staphylococcus aureusa* karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonda antimikrobiyal etki gösterdiği rapor edilmiştir.¹²⁵



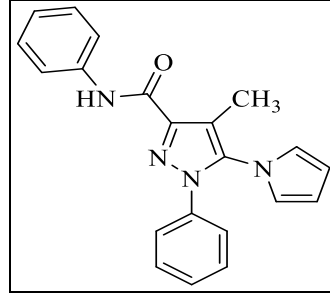
Şekil 2.52. Pirazol halkası taşıyan antimikrobiyal etkili bir bileşik¹²⁵

Pirazol ve pirazolin halkalarını taşıyan bir seri bileşiğin antitüberküloz etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.53’de verilen bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv’ ye karşı IC₅₀=0.47 µM konsantrasyonda güçlü antitüberküloz etkileri bildirilmiştir.¹²⁶



Şekil 2.53. Pirazol halkası taşıyan antitüberküloz etkili bir bileşik¹²⁶

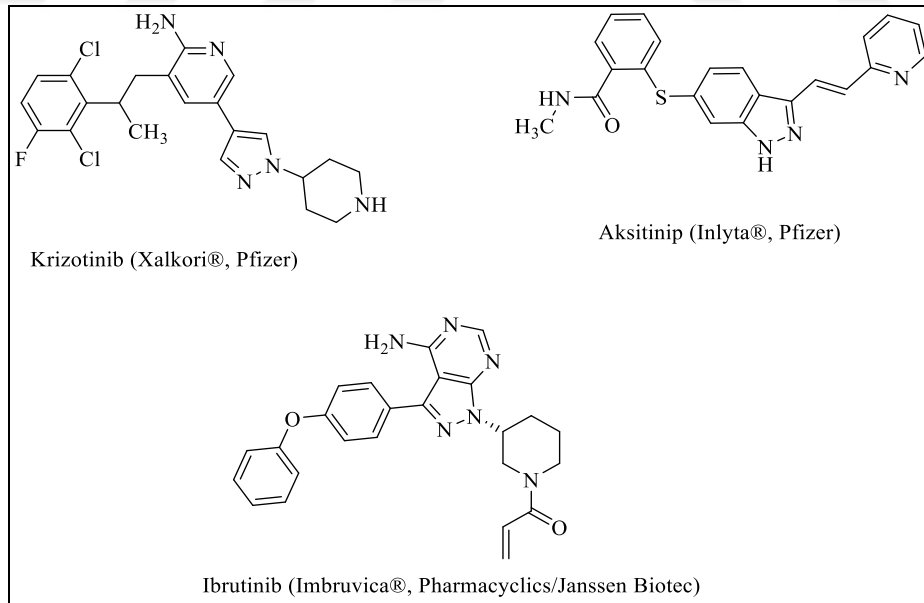
Pirazolkarboksamit türevlerinin antiviral etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.54’de verilen bileşiğin 6.7 µM konsantrasyonda hepatit C virüslerine (HCV) karşı güçlü anti-HCV etki gösterdiği rapor edilmiştir.¹²⁷



Şekil 2.54. Pirazol halkası taşıyan antiviral etkili bir bileşik¹²⁷

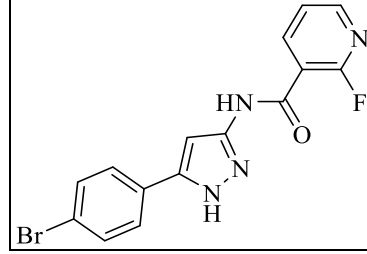
Pirazol halkası taşıyan çok sayıda bileşiğin antikanser etkileri bildirilmiştir.²⁸ Bu bileşiklerden bazıları klinikte kullanılmakta bazılarının ise faz çalışmaları devam etmektedir.²⁸ Krizotinib (Xalkori®, Pfizer), akciğer kanserinin tedavisinde kullanılması için 2011 yılında, Aksitinib (Inlyta®, Pfizer) böbrek kanserinin tedavisinde kullanılması için 2012 yılında, Ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen Biotech) ise lenf kanseri tedavisinde kullanılması için 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.¹²⁸

Pirazol/süstitüe pirazol halkası taşıyan ve klinikte kullanılan antikanser etkili bileşikler Şekil 2.55’de sunulmuştur.¹²⁸



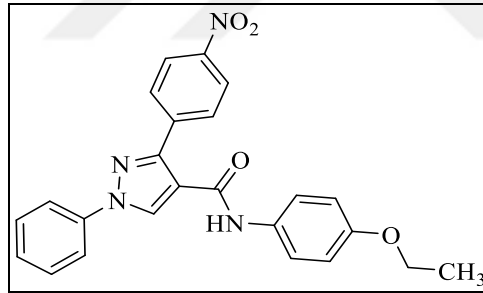
Şekil 2.55. Pirazol/süstitüe pirazol halkası taşıyan antikanser etkili ilaçlar¹²⁸

Pirazol halkası taşıyan niasinamit türevlerinin *in vitro* antiproliferatif etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.56'da verilen bileşik, WM266.64 ve A375 hücre hatlarına karşı sırasıyla $IC_{50}=2.63 \mu M$ ve $IC_{50}=3.16 \mu M$ konsantrasyonda güçlü sitotoksik etki göstermiştir.¹²⁹



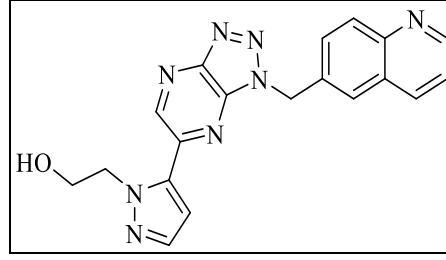
Şekil 2.56. Niasinamit türevi antiproliferatif etkili bir bileşik¹²⁹

Bazı pirazol karboksamit türevlerinin antikanser etkilerinin incelendiği bir çalışmada Şekil 2.57'de verilen bileşiğin HCT116 hücre hattına karşı $IC_{50}=0.39 \mu M$ ve MCF-7 hücre hattına karşı ise $IC_{50}=0.46 \mu M$ konsantrasyonda güçlü sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir.¹³⁰



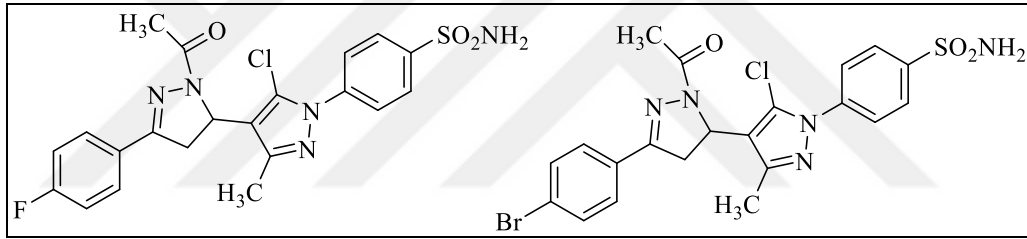
Şekil 2.57. Pirazol karboksamit türevi antikanser etkili bileşik¹³⁰

Triazolpirazin, kinolin ve pirazol heterosiklik halkalarını taşıyan bir seri bileşiğin antikanser etkileri araştırılmıştır.¹³¹ Şekil 2.58'de verilen bileşik, kinaz inhibitörü olarak $IC_{50}=0.0005 \mu M$ konsantrasyonda çok güçlü antikanser etki göstermiştir. Bu bileşik ile ilgili olarak Faz 1 çalışmalarının devam ettiği bildirilmiştir.¹³¹



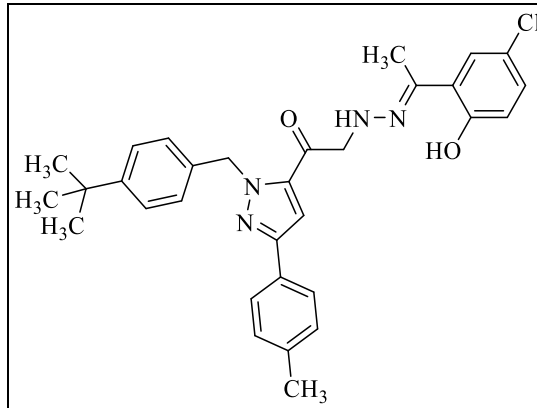
Şekil 2.58. Kinolin ve pirazol halkaları taşıyan antikanser etkili bir bileşik¹³¹

Benzensülfonamit ve pirazol farmakoforlarını taşıyan bir grup bileşiğin karbonik anhidraz enzim inhibisyonunun araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.59’da verilen bileşiklerin kanser oluşumunda rolü olduğu bildirilen hCA IX ve hCA XII izoenzimlerini nanomolar konsantrasyonda inhibe ettiği bildirilmiştir.⁷⁷ Flor süstitüe bileşiğin, hCA IX izoenzimini $IC_{50}=6.9$ nM konsantrasyonda; brom süstitüe bileşiğin ise hCA XII izoenzimini $IC_{50}=0.47$ nM konsantrasyonda seçici bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir.⁷⁷



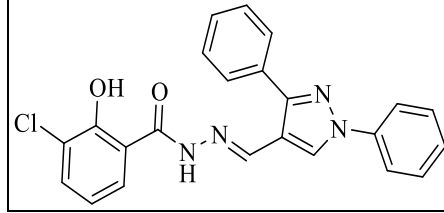
Şekil 2.59. Benzensülfonamit ve pirazol yapıları taşıyan antikanser etkili bileşikler⁷⁷

Pirazolkarbohidrazonların antikanser etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.60’da verilen bileşiğin A549 akciğer kanser hücre hattını $IC_{50}=0.28$ μ M konsantrasyonda inhibe ederek güçlü sitotoksik etkisi bildirilmiştir.¹³²



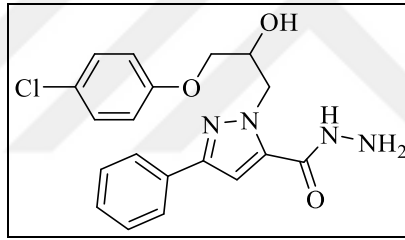
Şekil 2.60. Pirazolkarbohidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik¹³²

Pirazolil-açilhidrazon türevlerinin antikanser etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise MCF-7 and B16-F10 kanser hücre hatlarına karşı Şekil 2.61’de verilen bileşiğin sırasıyla $IC_{50}=0.57 \mu M$ ve $IC_{50}=0.49 \mu M$ konsantrasyonda hücre büyümesini inhibe ederek antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir.¹³³



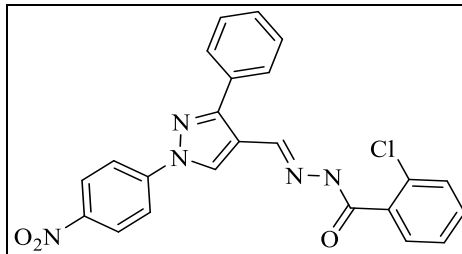
Şekil 2.61. Pirazolil-açilhidrazon tipi antikanser etkili bileşik¹³³

Bir çalışmada pirazol karbohidrazit türevlerinin antikanser etkisi araştırılmış ve Şekil 2.62’de verilen bileşiğin A549 akciğer kanser hücre hattını karşı doz ve zaman bağımlı olarak antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir.¹³⁴



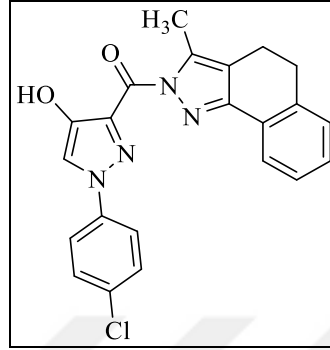
Şekil 2.62. Pirazol karbohidrazit tipi antikanser etkili bir bileşik¹³⁴

1,3,4-Trisüstitüe pirazolhidrazon türevlerinin MCF7 meme kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada Şekil 2.63’de verilen bileşiğin $GI_{50}=3.79 \mu M$ konsantrasyonda sitotoksik olduğu bildirilmiştir.¹³⁵



Şekil 2.63. 1,3,4-Trisüstitüe pirazolhidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik¹³⁵

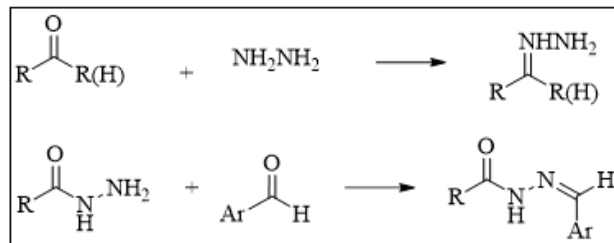
Dipirazol türevi bileşiklerin antitümör etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise Şekil 2.64’de verilen bileşiğin 47 farklı kanser hücre hattına karşı sitotoksik etkisi araştırılmış ve $GI_{50}=0.02-0.09 \mu M$ aralığında kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir.¹³⁶



Şekil 2.64. Dipirazol türevi antikanser etkili bileşik¹³⁶

2.9. Hidrazon ve Hidrazit Gruplarının Farmakolojik Aktiviteleri

Hidrazonlar aldehit ve ketonların hidrazin ile reaksiyonu sonucu veya aromatik/alifatik asit hidrazitlerinin farklı aldehitler veya ketonlar ile etanol, metanol, bütanol, tetrahidrofuran, glasiyel asetik asit, etanol-glasiyel asetik asit gibi çözücülerde ısıtılması ile konvansiyonel yöntemle sentezlenirler (Şekil 2.65).¹³⁷ Hidrazonlar karbonil grubuna komşu azometin grubu taşıyan önemli farmakolojik aktivitelere sahip bir bileşik grubudur ($-CO-NH-N=CH-$).¹³⁷

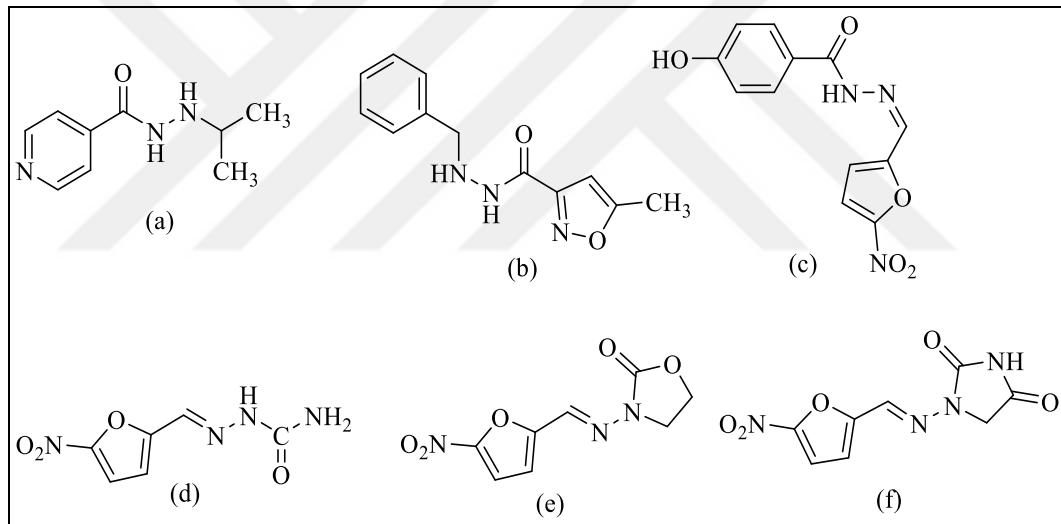


Şekil 2.65. Hidrazonların genel sentez yöntemi¹³⁷

Biyoaktif heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara bileşik olarak kullanılan hidrazonlar çeşitli biyolojik ve klinik uygulamalarından dolayı araştırmacıların ilgisini çekmektedir.³⁰ Hidrazon yapısındaki bileşiklerin biyoaktivitelerinin, aktif farmakofor

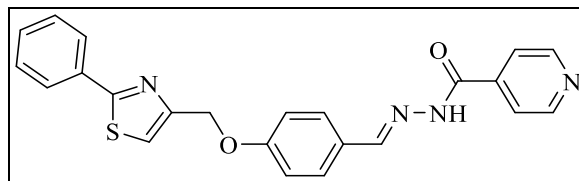
grup (-CO-NH-N=C-) ile ilişkili olduğu bilinmektedir.³⁰ Hidrazonların *in vivo* ve *in vitro* metabolizması üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Hidrazonların hidroliz ile aktif metabolite dönüşebilme yeteneği ön ilaç sentezinde yararlı bir metottur. Ayrıca, -NH₂ grubunun bloke edilmesiyle elde edilen hidrazonların hidrazit tipi bileşiklerden daha az toksik olduğu ortaya çıkmıştır.^{31,32}

Klinikte tüberküloz tedavisinde kullanılan İproniazid (a), depresyon tedavisinde kullanılan İzokarbohidrazit (b), intestinal antiseptik olarak kullanılan Nifuroksazid (c), antibakteriyel özellikleri ile bilinen Nitrofurazon (d), Furazolidon (e) ve Nitrofurantoin (f) bileşikleri kimyasal yapılarındaki hidrazit veya hidrazon artığı ile dikkat çekmektedir (Şekil 2.66).^{137, 138}



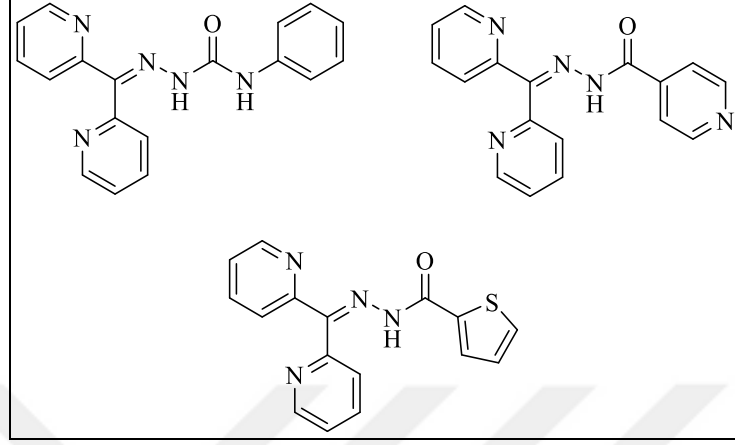
Şekil 2.66. Klinik kullanımı olan hidrazit-hidrazon tipi bileşikler^{137,138}

İzonikotinoilhidrazit analoglarının antibakteriyel etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.67’de verilen bileşiğin gram pozitif bakteri olan *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı güçlü antibakteriyel etkisi bildirilmiştir.¹³⁹



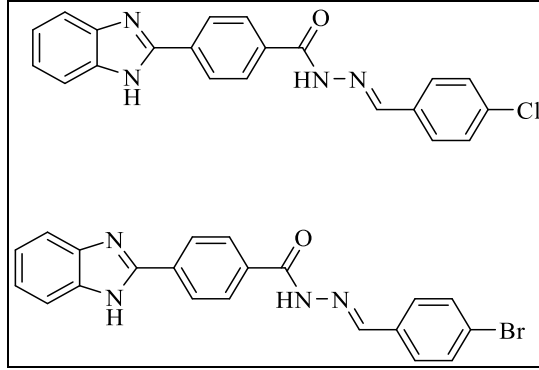
Şekil 2.67. İzonikotinoilhidrazit tipi antibakteriyel etkili bir bileşik¹³⁹

Piridin halkası taşıyan bazı hidrazonların antitüberküloz etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.68’de verilen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* bakterisine karşı güçlü antibakteriyel etki gösterdikleri (MIC=1.5-12.5 µg/ml) bildirilmiştir.¹⁴⁰



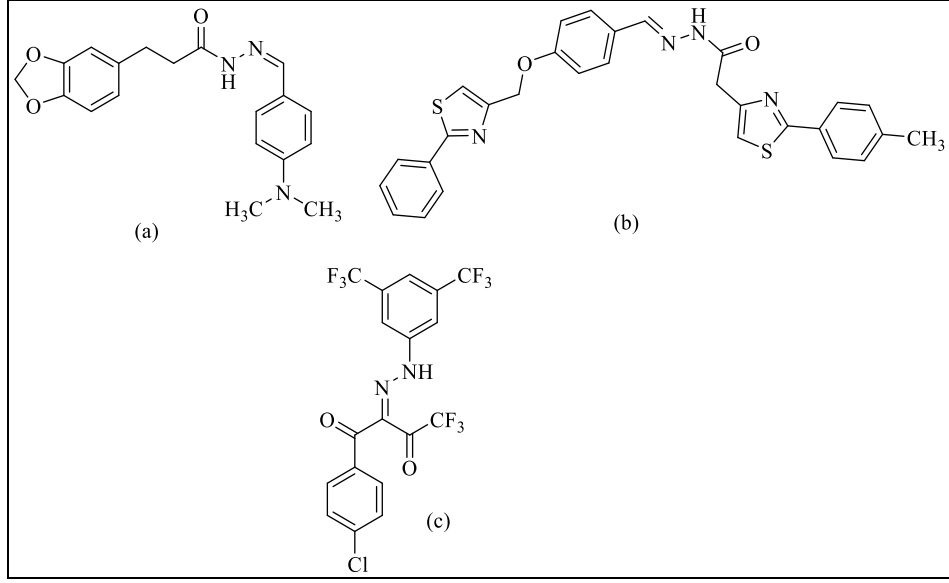
Şekil 2.68. Piridin-hidrazon tipi antitüberküloz etkili bazı bileşikler¹⁴⁰

Benzimidazol halkası taşıyan bazı hidrazon türevlerinin antifungal etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise Şekil 2.69’da verilen bileşiklerinin *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* mayalarına karşı MIC=50-100 µg/ml aralığında antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir.¹⁴¹



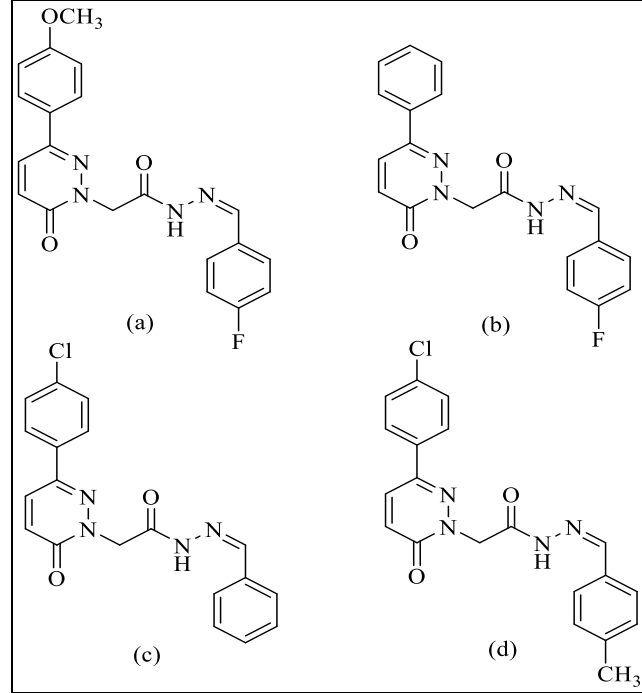
Şekil 2.69. Benzimidazol-hidrazon tipi antifungal etkili bazı bileşikler¹⁴¹

Hidrazon artığı taşıyan bazı bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar etkileri bildirilmiştir. Şekil 2.70’de verilen bileşiklerden a’nın analjezik etkisi bilinen İndometazin ve Metamizol’den daha güçlü analjezik etkiye sahip olduğu, b ve c bileşiklerinin ise siklooksijenaz enzim inhibisyon yolağı ile analjezik-antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir.^{142,143}



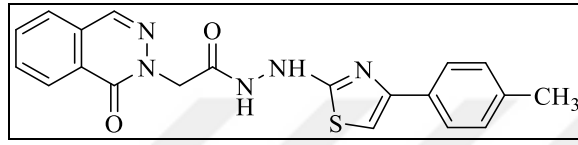
Şekil 2.70. Analjezik etkili çeşitli hidrazon tipi bileşikler^{142,143}

3(2H)-Piridazinon halkası taşıyan bazı hidrazon türevlerinin analjezik, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkilerinin rapor edildiği bir çalışmada Şekil 2.71’de verilen (a) ve (b) bileşiklerinin güçlü analjezik ve antienflamatuvar etkileri bildirilmiştir.¹⁴⁴ Klor süstitüe türevlerden (c) ve (d) bileşikleri ise Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı güçlü antibakteriyel etkileri ile bildirilmiştir.¹⁴⁴



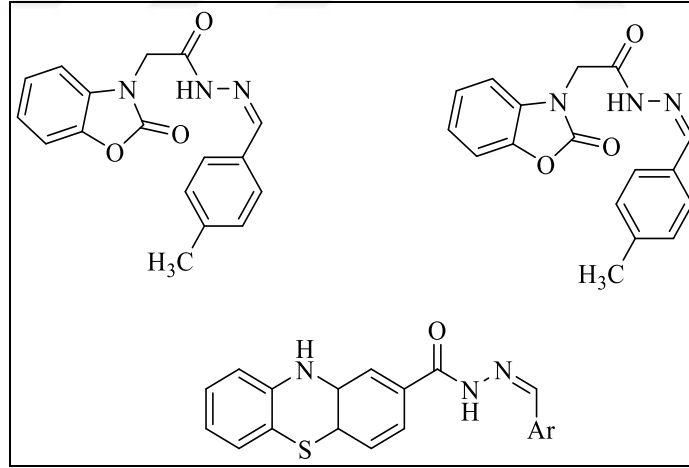
Şekil 2.71. 3(2H)-Piridazinon halkası taşıyan biyoaktif bazı hidrazon türevleri¹⁴⁴

3(2*H*)-Piridazinon ve 1(2*H*)-ftalazinon halkalarından hareketle sentezlenen ve asetohidrazit artığı taşıyan bir seri bileşiğin antioksidan, asetilkolin esteraz ve bütirilkolin esteraz aktiviteleri bildirilmiştir.¹⁴⁵ Şekil 2.72’de verilen 1(2*H*)-ftalazinon türevi bileşiğin $IC_{50}=2.37 \mu M$ konsantrasyonda en güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu, 10 μM konsantrasyonda ise Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli hedeflerden biri olan bütirilkolin esteraz enzimini (% 33±3) inhibe ettiği bildirilmiştir (Galantamin, 10 μM , % 30±1).¹⁴⁵



Şekil 2.72. 1(2*H*)-Ftalazinon halkası taşıyan biyoaktif bir hidrazit bileşiği¹⁴⁵

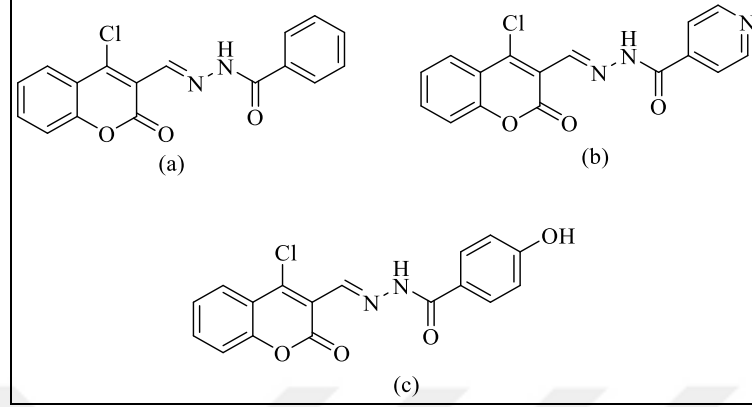
Benzoksazol ve fenotiyazin halkası taşıyan bazı hidrazon türevlerinin antiplatelet etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.73’de verilen bileşiklerin güçlü antitrombotik etkiye sahip oldukları bildirilmiştir.^{146,147}



Şekil 2.73. Antiplatelet etkili bazı benzoksazol ve fenotiyazin taşıyan hidrazonlar^{146,147}

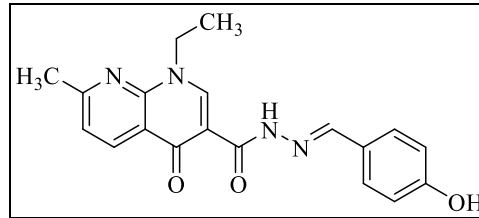
Son yıllarda daha etkili, daha az toksik yeni kemoterapötik ajanların keşfinde hidrazit-hidrazon grubu taşıyan bileşiklerin antikanser etkilerinin araştırılması önem kazanmıştır.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Kumarin halkası taşıyan bazı hidrazonların antikanser etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.74’de verilen bileşikler a, b, c, HL-60 kanser hücre hattına karşı sırasıyla $IC_{50}=2.9, 3.1, \text{ ve } 6.8 \mu\text{M}$ konsantrasyonda güçlü sitotoksik etki göstermiştir.¹⁵¹



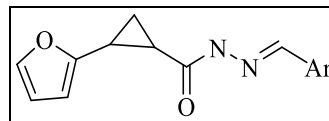
Şekil 2.74. Kumarin halkası taşıyan hidrazon tipi antikanser etkili bazı bileşikler¹⁵¹

Naftiridin halkası taşıyan bir seri hidrazon türevinin metal komplekslerinin antikanser etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Şekil 2.75’de verilen bileşiğin bakır kompleksinin HeLa kanser hücre hattına karşı $IC_{50}=28 \mu\text{M}$, MCF-7 kanser hücre hattına karşı ise $IC_{50}=35.3 \mu\text{M}$ konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir.¹⁵²



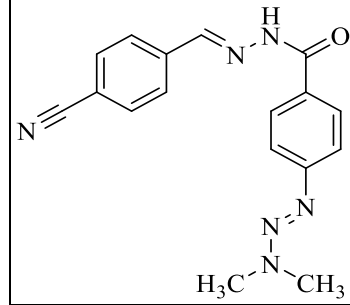
Şekil 2.75. Naftiridin halkası taşıyan hidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik¹⁵²

2-(Furan-2-il)siklopropankarbohidrazit türevlerinin antikanser etkileri HeLa, MDA-MB-231, MCF-7, A549 ve HEK293 kanser hücre hatlarına karşı incelenmiş olup bileşiklerin söz konusu hücre hatlarına karşı $1.9-8.5 \mu\text{M}$ aralığında sitotoksik etkileri bildirilmiştir (Şekil 2.76).¹⁵³



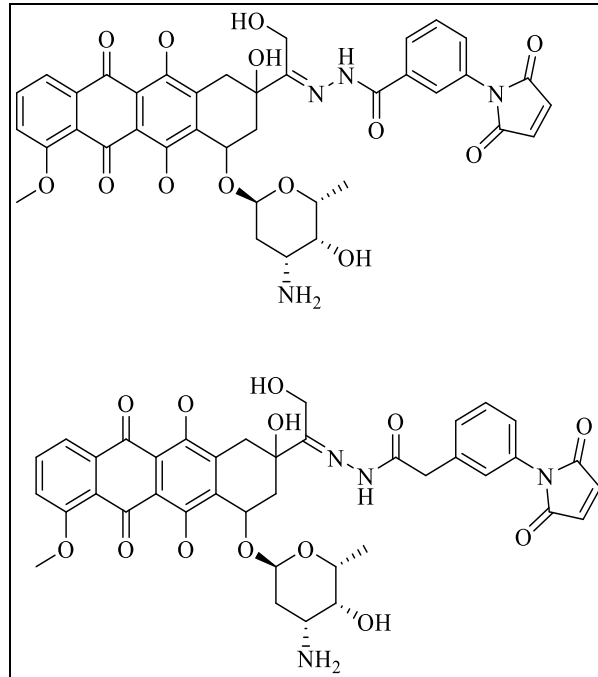
Şekil 2.76. Furan halkası taşıyan hidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik¹⁵³

Çeşitli hidrazon türevlerinin antitümör aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışma, 4-siyanobenzaldehitten türetilmiş olan hidrazon türevi bileşiğin farelerde TLX5 lenfomaya karşı aktif olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 2.77).¹⁵⁴



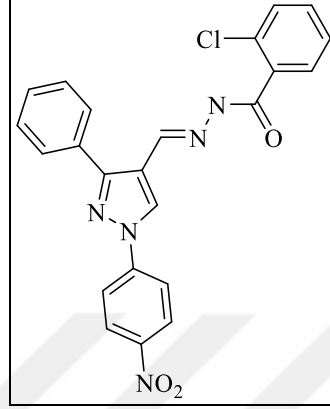
Şekil 2.77. 4-Siyanobenzaldehit türevi hidrazon tipi antikanser etkili bir bileşik¹⁵⁴

Bir çalışmada farklı kanser türlerinin tedavisinde geniş bir kullanım alanı olan doksorubisinin kimyasal yapısındaki keton grubu üzerinden, 3-maleimidobenzoik asit hidrazidi ve 4-maleimidofenilasetik asit hidrazidi ile elde edilen yeni hidrazonlar rapor edilmiştir.¹⁵⁵ Antitümoral aktiviteleri değerlendirildiğinde, MDA-MB-468 göğüs kanser hücresi ve U937 lösemi kanser hücresine karşı antitümör aktivitenin doksorubisinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.78).¹⁵⁵



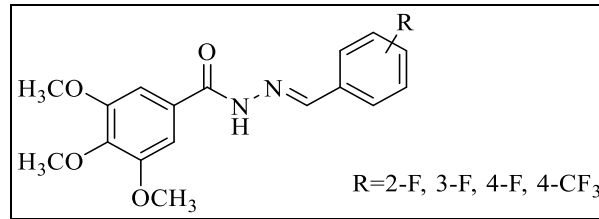
Şekil 2.78. Doksorubisin analogu hidrazon tipi antikanser etkili bazı bileşikler¹⁵⁵

1,3,4-trisübstitüe pirazol türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada bileşiklerin lösemi, melanoma, kolon, akciğer, böbrek, ovaryum, göğüs, prostat, merkezi sinir sistemi kanserlerinden türeyen 60 hücre dizisine karşı sitotoksik aktivitesi taranmıştır.¹³⁵ Şekil 2.79'da verilen bileşik çalışmanın lider bileşiği olarak bildirilmiştir.¹³⁵



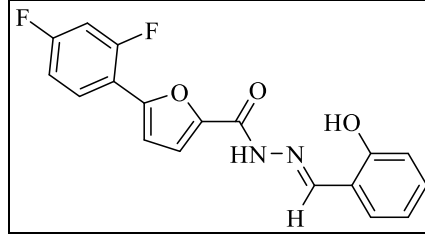
Şekil 2.79. 1,3,4-Trisübstitüe pirazol tipi antikanser etkili bir bileşik¹³⁵

N'-sübstitübenziliden-3,4,5-trimetoksibenzohidrazit türevi bileşiklerin MTT metodu kullanarak bazı kanser hücrelerine karşı antiproliferatif etkileri *in vitro* araştırılmıştır.¹⁵⁶ Bu bileşiklerden Şekil 2.80'de verilen bileşiklerin PC3 hücre hattına karşı $IC_{50}=0.2-1.8 \mu M$ aralığında etkili oldukları bildirilmiştir.¹⁵⁶



Şekil 2.80. Polimetoksibenzohidrazit tipi antikanser etkili bazı bileşikler¹⁵⁶

Furan halkası taşıyan *N*-açıl hidrazon bileşiklerinin HL-60 premyelotik lösemi hücresi, Bel-7402 karaciğer kanser hücresi, BGC-823 mide kanser hücresi, KB nazofarenjiyal karsinoma hücresi olmak üzere dört farklı hücre dizisine karşı $10 \mu M$ konsntrasyonda doksorubisin pozitif kontrol olarak kullanılarak değerlendirilmiştir.¹⁵⁷ Şekil 2.81'de verilen bileşiğin $IC_{50}=53.3 \mu M$ ile HL-60 hücresine karşı doksorubisinden daha güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir.¹⁵⁷



Şekil 2.81. Furan halkası taşıyan antikanser etkili hidrazon tipi bir bileşik¹⁵⁷

2.10. Metiyonin Aminopeptidaz

Aminopeptidazlar, protein ya da peptit zincirini $-NH_2$ uç kısmından başlayarak parçalayan, Zn^{+2} , Co^{+2} , Fe^{+2} veya Mn^{+2} iyonlarını taşıyan metaloenzimlerdir. Hayvan hücrelerinde, bitki hücrelerinde, bakteri ve mantarlarda bulunmaktadır. Ekstraselüler matriksin degradasyonunda, hormon ve nörotransmitter gibi biyoaktif moleküllerin metabolizmasının düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır.²⁰

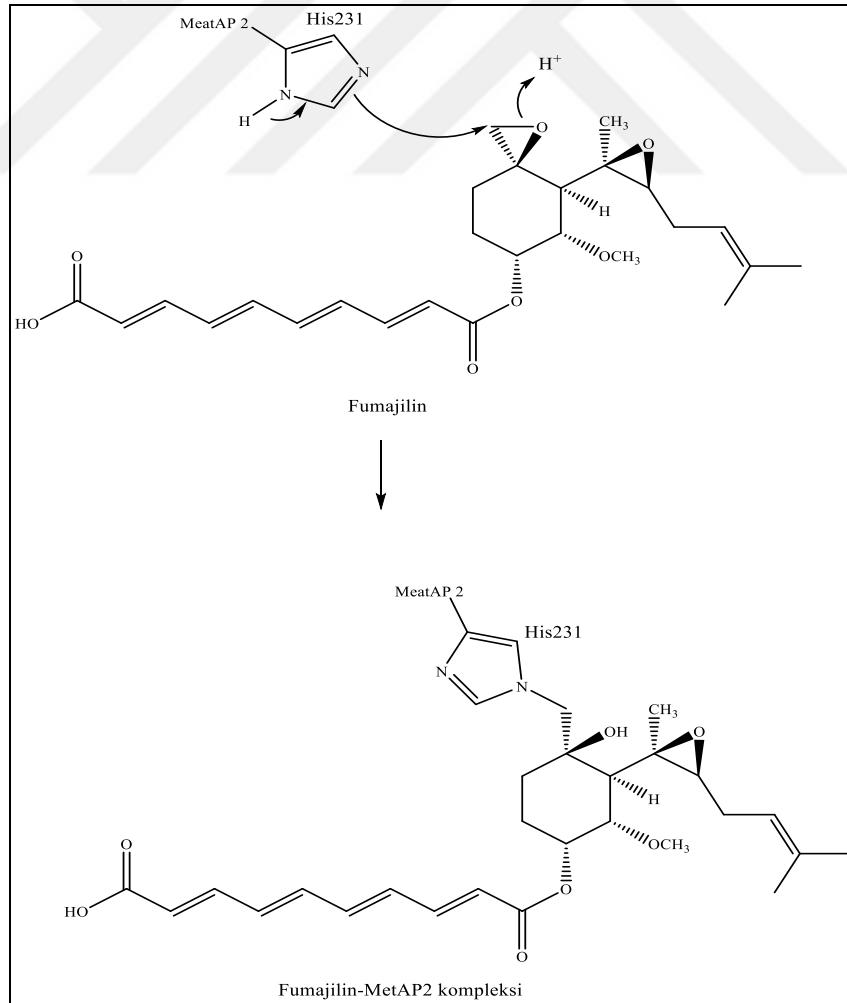
Metiyoninaminopeptidazlar (MetAP) yeni sentezlenmiş proteinlerden metiyonin aminoasitinin ayrılmasından sorumludurlar. Metiyoninin ayrılması ile kalan peptit zinciri amino ucundan asetilasyon gibi hücre içi yeni modifikasyonlar gerçekleşir. Hücre büyümesi ile MetAP ekspresyonunun paralel olduğu bildirilmiştir.²¹

Escherichia coli, *Bacillus subtilis*, ve *Salmonella typhimurium* gibi prokaryotlarda çoğunlukla MetAP1 geni, ökaryot canlılarda ise MetAP1 ve MetAP2 genlerinin varlığı bildirilmiştir. Prokaryotlarda MetAP1 geninin çıkartılması letal etkiye sebep olur. MetAP2 enziminin protein dizilimi yapısal olarak MetAP1 protein diziliminden farklıdır.²¹

Kinetik ve spektroskopik çalışmalara göre, bazı MetAP enzimlerinin tam enzim aktivitesi gösterebilmesi için iki metal iyonu taşıması gereklidir. Bunlardan biri enzimatik aktivite için gerekli iken diğer iyonun enzimatik aktiviteyi pozitif veya negatif yönden modüle ettiği rapor edilmiştir.²⁰ İnsan MetAP2 enziminin metal iyonu olarak Mn^{+2} iyonları taşıdığı ve MetAP2 inhibitörlerinin MetAP2- Mn^{+2} kompleksini inhibe etmesi gerektiği bildirilmiştir.¹⁵⁸

1951 yılında *Aspergillus fumigatus* mantarından izole edilen Fumajilin bileşiğinin antianjiyojenik etkisi ilk kez 1990 yılında Judah Folkman'ın laboratuvarı tarafından bildirilmiştir.¹⁵⁹ 1997 yılında Craig Crews tarafından Fumajilin molekül hedefinin MetAP2 enzimi olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁰

Antianjiyojenik etkili Fumajilin ve Ovasilin bileşiklerinin, kanserin gelişmesinde patolojik bir süreç olan anjiyogenezde rol oynayan MetAP2 enzimini selektif inhibe etmesi nedeniyle MetAP2 enzimi kanser araştırmalarında önem kazanmıştır. Epoksit halkası taşıyan doğal ürün fumajilin ve onun sentetik veya yarısentetik analoglarının MetAP2 enziminin aktif yöresindeki histidin artığının (His231) alkilasyonu sonucu antianjiyojenik etki gösterdiği ve aminopeptidaz aktivitesini sonlandırdığı bildirilmiştir (Şekil 2.82).^{161,162}



Şekil 2.82. Fumajilin bileşiğinin MetAP2 aktif yöresi ile etkileşimi^{161,162}

Kanser metastazının anjiyogeneze bağı olduğu tümörlerde anjiyogenez inhibitörlerinin kullanıldığı deneysel tedavilerde gösterilmiştir.¹⁵⁹ Anjiyogenez inhibitörleri; metastatik kolorektal kanser, akciğer kanseri, hepatosellüler karsinom, pankreatik nöroendokrin tümörler, over kanseri, medüller tiroid kanser, multiple myeloma, Waldenstrom makroglobulinemisi, myeloid metaplazi, myelodisplastik sendrom, maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati, primer myelofibrozis, myelodisplastik sendrom gibi birçok kanser ve kanser dışı hastalıkta klinik çalışma onayı almıştır.¹⁶⁰

2.10.1. MetAP2-Kanser İlişkisi ve Bazı MetAP2 İnhibitörleri

MetAP2 enzimi farklı tipteki tümörlerin büyümesinde ve anjiyogenez süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. MetAP2 ekspresyonundaki farklılıkların endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁶³ MetAP2 enziminin sıçanlarda karaciğer tümöründe apoptozisi indüklediği bilinmektedir.¹⁶⁴ MetAP2 inhibitörü olan Fumajilin'in *in vivo* olarak sıçanlarda tümör büyümesi ve metastazını inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁶⁵ Lenfoma tipi kanserde MetAP2 enziminin aşırı miktarda salgılandığı bildirilmiştir.¹⁶⁶ İmmünohistokimyasal ve Western blot analizleriyle de Colo320, Colo201 ve Colo205 tipi insan kolon kanseri hücrelerinde aşırı MetAP2 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir.^{162,167}

Antianjiyojenik Fumajilin türevi olan TNP-470 bileşiğinin insan nöroblastom tipi kanserinde MetAP2 ekspresyonunu baskılaması da MetAP2 enziminin insan nöroblastomunda moleküler hedeflerden biri olmasını sağlamıştır.¹⁶⁸

TNP-470 bileşiğinin bazı tümörlere karşı etkili ve güvenli olduğu *in vivo* hayvan çalışmaları ve prelinik çalışmalarla bildirilmiştir. Bu bileşiğin, antikanser etkisi AIDS ilişkili Kaposi sarkomu, metastazik meme kanseri, prostat kanseri, lenfoma, akut lösemi, rahim kanseri, böbrek kanseri gibi bazı kanser türleri için insanlar üzerinde klinik olarak araştırılmaya başlanmıştır.^{23,169}

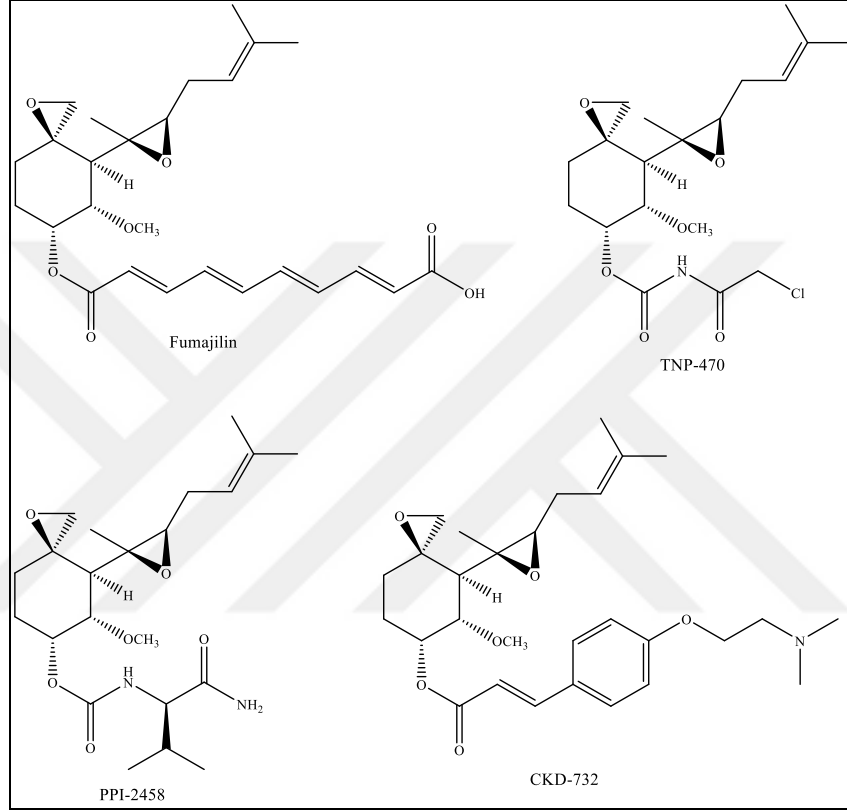
Antianjiyojenik ilaçların temsilcilerinden biri olan TNP-470 bileşiğinin klinik çalışmaları Takeda (Japonya) ve TAP Pharma (Amerika Birleşik Devletleri) firmaları tarafından 1992 yılında başlatılmıştır. Faz 1 ve faz 2 çalışmaları sonucunda kısa yarı ömür ve nörotoksisite gibi istenmeyen özellikleri olsa da antianjiyojenik ilaçların geliştirilmesi için umut vaat edici sonuçlar da elde edilmiştir.^{22,23}

Fumagilin ve analogu olan TNP-470 bileşiklerinin enzim aktif yoresinde bulunan histidin aminoasiti ile kovalent bağ yaparak geri dönüşümsüz (irreversible) olarak enzimi inhibe ettiği dolayısıyla tümör hücrelerinin proliferasyonunu engellediği bildirilmiştir.²⁰ Geri dönüşümsüz kovalan etkileşimler istenmeyen yan etkilere sebep olduğu için düşük konsantrasyonda geri dönüşümlü etkileşimler ile MetAP2 ekspresyonunu baskılayarak antikanser etki gösteren yeni antianjiyojenik etkili ilaçların tasarlanmasına ihtiyaç vardır.²³

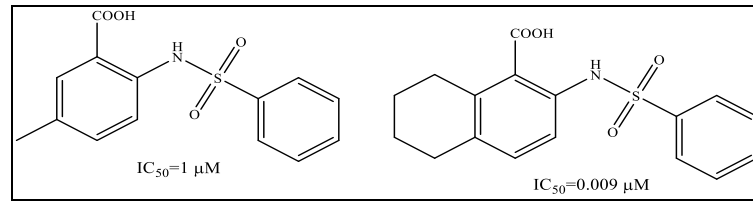
MetAP2 inhibisyonunun anti-proliferatif etkisiyle ilgili moleküler mekanizma tam olarak bilinmemektedir. MetAP2 enzim inhibisyonu çalışmalarında tümör baskılayıcı p53 geninin aktivasyonu, hücre siklusu inhibitörü p21 geninin aktivasyonu, translasyon başlatıcı eIF-2 fosforilasyonunun modülasyonu gibi bazı durumların gerçekleştiği bildirilmiştir.¹⁷⁰⁻¹⁷⁴ Bu nedenle MetAP2 enziminin kanser sürecindeki rolü ve inhibitörlerin etki mekanizması ile ilgili çalışmalar ilgi çekmektedir ve araştırmalar devam etmektedir. *In vivo* deneylerde tümör büyümesi ve anjiyogenezi MetAP2 enzim inhibisyonu ile engelleyen öncü MetAP-2 inhibitörleri olan Fumajilin analogları TNP-470, PPI-2458, CKD-732 bileşikleri Şekil 2.83'de verilmiştir.^{175,176}

Geri dönüşümlü MetAP2 selektif enzim inhibitörleri üzerine yapılan araştırmalarda antranilik asit sülfonamit türevleri bildirilmiştir.²⁴ Bir seri bileşik enzim inhibisyonu, sitotoksisite ve serum albüminine bağlanma çalışmaları sonucunda güçlü ve selektif MetAP2 inhibitörleri olarak bildirilmişlerdir. Ancak, bazı bileşiklerin serum

albüminine bağlanması istenmeyen bir özellik olması nedeniyle bileşiklerin MetAP2 enzimi ile olan etkileşimleri X-ışınları, moleküler doking ve yapı-etki ilişkilerinin tartışılması ile aydınlatılarak moleküller üzerinde yeni modifikasyonlar yapılmıştır. Bu çalışmada Şekil 2.84’de verilen aşağıdaki bileşikler düşük IC₅₀ konsantrasyonları ile dikkat çekmektedir.²⁴



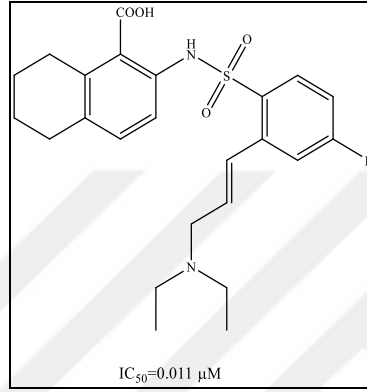
Şekil 2.83. Fumajilin ve analoglarının kimyasal yapıları^{175,176}



Şekil 2.84. Sülfonamit türevi MetAP2 inhibitörleri²⁴

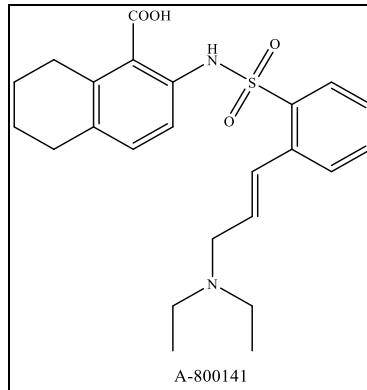
Yukarıdaki çalışmanın devamı niteliğinde olan bir çalışmada ise benzensülfonil yapısındaki bir grup bileşik fenil halkasının orto konumu üzerinden alkilamin grupları sübstitüe edilerek türevlendirilmiştir.¹⁷⁷ Elde edilen bileşiklerin MetAP2 enzim inhibisyonu, sitotoksiste ve serum albüminine bağlanma çalışmaları yapılmıştır.

Alkilamin sübstitüe türevlerde MetAP2 enzim inhibisyon gücü genel olarak azalırken serum albümine bağlanma yüzdesi düşmüştür.¹⁷⁵ Çalışmanın devamında ise amit, üre, karbamat, sülfite, sülfoksit, alkenil, alkil ve alkoksit türevleri sentezlenmiştir. Aktivite sonuçlarına göre çözünürlük ve albümin bağlanma özelliklerini modifiye eden dietilamino artığı taşıyan propenil sübstitüe sülfonamid türevi analoglardan biri olan ve Şekil 2.85’de verilen bileşik en güçlü ($IC_{50}=0.011\mu M$) MetAP2 inhibitörüdür.¹⁷⁷



Şekil 2.85. Alkilamin sübstitüe sülfonamid türevi MetAP2 inhibitörü bir bileşik¹⁷⁷

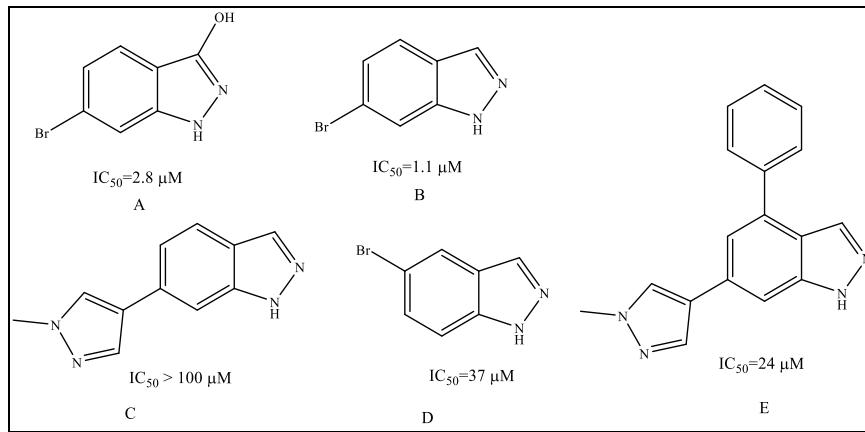
A-800141 nolu bileşiğin (Şekil 2.86) etki mekanizmasının aydınlatılması için yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda, çeşitli fare tümör modellerinde tümör büyümesini hücre siklusunun G1 fazını etkileyerek engellediği, sitostatik özellikte olduğu ve apoptozise neden olmadığı bildirilmiştir.²⁵ Elde edilen farmakolojik sonuçlar, aril sülfonamid türevi MetAP2 inhibitörlerinin irintotekan ve etopozid gibi antikanser ilaçlar ile birlikte tedavide kullanılabileceğine işaret etmektedir.²⁵



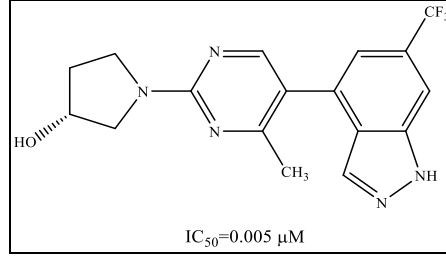
Şekil 2.86. A-800141 bileşiğinin kimyasal formülü²⁵

Bir başka çalışmada indazol halkası taşıyan bazı türevlerin MetAP2 inhibisyonları bildirilmiştir.¹⁷⁸ Bileşiklerin (Şekil 2.87) MetAP2 enzimine karşı IC_{50} değerleri incelendiğinde, bileşik A'dan B'ye geçildiğinde 3 pozisyonundaki hidroksil grubunun aktiviteyi azalttığı, bileşik B'den bileşik C'ye geçildiğinde *N*-metilpirazol grubunun aktiviteyi yaklaşık 100 kat azaldığı, bileşik C'den bileşik E'ye geçildiğinde 4 konumuna fenil halkasının süstitüe edilmesi ile aktivitenin arttığı, bileşik B'den bileşik D'ye geçildiğinde ise brom atomunun halkanın 6 pozisyonundan 5 konumuna yer değiştirmesiyle aktivitenin yaklaşık 34 kat azaldığı bildirilmiştir. Yapı-etki ilişkileri sonucunda indazol halkasının 4 ve 6 pozisyonlarında yapılacak modifikasyonların önemli olduğu rapor edilmiştir.¹⁷⁸

İndazol halkasının 6 pozisyonundaki brom atomu triflorometil grubu ile yer değiştirdiğinde ise en güçlü inhibitör bileşik ($IC_{50}=0.02\mu M$) elde edilmiştir. Bu türev esas alınarak indazol halkasının 4 konumundaki fenil grubu heteroaril gruplar ile değiştirildiğinde, Şekil 2.88'de verilen bileşik $IC_{50}=0.005\mu M$ konsatrasyonda geri dönüşümlü selektif MetAP2 inhibitörü olarak bildirilmiştir.¹⁷⁸

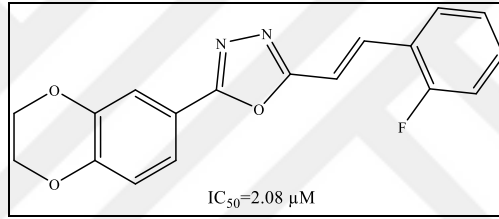


Şekil 2.87. İndazol türevi MetAP2 inhibitörleri¹⁷⁸



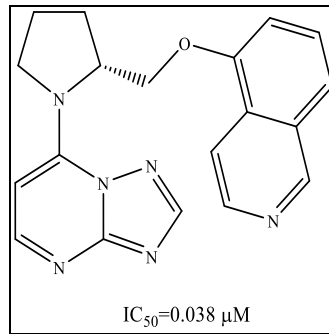
Şekil 2.88. Triflorometil süstitüe indazol türevi MetAP2 inhibitörü bir bileşik¹⁷⁸

1,4-Benzodioksan taşıyan 1,3,4-okzadiazol türevlerinin antikanser ve MetAP2 inhibisyon çalışmalarının sonucunda Şekil 2.89’da verilen bileşiğin insan göbek kordonu veni endotel kanser hücre hattına karşı $IC_{50}=1.16 \mu M$ konsantrasyonda sitotoksik olduğu, apoptozu indüklediği, MetAP2 enzimini ise $IC_{50}=2.08 \mu M$ konsantrasyonda inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁷⁹



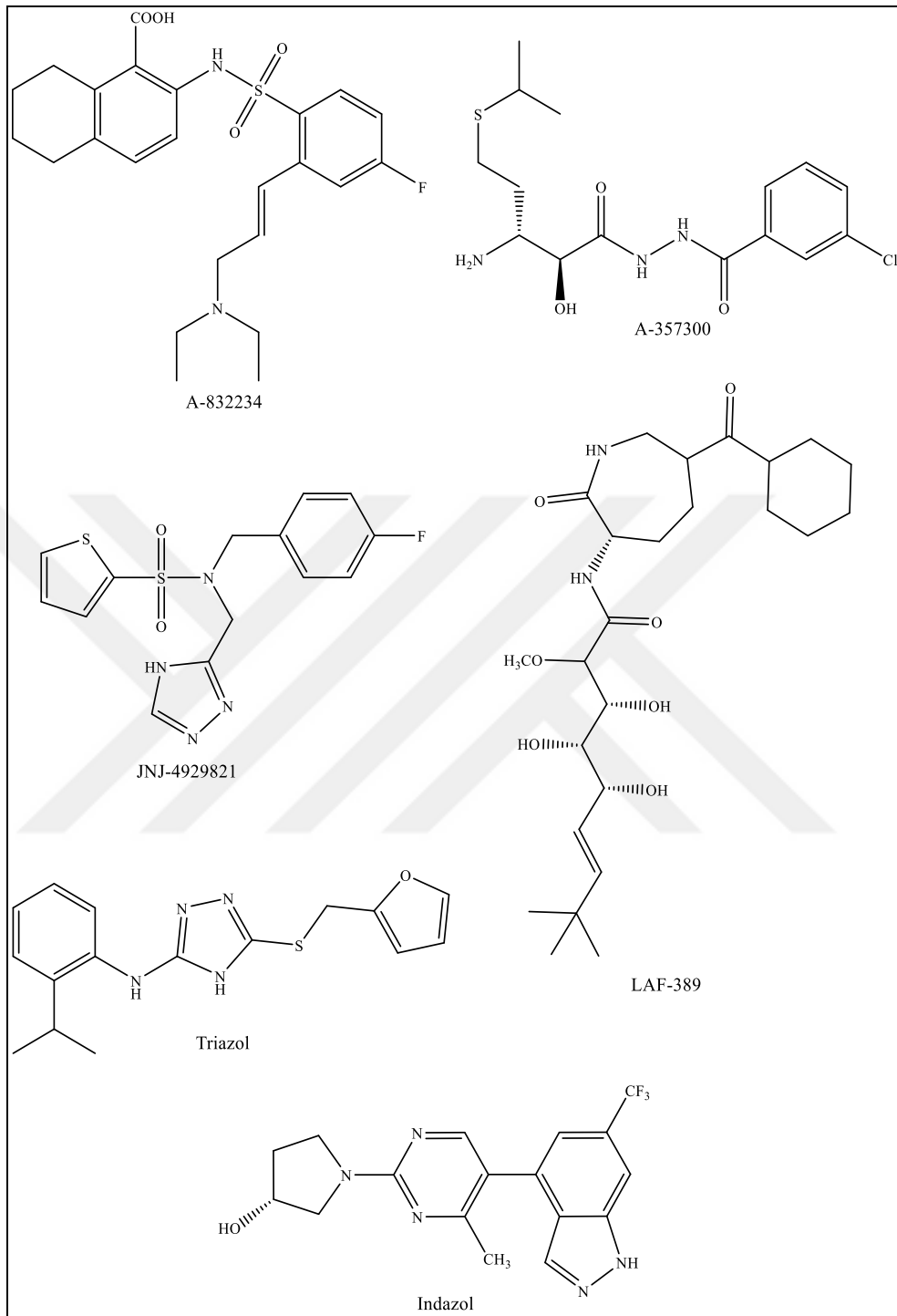
Şekil 2.89. 1,3,4-okzadiazol türevi MetAP2 inhibitörü bir bileşik¹⁷⁹

Pürin ve bisiklik halka analoglarının *in vitro* MetAP2 enzim inhibisyonu sonuçlarına göre Şekil 2.90’da verilen izokinolin halkası taşıyan bileşik, $IC_{50}=0.038 \mu M$ konsantrasyonda MetAP2 enzimini inhibe etmiştir.¹⁸⁰



Şekil 2.90. İzokinolin halkası taşıyan MetAP2 inhibitörü bir bileşik¹⁸⁰

Farklı kimyasal yapılara (sülfonamit, hidrazit, triazol, amit, indazol) sahip geri dönüşümlü MetAP2 enzim inhibitörleri Şekil 2.91’de verilmiştir.¹⁸⁰



Şekil 2.91. Geri dönüşümlü MetAP2 enzim inhibitörü bazı bileşikler¹⁸⁰

2.11. Hücre Proliferasyonu Ölçüm Testleri

Sitotoksisite çalışmaları, ilaç adayı bir molekülün sitotoksik özelliklerinin olup olmadığının belirlenmesi için medisinal kimya araştırmalarında yaygın olarak kullanılır.

Sitotoksisite çalışmaları için kullanılan hücreler sitotoksik bir madde ile inkübe edildiğinde apoptoz, otofaji ve nekroz gibi hücre ölüm mekanizmaları ile ölebilir veya sitostatik özelliklerinden dolayı hücrenin proliferasyonu durabilir. Hücre canlılığının tespit edilmesi için farklı esaslara dayanan çok sayıda test yöntemi kullanılmaktadır ve her metodun kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Sitotoksisite test yöntemlerinin ana hedefi deney sonunda canlı/ölü hücre miktarını belirlemektir.¹⁸¹

Sitotoksisite araştırmaları ile elde edilen sonuçlar ışığında ilaç adayı olabilecek bileşikler belirlenir. Ayrıca, faz çalışmaları kapsamında yapılacak olan *in vivo* hayvan deneyleri ve diğer klinik çalışmalar için de kaynak oluşturulur. Bu nedenlerden dolayı, sitotoksisite çalışmalarından elde edilecek olan deneysel verilerin doğruluğu, tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği çok önemlidir.¹⁸¹

Sitotoksisite araştırmaları için kullanılan hücre proliferasyon testlerinde, hücre proliferasyon hızı yeni DNA sentez hızı üzerinden ölçülebilmektedir. Floresan ve/veya radyoaktif ışına gösteren nükleotit analoglarının yeni sentezlenen DNA'ya eklenme hızı hücre proliferasyon hızını ölçmek için kullanılmaktadır. Bölünme döngüsündeki hücrelerde metabolik aktivitede artış olması da metabolik aktivitenin ölçülmesi için kullanılır. Bir diğer hücre proliferasyon hızı tayin yöntemi de hücre döngüsüyle ilgili olan faktörlerin miktarlarındaki değişikliğin kullanılmasıdır. Ayrıca, bölünen hücrelerde ki ATP miktarındaki değişimin izlenmesi de hücre proliferasyonu testlerinde kullanılmaktadır.¹⁸²

Doktora tezi kapsamında sitotoksosite çalışmalarında metiltiazol difenil tetrazolyum (MTT) ve Sülförödamın-B (SRB) hücre canlılık testleri kullanılmış olup, deneylerin prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

Hücre içi metabolik aktivitenin ölçümüne dayanan hücre proliferasyon testlerinde yaygın olarak metiltiazol difenil tetrazolyum (MTT), 2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sülföfenil)-2*H*-tetrazolyum (XTT), 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülföfenil)-2*H*-tetrazolyum (MTS), 2-(4-iyodöfenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülföfenil)-2*H*-tetrazolyum (WST1) gibi tetrazolyum tuzları kullanılmaktadır.^{182, 183}

En yaygın kullanılan MTT testi hücre canlılığını ölçmek için kullanılan bir sitotoksosite yöntemdir. Yöntemin prensibi, proliferö olan hücrelerin artan dehidrojenaz enzim aktivitesi sonucunda sarı renkli olan MTT bileşğini mor renkli formazan kristallere dönüşmesi sonucu görülen renk değişiminin optik dansite (absorbans) olarak spektrofotometre cihazı ile ölçülmesidir. Hücre canlılığının kaybolması ile hücre içi mitokondriyal aktivite azalır ve tetrazolyum tuzunu formazan türevine çevirme yeteneğı azalır. Azalan hücre sayısı ile orantılı bir şekilde formazan miktarı azalır ve bu değişim spektrofotometrik olarak hücre canlılığının belirlenmesiyle tespit edilir.^{182, 183}

Hücre canlılığı testlerinde kullanılan yöntemlerden bir diğeri de SRB sitotoksosite tayin yöntemidir. SRB bileşğı, hücredeki bazık aminoasit kalıntıları ile sitokiyometrik oranda kompleks oluşturabilen pembe renkli aminoksanten yapısında bir boyadır. Bu deney hücre içi metabolik aktiviteden bağımsızdır. Deney sonunda, boyanmış hücrelerdeki boya miktarının spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle toplam protein kütlesi ve hücre sayısı belirlenir.¹⁸³⁻¹⁸⁵

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Sentez Çalışmaları

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Doktora tez çalışması kapsamında tasarlanan bileşiklerin sentezinde, saflaştırılmasında ve kimyasal analizlerinde kullanılan kimyasallar ve çözücüler analitik saflıkta olup Tablo 3.1’de verilmiştir.

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

Kimyasalın Adı	Menşei	Kimyasalın Adı	Menşei
Metalik Sodyum	Merck	Benzaldehit	Merck
Sodyum Klorür	Merck	4-Metilbenzaldehit	Fluka
Magnezyum Sülfat	Fisher	4-Metoksibenzaldehit	Merck
<i>p</i> -Hidrazinobenzen-sülfonamit	ABCR	4-Florobenzaldehit	Merck
Hidrazin hidrat	Merck	4-Klorobenzaldehit	Sigma
Dietiloksalat	Merck	4-Bromobenzaldehit	Sigma
Asetofenon	Merck	4-Nitrobenzaldehit	Merck
4-Metilasetofenon	Fluka	4-Triflorometilbenzaldehit	Oakwood
4-Nitroasetofenon	Merck	2,3-Dimetoksibenzaldehit	Acros
2-Asetiltiyofen	Fluka	2,4-Dimetoksibenzaldehit	Acros
Sodyumetoksit	Fluka	2,5-Dimetoksibenzaldehit	Acros
Etil alkol	Sigma	2,3,4-Trimetoksibenzaldehit	Acros
Hidroklorik asit, % 37	Merck	3,4,5-Trimetoksibenzaldehit	Merck
Etilasetat	Sigma	4-Dimetilaminobenzaldehit	Merck
Diklorometan	Sigma	4-Hidroksi-3-metoksibenzaldehit	Sigma
Metil alkol	Sigma	3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehit	Merck
Dietileter	Fluka	4-Hidroksibenzaldehit	Merck
Glasiyel asetik asit	Riedel-de Haen	2-Tiyofenkarbaldehit	Acros
Dimetilformamit	Sigma	2-Furankarbaldehit	Sigma
Tetrahidrofuran	Sigma	4-Piridinkarbaldehit	Merck
Hekzan	Carlo Erba		
Dötoro dimetilsülfoksit	Merck		
Dötoro kloroform	Merck		

3.1.2. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler

3.1.2.1. Kromatografik Analizler

Reaksiyonların ilerleyişini gözlemlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. İTK için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi tankı çözücü buharlarıyla doygunluğa ulaştıktan sonra oda sıcaklığında kromatografi işlemi gerçekleştirildi. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekeler 254 nm ve 365 nm dalga boyundaki Ultraviyole (UV) lambası (Spektroline Model ENF-240C/FE) ile tespit edildi. Çözücü sistemleri olarak etilasetat:hekzan (2:3), diklorometan:metil alkol (4.8:0.2), diklorometan:metil alkol (4.5:0.5) ve etilasetat:hekzan (3:2) kullanıldı.

3.1.2.2. Spektral Analizler

Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi Analizi

Bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları, 400 MHz Varian spektrofotometresinde (Danbury, ABD) CDCl₃ (Dötorokloroform, Merck) ve DMSO-*d*₆ (Dötorodimetilsülfoksit, Merck) içerisinde çözülerek alındı. İzomer yapısını aydınlatabilmek için temsilci bileşik olarak seçilen D2 bileşiğinin Nükleer Overhauser Etkisi Spektroskopisi (NOESY) spektrumu alınmıştır.

Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (HRMS) Analizi

Bileşiklerin kütle spektrumları LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında elektron spre yonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif veya pozitif modda alınmıştır.

3.1.2.3. X-Işınları Kristalografi Analizi

Temsilci bileşik olarak seçilen D2 bileşiğinin X-ışınları kristalografi analizi Rigaku marka R-axis RapidS model X-ışını kırınım metresi (difraktometre) kullanılarak

yapılmıştır. Crystal Clear program arayüzü ile difraksiyon verileri değerlendirilmiştir.

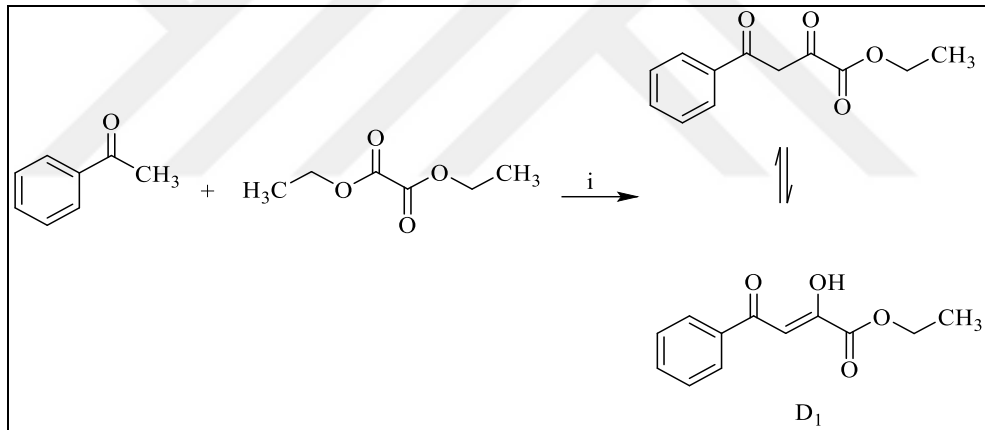
3.1.2.4. Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerin erime dereceleri (ED) Electrothermal 9100 marka (IA9100, İngiltere) erime derecesi tayin cihazı kullanılarak ölçüldü.

3.2. Bileşiklerin Sentezi ve Spektrel Verileri

CD serisi sonuç bileşiklerinin kimyasal yapıları ve deneysel verileri Tablo 4.1.'de, geçiş bileşiklerinin (D1-D12) NMR spektrumları Şekil 4.1.- 4.14. arasında, D2 bileşiğinin NOESY spektrumları Şekil 4.3. ve Şekil 4.4'de, CD serisi bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektrumları Şekil 4.15-4.254 arasında, D2 bileşiğinin X-ışını yapı analizi Şekil 4.255-Şekil 4.258 arasında verilmiştir.

3.2.1. Etil 2,4-diokso-4-fenilbütanoat (D1) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



i: Na, etil alkol, oda sıcaklığı.

Şekil 3.1. D1 bileşiğinin sentez şeması

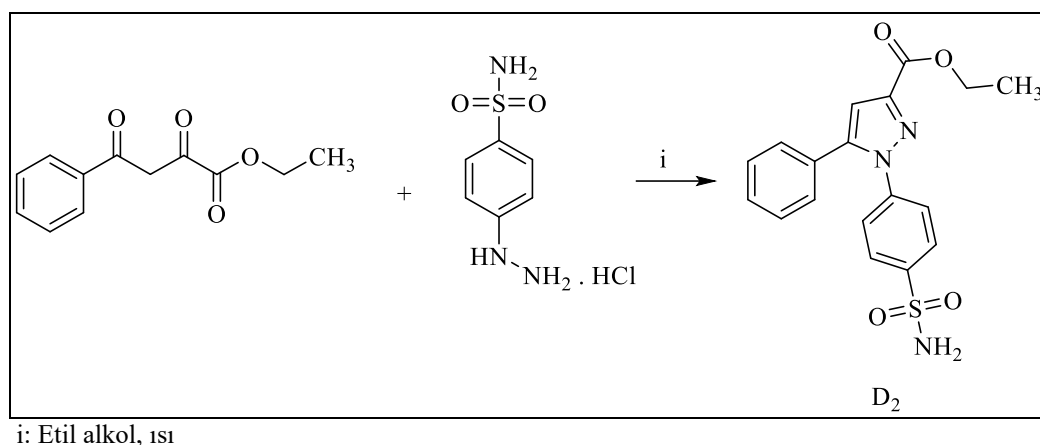
D1 bileşiğinin sentezi için öncelikle sodyum etoksit hazırlandı. Sodyum metali (140 mmol) absolu etil alkol (100 mL) içerisine ilave edildikten sonra dıştan buz banyosu ile soğutularak kalsiyum klorürlü kurutucu tüpü takılı olan bir balonda 2 saat süreyle karıştırıldı. D1 bileşiğinin sentezi için dietilokzalat (140 mmol) bileşiği sodyum etoksit çözeltisine ilave edildi. Başlangıçta karışım renksizdi. Karışımın üzerine asetofenon (140 mmol) ilave edildikten sonra karışımın rengi sarıya döndü ve katılaştı.

Karışımın üzerine 200 mL absolut etil alkol ilave edildikten sonra balon içeriği oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Etilasetat:hekzan (2:3)) ile takip edildi. 20 saat sonra balon içeriğine saf su (50 mL) ilave edildikten sonra elde edilen karışım derişik HCl (% 37) ile asitlendirildi (pH=3). Karışım etil asetat (3x25 mL) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş NaCl çözeltisi ile (3x25 mL) yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinde kurutulduktan sonra çözücü alçak basınç altında 1/3 hacime kadar uçuruldu. Balon içeriği oda sıcaklığında 1 gün bekletildikten sonra katılaştı.^{78, 186-189}

Maddenin kimyasal yapısı ¹H NMR ile doğrulandıktan sonra ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki adımda kullanıldı. Turuncu renkli pamuksu görünümünde D1 elde edildi. Verim % 50. ED=38-40 °C. ¹H NMR (Şekil 4.1)(CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 15.30 (bs, 1H, OH), 7.98-7.96 (m, 2H, ArH), 7.60-7.53 (m, 1H, ArH), 7.49-7.46 (m, 2H, ArH), 7.05 (s, 1H, -COCH=C-), 4.37 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, -OCH₂CH₃). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 221.0808 C₁₂H₁₃O₄ [M+H]⁺; Bulunan: 221.0797

3.2.2. Etil 5-fenil-1-(4-sülfamoilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilat(D2)

Bileşiğinin Sentez Yöntemi

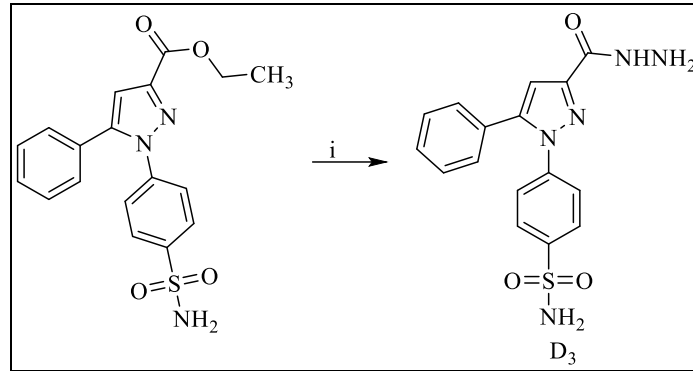


Şekil 3.2. D2 bileşiğinin sentez şeması

Etil-2,4-diokso-4-fenilbütanoat (Bileşik D1, 22 mmol) etil alkol içerisinde (50 mL) ısıtılarak çözüldükten sonra karışımın üzerine *p*-hidrazinobenzen-sülfonamid hidroklorür (22 mmol) ilave edildi. Turuncu renkli balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan: metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Krem renkli katı madde çöktü. Katı madde süzülüp kurutulduktan sonra etil alkolden kristallendirildi.^{78, 186-189} Beyaz renkli toz halinde D2 elde edildi. Verim % 71. ED=92-195 °C. ¹H NMR (Şekil 4.2) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.51-7.44 (m, 4H, ArH, -SO₂NH₂), 7.39-7.34 (m, 3H, ArH), 7.29-7.27 (m, 2H, ArH), 7.14 (s, 1H, H-4 pirazol), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, -OCH₂CH₃). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 372.1013 C₁₈H₁₈N₃O₄S [M+H]⁺; Bulunan: 372.1001

3.2.3. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzen-sülfonamid

(D3) Sentez Yöntemi



i: Hidrazin hidrat (% 99), etil alkol, ısı.

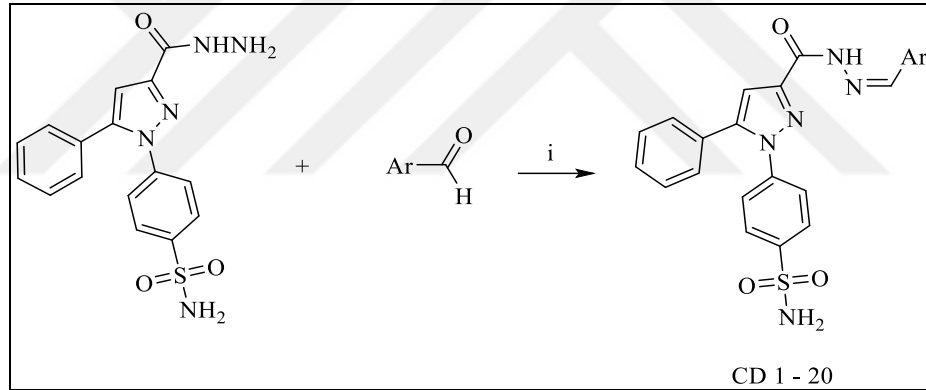
Şekil 3.3. D3 bileşiğinin sentez şeması

Etil-5-fenil-1-(4-sülfamoilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilat (Bileşik D2, 16 mmol) etil alkol (100 mL) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine hidrazin hidrat (320 mmol, % 99) ilave edildikten sonra balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K (Diklorometan:metil alkol

(4.8:0.2)) ile takip edildi. 4 saat sonra oda sıcaklığına soğutulan balon içeriği buzlu su karışımına (100 mL) döküldü. Karışımın üzerine glasiyel asetik asit (1 mL) ilave edildikten sonra oda sıcaklığında katı çökene kadar karıştırıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzöldükten sonra üzerinden sırasıyla saf su/etanol/dietileter ile yıkandı ve kurutuldu.^{78, 186-189} Beyaz renkli toz halinde D3 elde edildi. Verim % 90. ED=265-267 °C. ¹H NMR (Şekil 4.5) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 9.61 (s, 1H, -CONH), 7.83 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.40-7.38 (m, 5H, ArH), 7.28-7.26 (m, 2H, ArH), 7.01 (s, 1H, H-4 pirazol), 4.48 (s, 2H, -NHNH₂). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 358.0968 C₁₆H₁₆N₅O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 358.0954

3.2.4. 4-(3-(2-(Ariden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)

benzensülfonamit (CD 1-20, Seri 1) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi



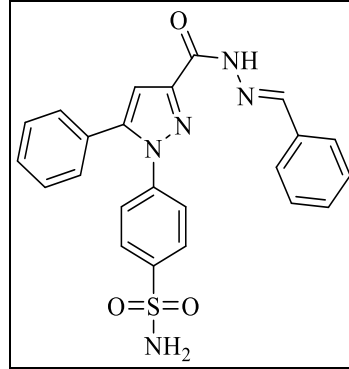
i: Etil alkol, glasiyel asetik asit, ısı.

Şekil 3.4. CD 1-20 bileşiklerinin genel sentez şeması

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldükten sonra karışımın üzerine uygun benzaldehit 1:1 oranda ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile uygun çözücü sistemi kullanılarak takip edildi. Uygun süre sonunda reaksiyon bitirildikten sonra elde edilen katı uygun çözücü veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.^{78, 186-189} Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri ile aydınlatıldı.

3.2.5. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD1) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

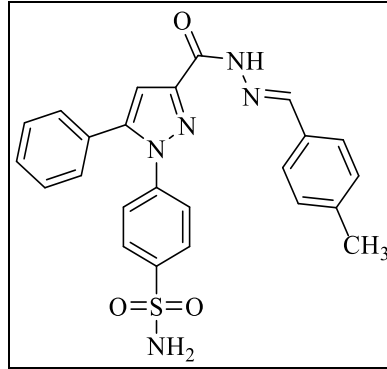
benzensülfonamit (CD1) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.5. CD1 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine benzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan: metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 4.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/Dimetilformamit (DMF)/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD1 elde edildi. Verim % 52. ED=283-286 °C. ¹H NMR (Şekil 4.15) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.86 (s, 1H, -CONH), 8.54 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, *J*=1.8 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.45-7.39 (m, 4H, ArH), 7.33-7.31 (m, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.16) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 148.9, 147.3, 145.4, 144.4, 142.2, 135.0, 130.8, 129.8, 129.5, 129.4, 127.8, 127.4, 126.7, 109.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.17) *m/z* Hesaplanan: 446.1281 C₂₃H₂₀N₅O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 446.1272

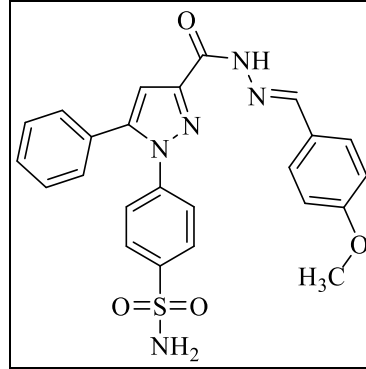
3.2.6. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamit (CD2) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.6. CD2 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-metilbenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan: metil alkol (4.5:0.5)) ile takip edildi. 4.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD2 elde edildi. Verim % 35. ED=258-261 °C. ¹H NMR (Şekil 4.18) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.79 (s, 1H, -CONH), 8.49 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.60-7.55 (m, 4H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.30 (m, 2H, ArH), 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.17 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.33 (s, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.19) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 148.9, 147.4, 145.4, 144.4, 142.2, 140.6, 132.3, 130.2, 129.8, 129.5, 129.4, 127.8, 127.4, 126.7, 109.6, 21.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.20) *m/z* Hesaplanan: 460.1438 C₂₄H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 460.1429

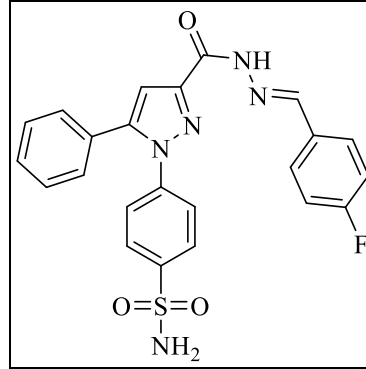
3.2.7. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD3) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.7. CD3 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-metoksibenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)) ile takip edildi. 4 saat sonunda reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD3 elde edildi. Verim % 46. ED=193-195 °C. ¹H NMR (Şekil 4.21) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.71 (s, 1H, -CONH), 8.46 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.30 (m, 2H, ArH), 7.16 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.00 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.22) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 161.5, 157.9, 148.7, 147.5, 145.3, 144.4, 142.2, 129.8, 129.5, 129.4, 127.6, 127.4, 126.7, 115.0, 109.5, 56.0. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.23) *m/z* Hesaplanan: 476.1387 C₂₄H₂₂N₅O₄S [M+H]⁺; Bulunan: 476.1378

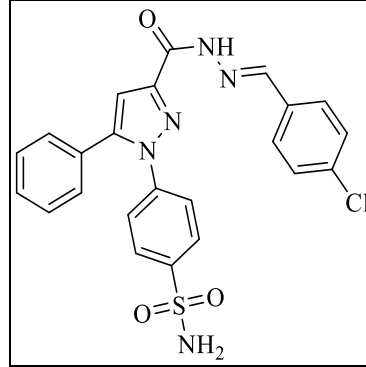
3.2.8. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD4) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.8. CD4 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-florobenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan: metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD4 elde edildi. Verim % 66. ED=285-288 °C. ¹H NMR (Şekil 4.24) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.86 (s, 1H, -CONH), 8.52 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.76 (dd, *J*=8.6, 5.7 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.27 (m, 4H, ArH), 7.17 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.25) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.8 (¹*J*_{CF}=247.9 Hz), 158.1, 147.7, 147.3, 145.4, 144.4, 142.2, 131.7, 131.6, 129.9 (³*J*_{CF}=8.4 Hz), 129.8, 129.5, 129.4, 127.4, 126.7, 116.6 (²*J*_{CF}=21 Hz), 109.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.26) *m/z* Hesaplanan: 464.1187 C₂₃ H₁₉N₅O₃FS [M+H]⁺; Bulunan: 464.1178

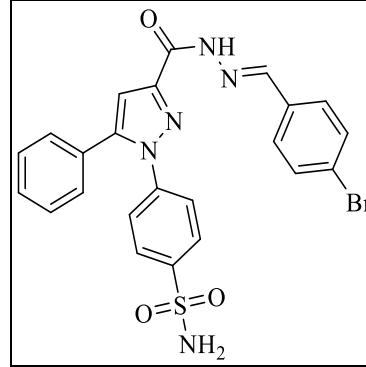
3.2.9. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD5) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.9. CD5 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-klorobenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 5.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD5 elde edildi. Verim % 58. ED=280-282 °C. ¹H NMR (Şekil 4.27) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.93 (s, 1H, -CONH), 8.52 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.72 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.52-7.50 (m, 4H, -SO₂NH₂, ArH), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.34-7.31 (m, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.28) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 147.5, 147.2, 145.4, 144.4, 142.2, 135.2, 133.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 127.4, 126.7, 109.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.29) *m/z* Hesaplanan: 480.0892 C₂₃H₁₉N₅O₃SCl [M+H]⁺; Bulunan: 480.0872

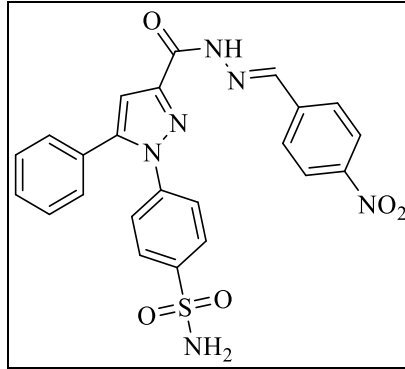
3.2.10. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD6) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.10. CD6 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-bromobenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD6 elde edildi. Verim % 38. ED=285-288 °C. ¹H NMR (Şekil 4.30) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.93 (s, 1H, -CONH), 8.50 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.65 (s, 4H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.31 (m, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.31) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 147.6, 147.2, 145.4, 144.4, 142.2, 134.3, 132.6, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 127.4, 126.7, 124.0, 109.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.32) *m/z* Hesaplanan: 524.0386 C₂₃H₁₉N₅O₃SBr [M+H]⁺; Bulunan: 524.0375

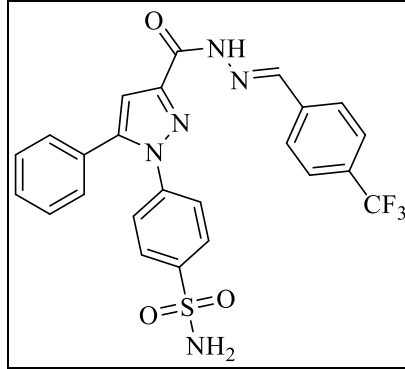
3.2.11. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD7) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.11. CD7 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-nitrobenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 7 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD7 elde edildi. Verim % 81. ED=303-305 °C. ¹H NMR (Şekil 4.33) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.18 (s, 1H, -CONH), 8.63 (s, 1H, -N=CH), 8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.51 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.31 (m, 2H, ArH), 7.21 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.34) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.3, 148.5, 147.0, 146.4, 145.5, 144.5, 142.2, 141.3, 129.8, 129.5, 129.4, 128.7, 127.4, 126.8, 124.8, 109.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.35) *m/z* Hesaplanan: 491.1132 C₂₃H₁₉N₆O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 491.1129

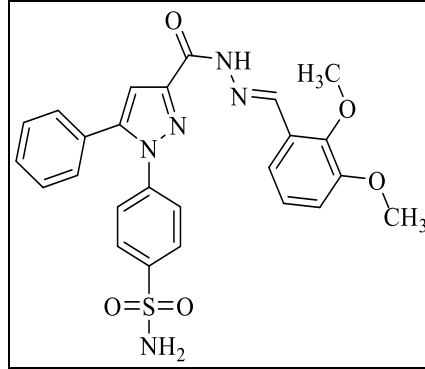
3.2.12. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD8) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.12. CD8 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-triflorometilbenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD8 elde edildi. Verim % 76. ED=298-301 °C. ¹H NMR (Şekil 4.36) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.07 (s, 1H, -CONH), 8.59 (s, 1H, -N=CH), 7.91-7.79 (m, 6H, ArH), 7.56 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.39 (s, 3H, ArH), 7.32 (s, 2H, ArH), 7.19 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.37) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.3, 147.1, 145.5, 144.4, 142.2, 138.9, 129.8, 129.5, 129.4, 128.4, 127.4, 126.7, 126.5, 126.1, 109.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.38) *m/z* Hesaplanan: 514.1155 C₂₄H₁₉N₅O₃F₃S [M+H]⁺; Bulunan: 514.1145

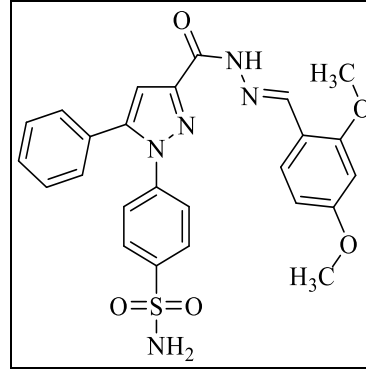
3.2.13. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD9) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.13. CD9 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3-dimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD9 elde edildi. Verim % 70. ED=244-247 °C. ¹H NMR (Şekil 4.39) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.96 (s, 1H, -CONH), 8.82 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.52 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.46 (dd, *J*= 7.1, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.31 (m, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.13-7.11 (m, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.40) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.0, 153.4, 148.8, 147.3, 145.3, 144.5, 144.3, 142.2, 129.8, 129.6, 129.5, 128.5, 127.4, 126.7, 125.1, 117.7, 114.9, 109.6, 61.9, 56.4. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.41) *m/z* Hesaplanan: 506.1493 C₂₅H₂₄N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 506.1478

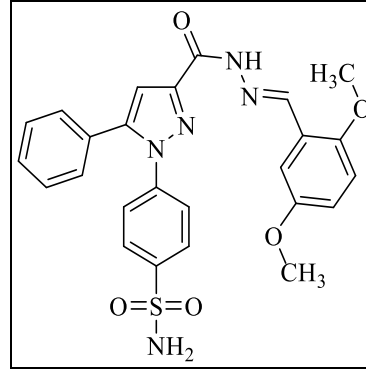
3.2.14. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD10) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.14. CD10 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,4-dimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde etil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD10 elde edildi. Verim % 45. ED=253-256 °C. ¹H NMR (Şekil 4.42) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.74 (s, 1H, -CONH), 8.77 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.80 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.30 (m, 2H, ArH), 7.15 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.63-6.62 (m, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 3.80 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.43) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.2, 159.9, 157.8, 147.5, 145.2, 144.4, 144.2, 142.2, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 127.3, 126.4, 115.9, 109.6, 107.1, 98.9, 56.5, 56.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.44) *m/z* Hesaplanan: 506.1493 C₂₅H₂₄N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 506.1487

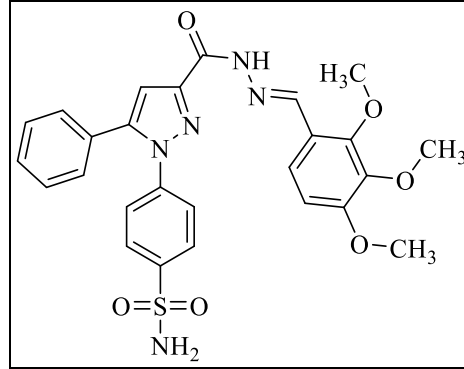
3.2.15. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD11) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.15. CD11 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,5-dimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde etil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD11 elde edildi. Verim % 77. ED=174-176 °C. ¹H NMR (Şekil 4.45) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.92 (s, 1H, -CONH), 8.85 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.37 (m, 4H, ArH), 7.33-7.31 (m, 2H, ArH), 7.16 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.03-7.00 (m, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.46) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.0, 153.9, 153.1, 147.3, 145.3, 144.3, 144.2, 142.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 127.4, 126.5, 123.7, 118.4, 114.2, 109.8, 109.6, 56.9, 56.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.47) *m/z* Hesaplanan: 506.1493 C₂₅H₂₄N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 506.1493

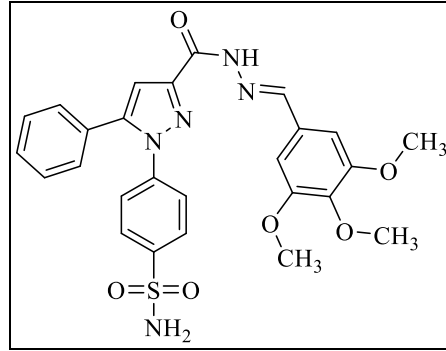
3.2.16. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD12) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.16. CD12 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3,4-trimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 1.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Katı çökmedi. Balon içeriğinin üzerine bulanıklaşınca kadar diizopropil eter edildikten sonra buzdolabında +4 °C sıcaklıkta 1 gece bekletildi. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü ve kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/diizopropil eter karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD12 elde edildi. Verim % 37. ED=237-240 °C. ¹H NMR (Şekil 4.48) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.81 (s, 1H, -CONH), 8.71 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, *J*=9 Hz, 1H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.43-7.37 (m, 3H, ArH), 7.35-7.29 (m, 2H, ArH), 7.16 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.93 (d, *J*=9 Hz, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.49) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 155.8, 153.4, 147.5, 145.3, 144.5, 144.3, 142.3, 142.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 127.4, 126.6, 121.3, 121.2, 109.6, 109.4, 62.6, 61.2, 56.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.50) *m/z* Hesaplanan: 536.1598 C₂₆H₂₆N₅O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 536.1611

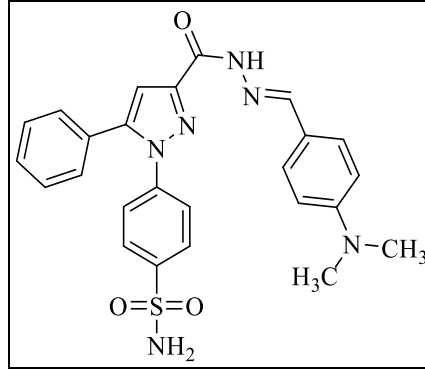
3.2.17. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamit (CD13) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.17. CD13 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3,4,5-trimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 7 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Katı çökmedi. Buzdolabında +4 °C sıcaklıkta 1 gece bekletildikten sonra çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD13 elde edildi. Verim % 46. ED=277-279 °C. ¹H NMR (Şekil 4.51) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.92 (s, 1H, -CONH), 8.44 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.31 (m, 2H, ArH), 7.17 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.99 (s, 2H, ArH), 3.83 (s, 6H, 2x-OCH₃), 3.69 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.52) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 153.9, 148.9, 147.4, 145.4, 144.4, 142.2, 139.9, 130.5, 129.8, 129.5, 129.4, 127.4, 126.7, 109.6, 105.0, 60.8, 56.6x2C. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.53) *m/z* Hesaplanan: 536.1598 C₂₆H₂₆N₅O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 536.1588

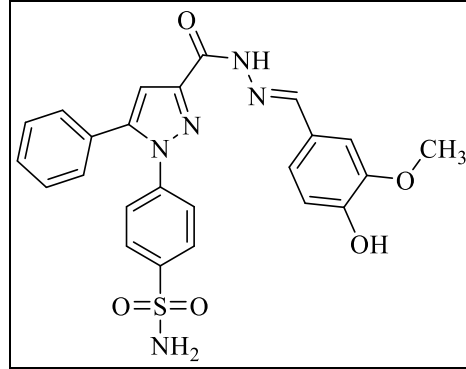
3.2.18. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamit (CD14) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.18. CD14 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-dimetilaminobenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 1.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken turuncu renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Turuncu renkli toz halinde CD14 elde edildi. Verim % 71. ED=281-283 °C. ¹H NMR (Şekil 4.54) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.51 (s, 1H, -CONH), 8.36 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.30 (m, 2H, ArH), 7.14 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.74 (d, *J*=9.1 Hz, 2H, ArH), 2.95 (s, 6H, -N(CH₃)₂). ¹³C NMR (Şekil 4.55) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 152.2, 149.6, 147.7, 145.3, 144.3, 142.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 127.4, 126.6, 122.2, 112.5, 109.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.56) *m/z* Hesaplanan: 489.1703 C₂₅H₂₅N₆O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 489.1681

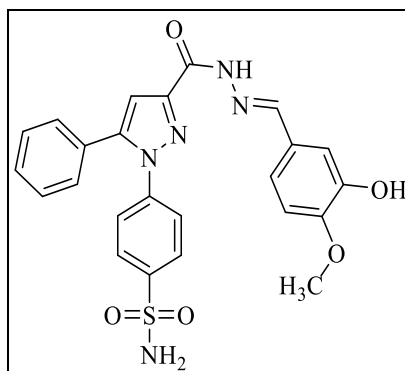
3.2.19. 4-(3-(2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD15) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.19. CD15 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 3.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD15 elde edildi. Verim % 73. ED=283-285 °C. ¹H NMR (Şekil 4.57) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.46 (s, 1H, -CONH), 10.4 (bs, 1H, -OH), 9.21 (s, 1H, -N=CH), 8.67 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 2H, ArH), 8.34 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 2H, ArH), 8.30 (s, 2H, -SO₂NH₂), 8.22-8.20 (m, 3H, ArH), 8.14-8.10 (m, 3H, ArH), 7.96 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.85 (dd, *J*=8, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, *J*=8 Hz, 1H, ArH), 4.63 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.58) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 149.7, 149.4, 148.7, 147.5, 145.3, 144.3, 142.2, 129.8, 129.5, 129.4, 127.4, 126.6, 126.4, 122.9, 116.1, 109.5, 56.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.59) *m/z* Hesaplanan:492.1336 C₂₄H₂₂N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 492.1325

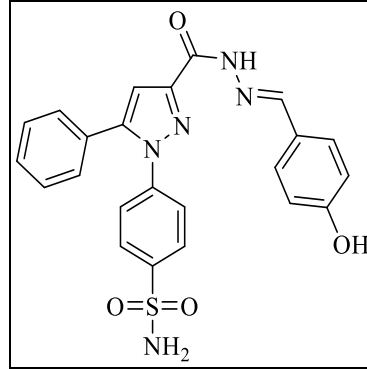
3.2.20. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamid (CD16) Bileşığının Sentez Yöntemi



Şekil 3.20. CD16 bileşığının kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamid (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 3.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD16 elde edildi. Verim % 43. ED=298-301 °C. ¹H NMR (Şekil 4.60) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.64 (s, 1H, -CONH), 9.31 (s, 1H, -OH), 8.36 (s, 1H, -N=CH),), 7.87-7.85 (m, 2H, ArH), 7.57-7.51 (m, 2H, ArH), 7.48 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.39 (bs, 3H, ArH), 7.32-7.30 (m, 2H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.02-6.94 (m, 2H, ArH), 3.78 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.61) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 150.5, 148.9, 147.6, 147.5, 145.3, 144.3, 142.2, 129.8, 129.5, 127.8, 127.4, 126.6, 120.9, 113.0, 112.5, 109.5, 56.3. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.62) *m/z* Hesaplanan: 492.1336 C₂₄H₂₂N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 492.1328

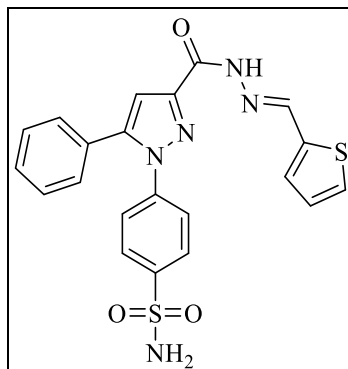
3.2.21. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sülfonamit (CD17) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.21. CD17 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-hidroksibenzaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 1 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD17 elde edildi. Verim % 81. ED=331-333 °C. ¹H NMR (Şekil 4.63) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.63 (s, 1H, -CONH), 9.94 (bs, 1H, -OH), 8.41 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 2H, ArH), 7.57-7.49 (m, 6H, ArH, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.30 (m, 2H, ArH), 7.15 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.64) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 160.1, 157.8, 149.1, 147.5, 145.3, 144.3, 142.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 127.4, 126.6, 125.9, 116.4, 109.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.65) *m/z* Hesaplanan: 462.1231 C₂₃H₂₀N₅O₄S [M+H]⁺; Bulunan: 462.1219

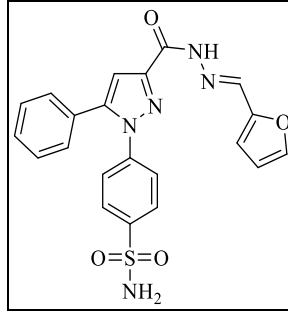
3.2.22. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamit (CD18) Bileşığının Sentez Yöntemi



Şekil 3.22. CD18 bileşığının kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-tiyofenkarbaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) çözücü sisteminde takip edildi. 14 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD18 elde edildi. Verim % 71. ED=274-277 °C. ¹H NMR (Şekil 4.66) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.83 (s, 1H, -CONH), 8.71 (s, 1H, N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.42-7.39 (m, 4H, ArH), 7.32-7.30 (m, 2H, ArH), 7.16 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.14-7.12 (m, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.67) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 147.3, 145.4, 144.4, 143.9, 142.2, 139.8, 131.6, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 128.6, 127.4, 126.7, 109.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.68) *m/z* Hesaplanan: 452.0846 C₂₁H₁₈N₅O₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 452.0836

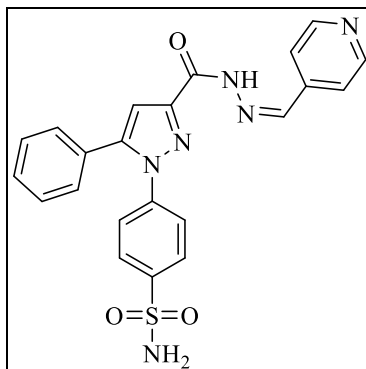
3.2.23. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamit (CD19) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.23. CD19 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-furankarbaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 4 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra balon içeriği +4°C sıcaklıkta 2 gün bekletildi. Çöken kahve renkli katı madde süzüldü, üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Açık kahve renkli toz halinde CD19 elde edildi. Verim % 30 verim. ED=191-194 °C. ¹H NMR (Şekil 4.69) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.85 (s, 1H, -CONH), 8.41 (s, 1H, N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.84 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.43-7.39 (m, 3H, ArH), 7.32-7.30 (m, 2H, ArH), 7.16 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.90 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, ArH), 6.62 (dd, *J*=3.5, 1.7 Hz, ArH, 1H). ¹³C NMR (Şekil 4.70) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.0, 150.2, 147.3, 145.9, 145.4, 144.4, 142.2, 138.5, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 127.4, 126.8, 114.1, 112.9, 109.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.71) *m/z* Hesaplanan: 436.1074 C₂₁H₁₈N₅O₄S [M+H]⁺; Bulunan: 436.1066

3.2.24. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamit (CD20) Bileşığının Sentez Yöntemi

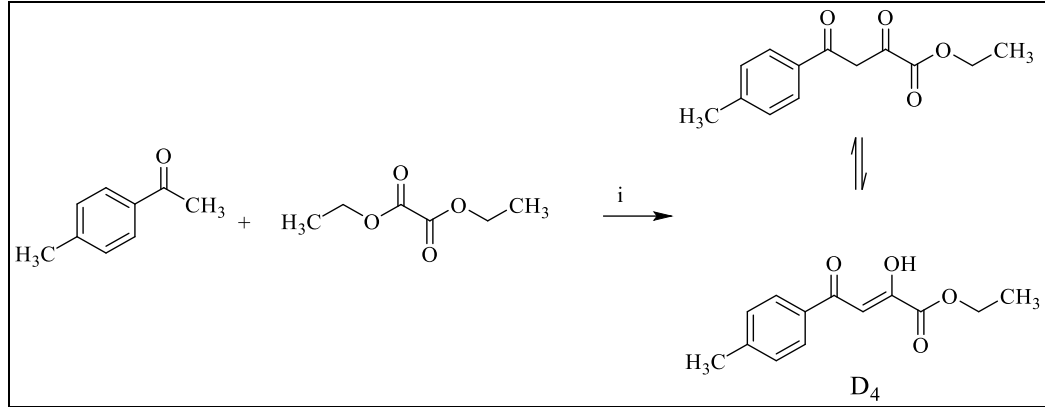


Şekil 3.24. CD20 bileşığının kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen-sulfonamit (Bileşik D3, 1.4 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-piridinkarbaldehit (1.4 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 12 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra +4°C sıcaklıkta 1 gün bekletildi. Çöken krem renkli katı madde süzüldü üzerinden saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD20 elde edildi. Verim % 45. ED=266-269 °C. ¹H NMR (Şekil 4.72) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.15 (s, 1H, -CONH), 8.63 (d, *J*=5.9 Hz, 2H, ArH), 8.52 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.63 (d, *J*=5.9 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.51 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.41-7.39 (m, 3H, ArH), 7.33-7.31 (m, 2H, ArH), 7.20 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.73) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.3, 150.9, 146.9, 146.4, 145.5, 144.5, 142.2, 129.8, 129.6, 129.5, 127.4, 126.7, 121.7, 109.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.74) *m/z* Hesaplanan: 447.1234 C₂₂H₁₉N₆O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 447.1222

3.2.25. Etil 4-(4-metilfenil)-2,4-dioksobütanoat (D4) Bileşiğinin Sentez

Yöntemi



i: Na, etil alkol, oda sıcaklığı.

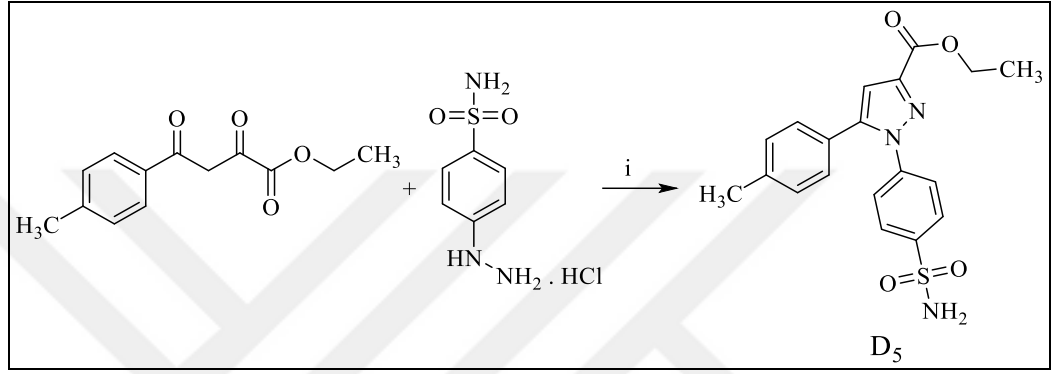
Şekil 3.25. D4 bileşiğinin sentez şeması

D4 bileşiğinin sentezi için öncelikle sodyum etoksit hazırlandı. Sodyum metali (130 mmol) absolu etil alkol (100 ml) içerisine ilave edildikten sonra dıştan buz banyosu ile soğutularak kalsiyum klorürlü kurutucu tüp takılı olan bir balonda 1 saat karıştırıldı. D4 bileşiğinin sentezi için dietilokzalat (120 mmol) bileşiği sodyum etoksit çözeltisine ilave edildi. Başlangıçta karışım renksizdi. Karışımın üzerine 4-metilasetoftenon (120 mmol) ilave edildikten sonra karışımın rengi sarıya döndü ve katılaştı. Karışımın üzerine 250 mL absolu etil alkol ilave edildikten sonra balon içeriği oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Etilasetat:hekzan (2:3)) ile takip edildi. 30 saat sonra balon içeriğine saf su (50 mL) ilave edildikten sonra elde edilen karışım derişik HCl (% 37) ile asitlendirildi (pH=3). Karışım etil asetat (3x25 mL) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş NaCl çözeltisi ile (3x25 mL) yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinde kurutulduktan sonra çözücü alçak basınç altında 1/3 hacime kadar distillendi. Karışım oda sıcaklığında 1 saat bekletildikten sonra katılaştı. Maddenin saflığına İTK ve ¹H NMR ile karar verildikten sonra ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki adımda kullanıldı.^{78, 186-189} Turuncu renkli kristal görünümünde D4 elde edildi. Verim % 54. ED=109-111 °C.

^1H NMR (Şekil 4.6) (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 14.80 (bs, 1H, -OH), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (s, 1H, $\text{ArCOCH}=\text{CR}_2$), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). HRMS (ESI-MS) m/z Hesaplanan: 257.0784 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Bulunan: 257.0778

3.2.26. Etil-5-(4-metilfenil)-1-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilat

(D5) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



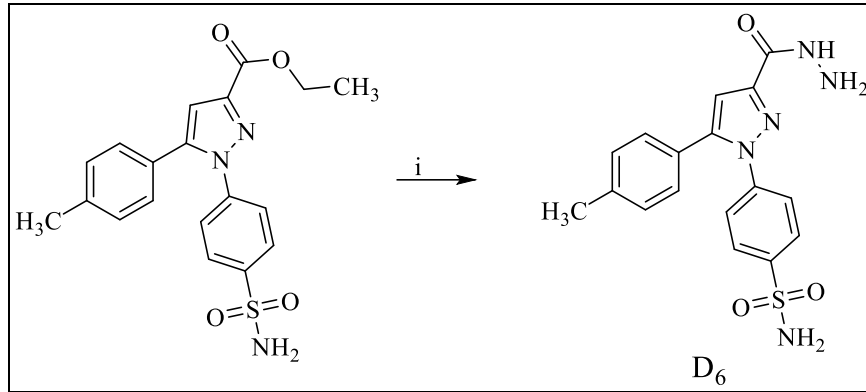
i: Etil alkol, ısı

Şekil 3.26. D5 bileşiğinin sentez şeması

Etil-4-(4-metilfenil)-2,4-dioksobütanoat (Bileşik D4, 21.3 mmol) etil alkol (100 ml) içerisinde ısıtılarak çözüldükten sonra üzerine *p*-hidrazinobenzenesülfonamit hidroklorür (21.3 mmol) ilave edildi. Turuncu renkli balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 7 saat reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı, krem renkli katı madde çöktü. Katı madde süzülüp kurutulduktan sonra etil alkolden kristallendirildi.^{78, 186-189} Krem renkli pamuksu görünümde CD5 elde edildi. Verim % 91. ED=227-229 °C. ^1H NMR (Şekil 4.7) ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, δ , ppm): 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.51-7.49 (m, 4H, ArH, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$), 7.20-7.14 (m, 4H, ArH), 7.08 (s, 1H, H-4 pirazol), 4.31 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.29 (s, 3H, ArCH_3), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). HRMS (ESI-MS) m/z Hesaplanan: 386.1169 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Bulunan: 386.1161

3.2.27. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)

benzensülfonamit (D6) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



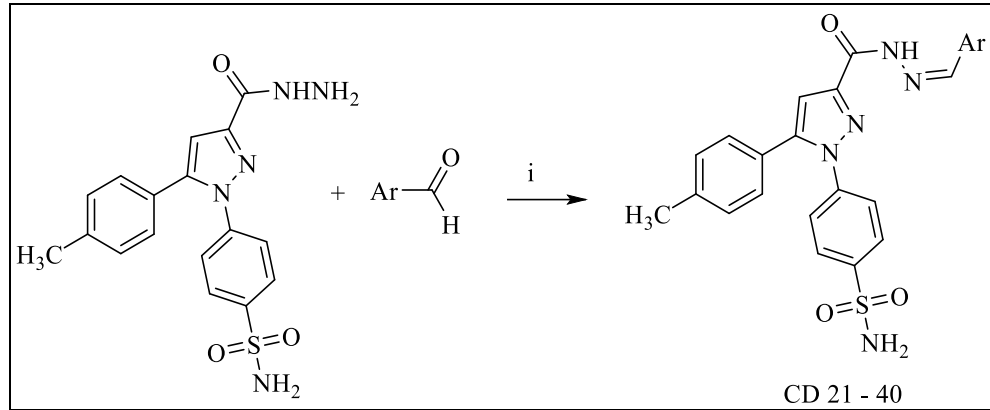
i: Hidrazin hidrat (% 99), etil alkol, ısı.

Şekil 3.27. D6 bileşiğinin sentez şeması

Etil-5-(4-metilfenil)-1-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilat (Bileşik D5, 18 mmol) etil alkol (100 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine hidrazin hidrat (360 mmol, % 99) ilave edildikten sonra balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 4 saat sonra balon içeriği buzlu-su karışımına (50 mL) döküldü. Karışımın üzerine glasiyel asetik asit (2 mL) ilave edildikten sonra katı çökene kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken krem renkli katı süzüldü, önce saf su sonra etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde etil alkolden kristallendirildi.^{78, 186-189} Beyaz renkli toz halinde D6 elde edildi. Verim % 51. ED=193-195 °C. ¹H NMR (Şekil 4.8) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 9.59 (s, 1H, -CONH), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.51-7.47 (m, 4H, ArH, -SO₂NH₂), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.14 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.14 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 6.97 (s, 1H, H-4 pirazol), 4.48 (s, 2H, -NHNH₂), 2.29 (s, 3H, ArCH₃). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 372.1125 C₁₇H₁₈N₅O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 372.1114

3.2.28. 4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

benzensülfonamit Türevlerinin (CD 21-40, Seri 2) Genel Sentez Yöntemi



i: Etil alkol, glasiyel asetik asit, ısı.

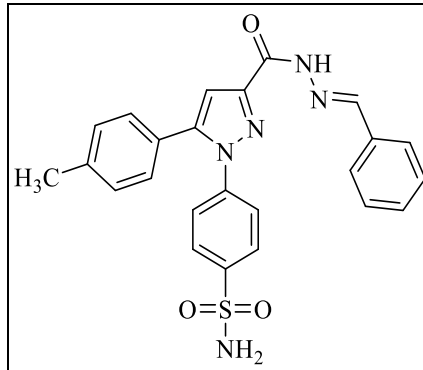
Şekil 3.28. CD 21-40 bileşiklerinin genel sentez şeması

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldükten sonra karışımın üzerine uygun benzaldehit türevi 1:1 oranda ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile uygun çözücü sistemi ile takip edildi. Uygun süre sonunda reaksiyon bitirildikten sonra elde edilen katı uygun çözücü veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.^{78, 186-189} Bileşiklerin kimyasal yapıları ve saflıkları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri ile aydınlatıldı.

3.2.29. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD21) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

1-il)benzensülfonamit (CD21) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

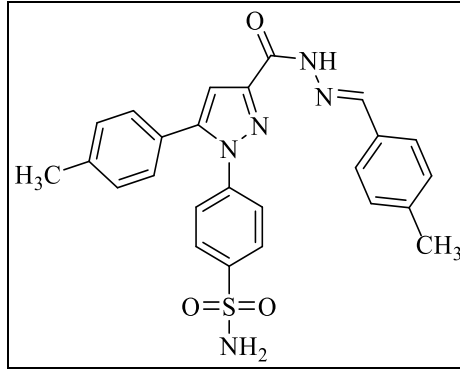


Şekil 3.29. CD21 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine benzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD21 elde edildi. Verim % 49. ED=294-296 °C. ¹H NMR (Şekil 4.75) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.82 (s, 1H, -CONH), 8.52 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, *J*=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.47-7.41 (m, 3H, ArH), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.76) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 148.8, 147.3, 145.5, 144.4, 142.3, 139.4, 135.0, 130.8, 130.1, 129.5, 129.4, 127.8, 127.4, 126.7, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.77) *m/z* Hesaplanan: 460.1438 C₂₄H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 460.1432

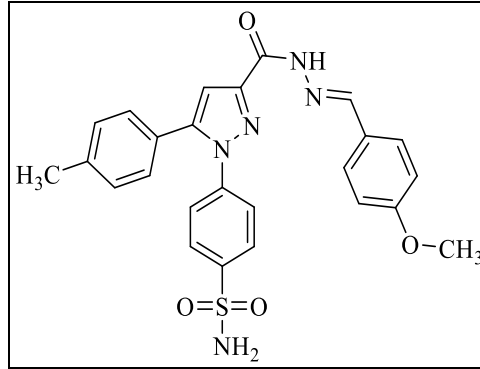
3.2.30. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD22) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.30. CD22 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-metilbenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD22 elde edildi. Verim % 63. ED=308-311 °C. ¹H NMR (Şekil 4.78) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.74 (s, 1H, CONH), 8.48 (s, 1H, N=CH), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.59-7.55 (m, 4H, ArH), 7.48 (bs, 2H, SO₂NH₂), 7.25 (d, *J*=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.19, (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.79) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 148.8, 147.4, 145.4, 144.3, 142.3, 140.6, 139.4, 132.3, 130.2, 130.1, 129.3, 127.8, 127.4, 126.7, 109.3, 21.7, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.80) *m/z* Hesaplanan: 474.1594 C₂₅H₂₄N₅O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 474.1583

3.2.31. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD23) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

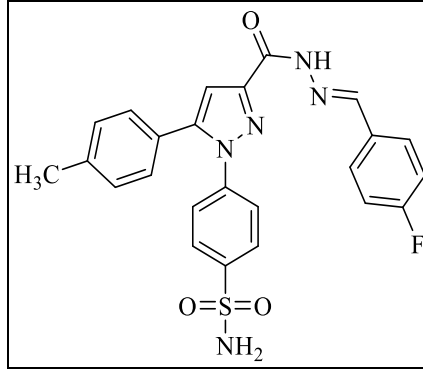


Şekil 3.31. CD23 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-metoksibenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD23 elde edildi. Verim % 82. ED=262-264 °C. ¹H NMR (Şekil 4.81) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.70 (s, 1H, -CONH), 8.45 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.64 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.48 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.19, (s, 4H, ArH), 7.11 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.00 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.82) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 161.5, 157.9, 148.7, 147.4, 145.4, 144.3, 142.3, 139.4, 130.1, 129.4, 129.3, 127.6, 127.4, 126.7, 126.6, 115.0, 109.3, 55.9, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.83) *m/z* Hesaplanan: 490.1544 C₂₅H₂₄N₅O₄S [M+H]⁺; Bulunan: 490.1541

3.2.32. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD24) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

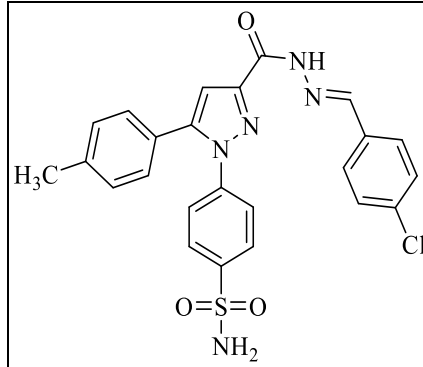


Şekil 3.32. CD24 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-florobenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)) ile takip edildi. 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD24 elde edildi. Verim % 84. ED=304-307 °C. ¹H NMR (Şekil 4.84) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.83 (s, 1H, -CONH), 8.52 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.75 (dd, *J*=8.8, 5.9 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.29 (t, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.30 (s, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.85) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.8 (¹*J*_{CF}=247.9 Hz), 158.1, 147.6, 147.3, 145.5, 144.4, 142.3, 139.4, 131.7, 131.6, 130.1, 129.9 (³*J*_{CF}=8.4 Hz), 129.3, 127.4, 126.7, 116.6 (²*J*_{CF}=22.1 Hz), 109.3, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.86) *m/z* Hesaplanan: 478.1344 C₂₄H₂₁N₅O₃FS [M+H]⁺; Bulunan: 478.1340

3.2.33. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD25) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

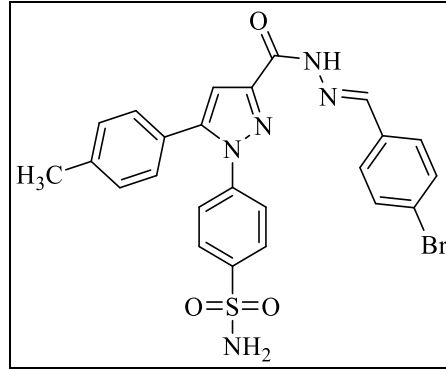


Şekil 3.33. CD25 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-klorobenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD25 elde edildi. Verim % 48. ED=290-293 °C. ¹H NMR (Şekil 4.87) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.85 (bs, 1H, -CONH), 8.49 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.65 (s, 4H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.19 (s, 4H, ArH), 7.13 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.29 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.88) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 147.5, 147.2, 145.5, 144.4, 142.3, 139.4, 134.3, 132.6, 130.1, 129.6, 129.3, 127.4, 126.7, 126.6, 124.0, 109.4, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.89) *m/z* Hesaplanan: 494.1048 C₂₄H₂₁N₅O₃SCl [M+H]⁺; Bulunan: 494.1041

3.2.34. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD26) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

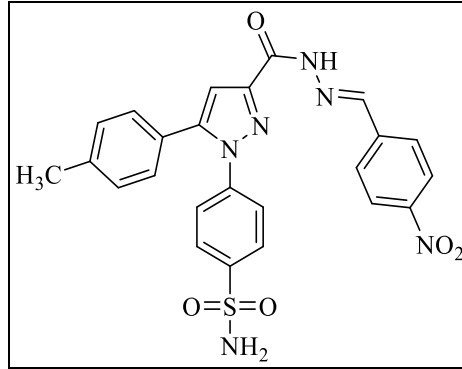


Şekil 3.34. CD26 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-bromobenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD26 elde edildi. Verim % 47. ED=289-291 °C. ¹H NMR (Şekil 4.90) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.85 (bs, 1H, -CONH), 8.49 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.65 (s, 4H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.13 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.29 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.91) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 147.5, 147.2, 145.5, 144.4, 142.3, 139.4, 135.2, 133.9, 130.1, 129.7, 129.4, 129.3, 127.4, 126.7, 109.3, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.92) *m/z* Hesaplanan: 538.0543 C₂₄H₂₁N₅O₃SBr [M+H]⁺; Bulunan: 538.0536

3.2.35. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD27) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

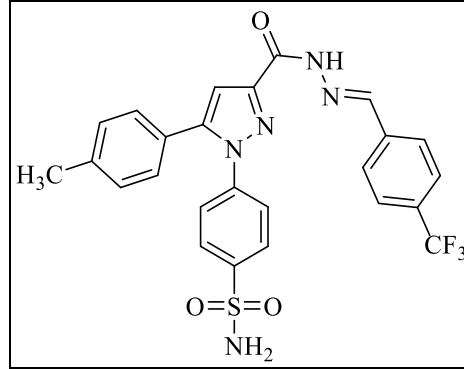


Şekil 3.35. CD27 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-nitrobenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD27 elde edildi. Verim % 44. ED= 314-316 °C. ¹H NMR (Şekil 4.93) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.18 (bs, 1H, -CONH), 8.62 (s, 1H, -N=CH), 8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.50 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.19 (s, 4H, ArH), 7.15 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.29 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.94) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.4, 148.5, 146.9, 146.3, 145.6, 144.4, 142.2, 141.3, 139.5, 130.1, 129.3, 128.7, 127.4, 126.7, 126.6, 124.8, 109.4, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.95) *m/z* Hesaplanan: 505.1289 C₂₄H₂₁N₆O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 505.1284

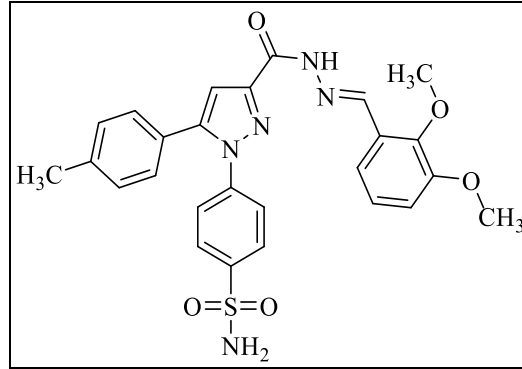
3.2.36. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD28) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.36. CD28 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-triflorometilbenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD28 elde edildi. Verim % 79. ED=304-306 °C. ¹H NMR (Şekil 4.96) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.03 (bs, 1H, -CONH), 8.60 (s, 1H, -N=CH), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.15 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.97) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.3, 147.1, 147.0, 145.5, 144.4, 142.3, 139.5, 139.0, 130.5, 130.1, 129.3, 128.4, 127.4, 126.7, 126.6, 126.4, 109.4, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.98) *m/z* Hesaplanan: 528.1312 C₂₅H₂₁N₅O₃F₃S [M+H]⁺; Bulunan: 528.1305

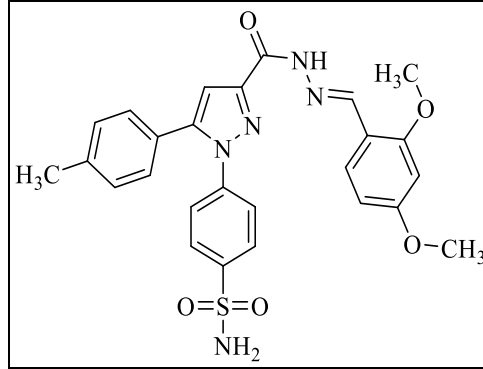
3.2.37. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD29) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.37. CD29 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3-dimetoksibenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 1.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD29 elde edildi. Verim % 80. ED=242-245 °C. ¹H NMR (Şekil 4.99) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.85 (s, 1H, -CONH), 8.81 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49-7.45 (m, 3H, ArH, -SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.12-7.10 (m, 3H, ArH), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.100) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 153.4, 148.8, 147.3, 145.4, 144.4, 144.3, 142.3, 139.4, 130.1, 129.3, 128.6, 127.4, 126.7, 126.6, 125.1, 117.7, 114.9, 109.3, 61.9, 56.4, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.101) *m/z* Hesaplanan: 520.1649 C₂₆H₂₆N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 520.1654

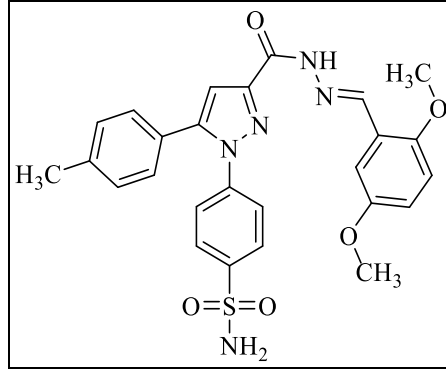
3.2.38. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD30) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.38. CD30 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,4-dimetoksibenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 1.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD30 elde edildi. Verim % 45. ED=251-253 °C. ¹H NMR (Şekil 4.102) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.72 (s, 1H, -CONH), 8.76 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, *J*=9.3 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.10 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.63-6.61 (m, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.103) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.1, 159.9, 157.8, 147.5, 145.2, 144.3, 144.2, 142.3, 139.4, 130.1, 129.3, 127.4, 127.3, 126.8, 126.4, 115.9, 109.3, 107.0, 98.9, 56.4, 56.1, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.104) *m/z* Hesaplanan: 520.1649 C₂₆H₂₆N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 520.1644

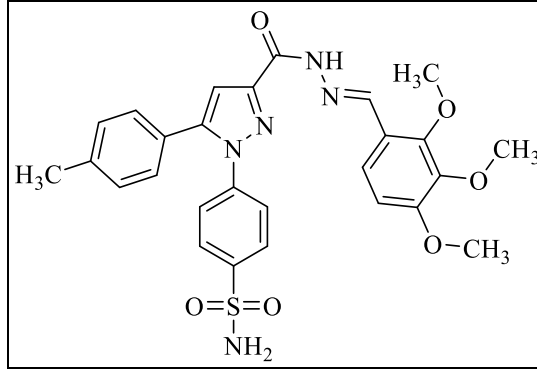
3.2.39. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD31) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.39. CD31 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.67 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,5-dimetoksibenzaldehit (0.67 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2.5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD31 elde edildi. Verim % 72. ED=246-248 °C. ¹H NMR (Şekil 4.105) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.89 (s, 1H, CONH), 8.84 (s, 1H, N=CH), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, SO₂NH₂), 7.36 (d, *J*=3 Hz, 1H, ArH), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.04 (d, *J*=9.1 Hz, 1H, ArH), 6.99 (dd, *J*=9.1, 3 Hz, 1H, ArH) 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.106) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.0, 153.9, 153.1, 147.3, 145.3, 144.2, 144.1, 142.3, 139.4, 130.1, 129.3, 127.3, 126.7, 126.5, 123.7, 118.4, 114.2, 109.8, 109.3, 56.9, 56.1, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.107) *m/z* Hesaplanan: 520.1649 C₂₆H₂₆N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 520.1651

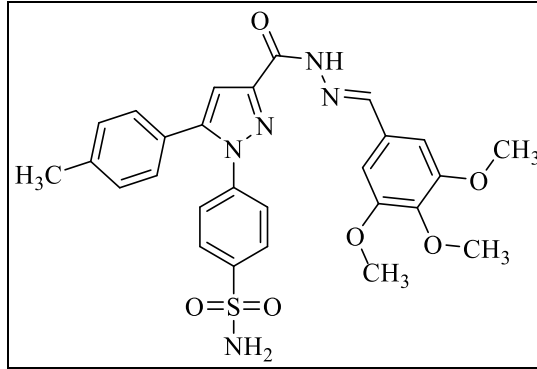
3.2.40. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD32) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.40. CD32 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.60 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3,4-trimetoksibenzaldehit (0.60 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 1 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD32 elde edildi. Verim % 53. ED=258-260 °C. ¹H NMR (Şekil 4.108) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.79 (s, 1H, CONH), 8.70 (s, 1H, N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.61 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.49 (bs, 2H, SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.11 (s, 1H, 1H, H-4 pirazol), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.109) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm):157.9, 155.8, 153.4, 147.4, 145.4, 144.4, 144.3, 142.3, 139.4, 130.1, 129.3, 127.4, 126.7, 126.6, 121.3, 121.2, 109.4, 109.3, 62.6, 61.2, 56.7, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.110) *m/z* Hesaplanan: 550.1755 C₂₇H₂₈N₅O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 550.1741

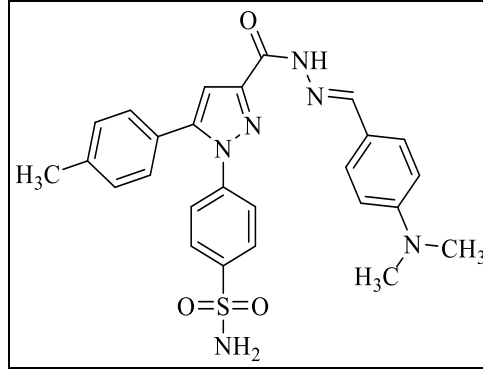
3.2.41. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD33) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.41. CD33 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3,4,5-trimetoksibenzaldehit (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD33 elde edildi. Verim % 61. ED=312-314 °C. ¹H NMR (Şekil 4.111) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.81 (s, 1H, -CONH), 8.44 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.98 (s, 2H, ArH), 3.83 (s, 6H, -OCH₃x2), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.112) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.0, 153.9, 148.8, 147.3, 145.4, 144.3, 142.3, 139.4, 130.5, 130.1, 129.3, 127.4, 126.7, 109.3, 104.9, 60.8, 56.6x2, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.113) *m/z* Hesaplanan: 550.1755 C₂₇H₂₈N₅O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 550.1741

3.2.42. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamid (CD34) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

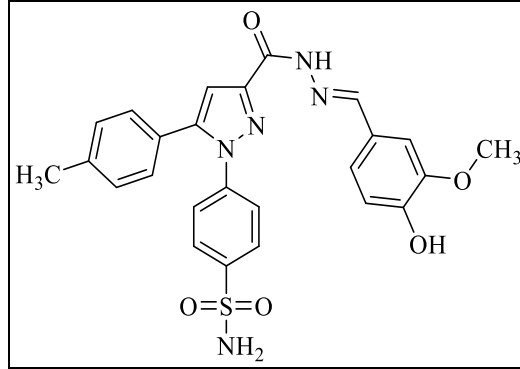


Şekil 3.42. CD34 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamid

(Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-dimetilaminobenzaldehit (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD34 elde edildi. Verim % 61. ED=312-314 °C. ¹H NMR (Şekil 4.114) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.49 (s, 1H, -CONH), 8.36 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.52-7.48 (m, 4H, ArH, -SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.10 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.74 (d, *J*=9.1 Hz, 2H, ArH), 2.96 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.115) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 152.2, 149.6, 147.6, 145.3, 144.2, 142.3, 139.4, 130.1, 129.3, 129.1, 127.4, 126.7, 126.6, 122.3, 112.5, 109.2, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.116) *m/z* Hesaplanan: 503.1860 C₂₆H₂₇N₆O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 503.1840

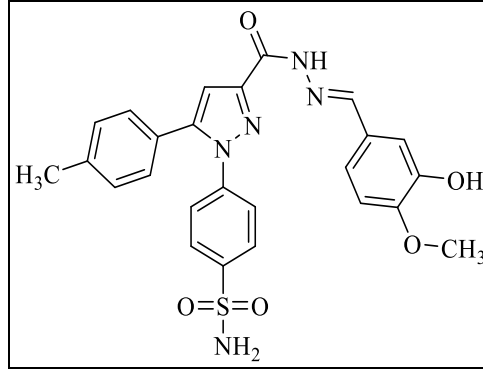
3.2.43. 4-(3-(2-(3-Metoksi-4-hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD35) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.43. CD35 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehyt (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde etil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD35 elde edildi. Verim % 81. ED=285-287 °C. ¹H NMR (Şekil 4.117) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.62 (s, 1H, -CONH), 9.54 (s, 1H, -OH), 8.39 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.28 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, ArH), 7.19 (s, 4H, ArH), 7.10 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.04 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 6.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 3.82 (s, 3H, -OCH₃) 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.118) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 149.7, 149.4, 148.7, 147.5, 145.4, 144.3, 142.3, 139.4, 130.1, 129.3, 127.4, 126.7, 126.6, 126.4, 122.9, 116.1, 109.5, 109.2, 56.2, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.119) *m/z* Hesaplanan: 506.1493 C₂₅H₂₄N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 506.1482

3.2.44. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD36) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

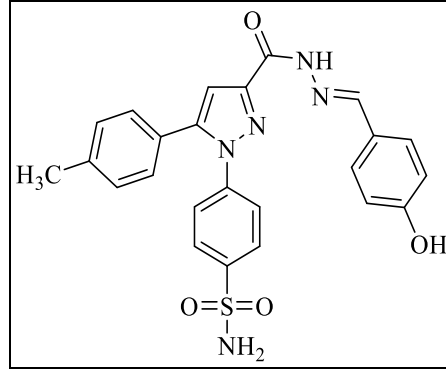


Şekil 3.44. CD36 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde etil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD36 elde edildi. Verim % 79. ED=321-323 °C. ¹H NMR (Şekil 4.120) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.63 (s, 1H, -CONH), 9.30 (s, 1H, -OH), 8.36 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.25 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, ArH), 7.19 (s, 4H, ArH), 7.10 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃) 2.29 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.121) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 150.5, 148.9, 147.6, 147.5, 145.4, 144.3, 142.3, 139.4, 130.1, 129.3, 127.9, 127.4, 126.7, 126.6, 120.9, 113.0, 112.5, 109.3, 56.3, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.122) *m/z* Hesaplanan: 506.1493 C₂₅H₂₄N₅O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 506.1490

3.2.45. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD37) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

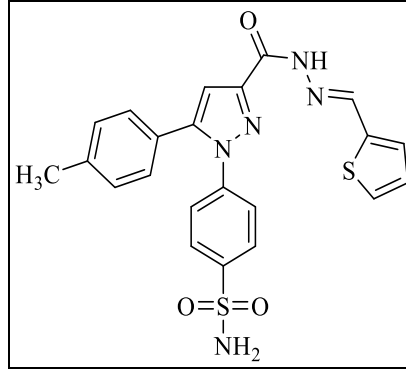


Şekil 3.45. CD37 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-hidroksibenzaldehit (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD37 elde edildi. Verim % 80. ED=346-348 °C. ¹H NMR (Şekil 4.123) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.61 (s, 1H, -CONH), 9.92 (s, 1H, -OH), 8.41 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.48 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.19 (s, 4H, ArH), 7.10 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.124) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 160.1, 157.8, 149.1, 147.5, 145.4, 144.3, 142.3, 139.4, 130.1, 129.6, 129.3, 127.4, 126.7, 126.6, 125.9, 116.4, 109.2, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.125) *m/z* Hesaplanan: 476.1387 C₂₄H₂₂N₅O₄S [M+H]⁺; Bulunan: 476.1375

3.2.46. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD38) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

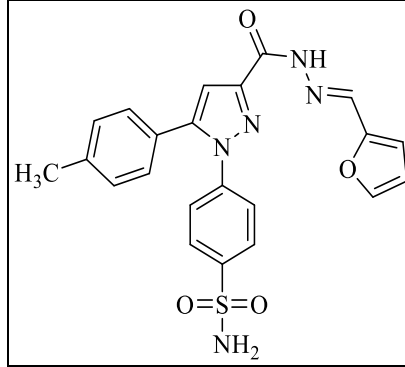


Şekil 3.46. CD38 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-tiyofenkarbaldehit (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD38 elde edildi. Verim % 74. ED=257-259 °C. ¹H NMR (Şekil 4.126) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.82 (s, 1H, -CONH), 8.72 (s, 1H, -N=CH), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.40 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, ArH), 7.19 (s, 4H, ArH), 7.13 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH), 7.11 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.127) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 147.3, 145.5, 144.4, 143.8, 142.3, 139.8, 139.4, 131.6, 130.1, 129.7, 129.3, 128.6, 127.4, 126.7, 126.6, 109.3, 20.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.128) *m/z* Hesaplanan: 466.1002 C₂₂H₂₀N₅O₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 466.0987

3.2.47. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD39) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

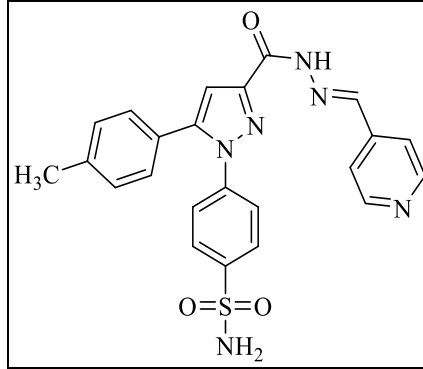


Şekil 3.47. CD39 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-furankarbaldehit (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken açık kahve renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde etil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Açık kahve renkli toz halinde CD39 elde edildi. Verim % 83. ED=232-234 °C. ¹H NMR (Şekil 4.129) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.82 (s, 1H, -CONH), 8.41 (s, 1H, -N=CH), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.83 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, ArH), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.48 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.19 (s, 4H, ArH), 7.11 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.88 (d, *J*=3.4 Hz, 1H, ArH), 6.62 (dd, *J*=3.4, 1.5 Hz, 1H, ArH), 2.29 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.130) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm) : 158.0, 150.2, 147.3, 145.9, 145.5, 144.4, 142.3, 139.4, 138.5, 130.1, 129.3, 127.4, 126.8, 126.6, 114.1, 112.9, 109.3, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.131) *m/z* Hesaplanan: 450.1231 C₂₂H₂₀N₅O₄S [M+H]⁺; Bulunan: 450.1217

3.2.48. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD40) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



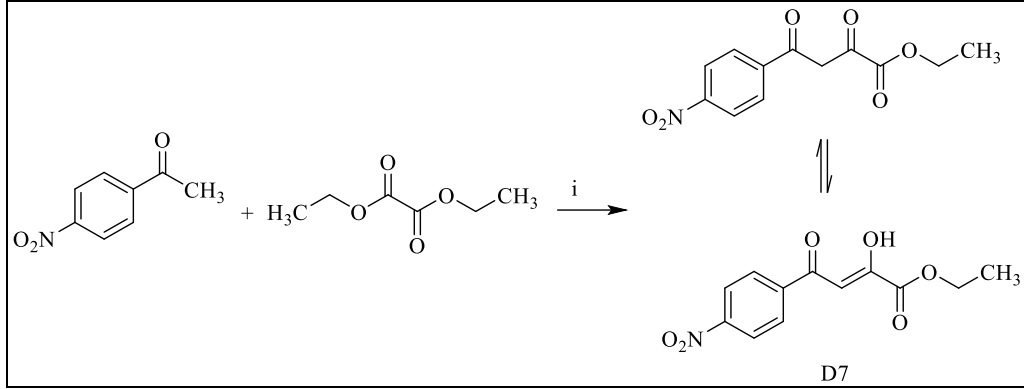
Şekil 3.48. CD40 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D6, 0.54 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (25 ml:1 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-piridinkarbaldehit (0.54 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD40 elde edildi. Verim % 37. ED=309-311 °C. ¹H NMR (Şekil 4.132) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.12 (s, 1H, -CONH), 8.63 (d, *J*=5.9 Hz, 2H, ArH), 8.52 (s, 1H, -N=CH), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, *J*=5.9 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.20 (s, 4H, ArH), 7.15 (s, 1H, H-4 pirazol), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.133) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm) : 158.3, 150.9, 146.9, 146.4, 145.6, 144.4, 142.2, 142.1, 139.5, 130.1, 129.3, 127.4, 126.7, 126.6, 121.7, 109.5, 21.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.134) *m/z* Hesaplanan: 461.1390 C₂₃H₂₁N₆O₃S [M+H]⁺; Bulunan: 461.1376

3.2.49. Etil 4-(4-nitrofenil)-2,4-dioksobütanoat (D7) Bileşiğinin Sentez

Yöntemi



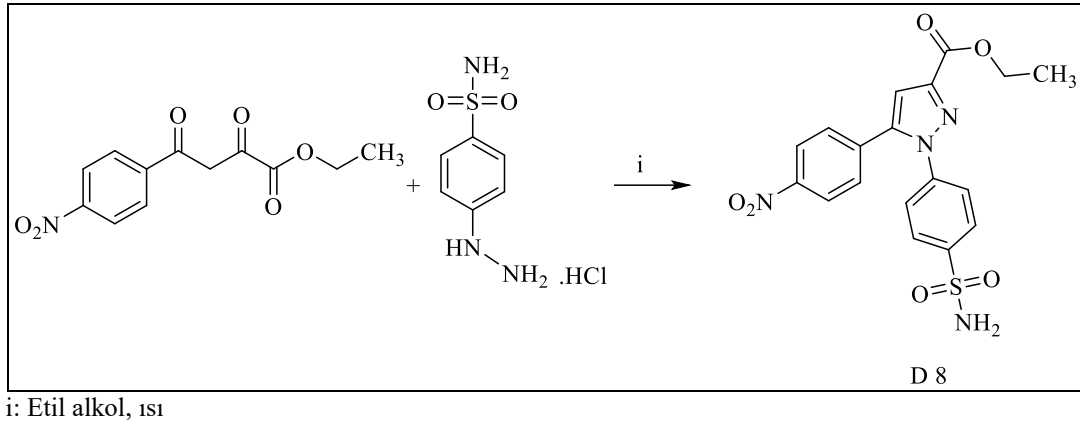
i: NaOEt, etil alkol, oda sıcaklığı.

Şekil 3.49. D7 bileşiğinin sentez şeması

Sodyum etoksit bileşiği (182 mmol) etil alkol (200 ml) içerisinde buz banyosu ile soğutulurak 10 dakika karıştırıldı. Süre sonunda elde edilen turuncu renkli karışımın üzerine dietilokzalat (91 mmol) bileşiği ilave edildi. Karışımın üzerine 4-nitroasetofenon bileşiği (91 mmol) ilave edildikten sonra turuncu renkli karışımın rengi kahverengiye dönüştü. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). Balon içeriği oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldıktan sonra karışımın üzerine saf su (100 mL) ilave edildi. Elde edilen karışım derişik HCl (% 37) ile asitlendirildi (pH=2-3). Karışım etil asetat (3x50 mL) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş NaCl çözeltisi ile (3x50 mL) ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutulduktan sonra çözücü alçak basınç altında yarı hacmine kadar distillendi. Karışım oda sıcaklığında bekletildikten sonra katılaştı. Elde edilen kahverengi katı madde yeterince etil alkolden kristallendirildi.^{78, 186-189} Açık kahve renkli toz halinde D7 elde edildi. Verim % 20. ED=111-113 °C. ¹H NMR (Şekil 4.9) (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 8.34 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArCOCH=CR₂), 4.34 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 1.42 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, -OCH₂CH₃). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 266.0659 C₁₂H₁₂NO₆ [M+H]⁺; Bulunan: 266.0665

3.2.50. Etil 5-(4-nitrofenil)-1-(4-sülfamoilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilat

(D8) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

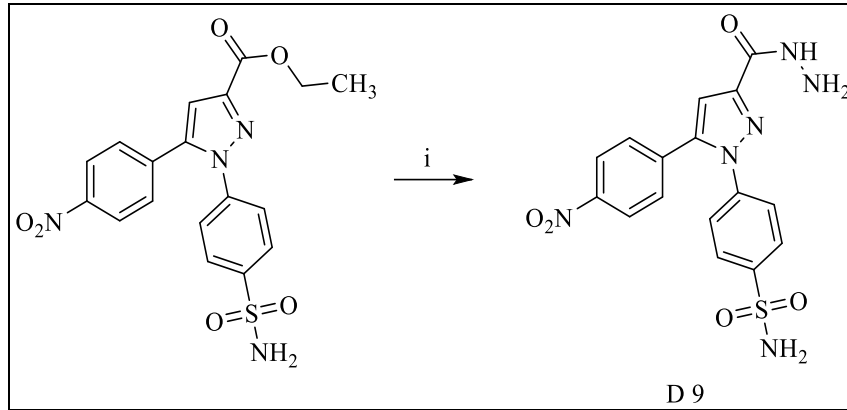


Şekil 3.50. D8 bileşiğinin sentez şeması

Etil-4-(4-nitrofenil)-2,4-dioksobütanoat (Bileşik D7, 19 mmol) etil alkol içerisinde (200 mL) 1 saat süreyle ısıtılarak çözüldü. Kahverengi karışımın üzerine *p*-hidrazinobenzenesülfonamit hidroklorür tuzu (19 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra karışım oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Açık kahverengi renkli katı madde çöktü. Katı madde süzülüp kurutulduktan sonra yeterince etil alkolden kristallendirildi.^{78, 186-189} Krem renkli toz halinde D8 elde edildi. Verim % 89. ED=194-196 °C. ¹H NMR (Şekil 4.10) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.58-7.54 (m, 4H, ArH), 7.51 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.35 (s, 1H, H-4 pirazol), 4.34 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, -OCH₂CH₃). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 417.0863 C₁₈H₁₇N₄O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 417.0846

3.2.51. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-

il)benzensülfonamit (D9) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



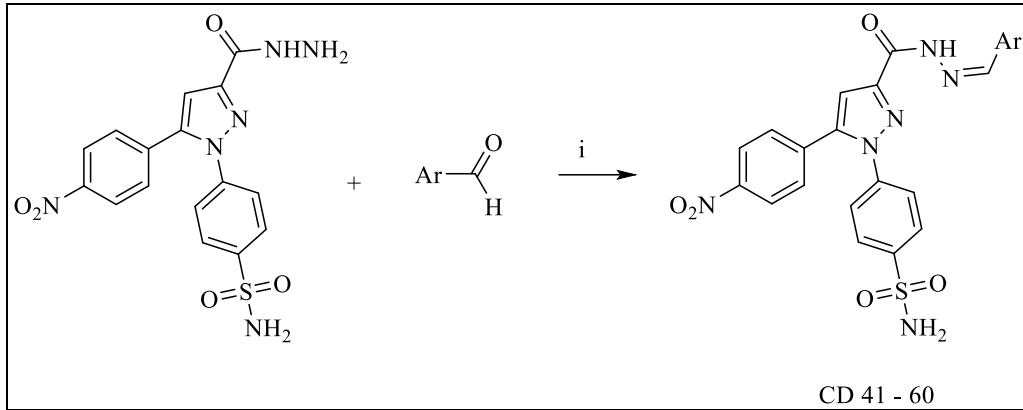
i: Hidrazin hidrat (% 99), etil alkol, ısı.

Şekil 3.51. D9 bileşiğinin sentez şeması

Etil-5-(4-nitrofenil)-1-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilat (Bileşik D8, 14 mmol) metil alkol (200 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 15 dk ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine hidrazin hidrat (280 mmol, % 99) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 25 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra karışım buzlu suya (100 ml) döküldü. Karışımın üzerine glasiyel asetik asit (2 ml) ilave edildikten sonra oda sıcaklığında katı çökene kadar karıştırıldı. Çöken krem renkli katı süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkolden kristallendirildi.^{78, 186-189} Krem renkli toz halinde D9 elde edildi. Verim % 81. ED=305-307 °C. ¹H NMR (Şekil 4.11) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 9.68 (s, 1H, -CONH), 8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.84-7.52 (m, 6H, ArH, -SO₂NH₂), 7.21 (s, 1H, H-4 pirazol). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 403.0819 C₁₆H₁₅N₆O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 403.0812

3.2.52. 4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamid

benzensülfonamid (CD 41-60, Seri 3) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi



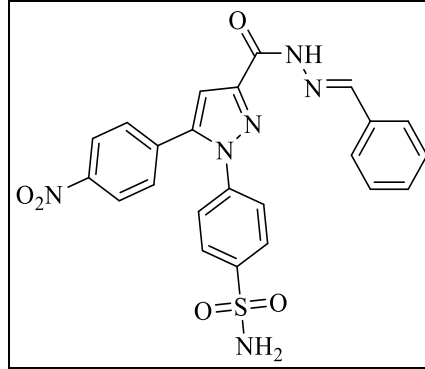
i: Glasiyel asetik asit, ısı.

Şekil 3.52. CD41-CD60 bileşiklerinin genel sentez şeması

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamid (D9)

glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldükten sonra karışımın üzerine uygun benzaldehit 1:1 oranda ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile uygun çözücü sisteminde takip edildi. Uygun süre sonunda reaksiyon bitirildikten sonra elde edilen katı madde çözücü veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.^{78, 186-189}

3.2.53. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD41) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

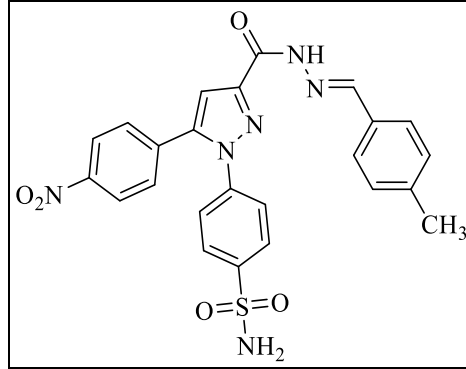


Şekil 3.53. CD41 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine benzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Kırmızı renkli karışım geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken açık kahverenkli katı madde süzüldükten sonra saf su ve etil alkol ile yıkandı ve kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD41 elde edildi. Verim % 56. ED=279-281 °C. ¹H NMR (Şekil 4.135) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.89 (s, 1H, -CONH), 8.54 (s, 1H, -N=CH), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.72-7.69 (m, 2H, ArH), 7.63-7.60 (m, 4H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.45-7.43 (m, 3H, ArH), 7.38 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.136) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 149.0, 148.1, 147.6, 144.7, 143.3, 141.8, 135.8, 134.9, 130.8, 129.6, 127.8, 127.6, 126.8, 124.6, 110.9. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.137) *m/z* Hesaplanan: 491.1132 C₂₃H₁₉N₆O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 491.1149

3.2.54. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD42) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



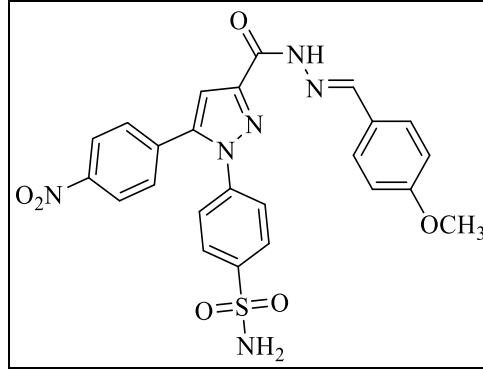
Şekil 3.54 CD42 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-metilbenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Kırmızı renkli karışım geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)) ile takip edildi. 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken açık kahverenkli katı madde süzildükten sonra saf su ve etil alkol ile yıkandı ve kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD42 elde edildi. Verim % 87. ED=322-324 °C. ¹H NMR (Şekil 4.138) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.82 (s, 1H, -CONH), 8.49 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.58 (m, 6H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.37 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 2.33 (s, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.139) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.7, 149.1, 148.1, 147.6, 144.7, 143.3, 141.8, 140.7, 135.8, 132.3, 130.8, 130.2, 127.8, 127.6, 126.8, 124.6, 110.9, 21.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.140) *m/z* Hesaplanan: 505.1289 C₂₄H₂₁N₆O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 505.1278

3.2.55. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-

1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD43) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

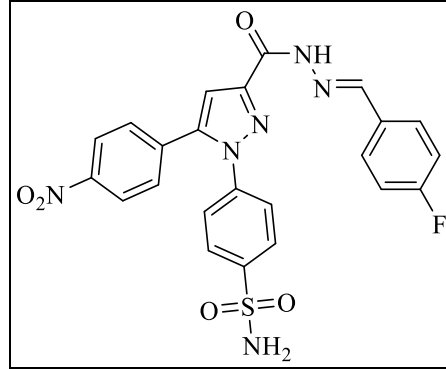


Şekil 3.55. CD43 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-metoksibenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Kırmızı renkli karışım geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 2 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzöldükten sonra saf su ve etil alkol ile yıkandı ve kurutuldu. Katı madde yeterince DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD43 elde edildi. Verim % 19. ED=266-268 °C. ¹H NMR (Şekil 4.141) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.74 (s, 1H, -CONH), 8.46 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.65-7.59 (m, 6H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.36 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.00 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.142) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 161.6, 157.6, 148.9, 148.1, 147.7, 144.7, 143.3, 141.8, 135.8, 130.8, 129.4, 127.6, 127.5, 126.8, 124.6, 115.1, 110.9, 55.9. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.143) *m/z* Hesaplanan: 521.1238 C₂₄H₂₁N₆O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 521.1228

3.2.56. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD44) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

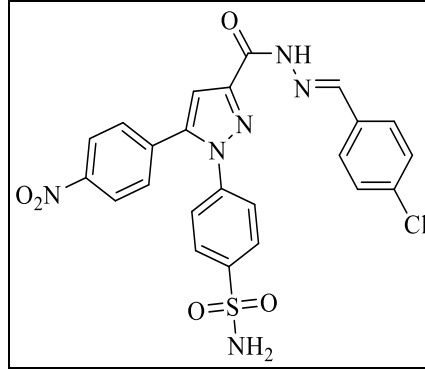


Şekil 3.56. CD44 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-florobenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Kırmızı renkli karışım geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldükten sonra saf su ve etil alkol ile yıkandı ve kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD44 elde edildi. Verim % 22. ED=313-315 °C. ¹H NMR (Şekil 4.144) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.89 (s, 1H, -CONH), 8.53 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.76 (dd, *J*=8.8, 5.5 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.59 (m, 4H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.37 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.29 (t, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.145) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.4 (¹*J*_{CF}=247.2 Hz), 157.8, 148.1, 147.9, 147.6, 144.7, 143.3, 141.8, 135.8, 131.6, 130.8, 129.9 (³*J*_{CF}=8.4 Hz), 127.6, 126.8, 124.6, 116.6(²*J*_{CF}=22.1 Hz), 110.9. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.146) *m/z* Hesaplanan: 509.1038 C₂₃H₁₈N₆O₅FS [M+H]⁺; Bulunan: 509.1023

3.2.57. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD45) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

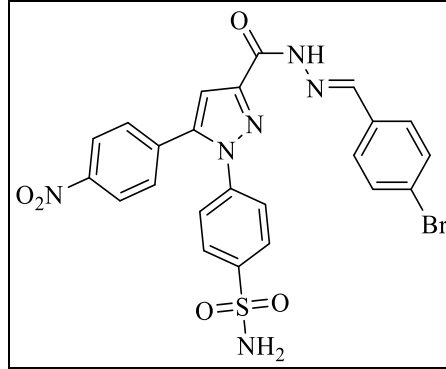


Şekil 3.57. CD45 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-klorobenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Turuncu renkli karışım geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)) ile takip edildi. 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldükten sonra saf su ve etil alkol ile yıkandı ve kurutuldu. Katı madde yeterince DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD45 elde edildi. Verim % 19. ED=307-309 °C. ¹H NMR (Şekil 4.147) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.98 (s, 1H, CONH), 8.52 (s, 1H, N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.71 (dd, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.59 (m, 4H, ArH), 7.52-7.50 (m, 4H, ArH, SO₂NH₂), 7.38 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.148) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 148.1, 147.7, 147.5, 144.7, 143.4, 141.7, 135.8, 135.3, 133.9, 130.8, 129.7, 129.5, 127.6, 126.9, 124.6, 110.9. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.149) *m/z* Hesaplanan: 525.0742 C₂₃H₁₈N₆O₅SCl [M+H]⁺; Bulunan: 525.0734

3.2.58. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD46) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

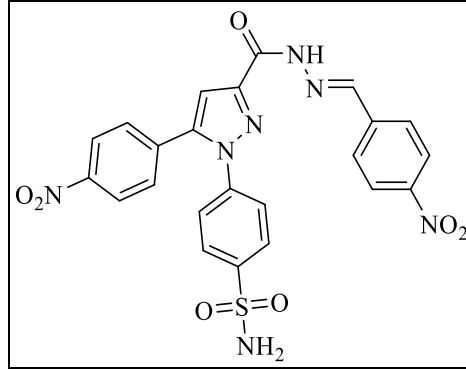


Şekil 3.58. CD46 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-bromobenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Karışım geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD46 elde edildi. Verim % 31. ED=301-302 °C. ¹H NMR (Şekil 4.150) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.00 (s, 1H, -CONH), 8.51 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.65 (s, 4H, ArH), 7.63-7.59 (m, 4H, ArH), 7.50 (bs, 2H, -SO₂NH₂), 7.38 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.151) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 148.1, 147.8, 147.5, 144.7, 143.4, 141.8, 135.8, 134.3, 132.6, 130.8, 129.7, 127.6, 126.8, 124.6, 124.1, 110.9. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.152) *m/z* Hesaplanan: 569.0237 C₂₃H₁₈N₆O₅SBr [M+H]⁺; Bulunan: 569.023

3.2.59. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD47) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

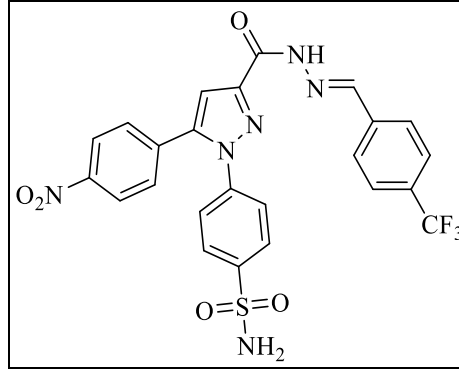


Şekil 3.59. CD47 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-nitrobenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildikten sonra karışım geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 7 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken koyu sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD47 elde edildi. Verim % 27. ED=318-320 °C. ¹H NMR (Şekil 4.153) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.22 (s, 1H, -CONH), 8.64 (s, 1H, -N=CH), 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.64-7.60 (m, 4H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.42 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.154) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 148.6, 148.2, 147.3, 146.6, 144.8, 143.5, 141.7, 141.3, 135.7, 130.8, 128.8, 127.6, 126.9, 124.8, 124.6, 111.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.155) *m/z* Hesaplanan: 536.0983 C₂₃H₁₈N₇O₇S [M+H]⁺; Bulunan: 536.0965

3.2.60. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD48) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

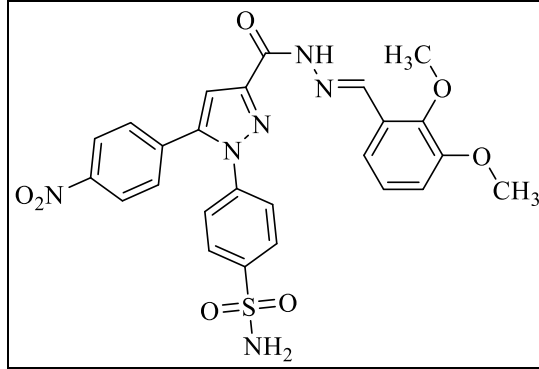


Şekil 3.60. CD48 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-triflorometilbenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD48 elde edildi. Verim % 35. ED=311-313 °C. ¹H NMR (Şekil 4.156) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.11 (s, 1H, -CONH), 8.61 (s, 1H, -N=CH), 8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 2H, ArH), 7.93-7.88 (m, 4H, ArH), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.64-7.60 (m, 4H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.40 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.157) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.0, 148.1, 147.4, 147.3, 144.8, 143.4, 141.7, 138.9, 135.7, 130.8, 128.4, 127.6, 126.9, 126.5, 124.6, 111.0. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.158) *m/z* Hesaplanan: 559.1006 C₂₄H₁₈N₆O₅F₃S [M+H]⁺; Bulunan: 559.0998

3.2.61. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD49) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

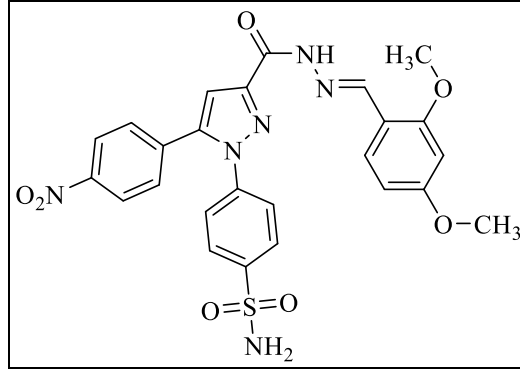


Şekil 3.61. CD49 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3-dimetoksibenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 4 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD49 elde edildi. Verim % 70. ED=296-297 °C. ¹H NMR (Şekil 4.159) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.97 (s, 1H, -CONH), 8.82 (s, 1H, -N=CH), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.60 (m, 4H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.47 (dd, *J*=7.1, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.12 (d, *J*=7.1 Hz, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 3.77 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.160) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 153.4, 148.8, 148.1, 147.6, 144.7, 143.3, 141.8, 135.8, 130.8, 128.5, 127.6, 126.8, 125.1, 124.6, 117.7, 114.9, 110.9, 61.9, 56.5. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.161) *m/z* Hesaplanan: 551.1343 C₂₅H₂₃N₆O₇S [M+H]⁺; Bulunan: 551.1323

3.2.62. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD50) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

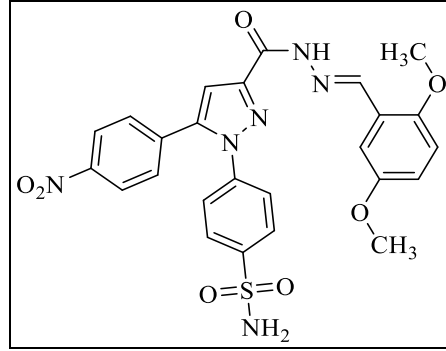


Şekil 3.62. CD50 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,4-dimetoksibenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD50 elde edildi. Verim % 48. ED=247-249 °C. ¹H NMR (Şekil 4.162) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.79 (s, 1H, -CONH), 8.79 (s, 1H, -N=CH), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 4H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.35 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.64-6.62 (m, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.163) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.2, 159.9, 157.5, 148.1, 147.8, 144.6, 143.1, 141.8, 135.9, 130.7, 127.6, 127.4, 126.6, 124.6, 115.9, 110.9, 107.1, 99.0, 56.5, 56.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.164) *m/z* Hesaplanan: 551.1343 C₂₅H₂₃N₆O₇S [M+H]⁺; Bulunan: 551.1323

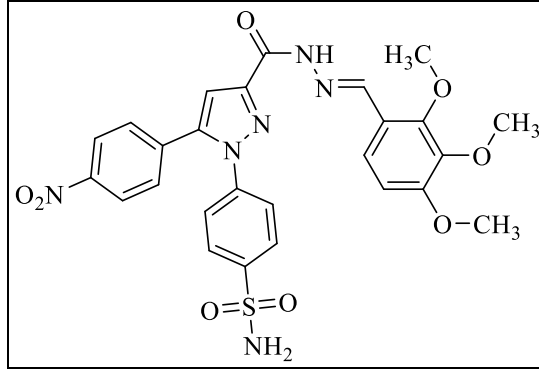
3.2.63. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD51) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.63. CD51 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Sarı renkli karışımın üzerine 2,5-dimetoksibenzaldehyt (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD51 elde edildi. Verim % 35. ED=243-245 °C. ¹H NMR (Şekil 4.165) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.94 (s, 1H, -CONH), 8.85 (s, 1H, -N=CH), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.60 (m, 4H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.36 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.04-7.00 (m, 3H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.166) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.7, 153.9, 153.1, 148.1, 147.6, 144.6, 144.4, 143.2, 141.8, 135.9, 130.8, 127.6, 126.6, 124.6, 123.7, 118.4, 114.2, 110.9, 109.9, 56.9, 56.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.167) *m/z* Hesaplanan: 551.1343 C₂₅H₂₃N₆O₇S [M+H]⁺; Bulunan: 551.1325

3.2.64. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD52) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

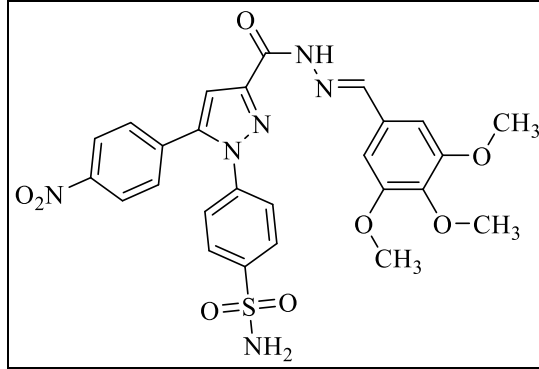


Şekil 3.64. CD52 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.50 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3,4-trimetoksibenzaldehit (0.50 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 4 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD52 elde edildi. Verim % 32. ED=196-198 °C. ¹H NMR (Şekil 4.168) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.87 (s, 1H, -CONH), 8.71 (s, 1H, -N=CH), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.59 (m, 5H, ArH), 7.51 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.36 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.93 (d, *J*=9.1 Hz, 1H, ArH), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.169) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 155.9, 153.5, 148.1, 147.7, 144.7, 143.2, 142.3, 141.8, 135.8, 130.8, 127.6, 126.9, 124.6, 121.3, 110.9, 109.4, 62.6, 61.2, 56.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.170) *m/z* Hesaplanan: 581.1449 C₂₆H₂₅N₆O₈S [M+H]⁺; Bulunan: 581.1423

3.2.65. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD53) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

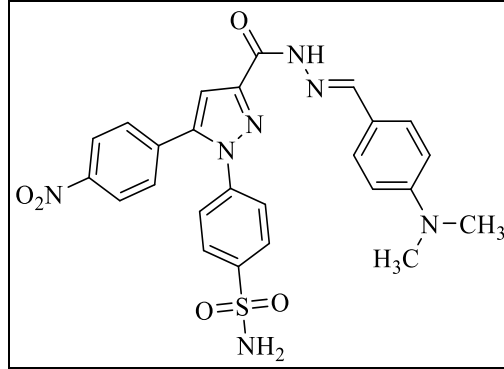


Şekil 3.65. CD53 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3,4,5-trimetoksibenzaldehit (0.62 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 4 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD53 elde edildi. Verim % 16. ED=297-299 °C. ¹H NMR (Şekil 4.171) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.89 (s, 1H, -CONH), 8.44 (s, 1H, -N=CH), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.62-7.60 (m, 4H, ArH), 7.51 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.37 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.98 (s, 2H, ArH), 3.83 (s, 6H, -OCH₃x2), 3.69 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.172) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 153.9, 149.0, 148.1, 147.6, 144.7, 143.3, 141.8, 135.8, 130.8, 130.5, 127.6, 126.8, 124.6, 110.9, 104.9, 60.8, 56.2x2C. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.173) *m/z* Hesaplanan: 581.1449 C₂₆H₂₅N₆O₈S [M+H]⁺; Bulunan: 581.1430

3.2.66. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD54) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

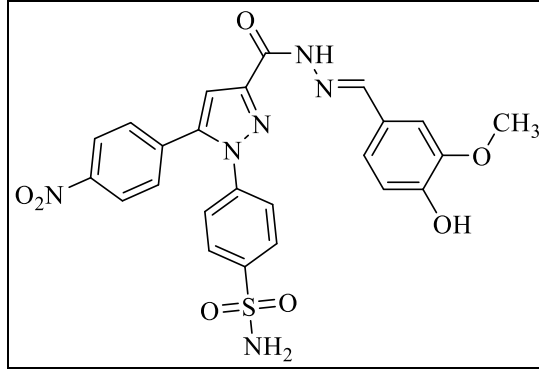


Şekil 3.66. CD54 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-dimetilaminobenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 4 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken kırmızı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Turuncu renkli toz halinde CD54 elde edildi. Verim % 57. ED=309-311 °C. ¹H NMR (Şekil 4.174) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.55 (s, 1H, -CONH), 8.37 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, *J*=9.1 Hz, 4H, ArH), 7.50 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.34 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 2.96 (s, 6H, -N(CH₃)₂). ¹³C NMR (Şekil 4.175) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.3, 152.3, 149.8, 148.1, 147.9, 144.7, 143.2, 141.8, 135.9, 130.7, 129.2, 127.6, 126.7, 124.6, 122.2, 112.5, 110.8. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.176) *m/z* Hesaplanan: 534.1554 C₂₅H₂₄N₇O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 534.1532

3.2.67. 4-(3-(2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD55) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

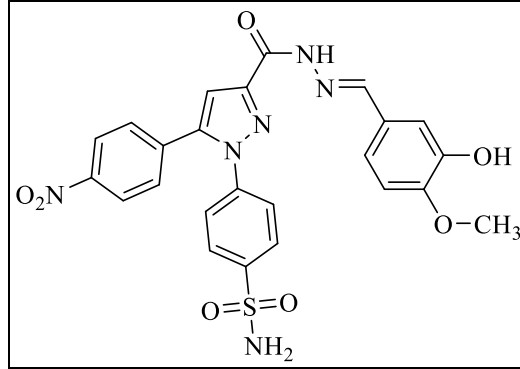


Şekil 3.67. CD55 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 4 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken turuncu renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD55 elde edildi. Verim % 28. ED=319-321 °C. ¹H NMR (Şekil 4.177) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.73 (s, 1H, -CONH), 9.32 (s, 1H, -OH), 8.37 (s, 1H, -N=CH), 8.24 (dd, *J*=8.8, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.59 (m, 4H, ArH), 7.51 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.36 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.25 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, ArH), 6.96 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.178) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 150.5, 149.1, 148.1, 147.7, 147.6, 144.7, 143.3, 141.8, 135.8, 130.8, 127.8, 127.6, 126.8, 124.6, 121.0, 112.9, 112.5, 110.9, 56.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.179) *m/z* Hesaplanan: 537.1187 C₂₄H₂₁N₆O₇S [M+H]⁺; Bulunan: 537.1186

3.2.68. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD56) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

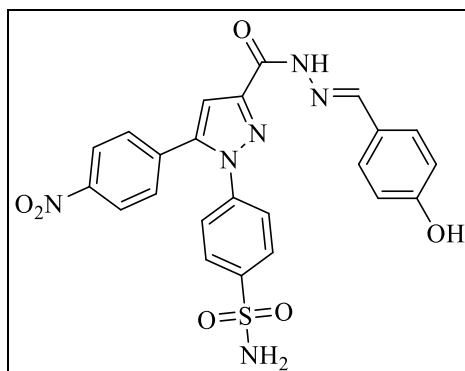


Şekil 3.68. CD56 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli toz halinde CD56 elde edildi. Verim % 42. ED=311-313 °C. ¹H NMR (Şekil 4.180) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.71 (s, 1H, -CONH), 9.57 (s, 1H, -OH), 8.39 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.61-7.59 (m, 4H, ArH), 7.50 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.35 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, ArH), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, ArH), 3.81 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.181) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.5, 149.8, 149.6, 148.7, 148.1, 147.8, 144.7, 143.3, 141.8, 135.8, 130.8, 127.6, 126.8, 126.3, 124.6, 123.0, 116.1, 110.9, 109.5, 56.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.182) *m/z* Hesaplanan: 537.1187 C₂₄H₂₁N₆O₇S [M+H]⁺; Bulunan: 537.1165

3.2.69. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamit (CD57) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

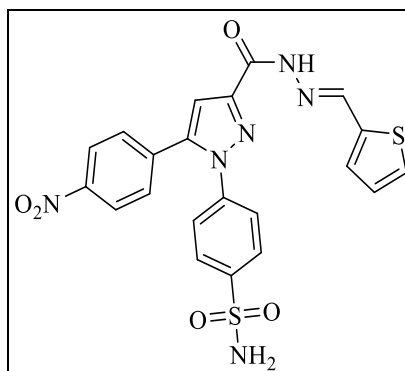


Şekil 3.69. CD57 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-hidroksibenzaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD57 elde edildi. Verim % 70. ED= >350 °C. ¹H NMR (Şekil 4.183) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.67 (s, 1H, -CONH), 9.92 (s, 1H, -OH), 8.41 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.60 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 4H, ArH), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.35 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.184) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 160.2, 157.5, 149.3, 148.1, 147.8, 144.7, 143.2, 141.8, 135.9, 130.8, 129.6, 127.6, 126.8, 125.9, 124.6, 116.4, 110.8. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.185) *m/z* Hesaplanan: 507.1081 C₂₃H₁₉N₆O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 507.1070

3.2.70. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD58) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

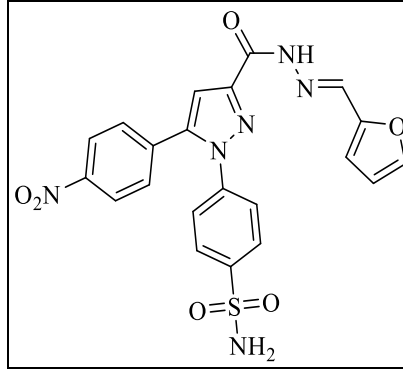


Şekil 3.70. CD58 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-tiyofenkarbaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken kahverenkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Açık kahve renkli toz halinde CD58 elde edildi. Verim % 41. ED=278-280 °C. ¹H NMR (Şekil 4.186) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.88 (s, 1H, -CONH), 8.72 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=7.3 Hz, 2H, ArH), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.67 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, ArH), 7.62-7.60 (m, 4H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.42 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, ArH), 7.36 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.14-7.12 (m, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.187) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 148.1, 147.5, 144.8, 144.1, 143.3, 141.8, 139.8, 135.8, 131.7, 130.8, 129.8, 128.6, 127.6, 126.9, 124.6, 110.9. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.188) *m/z* Hesaplanan: 497.0696 C₂₁H₁₇N₆O₅S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 497.0680

3.2.71. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD59) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

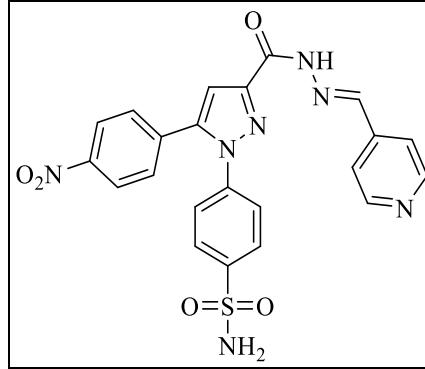


Şekil 3.71. CD59 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-furankarbaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken kahverenkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Açık kahve renkli toz halinde CD59 elde edildi. Verim % 61. ED=276-278 °C. ¹H NMR (Şekil 4.189) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.88 (s, 1H, -CONH), 8.41 (s, 1H, -N=CH), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.62-7.59 (m, 4H, ArH), 7.49 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.36 (s, 1H, H-4 pirazol), 6.90 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, ArH), 6.62 (dd, *J*=3.5, 1.8 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.190) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.7, 150.2, 148.1, 147.5, 146.0, 144.8, 143.4, 141.8, 138.7, 135.8, 130.7, 127.6, 126.9, 124.6, 114.2, 112.9, 111.0. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.191) *m/z* Hesaplanan: 481.0925 C₂₁H₁₇N₆O₆S [M+H]⁺; Bulunan: 481.0910

3.2.72. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD60) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



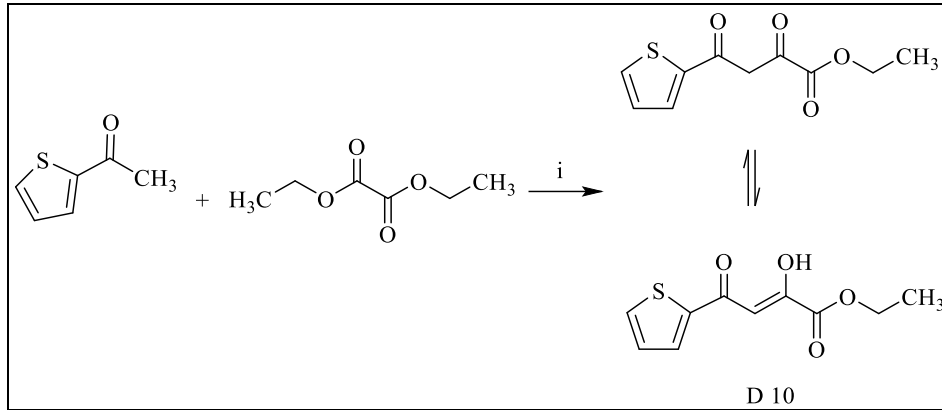
Şekil 3.72. CD60 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D9, 0.62 mmol) glasiyel asetik asit (15 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-piridinkarbaldehit (0.62 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.5:0.5)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra +4 °C’ de soğumaya bırakıldı. Çöken krem rengi katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD60 elde edildi. Verim % 54. ED=338-340 °C. ¹H NMR (Şekil 4.192) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.21 (s, 1H, CONH), 8.64 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, ArH), 8.52 (s, 1H, N=CH), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.64-7.60 (m, 6H, ArH), 7.52 (s, 2H, SO₂NH₂), 7.41 (s, 1H, H-4 pirazol). ¹³C NMR (Şekil 4.193) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 151.0, 148.1, 147.2, 146.6, 144.8, 143.5, 142.1, 141.7, 135.7, 130.8, 127.6, 126.9, 124.6, 121.7, 111.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.194) *m/z* Hesaplanan: 492.1085 C₂₂H₁₈N₇O₅S [M+H]⁺; Bulunan: 492.1078

3.2.73. Etil 4-(tiyofen-2-il)-2,4-dioksobütanoat (D10) Bileşiğinin Sentez

Yöntemi



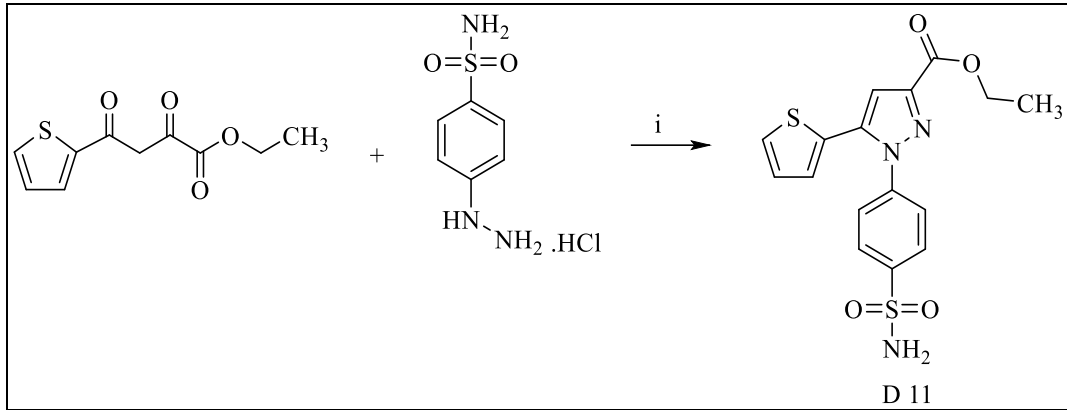
i: NaOEt, THF, oda sıcaklığı.

Şekil 3.73. D10 bileşiğinin sentez şeması

2-Asetiltiyofen (159 mmol) ve dietilokzalat (318 mmol) tetrahidrofuran (THF) (250 ml) içerisinde oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Renksiz karışımın üzerine sodyum etoksit (318 mmol) ilave edildikten sonra balon içeriği oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Etilasetat:hekzan (3:2)). Balon içeriği 6 saat sonra hekzan (250 ml) içerisine döküldükten sonra 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine 1N HCl çözeltisi (250 ml) ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Elde edilen kahverengi katı süzüldü, saf su ile yıkandıktan sonra kurutuldu.^{78, 186-189} Açık kahve renkli toz halinde D10 elde edildi. Verim % 50. ED=40-42 °C. ¹H NMR (Şekil 4.12) (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 7.84 (dd, *J*=4.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.74 (dd, *J*=5.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.18 (dd, *J*=5.0, 4.0 Hz, 1H, ArH), 6.91 (s, 1H, ArCOCH=CR₂), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, -OCH₂CH₃). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 249.0192 C₁₀H₁₁O₄S [M+Na]⁺; Bulunan: 249.0180

3.2.74. Etil 1-(4-sülfamoilfenil)-5-(tiyofen-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilat

(D11) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

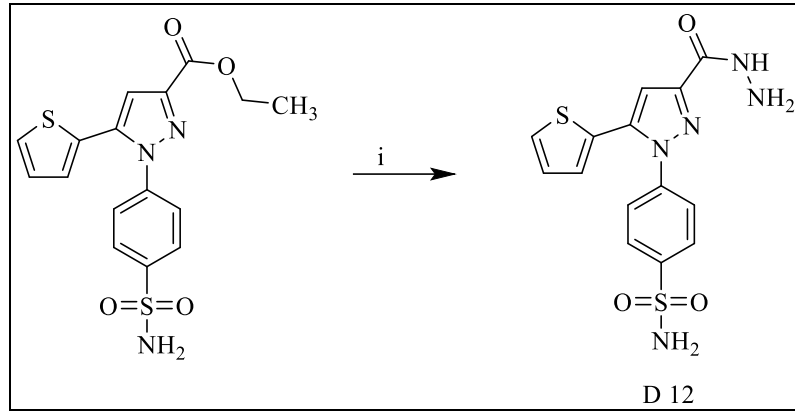


i: Etil alkol, ısı

Şekil 3.74. D11 bileşiğinin sentez şeması

Etil-4-(tiyofen-2-il)-2,4-dioksobütanoat (Bileşik D10, 65 mmol) etil alkol (150 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine *p*-hidrazinobenzenesülfonamit hidroklorür tuzu (65 mmol) ilave edildi. Turuncu renkli karışımdan 15 dakika içerisinde krem rengi katı madde çökmeye başladı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Süre sonunda çözücü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra karışım oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Krem rengi katı madde süzülüp kurutulduktan sonra yeterince etil alkolden kristallendirildi.^{78, 186-189} Krem renkli toz halinde D11 elde edildi. Verim % 80. ED=198-200 °C. ¹H NMR (Şekil 4.13) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 7.92 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.67-7.64 (m, 3H, ArH), 7.56 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.17 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.16 (dd, *J*=3.7, 2.6 Hz, 1H, ArH), 7.08 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH), 4.32 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, -OCH₂OCH₃), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, -OCH₂OCH₃). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 378.0577 C₁₆H₁₆N₃O₄S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 378.0561

3.2.75. 4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit Bileşiğinin (D12) Sentez Yöntemi



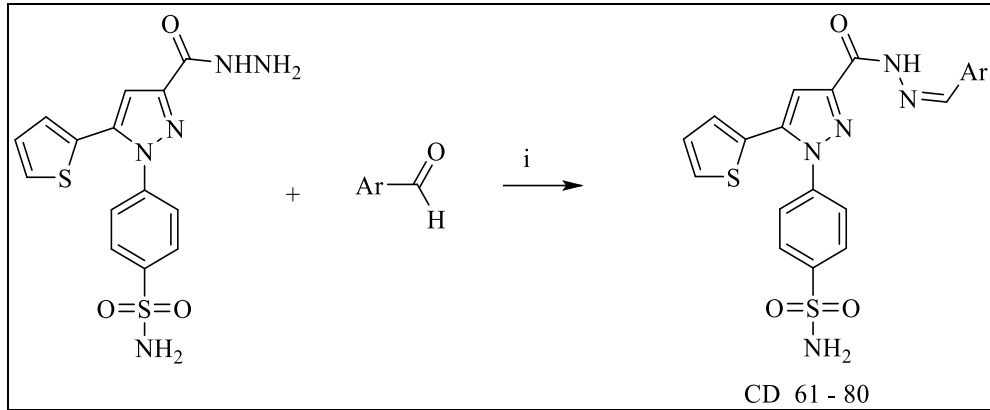
i: Hidrazin hidrat (% 99), metil alkol, ısı.

Şekil 3.75. D12 bileşiğinin sentez şeması

Etil-1-(4-sülfamoilfenil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-3-karboksilat (Bileşik D11, 27 mmol) metil alkol (200 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine hidrazin hidrat (540 mmol, % 99) ilave edildikten sonra balon içeriği ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra karışım buzlu suya (150 mL) döküldü. Karışımın üzerine glasiyel asetik asit (4 ml) ilave edildikten sonra oda sıcaklığında katı çökene kadar karıştırıldı. Çöken krem renkli katı süzüldü, saf su ve metil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu^{78, 186-189} Katı madde yeterince metil alkolden kristallendirildi. Beyaz renkli toz halinde D12 elde edildi. Verim % 86. ED=210-212 °C. ¹H NMR (Şekil 4.14) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 10.2 (s, 1H, -CONH), 7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.68-7.65 (m, 3H, ArH), 7.54 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.19 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.15 (d, *J*=3.3 Hz, 1H, ArH), 7.10-7.07 (m, 1H, ArH). HRMS (ESI-MS) *m/z* Hesaplanan: 364.0533 C₁₄H₁₄N₅O₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 364.0523

3.2.76. 4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamid

benzensülfonamid Türevlerinin (CD 61-80, Seri 4) Genel Sentez Yöntemi

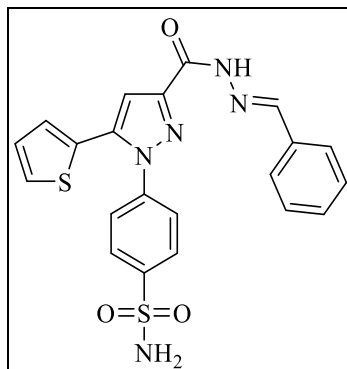


i: Etil alkol, glasiyel asetik asit, ısı

Şekil 3.76. CD 61-80 bileşiklerinin genel sentez şeması

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamid, bileşik D12 yeterince etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldükten sonra karışımın üzerine uygun benzaldehit 1:1 oranda porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile uygun çözücü sistemi ile UV ışığı altında takip edildi. Uygun süre sonunda reaksiyon bitirildikten sonra elde edilen katı madde çözücü veya çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.⁷⁸

3.2.77. 4-(3-(2-(Benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD61) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

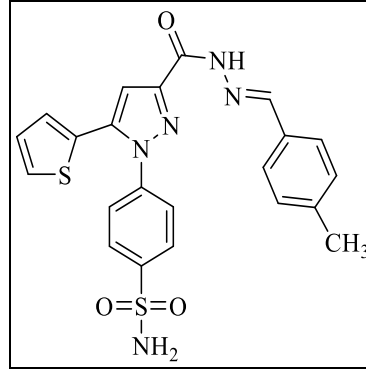


Şekil 3.77. CD61 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 0.7 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Renksiz karışımın üzerine benzaldehit (0.7 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD61 elde edildi. Verim % 23. ED=322-324 °C. ¹H NMR (Şekil 4.195) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.83 (s, 1H, -CONH), 8.52 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.68-7.65 (m, 3H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.45-7.42 (m, 3H, ArH), 7.18 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.17 (d, *J*=1.0 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH), ¹³C NMR (Şekil 4.196) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 148.9, 147.2, 145.4, 141.9, 139.5, 135.0, 130.8, 129.6, 129.5, 129.4, 128.6, 127.9, 127.8, 127.5, 109.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.197) *m/z* Hesaplanan: 452.0846 C₂₁H₁₈N₅O₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 452.0831

3.2.78. 4-(3-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD62) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

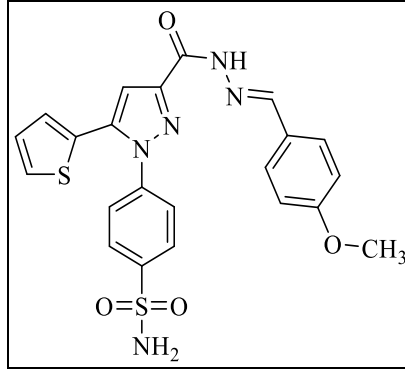


Şekil 3.78. CD62 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 0.7 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Renksiz karışımın üzerine 4-metilbenzaldehit (0.7 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 5 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD62 elde edildi. Verim % 31. ED=257-259 °C. ¹H NMR (Şekil 4.198) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.76 (s, 1H, -CONH), 8.47 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.27-7.24 (m, 3H, ArH, H-4 pirazol), 7.18 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, ArH), 7.10-7.08 (m, 1H, ArH), 2.33 (s, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.199) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 148.9, 147.3, 145.4, 141.9, 140.6, 139.4, 132.3, 130.1, 129.6, 129.5, 128.6, 127.8, 127.5, 109.1, 21.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.200) *m/z* Hesaplanan: 466.1002 C₂₂H₂₀N₅O₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 466.0983

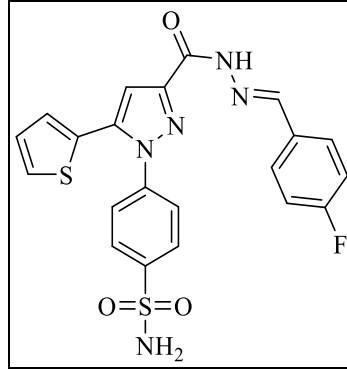
3.2.79. 4-(3-(2-(4-Metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD63) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.79. CD63 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D12, 0.7 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Renksiz karışımın üzerine 4-metoksibenzaldehit (0.7 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 9 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD63 elde edildi. Verim % 68. ED=242-244 °C. ¹H NMR (Şekil 4.201) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.69 (s, 1H, -CONH), 8.44 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.24 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.17 (dd, *J*=3.6, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.1, 3.6 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.202) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 161.6, 157.7, 148.8, 147.4, 145.3, 141.9, 139.4, 129.7, 129.6, 129.4, 128.6, 127.8, 127.6, 127.5, 115.0, 109.1, 56.0. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.203) *m/z* Hesaplanan: 482.0951 C₂₂H₂₀N₅O₄S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 482.0971

3.2.80. 4-(3-(2-(4-Florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD64) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

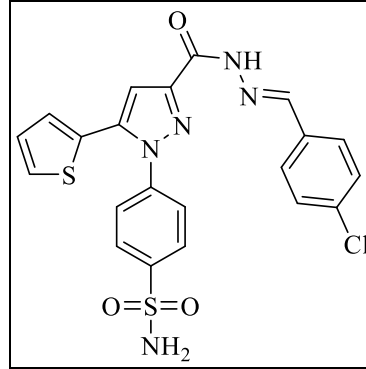


Şekil 3.80. CD64 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Renksiz karışımın üzerine 4-florobenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 8 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince etil alkol/DMF karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD64 elde edildi. Verim % 77. ED=312-314 °C. ¹H NMR (Şekil 4.204) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.85 (s, 1H, -CONH), 8.51 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.76-7.70 (m, 4H, ArH), 7.66 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.30-7.25 (m, 3H, ArH, H-4 pirazol), 7.18 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.0, 3.7 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.205) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.8 (¹*J*_{CF}=247.9 Hz), 157.9, 147.8, 147.2, 145.4, 141.8, 139.5, 131.6, 130.0 (³*J*_{CF}=9.2 Hz), 129.6, 129.5, 128.6, 127.8, 127.5, 116.6 (²*J*_{CF}=22.1 Hz), 109.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.206) *m/z* Hesaplanan: 470.0751 C₂₁H₁₇N₅O₃FS₂ [M+H]⁺; Bulunan: 470.0744

3.2.81. 4-(3-(2-(4-Klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD65) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

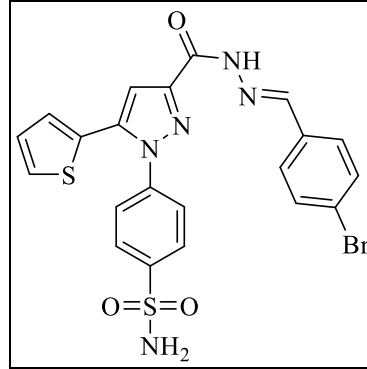


Şekil 3.81. CD65 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Renksiz karışımın üzerine 4-klorobenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 3 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD65 elde edildi. Verim % 48. ED=275-277 °C. ¹H NMR (Şekil 4.207) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.94 (s, 1H, -CONH), 8.49 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.72-7.69 (m, 4H, ArH), 7.65 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, ArH), 7.55 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.26 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.18 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, ArH), 7.08 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.208) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 147.5, 147.1, 145.4, 141.8, 139.5, 135.2, 133.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 128.6, 127.9, 127.5, 109.1, 94.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.209) *m/z* Hesaplanan: 486.0456 C₂₁H₁₇N₅O₃S₂Cl [M+H]⁺; Bulunan: 486.0444

3.2.82. 4-(3-(2-(4-Bromobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD66) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

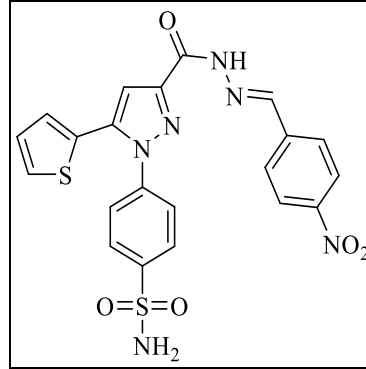


Şekil 3.82. CD66 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Renksiz karışımın üzerine 4-bromobenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 6 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD66 elde edildi. Verim % 69. ED=278-280 °C. ¹H NMR (Şekil 4.210) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.91 (s, 1H, -CONH), 8.49 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.67-7.64 (m, 5H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.26 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.18 (dd, *J*=3.7, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.211) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.9, 147.6, 147.2, 145.4, 141.8, 139.5, 134.3, 132.6, 129.6, 129.5, 128.6, 127.8, 127.5, 124.0, 109.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.212) *m/z* Hesaplanan: 529.9951 C₂₁H₁₇N₅O₃S₂Br [M+H]⁺; Bulunan: 529.9944

3.2.83. 4-(3-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD67) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

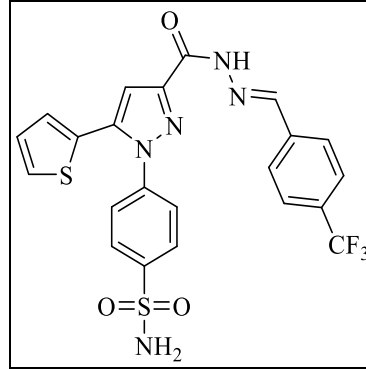


Şekil 3.83. CD67 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-nitrobenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 20 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken açık yeşil renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli toz halinde CD67 elde edildi. Verim % 48. ED=307-309 °C. ¹H NMR (Şekil 4.213) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.15 (s, 1H, -CONH), 8.62 (s, 1H, -N=CH), 8.28 (d, *J*=9.1 Hz, 2H, ArH), 7.97-7.94 (m, 4H, ArH), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.54 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.28 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.19 (dd, *J*=3.5, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.1, 3.5 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.214) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 148.6, 146.9, 146.4, 145.5, 141.8, 141.3, 139.6, 129.7, 129.5, 128.7, 128.6, 127.9, 127.5, 124.8, 109.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.215) *m/z* Hesaplanan: 497.0696 C₂₁H₁₇N₆O₅S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 497.0687

3.2.84. 4-(3-(2-(4-Triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD68) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

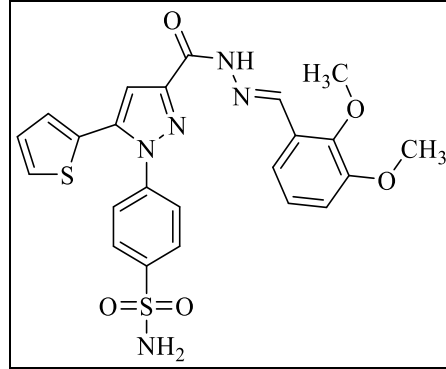


Şekil 3.84. CD68 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-triflorometilbenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 20 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün bekletildi. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD68 elde edildi. Verim % 63. ED=259-261 °C. ¹H NMR (Şekil 4.216) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.04 (s, 1H, -CONH), 8.59 (s, 1H, -N=CH), 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, *J*=5.0, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.28 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.19 (dd, *J*=3.6, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.0, 3.6 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.217) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 147.1, 147.0, 145.4, 141.8, 139.6, 139.0, 130.8, 129.7, 129.6, 129.5, 128.6, 128.4, 127.9, 127.5, 126.5, 109.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.218) *m/z* Hesaplanan: 520.0719 C₂₂H₁₇N₅O₃F₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 520.0707

3.2.85. 4-(3-(2-(2,3-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD69) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

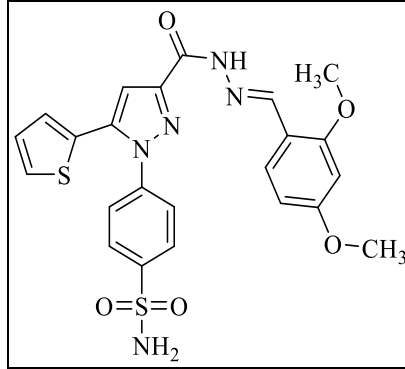


Şekil 3.85. CD69 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3-dimetoksibenzaldehyt (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında 1 gün boyunca bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD69 elde edildi. Verim % 82. ED=245-247 °C. ¹H NMR (Şekil 4.219) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.94 (s, 1H, -CONH), 8.81 (s, 1H, -N=CH), 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.65 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.56 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.46 (dd, *J*=7.1, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.18 (dd, *J*=3.5, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.12-7.08 (m, 3H, ArH), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.220) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 153.4, 148.8, 147.2, 145.3, 144.6, 141.9, 139.4, 129.7, 129.6, 129.5, 128.6, 127.8, 127.5, 125.1, 117.7, 114.9, 109.1, 61.9, 56.4. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.221) *m/z* Hesaplanan: 512.1057 C₂₃H₂₂N₅O₅S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 512.1055

3.2.86. 4-(3-(2-(2,4-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD70) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

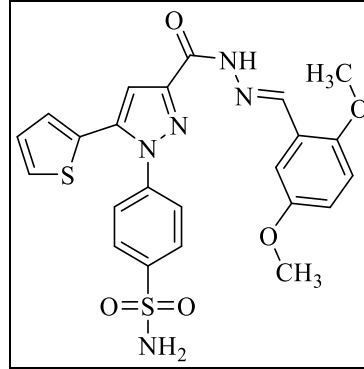


Şekil 3.86. CD70 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucuda ısıtılarak çözöldü. Karışımın üzerine 2,4-dimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildikten sonra balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra reaksiyon çözöcüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra +4 °C’de 5 saat bekletildi. Çöken krem renkli katı madde süzöldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirildi. Krem renkli toz halinde CD70 elde edildi. Verim % 78. ED=182-184 °C. ¹H NMR (Şekil 4.222) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.75 (s, 1H, -CONH), 8.75 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 7.69 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, *J*=5.0, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.55 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.23 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.16 (dd, *J*=3.7, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.0, 3.7 Hz, 1H, ArH), 6.61 (d, *J*=6.6 Hz, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.80 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.223) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 163.1, 159.9, 157.6, 147.4, 145.2, 144.5, 141.9, 139.2, 129.7, 129.6, 129.4, 128.6, 127.5, 127.4, 115.9, 109.1, 107.0, 98.9, 56.4, 56.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.224) *m/z* Hesaplanan: 512.1057 C₂₃H₂₂N₅O₅S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 512.1042

3.2.87. 4-(3-(2-(2,5-Dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD71) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

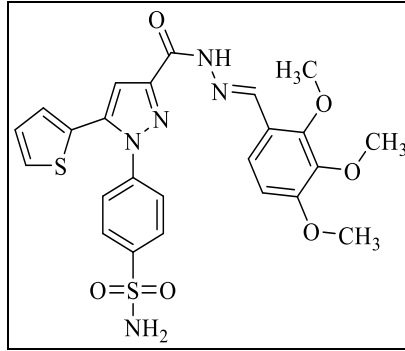


Şekil 3.87. CD71 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözöldü. Karışımın üzerine 2,5-dimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra reaksiyon çözöcüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzöldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD71 elde edildi. Verim % 84. ED=199-202 °C. ¹H NMR (Şekil 4.225) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.92 (s, 1H, -CONH), 8.83 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, *J*=5.0, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.55 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.36 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, ArH), 7.25 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.16 (dd, *J*=3.5, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.0, 3.5 Hz, 1H, ArH), 7.04-6.99 (m, 2H, ArH), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.226) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 153.9, 153.1, 147.2, 145.2, 144.3, 141.9, 139.3, 129.7, 129.6, 129.5, 128.6, 127.6, 127.5, 123.7, 118.4, 114.2, 109.8, 109.2, 56.9, 56.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.227) *m/z* Hesaplanan: 512.1057 C₂₃H₂₂N₅O₅S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 512.1055

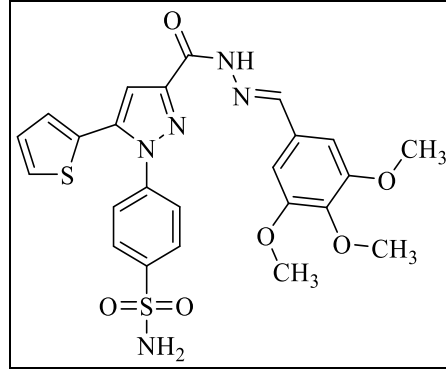
3.2.88. 4-(3-(2-(2,3,4-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD72) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.88. CD72 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2,3,4-trimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra çözücü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD72 elde edildi. Verim % 77. ED=248-250 °C. ¹H NMR (Şekil 4.228) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.83 (s, 1H, -CONH), 8.70 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.65 (dd, *J*=5.0, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 7.55 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.25 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.17 (dd, *J*=3.7, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.0, 3.7 Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.229) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 155.8, 153.4, 147.4, 145.3, 144.6, 142.3, 141.9, 139.3, 129.7, 129.6, 129.4, 128.6, 127.8, 127.5, 121.3, 121.2, 109.4, 109.1, 62.6, 61.2, 56.7. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.230) *m/z* Hesaplanan: 542.1163 C₂₄H₂₄N₅O₆S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 542.1150

3.2.89. 4-(3-(2-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD73) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

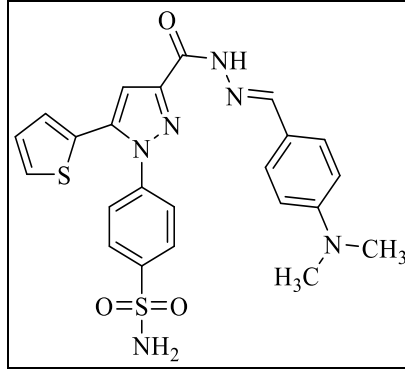


Şekil 3.89. CD73 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3,4,5-trimetoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD73 elde edildi. Verim % 71. ED=312-314 °C. ¹H NMR (Şekil 4.231) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.84 (s, 1H, -CONH), 8.42 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, *J*=5.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.55 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.25 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.18 (dd, *J*=3.7, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.0, 3.7 Hz, 1H, ArH), 6.96 (s, 2H, ArH), 3.82 (s, 6H, 2X-OCH₃), 3.68 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.232) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 153.9, 148.9, 147.3, 145.4, 141.8, 139.9, 139.4, 130.5, 129.6, 129.5, 128.6, 127.8, 127.5, 109.1, 104.9, 60.8 (2C), 56.6. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.233) *m/z* Hesaplanan: 542.1163 C₂₄H₂₄N₅O₆S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 542.1141

3.2.90. 4-(3-(2-(4-Dimetilaminobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD74) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

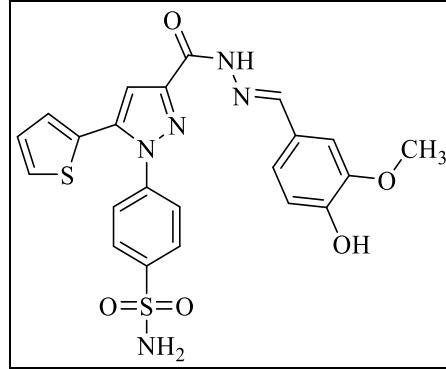


Şekil 3.90. CD74 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-dimetilaminobenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildikten sonra karışım ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Açık yeşil toz halinde CD74 elde edildi. Verim % 64. ED=52-254 °C. ¹H NMR (Şekil 4.234) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.49 (s, 1H, -CONH), 8.35 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.65 (dd, *J*=5.1, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.23 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.16 (dd, *J*=3.5, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.1, 3.5 Hz, 1H, ArH), 6.73 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 2.96 (s, 6H, -N(CH₃)₂). ¹³C NMR (Şekil 4.235) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.4, 152.2, 149.7, 147.6, 145.3, 141.9, 139.3, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 128.6, 127.7, 122.3, 111.5, 109.0. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.236) *m/z* Hesaplanan: 495.1268 C₂₃H₂₃N₆O₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 495.1256

3.2.91. 4-(3-(2-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD75) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

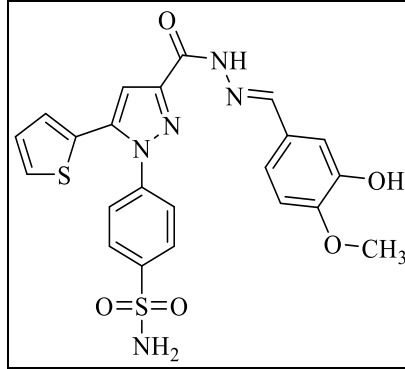


Şekil 3.91. CD75 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözöldü. Karışımın üzerine 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 7 saat sonra reaksiyon çözöcüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzöldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD75 elde edildi. Verim % 64. ED=303-305 °C. ¹H NMR (Şekil 4.237) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.64 (s, 1H, -CONH), 9.27 (s, 1H, -OH), 8.35 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.24 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.17 (dd, *J*=3.7, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH), 6.99 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.238) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 150.5, 149.0, 147.6, 147.4, 145.3, 141.9, 139.4, 129.7, 129.6, 129.4, 128.6, 127.8, 127.7, 127.5, 120.9, 113.0, 112.6, 109.1, 56.3. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.239) *m/z* Hesaplanan: 498.0900 C₂₂H₂₀N₅O₅S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 498.0888

3.2.92. 4-(3-(2-(3-Hidroksi-4-metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD76) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



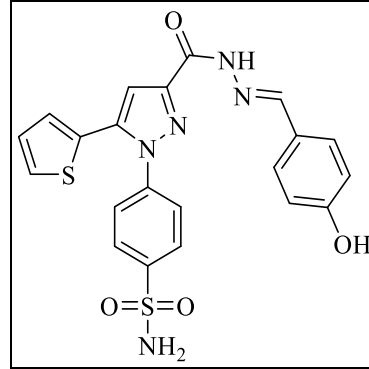
Şekil 3.92. CD76 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 7 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD76 elde edildi. Verim % 59. ED=293-294 °C. ¹H NMR (Şekil 4.240) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.62 (s, 1H, -CONH), 9.51 (s, 1H, -OH), 8.38 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.55 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.52 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.27 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.17 (dd, *J*=3.7, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.08 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH), 7.03 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 3.82 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C NMR (Şekil 4.241) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.6, 149.7, 149.5, 148.7, 147.4, 145.3, 141.9, 139.4, 129.7, 129.6, 129.4, 128.6, 127.8, 127.5, 126.4, 122.9, 116.1, 109.6, 56.3. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.242) *m/z* Hesaplanan: 498.0900 C₂₂H₂₀N₅O₅S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 498.0881

3.2.93. 4-(3-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-

1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD77) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

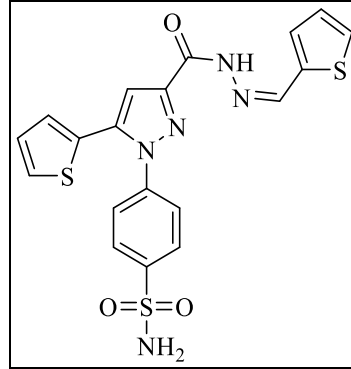


Şekil 3.93. CD77 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-hidroksibenzaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 16 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD77 elde edildi. Verim % 71. ED= >350 °C. ¹H NMR (Şekil 4.243) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.61 (s, 1H, -CONH), 9.89 (s, 1H, -OH), 8.39 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.64 (dd, *J*=5.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.53-7.50 (m, 4H, ArH, -SO₂NH₂), 7.23 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.16 (dd, *J*=3.6, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.08 (dd, *J*=5.0, 3.6 Hz, 1H, ArH), 6.81 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.244) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 160.1, 157.6, 149.2, 147.5, 145.3, 141.9, 139.3, 129.7, 129.6, 129.4, 128.6, 127.8, 127.5, 125.9, 116.4, 109.0. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.245) *m/z* Hesaplanan: 468.0795 C₂₁H₁₈N₅O₄S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 468.0775

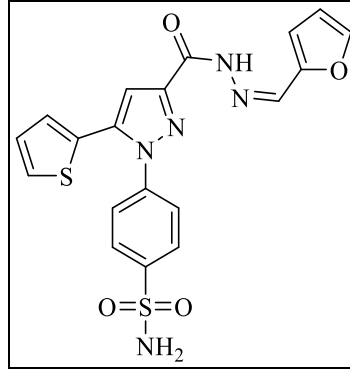
3.2.94. 4-(3-(2-(Tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD78) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.94. CD78 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-tiyofenkarbaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 16 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD78 elde edildi. Verim % 77. ED=314-315 °C. ¹H NMR (Şekil 4.246) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.86 (s, 1H, -CONH), 8.69 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.66-7.64 (m, 2H, ArH), 7.55 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.39 (dd, *J*=3.3, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.17 (dd, *J*=3.3, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.13-7.07 (m, 2H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.247) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.7, 147.2, 145.4, 143.9, 141.8, 139.8, 139.5, 131.6, 129.7, 129.6, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 109.1. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.248) *m/z* Hesaplanan: 458.0410 C₁₉H₁₆N₅O₃S₃ [M+H]⁺; Bulunan: 458.0389

3.2.95. 4-(3-(2-(Furan-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD79) Bileşiğinin Sentez Yöntemi

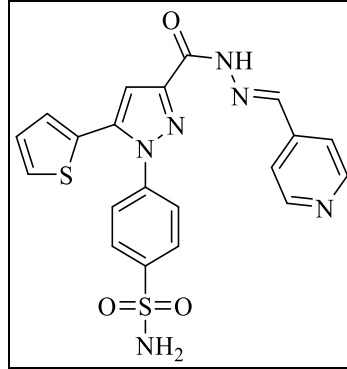


Şekil 3. 95. CD79 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 2-furankarbaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 24 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken krem renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Krem renkli toz halinde CD79 elde edildi. Verim % 52. ED=291-292 °C. ¹H NMR (Şekil 4.249) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 11.86 (s, 1H, -CONH), 8.39 (s, 1H, -N=CH), 7.94 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 2H, ArH), 7.83 (s, 1H ArH), 7.71 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 2H, ArH), 7.65 (dd, *J*=4.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.55 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.25 (d, *J*=2.0 Hz 1H, H-4 pirazol), 7.18 (dd, *J*=3.5, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.08 (dd, *J*=4.8, 3.5 Hz, 1H, ArH), 6.88 (dd, *J*=3.2 Hz, 1H, ArH), 6.61 (dd, *J*=3.2, 1.5 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.250) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 157.8, 150.2, 147.2, 145.9, 145.4, 141.8, 139.5, 138.6, 129.6, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 114.1, 112.9, 109.0. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.251) *m/z* Hesaplanan: 442.0638 C₁₉H₁₆N₅O₄S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 442.0638

3.2.96. 4-(3-(2-(Piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit (CD80) Bileşiğinin Sentez Yöntemi



Şekil 3.96. CD80 bileşiğinin kimyasal yapısı

4-(3-(Hidrazinkarbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit

(Bileşik D12, 1.1 mmol) etil alkol:glasiyel asetik asit (15 ml:0.25 ml) çözücü karışımında geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözüldü. Karışımın üzerine 4-piridinkarbaldehit (1.1 mmol) ilave edildi. Balon içeriği geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile takip edildi (Diklorometan:metil alkol (4.8:0.2)). 23 saat sonra reaksiyon çözücüsü yarı hacmine kadar vakum altında distillendikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çöken beyaz renkli katı madde süzüldü, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Katı madde yeterince metil alkol/DMF/saf su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli toz halinde CD80 elde edildi. Verim % 64. ED=310-312 °C. ¹H NMR (Şekil 4.252) (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm): 12.15 (s, 1H, CONH), 8.63 (d, *J*=4.6 Hz, 2H, ArH), 8.50 (s, 1H, N=CH), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, *J*=4.6 Hz, 2H, ArH), 7.55 (s, 2H, SO₂NH₂), 7.29 (s, 1H, H-4 pirazol), 7.19 (dd, *J*=3.7 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (Şekil 4.253) (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ, ppm): 158.1, 150.9, 146.9, 146.5, 145.5, 142.1, 141.8, 139.6, 129.7, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 121.7, 109.2. HRMS (ESI-MS) (Şekil 4.254) *m/z* Hesaplanan: 453.0798 C₂₀H₁₇N₆O₃S₂ [M+H]⁺; Bulunan: 453.0786

3.3. Biyoaktivite Çalışmaları

3.3.1. HSC-2 Kanser Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktivite ve Selektivitelerin Belirlenmesi

Materyal: Sitotoksosite tayininde kullanılan kimyasallar aşağıdaki firmalardan tedarik edilmiştir. Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) GIBCO BRL, Grand Island, NY, USA, fetal bovine serum (FBS), MTT, doksorobusin (DXR), dimetilsülfoksit (DMSO) reaktifleri Wako Pure Chem. Ind., Osaka, Japan, metotreksat (MTX) bileşiği Nacalai Tesque, Inc., Kyoto, Japan, 5-florourasil (5-FU) bileşiği Kyowa, Tokyo, Japan, kültür petripleri ve 96 kuyucuklu plateler Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA firmalarından tedarik edilmiştir.

HGF hücreleri (Sağlıklı insan ağız mezenkimal hücreleri) 12 yaşındaki bir kız çocuğunun alt çenesindeki küçük azı dişinden üniversite içi etik komite rehberine uygun olarak ve kişinin rızası alındıktan sonra alınarak kullanılmıştır (Japonya, Meikai Üniversitesi).¹⁹⁰

İnsan ağız çok katlı hücre karsinomu (OSCC) olan HSC-2 hücre hattı Riken Cell Bank (Tsukuba, Japan) firmasından tedarik edilmiştir. Hücre hattı ısı ile inaktif edilmiş % 10 FBS, 100 ünit/ml penisilin G, 100 µg/ml streptomisin sülfat eklenmiş DMEM içerisinde 37°C sıcaklıkta, % 5 CO₂ atmosferinde kültür edilmiştir.

Metot: Bileşiklerin sitotoksitesisi literatürlerde belirtildiği şekilde yapılmıştır.^{94, 95, 191-197} Hücreler 96 kuyucuklu platelerde (Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, U.S.A.) (2.5×10^3 hücre/0.1 ml) 48 saat inkübe edilmiştir. 48 saat sonra mevcut medyum farklı konsantrasyonlarda test edilecek bileşiği içeren taze medyumla değiştirilmiştir. Hücreler 48 saat daha inkübe edildikten sonra bağıl yaşayan hücre sayısı MTT yöntemi ile belirlenmiştir.¹⁹⁸ Bağıl yaşayan hücre sayısı, hücre lizatının 562 nm dalga boyunda mikropate okuyucuda (Sunrise Rainbow RC-R; TECAN, Männedorf,

Switzerland) belirlenmiştir. Kontrol hücreleri eşit miktarda DMSO ile muamele edilmiştir. DMSO ile zarar gören hücre miktarı test bileşiğinin sonucundan çıkartılmıştır. Canlı hücre sayısını % 50 oranında azaltan bileşik konsantrasyonu (CC₅₀) doz-yanıt eğrisinden hesaplanmıştır. Her hücre hattı için üç ölçüm sonucunun ortalaması CC₅₀ değeri olarak verilmiştir.^{94, 95, 191-197}

Tümör Selektivitesinin Hesaplanması (TS): Test edilen bileşiğin antikanser potansiyelinin göstergesi olarak bilinen TS değerinin hesaplanmasında aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır.¹⁹⁹ $TS = \text{HGF hücrelerine ait } CC_{50} / \text{HSC-2 hücre hattına ait } CC_{50}$

Potensiyel Selektivite İndeksi (PSİ): Test edilen bileşiğin antikanser etkisi ve seçiciliği hakkında bilgi veren PSİ parametresinin hesaplanmasında aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır.²⁰⁰ $PSİ = TS / \text{HGF hücrelerine ait } CC_{50} \times 100 = [(B/A^2) \times 100]$

3.3.2. Temsilci CD22 ve CD71 Bileşiklerinin Apoptoz Yeteneğinin Araştırılması

Materyal: Anti-PARP, anti-kaspaz 3 (1:1000, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA), anti-LC3 (1:1000, Medical and Biological Laboratories, Nagoya, Japan), anti-gliseralehit-3-fosfor-dehidrojenaz (GAPDH) (1:20,000, Trevigen, Helgerman, Gaithersburg, MD, USA), ve anti-rabbit IgG horseradish peroxidase-linked (1:20,000, GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, England) firmalarından tedarik edilmiştir.

Metot: Temsilci olarak seçilen sitotoksik bileşiklerin (CD22 ve CD71) sitotoksikite etki mekanizmalarının apoptoz yolağı olup olmadığını aydınlatmak için HSC-2 kanser hücre hattına karşı bileşiklerin Western Blot analizi minör modifikasyonlar ile literatürde verilen yönteme göre yapılmıştır.^{192, 193} HSC-2 kanser hücre hattı 24 ve 48 saat (% 0.1 DMSO) CD22 (32 µM), CD71 (20 µM) veya Aktinomis D (Act. D) (1 µM) ile muamele edildikten sonra Western Blot analizi yapılmıştır. HSC-2 kanser hücreleri

fosfat tamponlu tuz çözeltisi ile yıkandıktan sonra hücre lizatları Laemmli tamponu ile hazırlanmıştır. Hücre lizatları (5×10^4 hücre/hat) sodyumdodesilsülfat-poliakrilamit jel elektroforezi % 12 (Mini-PROTEAN[®]TGX[™] Precast Gels, Bio-Rad) ile ayrıldıktan sonra, poliviniliden diflorid membran (Immuno-Blot[®] PVDF Membrane, Bio-Rad) üzerine blotlanmıştır. Bloklama işlemi için Tris-tamponlu tuz çözeltisi içerisindeki % 2 yağsız süt (Wako) ile (pH=7.6) 1 saat bekletildikten sonra immüno blotlama işlemi ilgili birincil antikor ile 4 °C sıcaklıkta muamele edilmiştir. Membran oda sıcaklığında 1 saat anti-rabbit IgG ikincil antikor ile inkübe edildikten sonra protein bantları Clarity[™] Western ECL Substrate (Bio-Lad) ile görüntülendi. Protein miktarları ChemiDoc MP (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) görüntüleme sistemi ile hesaplandı.

3.3.3. HCT-116 Kolon Kanseri Hücre Hattına Karşı Bileşiklerin Sitotoksik Aktivitelerinin ve Selektivitlerinin Belirlenmesi

Materyal: Hücre hatları HCT-116 (kanser kolon epiteli) ve CRL-1790 (normal kolon epiteli) Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (ATCC), McCoy's 5A (Hy Clone, Thermo Fisher Scientific), Eagle's minimum essential medium (EMEM, ATCC, Thermo Fisher Scientific, fetal bovin serum (FBS, Thermo Fisher Scientific), dimetilsülfoksit (DMSO, Sigma), 5-florourasil (5-FU, Sigma), trikloroasetik asit (TCA, Alfa Aesar), Sülforodamin-B (SRB, Alfa Aesar) ve trizma baz çözeltisi (Sigma) ilgili firmalardan tedarik edilmiştir.

Metot: Sitotoksikite çalışmalarının ikinci kısmında bileşiklerin sitotoksikitesinin tayininde Sülforodamin-B (SRB) kolorimetrik yöntemi literatürlere göre yapılmıştır.¹⁸⁴ ¹⁸⁵ HCT-116 kolon kanseri hücre hattı (pasaj 10-20) ve CRL-1790 normal kolon hücreleri (pasaj 24-26) uygun medyum içerisinde (HCT-116 için McCoy's 5A (Hy Clone) ve Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM, ATCC) medyumları) % 10 FBS and % 1 penisilin-streptomisin ile 24 saat inkübe edilmiştir. 96 kuyulu hücre kültürü plakalarına

(Thermo Fisher Scientific) (5×10^4 hücre/ml, 100 μ L) hücreler ilave edildikten sonra 24 saat (37°C , % 95 O_2 , % 5 CO_2) inkübe edilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0.0976-100 μM) hazırlanan test bileşikleri ilave edildikten sonra 48 saat uygun koşullarda (37°C , % 95 O_2 , % 5 CO_2) inkübe edildi. HCT-116 hücre hattı için DMSO (Sigma) konsantrasyonu % 1 ve CRL-1790 hücreleri için % 0.5 olarak ayarlanmıştır. 5-FU (Sigma) bileşiği referans bileşik olarak kullanılmıştır (0.001-100 μM). 48 saat sonra kuyucuklara trikloroasetik asit (TCA, Alfa Aesar) (50 μL , % 50 w/v) ilave edildikten sonra 1 saat $+4^\circ\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Süre sonunda her plaka saf su ile 4 kez yıkandıktan sonra 1 gece oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Her hücreye SRB (Alfa Aesar) çözeltisi (100 μL) eklendikten sonra 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Plakalar % 1 asetik asit çözeltisi ile 4 kez yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Trizma baz çözeltisi (Sigma) (200 μL) her hücreye eklendi ve oda sıcaklığında 5 dk çalkalandı.

A Biotek-Synergy HT (Biotek, Kanada) spektrofotometre ile örneklerin optik densiteleri (OD, absorbans) 515 nm'de kaydedildi. Sonuçlar tripliket olarak üç farklı zamanda yapılan deney sonuçlarının ortalaması alınarak verilmiştir. Bileşiklerin CC_{50} değerleri GraphPad Prism Version 7 programı kullanılarak elde edilmiştir.

Bileşiklerin sitotoksik özellikte olup olmadığını anlamak için sitotoksosite tayini (% Büyüme inhibisyonu) 10 μM konsantrasyonda HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı 5-FU referans bileşiği kullanılarak yapılmıştır. Yüksek sitotoksositeye sahip olan bileşikler seçildikten sonra farklı konsantrasyonlarda HCT-116 kolon kanseri hücre hattı ve CRL-1970 normal hücrelere karşı test edilmiş ve CC_{50} değerleri hesaplanmıştır.

3.3.4. Karbonik Anhidraz (CA) Enzim İnhibisyon Çalışmaları

Materyal: Fenol kırmızısı (Sigma Co. Ltd., Almanya), Hepes (pH 7.4) tampon (Sigma Co. Ltd., Almanya) ve Na₂SO₄ (Sigma Co. Ltd., Almanya) ilgili firmalardan tedarik edilmiştir.

Metot: Karbonik anhidraz enziminin CO₂ molekülünün hidrasyonunu katalizlemesi esasına dayanan inhibisyon çalışmaları Stopped-Flow cihazı (SX.18MV-R Applied Photophysics, Oxford, UK) ile ilgili literatürlere göre yapılmıştır.²⁰¹ Fenol kırmızısı (0.2 mM) (Sigma Co. Ltd., Almanya) indikatör olarak kullanılmıştır. Ölçümler 557 nm dalga boyunda, 20 mM Hepes (pH 7.4) tampon (Sigma Co. Ltd., Almanya) ve 20 mM Na₂SO₄ (Sigma Co. Ltd., Almanya) kullanılarak yapılmıştır. 25 °C sıcaklıkta deiyonize su içerisine doyurulmuş CO₂ substrat olarak kullanılmıştır. Kinetik parametreler ve inhibisyon sabitlerinin ölçülmesinde CO₂ konsantrasyonu 1.7-17 mM aralığında tutulmuştur. Ölçüm öncesinde enzim-inhibitör kompleksinin oluşabilmesi için inhibitör ve enzim çözeltileri 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir.^{94, 191, 197, 202, 203}

IC₅₀ konsantrasyonları doz-yanıt eğrisinden GraphPad Prism 3 programı ile elde edilmiştir. İnhibisyon sabitleri (K_i) Cheng-Prusoff eşitliğinden $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ türetilmiştir. [S] = CO₂ konsantrasyonu, K_m = Enzim aktivitesinin yarı değerindeki substrat konsantrasyonudur.²⁰⁴ Sonuçlar üç ölçümün ortalaması olarak verilmiştir. Bütün izoformlar literatürde verildiği şekilde elde edilmiştir.²⁰⁵

3.3.5. MetAP2 Enzim İnhibisyon Çalışmaları

Materyal: MetAP2 (Cedarlane Lab. 3795-ZN-020), potasyum fosfat tampon (Sigma, pH 7.5), CoCl₂ (Sigma), metiyonin-*p*-nitroanilit (1mM, Sigma) ilgili firmalardan tedarik edilmiştir. Deneyin esası, metiyonin-*p*-nitroanilit substratındaki metiyonin artığının MetAP2 katalizörlüğünde uygun pH ve deneysel koşullarda substrattan

uzaklaştırılması sonucu hidroliz ürünü olarak açığa çıkan *p*-nitroanilin kromoforik bileşiğinin 405 nm dalga boyundaki absorpsiyonun ölçülmesidir.

Metot: MetAP2 enzim inhibisyon çalışmaları minör modifikasyonlar ile literatürlerde verilen yöntemle göre yapılmıştır^{206,207}. MetAP2 (Cedarlane Lab. 3795-ZN-020) enzim aktivitesi için 0.1 M potasyum fosfat tampon (Sigma, pH 7.5) ve 0.2 mM CoCl₂ (Sigma) karışımı (toplam hacim 200 µl) hazırlanmıştır. Substrat metiyonin-*p*-nitroanilit (1mM, Sigma) ve uygun konsantrasyonda saf MetAP2 enzimi (0.4 µg) kullanılmıştır. Reaksiyon karışımı önce 30 °C sıcaklıkta 30 dakika daha sonra buz banyosunda 15 dakika inkübe edildikten sonra 405 nm dalga boyunda absorpsiyonu ölçülmüştür.

3.4. Moleküler Doking ve Yapı Etki İlişkileri İle İlgili Çalışmalar

Temsilci bileşiklerin hCA IX ve MetAP2 enzimlerinin aktif yöreleri ile olan etkileşimlerini aydınlatmak amacıyla moleküler doking ve temel düzeyde yapı-etki ilişkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ACD/Chemsketch 12.0 programında çizildikten sonra Discovery Studio 4.0 (Biovia, ABD) LigandPrep modülü ile 3D yapıları hazırlanmıştır. Enerji minimizasyonundan sonra Discovery Studio 4.0 (Biovia, ABD) moleküler doking programı ile enzim-ligant etkileşimleri araştırılmıştır. Bileşiklerin enzim-ligant etkileşimleri CA IX ve MetAP-2 enzimlerinin kristal yapıları kullanılarak araştırılmıştır. CA IX enziminin kristal yapısı (PDB:5FL4, çözünürlük, 1.82 Å) Protein Data Bankası (PDB) sitesinden alınmıştır. Discovery Studio 4.0 (Biovia, ABD) protein hazırlama modülü ile protein hazırlanmıştır. Kokristal-ligand etkileşimleri referans alınarak oluşturulan CA IX reseptör gridine bütün ligantlar ve referans bileşik Discovery Studio 4.0 CDOCKER modülü ile yerleştirilmiş ve ligant-protein etkileşimleri araştırılmıştır. MetAP2-ligant (PDB:2GA2, çözünürlük, 1.95 Å) hazırlanışı ve etkileşimleri de aynı yöntem ile yapılmıştır.

Tez kapsamında, bileşiklerin ve sübstitüentlerin sahip olduğu fizikokimyasal özelliklerin sitotoksosite ile olan ilişkilerinin araştırılması için bileşikler seri 1 (CD1-17), seri 2 (CD21-37), seri 3 (CD41-57) ve seri 4 (CD 61-77) olarak dört kısma ayrılmıştır. Yapı etki ilişkilerinin araştırılmasında CC_{50} (HSC-2 kanser hücre hattına karşı) ve pCC_{50} ($-\log CC_{50}$) değerleri kullanılmıştır. Hesaplamalarda $CC_{50} > 200 \mu M$ olan bileşikler ve heterosiklik halka (tiyofen, furan ve piridin) taşıyan türevler kullanılmamıştır.

Hesaplamalarda kullanılan deskriptörlerden log P (partisyon katsayısı), toplam polar yüzey alanı (TPSA), moleküler ağırlık (MA), hidrojen bağı akseptör sayısı (nON), hidrojen bağı dönor sayısı (nOHNH), molar hacim, serbest bağ sayısı (nRotb), polarizebilirlik parametreleri online Molinspiration Cheminformatics programı (<http://www.molinspiration.com/>, Molinspiration Cheminformatics, Slovakya) ile en yüksek dolu moleküler orbital enerjisi (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital enerjisi (LUMO) parametreleri ise Spartan moleküler modelleme programı ile (Spartan 2014, Version 1.1.4, Wavefunction Inc., Q-Chem, ABD) hesaplanmıştır. Sübstitüentlere ait diğer parametreler olan Hammett σ (σ , elektronik özellik), Hansch π (lipofilik özellik) ve molar refraktivite (MR, sterik özellik) sabitleri referans değerler kullanılarak hesaplanmıştır.^{208,209} HSC-2 kanser hücre hattına karşı güçlü antikanser etkileri olan temsilci bileşikler seçilerek ilaç-benzerlik (druglikeness) özellikleri online SwissADME programı²¹⁰ ile hesaplanmıştır. Fizikokimyasal deskriptörler ile sitotoksosite arasındaki Pearson Lineer Korelasyon Analizi SPSS Statistics 24.0 (IBM, ABD) programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Doktora tezi kapsamında medisinal kimyada önemli yeri olan sülfonamit, pirazol ve hidrazon gibi biyoaktif farmakoforların tek bir molekülde bir araya getirilmesi ile tasarlanan 80 adet sonuç bileşiği ve 12 adet geçiş bileşiği sentezlenmiş ve kimyasal yapıları spektral analiz teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektrumları, HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksiteleri, HCT-116 kolon kanser hücre hattı ve CRL-1790 normal kolon hücrelerine karşı sitotoksiteleri, hCA I, hCA II ve kanser ile ilişkili hCA IX izoenzimlerine karşı inhibisyon çalışmaları ve lider bileşikler üzerinde yapılan moleküler doking çalışmaları ile ilgili elde edilen bulgular bu bölümde sunulmuştur.

CD serisi bileşiklerin kimyasal yapıları ve deneysel verileri Tablo 4.1.'de, geçiş bileşiklerinin (D1-D12) NMR spektrumları Şekil 4.1-4.14 arasında, D2 bileşiğinin NOESY spektrumları Şekil 4.3. ve Şekil 4.4'de, CD serisi bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektrumları Şekil 4.15-4.254 arasında, D2 bileşiğinin X-ışını yapı analizi Şekil 4.255-4.258'de sunulmuştur.

Bileşiklerin HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksiteleri Tablo 4.3-4.5. arasında, CD22 ve CD71 bileşiklerine ait apoptozis çalışması Şekil 4.259.'de, sonuç bileşiklerinin 10 μM konsantrasyonda HCT-116 kolon kanser hücre hattına karşı % büyüme inhibisyonları Tablo 4.6.'da, % büyüme inhibisyonları yüksek olan bileşikler arasından seçilen temsilci bileşiklerinin (CD11, CD12, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD34, CD48, CD65, CD66, CD68, CD71) HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı elde edilen IC_{50} değerleri Tablo 4.7.'de, HCT-116 hücre hattına karşı düşük IC_{50} değerine sahip CD26, CD34 ve CD71 bileşiklerinin CRL-1790 normal kolon hücrelerine karşı hesaplanan tümör selektiviteleri

Tablo 4.8.'de, bileşiklerin HCT-116 kolon kanser hücre hattına karşı elde edilen % büyüme inhibisyon-konsantrasyon grafiği Şekil 4.260'da, HCT-116 kolon kanser hücre hattına karşı güçlü sitotoksik etkili bileşiklerin IC₅₀ grafiği Şekil 4.261.'de verilmiştir.

Bileşiklerin hCA I, hCA II ve hCA IX izoenzim inhibisyon sonuçları Tablo 4.9 - 4.12, MetAP2 (0.4 µg)-substrat aktivitesi grafiği Şekil 4.262.'de, CD71 bileşiği ve referans Fumajilinin % MetAP2 inhibisyon grafiği Şekil 4.263.'de, CD34 bileşiği ve referans Fumajilinin % MetAP2 inhibisyonu Şekil 4.264.de verilmiştir.

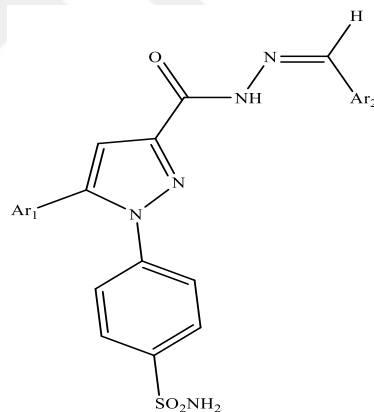
Kantitatif yapı etki ilişkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere seri 1 (CD1-CD17) için ön yapı-etki çalışmalarında hesaplanan deskriptörler Tablo 4.13'de, seri 2 (CD21-CD37) için hesaplanan deskriptörler Tablo 4.14.'de seri 3 (CD41-CD57) için hesaplanan deskriptörler Tablo 4.15.'de ve seri 4 (CD61-CD77) için hesaplanan deskriptörler Tablo 4.16.'da verilmiştir. Ayrıca, HSC-2 kanser hücre hattına karşı sitotoksik etkili bileşiklerin ilaç-benzerlik (druglikeness) özellikleri de Tablo 4.17'de verilmiştir.

Moleküler doking çalışmaları kapsamında temsilci bileşikler CD57, CD65, CD76 ve CD78'in hCA IX enzimi ile olan doking çalışmalarına ait CD57-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri Şekil 4.265.'de, CD65-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri Şekil 4.266.'da, CD76-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri Şekil 4.267.'de, CD78-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri Şekil 4.268.'de, kokristal-ligand etkileşimleri Şekil 4.269.'da, Asetozolamit-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri Şekil 4.270.'de, geçiş bileşikleri olan D9-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri Şekil 4.271.'de ve D12-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri Şekil 4.272.'de, hCA IX-Ligant doking skorları Tablo 4.18. ve Tablo 4.19.'da verilmiştir.

Temsilci bileşikler D4, CD35, CD71 ve CD76'nın MetAP2 enzimi ile olan doking çalışmalarına ait referans ligant-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri Şekil 4.273.'de, D4-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri Şekil 4.274.'de, CD71-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri Şekil 4.275.'de, CD76-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri Şekil 4.276.'da, CD35-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri Şekil 4.277.'de, MetAP2-Ligant doking skorları Tablo 4.20. ve Tablo 4.21.'de verilmiştir.



Tablo 4.1. CD serisi bileşiklerin genel kimyasal yapıları ve deneysel verileri



Bileşik	Ar ₁	Ar ₂	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Kristalizasyon Çözücüsü	Kapalı Formül +H	Hesaplanan [M+H] ⁺ , m/z	Bulunan [M+H] ⁺ , m/z
CD1	Fenil	Fenil	52	283-286	Etanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₂₀ N ₅ O ₃ S	446.1281	446.1272
CD2	Fenil	4-Metilfenil	35	258-261	Metanol	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ O ₃ S	460.1438	460.1429
CD3	Fenil	4-Metoksifenil	46	193-195	Etanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ O ₄ S	476.1387	476.1378
CD4	Fenil	4-Florofenil	66	285-288	Metanol	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₃ FS	464.1187	464.1178
CD5	Fenil	4-Klorofenil	58	280-282	Metanol	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₃ SCl	480.0892	480.0872
CD6	Fenil	4-Bromofenil	38	285-288	Metanol	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₃ SBr	524.0386	524.0375
CD7	Fenil	4-Nitrofenil	81	303-305	Metanol	C ₂₃ H ₁₉ N ₆ O ₅ S	491.1132	491.1129
CD8	Fenil	4-Triflorometilfenil	76	298-301	Metanol	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₃ F ₃ S	514.1155	514.1145
CD9	Fenil	2,3-Dimetoksifenil	70	244-247	Metanol	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ O ₅ S	506.1493	506.1478
CD10	Fenil	2,4-Dimetoksifenil	45	253-256	Etanol	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ O ₅ S	506.1493	506.1478

Tablo 4.1. (Devamı)

Bileşik	Ar ₁	Ar ₂	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Kristalizasyon Çözücüsü	KapalıFormül +H	Hesaplanan [M+H] ⁺ , m/z	Bulunan [M+H] ⁺ , m/z
CD11	Fenil	2,5-Dimetoksifenil	77	174-176	Etanol	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ O ₅ S	506.1493	506.1493
CD12	Fenil	2,3,4-Trimetoksifenil	37	237-240	Metanol/Diisopropileter	C ₂₆ H ₂₆ N ₅ O ₆ S	536.1598	536.1611
CD13	Fenil	3,4,5-Trimetoksifenil	46	277-279	Etanol/DMF/Su	C ₂₆ H ₂₆ N ₅ O ₆ S	536.1598	536.1588
CD14	Fenil	4-Dimetilaminofenil	71	281-283	Etanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₅ N ₆ O ₃ S	489.1703	489.1681
CD15	Fenil	4-Hidroksi-3-metoksifenil	73	283-285	Etanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ O ₅ S	492.1336	492.1325
CD16	Fenil	3-Hidroksi-4-metoksifenil	43	298-301	Etanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ O ₅ S	492.1336	492.1328
CD17	Fenil	4-Hidroksifenil	81	331-333	Etanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₂₀ N ₅ O ₄ S	462.1231	462.1219
CD18	Fenil	Tiyofen-2-il	71	274-277	Etanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O ₃ S ₂	452.0846	452.0836
CD19	Fenil	Furan-2-il	30	191-194	Metanol	C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O ₄ S	436.1074	436.1074
CD20	Fenil	Piridin-4-il	45	266-269	Metanol	C ₂₂ H ₁₉ N ₆ O ₃ S	447.1234	447.1222
CD21	4-Metilfenil	Fenil	49	294-296	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ O ₃ S	460.1438	460.1432
CD22	4-Metilfenil	4-Metilfen	63	308-311	Metanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ O ₃ S	474.1594	474.1583
CD23	4-Metilfenil	4-Metoksifenil	82	262-264	Etanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ O ₄ S	490.1544	490.1541
CD24	4-Metilfenil	4-Florofenil	84	304-307	Etanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ FS	478.1344	478.1340
CD25	4-Metilfenil	4-Klorofenil	48	290-293	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ SCl	494.1048	494.1041
CD26	4-Metilfenil	4-Bromofenil	47	289-291	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ SBr	538.0543	538.0536
CD27	4-Metilfenil	4-Nitrofenil	44	314-316	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₆ O ₅ S	505.1289	505.1284
CD28	4-Metilfenil	4-Triflorometilfenil	79	304-306	Metanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₃ F ₃ S	528.1312	528.1305
CD29	4-Metilfenil	2,3-Dimetoksifenil	80	242-245	Etanol/DMF/Su	C ₂₆ H ₂₆ N ₅ O ₅ S	520.1649	520.1654
CD30	4-Metilfenil	2,4-Dimetoksifenil	45	251-253	Etanol	C ₂₆ H ₂₆ N ₅ O ₅ S	520.1649	520.1644

Tablo 4.1. (Devamı)

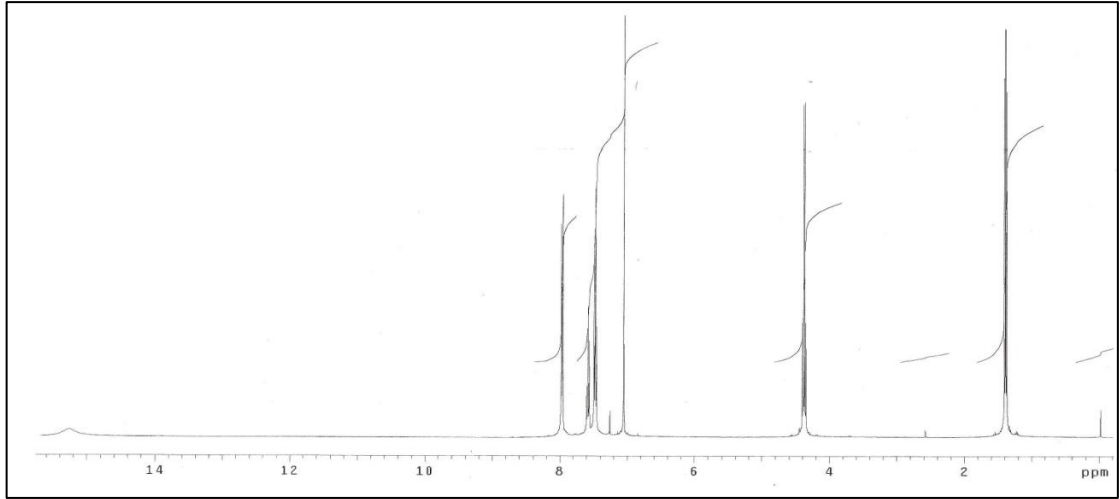
Bileşik	Ar ₁	Ar ₂	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Kristalizasyon Çözücüsü	Kapalı Formül +H	Hesaplanan [M+H] ⁺ , m/z	Bulunan [M+H] ⁺ , m/z
CD31	4-Metilfenil	2,5-Dimetoksifenil	72	246-248	Metanol	C ₂₆ H ₂₆ N ₅ O ₅ S	520.1649	520.1651
CD32	4-Metilfenil	2,3,4-Trimetoksifenil	53	258-260	Metanol/DMF/Su	C ₂₇ H ₂₈ N ₅ O ₆ S	550.1755	550.1741
CD33	4-Metilfenil	3,4,5-Trimetoksifenil	61	312-314	Metanol/DMF/Su	C ₂₇ H ₂₈ N ₅ O ₆ S	550.1755	550.1741
CD34	4-Metilfenil	4-Dimetilaminofenil	61	312-314	Metanol/DMF/Su	C ₂₆ H ₂₇ N ₆ O ₃ S	503.1860	503.1840
CD35	4-Metilfenil	4-Hidroksi-3-metoksifenil	81	285-287	Etanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ O ₅ S	506.1493	506.1482
CD36	4-Metilfenil	3-Hidroksi-4-metoksifenil	79	321-323	Etanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ O ₅ S	506.1493	506.1482
CD37	4-Metilfenil	4-Hidroksifenil	80	346-348	Etanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ O ₄ S	476.1387	476.1375
CD38	4-Metilfenil	Tiyofen-2-il	74	257-259	Etanol/DMF/Su	C ₂₂ H ₂₀ N ₅ O ₃ S ₂	466.1002	466.0987
CD39	4-Metilfenil	Furan-2-il	83	232-234	Etanol/DMF/Su	C ₂₂ H ₂₀ N ₅ O ₄ S	4501.231	450.1217
CD40	4-Metilfenil	Piridin-4-il	37	309-311	Etanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₂₁ N ₆ O ₃ S	461.1390	461.1376
CD41	4-Nitrofenil	Fenil	56	279-281	Metanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₁₉ N ₆ O ₅ S	491.1132	491.1149
CD42	4-Nitrofenil	4-Metilfenil	87	322-324	Etanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₆ O ₅ S	505.1289	505.1278
CD43	4-Nitrofenil	4-Metoksifenil	19	266-268	DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₆ O ₆ S	521.1238	521.1228
CD44	4-Nitrofenil	4-Florofenil	22	313-315	Metanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₅ FS	509.1038	509.1023
CD45	4-Nitrofenil	4-Klorofenil	19	307-309	DMF/Su	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₅ SCl	525.0742	525.0734
CD46	4-Nitrofenil	4-Bromofenil	31	301-302	DMF/Su	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₅ SBr	569.0237	569.0231
CD47	4-Nitrofenil	4-Nitrofenil	37	318-320	DMF/Su	C ₂₃ H ₁₈ N ₇ O ₇ S	536.0983	536.0965
CD48	4-Nitrofenil	4-Triflorometilfenil	35	311-313	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₁₈ N ₆ O ₅ F ₃ S	559.1006	559.0998
CD49	4-Nitrofenil	2,3-Dimetoksifenil	70	296-297	DMF/Su	C ₂₅ H ₂₃ N ₆ O ₇ S	551.1343	551.1323
CD50	4-Nitrofenil	2,4-Dimetoksifenil	48	247-249	Etanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₃ N ₆ O ₇ S	551.1343	551.1323
CD51	4-Nitrofenil	2,5-Dimetoksifenil	35	243-245	Etanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₃ N ₆ O ₇ S	551.1343	551.1325

Tablo 4.1. (Devamı)

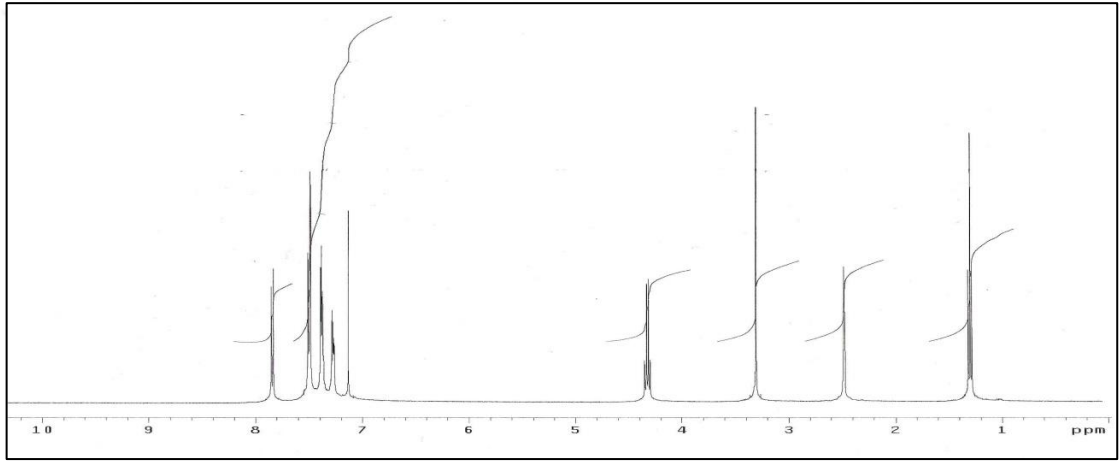
Bileşik	Ar ₁	Ar ₂	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Kristalizasyon Çözücüsü	Kapalı Formül +H	Hesaplanan [M+H] ⁺ , m/z	Bulunan [M+H] ⁺ , m/z
CD52	4-Nitrofenil	2,3,4-Trimetoksifenil	32	196-198	DMF/Su	C ₂₆ H ₂₅ N ₆ O ₈ S	581.1449	581.1423
CD53	4-Nitrofenil	3,4,5-Trimetoksifenil	16	297-299	Metanol/DMF/Su	C ₂₆ H ₂₅ N ₆ O ₈ S	581.1449	581.1423
CD54	4-Nitrofenil	4-Dimetilaminofenil	57	309-311	Metanol/DMF/Su	C ₂₅ H ₂₄ N ₇ O ₅ S	534.1554	534.1532
CD55	4-Nitrofenil	4-Hidroksi-3-metoksifenil	28	319-321	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₆ O ₇ S	537.1187	537.1186
CD56	4-Nitrofenil	3-Hidroksi-4-metoksifenil	42	311-313	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₁ N ₆ O ₇ S	537.1187	537.1165
CD57	4-Nitrofenil	4-Hidroksifenil	70	>350	Metanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₁₉ N ₆ O ₆ S	507.1081	507.1070
CD58	4-Nitrofenil	Tiyofen-2-il	41	278-280	Metanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₇ N ₆ O ₅ S ₂	497.0696	497.0680
CD59	4-Nitrofenil	Furan-2-il	61	276-278	Metanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₇ N ₆ O ₆ S	481.0925	481.0910
CD60	4-Nitrofenil	Piridin-4-il	54	338-340	Metanol/DMF/Su	C ₂₂ H ₁₈ N ₇ O ₅ S	492.1085	492.1078
CD61	Tiyofen-2-il	Fenil	23	322-324	Metanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O ₃ S ₂	452.0846	452.0831
CD62	Tiyofen-2-il	4-Metilfenil	31	257-259	Metanol	C ₂₂ H ₂₀ N ₅ O ₃ S ₂	466.1002	466.0983
CD63	Tiyofen-2-il	4-Metoksifenil	68	242-244	Etanol/DMF	C ₂₂ H ₂₀ N ₅ O ₄ S ₂	482.0951	482.0971
CD64	Tiyofen-2-il	4-Florofenil	77	312-314	Etanol/DMF	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃ FS ₂	470.0751	470.0744
CD65	Tiyofen-2-il	4-Klorofenil	48	275-277	Metanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃ S ₂ Cl	486.0456	486.0444
CD66	Tiyofen-2-il	4-Bromofenil	69	278-280	Metanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃ S ₂ Br	529.9951	529.9944
CD67	Tiyofen-2-il	4-Nitrofenil	48	307-309	Metanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₇ N ₆ O ₅ S ₂	497.0696	497.0687
CD68	Tiyofen-2-il	4-Triflorometilfenil	63	259-261	Metanol/DMF/Su	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₃ F ₃ S ₂	520.0719	520.0707
CD69	Tiyofen-2-il	2,3-Dimetoksifenil	82	245-247	Metanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₂₂ N ₅ O ₅ S ₂	512.1057	512.1055
CD70	Tiyofen-2-il	2,4-Dimetoksifenil	78	182-184	Metanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₂₂ N ₅ O ₅ S ₃	512.1057	512.1042
CD71	Tiyofen-2-il	2,5-Dimetoksifenil	84	199-202	Metanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₂₂ N ₅ O ₅ S ₄	512.1057	512.1055
CD72	Tiyofen-2-il	2,3,4-Trimetoksifenil	77	248-250	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₄ N ₅ O ₆ S ₂	542.1163	542.1150

Tablo 4.1. (Devamı)

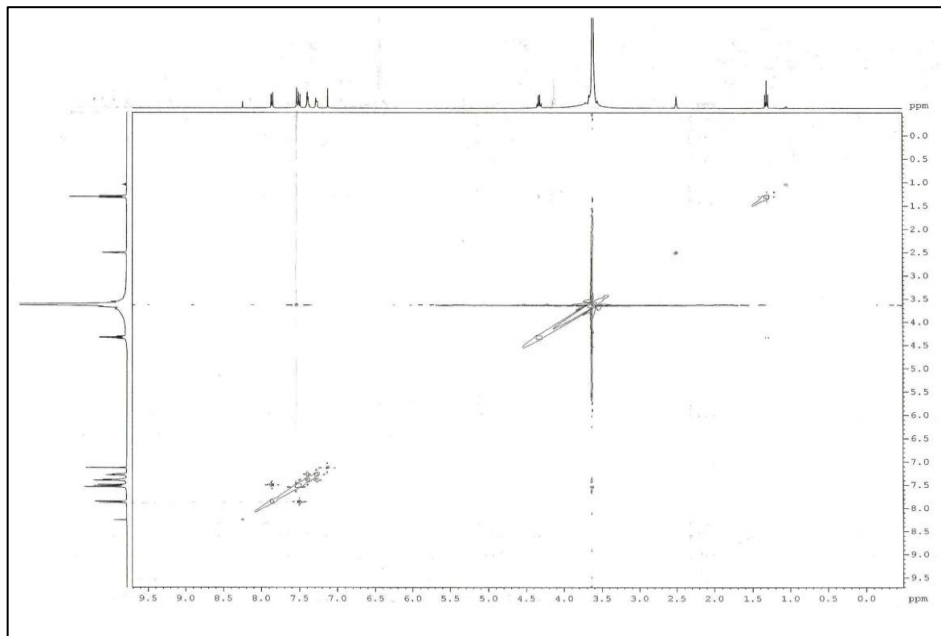
Bileşik	Ar ₁	Ar ₂	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Kristalizasyon Çözücüsü	Kapalı Formül +H	Hesaplanan [M+H] ⁺ , m/z	Bulunan [M+H] ⁺ , m/z
CD73	Tiyofen-2-il	3,4,5-Trimetoksifenil	71	312-314	Metanol/DMF/Su	C ₂₄ H ₂₄ N ₅ O ₆ S ₃	542.1163	542.1150
CD74	Tiyofen-2-il	4-Dimetilaminofenil	64	252-254	Metanol/DMF/Su	C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O ₃ S ₂	495.1268	495.1256
CD75	Tiyofen-2-il	4-Hidroksi-3-metoksifenil	64	303-305	Metanol/DMF/Su	C ₂₂ H ₂₀ N ₅ O ₅ S ₂	498.0900	498.0888
CD76	Tiyofen-2-il	3-Hidroksi-4-metoksifenil	59	293-294	Metanol/DMF/Su	C ₂₂ H ₂₀ N ₅ O ₅ S ₂	498.0900	498.0881
CD77	Tiyofen-2-il	4-Hidroksifenil	71	>350	Metanol/DMF/Su	C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O ₄ S ₂	468.0795	468.0775
CD78	Tiyofen-2-il	Tiyofen-2-il	77	314-315	Metanol/DMF/Su	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ O ₃ S ₃	458.0410	458.0389
CD79	Tiyofen-2-il	Furan-2-il	52	291-292	Metanol/DMF/Su	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ O ₄ S ₂	442.0638	442.0638
CD80	Tiyofen-2-il	Piridin-4-il	64	310-312	Metanol/DMF/Su	C ₂₀ H ₁₇ N ₆ O ₃ S ₂	453.0798	453.0786



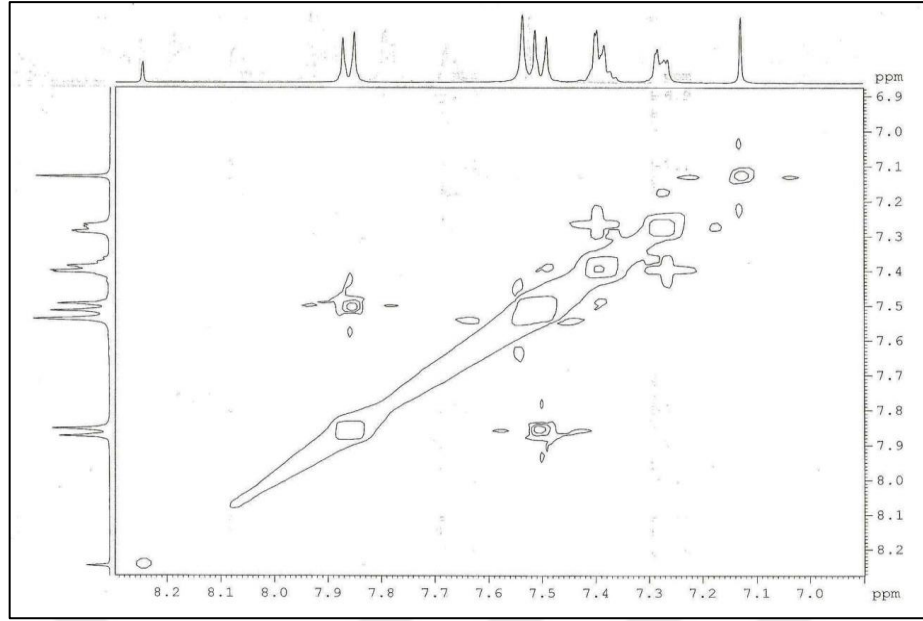
Şekil 4.1. D1 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



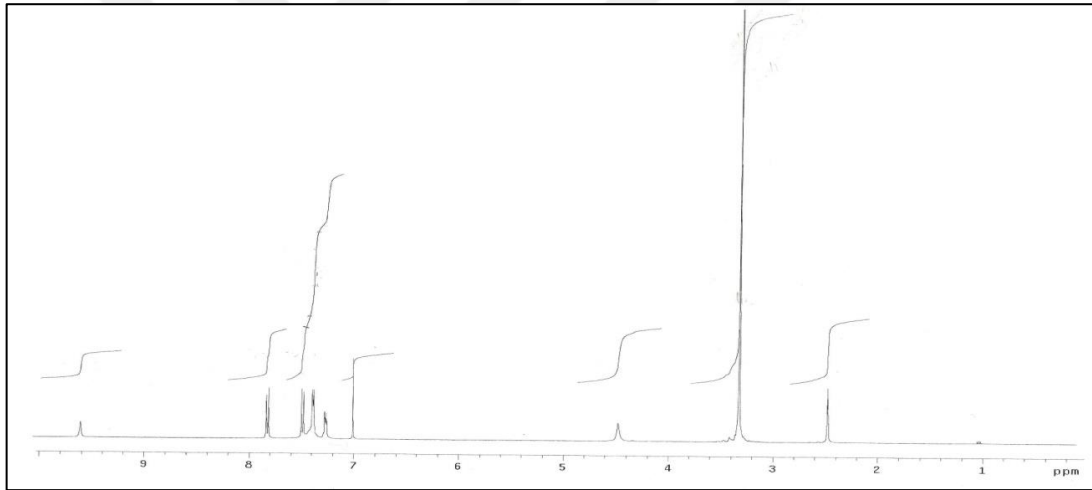
Şekil 4.2. D2 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



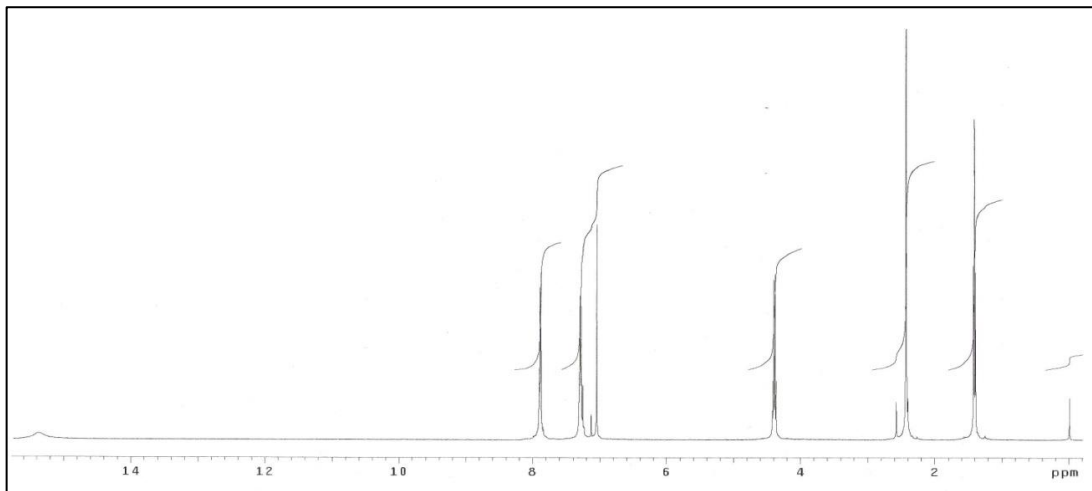
Şekil 4.3. D2 bileşiğinin NOESY spektrumu



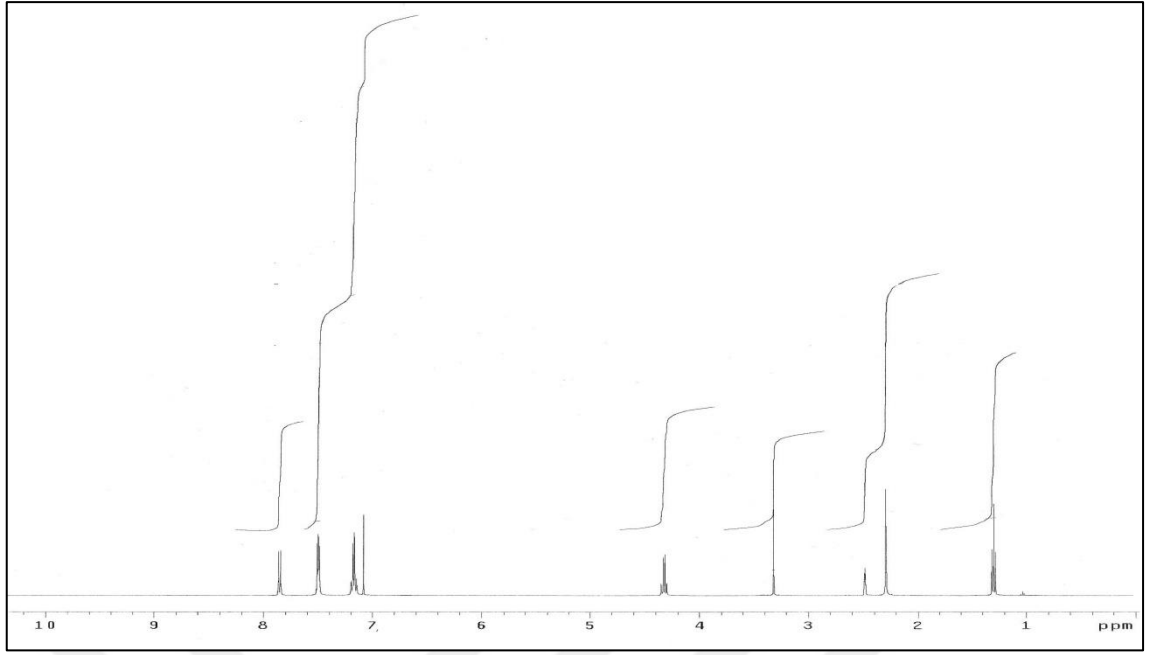
Şekil 4.4. D2 Bileşiğinin aromatik sahaya ait NOESY spektrumu



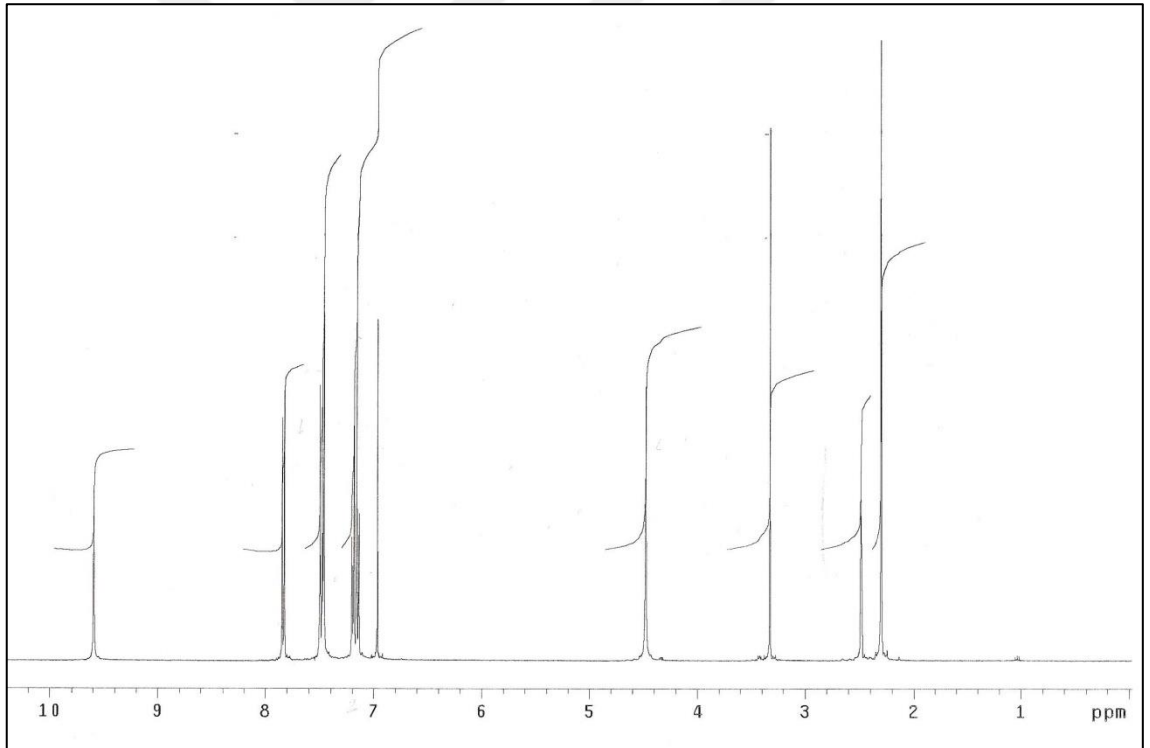
Şekil 4.5. D3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



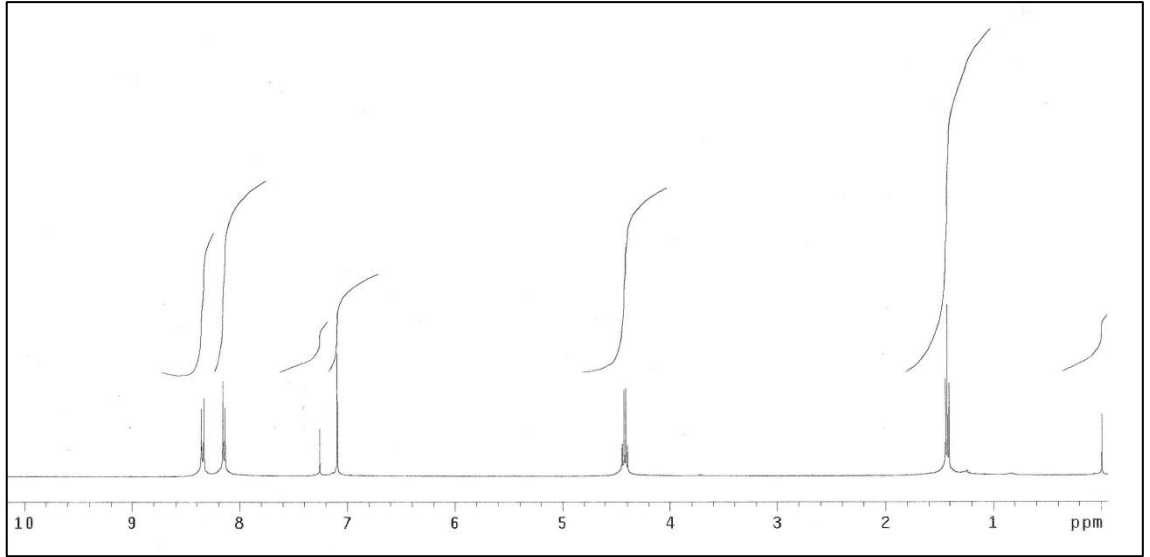
Şekil 4.6. D4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



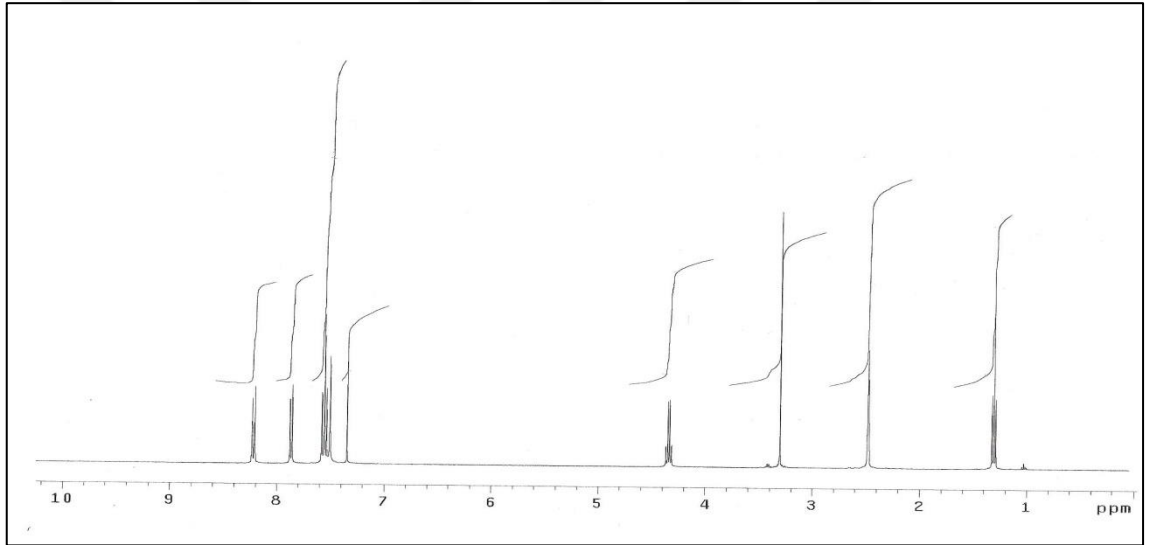
Şekil 4.7. D5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



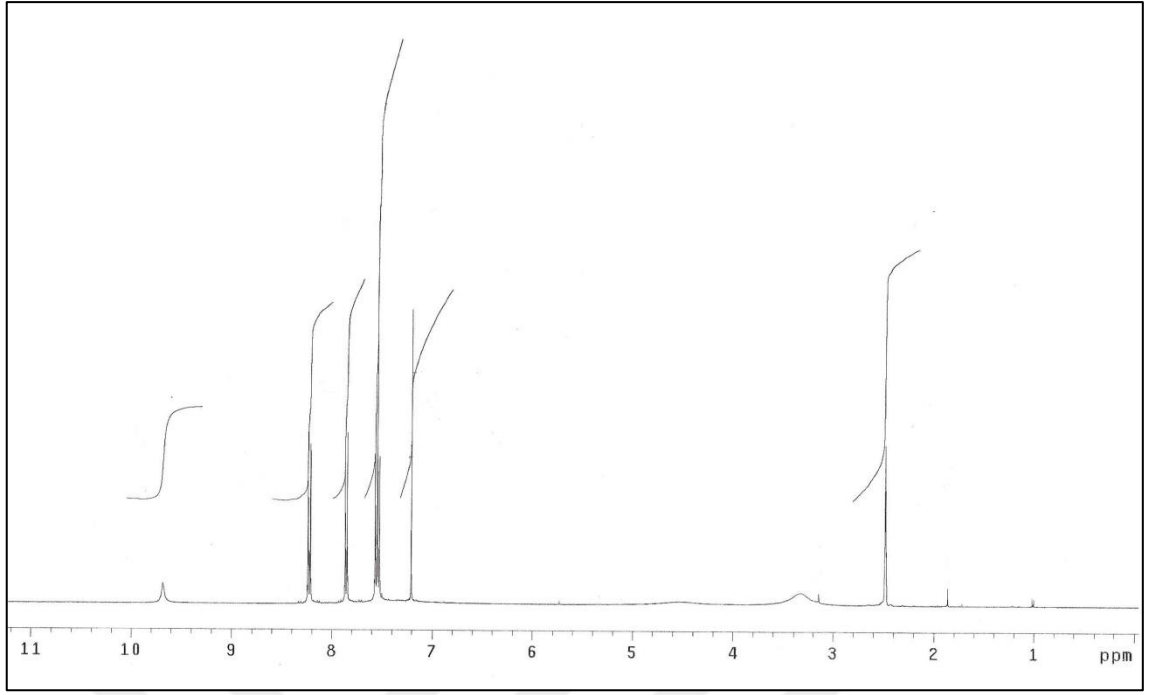
Şekil 4.8. D6 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



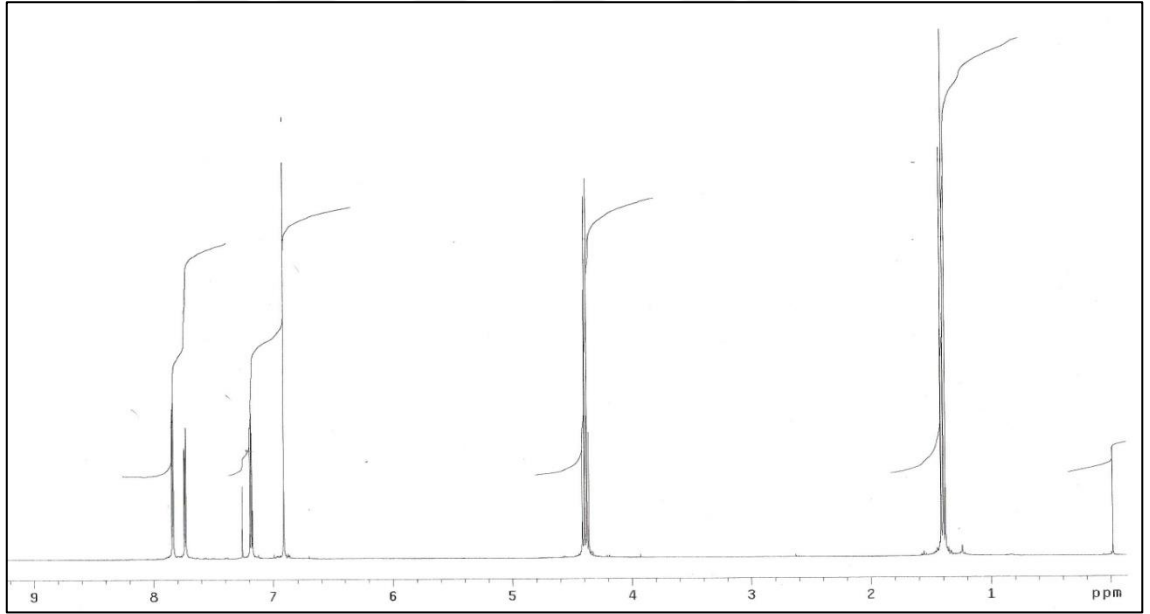
Şekil 4.9. D7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



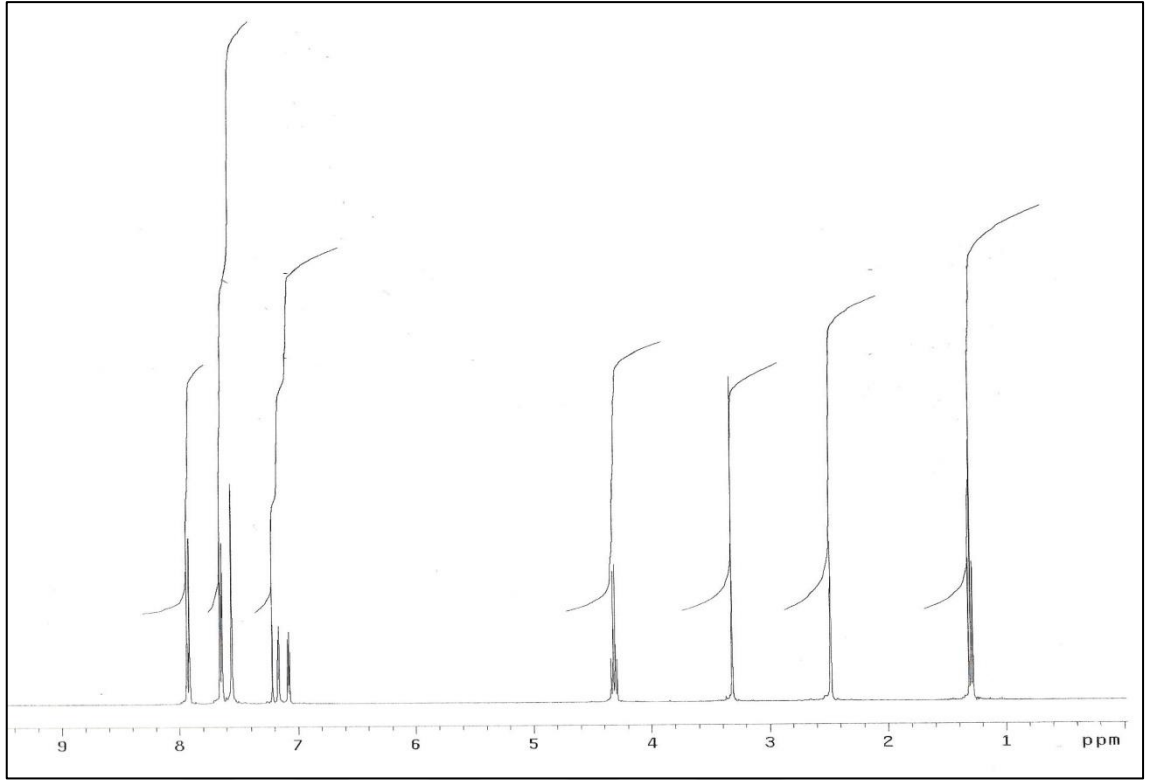
Şekil 4.10. D8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



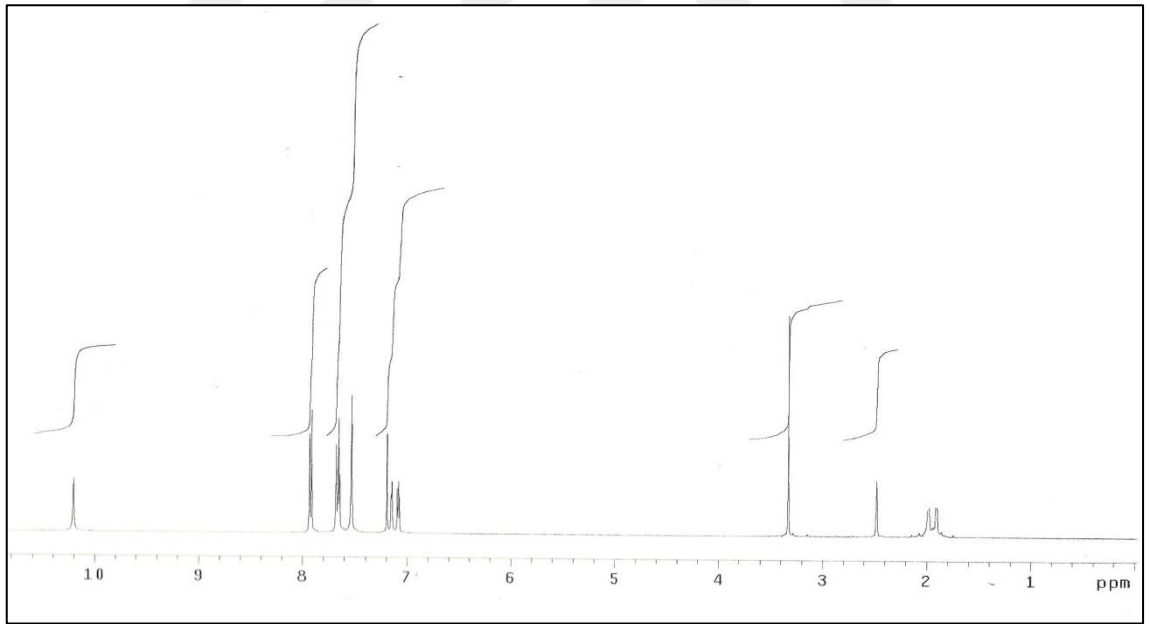
Şekil 4.11. D9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



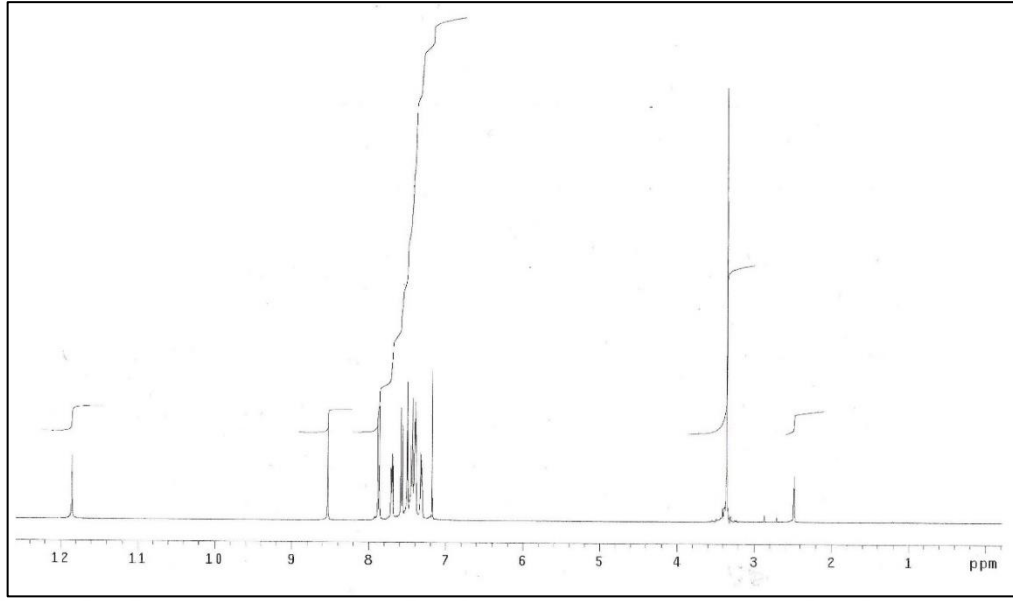
Şekil 4.12. D10 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



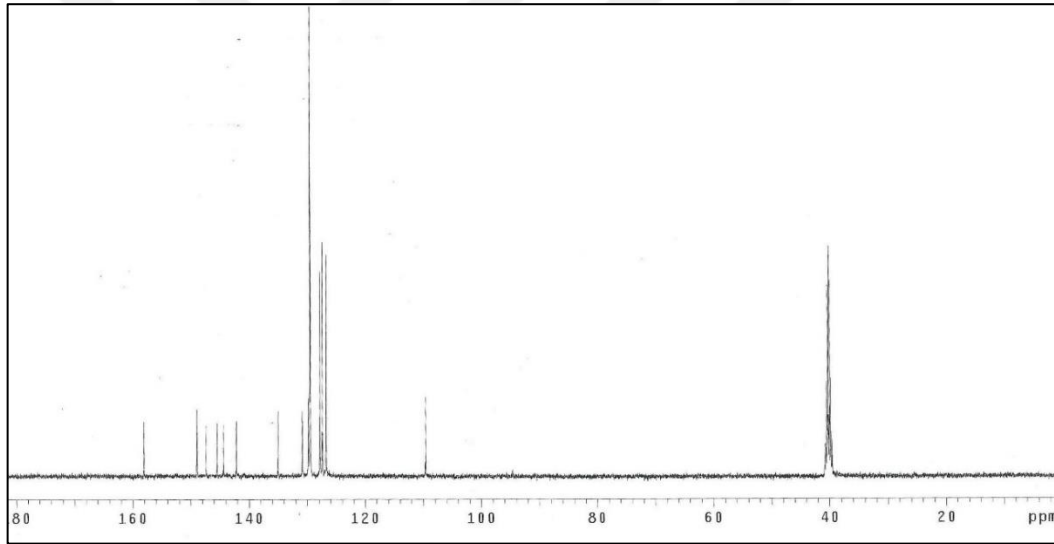
Şekil 4.13. D11 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



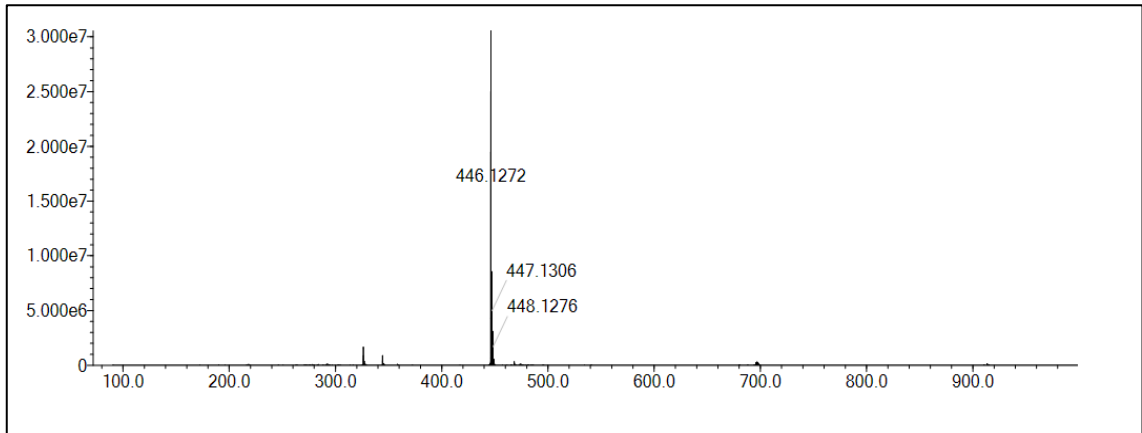
Şekil 4.14. D12 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



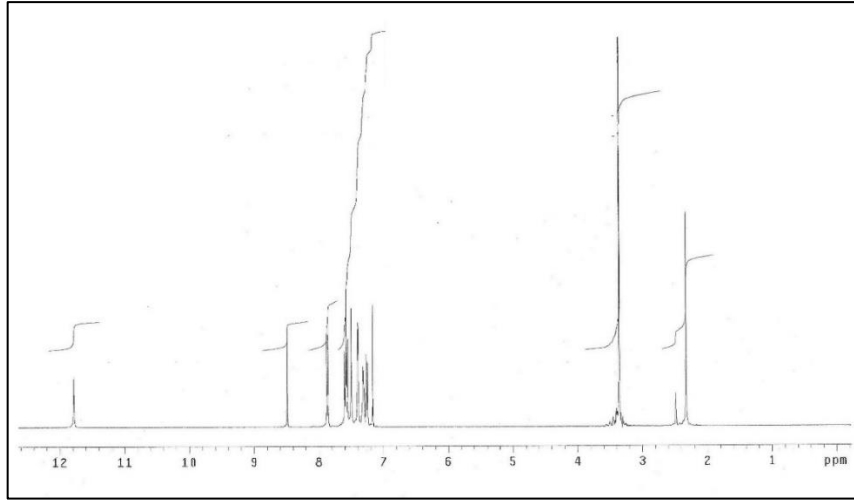
Şekil 4.15. CD1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



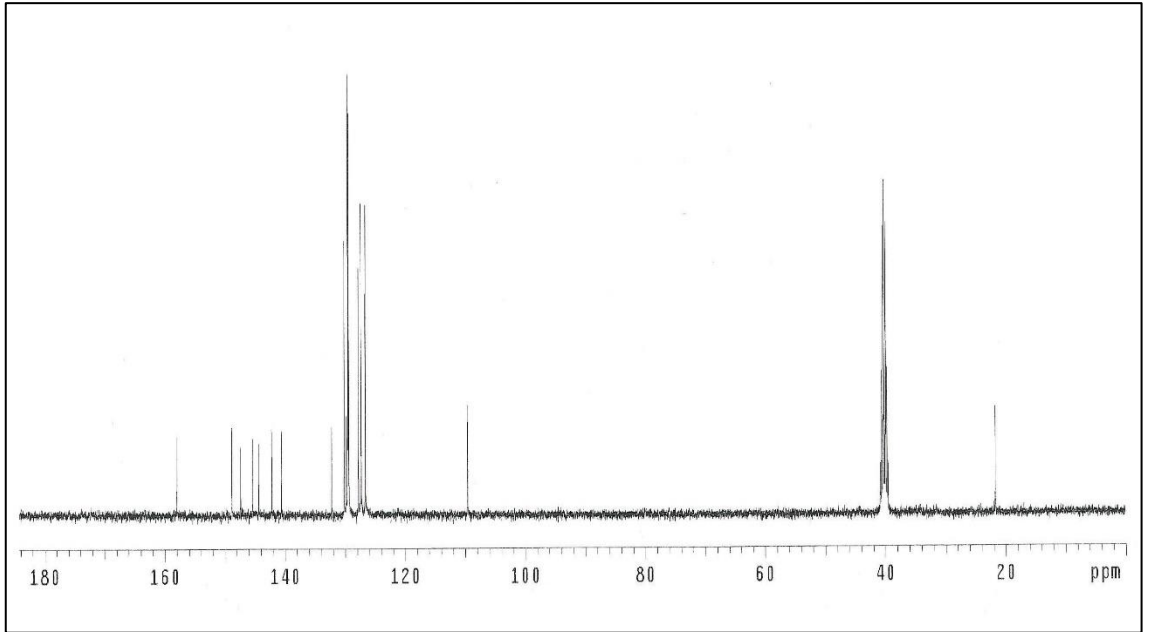
Şekil 4.16. CD1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



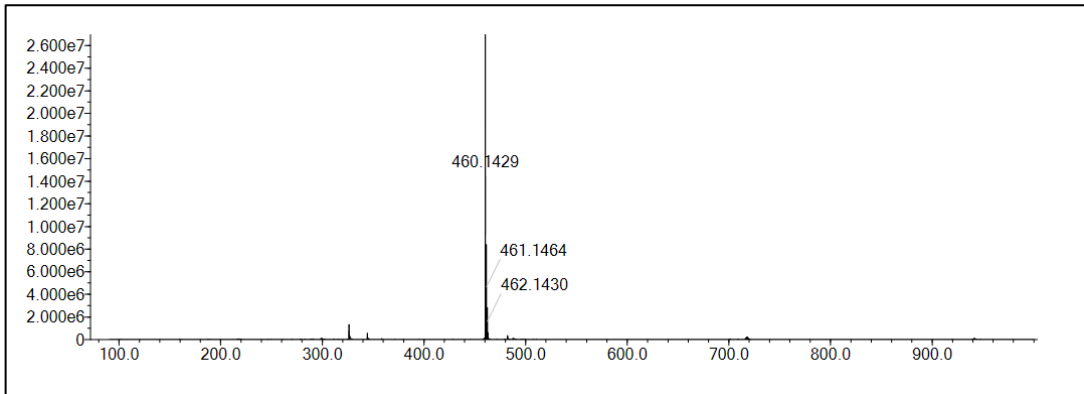
Şekil 4.17. CD1 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



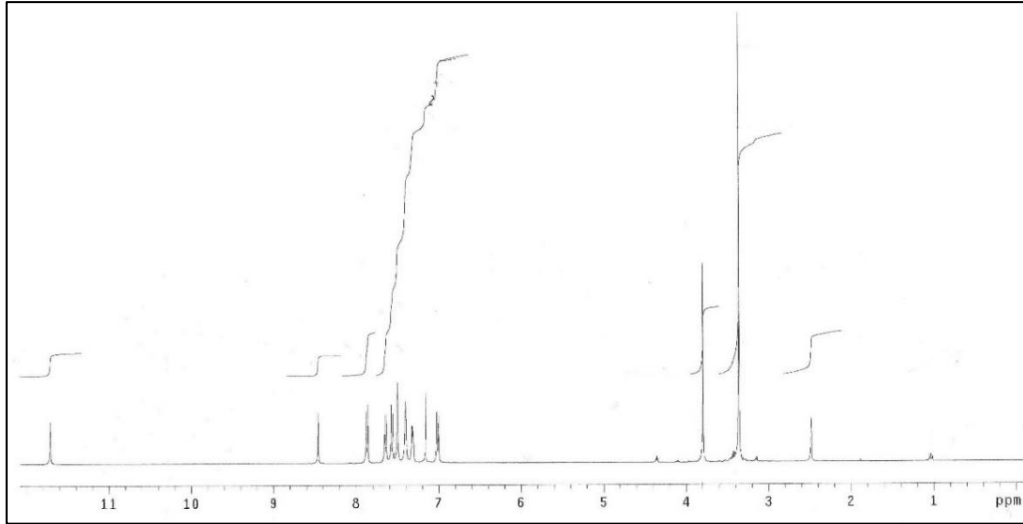
Şekil 4.18. CD2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



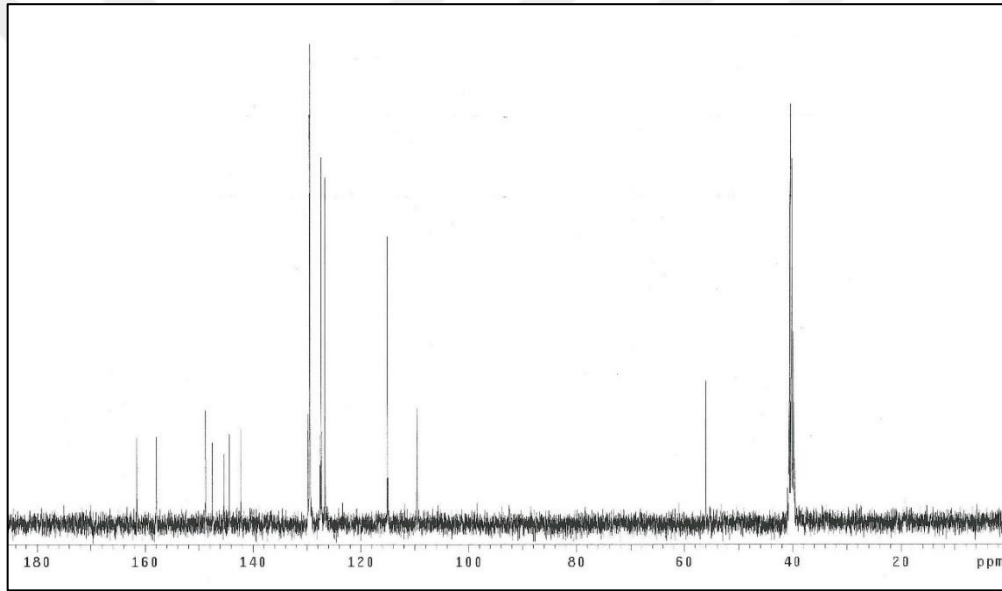
Şekil 4.19. CD2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



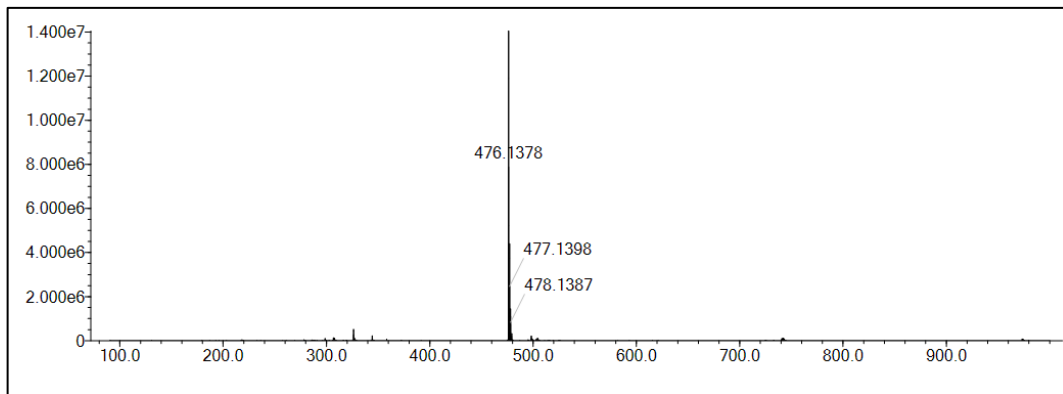
Şekil 4.20. CD2 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



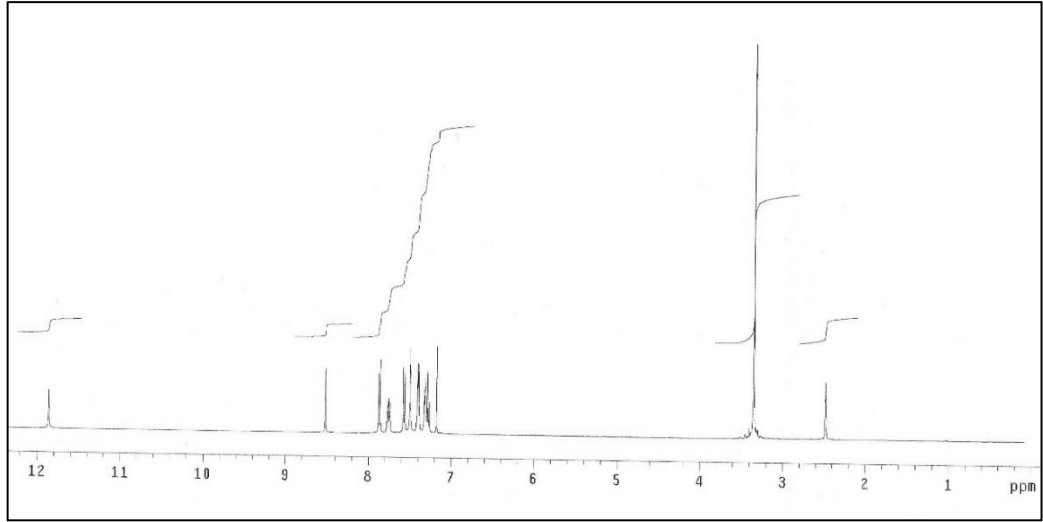
Şekil 4.21. CD3 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



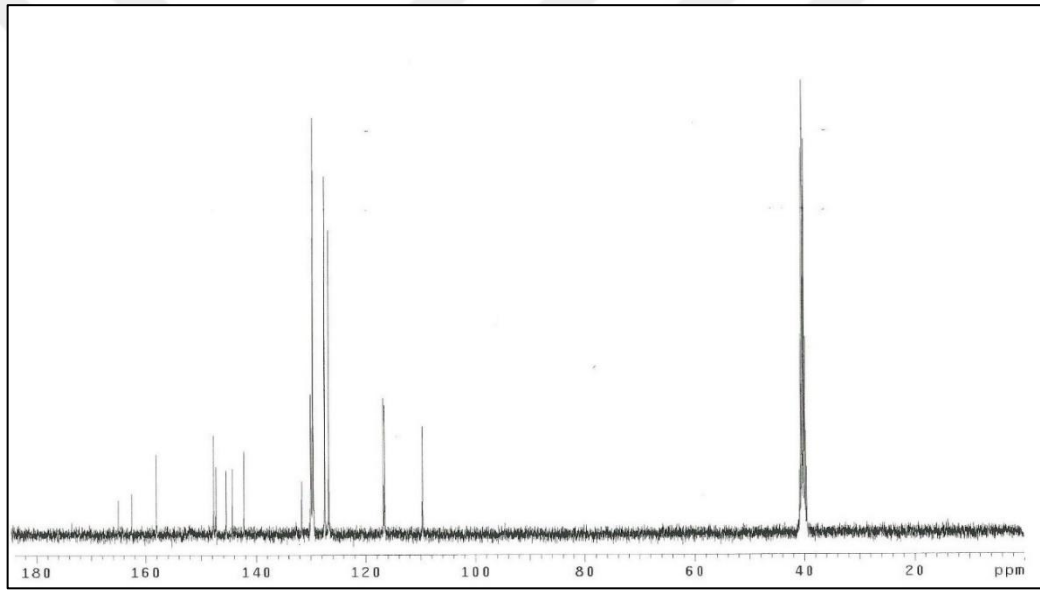
Şekil 4.22. CD3 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



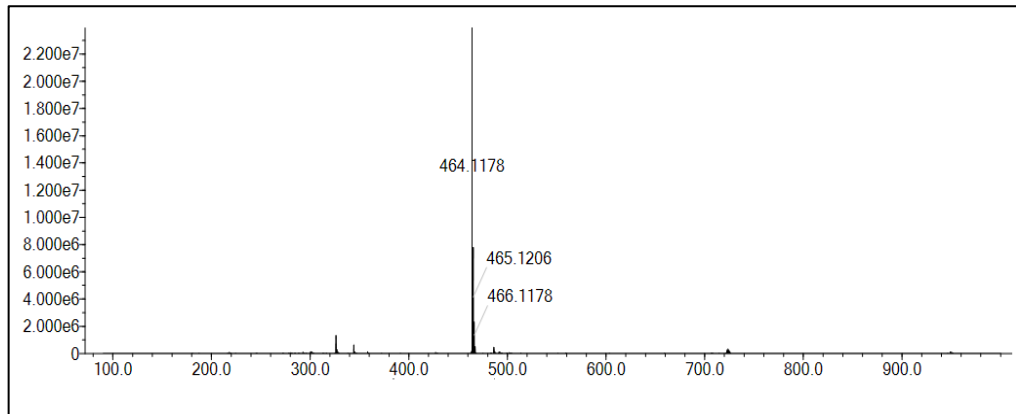
Şekil 4.23. CD3 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



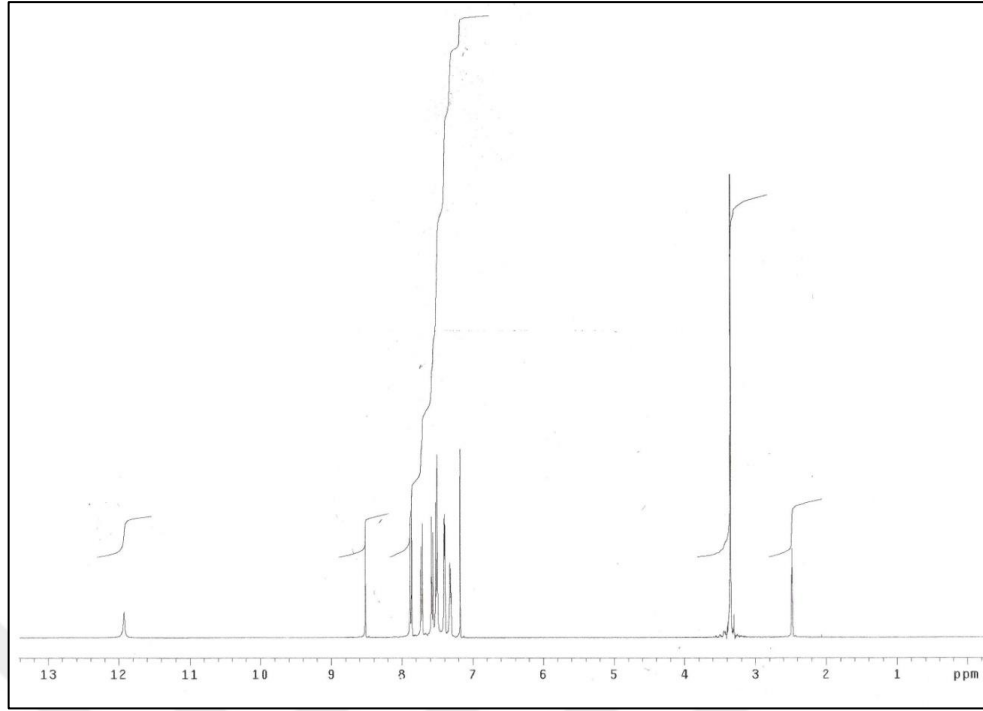
Şekil 4.24. CD4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



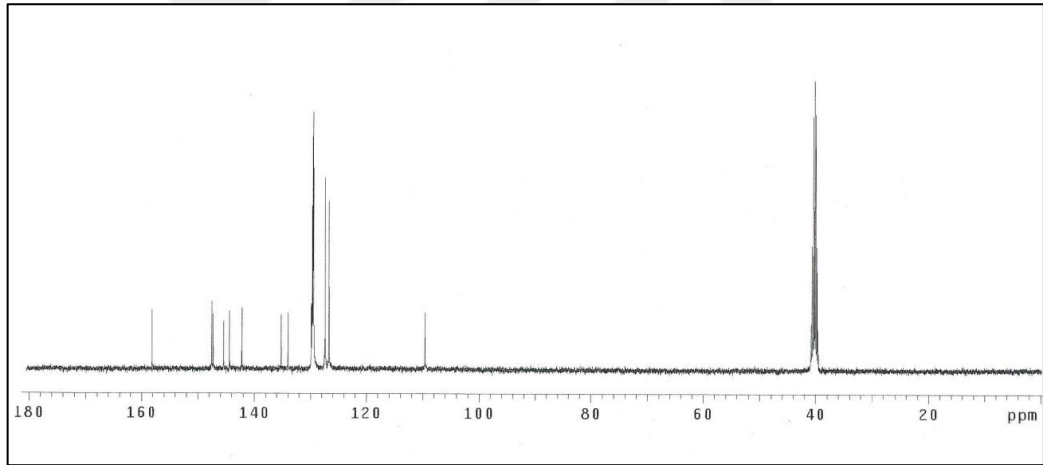
Şekil 4.25. CD4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



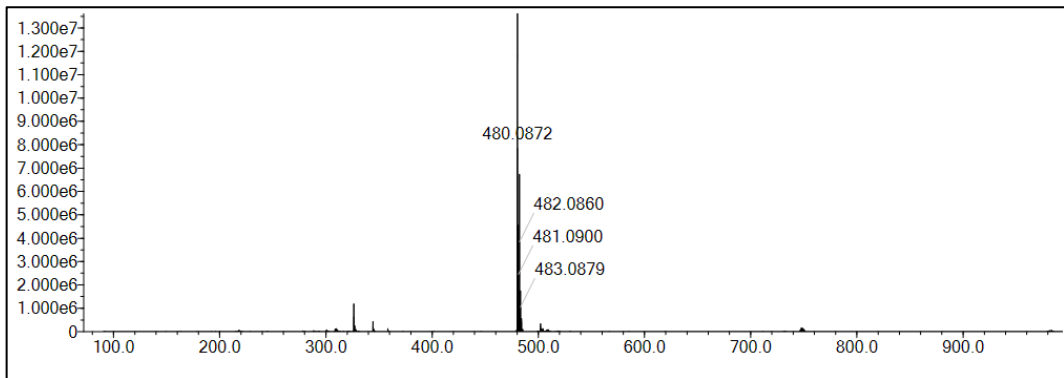
Şekil 4.26. CD4 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



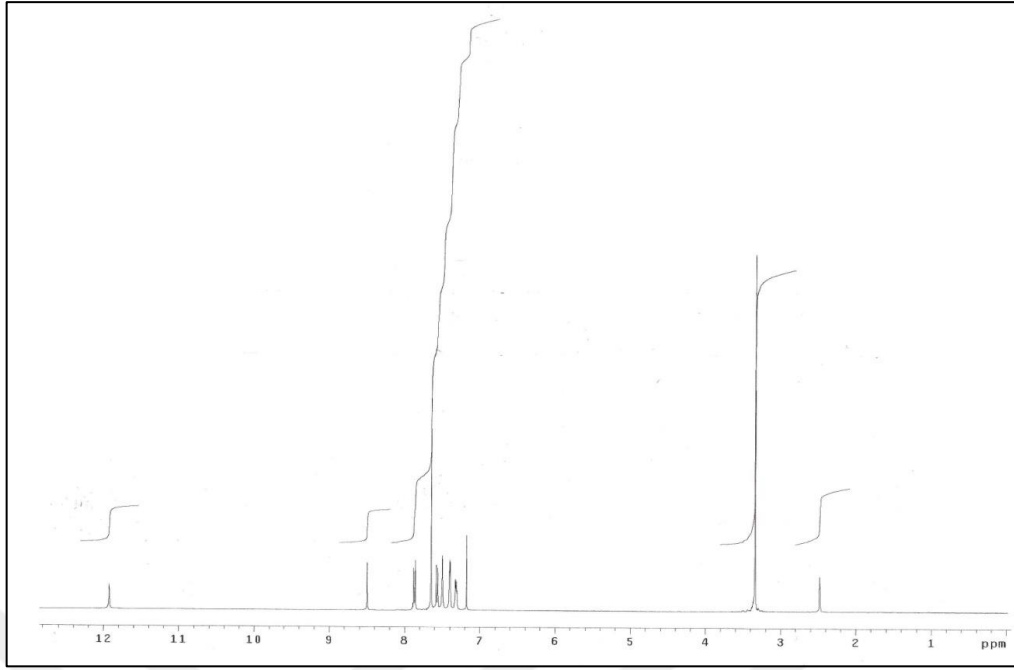
Şekil 4.27. CD5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



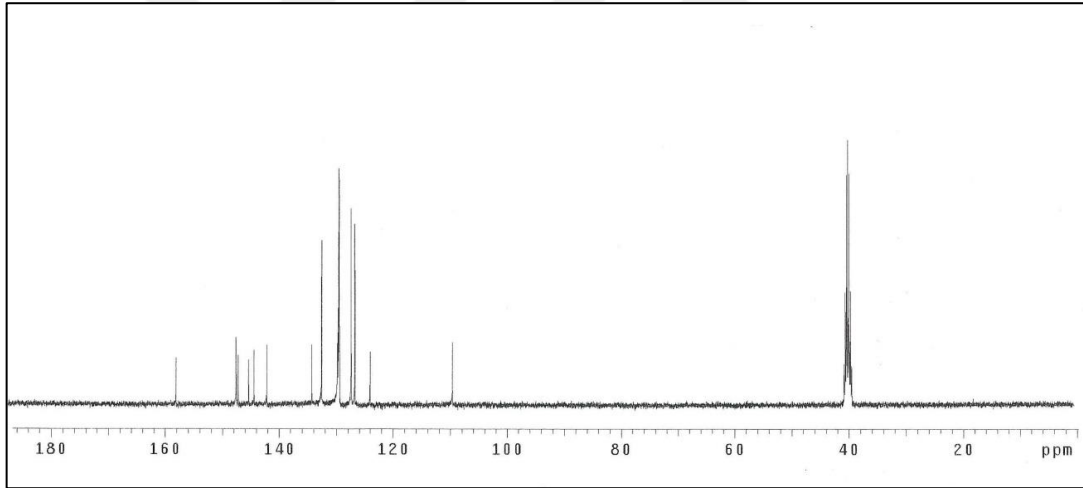
Şekil 4.28. CD5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



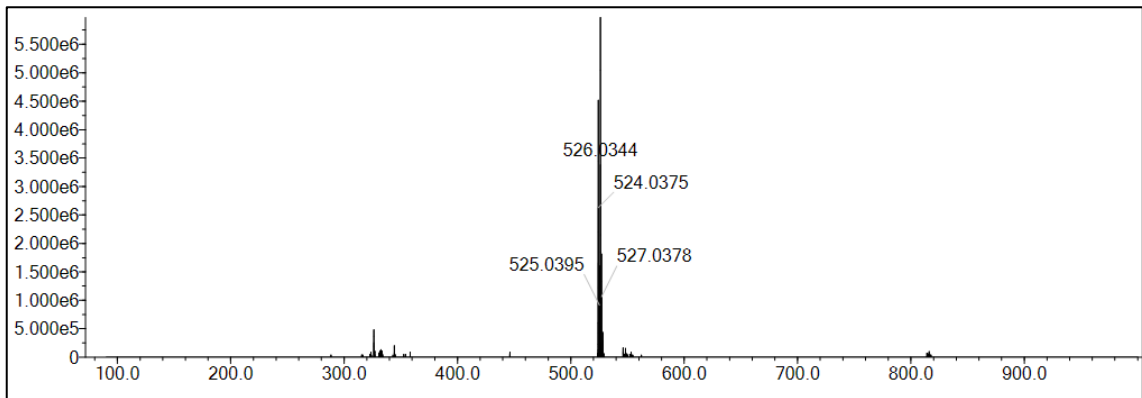
Şekil 4.29. CD5 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



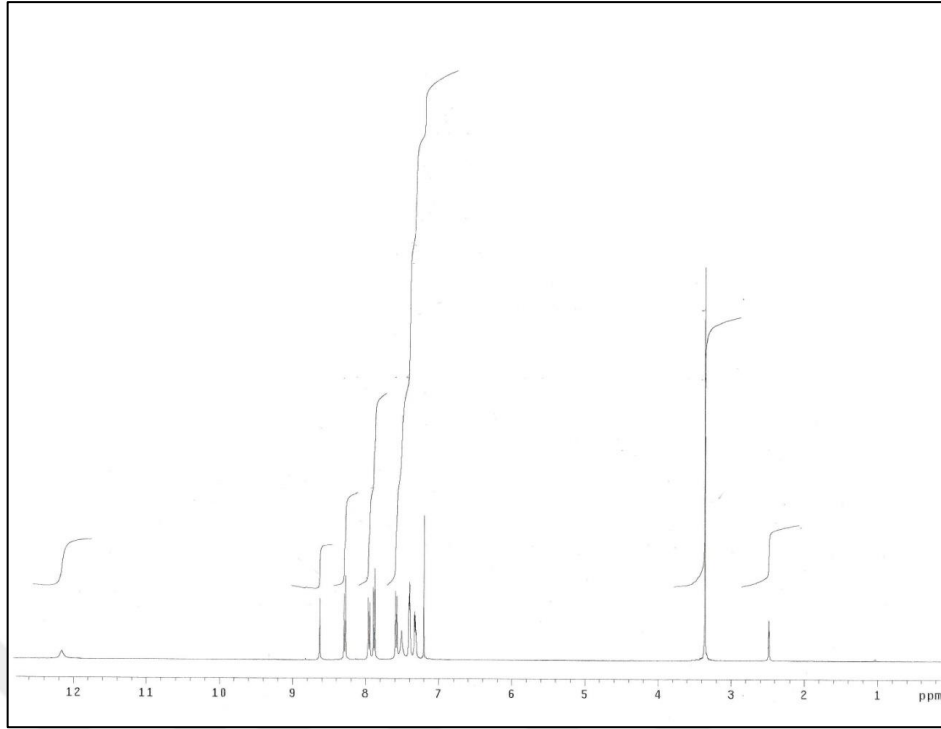
Şekil 4.30. CD6 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



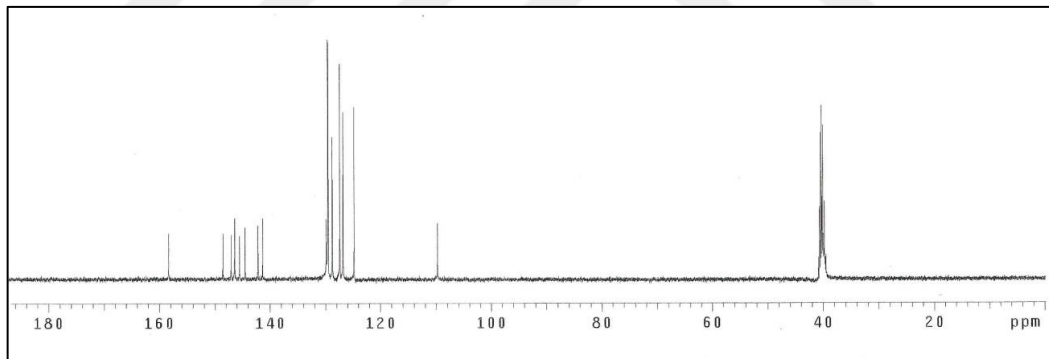
Şekil 4.31. CD6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



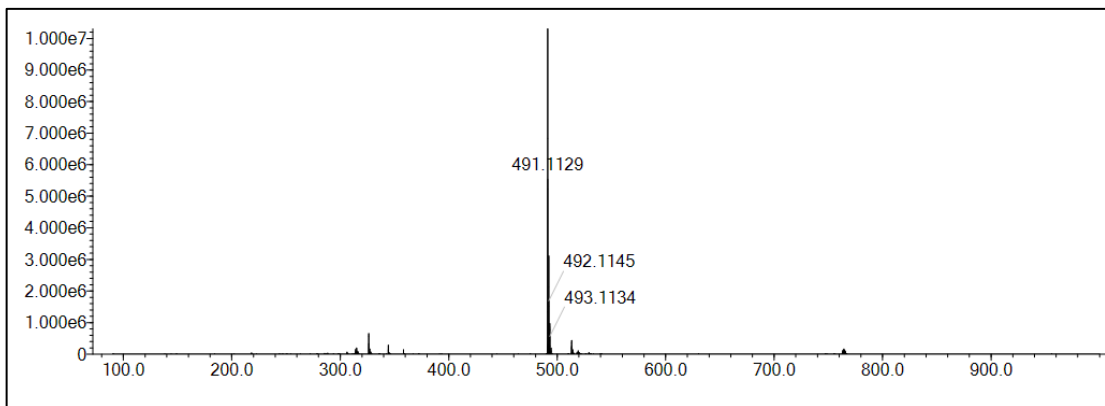
Şekil 4.32. CD6 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



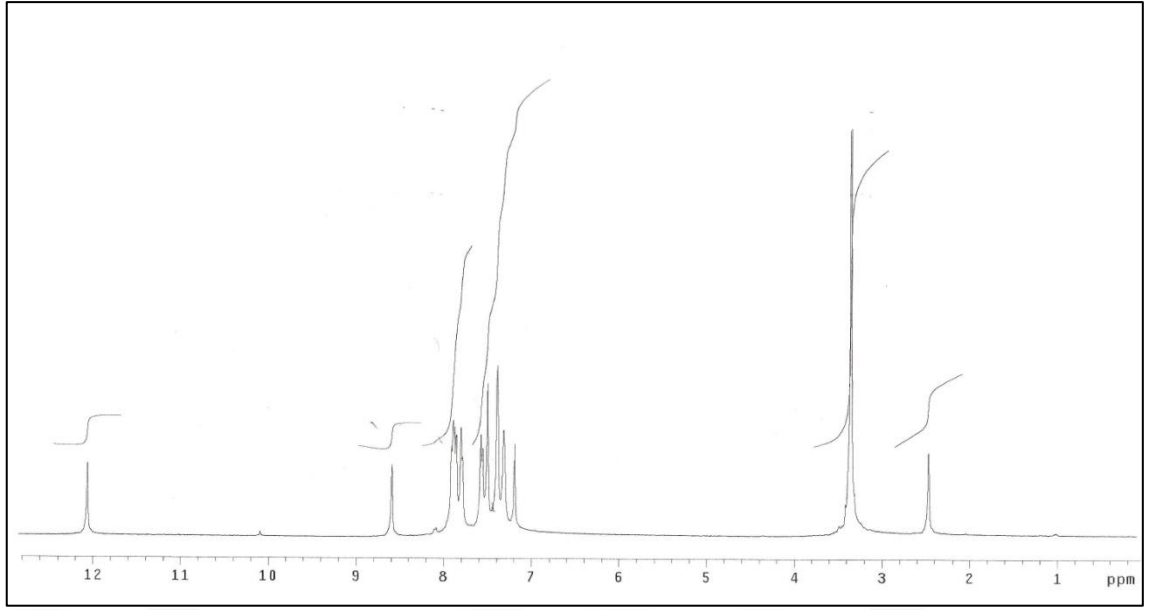
Şekil 4.33. CD7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



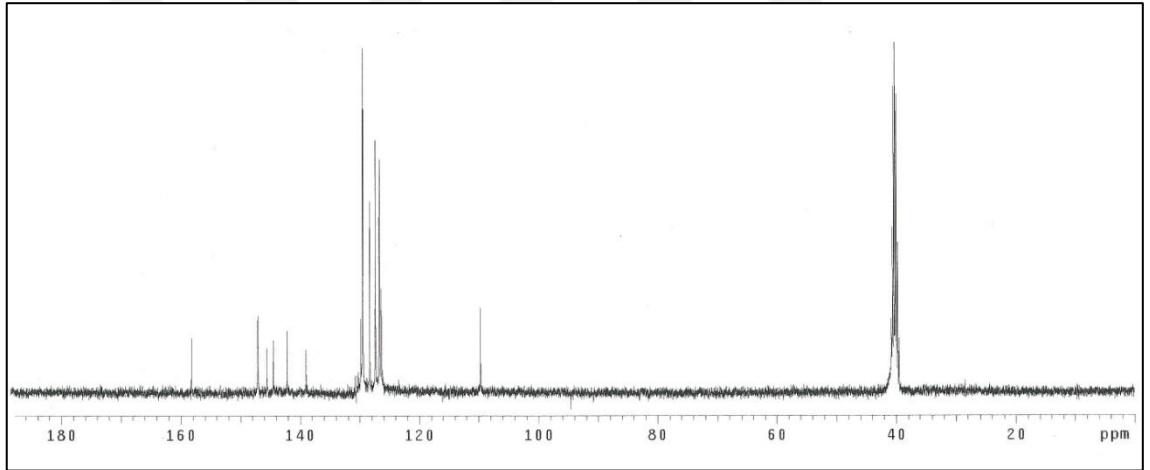
Şekil 4.34. CD7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



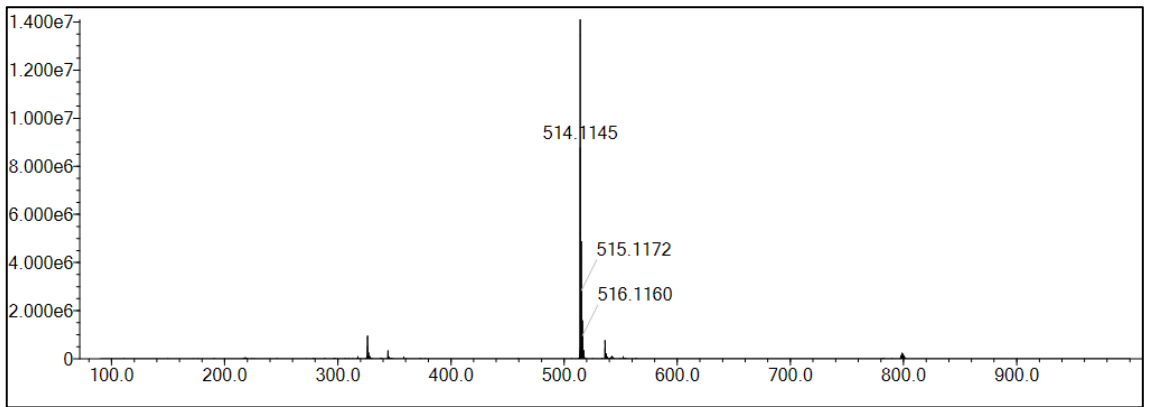
Şekil 4.35. CD7 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



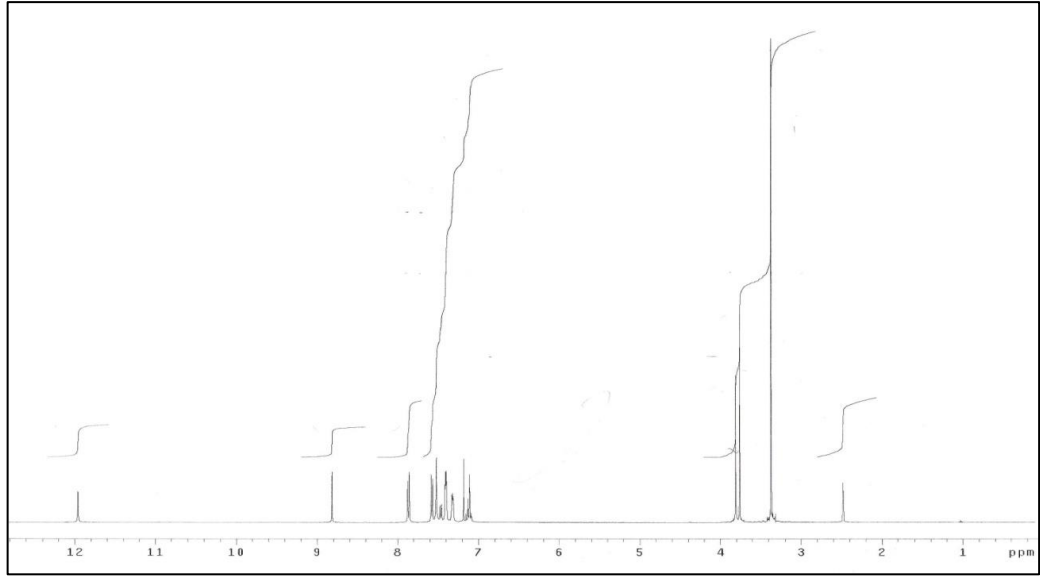
Şekil 4.36. CD8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



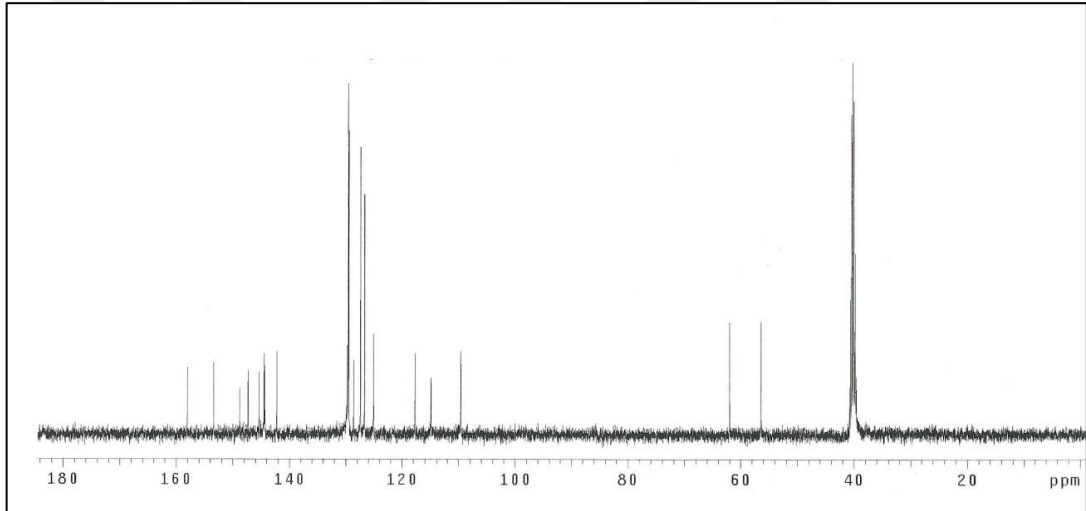
Şekil 4.37. CD8 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



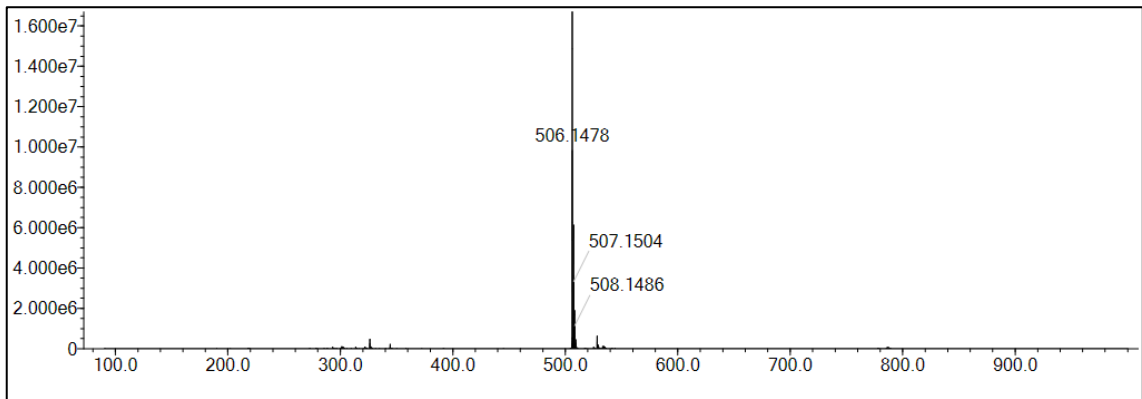
Şekil 4.38. CD8 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



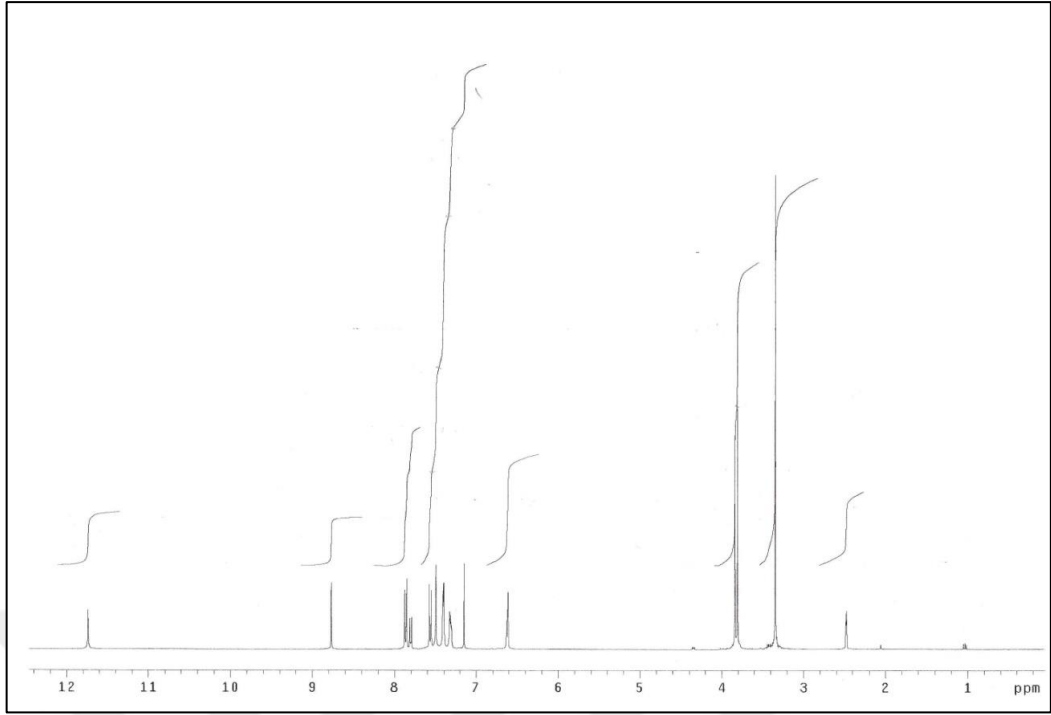
Şekil 4.39. CD9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



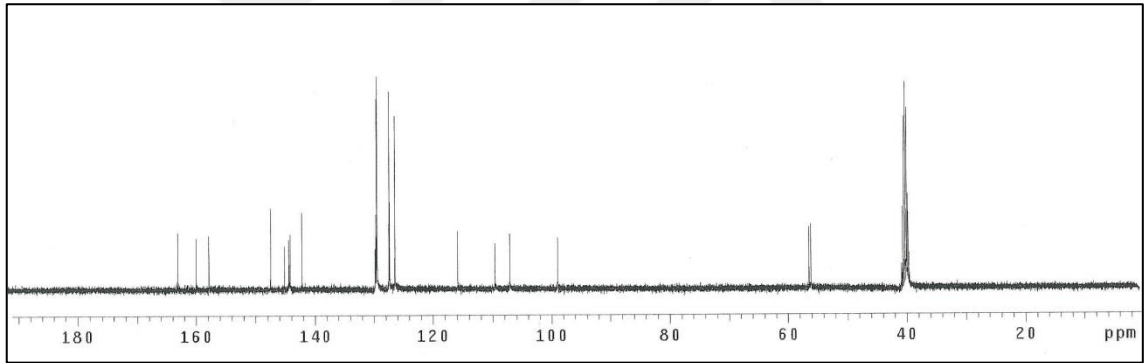
Şekil 4.40. CD9 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



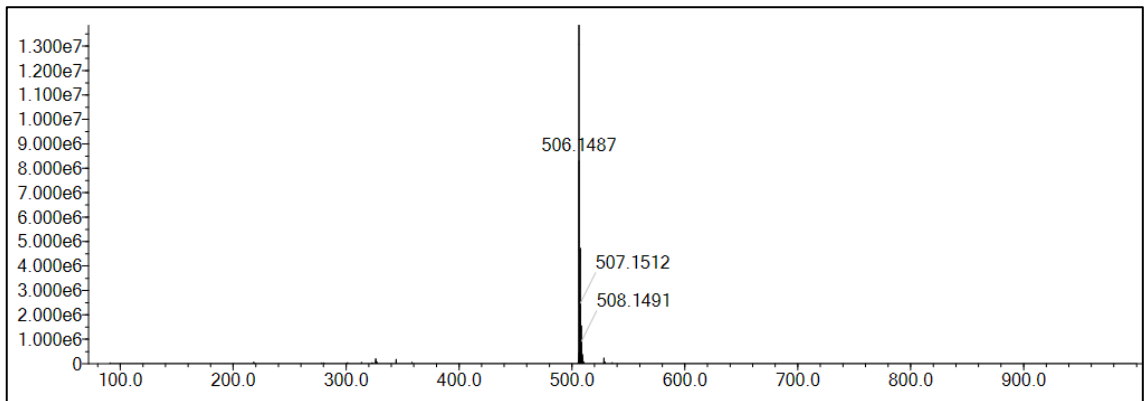
Şekil 4.41. CD9 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



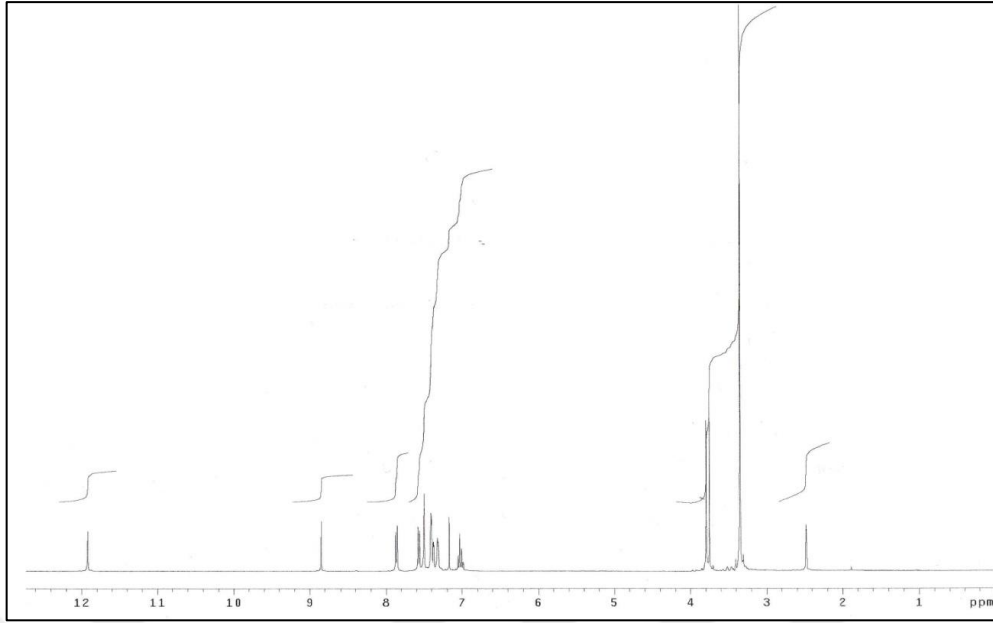
Şekil 4.42. CD10 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



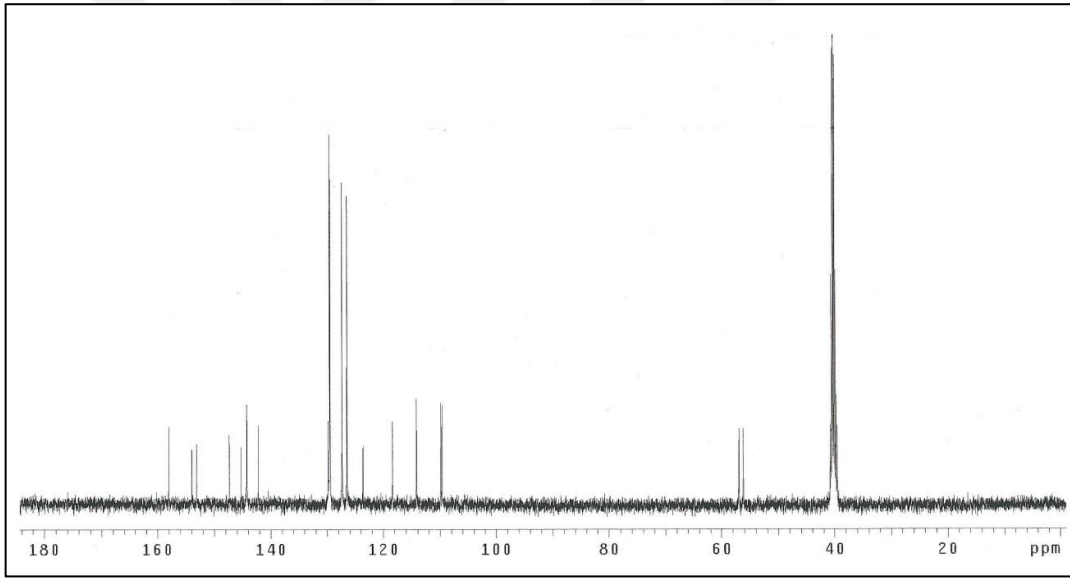
Şekil 4.43. CD10 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



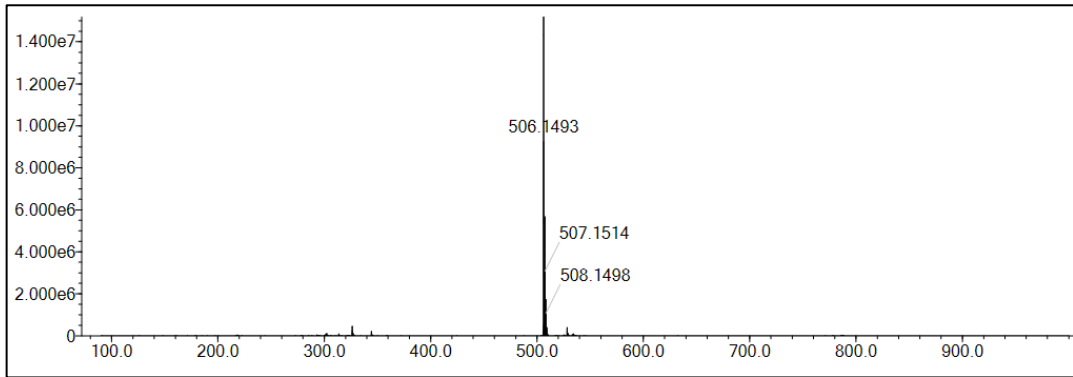
Şekil 4.44. CD10 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



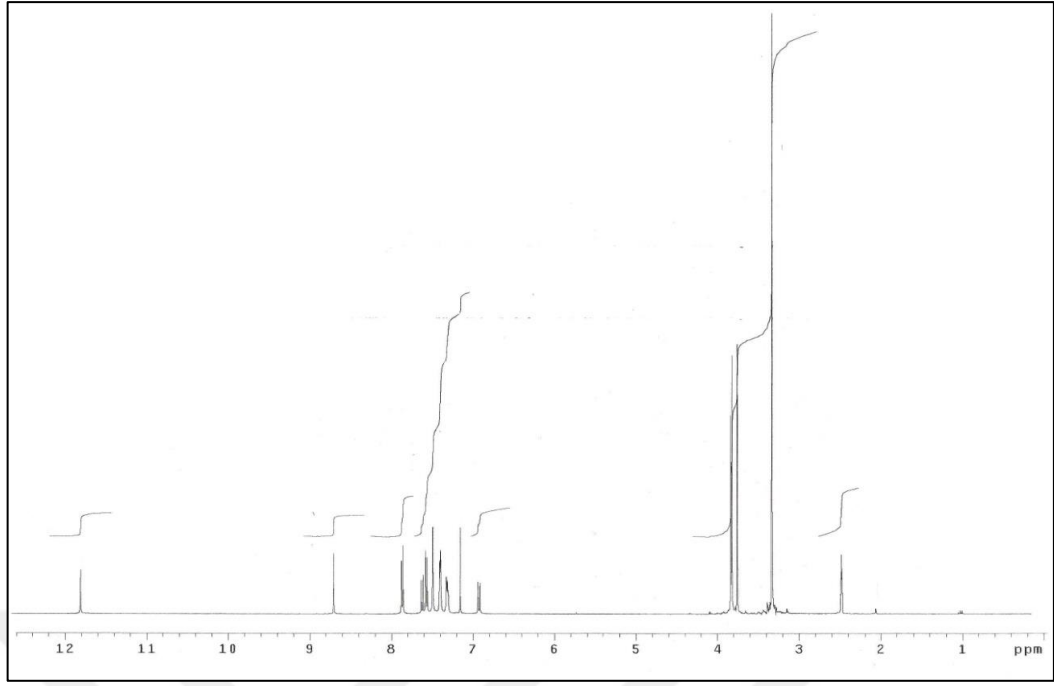
Şekil 4.45. CD11 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



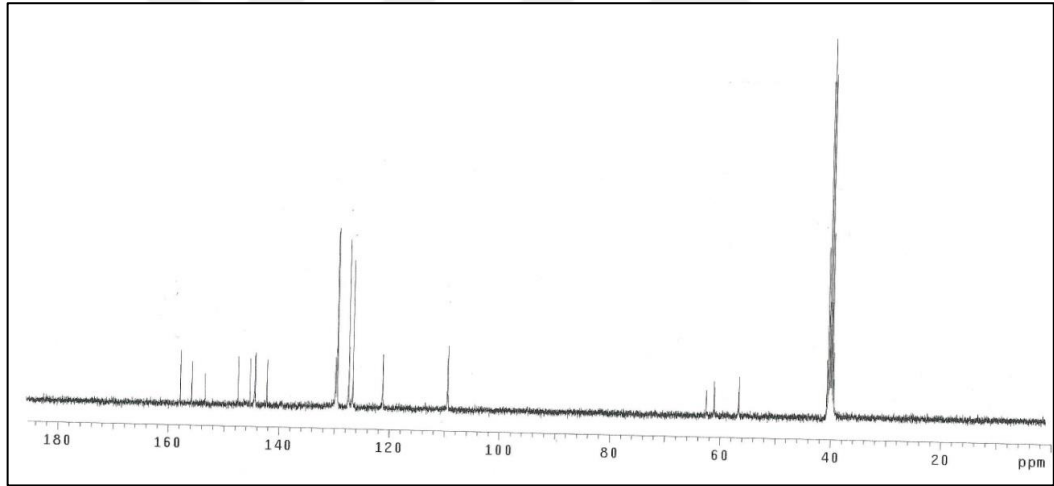
Şekil 4.46. CD11 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



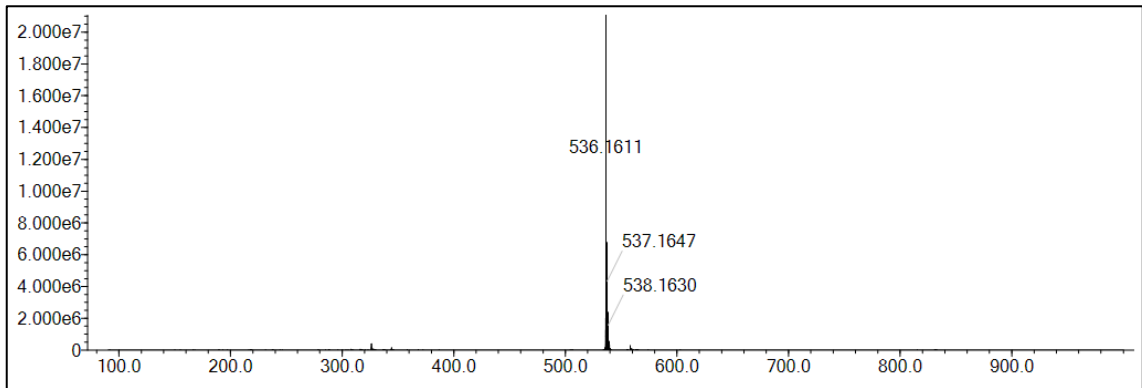
Şekil 4.47. CD11 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



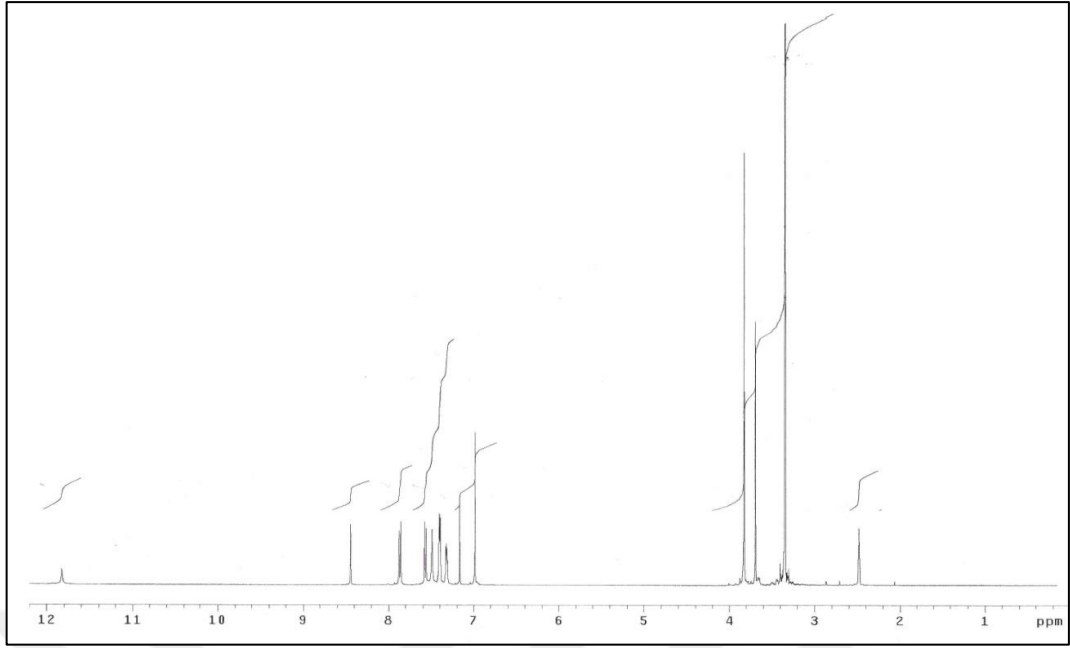
Şekil 4.48. CD12 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



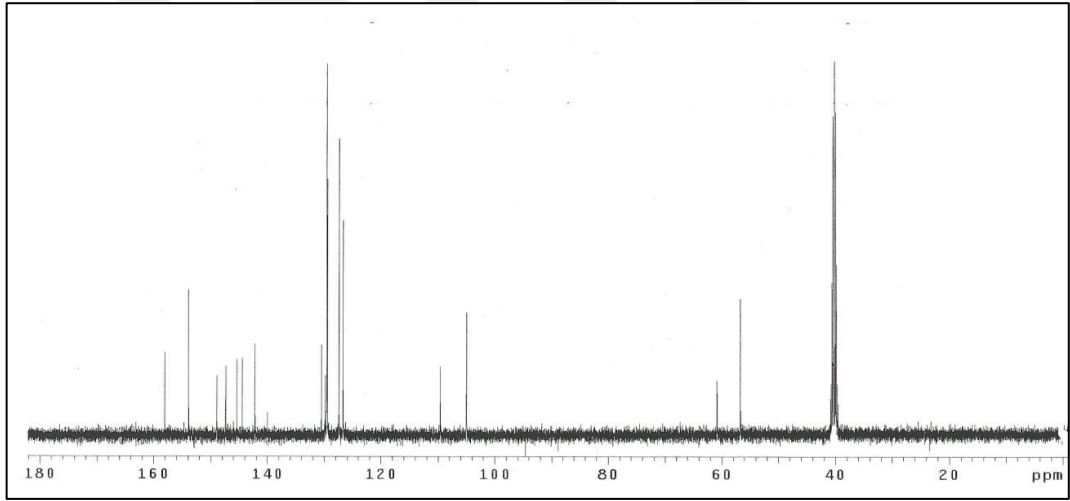
Şekil 4.49. CD12 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



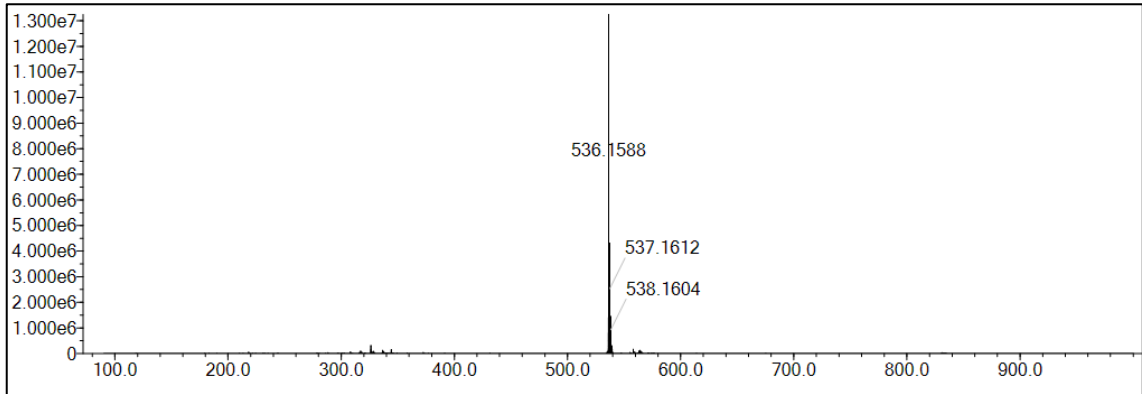
Şekil 4.50. CD12 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



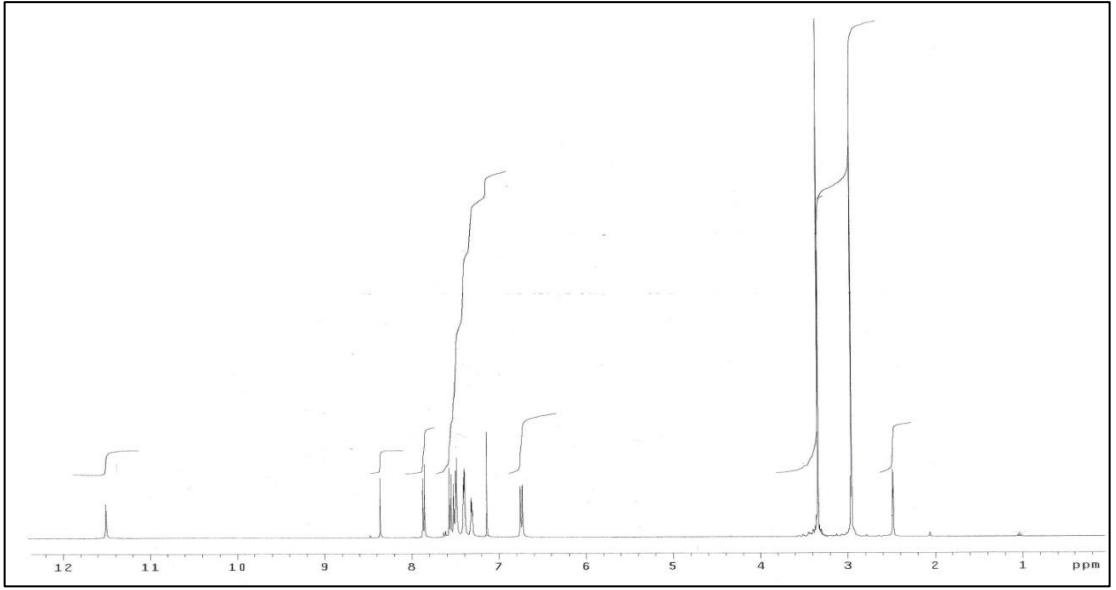
Şekil 4.51. CD13 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



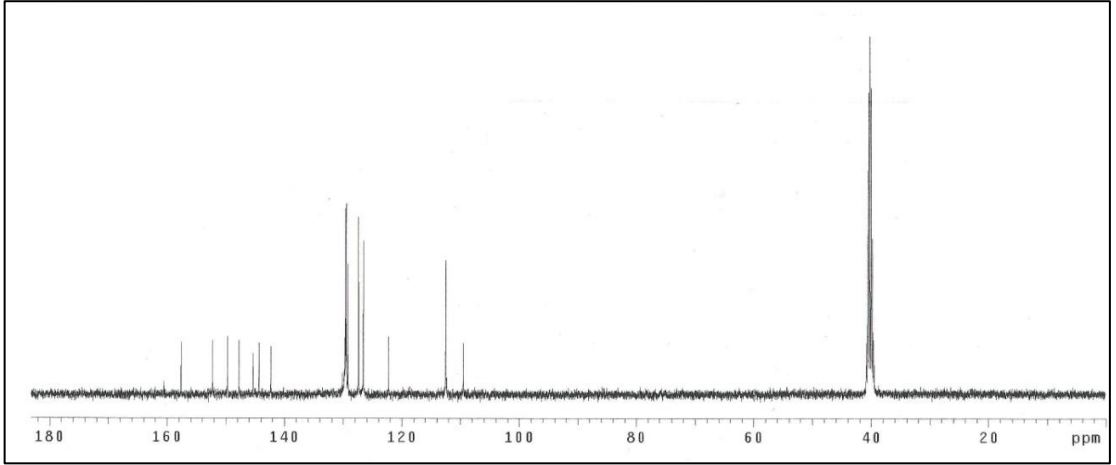
Şekil 4.52. CD13 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



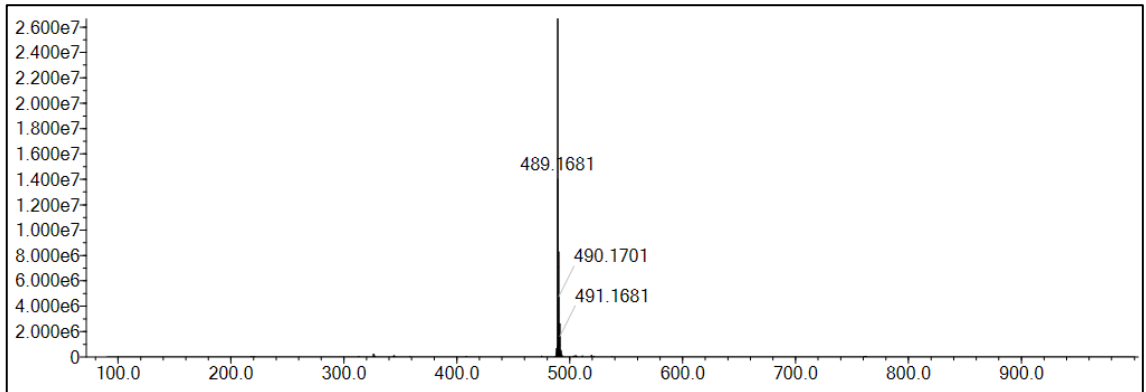
Şekil 4.53. CD13 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



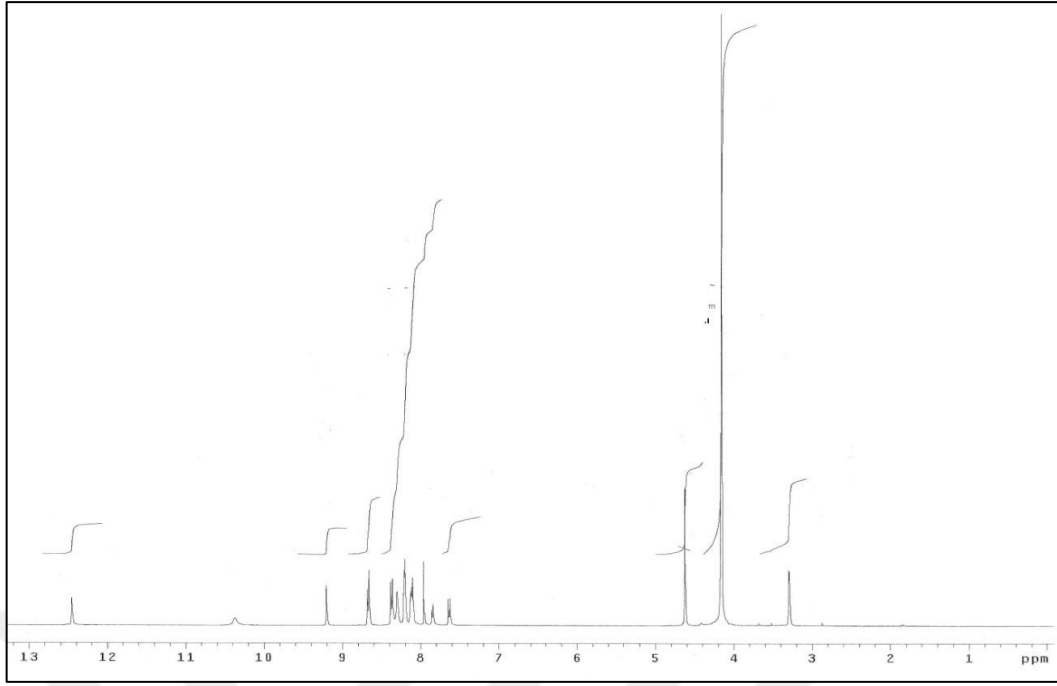
Şekil 4.54. CD14 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



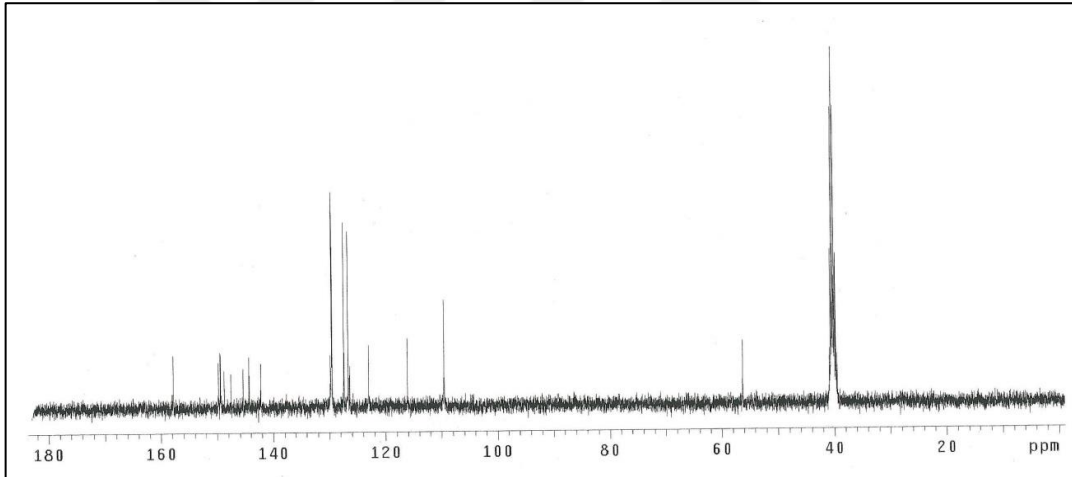
Şekil 4.55. CD14 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



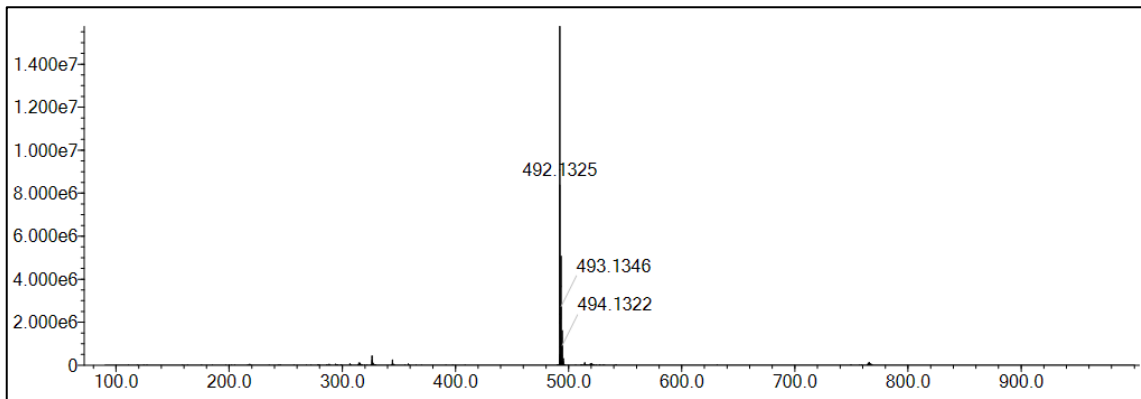
Şekil 4.56. CD14 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



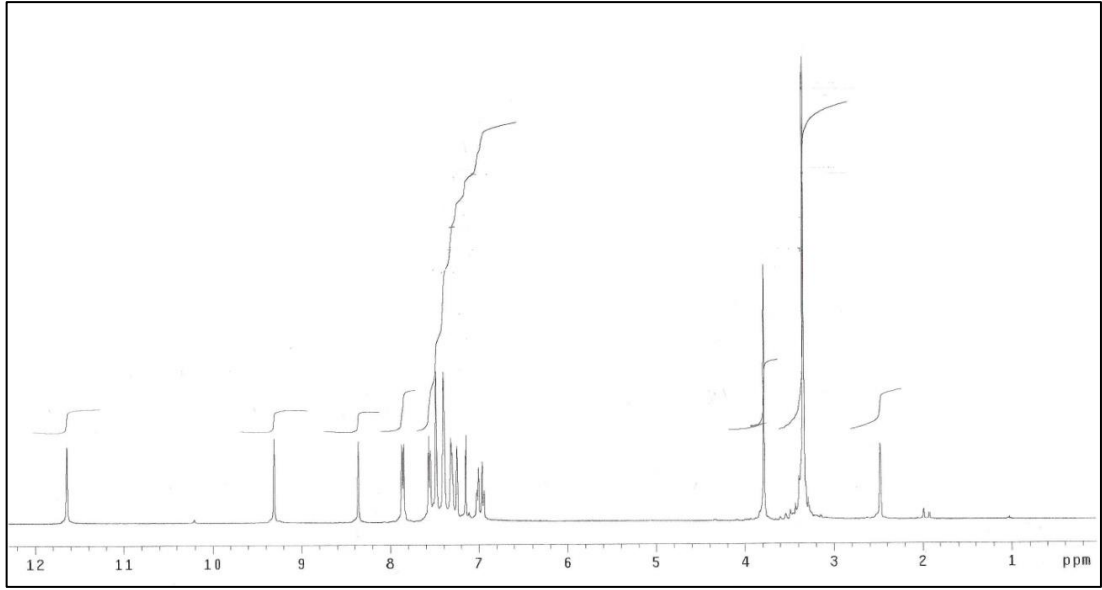
Şekil 4.57. CD15 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



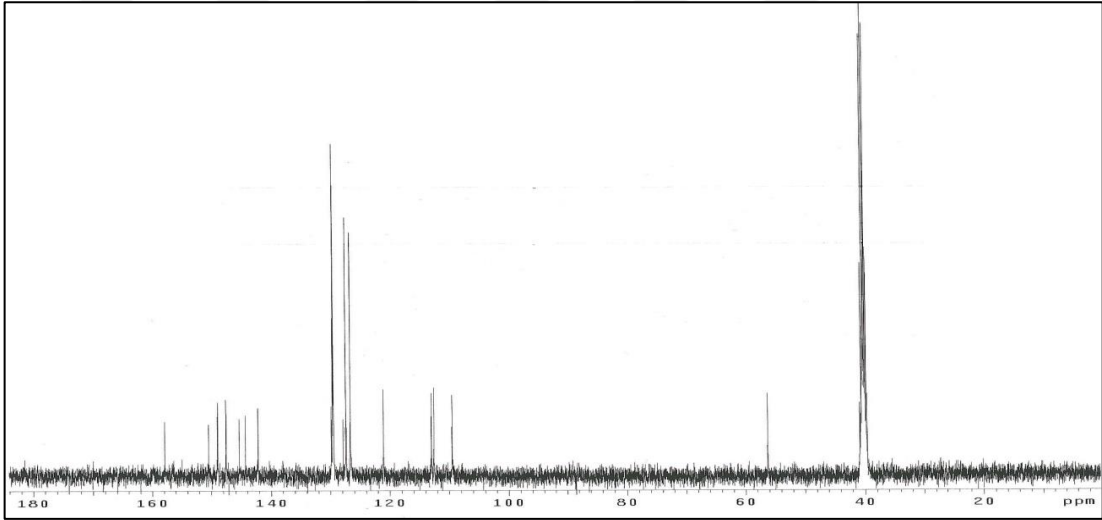
Şekil 4.58. CD15 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



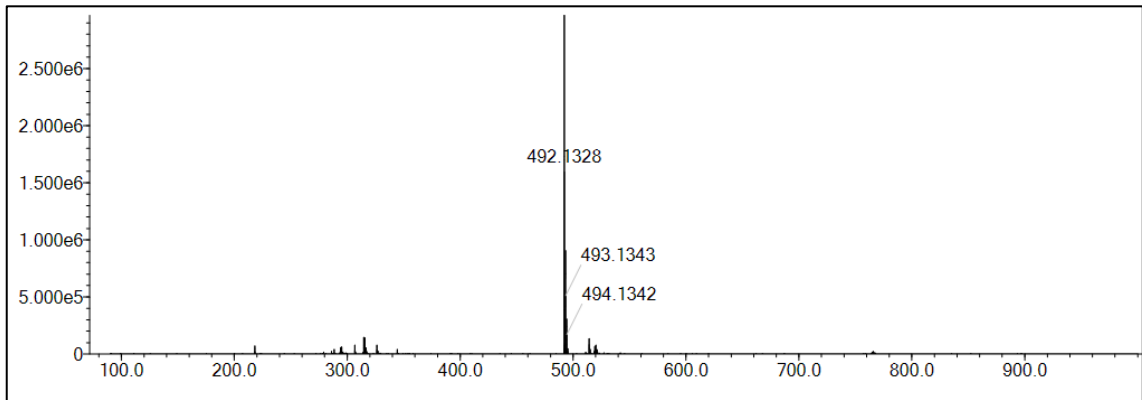
Şekil 4.59. CD15 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



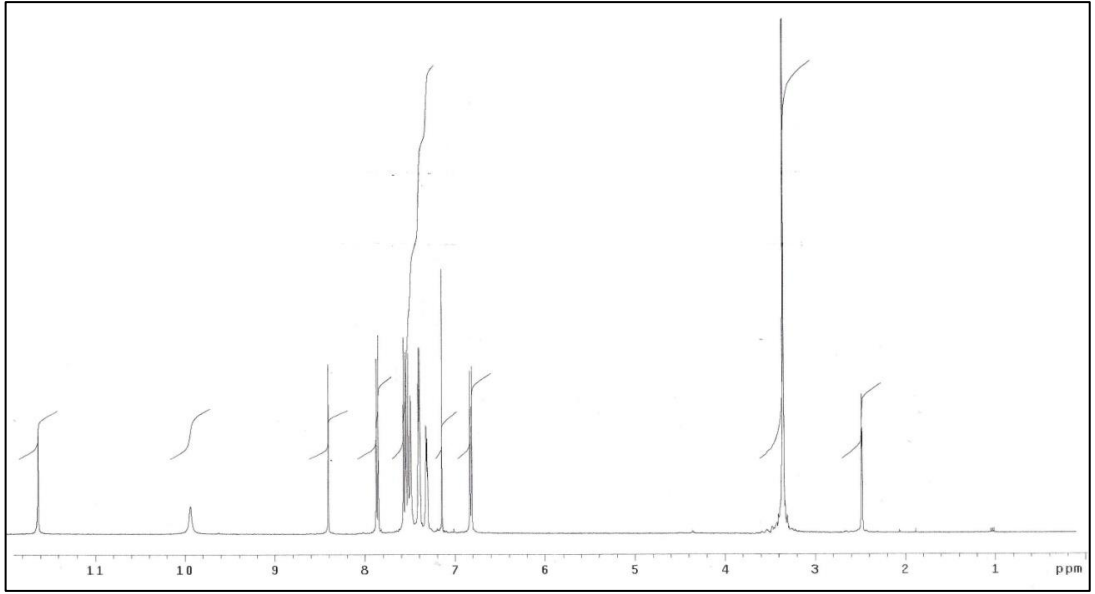
Şekil 4.60. CD16 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



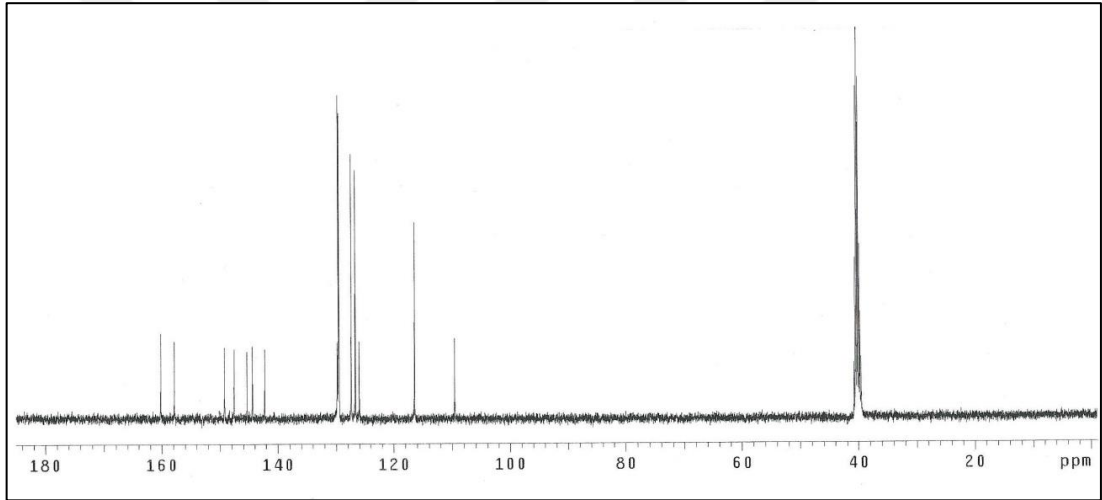
Şekil 4.61. CD16 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



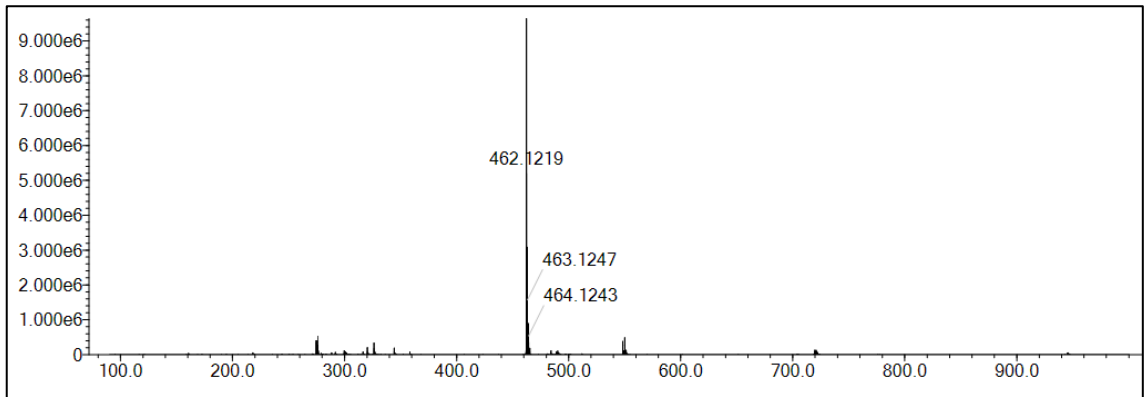
Şekil 4.62. CD16 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



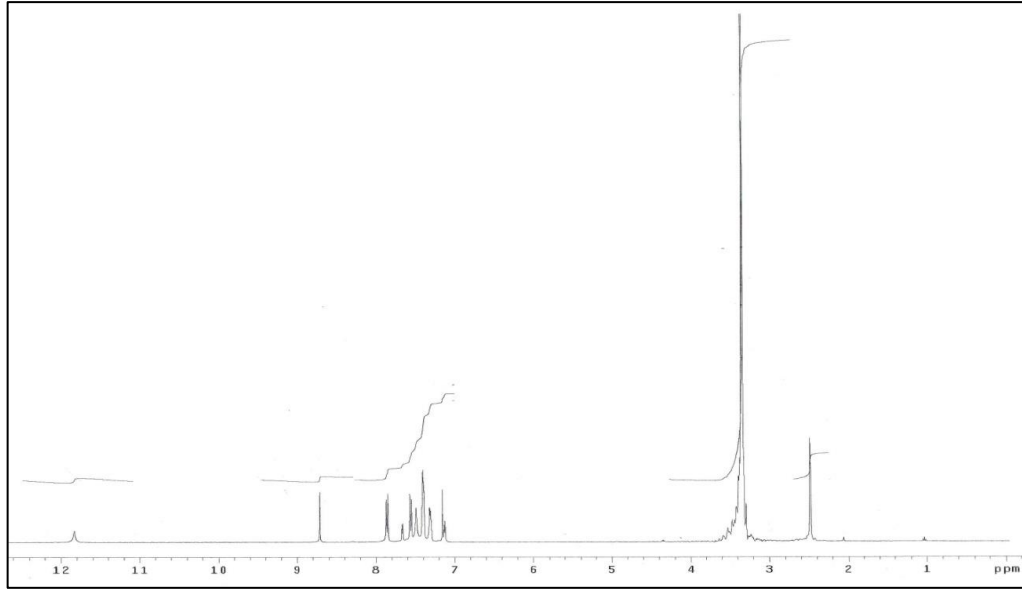
Şekil 4.63. CD17 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



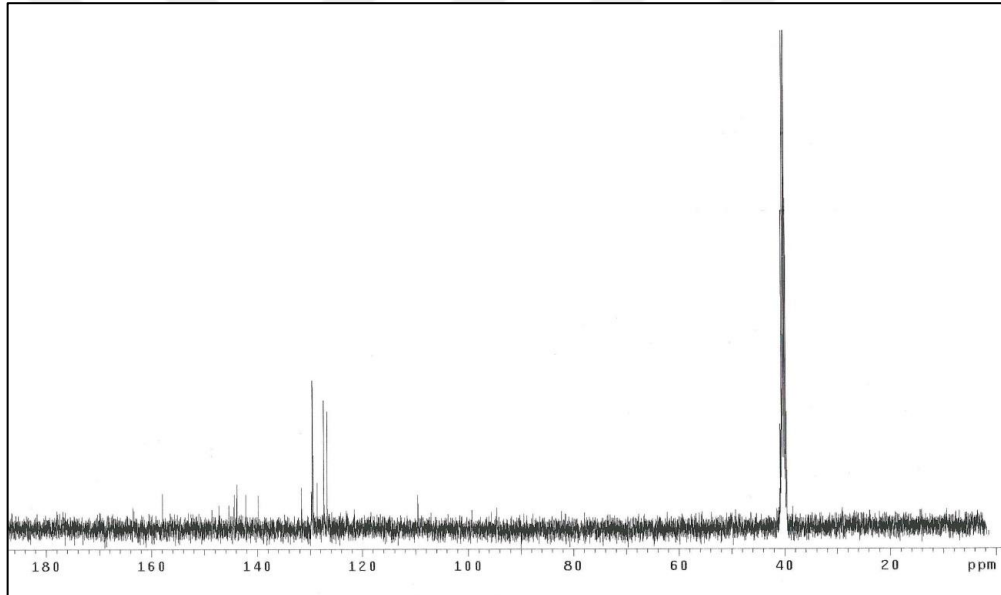
Şekil 4.64. CD17 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



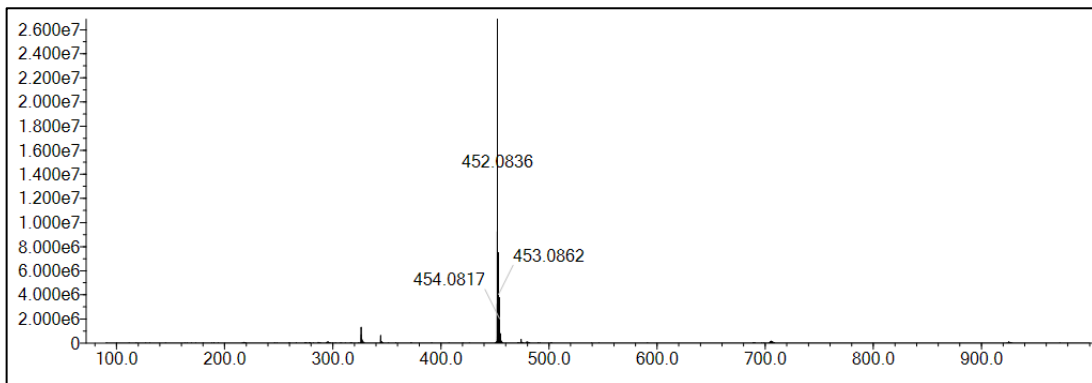
Şekil 4.65. CD17 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



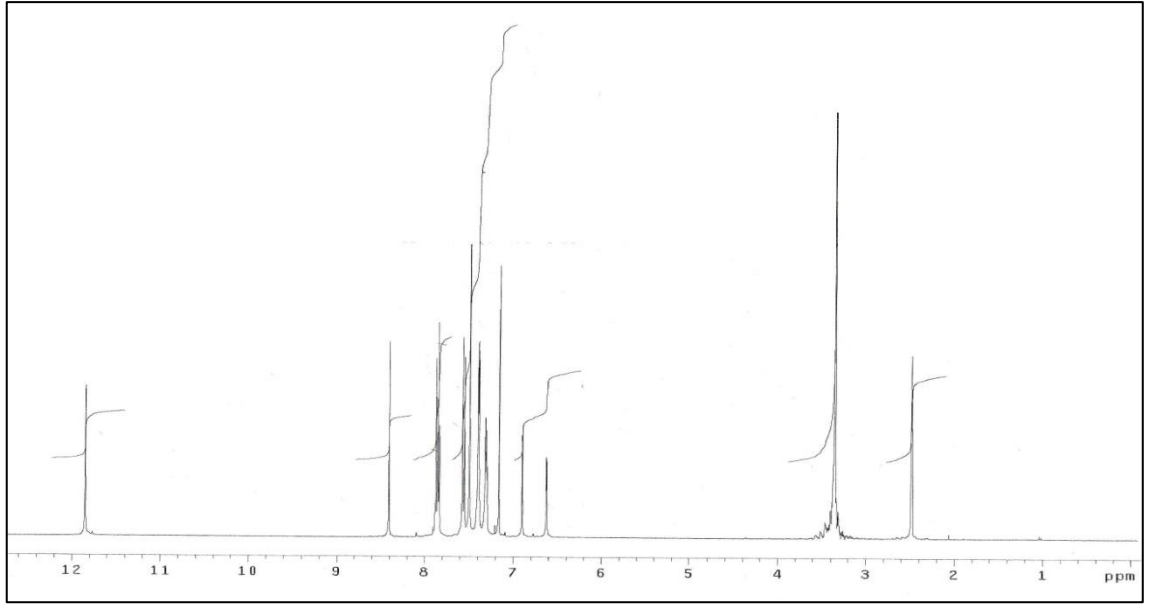
Şekil 4.66. CD18 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



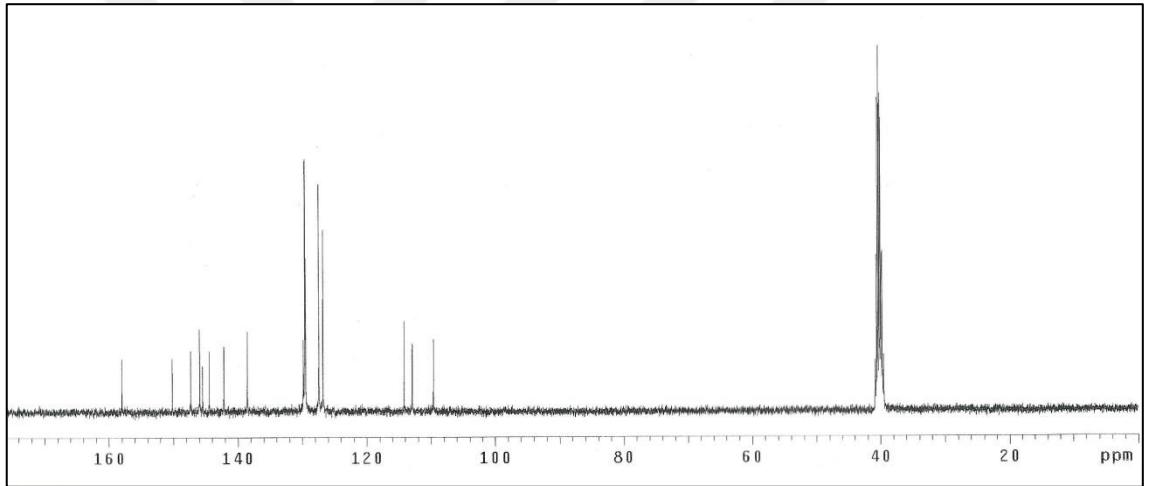
Şekil 4.67. CD18 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



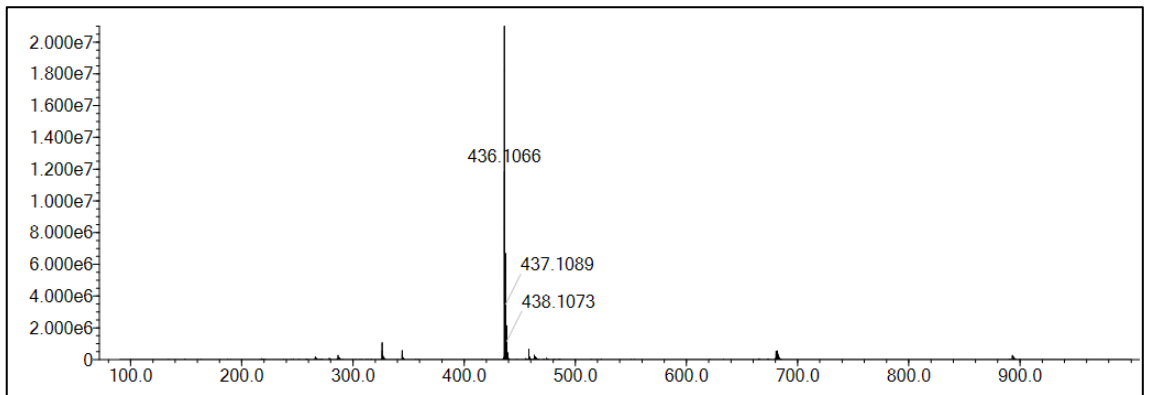
Şekil 4.68. CD18 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



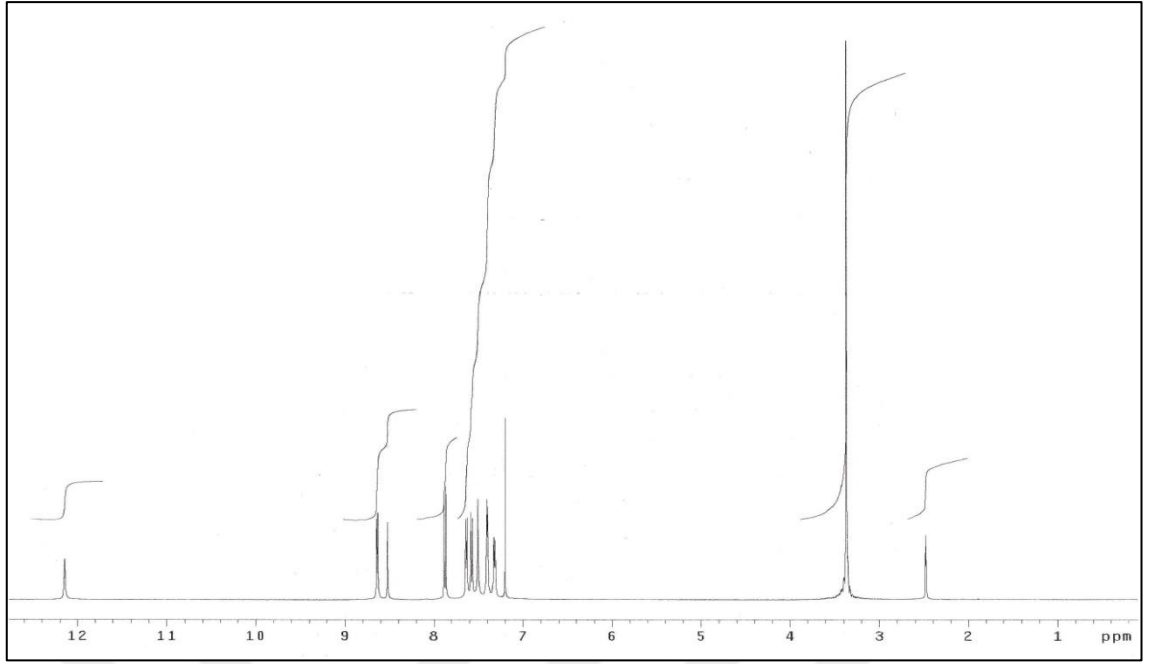
Şekil 4.69. CD19 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



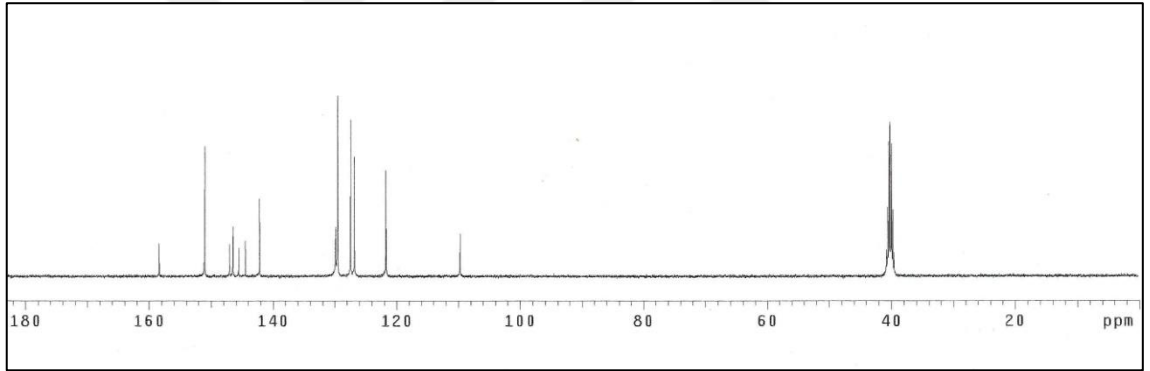
Şekil 4.70. CD19 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



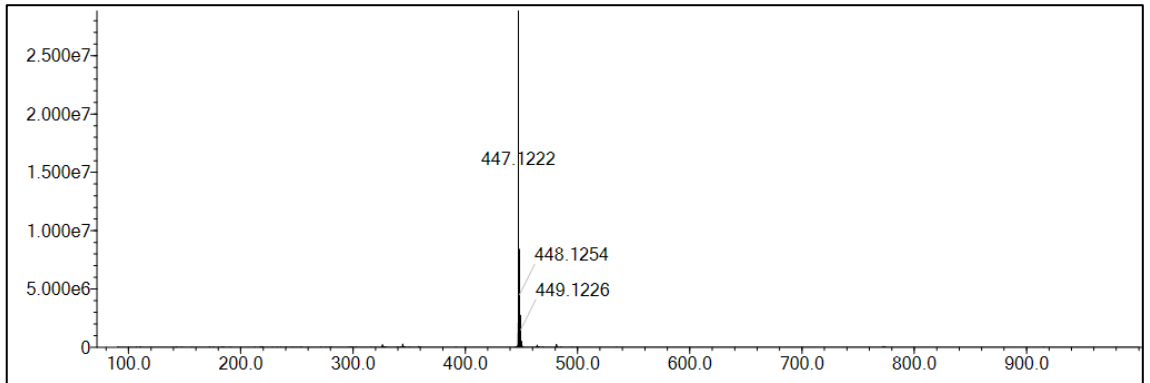
Şekil 4.71. CD19 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



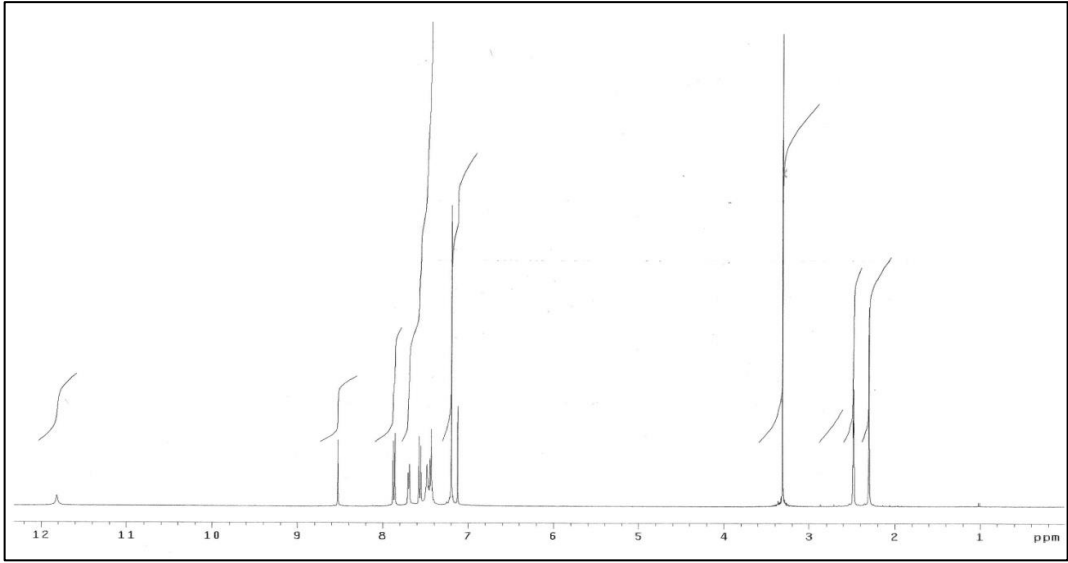
Şekil 4.72. CD20 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



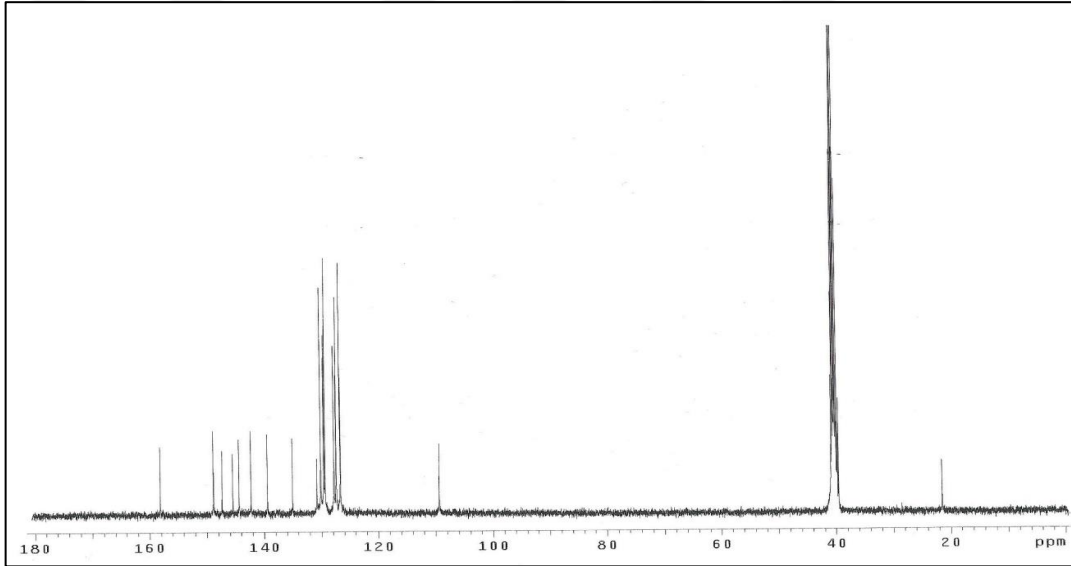
Şekil 4.73. CD20 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



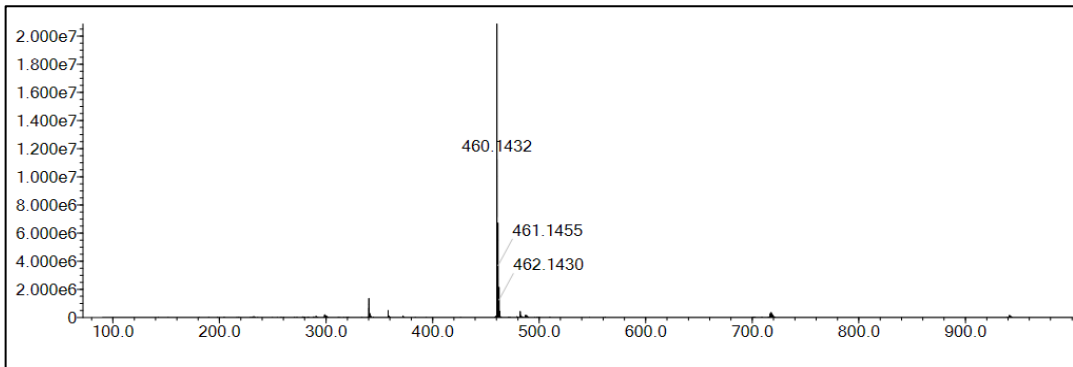
Şekil 4.74. CD20 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



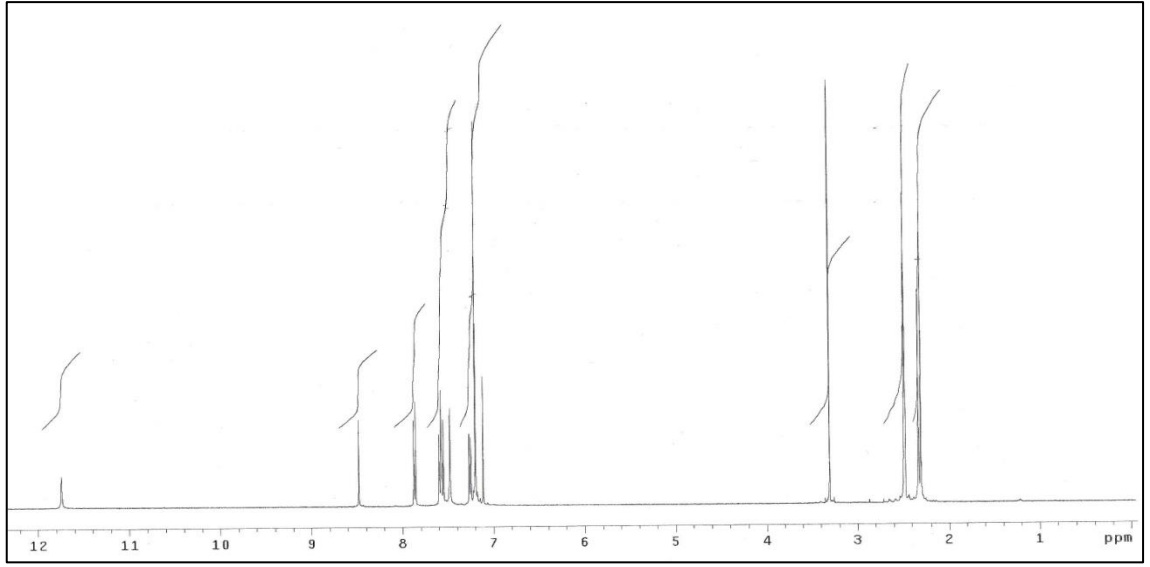
Şekil 4.75. CD21 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



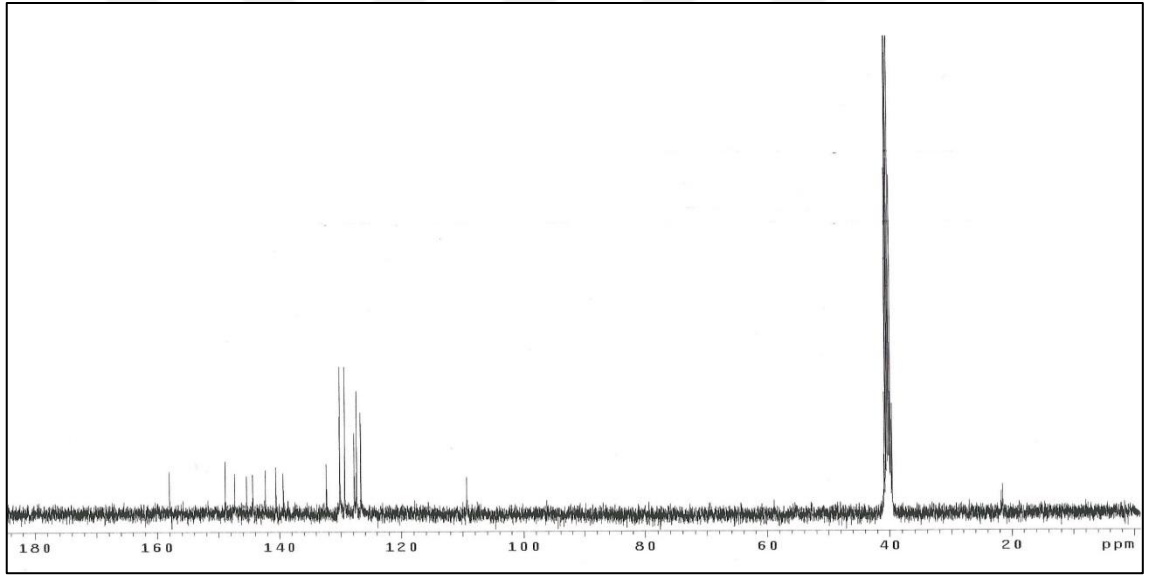
Şekil 4.76. CD21 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



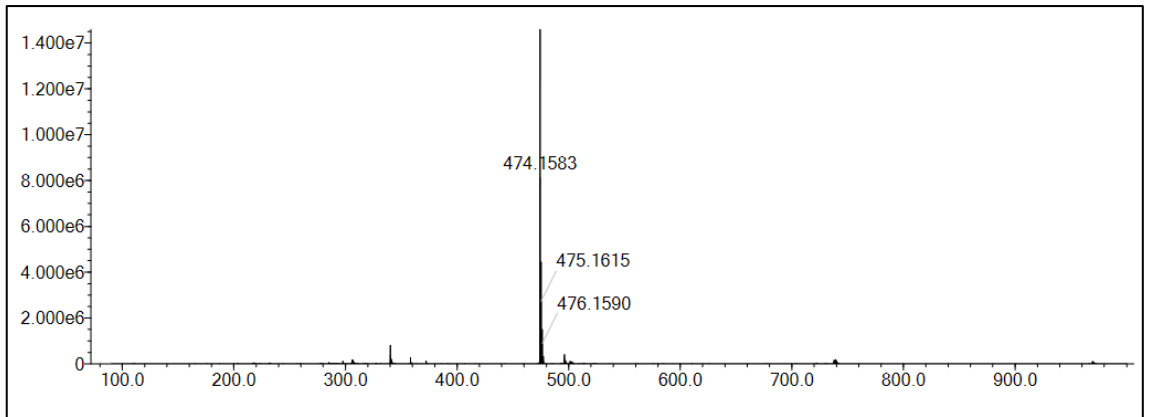
Şekil 4.77. CD21 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



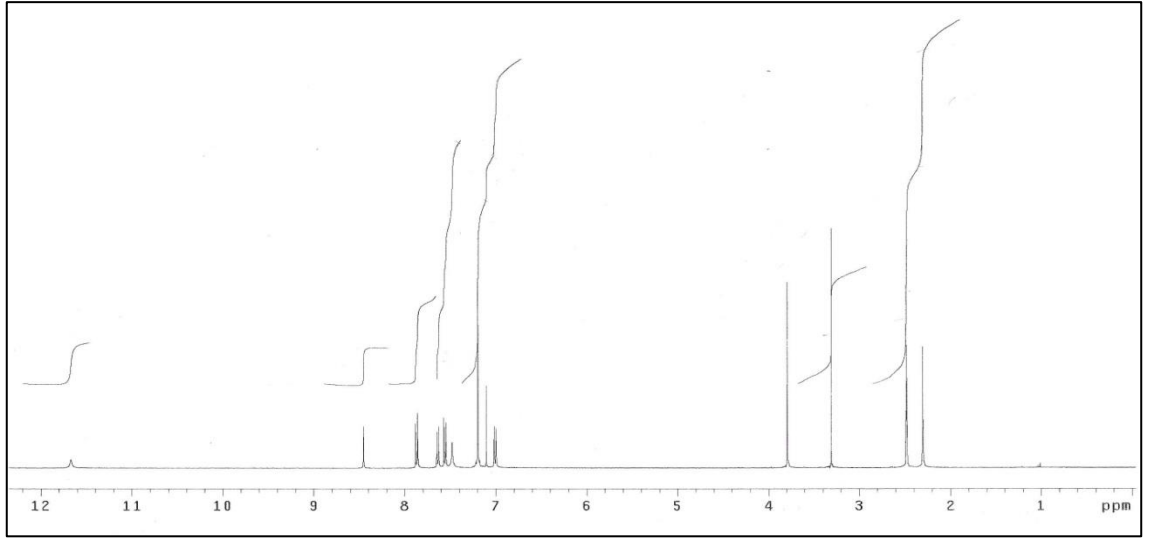
Şekil 4.78. CD22 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



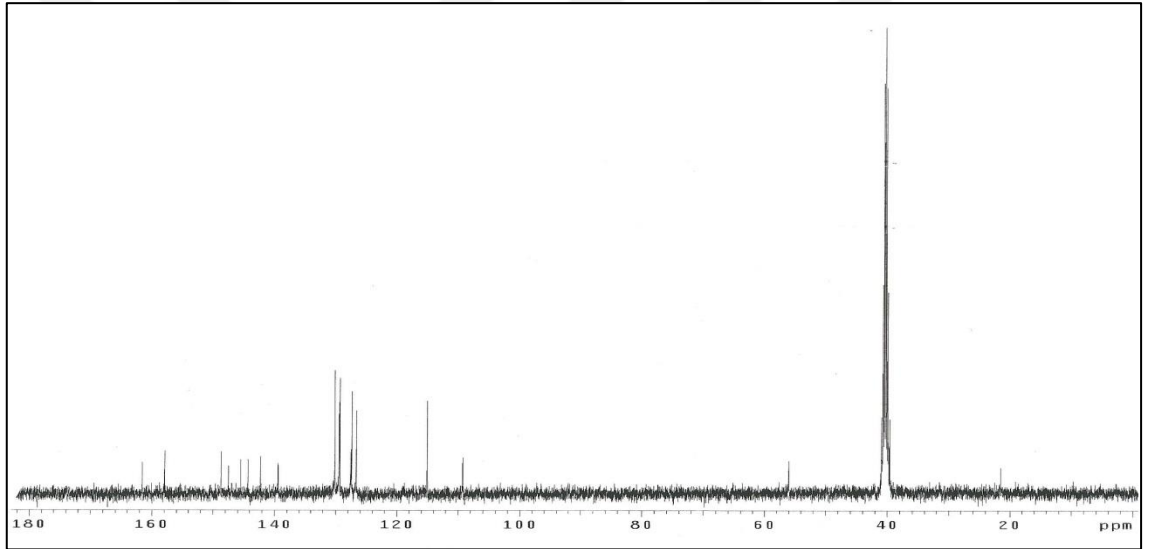
Şekil 4.79. CD22 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



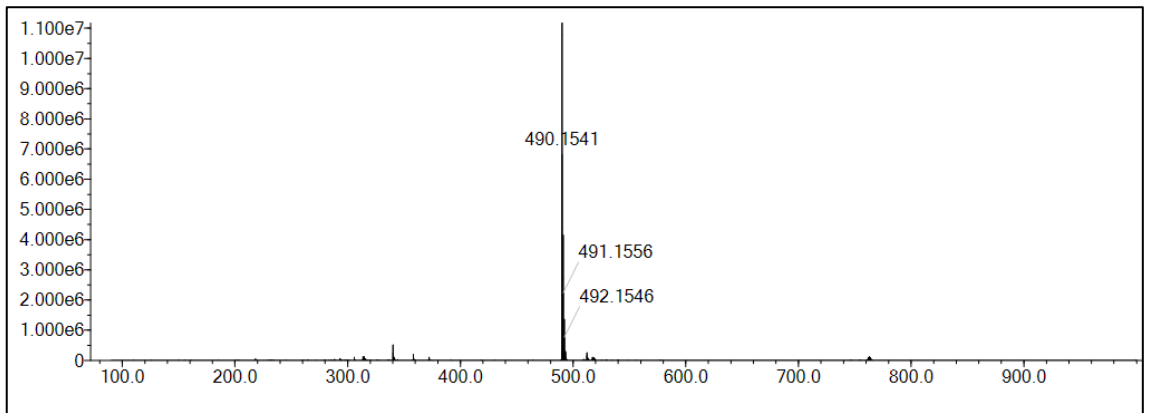
Şekil 4.80. CD22 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



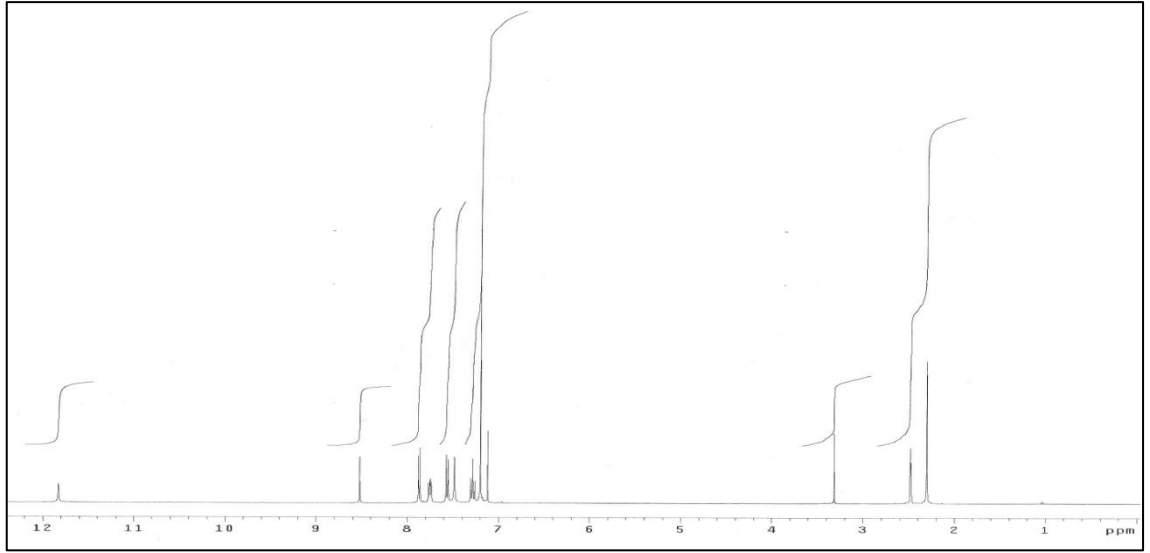
Şekil 4.81. CD23 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



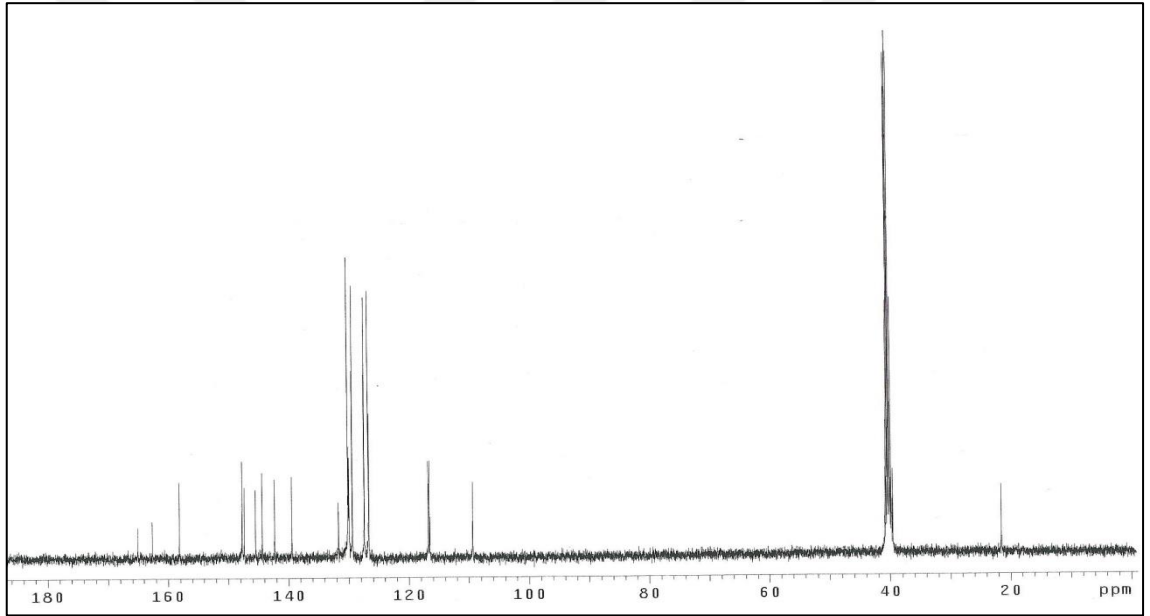
Şekil 4.82. CD23 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



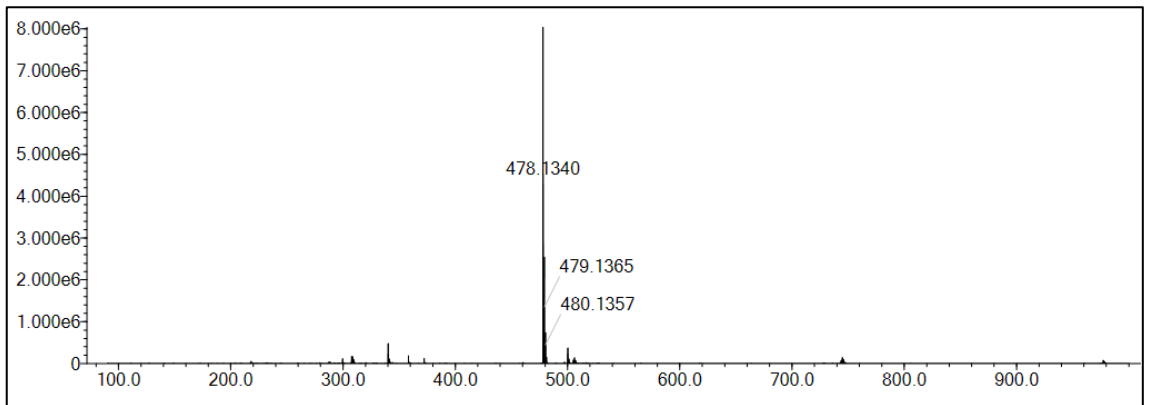
Şekil 4.83. CD23 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



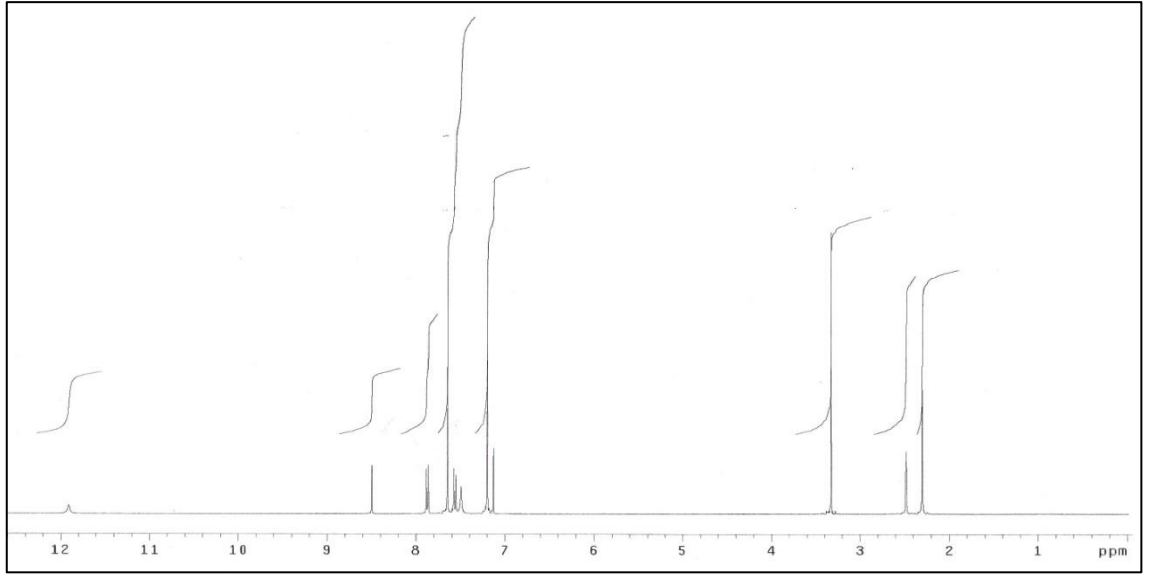
Şekil 4.84. CD24 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



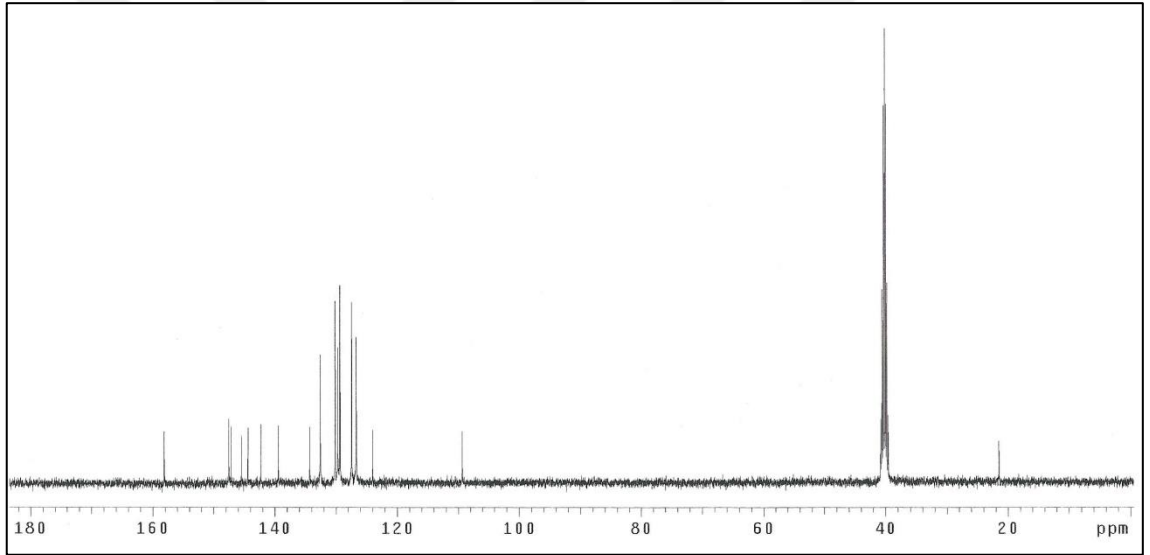
Şekil 4.85. CD24 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



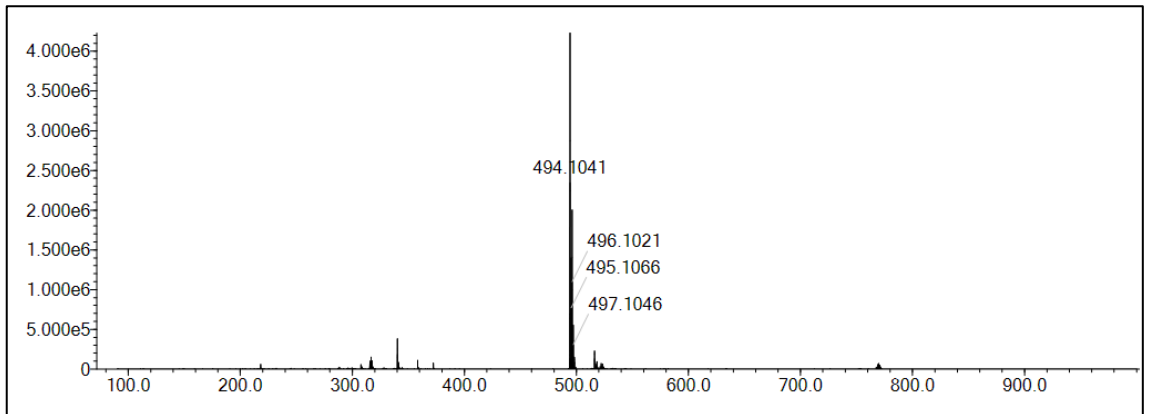
Şekil 4.86. CD24 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



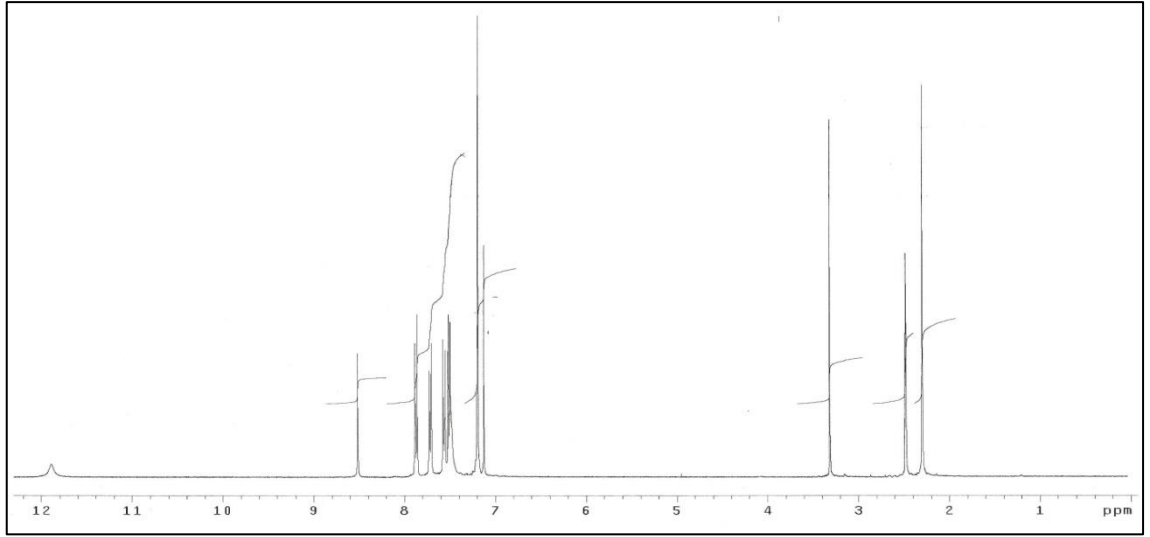
Şekil 4.87. CD25 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



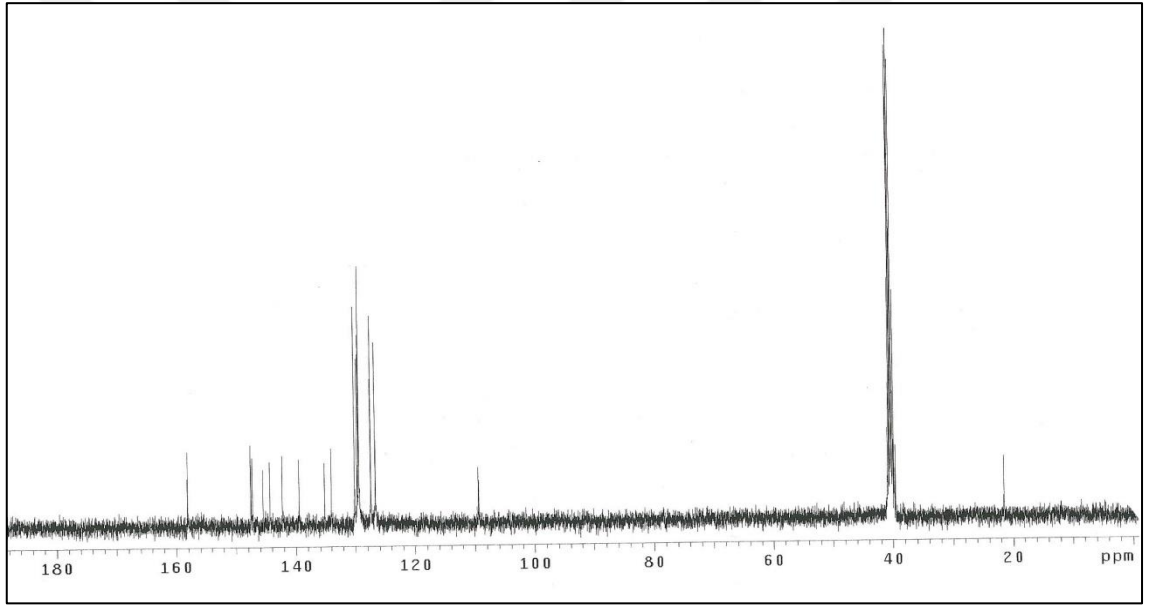
Şekil 4.88. CD25 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



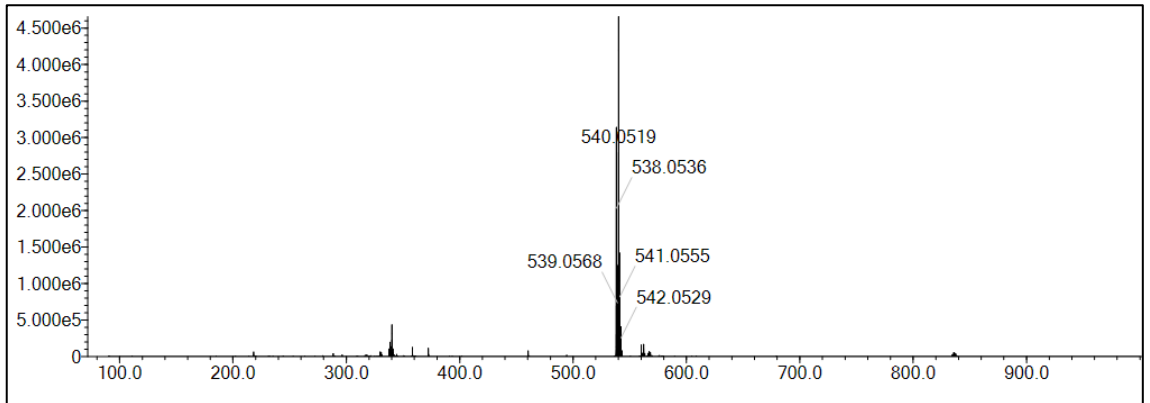
Şekil 4.89. CD25 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



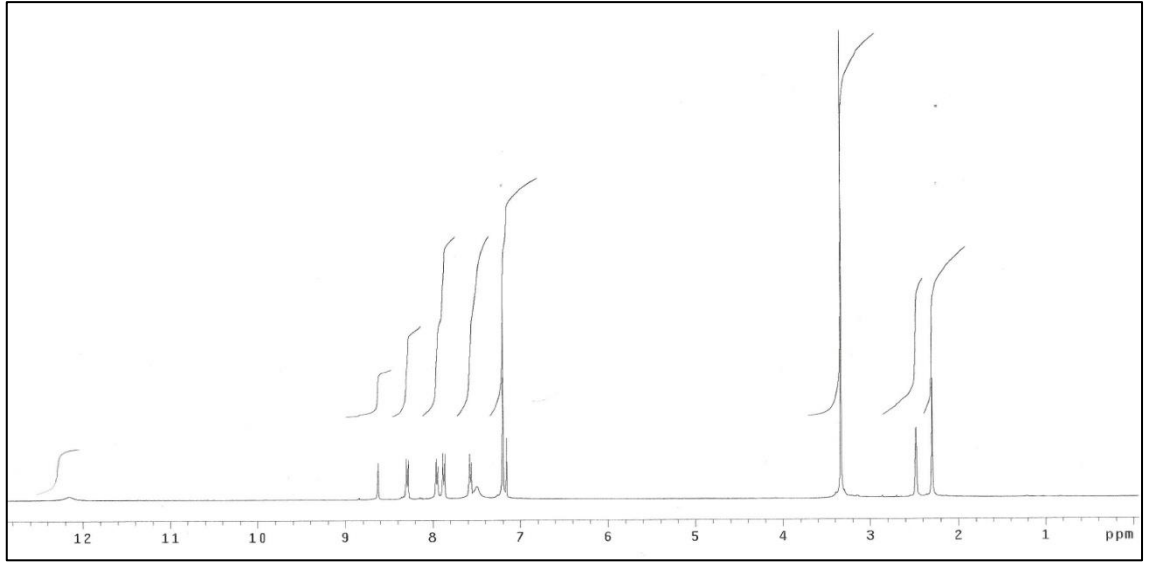
Şekil 4.90. CD26 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



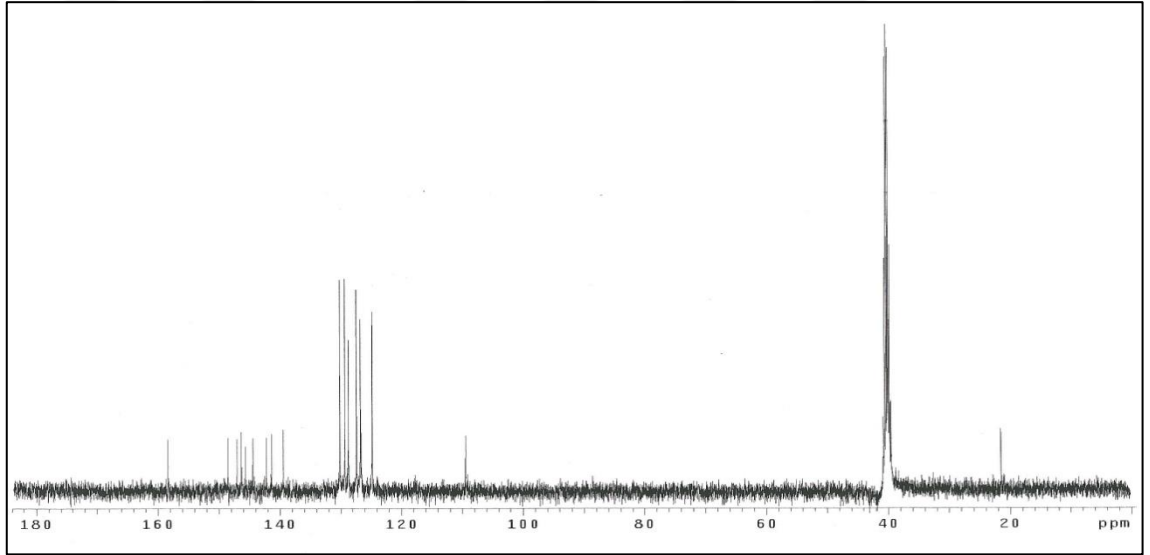
Şekil 4.91. CD26 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



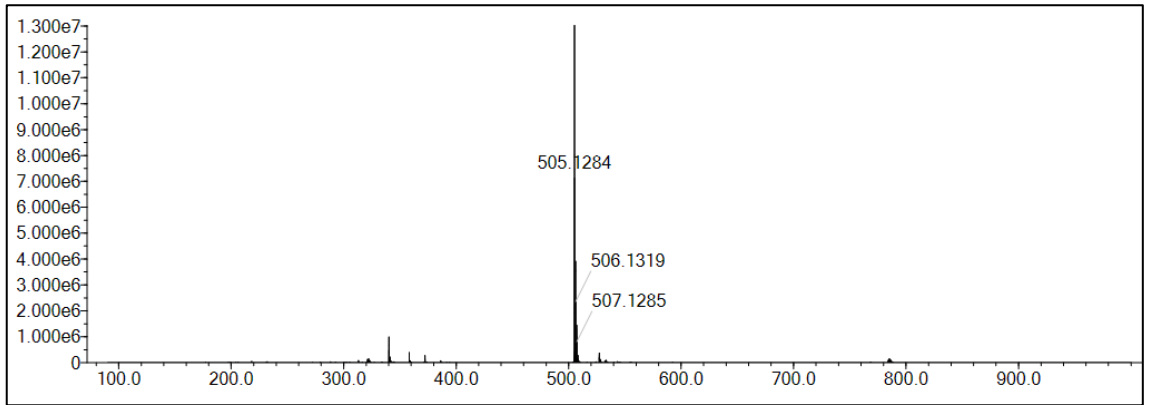
Şekil 4.92. CD26 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



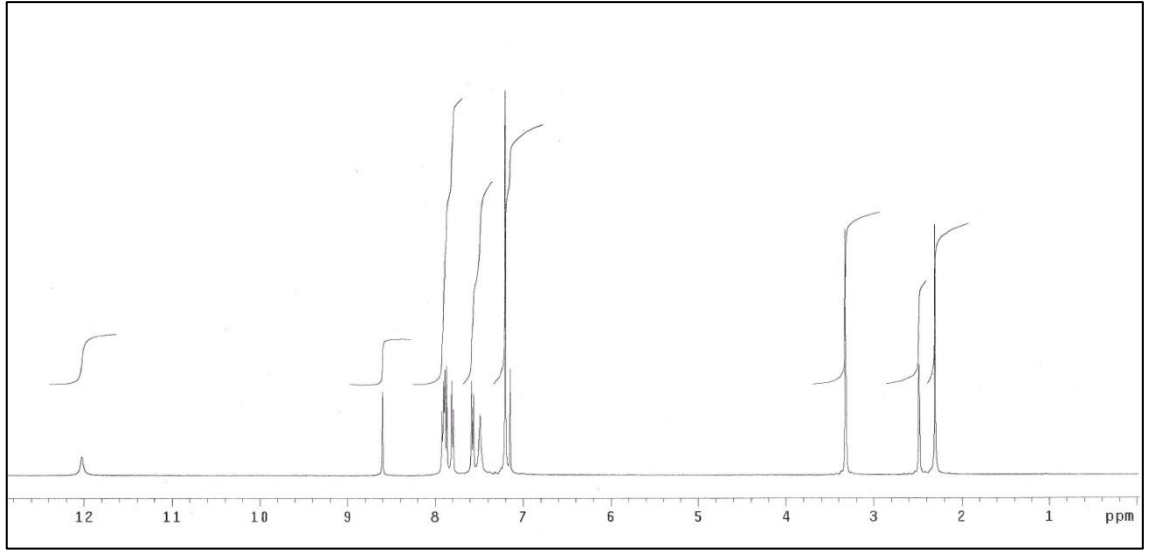
Şekil 4.93. CD27 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



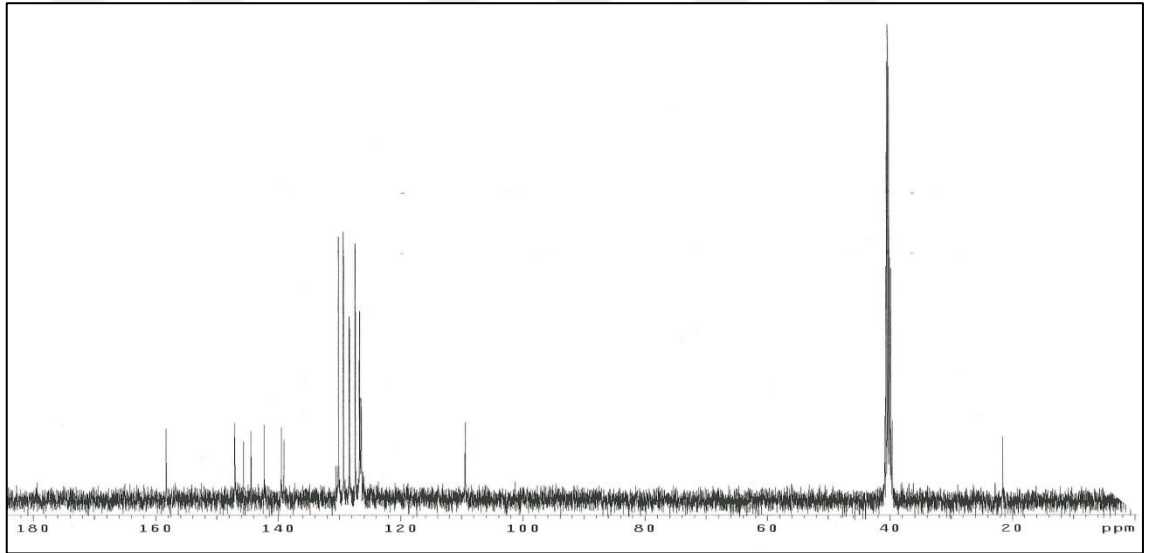
Şekil 4.94. CD27 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



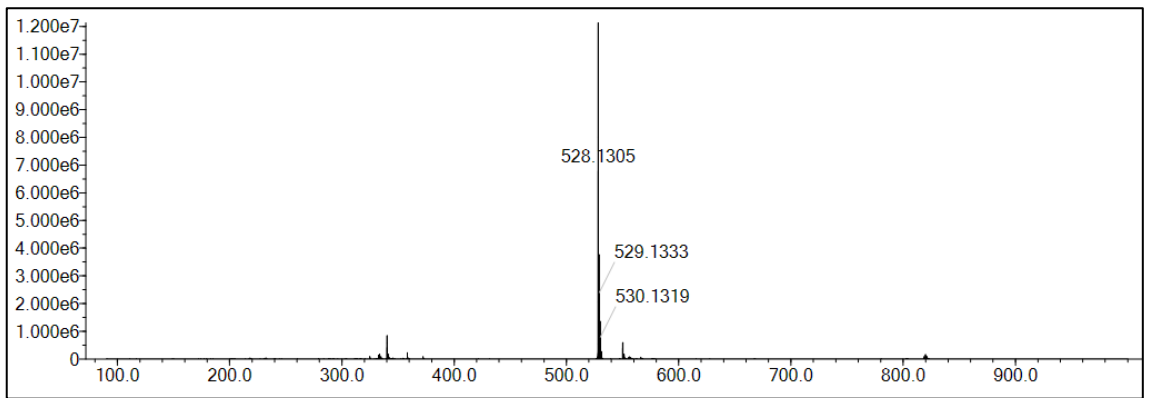
Şekil 4.95. CD27 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



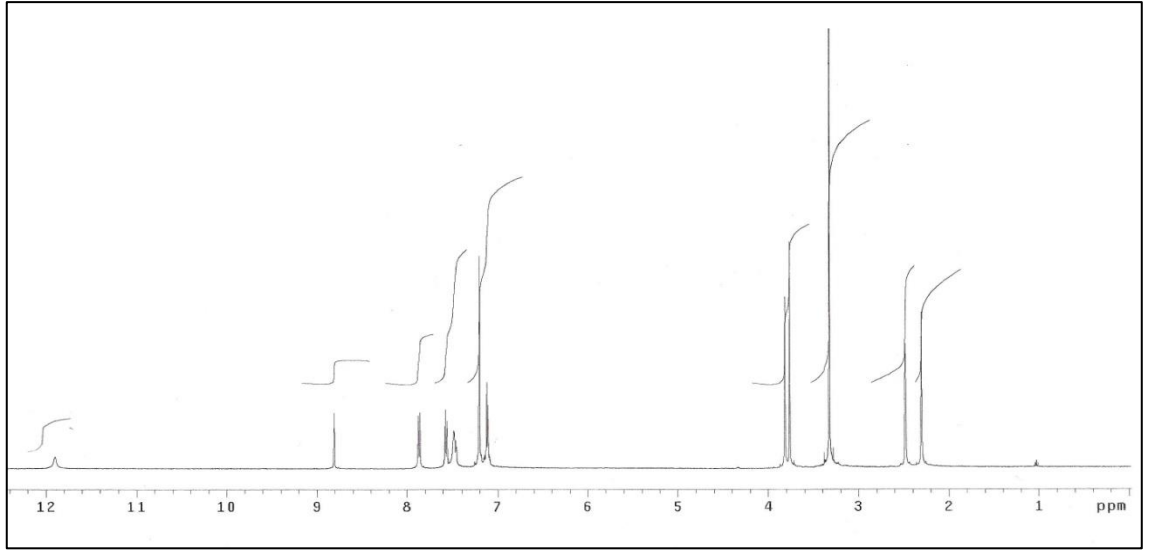
Şekil 4.96. CD28 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



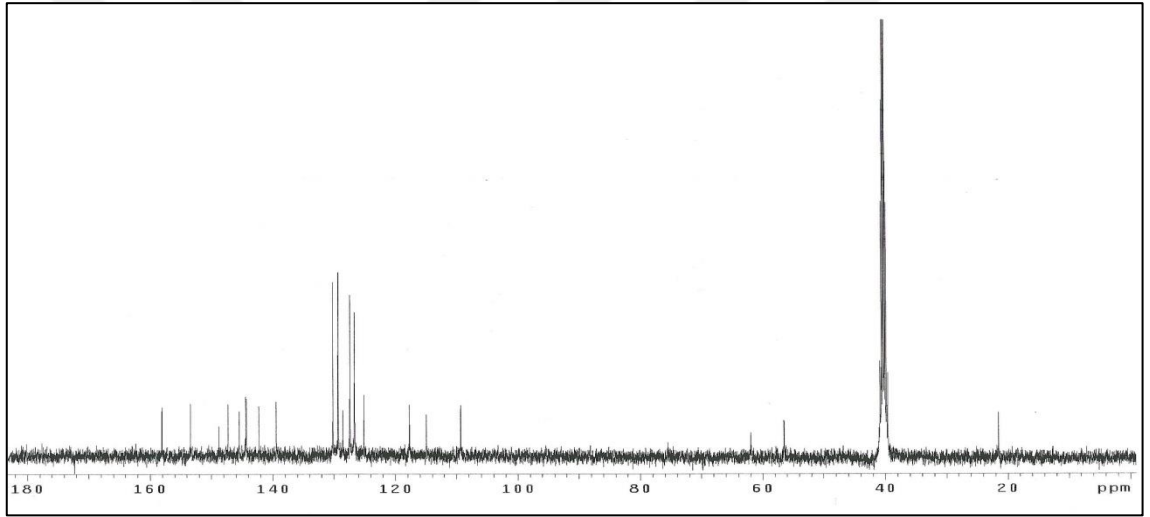
Şekil 4.97. CD28 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



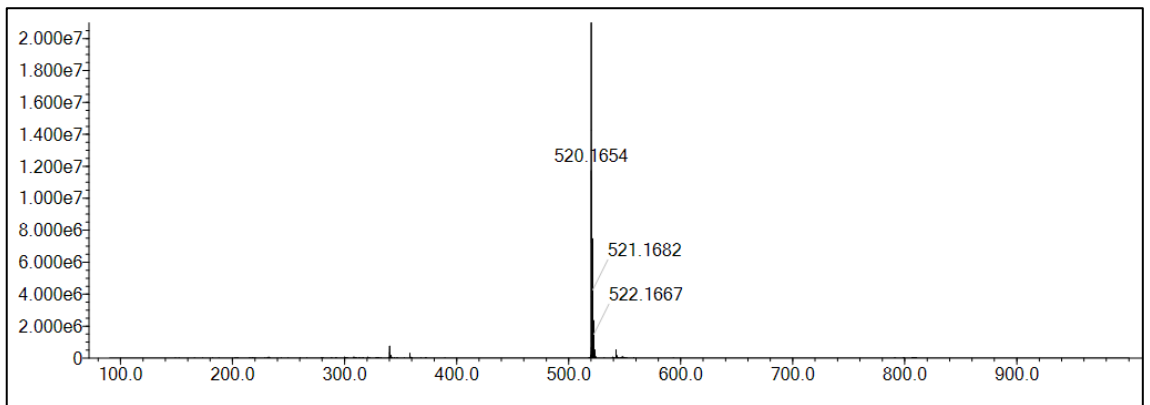
Şekil 4.98. CD28 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



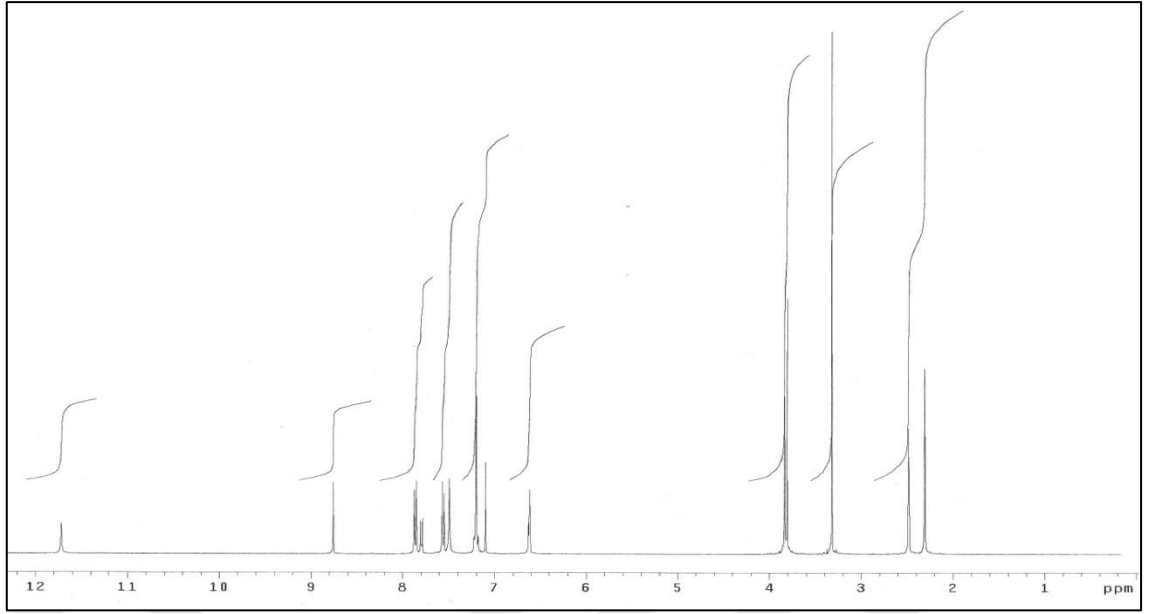
Şekil 4.99. CD29 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



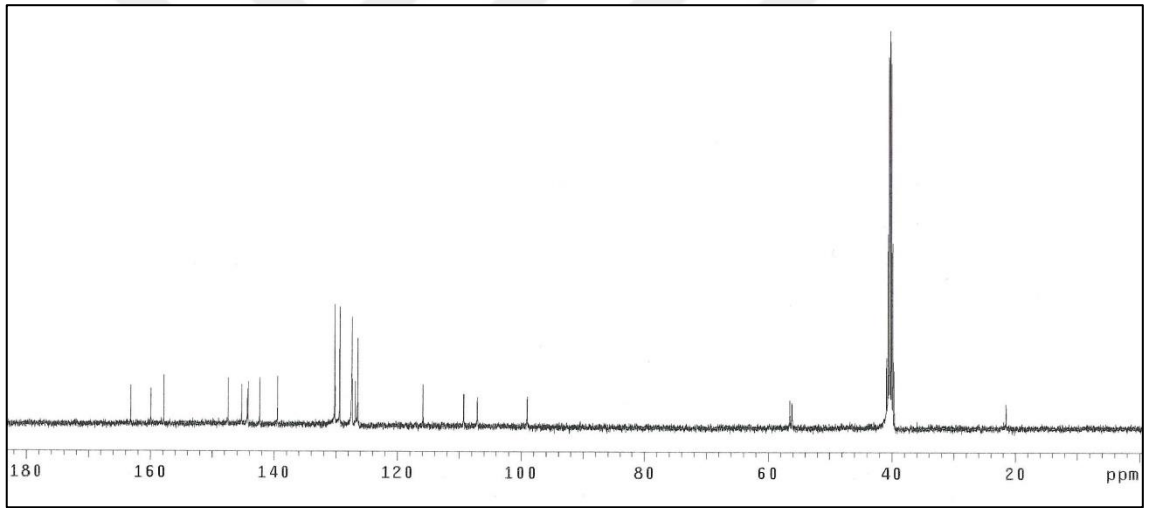
Şekil 4.100. CD29 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



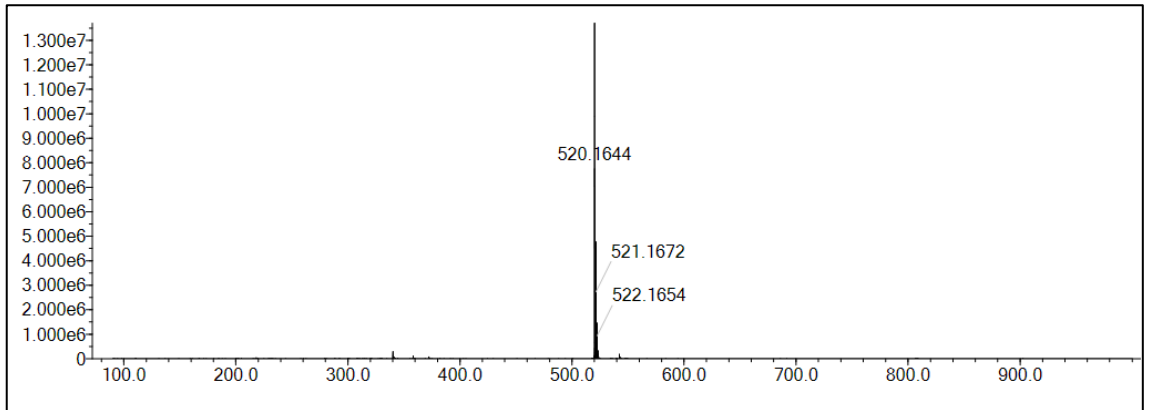
Şekil 4.101. CD29 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



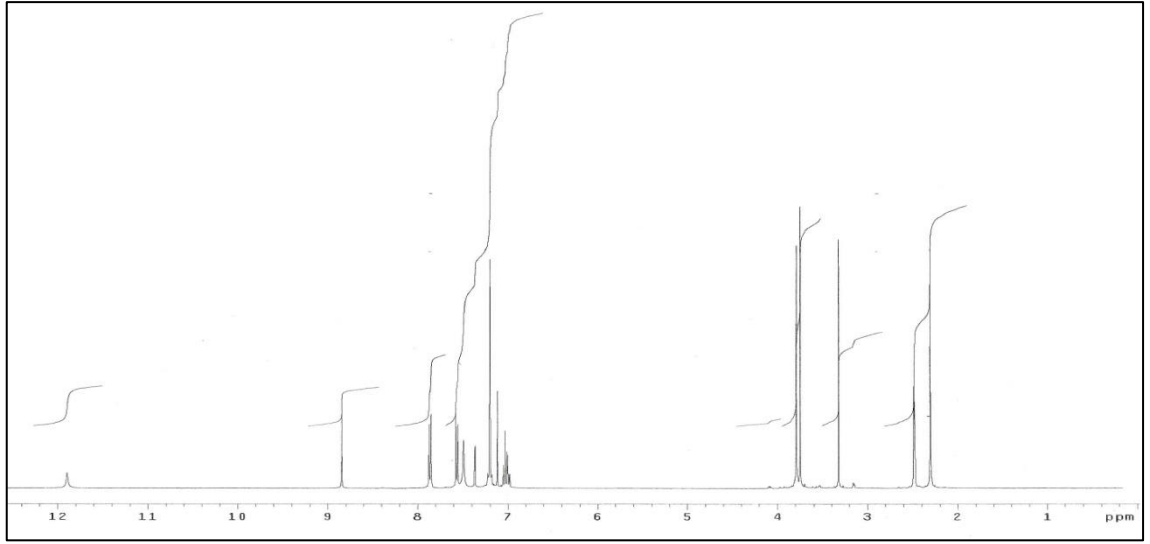
Şekil 4.102. CD30 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



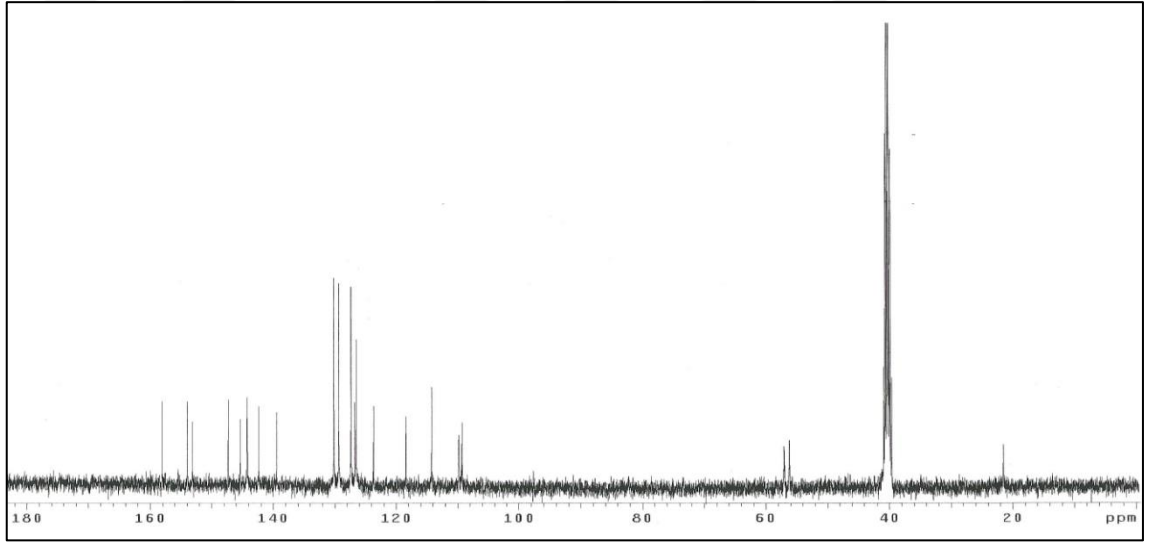
Şekil 4.103. CD30 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



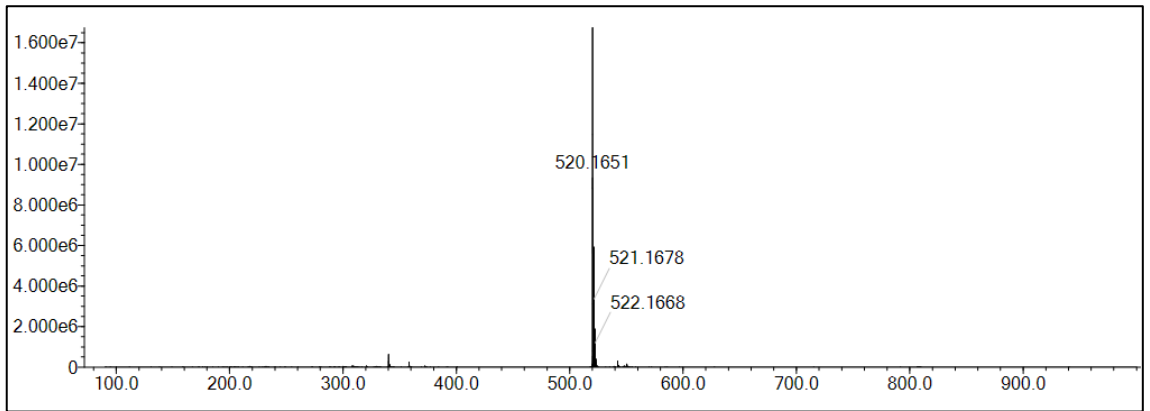
Şekil 4.104. CD30 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



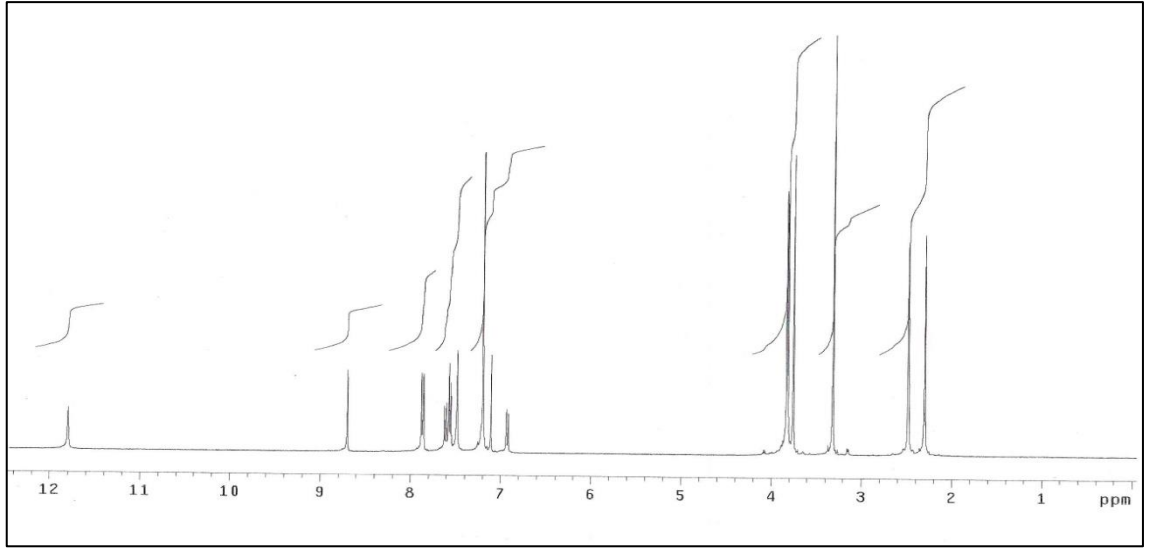
Şekil 4.105. CD31 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



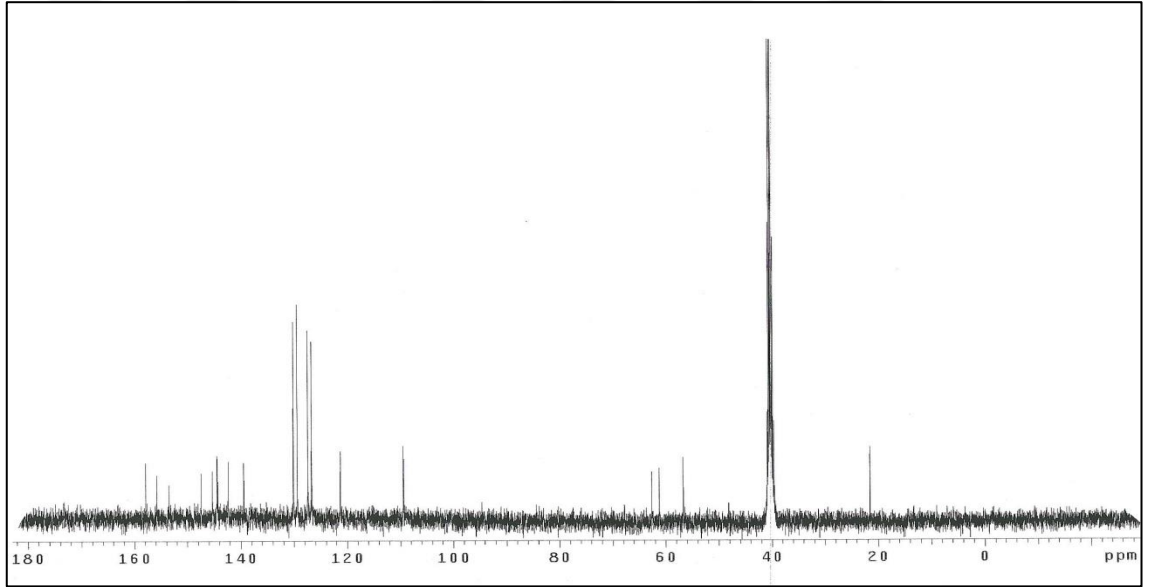
Şekil 4.106. CD31 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



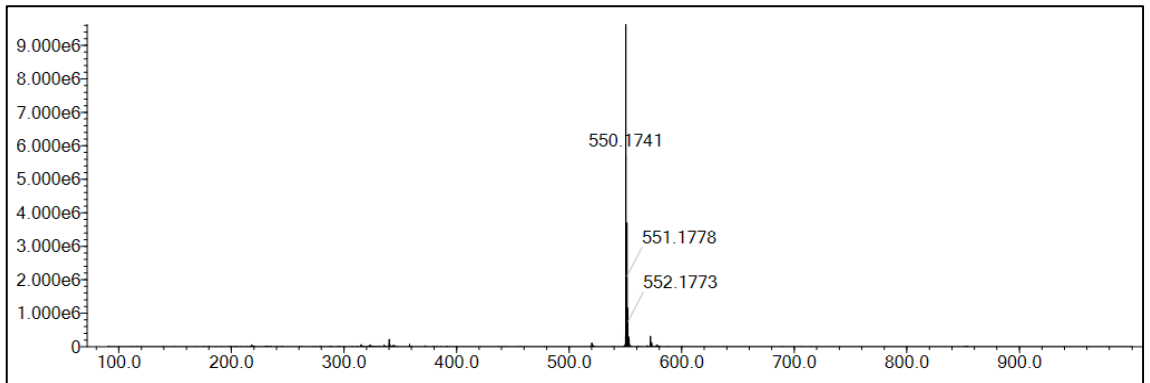
Şekil 4.107. CD31 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



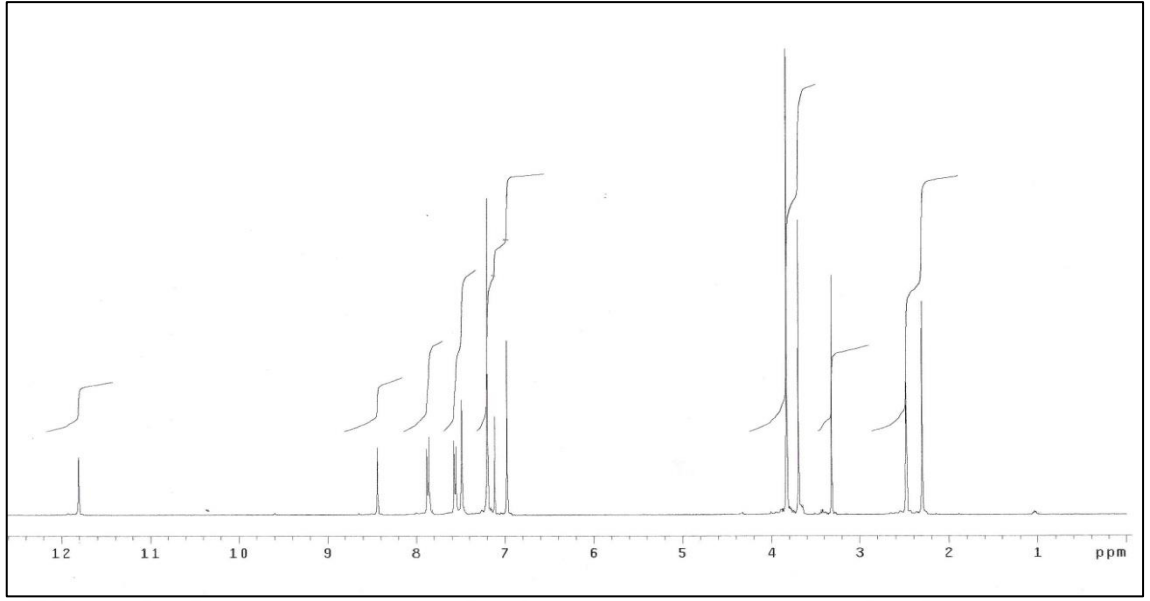
Şekil 4.108. CD32 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



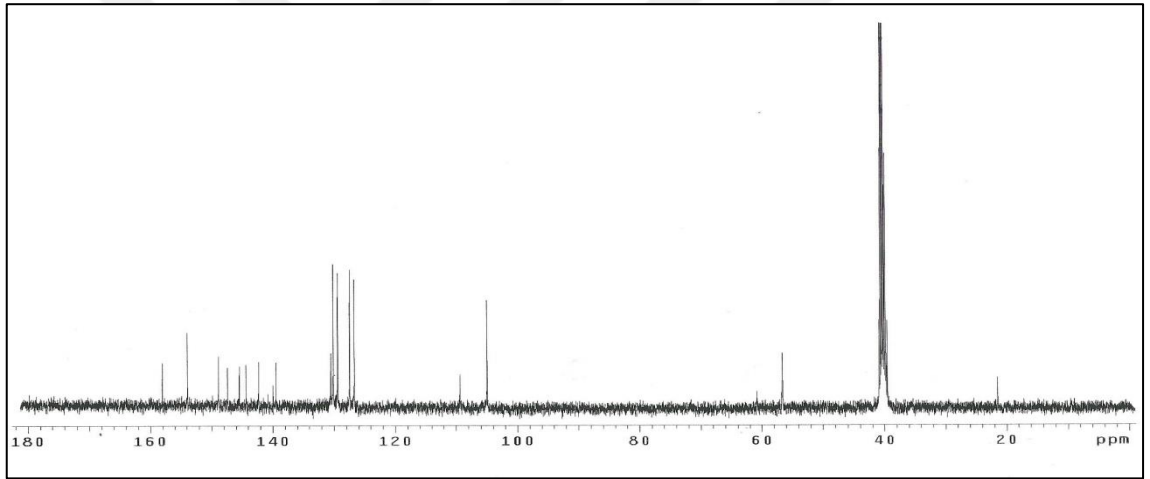
Şekil 4.109. CD32 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



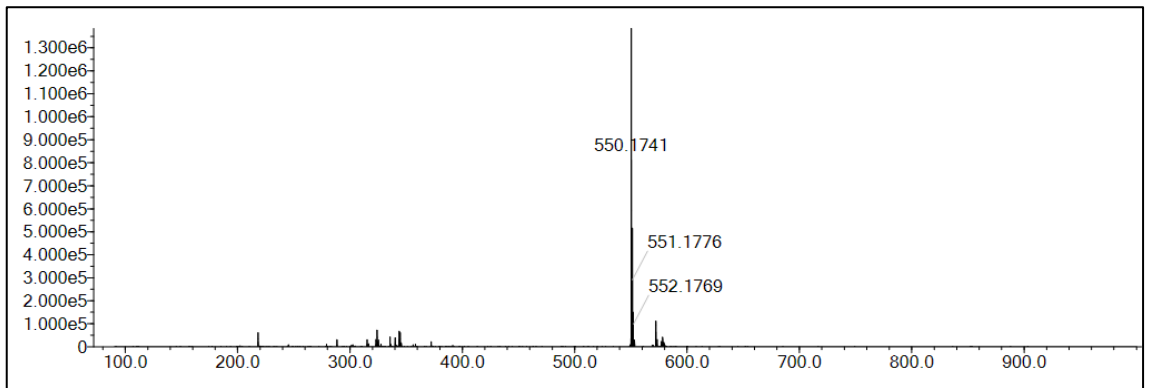
Şekil 4.110. CD32 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



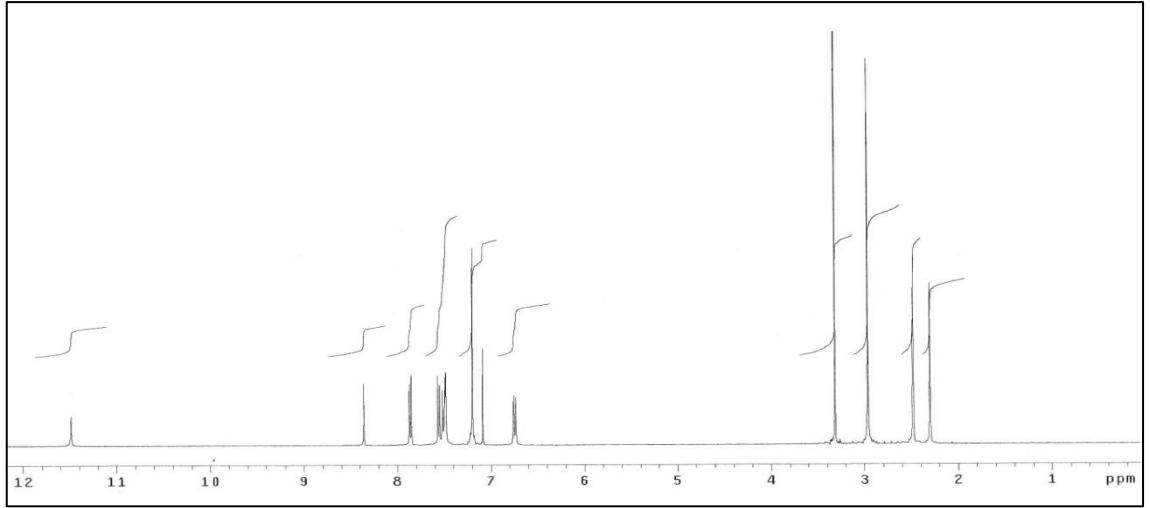
Şekil 4.111. CD33 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



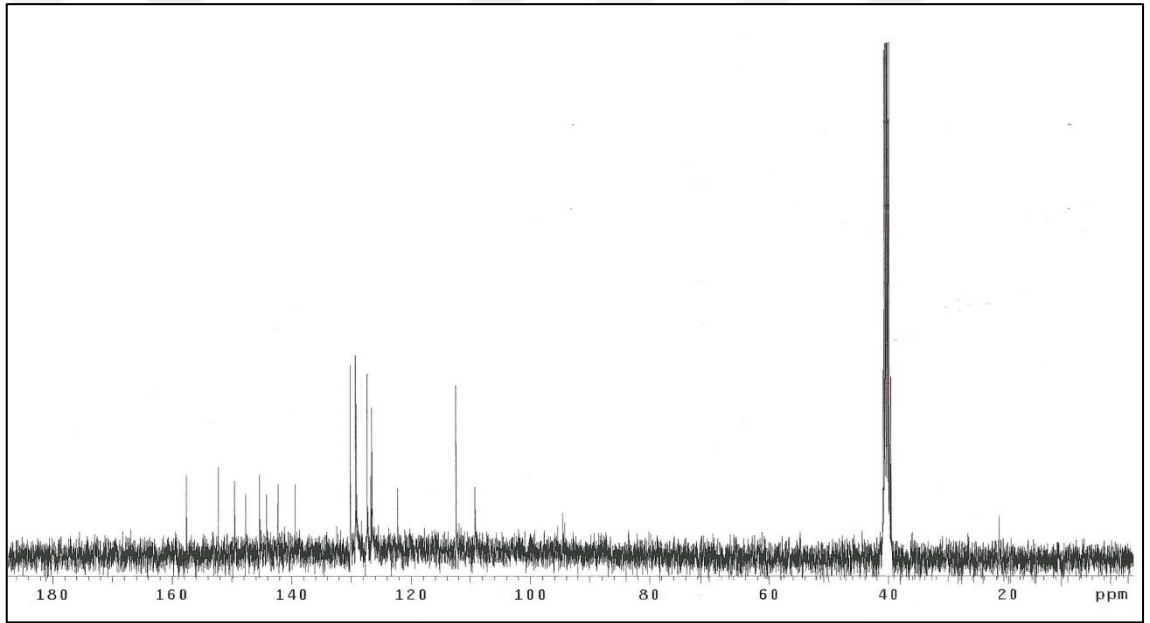
Şekil 4.112. CD33 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



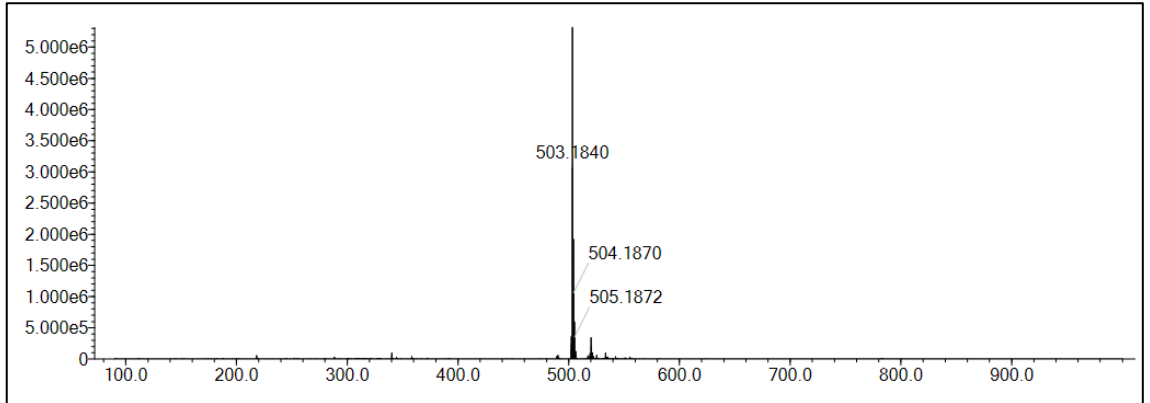
Şekil 4.113. CD33 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



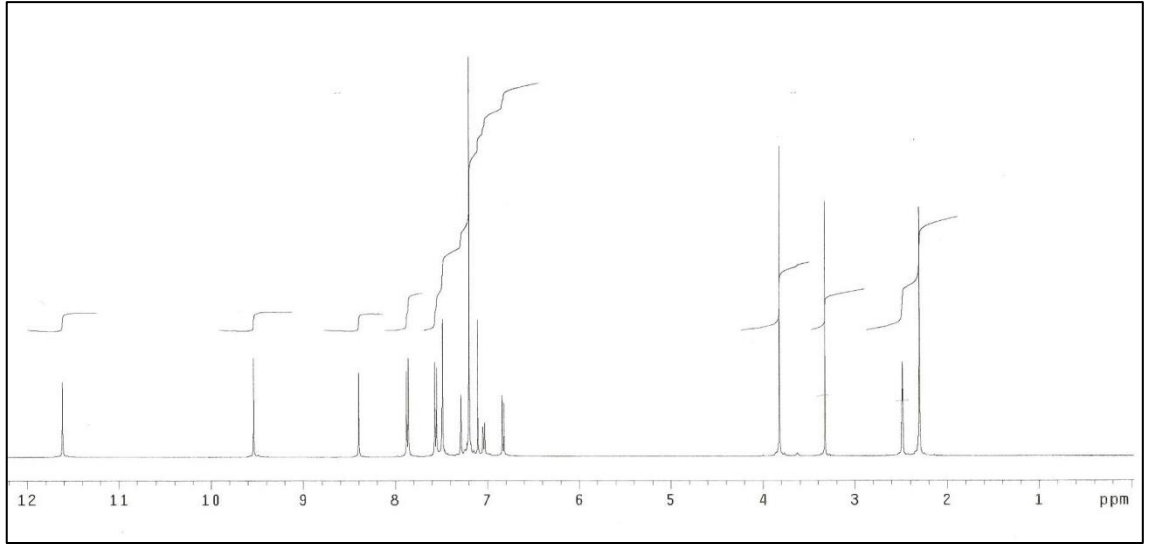
Şekil 4.114. CD34 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



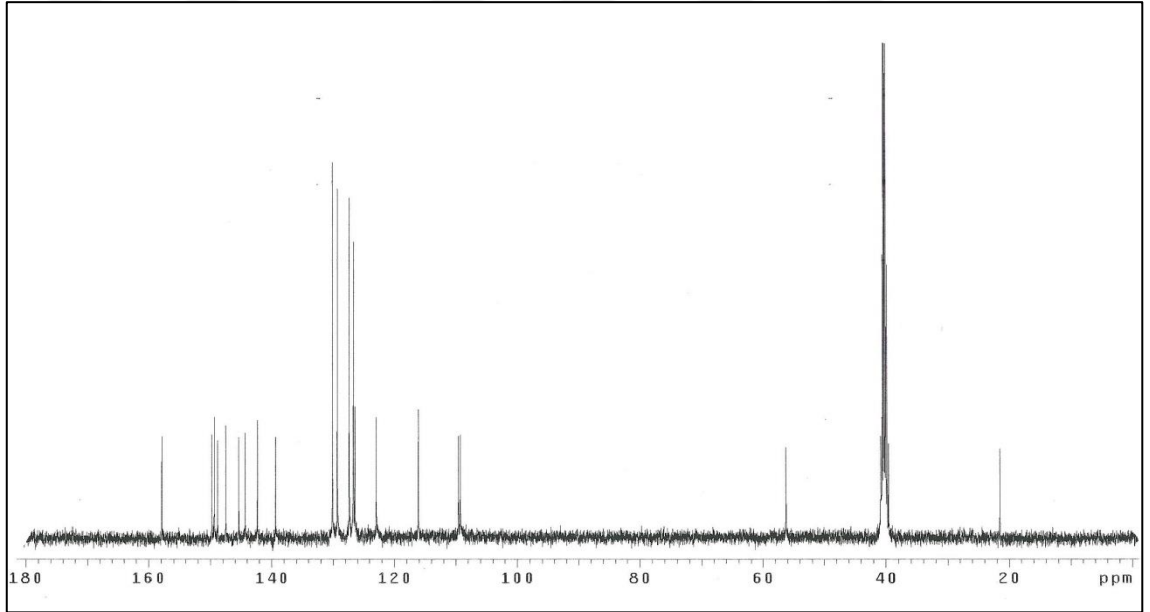
Şekil 4.115. CD34 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



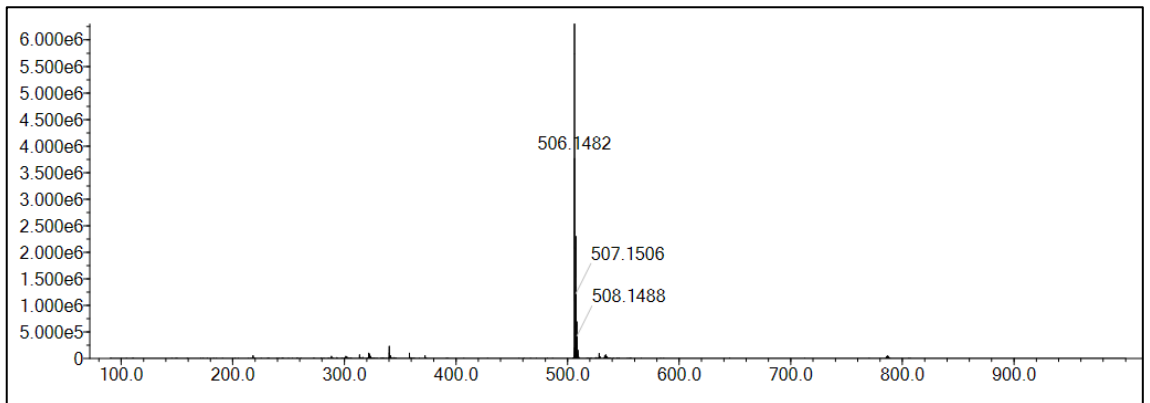
Şekil 4.116. CD34 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



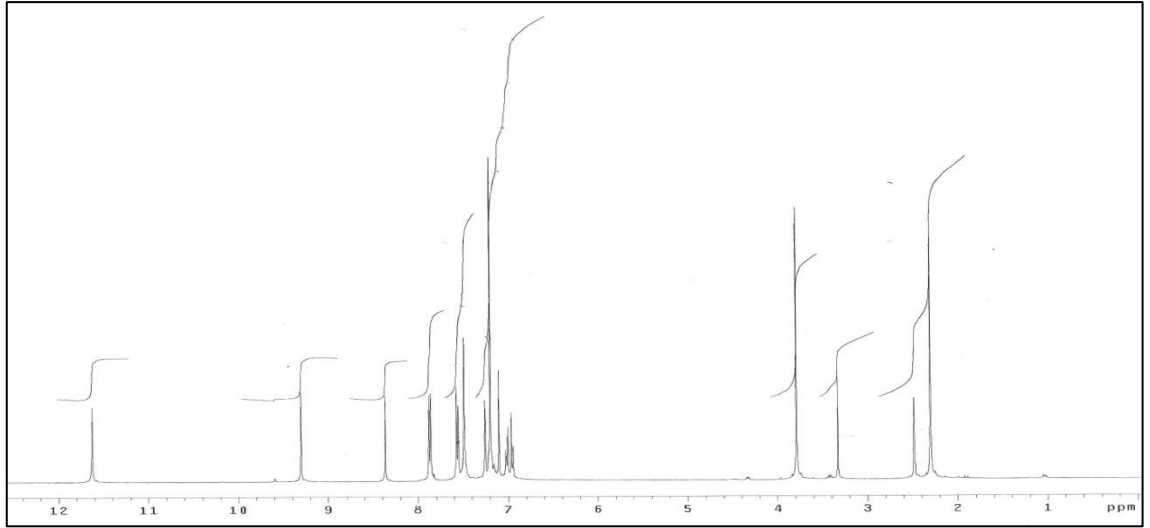
Şekil 4.117. CD35 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



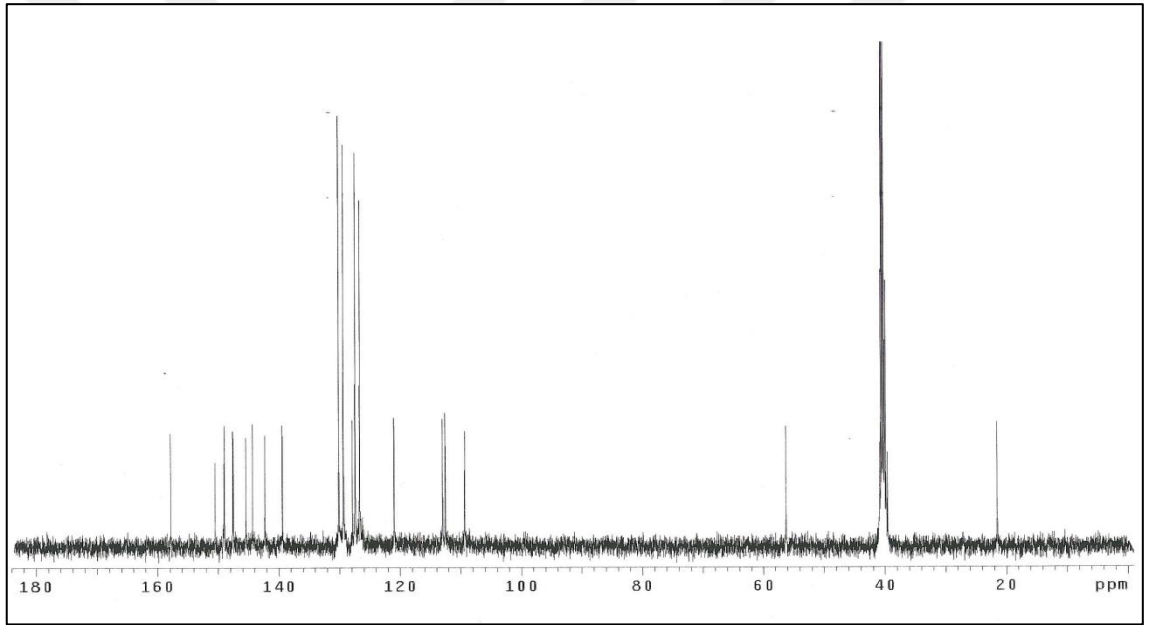
Şekil 4.118. CD35 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



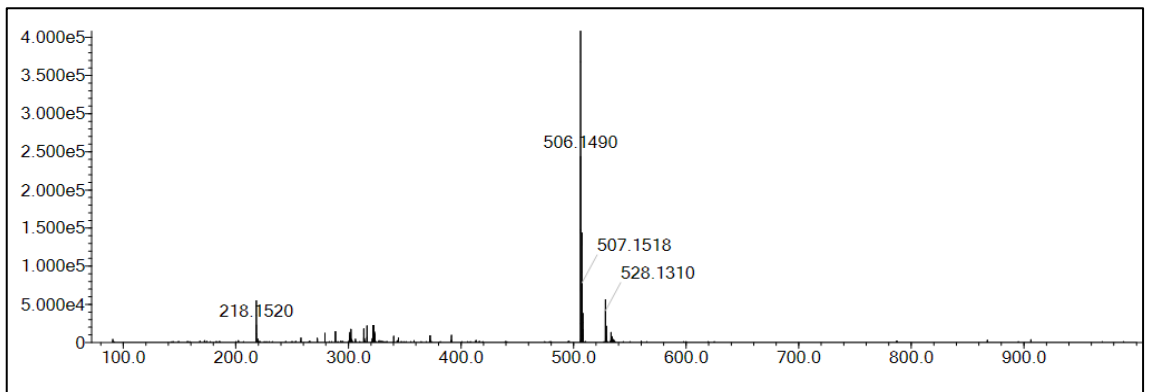
Şekil 4.119. CD35 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



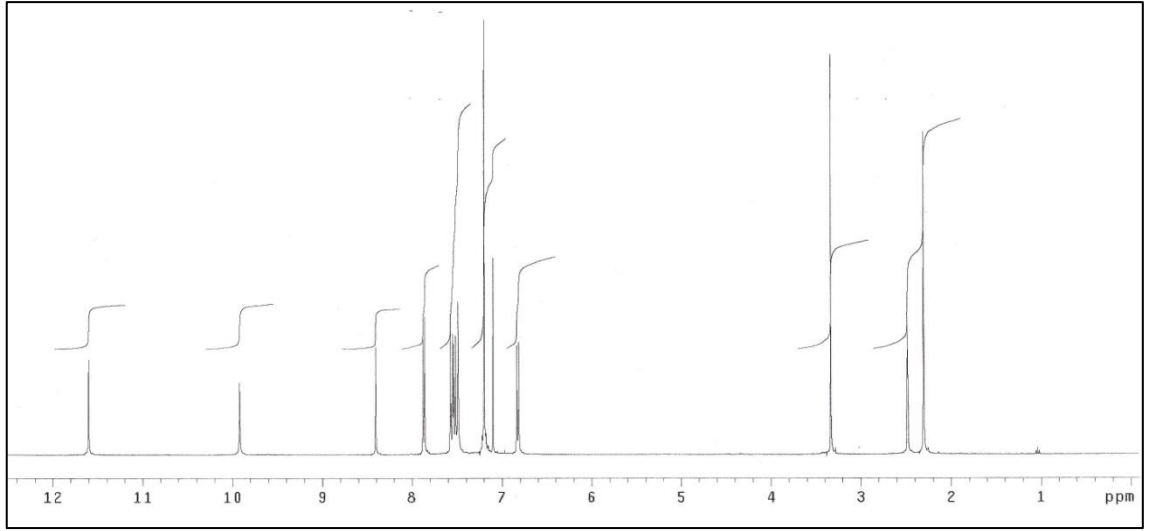
Şekil 4.120. CD36 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



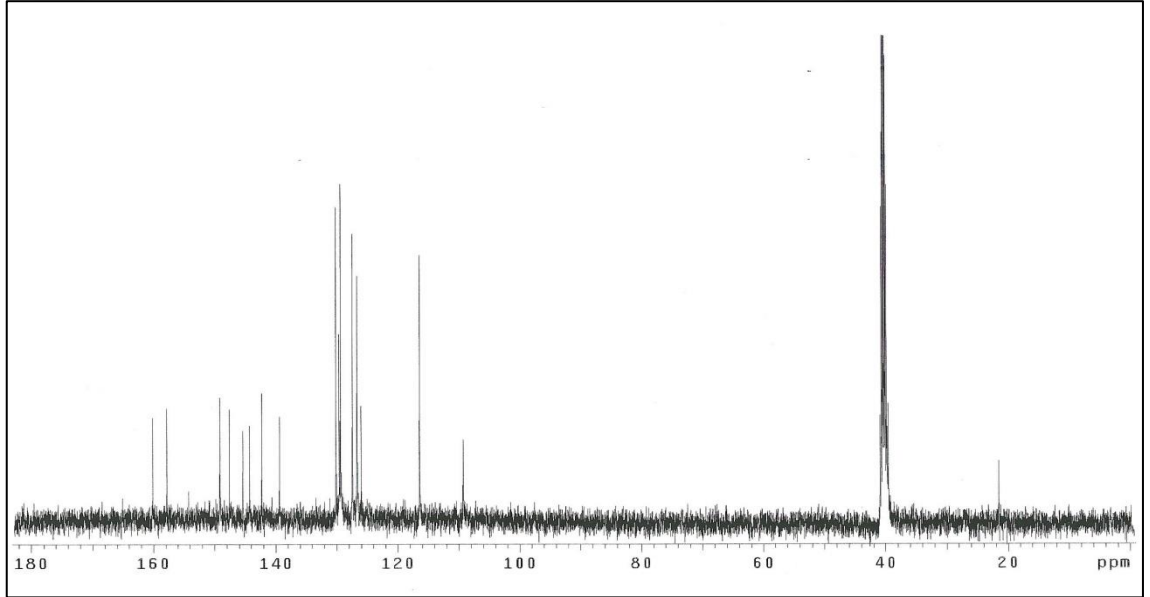
Şekil 4.121. CD36 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



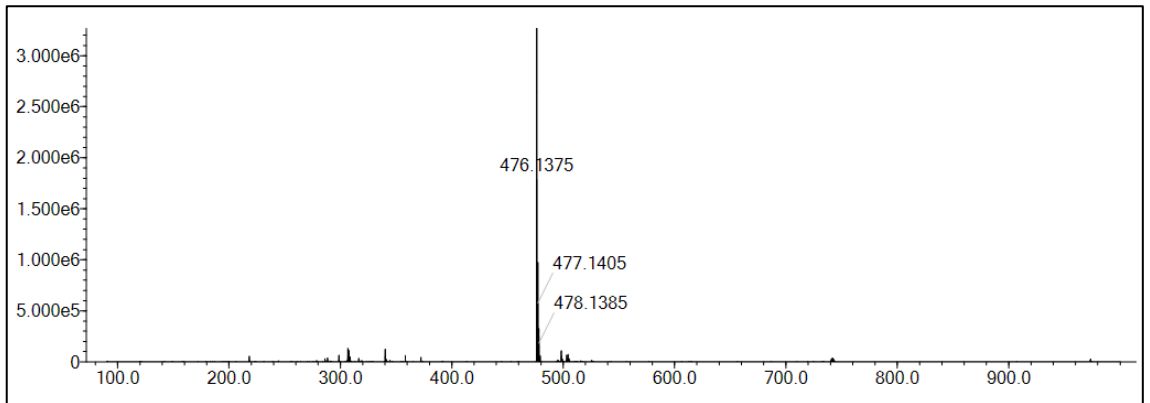
Şekil 4.122. CD36 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



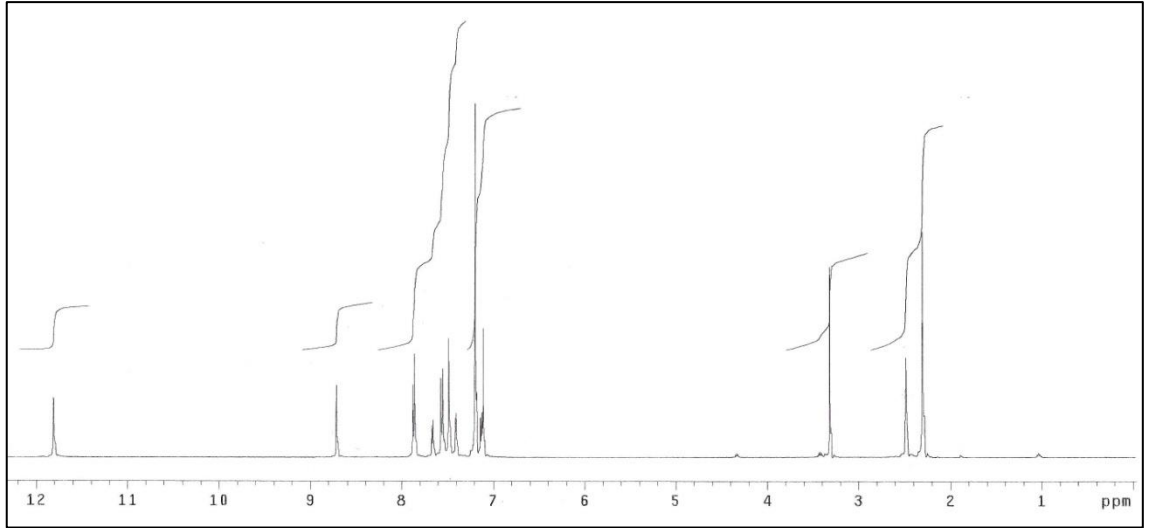
Şekil 4.123. CD37 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



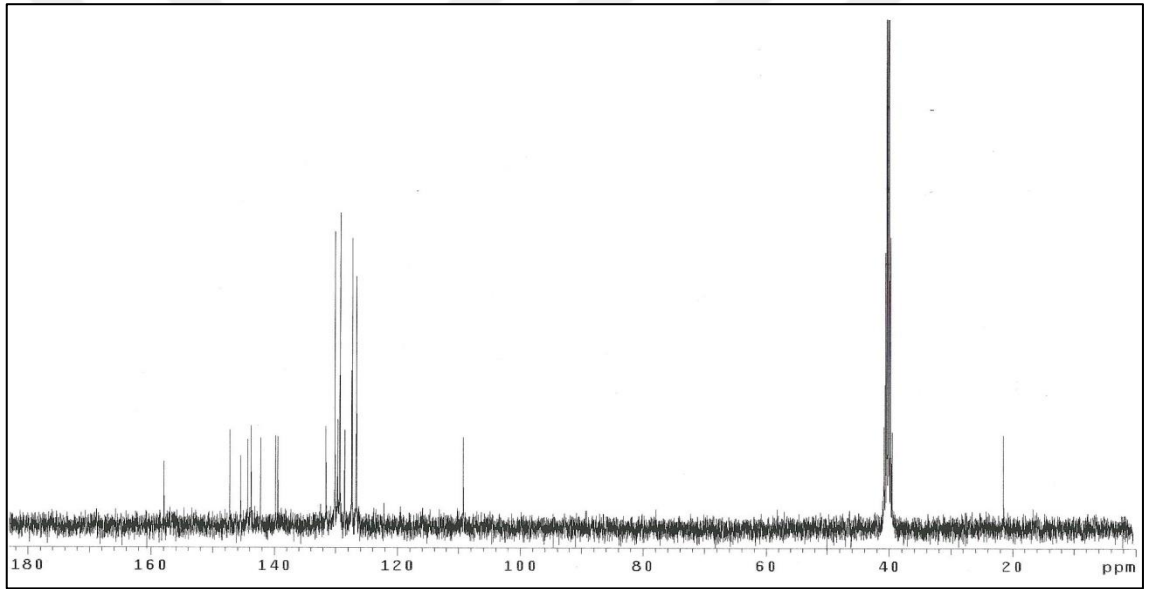
Şekil 4.124. CD37 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



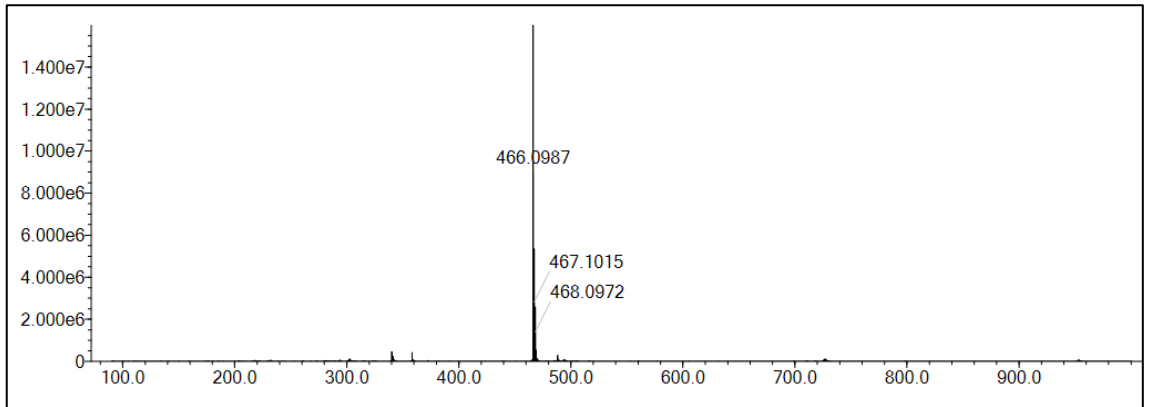
Şekil 4.125. CD37 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



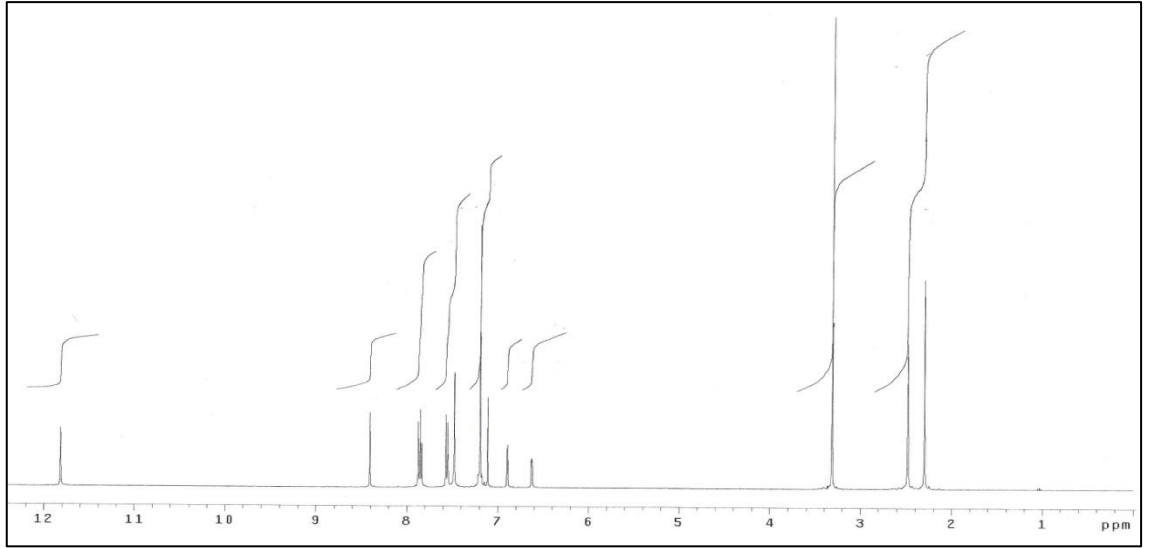
Şekil 4.126. CD38 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



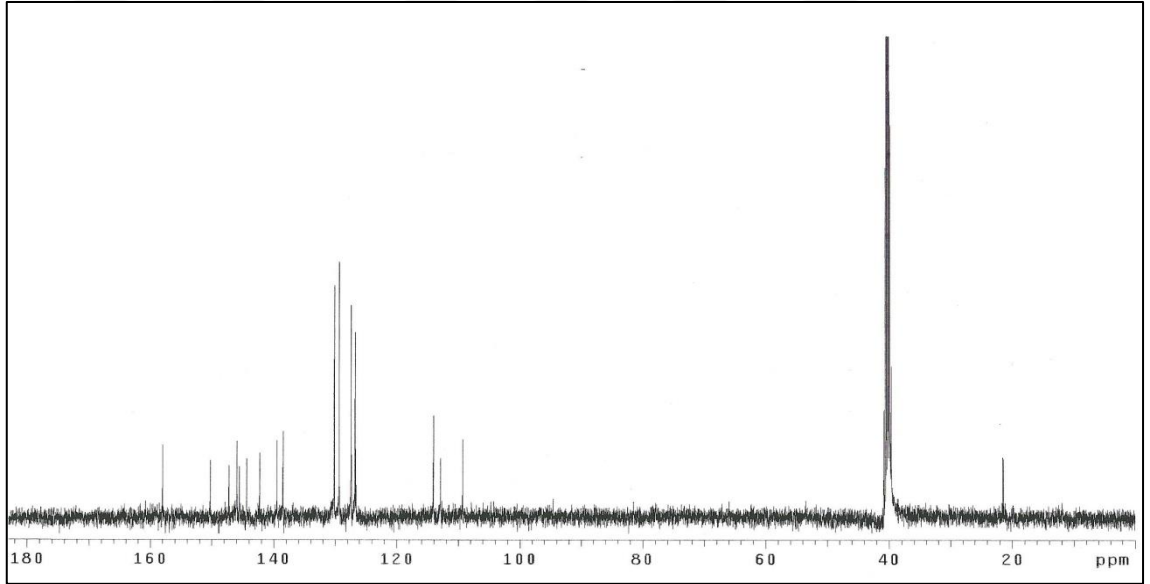
Şekil 4.127. CD38 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



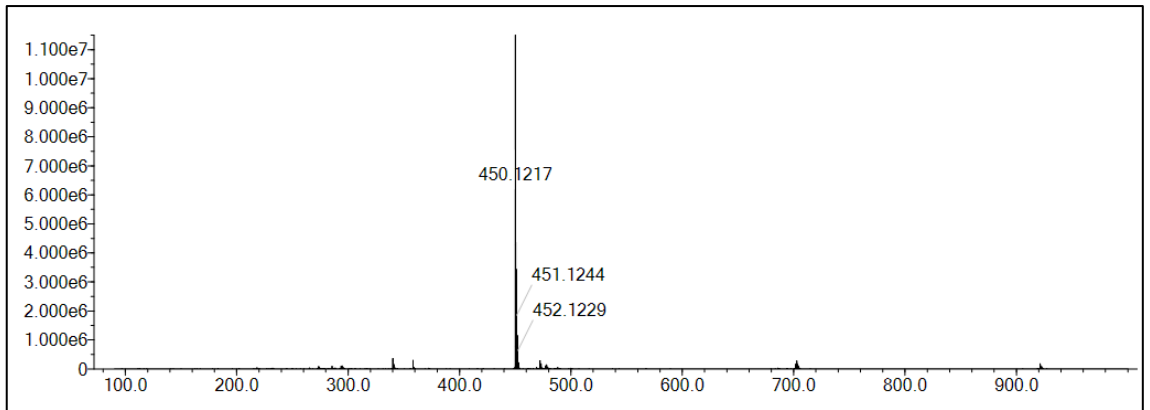
Şekil 4.128. CD38 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



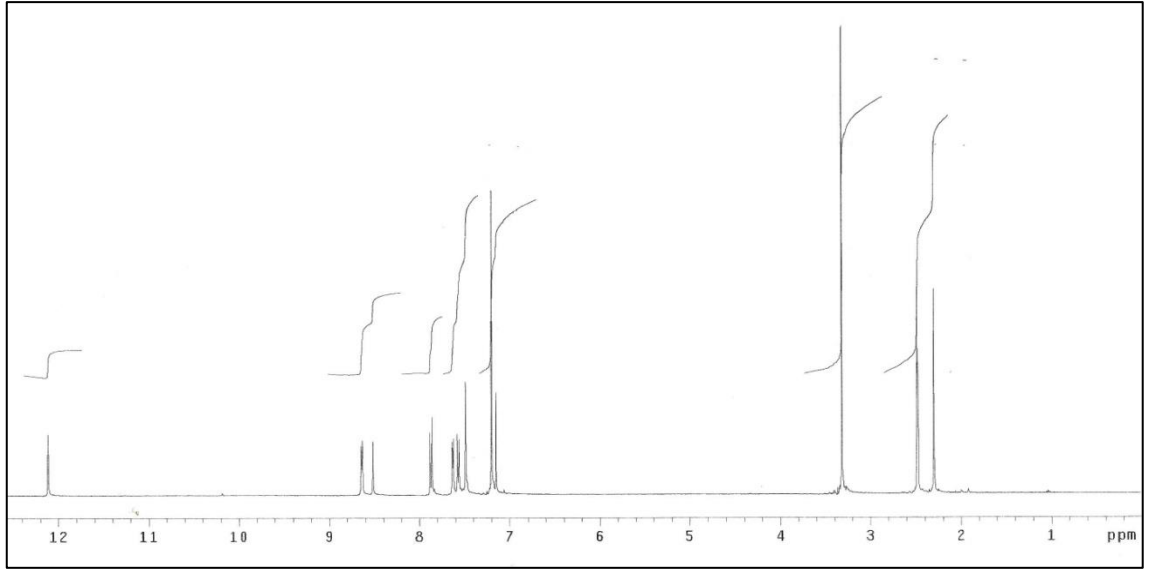
Şekil 4.129. CD39 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



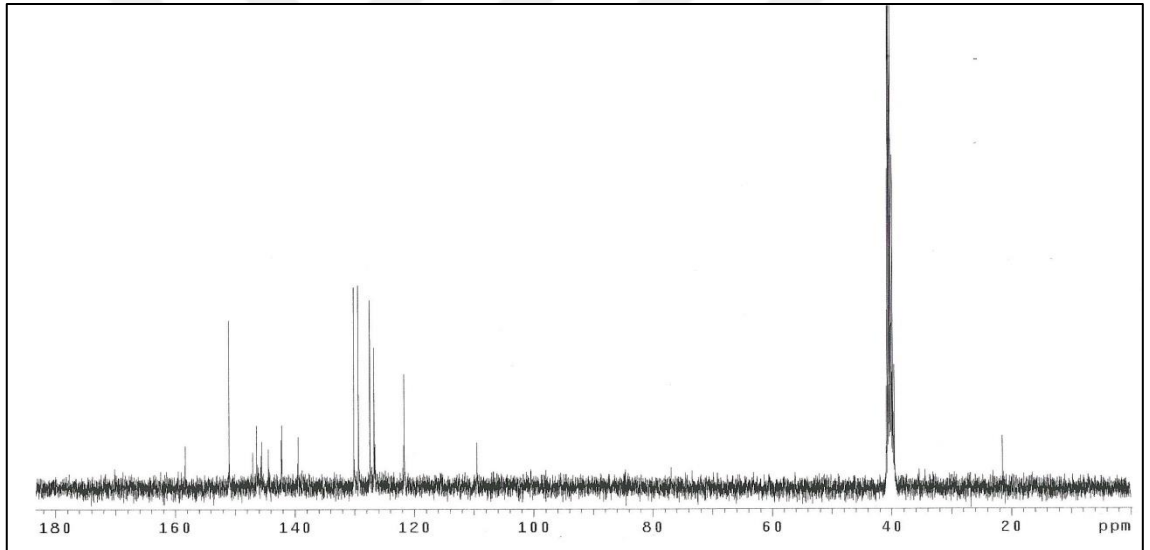
Şekil 4.130. CD39 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



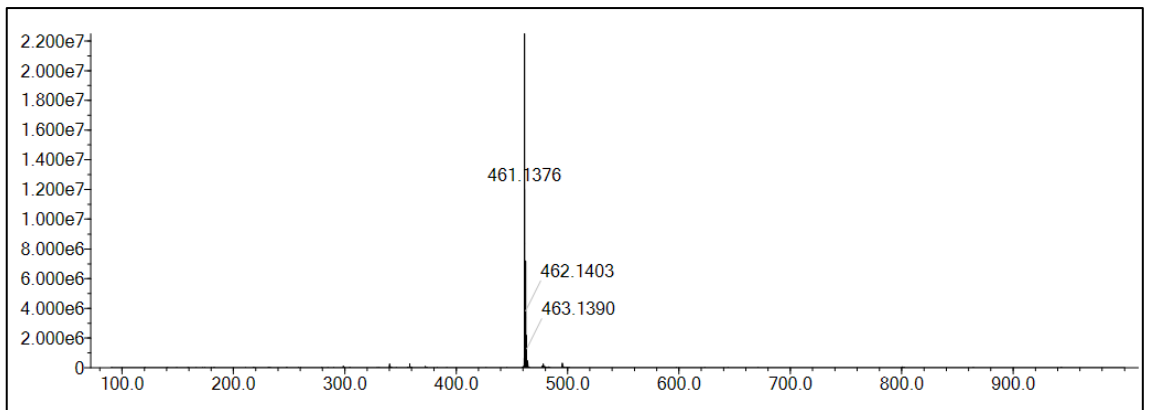
Şekil 4.131. CD39 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



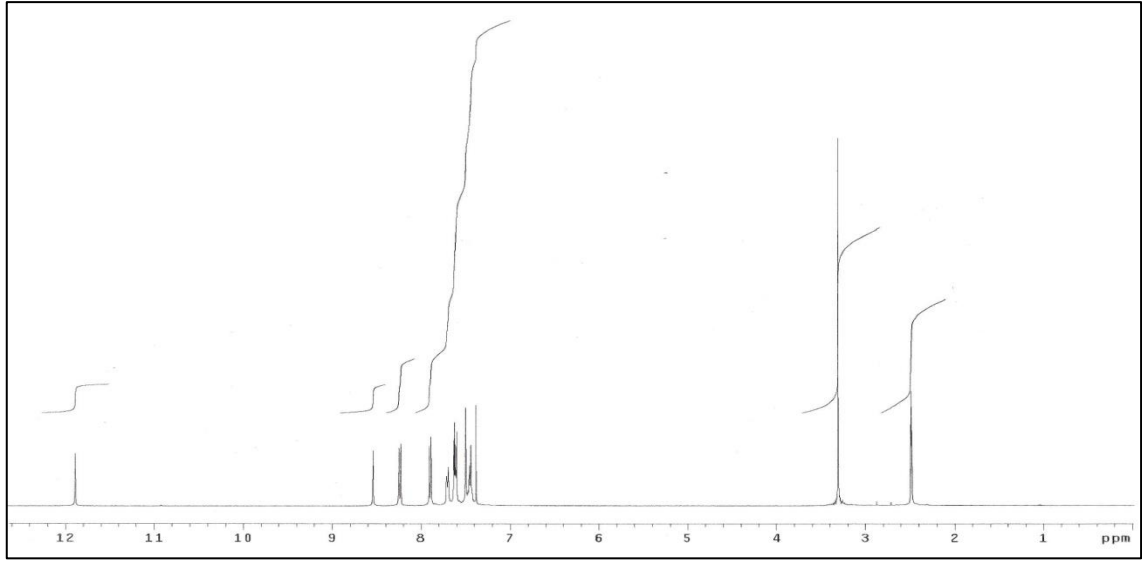
Şekil 4.132. CD40 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



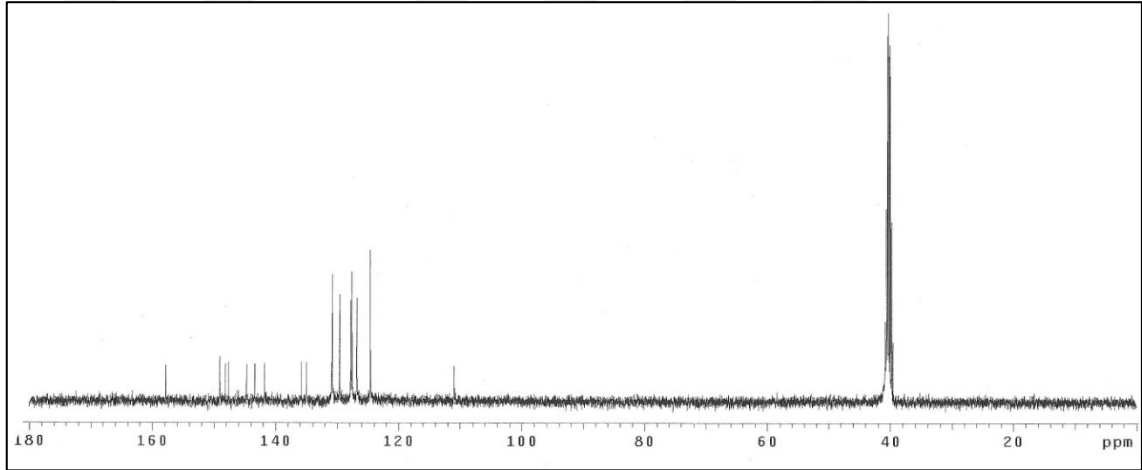
Şekil 4.133. CD40 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



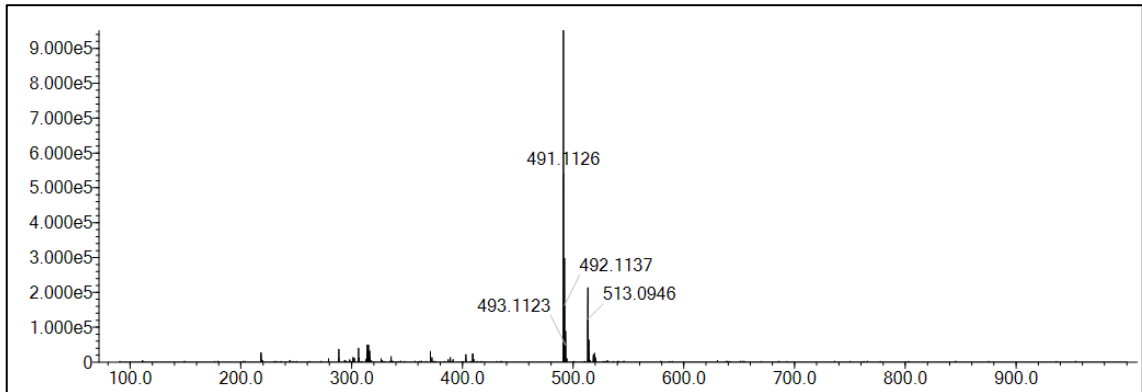
Şekil 4.134. CD40 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



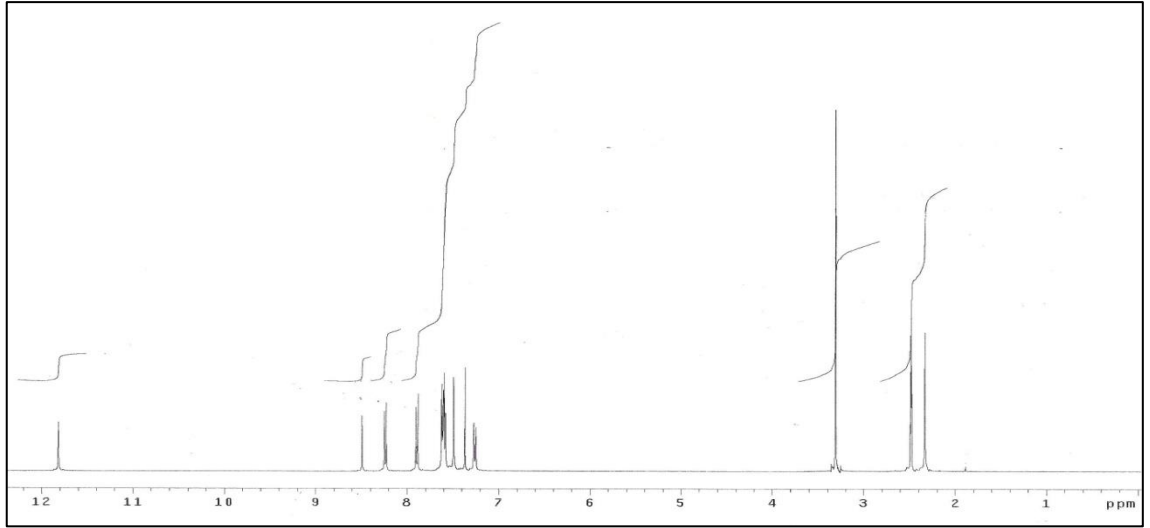
Şekil 4.135. CD41 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



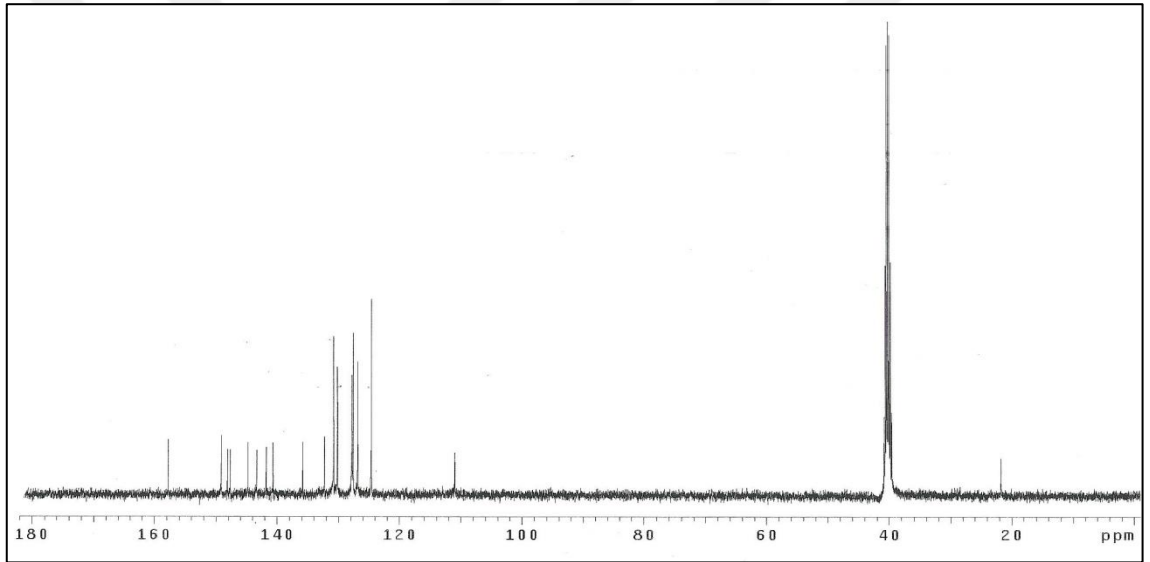
Şekil 4.136. CD41 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



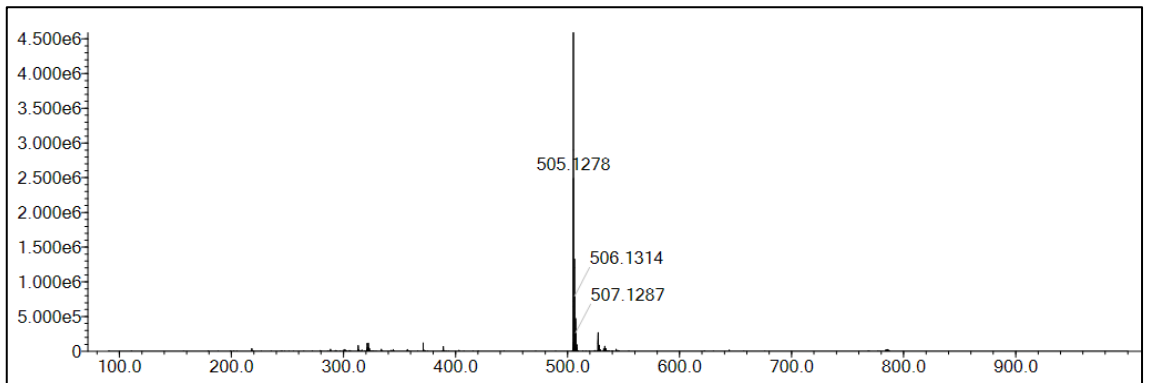
Şekil 4.137. CD41 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



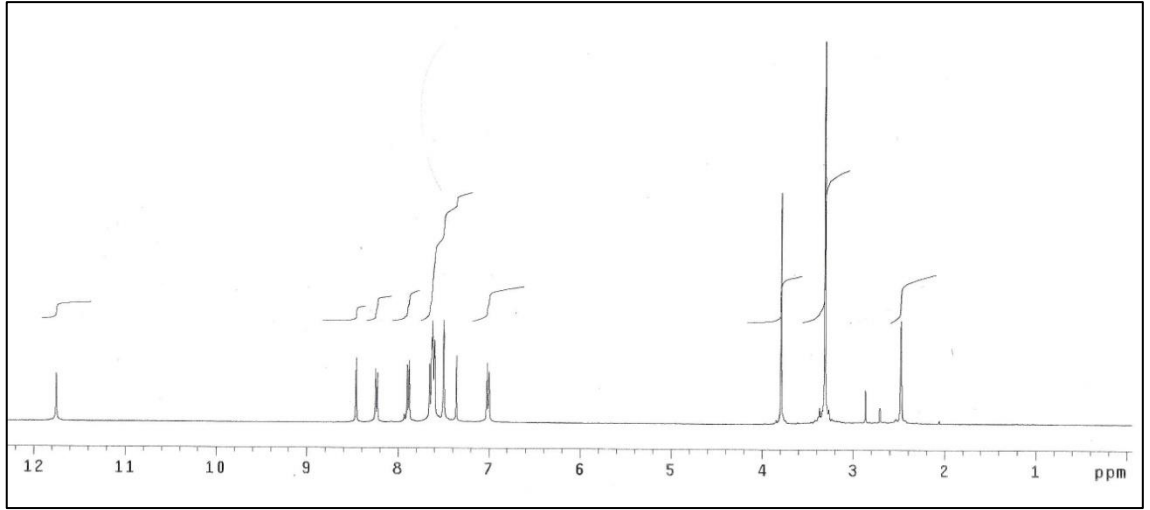
Şekil 4.138. CD42 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



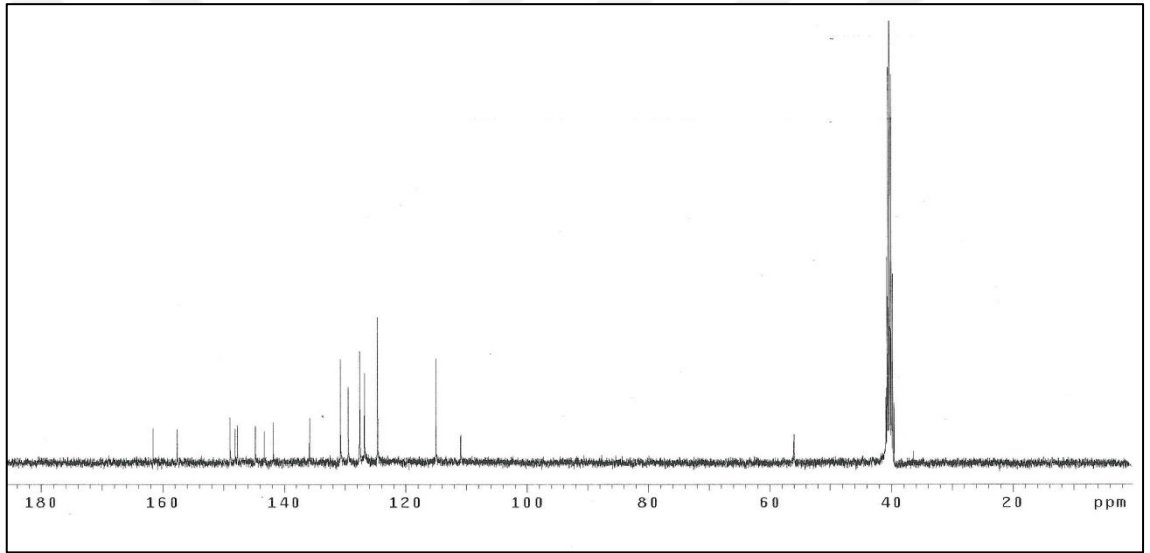
Şekil 4.139. CD42 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



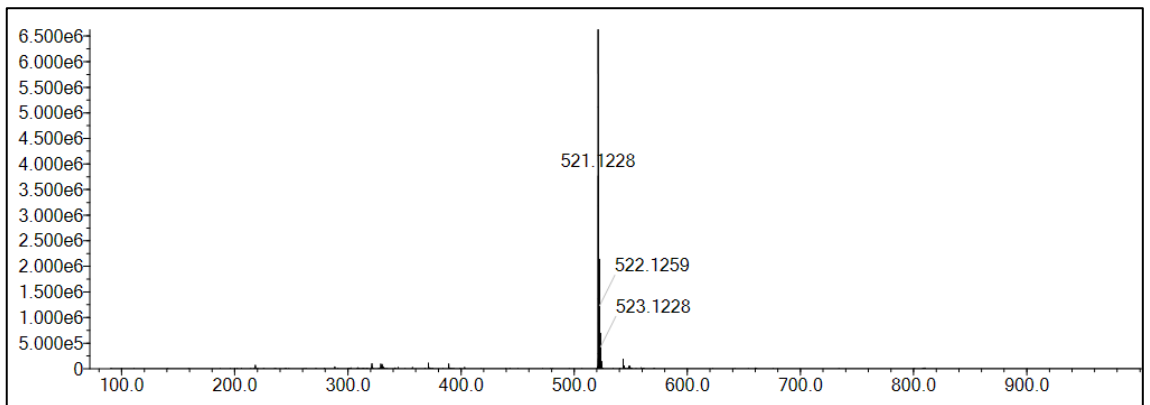
Şekil 4.140. CD42 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



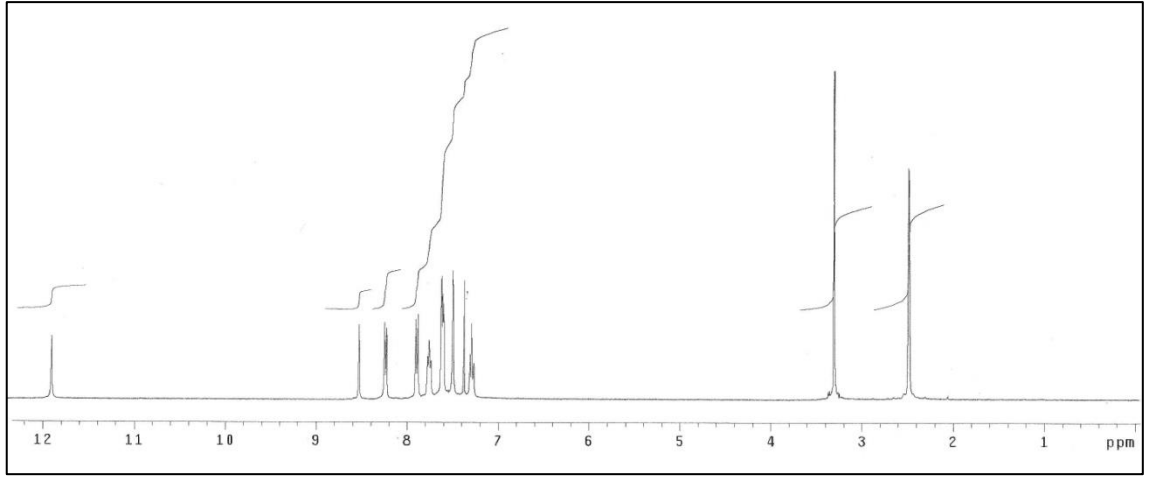
Şekil 4.141. CD43 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



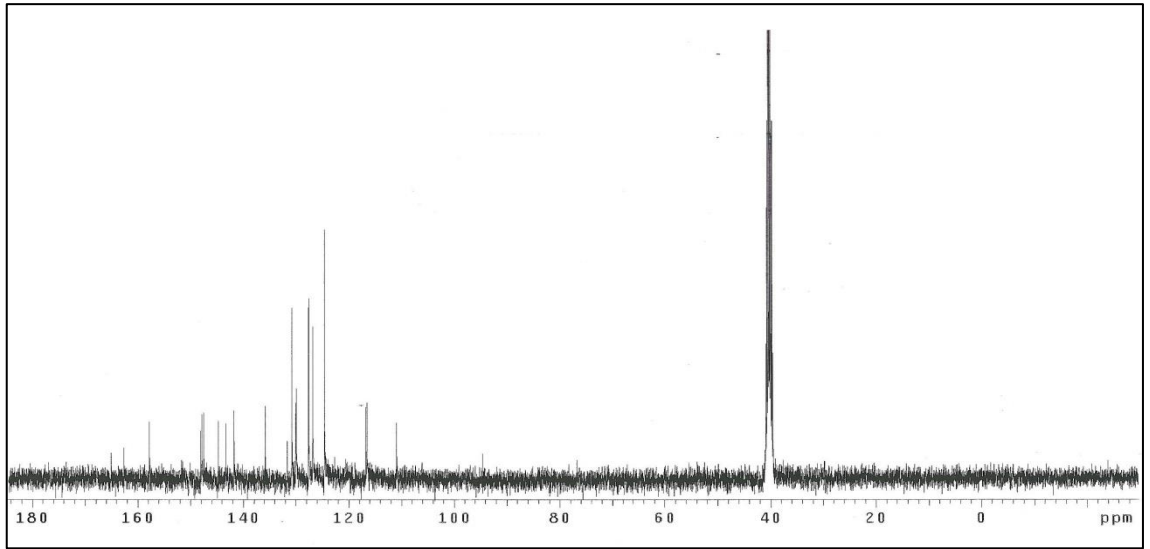
Şekil 4.142. CD43 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



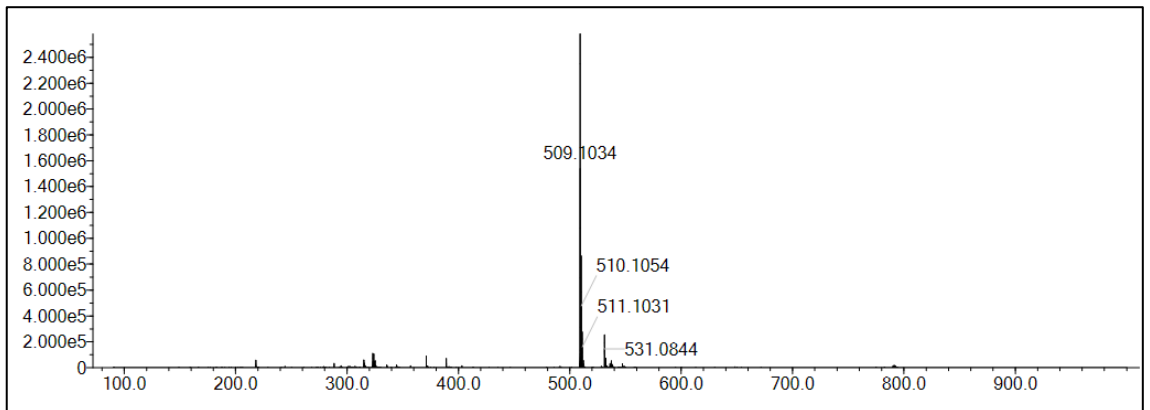
Şekil 4.143. CD43 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



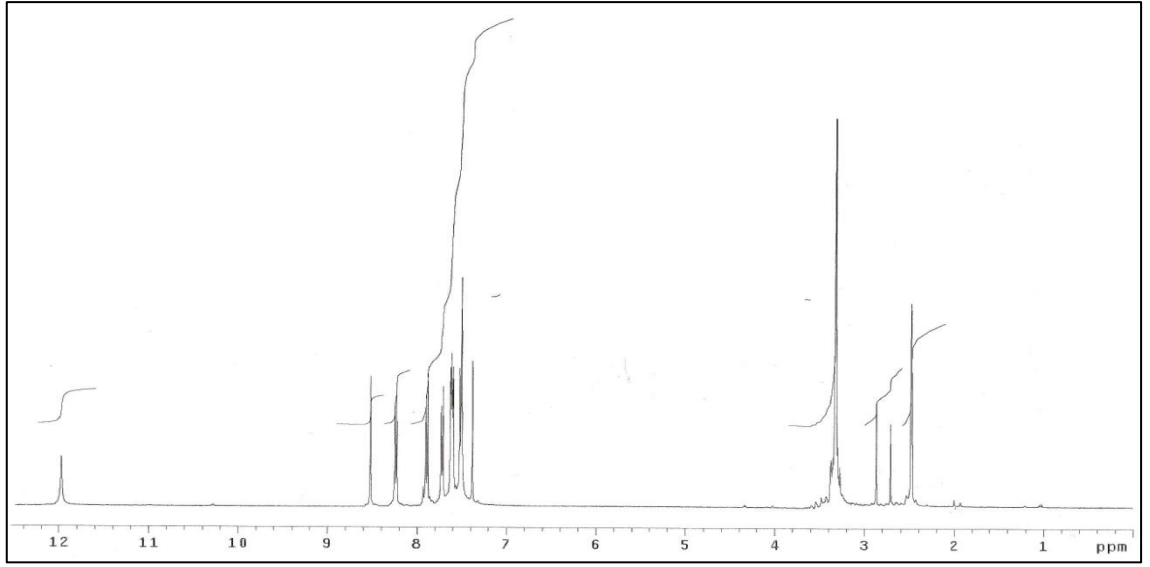
Şekil 4.144. CD44 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



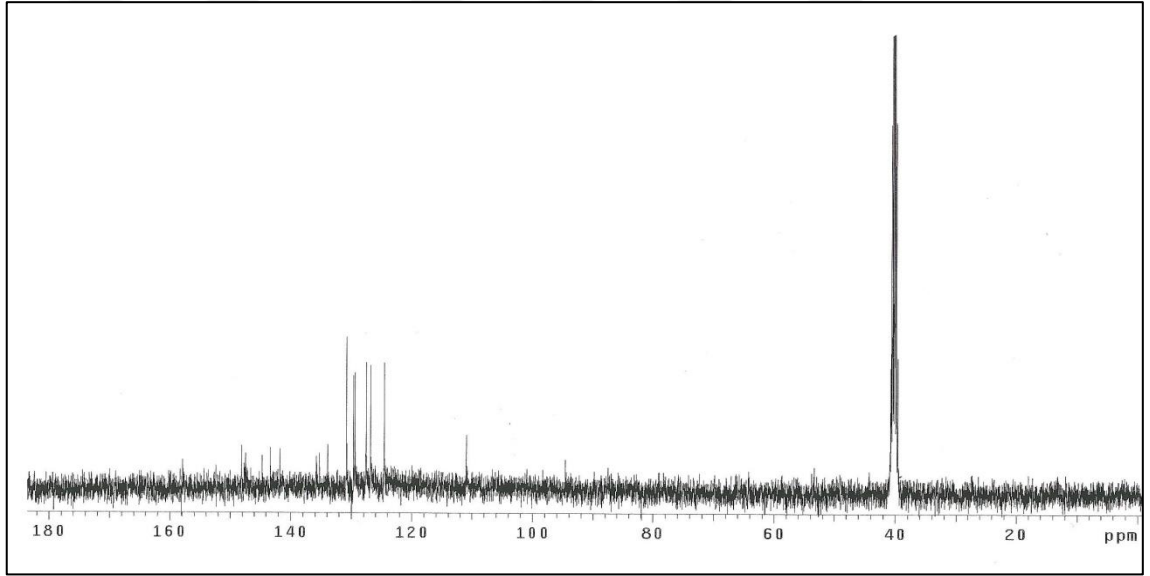
Şekil 4.145. CD44 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



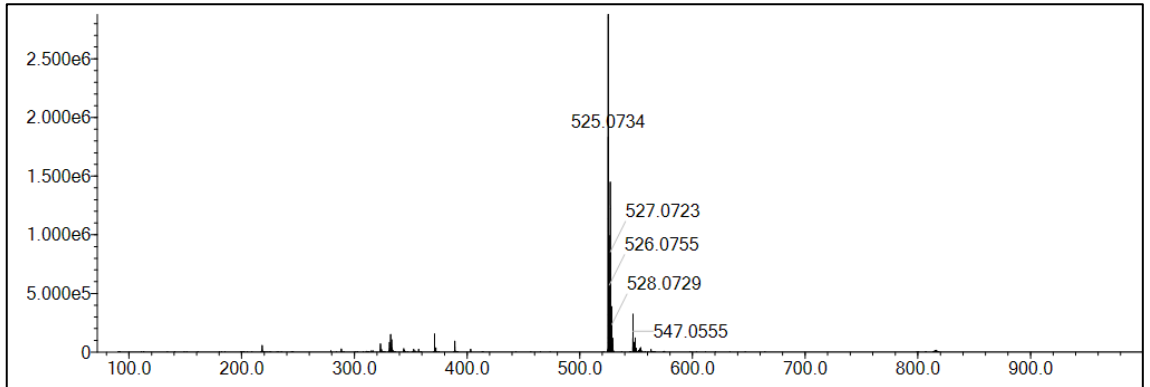
Şekil 4.146. CD44 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



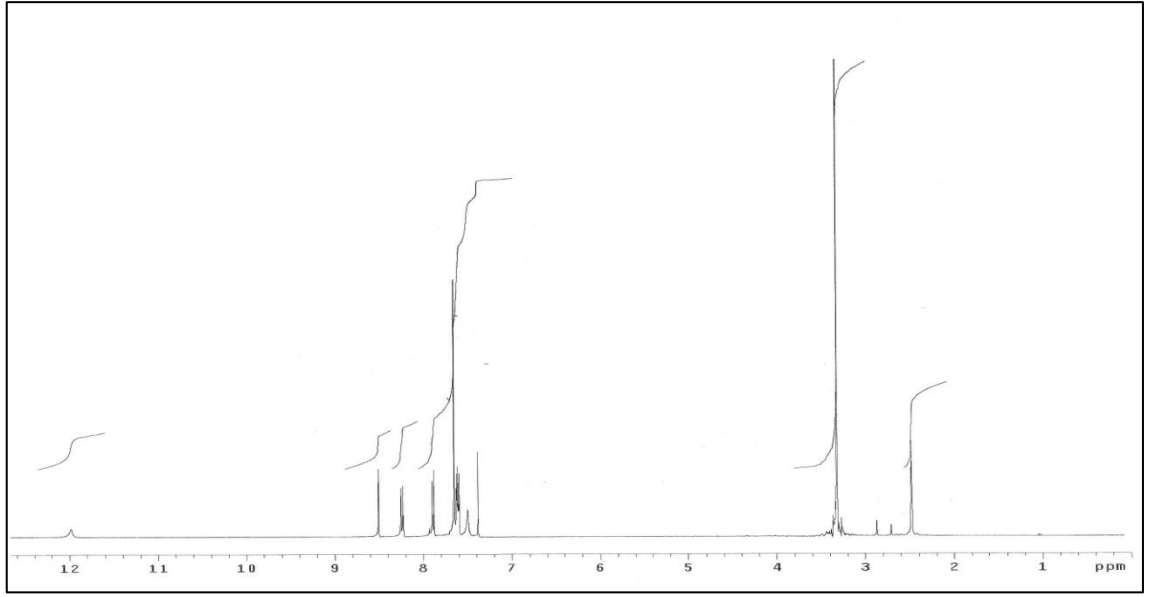
Şekil 4.147. CD45 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



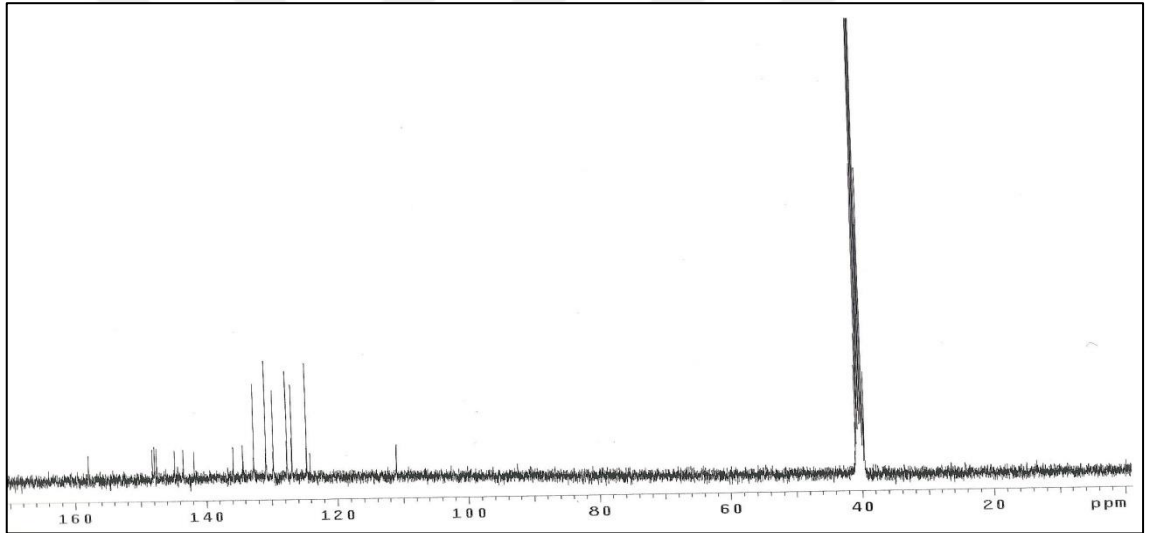
Şekil 4.148. CD45 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



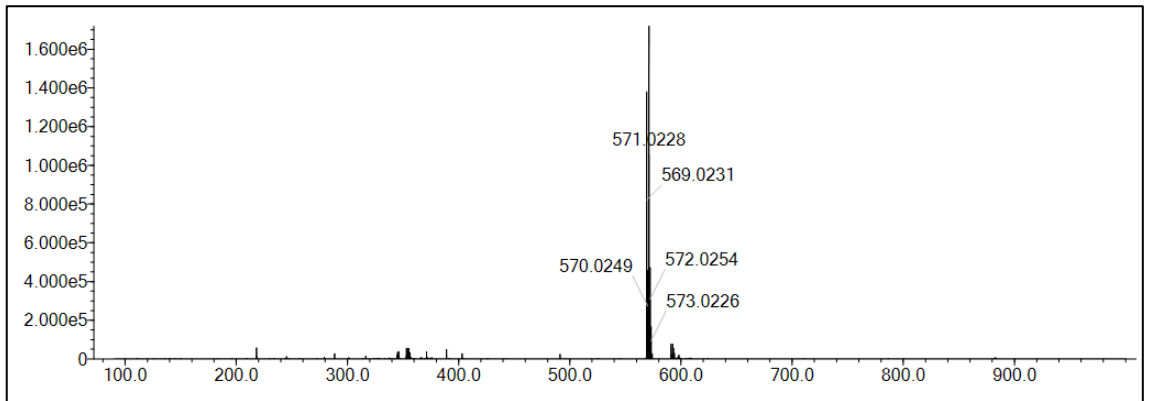
Şekil 4.149. CD45 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



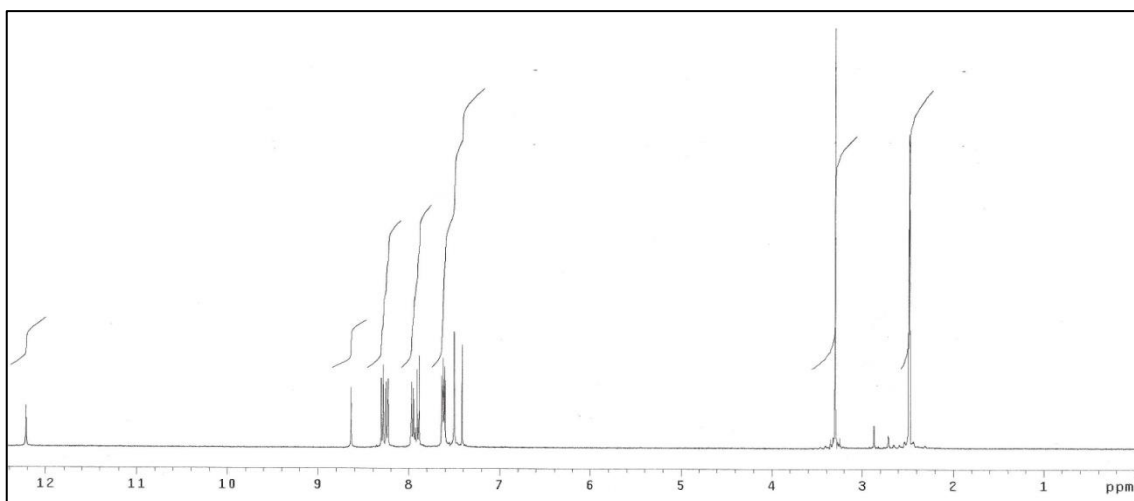
Şekil 4.150. CD46 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



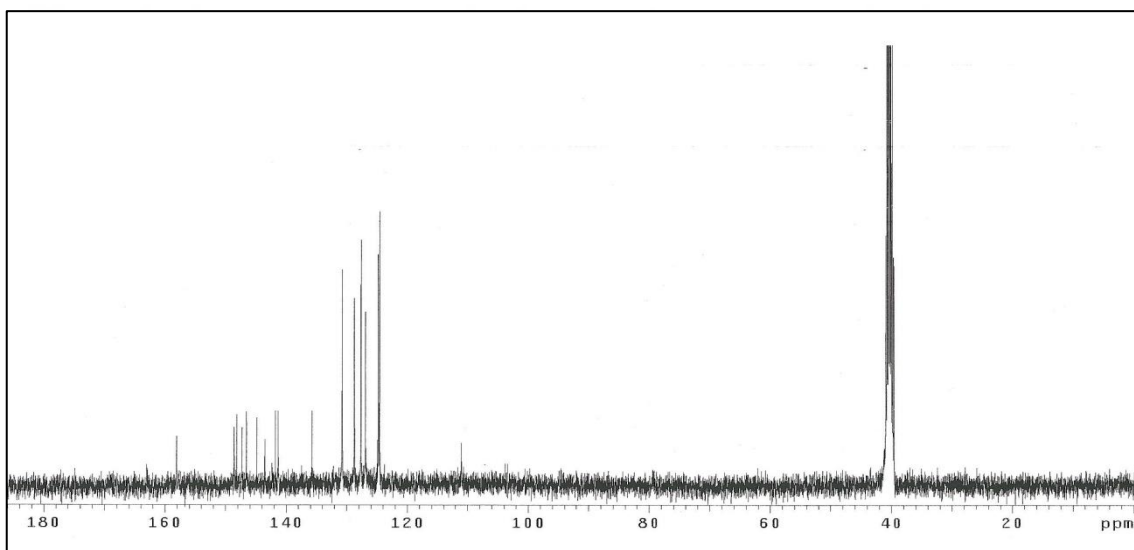
Şekil 4.151. CD46 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



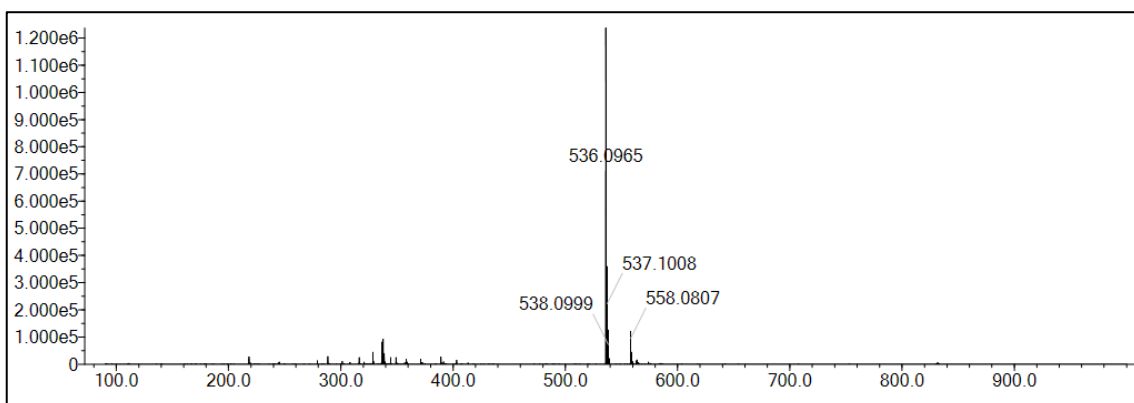
Şekil 4.152. CD46 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



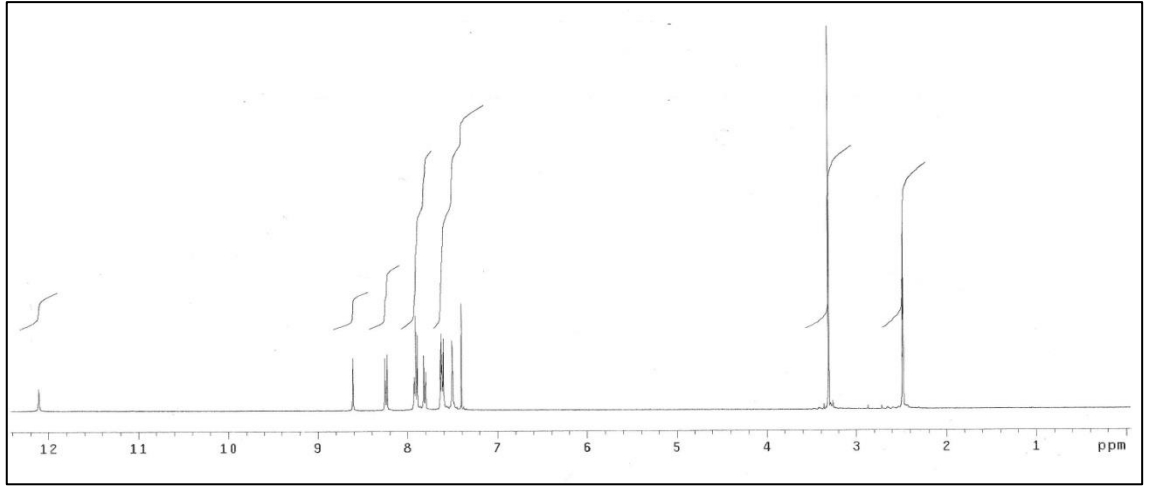
Şekil 4.153. CD47 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



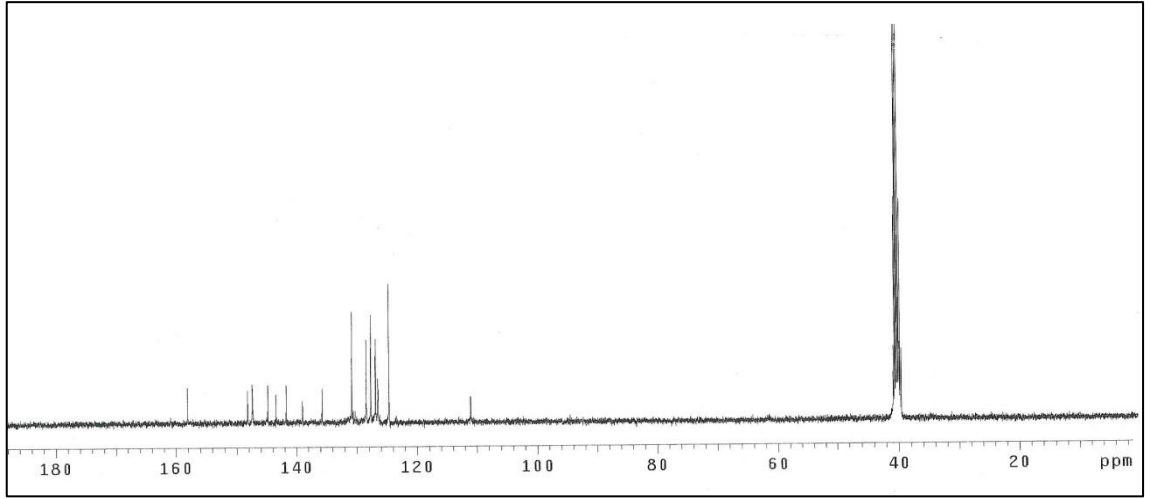
Şekil 4.154. CD47 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



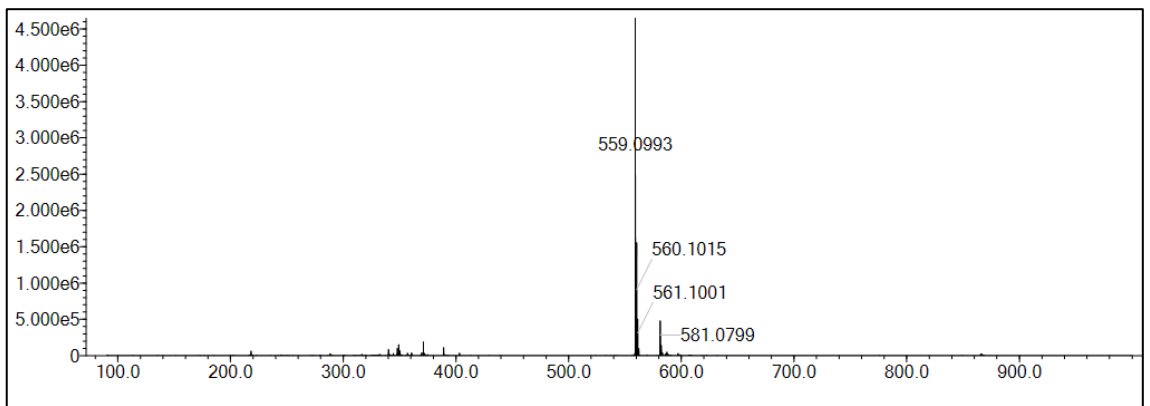
Şekil 4.155. CD47 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



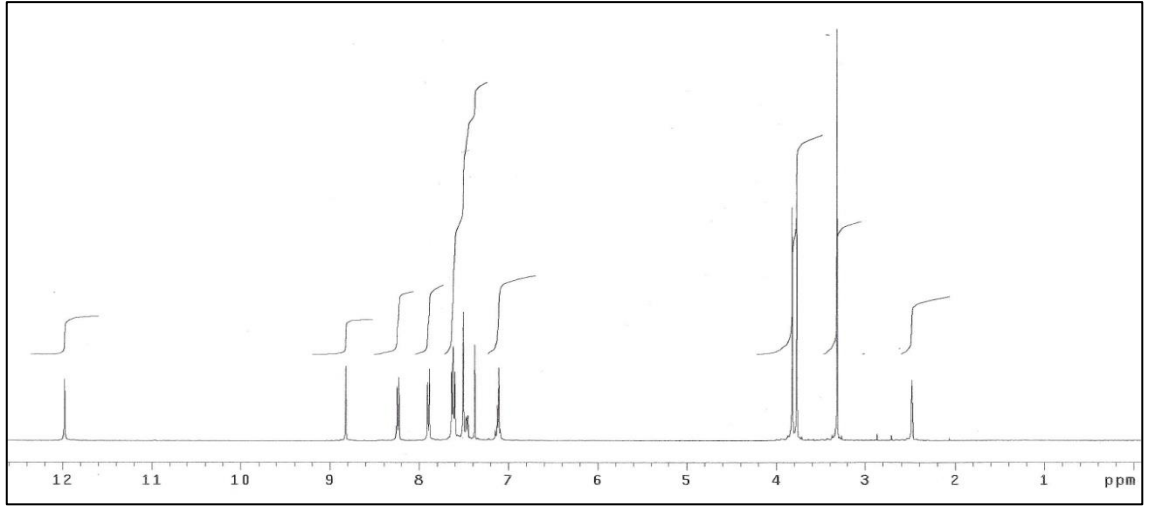
Şekil 4.156. CD48 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



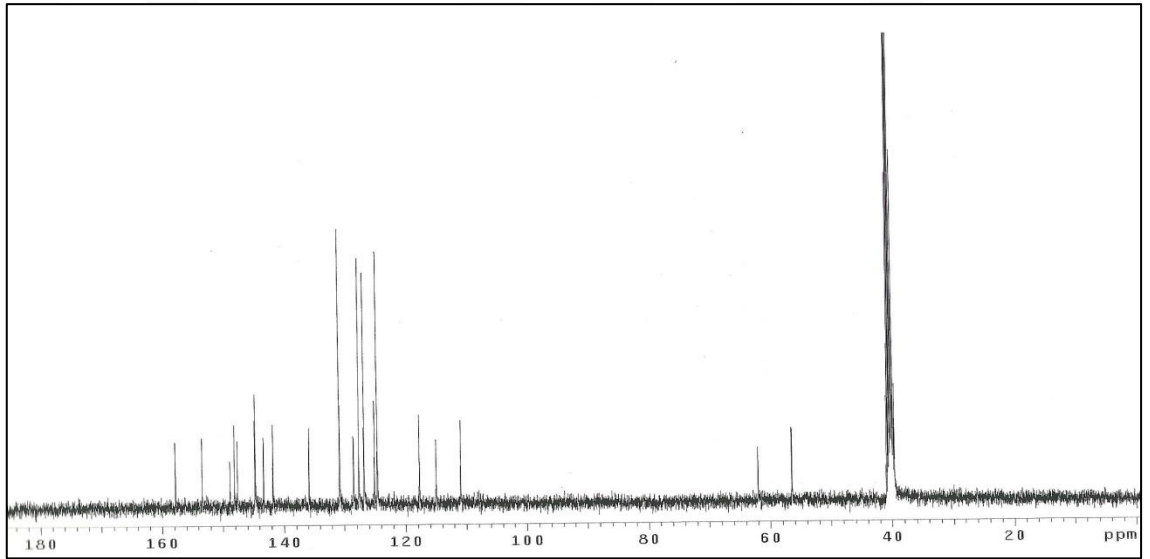
Şekil 4.157. CD48 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



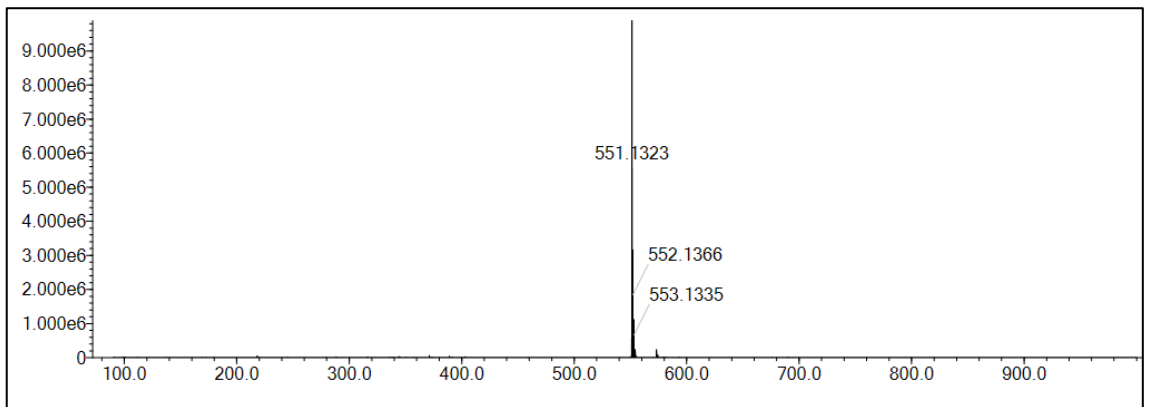
Şekil 4.158. CD48 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



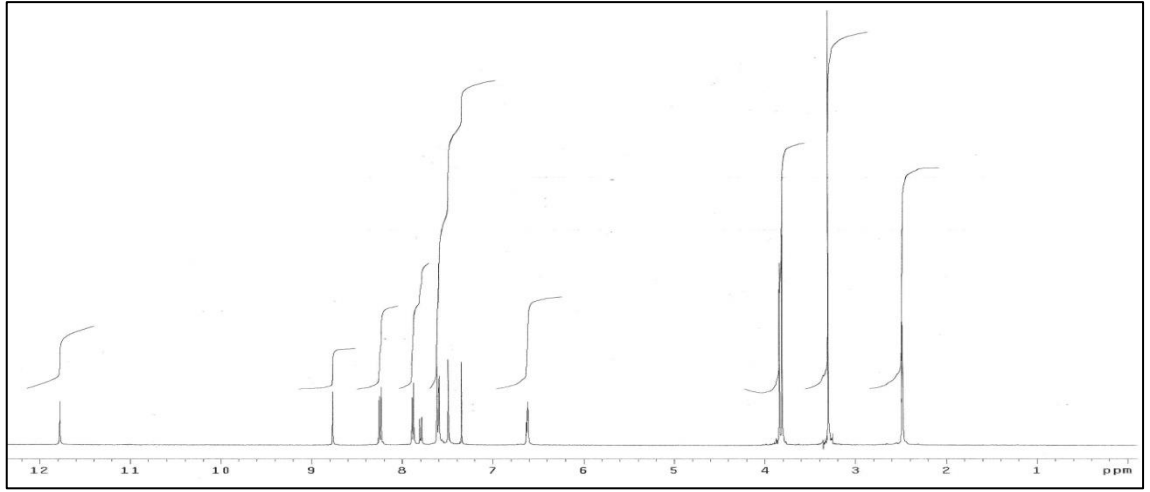
Şekil 4.159. CD49 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



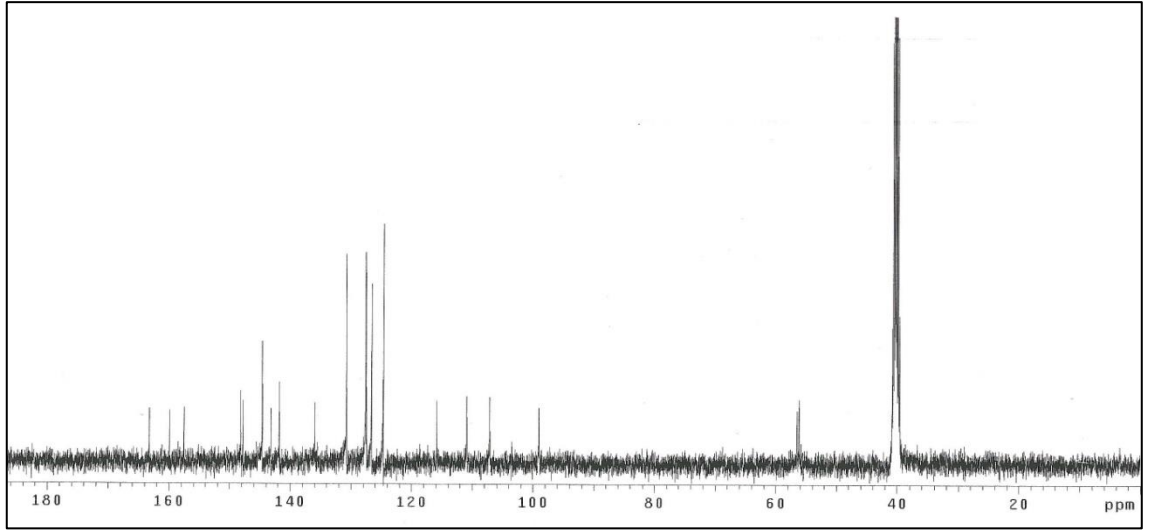
Şekil 4.160. CD49 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



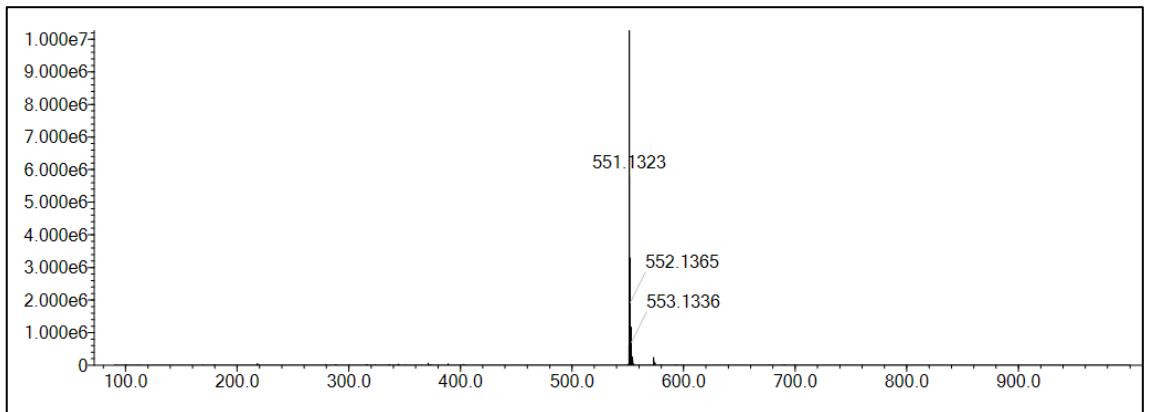
Şekil 4.161. CD49 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



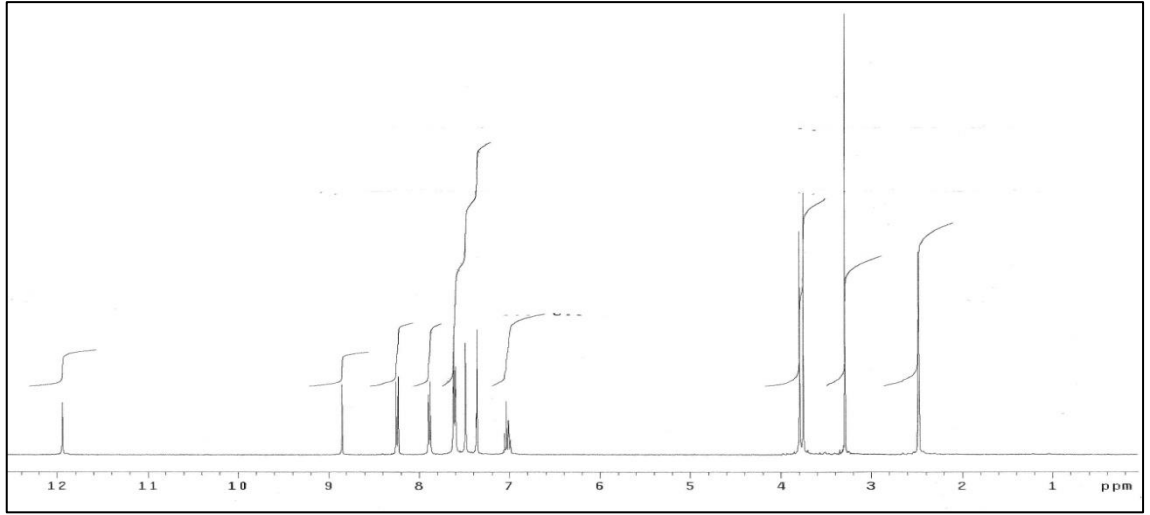
Şekil 4.162. CD50 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



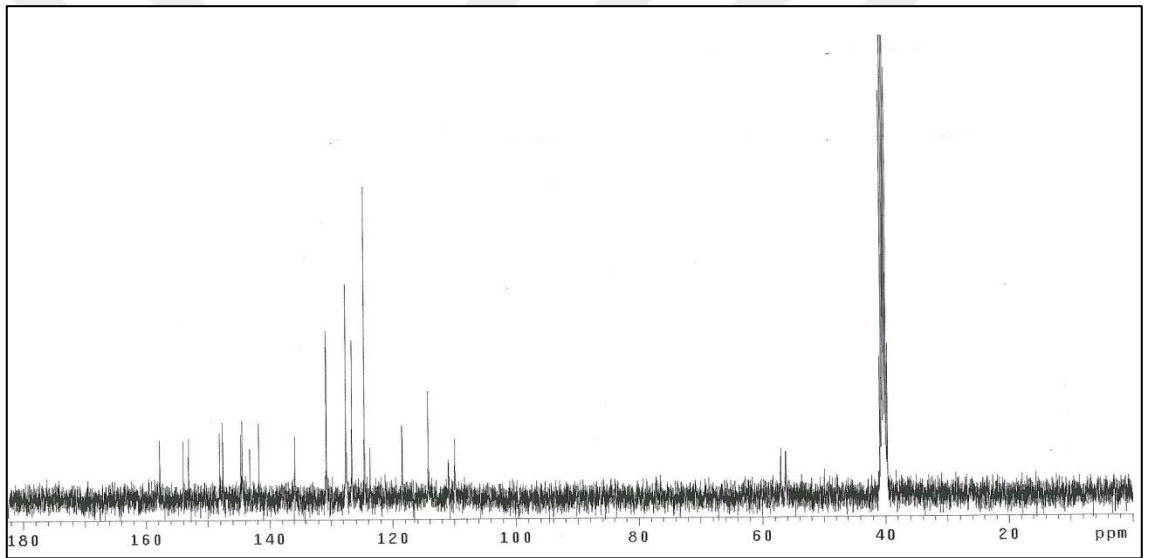
Şekil 4.163. CD50 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



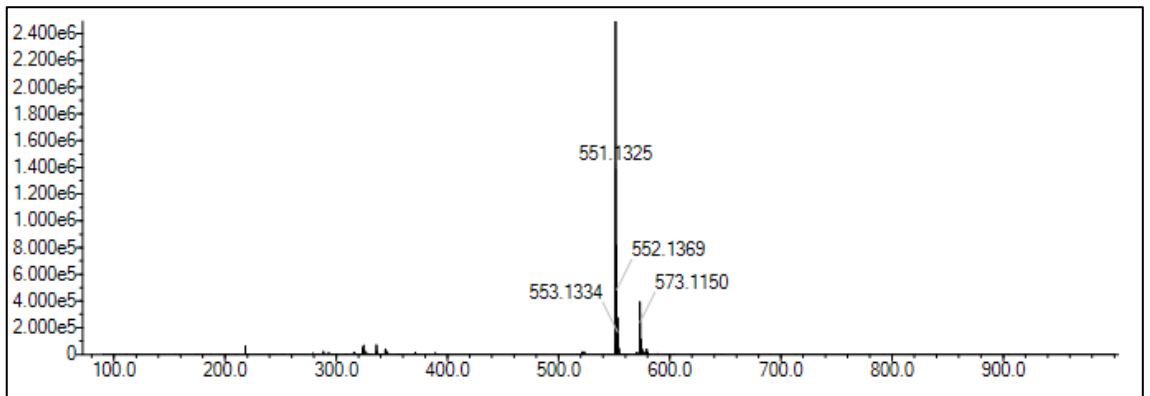
Şekil 4.164. CD50 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



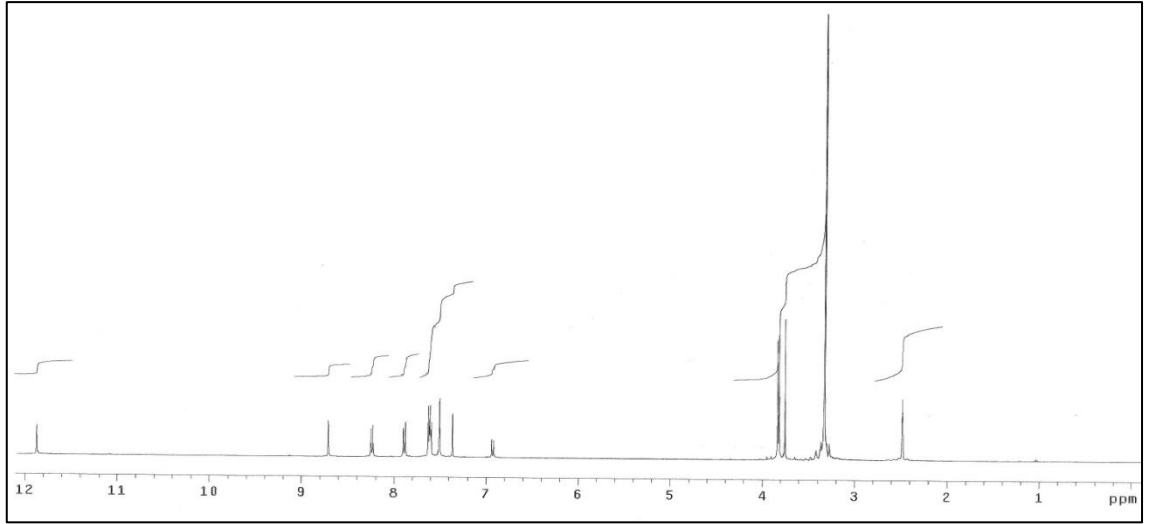
Şekil 4.165. CD51 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



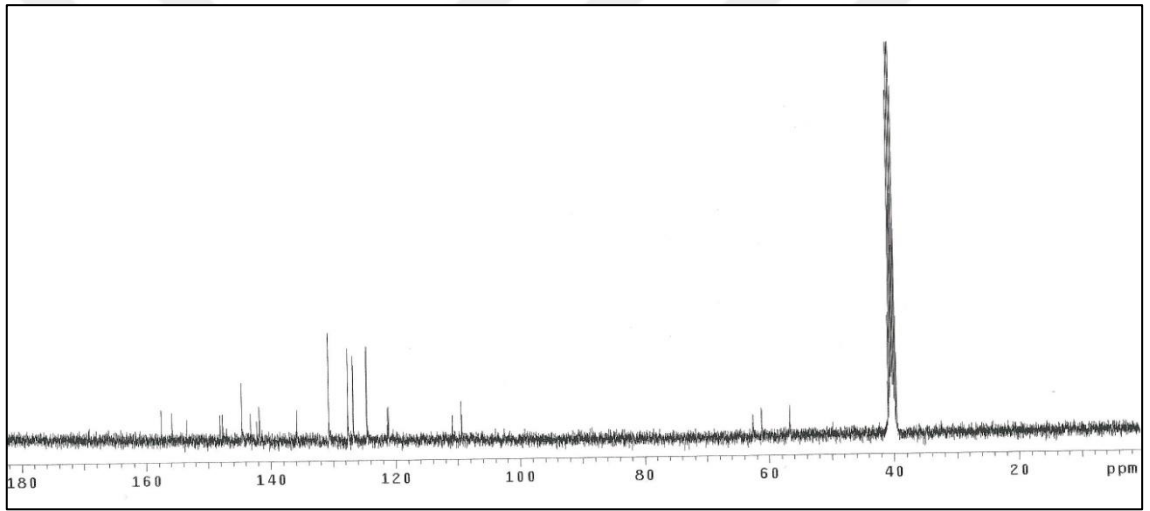
Şekil 4.166. CD51 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



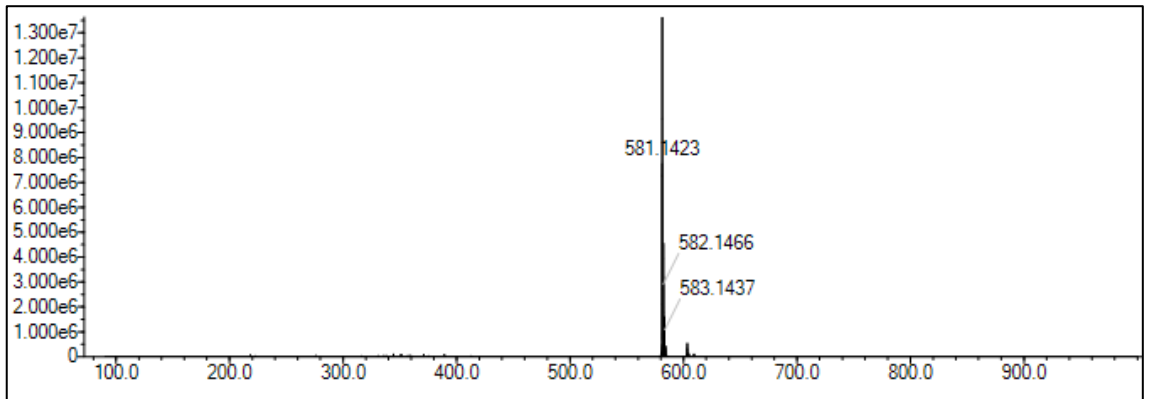
Şekil 4.167. CD51 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



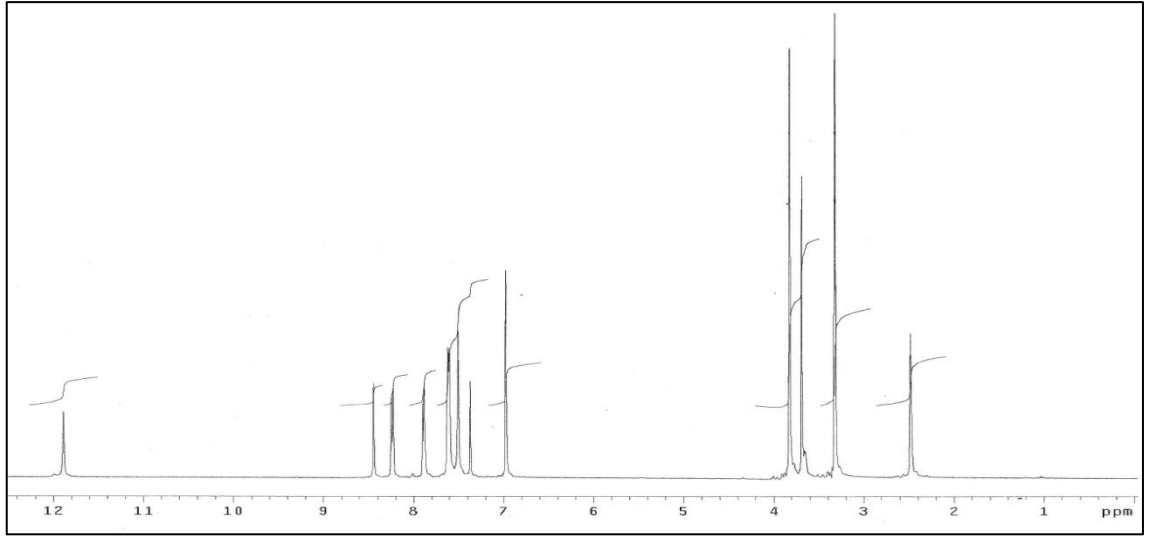
Şekil 4.168. CD52 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



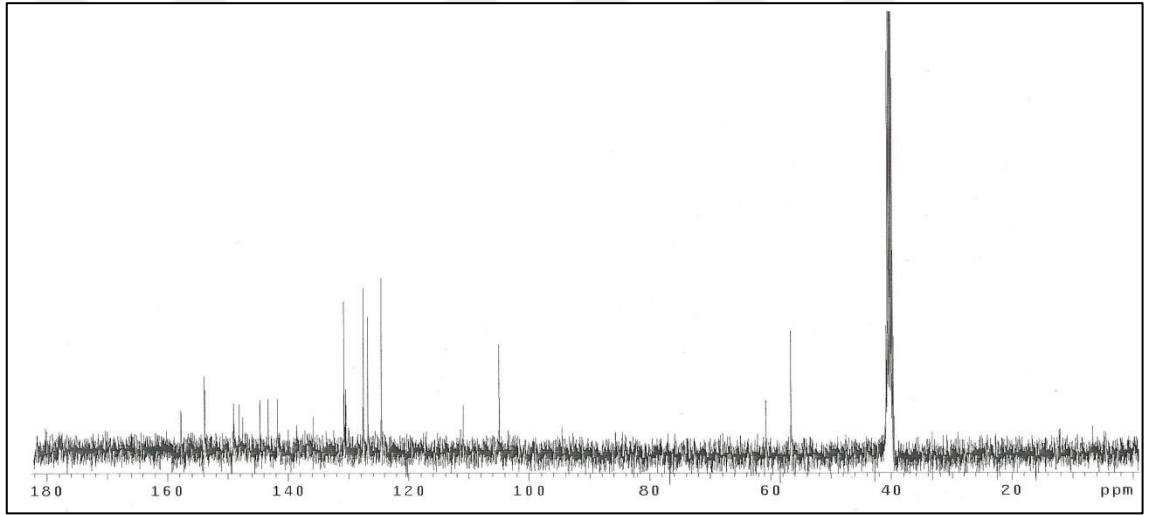
Şekil 4.169. CD52 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



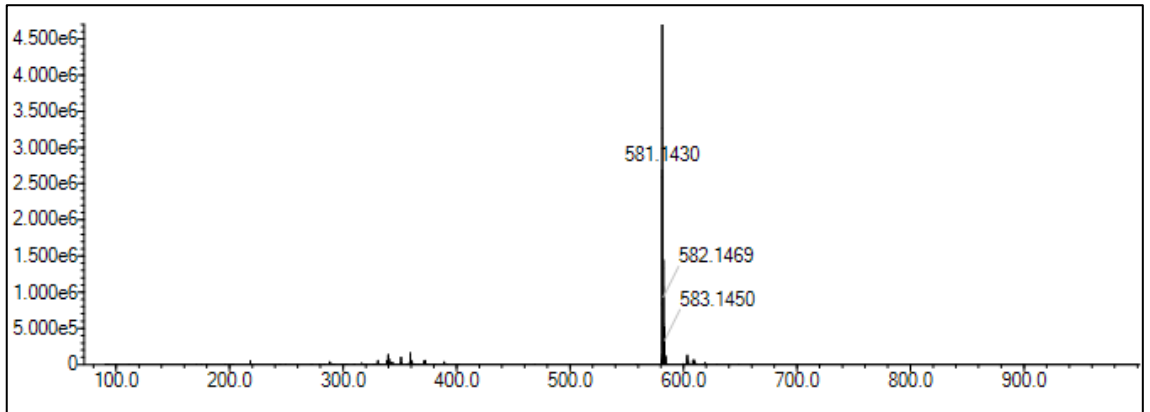
Şekil 4.170. CD52 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



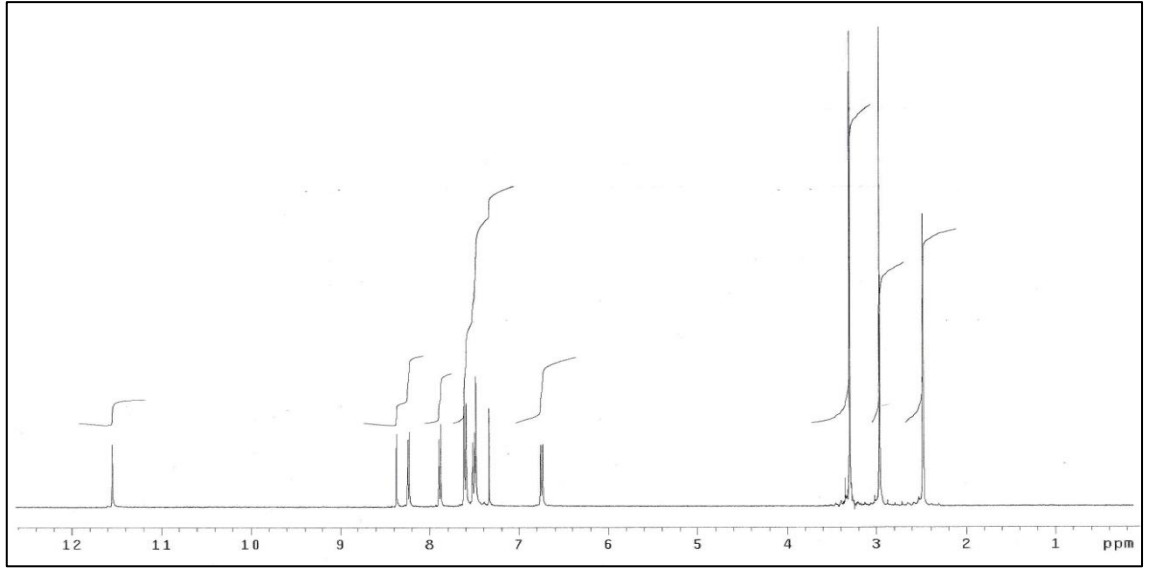
Şekil 4.171. CD53 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



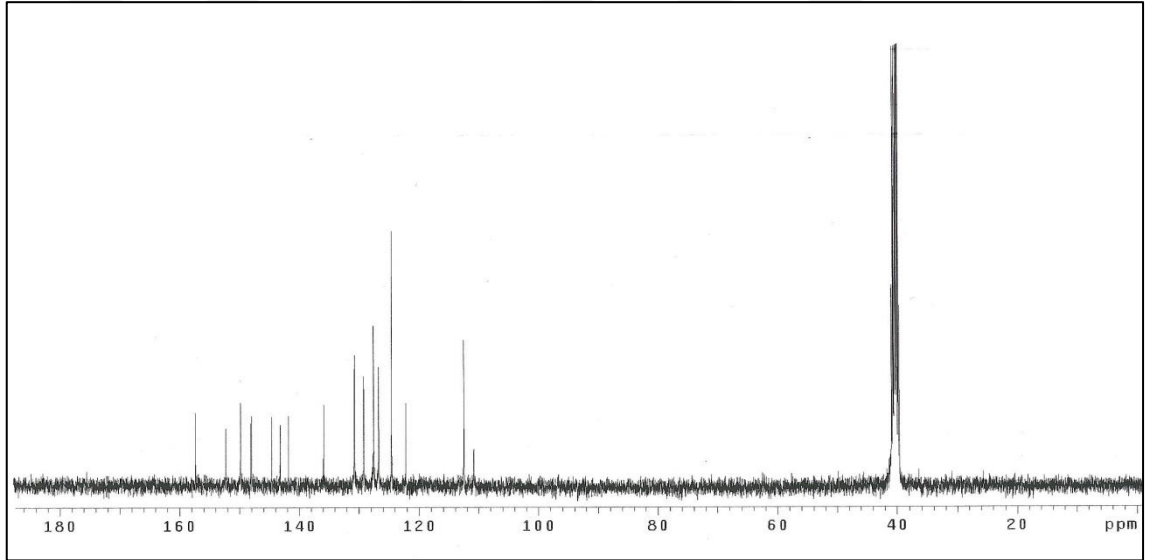
Şekil 4.172. CD53 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



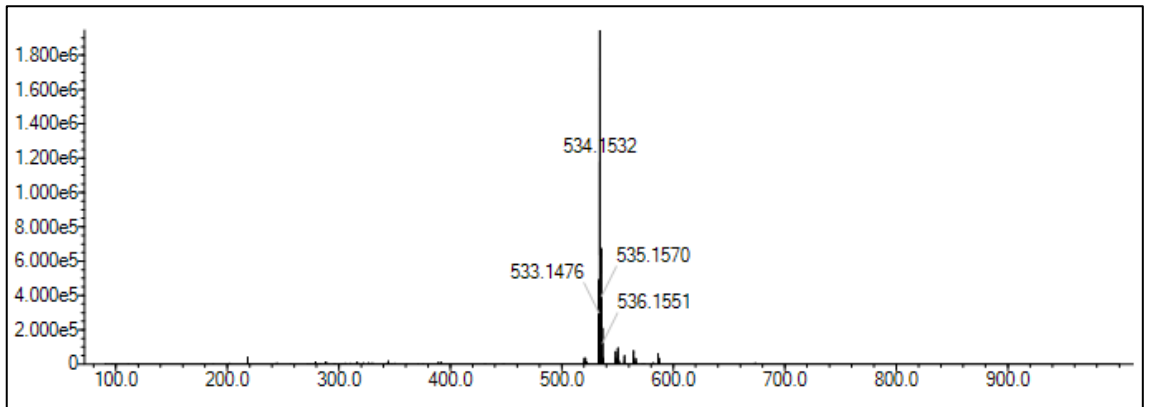
Şekil 4.173. CD53 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



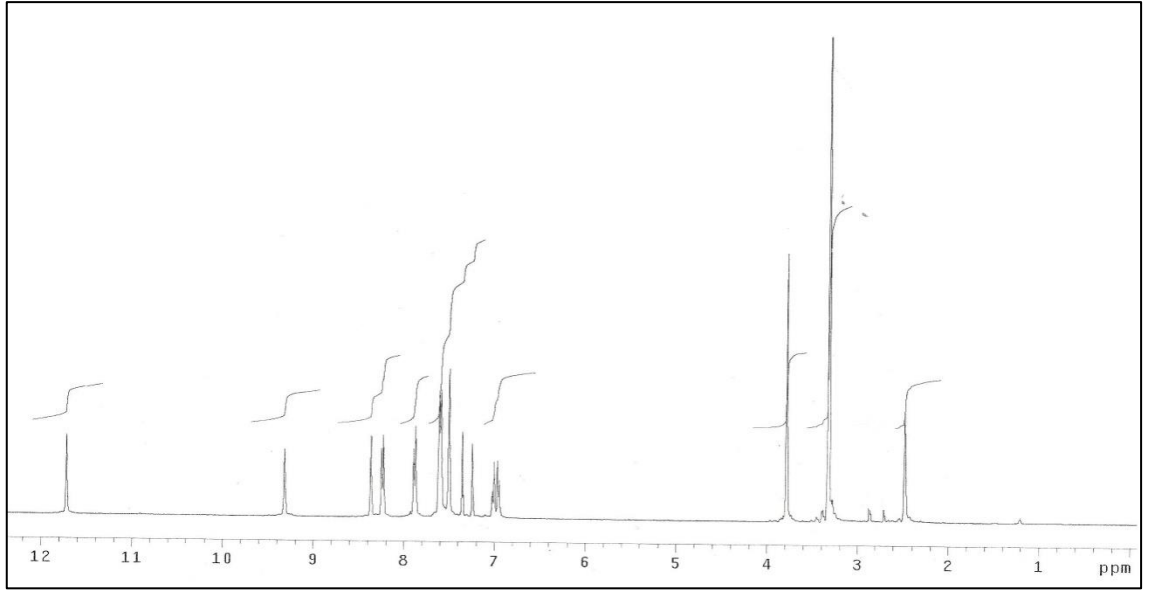
Şekil 4.174. CD54 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



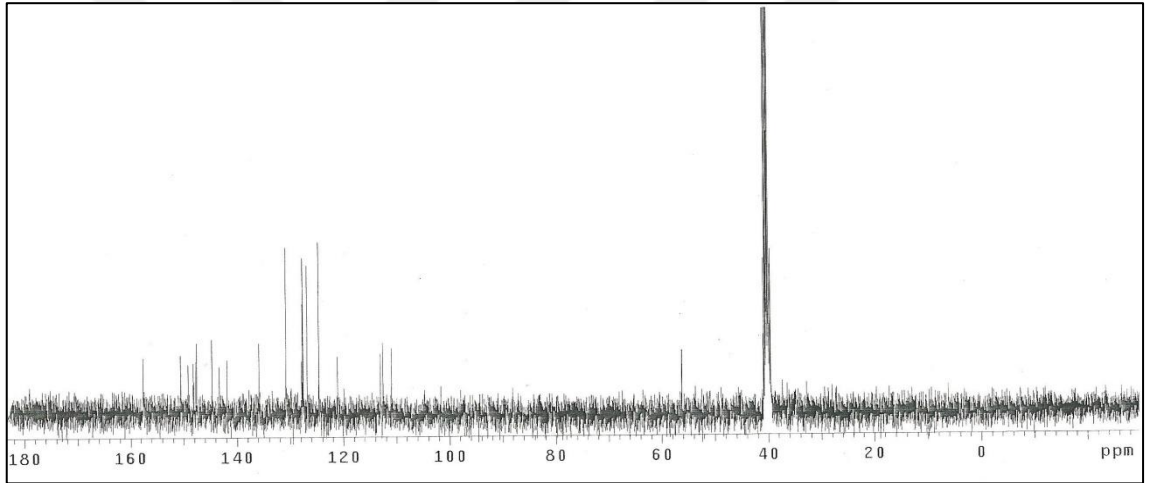
Şekil 4.175. CD54 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



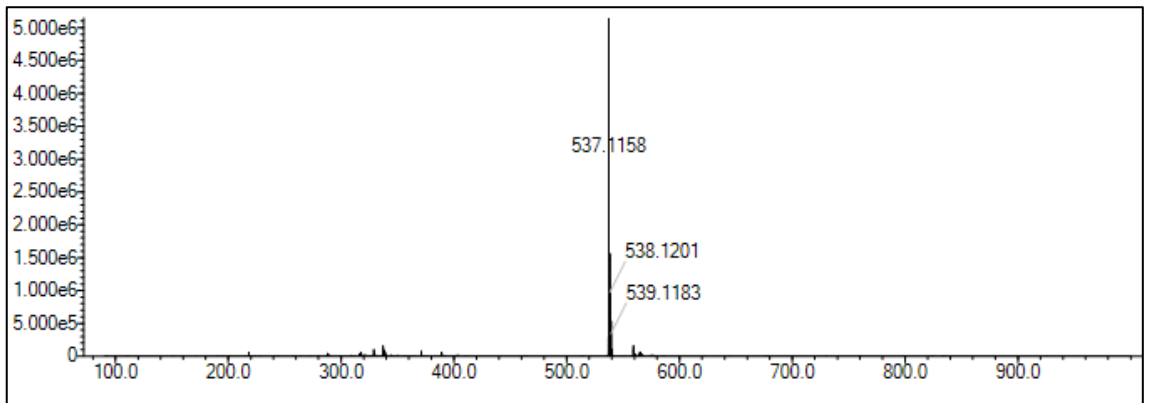
Şekil 4.176. CD54 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



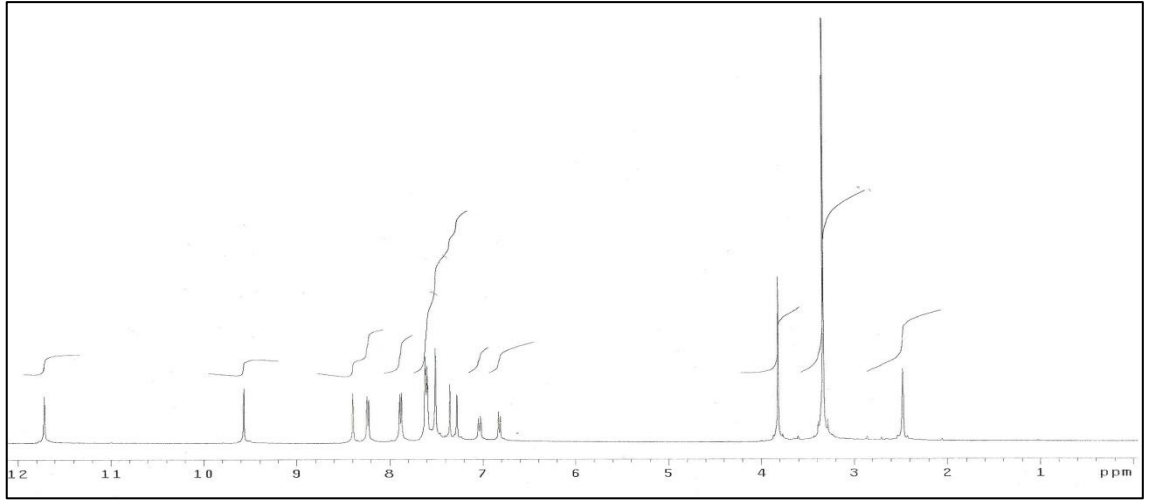
Şekil 4.177. CD55 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



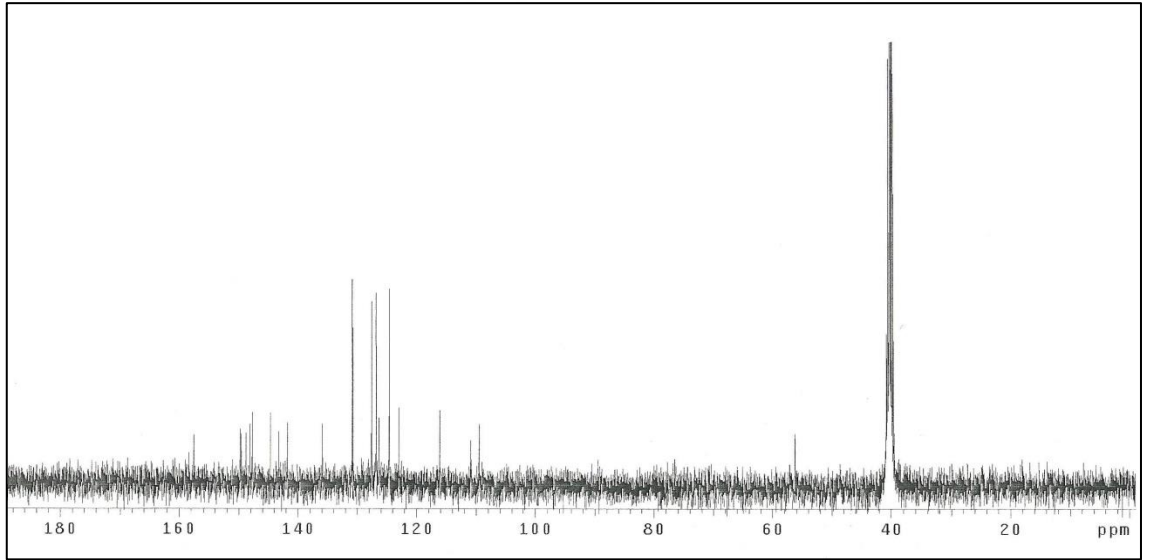
Şekil 4.178. CD55 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



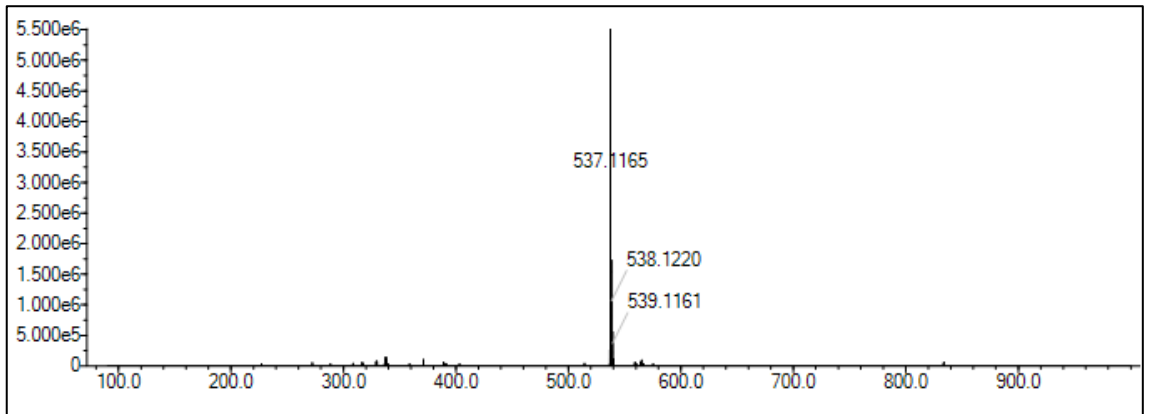
Şekil 4.179. CD55 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



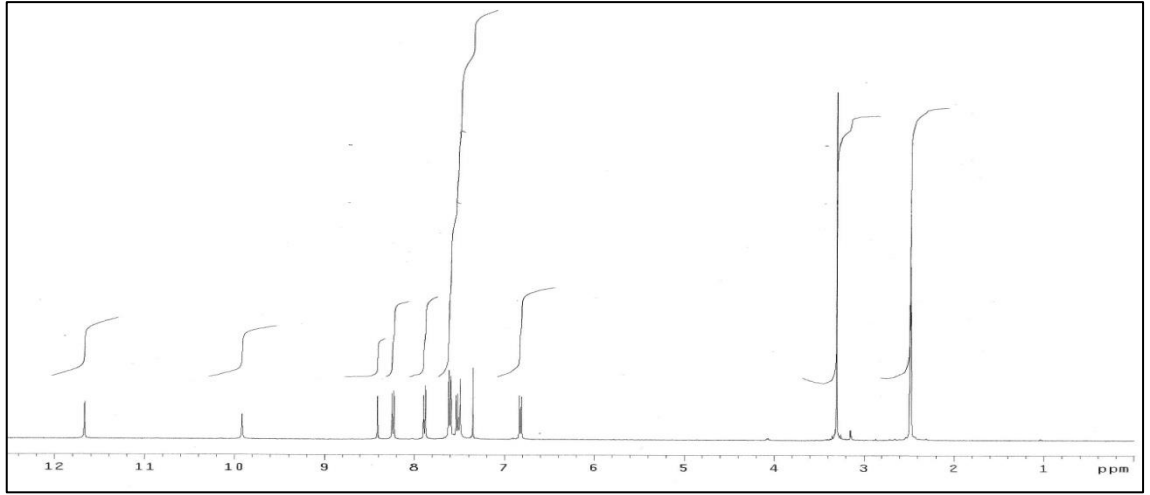
Şekil 4.180. CD56 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



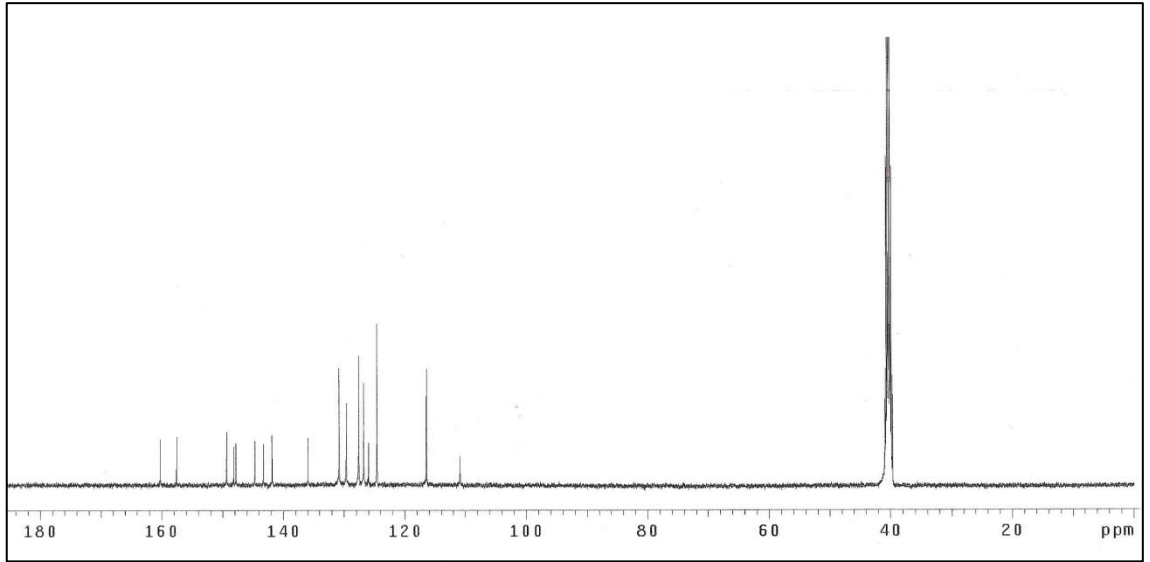
Şekil 4.181. CD56 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



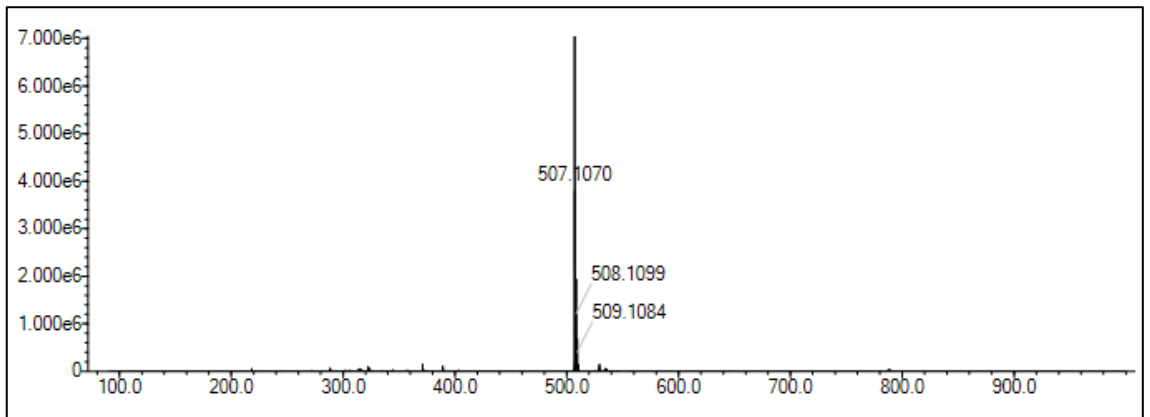
Şekil 4.182. CD56 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



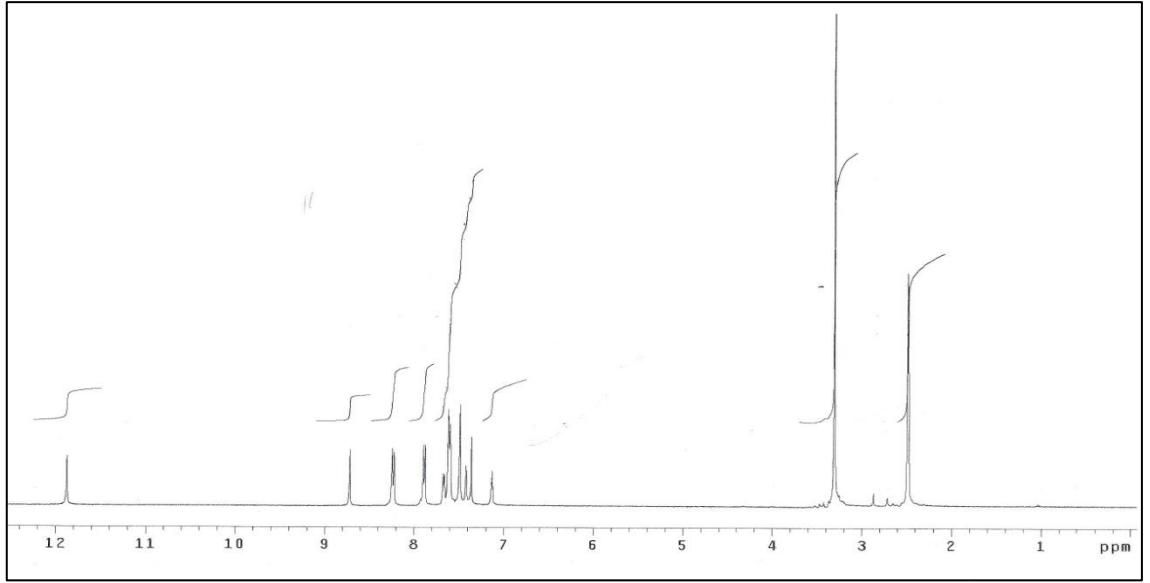
Şekil 4.183. CD57 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



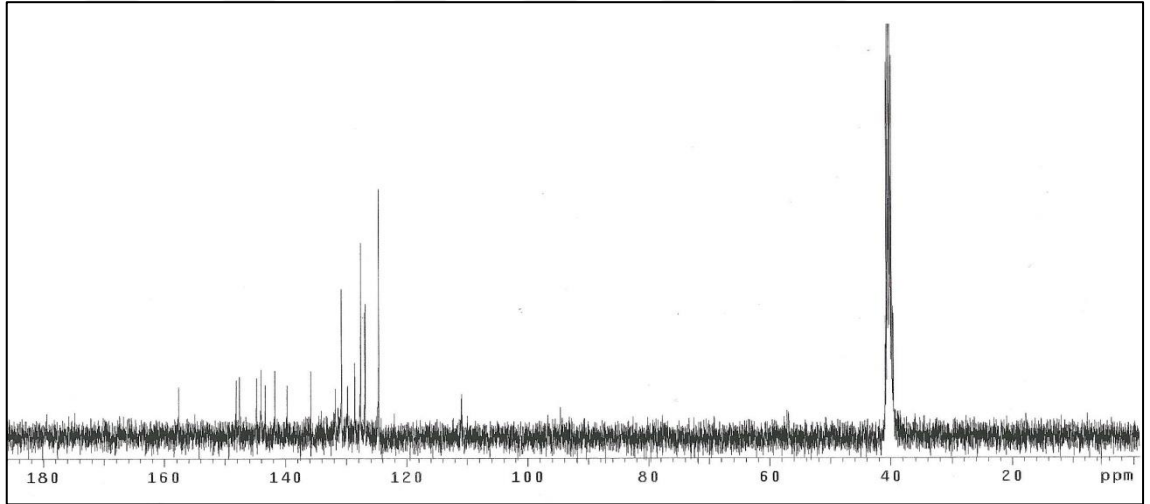
Şekil 4.184. CD57 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



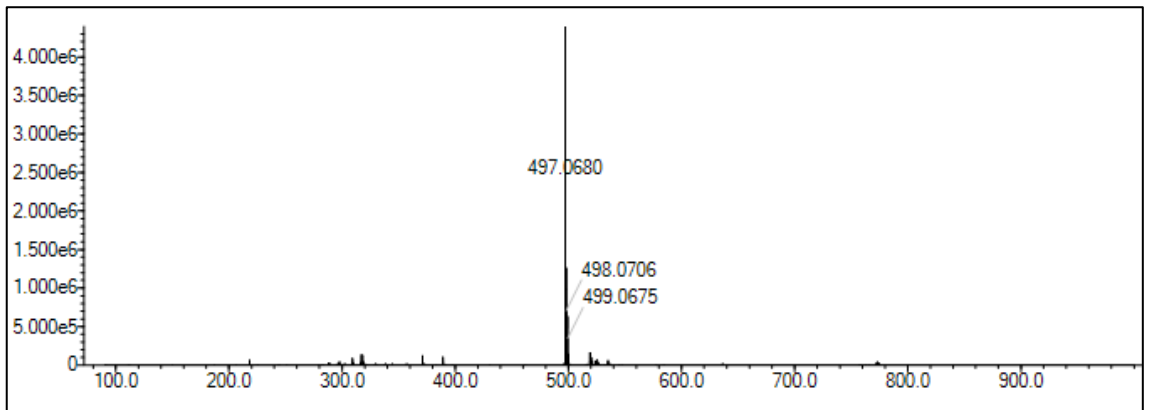
Şekil 4.185. CD57 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



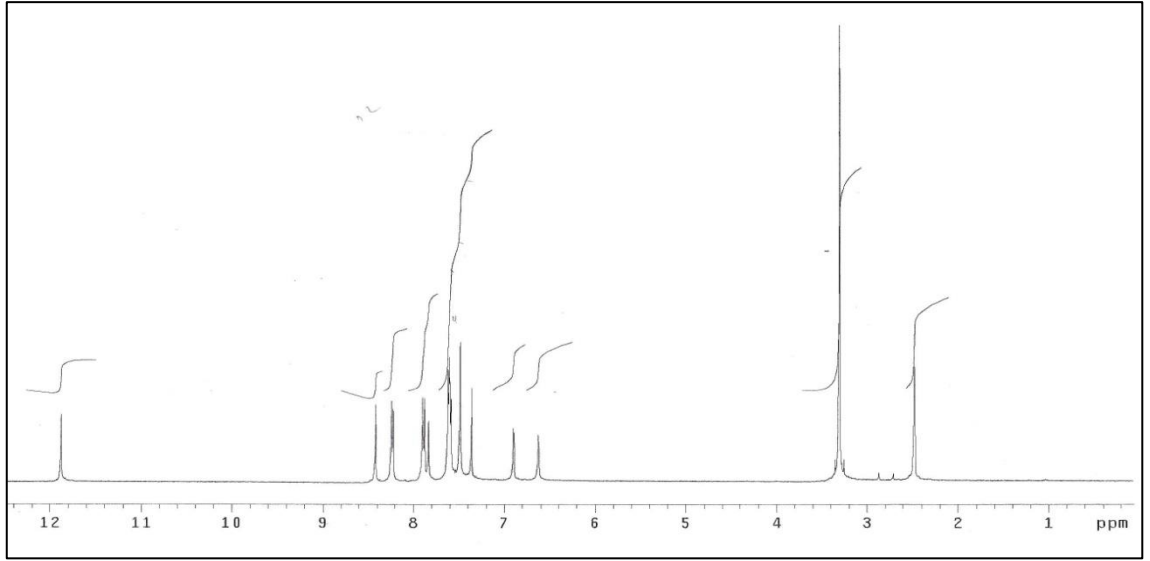
Şekil 4.186. CD58 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



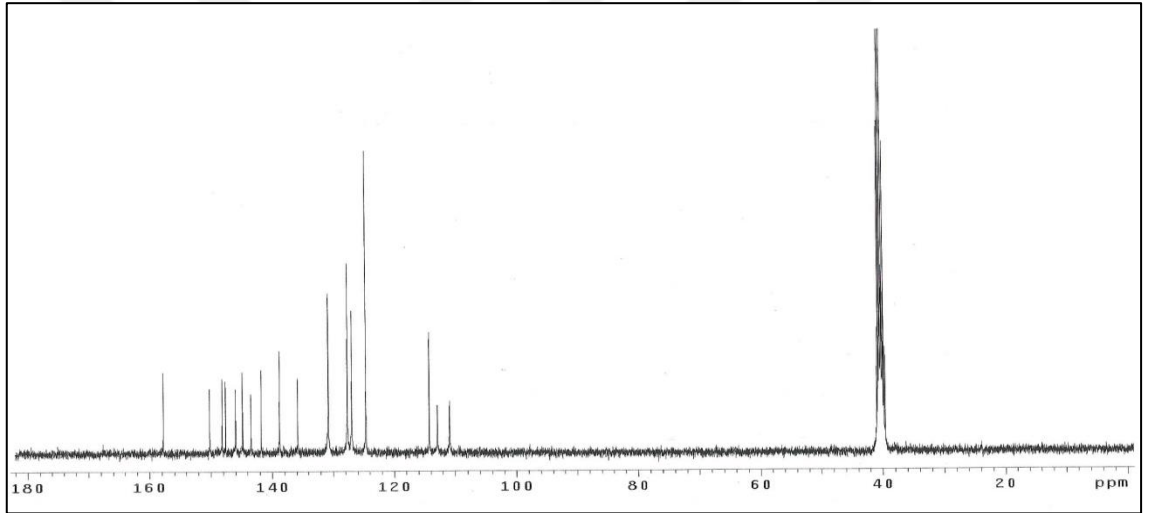
Şekil 4.187. CD58 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



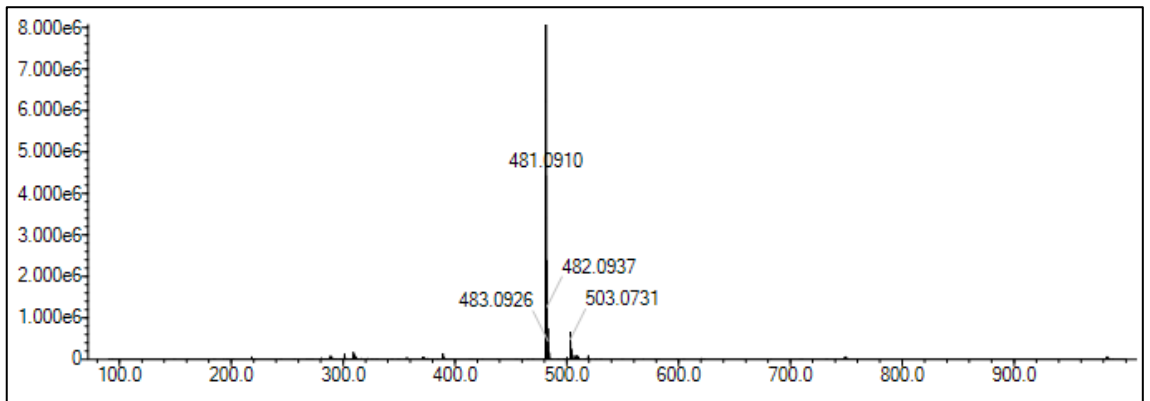
Şekil 4.188. CD58 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



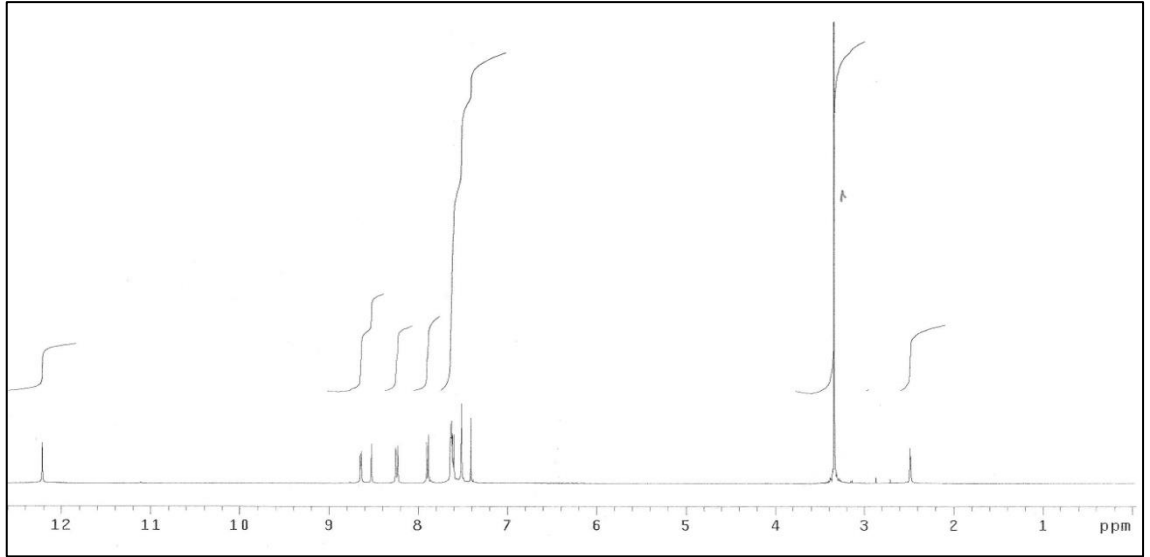
Şekil 4.189. CD59 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



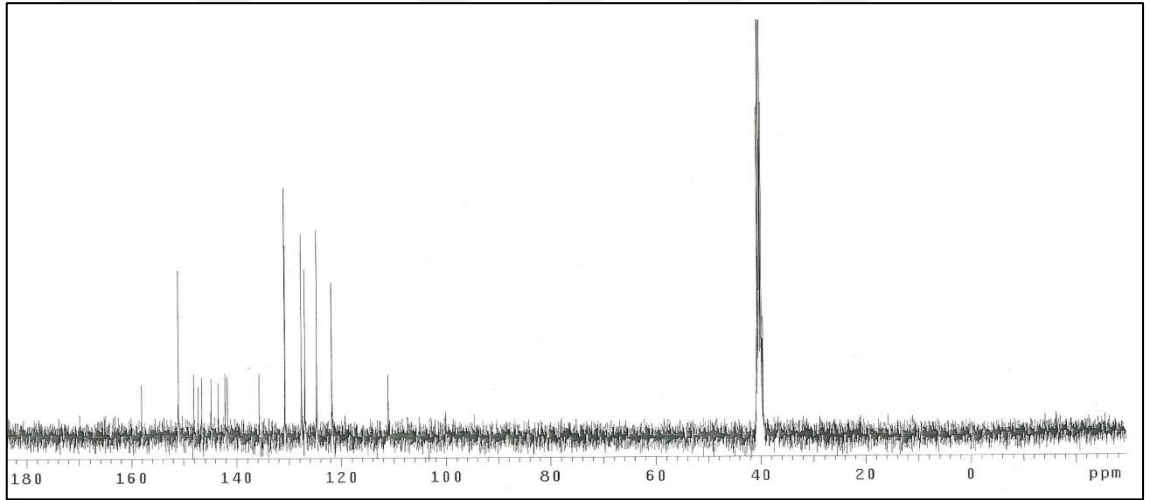
Şekil 4.190. CD59 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



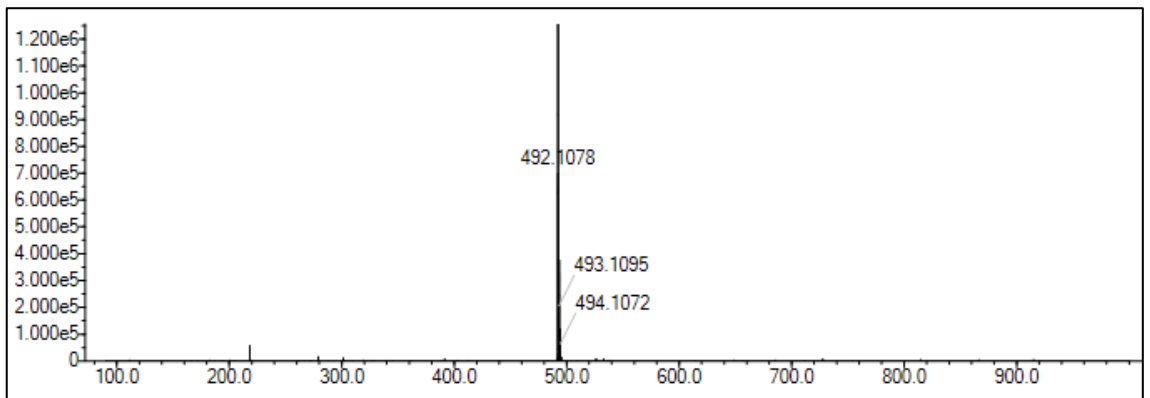
Şekil 4.191. CD59 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



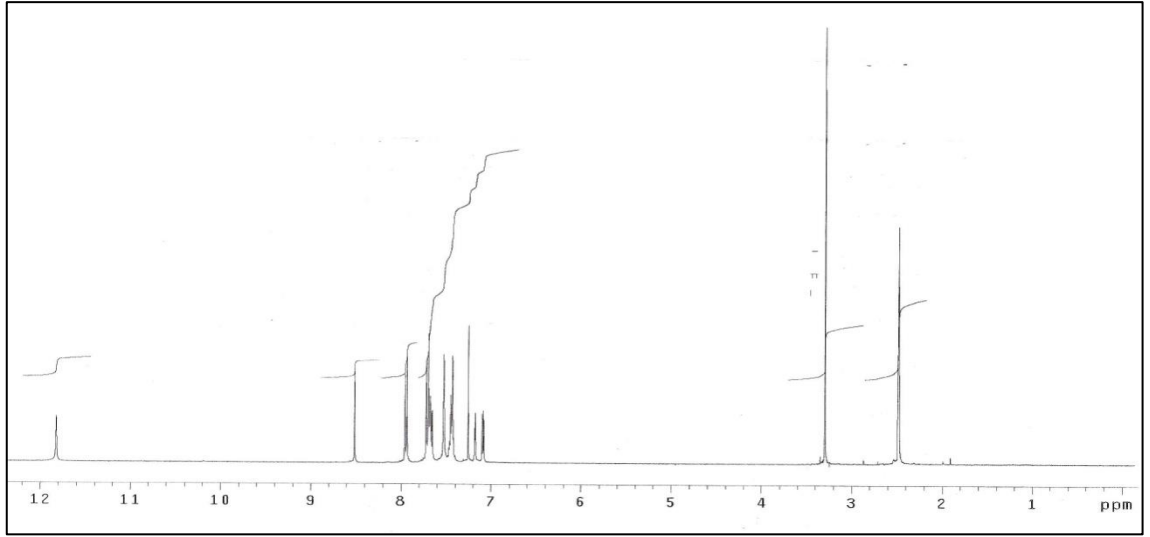
Şekil 4.192. CD60 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



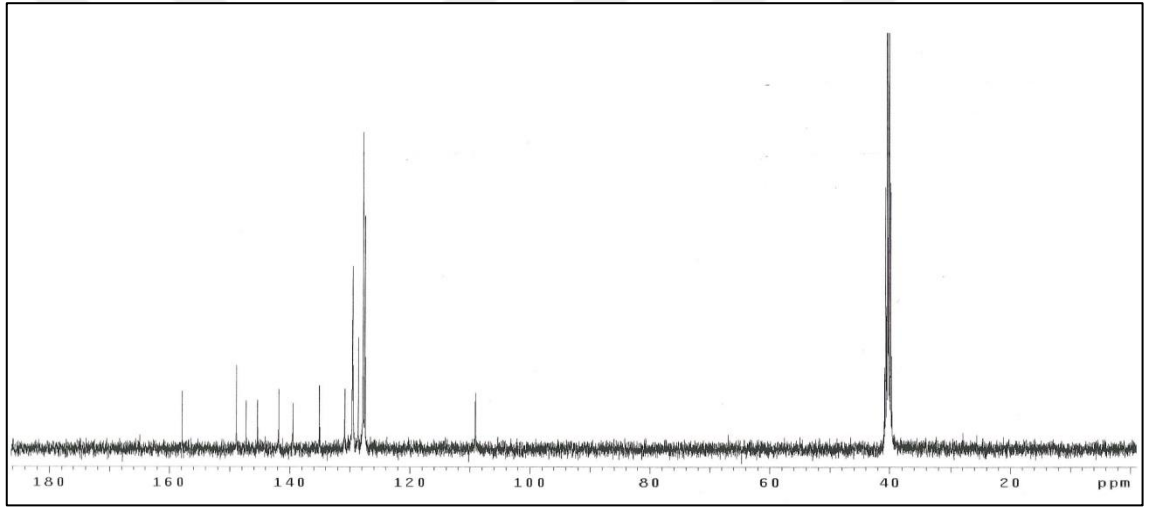
Şekil 4.193. CD60 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



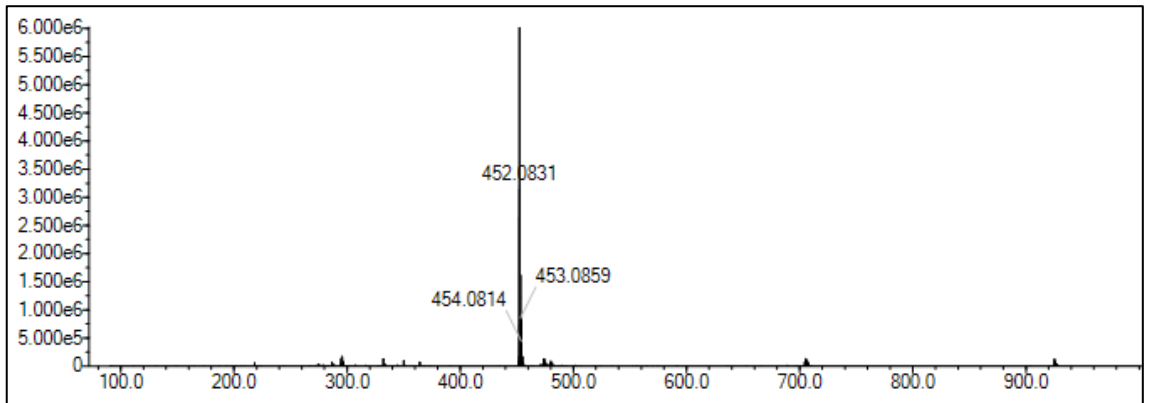
Şekil 4.194. CD60 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



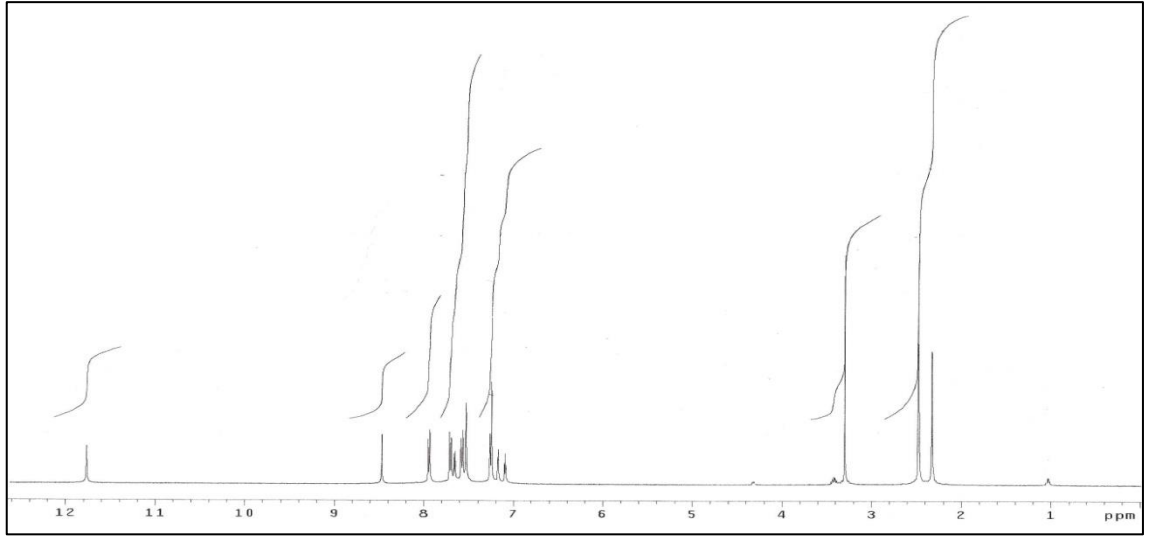
Şekil 4.195. CD61 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



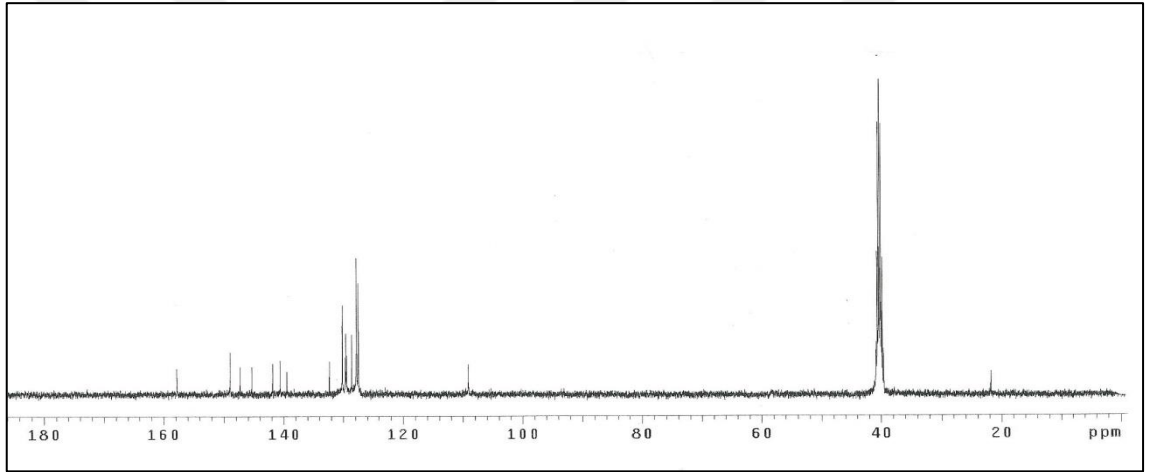
Şekil 4.196. CD61 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



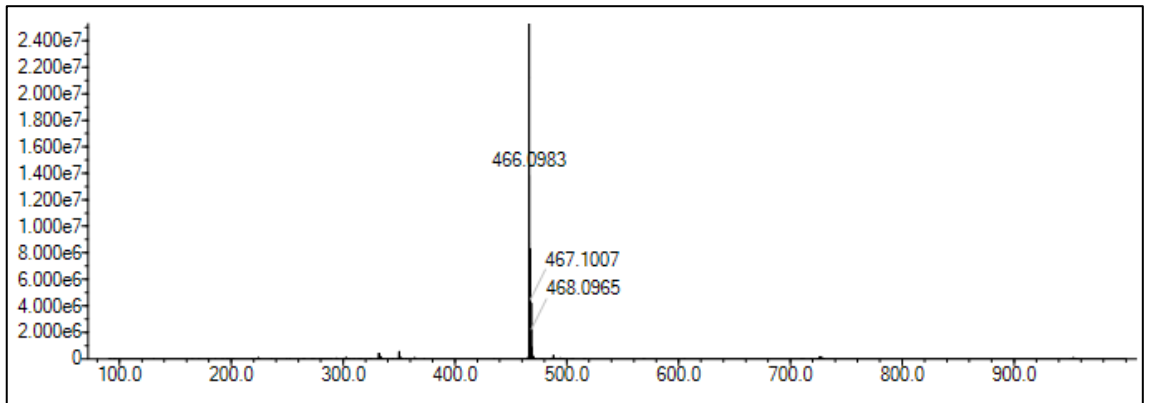
Şekil 4.197. CD61 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



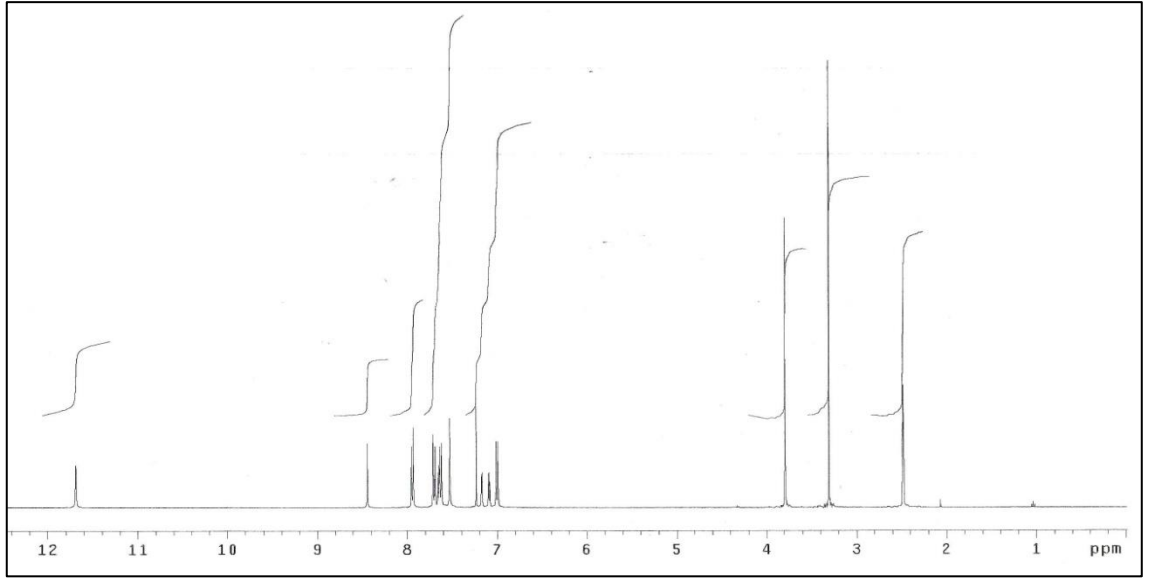
Şekil 4.198. CD62 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



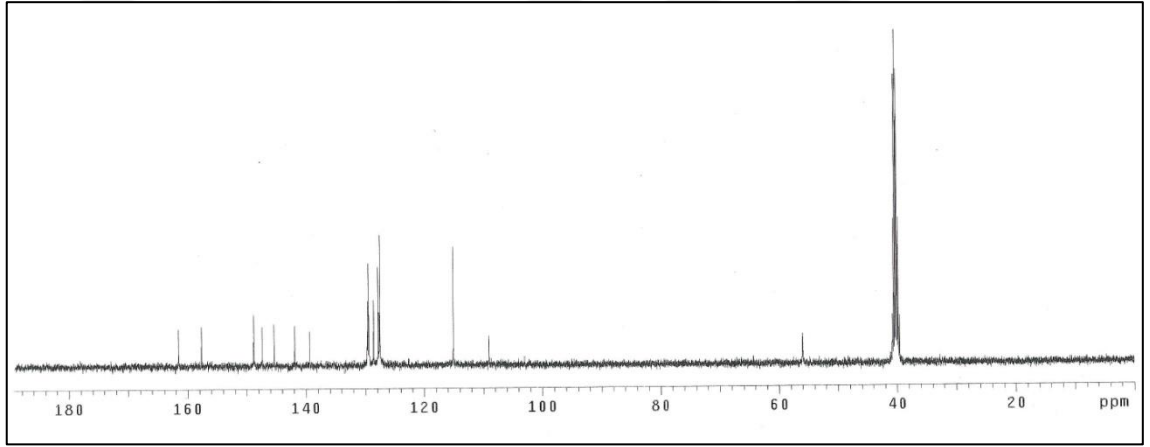
Şekil 4.199. CD62 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



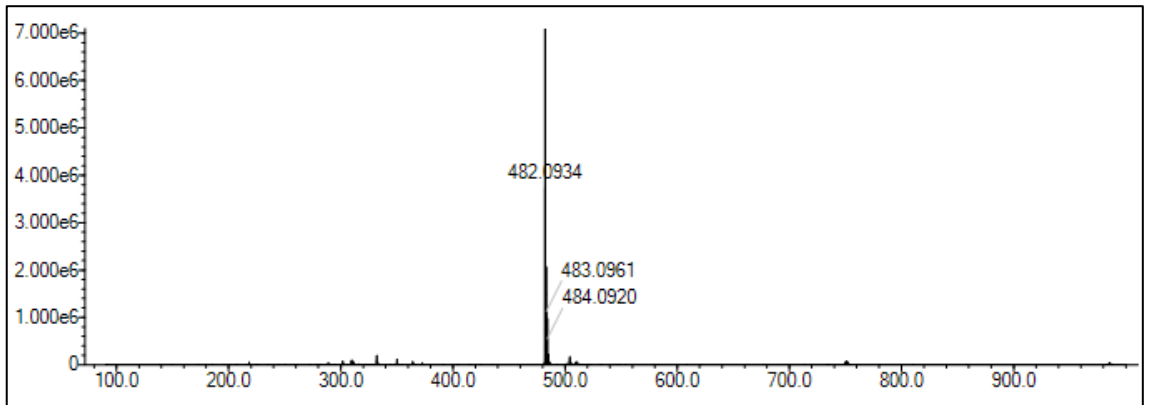
Şekil 4.200. CD62 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



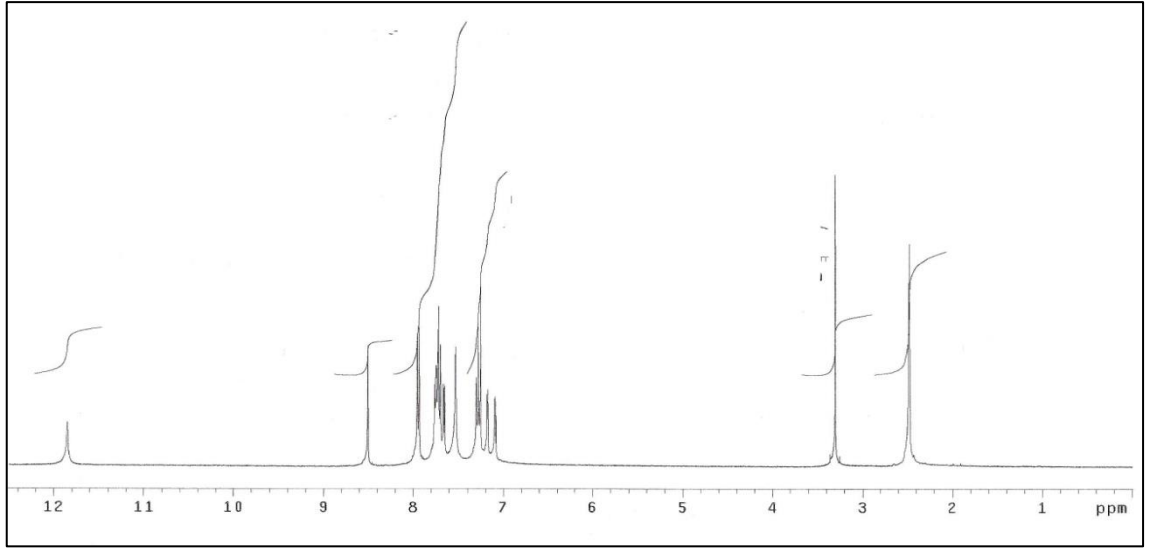
Şekil 4.201. CD63 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



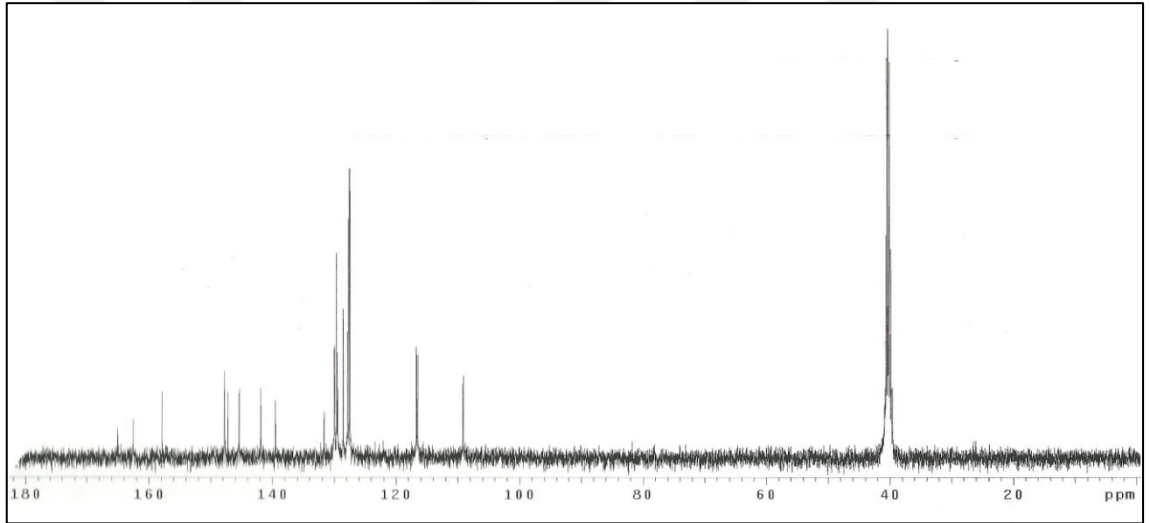
Şekil 4.202. CD63 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



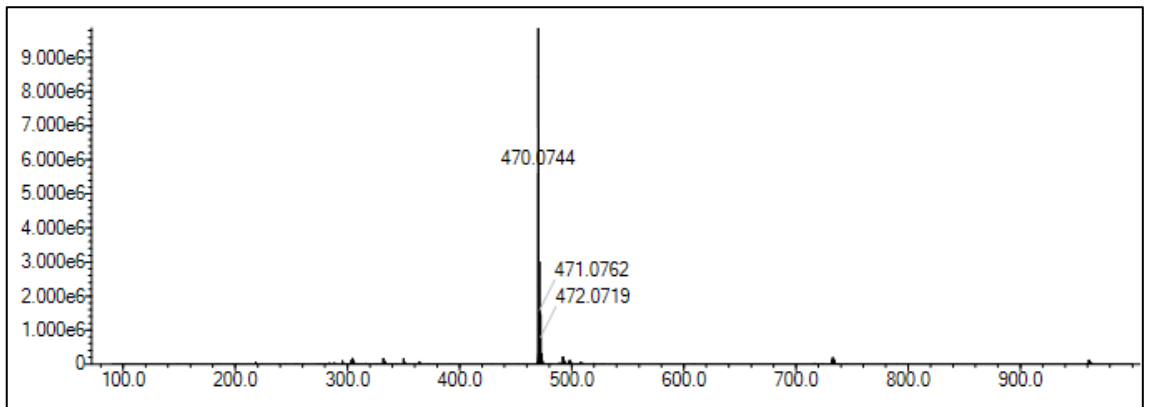
Şekil 4.203. CD63 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



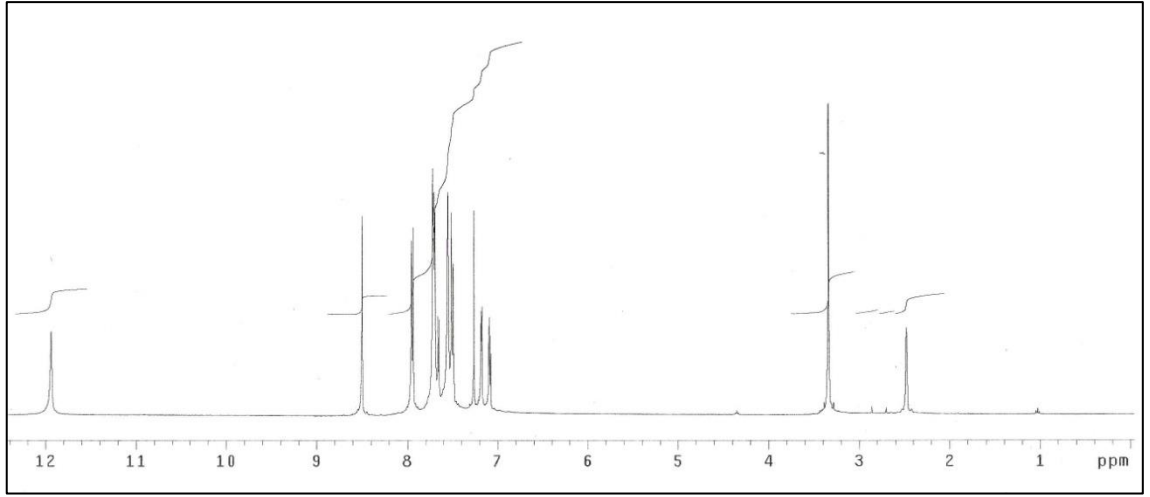
Şekil 4.204. CD64 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



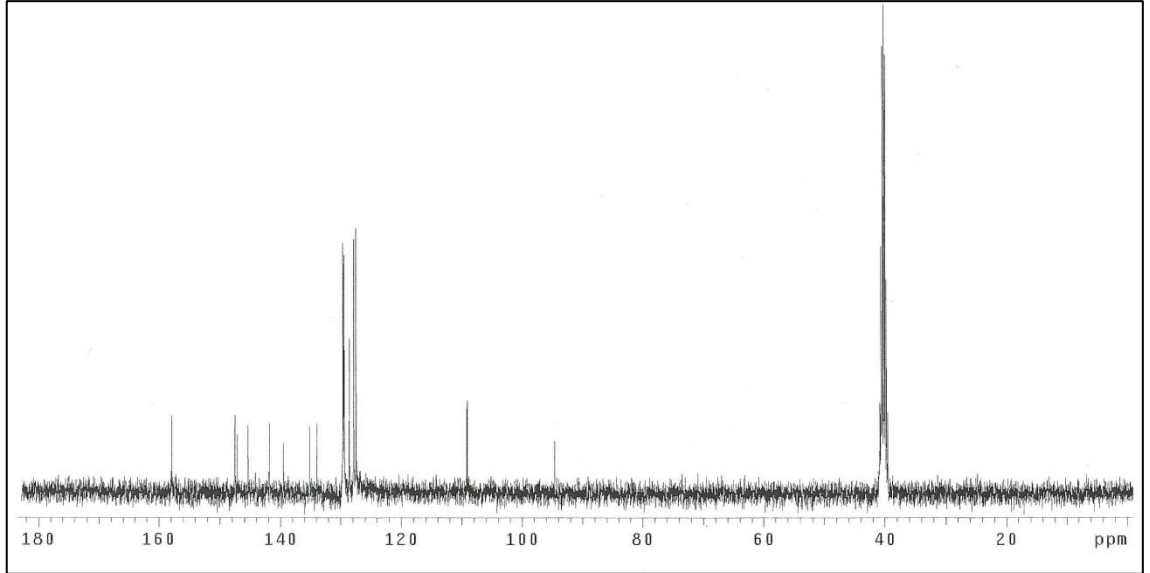
Şekil 4.205. CD64 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



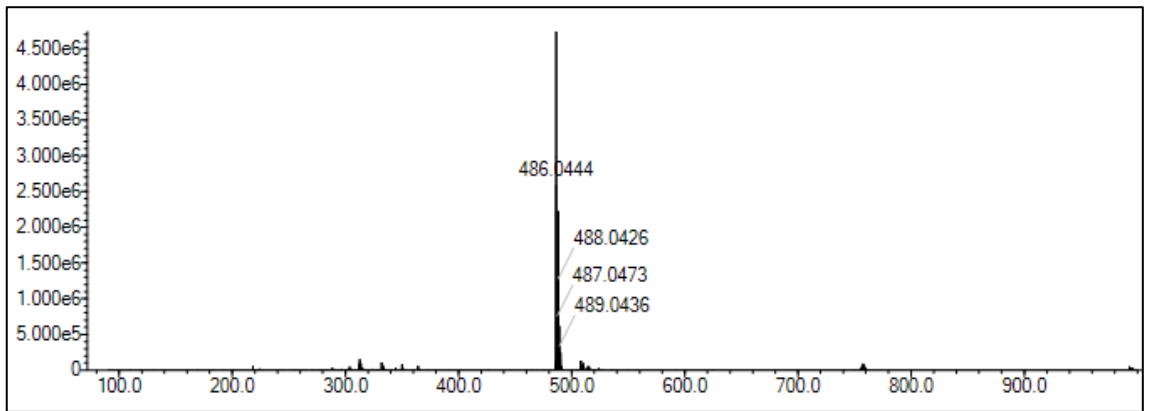
Şekil 4.206. CD64 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



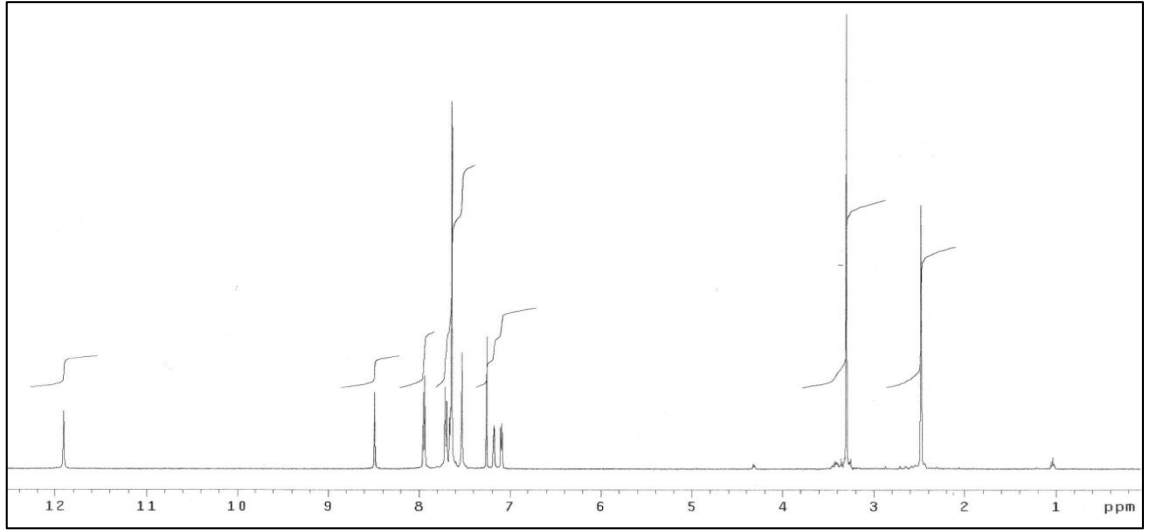
Şekil 4.207. CD65 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



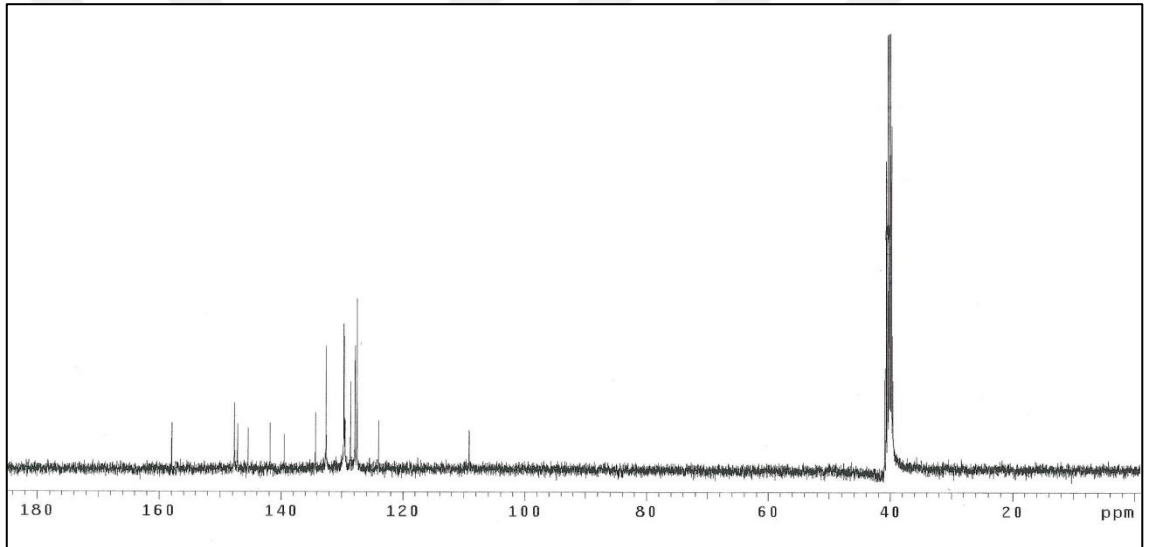
Şekil 4.208. CD65 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



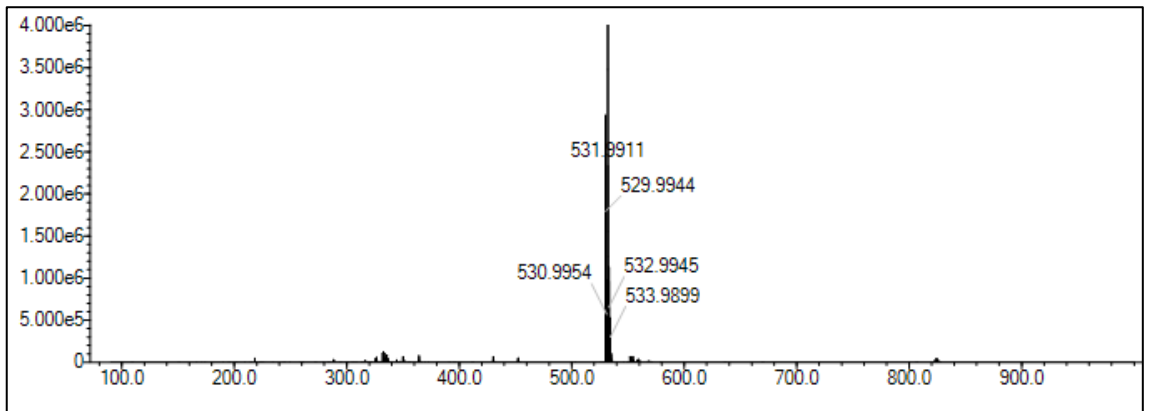
Şekil 4.209. CD65 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



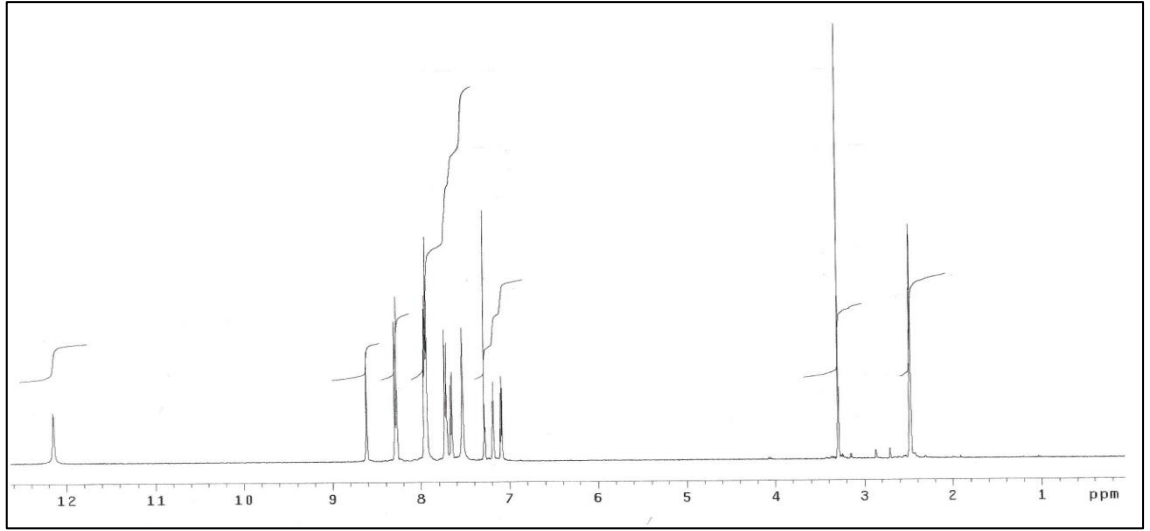
Şekil 4.210. CD66 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



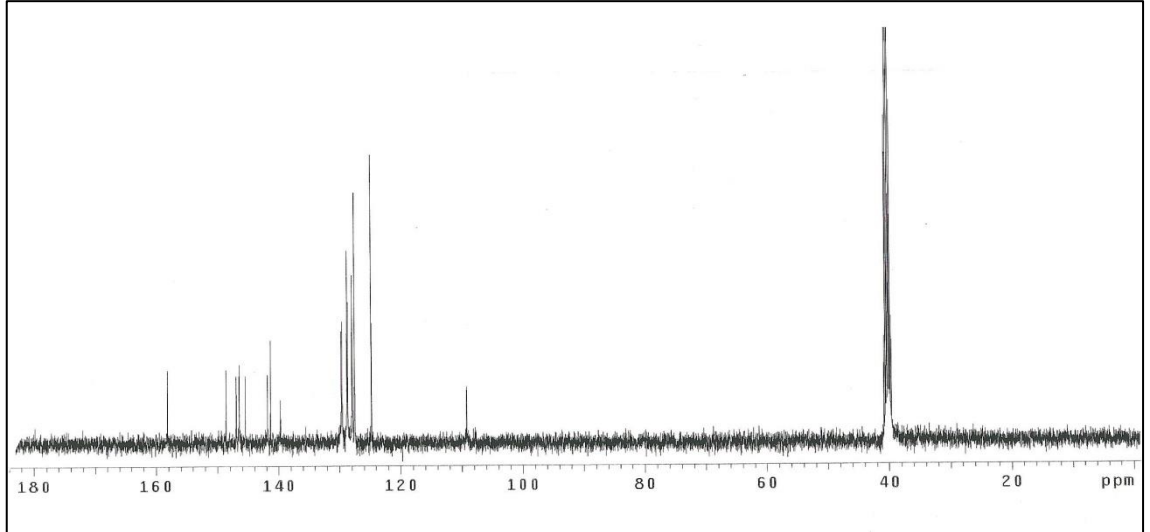
Şekil 4.211. CD66 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



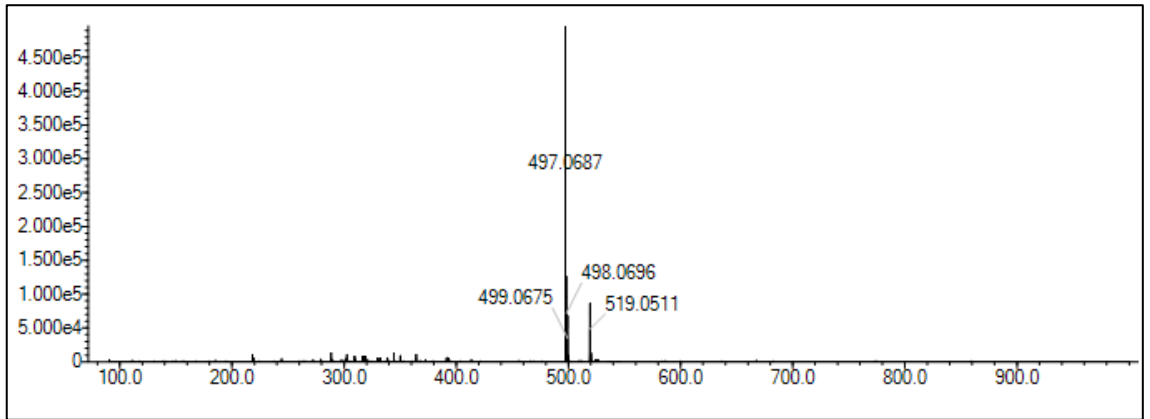
Şekil 4.212. CD66 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



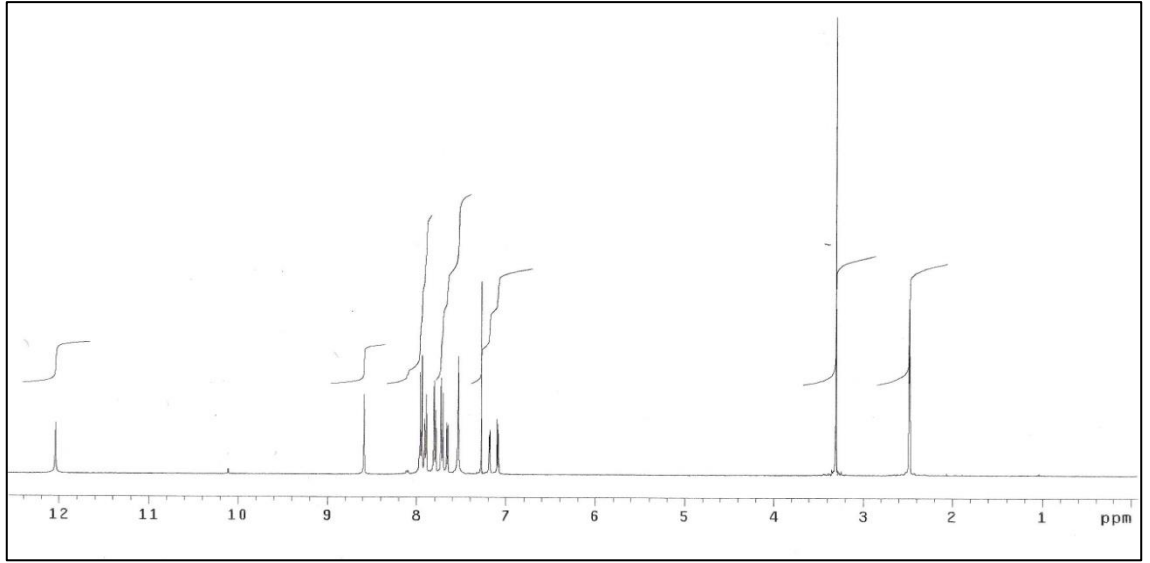
Şekil 4.213. CD67 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



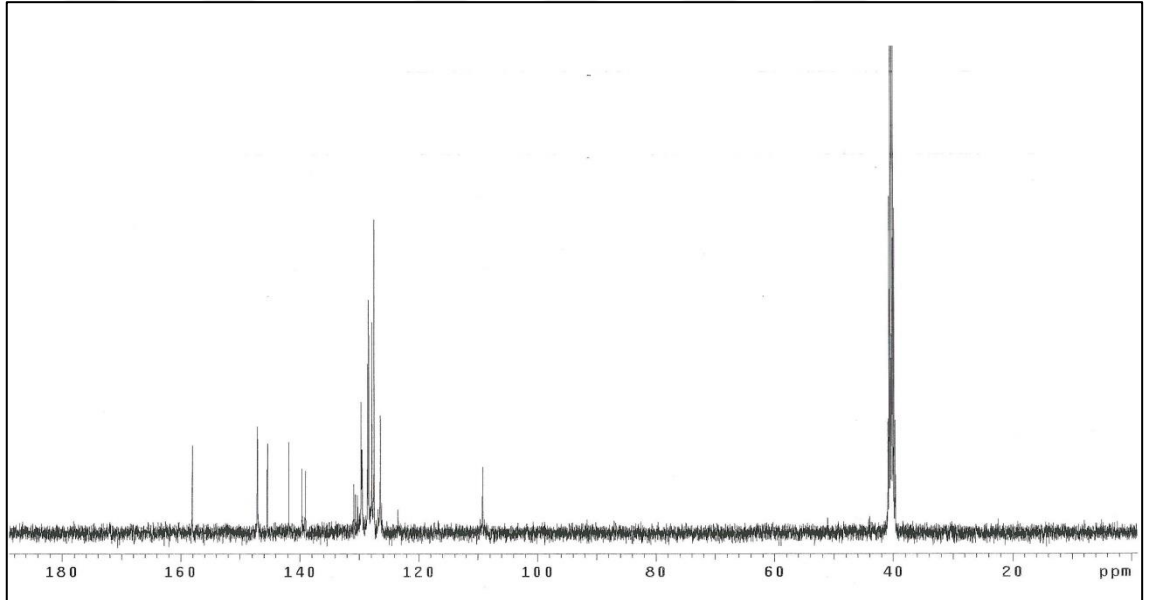
Şekil 4.214. CD67 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



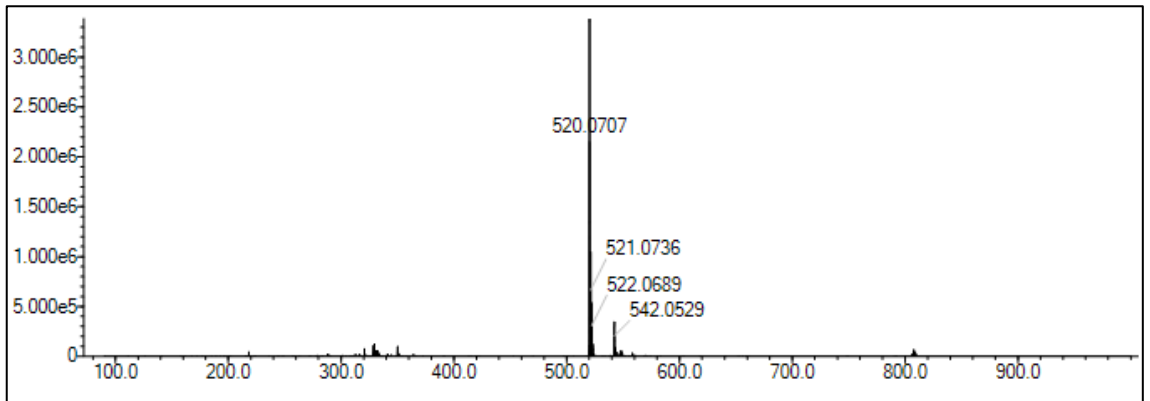
Şekil 4.215. CD67 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



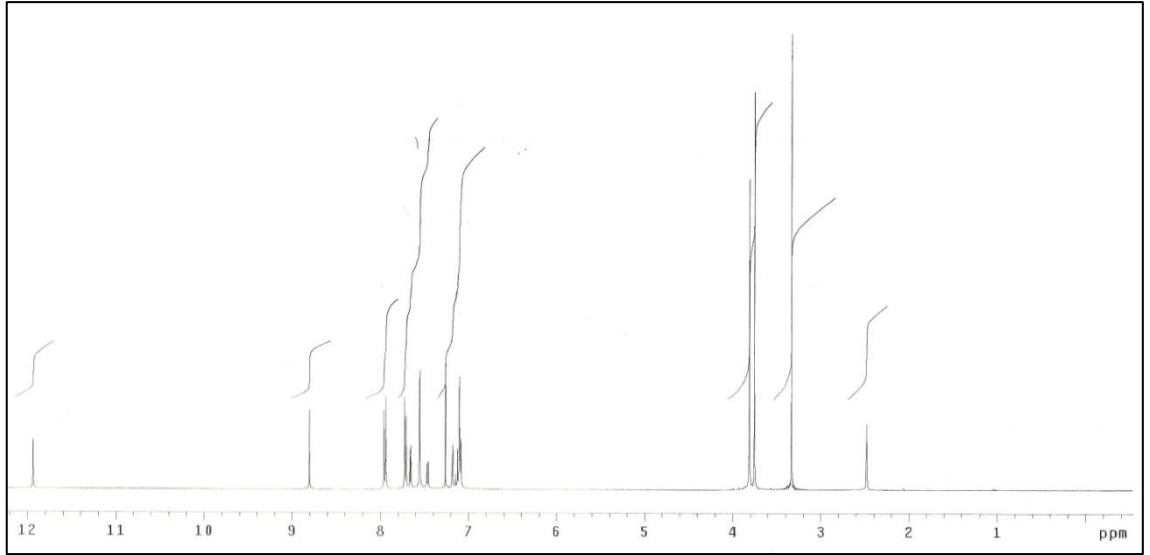
Şekil 4.216. CD68 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



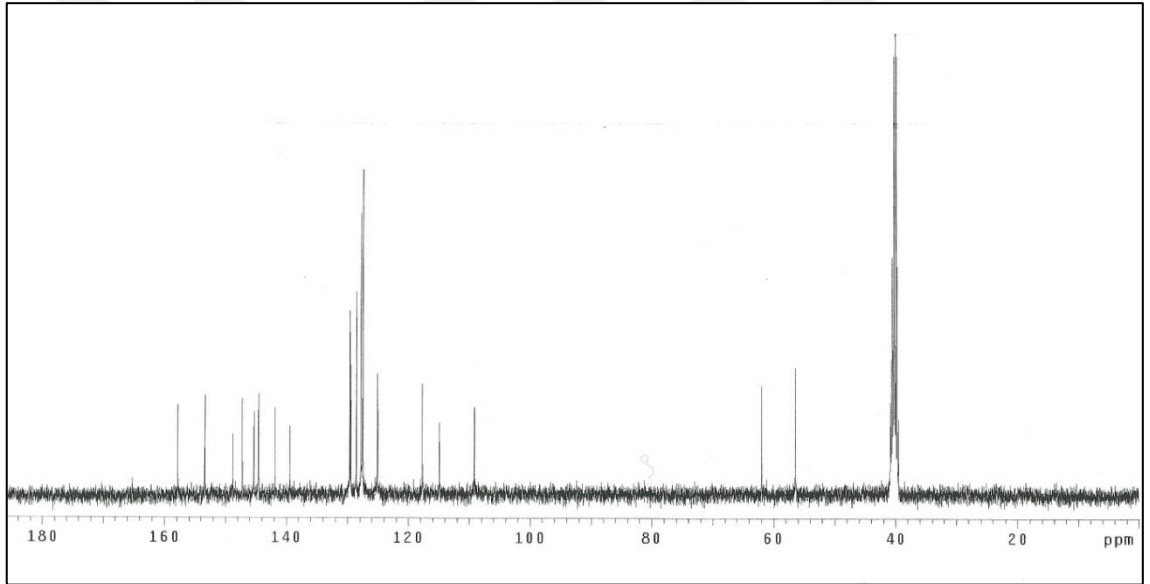
Şekil 4.217. CD68 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



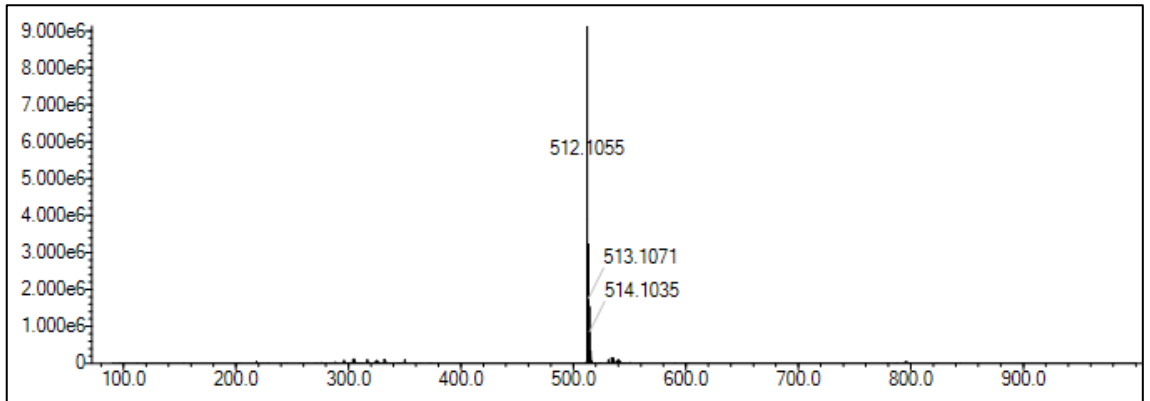
Şekil 4.218. CD68 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



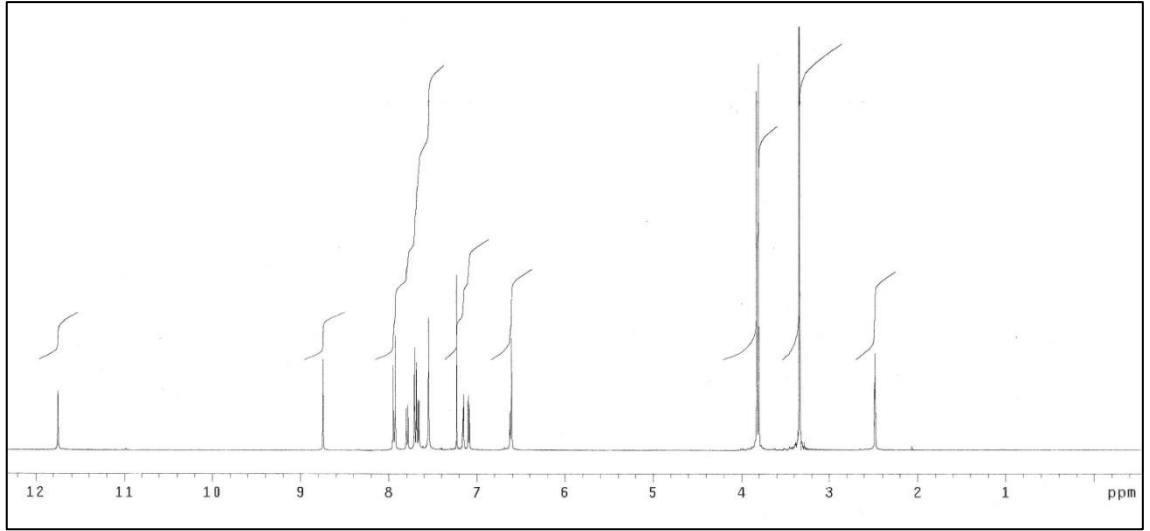
Şekil 4.219. CD69 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



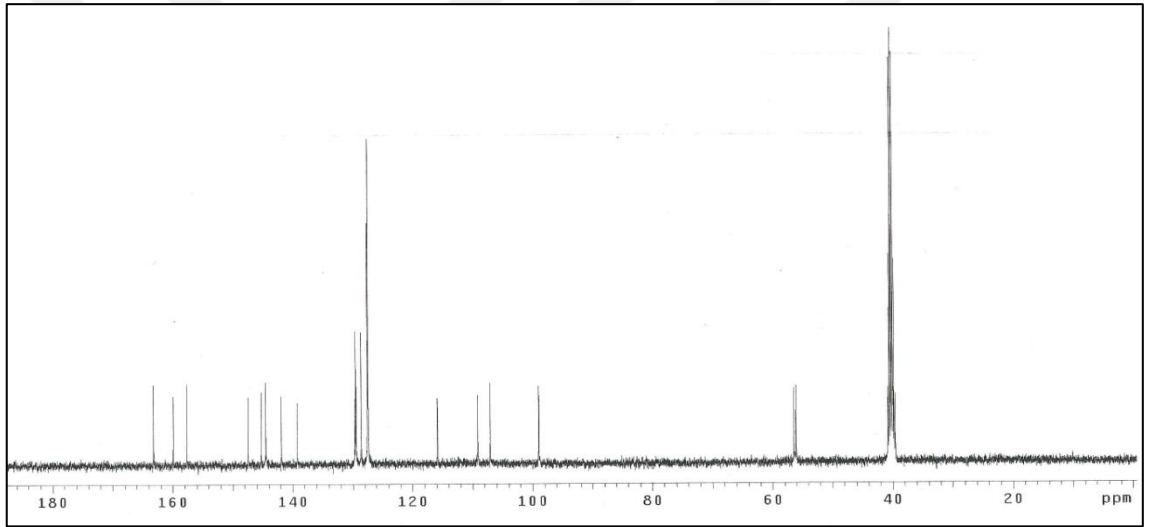
Şekil 4.220. CD69 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



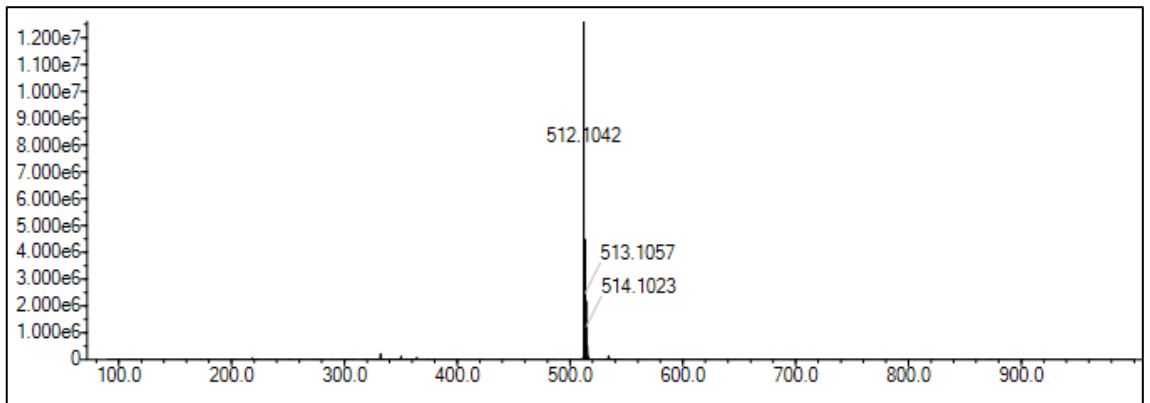
Şekil 4.221. CD69 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



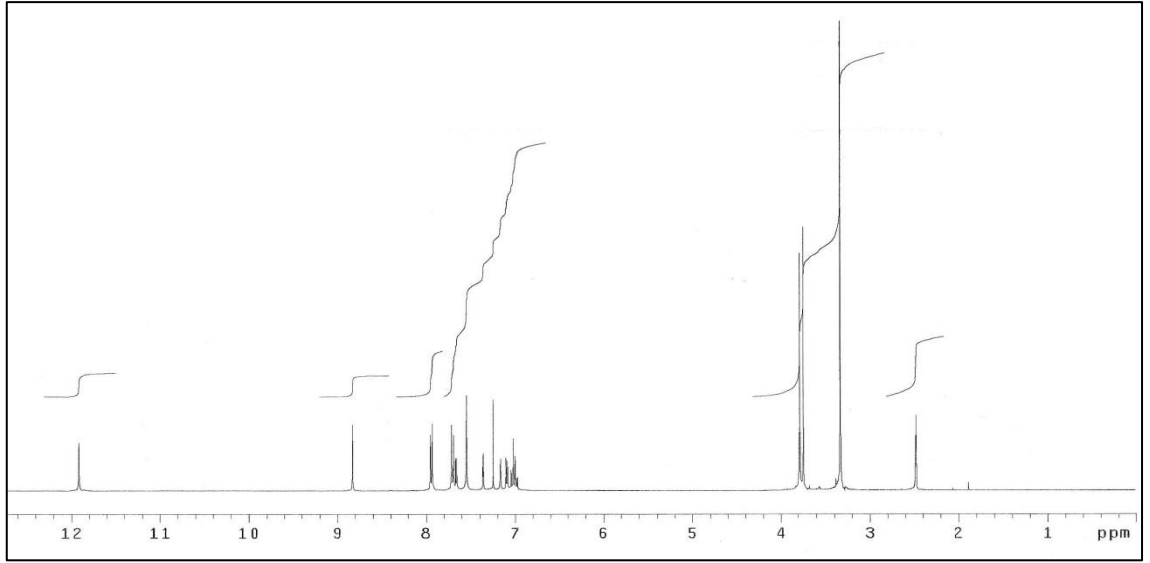
Şekil 4.222. CD70 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



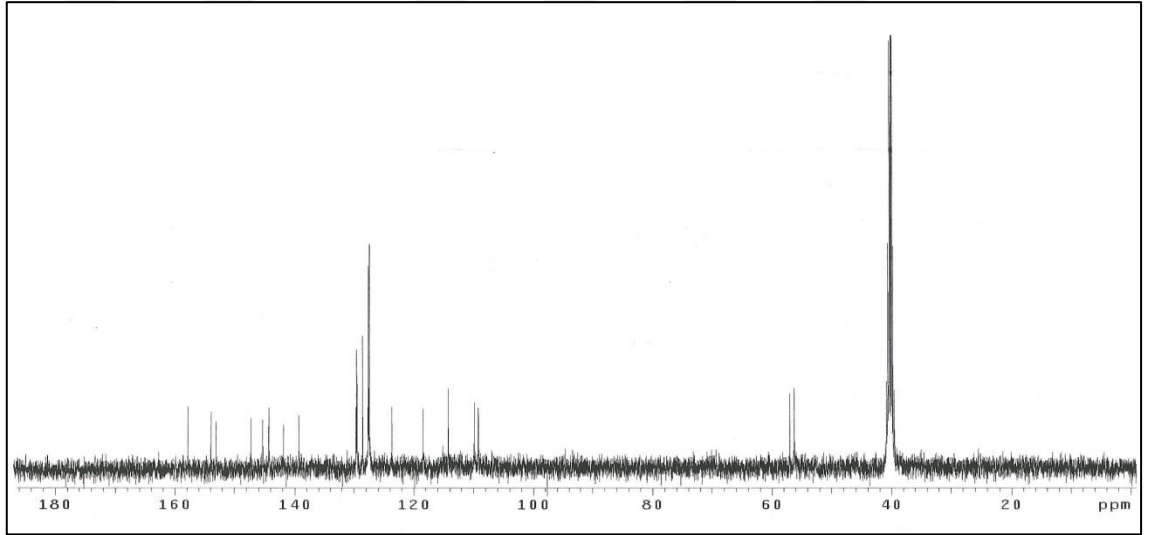
Şekil 4.223. CD70 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



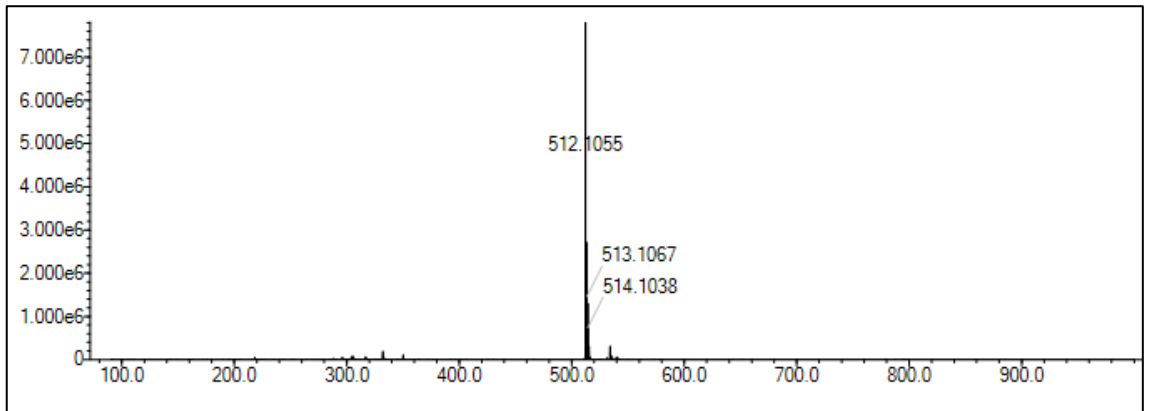
Şekil 4.224. CD70 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



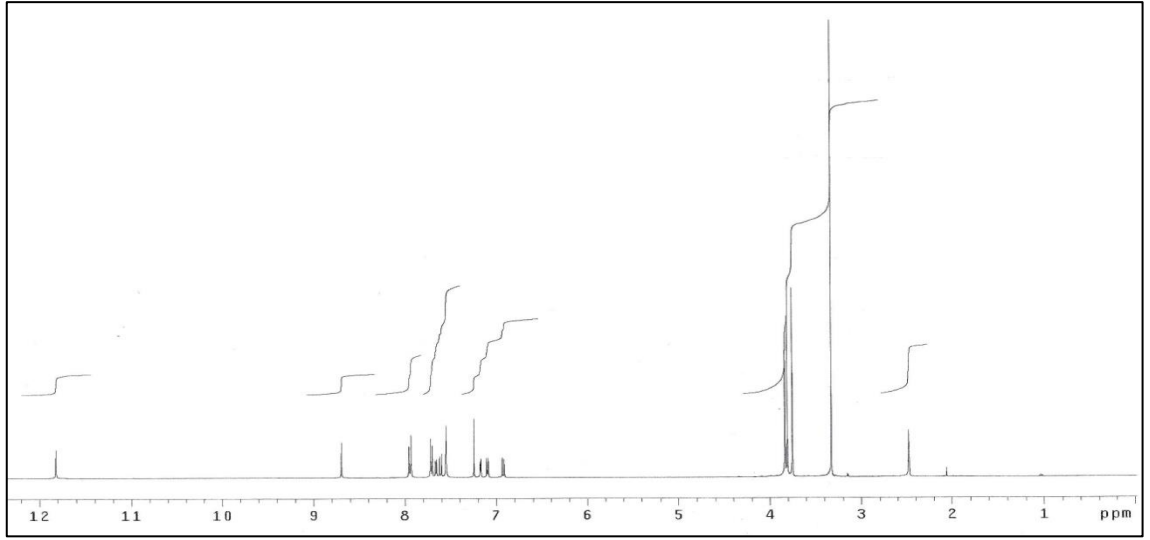
Şekil 4.225. CD71 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



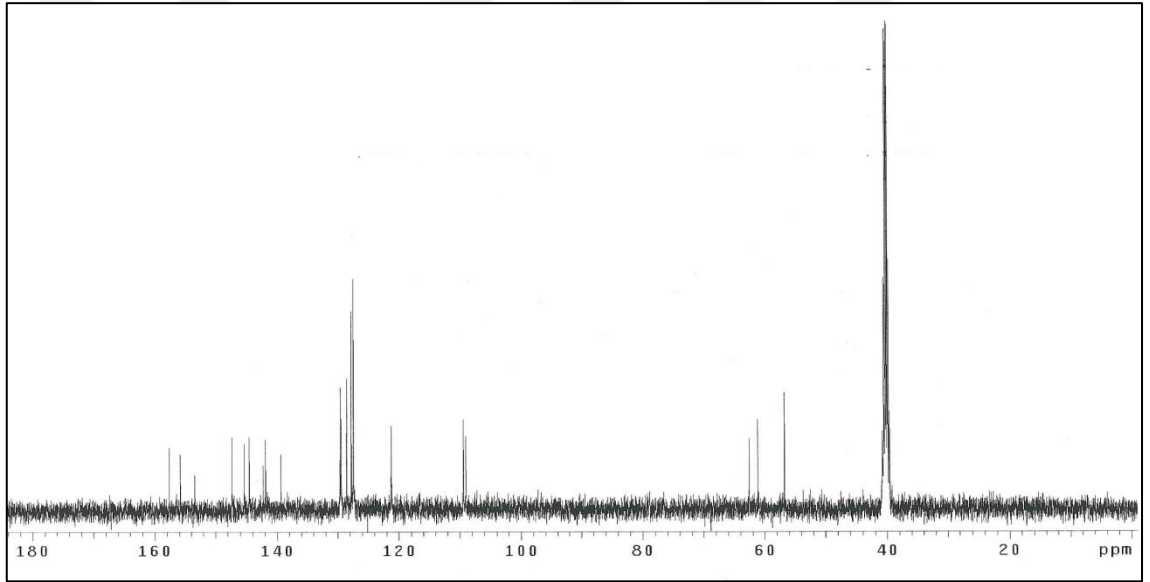
Şekil 4.226. CD71 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



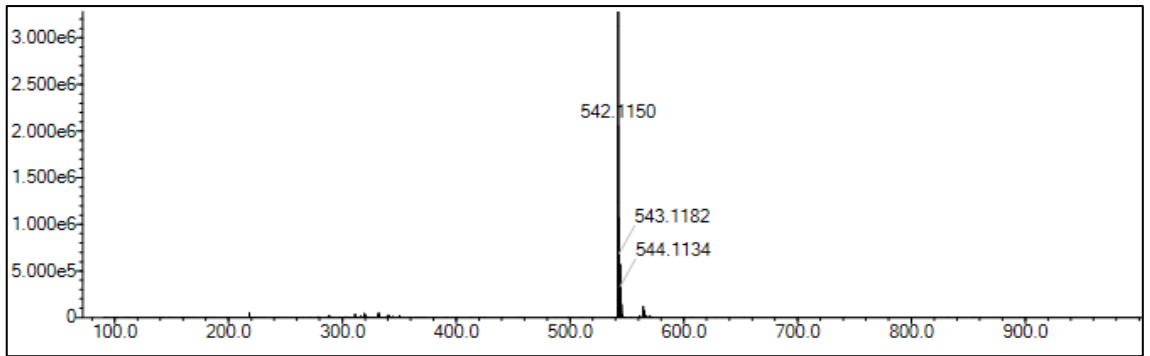
Şekil 4.227. CD71 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



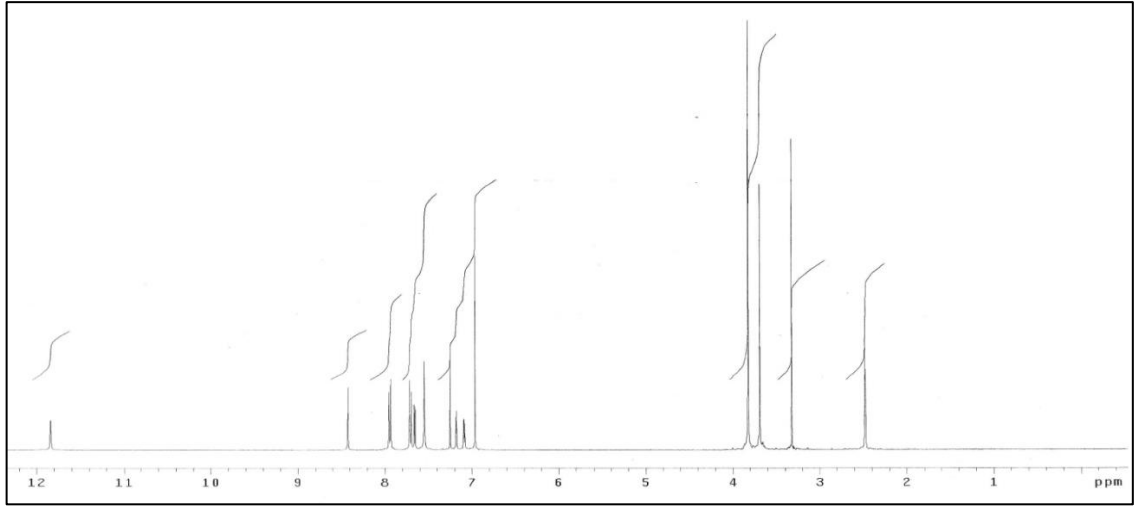
Şekil 4.228. CD72 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



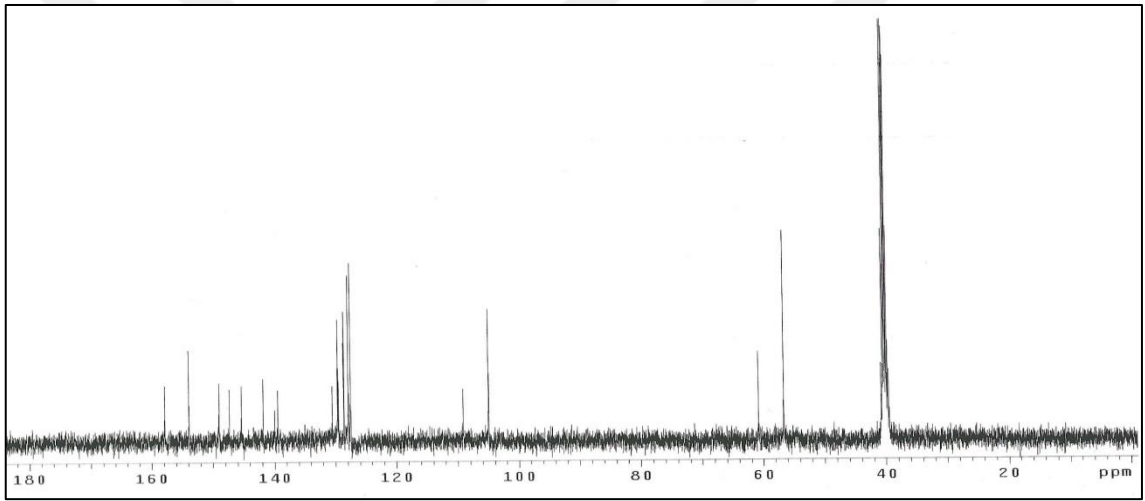
Şekil 4.229. CD72 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



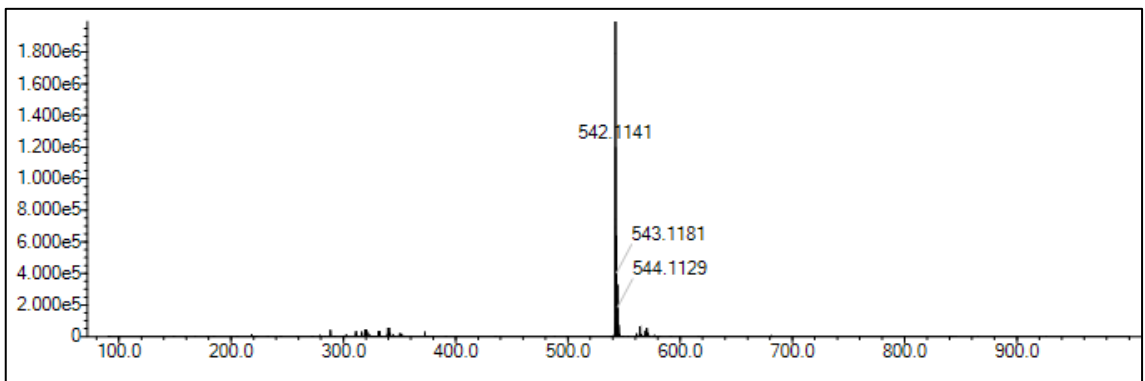
Şekil 4.230. CD72 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



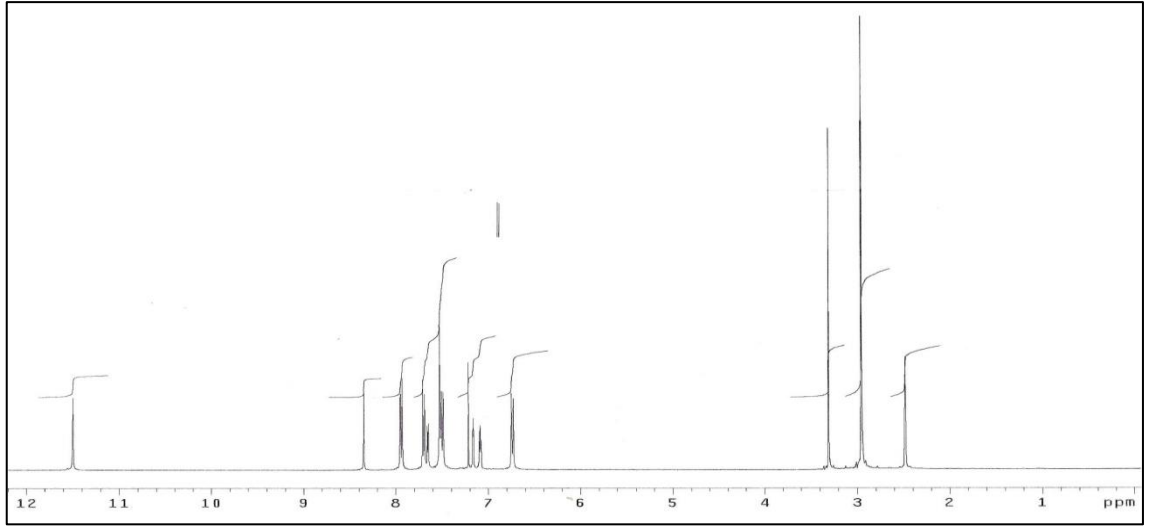
Şekil 4.231. CD73 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



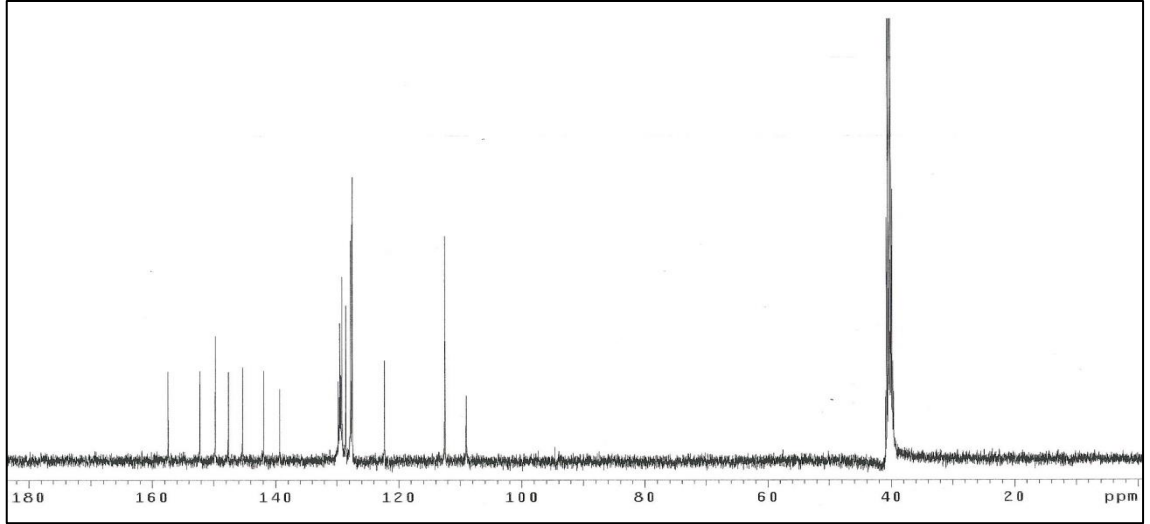
Şekil 4.232. CD73 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



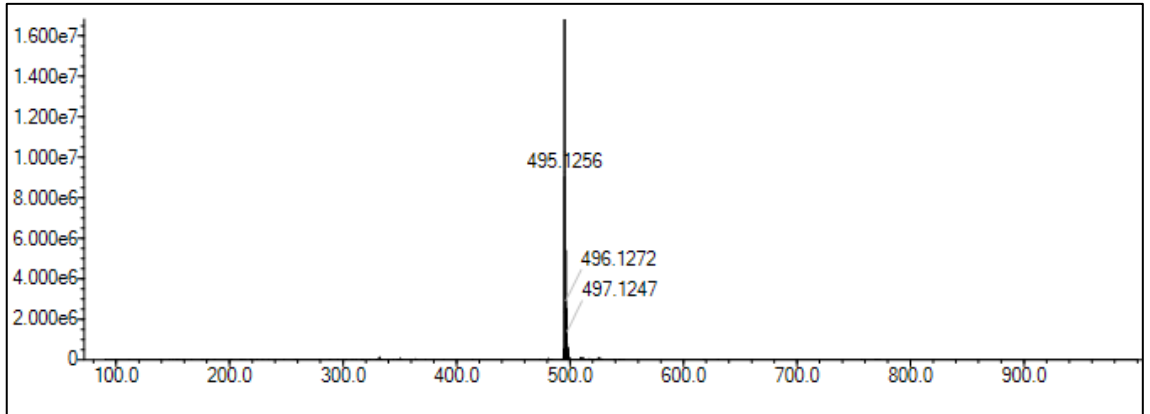
Şekil 4.233. CD73 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



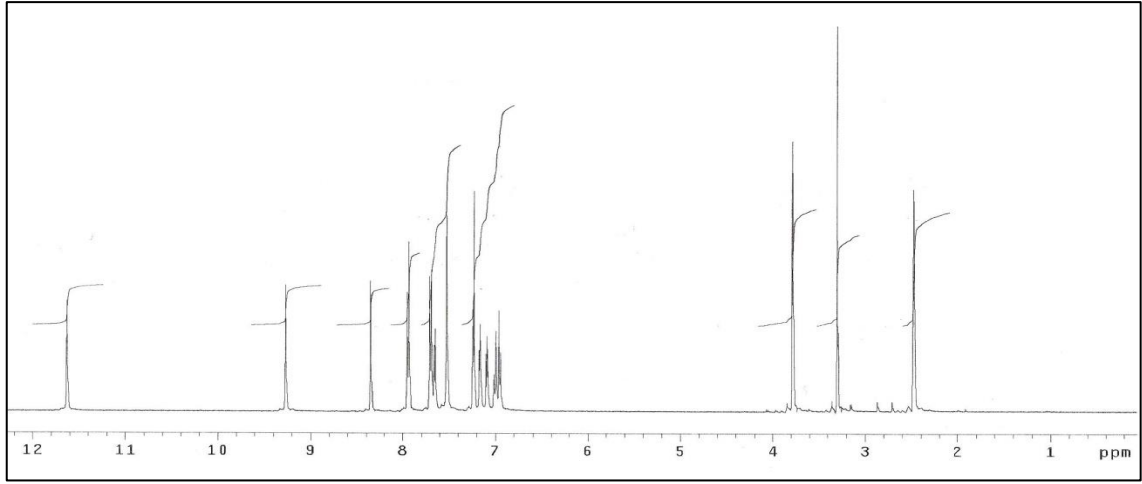
Şekil 4.234. CD74 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



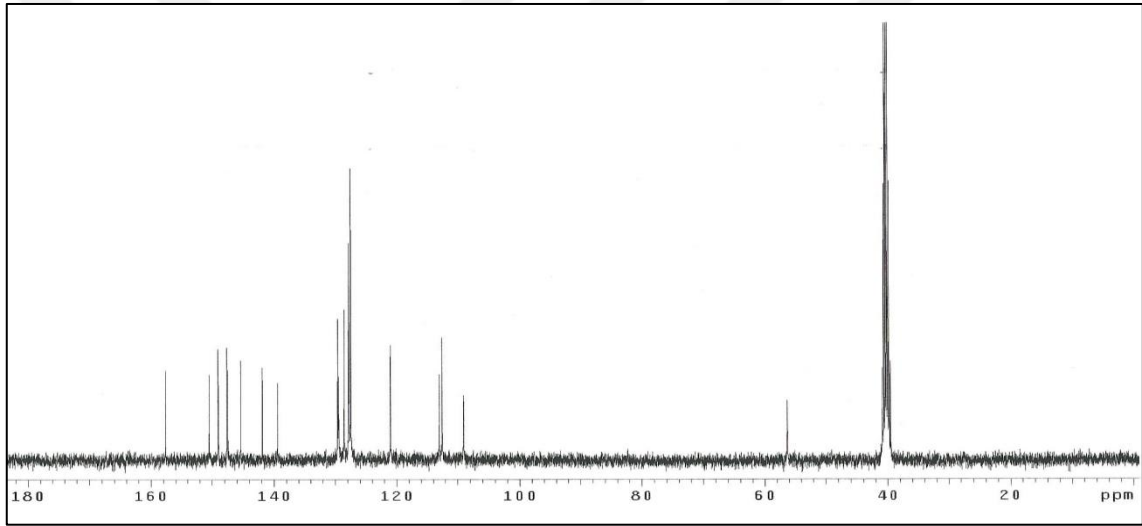
Şekil 4.235. CD74 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



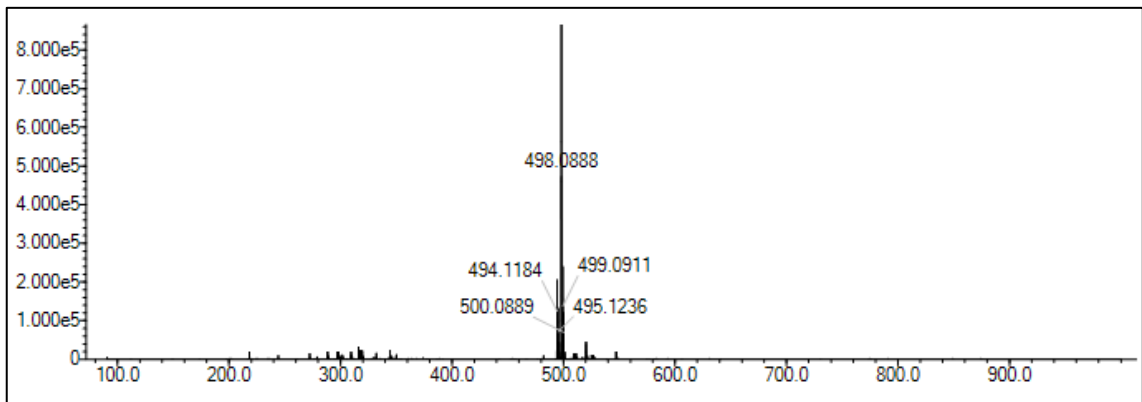
Şekil 4.236. CD74 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



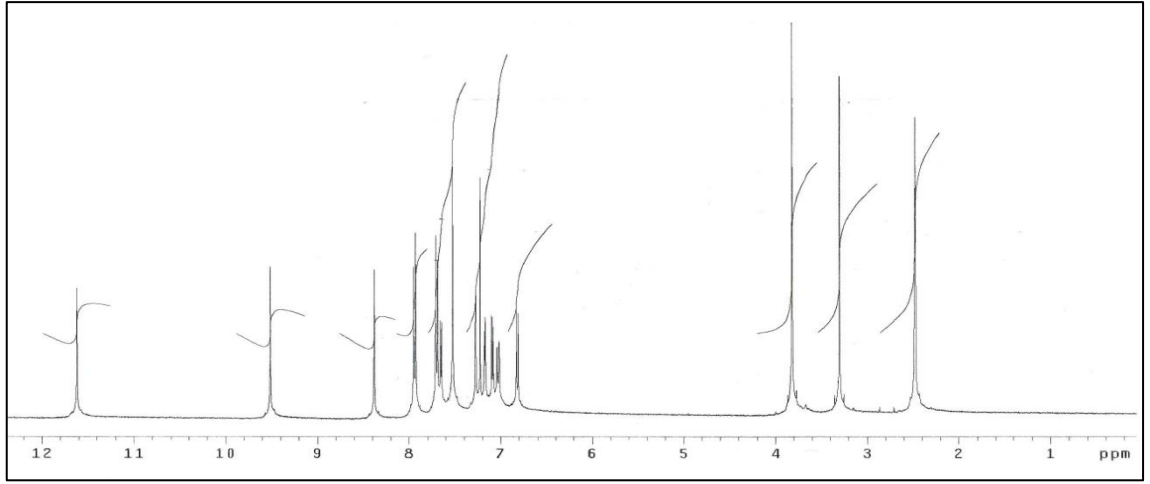
Şekil 4.237. CD75 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



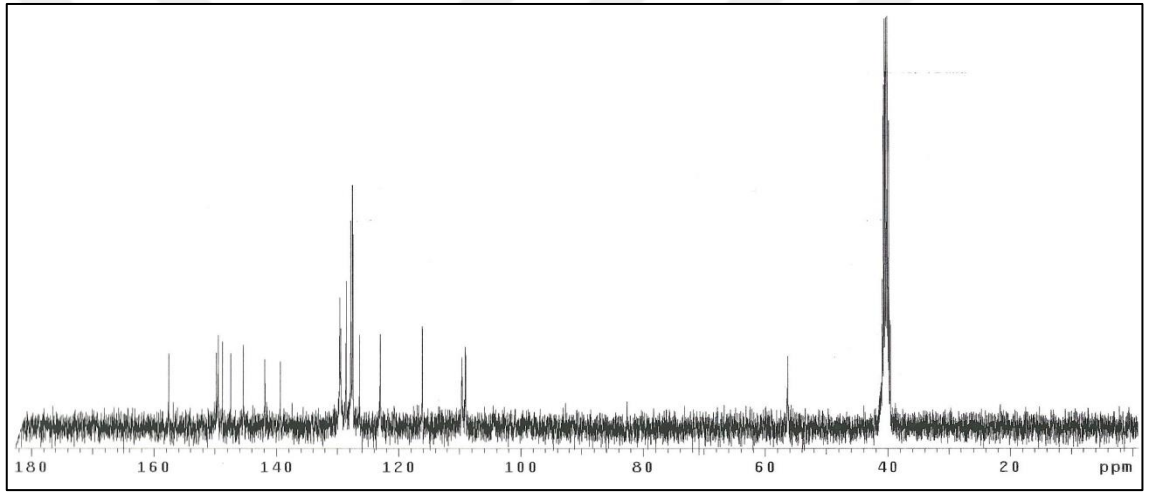
Şekil 4.238. CD75 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



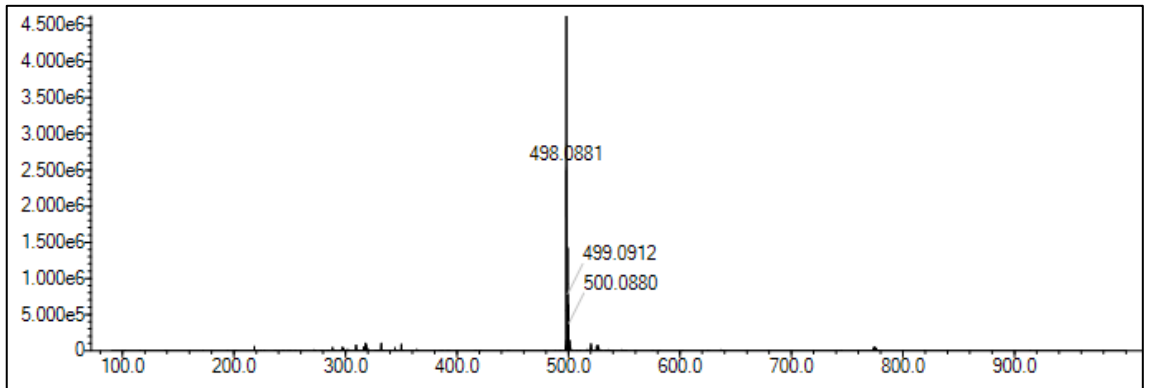
Şekil 4.239. CD75 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



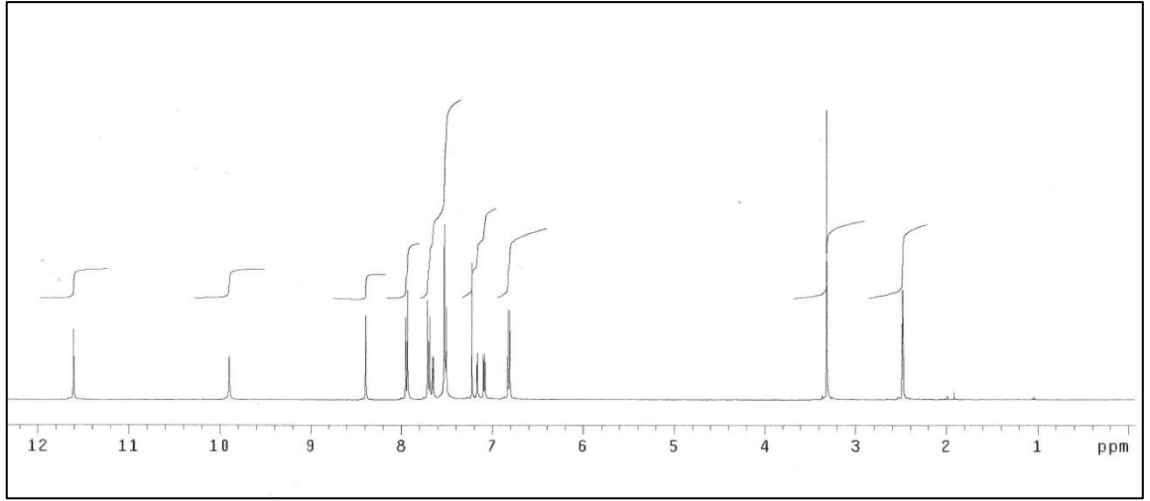
Şekil 4.240. CD76 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



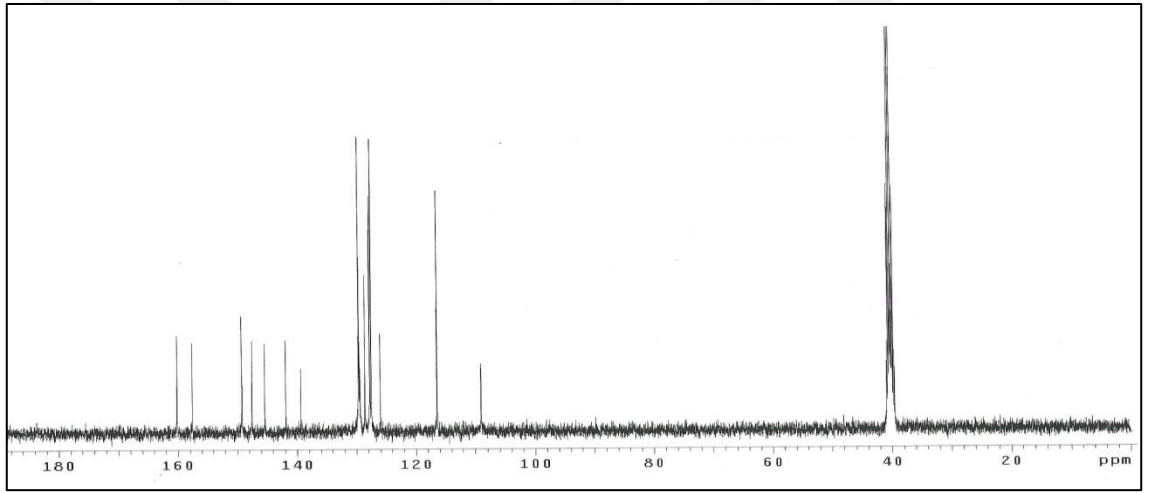
Şekil 4.241. CD76 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



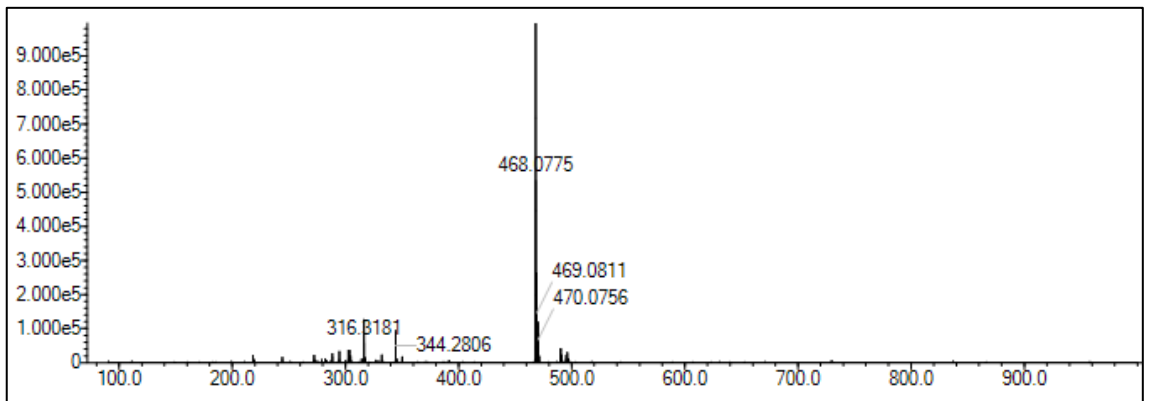
Şekil 4.242. CD76 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



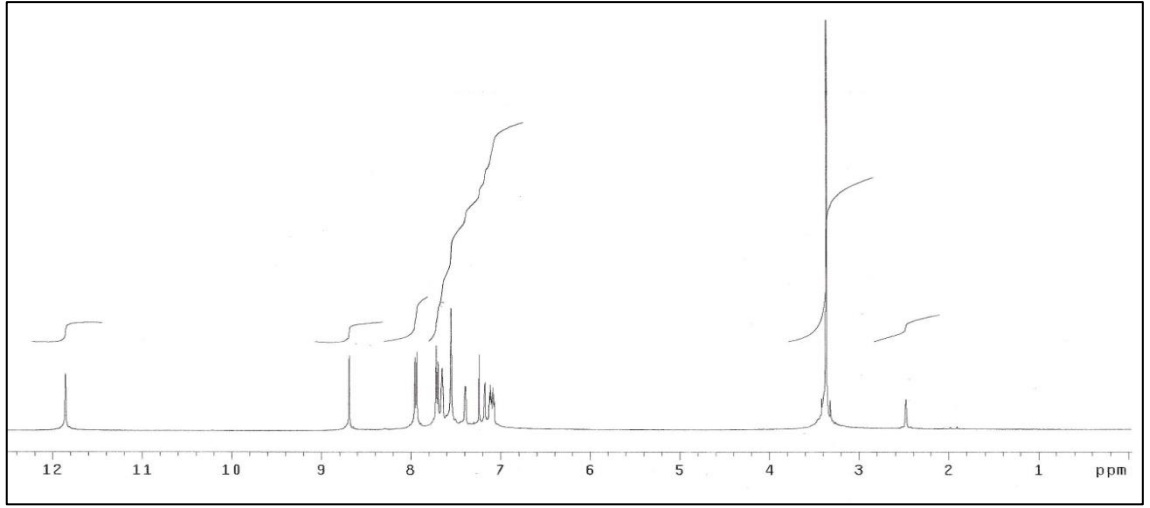
Şekil 4.243. CD77 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



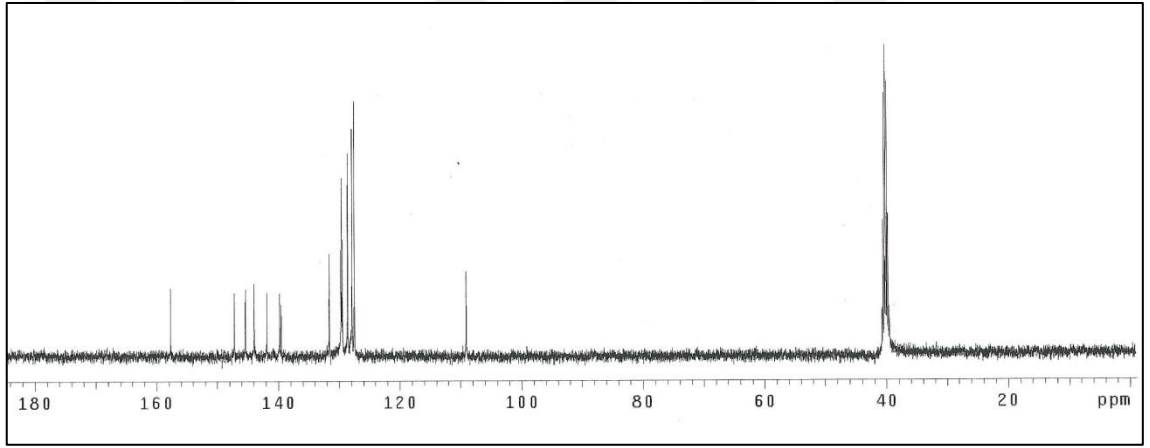
Şekil 4.244. CD77 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



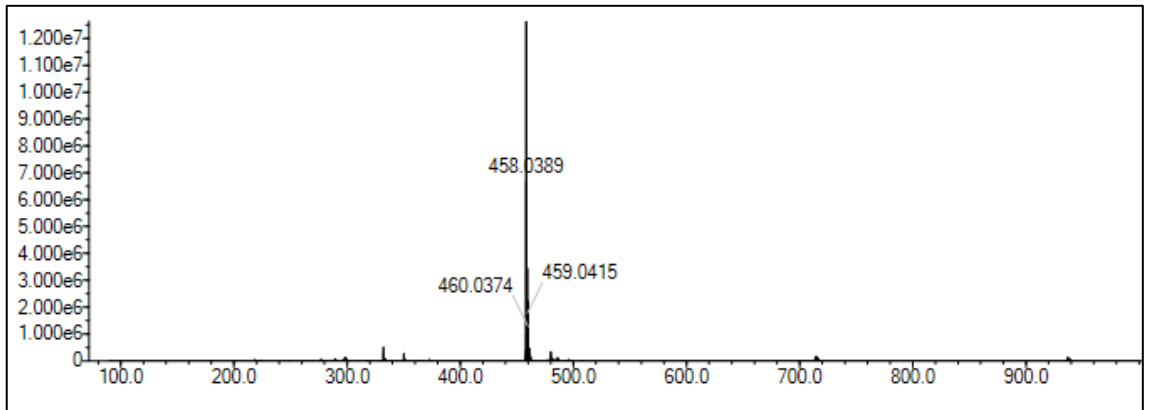
Şekil 4.245. CD77 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



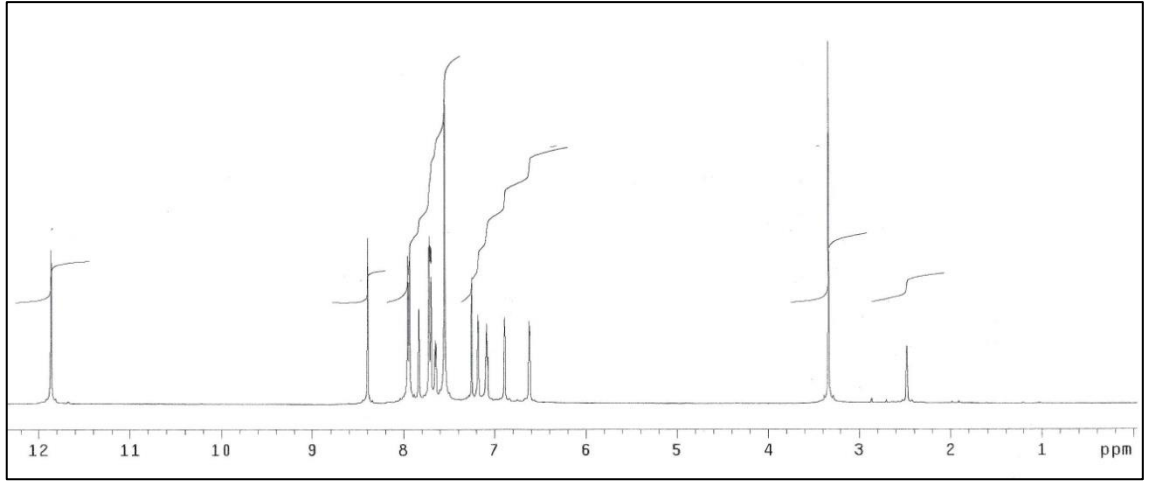
Şekil 4.246. CD78 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



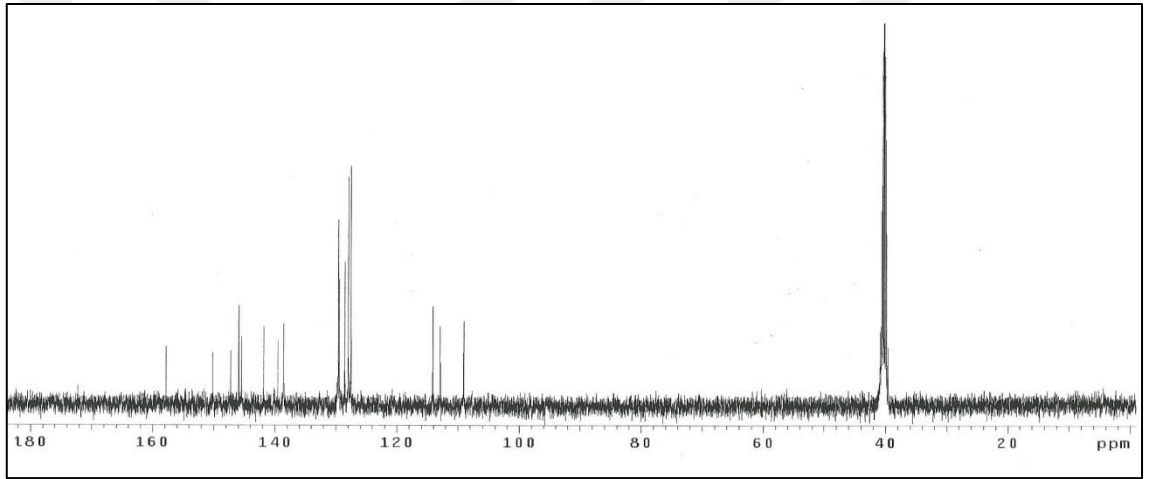
Şekil 4.247. CD78 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



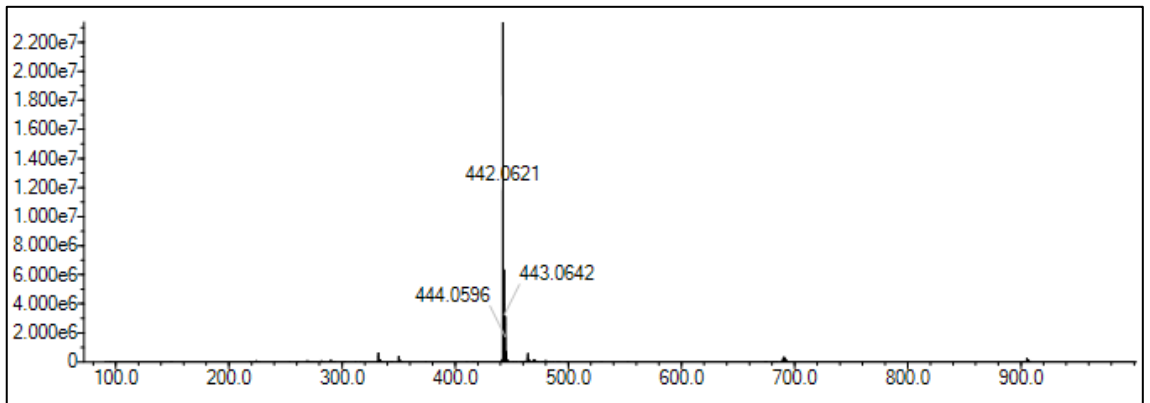
Şekil 4.248. CD78 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



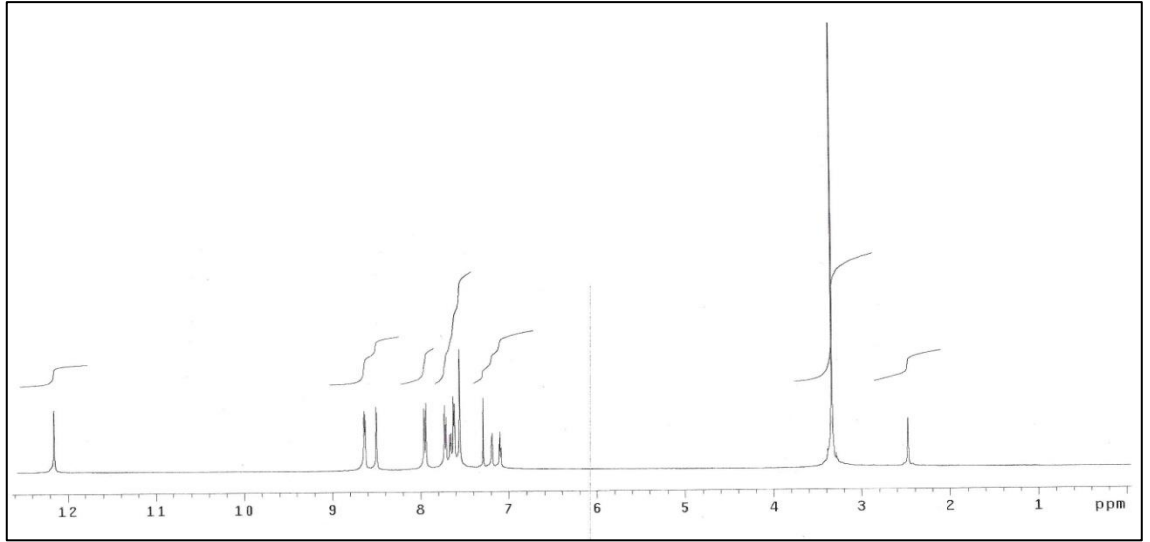
Şekil 4.249. CD79 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



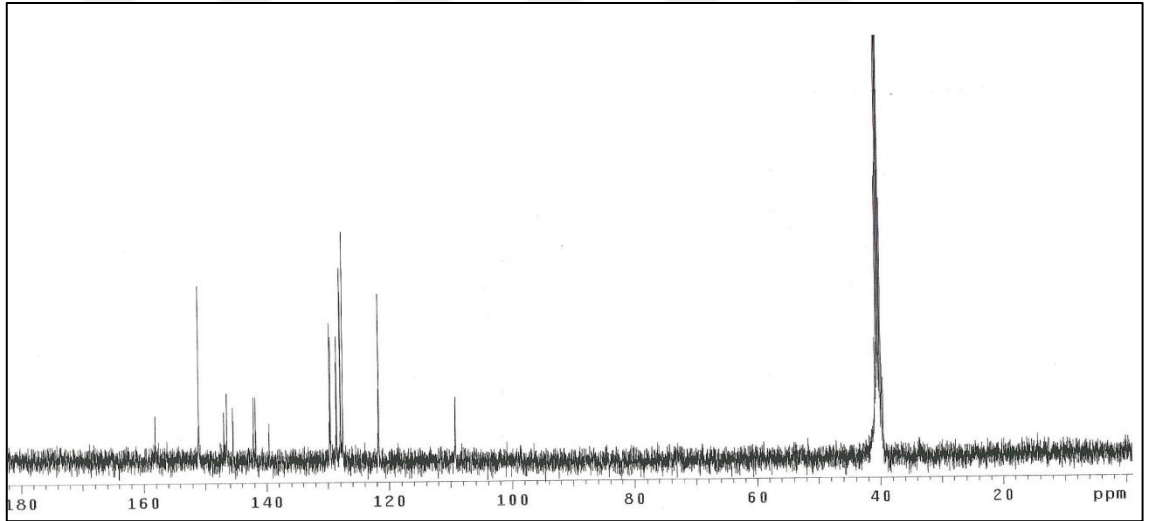
Şekil 4.250. CD79 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



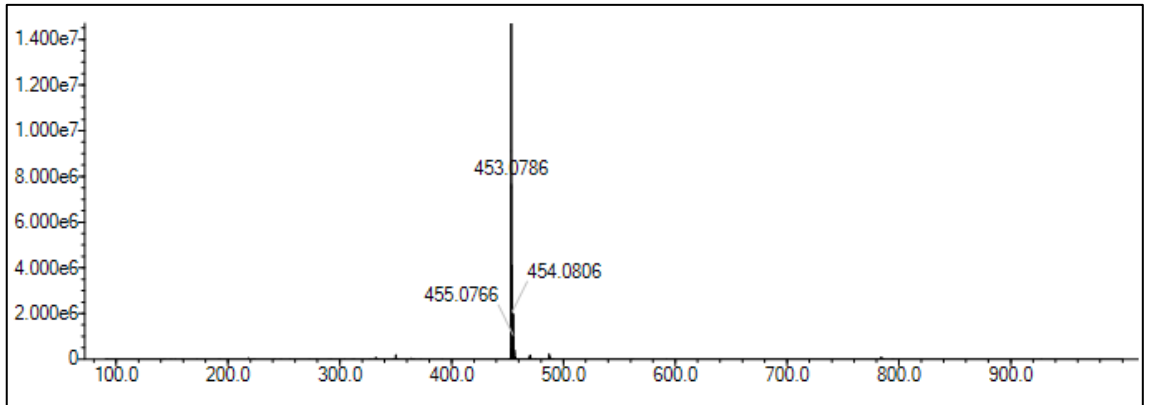
Şekil 4.251. CD79 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



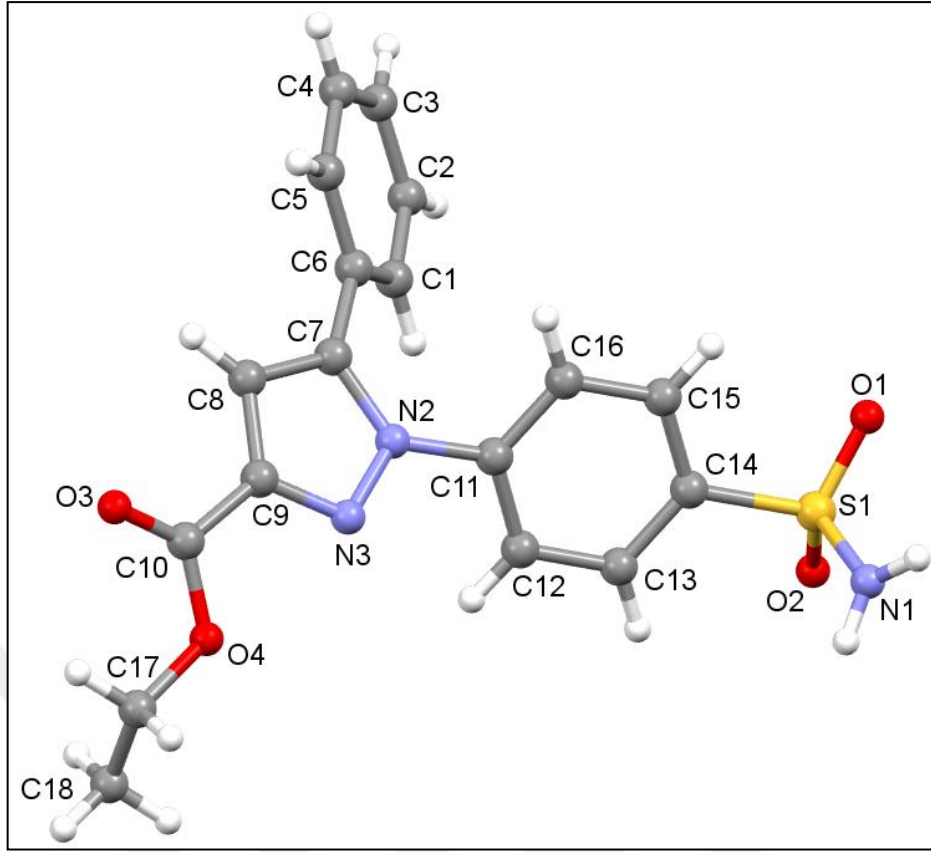
Şekil 4.252. CD80 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



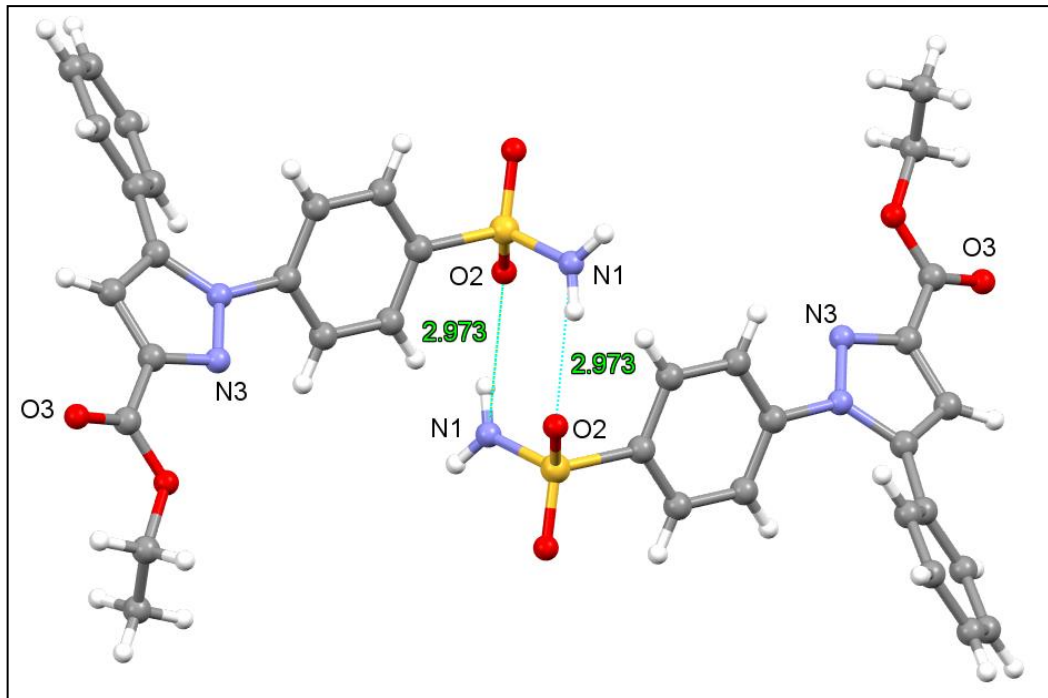
Şekil 4.253. CD80 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



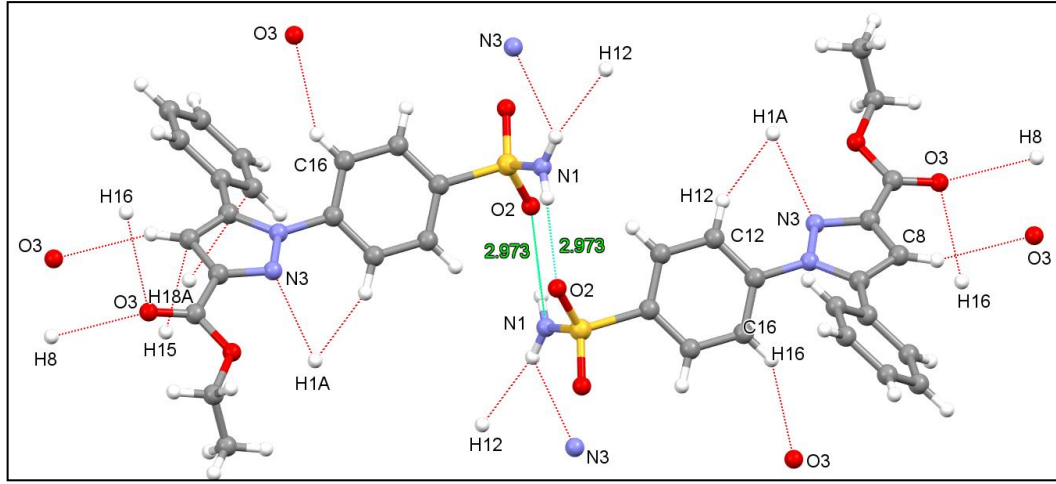
Şekil 4.254. CD80 bileşiğinin HRMS kütle spektrumu



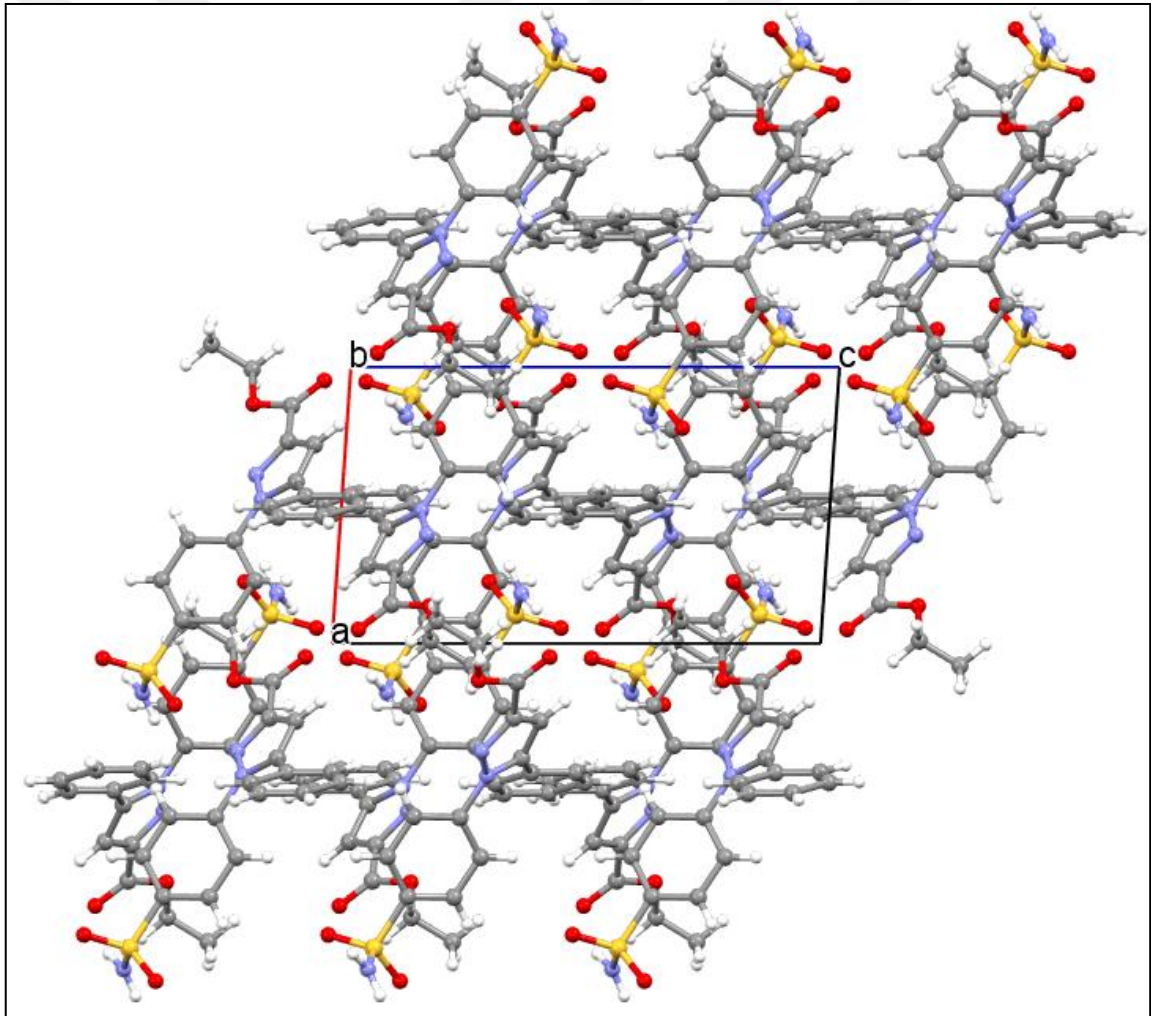
Şekil 4.255. D2 Bileşiğinin X-ışını yapı analizi



Şekil 4.256. D2 Bileşiğinin N-H...O hidrojen bağı ile oluşan dimerik yapısı



Şekil 4.257. D2 Bileşiğinin kısa mesafe (short-contant) etkileşim geometrisi



Şekil 4.258. D2 Bileşiğinin b-ekseni boyunca birim hücre örgüsü

Tablo 4.2. Geçiş bileşikleri D1-D3 ve sonuç bileşikleri CD1-CD20'nin HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksisiteyi

Bileşik	CC ₅₀ (μM)					
	Kanser Hücre Hattı		Normal Hücre		TS	PSİ
	HSC-2		HGF			
	(A)	SS	(B)	SS	(B/A)	(B/A ²)×100
D1	174.3	19.9	176.7	3.8	1.0	0.6
D2	121.3	6.5	158.3	1.2	1.3	1.1
D3	>200	0.0	>158	72.5	><0.8	><0.4
CD1	>163	64.7	177.7	3.8	<1.1	<0.7
CD2	22.9	1.9	>188	11.6	>8.2	>35.8
CD3	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD4	17.4	3.3	60.7	13.2	3.5	20.1
CD5	17.4	1.7	40.7	8.4	2.3	13.5
CD6	86.0	21.0	>200	0.0	>2.3	>2.7
CD7	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD8	20.6	4.7	183.7	11.5	8.9	43.4
CD9	70.9	6.0	>200	0.0	>2.8	>4.0
CD10	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD11	15.0	2.3	>200	0.0	>13.4	>89.3
CD12	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD13	16.0	2.5	144.0	5.6	9.0	56.5
CD14	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD15	64.3	2.8	95.5	43.4	1.5	2.3
CD16	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD17	78.2	13.6	>200	0.0	>2.6	>3.3
CD18	>200	0.0	145.0	8.9	<0.7	<0.4
CD19	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD20	177.7	19.5	198.3	2.9	1.1	0.6
DXR	0.2	0.2	>9.6	0.7	>43.0	>19229.7
5-FU	>1000	0.0	>1000	0.0	><1	><0.1
MTX	>400	0.0	>400	0.0	><1	><0.25

CC₅₀ : Canlı hücre sayısını % 50 oranında azaltan bileşik konsantrasyonu. Tümör Selektivitesi (TS)=HGF hücrelerine ait CC₅₀ / HSC-2 hücre hattına ait CC₅₀. Potensiyel selektivite indeksi (PSİ)=(B/A²) ×100. SS:Standart Sapma. DXR:Doksorobüsin. 5-FU:5-Florourasil. MTX: Metotreksat

Tablo 4.3. Geçiş bileşikleri D4-D6 ve sonuç bileşikleri CD21-CD40'ın HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksisiteeleri

Bileşik	CC ₅₀ (µM)				TS (B/A)	PSİ (B/A ²)×100
	Kanser Hücre Hattı		Normal Hücre			
	HSC-2 (A)	SS	HGF (B)	SS		
D4	187.3	19.4	188.0	11.1	1.0	0.5
D5	37.7	7.2	132.0	4.6	3.5	9.3
D6	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD21	47.3	12.6	165.3	12.1	3.5	7.4
CD22	8.1	1.1	189.3	18.5	23.3	286.0
CD23	11.4	1.0	>200	0.0	>17.5	>153.0
CD24	19.5	2.0	51.7	8.5	2.7	13.6
CD25	11.3	0.1	19.7	4.1	1.7	15.4
CD26	9.1	0.5	12.6	6.3	1.4	15.3
CD27	12.4	2.7	13.5	1.6	1.1	8.7
CD28	11.2	1.2	76.6	10.1	6.8	60.7
CD29	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD30	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD31	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD32	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD33	12.9	0.9	63.6	57.0	4.9	38.2
CD34	49.1	64.8	73.3	109.7	1.5	3.0
CD35	40.9	7.0	91.8	41.3	2.2	5.5
CD36	31.9	17.1	>198	2.9	>6.2	>19.5
CD37	63.8	35.9	>200	0.0	>3.1	>4.9
CD38	40.6	1.7	122.0	9.5	3.0	7.4
CD39	>200	0.0	184.0	3.6	<0.9	<0.5
CD40	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
DXR	0.2	0.2	>9.6	0.7	>43.0	>19229.7
5-FU	>1000	0.0	>1000	0.0	><1	><0.1
MTX	>400	0.0	>400	0.0	><1	><0.25

CC₅₀ : Canlı hücre sayısını % 50 oranında azaltan bileşik konsantrasyonu. Tümör Selektivitesi (TS)=HGF hücrelerine ait CC₅₀ / HSC-2 hücre hattına ait CC₅₀. Potensiyel selektivite indeksi (PSİ)=(B/A²) ×100. SS:Standart Sapma. DXR:Doksorobüsin. 5-FU:5-Florourasil. MTX: Metotreksat.

Tablo 4.4. Geçiş bileşikleri D7-D9 ve sonuç bileşikleri CD41-CD60'ın HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksisiteeleri

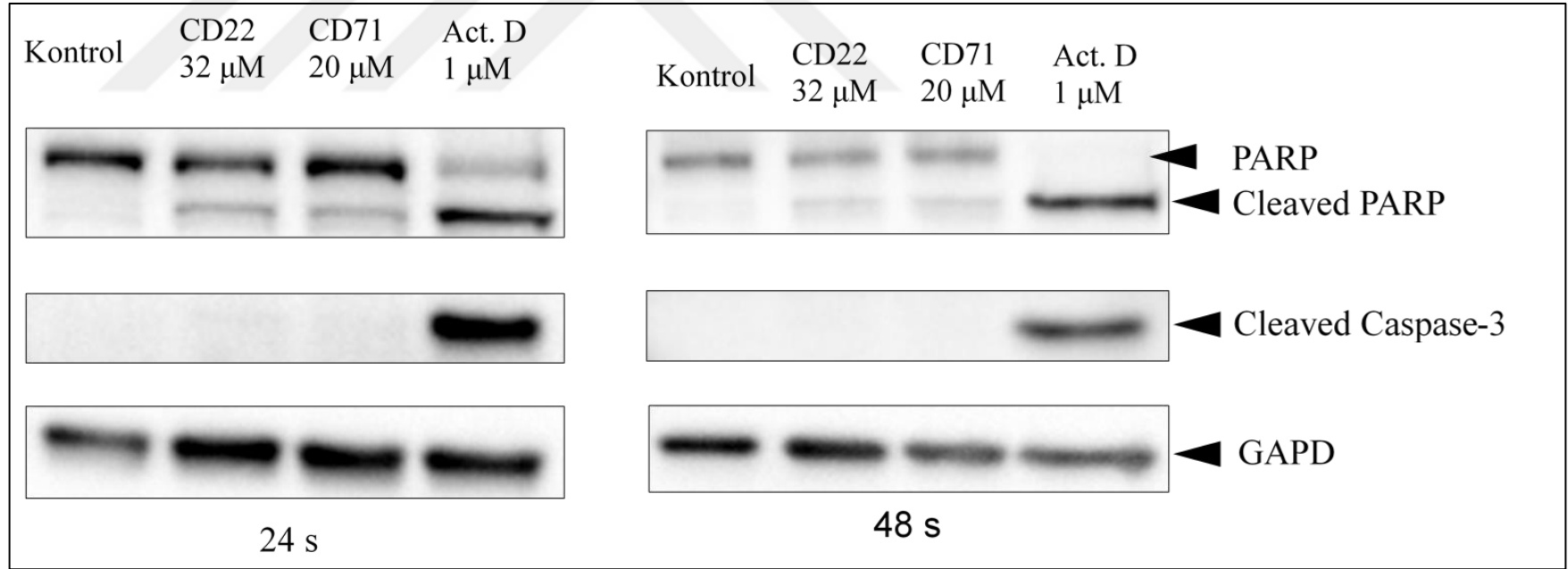
Bileşik	CC ₅₀ (µM)				TS (B/A)	PSİ (B/A²)×100
	Kanser Hücre Hattı		Normal Hücre			
	HSC-2 (A)	SS	HGF (B)	SS		
D7	>191	9.0	>190	17.3	><1	><0.5
D8	>200	0.0	152.2	49.9	<0.8	>0.4
D9	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD41	1.7	0.1	>200	0.0	>114.9	>6605.9
CD42	2.6	0.5	>200	0.0	>77.8	>3028.1
CD43	5.3	3.8	>200	0.0	>37.9	>717.4
CD44	1.6	0.0	>200	0.0	>128.2	>8218.3
CD45	1.7	0.2	>200	0.0	>120.7	>7287.2
CD46	1.6	0.1	>200	0.0	>122.0	>7436.0
CD47	154.3	15.1	154.7	7.8	1.0	0.6
CD48	1.6	0.1	>200	0.0	>124.7	>7780.0
CD49	13.4	5.0	>200	0.0	>15.0	>111.9
CD50	42.6	5.8	131.3	75.8	3.1	7.2
CD51	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD52	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD53	41.4	51.6	>200	0.0	>4.8	>11.7
CD54	2.7	0.2	>200	0.0	>74.0	>2736.7
CD55	34.1	19.6	>200	0.0	>5.9	>17.2
CD56	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD57	2.4	0.7	>200	0.0	>83.7	>3501.3
CD58	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD59	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD60	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
DXR	0.2	0.2	>9.6	0.7	>43.0	>19229.7
5-FU	>1000	0.0	>1000	0.0	><1	><0.1
MTX	>400	0.0	>400	0.0	><1	><0.25

CC₅₀ : Canlı hücre sayısını % 50 oranında azaltan bileşik konsantrasyonu. Tümör Selektivitesi (TS)=HGF hücrelerine ait CC₅₀ / HSC-2 hücre hattına ait CC₅₀. Potensiyel selektivite indeksi (PSİ)=(B/A²) ×100. SS:Standart Sapma. DXR:Doksorobüsin. 5-FU:5-Florourasil. MTX: Metotreksat

Tablo 4.5. Geçiş bileşikleri D10-D12 ve sonuç bileşikleri CD61-CD80'nin HSC-2 kanser hücre hattı ve HGF normal hücrelerine karşı sitotoksisiteeleri

Bileşik	CC ₅₀ (µM)				TS (B/A)	PSİ (B/A ²)×100
	Kanser Hücre Hattı		Normal Hücre			
	HSC-2 (A)	SS	HGF (B)	SS		
D10	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
D11	58.1	19.8	133.0	5.3	2.3	3.9
D12	>199	2.3	>200	0.0	><1	><0.5
CD61	53.0	10.0	>200	0.0	>3.8	>7.1
CD62	31.4	15.5	>200	0.0	>6.4	>20.2
CD63	>158	72.2	>200	0.0	><1.3	><0.8
CD64	24.3	7.0	174.7	32.5	7.2	29.6
CD65	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD66	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD67	85.1	9.2	>200	0.0	>2.3	>2.8
CD68	19.5	1.1	>200	0.0	>10.3	>52.8
CD69	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD70	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD71	5.2	4.3	>199	2.3	>38.5	>744.2
CD72	18.0	6.1	>200	0.0	>11.1	>61.7
CD73	>181	32.9	>200	0.0	><1.1	><0.6
CD74	>200	0.0	>200	0.0	><1	><0.5
CD75	35.1	22.0	23.1	23.4	0.7	1.9
CD76	33.1	15.0	>200	0.0	>6.0	>18.3
CD77	2.0	0.4	7.0	4.9	3.5	171.1
CD78	36.5	35.4	>200	0.0	>5.5	>15.0
CD79	72.1	27.4	145.3	82.9	2.0	2.8
CD80	1.6	0.0	>200	0.0	>128.2	>8218.3
DXR	0.2	0.2	>9.6	0.7	>43.0	>19229.7
5-FU	>1000	0.0	>1000	0.0	><1	><0.1
MTX	>400	0.0	>400	0.0	><1	><0.25

CC₅₀ : Canlı hücre sayısını % 50 oranında azaltan bileşik konsantrasyonu. Tümör Selektivitesi (TS)=HGF hücrelerine ait CC₅₀ / HSC-2 hücre hattına ait CC₅₀. Potensiyel selektivite indeksi (PSİ)=(B/A²) ×100. SS:Standart Sapma. DXR:Doksorobüsin. 5-FU:5-Florourasil. MTX: Metotreksat



Şekil 4.259. CD22 ve CD71 bileşiklerinin apoptozis bulguları

Tablo 4.6. CD1-CD80 bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda HCT-116 kolon kanser hücre hattına karşı % büyüme inhibisyonu sonuçları

Bileşik	OD	Büyüme İnhibisyonu (%)	Bileşik	OD	Büyüme İnhibisyonu (%)
CD1	1.089	4.744	CD41	1.086	5.072
CD2	1.025	10.341	CD42	0.989	13.555
CD3	1.020	10.778	CD43	1.029	10.035
CD4	1.084	5.203	CD44	1.177	-2.930
CD5	0.972	15.042	CD45	1.117	2.296
CD6	0.897	21.535	CD46	1.020	10.800
CD7	1.040	9.073	CD47	0.965	15.588
CD8	0.902	21.163	CD48	0.838	26.694
CD9	1.062	7.149	CD49	0.988	13.577
CD10	1.065	6.843	CD50	0.944	17.446
CD11	0.536	53.126	CD51	0.871	23.830
CD12	0.841	26.476	CD52	0.941	17.731
CD13	0.978	14.495	CD53	0.983	14.080
CD14	1.004	12.178	CD54	0.794	30.608
CD15	1.037	9.314	CD55	0.952	16.747
CD16	1.059	7.390	CD56	0.986	13.752
CD17	1.055	7.739	CD57	1.095	4.285
CD18	1.079	5.619	CD58	1.011	11.609
CD19	1.017	11.041	CD59	0.936	18.190
CD20	1.036	9.401	CD60	0.985	13.839
CD21	1.002	12.396	CD61	0.966	15.523
CD22	0.890	22.169	CD62	0.908	20.573
CD23	0.934	18.321	CD63	0.915	19.961
CD24	0.814	28.837	CD64	0.887	22.475
CD25	0.519	54.657	CD65	0.804	29.711
CD26	0.489	57.280	CD66	0.714	37.560
CD27	0.462	59.576	CD67	1.017	11.106
CD28	0.625	45.321	CD68	0.808	29.340
CD29	0.908	20.595	CD69	0.885	22.606
CD30	1.010	11.653	CD70	0.872	23.787
CD31	0.963	15.807	CD71	0.330	71.185
CD32	0.894	21.863	CD72	0.901	21.251
CD33	1.021	10.756	CD73	0.896	21.622
CD34	0.823	28.050	CD74	0.869	24.027
CD35	0.984	13.970	CD75	1.010	11.718
CD36	0.959	16.157	CD76	1.001	12.462
CD37	1.012	11.544	CD77	0.978	14.495
CD38	0.965	15.588	CD78	0.979	14.408
CD39	1.070	6.428	CD79	0.943	17.578
CD40	0.987	13.708	CD80	1.024	10.494
			5-FU(10 µM)	0.566	50.547
			5-FU(1 µM)	0,962	15.850

OD:Optik dansite. 5-FU:5-Florourasil.

HCT-116 kolon kanser hücre hattına karşı % büyüme inhibisyonu sonuçlarına göre 14 bileşik sitotoksik etkili olarak belirlenmiş ve CC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Bu bileşikler ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Bileşiklerin HCT-116 kolon kanser hücre hattına karşı CC₅₀ değerleri

Bileşik	HCT-116
	CC ₅₀ (μM)
CD11	9.27±0.78
CD12	48.20±7.49
CD24	36.17±6.36
CD25	15.23±1.47
CD26	4.73±0.54
CD27	15.09±1.37
CD28	3.41±1.17
CD29	21.00±2.51
CD34	2.88±0.81
CD48	5.46±2.65
CD65	35.32±3.50
CD66	25.61±2.05
CD68	27.80±3.19
CD71	1.68±0.35
5-FU	4.88±0.39

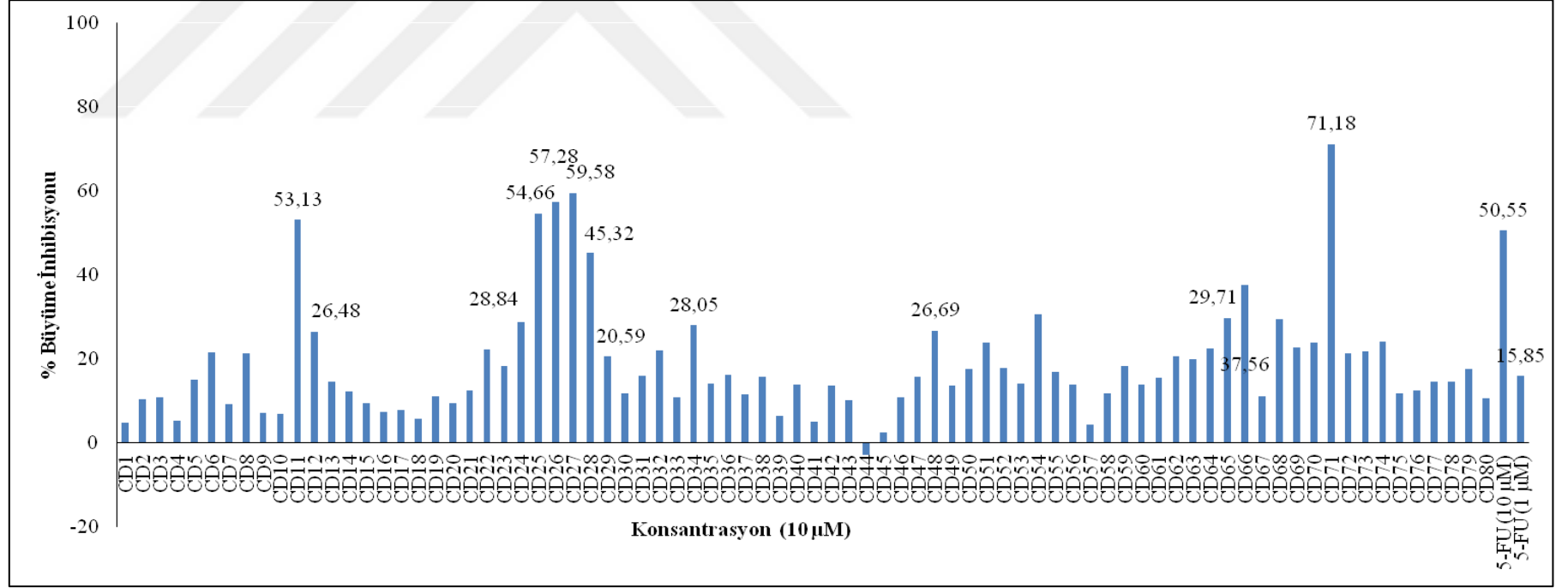
CC₅₀ : Canlı hücre sayısını % 50 oranında azaltan bileşik konsantrasyonu.

14 bileşik içerisinde en düşük CC₅₀ değerine sahip CD71, CD34 ve CD26 bileşiklerinin CRL-1790 normal kolon epitel hücrelerine karşı sitotoksiteleri ve selektiviteleri Tablo 4.8’de sunulmuştur.

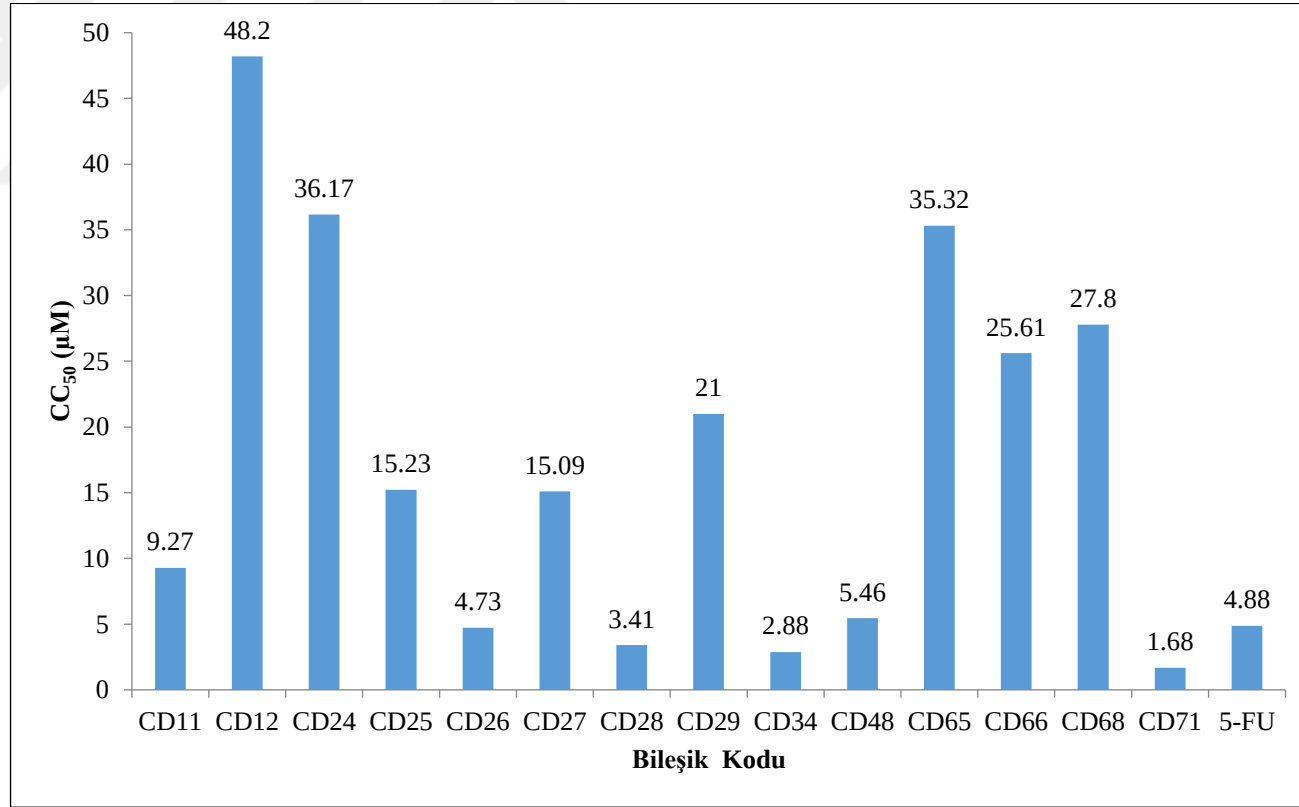
Tablo 4.8. Temsilci bileşikler CD26, CD34 ve CD71’in tümör selektiviteleri

Bileşik	CC ₅₀ , μM		
	HCT-116	CRL-1790	TS
CD71	1.68±0.35	14.58±0.96	8.67
CD34	2.88±0.81	25.48±1.95	8.85
CD26	4.73±0.54	15.51±0.84	3.28
5-FU	4.88±0.39	19.06±1.29	3.91

Tümör Selektivitesi (TS) = CC₅₀ (CRL-1790)/CC₅₀ (HCT-116)



Şekil 4.260. Bileşiklerin HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı % büyüme inhibisyon-konsantrasyon grafiği



Şekil 4.261. HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı güçlü sitotoksik etkili bileşiklerin CC₅₀ grafiği

Tablo 4.9. D1-D3 ve CD1-CD20 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları

Bileşik	Ki (nM)			Selektivite Oranı	
	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA I/ hCA IX	hCA II / hCA IX
D1	>10000	>10000	>10000	>1.0	>1.0
D2	47.1	60.9	225.3	0.2	0.3
D3	68.4	87.9	30.5	2.2	2.9
CD1	1575.3	497.6	162.3	9.7	3.1
CD2	760.1	9391.7	241.9	3.1	38.8
CD3	1789.7	534.9	248.5	7.2	2.2
CD4	9325.3	547.6	223.4	41.7	2.5
CD5	661.9	87.9	311.8	2.1	0.3
CD6	2756.1	152.3	1253.3	2.2	0.1
CD7	8757.9	72.1	265.5	33.0	0.3
CD8	8107.7	734	306.7	26.4	2.4
CD9	>10000	5016.5	263	>38.0	19.1
CD10	3968.7	376	1656.9	2.4	0.2
CD11	2900.3	258.3	1200.1	2.4	0.2
CD12	3001.2	119.5	262.7	11.4	0.5
CD13	>10000	434.5	1435.8	>7.0	0.3
CD14	7264.6	84.9	238.5	30.5	0.4
CD15	>10000	138.2	1598.4	6.3	0.1
CD16	7779.3	91.2	298.8	26.0	0.3
CD17	1654.4	92	247.1	6.7	0.4
CD18	2094.1	24.2	260.2	8.0	0.1
CD19	449.7	51.6	176.9	2.5	0.3
CD20	>10000	73.9	921.7	>10.8	0.1
AAZ	250	12.1	25.8	9.7	0.5

Ki: İnhibisyon sabiti. nM: Nanomolar. AAZ: Asetazolamit

Tablo 4.10. D4-D6 ve CD21-CD40 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları

Bileşik	Ki (nM)			Selektivite Oranı	
	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA I / hCA IX	hCA II / hCA IX
D4	>10000	>10000	>10000	>1.0	>1.0
D5	9176.3	86.1	175.8	52.2	0.5
D6	368.1	9.7	31.4	11.7	0.3
CD21	2860.6	83.3	163.9	17.5	0.5
CD22	>10000	637.8	203.3	>49.2	3.1
CD23	>10000	366.5	1233.7	>8.1	0.3
CD24	8828.4	83.4	242.9	36.3	0.3
CD25	6739.7	866.8	260	25.9	3.3
CD26	>10000	306	1088.2	>9.2	0.3
CD27	572.8	443.9	281.5	2.0	1.6
CD28	7236.8	806.2	201.1	36.0	4.0
CD29	>10000	883.3	215	>46.5	4.1
CD30	>10000	595.4	816.6	>12.2	0.7
CD31	>10000	672.2	229.3	>43.6	2.9
CD32	>10000	1813.9	1300.5	>7.7	1.4
CD33	>10000	2898.4	1645.4	>6.1	1.8
CD34	>10000	878.1	226.9	>44.1	3.9
CD35	>10000	796.5	1629.5	>6.1	0.5
CD36	10000	91.2	302.2	33.1	0.3
CD37	9043.3	95.8	116	78.0	0.8
CD38	854.9	78.8	194.9	4.4	0.4
CD39	567.9	88.1	156.9	3.6	0.6
CD40	6391	259.8	204.4	31.3	1.3
AAZ	250	12.1	25.8	9.7	0.5

Ki: İnhibisyon sabiti. nM: Nanomolar. AAZ: Asetazolamit

Tablo 4.11. D7-D9 ve CD41-CD60 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları

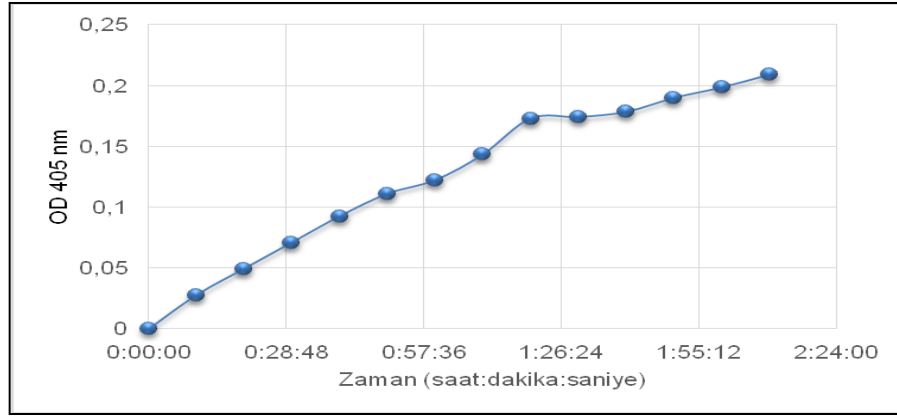
Bileşik	Ki (nM)			Selektivite Oranı	
	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA I/ hCA IX	hCA II/ hCA IX
D7	>10000	>10000	>10000	>1.0	>1.0
D8	6196	9.1	20.5	302.2	0.4
D9	7399.6	8.9	2.3	3217.2	3.9
CD41	7570.7	8.2	10.1	749.6	0.8
CD42	>10000	7881.1	1588.4	>6.3	5.0
CD43	>10000	>10000	1439.9	>6.9	>6.9
CD44	7939.6	47.6	18.5	429.2	2.6
CD45	7782.1	40.8	132.5	58.7	0.3
CD46	>10000	>10000	>10000	>1.0	>1.0
CD47	8955.7	9	62.5	143.3	0.1
CD48	8655.4	38.7	14.5	596.9	2.7
CD49	>10000	>10000	1227.5	>8.1	>8.1
CD50	>10000	7609.1	1036.7	>9.6	7.3
CD51	>10000	>10000	204.7	>48.9	>48.9
CD52	530.2	449.3	149.8	3.5	3.0
CD53	3576.9	647.2	213.2	16.8	3.0
CD54	8882.4	6.8	21.5	413.1	0.3
CD55	675.2	501.4	>10000	<0.1	<0.1
CD56	5844.2	6.7	20.3	287.9	0.3
CD57	4819.8	8.6	6.2	777.4	1.4
CD58	7862.3	5	13.9	565.6	0.4
CD59	7509.6	26	16.3	460.7	1.6
CD60	>10000	5898.5	>10000	>1.0	<0.6
AAZ	250	12.1	25.8	9.7	0.5

Ki: İnhibisyon sabiti. nM: Nanomolar. AAZ: Asetazolamit

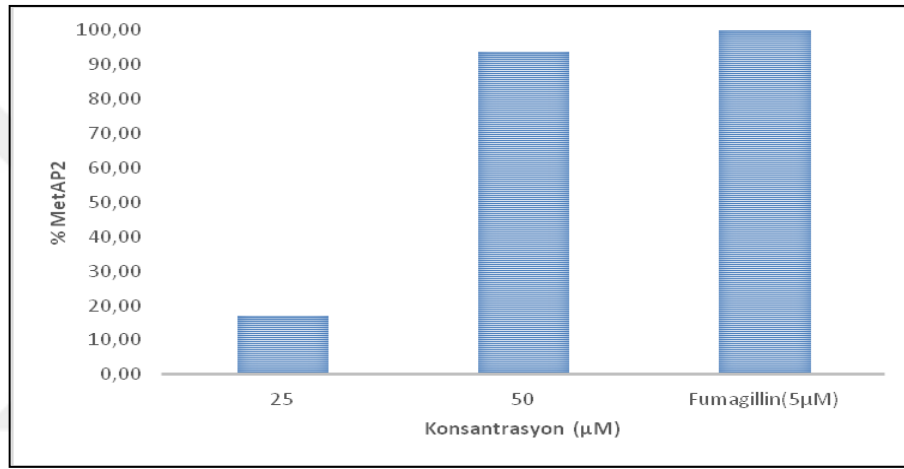
Tablo 4.12. D10-D12 ve CD61-CD80 bileşiklerinin hCA I, hCA II ve hCA IX inhibisyon sonuçları

Bileşik	Ki (nM)			Selektivite Oranı	
	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA I / hCA IX	hCA II / hCA IX
D10	>10000	>10000	>10000	>1.0	>1.0
D11	8.3	7.4	184.8	0.0	0.0
D12	44.3	8.4	9.7	4.6	0.9
CD61	7188.8	61.9	20	359.4	3.1
CD62	8662.2	870.3	588.6	14.7	1.5
CD63	10000	5660.7	1534.3	6.5	3.7
CD64	5541.7	41.5	15.8	350.7	2.6
CD65	7178.9	40.8	6.7	1071.5	6.1
CD66	7034.3	8710.5	1467.1	4.8	5.9
CD67	6612.1	44.3	14	472.3	3.2
CD68	5517.6	42.3	17.3	318.9	2.4
CD69	6456.7	798.6	1787.9	3.6	0.4
CD70	>10000	6504.9	1544.9	>6.5	4.2
CD71	>10000	4446.8	256.4	>39.0	17.3
CD72	>10000	>10000	1486.5	>6.7	>6.7
CD73	>10000	>10000	1778.8	>5.6	>5.6
CD74	7702.9	25.5	13.4	574.8	1.9
CD75	>10000	>10000	1993.7	>5.0	>5.0
CD76	8175.8	53	8.1	1009.4	6.5
CD77	8470.5	246.6	10.6	799.1	23.3
CD78	8623.8	58.7	7.0	1232.0	8.4
CD79	652	8.9	16.8	38.8	0.5
CD80	9650.2	8151.4	789.3	12.2	10.3
AAZ	250	12.1	25.8	9.7	0.5

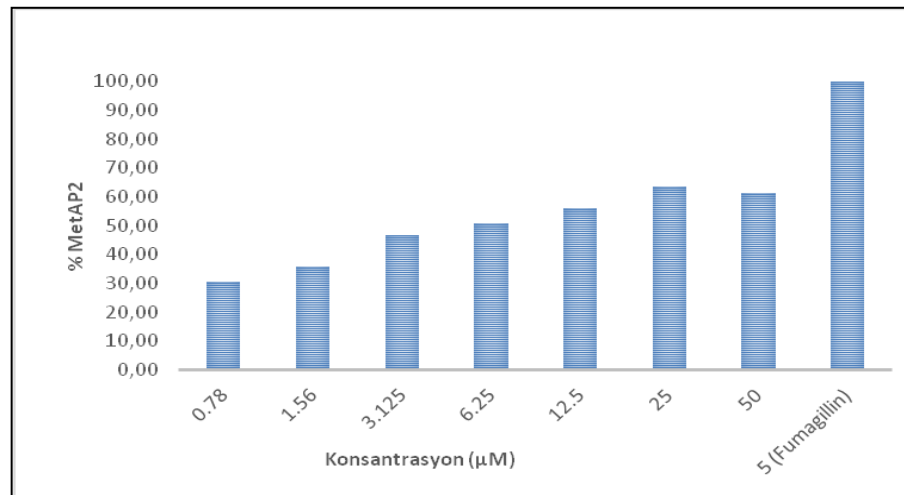
Ki: İnhibisyon sabiti. nM: Nanomolar. AAZ: Asetazolamit



Şekil 4.262. MetAP2 (0.4 µg)-substrat (metiyonin-*p*-nitroanilit) aktivitesi grafiği



Şekil 4.263. CD71 bileşiğinin (25 µM ve 50 µM) referans bileşik Fumajilin'e (5 µM) karşı % MetAP2 inhibisyonu



Şekil 4.264. CD34 bileşiğinin (0.78-50 µM) referans bileşik Fumajilin'e (5 µM) karşı % MetAP2 inhibisyonu

Tablo 4.13. CD1-CD17 (Seri 1) için hesaplanan deskriptörler (Bakınız sayfa 186)

Bileşik	Süstituent	σ	π	MR	CC ₅₀	pCC ₅₀	Hacim	Polarizebilirlik
CD1	H	0	0	3.09	163	3.78	376.85	74.52
CD2	4-CH ₃	-0.17	0.56	7.71	22.9	4.64	393.41	75.93
CD4	4-F	0.06	0.14	2.98	17.4	4.76	381.78	74.87
CD5	4-Cl	0.23	0.71	8.09	17.4	4.76	390.38	75.62
CD6	4-Br	0.23	0.86	10.94	86	4.07	394.73	75.9
CD8	4-CF ₃	0.54	0.88	7.08	20.6	4.68	408.14	77.06
CD9	2,3-(OCH ₃) ₂	-0.1	-0.04	16.77	70.9	4.15	427.94	78.91
CD11	2,5-(OCH ₃) ₂	-0.1	-0.04	16.77	15	4.82	427.94	78.91
CD13	3,4,5-(OCH ₃) ₃	-0.03	-0.06	23.61	16	4.79	453.49	81.08
CD15	3-OCH ₃ , 4-OH	-0.25	-0.69	11.78	64.3	4.19	410.41	77.3
CD17	4-OH	-0.37	-0.67	4.91	78.2	4.11	384.86	75.09
Bileşik	logP	TPSA	MA	nON	nOHNH	nRotb	HOMO	LUMO
CD1	3.43	119.45	445.5	8	3	6	-9.04	-1.31
CD2	3.88	119.45	459.53	8	3	6	-8.95	-1.23
CD4	3.59	119.45	463.49	8	3	6	-9.17	-1.25
CD5	4.11	119.45	479.95	8	3	6	-8.93	-1.34
CD6	4.24	119.45	524.4	8	3	6	-9.2	-1.24
CD8	4.32	119.45	513.5	8	3	7	-9.45	-1.3
CD9	3.25	137.92	505.56	10	3	8	-9.11	-1.21
CD11	3.47	137.92	505.56	10	3	8	-8.73	-1.12
CD13	3.06	147.16	535.59	11	3	9	-9	-1.18
CD15	2.77	148.91	491.53	10	4	7	-8.86	-1.22
CD17	2.95	139.68	461.5	9	4	6	-8.82	-1.27

Tablo 4.14. CD21-37 (Seri 2) için hesaplanan deskriptörler (Bakınız sayfa 186)

Bileşik	Süstituent	σ	π	MR	CC ₅₀	pCC ₅₀	Hacim	Polarizebilirlik
CD21	H	0	0	3.09	47.3	4.33	393.41	75.9
CD22	4-CH ₃	-0.17	0.56	7.71	8.1	5.09	409.97	77.4
CD23	4-OCH ₃	-0.27	-0.02	9.93	11.4	4.94	418.95	78.24
CD24	4-F	0.06	0.14	2.98	19.5	4.71	398.34	76.32
CD25	4-Cl	0.23	0.71	8.09	11.3	4.95	406.94	77.07
CD26	4-Br	0.23	0.86	10.94	9.1	5.04	411.29	77.36
CD27	4-NO ₂	0.78	-0.28	9.42	12.4	4.91	416.74	77.69
CD28	4-CF ₃	0.54	0.88	7.08	11.2	4.95	424.7	78.53
CD33	3,4,5-(OCH ₃) ₃	-0.03	-0.06	23.61	12.9	4.89	470.04	82.56
CD34	4-N(CH ₃) ₂	-0.83	0.18	17.61	49.1	4.31	439.31	80.07
CD35	3-OCH ₃ , 4-OH	-0.25	-0.69	11.78	40.9	4.39	426.97	78.77
CD36	3-OH, 4-OCH ₃	-0.15	-0.69	11.78	31.9	4.49	426.97	78.79
CD37	4-OH	-0.37	-0.67	4.91	63.8	4.19	401.43	76.64
Bileşik	logP	TPSA	MA	nON	nOHNH	nRotb	HOMO	LUMO
CD21	3.88	119.45	459.53	8	3	6	-9.11	-1.24
CD22	4.33	119.45	473.56	8	3	6	-8.88	-1.28
CD23	3.93	128.69	489.56	9	3	7	-8.75	-1.25
CD24	4.04	119.45	477.52	8	3	6	-9.17	-1.23
CD25	4.55	119.45	493.98	8	3	6	-8.97	-1.3
CD26	4.69	119.45	538.43	8	3	6	-9.19	-1.22
CD27	3.84	165.28	504.53	11	3	7	-9.6	-1.53
CD28	4.77	119.45	527.53	8	3	7	-9.42	-1.28
CD33	3.51	147.16	549.61	11	3	9	-9.11	-1.21
CD34	3.98	122.69	502.60	9	3	7	-8.35	-1.2
CD35	3.22	148.91	505.56	10	4	7	-8.82	-1.2
CD36	3.22	148.91	505.56	10	4	7	-8.98	-1.21
CD37	3.4	139.68	475.53	9	4	6	-8.72	-1.32

Tablo 4.15. CD41-CD57 (Seri 3) için hesaplanan deskriptörler (Bakınız sayfa 186)

Bileşik	Süstituent	σ	π	MR	CC ₅₀	pCC ₅₀	Hacim	Polarizebilirlik
CD41	H	0	0	3,09	1,7	5,77	400,18	76,28
CD42	4-CH ₃	-0,17	0,56	7,71	2,6	5,59	416,74	77,76
CD43	4-OCH ₃	-0,27	-0,02	9,93	5,3	5,28	425,73	78,54
CD44	4-F	0,06	0,14	2,98	1,6	5,79	405,11	76,65
CD45	4-Cl	0,23	0,71	8,09	1,7	5,76	413,72	77,42
CD46	4-Br	0,23	0,86	10,94	1,6	5,79	418,07	77,74
CD47	4-NO ₂	0,78	-0,28	9,42	154,3	3,81	423,51	78,04
CD48	4-CF ₃	0,54	0,88	7,08	1,6	5,79	431,48	78,83
CD49	2,3-(OCH ₃) ₂	-0,1	-0,04	16,77	13,4	4,87	451,27	80,81
CD50	2,4-(OCH ₃) ₂	-0,49	-0,04	16,77	42,6	4,37	451,27	80,8
CD53	3,4,5-(OCH ₃) ₃	-0,03	-0,06	23,61	41,4	4,38	476,82	82,93
CD54	4-N(CH ₃) ₂	-0,83	0,18	17,61	2,7	5,57	446,09	80,45
CD55	3-OCH ₃ , 4-OH	-0,25	-0,69	11,78	34,1	4,47	433,74	79,2
CD57	4-OH	-0,37	-0,67	4,91	2,4	5,61	408,2	76,91
Bileşik	logP	TPSA	MA	nON	nOHNH	nRotb	HOMO	LUMO
CD41	3,39	165,28	490,5	11	3	7	-9,26	-1,56
CD42	3,84	165,28	504,53	11	3	7	-9,12	-1,52
CD43	3,44	174,51	520,53	12	3	8	-8,96	-1,54
CD44	3,55	165,28	508,49	11	3	7	-9,34	-1,59
CD45	4,07	165,28	524,95	11	3	7	-9,19	-1,58
CD46	4,2	165,28	569,4	11	3	7	-9,36	-1,58
CD47	3,35	211,1	535,5	14	3	8	-9,76	-1,7
CD48	4,28	165,28	558,5	11	3	8	-9,64	-1,63
CD49	3,21	183,75	550,55	13	3	9	-9,17	-1,63
CD50	3,43	183,75	550,55	13	3	9	-8,91	-1,49
CD53	3,45	192,98	580,58	14	3	10	-9,26	-1,5
CD54	3,49	168,51	533,57	12	3	8	-8,51	-1,54
CD55	2,73	194,74	536,53	13	4	8	-9,01	-1,55
CD57	2,91	185,5	506,5	12	4	7	-8,98	-1,55

Tablo 4.16. CD61-77 (Seri 4) için hesaplanan deskriptörler (Bakınız sayfa 186)

Bileşik	Süstituent	σ	π	MR	CC ₅₀	pCC ₅₀	Hacim	Polarizebilirlik
CD61	H	0	0	3.09	53	4.28	367.56	73.46
CD62	4-CH ₃	-0.17	0.56	7.71	31.4	4.5	384.12	74.95
CD63	4-OCH ₃	-0.27	-0.02	9.93	158	3.8	393.1	75.72
CD64	4-F	0.06	0.14	2.98	24.3	4.61	372.49	73.88
CD67	4-NO ₂	0.78	-0.28	9.42	85.1	4.07	390.89	75.24
CD68	4-CF ₃	0.54	0.88	7.08	19.5	4.71	398.86	76.02
CD71	2,5-(OCH ₃) ₂	-0.10	-0.04	16.77	5.2	5.28	418.65	77.93
CD72	2,3,4-(OCH ₃) ₃	-0.37	-0.06	23.61	18	4.74	444.19	80.20
CD73	3,4,5-(OCH ₃) ₃	-0.03	-0.06	23.61	181	3.74	444.19	80.17
CD75	3-OCH ₃ , 4-OH	-0.25	-0.69	11.78	35.1	4.45	401.12	76.32
CD76	3-OH, 4-OCH ₃	-0.15	-0.69	11.78	33.1	4.48	401.12	76.35
CD77	4-OH	-0.37	-0.67	4.91	2	5.69	375.58	74.10
Bileşik	logP	TPSA	MA	nON	nOHNH	nRotb	HOMO	LUMO
CD61	3.21	119.45	451.53	8	3	6	-9.09	-1.28
CD62	3.66	119.45	465.56	8	3	6	-8.97	-1.27
CD63	3.27	128.69	481.56	9	3	7	-8.81	-1.24
CD64	3.38	119.45	469.52	8	3	6	-9.19	-1.29
CD67	3.17	165.28	496.53	11	3	7	-9.62	-1.55
CD68	4.11	119.45	519.53	8	3	7	-9.47	-1.37
CD71	3.25	137.92	511.58	10	3	8	-8.75	-1.17
CD72	3.04	147.16	541.61	11	3	9	-8.97	-1.39
CD73	2.84	147.16	541.61	11	3	9	-9.06	-1.26
CD75	2.55	148.91	497.56	10	4	7	-8.86	-1.27
CD76	2.55	148.91	497.56	10	4	7	-9	-1.28
CD77	2.73	139.68	497.53	9	4	6	-8.83	-1.31

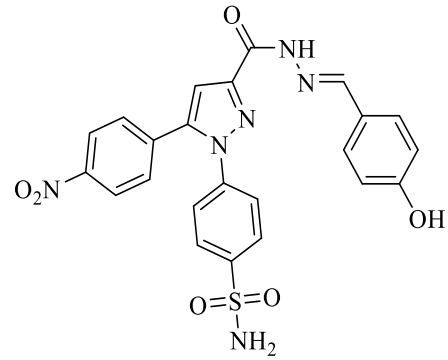
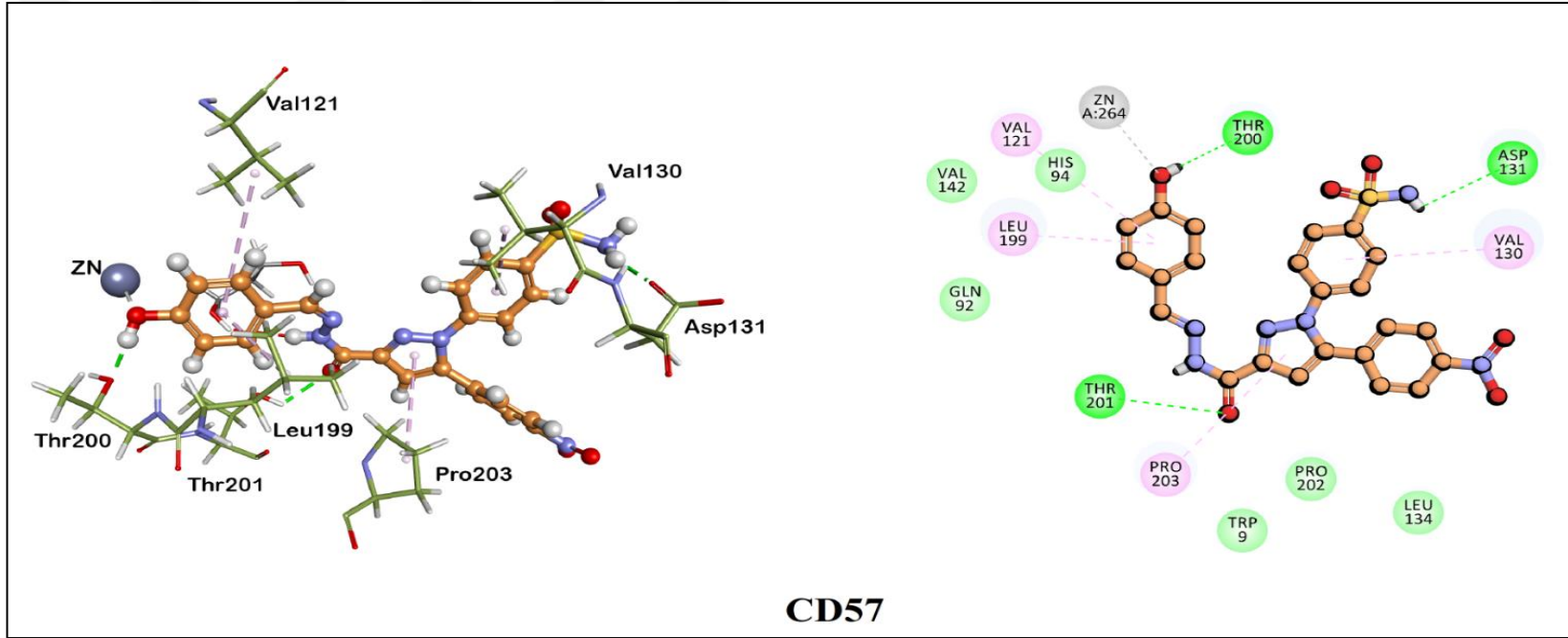
Tablo 4.17. HSC-2 kanser hücre hattına karşı güçlü sitotoksik etkili temsilci bazı bileşiklerin SwissADME yazılımı ile hesaplanan ilaç-benzerlik özellikleri

Bileşik	CC ₅₀ (μM)	İlaç-benzerlik			
		HSC-2	Lipinski	Ghose	Veber
CD2	22.9		+	+	+
CD4	17.4		+	+	+
CD8	20.6		-	-	+
CD11	15		-	-	-
CD13	16		-	-	+
CD22	8.1		+	-	+
CD23	11.4		+	-	+
CD28	11.2		-	-	+
CD33	12.9		-	-	-
CD41	1.7		+	-	-
CD42	2.6		-	-	-
CD43	5.3		-	-	-
CD44	1.6		-	-	-
CD45	1.7		-	-	-
CD46	1.6		-	-	-
CD48	1.6		-	-	-
CD49	13.4		-	-	-
CD54	2.7		-	-	-
CD57	2.4		-	-	-
CD62	31.4		+	+	-
CD64	24.3		+	+	-
CD68	19.5		-	-	-
CD71	5.2		-	-	-
CD72	18		-	-	-
CD77	2		+	+	-
CD80	1.6		+	+	-

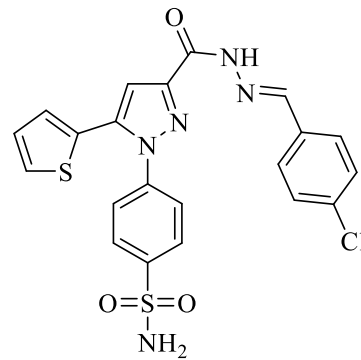
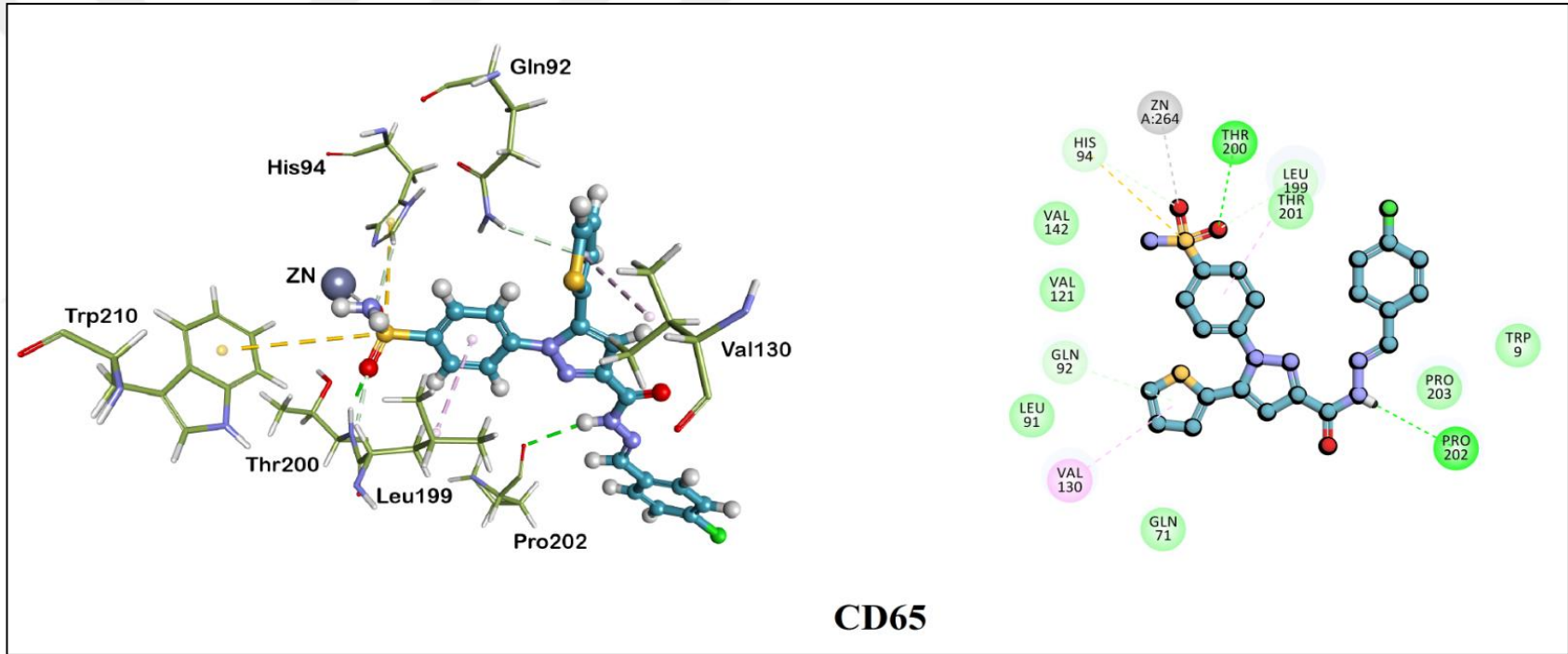
Lipinski (Pfizer) filtresi: MW ≤ 500, logP ≤ 4.15, N or O ≤10, NH veya OH ≤5.

Ghose filtresi: 160 ≤MW≤480, -0.4≤LogP≤5.6, 40≤MR≤130.

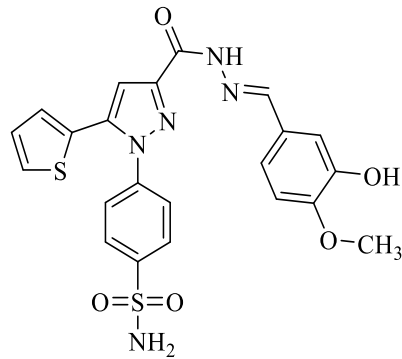
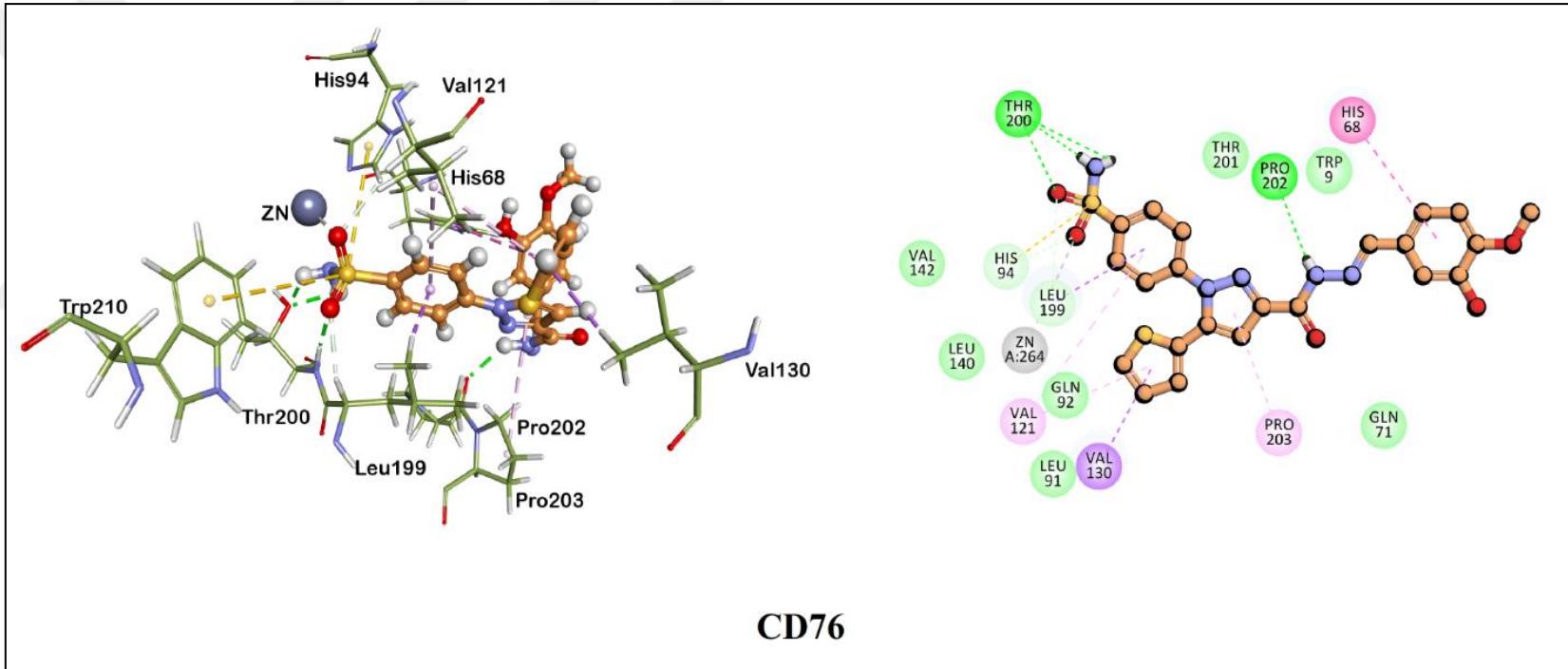
Veber filtresi: RB≤10, TPSA≤140.



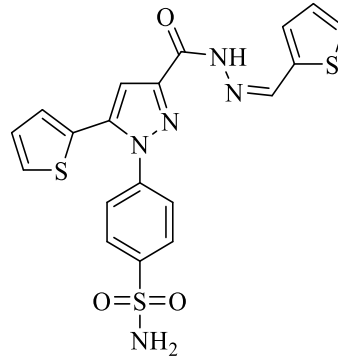
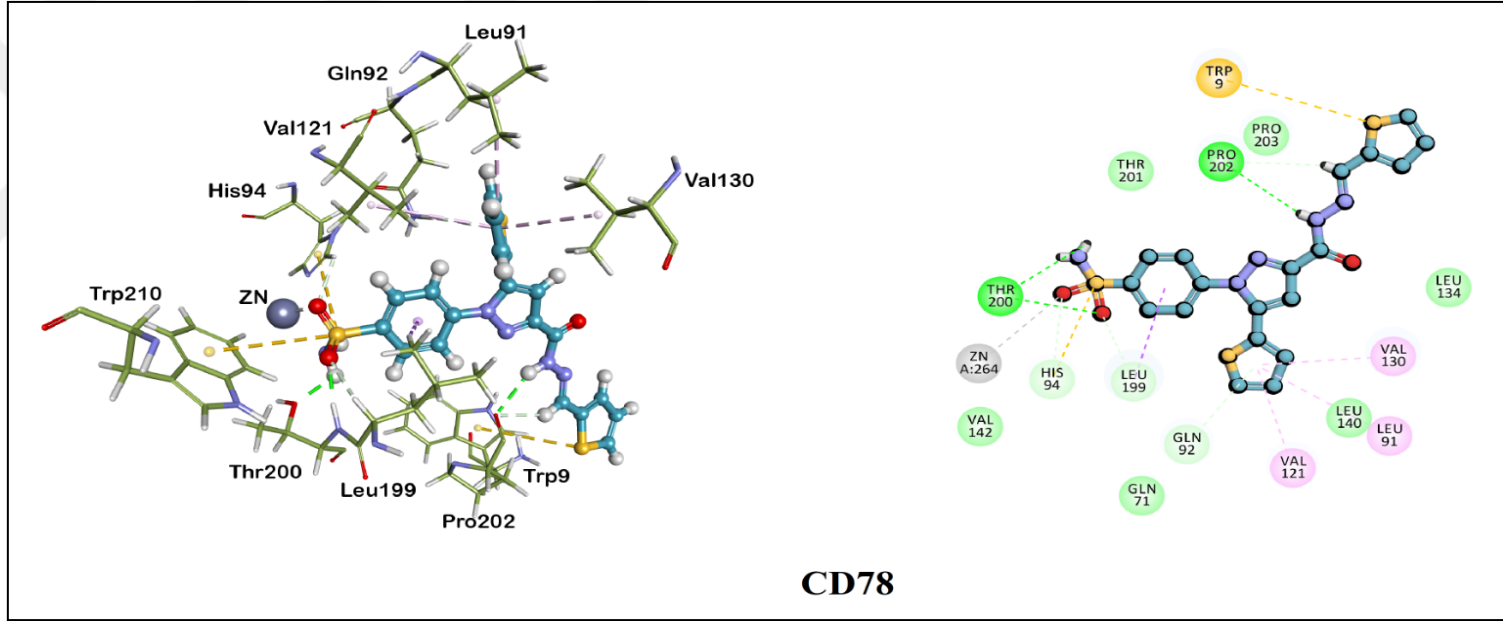
Şekil 4.265. CD57-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



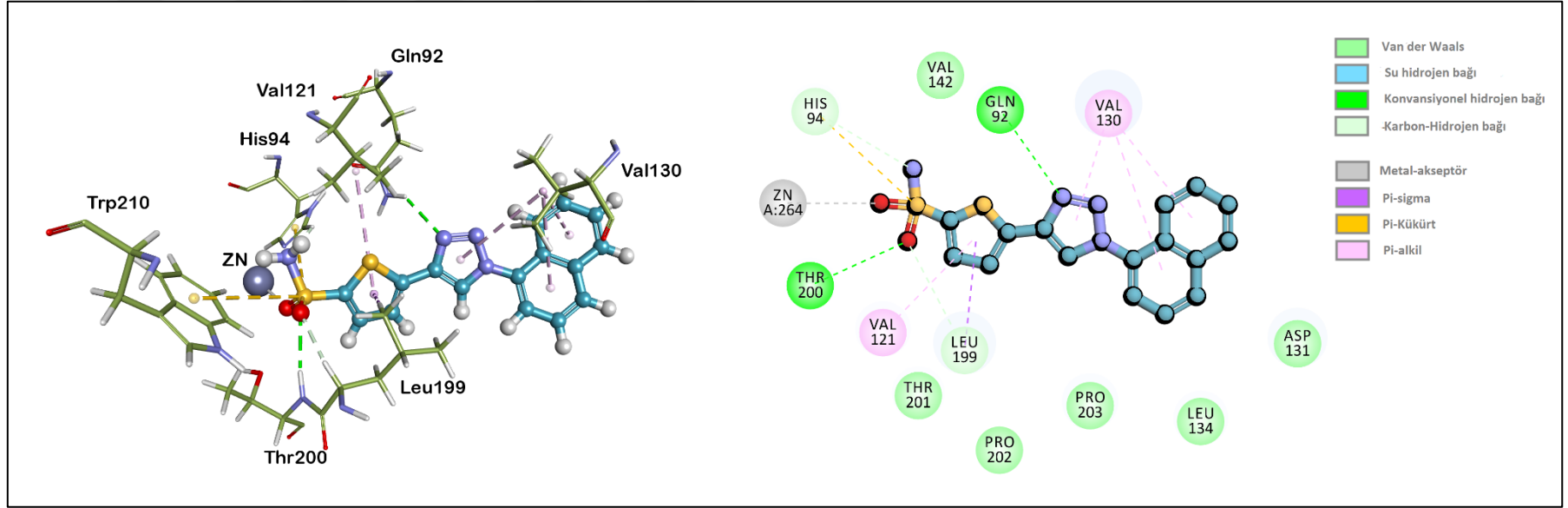
Şekil 4.266. CD65-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



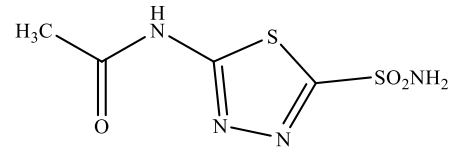
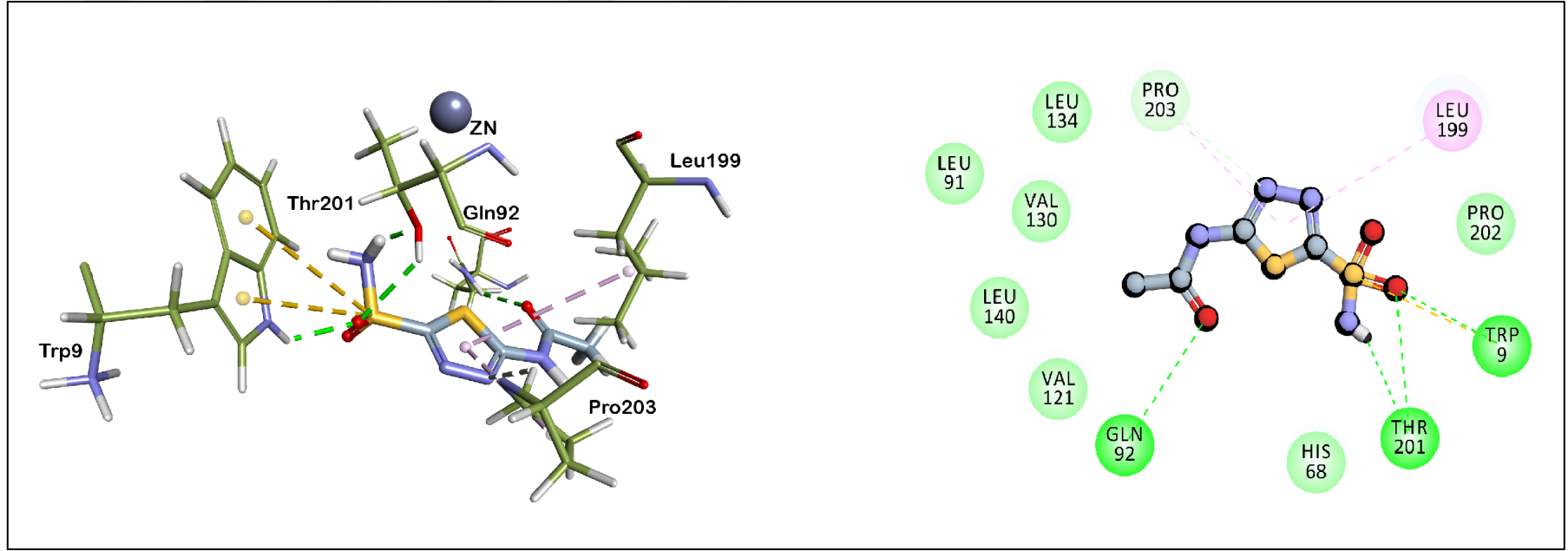
Şekil 4.267. CD76-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



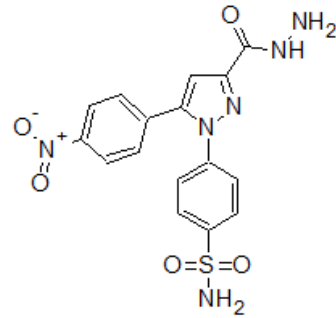
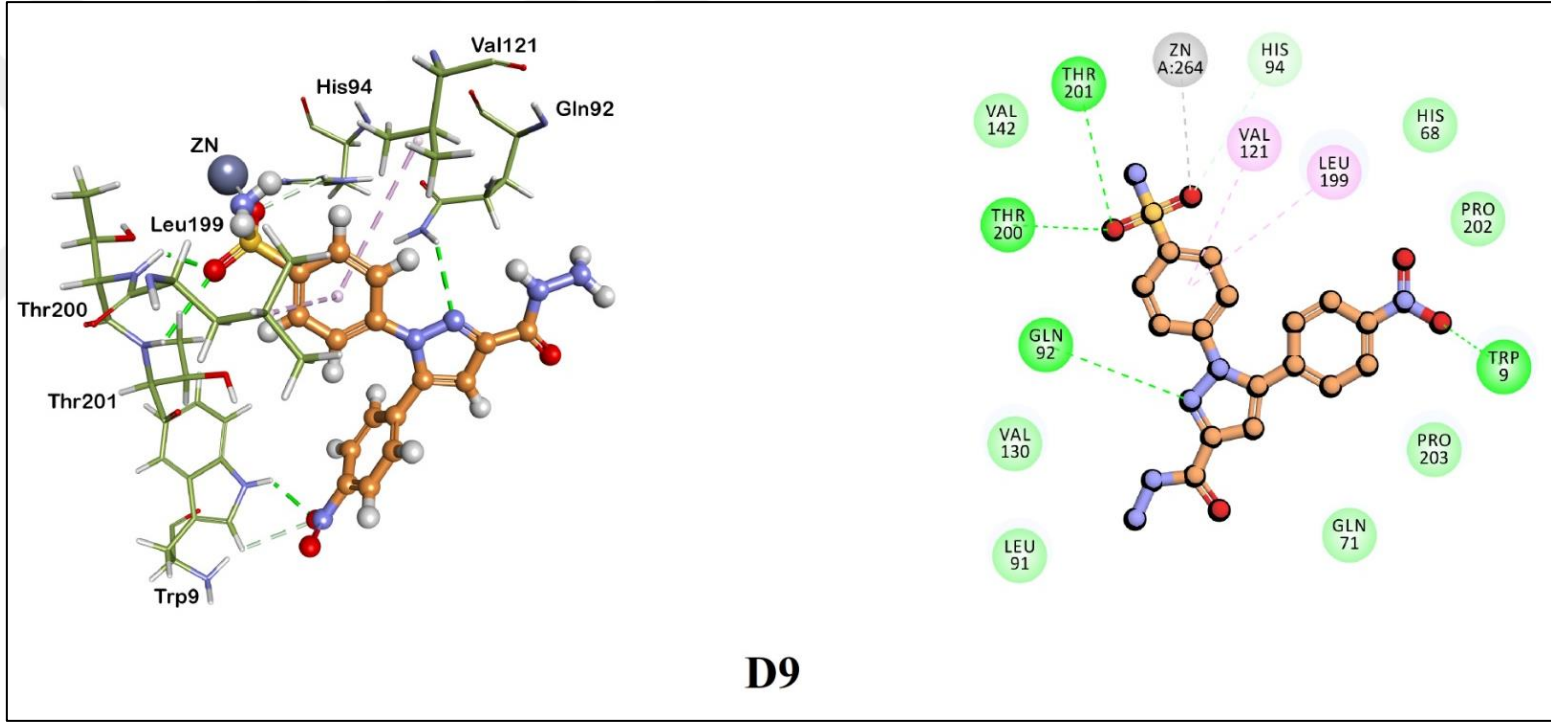
Şekil 4.268. CD78-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



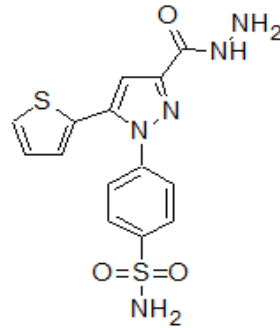
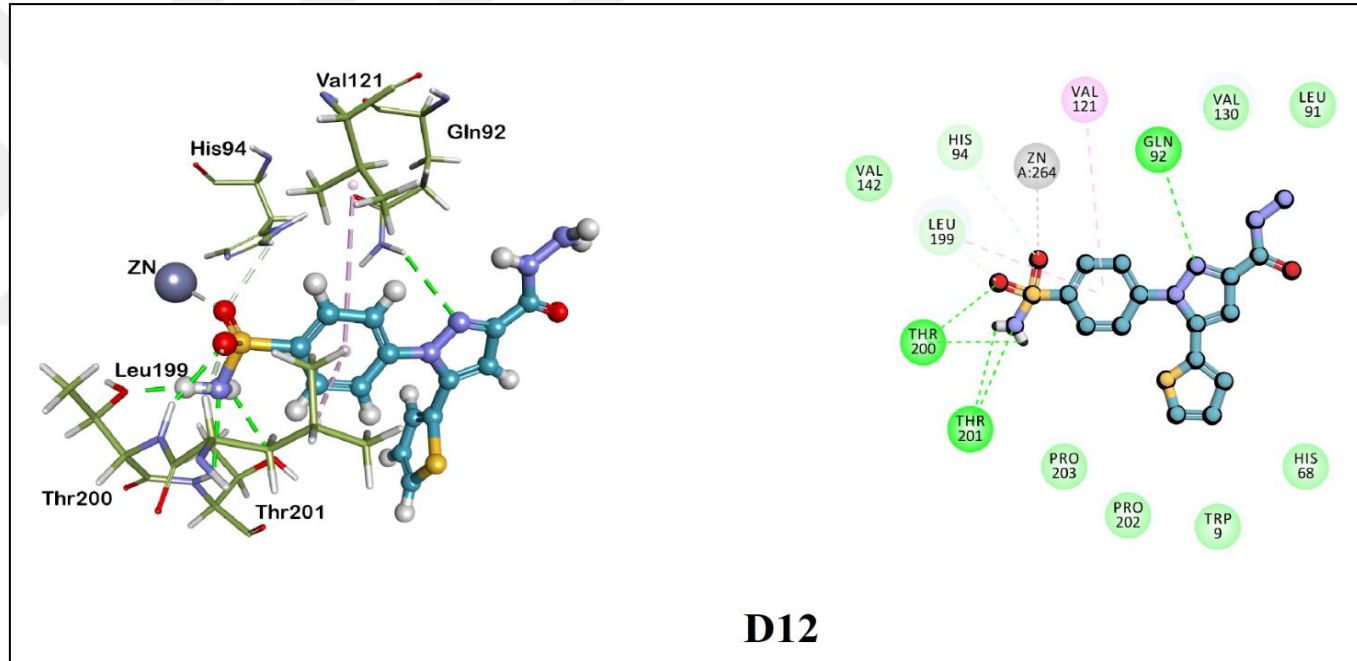
Şekil 4.269. Kokristal (PDB:5FL4)-ligant (referans bileşik) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



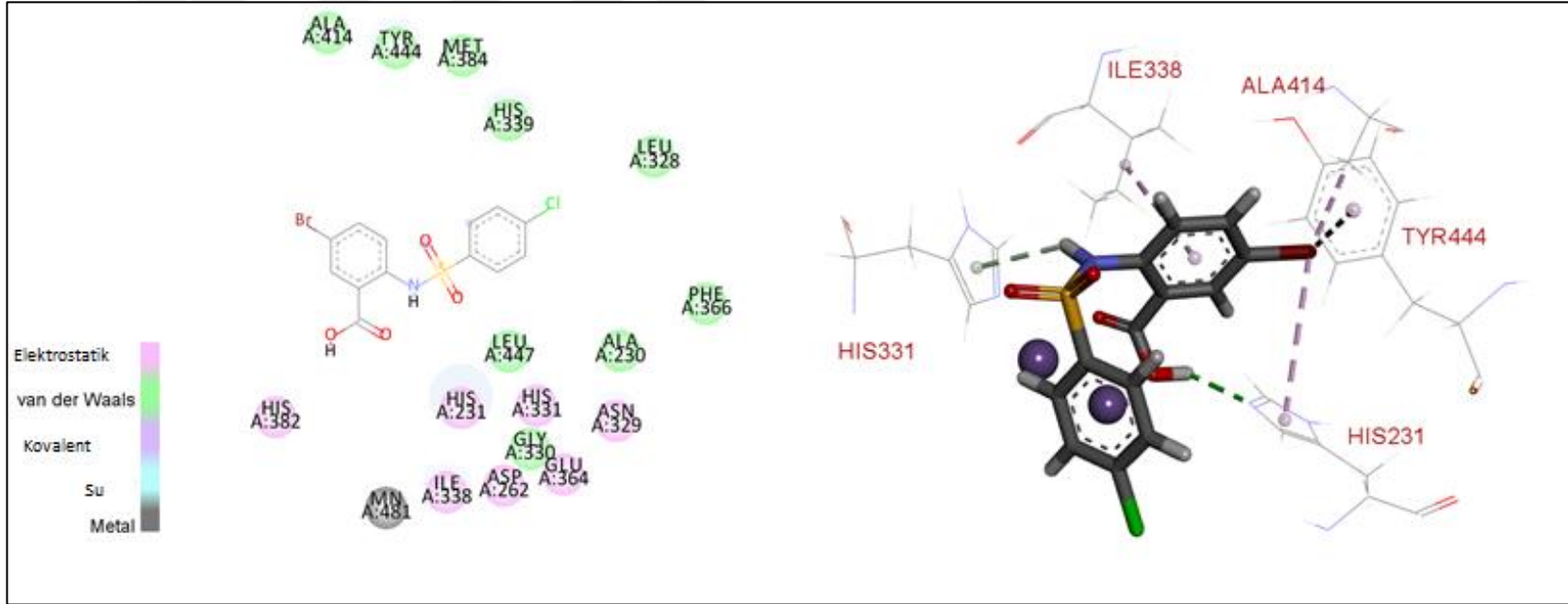
Şekil 4.270. Asetozolamit-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



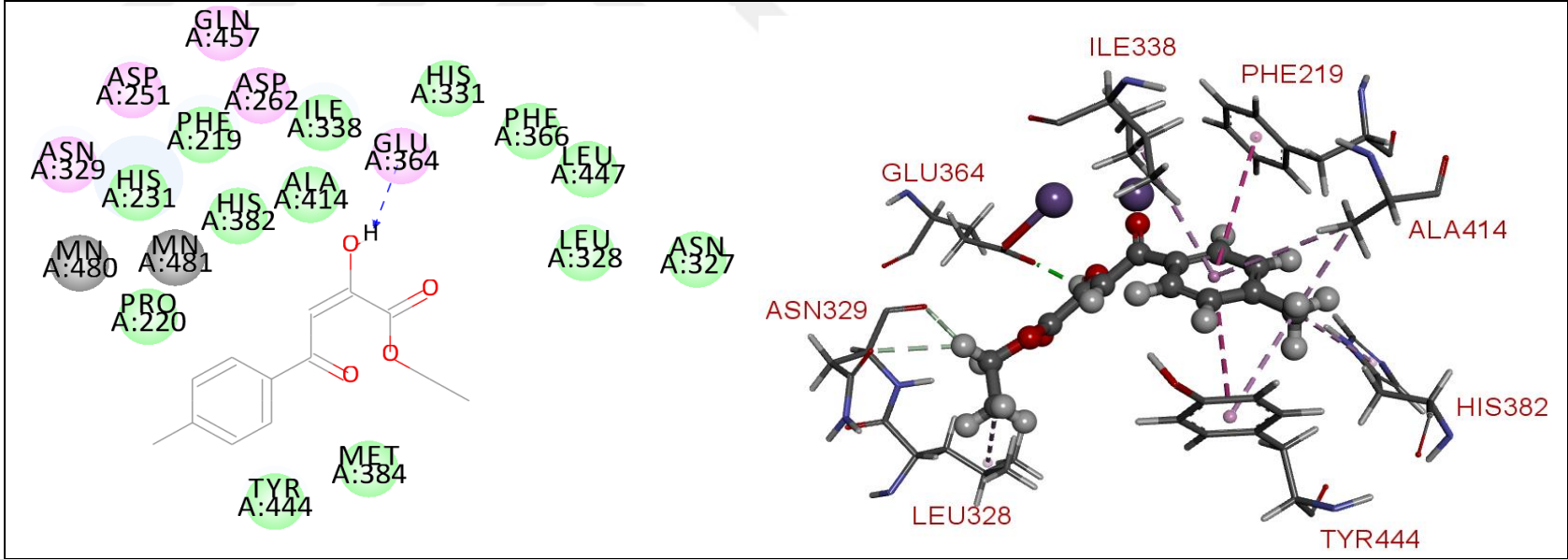
Şekil 4.271. D9-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



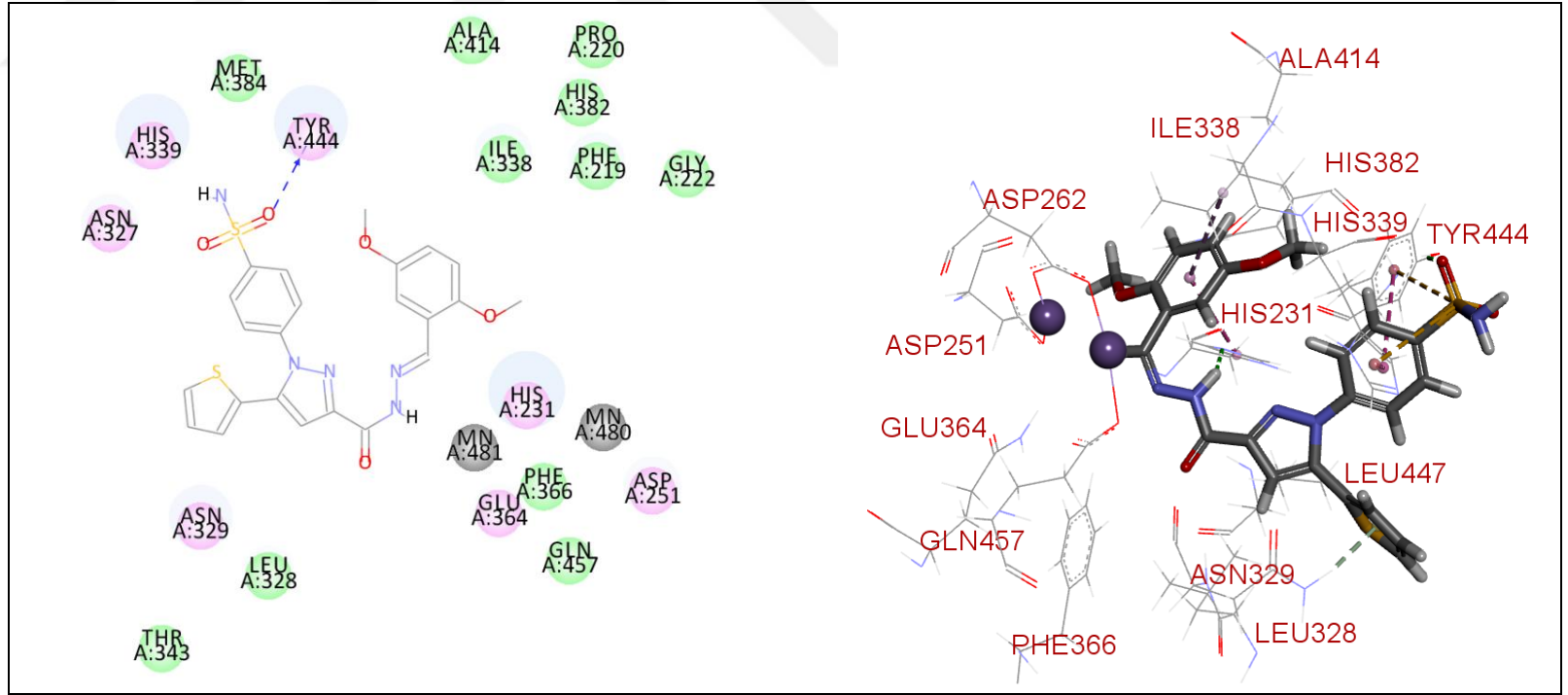
Şekil 4.272. D12-hCA IX (PDB:5FL4) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



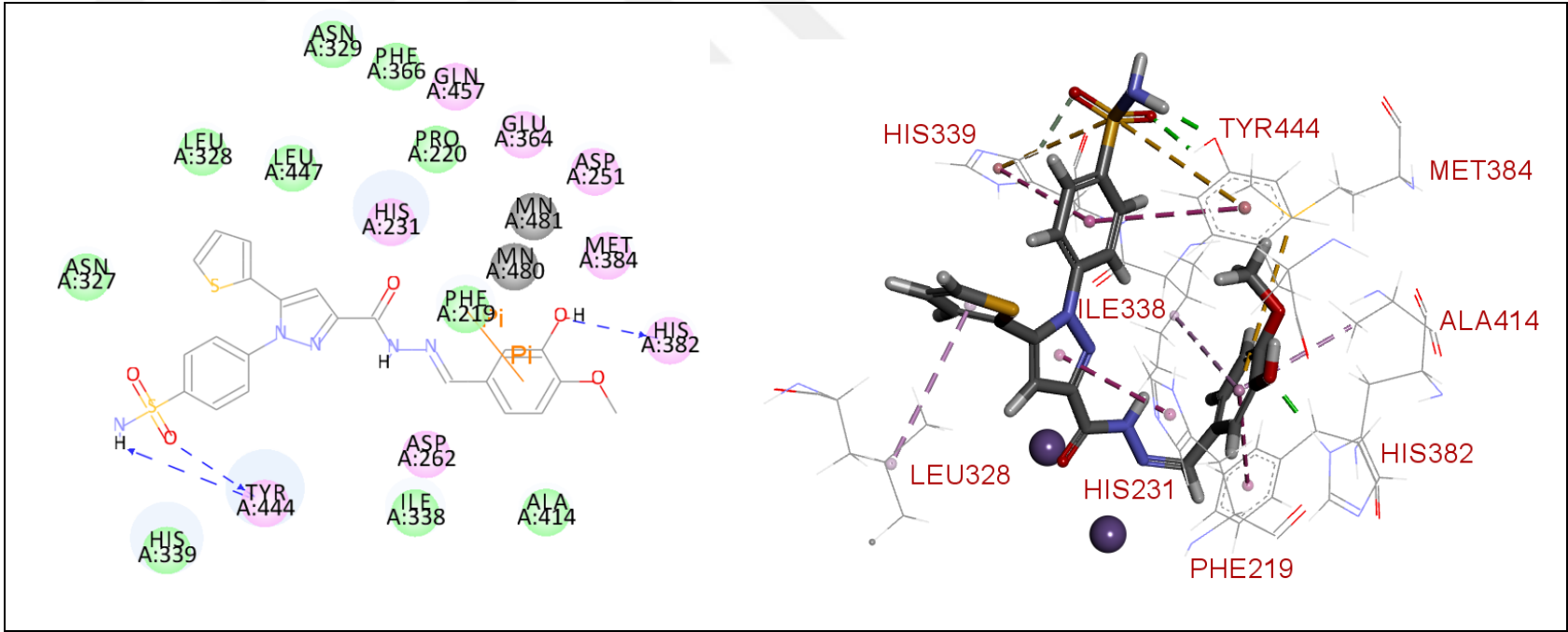
Şekil 4.273. Referans ligant [5-brom-2-((4-klorofenil)sulfonamido)benzoik asit]-MetAP2 etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



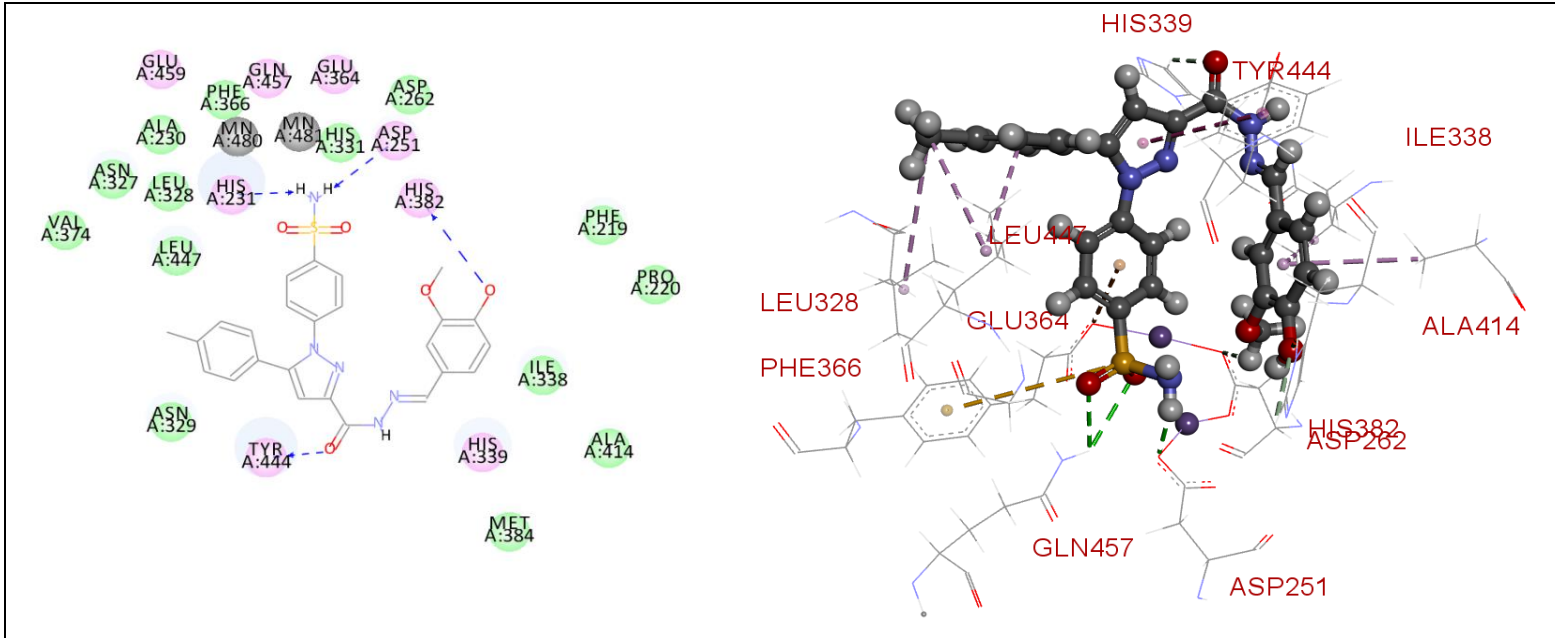
Şekil 4.274. D4-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



Şekil 4.275. CD71-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



Şekil 4.276. CD76-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)



Şekil 4.277. CD35-MetAP2 (PDB:2GA2) etkileşimleri (Doking çalışması, Discovery Studio 4.0)

Tablo 4.18. hCA IX-Ligant (CD1-CD25, CD41-CD65) doking skorları

Bileşik	-CDOCKER Enerjisi	-CDOCKER Etkileşim Enerjisi	Bileşik	-CDOCKER Enerjisi	-CDOCKER Etkileşim Enerjisi
CD1	11.248	49.0827	CD41	0.165901	49.689
CD2	12.777	49.2034	CD42	-2.49114	37.2445
CD3	7.853	47.0735	CD43	-2.74213	45.5459
CD4	20.425	50.1669	CD44	0.293095	41.0071
CD5	11.254	48.981	CD45	1.0517	42.2012
CD6	11.071	48.64	CD46	-1.09696	39.1229
CD7	9.368	54.4484	CD47	-4.26388	39.1534
CD8	10.735	50.3358	CD48	0.516385	43.317
CD9	3.550	51.415	CD49	-11.9811	41.5545
CD10	6.213	48.5603	CD50	-3.88426	44.6108
CD11	2.300	52.8947	CD51	-5.40648	35.3781
CD12	2.374	54.8924	CD52	-13.0247	46.0816
CD13	-6.822	54.0005	CD53	-14.3011	48.3255
CD14	6.309	46.3278	CD54	0.49645	41.7485
CD15	14.005	52.083	CD55	6.285	48.2969
CD16	13.173	50.6348	CD56	-4.62833	40.5699
CD17	13.616	49.7894	CD57	9.30185	49.6735
CD18	12.691	48.3944	CD58	2.76577	46.6446
CD19	14.612	48.5819	CD59	6.44878	41.643
CD20	10.004	47.9168	CD60	10.0668	49.6104
CD21	5.951	49.3691	CD61	20.2044	48.3875
CD22	3.090	43.4385	CD62	16.8854	50.3578
CD23	5.400	45.1756	CD63	20.771	50.2559
CD24	9.599	49.231	CD64	20.5551	49.7459
CD25	4.414	40.1269	CD65	17.4371	44.6105
			5FL4	6.041	41.1247
			AAZ	15.1205	24.7536

Etkileşim skorları Discovery Studio 4.0 programı ile hesaplanmıştır.

Tablo 4.19. hCA IX-Ligant (CD26-CD40, CD66-CD80, D1-D12) doking skorları

Bileşik	-CDOCKER Enerjisi	-CDOCKER Etkileşim Enerjisi	Bileşik	-CDOCKER Enerjisi	-CDOCKER Etkileşim Enerjisi
CD26	13.565	47.5337	CD66	19.3581	45.8379
CD27	3.108	42.9039	CD67	17.7723	48.5599
CD28	4.646	41.6679	CD68	20.1064	48.251
CD29	-2.624	37.3787	CD69	15.0432	51.1132
CD30	-0.446	49.0929	CD70	13.1409	49.2878
CD31	4.266	49.9791	CD71	21.2807	52.2218
CD32	-8.267	41.6114	CD72	9.92056	53.1346
CD33	-5.867	41.607	CD73	7.08383	50.9204
CD34	5.813	41.6671	CD74	20.0123	47.6557
CD35	4.374	35.9992	CD75	17.6569	47.4943
CD36	6.393	50.8188	CD76	20.1668	47.6547
CD37	13.460	49.2455	CD77	24.0646	48.6431
CD38	6.757	45.9353	CD78	21.4965	48.1387
CD39	11.661	49.0685	CD79	24.4791	48.2271
CD40	15.506	44.7211	CD80	19.5035	47.3836
D1	24.150	26.266	D7	25.8919	36.1291
D2	19.319	43.0397	D8	14.5994	47.3832
D3	16.184	45.5585	D9	11.878	45.1101
D4	28.517	30.3104	D10	22.394	24.9584
D5	20.221	45.2713	D11	22.7704	43.1975
D6	16.630	43.3841	D12	17.932	42.2737
			5FL4	6.041	41.1247
			AAZ	15.1205	24.7536

Etkileşim skorları Discovery Studio 4.0 programı ile hesaplanmıştır.

Tablo 4.20. MetAP2-Ligant (CD1-CD25, CD41-65) doking skorları

Bileşik	CDOCKER Enerjisi (-)	CDOCKER Etkileşim Enerjisi (-)	Bileşik	CDOCKER Enerjisi (-)	CDOCKER Etkileşim Enerjisi (-)
CD1	8.45314	41.1801	CD41	3.53721	55.5123
CD2	9.74069	47.215	CD42	3.67863	54.7004
CD3	7.89981	51.7886	CD43	4.60844	54.7105
CD4	12.6659	50.062	CD44	5.72777	55.7486
CD5	9.02801	42.9672	CD45	1.94094	54.1787
CD6	5.9732	40.8281	CD46	8.02672	45.8707
CD7	13.4721	61.2919	CD47	1.84344	47.1391
CD8	12.7152	48.8888	CD48	8.36183	49.1752
CD9	8.79257	59.5722	CD49	3.7106	53.5106
CD10	6.25075	43.495	CD50	2.30843	52.7555
CD11	14.428	53.3076	CD51	7.5981	62.7011
CD12	5.77576	60.5964	CD52	0.313972	57.6543
CD13	5.06541	55.5916	CD53	4.36949	61.398
CD14	8.80535	49.3945	CD54	6.79466	48.3055
CD15	15.5361	57.8191	CD55	1.99654	38.128
CD16	10.5285	46.0534	CD56	6.15644	50.518
CD17	6.21962	46.674	CD57	3.23737	47.7161
CD18	3.70198	46.6655	CD58	2.50792	51.9739
CD19	14.4844	42.9478	CD59	5.8026	53.4468
CD20	8.89121	51.6014	CD60	4.05655	48.2341
CD21	7.91231	43.0618	CD61	13.9481	45.4827
CD22	11.0751	54.8129	CD62	13.3018	45.4478
CD23	5.22295	46.4384	CD63	13.4299	47.4727
CD24	7.69318	52.7242	CD64	15.2881	48.2495
CD25	6.90834	43.4411	CD65	9.2021	44.3413
2GA2-Ligant				27.1225	42.526

Etkileşim skorları Discovery Studio 4.0 programı ile hesaplanmıştır.

Tablo 4.21. MetAP2-Ligant (CD26-C40, CD66-CD80, D1-D12) doking skorları

Bileşik	CDOCKER Enerjisi (-)	CDOCKER Etkileşim Enerjisi (-)	Bileşik	CDOCKER Enerjisi (-)	CDOCKER Etkileşim Enerjisi (-)
CD26	5.72761	41.5696	CD66	10.4754	39.0304
CD27	2.00261	45.3439	CD67	9.4276	44.884
CD28	6.43109	48.4457	CD68	10.5708	42.6966
CD29	9.34088	60.3219	CD69	15.4404	55.7544
CD30	11.31	51.111	CD70	12.7949	54.643
CD31	11.8604	54.1885	CD71	10.6858	45.2806
CD32	10.8749	58.9894	CD72	6.57914	53.5234
CD33	11.7219	59.114	CD73	11.8574	55.5076
CD34	12.8975	52.9911	CD74	14.0372	46.2163
CD35	17.734	62.1408	CD75	14.9196	51.9972
CD36	9.38537	47.1418	CD76	16.1273	51.9074
CD37	10.1305	57.6817	CD77	12.288	42.8295
CD38	7.37798	47.9379	CD78	10.3843	40.3991
CD39	12.8045	47.9152	CD79	12.6814	42.3719
CD40	8.12993	53.8892	CD80	13.7397	47.3253
D1	39.3188	44.386	D7	35.7984	45.6723
D2	9.99043	38.9022	D8	5.72249	38.2668
D3	10.5967	39.2408	D9	5.50164	40.6546
D4	41.3322	46.5182	D10	35.9906	38.193
D5	11.9806	46.9337	D11	15.1011	40.1427
D6	11.3487	42.4784	D12	16.8464	42.7985
2GA2-Ligant				27.1225	42.526

Etkileşim skorları Discovery Studio 4.0 programı ile hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Analizleri ve Sentezleri İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizmaları

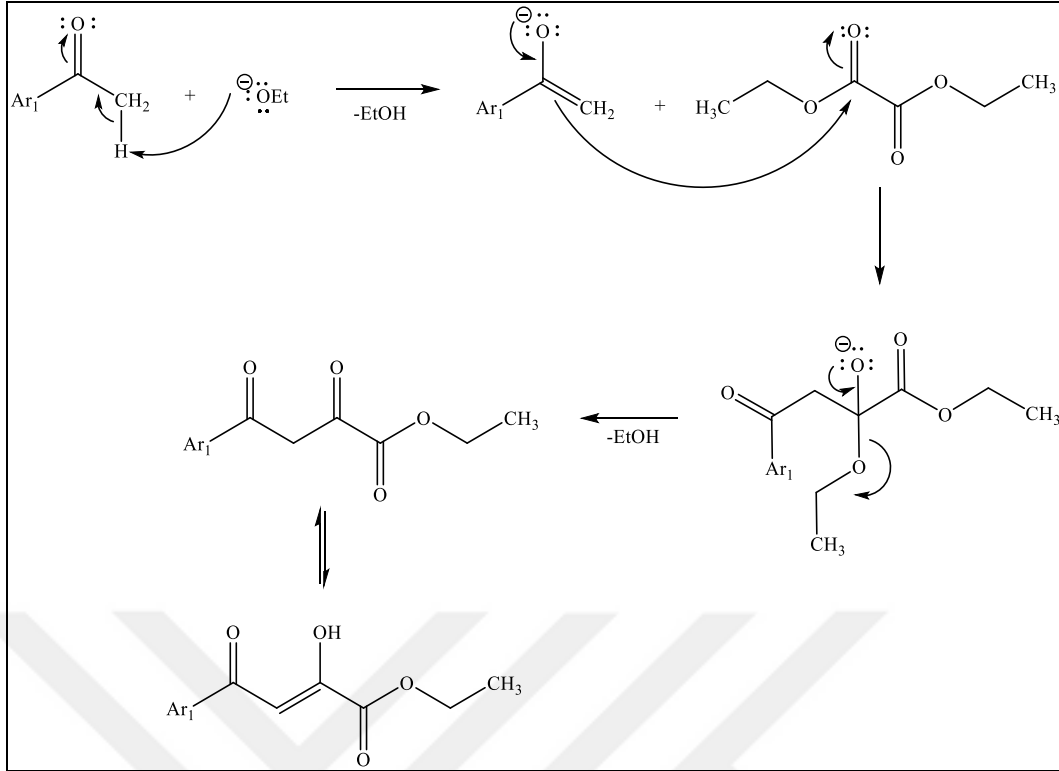
Tez kapsamında, geçiş bileşikleri olan D kodlu bileşikler (12 bileşik) [D1-D3 (asetofenon türevleri), D4-D6 (4-metilasetofenon türevleri), D7-D9 (4-nitroasetofenon türevleri), D10-D12 (2-asetiltiyofen türevleri)] ve sonuç bileşikleri olan CD kodlu bileşikler (80 bileşik) [CD1-CD20 (asetofenon türevleri), CD21-CD40 (4-metilasetofenon türevleri), CD41-CD60 (4-nitroasetofenon türevleri), CD60-CD80 (2-asetiltiyofen türevleri)] sentezlenmiş ve detaylı sentez ve spektral değerlendirmeleri verilmiştir. Bu teze ait sentez çalışmaları devam ederken sentezlenen bileşiklerden CD6, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD33, CD37 kodlu final bileşikleri (9 adet) başka bir grup tarafından 2016 yılında yayınlanmıştır, diğer bileşikler orijinaldir.²¹¹

Tez kapsamından sentezlenen ara ürünlerin (D serisi bileşikler) kimyasal yapıları ¹H NMR, NOESY (D2 bileşiği) ve HRMS spektral analiz teknikleri ile sonuç bileşiklerinin (CD serisi bileşikler) kimyasal yapıları ise ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri ile aydınlatılmıştır. Bazı bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarında eksik karbonlar mevcuttur. Bileşiklerin kimyasal yapıları HRMS tekniği ile doğrulandığı için tekrar ¹³C NMR spektrumu alınmamıştır.

β-Diketon yapısına sahip D1, D4, D7 ve D10 bileşikleri, aril ketonların (asetofenon, 4-metilasetofenon, 4-nitroasetofenon, 2-asetiltiyofen) etil alkol veya THF içerisinde güçlü bir baz olan sodyum etoksit varlığında dietilokzalat ile Claisen kondenzasyonu sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin deneysel verimleri hesaplanmıştır [D1 (% 50), D4 (% 54), D7 (% 89) ve D10 (% 50)]. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR ve HRMS analiz sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Etil-2,4-diokso-4-arilbütanoat kimyasal yapısına sahip bu grup bileşiklerde keto-enol tautomerizasyonu

sonucu oluşan enol grubuna ait protonların kimyasal kaymaları D1 ve D4 bileşiklerinde sırasıyla δ 15.30 ve 14.80 ppm'de yayvan singlet olarak görülmüştür. D7 ve D10 bileşiklerinde enol grubuna ait proton sinyalleri spektrumda görülmemiştir. Tautomerizasyon sonucu oluşan çifte bağa ait proton sinyalleri ise bütün bileşiklerde (D1, D4, D7 ve D10) ^1H NMR spektrumunda δ 7.09-6.91 ppm aralığında singlet sinyal olarak gözlenmiştir. Bu grup bileşiklerde dietilokzalat artığı olan etil grubuna ait metilen protonları δ 4.39-4.34 ppm aralığında kuartet görünümünde, metil grubuna ait protonlar ise δ 1.42-1.39 ppm aralığında triplet görünümünde sinyal vermiştir. Metilen ve metil protonları arasındaki jromanyetik etkileşim sabiti (J) ise 7.2-7.1 Hz aralığındadır.

β -Diketon kimyasal yapısına sahip bileşiklerin sentez mekanizması literatürde verilen Claisen kondenzasyonu mekanizması²¹² referans alınarak Şekil 5.1.' de önerilmiştir. Güçlü bir baz olan alkoksit anyonu karbonil grubuna komşu olan asit karakterli α -hidrojeni ile asit-baz tepkimesi vererek reaktif enolat anyonu oluşturmuştur. Nükleofilik karakterdeki enolat anyonunun dietilokzalat bileşiğine ait reaktif karbonil grubunun δ^+ yüklü karbon atomuna nükleofilik sübstitüsyonu sonucu tetrahedral yapıdaki ara ürün elde edilmiştir. Bu ara ürünün molekül içi düzenlenmesi sonucu molekülden etoksit grubu ayrılarak β -diketon yapısına sahip D1, D4, D7 ve D10 bileşiklerinin sentezlendiği düşünülmektedir.



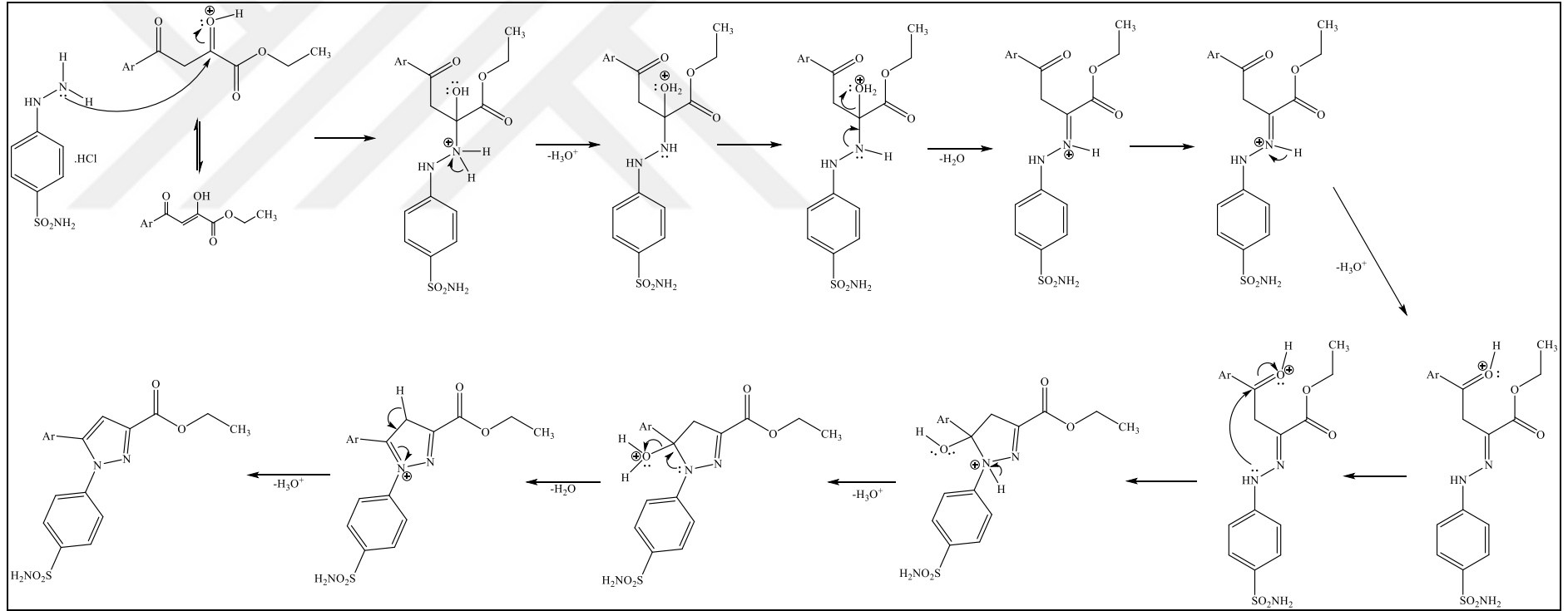
Şekil 5.1. D1, D4, D7 ve D10 bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması

Pirazol karboksilat yapısına sahip D2, D5, D8 ve D11 bileşikleri β -diketon yapısına sahip olan D1, D4, D7 ve D10 bileşiklerinin *p*-hidrazinobenzensülfonamit hidroklorür ile etil alkol içerisinde ısıtılması ile sentezlenmiştir. Tepkime sonucunda beş üyeli heterosiklik halka olan 1,3,5-trisüstitüe-pirazoller elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin deneysel verimleri hesaplanmıştır [D2 (% 71), D5 (% 91), D8 (% 89) ve D11 (% 80)]. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR ve HRMS analiz sonuçları ile uyumludur.

Pirazol halkasının 4. konumundaki (H-4) protonunun kimyasal kayması δ 7.35-7.05 ppm aralığında singlet olarak görülmüştür. D8 ve D11 bileşiklerinde sülfamoil grubuna ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) ait $-\text{NH}_2$ protonları δ 7.76-7.51 ppm aralığında singlet olarak görülürken, bu protonlar D2 ve D5 bileşiklerinde aril protonlar ile birlikte multiyet şeklinde görülmüştür. Etil esteri artığındaki metilen protonları δ 4.37-4.31 ppm aralığında kuartet görünümünde, metil grubuna ait protonlar ise δ 1.39-1.29 ppm aralığında triplet görünümünde sinyal vermiştir. Metilen ve metil protonları arasındaki jromanyetik

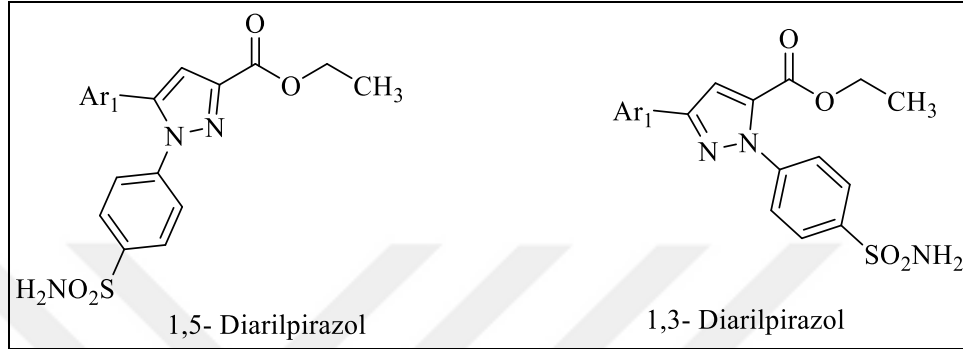
etkileşim sabiti (J) ise 7.1-7.0 Hz aralığındadır.

Pirazol karboksilat yapısına sahip D2, D5, D8 ve D11 bileşiklerinin sentez mekanizması literatürde verilen Knorr pirazol sentez mekanizması²¹² referans alınarak Şekil 5.2’de önerilmiştir. *p*-Hidrazinobenzensülfonamit hidroklorür bileşiğinin hidrazin (-NHNH₂) grubuna ait nükleofilik karakterdeki -NH₂ grubunun β-diketon kimyasal yapısına sahip bileşiklerin reaktif β-karboniline nükleofilik katımı ile birlikte çeşitli molekül içi düzenlenmeler sonucu hidraziniliden yapısı oluşmuştur. Sonraki adımda ise hidraziniliden artığı aromatik halkaya bağlı -NH grubuna ait azot atomunun reaktif α-karbonil grubuna nükleofilik atağı ile halka siklizasyonu gerçekleşmiştir. Molekül içi düzenlenmeler ile 1,5-diarilpirazoller sentezlenmiştir.



Şekil 5.2. D2, D5, D8 ve D11 bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması

Sentez çalışmalarında kullanılan ana literatürde sadece 1,5-diarilpirazol yapı izomeri bildirilmiştir.⁷⁸ Ancak, diğer literatür verileri incelendiğinde 1,3- ve/veya 1,5-diarilpirazol yapıları, majör ve minör yapı izomerlerin oranları, izolasyonları ve kimyasal yapılarının NMR ve X-ray gibi spektral teknikler ile analizleri hakkında bilgiler rapor edilmiştir (Şekil 5.3.).^{213,214}



Şekil 5.3. 1,5- ve 1,3- diarilpirazol yapılarının genel kimyasal yapısı

Bu tez kapsamında sentezlenen pirazol karboksilat yapısına sahip bileşiklerden D2 bileşiği tez çalışmasında hangi izomerin izole edildiğini aydınlatabilmek için temsilci olarak seçilmiş ve kimyasal yapısı NOESY spektral analiz yöntemi ve X-ışını analizi (X-Ray) ile doğrulanmıştır.

NOESY spektrumu ile bir molekülün konfigürasyonu hakkında önemli bilgiler verir. Bir proton ışınlama ile sürekli olarak rezonans halinde tutulurken, bu protonla doğrudan etkileşmeyen fakat aynı uzayı paylaşan başka bir protonun enerji seviyelerinin popülasyonunda değişimi ve bunun sonucu olarak pik şiddetlerinde değişim görülmektedir.²¹⁵

NOESY spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4) eğer 1,3-diarilpirazol izomeri elde edilmiş olsaydı etil grubunun uyarılması ile doğrudan bağlı olmadığı ancak aynı uzayı paylaştığı 4-sülfamoilfenil halkasına ait protonların pik şiddetlerinde değişim gözlenirdi. Bileşiğe ait NOESY spektrumu incelendiğinde 4-sülfamoilfenil halkasına ait protonların pik şiddetlerinde değişim olmadığı yani etil grubu protonları ile etkileşmediği

anlaşılmıştır. Bu da hedef bileşiğin sentezlenmiş olduğunu doğrulayan bir kanıttır.

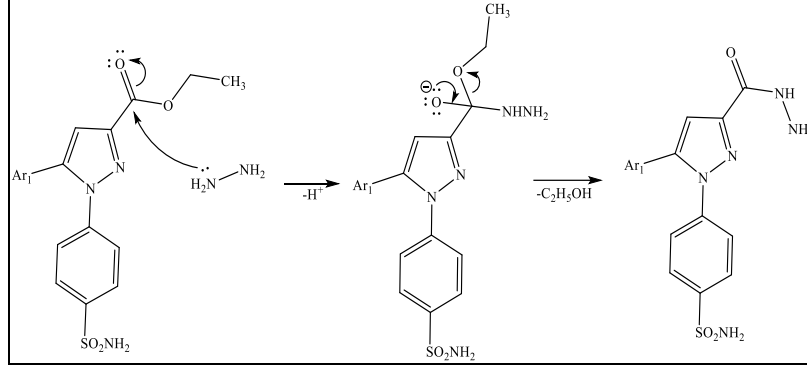
Ayrıca, D2 bileşiğinin üç boyutlu kimyasal yapısı X-ışınları kristalografi analizi (X-Ray) ile de aydınlatılmıştır (Şekil 4.255). D2 bileşiğinin hidrojen bağı etkileşimi ile oluşan dimerik yapısı (Şekil 4.256), kısa mesafe etkileşimleri (Şekil 4.257) ve b-ekseni boyunca birim hücre örgüsü sunulmuştur (Şekil 4.258). Sonuç olarak D2 bileşiğinin 1,5-diarilpirazol izomeri olduğu hem NOESY spektral verisi ile hem de X-ışınları kristalografi analizi (X-Ray) ile doğrulanmıştır.

Pirazol karbohidrazit yapısına sahip D3, D6, D9 ve D12 bileşikler ise pirazol karboksilat yapısına sahip olan D2, D5, D8 ve D11 bileşiklerinin hidrazin hidrat ile alkol içerisinde ısıtılması ile sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin deneysel verimleri D3 (% 90), D6 (% 51), D9 (% 81) ve D12 (% 86) hesaplanmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR ve HRMS analiz sonuçları ile uyumludur.

^1H NMR spektrumu analiz edildiğinde hidrazit grubunun yapıya dahil olması sonucu etil esterine ait olan metilen ve metil protonlarına ait olan sinyaller spektrumdan kaybolmuştur. D3 ve D6 bileşiklerindeki $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ grubuna ait olan $-\text{NH}_2$ protonları δ 4.48 ppm'de singlet görünümünde sinyal verirken, D9 ve D12 bileşiklerinde $-\text{NH}_2$ grubuna ait proton sinyalleri görülmemiştir. Bileşiklerin $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ grubuna ait $-\text{NH}$ protonları ise bütün bileşiklerde görülmüş olup, δ 10.20-9.59 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. Pirazol halkasının H-4 protonu ise diğer kimyasal yapılar ile benzer şekilde δ 7.21-6.97 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir.

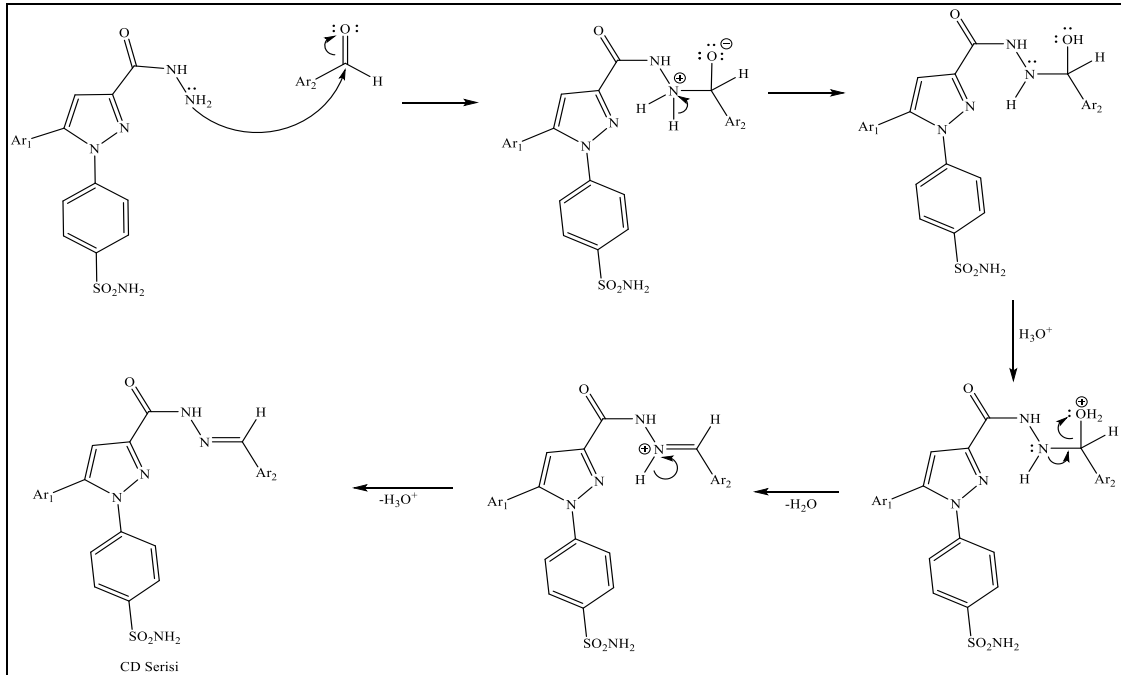
Pirazol karbohidrazit yapısına sahip bileşiklerin sentez mekanizması Şekil 5.4. 'de önerilmiştir. 1,3,5-Trisüstitüe pirazol karboksilat kimyasal yapısına sahip bileşikler hidrazin hidrat ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesi vermiştir. Pirazol halkasının 3 konumunda bulunan süstitüe reaktif karbonil grubunun δ^+ yüklü karbon atomuna nükleofilik karakterdeki hidrazin azotunun atak etmesi ile tetrahedral yapıdaki ara ürün

oluşturmuştur. Bu ara ürünün molekül içi düzenlenmesi sonucu yapıdan ester grubuna ait etil grubu etil alkol olarak molekülden ayrılırken yapıya hidrazit bileşiği katılarak pirazol karbohidrazit yapısına sahip D3, D6, D9 ve D12 bileşikler sentezlenmiştir.



Şekil 5.4. D3, D6, D9 ve D12 bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması

4-(3-(2-(Ariden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzen sülfonamit genel kimyasal yapısına sahip hidrazon tipi bileşikler, karbohidrazit artığının (-CO-NH-NH₂) aldehit grubu (-COH) ile kondenzasyonu sonucu molekülden su çıkışı ile sentezlenmiştir. Hidrazon türevi bileşiklerin (-CO-NH-N=CH-) genel sentez mekanizması Şekil 5.5’de önerilmiştir.



Şekil 5.5. CD serisi final bileşiklerinin önerilen sentez mekanizması

4-(3-(2-(Arididen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzen sülfonamit genel kimyasal yapısına sahip hidrazon türevi CD1-20 serisine ait bileşikler hidrazit türevi olan D3 bileşiğinin etil alkol içerisinde katalitik miktarda glasiyel asetik asit varlığında uygun benzaldehitler ile ısıtılması ile sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri ile aydınlatılmış olup sonuçlar kimyasal yapıları doğrulamaktadır.

4-(3-(2-(Arididen)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzen sülfonamit genel kimyasal yapısına sahip hidrazon türevi CD1-20 bileşiklerinin (Seri 1) spektral analizleri değerlendirildiğinde, ¹H NMR spektrumunda -NH₂ protonlarına ait olan sinyal spektrumda kaybolurken azometin (-N=CH-) grubuna ait proton sinyali gözlenmiştir. Azometin grubuna ait protonlar δ 8.85-8.36 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. Hidrazon yapısındaki karbonil grubunun α pozisyonundaki -NH-protonları δ 12.18-11.51 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. Sülfamoil grubuna (-SO₂NH₂) ait -NH₂ protonları ise δ 7.52-7.48 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. Triflorometil (-CF₃) süstitüe CD8 türevi ve hidroksil (-OH) süstitüe CD17 hidrazon türevlerinde sülfamoil protonları diğer aril protonları ile birlikte multipler görünümünde sinyal vermiştir. Pirazol halkasının H-4 protonu ise δ 7.21-7.14 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. CD1-20 serisi bileşiklerin diğer aromatik protonları ¹H NMR spektrumunda aromatik sahada ve beklenen integrasyonda sinyaller vermiştir.

Metoksi (-OCH₃) ve/veya hidroksil (-OH) süstitüe olan CD3 (4-metoksi), CD9 (2,3-dimetoksi), CD10 (2,4-dimetoksi), CD11 (2,5-dimetoksi), CD12 (2,3,4-trimetoksi), CD13 (3,4,5-trimetoksi), CD15 (4-metoksi-3-hidroksi), CD16 (3-metoksi-4-hidroksi) ve CD17 (4-hidroksi) bileşiklerinde metoksi grubuna ait protonların kimyasal kayması δ 3.84-3.75 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal verirken, hidroksil grubuna ait

protonlar ise δ 9.94-9.31 ppm aralığında singlet veya yayvan singlet görünümünde sinyal vermiştir.

4-Metil (-CH₃) süstitüe türev olan CD2 bileşiğinde metil grubu protonları δ 2.33 ppm'de singlet sinyal vermiştir. 4-Dimetilamino (N(CH₃)₂) süstitüe türev olan CD14 bileşiğinde ise metil grubu protonları δ 2.95 ppm'de singlet görünümünde sinyal vermiştir.

Bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, aromatik ve alifatik sahada gözlenen karbon atomu pikleri kimyasal yapıyı doğrulamaktadır. Yukarıda sayılan metoksi süstitüe hidrazon türevlerinde (CD3, CD9, CD10, CD11, CD12, CD13, CD15, CD16) metoksi grubuna ait karbon atomu sinyalleri δ 62.6-56.0 ppm aralığındadır. 4-Metil süstitüe CD2 bileşiğinde metil grubu karbon atomu δ 21.7 ppm'de sinyal vermiştir. 4-Dimetilamino süstitüe CD14 bileşiğindeki azot atomuna bağlı olan metil grubuna ait karbon atomu sinyalleri, δ 39.5-40.8 ppm aralığındaki DMSO-*d*₆ sinyallerinin altında kalmıştır. Ayrıca, diğer bileşiklerden farklı olarak 4-flor süstitüe bileşik CD4'ün ¹³C NMR spektrumunda aromatik karbon atomlarının sinyallerinde ¹⁹F-¹³C spin-spin etkileşimlerinden dolayı yarılmalara görülmüştür. Flor atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon ile birlikte *orto* ve *meta* pozisyonlarındaki karbon atomlarının sinyallerinde yarılmalara gözlenmiştir. ¹⁹F-¹³C etkileşim sabitleri sırasıyla ¹J_{CF}=247.9 Hz, ²J_{CF}=21.0 Hz ve ³J_{CF}=8.4 Hz olarak hesaplanmıştır.

4-(3-(2-(Arididen)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-1-il) benzen sülfonamid genel kimyasal yapısına sahip hidrazon türevi CD21-40 (Seri 2) bileşikleri, hidrazit türevi olan D6 bileşiğinin etil alkol içerisinde katalitik miktarda glasiyel asetik asit varlığında uygun benzaldehitler ile ısıtılması ile sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri ile aydınlatılmış olup, sonuçlar kimyasal yapıları doğrulamaktadır.

CD21-40 (Seri 2) bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında, $-\text{N}=\text{CH}-$ grubuna ait protonlar δ 8.84-8.36 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. $-\text{CONH}-$ grubuna ait protonlar δ 12.18-11.49 ppm aralığında singlet veya yayvan singlet görünümünde sinyal vermiştir. Sülfamoil grubuna ait $-\text{NH}_2$ protonları δ 7.50-7.48 ppm aralığında singlet veya yayvan singlet görünümünde sinyal vermiştir. 2,3-Dimetoksi sübstitüe CD29 ve 4-dimetilamino sübstitüe CD34 bileşiklerinde sülfamoil protonları diğer aril protonları ile birlikte multipler görünümünde sinyal vermiştir. Pirazol halkasının H-4 protonu ise δ 7.15-7.10 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. 2,3-Dimetoksi sübstitüe CD29 bileşiğinde H-4 protonuna ait sinyal diğer aril protonları ile birlikte multipler görünümünde sinyal vermiştir. Pirazol halkasının 5 konumundan sübstitüe olan 4-metilfenil halkasındaki metil grubu protonlarına ait sinyaller seri içerisinde δ 2.30-2.29 ppm aralığında singlet olarak görülmüştür.

Metoksi ve/veya hidroksil sübstitüe olan CD23 (4-metoksi), CD29 (2,3-dimetoksi), CD30 (2,4-dimetoksi), CD31 (2,5-dimetoksi), CD32 (2,3,4-trimetoksi), CD33 (3,4,5-trimetoksi), CD35 (4-metoksi-3-hidroksi), CD36 (3-metoksi-4-hidroksi) ve CD37 (4-hidroksi) bileşikleri ile 4-dimetilamino sübstitüe türev olan CD34 bileşiğindeki alifatik protonların ve alifatik karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri CD1-20 bileşiklerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile benzer bulunmuştur. 4-Flor sübstitüe bileşik CD24'ün aromatik karbon atomlarının sinyallerinde $^{19}\text{F}-^{13}\text{C}$ spin-spin etkileşimlerinden dolayı yarılmalara görülmüştür. $^{19}\text{F}-^{13}\text{C}$ etkileşim sabitleri sırasıyla $^1J_{\text{CF}}=247.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}}=22.1$ Hz ve $^3J_{\text{CF}}=8.4$ Hz olarak hesaplanmıştır.

4-(3-(2-(Ariden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-1-il) benzen sülfonamid genel kimyasal yapısına sahip hidrazon türevi CD41-60 (Seri 3) bileşikleri hidrazit türevi olan D9 bileşiğinin glasiyel asetik asit içerisinde uygun benzaldehitler ile ısıtılması ile sentezlenmiştir. Hidrazit türevi olan D9 bileşiğinin alkoldeki

çözünürlüğünün zayıf olması nedeniyle çözücü olarak asetik asit kullanılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri ile doğrulanmıştır.

CD41-60 (Seri 3) bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında, $-\text{N}=\text{CH}-$ grubuna ait protonlar δ 8.85-8.37 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. $-\text{CONH}-$ grubuna ait protonlar δ 12.22-11.55 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. Sülfamoil grubuna ait $-\text{NH}_2$ protonları δ 7.52-7.49 ppm aralığında singlet veya yayvan singlet görünümde sinyal vermiştir. 4-Klor sübstitüe CD45 bileşiğinde sülfamoil protonları diğer aril protonları ile birlikte multiplet görünümde sinyal vermiştir.

Metoksi ve/veya hidroksil sübstitüe olan CD43 (4-metoksi), CD49 (2,3-dimetoksi), CD50 (2,4-dimetoksi), CD51 (2,5-dimetoksi), CD52 (2,3,4-trimetoksi), CD53 (3,4,5-trimetoksi), CD55 (4-metoksi-3-hidroksi), CD56 (3-metoksi-4-hidroksi) ve CD57 (4-hidroksi) bileşikleri ile 4-dimetilamino sübstitüe türev olan CD54 bileşiğindeki alifatik protonların ve alifatik karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri CD1-20 bileşiklerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarına benzer durumdadır. 4-Flor sübstitüe bileşik CD44'ün aromatik karbon atomlarının sinyallerinde $^{19}\text{F}-^{13}\text{C}$ spin-spin etkileşimlerinden dolayı yarılmalara görülmüştür. $^{19}\text{F}-^{13}\text{C}$ etkileşim sabitleri sırasıyla $^1J_{\text{CF}}=247.2$ Hz, $^2J_{\text{CF}}=22.1$ Hz ve $^3J_{\text{CF}}=8.4$ Hz olarak hesaplanmıştır.

4-(3-(2-(Ariden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il) benzen sülfonamid genel kimyasal yapısına sahip hidrazon türevi CD61-80 (Seri 4) bileşikleri hidrazit türevi olan D12 bileşiğinin etil alkol içerisinde katalitik miktarda glasiyel asetik asit varlığında uygun benzaldehitler ile ısıtılması ile sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri ile doğrulanmıştır.

CD61-80 (Seri 4) bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında, $-\text{N}=\text{CH}-$ grubuna ait protonlar δ 8.83-8.35 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. $-\text{CONH}-$ grubuna ait protonlar δ 12.15-11.49 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. Sülfamoil grubuna ait $-\text{NH}_2$ protonları δ 7.56-7.52 ppm aralığında singlet görünümde sinyal vermiştir. 4-Hidroksi sübstitüe CD77 bileşiğinde sülfamoil protonları diğer aril protonları ile birlikte multiplet görünümde sinyal vermiştir. Pirazol halkasının H-4 protonu ise δ 7.29-7.18 ppm aralığında singlet görünümünde sinyal vermiştir. 4-Metil sübstitüe CD62 ve 4-floro sübstitüe CD64 bileşiklerinde H-4 protonuna ait sinyal diğer aril protonları ile birlikte multiplet görünümde sinyal vermiştir.

Metoksi ve/veya hidroksil sübstitüe olan CD63 (4-metoksi), CD69 (2,3-dimetoksi), CD70 (2,4-dimetoksi), CD71 (2,5-dimetoksi), CD72 (2,3,4-trimetoksi), CD73 (3,4,5-trimetoksi), CD75 (4-metoksi-3-hidroksi), CD76 (3-metoksi-4-hidroksi) ve CD77 (4-hidroksi) bileşikleri ile 4-dimetilamino sübstitüe türev olan CD74 bileşiğindeki alifatik protonların ve alifatik karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri CD1-20 bileşiklerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarına bezzer şekildedir. 4-Flor sübstitüe bileşik CD64 bileşiğinin aromatik karbon atomlarının sinyallerinde $^{19}\text{F}-^{13}\text{C}$ spin-spin etkileşimlerinden dolayı yarılmalara görülmüştür. $^{19}\text{F}-^{13}\text{C}$ etkileşim sabitleri sırasıyla $^1J_{\text{CF}}=247.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}}=22.1$ Hz ve $^3J_{\text{CF}}=9.2$ Hz olarak hesaplanmıştır.

CD1-80 (Seri 1-4) bileşiklerinin HRMS spektrumlarında gözlenen ve hesaplanan moleküler iyon piki M^+ veya $[\text{M}+\text{H}]^+$ piki bileşiklerin kimyasal yapıları ile uyumlu bulunmuştur.

5.2. Bileşiklerin Sitotoksosite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktivite çalışmaları iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısmında, bileşikler HSC-2 (ağız) kanser hücre hattına ve HGF (diş eti fibroblast) normal hücrelere karşı kolorimetrik olarak MTT yöntemi ile sitotoksitenin değerlendirilmesi için test edilmiştir. Referans bileşikler olarak DXR, 5-FU ve MTX kullanılmıştır. İkinci kısımda, bileşiklerin sitotoksosite testleri HCT-116 kolon kanseri hücre hattına ve CRL-1790 normal kolon epiteline karşı SRB yöntemi ile kolon kanserinin tedavisinde klinikte kullanılan ilaçlardan biri olan 5-FU referans bileşiği kullanılarak araştırılmıştır. Sitotoksosite testleri ile elde edilen sonuçlar, bileşiklerin/süstituentlerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerindeki farklılıklardan, bileşiklerin farklı hücre hatlarına karşı test edilmesinden, sitotoksosite tayini için kullanılan test yöntemlerinin (MTT ve SRB) farklılıklarından, bileşiklerin stabilitelelerinden, ligant-reseptör etkileşimlerinden ve bileşiklerin farklı kinetik özelliklerinden kaynaklanmış olabilir.

5.2.1 CD1-20 (Seri 1) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksisiteleri ve Selektiviteleri

CD1-20 (Seri 1) bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları, CC₅₀ değeri cinsinden Tablo 4.2’de sunulmuştur. Bileşikler HSC-2 kanser hücre hattına karşı 15.0->200 µM aralığında sitotoksik etki göstermiştir. Bütün bileşikler referans bileşikler olan 5-FU ve MTX’den daha güçlü sitotoksositeye sahipken, DXR’den daha düşük sitotoksosite göstermişlerdir. Bileşikler 5-FU bileşiğinden 5->66.7 kat daha güçlü sitotoksik etki gösterirken, MTX’den ise >2-26.7 kat daha güçlü sitotoksosite göstermiştir. Sitotoksosite değerleri göz önünde bulundurulduğunda Seri 1 içinde CD4 (17.4 µM), CD5 (17.4 µM), CD8 (20.6 µM), CD11 (15 µM) ve CD13 (16 µM) bileşikleri düşük CC₅₀ değerleri ile dikkat çekmektedir.

Klinikte kullanılan veya faz çalışmaları devam eden antikanser moleküllerde aranan en önemli özelliklerden birisi bileşiklerin tümör seçici olmasıdır. Bir ilacın terapötik etkisi selektif olduğu zaman kıymetlidir. Piyasadaki antikanser ilaçların neredeyse tamamı bu özellikten kısmen de olsa yoksundur. Bu problemin çözümü için selektif sitotoksositeye sahip yeni moleküllere ihtiyaç vardır. Tümör selektivitesi (TS) ise bu özelliği tanımlamak için kullanılan bir parametredir. Bu parametre kanserli olmayan hücreye (HGF) karşı bileşikler tarafından gösterilen sitotoksosite değerinin (kolon B), kanserli hücre hattına (HSC-2) karşı gösterilen sitotoksosite değerine (kolon A) oranlanması ile hesaplanabilir (B/A , Tablo 4.2).

Bileşiklerin TS değerleri $<0.7-13.4$ aralığında değişmektedir. Bileşiklerin TS değerleri 5-FU ve MTX'in TS değerleri ile kıyaslandığında seri içerisinde CD18 bileşiği hariç, diğer bileşikler referans bileşiklerden daha fazla selektif sitotoksositeye sahiptir. En yüksek TS değeri ile CD11 (TS=13.4) bileşiği dikkat çekmektedir.

Lider bir bileşik güçlü bir sitotoksosite ile birlikte tümör selektif özellikte olmalıdır. Lider bileşikleri tanımlamak için potansiyel selektivite indeksi (PSİ) değeri tanımlanmıştır. Bileşiklerin normal hücrelere karşı gösterdiği sitotoksosite değerinin kanser hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksosite değerinin karesine oranının yüzde cinsinden ifadesidir ($(B/A^2) \times 100$, Tablo 4.2).

CD1-20 (Seri 1) bileşiklerinin PSİ değerleri $<0.4->89.3$ aralığında değişmektedir. Bütün bileşikler 5-FU ve MTX'dan yüksek PSİ değerlerine sahiptir. Seri içerisinde en yüksek PSİ değeri ile CD11(>89.3) bileşiği öne çıkmaktadır.

CD1-20 (Seri 1) bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları değerlendirildiğinde düşük CC_{50} (15.0 μM), yüksek TS (13.4) ve PSİ (>89.3) değerleri ile 4-(3-(2-(2,5-dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit, CD11 bileşiği serinin lider bileşiği olarak göze önünde bulundurulabilir.

5.2.2 CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksiteleri ve Selektiviteleri

CD21-40 (Seri 2) bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları, CC₅₀ değeri cinsinden Tablo 4.3’de sunulmuştur. Bileşikler HSC-2 kanser hücre hattına karşı 8.1->200 µM aralığında sitotoksik etki göstermiştir. Bütün bileşikler referans bileşikler olan 5-FU ve MTX’den daha güçlü sitotoksositeye sahiplerdir. Bileşikler 5-FU’dan 5->123.5 kat daha güçlü sitotoksik etki gösterirken, MTX’den ise >2-49.3 kat daha düşük sitotoksiktir. Sitotoksosite değerleri göz önünde bulundurulduğunda CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37 ve CD38 bileşikleri referans bileşikler MTX ve 5-FU’dan düşük CC₅₀ değerleri ile öne çıkmıştır.

Bileşiklerin TS değerleri <0.9-17.5 aralığında değişmektedir. Bileşiklerin TS değerleri 5-FU ve MTX’in TS değerleri ile kıyaslandığında, CD29-CD32, CD39 ve CD40 bileşikleri hariç en yüksek TS değerleri ile CD22 (23.3), CD23 (>17.5), CD28 (6.8) ve CD36 (>6.2) bileşikleri seri içerisinde yüksek TS değerleri ile dikkat çekmektedir.

CD21-40 (Seri 2) bileşiklerinin PSİ değerleri ><0.5-286 aralığında değişmektedir. Bütün bileşikler 5-FU ve MTX’den yüksek PSİ değerlerine sahiptir. Seri içerisinde en yüksek PSİ değeri ile CD22 (286), CD23 (>153.0) ve CD28 (60.7) bileşikleri öne çıkmaktadır.

CD21-40 (Seri 2) bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları değerlendirildiğinde düşük CC₅₀ (8.1 µM), yüksek TS (23.3) ve PSİ (286) değerleri ile 4-(3-(2-(4-metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamid kimyasal yapısına sahip CD22 bileşiği serinin lider bileşiği olarak görülmektedir.

5.2.3 CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksiteleri ve Selektiviteleri

CD41-60 (Seri 3) bileşiklerinin sitotoksite sonuçları, CC₅₀ değeri cinsinden Tablo 4.4'de sunulmuştur. Bileşikler HSC-2 kanser hücre hattına karşı 1.6->200 µM aralığında sitotoksik etki göstermiştir. Bütün bileşikler referans bileşikler 5-FU ve MTX'dan daha güçlü sitotoksiteye sahiplerdir. Bileşikler 5-FU'dan >5-625 kat aralığında daha güçlü sitotoksik etki gösterirken, MTX'dan ise >2-49.3 kat aralığında daha güçlü sitotoksik etkiye sahiplerdir. Bileşiklerin sitotoksiteleri DXR'den daha düşüktür. Sitotoksite değerleri göz önünde bulundurulduğunda CD47, CD51, CD52, CD56, CD58, CD59, CD60 bileşikleri hariç, diğer 13 bileşik güçlü sitotoksik etkiye sahiplerdir.

Bileşiklerin TS değerleri ><1->128.2 aralığında değişmektedir. Bileşiklerin TS değerleri genel olarak 5-FU ve MTX'dan yüksektir. Diğer serilerden farklı olarak bu seride DXR'in TS değerinden de daha yüksek TS değerine sahip bileşikler bulunmaktadır. Tümör selektivitesi piyasada kullanılan antikanser bileşiklerin majör problemlerinden biridir. Bu nedenle bu serideki bazı bileşikler potansiyel antikanser bileşikler olarak göz önünde bulundurulabilirler.

CD41-60 (Seri 3) bileşiklerinin TS değerleri göz önünde bulundurulduğunda, CD41 (>114.9), CD42 (>77.8), CD44 (>128.2), CD45 (>120.7), CD46 (>122.0), CD48 (>124.7), CD54 (>74.0), ve CD57 (>83.7) bileşikleri üç referans bileşikten daha yüksek TS değerine sahiptir. Tez çalışmasının umut vaat eden serisi olarak karşımıza çıkan Seri 3 içerisinde CD41 (>2.7 kat), CD42 (>1.8), CD44 (>3), CD45 (>2.8), CD46 (>2.9), CD48 (>2.9), CD54 (>1.7), CD57 (>2) bileşikleri 1.7-3 kat aralığında DXR'den daha yüksek tümör selektivitesine sahiptir.

İdeal lider bileşiğin belirlenmesinde kullanılan parametrelerden biri olan PSİ değeri kıyaslandığında ise bileşiklerin PSİ değerleri $>0.5-8218.3$ aralığında değişmektedir. Bütün bileşikler 5-FU ve MTX'dan daha yüksek PSİ değerine sahiptir. CD41 (>6605.9), CD42 (>3028.1), CD43 (>717.4), CD44 (>8218.3), CD45 (>7287.2), CD46 (>7436.0), CD48 (>7780.0), CD49 (>111.9), CD54 (>2736.7), CD57 (>3501.3) bileşikleri yüksek ve etkileyici PSİ değerleri ile ileri ki çalışmalar için heyecan yaratmaktadır.

CD41-60 (Seri 3) bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları değerlendirildiğinde yukarıda PSİ değerleri sıralanan CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD46, CD48, CD49, CD54 ve CD57 bileşikleri ileriki çalışmalar için model olarak seçilebilir. Bu bileşikler içerisinde ise 4-(3-(2-(4-florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD44 [CC_{50} ($1.6 \mu M$), TS (>128.2), PSİ (>8218.3)] ve 4-(3-(2-(4-triflorometilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD48 [CC_{50} ($1.6 \mu M$), TS (>124.7), (PSİ (>7780.0))] bileşikleri bu etkileyici serinin en etkileyici lider bileşikleri olarak göze çarparlar.

5.2.4 CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin HSC-2 Hücre Hattına Karşı Sitotoksisiteleri ve Selektiviteleri

CD61-80 (Seri 4) bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları, CC_{50} değeri cinsinden Tablo 4.5'de sunulmuştur. Bileşikler HSC-2 kanser hücre hattına karşı $1.6-200 \mu M$ aralığında sitotoksik etki göstermiştir. Bütün bileşikler referans bileşikler olan 5-FU ve MTX'dan daha güçlü sitotoksositeye sahiptir. Bileşikler 5-FU'dan $>5-625$ kat aralığında daha güçlü sitotoksik etki gösterirken, MTX'dan ise $>2-49.3$ kat aralığında daha güçlü sitotoksik etkiye sahiplerdir. Bileşiklerin sitotoksisiteleri DXR'den daha düşüktür.

Sitotoksosite değerleri göz önünde bulundurulduğunda CD65, CD66, CD69, CD70, CD73 ve CD74 bileşikleri hariç, diğer bileşikler sitotoksiktir. Seri içerisinde CD71 (5.2 µM), CD77 (2.0 µM), CD80 (1.6 µM) bileşikleri düşük CC₅₀ değerleri ile ön plana çıkmaktadır.

CD61-80 (Seri 4) bileşiklerinin TS değerleri ><1->128.2 aralığında değişmektedir. Bileşiklerin TS değerleri genel olarak 5-FU ve MTX'dan yüksektir. CD68 (>10.3), CD71 (>38.5), CD72 (>11.1) ve CD80 (>128.2) seri içerisinde yüksek tümör selektivitesine sahiptir. Bu seride DXR'in TS değerinden (TS=>43) 3 kat daha yüksek TS değerine sahip olan tümör selektif bileşik ise CD80 (TS=128.1) bileşiğidir.

CD61-80 (Seri 4) bileşiklerinin PSİ değerleri ><0.5->8218.3 aralığında değişmektedir. Bütün bileşikler 5-FU ve MTX'dan yüksek PSİ değerine sahiptir. CD62 (>20.2), CD64 (29.6), CD68 (>52.8), CD71 (>744.2), CD72 (>61.7), CD77 (171.1) ve CD80 (>8218.3) bileşikleri en yüksek PSİ değerlerine sahiptir.

CD61-80 (Seri 4) bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları değerlendirildiğinde 4-(3-(2-(2,5-dimetoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD71 [CC₅₀ (5.2 µM), TS (>38.5), PSİ (>744.2)] ve 4-(3-(2-(piridin-4-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD80 [CC₅₀ (1.6 µM), TS (>128.2), PSİ (>8218.3)] bileşikleri yeni çalışmalarda model olarak seçilebilir.

5.2.5 CD22 ve CD71 Bileşiklerinin Apoptozis Çalışmaları

CD1-80 bileşikleri içerisinde temsilci olarak seçilen CD22 ve CD71 bileşikleri kullanılarak bileşiklerin etki mekanizmalarının apoptoz yolağı olup olmadığı aydınlatılmak istenmiştir. Western Blot analizi uygulanmış ve seçilen bileşiklerin PARP proteinine olan etkisi araştırılmıştır.

DNA tamiri, apoptozis, hücre bölünmesi, farklılaşma ve kromozom stabilizasyonu gibi süreçlerde önemli rol oynayan PARP proteini antikanser tedavide kullanılan hedeflerden biridir. Kaspaz-3 yolağının aktivasyonu ile PARP enzimi inhibe edilir. PARP enziminin inhibisyonu durumunda hücre siklusunun durdurulduğu ve programlı hücre ölümünün yani apoptozun gerçekleştiği bildirilmiştir.⁴³

Apoptoz çalışmalarının sonuçlarına göre CD22 ve CD71 bileşikleri HSC-2 kanser hücre hattına karşı apoptoz yolağını az miktarda indüklemiştir (Şekil 4.259). Kaspaz-3 yolağının aktivasyonu ile parçalanmış PARP miktarında major bir değişiklik görülmemiş yani PARP miktarı büyük oranda korunmuştur.

5.3. CD1-80 Bileşiklerinin HCT-116 Hücre Hattına Karşı Sitotoksiteleri ve Selektiviteleri

Bileşiklerin HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı olan etkileri SRB protokolüne göre kolon kanserinin tedavisinde klinikte kullanılan ilaçlardan biri olan 5-FU referans bileşiği kullanılarak araştırılmıştır.

SRB sitotoksiste çalışmasının ilk adımında sentezlenen 80 adet sonuç bileşiğinin sitotoksik özellikte olup olmadığını anlamak için bileşikler 10 μ M'da ve referans bileşik 5-FU için de 10 μ M ve 1 μ M'da test edilmişlerdir.

% Büyüme inhibisyonu sonuçlarına göre, CD1-20 (Seri 1) bileşikleri % 4.744-53.126 aralığında, CD21-40 (Seri 2) bileşikleri % 6.428-59.576 aralığında, CD41-60 (Seri 3) bileşikleri % 2.296-30.608 aralığında, CD61-80 (Seri 4) bileşikleri % 10.494-71.185 aralığında, HCT-116 hücre hatlarının büyümesini inhibe etmiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.260). Referans bileşik 5-FU ise 10 μ M konsantrasyonda HCT-116 hücre hattının % 50.547'sini inhibe etmiştir. Sitotoksiste sonuçlarına göre 80 bileşik içerisinde seçilen bileşiklerin CC₅₀ değerlerinin hesaplanması için SRB prosedürü ile sitotoksiste deneyleri üç kez tekrar edilmiş ve hesaplanan ortalama CC₅₀ değerleri Tablo 4.7 ve Şekil 4.261'de

verilmiştir.

Bileşiklerin HCT-116 hücre hattına karşı CC_{50} değerleri 1.68 ± 0.35 - 48.2 ± 7.49 μM aralığında değişmektedir. CD26 (4.73 ± 0.54 μM), CD28 (3.41 ± 1.17 μM), CD34 (2.88 ± 0.81 μM) ve CD71 (1.68 ± 0.35 μM) bileşikleri 5-FU (4.88 ± 0.39 μM) referans bileşiğinden sırasıyla 1.03, 1.4, 1.7 ve 2.9 kat daha güçlü sitotoksik etkiye sahiptirler. Bileşiklerin HCT-116 hücre hattına karşı hesaplanan CC_{50} değerleri göz önünde bulundurulduğunda, test edilen bileşikler arasından en güçlü sitotoksik etkili olan CD71, CD34 ve CD26 bileşikleri seçilmiş ve CRL-1790 normal kolon epitel hücreleri kullanılarak bileşiklerin selektiviteleri araştırılmıştır (Tablo 4.8).

Test edilen bileşiklerin selektivite indeksleri CRL-1790 normal kolon epitel hücrelerine karşı değerlendirildiğinde, CD71, CD34 ve CD26 bileşiklerinin HCT-116 hücre hattına karşı sırasıyla 8.67, 8.85 ve 3.28 kat daha selektif sitotoksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bileşiklerin selektiviteleri referans bileşik 5-FU'e karşı değerlendirildiğinde CD71 ve CD34 bileşiklerinin sırasıyla 2.2 ve 2.3 kat selektif olduğu, diğer yandan CD26 bileşiğinin (≈ 1 kat) ise referans bileşikle yaklaşık aynı derece selektiviteye sahip olduğu görülmüştür. Sitotoksikite ve selektive indekslerine göre bileşiklerin temsilcisi olarak seçilen CD34 ve CD71 bileşiklerinin sitotoksik etkilerini hangi hücre içi yolak ile gösterdiğini araştırmak için kanser sürecinde rolü olduğu bilinen MetAP2 enzimi üzerindeki inhibisyon yeteneği *in vitro* deney koşullarında araştırılmıştır.

5.4. Bileşiklerin hCA I, hCAII ve hCA IX İzoenzimlerine Karşı İnhibisyonları ve Selektiviteleri

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin CA inhibisyon çalışmaları sitozolik hCA I ve hCA II izoenzimleri ve tümör ile ilişkili hCA IX izoenzimine karşı CO_2 -hidrataz aktivitesinin SX.18MV-R Applied Photophysics Stopped Flow Kinetik aleti ile ölçülmesi ile yapılmıştır. Referans bileşik olarak Asetazolamit (AAZ) kullanılmıştır.

5.4.1. CD1-20 (Seri 1) hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları

4-(3-(2-(Ariliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzensülfonamit genel kimyasal yapısına sahip CD1-20 (Seri 1) bileşiklerinin sitozolik CA izoenzimleri olan hCA I ve hCA II ve tümör ile ilişkili hCA IX izoenzimine karşı inhibisyon dereceleri araştırılmış ve hesaplanan inhibisyon sabitleri (K_i , nM) Tablo 4.9’da sunulmuştur.

CD1-20 (Seri 1) bileşikleri hCA I izoenzimini 449.7->10000 nM aralığında, hCA II izoenzimini 24.2-9391.7 nM aralığında inhibe ederken hCA IX izoenzimini ise 162.3-1656.9 nM aralığında inhibe etmiştir. Bileşiklerin K_i değerleri hCA I izoenzimine karşı değerlendirildiğinde sülfonamit artığı taşıyan ester türevi olan D2 bileşiğinden sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevi D3 bileşiğine geçildiğinde K_i değeri 1.5 kat artmıştır. D3 bileşiğinden hareketle sentezlenen hedef bileşiklerde CD1-20 ise D3 bileşiğine kıyasla K_i değerlerinde 6.6-146 kat artış görülmüştür. K_i değerlerinin artışı ile bileşiklerin enzim inhibisyon gücü azalmıştır. Bileşikler hCA I izoenzimine karşı güçlü inhibisyon özelliğine sahip değildir.

Bileşiklerin K_i değerleri hCA II izoenzimine karşı değerlendirildiğinde sülfonamit artığı taşıyan ester türevi olan D2 bileşiğinden sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevi D3 bileşiğine geçildiğinde K_i değeri 1.4 kat artmış yani enzim inhibisyon gücü azalmıştır. D3 bileşiğinden hareketle sentezlenen hedef bileşiklerde CD1-20 ise D3 bileşiğine kıyasla K_i değerlerinde artışlar ve azalışlar görülmüştür. CD18 bileşiği seri içerisindeki en düşük $K_i=24.2$ nM değeri ile güçlü bir hCA II inhibitörüdür.

Bileşiklerin K_i değerleri hCA IX izoenzimine karşı değerlendirildiğinde sülfonamit artığı taşıyan ester türevi olan D2 bileşiğinden sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevi D3 bileşiğine geçildiğinde K_i değeri 7.4 kat azalmıştır. Yani, ester türevinden hidrazit türevine geçiş ile daha güçlü inhibitör etki elde edilmiştir. D3 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD1-20 bileşiklerinde ise D3 bileşiğine kıyasla K_i

değerlerinde 5.3-54.3 kat aralığında artış görülmüştür. Yani, CD1-20 (Seri 1) bileşiklerinin hCA IX izoenzimini inhibisyon gücü azalmıştır.

Kanser tedavisinde kullanılan ve/veya faz çalışmaları devam eden moleküllerde selektivite sorunu en çok karşılaşılan sınırlayıcı faktörlerden biridir. Selektivite problemini azaltmak veya yok etmek için kullanılan hedefe yönelik ilaç tasarımı yaklaşımı yani enzim selektif bileşiklerin tasarımı medisinal kimyada oldukça önemlidir. Bileşiklerin kanserle ilişkili hedef hCA IX izoenzimine karşı selektiviteleri değerlendirildiğinde 4-(3-(2-(4-metilbenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD2 (hCA II / hCA IX =38.8) ve 4-(3-(2-(4-florobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD4 (hCA I/ hCA IX=41.4) bileşikleri yüksek selektive oranları ile seri içerisinde dikkat çekmektedir (Tablo 4.9).

5.4.2. CD1-20 (Seri 1) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

Bileşiklerin kimyasal yapıları ile enzim inhibisyon sonuçları arasındaki ilişkiyi açıklamak için yapı-etki ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, pirazol halkasının 1 konumunda bulunan 4-sülfamoilfenil yapısı sabit tutularak 5 konumunda bulunan aril halkasının modifikasyonu ve 3 konumunda bulunan karbohidrazit yapısının 20 farklı aldehit ile kondenzasyonu sonucu 4 farklı seriye ait 80 adet karbohidrazon türevleri sentezlenmiştir.

Karbohidrazon türevlerinin tasarımında yeni ve biyoaktif bileşiklerin tasarımında ve modifikasyonlarında kullanılan Craig grafiği ve biyoizosterizm esasları göz önünde bulundurularak farklı fizikokimyasal (logP ve çözünürlük) ve elektronik özelliklere sahip sübstitüentler (elektron çekici gruplar ve elektron salıcı gruplar) ve biyoizosterik halkaları taşıyan farklı aldehitler kullanılmıştır.

Karbohidrazit yapısından (D3) hidrazon yapısına geçilerek elde edilen ve pirazol halkasının 5 konumunda fenil halkası taşıyan CD1-20 bileşiklerinin hCA I izoenzim inhibisyon güçlerinde azalma görülmüştür. CD1-20 bileşiklerinin hCA I inhibisyon güçleri referans bileşik olan AAZ'dan da düşük bulunmuştur. Hidrazon yapısı ile birlikte yapıya giren süstitüe fenil ve heterosiklik aromatik halkalar nedeniyle bileşik daha rijit ve hacimli bir kimyasal yapıya sahip olmuştur. İlaç molekülünün enzim veya reseptör ile etkileşebilmesi için öncelikle reseptöre optimum mesafede yaklaşabilmesi ve daha sonra enzim aktif yöresine bağlanması gerekir. CD1-20 serisi bileşikler göz önünde bulundurulduğunda, karbohidrazit türevine (D3) kıyasla sahip oldukları rijidite ve hacimli yapı molekülün enzime yaklaşmasını ve enzim aktif yöresi ile oluşabilecek potansiyel bağ etkileşimlerinin gerçekleşmesini sterik olarak engellemiş olabilir.

CD1-20 bileşiklerinin hCA II izoenzim inhibisyon güçlerinde 7 bileşik hariç (CD5, CD7, CD8, CD14, CD18, CD19, CD20) genel olarak azalma görülmüştür. CD1-20 bileşiklerinin hCA II inhibisyon güçleri referans bileşik olan AAZ'dan düşük bulunmuştur. Elektron salıcı grup taşıyan bileşiklerden sadece dimetilamino süstitüenti taşıyan CD14 bileşiği güçlü inhibisyon göstermiştir. Elektron çekici grup taşıyan bileşiklerden klor atomu taşıyan CD5, nitro grubu taşıyan CD7, triflorometil grubu taşıyan CD8 ve fenil halkasının biyoizosteri olan ve taşıdıkları heteroatomlar nedeniyle potansiyel hidrojen bağı akseptörü olan tiyofen halkası taşıyan CD18, furan halkası taşıyan CD19 ve piridin halkası taşıyan CD20 bileşikleri yüksek inhibisyon güçleri ile dikkat çekmektedir. Bu seride fenil halkasının biyoizosteri olan heterosiklik halkaların kullanılması biyoaktiviteyi pozitif yönde etkileyen bir modifikasyon olmuştur.

5.4.3. CD1-20 (Seri 1) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

Karbohidrazit yapısından (D3) hidrazon yapısına geçilerek elde edilen CD1-20 bileşiklerinin hCA IX izoenzim inhibisyon güçlerinde azalma görülmüştür. CD1-20 bileşiklerinin hCA IX inhibisyon güçleri referans bileşik olan AAZ'dan düşük bulunmuştur.

5.4.4. CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları

4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-1-il) benzensülfonamit genel kimyasal yapısına sahip CD 21-40 türevlerinin enzim inhibisyon yetenekleri sitozolik CA izoenzimleri olan hCA I ve hCA II ve kanser ile ilişkili transmembran protein olan hCA IX izoenzimine karşı araştırılmış ve hesaplanan inhibisyon sabitleri (K_i, nM) Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Bileşikler hCA I izoenzimini 567.9->10000 nM aralığında, hCA II izoenzimini 78.8-2898.4 nM aralığında inhibe ederken hCA IX izoenzimini ise 116-1645.4 nM aralığında inhibe etmiştir.

Bileşiklerin K_i değerleri hCA I izoenzimine karşı değerlendirildiğinde sülfonamit artığı taşıyan ester türevi olan D5 bileşiğinden sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevi D6 bileşiğine geçildiğinde K_i değeri 24.9 kat azalmış yani bileşiğin inhibisyon gücü artmıştır. D6 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD21-40 sonuç bileşiklerine geçildiğinde sonuç bileşiklerinin K_i değerlerinde D6 bileşiğine kıyasla 1.5-27.2 kat artış görülmüştür. Referans bileşik AAZ ile kıyaslandığında, bileşiklerin K_i değerlerinde 2.3-40 kat artış görülmüştür. Yani, bileşiklerin hCA I izoenzimine karşı inhibisyon gücünde azalma görülmüştür.

Bileşiklerin K_i değerleri hCA II izoenzimine karşı değerlendirildiğinde, sülfonamit artığı taşıyan ester türevi olan D5 bileşiğinden sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevi D6 bileşiğine geçildiğinde, K_i değeri 8.9 kat azalmış ve bileşiklerin hCA II izoenzimine karşı inhibisyon gücü artmıştır. D6 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD21-40 sonuç bileşiklerinde ise D6 bileşiğine kıyasla bileşiklerin K_i değerlerinde 8.6-298.8 kat aralığında artış olmuştur. Referans bileşik AAZ ile kıyaslandığında bileşiklerin K_i değerlerinde 6.9-239.5 kat artış görülmüştür. Bu da bileşiklerin hCA II izoenzimi için de güçlü inhibisyon yeteneğine sahip olmadığını düşündürür.

Bileşiklerin K_i değerleri hCA IX izoenzimine karşı değerlendirildiğinde, sülfonamit artığı taşıyan ester türevi olan D5 bileşiğinden sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevi D6 bileşiğine geçildiğinde K_i değeri 5.6 kat azalmış ve hidrazit türevine geçiş ile daha güçlü inhibitör elde edilmiştir.

D6 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD21-40 sonuç bileşiklerinde ise D6 bileşiğine kıyasla bileşiklerin K_i değerlerinde 3.7-52.4 kat aralığında artış ile inhibisyon gücünde azalma görülmüştür. Bu da bileşiklerin hCA IX izoenzimine karşı güçlü inhibisyon yeteneğine sahip olmadığını gösterir.

Bileşiklerin kanser ile ilişkili hCA IX izoenzimine karşı selektiviteleri değerlendirildiğinde 4-(3-(2-(4-hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-1-il)benzen sülfonamit kimyasal yapısına sahip CD37 (hCA I/hCA IX =78) bileşiği en yüksek selektive oranı ile CD21-40 (Seri 2) bileşikleri içinde dikkat çekmektedir.

5.4.5. CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

Pirazol halkasının 5 konumunda 4-metilfenil halkası taşıyan CD21-40 bileşikleri hCA I ve hCA II izoenzimine karşı genel olarak güçlü inhibisyon özelliğine sahip değildir. Elektron salıcı metil grubunun yapıya girmesiyle hCA I izoenzimine karşı gösterilen inhibisyon değerleri pirazol halkasının 5 konumunda fenil halkası taşıyan CD1-20 (Seri 1) bileşiklerine kıyasla azalmıştır. CD21-40 bileşikleri hCA II izoenzimine karşı hCA I izoenzimine karşı gösterilen inhibisyondan daha güçlü inhibisyon yeteneğine sahiptir. Bileşiklerin inhibisyon değerleri türetildikleri karbohidrazit (D6) türevinden ve referans AAZ'dan düşük olmasına rağmen seri içerisinde tiyofen halkası taşıyan CD38 bileşiği düşük IC₅₀ değeri ile dikkat çekmektedir.

5.4.6. CD21-40 (Seri 2) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

Karbohidrazit yapısından (D6) hidrazon yapısına geçilerek elde edilen CD21-40 bileşiklerinin hCA IX izoenzim inhibisyon güçlerinde azalma görülmüştür. CD21-40 bileşiklerinin hCA IX izoenzim inhibisyon güçleri referans bileşik AAZ'dan düşük bulunmuştur. Seri içerisinde hCA IX izoenzimine karşı fenil halkası üzerinde elektron salıcı hidroksil grubu taşıyan CD37 bileşiği düşük IC₅₀ değeri ile dikkat çekmektedir.

5.4.7. CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları

4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-1-il)benzen sülfonamit genel kimyasal yapısına sahip CD41-60 bileşiklerinin sitozolik CA izoenzimleri olan hCA I, hCA II ve kanser ilişkili hCA IX izoenzimlerine karşı inhibisyon sabitleri (K_i, nM) Tablo 4.11'de sunulmuştur. Bileşikler hCA I izoenzimini 530.2->10000 nM aralığında, hCA II izoenzimini 5->10000 nM aralığında inhibe ederken hCA

IX izoenzimini ise 6.2->10000 nM aralığında inhibe etmiştir.

Bileşiklerin Ki değerleri hCA I izoenzimine karşı değerlendirildiğinde, sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevinden (D9) hareketle sentezlenen CD41-60 bileşiklerinin Ki değerlerinde D9 bileşiğine kıyasla artışlar ve azalışlar görülmüştür. CD52 ve CD55 bileşikleri D9 bileşiğinden sırasıyla 14 ve 11 kat daha güçlü hCA I inhibitörlerdir. Referans bileşik AAZ ile kıyaslandığında ise bileşiklerin Ki değerlerinde 2.1-40 kat artış görülmüştür. Yani, referans bileşik test edilen bileşiklerden daha güçlü hCA I inhibitörüdür. Pirazol halkasının 5 konumunda 4-nitrofenil artığı taşıyan sonuç bileşikleri hCA I izoenzimine karşı genel olarak güçlü inhibisyon özelliğine sahip değillerdir.

Bileşiklerin Ki değerleri hCA II izoenzimine karşı değerlendirildiğinde ise ester türevi olan D8 bileşiği ile karbohidrazit türevi olan D9 bileşiğinin inhibisyon güçleri birbirine yakındır. D9 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD41-60 bileşiklerinde ise hem D9 başlangıç bileşiğinden hem de referans bileşik AAZ'dan daha güçlü inhibisyona sahip bileşikler elde edilmiştir. AAZ ile kıyaslandığında CD41 (1.5 kat), CD47 (1.4 kat), CD54 (1.8 kat), CD56 (1.8 kat), CD57 (1.4 kat) ve CD58 (2.4 kat) bileşikleri daha güçlü inhibitörlerdir.

Bileşiklerin Ki değerleri hCA IX izoenzimine karşı değerlendirildiğinde ester türevi olan D8 bileşiğinden karbohidrazit türevi D9 bileşiğine geçildiğinde Ki değeri 9 kat azalmış ve hidrazit türevine geçiş ile daha güçlü hCA IX inhibitörü elde edilmiştir. Geçiş bileşiği olan D9 ile hCA IX izoenzimi arasında gerçekleşen bağ etkileşimlerini aydınlatabilmek için ileride detayları verilecek olan moleküler doking çalışması yapılmıştır.

D9 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD41-60 bileşiklerinde ise inhibisyon gücünde genel olarak azalma eğilimi görülürken referans bileşik AAZ'dan daha güçlü olan inhibitörler de elde edilmiştir. Bu bileşiklerin Ki değerleri referans bileşik AAZ ile

kıyaslandığında ise CD41 (2.6 kat), CD44 (1.4 kat), CD48 (1.8 kat), CD54 (1.2 kat), CD56 (1.3 kat) CD57 (4.2 kat), CD58 (1.9 kat) ve CD59 (1.6 kat) bileşikler daha güçlü hCA IX inhibitörleridir. Pirazol halkasının 5 konumunda 4-nitrofenil artığı taşıyan bu bileşikler hCA IX izoenzimine karşı güçlü inhibisyon özelliğine sahiptir.

Bileşiklerin hCA IX izoenzimine karşı enzim selektiviteleri değerlendirildiğinde CD41 (hCA I/ hCA IX = 749.6), CD44 (hCA I/ hCA IX = 429.2), CD48 (hCA I/ hCA IX = 596.9), CD51 (hCA II/ hCA IX = >48.9), CD54 (hCA I/ hCA IX = 413.1), CD56 (hCA I/ hCA IX = 287.9), CD57 (hCA I/ hCA IX = 777.4), CD58 (hCA I/ hCA IX = 565.6) ve CD59 (hCA I/ hCA IX = 460.7) bileşikler yüksek selektivite oranı ve düşük Ki değerleri ile CD41-60 bileşiklerinin içinde dikkat çekmektedir. En yüksek selektivite oranları ile 4-(3-(2-(benziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)

benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD41 ve 4-(3-(2-(4-hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzen sülfonamit kimyasal yapısına sahip CD57 bileşikler dikkat çekmektedir. CD57 bileşiği ile hCA IX izoenzimi arasındaki bağ etkileşimlerini araştırmak için ileride detayları bahsedilecek olan doking çalışmaları yapılmıştır.

5.4.8. CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

Pirazol halkasının 5 konumunda 4-nitrofenil halkası taşıyan CD41-60 bileşikler hCA I izoenzimine karşı genel olarak güçlü inhibisyon özelliğine sahip değildir. CD41, CD44, CD45, CD47, CD48, CD54, CD56, CD57, CD58, ve CD59 bileşikler ise hCA II izoenzimine karşı hem türetildikleri karbohidrazit türevi olan D9 bileşiğinden hem de referans AAZ'dan daha güçlü inhibisyon yetenekleri ile dikkat çekmektedir. Nitro sübstitüentinin yapıya girmesi aşağıda tartışılan nedenlerden dolayı enzim inhibisyon güçlerinde artışa neden olmuş olabilir.

İlaç-reseptör kompleksinin oluşmasında bağ etkileşimlerinin önemli rol oynadığı bilinir. İlaç molekülünün veya farmakoforik merkezin reseptöre genellikle iyonik veya zayıf bağlarla geri dönüşlü olarak bağlanması veya etkileşmesi tercih edilir. Güçlü elektron çekici bir sübstituent olan nitro grubu fenil halkası üzerindeki elektronları indüktif etki ile kendisine yönlendirdiği için fenil halkasında elektron yoğunluğunun azalmasına dolayısıyla fenil halkasının reseptör veya enzimdeki nükleofilik ve/veya negatif yüklü merkezlerle etkileşmesine neden olabilir. Nitro sübstitüenti -H ve -CH₃ sübstitüentleri ile kıyaslandığında bu grupların/atomların yapabileceği Van der Waals ve hidrofobik etkileşimlerden daha güçlü olan dipol-dipol etkileşimlere ve hidrojen bağı etkileşimlerine neden olmuş olabilir. Ayrıca, nitro grubu ilacın farmakokinetik özelliklerinde etkili olan molekül ağırlığı, hacim, dipol moment, pKa gibi fizikokimyasal özelliklerinde pozitif yönde değişikliğe sebep olabilir. İndüktif olarak elektron çekme kabiliyetinden dolayı nitro grubu potansiyel şelat güçlendirici sübstituent olarak değerlendirilebilir. Bu özelliğinden dolayı karbonik anhidraz gibi metaloenzimler ile bileşikler arasında olabilecek şelat etkileşimlerini güçlendirmiş olabilir.

CD41-60 bileşiklerinden nonsübstitüe fenil grubu taşıyan CD41 (8.2 nM), flor atomu taşıyan CD44 (47.6 nM), klor atomu taşıyan CD45 (40.8 nM), nitro grubu taşıyan CD47 (9 nM), triflorometil grubu taşıyan CD48 (38.7 nM), dimetilamino grubu taşıyan CD54 (6.8 nM), izovanilin artığı taşıyan CD56 (6.7 nM), hidroksi grubu taşıyan CD57 (8.6 nM), tiyofen-2-il artığı taşıyan CD58 (5 nM) ve furan-2-il artığı taşıyan CD59 (26 nM) bileşikleri güçlü hCA II inhibitörleridir.

Tiyofen artığı taşıyan CD58 bileşiği en düşük Ki değeri (5 nM) ile ön plana çıkmaktadır. Molekülün farklı pozisyonlarında elektron çekici iki nitro grubu taşıyan CD47 (9 nM) bileşiği de en güçlü hCA II inhibitörlerindendir.

5.4.9. CD41-60 (Seri 3) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

Karbohidrazit türevinden (D9) hareketle sentezlenen CD41-60 bileşiklerinin hCA IX izoenzim inhibisyon güçlerinde D9 bileşiğine kıyasla azalma görülürken, seri içerisindeki 8 bileşik (CD41, CD44, CD48, CD54, CD56, CD57, CD58, CD59) referans bileşik AAZ'dan daha güçlü inhibitörlerdir.

Nonsubstitüe fenil halkası taşıyan CD41 (10.1 nM), elektron çekici flor atomu taşıyan CD44 (18.5 nM), elektron çekici triflorometil grubu taşıyan CD48 (14.5 nM), elektron salıcı dimetilamino grubu CD54 (21.5 nM), elektron salıcı izovanilin artığı taşıyan CD56 (20.3 nM), elektron salıcı hidroksi grubu taşıyan CD57 (6.2 nM), benzen izosteri tiyofen halkası CD58 (13.9 nM) ve furan halkası taşıyan CD59 (16.3 nM) bileşikleri kanser ile ilişkili olan hCA IX izoenzimine karşı güçlü inhibitörlerdir.

Nonsüstitüe fenil türevinden diğer türevlere geçişte hCA IX izoenziminin inhibisyonunda artışlar ve azalışlar görülmüştür. En yüksek aktivite elektron salıcı 4-hidroksi türevine geçiş ile elde edilmiştir. Fenil halkasının 4 konumundaki metoksi grubuna ilaveten 3 konumunda hidroksi grubu taşıyan CD56 bileşiğinde de aktivite yüksektir. Diğer yandan fenil halkasının 4 konumunda metoksi taşıyan CD43 türevi ile birlikte dimetoksi (CD49, CD50, CD51) ve trimetoksi türevlerinin (CD52, CD53) sonuçları karşılaştırıldığında yapıya metoksi grubunun girişi enzim inhibisyon değerlerini azaltmıştır.

Karbonik anhidraz inhibitörleri genel bilgiler bölümünde sınıflara ayrılmıştır. Bu gruplardan birisi de fenolik bileşiklerdir. Fenol grubu sülfanamit grubu gibi enzim aktif yöreni etkileşerek enzimi inhibe etmektedir. Bu çalışmadaki sterik olarak engellenmemiş fenol grubu taşıyan bileşikler güçlü inhibisyon yeteneğine sahiptirler. Çünkü, fenol grubu taşıyan bileşikler ile enzim aktif yöreni arasında inhibisyon gücünü arttıran ilave bağ

etkileşimleri gerçekleşebilir. Enzim inhibisyonunda azalış görülen metoksi grubu taşıyan bileşiklerde ise serbest halde bulunan hidroksil grubunun metil eter türevine dönüşmesi ile potansiyel hidrojen bağı donoru olan hidroksil grubu sterik olarak engellenmiştir. Bu durum hidroksil grubunun enzim aktif yoresi ile olan ilave potansiyel bağ etkileşimlerini engellemiş ve inhibisyon gücünü düşürmüş olabilir. Bu durumu aydınlatabilmek için 4-hidroksi süsbtitüenti taşıyan CD57 bileşiği seri içerisinde temsilci bileşik olarak seçilmiş ve hCA IX izoenzimi ile arasında gerçekleşen bağ etkileşimleri ileride detayları verilecek olan moleküler doking çalışması ile araştırılmıştır.

5.4.10. CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin hCA I, hCAII ve hCA IX Enzim İnhibisyonları

4-(3-(2-Arilidenhidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)

benzensülfonamit genel kimyasal yapısına sahip CD61-80 bileşiklerinin sitozolik CA izoenzimleri olan hCA I ve hCA II ve transmembran protein olan hCA IX izoenzimine karşı inhibisyon sabitleri (Ki) Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Bileşikler hCA I izoenzimini 52->10000 nM aralığında, hCA II izoenzimini 8.9->10000 nM aralığında inhibe ederken hCA IX izoenzimini ise 6.7->10000 nM aralığında inhibe etmiştir.

Bileşiklerin Ki değerleri hCA I izoenzimine karşı değerlendirildiğinde, sülfonamit artığı taşıyan karbohidrazit türevi D12 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD61-80 bileşiklerinin Ki değerlerinde artışlar görülmüştür. hCA I izoenzimini inhibisyon güçleri azalmıştır. Pirazol halkasının 5 konumunda tiyofen-2-il artığı taşıyan CD61-80 bileşikleri hCA I izoenzimine karşı güçlü inhibisyon özelliğine sahip değillerdir.

Bileşiklerin Ki değerleri hCA II izoenzimine karşı değerlendirildiğinde ise ester türevi olan D11 bileşiği ile karbohidrazit türevi olan D12 bileşiğinin inhibisyon güçleri birbirine yakın bulunmuştur. D12 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD61-80

bileşiklerinde ise genel olarak D12 bileşiğinden daha az inhibisyona sahip bileşikler elde edilmiştir. CD79 bileşiği ise en düşük Ki (8.9 nM) değeri ile referans bileşik olan AAZ'dan 1.4 kat daha güçlü bulunmuştur.

Bileşiklerin Ki değerleri hCA IX izoenzimine karşı değerlendirildiğinde ester türevi olan D11 bileşiğinden karbohidrazit türevi D12 bileşiğine geçildiğinde Ki değeri 19 kat azalmış ve hidrazit türevine geçiş ile güçlü bir inhibitör elde edilmiştir. Geçiş bileşiği olan D12 ile hCA IX izoenzimi arasında gerçekleşen bağ etkileşimlerini aydınlatabilmek için ileride detayları verilecek olan moleküler doking çalışması yapılmıştır.

D12 bileşiğinden hareketle sentezlenen CD61-80 bileşiklerinde ise inhibisyon gücünde genel olarak azalma eğilimi görülürken, referans bileşik AAZ'dan daha güçlü olan inhibitörler de elde edilmiştir. Bu bileşiklerin Ki değerleri referans bileşik AAZ ile kıyaslandığında CD61 (1.3 kat), CD64 (1.6 kat), CD65 (3.9 kat), CD67 (1.8 kat), CD68 (1.5 kat), CD74 (1.9 kat), CD76 (3.2 kat), CD77 (2.4 kat), CD78 (3.7 kat), ve CD79 (1.5 kat) bileşikleri hCA IX izoenzimine karşı güçlü inhibitörlerdir.

Bileşiklerin hCA IX izoenzimine karşı selektiviteleri değerlendirildiğinde referans bileşik AAZ'dan daha yüksek selektivite oranları ile CD61 (hCA I/ hCA IX =359.4), CD64 (hCA I/ hCA IX =350.7), CD65 (hCA I/ hCA IX =1071.5), CD67 (hCA I/ hCA IX = 472.3), CD68 (hCA I/ hCA IX =318.9), CD71 (hCA II/ hCA IX =17.3), CD74 (hCA I/ hCA IX =574.8), CD76 (hCA I/ hCA IX = 1009.4), CD77 (hCA I/ hCA IX = 799.1, hCA II/ hCA IX = 23.3), CD78 (hCA I/ hCA IX =1232.0) ve CD80 (hCA II/ hCA IX =10.3) bileşikleri dikkat çekmektedir.

Bu bileşiklerden en yüksek selektivite oranları ve düşük Ki değerleri nedeniyle 4-(3-(2-(4-klorobenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1H-pirazol-1-il) benzensülfonamit kimyasal yapısına sahip CD65, 4-(3-(2-(3-hidroksi-4-

metoksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)benzen sülfonamit kimyasal yapısına sahip CD76 ve 4-(3-(2-(tiyofen-2-il-metilen)hidrazin-1-karbonil)-5-(tiyofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)benzen sülfonamit kimyasal yapısına sahip CD78 bileşikler dikkat çekmektedir.

Yüksek selektivite oranları ve düşük Ki değerleri nedeniyle CD65, CD76 ve CD78 bileşikler selektif hCA IX inhibitörleri olarak göz önünde bulundurulmuştur. Bu nedenle seçilen bu bileşiklerin kanser ile ilişkili hCA IX izoenzimi ile olan bağ etkileşimlerini aydınlatabilmek için ileride detayları verilecek olan moleküler doking çalışması yapılmıştır.

5.4.11. CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin hCA I ve hCA II İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

Pirazol halkasının 5 konumunda tiyofen halkası taşıyan CD61-80 bileşikler hCA I izoenzimine karşı güçlü inhibisyon özelliğine sahip değillerdir. Seri içerisindeki 9 bileşik (CD61, CD64, CD65, CD67, CD68, CD74, CD76, CD78, CD79) hCA II izoenzimine karşı hem türetildikleri D12 bileşiğinden hem de referans AAZ'dan daha zayıf inhibisyona sahip olmalarına rağmen seri içerisindeki diğer bileşiklerden daha güçlü inhibisyon yeteneğine sahiptirler.

hCA II izoenzimine karşı nonsüstitüe fenil türevi olan CD61 (61.9 nM), elektron çekici flor atomu taşıyan CD64 (41.5 nM), klor atomu taşıyan CD65 (40.8 nM), nitro grubu taşıyan CD67 (44.3), triflorometil grubu taşıyan CD68 (42.3 nM), elektron salıcı dimetilamino grubu taşıyan CD74 (25.5 nM), elektron salıcı izovanilin artığı taşıyan CD76 (53 nM), tiyofen halkası taşıyan CD78 (58.7 nM) ve furan halkası taşıyan CD79 (8.9 nM) bileşikler düşük Ki değerleri ile dikkat çekmektedir.

Nonsüstitüe fenil halkası yerine biyoizosteri olan furan halkasının kullanılması sonucunda hCA II izoenzim inhibisyon gücü 7 kat artmıştır. Nonsüstitüe türevinden mono metoksi, di metoksi ve tri metoksi türevlerine geçildiğinde diğer serilerde olduğu gibi enzim inhibisyon güçlerinde ciddi oranda azalışlar görülmüştür. Halka üzerine halojen süstitüe edildiğinde (hacimli brom atomu hariç) aktivite artmıştır. Halka üzerine elektron salıcı grupların süstitüsü (dimetilamin grubu ve izovanilin artığı hariç) genel olarak hCA II inhibisyon yeteneğini azaltmıştır.

5.4.12. CD61-80 (Seri 4) Bileşiklerinin hCA IX İnhibisyonu ve Yapı-Etki İlişkileri

D12 bileşiğinden türetilen CD61-80 bileşiklerinin hCA IX izoenzim inhibisyon güçlerinde D12 bileşiğine kıyasla azalma ve artışlar görülmüştür. Seri içerisindeki 10 bileşik (CD61, CD64, CD65, CD67, CD68, CD74, CD76, CD77, CD78, CD79) referans bileşik AAZ'dan daha güçlü hCA IX inhibitörleridir.

Nonsüstitüe fenil halkası taşıyan CD61 (20 nM), elektron çekici flor atomu taşıyan CD64 (15.8 nM), klor atomu taşıyan CD65 (6.7 nM), nitro grubu taşıyan CD67 (14 nM), triflorometil grubu taşıyan CD68 (17.3 nM), elektron salıcı dimetilamino grubu taşıyan CD74 (13.4 nM), izovanilin artığı taşıyan CD76 (8.1 nM), hidroksi grubu taşıyan CD77 (10.6 nM), tiyofen halkası taşıyan CD78 (7 nM), furan halkası taşıyan CD79 (16.8 nM) bileşikleri hCA IX izoenzimine karşı AAZ'dan daha güçlü inhibisyona sahiptirler.

CD61-80 bileşiklerinin içinde en güçlü hCA IX izoenzim inhibitörleri elektron çekici klor atomu taşıyan CD65 ve tiyofen halkası taşıyan CD78 bileşikleridir. Halojen süstitüsü ve biyoizosterik halka değişimi enzim inhibisyonunu pozitif yönde etkileyen moleküler modifikasyonlardır. Metoksi süstitüe türevlere geçiş ile enzim inhibisyon gücü ciddi oranda azalmıştır. Mono metoksi süstitüe CD62 bileşiği hidroksi süstitüe türev CD77 ile kıyaslandığında ise enzim inhibisyon gücü CD77 bileşiğinde

145 kat artmıştır. Bu grupta da fenolik grubun etere dönüşmesi ile aktivitede azalma görülmüştür. Vanilin artığı taşıyan CD75 bileşiği ile izovanilin artığı taşıyan CD76 bileşiklerinin enzim inhibisyon güçleri kendi arasında kıyaslandığında ise, CD76 türevine geçiş ile 25 kat daha güçlü inhibitör elde edilmiştir. Yani, hidroksi sübstitüentinin fenil halkasının 3 pozisyonunda olması aktiviteyi artırmıştır. Nonsübstitüe fenil halkası taşıyan CD61 bileşiğinin enzim inhibisyon gücü biyoizosterik değişim ile elde edilen türevler ile kıyaslandığında, 5 üyeli heterosiklik halkalar olan tiyofen ve furan halkaları ile yapılan değişim aktiviteyi artırırken, 6 üyeli piridin halkası ile yapılan değişim ile enzim inhibisyon gücü 40 kat azalmıştır.

Klinikte kullanılan ve/veya faz çalışmaları devam eden antikanser etkili Pazopanib ($K_i = 9.1$ nM, hCA IX), SLC-0111 ($K_i = 45$ nM, hCA IX) ve İndisulam ($K_i = 24$ nM, hCA IX) ile tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon güçleri kıyaslandığında aşağıda verilen 22 bileşiğin güçlü hCA IX inhibitörü olduğu görülmektedir. D3 (30.5 nM), D6 (31.4 nM) D9 (2.3 nM), CD41 (10.1 nM), CD44 (18.5 nM), CD48 (14.5 nM), CD54 (21.5 nM), CD56 (20.3 nM), CD57 (6.2 nM), CD58 (13.9 nM), CD59 (16.3 nM), D12 (9.7 nM), CD61 (20 nM), CD64 (15.8 nM), CD65 (6.7 nM), CD67 (14 nM), CD68 (17.3 nM), CD74 (13.4 nM), CD76 (8.1 nM), CD77 (10.6 nM), CD78 (7.0 nM), CD79 (16.8 nM).

Bu bileşikler arasından nanomolar düzeyde en düşük K_i değeri ve hCA IX izoenzimine karşı yüksek selektivitesi olan 4-nitrofenil sübstitüe hidrazit türevi geçiş bileşiği D9 (2.3 nM), 4-nitrofenil grubu taşıyan sonuç bileşiği CD57 (6.2 nM), tiyofen halkası taşıyan CD65 (6.7 nM), CD76 (8.1 nM) ve CD78 (7.0 nM) sonuç bileşiklerini ileri hCA IX araştırmaları ve diğer kanser ilişkili hCA XII izoenzimine karşı inhibisyon güçlerinin araştırılması için yapılacak olan araştırmalarda ve yeni moleküllerin tasarımında kullanılabilirler.

5.5. CD71 ve CD34 Bileşiklerinin MetAP2 Enzim İnhibisyonları

HCT-116 hücre hattına karşı test edilen sonuç bileşiklerinin arasından % büyüme inhibisyonu ve IC₅₀ değerleri göz önünde bulundurularak seçilen temsilci CD71 ve CD34 bileşiklerinin MetAP2 enzim inhibisyon çalışmaları yapılmıştır (Şekil 4.262-Şekil 4.264).

MetAP2 enzim inhibisyon sonuçlarına göre CD71 bileşiği 50 µM konsantrasyonda MetAP2 enziminin % 93.9'unu, 25 µM konsantrasyonda ise MetAP2 enziminin % 17.1'ini inhibe etmiştir (Şekil 4.263).

CD34 bileşiği ise 0.78-50 µM konsantrasyon aralığında enzimi % 30.7-63.8 aralığında inhibe etmiştir (Şekil 4.262-4.264). Referans bileşik Fumajilin ise 5 µM konsantrasyonda enziminin % 100'ünü inhibe etmiştir (Şekil 4.264).

MetAP2 enzim inhibisyon sonuçlarına göre, CD71 bileşiği doz bağımlı güçlü bir MetAP2 inhibitörüdür denilebilir. Bileşikler referans bileşikten daha yüksek konsantrasyonda inhibisyon yeteneğine sahip olmasına rağmen, sülfonamit ve pirazol farmakoforlarını bir arada taşıyan bileşikler üzerinde yapılan MetAP2 enzim çalışmalarının sınırlı olması nedeniyle bu bileşikler yeni ve güçlü MetAP2 enzim inhibitörlerinin tasarımında model bileşikler olarak değerlendirilebilirler.

CD71 ve CD34 bileşikleri güçlü sitotoksiteleri ve MetAP2 enzim inhibisyon güçleri nedeniyle yeni, hedef odaklı, selektif antikanser bileşiklerin tasarımında model bileşikler olarak göz önünde bulundurulabilirler.

5.6. Doking Çalışmaları

5.6.1. Temsilci Bileşiklerin hCA IX Moleküler Doking Çalışmaları

Doking çalışmaları için hCA IX enziminin kristal yapısı (PDB:5FL4, çözünürlük, 1.82 Å) Protein Data Bankası (PDB) sitesinden alınmıştır. Discovery Studio 4.0. (Biovia, ABD) protein hazırlama modülü ile protein hazırlandıktan sonra kokristal-ligand etkileşimleri referans alınarak oluşturulan hCA IX reseptör gridine bütün ligantlar ve

referans bileşik Discovery Studio 4.0 CDOCKER modülü ile yerleştirilmiş ve ligant-protein etkileşimleri araştırılmıştır. Ligant-enzim doking skorları (kcal.mol^{-1}) Tablo 4.18 ve Tablo 4.19’da verilmiştir.

Bileşiklerin K_i değerleri, selektivite oranları ve doking skorları göz önünde bulundurulduğunda geçiş bileşiklerinden D9 ve D12, sonuç bileşiklerinden CD57, CD65 ve CD76, CD78 ve referans bileşik AAZ moleküler doking çalışmaları için seçilmiş ve ligant-enzim etkileşimleri Şekil 4.265-4.272’de sunulmuştur.

Ligant-enzim etkileşimleri incelendiğinde, Asetozolamit Trp9, Thr201 ve Gln92 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimlerine, Leu199 ve Pro203 aminoasitleri ile pi-alkil hidrofobik etkileşimlerine, His68, Leu91, Val121, Val130, Leu134, Leu140 ve Pro202 aminoasitleri ile de Van der Waals etkileşimlerine sahiptir (Şekil 4.270).

Güçlü hCA IX inhibitörlerinden olan CD57 bileşiği fenolik hidroksil grubu enzim aktif yöresindeki çinko atomu ile metal-akseptör ve Thr200 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimlerine sahiptir. Fenil halkası ile Val121 ve Leu199 aminoasitleri arasında pi-alkil etkileşimlerine, karbonil grubu Thr201 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine, pirazol halkası Pro203 aminoasiti ile sülfonamit grubunun bağlı olduğu fenil halkası Val130 aminoasiti ile hidrofobik pi-alkil etkileşimlerine, sülfonamit grubu ile Asp131 arasında ise hidrojen bağı etkileşimlerine sahiptir. Ayrıca Val142, His94, Gln92, Trp9, Pro202 ve Leu134 aminoasitleri ile Van der Waals etkileşimlerine sahiptir. (Şekil 4.265).

Doking çalışması yapılan bileşiklerden fenolik hidroksil grubu taşıyan CD57 bileşiği enzim aktif yöresinde bulunan çinko atomu ile sülfonamit grubu üzerinden değil, fenol grubu üzerinden hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. Bileşiklerin K_i ; Selektivite oranları CD57 (6.2 nM; 777.4), CD65 (6.7 nM; 1071.5), CD76 (8.1 nM; 1009.4), CD78 (7.0 nM; 1232.0) kıyaslandığında, fenolik grup taşıyan bileşik CD57 en düşük K_i değeri ile en güçlü inhibitör olmasına rağmen sülfonamit grubu üzerinden enzim aktif yöresi ile

etkileşen bileşiklerin hCA IX izoenzim seçiciliği daha yüksektir.

CD65 bileşiği sülfonamit grubu üzerinden Thr200 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine, His94 aminoasiti ile Van der Waals etkileşimine, çinko atomu ile metal-akseptör etkileşimine sahiptir. Tiyofen halkası üzerinden Val130 aminoasiti ile pi-alkil etkileşimlerine, fenil halkası üzerinden Thr201 aminoasiti ile Van der Waals etkileşimine sahiptir. Karbohidrazit grubu üzerinden ise Pro202 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir (Şekil 4.266).

CD76 bileşiği sülfonamit grubu üzerinden Thr200 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine, fenil halkası üzerinden Val121, Leu199 ve His94 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşimlere, Tiyofen halkası üzerinden Val130 aminoasiti ile pi-sigma etkileşimine ve Val121 aminoasiti ile pi-alkil etkileşimine sahiptir. Hidroksi ve metoksi sübstitüe fenil halkası üzerinden ise His68 aminoasiti ile pi-sigma etkileşimine sahiptir. (Şekil 4.267).

CD78 bileşiği sülfonamit grubu üzerinden Thr200 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine ve çinko atomu ile metal-akseptör etkileşimine sahiptir. Fenil halkası üzerinden Leu199 ile hidrofobik etkileşime sahiptir. Tiyofen halkası üzerinden Val130 aminoasiti ile pi-alkil etkileşimine, Val121 aminoasiti ile pi-alkil etkileşimine, Leu140 aminoasiti ile Van der Waals etkileşimine sahiptir. Karbohidrazit grubu üzerinden ise Pro202 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. Ayrıca, tiyofen halkası üzerinde bulunan kükürt atomu üzerinden Trp9 aminoasiti ile pi-kükürt etkileşimine sahiptir. (Şekil 4.268).

Geçiş bileşiklerinden 4-nitrofenil sübstitüe D9 ($K_i=2.3$ nM) ve tiyofen halkası taşıyan D12 ($K_i=9.7$ nM) bileşiklerinin hCA IX enzimi ile olan etkileşimleri de araştırılmıştır. Moleküler doking sonuçlarına göre, D9 bileşiği sülfonamit grubu üzerinden Thr200 ve Thr201 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimine ve çinko atomu

ile metal-akseptör etkileşimine sahiptir. Fenil halkası üzerinden Val121 ve Leu199 aminoasitleri ile pi-alkil etkileşimlerine sahiptir. Final bileşiklerinden farklı olarak pirazol halka azotu üzerinden Gln92 ve nitro grubu üzerinden Trp9 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. Ayrıca, Leu91, Val130, Gln71, Pro203, His68 ve Pro202 aminoasitleri ile de Van der Waals etkileşimlerine sahiptir (Şekil 4.271).

D12 bileşiği sülfonamid grubu üzerinden Thr200 ve Thr201 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimine ve enzim aktif yöresindeki çinko atomu ile metal-akseptör etkileşimine sahiptir. Fenil halkası üzerinden Val121 ve Leu199 aminoasitleri ile hidrofobik pi-alkil etkileşimlerine sahiptir. Pirazol halka azotu üzerinden Gln92 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. Leu91, Val130, Pro203, His68, Val142, Trp9 ve Pro202 aminoasitleri ile de Van der Waals etkileşimlerine sahiptir (Şekil 4.272).

5.6.2. Temsilci Bileşiklerin MetAP-2 Moleküler Doking Çalışmaları

MetAP-2 enzimi ile ligantlar arasındaki doking skorları Tablo 4.20 ve Tablo 4.21’de verilmiştir. Ligant-enzim etkileşimleri ise Şekil 4.273-4.277’de verilmiştir.

Referans liganta (5-brom-2-((4-klorofenil)sülfonamido)benzoik asit) ait karboksilik asit grubu His231 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. His231, Asp262, Asn329, His331, Ile338, Glu364 ve His382 aminoasitleri ile elektrostatik etkileşimlere, Ala230, Leu328, Gln330, His339, Phe366, Met384, Ala414, Tyr444 ve Leu447 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşimlere sahiptir. Liganda ait brom atomu Tyr444, His231 ve Ala414 aminoasitleri ile etkileşime sahiptir. Ayrıca, ligant biyolojik aktivitede rolü olan mangan atomlarından biriyle de etkileşmiştir (Şekil 4.273).

Bileşikler arasından referans ligantın sahip olduğu doking skorundan (-27.1225 kcalmol⁻¹) daha iyi doking skoruna sahip olan bileşik D4 (-41.3322 kcalmol⁻¹) geçiş bileşiğidir. Bu bileşik -OH grubu üzerinden Glu364 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahipken, Asp251, Asp262, Glu364 ve Gln457 aminoasitleri ile de

elektrostatik etkileşimlere sahiptir. D4 bileşiği ayrıca Phe219, Pro220, His231, Asn327, Leu328, His331, Ile338, Phe366, Met384, Ala414, Tyr444 ve Leu447 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşimlere sahiptir (Şekil 4.274).

CD71 bileşiği $-SO_2NH_2$ grubu üzerinden Tyr444 ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. His231, Asp251, Asn327, Asn329, His339, Glu364 ve Tyr444 aminoasitleri ile elektrostatik etkileşimlere sahiptir. Phe219, Pro220, Gly222, Leu328, Thr343, Ile338, Phe366, Met384, Ala414 ve Gln457 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşimlere ve iki mangan atomu ile de etkileşime sahiptir (Şekil 4.275).

CD76 bileşiği $-SO_2NH_2$ grubu üzerinden Tyr444 ve $-OH$ grubu üzerinden His382 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. Phe219 aminoasiti ile pi-pi etkileşimine sahiptir. Asn329, Phe366, Leu328, Leu447, Asn327, His339, Ile338, Ala414, Phe219, Pro220 aminoasitleri ile Van der Waals etkileşimine sahiptir. His231, Gln457, Glu364, Asp251, Met384 ve Asp262 aminoasitleri ile elektrostatik etkileşimlere sahiptir. CD76 bileşiği mangan atomu ile de etkileşime sahiptir (Şekil 4.276).

CD35 bileşiği $-SO_2NH_2$ grubu üzerinden His231 ve Asp251 ile $-OH$ grubu üzerinden ise His382 aminoasiti ile elektrostatik etkileşimlere sahiptir. Ayrıca, Ala203, Phe366, Asn327, Leu328, Val374, Leu447, Asn329, Phe219, Asp262, Pro220, Ile338, Ala414 ve Met384 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşimlere sahiptir (Şekil 4.277).

MetAP2 enzim inhibitörü olan Fumajilin bileşiği ile ilgili genel bilgiler bölümünde bildirilen çalışmalarda molekülün enzim aktif yöresinde bulunan His231 ile kovalent bağ etkileşimi yaparak enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada doking çalışması için kullanılan bileşiklerinde His231 ile bağ etkileşimlerine sahip olduğu görülmüştür.

5.7. Fizikokimyasal Parametreler ile Sitotoksosite Arasındaki İlişkiler

Bu çalışma kapsamında, bileşiklerin ve süstituentlerin sahip olduğu fizikokimyasal özelliklerin sitotoksosite ile olan ilişkileri temel düzeyde araştırılmıştır. Bu amaçla, sentezlenen bileşikler hesaplamaların bağımsız yapılabilmesi için seri 1 (CD1-17), seri 2 (CD21-37), seri 3 (CD41-57) ve seri 4 (CD 61-77) olarak dört kısma ayrılmıştır. Yapı etki ilişkilerinin araştırılmasında bileşiklerin HSC-2 kanser hücre hattına karşı gösterdiği CC_{50} ve pCC_{50} ($-\log CC_{50}$) değerleri kullanılmıştır.

Fizikokimyasal deskriptörler ile sitotoksosite arasındaki Pearson lineer korelasyon analizi sonuçlarına göre seri 1 (CD1-17) ve seri 4 (CD 61-77) için sitotoksosite ve fizikokimyasal deskriptörler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar elde edilmemiştir.

Seri 2 (CD21-37) için sitotoksosite ile sigma (σ) ($p<0.05$), pi (π) ($p<0.05$), LogP ($p<0.05$) ve nOHNH ($p<0.05$); seri 3 (CD41-57) için TPSA ($p<0.01$), molar hacim ($p<0.05$), polarizebilite ($p<0.05$), MR ($p<0.05$), pi (π) ($p<0.01$) ve nON ($p<0.01$) deskriptörleri arasında anlamlı pozitif veya negatif korelasyonlar görülmüştür.

Bileşiklerin HSC-2 kanser hücre hattına karşı gösterdiği sitotoksosite değerleri göz önünde bulundurularak seçilen temsilci bileşiklerin ilaç-benzerlik parametreleri SwissADME programı ile hesaplanmıştır (Tablo 4.17). Bu programda Lipinski (Pfizer) ($MW \leq 500$, $\log P \leq 4.15$, N veya O ≤ 10 , NH veya OH ≤ 5), Ghose ($160 \leq MW \leq 480$, $-0.4 \leq \log P \leq 5.6$, $40 \leq MR \leq 130$ ve Veber ($RB \leq 10$, $TPSA \leq 140$) filtreleri kullanılarak ideal bileşikler belirlenmiştir. CD2, CD4, CD22, CD23, CD62, CD64, CD77 ve CD80 bileşikleri en az iki parametrenin koşullarını sağlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doktora tezi kapsamında kanser hücre hatlarına karşı selektif ve sitotoksik etkili, kanser ile ilişkili hCA IX ve MetAP2 enzimlerini inhibe etme potansiyeline sahip, 4-(3-(2-(ariliden)hidrazin-1-karbonil)-5-(aril)-1*H*-pirazol-1-il)benzensülfonamit genel kimyasal yapılı 80 adet sonuç bileşiklerinin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS, X-ray, NOESY gibi yapı aydınlatma teknikleri ile doğrulanmıştır. 1,3,5-Trisüstitüe pirazol halkasına sahip bileşiklerin sitotoksiteleri HSC-2 (ağız) kanser hücre hattına ve HGF (diş eti fibroblast) normal hücrelere karşı MTT yöntemiyle; HCT-116 (kolon kanseri) hücre hattına ve CRL-1790 (normal kolon epitel) hücrelerine karşı SRB yöntemiyle araştırılmıştır. Bileşiklerin CA inhibisyon çalışmaları ise sitozolik hCA I ve hCA II izoenzimleri ve kanser ile ilişkili hCA IX izoenzimine karşı CO₂-hidrataz aktivitesinin tayini ile araştırılmıştır.

Bileşikler HSC-2 hücre hattına karşı CC₅₀ 15.0->200 µM aralığında sitotoksik etki göstermiştir. Bütün bileşikler referans bileşikler olan 5-FU ve MTX'dan daha güçlü sitotoksitete sahiplerdir. Bu bileşikler içerisinde CD44 [CC₅₀ (1.6 µM), TS (>128.2), PSİ (>8218.3)], CD48 [CC₅₀ (1.6 µM), TS (>124.7), (PSİ (>7780.0))] ve CD80 [CC₅₀ (1.6 µM), TS (>128.2), PSİ (>8218.3)] bileşikleri HSC-2 hücre hattına karşı en güçlü sitotoksik bileşiklerdir. Sonuç bileşiklerinin temsilcisi olarak seçilen CD22 ve CD71 bileşikleri HSC-2 hücre hattına karşı apoptoz yolağını az miktarda indüklemiştir.

Bileşikler 10 µM'da HCT-116 hücre hattının büyümesini %2.296-71.185 inhibe etmiştir. Bileşik CD71 (IC₅₀ =1.68±0.35 µM, selektivite oranı 8.73) HCT-116 hücre hattına karşı en güçlü sitotoksik bileşiktir.

Bileşik CD34 (0.78-50 µM, % 30.7-63.8 MetAP2 inhibisyonu) ve CD71 (50 µM, % 93.9 MetAP2 inhibisyonu) bileşikleri kanser oluşumunda ve yayılmasında rolü olduğu bilinen MetAP2 enziminin doza bağımlı ve güçlü bir şekilde inhibe etmiştir.

Sülfonamit, pirazol ve hidrazon farmakoforlarını bir arada taşıyan bileşikler üzerinde yapılan MetAP2 enzim çalışmalarının sınırlı olması nedeniyle bu bileşikler yeni ve geri dönüşümlü MetAP2 enzim inhibitörlerinin tasarımı model bileşikler olarak değerlendirilebilirler.

Seri 1 bileşikler hCA I izoenzimine karşı güçlü inhibisyon özelliğine sahip değildir. CD18 bileşiği en düşük $K_i=24.2$ nM değeri ile güçlü bir hCA II inhibitörüdür. CD2 (hCA II / hCA IX =38.8) ve CD4 (hCA I/ hCA IX=41.4) bileşikler yüksek selektif oranları ile seri 1 içerisinde dikkat çekmektedir. Seri 2 bileşiklerinden kanserle ilişkili hedef protein olan hCA IX izoenzimine karşı CD37 (hCA I/hCA IX =78) bileşiği en yüksek selektif oranına sahiptir. Seri 3 bileşiklerinden CD57 (hCA I/ hCA IX = 777.4) ve Seri 4 bileşiklerinden CD78 (hCA I/ hCA IX =1232.0) bileşikler selektif ve güçlü hCA IX inhibitörü bulunmuştur.

D9, D12, CD57, CD65, CD76 ve CD78 bileşikler hCA IX'a, D4, CD35, CD71 ve CD76 bileşikler MetAP2'ye karşı temsilci seçilmiş ve ilgili proteinler ile olan ligant-enzim etkileşimleri moleküler doking çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Fizikokimyasal deskriptörler ile sitotoksite arasındaki Pearson lineer korelasyon analizi sonuçlarına göre seri 2 (CD21-37) ve seri 3 (CD41-57) için anlamlı korelasyonlar elde edilmiştir. Sonuç olarak;

Çalışmanın lider bileşikler yeni, hedef odaklı ve selektif antikanser bileşiklerin tasarımı kullanılabilir. Tez kapsamında sunulan bütün sonuç bileşikler **Türk Patent Enstitüsü** tarafından patentlenmiş (**Patent No:TR201706371**) ve uluslararası patent çalışmaları (**PCT-TR2017050489**) devam etmektedir.²¹⁶ Bileşikler ileride farklı hücre hatlarına karşı test edilecektir. Umut vaat eden bileşiklerin *in vivo* çalışmaları yapılacaktır. Bundan sonraki araştırmalarımız tiyofen halkası taşıyan yeni pirazol karboksamit türevleri ve hidroksamik asit türevlerinin sentezi şeklinde devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. The International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2018/gco_globocan2018.php. 18 Kasım 2018.
2. Baykara O. Current modalities in treatment of cancer. *J Balikesir Health Sci*, 2016, 5: 154-165.
3. Yokuş B, Çakır DÜ. Kanser biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 2012, 1: 7-18.
4. Ölgün S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis and new aspects of cancer chemotherapy. *J Fac Pharm Ankara*, 2002, 31: 193-214.
5. Thiry A, Supuran CT, Masereel B, Dogne JM. Recent developments of carbonic anhydrase inhibitors as potential anticancer drugs. *J Med Chem*, 2008, 51: 3051-3056.
6. Yin SQ, Wang JJ, Zhang CM, Liu ZP. The development of MetAP-2 inhibitors in cancer treatment. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 1021-1035.
7. Supuran CT. Structure and function of carbonic anhydrases. *Biochem J*, 2016, 473: 2023-2032.
8. Rosatelli E, Carotti A, Ceruso M, Supuran CT, Gioiello A. Flow synthesis and biological activity of aryl sulfonamides as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 3422-3425.
9. Aggarwal M, Kondeti B, McKenna R. Insights towards sulfonamide drug specificity in alpha-carbonic anhydrases. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1526-1533.

10. SitaRam, Celik G, Khloya P, Vullo D, Supuran CT, Sharma PK. Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 1873-1882.
11. Wilkinson BL, Bornaghi LF, Houston TA, Innocenti A, Vullo D, Supuran CT, Poulsen SA. Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of isozymes I, II, and IX with triazole-linked O-glycosides of benzene sulfonamides. *J Med Chem*, 2007, 50: 1651-1657.
12. Puccetti L, Fasolis G, Vullo D, Chohan ZH, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, IX, and XII with Schiff's bases incorporating chromone and aromatic sulfonamide moieties, and their zinc complexes. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 3096-3101.
13. Supuran CT. Advances in structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12: 61-88.
14. 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.
15. Supuran CT. Indisulam: An anticancer sulfonamide in clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12: 283-287.
16. Van Kesteren C, Beijnen JH, Schellens JH. E7070: A novel synthetic sulfonamide targeting the cell cycle progression for the treatment of cancer. *Anticancer Drugs*, 2002, 13: 989-997.

17. Carta F, Vullo D, Osman SM, AlOthman Z, Supuran CT. Synthesis and carbonic anhydrase inhibition of a series of SLC-0111 analogs. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 2569-2576.
18. Winum JY, Maresca A, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. Polypharmacology of sulfonamides: Pazopanib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in clinical use, potently inhibits several mammalian carbonic anhydrases. *Chem Commun (Camb)*, 2012, 48: 8177-8179.
19. Carta F, Supuran CT, Scozzafava A. Sulfonamides and their isosters as carbonic anhydrase inhibitors. *Future Med Chem*, 2014, 6: 1149-1165.
20. Sato Y. Role of aminopeptidase in angiogenesis. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27: 772-776.
21. Arfin SM, Kendall RL, Hall L, Weaver LH, Stewart AE, Matthews BW, Bradshaw RA. Eukaryotic methionyl aminopeptidases: Two classes of cobalt-dependent enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 7714-7718.
22. Masiero L, Figg WD, Kohn EC. New antiangiogenesis agents: Review of the clinical experience with carboxyamidotriazole (CAI), thalidomide, TNP-470 and interleukin-12. *Angiogenesis*, 1997, 1: 23-35.
23. Kruger EA, Figg WD. TNP-470: An angiogenesis inhibitor in clinical development for cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9: 1383-1396.
24. Kawai M, BaMaung NY, Fidanze SD, Erickson SA, Tedrow JS, Sanders WJ, Vasudevan A, Park C, Hutchins C, Comess KM, Calvin D, Wang J, Zhang Q, Lou P, Tucker-Garcia L, Bouska J, Bell RL, Lesniewski R, Henkin J, Sheppard GS. Development of sulfonamide compounds as potent methionine aminopeptidase type II inhibitors with antiproliferative properties. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3574-3577.

25. Wang J, Tucker LA, Stavropoulos J, Zhang Q, Wang YC, Bukofzer G, Niquette A, Meulbroek JA, Barnes DM, Shen J, Bouska J, Donawho C, Sheppard GS, Bell RL. Correlation of tumor growth suppression and methionine aminopetidase-2 activity blockade using an orally active inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 1838-1843.
26. Kucukguzel SG, Senkardes S. Recent advances in bioactive pyrazoles. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 786-815.
27. Raffa D, Maggio B, Raimondi MV, Cascioferro S, Plescia F, Cancemi G, Daidone G. Recent advanced in bioactive systems containing pyrazole fused with a five membered heterocycle. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 732-746.
28. Khan MF, Alam MM, Verma G, Akhtar W, Akhter M, Shaquiquzzaman M. The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: A review. *Eur J Med Chem*, 2016, 120: 170-201.
29. Asif M, Asif H. Analgesic, anti-inflammatory, and anti-platelet profile of hydrazones containing synthetic molecules. *J App Chem*, 2013, 2013: 1-7.
30. Rollas S, Kucukguzel SG. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 2007, 12: 1910-1939.
31. Rollas S, Kucukguzel SG. Hydrazone, amide, carbamate, macromolecular and other prodrugs of doxorubicin. *Open Drug Delivery J*, 2008, 2: 77-85.
32. Kucukoglu K, Gul M, Gul HI, Cetin-Atalay R, Geny B. Cytotoxicities of novel hydrazone compounds with pyrrolidine moiety: inhibition of mitochondrial respiration may be a possible mechanism of action for the cytotoxicity of new hydrazones. *Med Chem Res*, 2018, 27: 2116–2124.
33. Aliustaoğlu M. Temel kanser fizyopatolojisi.
http://www.klinikgelisim.org.tr/kg22_3/8.pdf. 18 Kasım 2018.

34. Canpolat F. Cell cycle and apoptosis. *Turk J Dermatol*, 2016, 1: 11-17.
35. Solakoğlu Z. Apoptoz varlığı ya da yokluğu bir hastalık nedeni. http://www.klinikgelisim.org.tr/kg22_3/4.pdf. 18 Kasım 2018.
36. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972, 26: 239-257.
37. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*, 2011, 20: 145-158.
38. Kaya C, Çalışkan Y, Yönden Z. Apoptozis. *Mustafa Kemal Üni Tıp Derg*, 2012, 3: 26-37.
39. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: Crossing the threshold. *Cell*, 1994, 78: 539-542.
40. Meng XW, Lee SH, Kaufmann SH. Apoptosis in the treatment of cancer: A promise kept? *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18: 668-676.
41. Antar V. Bir genel kaspaz inhibitörü olan QVD-OPH'nin nöroprotektif etkilerinin deneysel spinal kord travması modelinde incelenmesi. Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
42. Kandaş NÖ. Apoptosiz, programlı hücre ölümü. *Ankara Üni Dikimevi Sağ Hiz MYO Derg*, 2004, 5: 7-10.
43. Tok F, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Kansere tedavisinde yeni bir yaklaşım: Poli (ADP-Riboz) Polimeraz-1 İnhibitörleri. *Marmara Üni Sağ Bil Ens Derg*, 2015, 1: 41-52.
44. Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: Towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32: 37-43.

45. Nicotera P, Melino G. Regulation of the apoptosis-necrosis switch. *Oncogene*, 2004, 23: 2757-2765.
46. Arslan DÖ, Korkmaz G, Gözüaık D. Otofaji: Bir hücrel stres yanıtı ve ölüm mekanizması. *Acıbadem Üni Sağ Bil Dergi*, 2011, 2: 184-194.
47. Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 211-216.
48. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: A double-edged sword. *Science*, 2004, 306: 990-995.
49. Gozuacık D, Kimchi A. Autophagy and cell death. *Curr Top Dev Biol*, 2007, 78: 217-245.
50. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015 <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21526>. 18 Kasım 2018.
51. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kanser İstatistikleri 2015. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. 18 Kasım 2018.
52. Duran ET. Kanser tedavisinin yan etkilerine yönelik alternatif uygulamalar. *Süleyman Demirel Üni Tıp Fak Derg*, 2011, 18: 72-77.
53. Kayaalp SO. *Akılı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
54. Şakalar Ç, İzgi K, Canatan H. Kanser immün terapi ve monoklonal antikorlar. *Fırat Üni Sağ Bil Tıp Derg*, 2013, 27: 105-110.
55. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erol DD, Erdoğan H, Ertan M, Kelekçi NG, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. *Farmasötik Kimya*, 3. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2013.

56. Zergeroğlu S, Zergeroğlu AM. *Lippincott's Illustrated Reviews:Farmakoloji*, 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 2001.
57. Yalçın Ş, Sarı E. Kanserde bireyselleştirilmiş tedavilere genel bakış. *Nük Tıp Sem*, 2015, 2: 128-135.
58. Baudino TA. Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. *Curr Drug Discov Technol*, 2015, 12: 3-20.
59. Nocentini A, Ferraroni M, Carta F, Ceruso M, Gratteri P, Lanzi C, Masini E, Supuran CT. Benzenesulfonamides incorporating flexible triazole moieties are highly effective carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and kinetic, crystallographic, computational, and intraocular pressure lowering investigations. *J Med Chem*, 2016, 59: 10692-10704.
60. Alterio V, Di Fiore A, D'Ambrosio K, Supuran CT, De Simone G. Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: How to design specific drugs targeting 15 different isoforms? *Chem Rev*, 2012, 112: 4421-4468.
61. Terzi E. Benzotiyazol grubu içeren sülfonamidlerin tümör ilişkili karbonik anhidraz IX, XII (CA-IX, CA-XII) izoenzimleri ve sitozolik karbonik anhidraz I, II (CA-I, CA-II) izoenzimleri üzerine spesifik inhibisyon etkilerinin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kanseri Biyolojisi Programı. Yüksek Lisans, Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 2015.
62. Yoshida K. Effects of thyroid hormone on erythrocyte carbonic anhydrase-I and zinc concentrations in vivo and in vitro: clinical usefulness of carbonic anhydrase-I and zinc concentrations in erythrocytes. *Tohoku J Exp Med*, 1996, 178: 345-356.
63. Silverman DN, McKenna R. Solvent-mediated proton transfer in catalysis by carbonic anhydrase. *Acc Chem Res*, 2007, 40: 669-675.

64. Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986, 27: 419-428.
65. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80: 2752-2756.
66. Liu C, Wei Y, Wang J, Pi L, Huang J, Wang P. Carbonic anhydrases III and IV autoantibodies in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, diabetes, hypertensive renal disease, and heart failure. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 354594.
67. Datta R, Shah GN, Rubbelke TS, Waheed A, Rauchman M, Goodman AG, Katze MG, Sly WS. Progressive renal injury from transgenic expression of human carbonic anhydrase IV folding mutants is enhanced by deficiency of p58IPK. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 6448-6452.
68. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2012, 17: 11-15.
69. Patrikainen M, Pan P, Kuleshkaya N, Voikar V, Parkkila S. The role of carbonic anhydrase VI in bitter taste perception: evidence from the Car6(-)/(-) mouse model. *J Biomed Sci*, 2014, 21: 82.
70. Pilipuityte V, Matulis D. Intrinsic thermodynamics of trifluoromethanesulfonamide and ethoxzolamide binding to human carbonic anhydrase VII. *J Mol Recognit*, 2015, 28: 166-172.
71. Aspatwar A, Tolvanen ME, Ortutay C, Parkkila S. Carbonic anhydrase related proteins: Molecular biology and evolution. *Subcell Biochem*, 2014, 75: 135-156.

72. Ozensoy O, Puccetti L, Fasolis G, Arslan O, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of the tumor-associated isozymes IX and XII with a library of aromatic and heteroaromatic sulfonamides. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 4862-4866.
73. Saluja AK, Tiwari M, Vullo D, Supuran CT. Substituted benzene sulfonamides incorporating 1,3,5-triazinyl moieties potently inhibit human carbonic anhydrases II, IX and XII. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1310-1314.
74. Alterio V, Pan P, Parkkila S, Buonanno M, Supuran CT, Monti SM, De Simone G. The structural comparison between membrane-associated human carbonic anhydrases provides insights into drug design of selective inhibitors. *Biopolymers*, 2014, 101: 769-778.
75. Puccetti L, Fasolis G, Cecchi A, Winum JY, Gamberi A, Montero JL, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with sulfonamides incorporating thioureido-sulfanilyl scaffolds. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 2359-2364.
76. McDonald PC, Winum JY, Supuran CT, Dedhar S. Recent developments in targeting carbonic anhydrase IX for cancer therapeutics. *Oncotarget*, 2012, 3: 84-97.
77. Khloya P, Ceruso M, Ram S, Supuran CT, Sharma PK. Sulfonamide bearing pyrazolylpyrazolines as potent inhibitors of carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3208-3212.
78. Ibrahim HS, Abou-Seri SM, Tanc M, Elaasser MM, Abdel-Aziz HA, Supuran CT. Isatin-pyrazole benzenesulfonamide hybrids potently inhibit tumor-associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. *Eur J Med Chem*, 2015, 103: 583-593.

79. Khloya P, Celik G, SitaRam, Vullo D, Supuran CT, Sharma PK. 4-Functionalized 1,3-diarylpyrazoles bearing benzenesulfonamide moiety as selective potent inhibitors of the tumor associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. *Eur J Med Chem*, 2014, 76: 284-290.
80. Aspatwar A, Tolvanen ME, Parkkila S. An update on carbonic anhydrase-related proteins VIII, X and XI. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2013, 28: 1129-1142.
81. Casey JR, Sly WS, Shah GN, Alvarez BV. Bicarbonate homeostasis in excitable tissues: role of AE3 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger and carbonic anhydrase XIV interaction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297: 1091-1102.
82. Hilvo M, Supuran CT, Parkkila S. Characterization and inhibition of the recently discovered carbonic anhydrase isoforms CA XIII, XIV and XV. *Curr Top Med Chem*, 2007, 7: 893-899.
83. Supuran CT. How many carbonic anhydrase inhibition mechanisms exist? *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31: 345-360.
84. Tripp BC, Bell CB 3rd, Cruz F, Krebs C, Ferry JG. A role for iron in an ancient carbonic anhydrase. *J Biol Chem*, 2004, 279: 6683-6687.
85. Swietach P, Wigfield S, Cobden P, Supuran CT, Harris AL, Vaughan-Jones RD. Tumor-associated carbonic anhydrase 9 spatially coordinates intracellular pH in three-dimensional multicellular growths. *J Biol Chem*, 2008, 283: 20473-20483.
86. Temperini C, Scozzafava A, Vullo D, Supuran CT. Carbonic anhydrase activators. Activation of isoforms I, II, IV, VA, VII, and XIV with L- and D-phenylalanine and crystallographic analysis of their adducts with isozyme II: Stereospecific recognition within the active site of an enzyme and its consequences for the drug design. *J Med Chem*, 2006, 49: 3019-3027.

87. Pan PW, Waheed A, Sly WS, Parkkila S. Carbonic anhydrases in the mouse harderian gland. *J Mol Histol*, 2010, 41: 411-417.
88. Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 168-181.
89. Arslan O. Inhibition of bovine carbonic anhydrase by new sulfonamide compounds. *Turk J Med Sci*, 2001, 66: 982-983.
90. Carta F, Supuran CT. Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: A patent and literature review (2005-2013). *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23: 681-691.
91. SitaRam, Ceruso M, Khloya P, Supuran CT, Sharma PK. 4-Functionalized 1,3-diarylpyrazoles bearing 6-aminosulfonylbenzothiazole moiety as potent inhibitors of carbonic anhydrase isoforms hCA I, II, IX and XII. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 6945-6952.
92. Winum JY, Dogne JM, Casini A, de Leval X, Montero JL, Scozzafava A, Vullo D, Innocenti A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and inhibition of cytosolic/membrane-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with sulfonamides incorporating hydrazino moieties. *J Med Chem*, 2005, 48: 2121-2125.
93. Balseven H, Mustafa Isgor M, Mert S, Alim Z, Beydemir S, Ok S, Kasimogullari R. Facile synthesis and characterization of novel pyrazole-sulfonamides and their inhibition effects on human carbonic anhydrase isoenzymes. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 21-27.

94. Gul HI, Mete E, Eren SE, Sakagami H, Yamali C, Supuran CT. Designing, synthesis and bioactivities of 4-[3-(4-hydroxyphenyl)-5-aryl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017, 32: 169-175.
95. Kucukoglu K, Oral F, Aydin T, Yamali C, Algul O, Sakagami H, Gulcin I, Supuran CT, Gul HI. Synthesis, cytotoxicity and carbonic anhydrase inhibitory activities of new pyrazolines. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31: 20-24.
96. Gul HI, Kucukoglu K, Yamali C, Bilginer S, Yuca H, Ozturk I, Taslimi P, Gulcin I, Supuran CT. Synthesis of 4-(2-substituted hydrazinyl)benzenesulfonamides and their carbonic anhydrase inhibitory effects. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31: 568-573.
97. Gul HI, Tugrak M, Sakagami H, Taslimi P, Gulcin I, Supuran CT. Synthesis and bioactivity studies on new 4-(3-(4-substitutedphenyl)-3a,4-dihydro-3H-indeno[1,2-c]pyrazol-2-yl)benzenesulfonamides. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31: 1619-1624.
98. Durgun M, Turkmen H, Ceruso M, Supuran CT. Synthesis of Schiff base derivatives of 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonamide with inhibitory activity against carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 2377-2381.
99. Owa T, Yoshino H, Okauchi T, Yoshimatsu K, Ozawa Y, Sugi NH, Nagasu T, Koyanagi N, Kitoh K. Discovery of novel antitumor sulfonamides targeting G1 phase of the cell cycle. *J Med Chem*, 1999, 42: 3789-3799.
100. Ozawa Y, Sugi NH, Nagasu T, Owa T, Watanabe T, Koyanagi N, Yoshino H, Kitoh K, Yoshimatsu K. E7070, a novel sulphonamide agent with potent antitumour activity in vitro and in vivo. *Eur J Cancer*, 2001, 37: 2275-2282.

101. Haddad RI, Weinstein LJ, Wieczorek TJ, Bhattacharya N, Raftopoulos H, Oster MW, Zhang X, Latham VM, Jr., Costello R, Faucher J, DeRosa C, Yule M, Miller LP, Loda M, Posner MR, Shapiro GI. A phase II clinical and pharmacodynamic study of E7070 in patients with metastatic, recurrent, or refractory squamous cell carcinoma of the head and neck: modulation of retinoblastoma protein phosphorylation by a novel chloroindolyl sulfonamide cell cycle inhibitor. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 4680-4687.
102. Owa T, Okauchi T, Yoshimatsu K, Sugi NH, Ozawa Y, Nagasu T, Koyanagi N, Okabe T, Kitoh K, Yoshino H. A focused compound library of novel N-(7-indolyl)benzenesulfonamides for the discovery of potent cell cycle inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10: 1223-1226.
103. Punt CJ, Fumoleau P, van de Walle B, Faber MN, Ravic M, Campone M. Phase I and pharmacokinetic study of E7070, a novel sulfonamide, given at a daily times five schedule in patients with solid tumors. A study by the EORTC-early clinical studies group (ECSG). *Ann Oncol*, 2001, 12: 1289-1293.
104. van den Bongard HJ, Sparidans RW, Critchley DJ, Beijnen JH, Schellens JH. Pharmacokinetic drug-drug interaction of the novel anticancer agent E7070 and acenocoumarol. *Invest New Drugs*, 2004, 22: 151-158.
105. D'Ambrosio K, Vitale RM, Dogne JM, Masereel B, Innocenti A, Scozzafava A, De Simone G, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: Bioreductive nitro-containing sulfonamides with selectivity for targeting the tumor associated isoforms IX and XII. *J Med Chem*, 2008, 51: 3230-3237.
106. De Simone G, Alterio V, Supuran CT. Exploiting the hydrophobic and hydrophilic binding sites for designing carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opin Drug Discov*, 2013, 8: 793-810.

107. Winum JY, Supuran CT. Recent advances in the discovery of zinc-binding motifs for the development of carbonic anhydrase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2015, 30: 321-324.
108. Carta F, Aggarwal M, Maresca A, Scozzafava A, McKenna R, Masini E, Supuran CT. Dithiocarbamates strongly inhibit carbonic anhydrases and show antiglaucoma action in vivo. *J Med Chem*, 2012, 55: 1721-1730.
109. Bozdag M, Alafeefy AM, Altamimi AM, Vullo D, Carta F, Supuran CT. Coumarins and other fused bicyclic heterocycles with selective tumor-associated carbonic anhydrase isoforms inhibitory activity. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 677-683.
110. Maresca A, Temperini C, Pochet L, Masereel B, Scozzafava A, Supuran CT. Deciphering the mechanism of carbonic anhydrase inhibition with coumarins and thiocoumarins. *J Med Chem*, 2010, 53: 335-344.
111. Rami M, Dubois L, Parvathaneni NK, Alterio V, van Kuijk SJ, Monti SM, Lambin P, De Simone G, Supuran CT, Winum JY. Hypoxia-targeting carbonic anhydrase IX inhibitors by a new series of nitroimidazole sulfonamides/sulfamides/sulfamates. *J Med Chem*, 2013, 56: 8512-8520.
112. Kumar H, Saini D, Jain S, Jain N. Pyrazole scaffold: A remarkable tool in the development of anticancer agents. *Eur J Med Chem*, 2013, 70: 248-258.
113. Gupta R, Kumar M, Gupta V. *Heterocyclic Chemistry II*, Springer –Verlag Berlin Heidelberg. 1999, 2: 435-455.
114. Knorr L. Einwirkung von Acetessigester auf phenylhydrazin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1883, 16: 2597-2599.
115. Kumari S, Paliwal S, Chauhan R. Synthesis of pyrazole derivatives possessing anticancer activity: Current status. *Synth Commun*, 2014, 44: 1521–1578.

116. John AJ, Keith M. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed. ABD, Wiley-Blackwell Publishing, 2010.
117. İkizler A. *Heterohalkalı Bileşikler*, 2. Baskı. Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, 1996.
118. Kira MA, Nofal ZM, Gadalla KZ. The Vilsmeier-Haack reaction-VI reaction of phosphoryl chloride-dimethylformamide with Schiff bases and azines. *Tetrahedron Lett*, 1970, 48: 4215-4217.
119. Sridhar R, Perumal PT. Synthesis of novel 1-*H*-pyrazole-4-carboxylic acid esters by conventional and microwave assisted Vilsmeier cyclization of hydrazones. *Synthetic commun*, 2003, 33: 1483-1488.
120. Zhang W, Liu J, Zhu H, Gao W. Practical synthesis of new β -diketone-connected bipyridine and its conversion to pyrazole-centered bipyridine ligand. *Synth Commun*, 2007, 37: 3393-3402.
121. Mohamed Ahmed MS, Kobayashi K, Mori A. One-pot construction of pyrazoles and isoxazoles with palladium-catalyzed four-component coupling. *Org Lett*, 2005, 7: 4487-4489.
122. Probst G, Aubele DL, Bowers S, Dressen D, Garofalo AW, Hom RK, Konradi AW, Marugg JL, Mattson MN, Neitzel ML, Semko CM, Sham HL, Smith J, Sun M, Truong AP, Ye XM, Xu YZ, Dappen MS, Jagodzinski JJ, Keim PS, Peterson B, Latimer LH, Quincy D, Wu J, Goldbach E, Ness DK, Quinn KP, Sauer JM, Wong K, Zhang H, Zmolek W, Brigham EF, Kholodenko D, Hu K, Kwong GT, Lee M, Liao A, Motter RN, Sacayon P, Santiago P, Willits C, Bard F, Bova MP, Hemphill SS, Nguyen L, Ruslim L, Tanaka K, Tanaka P, Wallace W, Yednock TA, Basi GS. Discovery of (R)-4-cyclopropyl-7,8-difluoro-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]quinoline

- (ELND006) and (R)-4-cyclopropyl-8-fluoro-5-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylsulfonyl)-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-c]quinoline (ELND007): Metabolically stable gamma-secretase inhibitors that selectively inhibit the production of amyloid-beta over Notch. *J Med Chem*, 2013, 56: 5261-5274.
123. Bonesi M, Loizzo MR, Statti GA, Michel S, Tillequin F, Menichini F. The synthesis and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 1990-1993.
124. Alegaon SG, Alagawadi KR, Garg MK, Dushyant K, Vinod D. 1,3,4-Trisubstituted pyrazole analogues as promising anti-inflammatory agents. *Bioorg Chem*, 2014, 54: 51-59.
125. Shelke SN, Mhaske GR, Bonifacio VD, Gawande MB. Green synthesis and anti-infective activities of fluorinated pyrazoline derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 5727-5730.
126. Khunt RC, Khedkar VM, Chawda RS, Chauhan NA, Parikh AR, Coutinho EC. Synthesis, antitubercular evaluation and 3D-QSAR study of N-phenyl-3-(4-fluorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 666-678.
127. Manvar D, Pelliccia S, La Regina G, Famiglini V, Coluccia A, Ruggieri A, Anticoli S, Lee JC, Basu A, Cevik O, Nencioni L, Palamara AT, Zamperini C, Botta M, Neyts J, Leyssen P, Kaushik-Basu N, Silvestri R. New 1-phenyl-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamides inhibit hepatitis C virus replication via suppression of cyclooxygenase-2. *Eur J Med Chem*, 2015, 90: 497-506.

128. Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, Fernandes AR. Heterocyclic anticancer compounds: Recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules*, 2015, 20: 16852-16891.
129. Wang SF, Zhu YL, Zhu PT, Makawana JA, Zhang YL, Zhao MY, Lv PC, Zhu HL. Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-phenyl-1*H*-pyrazole derivatives as potential BRAF(V600E) inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 6201-6208.
130. Li X, Lu X, Xing M, Yang XH, Zhao TT, Gong HB, Zhu HL. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of N,1,3-triphenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide derivatives as anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 3589-3593.
131. Cui JJ, McTigue M, Nambu M, Tran-Dube M, Pairish M, Shen H, Jia L, Cheng H, Hoffman J, Le P, Jalaie M, Goetz GH, Ryan K, Grodsky N, Deng YL, Parker M, Timofeevski S, Murray BW, Yamazaki S, Aguirre S, Li Q, Zou H, Christensen J. Discovery of a novel class of exquisitely selective mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) protein kinase inhibitors and identification of the clinical candidate 2-(4-(1-(quinolin-6-ylmethyl)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyrazin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)ethanol (PF-04217903) for the treatment of cancer. *J Med Chem*, 2012, 55: 8091-8109.
132. Zheng LW, Wu LL, Zhao BX, Dong WL, Miao JY. Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives and discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 1957-1962.

133. Xing M, Zhao TT, Ren YJ, Peng NN, Yang XH, Li X, Zhang H, Liu GQ, Zhang LR, Zhu HL. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of pyrazolyl-acylhydrazone derivatives as novel anticancer agents. *Med Chem Res*, 2014, 23: 3274–3286.
134. Fan CD, Zhao BX, Wei F, Zhang GH, Dong WL, Miao JY. Synthesis and discovery of autophagy inducers for A549 and H460 lung cancer cells, novel 1-(2'-hydroxy-3'-aroxypropyl)-3-aryl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 3860-3864.
135. Abadi AH, Eissa AA, Hassan GS. Synthesis of novel 1,3,4-trisubstituted pyrazole derivatives and their evaluation as antitumor and antiangiogenic agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2003, 51: 838-844.
136. Rostom SA. Polysubstituted pyrazoles, part 6. Synthesis of some 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1*H*-pyrazol-3-carbonyl derivatives linked to nitrogenous heterocyclic ring systems as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 2767-2776.
137. Popiolek L. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: Overview of the literature since 2010. *Med Chem Res*, 2017, 26: 287-301.
138. Suman Bala GU, Kamboj S, Saini M. Therapeutic review exploring antimicrobial potential of hydrazones as promising lead. *Der Pharma Chemica*, 2011, 3: 250-268.
139. Nastasa CM, Ovidiu O, Roland MNT, Brindusa T, Verite P, Pîrnău A, Crişan O, Bojiţă M. Synthesis and antimicrobial screening of novel 2, 3 or 4-[2-aryl-thiazol-ylmethoxy (oxo-ethoxy)]-benzaldehyde isonicotinoyl hydrazone analogs. *Farmacia*, 2011, 59: 659-668.

140. Pavan FR, da SMPI, Leite SR, Deflon VM, Batista AA, Sato DN, Franzblau SG, Leite CQ. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 1898-1905.
141. Ozkay Y, Tunali Y, Karaca H, Isikdag I. Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 3293-3298.
142. Lima PC, Lima LM, da Silva KC, Leda PH, de Miranda AL, Fraga CA, Barreiro EJ. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isomers, derived from natural safrole. *Eur J Med Chem*, 2000, 35: 187-203.
143. El-Sayed MA, Abdel-Aziz NI, Abdel-Aziz AA, El-Azab AS, Asiri YA, Eltahir KE. Design, synthesis, and biological evaluation of substituted hydrazone and pyrazole derivatives as selective COX-2 inhibitors: Molecular docking study. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19: 3416-3424.
144. Sukuroglu M, Yamali C, Tiryaki D, Onurdag FK, Akkol E, Dogruer DS. Synthesis of some new 3(2*H*)-pyridazinone derivatives and evaluation of their analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Lett Drug Des Discov*, 2013, 10: 507-514.
145. Yamali C, Gulcan HO, Kahya B, Cobanoglu S, Sukuroglu MK, Doğruer DS. Synthesis of some 3(2*H*)-pyridazinone and 1(2*H*)-phthalazinone derivatives incorporating aminothiazole moiety and investigation of their antioxidant, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase inhibitory activities. *Med Chem Res*, 2015, 24: 1210-1217.

146. Salgin-Goksen U, Gokhan-Kelekci N, Goktas O, Koysal Y, Kilic E, Isik S, Aktay G, Ozalp M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-antiinflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 5738-5751.
147. Silva GA, Costa LM, Brito FC, Miranda AL, Barreiro EJ, Fraga CA. New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10*H*-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 3149-3158.
148. Abdel-Aziz AA, El-Azab AS, Abu El-Enin MA, Almehizia AA, Supuran CT, Nocentini A. Synthesis of novel isoindoline-1,3-dione-based oximes and benzenesulfonamide hydrazones as selective inhibitors of the tumor-associated carbonic anhydrase IX. *Bioorg Chem*, 2018, 80: 706-713.
149. Nasr T, Bondock S, Rashed HM, Fayad W, Youns M, Sakr TM. Novel hydrazide-hydrazone and amide substituted coumarin derivatives: Synthesis, cytotoxicity screening, microarray, radiolabeling and in vivo pharmacokinetic studies. *Eur J Med Chem*, 2018, 151: 723-739.
150. Osmaniye D, Levent S, Karaduman AB, Ilgin S, Ozkay Y, Kaplancikli ZA. Synthesis of new benzothiazole acylhydrazones as anticancer agents. *Molecules*, 2018, 23.
151. Angelova VT, Vassilev NG, Nikolova-Mladenova B, Vitas J, Malbaša R, Momekov G, Djukic M, Saso L. Antiproliferative and antioxidative effects of novel hydrazone derivatives bearing coumarin and chromene moiety. *Med Chem Res*, 2016, 25: 2082-2092.

152. Chennam KP, Ravi M, Ushaiah B, Srinu V, Eslavath RK, Devi Ch S. Synthesis, characterization, DNA interactions, DNA cleavage, radical scavenging activity, antibacterial, anti-proliferative and docking studies of new transition metal complexes. *J Fluoresc*, 2016, 26: 189-205.
153. Swamy PV, Kambhampati PC, Chandrasekhar KB, Thirupathi G, Sujitha P, Kumar CG, Kumar VG. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of some novel cyclopropane carbohydrazide derivatives as potential anticancer agents. *J Chem Sci*, 2016, 128: 929-939.
154. Giraldi T, Goddard PM, Nisi C, Sigon F. Antitumor activity of hydrazones and adducts between aromatic aldehydes and *p*-(3,3-dimethyl-1-triazeno)benzoic acid hydrazide. *J Pharm Sci*, 1981, 69: 97-98.
155. Kratz F, Beyer U, Roth T, Tarasova N, Collery P, Lechenault F, Cazabat A, Schumacher P, Unger C, Falken U. Transferrin conjugates of doxorubicin: Synthesis, characterization, cellular uptake, and *in vitro* efficacy. *J Pharm Sci*, 1998, 87: 338-346.
156. Jin L, Chen J, Song B, Chen Z, Yang S, Li Q, Hu D, Xu R. Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 5036-5040.
157. Cui Z, Li Y, Ling Y, Huang J, Cui J, Wang R, Yang X. New class of potent antitumor acylhydrazone derivatives containing furan. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 5576-5584.
158. Wang J, Sheppard GS, Lou P, Kawai M, Park C, Egan DA, Schneider A, Bouska J, Lesniewski R, Henkin J. Physiologically relevant metal cofactor for methionine aminopeptidase-2 is manganese. *Biochemistry*, 2003, 42: 5035-5042.

159. Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem H, Folkman J. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature*, 1990, 348: 555-557.
160. Sin N, Meng L, Wang MQ, Wen JJ, Bornmann WG, Crews CM. The anti-angiogenic agent fumagillin covalently binds and inhibits the methionine aminopeptidase, MetAP-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 6099-6103.
161. Lowther WT, Matthews BW. Structure and function of the methionine aminopeptidases. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1477: 157-167.
162. Selvakumar P, Lakshmikuttyamma A, Kanthan R, Kanthan SC, Dimmock JR, Sharma RK. High expression of methionine aminopeptidase 2 in human colorectal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 2771-2775.
163. Datta R, Choudhury P, Ghosh A, Datta B. A glycosylation site, 60SGTS63, of p67 is required for its ability to regulate the phosphorylation and activity of eukaryotic initiation factor 2 alpha. *Biochemistry*, 2003, 42: 5453-5460.
164. Datta B, Datta R. Induction of apoptosis due to lowering the level of eukaryotic initiation factor 2-associated protein, p67, from mammalian cells by antisense approach. *Exp Cell Res*, 1999, 246: 376-383.
165. Sheen IS, Jeng KS, Jeng WJ, Jeng CJ, Wang YC, Gu SL, Tseng SY, Chu CM, Lin CH, Chang KM. Fumagillin treatment of hepatocellular carcinoma in rats: An *in vivo* study of antiangiogenesis. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 771-777.
166. Kanno T, Endo H, Takeuchi K, Morishita Y, Fukayama M, Mori S. High expression of methionine aminopeptidase type 2 in germinal center B cells and their neoplastic counterparts. *Lab Invest*, 2002, 82: 893-901.

167. Selvakumar P, Lakshmikuttyamma A, Lawman Z, Bonham K, Dimmock JR, Sharma RK. Expression of methionine aminopeptidase 2, N-myristoyltransferase, and N-myristoyltransferase inhibitor protein 71 in HT29. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322: 1012-1017.
168. Morowitz MJ, Barr R, Wang Q, King R, Rhodin N, Pawel B, Zhao H, Erickson SA, Sheppard GS, Wang J, Maris JM, Shusterman S. Methionine aminopeptidase 2 inhibition is an effective treatment strategy for neuroblastoma in preclinical models. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 2680-2685.
169. Kudelka AP, Levy T, Verschraegen CF, Edwards CL, Piamsomboon S, Termrungruanglert W, Freedman RS, Kaplan AL, Kieback DG, Meyers CA, Jaeckle KA, Loyer E, Steger M, Mante R, Mavligit G, Killian A, Tang RA, Gutterman JU, Kavanagh JJ. A phase I study of TNP-470 administered to patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *Clin Cancer Res*, 1997, 3: 1501-1505.
170. Datta B, Ghosh A, Majumdar A, Datta R. Autoproteolysis of rat p67 generates several peptide fragments: The N-terminal fragment, p26, is required for the protection of eIF2alpha from phosphorylation. *Biochemistry*, 2007, 46: 3465-3475.
171. Datta B, Majumdar A, Datta R, Balusu R. Treatment of cells with the angiogenic inhibitor fumagillin results in increased stability of eukaryotic initiation factor 2-associated glycoprotein, p67, and reduced phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases. *Biochemistry*, 2004, 43: 14821-14831.
172. Sundberg TB, Darricarrere N, Cirone P, Li X, McDonald L, Mei X, Westlake CJ, Slusarski DC, Beynon RJ, Crews CM. Disruption of Wnt planar cell polarity

- signaling by aberrant accumulation of the MetAP-2 substrate Rab37. *Chem Biol*, 2011, 18: 1300-1311.
173. Zhang Y, Griffith EC, Sage J, Jacks T, Liu JO. Cell cycle inhibition by the anti-angiogenic agent TNP-470 is mediated by p53 and p21WAF1/CIP1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 6427-6432.
174. Zhang Y, Yeh JR, Mara A, Ju R, Hines JF, Cirone P, Griesbach HL, Schneider I, Slusarski DC, Holley SA, Crews CM. A chemical and genetic approach to the mode of action of fumagillin. *Chem Biol*, 2006, 13: 1001-1009.
175. Arico-Muendel CC, Belanger B, Benjamin D, Blanchette HS, Caiazzo TM, Centrella PA, DeLorey J, Doyle EG, Gradhand U, Griffin ST, Hill S, Labenski MT, Morgan BA, O'Donovan G, Prasad K, Skinner S, Taghizadeh N, Thompson CD, Wakefield J, Westlin W, White KF. Metabolites of PPI-2458, a selective, irreversible inhibitor of methionine aminopeptidase-2: Structure determination and in vivo activity. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41: 814-826.
176. Morgen M, Jost C, Malz M, Janowski R, Niessing D, Klein CD, Gunkel N, Miller AK. Spiroepoxytriazoles Are Fumagillin-like Irreversible Inhibitors of MetAP2 with Potent Cellular Activity. *ACS Chem Biol*, 2016, 11: 1001-1011.
177. Sheppard GS, Wang J, Kawai M, Fidanze SD, BaMaung NY, Erickson SA, Barnes DM, Tedrow JS, Kolaczowski L, Vasudevan A, Park DC, Wang GT, Sanders WJ, Mantei RA, Palazzo F, Tucker-Garcia L, Lou P, Zhang Q, Park CH, Kim KH, Petros A, Olejniczak E, Nettesheim D, Hajduk P, Henkin J, Lesniewski R, Davidsen SK, Bell RL. Discovery and optimization of anthranilic acid sulfonamides as inhibitors of methionine aminopeptidase-2: A structural basis for the reduction of albumin binding. *J Med Chem*, 2006, 49: 3832-3849.

178. Cheruvallath Z, Tang M, McBride C, Komandla M, Miura J, Ton-Nu T, Erikson P, Feng J, Farrell P, Lawson JD, Vanderpool D, Wu Y, Dougan DR, Plonowski A, Holub C, Larson C. Discovery of potent, reversible MetAP2 inhibitors via fragment based drug discovery and structure based drug design-Part 1. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 2774-2778.
179. Sun J, Li MH, Qian SS, Guo FJ, Dang XF, Wang XM, Xue YR, Zhu HL. Synthesis and antitumor activity of 1,3,4-oxadiazole possessing 1,4-benzodioxan moiety as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 2876-2879.
180. Heinrich T, Buchstaller HP, Cezanne B, Rohdich F, Bomke J, Frieze-Hamim M, Krier M, Knochel T, Musil D, Leuthner B, Zenke F. Novel reversible methionine aminopeptidase-2 (MetAP-2) inhibitors based on purine and related bicyclic templates. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 551-556.
181. Tokur O, Aksoy A. *In vitro* sitotoksikite testleri. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 2017, 6: 112-118.
182. Terzioğlu G, Keskin AU, Demirel GY. Measurement methods of cell proliferation and a comparison of various commercial proliferation kits. *Turk J Immunol*, 2013, 1: 74-89.
183. Ökçesiz A, Bucurgat ÜÜ. Stem cells in cytotoxicity studies. *J Fac Pharm Ankara*, 2017, 41: 1-14.
184. Vichai V, Kirtikara K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nat Protoc*, 2006, 1: 1112-1116.
185. Orellana EA, Kasinski AL. Sulforhodamine B (SRB) Assay in Cell Culture to Investigate Cell Proliferation. *Bio Protoc*, 2016, 6.

186. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter S, Graneto MJ, Lee LF, Malecha JW, Miyashiro JM, Rogers RS, Rogier DJ, Yu SS, Anderson Gd, Burton EG, Cogburn JN, Gregory SA, Koboldt CM, Perkins WE, Seibert K, Veenhuizen AW, Zhang YY, Isakson PC. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *J Med Chem*, 1997, 40: 1347-1365.
187. Ragavan RV, Vijayakumar V, Kumari NS. Synthesis and antimicrobial activities of novel 1,5-diaryl pyrazoles. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 1173-1180.
188. Rogez-Florent T, Meignan S, Foulon C, Six P, Gros A, Bal-Mahieu C, Supuran CT, Scozzafava A, Frederick R, Masereel B, Depreux P, Lansiaux A, Goossens JF, Gluszk S, Goossens L. New selective carbonic anhydrase IX inhibitors: Synthesis and pharmacological evaluation of diarylpyrazole-benzenesulfonamides. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1451-1464.
189. Abdellatif KRA, Abdelall EKA, Fadaly WAA, Kamel GM. Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory evaluation and ulcerogenic liability of new 1,3,5-triarylpyrazoline and 1,5-diarylpyrazole derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 406-412.
190. Kantoh K, Ono M, Nakamura Y, Nakamura Y, Hashimoto K, Sakagami H, Wakabayashi H. Hormetic and anti-radiation effects of tropolone-related compounds. *In Vivo*, 2010, 24: 843-851.
191. Gul HI, Yamali C, Sakagami H, Angeli A, Leitans J, Kazaks A, Tars K, Ozgun DO, Supuran CT. New anticancer drug candidates sulfonamides as selective hCA IX or hCA XII inhibitors. *Bioorg Chem*, 2018, 77: 411-419.

192. Gul HI, Yamali C, Gunesacar G, Sakagami H, Okudaira N, Uesawa Y, Kagaya H. Cytotoxicity, apoptosis, and QSAR studies of phenothiazine derived methoxylated chalcones as anticancer drug candidates. *Med Chem Res*, 2018, 27: 2366-2378.
193. Yamali C, Gul HI, Ozgun DO, Sakagami H, Umemura N, Kazaz C, Gul M. Synthesis and cytotoxic activities of difluoro-dimethoxy chalcones. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17: 1426-1433.
194. Gul HI, Yamali C, Yesilyurt F, Sakagami H, Kucukoglu K, Gulcin I, Gul M, Supuran CT. Microwave-assisted synthesis and bioevaluation of new sulfonamides. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017, 32: 369-374.
195. Yamali C, Gul HI, Sakagami H, Supuran CT. Synthesis and bioactivities of halogen bearing phenolic chalcones and their corresponding bis Mannich bases. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31: 125-131.
196. 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*, 2016, 31: 818-823.
197. Gul HI, Yamali C, Yasa AT, Unluer E, Sakagami H, Tanc M, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibition and cytotoxicity studies of Mannich base derivatives of thymol. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31: 1375-1380.
198. Sakagami H, Uesawa Y, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Takao K, Sugita Y. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of oleoylamides. *Anticancer Res*, 2015, 35: 5341-5351.
199. Suzuki R, Matsuno S, Sakagami H, Okada Y, Shirataki Y. Search of new cytotoxic crude materials against human oral squamous cell carcinoma using ^1H NMR-based metabolomics. *Anticancer Res*, 2014, 34: 4117-4120.

200. Sakagami H, Masuda Y, Tomomura M, Yokose S, Uesawa Y, Ikezoe N, Asahara D, Takao K, Kanamoto T, Terakubo S, Kagaya H, Nakashima H, Sugita Y. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of chalcones. *Anticancer Res*, 2017, 37: 1091-1098.
201. Khalifah RG. The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase. I. Stop-flow kinetic studies on the native human isoenzymes B and C. *J Biol Chem*, 1971, 246: 2561-2573.
202. Gul HI, Yamali C, Bulbuller M, Kirmizibayrak PB, Gul M, Angeli A, Bua S, Supuran CT. Anticancer effects of new dibenzenesulfonamides by inducing apoptosis and autophagy pathways and their carbonic anhydrase inhibitory effects on hCA I, hCA II, hCA IX, hCA XII isoenzymes. *Bioorg Chem*, 2018, 78: 290-297.
203. Yamali C, Tugrak M, Gul HI, Tanc M, Supuran CT. The inhibitory effects of phenolic Mannich bases on carbonic anhydrase I and II isoenzymes. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31: 1678-1681.
204. Nocentini A, Bua S, Del Prete S, Heravi YE, Saboury AA, Karioti A, Bilia AR, Capasso C, Gratteri P, Supuran CT. Natural polyphenols selectively inhibit beta-carbonic anhydrase from the dandruff-producing fungus *malassezia globosa*: Activity and modeling studies. *Chem Med Chem*, 2018, 13: 816-823.
205. Mahmood SU, Saeed A, Bua S, Nocentini A, Gratteri P, Supuran CT. Synthesis, biological evaluation and computational studies of novel iminothiazolidinone benzenesulfonamides as potent carbonic anhydrase II and IX inhibitors. *Bioorg Chem*, 2018, 77: 381-386.

206. Selvakumar P, Lakshmikuttyamma A, Das U, Pati HN, Dimmock JR, Sharma RK. NC2213: A novel methionine aminopeptidase 2 inhibitor in human colon cancer HT29 cells. *Mol Cancer*, 2009, 8: 65.
207. Nirasawa S, Nakajima Y, Zhang ZZ, Yoshida M, Hayashi K. Intramolecular chaperone and inhibitor activities of a propeptide from a bacterial zinc aminopeptidase. *Biochem J*, 1999, 341 (Pt 1): 25-31.
208. Newman MS. *Steric Effects In Organic Chemistry*. New York, Wiley, 1959: 591.
209. Hansch C, Leo A. *Substituent Constants For Correlation Analysis In Chemistry and Biology*. New York, Wiley, 1979: 49.
210. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*, 2017, 7: 42717.
211. Lu X-Y, Wang Z-C, Wei TY, Xiao-Qiang., Wang P-F, Zhu H-L. Design, synthesis and evaluation of benzenesulfonamide-substituted 1,5-diarylpyrazoles containing phenylacetohydrazide derivatives as COX-1/COX-2 agents against solid tumors. *RSC Advances*, 2016, 6: 22917-22935.
212. Gjiri E. Name reaction. <https://www.name-reaction.com/>. 31 Aralık 2018.
213. Singh SK, Reddy MS, Shivaramakrishna S, Kavitha D, Vasudev R, Babu JM, Sivalakshmidevi A, Rao YK. Modified reaction conditions to achieve high regioselectivity in the two component synthesis of 1,5-diarylpyrazoles. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45: 7679-7682.
214. Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Ruggiero E, Saponaro G, Baraldi S, Romagnoli R, Martinelli A, Tuccinardi T. Pyrazole phenylcyclohexylcarbamates as inhibitors of human fatty acid amide hydrolases (FAAH). *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 289-305.

215. Balcı M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, 2. Baskı. Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A. Ş. Yayınları, 2004:431.
216. Yamali C, Gul HI. Synthesis of pyrazol-benzensulfonamide containing anticancer effective compound having cytotoxic activity, patent, TR2017006371, 2017.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Cem YAMALI
Doğum tarihi:	01 Şubat 1986
Doğum Yeri:	Çankaya/Ankara
Medeni Hali:	Bekâr
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Erzurum
Tel:	0506 984 31 90
E-mail:	c.yamali@yahoo.com
Eğitim	
Lise:	Sincan Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi
Lisans:	Kırıkkale Üniversitesi (Fen-Edebiyat Fakültesi-Kimya Bölümü, 3.19)
Yüksek Lisans:	Gazi Üniversitesi (Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, 3.64)
Doktora:	Atatürk Üniversitesi (Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, 3.82)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Farmasötik Bilimler Ankara Derneği (FABAD) Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Bakıma muhtaç sokak hayvanlarına karşı yardım faaliyetleri Doğa ve kültür gezileri Fotoğrafçılık	

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Etik Alt Kurulu

Sayı : 93722986.12/53
Konu: Etik Alt Kurul Kararı

25/10/2017

Sayın Prof. Dr. Halise İnci GÜL

İlgi: 12.10.2017 tarih ve 1700282333 sayılı dilekçeniz.

Fakültemiz Alt Etik Kurulunun 25.10.2017 tarihinde almış olduğu 8 numaralı karar ile danışmanı olduğunuz doktora öğrencisi Cem YAMALI'nın "Pirazol-benzensülfonamit türevi bileşiklerin tasarımı, sentezi, kimyasal yapılarının aydınlatılması ve biyoaktiviteleri" (In vitro) başlıklı çalışma olarak değiştirilmiş olup etik kurulumuz tarafından kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU
Başkan

Prof. Dr. Zühal GÜVENALP
Üye

Oğlanaya Katılmadı
Prof. Dr. Halise İnci GÜL
Üye

Doç. Dr. Yasin BAYIR
Üye

Doç. Dr. Beyzağul POLAT
Üye

Karar-08- Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Halise İnci GÜL'ün danışmanı olduğu doktora öğrencisi Cem YAMALI'nın Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarında yürüteceği "Pirazol-benzensülfonamit türevi bileşiklerin tasarımı, sentezi, kimyasal yapılarının aydınlatılması ve biyoaktiviteleri" (In vitro) başlıklı çalışma olarak değiştirilmiş olup çalışma ile ilgili 12.10.2017 tarih ve 1700282333 sayılı yazı ile ekleri görüşülmüştür.

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın yürütülmesinin etik kurallara uygun olduğu (Prof. Dr. Halise İnci GÜL çalışma ekibinde olduğundan oylamaya katılmadı) mevcut oybirliği ile kabul edilmiştir.

EK-3. TEZ ÇIKTILARI-PATENT BAŞVURU DÖKÜMANLARI

2017/06371

2017-GE-170751

28.04.2017

TÜRK PATENT ENSTİTÜSÜ

PATENT BAŞVURU FORMU

P201

1. BAŞVURU BİLGİSİ

Başvuru Şekli/Ana Başvuru Numarası	Yeni Başvuru
Erken Yayın Talebi	Var
Buluş Başlığı	PİRAZOL-BENZENSÜLFONAMİT ÇEKİRDEĞİ TAŞIYAN POTANSİYEL ANTİKANSER ETKİLİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ
Türkçe Çeviri Süre Talebi	Yok
Referans No	PT2017-00314
Patent Sınıfı	
Tarifname Dili	TUR
Tarifname	32 Sayfa
İstem	6 Adet
Özet	1 Sayfa
Resim	null Sayfa
Genetik Kaynak	HAYIR
Kamu Desteği	HAYIR

2. BAŞVURU SAHİBİ

Adı-Soyadı/Unvanı	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ		
Adres	Atatürk Üniversitesi Kampüsü Erzurum TÜRKİYE		
Uyruğu	TÜRKİYE	Sahip Türü	Tüzel
TC Kimlik/Vergi Numarası	6850465398	Sahip Profili	
TPE Sahip Numarası	6359661		

3. BULUŞ SAHİBİ

Adı-Soyadı	HALİSE İNCİ GÜL		
Adres	Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı TÜRKİYE		
TC Kimlik Numarası	17074869754	Sahip Profili	Akademisyen
Uyruğu	TÜRKİYE	Beyan	Hizmet İlişkisi

4. RÜÇHAN BİLGİLERİ

Rüçhan Çeşidi	Ülke	Sergi Adı / Başvuru Numarası	Tarih

***Talep Tahnur YAZICI tarafından 28.04.2017 17:48:46 tarihinde elektronik olarak imzalanarak Türk Patent kayıtlarına alınmıştır.
***Evrak ve (3) adet eki orijinalinin aynısıdır ve imza geçerlilik kontrolünden başarıyla geçmiştir.(Türk Patent Bilgi İşlem)

5. PATENT VEKİLİ

Vekil Bilgisi	P(1077) TAHNUR YAZICI (DESTEK PATENT A.Ş.)

6.ÖDEME BİLGİSİ

Ödeme Şekli	Havale
Dekont/Ödeme Tarihi	28.03.2017
Dekont/Provizyon Numarası	2017-03-28-09.36.15.701284
Tutar	40.0

7.FATURA BİLGİSİ

Fatura Kesilecek TC - Vergi Numarası	6850465398 ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ

8.DİĞER BAŞVURU SAHİPLERİ

(Başvuru Sahibinin Birden Fazla Olması Durumunda Bilgiler Bu Alanda Yer Alacaktır)

9. DİĞER BULUŞ SAHİPLERİ

(Birden Fazla Buluş Sahibi Olması Durumunda Bilgiler Bu Alanda Yer Alacaktır)

1) T.C NO(26480110114) CEM YAMALI / Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Erzurum Yakutiye TÜRKİYE / Hizmet ilişkisi

10. DİĞER RÜÇHAN BİLGİLERİ

(Birden Fazla Rüçhan Olması Durumunda Bilgiler Bu Alanda Yer Alacaktır)

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/TR2017/050489
0-2	International Filing Date	10 October 2017 (10.10.2017)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	RO/TR
0-4	Form PCT/RO/M01 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	ePCT-Filing Version 4.1.011 MT/FOP 20151028/0.20.5.24
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Turkish Patent and Trademark Office (Turkpatent) (RO/TR)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PY2017-00193
I	Title of Invention	PIRAZOL-BENZENSULFONAMIT CEKIRDEGI TASIYAN POTANSİYEL ANTIKANSER ETKİLİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ
II	Applicant	
II-1	This person is	Applicant only
II-2	Applicant for	All designated States
II-4	Name	ATATURK UNIVERSİTESİ BİLİMSEL ARASTIRMA PROJELERİ BİRİMİ
II-5	Address	Ataturk Universitesi Kampusu Merkez Erzurum Turkey
II-6	State of nationality	TR
II-7	State of residence	TR
II-8	Telephone No.	00904422311111
II-10	e-mail	busra.comakli@atateknokent.com.tr
II-10(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address, if the Office or Authority so wishes, to send notifications issued in respect of this international application:	as advance copies followed by paper notifications

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	Inventor only
III-1-3	Inventor for	All designated States
III-1-4	Name (LAST, First)	GUL, Halise Inci
III-1-5	Address	Ataturk Universitesi Eczacilik Fakultesi Eczacilik Meslek Bilimleri Bolumu Farmasotik Kimya Anabilim Dalı Erzurum Turkey
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	Inventor only
III-2-3	Inventor for	All designated States
III-2-4	Name (LAST, First)	YAMALI, Cem
III-2-5	Address	Ataturk Universitesi Eczacilik Fakultesi Eczacilik Meslek Bilimleri Bolumu Farmasotik Kimya Anabilim Dalı Erzurum Turkey
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	Agent
IV-1-1	Name	DESTEK PATENT, INC.
IV-1-2	Address	Lefkose Caddesi NM Ofis Park B Blok No:36/5 Besevler/Nilüfer 16110 Bursa Turkey
IV-1-3	Telephone No.	0090 224 270 66 00
IV-1-4	Facsimile No.	0090 224 222 24 31
IV-1-5	e-mail	pct@destekpatent.com.tr
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address, if the Office or Authority so wishes, to send notifications issued in respect of this international application:	exclusively in electronic form (no paper notifications will be sent)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	28 April 2017 (28.04.2017)	
VI-1-2	Number	2017/06371	
VI-1-3	Country or Member of WTO	TR	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(ii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(ii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	Number of sheets	Electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	33	✓
IX-3	Claims	2	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	40	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

	Accompanying items	Paper document(s) attached	Electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-14	Translation of international application into English	-	✓
IX-19	Other	PD200	✓
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-21	Language of filing of the international application	Turkish	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Tahnur YAZICI/	
X-1-1	Name	DESTEK PATENT, INC.	
X-1-2	Name of signatory	Tahnur YAZICI	
X-1-3	Capacity (if such capacity is not obvious from reading the request)	Agent for Applicant	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	10 October 2017 (10.10.2017)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

EK-4. İNTİHAL RAPORU BEYAN FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



İNTİHAL RAPORU BEYAN FORMU (FORM: 32)

Prof. Dr. Halise İnci GÜL danışmanlığında yürütülen doktora öğrencisi Cem YAMALI'ya ait "Pirazol-benzensülfonamit türevi bileşiklerin tasarımı, sentezi, kimyasal yapılarının aydınlatılması ve biyoaktiviteleri" başlıklı tez için Turnitin programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 17 / 01/ 2019

Cem YAMALI

Öğrenci Adı-Soyadı

İmza

Prof. Dr. Halise İnci GÜL

Danışman Adı-Soyadı

İmza

BENZERLİK ORANLARI:

GİRİŞ BÖLÜMÜ: % 0

GENEL BİLGİLER BÖLÜMÜ: % 4

MATERYAL VE METOT BÖLÜMÜ: % 12

BULGULAR BÖLÜMÜ: % 14

TARTIŞMA BÖLÜMÜ: % 1