

**BAZI YENİ 8-PIPERAZİNİLKSANTİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Erol AKGÜN**

**Eskişehir 2023**

**BAZI YENİ 8-PIPERAZİNİLKSANTİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Erol AKGÜN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ**

**(İkinci Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK)**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Ocak 2023**

*Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2205S030 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.*

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Erol Akgün'ün "Bazi Yeni 8-Piperazinilksantin Türevlerinin Sentezi Ve Farmakolojik Özelliklerinin Belirlenmesi" başlıklı tezi 09/01/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ	.....
Üye	: Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN	.....
Üye	: Prof. Dr. Barkın BERK	.....
Üye	: .....	.....
Üye	: .....	.....

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

### BAZI YENİ 8-PİPERAZİNİLKSANTİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Erol AKGÜN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2023

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK)

Ksantin (1*H*-pürin-2,6(3*H*,7*H*)-dion) türevi bileşikler doğada kafein, teofilin, teobromin gibi bileşikler halinde veya sentetik türevler halinde elde edilebilmektedir. Bu bileşikler antikanser, antiastmatik, antiparkinson, anti-Alzheimer, analjezik, diüretik, antitüssif, antimikrobiyal, antidiyabetik etki gibi çeşitli farmakolojik etkinliklere sahiptir. Antidiyabetik etkili ksantin türevi bileşik olan linagliptin bileşiği dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enzimi üzerinde diğer DPP-4 inhibitör bileşiklere göre daha yüksek seviyede inhibitör özelliğe sahiptir. Linagliptin bileşiğinin sahip olduğu bu yüksek etkinlik düşünülmüş ksantin türevi 15 yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşikler üzerinde yapılan fiziksel analiz ve spektral çalışmalar ile elde edilen verilerin incelenmesi sonucu yapı aydınlatma ve saflık analizi sağlanmıştır. Sentezlenmiş bileşiklere DPP-4 enziminin aktif yoresi üzerinden moleküler docking işlemi gerçekleştirilmiş ve elde edilen pozlar ve skorlar değerlendirilmiştir. Bileşiklerin DPP-4 enzim kiti aracılığıyla *in vitro* DPP-4 inhibitör etkinlikleri değerlendirilmiş, elde edilen veriler ışığında **6b** ve **6c** bileşiklerinin bu enzime karşı en yüksek inhibitör etkinliğe sahip oldukları belirlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Ksantin, Pürin, Teofilin, Tiyazol, DPP-4 inhibisyonu.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND DETERMINATION OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME NOVEL 8-PIPERAZINYLYXANTHINE DERIVATIVES

Erol AKGÜN

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2023

Supervisor: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

(Co-Supervisor: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK)

Xanthine (1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione) derivative compounds can be obtained in nature as compounds such as caffeine, theophylline, theobromine or as synthetic derivatives. These compounds have various pharmacological activities such as anticancer, antiasthma, antiparkinson, anti-Alzheimer, analgesic, diuretic, antitussive, antimicrobial, antidiabetic effects. Linagliptin, a xanthine derivative compound with antidiabetic effects, has a higher inhibitory activity on the dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) enzyme than all other DPP-4 inhibitory compounds. Based on this high efficiency of the linagliptin compound, 15 new xanthine derivative compounds were synthesized. As a result of the examination of the data obtained by the physical analysis and spectral studies on these compounds, the structure illumination process was performed and the purity was examined. The molecular docking process was performed on the synthesized compounds over the active site of the DPP-4 enzyme and the obtained poses and scores were evaluated. The *in vitro* DPP-4 inhibitory activities of the compounds were evaluated by means of the DPP-4 enzyme kit, and the data obtained showed that **6b** and **6c** compounds had the highest inhibitory activity against this enzyme.

**Keywords:** Xanthine, Purine, Theophylline, Thiazole, DPP-4 inhibition.

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ'a, geniş bilgi birikimi ve tecrübeleri sayesinde kimyayı daha iyi anlamamı ve daha çok sevmemi sağlayan ikinci danışman hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a, özđün bakıő açısıyla çalıőmama bütünsel yaklaőmam konusunda yardımını aldığım hocam Prof. Dr. Barkın BERK'e, problem çözebilme yeteneği ve yardımseverliği ile çalışmamın zor zamanlarında desteğini sağlayan hocam Dr. Öğr. Üyesi Zafer ŐAHİN'e, biyolojik aktivite çalışmaları boyunca desteğini esirgemeyen hocam Araő. Gör. Sevde Nur BİLTEKİN KALELİ'ye, çalıőmaya vakit harcamamı kolaylaőtıran çalışma arkadaşlarım Araő. Gör. Büőra Iőıl TOK, Araő. Gör. Elif BERBER, Araő. Gör. Sena Derya KESİK ve Semanur SARIKAYA'ya, hayatımın her anında yanımda olan anneme teşekkür ederim.

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Erol AKGÜN

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Ksantin Bileşiği Ve Yapısal Özellikleri.....	1
1.2. Tedavide Kullanılan Doğal Ksantin Bileşikleri Ve Farmakolojik Özellikleri .....	2
1.3. Tedavide Kullanılan Sentetik Ksantin Bileşikleri Ve Farmakolojik Özellikleri .. ..	3
1.4. Ksantin Bileşiğinin Sentez Yöntemleri .....	7
1.5. Farmakolojik Aktiviteye Sahip Ksantin Türevi Bileşik Elde Çalışmaları ..	11
1.5.1. Antikanser etki .....	12
1.5.2. Adenozin reseptör antagonist etki .....	23
1.5.3. Antimikrobiyal etkinlik.....	29
1.5.4. Antioksidan etki .....	37

1.5.5.	Monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitör etki .....	38
1.5.6.	Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitör etki .....	40
2.	MATERYAL .....	46
2.1.	Kullanılan Kimyasallar .....	46
2.2.	Cihaz Ve Ekipmanlar .....	47
3.	METOT .....	49
3.1.	Sentetik Metot .....	49
3.1.1.	8-Bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion eldesi (Metot A) .	49
3.1.2.	7-Benzil-8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion türevleri eldesi (Metot B) .....	49
3.1.3.	7-Benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion türevleri eldesi (Metot C).....	50
3.1.4.	2-Bromo-1-feniletan-1-on türevleri eldesi (Metot D) .....	50
3.1.5.	1-Fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on türevleri eldesi (Metot E).....	51
3.1.6.	7-Benzil-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro 1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion türevleri eldesi (Metot F) .....	52
3.2.	Elde Edilen Bileşiklerin Analizi .....	52
3.2.1.	İnce tabaka kromatografisi analizleri .....	52
3.2.2.	Erime noktası tayini .....	53
3.2.3.	Infra-red (IR) spektrumlarının eldesi .....	53
3.2.4.	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumlarının (HRMS) eldesi.....	53
3.2.5.	Hidrojen nükleer manyetik rezonans ( <sup>1</sup> H-NMR) spektrumlarının eldesi .....	53
3.2.6.	Karbon-13 nükleer manyetik rezonans ( <sup>13</sup> C-NMR) spektrumlarının eldesi ..	53
3.2.7.	DPP-4 enzim inhibitör aktivite analizi .....	54

3.2.7.1.	<i>Analiz öncesi hazırlık</i> .....	54
3.2.7.1.1.	<i>DPP-4 tahlil tamponu hazırlama</i> .....	54
3.2.7.1.2.	<i>DPP-4 insan rekombinant çözeltisi hazırlama</i> .....	54
3.2.7.1.3.	<i>DPP substrat çözeltisi hazırlama</i> .....	54
3.2.7.1.4.	<i>Sitagliptin pozitif kontrol inhibitörü çözeltisi hazırlama</i> .....	55
3.2.7.1.5.	<i>Nihai bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması</i> .....	55
3.2.7.2.	<i>Tahlil protokolü</i> .....	55
3.2.7.3.	<i>İnhibisyon yüzdesi hesaplanması</i> .....	56
3.2.8.	<i>Moleküler docking çalışması</i> .....	56
4.	<b>BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	58
4.1.	<b>Bileşiklerin Sentezleri</b> .....	58
4.1.1.	<b>Başlangıç bileşiklerinin sentezleri</b> .....	58
4.1.1.1.	<i>8-Bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (1)</i> .....	58
4.1.1.2.	<i>7-Benzil-8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (2a)</i> ..	58
4.1.1.3.	<i>8-Bromo-7-(4-klorobenzil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (2b)</i> .....	59
4.1.1.4.	<i>8-Bromo-7-(3,4-diklorobenzil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (2c)</i> .....	59
4.1.1.5.	<i>7-Benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (3a)</i> .....	60
4.1.1.6.	<i>7-(4-Klorobenzil)-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (3b)</i> .....	60
4.1.1.7.	<i>7-(3,4-Diklorobenzil)-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (3c)</i> .....	61
4.1.1.8.	<i>2-Bromo-1-feniletan-1-on (4a)</i> .....	61
4.1.1.9.	<i>2-Bromo-1-(3-metoksifenil)etan-1-on (4b)</i> .....	61

4.1.1.10.	<i>2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (4c)</i> .....	62
4.1.1.11.	<i>2-Bromo-1-(3-klorofenil)etan-1-on (4d)</i> .....	62
4.1.1.12.	<i>2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on (4e)</i> .....	63
4.1.1.13.	<i>1-Fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on (5a)</i> .....	63
4.1.1.14.	<i>1-(3-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5b)</i> .....	63
4.1.1.15.	<i>1-(4-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5c)</i> .....	64
4.1.1.16.	<i>1-(3-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5d)</i> .....	64
4.1.1.17.	<i>1-(4-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5e)</i> .....	65
4.1.2.	<b>Nihai bileşiklerin sentezleri</b> .....	65
4.1.2.1.	<i>7-Benzil-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)- 3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6a)</i> .....	65
4.1.2.2.	<i>7-Benzil-8-(4-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil- 3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6b)</i> .....	71
4.1.2.3.	<i>7-Benzil-8-(4-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil- 3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6c)</i> .....	75
4.1.2.4.	<i>7-Benzil-8-(4-(4-(3-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil- 3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6d)</i> .....	79
4.1.2.5.	<i>7-Benzil-8-(4-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil- 3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6e)</i> .....	83
4.1.2.6.	<i>7-(4-Klorobenzil)-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)- 3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6f)</i> .....	87
4.1.2.7.	<i>7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)- 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6g)</i> .....	92
4.1.2.8.	<i>7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)- 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6h)</i> .....	96

4.1.2.9.	7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(3-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6i) .....	100
4.1.2.10.	7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6j) .....	103
4.1.2.11.	7-(3,4-Diklorobenzil)-1,3-dimetil-8-(4-(4-(feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6k) .....	107
4.1.2.12.	7-(3,4-Diklorobenzil)-8-(4-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6l) .....	111
4.1.2.13.	7-(3,4-Diklorobenzil)-8-(4-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6m) .....	114
4.1.2.14.	8-(4-(4-(3-Klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-7-(3,4-diklorobenzil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6n).....	117
4.1.2.15.	7-(3,4-Diklorobenzil)-8-(4-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6o).....	121
4.1.3.	Sentez yöntemlerinin değerlendirilmesi .....	125
4.1.4.	Nihai bileşiklerin spektrum verilerinin değerlendirilmesi.....	128
4.1.4.1.	IR spektrum verilerinin değerlendirilmesi.....	128
4.1.4.2.	<sup>1</sup> H-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi .....	129
4.1.4.3.	<sup>13</sup> C-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi .....	129
4.1.4.4.	HRMS spektrum verilerinin değerlendirilmesi .....	130
4.2.	Nihai Bileşiklerin DPP-4 İnhibisyon Verilerinin Değerlendirilmesi .....	130
4.3.	Nihai Bileşiklerin Moleküler Docking Verilerinin Değerlendirilmesi .....	132
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER .....	137
	KAYNAKÇA .....	139
	ÖZGEÇMİŞ.....	

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 3.1.</b> Kuyucukların hazırlanmasında kullanılacak hacim miktarları.....	56
<b>Tablo 4.1.</b> Sentezlenen maddelerin (10 µM) ve standart inhibitör olarak kullanılan sitagliptin bileşiğinin (10 µM) enzim inhibisyon değerleri ± Standart sapma (SD).....	131
<b>Tablo 4.2.</b> Nihai bileşikler ve linagliptin bileşiğinin moleküler docking işlemi sonucu elde edilen skor değerleri.....	132
<b>Tablo 4.3.</b> Nihai bileşikler ve linagliptin bileşiklerinin etkileştiği amino asitler, etkileşme türü ve etkileşim mesafeleri (Å).....	134

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Ksantin bileşiği ve numaralandırılması .....	1
Şekil 1.2. Ksantin bileşiğinin tautomerik formları.....	2
Şekil 1.3. Kafein .....	2
Şekil 1.4. Teofilin .....	3
Şekil 1.5. Teobromin.....	3
Şekil 1.6. Pentoksifilin .....	4
Şekil 1.7. Doksofilin .....	4
Şekil 1.8. Bamifilin .....	5
Şekil 1.9. Fenetilin .....	5
Şekil 1.10. Asefilin.....	5
Şekil 1.11. Kafedrin ve teodrenalin bileşikleri .....	6
Şekil 1.12. Difilin (diprofilin) bileşiği. ....	6
Şekil 1.13. İstradefilin .....	7
Şekil 1.14. Linagliptin.....	7
Şekil 1.15. Traube sentez yöntemi ile 1,3-disübtitüe ksantin türevlerinin eldesi.....	8
Şekil 1.16. Teofilin ve kafein bileşiklerinin Zajac ve diğerleri tarafından sentezi.....	8

<b>Şekil 1.17.</b> Burbiel ve diğerlerinin geliştirdiği mikrodalga ile 1,3-dialkilksantin bileşiği eldesi .....	9
<b>Şekil 1.18.</b> Mizuno ve diğerlerinin DBU katalizörlüğünde 2-aminobenzonitrilden ksantin elde yöntemi .....	9
<b>Şekil 1.19.</b> Goswami ve diğerlerinin guanin bileşiğinden hareketle perklorik asitli ortamda ksantin eldesi.....	10
<b>Şekil 1.20.</b> Raux ve diğerlerinin guanin türevlerinden hareketle ksantin türevi elde yöntemi.....	10
<b>Şekil 1.21.</b> Itaya ve diğerlerinin 9. konumdan süstitüe 3-metilksantin ve 3-metilksantin türev elde yöntemi.....	10
<b>Şekil 1.22.</b> Fischer ve diğerlerinin 5-sülfaminourasil ve formamit bileşiklerinden hareketle ksantin elde yöntemi .....	11
<b>Şekil 1.23.</b> Sariri ve Khalili'nin 6-amino-2,4-dihidroksi-5-nitrozopirimidin bileşiğinden hareketle ksantin elde yöntemi .....	11
<b>Şekil 1.24.</b> Beaman'ın 2-hidroksi-6-merkaptopürin bileşiğinden ksantin elde yöntemi ..	11
<b>Şekil 1.25.</b> Shahzadi ve diğerleri tarafından sentezlenen asefilin-1,2,4-triazol türevi bileşikler .....	12
<b>Şekil 1.26.</b> Abu-Zied ve diğerleri tarafından sentezlenmiş kalkon taşıyan ksantin türevleri .....	13
<b>Şekil 1.27.</b> Kowalska ve diğerleri tarafından sentezlenmiş aminobütiniltiyo türevleri ....	14
<b>Şekil 1.28.</b> Elkaeed ve diğerleri tarafından elde edilen en etkin bileşiğin sentezi.....	15
<b>Şekil 1.29.</b> CB002 bileşiğinin molekül formülü .....	16
<b>Şekil 1.30.</b> El-Kalyoubi ve Agili tarafından sentezlenmiş 8-arilksantin türevleri.....	16

<b>Şekil 1.31.</b> Proksifilin karbamat, karbonat, tiyoesterlerinin sentezi .....	17
<b>Şekil 1.32.</b> Proksifilin ester sentezindeki ara ürünlerin sentezi .....	18
<b>Şekil 1.33.</b> Proksifilin esterlerinin sentezi .....	19
<b>Şekil 1.34.</b> Proksifilin 1,2,3-triazolik eterlerin sentezinde gerekli azid türevlerinin sentezi	19
<b>Şekil 1.35.</b> Hisham ve diğerleri tarafından sentezlenmiş 1,3-disübstitüe ve 1,3,8- trisübstitüe türevi bileşikler .....	20
<b>Şekil 1.36.</b> Mohamed ve diğerleri tarafından elde edilen çeşitli gümüş (I)- <i>N</i> -heterosiklik bileşiklerin sentez yolağı .....	21
<b>Şekil 1.37.</b> Ruddarraju ve diğerleri tarafından elde edilmiş ve önemli antikanser etkinliklere sahip iki bileşik.....	22
<b>Şekil 1.38.</b> Ma ve diğerleri tarafından elde edilmiş bileşiklerden antiproliferatif etkinliğı test edilen iki bileşik .....	23
<b>Şekil 1.39.</b> Zaluski ve diğerleri tarafından sentezlenmiş $A_{2A}$ AR reseptörüne karşı en iyi $K_i$ değerlerine sahip bileşikler .....	23
<b>Şekil 1.40.</b> Yadav ve diğerleri tarafından sentezlenen 8-(p-sübstitüe-fenil)ksantin türevleri .....	24
<b>Şekil 1.41.</b> Berk ve diğerleri tarafından elde edilen 1,3-dimetilksantin türevlerinin sentez yolağı.....	25
<b>Şekil 1.42.</b> Gumber ve diğerleri tarafından sentezlenmiş adenozin $A_{2A}$ reseptörüne karşı en yüksek aktivite gösteren bileşik .....	25
<b>Şekil 1.43.</b> Van der Walt ve Terre'Blanche tarafından elde edilen $A_1$ reseptörüne karşı en etkin bileşik .....	26

<b>Şekil 1.44.</b> Jiang ve diğerleri tarafından elde edilen ksantin-8-il-benzensülfonamid türevlerinin eldesi.....	27
<b>Şekil 1.45.</b> Jiang ve diğerleri tarafından elde edilmiş $K_i$ değeri 83.5 pM olan bileşik .....	28
<b>Şekil 1.46.</b> Elgaher ve diğerleri tarafından elde edilen 8. konumdan süstitüe çeşitli teofilin türevleri .....	28
<b>Şekil 1.47.</b> Kadi ve diğerleri tarafından elde edilmiş 8-(süstitüe)ariloksikafein türevi bileşikler .....	29
<b>Şekil 1.48.</b> Ruddarraju ve diğerlerinin sentezlediği ve çeşitli bakteri türlerine karşı önemli etki gösteren üç bileşik ve siprofloksasin bileşiği.....	30
<b>Şekil 1.49.</b> Elgaher ve diğerleri tarafından elde edilmiş ve test edilen bakteri türlerine karşı en etkin bileşikler .....	31
<b>Şekil 1.50.</b> Voynikov ve diğerleri tarafından elde edilen 7-süstitüe teofilin türevlerinin sentez yolağı .....	32
<b>Şekil 1.51.</b> Voynikov ve diğerlerinin daha önce sentezledikleri bileşikler üzerinde oluşturdukları model yardımıyla elde ettikleri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv'ye daha etkili üç bileşik .....	33
<b>Şekil 1.52.</b> Borowiecki ve diğerleri tarafından elde edilmiş ve <i>Candida albicans</i> 'a karşı en yüksek etkili bileşikler .....	33
<b>Şekil 1.53.</b> Insuasty ve diğerleri tarafından elde edilmiş kafein çekirdeği içeren bileşiklerin sentezleri .....	35
<b>Şekil 1.54.</b> Baszczyński ve diğerleri tarafından elde edilen ksantin temelli asiklik fosfonat türevlerinin sentezi .....	36
<b>Şekil 1.55.</b> Baszczyński ve diğerleri tarafından elde edilen 9-[2-(fosfometoksi)etil]ksantin ve heksadesiloksipropil monoester türevi .....	37

<b>Şekil 1.56.</b> Lupascu ve diğerleri tarafından elde edilmiş ksantin çekirdeğine sahip benziliden-tiyazolidin-4-on türevleri .....	37
<b>Şekil 1.57.</b> Shyamhal ve diğerleri tarafından elde edilen C <sub>8</sub> -(hidroksimetil)-metilksantin türevleri .....	38
<b>Şekil 1.58.</b> Kondeva-Burdina ve diğerlerinin elde en etkili türevlerin ve selejilin bileşiğinin 1 µmol uygulanması sonucu MAO-B'ye karşı % inhibitör etki....	39
<b>Şekil 1.59.</b> Hu ve diğerleri tarafından sentezlenmiş 8-(süstitüe stirol-formamido)fenilksantin türevleri .....	40
<b>Şekil 1.60.</b> DPP-4 inhibitörü sitagliptin, linagliptin, alogliptin, vildagliptin, saksagliptin bileşikleri .....	42
<b>Şekil 1.61.</b> Narsimha ve diğerleri tarafından sentezlenen ve önemli DPP-4 inhibitör etkinlik gösteren bileşikler .....	43
<b>Şekil 1.62.</b> Echardt ve diğerlerinin elde ettiği 7-benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)ksantin bileşiği.....	44
<b>Şekil 1.63.</b> Kurukulasuriya ve diğerleri tarafından sentezlenen ksantin türevi .....	45
<b>Şekil 3.1.</b> 8-Bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion eldesi.....	49
<b>Şekil 3.2.</b> 7-Benzil-8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion türevleri eldesi.	50
<b>Şekil 3.3.</b> 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion türevleri eldesi .....	50
<b>Şekil 3.4.</b> 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevleri eldesi.....	51
<b>Şekil 3.5.</b> 1-Fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on türevleri eldesi.....	51
<b>Şekil 3.6.</b> 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -pürin-2,6-dion türevleri ( <b>6a – 6o</b> ) eldesi .....	52

<b>Şekil 4.1.</b> Bileşiğın moleköl formölü (1).....	58
<b>Şekil 4.2.</b> Bileşiğın moleköl formölü (2a).....	59
<b>Şekil 4.3.</b> Bileşiğın moleköl formölü (2b) .....	59
<b>Şekil 4.4.</b> Bileşiğın moleköl formölü (2c).....	59
<b>Şekil 4.5.</b> Bileşiğın moleköl formölü (3a).....	60
<b>Şekil 4.6.</b> Bileşiğın moleköl formölü (3b) .....	60
<b>Şekil 4.7.</b> Bileşiğın moleköl formölü (3c).....	61
<b>Şekil 4.8.</b> Bileşiğın moleköl formölü (4a).....	61
<b>Şekil 4.9.</b> Bileşiğın moleköl formölü (4b) .....	62
<b>Şekil 4.10.</b> Bileşiğın moleköl formölü (4c).....	62
<b>Şekil 4.11.</b> Bileşiğın moleköl formölü (4d).....	62
<b>Şekil 4.12.</b> Bileşiğın moleköl formölü (4e).....	63
<b>Şekil 4.13.</b> Bileşiğın moleköl formölü (5a).....	63
<b>Şekil 4.14.</b> Bileşiğın moleköl formölü (5b).....	64
<b>Şekil 4.15.</b> Bileşiğın moleköl formölü (5c).....	64
<b>Şekil 4.16.</b> Bileşiğın moleköl formölü (5d).....	64
<b>Şekil 4.17.</b> Bileşiğın moleköl formölü (5e).....	65
<b>Şekil 4.18.</b> Bileşiğın moleköl formölü (6a).....	65
<b>Şekil 4.19.</b> Bileşik 6a'nın IR spektrumu .....	67
<b>Şekil 4.20.</b> Bileşik 6a'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	68

Şekil 4.21. Bileşik <b>6a</b> 'nın <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.22. Bileşik <b>6a</b> 'nin HRMS spektrumu .....	70
Şekil 4.23. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6b</b> ).....	71
Şekil 4.24. Bileşik <b>6b</b> 'nin IR spektrumu .....	72
Şekil 4.25. Bileşik <b>6b</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	73
Şekil 4.26. Bileşik <b>6b</b> 'nin HRMS spektrumu.....	74
Şekil 4.27. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6c</b> ).....	75
Şekil 4.28. Bileşik <b>6c</b> 'nin IR spektrumu .....	76
Şekil 4.29. Bileşik <b>6c</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	77
Şekil 4.30. Bileşik <b>6c</b> 'nin HRMS spektrumu .....	78
Şekil 4.31. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6d</b> ).....	79
Şekil 4.32. Bileşik <b>6d</b> 'nin IR spektrumu .....	80
Şekil 4.33. Bileşik <b>6d</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	81
Şekil 4.34. Bileşik <b>6d</b> 'nin HRMS spektrumu.....	82
Şekil 4.35. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6e</b> ).....	83
Şekil 4.36. Bileşik <b>6e</b> 'nin IR spektrumu .....	84
Şekil 4.37. Bileşik <b>6e</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	85
Şekil 4.38. Bileşik <b>6e</b> 'nin HRMS spektrumu .....	86
Şekil 4.39. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6f</b> ) .....	87
Şekil 4.40. Bileşik <b>6f</b> 'nin IR spektrumu.....	88

Şekil 4.41. Bileşik <b>6f</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	89
Şekil 4.42. Bileşik <b>6f</b> 'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	90
Şekil 4.43. Bileşik <b>6f</b> 'nin HRMS spektrumu.....	91
Şekil 4.44. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6g</b> ).....	92
Şekil 4.45. Bileşik <b>6g</b> 'nin IR spektrumu .....	93
Şekil 4.46. Bileşik <b>6g</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	94
Şekil 4.47. Bileşik <b>6g</b> 'nin HRMS spektrumu .....	95
Şekil 4.48. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6h</b> ).....	96
Şekil 4.49. Bileşik <b>6h</b> 'nin IR spektrumu .....	97
Şekil 4.50. Bileşik <b>6h</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	98
Şekil 4.51. Bileşik <b>6h</b> 'nin HRMS spektrumu.....	99
Şekil 4.52. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6i</b> ).....	100
Şekil 4.53. Bileşik <b>6i</b> 'nin IR spektrumu .....	101
Şekil 4.54. Bileşik <b>6i</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	102
Şekil 4.55. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6j</b> ) .....	103
Şekil 4.56. Bileşik <b>6j</b> 'nin IR spektrumu.....	104
Şekil 4.57. Bileşik <b>6j</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	105
Şekil 4.58. Bileşik <b>6j</b> 'nin HRMS spektrumu.....	106
Şekil 4.59. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6k</b> ).....	107
Şekil 4.60. Bileşik <b>6k</b> 'nin IR spektrumu .....	108

Şekil 4.61. Bileşik <b>6k</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	109
Şekil 4.62. Bileşik <b>6k</b> 'nin HRMS spektrumu.....	110
Şekil 4.63. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6l</b> ).....	111
Şekil 4.64. Bileşik <b>6l</b> 'nin IR spektrumu .....	112
Şekil 4.65. Bileşik <b>6l</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	113
Şekil 4.66. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6m</b> ).....	114
Şekil 4.67. Bileşik <b>6m</b> 'nin IR spektrumu.....	115
Şekil 4.68. Bileşik <b>6m</b> 'nin IR spektrumu.....	116
Şekil 4.69. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6n</b> ).....	117
Şekil 4.70. Bileşik <b>6n</b> 'nin IR spektrumu .....	118
Şekil 4.71. Bileşik <b>6n</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	119
Şekil 4.72. Bileşik <b>6n</b> 'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	120
Şekil 4.73. Bileşiğin molekül formülü ( <b>6o</b> ).....	121
Şekil 4.74. Bileşik <b>6o</b> 'nun IR spektrumu .....	122
Şekil 4.75. Bileşik <b>6o</b> 'nun <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	123
Şekil 4.76. Bileşik <b>6o</b> 'nun <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	124
Şekil 4.77. Bileşiklerin sentezleri (Metot A-F) .....	125
Şekil 4.78. Metot B'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması .....	126
Şekil 4.79. Metot C'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması .....	126
Şekil 4.80. Metot D'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması .....	127

<b>Şekil 4.81.</b> Metot E’de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması .....	127
<b>Şekil 4.82.</b> Metot F’de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması.....	128
<b>Şekil 4.83.</b> Sitagliptin ve nihai bileşiklerin 10 µM’lık konsantrasyondaki % inhibisyon değerleri.....	131
<b>Şekil 4.84.</b> <b>6b</b> (sol üstte), <b>6c</b> (sağ üstte) ve linagliptin (aşağıda) bileşiklerinin iki boyutlu pozları.....	135
<b>Şekil 4.85.</b> <b>6b</b> (yukarıda), <b>6c</b> (ortada) ve linagliptin (aşağıda) bileşiklerinin üç boyutlu pozları.....	136

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
(Ac) <sub>2</sub> O	: Asetik anhidrit
µL	: Mikrolitre
Å	: Angström
A <sub>2A</sub> AR	: A <sub>2A</sub> adenzin reseptörü
ABTS	: 2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit
AcOH	: Asetik asit
Alkalen fosfataz	: ALP
AMC	: Aminometilkumarin
Bn	: Benzil
bs	: Geniş singlet
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CHO	: Çin hamster yumurtalığı
d	: Dublet
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek7-en
DCC	: <i>N,N'</i> -Disikloheksilkarbodiimid
dd	: Dublet dublet
DIPEA	: <i>N,N</i> -Diizopropiletilamin
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Dötero dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPP	: Dipeptidil peptidaz
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
EC <sub>50</sub>	: Yarı maksimum efektif konsantrasyon

EDAC	: 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid
EDC	: <i>N,N'</i> -Disikloheksilkarbodiimid
EDCl.HCl	: 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorür
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü
ESI	: Elektrosprey iyonizasyon-pozitif iyon modu
EtOH	: Etanol
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptit
GLP-1	: Glukagon benzeri protein 1
HbA1C	: Hemoglobin A1c
<i>h</i> DPP-4	: İnsan dipeptidil peptidaz 4
<i>h</i> MAO-B	: İnsan monoamine oksidaz B
HOBt	: Hidroksibenzotriazol
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
Hz	: Hertz
iBu	: İzobütil
IC <sub>50</sub>	: Yarı inhibitör konsantrasyon
ID <sub>50</sub>	: Yarı inhibitör doz
iPr	: İzopropil
IR	: İnfrared
<i>J</i>	: Eşleşme sabiti
kDa	: Kilodalton
K <sub>i</sub>	: İnhibisyon sabiti
LSD1	: Lizin spesifik demetilaz 1
m	: Multiplet
m/z	: Kütle/yük
MAO-B	: Monoamin oksidaz B

Me	: Metil
MeOH	: Metanol
MHz	: Megahertz
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyon
mL	: Mililitre
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MD	: Mikrodalga
N	: Normal
NECA	: 5'-N-Etilkarboksamidoadenozin
nm	: Nanometre
nM	: Nanomolar
nmol	: Nanomol
OAc	: Asetat
°C	: Santigrat derece
Ph	: Fenil
pM	: Pikomolar
ppm	: Milyonda bir birim
rmsd	: Root-mean-square-deviation
RNA	: Ribonükleik asit
rt	: Room temperature (oda sıcaklığı)
s	: Singlet
SSS	: Santral sinir sistemi
t	: Triplet
T2D	: Tip 2 diyabet
TBHP	: tert-Bütil hidroperoksit
TEA	: Trietilamin
TMS	: Tetrametilsilan

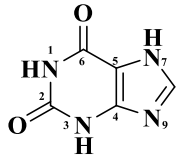
TMSBr	: Trimetilsilil bromür
v/v	: Hacim/hacim
$\alpha$	: Alfa
$\Delta$	: Sıcaklık
$\mu\text{g}$	: Mikrogram
$\mu\text{M}$	: Mikromolar
$\pi$	: Pi

# 1. GİRİŞ

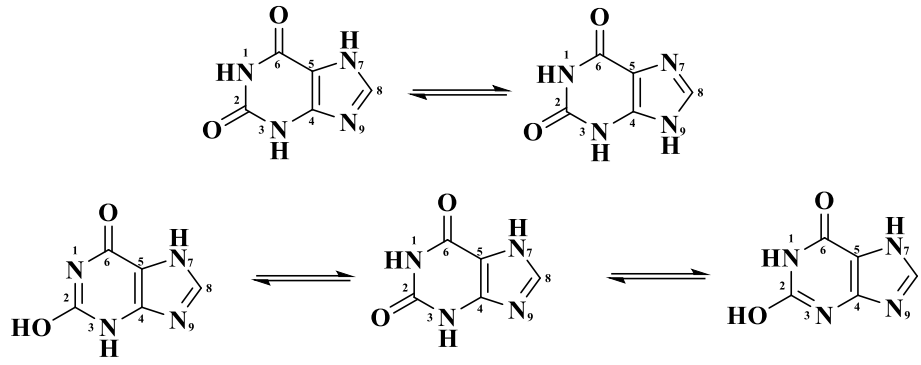
## 1.1. Ksantin Bileşiği Ve Yapısal Özellikleri

Ksantin (1*H*-pürin-2,6(3*H*,7*H*)-dion) türevleri pürin çekirdeğine sahip doğal heterosiklik alkaloidlerdir. İlk keşfi 1817 yılında Alman kimyager Emil Fisher tarafından yapılmıştır. Ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) yapısında bulunan pürin türevleri olan adenin ve guanine yapı benzerliği, ksantini iyi bir terapötik molekül haline getirmektedir [1,2].

Ksantin bileşiği (Şekil 1.1) biri altı diğeri beş üyeli olmak üzere iki halkanın kaynaşması sonucu oluşmaktadır. Teorik olarak ksantin türevlerinde iki tip tautomerizm görülmektedir (Şekil 1.2). İlk tautomerizm N7 ve N9 pozisyonları arasında protonun transferi, ikinci tautomerizm ise laktim-laktam tautomerizmi olup N1, N3 ve C2'ye bağlı olan karbonil oksijeni arasındaki proton transferidir. 7*H* formu 9*H* formuna göre ağırlıklı olarak bulunmaktadır. Ksantin türevlerinde beş tip monosübstitüsyon (1-, 3-, 7-, 8-, 9-), sekiz tip disübstitüsyon (1,3-; 1,7-; 1,8-; 1,9-; 3,7-; 3,8-; 3,9- ve 7,8-), üç tip trisübstitüsyon (1,3,7-; 1,3,8-; 1,3,9-) meydana gelebilmektedir. Bu sübstitüsyonların bir çoğu kolayca elde edilebilmesine rağmen, N9 pozisyonundaki sübstitüsyon N9 pozisyonunun düşük nükleofilik özelliğinden dolayı özel koşullarda mümkün olabilmektedir [3].



Şekil 1.1. Ksantin bileşiği ve numaralandırılması

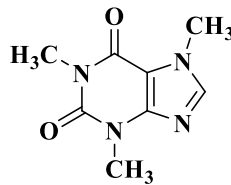


Şekil 1.2. Ksantin bileşiğinin tautomerik formları

## 1.2. Tedavide Kullanılan Doğal Ksantin Bileşikleri Ve Farmakolojik Özellikleri

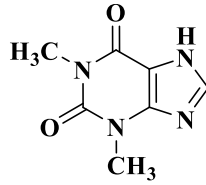
Ksantin ve türevlerinin doğal kaynakları arasında çay, kahve, kakao çekirdekleri bulunmaktadır. Bu türevler arasında en bilinen bileşikler kafein, teobromin, teofilin bileşikleridir.

Kafein (1,3,7-trimetilksantin) (Şekil 1.3) bileşiği ilk olarak 1820 yılında kahveden izole edilmiştir [4]. Kafein bileşiği doğal pestisit, santral sinir sistemi (SSS) stimülatörü özelliklerine sahiptir. Kafein bileşiğinin temel etkisi adenozin reseptörü ve fosfodiesteraz enziminin inhibisyonudur [5]. Adenozin aktivitesinin azalması sonucu nörotransmitter dopamin aktivitesinde artış meydana gelmektedir. Kafeinin adenozin A<sub>2A</sub> reseptörüne bağlanması ile nöroprotektif etki ortaya konduğu gözlemlenmiştir [6]. Kafein bileşiği ayrıca prematüre doğumlarda pulmoner komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesinde kullanılmaktadır [7].



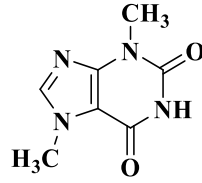
Şekil 1.3. Kafein

Teofilin (1,3-dimetilksantin) bileşiği (**Şekil 1.4**) mekanistik olarak fosfodiesteraz inhibitörü, adenzin reseptör blokörü, histon deasetilaz aktivatörü olarak davranmaktadır [8]. Diüretik, kardiyak stimülatör, düz kas relaksanı, bronkodilatör, santral sinir sistemi stimülatörü ve mast hücre stabilizatörü gibi farmakolojik özelliklere sahiptir. Teofilin bileşiği, antienflamatuvar, antitümör, immünomodülatör aktivitelere sahip olup ayrıca alkalin fosfataz (ALP) aktivitesini inhibe edebilmektedir [9].



**Şekil 1.4.** *Teofilin*

Teobromin (3,7-dimetilksantin) bileşiği (**Şekil 1.5**) diüretik, vazodilatör, miyokardiyal stimülan, antitüssif, antianjiyogenik ve antitümör özelliklerine sahiptir [10-14].

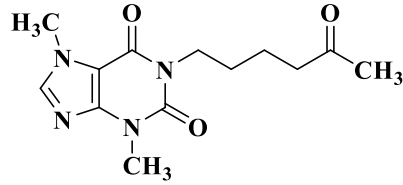


**Şekil 1.5.** *Teobromin*

### **1.3. Tedavide Kullanılan Sentetik Ksantin Bileşikleri Ve Farmakolojik Özellikleri**

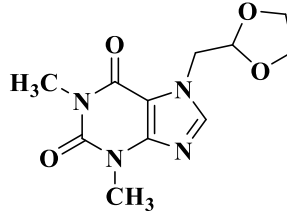
Ksantin türevi bileşiklerde antikanser, antiastım, antiparkinson, anti-Alzheimer, analjezik, diüretik, antitüssif, antimikrobiyal etki gibi çeşitli farmakolojik etkinlikler gözlemlenmiş olup bu bileşiklerden bir kısmı tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Pentoksifilin bileşiği (**Şekil 1.6**), sentetik bir dimetilksantin türevi olup kan akışını düzenler, antioksidan ve antienflamatuvar etkinliğe sahiptir. Efor sonucu meydana gelen bacak ağrısı ile oluşan aralıklı topallamaya karşı kullanılmakta, bunun dışında osteoradyonekroz, diyabetik böbrek hastalığı gibi fibroz ile bağlantılı hastalıklarda potansiyel kullanımı araştırılmaktadır [15,16].



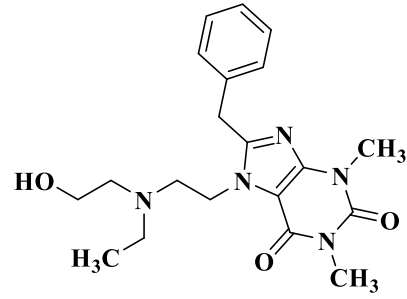
**Şekil 1.6.** *Pentoksifilin*

Doksofilin bileşiği (**Şekil 1.7**) metilksantin türevi bir bileşik olup 7. konumunda dioksolan grubu içermektedir. Teofilin ile benzer etkiye sahip olup yan etkilerinin insan ve hayvan çalışmalarında daha az olduğu gözlemlenmiştir [17].



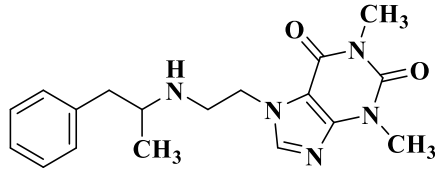
**Şekil 1.7.** *Doksofilin*

Bamifilin (**Şekil 1.8**) selektif A<sub>1</sub> adenozin reseptör antagonisti olup tedavide bronkospazm ile ilişkili durumlarda kullanılır [18,19].



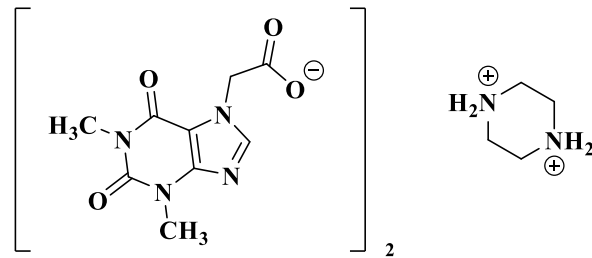
Şekil 1.8. Bamifilin

Fenetililn bileşiği (Şekil 1.9) amfetamin ve teofilinin kodrug hali ve her iki bileşiğin ön ilaç formudur. Psikostimülan amacıyla kullanılmaktadır [20].



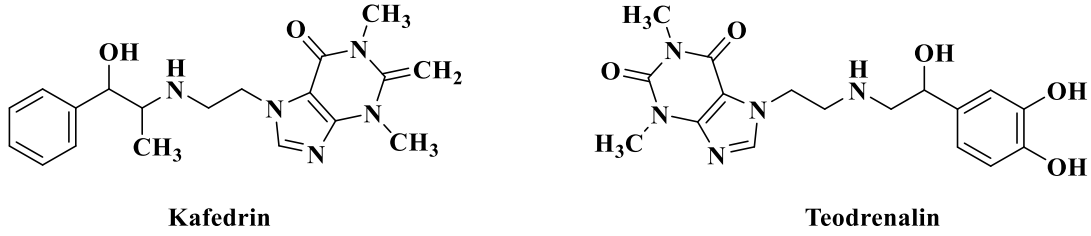
Şekil 1.9. Fenetililn

Asefilin (Şekil 1.10); antiastmatik, kardiyak stimülan, diüretik etkinliklere sahip bir bileşiktir ve piperazin ile tuz formu halinde kullanılmaktadır [21].



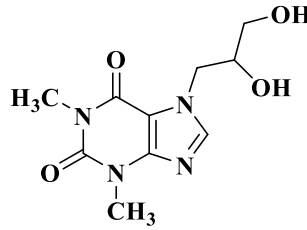
Şekil 1.10. Asefilin

Kafedrin ve teodrenalin bileşiklerinin (Şekil 1.11) 20:1'lik kombinasyonu Almanya'da anestezi sırasında ve acil tıpta hipotansif durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [22].



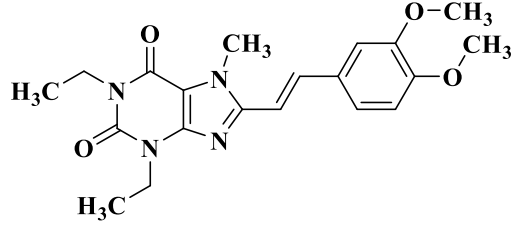
Şekil 1.11. Kafedrin ve teodrenalin bileşikleri

Difilin (diprofilin) (Şekil 1.12), antiastmatik, diüretik, kardiyotonik etkinliklere sahip bir bileşiktir [21].



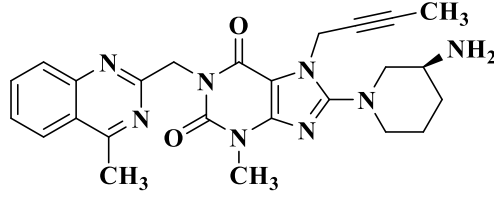
Şekil 1.12. Difilin (diprofilin) bileşiği.

İstradefilin bileşiği (Şekil 1.13), selektif adenosin A<sub>2</sub> reseptörü inhibitörüdür. Motor kontrol ile alakalı olan bazal ganglion bölgesinde bulunan bu reseptörlerin inhibisyonu Parkinson hastalığı tedavisinde etkindir. İstradefilin, Parkinson hastalarında standart terapiye ek olarak kullanılmaktadır [23].



Şekil 1.13. *Istradefilin*

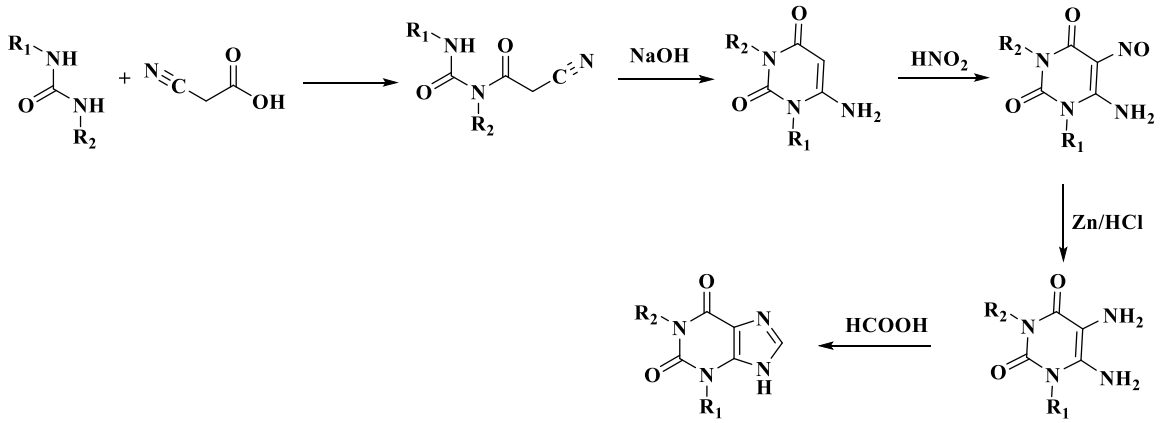
Linagliptin bileşiği (Şekil 1.14), dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enziminin kompetitif reversibl inhibitörü olup tedavide tip 2 diyabet (T2D) hastalığına karşı kullanılmaktadır [24,25].



Şekil 1.14. *Linagliptin*

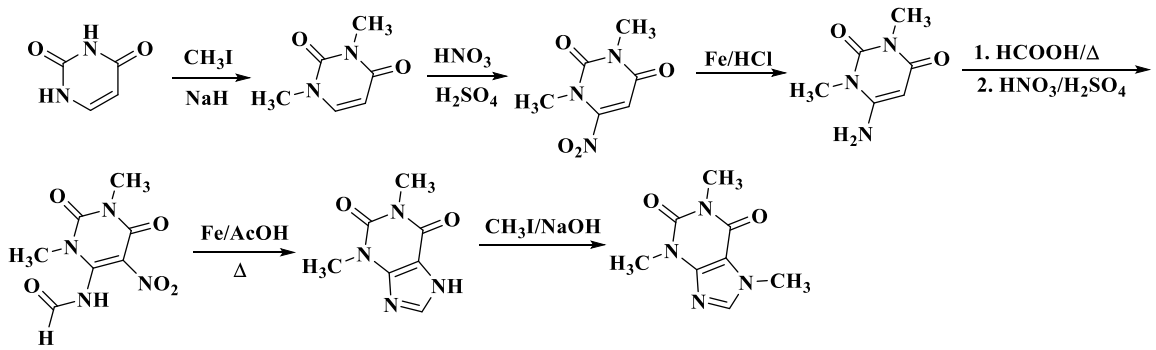
#### 1.4. Ksantin Bileşiğinin Sentez Yöntemleri

Doğal ksantin bileşikleri üzerinden türevlendirme dışında Şekil 1.15’de örneği verilen Traube sentez yöntemi [26] ile yaygın olarak ksantin türevi bileşiklerin eldesi gerçekleştirilebilmektedir [27].



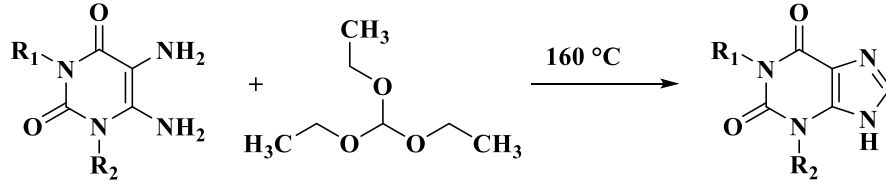
Şekil 1.15. Traube sentez yöntemi ile 1,3-disüstitüe ksantin türevlerinin eldesi

Zajac ve diğerleri urasilden hareket ile kafein sentezini (Şekil 1.16) gerçekleştirmiştir. Bu sentez işleminde urasil bileşiği metil iyodür ve sodyum hidrür ile dimetil sülfoksitli ortamda metillenir, daha sonra  $H_2SO_4$  ve  $HNO_3$ 'li ortamda 5. konumundan nitrolanmış, daha sonra nitro kısmı  $Fe/HCl$  ile indirgenmiştir. Elde edilen 5-amino-1,3-dimetilurasil bileşiği formik asit ile ısıtılmış, elde edilen formamit bileşiği nitrolanmıştır. Bu ara ürün  $Fe/asetik$  asit ile reaksiyona girdikten sonra teofilin bileşiği elde edilmiştir. Teofilin bileşiğinin metil iyodür, sodyum hidrür ile dimetil sülfoksitli ortamda 7. konumundan metillenmesi sonucu kafein elde edilmiştir [28].



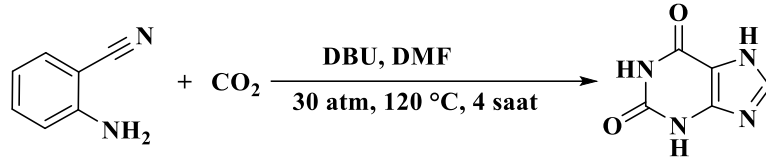
Şekil 1.16. Teofilin ve kafein bileşiklerinin Zajac ve diğerleri tarafından sentezi

Burbiel ve diğerlerinin geliştirdiği mikrodalga metodu ile 1,3-dialkil-5,6-diaminourasil bileşiği ve trietil ortoformatın 160 °C’de 5 dakika boyunca ısıtılması sonucu halka kapanması gerçekleşerek 1,3-dialkilksantin türev eldesi (Şekil 1.17) sağlanabilmektedir [29].



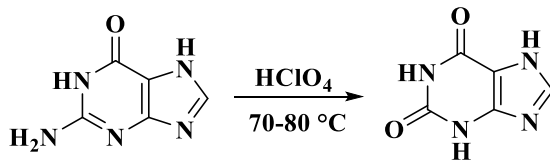
Şekil 1.17. Burbiel ve diğerlerinin geliştirdiği mikrodalga ile 1,3-dialkilksantin bileşiği eldesi

Mizuno ve diğerleri 2-aminobenzonitril bileşiğinden hareketle yüksek basınç altında DBU (1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en) katalizörlüğünde ksantin bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 1.18) [30].



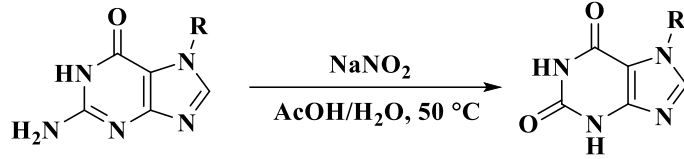
Şekil 1.18. Mizuno ve diğerlerinin DBU katalizörlüğünde 2-aminobenzonitrilden ksantin elde yöntemi

Goswami ve diğerleri, %70 perklorik asitte guanin bileşiğini çözündürüp 15 dakika boyunca 70-80 °C’de ısıtmış, böylece ksantin bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 1.19) [31].



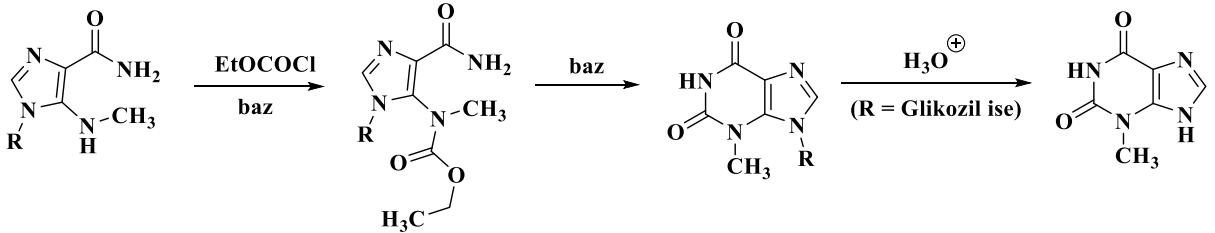
**Şekil 1.19.** Goswami ve diğerlerinin guanin bileşiğinden hareketle perklorik asitli ortamda ksantin eldesi

Raux ve diğerleri 7. konumundan sübtitüe guanin türevlerini asetik asit ve sulu çözeltisine  $\text{NaNO}_2$ 'nin sulu çözeltisini  $50^\circ\text{C}$ 'lik sıcaklık ortamında ekleyerek ksantin bileşiği ve türevlerini elde etmişlerdir (**Şekil 1.20**) [32].



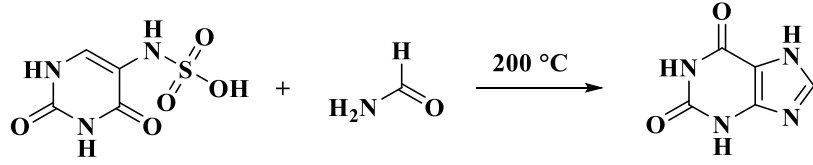
**Şekil 1.20.** Raux ve diğerlerinin guanin türevlerinden hareketle ksantin türevi elde yöntemi

Itaya ve Harada, 1. konumundan sübtitüe 5-(metilamino)imidazol-4-karboksamit bileşiğinden hareketle 9. konumundan sübtitüe 3-metilksantin türevleri elde etmişlerdir. 9. konumda glikozil bulunduğu hidroliz işlemi sonucu 3-metilksantin bileşiğini elde etmişlerdir (**Şekil 1.21**) [33].



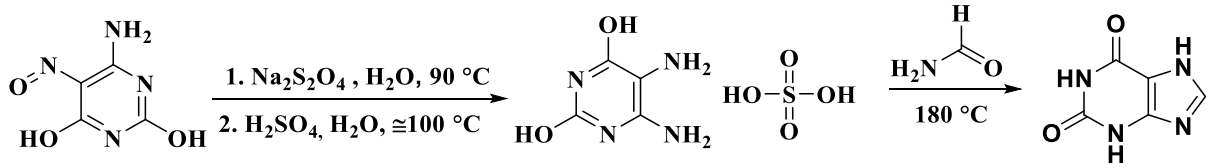
**Şekil 1.21.** Itaya ve diğerlerinin 9. konumdan sübtitüe 3-metilksantin ve 3-metilksantin türev elde yöntemi

Fischer ve diğerleri 5-sülfaminourasil ve formamit bileşiklerinin  $200^\circ\text{C}$ 'lik ortamda ısıtılmasıyla ksantin bileşiğini elde etmişlerdir (**Şekil 1.22**) [34].



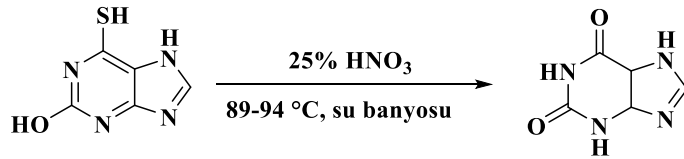
**Şekil 1.22.** Fischer ve diğerlerinin 5-sülfaminourasil ve formamit bileşiklerinden hareketle ksantin elde yöntemi

Sariri ve Khalili, 6-amino-2,4-dihidroksi-5-nitrozopirimidin bileşiğinin sıcak sudaki çözeltisine sodyum ditiyonit eklenmesi ve daha sonrasında sülfürik asit ile muamelesi sonucu 5,6-diamino-2,4-dihidroksipirimidin sülfat bileşiğini elde etmiş, bu bileşiği de formamit ile reaksiyona sokarak ksantin bileşiğini elde etmişlerdir (**Şekil 1.23**) [35].



**Şekil 1.23.** Sariri ve Khalili'nin 6-amino-2,4-dihidroksi-5-nitrozopirimidin bileşiğinden hareketle ksantin elde yöntemi

Beaman, 2-hidroksi-6-merkaptopürin bileşiğini %25 HNO<sub>3</sub> içeren ortamda ısıtarak ksantin yapısını elde etmiştir (**Şekil 1.24**) [36].



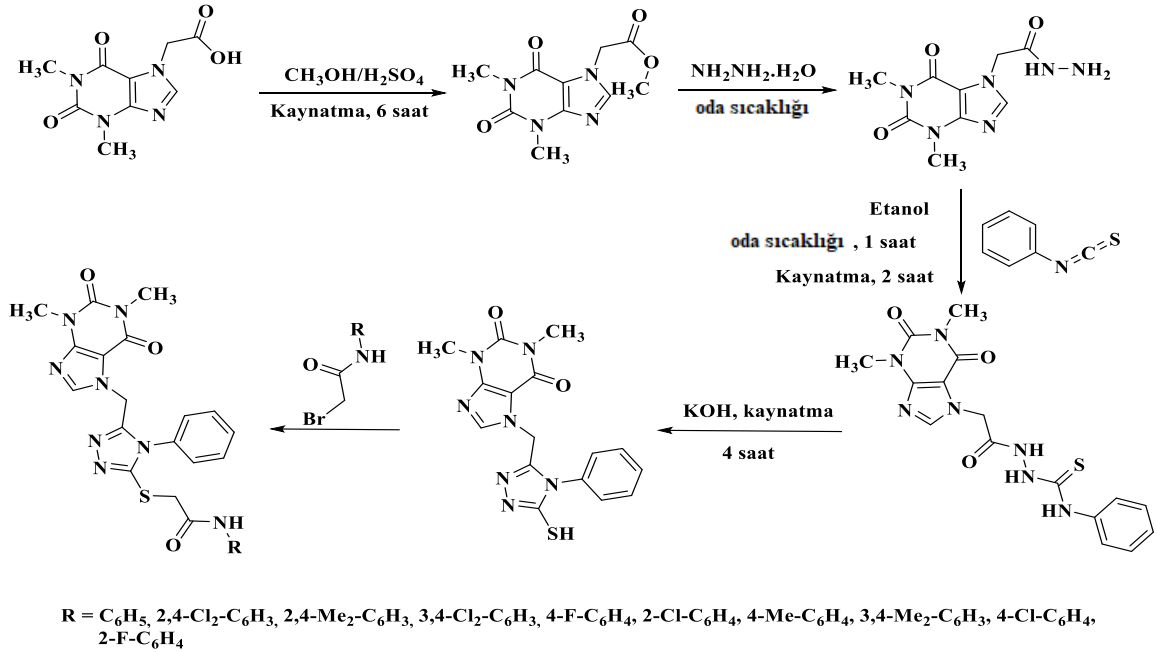
**Şekil 1.24.** Beaman'ın 2-hidroksi-6-merkaptopürin bileşiğinden ksantin elde yöntemi

## 1.5. Farmakolojik Aktiviteye Sahip Ksantin Türevi Bileşik Elde Çalışmaları

Ksantin türevi bileşik elderinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve elde edilmiş olan bu türevler üzerinde antikanser etki, adenozin reseptör antagonizmi, antimikrobiyal etki, antioksidan etki, DPP-4 inhibitör etki gibi etkinlikler değerlendirilmiştir.

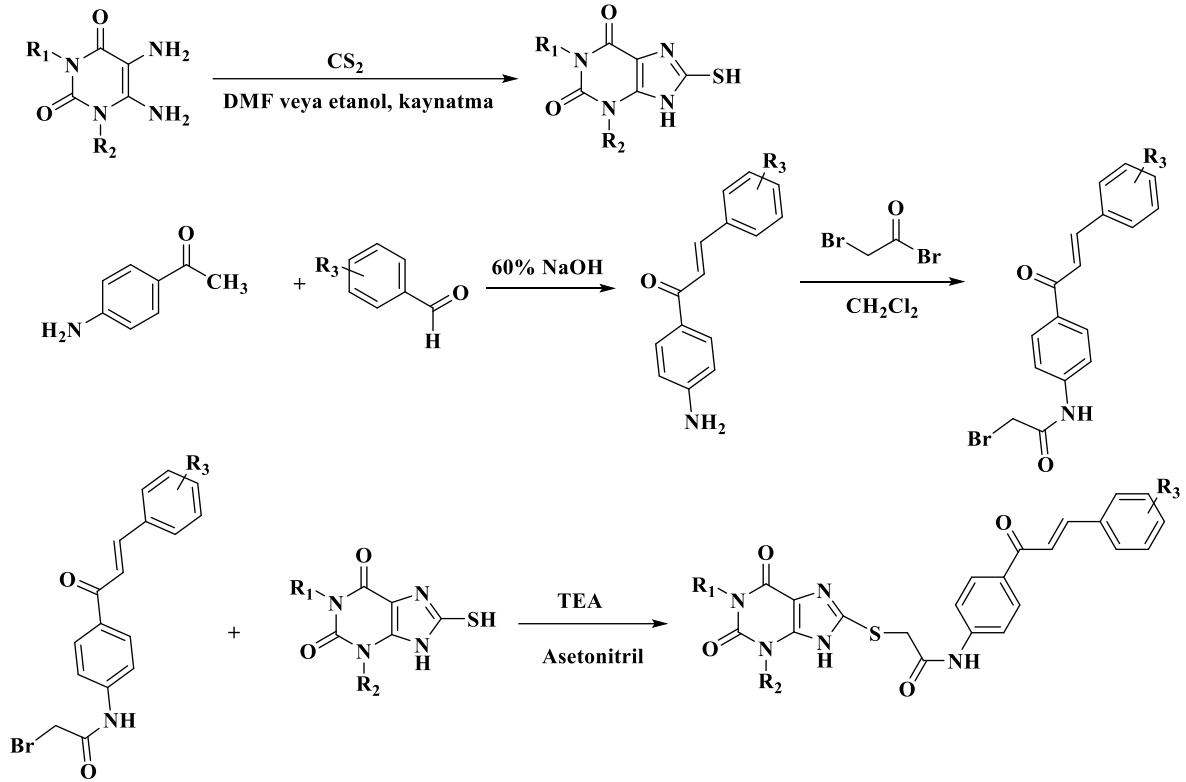
### 1.5.1. Antikanser etki

Shahzadi ve diğerleri asefilin bileşiğinden hareketle çeşitli asefilin-1,2,4-triazol türevleri sentezlemiş (Şekil 1.25) ve bu türevleri MCF-7 (meme) ve A549 (akciğer) hücre hatlarına karşı etkinliklerini değerlendirmiştir. Sentezlenen bu bileşikler arasında 2,4-dimetilfenil ve 4-metilfenil türevlerinin A549 hücre hattına karşı önemli sitotoksik etkinliğe sahip olduğu (2,4-dimetilfenil türevi için  $IC_{50} = 7.39 \pm 1.86 \mu M$ ; 4-metilfenil türevi için  $IC_{50} = 1.25 \pm 1.60 \mu M$ ) görülmüştür [37].



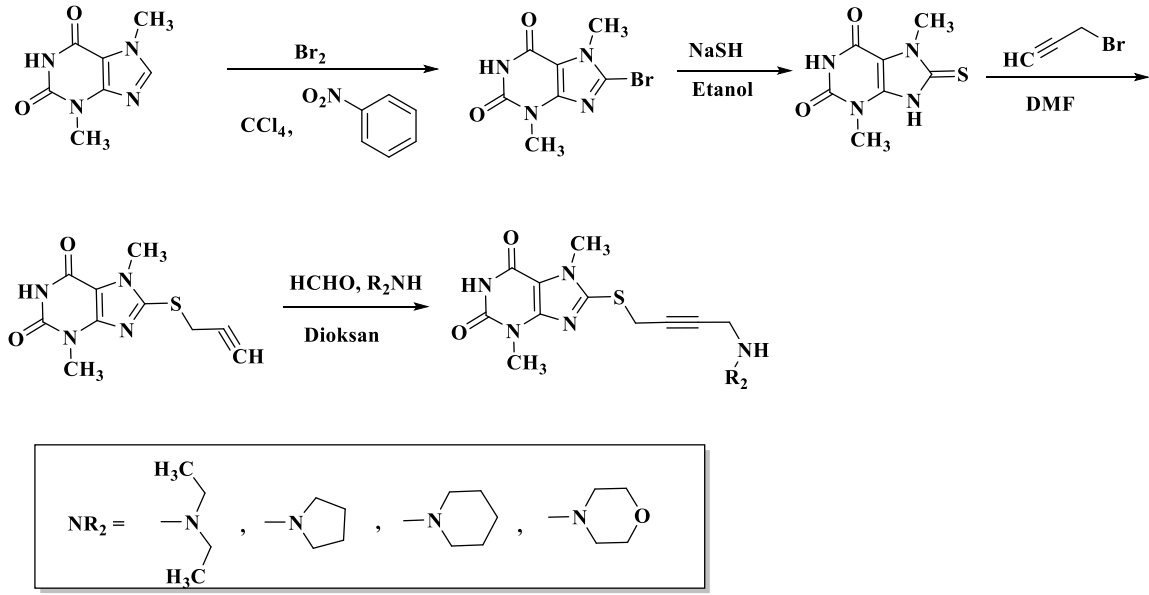
Şekil 1.25. Shahzadi ve diğerleri tarafından sentezlenen asefilin-1,2,4-triazol türevi bileşikler

Abu-Zied ve diğeri kalkan kısmı taşıyan yeni ksantin türevleri sentezlemiş (**Şekil 1.26**) ve bu bileşiklerin insan epidermal büyüme faktörü (EGFR) inhibitör etkinliği değerlendirilmiştir. Bileşikler arasında bir tanesinin hedef enzime karşı 0.3  $\mu\text{M}$ 'lık  $\text{IC}_{50}$  etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Bu değer 0.4  $\mu\text{M}$ 'lık  $\text{IC}_{50}$  staurosporin referans bileşiğine göre daha iyi bir aktivite değeridir [38].



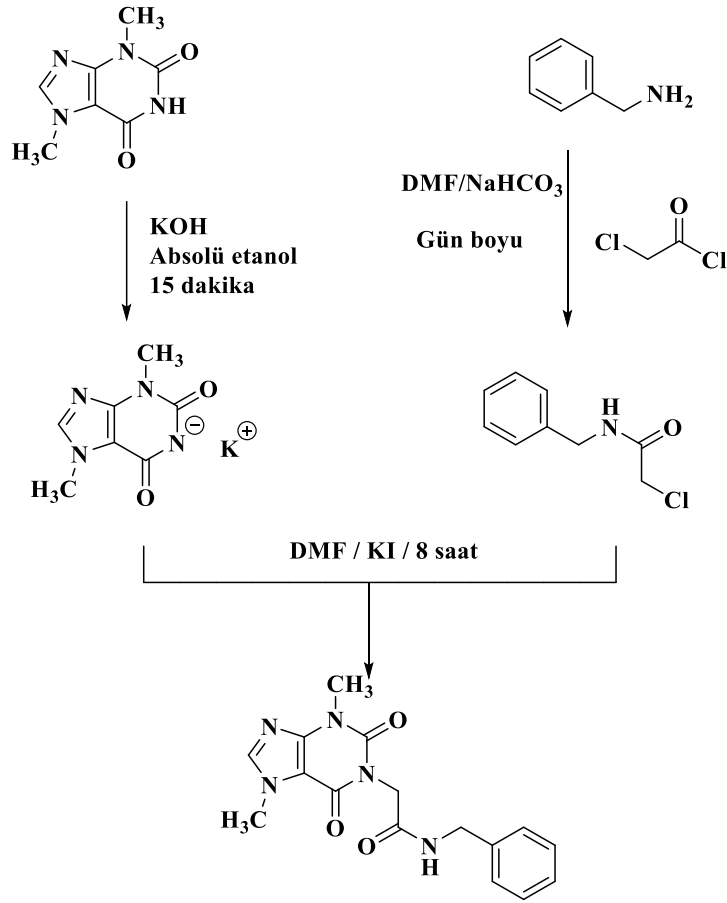
**Şekil 1.26.** Abu-Zied ve diğeri tarafından sentezlenmiş kalkan taşıyan ksantin türevleri

Kowalska ve diğeri tarafından 8. konumunda aminobütiniliyo içeren ksantin türevleri sentezlenmiş (**Şekil 1.27**) ve elde edilen bileşikler glioblastoma SNB-19, melanoma C-32, adenokarsinoma MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı test edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerde SNB-19, MDA-MB-231 ve C-32'ye karşı aktivite gözlemlenmiş, piperidin ve morfolin türevi olan bileşiklerin SNB-19'ye karşı sırasıyla 1.69 ve 1.48  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'ye sahip  $\text{IC}_{50}$  değerleri tespit edilmiştir [39].



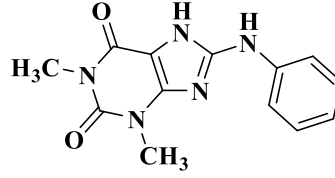
Şekil 1.27. Kowalska ve diğerleri tarafından sentezlenmiş aminobütiniltiyo türevleri

Elkaeed ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, bir dizi teobromin türevi sentezlenmiş ve bu türevlerin EGFR inhibitör etkinlikleri değerlendirilmiştir. Sentezi Şekil 1.28’de verilen etkili bileşiğin EGFR’ye karşı 17.23 nM’lık  $IC_{50}$ ’lik değere sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca bu bileşiğin A549 ve HCT-116 hücre hatlarına karşı sırasıyla 21.99 ve 22.02  $\mu\text{M}$ ’lık  $IC_{50}$  sitotoksitate değerine, sağlıklı W138 hücre hatlarına karşı 49.44  $\mu\text{M}$ ’lık  $IC_{50}$  sitotoksitate değerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. W138’e karşı elde edilen  $IC_{50}$  değeri erlotinib bileşiğinin aynı hücre hattına karşı sahip olduğu  $IC_{50}$  değerinden (21.99  $\mu\text{M}$ ) büyük olması erlotinibe karşı daha güvenli olduğunu göstermesine karşın EGFR’ye karşı inhibitör etkinliği erlotinibe ( $IC_{50} = 5.91 \text{ nM}$ ) göre daha düşüktür [40].



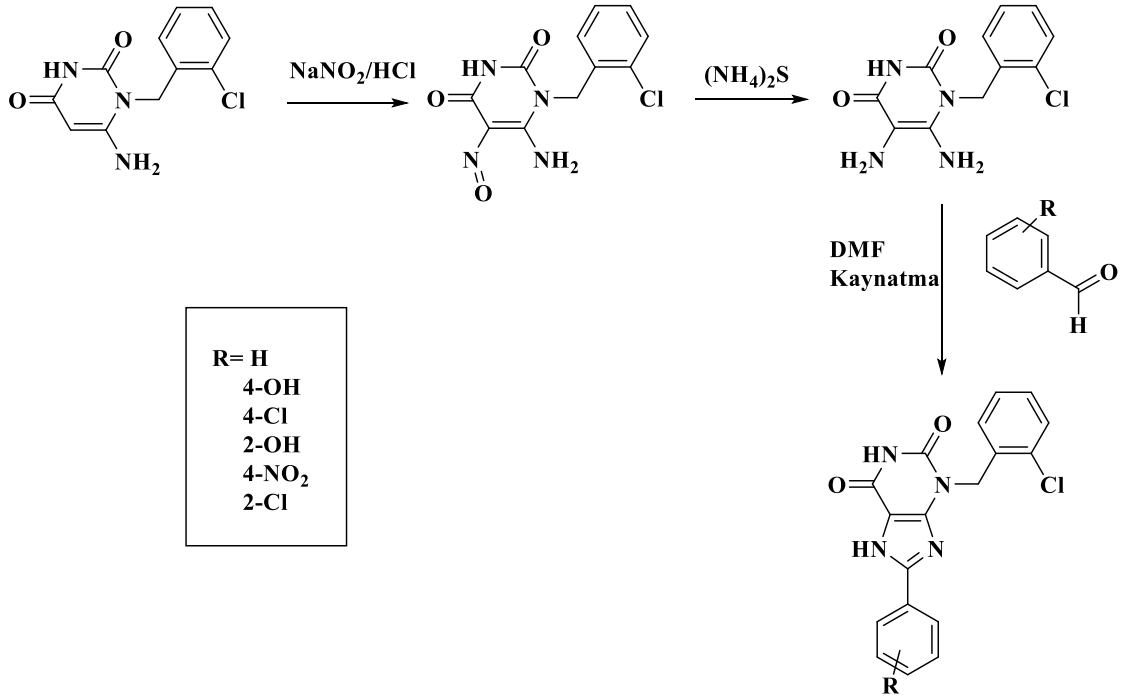
**Şekil 1.28.** Elkaeed ve diğerleri tarafından elde edilen en etkin bileşiğin sentezi

Tümör gelişimi, progresyonu ve terapiye dirence katkıda bulunan p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonuna karşı p53 fonksiyonunu tekrar kazandırma işlevini sağlayacak küçük molekül tespit etme amacıyla Hernandez-Borrero ve diğerleri biyoluminesans-temelli transkripsiyonal veri çıktılarını elde etmiştir. Elde edilen veriler sonucunda mutant p-53 eksprese eden kolorektal kanser hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyen ve normal insan fibroblastlara karşı toksisite göstermeyen CB002 (**Şekil 1.29**) bileşiğini tespit etmişlerdir. Bu bileşiğin endojen p53 hedef genleri olan NOXA, DR5 ve p21’de ekspresyon artışı sağlamakta olduğu gözlemlenmiştir. CB002 bileşiği bununla beraber RFX393 kanser hücrelerindeki mutant p53 stabilitesini ve HCT116 hücrelerinde ekzojen olarak eksprese edilen R175 p53 mutantının ekspresyonunu azaltmaktadır [41].



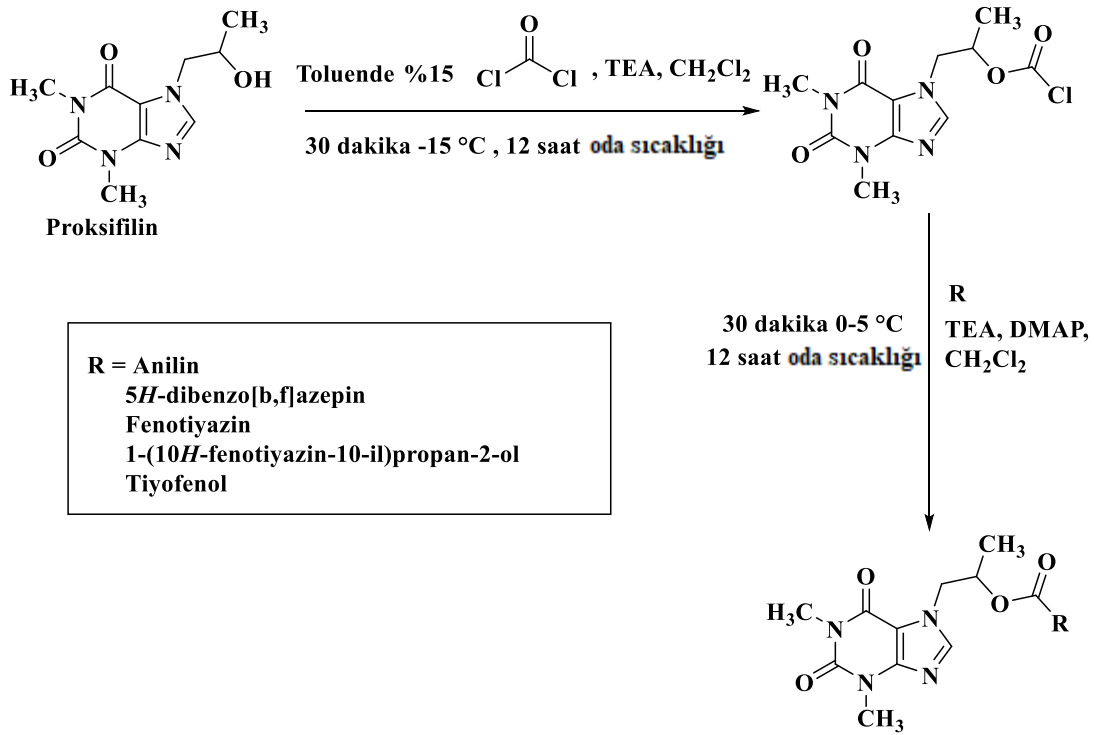
Şekil 1.29. CB002 bileşiğinin molekül formülü

El-Kalyoubi ve Agili yeni 8-arilksantin türevleri sentezlemiş (Şekil 1.30) ve bu bileşikler arasında akciğer kanseri A549 hücre hattına karşı *in vitro* test sonucu aktiviteye sahip olduklarını gözlemlemiştir. Bu bileşiklerden 2-OH türevi olan bileşiğin diğer türevlere göre daha yüksek aktiviteye sahip olup  $23.1 \pm 0.6 \mu\text{M}$ 'lık  $\text{IC}_{50}$  değerine sahip olduğu görülmüştür. 4-Cl ve 4- $\text{NO}_2$  türevlerinin de A549 hücre hattına karşı etkinliği yüksek (4-Cl için  $\text{IC}_{50} = 27.0 \pm 1.1 \mu\text{M}$ , 4- $\text{NO}_2$  için  $\text{IC}_{50} = 26.3 \pm 1.3 \mu\text{M}$ ) bulunmuştur [42].

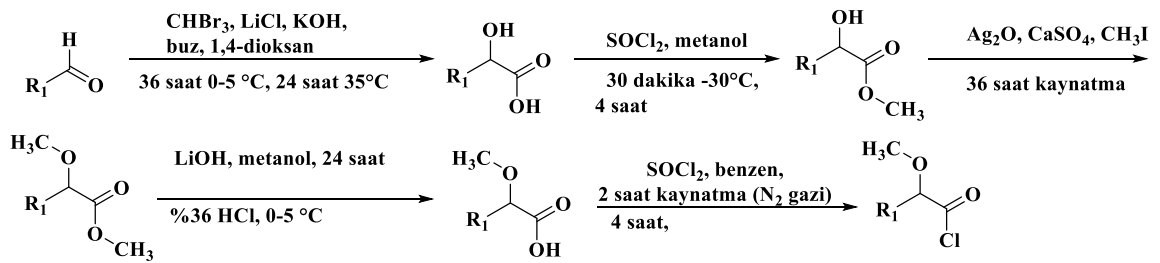
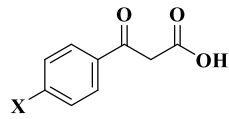
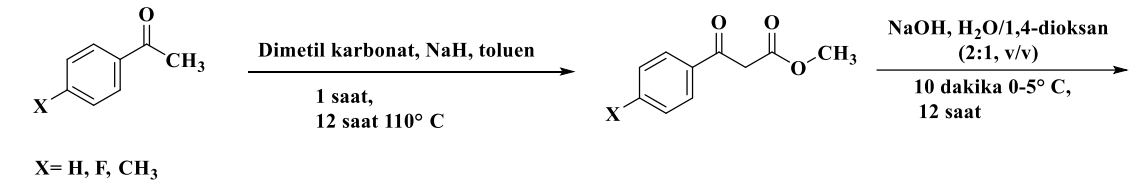


Şekil 1.30. El-Kalyoubi ve Agili tarafından sentezlenmiş 8-arilksantin türevleri

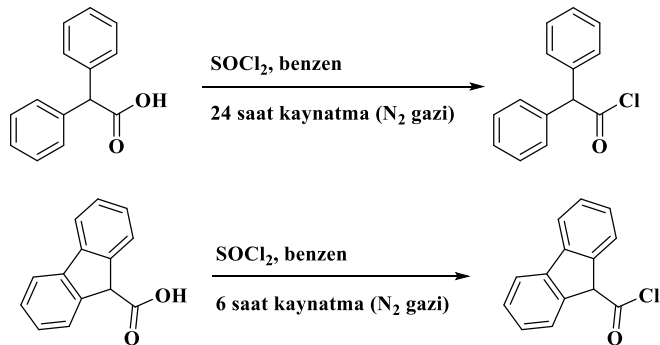
Borowiecki ve diğeri tarafından proksifilin bileşiğinden hareketle çeşitli proksifilin karbamat, karbonat, tiyoester, ester, 1,2,3-triazolik eter türevleri sentezlenmiştir (**Şekil 1.31-Şekil 1.34**). Sentezlenen bileşiklere 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) hücre canlılık testi uygulanmış, tüm bileşiklerin CCRF-CEM hücrelerinde orta-yüksek derecede sitotoksikite etki oluşturduğu gözlemlenmiştir. 1,2,3-triazolik eter türevlerinden 4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzimidazol ve 4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzo[d][1,2,3]-triazol türevi bileşiklerin uygulanan dozlarda (25 µM, 50 µM, 100 µM, 200 µM) hücre canlılığını tamamen sona erdirdiği gözlemlenmiştir. Buna karşın MCF-7 hücrelerine karşı hücre canlılığına etki sadece 3 bileşikte görülmüştür. Bu bileşikler 1,2,3-triazolik eter türevlerinden 4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzimidazol ve 4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzo[d][1,2,3]-triazol türevi bileşikleri ve karbonat türevi olan (10*H*-fenotiyazin-10-il)propan-2-ol türevi bileşiktir. Geri kalan bileşiklerin MCF-7 hücrelerine karşı sitotoksik etkisi önemsiz seviyededir [43].



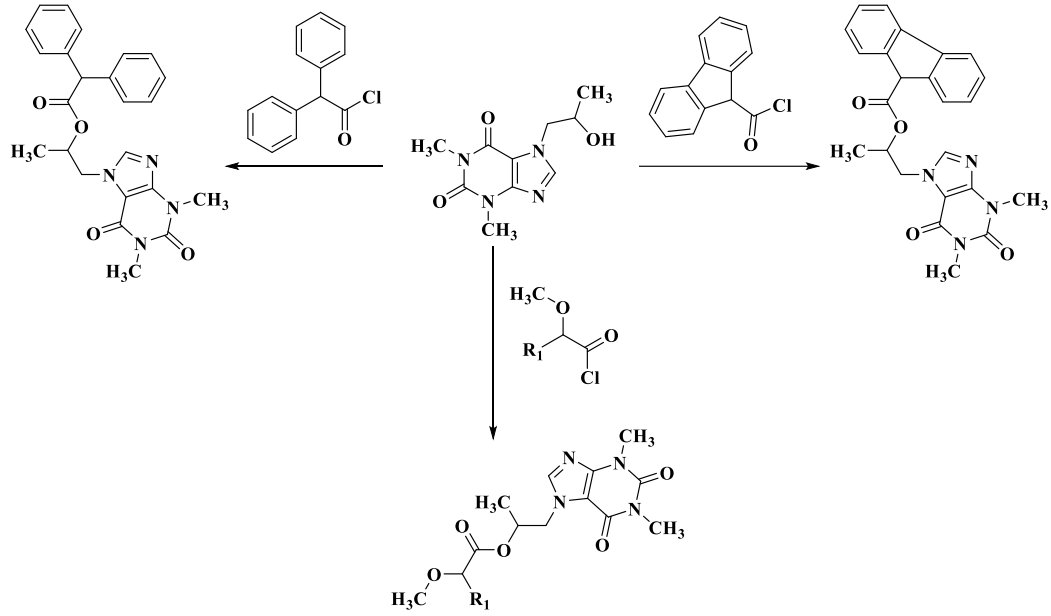
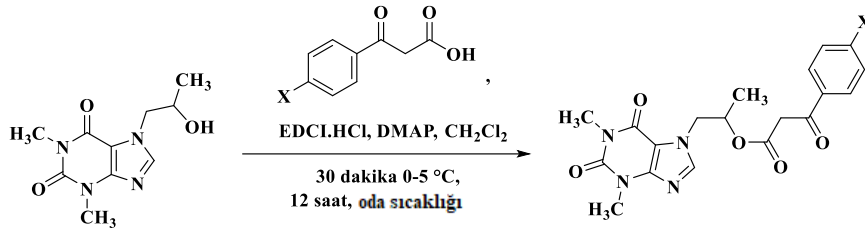
**Şekil 1.31.** Proksifilin karbamat, karbonat, tiyoesterlerinin sentezi



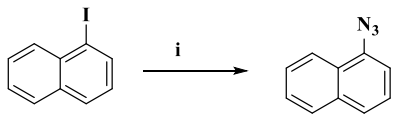
R<sub>1</sub> = 1-naftil  
 2-naftil  
 4-tert-butilfenil



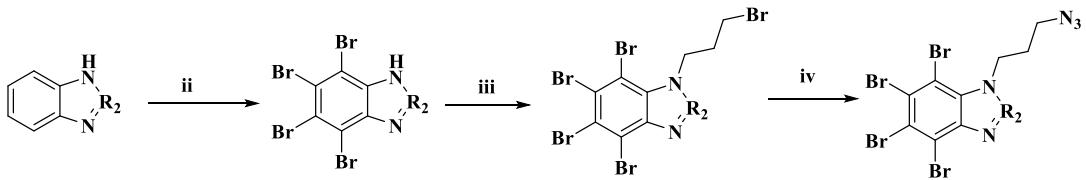
Şekil 1.32. Proksifilin ester sentezindeki ara ürünlerin sentezi



Şekil 1.33. Proksifilin esterlerinin sentezi



i. Sodyum askorbat, NaOH, NaN<sub>3</sub>, DMSO/H<sub>2</sub>O, oda sıcaklığı, 20 dakika (Ar gazı), daha sonra CuI, 24 saat 70°C.



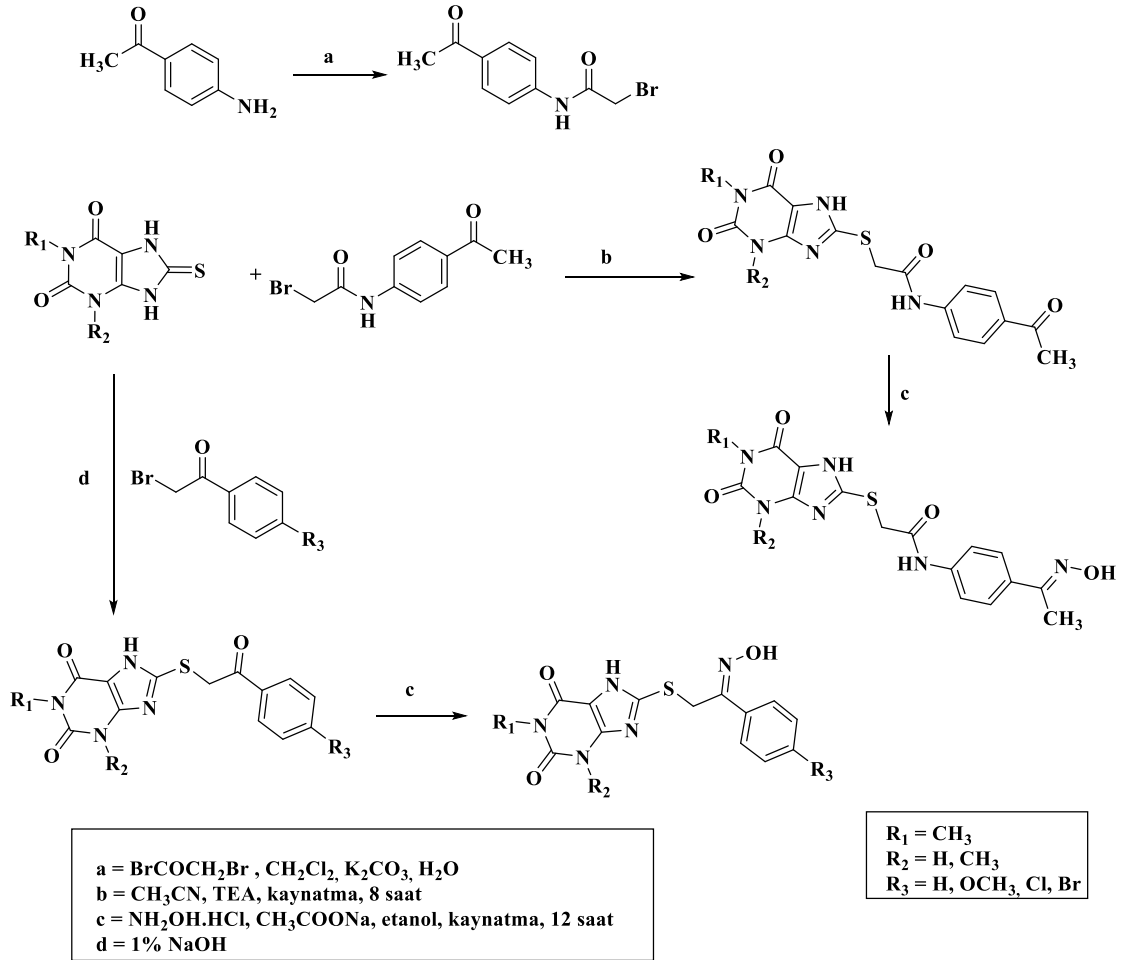
ii. 60% HNO<sub>3</sub>/100% HNO<sub>3</sub> (17:1, v/v), Br<sub>2</sub>, 1 saat 80 °C, 48 saat 60 °C

iii. CH<sub>3</sub>CN/MeOH (3:1 v/v), DBU, 5 dakika, oda sıcaklığı, daha sonra 1,3-dibromopropan, 7 gün oda sıcaklığı

iv. NaN<sub>3</sub>, DMF, 48 saat oda sıcaklığı

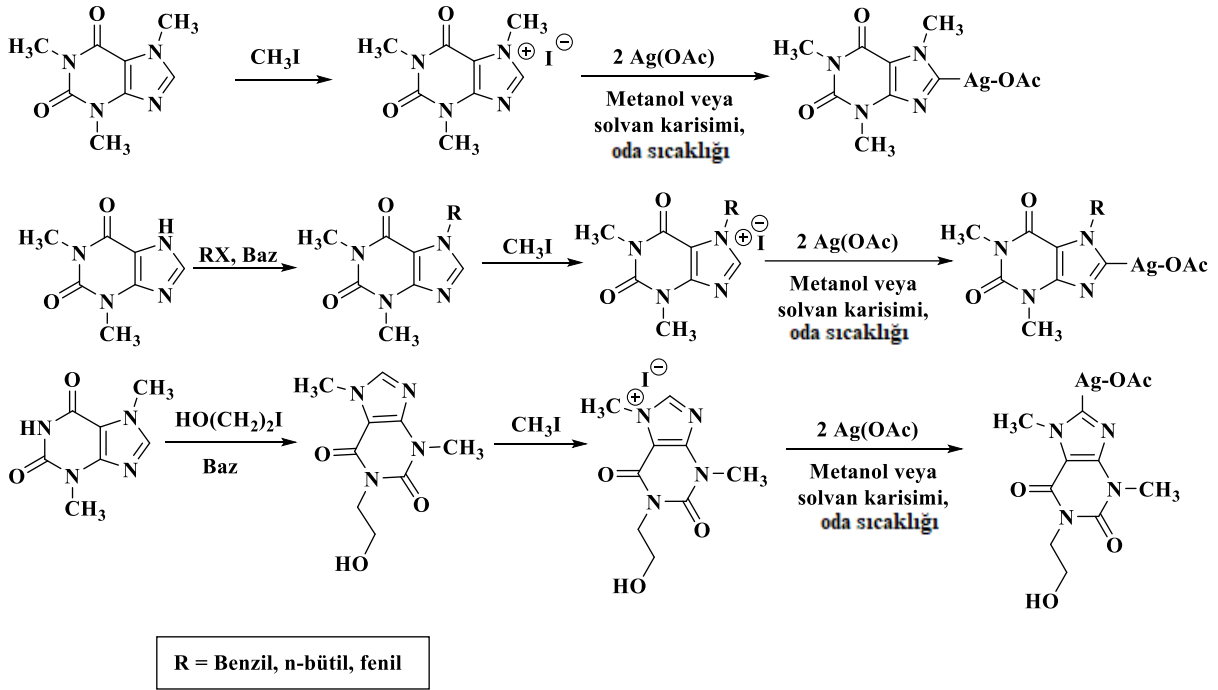
Şekil 1.34. Proksifilin 1,2,3-triazolik eterlerinin sentezinde gerekli azid türevlerinin sentezi

Hisham ve diğerleri çeşitli 1,3-disübstitüe ve 1,3,8-trisübstitüe içeren ksantin türevi bileşik sentezlemiş (**Şekil 1.35**) ve bu bileşikleri insan memeli bez epitelyal hücre hattına karşı (MCF-10A) sitotoksisite testi gerçekleştirmiş, sentezlenen bileşiklerde sitotoksisite gözlemlenmemiştir. Oksim içeren türevlerin oksim içermeyen türevlere göre daha iyi antiproliferatif etki gösterdiği, oksim türevi bileşiklerden hidroksimino-fenetil türevi bileşiklerin hidroksimino-etil fenil asetamid türevi bileşiklere göre daha iyi aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Hidroksimino-fenetil türevi bileşiklerden bazılarının EGFR inhibisyon  $IC_{50}$  değerinin 0.32 – 2.88  $\mu$ M arasında olduğu, bu değer aralığının erlotinibin  $IC_{50}$  değerine (0.08  $\mu$ M) yakın bir değer olduğu gözlemlenmiştir [44].



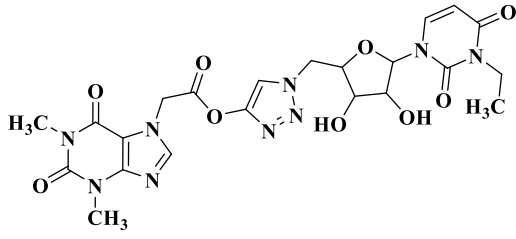
**Şekil 1.35.** Hisham ve diğerleri tarafından sentezlenmiş 1,3-disübstitüe ve 1,3,8-trisübstitüe türevi bileşikler

Mohamed ve diğeri bir dizi doğal ksantin türevi bileşikler olan kafein, teofilin, teobrominden hareket ile çeşitli gümüş (I)-*N*-heterosiklik karben türevi bileşik sentezlemiş (Şekil 36); bu bileşiklerin A357, HCT116, HT-29, LN229, Panc-1, SiHa, U87MG, U-251 hücre hatlarına karşı sitotoksik analizlerini gerçekleştirmiştir. Elde edilen veriler cisplatin ile kıyaslanmıştır. Bu hücre hatlarına karşı ortalama olarak en yüksek aktivite değeri 1-metil-7-fenil türevi bileşikte ortaya çıkmıştır [45].



Şekil 1.36. Mohamed ve diğeri tarafından elde edilen çeşitli gümüş (I)-*N*-heterosiklik bileşiklerin sentez yolağı

Ruddarraju ve diğeri tarafından teofilin içeren asetilen bileşikleri ve teofilin içeren 1,2,3-triazol ile çeşitli nükleozit yapıları bulunan bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerle akciğer (A549), kolon (HT-29), meme (MCF-7) ve melanoma (A375) kanser hücre hatları üzerinde antikanser aktivite araştırılması yapılmış olup iki adet önemli sitotoksik aktiviteye sahip bileşik (Şekil 1.37) tespit edilmiştir [46].



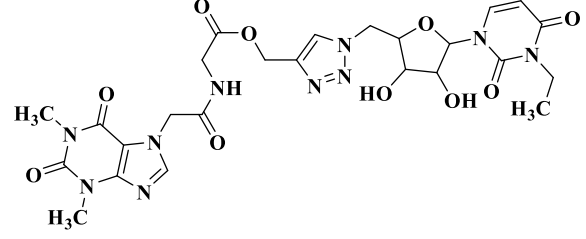
IC<sub>50</sub>

A549 = 2.56  $\mu$ M

HT-29 = 2.19  $\mu$ M

MCF-7 = 1.89  $\mu$ M

A375 = 4.89  $\mu$ M



IC<sub>50</sub>

A549 = 3.57  $\mu$ M

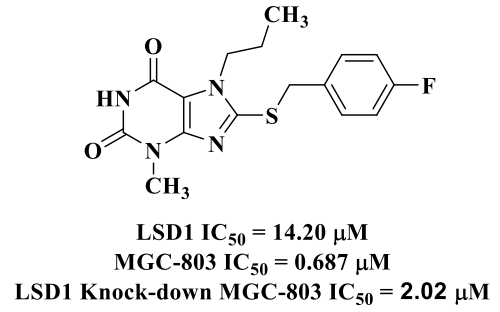
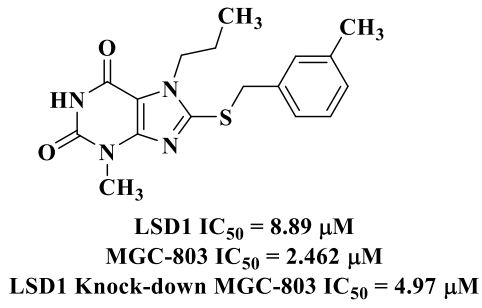
HT-29 = 2.90  $\mu$ M

MCF-7 = 2.10  $\mu$ M

A375 = 5.81  $\mu$ M

**Şekil 1.37.** Ruddarraju ve diğerleri tarafından elde edilmiş ve önemli antikanser etkinliklere sahip iki bileşik

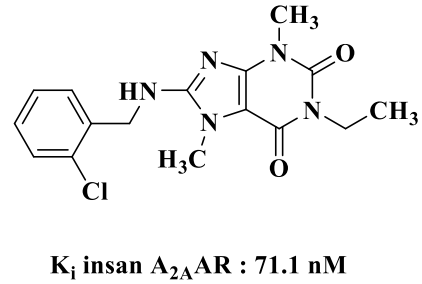
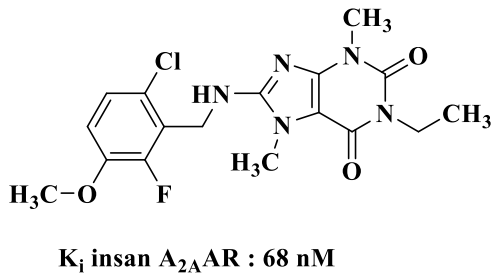
Ma ve diğerleri tarafından LSD1 inhibitör etkili bileşik elde etme amacıyla ligand-bazlı tasarım gerçekleştirilmiş ve ksantin türevi çeşitli bileşikler sentezlenmiş olup en etkin bileşiklerin LSD1 inhibitör etkinlik değerleri 6.45-80.67  $\mu$ M IC<sub>50</sub> arasında olduğu görülmüştür. Histon lizin spesifik demetilaz 1 (LSD1) ilk keşfedilen histon demetilaz olup iyi korunan flavin adenin dinükleotid (FAD) temelli amino oksidazdır. Bu enzimin normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde etkili olmasının yanı sıra tümör immün kaçış, virus enfeksiyonları, kanser, nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli patolojik durumların ilerlemesinde rol alır. Bu bileşiklerden iki tanesi (**Şekil 1.38**) *in vitro* antiproliferatif etki ölçme amacıyla MGC-803 ve LSD1 knock-down MGC-803 hücrelerine karşı test edilmiştir [47].



Şekil 1.38. Ma ve diğerleri tarafından elde edilmiş bileşiklerden antiproliferatif etkinliği test edilen iki bileşik

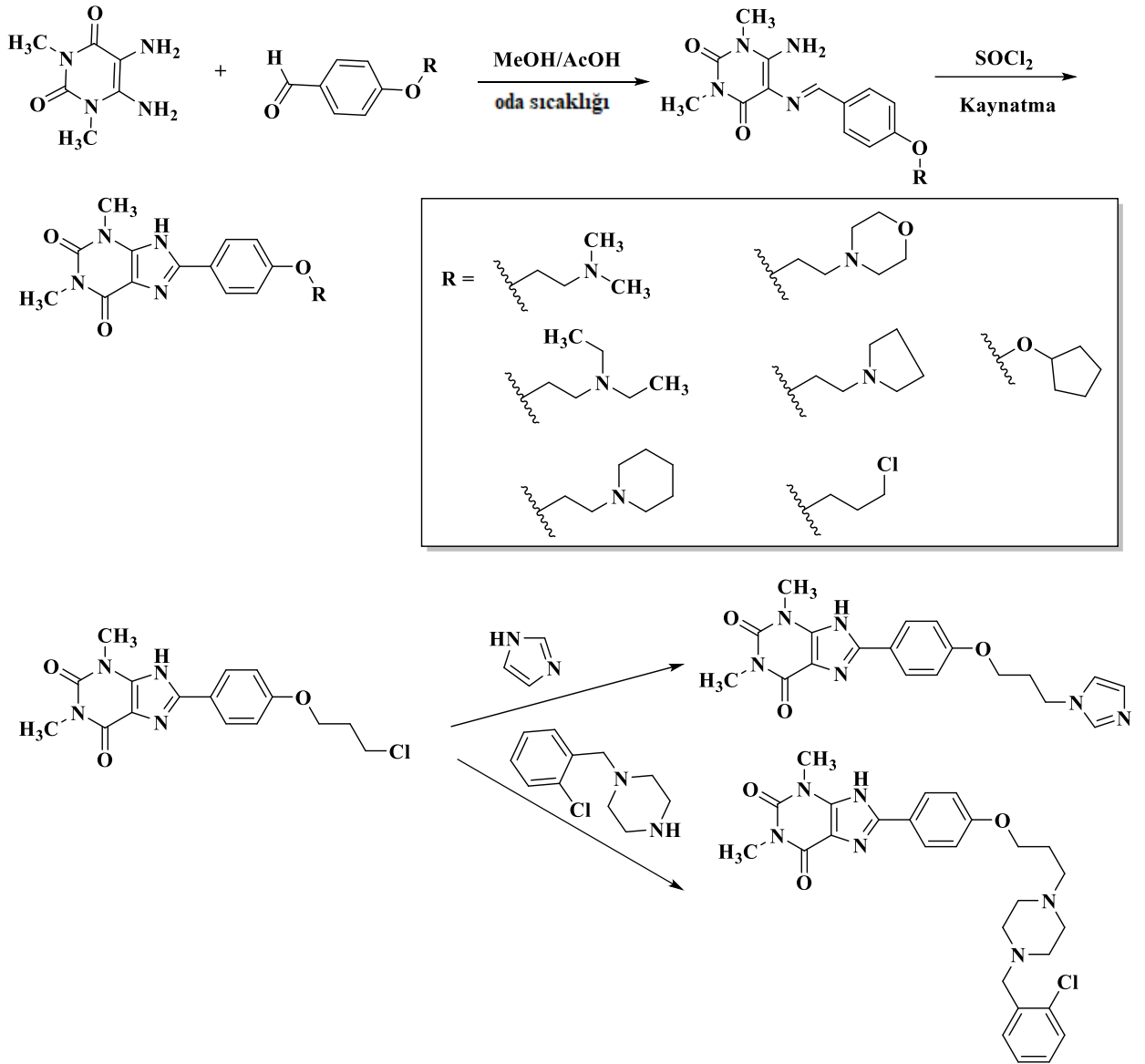
### 1.5.2. Adenozin reseptör antagonist etki

Zaluski ve diğerleri tarafından yeni ksantin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşikler radyoligand bağlayıcı tahlil yöntemi ile adenozin A<sub>2A</sub> reseptörüne karşı test edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yüksek selektiviteye sahip olduğu gözlemlenmiş, en etkili iki bileşiğin K<sub>i</sub> değerleri Şekil 1.39'de verilmiştir [48].



Şekil 1.39. Zaluski ve diğerleri tarafından sentezlenmiş A<sub>2A</sub>AR reseptörüne karşı en iyi K<sub>i</sub> değerlerine sahip bileşikler

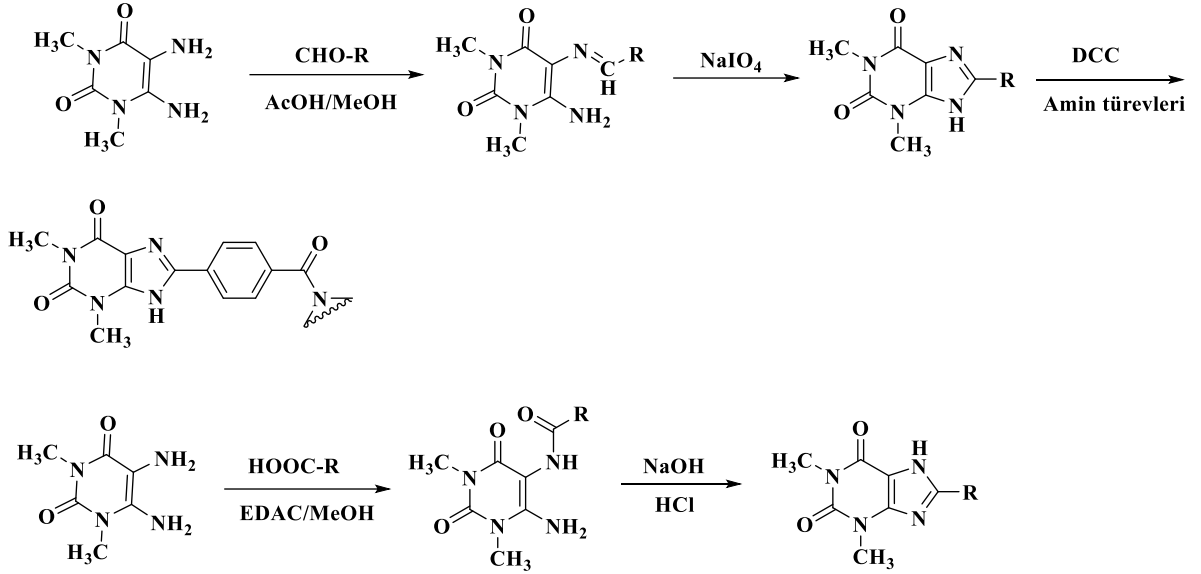
Yadav ve diğerleri 8-(p-süstitüe-fenil/benzil)ksantin türevleri sentezlemiş (Şekil 1.40) ve bu bileşiklerin *in vitro* adenozin reseptör bağlanma özellikleri ve *in vivo* bronkospazmolitik etkileri incelenmiştir. 8-fenilksantin türevlerinde iyi A<sub>2A</sub> etkinlik ve bronkospazmolitik etki görülmesine karşın 8-benzilksantin türevlerinde bu etki önemli ölçüde azalma göstermiştir [49].



Şekil 1.40. Yadav ve diğerleri tarafından sentezlenen 8-(p-süstitüe-fenil)ksantin türevleri

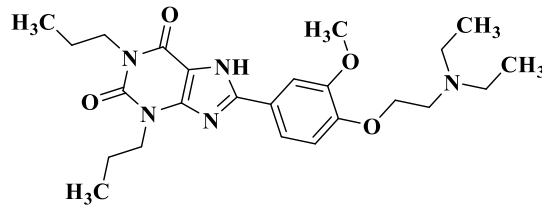
Berk ve diğerleri çeşitli 1,3-dimetilksantin türevleri sentezlemiş (Şekil 1.41) ve bronkodilatör etkinliklerini histamin ve asetilkolin ile kontrakte edilmiş izole Guinea pig trakeleri üzerinde test etmişlerdir. Ayrıca insan adenozin reseptörlerine karşı potenslerini CHO (Çin hamster yumurtalığı) hücrelerinde eksprese edilen adenozin reseptörleri üzerinde radyo ligand bağlanma tahlil ve cAMP (siklik adenozin mono fosfat) fonksiyonel tahlil ile test etmişlerdir. Tüm bileşikler üzerinde ayrıca A<sub>2B</sub> ile ilişkili NECA (5'-N-

etilkarboksamidoadenozin) ile ilişkili indüklenmiş cAMP akümülyasyon testi yapılmıştır. Sentezlenmiş bileşiklerde adenozin A<sub>2B</sub> reseptör alttipine karşı selektif aktivite gözlemlenmiştir [50].



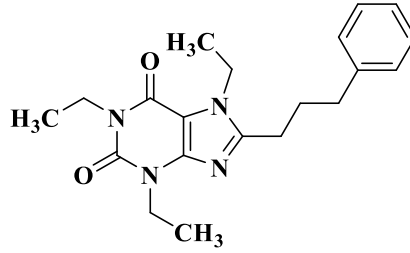
Şekil 1.41. Berk ve diğerleri tarafından elde edilen 1,3-dimetilksantin türevlerinin sentez yolağı

Gumber ve diğerleri yeni 1,3-dipropil ksantin türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin histamin aerosolü ile indüklenmiş astımlı guinea pig'e karşı iyi seviyede bronkospazmolitik aktiviteye sahip olduğı gözlemlenmiştir. Bileşiklerin birçoğı adenozin A<sub>2A</sub> reseptörüne karşı daha yüksek afinite göstermiştir. A<sub>2A</sub> reseptörüne karşı en yüksek afinite gösteren bileşiğın (Şekil 1.42) K<sub>i</sub> değeri 0.036 µM olarak tespit edilmiştir [51].



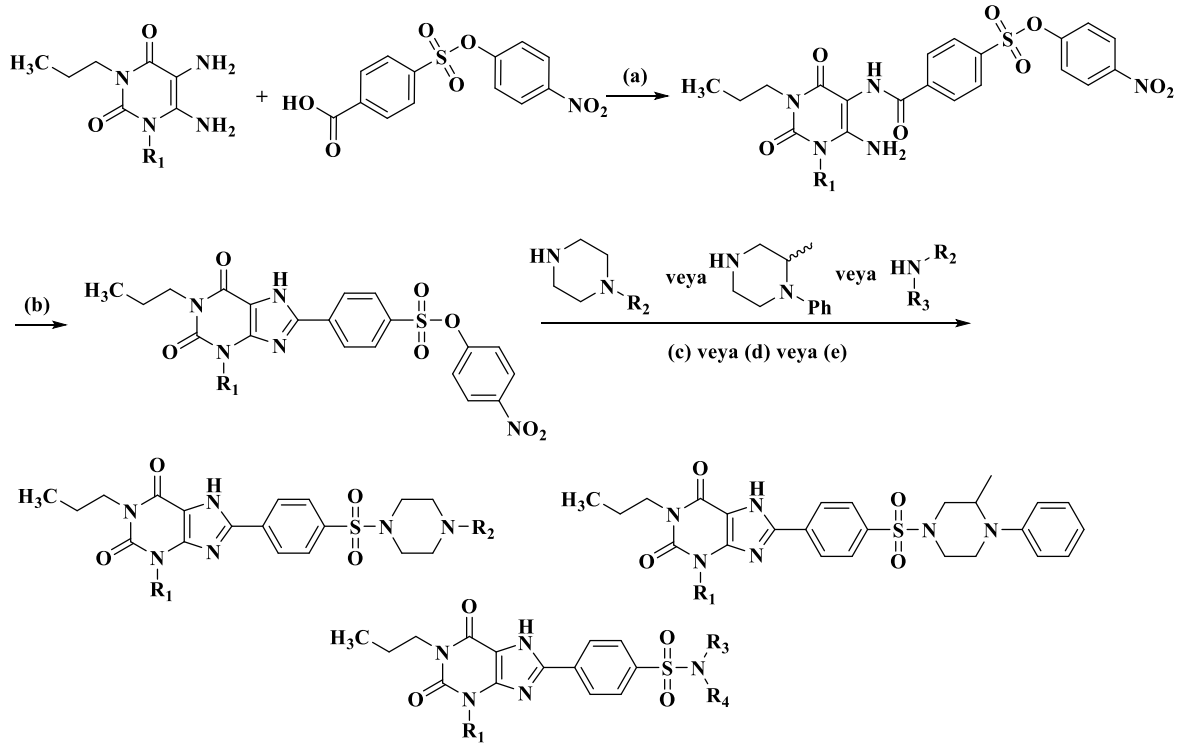
Şekil 1.42. Gumber ve diğerleri tarafından sentezlenmiş adenozin A<sub>2A</sub> reseptörüne karşı en yüksek aktivite gösteren bileşik

Van der Walt ve Terre'Blanche tarafından 1,3,7-trietil-sübstitüe ksantin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin adenosin  $A_1$  ve  $A_{2A}$  reseptörlerine karşı etkinlikleri radyoligand bağlanma tahlil ile değerlendirilmiştir. Bu bileşiklerin adenosin  $A_1$  reseptörüne karşı yüksek selektiviteye ait olduğu görülmüş, bileşiklerin adenosin  $A_1$  reseptörüne nanomolar seviyede  $K_i$  değerine sahip olduğu, en yüksek aktiviteye sahip olan bileşiğin (**Şekil 1.43**)  $0.164 \mu\text{M}$   $K_i$  değerine sahip olduğu tespit edilmiştir [52].



**Şekil 1.43.** Van der Walt ve Terre'Blanche tarafından elde edilen  $A_1$  reseptörüne karşı en etkin bileşik

Jiang ve diğerleri çeşitli ksantin-8-il-benzensülfonamid türevlerini iki farklı yöntem ile sentezlemiş (**Şekil 1.44**) ve elde edilen bu bileşiklerin insan adenosin  $A_{2B}$  reseptörüne karşı etkinlikleri diğer adenosin alttıpleri ile kıyasla değerlendirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin pikomolar seviyede  $K_i$  değerlerine sahip olduğu, en iyi  $K_i$  değerine sahip olan bileşiğin  $83.5 \text{ pM}$  değerine sahip olduğu (**Şekil 1.45**) gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bileşiğin diğer adenosin reseptör alttıplerine oranla  $A_{2B}$ 'ye 10000 kattan fazla selektiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [53].



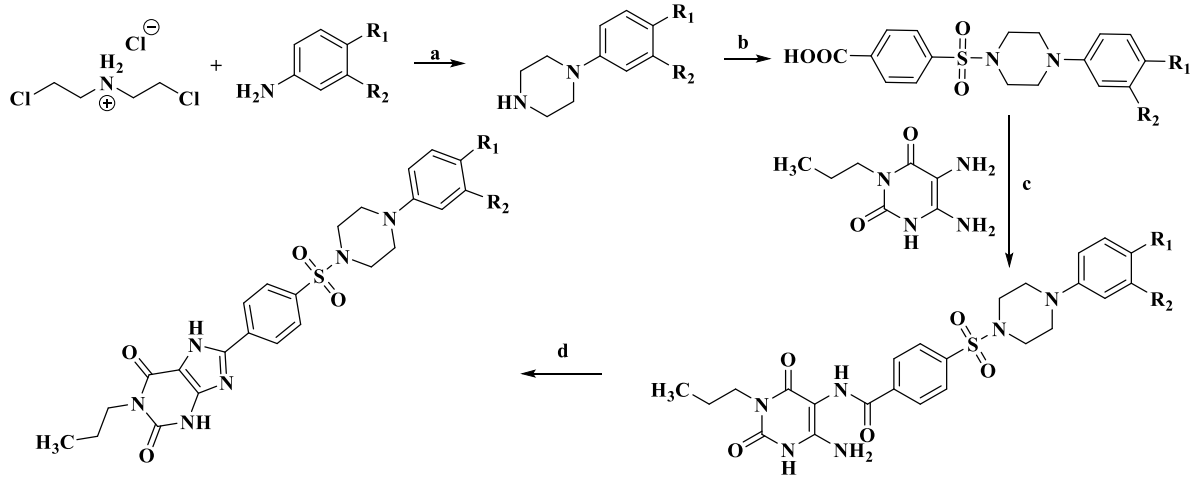
(a). EDC, MeOH, 4 saat, **oda sıcaklığı**

(b). Polifosforik asit trimetilsilil esteri, 5 saat, 170° C

(c). DMF.

(d). Kuru DMSO, Ar, 3 saat, 150 °C

(e). %33 etanolik çözeltide dimetilamin,  
16 saat, **oda sıcaklığı**



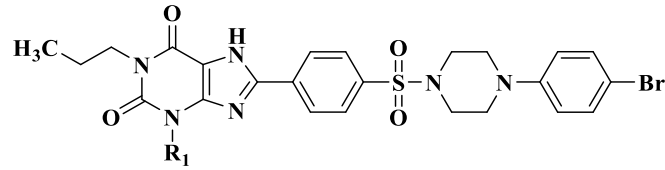
a. Dietilenglikol monometileter, 20 saat, 150 °C

b. 4-(klorosülfonil)benzoik asit, *N,N*-diizopropiletilamin, diklorometan, 36 saat, **oda sıcaklığı**

c. EDC.HCl, DMF, 18 saat, **oda sıcaklığı**

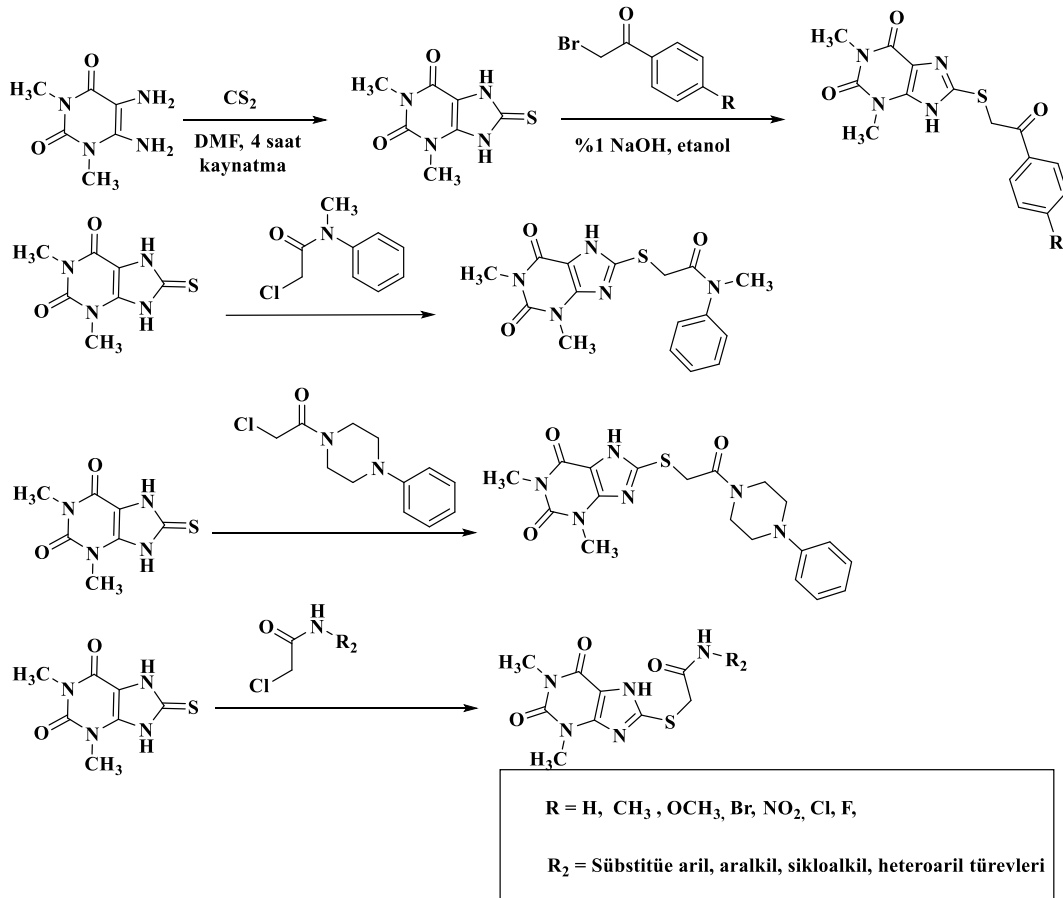
d. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, DMF, 10 dakika, kaynatma

**Şekil 1.44.** Jiang ve diğerleri tarafından elde edilen ksantin-8-il-benzensülfonamid türevlerinin eldesi



Şekil 1.45. Jiang ve diğerleri tarafından elde edilmiş  $K_i$  değeri 83.5  $\mu\text{M}$  olan bileşik

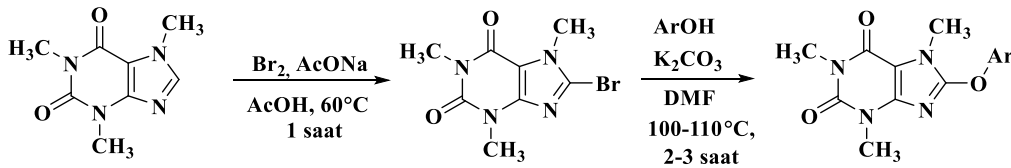
Elgaher ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada çeşitli 8. konumdan süstitüe çeşitli teofilin amit türevleri sentezlenmiş (Şekil 1.46), sentezlenen bu bileşikler asetilkolin ile bronkospazma sahip ve anesteziye uğramış Guinea pig'ler üzerinde denenmiştir. Bu bileşikler arasında en etkin bileşiğin (R grubu  $\text{CH}_3$  olan)  $\text{ID}_{50}$  değeri 5 mg/kg olarak bulunmuştur ve bu değer aminofilinin sahip olduğu  $\text{ID}_{50}$  değerinden daha yüksektir [54].



Şekil 1.46. Elgaher ve diğerleri tarafından elde edilen 8. konumdan süstitüe çeşitli teofilin türevleri

### 1.5.3. Antimikrobiyal etkinlik

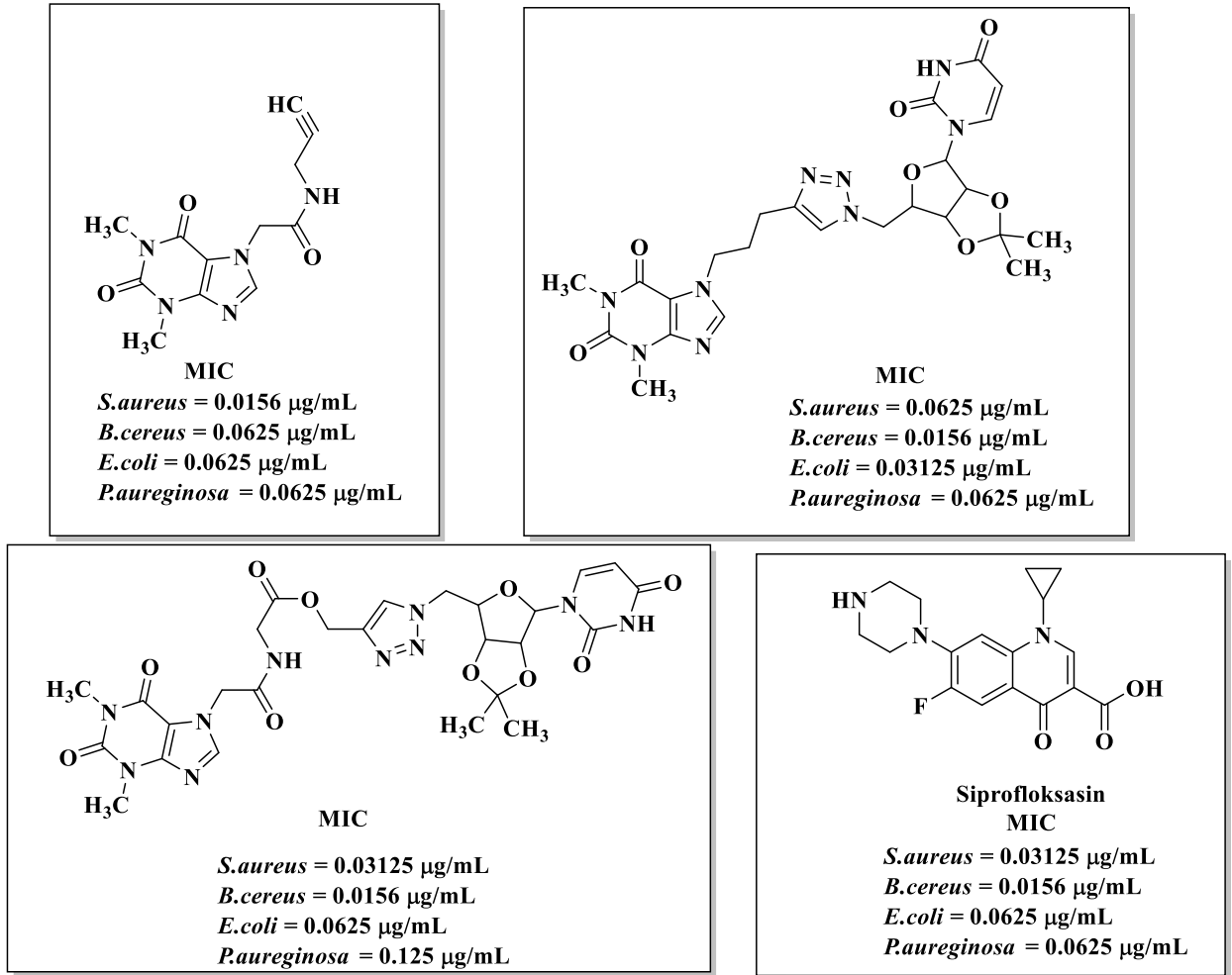
Kadi ve diğeri kafein bileşiminden hareketle çeşitli 8-(süstitüe)ariloksikafein bileşikleri sentezlemiş (Şekil 1.47) ve bu bileşikleri çeşitli bakteri suşlarına karşı disk difüzyon metodu ile test etmiştir. Bu bileşimler ayrıca *Salmonella enteridis* ve *Bacillus subtilis* bakterileri türlerine karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerine belirlemek amacıyla mikrodilüsyon metodu ile test uygulanmıştır. Mevcut bileşimler arasında 5-kloropiridin-3-il türevi bileşimin *Salmonella enteridis*'e karşı 15.6 µg/mL değerinde MIC değerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu bileşimler ayrıca topoizomeraz II enzimine karşı test edilmiş, kinolin-8-il türevinin en güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [55].



Ar = Süstitüe aromatik halkalar

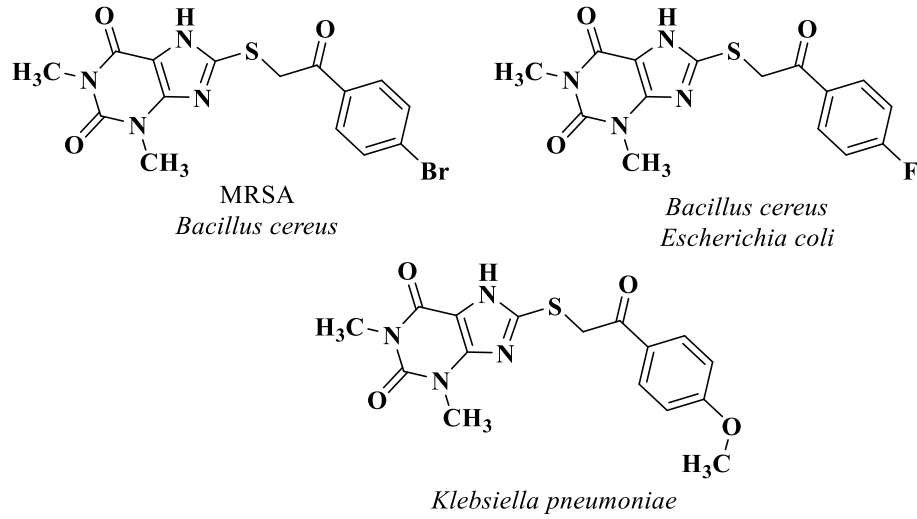
Şekil 1.47. Kadi ve diğeri tarafından elde edilmiş 8-(süstitüe)ariloksikafein türevi bileşimler

Rudarraju ve diğeri tarafından yapıldığı çalışmada elde edilmiş bileşimler ile ayrıca *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas Aureginosa* bakteri türlerine karşı referans bileşim olarak siprofloksasin kullanılmış, elde edilen MIC değerleri sonucu üç adet önemli seviyede etki gösteren bileşim (Şekil 1.48) tespit edilmiştir [46].



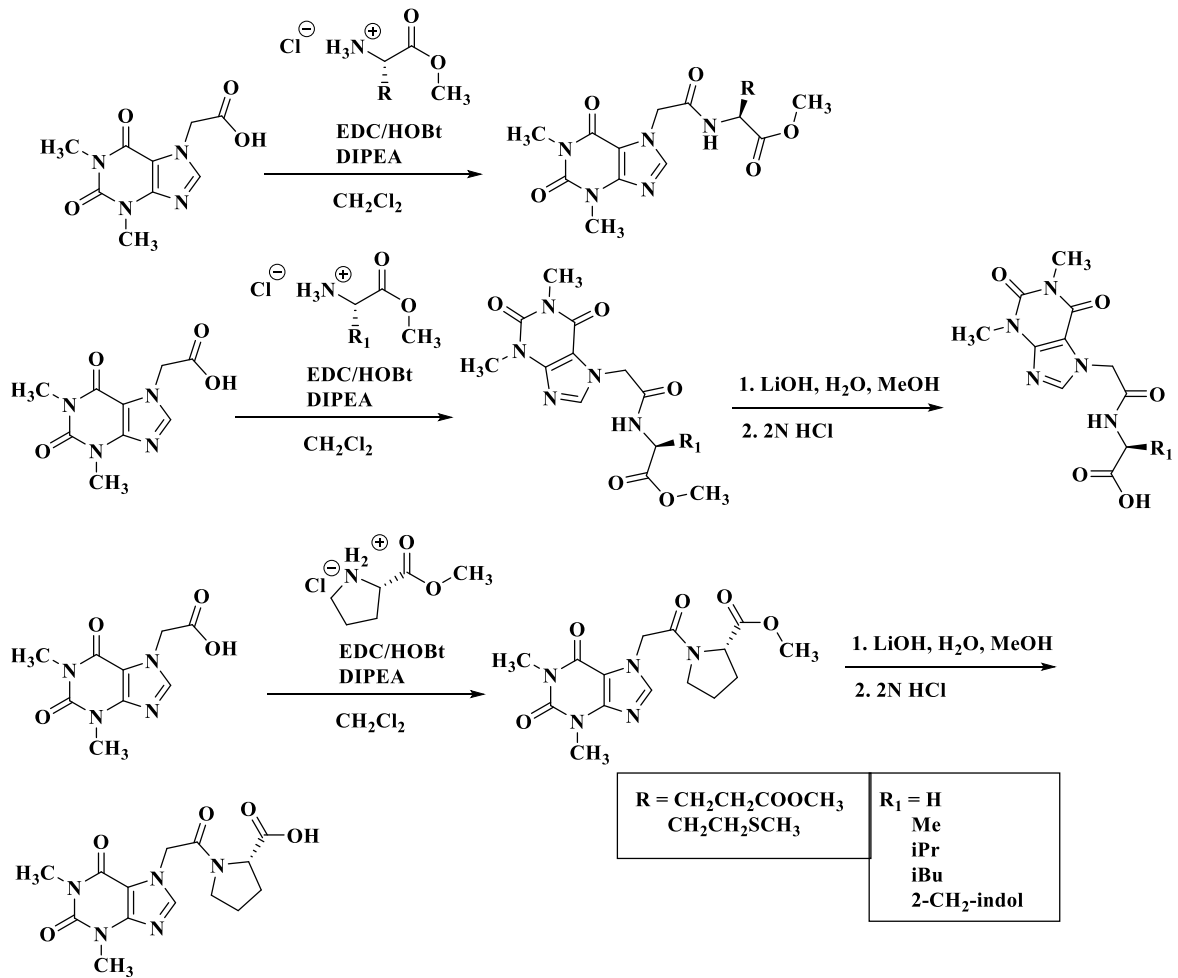
**Şekil 1.48.** Ruddarraju ve diğerlerinin sentezlediği ve çeşitli bakteri türlerine karşı önemli etki gösteren üç bileşik ve siprofloksasin bileşiği

Elgaher ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ayrıca antibakteriyel etki de değerlendirilmiştir. Bu bileşiklerin MIC değerlerini ölçme amacıyla metisilin rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* bakterilerine karşı test yapılmıştır. R grubunda bromo sahip bileşiğin MRSA'ya karşı ampisilinden daha iyi bir aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. *Bacillus cereus*'a karşı R grubunda brom ve flor içeren türevlerin, *Escherichia coli*'ye karşı R grubunda flor içeren türevin, *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı R grubunda metoksi içeren türevin diğer türevlere karşı daha iyi MIC değerlerine sahip olduğu (Şekil 1.49) gözlemlenmiştir [54].



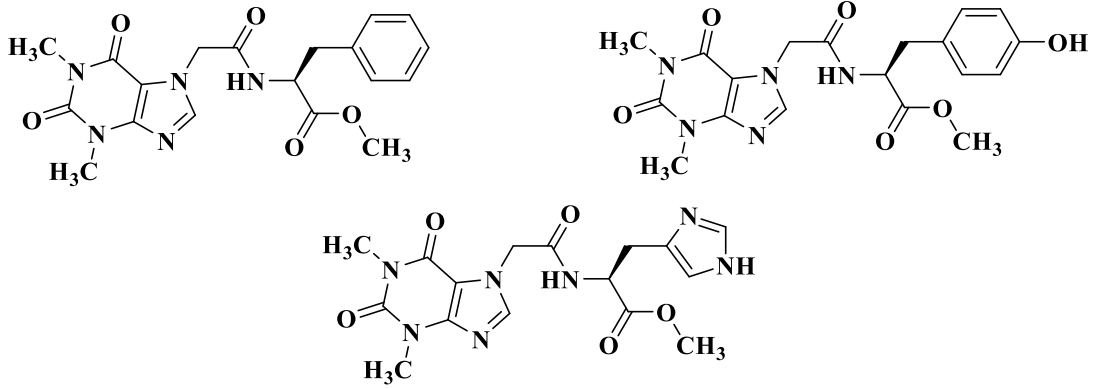
**Şekil 1.49.** Elgaher ve diğerleri tarafından elde edilmiş ve test edilen bakteri türlerine karşı en etkin bileşikleri

Voynikov ve diğerleri amino asit metil ester hidroklorür bileşikleri ile teofilin-7-asetik asit bileşiğinin kondenzasyonu sonucunda amit türevleri elde etmiş, ve daha sonra bu bileşiklerin bir kısmını hidroliz ederek amido-asit türevleri elde etmişlerdir (Şekil 1.50). Sentezlenen bu bileşikler *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı test edilmiş minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yarısı 0.26-0.46  $\mu\text{M}$  arasında MIC değerine sahip olup etambutol bileşiğinin MIC değerine (7.22  $\mu\text{M}$ ) göre oldukça yüksektir. Sentezlenen bu bileşiklerin ayrıca insan embriyonal böbrek hücre hattı 293T'ye karşı sitotoksitesi ölçülmüş, bileşiklerin bu hücre hattına karşı sitotoksik etkinliğe sahip olmadığı tespit edilmiştir [56].



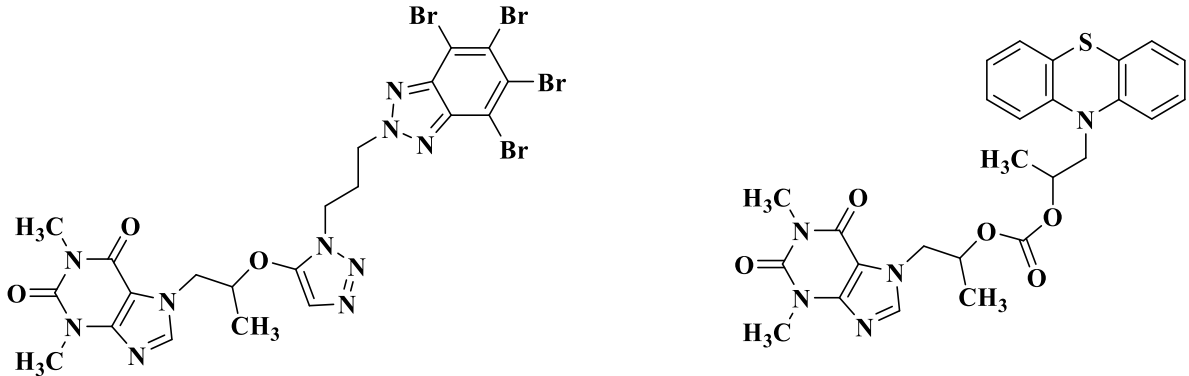
Şekil 1.50. Voynikov ve diğerleri tarafından elde edilen 7-sübstitüe teofilin türevlerinin sentez yolağı

Aynı çalışma grubunun daha sonra yaptığı çalışmada daha önce elde edip antitüberküloz etkinliklerini test ettikleri bileşikler üzerinden bir model oluşturmuş ve model sonucunda antitüberküloz etki potansiyeli yüksek olan 3 bileşik tespit etmişlerdir (Şekil 1.51). Sentezlenmiş bu bileşiklerin üçü de ilk sentezlenmiş bileşiklere göre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [57].



**Şekil 1.51.** Voynikov ve diğerlerinin daha önce sentezledikleri bileşikler üzerinde oluşturdukları model yardımıyla elde ettikleri *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye daha etkili üç bileşik

Borowiecki ve diğerleri tarafından yapılmış olan çalışmada elde edilmiş bileşikler antikanser etki dışında ayrıca *Candida albicans* 'a karşı test edilmiştir. Bu mantar türüne karşı en yüksek aktivite gösteren bileşikler **Şekil 1.52**'te verilmiştir [43].



**Şekil 1.52.** Borowiecki ve diğerleri tarafından elde edilmiş ve *Candida albicans* 'a karşı en yüksek etkili bileşikler

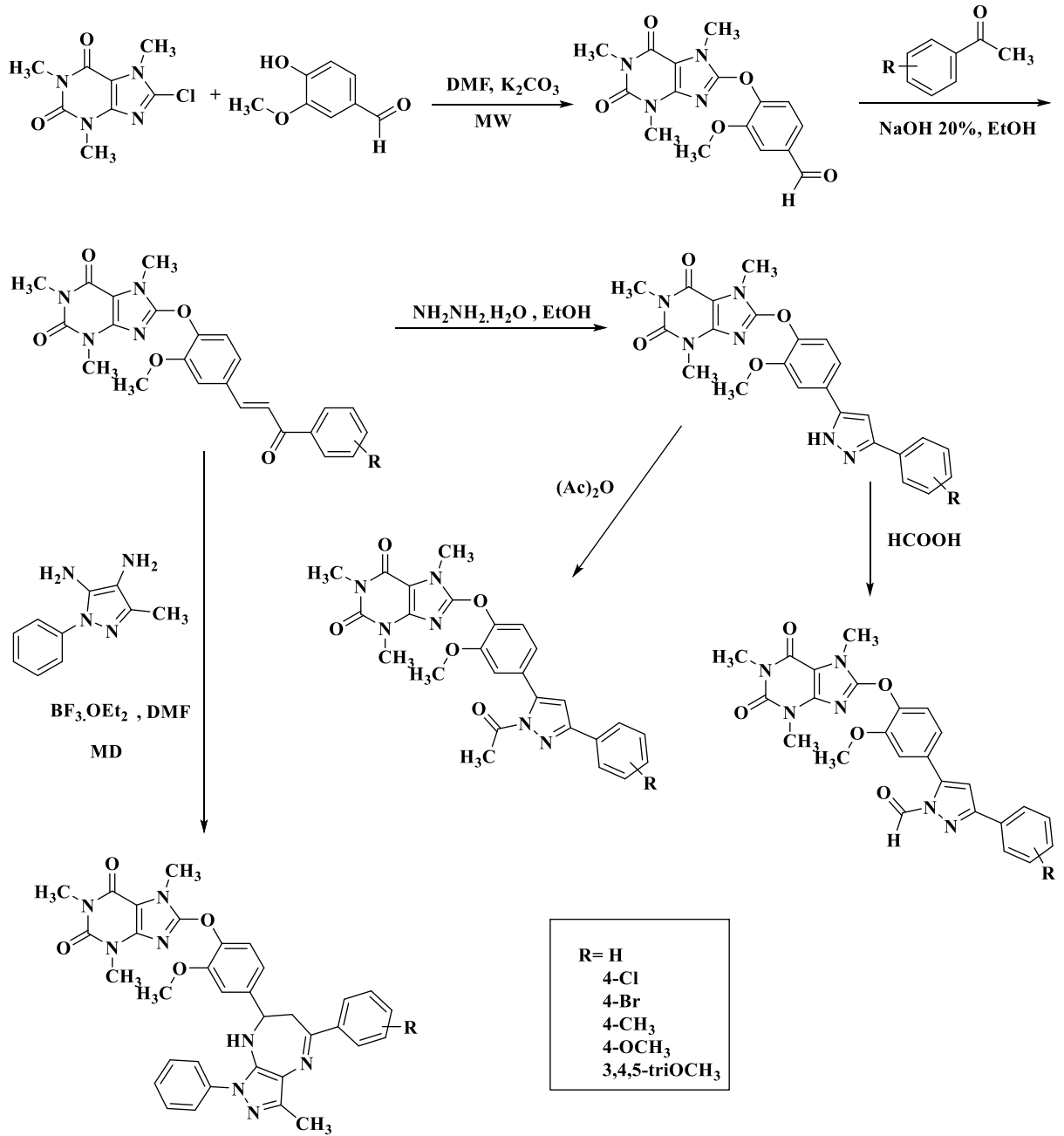
Insuasty ve diğerleri kafein çekirdeği içeren aldehit bileşiği ve asetofenon türevlerinden hareket ile kalkon türevleri sentezleyip bu bileşikleri hidrazin hidrat ile reaksiyona sokup pirazolin türevleri elde etmişlerdir, daha sonra bu türevleri asetik anhidrit ve formik asit ile reaksiyona sokarak *N*-asetil ve *N*-formil pirazolinler elde etmişlerdir.

Ayrıca elde edilmiş olan kalkon türevlerinin 4,5-diaminopirazol ile reaksiyonu sonucu diazepin türevleri elde edilmiştir (**Şekil 1.53**).

Tüm bileşikler antiplazmodial aktiviteyi ölçme amacıyla *Plasmodium falciparum*'un klorokine hassas NF54 suşu üzerinde denenmiştir. Mevcut bileşiklerden süstitüe olmayan pirazol türevleri arasından -H türevi, oldukça iyi parazit büyüme inhibitörü değerine ( $IC_{50} = 13.7 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ ) sahip olmuştur. Bu değer ayrıca klorokin bileşiğinin inhibisyon değerinden ( $IC_{50} = 13.7 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ ) daha büyüktür. Pirazolo[3,4-b][1,4]diazepin serisinin tüm türevlerinin etkinlikleri klorokin bileşiğinden daha iyi değerlerde bulunmuş olup, bu türevler arasından 3,4,5-trimetoksi bileşiğinin  $IC_{50}$  değeri  $11.3 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$  olarak bulunmuştur.

Antilayşmanyal aktiviteyi tespit etme amacıyla sentezlenmiş bileşikler öncelikle toksisite tespiti amacıyla U937 insan hücrelerine karşı test edilmiş, daha sonra *Leishmania (V) panamensis*'e (MHOM/CO/87/UA140-EpiR-GFP suşu) karşı  $EC_{50}$  değerleri tespit edilmiştir. Elde edilen veriler sonucunda en yüksek antilayşmanyal etkinlik 4-Cl kalkon türevi ( $EC_{50} = 12.9 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$ ) ve 3,4,5-trimetoksi-N-asetilpirazol türevinde ( $EC_{50} = 12.6 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ ) gözlemlenmiştir. Ancak amfoterisin bileşiğine göre ( $EC_{50} = 0.05 \pm 0.01 \mu\text{g/mL}$ ) etkinlikleri daha düşüktür. 4-Cl kalkon türevinin sitotoksitesi orta seviyede olup 3,4,5-trimetoksi-N-asetilpirazol türevi non sitotoksiktir.

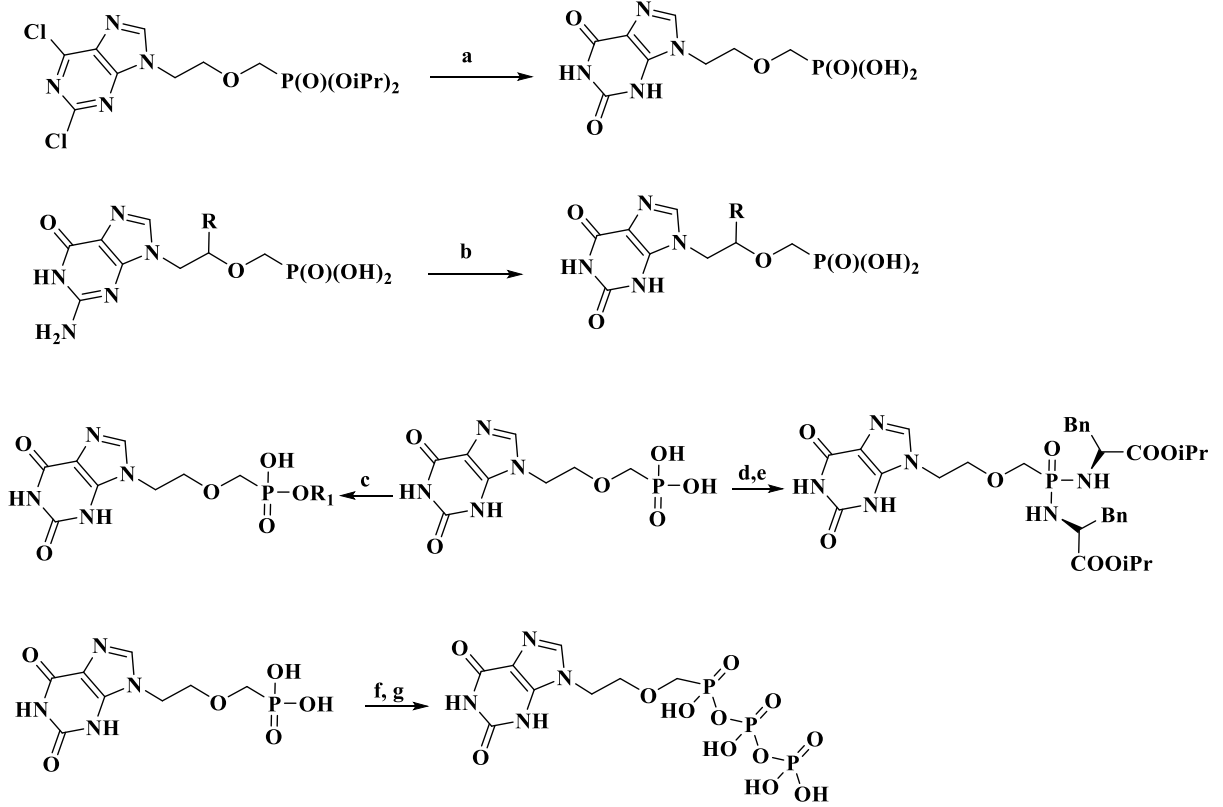
Mevcut bileşikler ayrıca antitripanozomal aktiviteleri de *Trypanosoma cruzi*'ye (Tulahuen suşu) karşı tespit edilmiş olup bu bileşikler arasında 3,4,5-trimetoksikalkon türevi ( $EC_{50} = 5.9 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ ), 4-CH<sub>3</sub> pirazol türevi ( $EC_{50} = 19.4 \pm 2.6 \mu\text{g/mL}$ ), 3,4,5-trimetoksipirazolo[3,4-b][1,4]diazepin türevi ( $EC_{50} = 20.3 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$ ) bileşiklerde iyi aktivite gözlemlenmiştir. Bu bileşikler arasında 3,4,5-trimetoksikalkon türevi ve 4-CH<sub>3</sub> pirazol türevinin sitotoksitesi yüksek olup 3,4,5-trimetoksipirazolo[3,4-b][1,4]diazepin türevi non sitotoksik olarak tespit edilmiştir [58].



**Şekil 1.53.** *Insuasty ve diğerleri tarafından elde edilmiş kafein çekirdeği içeren bileşiklerin sentezleri*

Baszczyński ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada çeşitli ksantin temelli asiklik fosfonat türevleri elde edilmiş (**Şekil 1.54**), elde edilen bu bileşikler çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı test edilmiştir. Elde edilen bileşiklerden en yüksek etkiye sahip olanın (**Şekil 1.55**) varisella zoster virüse (VZV TK<sup>+</sup> Oka suşu) karşı  $EC_{50} = 2.6 \mu\text{M}$ , insan

sitomegalovirüse (HCMV Davis suşu) karşı  $EC_{50} = 2.6 \mu\text{M}$ 'lık güçlü etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiğin heksadesiloksipropil monoester türevinin (Şekil 1.47) herpes simpleks virüs türlerine (HSV-1 ve HSV-2) karşı  $EC_{50} = 1.8 - 4.0 \mu\text{M}$ 'lık değerlere sahip olduğu gözlenmiştir [59].



a. 1 M HCl sudaki çözeltisi, MD-yardımlı sentez, 140° C, 20 dakika.

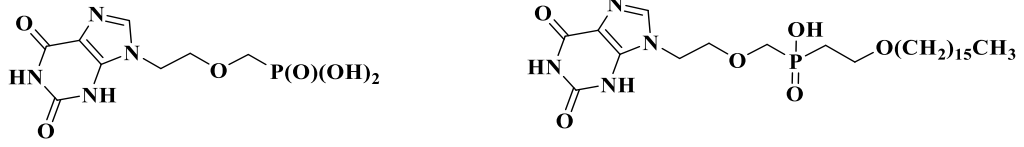
b. Izoamilnitrit, 80% AcOH sudaki çözeltisi, 25 °C, 16 saat.

c. Alkol türevi, piridin, DCC, 100° C, 16 saat.

d. TMSBr, 25° C, 16 saat.

e. iPr-L-PheAla.HCl, piridin, TEA, Aldritiyol-2, trifenilfosfin, 70 °C, 72 saat.

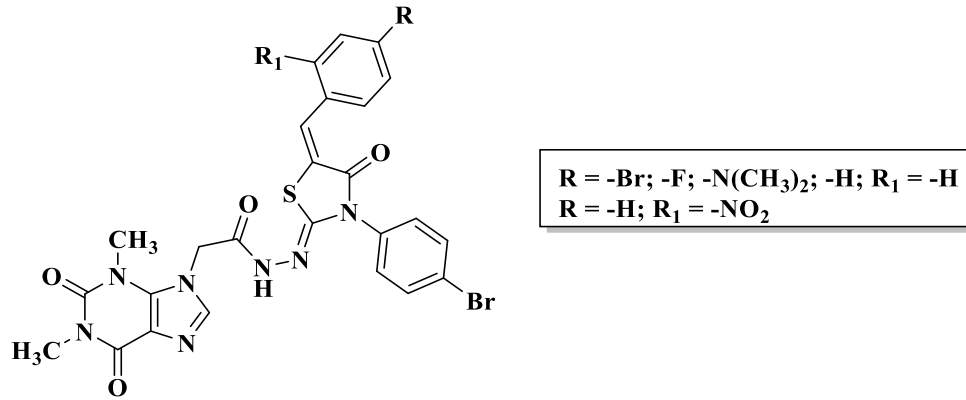
Şekil 1.54. Baszczynski ve diğerleri tarafından elde edilen ksantin temelli asiklik fosfonat türevlerinin sentezi



**Şekil 1.55.** Baszczyński ve diğerleri tarafından elde edilen 9-[2-(fosfonometoksi)etil]ksantin ve heksadesiloksipropil monoester türevi

#### 1.5.4. Antioksidan etki

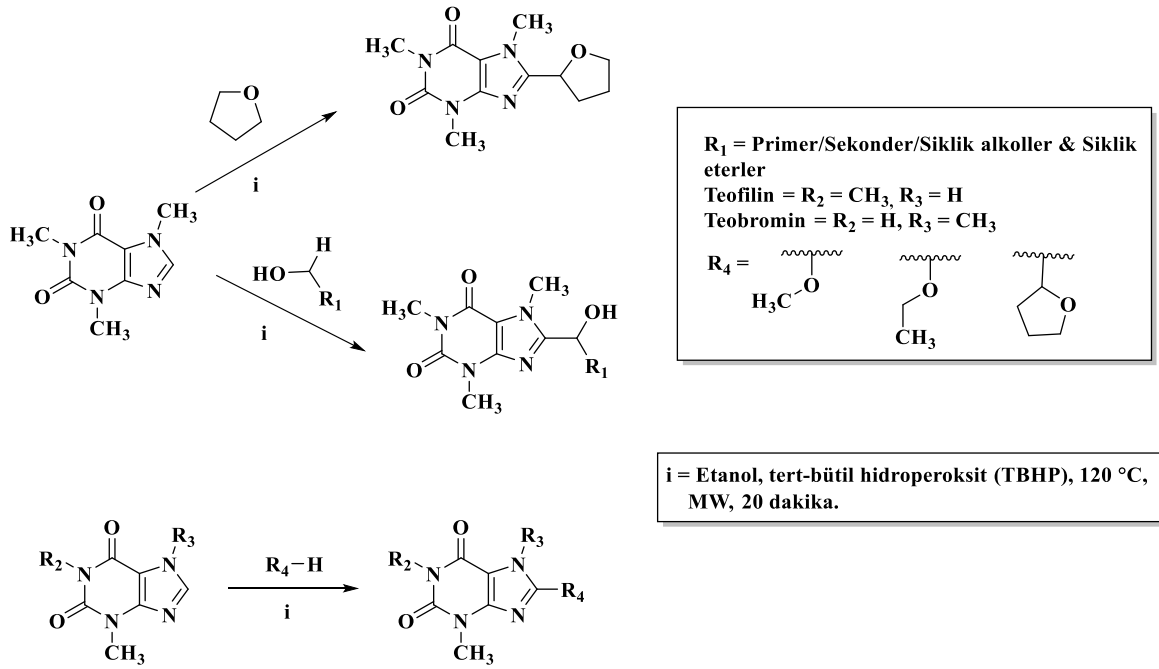
Lupascu ve diğerleri antioksidan aktivitelerini ölçme amacıyla ksantin çekirdeği içeren benziliden-tiyazolidin-4-on türevlerini (**Şekil 1.56**) elde etmiştir. Antioksidan aktivitesinde C vitamini ve E vitamini referans olarak kullanılmış ve fosfomolibdenik metodu, redüksiyon gücü tahlili, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikali yakalama metodu, 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikali yakalama metodu uygulanmıştır. En etkili bileşiklerin R kısmında  $-N(CH_3)_2$ ,  $R_1$  kısmında  $-H$  içeren bileşik ve R kısmında  $-H$ ,  $R_1$  kısmında  $-NO_2$  içeren yapıların olduğu tespit edilmiştir [60].



**Şekil 1.56.** Lupascu ve diğerleri tarafından elde edilmiş ksantin çekirdeğine sahip benziliden-tiyazolidin-4-on türevleri

Shyamhal ve diğerleri mikrodalga destekli yöntem ile süstitüe C<sub>8</sub>-(hidroksimetil)-metilksantin türevlerini elde etmiş (**Şekil 1.57**), bu türevler üzerinde antioksidan aktiviteyi

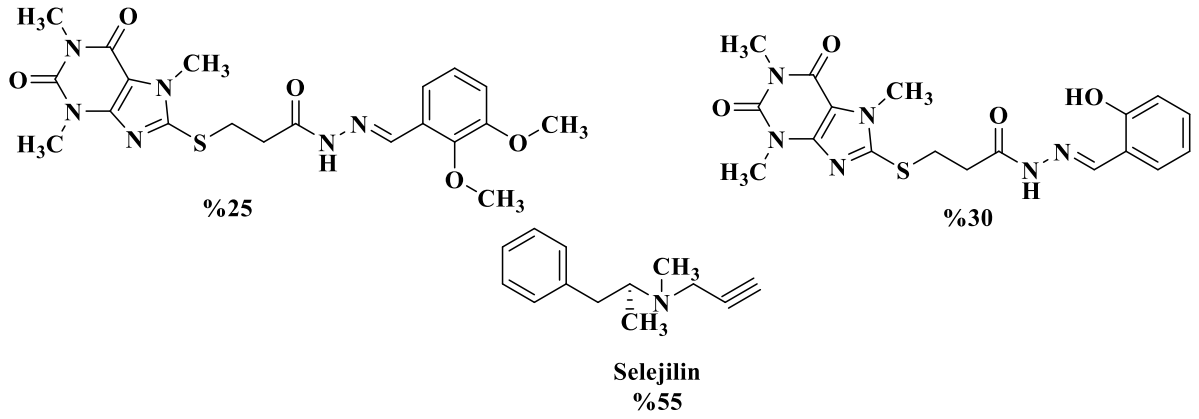
DPPH radikali yakalama metodu ile değerlendirmiştir. Türevler arasında 8-(1-hidroksi-2-metil)kafein bileşiğinin en yüksek antioksidan IC<sub>50</sub> değerine (8.33 ± 0.08 µg/mL) sahip olduğu görülmüştür. Bu bileşikler üzerinde ayrıca *in vitro* antiplatelet aktivite testi de yapılmış olup 8-(1-hidroksietil)teofilin bileşiğinin en iyi IC<sub>50</sub> değerinin (6.32 ± 0.27 µg/mL) mevcut olduğu tespit edilmiştir [61].



şekil 1.57. *Shyamhal* ve diğerleri tarafından elde edilen C<sub>8</sub>-(hidroksimetil)-metilksantin türevleri

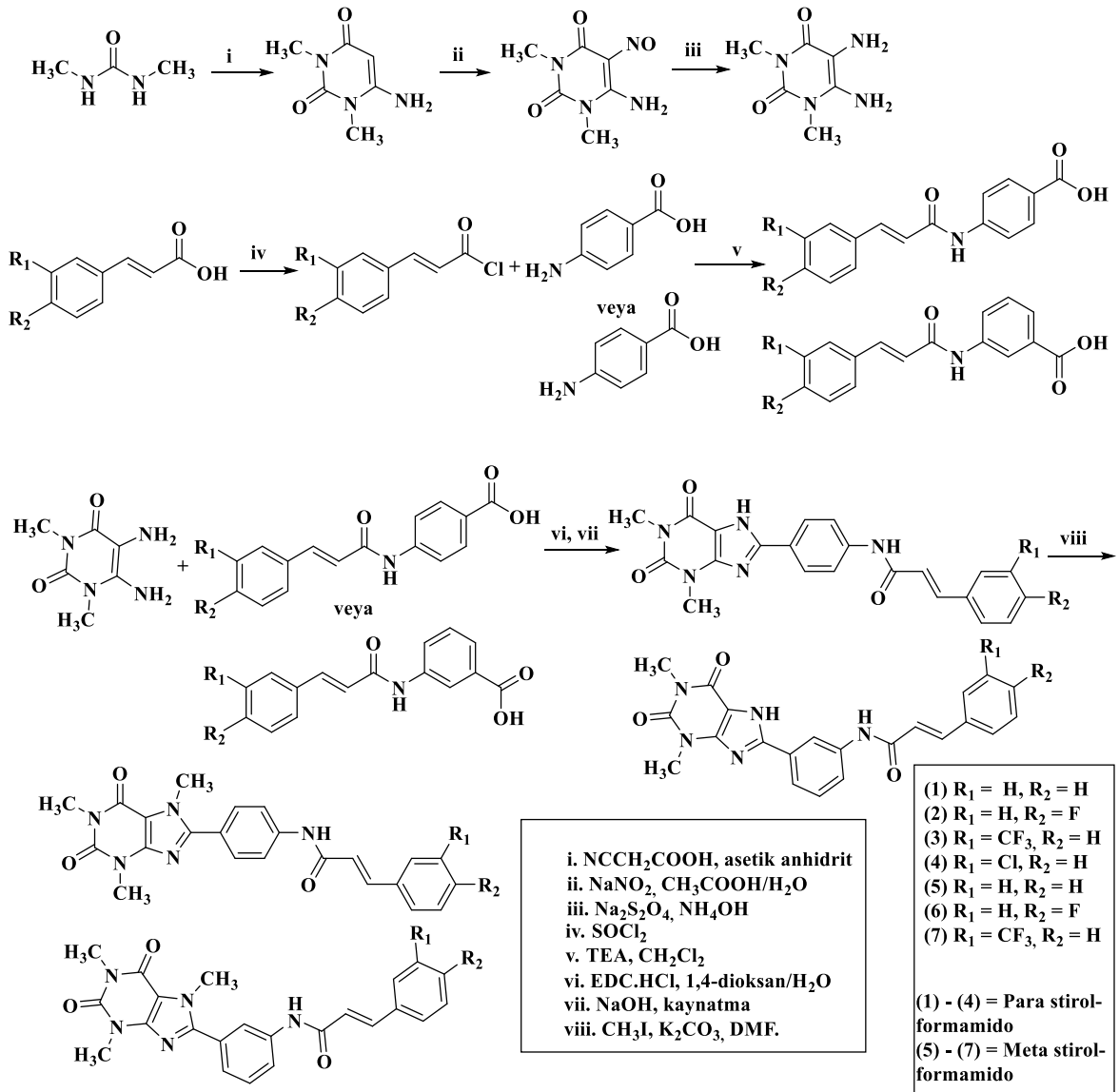
### 1.5.5. Monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitör etki

Kondeva-Burdina ve diğerleri tarafından *N'*-süstitüe 3-(1,3,7-trimetil-ksantin-8-iltiyo)propanhidrazit türevleri elde edilmiş, insan monoamin oksidaz B (*h*MAO-B) etkinlikleri selejilin ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Bazı bileşiklerde (şekil 1.58) önemli *h*MAO-B inhibitör aktivite gözlemlenmiştir [62].



**Şekil 1.58.** *Kondeva-Burdina ve diğerlerinin elde en etkili türevlerin ve selejilin bileşiğinin 1 µmol uygulanması sonucu MAO-B'ye karşı % inhibitör etki*

Hu ve diğerleri 8-(süstitüe stiol formamido)fenil-ksantin türevleri sentezlemiş (**Şekil 1.59**), elde edilen bu türevlerin *in vitro* MAO-B inhibisyon etkinliklerini değerlendirmiştir. MAO-A enzimine karşı da etkinlikleri test edilip selektiviteyi değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler sonucu flor süstitüsyonunun MAO-B selektivitesinde önemli bir rol aldığı belirlenmiş olup stiol-formamido grubunun halkanın meta konumunda olması aktivitenin ve selektivitenin artışında rol aldığı gözlemlenmiştir [63].



Şekil 1.59. Hu ve diğerleri tarafından sentezlenmiş 8-(süstitüe stirol-formamido)fenil-ksantin türevleri

### 1.5.6. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitör etki

DPP-4 inhibitörleri (gliptinler) glukagon benzeri protein-1 (GLP-1) yapısının biyoyararlanımını artırarak etki gösteren bileşiklerdir. DPP-4 inhibitörleri kullanımı ile GLP-1 konsantrasyonu 2-3 kat artış göstermektedir. Bu bileşiklerin glisemik kontrolü geliştirmekle beraber hemoglobin A1c (HbA1C) azaltıcı etkileri bulunmaktadır [64]. DPP-4 inhibitörlerinin T2D tedavisinde kullanımı sitagliptin bileşiğinin 2006'da piyasa girmesi ile

başlamıştır. En yaygın kullanılan DPP-4 inhibitörleri sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve allogliptindir. DPP-4 inhibitörleri homojen bir molekül sınıfı değildir, enzim molekülünün aktif yöresi üzerinde değişik etkileşimler göstermektedirler [65].

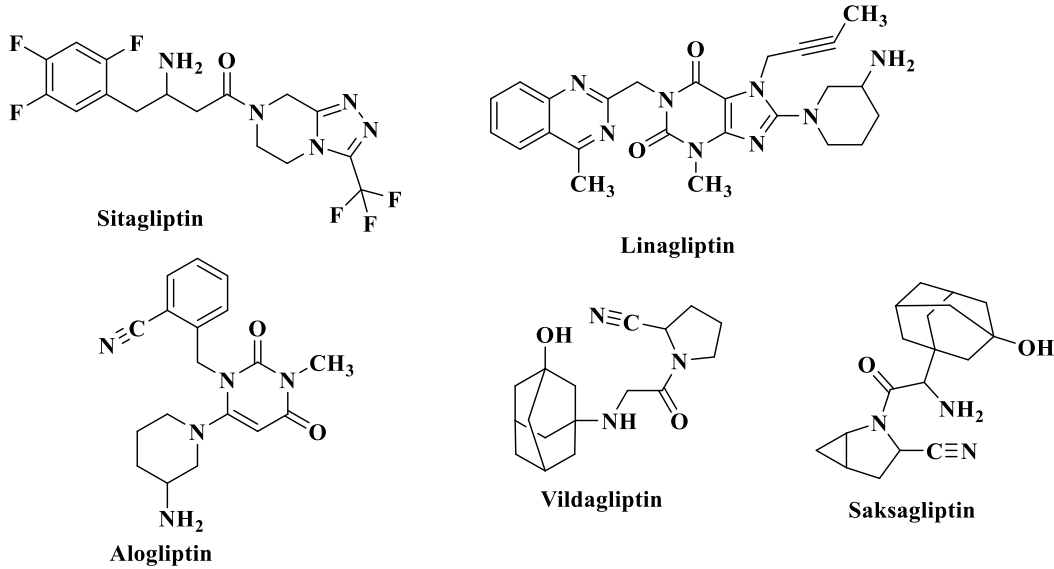
DPP-4 inhibitörleri önemli oral antidiyabetik ajanlardır, intrinsik hipoglisemi riski oluşturmazlar, vücut ağırlığında artış meydana getirmezler. Yan etki profilleri uygundur ve kardiyovasküler olarak güvenlidirler. Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip kişilerde de güvenle kullanılabilirler [65,66].

GLP-1 ve GIP (gastrik inhibitör polipeptit) inkretinlerini parçalama özelliğine sahip olan DPP-4 ilk olarak 1966'da prolin amit bağımlı parçalama özelliğine sahip olan bir aminopeptidaz olarak tanımlanmıştır [67]. Lenfosit hücre yüzey proteini CD26 olarak da bilinen DPP-4 membran bağlı bir enzimdir ve barsak, lenfosit, karaciğer, böbrek, akciğer ve endotel hücreler gibi çoğu dokuda eksprese olur [68]. DPP-4; 110 kDa ağırlığına sahip olup DPP-2, DPP-8, DPP-9 ve fibroblast aktivasyon proteinini de içeren DPP ailesine ait bir enzimdir [68, 69]. 766 amino asit ve üç ana bölgeden oluşmaktadır. Bunlar sitoplazmik membran, transmembran alanı ve ekstrasellüler bölgeden ibaret olmaktadır [70]. DPP-4 enziminin aktif yöresi çeşitli alt bölgelere ayrılmaktadır. Katalitik üçlü olarak da belirtilen Ser630, Asp708, His740 bölgesi; oksianyon oyuk bölgesini oluşturan Tyr47, Ser631; tuz köprüsü oluşturan Glu205, Glu206, Tyr662 bölgesi dışında ayrıca Arg125, Ser209, Phe357, Arg358, Tyr547, Ser631, Val656, Trp659, Tyr62, Tyr666, Asn710, Val711 bölgeleri mevcuttur [70-72]. Enzim monomer olarak salgılanır ancak proteolitik aktivite için dimere dönüşür. DPP-4 tercihli olarak peptit zincirinin N-terminalinin 2. konumunda alanin veya prolin amino asitleri bulunan peptitleri parçalamaktadır [72]. DPP-4'ün birçok substratı vardır, bunlar arasında gastrointestinal hormonlar, nöropeptidazlar, sitokinler ve kemokinler mevcuttur [68, 69]. Enzimin bu etkinliğinden dolayı diyabetes mellitus dışında ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit gibi hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu görülmüştür [73].

GLP-1 ve GIP'in DPP-4 ile degradasyonu hızlı olmakta ve oluşan metabolitler insülin salgılayıcı aktiviteden yoksun olmaktadır [74]. Bu nedenle enzimin inhibisyonu ile inkretin hormonlarının degradasyonunun önlenmesi ilgi çekici bir terapötik strateji haline

gelmiştir [75]. DPP-4 inhibitörleri antihiperглиsemik ajanlar olarak tip 2 diyabette yaygın olarak kullanılmaktadır. DPP-4'ün hedeflenmesi ile GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonların biyoygunluğu artmakta, böylece inkretin ilişkili insülinotropik etki ve glişemik kontrol artışı meydana gelmektedir, özellikle postprandiyal azalmış kan glişemik seviyesi gözlemlenmektedir [75-77]. Bununla beraber DPP-4 inhibitörlerinin hipoglişemik etkilerinden bağımsız olarak ateroskleroza karşı koruyucu bir role sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir [71].

Son yıllarda sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, alogliptin ve linagliptin gibi çeşitli DPP-4 inhibitörlerinin (**Şekil 1.60**) T2D'i olan hastalarda büyük etkinlik gösterdiği görülmüştür [78]. DPP-4 inhibitörlerinin DPP-8 ve DPP-9 enzimlerine karşın DPP-4 enzimine daha yüksek selektivite göstermesi beklenmektedir. DPP-8 ve DPP-9'un immün fonksiyonunda önemli role sahip olan T-hücre aktivasyonundan sorumlu olmaları, DPP-4 inhibitörlerinin hedef dışı inhibisyonları sonucunda toksisitenin meydana geliş sebebidir [70]. DPP-4 inhibitörleri **Şekil 1.53**'te görüleceği gibi birbirinden farklı çekirdeklere sahip bileşiklerdir. Sitagliptin bileşiği triazolopiperazin türevidir ve  $\beta$ -amino amit kısmına sahiptir, Birleşik Devletler FDA tarafından 2006'da onaylanmıştır ve ilk DPP-4 inhibitörüdür [69].



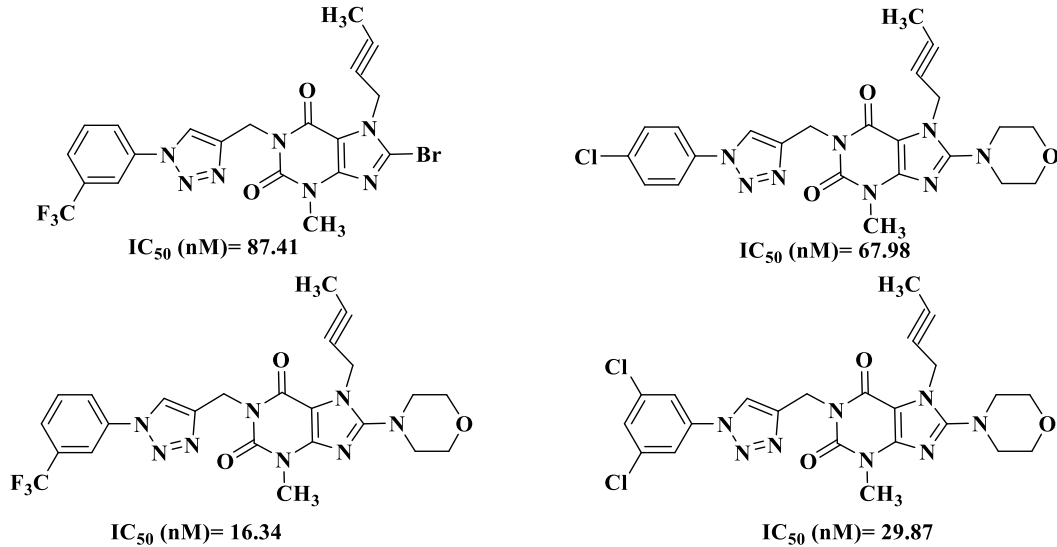
**Şekil 1.60.** DPP-4 inhibitörü sitagliptin, linagliptin, alogliptin, vildagliptin, saksagliptin bileşikleri

Linagliptin bileşiği ksantin temelli DPP-4 inhibitörüdür ve  $IC_{50}$  değeri 1.0 nM'dir [69]. Linagliptin bileşiği sitagliptin ( $IC_{50} = 19$  nM), alogliptin ( $IC_{50} = 24$  nM), saksagliptin ( $IC_{50} = 50$  nM) ve vildagliptin ( $IC_{50} = 62$  nM) ile kıyaslandığında en güçlü DPP-4 inhibisyonu meydana getirmektedir [55]. Linagliptin, oldukça iyi farmakokinetik özelliklere ve uzun yarılanma ömrüne sahiptir. DPP-8 ve DPP-9 ile kıyaslandığında DPP-4 üzerine selektivitesi 10000 kattan daha fazladır [79].

Linagliptin DPP-4 enzim çekirdeğine sıkıca bağlanarak Glu205, Glu206 ve Tyr662 rezidülerinin akseptör grupları ile piperidin halkasının amino fonksiyonu arasında 3 hidrojen bağı oluşturmaktadır. Dördüncü hidrojen bağı, ksantin iskeletinin 6. konumundaki karbonil ile Tyr631 kalıntısının amit kısmı arasında meydana gelmektedir. N-7 konumundaki bütinil ile enzimin hidrofobik yöresi etkileşmektedir. Son olarak ksantin halkası ile Tyr547 arasında ve kinazolin halkası ile Trp629 arasında  $\pi$  etkileşimleri meydana gelmektedir [78,79].

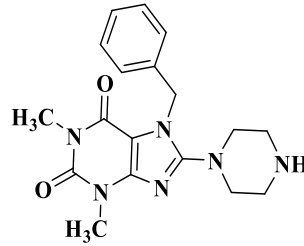
Linagliptinin yüksek etkinlik, uzun yarılanma ömrü ve düşük yan etki profili; çeşitli ksantin temelli DPP-4 inhibitörü potansiyeline sahip bileşik sentezine yol açmıştır.

Narsimha ve diğerleri tarafından ksantin halkasının 1. konumuna 1,2,3-triazol türevleri bağlanmış bileşiklerin DPP-4 inhibitör etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu bileşiklerden belirli miktarda önemli DPP-4 inhibitör etkinliği tespit edilmiştir (**Şekil 1.61**) [80].



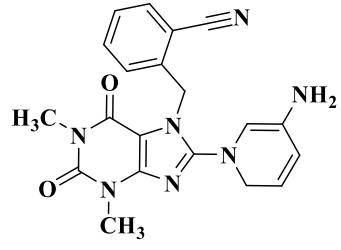
**Şekil 1.61.** Narsimha ve diğerleri tarafından sentezlenen ve önemli DPP-4 inhibitör etkinlik gösteren bileşikler

Eckhardt ve diğeri, 500000 bileşimin dahil olduğu yüksek verimli tarama sonucunda düşük mikromolar alanda inhibitör aktivite gösteren bir bileşik tespit etmişlerdir. Ksantin iskeleti üzerinde gerçekleştirilen sistematik yapısal modifikasyonlar sonucunda DPP-4 üzerindeki yapı-etki ilişkisi çalışmaları yapılmış ve DPP-4 inhibisyonu optimize edilmiştir. Ksantin çekirdeği üzerinde çeşitli süstituentler incelenmiş olup aktivite üzerinde en büyük değişikliklerin N-1, N-7, C-8 atomları üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. 7-benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)ksantin bileşiği sentezlenmiş olup IC<sub>50</sub> değeri 2800 nM olarak bulunmuştur (Şekil 1.62) [24].



Şekil 1.62. Eckhardt ve diğeri tarafından elde ettiği 7-benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)ksantin bileşiği

Kurukulasuriya ve diğeri tarafından yapılmış yapı-etki çalışmalarına göre, ksantin halkasının N-7 konumundan alkilasyon gerekli olmakta (alkil grubu tercihen benzil olabilir), 8-C konumundan süstitüsyon gerekli olmakta, N-1 konumundan süstitüsyon tolere edilebilmekte ancak şart olmadığı ortaya konulmuştur. Kurukulasuriya ve diğeri tarafından sentezlenmiş ksantin türevi bir bileşikte insan DPP-4 enzimine karşı yüksek inhibitör etki (*h*DPP-4 K<sub>i</sub> = 2 nM) gözlemlenmiştir (Şekil 1.63) [81].



**Şekil 1.63.** Kurukulasuriya ve diğerleri tarafından sentezlenen ksantin türevi

## 2. MATERYAL

### 2.1. Kullanılan Kimyasallar

3,4-Diklorobenzil klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
3'-Kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
3'-Metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4'-Kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4'-Metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Klorobenzil klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetonitril	: Sigma-Aldrich, Almanya
Benzil bromür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Brom	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetil sülfoksit (DMSO)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dötero dimetil sülfoksit (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	: Merck, Almanya
DPP-4 inhibitör tarama tahlil kiti	: Cayman Chemical Compounds, ABD
Etanol (%96)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol (Absolü)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Glasiyel asetik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hekzan	: Sigma-Aldrich, Almanya

Hidrojen bromür (HBr) (%48)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Kolon kromatografisi için silika jel	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich, Almanya
Piperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum tiyosiyanat (KSCN)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silika jel 60 F <sub>254</sub> alüminyum tabaka	: Sigma-Aldrich, Almanya
Teofilin	: Sigma-Aldrich, Almanya

## 2.2. Cihaz Ve Ekipmanlar

-80 °C buzdolabı	: Arctico, Danimarka
Buz makinesi	: Uğur, Türkiye
Buzdolabı	: Electrolux, İsveç
Çeker ocak	: TOLKİM, Türkiye
Elektronik terazi	: Shimadzu ATX224, Japonya
Erime derecesi tayini cihazı	: Stuart, melting point, SMP30, Çin
Etüv	: JSR, Japonya
İnfrared spektrofotometresi	: Perkin Elmer UATR Two, ABD
Kütle spektrofotometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı-karıştırıcı	: Heidolph MR Hei-Standard, Almanya
Mikroplate okuyucu	: Spectramax i3
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker AV, 400MHz, ABD

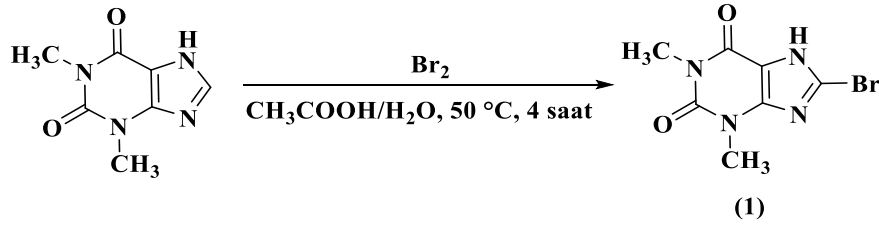
Rotari evaporator	: Heidolph Hei-Vap Precision G3, Almanya
Ultrasonik su banyosu	: Elma S 60H Elmasonic, Almanya
Ultraviyole lamba kabini	: CAMAG UV, İsviçre
Ultraviyole lambası	: Günsa Elektronik, Türkiye
Vakumlu etüv	: BINDER VD 53, Almanya
Vorteks	: VWR International, ABD

### 3. METOT

#### 3.1. Sentetik Metot

##### 3.1.1. 8-Bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion eldesi (Metot A)

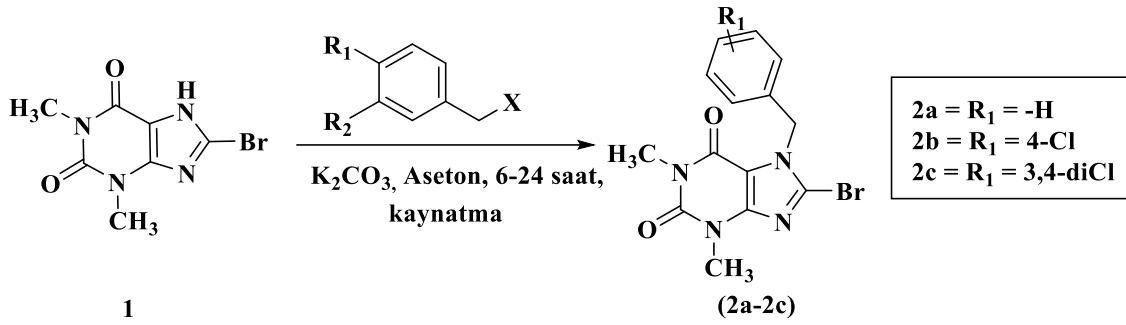
1,3-Dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (1 ekivalan) bileşiği asetik asit/su karışımında çözülür ve 50 °C'ye su banyosu ile ısıtılır. Üzerine damlatma hunisi aracılığı ile yavaşça asetik asitte seyreltilmiş brom (1 ekivalan) eklenir. Karışım bu sıcaklıkta 4 saat boyunca karıştırılır (Şekil 3.1). Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile tespit edildikten sonra karışım soğumaya bırakılır. Çöken katı süzülerek ayrılır ve su ile yıkandıktan sonra kurutulur [82].



Şekil 3.1. 8-Bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion eldesi

##### 3.1.2. 7-Benzil-8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevleri eldesi (Metot B)

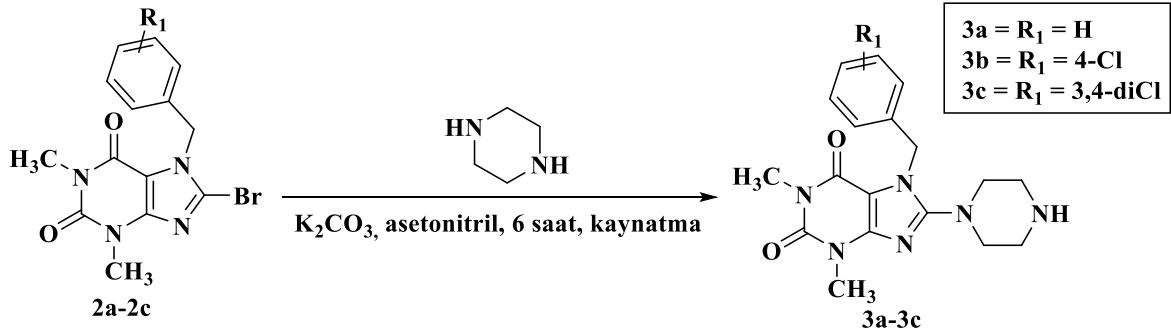
1 Ekivalan 8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion, 1.2 ekivalan benzil halojenür türevi bileşik (benzil bromür, 4-klorobenzil klorür, 3,4-diklorobenzil klorür) ile 1 ekivalan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> asetonda çözündürülür ve 6-24 saat boyunca kaynamaya bırakılır (Şekil 3.2). Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile tespit edildikten sonra aseton uçurulur ve kalıntı su ile yıkanır, süzülür. Etanol ile kristallendirilir.



Şekil 3.2. 7-Benzil-8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevleri eldesi

### 3.1.3. 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevleri eldesi (Metot C)

7-Benzil-8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevi (1 ekivalan), piperazin (6 ekivalan),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 ekivalan) asetonitrilde çözündürülür ve 6 saat boyunca kaynamaya bırakılır (Şekil 3.3). Başlangıç maddesinin tükendiği ince tabaka kromatografisi ile tespit edildikten sonra asetonitril uçurulur. Kalıntı su ile yıkanır ve süzülür.

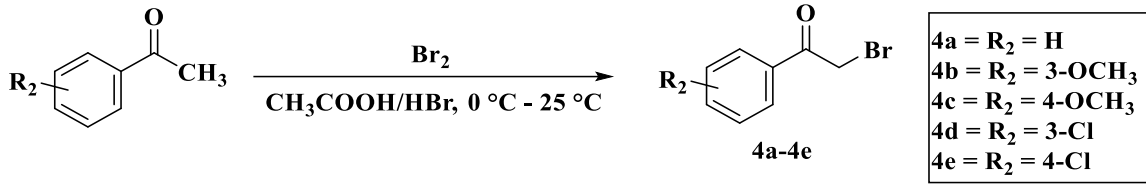


Şekil 3.3. 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevleri eldesi

### 3.1.4. 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevleri eldesi (Metot D)

Asetofenon türevinin (1 ekivalan) asetik asitteki çözeltisine katalitik miktarda hidrojen bromürün sulu çözeltisi eklenir, reaksiyon ortamı buz banyosunda  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutulur. Ortama

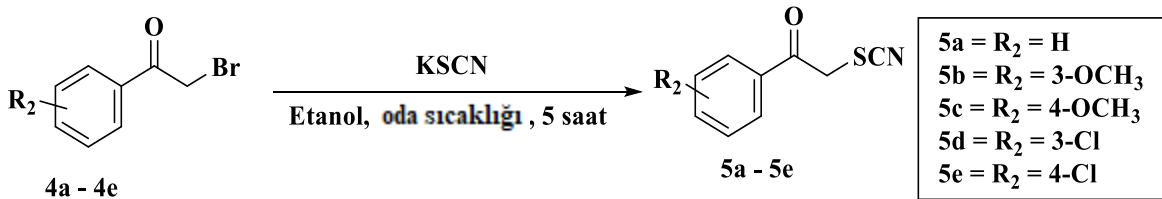
damla damla asetik asitte seyreltilmiş Br<sub>2</sub> (1.1 ekivalan) eklenir. Ekleme tamamlandıktan sonra reaksiyon ortamının sıcaklığı oda sıcaklığına getirilir (**Şekil 3.4**). Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile tespit edildikten sonra reaksiyon ortamına etil asetat ve su eklenerek ekstraksiyon yapılır. Etil asetat ayrıldıktan sonra kurutulup uçurulur ve ürün elde edilir. Etanol ile kristallendirilir.



**Şekil 3.4.** 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevleri eldesi

### 3.1.5. 1-Fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on türevleri eldesi (Metot E)

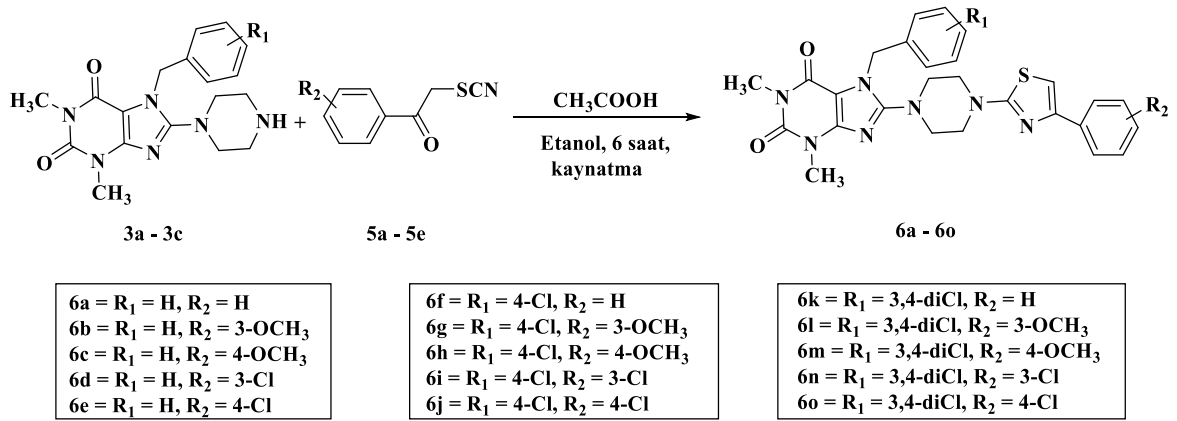
2-Bromo-1-feniletan-1-on türevi (1 ekivalan) ve KSCN (1.1 ekivalan) absöü etanolde çözüdüürölüp 5 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır (**Şekil 3.5**). Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile tespit edildikten sonra etanol uçurulur ve kalıntı su ile yıkanır, süzölür. Etanol ile kristallendirilir.



**Şekil 3.5.** 1-Fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on türevleri eldesi

### 3.1.6. 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevleri eldesi (Metot F)

7-Benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevi (1 ekivalan), 2-tiyosiyanoasetofenon türevi (1 ekivalan) ve asetik asit (1.1 ekivalan) absöü etanolde çözüdüürölür ve 6 saat boyunca kaynamaya bırakılır (Şekil 3.6). Reaksiyon ortamı soğumaya bırakıldıktan sonra çöken katı süzölür. Katı, su ile yıkandıktan sonra kurumaya bırakılır ve daha sonra etanol ile kristallendirilir.



Şekil 3.6. 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevleri (6a – 6o) eldesi

## 3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

### 3.2.1. İnce tabaka kromatografisi analizleri

Sentezlenen tüm bileşiklerin ince tabaka kromatografik analizleri etil asetat ve hekzanın çeşitli oranlarını (1:4, 1:3, 1:1, 2:1) içeren mobil fazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan sabit faz silika jel 60 F<sub>254</sub> kaplı alüminyum tabakalardır. Kapiller pipet aracılığıyla maddelerin konsantre çözeltileri plağa spot olarak uygulanmış, elde edilen sonuçlar 254 nm ve 356 nm dalga boyunda ultraviyole (UV) ışık kullanılarak gözlemlenebilmiştir.

### **3.2.2. Erime noktası tayini**

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, toz edilmiş numuneler bir ucu kapalı kapiler borulara yaklaşık 0.5 cm yüksekliğinde konularak Stuart Melting Point Apparatus SMP30 cihazında erimeye başladıkları sıcaklık kaydedilerek ölçülmüştür.

### **3.2.3. Infra-red (IR) spektrumlarının eldesi**

Nihai bileşiklerin IR spektrumları, bileşiklerin direkt sıkıştırma yöntemiyle Perkin Elmer Spektrum Two FT-IR Spectrometer cihazında elde edilmiştir.

### **3.2.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumlarının (HRMS) eldesi**

Nihai bileşiklerin kütle spektrumları Shimadzu LCMS-IT-TOF cihazında yüksek çözünürlüklü olarak (HRMS) elektrosprey metodu iyonizasyon-pozitif iyon mod tekniği aracılığıyla alınmıştır.

### **3.2.5. Hidrojen nükleer manyetik rezonans (<sup>1</sup>H-NMR) spektrumlarının eldesi**

Nihai bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları, bileşiklerin heksadötero dimetil sülfoksit (DMSO-*d*<sub>6</sub>) içindeki çözeltisinde TMS (tetrametilsilan) internal standardı eklenerek Bruker 400 MHz AV model NMR'da alınmıştır.

### **3.2.6. Karbon-13 nükleer manyetik rezonans (<sup>13</sup>C-NMR) spektrumlarının eldesi**

Nihai bileşiklerden bazılarının <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, bileşiklerin heksadötero dimetil sülfoksit (DMSO-*d*<sub>6</sub>) içindeki çözeltisinde TMS (tetrametilsilan) internal standardı eklenerek Bruker 100 MHz AV model NMR'da alınmıştır.

### **3.2.7. DPP-4 enzim inhibitör aktivite analizi**

Florometri temelli bir metot ile DPP-4 inhibitör etki değerlendirilecektir. Bu metot ile florojenik substrat olan Gly-Pro-Aminometilkumarin (AMC) üzerinden analiz gerçekleştirilmektedir. DPP-4 enzimi ile peptit bağının parçalanması ile serbest AMC grubu ortaya çıkmakta, bu bileşik 350-360 nm'lik ekzitasyon dalga boyuna ve 450-465 nm'lik emisyon dalga boyuna sahip olmaktadır. İşlem sonucunda nihai bileşiklerin % inhibisyon değerleri tespit edilecektir [83].

#### **3.2.7.1. Analiz öncesi hazırlık**

##### **3.2.7.1.1. DPP-4 tahlil tamponu hazırlama**

Vialde 5 mL tahlil tampon içeriği bulunmaktadır. 3 mL tahlil tamponuna (Assay Buffer) 27 mL HPLC Grade su eklenir. Final tahlil tamponu (20 mM Tris-HCl, pH 8.0, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA) reaktifleri dilüe etme amacıyla kullanılmaktadır [83].

##### **3.2.7.1.2. DPP-4 insan rekombinant çözeltisi hazırlama**

Her bir vialde 120 µL insan rekombinant DPP-4 bulunmaktadır. Enzimi buzda erittikten sonra 480 µL dilüe tahlil tamponu eklenip vortekslenir [83].

##### **3.2.7.1.3. DPP substrat çözeltisi hazırlama**

Her bir vial 5 mM 300 µL aminometilkumarin (AMC) bağlı H-Gly-Pro içermektedir. 120 µL içeriği 2.88 mL dilüe tahlil tamponu ile dilüe ettikten sonra vortekslenir [83].

#### **3.2.7.1.4. Sitagliptin pozitif kontrol inhibitörü çözeltisi hazırlama**

Vialde 500 nmol inhibitör bulunmaktadır. 1 mM stok hazırlamak için 500 µL dilüe tahlil tamponu kullanılmaktadır. Elde edilen çözeltiden 10 µL kullanılıp, kuyucukta toplam 100 µL'lik hacim elde edildiğinde 100 µM sitagliptin içeriği elde edilmiş olacaktır [83].

#### **3.2.7.1.5. Nihai bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması**

Her bir nihai bileşikten 10 mg civarı tartılıp önce 1 mL DMSO'da çözündürülecek, elde edilen çözeltiler önce 1 mM, daha sonrasında 100 µM'ye DMSO ile seyreltilecektir. Elde edilen çözeltiden 10 µL kullanılıp, kuyucukta toplam 100 µL'lik hacim elde edildiğinde 10 µM nihai bileşik içeriği elde edilmiş olacaktır [83].

#### **3.2.7.2. Tahlil protokolü**

- %100 başlangıç aktiviteli kuyucuk: 30 µL dilüe tahlil tamponu, 10 µL dilüe DPP-4 ve 10 µL DMSO kuyucuğa uygulanır.
- Arkaplan kuyucuğu: 40 µL dilüe tahlil tamponu ve 10 µL DMSO kuyucuğa uygulanır.
- Sitagliptin pozitif kontrol inhibitör kuyucuğu: 30 µL dilüe tahlil tamponu, 10 µL dilüe DPP-4 ve 10 µL 100 µM sitagliptin pozitif kontrol inhibitör çözeltisi kuyucuğa uygulanır.
- Nihai bileşik kuyucukları: 30 µL dilüe tahlil tamponu, 10 µL dilüe DPP-4 ve 10 µL 100 µM inhibitör çözeltisi kuyucuklara uygulanır.
- 50 µL dilüe substrat çözeltisi tüm kuyucuklara eklenerek reaksiyonlar başlatılır.
- Plate koruyucu ile kuyucuklar kapatılır ve 30 dakika 37 °C'de inkübe edilir.
- Plate koruyucu kaldırıldıktan sonra eksitasyon dalgaboyu 350-360 nm ve emisyon dalga boyu 450-465 nm olacak şekilde floresans değerleri okunur [83].

**Tablo 3.1.** Kuyucukların hazırlanmasında kullanılacak hacim miktarları

Kuyucuk	Tahlil tamponu	Dilüe DPP (IV)	DMSO	İnhibitör (sitagliptin veya nihai bileşik) (100 µM)	Substrat çözeltisi
%100 başlangıç aktivite	30 µL	10 µL	10 µL	-	50 µL
Arkaplan	40 µL	-	10 µL	-	50 µL
Sitagliptin	30 µL	10 µL	-	10 µL	50 µL
Nihai bileşikler	30 µL	10 µL	-	10 µL	50 µL

### 3.2.7.3. İnhibisyon yüzdesi hesaplanması

- %100 başlangıç aktivite, arka plan, sitagliptin ve nihai bileşik kuyucuklarının ortalama floresansı belirlenir.
- %100 başlangıç aktiviteli ve örnek kuyucukların floresans değerinden arka plan kuyucuk floresans değeri çıkarılır.
- Her bir bileşiğin yüzde inhibisyonu belirlenir. Bunu yapmak için, %100 başlangıç aktiviteli örnek değerinden her bir örnek değeri çıkartılır. Sonuç %100 başlangıç aktivite değerine bölünüp 100 ile çarpılır. İlgili denklem aşağıda verilmiştir [83].

$$\% \text{ İnhibisyon} = \left[ \frac{\text{Başlangıç Aktivitesi} - \text{İnhibitör}}{\text{Başlangıç Aktivitesi}} \right] \times 100 \quad (3.1)$$

### 3.2.8. Moleküler docking çalışması

Nihai tüm bileşikler ve linagliptin bileşiği için moleküler docking simülasyonları gerçekleştirilecek ve elde edilen bağlanma pozları ve skorlar *in silico* Schrödinger Maestro arayüzü ile incelenecektir [84].

LigPrep [85] kullanılarak nihai bileşiklerin ve referans bileşiklerin OPLS4 güç alanı ile pH 7.0 ± 2.0 değerinde tautomerleri sistem için hazırlanacaktır.

DPP-4 enzimi ile linagliptin bileşiğinin kokristal yapısının X-ray kristal yapı hali [24] olan 2rgu kodlu dosya The Protein Data Bank sunucusundan (www.rcsb.org) indirilecektir. Protein yapısının hazırlanmasında su molekülleri, kristal artıkları, eş zincir, silinen zincirde bağ yapmış bulunan ligand silinecektir. Protein Preparation Wizard [86] programı

kullanılarak amino asit zincirinin eksik kısımları, loop kısımları düzenlenecek, hidrojenler yapıya eklenecek, hidrojen bağları optimize edilecek, tüm sistem ağır atomlar dahil olmak üzere RMSD (root-mean-square-deviation) değeri 0.30 Å olacak şekilde minimize edilecektir. Glide programının [87] grid sekmesi aracılığı ile DPP-4 enziminin aktif yöresinde bulunan linagliptin bileşiği merkez olarak alınarak grid oluşturulacaktır. Oluşturulan grid dosyası temel alınarak Glide programının Ligand Docking sekmesi aracılığıyla extra-precision (XP) yapılacak, molekül başına çıktığı olarak alınacak poz sayısı 100'e ayarlanacak, diğer ayarlar değiştirilmeyecektir. Her bir bileşikte elde edilen en iyi dock edilmiş pozun 5 Å çevresindeki tüm amino asitler ile olan etkileşimler ve skorlamalar incelenecektir.

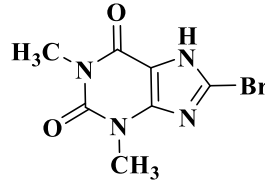
## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Bileşiklerin Sentezleri

#### 4.1.1. Başlangıç bileşiklerinin sentezleri

##### 4.1.1.1. 8-Bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (1)

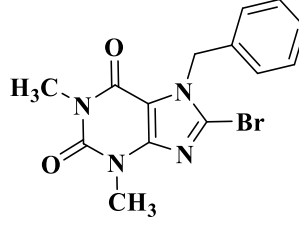
Metot A'ya göre sentezlenmiştir. Verim: %70.3. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 300 °C (dekompoze), literatür erime noktası: 303 °C (dekompoze) [88].



Şekil 4.1. Bileşiğin molekül formülü (1)

##### 4.1.1.2. 7-Benzil-8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (2a)

Metot B'ye göre (1) ile benzil bromürün reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %80.1. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Deneysel erime noktası: 167-169 °C; literatür erime noktası: 165-167 °C [89].

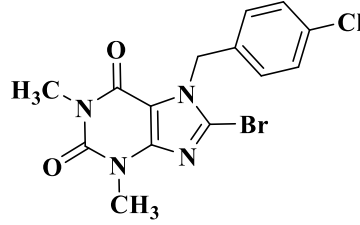


Şekil 4.2. Bileşiğin molekül formülü (2a)

#### 4.1.1.3. 8-Bromo-7-(4-klorobenzil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (2b)

Metot B'ye göre (1) ile 4-klorobenzil klorürün reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %71.3.

Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Deneysel erime noktası: 195 °C.

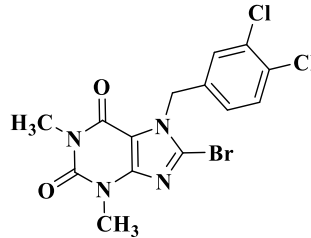


Şekil 4.3. Bileşiğin molekül formülü (2b)

#### 4.1.1.4. 8-Bromo-7-(3,4-diklorobenzil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (2c)

Metot B'ye göre (1) ile 3,4-diklorobenzil klorürün reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim:

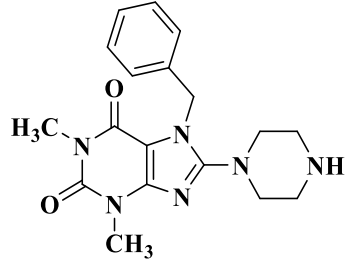
%64.1. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Deneysel erime noktası: 216-217 °C.



Şekil 4.4. Bileşiğin molekül formülü (2c)

**4.1.1.5. 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (3a)**

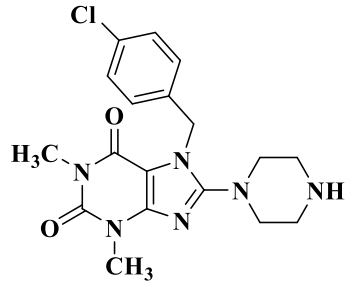
Metot C'ye göre (2a) ile piperazin bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %34.3. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 120 °C (degradasyon).



Şekil 4.5. Bileşiğin molekül formülü (3a)

**4.1.1.6. 7-(4-Klorobenzil)-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (3b)**

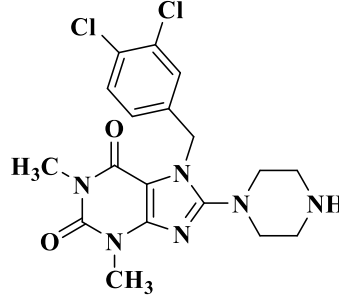
Metot C'ye göre (2b) ile piperazin bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %27.4. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 116 °C (degradasyon).



Şekil 4.6. Bileşiğin molekül formülü (3b)

**4.1.1.7. 7-(3,4-Diklorobenzil)-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (3c)**

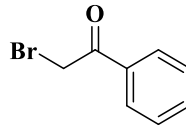
Metot C'ye göre (2c) ile piperazin bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %33.2. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 114 °C (degradasyon).



Şekil 4.7. Bileşiğin molekül formülü (3c)

**4.1.1.8. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (4a)**

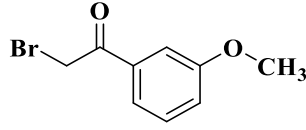
Metot D'ye göre asetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %75.3. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 50.2-50.9 °C; literatür erime noktası: 50-51 °C [90].



Şekil 4.8. Bileşiğin molekül formülü (4a)

**4.1.1.9. 2-Bromo-1-(3-metoksifenil)etan-1-on (4b)**

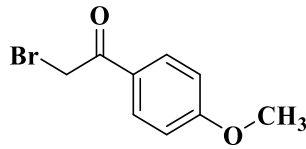
Metot D'ye göre 3'-metoksiasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %69.5. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 62-63 °C; literatür erime noktası: 62-64 °C [91].



Şekil 4.9. Bileşiğin molekül formülü (4b)

#### 4.1.1.10. 2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (4c)

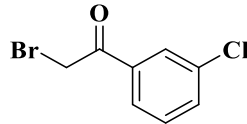
Metot D'ye göre 4'-metoksiasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %66.4. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 70.3-71.8 °C; literatür erime noktası: 70-72 °C [92].



Şekil 4.10. Bileşiğin molekül formülü (4c)

#### 4.1.1.11. 2-Bromo-1-(3-klorofenil)etan-1-on (4d)

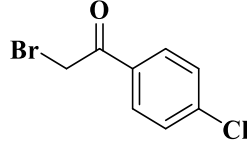
Metot D'ye göre 3'-kloroasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %67.1. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 38.2-40.9 °C; literatür erime noktası: 39-40 °C [93].



Şekil 4.11. Bileşiğin molekül formülü (4d)

#### 4.1.1.12. 2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on (4e)

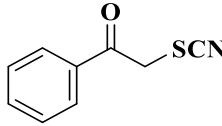
Metot D'ye göre 4'-kloroasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %58.7. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 94.1-94.7 °C; literatür erime noktası: 95-96 °C [94].



Şekil 4.12. Bileşiğin molekül formülü (4e)

#### 4.1.1.13. 1-Fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on (5a)

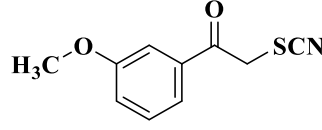
Metot E'ye göre (4a) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %60.2. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 75-76 °C; literatür erime noktası: 78-80 °C [95].



Şekil 4.13. Bileşiğin molekül formülü (5a)

#### 4.1.1.14. 1-(3-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5b)

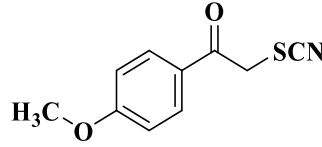
Metot E'ye göre (4b) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %46.8. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Deneysel erime noktası: 83-84 °C.



Şekil 4.14. Bileşiğin molekül formülü (5b)

**4.1.1.15. 1-(4-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5c)**

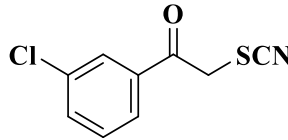
Metot E'ye göre (4c) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %47.6. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Deneysel erime noktası: 123-124 °C; literatür erime noktası: 120-122 °C [96].



Şekil 4.15. Bileşiğin molekül formülü (5c)

**4.1.1.16. 1-(3-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5d)**

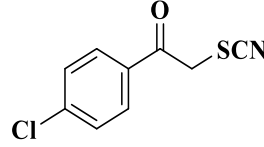
Metot E'ye göre (4d) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %49.2. Fiziksel görünüm: sarı toz. Deneysel erime noktası: 71-72 °C; literatür erime noktası: 68-70 °C [97].



Şekil 4.16. Bileşiğin molekül formülü (5d)

#### 4.1.1.17. 1-(4-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (5e)

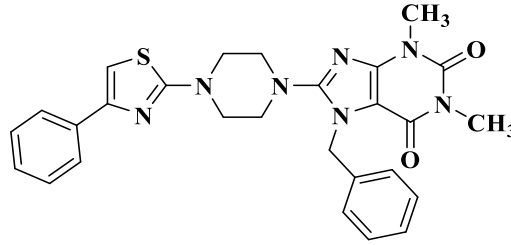
Metot E'ye göre (4e) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %45.4. Fiziksel görünüm: turuncu toz. Deneysel erime noktası: 135-136 °C; literatür erime noktası: 132-134 °C [98].



Şekil 4.17. Bileşiğin molekül formülü (5e)

#### 4.1.2. Nihai bileşiklerin sentezleri

##### 4.1.2.1. 7-Benzil-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6a)



Şekil 4.18. Bileşiğin molekül formülü (6a)

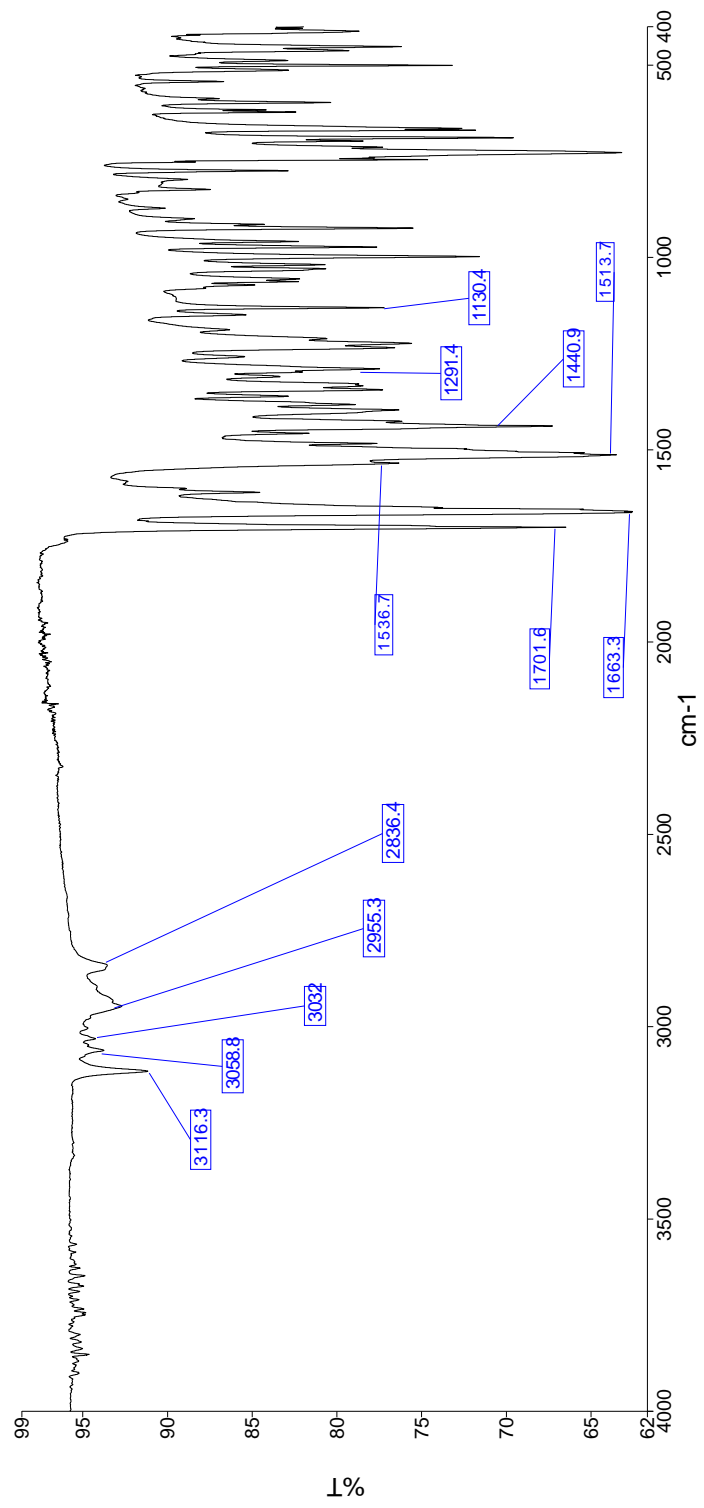
Metot F'ye göre (3a) ve (5a) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %78.2. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 190-191 °C.

**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3116-3032 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bantları), 2955-2836 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilim bantları), 1701 (C=O gerilme bandı), 1663 (C=O gerilme bandı).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7.86(d, *J* = 7.6 Hz, 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.43 – 7.21 (m, 9H), 5.45 (s, 2H(Bn α-CH<sub>2</sub>)), 3.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.42 (s, 3H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>)), 3.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H(Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.21 (s, 3H(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>)).

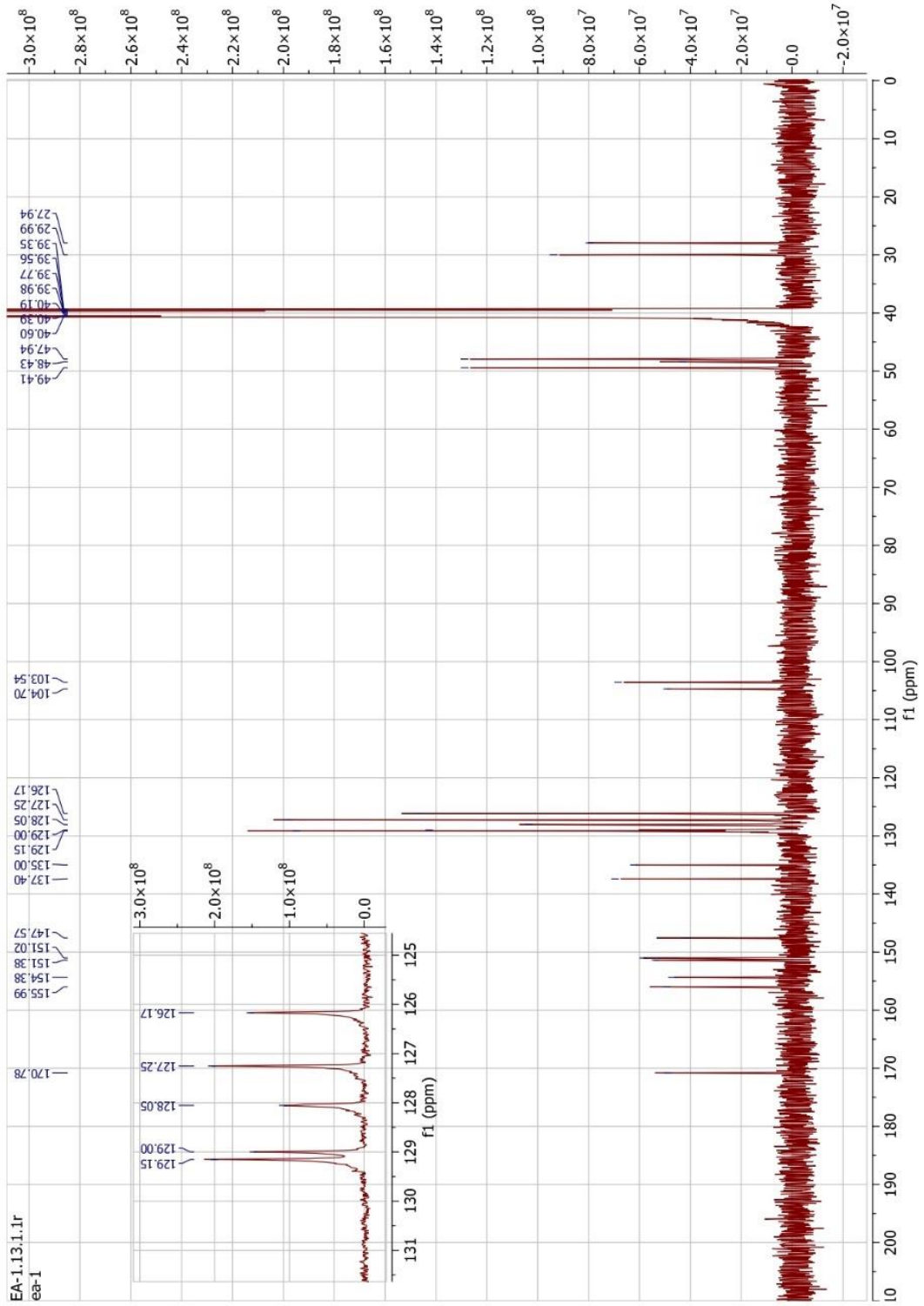
**<sup>13</sup>C-NMR (100MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 170.78(Tiyazol 2-C), 155.99(Ksantin 8-C), 154.38(Ksantin 6-C), 151.38, 151.02, 147.57, 137.40, 135.00, 129.15, 129.00, 128.05, 127.25, 126.17, 104.70, 103.54, 49.41(Piperazin 3,5-CH<sub>2</sub>), 48.43(Bn α-CH<sub>2</sub>), 47.94(Piperazin 2,6-CH<sub>2</sub>), 29.99(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>), 27.94(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI) (m/z) [M + 1]<sup>+</sup>:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, hesaplanan 514.2020, bulunan 514.2004.



Şekil 4.19. Bileşik 6a'nın IR spektrumu





Şekil 4.21. Bileşik 6a'nın  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-1\_371.lcd

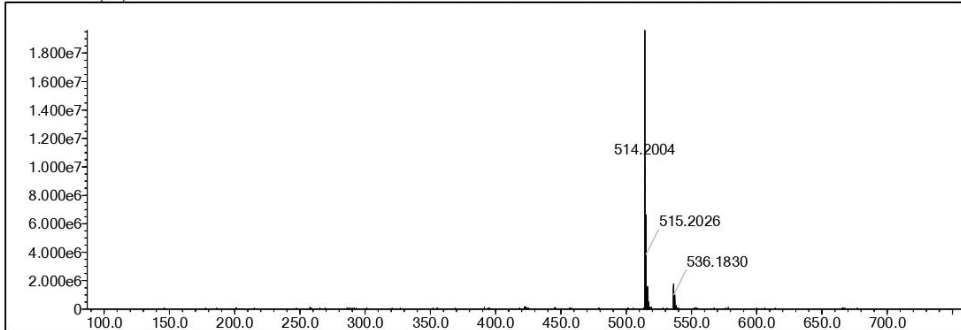
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

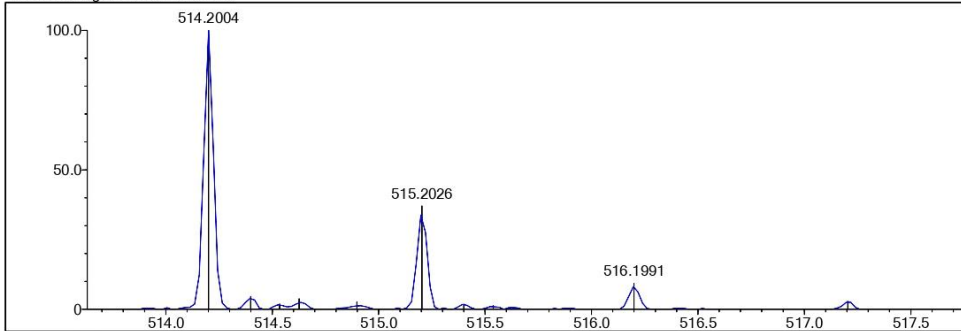
DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

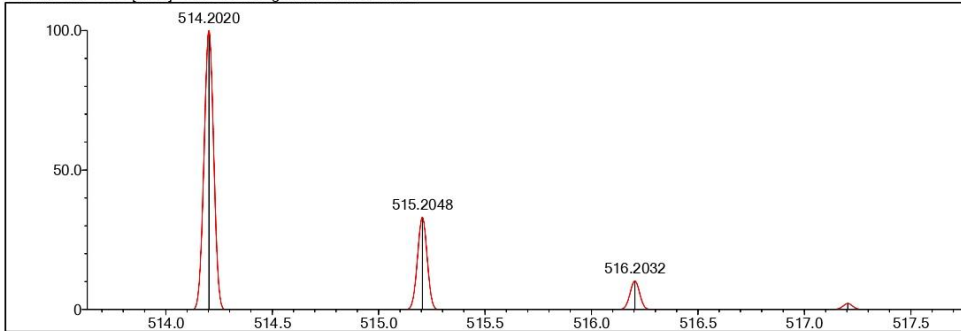
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 7.760 Scan#: 1165



Measured region for 514.2004 m/z



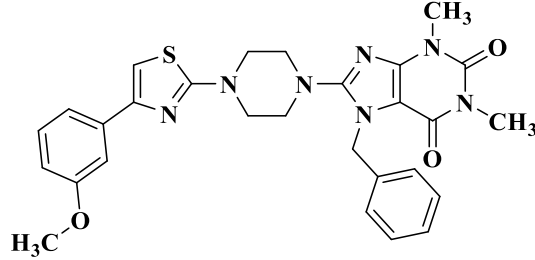
C27 H27 N7 O2 S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 514.2020 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.97	C27H27N7O2S	[M+H] <sup>+</sup>	514.2004	514.2020	-1.6	-3.11	97.09	18.0

Şekil 4.22. Bileşik 6a'nın HRMS spektrumu

4.1.2.2. 7-Benzil-8-(4-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6b)



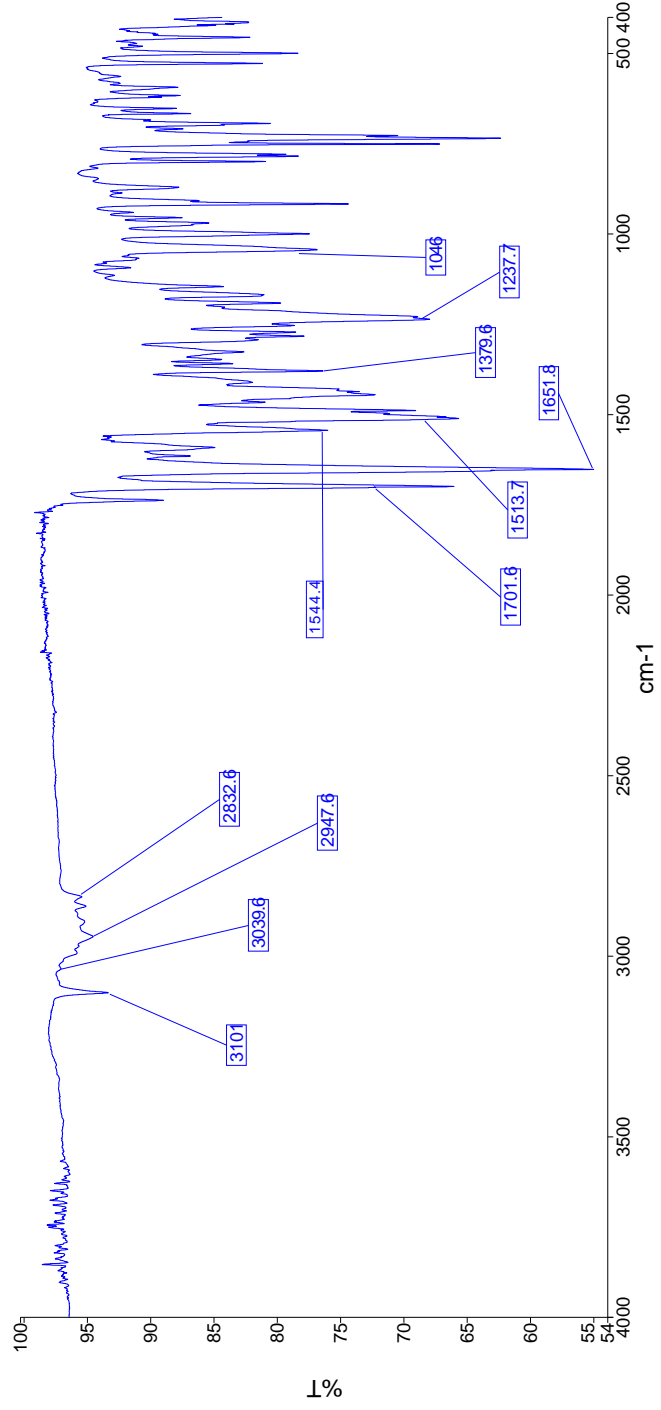
Şekil 4.23. Bileşiğin molekül formülü (6b)

Metot F'ye göre (3a) ve (5b) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %65.4. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 167 °C.

**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3101 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bantları), 2947-2832 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1701 (C=O gerilme bantları), 1651 (C=O gerilme bandı), 1238 (Aril alkil eter C-O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.47 – 7.20 (m, 8H), 6.87 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H(Ph 4-CH)), 5.44 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH $_2$ )), 3.79 (s, 3H(OCH $_3$ )), 3.54 (d,  $J = 5.4$  Hz, 4H(Piperazin 3-CH $_2$ , 5-CH $_2$ )), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH $_3$ )), 3.34 (d,  $J = 1.8$  Hz, 4H(Piperazin 2-CH $_2$ , 6-CH $_2$ )), 3.20 (s, 3H(Ksantin 1-CH $_3$ )).

**HRMS (ESI) (m/z)  $[\text{M} + 1]^+$ :** C $_{28}$ H $_{29}$ N $_7$ O $_3$ S, hesaplanan 544.2125, bulunan 544.2108.



Şekil 4.24. Bileşik 6b'nin IR spektrumu



Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-3\_373.lcd

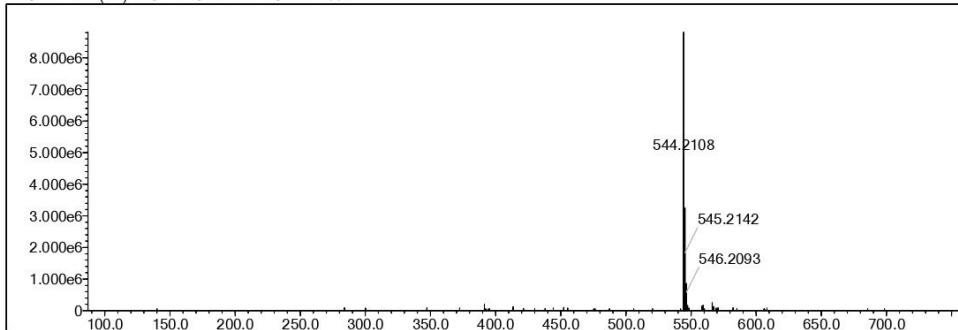
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

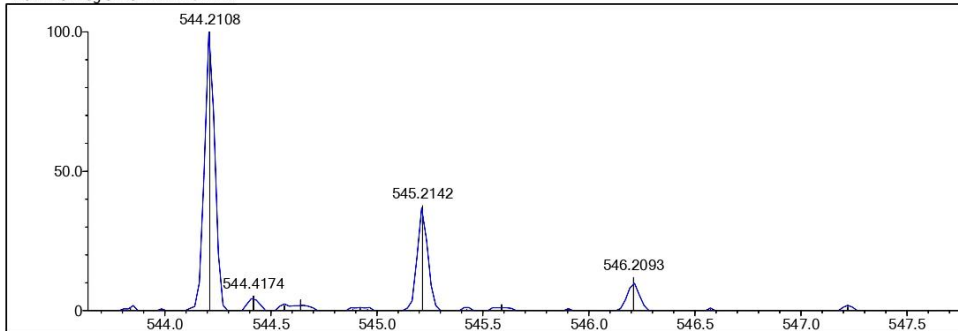
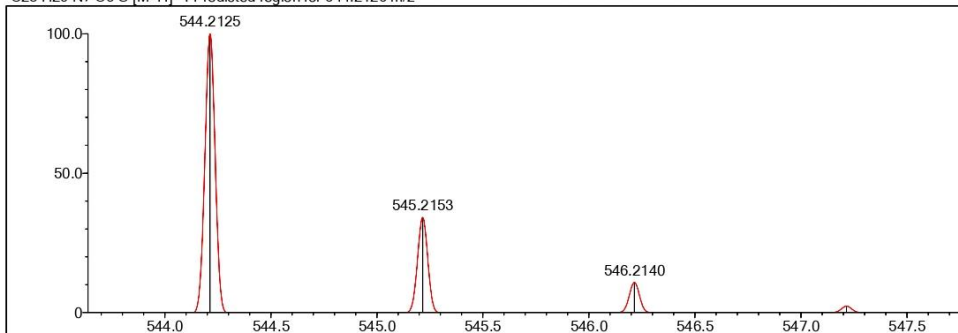
DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.693 Scan#: 1005



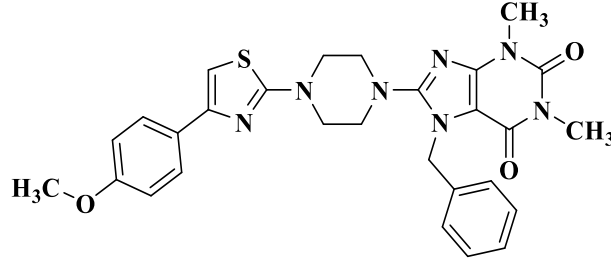
Measured region for 544.2108 m/z

C28 H29 N7 O3 S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 544.2125 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	76.62	C28 H29 N7 O3 S	[M+H] <sup>+</sup>	544.2108	544.2125	-1.7	-3.12	80.91	18.0

Şekil 4.26. Bileşik 6b'nin HRMS spektrumu

4.1.2.3. 7-Benzil-8-(4-(4-(4-metoksifenil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6c)



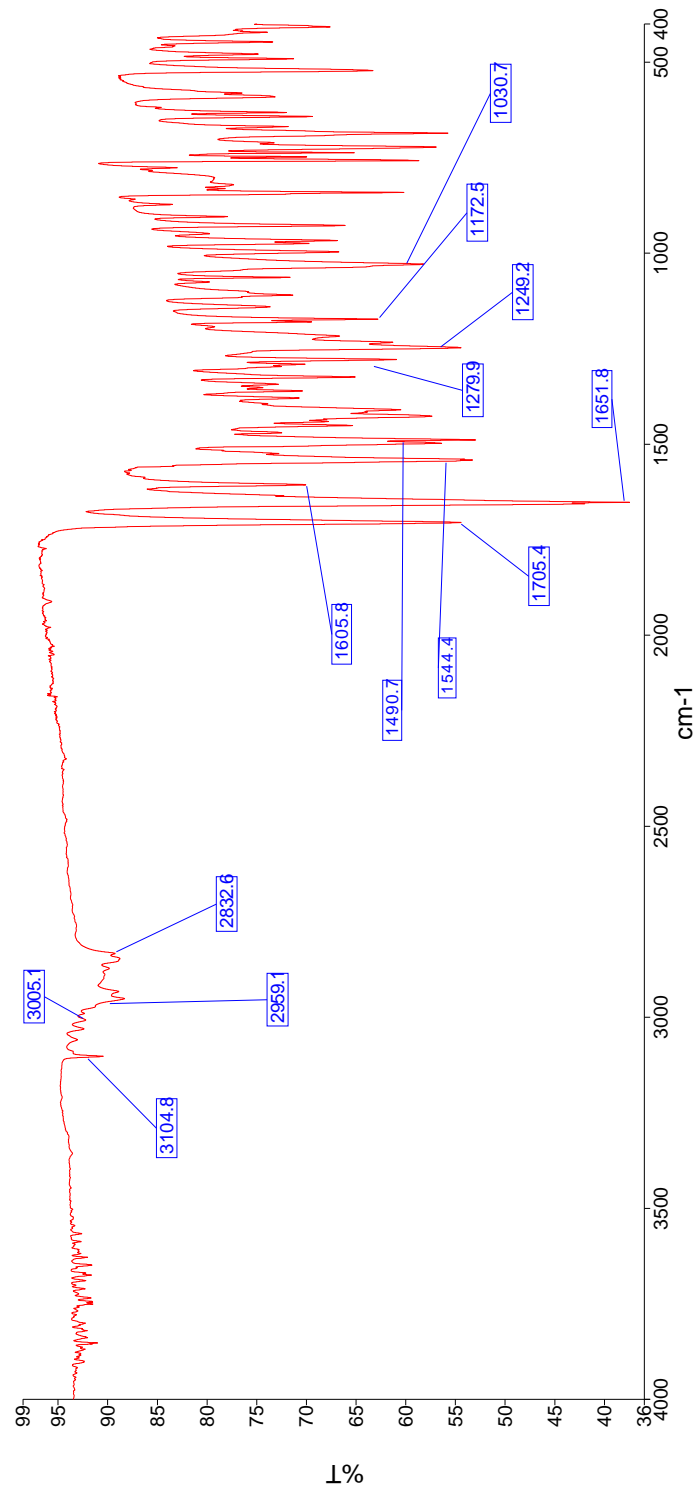
Şekil 4.27. Bileşiğin molekül formülü (6c)

Metot F'ye göre (3a) ve (5c) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %71.6. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 195 °C.

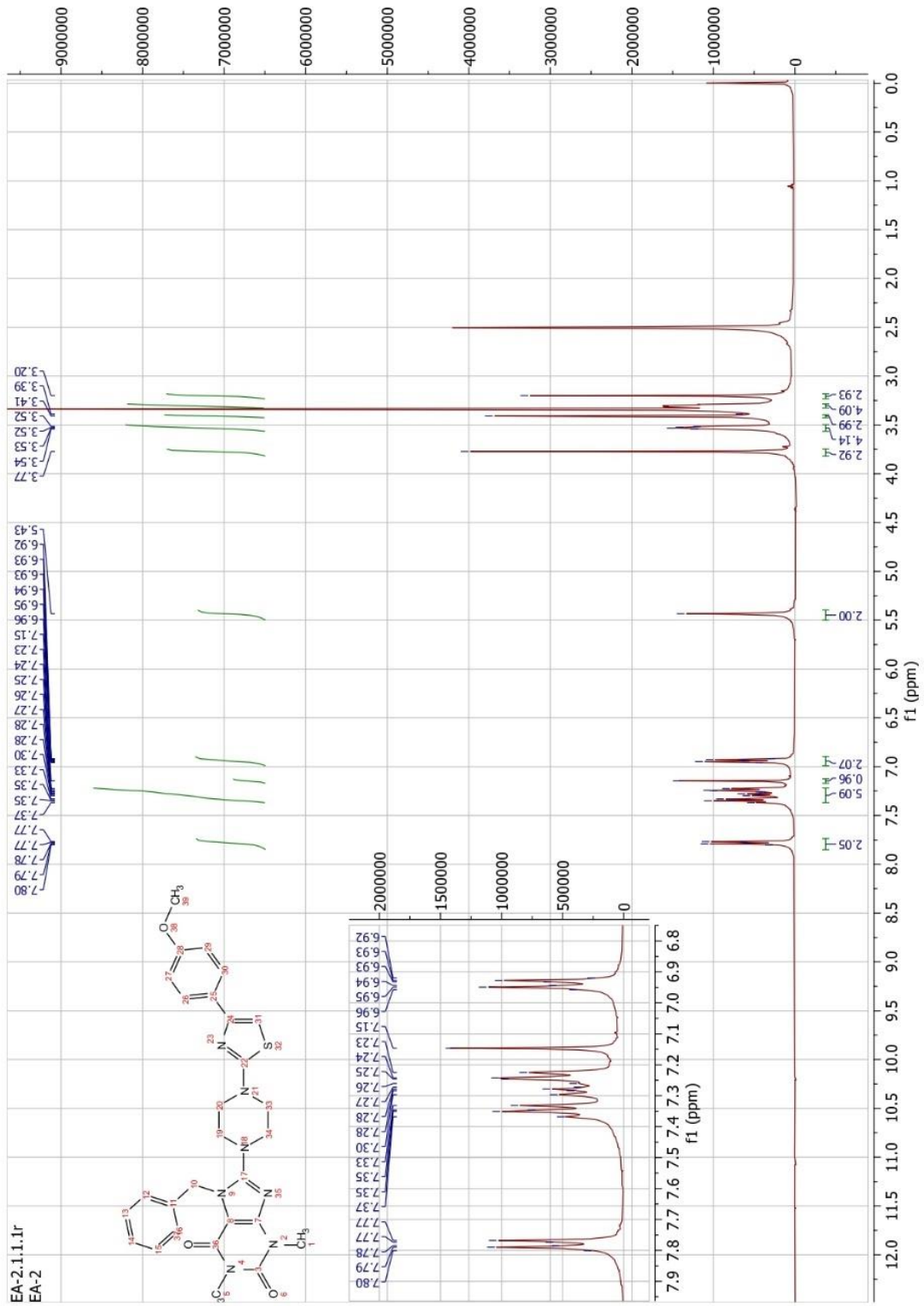
**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3104 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bandı), 2959-2832 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1705 (C=O gerilme bandı), 1651 (C=O gerilme bandı), 1249 (Aril alkil eter C-O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.78 (dd,  $J = 9.3, 2.6$  Hz, 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 7.15 (s, 1H(Tiyazol)), 6.96 – 6.91 (m, 2H(Ph 3-CH, 5-CH)), 5.43 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH $_2$ )), 3.77 (s, 3H(OCH $_3$ )), 3.53 (d,  $J = 6.8$ , 4H(Piperazin 3-CH $_2$ , 5-CH $_2$ )), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH $_3$ )), 3.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 4H(Piperazin 2-CH $_2$ , 6-CH $_2$ )), 3.20 (s, 3H (Ksantin 1-CH $_3$ )).

**HRMS (ESI) (m/z)  $[\text{M} + 1]^+$ :** C $_{28}$ H $_{29}$ N $_7$ O $_3$ S, hesaplanan 544.2101, bulunan 544.2125.



Şekil 4.28. Bileşik 6c'nin IR spektrumu



Şekil 4.29. Bileşik 6c'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-2\_372.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 25.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

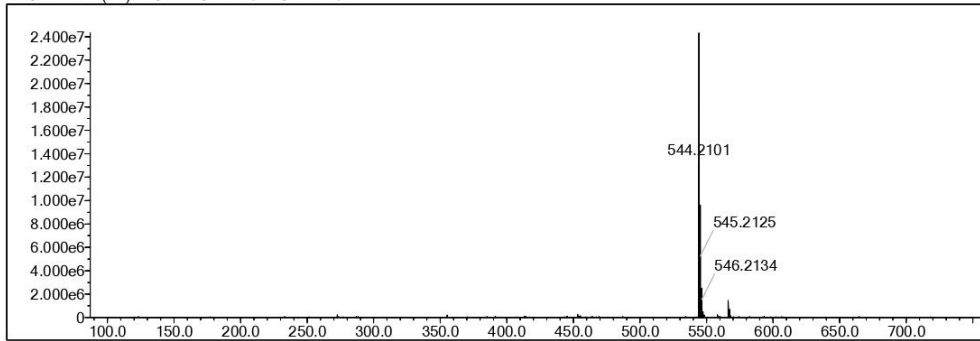
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

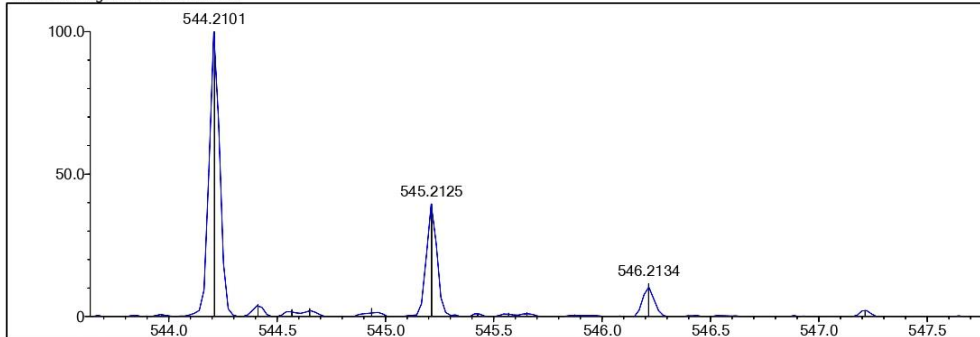
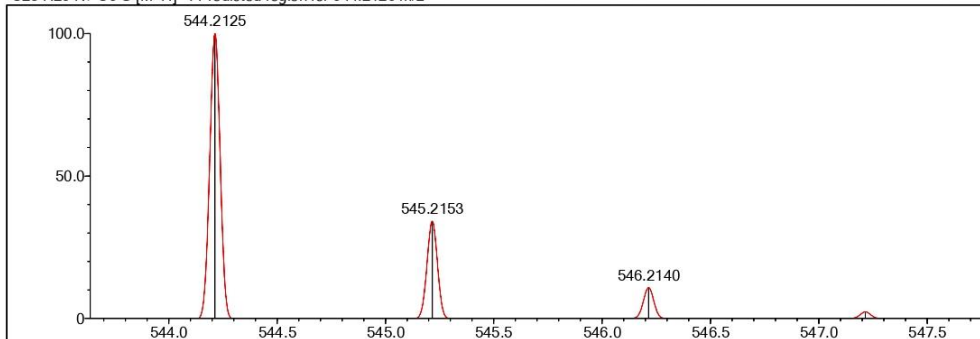
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.840 Scan#: 1027



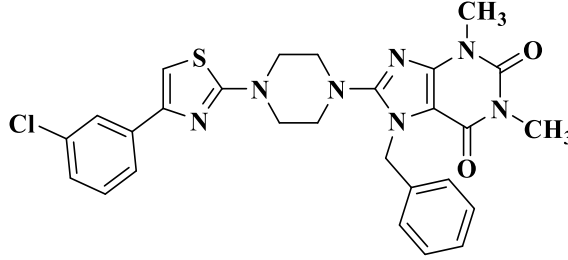
Measured region for 544.2101 m/z

C28 H29 N7 O3 S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 544.2125 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.81	C28 H29 N7 O3 S	[M+H] <sup>+</sup>	544.2101	544.2125	-2.4	-4.41	85.06	18.0

Şekil 4.30. Bileşik 6c'nin HRMS spektrumu

4.1.2.4. 7-Benzil-8-(4-(4-(3-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6d)



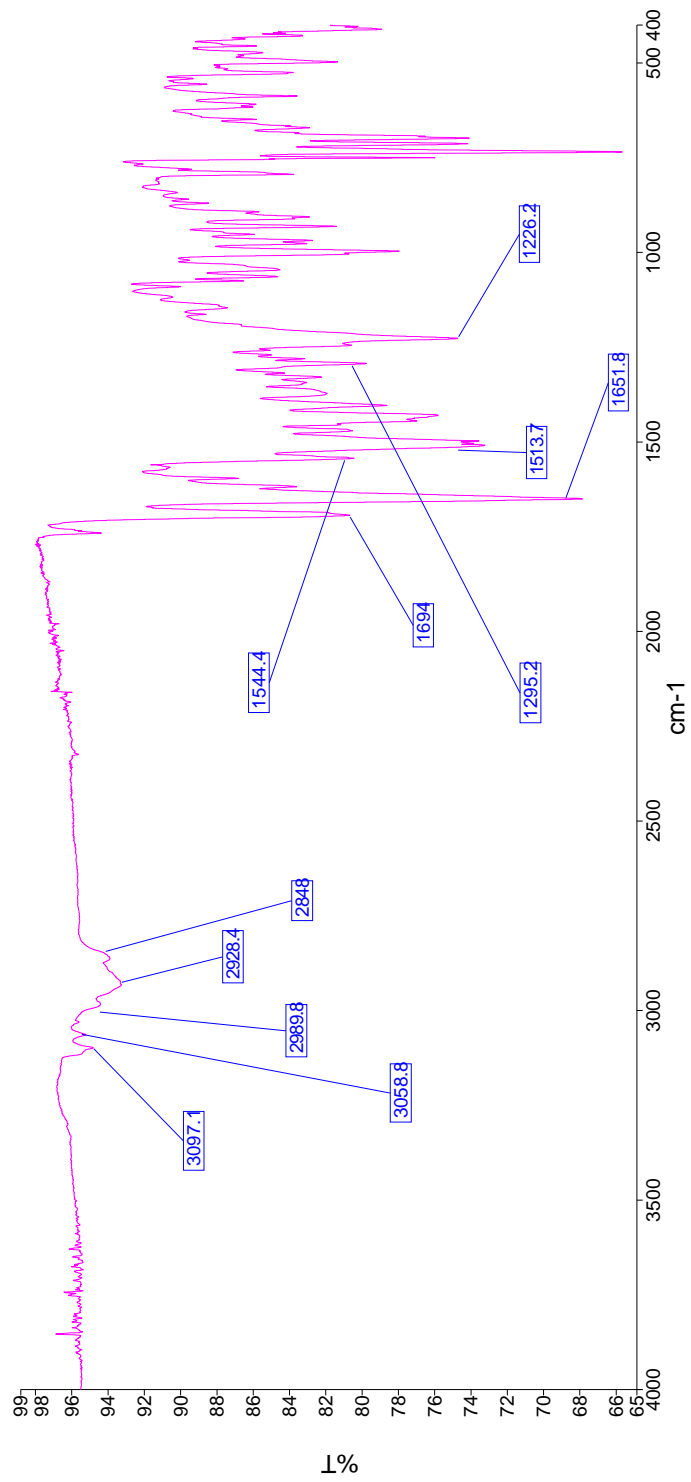
Şekil 4.31. Bileşiğin molekül formülü (6d)

Metot F'ye göre (3a) ve (5d) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %56.4.  
Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 204-206 °C.

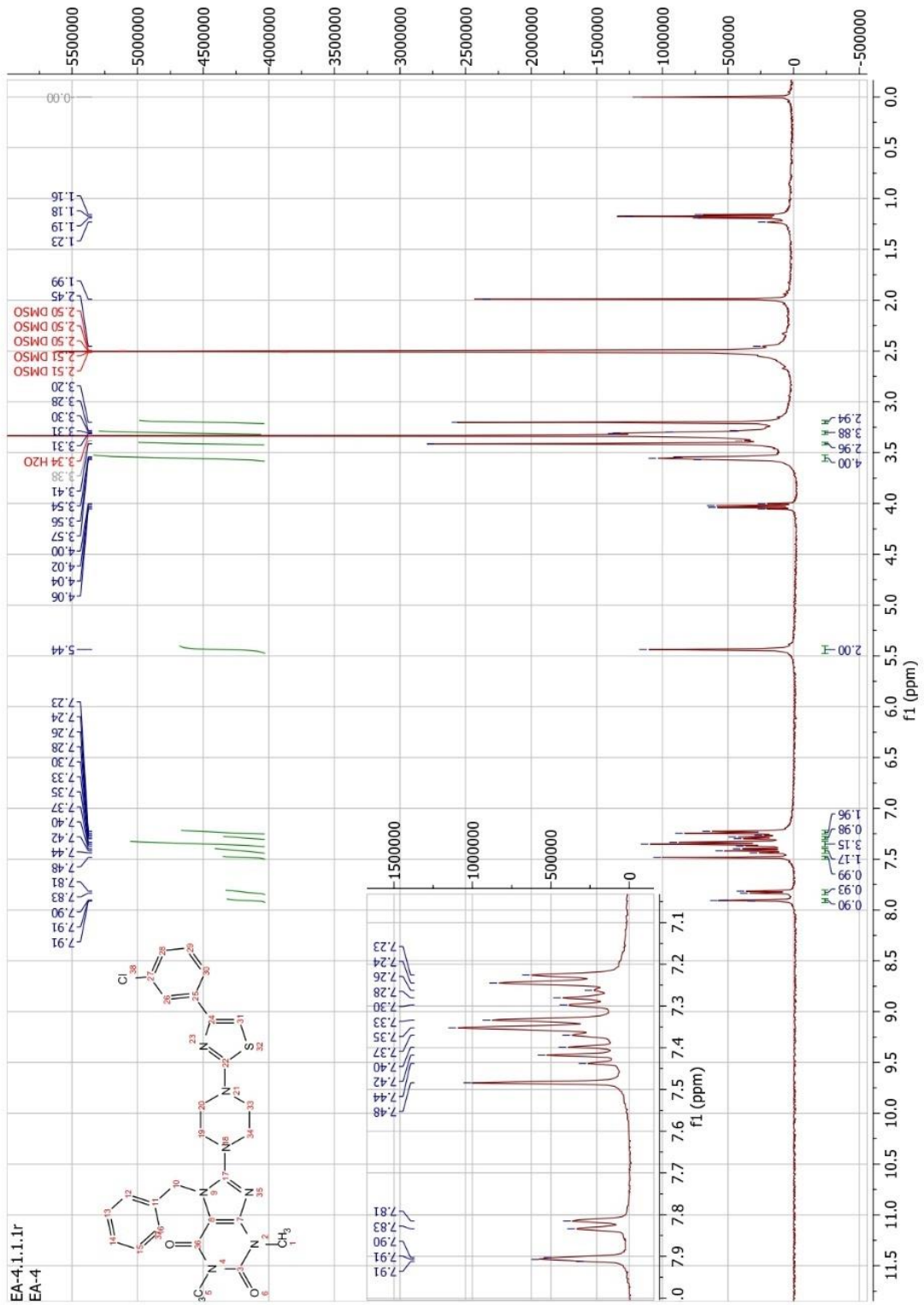
**IR**  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3097-3058 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bantları), 2989-2848 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1694 (C=O gerilme bandı), 1652 (C=O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.91 (bs, 1H(Ph-2-CH)), 7.82 (d,  $J= 7.8$  Hz, 1H(Ph 6-CH)), 7.49 – 7.16 (m, 8H), 5.44 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH $_2$ )), 3.56 (t,  $J= 5.2$  Hz, 4H(Piperazin 3-CH $_2$ , 5-CH $_2$ )), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH $_3$ )), 3.31 – 3.28 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$ , 6-CH $_2$ )), 3.20 (s, 3H(Ksantin 1-CH $_3$ )).

**HRMS (ESI) (m/z)  $[\text{M} + 1]^+$ :** C $_{27}$ H $_{26}$ N $_7$ O $_2$ SCl, hesaplanan 548.1630, bulunan 548.1611.



Şekil 4.32. Bileşik 6d'nin IR spektrumu



Şekil 4.33. Bileşik 6d'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-5\_375.lcd

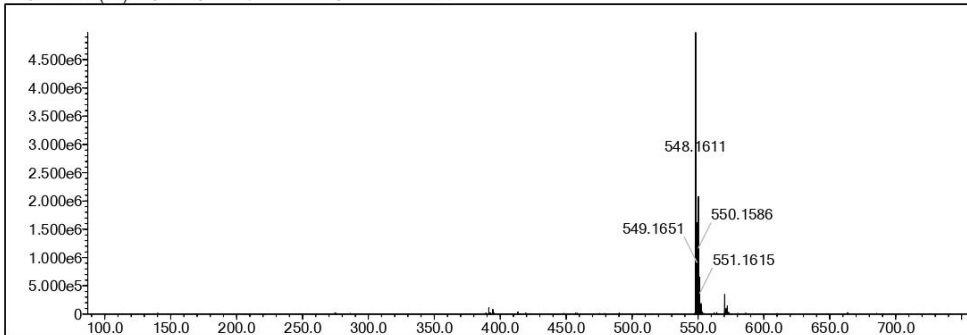
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

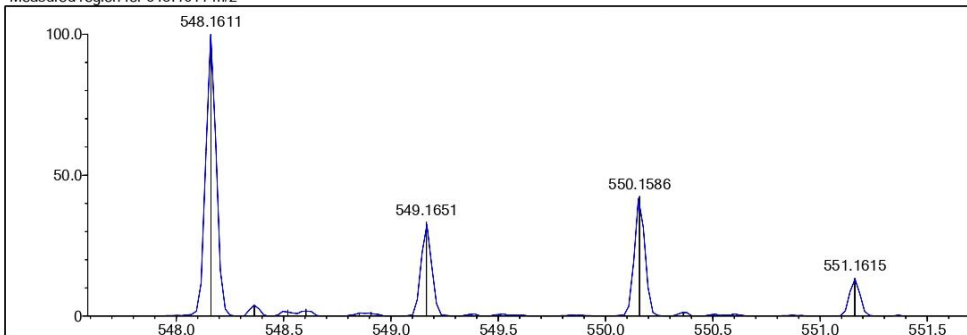
DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

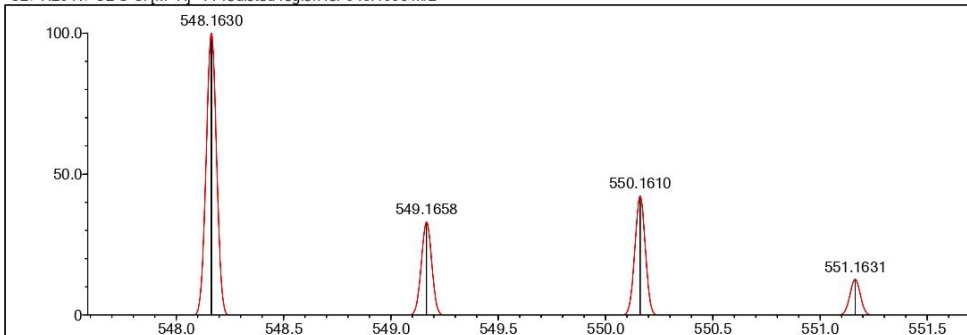
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.120 -> 2.453 Scan# : 169 -> 369



Measured region for 548.1611 m/z



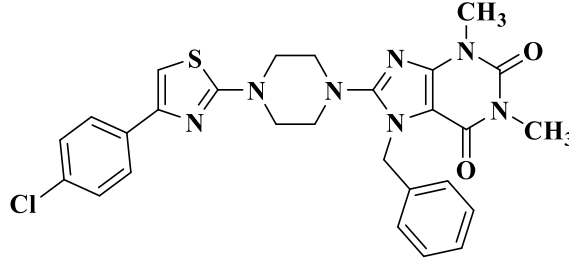
C27 H26 N7 O2 S Cl [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 548.1630 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.47	C27H26N7O2S Cl	[M+H] <sup>+</sup>	548.1611	548.1630	-1.9	-3.47	91.10	18.0

Şekil 4.34. Bileşik 6d'nin HRMS spektrumu

4.1.2.5. 7-Benzil-8-(4-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6e)



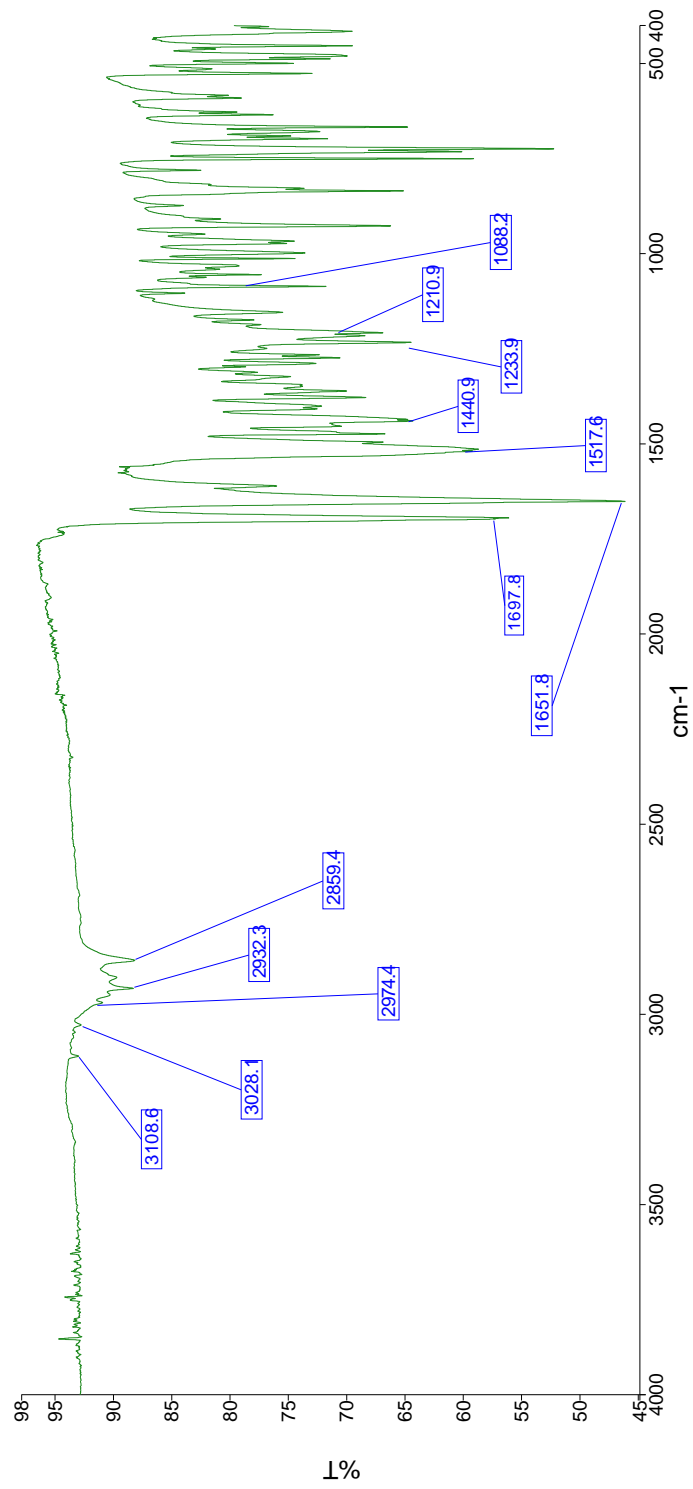
Şekil 4.35. Bileşiğin molekül formülü (6e)

Metot F'ye göre (3a) ve (5e) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %67.0.  
Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 196 °C.

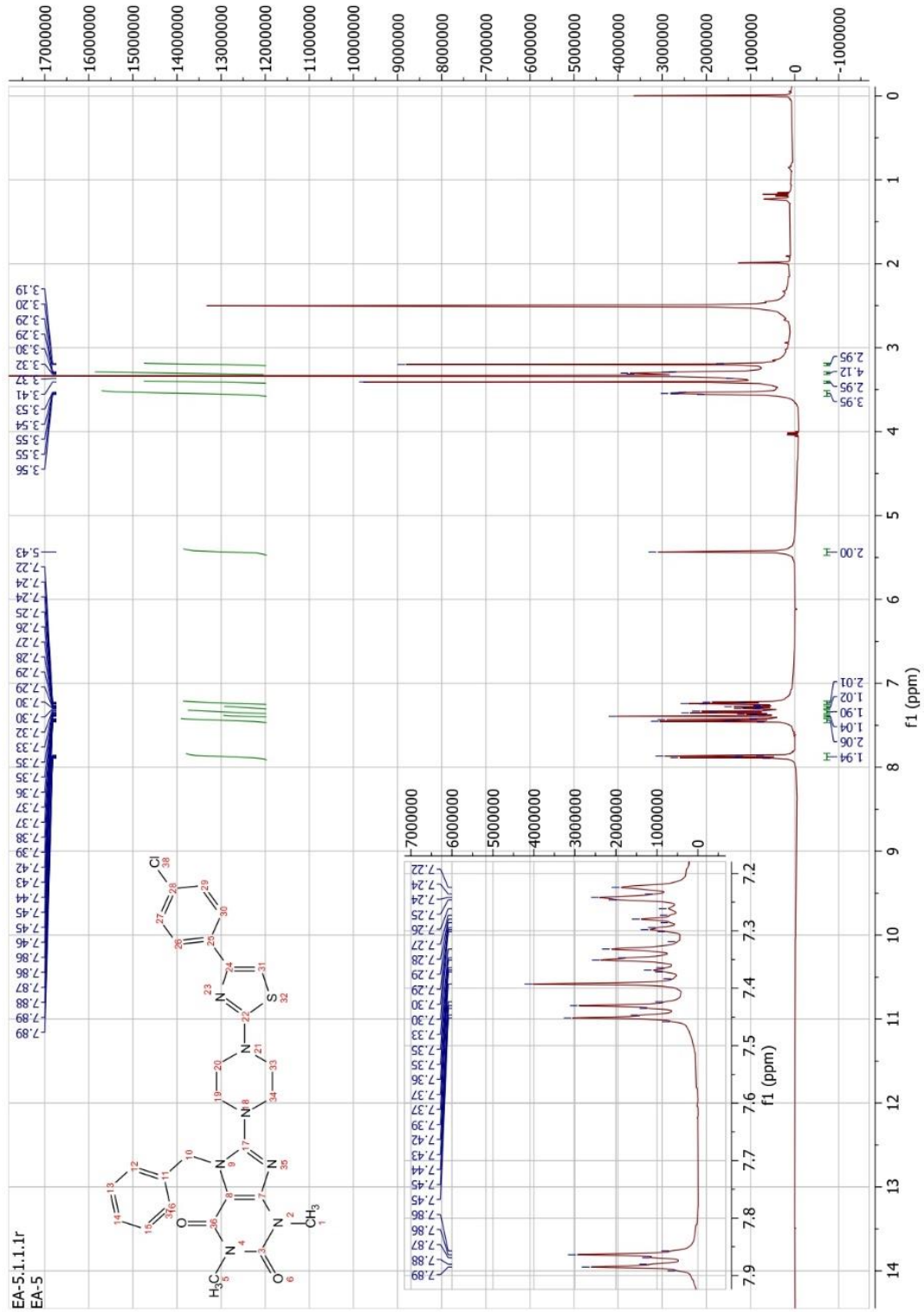
**IR**  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3109-3028 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bantları), 2932-2859 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1698 (C=O gerilme bandı), 1652 (C=O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.87 (d,  $J= 8.0$  Hz, 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.44 (d,  $J= 7.8$  Hz, 2H(Ph 3-CH, 5-CH)), 7.39 (s, 1H (Tiyazol)), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 5.43 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH $_2$ )), 3.56 – 3.53 (m, 4H(Piperazin 3-CH $_2$ , 5-CH $_2$ )), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH $_3$ )), 3.32 – 3.29 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$ , 6-CH $_2$ )), 3.20 (s, 3H(Ksantin 1-CH $_3$ )).

**HRMS (ESI) (m/z)  $[\text{M} + 1]^+$ :** C $_{27}$ H $_{26}$ N $_7$ O $_2$ SCl, hesaplanan 548.1630, bulunan 548.1614.



Şekil 4.36. Bileşik 6e'nin IR spektrumu



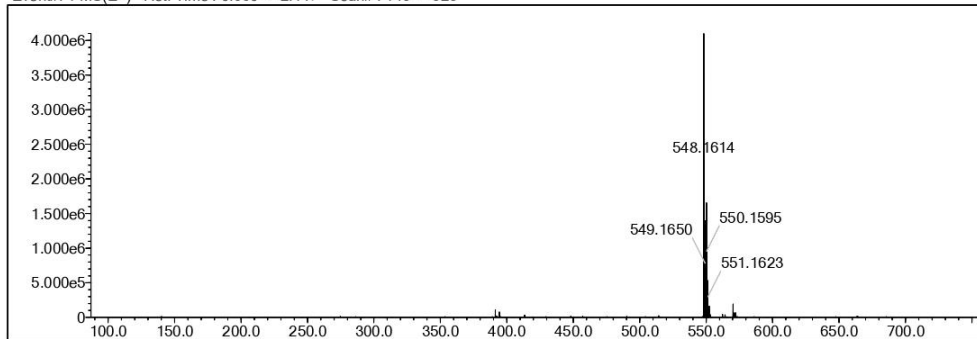
Şekil 4.37. Bileşik 6e'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-6\_376.lcd

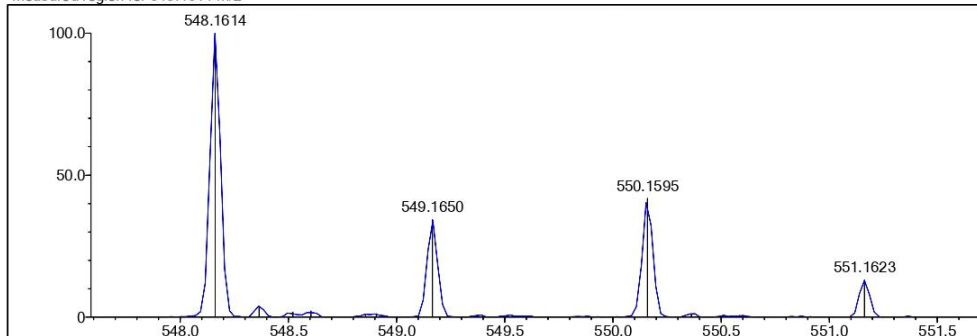
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Electron Ions: both  
 HC Ratio: unlimited  
 Apply N Rule: yes  
 Use MSn Info: yes  
 Max Isotopes: 3  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Iso RI (%): 10.00  
 MSn Logic Mode: AND  
 Max Results: 50

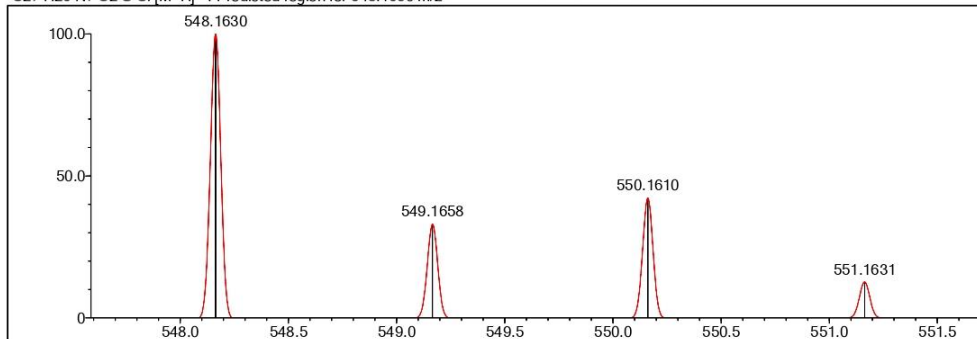
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 0.960 -> 2.147 Scan#: 145 -> 323



Measured region for 548.1614 m/z



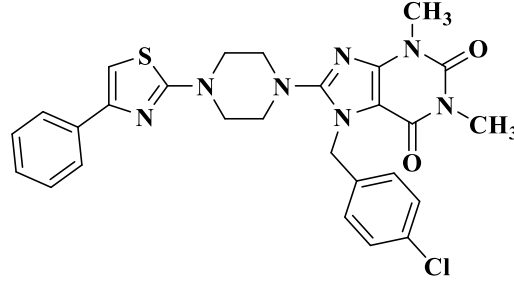
C27 H26 N7 O2 S Cl [M+H]<sup>+</sup>: Predicted region for 548.1630 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	86.27	C27 H26 N7 O2 S Cl	[M+H] <sup>+</sup>	548.1614	548.1630	-1.6	-2.92	90.62	18.0

Şekil 4.38. Bileşik 6e'nin HRMS spektrumu

4.1.2.6. 7-(4-Klorobenzil)-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6f)



Şekil 4.39. Bileşiğin molekül formülü (6f)

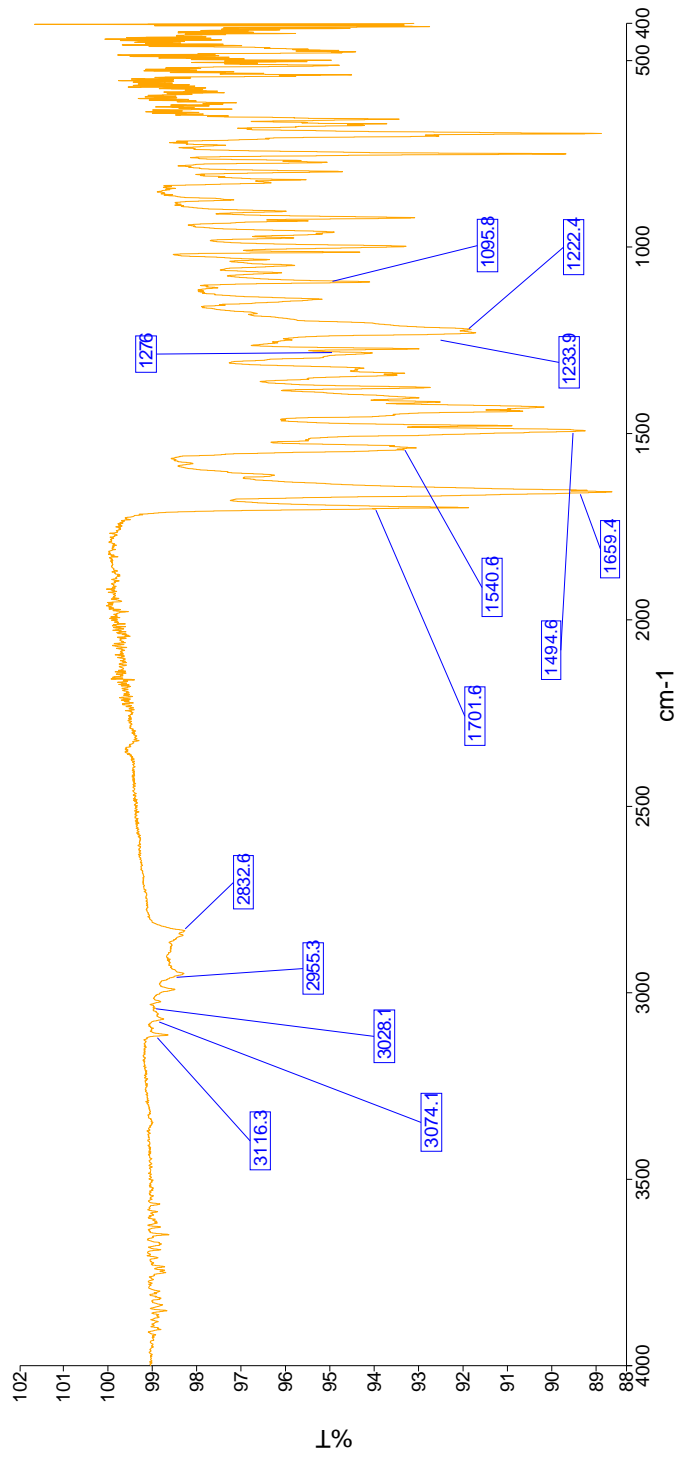
Metot F'ye göre (3b) ve (5a) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %72.6. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 203-204 °C.

**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3116-3028 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bantları), 2955-2832 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1702 (C=O gerilme bandı), 1659 (C=O gerilme bandı).

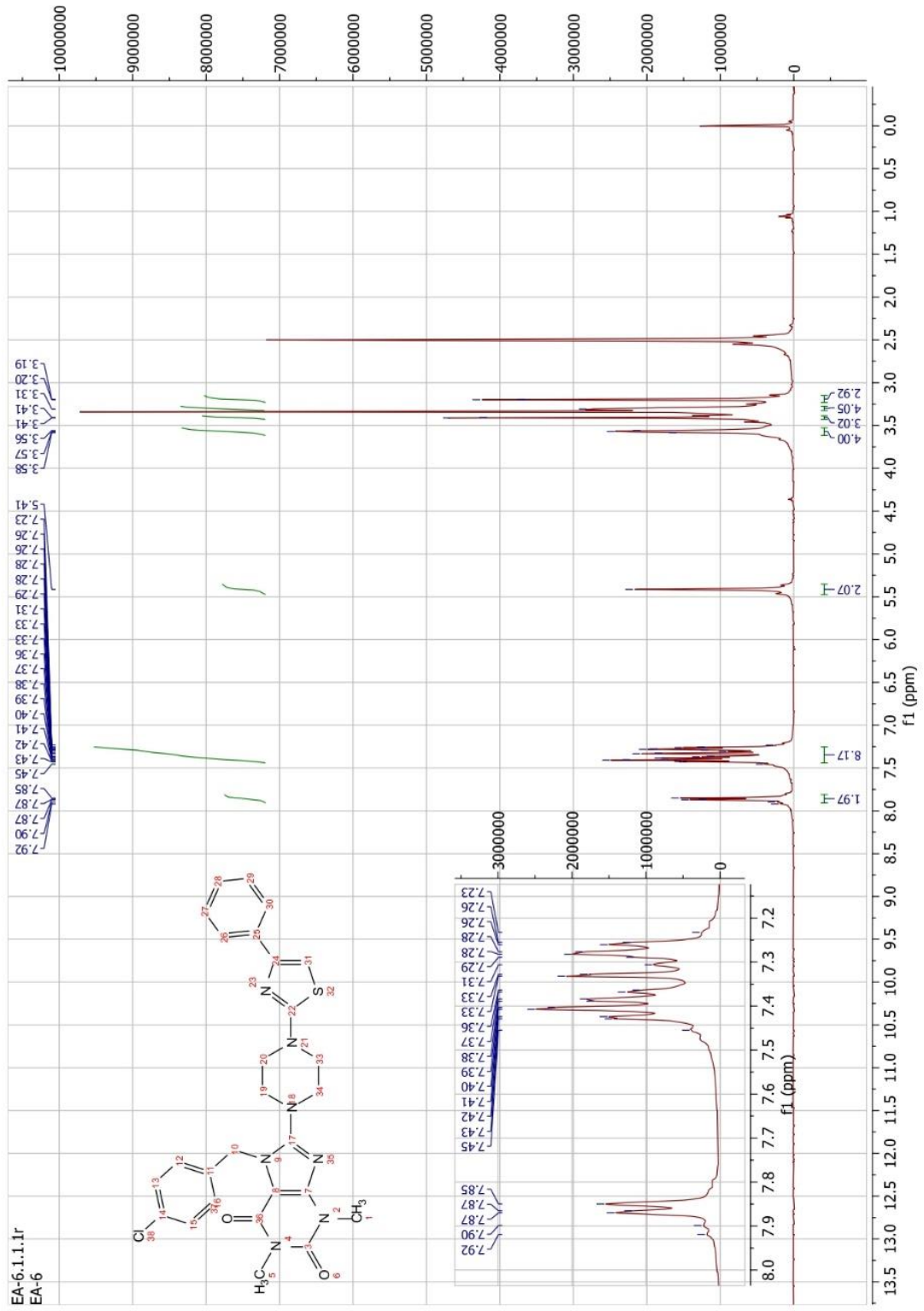
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.92 – 7.83 (m, 2H(Ph 2-CH, 6CH)), 7.47 – 7.23 (m, 8H), 5.41 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>)), 3.57-3.55 (m, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>)), 3.32-3.30 (m, 4H(Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.20 (s, 3H(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>)).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 170.79 (Tiyazol 2-C), 156.03 (Ksantin 8-C), 154.38(Ksantin 6-C), 151.02(Ksantin 2-C), 147.65, 136.40, 135.01, 132.65, 129.25, 129.15, 129.01, 128.07, 126.17, 103.56, 56.49(Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 49.49(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>) 47.93(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 30.01(Ksantin-3-CH<sub>3</sub>), 27.95(Ksantin-1-CH<sub>3</sub>).

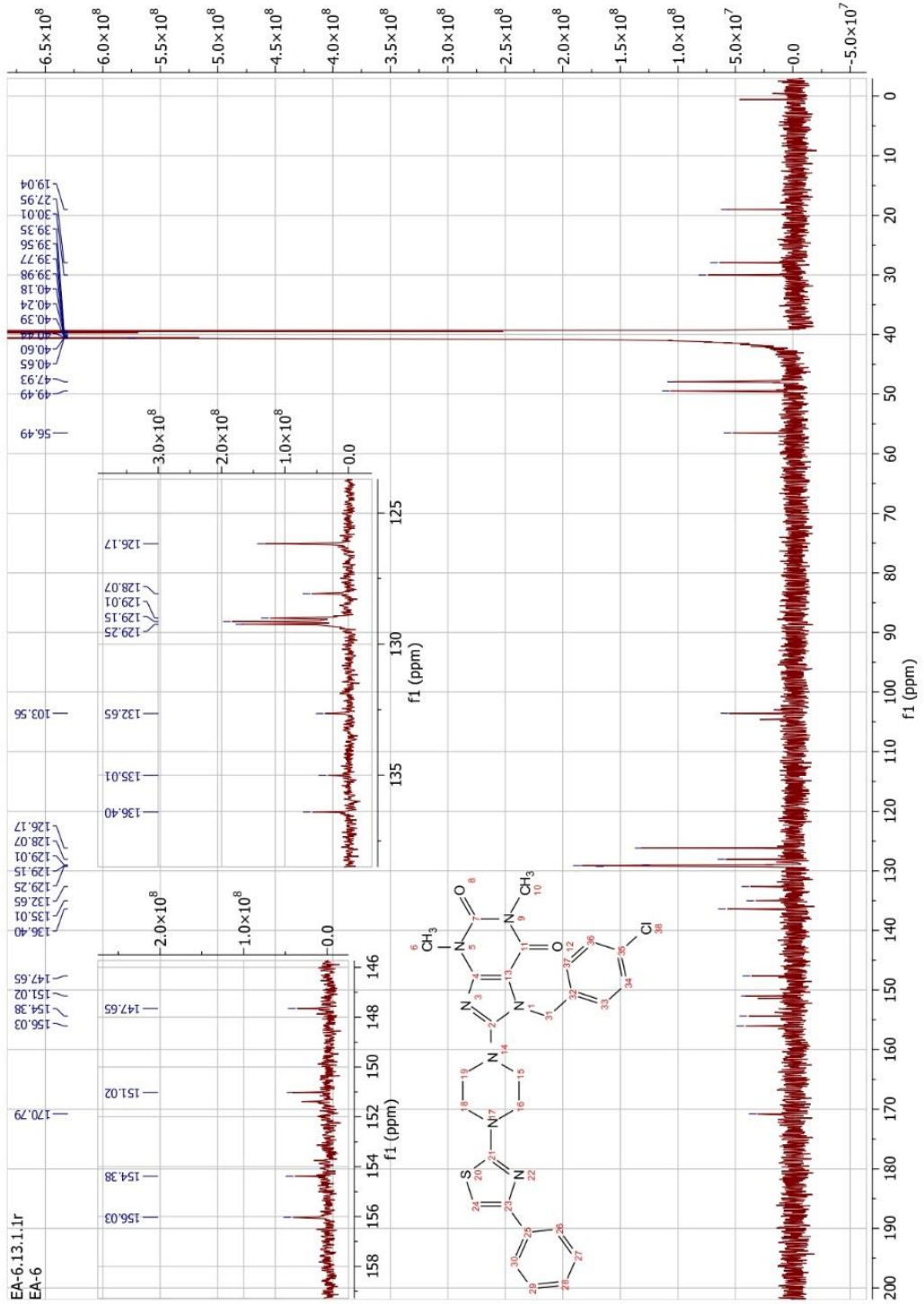
**HRMS (ESI) (m/z) [M + 1]<sup>+</sup>:** C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>SCl, hesaplanan 548.1630, bulunan 548.1620.



Şekil 4.40. Bileşik 6f'nin IR spektrumu



Şekil 4.41. Bileşik 6f'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



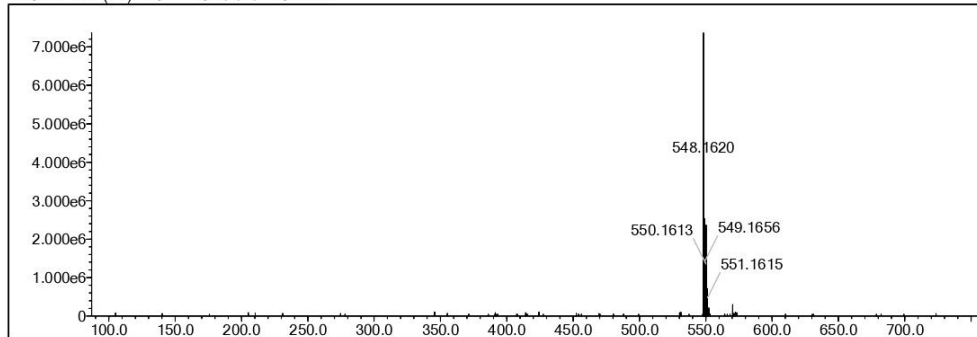
Şekil 4.42. Bileşik 6f'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-7\_377.lcd

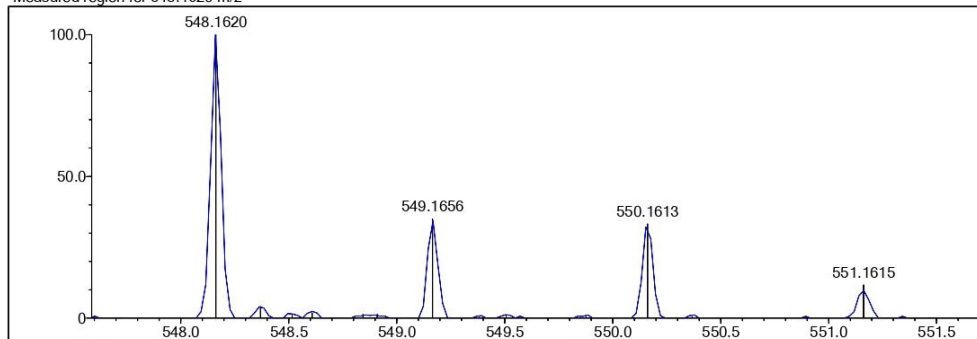
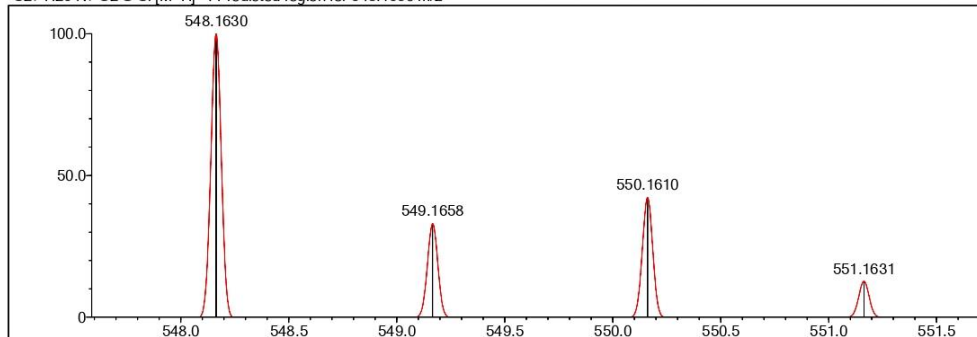
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Electron Ions: both  
 HC Ratio: unlimited  
 Apply N Rule: yes  
 Use MSn Info: yes  
 Max Isotopes: 3  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Iso RI (%): 10.00  
 MSn Logic Mode: AND  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 0.040 Scan#: 7



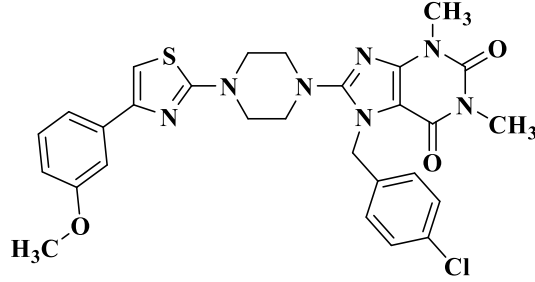
Measured region for 548.1620 m/z

C27 H26 N7 O2 S Cl [M+H]<sup>+</sup>: Predicted region for 548.1630 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.72	C27 H26 N7 O2 S Cl	[M+H] <sup>+</sup>	548.1620	548.1630	-1.0	-1.82	74.24	18.0

Şekil 4.43. Bileşik 6f'nin HRMS spektrumu

4.1.2.7. 7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6g)



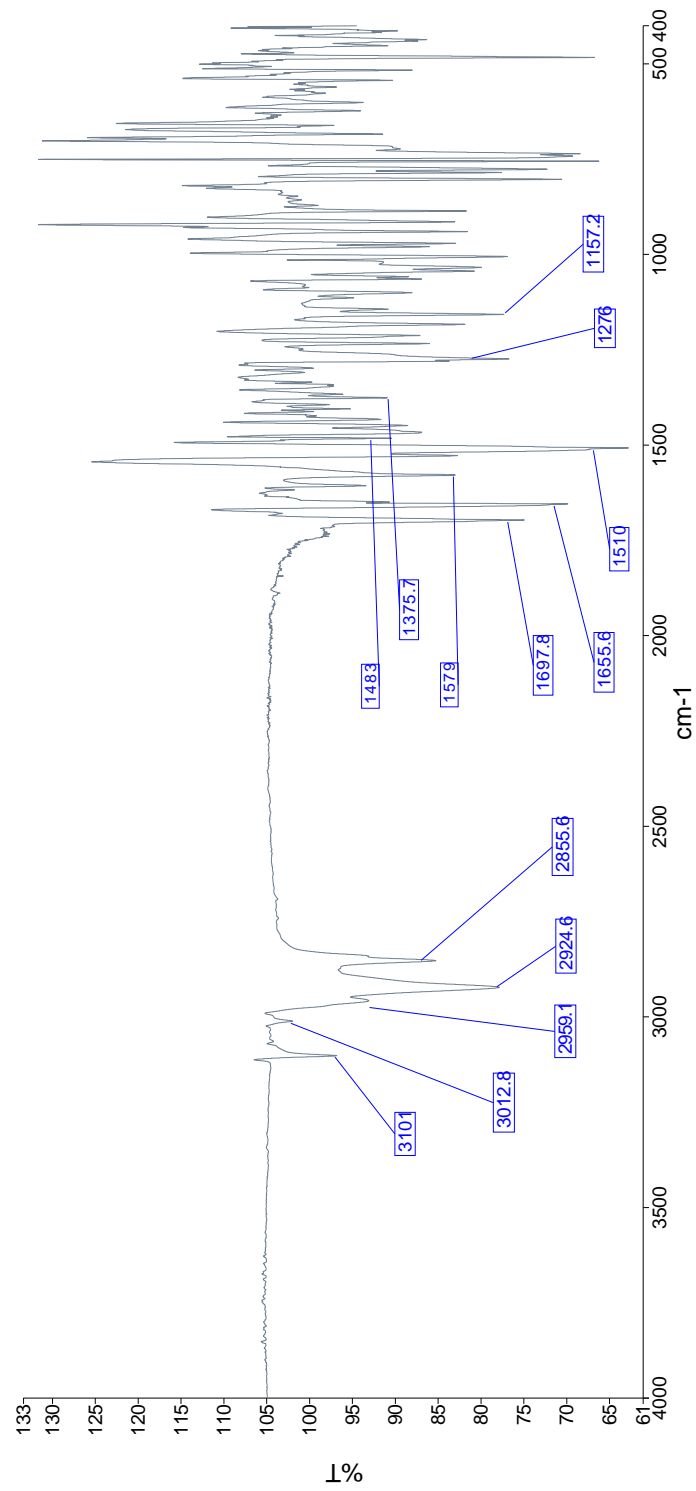
Şekil 4.44. Bileşiğin molekül formülü (6g)

Metot F'ye göre (3b) ve (5b) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %72.4. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Erime noktası: 203-204 °C.

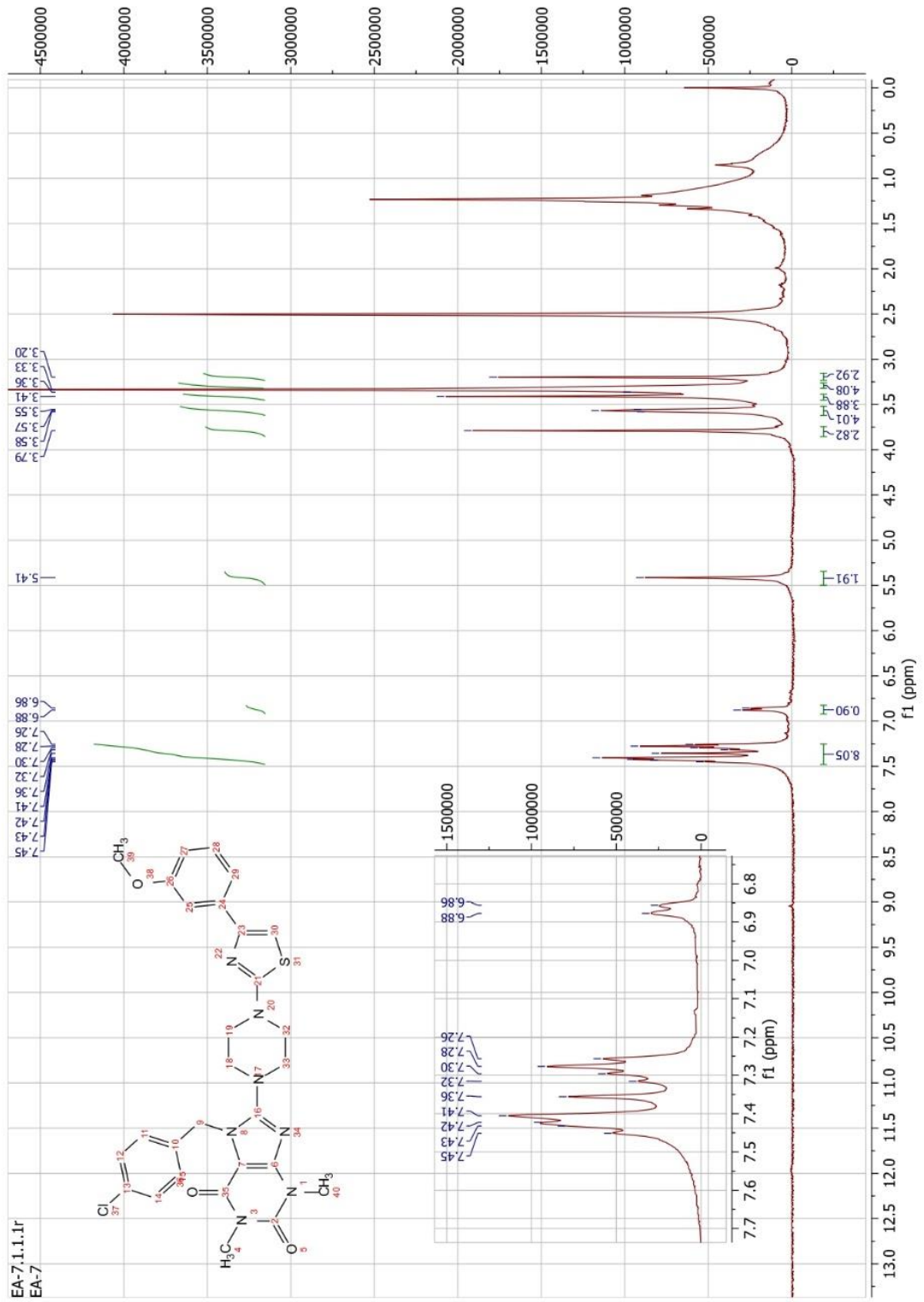
**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3101-3013 ( $\text{sp}^2\text{C-H}$  gerilme bantları), 2959-2855 ( $\text{sp}^3\text{C-H}$  gerilme bantları), 1697 (C=O gerilme bandı), 1655 (C=O gerilme bandı), 1276 (Aril alkil eter C-O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.45 – 7.26 (m, 8H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H(Ph 4-CH)), 5.41 (s, 1H(Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>)), 3.79 (s, 3H(OCH<sub>3</sub>)), 3.57 (t,  $J = 5.2$  Hz, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.41 (s, 1H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>)), 3.32-3.30 (m, 4H(Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.20 (s, 3H(Ksantin-1-CH<sub>3</sub>)).

**HRMS (ESI) (m/z)  $[\text{M} + 1]^+$ :** C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>SCl, hesaplanan 578.1736, bulunan 578.1736.



Şekil 4.45. Bileşik 6g'nin IR spektrumu



Şekil 4.46. Bileşik 6g'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-7\_377.lcd

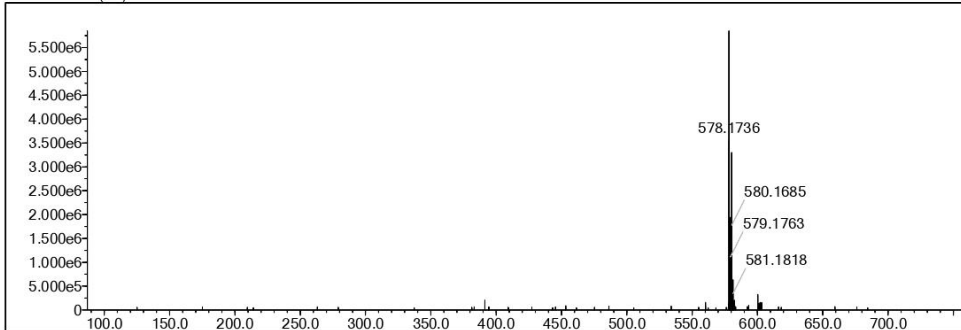
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

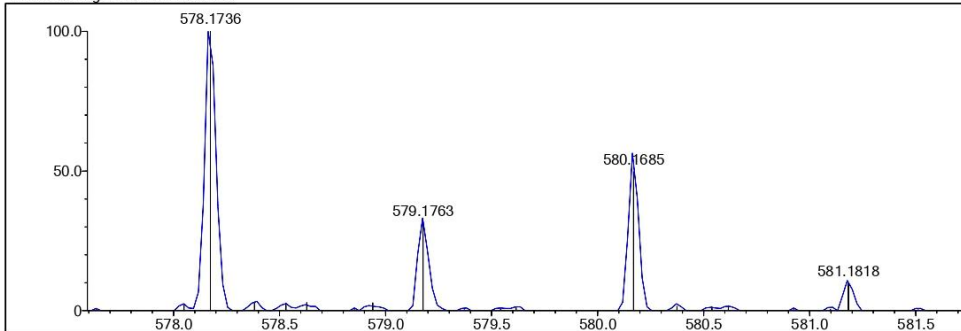
DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

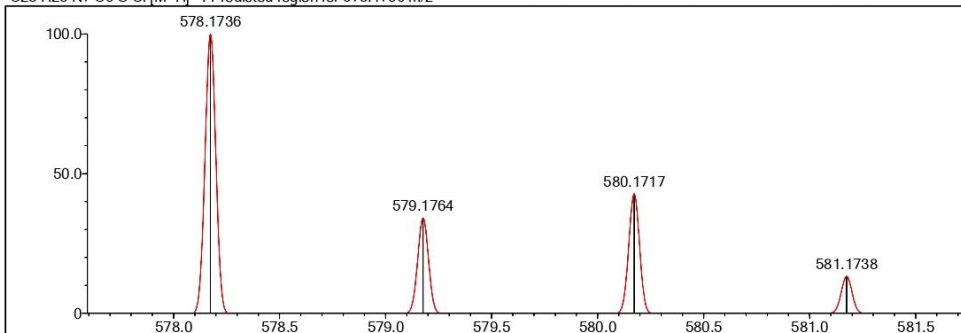
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 9.200 Scan#: 1381



Measured region for 578.1736 m/z



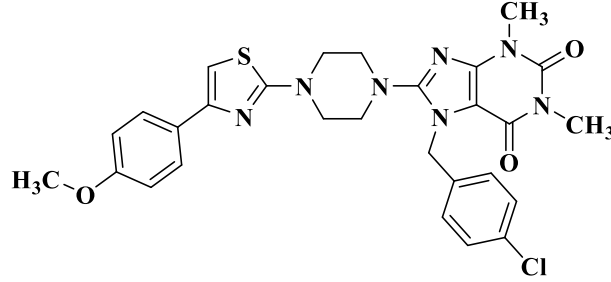
C28 H28 N7 O3 S Cl [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 578.1736 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	65.61	C28 H28 N7 O3 S Cl	[M+H] <sup>+</sup>	578.1736	578.1736	0.0	0.00	65.61	18.0

Şekil 4.47. Bileşik 6g'nin HRMS spektrumu

4.1.2.8. 7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6h)



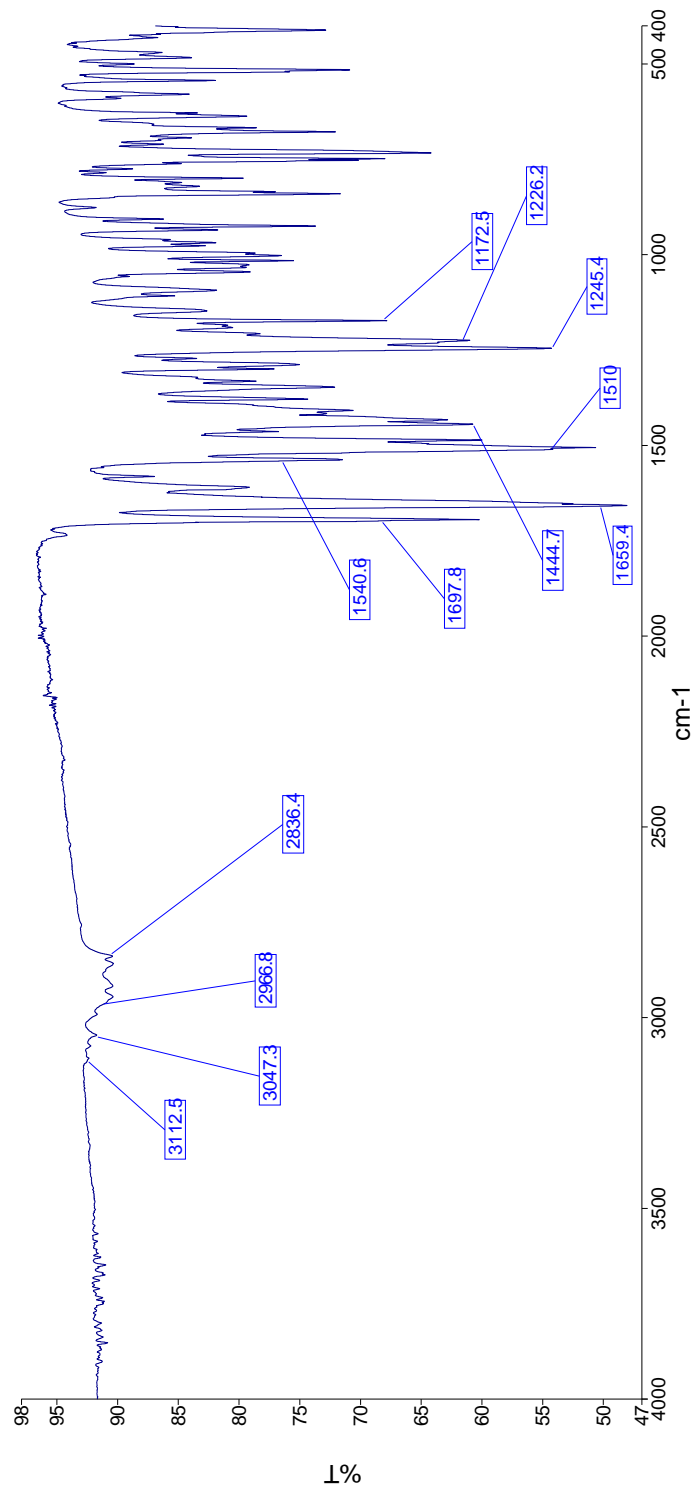
Şekil 4.48. Bileşiğin molekül formülü (6h)

Metot F'ye göre (3b) ve (5c) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %67.1. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Erime noktası: 117-119 °C.

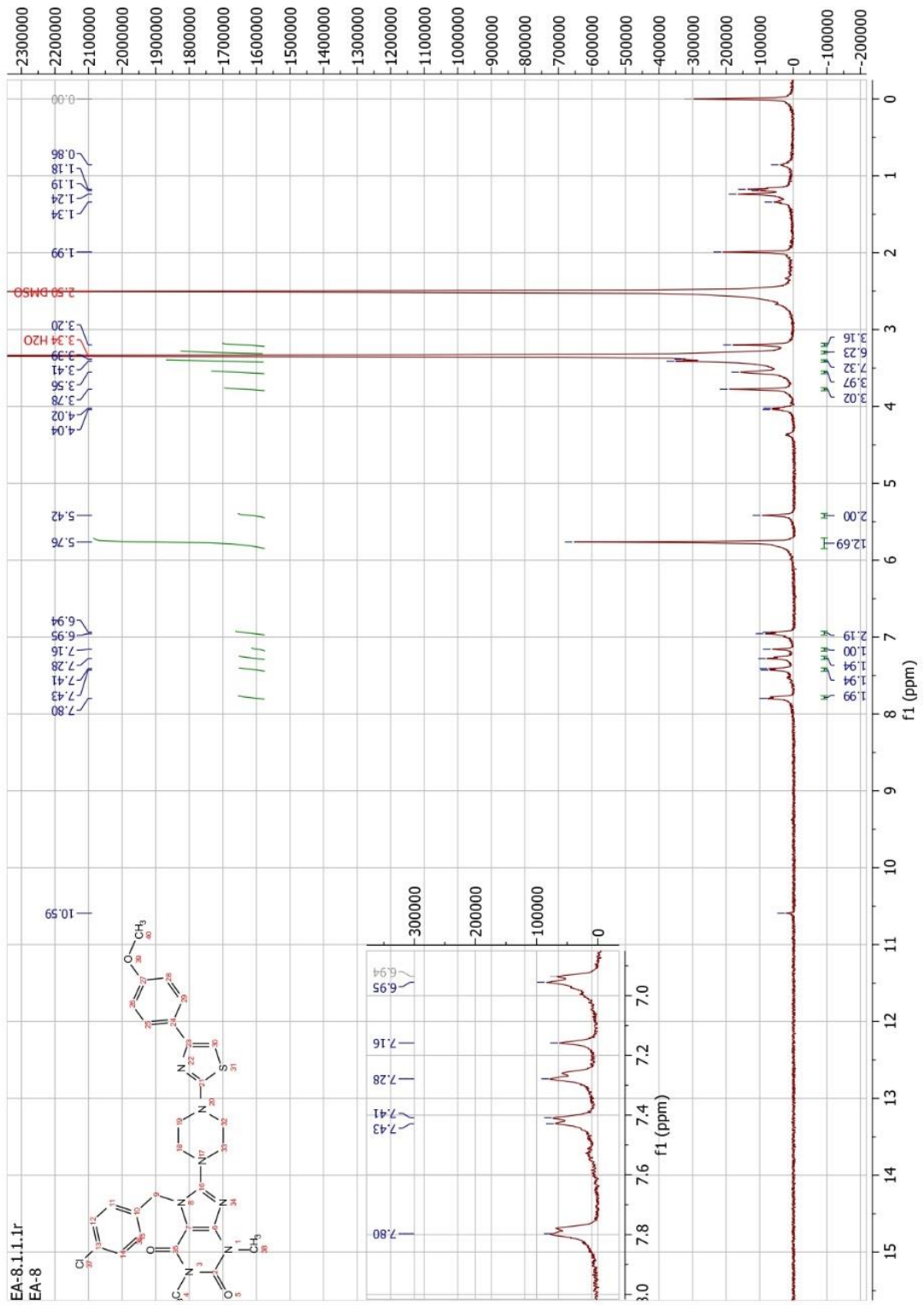
**IR**  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3113-3047 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilmeleri), 2967-2836 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilmeleri), 1698 (C=O gerilmesi), 1659 (C=O gerilmesi), 1245 (Aril alkil eter C-O gerilmesi).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H(Bn 2-CH, 6-CH)), 7.28 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H(Bn 3-CH, 5-CH)), 7.16 (s, 1H(Tiyazol)), 6.94 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H(Ph 3-CH, 5-CH)), 5.42 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>)), 3.78 (s, 3H(OCH<sub>3</sub>)), 3.56 (bs, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.41-3.39 (m, 7H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>, Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.20 (s, 3H(Ksantin-1-CH<sub>3</sub>)).

**HRMS (ESI) (m/z) [M + 1]<sup>+</sup>:** C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>SCl, hesaplanan 578.1736, bulunan 578.1764.



Şekil 4.49. Bileşik 6h'nin IR spektrumu



Şekil 4.50. Bileşik 6h'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-8\_378.lcd

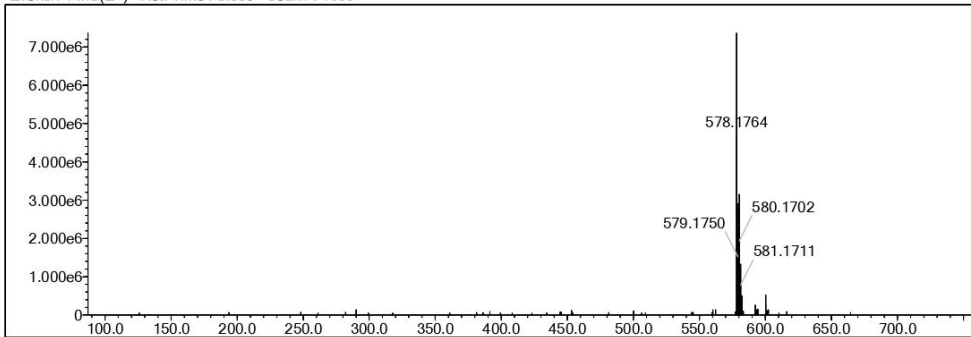
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

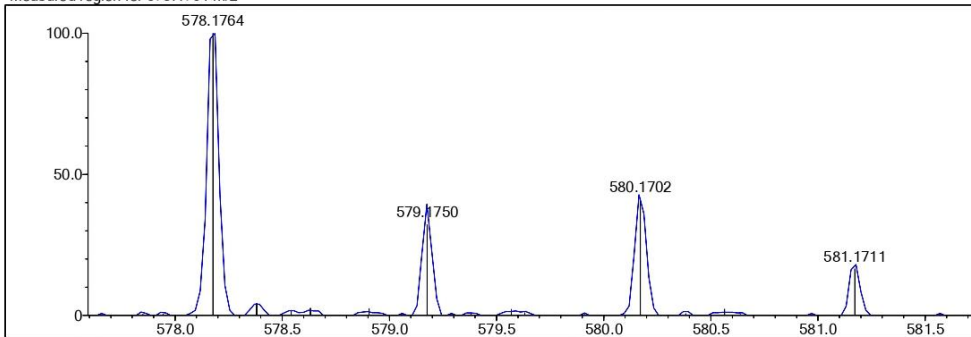
DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

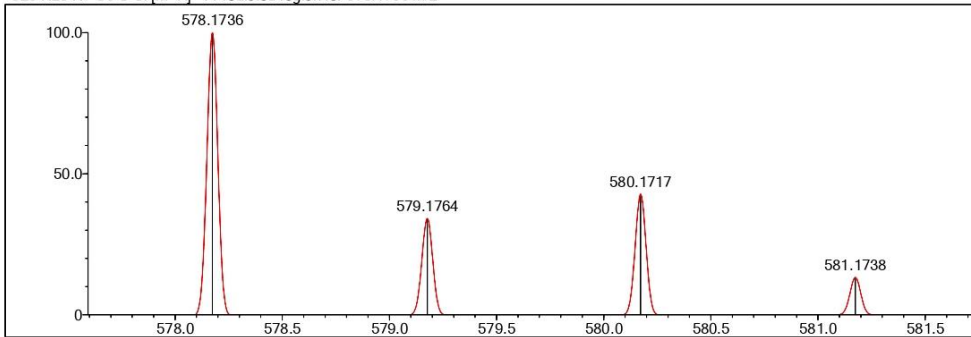
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.880 Scan#: 1333



Measured region for 578.1764 m/z



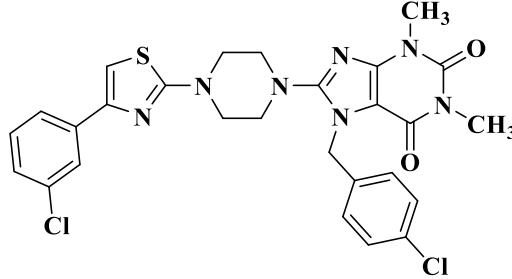
C28 H28 N7 O3 S Cl [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 578.1736 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	73.00	C28 H28 N7 O3 S Cl	[M+H] <sup>+</sup>	578.1764	578.1736	2.8	4.84	80.76	18.0

Şekil 4.51. Bileşik 6h'nin HRMS spektrumu

4.1.2.9. 7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(3-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6i)

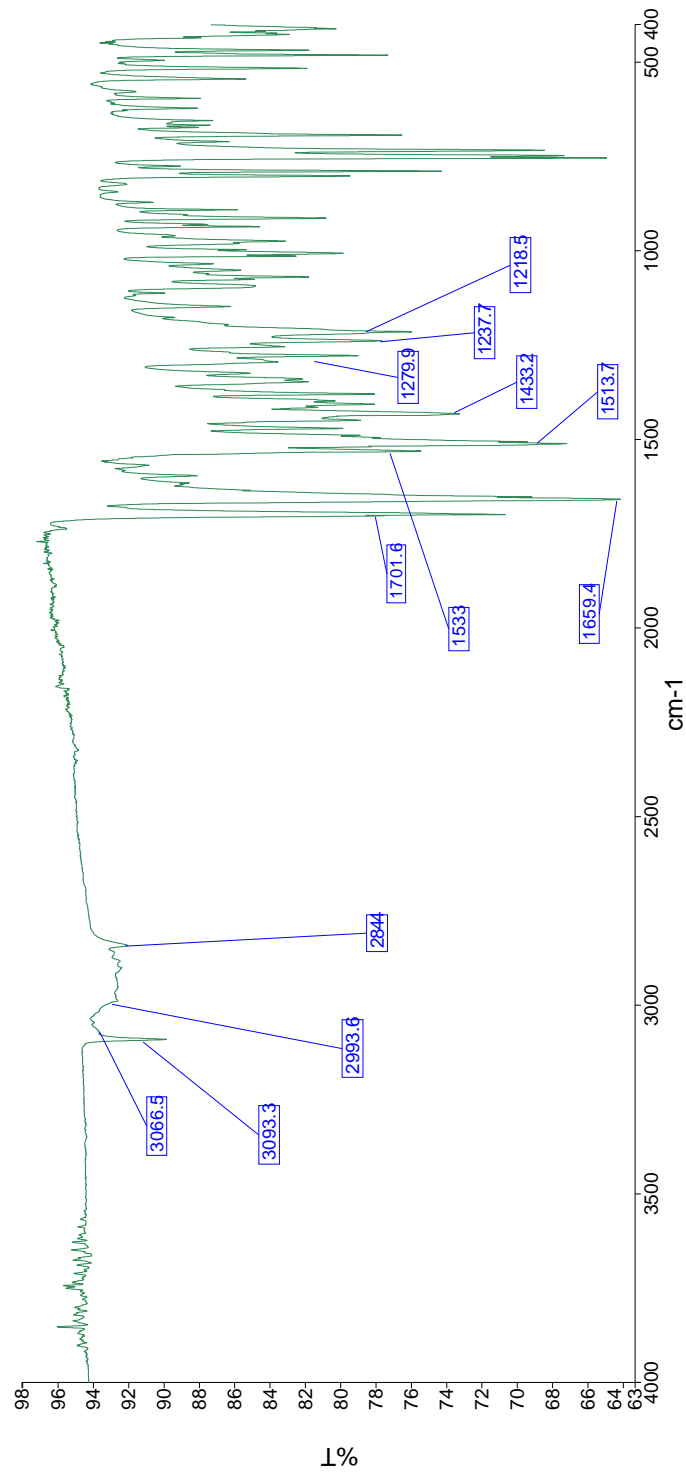


Şekil 4.52. Bileşiğin molekül formülü (6i)

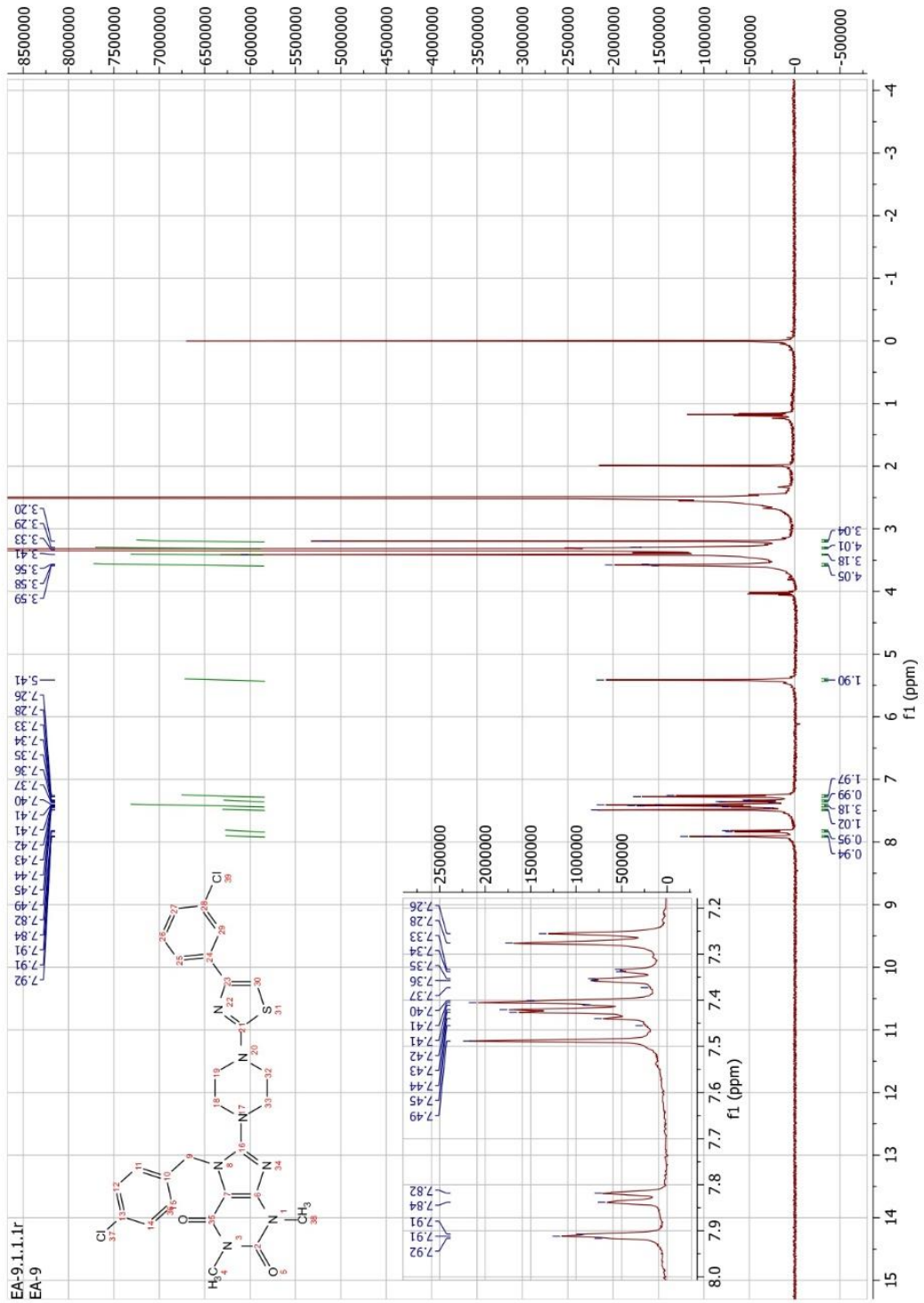
Metot F'ye göre (3b) ve (5d) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %59.4.  
Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 158-160 °C.

**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3093-3066 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bantları), 2994-2844 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1702 (C=O gerilme bandı), 1659 (C=O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.91 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H(Ph 2-CH)), 7.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H(Ph 6-CH)), 7.49-7.27 (m, 7H), 5.41 (s, 2H((Bn  $\alpha$ -CH $_2$ )), 3.58 (bs, 4H(Piperazin 3-CH $_2$ , 5-CH $_2$ )), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH $_3$ )), 3.29-3.30 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$ , 6-CH $_2$ )), 3.20 (s, 3H(Ksantin-1-CH $_3$ )).

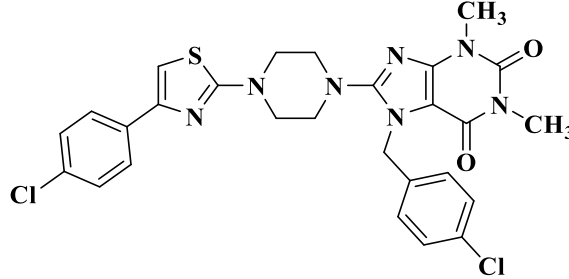


Şekil 4.53. Bileşik 6i'nin IR spektrumu



Şekil 4.54. Bileşik 6i'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

4.1.2.10. 7-(4-Klorobenzil)-8-(4-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6j)



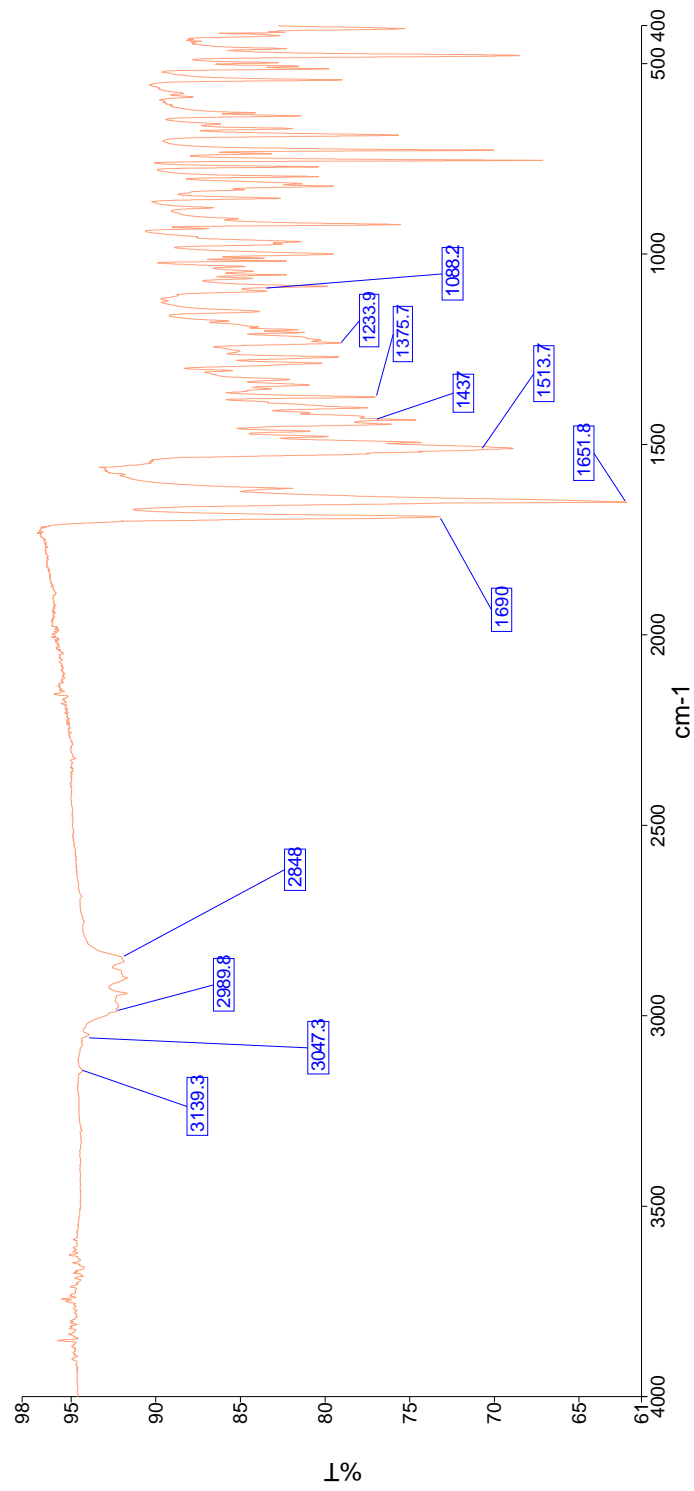
Şekil 4.55. Bileşiğin molekül formülü (6j)

Metot F'ye göre (3b) ve (5e) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %71.9.  
Fiziksel görünüm: turuncu toz. Erime noktası: 191-193 °C.

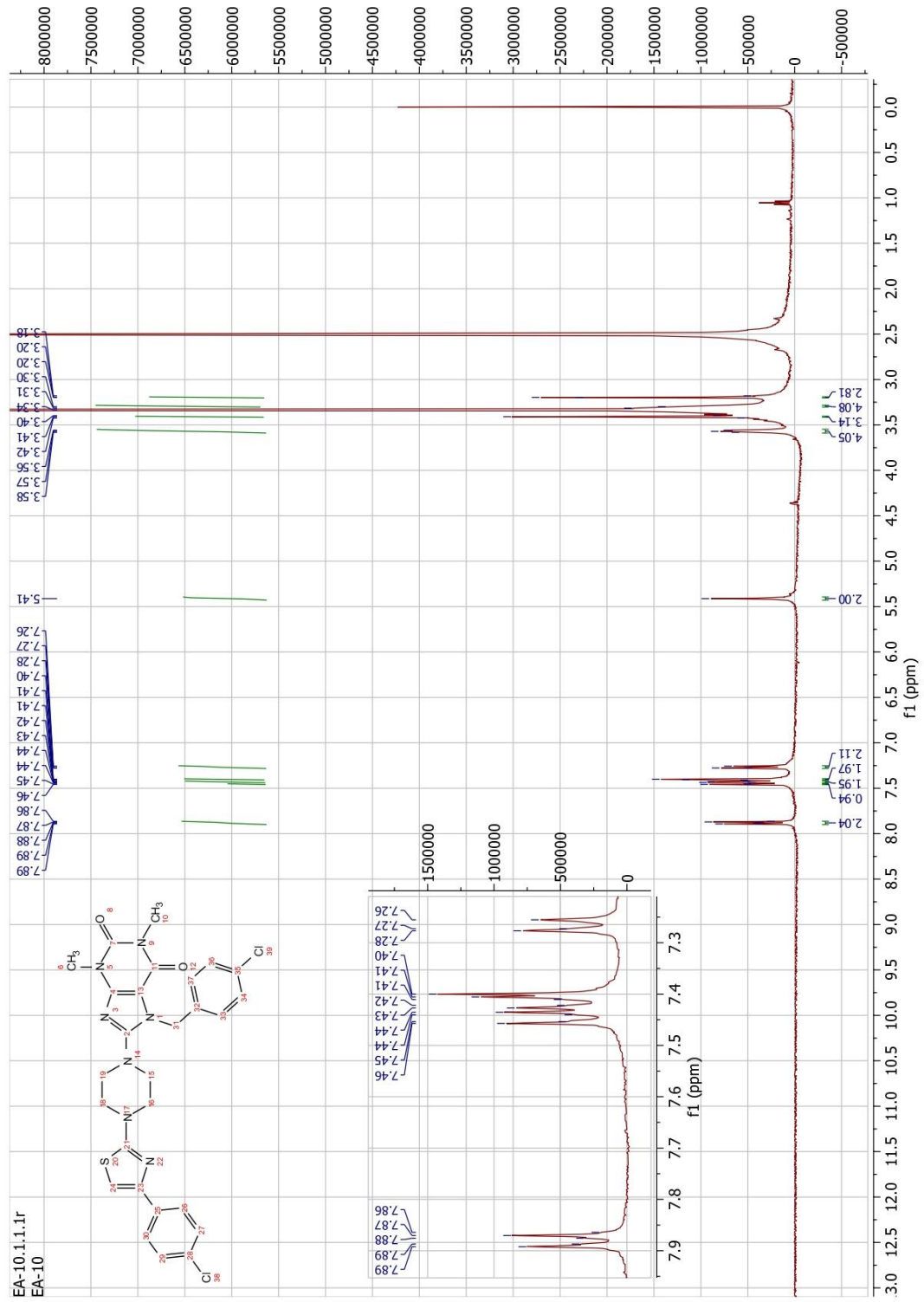
**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3047 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bandı), 2989-2848 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1690 (C=O gerilme bandı), 1651 (C=O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.48 – 7.38 (m, 5H), 7.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H(Bn 3-CH, 5-CH)), 5.41 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH $_2$ )), 3.57 (bs, 4H(Piperazin 3-CH $_2$ , 5-CH $_2$ )), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH $_3$ )), 3.31-3.27 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$ , 6-CH $_2$ )), 3.20 (s, 3H(Ksantin 1-CH $_3$ )).

**HRMS (ESI) (m/z)  $[\text{M} + 1]^+$ :** C $_{27}$ H $_{25}$ N $_7$ O $_2$ SCl $_2$ , hesaplanan 582.1240, bulunan 582.1237.



Şekil 4.56. Bileşik 6j'nin IR spektrumu



Şekil 4.57. Bileşik 6j'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-10\_380.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 25.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

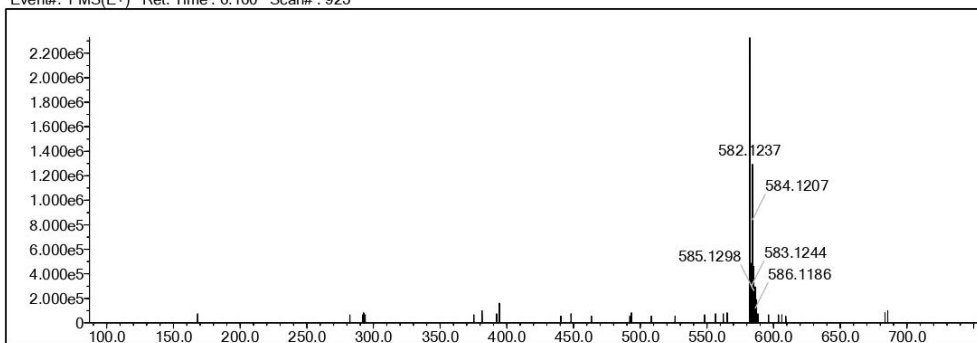
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

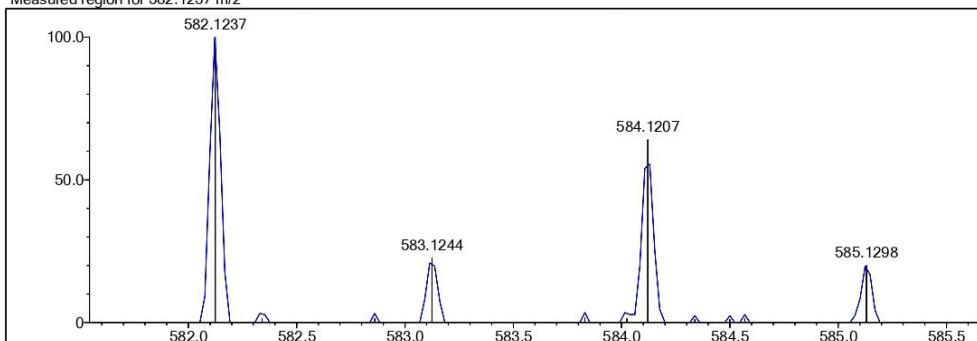
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 50

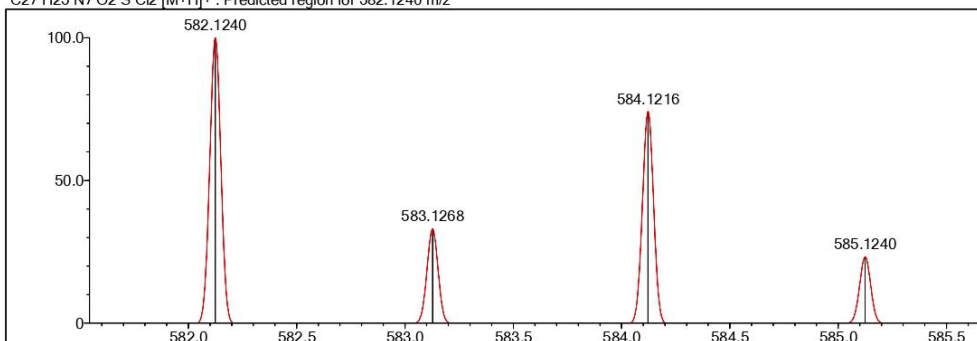
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.160 Scan#: 925



Measured region for 582.1237 m/z



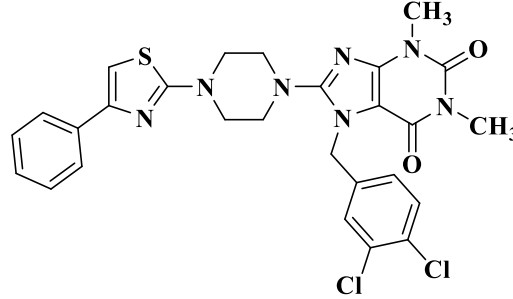
C27 H25 N7 O2 S Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 582.1240 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	61.86	C27 H25 N7 O2 S Cl2	[M+H] <sup>+</sup>	582.1237	582.1240	-0.3	-0.52	61.86	18.0

Şekil 4.58. Bileşik 6j'nin HRMS spektrumu

4.1.2.11. 7-(3,4-Diklorobenzil)-1,3-dimetil-8-(4-(4-(feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6k)



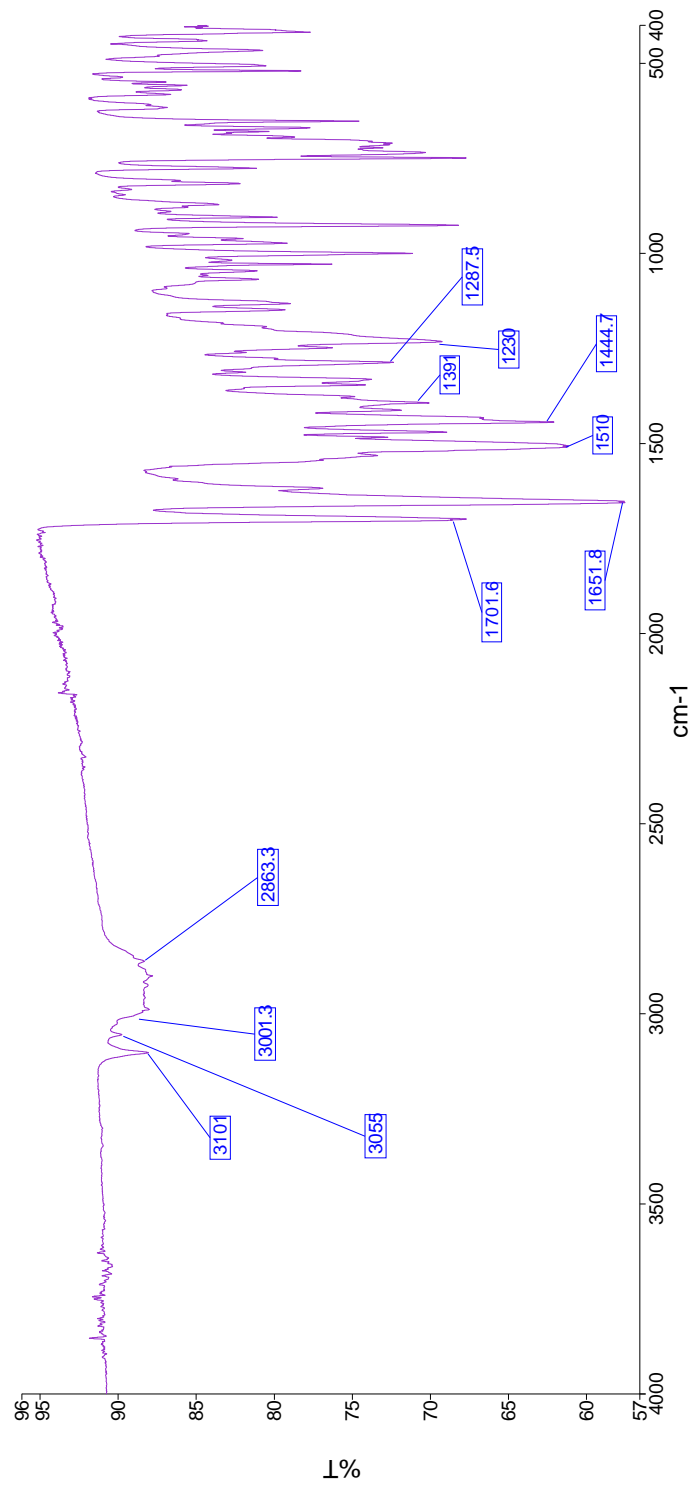
Şekil 4.59. Bileşiğin molekül formülü (6k)

Metot F'ye göre (3c) ve (5a) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %64.5. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 194 °C.

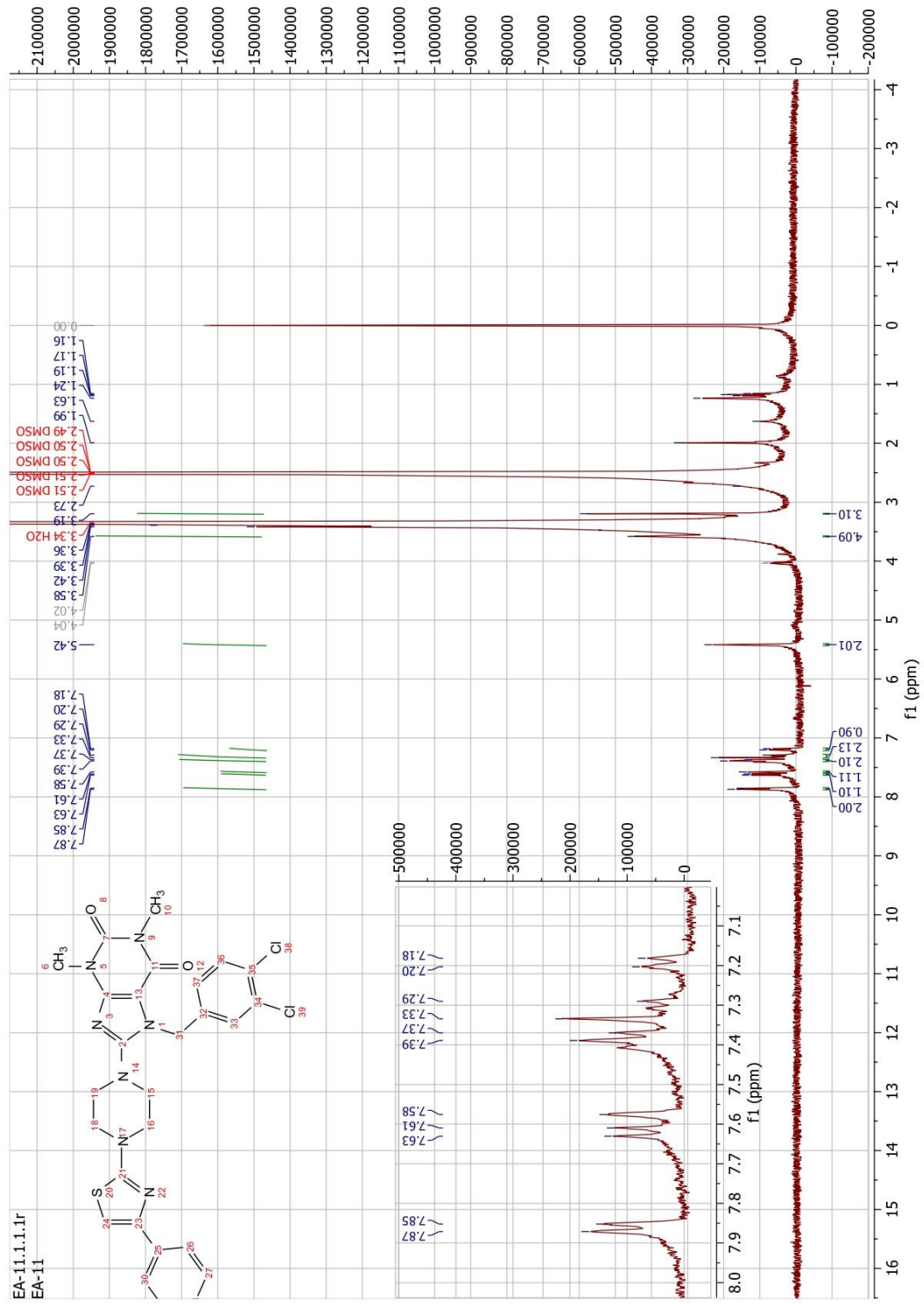
**IR**  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3101-3055 ( $\text{sp}^2\text{C-H}$  gerilme bantları), 3001-2863 ( $\text{sp}^3\text{C-H}$  gerilme bantları), 1702 (C=O gerilme bandı), 1652 (C=O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.62 (d,  $J = 7.7$  Hz 1H(Bn 5-CH)), 7.58 (bs, 1H(Bn 2-CH)), 7.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H(Ph 3-CH, 5-CH)), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H(Bn 6-CH)), 5.42 (s, 2H(Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>)), 3.58 (bs, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.42-3.36 (m, 7H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>, Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.19 (s, 3H(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>)).

**HRMS (ESI) (m/z) [M + 1]<sup>+</sup>:** C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>, hesaplanan 582.1240, bulunan 582.1237.



Şekil 4.60. Bileşik 6k'nin IR spektrumu



Şekil 4.61. Bileşik 6k'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\EA-11\_381.lcd

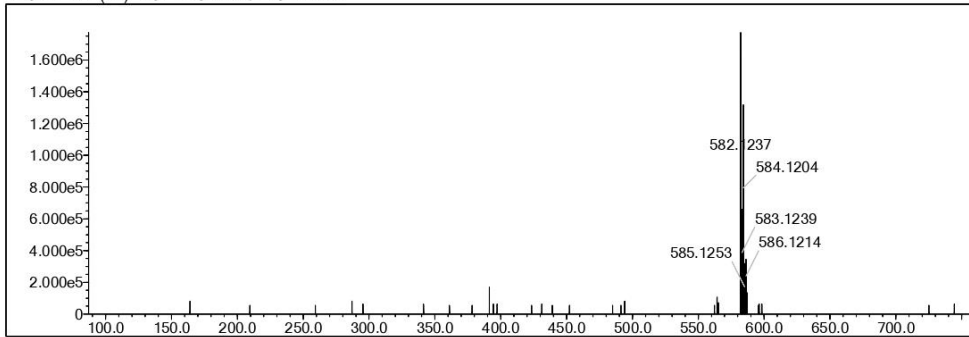
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	5	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

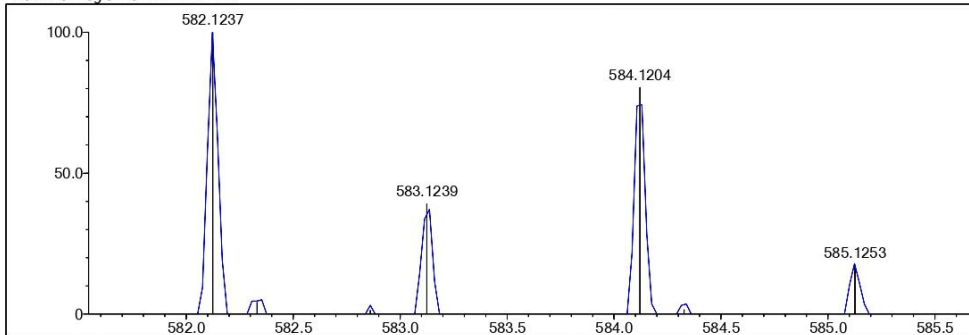
DBE Range: 5.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

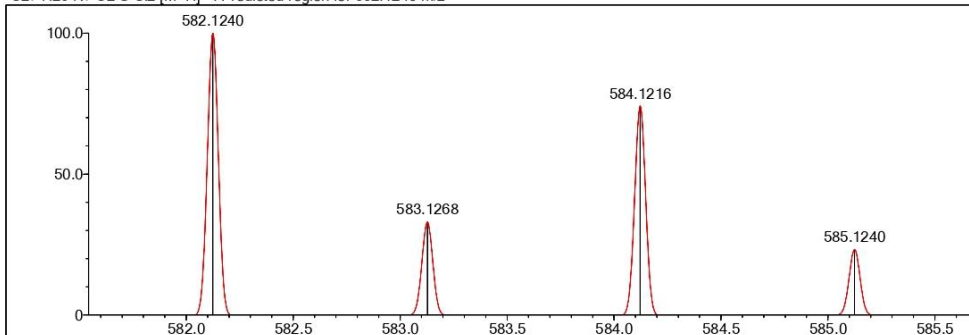
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.960 Scan#: 895



Measured region for 582.1237 m/z



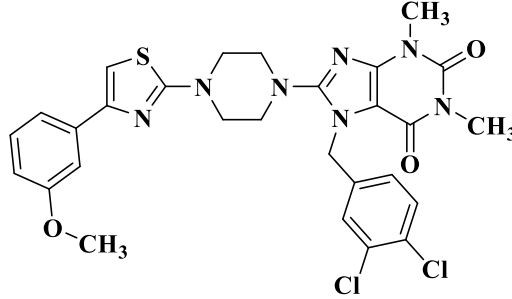
C27 H25 N7 O2 S Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 582.1240 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.68	C27 H25 N7 O2 S Cl2	[M+H] <sup>+</sup>	582.1237	582.1240	-0.3	-0.52	77.68	18.0

Şekil 4.62. Bileşik 6k'nin HRMS spektrumu

4.1.2.12. 7-(3,4-Diklorobenzil)-8-(4-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6l)

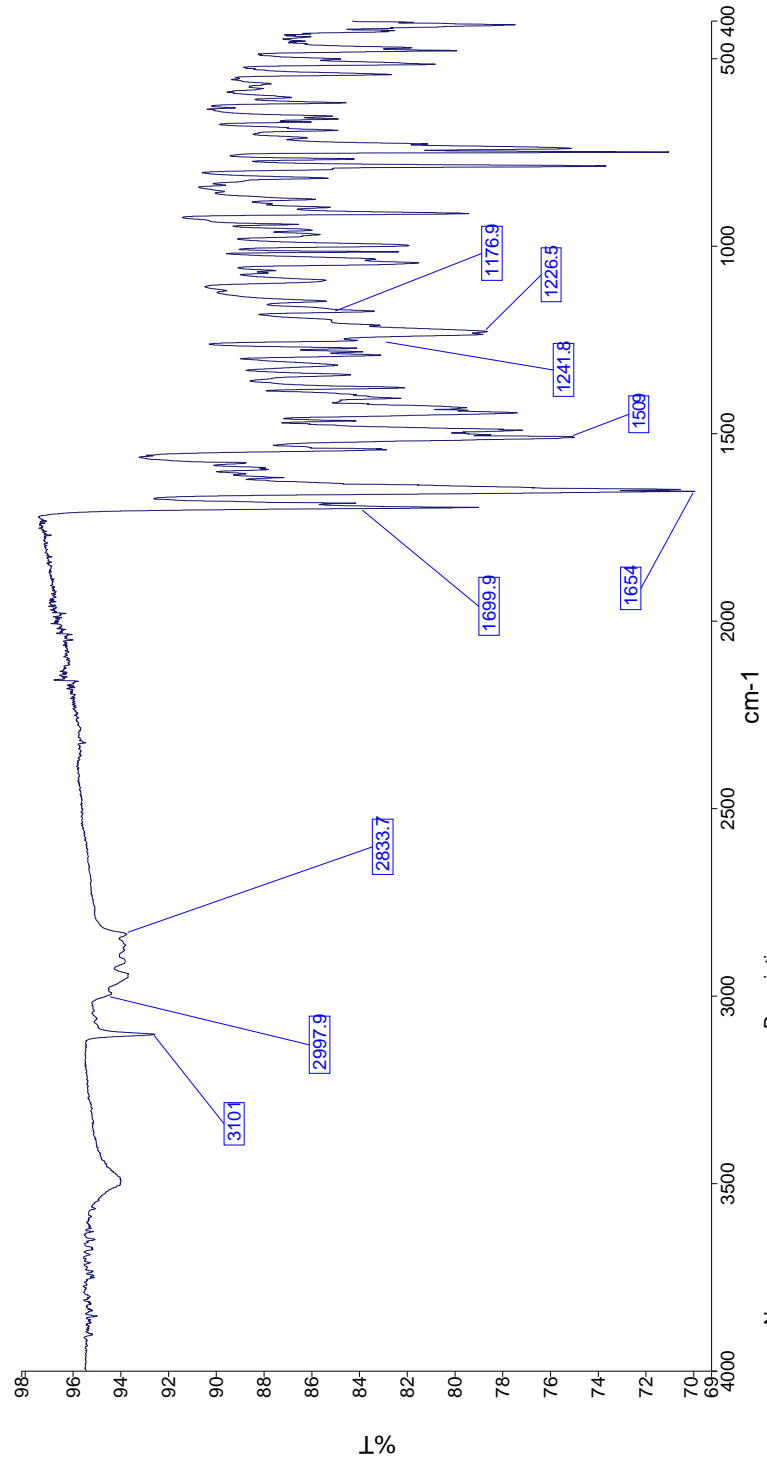


Şekil 4.63. Bileşiğin molekül formülü (6l)

Metot F'ye göre (3c) ve (5b) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %52.1.  
Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 225-227 °C.

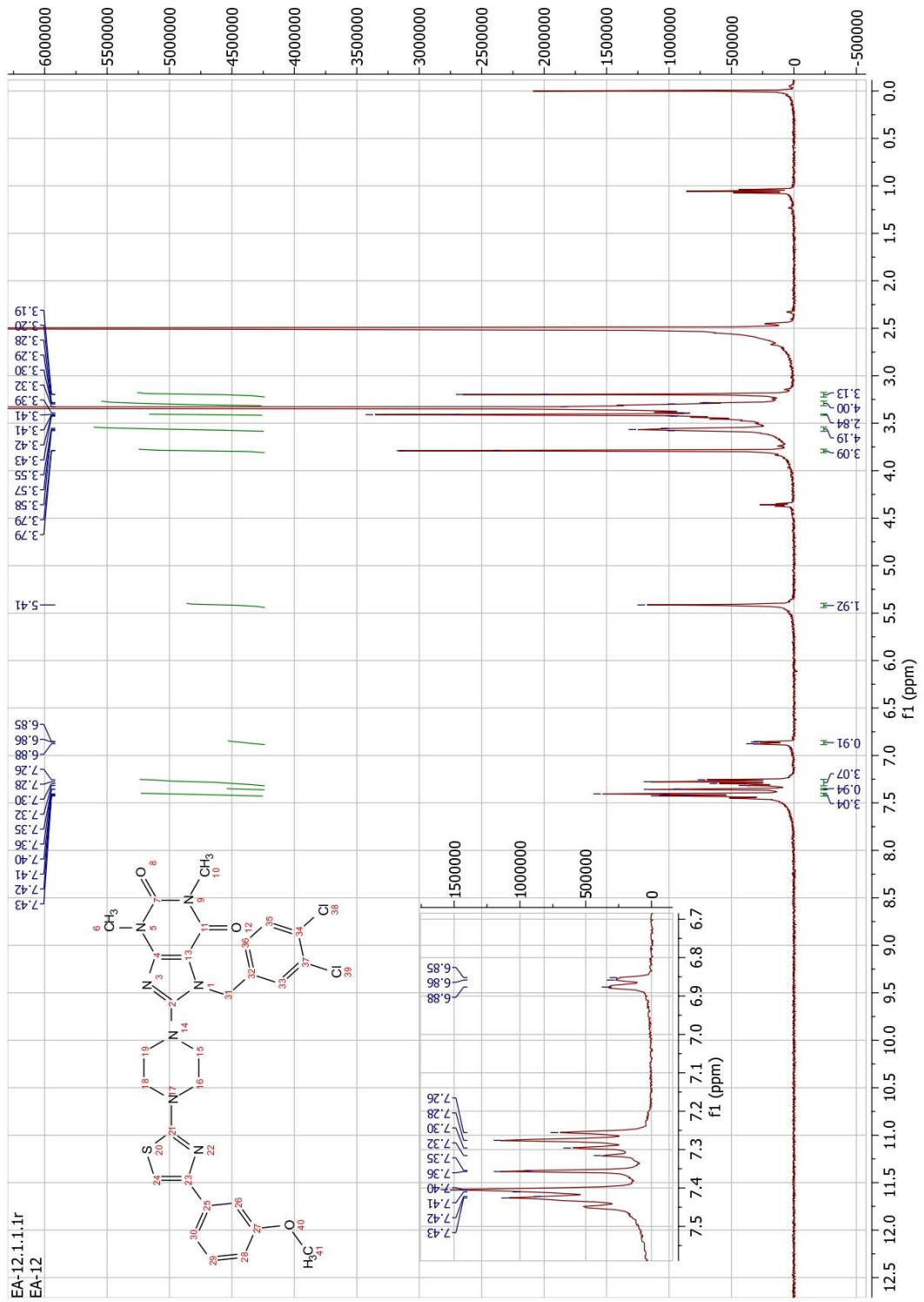
**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3101 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bandı), 2998-2834 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1700 (C=O gerilme bandı), 1654 (C=O gerilme bandı), 1227 (Aril alkil eter C-O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.43 – 7.26 (m, 7H), 6.85 (m, 1H(Ph 4H)), 5.41 (s, 1H(Benzil  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>)), 3.79 (s, 3H(OCH<sub>3</sub>)), 3.57 (bs, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>)), 3.31 (bs, 4H(Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.20 (s, 1H(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>)).



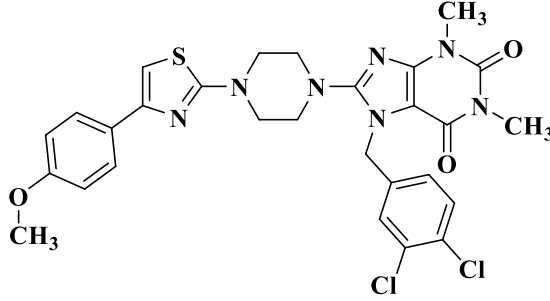
Name: medchem 772  
 Description: Sample 772 By medchem Date Friday, October 28 2022

Şekil 4.64. Bileşik 6I'nin IR spektrumu



Şekil 4.65. Bileşik 6l'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

4.1.2.13. 7-(3,4-Diklorobenzil)-8-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6m)

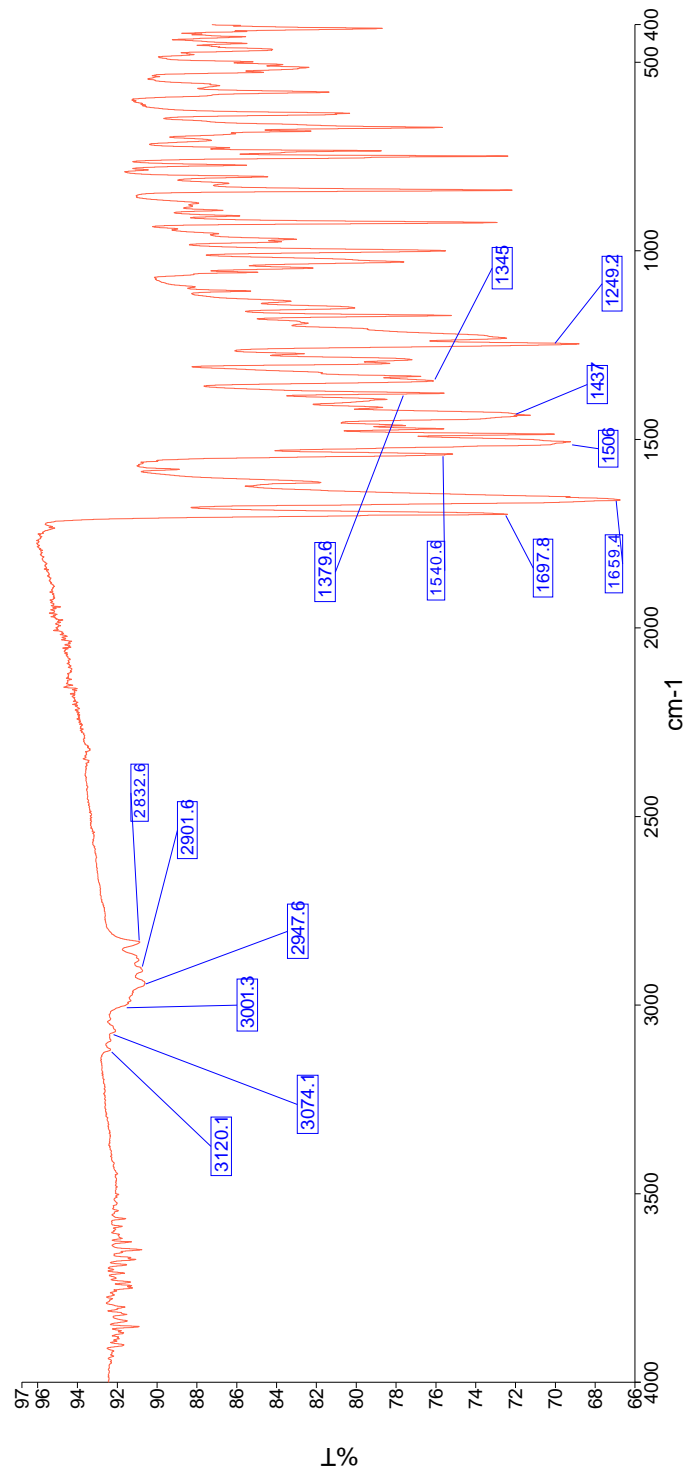


Şekil 4.66. Bileşiğin molekül formülü (6m)

Metot F'ye göre (3c) ve (5c) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %66.4. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 126-127 °C (dekompoze).

**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3120-3074 ( $\text{sp}^2\text{C-H}$  gerilme bantları), 3001-2833 ( $\text{sp}^3\text{C-H}$  gerilme bantları), 1698 (C=O gerilme bandı), 1659 (C=O gerilme bandı), 1249 (Aril alkil eter C-O gerilme bandı).

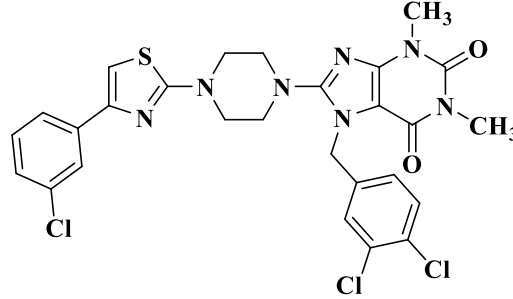
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H(Bn 5-CH)), 7.57 (s, 1H(Bn 2-CH)), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H(Bn 6-CH)), 7.15 (s,  $J = 1.3$  Hz, 1H(Tiyazol)), 6.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H(Ph 3-CH, 5-CH)), 5.41 (s, 1H(Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>)), 3.77 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H(OCH<sub>3</sub>)), 3.55 (bs, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.41 (s, 3H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>)), 3.30 (bs, 4H(Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.19 (s, 3H(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>)).



Şekil 4.67. Bileşik 6m'nin IR spektrumu



**4.1.2.14. 8-(4-(4-(3-Klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-7-(3,4-diklorobenzil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6n)**



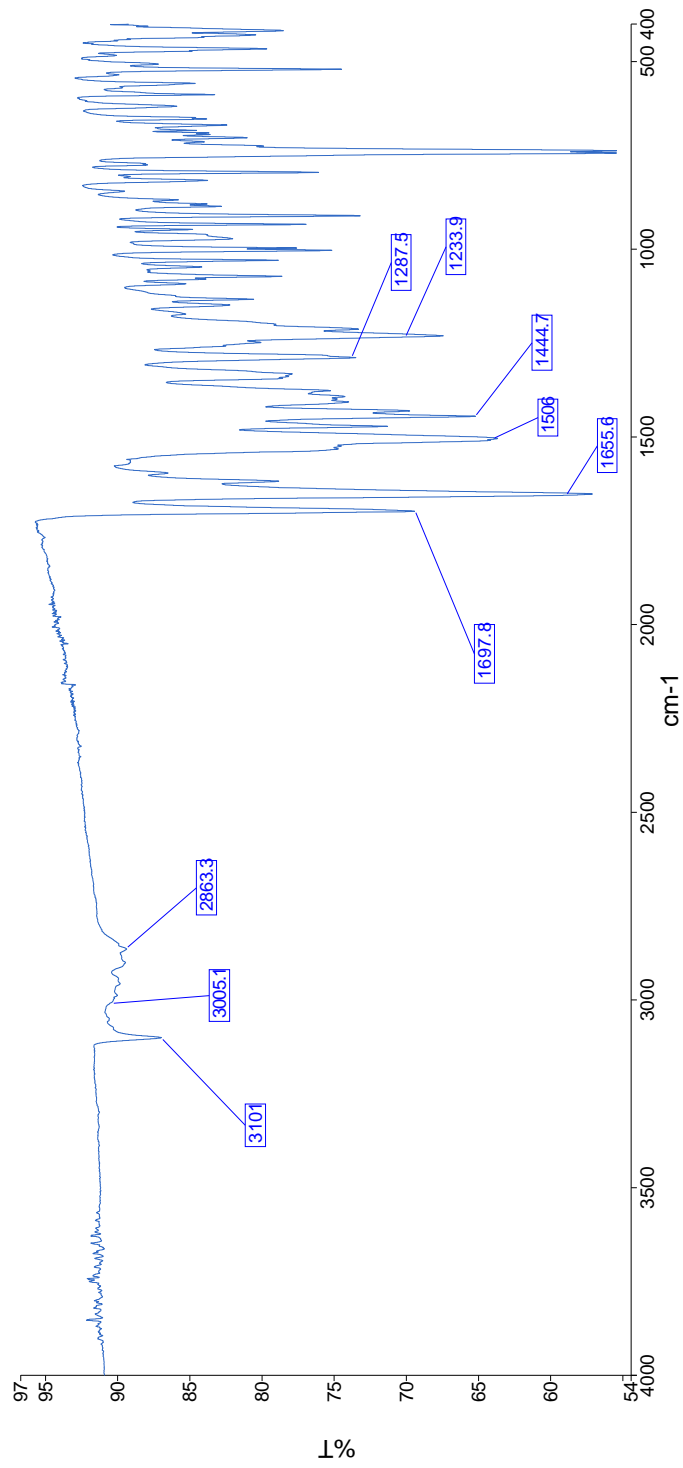
**Şekil 4.69.** Bileşiğin molekül formülü (6n)

Metot F'ye göre (3c) ve (5d) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %73.8. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 212-213 °C.

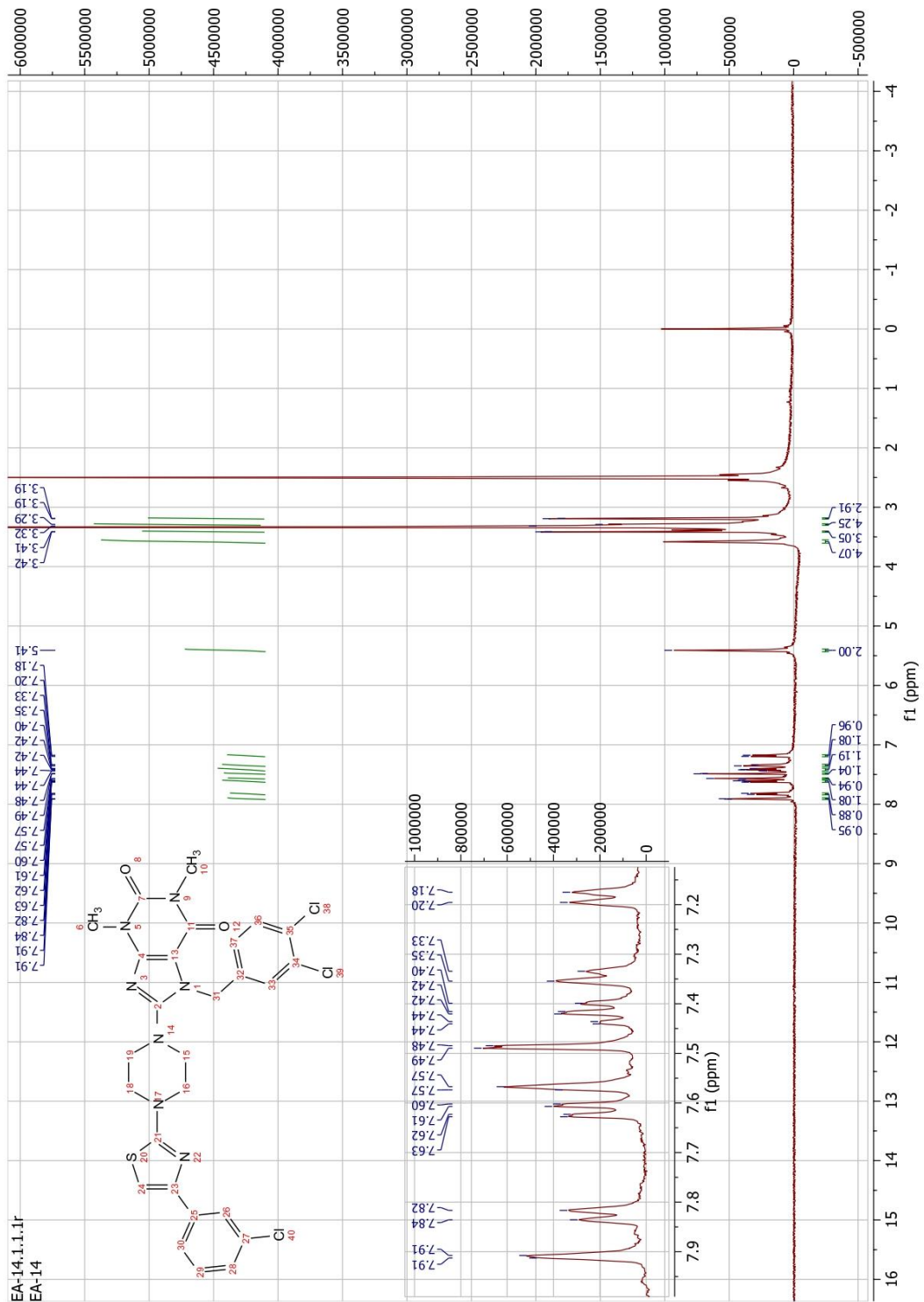
**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3101 ( $\text{sp}^2$  C-H gerilme bantları), 3005-2863 ( $\text{sp}^3$  C-H gerilme bantları), 1698 (C=O gerilme bandı), 1656 (C=O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.91 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H(Ph 2-CH)), 7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H(Ph 6-CH)), 7.63 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H(Bn 5-CH)) 7.57 (s, 1H(Tiyazol)) 7.49 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H(Ph 4-CH)), 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz 1H(Ph 5-CH)), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H(Bn 2-CH)), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H(Bn 6-CH)), 5.41 (s, 2H (Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>)), 3.41 (bs, 4H(Piperazin 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>)), 3.32 (s, 3H(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>)), 3.29 (bs, 4H(Piperazin 2-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>)), 3.19 (s, 3H(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>)).

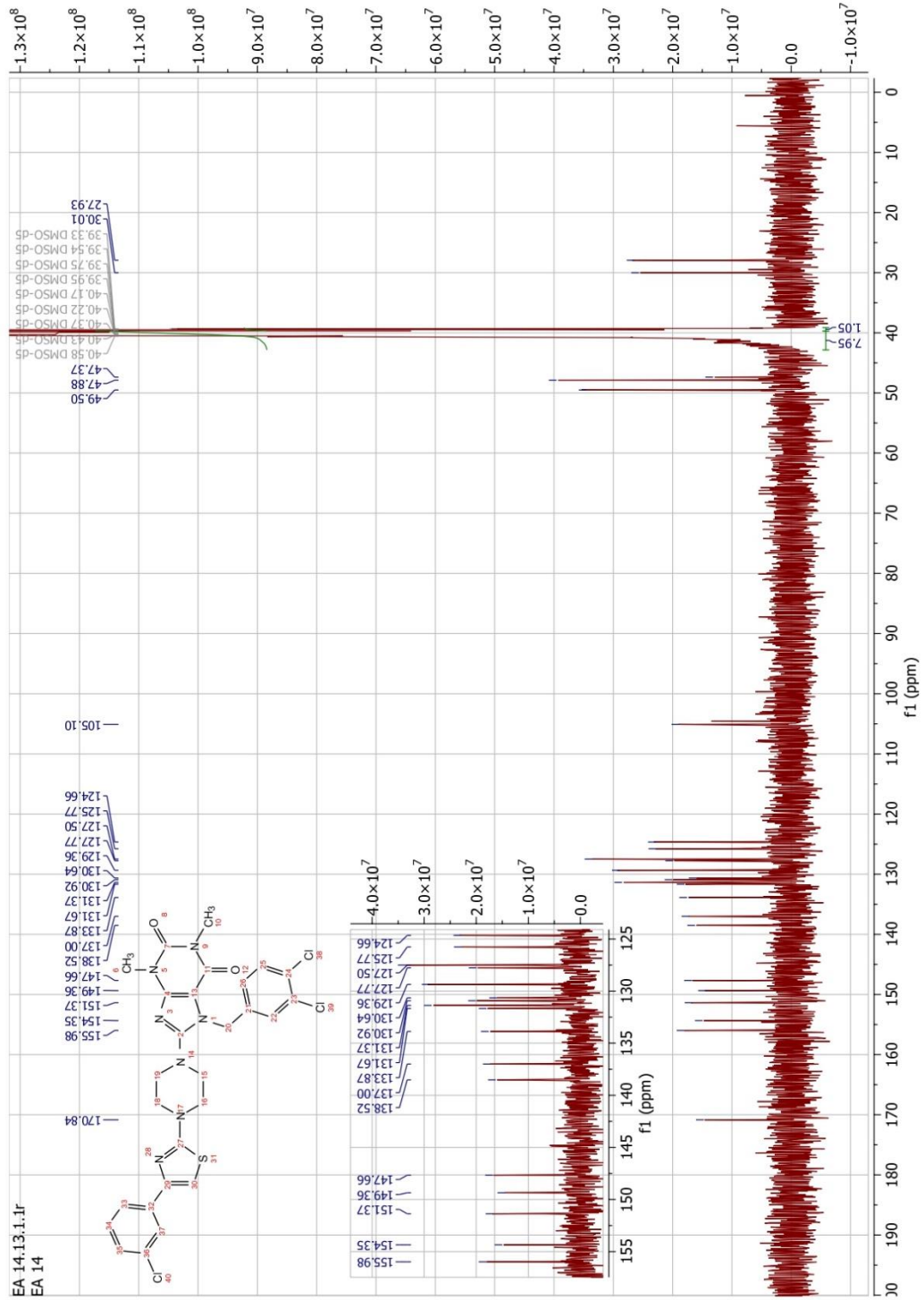
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 170.84 (Tiyazol 2-C), 155.98(Ksantin 8-C), 154.35(Ksantin 6-C), 151.37, 149.36, 147.66, 138.52, 137.00, 133.87, 131.67, 131.37, 130.92, 130.64, 129.36, 127.77, 127.50, 125.77, 124.66, 105.10 104.59, 49.50(Piperazin 3,5-CH<sub>2</sub>), 47.88(Piperazin 2,6-CH<sub>2</sub>), 47.37(Bn  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 30.01(Ksantin 3-CH<sub>3</sub>), 27.93(Ksantin 1-CH<sub>3</sub>).



Şekil 4.70. Bileşik 6n'nin IR spektrumu

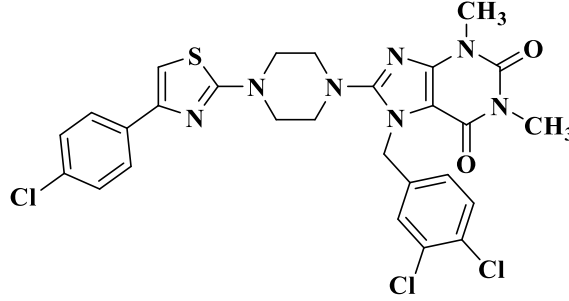


Şekil 4.71. Bileşik **6n**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Şekil 4.72. Bileşik **6n**'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

4.1.2.15. 7-(3,4-Diklorobenzil)-8-(4-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)piperazin-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion (6o)



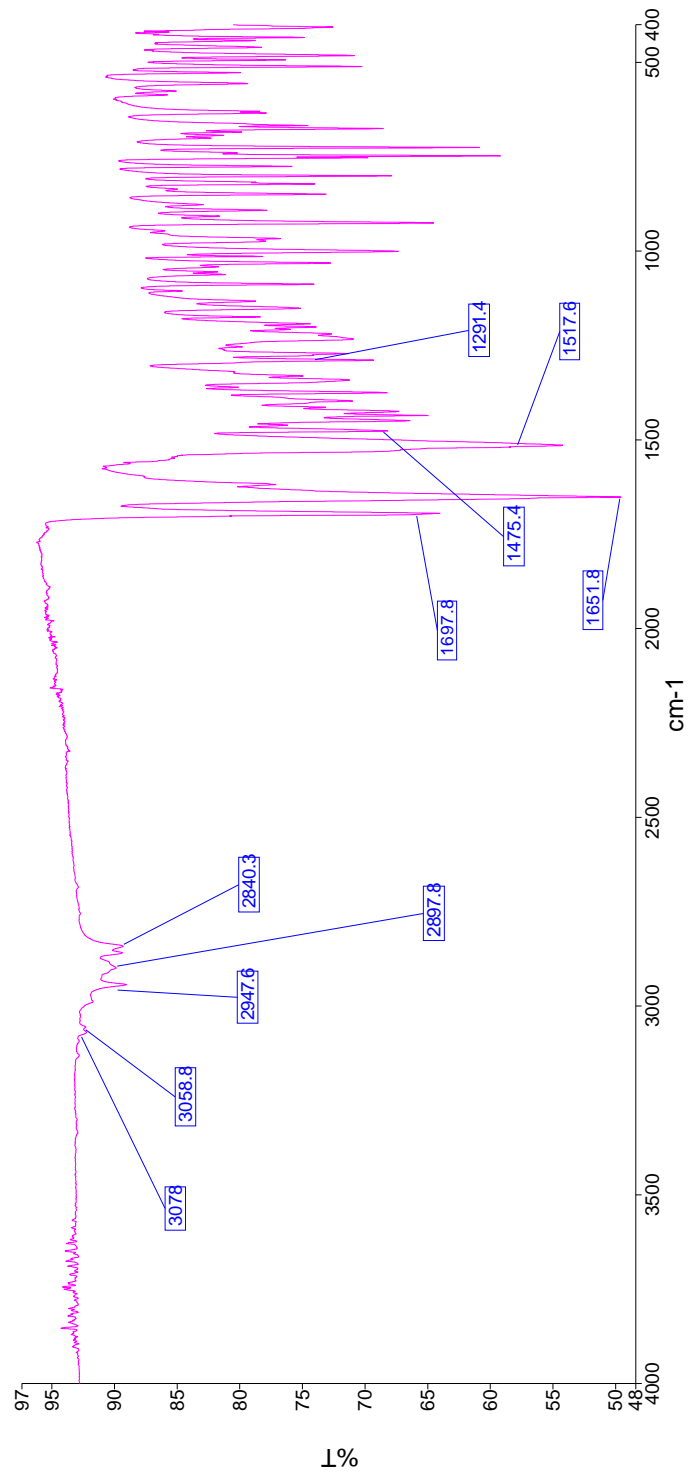
Şekil 4.73. Bileşiğin molekül formülü (6o)

Metot F'ye göre (3c) ve (5e) bileşiklerinden hareketle sentezlenmiştir. Verim: %60.0.  
Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Erime noktası: 185-187 °C.

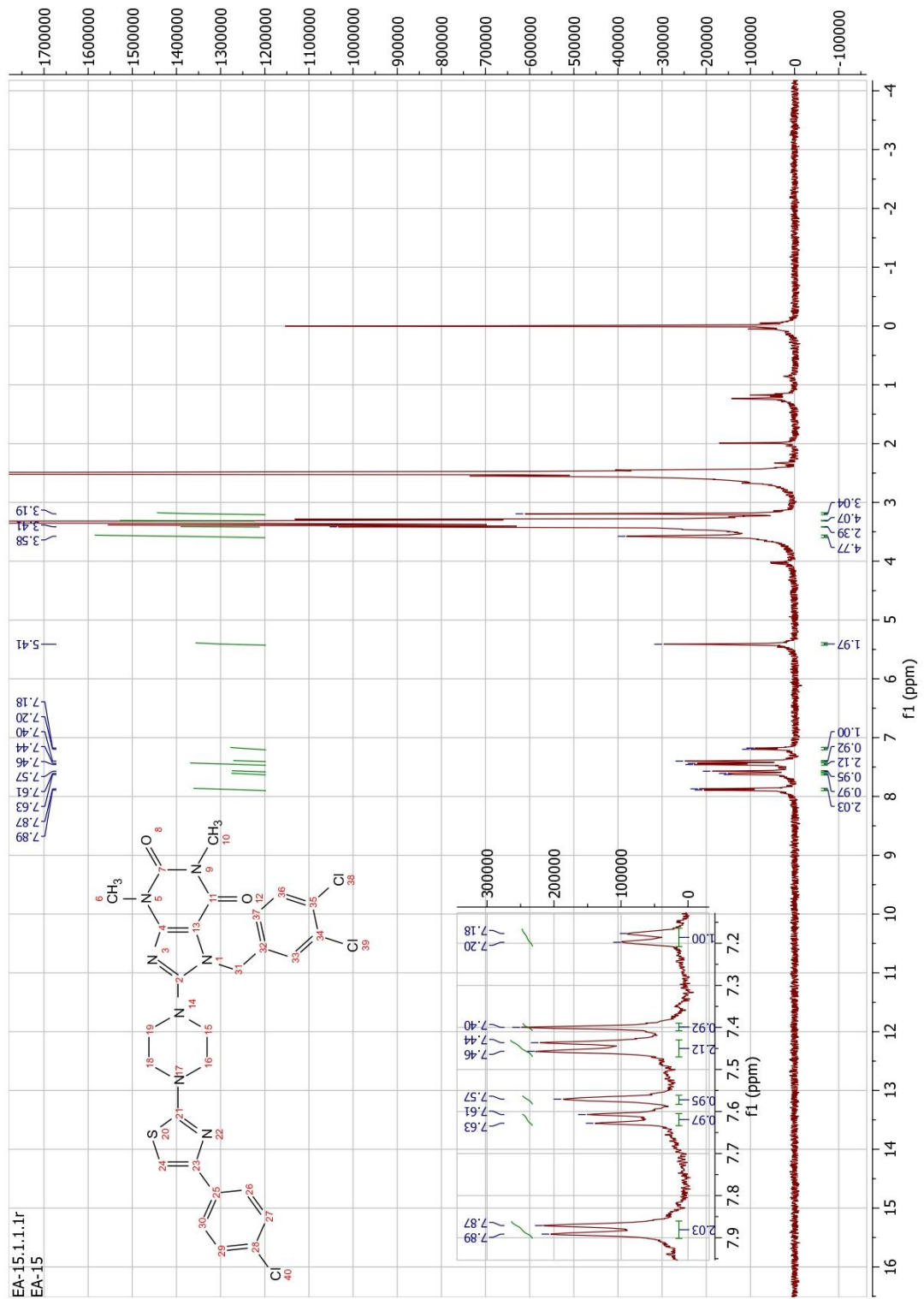
**IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3078-3059 ( $\text{sp}^2\text{C-H}$  gerilme bantları), 2948-2840 ( $\text{sp}^3\text{C-H}$  gerilme bantları), 1698 (C=O gerilme bandı), 1652 (C=O gerilme bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H(Ph 3-CH, 5-CH)), 7.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H(Bn 5-CH)), 7.57 (s, 1H(Bn 2-CH)), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H(Ph 2-CH, 6-CH)), 7.40 (s, 1H(Tiyazol)), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H(Bn 6-CH)), 5.41 (s, 1H(Bn  $\alpha$ -CH $_2$ )), 3.58 (bs, 4H(Piperazin(3-CH $_2$ , 5-CH $_2$ )), 3.41 (bs, 3H(Ksantin-3-CH $_3$ )), 3.29 (bs, 4H(Piperazin(2-CH $_2$ , 6-CH $_2$ )), 3.19 (s, 3H(Ksantin-1-CH $_3$ )).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 170.85(Tiyazol 2-C), 155.98(Ksantin 8-C), 154.35 (Ksantin 6-C), 151.36, 149.72, 147.66, 138.52, 133.83, 132.43, 131.67, 131.37, 130.65, 129.36, 129.00, 127.85, 127.51, 104.59, 104.32, 49.48(Piperazin 3,5-CH $_2$ ), 47.87(Piperazin 2,6-CH $_2$ ), 47.38 (Bn  $\alpha$ -CH $_2$ ), 30.00(Ksantin 3-CH $_3$ ), 27.93 (Ksantin 1-CH $_3$ ).



Şekil 4.74. Bileşik 60'nun IR spektrumu

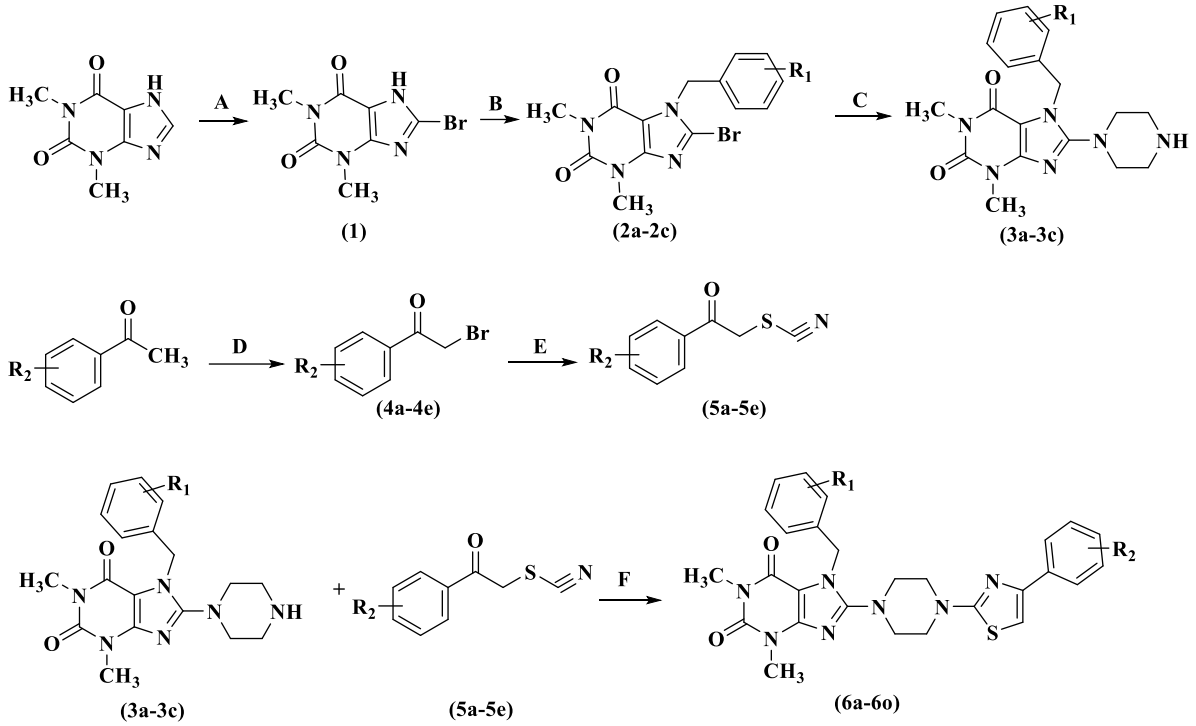


Şekil 4.75. Bileşik 60'nun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



### 4.1.3. Sentez yöntemlerinin değerlendirilmesi

Bu çalışma boyunca elde edilmiş bileşikler altı basamaklı sentez prosedürleri (Şekil 4.82) sonucu sentezlenmiştir.

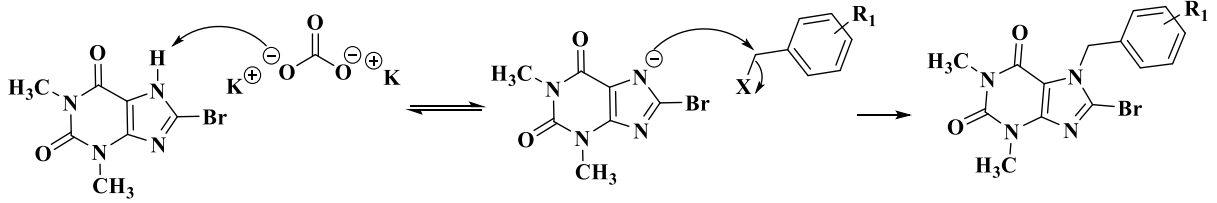


Şekil 4.77. Bileşiklerin sentezleri (Metot A-F)

İlk basamakta (Metot A) teofilin (1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion) bileşiği ile Br<sub>2</sub>, asetik asit ve su içeren ortamda reaksiyona girmiş olup teofilin bileşiğinin 8. konumu bromlanmıştır. Bu reaksiyonun verimi %70.3 olarak hesaplanmıştır.

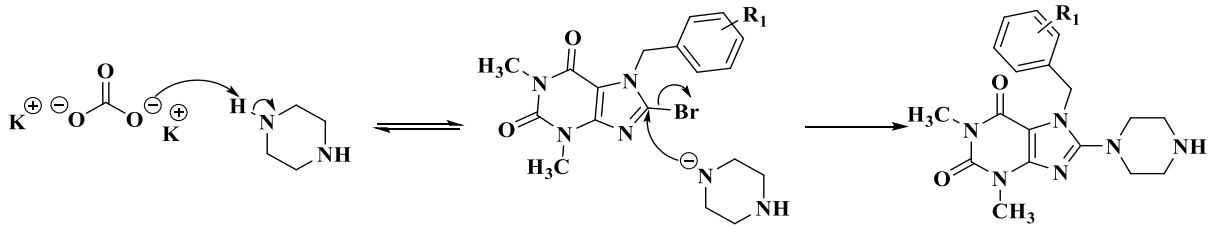
İkinci basamakta (Metot B), ilk basamakta elde edilmiş 8-bromo-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion bileşiğinin benzil halojenür türevi (benzil bromür, 4-klorobenzil klorür, 3,4-diklorobenzil klorür) bileşikler ile potasyum karbonat katalizörlüğünde reaksiyona girmesi sonucu 7. konuma benzil türevleri bağlanmıştır. Reaksiyon zamanı benzil halojenür türevlerinde bulunan α karbona bağlı halojene göre değişmiş olup benzil bromür

ile gerçekleşen reaksiyon daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %64.1-80.1 aralığında olup bu reaksiyonun mekanizması **Şekil 4.83**'te verilmiştir.



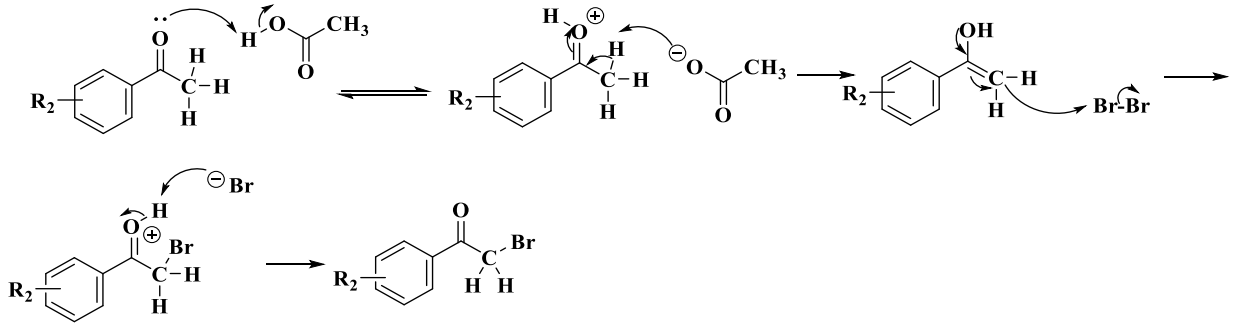
**Şekil 4.78.** Metot B'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması

Üçüncü basamakta (Metot C) ikinci basamak sonucu elde edilen bileşikler ile piperazin bileşiği, potasyum karbonat katalizörlüğünde reaksiyona girmiş olup ksantin türevi bileşiğin 8. konumuna bağlı brom yapıdan ayrılırken piperazin bu konuma bağlanmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %27.4-34.3 aralığında olup reaksiyon mekanizması **Şekil 4.84**'te verilmiştir.



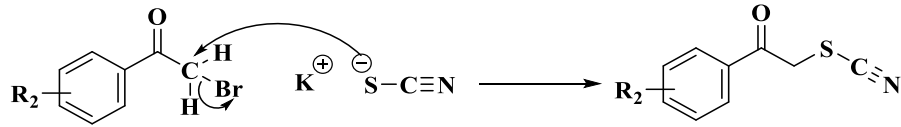
**Şekil 4.79.** Metot C'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması

Dördüncü basamakta (Metot D) asetofenon türevi bileşikler ile Br<sub>2</sub>, glasiyel asetik asitli ortamda HBr katalizörlüğünde reaksiyona girmiş olup asetofenon bileşiğinin 2. konumundaki karbonuna brom bağlanmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %58.7-75.3 aralığında olup reaksiyon mekanizması **Şekil 4.85**'te verilmiştir.



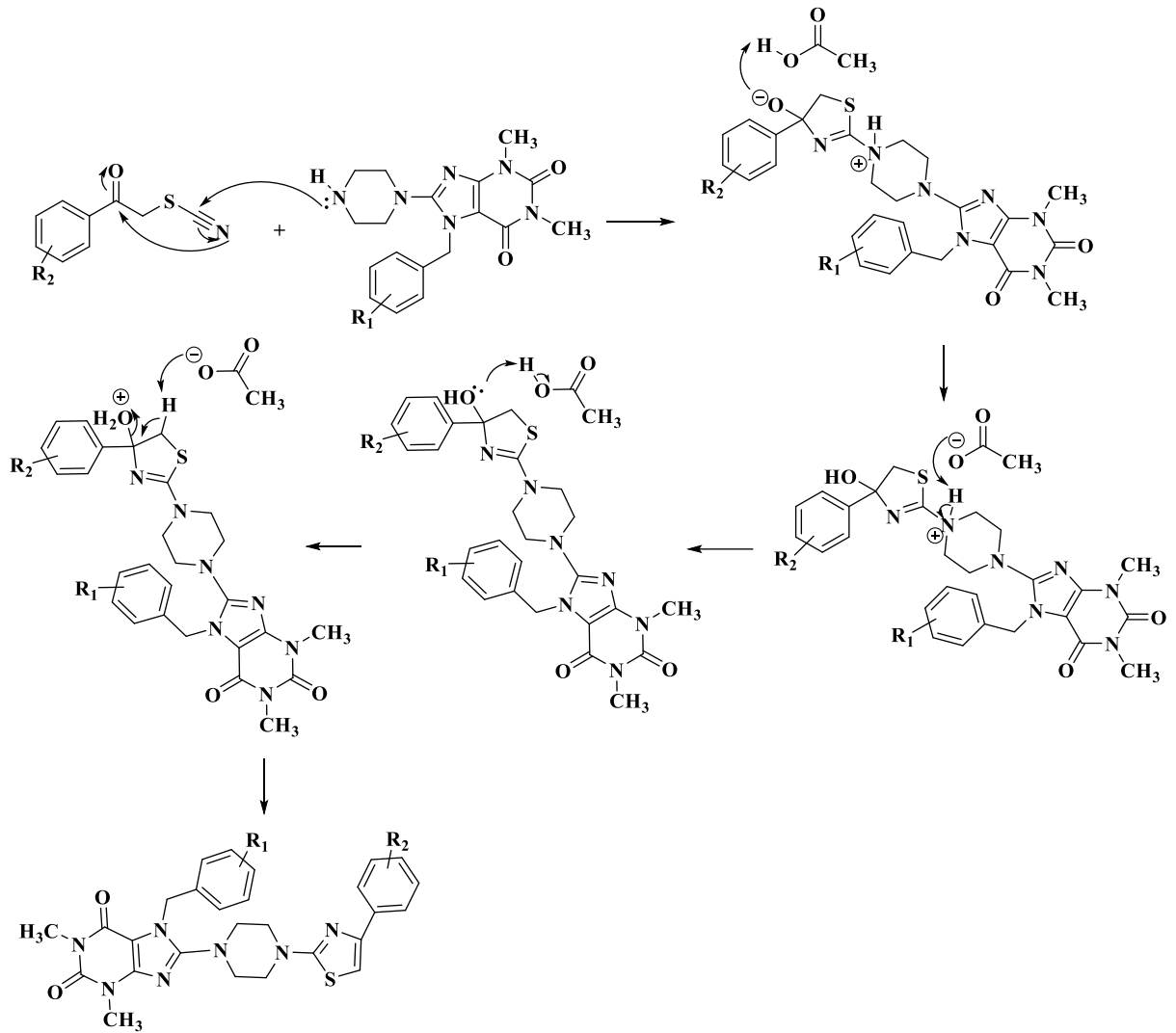
Şekil 4.80. Metot D'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması

Beşinci basamakta, dördüncü basamak sonucu elde edilen 2-bromoasetofenon türevi bileşikler ile KSCN bileşiği absölu etanol içeren ortamda reaksiyona girmiş ve 2. konumda bulunan brom yapıdan ayrılarak yerine tiyosiyanat bağlanmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %45.4-60.2 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.86'da verilmiştir.



Şekil 4.81. Metot E'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması

Altıncı basamakta ise, ilk üç basamak sonucu elde edilen 7-benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1H-pürin-2,6-dion türevi bileşikler ile dört ve beşinci basamaklar sonucu elde edilen 1-fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on türevi bileşikler absölu etanollü ortamda asetik asit katalizörlüğünde reaksiyona girmiş olup halka kapanması gerçekleşerek tiyazol halkası elde edilmiştir. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %52.1-78.2 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.87'de verilmiştir.



Şekil 4.82. Metot F'de gerçekleşen reaksiyonun mekanizması

#### 4.1.4. Nihai bileşiklerin spektrum verilerinin değerlendirilmesi

##### 4.1.4.1. IR spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşiklerde yapılan IR spektrum analizleri sonucu  $3120-3013\text{ cm}^{-1}$  değerleri arasında  $sp^2$  C-H gerilme bantları,  $3005-2832\text{ cm}^{-1}$  değerleri arasında  $sp^3$  C-H gerilme bantları,  $1705-1690\text{ cm}^{-1}$  ve  $1663-1651\text{ cm}^{-1}$  aralıklarında ksantin yapısında bulunan C=O

gerilme bantları gözlemlenmiştir. Metoksi grubu içeren **6b**, **6c**, **6g**, **6h**, **6l**, **6m** bileşiklerinde 1276-1227 cm<sup>-1</sup> aralığında aril alkil eter gerilme bandı gözlemlenmiştir.

#### 4.1.4.2. <sup>1</sup>H-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşiklerde yapılan <sup>1</sup>H-NMR spektrum analizleri sonucunda piklerin beklendiği gibi ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bileşiklerdeki benzil α hidrojenlerin singlet olarak 5.45-5.41 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Piperazinin 3. ve 5. konumlarında bulunan hidrojenler **6n** bileşiği hariç 3.58-3.53 ppm aralığında görülmüş, **6n** bileşiğinde bu hidrojenler 3.41 ppm değerinde görülmüştür. Piperazinin 2. ve 6. konumlarındaki hidrojenler 3.42-3.27 ppm aralığında gözlemlenmiş, bu piklerden bazıları ksantin halkasına 3. konumdan bağlı olan metil hidrojenleri ile kaynaşmış halde, önemli bir kısmı ise su kirliliği piki ile çok yakın olarak görülmüştür. Ksantin halkasına 3. konumdan bağlı metil grubunun hidrojenleri singlet halinde veya bazı bileşiklerde piperazin pikleri ile kaynaşmış halde 3.42-3.32 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ksantin halka sistemine 1. konumdan bağlı metil grubu hidrojenleri singlet formunda 3.21-3.19 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Metoksi grubu içeren **6b**, **6c**, **6g**, **6h**, **6l**, **6m** bileşiklerinde 3.79-3.77 ppm aralıklarında metoksi hidrojenlerine ait singlet piki görülmüştür. Aromatik yapıda bulunan hidrojen 7.91-6.85 ppm aralıklarında çevrelerinde bulunan gruplara bağlı olarak çeşitli yarılmalar meydana getirmiş; bazı bileşiklerin (**6c**, **6e**, **6h**, **6m**, **6n**, **6o**) tiyazol hidrojen singlet piki ayırt edilebilmiş; **6b**, **6g**, **6l** bileşiklerin hariç tüm bileşiklerde fenil kısmına bağlı 2. ve 6. konumlardaki hidrojenler ayırt edilebilmiştir. Geriye kalan aromatik hidrojen pikleri ise bileşiklerin bazılarında ayırt edilebilirken bazılarında ayırt edilememiştir.

#### 4.1.4.3. <sup>13</sup>C-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşikler arasında **6a**, **6f**, **6n**, **6o** bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri elde edilmiş olup inceleme sonucunda piklerin beklendiği şekilde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. 170.85-170.78 ppm aralığında tiyazol yapısının 2. konumundaki karbon piki, 156.03-155.98 ppm aralığında ksantinin 8. konumundaki karbon piki gözlemlenmiştir. 154.38-154.35 ppm

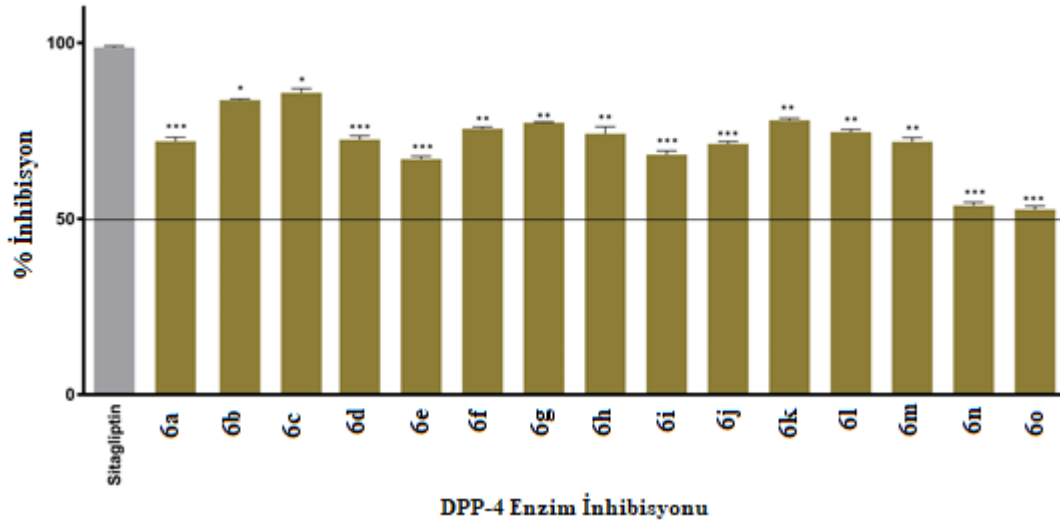
aralığında ksantinin 6. konumundaki karbon piki görülmüştür. 49.50-49.41 ppm aralığında piperazinin 3. ve 5. konumlarındaki karbon pikleri, 47.94-47.87 ppm aralığında piperazinin 2. ve 6. konumlarındaki karbon pikleri görülmüştür. Benzil kısmının  $\alpha$  karbonu 48.43 ppm (**6a**), 56.49 ppm (**6f**), 47.37 ppm (**6n**), 47.38 ppm (**6o**) değerlerinde görülmüştür. Ksantin halkasının 3. konumundaki karbon piki 30.01-29.99 ppm aralığında, 1. konumundaki karbon piki ise 27.95-27.93 ppm aralığında gözlenmiştir. 151.38-103.54 ppm aralığında diğer karbon pikleri gözlemlenmiştir.

#### **4.1.4.4. HRMS spektrum verilerinin değerlendirilmesi**

**6i**, **6l**, **6m**, **6n**, **6o** hariç diğer nihai bileşiklerin HRMS spektrum verileri değerlendirilmiş, gözlemlenen  $(M+1)^+$  pikleri ile beklenen  $M+1$  pik sonuçlarının uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Klor atomu içeren bileşiklerde (**6a**, **6b**, **6c** hariç diğer incelenen bileşikler) yapıların sahip oldukları klor sayısı ile aynı doğrultuda  $^{37}\text{Cl}$  izotopundan dolayı  $((M+1)+2)^+$  piklerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

## **4.2. Nihai Bileşiklerin DPP-4 İnhibisyon Verilerinin Değerlendirilmesi**

Nihai bileşiklerin DPP-4 enzim inhibisyon etkilerini test edebilmek için üretici firmanın önerdiği şekilde işlemler yapılmıştır. Bu amaçla, öncelikle enzimler ile maddeler inkübasyona bırakılmış sonrasında içerisinde 10  $\mu\text{M}$  madde bulunan 100  $\mu\text{L}$ 'lik madde-enzim kokteili plate kuyucuklarına koyulmuştur. Her madde için ölçülen enzim aktivitesi 3 tekrarlı şekilde 3 farklı zamanda yapılarak gerçekleştirilmiştir. Deney gruplarının tekrarları arasındaki tutarlılığın analizi için tek-yönlü ANOVA (one-way ANOVA) testi uygulanmıştır. Grupların standart inhibitör (sitagliptin) grubuna göre anlamlılıkları ise Dunnett's testi ile değerlendirilmiştir. Standart inhibitör madde olarak kullanılan sitagliptin ve sentezlenen 15 maddenin 10  $\mu\text{M}$ 'lık konsantrasyondaki DPP-4 enzim inhibisyonları **Şekil 4.83** ve **Tablo 4.1**'de verilmiştir.



Şekil 4.83. Sitagliptin ve nihai bileşiklerin 10 µM'lık konsantrasyondaki % inhibisyon değerleri

Tablo 4.1. Sentezlenen maddelerin (10 µM) ve standart inhibitör olarak kullanılan sitagliptin bileşiğinin (10 µM) enzim inhibisyon değerleri ± Standart sapma (SD)

Bileşik	DPP-4 % İnhibisyon	Bileşik	DPP-4 % İnhibisyon
6a	72.03 ± 1.97	6i	68.22 ± 1.92
6b	83.72 ± 0.99	6j	71.28 ± 1.19
6c	85.84 ± 2.01	6k	78.04 ± 0.99
6d	72.52 ± 1.81	6l	74.68 ± 1.31
6e	66.94 ± 1.42	6m	71.87 ± 2.14
6f	75.60 ± 0.89	6n	53.75 ± 1.53
6g	77.32 ± 1.01	6o	52.62 ± 2.04
6h	74.15 ± 2.99	* Sitagliptin	98.71 ± 0.87

\* Sitagliptin, kit içerisinde bulunan DPP IV enzim inhibisyon standardı olarak kullanılmıştır.

Nihai bileşiklerin ve standart inhibitör olarak kullanılan sitagliptin bileşiğinin (%99.13 inhibisyon) DPP-4 enzim aktivitesi üzerine etkileri belirlenmiştir. DPP-4 enzim aktivitesini inhibe eden en güçlü nihai bileşikler %85.84 inhibisyon oranıyla bileşik 6c ve %83.72

inhibisyon oranıyla bileşik **6b** olarak görülmüştür. En az enzim inhibisyonuna uğrayan maddeler yaklaşık %53 oranıyla bileşik **6n**, yaklaşık %55 oranıyla da **6o**'dur.

Yine de sentezlenen hiçbir madde diğer maddelerden farklı olarak çok fazla ya da çok az bir inhibisyon göstermemektedir. Sentezlenen tüm maddelerin % inhibisyon değerleri birbirleriyle uyumluluk göstermektedir. Standart olarak kullanılan sitagliptin bileşiğinin inhibisyon değerinden fazla bir inhibisyon gösteren madde tespit edilememiştir. Tüm değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (en az  $P < 0.05$ ).

### 4.3. Nihai Bileşiklerin Moleküler Docking Verilerinin Değerlendirilmesi

Yapılan moleküler docking işlemi sonucu her bir bileşiğin en iyi dock edilmiş pozu seçiminde enerji skoru modeli (Emodel) kullanılmıştır.

Elde edilen nihai bileşikler ile beraber ayrıca linagliptin bileşiği üzerinden de Glide programı aracılığıyla moleküler docking işlemi gerçekleştirilmiş, elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore verileri **Tablo 4.2**'de verilmiştir. Linagliptin bileşiğinin en iyi GlideScore değerine sahip olduğu (-9.27 kcal/mol), nihai bileşikler arasından en iyi GlideScore değerinin **6k** bileşiğine (-6.16 kcal/mol) ait olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.2.** Nihai bileşikler ve linagliptin bileşiğinin moleküler docking işlemi sonucu elde edilen skor değerleri

Bileşik	Emodel (kcal/mol)	E (kcal/mol)	Eint (kcal/mol)	GlideScore (kcal/mol)
<b>6a</b>	-73.77	-50.66	2.37	-3.00
<b>6b</b>	-72.33	-52.22	5.72	-2.34
<b>6c</b>	-73.94	-50.47	0.00	-3.57
<b>6d</b>	-73.18	-50.35	0.91	-4.33
<b>6e</b>	-71.08	-49.01	0.96	-4.59
<b>6f</b>	-66.99	-46.16	1.75	-3.83
<b>6g</b>	-75.81	-53.61	3.69	-4.04
<b>6h</b>	-71.98	-52.99	1.94	-4.19
<b>6i</b>	-73.02	-47.55	5.48	-2.12
<b>6j</b>	-75.00	-53.98	5.61	-4.30
<b>6k</b>	-80.30	-56.52	1.15	-6.16
<b>6l</b>	-74.25	-56.27	6.09	-3.14
<b>6m</b>	-71.95	-51.19	2.43	-2.48
<b>6n</b>	-74.22	-50.97	2.21	-4.32
<b>6o</b>	-84.80	-53.57	2.52	-4.49
<b>Linagliptin</b>	-82.22	-55.21	5.37	-9.27

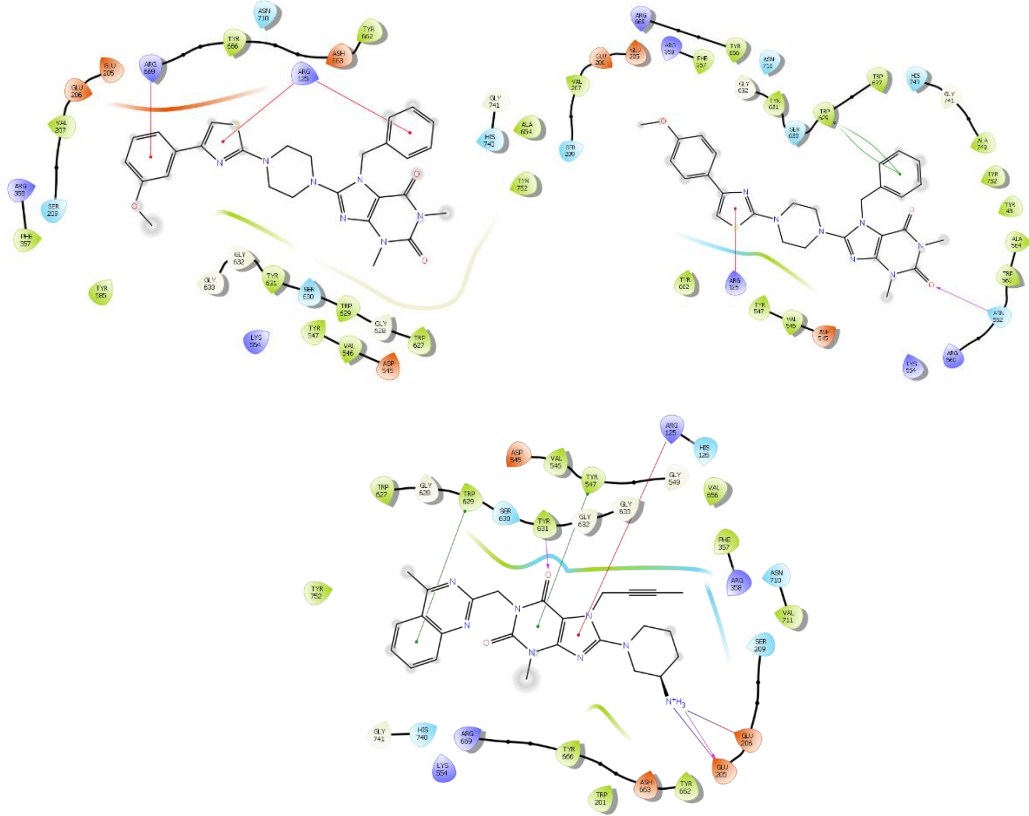
DPP-4 enziminin aktif yöresi ile linagliptin bileşiği arasındaki etkileşim incelendiğinde Glu205 ve Glu206 ile tuz köprüsü ve Glu205 ile hidrojen bağı görölmüştür. Linagliptin ayrıca Tyr631 ile hidrojen bağı, Tyr547 ve Trp629 ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi, Arg125 ile  $\pi$ -katyon etkileşimi oluşturmuştur. Nihai bileşikler ile DPP-4 enziminin aktif yöresi arasındaki pozlar incelendiğinde Glu205 ve Glu206 amino asit kalıntıları ile bu bileşikler arasında herhangi bir etkileşimin bulunmadığı görölmüştür. Buna karşı bu bileşiklerden önemli bir kısmı Asn562 başta olmak üzere çeşitli amino asit dizileri ile hidrojen bağı oluşturmuştur. Bileşiklerin önemli bir kısmının Trp629 ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi oluşturduğu; bu bileşiklerden bazılarının ayrıca Phe357, Tyr547, Trp627, Trp666 ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi meydana getirdiği görölmüştür. Bileşiklerden önemli bir çoğunluk Arg125 ile  $\pi$ -katyon etkileşimi oluşturmuştur. Klor içeren türevlerden bazılarında Tyr48, Arg125, Arg358, Asn562 ile halojen bağı meydana gelmiştir. Nihai bileşiklerin ve linagliptin bileşiğinin etkileştiği amino asitler, etkileşme türü ve etkileşim mesafeleri **Tablo 4.3**'te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Nihai bileşikler ve linagliptin bileşiklerinin etkileştiği amino asitler, etkileşme türü ve etkileşim mesafeleri (Å)

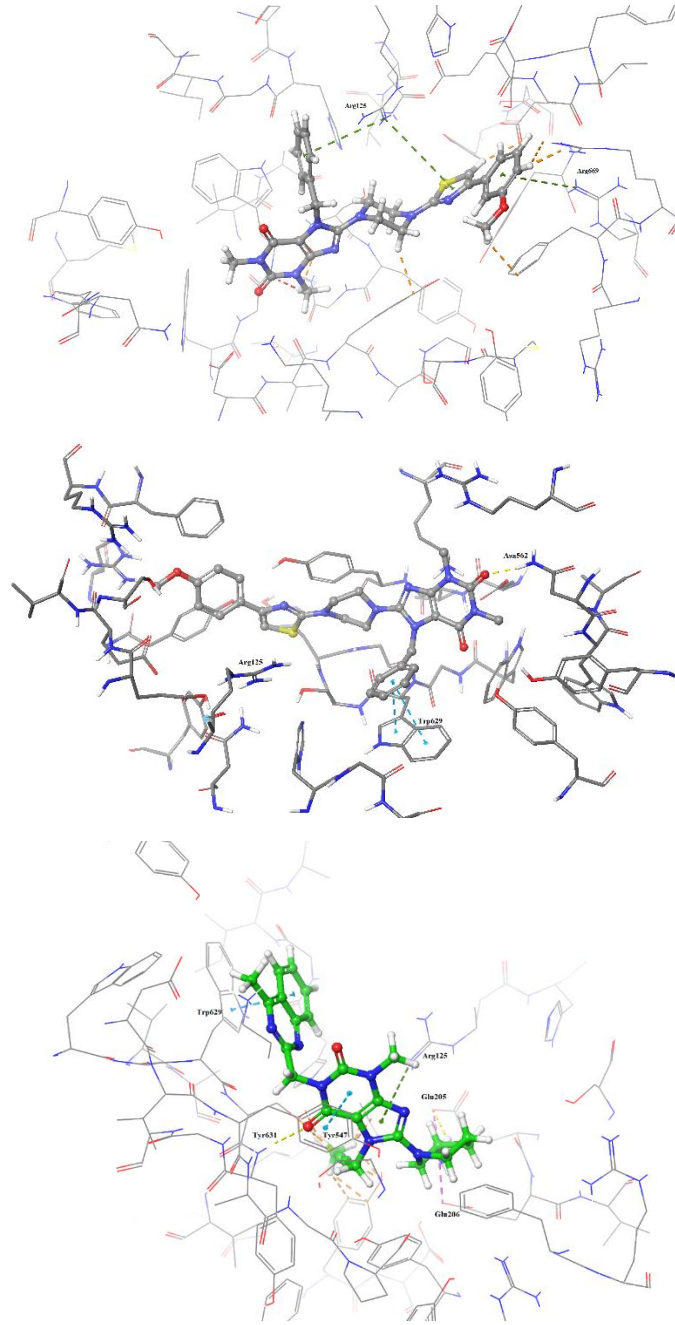
Bileşik	Hidrojen Bağı (Etkileşim Mesafesi (Å))	Tuz Köprüsü (Etkileşim Mesafesi (Å))	$\pi$ - $\pi$ Etkileşimi (Etkileşim Mesafesi (Å))	$\pi$ -Kasyon Etkileşimi (Etkileşim Mesafesi (Å))	Halojen Bağı (Etkileşim Mesafesi (Å))
<b>6a</b>	His748 (2.40)	-	Tyr547 (5.25) Trp627 (5.42)	Lys554 (3.73)	-
<b>6b</b>	-	-	-	Arg125 (4.79) Arg125 (5.37) Arg669 (5.39)	-
<b>6c</b>	Asn562 (1.97)	-	Trp629 (4.01) Trp629 (4.26)	Arg125 (6.05)	-
<b>6d</b>	Asn562 (1.88) Tyr752 (2.76)	-	Trp629 (3.85) Trp629 (3.87)	Arg125 (3.85) Lys554 (3.81) Lys554 (3.89)	-
<b>6e</b>	Asn562 (2.04)	-	Tyr547 (4.31) Trp629 (3.76) Trp629 (3.93)	Arg125 (6.18) Arg125 (6.21) Lys554 (3.94) Lys554 (4.15)	Arg358 (3.38)
<b>6f</b>	-	-	-	Arg125 (5.58)	Asn562 (3.02)
<b>6g</b>	Arg358 (2.24)	-	Phe357 (5.22) Trp629 (3.90) Trp629 (4.20) Trp666 (4.27)	Arg125 (6.41)	-
<b>6h</b>	Asn562 (2.07)	-	Tyr547 (4.35)	Arg125 (6.27) Arg125 (6.33) Lys554 (3.86) Lys554 (4.01)	Arg125 (3.44)
<b>6i</b>	-	-	-	-	-
<b>6j</b>	Ser209 (2.04)	-	Trp627 (4.98)	-	-
<b>6k</b>	Asn710 (2.10)	-	Tyr547 (5.21) Trp627 (5.48)	Lys554 (3.72)	-
<b>6l</b>	-	-	-	Tyr547 (4.96)	Tyr48 (2.97)
<b>6m</b>	Arg358 (2.07)	-	Phe357 (4.16)	Arg125 (5.31) Arg125 (5.44) Lys554 (4.07)	-
<b>6n</b>	Asn562 (2.14)	-	-	Arg125 (3.98) Lys554 (4.20)	Arg125 (3.24)
<b>6o</b>	Asn562 (2.47)	-	Tyr547 (4.29)	Arg125 (6.27) Arg125 (6.36)	-
<b>Linagliptin</b>	Glu205 (2.24) Tyr631 (2.13)	Glu205 (2.87) Glu206 (3.06)	Tyr547 (3.63) Trp629 (3.70)	Arg125 (5.92)	-

Elde edilen pozlar ve skorlar incelendiğinde **6i** bileşiğinin herhangi bir etkileşim gerçekleştirmediği görülmüştür. Geri kalan nihai bileşiklerden **6j** hariç tamamının  $\pi$ - $\pi$  ve  $\pi$ -kasyon etkileşimi oluşturduğu, önemli bir kısmının hidrojen bağı oluşturduğu, klor içeren bileşiklerden bazılarının halojen bağı oluşturduğu görülmüş, nihai bileşik yapılarında iyonize

bir kısım mevcut olmadığı için herhangi bir tuz köprüsünün meydana gelmediği görülmüştür. Linagliptin bileşiğinde Glu205 ve Glu206 amino asitleri ile kuvvetli etkileşim görülmesine karşın, nihai bileşiklerde bu amino asitler ile bir etkileşim bulunmamaktadır. Nihai bileşiklerden yapılan *in vitro* DPP-4 inhibisyon testi sonucu en yüksek % inhibisyon değeri gözlemlenen **6b** ve **6c** bileşikleriyle beraber linagliptin bileşiğinin iki boyutlu ve üç boyutlu pozları Şekil 4.84 ve Şekil 4.85'te verilmiştir.



Şekil 4.84. **6b** (sol üstte), **6c** (sağ üstte) ve linagliptin (aşağıda) bileşiklerinin iki boyutlu pozları



Şekil 4.85. **6b** (yukarıda), **6c** (ortada) ve linagliptin (aşağıda) bileşiklerinin üç boyutlu pozları

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşikler 6 basamaklı bir sentez prosedürü sonucu elde edilmiştir. Teofilin bileşiğinin 8. konumu bromlanmış (**1**), 8. konumu bromlanmış teofilin bileşiğinin 7. konumuna benzil türevleri bağlanmış (**2a-2c**), daha sonrasında bu bileşiğin 8. konumundaki brom yerine piperazin halkası bağlanmıştır (**3a-3c**). Diğer yandan asetofenon türevi bileşiklerin alfa karbonu bromlanmış (**4a-4e**), bromlanan bileşiklerde daha sonra brom yerine tiyosiyanat bağlanmıştır (**5a-5e**). Elde edilen 7-benzil-1,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-pürin-2,6-dion türevleri ve 1-fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on türevlerinin reaksiyonu sonucu 7-benzil-1,3-dimetil-8-(4-(4-feniltiyazol-2-il)piperazin-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-pürin-2,6-dion türevi bileşikler (**6a-6o**) sentezlenmiştir.

Sentezlenmiş nihai bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR spektrumları elde edilmiş, **6i**, **6l**, **6m**, **6n**, **6o** hariç diğer bileşiklerin HRMS analizleri gerçekleştirilmiştir. Nihai bileşiklerden **6a**, **6e**, **6n** ve **6o** bileşiklerinin ayrıca <sup>13</sup>C-NMR spektrumları da elde edilmiş olup bu bileşiklerin spektrumlarının yapılar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Ksantin halka sistemine sahip olan bileşikler antimikrobiyal, PDE-4 inhibitörü, MAO-B inhibitörü, adenosin reseptör antagonisti, antioksidan, DPP-4 inhibitörü gibi farklı farmakolojik özelliklere sahip olabilmektedir. Nihai bileşiklerin sahip olduğu ksantin halka sisteminden dolayı farklı etki potansiyelleri olduğu düşünülmektedir.

Linagliptin bileşiği DPP-4 enzimine karşı 1 nM'lik IC<sub>50</sub> değerine sahiptir ve T2D tedavisinde kullanılan oldukça potent ve DPP-4 selektif inhibitör bileşiktir. Sentezlenmiş nihai bileşiklerin de linagliptin bileşiğine benzer olarak sahip olduğu ksantin yapısı ve hidrofobik yöreler bu bileşiklerin DPP-4 enzimine karşı etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. Sentezlenmiş her bir bileşik için 10 µM konsantrasyon değerinde *in vitro* DPP-4 enzim inhibisyon analizi gerçekleştirilmiş olup, en yüksek % inhibitör etkinliğe sahip olan bileşikler %85.84 inhibisyon değerine sahip **6c** ve %83.72 inhibisyon değerine sahip **6b** bileşikler olarak görülmüştür. Nihai bileşiklerde ayrıca moleküler docking işlemi gerçekleştirilmiş olup bu işlem sonucunda elde edilen skorlar ve bağlanma pozları değerlendirilmiş olup bileşiklerin aktif yöre amino asitleri ile ağırlıklı olarak π-π etkileşimi meydana getirdikleri gözlemlenmiştir.

İleriki çalışmalarda bu çalışmada elde edilen bileşiklerin hücre proliferasyonu ve hücre canlılığını test etme amacıyla ayrıca MTT testine [101] tabi tutulması planlanmaktadır. Bununla beraber ksantin çekirdeği içeren farklı bileşiklerin de elde edilmesi ve elde edilen bu bileşiklerin DPP-4 enzim inhibisyon etkinlikleri ile beraber sitotoksosite etkilerinin değerlendirilmesi planlanmaktadır.

## KAYNAKÇA

- [1] Singh, N., Shreshtha, A.K., Thakur, M.S., Patra, S. (2018). Xanthine scaffold: scope and potential in drug development. *Heliyon*, 4(10), e00829.
- [2] Suravajhala, R., Poddar, R., Nallapeta, S., Ullah, S. (2014). Xanthine Derivatives: A Molecular Modeling Perspective. *Agricultural Bioinformatics*, 283–291.
- [3] Gulevskaya, A. V., Pozharskii, A. F. (1991). Synthesis of N-substituted xanthines (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 27(1), 1–23.
- [4] Yadav, K., Yadav, D., Yadav, R. (2022). Xanthine: Synthetic Strategy And Biological Activity. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(6), 7438-7468.
- [5] Lisko, J. G., Lee, G. E., Kimbrell, J. B., Rybak, M. E., Valentin-Blasini, L., Watson, C. H. (2016). Caffeine Concentrations in Coffee, Tea, Chocolate, and Energy Drink Flavored E-liquids. *Nicotine & Tobacco Research*, 19(4), 484-492
- [6] Jensen, E. A. (2020). What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it?. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 101176.
- [7] Janitschke, D., Lauer, A. A., Bachmann, C. M., Grimm, H. S., Hartmann, T., Grimm, M. (2021). Methylxanthines and Neurodegenerative Diseases: An Update. *Nutrients*, 13(3), 803.
- [8] Cosio, B. G., Tsaprouni, L., Ito, K., Jazrawi, E., Adcock, I. M., Barnes, P. J. (2004). Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *The Journal of experimental medicine*, 200(5), 689–695.
- [9] Barnes, P. J. (2010). Theophylline. *Pharmaceuticals*, 3(3), 725–747.
- [10] Monteiro, J., Alves, M.G., Oliveira, P.F., Silva, B.M. (2018). Pharmacological potential of methylxanthines: Retrospective analysis and future expectations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–29.
- [11] Usmani, O. S., Belvisi, M. G., Patel, H. J., Crispino, N., Birrell, M. A., Korbonits, M., Korbonits, D., Barnes, P. J. (2005). Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough. *FASEB Journal : Official Publication of The Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19(2), 231–233.

- [12] Mumford, G. K., Evans, S. M., Kaminski, B. J., Preston, K. L., Sannerud, C. A., Silverman, K., Griffiths, R. R. (1994). Discriminative stimulus and subjective effects of theobromine and caffeine in humans. *Psychopharmacology*, 115(1-2), 1–8.
- [13] Simons, F. E., Becker, A. B., Simons, K. J., Gillespie, C. A. (1985). The bronchodilator effect and pharmacokinetics of theobromine in young patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76(5), 703–707.
- [14] O’Neil, M. J., Smith, A., Heckelman, P. E. (1996). The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 12th edition, Oxford: Taylor & Francis Group.
- [15] Wen, W. X., Lee, S. Y., Siang, R., Koh, R. Y. (2017). Repurposing Pentoxifylline for the Treatment of Fibrosis: An Overview. *Advances in Therapy*, 34(6), 1245–1269.
- [16] Donate-Correa, J., Tagua, V. G., Ferri, C., Martín-Núñez, E., Hernández-Carballo, C., Ureña-Torres, P., Ruiz-Ortega, M., Ortiz, A., Mora-Fernández, C., Navarro-González, J. F. (2019). Pentoxifylline for Renal Protection in Diabetic Kidney Disease. A Model of Old Drugs for New Horizons. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3), 287.
- [17] Shukla, D., Chakraborty, S., Singh, S., Mishra, B. (2009). Doxofylline: a promising methylxanthine derivative for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(14), 2343–2356.
- [18] Gaspardone, A., Crea, F., Iamele, M., Tomai, F., Versaci, F., Pellegrino, A., Chiariello, L., Gioffré, P. A. (1993). Bamiphylline improves exercise-induced myocardial ischemia through a novel mechanism of action. *Circulation*, 88(2), 502–508.
- [19] Tomai, F., Crea, F., Gaspardone, A., Versaci, F., De Paulis, R., Polisca, P., Chiariello, L., Gioffrè, P. A. (1996). Effects of A1 adenosine receptor blockade by bamiphylline on ischaemic preconditioning during coronary angioplasty. *European Heart Journal*, 17(6), 846–853.

- [20] Van Hout, M. C., Wells, J. (2016). Is Captagon (fenethylamine) helping to fuel the Syrian conflict?. *Addiction (Abingdon, England)*, 111(4), 748–749.
- [21] pharmaSuisse, Swiss Pharmaceutical Society [Société Suisse de Pharmacie]. (2008). *Index Nominum: International Drug Directory, 19th Edition*. Stuttgart: Medpharm.
- [22] Bein, B., Christ, T., Eberhart, L. H. (2017). Cafedrine/Theodrenaline (20:1) Is an Established Alternative for the Management of Arterial Hypotension in Germany-a Review Based on a Systematic Literature Search. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 68.
- [23] Dungo, R., Deeks, E. D. (2013). Istradefylline: First Global Approval. *Drugs*, 73(8), 875–882.
- [24] Eckhardt, M., Langkopf, E., Mark, M., Tadayyon, M., Thomas, L., Nar, H., Pfrengle, W., Guth, B., Lotz, R., Sieger, P., Fuchs, H., Himmelsbach, F. (2007). 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(26), 6450–6453.
- [25] Graefe-Mody, U., Retlich, S., Friedrich, C. (2012). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(7), 411–427.
- [26] Traube, W. (1900). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 33, 3035.
- [27] Lednicer, D., Mitscher, L.A., Georg, G.I. (1990). *The Organic Chemistry Of Drug Synthesis, Volume 4*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- [28] Zajac, M.A., Zakrzewski, A.G., Kowal, M.G., Narayan, S. (2003). A Novel Method of Caffeine Synthesis from Uracil. *Synthetic Communications*, 33(19), 3291–3297.
- [29] Burbiel, J.C., Hockemeyer, J., Müller, C.E. (2006). Microwave-assisted ring closure reactions: Synthesis of 8-substituted xanthine derivatives and related pyrimido- and diazepinopurinediones. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2(1), 20.
- [30] Mizuno, T., Ishino, Y. (2002). Highly efficient synthesis of 1H-quinazoline-2,4-diones using carbon dioxide in the presence of catalytic amount of DBU. *Tetrahedron*, 58(16), 3155–3158.

- [31] Goswami, S., Maity, A. C., Fun, H.-K. (2007). One-Step Synthesis of Lumazine and Xanthine: First Co-Crystal of Lumazine and Perchloric Acid with a Unique Monohydrated Hydronium Ion ( $\text{H}_5\text{O}_2^+$ ) Mediated Supramolecular Assembly of the Lumazine Dimer. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007(24), 4056–4064.
- [32] Raux, B., Voitovich, Y., Derviaux, C., Lugari, A., Rebuffet, E., Milhas, S., Priet, S., Roux, T., Trinquet, E., Guillemot, J. C., Knapp, S., Brunel, J. M., Fedorov, A. Y., Collette, Y., Roche, P., Betzi, S., Combes, S., Morelli, X. (2016). Exploring Selective Inhibition of the First Bromodomain of the Human Bromodomain and Extra-terminal Domain (BET) Proteins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(4), 1634–1641.
- [33] Itaya, T., Harada, T. (1989). 3-Methylxanthosine: Synthesis and acidic hydrolysis of the glycosyl bond. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 37(5), 1235–1238.
- [34] Fischer, F. G., Neumann, W. P., Roch, J. (1952). Eine neue Synthese der Harnsäure und des Xanthins. *Chemische Berichte*, 85(7-8), 752–760.
- [35] Sariri, R., Khalili, G. (2003). Synthesis of Purine Antiviral Agents, Hypoxanthine and 6-Mercaptopurine. *ChemInform*, 34(11).
- [36] Beaman, A. G. (1954). New Syntheses of Purine. *Journal of the American Chemical Society*, 76(22), 5633–5636.
- [37] Shahzadi, I., Zahoor, A.F., Rasul, A., Mansha, A., Ahmad, S., Raza, Z. (2021). Synthesis, Hemolytic Studies, and In Silico Modeling of Novel Acefylline–1,2,4-Triazole Hybrids as Potential Anti-cancer Agents against MCF-7 and A549. *ACS Omega*, 6(18), 11943–11953.
- [38] Abou-Zied, H.A., Youssif, B.G.M., Mohamed, M.F.A., Hayallah, A.M., Abdel-Aziz, M. (2019). EGFR inhibitors and apoptotic inducers: Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of novel xanthine derivatives carrying chalcone moiety as hybrid molecules. *Bioorganic Chemistry*, 102997.
- [39] Kowalska, A., Pluta, K., Latocha, M. (2018). Synthesis and anticancer activity of multisubstituted purines and xanthines with one or two propynylthio and aminobutynylthio groups. *Medicinal Chemistry Research*, 27(5), 1384–1395.

- [40] Elkaeed, E. B., Yousef, R. G., Elkady, H., Alsouk, A. A., Husein, D. Z., Ibrahim, I. M., Metwaly, A. M., Eissa, I. H. (2022). New Anticancer Theobromine Derivative Targeting EGFR<sup>WT</sup> and EGFR<sup>T790M</sup>: Design, Semi-Synthesis, In Silico, and In Vitro Anticancer Studies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(18), 5859.
- [41] Hernandez-Borrero, L. J., Zhang, S., Lulla, A., Dicker, D. T., El-Deiry, W. S. (2018). CB002, a novel p53 tumor suppressor pathway-restoring small molecule induces tumor cell death through the pro-apoptotic protein NOXA. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 17(5), 557–567.
- [42] El-Kalyoubi, S., Agili, F. (2020). Synthesis, In Silico Prediction and In Vitro Evaluation of Antitumor Activities of Novel Pyrido[2,3-d]pyrimidine, Xanthine and Lumazine Derivatives. *Molecules*, 25(21), 5205.
- [43] Borowiecki, P., Wińska, P., Bretner, M., Gizińska, M., Koronkiewicz, M., Staniszewska, M. (2018). Synthesis of novel proxyphylline derivatives with dual Anti- *Candida albicans* and anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 307–333.
- [44] Hisham, M., Youssif, B., Osman, E., Hayallah, A. M., Abdel-Aziz, M. (2019). Synthesis and biological evaluation of novel xanthine derivatives as potential apoptotic antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 176, 117–128.
- [45] Mohamed, H. A., Lake, B. R. M., Laing, T., Philips, R. M., Willans, C. E. (2015). Synthesis and anticancer activity of silver(I)–N-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine. *Dalton Trans.*, 2015, 44, 7563–7569.
- [46] Ruddaraju, R. R., Murugulla, A. C., Kotla, R., Chandra Babu Tirumalasetty, M., Wudayagiri, R., Donthabakthuni, S., Maraju, R., Baburao, K., Parasa, L. S. (2016). Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123, 379–396.

- [47] Ma, Q. S., Yao, Y., Zheng, Y. C., Feng, S., Chang, J., Yu, B., Liu, H. M. (2019). Ligand-based design, synthesis and biological evaluation of xanthine derivatives as LSD1/KDM1A inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 555–567.
- [48] Załuski, M., Schabikowski, J., Jaśko, P., Bryła, A., Olejarz-Maciej, A., Kaleta, M., Kieć-Kononowicz, K. (2020). 8-Benzylaminoxanthine scaffold variations for selective ligands acting on adenosine A<sub>2A</sub> receptors. Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*, 104033.
- [49] Yadav, R., Bansal, R., Kachler, S., Klotz, K. N. (2014). Novel 8-(p-substituted-phenyl/benzyl)xanthines with selectivity for the A<sub>2A</sub> adenosine receptor possess bronchospasmolytic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 75, 327–335.
- [50] Berk, B., Akgün, H., Erol, K., Sırmagül, B., Gao, Z.-G., Jacobson, K. A. (2005). New 8-substituted xanthine derivatives as potent bronchodilators. *II Farmaco*, 60(11-12), 974–980.
- [51] Gumber, D., Yadav, D., Yadav, R., Kachler, S., Klotz, K. N. (2020). Bronchospasmolytic activity and adenosine receptor binding of some newer 1,3-dipropyl-8-phenyl substituted xanthine derivatives. *Chemical Biology & Drug Design*, 95(6), 600–609.
- [52] Van der Walt, M. M., Terre'Blanche, G. (2015). 1,3,7-Triethyl-substituted xanthines—possess nanomolar affinity for the adenosine A<sub>1</sub> receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(20), 6641–6649.
- [53] Jiang, J., Seel, C. J., Temirak, A., Namasivayam, V., Arridu, A., Schabikowski, J., Baqi, Y., Hinz, S., Hockemeyer, J., Müller, C. E. (2019). A<sub>2B</sub> Adenosine Receptor Antagonists with Picomolar Potency. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(8), 4032–4055.
- [54] Elgaher W. A., Hayallah A. M., Salem, O. I. A., Abdel Alim, A. A. M. (2009). Synthesis, Anti-Bronchoconstrictive, And Antibacterial Activities Of Some New 8-Substituted-1,3- Dimethylxanthine Derivatives. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences, Assiut*, 32(1), 153-187.

- [55] Kadi, A. A., El-Tahir, K. E. H., Jahng, Y., Rahman, A. F. M. M. (2015). Synthesis, biological evaluation and Structure Activity Relationships (SARs) study of 8-(substituted)aryloxycaffeine. *Arabian Journal of Chemistry*, 414(8).
- [56] Voynikov, Y., Valcheva, V., Momekov, G., Peikov, P., Stavrakov, G. (2014). Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(14), 3043–3045.
- [57] Stavrakov, G., Valcheva, V., Voynikov, Y., Philipova, I., Atanasova, M., Konstantinov, S., Peikov, P., Doytchinova, I. (2016). Design, Synthesis, and Antimycobacterial Activity of Novel Theophylline-7-Acetic Acid Derivatives With Amino Acid Moieties. *Chemical Biology & Drug Design*, 87(3), 335–341.
- [58] Insuasty, B., Ramírez, J., Becerra, D., Echeverry, C., Quiroga, J., Abonia, R., Robledo, S. M., Vélez, I. D., Upegui, Y., Muñoz, J. A., Ospina, V., Nogueras, M., Cobo, J. (2015). An efficient synthesis of new caffeine-based chalcones, pyrazolines and pyrazolo[3,4-b][1,4]diazepines as potential antimalarial, antitrypanosomal and antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 93, 401–413.
- [59] Baszczyński, O., Kaiser, M. M., Česnek, M., Břehová, P., Jansa, P., Procházková, E., Prochazkova, E., Dracinsky, M., Snoeck, R., Andrei, G., Janeba, Z. (2018). Xanthine-based acyclic nucleoside phosphonates with potent antiviral activity against varicella-zoster virus and human cytomegalovirus. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 26, 204020661881305.
- [60] Lupașcu, F., Dragostin, O. M., Apotrosoaei, M., Pânzariu, A., Dan, L., Vasile, C., Profire, L. (2013). Synthesis and evaluation of antioxidant activity of some new benzylidene-thiazolidine-xanthine derivatives. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 117(1), 244–249.
- [61] Shyاملal, B., Mathur, M., Yadav, D. K., Chaudhary, S. (2020). Microwave-assisted modified synthesis of C8-analogues of naturally occurring methylxanthines: Synthesis, biological evaluation and their practical applications. *Fitoterapia*, 143, 104533.
- [62] Kondeva-Burdina, M., Mitkov, J., Valkova, I., Peikova, L., Georgieva, M., Zlatkov, A. (2022). Quantitative Structure-Neurotoxicity Assessment and In Vitro

- Evaluation of Neuroprotective and MAO-B Inhibitory Activities of Series N'-substituted 3-(1,3,7-trimethyl-xanthin-8-ylthio)propanehydrazides. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(16), 5321.
- [63] Hu, S., Nian, S., Qin, K., Xiao, T., Li, L., Qi, X., Ye, F., Liang, G., Hu, G., He, J., Yu, Y., Song, B. (2012). Design, Synthesis and Inhibitory Activities of 8-(Substituted styrol-formamido)phenyl-xanthine Derivatives on Monoamine Oxidase B. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 60(3), 385–390.
- [64] Tsoutsouki, J., Wunna, W., Chowdhury, A., Chowdhury, T. A. (2020). Advances in the management of diabetes: therapies for type 2 diabetes. *Postgraduate Medical Journal*, 96(1140), 610-618.
- [65] Gallwitz, B. (2019). Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, 10(389).
- [66] Deacon, C. F. (2020). Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(11), 642-653.
- [67] Biftu, T., SinhaRoy, R. (2017). DPP-4 Inhibitors. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, 7, 512–555.
- [68] Capuano, A., Sportiello, L., Maiorino, M. I., Rossi, F., Giugliano, D., Esposito, K. (2013). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy--focus on alogliptin. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 989–1001.
- [69] Liu, H., Guo, L., Xing, J., Li, P., Sang, H., Hu, X., Du, Y., Zhao, L., Song, R., Gu, H. (2020). The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 875, 173037.
- [70] Pantaleão, S., Philot, E., de Resende-Lara, P., Lima, A., Perahia, D., Miteva, M., Scott, A., Honorio, K. (2018). Structural Dynamics of DPP-4 and Its Influence on the Projection of Bioactive Ligands. *Molecules*, 23(2), 490.
- [71] Liu, Y., Hu, Y., Liu, T. (2012). Recent Advances in Non-Peptidomimetic Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Medicinal Chemistry and Preclinical Aspects. *Current Medicinal Chemistry*, 19(23), 3982–3999.

- [72] Thornberry, N. A., Gallwitz, B. (2009). Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(4), 479–486.
- [73] Zhao, Y., Yang, L., Zhou, Z. (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: multitarget drugs, not only antidiabetes drugs. *Journal of Diabetes*, 6(1), 21–29.
- [74] De, S., Banerjee, S., Kumar, S., Paira, P. (2019). Critical Role of Dipeptidyl Peptidase IV: A Therapeutic Target for Diabetes and Cancer. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 19(2), 88–97.
- [75] Green, B. D., Flatt, P. R., Bailey, C. J. (2006). Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 3(3), 159–165.
- [76] Hoffmann-Petersen, I. T., Holt, C. B., Jensen, L., Hage, C., Mellbin, L. G., Thiel, S., Hansen, T. K., Østergaard, J. A. (2021). Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on complement activation. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(3), e3385.
- [77] Li, G., Meng, B., Yuan, B., Huan, Y., Zhou, T., Jiang, Q., Lei, L., Sheng, L., Wang, W., Gong, N., Lu, Y., Ma, C., Li, Y., Shen, Z., Huang, H. (2020). The optimization of xanthine derivatives leading to HBK001 hydrochloride as a potent dual ligand targeting DPP-IV and GPR119. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 188, 112017.
- [78] Gilbert, M. P., Pratley, R. E. (2020). GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 178.
- [79] Sortino, M. A., Sinagra, T., Canonico, P. L. (2013). Linagliptin: A thorough Characterization beyond Its Clinical Efficacy, *Frontiers in Endocrinology*, 4, 16.
- [80] Narsimha, S., Battula, K. S., Ravinder, M., Reddy, Y. N., Nagavelli, V. R. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole-based xanthine derivatives as DPP-4 inhibitors. *Journal of Chemical Sciences*, 132(59).
- [81] Kurukulasuriya, R., Rohde, J. J., Szczepankiewicz, B. G., Basha, F., Lai, C., Jae, H. S., Winn, M., Stewart, K. D., Longenecker, K. L., Lubben, T. W., Ballaron, S. J.,

- Sham, H. L., von Geldern, T. W. (2006). Xanthine mimetics as potent dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(24), 6226–6230.
- [82] Chenard, B. L., Gallaschun, R.J., Kimball, S.D. (2014). Substituted Xanthines And Methods of Use Thereof. United States, No: US20140275528.
- [83] Cayman Chemical. DPP (IV) Inhibitor Screening Assay Kit (İtem No. 700210). <https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/700210.pdf>, (Erişim tarihi: 22.05.2015)
- [84] Schrödinger Release 2021-2: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.
- [85] Schrödinger Release 2021-2: Protein Preparation Wizard; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021; Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.
- [86] Schrödinger Release 2021-2: LigPrep, S., LLC, New York, NY, 2021.
- [87] Schrödinger Release 2021-2: Glide, S., LLC, New York, NY, 2021.
- [88] Khaliullin, F. A., Shabalina, Y. V., Sharafutdinov, R. M. (2010). Thietanyl protection in the synthesis of 1-alkyl-8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 46(5), 689–692.
- [89] Lister, J. (1979). Purine Studies. XXI. Benzyl Group Translocations in 9-Benzylxanthine Derivatives. *Australian Journal of Chemistry*, 32(2), 387.
- [90] Wei, Q.-L., Zhang, S.-S., Gao, J., Li, W., Xu, L.-Z., Yu, Z.-G. (2006). Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(21), 7146–7153.
- [91] Fish, I., Stöbel, A., Eitel, K., Valant, C., Albold, S., Huebner, H., Möller, D., Clark, M. J., Sunahara, R. K., Christopoulos, A., Shoichet, B. K., Gmeiner, P. (2017). Structure-Based Design and Discovery of New M2 Receptor Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(22), 9239–9250.
- [92] Mohan, R. B., Reddy, N. C. G. (2013). Regioselective  $\alpha$ -Bromination of Aralkyl Ketones Using N-Bromosuccinimide in the Presence of Montmorillonite K-10 Clay: A Simple and Efficient Method. *Synthetic Communications*, 43(19), 2603–2614.

- [93] Yi, C., Chen, J., Wei, C., Wu, S., Wang, S., Hu, D., Song, B. (2019).  $\alpha$ -Haloacetophenone and analogues as potential antibacterial agents and nematicides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 126814.
- [94] Hu, S., Liu, D., Yan, C., Cai, M. (2018). An efficient heterogeneous gold(I)-catalyzed hydration of haloalkynes leading to  $\alpha$ -halomethyl ketones. *Synthetic Communications*, 1–9.
- [95] Lenin, R., M. Raju, R. (2010). A Simple and Efficient Thiocyanation of Indoles, Anilines and Keto Compounds Catalyzed by a Polystyrene Resin Amberlyst-15. *Letters in Organic Chemistry*, 7(5), 392–395.
- [96] Nikoofar, K., Gorji, S. (2015). Oxidant-free thiocyanation of phenols and carbonyl compounds under solvent-free conditions by  $\text{AlCl}_3/\text{NH}_4\text{SCN}$ . *Journal of Sulfur Chemistry*, 37(1), 80–88.
- [97] Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Subba Reddy, U. V., Krishna, A. D. (2007). Iodine/MeOH as a novel and versatile reagent system for the synthesis of  $\alpha$ -ketothiocyanates. *Tetrahedron Letters*, 48(30), 5243–5246.
- [98] Bhalerao, D. S., Akamanchi, K. G. (2010). Mild and Efficient Method for  $\alpha$ -Thiocyanation of Ketones and  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds Using Bromodimethylsulfonium Bromide–Ammonium Thiocyanate. *Synthetic Communications*, 40(6), 799–807.
- [99] Sahin, Z., Ertas, M., Bender, C., Bülbül, E. F., Berk, B., Biltekin, S. N., Yurttas, L., Demirayak, Ş. (2018). Thiazole-substituted benzoylpiperazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Drug Development Research*, 79, 406–425.
- [100] Synthesis of some novel 8-(4-Alkylpiperazinyl) caffeine derivatives as potent anti Leishmania agents
- [101] Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55–63.