

**YENİ PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ
ÇALIŞMALARI**

Doktora Tezi

Belgin SEVER

Eskişehir 2019

**YENİ PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ
ÇALIŞMALARI**

Belgin SEVER

DOKTORA TEZİ

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Nisan 2019**

Bu Tez Çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1707S449 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Belgin SEVER'in "Yeni Pirazolin Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etki Çalışmaları" başlıklı tezi 03/04/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP	
Üye	: Prof. Dr. Erhan PALASKA	
Üye	: Prof. Dr. Nuray ULUSOY GÜZELDEMİRCİ	
Üye	: Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR	
Üye	: Doç. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Enstitü Müdürü



ÖZET

YENİ PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ ÇALIŞMALARI

Belgin SEVER

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nisan 2019

Danışman: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

Bu çalışmada, yeni tiyazolil-pirazolin türevleri (**3a-v**) sentezlenmiş ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücrelerine karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. 1-(4-(4-Florofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (**3c**), 1-(4-(4-siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (**3f**) ve 1-(4-(4-siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (**3q**), A549 ve MCF-7 hücrelerine karşı erlotinibe kıyasla güçlü antikanser aktivite göstermişlerdir. Ayrıca, bu bileşikler Jurkat insan lösemi T hücre ve periferik kan mononükleer hücre (PBMC) dizileri arasında selektif sitotoksikite göstermişlerdir. Bileşikler **3c**, **3f** ve **3q** aynı zamanda A549 ve MCF-7 hücre dizileri üzerine apoptotik etkileri ve sekiz farklı reseptör tirozin kinaza (RTK) karşı inhibitör etkileri için incelenmişlerdir. Bileşikler **3f** ve **3q** her iki hücrede apoptozu önemli ölçüde indüklemişler ve sırasıyla 4.34 ± 0.66 ve 4.71 ± 0.84 μM IC_{50} değerleriyle erlotinibe kıyasla (0.05 ± 0.01 μM) umut vaat eden epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü aktivite göstermişlerdir. Ayrıca, bileşik **3f** HER2 ve HER4'ü de sırasıyla 2.28 ± 0.53 μM ve 4.68 ± 1.12 μM değerleriyle inhibe etmiştir. Moleküler docking çalışmalarına göre, bileşik **3f** EGFR ve HER2'nin ATP bağlama bölgelerine yüksek affinite göstererek önemli aminoasitlerle güçlü etkileşimler göstermiştir. *In vitro* ve *in silico* çalışmalar bileşik **3f**'nin çok hedefli RTK inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: Pirazolin, Tiyazol, Antikanser etki, Apoptoz, EGFR.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY STUDIES OF NEW PYRAZOLINE DERIVATIVES

Belgin SEVER

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, April 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

In the current work, new thiazolyl-pyrazoline derivatives (**3a-v**) were synthesized and investigated for their cytotoxic effects on A549 human lung adenocarcinoma and MCF-7 human breast adenocarcinoma cell lines. 1-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-yl)-3-(4-morpholinophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (**3c**), 1-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-3-(4-morpholinophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (**3f**) and 1-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-3-(4-piperidinophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (**3q**) showed potent anticancer activity against A549 and MCF-7 cell lines as compared to erlotinib. Besides, these compounds exhibited selective cytotoxicity between Jurkat human leukemic T-cell line and PBMC. Compounds **3c**, **3f** and **3q** were also searched for their apoptotic effects on A549 and MCF-7 cell lines and inhibitory potencies against eight different receptor tyrosine kinases (RTKs). The results indicated that compounds **3f** and **3q** induced apoptosis in both cell lines significantly and showed promising epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitory activity with IC₅₀ values of 4.34±0.66 and 4.71±0.84 µM, respectively when compared with erlotinib (0.05±0.01 µM). Furthermore, compound **3f** also inhibited HER2 and HER4 with IC₅₀ values of 2.28±0.53 µM and 4.68±1.12 µM, respectively. According to molecular docking studies, compound **3f** demonstrated high affinity into the binding sites of EGFR and HER2 forming important interactions. *In vitro* and *in silico* studies pointed out that compound **3f** exhibited multi-targeted RTK inhibition and apoptosis induction.

Keywords: Pyrazoline, Thiazole, Anticancer activity, Apoptosis, EGFR.

ÖNSÖZ

Son yıllarda, hem akciğer hem de meme kanseri için çoklu-hedefe yönelik tedavi klasik sitotoksik tedavinin yerini almıştır. Reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar) kanser gelişimindeki önemli rollerinden dolayı kanser tedavisinde etkili moleküler hedefler olarak dikkat çekmektedirler. Bu nedenle, RTK inhibisyonuna dayalı antikanser ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır. Bu tez çalışması kapsamında, yeni tiyazolil-pirazolin türevleri sentezlenerek elde edilen bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücre dizilerine karşı antikanser etkileri araştırılmıştır. Etkili bulunan seçici antikanser bileşiklerin apoptotik ve RTK'lar üzerine inhibitör etkileri de değerlendirilmiştir.

Çok derin mesleki bilgi ve tecrübesiyle, meslek etiğiyle, dürüstlüğü, çalışkanlığı ile her zaman örnek aldığım gerçek bir bilim insanı olan, yaşadığım her sıkıntıda elimden tutan, motivasyonumu arttıran, akademik hayatımın her aşamasında daima yol gösterici olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen, ufkumu genişleten, çok kıymetli tez danışmanım, Sayın Hocam Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a,

Akademik hayatımın her aşamasında dürüstlüğü, çalışkanlığı, meslek etiği ile örnek aldığım ve çok değerli mesleki bilgisi ve tecrübesiyle her zaman yardımcı olan ve yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim çok kıymetli Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e,

Biyolojik etki çalışmalarını gerçekleştiren Kumamoto Üniversitesi'nden Sayın Hocalarım Prof. Dr. Masami OTSUKA'ya, Doç. Dr. Mikako FUJITA'ya ve Dr. Halil İbrahim ÇİFTÇİ'ye,

Moleküler docking çalışmalarını gerçekleştiren Kumamoto Üniversitesi'nden arkadaşım Dr. Mohamed Osman RADWAN'a,

NMR ve kütle analizlerini gerçekleştiren arkadaşlarım Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e ve Uzm. Bio. Süleyman YUR'a,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgisini ve desteğini hiç eksik etmeyen canım anneme, babama, ikizime, ablalarım ve enişteme,

Tez çalışmamı maddi olarak destekleyen Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Doktora bursu ile beni maddi olarak destekleyen TÜBİTAK'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

03/04/2019

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 çalışmanın 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 sonuçlara kabul ettiğimi bildiririm.

Belgin SEVER

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Pirazolin Halkası ile İlgili Genel Bilgiler	11
2.2. 2-Pirazolin Halkasının Sentez Yöntemleri	14
2.2.1. Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan sentezler	15
2.2.1.1. α,β -Doymamış karbonil bileşikleri ile kondenzasyonlar	15
2.2.1.2. α,β -Doymamış nitril bileşikleri ile katılım reaksiyonları	19
2.2.1.3. β -Süstitüe ketonlar ile kondenzasyonlar	20
2.2.1.4. Aziridinler ve oksiranlar ile kondenzasyonlar	21
2.2.1.5. Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan diğer sentezler	22
2.2.2. Diazoalkanların karbon-karbon çifte bağına katım reaksiyonları	25
2.2.3. Redüksiyon veya oksidasyon yoluyla gerçekleşen reaksiyonlar	28
2.2.4. Siklizasyon reaksiyonları	29
2.3. 2-Pirazolin Halkasının Bazı Reaksiyonları	29
2.3.1. 2-Pirazolin halkasının pirolizi	29

2.3.2. 2-Pirazolin halkasının oksidasyonu	30
2.3.3. 2-Pirazolin halkasının redüksiyonu	31
2.3.4. 2-Pirazolin halkasının bazı süstitüsyon reaksiyonları	31
2.4. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin Bazı Reaksiyonları	35
2.5. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin Antikanser Etkileri	
üzerine Çalışmalar	37
2.5.1. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin EGFR ve HER2 inhibitör	
etkileri üzerine çalışmalar	43
2.6. Tiyazol Halkası ile İlgili Genel Bilgiler	46
2.7. Tiyazol Halkasının Sentez Yöntemleri	51
2.7.1. Hantzsch tiyazol sentezi	51
2.7.2. Gabriel tiyazol sentezi	54
2.7.3. Cook-Heilbron tiyazol sentezi	55
2.8. Tiyazolil-pirazolinlerin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar	55
2.8.1. Tiyazolil-pirazolinlerin EGFR ve HER2 inhibitör etkileri	
üzerine çalışmalar	59
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	63
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	63
3.2. Kullanılan Hücre Dizileri	64
3.3. Kullanılan Cihazlar	64
3.4. Yöntemler	65
3.4.1. Başlangıç ve sonuç maddelerinin genel sentez yöntemleri	65
3.4.1.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolino/piperidinofenil)-	
2-propen-1-on türevlerinin elde edilmesi	
(Yöntem A)	65
3.4.1.2. 3-(4-Morfolino/piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-	
1-tiyokarbamoil-2-pirazolin bileşiklerinin elde edilmesi	
(Yöntem B)	65
3.4.1.3. 1-(4-(Aril)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolino/piperidinofenil)-	
5-(4-klorofenil)-2-pirazolin türevlerinin elde edilmesi	
(Yöntem C)	66
3.4.2. Elde edilen bileşiklerin analizi	67
3.4.2.1. İTK çalışmaları	67

3.4.2.2. E.N. tayini	67
3.4.2.3. IR spektrumlarının alınması	67
3.4.2.4. ¹ H NMR spektrumlarının alınması	67
3.4.2.5. ¹³ C NMR spektrumlarının alınması	67
3.4.2.6. Heteronükleer Tek-Kuantum Korelasyonu (HSQC) spektrumlarının alınması	67
3.4.2.7. Korelasyon Spektroskopisi (COSY) spektrumunun alınması	67
3.4.2.8. Kütle spektrumlarının alınması	68
3.4.3. Biyolojik etki testleri	68
3.4.3.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması ve test maddelerinin uygulanması	68
3.4.3.2. Sitotoksite (MTT) metodu	68
3.4.3.3. Apoptotik ve nekrotik hücrelerin tespit edilmesi	69
3.4.3.4. Kinaz inhibisyon deneyi	69
3.4.4. Moleküler docking	69
4. BULGULAR VE YORUM	71
4.1. Sentez Çalışmaları	71
4.1.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolinofenil)-2-propen-1-on (1a)	71
4.1.2. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-piperidinofenil)-2-propen-1-on (1b)	75
4.1.3. 3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil- 2-pirazolin (2a)	79
4.1.4. 3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil- 2-pirazolin (2b)	83
4.1.5. 1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3a)	87
4.1.6. 1-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3b)	91
4.1.7. 1-(4-(4-Florofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3c)	95
4.1.8. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3d)	100

4.1.9. 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3e)	105
4.1.10. 1-(4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3f)	109
4.1.11. 1-(4-(4-Triflorometilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3g)	113
4.1.12. 1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3h)	118
4.1.13. 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3i)	122
4.1.14. 1-(4-(4-Metilsülfonilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3j)	126
4.1.15. 1-(4-(Naft-2-il)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3k)	130
4.1.16. 1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3l)	134
4.1.17. 1-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3m)	139
4.1.18. 1-(4-(4-Florofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3n)	143
4.1.19. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3o)	147
4.1.20. 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3p)	151
4.1.21. 1-(4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3q)	155
4.1.22. 1-(4-(4-Triflorometilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3r)	159
4.1.23. 1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3s)	163
4.1.24. 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3t)	167

4.1.25. 1-(4-(4-Metilsülfonilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3u)	171
4.1.26. 1-(4-(Naft-2-il)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3v)	175
4.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	179
4.2.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolino/piperidinofenil)- 2-propen-1-on türevlerinin elde edilişi	179
4.2.2. 3-(4-Morfolino/piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)- 1-tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin elde edilişi	180
4.2.3. 1-(4-(Aril)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolino/piperidinofenil)- 5-(4-klorofenil)-2-pirazolin türevlerinin elde edilişi	181
4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	182
4.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	182
4.3.2. ¹ H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	183
4.3.3. ¹³ C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	186
4.3.4. HSQC spektrumlarının değerlendirilmesi	187
4.3.5. COSY spektrumlarının değerlendirilmesi	188
4.3.6. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	189
4.4. <i>In Vitro</i> ve <i>In Silico</i> Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	189
4.4.1. MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi	189
4.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	193
4.4.3. Kinaz inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi	197
4.4.4. Moleküler docking sonuçlarının değerlendirilmesi	199
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	202
KAYNAKÇA	203
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Sentezlenen sonuç bileşikleri	10
Tablo 4.1. Test edilen bileşiklerin ve erlotinibin A549 ve MCF-7 hücrelerine karşı IC ₅₀ değerleri	190
Tablo 4.2. Bileşikler 3c , 3f ve 3q 'nun ve erlotinibin Jurkat ve PBMC hücrelerine karşı IC ₅₀ değerleri	192
Tablo 4.3. Bileşikler 3c , 3f ve 3q 'nun ve erlotinibin A549 hücre dizisi üzerindeki apoptoz yüzdeleri	194
Tablo 4.4. Bileşikler 3c , 3f ve 3q 'nun ve erlotinibin MCF-7 hücre dizisi üzerindeki apoptoz yüzdeleri	196
Tablo 4.5. Bileşikler 3c , 3f , 3q 'nun ve erlotinibin RTK inhibisyonu	198

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. NSCLC evreleri	2
Şekil 1.2. NSCLC tedavisinde kullanılan küçük molekülü EGFR inhibitörleri	3
Şekil 1.3. Meme kanserinin dereceleri	4
Şekil 1.4. Lapatinib ditosilat	5
Şekil 1.5. İnsan RTK grupları	6
Şekil 1.6. ERBB ailesi	7
Şekil 1.7. Pirazol/pirazolin-tiyazol/tiyazol(-in/-idin) hibritleşmesi	9
Şekil 2.1. 1-Pirazolin, 2-pirazolin, 3-pirazolin ve rölatif enerjileri (kJ.mol ⁻¹)	11
Şekil 2.2. Pirazolin halkası taşıyan bazı ilaçlar	13
Şekil 2.3. Knorr ve Blank pirazolin sentezi	14
Şekil 2.4. Fisher ve Knoevenagel pirazolin sentezi	15
Şekil 2.5. Curtius ve Wirsing pirazolin sentezi	15
Şekil 2.6. Hidrazinlerin α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonu	16
Şekil 2.7. Hidrazinlerin α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonunun ara ürünleri	16
Şekil 2.8. Sinnamaldehit 2,4-dinitrofenilhidrazonun halka kapanması	17
Şekil 2.9. Enantiyometrik 3,4- (a) ve 3,5- (b) disübstitüe-2-pirazolinler	17
Şekil 2.10. 1-Karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin sentezi	18
Şekil 2.11. 1-Karbamoil-2-pirazolin sentezi	18
Şekil 2.12. 1-Sübstitüe-karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin sentezi ...	19

Şekil 2.13. Flavanonlardan ve hidrazinden 2-pirazolin sentezi	19
Şekil 2.14. 1-Asetil-5-amino-2-pirazolin sentezi	19
Şekil 2.15. 3-Amino-1-benzil-2-pirazolin sentezi	20
Şekil 2.16. 1-(4-Klorofenil)-3-amino-2-pirazolinin sentezi	20
Şekil 2.17. Mannich bazları ile 2-pirazolin sentezi	21
Şekil 2.18. Mannich bazları ile 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi	21
Şekil 2.19. Trans-aziridinler ile 2-pirazolin sentezi	22
Şekil 2.20. 1,3-Disübstitüe-2-pirazolin türevlerinin sentezi	22
Şekil 2.21. 5-Hidroksi-2-pirazolinlerin sentezi	22
Şekil 2.22. 1,3,5-Trifenil-2-pirazolin sentezi	23
Şekil 2.23. 5-Diklorometil-2-pirazolinlerin sentezi	23
Şekil 2.24. Şalkonların ve 2-pirazolinlerin ultrasonik irradyasyonu ile sentezi	24
Şekil 2.25. 1-Fenil-3-etinil-2-pirazolin ve 1-(4-metilfenil)-3-etinil-2-pirazolin sentezleri	24
Şekil 2.26. <i>N'</i> -(3-(4-Metoksifenil)-1-tosil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4- metilbenzensülfonohidrazit sentezi	25
Şekil 2.27. Diazometandan hareketle 2-pirazolin sentezi	25
Şekil 2.28. 3-Asetil-4-fenil-2-pirazolin sentezi	26
Şekil 2.29. 2-Pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi	26
Şekil 2.30. 5-Sübstitüe ve 4,5-disübstitüe-2-pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi	26
Şekil 2.31. Optikçe aktif 2-pirazolin türevinin sentezi	27

Şekil 2.32. 3-Aroil-4-stiril-2-pirazolinlerin sentezi	27
Şekil 2.33. <i>N,N</i> -Dietil-4,5-dihidro-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karbotiyoamit sentezi	27
Şekil 2.34. 1-Fenilpirazolün indirgenmesi	28
Şekil 2.35. Pirazolon halkasının indirgenmesi	28
Şekil 2.36. Pirazolidin halkasının oksidasyonu	28
Şekil 2.37. Ketazinden hareketle 2-pirazolin sentezi	29
Şekil 2.38. 2-Pirazolinin pirolizi	29
Şekil 2.39. 2-Pirazolinin piroliz ürünleri ve yüzdeleri	30
Şekil 2.40. 2-Pirazolinden 2-pironun oluşumu	30
Şekil 2.41. 2-Pirazolinden pirazol oluşumu	30
Şekil 2.42. 3,4,5-Trimetil-1-fenilpirazol sentezi	31
Şekil 2.43. 2-Pirazolinden pirazolidin oluşumu	31
Şekil 2.44. 1-Nonsüstitüe-2-pirazolinlerin süstitüsyon reaksiyonları	32
Şekil 2.45. 1-Süstitüe-2-pirazolinlerin elektrofilik katım tepkimeleri ve 3-süstitüe-1-fenil-2-pirazolinlere benzendiazonyum klorür katımı	32
Şekil 2.46. 2-Pirazolinlerin açıl türevlerinin indirgenmesi	33
Şekil 2.47. 2-Pirazolinlerden Mannich bazlarının sentezi	33
Şekil 2.48. 1-Süstitüetiyoasetil/1-(<i>N,N</i> -disüstitüetiyoakarbamoiltiyo)asetil- 3,5-diaril-2-pirazolin bileşiklerinin sentezi	34
Şekil 2.49. 1-Tiyokarbamoil-, <i>N</i> -süstitüekarbamoil/tiyokarbamoil- 2-pirazolinlerin sentezi	34
Şekil 2.50. <i>N,N</i> -disüstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi	35

Şekil 2.51. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin bazı reaksiyonları	36
Şekil 2.52. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin kloroasetik asitle reaksiyonu	36
Şekil 2.53. 5-(4-Florofenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)- <i>N</i> -(2-metilfenil)- 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamit	37
Şekil 2.54. 5-(Benzo[<i>d</i>][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamit	38
Şekil 2.55. Kombretastatin A4 ve kombretastatin A4 analogu pirazolin türevi	38
Şekil 2.56. <i>N</i> -(4-Floro/klorofenil)-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro -1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamit	39
Şekil 2.57. NDPC iskeleti içeren bileşikler	40
Şekil 2.58. NPC 15 bileşiği	40
Şekil 2.59. <i>N</i> -(Naftalen-1-il)-5-aril-3-(3,4,5-trimetoksifenil)- 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamit bileşikleri	41
Şekil 2.60. 1-Tiyokarbamoil-3,5-diaril-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol türevleri	42
Şekil 2.61. 3-(4-Florofenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1- karbotiyoamit	42
Şekil 2.62. 5-(2,3-Dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioksin-6-il)-3-(3-metoksifenil)- <i>N</i> -fenil- 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamit	43
Şekil 2.63. 3-(3,4-Dimetilfenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1- karbotiyoamit	44
Şekil 2.64. 3-(3,4-Diklorofenil)-5-(naftalen-2-il)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol ve 3-(3,4-diklorofenil)-5-(naftalen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1- karbotiyoamit	45
Şekil 2.65. 3-(2,3-Dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioksin-6-il)-5-(3,4-dimetoksifenil)- 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamit	45

Şekil 2.66. Tiyazol ve izotiyazol	46
Şekil 2.67. Tiyazolün rezonans formları	46
Şekil 2.68. Tiyazolün protonlanması	47
Şekil 2.69. Tiyamin	47
Şekil 2.70. Tiyazol taşıyan ilaçlar	49
Şekil 2.71. Hantzsch tiyazol sentezi	52
Şekil 2.72. α -Tosilketonlar ile Hantzsch tiyazol sentezi	53
Şekil 2.73. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3,5-diaril-2-pirazolinlerin 1-tiyokarbamoil- 3,5-diaril-2-pirazolin türevlerinden hareketle sentezi	54
Şekil 2.74. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3,5-diaril-2-pirazolinlerin hidrazinokarbotiyoamit türevi pirazolinlerden hareketle sentezi	54
Şekil 2.75. Gabriel tiyazol sentezi	55
Şekil 2.76. Cook-Heilbron tiyazol sentezi	55
Şekil 2.77. 4-(3-(2-(Benziltiyo)-5-klorotiyofen-3-il)-1- (4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N,N</i> - dimetilbenzenamin	56
Şekil 2.78. <i>N</i> -(2,6-Diflorobenziliden)-2-(2-(5-(2,6-diflorofenil)-3-fenil- 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tiyazol-4-il)asetohidrazit	56
Şekil 2.79. 2-[5-(4-Florofenil)-3-(5-klorotiyofen-2-il)-4,5-dihidro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(4-bromofenil)tiyazol	57
Şekil 2.80. <i>N'</i> -(3-Nitro/4-florobenziliden)-2-(5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5- dihidropirazol-1-il)tiyazol-4-karbohidrazit	58

Şekil 2.81. 5-(4-Klorofenil)- <i>N'</i> -[4-(2-okso-3,8a-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-3-il/4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karbohidrazit	58
Şekil 2.82. 3-(2-Tiyenil)-5-(2,6-diklorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin ve 1-(4-(4-metilsülfonilfenil)tiyazol-2-il)-3-(2-tiyenil)-5-(2,6-diklorofenil)-2-pirazolin	59
Şekil 2.83. (a) 4-(4-Klorofenil)-2-(3-(3,4-dimetilfenil)-5-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tiyazol ve (b) EGFR aktif bölgesindeki docking pozu	60
Şekil 2.84. (a) 2-(5-(Benzo[<i>d</i>][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(4-bromofenil)tiyazol ve (b) HER2 aktif bölgesindeki docking pozu	61
Şekil 2.85. (a) 2-[5-(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)-3-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(4-florofenil)tiyazol (b) EGFR aktif bölgesindeki etkileşimleri	62
Şekil 3.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolino/piperidinofenil)-2-propen-1-on bileşiklerinin sentezi	65
Şekil 3.2. 3-(4-Morfolino/piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin bileşiklerinin sentezi	66
Şekil 3.3. 1-(4-(Aril)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolino/piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin türevlerinin sentezi	66
Şekil 4.1. Bileşik 1a 'nın IR spektrumu	72
Şekil 4.2. Bileşik 1a 'nın ¹ H NMR spektrumu	73
Şekil 4.3. Bileşik 1a 'nın ¹³ C NMR spektrumu	74
Şekil 4.4. Bileşik 1a 'nın Kütle spektrumu	75
Şekil 4.5. Bileşik 1b 'nin IR spektrumu	76

Şekil 4.6. Bileşik 1b 'nin ^1H NMR spektrumu	77
Şekil 4.7. Bileşik 1b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	78
Şekil 4.8. Bileşik 1b 'nin Kütle spektrumu	79
Şekil 4.9. Bileşik 2a 'nin IR spektrumu	80
Şekil 4.10. Bileşik 2a 'nin ^1H NMR spektrumu	81
Şekil 4.11. Bileşik 2a 'nin ^{13}C NMR spektrumu	82
Şekil 4.12. Bileşik 2a 'nin Kütle spektrumu	83
Şekil 4.13. Bileşik 2b 'nin IR spektrumu	84
Şekil 4.14. Bileşik 2b 'nin ^1H NMR spektrumu	85
Şekil 4.15. Bileşik 2b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	86
Şekil 4.16. Bileşik 2b 'nin Kütle spektrumu	87
Şekil 4.17. Bileşik 3a 'nin IR spektrumu	88
Şekil 4.18. Bileşik 3a 'nin ^1H NMR spektrumu	89
Şekil 4.19. Bileşik 3a 'nin ^{13}C NMR spektrumu	90
Şekil 4.20. Bileşik 3a 'nin Kütle spektrumu	91
Şekil 4.21. Bileşik 3b 'nin IR spektrumu	92
Şekil 4.22. Bileşik 3b 'nin ^1H NMR spektrumu	93
Şekil 4.23. Bileşik 3b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	94
Şekil 4.24. Bileşik 3b 'nin Kütle spektrumu	95
Şekil 4.25. Bileşik 3c 'nin IR spektrumu	96
Şekil 4.26. Bileşik 3c 'nin ^1H NMR spektrumu	97

Şekil 4.27. Bileşik 3c'nin ^{13}C NMR spektrumu	98
Şekil 4.28. Bileşik 3c'nin HSQC spektrumu	99
Şekil 4.29. Bileşik 3c'nin Kütle spektrumu	100
Şekil 4.30. Bileşik 3d'nin IR spektrumu	101
Şekil 4.31. Bileşik 3d'nin ^1H NMR spektrumu	102
Şekil 4.32. Bileşik 3d'nin ^{13}C NMR spektrumu	103
Şekil 4.33. Bileşik 3d'nin HSQC spektrumu	104
Şekil 4.34. Bileşik 3d'nin Kütle spektrumu	105
Şekil 4.35. Bileşik 3e'nin IR spektrumu	106
Şekil 4.36. Bileşik 3e'nin ^1H NMR spektrumu	107
Şekil 4.37. Bileşik 3e'nin ^{13}C NMR spektrumu	108
Şekil 4.38. Bileşik 3e'nin Kütle spektrumu	109
Şekil 4.39. Bileşik 3f'nin IR spektrumu	110
Şekil 4.40. Bileşik 3f'nin ^1H NMR spektrumu	111
Şekil 4.41. Bileşik 3f'nin ^{13}C NMR spektrumu	112
Şekil 4.42. Bileşik 3f'nin Kütle spektrumu	113
Şekil 4.43. Bileşik 3g'nin IR spektrumu	114
Şekil 4.44. Bileşik 3g'nin ^1H NMR spektrumu	115
Şekil 4.45. Bileşik 3g'nin ^{13}C NMR spektrumu	116
Şekil 4.46. Bileşik 3g'nin HSQC spektrumu	117
Şekil 4.47. Bileşik 3g'nin Kütle spektrumu	118

Şekil 4.48. Bileşik 3h 'nin IR spektrumu	119
Şekil 4.49. Bileşik 3h 'nin ¹ H NMR spektrumu	120
Şekil 4.50. Bileşik 3h 'nin ¹³ C NMR spektrumu	121
Şekil 4.51. Bileşik 3h 'nin Kütle spektrumu	122
Şekil 4.52. Bileşik 3i 'nin IR spektrumu	123
Şekil 4.53. Bileşik 3i 'nin ¹ H NMR spektrumu	124
Şekil 4.54. Bileşik 3i 'nin ¹³ C NMR spektrumu	125
Şekil 4.55. Bileşik 3i 'nin Kütle spektrumu	126
Şekil 4.56. Bileşik 3j 'nin IR spektrumu	127
Şekil 4.57. Bileşik 3j 'nin ¹ H NMR spektrumu	128
Şekil 4.58. Bileşik 3j 'nin ¹³ C NMR spektrumu	129
Şekil 4.59. Bileşik 3j 'nin Kütle spektrumu	130
Şekil 4.60. Bileşik 3k 'nin IR spektrumu	131
Şekil 4.61. Bileşik 3k 'nin ¹ H NMR spektrumu	132
Şekil 4.62. Bileşik 3k 'nin ¹³ C NMR spektrumu	133
Şekil 4.63. Bileşik 3k 'nin Kütle spektrumu	134
Şekil 4.64. Bileşik 3l 'nin IR spektrumu	135
Şekil 4.65. Bileşik 3l 'nin ¹ H NMR spektrumu	136
Şekil 4.66. Bileşik 3l 'nin ¹³ C NMR spektrumu	137
Şekil 4.67. Bileşik 1l 'nin COSY spektrumu	138
Şekil 4.68. Bileşik 3l 'nin Kütle spektrumu	139

Şekil 4.69. Bileşik 3m 'nin IR spektrumu	140
Şekil 4.70. Bileşik 3m 'nin ¹ H NMR spektrumu	141
Şekil 4.71. Bileşik 3m 'nin ¹³ C NMR spektrumu	142
Şekil 4.72. Bileşik 3m 'nin Kütle spektrumu	143
Şekil 4.73. Bileşik 3n 'nin IR spektrumu	144
Şekil 4.74. Bileşik 3n 'nin ¹ H NMR spektrumu	145
Şekil 4.75. Bileşik 3n 'nin ¹³ C NMR spektrumu	146
Şekil 4.76. Bileşik 3n 'nin Kütle spektrumu	147
Şekil 4.77. Bileşik 3o 'nun IR spektrumu	148
Şekil 4.78. Bileşik 3o 'nun ¹ H NMR spektrumu	149
Şekil 4.79. Bileşik 3o 'nun ¹³ C NMR spektrumu	150
Şekil 4.80. Bileşik 3o 'nun Kütle spektrumu	151
Şekil 4.81. Bileşik 3p 'nin IR spektrumu	152
Şekil 4.82. Bileşik 3p 'nin ¹ H NMR spektrumu	153
Şekil 4.83. Bileşik 3p 'nin ¹³ C NMR spektrumu	154
Şekil 4.84. Bileşik 3p 'nin Kütle spektrumu	155
Şekil 4.85. Bileşik 3q 'nun IR spektrumu	156
Şekil 4.86. Bileşik 3q 'nun ¹ H NMR spektrumu	157
Şekil 4.87. Bileşik 3q 'nun ¹³ C NMR spektrumu	158
Şekil 4.88. Bileşik 3q 'nun Kütle spektrumu	159
Şekil 4.89. Bileşik 3r 'nin IR spektrumu	160

Şekil 4.90. Bileşik 3r 'nin ^1H NMR spektrumu	161
Şekil 4.91. Bileşik 3r 'nin ^{13}C NMR spektrumu	162
Şekil 4.92. Bileşik 3r 'nin Kütle spektrumu	163
Şekil 4.93. Bileşik 3s 'nin IR spektrumu	164
Şekil 4.94. Bileşik 3s 'nin ^1H NMR spektrumu	165
Şekil 4.95. Bileşik 3s 'nin ^{13}C NMR spektrumu	166
Şekil 4.96. Bileşik 3s 'nin Kütle spektrumu	167
Şekil 4.97. Bileşik 3t 'nin IR spektrumu	168
Şekil 4.98. Bileşik 3t 'nin ^1H NMR spektrumu	169
Şekil 4.99. Bileşik 3t 'nin ^{13}C NMR spektrumu	170
Şekil 4.100. Bileşik 3t 'nin Kütle spektrumu	171
Şekil 4.101. Bileşik 3u 'nun IR spektrumu	172
Şekil 4.102. Bileşik 3u 'nun ^1H NMR spektrumu	173
Şekil 4.103. Bileşik 3u 'nun ^{13}C NMR spektrumu	174
Şekil 4.104. Bileşik 3u 'nun Kütle spektrumu	175
Şekil 4.105. Bileşik 3v 'nin IR spektrumu	176
Şekil 4.106. Bileşik 3v 'nin ^1H NMR spektrumu	177
Şekil 4.107. Bileşik 3v 'nin ^{13}C NMR spektrumu	178
Şekil 4.108. Bileşik 3v 'nin Kütle spektrumu	179
Şekil 4.109. Şalkon türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma	180

Şekil 4.110. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma	181
Şekil 4.111. Tiyazolil-pirazolin türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma	182
Şekil 4.112. Şalkonların genel yapısı	183
Şekil 4.113. Bileşik 1a 'nın CDCl ₃ içinde alınan ¹ H NMR spektrumunda morfolin protonlarına ait pikler	184
Şekil 4.114. Pirazolin halkasındaki ABX spin sistemi	185
Şekil 4.115. Bileşikler 3c , 3d ve 3g için HSQC diyagramı	188
Şekil 4.116. Bileşik 3l için COSY diyagramı	188
Şekil 4.117. Test edilen bileşiklerin ve erlotinibin 72 saat inkübasyondan sonra (a) A549 ve (b) MCF-7 hücre dizileri üzerindeki antikanser etkileri	191
Şekil 4.118. Bileşikler 3c , 3f ve 3q 'nun ve erlotinibin 72 saat inkübasyondan sonra (a) Jurkat ve (b) PBMC hücre dizileri üzerindeki sitotoksik etkileri	193
Şekil 4.119. (a) Bileşikler 3c , 3f , 3q 'nun ve erlotinibin A549 hücreleri üzerindeki IC ₅₀ konsantrasyonlarındaki apoptotik/nekrotik etkileri (6 saat boyunca) (b) (a)'nın her bir deneyinde rastgele seçilen yaklaşık 100 boyalı hücre 3 tip olarak kategorize edilmiştir. “Apoptoz”, “geç apoptoz veya nekroz” ve “nekroz”	195
Şekil 4.120. (a) Bileşikler 3c , 3f , 3q 'nun ve erlotinibin MCF-7 hücreleri üzerindeki IC ₅₀ konsantrasyonlarındaki apoptotik/nekrotik etkileri (6 saat boyunca) (b) (a)'nın her bir deneyinde rastgele seçilen yaklaşık 100 boyalı hücre 3 tip olarak kategorize edilmiştir. “Apoptoz”, “geç apoptoz veya nekroz” ve “nekroz”	197
Şekil 4.121. Bileşikler 3c , 3f , 3q 'nun ve erlotinibin değişen konsantrasyonlarda EGFR inhibisyonu	199

Şekil 4.122. Bileşikler 3c , 3f , 3q 'nun ve erlotinibin sekiz farklı RTK'ya karşı inhibisyonları	199
Şekil 4.123. Bileşikler (a) 3f , 3q ve (b) 3c 'nin EGFR aktif bölgesindeki docking pozları (PDB: 4HJO)	200
Şekil 4.124. Bileşikler (a) 3f , 3q ve (b) 3c 'nin HER2 aktif bölgesindeki docking pozları (PDB: 3RCD)	201

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
5647	: İnsan Mesane Kanseri Hücreleri
A2780	: İnsan Yumurtalık Kanseri Hücreleri
A375	: İnsan Melanoma Hücreleri
A549	: İnsan Akciğer Adenokarsinoma Hücreleri
Ala	: Alanin
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase (Anaplastik Lenfoma Kinaz)
Arg	: Arjinin
Asp	: Aspartik Asit
ATP	: Adenosine Triphosphate (Adenozin Trifosfat)
B16-F10	: Fare Melanoma Hücreleri
BGC-823	: İnsan Mide Kanseri Hücreleri
C6	: Sıçan Glioma Hücreleri
CDCl ₃	: Döteryumlanmış kloroform
COX-2	: Cyclooxygenase-2 (Siklooksijenaz-2)
COSY	: Correlation Spectroscopy (Korelasyon Spektroskopisi)
Cys	: Sistein
DLD1	: İnsan Kolorektal Adenokarsinoma Hücreleri
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium

DMSO : Dimetil Sülfoksit

DMSO-*d*₆: Döteryumlanmış DMSO

DU-145 : İnsan Prostat Kanseri Hücreleri

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)

E.N. : Erime Noktası

ESI : Electrospray Ionization (Elektrosprey İyonlaştırma)

FBS : Fetal Bovine Serum (Fetal Sığır Serum)

GI₅₀ : Growth Inhibition (50%) (Büyüme İnhibisyonu (%50))

Gly : Glisin

GTP : Guanosine Triphosphate (Guanozin Trifosfat)

HCT-116 : İnsan Kolon Kanser Hücreleri

HDAC : Histone Deacetylase (Histon Deasetilaz)

HeLa : İnsan Servikal Adenokarsinoma Hücreleri

HepG2 : İnsan Hepatosellüler Karsinoma Hücreleri

HRMS : High Resolution Kütle Spectrometry
(Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi)

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence
(Heteronükleer Tek Kuantum Korelasyonu)

HT29 : İnsan Kolon Adenokarsinoma Hücreleri

HTIB : Hidroksi(tosiloksi)iyodobenzen

IC₅₀ : Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))

ICT	: Intramolecular Charge Transfer (Molekül içi Yük Transferi)
IGF1R	: Insulin-like Growth Factor Receptor 1 (İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü 1)
InsR	: Insulin Receptor (İnsülin Reseptör)
IR	: Infrared (Kızılötesi)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Coupling Constant (Etkileşme Sabiti)
JAK2	: Janus kinase 2 (Janus kinaz 2)
Jurkat	: İnsan Lösemi T Hücreleri
KDR	: Kinase Insert Domain Receptor (Kinaz İnsert Domain Reseptör)
LC ₅₀	: Lethal Concentration (50%) (Letal Konsantrasyon (50%))
LCC	: Large-Cell Carcinoma (Büyük Hücreli Karsinoma)
LC-MS-IT-TOF	: Liquid Chromatography-Mass Spectrometer-Ion Trap-Time-of-Flight (Sıvı Kromatografisi İyon Tuzaklı Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi)
Leu	: Lösin
Lys	: Lizin
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitojen Aktive Protein Kinaz)
MCF-7	: İnsan Meme Adenokarsinoma Hücreleri
Met	: Metiyonin
m/z	: Kütle/yük
MMP	: Matrix Metalloproteinase (Matriks Metalloproteinaz)

MTT : 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür

NIH/3T3 : Fare Embriyonik Fibroblast Hücreleri

NMR : Nükleer Manyetik Rezonans

Non-RTK: Non-Receptor tyrosine kinase (Non-Reseptör Tirozin Kinaz)

NSCLC : Non-Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri)

PARP : Poli(ADP-Riboz) Polimeraz

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells (Periferal Kan Mononükleer Hücreleri)

PDB : Protein Data Bank

PDGF : Platelet-derived Growth Factor
(Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü)

PDGFR : Platelet-derived Growth Factor Receptor
(Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü Reseptörü)

PD-L : Programmed Death Ligand (Programlanmış Ölüm Ligandı)

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase (Fosfatidilinositol 3-Kinaz)

RPMI : Roswell Park Memorial Institute

RPMI-8226: İnsan Lösemi Hücreleri

RTK : Receptor Tyrosine Kinase (Reseptör Tirozin Kinaz)

SCC : Squamous-Cell Carcinoma (Skvamöz Hücreli Karsinoma)

SCLC : Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri)

SRB : Sulforhodamine B

STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü)
STK	: Serine/Threonine Kinase (Serin/Treonin Kinaz)
T24	: İnsan Mesane Kanseri Hücreleri
TEA	: Trietilamin
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β)
TMS	: Tetrametilsilan
Thr	: Treonin
T-DM1	: Trastuzumab emtansin
UO-31	: İnsan Böbrek Kanseri Hücreleri
UV	: Ultraviyole (Morötesi)
Val	: Valin
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
WI-38	: İnsan Fibroblast Hücreleri

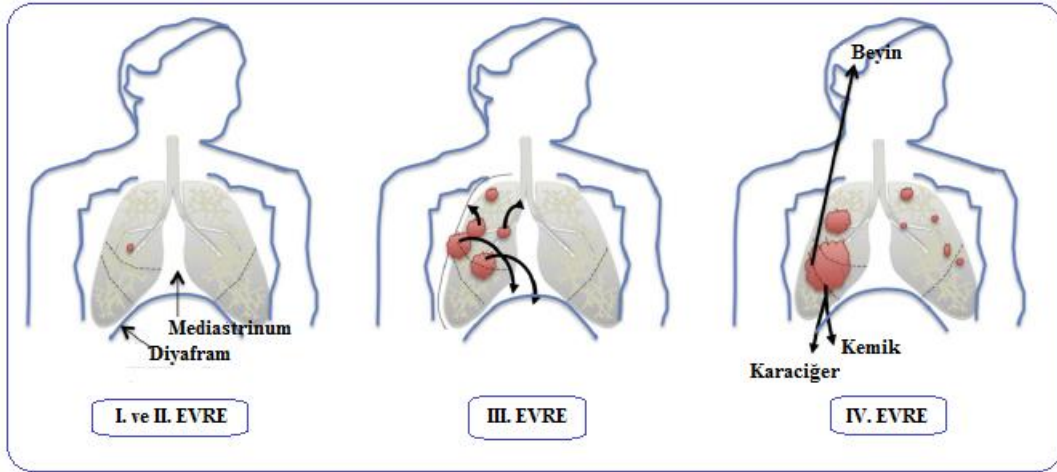
1. GİRİŞ

Akciğer kanseri dünya genelinde erkeklerde hem en yaygın hem de en ölümcül kanser türüken kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerinden sonra en yaygın, meme kanserinden sonra en ölümcül kanser türüdür. 2012 yılında yaklaşık 1.8 milyon akciğer kanseri vakası görülmüştür ve bütün kanser ölümlerinin yaklaşık %20'si akciğer kanserinden kaynaklanmaktadır (Mao vd., 2016; Sateia vd., 2017).

Akciğer kanseri genel olarak küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) olarak ikiye ayrılmaktadır. SCLC tüm akciğer kanseri vakalarının %20'sini oluştururken, NSCLC ise %80'ini oluşturmaktadır. NSCLC, adenokarsinoma (NSCLC'nin yaklaşık %30-50'si), skuamöz hücreli karsinoma (SCC, NSCLC'nin yaklaşık %30'u) ve büyük hücreli karsinoma (LCC, NSCLC'nin yaklaşık %5-10'u) şeklinde üçe ayrılmaktadır. Adenokarsinomalar, mukus ve diğer bileşenleri salgılayan hava yolu epitel hücrelerinden (tip II alveoler hücreler) köken almaktadır ve genelde periferik lezyonlardır. Akciğer kanserinin diğer tiplerine nazaran adenokarsinomalar daha yavaş büyümeye eğilimli ve akciğer dışına yayılmadan teşhis edilme şansına sahiptir. SCC ise segmental bronşlara yakın merkezi hava yollarından köken almaktadır ve düzensiz, merkezi nekrozu işaret eden gri-beyaz yüzeye sahiptir. LCC, belirgin bir morfolojiye sahip olmamakla birlikte histolojik özellikleri SCLC'ye benzemektedir ama SCLC'den hücre boyutunun daha büyük oluşu, daha düşük çekirdek/sitoplazma oranı ve daha iri kromatin yoğunluğu ile ayrılmaktadır (Teh ve Belcher, 2014; Lemjabbar-Alaoui vd., 2015; Zappa ve Mousa, 2016).

Akciğer kanseri çok invaziv ve hızlı metastaz yapmaktadır. Çok heterojen olan akciğer kanseri, bronşlarda farklı bölgelerde ortaya çıkmaktadır ve anatomik yerleşimine bağlı olarak farklı belirtiler göstermektedir. Genel olarak akciğer kanseri hastalarının %70'ine bakıldığında akciğer kanserinin ileri evrede (III. veya IV. evreler) teşhis edildiği görülmektedir (Lemjabbar-Alaoui vd., 2015).

Kanser evreleri uluslararası TNM-bazlı sisteme göre belirlenmektedir. Bu sisteme göre; T kategorisi primer tümörün boyutunu ve genişliğini, N kategorisi bölgesel lenf nodlarının genişliğini ve M kategorisi metastatik yayılmayı tanımlamaktadır. Şekil 1.1, NSCLC evrelerini (I-IV) belirtmektedir (Lemjabbar-Alaoui vd., 2015).

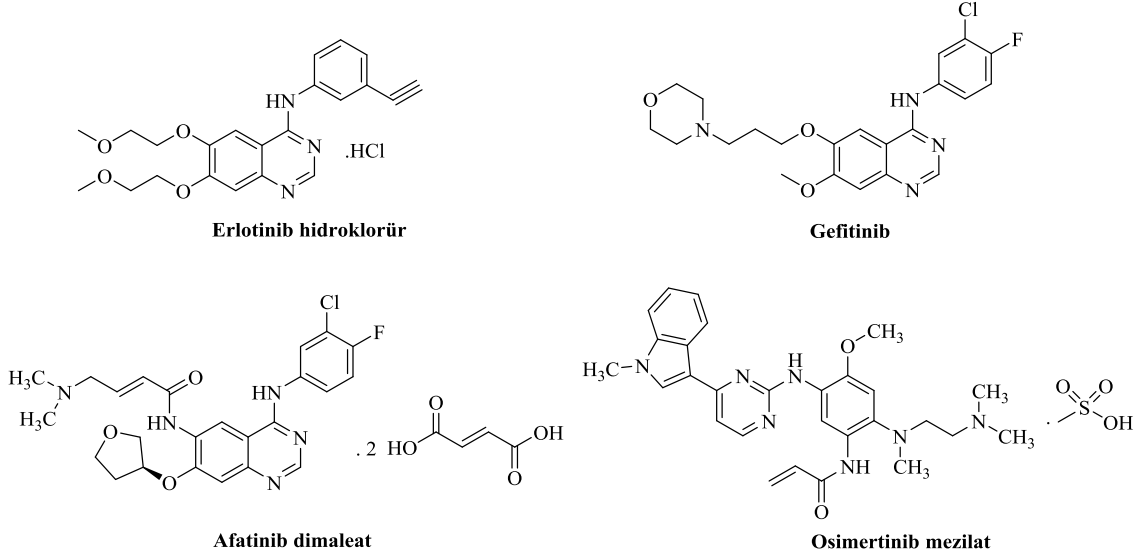


Şekil 1.1. NSCLC evreleri

Akciğer kanserinin en önemli risk faktörleri tütün tüketimi, pasif içicilik, dumansız tütün ürünleri kullanımı, radona çevresel maruziyet, beslenme faktörleri, alkol tüketimi, hormonlar, antropometrik faktörler, enfeksiyonlar, iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet, mesleki maruziyet, kişinin sağlık durumu ve kişiye uygulanan tedaviler, hava kirliliği, kontamine suların tüketilmesidir (Gibelin ve Couraud, 2016; Boffetta, 2018).

Cerrahi, I. ve II. evre NSCLC için tavsiye edilen tedavi yöntemidir. Cerrahi yöntemlere medikal kontrendikasyonlar geliştiren ya da cerrahi müdahaleyi reddeden I. evre NSCLC hastaları için yüksek doz stereotaktik vücut radyoterapisi yüksek lokal tümör kontrolü ve düşük toksisiteyle sonuçlanmaktadır. Lokal olarak gelişmiş NSCLC için (III. evre), cerrahi müdahaleler uygun değildir ve standart tedavi torasik radyoterapi ile cisplatin veya karboplatin ve ikinci bir ilaçtan oluşan kemoterapiden oluşmaktadır. Ancak, son yıllarda özellikle en ileri evre (IV. evre) hastaları için klasik kemoterapinin yerini kanser gelişiminde önemli rol oynayan sinyal yollarını hedefleyen ve vücutta daha iyi tolere edilebilen hedefe yönelik tedavi almıştır. Akciğer kanseri oluşumunda rol oynayan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK), MET, ROS1, BRAF, RET ve KRAS en önemli hedeflerdendir. EGFR'nin aşırı eksprese edildiği akciğer kanserlerinde küçük moleküllü inhibitörlerden olan erlotinib, gefitinib, afatinib ve osimertinib gibi EGFR inhibitörleri (Şekil 1.2), EGFR'nin intrasellüler adenozin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesine bağlanarak; setuksimab ve panitumumab gibi monoklonal antikorlar ise reseptörün ekstrasellüler kısmına bağlanarak sonrasında

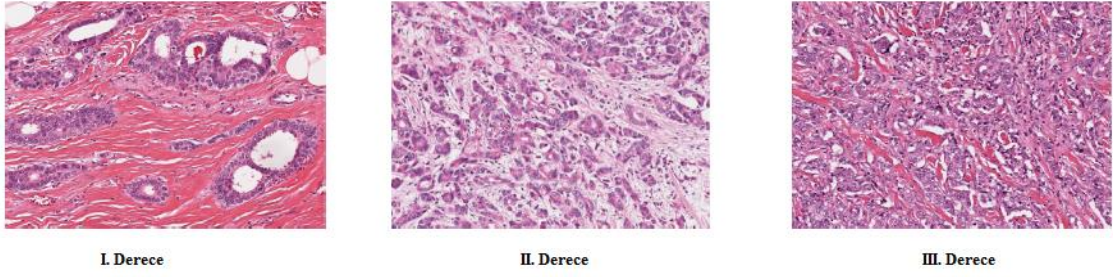
reseptöre bağlanan endojen ligandlarla yarışarak etkisini göstermektedirler (Ismail vd., 2016; Hirsch vd., 2017).



Şekil 1.2. NSCLC tedavisinde kullanılan küçük moleküllü EGFR inhibitörleri

Bunun dışında, T hücreleri ve lenf nodlarındaki dendritik hücreler arasındaki immünolojik sinapsı düzenleyerek T hücrelerinin aktivasyonunu baskılayan veya T hücreleri ve tümör hücreleri arasında yer alan programlanmış ölüm ligandını (PD-L) hedefleyen monoklonal antikorların kullanıldığı immünoterapi de son zamanlarda tercih edilmektedir (Hirsch vd., 2017; Herbst, Morgensztern ve Boshoff, 2018).

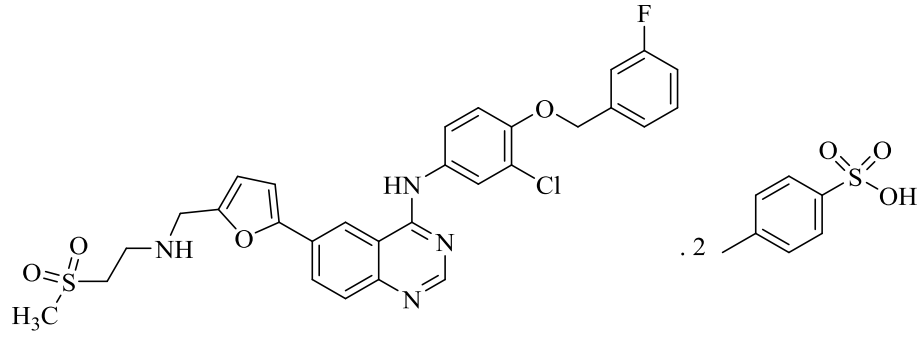
Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında prevalansı en yüksek ve en ölümcül kanser türüdür. Memedeki glandüler veya duktal kısımlara bağlı olarak meme kanseri alt sınıflara ayrılmıştır. Birincil tümör, memede başlar ancak invazyon ile birlikte bölgesel lenf nodlarına ilerlemektedir (aksiller/memenin iç tarafları) ve sonrasında metastaz yapmaktadır (Şekil 1.3). Akciğer, kemikler, karaciğer, cilt ve yumuşak doku en yaygın metastatik bölgelerdir. Meme kanserlerinin çoğu (%70-80) duktaldır ve alt gruplara ayrılmaktadır (meduller, papiller, tübüler ve musinöz). Lobüler kanserler ise kalan %20'yi oluşturmaktadır. TNM sınıflandırması; boyuta, nodal duruma ve uzak metastaza göre yapılmaktadır (Davies, 2012; Lal vd., 2017; Tsuji ve Plock, 2017).



Şekil 1.3. Meme kanserinin dereceleri

Artmış östrojen miktarı meme kanseri riskini arttırmaktadır. Endojen faktörler: nuliparite, ilk doğumun geç yaşlarda olması (35 yaş ve sonrası), emzirmeme, geç menapoz dönemidir. Ekzojen faktörler: post-menapoz döneminde uzun süreli hormon replasman tedavisi alınmasıdır (Sibbering ve Courtney, 2015).

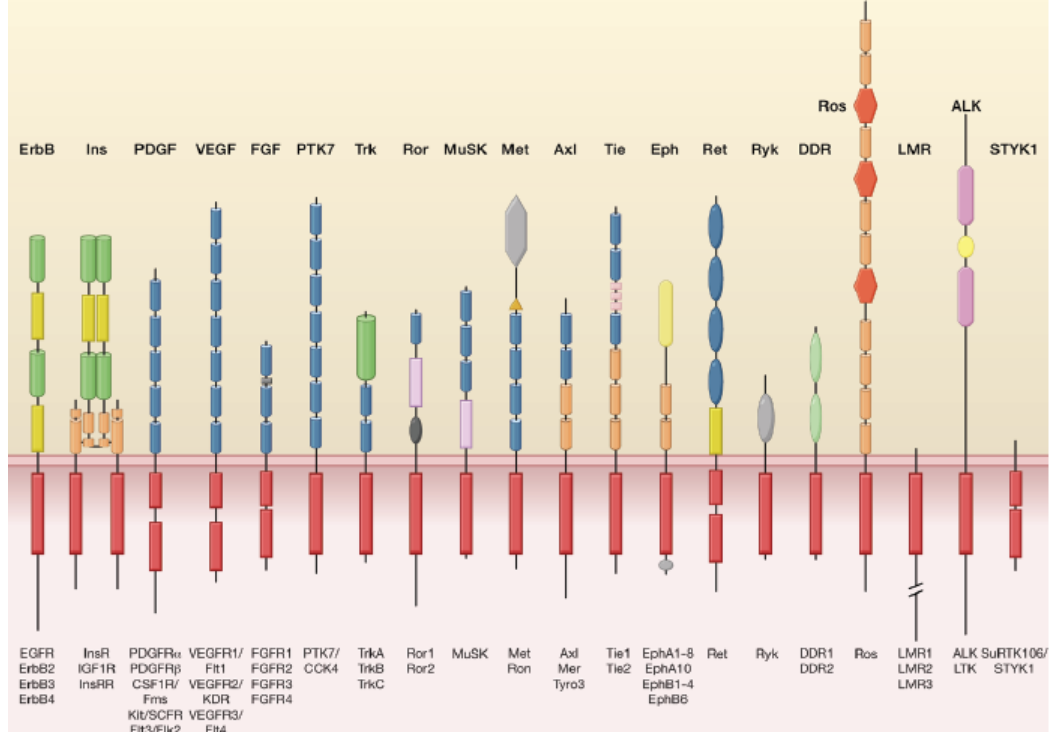
Meme kanserinin erken tedavisinde cerrahi yöntemler son zamanlardaki gelişmeler ve primer sistemik tedavideki multidisipliner yaklaşımlar nedeniyle tercih edilmektedir. İntraoperatif radyoterapi gibi daha az invaziv radyoterapi teknikleri de meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Selektif östrojen reseptör modulatorleri ve aromataz inhibitörleri (menapoz sonrası) gibi hormon tedavisi çeşitleri yan etkilerinin daha az olması nedeniyle kemoterapiye göre tercih edilmektedir. Kemoterapiye hormon reseptör negatif meme kanserinde veya hormon tedavisine direnç gelişimi durumunda başvurulmaktadır. Antrasiklinler, taksanlar, vinorelbin, kapesitabin gibi kemoterapötikler kullanılmaktadır. Meme kanserlerinin %20 kadarında tirozin kinaz transmembran reseptörü olan HER2 seviyesinin çok yükseldiği görülmüştür. Bu nedenle, HER2-hedefli tedavi klinik konjestif kalp yetmezliği veya tehlikeli sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu oluşumu gösterenler haricinde HER2-pozitif meme kanseri hastalarında uygulanmaktadır. Trastuzumab (herceptin), pertuzumab, bevacizumab, trastuzumab emtansin (T-DM1) ve lapatinib HER2 reseptörü hedefleyen ilaçlardır. Lapatinib oral olarak verilen, potent ve geri dönüşümlü EGFR ve HER2 inhibitörüdür (Şekil 1.4) (Harbeck ve Gnant, 2016; Tsuji ve Plock, 2017).



Şekil 1.4. *Lapatinib ditosilat*

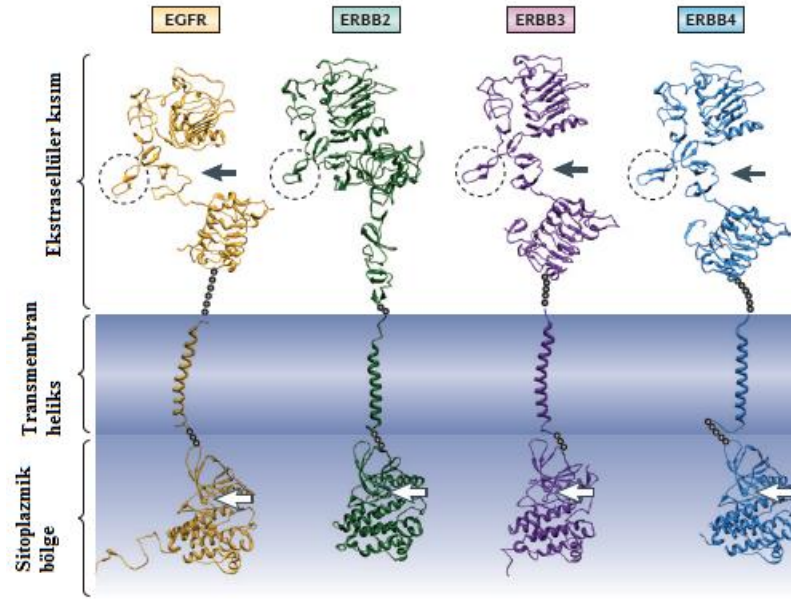
Protein kinazlar, donör kaynaktan (genel olarak nükleotid trifosfatlar ATP veya guanozin trifosfat (GTP)) alıcı polipeptit substrattaki aminoasite fosfat transferini katalizleyen enzimlerdir. Peptit yapısında meydana gelen bu kovalent modifikasyon hedef proteinde yeni bir etkinin oluşumuna öncülük etmektedir. Protein kinazlar, serin/treoninin veya tirozinin primer fosfat alıcı aminoasitler olmasına bağlı olarak iki geniş sınıfa ayrılmaktadır. Tirozinin primer alıcı olduğu protein kinazlar da membran yerleşimli reseptör tirozin kinazlar (RTK) veya sitoplazmik non-reseptör tirozin kinazlar (non-RTK) olarak ikiye ayrılmaktadır (Hamilton, 1998).

Tirozin kinazların bir alt sınıfı olan RTK'lar hücreler arası iletişimde ve hücre büyümesi, hareketi, farklılaşması ve metabolizması gibi kompleks biyolojik fonksiyonların kontrolünde rol oynamaktadırlar. İnsanlarda bilinen 58 adet RTK vardır. Bunlar da kendi aralarında bağlanan ligandlarına bağlı olarak ErbB ailesi ve insülin, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörlerini de kapsayan 20 adet alt aileye ayrılmaktadırlar (Şekil 1.5). Bütün RTK'lar ekstrasellüler ligand bağlanma bölgesi, transmembran heliks ve jukstramembran bölgeyi içeren intrasellüler kısımdan oluşan benzer protein yapısı içermektedirler (Lemmon ve Schlessinger, 2010; Z. Du ve Lovly, 2018).



Şekil 1.5. İnsan RTK grupları

RTK’lardan ERBB; EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2, ERBB3/HER3 ve ERBB4/HER4 olmak üzere dört üyeden oluşmaktadır. ERBB reseptörleri epitelyal, mezenkimal ve nöronal kökenli çeşitli dokularda eksprese edilmektedirler. Normal fizyolojik koşullarda, ERBB reseptörlerinin aktivasyonu çeşitli ligandların ekspresyonu ile kontrol edilmektedir. ERBB reseptörlerine ligandın bağlanması reseptör homo- ve heterodimerlerin oluşumunu ve intrinsik kinaz yöresinin aktivasyonunu indüklemektedir. Bu indüklenme sitoplazmik kuyruktaki spesifik tirozinlerin fosforilasyonu ve sonrasında mitojen aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)-AKT gibi çeşitli intrasellüler sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (Şekil 1.6) (Hynes ve Lane, 2005; Yarden ve Pines, 2012).



Şekil 1.6. ERBB ailesi

ERBB ailesinden özellikle yüksek miktarlarda eksprese edilen EGFR ve HER2 katı tümörlerde zayıf prognoz ile ilişkilendirilmiştir. EGFR hücre proliferasyonunun, metastazın ve anjiyogenezin artışı, apoptozun baskılanması gibi tümörün büyümesi ve gelişmesi ile ilgili birçok süreçte yer almaktadır. Özellikle, NSCLC’de amplifiye olmaktadır ve mutasyona uğramaktadır. HER2 de özellikle meme kanserinde çok önemli bir tümör belirteçidir ama HER2 için tanımlanmış bir ligand bulunmamaktadır. Bu nedenle, HER2 aktivasyonu için dimerleşme gereklidir. HER2’nin diğer ERBB ailesi üyeleriyle yaptığı heterodimerler daha yüksek stabilite göstermektedir. EGFR/HER2 heterodimerleri sıklıkla oluşmaktadır ve kanser tedavisi için önemli hedeftir (Giroux, 2013; Juchum, Günther ve Laufer, 2015; Milik vd., 2017; Khanjani, Sajedi ve Hasannia, 2018). Son yıllarda, medisinal kimyada birçok çalışma dual EGFR ve HER2 inhibitörü yeni antikanser bileşiklerin keşfine yönelmiştir (Guda vd., 2017; Dietel vd., 2018; Ghorab, Alsaid ve Soliman, 2018; Hossam vd., 2018; Labib vd., 2018; Qiu vd., 2018).

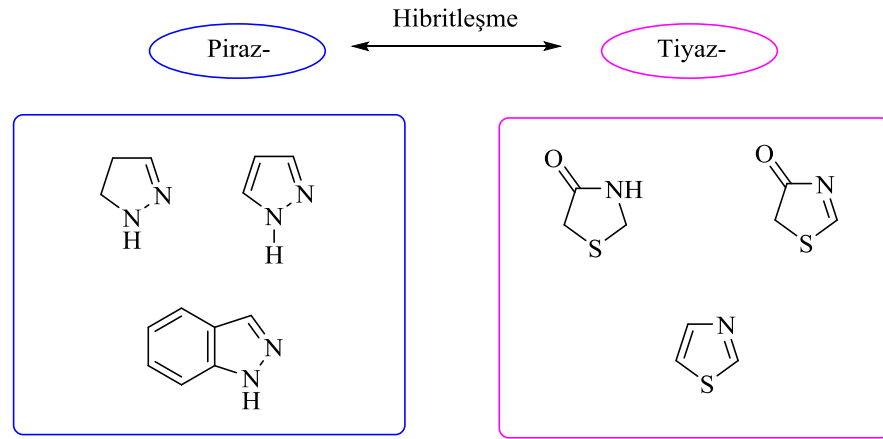
Pirazolin halkası taşıyan bileşiklerin antikanser aktivitesi üzerine pek çok çalışma mevcuttur (B.A. Bhat vd., 2005; Rostom, 2006; Johnson vd., 2007; Yar vd., 2007; Congiu, Cocco ve Onnis, 2008; Havrylyuk vd., 2009; 2011; 2012; Shaharyar vd., 2010; Bano vd., 2011; A. Sharma vd., 2011; Insuasty vd., 2012; Awadallah vd., 2013; Khalil, Ahmed ve El-Nassan, 2013; A. Özdemir vd., 2013a; Rathore vd., 2014; Abd El-All vd., 2015; Karabacak vd., 2015; George, Fouad ve Gomaa, 2016; Hussaini vd., 2016; Khan

ve Faidallah, 2016; Montoya vd., 2016; Gangarapu vd., 2017; N. Kumar, Bhatnagar ve Dudhe, 2017; Lu vd., 2017; Luan vd., 2017; Ramírez Prada vd., 2017; Tessmann vd., 2017; W. Xu vd., 2017; Alam vd., 2018; Moreno vd., 2018; Wei vd., 2018; Stefanos vd., 2019). Pirazolin taşıyan antikanser etkili bileşikler etkilerini farklı mekanizmalar aracılığıyla göstermektedirler. Bunlar; EGFR ve HER2 inhibisyonu (Lv vd., 2010; Qiu vd., 2012; W. Yang vd., 2013; Yuan vd., 2014; B. Yang vd., 2016; H. Wang vd., 2017), aurora kinaz A ve B inhibisyonu (Shin vd., 2013; 2016; Lee vd., 2016), siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonu (Yu vd., 2014), PI3K inhibisyonu (Amin vd., 2013; Q. Wang vd., 2017), karbonik anhidraz (IX ve XII) inhibisyonu (Gul vd., 2018; Nocentini vd., 2018), telomeraz inhibisyonu (Wu vd., 2014; Amin vd., 2015), RAF kinaz inhibisyonu (J.J. Liu vd., 2012; Yu vd., 2014; Li vd., 2012; 2018), tübülün inhibisyonu (Elmeligie vd., 2016; Qin vd., 2015; Zhang vd., 2016; K. Chen vd., 2018), insan topoizomerez II α inhibisyonu (Ahmad vd., 2016; Darpan vd., 2016), Wnt/ β -katenin sinyal yolağı inhibisyonu (Yan vd., 2013; Bao vd., 2017; 2018) ve aminopeptidaz N inhibisyonudur (Cao vd., 2018). Mitotik kinezin proteini ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) inhibisyonu gösteren pirazolin taşıyan bazı bileşikler için patent alınmıştır (Shaaban, Mayhoub ve Farag, 2012; Hadden, 2015).

Literatürde tiyazol halkası taşıyan bileşiklerin antikanser aktivitesi üzerine de çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Popsavin vd., 2006; 2007; 2014; Ramla vd., 2006; Gürsoy ve Ulusoy Güzeldemirci, 2007; Aliabadi vd., 2010; Rodriguez-Lucena vd., 2010; Zaharia vd., 2010; Al-Said vd., 2011; Choi vd., 2011; G.S. Hassan vd., 2012; Desai vd., 2013; Altıntop vd., 2014a; Abouzeid ve El-Subbagh, 2015; Cai vd., 2016; Dos Santos vd., 2016; Turan-Zitouni vd., 2016; Vaddula vd., 2016; Abdellatif vd., 2017; Akalın Çiftçi vd., 2017; Gomha vd., 2017; Kaplancıklı vd., 2017a; Vale vd., 2017; Ergüç vd., 2018; Santana vd., 2018; Xie vd., 2018). Antikanser etkili tiyazol taşıyan bileşikler etkilerini tübülün inhibisyonu (Romagnoli vd., 2012; Banimustafa vd., 2013; Salehi vd., 2013; Guggilapu vd., 2017), TGF- β inhibisyonu (Krishnaiah vd., 2012), histon deasetilaz (HDAC) inhibisyonu (Anandan vd., 2007; Secci vd., 2014), Akt kinaz inhibisyonu (Chang vd., 2012; Altıntop vd., 2018), COX-2 inhibisyonu (Abdelazeem vd., 2014), matriks metalloproteinaz (MMP) inhibisyonu (Kaplancıklı vd., 2017b) gibi farklı mekanizmalar aracılığıyla göstermektedirler. Bununla beraber, antikanser etkili tiyazol taşıyan bazı bileşiklerin protein kinaz (RTK ve serin/treonin kinazlar (STK)), lipid kinaz (PI3K),

MMP, Bcl-2, HDAC inhibitör etkileri üzerine patent alınmıştır (Leoni vd., 2014a; 2014b; Morigi vd., 2015).

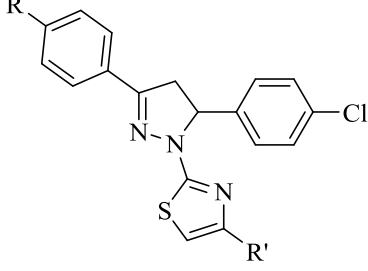
Pirazolin ve tiyazol yapılarının moleküler hibritleşmesi modern medisinal kimyada özellikle potansiyel yeni antikanser bileşiklerin elde edilmesinde çok önemli bir yaklaşımdır (Şekil 1.7) (Mandawad vd., 2013; Prasad, Y. Kumar ve Chandrashekar, 2013; Altıntop vd., 2015; Havrylyuk, Roman ve Lesyk, 2016; Madni vd., 2017; Sadashiva vd., 2017a; Sever vd., 2018). Elde edilen bileşiklerden bir kısmı etkisini RTK inhibisyonu ile göstermektedir (Lv vd., 2011; H.H. Wang vd., 2013; George vd., 2019).



Şekil 1.7. Pirazol/pirazolin-tiyazol/tiyazol(-in/-idin) hibritleşmesi

Literatür bilgileri ışığında, bu çalışmada yeni tiyazolil-pirazolin türevleri (**3a-v**) (Tablo 1.1) sentezlenerek bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücre dizilerine karşı antikanser etkileri araştırılmıştır. En aktif antikanser etkili bileşiklerin, tümör hücrelerine karşı seçiciliği de Jurkat insan lösemi T hücre ve periferik kan mononükleer hücre (PBMC) dizilerine karşı belirlenmiştir. En aktif ve seçici bulunan antikanser etkili bileşikler sonrasında A549 ve MCF-7 hücrelerine karşı apoptotik etkileri ve EGFR ile HER2 dâhil olmak üzere çeşitli RTK'lara karşı inhibitör etkileri için araştırılmıştır. Bütün *in vitro* deneylerde erlotinib pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Moleküler docking çalışmaları da *in vitro* çalışmalar sonucu tespit edilen en potansiyel EGFR ve HER2 inhibitörü bileşikler için EGFR ve HER2 ATP bağlanma bölgelerinde gerçekleştirilmiştir.

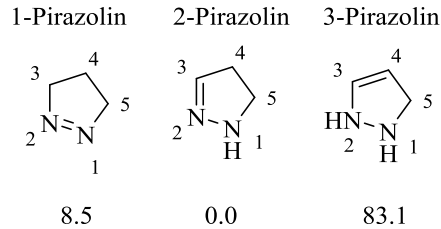
Tablo 1.1. *Sentezlenen sonuç bileşikleri*

		
Bileşik	R	R'
3a	Morfolino	Fenil
3b	Morfolino	4-Nitrofenil
3c	Morfolino	4-Florofenil
3d	Morfolino	4-Klorofenil
3e	Morfolino	4-Bromofenil
3f	Morfolino	4-Siyanofenil
3g	Morfolino	4-Triflorometilfenil
3h	Morfolino	4-Metilfenil
3i	Morfolino	4-Metoksifenil
3j	Morfolino	4-Metilsülfonilfenil
3k	Morfolino	2-Nafil
3l	Piperidino	Fenil
3m	Piperidino	4-Nitrofenil
3n	Piperidino	4-Florofenil
3o	Piperidino	4-Klorofenil
3p	Piperidino	4-Bromofenil
3q	Piperidino	4-Siyanofenil
3r	Piperidino	4-Triflorometilfenil
3s	Piperidino	4-Metilfenil
3t	Piperidino	4-Metoksifenil
3u	Piperidino	4-Metilsülfonilfenil
3v	Piperidino	2-Nafil

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pirazolin Halkası ile İlgili Genel Bilgiler

Pirazolin, birbirine komşu iki azot atomu ve bir endosiklik çifte bağ içeren beş üyeli heterosiklik bir halkadır. Heterosiklik nomenklatüre göre, azot atomları her bir yapıda 1 ve 2 olarak numaralandırılmaktadır. Pirazolinlerin bilinen üç adet tautomerik yapısı vardır. Bunlar: 1-Pirazolin (4,5-dihidro-3*H*-pirazol), 2-pirazolin (4,5-dihidro-1*H*-pirazol) ve 3-pirazolin (2,3-dihidro-1*H*-pirazol) bileşikleridir ve bunlardan en kararlı ve yaygın olanı 2-pirazolindir (Şekil 2.1) (Shaaban, Mayhoub ve Farag, 2012). Alkorta ve Elguero, (2015) 1-pirazolin, 2-pirazolin ve 3-pirazolinlerin rölatif enerjilerini hesaplamışlar ve en kararlı tautomerin 2-pirazolin, en kararsız olanın ise 3-pirazolin olduğunu tespit etmişlerdir (Şekil 2.1). Pirazolinler ısı ve asit-katalizi ile kolayca birbirlerine tautomerize olmaktadır. Ancak, genel olarak 1-pirazolinler, daha kararlı 2-pirazolinlere izomerleşirken 2-pirazolinler N₂ kaybederek siklopropanları oluştururken 1-pirazolinlere izomerleşmektedirler. 3-Pirazolinler çok kararsızdırlar, izole edilemezler ve doğal olarak 2-pirazolinlere dönüşmektedirler (Hassner ve Michelson, 1962; Tabushi, Takagi, Oda, 1964; Witiak ve Sinha, 1970; Alkorta ve Elguero, 2015).



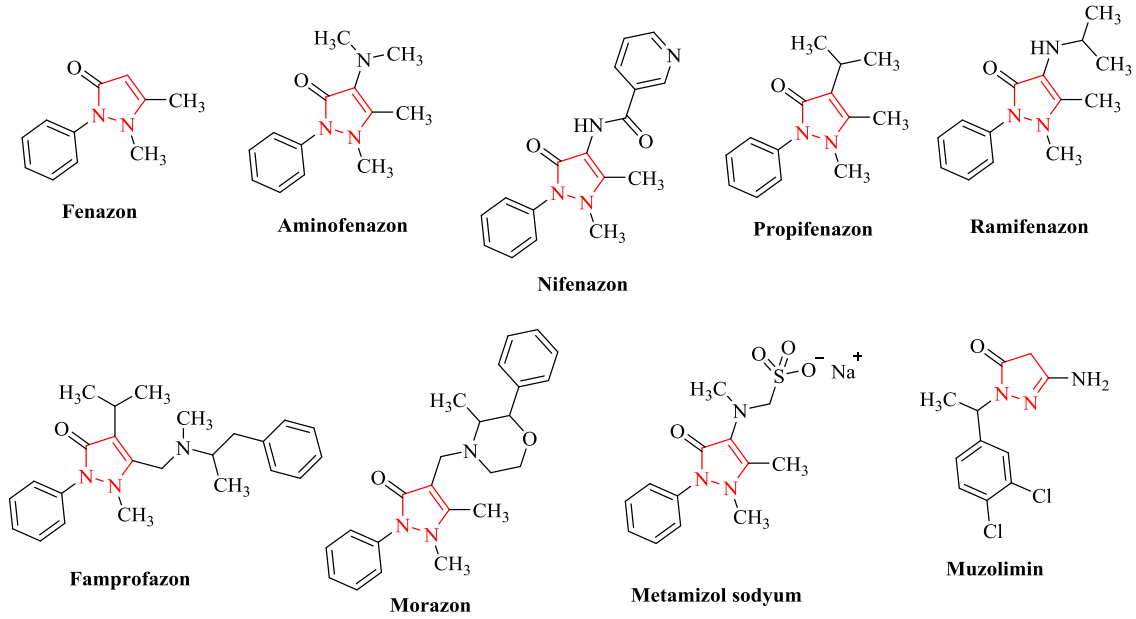
Şekil 2.1. 1-Pirazolin, 2-pirazolin, 3-pirazolin ve rölatif enerjileri (kJ.mol⁻¹)

X-ışını analizine göre, pirazolin halkası beş üyeli dihidropirazol yapısına ve zarf şeklinde konformasyona sahiptir. Beşinci konumdaki karbon, halkanın diğer atomlarının oluşturduğu düzlemsel sistemden ayrılmaktadır. Pirazolin türevleri tipik molekül içi yük transfer (ICT) bileşikleridir ve 300-400 nm ultraviyole (UV) ışınlarını absorbe ederek güçlü mavi floresan oluşturmaktadırlar. Bu özellikleri ile sentetik fiberlerin, floresan problemlerin sentezinde, elektrofotografide ve elektroluminesansta kullanılmaktadırlar (Shaaban, Mayhoub ve Farag, 2012; Alex ve R. Kumar, 2014; Salian vd., 2017).

Pirazolinler sahip oldukları endosiklik bağ nedeniyle siklik hidrazinler olarak düşünülmektedirler. Pirazole kıyasla güçlü bazlardır ve daha az kararlıdır (Alex ve R. Kumar, 2014). Sübstitüent taşımayan veya küçük sübstitüent taşıyan pirazolinler sıvı şeklindedir. Halkaya bağlı sübstitüent sayısı arttıkça ve bu grupların büyümesiyle beyaz-açık sarı renkli kristaller elde edilmektedir (Palaska, 1991; Salgın-Gökşen, 2015).

Pirazolinler lipofilik karakterlerinden dolayı genel olarak etanol, eter, aseton, kloroform gibi organik çözücülerde çözünebilirken, suda çözünmemektedirler (Palaska, 1991; Shaaban, Mayhoub ve Farag, 2012). Kaynama noktaları genel olarak 120-150 °C'dir (Alex ve R. Kumar, 2014).

Pirazolinler doğada yaygın olarak bulunurken alkaloidlerin, vitaminlerin, pigmentlerin, bitki ve hayvan hücrelerinin bileşenlerinin yapısında yer almaktadırlar. Günümüzde klinik kullanımda olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan birçok ilacın yapısında da pirazolin halkası bulunmaktadır (Şekil 2.2). Fenazon (antipirin) enflamasyon ve ağrı tedavisinde kullanılan ilk pirazolon türevi bileşiktir. Metamizol sodyum (dipiron), aminofenazon (amidopirin, piramidon), nifenazon, propifenazon, ramifenazon, famprofazon, morazon gibi antienflamatuvar ve analjezik ilaçlar da pirazolin halkası taşımaktadırlar (Bandgar vd., 2012; Alex ve R. Kumar, 2014; Ahmad vd., 2016; Korablina vd., 2016; Salian vd., 2017). Muzolimin de diüretik etkili antihipertansif pirazolin bileşiğidir ama yüksek dozda nörotoksik etkilerinden dolayı piyasadan çekilmiştir (Reyes ve Leary, 1993).



Şekil 2.2. Pirazolin halkası taşıyan bazı ilaçlar

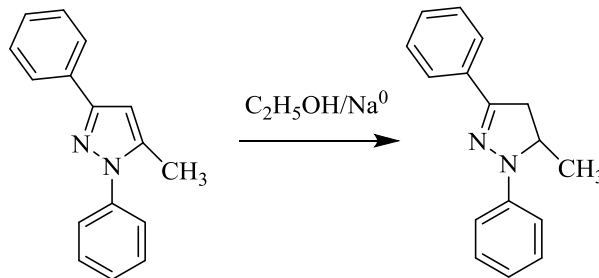
Literatürde pirazolin halkasının farklı farmakolojik aktiviteleri üzerine birçok derleme yayınlanmıştır (S. Kumar vd., 2009; Shaaban, Mayhoub ve Farag, 2012; Marella vd., 2013; Mathew vd., 2013; Alex ve R. Kumar, 2014; Kinger vd., 2014; Korablina vd., 2016; Singh vd., 2018).

Literatürde pirazolin halkası için, antikanser aktivite dışında antienflamatuvar ve analjezik (Bansal, Srivastava ve A. Kumar, 2001; Nasr ve Said, 2003; Rani, Srivastava ve A. Kumar, 2004; Amir, H. Kumar ve Khan, 2008; Bekhit vd., 2008; Khode vd., 2009; Rathish vd., 2009; Fioravanti vd., 2010; P.K. Sharma vd., 2010; Bano vd., 2011; Burguete vd., 2011; Aggarwal vd., 2013; Ovais vd., 2013; Kharbanda vd., 2014; Abdellatif vd., 2015; He vd., 2015; Abdel-Sayed vd., 2016), antidepresan ve antikonvülzan (Palaska, Erol ve Demirdamar, 1996; Palaska vd., 2001; Prasad vd., 2005; Z. Özdemir vd., 2007; 2008; Siddiqui, Alam ve Ahsan, 2009; A. Özdemir vd., 2015; Upadhyay vd., 2017), kolinesteraz inhibitörü (Ucar vd., 2005; Altıntop vd., 2015), monoamin oksidaz inhibitörü (Chimenti vd., 2005; 2010; Ucar vd., 2005; Gökhan-Kelekçi vd., 2007; Secci vd., 2012a; Şentürk vd., 2012; Nayak vd., 2013; Evranos-Aksöz vd., 2014; Badavath vd., 2015), nöroprotektif (A. Özdemir vd., 2018), antihiperglisemik aktivite ve aldoz redüktaz inhibitörü (Ovais vd., 2013; 2014), nitrik oksit sentaz inhibitörü (Arias vd., 2018), hipotansif (Turan-Zitouni vd., 2000), antioksidan (Burguete vd., 2011; Jagadish, Soni ve Verma, 2013; Muneera ve Joseph, 2016; Salián vd., 2017), kannabinoid CB₁ ve CB₂

reseptör inhibitörü (Lange vd., 2005; 2010; Srivastava vd., 2007; Gembus vd., 2012; M.K. Sharma vd., 2014), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (Bonesi vd., 2010), diüretik (Bakht vd., 2013), antimikrobiyal (Küçükgül vd., 2000; Turan-Zitouni, A. Özdemir ve Güven, 2005; Kaplancıklı, Turan-Zitouni ve A. Özdemir, 2007; A. Özdemir vd., 2007; Stirrett vd., 2008; Abdel-Wahab, Abdel-Aziz ve Ahmed, 2009; P.K. Sharma vd., 2010; Abdel-Wahab vd., 2012; Bondock, Naser ve Ammar, 2013; A. Özdemir vd., 2013b; Prasad, Y. Kumar ve Chandrashekar, 2013; Altıntop vd., 2014b; Abd El-All vd., 2015; Sulthana vd., 2015; Khan ve Faidallah, 2016; Ansari ve Khan, 2017; Ramírez Prada vd., 2017; Sadashiva vd., 2017a; 2017b; Salian vd., 2017; Sever vd., 2018), antibakteriyel (Aggarwal vd., 2013; Sharifzadeh vd., 2013; El-Desoky vd., 2018), antitüberküler (Shaharyar, Siddiqui ve Ali vd., 2006; Ali, Shaharyar, Siddiqui, 2007; Zampieri vd., 2008; El-Sabbagh vd., 2009; Kini vd., 2009; James vd., 2018); antifungal (Zampieri vd., 2008; Ramírez vd., 2014; Altıntop vd., 2015; Montoya vd., 2016; A. Özdemir, Sever ve Altıntop, 2019), antiprotozoal (Abid ve Azam, 2005; Abid ve Azam, 2006; Abid vd., 2009; A.R. Bhat, Athar ve Azam, 2009; Havrylyuk vd., 2014; Ramírez Prada vd., 2017), antiviral (El-Sabbagh vd., 2009; Madni vd., 2017), insektisit (Silver ve Soderlund, 2005) gibi aktiviteler bildirilmiştir.

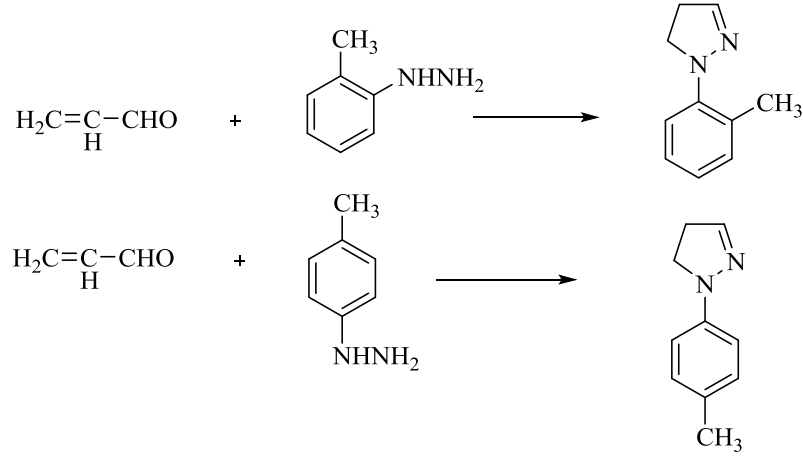
2.2. 2-Pirazolin Halkasının Sentez Yöntemleri

Knorr ve Blank (1885), 1,3-difenil-5-metilpirazolin etanol içerisinde sodyum ile yavaş redüksiyonunu tanımlamışlardır (Şekil 2.3). Bu ürünün erime derecesi 109 °C'dir. Bu ürünü sıcak hidroklorik asit içerisinde nitroz asit ile tepkimeye soktuklarında mavi-yeşil renk elde etmişlerdir. Sonrasında teşhis niteliğinde olan bu nitroz asit reaksiyonu Knorr pirazolin testi olarak adlandırılmıştır.



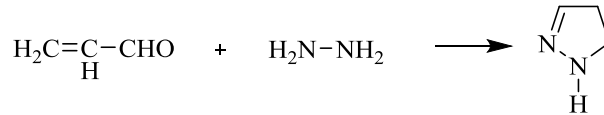
Şekil 2.3. Knorr ve Blank pirazolin sentezi

Fischer ve Knoevenagel (1887) akrolein ve fenilhidrazinin 24 saat süren reaksiyonu sonucu %20-22 verimle dekompoze olmayan 2-pirazolin elde etmişlerdir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Fisher ve Knoevenagel pirazolin sentezi

Curtius ve Wirsing (1894) tarafından pirazolin ilk kez akrolein ve hidrazinin reaksiyonu sonucu %50'den az verimle elde edilmiştir. Bazı karakterde renksiz bir sıvı olarak elde edilen 2-pirazolinin kaynama noktası 144 °C olarak tespit edilmiştir (Şekil 2.5).



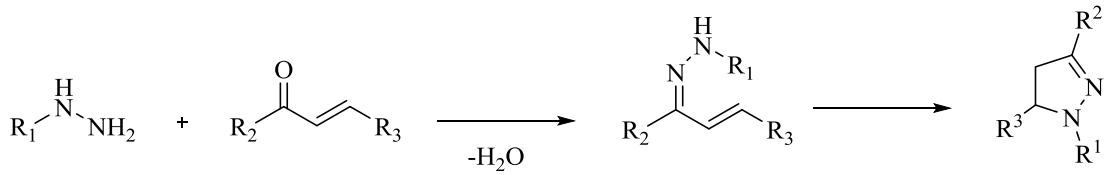
Şekil 2.5. Curtius ve Wirsing pirazolin sentezi

2.2.1. Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan sentezler

2.2.1.1. α,β -Doymamış karbonil bileşikler ile kondenzasyonlar

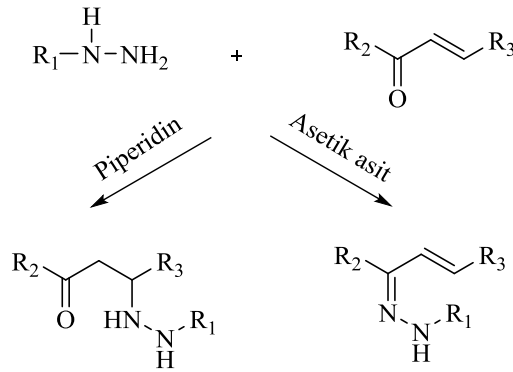
Hidrazinlerin α,β -doymamış karbonil bileşikler ile kondenzasyonları genel olarak öncelikle hidrazonları oluşturmaktadır. Oluşan hidrazonlar asidik ortamda kolayca 2-pirazolinlere dönüşmektedirler (Şekil 2.6). Alifatik ve aromatik hidrazinlerin, α,β -doymamış karbonil bileşikler ile kondenzasyonlarında reaksiyon şartları değişiklik gösterebilirken alifatik hidrazinlerin reaksiyonlarında şartlar daha yumuşak ve reaksiyon süreleri daha kısadır. Reaksiyon verimleri reaksiyon şartlarına göre değişmektedir. Bu şartlar; oda sıcaklığında metanol içerisinde, soğukta veya oda sıcaklığında dietil eter

içerisinde, geri çeviren soğutucu altında kaynama sıcaklığında etanol içerisinde (bazen asetik asit veya sodyum/potasyum asetat katalizörlüğünde), benzen, ksilen veya piridin içerisinde şeklinde değişebilmektedir. Tiyenil, tiyazolil ve furil sübstitüentleri taşıyan pirazolinler yüksek sıcaklıklarda ve glasiyel asetik asitle daha kısa sürede elde edilebilmektedirler (Sammour, 1964; Jarboe, 1967; El-Rayyes ve Al-Awadi, 1985; Lévai, 1997).



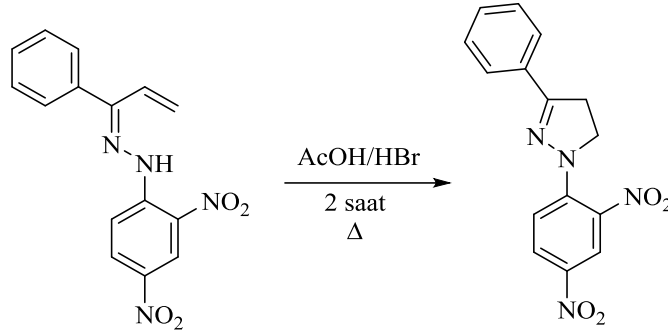
Şekil 2.6. Hidrazinlerin α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonu

Reaksiyon mekanizması da reaksiyon koşullarından etkilenmektedir. Birçok deneysel veri hidrazin türevlerinin α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonunda asidik ortamda ara ürün olarak hidrazon oluşumunu desteklemektedir. Bu reaksiyonda hız belirleyici basamağın hidrazonun N-H'nin C=C bağına katılımının olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hidrazonların çözünürlüğü, stereokimyası ve elektron dağılımı 2-pirazolinleri oluşturan halka kapanma reaksiyonunu etkileyebilmektedir. Ancak, piperidin varlığında hidrazon oluşumunun yerine β -hidrazinoketonların oluştuğu Michael katılması gerçekleşmektedir (Şekil 2.7) (Lévai, 1997; 2002b).



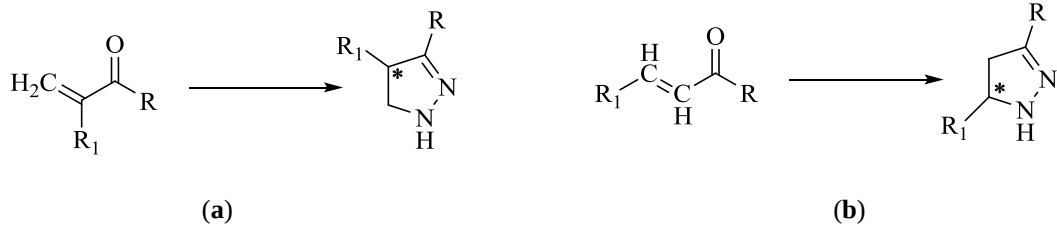
Şekil 2.7. Hidrazinlerin α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonunun ara ürünleri

Genel olarak *cis-trans* izomerik ketonlar, aynı pirazolini oluşturmaktadır. Terminal doymamışlık taşıyan ketonlar, katalizöre gerek duymadan pirazolinleri kolaylıkla oluşturabilmektedirler. Bu durum, ara ürün olarak oluşan hidrazonun uygun sterik düzenlenmesinden kaynaklanmaktadır. Terminal doymamışlık taşıyan aldehytler ise hidrazon siklizasyonunu kolayca oluşturamamaktadırlar. Pirazolin oluşumunun, hidrazonun *syn* veya *anti* izomeride oluşuna bağlı geometrik olarak engellendiği kabul edilmektedir. Sinalmaldehit 2,4-dinitrofenilhidrazonun halka kapanması sırasında izomerleşip izomerleşmediği incelenmiş; ancak halka kapanması hidrojen bromür katalizörlüğünde bile izomeri durumundan etkilenmemiştir (Şekil 2.8) (Jarboe, 1967; Lévai, 1997a; 2002b).



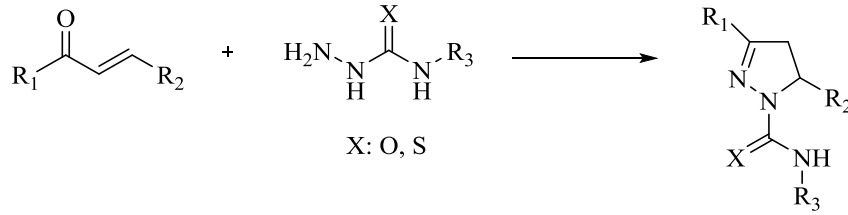
Şekil 2.8. Sinalmaldehit 2,4-dinitrofenilhidrazonun halka kapanması

Bu reaksiyonun stereokimyasal sonucunu ise prokiral keton molekülündeki süstituentlerin sayısı ve pozisyonu etkileyebilmektedir. α,β -Doymamış ketonun 2. veya 3. konumundaki süstituent, 4. veya 5. konumunda şiral merkez taşıyan enantiyomerik 2-pirazolinlerin (3,4- veya 3,5-disüstitüe-2-pirazolinlerin) oluşumuna neden olmaktadır (Şekil 2.9) (Andrianov vd., 1984).



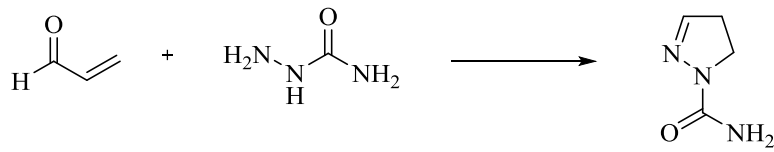
Şekil 2.9. Enantiyometrik 3,4- (a) ve 3,5- (b) disüstitüe-2-pirazolinler

α,β -Doymamış karbonil bileşikleri semikarbazit/tiyosemikarbazit ve sübstitüe türevleri ile genellikle etanol içerisinde asidik veya bazik ortamda tepkimeye girerek 1-karbamoil veya 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinleri oluşturmaktadırlar (Şekil 2.10) (Palaska, 1991).



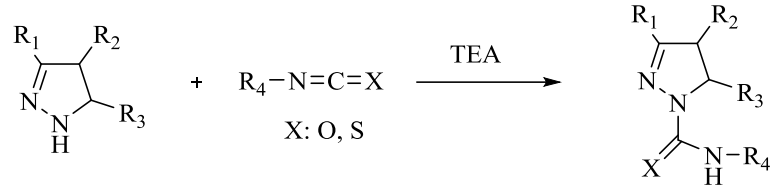
Şekil 2.10. 1-Karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin sentezi

Yapılan çok sayıda çalışma, ara ürün semikarbazonun kararlı yapıda olduğunu göstermektedir. Ara ürünlerden bazıları pirazolinlere hemen dönüşürken bazıları distilasyon veya ısıtma ile dönüşebilmektedirler. En basit üye 1-karbamoil-2-pirazolin, semikarbazit ve akroleinin ısıtılması ile kolayca oluşmaktadır (Şekil 2.11) (Jarboe, 1967). Siklizasyonun gerçekleşmediği durumlarda semikarbazon ve tiyosemikarbazonlar etanolde sodyum hidroksit ve sodyum asetat içerisinde ısıtılarak 1-karbamoil ve 1-tiyokarbamoil-2-pirazolin türevleri elde edilmektedir (Şahin, 2005).



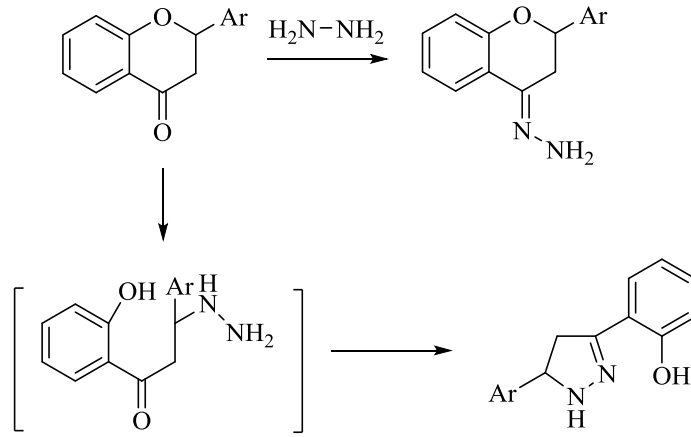
Şekil 2.11. 1-Karbamoil-2-pirazolin sentezi

Bir numaralı pozisyonlarında sübstitüent taşımayan 2-pirazolin türevleri, sübstitüe izosiyanat/izotiyosiyanatlar ile trietilamin (TEA) varlığında tepkimeye girerek 1-sübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerini meydana getirmektedirler (Şekil 2.12) (Şahin, 2005; Karabacak, 2016).



Şekil 2.12. 1-Sübstütüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin sentezi

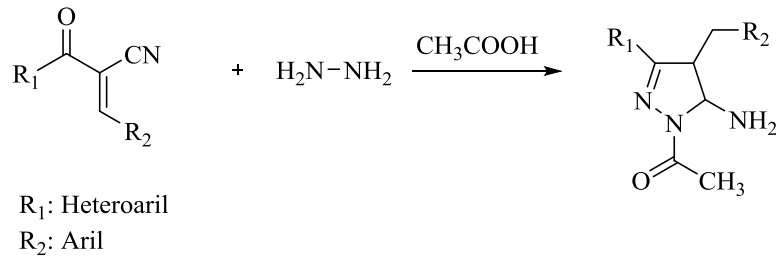
Kállay, Janzsó ve Koczor (1965; 1967), flavanonlar ile hidrazinlerin reaksiyonunu araştırmışlar, oluşan 2-pirazolinin hem flavanonun hidrazinolizisiyle hem de flavanon hidrazonun uygun stereoizomeriyle oluştuğunu kaydetmişlerdir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Flavanonlardan ve hidrazinden 2-pirazolin sentezi

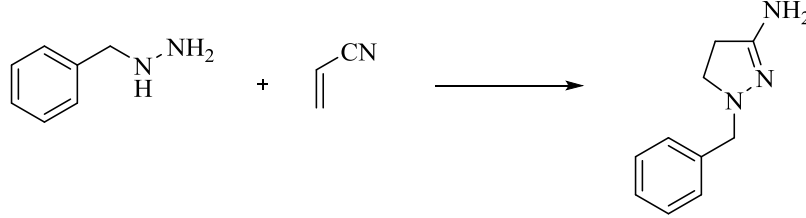
2.2.1.2. α,β -Doymamış nitril bileşikleri ile katılım reaksiyonları

α,β -Doymamış nitriller, hidrazin hidratla reaksiyona girerek asetik asit varlığında 1-asetil-5-amino-2-pirazolin türevlerini oluşturmaktadırlar (Şekil 2.14) (Şahin, 2005).



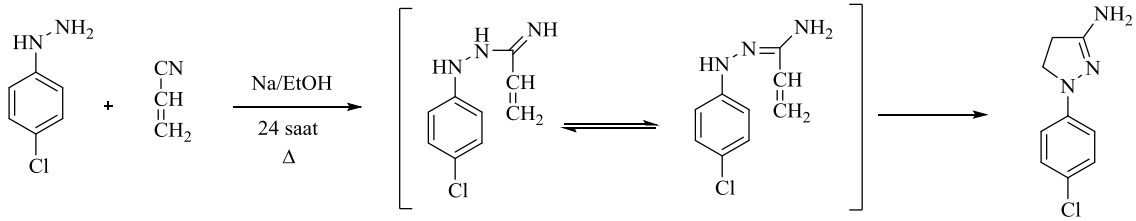
Şekil 2.14. 1-Asetil-5-amino-2-pirazolin sentezi

Benzilhidrazinin akrilonitril ile reaksiyona girmesiyle 3-amino-1-benzil-2-pirazolini oluşturduğu bildirilmiştir (Şekil 2.15) (El-Rayyes ve Al-Awadi, 1985).



Şekil 2.15. 3-Amino-1-benzil-2-pirazolin sentezi

1-Aril-3-amino-2-pirazolinler, sodyum ve etanol varlığında α,β -doymamış nitril bileşikleri ile arilhidrazinlerin tepkimeye girmesi sonucu çok uzun sürelerde oluşmaktadırlar. Reaksiyonun mekanizması hidrazinin nitril grubuna katılımını, oluşan ara ürünün imine tautomerizasyonunu ve C=C bağına katılımı içermektedir (Şekil 2.16) (Jarboe, 1967; El-Rayyes ve Al-Awadi, 1985; Lévai, 1997a; 2002b).



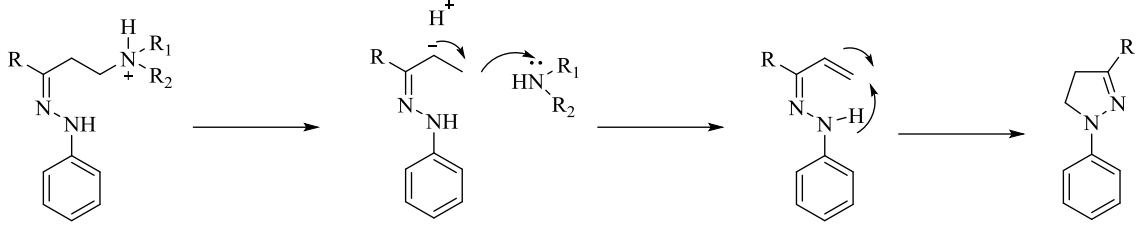
Şekil 2.16. 1-(4-Klorofenil)-3-amino-2-pirazolinin sentezi

2.2.1.3. β -Süstitüe ketonlar ile kondenzasyonlar

Pirazolinler, çeşitli β -süstitüenti dialkilamino veya halojen olan karbonil bileşiklerinden sentezlenebilmektedirler. Bunlar Mannich bazları, β -bromo, β -kloro ve β -hidroksiketonlar, keto- β -selenoeterler ve arilkarbonil-etil tiyosülfatlarıdır.

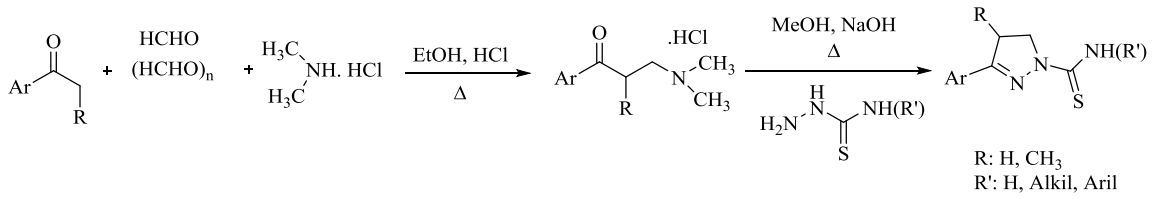
Arilhidrazinlerle olan reaksiyonun şartları değişmekle birlikte genelde asetik asit içinde geri çeviren soğutucu altında kaynama ısısında veya yüksek sıcaklıklarda etanol ve sodyum asetatla gerçekleşmektedir. Hidrazinle veya alifatik hidrazinle olan reaksiyonlar çok yaygın değildir (Levvy ve Nisbet, 1938; Jarboe, 1967; Wellings, Grosscurt ve van Hes, 1977). Nesbit (1945), Mannich bazları ve asidik şartlarda uygulanan reaksiyonun mekanizmasını ara ürün olarak fenilhidrazon oluşumu ve bunu

takip eden β eliminasyonu ve yeni oluşan C=C bağına katılım ile açıklamaktadır (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Mannich bazları ile 2-pirazolin sentezi

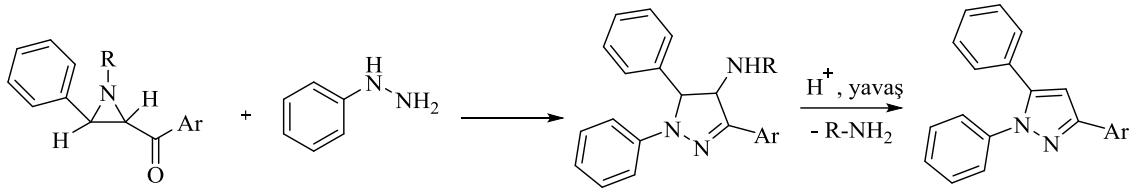
Çeşitli ketonların, formaldehit/paraformaldehit varlığında dimetilamin hidroklorür ile verdiği Mannich bazının tiyosemikarbazit ile kondenzasyonu ve siklizasyonu sonucunda 3,4-disübstitüe-1-tiyokarbamoil-2-pirazolinler oluşmaktadır (Şekil 2.18) (X. Du vd., 2002; Abid ve Azam, 2005).



Şekil 2.18. Mannich bazları ile 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi

2.2.1.4. Aziridinler ve oksiranlar ile kondenzasyonlar

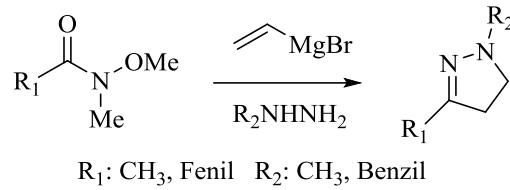
Sübstitüe aziridinler ve oksiranlar gibi küçük halka sistemleri fenilhidrazinlerle 1,5-difenil-4-alkilamino-2-pirazolinleri veya 1,5-difenil-4-hidroksi-2-pirazolinleri vermektedirler. Bu reaksiyonun stereokimyası, Cromwell (1952) tarafından aydınlatılmıştır: *Trans*-aziridinler veya *trans*-oksiranlar fenilhidrazinle hızlı bir şekilde reaksiyona girerek pirazolinleri oluşturmaktadırlar. Bu pirazolinler sonrasında yavaş asit katalizli *cis*-eliminasyonuna girerek pirazollerini meydana getirmektedirler. *Cis*-bileşikler hızlı asit katalizli *trans*-eliminasyonuna girmektedirler (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Trans-aziridinler ile 2-pirazolin sentezi

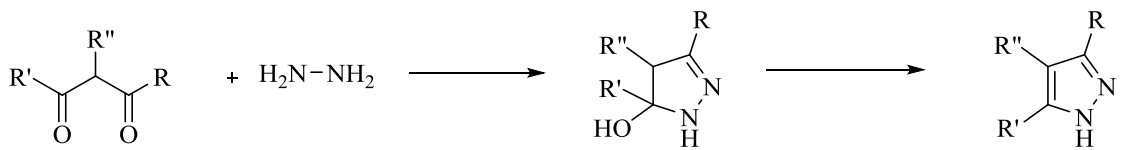
2.2.1.5. Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan diğer sentezler

Gomtsyan vd., (2001) *N*-metil-*N*-metoksibenzamit ve asetamiti, Grignard ajanı ve hidrazin türevleri ile tepkimeye sokarak 1,3-disüstitüe-2-pirazolin türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. 1,3-Disüstitüe-2-pirazolin türevlerinin sentezi

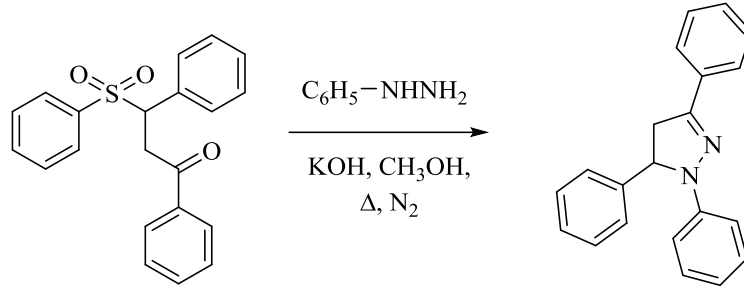
Bir karbonil grubunda güçlü elektron çekici gruplar taşıyan (perfloroalkil, 4-nitrofenil) 1,3-dikarbonil bileşikleri, hidrazin hidratla veya monosüstitüe türeviyle reaksiyona girerek kararlı ara ürünler olan 5-hidroksi-2-pirazolinleri oluşturmaktadır. Bu ara ürünler zamanla pirazollere dönüşmektedirler (Şekil 2.21) (Zelenin, 2002).



$R': \text{Aril, Alkil}, \quad R: \text{Perfloroalkil}, \quad R'': \text{H, CH}_3$

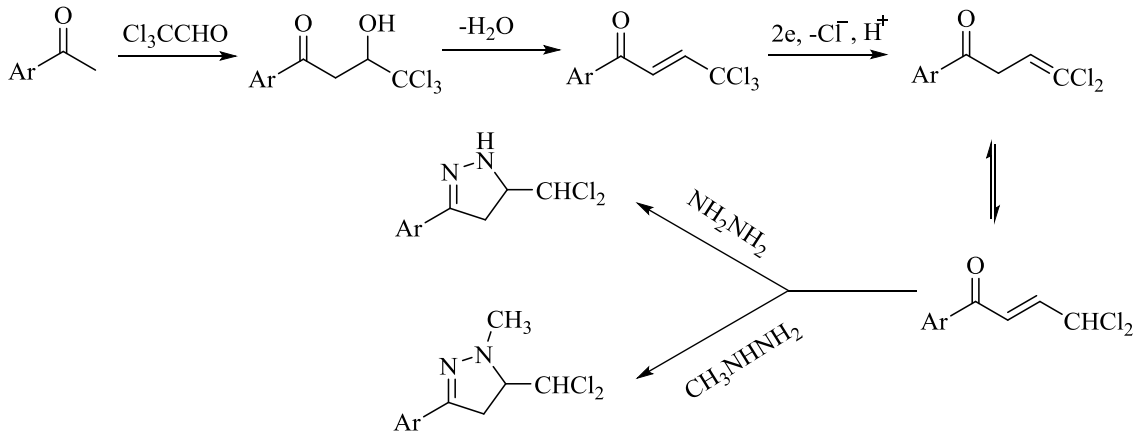
Şekil 2.21. 5-Hidroksi-2-pirazolinlerin sentezi

3-Fenilsülfonil-1,3-difenilpropan-1-onun, bazik ortamda metanolde ve azot gazı koşullarında fenilhidrazin ile tepkimesi neticesinde 1,3,5-trifenil-2-pirazolin %82 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.22) (Y. Chen ve Lam, 2003).



Şekil 2.22. 1,3,5-Trifenil-2-pirazolin sentezi

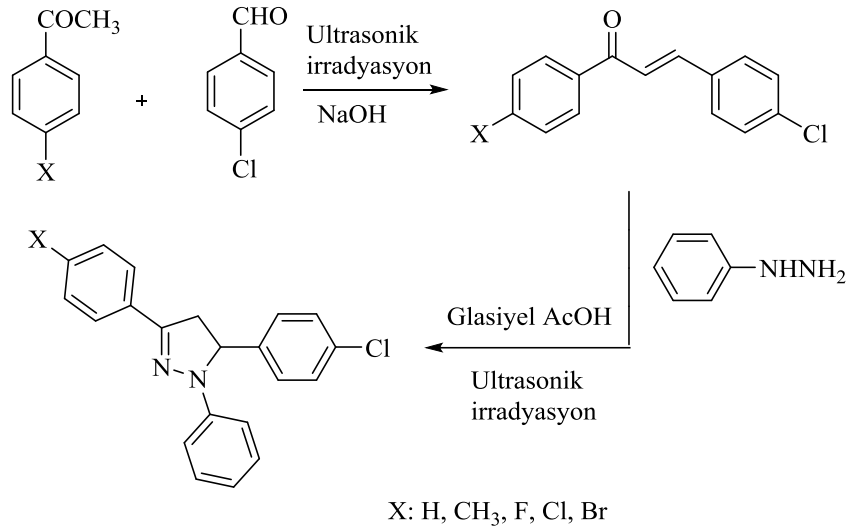
Guirado vd., (2009) asetofenon ve kloralden hareketle dehidrasyon ve redüktif deklorinasyon ile 1-aril-4,4-diklorobüt-3-en-1-onları elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikler, hidrazin hidrat ve metilhidrazinle reaksiyona sokularak 5-diklorometil-2-pirazolinler elde edilmiştir (Şekil 2.23).



Ar: Fenil; bifenil; 4-florofenil, 4-klorofenil, 4-bromofenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-nitrofenil

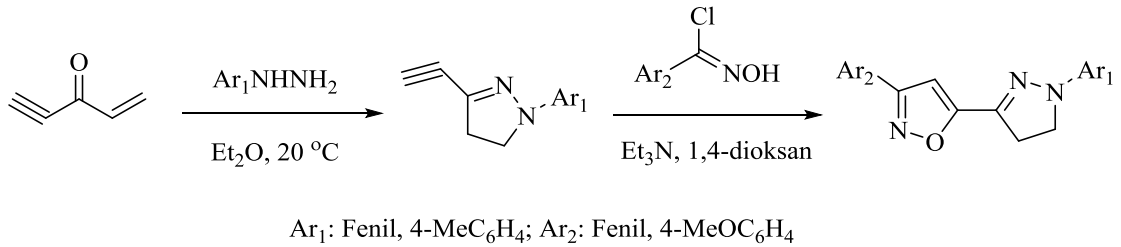
Şekil 2.23. 5-Diklorometil-2-pirazolinlerin sentezi

R. Gupta, N. Gupta ve Jain (2010) pirazolinlerin sentezlenmesi için yeni iki adımlı ultrasonik bir yöntem bildirmişlerdir. İlk adımda aril metil ketonlardan ve 4-klorobenzaldehitten sodyum hidroksit varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile 1,3-diarilprop-2-en-1-on türevleri hazırlanmaktadır. İkinci adımda, bu türevlerin fenil hidrazin ile glasiyel asetik asit varlığında 2-pirazolinlerin sentezi yine ultrasonik irradasyon aracılığıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.24).



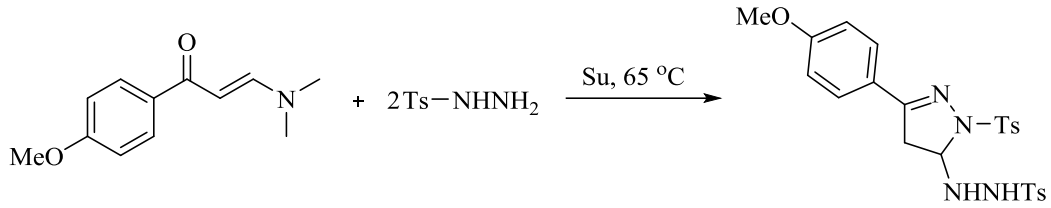
Şekil 2.24. Şalkonların ve 2-pirazolinlerin ultrasonik irradyasyonu ile sentezi

1-Fenil-3-etinil-2-pirazolin ve 1-(4-metilfenil)-3-etinil-2-pirazolin, pent-2-en-4-in-3-on ve arilhidrazinden hareketle dietil eter içerisinde hazırlanmıştır. Bu pirazolinlerin izoksazol türevleri de benzhidroksimoil klorür ile 1,4-dioksan içerisinde sentezlenmişlerdir (Şekil 2.25) (Golovanov vd., 2017).



Şekil 2.25. 1-Fenil-3-etinil-2-pirazolin ve 1-(4-metilfenil)-3-etinil-2-pirazolin sentezleri

Li vd., (2017), *N*-sülfonil pirazolinleri çeşitli enaminonlar ve tosil hidrazinden hareketle su, asetik asitli-su, laktik asit gibi ortamlarda sentezlemişlerdir. *N*'-(3-(4-Metoksifenil)-1-tosil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)-4-metilbenzensülfonohidrazit ise sadece su ortamında %18 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.26).

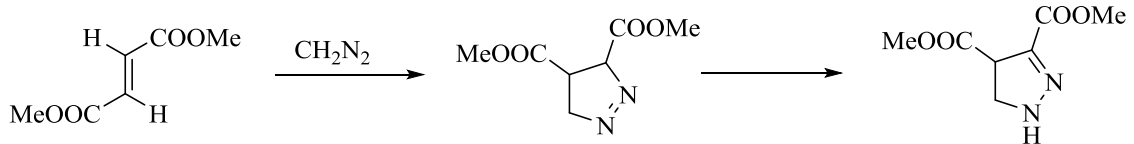


Şekil 2.26. *N'-(3-(4-Metoksifenil)-1-tosil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzensülfonohidrazit sentezi*

2.2.2. Diazoalkanların karbon-karbon çifte bağına katım reaksiyonları

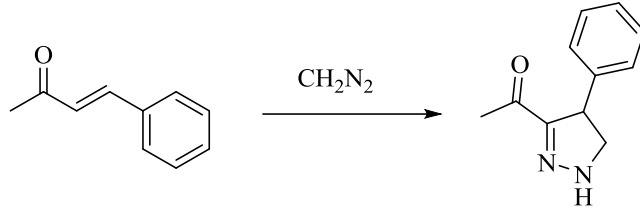
Çok reaktif ve kararsız olan diazoalkanlar (diazometan, -etan, -propan ve -siklobütan) oldukça uçucudurlar ve pirazolinlerin sentezlerinde doymamış bileşiklerle değişen sıcaklıklarda reaksiyona girmektedirler. Etil eter en çok kullanılan çözücü olmakla birlikte metilen klorür, kloroform, tetrahidrofuran ve eter-benzen karışımları da kullanılmaktadır (Jarboe, 1967; El-Rayyes ve Al-Awadi, 1985; Lévai, 1997a; 2002b).

Pechmann (1984) ilk defa *N*-nitrosoüretan ve potasyum hidroksitle diazometanı sentezlemiştir. Diazometan, dimetil fumarat ile reaksiyonu sonucu 1-pirazolini oluşturmuştur. Oluşan 1-pirazolin kendiliğinden termodinamik olarak kararlı 2-pirazolin izomerine dönüşmüştür (Şekil 2.27).



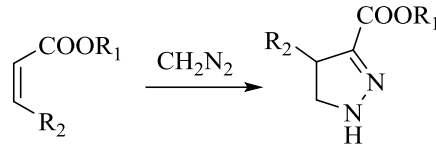
Şekil 2.27. *Diazometandan hareketle 2-pirazolin sentezi*

Azzarello (1906), pirazolinleri α,β -doymamış keton ve diazometanın reaksiyonu sonucu elde etmiştir. 3-Asetil-4-fenil-2-pirazolin, benzalaseton ve diazometanın susuz eterde reaksiyonu sonucu oluşmuştur. Sonrasında, Smith ve Howard (1943), Raju ve Rao (1989) bu sentezi tekrarlamış ve doğrulamışlardır (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. 3-Asetil-4-fenil-2-pirazolin sentezi

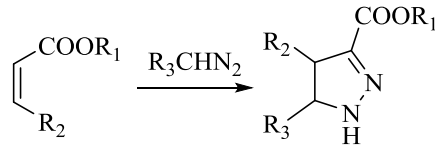
α,β -Doymamış karboksilik asit esterleri ve diazometanın sentezi Auwers vd., (1929; 1933a; 1933b) tarafından ayrıntılı çalışılmıştır. Bu çalışmalarının sonucunda genelde 2-pirazolin-3-karboksilik asit esterleri elde etmişlerdir. Akrilik asit ve β -süstitüe akrilik asit esterleri, 4-süstitüe 2-pirazolin-3-karboksilik asit esterleri oluşmaktadırlar (Şekil 2.29).



R_1 : Me, Et; R_2 : H, Me, Fenil

Şekil 2.29. 2-Pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi

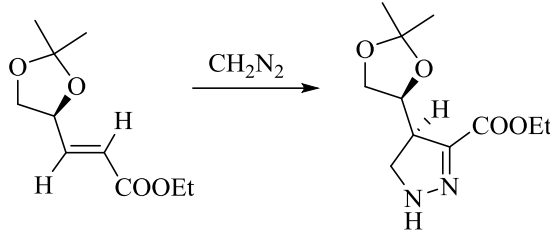
5-Süstitüe ve 4,5-disüstitüe-2-pirazolin-3-karboksilik asit esterleri, α,β -doymamış karboksilik asit esterleri ve süstitüe diazometanlardan sentezlenmişlerdir (Şekil 2.30) (Auwers vd., 1929; 1933a; 1933b).



R_1 : Me, Et; R_2 : H, Me, Fenil; R_3 : H, Me, Fenil, COOEt

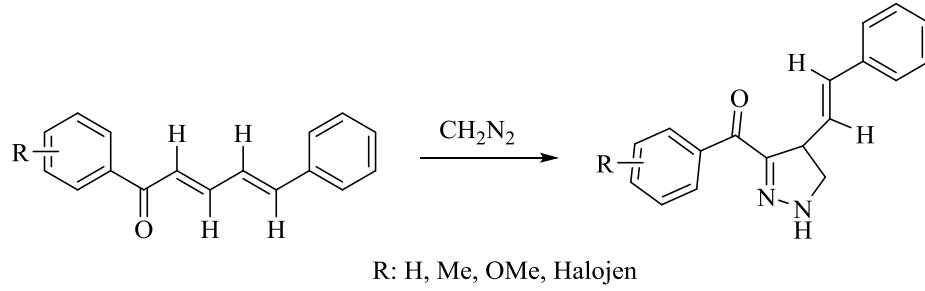
Şekil 2.30. 5-Süstitüe ve 4,5-disüstitüe-2-pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi

Galley, Pätzl ve Jones (1995) optikçe aktif ester ve diazometanın stereoselektif 1,3-dipolar siklokatılımı ile optikçe aktif 2-pirazolin türevini sentezlemişlerdir (Şekil 2.31).



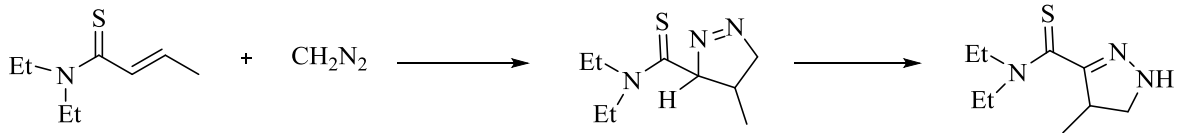
Şekil 2.31. Optikçe aktif 2-pirazolin türevinin sentezi

Pinto vd., (2000) *E,E*-sinnamilideneasetofenonlar ile diazometanı reaksiyona sokarak 3-aroil-4-stiril-2-pirazolinleri elde etmişlerdir (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. 3-Aroil-4-stiril-2-pirazolinlerin sentezi

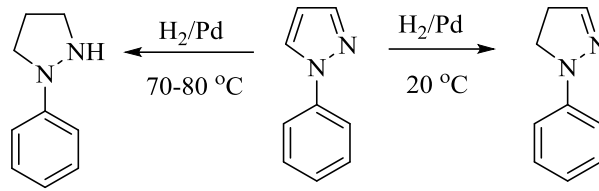
Egli, Linden ve Heimgartner (2006) (*E*)-*N,N*-dietilbüt-2-entiyoamitin diazometanla reaksiyonu sonucu iki izomerik ürün oluştuğunu ve sonrasında daha az kararlı ürün olan *N,N*-dietil-4,5-dihidro-4-metil-3*H*-pirazol-3-karbotiyoamidin daha kararlı ürün olan *N,N*-dietil-4,5-dihidro-4-metil-1*H*-pirazol-3-karbotiyoamide dönüştüğünü göstermişlerdir (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. *N,N*-Dietil-4,5-dihidro-4-metil-1*H*-pirazol-3-karbotiyoamit sentezi

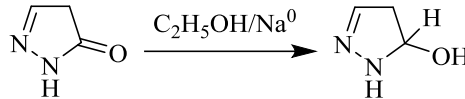
2.2.3. Redüksiyon veya oksidasyon yoluyla gerçekleşen reaksiyonlar

Pirazolün tek bir çifte bağına hidrojen eklenmesi palladyum/baryum sülfat katalizörlüğünde 18 °C’de meydana gelmektedir. Bu koşullarda tek bağa katım şeklinde ilerlemektedir. Daha yüksek sıcaklıklarda ileri redüksiyon görülmektedir. Pirazol redüksiyonunda sıklıkla sodyum ve etanol kullanılmaktadır, ancak bu durumda halkanın parçalanmasına neden olmaktadır. 1-Fenilpirazol, 20 °C’de 1-fenil-2-pirazoline ve 70-80 °C’de 1-fenilpirazolidine palladyum katalizörlüğünde indirgenmektedir (Şekil 2.34) (Thoms ve Schnupp, 1923; Jarboe, 1967).



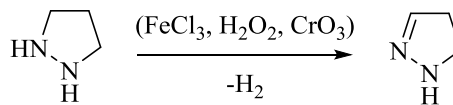
Şekil 2.34. 1-Fenilpirazolün indirgenmesi

Pirazolonların etanol içerisinde sodyumla indirgenmesiyle hidroksipirazolinlerin oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 2.35) (Palaska, 1991).



Şekil 2.35. Pirazolon halkasının indirgenmesi

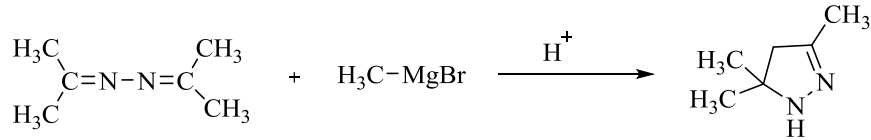
Pirazolin sentezinde pirazolidinler tercih edilmemektedir. Reaksiyonda ferri klorür, hidrojen peroksit, kromik asit gibi oksitleyici ajanlar kullanılmaktadır (Şekil 2.36) (Palaska, 1991).



Şekil 2.36. Pirazolidin halkasının oksidasyonu

2.2.4. Siklizasyon reaksiyonları

Bu reaksiyon azinlerin 2-pirazolinlere asit-katalizli düzenlenmesini içermektedir. Ketazinler bu reaksiyonlarda aldazinelere göre daha çok tercih edilmektedirler (Şekil 2.37) (Rayyes ve Al-Awadi, 1985).

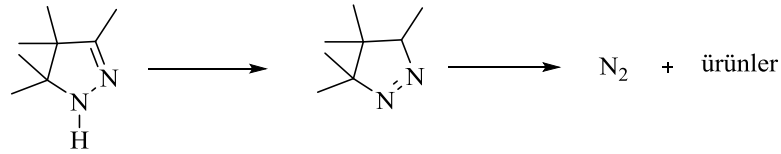


Şekil 2.37. Ketazinden hareketle 2-pirazolin sentezi

2.3. 2-Pirazolin Halkasının Bazı Reaksiyonları

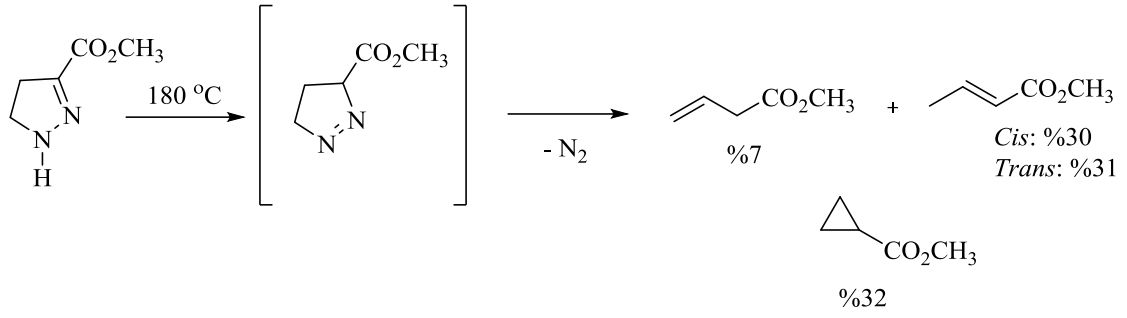
2.3.1. 2-Pirazolin halkasının pirolizi

Birinci konumundan nonsüstitüe bileşiklerin her iki azotunun da eliminasyonuna dayanmaktadır. Birçok bileşik elde edilse de en çok siklopropanlar dikkat çekmektedirler. Eğer piroliz, α,β -doymamış karbonil bileşiği ve hidrazin kondenzasyonu ile oluşan 2-pirazolinden başlamışsa bu reaksiyon, Kishner siklopropan sentezi olarak adlandırılmaktadır. 2-Pirazolinlerin reaksiyonunda prototropik düzenlenme ile 1-pirazolin oluştuğu sonrasında azot kaybının yaşandığı düşünülmektedir. Bu şekilde oluşan pirazolinler en iyi termodinamik kararlılığa sahiptir (Şekil 2.38) (Auwers ve Konig, 1932; McGreer, Wai ve Carmichael, 1960; A. Mustafa, 1965; Jarboe, 1967).



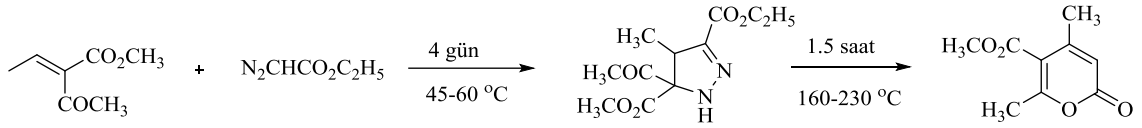
Şekil 2.38. 2-Pirazolinin pirolizi

Basit pirazolinlerin daha çok olefinik bileşikleri, daha kompleks yapıların ise değişen kapasitelerde siklopropan oluşturduğu görülmüştür (Şekil 2.39) (McGreer, Wai ve Carmichael, 1960; A. Mustafa, 1965; Jarboe, 1967).



Şekil 2.39. 2-Pirazolinin piroliz ürünleri ve yüzdeleri

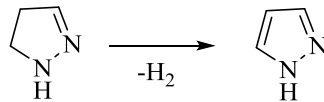
Bazı durumlarda pirazolinlerden azot kaybı süstitüe 2-pironların oluşumuyla sonuçlanmıştır (Şekil 2.40) (Jarboe, 1967).



Şekil 2.40. 2-Pirazolinden 2-pironun oluşumu

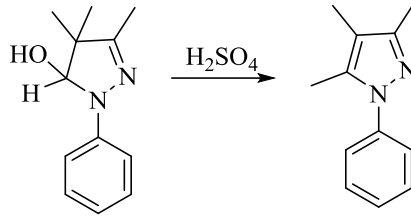
2.3.2. 2-Pirazolin halkasının oksidasyonu

Pirazolin ve basit analogları kolayca pirazole oksitlenmektedirler. Normalde bu reaksiyonlar katalizör olmadan oda sıcaklığında iki günde gerçekleşmektedir. Genelde kullanılan çözücü kloroform veya karbon disülfürdür. Brom, potasyum permanganat, sülfürik asit, hidroklorik asit, perbenzoik asit, perasetik asit gibi oksidan ajanlar da kullanılmaktadırlar (Şekil 2.41) (Jarboe, 1967).



Şekil 2.41. 2-Pirazolinden pirazol oluşumu

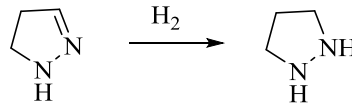
1-Fenil-3,4,4-trimetil-5-hidroksi-2-pirazolinden oda sıcaklığında derişik sülfürik asitle %70-80 oranında 3,4,5-trimetil-1-fenilpirazol elde edilmiştir (Şekil 2.42) (Jarboe, 1967).



Şekil 2.42. 3,4,5-Trimetil-1-fenilpirazol sentezi

2.3.3. 2-Pirazolin halkasının redüksiyonu

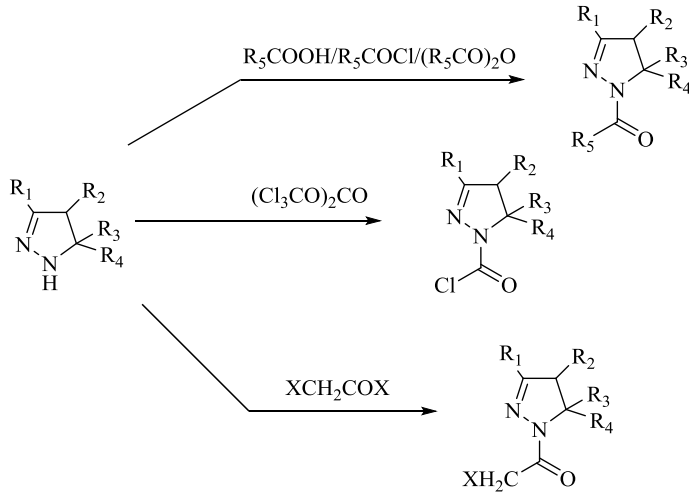
Pirazolinlerin redüksiyonunun ana ürünü pirazolidin türevleridir. Reaksiyon Raney nikeli ile, butanol içerisinde sodyumla veya asetik asit içerisinde çinko ile gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 2.43) (Jarboe, 1967; Palaska, 1991).



Şekil 2.43. 2-Pirazolinden pirazolidin oluşumu

2.3.4. 2-Pirazolin halkasının bazı süstitüsyon reaksiyonları

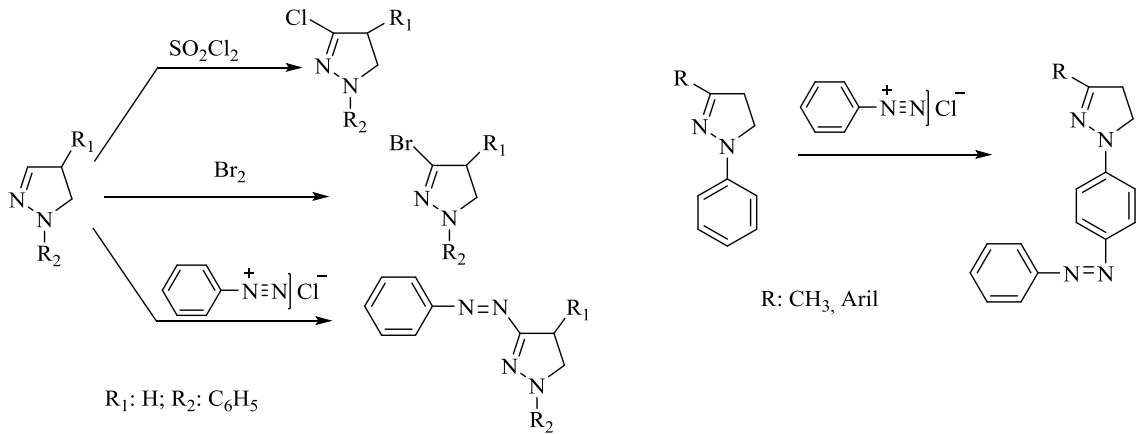
1-Nonsüstitüe-2-pirazolin türevi bileşikler, sekonder aminlere ait süstitüsyon reaksiyonlarını vermektedirler. 1-Nonsüstitüe-2-pirazolinler; karboksilli asit, asit klorür ve anhidritleriyle 1-açıl-2-pirazolinleri, bis(triklorometil)karbonat (trifosgen) ile 1-klorokarbonil-, halo asetilhalojenürler ile 1-haloasetil-2-pirazolin türevlerini oluşturmaktadırlar (Şekil 2.44) (Şahin, 2005; Salgın-Gökşen, 2015; Karabacak, 2016).



R_1 : H, Alkil, Aril, Açıl ; R_2 : H, Alkil, Aril ; R_3 : H, Alkil ; R_4 : H, Alkil, Aril, Açıl ; R_5 : H, Alkil, Aril, Sikloalkil ; X: Cl, Br

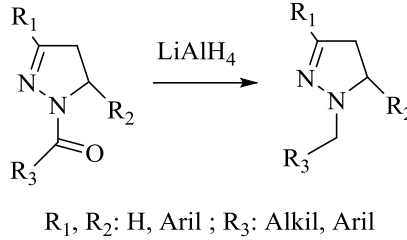
Şekil 2.44. 1-Nonsüstitüe-2-pirazolinlerin süstitüsyon reaksiyonları

2-Pirazolinlerin üçüncü konumunda süstitüsyon olmadığı durumlarda 1-süstitüe-2-pirazolin türevlerinde elektrofilik katım tepkimeleri, üç numaralı konumdan gerçekleşirken, eğer üç numaralı konumunda süstitüsyon varsa ve tepkimeye arildiazonyum tuzları sokulursa, 2-pirazolin halkası yerine 2-pirazolin halkasının bir numaralı pozisyonunda bulunan fenil halkasının *para* pozisyonundan kenetlenme tepkimesi gerçekleşmektedir (Şekil 2.45) (Şahin, 2005; Karabacak, 2016).



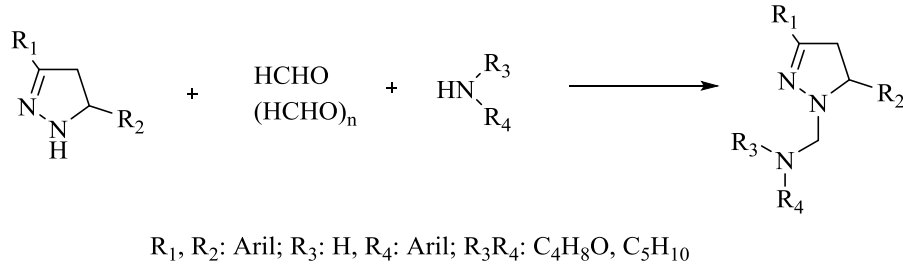
Şekil 2.45. 1-Süstitüe-2-pirazolinlerin elektrofilik katım tepkimeleri ve 3-süstitüe-1-fenil-2-pirazolinlere benzendiazonyum klorür katımı

2-Pirazolinlerin açıl türevleri lityum alüminyum hidrür varlığında redüksiyona uğrayarak 1-alkil ya da 1-aril-2-pirazolin türevlerini oluşturmaktadırlar (Şekil 2.46) (Şahin, 2005; Karabacak, 2016).



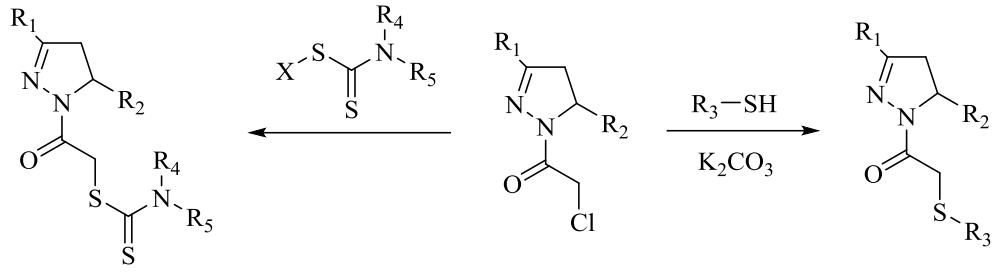
Şekil 2.46. 2-Pirazolinlerin açıl türevlerinin indirgenmesi

2-Pirazolinler, formaldehit/paraformaldehit ve sekonder aminler ile reaksiyona girerek Mannich bazlarını oluşturmaktadırlar (Şekil 2.47) (Salgın-Gökşen, 2015).



Şekil 2.47. 2-Pirazolinlerden Mannich bazlarının sentezi

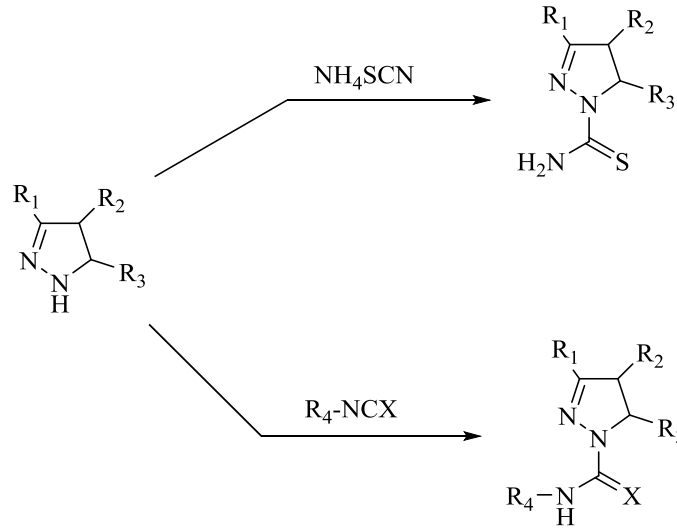
1-Süstitüetiyoasetil/1-(N,N-disüstitüetiyoakarbamoiltiyo)asetil-3,5-diaril-2-pirazolin bileşikleri, 3,5-diaril-1-kloroasetil-2-pirazolin türevlerinin N,N-disüstitüeditiyoakarbamik asit tuzları veya tiyoller ile potasyum karbonat varlığında aseton içerisinde reaksiyona girmesiyle elde edilmektedirler (Şekil 2.48) (Turan-Zitouni, A. Özdemir ve Güven, 2005; A. Özdemir, Turan-Zitouni ve Kaplancıklı vd., 2008; Gök vd., 2010; A. Özdemir vd., 2010; Altıntop vd., 2013; A. Özdemir vd., 2014; Karabacak vd., 2015; A. Özdemir, Sever ve Altıntop, 2019).



R_1, R_2, R_3 : Aril, Heteroaril; X : Na, K

Şekil 2.48. 1-Sübstitüetiyoasetil/1-(N,N-disübstitüetiyoakarbamoiltiyo)asetil-3,5-diaril-2-pirazolin bileşiklerinin sentezi

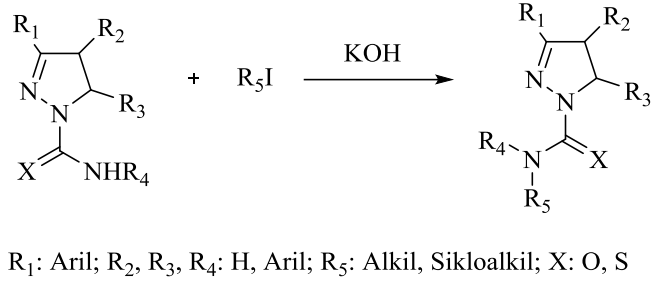
2-Pirazolinler, amonyum tiyosiyanat ile 1-tiyokarbamoil-, alkil/aril izosiyanat/izotiyosiyanatlar ile *N*-sübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinleri oluşturmaktadırlar (Şekil 2.49) (Bilgin, Palaska ve Sunal, 1993; Bilgin vd., 1994; Salgın-Gökşen, 2015).



R_1, R_2, R_3 : H, Alkil, Aril, Açıl; R_4 : Alkil, Aril; X : O, S

Şekil 2.49. 1-Tiyokarbamoil-, *N*-sübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi

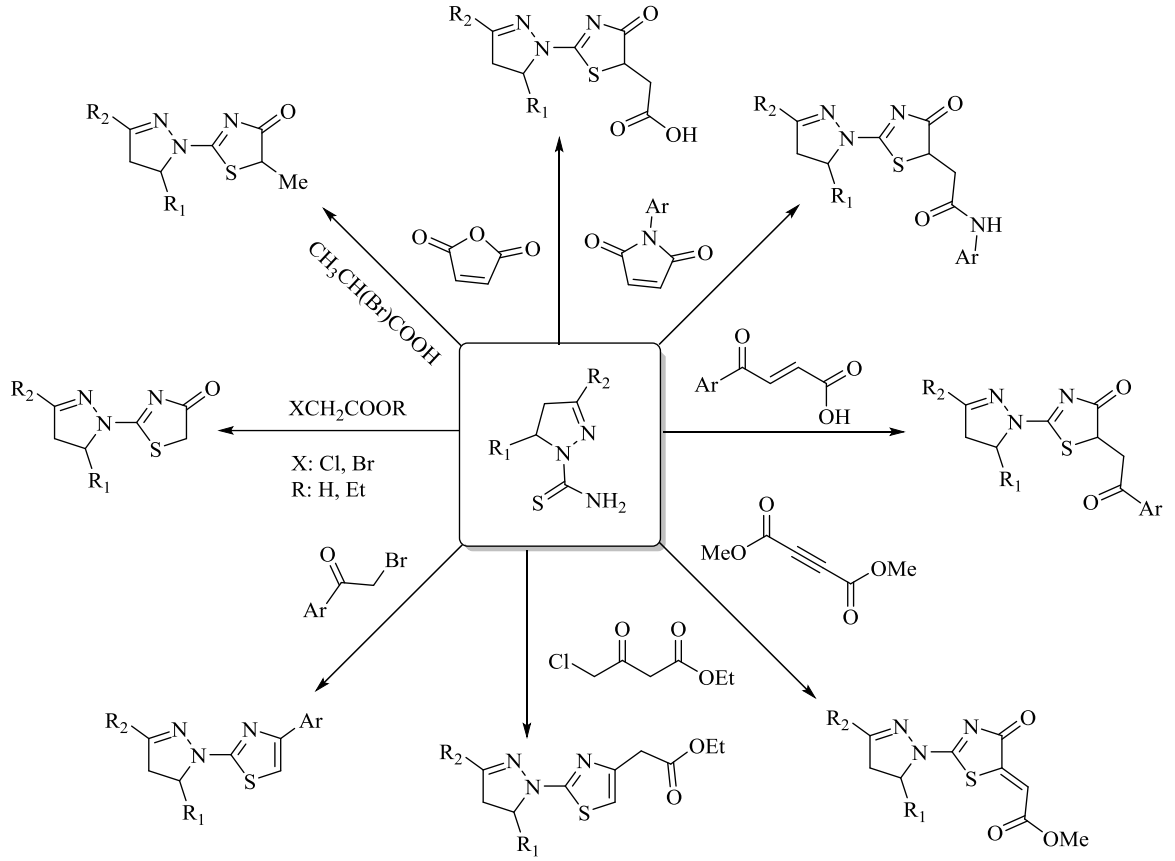
1-(Sübstitü)karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin alkil iyodürler ile potasyum hidroksitli ortamda reaksiyonu sonucu *N,N*-disübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinler elde edilmiştir (Şekil 2.50) (Salgın-Gökşen, 2015).



Şekil 2.50. *N,N-disübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi*

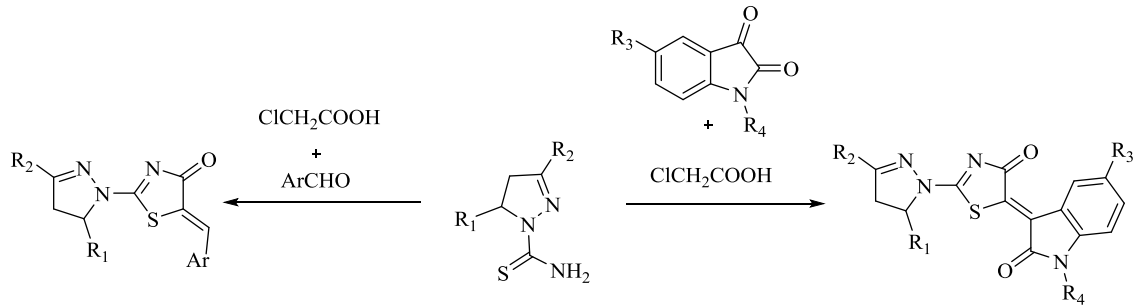
2.4. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin Bazı Reaksiyonları

Pirazolintiyazolidinon konjugatları ve pirazolintiyazoller, 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin [2 + 3]-siklokondenzasyonu ile sentezlenmektedir. Bu reaksiyonlarda aynı zamanda α -halokarboksilik asitler ve bunların etil esterleri, maleik anhidrit, maleimitler, β -aroilakrilik asitler, dimetil asetilendikarboksilat, 2-bromo-1-ariletanonlar ve etil 4-kloroasetoasetat kullanılmaktadır (Şekil 2.51) (Havrylyuk, Roman ve Lesyk, 2016).



Şekil 2.51. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin bazı reaksiyonları

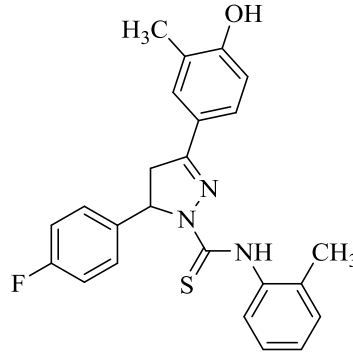
1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinler kloroasetik asitle [2 + 3]-siklokondenzasyon sonrasında aromatik aldehytlerle ve isatin türevleriyle Knoevenagel reaksiyonu vermektedirler (Şekil 2.52) (Havrylyuk, Roman ve Lesyk, 2016).



Şekil 2.52. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin kloroasetik asitle reaksiyonu

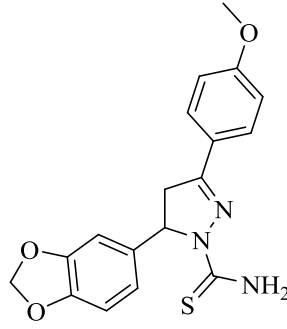
2.5. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

Yar vd., (2007) 5-aril-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit ve 5-aril-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-*N*-(2-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma hücrelerine karşı antikanser etkilerini 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi ile değerlendirmişlerdir. 5-(4-Florofenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.53) 35.50 µM/mL IC₅₀ değeriyle bu serideki en potansiyel antikanser ajan olarak bulunmuştur.



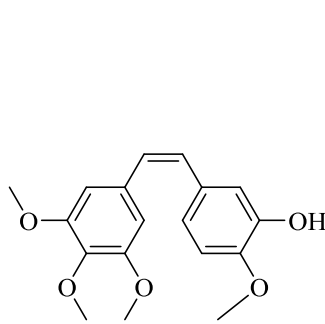
Şekil 2.53. 5-(4-Florofenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit

Insuasty vd., (2012) tiyofen ve benzodioksol içeren yeni 1,3,5-trisüstitüe 2-pirazolin türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin 60 adet kanser hücresine karşı antitümör etkilerini araştırmışlardır. 5-(Benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.54), RPMI-8226 lösemi, UO-31 böbrek ve DU-145 prostat kanser hücrelerine karşı sırasıyla 1.88, 1.91, 1.94 µM'lık GI₅₀ değerleriyle en etkili bileşik olarak bulunmuştur.

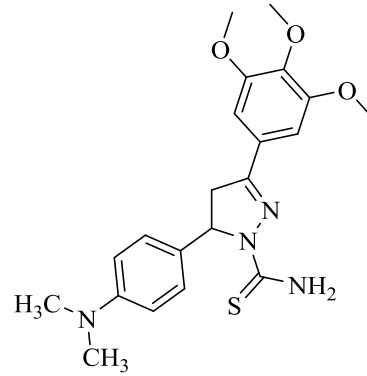


Şekil 2.54. 5-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit

Elmeligie vd., (2016) yeni kombretastatin A4 analoğu pirazolin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin MCF-7 insan meme kanseri ve HCT-116 insan kolon kanseri hücre dizilerine karşı *in vitro* sitotoksik etkilerini kolşisine kıyasla değerlendirmişlerdir. En etkin bileşiklerin tübülün polimerizasyonu ve kaspaz-3 aktivasyonu üzerine etkileri kolşisine göre incelenmiştir. 5-(4-Dimetilaminofenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.55), her iki hücre tipine karşı (MCF-7 için IC_{50} = 6.85 μ M, HCT-116 için IC_{50} = 9.64 μ M) kolşisine kıyasla (MCF-7 için IC_{50} = 12.31 μ M, HCT-116 için IC_{50} = 3.50 μ M) en etkin bileşik olarak bulunmuştur. Bileşiğin sitotoksitesi apoptoz indüksiyonuna ve kaspaz-3 aktivasyonuna bağlanmıştır.



Kombretastatin A4

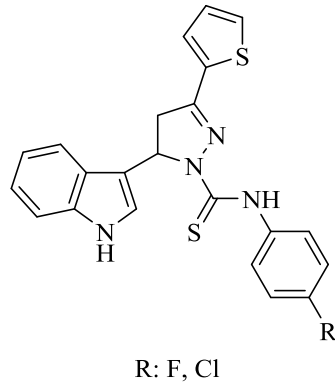


Kombretastatin A4 analoğu pirazolin türevi

Şekil 2.55. Kombretastatin A4 ve kombretastatin A4 analoğu pirazolin türevi

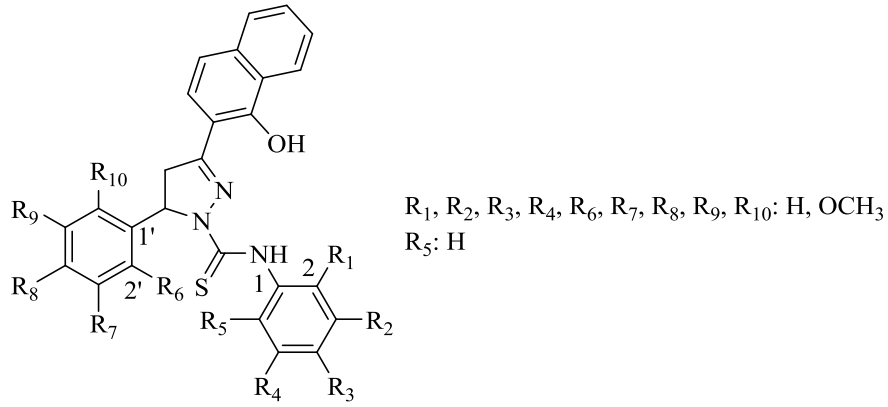
Khan ve Faidallah (2016) 1-süstitüe karbamoil ve tiyokarbamoil türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin HT29 insan kolon karsinoma ve MCF-7 insan meme

adenokarsinoma hücrelerine karşı sitotoksitelerini değerlendirmişlerdir. *N*-(4-Klorofenil)-5-(1*H*-indol-3-il)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit ve *N*-(4-florofenil)-5-(1*H*-indol-3-il)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.56) HT29 (sırasıyla LC₅₀= 11.8 ve 7.5 µg/mL) ve MCF-7 (sırasıyla LC₅₀= 3.4 ve 2.6 µg/mL) hücrelerine karşı pozitif kontrol doksorubisine kıyasla (sırasıyla LC₅₀= 12.1 ve 2.14 µg/mL) en aktif antikanser ajanlar olarak tanımlanmışlardır.



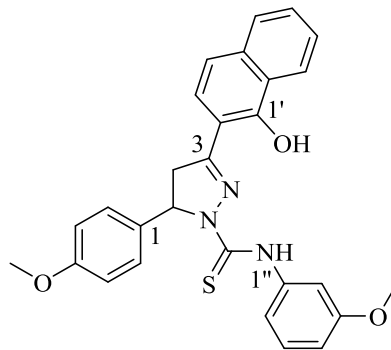
Şekil 2.56. *N*-(4-Floro/klorofenil)-5-(1*H*-indol-3-il)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit

Lee vd., (2016) 3-(naftalen-2-il)-*N*,5-difenil-2-pirazolin-1-karbotiyoamit (NDPC) iskeleti içeren yeni bileşikler (Şekil 2.57) sentezlemişler ve bu türevlerin HCT-116 insan kolorektal kanser hücrelerine karşı sitotoksitelerini klonojenik uzun-sürekli sağkalım testi ile değerlendirmişlerdir. NDPC türevlerinin GI₅₀ değerleri 210-4788 nM arasında bulunmuştur. Bileşiklerin apoptotik etkileri western blot ve akım sitometrisi ile incelenmiş ve bileşiklerin apoptozu indükledikleri görülmüştür. *In vitro* kinaz deneyleri 17 adet kinaz tipine karşı çalışılmıştır. Sonuçlara göre bu bileşikler aurora kinaz A ve B enzimlerine karşı inhibisyon göstermişlerdir. Son olarak moleküler docking çalışmalarına göre bu bileşikler aurora kinaz A ve B aktif bölgelerinde (sırasıyla Protein Data Bank (PDB) kodları: 2J4Z ve 4AF3) yüksek affinite göstermişlerdir.



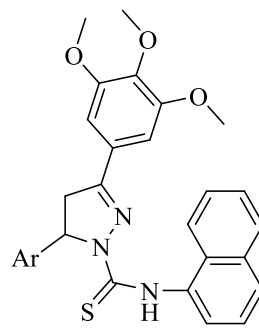
Şekil 2.57. NDPC iskeleti içeren bileşikler

Shin vd., (2016) yeni polimetoksillenmiş 3-naftil-5-fenil-2-pirazolin-1-karbotiyoamit türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin HCT-116 insan kolorektal kanser hücrelerine karşı sitotoksitelerini klonojenik uzun-sürekli sağkalım testi ile araştırmışlardır. 3-(1-Hidroksinaftalen-2-il)-N-(3-metoksifenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin-1-karbotiyoamit (NPC 15) (Şekil 2.58) 196.35 nM GI₅₀ değeriyle en iyi antikanser aktiviteyi göstermiştir. Bu bileşiğin sitotoksitesini daha detaylı incelemek amacıyla daha ileri biyolojik deneyler yapılmıştır. NPC 15 hücre döngüsünü inhibe etmiş ve apoptozu kaspaz-aracılı indüklemiştir. Bu bileşiğin hücre döngüsünde yer alan bazı kinazlara karşı inhibitör etkileri *in vitro* kinaz deneyleri ile araştırılmıştır. Aurora kinaz A ve B enzimlerine karşı sırasıyla 105.03 µM ve 8.53 µM GI₅₀ değerlerini göstermiştir. NPC 15 için aurora kinaz B'nin (PDB kod: 4AF3) aktif bölgesinde yapılan moleküler docking çalışmaları bu bileşiğin sadece Ala157 aminoasidiyle bir hidrojen bağı yaptığını göstermektedir.



Şekil 2.58. NPC 15 bileşiği

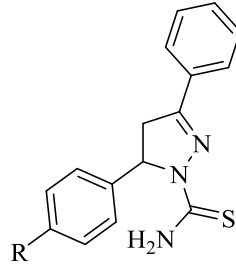
Lu vd., (2017) yeni *N*-(naftalen-1-il)-5-aril-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamitleri (Şekil 2.59) sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinoma hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini MTT ve Sulforhodamine B (SRB) testleriyle incelemişlerdir. Bu bileşiklerden özellikle flor, tiyometil ve metoksi sübstitüentlerini taşıyan bileşiklerin sırasıyla 11.41 µg/mL, 15.37 µg/mL and 16.65 µg/mL GI₅₀ değerleriyle pozitif kontrol adriamisine kıyasla (GI₅₀= 0.411 µg/mL) iyi antikanser aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



Ar: 4-Florofenil, 4-metiltiyoifenil, 4-metoksifenil

Şekil 2.59. *N*-(Naftalen-1-il)-5-aril-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit bileşikleri

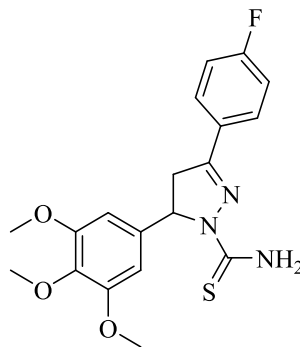
Tessmann vd., (2017) yeni 1-tiyokarbamoil-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazollerini sentezleyerek bu bileşiklerin 5647 ve T24 mesane kanseri hücrelerine karşı antitümör etkinliklerini MTT testiyle araştırmışlardır. 1-Tiyokarbamoil-3,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (IC₅₀= 69.14 µM) ve 1-tiyokarbamoil-5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (IC₅₀= 66.94 µM) (Şekil 2.60), 5637 hücrelerinde hücre canlılığını azaltmışlardır. *In silico* çalışmalar ile bu bileşiklerin iyi biyoyararlanıma ve düşük toksisiteye sahip oldukları öngörülmüştür. Klonojenik deneyler ve akım sitometrisi analizleri koloni yapısını, apoptoz indüksiyonunu ve hücre döngüsü dağılımını tespit etmek için kullanılmıştır. Bütün sonuçlar, bu iki bileşiğin 5637 hücre dizisinde hücre canlılığını ve koloni oluşumunu hücre döngüsünün engellenmesi aracılığıyla azalttığını göstermektedir. Ayrıca nonsübstitüe bileşiğin apoptozu da indüklediği belirtilmiştir.



R: H, Cl

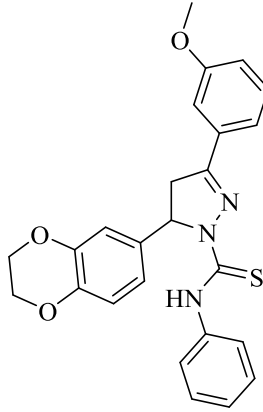
Şekil 2.60. 1-Tiyokarbamoil-3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevleri

H. Wang vd., (2017) yeni pirazolin türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin HepG2 insan hepatosellüler karsinoma, HeLa insan servikal karsinoma ve A549 insan akciğer adenokarsinoma hücrelerine karşı antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücrelerine karşı sitotoksitelerini araştırmışlardır. 3-(4-Florofenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.61) HepG2 hücrelerine karşı 6.78 μM IC_{50} değeriyle pozitif kontrol cisplatine kıyasla ($\text{IC}_{50} = 7.57 \mu\text{M}$) en yüksek sitotoksiteyi göstermiştir. Bu bileşik aynı zamanda NIH/3T3 hücrelerine karşı düşük sitotoksite göstermiştir. Yapılan mekanistik çalışmalar bu bileşiğin HepG2 hücrelerinde hücre döngüsünü G2/M fazında durdurduğunu, apoptozu indüklediğini; kaspaz-3, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP), Bax ve p53 protein ekspresyonunu arttırdığını ve Bcl-2 protein ekspresyonunu doza bağımlı azalttığını göstermiştir.



Şekil 2.61. 3-(4-Florofenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit

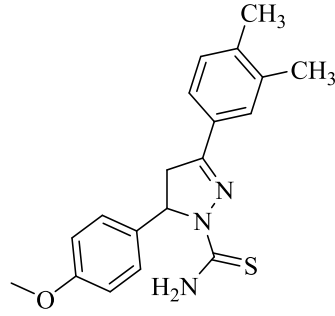
Li vd., (2018) yeni 1-sübstitüe karbamoil ve tiyokarbamoil-4,5-dihidro-1H-pirazollerini sentezlemişler ve bu türevlerin A375 insan melanoma hücrelerine karşı antiproliferatif etkilerini ve kanserde önemli bir kinaz türü olan BRAF (BRAF^{V600E} ve BRAF^{WT}) inhibitör etkilerini pozitif kontrol vemurafenib ile kıyaslayarak incelemişlerdir. Sadece 5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-3-(3-metoksifenil)-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.62) selektif BRAF^{V600E} inhibisyonu göstermiştir (BRAF^{V600E} için IC₅₀= 0.06 µM; A375 için GI₅₀= 0.52 µM). Akım sitometri analizi ve western blot çalışmaları apoptoz indüksiyonunu ve kinaz inhibisyonunu desteklemektedir. Ayrıca, yapılan docking çalışmaları da bu bileşiğin bağlanma modunun BRAF^{V600E} (PDB kod: 3OG7) için selektif olduğunu göstermektedir.



Şekil 2.62. 5-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-3-(3-metoksifenil)-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit

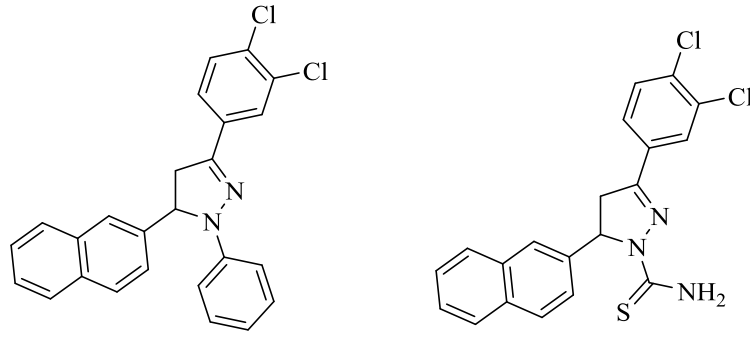
2.5.1. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin EGFR ve HER2 inhibitör etkileri üzerine çalışmalar

Lv vd., (2010) iki seri pirazolin türevi sentezlemişler ve bu türevlerin potansiyel EGFR kinaz inhibitör etkilerini değerlendirmişlerdir. 3-(3,4-Dimetilfenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.63) 0.07 µM IC₅₀ değeriyle pozitif kontrol erlotinibe (IC₅₀= 0.03 µM) kıyasla en güçlü EGFR inhibitör etkiyi göstermiştir. Moleküler docking çalışmaları da bu bileşiğin EGFR aktif bölgesinde (PDB kod: 1M17) Asp831 ve Gly697 aminoasitleriyle etkileştiğini göstermektedir. Bu bileşik aynı zamanda MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücrelerine karşı belirgin bir antiproliferatif aktivite göstermiştir (IC₅₀= 0.08 µM).



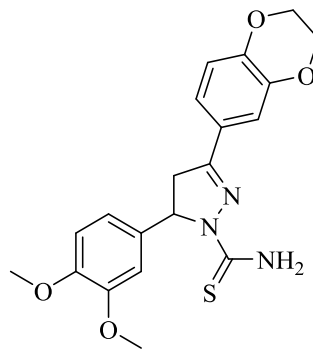
Şekil 2.63. 3-(3,4-Dimetilfenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit

W. Yang vd., (2013) naftalen halkası taşıyan, tiyoüre iskeleti taşıyan ve taşımayan iki seri pirazolin türevi sentezlemişler ve bu türevlerin EGFR/HER2 inhibitör etkilerini, A549 insan akciğer adenokarsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücrelerine karşı antiproliferatif etkilerini incelemişlerdir. 3-(3,4-Diklorofenil)-5-(naftalen-2-il)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Şekil 2.64), en güçlü EGFR inhibisyonunu ($IC_{50} = 0.05 \mu M$) ve A549 hücrelerine karşı en güçlü antikanser aktiviteyi ($GI_{50} = 0.11 \mu M$) pozitif kontrol erlotinibe (sırasıyla $IC_{50} = 0.03 \mu M$ ve $GI_{50} = 0.03 \mu M$) kıyasla göstermiştir. 3-(3,4-Diklorofenil)-5-(naftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.64), en güçlü HER2 inhibisyonunu ($IC_{50} = 0.88 \mu M$) ve MCF-7 hücrelerine karşı en güçlü antikanser aktiviteyi ($GI_{50} = 0.35 \mu M$) erlotinibe kıyasla (sırasıyla $IC_{50} = 0.16 \mu M$ ve $GI_{50} = 0.08 \mu M$) göstermiştir. EGFR ve HER2 aktif bölgelerinde (sırasıyla PDB kodlar: 1M17 ve 3PP0) yapılan moleküler docking çalışmaları, naftalen varlığının yapıların etkileşme kapasitelerini arttırdığını belirtmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda tiyoüre iskeletinin HER2 inhibisyonu için uygun olduğunu, ancak benzen ile yer değişiminin EGFR inhibisyonu için daha uygun olduğunu belirtmiştir.



Şekil 2.64. 3-(3,4-Diklorofenil)-5-(naftalen-2-il)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol ve 3-(3,4-Diklorofenil)-5-(naftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit

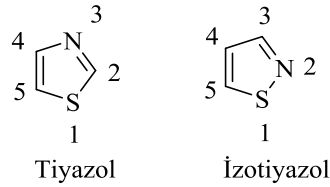
B. Yang vd., (2016) yeni dioksin ve tiyoüre iskeleti içeren bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin EGFR/HER2 inhibitör etkilerini ve MCF-7 ve MDA-MB-453 insan meme adenokarsinoma hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerini gözlemlemişlerdir. 3-(2,3-Dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit (Şekil 2.65), selektif HER2 inhibisyonu göstermiştir. Bu bileşik, MDA-MB-453 hücrelerine karşı ve HER2'ye karşı ($GI_{50} = 0.15 \mu M$ ve $IC_{50} = 0.03 \mu M$) pozitif kontrol erlotinibden ($GI_{50} = 1.56 \mu M$ ve $IC_{50} = 0.16 \mu M$) daha iyi ve diğer pozitif kontrol lapatinibe ($GI_{50} = 0.03 \mu M$ ve $IC_{50} = 0.01 \mu M$) kıyaslanabilir düzeyde en güçlü aktiviteyi göstermiştir. EGFR ve HER2 aktif bölgelerinde (sırasıyla PDB kodlar: 1M17 ve 3PP0) yapılan moleküler docking çalışmaları da dioksin içeriğinin aktif cep çıkışını işgal ettiğini ve karbotiyoamiti aktif bölgenin içine doğru zorladığını göstermiştir.



Şekil. 2.65. 3-(2,3-Dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamit

2.6. Tiyazol Halkası ile İlgili Genel Bilgiler

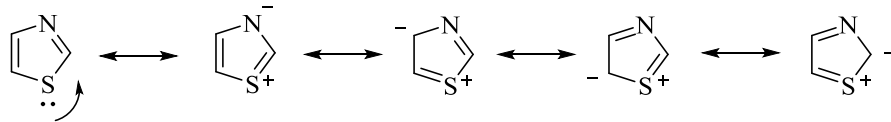
Tiyazol, bir kükürt ve bir de azot atomu taşıyan aynı zamanda 1,3-azoller grubuna dahil ve aromatik karakterde olan beş üyeli heterosiklik halka sistemidir (Chhabria vd., 2016; Jain vd., 2018). Hantzsch ve Weber, (1887) tiyazol halkasını tiyofen serilerinin piridini olarak tanımlamışlardır. “The Ring index” ve “Chemical Abstracts” tarafından da kabul edilen isimlendirmeye göre kükürt atomuna 1 ve azot atomuna 3 numara verilmektedir. 1,2-Azoller grubundan olan izotiyazoller ile izomerdirler (Şekil 2.66) (Metzger ve Vincent, 1979; S.M. Mustafa vd., 2004).



Şekil 2.66. Tiyazol ve izotiyazol

Termodinamik çalışmalar tiyazolün berrak açık sarı renkli sıvı fazda olduğunu göstermektedir. Kaynama noktası 116-118 °C’dir. Suda az çözünürken, alkol ve eterde iyi derecede çözünmektedir. Deneysel dipol momentı -53 ° oryantasyon ile 1.61D’dir (Kashyap vd., 2012; Ayati vd., 2015; Chhabria vd., 2016).

Tiyazol, kükürt atomundaki ortaklanmamış elektronların delokalizasyonu nedeniyle aromatik karakterdedir. Şekil 2.67, tiyazol halkasının rezonans formlarını göstermektedir. Tiyazol halkasının aromatik karakteri ¹H NMR ile desteklenmiştir. Halka hidrojenlerinin 7.27 ve 8.77 ppm arasındaki kimyasal kayma değeri güçlü diyamanyetik etkiyi göstermektedir (Kashyap vd., 2012; Ayati vd., 2015; Chhabria vd., 2016).

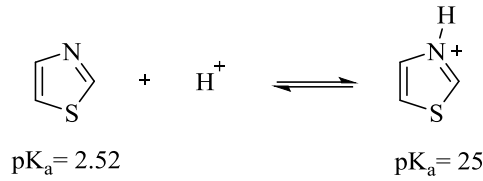


Şekil 2.67. Tiyazolün rezonans formları

Tiyazol halkasındaki azot atomu elektron çekerek ikinci konumdaki karbonun elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu nedenle halkanın ikinci konumu nükleofilik

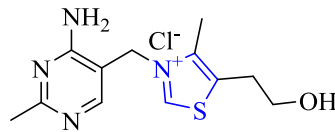
süstitüsyon için primer bölgeyken, elektrofilik süstitüsyon için beşinci konum veya beşinci konum kapalıysa dördüncü konum uygun olmaktadır (Eicher ve Hauptmann, 2003).

Tiyazol, oksazolden daha çok piridinden ise daha az bazik karakterdedir. Tiyazolün pKa değeri 2.52'dir. Protonlanma azot atomundan olmaktadır. Tiyazol halkası asidik koşullarda protonlanmaktadır (Şekil 2.68). Tiyazol halkasının farklı konumlarındaki süstitüentler, asitlik ve bazlık kuvvetinde farklılıklara neden olmaktadır. Metil gibi elektron verici grupların C-2, C-4 veya C-5 konumlarındaki varlığı halkanın bazikliğini ve nükleofillliğini arttırmaktadır. En büyük süstitüent etkisi metil grubunun tiyazolün C-2 konumunda yer almasıyla gerçekleşmektedir. Bu durum, metil grubunun protonlanma merkezine yakın olmasından ve iki heteroatom arasında yer almasından kaynaklanmaktadır. Nitro gibi güçlü elektron çeken grupların varlığında baziklik ve nükleofillik azalmaktadır ve en büyük azalma 4-NO₂ türevinde gözlenmektedir (Eicher ve Hauptmann, 2003; Ayati vd., 2015).



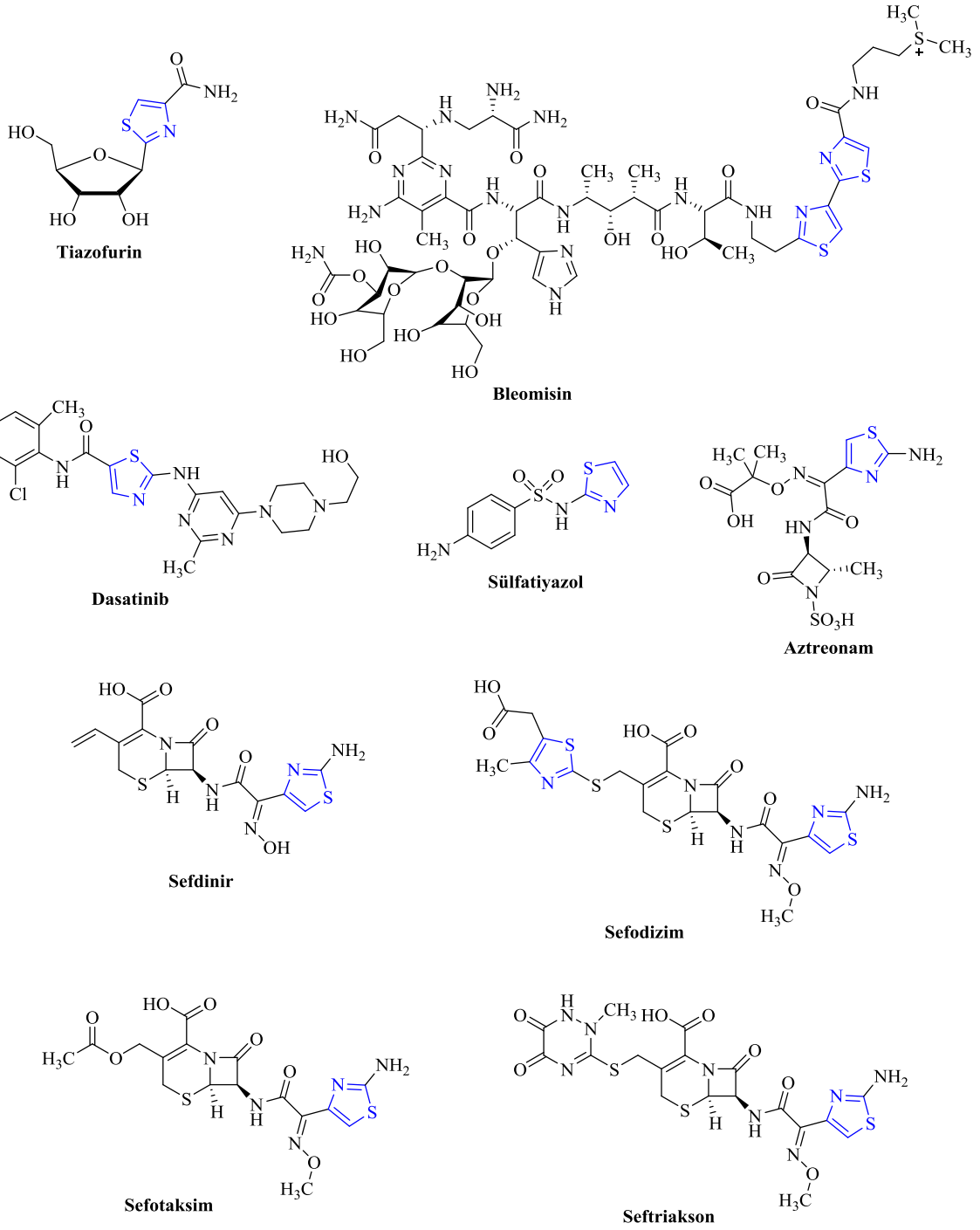
Şekil 2.68. Tiyazolün protonlanması

Tiyazol halkası doğal olarak tiyaminin (B₁ vitamini) yapısında yer almaktadır. Tiyamin suda çözünebilen bir vitamindir. Metabolizma sırasında karbohidratlardan enerji salınımında yer almaktadır. Ayrıca, asetilkolin gibi nörotransmitterlerin sentezindeki rolüyle sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yerine getirmesine yardımcı olmaktadır (Kashyap vd., 2012) (Şekil 2.69).

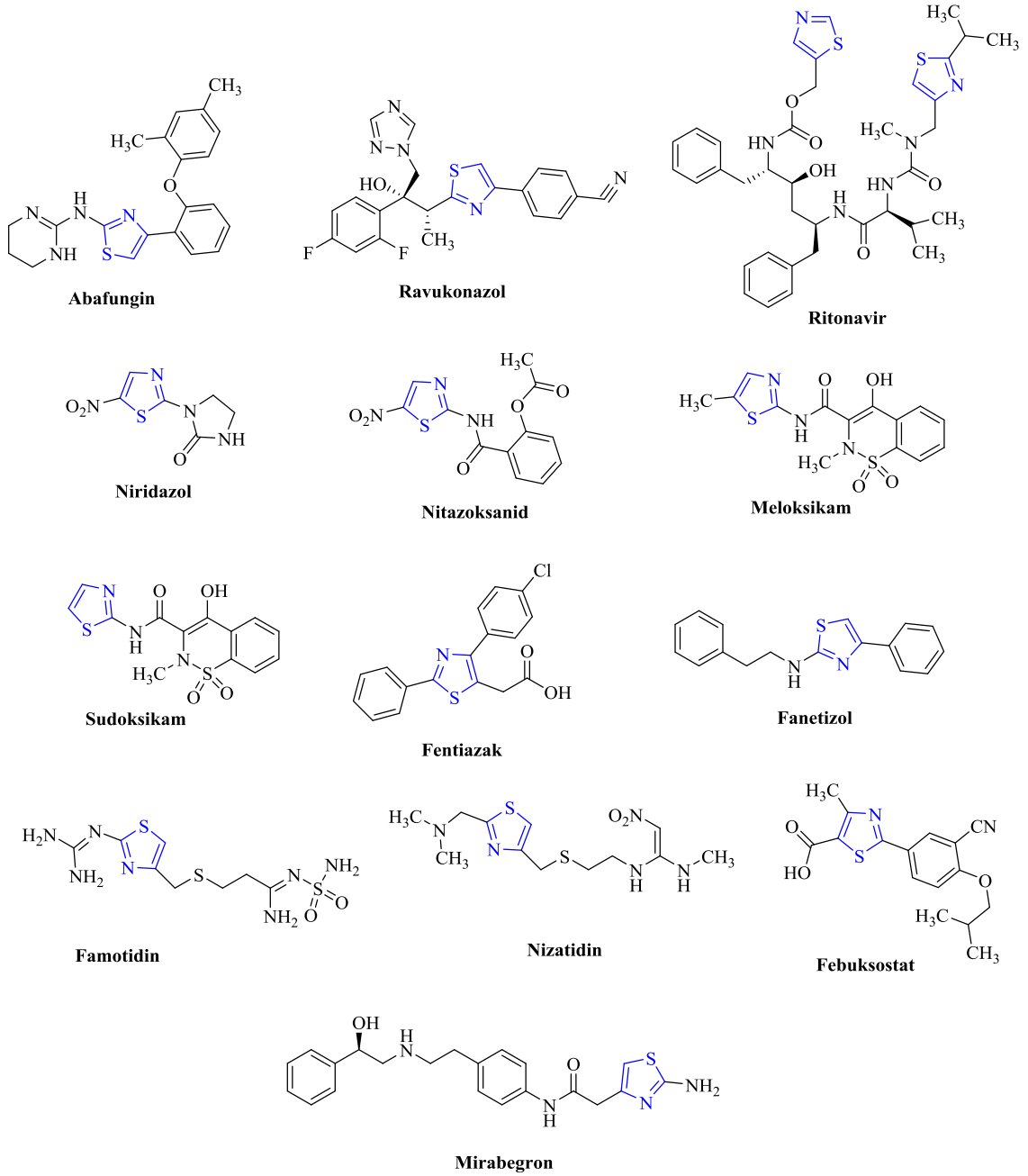


Şekil 2.69. Tiyamin

Tiyazol halkası birçok önemli ilaç bileşiminin yapısında yer almaktadır. Bleomisin, tiazofurin, dasatinib (antikanser), sülfatiazol (antibakteriyel), aztreonam, sefdinir, sefodizim, sefotaksim, seftriakson (β -laktam antibiyotikler), abafungin, ravukonazol (antifungal), ritonavir (antiretroviral), niridazol, nitazoksanid (antiparazitik), meloksikam, sudoksikam, fentiazak, fanetizol (antienflamatuvar), famotidin, nizatidin (antiülser), febüksostat (ksantin oksidaz inhibitörü), mirabegron (beta-3 adrenerjik reseptör agonisti) tiyazol halkası içermektedirler (Şekil 2.70) (Kashyap vd., 2012; Desai vd., 2013; Leoni vd., 2014a; 2014b; Ayati vd., 2015; Morigi vd., 2015; Das, Sikdar ve Bairagi, 2016; Downer-Riley ve Jackson, 2016; Mahmoodi ve Pirbasti, 2016; Jain vd., 2018; Khatik vd., 2018).



Şekil 2.70. Tiyazol taşıyan ilaçlar



Şekil 2.70. (Devam) *Tiyazol taşıyan ilaçlar*

Literatürde tiyazol halkasının farklı farmakolojik aktiviteleri üzerine birçok derleme yayınlanmıştır (Kashyap vd., 2012; Leoni vd, 2014a; 2014b; Ayati vd., 2015; Morigi vd., 2015; Chhabria vd., 2016; Das, Sikdar ve Bairagi, 2016; Mahmoodi ve Pirbasti, 2016; Jain vd., 2018; Khatik vd., 2018).

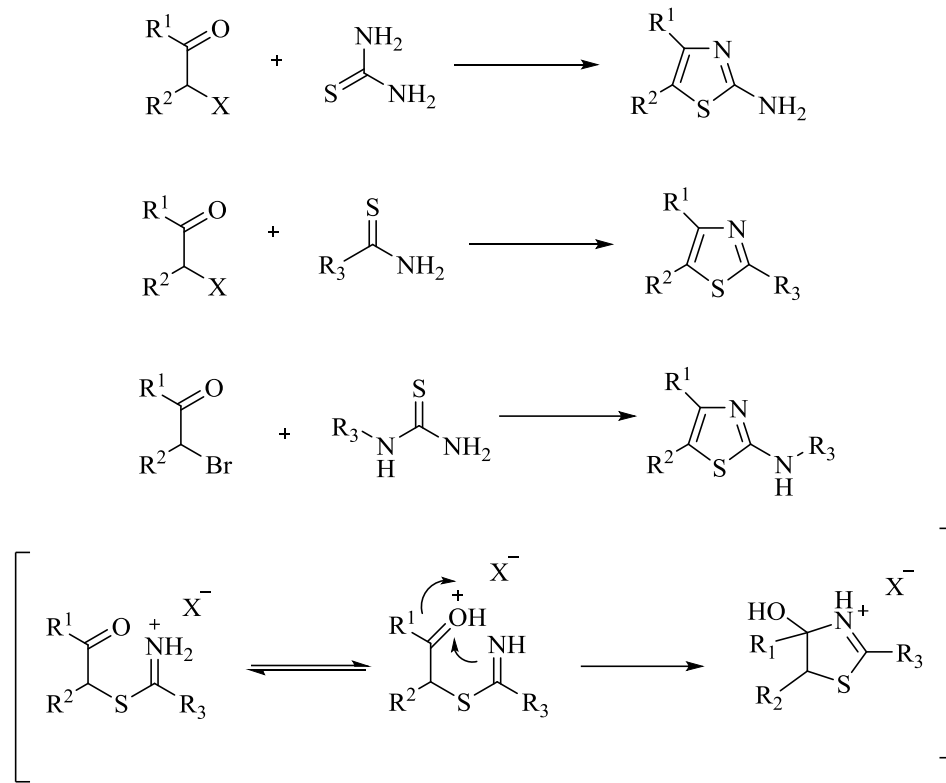
Literatürde tiyazol halkası için, antikanser aktivite dışında antienflamatuvar ve analjezik (Holla vd., 2003; Kalkhambkar vd., 2007; Giri vd., 2009; Rostom vd., 2009;

Helal vd., 2013), antikonvülzan ve nöroprotektif (Kaufaki vd., 2007; Amin, Rahman ve Aı-Eryani, 2008; Azam vd., 2009; Ahangar vd., 2011), monoamin oksidaz inhibitörü (Distinto vd., 2012; Chimenti vd., 2013), hipoglisemik ve hipolipidemik (Iqbal vd., 2012), antidiyabet (Moreno-Díaz vd., 2008; Song vd., 2011; Q. Xu vd., 2012; Navarrete-Vázquez vd., 2014), antioksidan (De vd., 2008; Abdellatif vd., 2017; Grozav vd., 2017), diüretik (Andreani vd., 1987), antimikrobiyal (Vicini vd., 2006; Karegoudar vd., 2008; Srajini vd., 2010; Ulusoy Güzeldemirci ve Küçükbasmacı, 2010; Vijesh vd., 2010; Abdel-Wahab vd., 2012; Gaikwad, Patil ve Bobade, 2012a; 2012b; Desai vd., 2013), antibakteriyel (Holla vd., 2003; Lv vd., 2009; Y.S. Yang, 2012; Aggarwal vd., 2013; Cheng, Xue ve Zhu, 2013; Sharifzadeh vd., 2013; Mohammad vd., 2014), antitüberküler (Shiradkar vd., 2007; Aridass vd., 2009; Jeankumar vd., 2013; Makam vd., 2013; Mjambili vd., 2014); antifungal (Narayana vd., 2004; Chimenti vd., 2007; Secci vd., 2012b; Maillard vd., 2013; Altıntop vd., 2014; 2015; Ergüç vd., 2018; Sever vd., 2018), antiprotozoal (Branowska vd., 2010; Caputto vd. 2012; Cardoso vd., 2014; Mjambili vd., 2014; Kumawat vd., 2018), antiviral (W.L. Wang vd., 2005; El-Sabbagh vd., 2009; Mayhoub vd., 2011; Y. Liu vd., 2011; Z. Xu vd., 2014) gibi aktiviteler bildirilmiştir.

2.7. Tiyazol Halkasının Sentez Yöntemleri

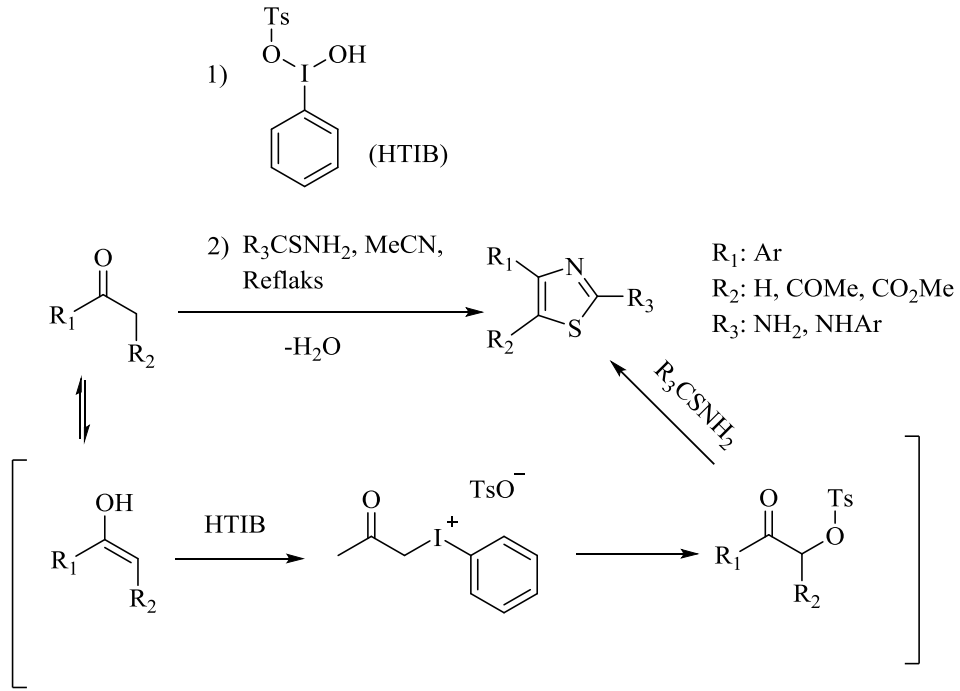
2.7.1. Hantzsch tiyazol sentezi

Hantzsch tiyazol sentezi en eski ve en yaygın olan yöntemlerden biridir. Bu reaksiyonda α -haloketonlar, primer tiyoamit (veya 2-aminotiyazol türevleri için tiyoüre) ile kondanse olmaktadır. Reaksiyon kükürtün, halojene bağlı karbon atomuna nükleofilik atağıyla başlamaktadır. Akrilik ara ürün α -S-alkiliminyum tuzu proton transferinden sonra siklizasyona ve asit-katalizli eliminasyona gitmektedir (Şekil 2.71). Ticari olarak çok sayıda α -bromoketonun varlığı, farklı tiyazol türevlerinin sentezine olanak sağlamaktadır. Bu yöntem aynı zamanda mikrodalga aracılığıyla da uygulanabilmektedir (Hantzsch, 1888; Revuelta, Machetti ve Cicchi, 2011; Ayati vd., 2015).



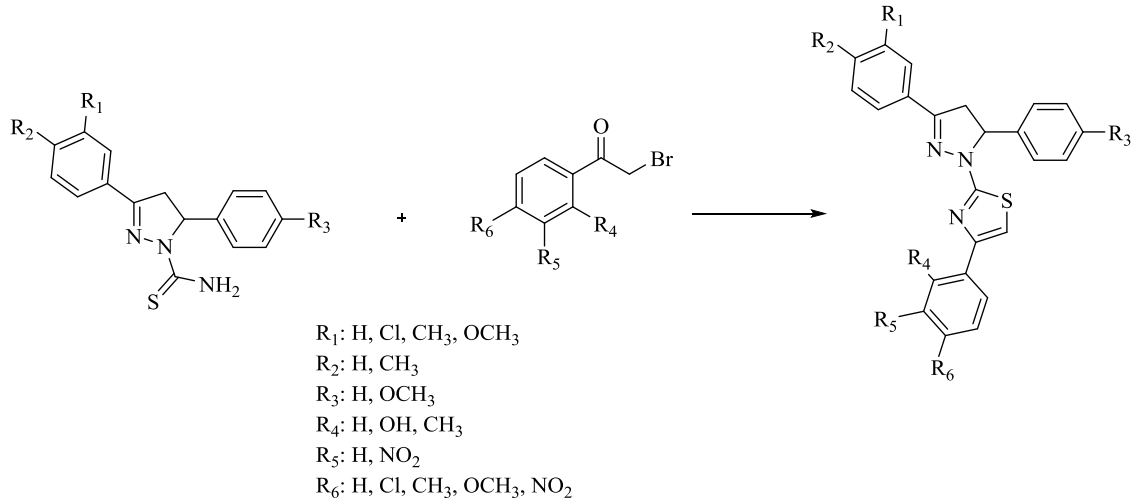
Şekil 2.71. Hantzsch tiyazol sentezi

Hantzsch sentezinin bir modifikasyonunda α -tosilketonlar α -halokarbonil bileşiklerinin yerine kullanılmaktadır. Bu modifikasyonun en önemli avantajlarından biri, göz yaşartıcı ve toksik α -halokarbonil bileşiklerinin kullanılmamasıdır. Bu reaksiyonda ketonlardan hidroksi-(tosiloksi)iyodobenzen (HTIB) ile α -tosilketonların oluşumu ile reaksiyon ilerlemektedir (Şekil 2.72) (Revuelta, Machetti ve Cicchi, 2011).



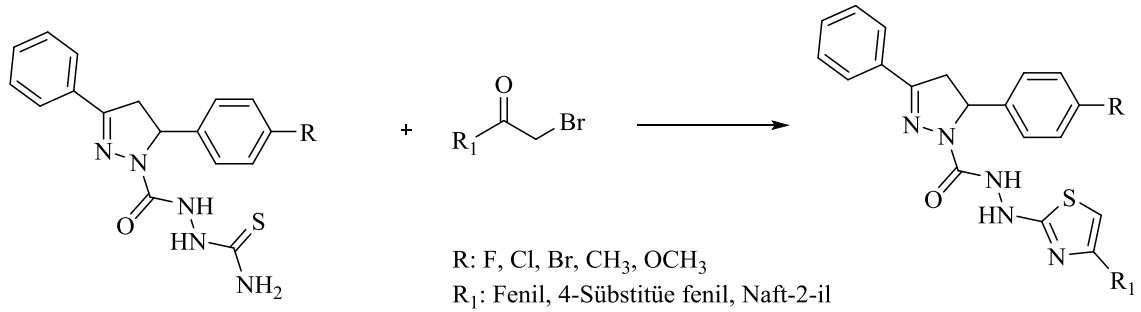
Şekil 2.72. α -Tosilketonlar ile Hantzsch tiyazol sentezi

Turan-Zitouni vd., (2000) 1-tiyokarbamoil-3,5-diaril-2-pirazolin türevlerini fenaçilbromürler ile etanolde reaksiyona sokarak 1-(4-ariltiyazol-2-il)-3,5-diaril-2-pirazolinleri elde etmişlerdir (Şekil 2.73). Sonrasında bu yöntem tiyazolil-pirazolin eldesi için birçok çalışmada kullanılmıştır (Nasr ve Said, 2003; Kaplancıklı vd., 2007; A. Özdemir vd., 2007; Shi, F.M. Liu ve Shen, 2011; Lv vd., 2011; Abdel-Wahab vd., 2012; Zen, F. Chen ve F.M. Liu, 2012; Aggarwal vd., 2013; Sharifzadeh vd., 2013; H.H. Wang vd., 2013; Altıntop vd., 2015; Sulthana vd., 2015; Suwunwong, Chantrapromma ve Fun, 2015; Sever vd., 2018).



Şekil 2.73. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3,5-diaril-2-pirazolinlerin 1-tiyokarbamoil-3,5-diaril-2-pirazolin türevlerinden hareketle sentezi

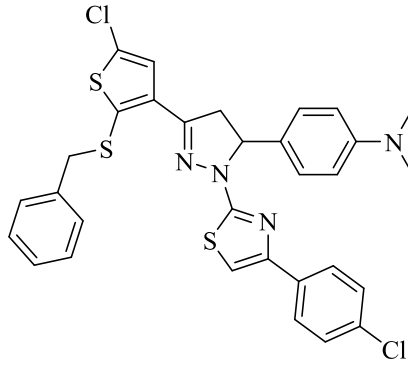
Sadashiva vd., (2017a) tiyazolil-pirazolin türevlerini hidrazinokarbotiyoamit türevi pirazolinlerden ve 2-bromo-1-ariletanonlardan hareketle hazırlamışlardır (Şekil 2.74).



Şekil 2.74. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3,5-diaril-2-pirazolinlerin hidrazinokarbotiyoamit türevi pirazolinlerden hareketle sentezi

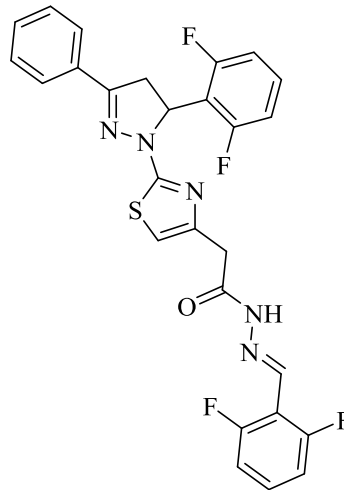
2.7.2. Gabriel tiyazol sentezi

α -Açilamino ketonların fosfor pentasülfür veya Lawesson reaktifi ile reaksiyonu sonucu tiyazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.75) (Revuelta, Machetti ve Cicchi, 2011).



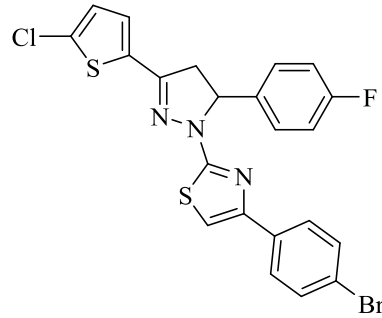
Şekil 2.77. 4-(3-(2-(Benziltiyo)-5-klorotiyofen-3-il)-1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilbenzenamin

Prasad, Y. Kumar ve Chandrashekar, (2013) yeni *N*-(2,6-diflorobenziliden)-2-(2-(5-süstitüe-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-il)tiyazol-4-il)asetohidrazitleri sentezlemişler ve bu türevlerin insan HeLa servikal, A549 akciğer, MCF-7 meme, A2780 yumurtalık ve BGC-823 mide kanser hücrelerine karşı *in vitro* antikanser aktivitelerini MTT testi ile pozitif kontrol cisplatine göre değerlendirmişlerdir. *N*-(2,6-Diflorobenziliden)-2-(2-(5-(2,6-diflorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)tiyazol-4-il)asetohidrazit (Şekil 2.78), HeLa, A549 ve MCF-7 hücrelerine karşı (sırasıyla IC₅₀= 4.23, 0.96 ve 1.20 µM) cisplatine (sırasıyla IC₅₀= 5.71, 1.33 ve 1.62 µM) kıyasla en etkili bileşik bulunmuştur.



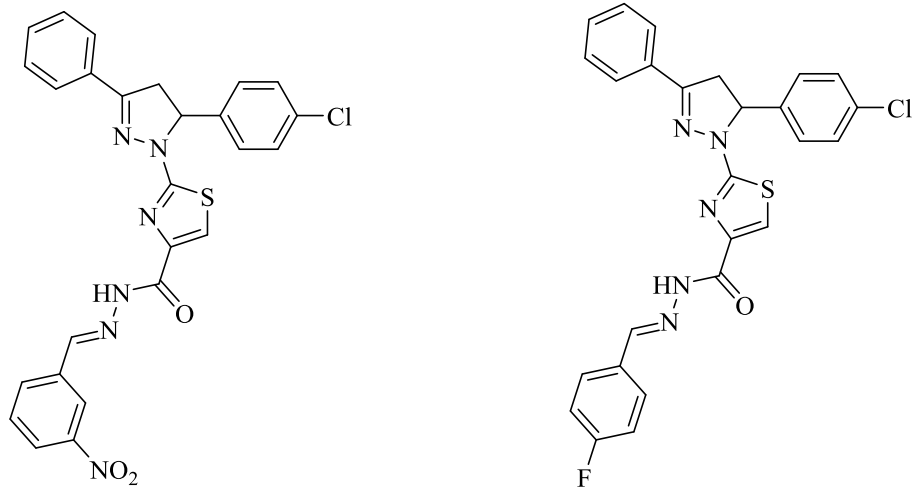
Şekil 2.78. *N*-(2,6-Diflorobenziliden)-2-(2-(5-(2,6-diflorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)tiyazol-4-il)asetohidrazit

Altıntop vd., (2015) yeni tiyazolil-pirazolin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. 2-[5-(4-Florofenil)-3-(5-klorotiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-(4-bromofenil)tiyazol (Şekil 2.79) A549 hücrelerine karşı IC₅₀= 62.5 µg/mL değeriyle pozitif kontrol cisplatine kıyasla (IC₅₀= 45.88 µg/mL) en etkili bileşik olarak bulunmuştur. Bileşik ayrıca NIH/3T3 hücrelerine karşı düşük sitotoksiste göstermiştir.



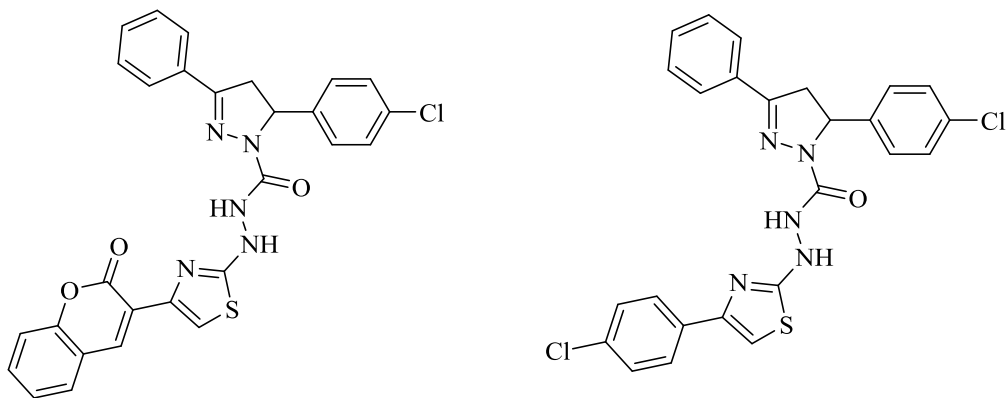
Şekil 2.79. 2-[5-(4-Florofenil)-3-(5-klorotiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-(4-bromofenil)tiyazol

Madni vd., (2017) yeni *N'*-benziliden-2-(5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)tiyazol-4-karbohidrazit türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin MCF-7 insan meme adenokarsinoma ve HepG2 insan hepatosellüler karsinoma hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerini değerlendirmişlerdir. *N'*-(3-Nitrobenziliden)-2-(5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)tiyazol-4-karbohidrazit, 2.59 µM IC₅₀ değeriyle HepG2 hücrelerine ve *N'*-(4-florobenziliden)-2-(5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-il)tiyazol-4-karbohidrazit 3.39 µM IC₅₀ değeriyle MCF-7 hücrelerine karşı pozitif kontrol doksorubisine kıyasla (sırasıyla IC₅₀= 0.03 ve 1.90 µM) en etkili bileşikler olarak bulunmuşlardır (Şekil 2.80).



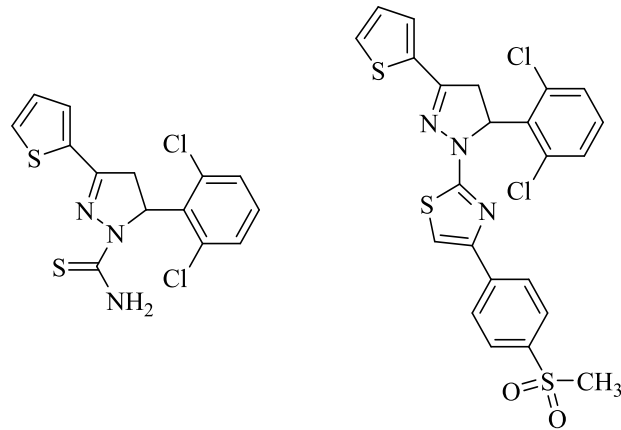
Şekil 2.80. *N'-(3-Nitro/4-florobenziliden)-2-(5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)tiyazol-4-karbohidrazit*

Sadashiva vd., (2017a) yeni 2,4-disüstitüe-1,3-tiyazol ile kombine pirazolin türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücrelerine karşı antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerden fenil halkasında para pozisyonunda klor taşıyan türevler olan 5-(4-klorofenil)-*N'*-[4-(2-okso-3,8a-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il)-1,3-tiyazol-2-il]-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbohidrazit ve 5-(4-klorofenil)-*N'*-[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbohidrazit (Şekil 2.81) ($IC_{50} = 5.0 \mu M$) standart ilaç cisplatinden ($IC_{50} = 10.0 \mu M$) daha iyi antikanser aktivite göstermişlerdir.



Şekil 2.81. *5-(4-Klorofenil)-N'-[4-(2-okso-3,8a-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il)-1,3-tiyazol-2-il]-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbohidrazit* ve *5-(4-klorofenil)-N'-[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbohidrazit*

Sever vd., (2018) yeni tiyazolil-pirazolin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, HepG2 insan hepatosellüler karsinoma, C6 sıçan glioma ve ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini pozitif kontrol cisplatine karşı araştırmışlardır. 1-(4-(4-Metilsülfonilfenil)tiyazol-2-il)-3-(2-tiyenil)-5-(2,6-diklorofenil)-2-pirazolin (Şekil 2.82) A549, HepG2, C6 hücrelerine karşı sırasıyla 0.157 mM, 0.004 mM ve 0.110 mM IC₅₀ değerleriyle cisplatine kıyasla (IC₅₀= 0.062 mM, 0.128 mM ve 0.152 mM) güçlü sitotoksik etki göstermiştir. Ayrıca 3-(2-tiyenil)-5-(2,6-diklorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin bileşiği de HepG2 ve C6 hücrelerine karşı sırasıyla 0.078 mM ve 0.09 mM IC₅₀ değerleriyle antikanser aktivite göstermiştir. Ancak sadece tiyokarbamoil taşıyan bileşiğin antikanser etkisi, NIH/3T3 hücrelerine karşı sitotoksik etki (IC₅₀ >1 mM) göstermediği için selektif bulunmuştur.

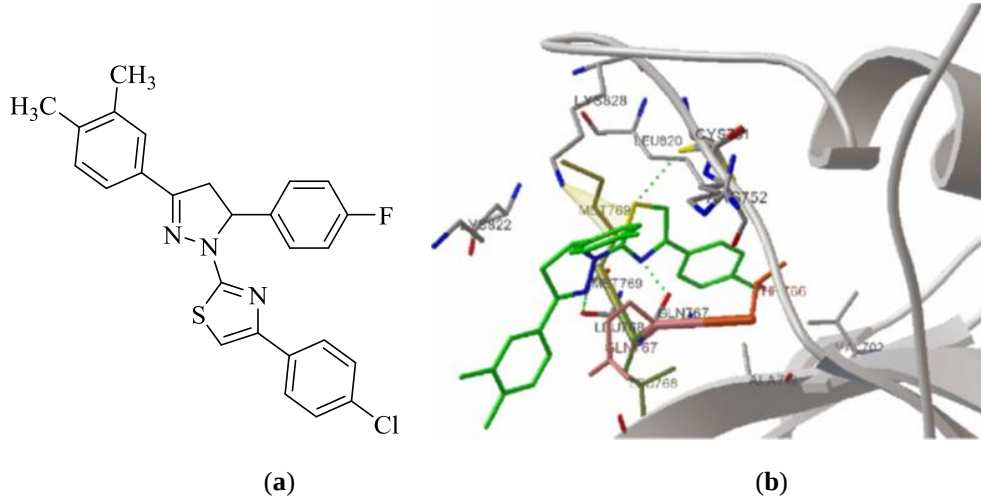


Şekil 2.82. 3-(2-Tiyenil)-5-(2,6-diklorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin ve 1-(4-(4-metilsülfonilfenil)tiyazol-2-il)-3-(2-tiyenil)-5-(2,6-diklorofenil)-2-pirazolin

2.8.1. Tiyazolil-pirazolinlerin EGFR ve HER2 inhibitör etkileri üzerine çalışmalar

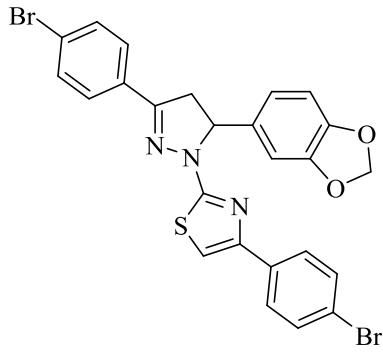
Lv vd., (2011) yeni tiyazolil-pirazolin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu türevlerin EGFR kinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkilerini ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücreleri üzerindeki antikanser etkilerini araştırmışlardır. 4-(4-Klorofenil)-2-(3-(3,4-dimetilfenil)-5-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)tiyazol (Şekil 2.83), 0.06 µM IC₅₀ değeriyle pozitif kontrol erlotinibe kıyasla (IC₅₀= 0.03 µM) en güçlü EGFR inhibitör aktiviteyi göstermiştir. Moleküler docking çalışmaları da bu bileşiğin EGFR (PDB kod: 1M17) aktif bölgesinde uygun aminoasitlerle hidrojen ve π -

katyon bağları yaptığını belirtmektedir (Şekil 2.83). Bu bileşik aynı zamanda MCF-7 hücrelerine karşı 0.07 μM değeriyle erlotinibe kıyasla (IC_{50} = 0.02 μM) güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir.

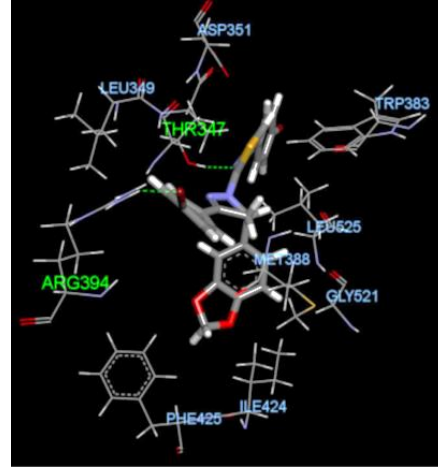


Şekil 2.83. (a) 4-(4-Klorofenil)-2-(3-(3,4-dimetilfenil)-5-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)tiyazol ve (b) EGFR aktif bölgesindeki docking pozu

H.H. Wang vd., (2013) benzodioksol taşıyan yeni tiyazolil-pirazolin türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin HER2 inhibitör etkilerini, MCF-7 insan meme adenokarsinoma ve B16-F10 fare melanoma hücre dizilerine karşı antikanser etkilerini incelemişlerdir. Bu türevlerden 2-(5-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-4-(4-bromofenil)tiyazol (Şekil 2.84) HER2'ye karşı 0.18 μM IC_{50} değeriyle pozitif kontrol erlotinibe göre (IC_{50} = 0.16 μM) en etkin bileşik olarak tespit edilmiştir. Antiproliferatif çalışmalar, bu bileşiğin MCF-7 ve B16-F10 hücrelerine karşı da sırasıyla 0.09 ve 0.12 μM IC_{50} değerleriyle pozitif kontrol erlotinibe göre (sırasıyla IC_{50} = 0.02 ve 0.05 μM) en etkin bileşik olduğunu göstermektedir. Bu bileşik HER2 (PDB kod: 1UOM) bağlanma bölgesindeki Thr347 ve Arg394 aminoasitlerine hidrofobik etkileşimler ve iki adet hidrojen bağı ile bağlanmıştır (Şekil 2.84).



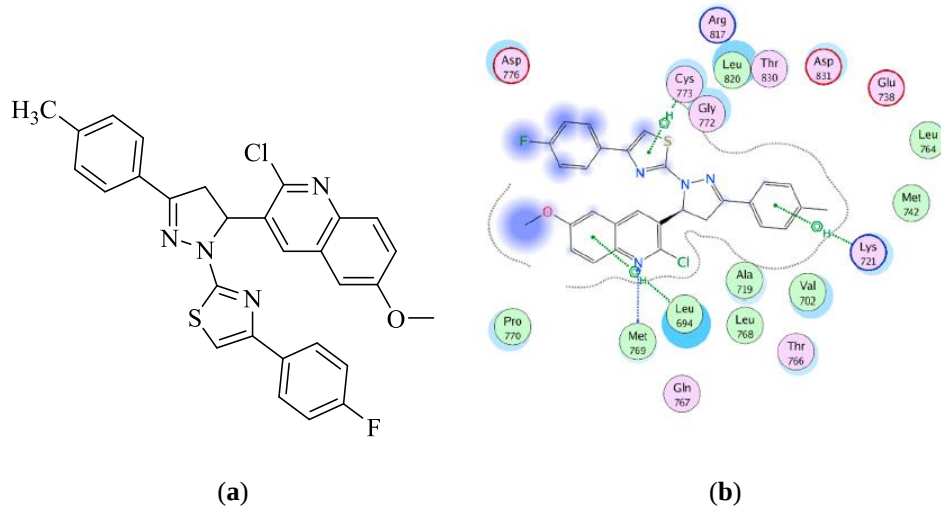
(a)



(b)

Şekil 2.84. (a) 2-(5-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-4-(4-bromofenil)tiyazol ve (b) HER2 aktif bölgesindeki docking pozu

George vd., (2019) kinolin halkası taşıyan yeni tiyazolil pirazolin hibritleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin MCF-7 insan meme adenokarsinoma, HeLa insan servikal karsinoma, DLD1 insan kolorektal adenokarsinoma ve WI-38 insan fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Bu bileşiklerden 2-[5-(2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)-3-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-4-(4-florofenil)tiyazol (Şekil 2.85) sağlıklı hücrelere toksisite göstermemiş ve MCF-7, HeLa ve DLD1 hücrelerine karşı IC_{50} değerleri sırasıyla 0.23 μ M, 0.14 μ M ve 1.28 μ M olarak bulunmuştur. Bu bileşik aynı zamanda pozitif kontrol gefitinibe (IC_{50} = 29.16 nM) kıyasla güçlü EGFR inhibisyonu göstermiştir (IC_{50} = 31.80 nM). Moleküler docking çalışmalarına göre genel olarak etkili bulunan bileşikler EGFR (PDB kod: 1M17) aktif bölgesinde hidrojen, π -katyon ve hidrofobik bağlarla uygun aminoasitlerle etkileşim göstermişlerdir (Şekil 2.85).



Şekil 2.85. (a) 2-[5-(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-4-(4-florofenil)tiyazol (b) EGFR aktif bölgesindeki etkileşimleri

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2,4'-Dibromoasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon	: Maybridge, İngiltere
2-Bromo-2'-asetonafton	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-floroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-kloroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-metilasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-metoksiasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-nitroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-siyanoasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-triflorometilasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Klorobenzaldehit	: Fluka, Almanya
4'-Morfolinoasetofenon	: Acros, Belçika
4'-Piperidinoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
Absolü etanol	: J.T. Baker, Hollanda
ADP-Glo kinaz testi	: Promega Corporation, ABD
Apoptotik/nekrotik/sağlıklı hücreleri tespit etme kiti	: PromoKine, Almanya
CDCl ₃	: Merck, Almanya
Dimetil sülfoksit (DMSO)	: Wako Pure Chemical Industries, Japonya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck, Almanya
Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)	: Wako Pure Chemical Industries, Japonya
Erlotinib	: Sigma-Aldrich, Almanya
Fetal sıgır serum (FBS)	: Biosera, ABD
Kinaz selektivite profillemesi sistemi (TK-1)	: Promega Corporation, ABD

24 Kuyucuklu mikrotitre doku kültür plakaları	: Iwaki brand Asahi Glass Co., Japonya
96 Kuyucuklu mikrotitre doku kültür plakaları	: Iwaki brand Asahi Glass Co., Japonya
Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
MTT	: Dojindo Molecular Technologies, Japonya
pH-indikatör kağıtları (pH 1-10)	: Merck, Almanya
Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medium	: Wako Pure Chemical Industries, Japonya
Silikajel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum plak	: Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Streptomisin	: Meiji Seika Pharma, Japonya
Tiyosemikarbazit	: Fluka, Almanya

3.2. Kullanılan Hücre Dizileri

A549 insan akciğer adenokarsinoma hücreleri	: Kumamoto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Japonya
Jurkat insan lösemi T hücreleri	: Tokyo Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Japonya
MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücreleri	: Kumamoto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Japonya
PBMC	: Precision Bioservices, ABD

3.3. Kullanılan Cihazlar

Biorevo Fluorescence BZ-9000	: Keyence, Japonya
Erime noktası (E.N.) tayin cihazı	: Mettler-Toledo MP90, ABD
Hassas terazi	: Mettler-Toledo, ABD
Infinitive M1000 multimod mikrolaka okuyucu	: Tecan, Avusturya
Infrared (IR) spektrofotometresi	: Shimadzu, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, Japonya
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, Almanya

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

spektrometresi

: Bruker, ABD

UV lambası

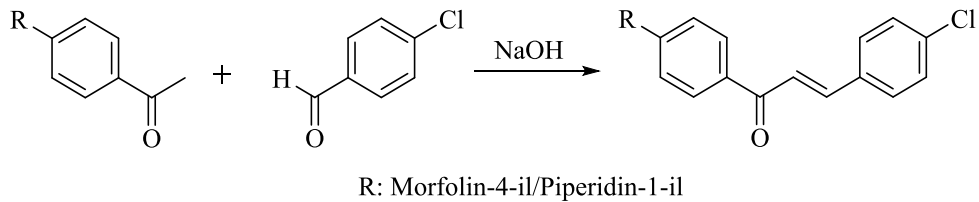
: Camag, İsviçre

3.4. Yöntemler

3.4.1. Başlangıç ve sonuç maddelerinin genel sentez yöntemleri

3.4.1.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolino/piperidino)fenil)-2-propen-1-on türevlerinin elde edilmesi (Yöntem A)

4'-Morfolino/piperidinoasetofenon (0.02 mol), absolü etil alkolde (30 mL) çözülmüş ve oluşan çözelti üzerine daha önceden hazırlanmış olan %40'lık (a/h) sodyum hidroksit çözeltisinden (5 mL) eklenmiştir. Son olarak, karışıma 4-klorobenzaldehit (0.02 mol) ilave edilmiş ve reaksiyon içeriği manyetik tabanlı karıştırıcı üzerinde yaklaşık 10 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon, İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile gerekli kontroller yapılarak sonlandırılmıştır. Reaksiyon içeriği buzlu su içine dökülmüş ve oluşan çökelek süzülmüştür. Süzüntünün pH'ı kontrol edilmiştir. Süzüntünün pH değeri, nötr pH değeri olarak kabul edilen 7 oluncaya kadar çökelek distile su ile yıkanmıştır. Elde edilen ürün oda sıcaklığında kurutulmuş ve bunu takiben etil alkol-su karışımından kristallendirilmiştir (Şekil 3.1) (A. Özdemir vd., 2018).

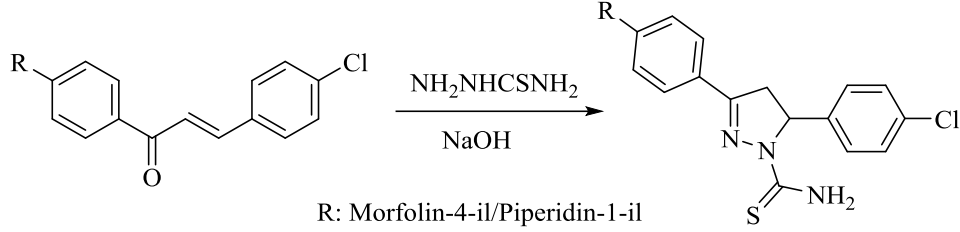


Şekil 3.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolino/piperidino)fenil)-2-propen-1-on bileşiklerinin sentezi

3.4.1.2. 3-(4-Morfolino/piperidino)fenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin bileşiklerinin elde edilmesi (Yöntem B)

3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolino/piperidino)fenil)-2-propen-1-on (0.01 mol), tiyosemikarbazit (0.012 mol) ve sodyum hidroksit (0.025 mol), 25 mL etil alkol içerisinde 12-16 saat arasında geri çeviren soğutucu altında, manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda karıştırılarak kaynatılmıştır. Reaksiyon, İTK ile gerekli kontroller yapılarak sonlandırılmıştır. Reaksiyon içeriği buzlu su içine dökülmüştür. Oluşan çökelek

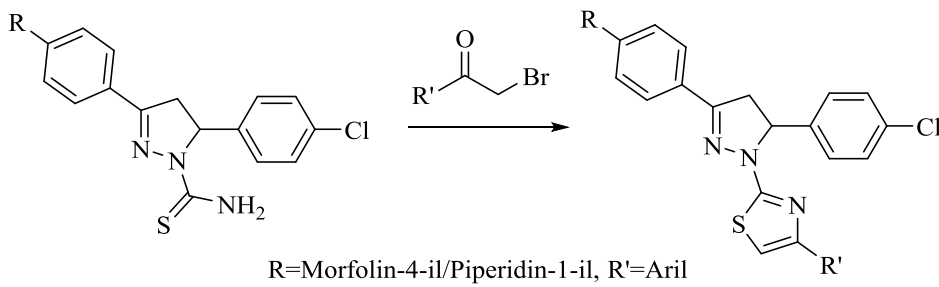
süzülerek alınmıştır. Elde edilen ürün etil alkolden kristallendirilmiştir (Şekil 3.2) (Sever vd., 2018).



Şekil 3.2. 3-(4-Morfolino/piperidino)fenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin bileşiklerinin sentezi

3.4.1.3. 1-(4-(Aril)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolino/piperidino)fenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin türevlerinin elde edilmesi (Yöntem C)

3-(4-Morfolino/piperidino)fenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol) ve uygun 2-bromo-1-ariletanon (0.001 mol), etil alkol (20 mL) içerisinde 6 saat geri çeviren soğutucu altında, manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda karıştırılarak kaynatılmıştır. Reaksiyon, İTK ile gerekli kontroller yapılarak sonlandırılmıştır. Karışım soğutulduktan sonra süzülüş ve kurutulmuştur. Elde edilen ürün etil alkolden kristallendirilmiştir (Şekil 3.3) (Altıntop vd., 2015).



Şekil 3.3. 1-(4-(Aril)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolino/piperidino)fenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin türevlerinin sentezi

3.4.2. Elde edilen bileşiklerin analizi

3.4.2.1. İTK çalışmaları

Reaksiyonların takibi İTK ile tespit edilmiştir. İTK çalışmalarında adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plakları ve çözücü sistemi olarak da petrol eteri-etil asetat (75:25, 50:50) çözücü sistemi kullanılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan örnekler veya son ürün ve başlangıç maddeleri, etil alkolde çözülerek plağa uygulanmış ve tankta sürüklenmiştir. Sürüklenme bitince dalga boyu 254 ve 366 nm olan UV ışık altında lekeler tespit edilmiş ve bileşiklerin R_f değerleri hesaplanmıştır.

3.4.2.2. E.N. tayini

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak belirlenmiştir. Bir ucu kapalı kılcal borulara konulan bileşikler cihazın haznelerine yerleştirilmiş ve cihazdan alınan görüntüler izlenerek erime noktası tayini yapılmıştır.

3.4.2.3. IR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, IR spektrofotometresinde alınmıştır.

3.4.2.4. ^1H NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, DMSO- d_6 içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana (TMS) karşı 300 ve 500 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

3.4.2.5. ^{13}C NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları, DMSO- d_6 içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana karşı 75 ve 125 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

3.4.2.6. Heteronükleer Tek-Kuantum Korelasyonu (HSQC) spektrumlarının alınması

Bileşikler **3c**, **3d** ve **3g**'nin HSQC spektrumları, DMSO- d_6 içinde çözelti haline getirildikten sonra 300 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

3.4.2.7. Korelasyon Spektroskopisi (COSY) spektrumunun alınması

Bileşik **3l**'nin COSY spektrumu, DMSO- d_6 içinde çözelti haline getirildikten sonra 500 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

3.4.2.8. Kütle spektrumlarının alınması

Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) analizleri Shimadzu Sıvı Kromatografisi İyon Tuzaklı Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC-MS-IT-TOF) sistemi ile elektrosprey iyonlaştırma (ESI) pozitif ve ESI negatif modunda LCMS solution yazılımı kullanılarak alınmıştır.

3.4.3. Biyolojik etki testleri

3.4.3.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması ve test maddelerinin uygulanması

A549 hücreleri %10 FBS içeren DMEM vasatında; MCF-7, Jurkat ve PBMC hücreleri ise %10 FBS içeren RPMI 1640 vasatında inkübe edilmiştir. Tüm ortamlar, 89 µg/mL streptomisin ile takviye edilmiş ve %95 hava, %5 CO₂ içeren nemlendirilmiş bir atmosferde 37 °C’de inkübe edilmiştir. Büyüyen hücreler mililitresinde 1 x 10⁴ hücre/mL (A549 ve MCF-7 hücre dizileri), 2 x 10⁴ hücre/mL (Jurkat hücre dizisi) ve 1 x 10⁶ hücre/mL (PBMC dizisi) olacak şekilde 96-kuyucuklu (PBMC dizisi) ve 24-kuyucuklu (diğer hücre dizileri) mikrotitre doku kültür plakalarına aktarılmış ve bileşikler ilave edilmeden önce 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bileşiklerin ve erlotinibin stok çözeltileri (0.3 mM, 1 mM, 3 mM, 10 mM ve 30 mM) DMSO içerisinde hazırlanmış ve taze kültür ortamına ilave edilmiştir. DMSO’nun son kültür besiyeri içerisindeki konsantrasyonu %1’dir (Altıntop vd., 2017).

3.4.3.2. Sitotoksite (MTT) metodu

MTT hücresel indirgenme düzeyi küçük modifikasyonlar yapılarak literatürde daha önce tanımlandığı gibi ölçülmüştür (Ali vd., 2015; Bayrak, vd., 2017). Test edilen bileşikler hücrelerle birlikte final konsantrasyonu 3-300 µM aralığında olacak şekilde 72 saat inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda, MTT çözeltisi kültürdeki hücrelere final konsantrasyonu 0.275 mg/mL olacak şekilde eklenmiş ve 37 °C’de 4 saat daha inkübe edilmiştir. Sonrasında, çözelti ortamdan uzaklaştırılmış ve formazan kristalleri her bir hücreye 100 µL DMSO ilave edilerek çözündürülmüştür. Çözündürülen kristaller 1:10 oranında DMSO ile seyreltildikten sonra, 96 kuyucuklu mikrotitre doku kültür plakalarının her birine 100 µL ilave edilmiş ve 550 nm dalga boyunda Infinite M1000 multimod mikropilaka okuyucu kullanılarak ölçülmüştür. Her konsantrasyon 3 kez tekrar edilmiş ve IC₅₀ değerleri absorbansı %50’ye düşüren ilaç konsantrasyonları olarak tanımlanmıştır.

3.4.3.3. Apoptotik ve nekrotik hücrelerin tespit edilmesi

A549 ve MCF-7 hücreleri, IC₅₀ konsantrasyonunda test edilen bileşikler ve erlotinib ile birlikte 24 saat inkübe edilmiştir. Apoptotik/nekrotik/sağlıklı hücreleri tespit etme kit protokolü, üretici firmanın kullanım kılavuzuna göre uygulanmıştır (Karabacak vd., 2015). Hücreler iki kez 1 x bağlama tamponu ile yıkandıktan sonra, lekeleme solüsyonu (50 µL 1 x bağlama tamponu, 4 µL FITC-Anneksin çözeltisi, 4 µL etidyum homodimer III çözeltisi ve 4 µL Hoechst 33342 çözeltisi) eklenmiş ve hücreler ışıktan korunarak 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Hücreler, 1 x bağlama tamponu ile yıkanmış ve Biorévo Fluorescence BZ-9000 floresan mikroskobu ile analiz edilmiştir (Tateishi vd., 2017).

3.4.3.4. Kinaz inhibisyon deneyi

En aktif ve seçici bileşikler belirlendikten sonra, bu bileşiklerin IC₅₀ konsantrasyonlarına bağlı olarak kinaz aktiviteleri üretici firmanın (Promega TK-1) önerilerine göre belirlenmiştir. Deneyler, farklı konsantrasyonlarda 8 farklı kinaz enzimi (EGFR, HER2, HER4, insülin-benzeri büyüme faktörü reseptörü 1 (IGF1R), insülin reseptör (InsR), kinaz insert domain reseptör (KDR / VEGFR-2), trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) α ve β) kullanılarak yapılmıştır. Özetle, kinazlar ve substratlar sırasıyla 95 µL 2.5x kinaz tampon ve 15 µL 100 µM ATP solüsyonlarıyla seyreltilmişlerdir. Kinaz reaksiyonları çeşitli konsantrasyonlarda (0.03 µM-30 µM) 1 µL test edilecek madde, 2 µL kinaz çalışma ve 2 µL ATP/substrat çözeltileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir reaksiyon oda koşullarında 1 saat inkübe edildikten sonra, kinaz aktiviteleri ADP-Glo kinaz deneyi kullanılarak ölçülmüştür. Kinaz inhibisyon değerleri Infinite M1000 multimod mikropilaka okuyucusu ile 550 nm dalga boyunda belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak erlotinib kullanılmış ve sonuçlar bu pozitif kontrole göre kıyaslanmıştır (Altıntop vd., 2017; Ciftci vd., 2018).

3.4.4. Moleküler docking

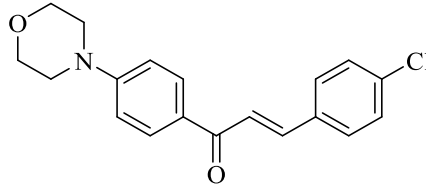
In vitro yöntemlerle en aktif ve seçici olduğu tespit edilen bileşiklerin EGFR ve HER2 enzimlerinin ATP bağlanma bölgelerindeki affiniteleri ve etkileşimleri moleküler docking çalışmaları ile belirlenmiştir. EGFR'nin erlotinib ile birlikte kompleks X-ışını kristal yapısı ve HER2'nin X-ışını kristal yapısı, PDB sunucusundan alınmıştır (sırasıyla PDB kodlar: 4HJO ve 3RCD). Hazırlama kısmında yapısal kısımların düzeltilmesi, protonlanma, gereksiz su moleküllerinin silinmesi, atomların bağlanması ve protein

yapılarının minimizasyonu işlemleri QuickPrep modülü ile yapılmıştır (Radwan vd., 2016). Bütün hazırlama, docking hesaplamaları ve görselleştirme işlemleri MOE 2018.01 (Chemical Computing Group, Kanada) programında kullanılan tanımlanmış ayarlar uygulanarak yapılmıştır (İbrahim vd., 2017; Koga vd., 2017). Ligand konformasyonları, Triangle Matcher metodu ile ATP bağlanma bölgelerine yerleştirilmiş ve London dG skoring fonksiyonuyla sıralanmıştır.

4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolinofenil)-2-propen-1-on (1a)

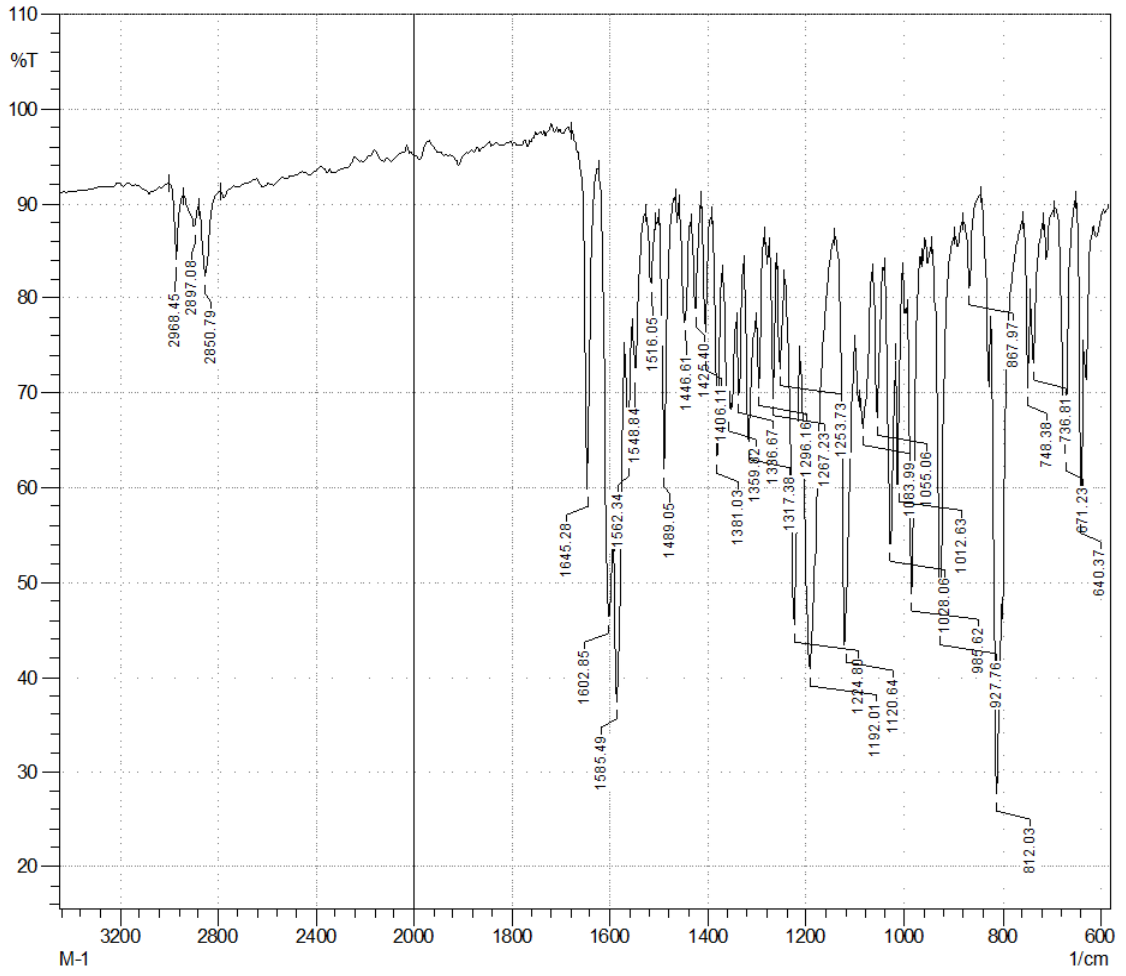


4'-Morfolinoasetofenon (0.02 mol; 4.105 g) ve 4-klorobenzaldehit (0.02 mol; 2.811 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim : %80

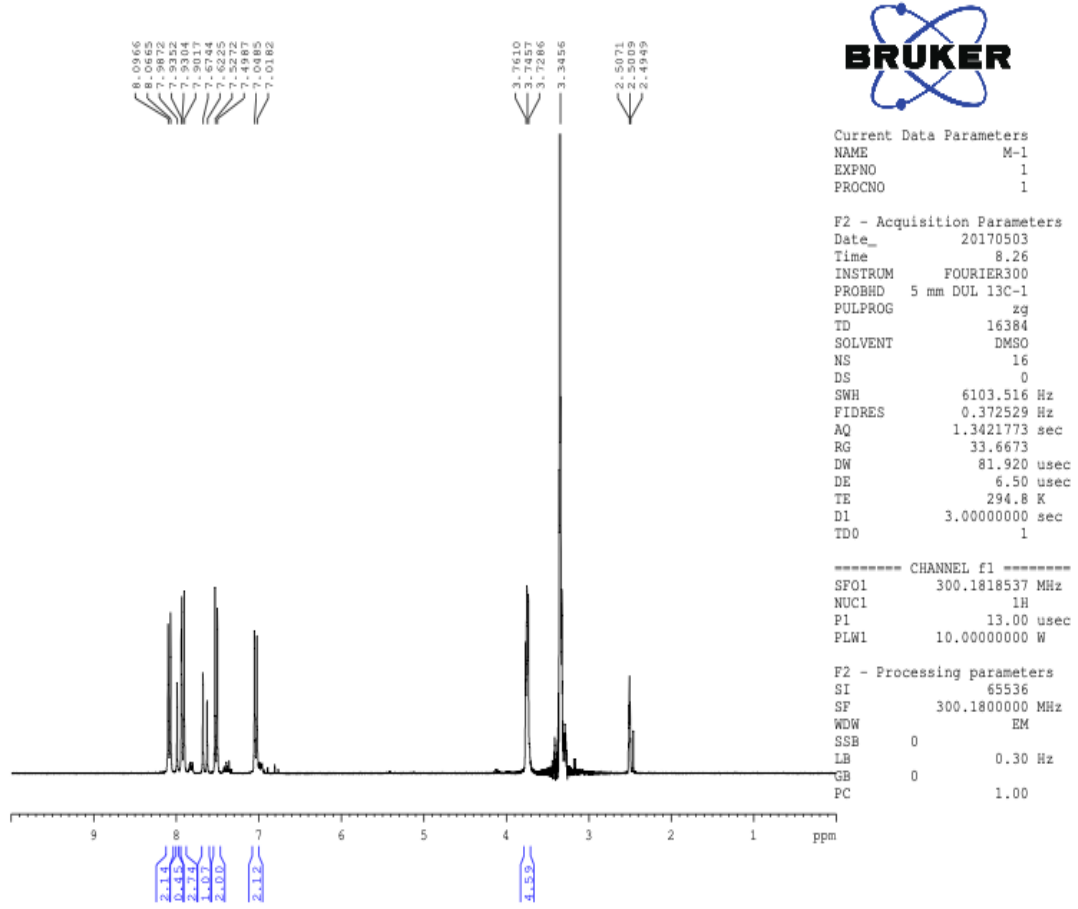
E.N. : 201.5 °C, Literatür E.N.: 203-205 °C (Kurşun-Aktar vd., 2017)

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 2968.45, 2897.08, 2850.79 (alifatik C-H gerilim bandları), 1645.28 (C=O gerilim bandı), 1602.85, 1585.49, 1562.34, 1548.84, 1516.05, 1489.05, 1446.61 (C=C gerilim bandları), 1425.40, 1406.11, 1381.03, 1359.82, 1336.67, 1317.38, 1296.16, 1267.23, 1253.73, 1224.80, 1192.01, 1120.64, 1083.99, 1055.06, 1028.06, 1012.63 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 985.62, 927.76, 867.97, 812.03, 748.38, 736.81, 671.23, 640.37 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları) (Şekil 4.1).



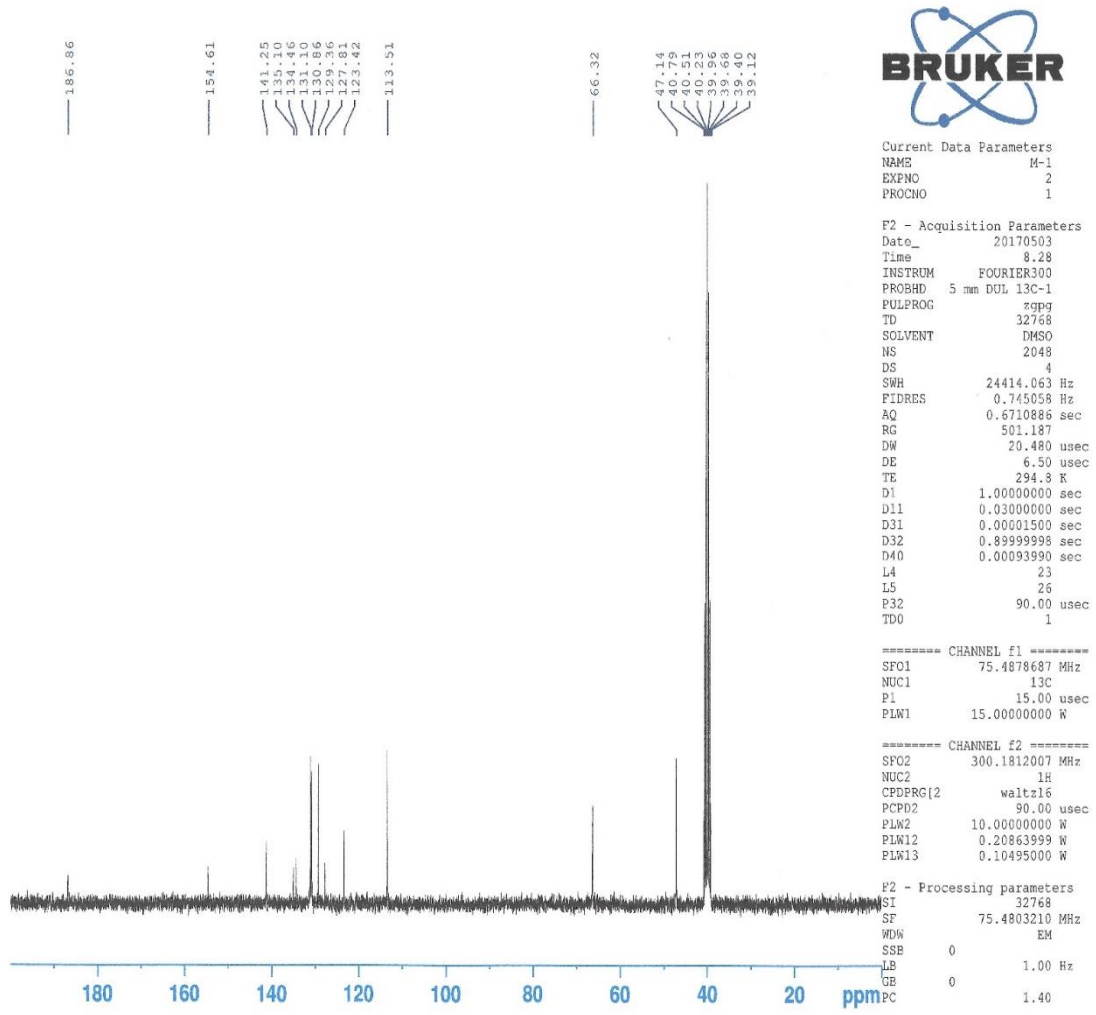
Şekil 4.1. Bileşik 1a'nın IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.35 (4H, brs, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.75 (4H, t, $J = 4.59, 5.13, 9.72$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 7.03 (2H, d, $J = 9.09$ Hz, aromatik protonlar), 7.51 (2H, d, $J = 8.55$ Hz, aromatik protonlar), 7.65 (1H, d, $J = 15.57$ Hz, C_3-H), 7.90-7.99 (3H, m, C_2-H ve aromatik protonlar), 8.08 (2H, d, $J = 9.03$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.2).



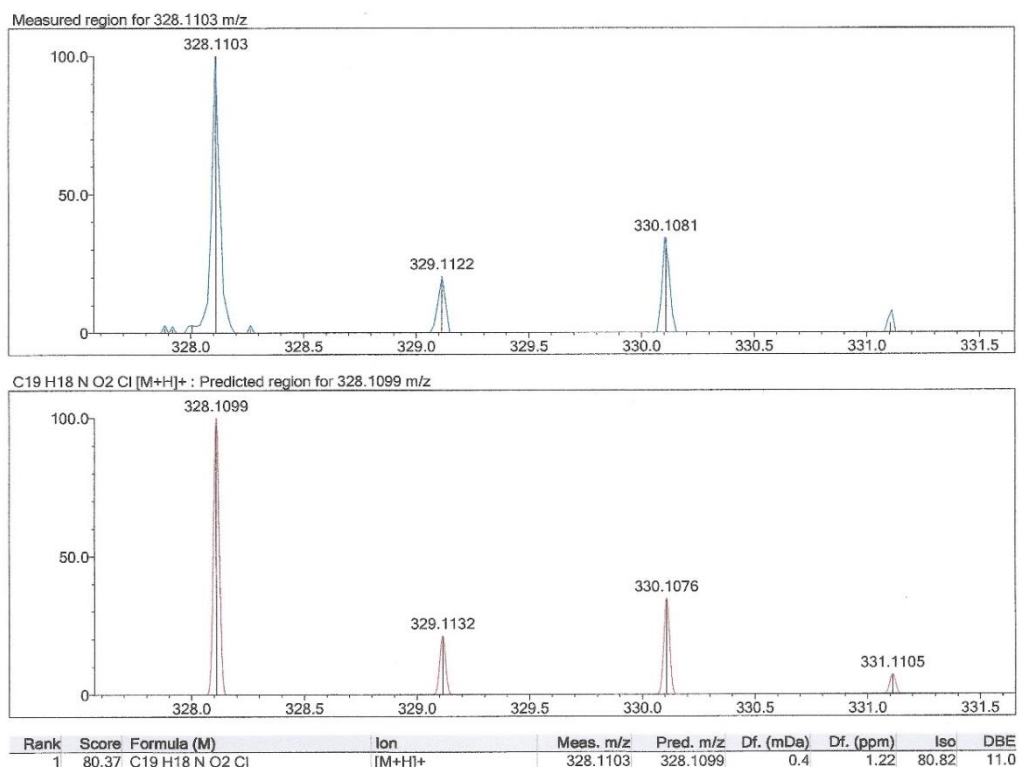
Şekil 4.2. Bileşik **1a**'nın ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 47.14 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 66.32 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 113.51 (2CH , aromatik), 123.47 (C_2-H), 127.81 (C , aromatik), 129.36 (2CH , aromatik), 130.86 (2CH , aromatik), 131.10 (2CH , aromatik), 134.46 (C , aromatik), 135.10 (C , aromatik), 141.25 (C_3-H), 154.61 (C , aromatik), 186.86 (C , $\text{C}=\text{O}$) (Şekil 4.3).



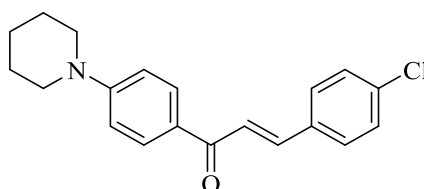
Şekil 4.3. Bileşik 1a'nın ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ için $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ hesaplanan: 328.1099, bulunan: 328.1103 (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Bileşik 1a'nın Kütle spektrumu

4.1.2. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-piperidinofenil)-2-propen-1-on (1b)



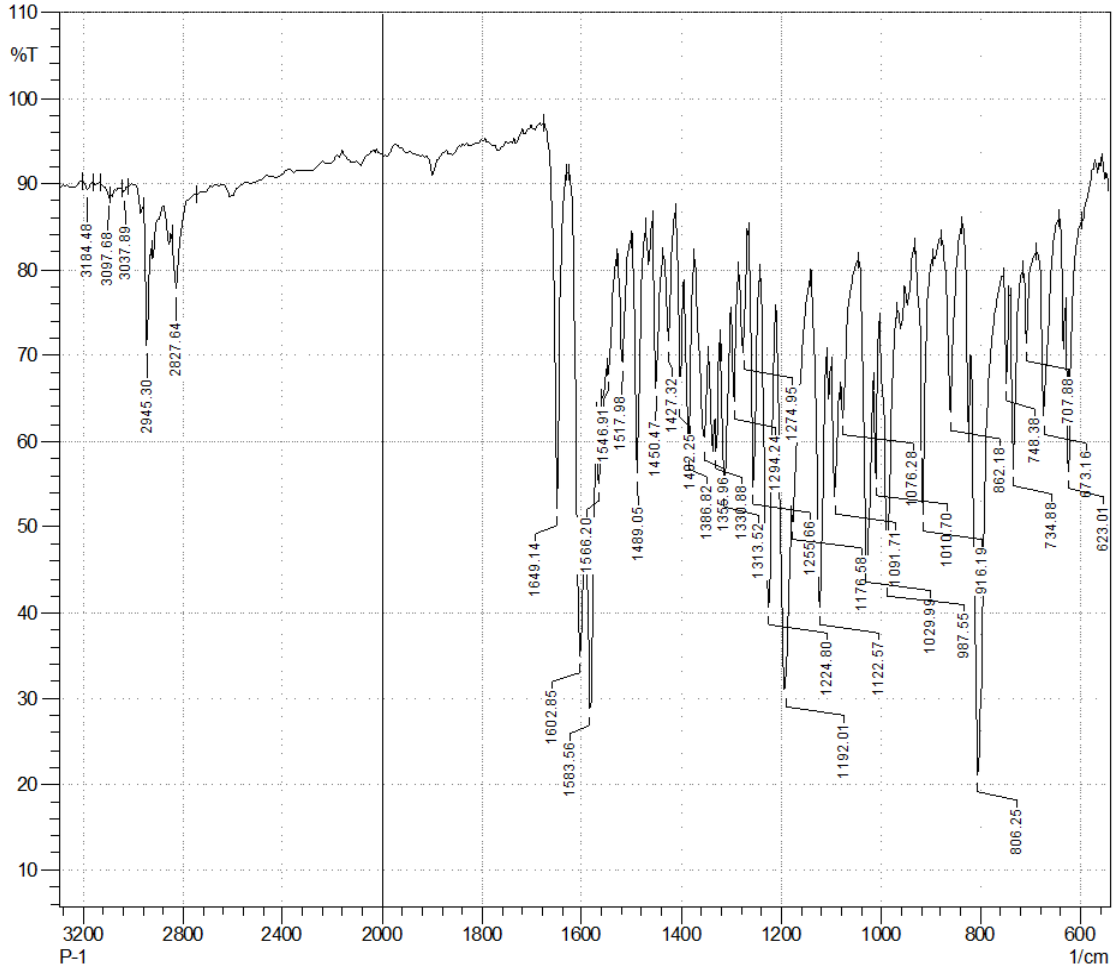
4'-Piperidinoasetofenon (0.02 mol; 4.066 g) ve 4-klorobenzaldehit (0.02 mol; 2.811 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim : %75

E.N. : 187.2 °C, Literatür E.N.: 179-181 °C (X. Liu ve Go, 2007)

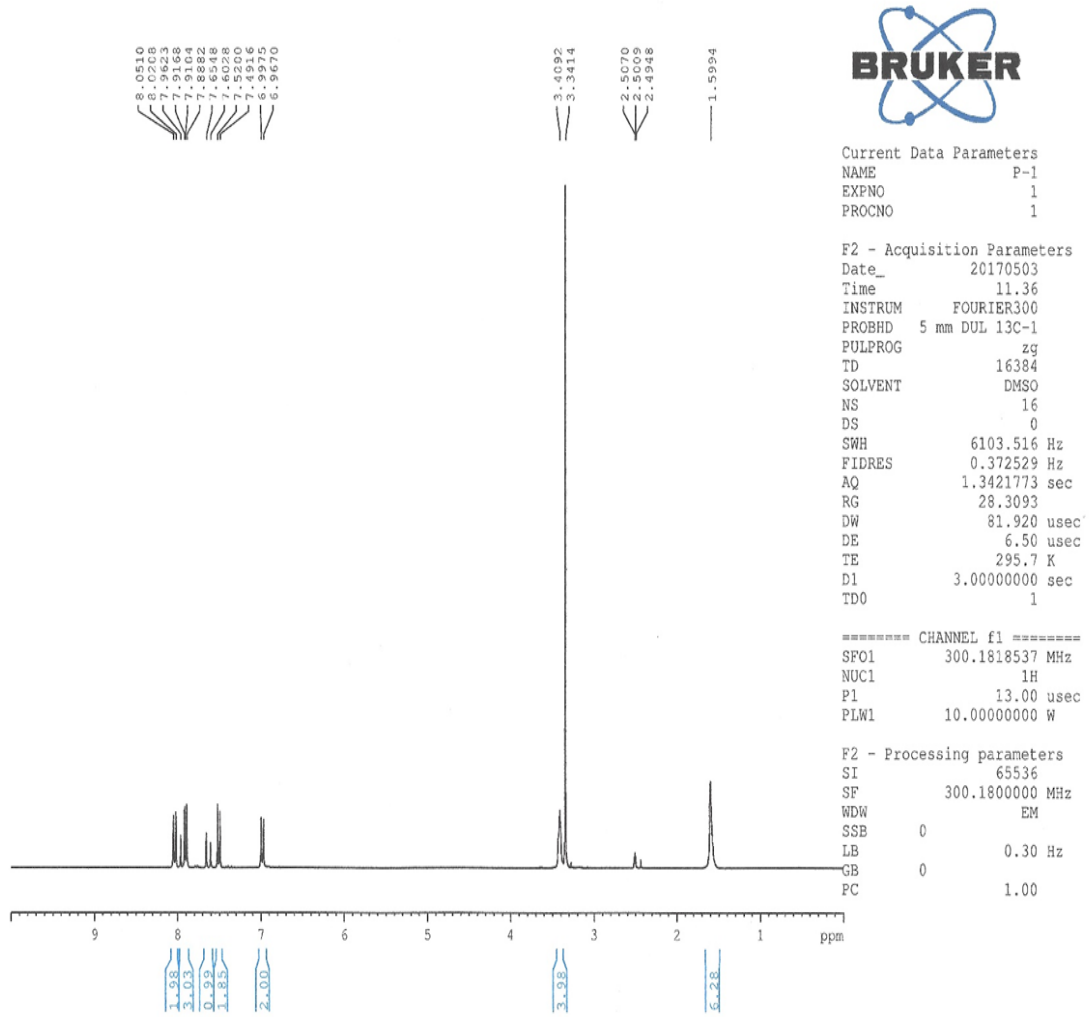
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3184.48, 3097.68, 3037.89 (aromatik C-H gerilim bandları), 2945.30, 2827.64 (alifatik C-H gerilim bandları), 1649.14 (C=O gerilim bandı), 1602.85, 1583.56, 1566.20, 1546.91, 1517.98, 1489.05, 1450.47 (C=C gerilim bandları), 1427.32, 1402.85, 1386.82, 1355.96, 1330.88, 1313.52, 1294.24, 1274.95, 1255.66, 1224.80, 1192.01, 1076.58, 1122.17, 1091.71, 1076.28, 1029.99, 1010.70 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 987.55, 916.19, 862.18, 806.25,

748.38, 734.88, 707.88, 673.16, 623.01 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları)
(Şekil 4.5).



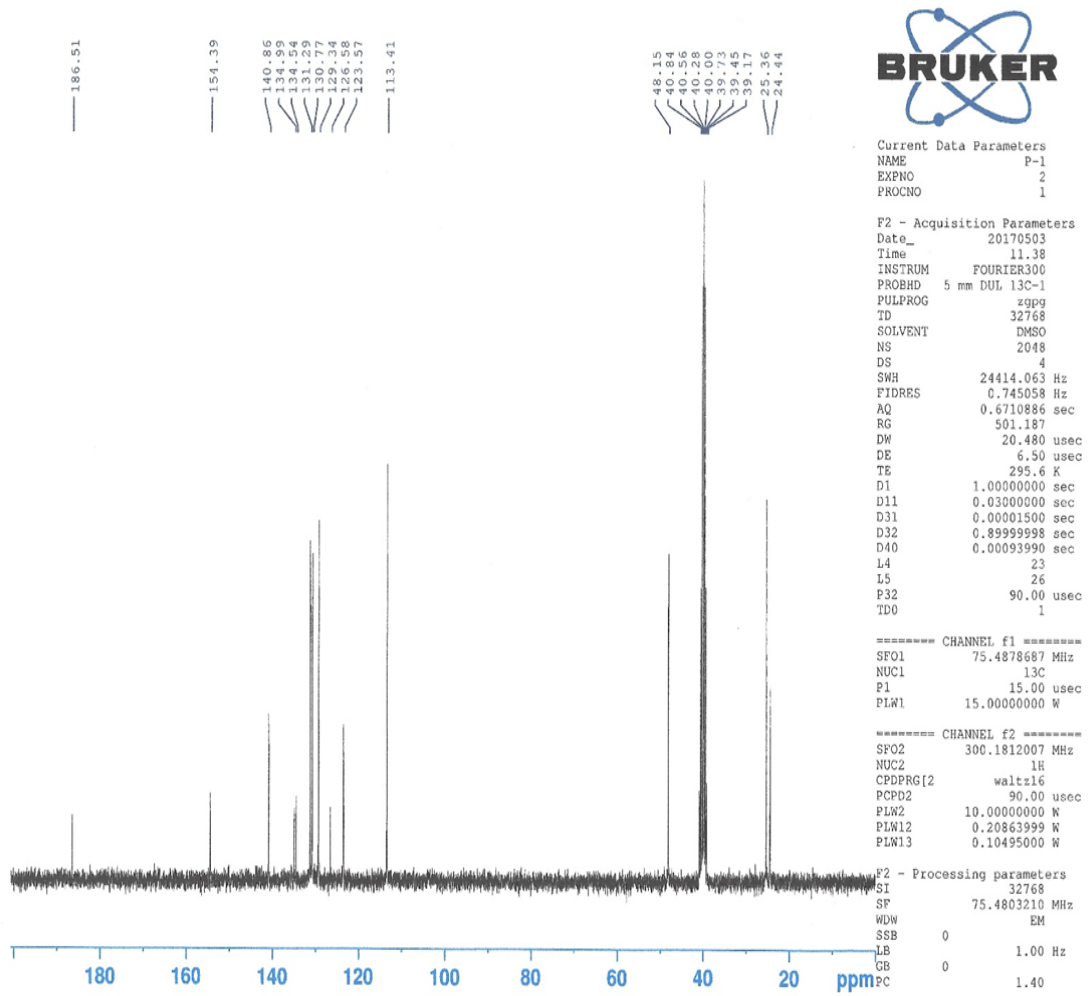
Şekil 4.5. Bileşik 1b'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60 (6H, s, piperidin), 3.41 (4H, s, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 6.98 (2H, d, $J = 9.15$ Hz, aromatik protonlar), 7.51 (2H, d, $J = 8.52$ Hz, aromatik protonlar), 7.63 (1H, d, $J = 15.60$ Hz, C_3-H), 7.89-7.96 (3H, m, $J = 6.66$ Hz, C_2-H ve aromatik protonlar), 8.04 (2H, d, $J = 9.06$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.6).



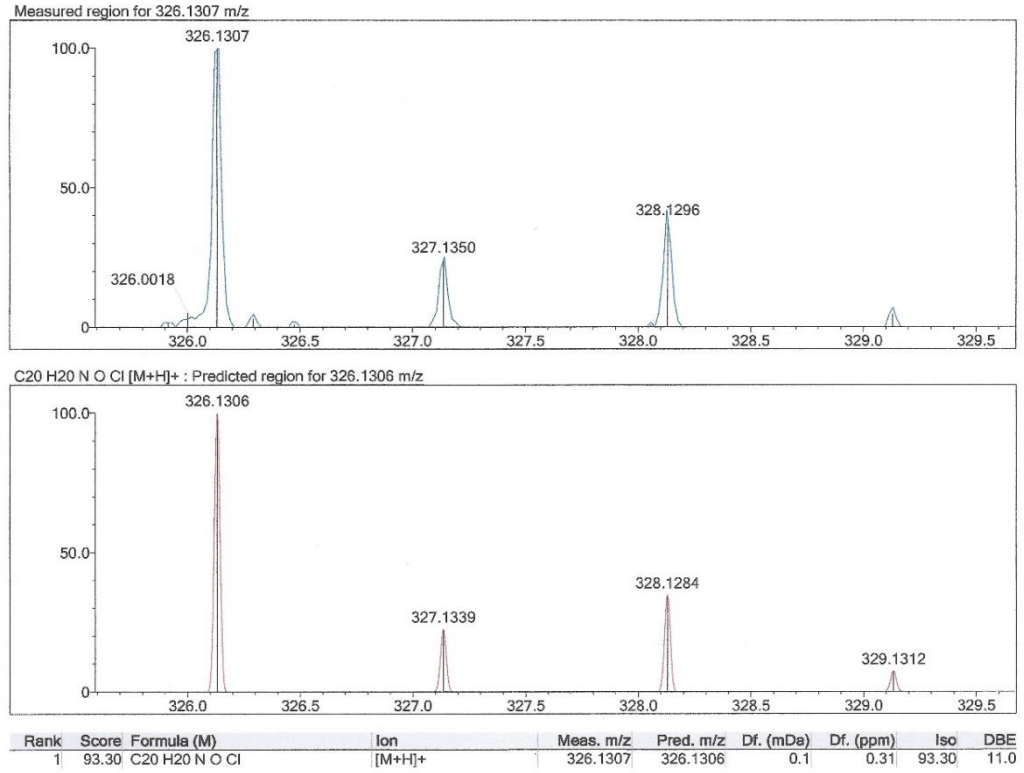
Şekil 4.6. Bileşik **1b**'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 24.44 (CH_2 , piperidin), 25.36 (2CH_2 , piperidin), 48.15 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 113.41 (2CH , aromatik), 123.57 (C_2-H), 126.58 (C , aromatik), 129.34 (2CH , aromatik), 130.77 (2CH , aromatik), 131.29 (2CH , aromatik), 134.54 (C , aromatik), 134.99 (C , aromatik), 140.86 (C_3-H), 154.39 (C , aromatik), 186.50 (C , $\text{C}=\text{O}$) (Şekil 4.7).



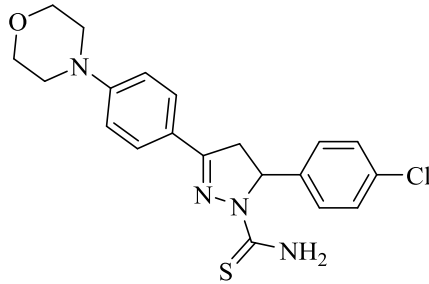
Şekil 4.7. Bileşik 1b'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ için hesaplanan: 326.1306, bulunan: 326.1307 (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Bileşik 1b'nin Kütle spektrumu

4.1.3. 3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (2a)



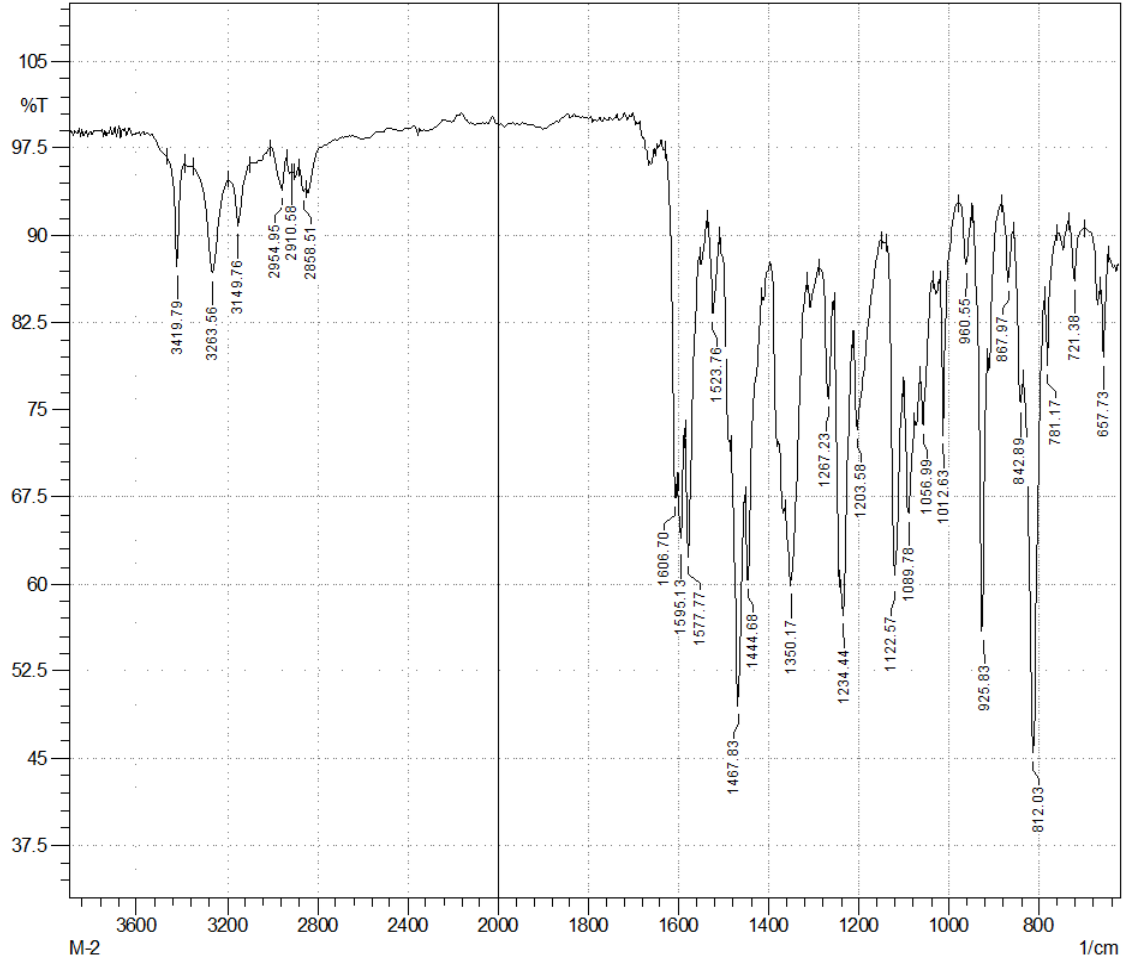
3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolinofenil)-2-propen-1-on (0.01 mol; 3.281 g) ve tiyosemikarbazit (0.012 mol; 1.094 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %85

E.N. : 199.9 °C

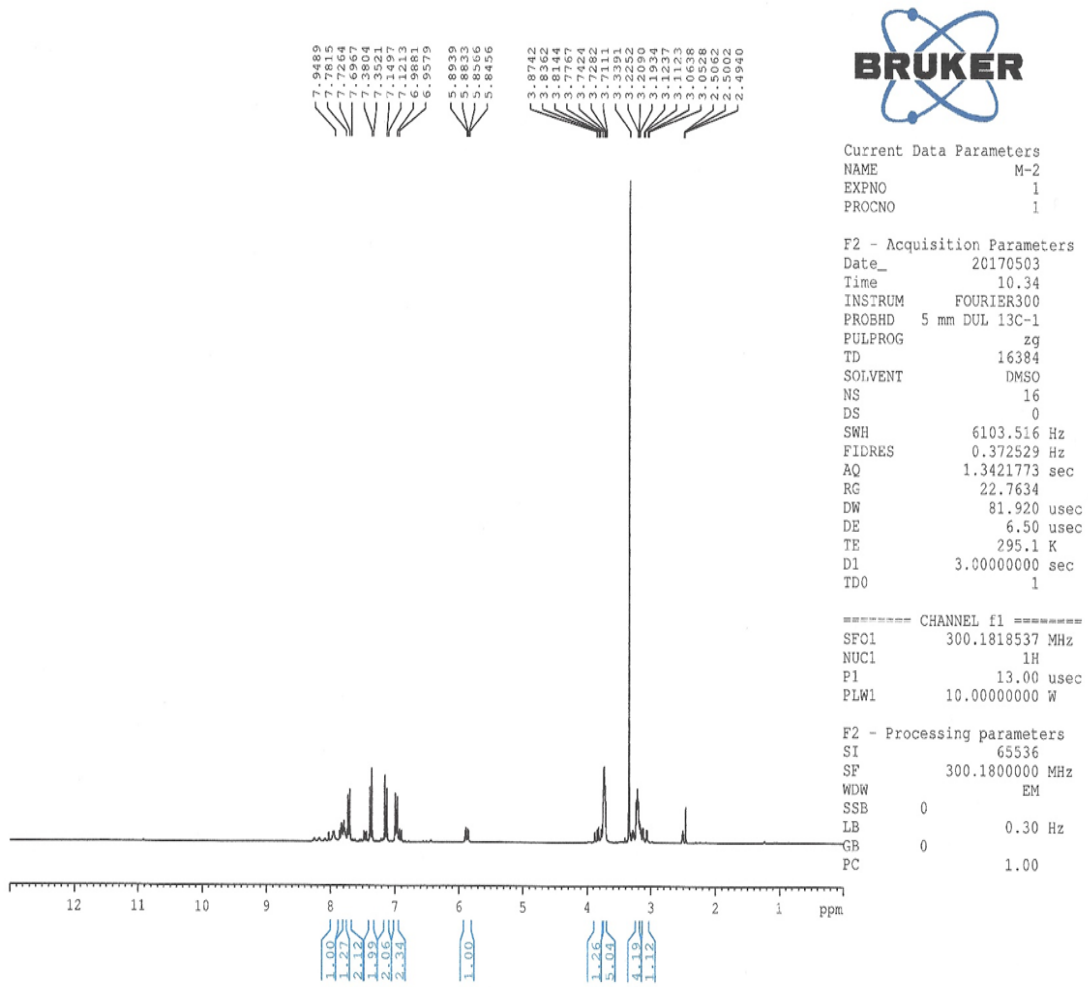
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3419.79, 3263.56 (N-H gerilim bandları), 3149.76 (aromatik C-H gerilim bandı), 2954.95, 2910.58, 2858.51 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1595.13, 1577.77, 1523.76, 1467.83, 1444.68 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1350.17, 1267.23, 1234.44, 1203.58, 1122.57, 1089.78, 1056.99, 1012.63 (C=S gerilim, C-N, C-

O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 960.55, 925.83, 867.97, 842.89, 812.03, 781.17, 721.38, 657.73 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları) (Şekil 4.9).



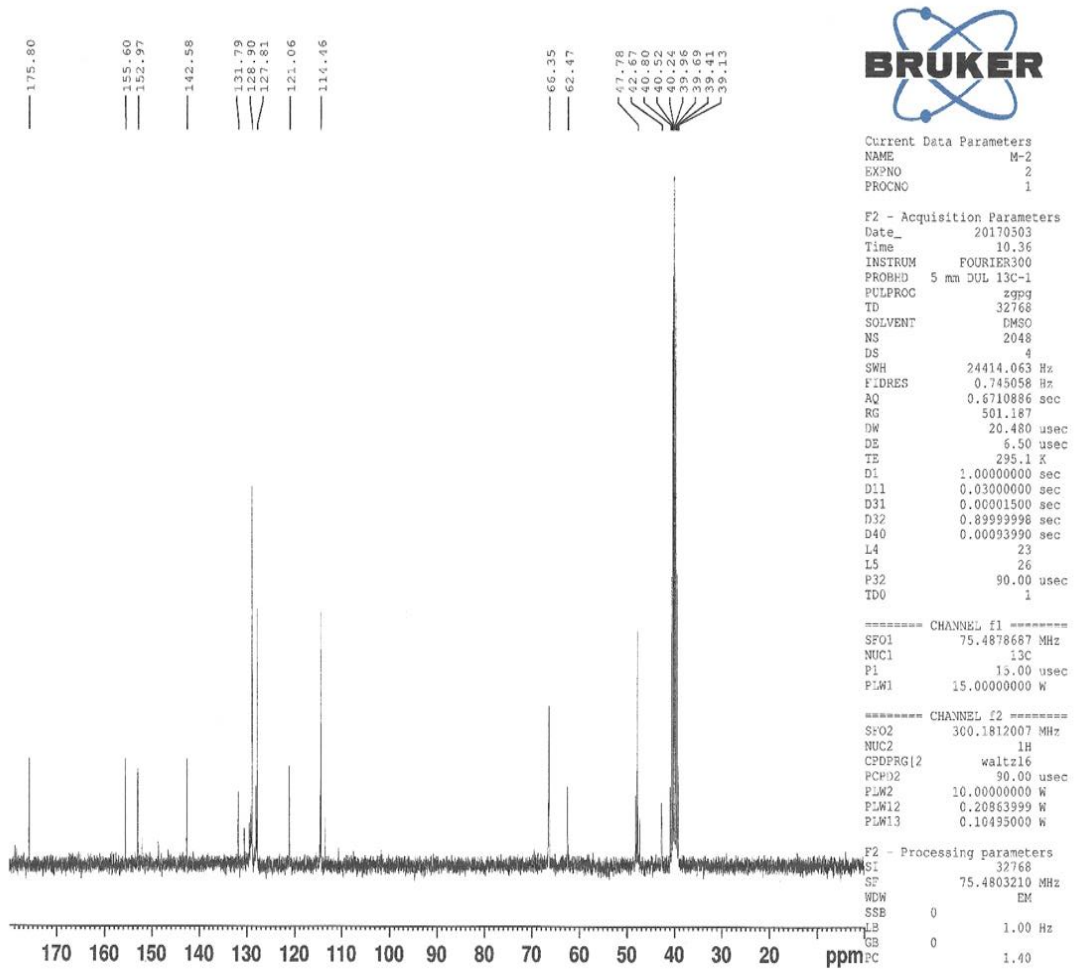
Şekil 4.9. Bileşik 2a'nın IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 3.09 (1H, dd, $J_{AB} = 17.97$ Hz, $J_{AX} = 3.42$ Hz, C₄-H_A pirazolin), 3.21 (4H, t, $J = 4.68, 4.86, 9.54$ Hz, H₂C-N-CH₂), 3.73 (4H, t, $J = 4.26, 5.13, 9.39$ Hz, H₂C-O-CH₂), 3.83 (1H, dd, $J_{BA} = 17.94$ Hz, $J_{BX} = 11.40$ Hz, C₄-H_B pirazolin), 5.87 (1H, dd, $J_{BX} = 11.31$ Hz, $J_{AX} = 3.30$ Hz, C₅-H_X pirazolin), 6.97 (2H, d, $J = 9.06$ Hz, aromatik protonlar), 7.14 (2H, d, $J = 8.52$ Hz, aromatik protonlar), 7.37 (2H, d, $J = 8.49$ Hz, aromatik protonlar), 7.71 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, aromatik protonlar), 7.78 (1H, bs, NH), 7.95 (1H, s, NH) (Şekil 4.10).



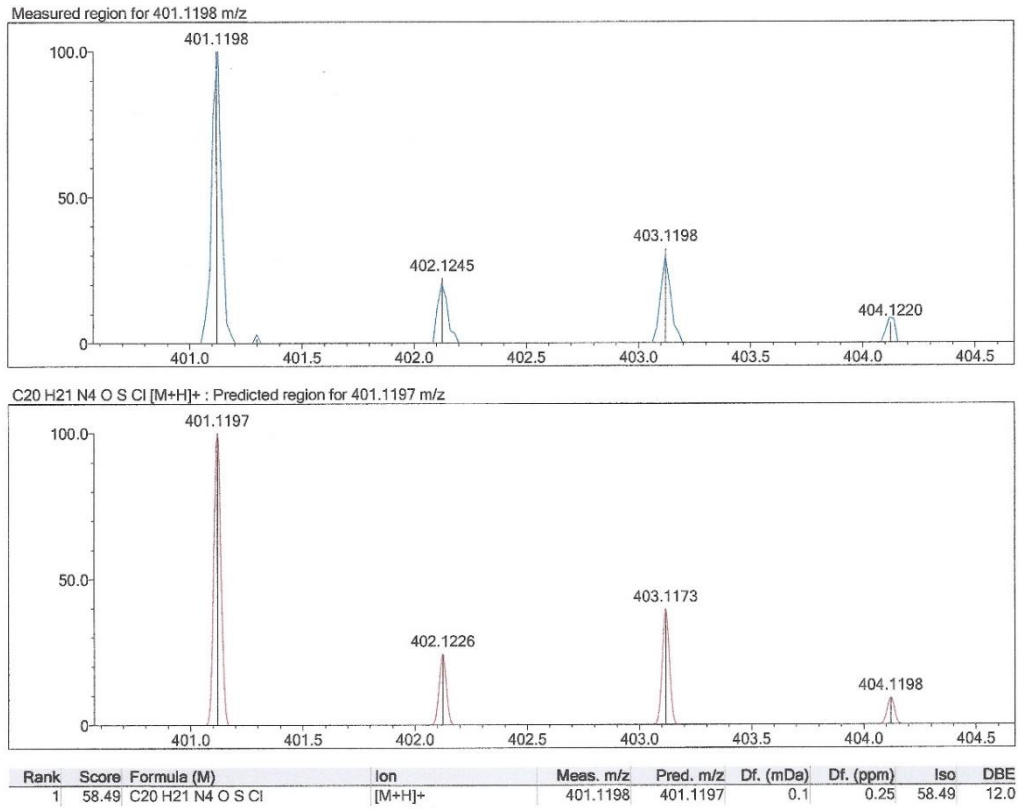
Şekil 4.10. Bileşik 2a'nın ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 42.67 (CH_2 , C_4 pirazolin), 47.78 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 62.47 (CH , C_5 pirazolin), 66.35 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C-O-CH}_2$), 114.46 (2CH , aromatik), 121.06 (C , aromatik), 127.81 (2CH , aromatik), 128.90 (4CH , aromatik), 131.79 (C , aromatik), 142.58 (C , aromatik), 152.97 (C , C_3 pirazolin), 155.60 (C , aromatik), 175.80 (C , C=S) (Şekil 4.11).



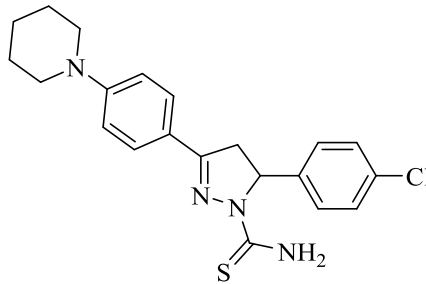
Şekil 4.11. Bileşik 2a'nın ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$ için hesaplanan: 401.1197, bulunan: 401.1198 (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Bileşik 2a'nın Kütle spektrumu

4.1.4. 3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (2b)



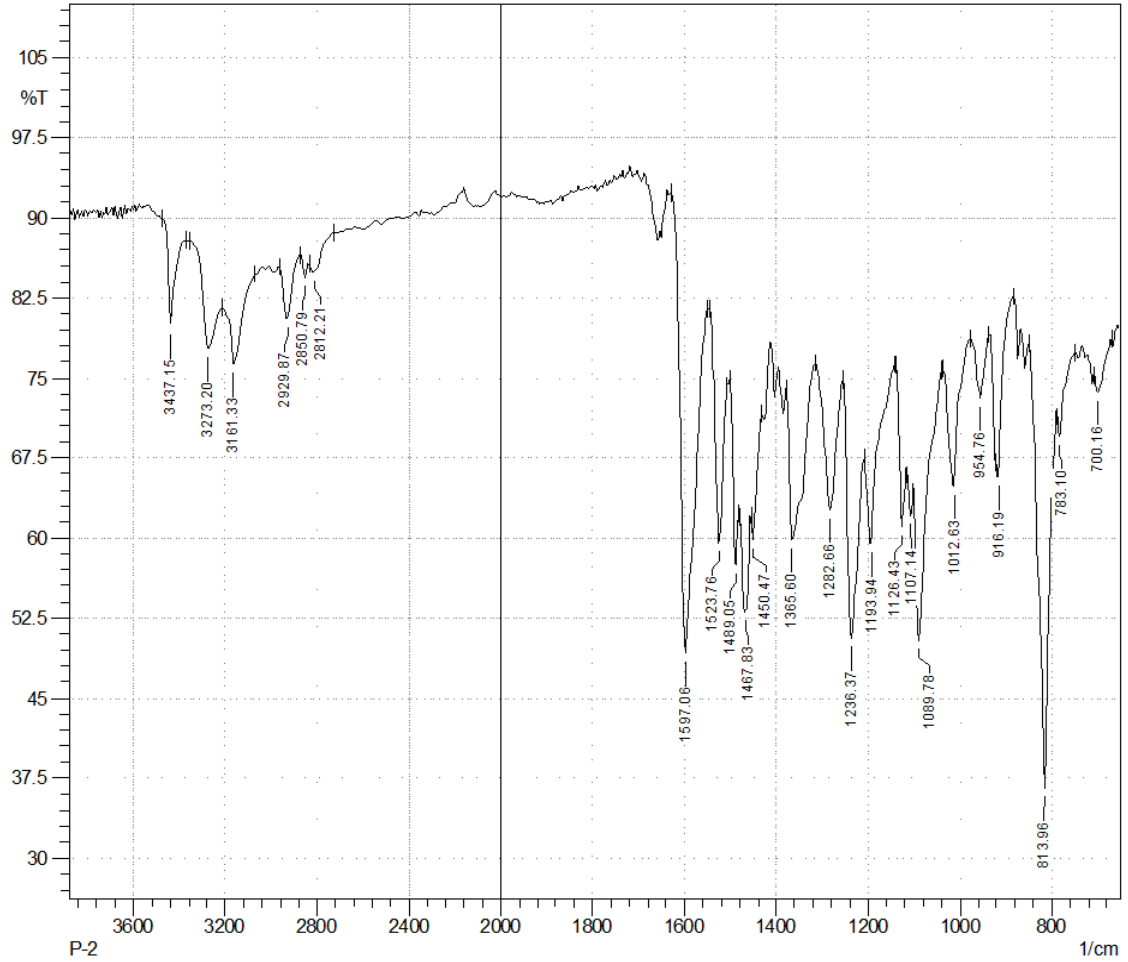
3-(4-Klorofenil)-1-(4-piperidinofenil)-2-propen-1-on (0.01 mol; 3.261 g) ve tiyosemikarbazit (0.012 mol; 1.094 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %80

E.N. : 187.9 °C

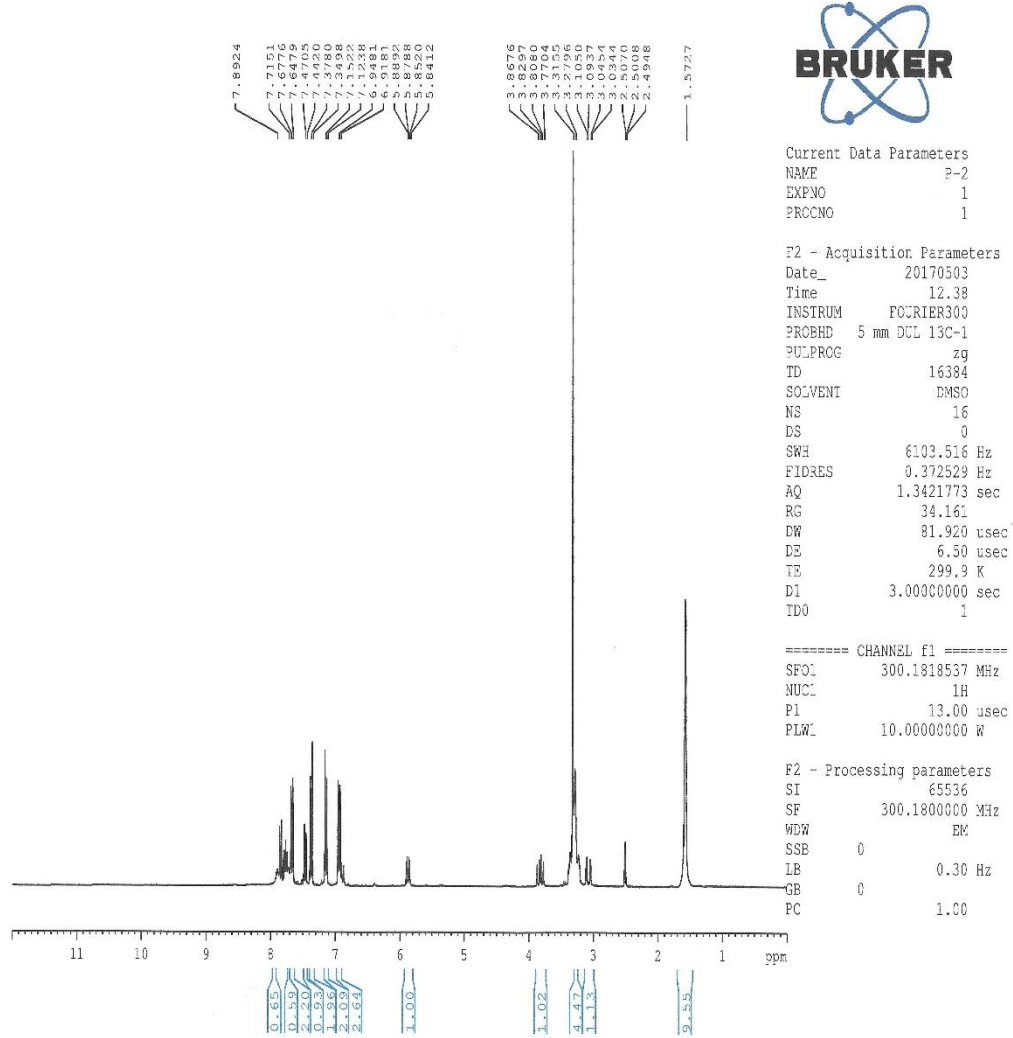
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3437.15, 3273.20 (N-H gerilim bandları), 3161.33 (aromatik C-H gerilim bandı), 2929.87, 2850.79, 2812.21 (alifatik C-H gerilim bandları), 1597.06, 1523.76, 1489.05, 1467.83, 1450.47 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1365.60, 1282.66,

1236.37, 1193.94, 1126.43, 1107.14, 1089.78, 1012.63 (C=S gerilim, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 954.76, 916.19, 813.96, 783.10, 700.16 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları) (Şekil 4.13).



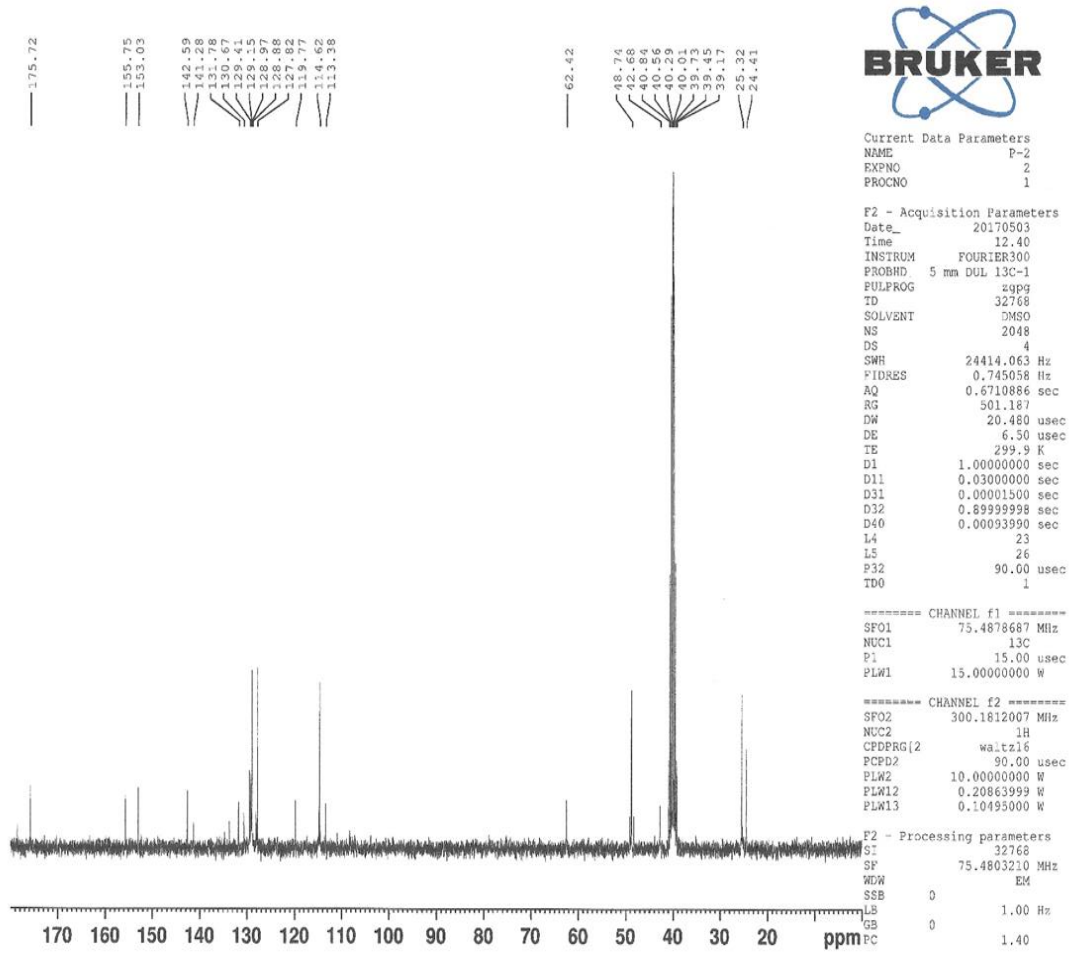
Şekil 4.13. Bileşik 2b'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 1.57 (10H, s, piperidin), 3.07 (1H, dd, J_{AB} = 17.88 Hz, J_{AX} = 3.39 Hz, C₄-H_A pirazolin), 3.82 (1H, dd, J_{BA} = 17.88 Hz, J_{BX} = 11.37 Hz, C₄-H_B pirazolin), 5.87 (1H, dd, J_{BX} = 11.28 Hz, J_{AX} = 3.24, Hz, C₅-H_X pirazolin), 6.93 (2H, d, J = 9.00 Hz, aromatik protonlar), 7.14 (2H, d, J = 8.52 Hz, aromatik protonlar), 7.36 (2H, d, J = 8.46 Hz, aromatik protonlar), 7.66 (2H, d, J = 8.91 Hz, aromatik protonlar), 7.72 (1H, bs, NH), 7.89 (1H, bs, NH) (Şekil 4.14).



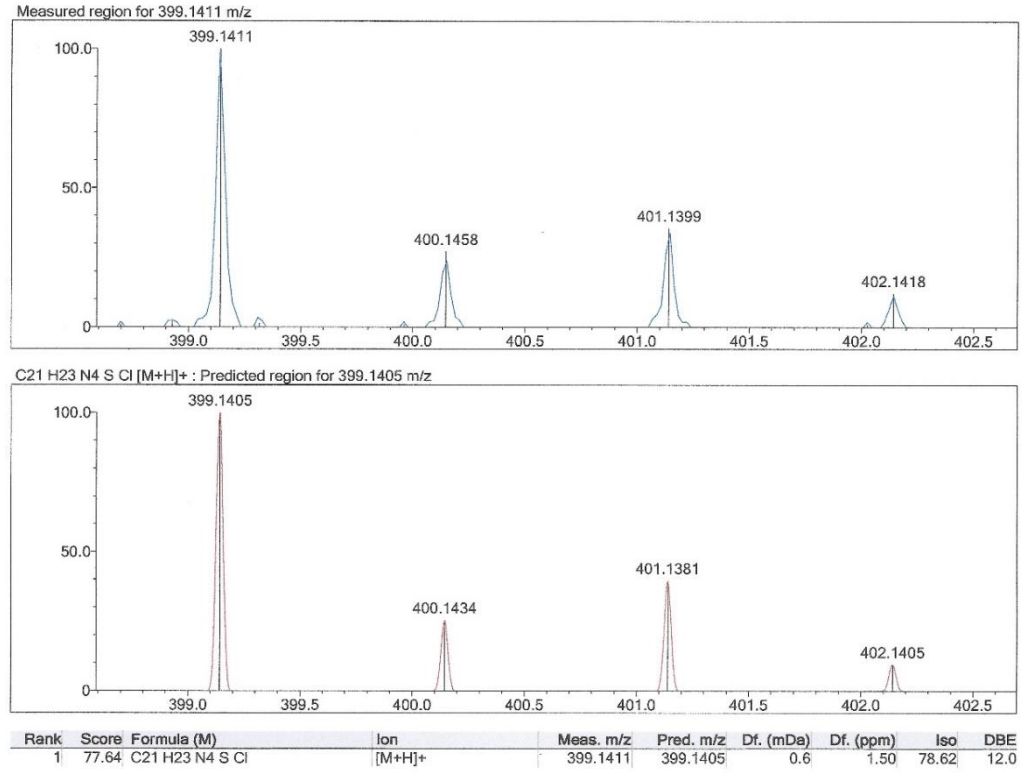
Şekil 4.14. Bileşik 2b'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 24.41 (CH_2 , piperidin), 25.32 (2CH_2 , piperidin), 42.68 (CH_2 , pirazolin C_4), 48.74 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 62.42 (CH , pirazolin C_5), 114.62 (2CH , aromatik), 119.77 (C , aromatik), 127.82 (2CH , aromatik), 128.88 (CH , aromatik), 128.97 (CH , aromatik), 129.15 (CH , aromatik), 129.41 (CH , aromatik), 131.78 (C , aromatik), 142.59 (C , aromatik), 153.03 (C , pirazolin C_3), 155.75 (C , aromatik), 175.72 (C , $\text{C}=\text{S}$) (Şekil 4.15).



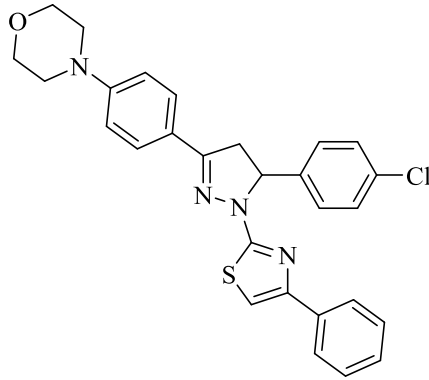
Şekil 4.15. Bileşik 2b'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{S}$ için hesaplanan: 399.1405, bulunan: 399.1411 (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Bileşik 2b'nin Kütle spektrumu

4.1.5. 1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3a)

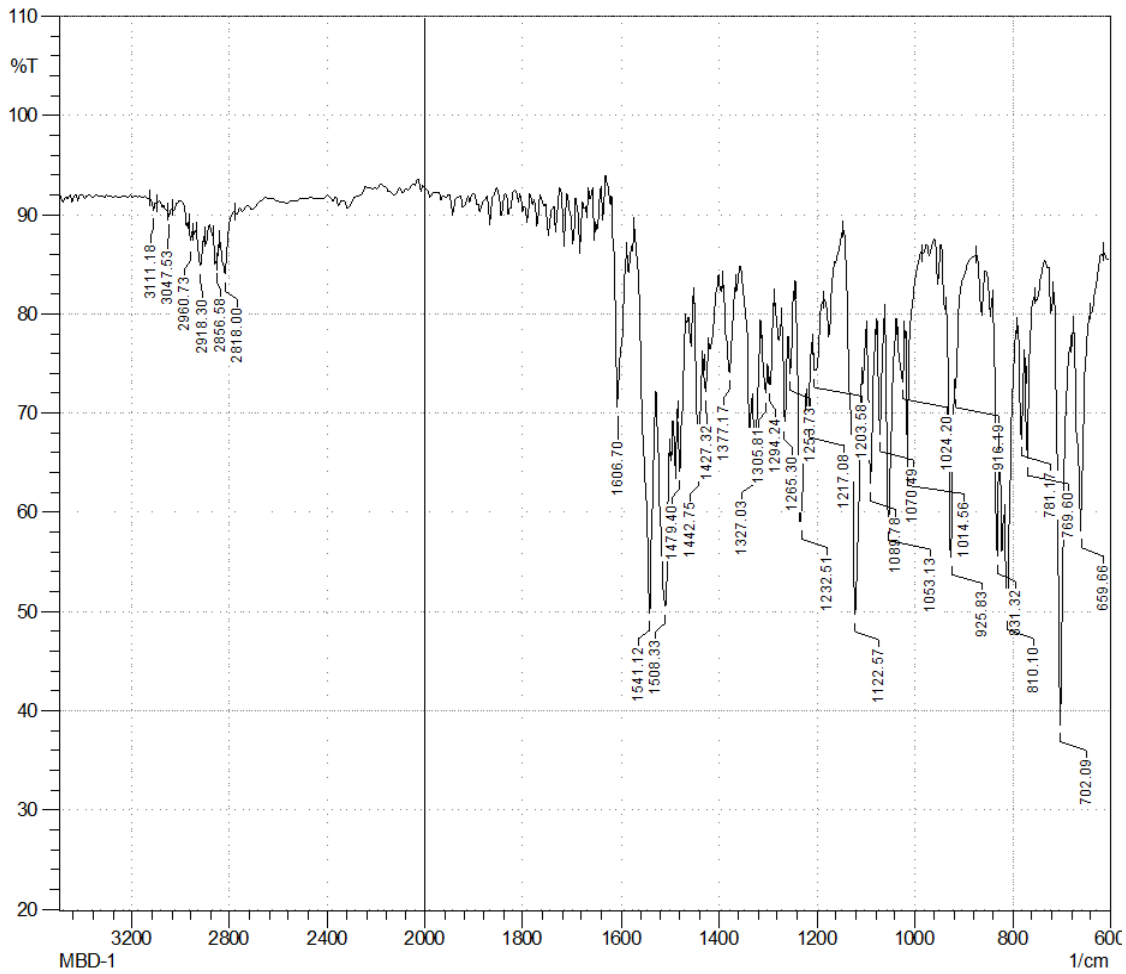


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromoasetofenon (0.001 mol; 0.199 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %79

E.N. : 244.6 °C

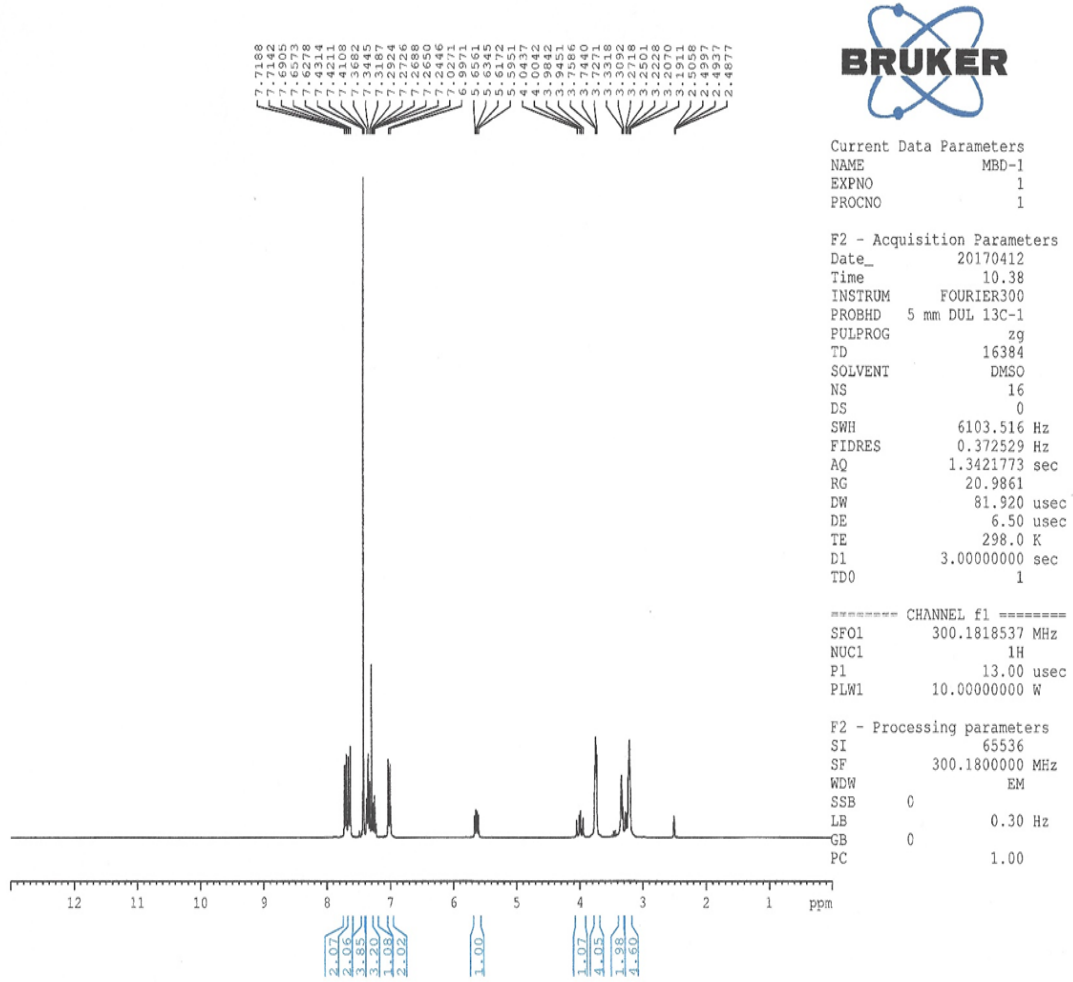
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3111.18, 3047.53 (aromatik C-H gerilim bandları), 2960.73, 2918.30, 2856.58, 2818.00 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1541.12, 1508.33, 1479.40, 1442.75 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1427.32, 1377.17, 1327.03, 1305.81, 1294.24, 1265.30, 1256.73, 1232.51, 1217.08, 1203.58, 1089.78, 1070.49, 1053.13, 1024.20, 1014.56 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 925.83, 916.19, 831.32, 810.10, 781.17, 769.60, 702.09, 659.66 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Bileşik 3a'nın IR spektrumu

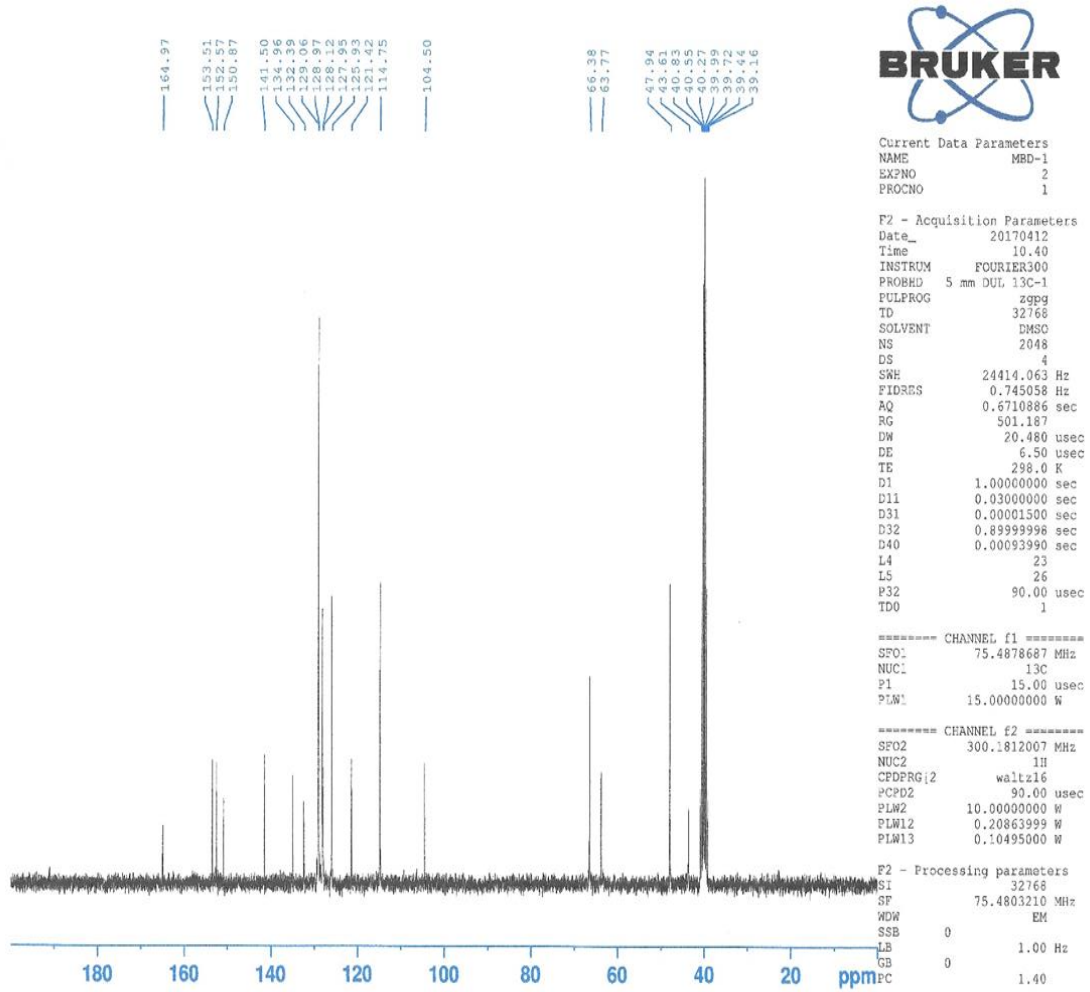
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3.21 (4H, t, $J = 4.74, 4.77, 9.51$ Hz, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.29 (1H, dd, $J_{AB} = 17.73$ Hz, $J_{AX} = 6.51$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_A$ pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.38, 5.07, 9.45$ Hz, $\text{H}_2\text{C-O-CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{BA} = 17.73$ Hz, $J_{BX} = 11.73$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_B$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{BX} = 11.82$ Hz, $J_{AX} = 6.63$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_X$ pirazolin), 7.01 (2H, d, $J = 9.00$ Hz,

aromatik protonlar), 7.29 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.34 (3H, t, $J = 7.11, 7.74, 14.85$ Hz, aromatik protonlar), 7.42 (4H, s, aromatik protonlar), 7.64 (2H, d, $J = 8.85$ Hz, aromatik protonlar), 7.70 (2H, d, $J = 8.49$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.18).



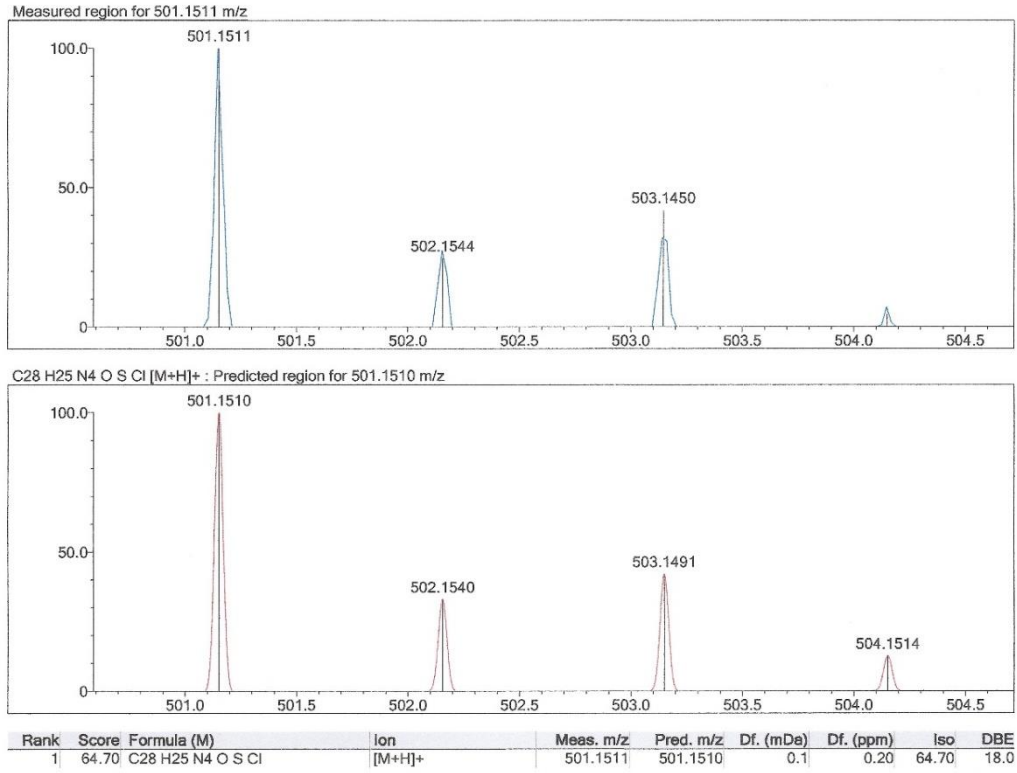
Şekil 4.18. Bileşik 3a'nın ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.61 (CH₂, pirazolin C₄), 47.94 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.77 (CH, pirazolin C₅), 66.38 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 104.50 (CH, tiyazol C₅), 114.75 (2CH, aromatik), 121.42 (C, aromatik), 125.93 (2CH, aromatik), 127.95 (CH, aromatik), 128.12 (2CH, aromatik), 128.97 (4CH, aromatik), 129.06 (2CH, aromatik), 132.39 (C, aromatik), 134.96 (C, aromatik), 141.50 (C, aromatik), 150.87 (C, tiyazol C₄), 152.57 (C, pirazolin C₃), 153.51 (C, aromatik), 164.97 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.19).



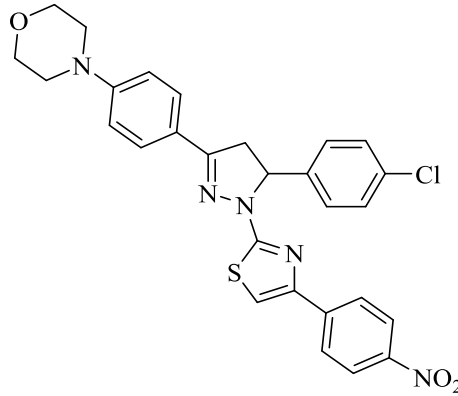
Şekil 4.19. Bileşik 3a'nın ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{OS}$ için hesaplanan: 501.1510, bulunan: 501.1511 (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Bileşik 3a'nın Kütle spektrumu

4.1.6. 1-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3b)

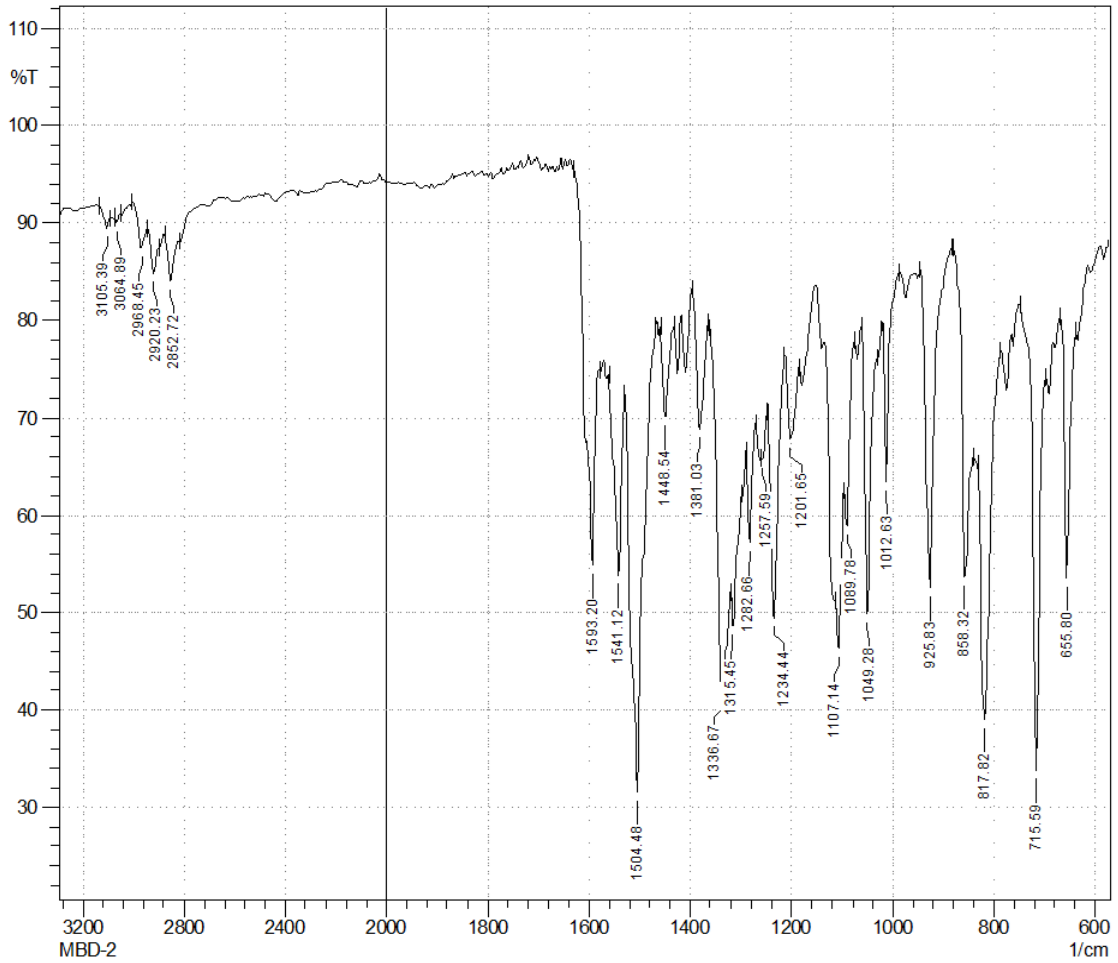


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (0.001 mol; 0.244 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %86

E.N. : 208.8 °C

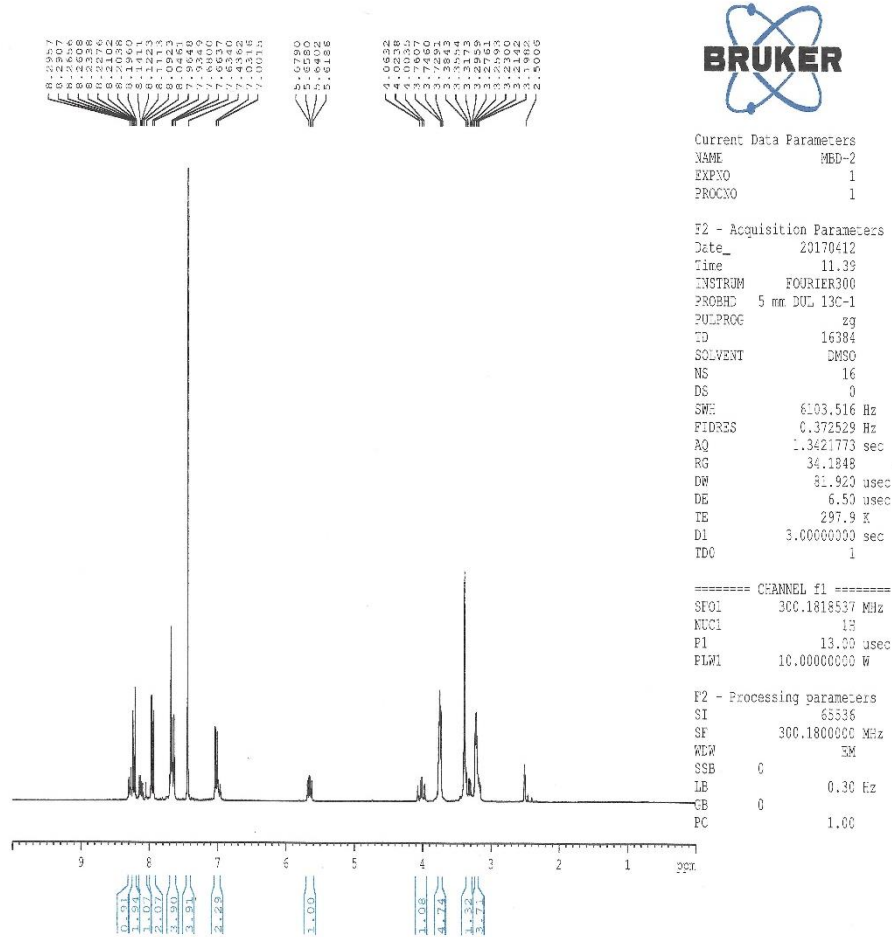
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3105.39, 3064.89 (aromatik C-H gerilim bandları), 2968.45, 2920.23, 2852.72 (alifatik C-H gerilim bandları), 1593.20, 1541.12, 1504.48, 1448.54 (NO_2 , C=C ve C=N gerilim bandları), 1381.03, 1336.67, 1315.45, 1282.66, 1257.59, 1234.44, 1201.65, 1107.14, 1089.78, 1049.28, 1012.63 (C-H eğilme, NO_2 , C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 925.83, 858.32, 817.82, 715.59, 655.80 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Bileşik 3b'nin IR spektrumu

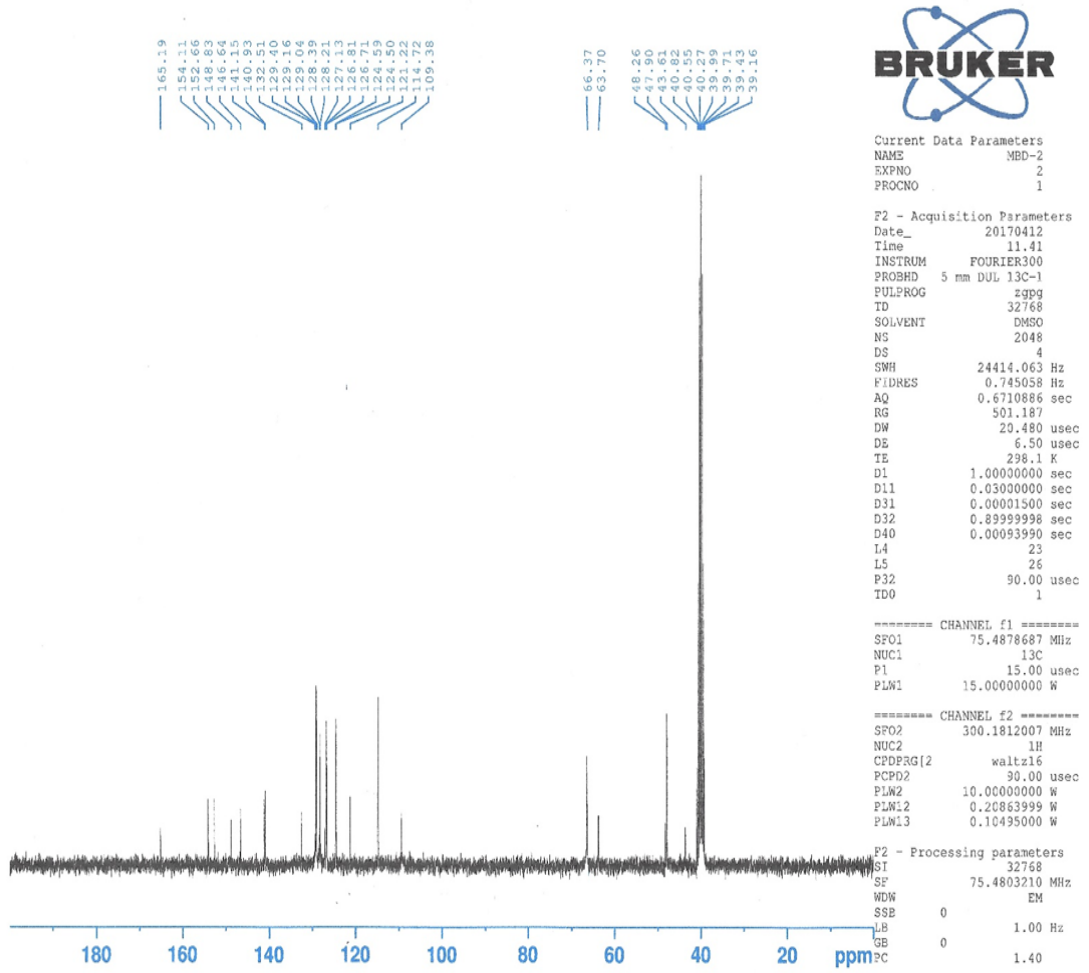
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.21 (4H, t, $J = 4.74, 4.80, 9.54$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.28 (1H, dd, $J_{AB} = 17.40$ Hz, $J_{AX} = 6.42$ Hz, C_4-H_A pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.41, 5.07, 9.48$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.02 (1H, dd, $J_{BA} = 17.91$ Hz, $J_{BX} = 11.82$ Hz, C_4-H_B pirazolin), 5.65 (1H, dd, $J_{BX} = 11.82$ Hz, $J_{AX} = 6.48$ Hz, C_5-H_X pirazolin), 7.02 (2H, d, $J = 9.03$ Hz, aromatik protonlar), 7.44 (4H, s, aromatik protonlar), 7.65 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, aromatik

protonlar), 7.68 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.95 (2H, d, $J = 8.97$ Hz, aromatik protonlar), 8.22 (2H, d, $J = 9.00$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.22).



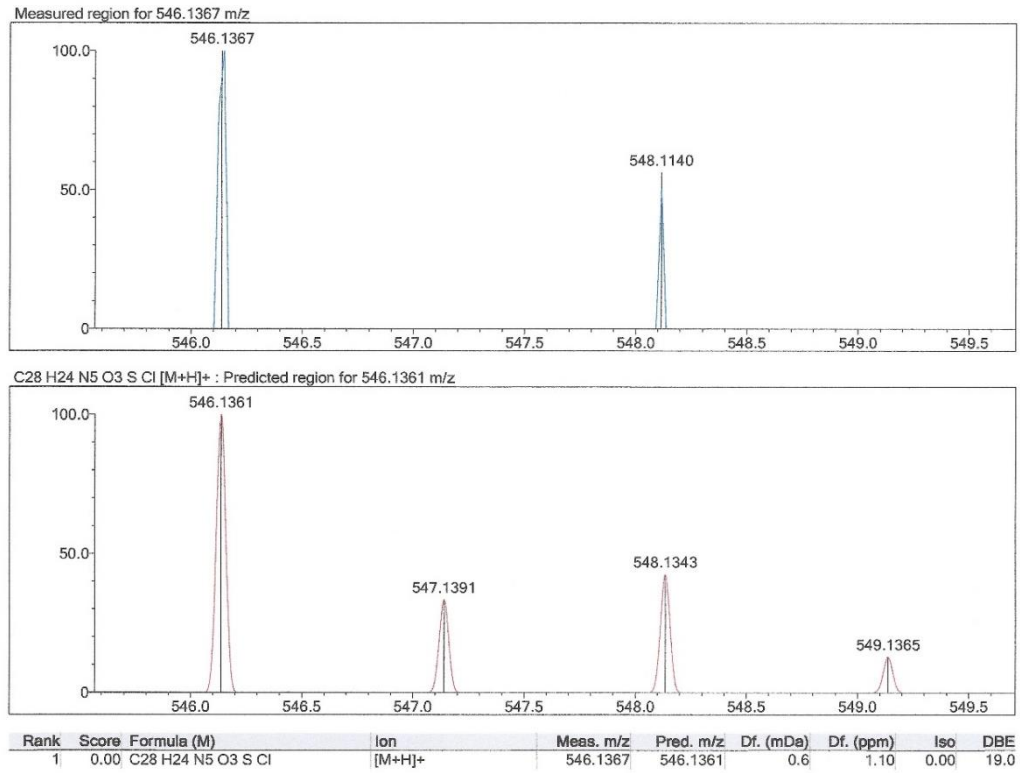
Şekil 4.22. Bileşik 3b'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.61 (CH₂, pirazolin C₄), 47.90 (CH₂, H₂C-N-CH₂), 48.26 (CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.70 (CH, pirazolin C₅), 66.37 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 109.38 (CH, tiyazol C₅), 114.72 (2CH, aromatik), 121.22 (C, aromatik), 124.50 (CH, aromatik), 124.59 (CH, aromatik), 126.71 (CH, aromatik), 126.81 (CH, aromatik), 128.21 (CH, aromatik), 128.39 (CH, aromatik), 129.04 (2CH, aromatik), 129.16 (CH, aromatik), 129.40 (CH, aromatik), 132.51 (C, aromatik), 140.93 (C, aromatik), 141.15 (C, aromatik), 146.64 (C, aromatik), 148.83 (C, tiyazol C₄), 152.66 (C, pirazolin C₃), 154.11 (C, aromatik), 165.19 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.23).



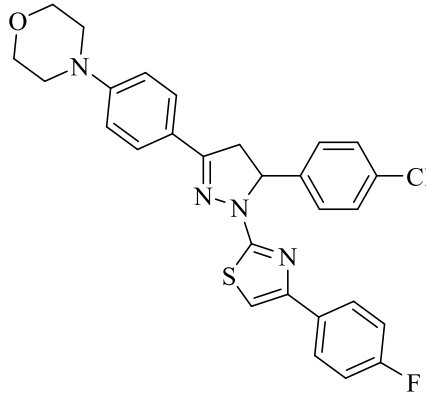
Şekil 4.23. Bileşik 3b'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan: 546.1361, bulunan: 546.1367 (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Bileşik 3b'nin Kütle spektrumu

4.1.7. 1-(4-(4-Florofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3c)

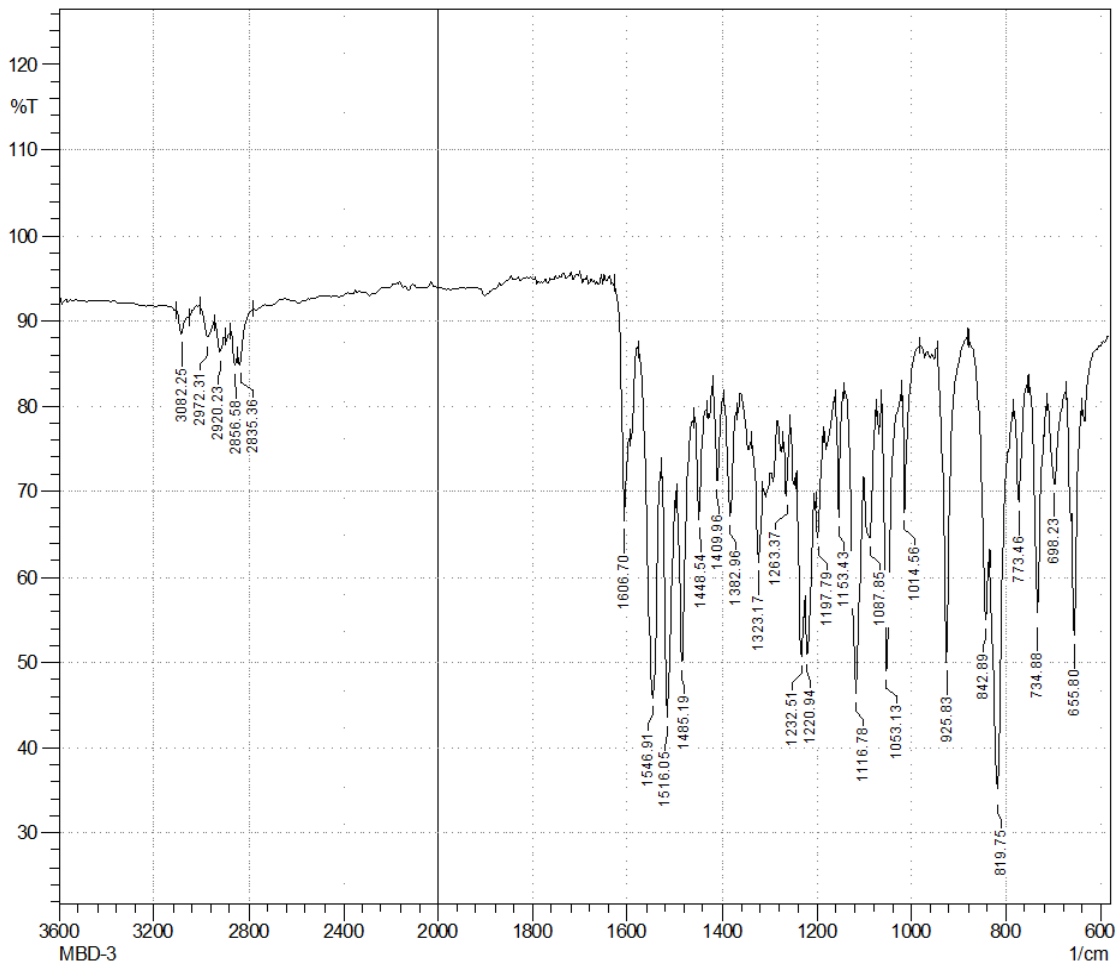


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (0.001 mol; 0.217 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %80

E.N. : 211.6 °C

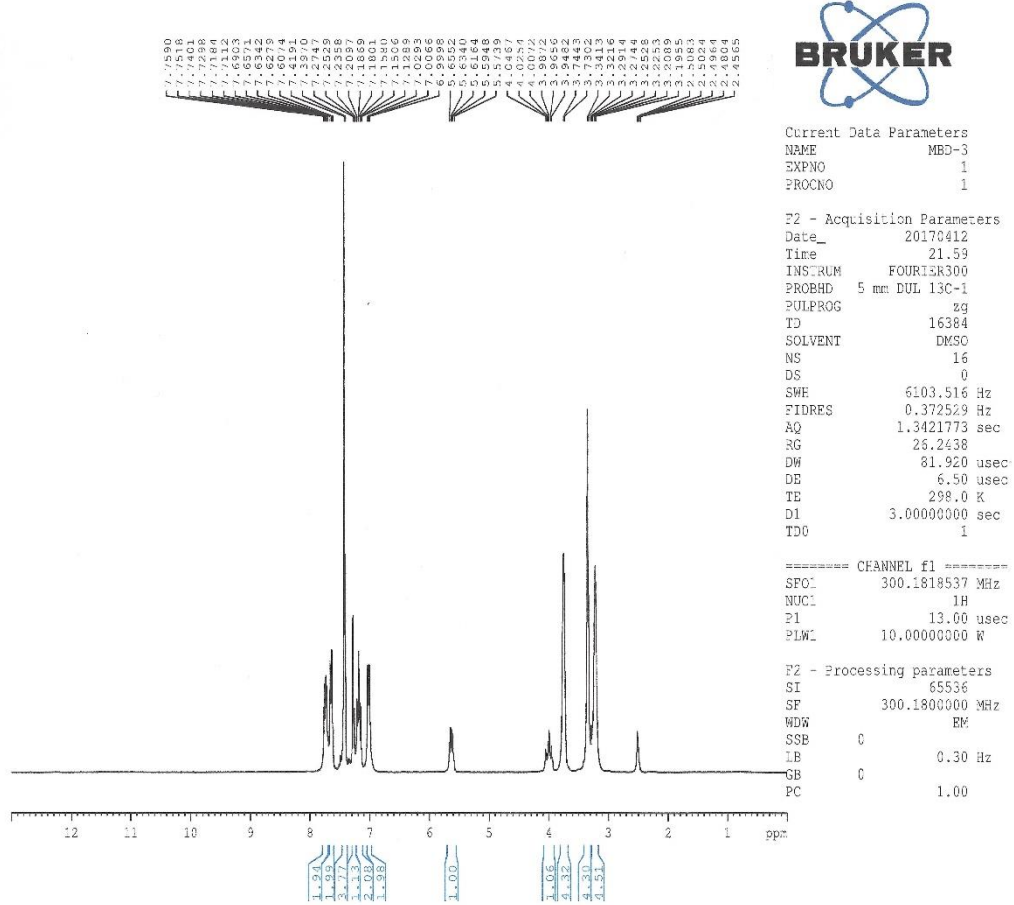
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3082.25 (aromatik C-H gerilim bandı), 2972.31, 2920.23, 2856.58, 2835.36 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1546.91, 1516.05, 1485.19, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1409.96, 1382.96, 1323.17, 1263.37, 1232.51, 1220.94, 1197.79, 1153.43, 1116.78, 1087.85, 1053.13, 1014.56 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 925.83, 842.89, 819.75, 773.46, 734.88, 698.23, 655.80 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. Bileşik 3c'nin IR spektrumu

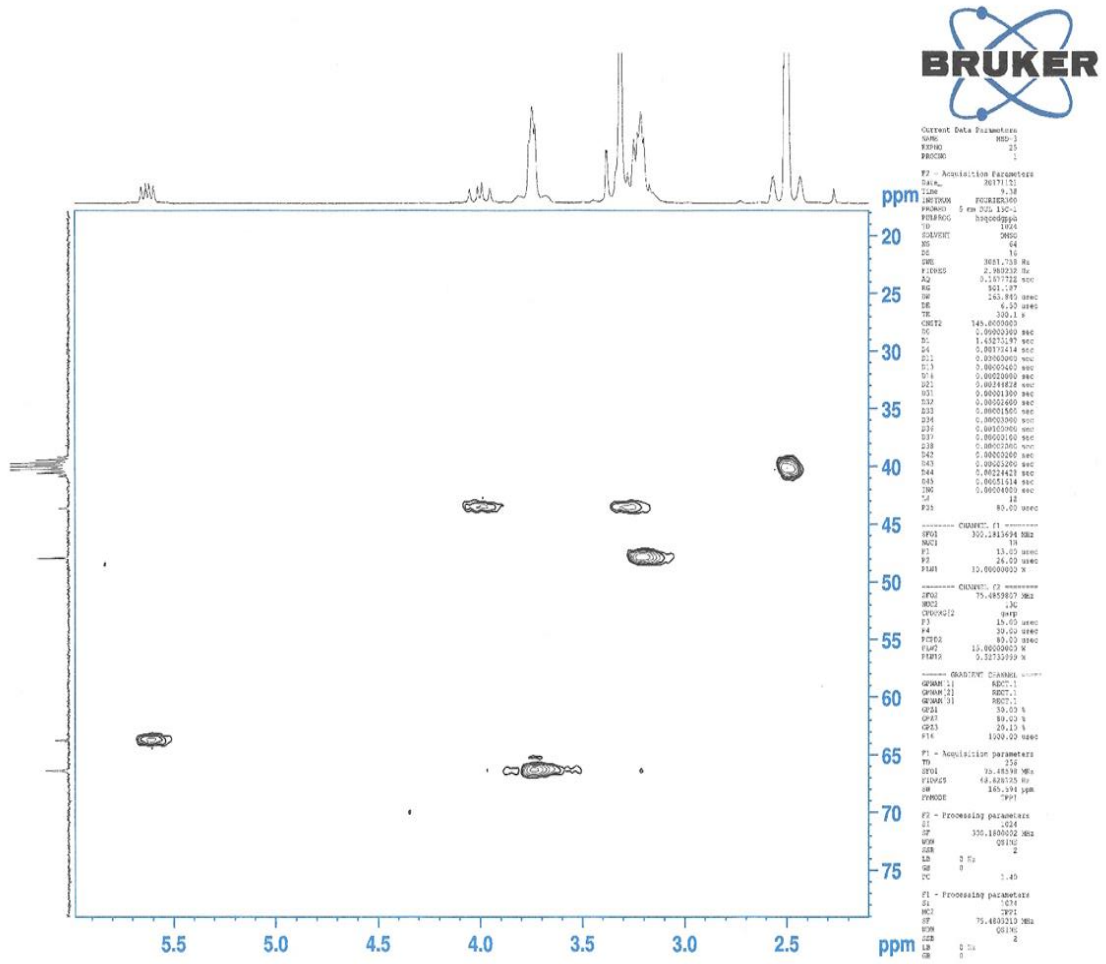
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.21 (4H, t, $J = 4.02, 4.92, 8.76$ Hz, H₂C-N-CH₂), 3.25-3.34 (1H, m, C₄-H_A pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.23, 4.74, 9.48$ Hz, H₂C-O-CH₂), 4.00 (1H, dd, $J_{BA} = 17.85$ Hz, $J_{BX} = 11.85$ Hz, C₄-H_B pirazolin), 5.62 (1H, dd, $J_{BX} = 11.76$ Hz, $J_{AX} = 6.48$ Hz, C₅-H_X pirazolin), 7.01 (2H, d, $J = 8.85$ Hz, aromatik protonlar), 7.13-

7.21 (2H, m, aromatik protonlar), 7.27 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.42 (4H, s, aromatik protonlar), 7.64 (2H, d, $J = 8.76$ Hz, aromatik protonlar), 7.76-7.69 (2H, m, aromatik protonlar) (Şekil 4.26).



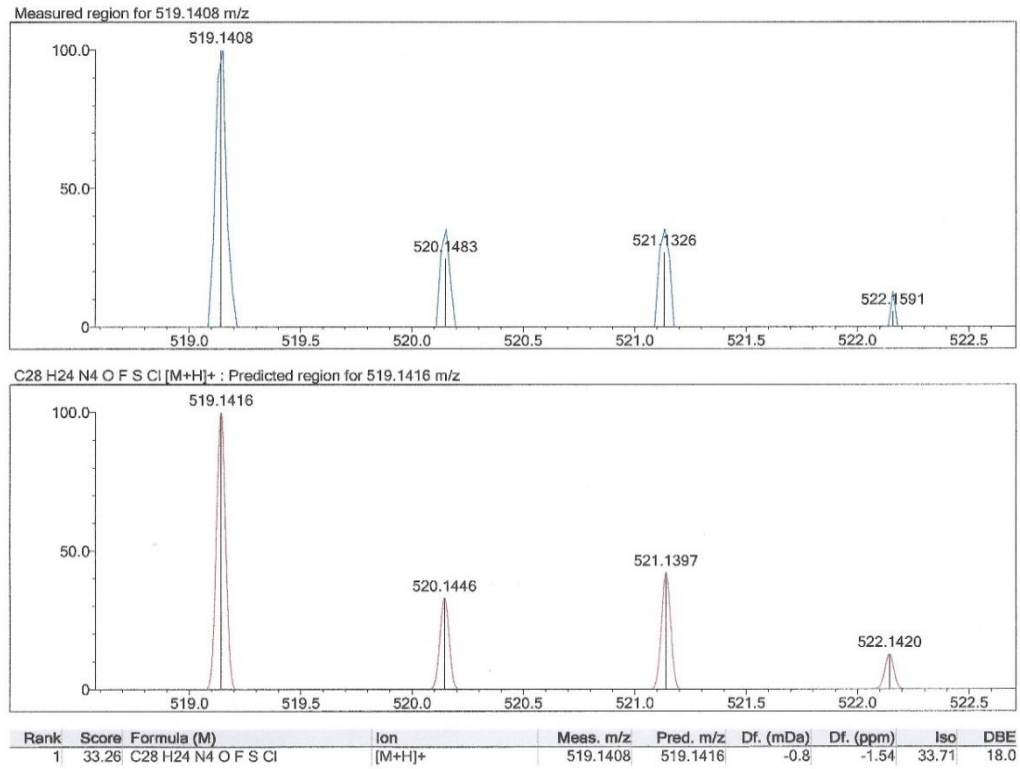
Şekil 4.26. Bileşik 3c'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.62 (CH₂, pirazolin C₄), 47.93 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.73 (CH, pirazolin C₅), 66.37 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 104.22 (CH, tiyazol C₅), 114.74 (2CH, aromatik), 115.81 (2CH, d, $J = 21.00$ Hz, aromatik), 121.38 (C, aromatik), 127.83 (CH, aromatik), 127.93 (CH, aromatik), 128.13 (2CH, aromatik), 128.99 (2CH, aromatik), 129.03 (2CH, aromatik), 131.57 (C, aromatik), 132.40 (C, aromatik), 141.45 (C, aromatik), 149.82 (C, tiyazol C₄), 152.59 (C, pirazolin C₃), 160.40 (C, aromatik), 163.44 (C, aromatik), 165.05 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.27).



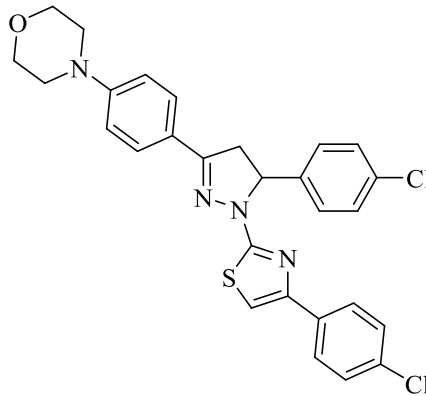
Şekil 4.28. Bileşik 3c'nin HSQC spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[M+H]^+$ $C_{28}H_{24}ClFN_4OS$ için hesaplanan: 519.1416, bulunan: 519.1408 (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Bileşik 3c'nin Kütlevi spektrumu

4.1.8. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3d)

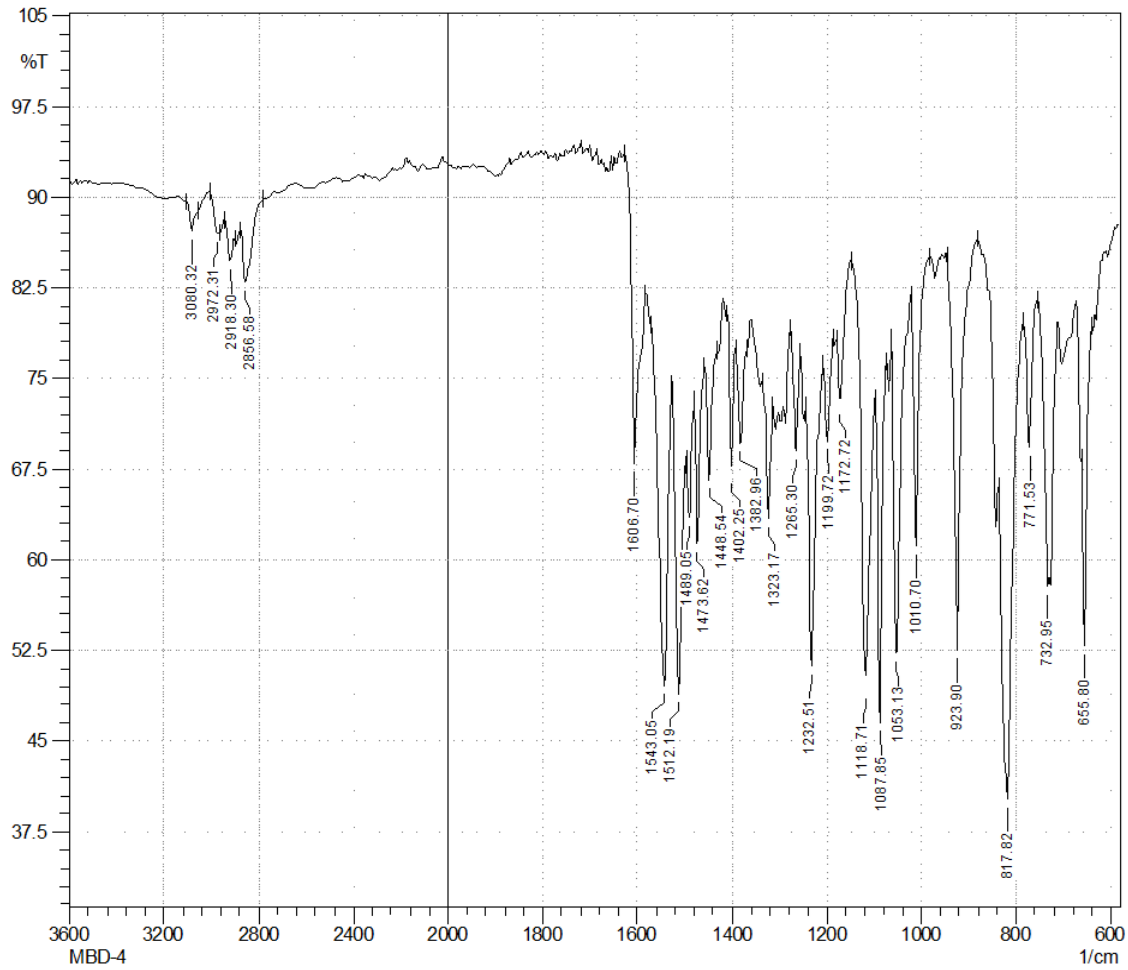


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (0.001 mol; 0.233 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %82

E.N. : 187.8 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3080.32 (aromatik C-H gerilim bandı), 2972.31, 2918.30, 2856.58 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1543.05, 1512.19, 1489.05, 1473.62, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1402.25, 1382.96, 1323.17, 1265.30, 1232.51, 1199.72, 1172.72, 1118.71, 1087.85, 1053.13, 1010.70 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 923.90, 817.82, 771.53, 732.95, 655.80 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.30).



Şekil 4.30. Bileşik 3d'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.21 (4H, t, $J = 4.59, 4.77, 9.36$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.26-3.33 (1H, m, $\text{C}_4-\text{H}_\text{A}$ pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.44, 4.86, 9.30$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.73$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.73$ Hz, $\text{C}_4-\text{H}_\text{B}$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 6.54$ Hz, $J_{\text{AX}} = 11.22$ Hz, $\text{C}_5-\text{H}_\text{X}$ pirazolin), 7.01 (2H, d, $J = 9.00$ Hz, aromatik protonlar), 7.36 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.39-7.51 (2H, m, aromatik protonlar), 7.42 (4H, s, aromatik

7.7316
7.7303
7.7289
7.7271
7.7255
7.7165
7.7191
7.7592
7.7255
6.9357
5.6571
5.5360
5.4384
5.3956
4.4044
3.9844
3.9153
3.7589
3.4441
3.3279
3.2795
3.2788
3.2777
3.2388
3.2079
3.1926
3.1439
3.1322
2.9032
2.9601
2.4302

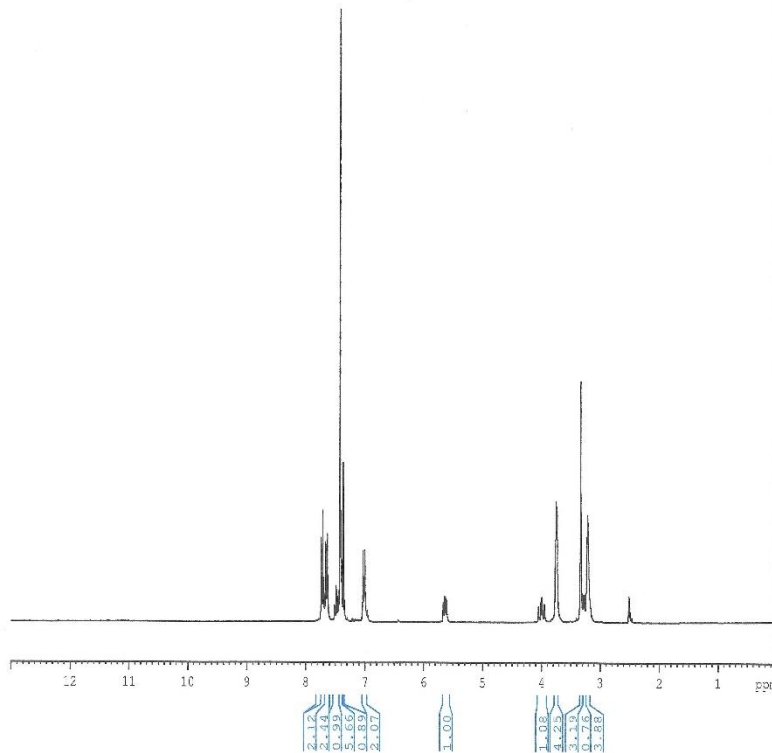


```

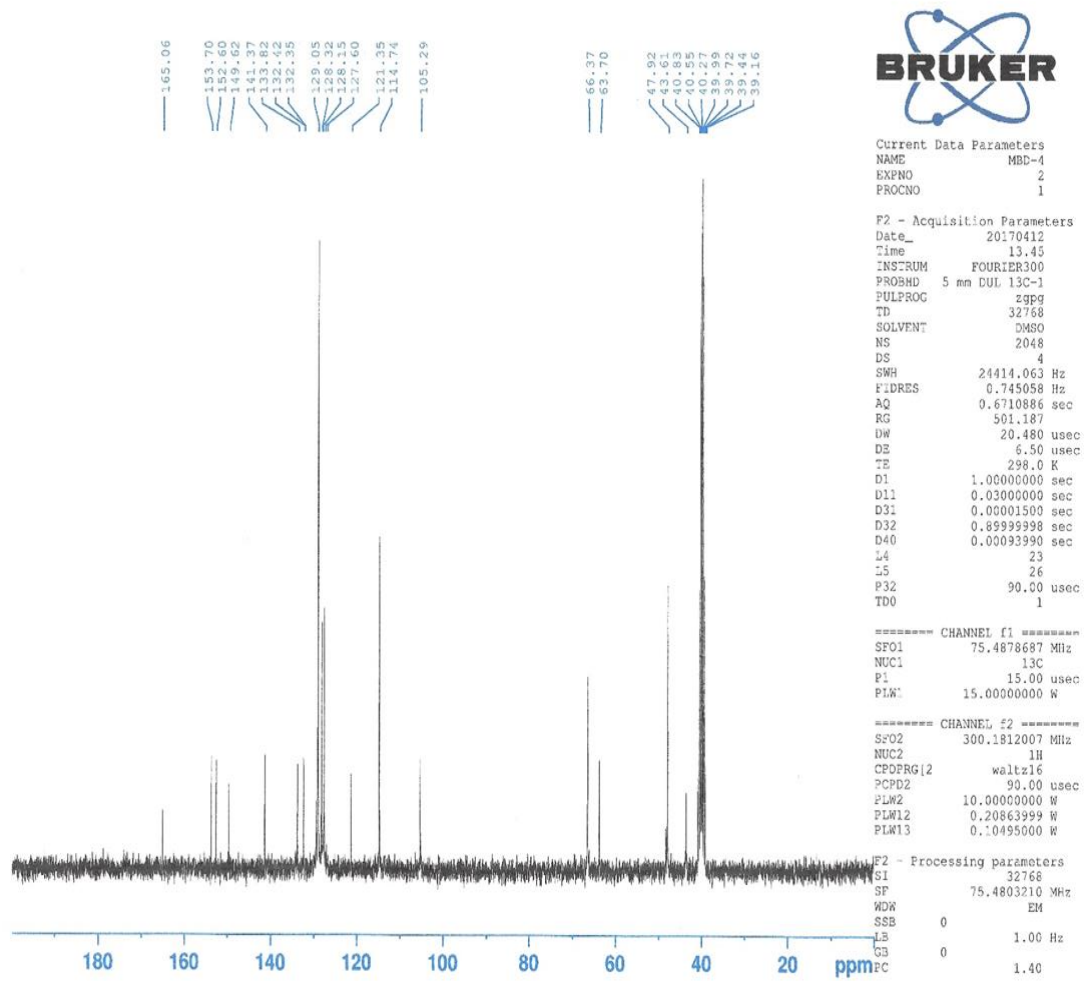
F2 - Acquisition Parameters
Date_          20170412
Time           13.43
INSTRUM        FOURER300
PROBHD         5 mm DUL 13C-1
PULPROG        zgpg30
TD              65536
SOLVENT        DMSO-d6
NS              16
DS              0
SWH             6103.516 Hz
FIDRES         0.372529 Hz
AQ             1.3421773 sec
RG              25.0351
DW             81.920      usec
DE             6.50      usec
TE             298.0      K
D1             3.0000000    sec
TDO            1

```

```
F2 - Processing parameters
SI                65536
SF                300.1300000 MHz
WDW                EM
SSB                0
LB                0.30 Hz
GB                0
PC                1.00
```

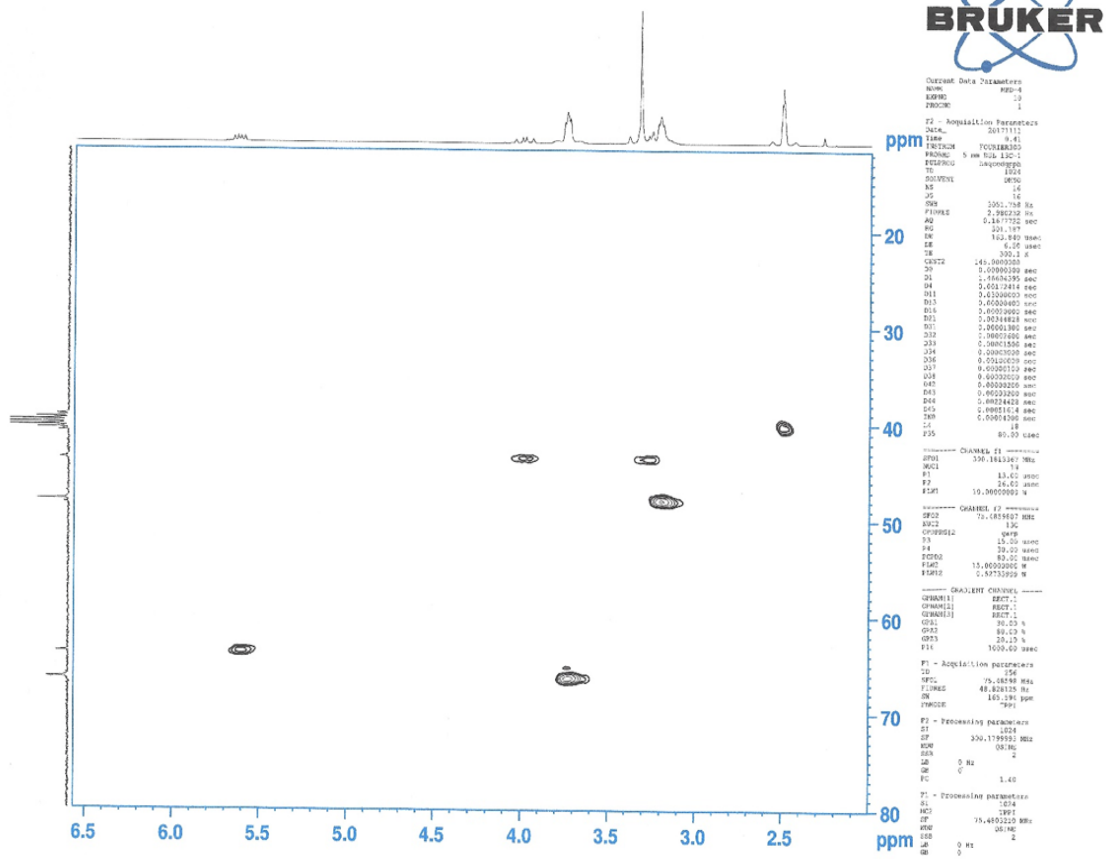


¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.61 (CH₂, pirazolin C₄), 47.92 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.70 (CH, pirazolin C₅), 66.37 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 105.29 (CH, tiyazol C₅), 114.74 (2CH, aromatik), 121.35 (C, aromatik), 127.60 (2CH, aromatik), 128.15 (2CH, aromatik), 128.32 (2CH, aromatik), 129.05 (4CH, aromatik), 132.35 (C, aromatik), 132.42 (C, aromatik), 133.82 (C, aromatik), 141.37 (C, aromatik), 149.62 (C, tiyazol C₄), 152.60 (C, pirazolin C₃), 153.70 (C, aromatik), 165.06 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.32).



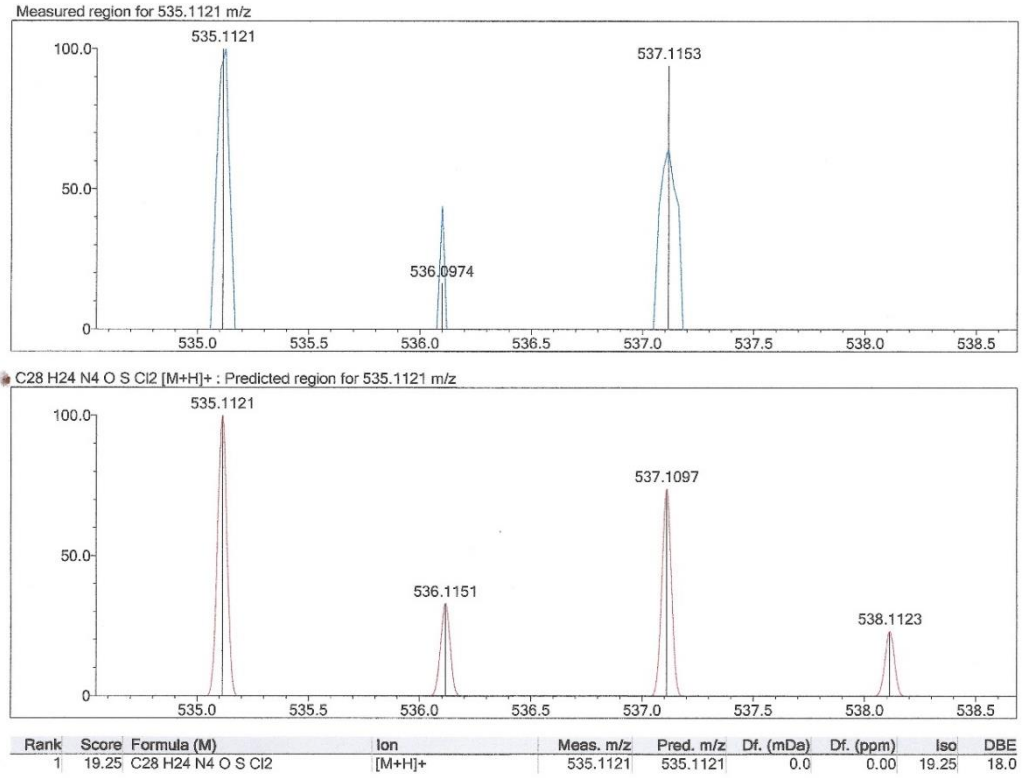
Şekil 4.32. Bileşik 3d'nin ^{13}C NMR spektrumu

HSQC (^1H NMR - ^{13}C NMR) (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21/47.92 (H_1/C_1), 3.26-3.33/43.61 ($\text{H}_\text{A}/\text{C}_4$), 3.74/66.37 (H_2/C_2), 3.99/43.61 ($\text{H}_\text{B}/\text{C}_4$), 5.63/63.70 ($\text{H}_\text{X}/\text{C}_5$) (Şekil 4.33).



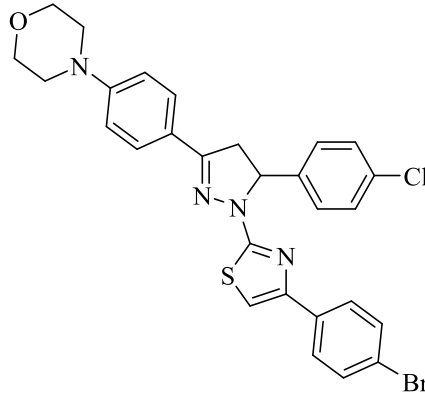
Şekil 4.33. Bileşik 3d'nin HSQC spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[M+H]^+$ $C_{28}H_{24}Cl_2N_4OS$ için hesaplanan: 535.1121, bulunan: 535.1121 (Şekil 4.34).



Şekil 4.34. Bileşik 3d'nin Kütle spektrumu

4.1.9. 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3e)

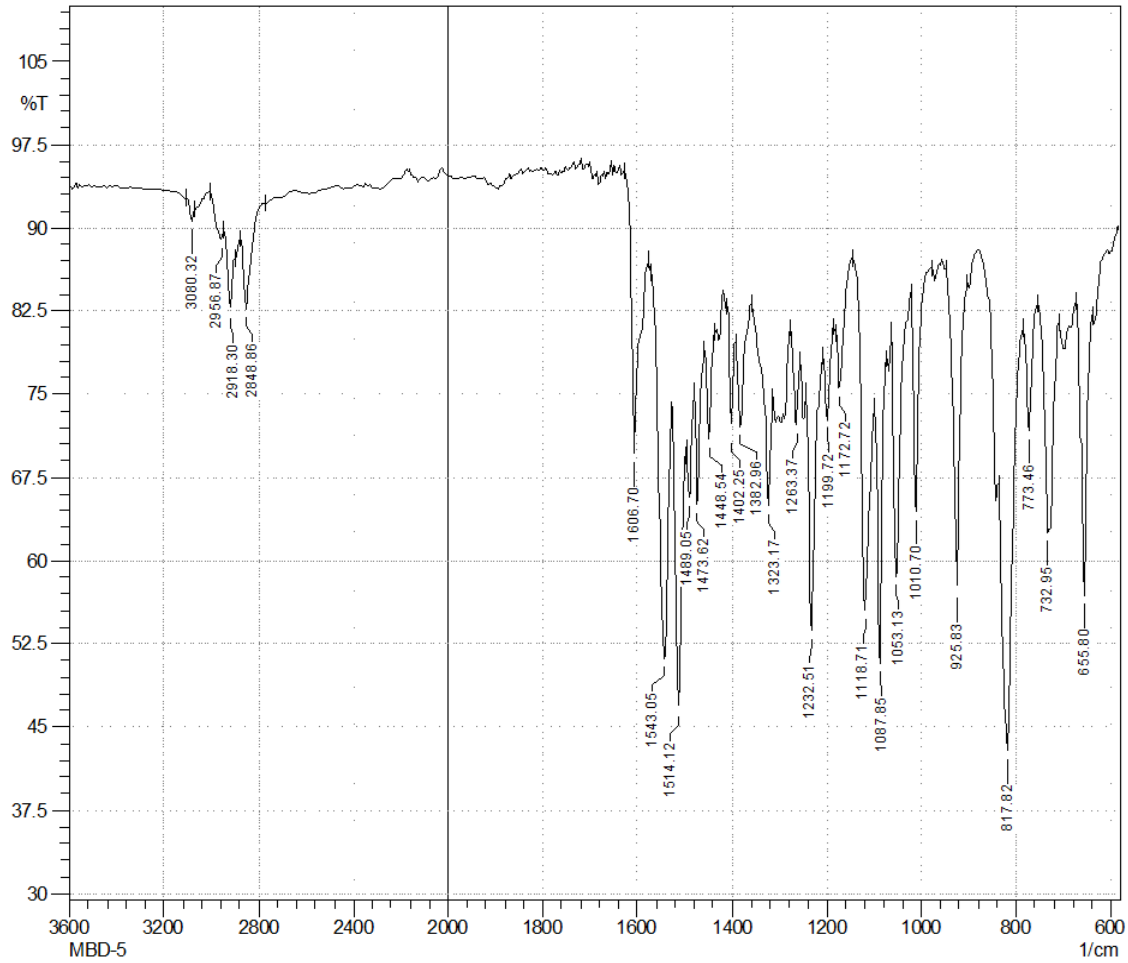


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (0.001 mol; 0.278 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %83

E.N. : 189.7 °C

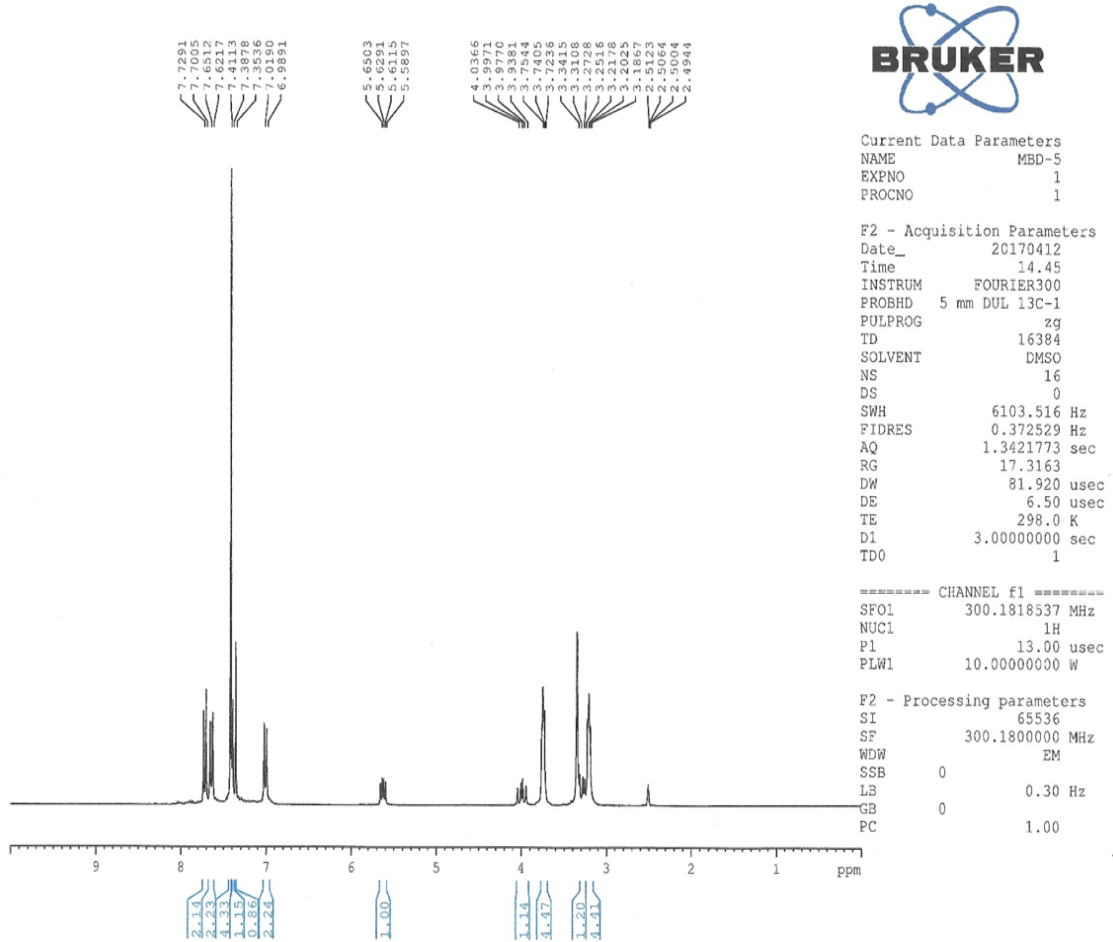
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3080.32 (aromatik C-H gerilim bandı), 2956.87, 2918.30, 2848.86 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1543.05, 1514.12, 1489.05, 1473.62, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1402.25, 1382.96, 1323.17, 1232.51, 1199.72, 1172.72, 1118.71, 1087.85, 1053.13, 1010.70 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 925.83, 817.82, 773.46, 732.95, 655.80 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.35).



Şekil 4.35. Bileşik 3e'nin IR spektrumu

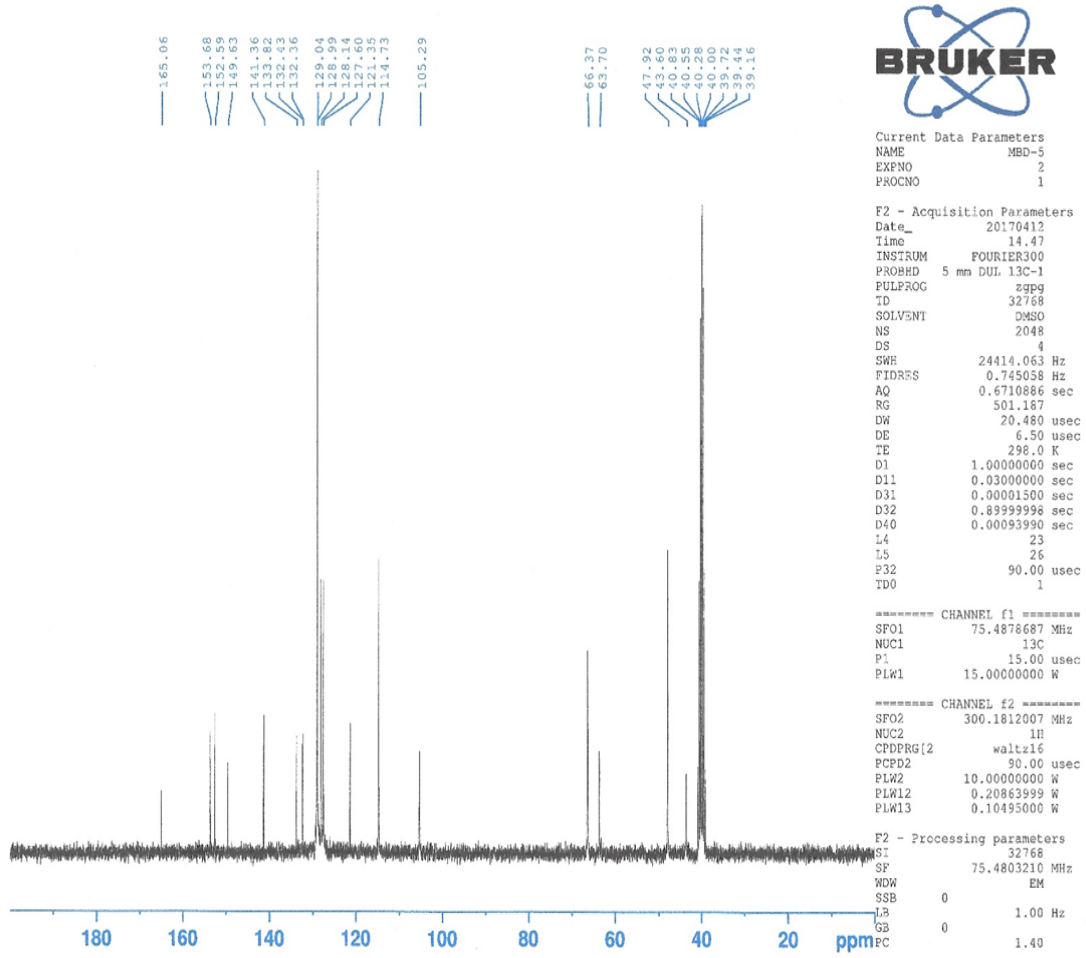
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3.20 (4H, t, $J = 4.59, 4.74, 9.33$ Hz, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.28 (1H, dd, $J_{AB} = 17.76$ Hz, $J_{AX} = 6.36$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_A$ pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.17, 5.07, 9.24$ Hz, $\text{H}_2\text{C-O-CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{BA} = 17.70$ Hz, $J_{BX} = 11.67$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_B$ pirazolin), 5.62 (1H, dd, $J_{BX} = 11.82$ Hz, $J_{AX} = 6.54$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_X$ pirazolin), 7.00 (2H, d, $J = 8.97$ Hz, aromatik protonlar), 7.35 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.39-7.41 (2H, m, aromatik protonlar), 7.41

(4H, s, aromatik protonlar), 7.64 (2H, d, $J = 8.85$ Hz, aromatik protonlar), 7.71 (2H, d, $J = 8.58$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.36).



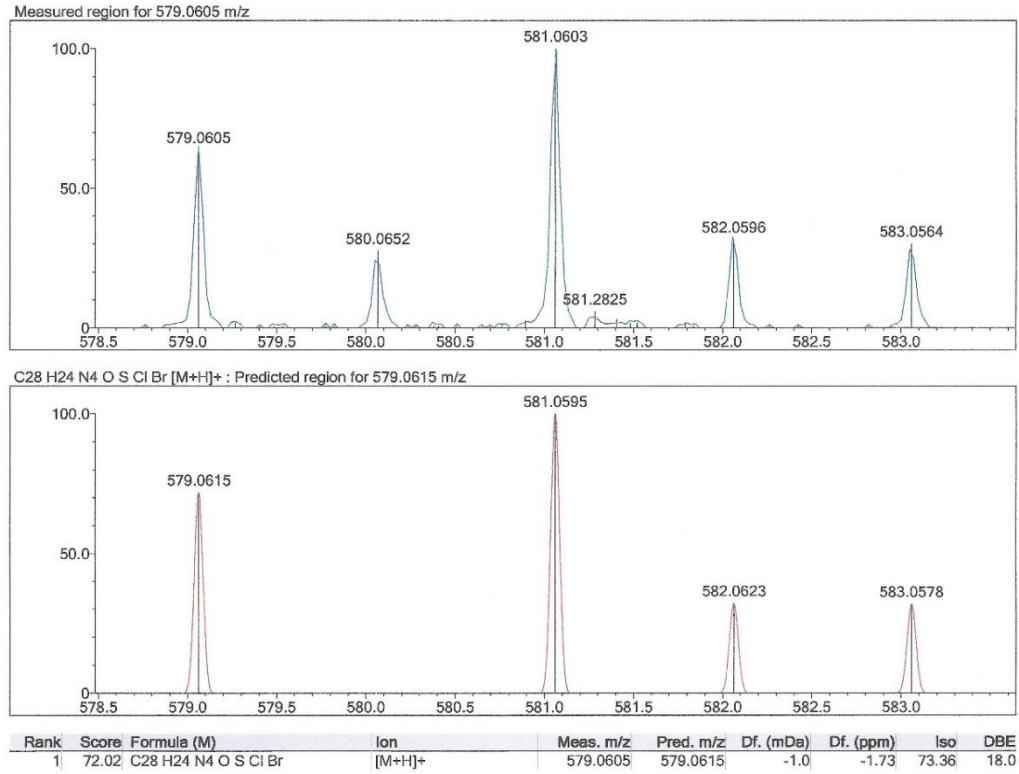
Şekil 4.36. Bileşik 3e'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 43.60 (CH_2 , pirazolin C_4), 47.92 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 63.70 (CH , pirazolin C_5), 66.37 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 105.29 (CH , tiyazol C_5), 114.73 (2CH , aromatik), 121.35 (C , aromatik), 127.60 (2CH , aromatik), 128.14 (2CH , aromatik), 128.99 (4CH , aromatik), 129.04 (2CH , aromatik), 132.36 (C , aromatik), 132.43 (C , aromatik), 133.82 (C , aromatik), 141.36 (C , aromatik), 149.63 (C , tiyazol C_4), 152.59 (C , pirazolin C_3), 153.68 (C , aromatik), 165.06 (C , tiyazol C_2) (Şekil 4.37).



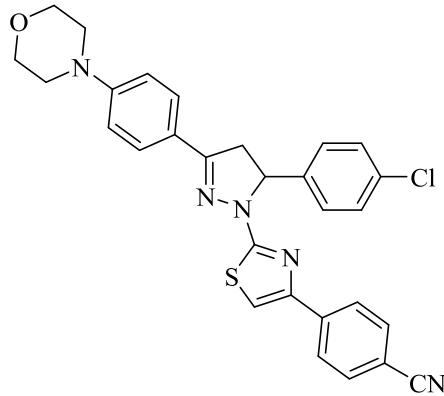
Şekil 4.37. Bileşik 3e'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrClN}_4\text{OS}$ için hesaplanan: 579.0615, bulunan: 579.0605 (Şekil 4.38).



Şekil 4.38. Bileşik 3e'nin Kütle spektrumu

4.1.10. 1-(4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3f)

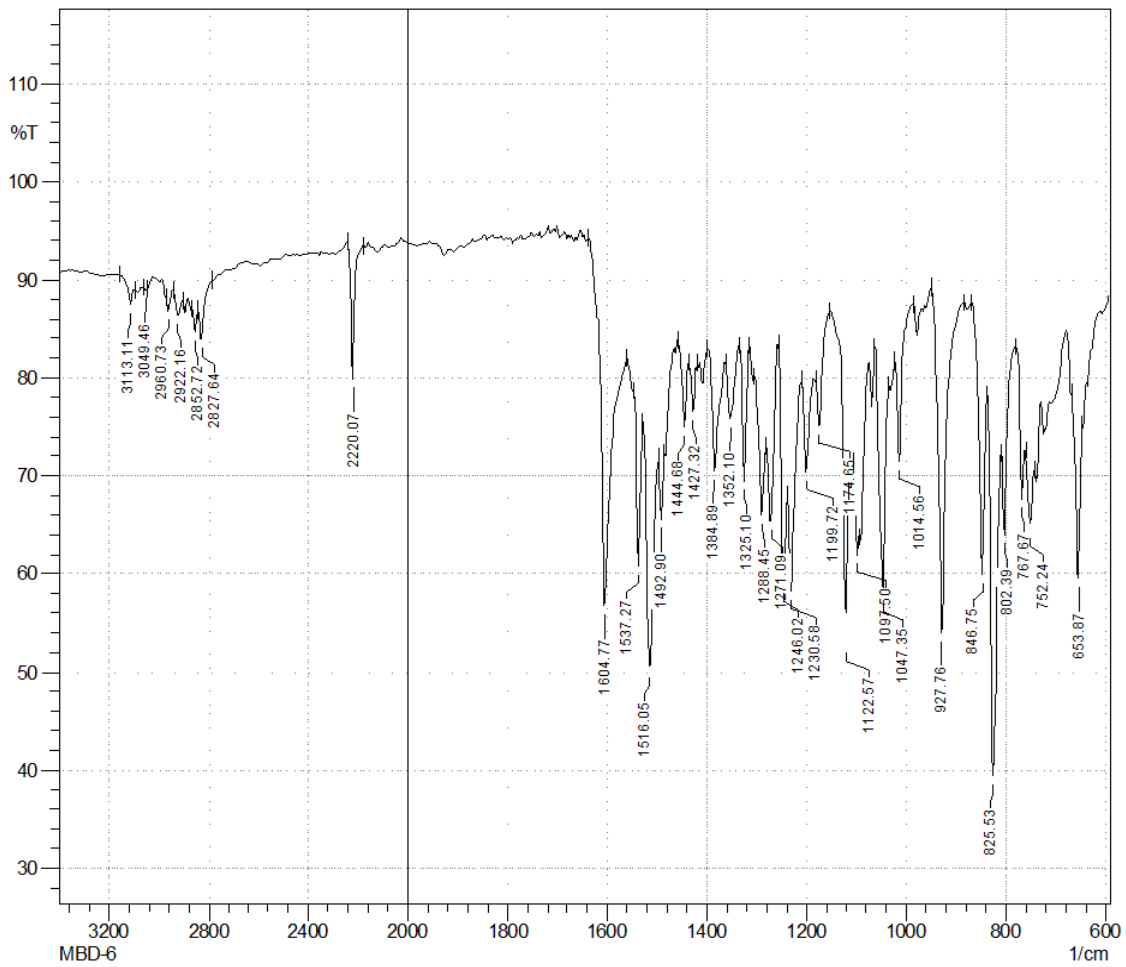


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (0.001 mol; 0.224 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %85

E.N. : 205.5 °C

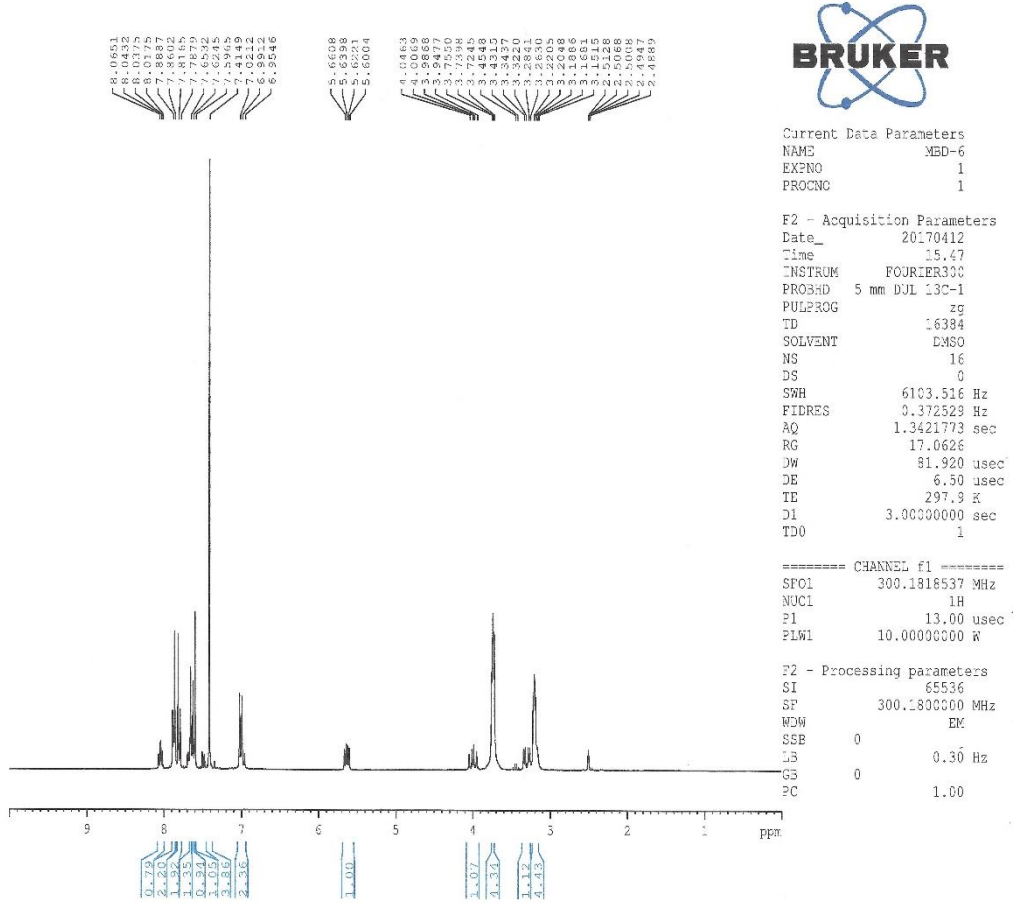
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3113.11, 3049.46 (aromatik C-H gerilim bandları), 2960.73, 2922.16, 2852.72, 2827.64 (alifatik C-H gerilim bandları), 2220.07 ($\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim bandı), 1604.77, 1537.27, 1516.05, 1492.90, 1444.68 ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gerilim bandları), 1427.32, 1384.89, 1352.10, 1325.10, 1288.45, 1271.09, 1246.02, 1230.58, 1199.72, 1174.65, 1122.57, 1097.50, 1047.35, 1014.56 (C-H eğilme, C-N , C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 927.76, 846.75, 825.53, 802.39, 767.67, 752.24, 653.87 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. Bileşik 3f'nin IR spektrumu

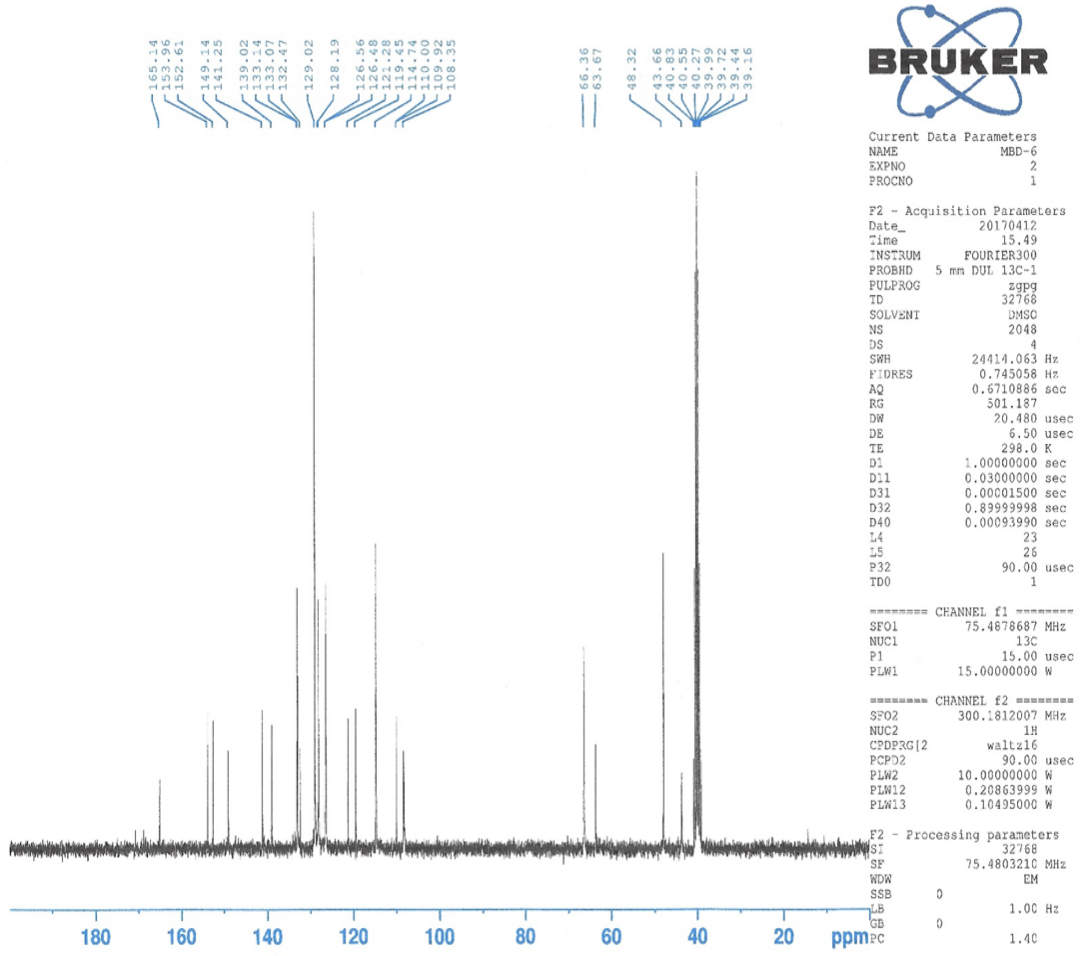
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.20 (4H, t, $J = 4.71, 4.86, 9.15$ Hz, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.30 (1H, dd, $J_{AB} = 17.70$ Hz, $J_{AX} = 6.33$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_A$ pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.56, 4.59, 9.48$ Hz, $\text{H}_2\text{C-O-CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{BA} = 17.76$ Hz, $J_{BX} = 11.73$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_B$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{BX} = 11.82$ Hz, $J_{AX} = 6.51$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_X$ pirazolin), 7.01 (2H, d, $J = 9.00$ Hz,

aromatik protonlar), 7.41 (4H, s, aromatik protonlar), 7.60 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.62-7.65 (2H, m, aromatik protonlar), 7.80 (2H, d, $J = 8.58$ Hz, aromatik protonlar), 7.87 (2H, d, $J = 8.55$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.40).



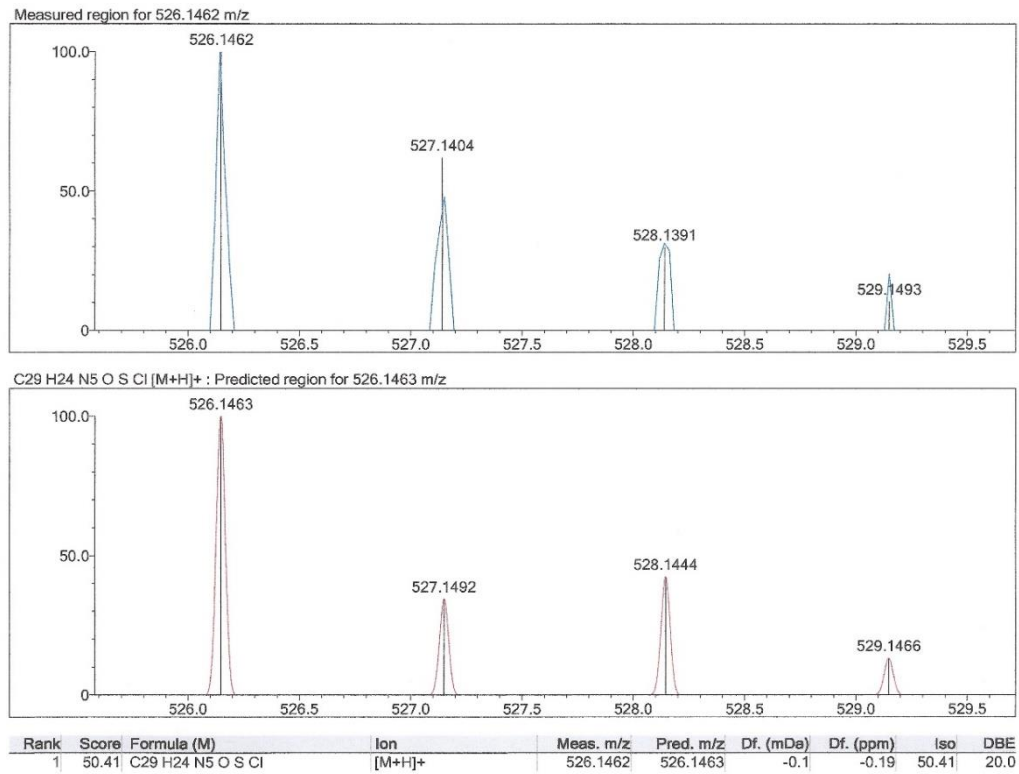
Şekil 4.40. Bileşik 3f'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.66 (CH₂, pirazolin C₄), 47.92 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.67 (CH, pirazolin C₅), 66.36 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 108.35 (CH, tiyazol C₅), 109.92 (C, aromatik), 110.00 (CH, aromatik), 114.74 (CH, aromatik), 119.45 (C, -C $\equiv$ N), 121.28 (C, aromatik), 126.48 (CH, aromatik), 126.56 (CH, aromatik), 128.19 (2CH, aromatik), 129.02 (4CH, aromatik), 132.47 (C, aromatik), 133.07 (CH, aromatik), 133.14 (CH, aromatik), 139.02 (C, aromatik), 141.25 (C, aromatik), 149.14 (C, tiyazol C₄), 152.61 (C, pirazolin C₃), 153.96 (C, aromatik), 165.14 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.41).



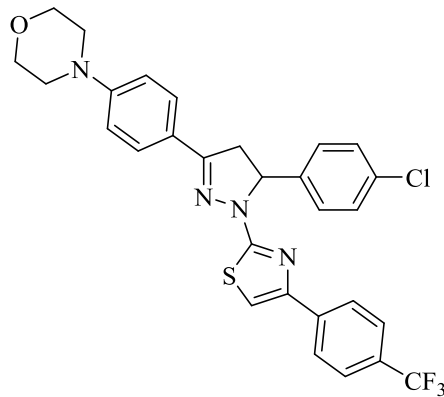
Şekil 4.41. Bileşik 3f'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{OS}$ için hesaplanan: 526.1463, bulunan: 526.1462 (Şekil 4.42).



Şekil 4.42. Bileşik 3f'nin Kütle spektrumu

4.1.11. 1-(4-(4-Triflorometilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3g)

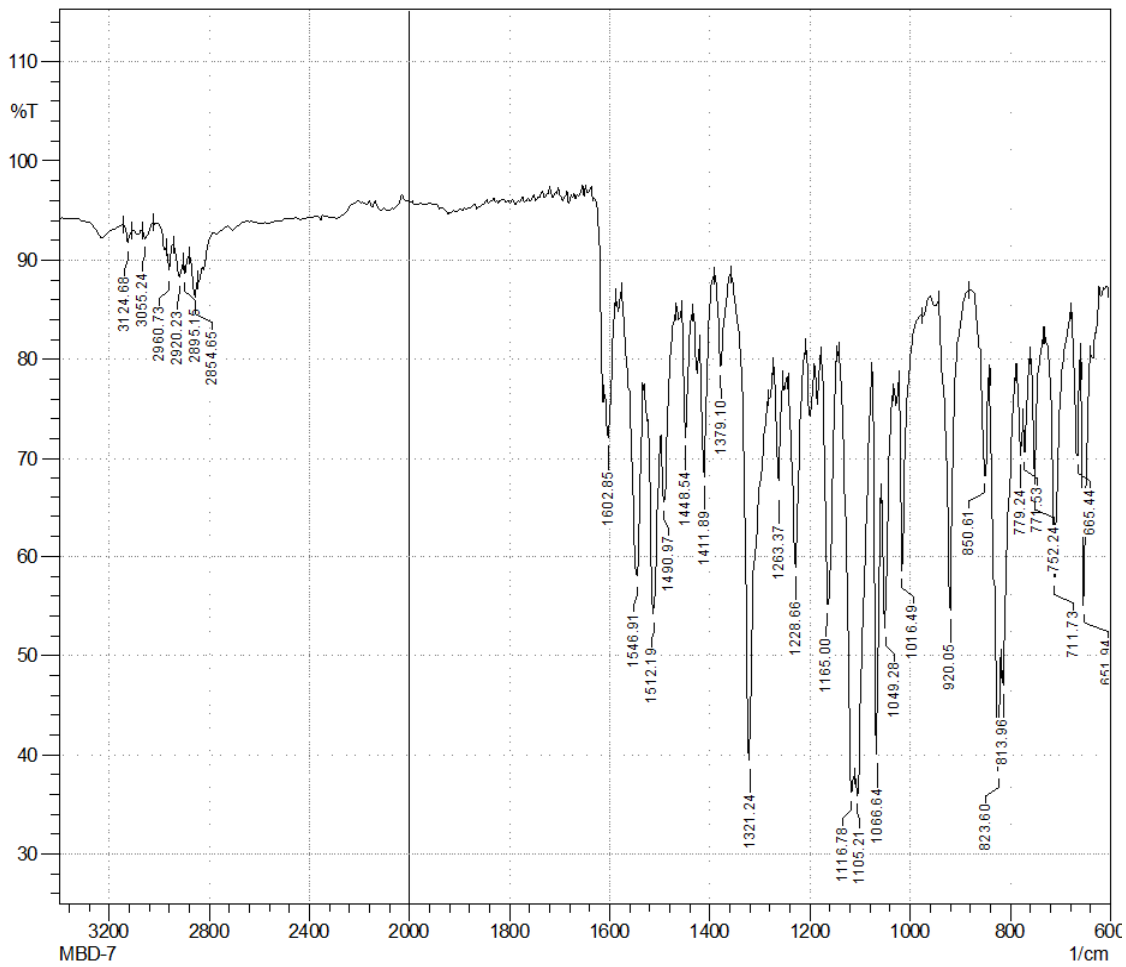


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon (0.001 mol; 0.267 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %80

E.N. : 187.2 °C

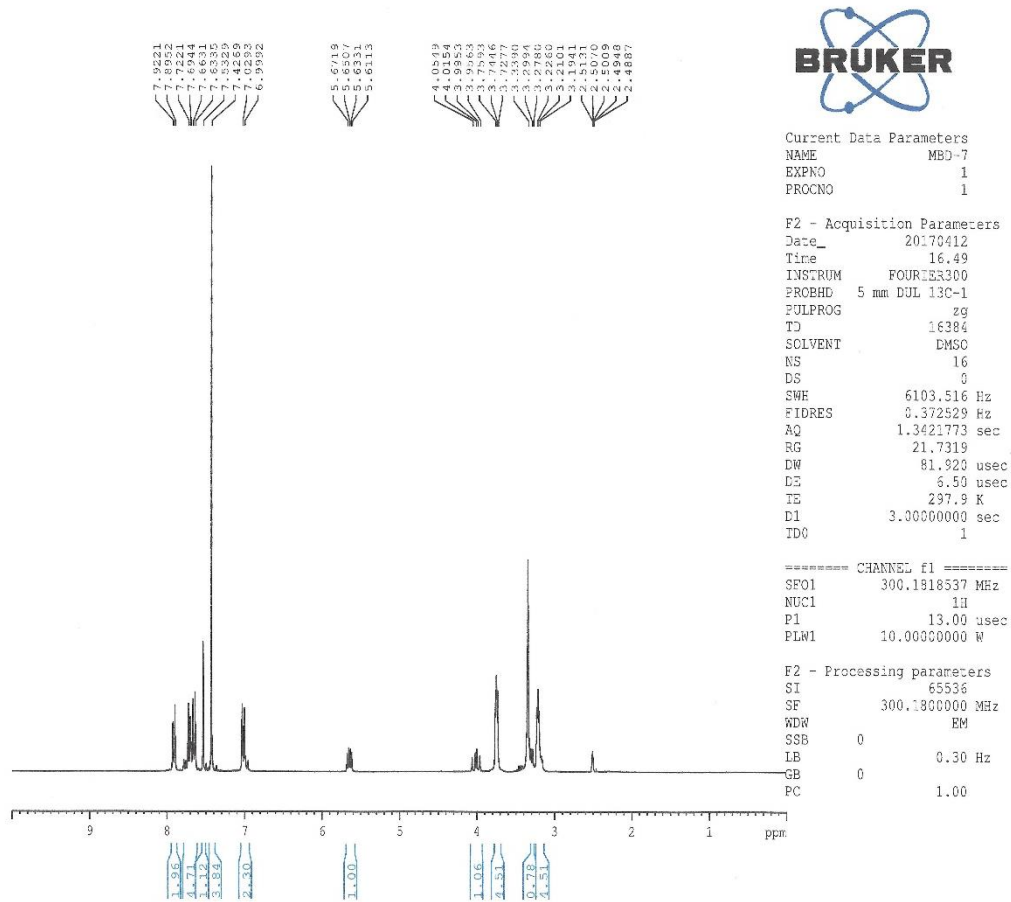
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3124.68, 3055.24 (aromatik C-H gerilim bandları), 2960.73, 2920.23, 2895.15, 2854.65 (alifatik C-H gerilim bandları), 1602.85, 1546.91, 1512.19, 1490.97, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1411.89, 1379.10, 1321.24, 1263.37, 1228.66, 1165.00, 1116.78, 1105.21, 1066.64, 1049.28, 1016.49 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 920.05, 850.61, 823.60, 813.96, 779.24, 771.53, 752.24, 711.73, 665.44, 651.94 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.43).



Şekil 4.43. Bileşik 3g'nin IR spektrumu

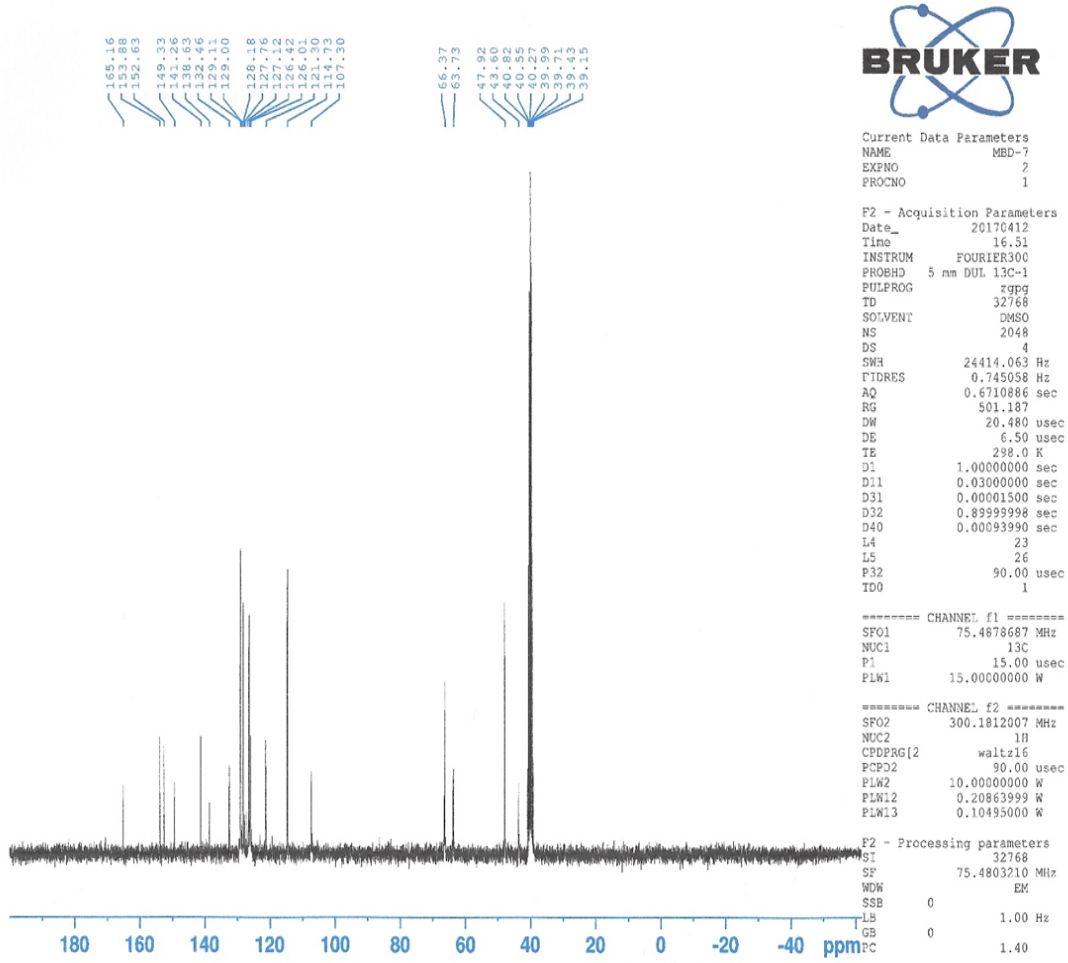
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.21 (4H, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$, t, $J = 4.77, 4.80, 9.57$ Hz), 3.28-3.34 (1H, m, $\text{C}_4-\text{H}_\text{A}$ pirazolin), 3.74 (4H, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$, t, $J = 4.41, 5.07, 9.48$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.73$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.70$ Hz, $\text{C}_4-\text{H}_\text{B}$ pirazolin), 5.64 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.82$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.54$ Hz, $\text{C}_5-\text{H}_\text{X}$ pirazolin), 7.01 (2H, d, $J = 9.03$ Hz, aromatik protonlar), 7.43

(4H, s, aromatik protonlar), 7.53 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.65 (2H, d, $J = 8.88$ Hz, aromatik protonlar), 7.71 (2H, d, $J = 8.31$ Hz, aromatik protonlar), 7.91 (2H, d, $J = 8.07$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.44).



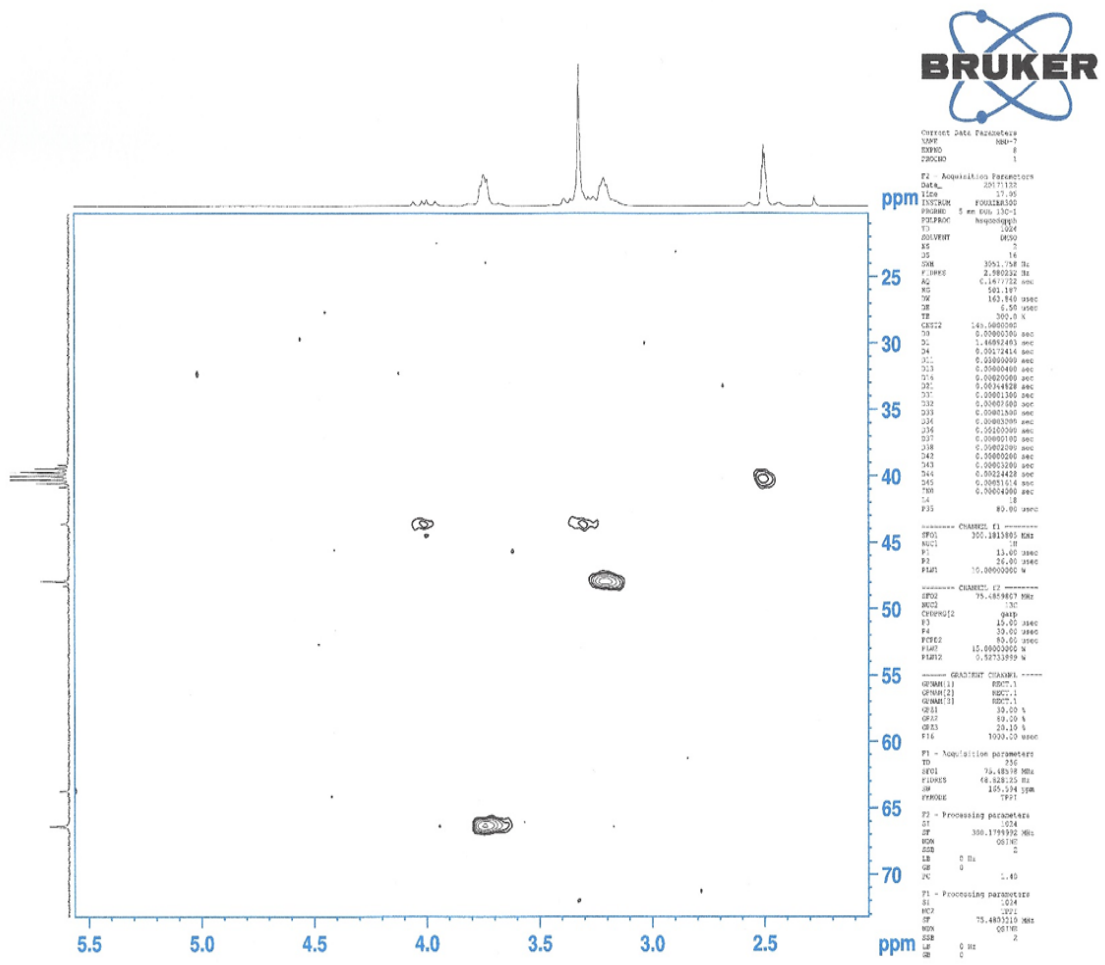
Şekil 4.44. Bileşik 3g'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.60 (CH₂, pirazolin C₄), 47.92 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.73 (CH, pirazolin C₅), 66.37 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 107.30 (CH, tiyazol C₅), 114.73 (2CH, aromatik), 121.30 (C, aromatik), 126.01 (C, -CF₃), 126.42 (2CH, aromatik), 127.12 (CH, aromatik), 127.36 (CH, aromatik), 128.18 (2CH, aromatik), 129.00 (2CH, aromatik), 129.11 (2CH, aromatik), 132.46 (2C, aromatik), 138.63 (C, aromatik), 141.26 (C, aromatik), 149.33 (C, tiyazol C₄), 152.63 (C, pirazolin C₃), 153.88 (C, aromatik), 165.16 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.45).



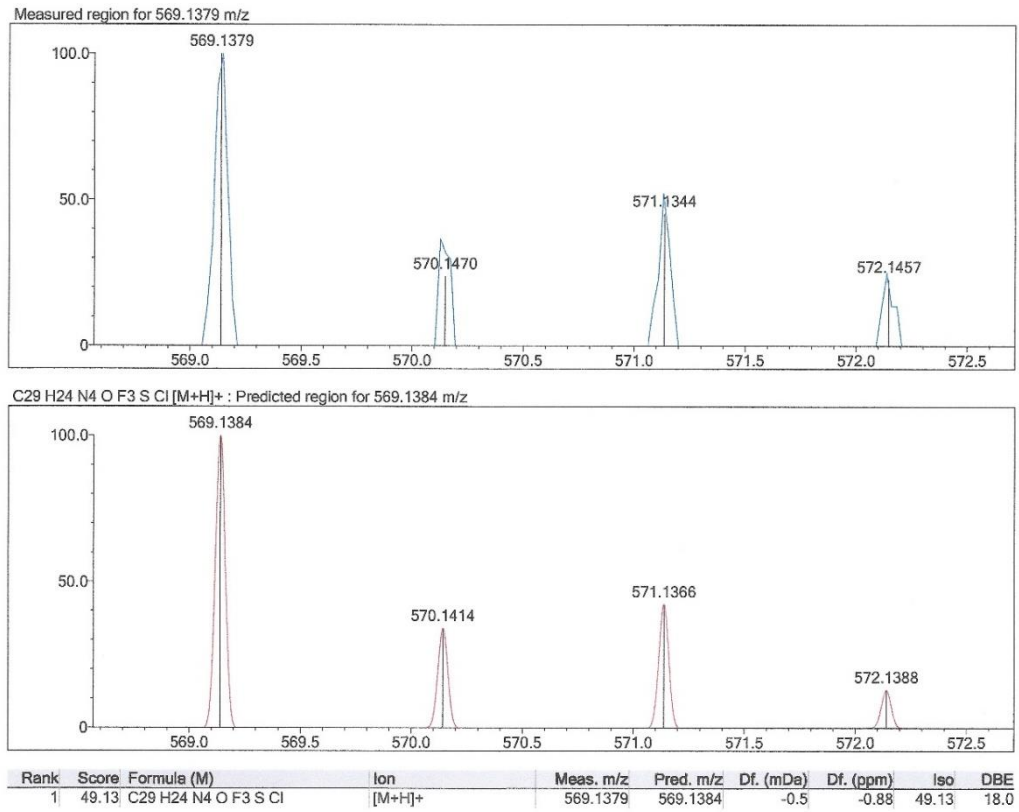
Şekil 4.45. Bileşik 3g'nin ^{13}C NMR spektrumu

HSQC (^1H NMR - ^{13}C NMR) (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21/47.92 (H_1/C_1), 3.28-3.34/43.60 ($\text{H}_\text{A}/\text{C}_4$), 3.74/66.37 (H_2/C_2), 4.00/43.60 ($\text{H}_\text{B}/\text{C}_4$) (Şekil 4.46).



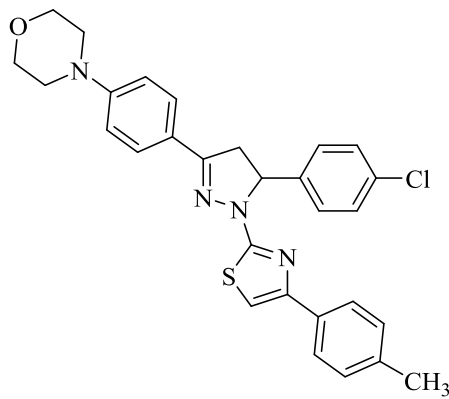
Şekil 4.46. Bileşik 3g'nin HSQC spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[M+H]^+$ $C_{29}H_{24}ClF_3N_4OS$ için hesaplanan: 569.1384, bulunan: 569.1379 (Şekil 4.47).



Şekil 4.47. Bileşik 3g'nin Kütle spektrumu

4.1.12. 1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3h)

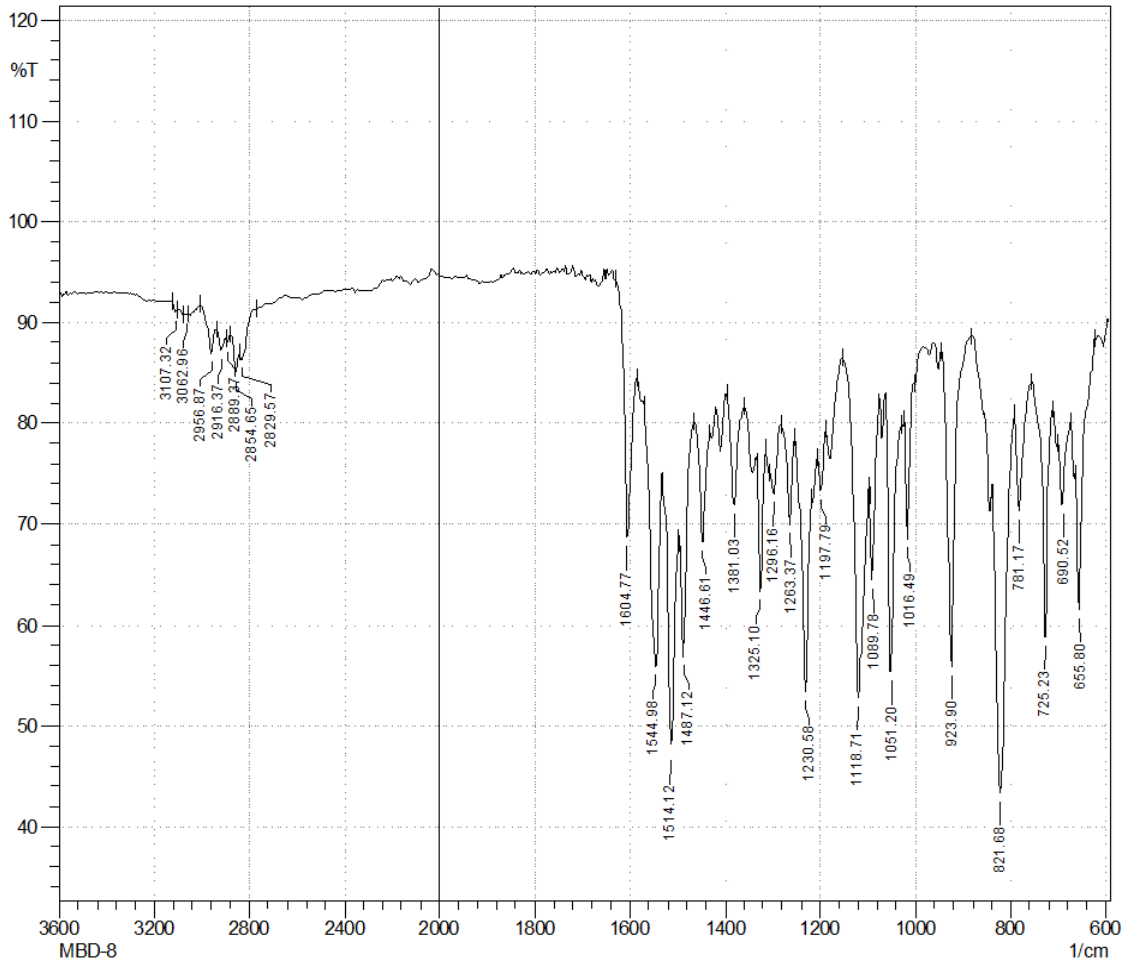


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (0.001 mol; 0.213 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %78

E.N. : 203.2 °C

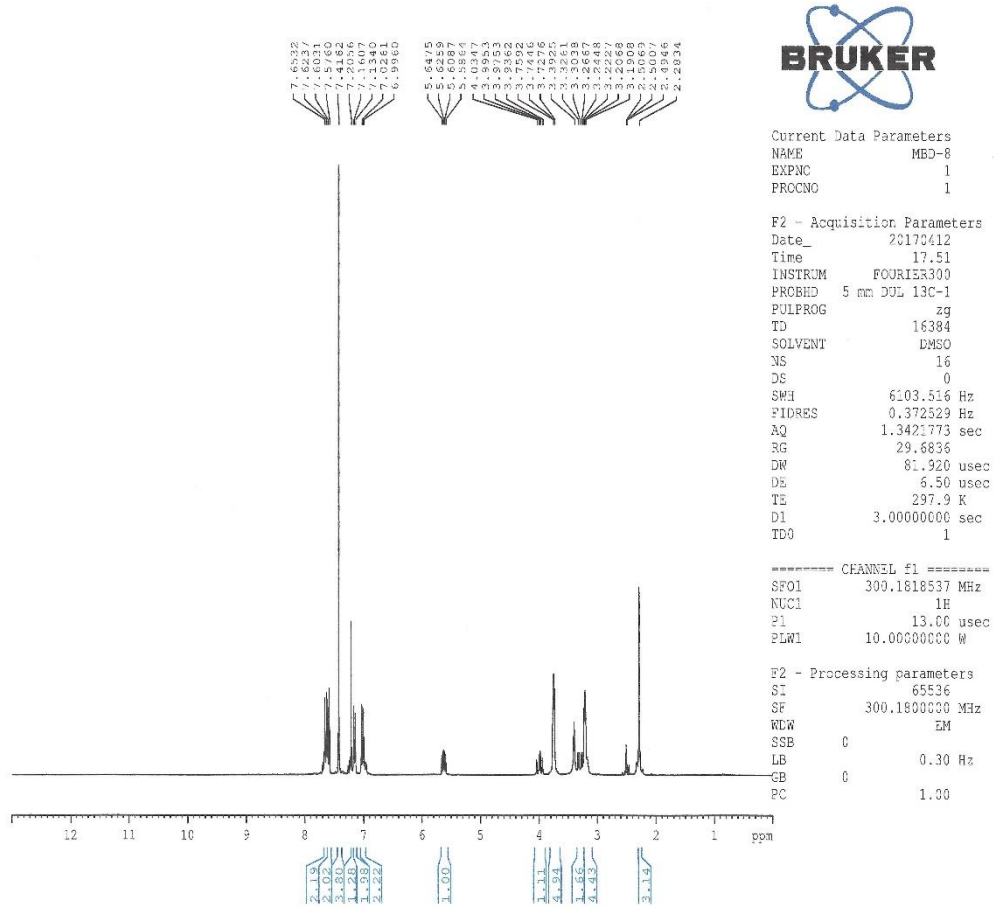
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3107.32, 3062.96 (aromatik C-H gerilim bandları), 2956.87, 2916.37, 2889.37, 2854.65, 2829.57 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1544.98, 1514.12, 1487.12, 1446.61 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1381.03, 1325.10, 1296.16, 1263.37, 1230.58, 1197.79, 1118.71, 1089.78, 1051.20, 1016.49 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 923.90, 821.68, 781.17, 725.23, 690.52, 655.80 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.48).



Şekil 4.48. Bileşik 3h'nin IR spektrumu

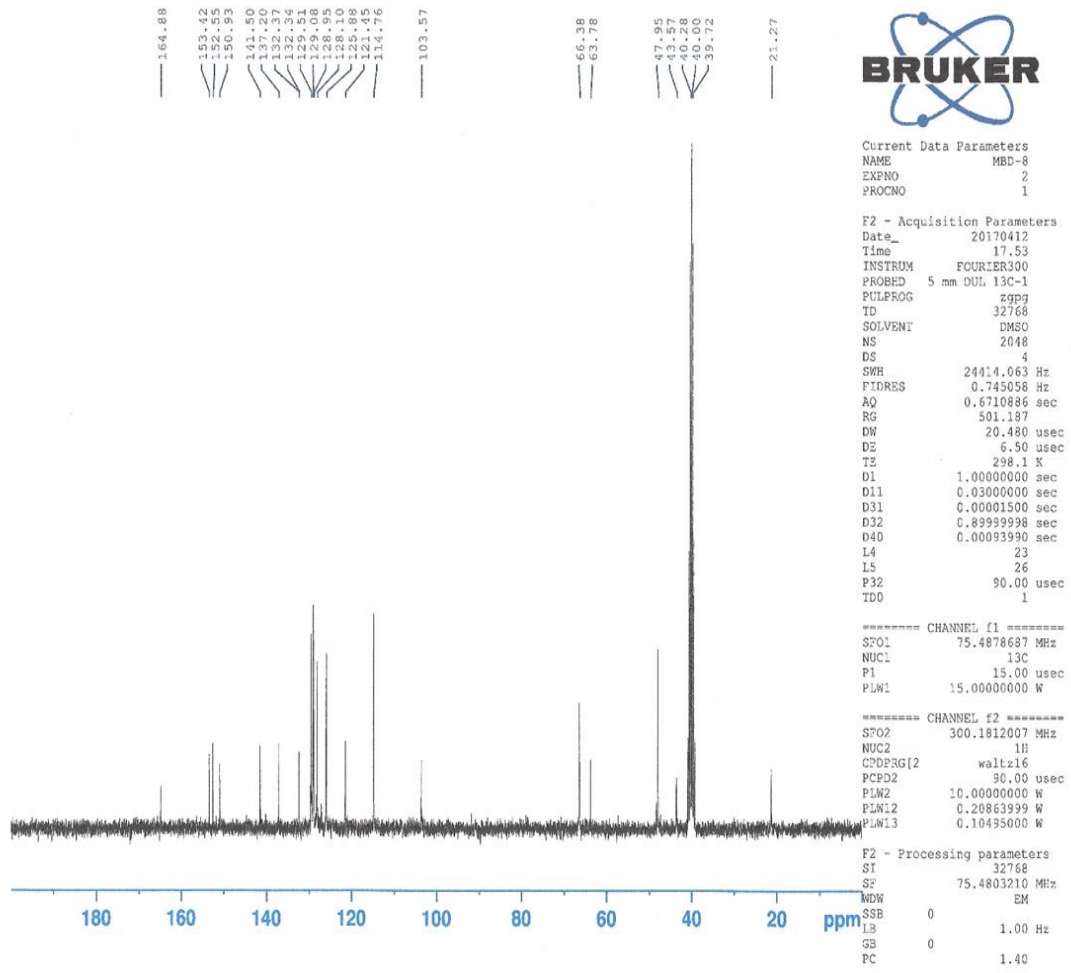
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.28 (3H, s, CH_3), 3.21 (4H, t, $J = 4.77, 4.80, 9.57$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.29 (1H, dd, $J_{AB} = 17.70$ Hz, $J_{AX} = 6.57$ Hz, C_4-H_A pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.38, 5.10, 9.48$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{BA} = 17.73$ Hz, $J_{BX} = 11.73$

Hz, C₄-H_B pirazolin), 5.62 (1H, dd, $J_{BX} = 11.85$ Hz, $J_{AX} = 6.69$ Hz, C₅-H_X pirazolin), 7.01 (2H, d, $J = 9.03$ Hz, aromatik protonlar), 7.15 (2H, d, $J = 8.01$ Hz, aromatik protonlar), 7.21 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.42 (4H, s, aromatik protonlar), 7.59 (2H, d, $J = 8.13$ Hz, aromatik protonlar), 7.64 (2H, d, $J = 8.85$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.49).



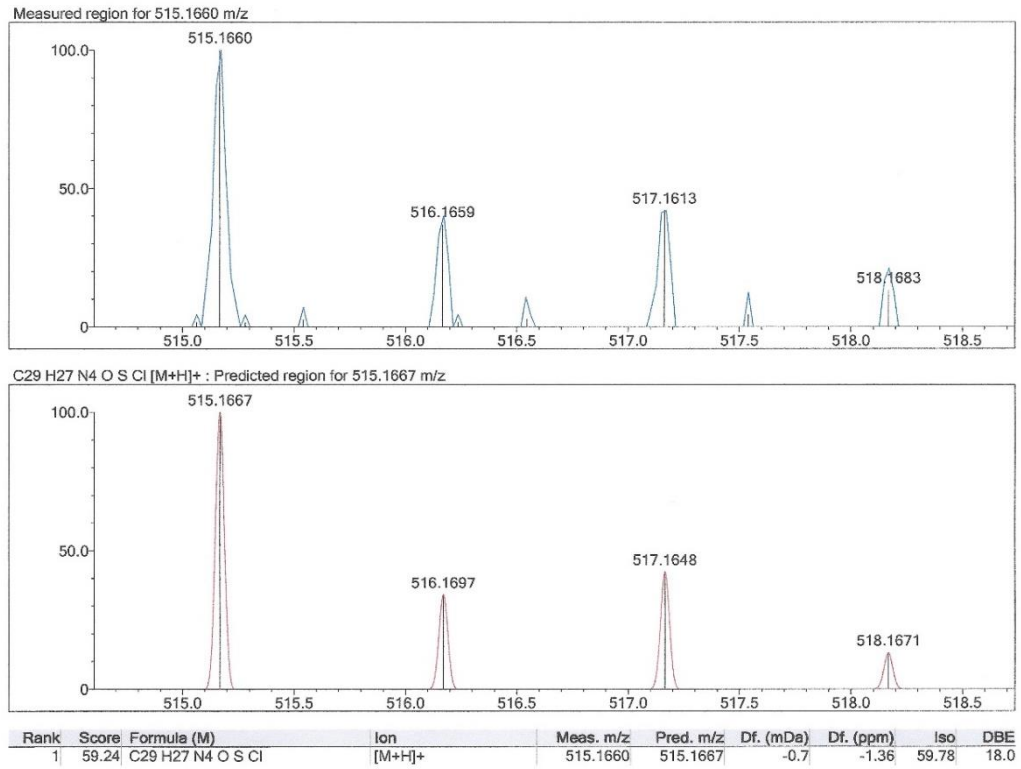
Şekil 4.49. Bileşik 3h'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.27 (CH₃), 43.57 (CH₂, pirazolin C₄), 47.95 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.78 (CH, pirazolin C₅), 66.38 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 103.57 (CH, tiyazol C₅), 114.76 (2CH, aromatik), 121.45 (C, aromatik), 125.88 (2CH, aromatik), 128.10 (2CH, aromatik), 128.95 (2CH, aromatik), 129.08 (2CH, aromatik), 129.51 (2CH, aromatik), 132.34 (C, aromatik), 132.37 (C, aromatik), 137.20 (C, aromatik), 141.50 (C, aromatik), 150.93 (C, tiyazol C₄), 152.55 (C, pirazolin C₃), 153.42 (C, aromatik), 164.88 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.50).



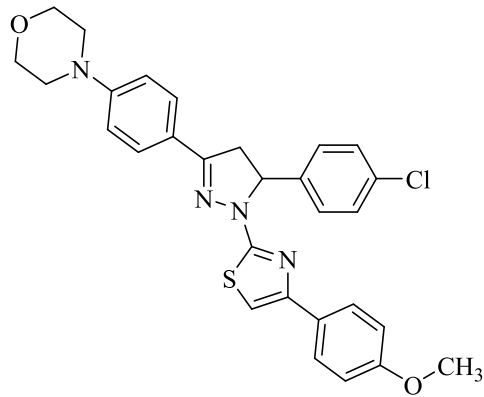
Şekil 4.50. Bileşik 3h'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{OS}$ için hesaplanan: 515.1667, bulunan: 515.1660 (Şekil 4.51).



Şekil 4.51. Bileşik 3h'nin Kütle spektrumu

4.1.13. 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3i)

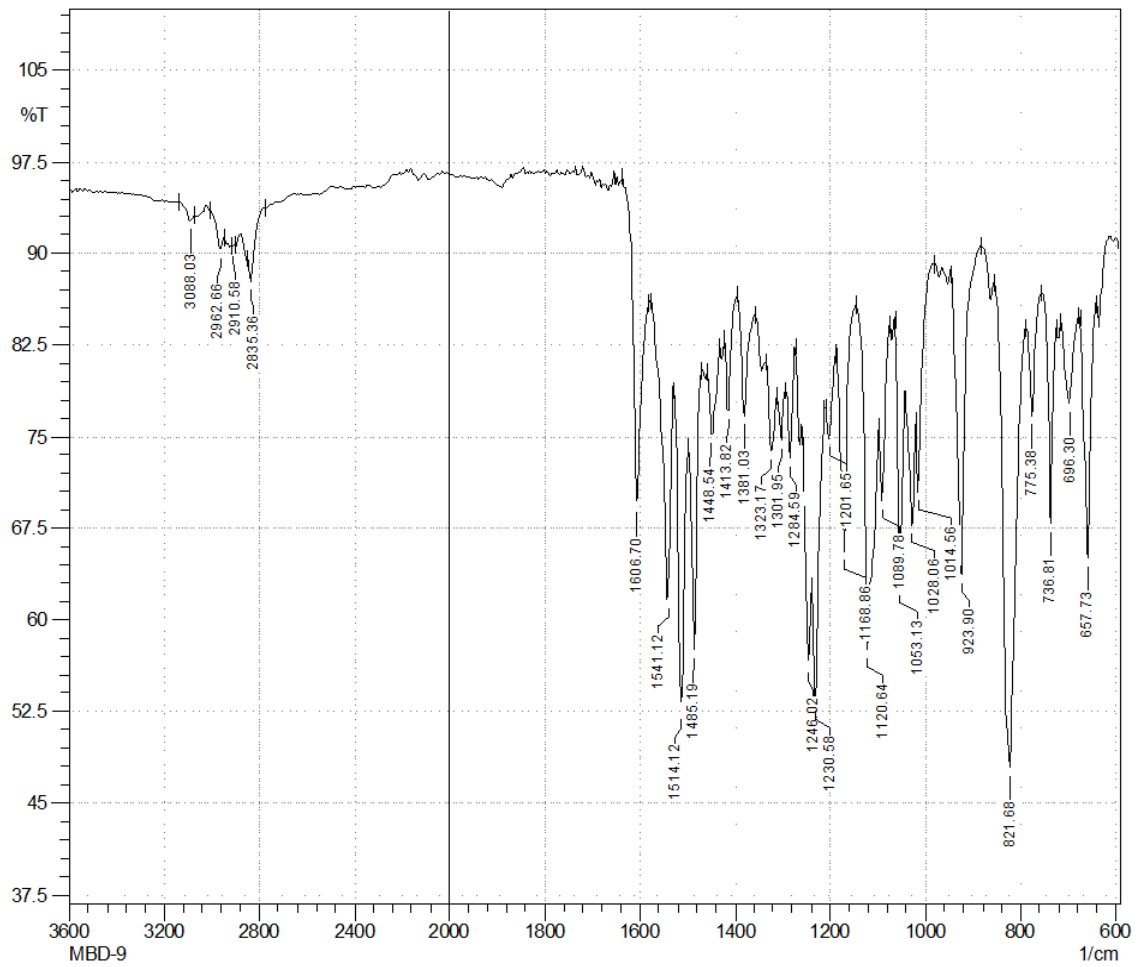


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (0.001 mol; 0.229 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %77

E.N. : 181.6 °C

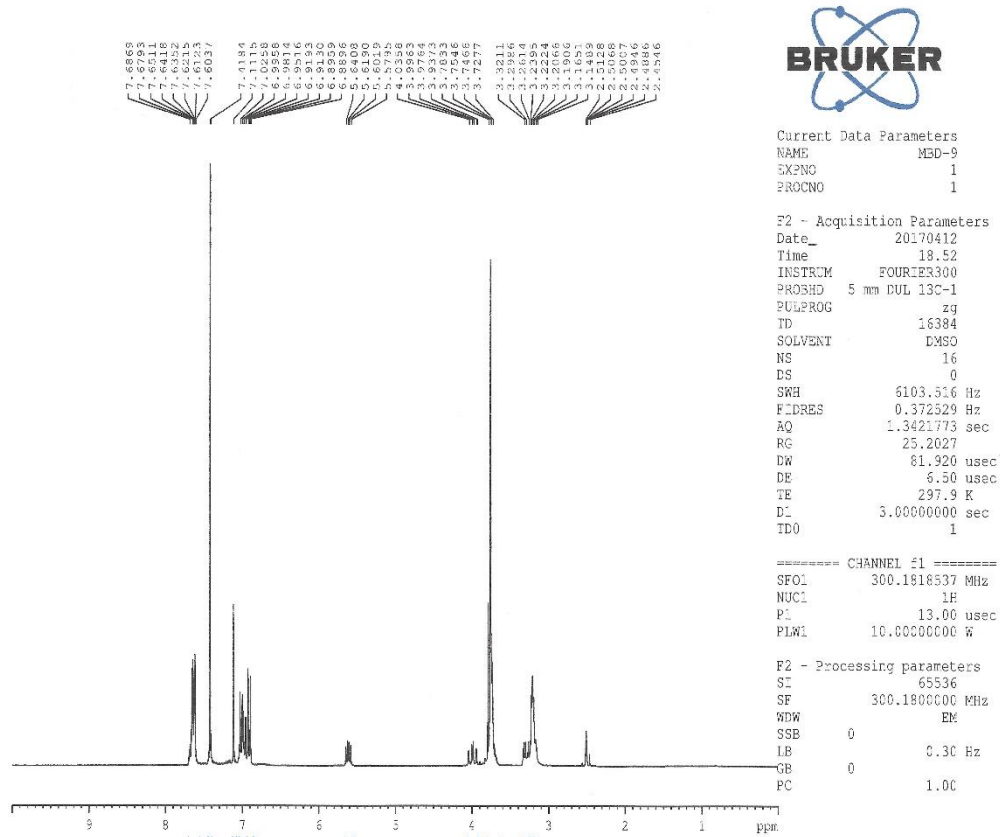
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3088.03 (aromatik C-H gerilim bandı), 2962.66, 2910.58, 2835.36 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1541.12, 1514.12, 1485.19, 1448.54 ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gerilim bandları), 1413.82, 1381.03, 1323.17, 1301.95, 1296.16, 1284.59, 1246.02, 1230.58, 1201.65, 1168.86, 1120.64, 1089.78, 1053.13, 1028.06, 1014.56 (C-H eğilme, C-N , C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 923.90, 821.68, 775.38, 736.81, 696.30, 657.73 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.52).



Şekil 4.52. Bileşik 3i'nin IR spektrumu

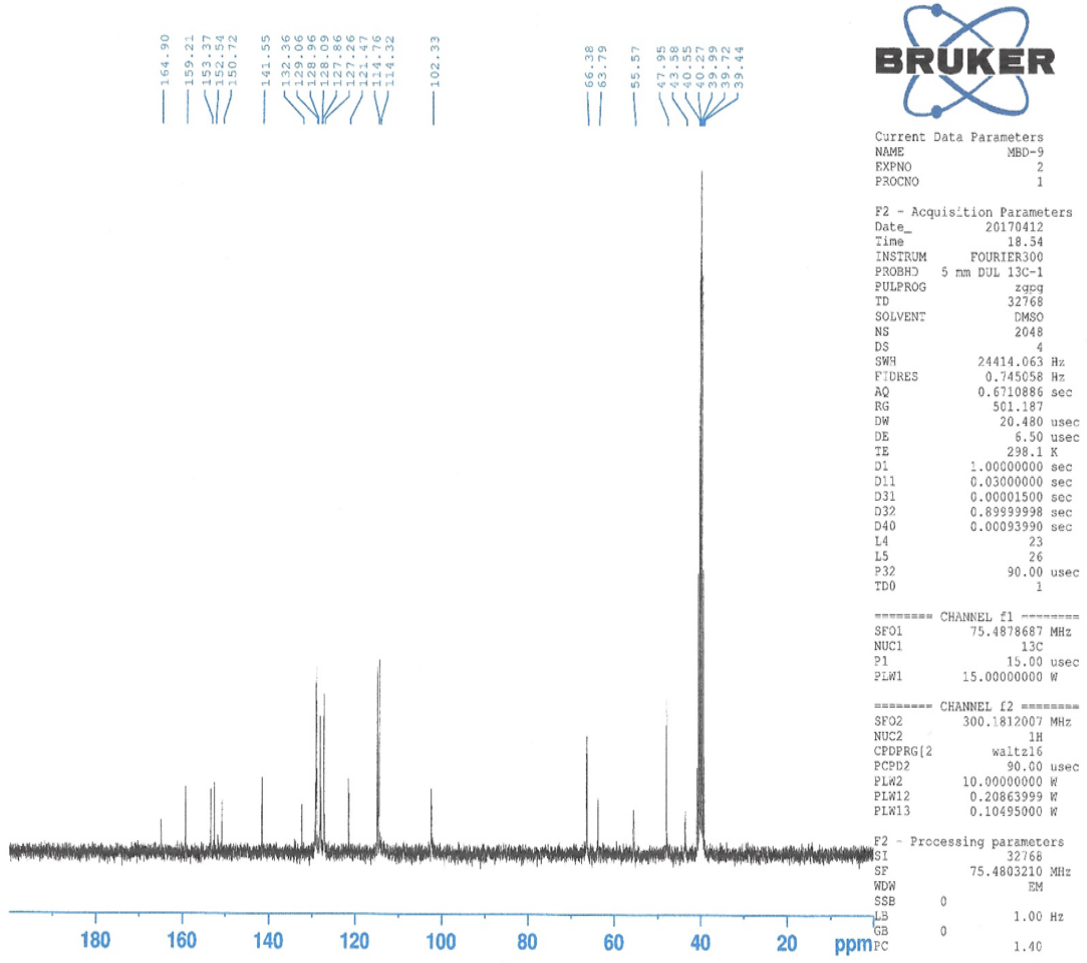
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3.21 (4H, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$, t, $J = 4.74, 4.80, 9.54$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J_{AB} = 17.73$ Hz, $J_{AX} = 6.57$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_A$ pirazolin), 3.73-3.75 (4H, m, $\text{H}_2\text{C-O-CH}_2$), 3.78 (3H, s, O-CH_3), 3.99 (1H, dd, $J_{BA} = 17.70$ Hz, $J_{BX} = 11.73$, $\text{C}_4\text{-H}_B$ pirazolin), 5.61 (1H, dd, $J_{BX} = 11.85$ Hz, $J_{AX} = 6.72$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_X$ pirazolin), 6.90 (2H, d, $J = 8.91$ Hz,

aromatik protonlar), 6.97 (1H, d, $J = 8.94$ Hz, aromatik protonlar), 7.01 (1H, d, $J = 9.00$ Hz, aromatik proton), 7.11 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.42 (4H, s, aromatik protonlar), 7.62 (4H, d, $J = 9.15$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.53).



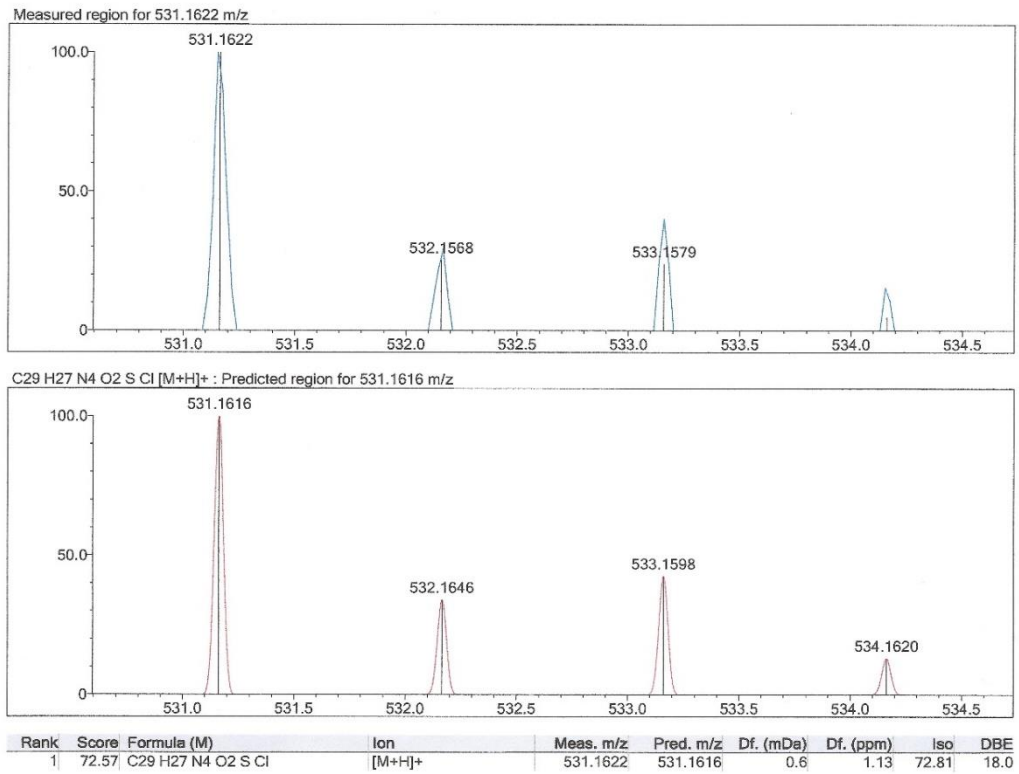
Şekil 4.53. Bileşik 3i'nin 1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 43.58 (CH_2 , pirazolin C_4), 47.95 ($2CH_2$, $H_2C-N-CH_2$), 55.57 (CH_3 , O- CH_3), 63.79 (CH , pirazolin C_5), 66.38 ($2CH_2$, $H_2C-O-CH_2$), 102.33 (CH , tiyazol C_5), 114.32 ($2CH$, aromatik), 114.76 ($2CH$, aromatik), 121.47 (C , aromatik), 127.26 ($2CH$, aromatik), 127.86 (C , aromatik), 128.09 ($2CH$, aromatik), 128.96 ($2CH$, aromatik), 129.06 ($2CH$, aromatik), 132.36 (C , aromatik), 141.55 (C , aromatik), 150.72 (C , tiyazol C_4), 152.54 (C , pirazolin C_3), 153.37 (C , aromatik), 159.21 (C , aromatik), 164.90 (C , tiyazol C_2) (Şekil 4.54).



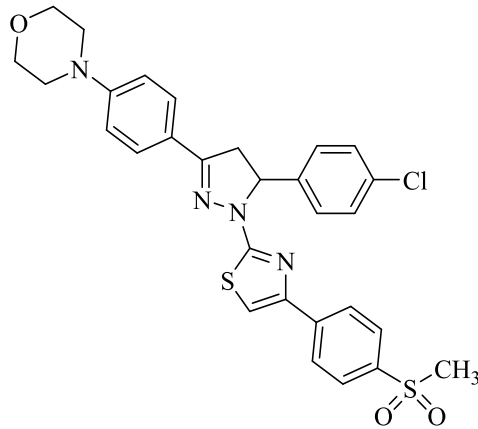
Şekil 4.54. Bileşik 3i'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 531.1616, bulunan: 531.1622 (Şekil 4.55).



Şekil 4.55. Bileşik 3i'nin Kütle spektrumu

4.1.14. 1-(4-(4-Metilsülfonilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3j)

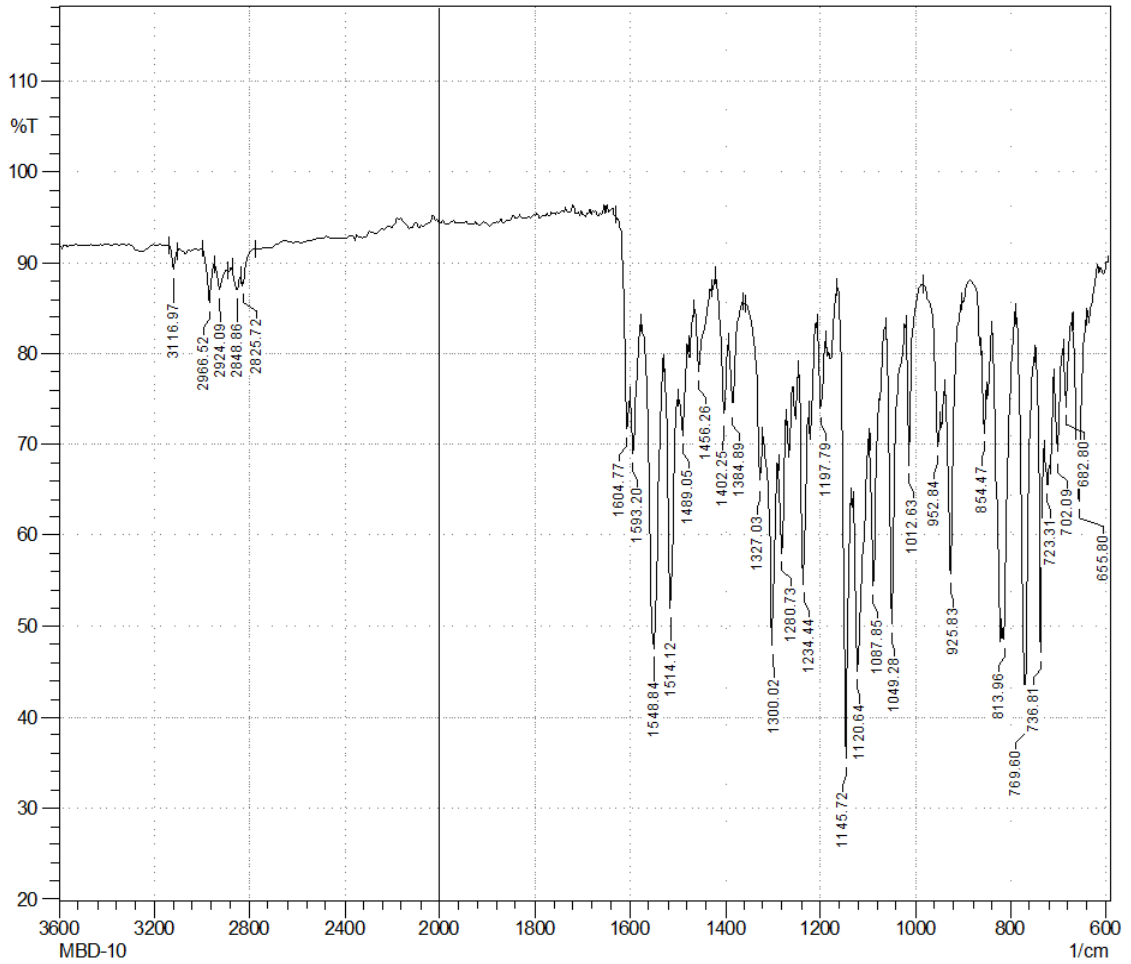


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon (0.001 mol; 0.277 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %76

E.N. : 250.3 °C

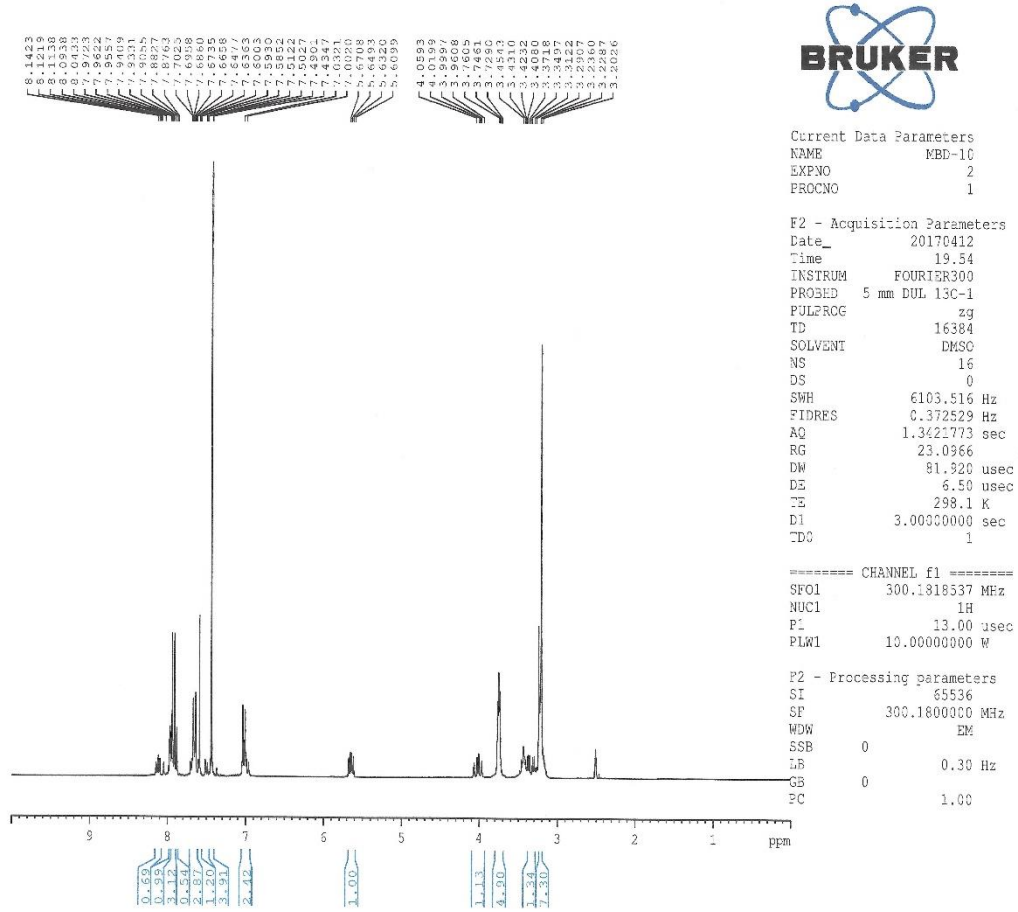
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3116.97, 3062.96 (aromatik C-H gerilim bandları), 2966.52, 2924.09, 2848.86, 2825.72 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1593.20, 1548.84, 1514.12, 1489.05, 1456.26 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1402.25, 1384.89, 1327.03, 1300.02, 1280.73, 1234.44, 1197.79, 1145.72, 1120.64, 1087.85, 1049.28, 1012.63 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 952.84, 925.83, 854.47, 813.96, 769.60, 736.81, 723.31, 702.09, 682.80, 655.80 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.56).



Şekil 4.56. Bileşik 3j'nin IR spektrumu

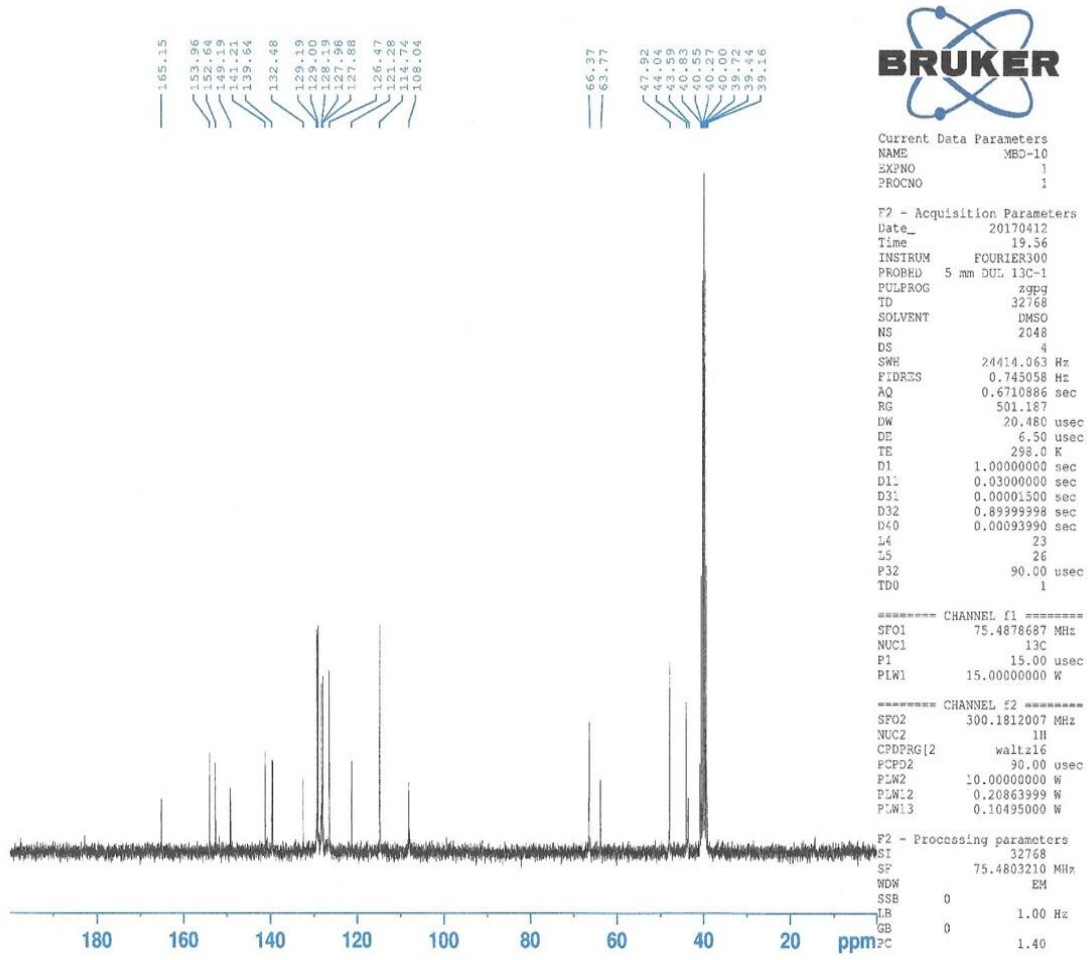
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.20-3.23 (4H, m, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.24 (3H, s, SO_2-CH_3), 3.33 (1H, dd, $J_{AB} = 17.70$ Hz, $J_{AX} = 6.45$ Hz, C_4-H_A pirazolin), 3.74 (4H, t, $J = 4.32, 5.13, 9.45$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.01 (1H, dd, $J_{BA} = 17.73$ Hz, $J_{BX} = 11.67$ Hz, C_4-H_B

pirazolin), 5.64 (1H, dd, $J_{BX} = 11.82$ Hz, $J_{AX} = 6.63$ Hz, C₅-H_X pirazolin), 7.02 (2H, d, $J = 9.03$ Hz, aromatik protonlar), 7.43 (4H, s, aromatik protonlar), 7.59 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.66 (2H, d, $J = 8.29$ Hz, aromatik protonlar), 7.89 (2H, d, $J = 8.76$ Hz, aromatik protonlar), 7.95 (2H, d, $J = 9.08$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.57).



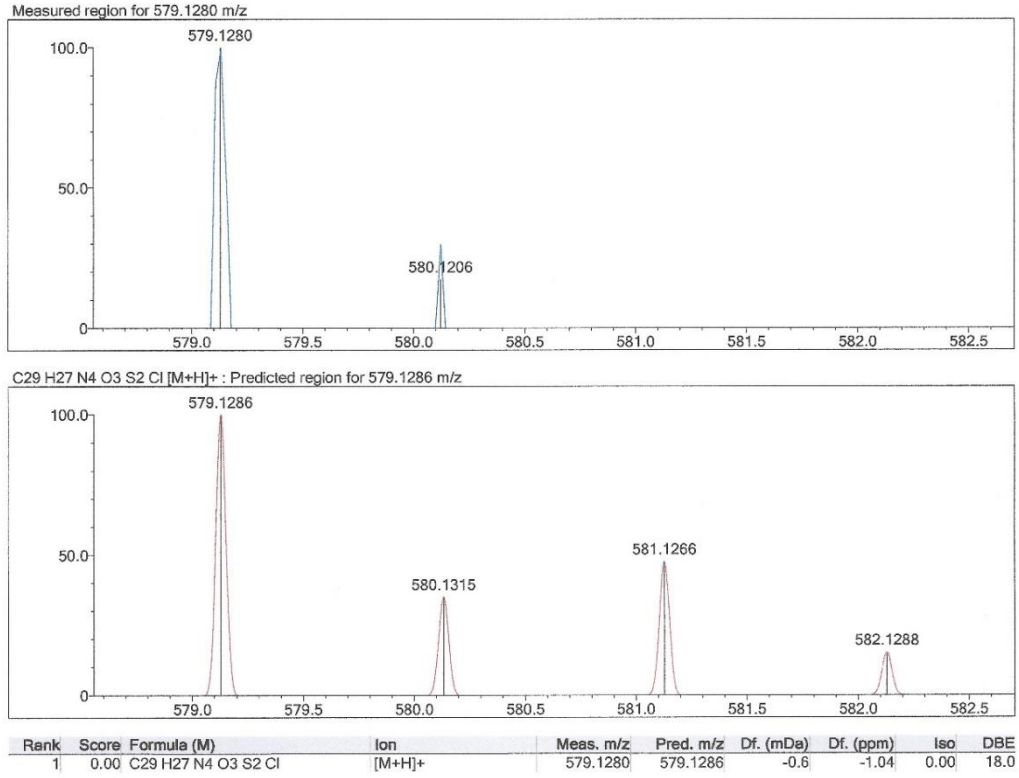
Şekil 4.57. Bileşik 3j'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.59 (CH₂, pirazolin C₄), 44.04 (CH₃, SO₂-CH₃), 47.92 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.77 (CH, pirazolin C₅), 66.37 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 108.04 (CH, tiyazol C₅), 114.74 (2CH, aromatik), 121.28 (C, aromatik), 126.47 (2CH, aromatik), 127.88 (CH, aromatik), 127.98 (CH, aromatik), 128.19 (2CH, aromatik), 129.00 (2CH, aromatik), 129.19 (2CH, aromatik), 132.48 (2C, aromatik), 139.64 (C, aromatik), 141.21 (C, aromatik), 149.19 (C, tiyazol C₄), 152.64 (C, pirazolin C₃), 153.96 (C, aromatik), 165.15 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.58).



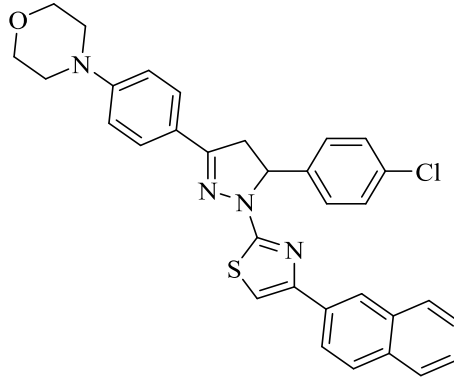
Şekil 4.58. Bileşik 3j'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$ için hesaplanan: 579.1286, bulunan: 579.1280 (Şekil 4.59).



Şekil 4.59. Bileşik 3j'nin Kütlevi spektrumu

4.1.15. 1-(4-(2-Naftil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3k)

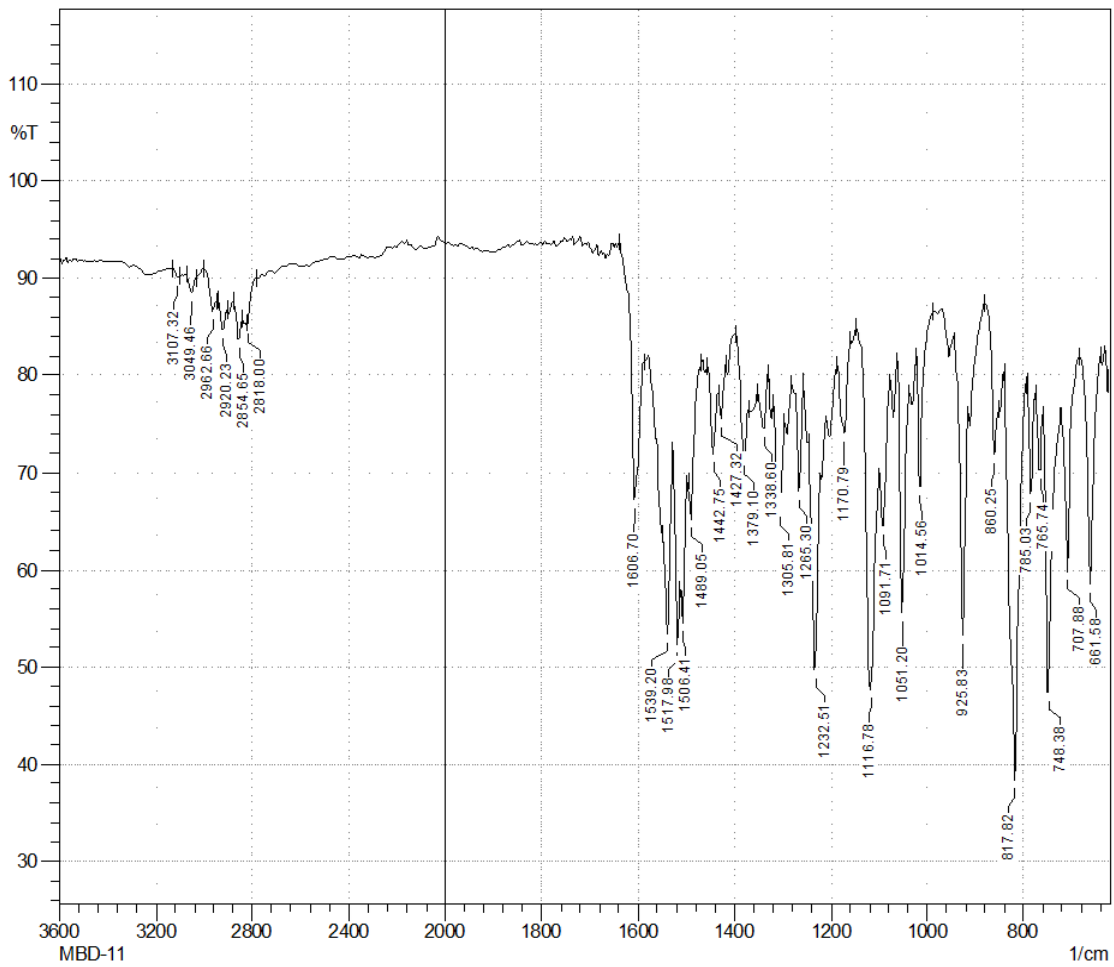


3-(4-Morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.401 g) ve 2-bromo-2'-asetonafton (0.001 mol; 0.249 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %82

E.N. : 221.2 °C

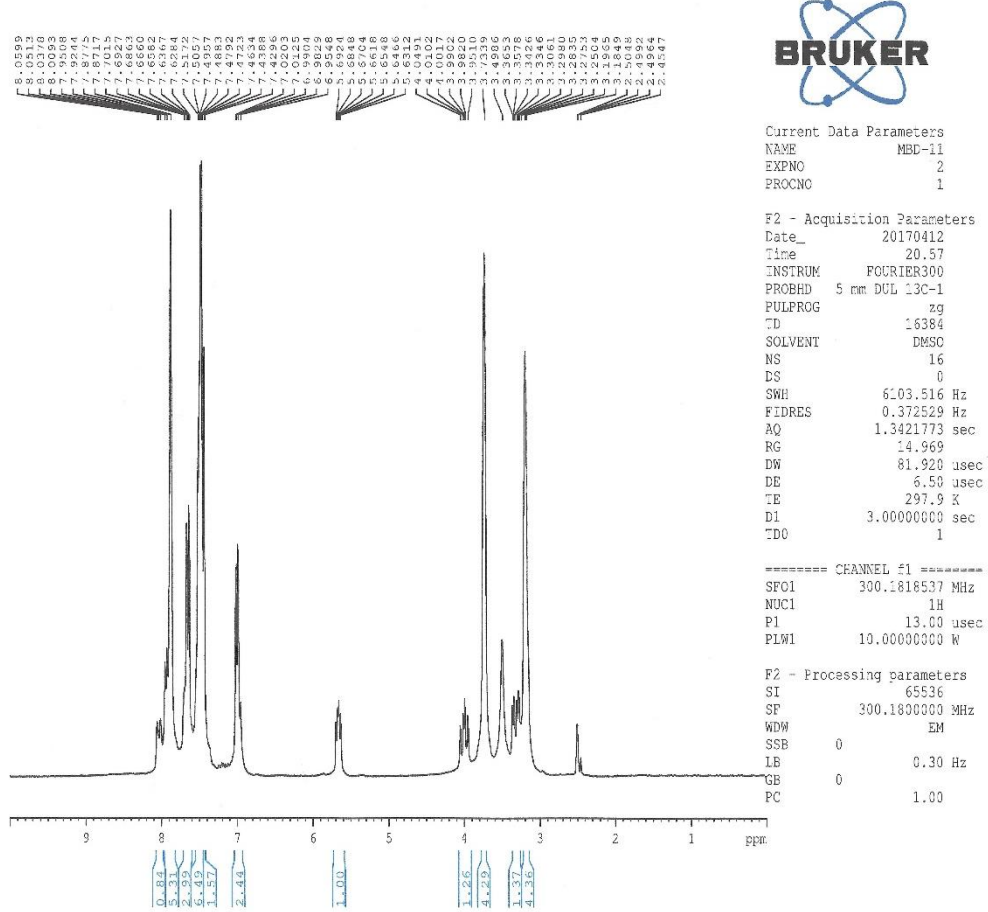
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3107.32, 3049.46 (aromatik C-H gerilim bandları), 2962.66, 2920.23, 2854.65, 2818.00 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1539.20, 1517.98, 1506.41, 1489.05, 1442.75 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1427.32, 1379.10, 1338.60, 1305.81, 1265.30, 1232.51, 1170.79, 1116.78, 1091.71, 1051.20, 1014.56 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 925.83, 860.25, 817.82, 785.03, 765.74, 748.38, 707.88, 661.58 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.60).



Şekil 4.60. Bileşik 3k'nın IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.18-3.20 (4H, m, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.32 (1H, dd, $J_{AB} = 17.85$ Hz, $J_{AX} = 6.87$ Hz, C_4-H_A pirazolin), 3.73 (4H, bs, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{BA} = 17.53$ Hz, $J_{BX} = 11.82$ Hz, C_4-H_B pirazolin), 5.66 (1H, dd, $J_{BX} = 11.76$ Hz, $J_{AX} = 7.08$ Hz, C_5-H_X pirazolin), 7.00 (2H, d, $J = 8.92$ Hz, aromatik protonlar), 7.44 (1H, s,

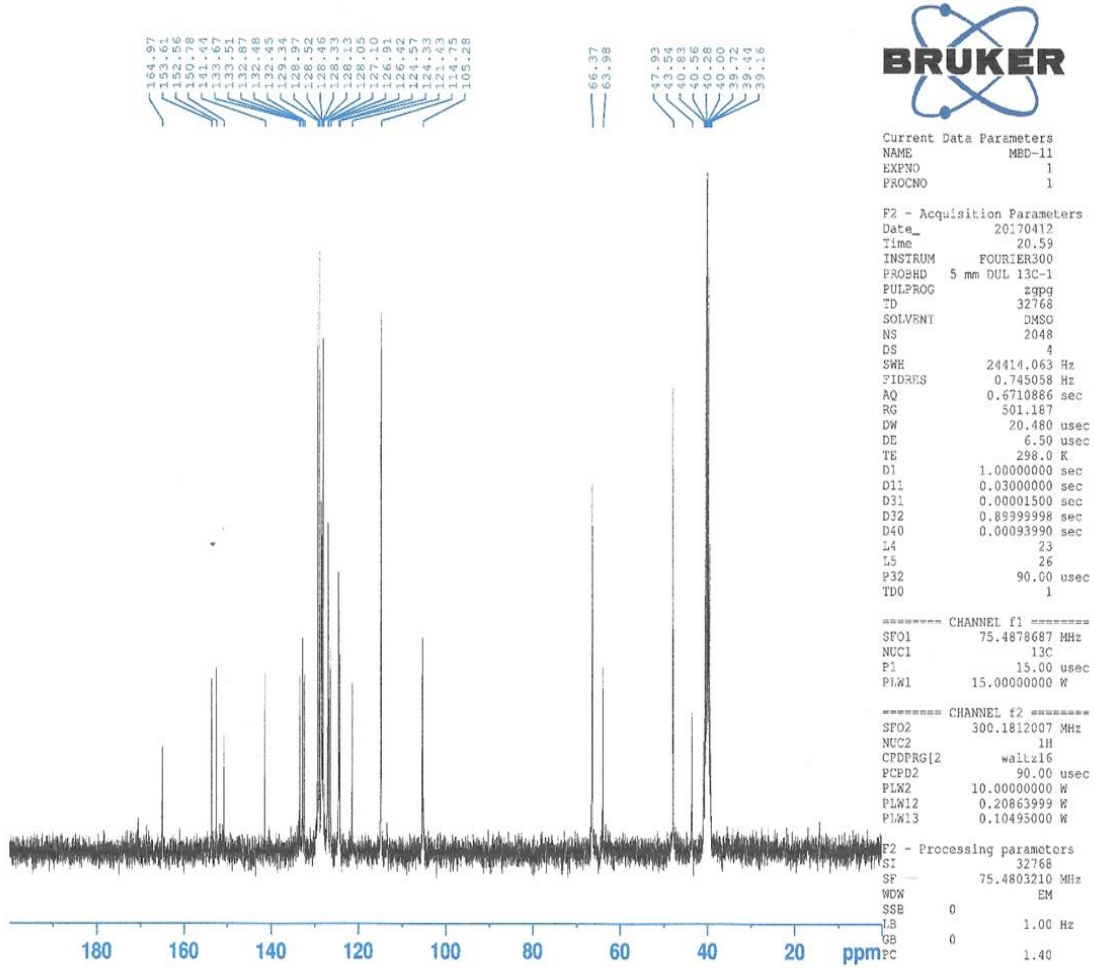
tiyazol-H₅), 7.46-7.52 (5H, m, aromatik protonlar), 7.65 (2H, d, $J = 8.87$ Hz, aromatik protonlar), 7.87-7.95 (5H, m, aromatik protonlar), 8.18 (1H, s, aromatik proton) (Şekil 4.61).



Şekil 4.61. Bileşik 3k'nın ¹H NMR spektrumu

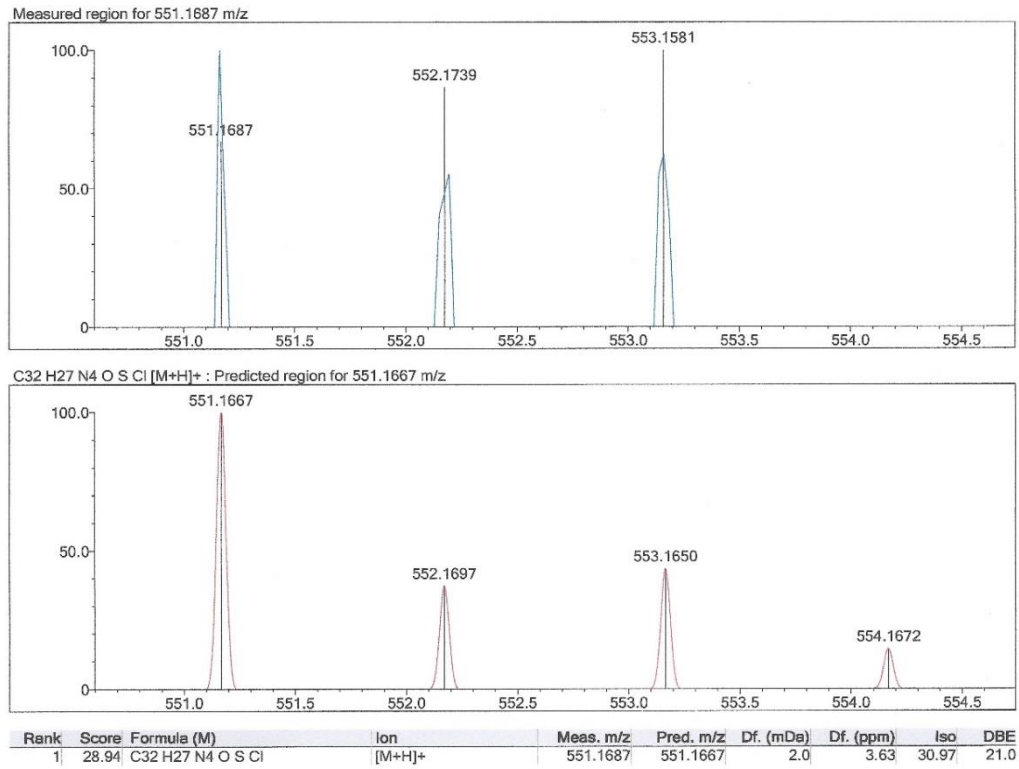
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.54 (CH₂, pirazolin C₄), 47.93 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.98 (CH, pirazolin C₅), 66.37 (2CH₂, H₂C-O-CH₂), 105.28 (CH, tiyazol C₅), 114.75 (2CH, aromatik), 121.43 (C, aromatik), 124.33 (CH, aromatik), 124.57 (CH, aromatik), 126.42 (C, aromatik), 126.91 (CH, aromatik), 127.10 (CH, aromatik), 128.05 (CH, aromatik), 128.13 (CH, aromatik), 128.33 (CH, aromatik), 128.46 (CH, aromatik), 128.52 (CH, aromatik), 128.97 (CH, aromatik), 129.34 (CH, aromatik), 132.45 (CH, aromatik), 132.48 (CH, aromatik), 132.87 (C, aromatik), 133.51 (C, aromatik), 133.67

(C, aromatik), 141.44 (C, aromatik), 150.78 (C, tiyazol C₄), 152.56 (C, pirazolin C₃), 153.61 (C, aromatik), 164.97 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.62).



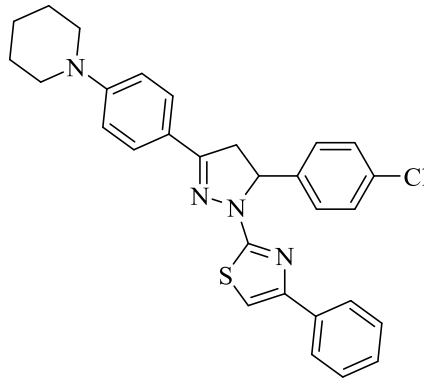
Şekil 4.62. Bileşik 3k'nın ¹³C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (*m/z*) [M+H]⁺ C₃₂H₂₇ClN₄OS için hesaplanan: 551.1667, bulunan: 551.1687 (Şekil 4.63).



Şekil 4.63. Bileşik 3k'nın Kütle spektrumu

4.1.16. 1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3l)

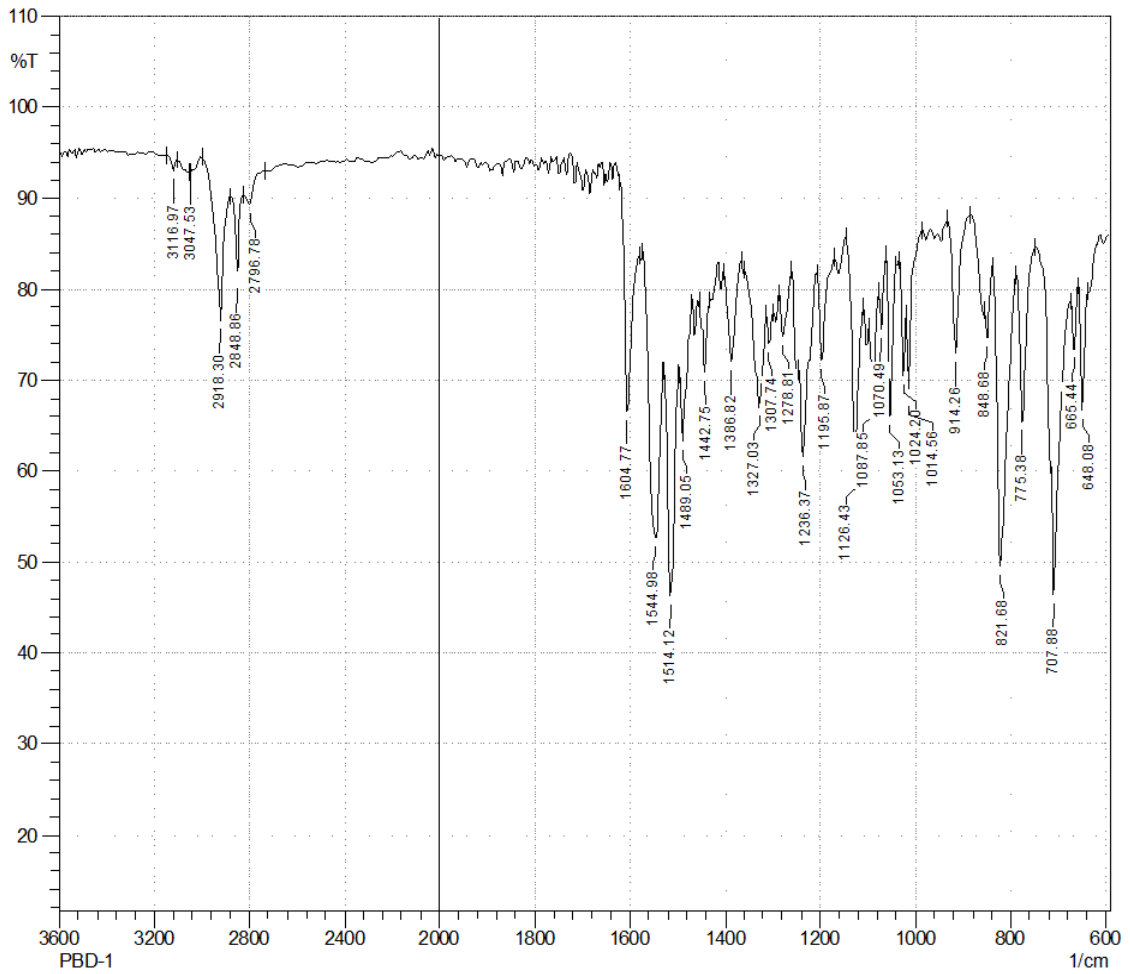


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromoasetofenon (0.001 mol; 0.199 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %77

E.N. : 117.5 °C

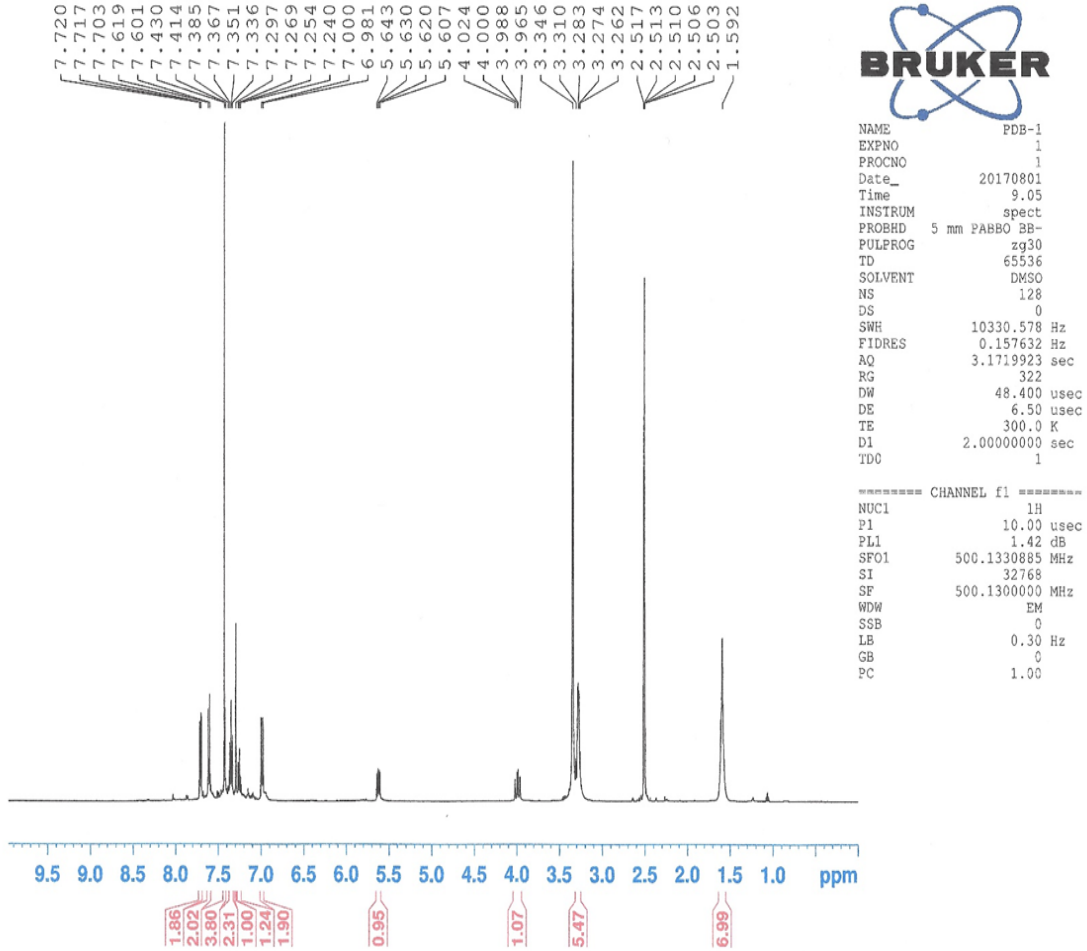
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3116.97, 3047.53 (aromatik C-H gerilim bandları), 2918.30, 2848.86, 2796.78 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1544.98, 1514.12, 1489.05, 1442.75 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1386.82, 1327.03, 1307.74, 1278.81, 1236.37, 1195.87, 1126.43, 1087.85, 1070.49, 1053.13, 1024.20, 1014.56 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 914.26, 848.68, 821.68, 775.38, 707.88, 665.44, 648.08 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.64).



Şekil 4.64. Bileşik 3I'nin IR spektrumu

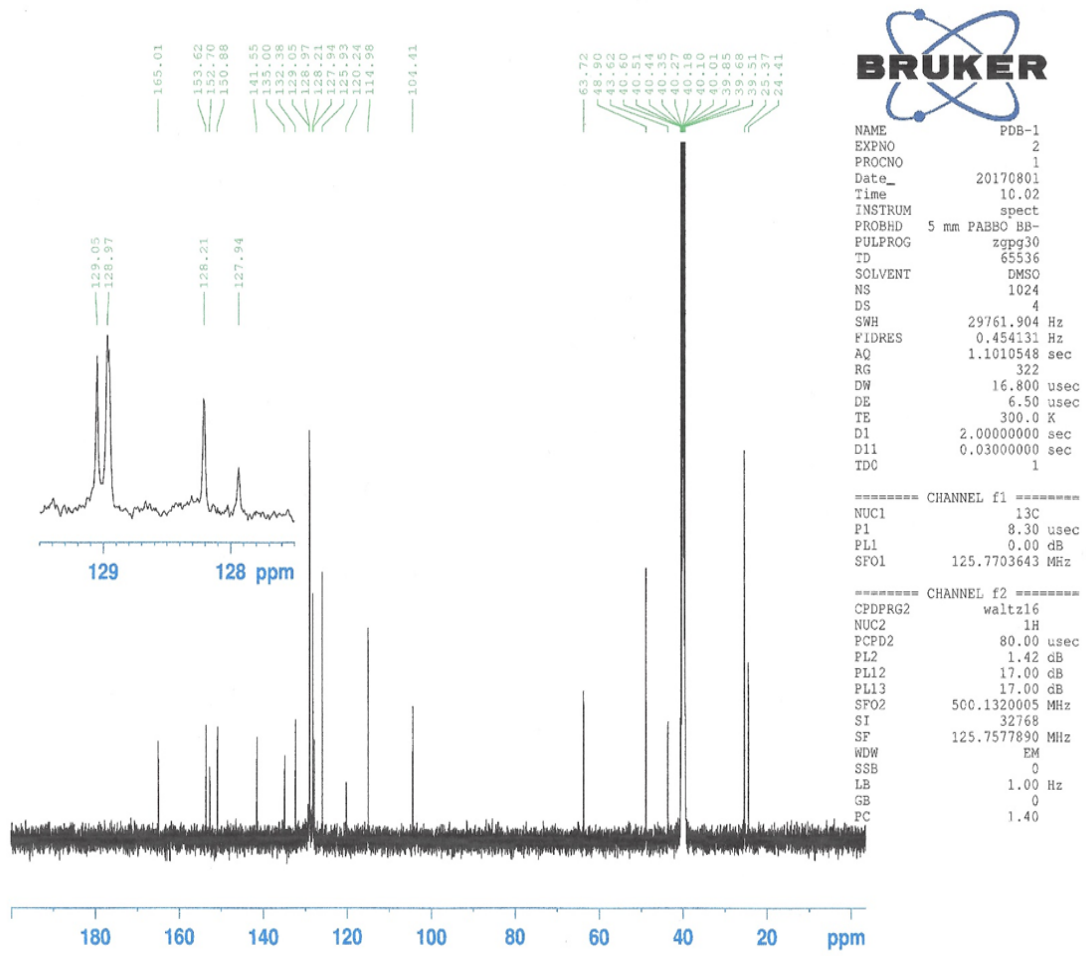
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.59 (6H, s, piperidin), 3.26-3.31 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.50$ Hz, $J_{\text{BX}} = 12.00$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.50$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.50$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.99 (2H, d, $J = 9.50$ Hz, aromatik protonlar), 7.25 (1H, t, $J = 7.50, 7.00, 14.50$ Hz, aromatik protonlar), 7.30 (1H,

s, tiyazol-H₅), 7.35 (2H, t, $J = 8.00, 7.50, 15.50$ Hz, aromatik protonlar), 7.43 (4H, s, aromatik protonlar), 7.61 (2H, d, $J = 9.00$ Hz, aromatik protonlar), 7.71 (2H, d, $J = 7.75$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.65).



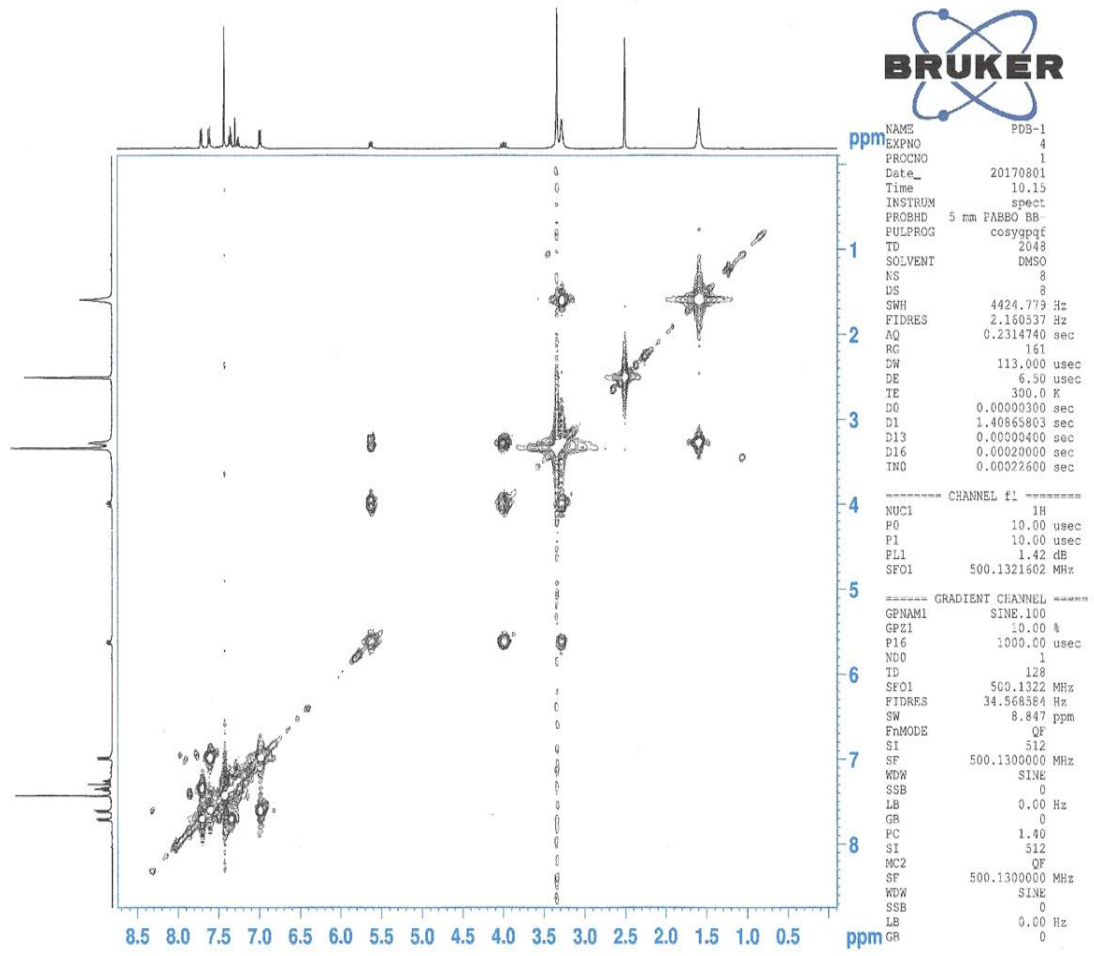
Şekil 4.65. Bileşik 31'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24.41 (CH₂, piperidin), 25.37 (2CH₂, piperidin), 43.62 (CH₂, pirazolin C₄), 48.90 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.72 (CH, pirazolin C₅), 104.41 (CH, tiyazol C₅), 114.98 (2CH, aromatik), 120.24 (C, aromatik), 125.93 (2CH, aromatik), 127.94 (CH, aromatik), 128.21 (2CH, aromatik), 128.97 (2CH, aromatik), 129.05 (4CH, aromatik), 132.38 (C, aromatik), 135.00 (C, aromatik), 141.55 (C, aromatik), 150.88 (C, tiyazol C₄), 152.70 (C, pirazolin C₃), 153.62 (C, aromatik), 165.01 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.66).



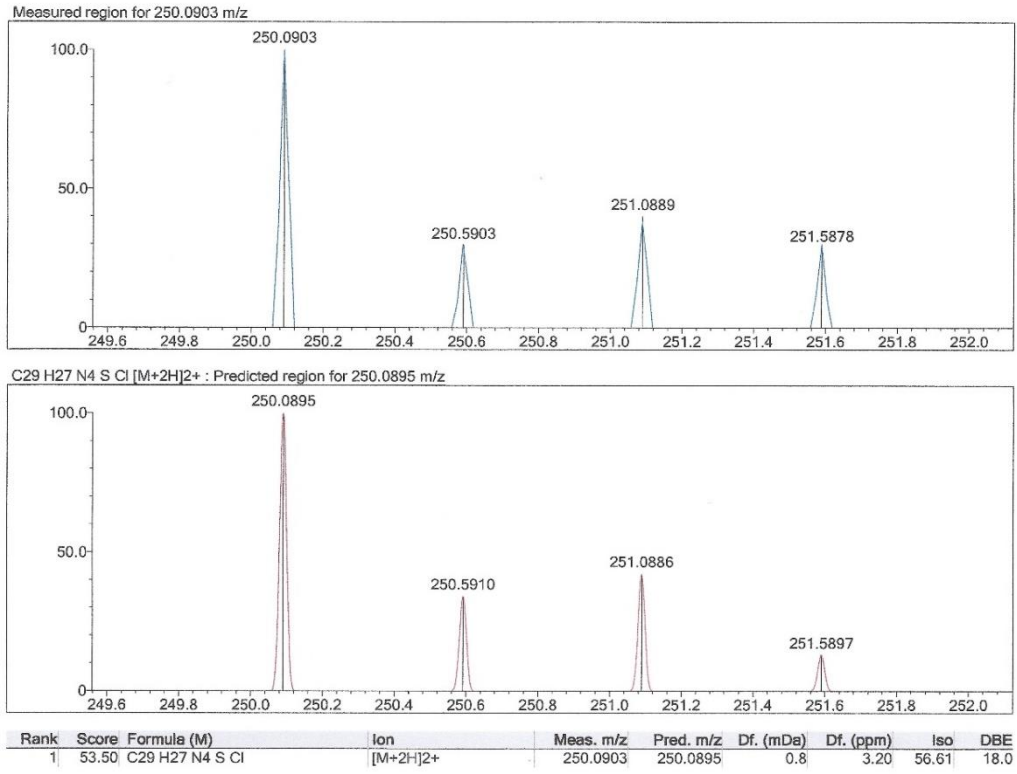
Şekil 4.66. Bileşik 31'nin ^{13}C NMR spektrumu

COSY (^1H NMR - ^1H NMR) (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.59/3.26-3.31 (H_1/H_2), 3.26-3.31/3.99 ($\text{H}_\text{A}/\text{H}_\text{B}$), 3.26-3.31/5.63 ($\text{H}_\text{A}/\text{H}_\text{X}$), 3.99/5.63 ($\text{H}_\text{B}/\text{H}_\text{X}$) (Şekil 4.67).



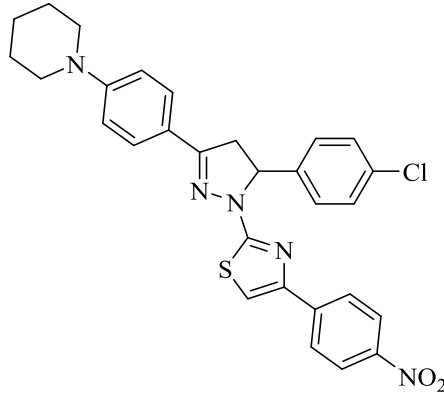
Şekil 4.67. Bileşik 11'nin COSY spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[M+2H]^{+2}$ C₂₉H₂₇ClN₄S için hesaplanan: 250.0895, bulunan: 250.0903 (Şekil 4.68).



Şekil 4.68. Bileşik 3l'nin Kütle spektrumu

4.1.17. 1-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3m)

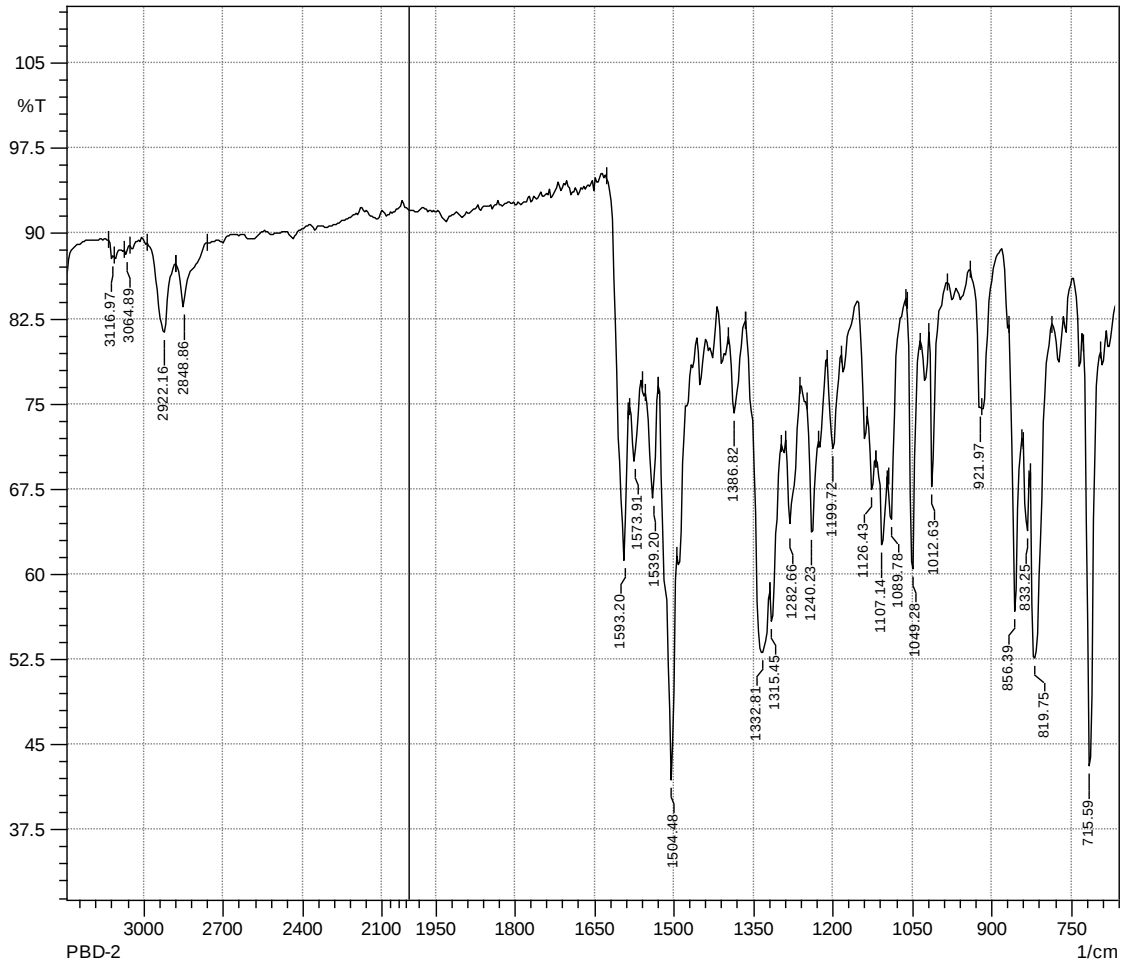


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (0.001 mol; 0.244 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %84

E.N. : 195.2 °C

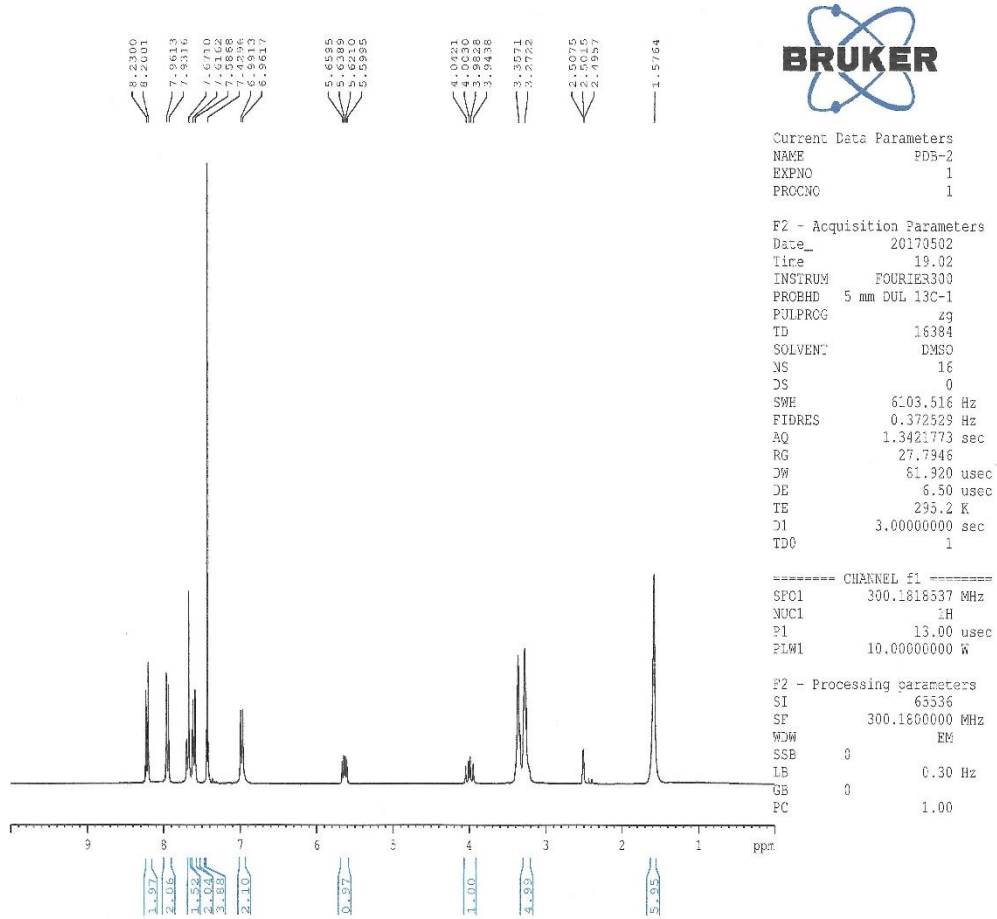
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3116.97, 3064.89 (aromatik C-H gerilim bandları), 2922.16, 2848.86 (alifatik C-H gerilim bandları), 1593.20, 1573.91, 1539.20, 1504.48 (NO_2 , C=C ve C=N gerilim bandları), 1386.82, 1332.81, 1315.45, 1282.66, 1240.23, 1199.72, 1126.43, 1107.14, 1089.78, 1049.28, 1012.63 (C-H eğilme, NO_2 , C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 921.97, 856.39, 833.25, 819.75, 715.59 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.69).



Şekil 4.69. Bileşik 3m'nin IR spektrumu

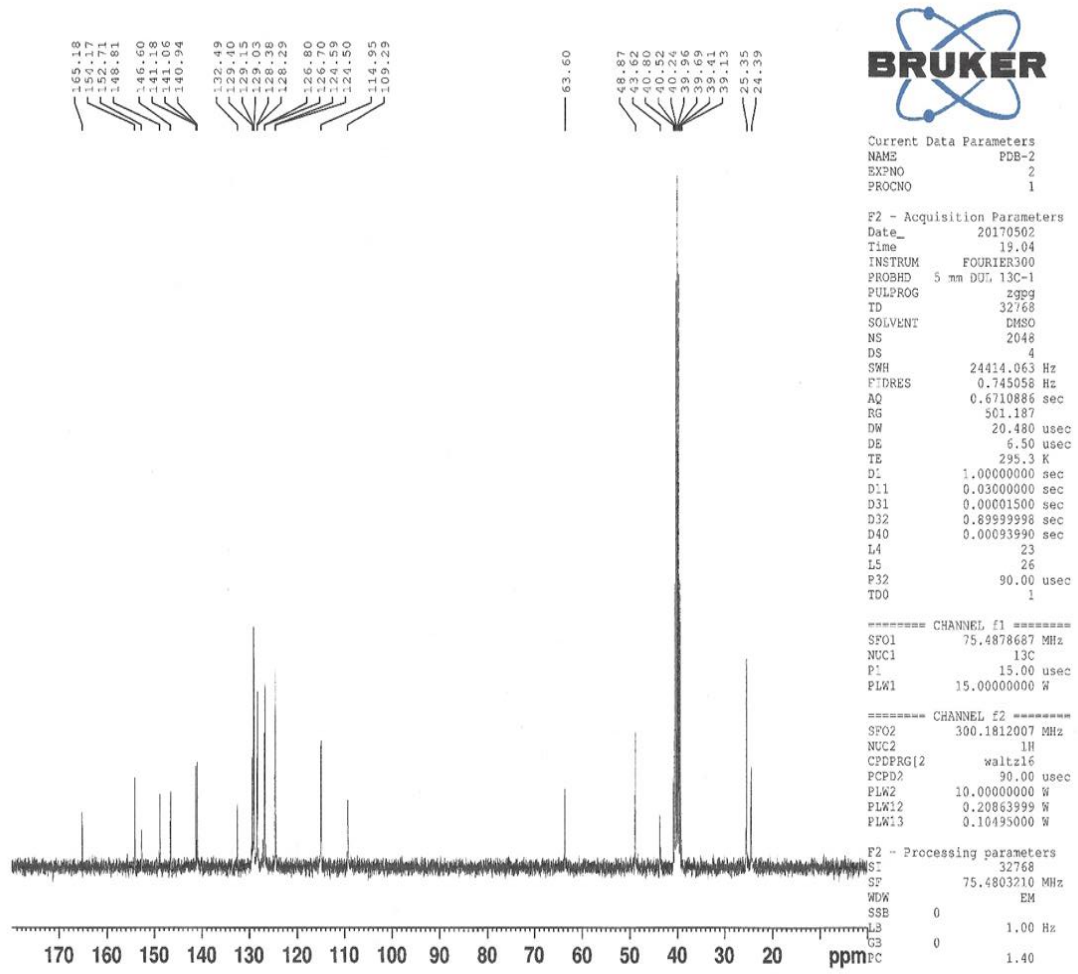
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.57 (6H, s, piperidin), 3.27-3.36 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.79$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.73$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.55$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.18$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.98 (2H, d, $J = 8.88$ Hz, aromatik protonlar), 7.43 (4H, s, aromatik protonlar), 7.60 (2H, d, $J = 8.82$ Hz, aromatik

protonlar), 7.67 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.95 (2H, d, *J* = 8.91 Hz, aromatik protonlar), 8.22 (2H, d, *J*= 8.97 Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.70).



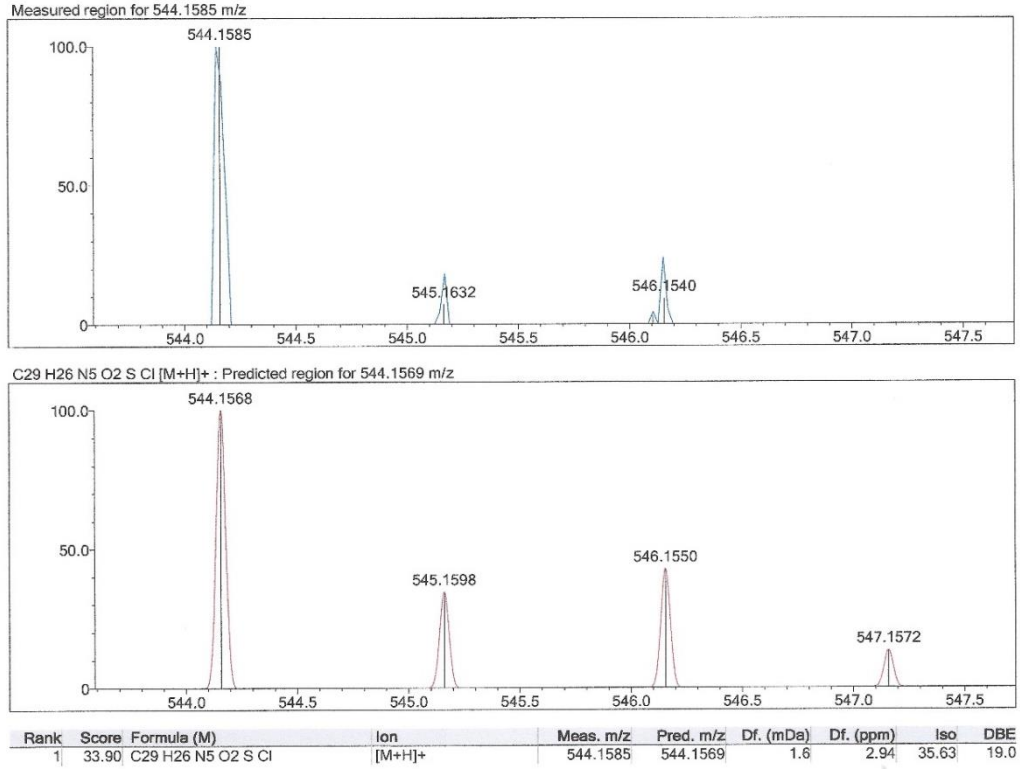
Şekil 4.70. Bileşik 3m'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24.39 (CH₂, piperidin), 25.35 (2CH₂, piperidin), 43.62 (CH₂, pirazolin C₄), 48.87 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.60 (CH, pirazolin C₅), 109.29 (CH, tiyazol C₅), 114.95 (2CH, aromatik), 124.50 (2CH, aromatik), 124.59 (C, aromatik), 126.70 (CH, aromatik), 126.80 (CH, aromatik), 128.29 (2CH, aromatik), 129.03 (2CH, aromatik), 129.15 (2CH, aromatik), 132.49 (C, aromatik), 140.94 (C, aromatik), 141.18 (C, aromatik), 146.60 (C, aromatik), 148.81 (C, tiyazol C₄), 152.71 (C, pirazolin C₃), 154.17 (C, aromatik), 165.18 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.71).



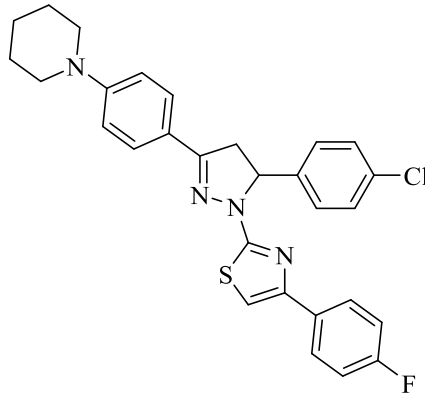
Şekil 4.71. Bileşik 3m'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 544.1569, bulunan: 544.1585 (Şekil 4.72).



Şekil 4.72. Bileşik 3m'nin Kütle spektrumu

4.1.18. 1-(4-(4-Florofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3n)

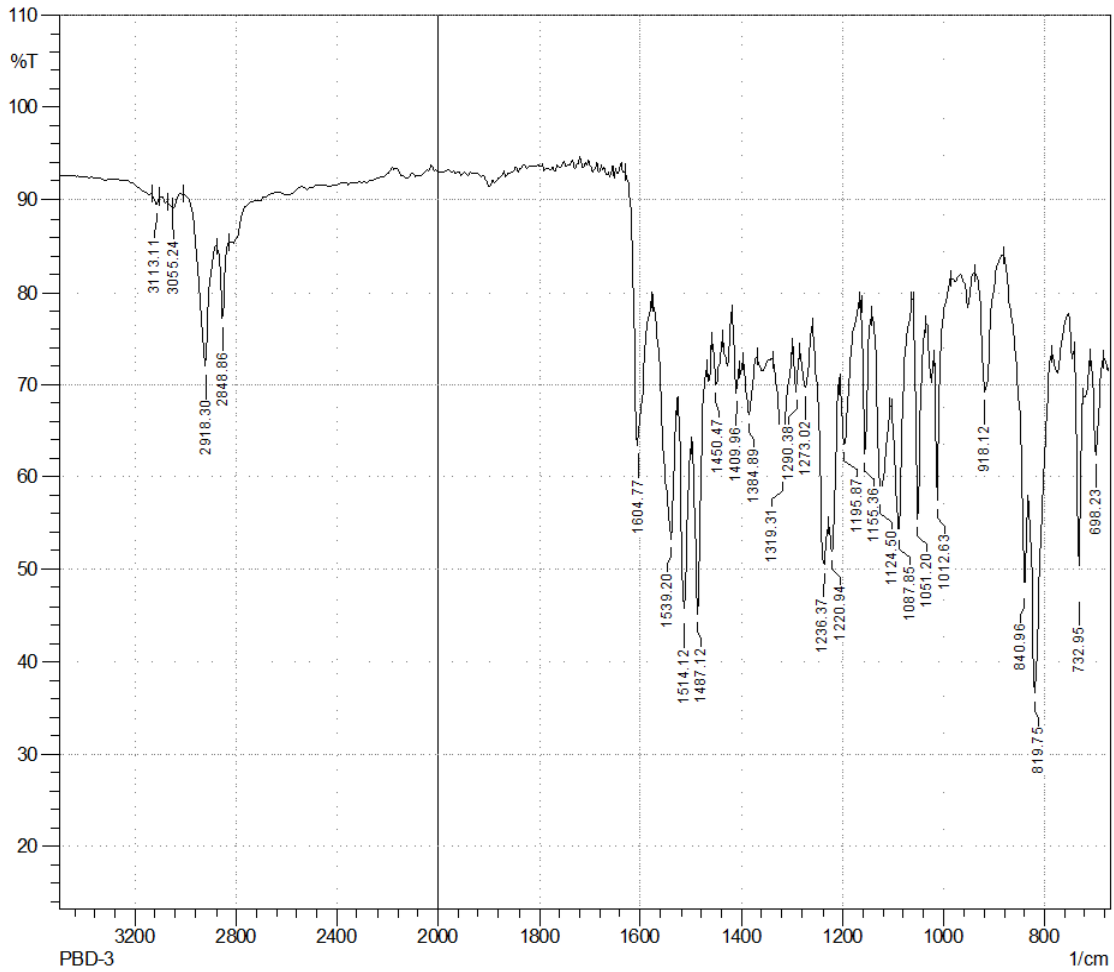


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (0.001 mol; 0.217 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %79

E.N. : 144.8 °C

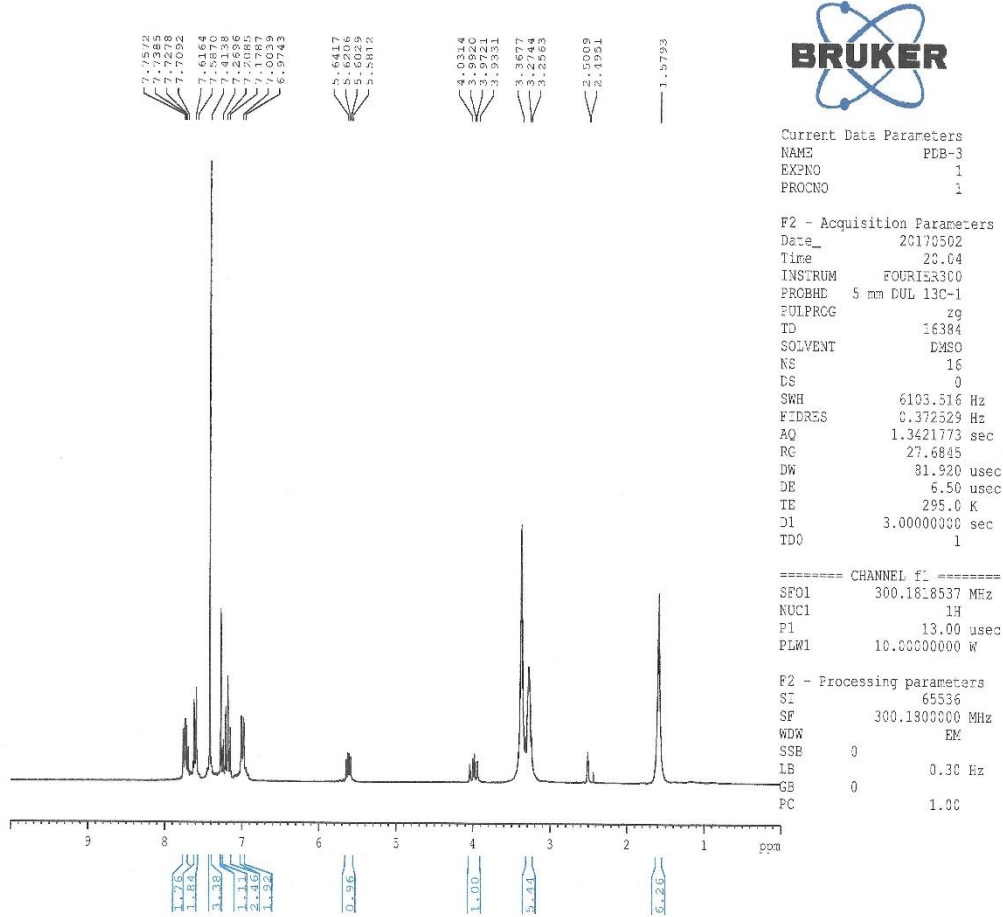
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3113.11, 3055.24 (aromatik C-H gerilim bandları), 2918.30, 2848.86 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1539.20, 1514.12, 1487.12, 1450.47 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1409.96, 1384.89, 1319.31, 1290.38, 1273.02, 1236.37, 1220.94, 1195.87, 1155.36, 1124.50, 1087.85, 1051.20, 1012.63 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 918.12, 840.96, 819.75, 732.95, 698.23 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.73).



Şekil 4.73. Bileşik 3n'nin IR spektrumu

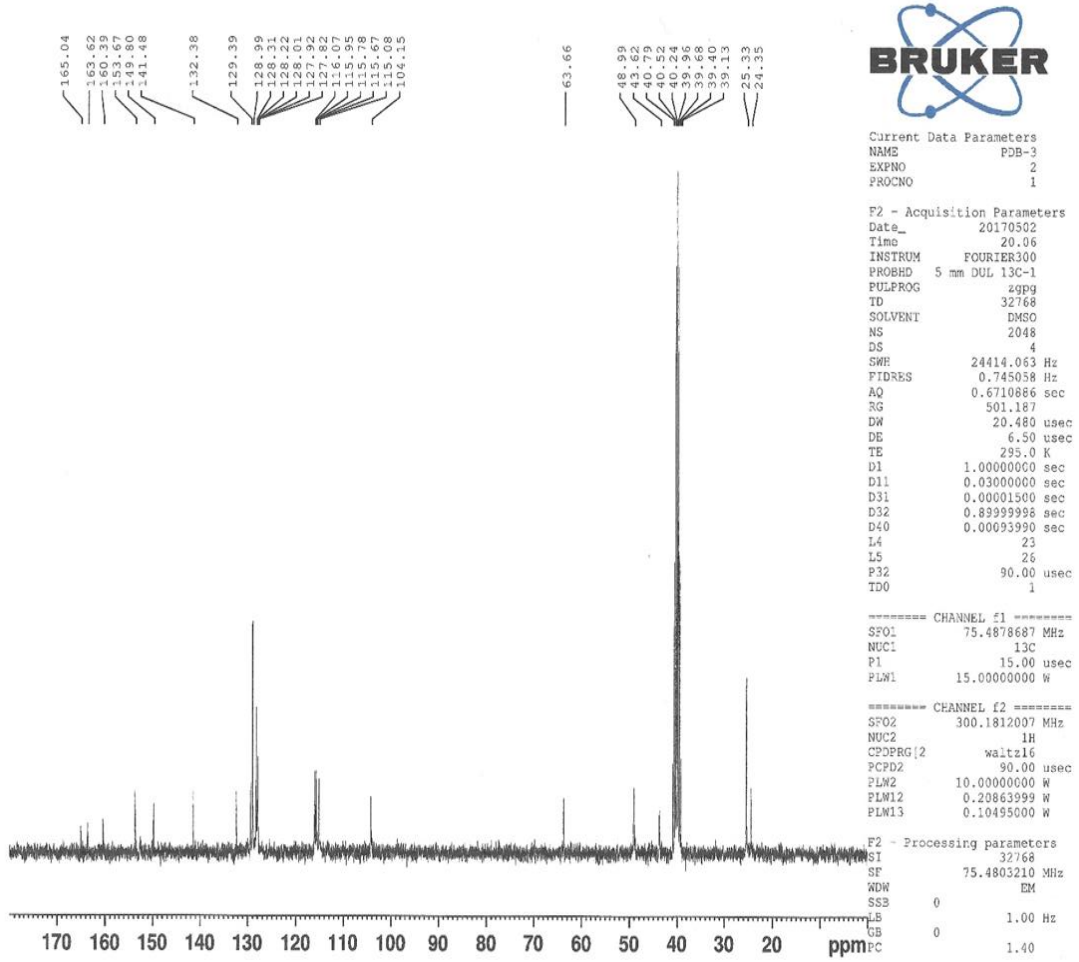
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.58 (6H, s, piperidin), 3.26-3.37 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.98 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.79$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.82$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.64$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.33$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.99 (2H, d, $J = 8.88$ Hz, aromatik protonlar), 7.19 (2H, d, $J = 8.94$ Hz, aromatik protonlar), 7.27 (1H, s, tiyazol-

H₅), 7.41 (4H, s, aromatik protonlar), 7.60 (2H, d, $J = 8.82$ Hz, aromatik protonlar), 7.73-7.76 (2H, m, aromatik protonlar) (Şekil 4.74).



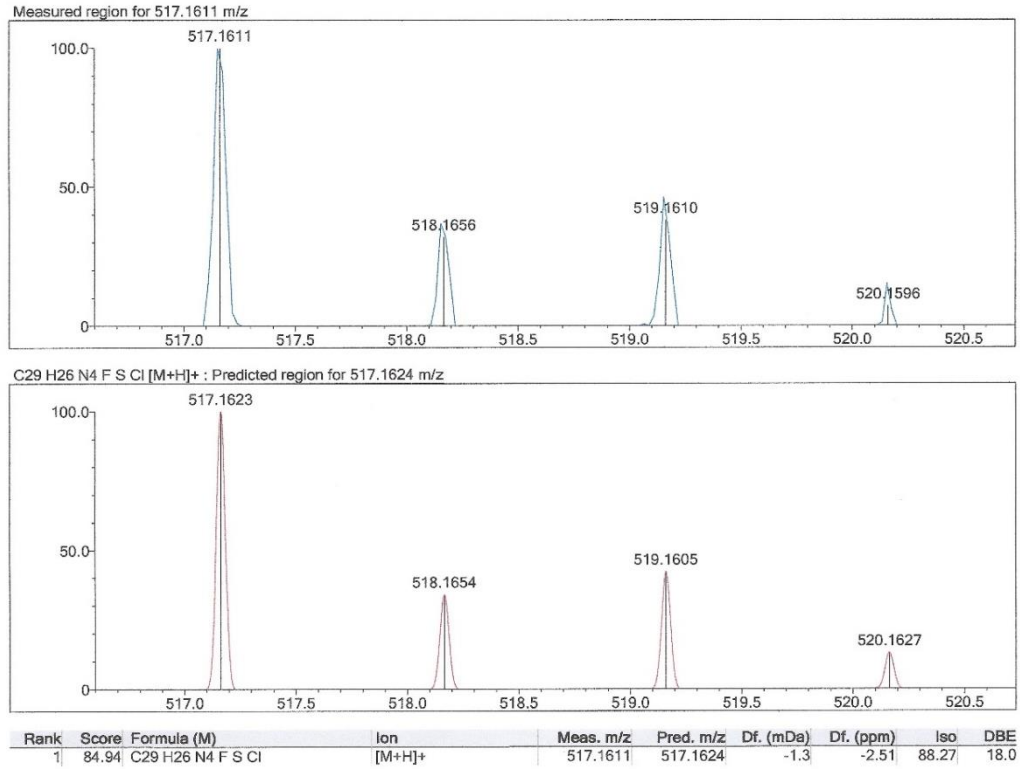
Şekil 4.74. Bileşik 3n'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24.35 (CH₂, piperidin), 25.33 (2CH₂, piperidin), 43.62 (CH₂, pirazolin C₄), 48.99 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.66 (CH, pirazolin C₅), 104.15 (CH, tiyazol C₅), 115.08 (CH, aromatik), 115.81 (CH, aromatik), 115.95 (CH, aromatik), 116.07 (CH, aromatik), 127.82 (C, aromatik), 127.92 (C, aromatik), 128.01 (CH, aromatik), 128.22 (CH, aromatik), 128.31 (CH, aromatik), 128.99 (4CH, aromatik), 129.39 (CH, aromatik), 132.38 (C, aromatik), 141.48 (C, aromatik), 149.80 (C, tiyazol C₄), 153.67 (C, pirazolin C₃), 160.39 (C, aromatik), 163.62 (C, aromatik), 165.04 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.75).



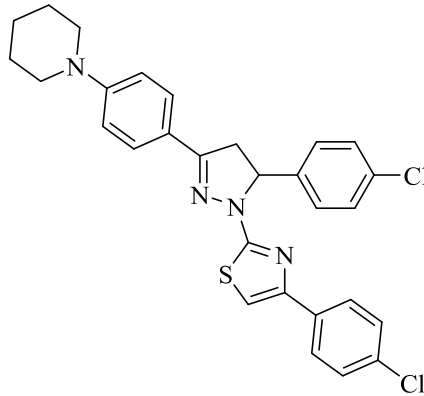
Şekil 4.75. Bileşik 3n'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{S}$ için hesaplanan: 517.1624, bulunan: 517.1611 (Şekil 4.76).



Şekil 4.76. Bileşik 3n'nin Kütle spektrumu

4.1.19. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3o)

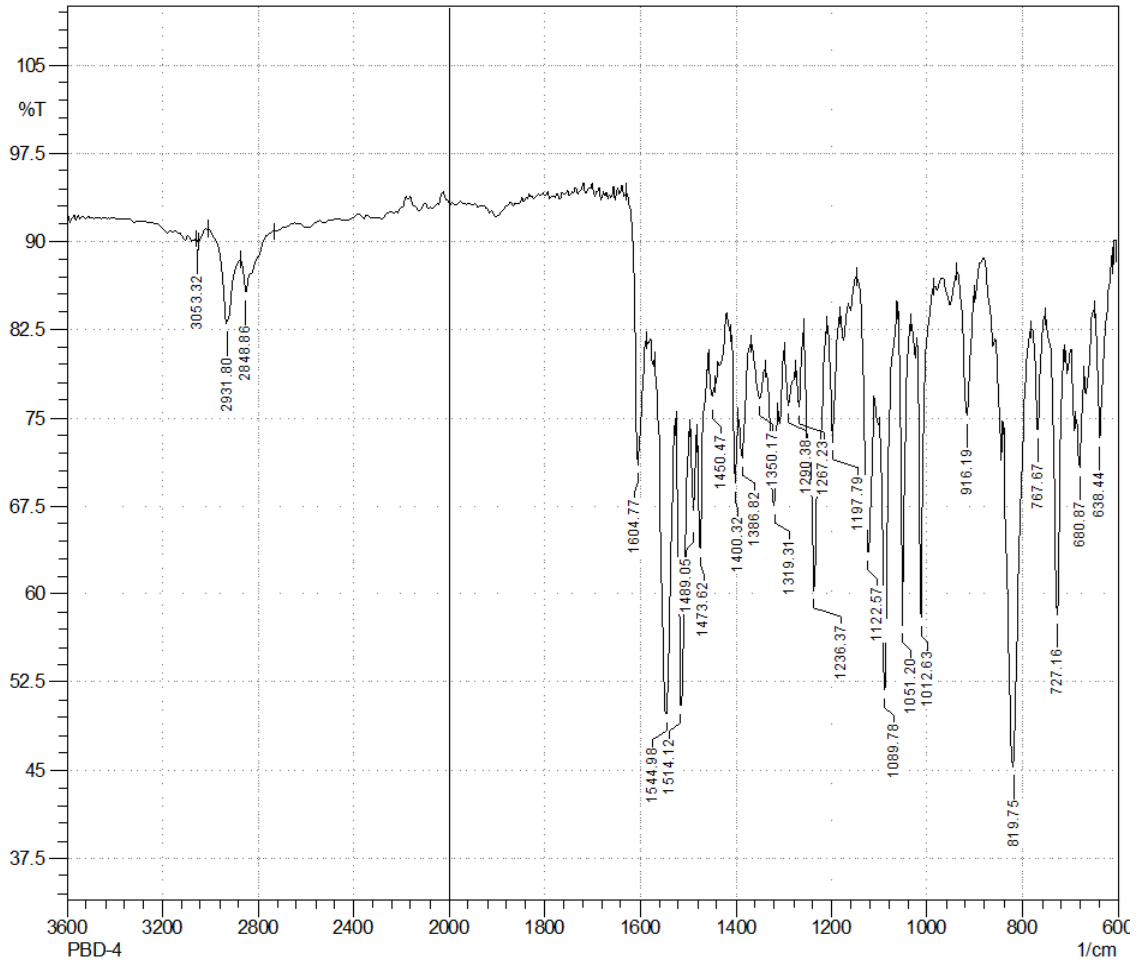


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (0.001 mol; 0.233 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %81

E.N. : 170.0 °C

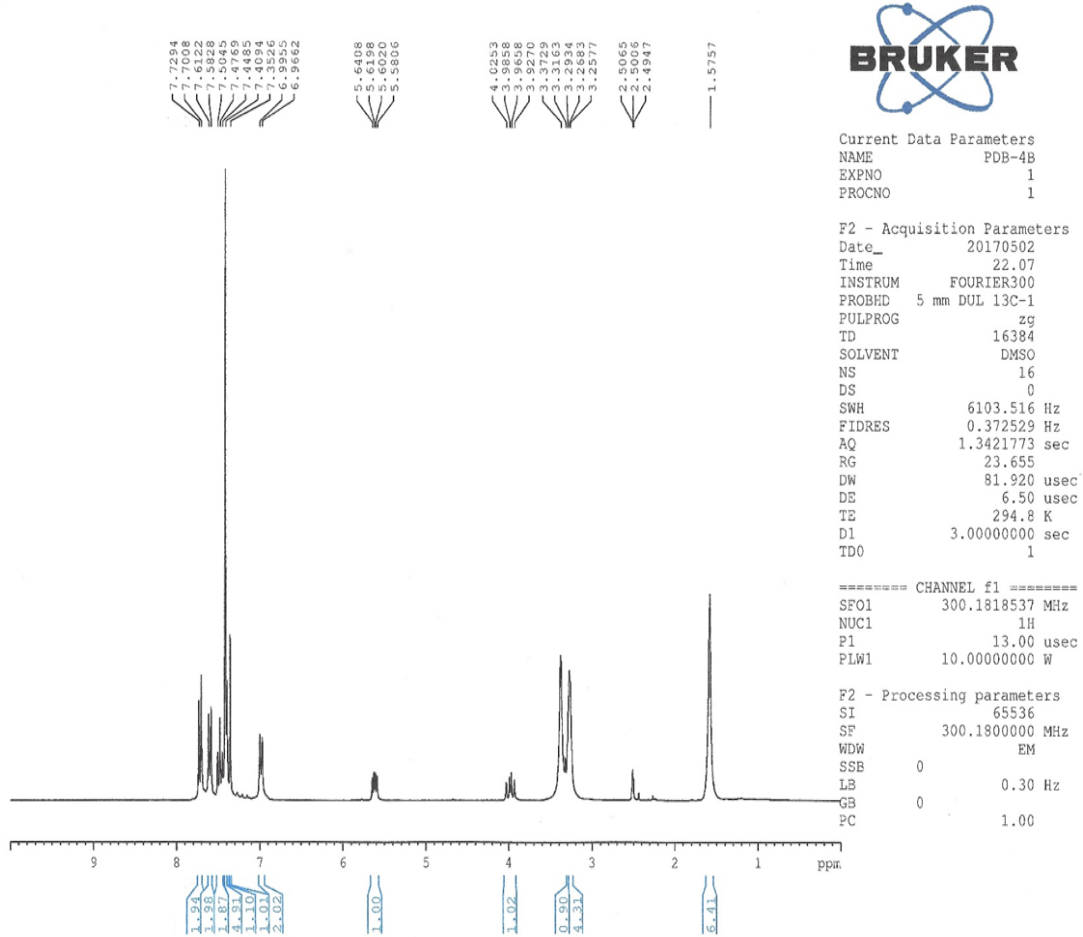
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3053.32 (aromatik C-H gerilim bandı), 2931.80, 2848.86 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1544.98, 1514.12, 1489.05, 1473.62, 1450.47 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1400.32, 1386.82, 1350.17, 1319.31, 1290.38, 1267.23, 1236.37, 1197.79, 1122.57, 1089.78, 1051.20, 1012.63 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 916.19, 819.75, 767.67, 727.16, 680.87, 638.44 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.77).



Şekil 4.77. Bileşik 30'nun IR spektrumu

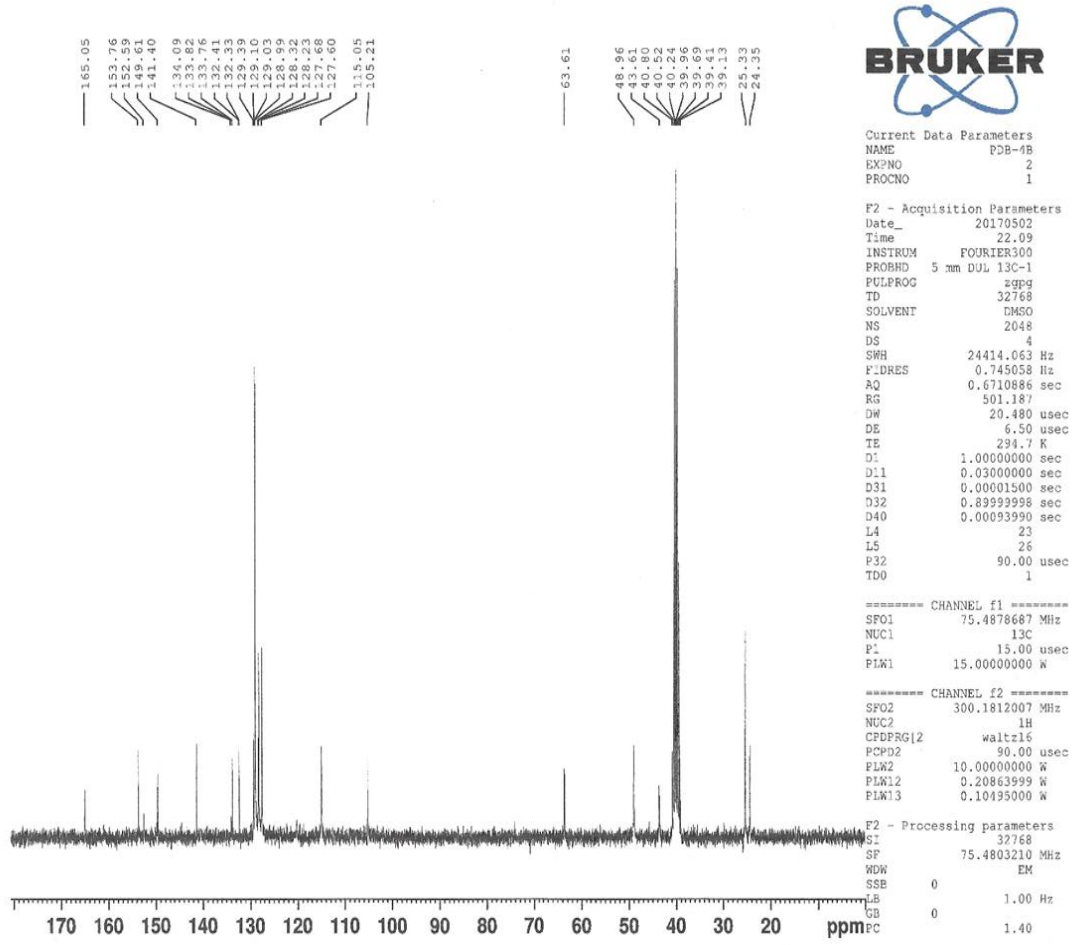
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.57 (6H, s, piperidin), 3.25-3.36 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.97 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.82$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.82$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.61 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.61$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.27$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.97 (2H, d, $J = 9.00$ Hz, aromatik protonlar), 7.35 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.39 (1H, s, aromatik proton), 7.41 (4H, s, aromatik protonlar), 7.50 (1H, t, $J = 8.28, 8.52, 16.80$ Hz, aromatik protonlar), 7.59 (2H,

d, $J = 8.88$ Hz, aromatik protonlar), 7.87 (2H, d, $J = 8.55$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.78).



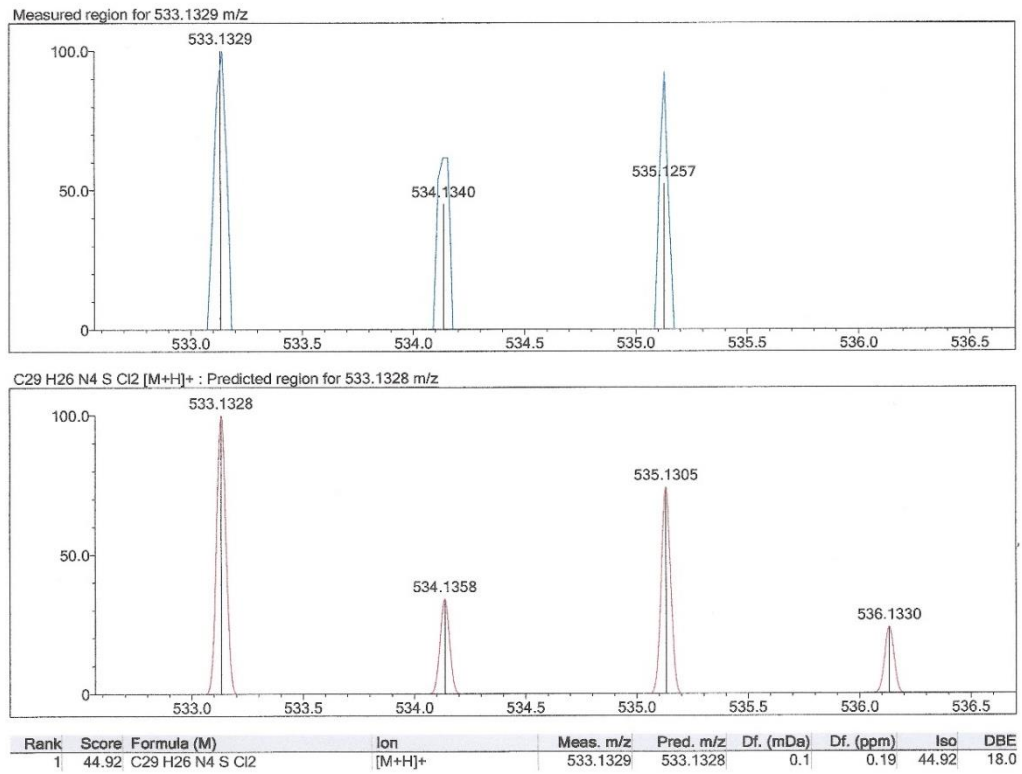
Şekil 4.78. Bileşik 30'nun ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 24.35 (CH_2 , piperidin), 25.33 (2CH_2 , piperidin), 43.61 (CH_2 , pirazolin C_4), 48.96 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 63.61 (CH , pirazolin C_5), 105.21 (CH , tiyazol C_5), 115.05 (2CH , aromatik), 127.60 (2CH , aromatik), 127.68 (C , aromatik), 128.23 (2CH , aromatik), 128.32 (CH , aromatik), 128.99 (2CH , aromatik), 129.10 (2CH , aromatik), 129.39 (CH , aromatik), 132.41 (C , aromatik), 133.82 (C , aromatik), 134.09 (C , aromatik), 141.40 (C , aromatik), 149.61 (C , tiyazol C_4), 152.59 (C , pirazolin C_3), 153.76 (C , aromatik), 165.05 (C , tiyazol C_2) (Şekil 4.79).



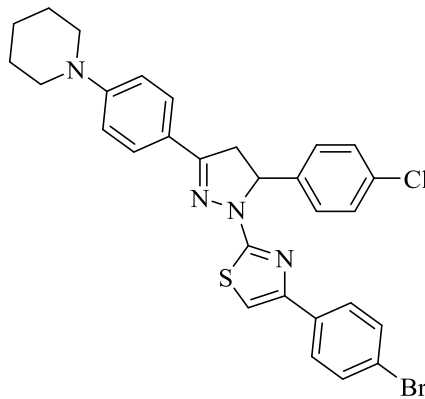
Şekil 4.79. Bileşik 30'nun ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ için hesaplanan: 533.1328, bulunan: 533.1329 (Şekil 4.80).



Şekil 4.80. Bileşik 30'nun Kütle spektrumu

4.1.20. 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3p)

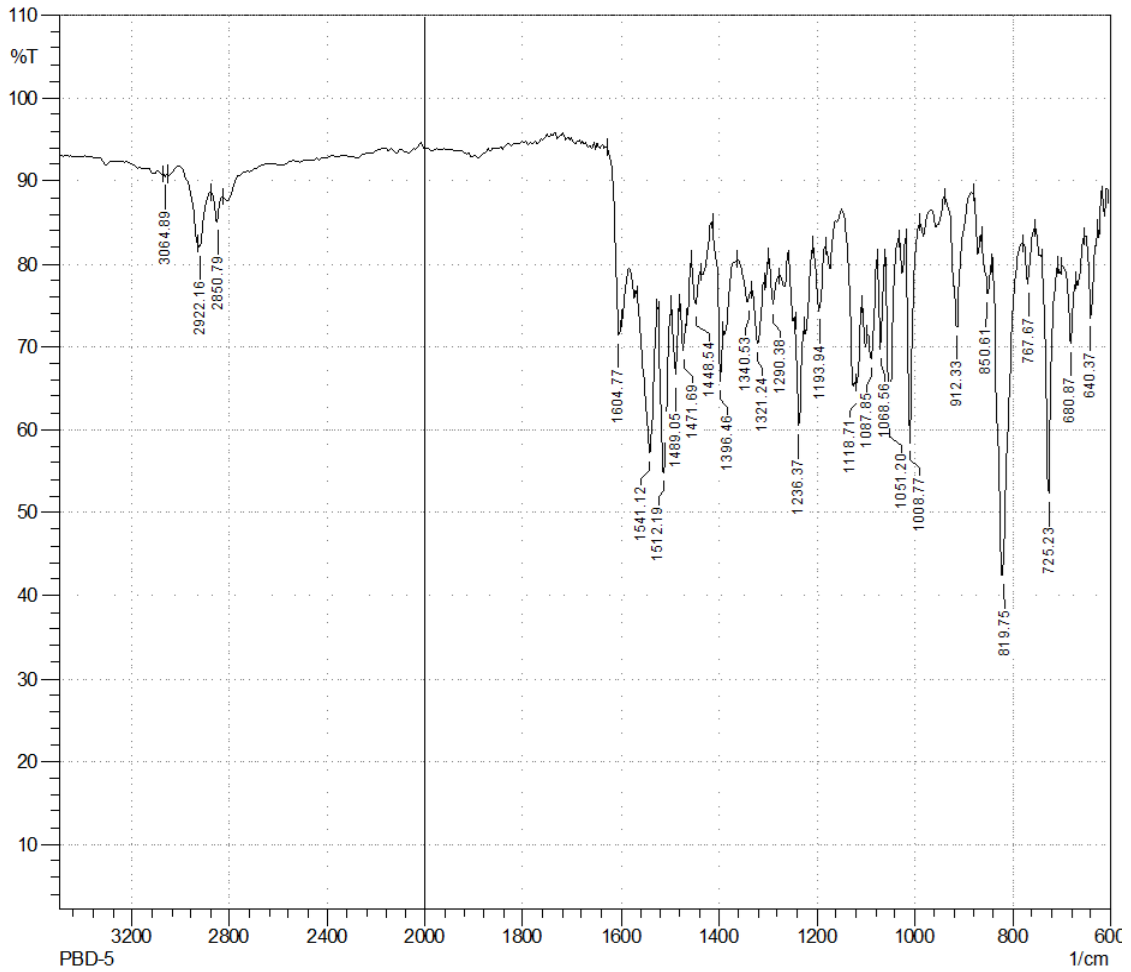


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (0.001 mol; 0.278 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %82

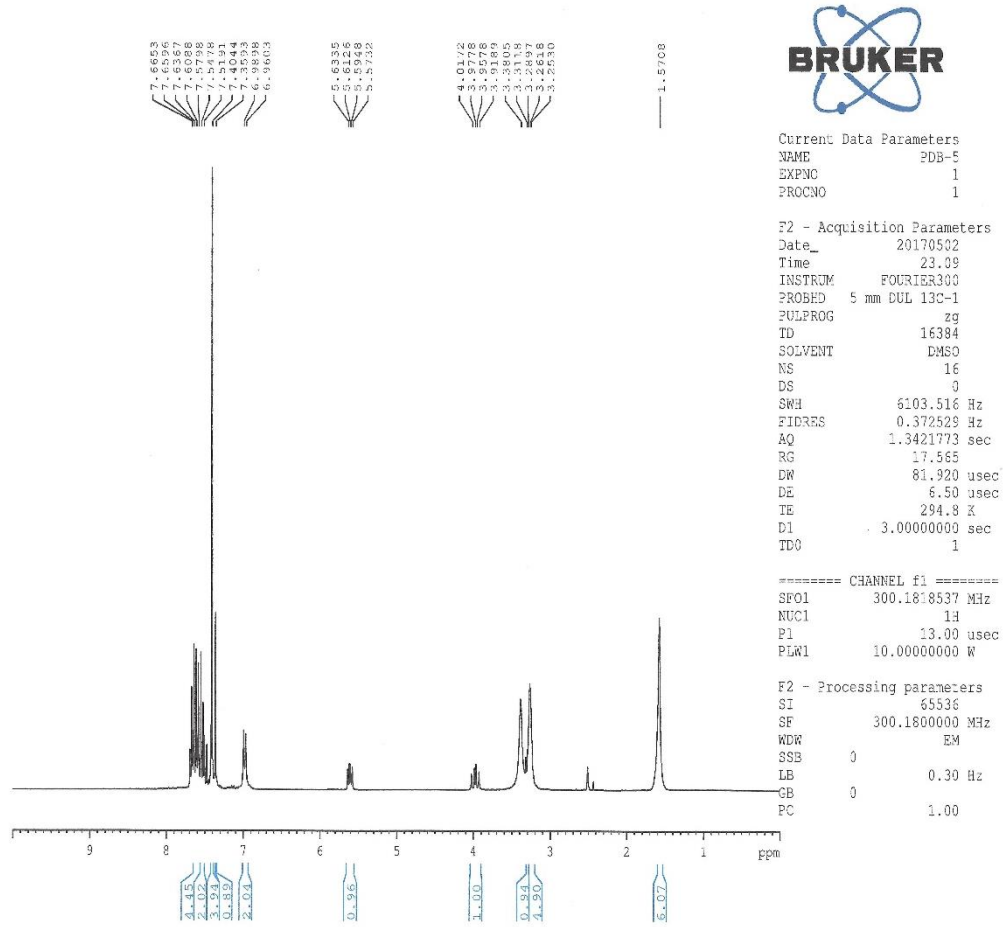
E.N. : 152.8 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3064.89 (aromatik C-H gerilim bandı), 2922.16, 2850.79 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1541.12, 1512.19, 1489.05, 1471.69, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1396.46, 1340.53, 1321.24, 1290.38, 1236.37, 1193.94, 1118.71, 1087.85, 1068.56, 1051.20, 1008.77 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 912.33, 850.61, 819.75, 767.67, 725.23, 680.87, 640.37 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.81).



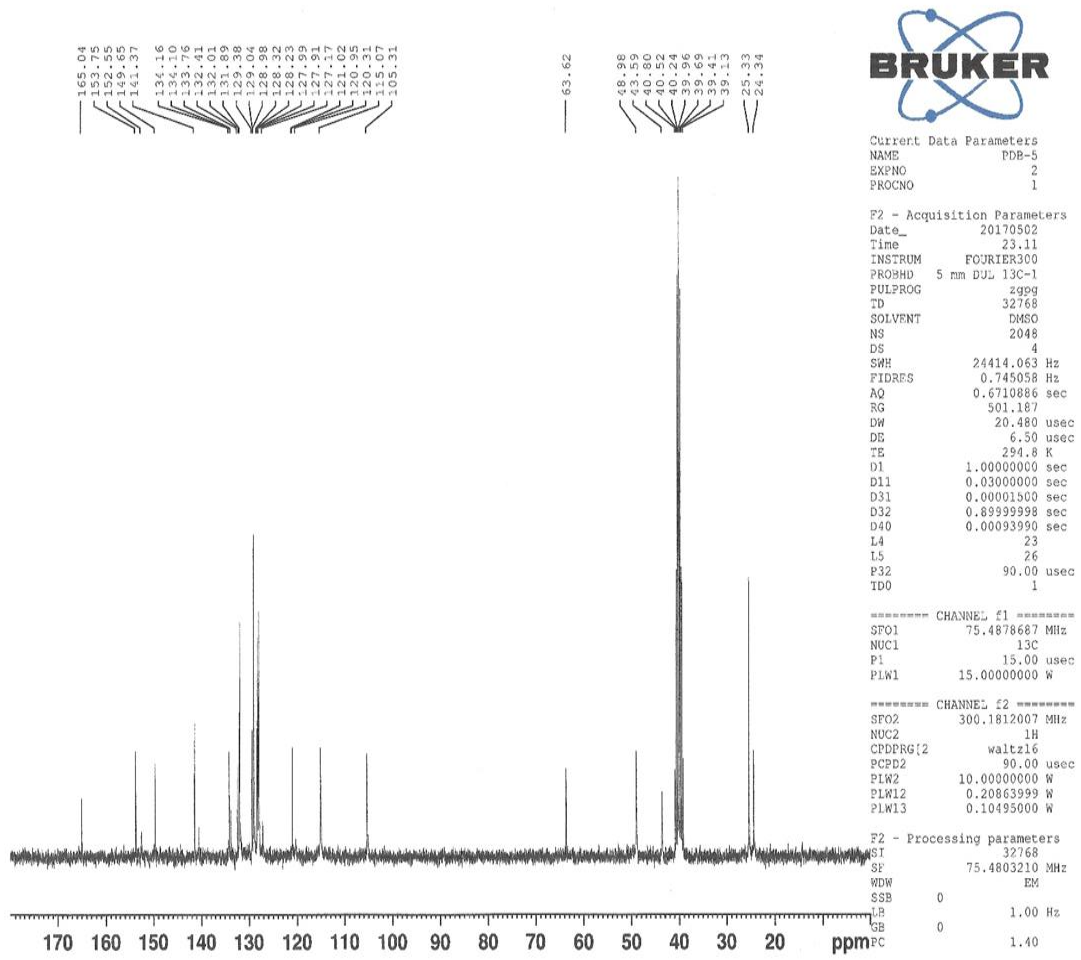
Şekil 4.81. Bileşik 3p'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.57 (6H, s, piperidin), 3.25-3.38 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.98 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.82$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.82$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.60 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 6.27$ Hz, $J_{\text{AX}} = 11.61$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.98 (2H, d, $J = 8.85$ Hz, aromatik protonlar), 7.36 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.40 (4H, s, aromatik protonlar), 7.53 (2H, d, $J = 8.61$ Hz, aromatik protonlar), 7.58-7.67 (4H, m, aromatik protonlar) (Şekil 4.82).



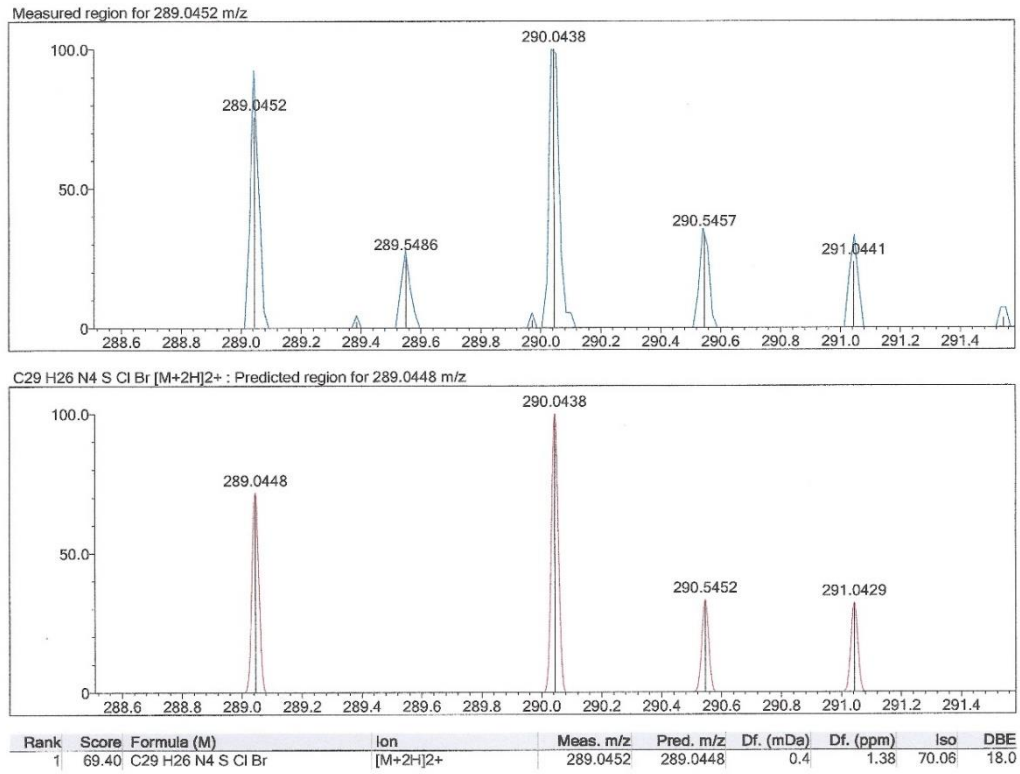
Şekil 4.82. Bileşik 3p'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 24.34 (CH_2 , piperidin), 25.33 (2CH_2 , piperidin), 43.59 (CH_2 , pirazolin C_4), 48.98 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 63.62 (CH , pirazolin C_5), 105.31 (CH , tiyazol C_5), 115.07 (2CH , aromatik), 120.95 (C , aromatik), 127.91 (CH , aromatik), 127.99 (CH , aromatik), 128.23 (CH , aromatik), 128.32 (CH , aromatik), 128.98 (CH , aromatik), 129.04 (CH , aromatik), 129.38 (C , aromatik), 131.89 (2CH , aromatik), 132.01 (CH , aromatik), 132.41 (CH , aromatik), 133.76 (C , aromatik), 134.10 (C , aromatik), 141.37 (C , aromatik), 149.65 (C , tiyazol C_4), 152.55 (C , pirazolin C_3), 153.75 (C , aromatik), 165.04 (C , tiyazol C_2) (Şekil 4.83).



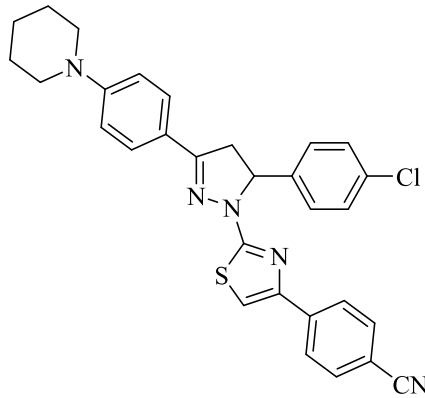
Şekil 4.83. Bileşik 3p'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+2\text{H}]^{+2}$ $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{BrClN}_4\text{S}$ için hesaplanan: 289.0448, bulunan: 289.0452 (Şekil 4.84).



Şekil 4.84. Bileşik 3p'nin Kütle spektrumu

4.1.21. 1-(4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3q)

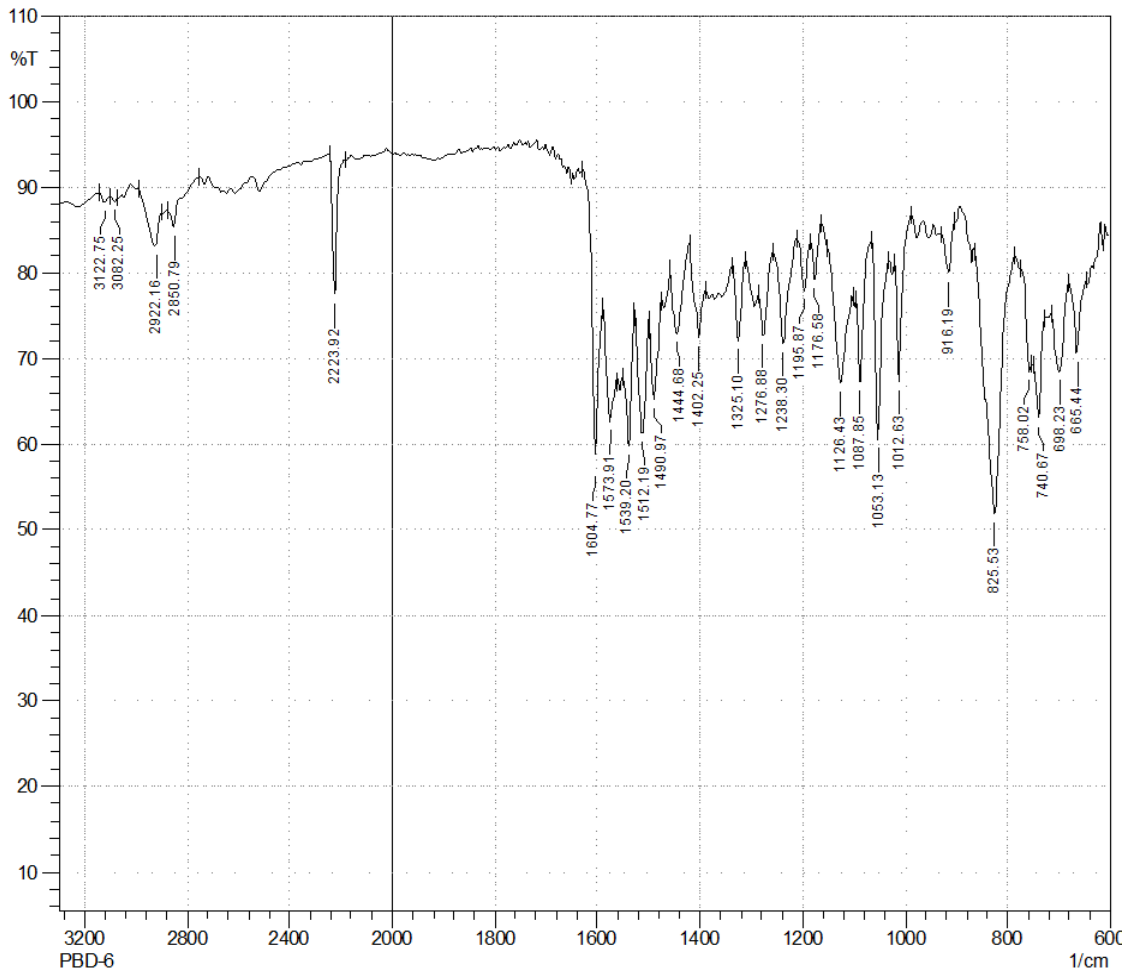


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (0.001 mol; 0.224 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %83

E.N. : 168.9 °C

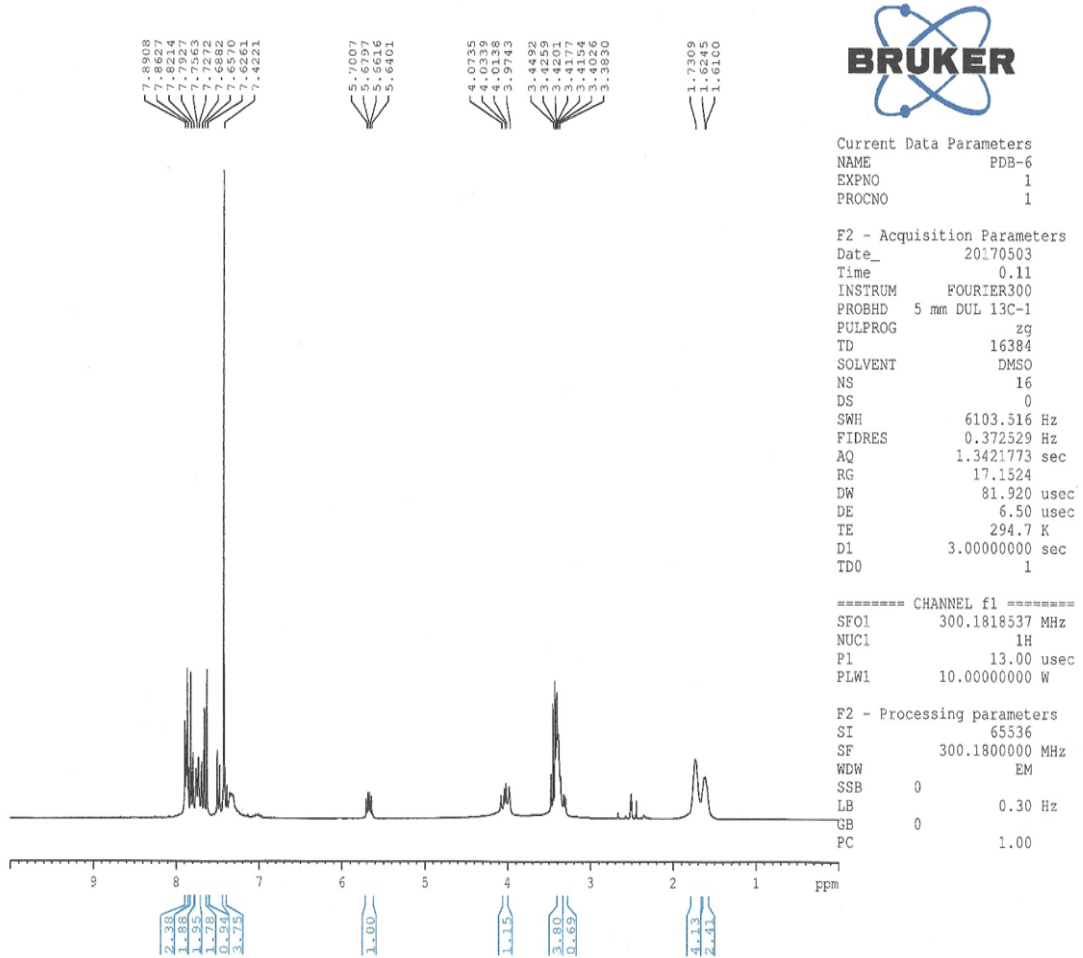
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3122.75, 3082.25 (aromatik C-H gerilim bandları), 2922.16, 2850.79 (alifatik C-H gerilim bandları), 2223.92 ($\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim bandı), 1604.77, 1573.91, 1539.20, 1512.19, 1490.97, 1444.68 ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gerilim bandları), 1402.25, 1325.10, 1276.88, 1238.30, 1195.87, 1176.58, 1126.43, 1087.85, 1053.13, 1012.63 ($\text{C}-\text{H}$ eğilme, $\text{C}-\text{N}$ gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 916.19, 825.53, 758.02, 740.67, 698.23, 665.44 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve $\text{C}-\text{S}$ gerilim bandı) (Şekil 4.85).



Şekil 4.85. Bileşik 3q'nun IR spektrumu

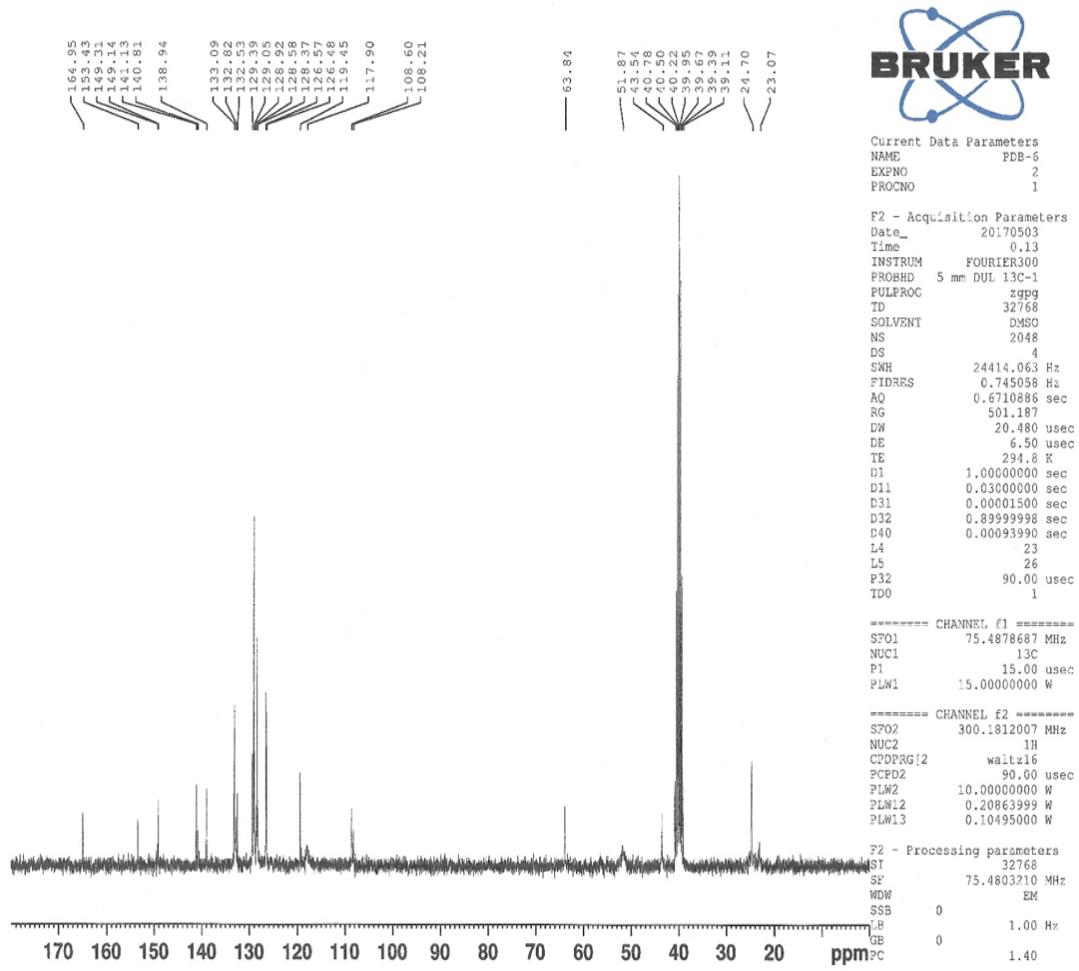
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.61-1.73 (6H, m, piperidin), 3.38-3.45 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 4.02 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.91$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.88$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.67 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.73$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.30$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 7.42 (4H, s, aromatik protonlar), 7.63 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.67 (2H, d, $J = 9.36$ Hz, aromatik

protonlar), 7.74 (2H, d, $J = 8.73$ Hz, aromatik protonlar), 7.81 (2H, d, $J = 8.61$ Hz, aromatik protonlar), 7.88 (2H, d, $J = 8.43$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.86).



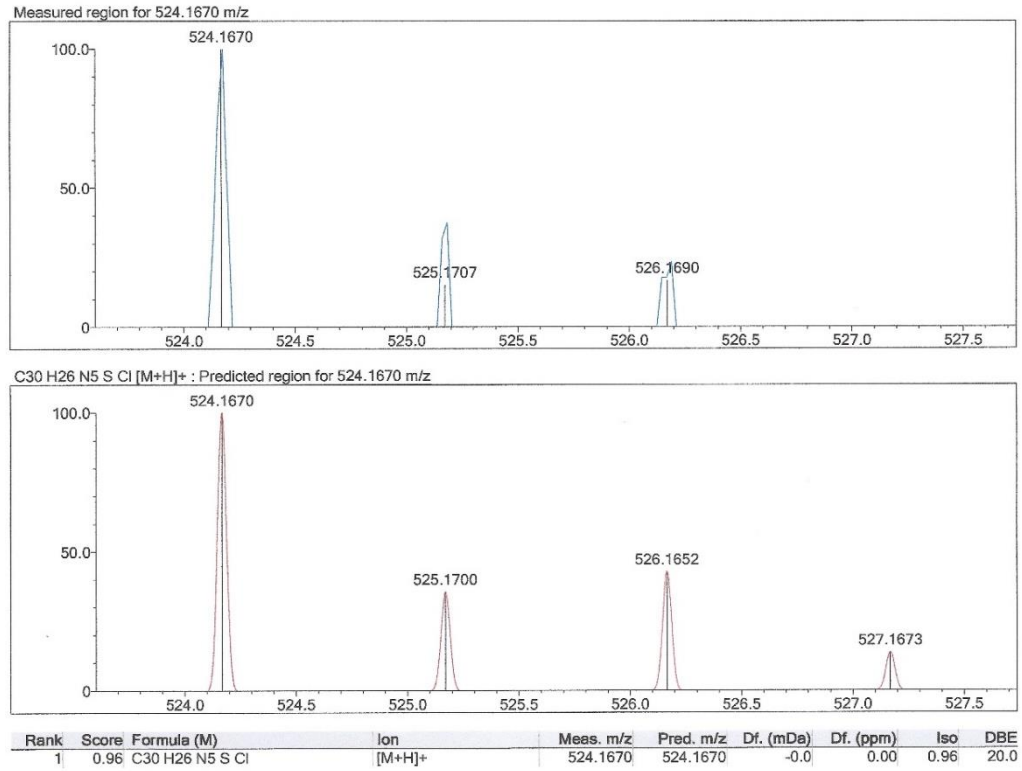
Şekil 4.86. Bileşik 3q'nun ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 23.07 (CH_2 , piperidin), 24.70 (2CH_2 , piperidin), 43.54 (CH_2 , pirazolin C_4), 51.87 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 63.84 (CH , pirazolin C_5), 108.21 (CH , tiyazol C_5), 108.60 (C , aromatik), 117.90 (2CH , aromatik), 119.45 (C , $\text{-C}\equiv\text{N}$), 126.48 (CH , aromatik), 126.57 (CH , aromatik), 128.37 (CH , aromatik), 128.58 (CH , aromatik), 129.05 (4CH , aromatik), 129.39 (C , aromatik), 132.53 (C , aromatik), 132.82 (CH , aromatik), 133.09 (CH , aromatik), 138.94 (C , aromatik), 141.13 (C , aromatik), 149.14 (C , aromatik), 149.31 (C , tiyazol C_4), 153.43 (C , pirazolin C_3), 164.95 (C , tiyazol C_2) (Şekil 4.87).



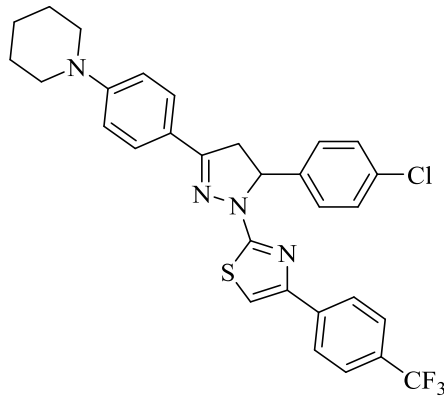
Şekil 4.87. Bileşik 3q'nun ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{S}$ için hesaplanan: 524.1670, bulunan: 524.1670 (Şekil 4.88).



Şekil 4.88. Bileşik 3q'nun Kütle spektrumu

4.1.22. 1-(4-(4-Triflorometilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3r)

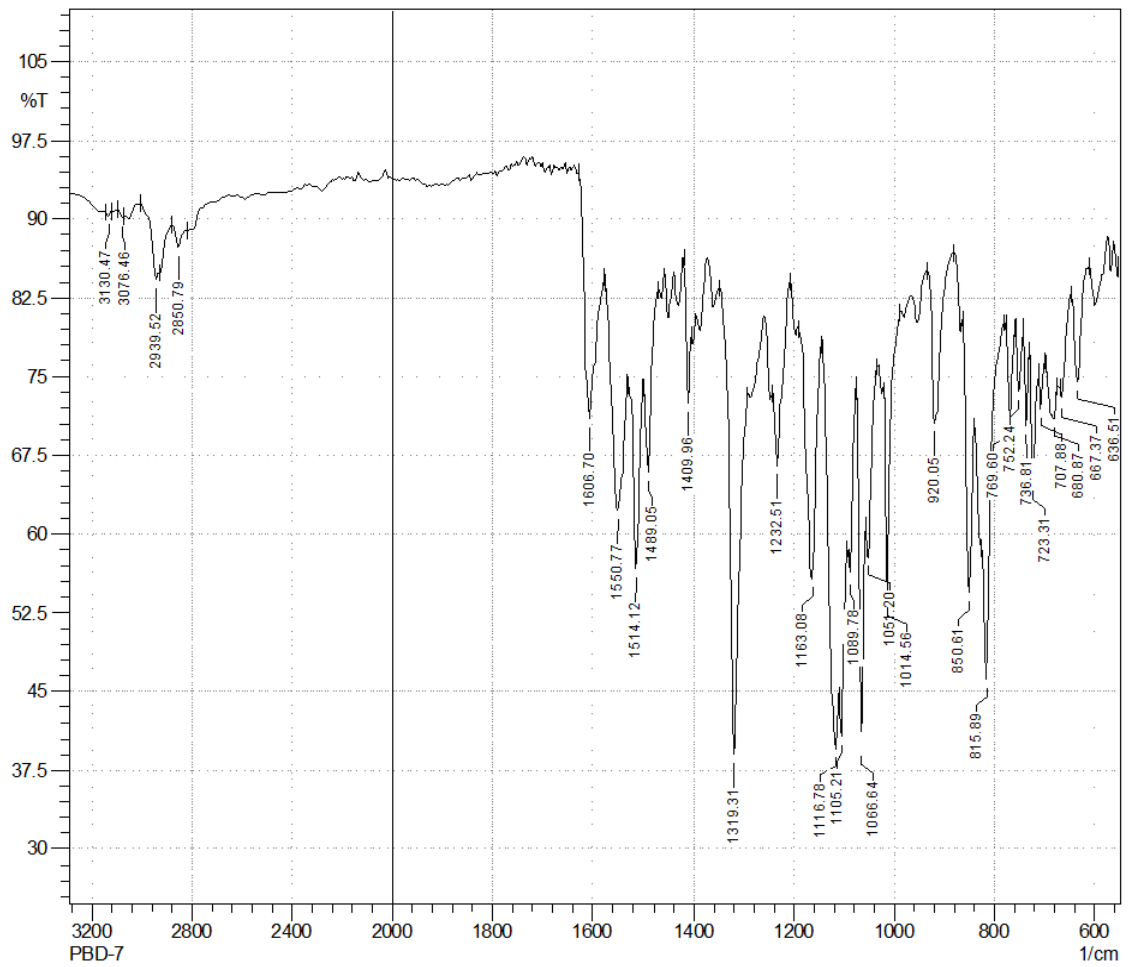


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon (0.001 mol; 0.267 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %79

E.N. : 162.0 °C

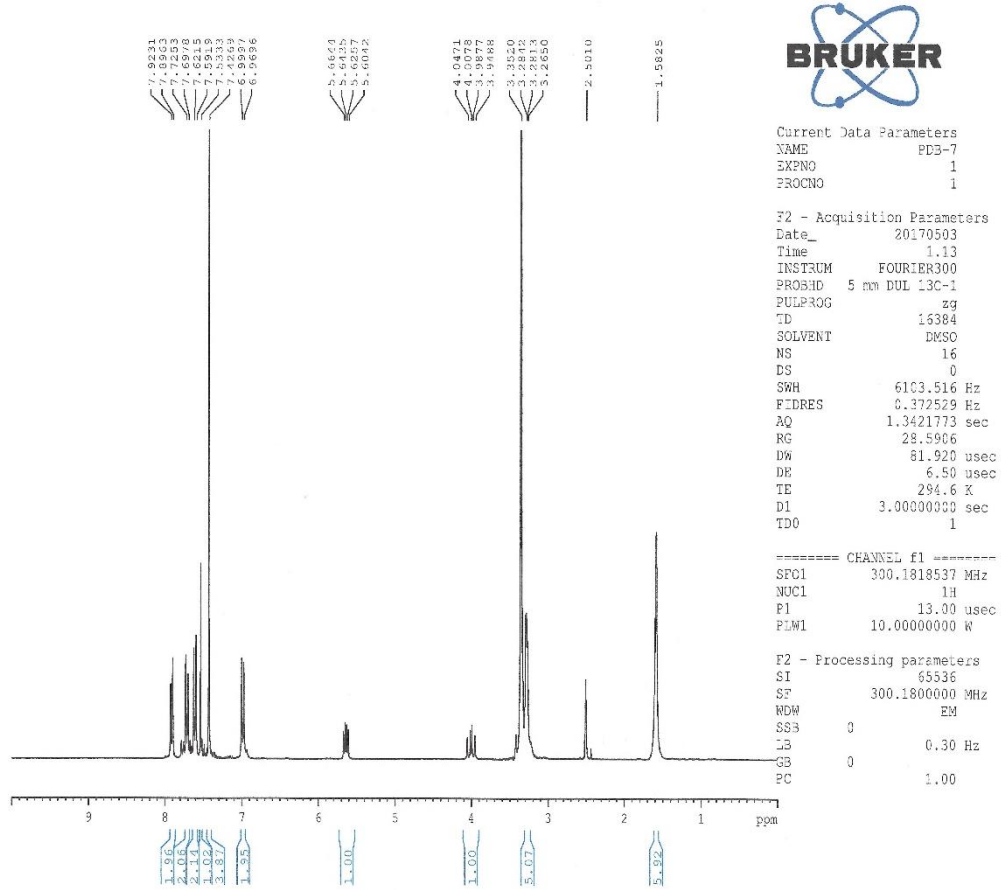
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3130.47, 3076.46 (aromatik C-H gerilim bandları), 2939.52, 2850.79 (alifatik C-H gerilim bandları), 1606.70, 1550.77, 1514.12, 1489.05 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1409.96, 1319.31, 1232.51, 1163.08, 1116.78, 1105.21, 1089.78, 1066.64, 1051.20, 1014.56 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 920.05, 850.61, 815.09, 769.60, 752.24, 736.81, 723.31, 707.88, 680.87, 667.37, 636.51 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.89).



Şekil 4.89. Bileşik 3r'nin IR spektrumu

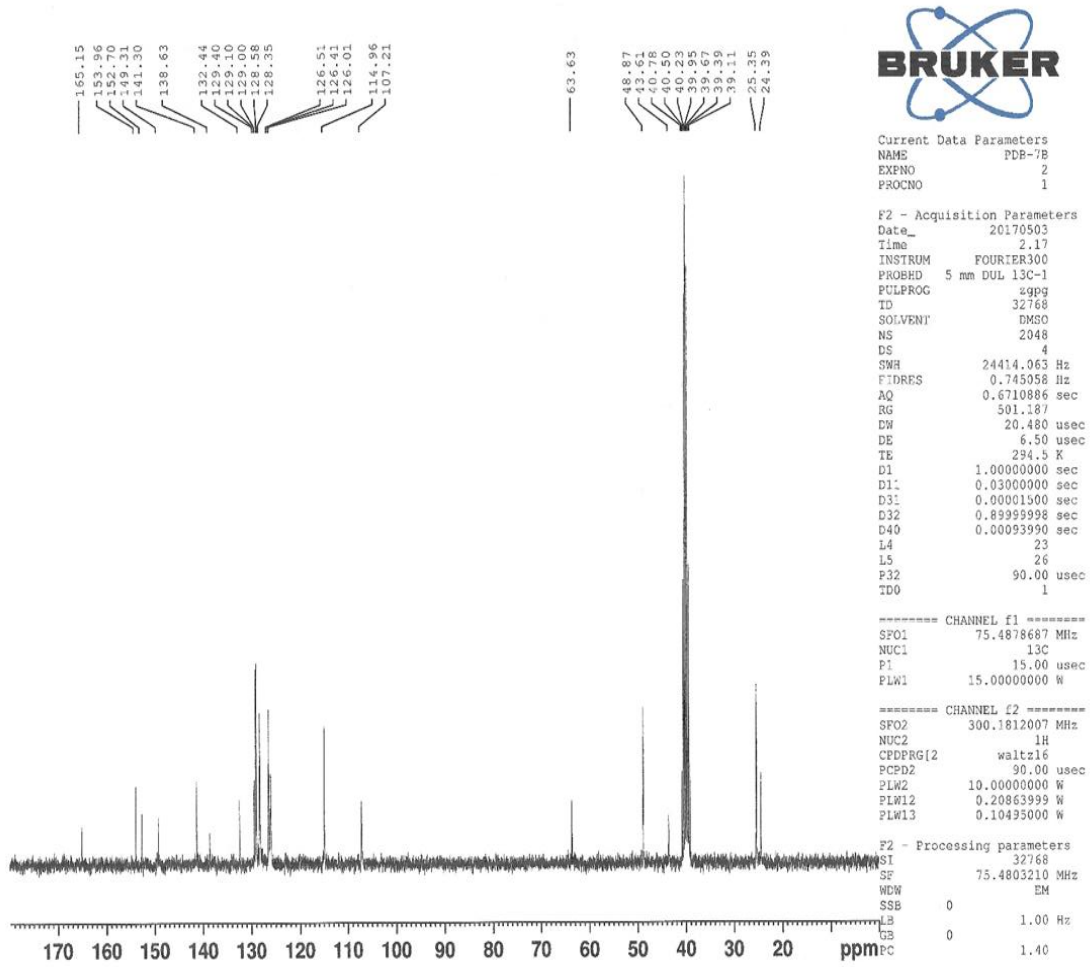
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.58 (6H, s, piperidin), 3.27-3.35 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.99 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.82$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.79$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.61$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.27$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.98 (2H, d, $J = 9.03$ Hz, aromatik protonlar), 7.42 (4H, s, aromatik protonlar), 7.53 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.60 (2H,

d, $J = 8.85$ Hz, aromatik protonlar), 7.69-7.72 (2H, m, aromatik protonlar), 7.91 (2H, d, $J = 8.07$ Hz, aromatik protonlar) (Şekil 4.90).



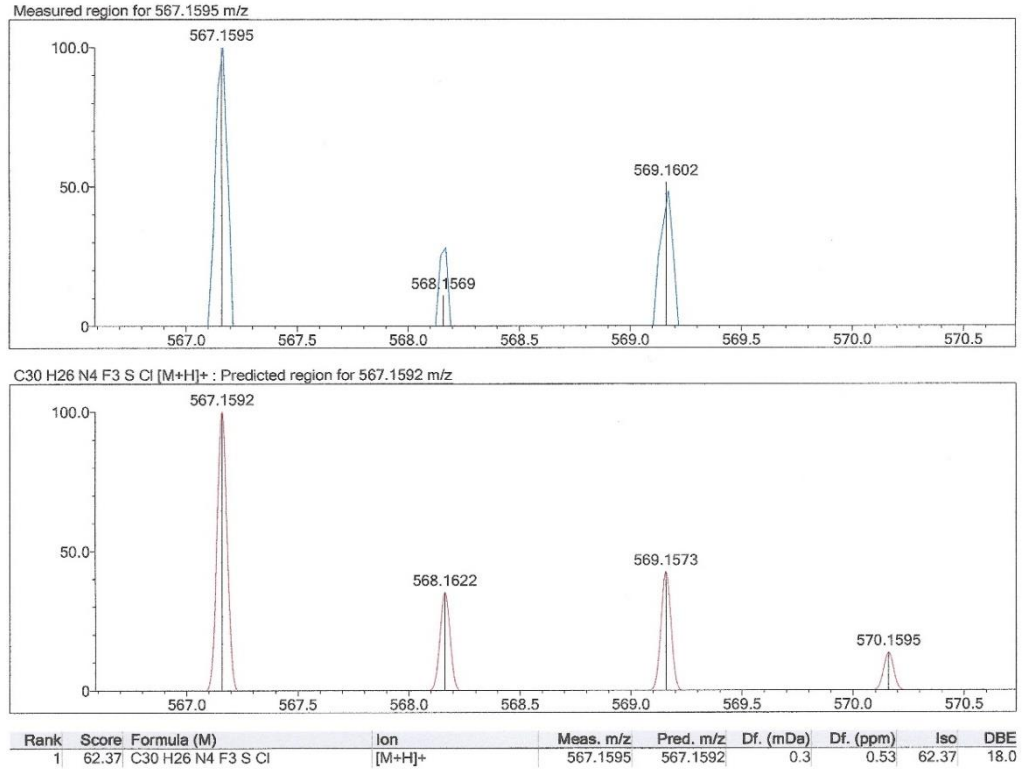
Şekil 4.90. Bileşik 3r'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 24.39 (CH_2 , piperidin), 25.35 (2CH_2 , piperidin), 43.61 (CH_2 , pirazolin C_4), 48.87 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 63.63 (CH , pirazolin C_5), 107.21 (CH , tiyazol C_5), 114.96 (2CH , aromatik), 126.01 (C , $-\text{CF}_3$), 126.41 (2CH , aromatik), 126.51 (C , aromatik), 128.35 (2CH , aromatik), 128.58 (2CH , aromatik), 129.00 (2CH , aromatik), 129.10 (2CH , aromatik), 129.40 (C , aromatik), 132.44 (C , aromatik), 138.63 (C , aromatik), 141.30 (C , aromatik), 149.31 (C , aromatik), 152.70 (C , tiyazol C_4), 153.96 (C , pirazolin C_3), 165.15 (C , tiyazol C_2) (Şekil 4.91).



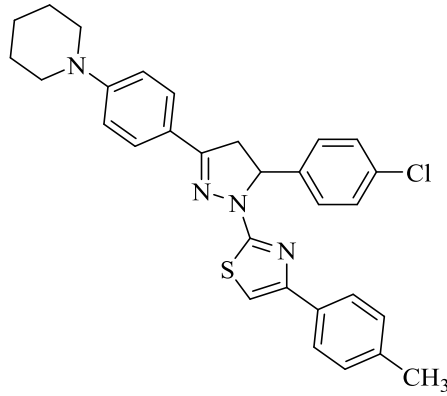
Şekil 4.91. Bileşik 3r'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{S}$ için hesaplanan: 567.1592, bulunan: 567.1595 (Şekil 4.92).



Şekil 4.92. Bileşik 3r'nin Kütle spektrumu

4.1.23. 1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3s)

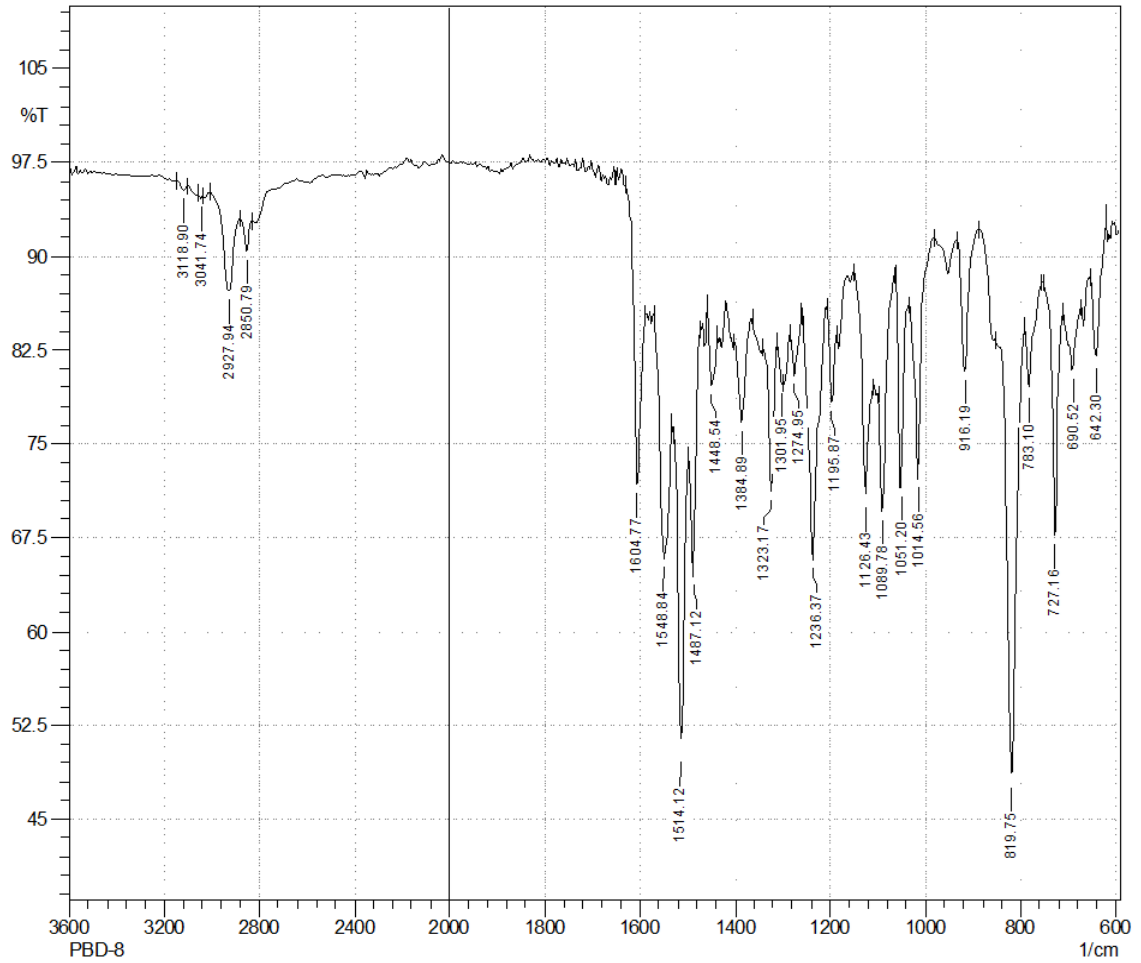


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (0.001 mol; 0.213 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %76

E.N. : 104.5 °C

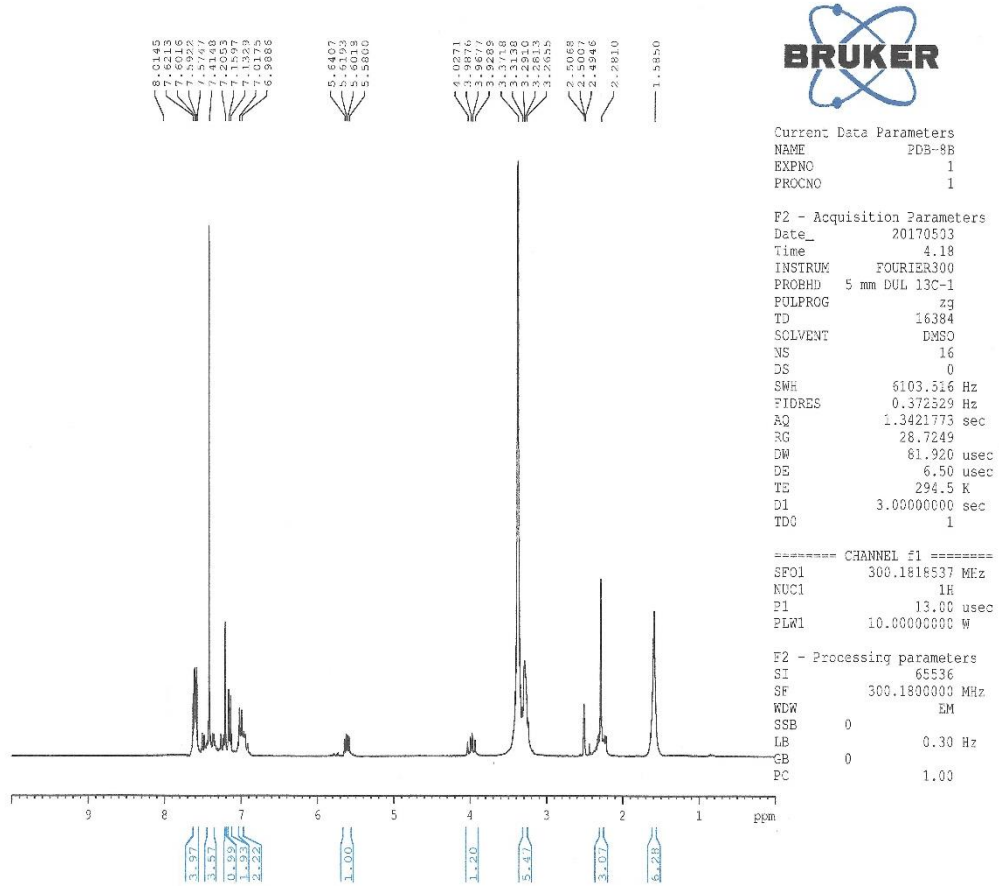
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3118.90, 3041.74 (aromatik C-H gerilim bandları), 2927.94, 2850.79 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1548.84, 1514.12, 1487.12, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1384.89, 1323.17, 1301.95, 1274.95, 1236.37, 1195.87, 1126.43, 1089.78, 1051.20, 1014.56 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 916.19, 819.75, 783.10, 727.16, 690.52, 642.30 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.93).



Şekil 4.93. Bileşik 3s'nin IR spektrumu

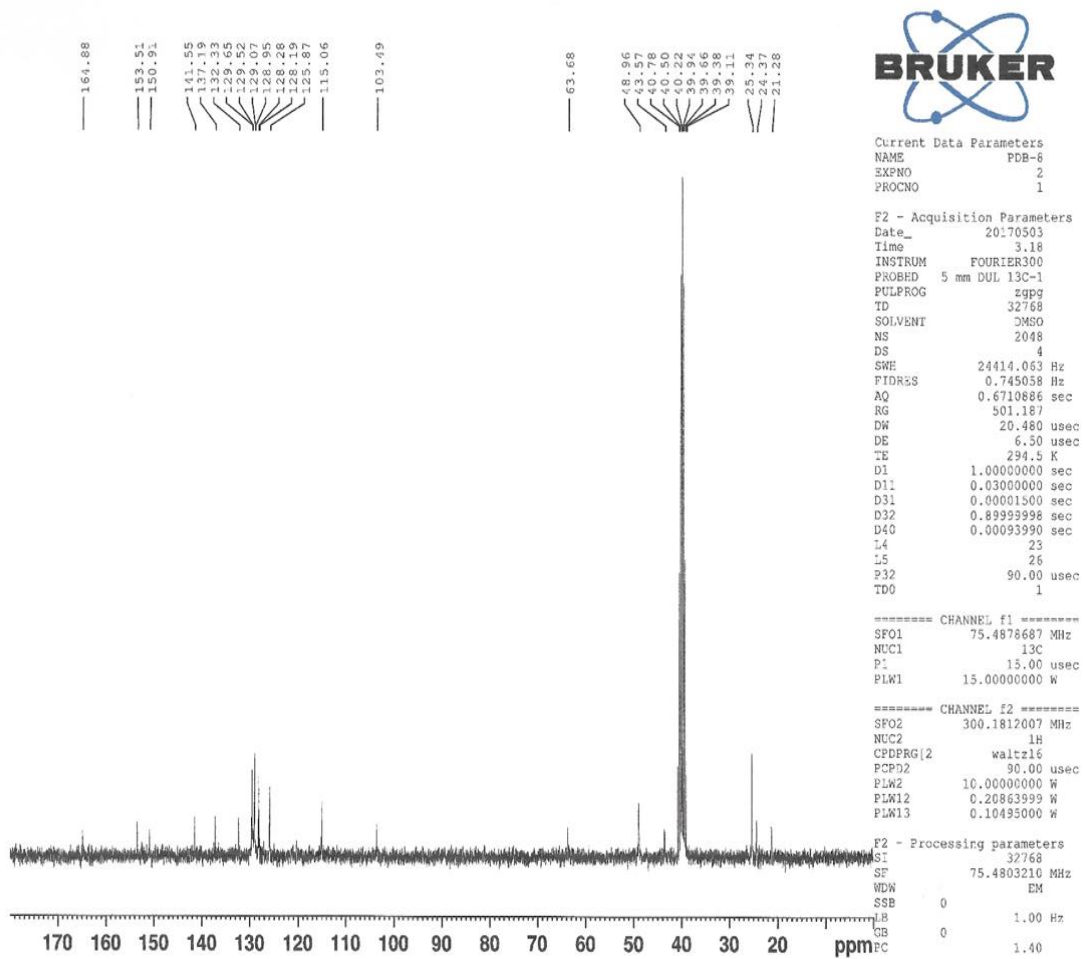
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.59 (6H, s, piperidin), 2.28 (3H, s, CH_3), 3.27-3.37 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.98 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.82$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.85$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.61 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.67$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.42$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 7.00 (2H, d, $J = 8.67$ Hz, aromatik protonlar), 7.15 (2H, d, $J = 8.04$ Hz, aromatik protonlar),

7.21 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.42 (4H, s, aromatik protonlar), 7.57-7.62 (4H, m, aromatik protonlar) (Şekil 4.94).



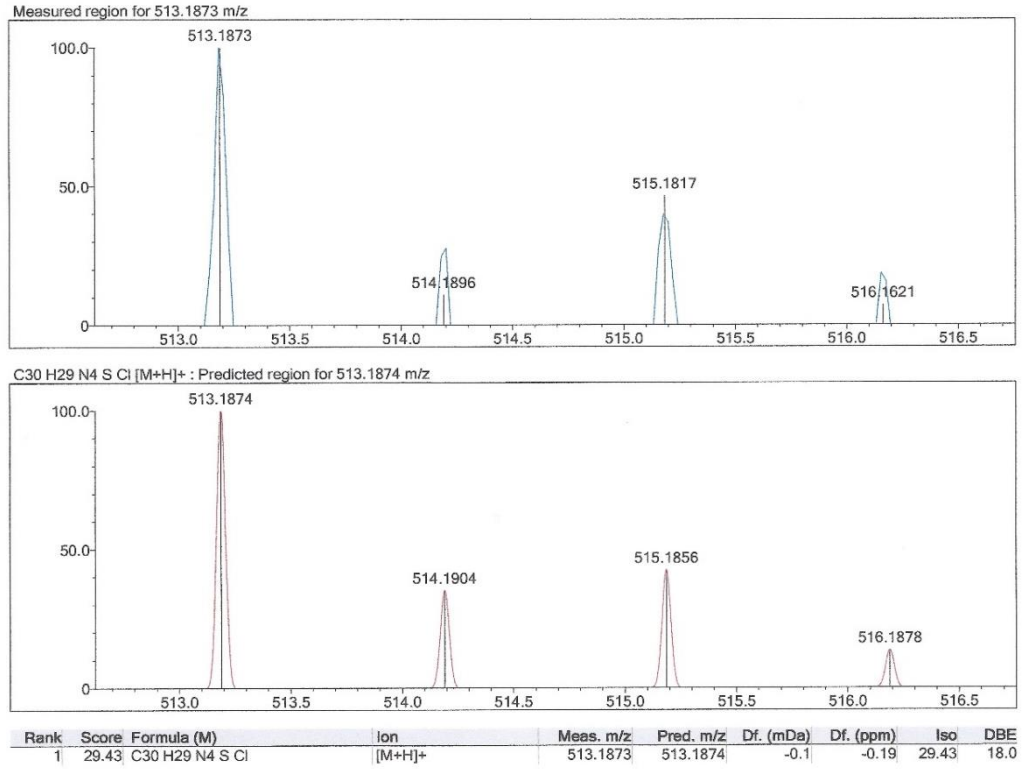
Şekil 4.94. Bileşik 3s'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.28 (CH₃), 24.37 (CH₂, piperidin), 25.34 (2CH₂, piperidin), 43.57 (CH₂, pirazolin C₄), 48.96 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.68 (CH, pirazolin C₅), 103.49 (CH, tiyazol C₅), 115.06 (2CH, aromatik), 125.87 (2CH, aromatik), 128.19 (2CH, aromatik), 128.28 (C, aromatik), 128.95 (2CH, aromatik), 129.07 (2CH, aromatik), 129.52 (2CH, aromatik), 129.65 (C, aromatik), 132.33 (C, aromatik), 137.19 (2C, aromatik), 141.55 (C, aromatik), 150.91 (C, tiyazol C₄), 153.51 (C, pirazolin C₃), 164.88 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.95).



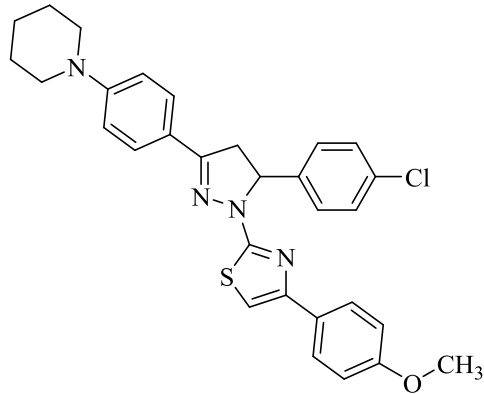
Şekil 4.95. Bileşik 3s'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{S}$ için hesaplanan: 513.1874, bulunan: 513.1873 (Şekil 4.96).



Şekil 4.96. Bileşik 3s'nin Kütle spektrumu

4.1.24. 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3t)

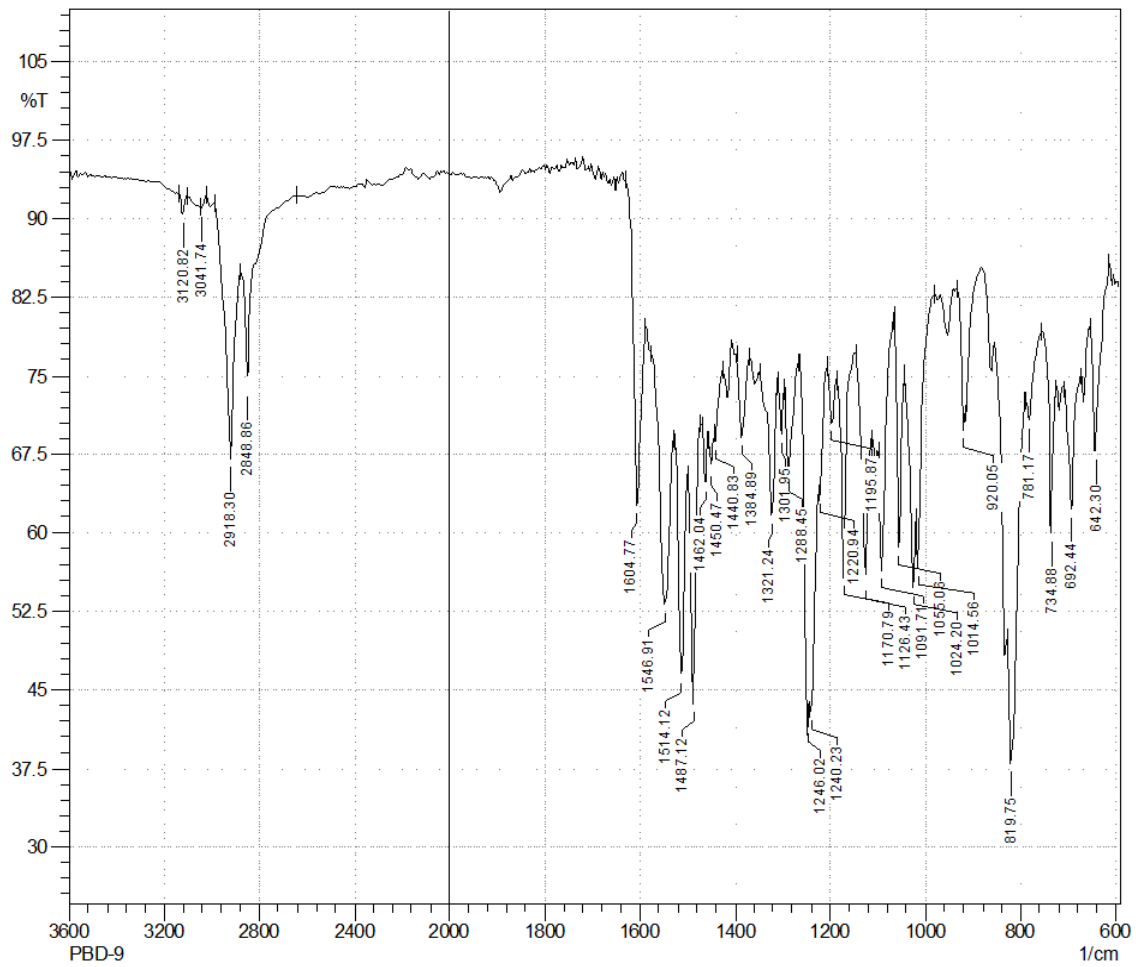


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (0.001 mol; 0.229 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %75

E.N. : 167.5 °C

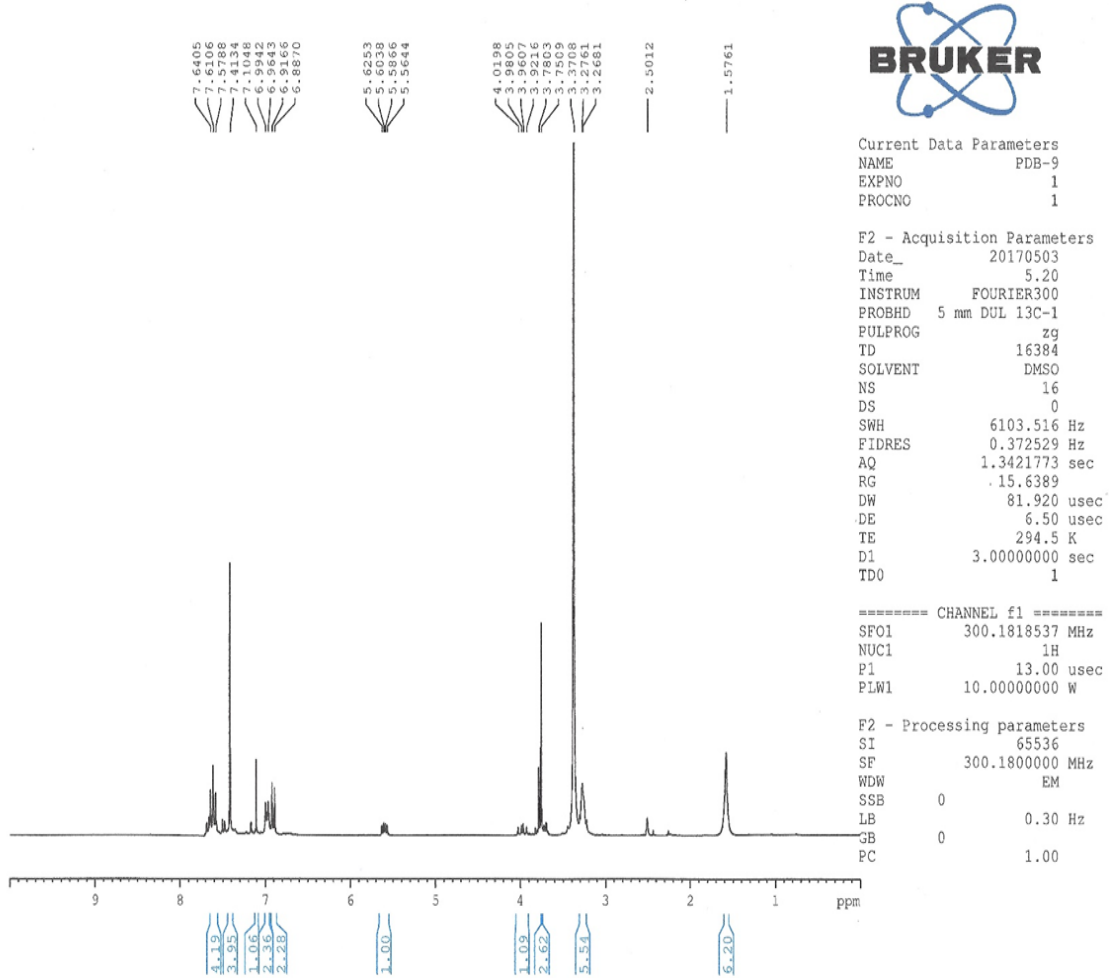
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3120.82, 3041.74 (aromatik C-H gerilim bandları), 2918.30, 2848.86 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1546.91, 1514.12, 1487.12, 1462.04, 1450.47, 1440.83 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1384.89, 1321.24, 1301.95, 1288.45, 1246.02, 1240.23, 1220.94, 1195.87, 1170.79, 1126.43, 1091.71, 1055.06, 1024.20, 1014.56 (C-H eğilme, C-N ve C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 920.05, 819.75, 781.17, 734.88, 692.44, 642.30 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.97).



Şekil 4.97. Bileşik 3t'nin IR spektrumu

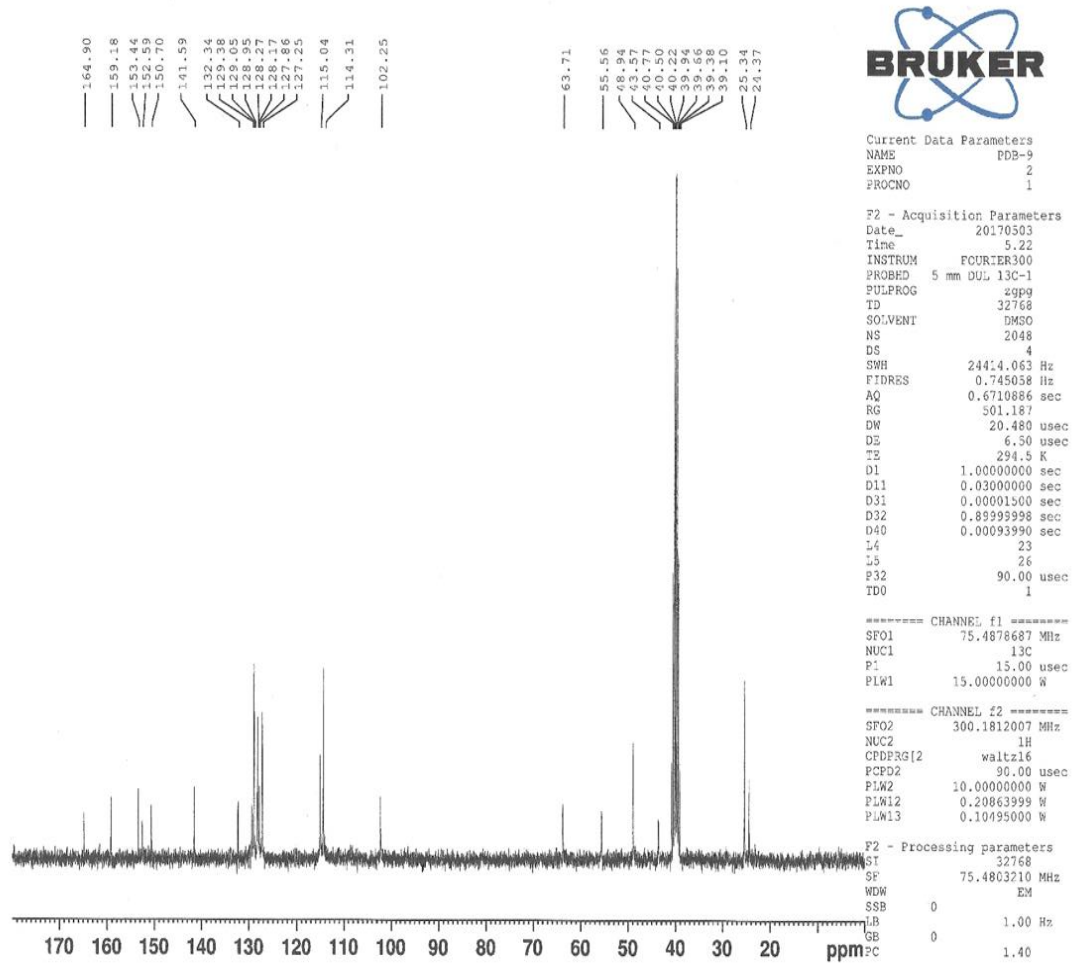
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.58 (6H, s, piperidin), 3.27-3.37 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.78 (3H, s, O-CH_3), 3.97 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.73$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.79$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.60 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.61$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.45$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.90 (2H, d, $J = 8.88$ Hz, aromatik protonlar), 6.98 (2H, d, $J = 8.97$ Hz, aromatik protonlar),

7.10 (1H, s, tiyazol-H₅), 7.41 (4H, s, aromatik protonlar), 7.58-7.64 (4H, m, aromatik protonlar) (Şekil 4.98).



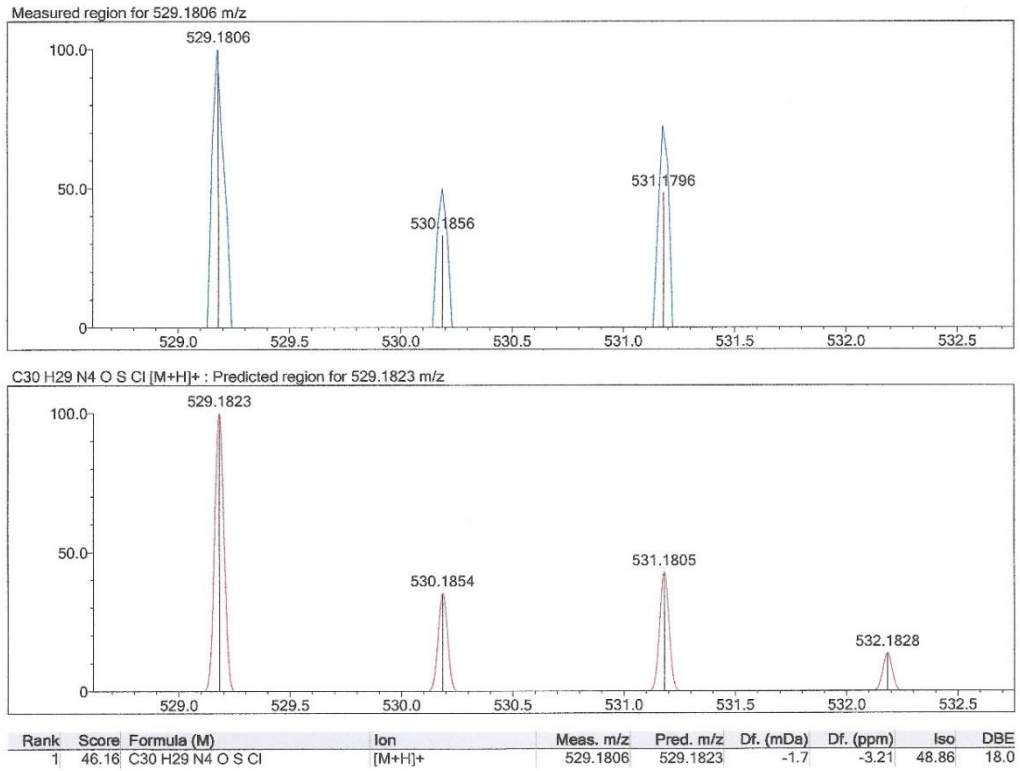
Şekil 4.98. Bileşik 3t'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24.37 (CH₂, piperidin), 25.34 (2CH₂, piperidin), 43.57 (CH₂, pirazolin C₄), 48.94 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 55.56 (CH₃, O-CH₃), 63.71 (CH, pirazolin C₅), 102.25 (CH, tiyazol C₅), 114.31 (2CH, aromatik), 115.04 (2CH, aromatik), 127.25 (2CH, aromatik), 127.86 (C, aromatik), 128.17 (CH, aromatik), 128.27 (C, aromatik), 128.95 (2CH, aromatik), 129.05 (2CH, aromatik), 129.38 (CH, aromatik), 132.34 (C, aromatik), 141.59 (C, aromatik), 150.70 (C, tiyazol C₄), 152.59 (C, pirazolin C₃), 153.44 (C, aromatik), 159.18 (C, aromatik), 164.90 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.99).



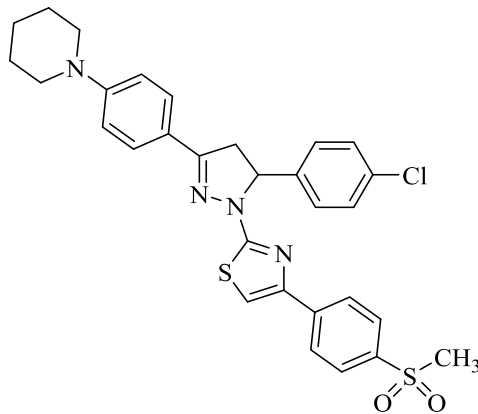
Şekil 4.99. Bileşik 3t'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{OS}$ için hesaplanan: 529.1823, bulunan: 529.1806 (Şekil 4.100).



Şekil 4.100. Bileşik 3t'nin Kütle spektrumu

4.1.25. 1-(4-(4-Metilsülfonilfenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3u)

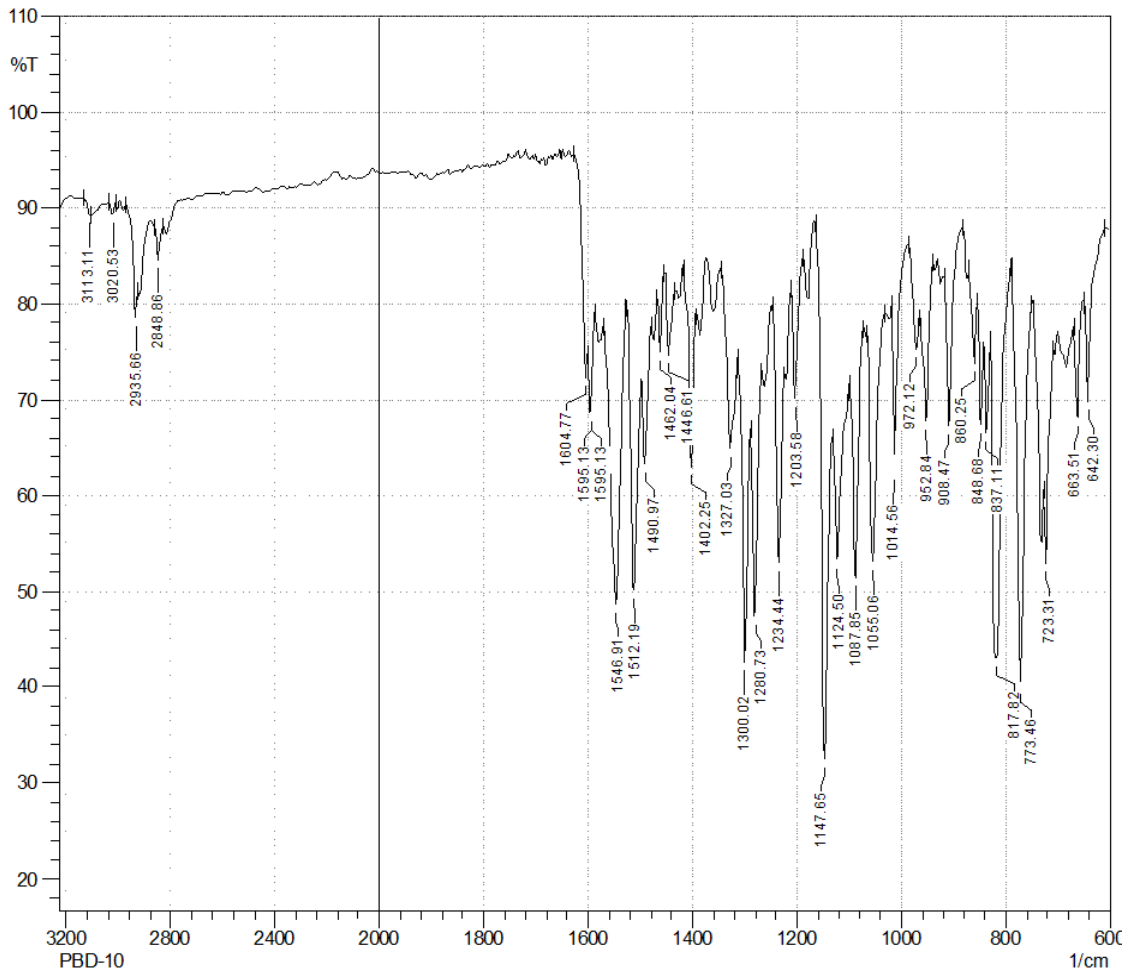


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon (0.001 mol; 0.277 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %74

E.N. : 191.3 °C

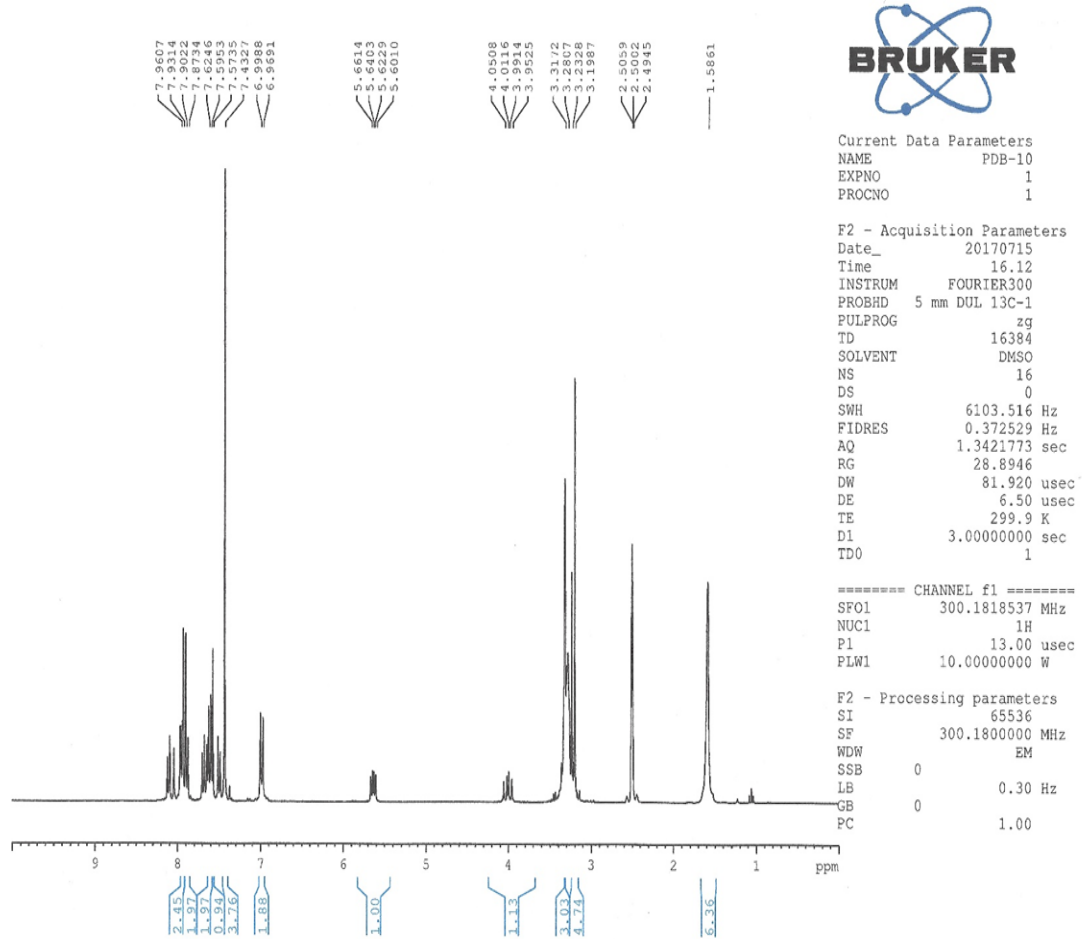
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3113.11, 3020.53 (aromatik C-H gerilim bandları), 2935.66, 2848.86 (alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77, 1595.13, 1546.91, 1512.19, 1490.97, 1462.04, 1446.61 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1402.25, 1327.03, 1300.02, 1280.73, 1234.44, 1203.58, 1147.65, 1124.50, 1087.85, 1055.06, 1014.56 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 972.12, 952.84, 908.47, 860.25, 848.68, 837.11, 817.82, 773.46, 723.31, 663.51, 642.30 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.101).



Şekil 4.101. Bileşik 3u'nun IR spektrumu

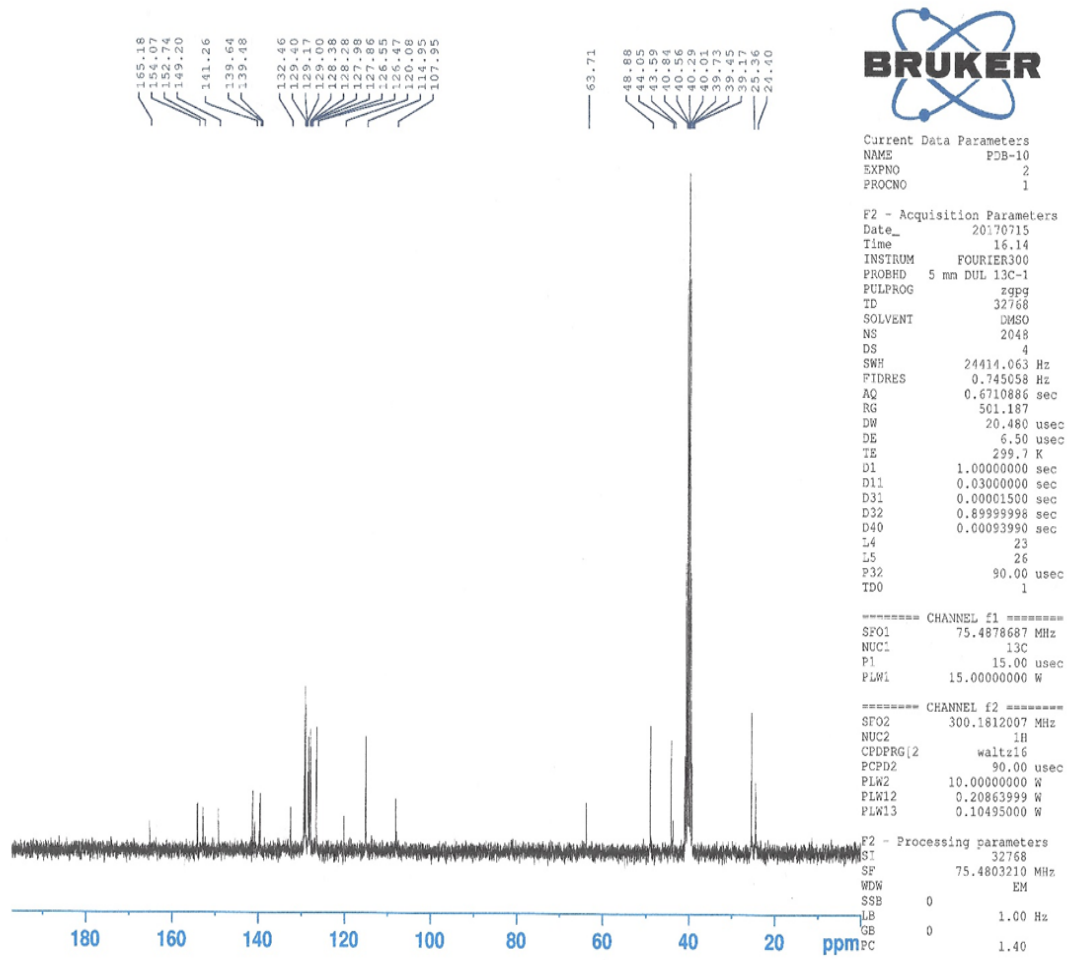
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.59 (6H, s, piperidin), 3.20-3.28 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 3.32 (3H, s, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$), 4.00 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.82$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.76$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.63 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.55$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.33$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 6.98 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, aromatik protonlar), 7.43 (4H, s, aromatik protonlar), 7.57 (1H, s,

tiyazol-H₅), 7.61 (2H, d, $J = 8.79$ Hz, aromatik protonlar), 7.87-7.96 (4H, m, aromatik protonlar) (Şekil 4.102).



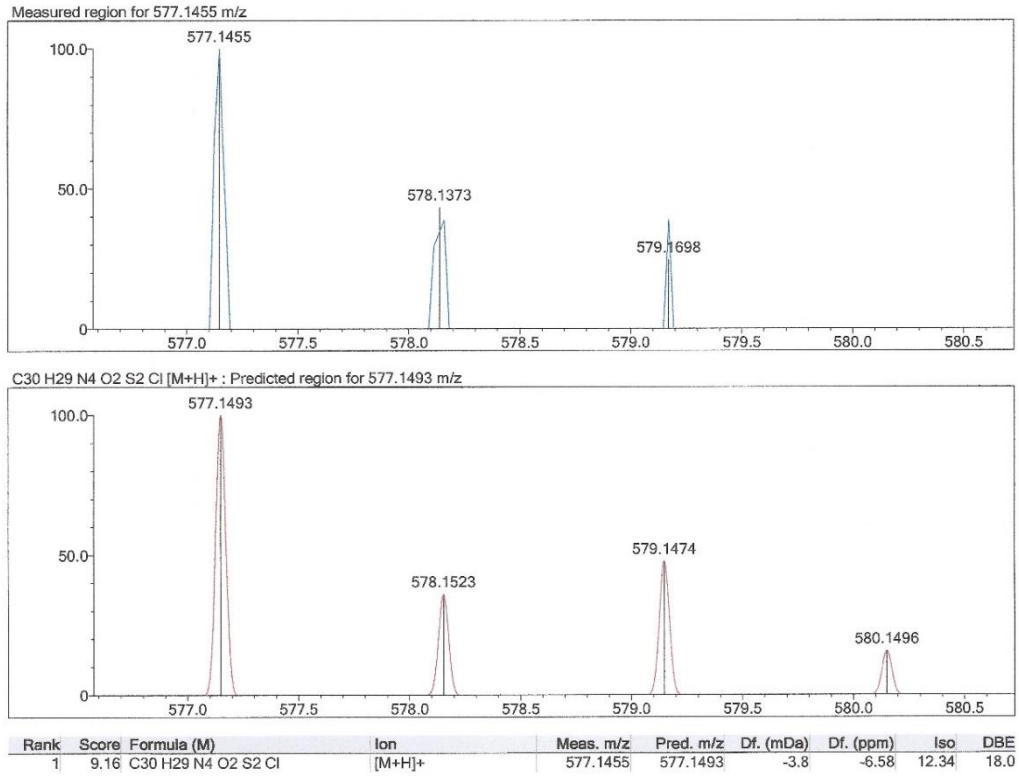
Şekil 4.102. Bileşik 3u'nun ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24.40 (CH₂, piperidin), 25.36 (2CH₂, piperidin), 43.59 (CH₃, SO₂-CH₃), 44.05 (CH₂, pirazolin C₄), 48.88 (2CH₂, H₂C-N-CH₂), 63.71 (CH, pirazolin C₅), 107.95 (CH, tiyazol C₅), 114.95 (2CH, aromatik), 120.08 (C, aromatik), 126.47 (CH, aromatik), 126.55 (CH, aromatik), 127.86 (CH, aromatik), 127.98 (CH, aromatik), 128.28 (CH, aromatik), 128.38 (CH, aromatik), 129.00 (CH, aromatik), 129.17 (2CH, aromatik), 129.40 (CH, aromatik), 132.46 (C, aromatik), 139.48 (C, aromatik), 139.64 (C, aromatik), 141.26 (C, aromatik), 149.20 (C, tiyazol C₄), 152.74 (C, pirazolin C₃), 154.07 (C, aromatik), 165.18 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.103).



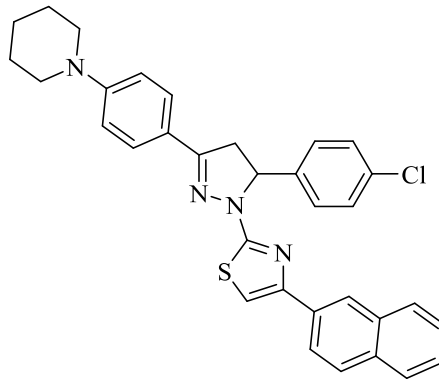
Şekil 4.103. Bileşik 3u'nun ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 577.1493, bulunan: 577.1455 (Şekil 4.104).



Şekil 4.104. Bileşik 3u'nun Kütle spektrumu

4.1.26. 1-(4-(2-Naftil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (3v)

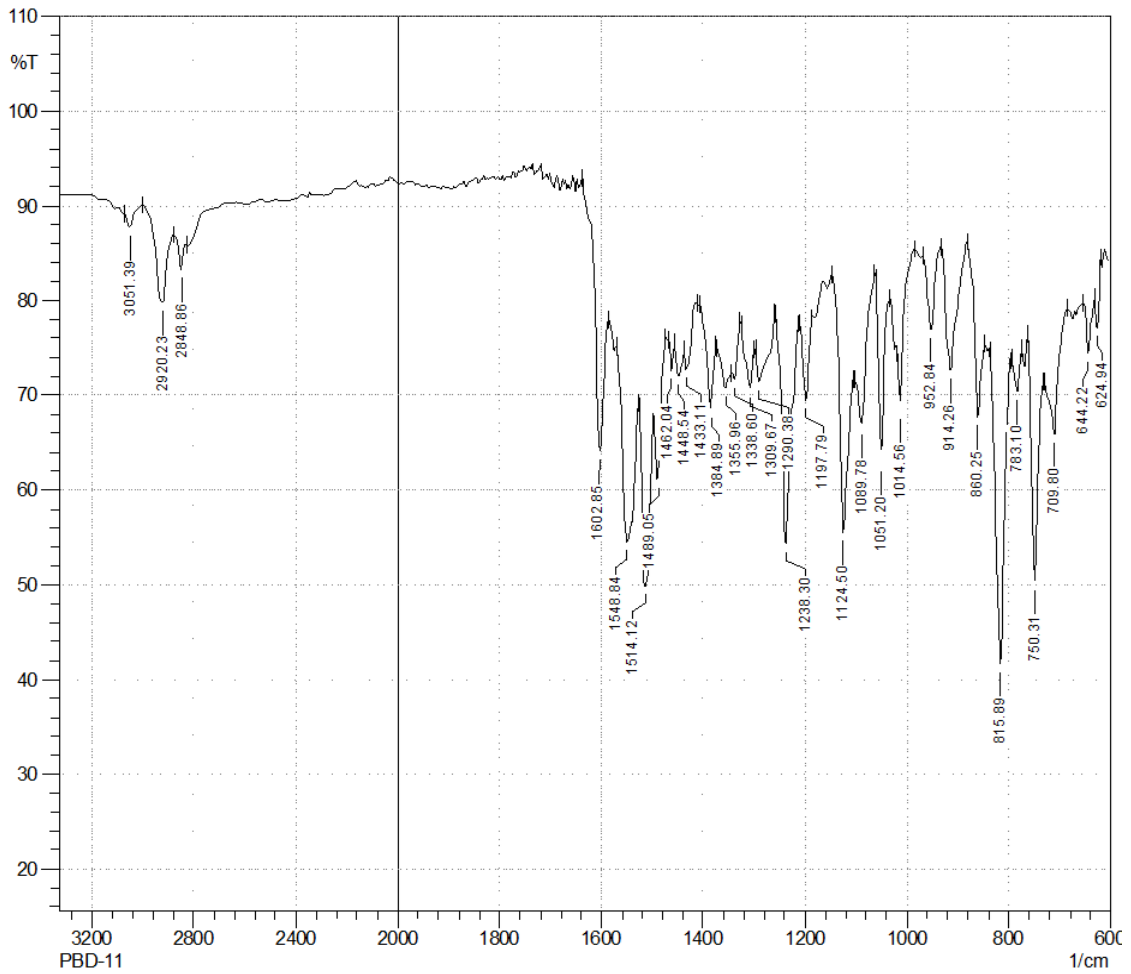


3-(4-Piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin (0.001 mol; 0.399 g) ve 2-bromo-2'-asetonafton (0.001 mol; 0.249 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %81

E.N. : 134.1 °C

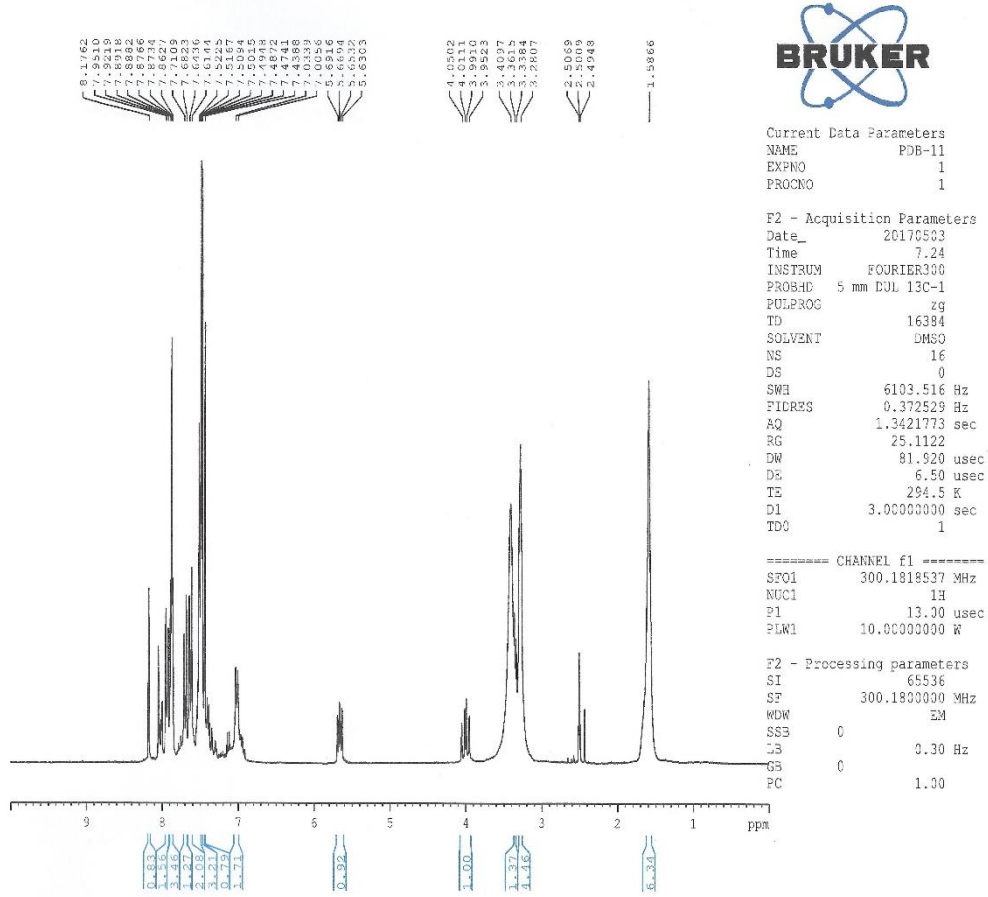
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3051.39 (aromatik C-H gerilim bandı), 2920.23, 2848.66 (alifatik C-H gerilim bandları), 1602.85, 1548.84, 1514.12, 1489.05, 1462.04, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1433.11, 1384.89, 1355.96, 1338.60, 1309.67, 1290.38, 1238.30, 1197.79, 1124.50, 1089.78, 1051.20, 1014.56 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 952.84, 914.26, 860.25, 815.89, 783.10, 750.31, 709.80, 644.22, 624.94 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.105).



Şekil 4.105. Bileşik 3v'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.59 (6H, s, piperidin), 3.28-3.41 (5H, m, $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin, $\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 4.00 (1H, dd, $J_{\text{BA}} = 17.76$ Hz, $J_{\text{BX}} = 11.73$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_\text{B}$ pirazolin), 5.66 (1H, dd, $J_{\text{BX}} = 11.52$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.66$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ pirazolin), 7.02 (2H, d, $J = 8.49$ Hz, aromatik protonlar), 7.44 (1H, s, tiyazol- H_5), 7.49 (4H, s, aromatik protonlar), 7.63 (2H,

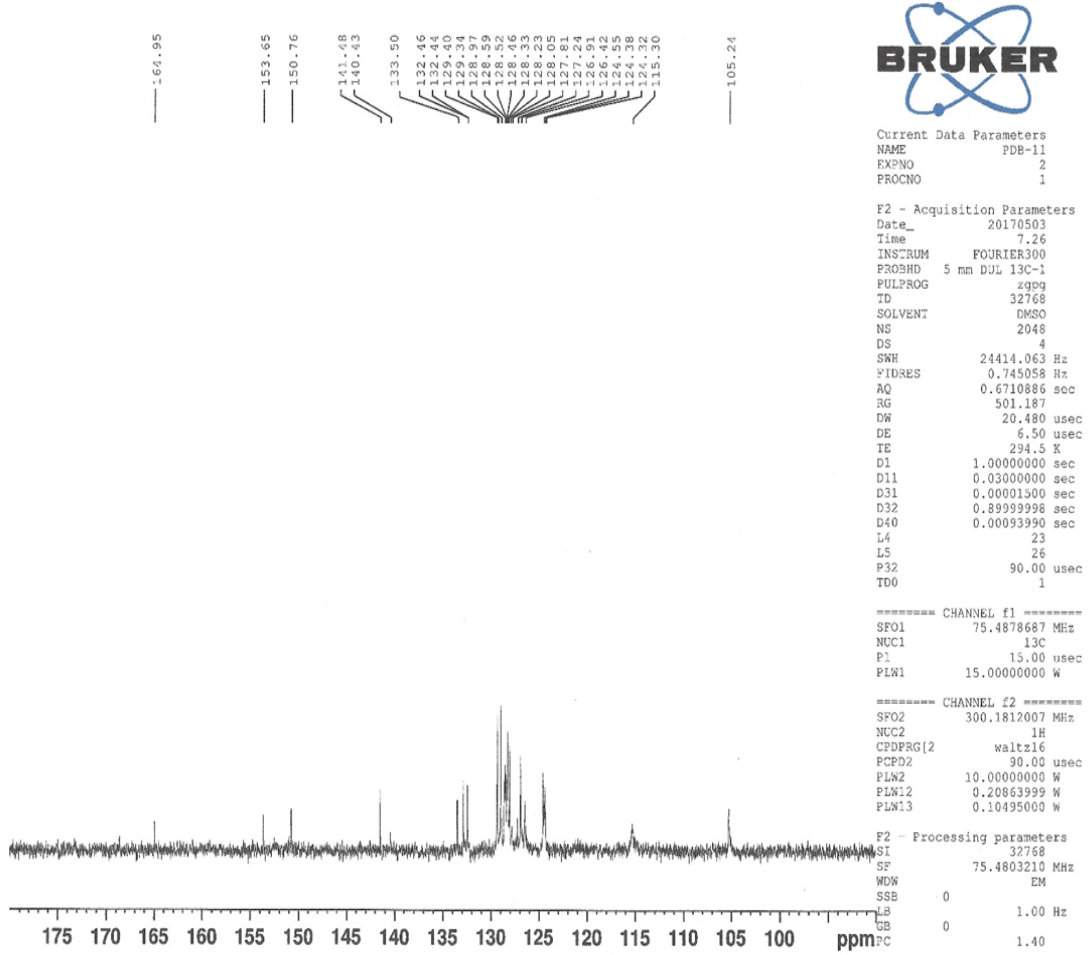
d, $J = 8.76$ Hz, aromatik protonlar), 7.68-7.71 (1H, m, aromatik proton), 7.86-7.89 (3H, m, aromatik protonlar), 7.94 (2H, d, $J = 8.73$ Hz, aromatik protonlar), 8.18 (1H, s, aromatik proton) (Şekil 4.106).



Şekil 4.106. Bileşik 3v'nin ^1H NMR spektrumu

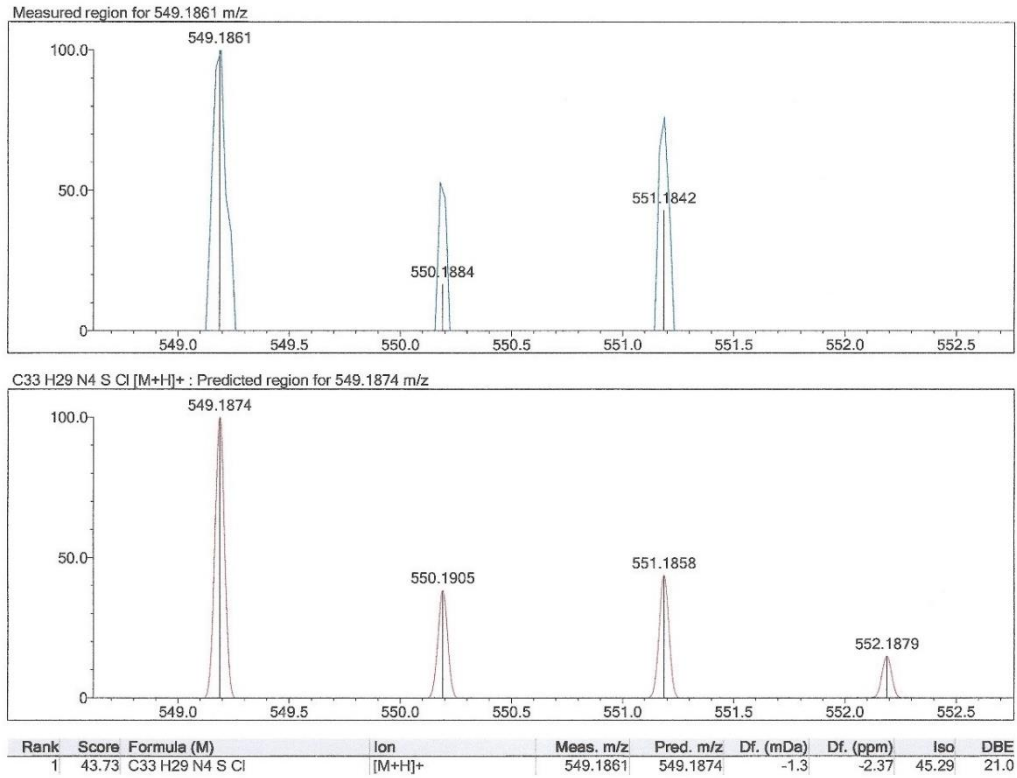
^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 24.25 (CH_2 , piperidin), 25.29 (2CH_2 , piperidin), 43.53 (CH_2 , pirazolin C_4), 49.20 (2CH_2 , $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 63.90 (CH , pirazolin C_5), 105.24 (CH , tiyazol C_5), 115.30 (2CH , aromatik), 124.32 (CH , aromatik), 124.55 (CH , aromatik), 126.42 (C , aromatik), 126.91 (CH , aromatik), 127.24 (C , aromatik), 127.81 (CH , aromatik), 128.05 (CH , aromatik), 128.23 (CH , aromatik), 128.33 (CH , aromatik), 128.46 (CH , aromatik), 128.52 (CH , aromatik), 128.59 (CH , aromatik), 128.97 (CH , aromatik), 129.34 (CH , aromatik), 129.40 (CH , aromatik), 132.44 (C , aromatik),

132.46 (C, aromatik), 133.50 (C, aromatik), 140.43 (C, aromatik), 141.48 (C, aromatik), 150.76 (C, tiyazol C₄), 153.65 (C, pirazolin C₃), 164.95 (C, tiyazol C₂) (Şekil 4.107).



Şekil 4.107. Bileşik 3v'nin ¹³C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺ C₃₃H₂₉ClN₄S için hesaplanan: 549.1874, bulunan: 549.1861 (Şekil 4.108).



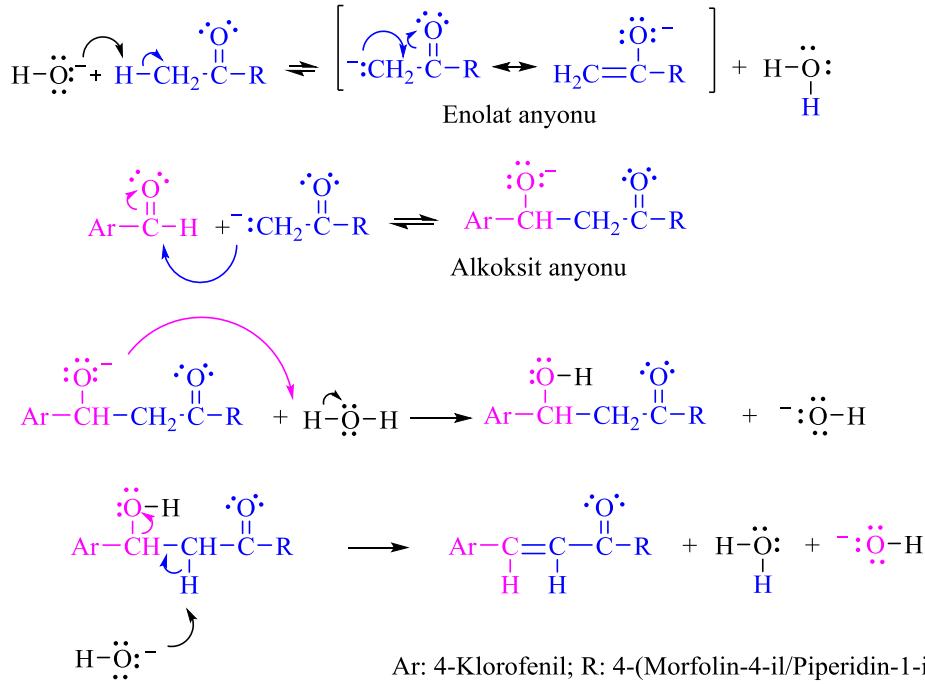
Şekil 4.108. Bileşik 3v'nin Kütle spektrumu

4.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

4.2.1. 3-(4-Klorofenil)-1-(4-morfolino/piperidinofenil)-2-propen-1-on türevlerinin elde edilişi

İlk defa 1881 yılında Claisen ve Schmidt tarafından tanımlanan Claisen-Schmidt reaksiyonu aromatik aldehytlerin, metil ketonlar ile bazik veya asidik ortamda kondenzasyonu sonucu, α,β -doymamış ketonun (şalkon) oluşumunu içermektedir. Baz ile katalizlenen tepkimede şalkon enolat üzerinden su çıkışı ile oluşurken; asidik ortamda enol üzerinden oluşmaktadır. Bu reaksiyonun dezavantajları; düşük verimli ürünlerin oluşumu, reaksiyonun tamamlanması için geçen sürenin çok uzun olması ve genel olarak bis-kondenzasyon, Cannizzaro veya Tishchenko reaksiyonu gibi küçük yan reaksiyonların da oluşmasıdır. Genellikle bazik ortamda gerçekleşen şalkon sentezi daha yaygındır. Claisen-Schmidt kondenzasyonu polar çözücüde veya çözücüsüz mikrodalga aktivasyonu ile hızlandırılmaktadır. Bu durumda reaksiyon veriminin arttığı ve reaksiyon zamanının kısaldığı görülmüştür (Z. Wang, 2010; Zhuang vd., 2017).

Reaksiyonun ilk basamağında baz, 4'-morfolino/piperidinoasetofenonun alfa karbonundan bir hidrojeni kopartarak rezonans kararlı enolat oluşturmaktadır. Oluşan enolat anyonu bir nükleofil olarak davranmaktadır ve 4-klorobenzaldehitin karbonil karbonuna atak yaparak alkoksit anyonu oluşturmaktadır. Sonrasında, alkoksit anyonu su molekülünden bir proton uzaklaştırmaktadır ve en son su ayrılması ile konjuge ürün oluşmaktadır (Şekil 4.109) (Solomons ve Fryhle, 2002).

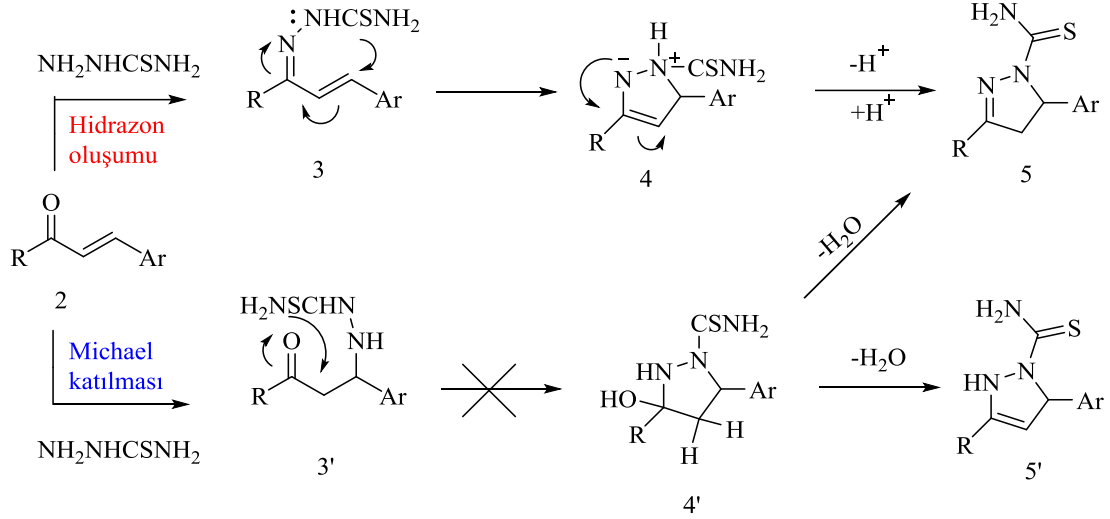


Şekil 4.109. Şalkon türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma

4.2.2. 3-(4-Morfolino/piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin elde edilişi

Şalkonların tiyosemikarbazitle kondenzasyonu iki tip pirazolinin (5 veya 5') oluşumuna neden olmaktadır (Şekil 4.110). Selektivite, tiyosemikarbazitin şalkonun (2) karbonil grubuna 1,2-katılması ile oluşan ara ürünün (3) oluşumuna öncülük etmektedir. Bunu takiben, çifte bağa N-H molekül içi sikloadisyon gerçekleşmektedir. Bu reaksiyon, 3' ara ürününün oluştuğu 1,4-katılmadan daha kolay gerçekleşmektedir. Sonuçta, genel olarak kabul edilen mekanizma regioizomer (5') yerine 5 no'lu bileşiğin oluşumunu hidrazon oluşumu aracılığıyla desteklemektedir. Bu reaksiyon koşullarında oluşan ürünün yapısı 4'→5' sırasında değil daha kararlı 2-pirazolinin oluştuğu regioselektif

enamin-imin tautomerizmi ile 4→5 sırasında gerçekleşmektedir (Turan-Zitouni vd., 2005; Sharifzadeh vd., 2013; Sulthana vd., 2015).

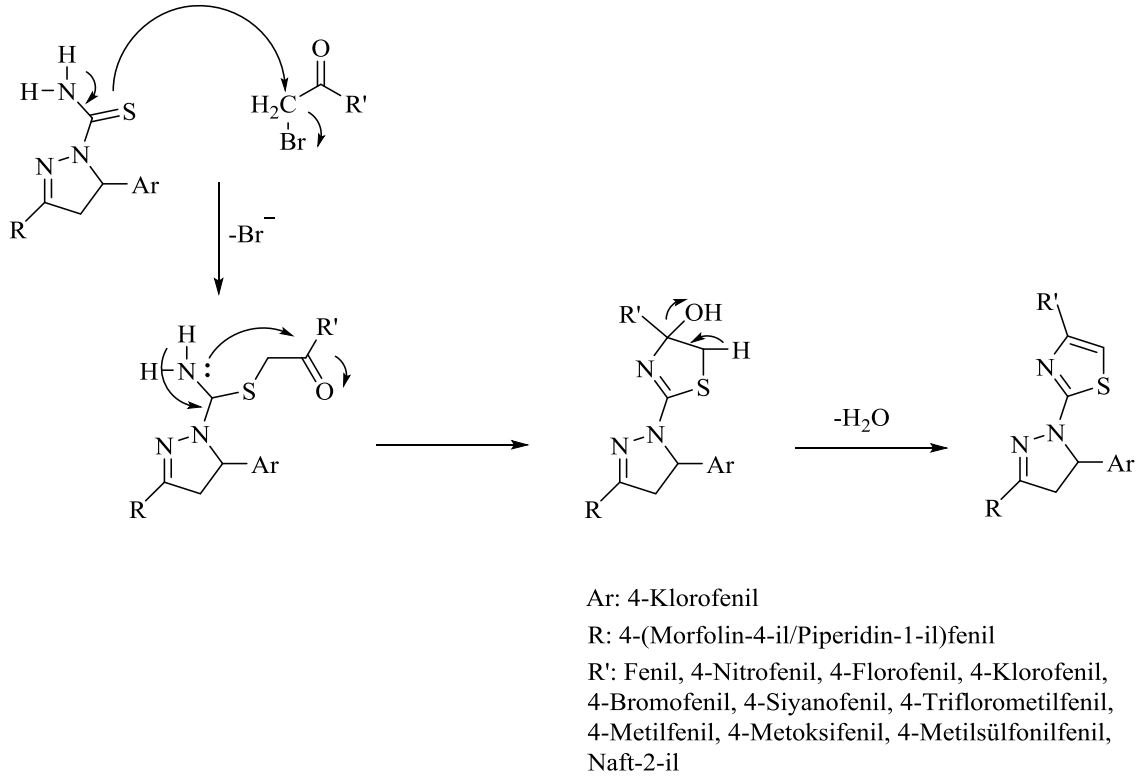


Ar: 4-Klorofenil; R: 4-(Morfolin-4-il/Piperidin-1-il)fenil

Şekil 4.110. 1-Tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma

4.2.3. 1-(4-(Aril)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolino/piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin türevlerinin elde edilişi

Pirazolin oluşumunu Hantzsch tiyazol sentezi takip etmektedir. Bu reaksiyon ilk olarak tiyoamitin yapısındaki kükürt atomunun; 2-bromo-1-ariletanonun α -karbonuna katılması ile başlar ve bu durum α -tiyo ketonu verir. Sonrasında bu yapı siklokondenzasyona ve su eliminasyonuna uğrayarak tiyazol halkasını oluşturmaktadır (Şekil 4.111) (Prasad, Y. Kumar ve Chandrashekar, 2013; Altıntop vd., 2015).



Şekil 4.111. Tiyazolil-pirazolin türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma

4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

4.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

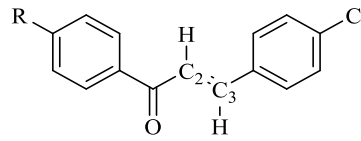
Bileşikler **1a** ve **1b**'nin IR spektrumları incelendiğinde, aromatik C-H gerilim bandları sırasıyla 3184.48-3037.89 cm^{-1} 'de; alifatik C-H gerilim bandları sırasıyla 2827.64-2968.45 cm^{-1} 'de; C=O gerilim bandları sırasıyla 1645.28 ve 1649.14 cm^{-1} 'de; C=C gerilim bandları 1446.61-1602.85 cm^{-1} 'de; C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1010.70-1427.32 cm^{-1} 'de ve aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları 623.01-987.55 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

Bileşikler **2a** ve **2b**'nin IR spektrumları incelendiğinde, N-H gerilim bandları 3263.56-3437.15 cm^{-1} 'de; aromatik C-H gerilim bandları sırasıyla 3149.76 ve 3161.33 cm^{-1} 'de; alifatik C-H gerilim bandları 2812.21-2954.95 cm^{-1} 'de; C=C ve C=N gerilim bandları 1444.68-1606.70 cm^{-1} 'de; C=S, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1012.63-1365.60 cm^{-1} 'de ve aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları 657.73-960.55 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Bileşikler **1a** ve **1b**'ye ait C=O gerilim bandlarının gözlemlenmemesi, bileşikler **2a** ve **2b**'ye ait N-H bandlarının tespit edilmesi bileşikler **2a** ve **2b**'nin elde edildiğini doğrulamaktadır.

Sonuç bileşiklerinin (**3a-v**) IR spektrumları incelendiğinde, aromatik ve alifatik C-H gerilim bandları sırasıyla 3020.53-3130.47 cm⁻¹ ve 2796.78-2972.31 cm⁻¹'de; C=C ve C=N gerilim bandları 1440.83-1606.70 cm⁻¹'de; C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1008.77-1433.11 cm⁻¹'de; aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandları 624.94-972.12 cm⁻¹'de ve bileşikler **3f** ve **3q**'nın C≡N gerilim bandları sırasıyla 2220.07 cm⁻¹ ve 2223.92 cm⁻¹'de gözlemlenmiştir. Bileşikler **2a** ve **2b**'ye ait NH₂ bandlarının yokluğu tiyazol halkasının kapandığını doğrulamaktadır.

4.3.2. ¹H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

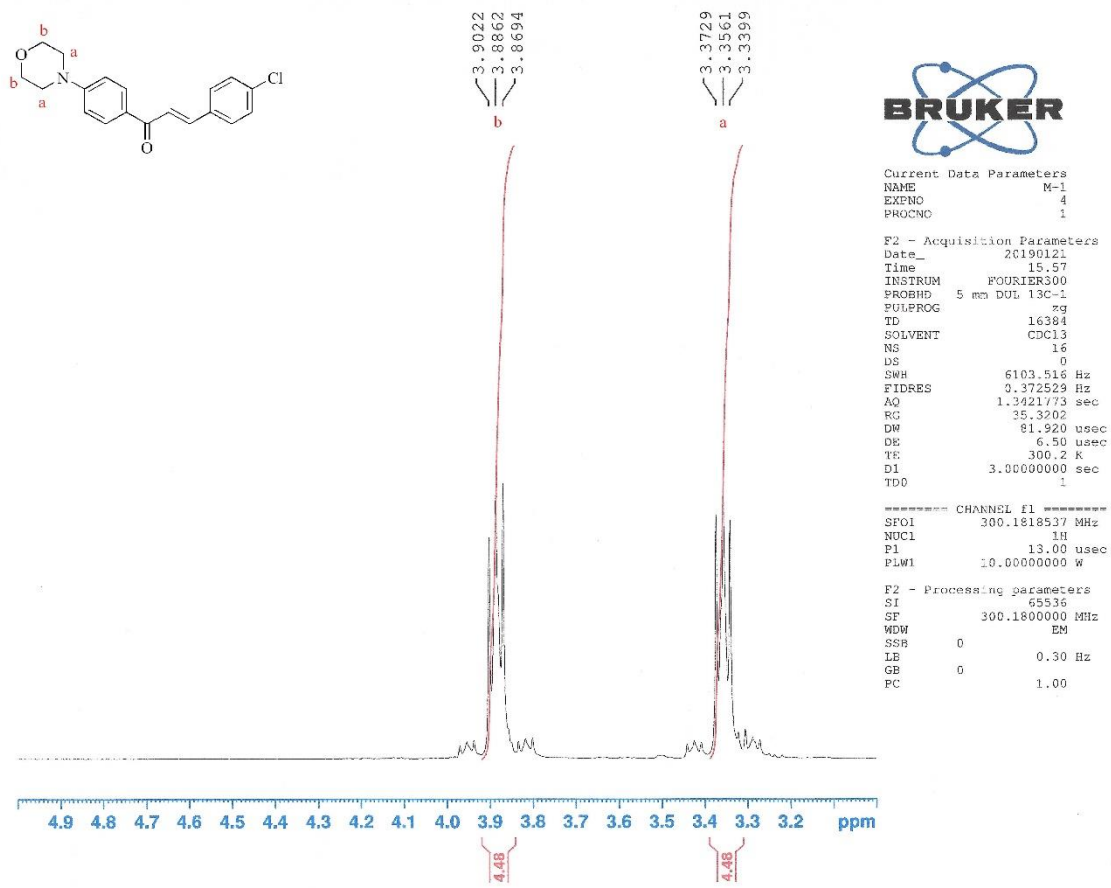
Bileşikler **1a** ve **1b**'nin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde ise C₂-H, 7.89-7.99 ppm'de multipler olarak saptanırken; C₃-H, sırasıyla 7.65 ppm (*J* = 15.57 Hz) ve 7.63 ppm (*J* = 15.60 Hz) değerlerinde dublet olarak saptanmıştır (Şekil 4.112) (Nowakowska, 2005; Evranos Aksöz ve Ertan, 2012; Kim vd., 2013). Aromatik bölge protonları 6.98-8.08 ppm'de dublet veya multipler olarak gözlemlenmiştir.



R: Morfolin-4-il/Piperidin-1-il

Şekil 4.112. Şalkonların genel yapısı

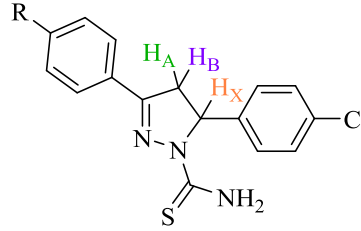
Bileşik **1a**'nın DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda, morfolinin 3. ve 5. konumlarındaki protonlara ait pikler DMSO-*d*₆ çözücüsüne ait su piklerinin altında kaldığı için aynı bileşiğin CDCl₃ içinde ¹H NMR spektrumu alınmıştır. Bileşik **1a**'nın CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda, morfolinin 3. ve 5. konumlarındaki protonlara ait pikler 3.36 ppm'de triplet (*J* = 4.86 Hz, 5.04 Hz) olarak gözlemlenmiştir (Şekil 4.113). Morfolinin 2. ve 6. konumlarındaki protonlara ait pikler ise 3.75 ppm'de triplet olarak kaydedilmiştir. Bileşik **1b**'nin ¹H NMR spektrumunda, piperidin halkasının 3., 4. ve 5. konumlarındaki protonlara ait pikler 1.60 ppm'de singlet olarak gözlemlenirken, 2. ve 6. konumlarındaki protonlara ait pikler 3.41 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir.



Şekil 4.113. Bileşik 1a'nın $CDCl_3$ içinde alınan 1H NMR spektrumunda morfolin protonlarına ait pikler

1,3,5-Trisüstitüe- ve 3,5-disüstitüe pirazolinlerin 1H NMR değerleri ABX spin sistemine (Şekil 4.114) uymaktadır. Bu sistemde 4 numaralı karbon atomuna bağlı olan iki ayrı proton (H_A ve H_B) ve 5 numaralı şiral karbon atomuna bağlı olan üçüncü bir proton (H_X) yer almaktadır. Bu sistemde diastereotopik H_A ve H_B protonları birbiri ile geminal etkileşirken, H_X protonu da bu protonlarla visinal etkileşmektedir. Bu nedenle sistemde genel olarak üç ayrı dubletin dubleti ve üç farklı etkileşme sabiti (J_{AB} , J_{AX} , J_{BX}) görülmektedir (Palaska, 1991; Karabacak, 2016). H_X protonlarına ait pikler daha nettir ve teşhisi kolaydır, H_A ve H_B protonlarına ait pikler ise kimyasal kayma ve etkileşme sabitlerinin değerlerine bağlı olarak daha karmaşıktır. Bileşikler 2a ve 2b'nin H_A protonları sırasıyla 3.09 ve 3.07 ppm'de dubletin dubleti olarak (sırasıyla $J_{AB} = 17.97$ Hz, $J_{AX} = 3.42$ Hz; $J_{AB} = 17.88$ Hz, $J_{AX} = 3.39$ Hz, C4- H_A pirazolin), H_B protonları ise sırasıyla 3.83 ve 3.82 ppm'de dubletin dubleti olarak (sırasıyla $J_{BA} = 17.94$ Hz, $J_{BX} = 11.40$ Hz; $J_{BA} = 17.88$ Hz, $J_{BX} = 11.37$ Hz, C4- H_B pirazolin) ve son olarak H_X protonları 5.87

ppm’de dubletin dubleti ($J_{BX} = 11.31$ Hz, $J_{AX} = 3.30$ Hz; $J_{BX} = 11.28$ Hz, $J_{AX} = 3.24$, Hz, C₅-H_X pirazolin) olarak gözlemlenmiştir.



R: Morfolin-4-il/Piperidin-1-il

Şekil 4.114. Pirazolin halkasındaki ABX spin sistemi

Bileşikler **2a** ve **2b**’nin ¹H NMR spektrumlarında morfolin protonları 3.21 ve 3.73 ppm’de triplet olarak; piperidin protonları ise 1.57 ppm’de singlet olarak saptanmıştır. Aromatik protonlar, 6.93-7.71 ppm’de dublet olarak gözlemlenmiştir. N-H protonları ise sırasıyla bileşik **2a** için 7.78 ppm’de yayvan singlet ve 7.95 ppm’de singlet olarak; bileşik **2b** için 7.72 ve 7.89 ppm’de yayvan singlet olarak kaydedilmiştir. Pirazoline ait karakteristik H_A, H_B ve H_X protonlarının gözlemlenmesi ve N-H protonlarının tespit edilmesi bileşikler **2a** ve **2b**’nin elde edildiğini doğrulamaktadır.

Sonuç bileşiklerinin (**3a-v**) ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, pirazolin yapılarının ABX spin sistemine uyduğu görülmektedir. H_A protonları 3.20-3.36 ppm’de dubletin dubleti ($J_{AB} = 17.40$ -17.85 Hz, $J_{AX} = 6.33$ -6.87 Hz, C₄-H_A pirazolin) veya multipler olarak; H_B protonları 3.97-4.02 ppm’de dubletin dubleti ($J_{BA} = 17.70$ -17.91 Hz, $J_{BX} = 11.67$ -11.88 Hz, C₄-H_B pirazolin) olarak ve H_X protonları 5.60-5.67 ppm’de dubletin dubleti ($J_{AX} = 6.27$ -7.08 Hz, $J_{BX} = 11.22$ -11.85 Hz, C₅-H_X pirazolin) olarak gözlemlenmiştir. Tiyazol protonları 7.10-7.67 ppm’de singlet olarak kaydedilmiştir. Metil, metoksi ve metilsülfonil protonları sırasıyla 2.28, 3.78 and 3.24-3.32 ppm olarak saptanmıştır. Morfolin protonları genelde 3.18-3.21 ppm’de triplet nadiren multipler olarak ve 3.73-3.75 ppm’de genelde triplet nadiren yayvan singlet veya multipler olarak gözlemlenirken, piperidin protonları 1.59 ppm’de singlet sadece **3q** bileşiğinde multipler olarak ve 3.20-3.45 ppm’de C₄-H_A pirazolin protonuyla birlikte multipler olarak kaydedilmiştir. Aromatik protonlar, 6.90-8.22 ppm’de singlet, dublet veya triplet olarak gözlemlenmiştir. Pirazoline ait karakteristik H_A, H_B ve H_X protonlarının gözlemlenmesi

ile birlikte, bileşikler **2a** ve **2b**'ye ait N-H piklerinin spektrumda görülmemesi, tiyazol protonunun tespit edilmesi, tiyazol halkasına bağlı aromatik halkanın protonlarının ve bu halkalardaki metil, metoksi ve metilsülfonil protonlarının belirlenmesi sonuç bileşiklerinin (**3a-v**) elde edildiğini doğrulamaktadır.

4.3.3. ¹³C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşikler **1a** ve **1b**'nin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, sırasıyla şalkonların C₂ karbon pikleri 123.47 ve 123.57 ppm'de, C₃ karbon pikleri 141.25 ve 140.86 ppm'de ve C=O pikleri 186.86 ve 186.50 ppm'de gözlemlenmiştir. Morfoline ait karbon pikleri 47.14 ve 66.32 ppm'de ve piperidine ait karbon pikleri 24.44, 25.36 ve 48.15 ppm'de saptanmıştır. Aromatik karbon pikleri 113.41-154.61 ppm'de kaydedilmiştir.

Bileşikler **2a** ve **2b**'nin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, pirazolin halkasının C₃ karbon pikleri sırasıyla 152.97 ve 153.03 ppm'de, C₄ karbon pikleri sırasıyla 42.67 ve 48.74 ppm'de ve C₅ karbon pikleri sırasıyla 62.47 ve 65.42 ppm'de gözlemlenmiştir. C=S pikleri sırasıyla 175.80 ve 175.72 ppm'de, morfoline ait karbon pikleri 47.78 ve 66.35 ppm'de ve piperidine ait karbon pikleri 24.41, 25.32 ve 48.74 ppm'de saptanmıştır. Aromatik karbon pikleri 114.46-155.75 ppm'de kaydedilmiştir. Bileşikler **1a** ve **1b**'ye ait C=O piklerinin görülmemesi, karakteristik pirazolinlerin C₃, C₄ ve C₅ karbon piklerinin tespit edilmesi ve C=S piklerinin görülmesi bileşikler **2a** ve **2b**'nin elde edildiğini doğrulamaktadır (Altıntop vd., 2015; Karabacak vd., 2015).

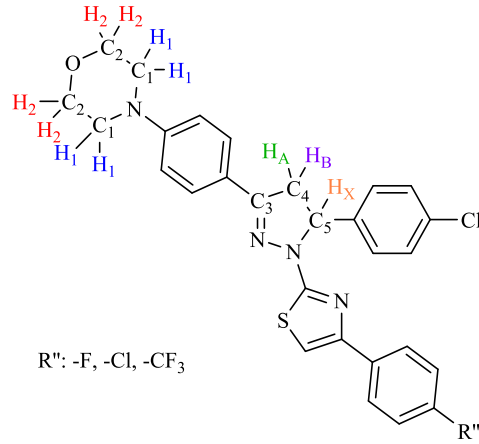
Sonuç bileşiklerinin (**3a-v**) ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, sırasıyla pirazolin halkasının C₃, C₄ and C₅ karbon pikleri sırasıyla 152.54-153.96 ppm'de, 43.53-43.66 ppm'de ve 63.60-63.98 ppm'de gözlemlenmiştir. Tiyazol halkasına ait C₂, C₄ ve C₅ karbon pikleri ise sırasıyla 164.88-165.19 ppm, 148.81-152.70 ppm ve 102.25-109.38 ppm'de kaydedilmiştir (Altıntop vd., 2015). Metil, metoksi and metilsülfonil karbonları sırasıyla 21.27-21.28 ppm, 55.56-55.57 ppm ve 44.04-44.05 ppm'de tespit edilmiştir. Siyano ve triflorometil karbon pikleri ise sırasıyla 119.45 ppm ve 126.01 ppm'de gözlemlenmiştir. Morfoline ait karbon pikleri 47.90-48.26 ppm'de ve 66.36-66.38 ppm'de ve piperidine ait karbon pikleri 23.07-24.41 ppm'de, 24.70-25.37 ppm'de ve 48.87-51.87 ppm'de saptanmıştır. Aromatik karbon pikleri 108.60-163.62 ppm'de kaydedilmiştir. Bileşikler **2a** ve **2b**'ye ait C=S piklerinin görülmemesi, pirazolinlerin karakteristik C₃, C₄ ve C₅ karbon piklerinin tespit edilmesi ve tiyazol halkasına ait C₂, C₄ ve C₅ karbon piklerinin görülmesi, tiyazol halkasına bağlı aromatik halkanın

karbonlarının ve bu halkalardaki metil, metoksi, metilsülfonil, siyano ve triflorometil karbonlarının belirlenmesi sonuç bileşiklerinin (**3a-v**) elde edildiğini doğrulamaktadır.

4.3.4. HSQC spektrumlarının değerlendirilmesi

Tek boyutlu (1D) NMR’da kimyasal kayma değerleri (veya frekans, x ekseninde) ve yoğunluk (veya pik uzunluğu, y ekseninde) gösterilmektedir. 1D NMR’da karşılaşılan en büyük problem piklerin birbiriyle çakışması (overlap) ve bazı durumlarda hangi piklerin birbiriyle etkileştiğinin anlaşılamamasından dolayı piklerin değerlerinin doğru atanamamasıdır. Bu problemler iki boyutlu (2D) NMR ile giderilmektedir. 2D NMR’da 1D NMR’dan farklı olarak 2 adet frekans eksenini (ν_1 ve ν_2) yer almaktadır. Bütün pikler, diyagonal boyunca beklenen frekans bölgelerinde görülmektedir. Çekirdeklerin etkileşimi gibi sinyalde farklılığa yol açabilecek her durum “çapraz pikler” olarak görülmektedir ve diyagonalin her iki tarafında yer almaktadır (Rahman, 1989; Field vd., 2015). HSQC, 2D NMR tekniklerinden biridir. HSQC spektrumundaki bir sinyal (çapraz pik) ^1H ve ^{13}C arasındaki korelasyonu gösterirken, bu sinyalden sorumlu olan hidrojen atom(ları) ve karbon atom(ları) birbiriyle direk olarak bağlıdır (Miller, 2013).

Morfolin taşıyan sonuç bileşiklerinden (**3a-k**); **3c**, **3d** ve **3g** bileşiklerinde $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ pirazolin protonu dubletin dubleti beklenen bölgede multipler olarak gözlemlendiği için bu bileşiklerin HSQC spektrumları kaydedilmiştir. H_A (3.25-3.34 ppm) ve H_B protonları (3.99 ve 4.00 ppm), C_4 karbonları (43.60-43.62 ppm) ile korelasyon kurmuştur. H_X protonları (5.62 ve 5.63 ppm) ile de C_5 karbonları (63.70 ve 63.73 ppm) arasında korelasyon bulunmuştur. Morfolin halkasının H_1 ve H_2 protonları da (3.21 ppm ve 3.74 ppm), bağlı oldukları C_1 ve C_2 atomları (47.92, 47.93 ppm ve 66.37 ppm) ile eşleşmektedir (Şekil 4.115).

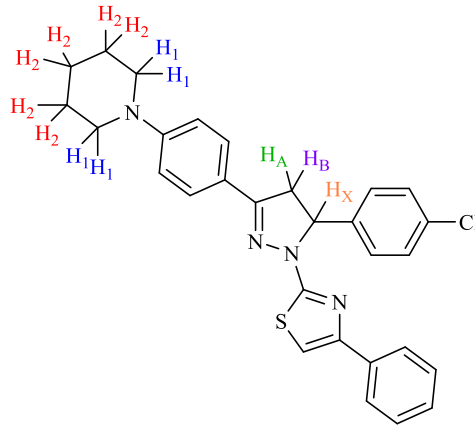


Şekil 4.115. Bileşikler 3c, 3d ve 3g için HSQC diyagramı

4.3.5. COSY spektrumlarının değerlendirilmesi

COSY spektrumu da diğer bir 2D NMR tekniğidir ve protonların birbiri ile etkileşimi hakkında bilgi vermektedir (Miller, 2013).

Piperidin halkası taşıyan sonuç bileşiklerinin (3I-v) ¹H NMR spektrumlarında C₄-H_A pirazolin protonu dubletin dubleti beklenen bölgede piperidin halkasının 2. ve 6. konumlarındaki protonlarla birlikte multipler olarak gözlemlendiği için bu bileşiklerden prototip olarak 3I bileşiğinin COSY spektrumu kaydedilmiştir. Bileşik 3I'nin COSY spektrumu, H_A and H_B protonları arasındaki geminal etkileşimi ve H_X protonunun bu protonlarla olan visinal etkileşimini doğrulamaktadır. Bununla birlikte, piperidin halkasının H₁ (1.59 ppm) ve H₂ protonları (3.26-3.31 ppm) birbiriyle etkileşmektedir (Şekil 4.116).



Şekil 4.116. Bileşik 3I için COSY diyagramı

4.3.6. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, ESI yöntemi ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır. Bileşik **3l** ve **3p** hariç bütün bileşiklerin kütle spektrumlarında $[M+H]^+$ pikleri gözlemlenmiştir. Bu iki bileşiğin kütle spektrumlarında $[M+2H]^{+2}$ pikleri tespit edilmiştir. İyonlaşabilecek serbest azot olduğu durumlarda madde iki yönde H^+ tuttuğu için kütle yarısı oranında moleküler iyon piki ($M+2H/2$) gözlemlenmektedir. Bulunan veriler, hesaplanan veriler ile uyumlu bulunmuştur.

4.4. *In Vitro* ve *In Silico* Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

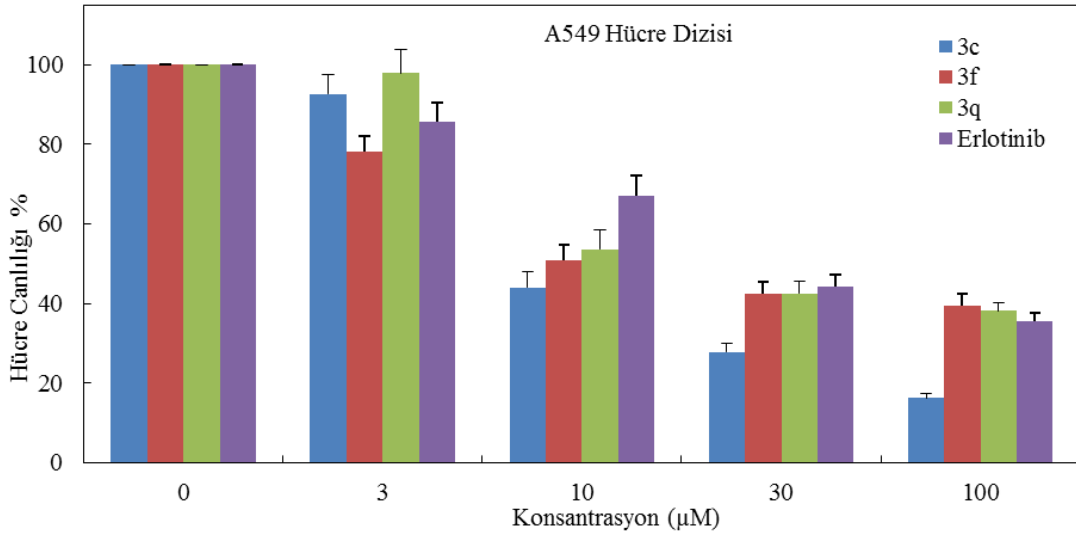
4.4.1. MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

MTT testi bileşiklerin A549 ve MCF-7 hücre dizileri üzerindeki sitotoksik etkilerini belirlemek için uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak EGFR inhibitörü antikanser ajan erlotinib seçilmiştir. Her iki hücre tipine de en etkili olan bileşikler tespit etmek amacıyla öncelikle morfolin ve piperidin halkalarını taşıyan bileşik grupları kendi içlerinde değerlendirilmiştir. Morfolin taşıyan bileşikler (**3a-k**) arasından 4-florofenil sübstitüe bileşik **3c** ve 4-siyanofenil sübstitüe bileşik **3f** en etkin bileşikler olarak tanımlanmıştır. Bileşikler **3c**, **3f** ve erlotinibin A549 hücre dizisine karşı IC_{50} değerleri sırasıyla 8.95 ± 1.43 , 10.76 ± 1.81 ve 22.35 ± 2.84 μM olarak belirlenirken MCF-7 hücre dizisine karşı ise sırasıyla 9.59 ± 1.95 , 8.05 ± 1.47 ve 8.24 ± 1.37 μM olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

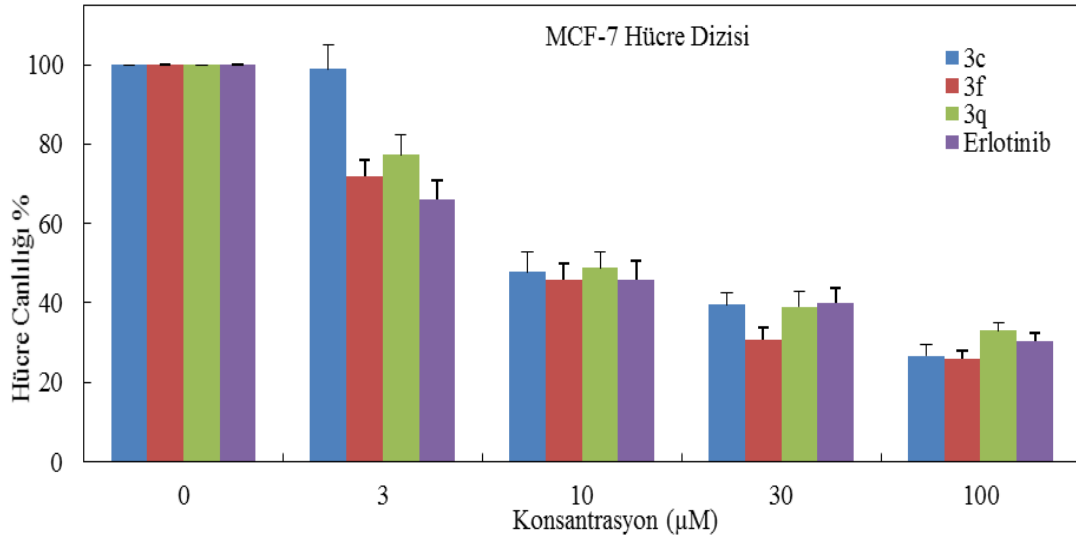
Piperidin taşıyan bileşikler (**3l-v**) arasından ise 4-siyanofenil sübstitüe bileşik **3q** erlotinibe kıyasla hem A549 ($IC_{50} = 11.16 \pm 2.12$ μM) hem de MCF-7 ($IC_{50} = 9.76 \pm 1.58$ μM) hücre dizilerine karşı en etkili bileşik olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1). Bileşikler **3c**, **3f** ve **3q**'nun 72 saat inkübasyon sonrası farklı konsantrasyonlardaki antikanser etkileri erlotinibe kıyasla grafiksel olarak gösterilmiştir (Şekil 4.117a ve b).

Tablo 4.1. *Test edilen bileşiklerin ve erlotinibin A549 ve MCF-7 hücrelerine karşı IC₅₀ değerleri*

Bileşik	IC ₅₀ (μM)	
	A549 hücre dizisi	MCF-7 hücre dizisi
2a	>100	37.42±5.18
2b	33.83±2.78	22.33±2.38
3a	76.50±5.95	52.10±7.21
3b	>100	>100
3c	8.95±1.43	9.59±1.95
3d	18.97±3.27	14.92±3.55
3e	94.27±7.34	70.64±9.51
3f	10.76±1.81	8.05±1.47
3g	39.30±4.22	>100
3h	>100	>100
3i	>100	>100
3j	10.74±1.15	67.16±8.92
3k	>100	>100
3l	64.21±7.48	28.43±4.26
3m	>100	>100
3n	70.23±7.19	23.11±3.44
3o	46.40±6.08	>100
3p	39.74±5.33	>100
3q	11.16±2.12	9.76±1.58
3r	42.02±3.46	23.66±4.08
3s	>100	>100
3t	>100	>100
3u	>100	>100
3v	>100	>100
Erlotinib	22.35±2.84	8.24±1.37



(a)



(b)

Şekil 4.117. Test edilen bileşiklerin ve erlotinibin 72 saat inkübasyondan sonra (a) A549 ve (b) MCF-7 hücre dizileri üzerindeki antikanser etkileri

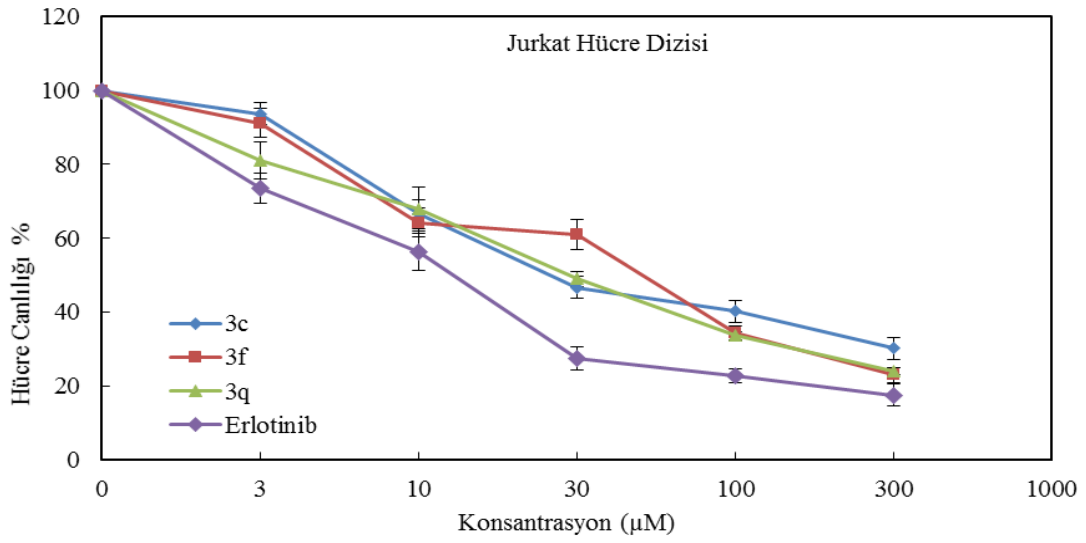
Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde, morfolin halkasının piperidin halkasına göre antikanser aktiviteyi arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, tiyazol halkasının 4. konumuna bağlı 4-siyanofenil yapısının antikanser etkiyi güçlendirdiği; 4-nitrofenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil ve naft-2-il yapılarının ise tam tersine antikanser etkiyi azalttığı belirlenmiştir. Bileşikler **2a** ve **2b** ise her iki hücre tipine karşı bileşikler **3c**, **3f**, **3q**'dan

daha düşük antikanser etki göstermiştir. Bu çıkarım tiyokarbamoil yapısının tiyazol halkasına dönüşümünün antikanser aktiviteyi arttırdığı sonucunu desteklemektedir.

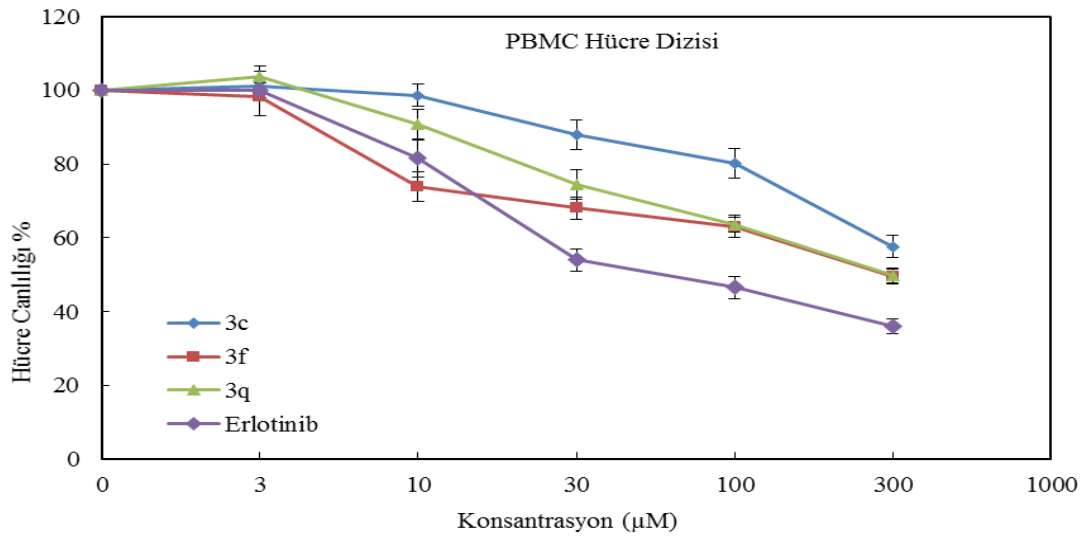
MTT testi sonucunda A549 ve MCF-7 hücre dizilerine karşı en etkili sitotoksik bileşikler olarak belirlenen bileşikler **3c**, **3f** ve **3q**'nun tümör selektivitesi Jurkat ve PBMC hücre dizilerine karşı araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bu üç bileşik PBMC dizisine karşı belirgin bir seçicilik (yaklaşık olarak 10 kat veya daha fazla) göstermiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.118a ve b).

Tablo 4.2. Bileşikler **3c**, **3f** ve **3q**'nun ve erlotinibin Jurkat ve PBMC hücrelerine karşı IC_{50} değerleri

Bileşik	IC_{50} (μ M)	
	Jurkat hücre dizisi	PBMC dizisi
3c	23.43 $\pm$ 3.43	>300
3f	41.01 $\pm$ 5.51	299.44 $\pm$ 16.43
3q	29.48 $\pm$ 4.38	298.74 $\pm$ 14.41
Erlotinib	12.07 $\pm$ 1.47	39.32 $\pm$ 5.86



(a)



(b)

Şekil 4.118. Bileşikler **3c**, **3f** ve **3q**'nın ve erlotinibin 72 saat inkübasyondan sonra (a) Jurkat ve (b) PBMC hücre dizileri üzerindeki sitotoksik etkileri

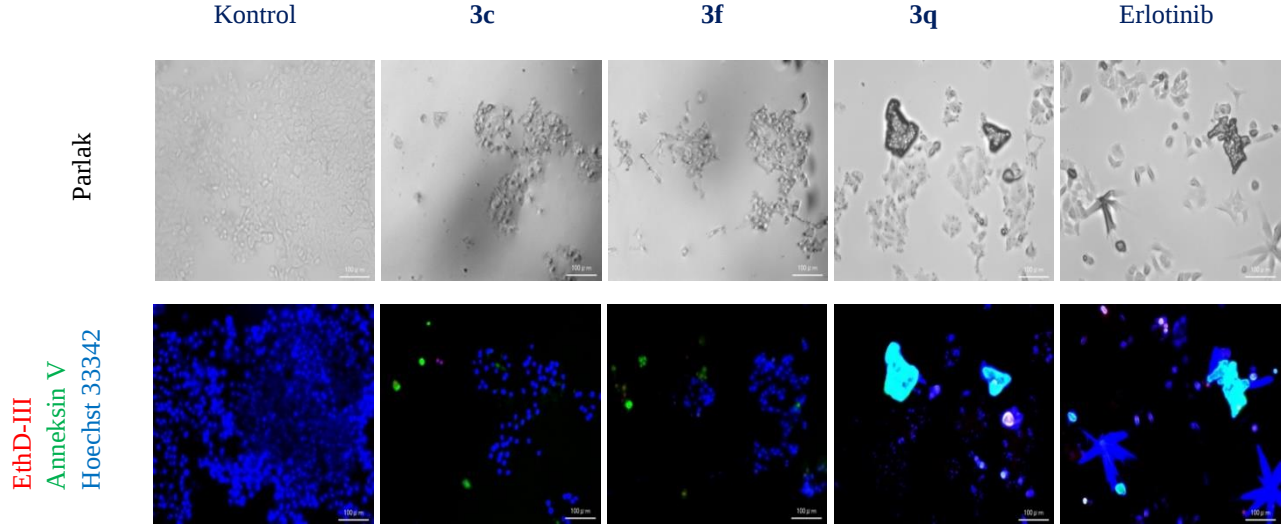
4.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

MTT testi sonuçlarına göre seçici etkili olduğu tespit edilen antikanser bileşiklerin (**3c**, **3f** ve **3q**) A549 ve MCF-7 hücrelerindeki apoptoz üzerine etkileri, anneksin V/etidyum homodimer III boyama yöntemi ile belirlenmiştir. Bileşikler **3c**, **3f**, **3q** ve erlotinib IC₅₀ konsantrasyonlarında A549 ve MCF-7 hücreleri ile inkübe edilmiş ve daha sonra boyanmış ve floresan mikroskobu ile gözlenmiştir. Eğer hücreler, etidyum

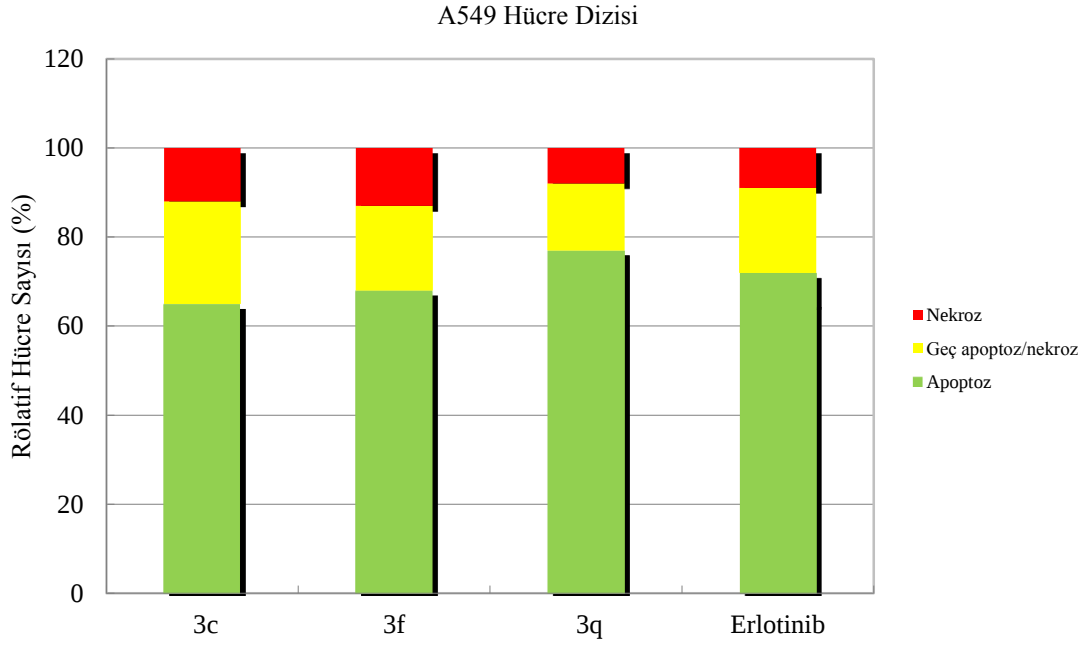
homodimer III ile kırmızı renk alırsa ve anneksin V ile yeşile boyanmamışsa, hücrelerin nekrozda olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan; tamamen ters sonuçlar apoptozu işaret etmektedir (Şekil 4.119a ve Şekil 4.120a). Bileşikler **3c**, **3f**, **3q** A549 hücrelerinde apoptozu erlotinibe (%72) kıyasla belirgin bir şekilde sırasıyla %65, %68 ve %77 oranında indüklemişlerdir (Tablo 4.3 ve Şekil 4.119b).

Tablo 4.3. Bileşikler **3c**, **3f** ve **3q**'nın ve erlotinibin A549 hücre dizisi üzerindeki apoptoz yüzdeleri

Bileşik	A549 hücre dizisi		
	%Apoptoz	%Geç apoptoz/nekroz	%Nekroz
3c	65	23	12
3f	68	19	13
3q	77	15	8
Erlotinib	72	19	9



(a)



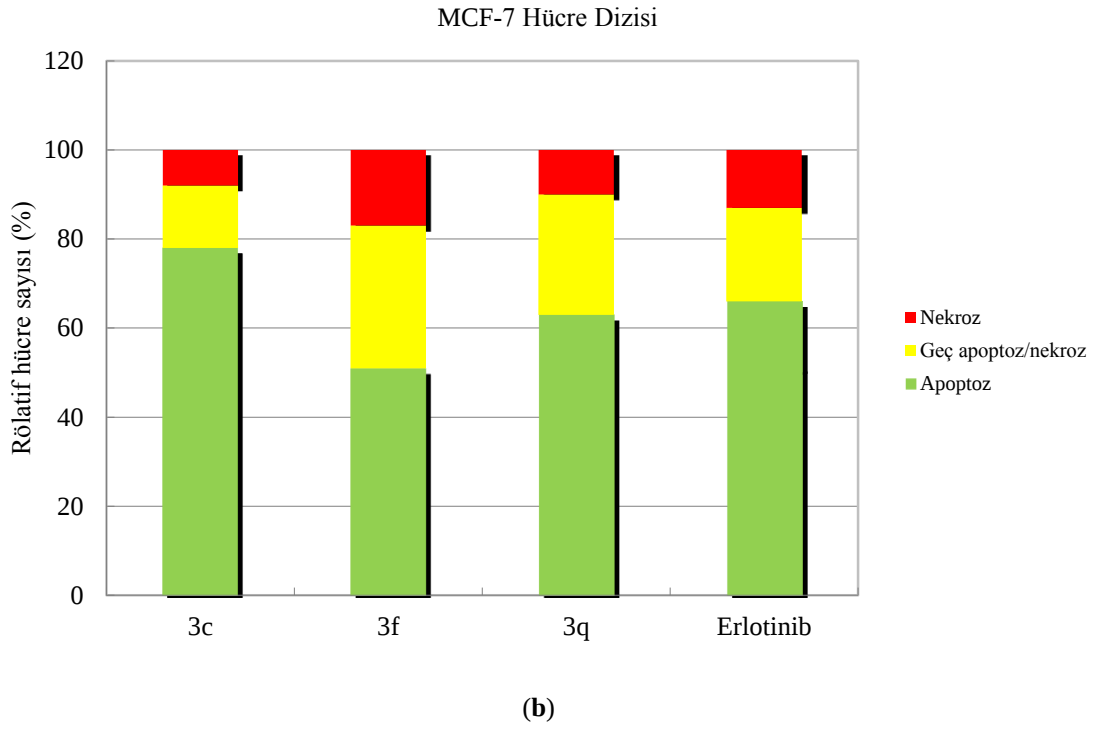
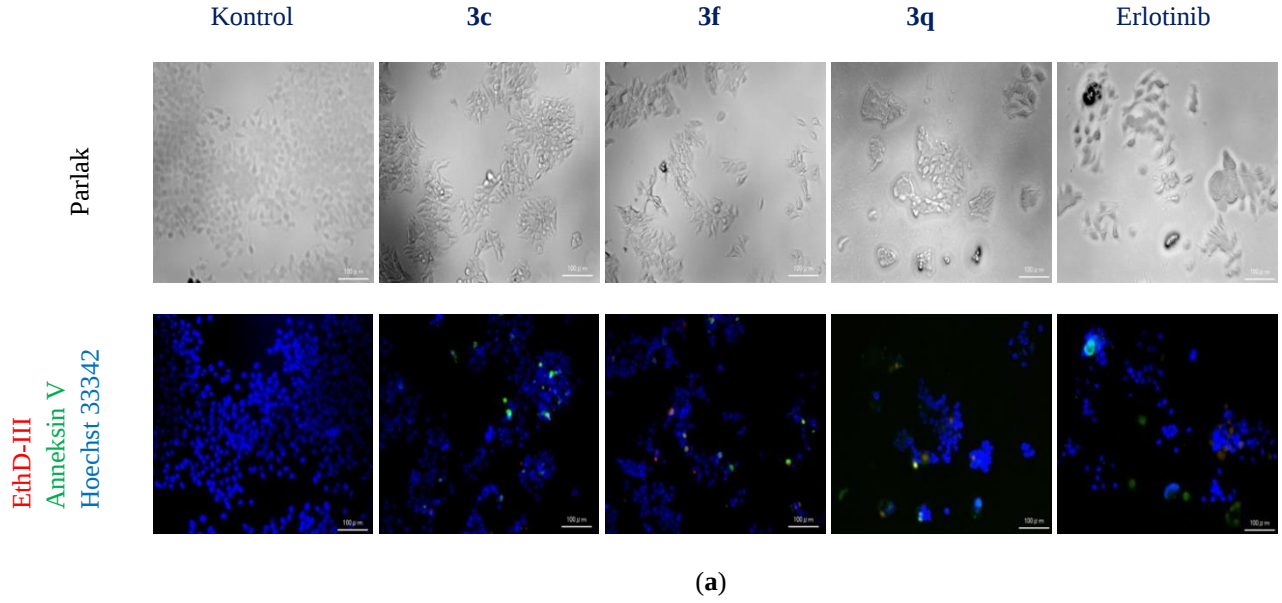
(b)

Şekil 4.119. (a) Bileşikler **3c**, **3f**, **3q** 'nın ve erlotinibin IC_{50} konsantrasyonlarındaki A549 hücreleri üzerindeki apoptotik/nekrotik etkileri (6 saat boyunca) **(b)** **(a)** 'nın her bir deneyinde rastgele seçilen yaklaşık 100 boyalı hücre 3 tip olarak kategorize edilmiştir. “Apoptoz”, “geç apoptoz veya nekroz” ve “nekroz”

Ayrıca bileşikler **3c**, **3f**, **3q** MCF-7 hücrelerinde de erlotinible (%66) karşılaştırıldığında sırasıyla %78, %51 ve %63 oranlarıyla belirgin bir apoptotik aktivite göstermişlerdir (Tablo 4.4 ve Şekil 4.120b).

Tablo 4.4. *Bileşikler 3c, 3f ve 3q'nun ve erlotinibin MCF-7 hücre dizisi üzerindeki apoptoz yüzdeleri*

Bileşik	MCF-7 hücre dizisi		
	%Apoptoz	%Geç apoptoz/nekroz	%Nekroz
3c	78	14	8
3f	51	32	27
3q	63	27	10
Erlotinib	66	21	13



Şekil 4.120. (a) Bileşikler 3c, 3f, 3q'nun ve erlotinibin MCF-7 hücreleri üzerindeki IC_{50} konsantrasyonlarındaki apoptotik/nekrotik etkileri (6 saat boyunca) (b) (a)'nın her bir deneyinde rastgele seçilen yaklaşık 100 boyalı hücre 3 tip olarak kategorize edilmiştir. "Apoptoz", "geç apoptoz veya nekroz" ve "nekroz"

4.4.3. Kinaz inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

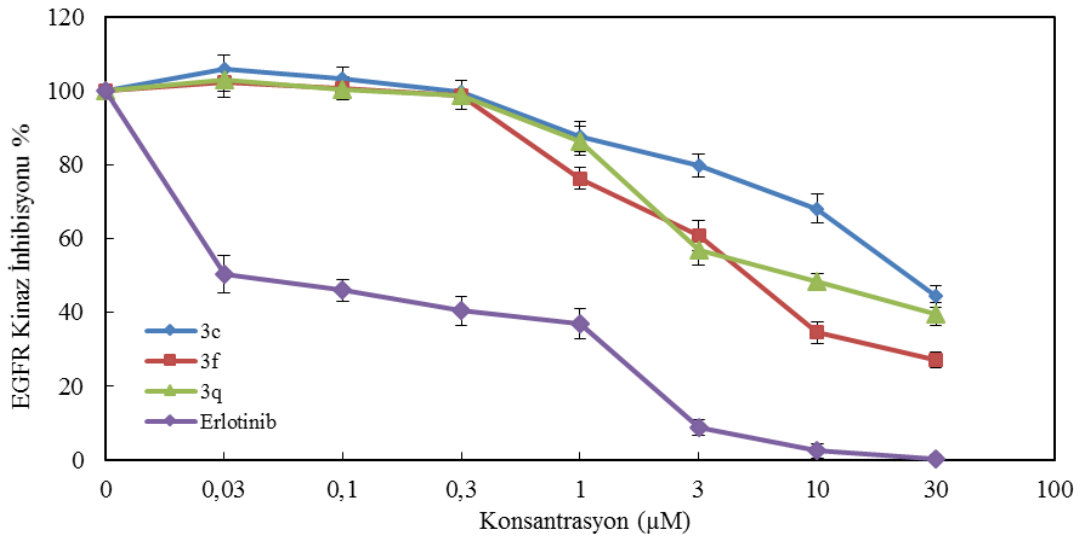
RTK'lar karsinogenezdeki önemli rollerinden dolayı kanser tedavisinde etkili hedefler olarak dikkat çekmektedirler. Bu nedenle MTT testi sonuçlarına göre; en etkili

antikanser ajanlar olan bileşikler **3c**, **3f** ve **3q**'nin büyük bir kinaz panelinden seçilen sekiz adet RTK'ya (EGFR, HER2, HER4, IGF1R, InsR, KDR, PDGFR α ve PDGFR β) karşı inhibitör etkileri çok dozlu-doz yanıt deneyleri ile erlotinibe karşı test edilmiştir.

Bileşikler **3f** ($IC_{50}= 4.34\pm0.66 \mu M$) ve **3q** ($IC_{50}= 4.71\pm0.84 \mu M$) erlotinibe ($IC_{50}= 0.05\pm0.01 \mu M$) kıyasla en etkili EGFR inhibitörleri olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.5 ve Şekil 4.121). Bu durum tiyazol halkasının 4. konumuna bağlı 4-siyanofenil yapısının aynı zamanda EGFR inhibisyonunu da arttırdığını göstermektedir. Bunun yanı sıra, bileşik **3f** HER2 ($IC_{50}= 2.28\pm0.53 \mu M$) ve HER4'e ($IC_{50}= 4.68\pm1.12 \mu M$) karşı da anlamlı inhibitör etki göstermiştir. Bu sonuçlar bileşik **3f**'nin umut vaat eden çok hedefli RTK inhibitörü olduğunu vurgularken, bileşik **3q**'nin ise sadece potansiyel EGFR inhibitörü olduğuna işaret etmektedir. Bileşik **3c**, HER4 ve IGF1R'yi sırasıyla $1.50\pm0.34 \mu M$ ve $3.28\pm1.41 \mu M$ IC_{50} değerleriyle inhibe etmiş olsa da EGFR'ye ($IC_{50}= 23.34\pm3.26 \mu M$) karşı anlamlı bir inhibisyon göstermemiştir. Bileşik **3c** aynı zamanda HER2'yi de $6.96\pm1.37 \mu M$ IC_{50} değeriyle inhibe etmiştir (Tablo 4.5).

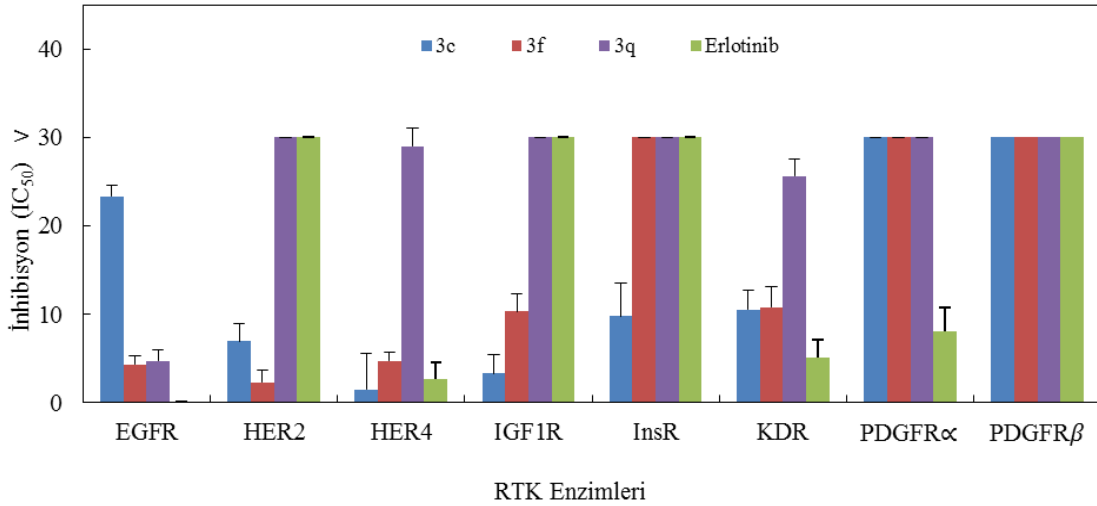
Tablo 4.5. Bileşikler **3c**, **3f**, **3q**'nin ve erlotinibin RTK inhibisyonu

Kinaz	$IC_{50} (\mu M)$			
	3c	3f	3q	Erlotinib
EGFR	23.34 $\pm$ 3.26	4.34 $\pm$ 0.66	4.71 $\pm$ 0.84	0.05 $\pm$ 0.01
HER2	6.96 $\pm$ 1.37	2.28 $\pm$ 0.53	>30	>30
HER4	1.50 $\pm$ 0.34	4.68 $\pm$ 1.12	29.02 $\pm$ 1.88	2.59 $\pm$ 0.49
IGF1R	3.28 $\pm$ 1.41	10.31 $\pm$ 2.39	>30	>30
InsR	9.79 $\pm$ 2.59	>30	>30	>30
KDR	10.50 $\pm$ 2.84	10.77 $\pm$ 2.45	25.64 $\pm$ 2.53	5.06 $\pm$ 0.69
PDGFRα	>30	>30	>30	8.12 $\pm$ 1.33
PDGFRβ	>30	>30	>30	>30



Şekil 4.121. Bileşikler 3c, 3f, 3q'nun ve erlotinibin değişen konsantrasyonlarda EGFR inhibisyonu

Bu sonuçlar aynı zamanda bileşikler 3c, 3f ve 3q'nun hem birbirlerinden hem de erlotinibden farklı RTK inhibitör profillerine sahip olduklarını göstermektedir (Şekil 4.122).

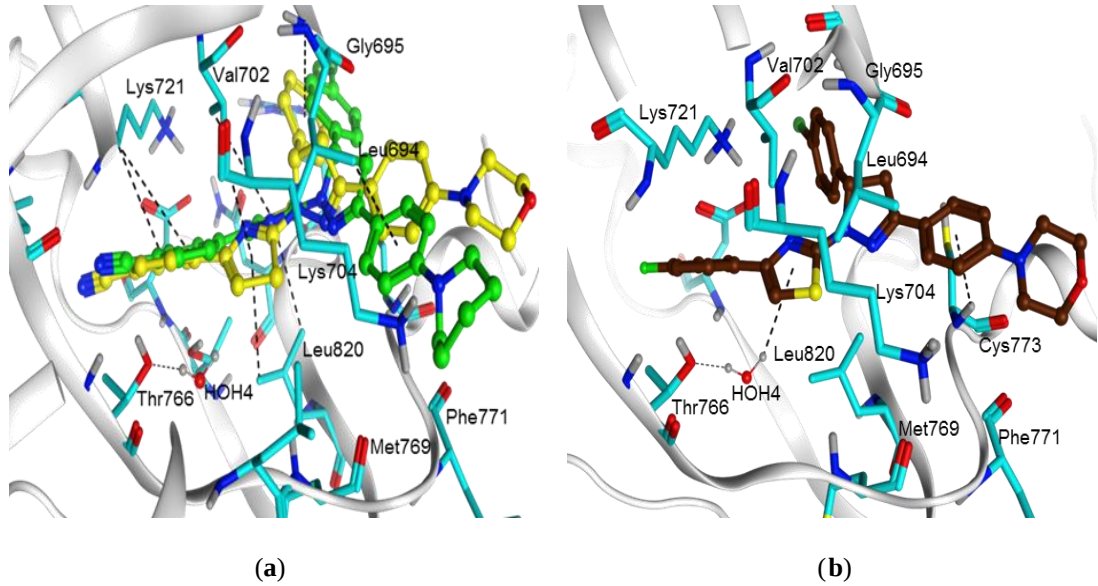


Şekil 4.122. Bileşikler 3c, 3f, 3q'nun ve erlotinibin sekiz farklı RTK'ya karşı inhibisyonları

4.4.4. Moleküler docking sonuçlarının değerlendirilmesi

Moleküler docking çalışmaları en umut vaat eden sitotoksik öncü bileşiklerin EGFR'nin ATP bağlanma bölgesinde olası bağlanma modlarını araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. EGFR'nin erlotinib ile birlikte kompleks X-ışını kristal yapısı

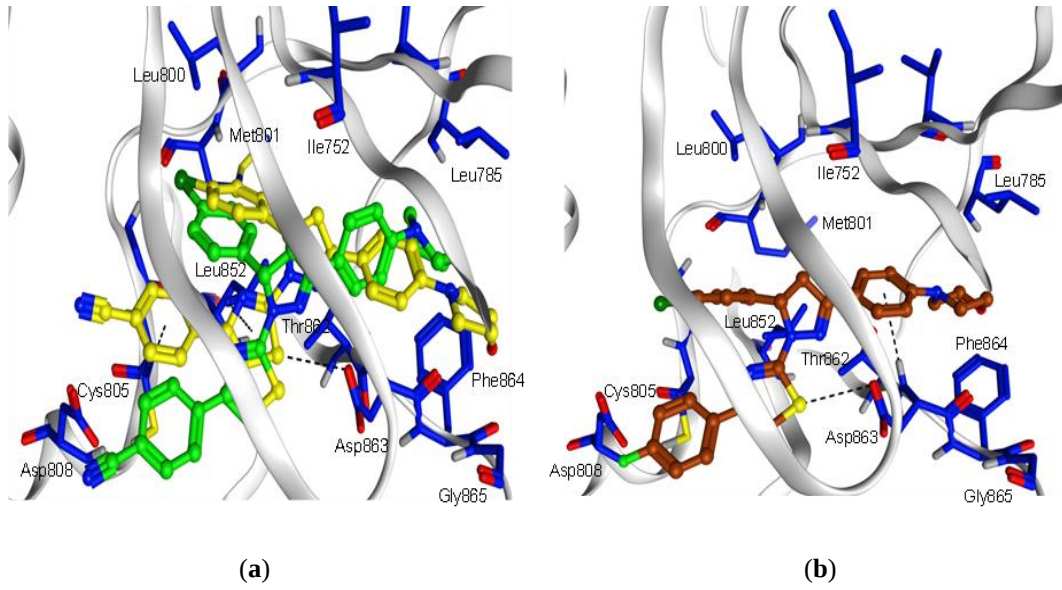
docking modeli (PDB kod: 4HJO) olarak seçilmiştir (Park vd., 2012). Bileşikler **3f** ve **3q** ATP bağlanma bölgesinde benzer docking pozları sergilemişlerdir. Bu bölgede 4-siyanofenil grubu Lys721 aminoasidi ile π -katyon bağı kurmuş, tiyazol halkası ise Val702 ve Leu820 aminoasitleri arasında sabitlenerek önemli π -katyon etkileşimi göstermiştir. Morfolin ve piperidin grupları aktif bölgede önemli bir bağlanma rolü oynamamışlardır. Bileşik **3f** ve **3q** cebe iyi bir şekilde yerleştikleri halde Met769 ve Thr766 aminoasitleriyle kritik hidrojen bağlarını kuramamışlardır. Bu çıkarım, bu bileşiklerin *in vitro* enzim deneyinde erlotinibe göre daha düşük EGFR inhibisyonu göstermelerini açıklamaktadır (Şekil 4.123a). Bileşik **3c**'nin docking sonuçları bu bileşiğin Lys721 aminoasidi ile etkileşim kuramadığına işaret etmektedir. Bu bileşiğin tiyazol halkası Thr766 aminoasidiyle HOH4 köprüsü aracılığıyla etkileşirken, Val702 ve Leu820 aminoasitleri ile önemli π -katyon bağı kuramamıştır. Bu durum bileşik **3c**'nin *in vitro* enzim deneyinde bileşik **3f** ve **3q**'dan daha düşük EGFR inhibisyonuna neden olduğunu açıklamaktadır (Şekil 4.123b).



Şekil 4.123. Bileşikler (a) **3f**, **3q** ve (b) **3c**'nin EGFR aktif bölgesindeki (PDB: 4HJO) docking pozları (Bileşikler **3c**, **3f** ve **3q** sırasıyla sarı, yeşil ve kahverengi renkte top ve çubuk şeklinde gösterilirken, anahtar aminoasitler cyan renkte çubuk şeklinde gösterilmiştir. Bütün heteroatomlar element renkte renklendirilmiştir. Ligand-protein etkileşimleri siyah kesik çizgiler ile belirtilmiştir.)

Moleküler docking çalışmaları bileşikler **3c**, **3f** ve **3q** için HER2'nin ATP bağlanma bölgesinde de (PDB kod: 3RCD) yapılmıştır (Ishikawa vd., 2011). Bileşik **3f**, Asp863

aminoasidi ile anahtar bir etkileşim göstermiş ancak Met801 aminoasidi ile önemli bir etkileşimi kaçırmıştır. Ayrıca, bileşik **3f**'nin 4-siyanofenil ve tiyazol yapıları sırasıyla Cys805 ve Leu852 aminoasitleriyle π -katyon etkileşimi göstermiştir (Şekil 4.124a). Bunun dışında bileşik **3q** belirli bir moleküller arası etkileşim yapmamıştır (Şekil 4.124a). *In vitro* enzim deneyinde orta düzeyde HER2 inhibisyonu gösteren bileşik **3c**, Thr862 ve Asp863 aminoasitleriyle sadece iki etkileşim göstermiştir (Şekil 4.124b).



Şekil 4.124. Bileşikler (a) **3f**, **3q** ve (b) **3c**'nin HER2 aktif bölgesindeki docking pozları (PDB: 3RCD) (Bileşikler **3c**, **3f** ve **3q** sırasıyla sarı, yeşil ve kahverengi renkte top ve çubuk şeklinde gösterilirken, anahtar aminoasitler cyan renkte çubuk şeklinde gösterilmiştir. Bütün heteroatomlar element renkte renklendirilmiştir. Ligand-protein etkileşimleri siyah kesik çizgiler ile belirtilmiştir.)

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, yeni tiyazolil-pirazolin türevleri (**3a-v**) sentezlenmiş ve bu türevlerin A549 ve MCF-7 hücre dizilerine karşı antikanser etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre 1-(4-(4-florofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (**3c**), 1-(4-(4-siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (**3f**) ve 1-(4-(4-siyanofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (**3q**) her iki hücre tipine karşı da erlotinibe kıyasla en etkili antikanser ajanlar olarak belirlenmişlerdir. Bu bileşikler Jurkat hücrelerine kıyasla PBMC hücrelerine karşı belirgin bir tümör selektivitesi de göstermişlerdir. Ayrıca bu etkin ve selektif bileşikler A549 ve MCF-7 hücre dizilerinde anlamlı ölçüde apoptotik etki göstermişlerdir. Bununla beraber bu bileşiklerin sekiz kinaza karşı inhibitor etkileri erlotinibe kıyasla araştırılmıştır. Bileşik **3f**'nin EGFR, HER2 ve HER4'ü güçlü bir şekilde inhibe etmesi bu bileşiğin A549 ve MCF-7 hücre dizilerine karşı gösterdiği antikanser etki potansiyeline ışık tutmaktadır. Bileşik **3q** ise seçici EGFR inhibisyonu göstermiştir. Bileşik **3c**'nin HER4 ve IGF1R'yi güçlü bir şekilde inhibe etmesi bu bileşiğin diğer bileşiklerden farklı bir kinaz inhibitor profiline sahip olduğunu göstermektedir. Moleküler docking çalışmaları *in vitro* enzim deneyini desteklemektedir. Bileşikler **3f** ve **3q**, EGFR'nin ATP bağlanma bölgesine yüksek affinite göstererek önemli aminoasitlerle güçlü etkileşimler göstermişlerdir. Ayrıca, bileşik **3f** HER2'nin ATP bağlanma bölgesinde de anahtar aminoasitlerle uygun π -katyon bağlarını oluşturmuştur. Bütün *in vitro* ve *in silico* çalışmaların sonuçlarına dayanarak, bileşik **3f** ileriki çalışmalar için umut vaat eden çok hedefli RTK inhibitörü ve apoptoz indükleyicidir.

Sonraki çalışmalarda ise bu bileşiklerin apoptoz üzerine etkileri çeşitli parametreler (kaspaz 3, 8, 9 ve sitokrom c gibi) üzerinden araştırılabilir. Etkili bileşiklerin RTK dışındaki tirozin kinazlar (non-RTK'lar gibi) veya STK üzerine etkileri araştırılabilir. Çalışma daha ileriye götürülerek RTK'ların oluşumunda rol oynadığı birçok hücresel düzenlenmeden sorumlu RAS/MAPK, PI3K-AKT ve Janus kinaz / sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK2/STAT) gibi sinyal yolları üzerine etki potansiyelleri incelenebilir. Yapısal olarak ise 4-siyanofenil yapısının etkinliğine bağlı olarak farklı fenaçil bromür türevleri kullanılarak tiyazol halkasının dördüncü konumunda, fenil halkasının farklı konumlarında siyano taşıyan türevler sentezlenip antikanser etki düzeyleri karşılaştırılabilir.

KAYNAKÇA

- Abd El-All, A.S., Osman, S.A., Roaiah, H.M.F., Abdalla, M.M., Abd El Aty, A.A., AbdEl-Hady, W.H. (2015). Potent anticancer and antimicrobial activities of pyrazole, oxazole and pyridine derivatives containing 1,2,4-triazine moiety. *Med. Chem. Res.*, 24, 4093-4104.
- Abdelazeem, A.H., Gouda, A.M., Omar, H.A., Tolba, M.F. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of novel diphenylthiazole-based cyclooxygenase inhibitors as potential anticancer agents. *Bioorg. Chem.*, 57, 132-141.
- Abdellatif, K.R.A., Abdelall, E.K.A., Fadaly, W.A.A., Kamel, G.M. (2015). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, and anti-inflammatory evaluation of novel diarylheterocycles with a central pyrazole, pyrazoline, or pyridine ring. *Med. Chem. Res.*, 24, 2632-2644.
- Abdellatif, K.R.A., Abdelgawada, M.A., Elshemya, H.A.H., Kahka, N.M., El Amird, D.M. (2017). Synthesis, antioxidant and anticancer activity of new coumarin derivatives linked with thiazole, isoxazole or pyrazole moiety. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 773-781.
- Abdel-Sayed, M.A., Bayomi, S.M., El-Sherbeny, M.A., Abdel-Aziz, N.I., ElTahir, K.E., Shehatou, G.S., Abdel-Aziz, A.A. (2016). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibition activities and molecular docking study of pyrazoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 24, 2032-2042.
- Abdel-Wahab, B.F., Abdel-Aziz, H.A. ve Ahmed, E.M. (2009). Synthesis and antimicrobial evaluation of 1-(benzofuran-2-yl)-4-nitro-3-arylbutan-1-ones and 3-(benzofuran-2-yl)-4,5-dihydro-5-aryl-1-[4-(aryl)-1,3-thiazol-2-yl]-1*H*-pyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2632-2635.
- Abdel-Wahab, B.F., Abdel-Latif, E., Mohamed, H.A., Awad, G.E. (2012). Design and synthesis of new 4-pyrazolin-3-yl-1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazol-4-yl-pyrazolin-1-ylthiazoles as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 52, 263-268.
- Abid, M. ve Azam, A. (2005). Synthesis and antiamoebic activities of 1-*N*-substituted cyclised pyrazoline analogues of thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 2213-2220.

- Abid, M. ve Azam, A. (2006). Synthesis, characterization and antiamoebic activity of 1-(thiazolo[4,5-*b*]quinoxaline-2-yl)-3-phenyl-2-pyrazoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2812-2816.
- Abid, M., Bhat, A.R., Athar, F., Azam, A. (2009). Synthesis, spectral studies and antiamoebic activity of new 1-*N*-substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-2-pyrazolines. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 417-425.
- Abouzeid, L.A. ve El-Subbagh, H.I. (2015). DNA binding of ethyl 2-substituted aminothiazole-4-carboxylate analogues: A molecular modeling approach to predict their antitumor activity. *Future J. Pharma. Sci.*, 1, 1-7.
- Aggarwal, R., Kumar, S., Kaushik, P., Kaushik, D., Gupta, G.K. (2013). Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 2-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-4-(coumarin-3-yl)thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 508-514.
- Ahangar, N., Ayati, A., Alipour, E., Pashapour, A., Foroumadi, A., Emami, (2011). 1-[(2-arylthiazol-4-yl)methyl]azoles as a new class of anticonvulsants: design, synthesis, *in vivo* screening, and *in silico* drug-like properties. *Chem. Biol. Drug Des.*, 78, 844-852.
- Ahmad, P., Woo, H., Jun, K.Y., Kadi, A.A., Abdel-Aziz, H.A., Kwon, Y., Rahman, A.F. (2016). Design, synthesis, topoisomerase I & II inhibitory activity, antiproliferative activity, and structure–activity relationship study of pyrazoline derivatives: An ATP-competitive human topoisomerase II α catalytic inhibitor. *Bioorg. Med. Chem.*, 24, 1898-1908.
- Akalın Çiftçi, G., Altıntop, M.D., Temel, H.E., Ozdemir, A., Kaplancıklı, Z.A. (2017). Cytotoxic, apoptotic and DNA synthesis inhibitory effects of some thiazole derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 554-566.
- Alam, R., Alam, A., Panda, A.K., Rahisuddin. (2018). Design, synthesis and cytotoxicity evaluation of pyrazolyl pyrazoline and pyrazolyl aminopyrimidine derivatives as potential anticancer agents. *Med. Chem. Res.*, 27, 560-570.
- Alex, J.M. ve Kumar, R. (2014). 4,5-Dihydro-1*H*-pyrazole: an indispensable scaffold. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 29 (3), 427-442.
- Ali, M.A., Shaharyar, M., Siddiqui, A.A. (2007). Synthesis, structural activity relationship and anti-tubercular activity of novel pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 268-275.

- Ali, T.F.S., Iwamaru, K., Ciftci, H.I., Koga, R., Matsumoto, M., Oba, Y., Kurosaki, H., Fujita, M., Okamoto, Y., Umezawa, K., Nakao, M., Hide, T., Makino, K., Kuratsu, J., Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma Gel, D., Beshr, E.A., Otsuka, M. (2015). Novel metal chelating molecules with anticancer activity. Striking effect of the imidazole substitution of the histidine-pyridine-histidine system. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 5476-5482.
- Aliabadi, A., Shamsa, F., Ostad, S.N., Emami, S., Shafiee, A., Davoodi, J., Foroumadi, A. (2010). Synthesis and biological evaluation of 2-phenylthiazole-4-carboxamide derivatives as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 5384-5389.
- Alkorta, I. ve Elguero, J. (2015). The tautomerism of pyrazolines (dihydropyrazoles). *J. Chil. Chem. Soc.*, 60 (2), 2966-2970.
- Al-Said, M.S., Bashandy, M.S., Al-Qasoumi, S.I., Ghorab, M.M. (2011). Anti-breast cancer activity of some novel 1,2-dihydropyridine, thiophene and thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 137-141.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Temel, H.E, Akalin-Çiftçi, G. (2013). Synthesis and biological evaluation of some pyrazoline derivatives bearing a dithiocarbamate moiety as new cholinesterase inhibitors, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 346, 189-199.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgin, S., Atlı, Ö., Demirci, F., Kaplancıklı, Z.A. (2014a). Synthesis and *in vitro* evaluation of new nitro-substituted thiazolyl hydrazone derivatives as anticandidal and anticancer agents. *Molecules*, 19, 14809-14820.
- Altıntop, M.D., Mohsen, U.A., Karaca, H., Cantürk, Z., Özdemir, A. (2014b). Synthesis and evaluation of bis-pyrazoline derivatives as potential antimicrobial agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 11 (10), 1199-1203.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgin, S., Atlı, Ö., Demirel, R., Kaplancıklı, Z.A. (2015). A novel series of thiazolyl-pyrazoline derivatives: synthesis and evaluation of antifungal activity, cytotoxicity and genotoxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 342-352.
- Altıntop, M.D., Ciftci, H.I., Radwan, M.O., Sever, B., Kaplancıklı, Z.A., Ali, T.F.S., Koga, R., Fujita, M., Otsuka, M., Özdemir, A. (2017). Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as potential antitumor

- agents against chronic myelogenous leukemia: Striking effect of nitrothiazole moiety. *Molecules*, 23, 59.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Akalın Çiftçi, G., Özdemir, A. (2018). Design, synthesis, and evaluation of a new series of thiazole-based anticancer agents as potent Akt inhibitors. *Molecules*, 23, 1318.
- Amin, K.M., Rahman, D.E. ve Al-Eryani, Y.A. (2008). Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 5377-5388.
- Amin, K.M., Eissa, A.A., Abou-Seri, S.M., Awadallah, F.M., Hassan, G.S. (2013). Synthesis and biological evaluation of novel coumarinepyrazoline hybrids endowed with phenylsulfonyl moiety as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 60, 187-198.
- Amin, K.M., Abou-Seri, S.M., Awadallah, F.M., Eissa, A.A., Hassan, G.S., Abdulla, M.M. (2015). Synthesis and anticancer activity of some 8-substituted-7-methoxy-2H-chromen-2-one derivatives toward hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 90, 221-231.
- Amir, M., Kumar, H., Khan, S.A. (2008). Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 918-922.
- Anandan, S.K., Ward, J.S., Brokx, R.D., Denny, T., Bray, M.R., Patel, D.V., Xiao, X.Y. (2007). Design and synthesis of thiazole-5-hydroxamic acids as novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 5995-5999.
- Anandappa, G. ve Popat, S. (2016). Management of lung cancer. *Medicine*, 44 (4), 244-248.
- Andreani, A., Rambaldi, M, Mascellani, G, Rugarli, P. (1987). Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-b]thiazole acetohydrazones. *Eur. J. Med. Chem.*, 22, 19-22.
- Andrianov, V.G., Struchkov, Y.T., Postnov, V.N., Klimova, E.I., Sazonova, V.A. (1984). On the stereochemistry of pyrazolines: 1-Acetyl-3,5-disubstituted pyrazolines-2. *J. Organomet. Chem.*, 272 (1), 81-89.
- Ansari, M.I. ve Khan, S.A. (2017). Synthesis and antimicrobial activity of some novel quinolinepyrazoline-based coumarinyl thiazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 26, 1481-1496.

- Arias, F., Camacho, M.E., Carrión, M.D., Chayah, M., Romero, M., Duarte, J., Gallo, M.A. (2018). Thiadiazoline- and pyrazoline-based carboxamides and carbothioamides: Synthesis and inhibition against nitric oxide synthase. *J. Chem.*, 2018, 1-15.
- Aridoss, G., Amirthaganesan, S., Kim, M.S., Kim, J.T., Jeong, Y.T. (2009). Synthesis, spectral and biological evaluation of some new thiazolidinones and thiazoles based on *t*-3-alkyl-*r*-2,*c*-6-diarylpiperidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4199-4210.
- Atta-ur, R. (1989). *One and two dimensional NMR spectroscopy*. Amsterdam: Elsevier Science.
- Auwers, K.V. ve Cauer, E. (1929). Über Δ^1 - und Δ^2 -pyrazoline. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 470 (1), 284-312.
- Auwers, K. ve König, F. (1932). Über den abbau von pyrazolin-carbonsäureestern. *Liebigs Ann.* 496 (1), 252-282.
- Auwers, K.V. ve Ungemach, O. (1933a). Vermischte beobachtungen übr den aufund abbau von pyrazolin-derivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 66 (9), 1198-1204.
- Auwers, K.V. ve Ungemach, O. (1933b). Über die Anlagerung von Diazo-methan an Acetylen-carbonsäure-ester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 66 (9), 1205-1210.
- Awadallah, F.M., Piazza, G.A., Gary, B.D., Keeton, A.B., Canzoneri, J.C. (2013). Synthesis of some dihydropyrimidine-based compounds bearing pyrazoline moiety and evaluation of their antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 273-279.
- Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 699-718.
- Azam, F., Alkskas, I.A., Khokra, S.L., Prakash, O. (2009). Synthesis of some novel N4-(naphtha[1,2-*d*]thiazol-2-yl)semicarbazides as potential anticonvulsants. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 203-211.
- Azzarello, E. (1906). Some pyrazoline ketones. *Gazz. Chim. Ital.*, 36, 50-56.
- Badavath, V.N., Baysal, İ., Ucar, G., Sinha, B.N., Jayaprakash, V. (2016). Monoamine oxidase inhibitory activity of novel pyrazoline analogues: Curcumin based design and synthesis. *ACS Med. Chem. Lett.*, 7, 56-61.

- Bakht, M.A., Shaharyar, M. Siddiqui, A.A., Abdullah, M.M., Tarazi, H., Naffaa, M.M., M-Alafeefy, A. (2013). Molecular properties prediction, synthesis, and diuretic activity of phenoxy acetic acid bearing pyrazolines. *Med. Chem. Res.*, 22, 916-926.
- Bandgar, B.P., Adsul, L.K., Chavan, H., Jalde, S.S., Shringare, S.N., Shaikh, R., Meshram, R.J., Gacche, R.N., Masand, V. (2012). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of 3-(substituted)-aryl-5-(9-methyl-3-carbazole)-1*H*-2-pyrazolines as potent anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 5839-5844.
- Banimustafa, M., Kheirollahi, A., Safavi, M., Ardestani, S.K., Aryapour, H., Foroumadi, A., Emami, S. (2013). Synthesis and biological evaluation of 3-(trimethoxyphenyl)-2(3*H*)-thiazole thiones as combretastatin analogs. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 692-702.
- Bano, S., Javed, K., Ahmad, S., Rathish, I.G., Singh, S., Alam, M.S. (2011). Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzene sulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 5763-5768.
- Bansal, E., Srivastava, V.K. ve Kumar, A. (2001). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-substituted aryl-3-(beta-aminonaphthyl)-2-pyrazolines and beta-(substituted aminoethyl) amidonaphthalenes. *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 81-92.
- Bayrak, N., Yildirim, H., Tuyun, A.F., Kara, E.M., Celik, B.O., Gupta, G.K., Ciftci, H.I., Fujita, M., Otsuka, M., Nasiri, H.R. (2017). Synthesis, computational study, and evaluation of *in vitro* antimicrobial, antibiofilm, and anticancer activities of new sulfanyl aminonaphthoquinone derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 647-661.
- Bao, H., Zhang, Q. Zhu, Z., Xu, H., Ding, F., Wang, M., Du, S., Du, Y., Yan, Z. (2017). BHX, a novel pyrazoline derivative, inhibits breast cancer cell invasion by reversing the epithelial-mesenchymal transition and downregulating Wnt/ β -catenin signalling. *Sci. Rep.*, 7, 9153.
- Bao, H., Zhang, Q., Du, Y., Zhang, C., Xu, H., Zhu, Z., Yan, Z., Bao, H., Zhang, Q., Du, Y., Zhang, C., Xu, H., Zhu, Z., Yan, Z. (2018). Apoptosis induction in K562 human myelogenous leukaemia cells is connected to the modulation of Wnt/ β -catenin signalling by BHX, a novel pyrazoline derivative. *Cell. Prolif.*, 51 (3), e12433.
- Bekhit, A.A., Ashour, H.M., Abdel Ghany, Y.S., Bekhit, A.-D., Baraka, A. (2008). Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives

- of 1*H*-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 456-463.
- Bhat, B.A., Dhar, K.L., Puri, S.C., Saxena, A.K., Shanmugavel, M., Qazi, G.N. (2005). Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 3177-3180.
- Bhat, A.R., Athar, F., Azam, A. (2009). Bis-pyrazolines: Synthesis, characterization and antiamoebic activity as inhibitors of growth of *Entamoeba histolytica*. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 426-431.
- Bilgin, A.A., Palaska, E. ve Sunal, R. (1993). Studies on the synthesis and antidepressant activity of some 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Arzneimittelforschung*, 43 (10), 1041-1044.
- Bilgin, A.A., Palaska, E., Sunal, R., Gumusel, B. (1994). Some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines with antidepressant activities. *Pharmazie*, 49 (1), 67-69.
- Boffetta, P. (2018). Classic epidemiology of lung cancer. H.I. Pass, D. Ball ve G.V. Scagliotti (Editörler). *IASLC thoracic oncology* içinde (s. 1-8). Elsevier: Amsterdam: Elsevier Science.
- Bondock, S., Naser, T., Ammar, Y.A. (2013). Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 270-279.
- Bonesi, M., Loizzo, M.R., Statti, G.A., Michel, S., Tillequin, F., Menichini, F. (2010). The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 1990-1993.
- Branowska, D., Farahat, A.A., Kumar, A., Wenzler, T., Brun, R., Liu, Y., Wilson, W.D., Boykin, D.W. (2010). Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5-bis[amidinoaryl]thiazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 3551-3558.
- Burguete, A., Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D., Ancizu, S., Villar, R., Solano, B., Moreno, E., Torres, E., Pérez, S., Aldana, I., Monge, A. (2011). Synthesis and biological evaluation of new quinoxaline derivatives as antioxidant and anti-inflammatory agents. *Chem. Biol. Drug Des.*, 77, 255-267.
- Cai, W.-X., Liu, A.-L., Li, Z.-M., Dong, W.-L., Liu, X.-H., Sun, N.-B. (2016). Synthesis and anticancer activity of novel thiazole-5-carboxamide derivatives. *Appl. Sci.*, 6, 8.

- Cao, J., Zang, J., Ma, C., Li, X., Hou, J., Li, J., Huang, Y., Xu, W., Wang, B., Zhang, Y. (2018). Design, synthesis, and biological evaluation of pyrazoline-based hydroxamic acid derivatives as aminopeptidase N (APN) inhibitors. *ChemMedChem*, 13, 431-436.
- Caputto, M.E., Ciccarelli, A., Frank, F., Moglioni, A.G., Moltrasio, G.Y., Vega, D., Lombardo, E., Finkielstein, L.M. (2012). Synthesis and biological evaluation of some novel 1-indanone thiazolylhydrazone derivatives as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 55, 155-163.
- Cardoso, M.V., de Siqueira, L.R., da Silva, E.B., Costa, L.B., Hernandez, M.Z., Rabello, M.M., Ferreira, R.S., da Cruz, L.F., Moreira, D.R., Pereira, V.R., de Castro, M.C., Bernhardt, P.V., Leite, A.C. (2014). 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-*Trypanosoma cruzi* agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 86, 48-59.
- Chang, S., Zhang, Z., Zhuang, X., Luo, J., Cao, X., Li, H., Tu, Z., Lu, X., Ren, X., Ding, K. (2012). New thiazole carboxamides as potent inhibitors of Akt kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 1208-1212.
- Chen, Y., Lam, Y. (2003). Solid-phase synthesis of pyrazolines and isoxazolines with sodium benzenesulfinate as traceless linker. *Org. Lett.*, 5 (7), 1067-1069.
- Chen, K., Zhang, Y.L., Fan, J., Ma, X., Qin, Y.J., Zhu, H.L. (2018). Novel nicotinoyl pyrazoline derivatives bearing N-methyl indole moiety as antitumor agents: Design, synthesis and evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 156, 722-737.
- Cheng, K., Xue, J.Y. ve Zhu, H.L. (2013). Design, synthesis and antibacterial activity studies of thiazole derivatives as potent eCKAS III inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 4235-4238.
- Chhabria, M.T., Patel, S., Modi, P., Brahmshatriya, P.S. (2016). Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Curr. Top. Med. Chem.*, 16, 2841-2862.
- Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Befani, O., Turini, P., Alcaro, S., Ortuso, F., Cirilli, R., La Torre, F., Cardia, M.C., Distinto, S. (2005). Synthesis, molecular modeling studies, and selective inhibitory activity against monoamine oxidase of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole derivatives. *J. Med. Chem.*, 48, 7113-7122.

- Chimenti, F., Bizzarri, B., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Fioravanti, R., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Rivanera, D., Lilli, D., Zicari, A., Distinto, S. (2007). Synthesis and *in vitro* activity of 2-thiazolylhydrazone derivatives compared with the activity of clotrimazole against clinical isolates of *Candida* spp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 4635-4640.
- Chimenti, F., Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., Bizzarri, B., Chimenti, P., Granese, A., Yáñez, M., Orallo, F. (2010). Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of *N*1-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero)aryl-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 800-804.
- Chimenti, P., Petzer, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Silvestri, R., Alcaro, S., Ortuso, F., Petzer, J.P., Secci, D. (2013). Exploring 4-substituted-2-thiazolylhydrazones from 2-, 3-, and 4-acetylpyridine as selective and reversible hMAO-B inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 66, 221-227.
- Choi, M.J., Jung, K.H., Kim, D., Lee, H., Zheng, H.M., Park, B.H., Hong, S.W., Kim, M.H., Hong, S., Hong, S.S. (2011). Anti-cancer effects of a novel compound HS-113 on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett.*, 306, 190-196.
- Ciftci, H.I., Ozturk, S.E., Ali, T.F.S., Radwan, M.O., Tateishi, H., Koga, R., Ocak, Z., Can, M., Otsuka, M., Fujita, M. (2018). The first pentacyclic triterpenoid gypsogenin derivative exhibiting anti-ABL1 kinase and anti-chronic myelogenous leukemia activities. *Biol. Pharm. Bull.*, 41, 570-574.
- Congiu, C., Cocco, M.T., Onnis, V. (2008). Design, synthesis, and *in vitro* antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 989-993.
- Cook, A.H., Heilbron, I., Macdonald, S.F., Mahadevan, A.P. (1949). Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. *J. Chem. Soc.*, 0, 1064-1068.
- Cromwell, N.H. ve Graff, M.A. (1952). Three-ring carbonyl hyperconjugation in *cis* and *trans* aryl-aryl ethylene imines and related compounds. *J. Org. Chem.*, 17, 414-425.
- Curtius, T., Wirsing, F. (1894). Derivate des diamids mit geschlossener atomgruppierung II. Abhandlung ueber das pyrazolin und einige seiner derivate. *J. Prakt. Chem.*, 50 (1), 531-554.

- Darpan, Joshi, G., Amrutkar, S.M., Baviskar, A.T., Kler, H., Singh, S., Banerjee, U.C., Kumar, R. (2016). Synthesis and biological evaluation of new 2,5-dimethylthiophene/furan based *N*-acetyl pyrazolines as selective topoisomerase II inhibitors. *RSC Adv.*, 6, 14880.
- Das, D., Sikdar, P., Bairagi, M. (2016). Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal Chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, 109, 89-98.
- Davies, E.L. (2012). Breast cancer. *Medicine*, 40 (1), 5-9.
- De, S., Adhikari, S., Tilak-Jain, J., Menon, V.P., Devasagayam, T.P. (2008). Antioxidant activity of an aminothiazole compound: Possible mechanisms. *Chem. Biol. Interact.*, 173, 215-223.
- De Santana, T.I., Barbosa, M.O., Gomes, P.A.T.M., Da Cruz, A.C.N., Da Silva, T.G., Leite, A.C.L. (2018). Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 874-886.
- Desai, N.C., Bhatt, N., Somani, H., Trivedi, A. (2013). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some novel thiazole clubbed 1,3,4-oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 67, 54-59.
- Dietel, E., Brobeil, A., Tag, C., Gattenloehner, S., Wimmer, M. (2018). Effectiveness of EGFR/HER2-targeted drugs is influenced by the downstream interaction shifts of PTPIP51 in HER2-amplified breast cancer cells. *Oncogenesis*, 7, 64.
- Distinto, S., Yáñez, M., Alcaro, S., Cardia, M.C., Gaspari, M., Sanna, M.L., Meleddu, R., Ortuso, F., Kirchmair, J., Markt, P., Bolasco, A., Wolber, G., Secci, D., Maccioni, E. (2012). Synthesis and biological assessment of novel 2-thiazolyldrazones and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B. *Eur. J. Med. Chem.*, 48, 284-295.
- Dos Santos, T.A., da Silva, A.C., Silva, E.B., Gomes, P.A., Espíndola, J.W., Cardoso, M.V., Moreira, D.R., Leite, A.C., Pereira, V.R. (2016). Antitumor and immunomodulatory activities of thiosemicarbazones and 1,3-thiazoles in Jurkat and HT-29 cells. *Biomed. Pharmacother.*, 82, 555-560.
- Downer-Riley, N.K. ve Jackson, Y.A. (2016). Recent advances in the synthesis of 1,3-azoles. *Curr. Top. Med. Chem.*, 16, 3617-3626.
- Du, X., Guo, C., Hansell, E., Doyle, P.S., Caffrey, C.R., Holler, T.P., McKerrow, J.H., Cohen F.E. (2002). Synthesis and structure-activity relationship study of potent

- trypanocidal thio semicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain. *J. Med. Chem.*, 45, 2695-2707.
- Du, Z. ve Lovly, C.M. (2018). Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol. Cancer*, 17 (1), 58.
- Duffin, G.F. ve Kendall, J.D. (1954). The reaction of diazonium salts with 1-aryl- Δ^2 -pyrazolines. *J. Chem. Soc.*, 408-415.
- Egli, D.H., Linden, A. ve Heimgartner, H. (2006). Reactions of alpha,beta-unsaturated thioamides with diazo compounds. *Helv. Chim. Acta*, 89 (11), 2815-2824.
- Eicher, T. ve Hauptmann, S. (2003). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, syntheses and applications* (2. baskı). Weinheim: Wiley-VCH.
- El-Desoky, E.-S.I., Keshk, E.M., El-Sawi, A.A., Abozeid, M.A., Abouzeid, L.A., Abdel-Rahman, A.-R.H. (2018). Synthesis, biological evaluation and *in silico* molecular docking of novel 1-hydroxy-naphthyl substituted heterocycles. *Saudi Pharm. J.*, 26, 852-859.
- Elmeligie, S., Khalil, N.A., Ahmed, E.M., Emam, S.H., Zaitone, S.A. (2016). Synthesis of new N^1 -substituted-5-aryl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-pyrazoline derivatives as antitumor agents targeting the colchicine site on tubulin. *Biol. Pharm. Bull.*, 39, 1611-1622.
- El-Rayyes, N.R., Al-Awadi, N.A. (1985). Synthesis of 2-pyrazolines and 3,5-pyrazolidinediones. *Synthesis*, 1985 (11), 1028-1042.
- El-Sabbagh, O.I., Baraka, M.M., Ibrahim, S.M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Balzarini, J., Rashad, A.A. (2009). Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 3746-3753.
- Ergüç, A., Altıntop, M.D., Atlı, O., Sever, B., İşcan, G., Gormus, G., Ozdemir, A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new quinoline-based thiazolyl hydrazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 15, 193-202.
- Evrano Aksöz, B. ve Ertan, R. (2012). Spectral properties of chalcones II. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 37 (4), 205-216.
- Evrano-Aksöz, B., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Uçar, G., Yelekçi, K., Ertan, R. (2014). Synthesis of some novel hydrazone and 2-pyrazoline derivatives: Monoamine

- oxidase inhibitory activities and docking studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 3278-3284.
- Field, L.D., Magill, A.M., Li, H.L. (2015). *Instructor's guide and solutions manual to organic structures from 2D NMR spectra, instructor's guide and solutions manual*. New York: John Wiley & Sons.
- Fioravanti, R., Bolasco, A., Manna, F., Rossi, F., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S., Cirilli, R. (2010). Synthesis and biological evaluation of *N*-substituted-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (12), 6135-6138.
- Fischer, E. ve Knoevenagel, O. (1887). Ueber die verbindungen des phenylhydrazins mit acrolein, mesityloxyd und allylbromid. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 239 (2), 194-206.
- Gaikwad, N.D., Patil, S.V., Bobade, V.D. (2012a). Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole substituted benzotriazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 3449-3454.
- Gaikwad, N.D., Patil, S.V., Bobade, V.D. (2012b). Hybrids of ravuconazole: Synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 295-302.
- Galley, G., Pätzelt, M. ve Jones, P.G. (1995). Diastereofacial selectivity of the cycloaddition of diazo compounds to enones. *Tetrahedron*, 51, 1631-1640.
- Gangarapu, K., Thumma, G., Manda, S., Jallapally, A., Jarapula, R., Rekulapally, S. (2017). Design, synthesis and molecular docking of novel structural hybrids of substituted isatin based pyrazoline and thiadiazoline as antitumor agents. *Med. Chem. Res.*, 26, 819-829.
- George, R.F., Fouad, M.A., Gomaa, I.E.O. (2016). Synthesis and cytotoxic activities of some pyrazoline derivatives bearing phenyl pyridazine core as new apoptosis inducers. *Eur. J. Med. Chem.*, 112, 48-59.
- George, R.F., Samir, E.M., Abdelhamed, M.N., Abdel-Aziz, H.A., Abbas, S.E. (2019). Synthesis and anti-proliferative activity of some new quinoline based 4,5-dihydropyrazoles and their thiazole hybrids as EGFR inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 83, 186-197.

- Gembus, V., Furman, C., Millet, R., Mansouri, R., Chavatte, P., Levacher, V., Brière, J.F. (2012). Scaffold hopping strategy toward original pyrazolines as selective CB₂ receptor ligands. *Eur. J. Med. Chem.*, 58, 396-404.
- Ghorab, M.M., Alsaïd, M.S., Soliman, A.M. (2018). Dual EGFR/HER2 inhibitors and apoptosis inducers: New benzo[g]quinazoline derivatives bearing benzenesulfonamide as anticancer and radiosensitizers. *Bioorg. Chem.*, 80, 611-620.
- Gibelin, C. ve Couraud, S. (2016). Somatic alterations in lung cancer: Do environmental factors matter? *Lung Cancer*, 100, 45-52.
- Giri, R.S., Thaker, H.M., Giordano, T., Williams, J., Rogers, D., Sudersanam, V., Vasu, K.K. (2009). Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazoline-4-one derivatives as inhibitors of NF-κB and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2184-2189.
- Giroux, S. (2013). Overcoming acquired resistance to kinase inhibition: the cases of EGFR, ALK and BRAF. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 394-401.
- Golovanov, A.A., Odin, I.S., Vologzhanina, A.V., Voronova, E.D., Anoshina, O.S., Bekin, V.V. (2017). Synthesis of isoxazole derivatives of 4,5-dihydro-1H-pyrazole. *Russ. J. Org. Chem.*, 53 (11), 1664-1668.
- Gomha, S.M., Abdelaziz, M.R., Abdel-Aziz, H.M., Hassan, S.A. (2017). Green synthesis and molecular docking of thiazolyl-thiazole derivatives as potential cytotoxic agents. *Mini Rev. Med. Chem.*, 17, 805-815.
- Gomtsyan, A., Koenig, R.J., Lee, C.-H. (2001). Novel sequential process from N-methoxyamides and vinyl Grignard reagents: New synthesis of β-aminoketones. *J. Org. Chem.*, 66, 3613-3616.
- Gök, Ş., Demet, M.M., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G. (2010). Evaluation of antidepressant-like effect of 2-pyrazoline derivatives. *Med. Chem. Res.*, 19 (1), 94-101.
- Gökhan-Kelekçi, N., Yabanoğlu, S., Küpeli, E., Salgin, U., Ozgen, O., Uçar, G., Yeşilada, E., Kendi, E., Yeşilada, A., Bilgin, A.A. (2007). A new therapeutic approach in Alzheimer disease: some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 5775-5786.

- Graham Solomons, T.W., Fryhle Craig B. (2002). *Organic Chemistry*. (7. baskı). New York: John Wiley & Sons.
- Grozav, A., Porumb, I.D., Găină, L.I., Filip, L., Hanganu, D. (2017). Cytotoxicity and antioxidant potential of novel 2-(2-((1*H*-indol-5yl)methylene)-hydrazinyl)-thiazole derivatives. *Molecules*, 22, 260.
- Guda, R., Kumar, G., Korra, R., Balaji, S., Dayakar, G., Palabindela, R., Myadaraveni, P., Yellu, N.R., Kasula, M. (2017). EGFR, HER2 target based molecular docking analysis, *in vitro* screening of 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives as potential anti-oxidant and cytotoxic agents. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 176, 69-80.
- Guggilapu, S.D., Guntuku, L., Reddy, T.S., Nagarsenkar, A., Sigalapalli, D.K., Naidu, V.G.M., Bhargava, S.K., Bathini NB. (2017). Synthesis of thiazole linked indolyl-3-glyoxylamide derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 83-95.
- Guirado, A., Martiz, B., Andreu, R., Bautista, D. (2009). A new and efficient approach to pyrazolines. First synthesis of 3-aryl-5-dichloromethyl-2-pyrazolines. *Tetrahedron*, 65 (31), 5958-5963.
- Gupta R, Gupta, N. ve Jain, A. (2010). Improved synthesis of chalcones and pyrazolines under ultrasonic irradiation. *Indian J. Chem.*, 49B, 351-355.
- Gül, H.I., Yamali, C., Sakagami, H., Angeli, A., Leitans, J., Kazaks, A., Tars, K., Ozgun, D.O., Supuran, C.T. (2018). New anticancer drug candidates sulfonamides as selective hCA IX or hCA XII inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 77, 411-419.
- Gürsoy, E. ve Güzeldemirci, N.U. (2007). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 320-326.
- Güzeldemirci, N.U. ve Küçükbasmacı, O. (2010). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 63-68.
- Hadden, M.K. (2015). Targeting GLI proteins in human cancer by small molecules (WO2014116651 A1): A patent evaluation. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 25 (5), 613-617.
- Hamilton, T.A. (1998). Protein kinases. Delves, P.J. (Ed.), *Encyclopedia of immunology* içinde (s. 2028-2033). Cambridge: Academic Press.

- Hantzsch, A. ve Weber, J.H. (1887). Ueber verbindungen des thiazols (Pyridins der thiophenreihe). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 20 (2), 3118-3132.
- Hantzsch, A. (1888). Synthese von thiazolen und oxazolen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 21 (1), 942-946.
- Harbeck, N., Gnant, M. (2017). Breast cancer. *Lancet*, 389 (10074), 1134-1150.
- Hassan, G.S., El-Messery, S.M., Al-Omary, F.A., El-Subbagh, H.I. (2012). Substituted thiazoles VII. Synthesis and antitumor activity of certain 2-(substituted amino)-4-phenyl-1,3-thiazole analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 6318-6323.
- Hassner, A. ve Michelson, M.J. (1962). N.m.r. spectra and stereoisomerism in pyrazolines. *J. Org. Chem.*, 27 (11), 3974-3976.
- Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., Lesyk, R. (2009). Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1396-1404.
- Havrylyuk, D., Kovach, N., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Lesyk, R. (2011). Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 344, 514-522.
- Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Gzella, A., Lesyk, R. (2012). Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity. *J. Med. Chem.*, 55, 8630-8641.
- Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Karpenko, O., Grellier, P., Lesyk, R. (2014). Synthesis of pyrazolineethiazolidinone hybrids with trypanocidal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 245-254.
- Havrylyuk, D., Roman, O., Lesyk, R. (2016). Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazolineethiazolidine-based hybrids. *Eur. J. Med. Chem.*, 113, 145-166.
- He, J., Ma, L., Wei, Z., Zhu, J., Peng, F., Shao, M., Lei, L., He, L., Tang, M., He, L., Wu, Y., Chen, L. (2015). Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 2429-2433.

- Helal, M.H., Salem, M.A., El-Gaby, M.S., Aljahdali, M. (2013). Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 65, 517-526.
- Herbst, R.S., Morgensztern, D. ve Boshoff, C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*, 553, 446-454.
- Hirsch, F.R., Scagliotti, G.V., Mulshine, J.L., Kwon, R., Curran, W.J. Jr, Wu, Y.L., Paz-Ares, L. (2017). Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*, 389 (10066), 299-311.
- Holla, B.S., Malini, K.V., Rao, B.S., Sarojini, B.K., Kumari, N.S. (2003). Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 313-318.
- Hossam, M., Lasheen, D.S., Ismail, N.S.M., Esmat, A., Mansour, A.M., Singab, A.N.B., Abouzid, K.A.M. (2018). Discovery of anilino-furo[2,3-d]pyrimidine derivatives as dual inhibitors of EGFR/HER2 tyrosine kinase and their anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 330-348.
- Hussaini, S.M.A., Yedla, P., Babu, K.S., Shaik, T.B., Chityal, G.K., Kamal, A. (2016). Synthesis and biological evaluation of 1,2,3-triazole tethered pyrazoline and chalcone derivatives. *Chem. Biol. Drug Des.*, 88, 97-109.
- Hynes, N.E. ve Lane, H.A. (2005). ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat. Rev. Cancer*, 5 (5), 341-354.
- Ibrahim, M.A., El-Alfy, A.T., Ezel, K., Radwan, M.O., Shilabin, A.G., Kochanowska-Karamyan, A.J., Abd-Alla, H.I., Otsuka, M., Hamann, M.T. (2017). Marine inspired 2-(5-halo-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethylethanamines as modulators of serotonin receptors: An example illustrating the power of bromine as part of the uniquely marine chemical space. *Mar. Drugs*, 15, 248.
- Insuasty, B., Montoya, A., Becerra, D., Quiroga, J., Abonia, R., Robledo, S., Darío Vélez, I., Upegui, Y., Nogueras, M., Cobo, J. (2013). Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 67, 252-262.
- Iqbal, A.K.M., Khan, A.Y., Kalashetti, M.B., Belavagi, N.S., Gong, Y.-D., Khazi, I.A.M. (2012). Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel

- thiazolidinedione derivatives containing thiazole/triazole/oxadiazole ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 53, 308-315.
- Ishikawa, T., Seto, M., Banno, H., Kawakita, Y., Oorui, M., Taniguchi, T., Ohta, Y., Tamura, T., Nakayama, A., Miki, H., Kamiguchi, H., Tanaka, T., Habuka, N., Sogabe, S., Yano, J., Aertgeerts, K., Kamiyama, K. (2011). Design and synthesis of novel human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)/epidermal growth factor receptor (EGFR) dual inhibitors bearing a pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine scaffold. *J. Med. Chem.*, 54, 8030-8050.
- Ismail, R.S.M., Ismail, N.S.M., Abuserii, S., Abou El Ella, D.A. (2016). Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents. *Future J. Pharma. Sci.*, 2, 9-19.
- Jagadish, P.C., Soni, N. ve Verma, A. (2013). Design, synthesis, and *in vitro* antioxidant activity of 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazolines derivatives. *J. Chem.*, 2013, 1-6.
- Jain, S., Pattnaik, S., Pathak, K., Kumar, S., Pathak, D., Jain, S., Vaidya A. (2018). Anticancer potential of thiazole derivatives: a retrospective review. *Mini Rev. Med. Chem.*, 18, 640-655.
- James, J.P., Bhat, K.I., More, U.A., Joshi, S.D. (2018). Design, synthesis, molecular modeling, and ADMET studies of some pyrazoline derivatives as shikimate kinase inhibitors. *Med. Chem. Res.*, 27, 546-559.
- Jarboe, C.H. (1967). Pyrazolines and pyrazolidines. R.H. Wiley (Ed.), *The Chemistry of heterocyclic compounds: Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidiens, indazoles and condensed rings içinde* (s. 177-278). New York: John Wiley and Sons.
- Jeankumar, V.U., Renuka, J., Santosh, P., Soni, V., Sridevi, J.P., Suryadevara, P., Yogeeswari, P., Sriram, D. (2013). Thiazole-aminopiperidine hybrid analogues: Design and synthesis of novel *Mycobacterium tuberculosis* GyrB inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 143-153.
- Johnson, M., Younglove, B., Lee, L., LeBlanc, R., Holt Jr., H., Hills, P., Mackay, H., Brown, T., Mooberry, S.L., Lee, M. (2007). Design, synthesis, and biological testing of pyrazoline derivatives of combretastatin-A4. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 5897-5901.

- Juchum, M., Günther, M., Laufer, S.A. (2015). Fighting cancer drug resistance: Opportunities and challenges for mutation-specific EGFR inhibitors. *Drug Resist. Updat.*, 20, 12-28.
- Kalkhambkar, R.G., Kulkarni, G.M., Shivkumar, H., Rao, R.N. (2007). Synthesis of novel triheterocyclic thiazoles as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 1272-1276.
- Kállay, F., Janzsó, G. ve Koczor, I. (1965). Thermal rearrangement of 2'-hydroxychalkone hydrazone and flavanone hydrazone derivatives. *Tetrahedron*, 21 (11), 3037-3041.
- Kállay, F., Janzsó, G. ve Koczor, I. (1967). The reactions of flavanone with substituted hydrazines. *Tetrahedron*, 23 (11), 4317-4321.
- Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G., Güven, K. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some thiazolyl-pyrazoline derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 182 (4), 749-764.
- Kaplancıklı, Z.A., Sever, B., Altıntop, M.D., Atlı, O., Baysal, M., Ozdemir, A. (2017a). Synthesis and evaluation of new thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 672-677.
- Kaplancıklı, Z.A., Altıntop, M.D., Atli, O., Sever, B., Baysal, M., Temel, H.E., Demirci, F., Ozdemir, A. (2017b). Synthesis and evaluation of a new series of thiazole derivatives as potential antitumor agents and MMP inhibitors. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 17, 674-681.
- Karabacak, M. (2016). *Yeni pirazolin türevi bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi*. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Karabacak, M., Altıntop, M.D., Ciftçi, H.İ., Koga, R., Otsuka, M., Fujita, M., Özdemir, A. (2015). Synthesis and evaluation of new pyrazoline derivatives as potential anticancer agents. *Molecules*, 20, 19066-19084.
- Karegoudar, P., Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Mahalinga, M., Holla, B.S., Kumari, N.S. (2008). Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 261-267.
- Kashyap, S.J., Garg, V.K., Sharma, P.K., Kumar, N., Dudhe, R., Gupta, J.K. (2012). Thiazoles: having diverse biological activities. *Med. Chem. Res.*, 21, 2123-2132.

- Khalil, N.A., Ahmed, E.M. ve El-Nassan, H.B. (2013). Synthesis, characterization, and biological evaluation of certain 1,3-thiazolone derivatives bearing pyrazoline moiety as potential anti-breast cancer agents. *Med. Chem. Res.*, 22, 1021-1027.
- Khan, K.A., Faidallah, H.M. (2016). 1-Substituted carbamoyl and thiocarbamoyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles as possible cytotoxic and antimicrobial agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31 (4), 619-627.
- Khanjani, F., Sajedi, R.H., Hasannia, S. (2018). Rapid screening of drug candidates against EGFR/HER2 signaling pathway using fluorescence assay. *Anal. Bioanal. Chem.*, 410, 7827-7835.
- Kharbanda, C., Alam, M.S., Hamid, H., Javed, K., Bano, S., Dhulap, A., Ali, Y., Nazreen, S., Haider, S. (2014). Synthesis and evaluation of pyrazolines bearing benzothiazole as anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 5804-5812.
- Khatik, G.L., Datusalia, A.K., Ahsan, W., Kaur, P., Vyas, M., Mittal, A., Nayak, S.K. (2018). A retrospect study on thiazole derivatives as the potential antidiabetic agents in drug discovery and developments. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 15, 163-177.
- Khode, S., Maddi, V., Aragade, P., Palkar, M., Ronad, P.K., Mamledesai, S., Thippeswamy, A.H., Satyanarayana, D. (2009). Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of 5-(substituted)aryl-3-(3-coumarinyl)-1-phenyl-2-pyrazolines as novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1682-1688.
- Kim, S.H.; Lee, E., Baek, K.H., Kwon, H.B., Woo, H., Lee, E.S., Kwon, Y., Na, Y. (2013). Chalcones, inhibitors for topoisomerase I and cathepsin B and L, as potential anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 3320-3324.
- Kinger, M., Kumar, S., Park, J.H., Kim, S.W. (2014). Emergence in pyrazolines: Synthetic and biological perspective. *J. Nat. Prod.*, 4, 93-114.
- Kini, S.G., Bhat, A.R., Bryant, B., Williamson, J.S., Dayan, F.E. (2009). Synthesis, antitubercular activity and docking study of novel cyclic azole substituted diphenyl ether derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 492-500.
- Knorr, L. ve Blank, A. (1885). Ueber die einwirkung des benzoylacetessigesters auf phenylhydrazin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 18 (1), 311-317.

- Koga, R., Radwan, M.O., Ejima, T., Kanemaru, Y., Tateishi, H., Ali, T.F.S., Ciftci, H.I., Shibata, Y., Taguchi, Y., Inoue, J.I., Otsuka, M., Fujita, M. (2017). A dithiol compound binds to the zinc finger protein TRAF6 and suppresses its ubiquitination, *ChemMedChem*, 12, 1935-1941.
- Korablina, D.D., Vorozhtsov, N.I., Sviridova, L.A., Kalenikova, E.I., Medvedev, O.S. (2016). Pharmacological activity of 4,5-dihydropyrazole derivatives (Review). *Pharm. Chem. J.*, 50 (5), 281-295.
- Koufaki, M., Kiziridi, C., Nikoloudaki, F., Alexis, M.N. (2007). Design and synthesis of 1,2-dithiolane derivatives and evaluation of their neuroprotective activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 4223-4227.
- Krishnaiah, M., Jin, C.H., Sreenu, D., Subrahmanyam, V.B., Rao, K.S., Son, D.H., Park, H.J., Kim, S.W., Sheen, Y.Y., Kim, D.K. (2012). Synthesis and biological evaluation of 2-benzylamino-4(5)-(6-methylpyridin-2-yl)-5(4)-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)thiazoles as transforming growth factor- β type 1 receptor kinase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 74-84.
- Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., Kumar, R., Gupta, H. (2009). Biological activities of pyrazoline derivatives—A recent development. *Recent Pat. Anticancer Drug. Discov.*, 4, 154-163.
- Kumar, N., Bhatnagar, A., Dudhe, R. (2017). Synthesis of 3-(4,5-dihydro-1-phenyl-5-substituted phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2*H*-chromen-2-one derivatives and evaluation of their anticancer activity. *Arab. J. Chem.*, 10, S2443-S2452.
- Kumawat, M.K. (2018). Thiazole containing heterocycles with antimalarial activity. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 15, 196-200.
- Küçükgülzel, S.G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinci, A.C., Vidin, A. (2000). Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 761-771.
- Labib, M.B., Philoppes, J.N., Lamie, P.F., Ahmed, E.R. (2018). Azole-hydrazone derivatives: Design, synthesis, *in vitro* biological evaluation, dual EGFR/HER2 inhibitory activity, cell cycle analysis and molecular docking study as anticancer agents. *Bioorg. Chem.*, 76, 67-80.

- Lal, S., McCart Reed, A.E., de Luca, X.M., Simpson, P.T. (2017). Molecular signatures in breast cancer. *Methods*, 131, 135-146.
- Lange, J.H., van Stuivenberg, H.H., Veerman, W., Wals, H.C., Stork, B., Coolen, H.K., McCreary, A.C., Adolfs, T.J., Kruse, C.G. (2005). Novel 3,4-diarylpyrazolines as potent cannabinoid CB1 receptor antagonists with lower lipophilicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 4794-4798.
- Lange, J.H., van der Neut, M.A., den Hartog, A.P., Wals, H.C., Hoogendoorn, J., van Stuivenberg, H.H., van Vliet, B.J., Kruse, C.G. (2010). Synthesis, SAR and intramolecular hydrogen bonding pattern of 1,3,5-trisubstituted 4,5-dihydropyrazoles as potent cannabinoid CB1 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 1752-1757.
- Lee, Y., Kim, B.S., Ahn, S., Koh, D., Lee, Y.H., Shin, S.Y., Lim, Y. (2016). Anticancer and structure-activity relationship evaluation of 3-(naphthalen-2-yl)-N,5-diphenylpyrazoline-1-carbothioamide analogs of chalcone. *Bioorg. Chem.*, 68, 166-176.
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O.U., Yang, Y.W., Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1856, 189-210.
- Lemmon, M.A. ve Schlessinger, J. (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141 (7), 1117-1134.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (1887). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008-2012; Part 1). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (2), 201-216.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008-2012. Part 2). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (7), 759-77.
- Lévai, A. (1997). Synthesis of pyrazolines by the reactions of α,β -enones with diazomethane and hydrazines (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.*, 33 (6), 647-659.
- Lévai, A. (2002). Synthesis of 2-pyrazolines by the reactions of α,β -unsaturated aldehydes, ketones, and esters with diazoalkanes, nitrile imines, and hydrazines. *J. Heterocycl. Chem.*, 39 (1), 1-13.
- Levy, G.A. ve Nisbet, H.B. (1938). Heterocyclic ketones. Part II. β -Amino-ketones containing thiophen, thiazole, and furan nuclei, and their behaviour towards phenylhydrazine. *J. Chem. Soc.*, 0, 1053-1056.

- Li, Q.S., Lv, X.H., Zhang, Y.B., Dong, J.J., Zhou, W.P., Yang, Y., Zhu, H.L. (2012). Identification of novel 3,5-diarylpyrazoline derivatives containing salicylamide moiety as potential anti-melanoma agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 6596-6601.
- Li, Y., Wei, Li., Wan, J.-P., Wen, C. (2017). Water-acetic acid mediated chemoselective synthesis of pyrazolines via multimolecular domino reactions of enaminones and sulfonyl hydrazines. *Tetrahedron*, 73, 2323-2328.
- Li, H.L., Su, M.M., Xu, Y.J., Xu, C., Yang, Y.S., Zhu, H.L. (2018). Design and biological evaluation of novel triaryl pyrazoline derivatives with dioxane moiety for selective BRAFV600E inhibition. *Eur. J. Med. Chem.*, 155, 725-735.
- Liu, Y., Jing, F., Xu, Y., Xie, Y., Shi, F., Fang, H., Li, M., Xu, W. (2011). Design, synthesis and biological activity of thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 2342-2348.
- Liu, J.J., Zhang, H., Sun, J., Wang, Z.C., Yang, Y.S., Li, D.D., Zhang, F., Gong, H.B., Zhu, H.L. (2012). Synthesis, biological evaluation of novel 4,5-dihydro-2H-pyrazole 2-hydroxyphenyl derivatives as BRAF inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 6089-6096.
- Liu, X., Go, M.L. (2007). Antiproliferative activity of chalcones with basic functionalities. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 7021-7034.
- Lu, Z.H., Gu, X.J., Shi, K.Z., Li, X., Chen, D.D., Li, C. (2017). Accessing anti-human lung tumor cell line (A549) potential of newer 3,5-disubstituted pyrazoline analogs. *Arab. J. Chem.*, 10, 624-630.
- Luan, S., Zhong, H., Zhao, X., Yang, J., Jing, Y., Liu, D., Zhao, L. (2017). Synthesis, anticancer evaluation and pharmacokinetic study of novel 10-O-phenyl ethers of dihydroartemisinin. *Eur. J. Med. Chem.*, 141, 584-595.
- Lv, P.C., Wang, K.R., Yang, Y., Mao, W.J., Chen, J., Xiong, J., Zhu, H.L. (2009). Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 6750-6754.
- Lv, P.C., Li, H.Q., Sun, J., Zhou, Y., Zhu, H.L. (2010). Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 4606-4614.

- Lv, P.C., Li, D.D., Li, Q.S., Lu, X., Xiao, Z.P., Zhu, H.L. (2011). Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives as EGFR TK inhibitors and potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21 (18), 5374-5377.
- Madni, M., Hameed, S., Ahmed, M.N., Tahir, M.N., Al-Masoudi, N.A. Pannecouque, C. (2017). Synthesis, crystal structure, anti-HIV, and antiproliferative activity of new pyrazolylthiazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 26, 2653-2665.
- Mahmoodi, N.O. ve Pirbasti, F.G. (2016). Overview on the recently developed thiazolyl heterocycles as useful therapeutic agents. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 191 (6), 811-843.
- Maillard, L.T., Bertout, S., Quinonéro, O., Akalin, G., Turan-Zitouni, G., Fulcrand, P., Demirci, F., Martinez, J., Masurier, N. (2013). Synthesis and anti-*Candida* activity of novel 2-hydrazino-1,3-thiazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 1803-1807.
- Makam, P., Kankanala, R., Prakash, A., Kannan, T. (2013). 2-(2-Hydrazinyl)thiazole derivatives: Design, synthesis and *in vitro* antimycobacterial studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 69, 564-576.
- Mandawad, G.G., Dawane, B.S., Beedkar, S.D., Khobragade, C.N., Yemul, O.S. (2013). Trisubstituted thiophene analogues of 1-thiazolyl-2-pyrazoline, super oxidase inhibitors and free radical scavengers. *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (1), 365-372.
- Mao, Y., Yang, D., He, J., Krasna, M.J. (2016). Epidemiology of lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 25, 439-445.
- Marella, A., Ali, M.R., Alam, M.T., Saha, R., Tanwar, O., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., Alam. M.M. (2013). Pyrazolines: A biological review. *Mini Rev. Med. Chem.*, 13 (6), 921-931.
- Mathew, B., Suresh, J., Anbazhagan, S., Mathew, G.E. (2013). Pyrazoline: A promising scaffold for the inhibition of monoamine oxidase. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 13, 195-206.
- Mayhoub AS1, Khaliq M, Kuhn RJ, Cushman M. (2011). Design, synthesis, and biological evaluation of thiazoles targeting flavivirus envelope proteins. *J. Med. Chem.*, 54, 1704-1714.
- McGreer, D.E., Wai, W. ve Carmichael, G. (1960). Pyrazolines. Part II. *Can. J. Chem.*, 38, 2410-2417.

- Metzger, J.V. ve Vincent, E.-J. (1979). Properties and reactions of thiazole. J.V. Metzger, E.-J. Vincent, J. Chouteau, G. Mille (Editörler). *Chemistry of heterocyclic compounds: Thiazole and its derivatives* içinde, (s. 5-164). Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Milik, S.N., Lasheen, D.S., Serya, R.A.T., Abouzid, K.A.M. (2017). How to train your inhibitor: Design strategies to overcome resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 142, 131-151.
- Miller, V.R. (2013). Use of HSQC, HMBC, and COSY in sophomore organic chemistry lab. D. Soulsby, L.J. Anna, A.S. Wallner (Editörler), *NMR spectroscopy in the undergraduate curriculum* içinde (s. 103-128). Washington: American Chemical Society.
- Mirza, S., Asma Naqvi, S., Mohammed Khan, K., Salar, U., Choudhary, M.I. (2017). Facile synthesis of novel substituted aryl-thiazole (SAT) analogs *via* onepot multi-component reaction as potent cytotoxic agents against cancer cell lines. *Bioorg. Chem.*, 70, 133-143.
- Mjambili, F., Njoroge, M., Naran, K., De Kock, C., Smith, P.J., Mizrahi, V., Warner, D., Chibale, K. (2014). Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazole derivatives as antimycobacterial and antiplasmodial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 560-564.
- Mohammad, H., Mayhoub, A.S., Ghafoor, A., Soofi, M., Alajlouni, R.A., Cushman, M., Seleem, M.N. (2014). Discovery and characterization of potent thiazoles versus methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Chem.*, 57, 1609-1615.
- Montoya, A., Quiroga, J., Abonia, R., Derita, M., Sortino, M., Ornelas, A., Zacchino, S., Insuasty, B. (2016). Hybrid molecules containing a 7-chloro-4-aminoquinoline nucleus and a substituted 2-pyrazoline with antiproliferative and antifungal activity. *Molecules*, 21, 969.
- Moreno-Díaz, H., Villalobos-Molina, R., Ortiz-Andrade, R., Díaz-Coutiño, D., Medina-Franco, J.L., Webster, S.P., Binnie, M., Estrada-Soto, S., Ibarra-Barajas, M., León-Rivera, I., Navarrete-Vázquez, G. (2008). Antidiabetic activity of *N*-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)benzenesulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 2871-2877.

- Moreno, L.M., Quiroga, J., Abonia, R., Ramírez-Prada, J., Insuasty, B. (2018). Synthesis of new 1,3,5-triazine-based 2-pyrazolines as potential anticancer agents. *Molecules*, 23, 1956.
- Morigi, R., Locatelli, A., Leoni, A., Rambaldi, M. (2015). Recent patents on thiazole derivatives endowed with antitumor activity. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.*, 10, 280-297.
- Muneera, M.S. ve Joseph, J. (2016). Design, synthesis, structural elucidation, pharmacological evaluation of metal complexes with pyrazoline derivatives. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 163, 57-68.
- Mustafa, A., Asker, W., Harhash, A.H., Fleifel, A.M. (1965). Reactivity of unsaturated centres in heterocycles and chalkones toward diazoalkanes, *Tetrahedron*, 21 (9), 2215-2229.
- Mustafa, S.M., Naira, V.A., Chittoorb, J.P., Krishnapillaic, S. (2004). Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. *Mini Rev. Org. Chem.*, 1, 375-385.
- Narayana, B., Vijaya Raj, K.K., Ashalatha, B.V., Kumari, N.S., Sarojini, B.K. (2004). Synthesis of some new 5-(2-substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 867-872.
- Nasr, M.N. ve Said, S.A. (2003). Novel 3,3a,4,5,6,7-hexahydroindazole and arylthiazolylpyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 336 (12), 551-559.
- Navarrete-Vázquez, G., Morales-Vilchis, M.G., Estrada-Soto, S., Ramírez-Espinosa, J.J., Hidalgo-Figueroa, S., Nava-Zuazo, C., Tlahuext, H., Leon-Rivera, I., Medina-Franco, J.L., López-Vallejo, F., Webster, S.P., Binnie, M., Ortiz-Andrade, R., Moreno-Diaz, H. (2014). Synthesis of 2-{2-[(α/β -naphthalen-1-ylsulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl} acetamides with 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition and in combo antidiabetic activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 74, 179-186.
- Nisbet, H.B. (1945). Pyrazoline ring formation. Part I. The action of phenylhydrazine on some saturated and unsaturated β -amino-ketones. *J. Chem. Soc.*, 0, 126-129.
- Nocentini, A., Moi, D., Balboni, G., Salvadori, S., Onnis, V., Supuran, C.T. (2018). Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline-based aromatic sulfamates

- with potent carbonic anhydrase isoforms II, IV and IX inhibitory efficacy. *Bioorg. Chem.*, 77, 633-639.
- Nowakowska, Z. (2005). Structural assignment of stilbenethiols and chalconethiols and differentiation of their isomeric derivatives by means of ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy. *Spectrosc. Lett.*, 38, 477-485.
- Ovais, S., Bashir, R., Yaseen, S., Rathore, P., Samim, M., Javed, K. (2013). Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 2-pyrazolines bearing benzenesulfonamide as anti-inflammatory and blood glucose lowering agents. *Med. Chem. Res.*, 22, 1378-1385.
- Ovais, S., Pushpalatha, H., Reddy, G.B., Rathore, P., Bashir, R., Yaseen, S., Dheyaa, A., Yaseen, R., Tanwar, O., Akthar, M., Samim, M., Javed, K. (2014). Synthesis and biological evaluation of some new pyrazoline substituted benzenesulfonylurea/thiourea derivatives as anti-hyperglycaemic agents and aldose reductase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 80, 209-217.
- Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Revial, G., Güven, K. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of 1-(4-aryl-2-thiazolyl)-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 403-409.
- Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A. (2008). Novel analogues of 2-pyrazoline: Synthesis, characterization and antimycobacterial evaluation. *Turk. J. Chem.*, 32 (5), 529-538.
- Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Revial, G., Demirci, F., İşcan, G., (2010). Preparation of some pyrazoline derivatives and evaluation of their antifungal activities. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 25 (4), 565-571.
- Özdemir, A., Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Akalın Çiftçi, G., Yıldırım, S.U. (2013a). Synthesis of 1-acetyl-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives and evaluation of their anticancer activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 28 (6), 1221-1227.
- Özdemir, A., Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Karaca, H., Tunalı, Y. (2013b). Synthesis and biological evaluation of pyrazoline derivatives bearing an indole moiety as new antimicrobial agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 346, 463-469.

- Özdemir, A., Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Akalın Çiftçi, G., Demirci F. (2014). Synthesis and biological evaluation of a new series of pyrazolines as new anticandidal agents, *Pharm. Chem. J.*, 48 (9), 605-614.
- Özdemir, A., Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Turan-Zitouni, G. (2015). Synthesis and evaluation of new 1,5-diaryl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives as potential antidepressant agents. *Molecules*, 20, 2668-2684.
- Özdemir, A., Sever, B., Altıntop, M.D., Kaya Tilki, E., Dikmen, M. (2018). Design, synthesis, and neuroprotective effects of a series of pyrazolines against 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress. *Molecules*, 23, 2151.
- Özdemir, A., Sever, B. ve Altıntop, M.D. (2019). New benzodioxole-based pyrazoline derivatives: Synthesis and anticandidal, *in silico* ADME, molecular docking studies. *Lett. Drug Des. Discov.*, 16, 82-92.
- Özdemir, Z., Kandilci, H.B., Gümüşel, B., Çalış, U., Bilgin, A.A. (2007). Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (3), 373-379.
- Özdemir, Z., Kandilci, H.B., Gumusel, B., Calis, U., Bilgin, A.A. (2008). Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-thienyl)pyrazoline derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 341 (11), 701-707.
- Palaska, E. (1991). *Bazı 1-tiyokarbamoil pirazolinler üzerinde çalışmalar*. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Palaska, E., Erol, D., Demirdamar, R. (1996). Synthesis and antidepressant activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines. *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 43-47.
- Palaska, E., Aytemir, M., Uzbay, I.T., Erol, D. (2001). Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 539-543.
- Park, J.H., Liu, Y., Lemmon, M.A., Radhakrishnan, R. (2012). Erlotinib binds both inactive and active conformations of the EGFR tyrosine kinase domain. *Biochem. J.*, 448, 417-423.
- Pechmann, H.V. (1894). Ueber diazomethan. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 27 (2), 1888-1891.

- Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S., Lévai, A., Cavaleiro, J.A.S., Patonay, T., Elguero, J. (2000). Synthesis of 3-benzoyl-4-styryl-2-pyrazolines and their oxidation to the corresponding pyrazoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 2000 (14), 2593-2599.
- Popsavin, M., Spaić, S., Svircev, M., Kojić, V., Bogdanović, G., Popsavin, V. (2006). 2-(3-Amino-3-deoxy- β -D-xylofuranosyl)thiazole-4-carboxamide: A new tiazofurin analogue with potent antitumour activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 5317-5320.
- Popsavin, M., Spaić, S., Svircev, M., Kojić, V., Bogdanović, G., Popsavin, V. (2007). Synthesis and antitubercular activity of new tiazofurin analogues bearing a 2,3-anhydrofunctionality in the furanose ring. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 4123-4127.
- Popsavin, M., Spaić, S., Svirčev, M., Kojić, V., Bogdanović, G., Popsavin, V. (2014). 2-Substituted thiazole-4-carboxamide derivatives as tiazofurin mimics: Synthesis and *in vitro* antitumour activity. *Tetrahedron*, 70, 2343-2350.
- Qiu, K.M., Wang, H.H., Wang, L.M., Luo, Y., Yang, X.H., Wang, X.M., Zhu, H.L. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of pyrazolyl-thiazolinone derivatives as potential EGFR and HER-2 kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 2010-2018.
- Qin, Y.J., Li, Y.J., Jiang, A.Q., Yang, M.R., Zhu, Q.Z., Dong, H., Zhu, H.L. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline containing derivatives as potential tubulin assembling inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 94, 447-457.
- Radwan, M.O., Sonoda, S., Ejima, T., Tanaka, A., Koga, R., Okamoto, Y., Fujita, M., Otsuka, M. (2016). Zinc-mediated binding of a low-molecular-weight stabilizer of the host anti-viral factor apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G, *Bioorg. Med. Chem.*, 24, 4398-4405.
- Rajendra Prasad, Y., Lakshmana Rao, A., Prasoon, L., Murali, K., Ravi Kumar, P. (2005). Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2"-hydroxy naphthalen-1"-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 5030-5034.
- Rajendra Prasad, Y., Kumar, G.V.S. ve Chandrashekar, S.M. (2013). Synthesis and biological evaluation of novel 4,5-dihydropyrazole derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents. *Med. Chem. Res.*, 22 (5), 2061-2078.

- Raju, G.V.S. ve Rao, K.S. (1989). Synthesis and characterization of some new 3-acetyl-4-aryl-2-pyrazolines. *Curr. Sci.*, 58, 1030.
- Ramírez, J., Rodríguez, M.V., Quiroga, J., Abonia, R., Sortino, M., Zacchino, S.A., Insuasty, B. (2014). Efficient synthesis of novel 3-aryl-5-(4-chloro-2-morpholinothiazol-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles and their antifungal activity alone and in combination with commercial antifungal agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 347 (8), 566-575.
- Ramírez-Prada, J., Robledo, S.M., Vélez, I.D., Crespo, M.D.P., Quiroga, J., Abonia, R., Montoya, A., Svetaz, L., Zacchino, S., Insuasty, B. (2017). Synthesis of novel quinoline-based 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles as potential anticancer, antifungal, antibacterial and antiprotozoal agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 131, 237-254.
- Ramla, M.M., Omar, M.A., El-Khamry, A.M., El-Diwani, H.I. (2006). Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 7324-7332.
- Rani, P., Srivastava, V.K., Kumar, A. (2004). Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 449-452.
- Rathish, I.G., Javed, K., Ahmad, S., Bano, S., Alam, M.S., Pillai, K.K., Singh, S., Bagchi, V. (2009). Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 255-258.
- Rathore, P., Yaseen, S., Ovais, S., Bashir, R., Yaseen, R., Hameed, A.D., Samim, M., Gupta, R., Hussain, F., Javed, K. (2014). Synthesis and evaluation of some new pyrazoline substituted benzenesulfonylureas as potential antiproliferative agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24 (7), 1685-1691.
- Reyes, A.J. ve Leary, W.P. (1993). Clinicopharmacological reappraisal of the potency of diuretics. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 7, 23-28.
- Revuelta, J., Machetti, F. ve Cicchi, S. Five-membered heterocycles: 1,3-Azoles. (2011). J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero ve J. Barluenga (Editörler), *Modern heterocyclic chemistry içinde* (s. 809). Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA.
- Rodriguez-Lucena, D., Gaboriau, F., Rivault, F., Schalk, I.J., Lescoat, G., Mislin, G.L.A. (2010). Synthesis and biological properties of iron chelators based on a bis-2-(2-hydroxy-phenyl)-thiazole-4-carboxamide or -thiocarboxamide (BHPTC) scaffold. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 689-695.

- Romagnoli, R., Baraldi, P.G., Salvador, M.K., Camacho, M.E., Preti, D., Tabrizi, M.A., Bassetto, M., Brancale, A., Hamel, E., Bortolozzi, R., Basso, G., Viola, G. (2012). Synthesis and biological evaluation of 2-substituted-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-5-aryl thiazoles as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (24), 7083-7094.
- Rostom, S.A. (2006). Synthesis and *in vitro* antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (19), 6475-6485.
- Rostom, S.A., El-Ashmawy, I.M., Abd El Razik, H.A., Badr, M.H., Ashour, H.M. (2009). Design and synthesis of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of antipyrine as potential non-acidic anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 882-895.
- Sadashiva, R., Naral, D., Kudva, J., Madan Kumar, S., Byrappa, K., Mohammed Shafeeulla, R., Kumsi, M. (2017a). Synthesis, structure characterization, *in vitro* and *in silico* biological evaluation of a new series of thiazole nucleus integrated with pyrazoline scaffolds. *J. Mol. Struct.*, 1145, 18-31.
- Sadashiva, R., Naral, D., Kudva, J., Shivalingegowda, N., Krishnappagowda Lokanath, N., Jayaprakash Pampa, K. (2017b). Synthesis, spectral, biological activity, and crystal structure evaluation of novel pyrazoline derivatives having sulfonamide moiety. *Med. Chem. Res.*, 26, 1213-1227.
- Salehi, M., Amini, M., Ostad, S.N., Riazzi, G.H., Assadieskandar, A., Shafiei, B., Shafiee, A. (2013). Synthesis, cytotoxic evaluation and molecular docking study of 2-alkylthio-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5-aryl-thiazoles as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 7648-7654.
- Salgın-Gökşen, U. (2015). *Bazı yeni 2-pirazolin türevlerinin sentezi ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitör aktiviteleri üzerinde çalışmalar*. Yayımlanmamış Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Salian, V.V., Narayana, B., Sarojini, B.K. Kumar, M.S., Nagananda, G.S., Byrappa, K., Kudva, A.K. (2017). Spectroscopic, single crystal X-ray, Hirshfeld, *in vitro* and *in silico* biological evaluation of a new series of potent thiazole nucleus integrated with pyrazoline scaffolds. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 174, 254-271.

- Sammour, A.E.A. (1964). Behaviour of O- hydroxychalcones towards the action of phenylhydrazine, hydroxylamine, primary aliphatic amines and paraformaldehyde. *Tetrahedron*, 20, 1067-1071.
- Sarojini, B.K., Krishna, B.G., Darshanraj, C.G., Bharath, B.R., Manjunatha, H. (2010). Synthesis, characterization, *in vitro* and molecular docking studies of new 2,5-dichloro thienyl substituted thiazole derivatives for antimicrobial properties. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 3490-3496.
- Sateia, H.F., Choi, Y., Stewart, R.W., Peairs, K.S. (2017). Screening for lung cancer. *Semin. Oncol.*, 44 (1), 74-82.
- Secci, D., Carradori, S., Bolasco, A., Bizzarri, B., D'Ascenzio, M., Maccioni, E. (2012a). Discovery and optimization of pyrazoline derivatives as promising monoamine oxidase inhibitors. *Curr. Top. Med. Chem.*, 12, 2240-2257.
- Secci, D., Bizzarri, B., Bolasco, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Rivanera, D., Mari, E., Polletta, L., Zicari, A. (2012b). Synthesis, anti-*Candida* activity, and cytotoxicity of new (4-(4-iodophenyl)thiazol-2-yl)hydrazine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 53, 246-253.
- Secci, D., Carradori, S., Bizzarri, B., Bolasco, A., Ballario, P., Patramani, Z., Fragapane, P., Vernarecci, S., Canzonetta, C., Filetici, P. (2014). Synthesis of a novel series of thiazole-based histone acetyltransferase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1680-1689.
- Sever, B., Altıntop, M.D., Karaca Gencer, H., Kapkac, H.A., Atlı, O., Baysal, M., Ozdemir, A. (2018). Synthesis of new thiazolyl-pyrazoline derivatives and evaluation of their antimicrobial, cytotoxic and genotoxic effects. *Lett. Drug Des. Discov.*, 15 (7), 744-756.
- Shaaban, M.R., Mayhoub, A.S., Farag, A.M. (2012). Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 22 (3), 253-291.
- Shaharyar, M., Siddiqui, A.A., Ali, M.A. (2006). Synthesis and evaluation of phenoxy acetic acid derivatives as a anti-mycobacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 4571-4574.
- Shaharyar, M., Abdullah, M.M., Bakht, M.A., Majeed, J. (2010). Pyrazoline bearing benzimidazoles: Search for anticancer agent. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 114-119.

- Shahavar Sulthana, S., Arul Antony, S., Balachandran, C., Syed Shafi, S. (2015). Thiophene and benzodioxole appended thiazolyl-pyrazoline compounds: Microwave assisted synthesis, antimicrobial and molecular docking studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25 (14), 2753-2757.
- Sharifzadeh, B., Mahmoodi, N.O., Mamaghani, M., Tabatabaeian, K., Chirani, A.S., Nikokar, I. (2013). Facile regioselective synthesis of novel bioactive thiazolyl-pyrazoline derivatives via a three-component reaction and their antimicrobial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 548-551.
- Sharma, P.K., Kumar, S., Kumar, P., Kaushik, P., Kaushik, D., Dhingra, Y., Aneja, K.R. (2010). Synthesis and biological evaluation of some pyrazolylpyrazolines as antiinflammatory– antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 2650-2655.
- Sharma, A., Pathan, T., Mohan, R., Ramaa, C.S. (2011). Synthesis and *in vitro* antitumor activity of novel fluorine containing pyrazoles and pyrazolines. *Lett. Drug Des. Discov.*, 8, 843-849.
- Sharma, M.K., Murumkar, P.R., Kanhed, A.M., Giridhar, R., Yadav, M.R. (2014). Prospective therapeutic agents for obesity: Molecular modification approaches of centrally and peripherally acting selective cannabinoid 1 receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.*, 79, 298-339.
- Shi, H., Liu, F.-M. ve Shen, S.-W. (2011). Synthesis and spectral characterization of some novel thiazolyl-pyrazoline derivatives containing 1,2,3-triazole moiety. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 186 (2), 263-270.
- Shin, S.Y., Ahn, S., Yoon, H., Jung, H., Jung, Y., Koh, D., Lee, Y.H., Lim, Y. (2016). Colorectal anticancer activities of polymethoxylated 3-naphthyl-5-phenylpyrazoline-carbothioamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 4301-4309.
- Shiradkar, M.R., Murahari, K.K., Gangadasu, H.R., Suresh, T., Kalyan, C.A., Panchal, D., Kaur, R., Burange, P., Ghogare, J., Mokale, V., Raut, M. (2007). Synthesis of new S-derivatives of clubbed triazolyl thiazole as anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 3997-4008.
- Sibbering, M. ve Courtney, C.A. (2016). Management of breast cancer: Basic principles. *Surgery (Oxford)*, 34 (1), 25-31.

- Siddiqui, N., Alam, P., Ahsan, W. (2009). Design, synthesis, and in-vivo pharmacological screening of *N*,3-(substituted diphenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazoline-1-carbothioamide derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 342, 173-181.
- Silver, K.S. ve Soderlund, D.M. (2005). Action of pyrazoline-type insecticides at neuronal target sites. *Pest. Biochem. Physiol.*, 81, 136-143.
- Singh, P., Singh, J., Pant, G.J., Rawat, M.S.M. (2018). 2-Pyrazolines as biologically active and fluorescent agents, an overview. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 18, 1366-1385.
- Smith, L.I., Howard, K.L. (1943). The action of aliphatic diazo compounds upon α,β -unsaturated ketones. II. *cis*- and *trans*-dibenzoyl ethylene. *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 159-164.
- Song, K.-S., Lee, S.H., Kim, M.J., Seo, H.J., Lee, J., Lee, S.-H., Jung, M.E., Son, E.-J., Lee, M.W., Kim, J., Lee, J. (2011). Synthesis and SAR of thiazolylmethylphenyl glucoside as novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2, 182-187.
- Srivastava, B.K., Joharapurkar, A., Raval, S., Patel, J.Z., Soni, R., Raval, P., Gite, A., Goswami, A., Sadhwani, N., Gandhi, N., Patel, H., Mishra, B., Solanki, M., Pandey, B., Jain, M.R., Patel, P.R. (2007). Diaryl dihydropyrazole-3-carboxamides with significant *in vivo* antiobesity activity related to CB1 receptor antagonism: synthesis, biological evaluation, and molecular modeling in the homology model. *J. Med. Chem.*, 50, 5951-5966.
- Stefanes, N.M., Toigo, J., Maioral, M.F., Jacques, A.V., Chiaradia-Delatorre, L.D., Perondi, D.M., Ribeiro, A.A.B., Bigolin, Á., Pirath, I.M.S., Duarte, B.F., Nunes, R.J., Santos-Silva, M.C. (2019). Synthesis of novel pyrazoline derivatives and the evaluation of death mechanisms involved in their antileukemic activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 27 (2), 375-382.
- Stirrett, K.L., Ferreras, J.A., Jayaprakash, V., Sinha, B.N., Renc, T., Quadria, L.E.N. (2008). Small molecules with structural similarities to siderophores as novel antimicrobials against *Mycobacterium tuberculosis* and *Yersinia pestis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 2662-2668.

- Suwunwong, T., Chantrapromma, S. ve Fun, H.-K. (2015). Synthesis, fluorescence, TGA and crystal structure of thiazolyl-pyrazolines derived from chalcones. *Opt. Spectrosc.*, 118 (4), 563-573.
- Şahin, G. (2005). *Bazı 1-tiyokarbamoil pirazolin türevleri üzerinde çalışmalar*. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Şentürk, K., Tan, O.U., Ciftçi, S.Y., Uçar, G., Palaska, E. (2012). Synthesis and evaluation of human monoamine oxidase inhibitory activities of some 3,5-diaryl-N-substituted-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 345, 695-702.
- Tabushi, I., Takagi, K., Oda, R. (1964). The addition-cyclization of vinyl diazomethane. *Tetrahedron Lett.*, 5 (31), 2075-2079.
- Tateishi, H., Monde, K., Anraku, K., Koga, R., Hayashi, Y., Ciftci, H.I., DeMirci, H., Higashi, T., Motoyama, K., Arima, H., Otsuka, M., Fujita, M. (2017). A clue to unprecedented strategy to HIV eradication: "Lock-in and apoptosis". *Sci. Rep.*, 7, 8957.
- Teh, E. ve Belcher, E. (2014). Lung cancer: diagnosis, staging and treatment. *Surgery (Oxford)*, 32 (5), 242-248.
- Tessmann, J.W., Buss, J., Begnini, K.R., Berneira, L.M., Paula, F.R., de Pereira, C.M.P., Collares, T., Seixas, F.K. (2017). Antitumor potential of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles in human bladder cancer cells. *Biomed. Pharmacother.*, 94, 37-46.
- Thoms, H. ve Schnupp, J. (1923). Beitrag zur kenntnis der konstitution des antipyrins. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 434 (1), 296-312.
- Tsuji, W., Plock, J.A. (2017). Breast cancer metastasis. A. Ahmad (Ed.), *Introduction to cancer metastasis* içinde (s. 13-31). Cambridge: Academic Press.
- Turan-Zitouni, G., Chevallet, P., Kiliç, F.S., Erol, K. (2000). Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (6), 635-641.
- Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Güven, K. (2005). Synthesis of some 1-[(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio)acetyl]-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline

- derivatives and investigation of their antibacterial and antifungal activities. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 338, 96-104.
- Turan-Zitouni, G., Altıntop, M.D., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A., Çiftçi, G.A., Temel, H.E. (2016). Synthesis and evaluation of bis-thiazole derivatives as new anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 107, 288-294.
- Ucar, G., Gokhan, N., Yesilada, A., Bilgin, A.A. (2005). 1-*N*-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: A novel cholinesterase and selective monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Neurosci. Lett.*, 382, 327-331.
- Upadhyay, S., Tripathi, A.C., Paliwal, S., Saraf, S.K. (2017). Facile one-pot synthesis methodology for nitrogen-containing heterocyclic derivatives of 3,5-disubstituted 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole, their biological evaluation and molecular docking studies. *Pharm. Chem. J.*, 51 (7), 564-575.
- Vaddula, B.R., Tantak, M.P., Sadana, R., Gonzalez, M.A., Kumar, D. (2016). One-pot synthesis and in-vitro anticancer evaluation of 5-(2'-indolyl)thiazoles. *Sci. Rep.* 6, 23401.
- Vale, N., Correia-Branco, A., Patrício, B., Duarte, D., Martel, F. (2017). *In vitro* studies on the inhibition of colon cancer by amino acid derivatives of bromothiazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 3507-3510.
- Vernin, G. (1979). General synthetic methods for thiazole and thiazolium salts. J.V. Metzger, (Ed.), *The chemistry of heterocyclic compounds: Thiazole and its derivatives part one içinde*, (s. 165-335). New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M., Zani, F. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 3859-3864.
- Vijesh, A.M., Isloor, A.M., Prabhu, V., Ahmad, S., Malladi, S. (2010). Synthesis, characterization and anti-microbial studies of some novel 2,4-disubstituted thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 5460-5464.
- Vishnu Nayak, B., Ciftci-Yabanoglu, S., Jadav, S.S., Jagrat, M., Sinha, B.N., Ucar, G., Jayaprakash, V. (2013). Monoamine oxidase inhibitory activity of 3,5-biaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carboxylate derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 69, 762-767.

- Wang, W.L., Yao, D.Y., Gu, M., Fan, M.Z., Li, J.Y., Xing, Y.C., Nan, F.J. (2005). Synthesis and biological evaluation of novel bisheterocycle-containing compounds as potential anti-influenza virus agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 5284-5287.
- Wang, Z. (2010). *Comprehensive organic name reactions and reagents*. New York: John Wiley & Sons.
- Wang, H.H., Qiu, K.M., Cui, H.E., Yang, Y.S., Yin-Luo, Xing, M., Qiu, X.Y., Bai, L.F., Zhu, H.L. (2013). Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives containing benzodioxole as potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (2), 448-455.
- Wang, H., Zheng, J., Xu, W., Chen, C., Wei, D., Ni, W., Pan, Y. (2017). A new series of cytotoxic pyrazoline derivatives as potential anticancer agents that induce cell cycle arrest and apoptosis. *Molecules*, 22, 1635.
- Wang, Q., Li, X., Sun, C., Zhang, B., Zheng, P., Zhu, W., Xu, S. (2017). Synthesis and structure–activity relationships of 4-morpholino-7,8-dihydro-5*H*-thiopyrano[4,3-*d*]pyrimidine derivatives bearing pyrazoline scaffold. *Molecules*, 22, 1870.
- Wei, Q., Ning, J.-Y., Dai, X., Gao, Y.-D., Su, L., Zhao, B.-X., Miao, J.-Y. (2018). Discovery of novel HSP90 inhibitors that induced apoptosis and impaired autophagic flux in A549 lung cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 145, 551-558.
- Wellington, K., Grosscurt, A.C., van Hes, R. (1977). 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines: A new class of insecticides. 1. Synthesis and Insecticidal properties of 3-phenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines. *J. Agric. Food. Chem.*, 25, 987-992.
- Witiak, D.T. ve Sinha, B.K. (1970). Pyrazole product ratio analysis of the reaction of diazomethane with methyl *cis*- and *trans*-beta-chloroacrylates. *J. Org. Chem.*, 35 (2), 501-503.
- Wu, X.Q., Huang, C., Jia, Y.M., Song, B.A., Li, J., Liu, X.H. (2014). Novel coumarin-dihydropyrazole thio-ethanone derivatives: Design, synthesis and anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 74, 717-725.
- Xie, W., Wu, Y., Zhang, J., Mei, Q., Zhang, Y., Zhu, N., Liu, R., Zhang, H. (2018). Design, synthesis and biological evaluations of novel pyridonethiazole hybrid molecules as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 145, 35-40.
- Xu, Q., Huang, L., Liu, J., Ma, L., Chen, T., Chen, J., Peng, F., Cao, D., Yang, Z., Qiu, N., Qiu, J., Wang, G., Liang, X., Peng, A., Xiang, M., Wei, Y., Chen, L. (2012).

- Design, synthesis and biological evaluation of thiazole- and indole-based derivatives for the treatment of type II diabetes. *Eur. J. Med. Chem.*, 52, 70-81.
- Xu, Z., Ba, M., Zhou, H., Cao, Y., Tang, C., Yang, Y., He, R., Liang, Y., Zhang, X., Li, Z., Zhu, L., Guo, Y., Guo, C. (2014). 2,4,5-Trisubstituted thiazole derivatives: A novel and potent class of non-nucleoside inhibitors of wild type and mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 27-42.
- Xu, W., Pan, Y., Wang, H., Li, H., Peng, Q., Wei, D., Chen, C., Zheng, J. (2017). Synthesis and evaluation of new pyrazoline derivatives as potential anticancer agents in HepG2 cell line. *Molecules*, 22, 467.
- Yan, Z., Zhu, Z., Wang, J., Sun, J., Chen, Y., Yang, G., Chen, W., Deng, Y. (2013). Synthesis, characterization, and evaluation of a novel inhibitor of WNT/ β -catenin signaling pathway. *Mol. Cancer.*, 12, 116.
- Yang, Y.S., Zhang, F., Gao, C., Zhang, Y.B., Wang, X.L., Tang, J.F., Sun, J., Gong, H.B., Zhu, H.L. (2012). Discovery and modification of sulfur-containing heterocyclic pyrazoline derivatives as potential novel class of β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 4619-4624.
- Yang, W., Hu, Y., Yang, Y.S., Zhang, F., Zhang, Y.B., Wang, X.L., Tang, J.F., Zhong, W.Q., Zhu, H.L. (2013). Design, modification and 3D QSAR studies of novel naphthalin-containing pyrazoline derivatives with/without thiourea skeleton as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 1050-1063.
- Yang, B., Yang, Y.-S., Yang, N., Li, G., Zhu, H.-L. (2016). Design, biological evaluation and 3D QSAR studies of novel dioxincontaining pyrazoline derivatives with thiourea skeleton as selective HER-2 inhibitors. *Sci. Rep.*, 6, 27571.
- Yar, M.S., Siddiqui, A.A., Ali, M.A., Murugan, V., Chandrashekar, R. (2007). Synthesis and cytotoxic activity of novel pyrazoline derivatives against human lung tumor cell line (A549). *J. Chin. Chem. Soc.*, 54, 81-86.
- Yarden, Y. ve Pines, G. (2012). The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat. Rev. Cancer*, 12 (8), 553-563.
- Yu, M., Yang, H., Wu, K., Ji, Y., Ju, L., Lu, X. (2014). Novel pyrazoline derivatives as bi-inhibitor of COX-2 and B-Raf in treating cervical carcinoma. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 4109-4118.

- Yuan, J.W., Wang, S.F., Luo, Z.L., Qiu, H.Y., Wang, P.F., Zhang, X., Yang, Y.A., Yin, Y., Zhang, F., Zhu, H.L. (2014). Synthesis and biological evaluation of compounds which contain pyrazole, thiazole and naphthalene ring as antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 2324-2328.
- Zaharia, V., Ignat, A., Palibroda, N., Ngameni, B., Kuete, V., Fokunang, C.N., Mounang, M.L., Ngadjui, B.T. (2010). Synthesis of some p-toluenesulfonyl-hydrazinothiazoles and hydrazino-bisthiazoles and their anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 5080-5085.
- Zampieri, D., Mamolo, M.G., Laurini, E., Scialino, G., Banfi, E., Vio, L. (2008). Antifungal and antimycobacterial activity of 1-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 4516-4522.
- Zelenin, K.N., Tugusheva, A.R., Yakimovitch, S.I., Alekseyev, V.V., Zerova, E.V. (2002). 5-Hydroxy-2-pyrazolines and some of their 1-substituted analogs. *Chem. Heterocyclic Comp.*, 38 (6), 668-676.
- Zen, Y.-M., Chen, F. ve Liu, F.-M. (2012). Synthesis and structure characterization of thiazolyl-pyrazoline derivatives bearing quinoline moiety. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 187 (3), 421-431.
- Zhang, Y.L., Qin, Y.J., Tang, D.J., Yang, M.R., Li, B.Y., Wang, Y.T., Cai, H.Y., Wang, B.Z., Zhu, H.L. (2016). Synthesis and biological evaluation of 1-methyl-1H-indole-pyrazoline hybrids as potential tubulin polymerization inhibitors. *ChemMedChem*, 11, 1446-1458.
- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., Miao, Z. (2017). Chalcone: A privileged structure in medicinal chemistry. *Chem. Rev.*, 117, 7762-7810.