

**YENİ TRIAZOL VE
TRIAZOLOTİYADİAZİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Nalan YILMAZ

Eskişehir 2020

**YENİ TRIAZOL VE TRIAZOLOTİYADİAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI**

Nalan YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ocak 2020**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Nalan YILMAZ'ın “Yeni Triazol ve Triazolotiyadiazin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etki Çalışmaları” başlıklı tezi 13/01/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP	
Üye	: Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR	
Üye	: Doç. Dr. Murat Kadir ŞÜKÜROĞLU	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ TRİAZOL VE TRİAZOLOTİYADİAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

Nalan YILMAZ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2020

Danışman: Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

Bu çalışmada, yeni triazolotiyadiazin (**2a-j**) ve triazol (**3a-g**) türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Bileşiklerin çoğunun A549 hücre dizisi üzerine cisplatinden daha etkili oldukları bulunmuştur. Bu bileşiklerin apoptoz ve Akt inhibisyonu üzerine etkileri de araştırılmıştır. 6-(4-Florofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin (**2c**), 6-(4-klorofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4] tiyadiazin (**2d**), 2-((4-amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-*N*-(benzotiyazol-2-il)asetamit (**3b**), 2-((4-amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-*N*-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamit (**3d**) ve 2-((4-amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-*N*-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamit (**3g**) bileşiklerinin A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik ve apoptotik etkilerini Akt inhibisyonu yoluyla gösterdikleri tespit edilmiştir. **2d**, **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşikler Akt inhibitörü GSK690693'den daha iyi Akt inhibitörü etki gösterirken, **2c** kodlu bileşik ise GSK690693'e benzer Akt inhibitörü etki göstermiştir. Moleküler docking çalışmalarına göre, bu bileşikler, Akt substrat bağlanma bölgesine yüksek affinite göstererek önemli amino asitlerle güçlü etkileşimler göstermişlerdir. Ayrıca Lipinski'nin beş kuralına ve Jorgensen'in üç kuralına göre, bu bileşiklerin oral biyoyararlanımlarının da iyi olması öngörülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Triazol, Triazolotiyadiazin, Akciğer kanseri, Akt inhibisyonu, Moleküler docking.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES OF NEW TRIAZOLE AND TRIAZOLOTHIADIAZINE DERIVATIVES

Nalan YILMAZ

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2020

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

In this study, novel triazolothiadiazine (**2a-j**) and triazole (**3a-g**) derivatives were synthesized and their cytotoxic effects against A549 human lung adenocarcinoma and NIH/3T3 mouse embryonic fibroblast cell lines were evaluated. Most of the compounds were found to be more potent than cisplatin on A549 cell line. The effects of these compounds on apoptosis and Akt inhibition were also investigated. 6-(4-Fluorophenyl)-3-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine (**2c**), 6-(4-chlorophenyl)-3-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine (**2d**), 2-((4-amino-5-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-*N*-(benzothiazol-2-yl)acetamide (**3b**), 2-((4-amino-5-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-*N*-(6-chlorobenzothiazol-2-yl)acetamide (**3d**) and 2-((4-amino-5-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-*N*-(6-methoxybenzothiazol-2-yl)acetamide (**3g**) have been shown to exert their cytotoxic and apoptotic effects on A549 cell line *via* Akt inhibition. Compounds **2d**, **3b**, **3d** and **3g** showed better Akt inhibitory activity than the Akt inhibitor GSK690693, whereas compound **2c** showed Akt inhibitory effect similar to GSK690693. According to molecular docking studies, these compounds showed strong interactions with important amino acids with high affinity for the Akt substrate binding site. Furthermore, according to Lipinski's rule of five and Jorgensen's rule of three, oral bioavailability of these compounds is predicted to be good.

Keywords: Triazole, Triazolothiadiazine, Lung cancer, Akt inhibition, Molecular docking.

ÖNSÖZ

Son yıllarda, akciğer kanseri için hedefe yönelik tedavi klasik sitotoksik tedavinin yerini almıştır. Akt, kanser patogenezindeki kritik rolü nedeniyle kanser tedavisinde önemli bir moleküler hedef olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle, Akt inhibisyonuna dayalı antikanser ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır. Bu çalışma kapsamında, yeni triazol ve triazolotiyadiazin türevleri sentezlenerek elde edilen bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Seçici etki gösteren antikanser bileşiklerin apoptotik ve Akt üzerine inhibitör etkileri de değerlendirilmiştir.

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olup yol gösteren, çalışma azmini, disiplinini ve dürüstlüğü kendime örnek aldığım, her konuda desteğini esirgemeyen, sevgisini her zaman hissettiren, bilgisiyle herkesi kendisine hayran bırakan çok değerli tez danışmanım, Sayın Hocam Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca dürüstlüğü, çalışkanlığı, disiplini ile örnek aldığım ve çok değerli mesleki bilgisi ve tecrübesiyle her zaman yardımcı olan ve yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e,

Yüksek lisans eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini aktarak her zaman yanımda olup destek olan, çalışma azmini, dürüstlüğü ve disiplinini örnek aldığım, her zaman bana yardımcı olan, aynı zamanda moleküler docking çalışmalarını gerçekleştiren çok değerli Sayın Hocam Arş. Gör. Dr. Belgin SEVER'e,

Biyolojik etki çalışmalarını gerçekleştiren çok değerli Sayın Hocam Doç. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ'ye,

NMR ve kütle analizlerini gerçekleştiren Sayın Hocam Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, sevgisini ve desteğini hiç eksik etmeyip eğitimim için her türlü fedakârlığı gösteren canım annem ve babama,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

13/01/2020

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 sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Nalan YILMAZ

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	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Triazol Halka Sistemi ile ilgili Genel Bilgiler	7
2.2. 1,2,4-Triazol Halkasının Sentez Yöntemleri	10
2.2.1. 4-Süstitüe türevler	10
2.2.2. 3,4-Disüstitüe türevler	10
2.2.3. 1,3,5-Trisüstitüe türevler	10
2.2.4. 3,4,5-Trisüstitüe türevler	11
2.2.5. Triazolün diğ er halka sistemlerinden sentezi	13
2.3. Triazolotiyadiazin Halka Sistemi ile ilgili Genel Bilgiler	13
2.4. Triazolotiyadiazin Halkasının Sentez Yöntemleri	14
2.5. Triazol Halkasının Antikanser Etkileri üzerine Ç alışmalar	19
2.6. Triazolotiyadiazin Halkasının Antikanser Etkileri üzerine Ç alışmalar	24
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	31
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	31
3.2. Kullanılan Hücre Dizileri	32
3.3. Kullanılan Cihazlar	32

3.4. Başlangıç ve Sonuç Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri	32
3.4.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmesi (Yöntem 1)	32
3.4.2. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin türevlerinin elde edilmesi (Yöntem 2)	33
3.4.3. 2-Kloro- <i>N</i> -(aril)asetamit türevlerinin elde edilmesi (Yöntem 3)	33
3.4.4. 2-[(4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]- <i>N</i> -(aril)asetamit türevlerinin elde edilmesi (Yöntem 4)	34
3.5. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	34
3.5.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) çalışmaları	34
3.5.2. Erime noktası (E.N.) tayini	34
3.5.3. IR spektrumlarının alınması	34
3.5.4. NMR spektrumlarının alınması	34
3.5.5. Kütle spektrumlarının alınması	35
3.6. <i>In vitro</i> Etki Çalışmaları	35
3.6.1. Bileşiklerin deney için hazırlanması	35
3.6.2. Deneylerde kullanılan hücreler	35
3.6.3. Sitotoksik etki testi	35
3.6.4. Apoptozun belirlenmesi	36
3.6.5. Akt aktivite testi	36
3.7. Moleküler Docking	37
3.8. <i>In Silico</i> ADME Çalışmaları	37
4. BULGULAR VE YORUM	38
4.1. Kimyasal Çalışmalar.....	38
4.1.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (1)	38
4.1.2. 2-Kloro- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit	42
4.1.3. 2-Kloro- <i>N</i> -(benzotiyazol-2-il)asetamit	43
4.1.4. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-florobenzotiyazol-2-il)asetamit	43
4.1.5. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamit	43
4.1.6. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-bromobenzotiyazol-2-il)asetamit	44
4.1.7. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit	44

4.1.8. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamit	44
4.1.9. 6-Fenil-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin (2a)	45
4.1.10. 6-(4-Nitrofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin (2b)	49
4.1.11. 6-(4-Florofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin (2c)	53
4.1.12. 6-(4-Klorofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin (2d)	57
4.1.13. 6-(4-Bromofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin (2e)	61
4.1.14. 6-(4-Siyanofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin (2f)	65
4.1.15. 3-(2-(Piridin-3-il)etil)-6-(4-(triflorometil)fenil)-7 <i>H</i> -[1,2,4] triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin (2g)	69
4.1.16. 3-(2-(Piridin-3-il)etil)-6-(<i>p</i> -tolil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin (2h)	73
4.1.17. 6-(4-Metoksifenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin (2i)	77
4.1.18. 6-(Naftalen-2-il)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin (2j)	81
4.1.19. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (3a)	85
4.1.20. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(benzotiyazol-2-il)asetamit (3b)	89
4.1.21. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(6-florobenzotiyazol-2-il)asetamit (3c)	93
4.1.22. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamit (3d)	97
4.1.23. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(6-bromobenzotiyazol-2-il)asetamit (3e)	101
4.1.24. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit (3f)	105

4.1.25. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamit (3g)	109
4.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	113
4.2.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol- 3-tiyon elde edilişi	113
4.2.2. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin elde edilişi	114
4.2.3. 2-Kloro- <i>N</i> -(aril)asetamit türevlerinin elde edilişi	115
4.2.4. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- N-(aril)asetamit elde edilişi	116
4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	117
4.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	117
4.3.2. ¹ H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	117
4.3.3. ¹³ C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	118
4.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	119
4.4. <i>In Vitro</i> Etki Sonuçlarının Değerlendirilmesi	119
4.4.1. MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi	119
4.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	121
4.4.3. Akt inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi	124
4.5. <i>In Silico</i> Çalışmaların Değerlendirilmesi	126
4.5.1. <i>In silico</i> moleküler docking çalışmalarının değerlendirilmesi	126
4.5.2. <i>In silico</i> ADME çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi	130
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	133
KAYNAKÇA	135
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Triazolotiyadiazin türevi sonuç bileşikleri	6
Tablo 1.2. Triazol türevi sonuç bileşikleri	6
Tablo 4.1. Bileşiklerin A549 ve NIH/3T3 hücre dizileri üzerine sitotoksik etkileri	120
Tablo 4.2. Aktif bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücreleri Anneksin V-FITC/PI akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri	121
Tablo 4.3. Bileşiklerin Akt inhibitörü etkileri.....	125
Tablo 4.4. Bileşiklerin Akt (PDB kod: 3OW4) için glide gskor (kcal/mol) ve glide emodel (kcal/mol) sonuçları	127
Tablo 4.5. Bileşiklerin <i>in silico</i> ADME değerleri	130
Tablo 4.6. Bileşiklerin Lipinski'nin ve Jorgensen'in kurallarını ihlal etme sayıları	132

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Akciğer kanserinin sınıflandırılması	1
Şekil 1.2. PI ₃ K/Akt sinyal yolağının şematik diyagramı.....	3
Şekil 1.3. Klinik deneme aşamasındaki Akt inhibitörleri	4
Şekil 1.4. 1,2,4-Triazol yapısı taşıyan antikanser ilaçlar	5
Şekil 2.1. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol	7
Şekil 2.2. 1,2,4-Triazolün tautomerik formları	7
Şekil 2.3. Tiyosüstitüe 1,2,4-triazol halka sistemi için numaralandırma sistemleri	8
Şekil 2.4. 1,2,4-Triazol halkası taşıyan antifungal ilaçlar	9
Şekil 2.5. Ribavirin	9
Şekil 2.6. Rizatriptan	9
Şekil 2.7. 4-Amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün elde edilmesi	10
Şekil 2.8. 4-Amino-3-merkpto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün elde edilmesi	10
Şekil 2.9. <i>Einhorn-Brunner</i> reaksiyonu	11
Şekil 2.10. <i>Pellizzari</i> reaksiyonu	11
Şekil 2.11. 4-Amino-3-merkpto-5-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün elde edilmesi.....	11
Şekil 2.12. Tiyokarbohidrazit ile karboksilli asitin reaksiyonu	12
Şekil 2.13. 1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitin halka kapanması reaksiyonu	12
Şekil 2.14. 4-Aril/alkiltiyosemikarbazitin esterlerle reaksiyonu	12

Şekil 2.15. <i>s</i> -Diaçilhidrazinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu	12
Şekil 2.16. Kloroimitin arilhidrazit ile reaksiyonu	13
Şekil 2.17. Oksadiazoller ve tiyadiazollerden triazol türevlerinin elde edilmesi	13
Şekil 2.18. 3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerden triazol türevlerinin elde edilmesi	13
Şekil 2.19. Triazolotiyadiazin halka sisteminin dört tipi	14
Şekil 2.20. 1,2,4-Triazollerden triazolotiyadiazollerin ve triazolotiyadiazinlerin sentezi	15
Şekil 2.21. 4-Amino-5-merkpto-3-sübstitüe-1,2,4-triazolün 2-bromo/kloro-1-ariletanonlar ile reaksiyonu	15
Şekil 2.22. 4-Amino-5-sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyolün <i>N</i> -sübstitüe- α -kloroasetanilit ile reaksiyonu	16
Şekil 2.23. Aminomerkaptotriazollerin okzalil klorür ile reaksiyonu	16
Şekil 2.24. 7-Ariliden-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazinlerin sentezi	16
Şekil 2.25. Metil 7-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-6-karboksilat sentezi	17
Şekil 2.26. Aminomerkaptotriazollerin hidrazonoil halojenürler ile reaksiyonu	17
Şekil 2.27. 6,7-Diaril-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazinlerin sentezi	17
Şekil 2.28. Aminomerkaptotriazollerin kloroasetik asit ile reaksiyonu	18
Şekil 2.29. Aminomerkaptotriazollerin etil kloroasetat ile reaksiyonu	18
Şekil 2.30. Aminomerkaptotriazollerin bromomalononitril ile reaksiyonu	18
Şekil 2.31. Aminomerkaptotriazollerin metil ketonlar ile reaksiyonu	19

Şekil 2.32. Triazolotiyadiazinlerin çeşitli ketonlardan ve hidrazin hidrattan sentezi	19
Şekil 2.33. 1,4-Dihidro-3-(3-benzoiloksi-2-naftil)-4-etil-5 <i>H</i> -1,2,4-triazolin-5-tiyon	19
Şekil 2.34. 4-[5-(4-Metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkaptol, 2,4-triazol ve 3-metil-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden] amino-5-merkaptol, 2,4-triazol	20
Şekil 2.35. 4-((5-Amino-1-(2,6-diflorobenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)amino) benzensülfonamit	20
Şekil 2.36. <i>N</i> -(4-Bromofenil)-3-(3-(etiltiyol)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)akrilamit	21
Şekil 2.37. 4-((3-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-metilen)amino)-5-(benziloksi)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4-((3-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-metilen)amino)-2-(morfolinometil)-5-(4-metilbenziloksi)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon	21
Şekil 2.38. 3-((5-(1-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propan-1-ol	22
Şekil 2.39. 4-Amino-5-merkaptol-3-(2-klorofenil)-1,2,4-triazol	22
Şekil 2.40. 1-[4-(5-Merkaptol-4-(4-fenoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyazol-2-il]-3-(4-fenoksifenil)tiyoüre	23
Şekil 2.41. 4-[(2-Kloro-6-florofenil)metilen]amino}-5-[4-(metilsülfonil)benzil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon	23
Şekil 2.42. 4-Benzil-3-(benzilsülfanil)-5-[hidroksi(fenil)metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol ...	24
Şekil 2.43. 5-[(1,8-Dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon	24

Şekil 2.44. 7-(1,3-Benzodioksol-5-ilmetlen)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)- 3-metil-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin ve 7-(4-klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-metil-1,2,4- triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin	25
Şekil 2.45. 7-(4-Klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-((2-klorofenoksi) metil)-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin	25
Şekil 2.46. 3-(2,4-Dikloro-5-florofenil)-6-(4-klorofenil)-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]- 1,3,4-tiyadiazin	26
Şekil 2.47. 3-(2-(4-Klorofenil)propan-2-il)-6-(4-(triflorometoksi)fenil)-7 <i>H</i> - [1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	26
Şekil 2.48. 6-(Bifenil-4-il)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(4-(metilsülfonil)benzil)-6-fenil-7 <i>H</i> - [1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	27
Şekil 2.49. 6-Fenil-3-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	27
Şekil 2.50. 6-(3,4-Diklorofenil)-3-(piridin-3-il)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin	28
Şekil 2.51. 6-(3-Metoksifenil)-3-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazin ve 3-(piridin-4-il)-6-(<i>p</i> -tolil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	28
Şekil 2.52. 3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil]- 6-(4-metilfenil)-7 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin	29
Şekil 2.53. 3-[1-[4-(2-Metilpropil)fenil]etil]-6-(4-metilfenil)-7 <i>H</i> -1,2,4-triazolo [3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin ve 3-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etil]- 6-(4-metoksifenil)-7 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin	30
Şekil 3.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyonun sentezi	33

Şekil 3.2. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin türevlerinin sentezi	33
Şekil 3.3. 2-Kloro- <i>N</i> -(aril)asetamit türevlerinin sentezi	33
Şekil 3.4. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(aril)asetamit türevlerinin sentezi	34
Şekil 4.1. Bileşik 1	38
Şekil 4.2. Bileşik 1'in IR spektrumu	39
Şekil 4.3. Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu	40
Şekil 4.4. Bileşik 1'in ¹³ C NMR spektrumu	41
Şekil 4.5. Bileşik 1'in HRMS spektrumu	42
Şekil 4.6. 2-Kloro- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit	42
Şekil 4.7. 2-Kloro- <i>N</i> -(benzotiyazol-2-il)asetamit	43
Şekil 4.8. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-florobenzotiyazol-2-il)asetamit	43
Şekil 4.9. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamit	43
Şekil 4.10. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-bromobenzotiyazol-2-il)asetamit	44
Şekil 4.11. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit	44
Şekil 4.12. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamit	45
Şekil 4.13. Bileşik 2a	45
Şekil 4.14. Bileşik 2a'nın IR spektrumu	46
Şekil 4.15. Bileşik 2a'nın ¹ H NMR spektrumu	47
Şekil 4.16. Bileşik 2a'nın ¹³ C NMR spektrumu	48
Şekil 4.17. Bileşik 2a'nın HRMS spektrumu	49

Şekil 4.18. Bileşik 2b	49
Şekil 4.19. Bileşik 2b'nin IR spektrumu	50
Şekil 4.20. Bileşik 2b'nin ¹ H NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.21. Bileşik 2b'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.22. Bileşik 2b'nin HRMS spektrumu.....	53
Şekil 4.23. Bileşik 2c	53
Şekil 4.24. Bileşik 2c'nin IR spektrumu	54
Şekil 4.25. Bileşik 2c'nin ¹ H NMR spektrumu	55
Şekil 4.26. Bileşik 2c'nin ¹³ C NMR spektrumu	56
Şekil 4.27. Bileşik 2c'nin HRMS spektrumu	57
Şekil 4.28. Bileşik 2d	57
Şekil 4.29. Bileşik 2d'nin IR spektrumu	58
Şekil 4.30. Bileşik 2d'nin ¹ H NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.31. Bileşik 2d'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.32. Bileşik 2d'nin HRMS spektrumu.....	61
Şekil 4.33. Bileşik 2e	61
Şekil 4.34. Bileşik 2e'nin IR spektrumu	62
Şekil 4.35. Bileşik 2e'nin ¹ H NMR spektrumu	63
Şekil 4.36. Bileşik 2e'nin ¹³ C NMR spektrumu	64
Şekil 4.37. Bileşik 2e'nin HRMS spektrumu	65
Şekil 4.38. Bileşik 2f	65

Şekil 4.39. Bileşik 2f 'nin IR spektrumu	66
Şekil 4.40. Bileşik 2f 'nin ¹ H NMR spektrumu.....	67
Şekil 4.41. Bileşik 2f 'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	68
Şekil 4.42. Bileşik 2f 'nin HRMS spektrumu.....	69
Şekil 4.43. Bileşik 2g	69
Şekil 4.44. Bileşik 2g 'nin IR spektrumu	70
Şekil 4.45. Bileşik 2g 'nin ¹ H NMR spektrumu	71
Şekil 4.46. Bileşik 2g 'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.47. Bileşik 2g 'nin HRMS spektrumu	73
Şekil 4.48. Bileşik 2h	73
Şekil 4.49. Bileşik 2h 'in IR spektrumu	74
Şekil 4.50. Bileşik 2h 'in ¹ H NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.51. Bileşik 2h 'in ¹³ C NMR spektrumu.....	76
Şekil 4.52. Bileşik 2h 'in HRMS spektrumu.....	77
Şekil 4.53. Bileşik 2i	77
Şekil 4.54. Bileşik 2i 'nin IR spektrumu	78
Şekil 4.55. Bileşik 2i 'nin ¹ H NMR spektrumu.....	79
Şekil 4.56. Bileşik 2i 'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.57. Bileşik 2i 'nin HRMS spektrumu	81
Şekil 4.58. Bileşik 2j	81
Şekil 4.59. Bileşik 2j 'nin IR spektrumu	82

Şekil 4.60. Bileşik 2j'nin ¹ H NMR spektrumu.....	83
Şekil 4.61. Bileşik 2j'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	84
Şekil 4.62. Bileşik 2j'nin HRMS spektrumu.....	85
Şekil 4.63. Bileşik 3a	85
Şekil 4.64. Bileşik 3a'nın IR spektrumu	86
Şekil 4.65. Bileşik 3a'nın ¹ H NMR spektrumu	87
Şekil 4.66. Bileşik 3a'nın ¹³ C NMR spektrumu.....	88
Şekil 4.67. Bileşik 3a'nın HRMS spektrumu	89
Şekil 4.68. Bileşik 3b	89
Şekil 4.69. Bileşik 3b'nin IR spektrumu	90
Şekil 4.70. Bileşik 3b'nin ¹ H NMR spektrumu.....	91
Şekil 4.71. Bileşik 3b'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	92
Şekil 4.72. Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu.....	93
Şekil 4.73. Bileşik 3c	93
Şekil 4.74. Bileşik 3c'nin IR spektrumu	94
Şekil 4.75. Bileşik 3c'nin ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil 4.76. Bileşik 3c'nin ¹³ C NMR spektrumu	96
Şekil 4.77. Bileşik 3c'nin HRMS spektrumu	97
Şekil 4.78. Bileşik 3d	97
Şekil 4.79. Bileşik 3d'nin IR spektrumu	98
Şekil 4.80. Bileşik 3d'nin ¹ H NMR spektrumu.....	99

Şekil 4.81. Bileşik 3d'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	100
Şekil 4.82. Bileşik 3d'nin HRMS spektrumu.....	101
Şekil 4.83. Bileşik 3e	101
Şekil 4.84. Bileşik 3e'nin IR spektrumu	102
Şekil 4.85. Bileşik 3e'nin ¹ H NMR spektrumu	103
Şekil 4.86. Bileşik 3e'nin ¹³ C NMR spektrumu	104
Şekil 4.87. Bileşik 3e'nin HRMS spektrumu	105
Şekil 4.88. Bileşik 3f	105
Şekil 4.89. Bileşik 3f'nin IR spektrumu	106
Şekil 4.90. Bileşik 3f'nin ¹ H NMR spektrumu.....	107
Şekil 4.91. Bileşik 3f'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	108
Şekil 4.92. Bileşik 3f'nin HRMS spektrumu.....	109
Şekil 4.93. Bileşik 3g	109
Şekil 4.94. Bileşik 3g'nin IR spektrumu	110
Şekil 4.95. Bileşik 3g'nin ¹ H NMR spektrumu	111
Şekil 4.96. Bileşik 3g'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	112
Şekil 4.97. Bileşik 3g'nin HRMS spektrumu	113
Şekil 4.98. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilişi için önerilen mekanizma	114
Şekil 4.99. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma	115

Şekil 4.100. 2-Kloro- <i>N</i> -(aril)asetamit türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma	115
Şekil 4.101. Kloroasetil klorürün su ile reaksiyonu	116
Şekil 4.102. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)- <i>N</i> -(aril)asetamit türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma	116
Şekil 4.103. Bileşik 2a , 2b , 2c , 2d , 2j , 3a , 3b , 3c , 3d , 3f ve cisplatin (sırasıyla 7.23, 8.13, 11.83, 15.75, 4.00, 0.48, 0.68, 0.27, 0.34, 6.50 ve 11.50 µg/mL) ile kültür ortamına bırakılan A549 hücreleri	122
Şekil 4.104. 2c , 2d , 3b , 3d ve 3g kodlu bileşiklerin GSK690693 ile kıyasla Akt (PDB kod: 3OW4) substrat bağlanma bölgesindeki moleküler docking pozları	126
Şekil 4.105. 2c , 2d , 3b , 3d ve 3g kodlu bileşiklerin GSK690693 ile kıyasla RMSD değerleri	127
Şekil 4.106. 2c ve 2d kodlu bileşiklerin Akt enziminin substrat bağlanma bölgesindeki docking etkileşimleri	128
Şekil 4.107. 3b , 3d ve 3g kodlu bileşiklerin ve GSK690693'ün Akt enziminin substrat bağlanma bölgesindeki docking etkileşimleri	129
Şekil 4.108. Sentezlenen bileşikler arasında Akt inhibisyonu aracılığıyla sitotoksik ve apoptotik etki gösteren bileşikler	134

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
A375	: İnsan Melanom Hücreleri
A549	: İnsan Akciğer Adenokarsinom Hücreleri
AC	: Adenokarsinom
ADME	: Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım
Arg	: Arjinin
ASK1	: Apoptosis Signal-Regulating Kinase1 (Apoptoz Sinyali Düzenleyici Kinaz1)
Asn	: Asparajin
Asp	: Aspartik Asit
BHK-21	: Böbrek Fibroblast Hücreleri
CCRF-CEM	: İnsan Lösemi Hücreleri
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CIQPlogS	: Conformation-Independent Predicted Aqueous Solubility (Konformasyondan Bağımsız Tahmin Edilen Suda Çözünürlük)
COX-2	: Cyclooxygenase-2 (Siklooksijenaz-2)
DLD1	: İnsan Kolorektal Adenokarsinom Hücreleri
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium

DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Döteryumlanmış DMSO
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EAC	: Ehrlich Asit Tümörü
EC ₅₀	: Effective Concentration (50%) (Etkili Konsantrasyon (%50))
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzime Bağlı İmmunosorbent Deneyi)
E.N.	: Erime Noktası
ESI	: Electrospray Ionization (Elektrosprey İyonlaştırma)
FITC	: Floresan izotiyosiyanat
FOCUS	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücreleri
FOXO1	: Forkhead Box Protein O1
GI ₅₀	: Growth Inhibition (50%) (Büyüme İnhibisyonu (%50))
Glu	: Glutamik asit
GSK3 β	: Glycogen Synthase Kinase 3 β (Glikojen Sentaz Kinaz 3 β)
H157	: Akciğer Kanseri Hücreleri
HA22T	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücreleri
HCT-116	: İnsan Kolon Kanser Hücreleri
HeLa	: İnsan Servikal Adenokarsinom Hücreleri

Hep3B	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücreleri
HepG2	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücreleri
HONE1	: Nazofarenks Kanseri Hücreleri
HOP-92	: İnsan Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Adenokarsinom Hücreleri
HRMS	: High Resolution Kütle Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi)
HRP	: Horseradish peroxidase (Yabancurpu peroksidaz)
Huh7	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücreleri
IC ₅₀	: Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))
IR	: Infrared (Kızılötesi)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Coupling Constant (Etkileşme Sabiti)
LC ₅₀	: Lethal Concentration (50%) (Letal Konsantrasyon (50%))
LCC	: Large-Cell Carcinoma (Büyük Hücreli Karsinom)
Lys	: Lizin
m/z	: Kütle/yük
Mahlavu	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücreleri
MCF-7	: İnsan Meme Adenokarsinom Hücreleri
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit

mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisinin Memeli Hedefi)
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MW	: Microwave (Mikrodalga)
NCI-H460	: Büyük Hücreli Akciğer Kanseri Hücreleri
NIH/3T3	: Fare Embriyonik Fibroblast Hücreleri
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSCLC	: Non-Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri)
NUGC	: İnsan Mide Kanseri Hücreleri
PDB	: Protein Data Bank (Protein Veri Bankası)
PDK	: Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase (Fosfoinositide Bağımlı Protein Kinaz)
Phe	: Fenilalanin
PI	: Propidyum iyodür
PI ₃ K	: Phosphoinositide 3-Kinase (Fosfatidilinositol 3-Kinaz)
PKB	: Protein Kinaz B
PSA	: Van der Waals Surface Area of Polar Nitrogen and Oxygen Atoms (Polar Azot ve Oksijen Atomlarının Van der Waals Yüzey Alanı)
QPlogKhsa	: Prediction of Binding to Human Serum Albumin (Tahmini İnsan Serum Albumine Bağlanma Oranı)

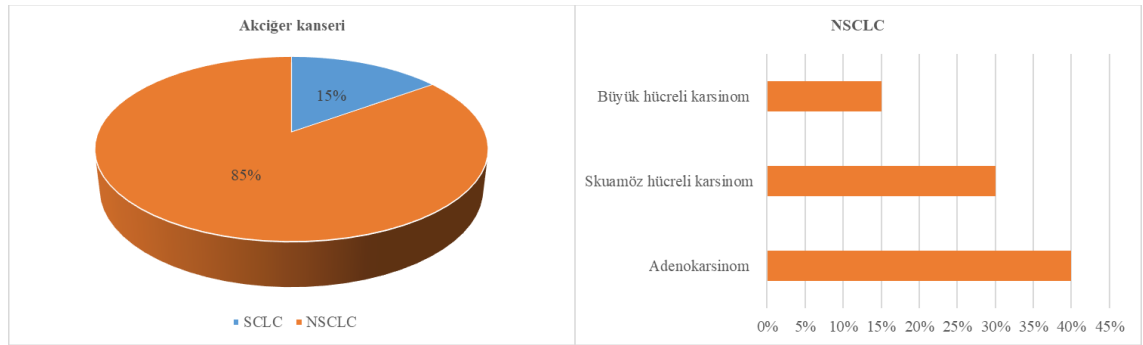
QPlogPo/w	: Predicted Octanol/Water Partition Coefficient (Tahmini Oktanol/Su Partisyon Katsayısı)
QPlogS	: Predicted Aqueous Solubility (Tahmini Suda Çözünürlük)
QPPCaco	: Predicted Apparent Caco-2 Cell Permeability (Tahmini Görünür Caco-2 Hücre Geçirgenliği)
RMSD	: Root-mean-square deviation (Kök ortalama kare sapması)
RPMI	: Roswell Park Memorial Institute
RPMI-8226	: İnsan Lösemi Hücreleri
RTK	: Receptor Tyrosine Kinase (Reseptör Tirozin Kinaz)
RT-PCR	: Real-Time Polymerase Chain Reaction (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
SASA	: Total Solvent Accessible Surface Area (Toplam Çözücü Erişilebilir Yüzey Alanı)
SCC	: Squamous-Cell Carcinoma (Skvamöz Hücreli Karsinom)
SCLC	: Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri)
SF 268	: Merkezi Sinir Sistemi Kanseri Hücreleri
SI	: Selektivite İndeks
SNU475	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücreleri
SR	: İnsan Lösemi Hücreleri
T98	: İnsan Glioma Hücreleri
TBS	: Tris-Borat Solüsyonu

TCI	: Tümör Hcrei İnhibisyonu
TEA	: Trietilamin
TMB	: 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidin
UACC-62	: İnsan Melanom Hücreleri
UO-31	: İnsan Böbrek Kanseri Hücreleri
UV	: Ultraviyole (Morötesi)
WEE1	: Mitosis Inhibitor Protein Kinase (Mitoz İnhibitör Protein Kinazı)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık rgt)
WI-38	: İnsan Fibroblast Hücreleri

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre tüm kanser ölümlerinin yaklaşık 1/5'ini temsil etmektedir. Dünya çapında erkeklerde %23.6 oranıyla ilk ölüm nedeni iken, kadınlarda ise %13.8 oranıyla ikinci ölüm nedenidir (Ruiz-Ceja ve Chirino, 2017).

Akciğer kanseri genel olarak farklı hastalık modelleri ve tedavi stratejileri nedeniyle, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) ve küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) olarak ikiye ayrılmaktadır. NSCLC tüm akciğer kanseri vakalarının %85'ini oluştururken, SCLC ise %15'ini oluşturmaktadır. NSCLC, adenokarsinom (AC, NSCLC'nin yaklaşık %40'ını), skuamöz hücreli karsinom (SCC, NSCLC'nin yaklaşık %25-30'unu) ve büyük hücreli karsinom (LCC, NSCLC'nin yaklaşık %10-15'ini) olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır (Şekil 1.1) (Wooda vd., 2015; Gyoba vd., 2016; Ansari, Shackelford ve El-Osta, 2016; Kunz vd., 2017).



Şekil 1.1. Akciğer kanserinin sınıflandırılması

Akciğer kanserinin; genetik, çevre, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı (özellikle sigara kullanımı) gibi birçok faktörün sonucu olduğu ve bu faktörler arasında deoksiribonükleik asit (DNA) hasarının akciğer kanserinin birincil nedeni olduğu kabul edilmiştir (Li vd., 2016).

Ulusal Kanser Enstitüsüne (2016) göre, akciğer kanseri evresinin tespiti, teşhisi ve her evreye uygun tedavi için farklı prosedürler bulunmaktadır (Ruiz-Ceja ve Chirino, 2017).

Birincil terapötik stratejiler arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavi yer almaktadır. Bu tedaviler başlangıçta tümör yükünü azaltsa da çoğu

durumda tümör nüksetmektedir. Dünya genelinde ileri tıbbi gelişmelere rağmen, 5 yıllık hayatta kalma oranı yaklaşık %15 olarak belirlenmiştir (Xue vd., 2017).

Akciğer kanseri, erken dönemde büyük ölçüde asemptomatiktir; yaklaşık %75'i lokal olarak ilerlemiş veya metastatik evrelerde (evre III veya IV) teşhis edilmektedir (Gyoba vd., 2016).

NSCLC'nin çoğunlukla ileri evrede teşhis edilmesi sonucu hastaların cerrahi müdahale için uygun bulunmaması nedeniyle radyoterapi ve kemoterapi önemli terapötik yaklaşımlar haline gelmiştir (Li vd., 2016).

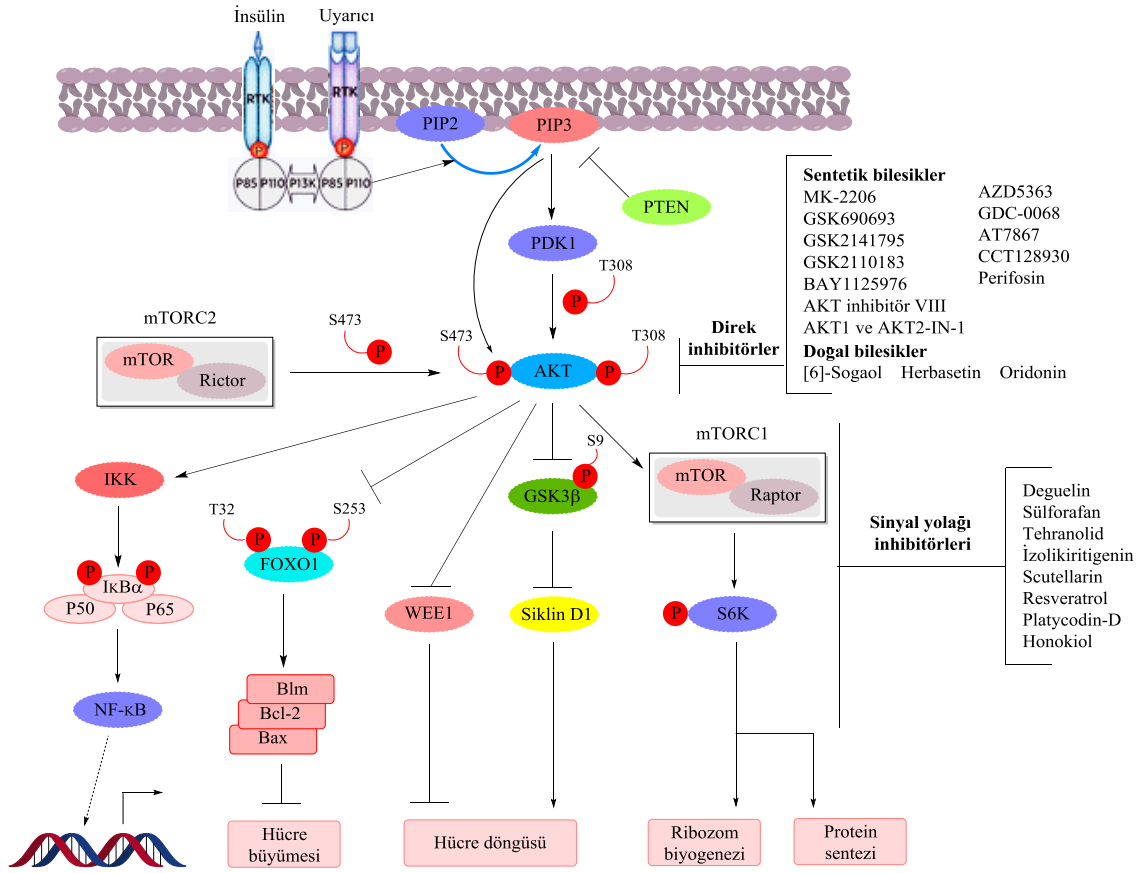
NSCLC I. ve II. evreleri için önerilen tedavi cerrahi yöntemlerdir. NSCLC I. evre hastalarından cerrahi müdahaleyi reddeden veya cerrahi yöntemlere kontrendikasyon geliştirenlere yüksek doz stereotaktik vücut radyasyon terapisi uygulanarak lokal tümör kontrolü sağlanmaktadır. NSCLC III. evre için cerrahi müdahale uygun değildir ve torasik radyoterapi ile kombine kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır. NSCLC IV. evrede ise hedefe yönelik tedavi uygulanmaktadır (Hirsch vd., 2017).

Hedefe yönelik kanser tedavisi, spesifik moleküler yolakları hedefleyerek tümörün büyümesini, ilerlemesini ve metastazını durdurmak için kullanılır ve günümüzde antikanser ilaç geliştirmede büyük önem kazanmıştır (Nitulescu vd., 2016).

Akt, AGC kinaz ailesine ait bir serin/treonin protein kinazdır ve protein kinaz B (PKB) olarak da bilinir. Yapısal ve işlevsel olarak Akt, homolog diziyeye sahip ve benzer yapısal alanlardan oluşan Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) ve Akt3 (PKB γ) olmak üzere üç alt tipe sahiptir (Guo vd., 2019).

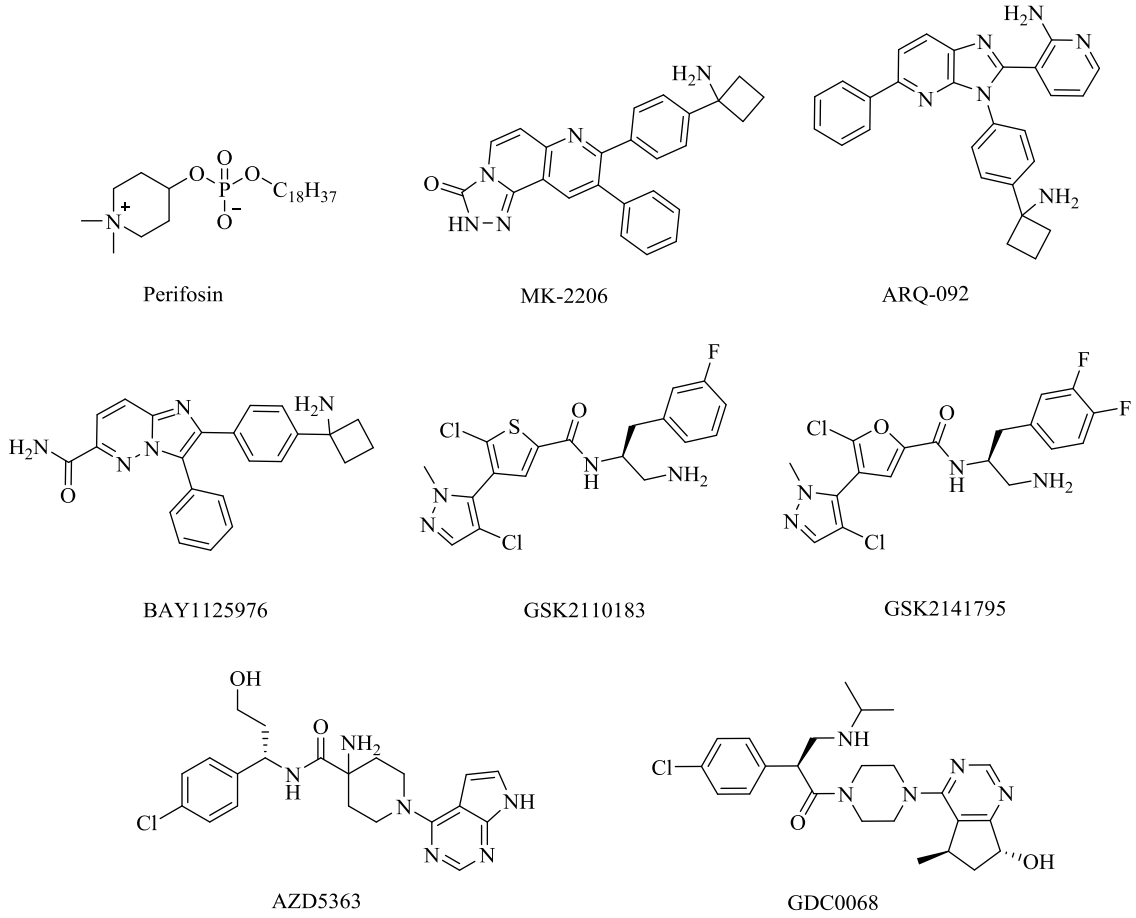
Akt izoformları, genlerin transkripsiyonu ve translasyonu, hücre proliferasyonu ve yaşamı, glukoz metabolizması, genom stabilitesi, anjiyogenez ve metastaz gibi çeşitli hücresel süreçleri kontrol eden yollarda merkezi sinyalleşme düğümü görevi görür (Roy vd., 2017).

Akt, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI₃K)-Akt sinyal yolağının ana molekülü olarak hücre büyümesini, invazyonu, anjiyogenez ve hücre apoptozunu inhibe etmede kritik rol oynar (Şekil 1.2). Buna bağlı olarak kanser tedavisinde Akt'yi hedeflemek akılcı bir yaklaşım olarak önem kazanmıştır (Guo vd., 2019).



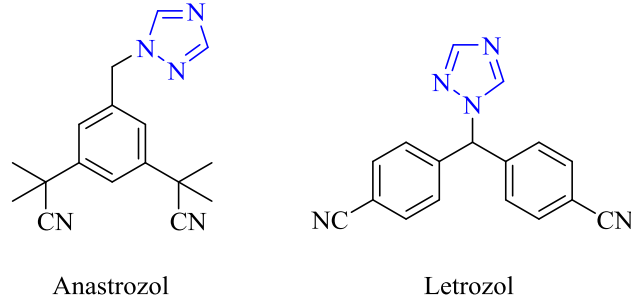
Şekil 1.2. *PI₃K/Akt* sinyal yolağının şematik diyagramı. *AKT*'nin akış yukarı hedef proteinleri, uyarıcıların indüklediği reseptör tirozin kinazlardır (*RTK*) ve *PI₃K*, fosfoinositide bağımlı protein kinaz (*PDK*) ve rapamisininin memeli hedefi (*mTOR*) kompleksi 2'yi içerir. Aktive *AKT*, forkhead box protein *O1* (*FOXO1*), mitoz inhibitör protein kinazı (*WEE1*), glikojen sentaz kinaz β (*GSK3 β*) ve *mTORC1* de dâhil olmak üzere aşağı yöndeki hedef proteinleri fosforile eder ve sinyalleşme, kanser hücre büyümesi, hücre döngüsü, ribozom biyogenezi veya protein sentezi ile sonuçlanır (Song vd., 2019).

Akt enzimi, akciğer, meme, yumurtalık, mide ve pankreas kansinimleri dâhil olmak üzere çeşitli insan kanser türlerinde aşırı eksprese veya aktive olmaktadır (Nitulescu vd., 2016). Bu nedenle Akt inhibitörleri antikanser ilaç tasarımı ve geliştirilmesi için büyük önem kazanmıştır. Ancak bugüne kadar birçok Akt inhibitörü (Şekil 1.3) tanımlanmış olmasına rağmen, henüz hiçbir Akt inhibitörü klinik deneme aşamalarını geçerek ilaç olarak tedaviye sunulmamıştır. Buna bağlı olarak, son yıllarda, medisinal kimya alanındaki araştırmacılar, Akt inhibitörü yeni antikanser bileşiklerin keşfine yönelmiştir.



Şekil 1.3. Klinik deneme aşamasındaki Akt inhibitörleri

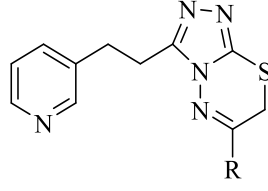
1,2,4-Triazol halkası taşıyan bileşikler, geniş biyolojik etki spektrumları nedeniyle, yeni terapötik bileşiklerin geliştirilmesi için önem taşımaktadırlar (Küçüküzgel ve Çıkla-Süzgün, 2015). Özellikle son yıllarda 1,2,4-triazol türevlerinin antitümör etkileri üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır (Sever, 2015; Kaur vd., 2016). 1,2,4-Triazol yapısı taşıyan antikanser ilaçlara örnek olarak nonsteroidal aromataz inhibitörleri olan anastrozol ve letrozol (Şekil 1.4) verilmektedir. Bu bileşikler taşıdıkları 1,2,4-triazol halkası sayesinde enzimin substrat bağlanma bölgesine kolayca yerleşmektedirler ve enzimin yapısındaki hem demiriyle etkileşerek aromataz inhibisyonu için gerekli hidroksilasyon reaksiyonlarını inhibe etmektedirler. Yapılan çalışmalarda, bu bileşiklerin postmenopozal meme kanseri hastalarında intratümöral aromataz etkiyi inhibe ettikleri ve dokudaki estron ve estradiol seviyelerini azalttıkları belirlenmiştir (Wiseman, 1997; Goss, 1998; Avendano ve Menendez, 2008).



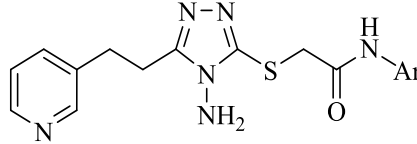
Şekil 1.4. 1,2,4-Triazol yapısı taşıyan antikanser ilaçlar

1,2,4-Triazolün, 1,3,4-tiyadiazinle kondanse edilmesiyle elde edilen 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevlerinin antikanser etkinlikleri üzerine birçok çalışma bulunmaktadır (Khan, Ibrar ve Abbas, 2013; Sever, 2015).

Literatür bilgileri ışığında, bu çalışmada yeni 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin (**2a-j**) (Tablo 1.1) ve 1,2,4-triazol (**3a-g**) (Tablo 1.2) türevleri sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Seçici antikanser etki gösteren bileşiklerin A549 hücre dizisi üzerinde apoptozu indükleyici ve Akt inhibitörü etkileri değerlendirilmiştir. Aktif Akt inhibitörü bileşikler için Akt substrat bağlanma bölgesinde moleküler docking çalışması yapılmıştır. Ayrıca *in silico* Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) çalışmaları da yapılmıştır.

Tablo 1.1. *Triazolotiyadiazin türevi sonuç bileşikleri*

Bileşik	R	Molekül formülü	Molekül ağırlığı
2a	Fenil	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S	321.40
2b	4-Nitrofenil	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₂ S	366.40
2c	4-Florofenil	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ S	339.39
2d	4-Klorofenil	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ S	355.84
2e	4-Bromofenil	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₅ S	400.30
2f	4-Siyanofenil	C ₁₈ H ₁₄ N ₆ S	346.41
2g	4-Triflorometilfenil	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ S	389.40
2h	4-Metilfenil	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S	335.43
2i	4-Metoksifenil	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ OS	351.43
2j	Naftalen-2-il	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ S	371.46

Tablo 1.2. *Triazol türevi sonuç bileşikleri*

Bileşik	Ar	Molekül formülü	Molekül ağırlığı
3a	Tiyazol-2-il	C ₁₄ H ₁₅ N ₇ OS ₂	361.44
3b	Benzotiyazol-2-il	C ₁₈ H ₁₇ N ₇ OS ₂	411.50
3c	6-Florobenzotiyazol-2-il	C ₁₈ H ₁₆ FN ₇ OS ₂	429.49
3d	6-Klorobenzotiyazol-2-il	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₇ OS ₂	445.94
3e	6-Bromobenzotiyazol-2-il	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₇ OS ₂	490.40
3f	6-Metilbenzotiyazol-2-il	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ OS ₂	425.53
3g	6-Metoksibenzotiyazol-2-il	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₂ S ₂	441.53

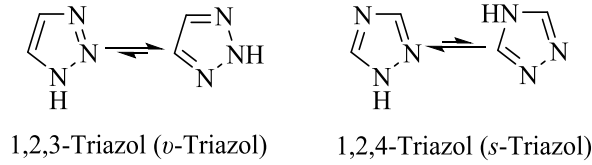
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Triazol Halka Sistemi ile ilgili Genel Bilgiler

Triazol, üç azot atomu ve iki karbon atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik bir halka sistemidir. Triazol halkası üzerine çalışmalar 19. yüzyılın sonuna doğru başlamıştır.

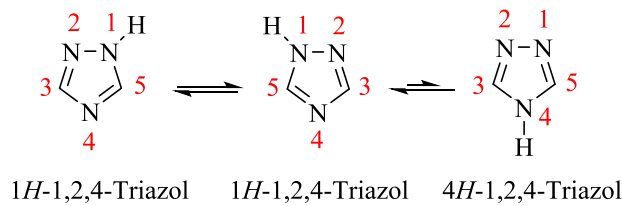
“Triazol” ismi ilk defa kapalı formülü $C_2H_3N_3$ olan karbon-azot halka sistemine 1885 yılında Bladin tarafından verilmiştir. Bu halka sistemi için “pirodiazol” alternatif bir isim olarak 1889 yılında Andreocci tarafından önerilmiştir (Potts, 1960).

Triazol, 1,2,3-triazol (*v*-triazol) ve 1,2,4-triazol (*s*-triazol) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.1) (Benson ve Savell, 1950).



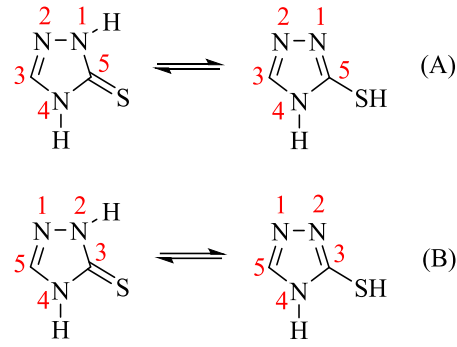
Şekil 2.1. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol

1,2,4-Triazol üç *tautomerik* forma sahiptir (Şekil 2.2) (Eicher ve Hauptmann, 2003). Aromatik bir yapıya sahip 1,2,4-triazolün rezonans enerjisi 205.9 kJ/mol olarak bulunmuştur. Üç *tautomerisi* arasındaki enerji farklılığı nedeniyle 1*H* *tautomeri* baskın formdur (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).



Şekil 2.2. 1,2,4-Triazolün tautomerik formları

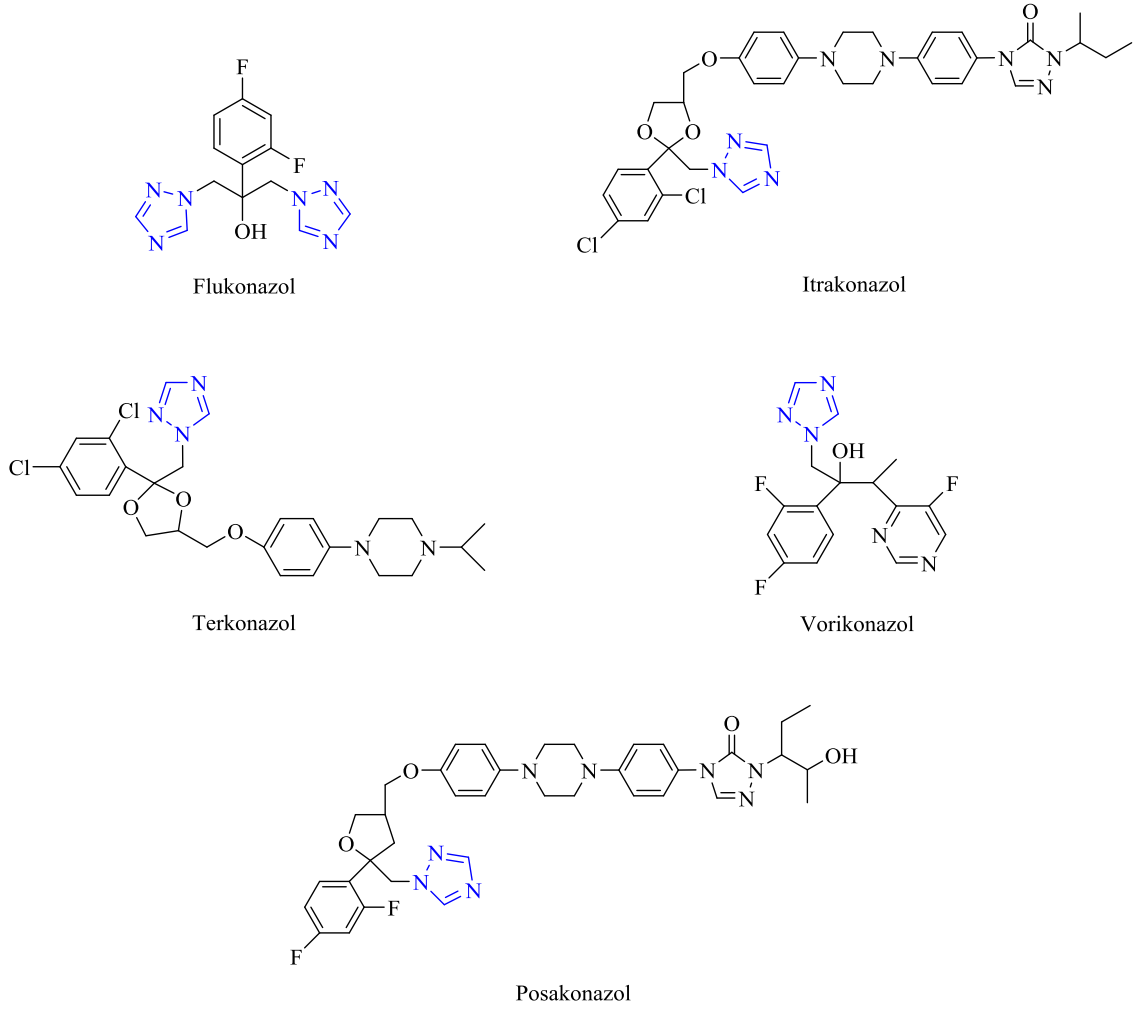
Tiyosüstitüe 1,2,4-triazol halka sistemi için literatürde iki numaralandırma sistemi kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda kimya kaynaklarında tiyo grubuna küçük numara verilecek şekilde B formu tercih edilmektedir (Şekil 2.3).



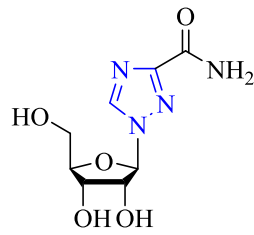
Şekil 2.3. Tiyosübstitüe 1,2,4-triazol halka sistemi için numaralandırma sistemleri

Literatürde 1,2,4-triazol halka sisteminin biyolojik etkileri üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. 1,2,4-Triazol halka sistemi için antifungal, antikanser, antibakteriyel, antiviral, antidepresan, antikonvülzan, antiprotozoal, antioksidan, antihistaminik, antihipertansif, analjezik ve anti-enflamatuvar aktiviteler bildirilmiştir (Kharb, Sharma ve Yar, 2011; Zhou ve Wang, 2012; Kumar ve Kavitha, 2013; Küçükgül ve Çıkla-Süzgün, 2015; Zhang vd., 2017; Song ve Deng, 2018).

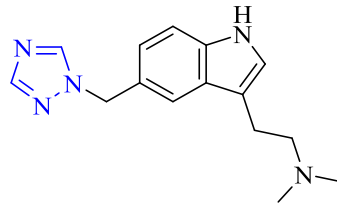
Günümüzde klinik kullanımda olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan birçok ilacın yapısında da triazol halkası bulunmaktadır. Antifungal etkili flukonazol, itrakonazol, terkonazol, vorikonazol, posakonazol (Şekil 2.4); antiviral etkili ribavirin (Şekil 2.5); antimigren etkili rizatriptan (Şekil 2.6); antikanser etkili letrozol ve anastrozol triazol halkası taşımaktadırlar (Küçükgül ve Çıkla-Süzgün, 2015).



Şekil 2.4. 1,2,4-Triazol halkası taşıyan antifungal ilaçlar



Şekil 2.5. Ribavirin

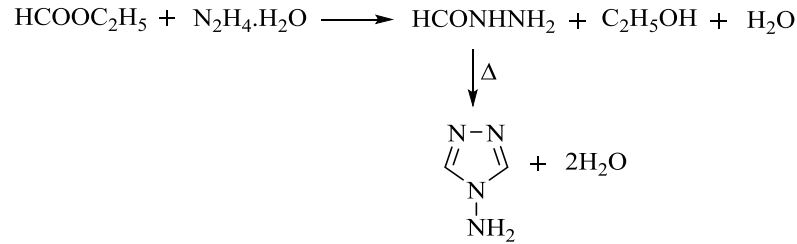


Şekil 2.6. Rizatriptan

2.2. 1,2,4-Triazol Halkasının Sentez Yöntemleri

2.2.1. 4-Sübstitüe türevler

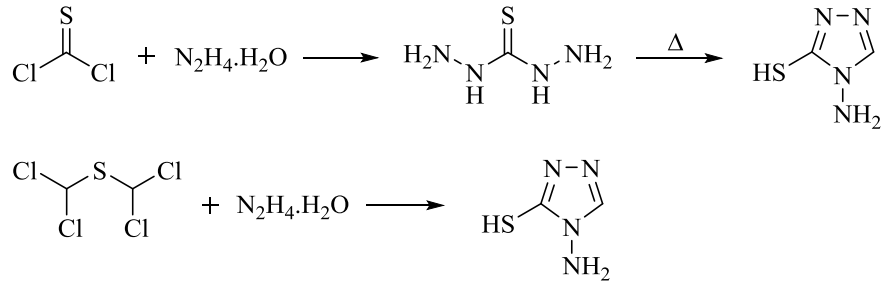
Formik asit veya etil formatın hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu 4-amino-4H-1,2,4-triazol elde edilmektedir (Şekil 2.7) (Potts, 1960).



Şekil 2.7. 4-Amino-4H-1,2,4-triazolün elde edilmesi

2.2.2. 3,4-Disübstitüe türevler

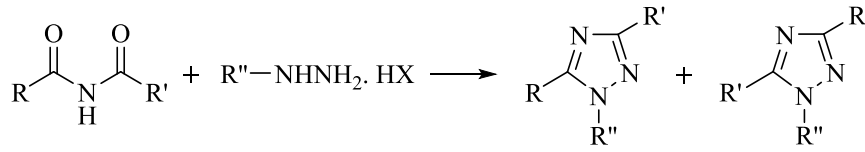
Tiyofosgen ile hidrazin hidratın eterde muamele edilmesi sonucu oluşan tiyokarbohidrazitin ısıtılmasıyla 4-amino-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol elde edilir. Tiyofosgen yerine tetraklorodimetil sülfür kullanılmasıyla doğrudan 4-amino-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol elde edilir (Şekil 2.8) (Potts, 1960).



Şekil 2.8. 4-Amino-3-merkapt-4H-1,2,4-triazolün elde edilmesi

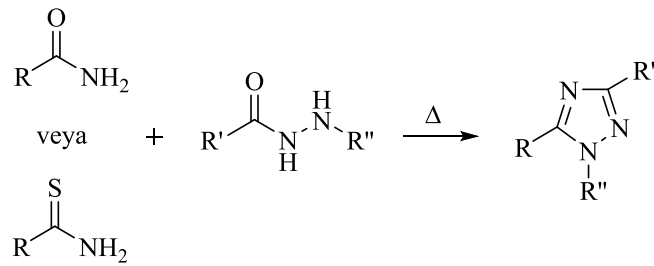
2.2.3. 1,3,5-Trisübstitüe türevler

Diaçilamin ile sübstitüehidrazinlerin reaksiyonu sonucu elde edilen türevlerdir. Bu reaksiyon *Einhorn-Brunner reaksiyonu* olarak da bilinir ve trisübstitüe türevlerin hazırlanmasında kullanılan en elverişli yöntemdir. Bu reaksiyondaki diaçilamin R ve R' grupları farklı olduğunda iki izomerik triazol oluşması beklenir (Şekil 2.9) (Potts, 1960; Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.9. Einhorn-Brunner reaksiyonu

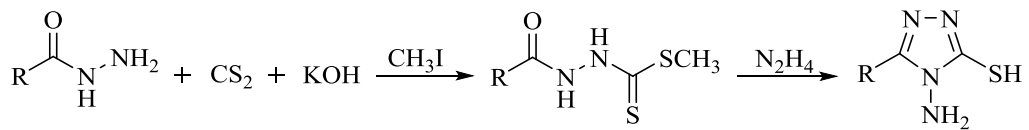
Asit hidrazitlerin amit veya tiyoamitler ile yüksek sıcaklıktaki reaksiyonu sonucu 1,3,5-trisübstitüe-1*H*-1,2,4-triazoller elde edilmektedir. Bu reaksiyon *Pellizzari reaksiyonu* olarak da bilinir (Şekil 2.10) (Potts, 1960; Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.10. Pellizzari reaksiyonu

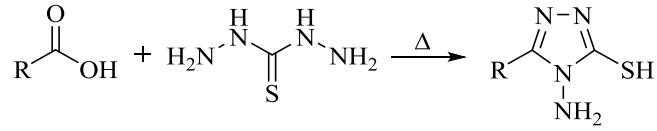
2.2.4. 3,4,5-Trisübstitüe türevler

Bir asit hidrazitin karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile reaksiyonu sonucu 2-açılditiyokarbazik asitin potasyum tuzu oluşur. Bu bileşik metil iyodür ile metil esterine dönüşür ve oluşan ester hidrazinle reaksiyona girerek 4-amino-3-merkpto-5-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol elde edilmektedir (Şekil 2.11) (Hoggarth, 1952; Potts, 1960).



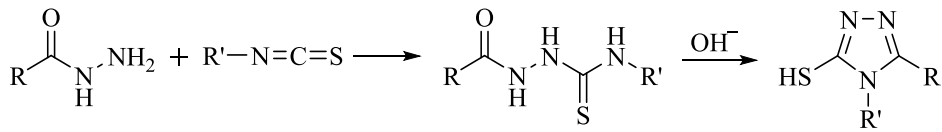
Şekil 2.11. 4-Amino-3-merkpto-5-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazolün elde edilmesi

Tiyokarbohidrazit ile farklı karboksilli asitlerin 170-175 °C'deki reaksiyonu sonucu 4-amino-3-merkpto-5-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazoller elde edilmektedir (Şekil 2.12) (Kuranari ve Takeuchi, 1965).



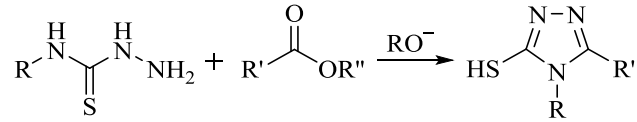
Şekil 2.12. Tiyokarbohidrazit ile karboksilli asitin reaksiyonu

Asit hidrazit ile izotiyosiyanat türevinin reaksiyonu sonucu oluşan 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitin alkalilerle reaksiyona girmesiyle veya doğrudan ısıtılmasıyla halka kapanması reaksiyonu gerçekleşir (Şekil 2.13) (Kothari vd., 1978).



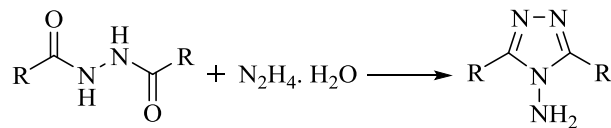
Şekil 2.13. 1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitin halka kapanması reaksiyonu

4-Aril/alkiltiyosemikarbazit ile alifatik veya aromatik asit esterleri arasında alkoksit varlığında halka kapanması reaksiyonu gerçekleşir (Şekil 2.14) (Potts, 1960).



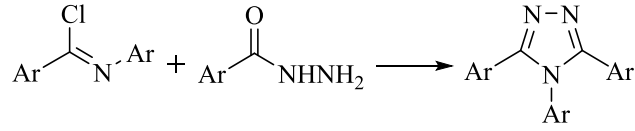
Şekil 2.14. 4-Aril/alkiltiyosemikarbazitin esterlerle reaksiyonu

s-Diaçilhidrazinlerin hidrazin hidrat ile ısıtılması sonucu 4-amino-3,5-disübstitüe-4H-1,2,4-triazoller elde edilir (Şekil 2.15) (Potts, 1960).



Şekil 2.15. s-Diaçilhidrazinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu

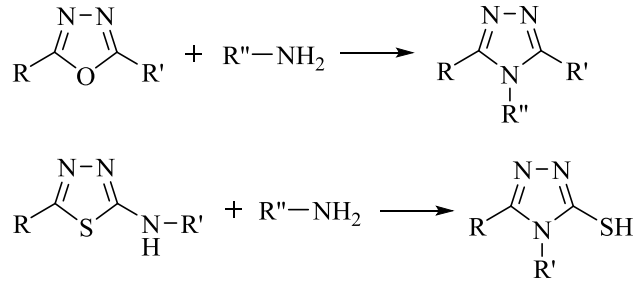
Kloroimitin arilhidrazit ile reaksiyonu sonucu 3,4,5-triaril-4H-1,2,4-triazol elde edilir (Şekil 2.16) (Potts, 1960).



Şekil 2.16. Kloroimitin arilhidrazit ile reaksiyonu

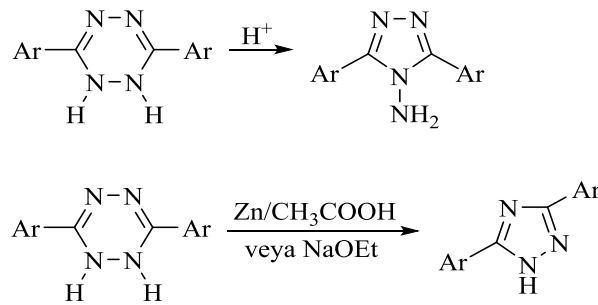
2.2.5. Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi

1,3,4-Oksadiazoller ve 1,3,4-tiyadiazoller alifatik, aromatik veya heterosiklik primer aminler ile 1,2,4-triazollerini oluşturmaktadır (Şekil 2.17) (Potts, 1960).



Şekil 2.17. Oksadiazoller ve tiyadiazollerden triazol türevlerinin elde edilmesi

3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinler % 25'lik hidroklorik asit ile 4-amino-3,5-diaril-4H-1,2,4-triazole kolaylıkla izomerize olurlar. Çinko ve asetik asit gibi indirgen ajanlar veya sodyum alkoksit ile 3,5-diaril-1H-1,2,4-triazolü oluştururlar (Şekil 2.18) (Potts, 1960).

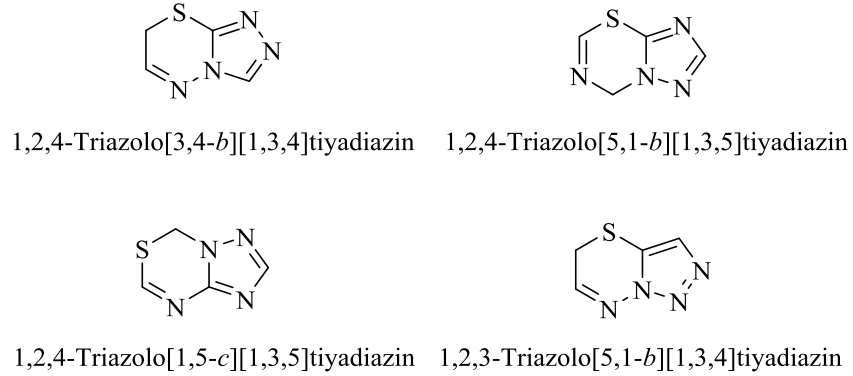


Şekil 2.18. 3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerden triazol türevlerinin elde edilmesi

2.3. Triazolotiyadiazin Halka Sistemi ile ilgili Genel Bilgiler

Triazolotiyadiazin halka sistemi, triazol halkası ile tiyadiazin halkasının kaynaşması ile oluşmuş heterosiklik bir bileşiktir. Triazolotiyadiazinler, 1,2,4-

triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin, 1,2,4-triazolo[5,1-*b*][1,3,5]tiyadiazin, 1,2,4-triazolo[1,5-*c*][1,3,5]tiyadiazin ve 1,2,3-triazolo[5,1-*b*][1,3,4]tiyadiazin olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.19).

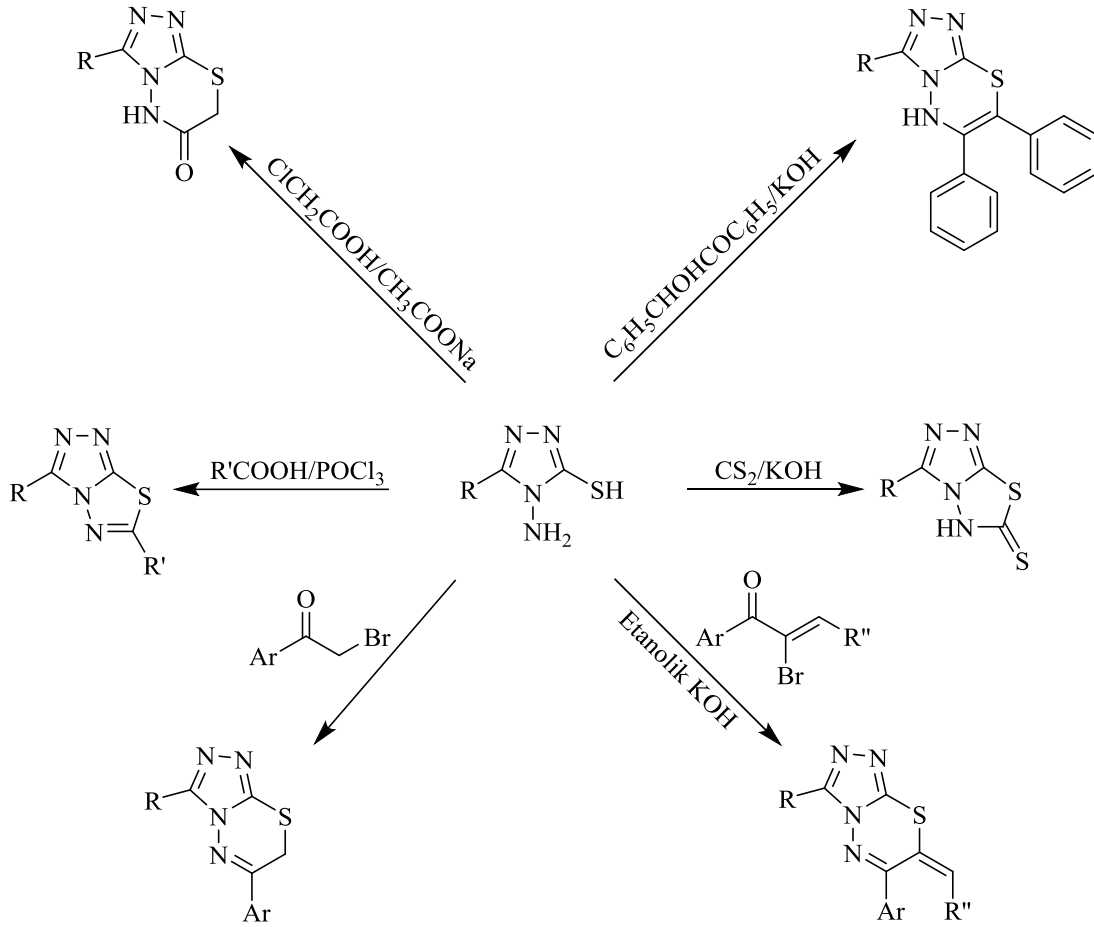


Şekil 2.19. Triazolotiyadiazin halka sisteminin dört tipi

Literatürde triazolotiyadiazin halka sisteminin biyolojik aktiviteleri üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Bu halka sistemi için antimikrobiyal, antitümör, antiviral, analjezik ve anti-enflamatuvar aktiviteler bildirilmiştir (Khan, Ibrar ve Abbas, 2013; Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).

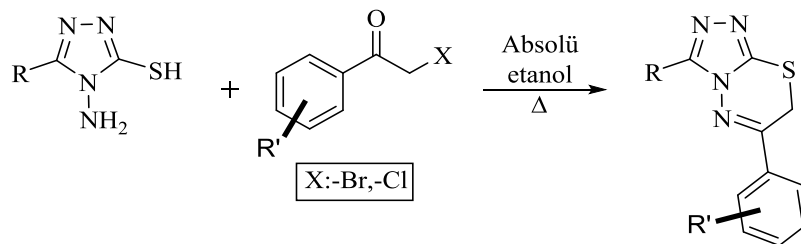
2.4. Triazolotiyadiazin Halkasının Sentez Yöntemleri

4-Amino-5-merkaptö-3-sübstitüe-1,2,4-triazoller, taşıdıkları nükleofilik merkezler olan amino ve merkaptö grupları üzerinden sübstitüsyon ve kondenzasyon reaksiyonları vermektedirler. Bu türevler, kondanse heterosiklik halkaların özellikle triazolotiyadiazollerin ve triazolotiyadiazinlerin sentezi için çok elverişlidirler (Khan, Ibrar ve Abbas, 2013) (Şekil 2.20).



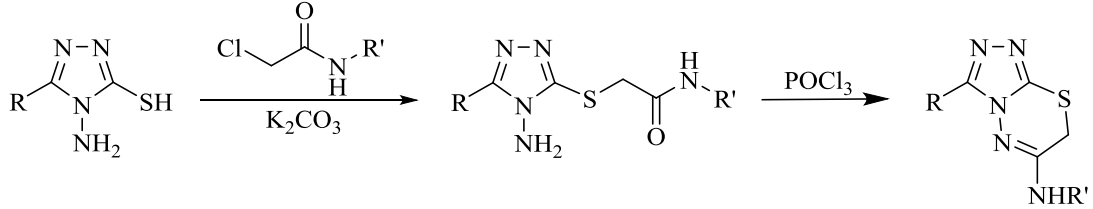
Şekil 2.20. 1,2,4-Triazollerden triazolotiyadiazollerin ve triazolotiyadiazinlerin sentezi

4-Amino-5-merkaptö-3-sübstitüe-1,2,4-triazollerin etanol içerisinde 2-bromo/kloro-1-ariletanon türevleri ile verdiği reaksiyon sonucu 3,6-disübstitüe-7H-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin bileşikleri oluşmaktadır. Bu sentez triazolotiyadiazinlerin eldesinde çok kullanılan yöntemlerden biridir (Şekil 2.21) (Prasad vd., 1989; Demirbas vd., 2005; Khanum vd., 2005; Karegoudar vd., 2008; Aytaç vd., 2009; Tozkoparan, Aytaç ve Aktay, 2009; El Shehry, Abu-Hashem ve El-Telbani, 2010; Suresh Kumar vd., 2010; Altıntop vd., 2011b; Pardeshi vd., 2014).



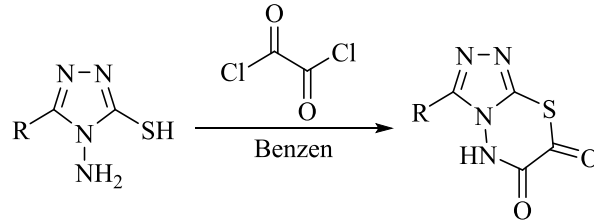
Şekil 2.21. 4-Amino-5-merkaptö-3-sübstitüe-1,2,4-triazölün 2-bromo/kloro-1-ariletanonlar ile reaksiyonu

4-Amino-5-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün *N*-sübstitüe- α -kloroasetanilitlerle alkilasyonu sonucu oluşan ara ürünün fosfor oksiklorür ile siklizasyonu sonucu 7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır (Şekil 2.22) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



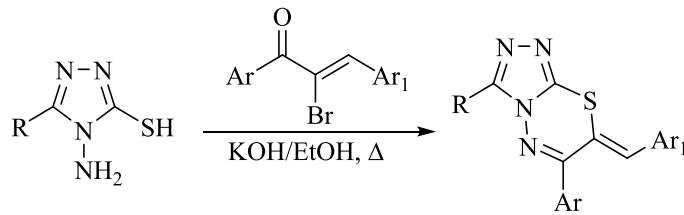
Şekil 2.22. 4-Amino-5-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün *N*-sübstitüe- α -kloroasetanilit ile reaksiyonu

4-Amino-5-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyollerin okzalil klorür ile kuru benzende reaksiyonu sonucunda triazolotiyadiazin-6,7-dion bileşikleri elde edilmektedir (Şekil 2.23) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



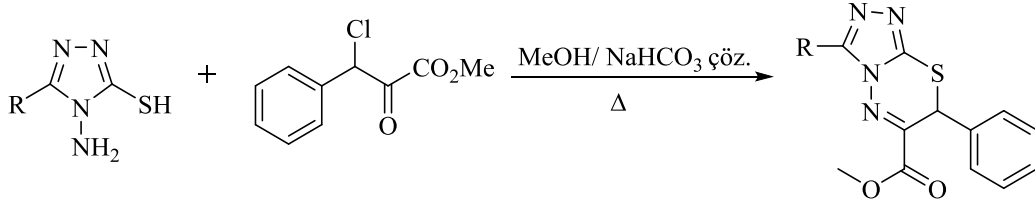
Şekil 2.23. Aminomerkaptotriazollerin okzalil klorür ile reaksiyonu

4-Amino-5-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyollerin 1,3-diaril-2-bromo-1-propenonlar ile reaksiyonuyla 7-ariliden-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazinler oluşmaktadır (Şekil 2.24) (El Shehry, Abu-Hashem ve El-Telbani, 2010; Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



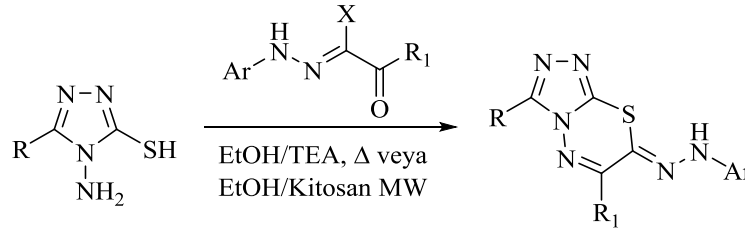
Şekil 2.24. 7-Ariliden-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazinlerin sentezi

4-Amino-1,2,4-triazol-3-tiyoller ile metil 3-kloro-2-okso-3-fenilpropiyonatın reaksiyonu sonucunda metil 7-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin-6-karboksilat oluşmaktadır (Şekil 2.25) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



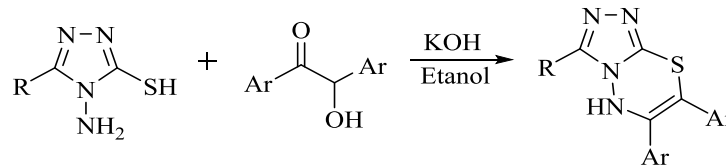
Şekil 2.25. Metil 7-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin-6-karboksilat sentezi

4-Amino-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyolün, hidrazonoil halojenürlerle trietilamin (TEA) varlığında geri çeviren soğutucuda reaksiyonu ile veya bazik katalizör kitosan varlığında mikrodalga (MW) destekli reaksiyonu sonucu triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır (Şekil 2.26) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



Şekil 2.26. Aminomerkaptotriazolollerin hidrazonoil halojenürler ile reaksiyonu

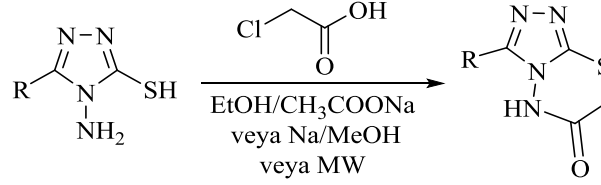
4-Amino-3-merkpto-5-sübstitüe-1,2,4-triazollerin KOH varlığında 1,2-diaril-2-hidroksietan-1-on ile reaksiyonu sonucu 6,7-diaril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.27) (Singh ve Singh, 2009; Deohate, 2013).



Şekil 2.27. 6,7-Diaril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazinlerin sentezi

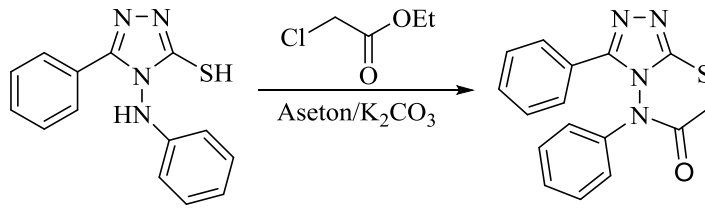
4-Amino-3-merkpto-1,2,4-triazollerin, kloroasetik asit ile etanol/sodyum asetat, sodyum metoksit veya MW gibi değişik koşullarda reaksiyonu sonucunda farklı

[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır (Şekil 2.28) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



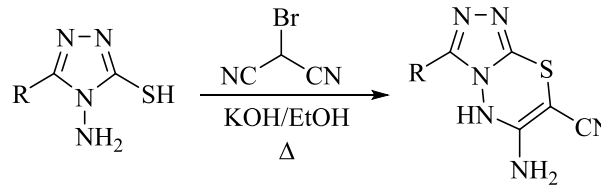
Şekil 2.28. Aminomerkaptotriazollerin kloroasetik asit ile reaksiyonu

4-Anilino-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün etil kloroasetat ile potasyum karbonat varlığında reaksiyonu sonucu triazolotiyadiazinler oluşmaktadır (Şekil 2.29) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



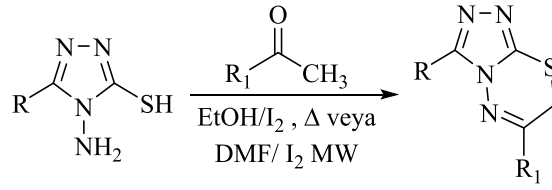
Şekil 2.29. Aminomerkaptotriazollerin etil kloroasetat ile reaksiyonu

4-Amino-3-merkaptotriazolün bromomalononitril ile reaksiyonu sonucunda [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır (Şekil 2.30) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



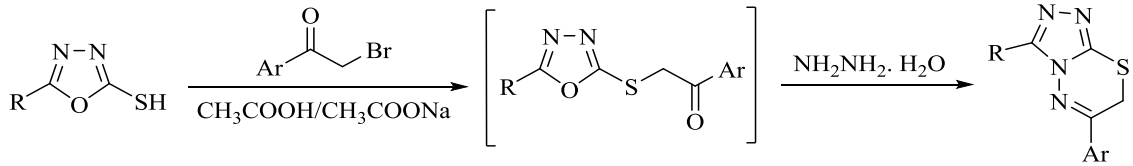
Şekil 2.30. Aminomerkaptotriazollerin bromomalononitril ile reaksiyonu

4-Amino-5-alkil/aril-3-merkaptotriazollerin iyot varlığında metil ketonlar ile reaksiyonu sonucu [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır. Bu reaksiyon, dimetilformamit (DMF) içerisinde mikrodalgada da gerçekleşmektedir (Şekil 2.31) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



Şekil 2.31. Aminomerkaptotriazolollerin metil ketonlar ile reaksiyonu

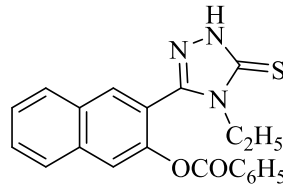
5-Aril-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol ile fenaçil bromürlerin reaksiyonu sonucunda ketonlar oluşmaktadır. Bu keton bileşikleri hidrazin hidratla *in situ* reaksiyona girerek [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinleri vermektedir (Şekil 2.32) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



Şekil 2.32. Triazolotiyadiazinlerin çeşitli ketonlardan ve hidrazin hidrattan sentezi

2.5. Triazol Halkasının Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

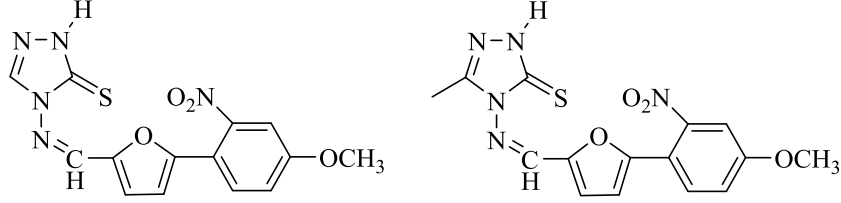
Duran, Dogan ve Rollas (2002), 1,4-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-sübstitüe-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. 1,4-Dihidro-3-(3-benzoiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyonun (Şekil 2.33), 52 adet insan kanser hücre dizisine karşı sitotoksik aktivitesi ileriki çalışmalar için umut verici bulunmuştur.



Şekil 2.33. 1,4-Dihidro-3-(3-benzoiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon

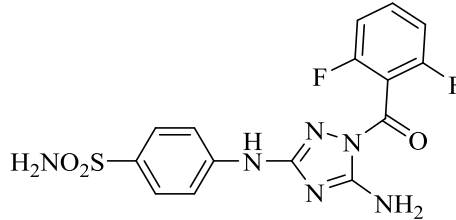
Shivarama Holla vd., (2003) 3-sübstitüe-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlemişler ve 7 tane kanser tipinden (akciğer, kolon, cilt, böbrek, yumurtalık, merkezi sinir sistemi ve kan kanseri) köken alan 60 adet hücre tipine karşı bu bileşiklerin antikanser etkilerini

incelemişlerdir. Bazı bileşikler (Şekil 2.34) diğerlerine göre daha aktif bulunsa da genel olarak bileşikler 10-100 µM aralığında düşük etki göstermiştir.



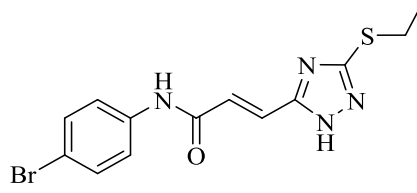
Şekil 2.34. 4-[5-(4-Metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkpto-1,2,4-triazol ve 3-metil-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkpto-1,2,4-triazol

Lin vd., (2005) 1-açıl-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin analoglarını sentezlemişler ve bu bileşiklerin siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörü aktivitelerini incelemişlerdir. 4-((5-Amino-1-(2,6-diflorobenzoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)benzensülfonamid bileşiği (Şekil 2.35) etkili ve selektif CDK1 (IC₅₀= 0.006 µM) ve CDK2 (IC₅₀= 0.002 µM) inhibisyonu göstermiş ve melanom, kolon, prostat, yumurtalık, meme kanseri hücreleri dâhil çeşitli insan tümör hücrelerinde *in vitro* hücresel proliferasyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca bu bileşik *in vivo* insan melanom A375 ksenograft modelinde etkin bulunmuştur.



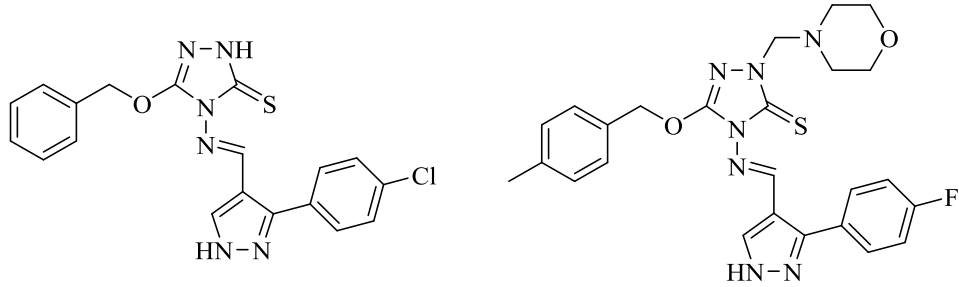
Şekil 2.35. 4-((5-Amino-1-(2,6-diflorobenzoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)benzensülfonamid

Pachuta-Stec vd., (2009) *N*-süstitüe-3-(3-(etiltiyo)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)akrilamid türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. *N*-(4-Bromofenil)-3-(3-(etiltiyo)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)akrilamid (Şekil 2.36) *in vitro* insan akciğer kanser hücre dizisine (A549) karşı 0.28 mM ve 0.14 mM konsantrasyonlarında etkili olduğu bulunmuştur.



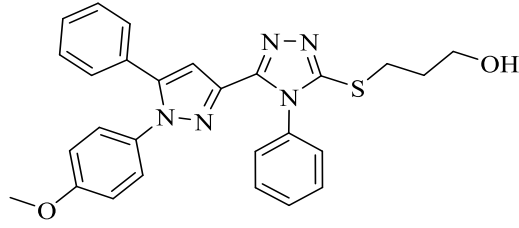
Şekil 2.36. *N-(4-Bromofenil)-3-(3-(etiltiyo)-1H-1,2,4-triazol-5-il)akrilamid*

Sunil vd., (2011) 5-sübstitüe-4-amino-3-merkpto-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden bazılarının insan hepatosellüler karsinom hücre dizisine (HepG2) karşı sitotoksik etkilerini MTT yöntemi ile incelemişlerdir. Standart ilaç doksorubisinle karşılaştırıldığında en aktif bileşikler 4-((3-(4-klorofenil)-1H-pirazol-4-metilen)amino)-5-(benziloksi)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon ($IC_{50}= 0.018 \mu M$) ve 4-((3-(4-florofenil)-1H-pirazol-4-metilen)amino)-2-(morfolinometil)-5-(4-metilbenziloksi)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon ($IC_{50}= 0.034 \mu M$) (Şekil 2.37) olarak tespit edilmiştir.



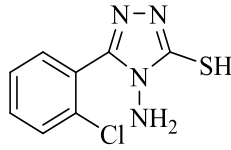
Şekil 2.37. *4-((3-(4-Klorofenil)-1H-pirazol-4-metilen)amino)-5-(benziloksi)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4-((3-(4-florofenil)-1H-pirazol-4-metilen)amino)-2-(morfolinometil)-5-(4-metilbenziloksi)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon*

El-Sayed, Flefel ve Morsy (2012), pirazol halkası taşıyan 1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin insan meme kanseri hücre dizisine (MCF-7) ve insan servikal karsinom hücre dizisine (HeLa) karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. 3-((5-(1-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propan-1-ol bileşiği (Şekil 2.38) standart ilaç doksorubisinle (sırasıyla $IC_{50}= 6.71 \mu M$ ve $8.72 \mu M$) kıyaslandığında MCF-7 ($IC_{50}= 2.72 \mu M$) ve HeLa ($IC_{50}= 2.98 \mu M$) hücrelerine karşı daha iyi antikanser etkinlik göstermiştir.



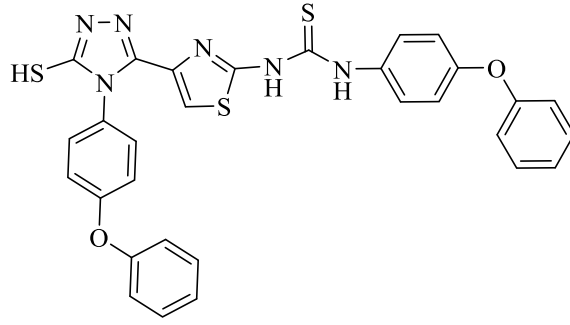
Şekil 2.38. 3-((5-(1-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propan-1-ol

Singha vd., (2012) 1,2,4-triazol türevleri sentezlemişler ve bu bileşikleri (25 mg/kg, vücut ağırlığı) Ehrlich asit tümörüne (EAC) karşı standart ilaç 5-florourasille (20 mg/kg, vücut ağırlığı) kıyaslamışlardır. Sentezlenen bileşikler içinde en yüksek sitotoksik etkiyi gösteren 4-amino-5-merkapt-3-(2-klorofenil)-1,2,4-triazolün (Şekil 2.39) tümör hücresi inhibisyonu (TCI) %63.59 olarak belirlenmiştir.



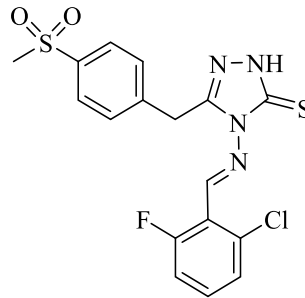
Şekil 2.39. 4-Amino-5-merkapt-3-(2-klorofenil)-1,2,4-triazol

Hassan vd. (2013), 5-(2-aminotiyazol-4-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol içeren bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin insan hepatosellüler karsinom (HepG2), meme adenokarsinom (MCF-7), kolon karsinom (HCT116) ve akciğer karsinom (A549) hücre dizileri üzerine antitümör etkilerini MTT yöntemiyle incelemişlerdir. 1-[4-(5-Merkapt-4-(4-fenoksifenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyazol-2-il]-3-(4-fenoksifenil)tiyoüre bileşiği (Şekil 2.40) HCT116 (LC₅₀= 23.5 µM) ve MCF-7 (LC₅₀= 17.4 µM) hücre dizilerine karşı doksorubisinle (sırasıyla LC₅₀= 37.7 µM ve 26.1 µM) kıyaslanabilir antitümör aktivite göstermiştir.



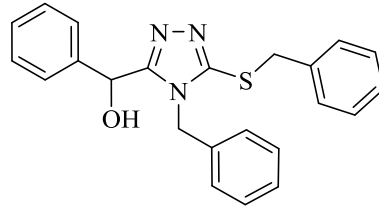
Şekil 2.40. 1-[4-(5-Merkapto-4-(4-fenoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyazol-2-il]-3-(4-fenoksifenil) tiyöüre

Sumangala vd. (2013), 5-[4-(metilsülfonil)benzil]-4-((arilmetilen)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler sentezlemişler ve bu türevlerin MTT yöntemi ile insan epitelyal servikal karsinom (HeLa) hücrelerine karşı sitotoksitelerini araştırmışlardır. Standart ilaç doksorubisinle ($EC_{50}= 2.5 \mu M$) karşılaştırıldığında 4-[[2-kloro-6-florofenil)metilen]amino}-5-[4-(metilsülfonil)benzil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ($EC_{50}= 25 \mu M$) bileşiği (Şekil 2.41) diğer bileşiklerden daha iyi aktivite göstermiştir.



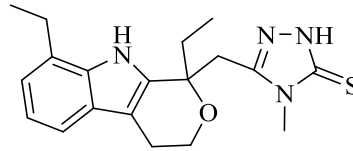
Şekil 2.41. 4-[[2-Kloro-6-florofenil)metilen]amino}-5-[4-(metilsülfonil)benzil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon

Cihan-Üstündağ vd. (2014), 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler sentezlemişlerdir. 4-Benzil-3-(benziltiyö)-5-[hidroksi(fenil)metil]-4H-1,2,4-triazol (Şekil 2.42) lösemi (CCRF-CEM, RPMI-8226 ve SR), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (HOP-92), melanom (UACC-62) ve böbrek kanseri hücrelerine (UO-31) karşı %25-58 aralığında antiproliferatif etki göstermiştir.



Şekil 2.42. 4-Benzil-3-(benziltiyo)-5-[hidroksi(fenil)metil]-4H-1,2,4-triazol

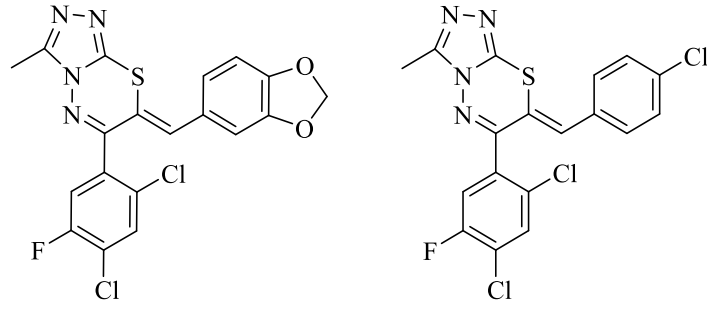
Çıkla-Süzgün vd. (2015), 1,2,4-triazol halkası taşıyan etodolak türevi bileşikler sentezlemişler ve bu türevlerin insan karaciğer kanseri hücre dizilerine (Huh7, Mahlavu, HepG2, FOCUS) karşı antikanser etkilerini araştırmışlardır. 5-[(1,8-Dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (Şekil 2.43) Huh7 hücre dizisine karşı 4.29 µM IC₅₀ değeriyle önemli antikanser etki göstermiştir.



Şekil 2.43. 5-[(1,8-Dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon

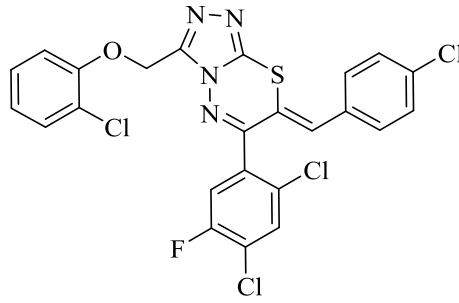
2.6. Triazolotiyadiazin Halkasının Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

Shivarama Holla vd. (2001), 7-ariliden-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-sübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bunların antikanser etkilerini araştırmışlardır. Bazı bileşiklerin (Şekil 2.44) akciğer kanseri (NCI-H460), meme kanseri (MCF-7) ve merkezi sinir sistemi kanseri (SF 268) hücrelerine karşı etkili olduğunu belirlemişlerdir.



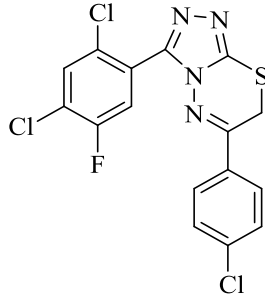
Şekil 2.44. 7-(1,3-Benzodioksol-5-ilmetilen)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-metil-1,2,4-triazolo [3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin ve 7-(4-klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-metil-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin

Shivarama Holla vd. (2006), 7-ariliden-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-ariloksimetil/anilinometil-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin akciğer, kolon, cilt, böbrek, yumurtalık, merkezi sinir sistemi ve kan kanserlerinden türeyen 60 adet hücre dizisine karşı antikanser etkilerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşikler içinde 7-(4-klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-((2-klorofenoksi)metil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin ($GI_{50} < 10 \mu M$) (Şekil 2.45) test edilen bütün hücelere karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir.



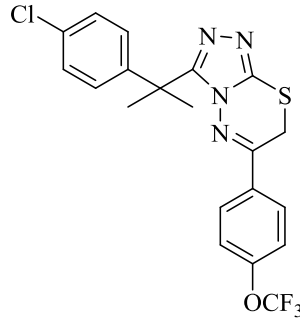
Şekil 2.45. 7-(4-Klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-((2-klorofenoksi)metil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin

Bhat vd. (2009), 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6-(süstitüefenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu türevlerin lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, cilt, yumurtalık, prostat ve meme kanserlerinden köken alan 60 adet hücre dizisine karşı *in vitro* antitümör etkilerini araştırmışlardır. 3-(2,4-Dikloro-5-florofenil)-6-(4-klorofenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin ($GI_{50} = 1.06-25.4 \mu M$) (Şekil 2.46) test edilen bütün kanser hücrelerine karşı önemli antiproliferatif aktivite göstermiştir.



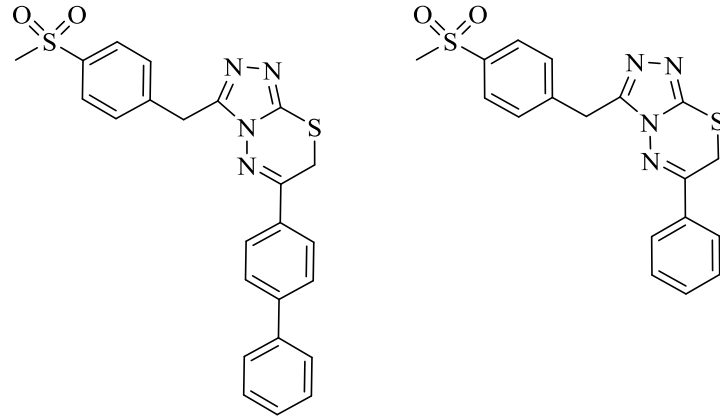
Şekil 2.46. 3-(2-(4-Dikloro-5-florofenil)-6-(4-klorofenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin

Puthiyapurayil vd. (2012), 6-*aril*-3-[2-(4-sübstitüefenil)propan-2-il]-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vitro* sitotoksik etkilerini tripan mavi testi ve MTT yöntemi ile incelemişlerdir. Standart ilaç doksorubisinle (A549 hücre dizisi için IC_{50} = 4.52 μ M, MCF-7 hücre dizisi için IC_{50} = 3.44 μ M) karşılaştırıldığında, sentezlenen bileşikler arasında 3-(2-(4-klorofenil)propan-2-il)-6-(4-(triflorometoksi)fenil)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin (Şekil 2.47) insan akciğer kanseri (A549) (IC_{50} = 18.20 μ M) ve insan meme kanseri (MCF-7) (IC_{50} = 10.54 μ M) hücrelerine karşı en iyi aktiviteyi göstermiştir.



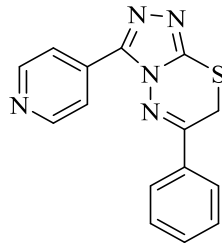
Şekil 2.47. 3-(2-(4-Klorofenil)propan-2-il)-6-(4-(triflorometoksi)fenil)-7*H*-[1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin

Sumangala vd. (2012), 6-sübstitüe-3-[4-(metilsülfonil)benzil]-7*H*-[1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin sitotoksitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 6-(bifenil-4-il)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin (IC_{50} = 12.5 μ M) ve 3-(4-(metilsülfonil)benzil)-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin (IC_{50} = 25 μ M) (Şekil 2.48) insan kolon epitelyal hücreleri (HT-29) üzerine en iyi sitotoksik aktiviteyi göstermişlerdir.



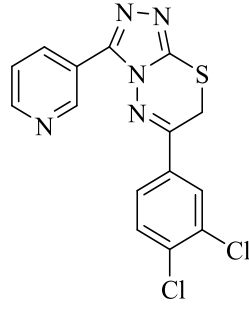
Şekil 2.48. 6-(Bifenil-4-il)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(4-(metilsülfonil)benzil)-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

Kamel ve Megally Abdo (2014), triazolotiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin insan mide kanseri (NUGC), insan kolon kanseri (DLD1), insan karaciğer kanseri (HA22T ve HepG2), nazofarenks kanseri (HONE1), insan meme kanseri (MCF) ve normal fibroblast hücrelerine (WI38) karşı *in vitro* sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. 6-Fenil-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (Şekil 2.49) DLD1 hücreleri hariç test edilen diğer bütün kanser hücrelerine karşı önemli sitotoksik etki gösterdiği ($IC_{50} < 800$ nM) ve WI38 hücrelerini ise çok daha az etkilediği ($IC_{50} > 10,000$ nM) gözlemlenmiştir.



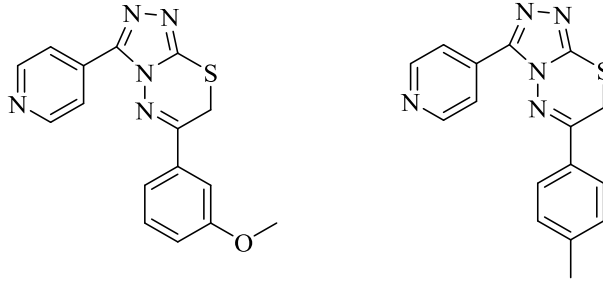
Şekil 2.49. 6-Fenil-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

Khan vd. (2014a), bazı triazolotiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin akciğer kanseri hücrelerine (H157) karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Standart ilaç vinkristinle (1.03 ± 0.04 μ M) karşılaştırıldığında 6-(3,4-diklorofenil)-3-(piridin-3-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazinin ($IC_{50} = 0.96 \pm 0.43$ μ M) (Şekil 2.50) en yüksek antiproliferatif etkiyi gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 2.50. 6-(3,4-Diklorofenil)-3-(piridin-3-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

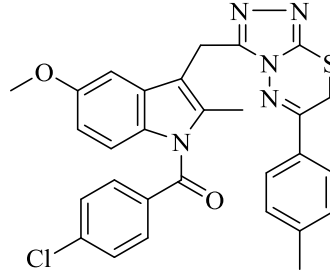
Khan vd. (2014b), 3,6-disübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin böbrek fibroblast hücrelerine (BHK-21) karşı sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Standart ilaç vinkristin (%74.5 inhibisyon) ile karşılaştırıldığında 6-(3-metoksifenil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (%73.3 inhibisyon) ve 3-(piridin-4-il)-6-(*p*-tolil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (%72.6 inhibisyon) (Şekil 2.51) BHK-21 hücrelerine karşı en iyi inhibisyonu göstererek kanser tedavisi için potansiyel inhibitörler olduklarını kanıtlamışlardır.



Şekil 2.51. 6-(3-Metoksifenil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(piridin-4-il)-6-(*p*-tolil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

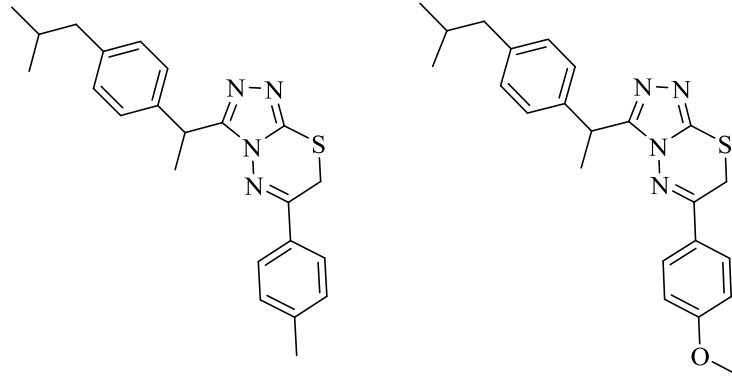
Sever vd. (2016), indometazinden hareketle 3-[5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1*H*-indol-3-il)metil]-6-aril-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin T98 insan glioma hücre dizisi üzerindeki antiproliferatif etkilerini araştırmışlardır. MTT deneyi ile antikanser etkili olduğu tespit edilen 3-[5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1*H*-indol-3-il)metil]-6-(4-metilfenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin bileşiğinin (Şekil 2.52) apoptoza olası etkileri akım sitometrisi ile; COX-2, kaspaz 3, 8 ve 9, sitokrom c mesajcı ribonükleik asit (mRNA) rölaf miktar ölçümleri Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir

Reaksiyonu (RT-PCR) ile yapılmıştır. Bu bileşiğin kontrol grubuna göre COX-2 mRNA miktarını anlamlı ölçüde azalttığı ve diğer parametrelerde (Kaspaz 3, 8, 9, sitokrom c) anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 2.52. 3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-6-(4-metilfenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin

Aytaç vd. (2016), 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin insandan köken alan karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanser hücre dizilerine karşı sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. IC₅₀ değeri ~5 µM'dan düşük bulunan bileşiklerin genişletilmiş karaciğer kanser hücre dizisi paneli (Huh7, HepG2, Hep3B, Mahlavu, FOCUS, SNU475) üzerine sitotoksik aktiviteleri ve Huh7 hücrelerinde apoptoz ve hücre döngüsü üzerine etkileri incelenmiştir. Bazı bileşikler, Huh7 hücrelerinde apoptozu ve SubG1 hücre döngüsü tutulumunu indüklemişlerdir. Bu bileşikler arasında, 3-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etil]-6-(4-metilfenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin ve 3-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etil]-6-(4-metoksifenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin bileşiklerinin (Şekil 2.53) etki mekanizmaları araştırılmıştır. Bu bileşikler, Huh7 ve Mahlavu hücrelerinde apoptozu Apoptoz Sinyali Düzenleyici Kinaz-1 (ASK-1) aktivasyonu ve Akt inhibisyonu aracılığıyla indüklemişlerdir.



Şekil 2.53. 3-[1-[4-(2-Metilpropil)fenil]etil]-6-(4-metilfenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin ve 3-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etil]-6-(4-metoksifenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2,4'-Dibromoasetofenon	: Acros, Belçika
2-Amino-6-bromobenzotiyazol	: Acros, Belçika
2-Amino-6-klorobenzotiyazol	: Acros, Belçika
2-Amino-6-florobenzotiyazol	: Alfa-Aesar, Almanya
2-Amino-6-metoksibenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-6-metilbenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Aminobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Aminotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-2'-asetonafton	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-kloroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-siyanoasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-floroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-metilasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-metoksiasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-nitroasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-4'-triflorometilasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
3-(Piridin-3-il)propiyonik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Absolü etanol	: J.T. Baker, Hollanda
Akt Kolorimetrik hücre içi enzime bağlı immunosorbent deney (ELISA) Kiti	: Thermo Fisher Scientific, ABD
Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Cisplatin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetil sülfoksit (DMSO)	: Sigma-Aldrich, Almanya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck, Almanya
Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Floresan izotiyosiyanat (FITC) Anneksin V apoptoz belirleme kiti	: BD Pharmingen, ABD
GSK690693	: Sigma-Aldrich, Almanya
Kloroasetil klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya

Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Roswell Park Memorial Institute (RPMI)	: Sigma-Aldrich, Almanya
TEA	: Merck, Almanya
Tiyokarbohidrazit	: Acros, Belçika
Toluen	: Merck, Almanya

3.2. Kullanılan Hücre Dizileri

A549 Hücre Dizisi	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (ATCC)
NIH/3T3 Hücre Dizisi	: ATCC

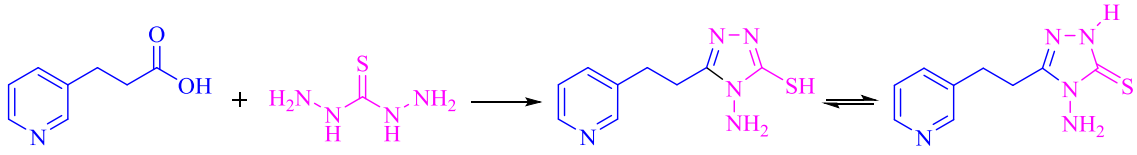
3.3. Kullanılan Cihazlar

Akım sitometre	: BD FACSAria, ABD
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler-Toledo MP90, ABD
Hassas terazi	: Mettler-Toledo, ABD
İnfrared (IR) spektrofotometresi	: Shimadzu, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, Japonya
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, Almanya
Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrometresi	: Agilent, ABD Bruker, ABD
Rotavapor	: Büchi R-100, İsviçre

3.4. Başlangıç ve Sonuç Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

3.4.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmesi (Yöntem 1)

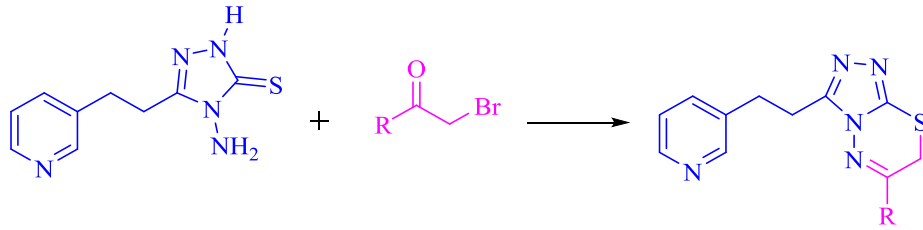
Eşdeğer miktar 3-(piridin-3-il)propiyonik asit ve tiyokarbohidrazit 170-175 °C'de yağ banyosunda 2 saat karıştırılmıştır. Ürün sıcak su ile yıkanmış ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 3.1) (Altıntop vd., 2011a).



Şekil 3.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun sentezi

3.4.2. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin türevlerinin elde edilmesi (Yöntem 2)

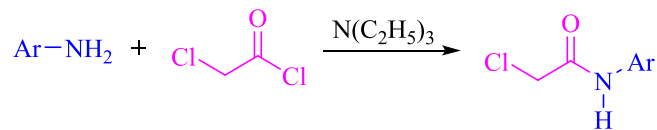
Eşdeğer miktar 4-amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-bromo-1-ariletanon türevi etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 8 saat ısıtılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmıştır. Kurutulduktan sonra etanol ile kristallendirilmiştir (Şekil 3.2) (Altıntop vd., 2011b).



Şekil 3.2. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin türevlerinin sentezi

3.4.3. 2-Kloro-N-(aril)asetamid türevlerinin elde edilmesi (Yöntem 3)

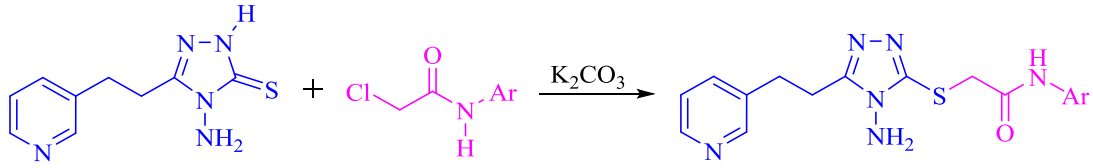
Aril amin susuz toluen içerisinde çözülmüştür. Bu çözeltiliye aril aminle eşdeğer miktar TEA ilave edilmiştir. Aril aminle eşdeğer miktar kloroasetil klorür de damlatma hunisinde susuz toluen içinde çözülmüştür. Aril amin çözeltisini içeren balon buz banyosuna yerleştirilmiştir. Damlatma hunisindeki kloroasetil klorür çözeltisi, aril amin çözeltisi üzerine damla damla ilave edilmiştir. Bu işlem sonrasında, oluşan karışımın çözücüsü rotavaporda uçurulmuştur. Ürün su ile yıkanmış ve etanol ile kristallendirilmiştir (Şekil 3.3) (Altıntop vd., 2011a).



Şekil 3.3. 2-Kloro-N-(aril)asetamid türevlerinin sentezi

3.4.4. 2-[(4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(aril)asetamit türevlerinin elde edilmesi (Yöntem 4)

Eşdeğer miktar 4-amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-kloro-N-(aril)asetamit potasyum karbonat katalizörlüğünde aseton içerisinde 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon ortamının çözücüsü rotavaporda uçurulmuştur. Ürün su ile yıkanıp etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. 2-[(4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(aril)asetamit türevlerinin sentezi

3.5. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

3.5.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) çalışmaları

İTK, reaksiyonların takibinde kullanılmıştır. İTK çalışmalarında, adsorban olarak 20x20 cm hazır silika jel plakları ve çözücü sistemi olarak da petrol eteri-etil asetat (3:1, 1:1) çözücü sistemi kullanılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan son ürün ve başlangıç maddelerine ait örnekler, etil alkolde çözülerek plağa uygulanmış ve İTK tankında sürüklenmiştir. Sürüklenme bitince 254 ve 366 nm dalga boyunda ultraviyole (UV) ışık altında lekeler tespit edilmiştir.

3.5.2. Erime noktası (E.N.) tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir ucu kapalı kılcal borular kullanılarak erime derecesi tayin cihazı ile belirlenmiştir.

3.5.3. IR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, IRPrestige-21 Fourier Transform (FT) IR spektrometresinde alınmıştır.

3.5.4. NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları, DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra NMR spektrometresinde alınmıştır.

3.5.5. Kütle spektrumlarının alınması

Bileşiklerin Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) analizleri, metanol içinde çözelti haline getirildikten sonra elektrosprey iyonlaştırma (ESI) tekniği kullanılarak kütle spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

3.6. *In vitro* Etki Çalışmaları

3.6.1. Bileşiklerin deney için hazırlanması

Triazolotiyadiazin (**2a-j**) ve triazol (**3a-g**) türevi bileşiklerin, pozitif kontrol cisplatinin stok çözeltileri (40 mg/mL) DMSO içinde hazırlanmıştır. Bu stoktan kullanılmak üzere, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.81, 3.91, 1.95 ve 0.98 mg/mL konsantrasyonları (en yüksek DMSO oranı %0.1 olacak şekilde) hazırlanmıştır.

3.6.2. Deneylerde kullanılan hücreler

A549 İnsan akciğer adenokarsinom hücreleri (ATCC® CCL-185™), %10 fetal sıgır serumu, %1 penisilin/streptomisin içeren RPMI 1640 besi yerinde, karbon dioksitli etüvde, %95 bağıl nemde 37 °C’de kültür ortamında çoğaltılmıştır.

NIH/3T3 Fare embriyonik fibroblast (sağlıklı) hücreleri (ATCC CRL-1658™) ise, %10 fetal sıgır serumu, %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM besi yerinde, karbon dioksitli etüvde, %95 bağıl nemde 37 °C’de kültür ortamında çoğaltılmıştır.

3.6.3. Sitotoksik etki testi

Hücre canlılığını belirlemek amacı ile Mosmann (1983) tarafından belirtilen MTT protokolü uygulanmıştır. Bileşiklerin 0.97-500 µg/mL arasında on seri dilüsyonu (0.98, 1.95, 3.91, 7.81, 15.63, 31.25, 62.5, 125 µg/mL) negatif ve pozitif kontrol cisplatin ile birlikte plakalara uygulanarak 24 saat 37°C’de inkübe edilmiştir (%5 CO₂, %95 nem) (Akalin Çiftçi vd., 2017). İnkübasyon süresinin sonunda, her bir kuyucuğa 20 µL MTT boyası (5 mg/mL) eklenerek, hücreler 37 °C’de 4 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. Bu işlem sonrasında, hücrelerden MTT boyası uzaklaştırılarak her bir kuyucuğa 200 µL DMSO ilave edilmiş ve 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Renk değişimi, ELx808-IU Bio-Tek plaka okuyucusunda 540 nm’de tespit edilmiştir. Bileşiklerin her bir derişimi için %inhibisyon değerleri belirlenmiştir. Bu değerlere karşılık derişimleri ile doz-yanıt eğrisi çizilerek bileşiklerin inhibitör derişim 50 (IC₅₀) değerleri hesaplanmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

$$\% \text{İnhibisyon} = 100 - \left[\frac{(\text{OD}_{\text{test maddesi}} - \text{OD}_{\text{kör}})}{(\text{OD}_{\text{çözücü kontrol}} - \text{OD}_{\text{kör}})} \times 100 \right]$$

Selektivite indeks (SI) değerleri aşağıdaki formül kullanılarak belirlenmiştir (Zhou vd., 2016).

$$SI = \text{NIH/3T3 hücre dizisi için } IC_{50} / \text{A549 hücre dizisi için } IC_{50}$$

3.6.4. Apoptozun belirlenmesi

MTT metodu ile aktif olduğu belirlenen bileşiklerin (IC_{50} konsantrasyonlarında) A549 hücrelerinde apoptoz üzerine etkileri, akım sitometride FITC Anneksin V apoptoz belirleme kiti ile üretici firmanın talimatlarına göre belirlenmiştir (Altıntop vd., 2018). Bileşikler ile inkübe edilen hücreler etiketlenmiş tüplerde 400 g.de 5 dakika santrifüj edilmiş ve 1xPBS ile iki defa yıkanmıştır. Daha sonra hücreler 1×10^6 hücre/mL olacak şekilde 1xAnneksin-V bağlanma çözeltilisinde süspanse edilerek bu hücre çözeltilisinden 100 μ L alınarak tüplere aktarılmıştır. Hücreler 5 μ L Anneksin V FITC ve 5 μ L propidyum iyodür (PI) boyaları hücreler ile muamele edilmiştir. Daha sonra hücreler oda sıcaklığında karanlık bir ortamda 15 dakika bekletilerek boyanın bağlanması sağlanmıştır. 400 μ L 1xAnneksin-V bağlanma hücre çözeltilisi akım sitometri tüplerine aktarılmış ve BD FACSAria akım sitometre FACSDiva versiyon 6.1.1 yazılımı kullanılarak erken ve geç apoptotik hücre miktarı pozitif kontrole göre belirlenmiştir.

3.6.5. Akt aktivite testi

Kuyucuklara 10.000 hücre ekildikten sonra 24 saat inkübatörde bekletilmiştir. Daha sonra hücreler bileşik **2c** (2.95, 5.92, 11.83 μ g/mL), **2d** (3.94, 7.88, 15.75 μ g/mL), **3b** (0.98, 1.95, 3.90 μ g/mL), **3d** (0.98, 1.95, 3.90 μ g/mL), **3g** (0.98, 1.95, 3.90 μ g/mL), cisplatin (2.88, 5.75, 11.50 μ g/mL) ve Akt inhibitörü GSK690693'ün (1.50, 3.075, 6.15 μ g/mL) üç farklı dozu ile 24 saat inkübe edildikten sonra üretici firmanın önerilerine uygun şekilde Akt Kolorimetrik hücre içi ELISA Kiti protokolü uygulanmıştır. Özetle, kuyucuklardan medyum uzaklaştırılmış ve 100 μ L %4 formaldehit eklenmiştir. Plaka çeker ocakta 15 dk. inkübe edilmiştir. Formaldehit uzaklaştırılmış ve plaka 100 μ L/kuyucuk olacak şekilde 1X tris-borat solüsyonu (TBS) ile iki kez yıkanmıştır. 1X TBS uzaklaştırılmış ve her kuyucuğa 100 μ L 1X permeabilizasyon çözeltilisi eklenmiş ve 15 dk. oda sıcaklığında bekletilmiştir. 1X Permeabilizasyon çözeltilisi uzaklaştırdıktan sonra kuyucuklar 100 μ L 1X TBS ile bir kez yıkanmıştır. 1X TBS uzaklaştırılmış ve kuyucuklara 100 μ L sönüm solüsyonu eklenerek 20 dk. oda sıcaklığında 20 dk. beklenmiştir. Sonra bu solüsyon uzaklaştırılmıştır. Plaka 1 kez 1X TBS ile yıkanmış ve kuyucuklara 100 μ L bloklama çözeltilisi eklenerek oda sıcaklığında 30 dk. bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda bloklama çözeltilisi uzaklaştırılarak kuyucuklara 50 μ L primer

antikor eklenmiştir. Plaka kapatıcı ile kapatılarak 4 °C’de bir gece bekletilmiştir. Primer antikor uzaklaştırılarak plaka kuyucuklar 100 µL yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Yıkama çözeltisi uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklara 100 µL dilüe yabanturpu peroksidaz (HRP) konjugatı eklenmiştir. 30 dk. oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Sonra bu konjugat uzaklaştırılarak her kuyucuğa 100 µL 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin (TMB) durdurma solüsyonu eklenmiş ve absorbans değerleri 450 nm’de 30 dk. okunmuştur. Deney üç tekrarlı gerçekleştirilmiştir. Kuyucukların blank değeri bileşik verilen ve verilmeyen kontrol hücrelerinin değerlerinden çıkarılmıştır. %Akt aktivitesi, bileşik verilen ve verilmeyen kontrol hücrelerinin rölatif absorbansı olarak belirlenmiştir (Altıntop vd., 2018).

3.7. Moleküler Docking

Akt inhibitörü bileşikler Schrödinger’s Maestro moleküler docking programının “ligand hazırlama” modülünde Optimize Potansiyel Sıvı Simülasyonları (OPLS_2005) aracılığıyla fizyolojik pH’da enerji minimizasyonu ile hazırlanmıştır. Akt enziminin kompleks X-ışını kristal yapısı protein veri bankasından (PDB) alınmıştır (PDB kod: 3OW4) (Bencsik vd., 2010). Seçili kodlu enzim docking analizleri için Schrödinger yazılımının “protein hazırlama” modülünde optimize edilmiştir. Moleküler docking çalışmalarında, ligandların topolojilerinin tahmini için bu enzimlerin substrat bağlanma bölgesinde Glide/XP docking protokolleri uygulanmıştır (Schrödinger Release 2016-2: Schrödinger, LLC, New York, NY, USA).

3.8. *In Silico* ADME Çalışmaları

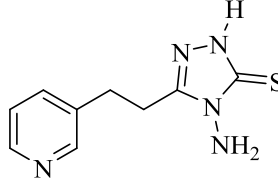
Triazolotiyadiazin (**2a-j**) ve triazol (**3a-g**) türevi bileşiklerin farmakokinetik özelliklerini, Lipinski’nin beş kuralına ve Jorgensen’in üç kuralına uygunluklarını değerlendirmek için, Schrödinger’s Maestro moleküler modelleme programının QikProp modülü kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Kimyasal Çalışmalar

4.1.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1)

3-(Piridin-3-il)propiyonik asit (0.03 mol, 4.53 g) ve tiyokarbohidrazit (0.03 mol, 3.18 g) kullanılarak Yöntem 1'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.1).

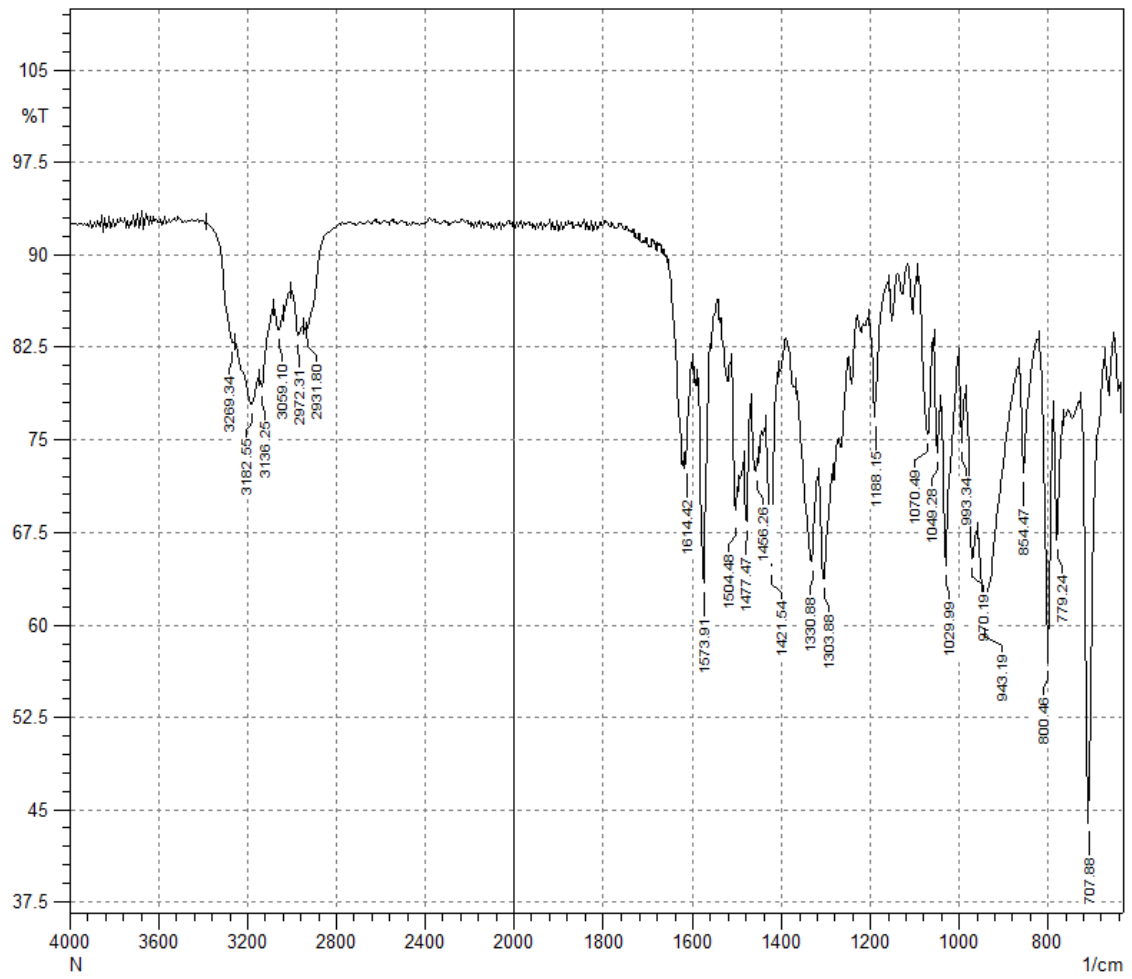


Şekil 4.1. Bileşik 1

Verim : %80

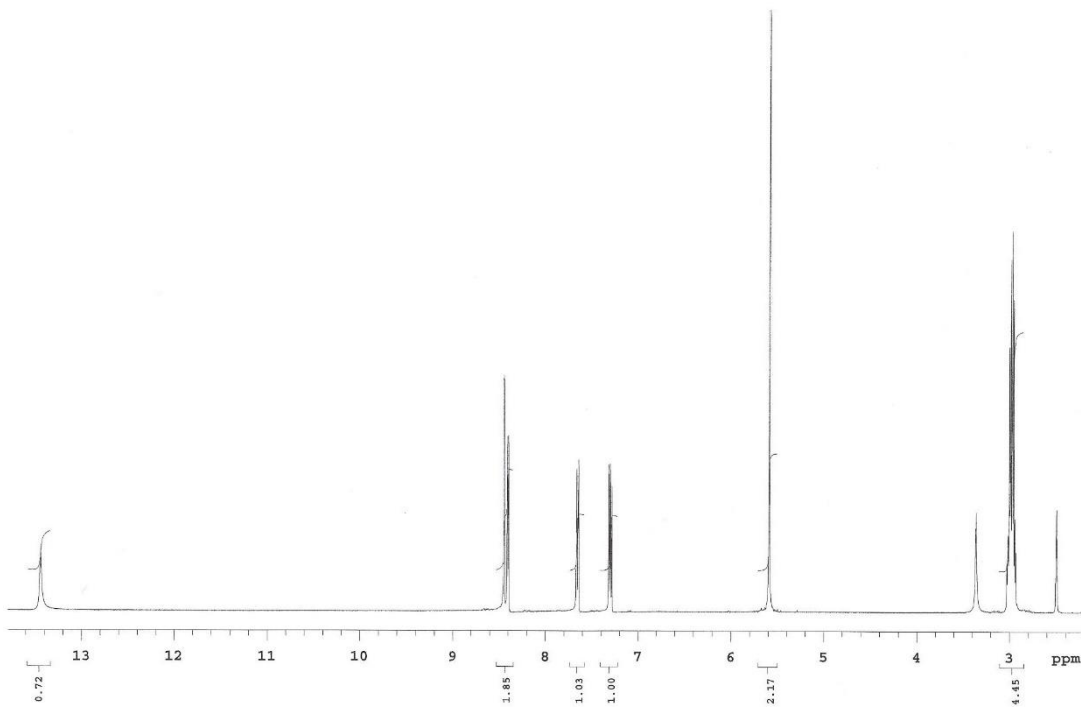
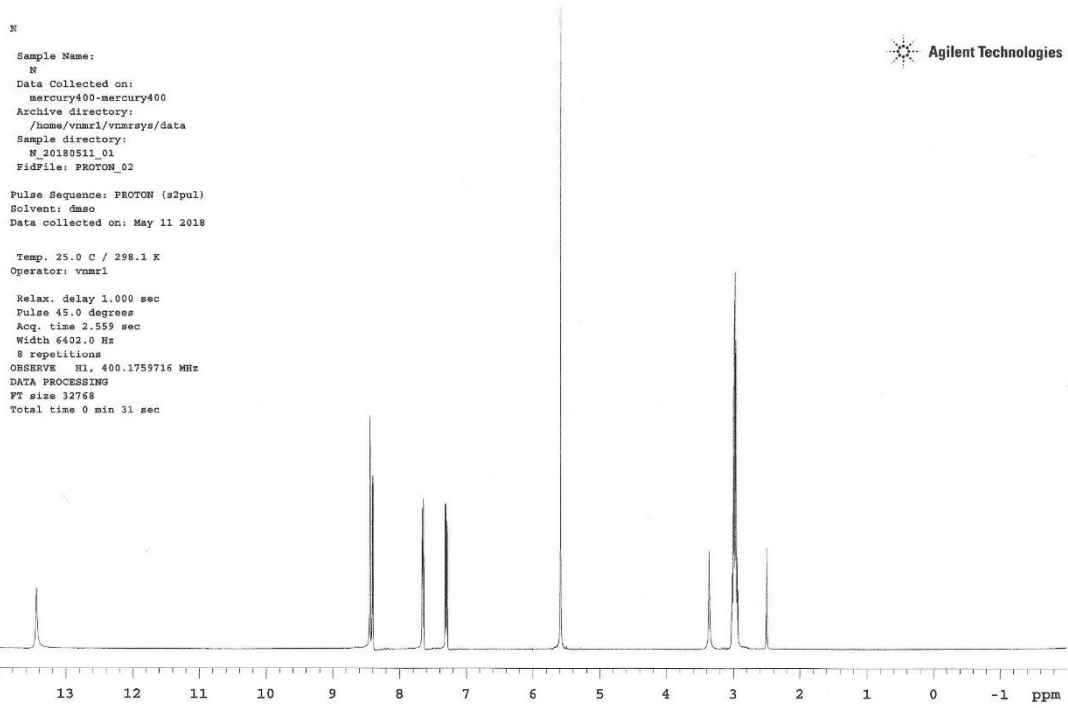
E.N. : 170.5 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3269.34, 3182.55, 3136.25 (N-H gerilim bandları), 3059.10 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2972.31, 2931.80 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614.42, 1573.91, 1504.48, 1477.47, 1456.26 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bandları), 1421.54, 1330.88, 1303.88, 1188.15, 1070.49, 1049.28, 1029.99 (C-H eğilme, C-N, C=S gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 993.34, 970.19, 943.19, 854.47, 800.46, 779.24, 707.88 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Bileşik 1'in IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2.93-3.03 (m, 4H), 5.58 (s, 2H), 7.30 (dd, J = 4.8 Hz, 7.80 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 2.00 Hz, 7.60 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.60 Hz, 4.80 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 13.44 (s, 1H) (Şekil 4.3).

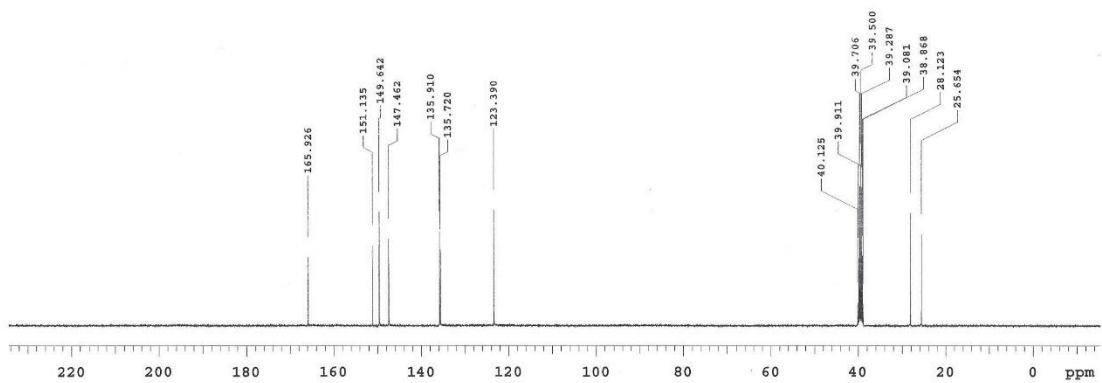
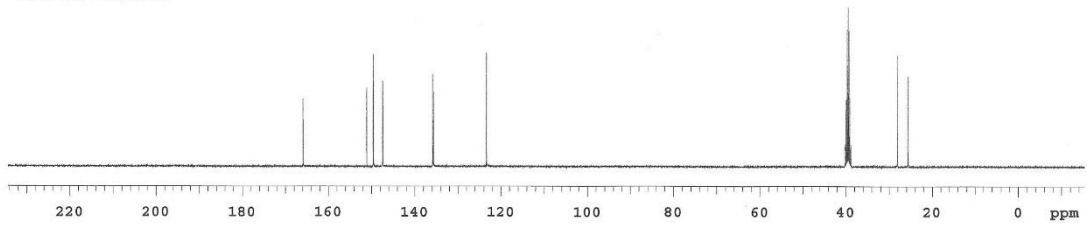


Şekil 4.3. Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 25.65 (CH_2), 28.12 (CH_2), 123.39 (CH), 135.72 (CH), 135.91 (C), 147.46 (CH), 149.64 (CH), 151.13 (C), 165.93 (C) (Şekil 4.4).

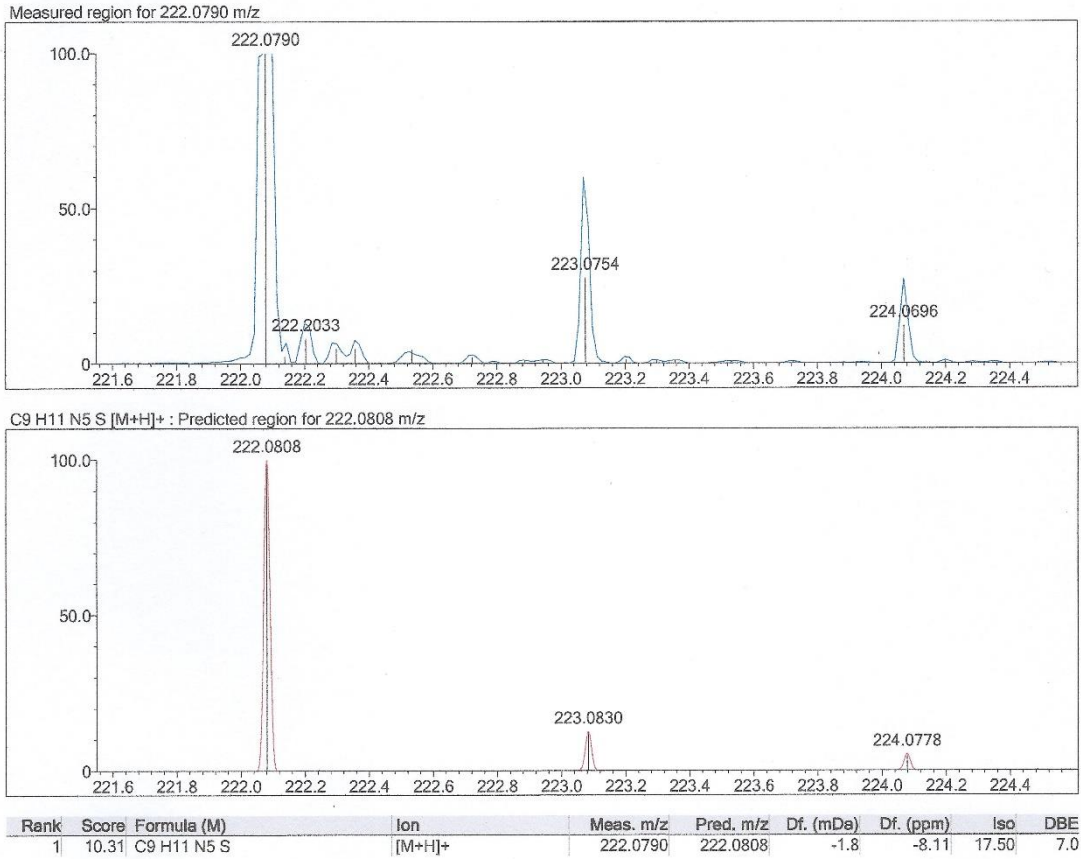
N

Sample Name:
N
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
N_20180511_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: May 11 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line Broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 20 min



Şekil 4.4. Bileşik 1'in ¹³C NMR spektrumu

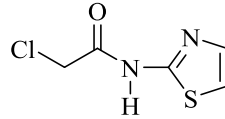
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ C₉H₁₁N₅S için hesaplanan: 222.0808, bulunan: 222.0790 (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Bileşik 1'in HRMS spektrumu

4.1.2. 2-Kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamit

2-Aminotiyazol (0,05 mol; 5.007 g), trietilamin (0,05 mol; 5.06 g= 6.97 mL) ve kloroasetil klorür (0,05 mol; 5.65 g= 3.98 mL) kullanılarak Yöntem 3'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.6).



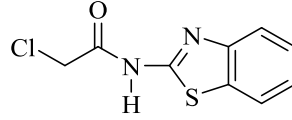
Şekil 4.6. 2-Kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamit

Verim: %81

DeneySEL E.N.: 165-166 °C, Literatür E.N.: 162-164 °C (Cesur, 1987)

4.1.3. 2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid

2-Aminobenzotiyazol (0,05 mol; 7.51 g), trietilamin (0,05 mol; 5.06 g= 6.97 mL) ve kloroasetil klorür (0,05 mol; 5.65 g= 3.98 mL) kullanılarak Yöntem 3'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.7).



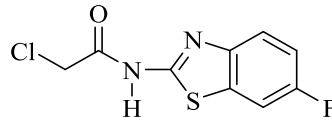
Şekil 4.7. 2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid

Verim: %80

Deneysel E.N.: 157 °C, Literatür E.N.: 156 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

4.1.4. 2-Kloro-N-(6-florobenzotiyazol-2-il)asetamid

2-Amino-6-florobenzotiyazol (0,05 mol; 8.41 g), trietilamin (0,05 mol; 5.06 g= 6.97 mL) ve kloroasetil klorür (0,05 mol; 5.65 g= 3.98 mL) kullanılarak Yöntem 3'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.8).



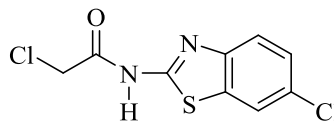
Şekil 4.8. 2-Kloro-N-(6-florobenzotiyazol-2-il)asetamid

Verim: %77

Deneysel E.N.: 181-182 °C, Literatür E.N.: 177-179 °C (Patel vd., 2012)

4.1.5. 2-Kloro-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamid

2-Amino-6-klorobenzotiyazol (0,05 mol; 9.23 g), trietilamin (0,05 mol; 5.06 g= 6.97 mL) ve kloroasetil klorür (0,05 mol; 5.65 g= 3.98 mL) kullanılarak Yöntem 3'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.9).



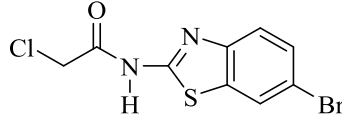
Şekil 4.9. 2-Kloro-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamid

Verim: %88

Deneysel E.N.: 197 °C, Literatür E.N.: 198 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

4.1.6. 2-Kloro-N-(6-bromobenzotiyazol-2-il)asetamid

2-Amino-6-bromobenzotiyazol (0,05 mol; 11,455 g), trietilamin (0,05 mol; 5.06 g= 6.97 mL) ve kloroasetil klorür (0,05 mol; 5.65 g= 3.98 mL) kullanılarak Yöntem 3'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.10).



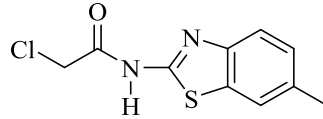
Şekil 4.10. 2-Kloro-N-(6-bromobenzotiyazol-2-il)asetamid

Verim: %85

Deneysel E.N.: 227-228 °C, Literatür E.N.: 204 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

4.1.7. 2-Kloro-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamid

2-Amino-6-metilbenzotiyazol (0,05 mol; 8.212 g), trietilamin (0,05 mol; 5.06 g= 6.97 mL) ve kloroasetil klorür (0,05 mol; 5.65 g= 3.98 mL) kullanılarak Yöntem 3'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.11).



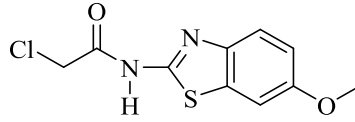
Şekil 4.11. 2-Kloro-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamid

Verim: %76

Deneysel E.N.: 183 °C, Literatür E.N.: 183 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

4.1.8. 2-Kloro-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamid

2-Amino-6-metoksibenzotiyazol (0,05 mol; 9.012 g), trietilamin (0,05 mol; 5.06 g= 6.97 mL) ve kloroasetil klorür (0,05 mol; 5.65 g= 3.98 mL) kullanılarak Yöntem 3'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.12).



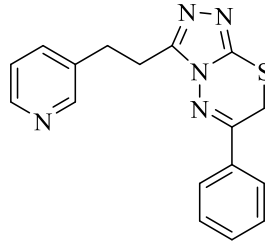
Şekil 4.12. 2-Kloro-N-(6-metoksibenzotriazol-2-il)asetamid

Verim: %79

Deneysel E.N.: 160-164 °C, Literatür E.N.: 188 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

4.1.9. 6-Fenil-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2a)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromoasetofenon (1.5 mmol, 0.2986 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.13).

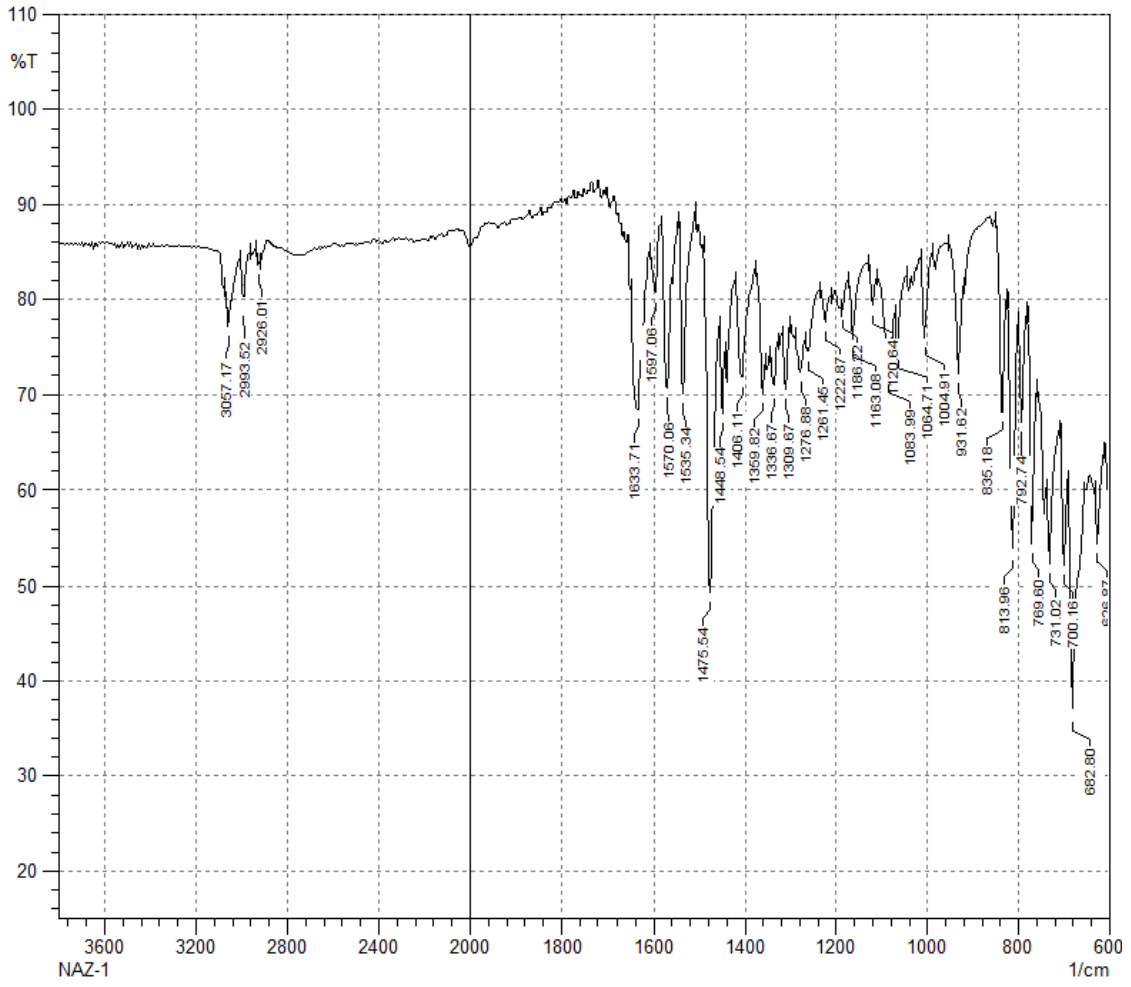


Şekil 4.13. Bileşik 2a

Verim : %81

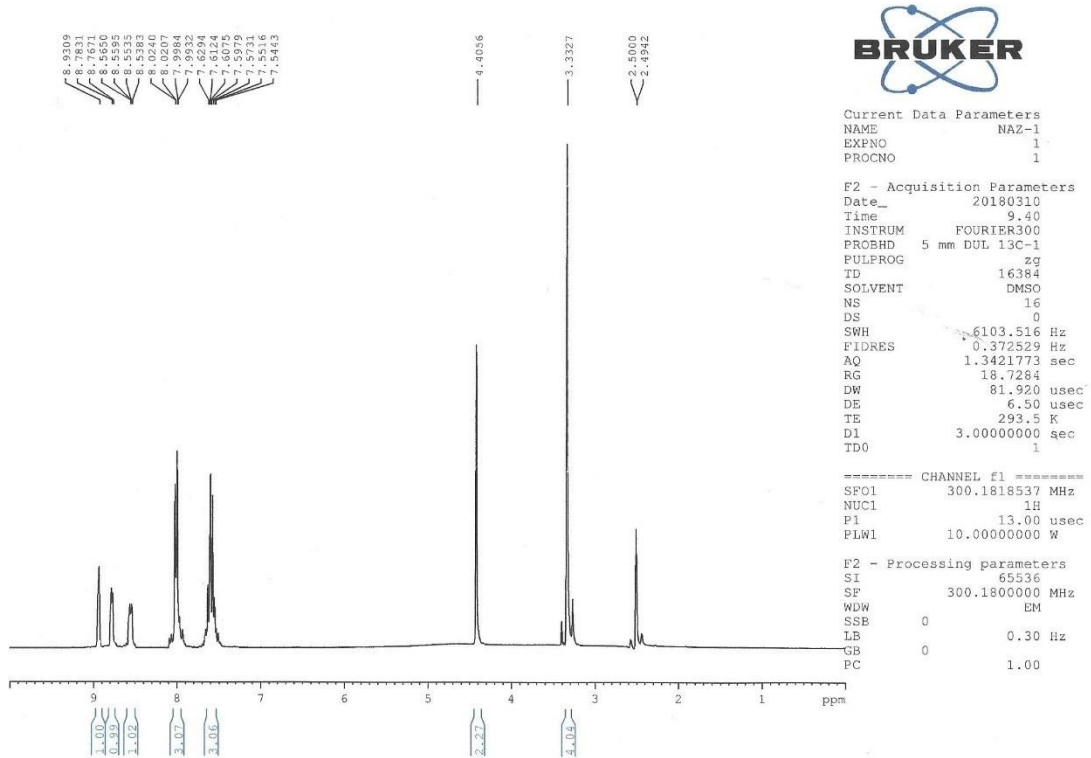
E.N. : 122.6 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3057.17 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2993.52, 2926.01 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1633.71, 1597.06, 1570.06, 1535.34, 1475.54, 1448.54 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1406.11, 1359.82, 1336.67, 1309.67, 1276.88, 1261.45, 1222.87, 1186.22, 1163.08, 1120.64, 1083.99, 1064.71, 1004.91 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 931.62, 835.18, 813.96, 792.74, 769.60, 731.02, 700.16, 682.80, 626.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.14).



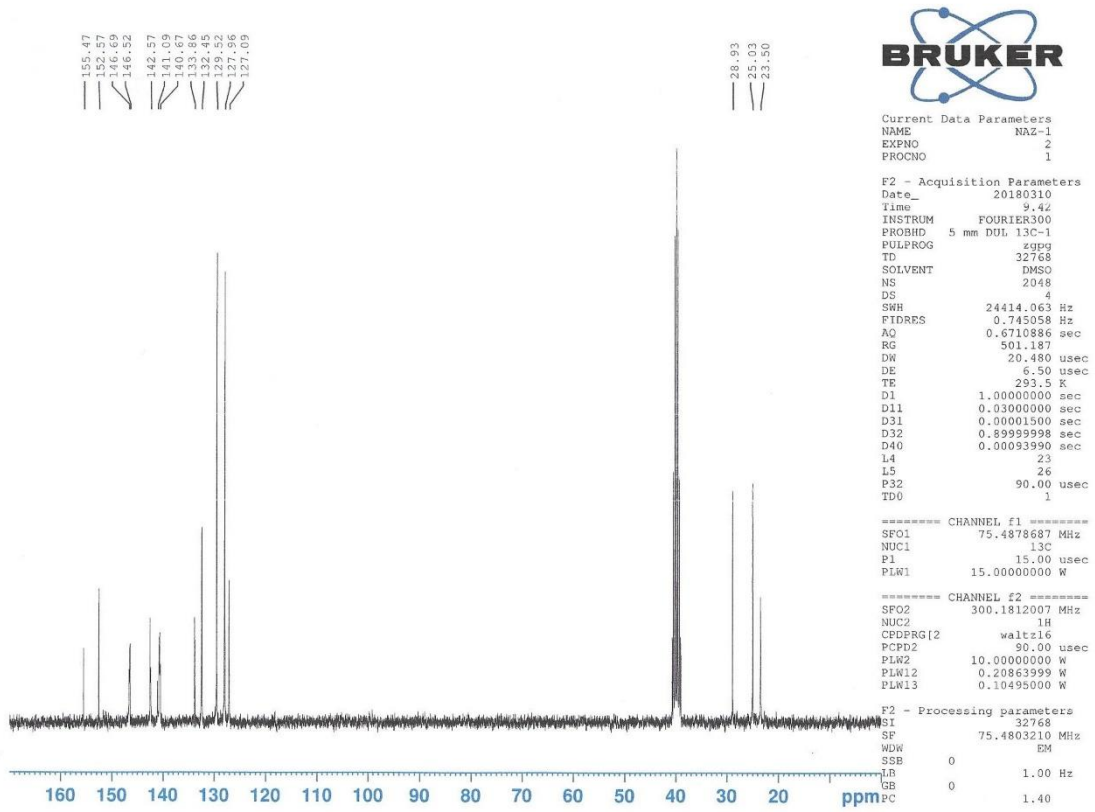
Şekil 4.14. Bileşik 2a'nın IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3.33 (brs, 4H), 4.41 (s, 2H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.99-8.02 (m, 3H), 8.54-8.57 (m, 1H), 8.78 (d, $J= 4.80$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H) (Şekil 4.15).



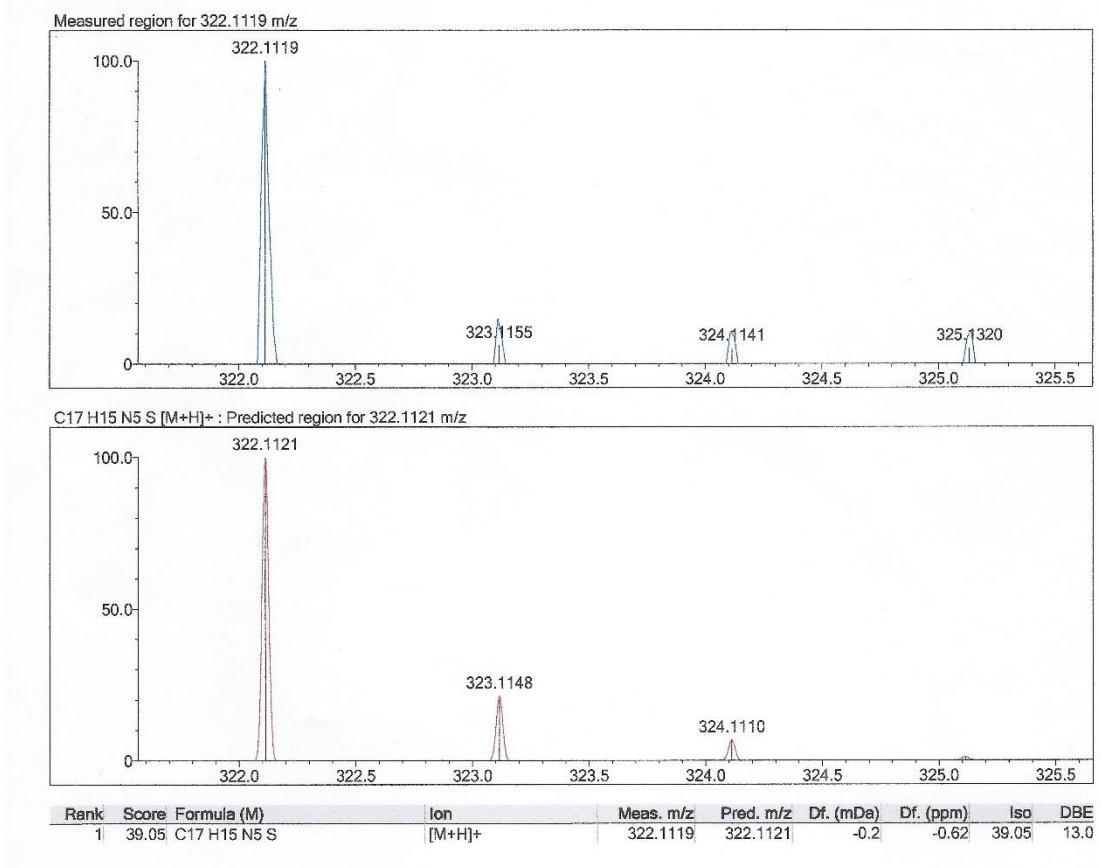
Şekil 4.15. Bileşik 2a'nın ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 23.50 (CH_2), 25.03 (CH_2), 28.93 (CH_2), 127.09 (CH), 127.96 (2CH), 129.52 (2CH), 132.45 (CH), 133.86 (C), 140.67 (CH), 141.09 (C), 142.57 (CH), 146.52 (CH), 146.69 (C), 152.57 (C), 155.47 (C) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Bileşik 2a'nın ^{13}C NMR spektrumu

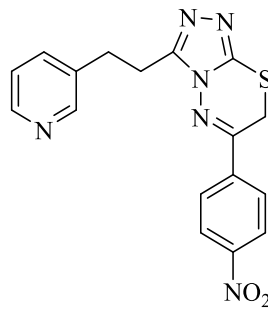
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$ için hesaplanan: 322.1121, bulunan: 322.1119 (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Bileşik 2a'nın HRMS spektrumu

4.1.10. 6-(4-Nitrofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2b)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (1.5 mmol, 0.3661 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.18).

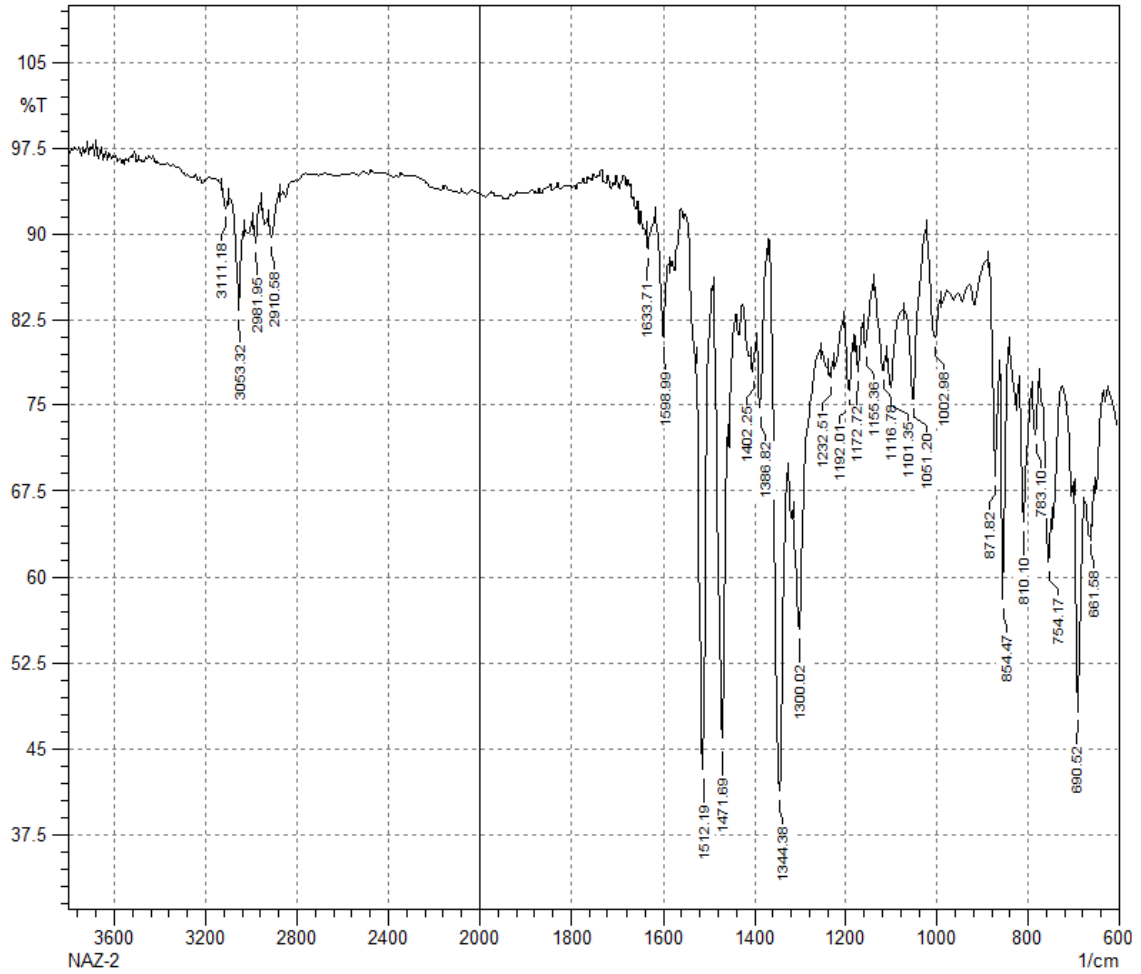


Şekil 4.18. Bileşik 2b

Verim : %90

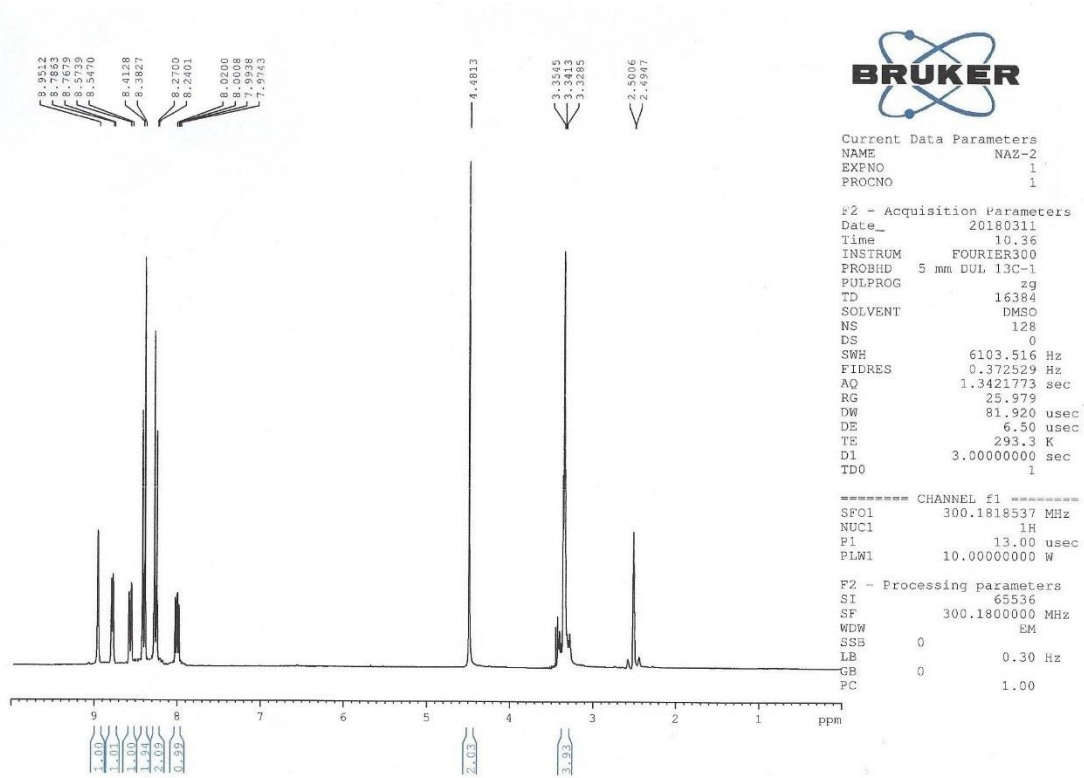
E.N. : 227.6 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3111.18, 3053.32 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2981.95, 2910.58 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1633.71, 1598.99, 1512.19, 1471.69 (NO₂ gerilim, C=C ve C=N gerilim bandı), 1402.25, 1386.82, 1344.38, 1300.02, 1232.51, 1192.01, 1172.72, 1155.36, 1116.78, 1101.35, 1051.20, 1002.98 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 871.82, 854.47, 810.10, 783.10, 754.17, 690.52, 661.58 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.19).



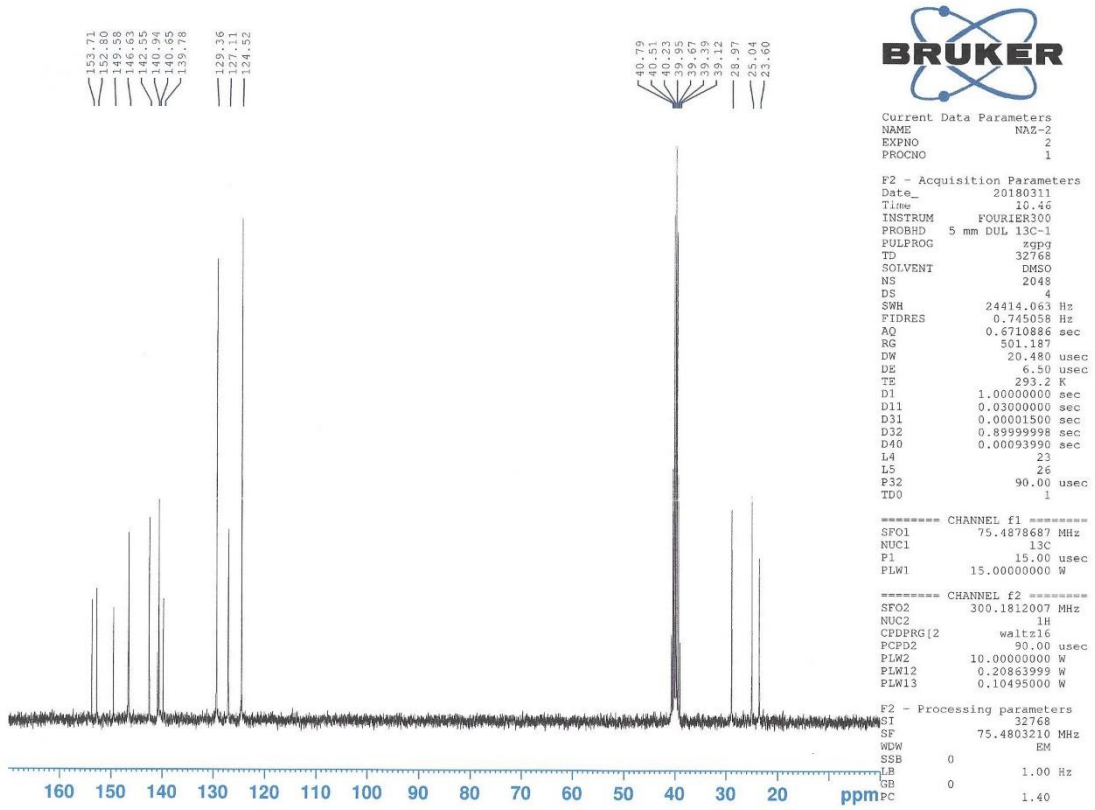
Şekil 4.19. Bileşik 2b'nin IR spektrumu

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.34 (t, *J* = 3.84 Hz, 3.96 Hz, 4H), 4.48 (s, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.97 Hz, 2H), 8.40 (d, *J* = 9.03 Hz, 2H), 8.56 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H) (Şekil 4.20).



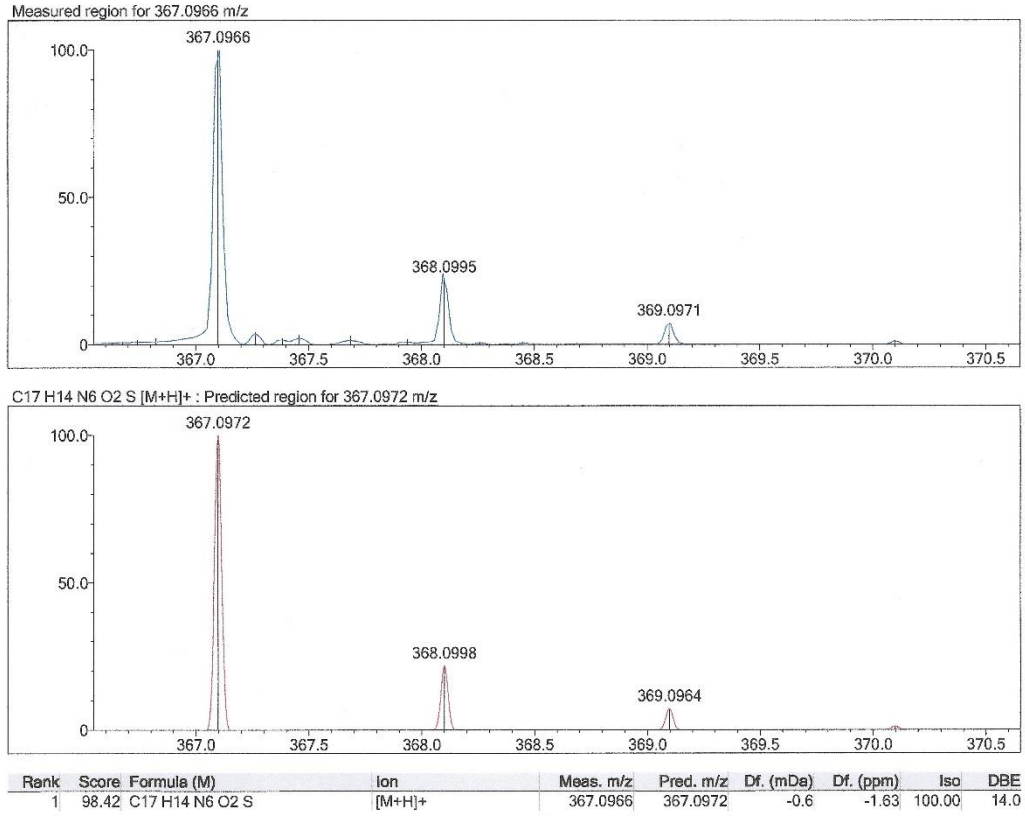
Şekil 4.20. Bileşik 2b'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 23.60 (CH_2), 25.04 (CH_2), 28.97 (CH_2), 124.52 (2CH), 127.11 (CH), 129.36 (2CH), 139.78 (CH), 140.65 (C), 140.94 (C), 142.55 (CH), 146.63 (CH), 149.58 (2C), 152.80 (C), 153.71 (C) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Bileşik 2b'nin ^{13}C NMR spektrumu

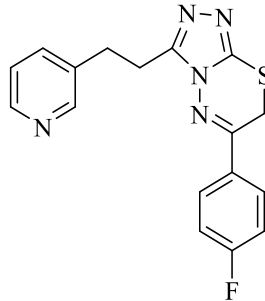
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 367.0972, bulunan: 367.0966 (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Bileşik 2b'nin HRMS spektrumu

4.1.11. 6-(4-Florofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2c)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (1.5 mmol, 0.3256 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.23).

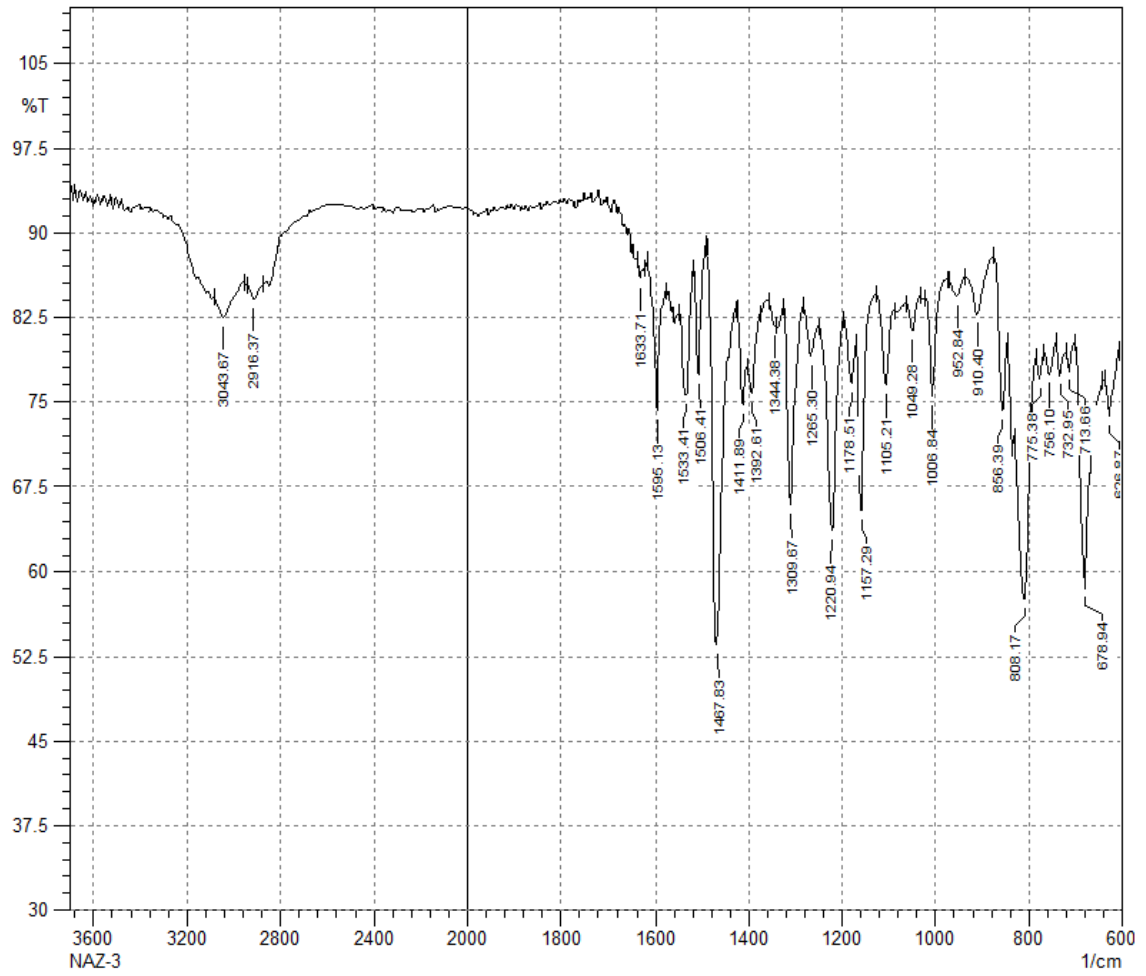


Şekil 4.23. Bileşik 2c

Verim : %79

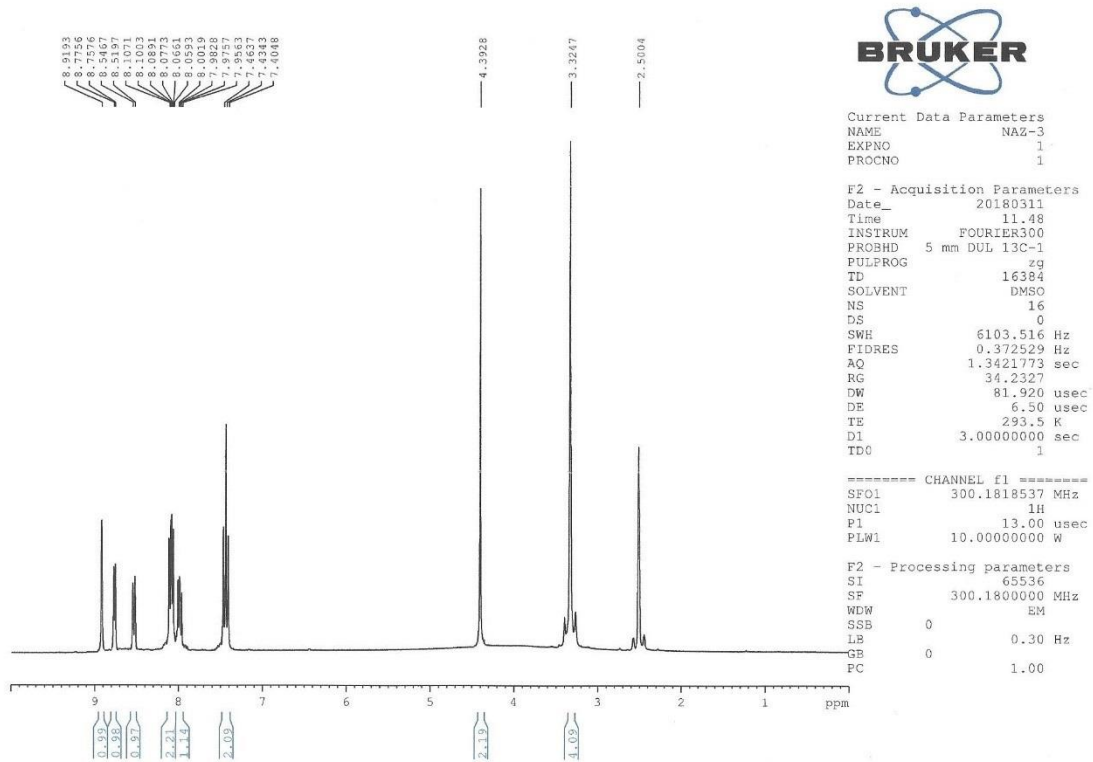
E.N. : 119.1 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3043.67 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2916.37 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1633.71, 1595.13, 1533.41, 1506.41, 1467.83 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1411.89, 1392.61, 1344.38, 1309.67, 1265.30, 1220.94, 1178.51, 1157.29, 1105.21, 1049.28, 1006.84 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 952.84, 910.40, 856.39, 808.17, 775.38, 756.10, 732.95, 713.66, 678.94, 626.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.24).



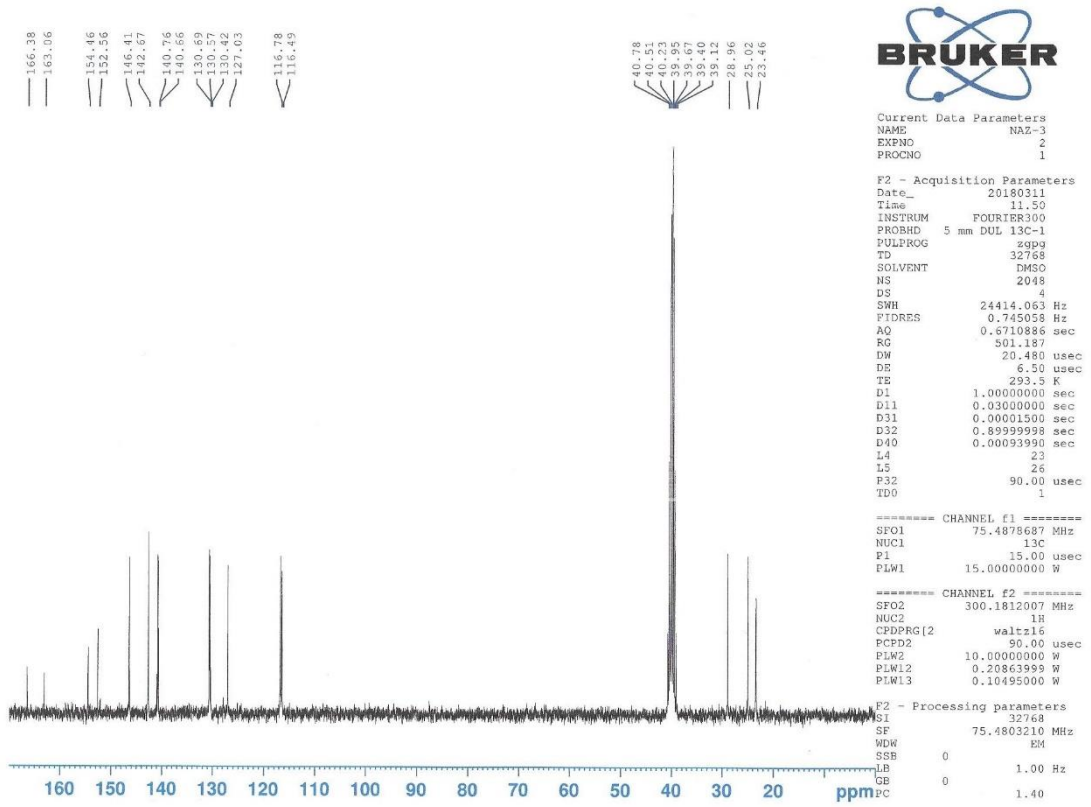
Şekil 4.24. Bileşik 2c'nin IR spektrumu

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.32 (brs, 4H), 4.39 (s, 2H), 7.43 (t, *J*= 8.82 Hz, 8.85 Hz, 2H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.53 (d, *J*= 8.10 Hz, 1H), 8.76 (d, *J*= 5.40 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H) (Şekil 4.25).



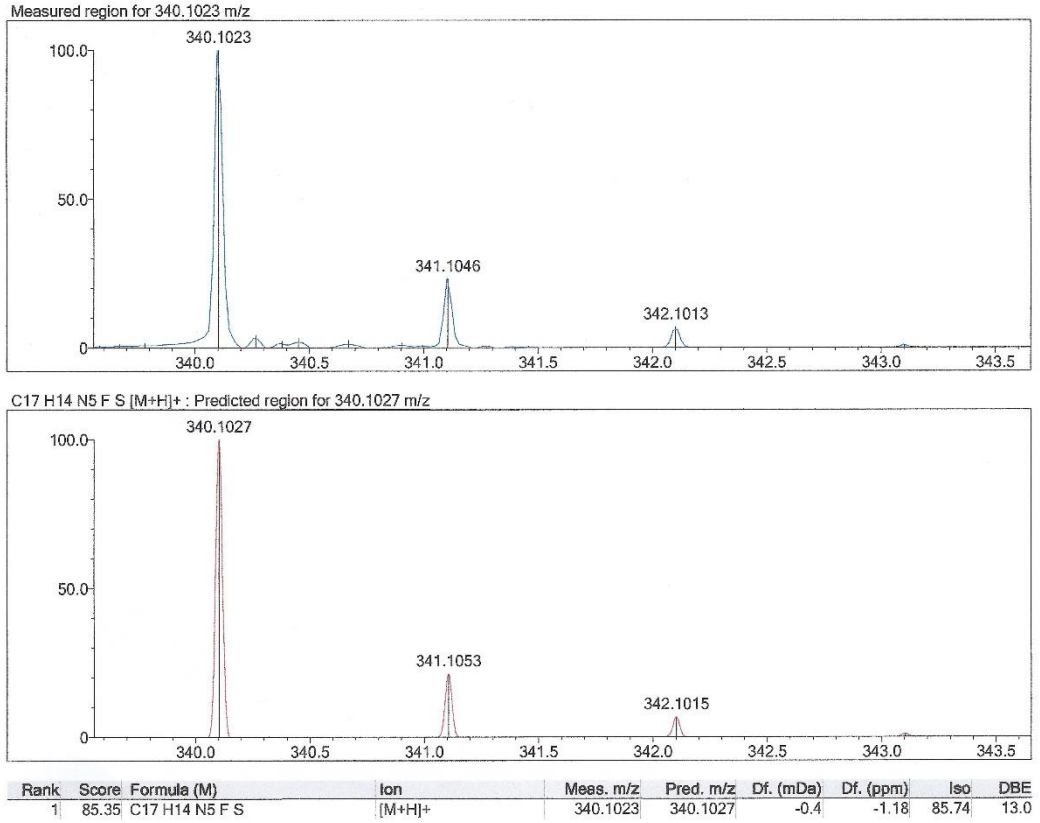
Şekil 4.25. Bileşik 2c'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 23.46 (CH_2), 25.02 (CH_2), 28.96 (CH_2), 116.64 (d, $J= 21.75$ Hz, 2CH), 127.03 (CH), 130.42 (C), 130.63 (d, $J= 9.00$ Hz, 2CH), 140.66 (CH), 140.76 (C), 142.67 (CH), 146.41 (CH), 152.56 (C), 154.46 (C), 163.06 (C), 166.38 (C) (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Bileşik 2c'nin ^{13}C NMR spektrumu

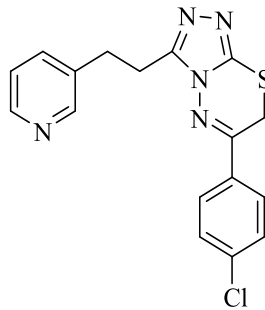
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{S}$ için hesaplanan: 340.1027, bulunan: 340.1023 (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. Bileşik 2c'nin HRMS spektrumu

4.1.12. 6-(4-Klorofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2d)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (1.5 mmol, 0.3502 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.28).

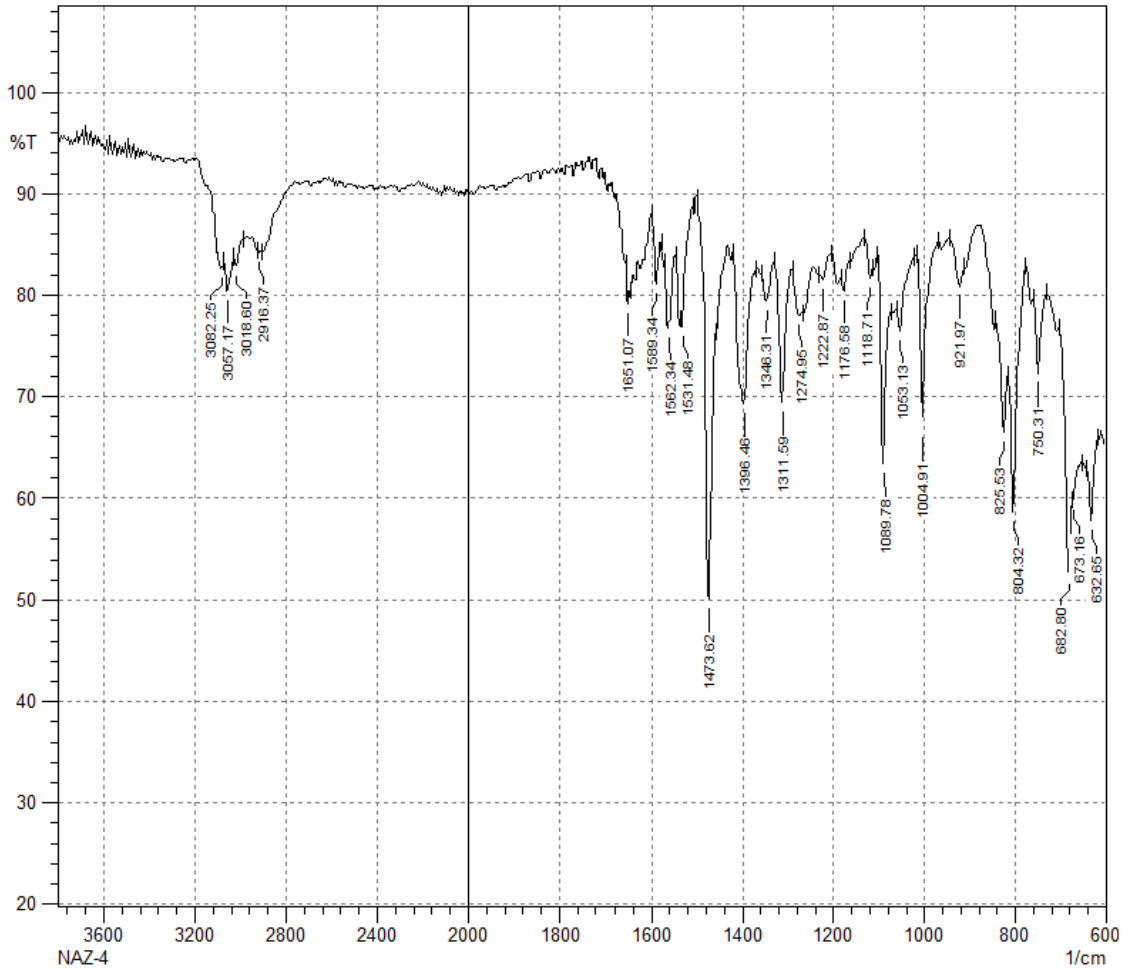


Şekil 4.28. Bileşik 2d

Verim : %85

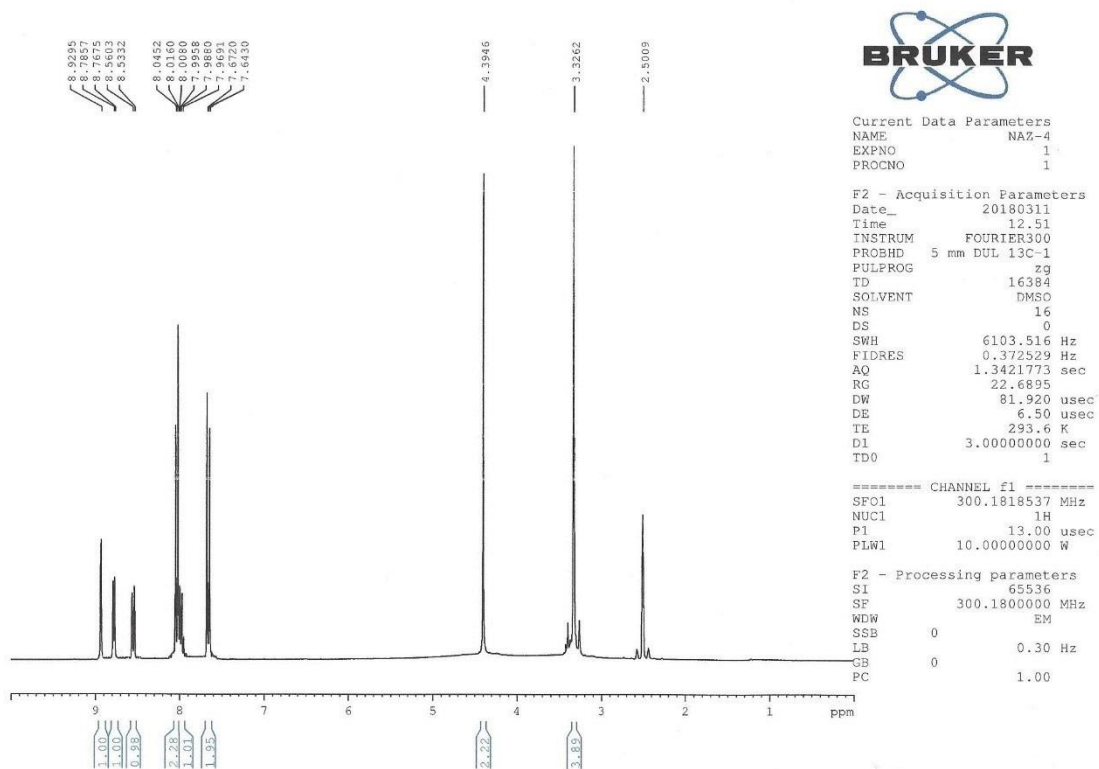
E.N. : 112.1 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3082.25, 3057.17, 3018.60 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2916.37 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1651.07, 1589.34, 1562.34, 1531.48, 1473.62 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1396.46, 1346.31, 1311.59, 1274.95, 1222.87, 1176.58, 1118.71, 1089.78, 1053.13, 1004.91 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 921.97, 825.53, 804.32, 750.31, 682.80, 673.16, 632.65 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.29).



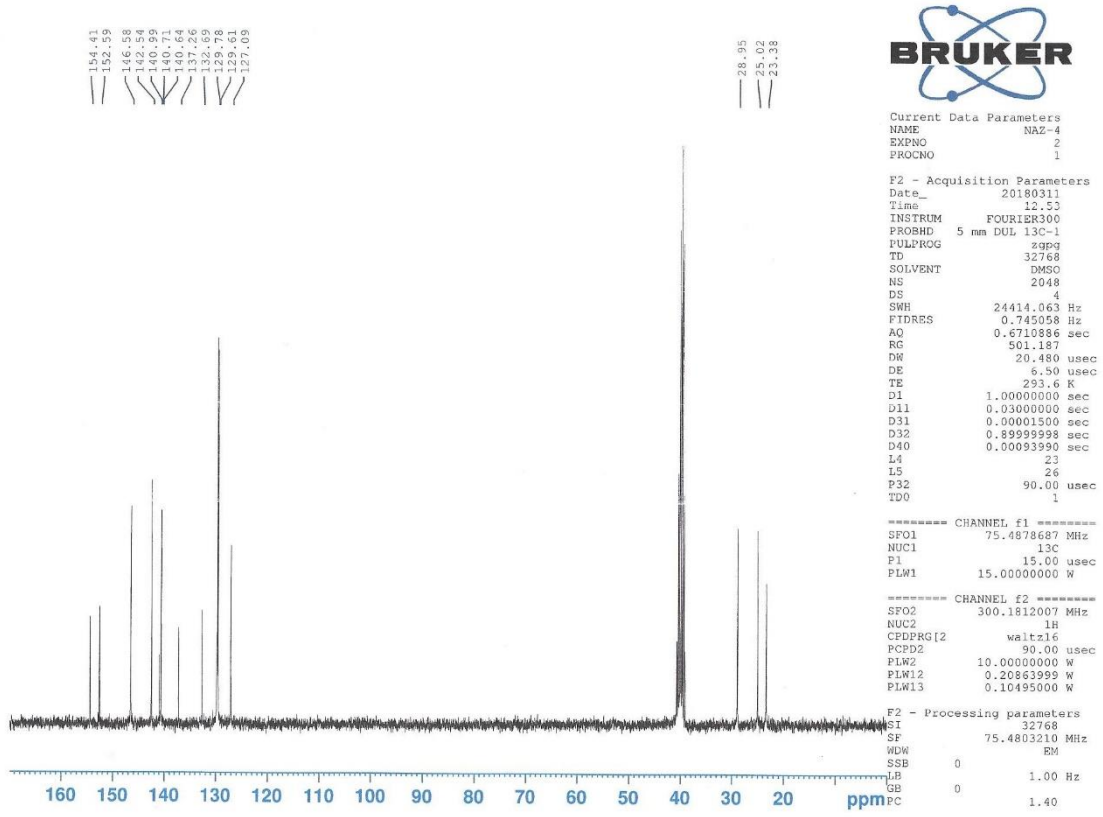
Şekil 4.29. Bileşik 2d'nin IR spektrumu

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.32 (brs, 4H), 4.39 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.70 Hz, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H), 8.54 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.46 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H) (Şekil 4.30).



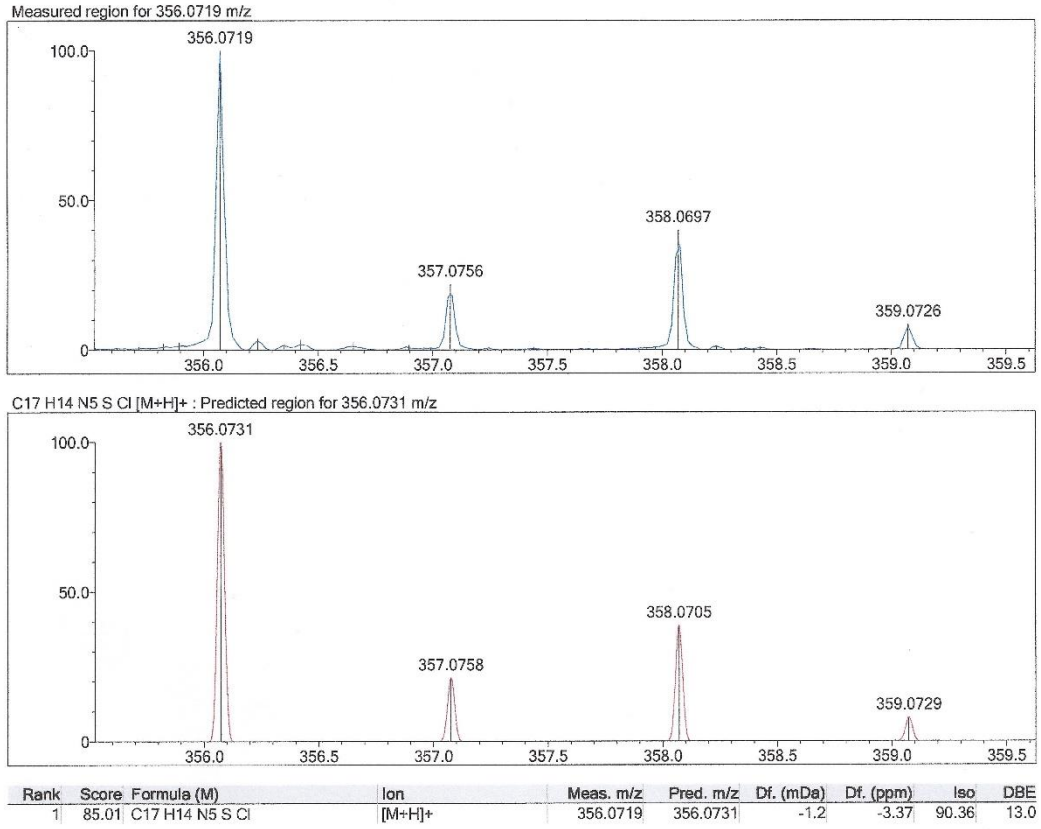
Şekil 4.30. Bileşik 2d'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 23.38 (CH_2), 25.02 (CH_2), 28.95 (CH_2), 127.09 (CH), 129.61 (2CH), 129.78 (2CH), 132.69 (C), 137.26 (CH), 140.64 (C), 140.71 (C), 140.99 (CH), 142.54 (CH), 146.58 (C), 152.59 (C), 154.41 (C) (Şekil 4.31).



Şekil 4.31. Bileşik 2d'nin ¹³C NMR spektrumu

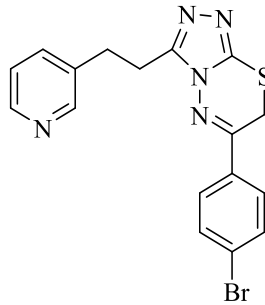
HRMS (ESI) (*m/z*): [M+H]⁺ C₁₇H₁₄ClN₅S için hesaplanan: 356.0731, bulunan: 356.0719 (Şekil 4.32).



Şekil 4.32. Bileşik 2d'nin HRMS spektrumu

4.1.13. 6-(4-Bromofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2e)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (1.5 mmol, 0.4169 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.33).

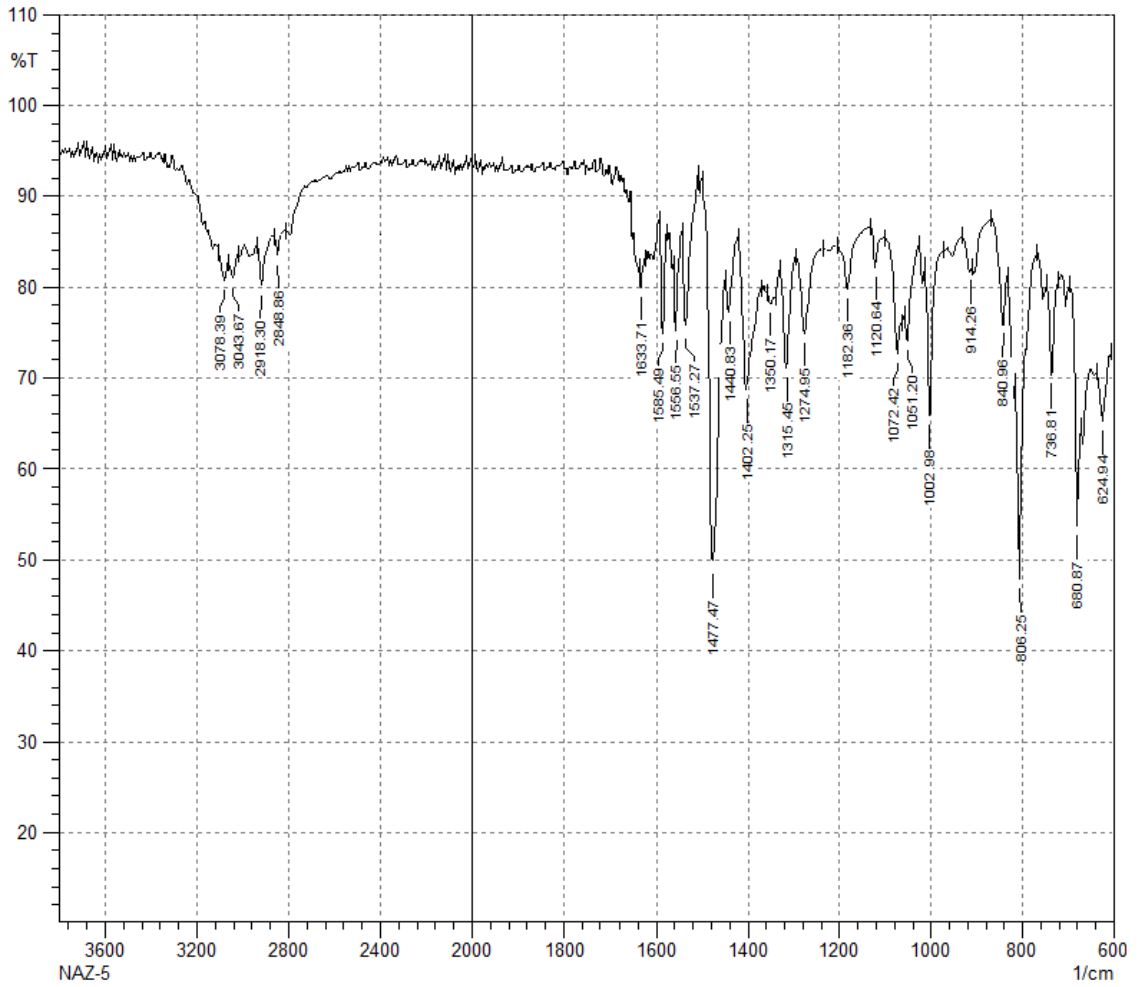


Şekil 4.33. Bileşik 2e

Verim : %87

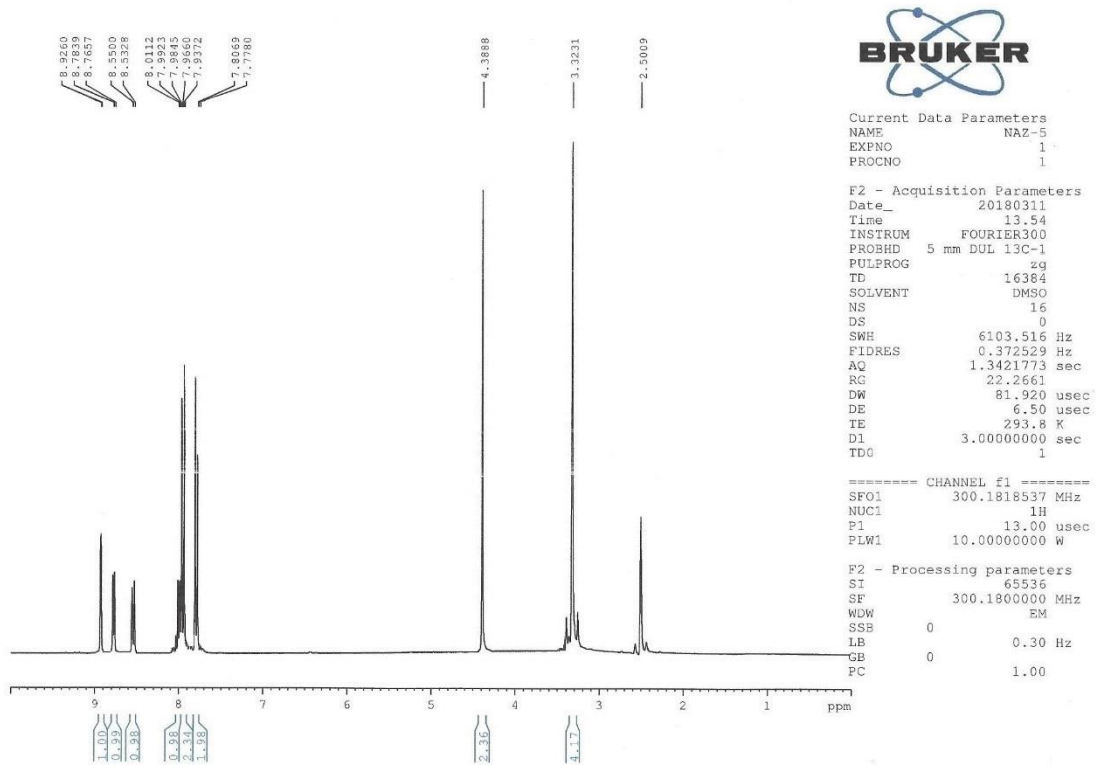
E.N. : 102.3 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3078.39, 3043.67 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2918.30, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1633.71, 1585.49, 1556.55, 1537.27, 1477.47, 1440.83 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1402.25, 1350.17, 1315.45, 1274.95, 1182.36, 1120.64, 1072.42, 1051.20, 1002.98 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 914.26, 840.96, 806.25, 736.81, 680.87, 624.94 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.34).



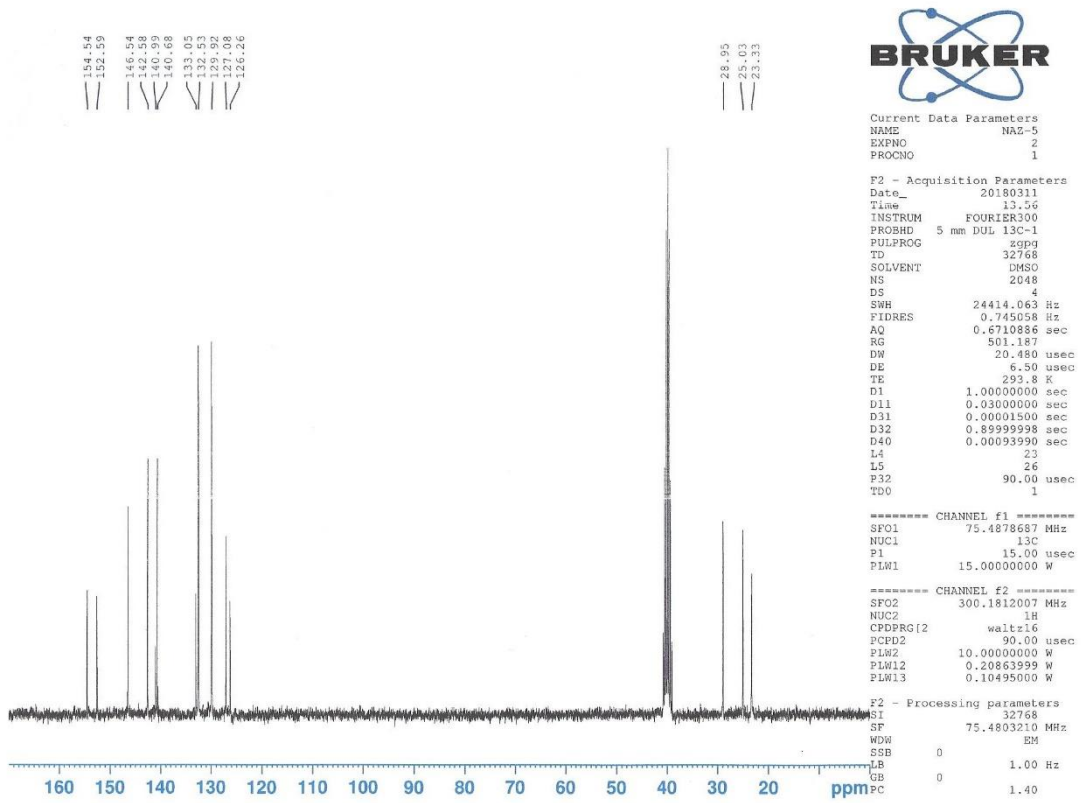
Şekil 4.34. Bileşik 2e'nin IR spektrumu

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.32 (brs, 4H), 4.39 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.16 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.46 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H) (Şekil 4.35).



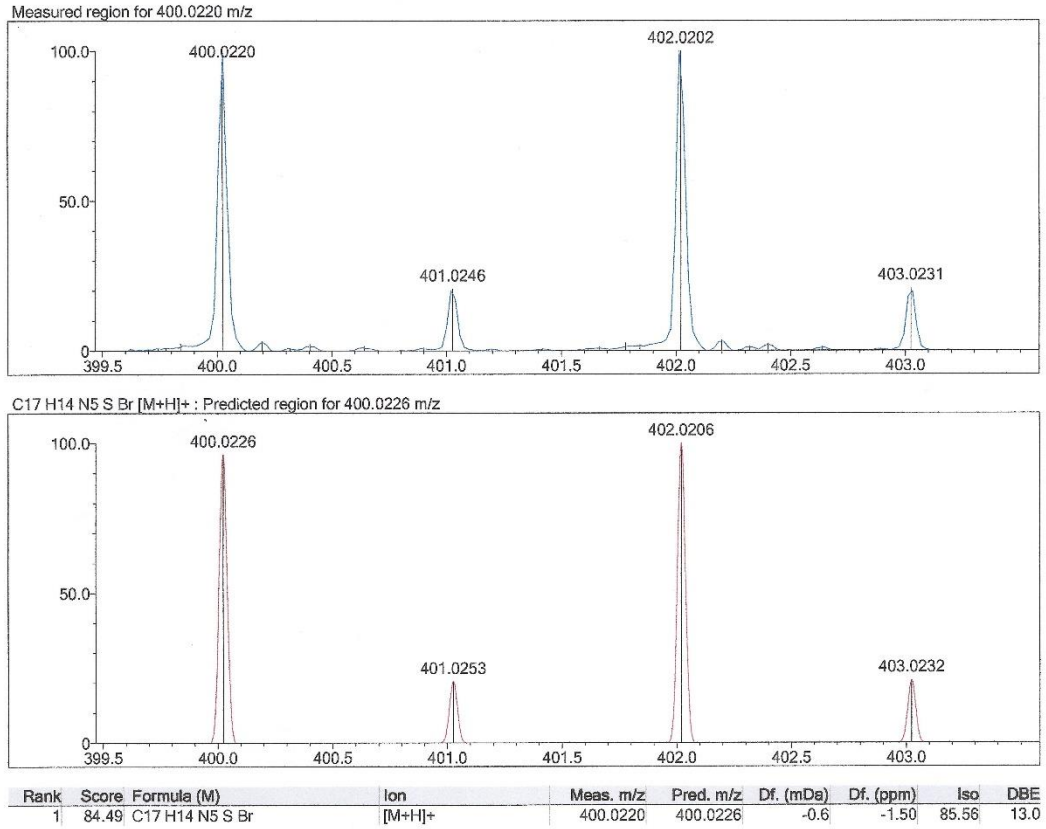
Şekil 4.35. Bileşik 2e'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 23.33 (CH_2), 25.03 (CH_2), 28.95 (CH_2), 126.26 (CH), 127.08 (C), 129.92 (2CH), 132.53 (2CH), 133.05 (C), 140.68 (CH), 140.99 (C), 142.58 (2CH), 146.54 (C), 152.59 (C), 154.54 (C) (Şekil 4.36).



Şekil 4.36. Bileşik 2e'nin ¹³C NMR spektrumu

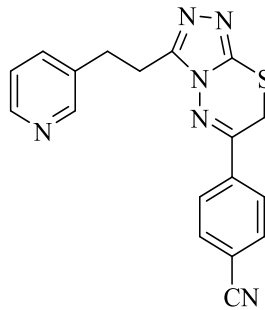
HRMS (ESI) (*m/z*): [M+H]⁺ C₁₇H₁₄BrN₅S için hesaplanan: 400.0226, bulunan: 400.0220 (Şekil 4.37).



Şekil 4.37. Bileşik 2e'nin HRMS spektrumu

4.1.14. 6-(4-Siyanofenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2f)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (1.5 mmol, 0.3361 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.38).

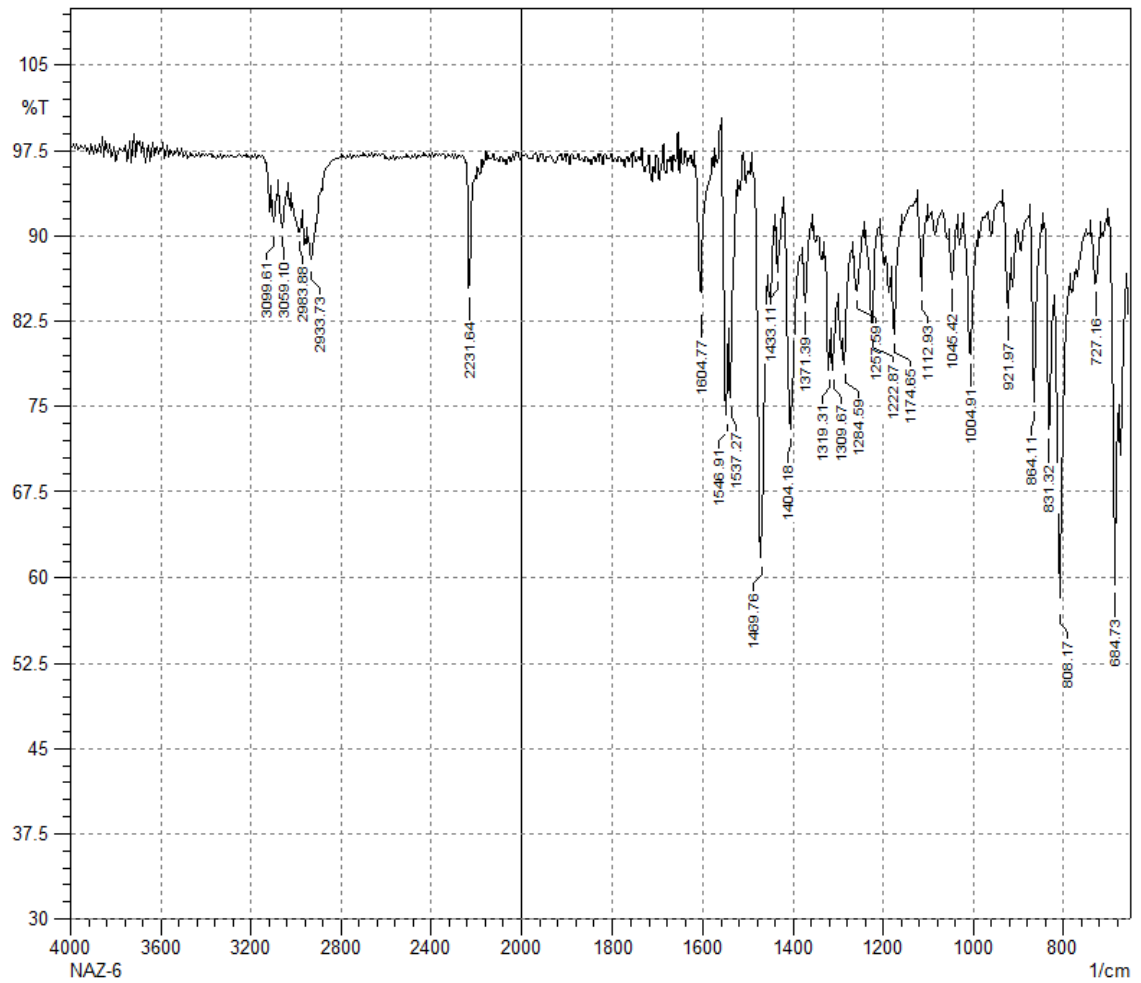


Şekil 4.38. Bileşik 2f

Verim : %89

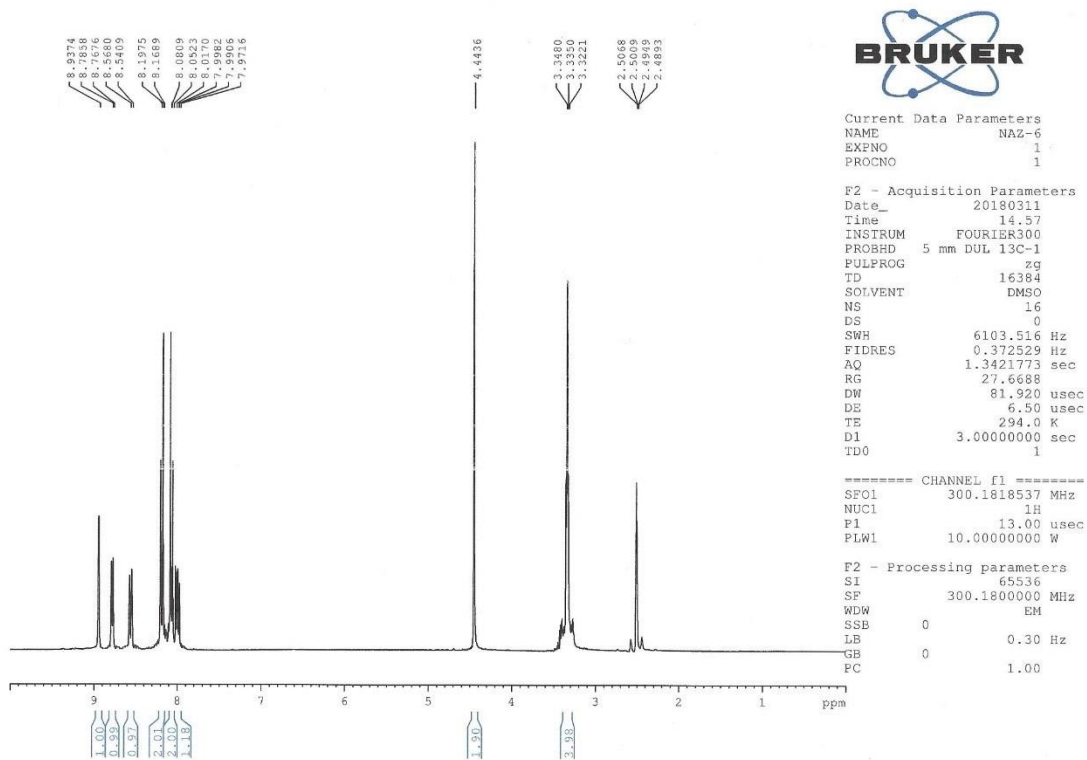
E.N. : 239.2 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3099.61, 3059.10 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2983.88, 2933.73 (Alifatik C-H gerilim bandları), 2231.64 (C≡N gerilim bandı), 1604.77, 1546.91, 1537.27, 1469.76 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1433.11, 1404.18, 1371.39, 1319.31, 1309.67, 1284.59, 1257.59, 1222.87, 1174.65, 1112.93, 1045.42, 1004.91 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 921.97, 864.11, 831.32, 808.17, 727.16, 684.73 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.39).



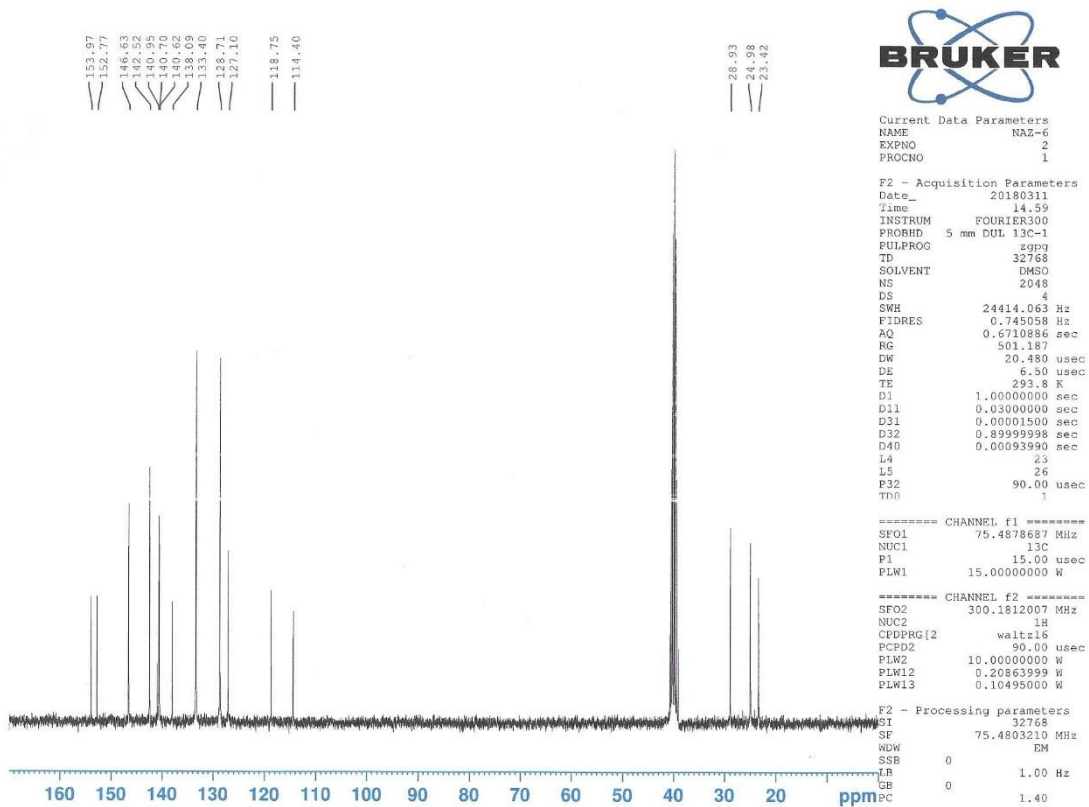
Şekil 4.39. Bileşik 2f'nin IR spektrumu

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.33 (t, *J* = 3.87 Hz, 3.90 Hz, 4H), 4.44 (s, 2H), 7.99 (dd, *J* = 5.70 Hz, 7.95 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.58 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.58 Hz, 2H), 8.55 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.46 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H) (Şekil 4.40).



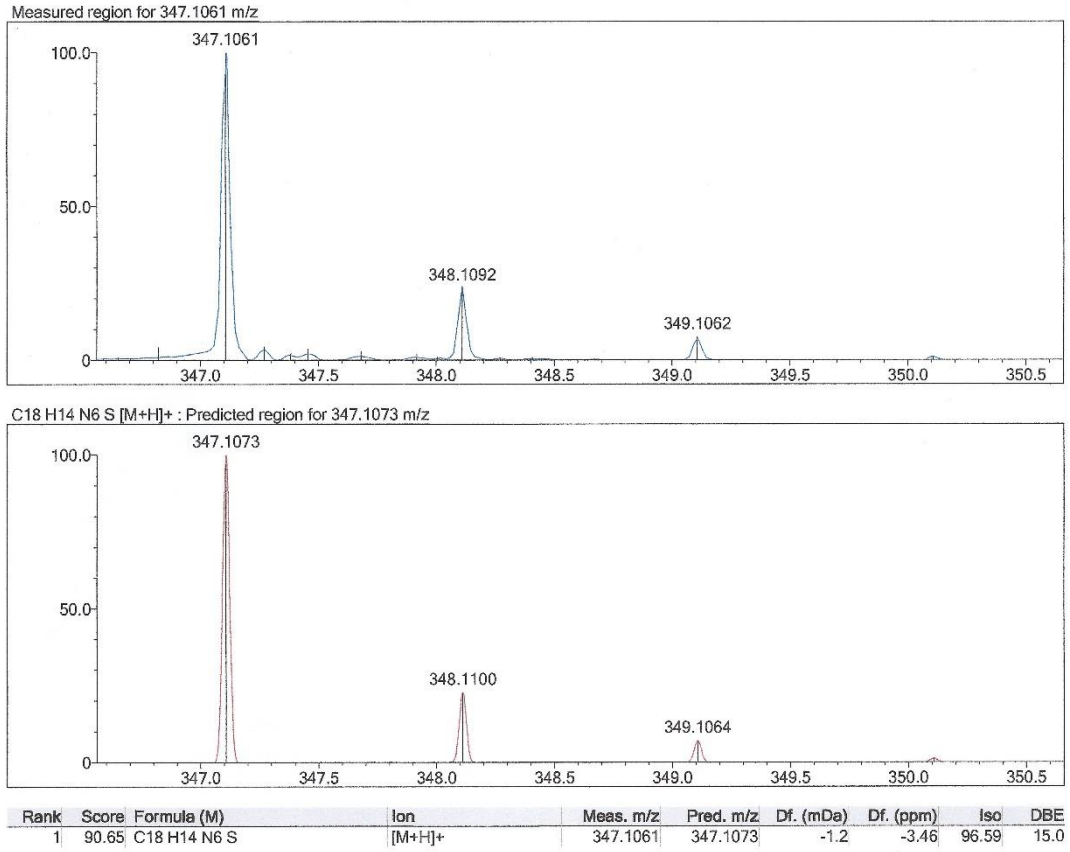
Şekil 4.40. Bileşik 2f'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 23.42 (CH_2), 24.98 (CH_2), 28.93 (CH_2), 114.40 (C), 118.75 (C), 127.10 (CH), 128.71 (2CH), 133.40 (2CH), 138.09 (C), 140.62 (CH), 140.70 (C), 140.95 (CH), 142.52 (CH), 146.63 (C), 152.77 (C), 153.97 (C) (Şekil 4.41).



Şekil 4.41. Bileşik 2f'nin ^{13}C NMR spektrumu

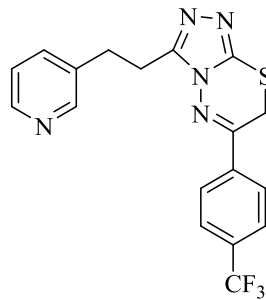
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ için hesaplanan: 347.1073, bulunan: 347.1061 (Şekil 4.42).



Şekil 4.42. Bileşik 2f'nin HRMS spektrumu

4.1.15. 3-(2-(Piridin-3-il)etil)-6-(4-(triflorometil)fenil)-7H-[1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2g)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon (1.5 mmol, 0.4006 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.43).

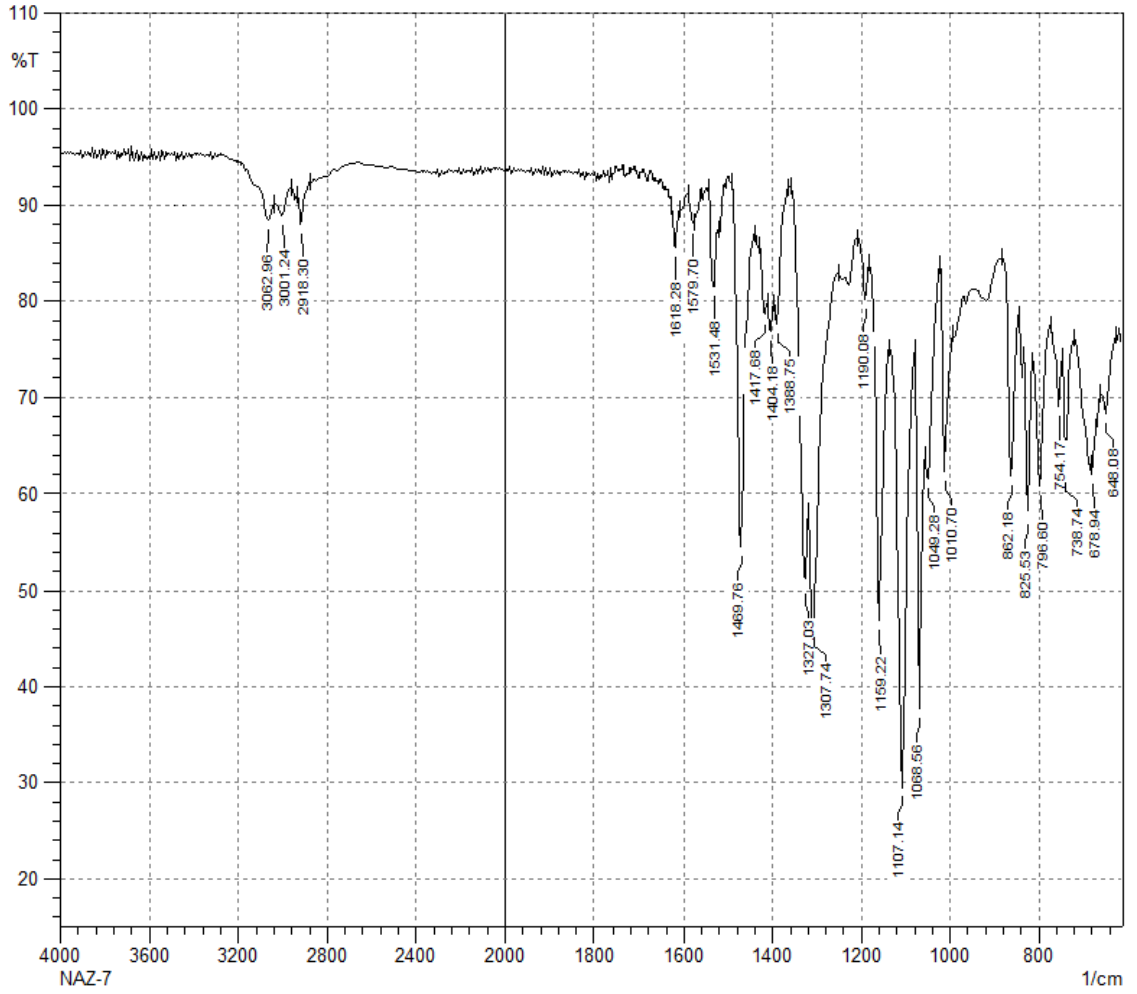


Şekil 4.43. Bileşik 2g

Verim : %81

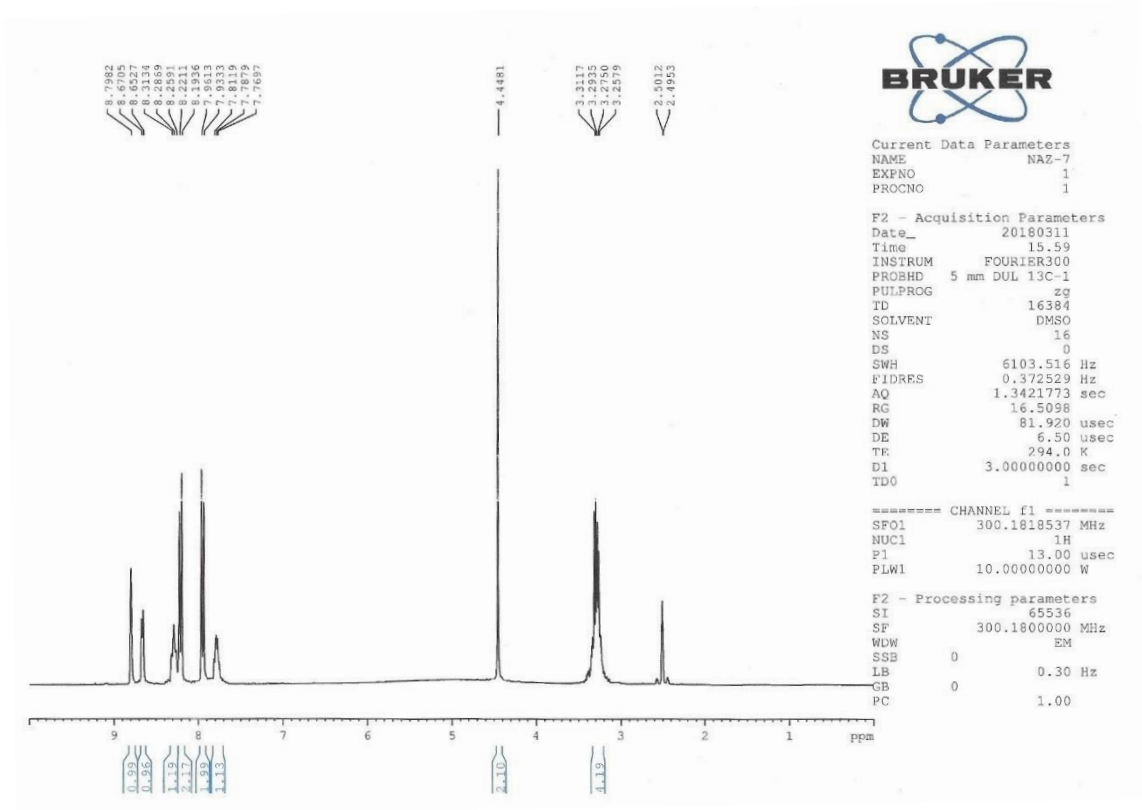
E.N. : 190.9 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3062.96, 3001.24 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2918.30 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1618.28, 1579.70, 1531.48, 1469.76 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1417.68, 1404.18, 1388.75, 1327.03, 1307.74, 1190.08, 1159.22, 1107.14, 1068.56, 1049.28, 1010.70 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 862.18, 825.53, 796.60, 754.17, 738.74, 678.94, 648.08 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.44).



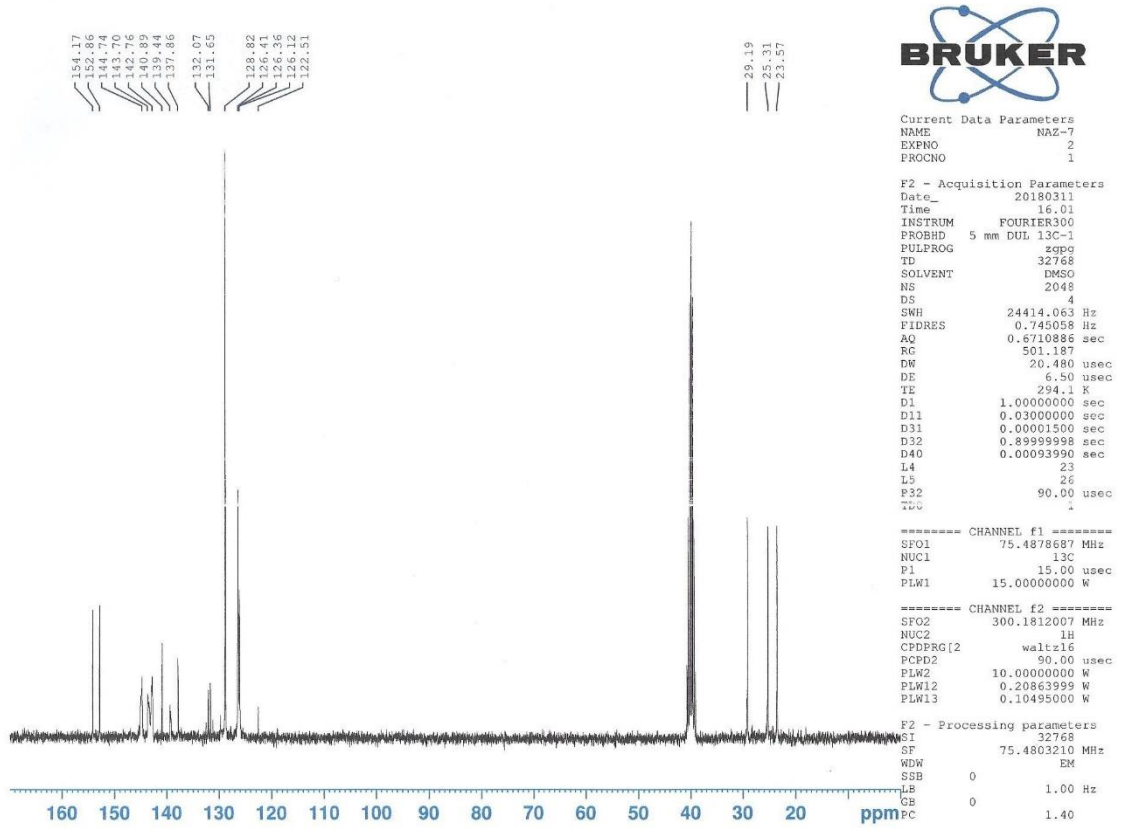
Şekil 4.44. Bileşik 2g'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.25-3.31 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.94 (d, $J= 8.40$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J= 8.25$ Hz, 2H), 8.25-8.31 (m, 1H), 8.66 (d, $J= 5.34$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H) (Şekil 4.45).



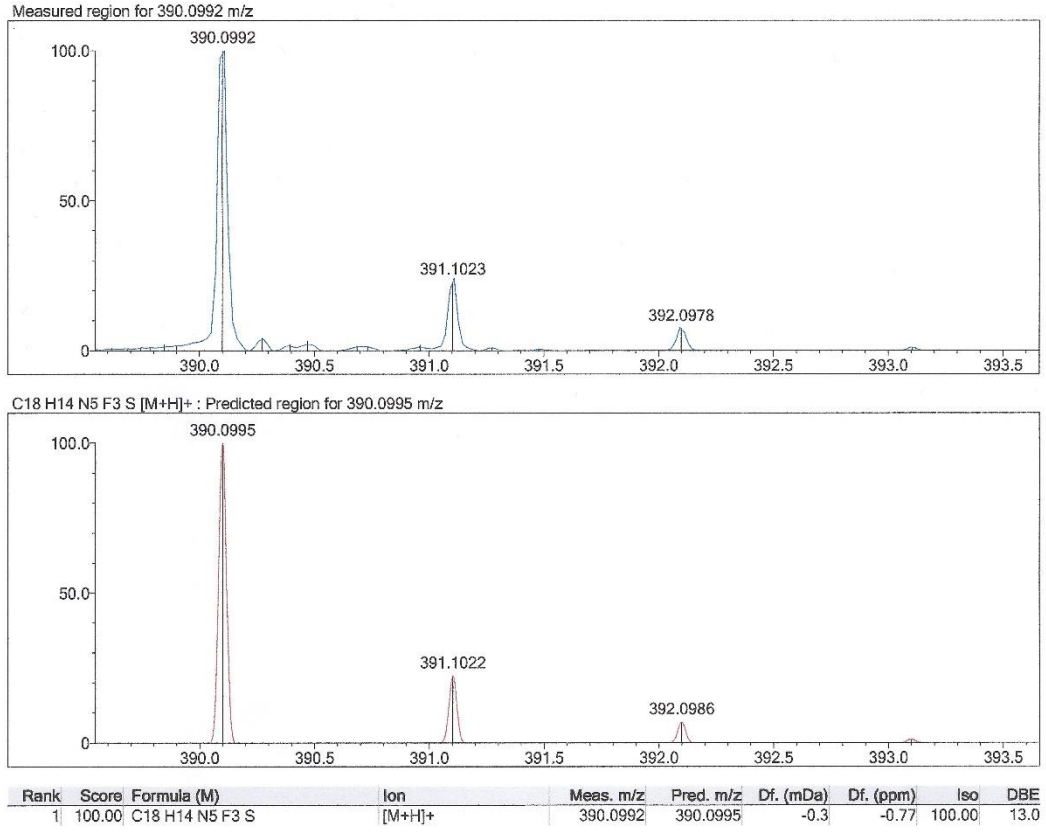
Şekil 4.45. Bileşik 2g'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 23.57 (CH_2), 25.31 (CH_2), 29.19 (CH_2), 122.51 (CH), 126.12 (C), 126.39 (d, $J= 3.75$ Hz, 2CH), 128.82 (2CH), 131.86 (d, $J= 31.5$ Hz, C), 137.86 (CH), 139.44 (C), 140.89 (C), 142.76 (CH), 143.70 (CH), 144.74 (C), 152.86 (C), 154.17 (C) (Şekil 4.46).



Şekil 4.46. Bileşik 2g'nin ^{13}C NMR spektrumu

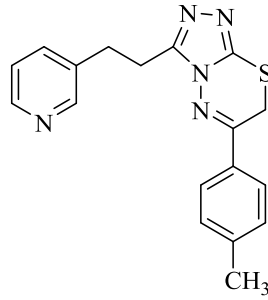
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ için hesaplanan: 390.0995, bulunan: 390.0992 (Şekil 4.47).



Şekil 4.47. Bileşik 2g'nin HRMS spektrumu

4.1.16. 3-(2-(Piridin-3-il)etil)-6-(*p*-tolil)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin (2h)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (1.5 mmol, 0.3196 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.48).

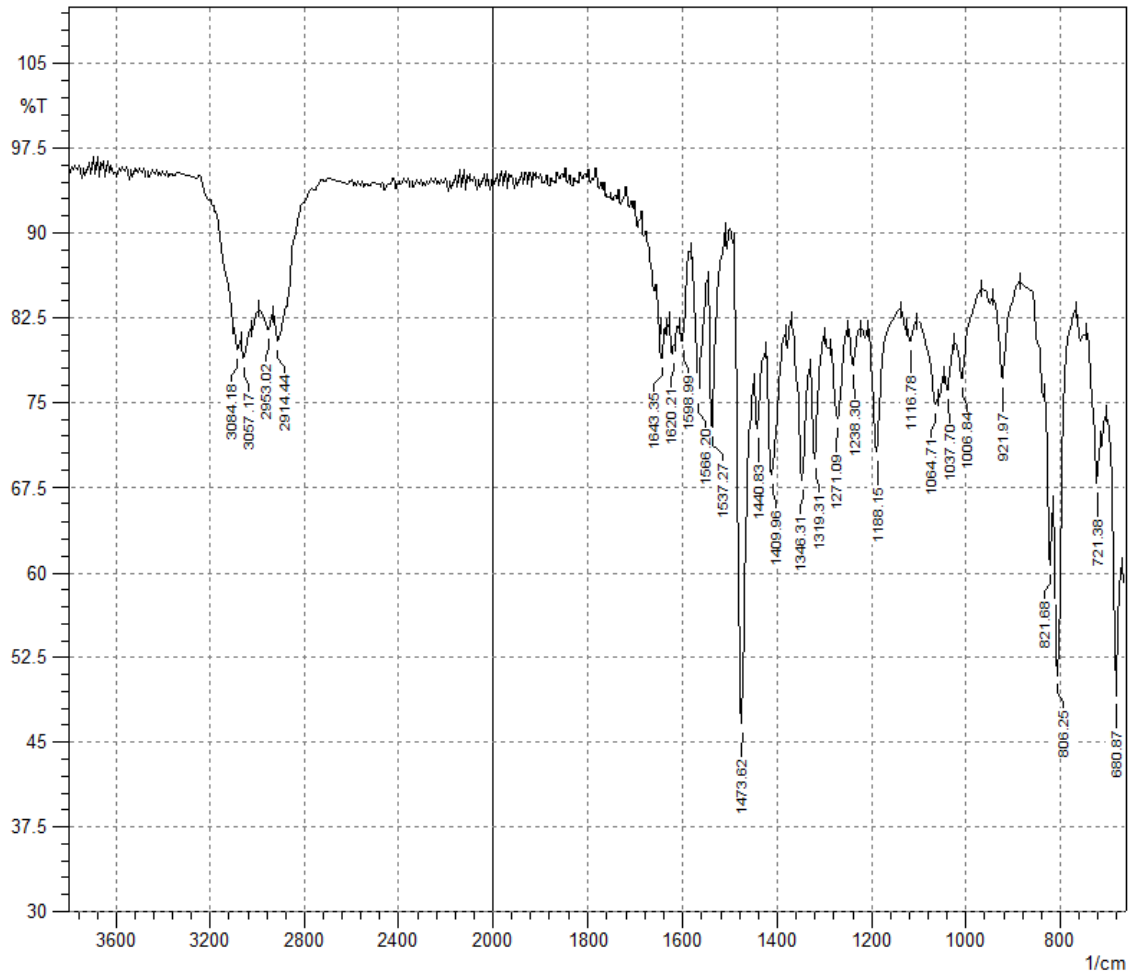


Şekil 4.48. Bileşik 2h

Verim : %75

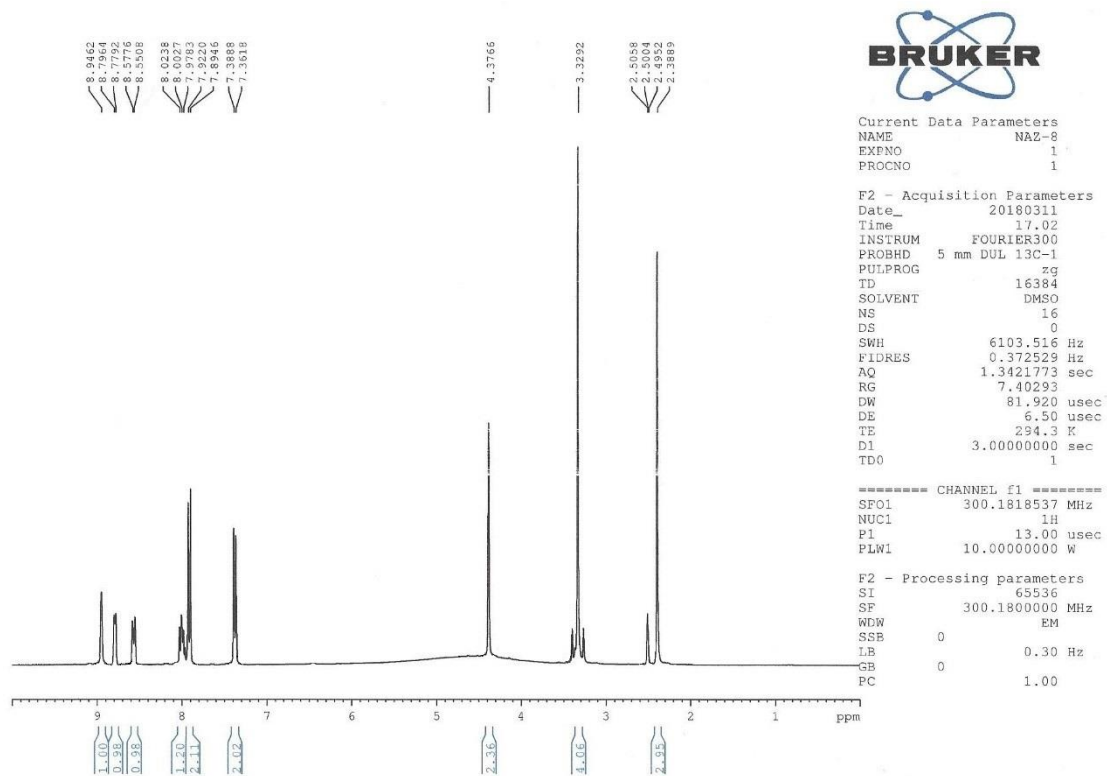
E.N. : 82.3 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3084.18, 3057.17 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2953.02, 2914.44 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1620.21, 1598.99, 1566.20, 1537.27, 1473.62, 1440.83 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1409.96, 1346.31, 1319.31, 1271.09, 1238.30, 1188.15, 1116.78, 1064.71, 1037.70, 1006.84 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 921.97, 821.68, 806.25, 721.38, 680.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.49).



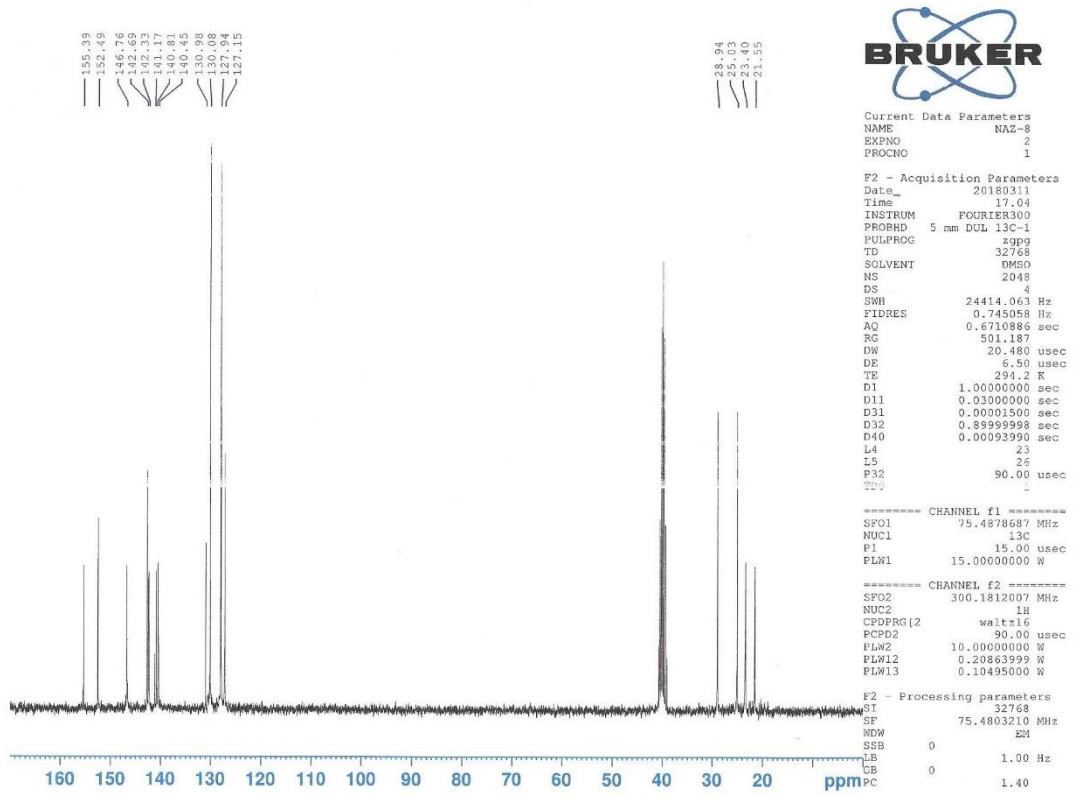
Şekil 4.49. Bileşik 2h'in IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.38 (s, 3H), 3.32 (brs, 4H), 4.37 (s, 2H), 7.37 (d, $J= 8.10$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J= 8.22$ Hz, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.56 (d, $J= 8.04$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J= 5.16$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H) (Şekil 4.50).



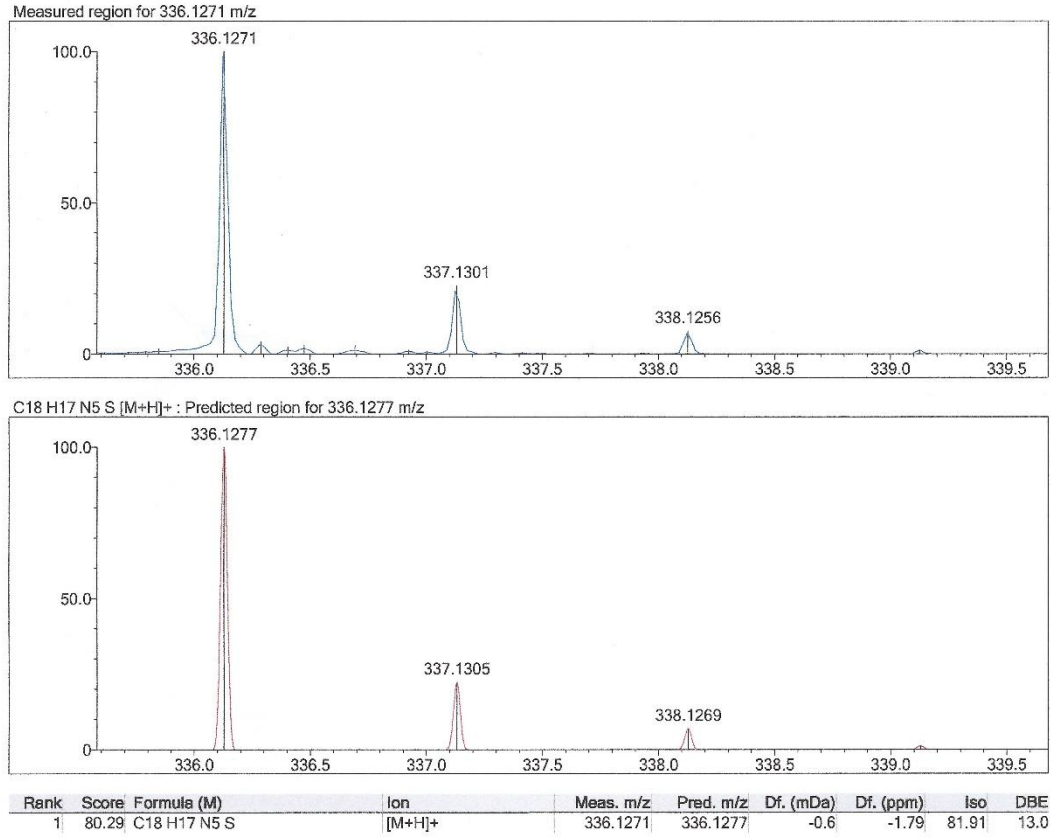
Şekil 4.50. Bileşik 2h'in ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 21.55 (CH₃), 23.40 (CH₂), 25.03 (CH₂), 28.94 (CH₂), 127.15 (CH), 127.94 (2CH), 130.08 (2CH), 130.98 (C), 140.45 (CH), 140.81 (C), 141.17 (C), 142.33 (CH), 142.69 (CH), 146.76 (C), 152.49 (C), 155.39 (C) (Şekil 4.51).



Şekil 4.51. Bileşik 2h'in ^{13}C NMR spektrumu

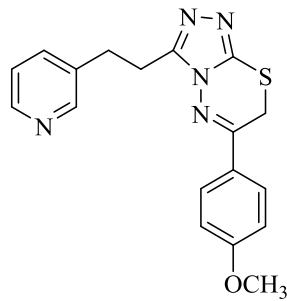
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$ için hesaplanan: 336.1277, bulunan: 336.1271 (Şekil 4.52).



Şekil 4.52. Bileşik 2h'in HRMS spektrumu

4.1.17. 6-(4-Metoksifenil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2i)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-4'-metoksietofenon (1.5 mmol, 0.3436 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.53).

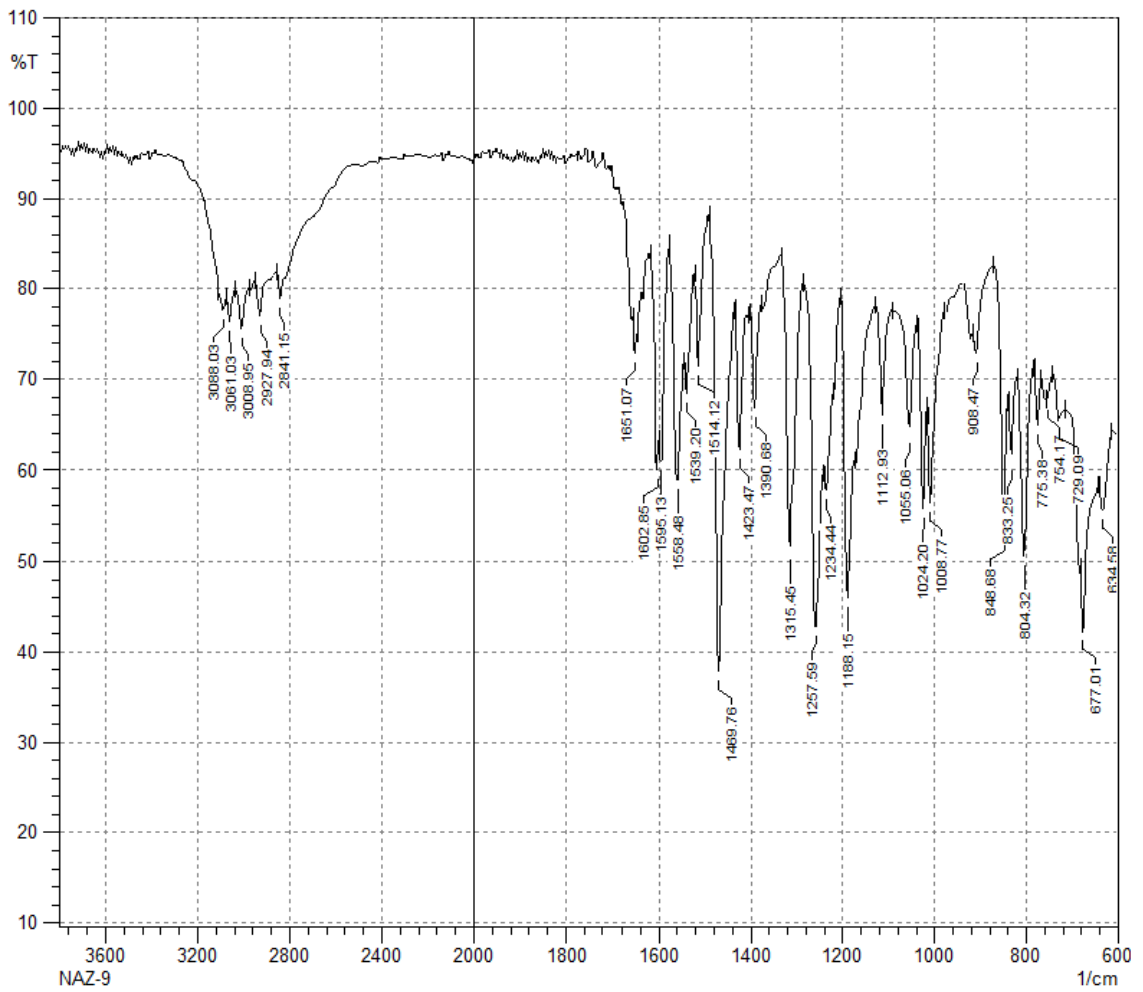


Şekil 4.53. Bileşik 2i

Verim : %76

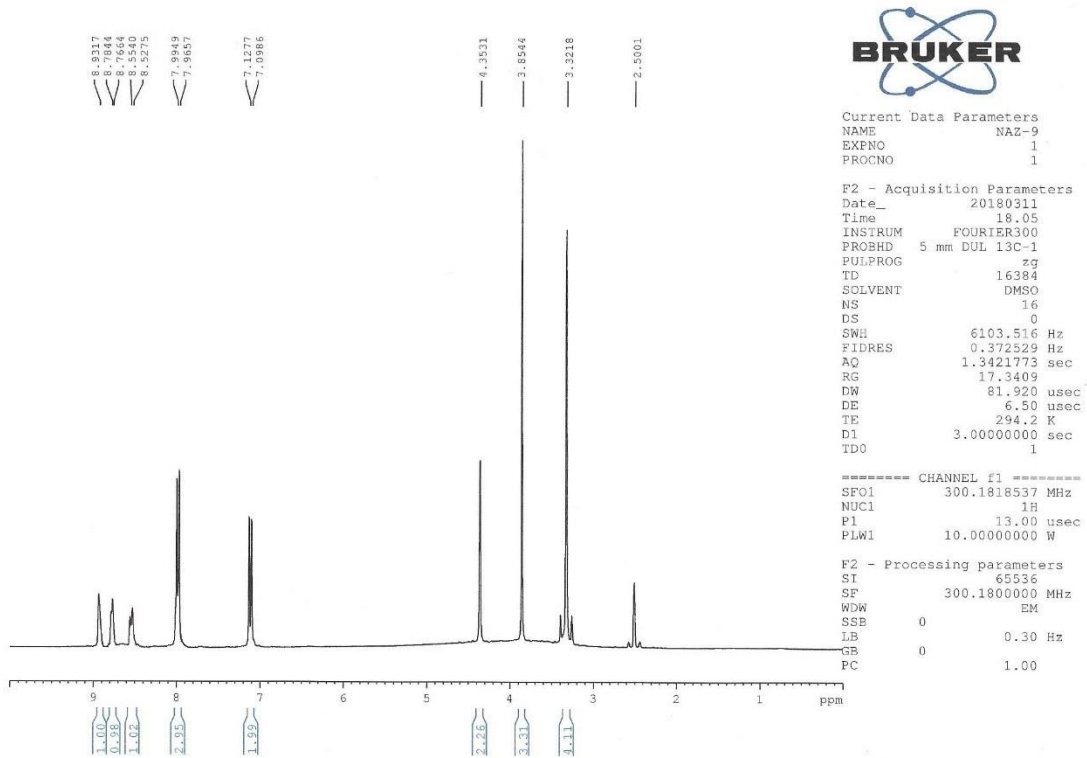
E.N. : 91.9 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3088.03, 3061.03, 3008.95 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2927.94, 2841.15 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1651.07, 1602.85, 1595.13, 1558.48, 1539.20, 1514.12, 1469.76 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1423.47, 1390.68, 1315.45, 1257.59, 1234.44, 1188.15, 1112.93, 1065.06, 1024.20, 1008.77 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 908.47, 848.68, 833.25, 804.32, 775.38, 754.17, 729.09, 677.01, 634.58 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.54).



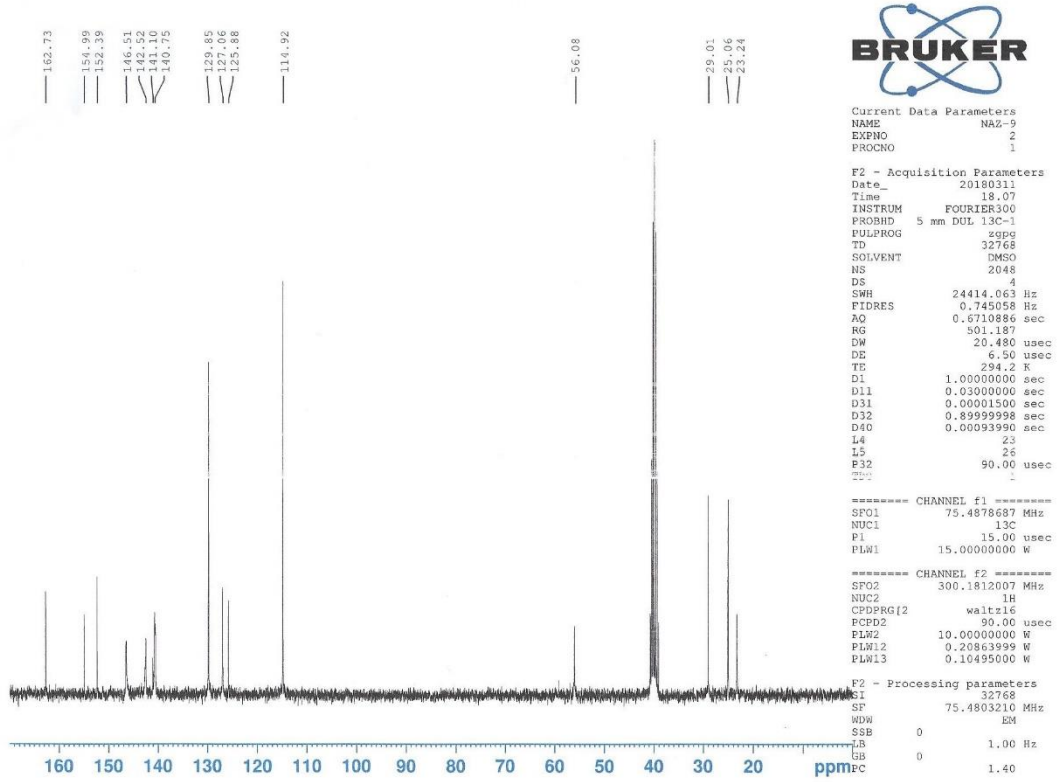
Şekil 4.54. Bileşik 2i'nin IR spektrumu

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.32 (brs, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.73 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.76 Hz, 3H), 8.54 (d, *J* = 7.95 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.40 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H) (Şekil 4.55).



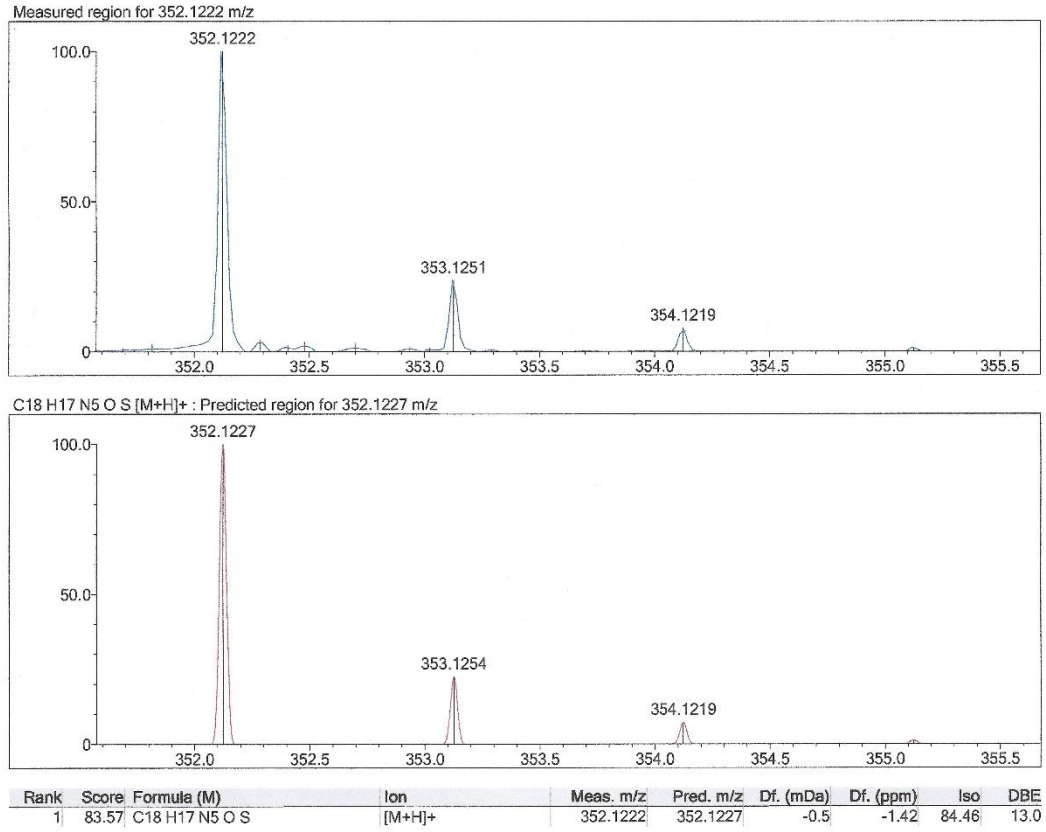
Şekil 4.55. Bileşik 2i'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 23.24 (CH_2), 25.06 (CH_2), 29.01 (CH_2), 56.08 (CH_3), 114.92 (2CH), 125.88 (CH), 127.06 (C), 129.85 (2CH), 140.75 (CH), 141.10 (C), 142.52 (2CH), 146.51 (C), 152.39 (C), 154.99 (C), 162.73 (C) (Şekil 4.56).



Şekil 4.56. Bileşik 2i'nin ^{13}C NMR spektrumu

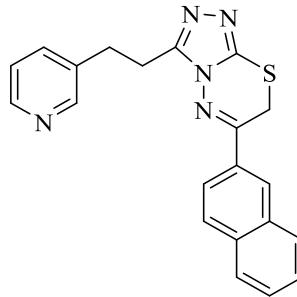
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$ için hesaplanan: 352.1227, bulunan: 352.1222 (Şekil 4.57).



Şekil 4.57. Bileşik 2i'nin HRMS spektrumu

4.1.18. 6-(Naftalen-2-il)-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (2j)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g) ve 2-bromo-2'-asetonafton (1.5 mmol, 0.3737 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.58).

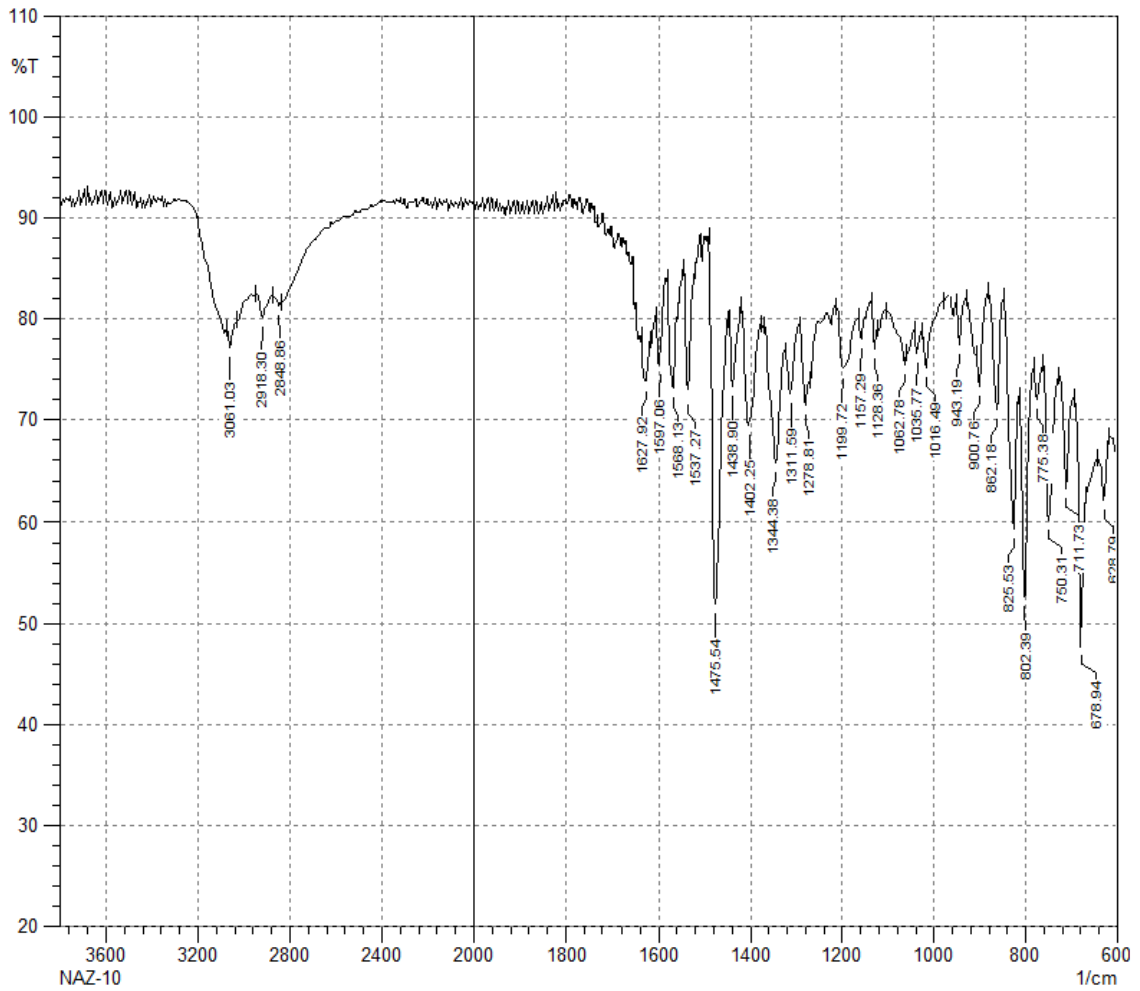


Şekil 4.58. Bileşik 2j

Verim : %84

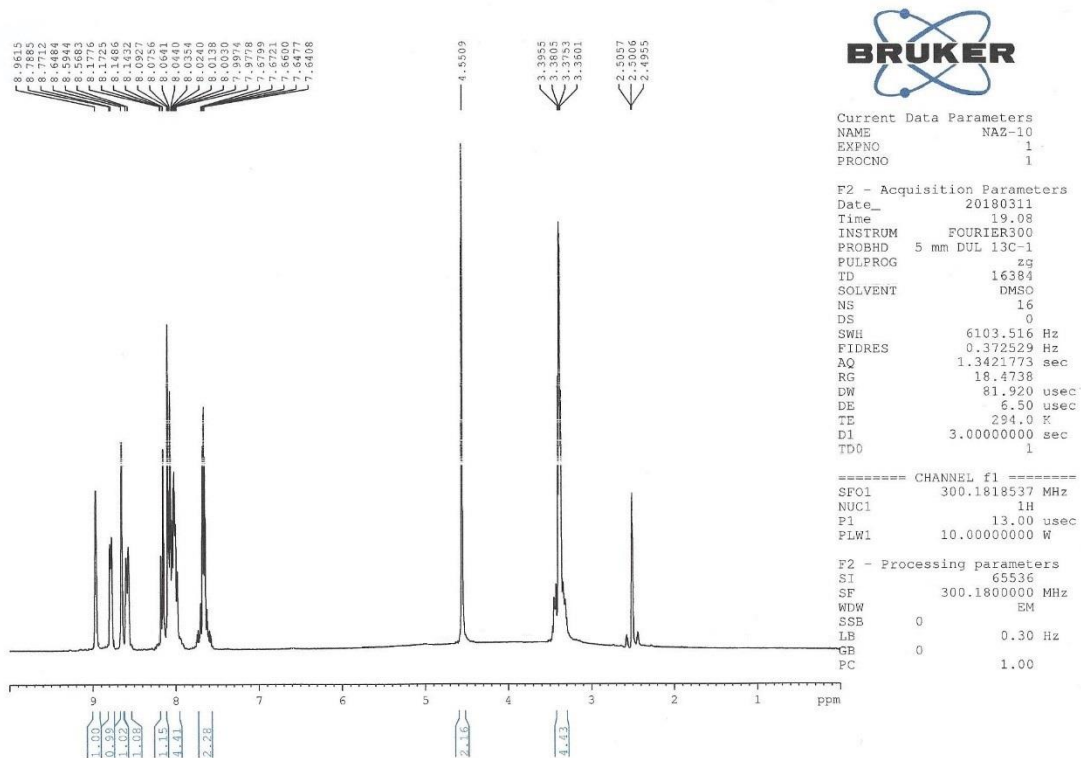
E.N. : 83.3 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3061.03 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2918.30, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1627.92, 1597.06, 1568.13, 1537.27, 1475.54, 1438.90 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1402.25, 1344.38, 1311.59, 1278.81, 1199.72, 1157.29, 1128.36, 1062.78, 1035.77, 1016.49 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 943.19, 900.76, 862.18, 825.53, 802.39, 775.38, 750.31, 711.73, 678.94, 628,79 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.59).



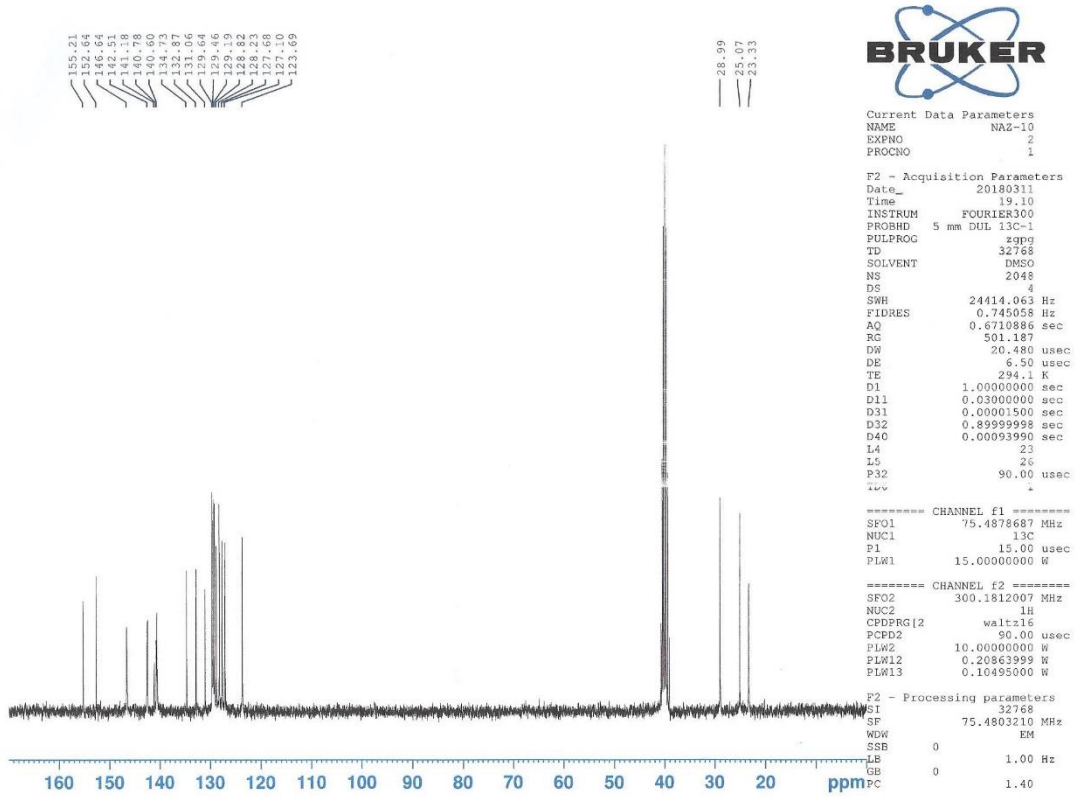
Şekil 4.59. Bileşik 2j'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.36-3.39 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.98-8.09 (m, 4H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.58 (d, $J= 7.83$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.77 (d, $J= 5.19$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H) (Şekil 4.60).



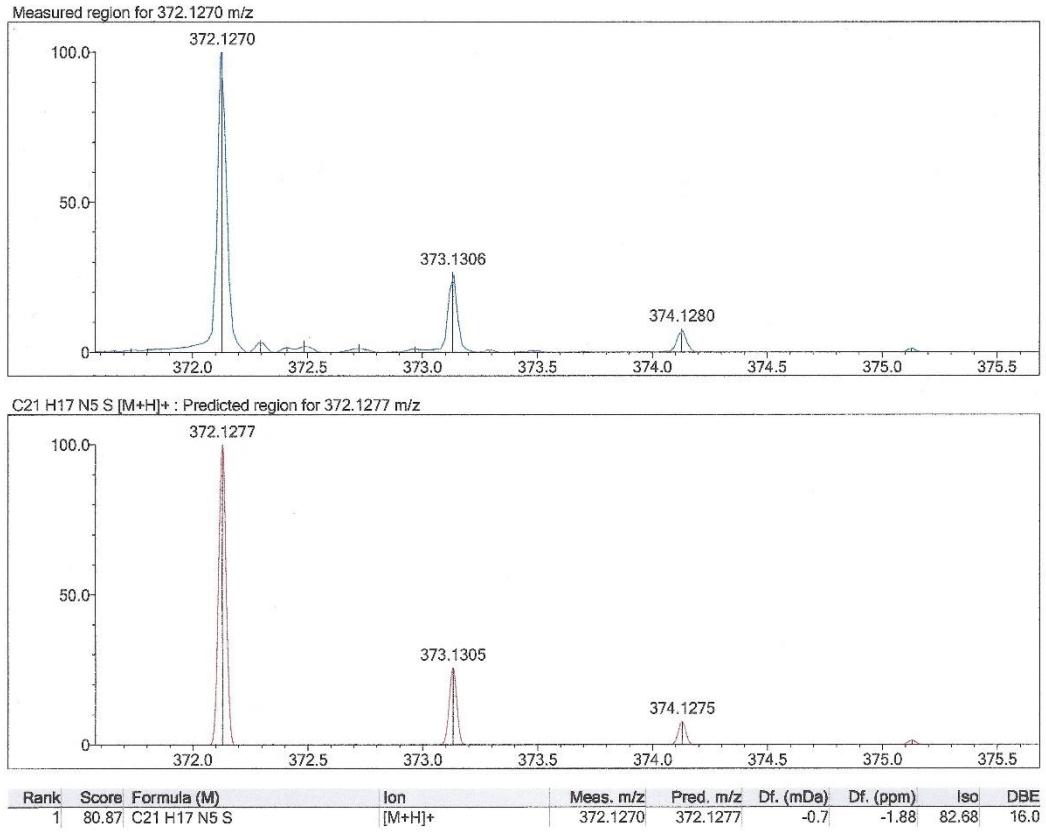
Şekil 4.60. Bileşik 2j'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 23.33 (CH_2), 25.07 (CH_2), 28.99 (CH_2), 123.69 (CH), 127.10 (CH), 127.68 (CH), 128.23 (CH), 128.82 (CH), 129.19 (CH), 129.46 (CH), 129.64 (CH), 131.06 (C), 132.87 (C), 134.73 (CH), 140.60 (C), 140.78 (C), 141.18 (CH), 142.51 (CH), 146.64 (C), 152.64 (C), 155.21 (C) (Şekil 4.61).



Şekil 4.61. Bileşik 2j'nin ^{13}C NMR spektrumu

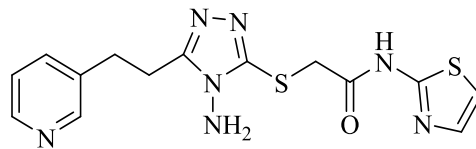
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$ için hesaplanan: 372.1277, bulunan: 372.1270 (Şekil 4.62).



Şekil 4.62. Bileşik 2j'nin HRMS spektrumu

4.1.19. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (3a)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g), 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamit (1.5 mmol, 0.2648 g) ve potasyum karbonat (1.5 mmol, 0.2073 g) kullanılarak Yöntem 4'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.63).



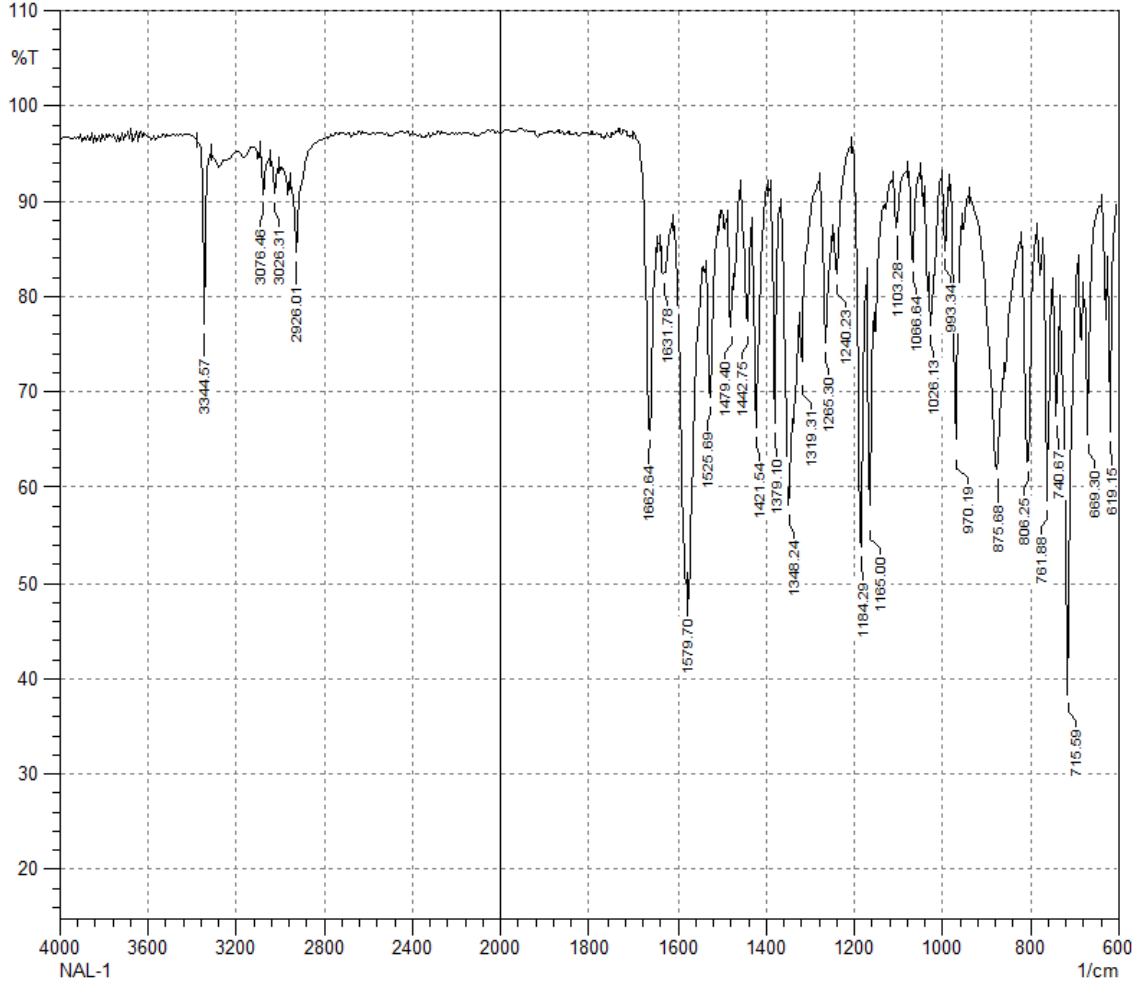
Şekil 4.63. Bileşik 3a

Verim : %87

E.N. : 222.9 °C

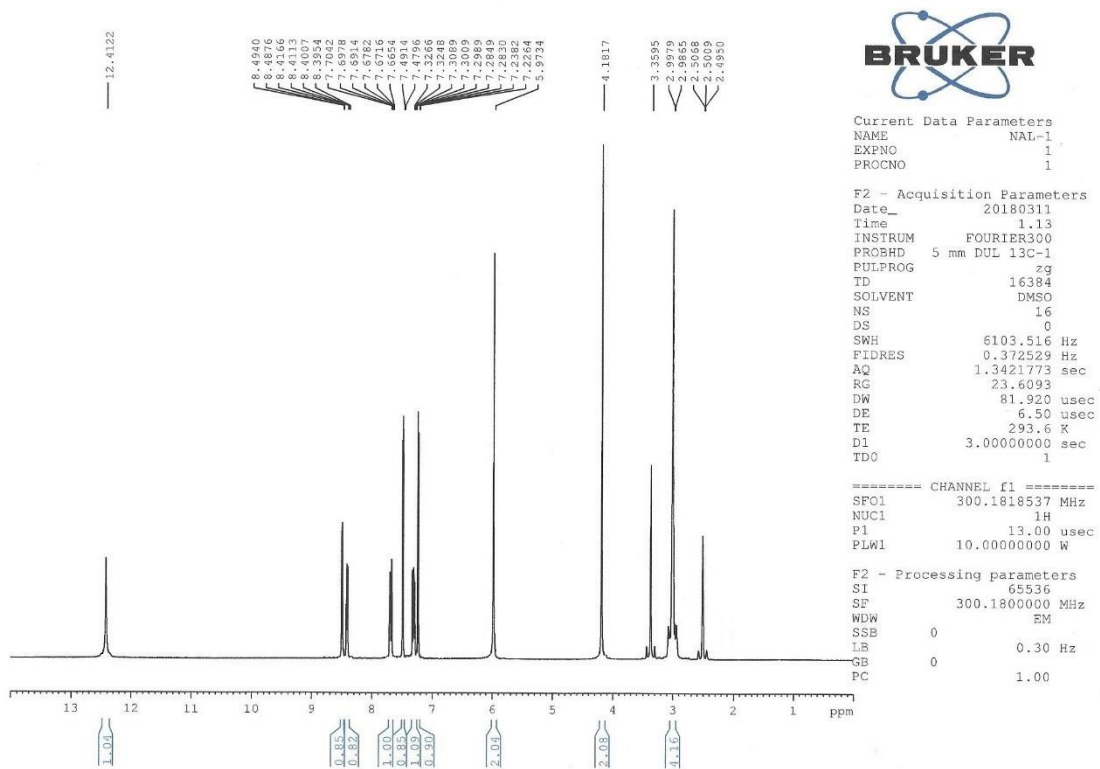
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3344.57 (N-H gerilim bandı), 3076.46, 3026.31 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2926.01 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1662.64 (Amit C=O gerilim

bandı), 1631.78, 1579.70, 1525.69, 1479.40, 1442.75 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1421.54, 1379.10, 1348.24, 1319.31, 1265.30, 1240.23, 1184.29, 1165.00, 1103.28, 1066.64, 1026.13 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 993.34, 970.19, 875.68, 806.25, 761.88, 740.67, 715.59, 669.30, 619.15 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.64).



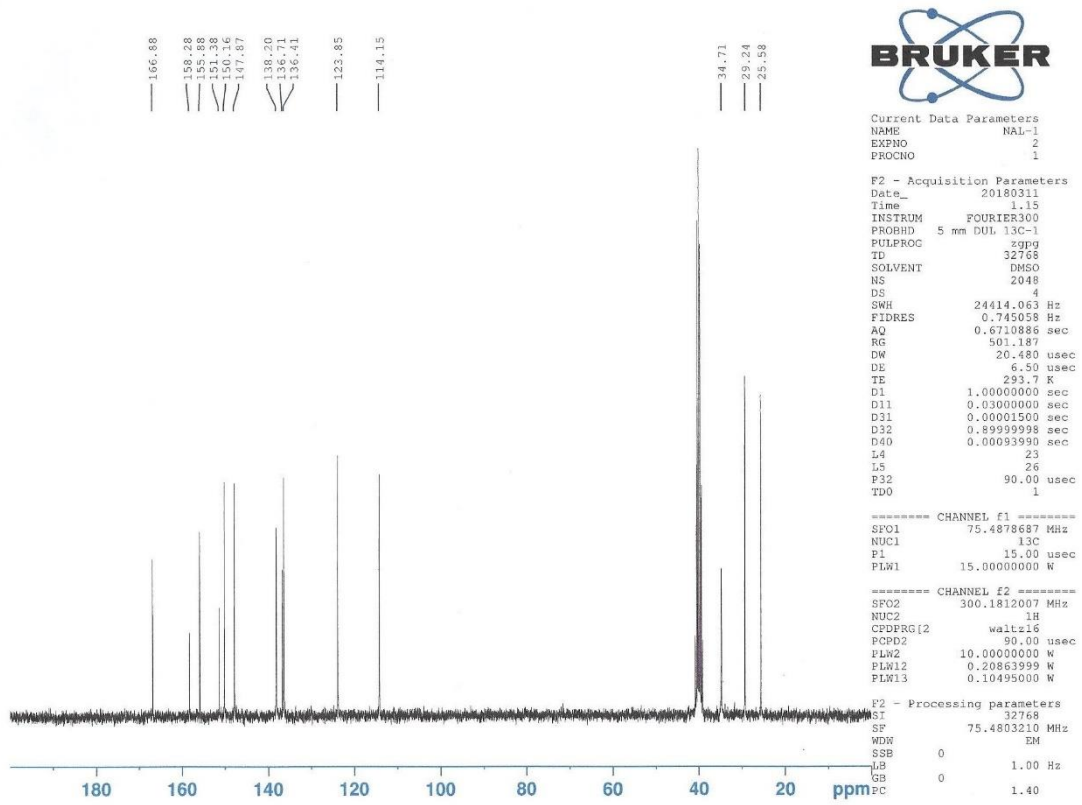
Şekil 4.64. Bileşik 3a'nın IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2.99 (brs, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 7.23 (d, $J= 3.54$ Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.48 (d, $J= 3.54$ Hz, 1H), 7.68 (dt, $J= 1.92$ Hz, 7.86 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J= 1.59$ Hz, 4.77 Hz, 1H), 8.49 (d, $J= 1.92$ Hz, 1H), 12.41 (s, 1H) (Şekil 4.65).



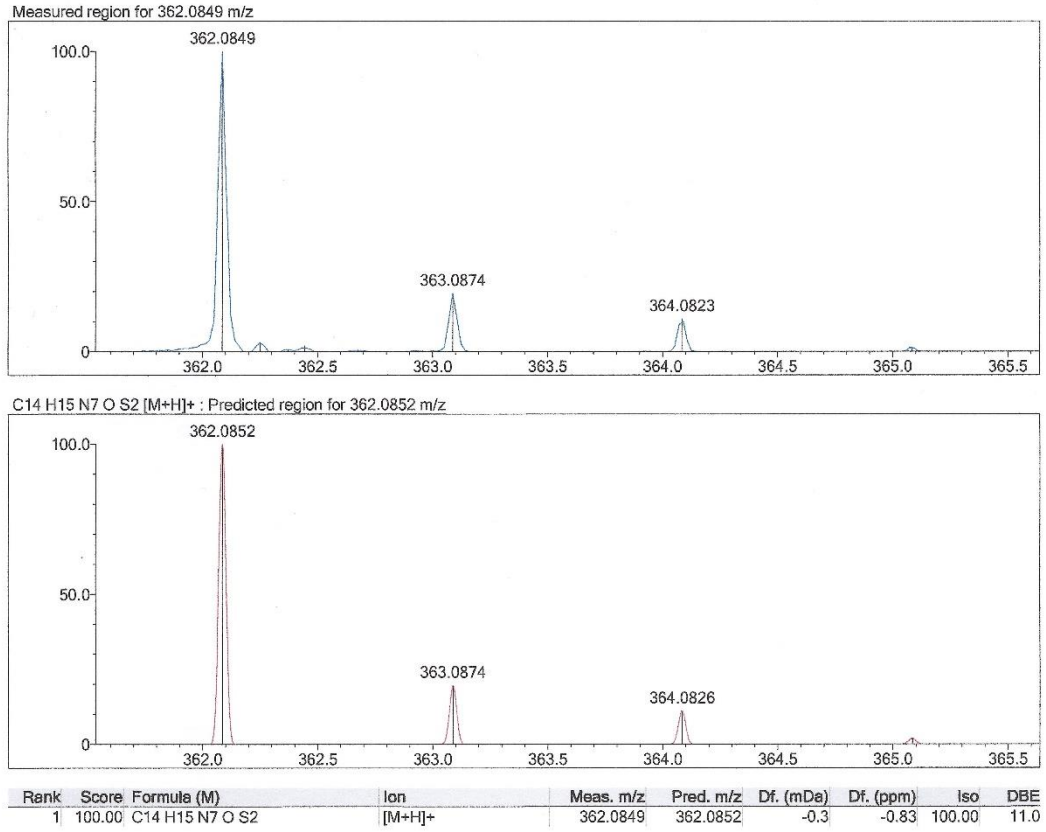
Şekil 4.65. Bileşik 3a'nın ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 25.58 (CH_2), 29.24 (CH_2), 34.71 (CH_2), 114.15 (CH), 123.85 (CH), 136.41 (CH), 136.71 (CH), 138.20 (C), 147.87 (CH), 150.16 (CH), 151.38 (C), 155.88 (C), 158.28 (C), 166.88 (C) (Şekil 4.66).



Şekil 4.66. Bileşik 3a'nın ^{13}C NMR spektrumu

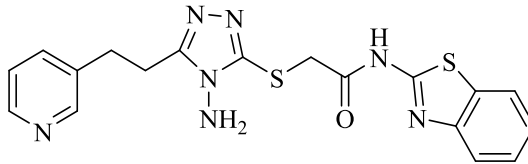
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS}_2$ için hesaplanan: 362.0852, bulunan: 362.0849 (Şekil 4.67).



Şekil 4.67. Bileşik 3a'nın HRMS spektrumu

4.1.20. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(benzotiyazol-2-il)asetamit (3b)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g), 2-kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamit (1.5 mmol, 0.3400 g) ve potasyum karbonat (1.5 mmol, 0.2073 g) kullanılarak Yöntem 4'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.68).

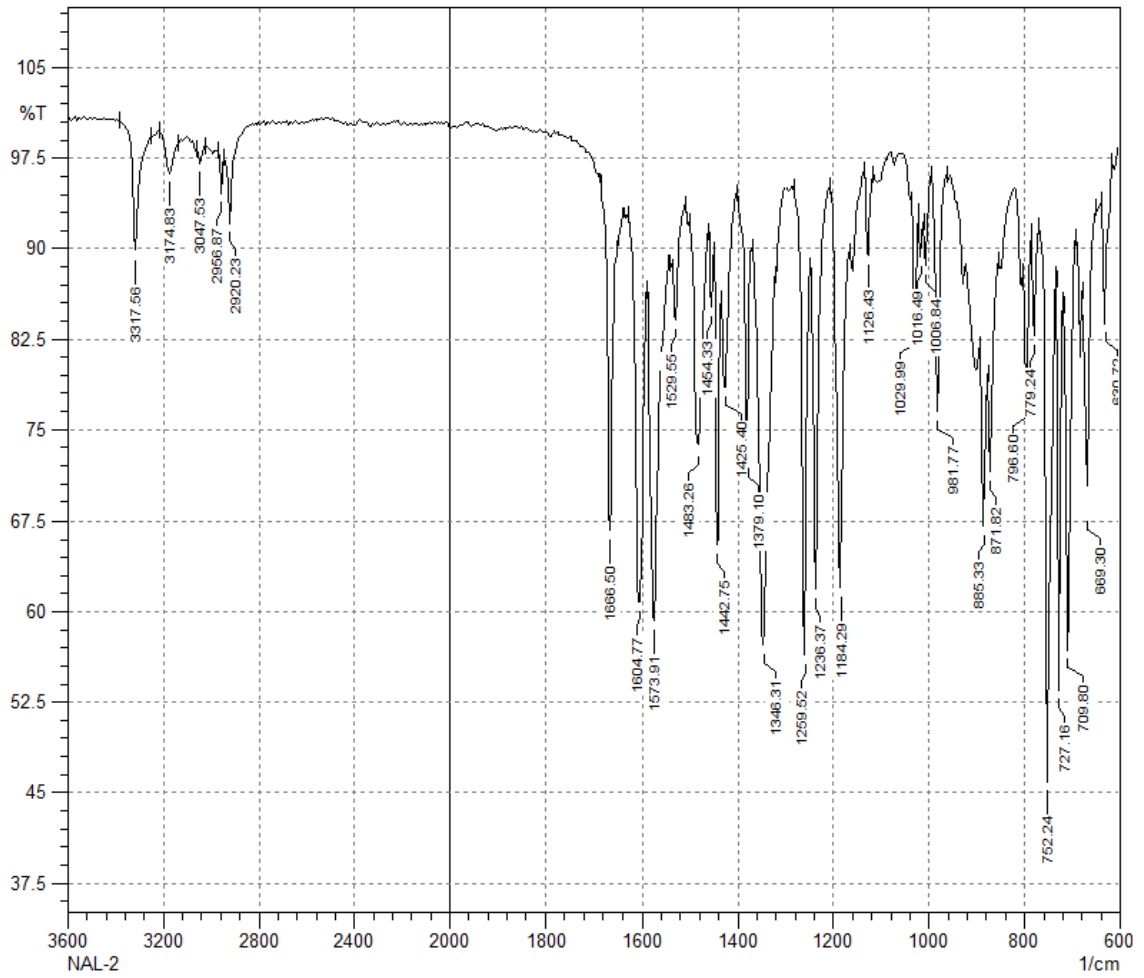


Şekil 4.68. Bileşik 3b

Verim : %89

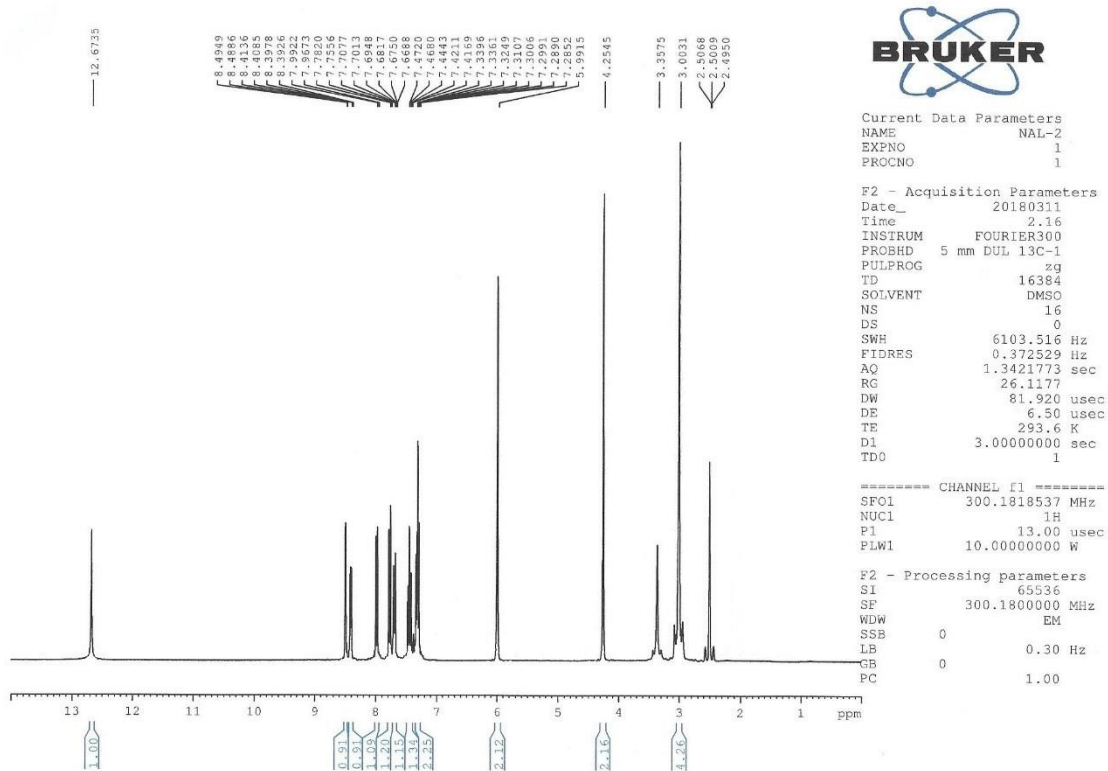
E.N. : 220.4 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3317.56, 3174.83 (N-H gerilim bandları), 3047.53 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2956.87, 2920.23 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1666.50 (Amit C=O gerilim bandı), 1604.77, 1573.91, 1529.55, 1483.26, 1454.33, 1442.75 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1425.40, 1379.10, 1346.31, 1259.52, 1236.37, 1184.29, 1126.43, 1029.99, 1016.49, 1006.84 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 981.77, 885.33, 871.82, 796.60, 779.24, 752.24, 727.16, 709.80, 669.30, 630.72 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.69).



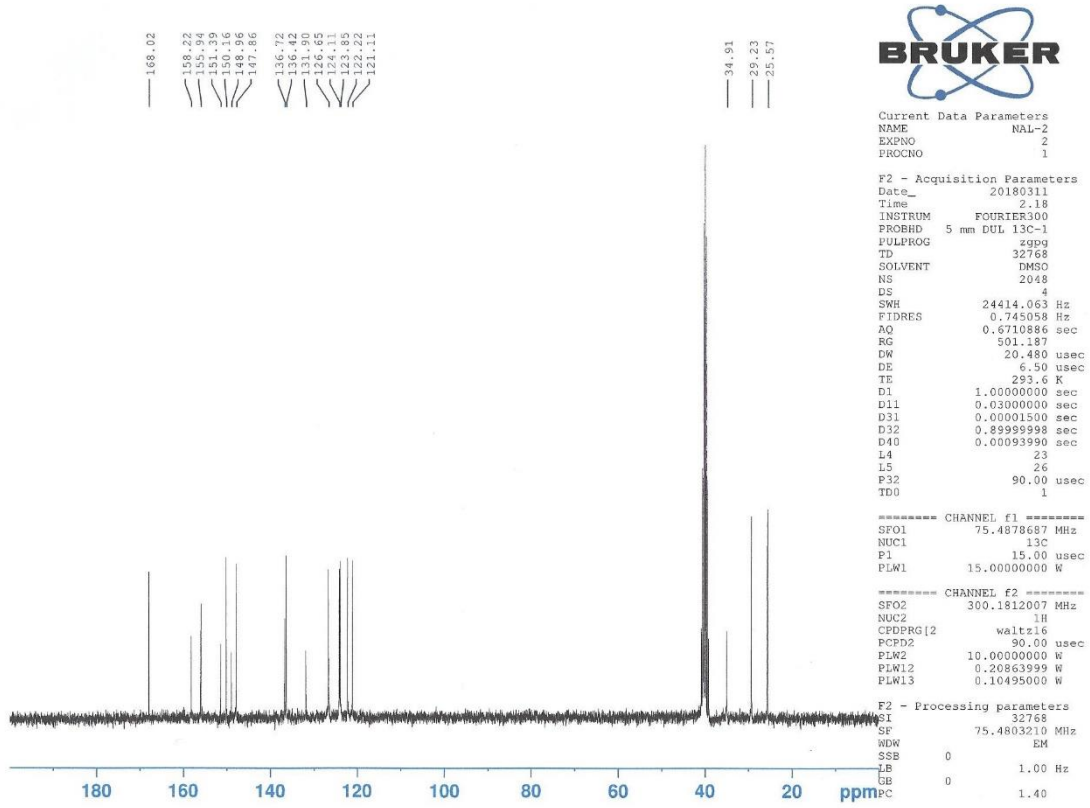
Şekil 4.69. Bileşik 3b'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.00 (brs, 4H), 4.25 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.68 (dt, $J = 1.92$ Hz, 7.89 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.47$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 1.56$ Hz, 4.76 Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H), 12.67 (s, 1H) (Şekil 4.70).



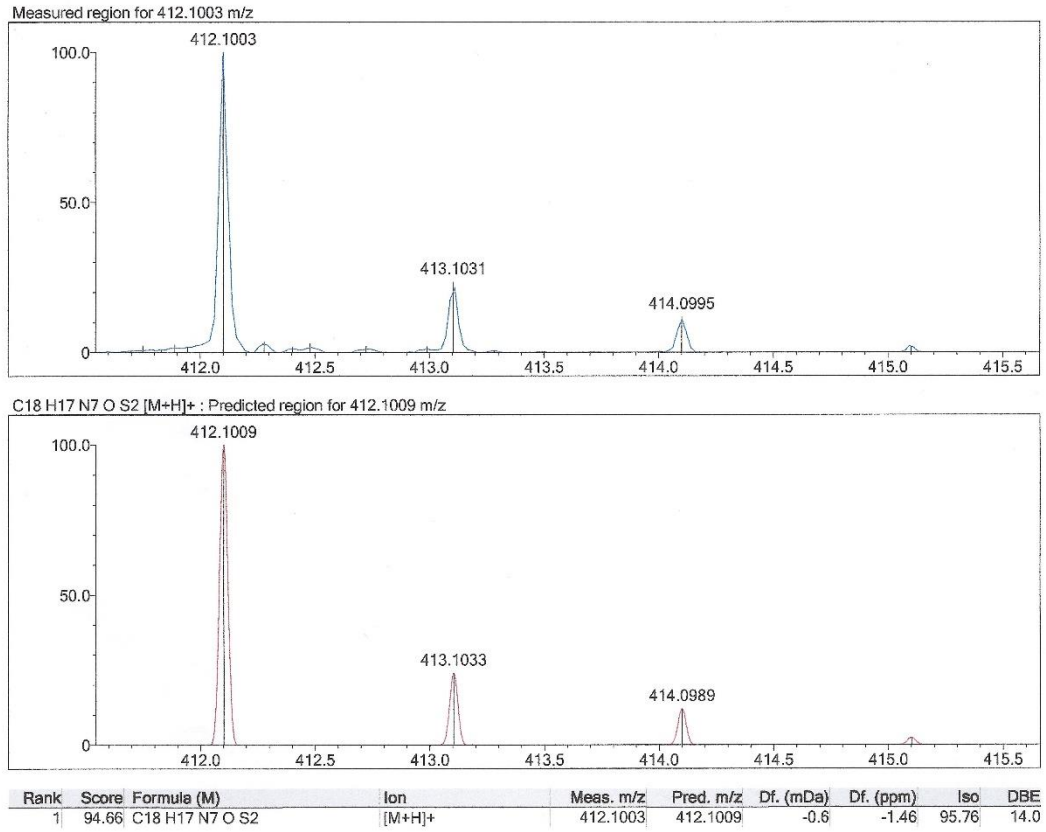
Şekil 4.70. Bileşik 3b'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 25.57 (CH_2), 29.23 (CH_2), 34.91 (CH_2), 121.11 (CH), 122.22 (CH), 123.85 (CH), 124.11 (CH), 126.65 (CH), 131.90 (C), 136.42 (CH), 136.72 (C), 147.86 (CH), 148.96 (CH), 150.16 (C), 151.39 (C), 155.94 (C), 158.22 (C), 168.02 (C) (Şekil 4.71).



Şekil 4.71. Bileşik 3b'nin ¹³C NMR spektrumu

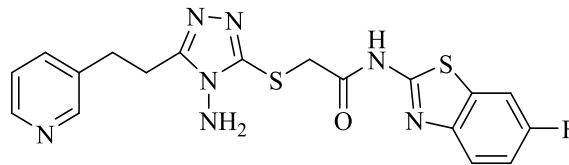
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ C₁₈H₁₇N₇OS₂ için hesaplanan: 412.1009, bulunan: 412.1003 (Şekil 4.72).



Şekil 4.72. Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu

4.1.21. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(6-florobenzotiyazol-2-il)asetamit (3c)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g), 2-kloro-N-(6-florobenzotiyazol-2-il)asetamit (1.5 mmol, 0.3670 g) ve potasyum karbonat (1.5 mmol, 0.2073 g) kullanılarak Yöntem 4'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.73).

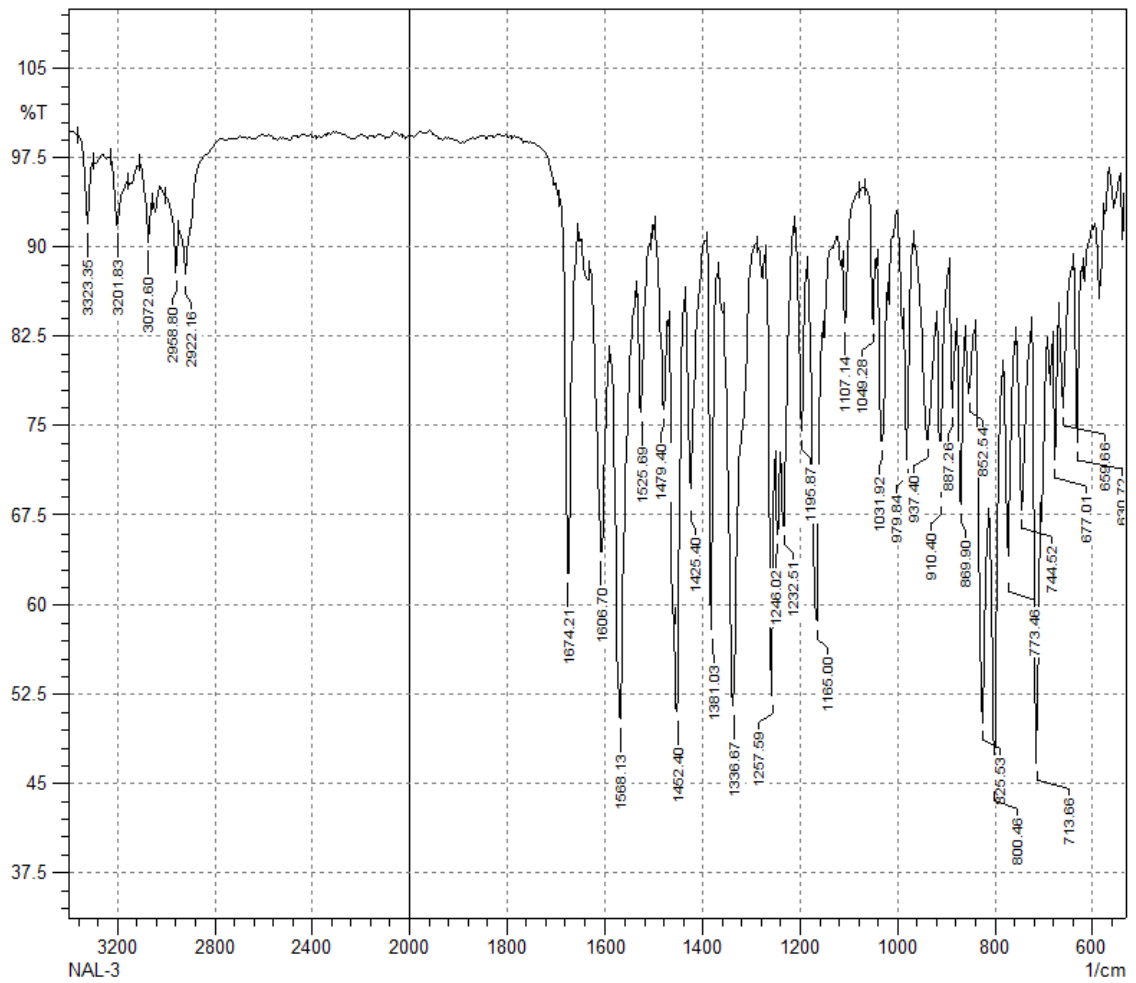


Şekil 4.73. Bileşik 3c

Verim : %84

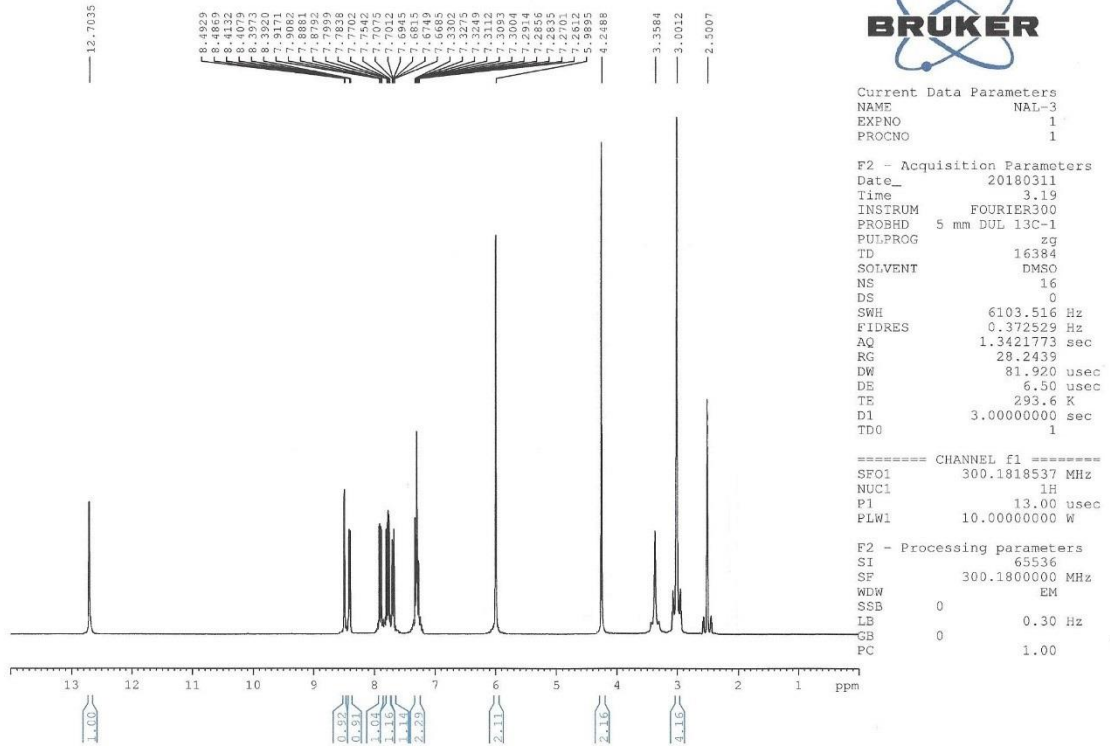
E.N. : 230.7 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3323.35, 3201.83 (N-H gerilim bandları), 3072.60 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2958.80, 2922.16 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1674.21 (Amit C=O gerilim bandı), 1606.70, 1568.13, 1525.69, 1479.40, 1452.40 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1425.40, 1381.03, 1336.67, 1257.59, 1246.02, 1232.51, 1195.87, 1165.00, 1107.14, 1049.28, 1031.92 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 979.84, 937.40, 910.40, 887.26, 869.90, 852.54, 825.53, 800.46, 773.46, 744.52, 713.66, 677.01, 659.66, 630.72 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.74).



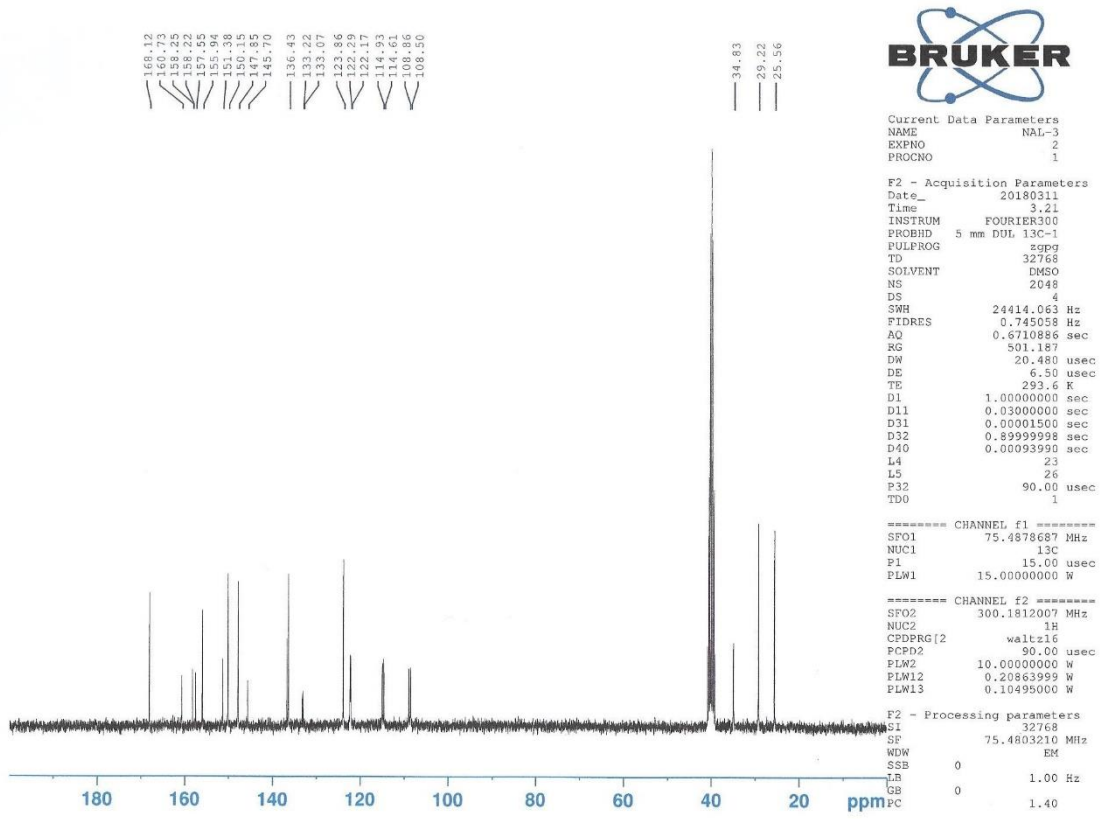
Şekil 4.74. Bileşik 3c'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.00 (brs, 4H), 4.25 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.68 (dt, $J = 1.92$ Hz, 7.89 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 4.83$ Hz, 8.89 Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.67$ Hz, 8.70 Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 1.59$ Hz, 4.77 Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.80$ Hz, 1H), 12.70 (s, 1H) (Şekil 4.75).



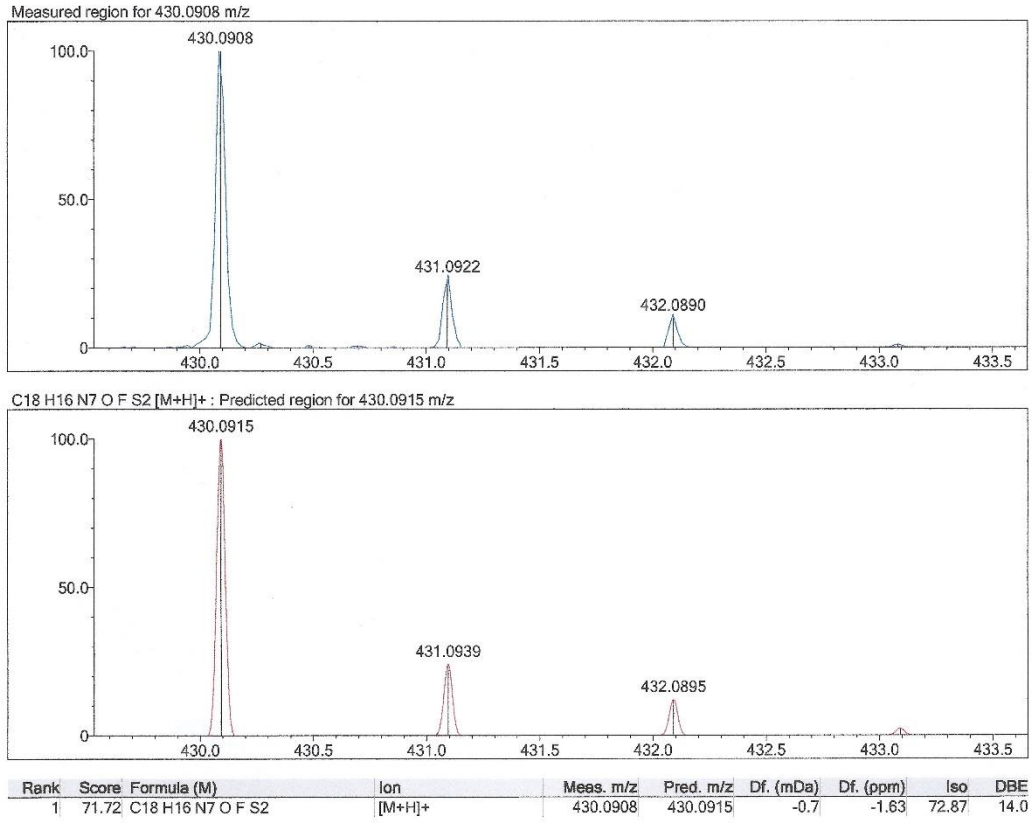
Şekil 4.75. Bileşik 3c'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 25.56 (CH_2), 29.22 (CH_2), 34.83 (CH_2), 108.68 (d, $J= 27.00$ Hz, CH), 114.77 (d, $J= 24.00$ Hz, CH), 122.23 (d, $J= 9.00$ Hz, CH), 123.86 (CH), 133.14 (d, $J= 11.25$ Hz, C), 136.43 (CH), 145.70 (C), 147.85 (CH), 150.15 (C), 151.38 (CH), 155.94 (C), 157.55 (C), 158.23 (d, $J= 2.25$ Hz, C), 160.73 (C), 168.12 (C) (Şekil 4.76).



Şekil 4.76. Bileşik 3c'nin ^{13}C NMR spektrumu

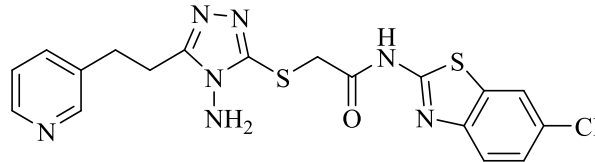
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{OS}_2$ için hesaplanan: 430.0915, bulunan: 430.0908 (Şekil 4.77).



Şekil 4.77. Bileşik 3c'nin HRMS spektrumu

4.1.22. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamit (3d)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g), 2-kloro-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamit (1.5 mmol, 0.3917 g) ve potasyum karbonat (1.5 mmol, 0.2073 g) kullanılarak Yöntem 4'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.78).

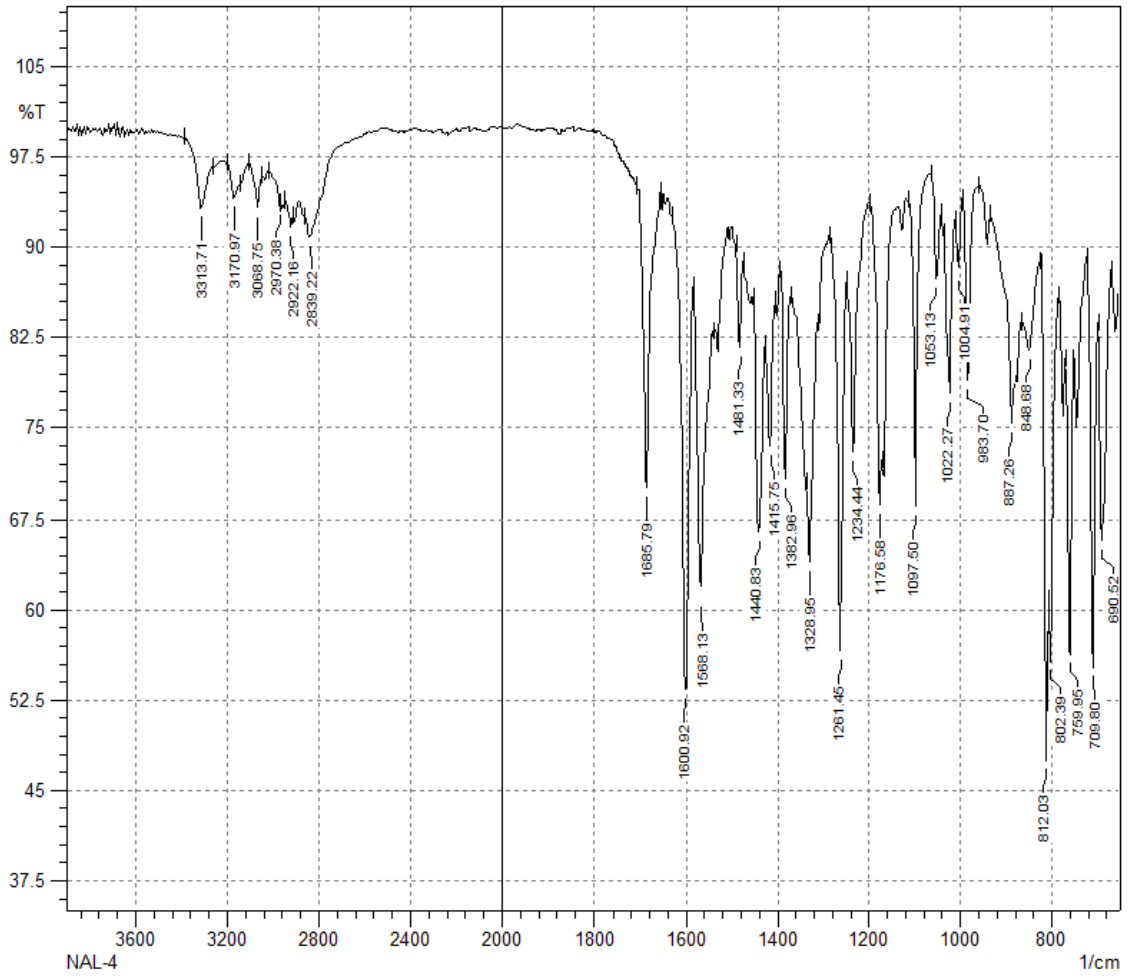


Şekil 4.78. Bileşik 3d

Verim : %90

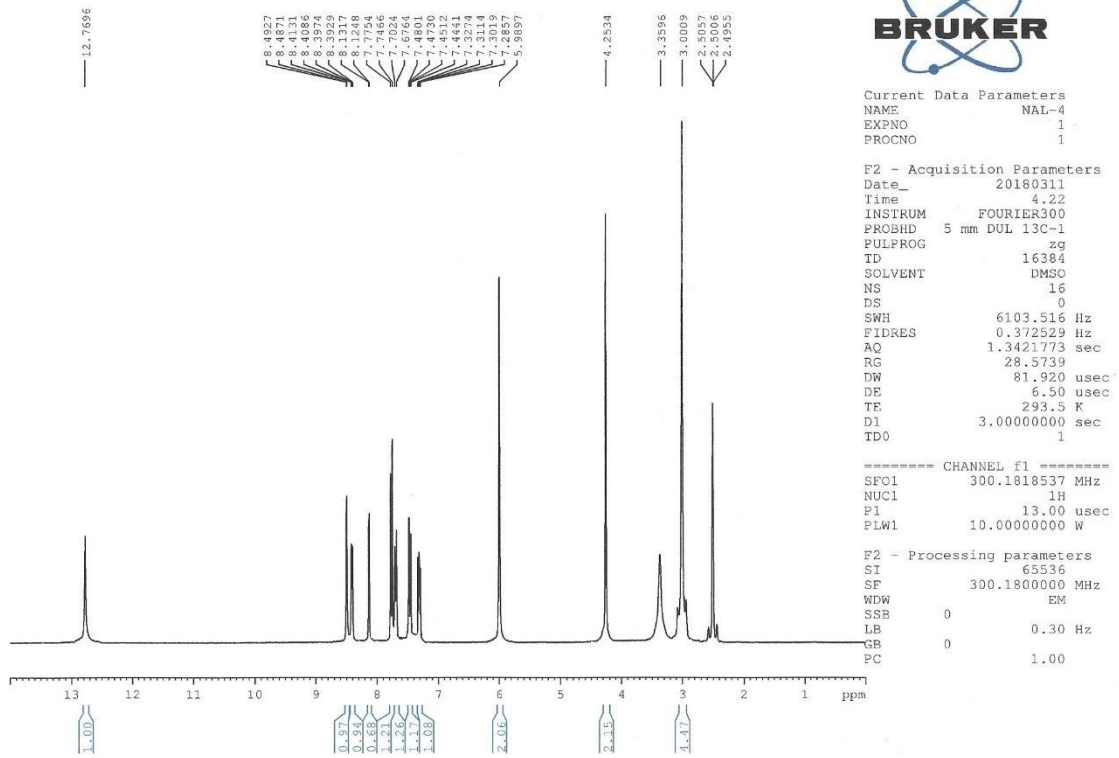
E.N. : 223.7 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3313.71, 3170.97 (N-H gerilim bandları), 3068.75 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2970.38, 2922.16, 2839.22 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1685.79 (Amit C=O gerilim bandı), 1600.92, 1568.13, 1481.33, 1440.83 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1415.75, 1382.96, 1328.95, 1261.45, 1234.44, 1176.58, 1097.50, 1053.13, 1022.27, 1004.91 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 983.70, 887.26, 848.68, 812.03, 802.39, 759.95, 709.80, 690.52 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.79).



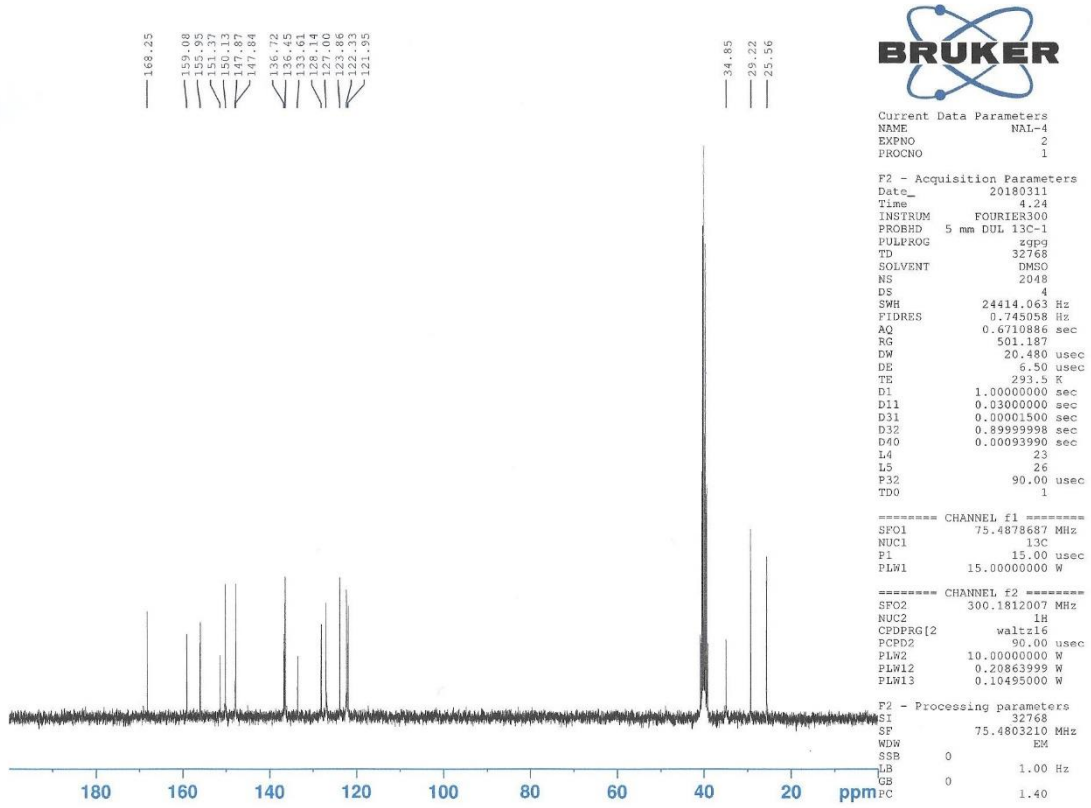
Şekil 4.79. Bileşik 3d'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3.00 (brs, 4H), 4.25 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 7.30 (dd, J = 4.80 Hz, 7.68 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.13 Hz, 8.67 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.07 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.35 Hz, 4.71 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 12.76 (s, 1H) (Şekil 4.80).



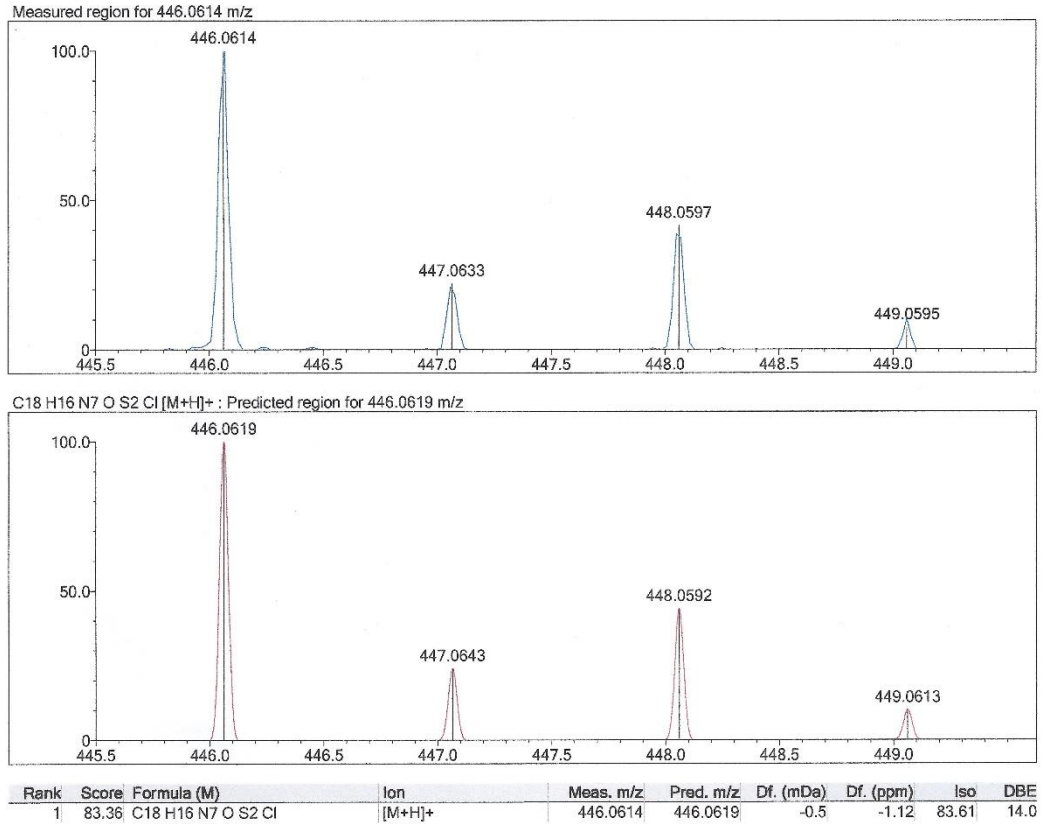
Şekil 4.80. Bileşik 3d'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 25.56 (CH₂), 29.22 (CH₂), 34.85 (CH₂), 121.95 (CH), 122.33 (CH), 123.86 (CH), 127.00 (CH), 128.14 (C), 133.61 (C), 136.45 (CH), 136.72 (C), 147.84 (CH), 147.87 (CH), 150.13 (C), 151.37 (C), 155.95 (C), 159.08 (C), 168.25 (C) (Şekil 4.81).



Şekil 4.81. Bileşik 3d'nin ^{13}C NMR spektrumu

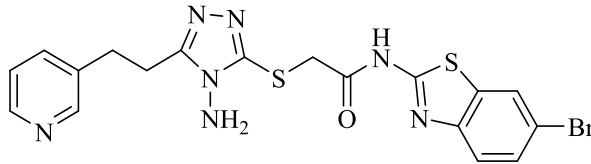
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{OS}_2$ için hesaplanan: 446.0619, bulunan: 446.0614 (Şekil 4.82).



Şekil 4.82. Bileşik 3d'nin HRMS spektrumu

4.1.23. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(6-bromobenzotiyazol-2-il)asetamit (3e)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g), 2-kloro-N-(6-bromobenzotiyazol-2-il)asetamit (1.5 mmol, 0.4584 g) ve potasyum karbonat (1.5 mmol, 0.2073 g) kullanılarak Yöntem 4'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.83).

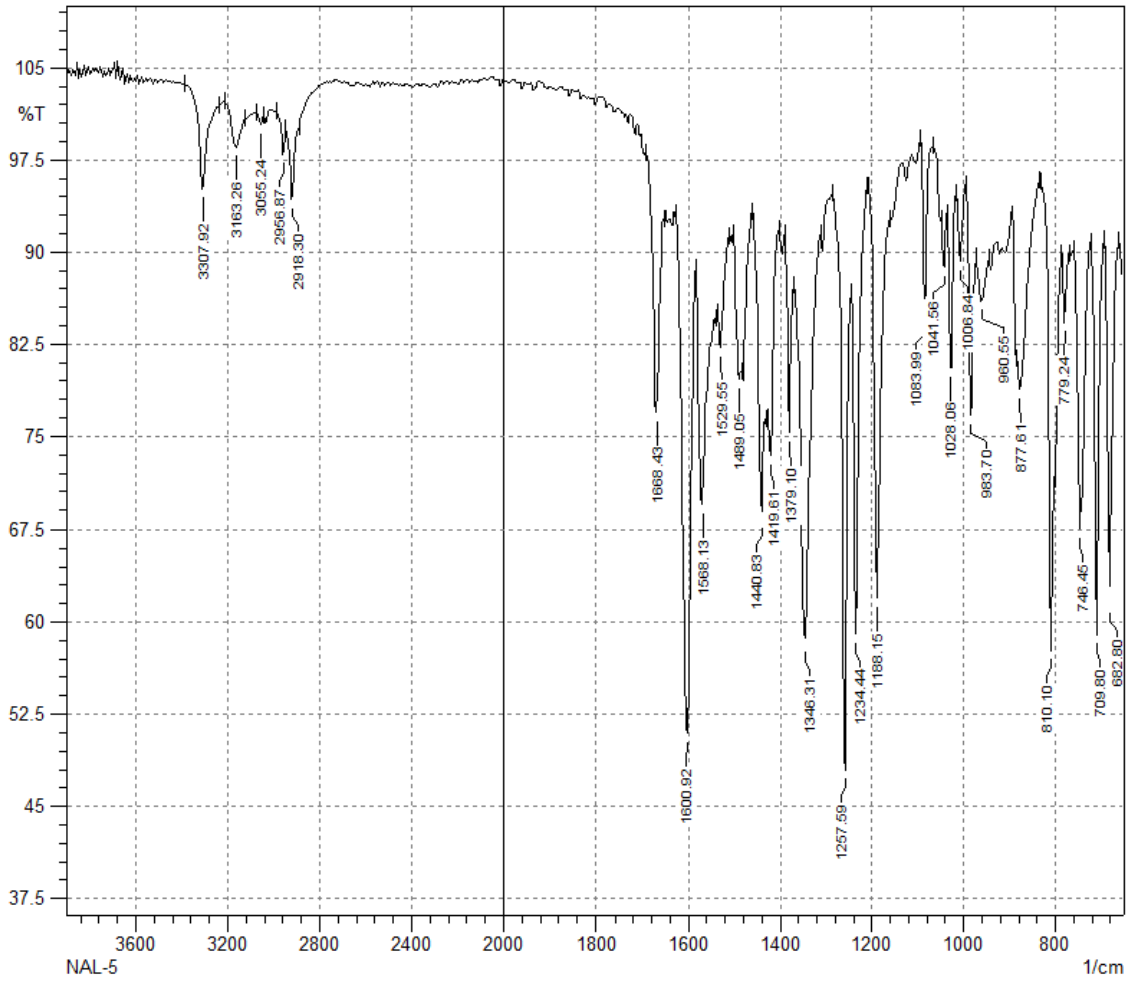


Şekil 4.83. Bileşik 3e

Verim : %88

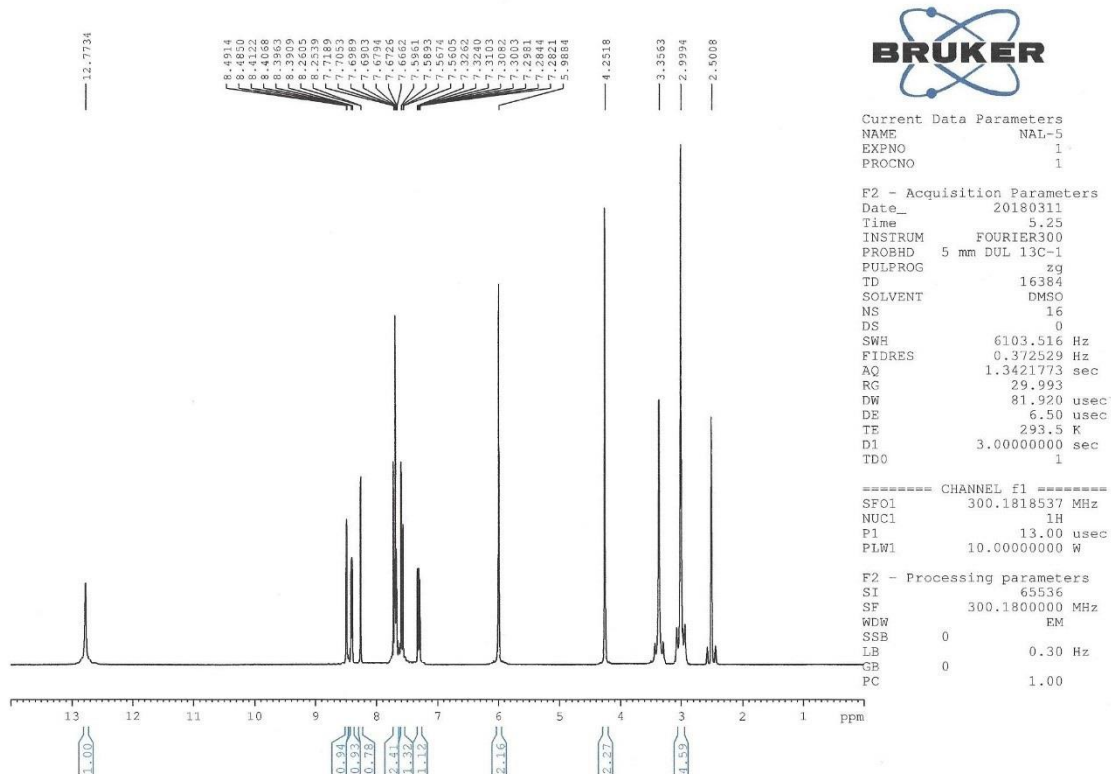
E.N. : 218.9 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3307.92, 3163.26 (N-H gerilim bandları), 3055.24 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2956.87, 2918.30 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1668.43 (Amit C=O gerilim bandı), 1600.92, 1568.13, 1529.55, 1489.05, 1440.83 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1419.61, 1379.10, 1346.31, 1257.59, 1234.44, 1188.15, 1083.99, 1041.56, 1028.06, 1006.84 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 983.70, 960.55, 877.61, 810.10, 779.24, 746.45, 709.80, 682.80 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.84).



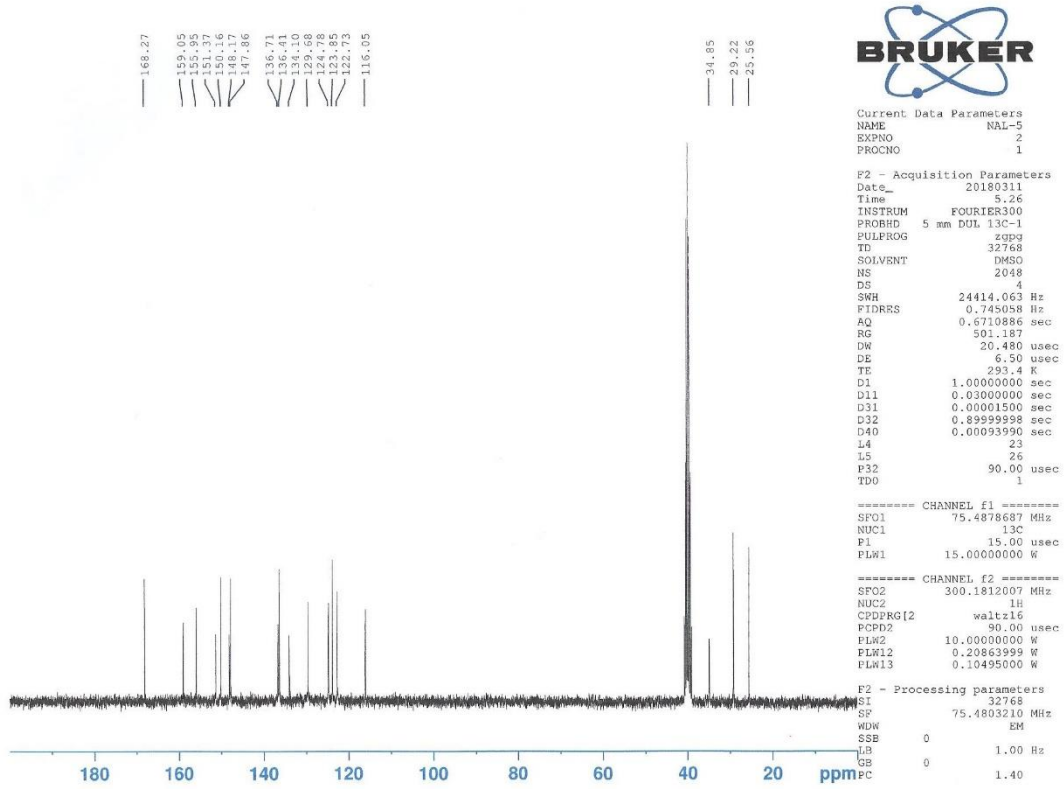
Şekil 4.84. Bileşik 3e'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.99 (brs, 4H), 4.25 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.57 (dd, $J= 2.07$ Hz, 8.63 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 8.26 (d, $J= 1.98$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J= 1.62$ Hz, 4.77 Hz, 1H), 8.49 (d, $J= 1.92$ Hz, 1H), 12.77 (s, 1H) (Şekil 4.85).



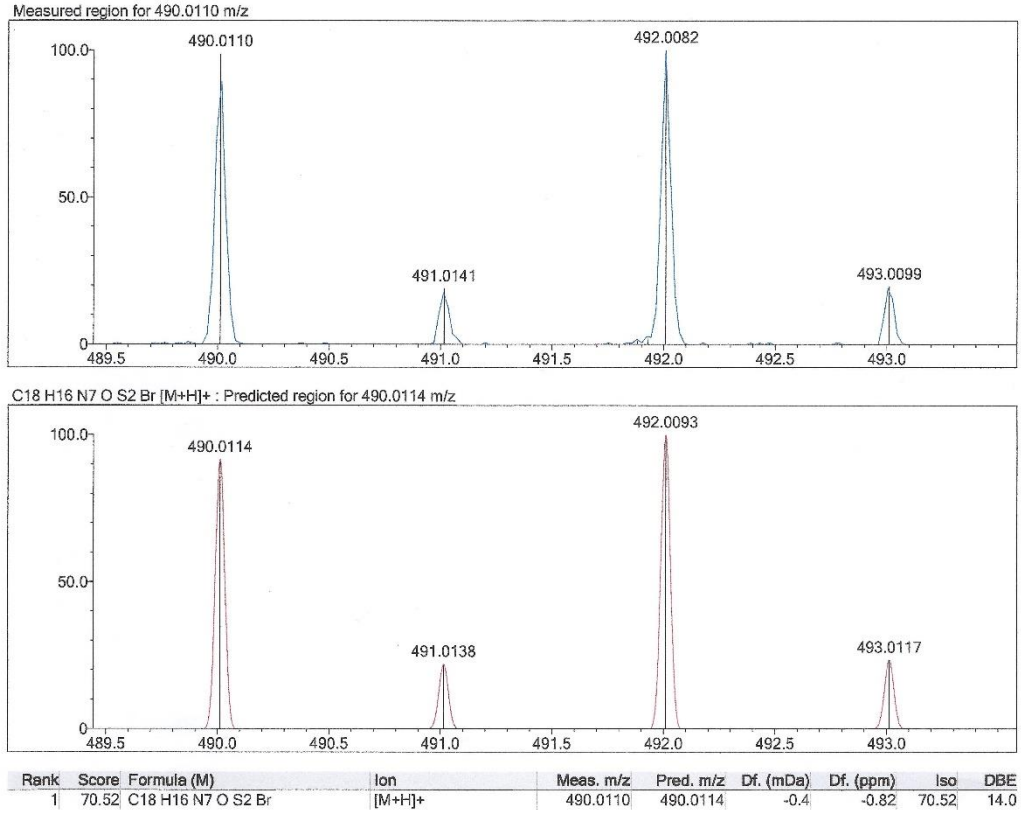
Şekil 4.85. Bileşik 3e'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 25.56 (CH_2), 29.22 (CH_2), 34.85 (CH_2), 116.05 (C), 122.73 (CH), 123.85 (CH), 124.78 (CH), 129.68 (CH), 134.10 (C), 136.41 (CH), 136.71 (C), 147.86 (CH), 148.17 (CH), 150.16 (C), 151.37 (C), 155.95 (C), 159.05 (C), 168.27 (C) (Şekil 4.86).



Şekil 4.86. Bileşik 3e'nin ¹³C NMR spektrumu

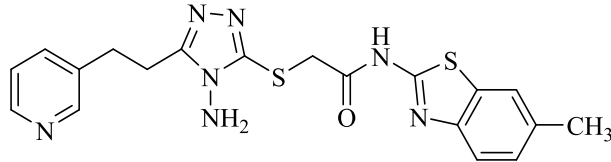
HRMS (ESI) (*m/z*): [M+H]⁺ C₁₈H₁₆BrN₇OS₂ için hesaplanan: 490.0114, bulunan: 490.0110 (Şekil 4.87).



Şekil 4.87. Bileşik 3e'nin HRMS spektrumu

4.1.24. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit (3f)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g), 2-kloro-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit (1.5 mmol, 0.3611 g) ve potasyum karbonat (1.5 mmol, 0.2073 g) kullanılarak Yöntem 4'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.88).

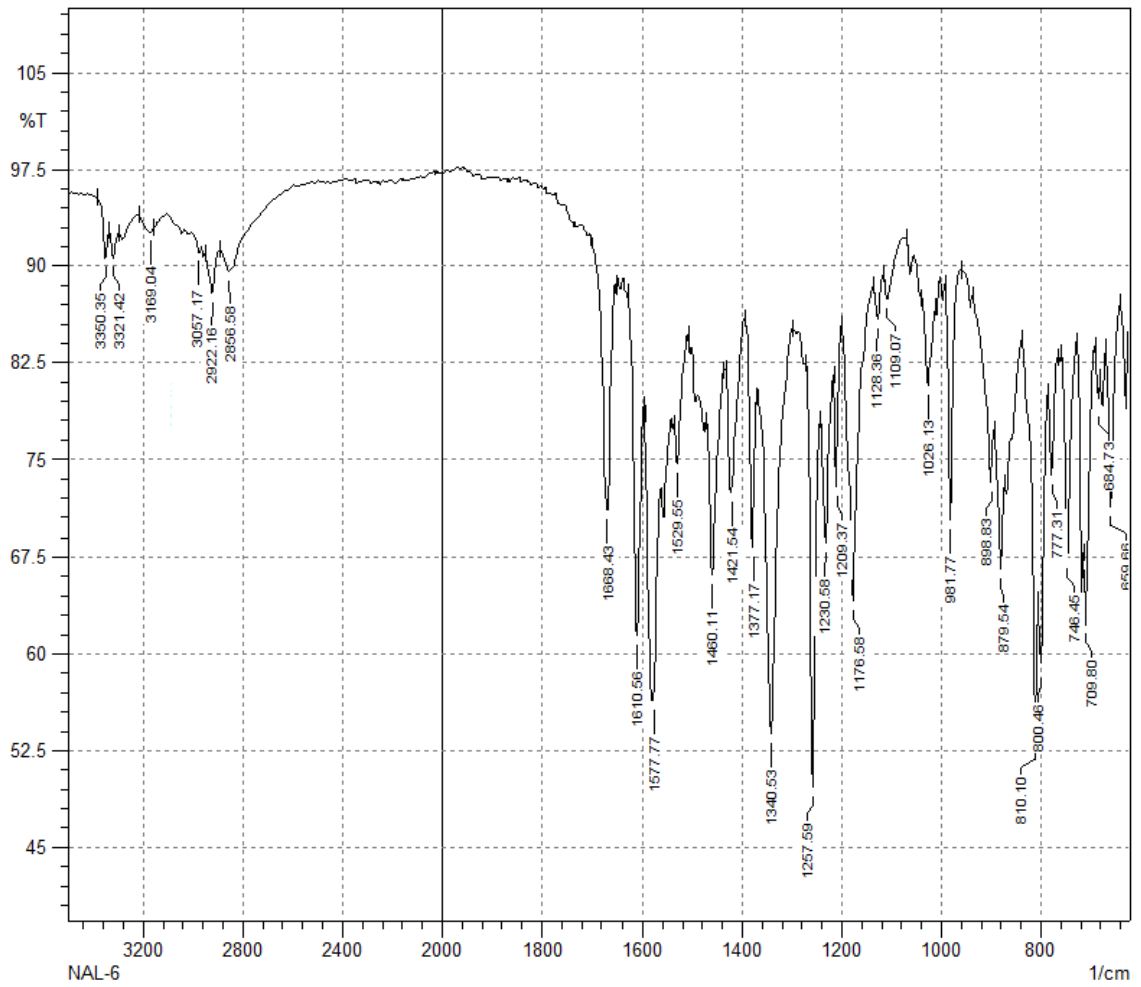


Şekil 4.88. Bileşik 3f

Verim : %79

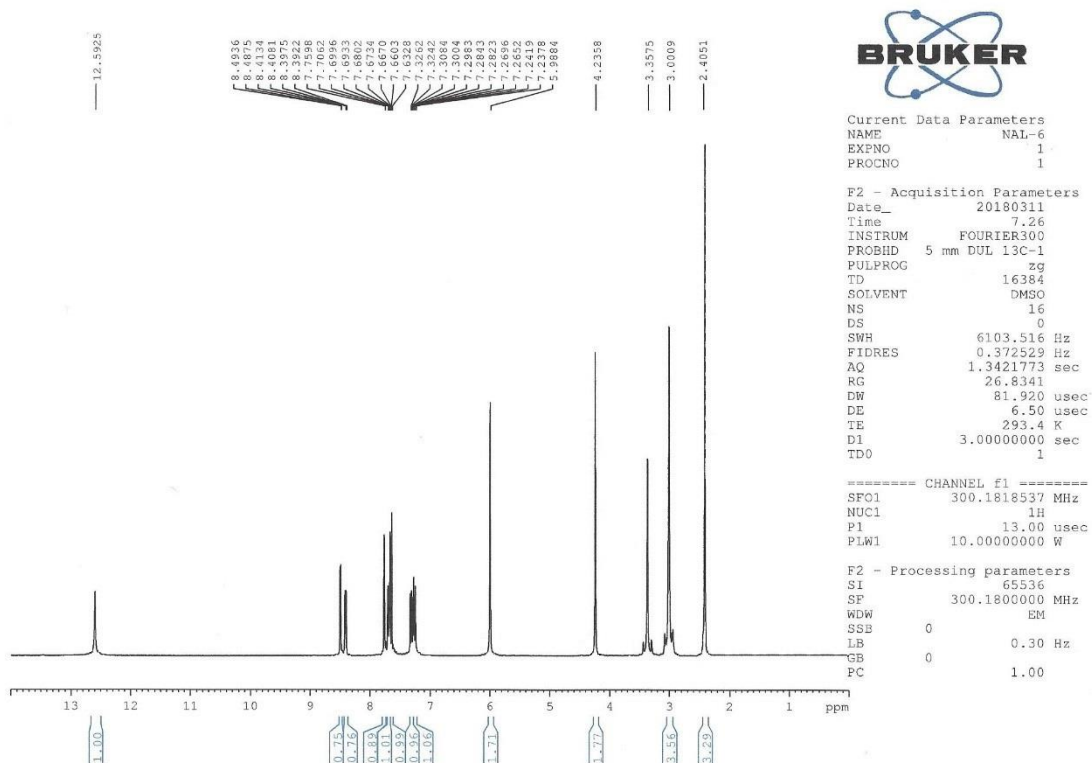
E.N. : 220.7 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3350.35, 3321.42 (Amino grubu N-H gerilim bandları), 3169.04 (Amit N-H gerilim bandı), 3057.17 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2922.16, 2856.58 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1668.43 (Amit C=O gerilim bandı), 1610.56, 1577.77, 1529.55, 1460.11 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1421.54, 1377.17, 1340.53, 1257.59, 1230.58, 1209.37, 1176.58, 1128.36, 1109.07, 1026.13 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 981.77, 898.83, 879.54, 810.10, 800.46, 777.31, 746.45, 709.80, 684.73, 659.66 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.89).



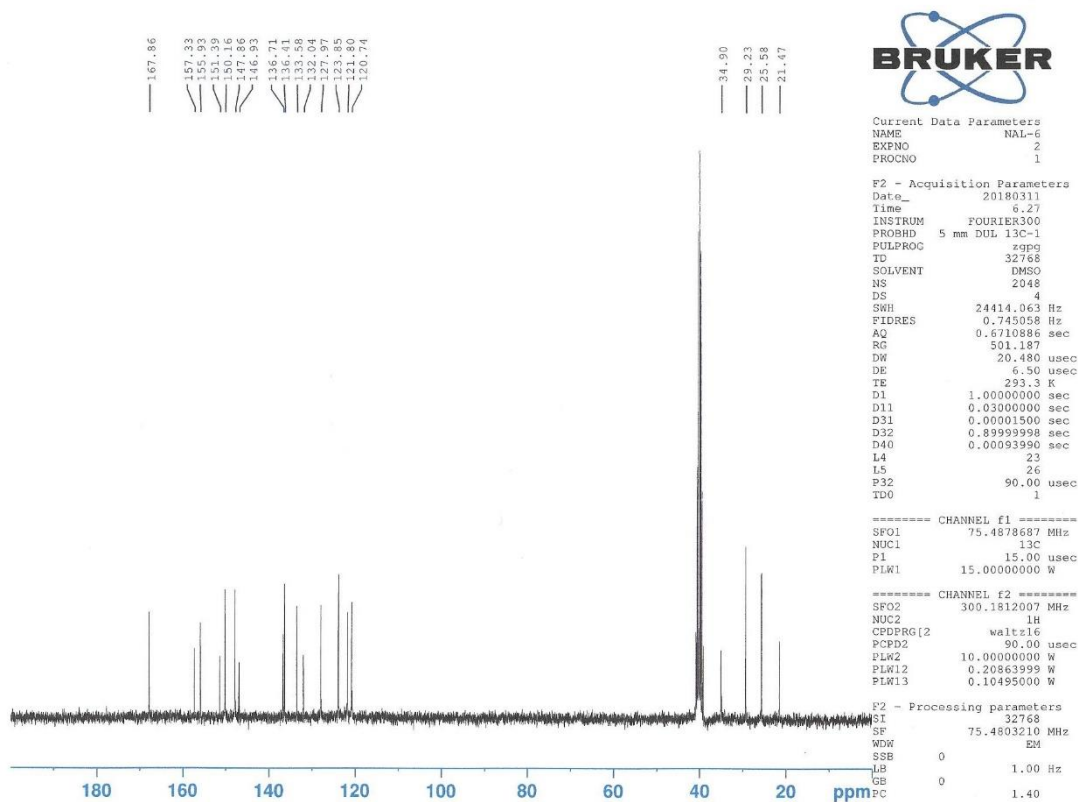
Şekil 4.89. Bileşik 3f'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.41 (s, 3H), 3.00 (brs, 4H), 4.24 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 1.59$ Hz, 4.77 Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H), 12.59 (s, 1H) (Şekil 4.90).



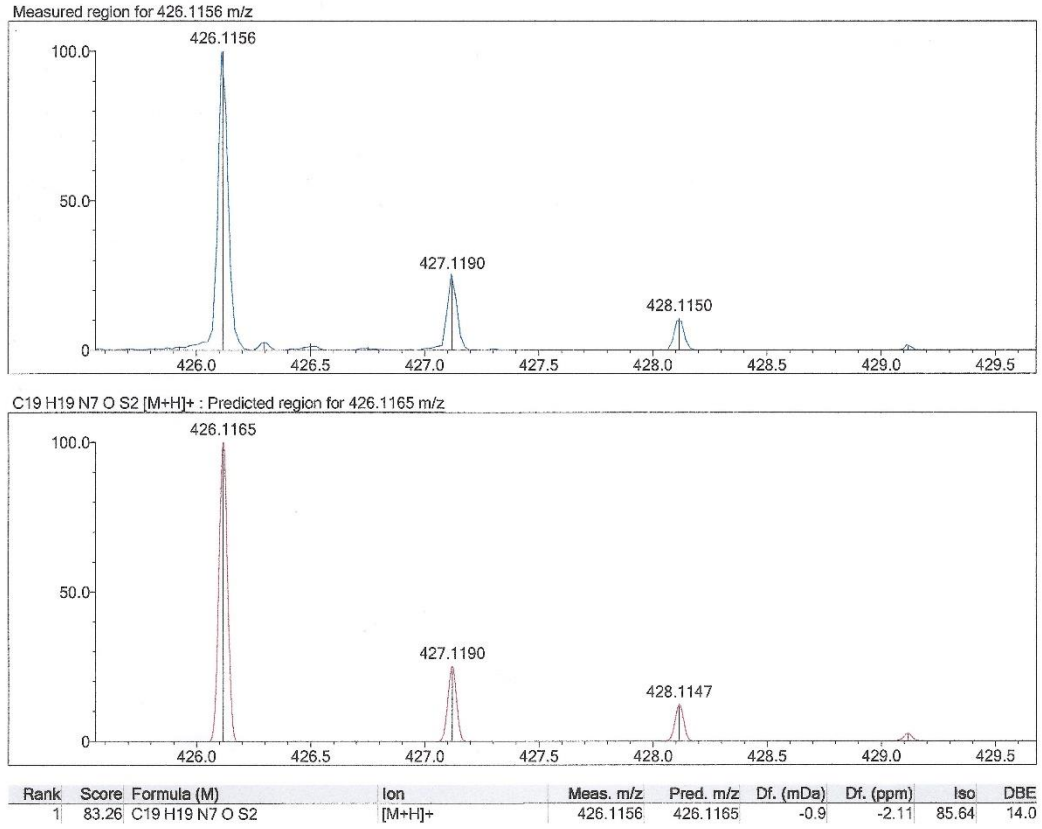
Şekil 4.90. Bileşik 3f'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 21.47 (CH_3), 25.58 (CH_2), 29.23 (CH_2), 34.90 (CH_2), 120.74 (CH), 121.80 (CH), 123.85 (CH), 127.97 (CH), 132.04 (C), 133.58 (C), 136.41 (CH), 136.71 (C), 146.93 (CH), 147.86 (CH), 150.16 (C), 151.39 (C), 155.93 (C), 157.33 (C), 167.86 (C) (Şekil 4.91).



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

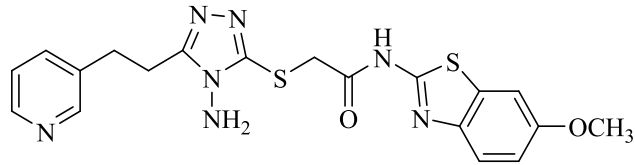
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OS}_2$ için hesaplanan: 426.1165, bulunan: 426.1156 (Şekil 4.92).



Şekil 4.92. Bileşik 3f'nin HRMS spektrumu

4.1.25. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamit (3g)

4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1.5 mmol, 0.3319 g), 2-kloro-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamit (1.5 mmol, 0.3851 g) ve potasyum karbonat (1.5 mmol, 0.2073 g) kullanılarak Yöntem 4'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.93).

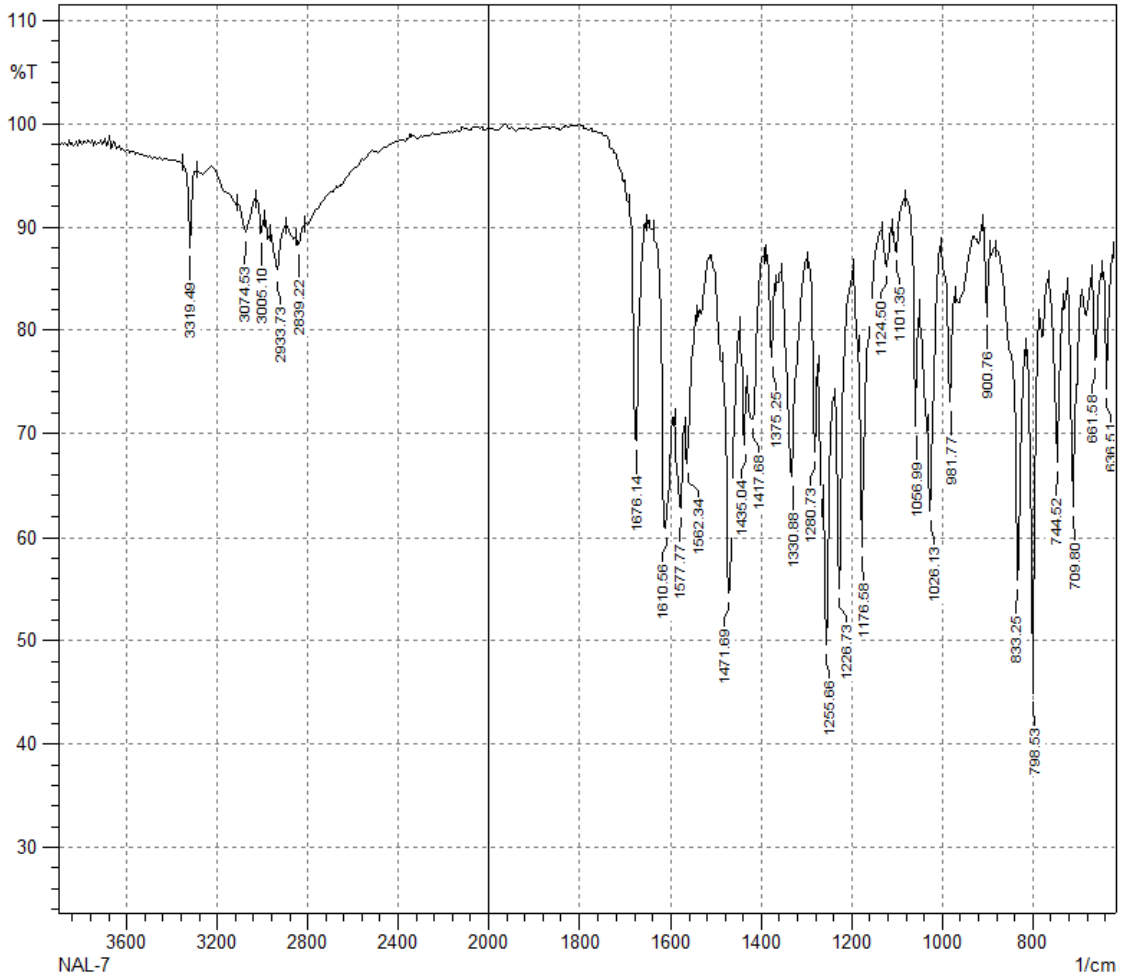


Şekil 4.93. Bileşik 3g

Verim : %80

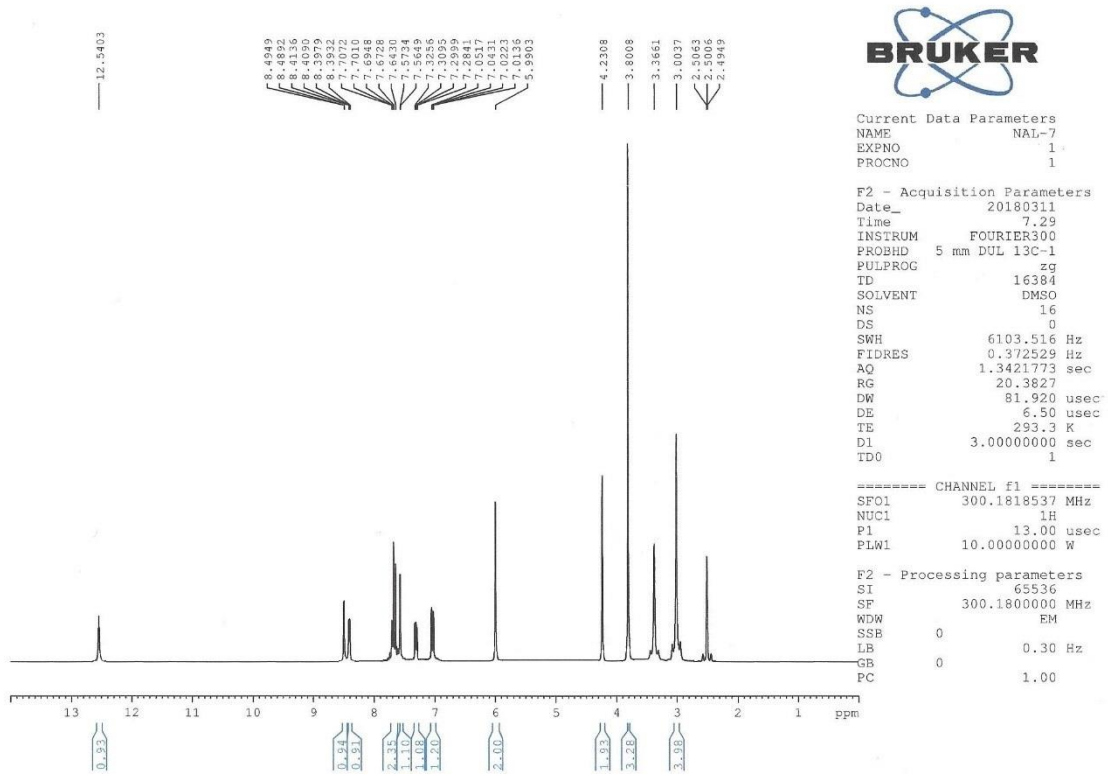
E.N. : 215.9 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3319.49 (N-H gerilim bandı), 3074.53, 3005.10 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2933.73, 2839.22 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1676.14 (Amit C=O gerilim bandı), 1610.56, 1577.77, 1562.34, 1471.69 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1435.04, 1417.68, 1375.25, 1330.88, 1280.73, 1255.66, 1226.73, 1176.58, 1124.50, 1101.35, 1056.99, 1026.13 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 981.77, 900.76, 833.25, 798.53, 744.52, 709.80, 661.58, 636.51 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.94).



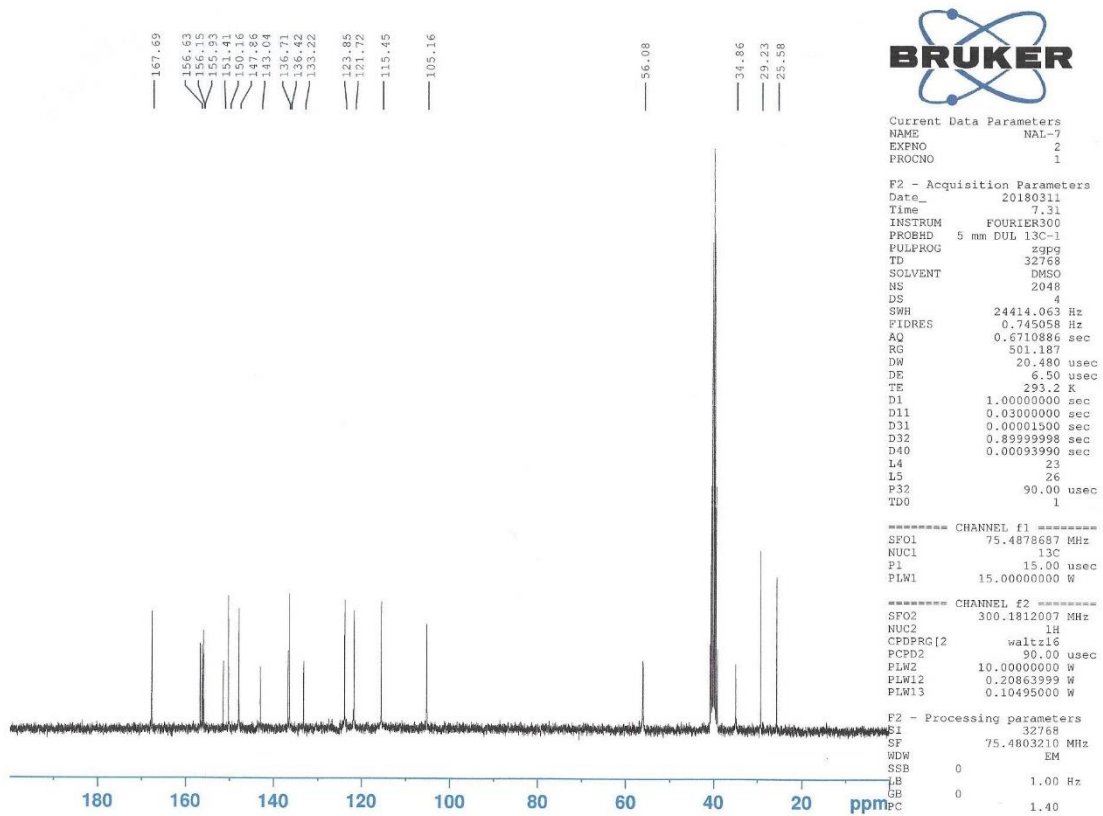
Şekil 4.94. Bileşik 3g'nin IR spektrumu

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.00 (brs, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 7.03 (dd, $J=2.61$ Hz, 8.83 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=4.83$ Hz, 7.66 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.55$ Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.40 (dd, $J=1.38$ Hz, 4.73 Hz, 1H), 8.49 (d, $J=1.71$ Hz, 1H), 12.54 (s, 1H) (Şekil 4.95).



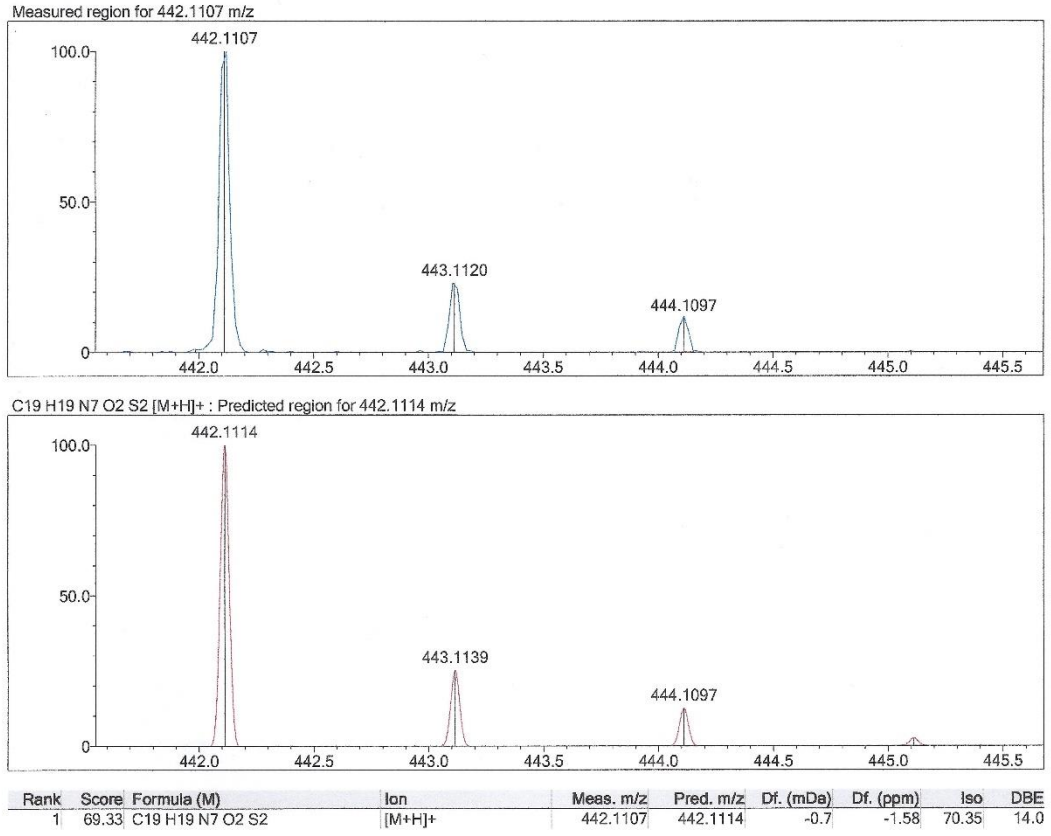
Şekil 4.95. Bileşik 3g 'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 25.58 (CH_2), 29.23 (CH_2), 34.86 (CH_2), 56.08 (CH_3), 105.16 (CH), 115.45 (CH), 121.72 (CH), 123.85 (CH), 133.22 (C), 136.42 (CH), 136.71 (C), 143.04 (C), 147.86 (CH), 150.16 (CH), 151.41 (C), 155.93 (C), 156.15 (C), 156.63 (C), 167.69 (C) (Şekil 4.96).



Şekil 4.96. Bileşik 3g'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 442.1114, bulunan: 442.1107 (Şekil 4.97).

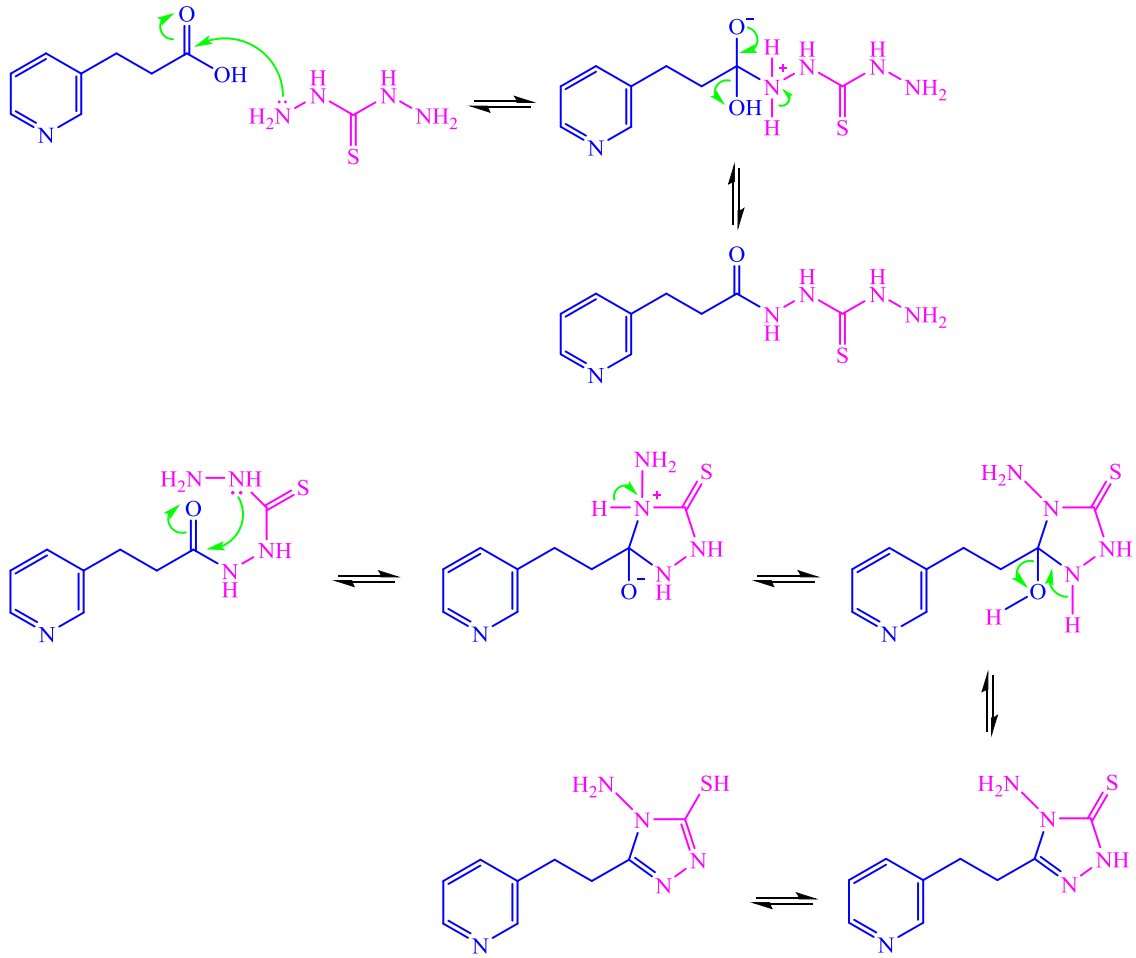


Şekil 4.97. Bileşik 3g'nin HRMS spektrumu

4.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

4.2.1. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilişi

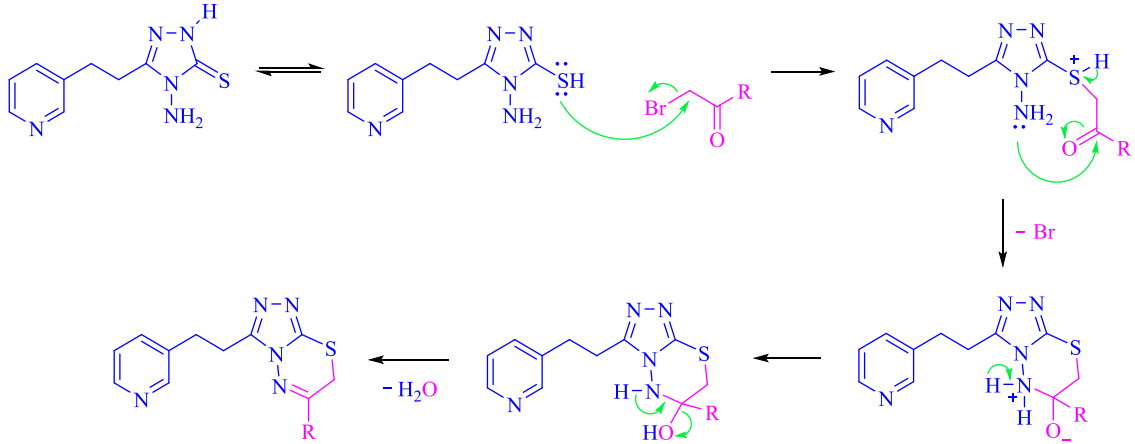
3-(Piridin-3-il)propiyonik asit ile tiyokarbhidrazitin 170-175 °C'de reaksiyonu sonucu 4-amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmiştir (Şekil 4.98) (Sever, 2015).



Şekil 4.98. 4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilişi için önerilen mekanizma

4.2.2. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin elde edilişi

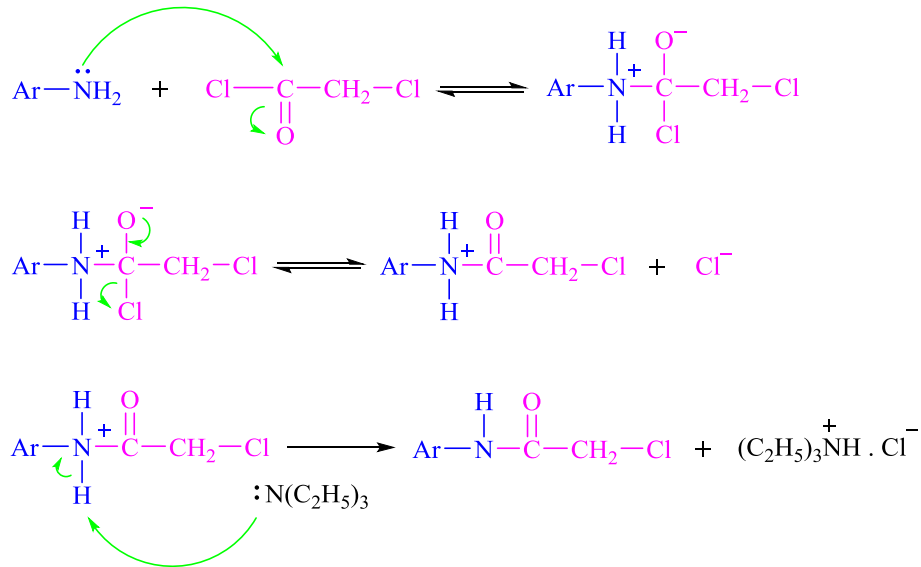
İlk aşamada 2-bromo-1-ariletanonlar ile aminomerkaptotriazolün 3 numaralı konumundaki tiyol grubunun elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu S-alkilasyon ürününün meydana geldiği; sonrasında triazol halkasının 4 numaralı konumundaki amin grubu ile 2-bromo-1-ariletanon karbonilinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu molekülde 1 mol suyun ayrılması ile halkanın kapandığı öngörülmektedir (Şekil 4.99) (Aytaç, 2008).



Şekil 4.99. 6-Aril-3-(2-(piridin-3-il)etil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma

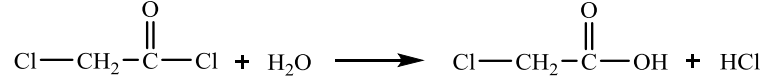
4.2.3. 2-Kloro-N-(aril)asetamid türevlerinin elde edilişi

2-Kloro-N-(aril)asetamid türevleri, aromatik amin türevlerinin TEA katalizörlüğünde susuz toluen içinde kloroasetil klorür ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Şekil 4.100). Bu tür açılasyon reaksiyonları ekzotermik reaksiyonlar olduğu için ve oluşan ısıdan reaksiyona giren bileşiklerin etkilenmesini önlemek amacıyla reaksiyon buz banyosunda sürekli karıştırarak yürütülmüştür (Altıntop, 2009).



Şekil 4.100. 2-Kloro-N-(aril)asetamid türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma

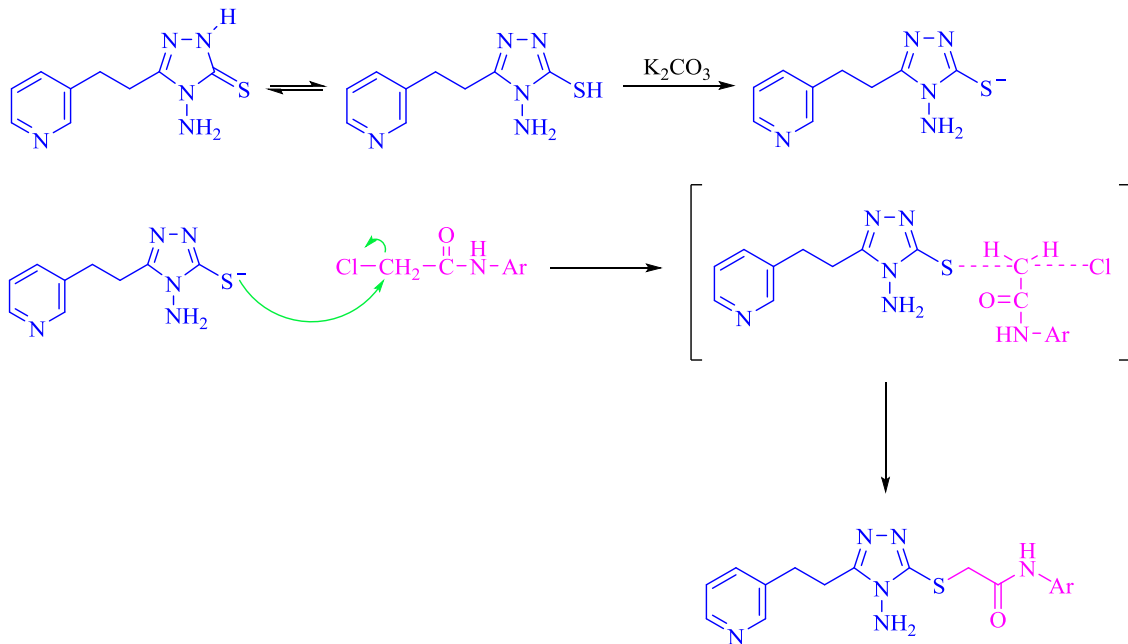
Reaksiyonda susuz çözücü kullanılmıştır. Çünkü kloroasetil klorür su molekülleri ile kloroasetik asit ve hidroklorik asit vermek üzere reaksiyona girer (Şekil 4.101).



Şekil 4.101. Kloroasetil klorürün su ile reaksiyonu

4.2.4. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(aril)asetamid elde edilişi

Açıl halojenürlerin tiyoller ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için genellikle bazik ortama ihtiyaç vardır. Baz hem tiyon-tiyol *tautomerisinde* tiyol formunu desteklerken hem de tiyol grubunun nükleofilik özelliğini artırmaktadır. Bu deneyde baz olarak potasyum karbonat kullanılmıştır. Reaksiyon çözücüsü olarak açıl klorürlerin sulu ortama olan hassasiyetleri göz önüne alınarak susuz aseton tercih edilmiştir. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Bu süreç sonunda ürün oluşumu İTK ile belirlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü uçurulmuş ve kalan madde su ile muamele edilerek baz ve tuz artıkları uzaklaştırılmıştır (Şekil 4.102) (Altıntop, 2009).



Şekil 4.102. 2-((4-Amino-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(aril)asetamid türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma

4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

4.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

1 nolu bileşiğe ait IR spektrumunda, tiyol formu için karakteristik olan 2600-2550 cm^{-1} bölgesinde S-H gerilim bandı gözlemlenmemesi, bileşiğin tiyon formunda bulunduğunu göstermektedir. Bu bileşiğin spektrumunda, serbest amino grubuna ve triazole ait N-H gerilim bandları 3270-3136 cm^{-1} 'de, aromatik C-H gerilim bandı 3059 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilim bandları 2972-2931 cm^{-1} 'de, N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları 1615-1456 cm^{-1} 'de, C-H eğilme, C-N, C=S gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1421-1029 cm^{-1} 'de, aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ise 993-707 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

Triazolotiyadiazin halkası taşıyan bileşiklerin (**2a-j**) spektrumlarında; N-H gerilim bandlarının gözlemlenmemesi triazolotiyadiazin halkasının kapandığını göstermektedir. Bu bileşiklerin spektrumlarında, aromatik C-H gerilim bandları 3111-3001 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilim bandları 2993-2841 cm^{-1} 'de, C=C ve C=N gerilim bandları 1651-1438 cm^{-1} 'de, C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1433-1002 cm^{-1} 'de, aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı 953-624 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Siyano süstitüenti taşıyan **2f** kodlu bileşiğe ait spektrumda ise C \equiv N gerilim bandı 2231.64 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

Triazol halkası taşıyan bileşiklerin (**3a-g**) spektrumlarında; N-H gerilim bandları 3350-3163 cm^{-1} , aromatik C-H gerilim bandları 3076-3005 cm^{-1} , alifatik C-H gerilim bandları 2970-2839 cm^{-1} , amit C=O gerilim bandı 1686-1662 cm^{-1} , N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları 1632-1440 cm^{-1} , C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1435-1004 cm^{-1} , aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı 993-619 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

4.3.2. ^1H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

1 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, triazol halkasına ait N-H protonu, 13.44 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Triazol halkasının dördüncü konumuna bağlı amino grubuna ait protonlar 5.58 ppm'de singlet, beşinci konumuna bağlı etil protonları ise 2.93-3.03 ppm'de multipler olarak gözlemlenmiştir. Piridin halkasının protonlarına ait pikler ise 7.30-8.44 ppm'de saptanmıştır.

Triazolotiyadiazin halkası taşıyan bileşiklerin (**2a-j**) spektrumlarında, amino grubuna ait protonların gözlemlenmemesi, triazolotiyadiazin halkasının kapandığını göstermektedir. Triazolotiyadiazin halkasının 7. konumuna bağlı metilen protonları

4.35-4.55 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Triazolotiyadiazin halkasının üçüncü konumuna bağlı etil protonları 3.25-3.39 ppm'de gözlemlenmiştir. Aromatik ve heteroaromatik halkalara ait protonlar ise 7.37-8.96 ppm'de gözlemlenmiştir.

2h kodlu bileşiğin metil sübstitüentine ait protonlar 2.38 ppm'de singlet, **2i** kodlu bileşiğin metoksi grubuna ait protonlar ise 3.85 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir.

Triazol halkası taşıyan bileşiklerde (**3a-g**) ortak olan asetamit yapısının CH₂ protonları, karbonil grubu ve kükürt atomunun etkisiyle 4.18-4.25 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. Asetamit yapısına ait N-H protonu 12.41-12.77 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Triazol halkasının dördüncü konumuna bağlı amino grubuna ait protonlar ise 5.97-5.99 ppm'de singlet olarak belirlenmiştir. Triazol halkasının beşinci konumuna bağlı etil grubuna ait protonlar 2.99-3.00 ppm'de olarak gözlemlenmiştir. Piridin protonları ise 7.23-8.49 ppm'de gözlemlenmiştir. Benzotiyazol halkasına ait protonlar 7.03-8.49 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır.

3a kodlu bileşiğe ait tiyazol halkası protonları 7.28-7.48 ppm'de soğurma yapmışlardır. **3f** kodlu bileşiğe ait benzotiyazol halkasının altıncı konumuna bağlı metil grubuna ait protonlar 2.41 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. **3g** kodlu bileşiğe ait benzotiyazol halkasının altıncı konumuna bağlı metoksi grubuna ait protonlar 3.80 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir.

4.3.3. ¹³C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

1 nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumunda, triazol halkasının C₃ karbonu 165.93 ppm ve C₅ karbonu 151.13 ppm; triazole bağlı metilen grubuna ait karbon 28.12 ppm'de soğurma yapmışlardır. Piridin karbonları 123-149 ppm, piridine bağlı metilen grubunun karbonu 25.65 ppm'de soğurma yapmışlardır.

2a-j kodlu bileşiklerde ortak olan triazolotiyadiazin halkasının C₃ karbonları 144-153 ppm, C₆ karbonları 153-163 ppm, C₇ karbonları 24-25 ppm, C_{8a} karbonları 152-155 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir. Triazolotiyadiazin halkasına bağlı metilen grubu karbonları 23-24 ppm; aromatik karbonlar ise 114-167 ppm'de soğurma yapmışlardır. Piridin karbonları 122-147 ppm, piridine bağlı metilen grubunun karbonu 28-29 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır.

2f kodlu bileşikte siyano karbonu 118.75 ppm'de, **2g** kodlu bileşikte triflorometil karbonu ise 126.12 ppm'de gözlemlenmiştir. **2h** kodlu bileşikte metil karbonu 21.55 ppm'de, **2i** kodlu bileşikte metoksi karbonu 56.08 ppm'de gözlemlenmiştir. **2j** kodlu

bileşikte triazolotiyadiazin halkasının altıncı konumuna bağlı naftalen halkası karbonları 127-140 ppm'de gözlemlenmiştir.

Triazol halkası taşıyan bileşiklerde (**3a-g**) ortak olan asetamit yapısının karbonil grubuna ait karbon 156-166 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır. Triazol halkasında C₃ karbonları 150-156 ppm ve C₅ karbonları 155-158 ppm, triazole bağlı metilen grubuna ait karbon 25-26 ppm, karbonil grubu ve kükürt atomunun arasında kalan metilen grubuna ait karbon 34-35 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir. Piridin karbonları 123-151 ppm, piridine bağlı metilen grubunun karbonu ise 29-30 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır. Bileşiklerde ortak olan benzotiyazol halkasında C₂ 167-169 ppm, C_{3a} karbonu 143-152 ppm, C_{7a} karbonu 131-134 ppm, C₆ 116-158 ppm, diğer karbonlar ise 105-130 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir.

3a kodlu bileşikteki tiyazol halkasında C₂ karbonu 158.28 ppm, C₄ karbonu 136.41 ppm, C₅ karbonu 114.15 ppm'de gözlemlenmiştir. **3f** kodlu bileşikteki benzotiyazolün altıncı konumuna bağlı metil grubuna ait karbon 21.47 ppm'de soğurma yapmıştır. **3g** kodlu bileşikteki benzotiyazole bağlı metoksi grubuna ait karbon 56.08 ppm'de kaydedilmiştir.

4.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Başlangıç ve sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, ESI yöntemi ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır.

1, 2a, 2b, 2c, 2d, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 3a, 3b, 3c, 3d, 3f ve **3g** kodlu bileşiklerin kütle spektrumlarında M⁺+1 piki, brom süstitüenti taşıyan **2e** ve **3e** kodlu bileşiklerin kütle spektrumlarında ise M⁺ ve M⁺+2 pikleri gözlemlenmiştir.

4.4. *In Vitro* Etki Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.4.1. MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

MTT sonuçlarına göre, **2a, 2b, 2c, 2d, 2j, 3a, 3b, 3c, 3d, 3f** ve **3g** kodlu bileşiklerin A549 hücre dizisi (sırasıyla 7.23±1.62, 8.13±0.81, 11.83±2.25, 15.75±0.35, 4.00, 0.48±0.04, 0.68±0.18, 0.27±0.02, 0.34±0.02, 6.50±0.50 ve 0.48±0.03 µg/mL IC₅₀ değerleri ile) üzerine cisplatine (IC₅₀= 11.50±0.71 µg/mL) kıyasla oldukça etkili oldukları görülmektedir. Bununla birlikte, **2j** bileşiğinin NIH/3T3 hücre dizisi üzerindeki sitotoksik etkisi göz önünde bulundurulduğunda diğer bileşiklere kıyasla SI değerinin düşük olduğu belirlenmiştir. **2i** kodlu bileşik ise A549 hücre dizisi üzerinde (IC₅₀= 13.66±2.52 µg/mL) cisplatine benzer sitotoksik etki göstermesine rağmen, NIH/3T3 hücre dizisi üzerindeki yüksek sitotoksik etkisi (IC₅₀<3.90 µg/mL) nedeniyle

antikanser etkisinin seçici olmadığı sonucuna varılmıştır. Triazolotiyadiazin türevi bileşikler arasında, triazolotiyadiazin halkasının 6. konumuna bağlı 4-bromofenil, 4-siyanofenil ve 4-triflorometilfenil yapıları taşıyan sırasıyla **2e**, **2f** ve **2g** kodlu bileşikler test edilen konsantrasyon aralığında A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik etki göstermemiştir. Benzotiyazol türevi bileşikler (**3b-g**) arasında, benzotiyazol halkasının 6. konumunda brom süstitüenti taşıyan **3e** bileşiği A549 hücresi üzerine oldukça düşük sitotoksik etki ($IC_{50} = 361.67 \pm 12.58 \mu\text{g/mL}$) göstermiştir. Bu durum, benzotiyazol halkasının 6. konumuna bağlı brom süstitüentinin antikanser etkiyi azalttığını göstermektedir.

Özellikle tiyazol halka sistemi taşıyan **3a** kodlu bileşik ($SI = 430.54$) ile benzotiyazol halkasının 6. konumuna bağlı flor ve metoksi süstitüentleri taşıyan sırasıyla **3c** ($SI = 629.63$) ve **3g** ($SI = 1041.66$) kodlu bileşiklerin en selektif antikanser aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Bileşiklerin A549 ve NIH/3T3 hücre dizileri üzerine sitotoksik etkileri

Bileşik	IC ₅₀ değerleri (µg/mL)		SI değerleri*
	A549 Hücre dizisi	NIH/3T3 Hücre dizisi	
2a	7.23±1.62	>500	>69.16
2b	8.13±0.81	>500	>61.50
2c	11.83±2.25	>500	>42.27
2d	15.75±0.35	>500	>31.75
2e	>500	>500	-
2f	>500	>500	-
2g	>500	>500	-
2h	41.33±0.58	>500	>12.10
2i	13.66±2.52	<3.90	-
2j	4.00	6.66±1.04	1.67
3a	0.48±0.04	206.66±11.55	430.54
3b	0.68±0.18	23.33±6.11	34.31
3c	0.27±0.02	170±17.32	629.63
3d	0.34±0.02	4.90±0.36	14.41
3e	361.67±12.58	>500	>1.38
3f	6.50±0.50	>500	>76.92

3g	0.48±0.03	>500	>1041.66
Cisplatin	11.50±0.71	-	-
GSK690693	6.15±0.49	-	-

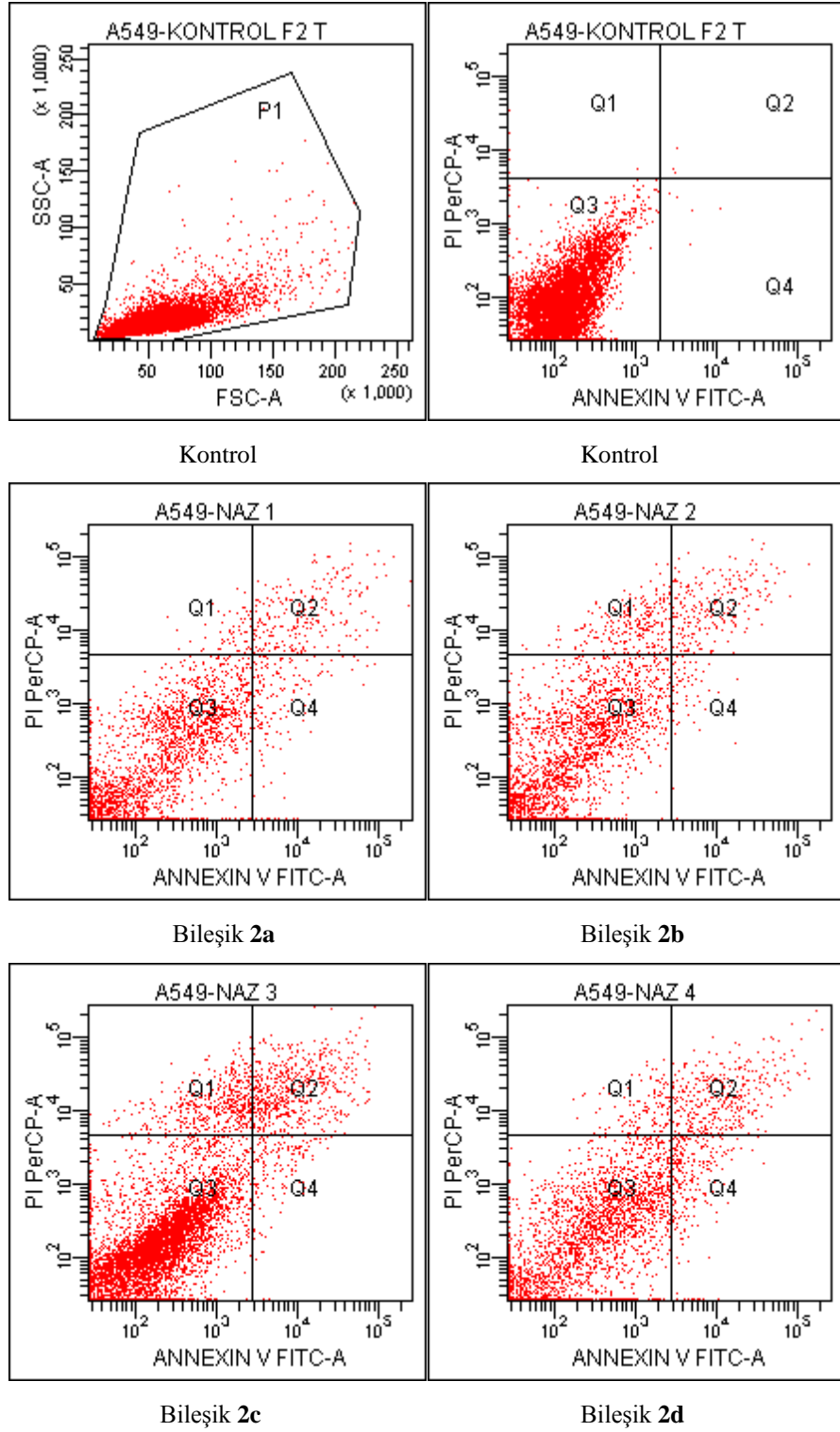
* SI= NIH/3T3 hücre dizisi için IC₅₀ / A549 hücre dizisi için IC₅₀.

4.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

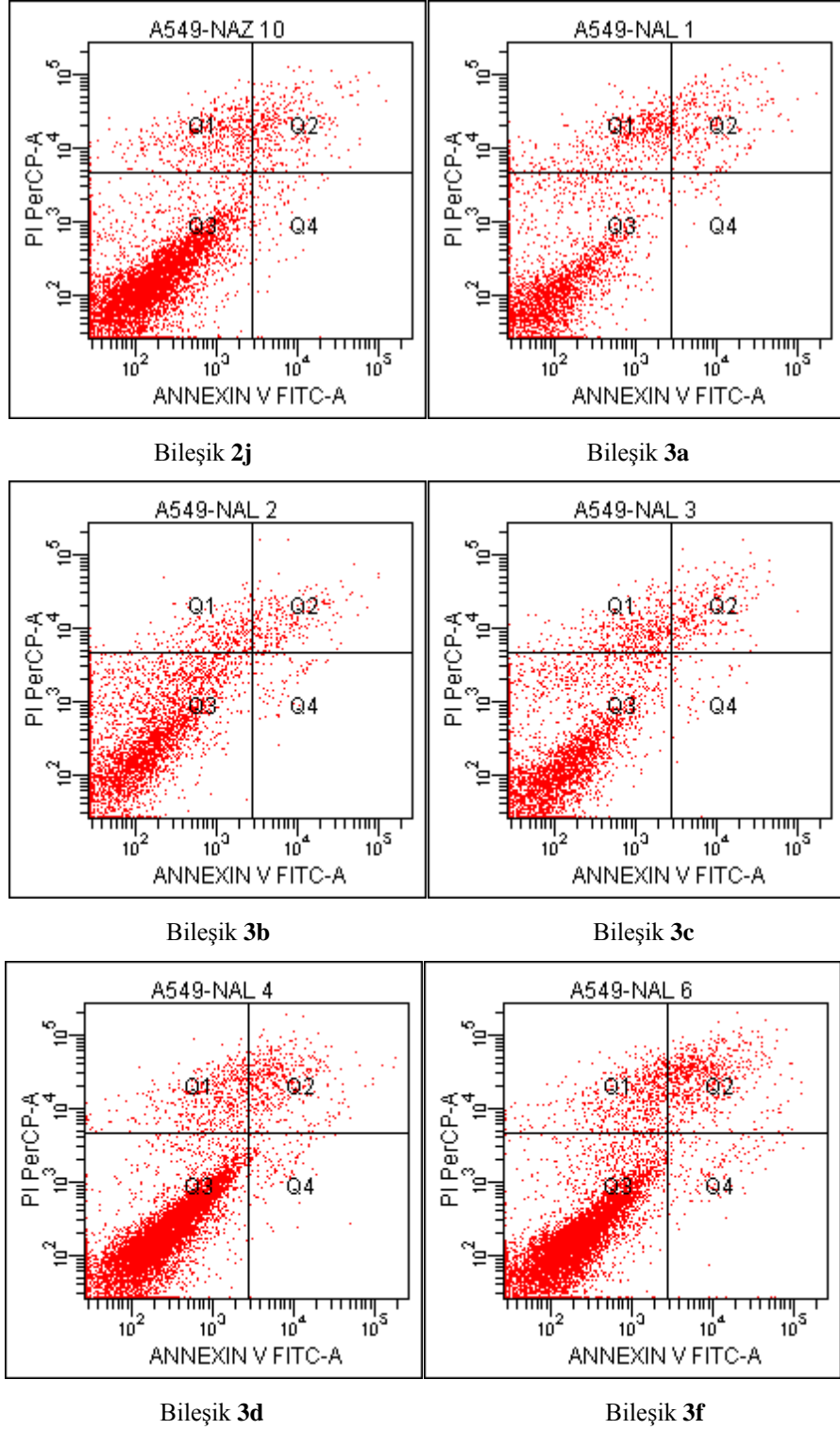
Akım sitometrisi analiz sonuçları, özellikle **2c**, **2d**, **3d**, **3f** ve **3g** kodlu bileşiklerin apoptozu indüklediğini göstermektedir. **2c**, **3d** ve **3f** kodlu bileşikler (sırasıyla %7.8, %8.1 ve %9.6) ise cisplatinden (%7.6) daha yüksek apoptotik etkiye neden olmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.103). Triazolotiyadiazin halka sistemi taşıyan bileşiklerde (**2a-j**), özellikle 6. konuma bağlı fenil halkasının 4. konumundaki flor süstitüentinin apoptotik etkiyi arttırdığı belirlenmiştir. Triazol halka sistemi taşıyan bileşiklerde (**3a-g**) ise, özellikle benzotiyazol halkasının 6. konumuna bağlı klor ve metil süstitüentlerinin apoptotik etkide önemli rol oynadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Aktif bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücreleri Anneksin V-FITC/PI akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri

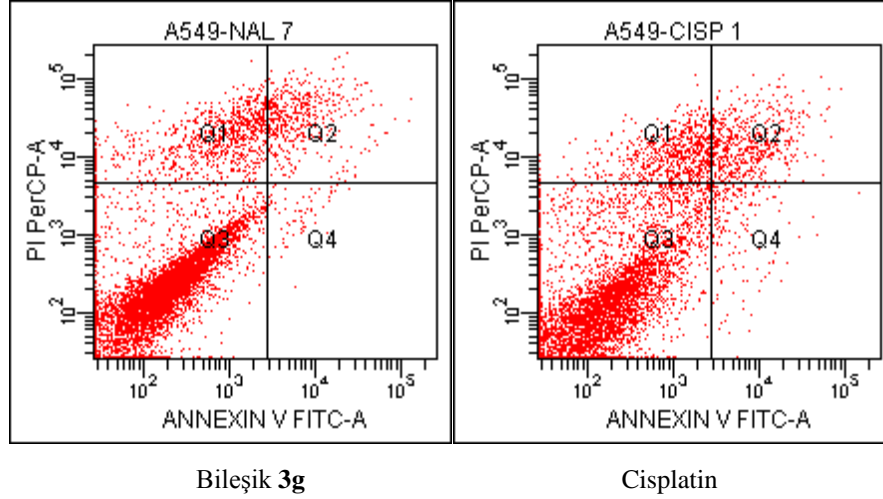
Bileşik	%Erken apoptotik hücreler	%Geç apoptotik hücreler	%Canlı hücre	%Nekroz
Kontrol	0.1	0.1	99.7	0.1
2a	1.7	2.7	95.0	0.7
2b	2.4	2.4	94.6	2.5
2c	1.8	6.0	87.6	4.6
2d	2.4	3.8	92.5	1.3
2j	1.0	3.6	90.3	5.0
3a	0.4	3.1	91.0	5.6
3b	0.7	3.0	93.1	3.2
3c	0.5	3.7	91.8	4.0
3d	1.8	6.3	87.2	4.8
3f	1.9	7.7	84.6	5.8
3g	0.9	5.5	84.5	9.1
Cisplatin	1.8	5.8	85.4	7.0



Şekil 4.103. Bileşik 2a, 2b, 2c, 2d, 2j, 3a, 3b, 3c, 3d, 3f ve cisplatin (sırasıyla 7.23, 8.13, 11.83, 15.75, 4.00, 0.48, 0.68, 0.27, 0.34, 6.50 ve 11.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ile kültür ortamına bırakılan A549 hücreleri. Her örnek için en azından 10.000 hücre kuadran analizi uygulanmıştır.



Şekil 4.103. (Devam) *Bileşik 2a, 2b, 2c, 2d, 2j, 3a, 3b, 3c, 3d, 3f* ve cisplatin (sırasıyla 7.23, 8.13, 11.83, 15.75, 4.00, 0.48, 0.68, 0.27, 0.34, 6.50 ve 11.50 $\mu\text{g/mL}$) ile kültür ortamına bırakılan A549 hücreleri. Her örnek için en azından 10.000 hücre kuadran analizi uygulanmıştır.



Şekil 4.103. (Devam) *Bileşik 2a, 2b, 2c, 2d, 2j, 3a, 3b, 3c, 3d, 3f* ve cisplatin (sırasıyla 7.23, 8.13, 11.83, 15.75, 4.00, 0.48, 0.68, 0.27, 0.34, 6.50 ve 11.50 $\mu\text{g/mL}$) ile kültür ortamına bırakılan A549 hücreleri. Her örnek için en azından 10.000 hücre kuadran analizi uygulanmıştır.

4.4.3. Akt inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşikler arasında, **2d** ($\text{IC}_{50}=0.80\pm 0.10 \mu\text{g/mL}$), **3b** ($\text{IC}_{50}=2.23\pm 0.12 \mu\text{g/mL}$), **3d** ($\text{IC}_{50}=0.19\pm 0.05 \mu\text{g/mL}$) ve **3g** ($\text{IC}_{50}=2.60\pm 0.10 \mu\text{g/mL}$) kodlu bileşikler Akt inhibitörü GSK690693 bileşiğinden ($\text{IC}_{50}=2.93\pm 0.23 \mu\text{g/mL}$) daha iyi Akt inhibitörü etki göstermişlerdir. **2c** kodlu bileşik ($\text{IC}_{50}=2.95\pm 0.05 \mu\text{g/mL}$) ise GSK690693'e benzer Akt inhibitörü etki göstermiştir. Bu sonuçlara göre, **2c, 2d, 3b, 3d** ve **3g** kodlu bileşiklerin A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik ve apoptotik etkilerini Akt inhibisyonu yoluyla gösterdikleri belirlenmiştir (Tablo 4.3).

2a, 2b, 2j, 3a, 3c ve **3f** kodlu bileşikler ise kaydadeğer Akt inhibitörü göstermemişlerdir. Bu bileşiklerin A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik etkilerini farklı yollar üzerinden gösterdiği anlaşılmaktadır.

Triazolotiyadiazin halka sistemi taşıyan bileşiklerde (**2a-j**), özellikle 6. konuma bağlı fenil halkasının 4. konumundaki flor ve klor süstituentlerinin Akt inhibitörü etkiyi arttırdığı belirlenmiştir.

Triazol halka sistemi taşıyan bileşiklerde (**3a-g**) ise, özellikle benzotiyazol halkası ve halkanın 6. konumuna bağlı klor ve metoksi süstituentlerinin Akt inhibitörü etkiyi arttırmada önemli rol oynadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.3. *Bileşiklerin Akt inhibitörü etkileri*

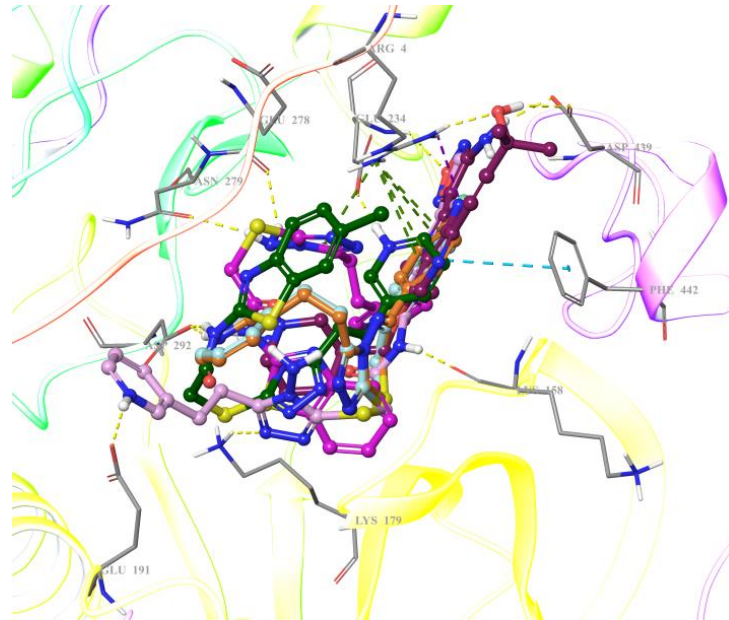
Bileşik	Konsantrasyon	%İnhibisyon	IC ₅₀ değeri
2a	1.81 µg/mL	8.75±2.77	-----
	3.62 µg/mL	7.69±2.91	
	7.23 µg/mL	35.45±5.82	
2b	2.03 µg/mL	-	-----
	4.07 µg/mL	34.75±2.25	
	8.13 µg/mL	33.16±14.16	
2c	2.95 µg/mL	54.17±26.41	2.95±0.05 µg/mL
	5.92 µg/mL	73.98±8.55	
	11.83 µg/mL	82.60±2.88	
2d	3.94 µg/mL	80.33±19.71	0.80±0.10 µg/mL
	7.88 µg/mL	99.07±1.86	
	15.75 µg/mL	90.41±7.17	
2j	1.0 µg/mL	-	-----
	2.0 µg/mL	17.80±2.08	
	4.0 µg/mL	48.23±7.29	
3a	0.12 µg/mL	-	-----
	0.24 µg/mL	-	
	0.48 µg/mL	54.76±5.33	
3b	0.98 µg/mL	14.58±4.29	2.23±0.12 µg/mL
	1.95 µg/mL	-	
	3.90 µg/mL	72.89±5.45	
3c	0.07 µg/mL	15.28±5.56	-----
	0.14 µg/mL	36.64±13.39	
	0.27 µg/mL	39.84±6.49	
3d	0.98 µg/mL	80.23±7.70	0.19±0.05 µg/mL
	1.95 µg/mL	76.94±10.75	
	3.90 µg/mL	100.00	
3f	1.63 µg/mL	-	-----
	3.25 µg/mL	37.59±9.46	
	6.50 µg/mL	40.29±11.27	

3g	0.98 µg/mL	-	2.60±0.10 µg/mL
	1.95 µg/mL	26.42±4.59	
	3.90 µg/mL	88.87±5.31	
GSK690693	1.50 µg/mL	34.46±1.47	2.93±0.23 µg/mL
	3.075 µg/mL	49.88±5.55	
	6.15 µg/mL	100	
Cisplatin	2.88 µg/mL	-	7.00±0.50 µg/mL
	5.75 µg/mL	40.70±1.62	
	11.50 µg/mL	97.89±0.86	

4.5. *In Silico* Çalışmaların Değerlendirilmesi

4.5.1. *In silico* moleküler docking çalışmalarının değerlendirilmesi

In vitro enzim deneyleri sonucunda en iyi Akt inhibisyonu gösteren **2c**, **2d**, **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşikler için Akt substrat bağlanma bölgesinde moleküler docking çalışması yapılmıştır. Bu amaçla PDB kodu 3OW4 olan Akt seçilmiştir (Bencsik vd., 2010). Bileşiklerin docking pozları GSK690693 ile kıyaslamıştır (Şekil 4.104).



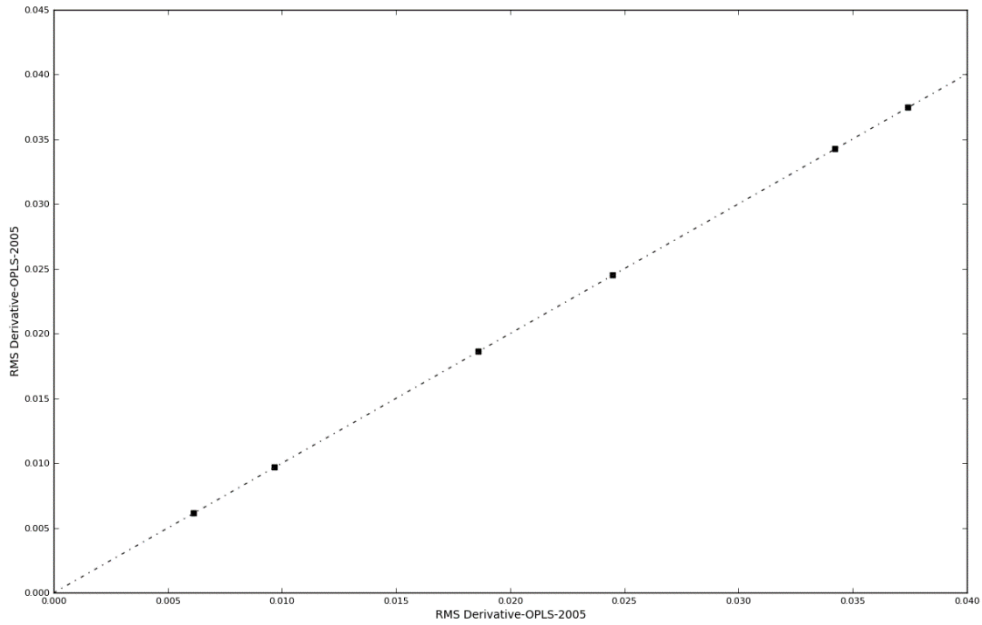
Şekil 4.104. **2c**, **2d**, **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşiklerin GSK690693 ile kıyasla Akt (PDB kod: 3OW4) substrat bağlanma bölgesindeki moleküler docking pozları

Glide, ligandın en iyi moleküler docking pozunun seçiminde emodel (kcal/mol) sonuçlarını kullanmaktadır. Bu nedenle ligandların konformasyonlarının seçiminde Tablo 4.4’de verilen glide emodel sonuçları dikkate alınmıştır. En iyi emodel sonucu veren konformasyonlar glide gskor değerleriyle kıyaslanmıştır. Bileşiklerin gskor değerleri (kcal/mol) GSK690693 ile uygunluk göstermiştir.

Tablo 4.4. Bileşiklerin Akt (PDB kod: 3OW4) için glide gskor (kcal/mol) ve glide emodel (kcal/mol) sonuçları

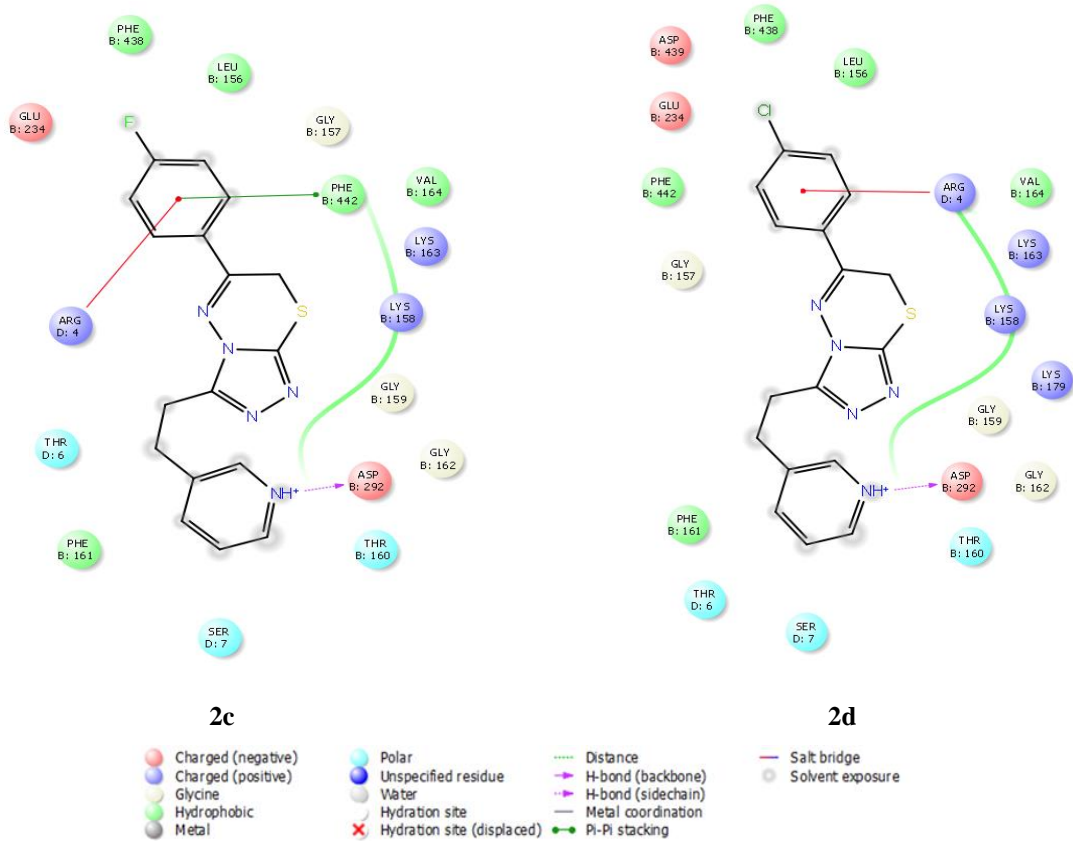
Bileşik	Akt	
	Glide gskor	Glide emodel
2c	-6.21	-70.14
2d	-6.27	-74.90
3b	-7.46	-95.37
3d	-6.17	-79.23
3g	-7.81	-98.75
GSK690693	-6.72	-87.38

2c, **2d**, **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşiklerin, GSK690693 ile kıyasla RMSD değerleri de hesaplanmıştır (Şekil 4.105). Bütün bileşikler için kök ortalama kare sapması (RMSD) değerleri 0.00-0.04 aralığında bulunmuştur.



Şekil 4.105. 2c, 2d, 3b, 3d ve 3g kodlu bileşiklerin GSK690693 ile kıyasla RMSD değerleri

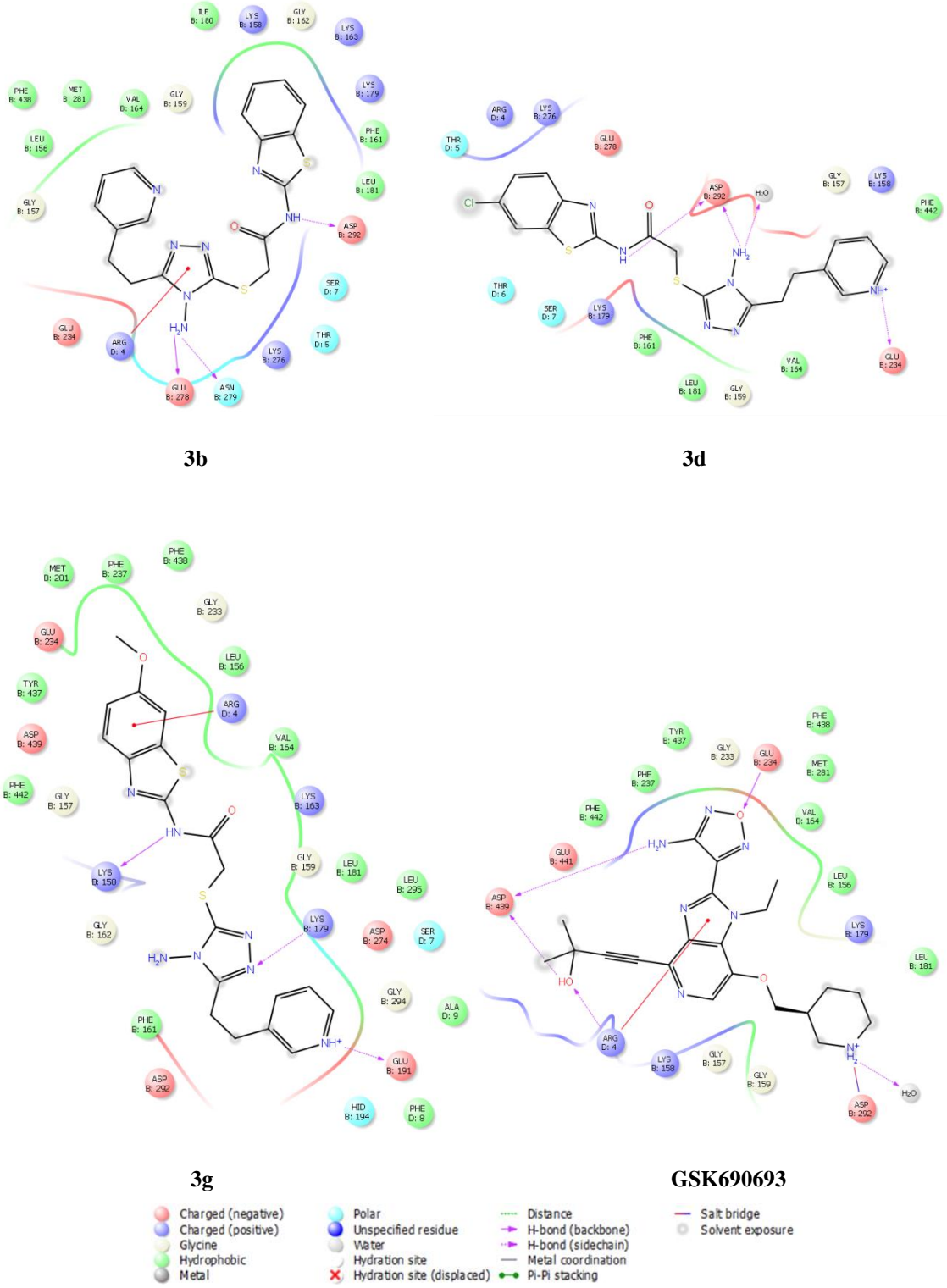
Moleküler docking sonuçlarına göre, **2c** kodlu bileşiğin triazolotiyadiazin halkasının 6. konumuna bağlı 4-florofenil yapısı Arg4 ile π -kasyon etkileşimi ve Phe442 ile π - π etkileşimleri oluştururken, **2d** kodlu bileşiğin triazolotiyadiazin halkasının 6. konumuna bağlı 4-klorofenil yapısı Arg4 ile π -kasyon etkileşimi göstermiştir. Yapıdaki piridin halkası Asp292 ile hidrojen bağı kurmuştur (Şekil 4.106).



Şekil 4.106. **2c** ve **2d** kodlu bileşiklerin Akt enziminin substrat bağlanma bölgesindeki docking etkileşimleri

3b kodlu bileşiğin 4*H*-1,2,4-triazol halkası Arg4 ile π -kasyon etkileşimleri oluştururken, triazol halkasının 4. konumundaki amino grubu Glu278 ve Asn279 amino asitleri ile hidrojen bağı yapmıştır. Bu bileşiğin amit yapısı, Asp292 ile hidrojen bağı oluşturmuştur. **3d** kodlu bileşiğin triazol halkasının 4. konumundaki amino grubu Asp292 ve su molekülleri ile, piridin halkası ise Glu234 ile hidrojen bağı yapmıştır. Son olarak, **3g** kodlu bileşiğin 4*H*-1,2,4-triazol halkası Lys179 ile, amit grubu Lys158 ile, piridin halkası ise Glu191 ile hidrojen bağı oluşturmuştur. **3g** kodlu bileşiğin 6-metoksibenzotiyazol halkası da Arg4 ile π -kasyon etkileşimi aracılığıyla Akt substrat

bağlanma bölgesine bağlanmıştır. **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşiklerin ve Akt inhibitörü GSK690693'ün docking etkileşimleri Şekil 4.107'de belirtilmiştir.



Şekil 4.107. **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşiklerin ve GSK690693'ün Akt enziminin substrat bağlanma bölgesindeki docking etkileşimleri

3b, **3d** ve **3g** kodlu bileşiklerdeki 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol yapısı Akt enzimindeki etkileşimlerde önemli rol oynamıştır. **2c** ve **2d** kodlu bileşikler, **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşiklere göre daha az etkileşim göstermiştir. Bu durum triazol halkasının triazolotiyadiazin şeklinde kapanmasının enzimin substrat bölgesindeki affiniteyi azalttığını göstermektedir.

4.5.2. *In silico* ADME çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi

In silico ADME çalışmaları, öncü bileşik keşfi ve optimizasyonu, ilaç adayı bileşiklerin ön değerlendirmesi için önem taşımaktadır (Lipinski vd., 2001; Veber vd., 2002).

Tüm bileşiklerin (**2a-j**, **3a-g**) tahmini oktanol/su partiyon katsayısı (QPlogPo/w), konformasyondan bağımsız tahmin edilen suda çözünürlük (CIQPlogS), tahmini insan serum albumine bağlanma oranı (QPlogKhsa), toplam çözücü erişilebilir yüzey alanı (SASA), polar azot ve oksijen atomlarının van der Waals yüzey alanı (PSA), %oral absorpsiyonu gibi farmakokinetik özellikleri, Schrödinger's Maestro moleküler modelleme programının QikProp modülü ile öngörülmüştür (Tablo 4.5). *In silico* çalışmaya göre, tüm bileşiklerin QPlogPo/w, QPlogKhsa, SASA ve PSA değerleri önerilen aralıkta bulunmuştur. Bileşik **2e** dışındaki bütün bileşiklerin CIQPlogS değerlerinin de beklenen aralıkta saptanmıştır. %Oral absorpsiyon açısından değerlendirildiğinde ise triazolotiyadiazin halkası (**2a-2j**) taşıyanların yüksek, triazol halkası (**3a-3g**) taşıyanların ise normal değerlerde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.5. Bileşiklerin *in silico* ADME değerleri

Bileşik	QPlogPo/w*	CIQPlogS*	QPlogKhsa*	SASA*	PSA*	%Oral Absorpsiyon**
2a	3.759	-5.005	0.274	590.682	58.290	100.000
2b	3.083	-5.497	0.196	635.480	102.739	84.431
2c	4.079	-5.387	0.343	606.669	57.830	100.000
2d	4.345	-5.737	0.425	621.725	57.830	100.000
2e	4.425	-6.681	0.451	626.899	57.830	100.000
2f	2.973	-5.840	0.039	634.824	84.098	87.746
2g	4.738	-6.449	0.556	641.650	58.288	100.000
2h	4.163	-5.303	0.470	629.611	57.833	100.000
2i	3.820	-5.295	0.249	627.989	66.582	100.000

2j	4.799	-6.308	0.694	666.246	58.309	100.000
3a	0.849	-2.752	-0.503	655.528	123.891	58.675
3b	1.759	-3.919	-0.197	729.459	122.761	64.653
3c	1.987	-4.260	-0.162	738.480	122.758	65.988
3d	2.233	-4.575	-0.100	753.502	122.758	67.428
3e	2.306	-5.437	-0.081	758.547	122.757	67.854
3f	2.043	-4.185	-0.065	761.674	122.759	66.313
3g	1.844	-4.214	-0.197	766.346	131.044	65.145

* QPlogPo/w için önerilen değer aralığı: -2–6.5. CIQPlogS için önerilen değer aralığı: -6.5–0.5. QPlogKhsa için önerilen değer aralığı: -1.5–1.5. SASA için Å² olarak önerilen değer aralığı: 300-1000. PSA için önerilen değer aralığı: 7.0–200.0.

** %Oral Absorpsiyon: %0-100 arası insanlarda oral absorpsiyonu (>%80 olması yüksek, <%25 olması düşük olduğunu göstermektedir).

Lipinski'nin 5 Kuralı'na göre, bir bileşiğin moleküler ağırlığının 500'den az, QPlogPo/w değerinin 5'den küçük, hidrojen bağı verici atom sayısının 5 veya daha az, hidrojen bağı alıcı atom sayısı 10 veya daha az olması gerekmektedir. Bu kurallardan hiçbirini ihlal etmeyen veya sadece bir tanesini ihlal eden moleküller ilaç adayı olarak değerlendirilebilir.

Jorgensen'in 3 Kuralı'na göre, oral yolla kullanım için tahmini suda çözünürlük (QPlogS) değerinin -5.7'den büyük, tahmini görünür Caco-2 hücre geçirgenliğinin (QPpCaco) 22 nm/s'den büyük, primer metabolitlerinin 7'den az olması gerekmektedir. Bu kuralları daha az ihlal eden bileşikler (tercihen hiç ihlal etmeyen), oral yolla kullanım için daha uygun ajanlar olarak kabul edilmektedir.

In silico ADME verilerine göre, tüm bileşikler Lipinski'nin beş kuralına ve Jorgensen'in üç kuralına uymaktadırlar ve bu türevlerin oral biyoyararlanımlarının iyi olması öngörülmektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. *Bileşiklerin Lipinski'nin ve Jorgensen'in kurallarını ihlal etme sayıları*

Bileşik	İhlal etme sayıları	
	Lipinski'nin 5 Kuralı	Jorgensen'in 3 Kuralı
2a	0	0
2b	0	1
2c	0	0
2d	0	0
2e	0	1
2f	0	0
2g	0	1
2h	0	1
2i	0	1
2j	0	1
3a	0	0
3b	0	0
3c	0	0
3d	0	0
3e	0	0
3f	0	1
3g	0	1

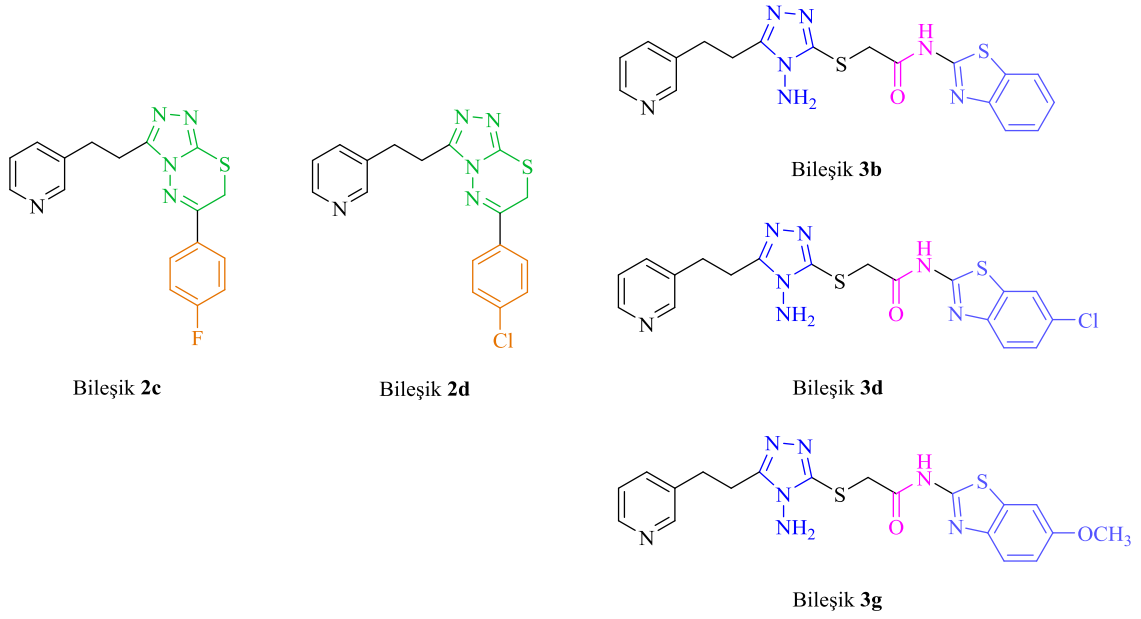
5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, triazolotiyadiazin (**2a-j**) ve triazol (**3a-g**) halkası taşıyan orijinal bileşikler sentezlenmiş ve bu türevlerin A549 ve NIH/3T3 hücre dizileri üzerine sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Ayrıca aktif bulunan sitotoksik bileşiklerin apoptoz ve Akt inhibisyonu üzerine etkileri de incelenmiştir.

MTT sonuçlarına göre, **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3f** ve **3g** kodlu bileşiklerin A549 hücre dizisi (sırasıyla 7.23 ± 1.62 , 8.13 ± 0.81 , 11.83 ± 2.25 , 15.75 ± 0.35 , 0.48 ± 0.04 , 0.68 ± 0.18 , 0.27 ± 0.02 , 0.34 ± 0.02 , 6.50 ± 0.50 ve 0.48 ± 0.03 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerleri ile) üzerine cisplatine ($\text{IC}_{50} = 11.50 \pm 0.71$ $\mu\text{g/mL}$) kıyasla oldukça etkili oldukları ve SI değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir.

Akım sitometrisi analiz sonuçları, özellikle **2c**, **2d**, **3d**, **3f** ve **3g** kodlu bileşiklerin apoptozu indüklediğini göstermiştir. **2c**, **3d** ve **3f** kodlu bileşikler (sırasıyla %7.8, %8.1 ve %9.6) cisplatinden (%7.6) daha yüksek apoptotik etkiye neden olurken, **2d** (%6.2) ve **3g** (%6.4) kodlu bileşikler ise cisplatine benzer bir apoptotik etkiye neden olmuştur.

Sentezlenen bileşikler arasında, **2d** ($\text{IC}_{50} = 0.80 \pm 0.10$ $\mu\text{g/mL}$), **3b** ($\text{IC}_{50} = 2.23 \pm 0.12$ $\mu\text{g/mL}$), **3d** ($\text{IC}_{50} = 0.19 \pm 0.05$ $\mu\text{g/mL}$) ve **3g** ($\text{IC}_{50} = 2.60 \pm 0.10$ $\mu\text{g/mL}$) kodlu bileşikler Akt inhibitörü GSK690693'den ($\text{IC}_{50} = 2.93 \pm 0.23$ $\mu\text{g/mL}$) daha iyi Akt inhibitörü etki gösterirken, **2c** kodlu bileşik ($\text{IC}_{50} = 2.95 \pm 0.05$ $\mu\text{g/mL}$) ise GSK690693'e benzer Akt inhibitörü etki göstermiştir (Şekil 4.108). Moleküler docking çalışmalarına göre, bu bileşikler, Akt substrat bağlanma bölgesine yüksek affinite göstererek önemli amino asitlerle güçlü etkileşimler göstermişlerdir.



Şekil 4.108. Sentezlenen bileşikler arasında Akt inhibisyonu aracılığıyla sitotoksik ve apoptotik etki gösteren bileşikler

In silico ADME çalışmalarına göre, tüm bileşikler Lipinski'nin beş kuralına ve Jorgensen'in üç kuralına uymaktadırlar ve bu bileşiklerin oral biyoyararlanımlarının iyi olması öngörülmektedir.

Sonuç olarak, özellikle **2c**, **2d**, **3b**, **3d** ve **3g** kodlu bileşikler A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik ve apoptotik etkilerini Akt inhibisyonu yoluyla göstermişlerdir. Bu bileşiklerin GSK690693'e kıyasla güçlü Akt inhibitör aktivite göstermeleri nedeniyle ileriki çalışmalarda *in vivo* deney aşamasına geçilmesi planlanmaktadır. Ayrıca **2a**, **2b**, **3a**, **3c** ve **3f** kodlu bileşiklerin sitotoksik etkilerini Akt inhibisyonu yoluyla göstermedikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle ileriki çalışmalarda bu aktif bileşiklerin hangi yolak üzerinden sitotoksik etki gösterdiklerinin araştırılması düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Wahab, B.F. and Althagafi, I. (2014). Recent progress in the synthetic routes to triazolothiadiazines. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 189 (10), 1433-1454.
- Akalın Çiftçi, G., Altıntop, M.D., Temel, H.E., Özdemir, A., Kaplancıklı Z.A. (2017). Cytotoxic, apoptotic and DNA synthesis inhibitory effects of some thiazole derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 554-566.
- Altıntop, M.D. (2009). *Bazı yeni triazol türevlerinin sentezleri ve antifungal etkilerinin araştırılması*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Demirci, F., İşcan, G., Revial, G. (2011a). Synthesis of some novel triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities. *Synthetic Commun.*, 41 (15), 2234-2250.
- Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., İşcan, G., Akalın, G., Yıldırım, Ş. (2011b). Synthesis and anticandidal activity of new triazolothiadiazine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (11), 5562-5666.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Akalın Çiftçi, G., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Özdemir, A. (2018). Design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of a new series of oxadiazole-based anticancer agents as potential Akt and FAK inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 155, 905-924.
- Ansari, J., Shackelford, R.E. and El-Osta H. (2016). Epigenetics in non-small cell lung cancer: From basics to therapeutics. *Transl. Lung Cancer Res.*, 5(2), 155-171.
- Avendano, C. and Menendez, J.C. (2008). Medicinal chemistry of anticancer drugs, Elsevier, Linacre House, Jordan Hill, Oxford, 73-74.
- Aytaç, S.P. (2008). *Bazı yeni 3,6-disüstitüe-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin bileşiklerinin sentezi ve analjezik-antiinflamatuvar etkileri üzerinde çalışmalar*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Aytaç, S.P., Tozkoparan, B., Kaynak, F.B., Aktay, G., Göktas, Ö., Ünüvar, S. (2009). Synthesis of 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines as novel analgesic/anti-inflammatory compounds. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4528-4538.

- Aytaç, S.P., Durmaz, I., Houston, D.R., Çetin-Atalay, R., Tozkoparan, B. (2016). Novel triazolothiadiazines act as potent anticancer agents in liver cancer cells through Akt and ASK-1 proteins. *Bioorg. Med. Chem.*, 24 (4), 858-872.
- Bencsik, J.R., Xiao, D., Blake, J.F., Kallan, N.C., Mitchell, I.S., Spencer, K.L., Xu, R., Gloor, S.L., Martinson, M., Risom, T., Woessner, R.D., Dizon, F., Wu, W.I., Vigers, G.P., Brandhuber, B.J., Skelton, N.J., Prior, W.W., Murray, L.J. (2010). Discovery of dihydrothieno- and dihydrofuropyrimidines as potent pan Akt inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (23), 7037-7041.
- Benson, F.R. and Savell, W.L. (1950). The chemistry of the vicinal triazoles. *Chem. Rev.*, 46, 1-50.
- Bhargava, P.N. and Ram, P. (1965). Synthesis of local anesthetics. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 38 (3), 339-41.
- Bhat, K.S., Poojary, B., Prasad, D.J., Naik, P., Holla, B.S. (2009). Synthesis and antitumoral activity studies of some new fused 1,2,4-triazole derivatives carrying 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 5066-5070.
- Cesur, Z. (1987). Synthesis of 4-thiazolidinones. *Pharmazie*, 42 (11), 716-717.
- Cihan-Üstündağ, G., Şimşek, B., İlhan, E., Çapan, G. (2014). Synthesis, characterization, antimycobacterial and anticancer evaluation of new 1,2,4-triazole derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 11, 290-296.
- Çıkla-Süzcü, P., Kaushik-Basu, N., Basu, A., Arora, P., Talele, T.T., Durmaz, I., Çetin-Atalay, R., Küçüküzgel, Ş.G. (2015). Anti-cancer and anti-hepatitis C virus NS5B polymerase activity of etodolac 1,2,4-triazoles. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 30(5), 778-785.
- Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoglu, S.A., Çelik, E. (2005). Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines. *ARKIVOC*, i, 75-91.
- Deohate, P.P. (2013). Synthesis, structural study and biological activity of bridgehead nitrogen containing triazolo-thiadiazine derivatives. *Chem. Sci. Trans.*, 2 (2), 556-560.
- Duran, A., Dogan, H.N. and Rollas, S. (2002). Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5*H*-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Il Farmaco*, 57, 559-564.

- Eicher, T. and Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications* (2nd Ed.). Weinheim: Wiley-VCH.
- El Shehry, M.F., Abu-Hashem, A.A. and El-Telbani, E.M. (2010). Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (5), 1906-1911.
- El-Sayed, W.A., Flefel, E.M. and Morsy, E.M.H. (2012). Anticancer and antimicrobial activities of some synthesized pyrazole and triazole derivatives. *Der Pharma Chemica*, 4 (1), 23-32.
- Goss, P.E. (1998). Pre-clinical and clinical review of vorozole, a new third generation aromatase inhibitor, *Breast Cancer Res. Treat.*, 49, 59-65
- Guo, K., Tang, W., Zhuo, H., Zhao, G. (2019). Recent advance of Akt inhibitors in clinical trials. *ChemistrySelect*, 4, 9040-9044.
- Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V. (1999). *Heterocyclic Chemistry II: Five-membered Heterocycles*. Berlin: Springer.
- Gyoba, J., Shan, S., Roa, W., Bédard, E.L.R. (2016). Diagnosing lung cancers through examination of micro-RNA biomarkers in blood, plasma, serum and sputum: A review and summary of current literature. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 494.
- Hassan, G.S., El-Messery, S.M., Al-Omary, F.A., Al-Rashood, S.T., Shabayek, M.I., Abulfadl, Y.S., Habib, El-SE., El-Hallouty, S.M., Fayad, W., Mohamed, K.M., El-Menshawi, B.S., El-Subbagh, H.I. (2013). Nonclassical antifolates, part 4. 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study. *Eur. J. Med. Chem.*, 66, 135-145.
- 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.
- Hoggarth, E. (1952). 2-Benzoyldithiocarbazinic acid and related compounds. *J. Chem. Soc.*, 4811-4817.
- Kamel, M.M. and Megally Abdo, N.Y. (2014). Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 86, 75-80.

- Karegoudar, P., Prasad, D.J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B., Shivarama Holla, B. (2008). Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 808-815.
- Kaur, R., Dwivedi, A.R., Kumar, B., Kumar V. (2016). Recent developments on 1,2,4-triazole nucleus in anticancer compounds: A review. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 16, 465-489.
- Khan, I., Ibrar, A. and Abbas, N. (2013). Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines- biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.*, 63, 854-868.
- Khan, I., Ibrar, A., Zaib, S., Ahmad, S., Furtmann, N., Hameed, S., Simpson, J., Bajorath, J., Iqbal, J. (2014a). Active compounds from a diverse library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine scaffolds: Synthesis, crystal structure determination, cytotoxicity, cholinesterase inhibitory activity, and binding mode analysis. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 6163-6173.
- Khan, I., Zaib, S., Ibrar, A., Hasan Rama, N., Simpson, J., Iqbal, J. (2014b). Synthesis, crystal structure and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 78, 167-177.
- Khanum, S.A., Shashikanth, S., Umesha, S., Kavitha, R. (2005). Synthesis and antimicrobial study of novel heterocyclic compounds from hydroxybenzophenones. *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 1156-1162.
- Kharb, R., Sharma, P.C. and Yar, M.S. (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 26 (1), 1-21.
- Kothari, P.J., Kishore, V., Stenberg, V.I., Parmar, S.S. (1978). Synthesis of 5-(1-naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic acids as possible anti-inflammatory agents. *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 1101-1104.
- Kumar, S.S. and Kavitha, H.P. (2013). Synthesis and biological applications of triazole derivatives – A review. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 10, 40-65.
- Kunz, M., Wolf, B., Schulze, H., Atlan, D., Walles, T., Walles, H., Dandekar, T. (2017). Non-coding RNAs in lung cancer: Contribution of bioinformatics analysis to the development of non-invasive diagnostic tools. *Genes*, 8 (1), 8.

- Kuranari, M. and Takeuchi, H. (1965). 1,2,4-Triazole derivatives. JP Patent, No: 40021420.
- Küçükgül, Ş.G. and Çıkla-Süzgün, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 830-870.
- Li, L., Zhu, T., Gao, Y.F., Zheng, W., Wang, C.J., Xiao, L., Huang, M.S., Yin, J.Y., Zhou H.H., Liu, Z.Q. (2016). Targeting DNA damage response in the radio(chemo)therapy of non-small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 839.
- Lin, R., Connolly, P.J., Huang, S., Wetter, S.K., Lu, Y., Murray, W.V., Emanuel, S.L., Gruninger, R.H., Fuentes-Pesquera, A.R., Rugg, C.A., Middleton, S.A., Jolliffe, L.K. (2005). 1-Acyl-1*H*-[1,2,4]triazole-3,5-diamine analogues as novel and potent anticancer cyclin-dependent kinase inhibitors: Synthesis and evaluation of biological activities. *J. Med. Chem.*, 48, 4208-4211.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 46, 3-26.
- Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 65, 55-63.
- Nitulescu, G.M., Margina, D., Juzenas, P., Peng, Q., Olaru, O.T., Saloustros, E., Fenga, C., Spandidos, D.A., Libra, M., Tsatsakis, A.M. (2016). Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use. *Int. J. Oncol.*, 48, 869-885.
- Pachuta-Stec, A., Rzymowska, J., Mazur, L., Mendyk, E., Pitucha, M., Rzączyńska, Z. (2009). Synthesis, structure elucidation and antitumour activity of *N*-substituted amides of 3-(3-ethylthio-1,2,4-triazol-5-yl)propenoic acid. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 3788-3793.
- Pardeshi, S.P., Patil, S.V., Patil, R., Bobade, V.D. (2014). Synthesis and antimicrobial activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing bistrifluoromethylphenyl moiety. *J. Chem. Pharm. Res.*, 6 (4), 675-681.

- Patel, R.V., Patel, P.K., Kumari, P., Rajani, D.P., Chikhalaria, K.H. (2012). Synthesis of benzimidazolyl-1,3,4-oxadiazol-2ylthio-*N*-phenyl (benzothiazolyl)acetamides as antibacterial, antifungal and antituberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 53, 41-51.
- Potts, K.T. (1960). The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chem. Rev.*, 60, 87-127.
- Prasad, A.R., Ramalingam, T., Rao, A.B., Diwan, P.V., Sattur, P.B. (1989). Synthesis and biological evaluation of 3-aryloxyalkyl-6-aryl-7*H*-s-triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 199-201.
- Puthiyapurayil, P., Poojary, B., Chikkanna, C., Buridipad, K.S. (2012). Synthesis, spectral characterization and biological valuation of a novel series of 6-arylsubstituted-3-[2-(4-substitutedphenyl)propan-2-yl]-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 407-416.
- Roy, N.K., Bordoloi, D., Monisha, J., Padmavathi, G., Kotoky, J., Golla, R., Kunnumakkara, A.B. (2017). Specific targeting of Akt kinase isoforms: Taking the precise path for prevention and treatment of cancer. *Curr. Drug Targets*, 18 (4), 421-435.
- Ruiz-Ceja, K.A. and Chirino, Y.I. (2017). Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection. *Biomed. Pharmacother.*, 90, 24-37.
- Sever, B. (2015). *Yeni triazolotiyadiazin türevlerinin sentezi ve biyolojik etki çalışmaları*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Sever, B., Altıntop, M. D., Kuş, G., Özkurt, M., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z. A. (2016). Indomethacin based new triazolothiadiazine derivatives: Synthesis, evaluation of their anticancer effects on T98 human glioma cell line related to COX-2 inhibition and docking studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 113, 179-186.
- Shivarama Holla, B., Rao, B.S., Sarojini, B.K., Akberali, P.M., Kumari, N.S. (2006). Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 41 (5), 657-663.

- Shivarama Holla, B., Sarojini, B.K., Rao, B.S, Akberali, P.M., Kumari, N.S., Shetty, V. (2001). Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies — Part I. *Il Farmaco*, 56, 565-570.
- Shivarama Holla, B., Veerendra, B., Shivananda, M.K., Poojary, B. (2003). Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 759-767.
- Singh, R.J. and Singh, D.K. (2009). Novel synthetic approach to some new 1,2,4-triazolothiadiazines and 1,2,4-triazolothiadiazinones and their anti-inflammatory activities. *Int. J. ChemTech. Res.*, 1(4), 1239-1243.
- Singha, T., Singh, J., Naskar, A., Ghosh, T., Mondal, A., Kundu, M., Harwansh, R.K., Maity, T.K. (2012). Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of 1,2,4-triazole derivatives against EAC bearing mice model. *Ind. J. Pharm. Educ. Res.*, 46, 346-351.
- Song, M., Bode, A.M., Dong, Z., Lee, M.H. (2019). AKT as a therapeutic target for cancer. *Cancer Res.*, 79, 1019-1031.
- Song, M.X. and Deng, X.Q. (2018). Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 33 (1), 453-478.
- Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T., Shenoy, S. (2012). Facile synthesis, cytotoxic and antimicrobial activity studies of a new group of 6-aryl-3-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 59-64.
- Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T., Shenoy, S. (2013). Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl)benzyl-2,4-dihydro-3H-[1,2,4]-triazole-3-thione. *Med. Chem. Res.*, 22, 2921-2928.
- Sunil, D., Isloor, A.M., Shetty, P., Chandrakantha, B., Satyamoorthy, K. (2011). Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxic properties of some new Schiff and Mannich bases in Hep G2 cells. *Med. Chem. Res.*, 20, 1024-1032.

- Suresh Kumar, G.V., Rajendra Prasad, Y., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M. (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and Mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (11), 5120-5129.
- Tozkoparan, B., Aytaç, S.P. and Aktay, G. (2009). Novel 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines: Synthesis, characterization, and evaluation of analgesic/anti-inflammatory, antioxidant activities. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 342 (5), 291-298.
- Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y., Smith, B.R., Ward, K.W., Kopple, K.D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, 45, 2615-2623.
- Wiseman, L.R. and Spencer, C.M. (1997). Vorozole. *Drugs Aging*, 11 (3), 245-250.
- Wood, S.L., Pernemalm, M., Crosbie, P.A., Whetton, A.D. (2015). Molecular histology of lung cancer: From targets to treatments. *Cancer Treat. Rev.*, 41, 361-375.
- Xue, Y., Hou, S., Ji, H., Han, X. (2017). Evolution from genetics to phenotype: reinterpretation of NSCLC plasticity, heterogeneity, and drug resistance. *Protein Cell*, 8 (3), 178-190.
- Zhang, S., Xu, Z., Gao, C., Ren, Q.C., Chang, L., Lv, Z.S., Feng, L.S. (2017). Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 501-513.
- Zhou, C.H. and Wang, Y. (2012). Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Curr. Med. Chem.*, 19, 239-280.
- Zhou, H.-Y., Dong, F.-Q., Du, X.-L., Zhou, Z.-K., Huo, H.-R., Wang, W.-H., Zhan, H.-D., Dai, Y.-F., Meng, J., Sui, Y.-P., Li, J., Sui, F., Zhai, Y.-H. (2016). Antitumor activities of biscoumarin and dihydropyran derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 3876-3880.