

**4,5-DİARİL-1H-İMİDAZOL-2-TİYON
TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE
BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Sena Derya KESİK

Eskişehir 2023

**4,5-DİARİL-1H-İMİDAZOL-2-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE
BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Sena Derya KESİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2023

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından kabul edilen 2209S153 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Sena Derya KESİK'in "4,5-Diaril-1*H*-imidazol-2-tiyon türevlerinin sentezlenmesi ve bazı biyolojik aktivitelerinin incelenmesi" başlıklı tezi 29/05/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

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

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ÖZET

4,5-DİARİL-1H-İMİDAZOL-2-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Sena Derya KESİK

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2023

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK)

İmidazol, tiyazol ve benzotiyazol halka sistemleri birçok biyoaktif molekülün ve çeşitli farmakolojik aktiviteleri gösteren ilaçların yapısında bulunmaktadır. Antibiyotiklerin ve tiyaminin yapısında bulunan tiyazol, histamin ve histidin gibi doğal bileşiklerle birlikte ilaçların iskeletinde de bulunan imidazol ve benzotiyazol halka sistemleri; antikanser, antienflamatuvar, antibakteriyel, antimalaryal ve antifungal gibi ortak etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Farmakoforik özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla geniş aktivite yelpazesine sahip olan imidazol, tiyazol ve benzotiyazol aromatik halka sistemlerini asetamit zinciri ile birleştirerek 12 hibrit bileşik sentezlenmiştir. Üç halka sisteminin de ortak aktivitesi olan antienflamatuvar aktivite için hedef olarak özellikle proenflamatuvar mediyatörlerin üretildiği pek çok yolakta önemli roller üstlenen bir enzim sınıfı olarak bilinen Fosfodiesteraz 4 (PDE4) enzimi seçilmiştir. Çalışma kapsamında, PDE4 enziminin bir izoformu olan PDE4B enzime seçiciliği yüksek olan rolipram ve seçici olmayan IBMX ile nihai bileşiklerin aktiviteleri ve docking sonuçları kıyaslanmıştır. Bileşiklerin PDE4 enzim kiti aracılığı ile *in vitro* PDE4 inhibitör etkinlikleri değerlendirilmiş, elde edilen veriler ışığında **5i** ve **5d** bileşiklerinin bu enzime karşı en yüksek inhibitör etkinliğe sahip oldukları belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Tiyazol, Benzotiyazol, İmidazol, Antienflamatuvar

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 4,5-DIARYL-1H-IMIDAZOL-2-THIONE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES

Sena Derya KESİK

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2023

Supervisor: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

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

Imidazole, thiazole and benzothiazole ring systems are present in the structure of many bioactive molecules and drugs with various pharmacological activities. The imidazole and benzothiazole ring systems, which are found in the skeleton of drugs together with natural compounds such as thiazole, histamine and histidine in the structure of antibiotics and thiamine, are responsible for common effects such as anticancer, anti-inflammatory, antibacterial, antimalarial and antifungal. In order to improve their pharmacophoric properties, 12 hybrid compounds were synthesised by combining imidazole, thiazole and benzothiazole aromatic ring systems with acetamide chain. Phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme, which is known as a class of enzymes that play important roles in many pathways where proinflammatory mediators are produced, was chosen as a target for anti-inflammatory activity, which is the common activity of all three ring systems. Within the scope of the study, the activities and docking results of the final compounds were compared with rolipram and IBMX, which have high selectivity to PDE4B enzyme, an isoform of PDE4 enzyme. *In vitro* PDE4 inhibitory activities of the compounds were evaluated by means of PDE4 enzyme kit and it was determined that compounds **5i** and **5d** had the highest inhibitory activity against this enzyme in the light of the data obtained.

Keywords: Thiazole, Benzothiazole, Imidazole, Anti-inflammatory

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmam boyunca destek ve yardımlarıyla yanımda olan danıőman hocam Prof. Dr. Leyla YURTTAŐ'a, geniő bilgi birikimi ve tecrübeleri sayesinde özellikle organik kimyayı derinlemesine yaőatan ikinci danıőman hocam Prof. Dr. Őeref DEMİRAYAK'a, medisinal kimyayı ve tabi ki pratik dűőünmeyi hayatıma katan ve beni akademiye cesaretlendiren Prof. Dr. Barkın BERK'e ve örnek aldığım hocam Dr. Öđr. Üyesi Zafer ŐAHİN'e, biyolojik aktivite çalıőmaları konusunda desteğini esirgemeyen hocam Dr. Öđr. Üyesi Muzaffer Beyza OZANSOY ve Dr. Öđr. Üyesi Mehmet OZANSOY'a, çalıőmaya vakit harcamamı kolaylaőtıran çalıőma arkadaşlarım Araő. Gör. Erol AKGÜN, Araő. Gör. Büőra Iőıl TOK ve Semanur SARIKAYA'ya, hayatımın her anında yanımda olan aileme ve Tolunay AK'a teőekkür ederim.

29/05/2023

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.

Sena Derya KESİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxiii
1.GİRİŞ	1
1.1. İmidazoller Hakkında Genel Bilgi	1
1.1.1. İmidazol halka sisteminin numaralandırılması	1
1.1.2. İmidazol halka sisteminin kimyasal ve fiziksel özellikleri	2
1.1.3. İmidazol halka sisteminin sentezleri	3
1.1.4. 4,5-Diaril-1 <i>H</i> -imidazolil-2-tiyon halka sisteminin sentezi	7
1.1.5. İmidazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri	10
1.1.6. 4,5-Disüstitüe imidazol halka sistemi içeren bazı bileşiklerin farmakolojik etkileri	11
1.2. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi	16
1.2.1. Tiyazol halka sisteminin numaralandırılması	16
1.2.2. Tiyazol halka sisteminin kimyasal ve fiziksel özellikleri	16
1.2.3. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri	19
1.2.4. Benzotiyazollerin genel sentez yöntemleri	21
1.2.4.1. Aldehitlerden hareketle	21

1.2.4.2. Karboksilik asit türevlerinden hareketle	22
1.2.4.3. İzotiyosiyanatlardan hareketle	23
1.2.4.4. Tiyokarbomoil klorürden hareketle	23
1.2.5. Tiyazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri	23
1.2.6. Benzotiyazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri	27
1.3. Fosfodiesteraz Enzim Ailesi Hakkında Genel Bilgi	29
1.3.1. PDE enzim ailesinin sınıflandırılması	29
1.3.2. PDE enzim ailesinin yapı ve işlevi	30
1.3.3. FDA onaylı genel PDE inhibitörleri	31
1.3.4. PDE4 enzimi hakkında genel bilgi	34
1.3.5. PDE4 enzim inhibitörleri	36
2. MATERYAL	42
2.1. Kullanılan Kimyasallar	42
2.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	43
3. METOT	44
3.1. Sentetik Metot	44
3.1.1. Benzoin türevlerinin sentezlenmesi (Metot A)	44
3.1.2. 4,5-Diaril-1 <i>H</i> -imidazol-2-tiyol türevlerinin sentezlenmesi (Metot B)	44
3.1.3. <i>N</i> -(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamid türevlerinin sentezlenmesi (Metot C1)	45
3.1.4. Tiyazol-2-il-2-kloroasetamid türevlerinin sentezlenmesi (Metot C2)	45
3.1.5. <i>N</i> -(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)asetamid türevlerinin sentezlenmesi (Method D1)	46
3.1.6. 2-((4,5-Difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamid türevlerinin sentezlenmesi (Method D2)	46
3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	47

3.2.1. İnce tabaka kromatografisi analizleri	47
3.2.2. Erime noktası tayini	47
3.2.3. Infra-red (IR) spektrumlarının eldesi	47
3.2.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumlarının (HRMS) eldesi	47
3.2.5. Hidrojen nükleer manyetik rezonans (¹ H-NMR) spektrumlarının eldesi.....	48
3.2.6. Karbon-13 nükleer manyetik rezonans (¹³ C-NMR) spektrumlarının eldesi	48
3.2.7. Fosfodiesteraz inhibisyonu üzerindeki aktivitesi	48
3.2.8. Moleküler modelleme işlemleri	48
4. BULGULAR VE YORUM	50
4.1. Bileşiklerin Sentezi	50
4.1.1 Başlangıç bileşiklerinin sentezi	50
4.1.1.1. 2-Hidroksi-1,2-difeniletan-1-on (1a)	50
4.1.1.2. 2-Hidroksi-1,2-bis(4-metoksifenil)etan-1-on (1b)	50
4.1.1.3. 4,5-Difenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiyon (2a)	50
4.1.1.4. 4,5-Bis(4-metoksifenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiyon (2b)	51
4.1.1.5. N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit (3a)	51
4.1.1.6. 2-Kloro-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (3b)	51
4.1.1.7. 2-Kloro-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (3c)	52
4.1.1.8. 2-Kloro-N-(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (3d)	52
4.1.1.9. 2-Kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamit (4a)	53
4.1.1.10. 2-Kloro-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (4b)	53
4.1.2. Nihai bileşiklerin sentezleri	53
4.1.2.1. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5a)	53

4.1.2.2. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5b)	59
4.1.2.3. N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5c)	64
4.1.2.4. N-(6-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5d)	69
4.1.2.5. N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5e)	74
4.1.2.6. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5f)	79
4.1.2.7. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-klorofenil)tiyazol (5g)	84
4.1.2.8. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5h)	89
4.1.2.9. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (5i)	94
4.1.2.10. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (5j)	99
4.1.2.11. N-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5k)	104
4.1.2.12. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (5l)	109
4.1.3. Sentez yöntemlerinin değerlendirilmesi	114
4.1.4. Nihai bileşiklerin spektrum verilerinin değerlendirilmesi	118
4.1.4.1. IR spektrum verilerinin değerlendirilmesi	118
4.1.4.2. ¹ H-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi	119
4.1.4.3. ¹³ C-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi	119
4.1.4.4. HRMS spektrum verilerinin değerlendirilmesi	120
4.2. Nihai Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi ...	120

4.3. Nihai Bileşiklerin Moleküler Modelleme Çalışması Verilerinin Değerlendirilmesi	121
4.3.1. PDE4B enziminin aktif yoresinin docking ile aydınlatılması	122
4.3.2. Nihai bileşiklerin HOH 1008 molekülü varlığında moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi	123
<i>4.3.2.1. 5i ve rolipram bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin karşılaştırılması</i>	123
<i>4.3.2.2. 5i dışındaki bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi</i>	128
4.3.3. Nihai bileşiklerin HOH 1008 molekülü olmaksızın moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi	130
<i>4.3.3.1. 5d ve rolipram bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin karşılaştırılması</i>	130
<i>4.3.3.2. 5d dışındaki bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi</i>	131
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	134
KAYNAKÇA	136

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Nihai bileşiklerin ve IBMX'in PDE4B'deki IC50 (ortalama \pm SD) değerleri.....	121
Tablo 4.2. Moleküler modelleme çalışması sonucu elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore sonuçları (HOH1008)	122
Tablo 4.3. Moleküler modelleme çalışması sonucu elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore sonuçları (HOH 1008 silinmiş)	122
Tablo 4.4. HOH 1008 silinmeden yapılan docking sonuçlarına göre; nihai bileşikler ve rolipram ile IBMX bileşiklerinin etkileştiği amino asitler, etkileşme türü ve etkileşim mesafeleri (Å)	129
Tablo 4.5. HOH 1008 silinerek yapılan docking sonuçlarına göre; nihai bileşikler ve rolipram ile IBMX bileşiklerinin etkileştiği amino asitler, etkileşme türü ve etkileşim mesafeleri (Å)	132

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İmidazol halkasının numaralandırılması	1
Şekil 1.2. Sübstitüe imidazol halkalarında numaralandırma.....	2
Şekil 1.3. <i>N</i> -Sübstitüe imidazol halkalarında numaralandırma.....	2
Şekil 1.4. Debus imidazol sentezi	3
Şekil 1.5. 2,4,5-Trifenilimidazol (Lofin) yapısı	3
Şekil 1.6. Radziszewski'nin sentez şeması	4
Şekil 1.7. Davidson modifikasyonu sentez şeması	4
Şekil 1.8. Wallach sentez şeması	4
Şekil 1.9. Markwald sentez şeması	5
Şekil 1.10. Maquenne sentez şeması.....	5
Şekil 1.11. Brodereck ve Theilig sentezi	6
Şekil 1.12. Novartis modifikasyonu.....	6
Şekil 1.13. İmidazol türevlerinin ürotropin ile sentez şeması.....	7
Şekil 1.14. Alfa haloketondan hareketle 4,5-diarilimidazol türevlerinin sentez şeması7	
Şekil 1.15. Assadieskandar ve diğerleri tarafından oluşturulan 4,5-diaril-1 <i>H</i> -imidazolil-2-tiyon türevlerine ait sentez şeması	8
Şekil 1.16. Salimi ark. tarafından oluşturulan 4,5-diaril-1 <i>H</i> -imidazolil-2-tiyon türevlerine ait sentez şeması.....	8
Şekil 1.17. Salama ve diğerleri tarafından oluşturulan 4,5-diaril-1 <i>H</i> -imidazolil-2-tiyon türevlerine ait sentez şeması.....	10
Şekil 1.18. P38 map kinaz inhibitörlerinin kimyasal yapıları	11

Şekil 1.19. İmidazol halkası taşıyan antifungal ilaçların kimyasal yapıları	11
Şekil 1.20. Hu ve diğerlerinin sentezlediği alt tümörlerinde etkili olan bileşik	12
Şekil 1.21. İmidazol halkası taşıyan bazı non-selektif COX inhibitörleri.....	13
Şekil 1.22. Plummer ve diğerlerinin sentezledikleri selektif COX-2 inhibitörü	13
Şekil 1.23. Salimi ve diğerlerinin tasarladıkları farmakofor iskelet	14
Şekil 1.24. Colderen ve diğerlerinin etkili buldukları Ca^{+2} duyarlaştırıcı bileşik ve bileşiğin modellemesi	15
Şekil 1.25. 1,3-Tiyazol ve 1,2-tiyazol bileşiklerinin yapısı	16
Şekil 1.26. Tiyazol halkasının numaralandırılması.....	16
Şekil 1.27. Tiyazol halkasının rezonans formları	17
Şekil 1.28. Tiyazol halkasının protonlanması.....	18
Şekil 1.29. 2-Aminotiyazol halkasının tautomerik yapısı.....	18
Şekil 1.30. 2-Aminotiyazol halkasının elektron hareketliliği	19
Şekil 1.31. Tiyazol halkasının ilk sentez şeması.....	19
Şekil 1.32. Tcherniac ve Norton'un tiyazol sentez şeması	19
Şekil 1.33. α -Tiyosiyanoaseton imin bileşiğinin yapısı.....	20
Şekil 1.34. Hantzsch ve traumann'ın tiyazol sentez şeması	20
Şekil 1.35. Popp tiyazol sentez şeması	20
Şekil 1.36. Gabriel ve Lauer'in tiyazol sentez şeması	21
Şekil 1.37. Cook- Heilbron tiyazol sentez şeması.....	21
Şekil 1.38. 2-Aminotiyazol halkası sentez şeması.....	21

Şekil 1.39. Liu ve Dong'un benzotiyazol sentez şeması.....	22
Şekil 1.40. Azizi ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması.....	22
Şekil 1.41. Maleki ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması	22
Şekil 1.42. Chakraborti ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması.....	23
Şekil 1.43. Zhang ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması	23
Şekil 1.44. Xu ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması	23
Şekil 1.45. FDA tarafından onaylanmış antikanser etkili tiyazol halkası taşıyan bazı bileşikler.....	24
Şekil 1.46. FDA tarafından onaylanmış anjiyokardiyopatik etkili tiyazol halkası taşıyan bazı bileşikler	24
Şekil 1.47. Düşük antibakteriyel etkili tiyazol türevleri.....	25
Şekil 1.48. Antibakteriyel etkili tiyazol türevleri.....	25
Şekil 1.49. Antifungal etkili tiyazol türevi.....	25
Şekil 1.50. Nistatinden daha etkili bulunan tiyazol türevi	26
Şekil 1.51. HCT116 ve MGC803 hücre hattında aktif bulunan 2-aminotiyazol türevi	26
Şekil 1.52. Antikanser etkili 2-aminotiyazol türevi.....	26
Şekil 1.53. Asetilkolinesteraz inhibisyonu yapan tiyazol türevleri.....	27
Şekil 1.54. Phortress (NSC710305) bileşiği	27
Şekil 1.55. Yurttaş ve diğerlerinin sentezlediği C6 ve HEPG2 hücre hatlarında etkili bileşik.....	28
Şekil 1.56. Kumar ve Singh'in sentezlediği benzotiyazol türevi etkili bileşik.....	28

Şekil 1.57. Delmas ve diğerlerinin sentezlediği anti-leishmanyel aktiviteye sahip benzotiyazol türevi bileşik	28
Şekil 1.58. Hassan ve diğerlerinin sentezlediği antikonvülsan etkili benzotiyazol türevi bileşik.....	29
Şekil 1.59. Sekonder mesajcı nükleotidlerin yapısı	30
Şekil 1.60. FDA onaylı PDE5 inhibitörlerinin yapıları.....	32
Şekil 1.61. FDA onaylı PDE3 inhibitörlerinin yapıları.....	32
Şekil 1.62. FDA onaylı PDE4 inhibitörlerinin yapıları.....	33
Şekil 1.63. FDA onaylı selektif olmayan PDE inhibitörlerinin yapıları.....	34
Şekil 1.64. NVP kodlu PDE4 selektif inhibitörü ve PDE4 enziminde bulunan glutamin rezidüsü arasındaki etkileşim yerleri.....	35
Şekil 1.65. 22d'nin mangostanın türevi üzerinden sentezi	36
Şekil 1.66. Liu ve diğerlerinin sentezledikleri yeni bileşiklerin tasarım şeması.....	37
Şekil 1.67. 12c bileşiğinin sentez şeması	38
Şekil 1.68. DC-TA-46 bileşiğinin yapısı	39
Şekil 1.69. Balasubramanian ve diğerlerinin PDE4 inhibisyonu için tasarladıkları farmakofor yapısı	39
Şekil 1.70. Crisaborol bileşiğinin yapısı ve farmakofor grup olarak seçilen kısmın renkli gösterimi	40
Şekil 1.71. 72 Kodlu bileşiğin yapısı	40
Şekil 1.72. 3q ve 3u bileşiklerinin yapısı	41
Şekil 3.1. Metot A'ya ait reaksiyon şeması	44
Şekil 3.2. Metot B'ye ait reaksiyon şeması.....	44

Şekil 3.3. Metot C1'e ait reaksiyon şeması.....	45
Şekil 3.4. Metot C2'ye ait reaksiyon şeması.....	45
Şekil 3.5. Metot D1'e ait reaksiyon şeması	46
Şekil 3.6. Metot D2'ye ait reaksiyon şeması	47
Şekil 4.1. 2-Hidroksi-1,2-difeniletan-1-on molekülü (1a).....	50
Şekil 4.2. 2-Hidroksi-1,2-bis(4-metoksifenil)etan-1-on molekülü (1b)	50
Şekil 4.3. 4,5-Difenil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-tiyon molekülü (2a)	51
Şekil 4.4. 4,5-Bis(4-metoksifenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-tiyon molekülü (2b)....	51
Şekil 4.5. <i>N</i> -(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit molekülü (3a)	51
Şekil 4.6. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit molekülü (3b).....	52
Şekil 4.7. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit molekülü (3c).....	52
Şekil 4.8. 2-Kloro- <i>N</i> -(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit molekülü (3d).....	52
Şekil 4.9. 2-Kloro- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit molekülü (4a).....	53
Şekil 4.10. 2-Kloro- <i>N</i> -(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit molekülü (4b).....	53
Şekil 4.11. 2-((4,5-Difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2- il)asetamit (5a) bileşiği	54
Şekil 4.12. 5a bileşiğinin IR spektrumu.....	55
Şekil 4.13. 5a bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	56
Şekil 4.14. 5a bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.15. 5a bileşiğinin HRMS spektrumu	58

Şekil 4.16. 2-((4,5-Difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5b) bileşiği	59
Şekil 4.17. 5b bileşiğinin IR spektrumu	60
Şekil 4.18. 5b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 4.19. 5b bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	62
Şekil 4.20. 5b bileşiğinin HRMS spektrumu	63
Şekil 4.21. <i>N</i> -(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5c) bileşiği.....	64
Şekil 4.22. 5c bileşiğinin IR spektrumu	65
Şekil 4.23. 5c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	66
Şekil 4.24. 5c bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	67
Şekil 4.25. 5c bileşiğinin HRMS spektrumu	68
Şekil 4.26. <i>N</i> -(6-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5d) bileşiği.....	69
Şekil 4.27. 5d bileşiğinin IR spektrumu	70
Şekil 4.28. 5d bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	71
Şekil 4.29. 5d bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	72
Şekil 4.30. 5d bileşiğinin HRMS spektrumu	73
Şekil 4.31. <i>N</i> -(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-bis(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5e) bileşiği	74
Şekil 4.32. 5e bileşiğinin IR spektrumu	75
Şekil 4.33. 5e bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	76

Şekil 4.34. 5e bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	77
Şekil 4.35. 5e bileşiğinin HRMS spektrumu	78
Şekil 4.36. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(6- metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5f) bileşiği.....	79
Şekil 4.37. 5f bileşiğinin IR spektrumu	80
Şekil 4.38. 5f bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	81
Şekil 4.39. 5f bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	82
Şekil 4.40. 5f bileşiğinin HRMS spektrumu	83
Şekil 4.41. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(6- metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5g) bileşiği	84
Şekil 4.42. 5g bileşiğinin IR spektrumu.....	85
Şekil 4.43. 5g bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	86
Şekil 4.44. 5g bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	87
Şekil 4.45. 5g bileşiğin HRMS spektrumu	88
Şekil 4.46. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(6- klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5h) bileşiği.....	89
Şekil 4.47. 5h bileşiğinin IR spektrumu.....	90
Şekil 4.48. 5h bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	91
Şekil 4.49. 5h bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	92
Şekil 4.50. 5h bileşiğinin HRMS spektrumu	93

Şekil 4.51. 2-((4,5-Difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (5i) bileşiği	94
Şekil 4.52. 5i bileşiğinin IR spektrumu	95
Şekil 4.53. 5i bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	96
Şekil 4.54. 5i bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	97
Şekil 4.55. 5i bileşiğinin HRMS spektrumu	98
Şekil 4.56. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (5j) bileşiği	99
Şekil 4.57. 5j bileşiğinin IR spektrumu	100
Şekil 4.58. 5j bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	101
Şekil 4.59. 5j bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	102
Şekil 4.60. 5j bileşiğinin HRMS spektrumu.....	103
Şekil 4.61. <i>N</i> -(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5k) bileşiği	104
Şekil 4.62. 5k bileşiğinin IR spektrumu	105
Şekil 4.63. 5k bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	106
Şekil 4.64. 5k bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	107
Şekil 4.65. 5k bileşiğinin HRMS spektrumu	108
Şekil 4.66. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (5l) bileşiği	109
Şekil 4.67. 5l bileşiğinin IR spektrumu	110
Şekil 4.68. 5l bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	111

Şekil 4.69. 5i bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	112
Şekil 4.70. 5i bileşiğinin HRMS spektrumu	113
Şekil 4.71. Bileşiklerin sentezleri	114
Şekil 4.72. Metot A'da gerçekleşen sentez mekanizması.....	115
Şekil 4.73. Metot B'de gerçekleşen sentez mekanizması	116
Şekil 4.74. Metot C1'de gerçekleşen sentez mekanizması	116
Şekil 4.75. Metot C2'de gerçekleşen sentez mekanizması	117
Şekil 4.76. Metot D1'de gerçekleşen sentez mekanizması.....	117
Şekil 4.77. Metot D2'de gerçekleşen sentez mekanizması.....	118
Şekil 4.78. Rolipram (solda) ve 5i (sağda) bileşiklerinin HOH1008 ile etkileşimini gösteren pozlar	123
Şekil 4.79. Rolipram (solda) ve 5i (sağda) bileşiklerinin Phe446 ile etkileşimini gösteren pozlar	124
Şekil 4.80. Rolipram (solda) ve 5i (sağda) bileşiklerinin Gln443 ile etkileşimlerini gösteren pozlar	124
Şekil 4.81. Rolipram (solda) ile Asp392 ve 5i (sağda) ile Asn395 rezidüleri arasındaki etkileşimleri gösteren pozlar	125
Şekil 4.82. Rolipram (solda) ve 5i (sağda) bileşiklerinin Met411 ile etkileşimlerini gösteren pozlar	126
Şekil 4.83. 5i bileşiğinin Met347, Tyr233 ve Ile410 rezidüleriyle etkileşimini gösteren pozlar.....	126
Şekil 4.84. 5i bileşiğinin PDE4B enziminin aktif yoresiyle yaptığı güçlü etkileşimlerin şematik gösterimi (HOH 1008 silinmemiş gridte)	127

Şekil 4.85. 5i bileşiğinin PDE4B enziminin aktif yöresiyle yaptığı güçlü etkileşimlerin şematik gösterimi (HOH 1008 silinmiş gridte)	127
Şekil 4.86. 5a, 5b, 5c, 5f, 5h, 5j, rolipram ve IBMX bileşiklerinin HOH 1008 ile etkileşimlerine ait pozlar	128
Şekil 4.87. 5a, 5b, 5c, 5e, 5g, 5i, 5j, 5l, rolipam bileşiklerinin Phe414 ve Phe446 rezidüleri ile etkileşimlerine ait pozlar	129
Şekil 4.88. Rolipram (solda) ve 5d (sağda) bileşiğinin aktif yöredeki rezidüleriyle yaptıkları hidrojen bağları	131
Şekil 4.89. Rolipram (solda) ve 5d (sağda) bileşiğinin aktif yöre-ligand etkileşimlerinin şematik karşılaştırılması	131
Şekil 4.90. 5d ve 5l bileşiklerinin Ser282, Leu303, Asn283 rezidüleri ile etkileşimlerine ait şematik gösterimi	132

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μ l	: Mikrolitre
α	: Alfa
β	: Beta
Δ	: Sıcaklık
Mg	: Mikrogram
μ m	: Mikromolar
Π	: Pi
15-LOX	: 15-Lipoksijenaz Enzim
Å	: Angström
Ac	: Adenil Siklaz
AChE	: Asetilkolinesteraz Enzimi
ALT	: Alternatif Telomer Uzatma
Asn	: Asparjin
ATP	: Adenozin Trifosfat
Cam	: Ca ²⁺ /Kalmodulin
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
Cb-1	: Kannabinoid Tip 1 Reseptör
cGMP	: Siklik Guanozin Mono Fosfat
cTnC	: Kardiyak Troponin C'nin N alanı
COX-1	: Siklooksijenaz-I
COX-2	: Siklooksijenaz-II
cTnC	: Kardiyak Troponin C
D	: Dublet
Dd	: Dubletin Dubleti
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Hekzadötöre Dimetil Sülfoksit
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
Eq	: Ekvivalan
ESI	: Elektrosprey iyonlaşma
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi

G4	: G-Dörtlü
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
Gln	: Glutamin
H	: Hidrojen
Hd	: Histidin-Aspartat Alanı
His	: Histidin
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
IBMX	: 3-İzobütil-1-Metilksantin
IL-1	: İnterlökin-1
Ile	: İzolösin
IR	: İnfrared
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
M	: Multiplet
M/Z	: Kütle/Yük
MAP	: Mitojen İle Aktive Edilmiş Protein
Met	: Metiyonin
Mhz	: Megahertz
ml	: Mililitre
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç
°C	: Santigrat Derece
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu
PDE	: Fosfodiesteraz
PG	: Prostaglandin
Phe	: Fenilalanin
PKA	: Protein Kinaz A
ppm	: Milyonda Bir Birim
PTS	: p-Toluen Sülfonik Asit
PCR	: Polimeraz Zincir Tepkimesi
Rec	: Yanıt Düzenleyici Alıcı Alan
s	: Singlet
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>

Ser : Serin
TEA : Trietilamin
THF : Tetrahidrofurana
TMS : Tetrametilsilan
TNF- α : Tumor Nekrozis Faktör- A
Tyr : Tirozin
Ucr : Akıřa Korunmuş Bölge

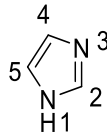
1. GİRİŞ

1.1. İmidazoller Hakkında Genel Bilgi

İmidazoller; biyotin, histidin ve histamin, pilokarpin gibi önemli biyomoleküllerin temel iskeletini oluşturmaktadır (Gaba ve Mohan, 2016; Grimmett, 1996). İmidazol halkası bir metilen grubu ile birbirinden ayrılmış bir hidrojen akseptörü olan imino ve bir hidrojen donörü olan amino yapılarını içermektedir. İmidazol halkasının biyolojik aktivitesinden bu iki azot sorumlu tutulmaktadır. İmino tipi olan azot genellikle enzimlerde aktif yörede bulunan metal iyonlarla etkileşime girerek metalik bağları oluşturmaktadır. Amino tipi azot ise kolaylıkla hidrojen bağı etkileşimi oluşturabilmektedir (Anderson ve Long, 2010).

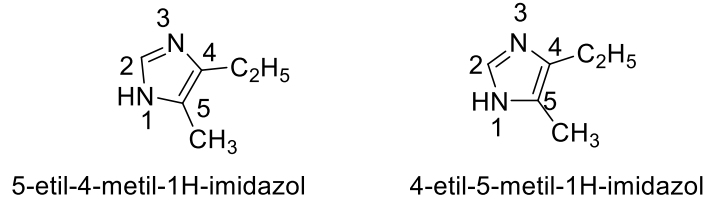
1.1.1. İmidazol halka sisteminin numaralandırılması

İmidazol halka sistemi; ilk kez en az bir tane imin tipi ve bir tane amin tipi azot atomu içeren 5 üyeli poliheteroatomik halka sistemi olarak tanımlanmıştır. İmidazol halkasının numaralandırılması aşağıda gösterilmektedir.



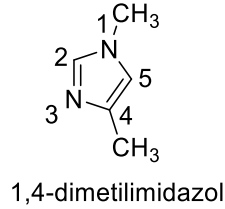
Şekil 1.1. İmidazol halkasının numaralandırılması

Sekonder azot atomu daima birinci konumdadır ve numaralandırma tersiyer azot atomunun alabileceği en küçük numarayı almasını sağlayacak şekilde yapılır. Bu kurala göre tersiyer yapıdaki azot atomu daima 3. konumda yer almalıdır. Eğer halka üzerinde dallanma varsa ve ikinci konumda ise iki azot atomuna da simetrik uzaklıkta olduğu için bir problem teşkil etmez. Bununla birlikte dallanma dört veya beşinci konumda yer alıyorsa adlandırma imidazol halkasının tautomerik yapısından dolayı biraz daha karmaşıktır. Bu durumda ise numaralandırma amino grubundaki azotun üzerinde bulunan hidrojen (H) atomuna göre yapılmalıdır. Aşağıda tautomerizasyona göre adlandırma gösterilmektedir. Benzer durum disüstitüe türevlerinde de vardır.



Şekil 1.2. Sübstitüe imidazol halkalarında numaralandırma

Sekonder azot atomunun sübstitüsyonunda ise azot atomunun üzerindeki hidrojen den kaynaklanan tautomerizasyon ortadan kalkar. Aşağıda örnek numaralandırma gösterilmektedir (Hofmann, 1953).



Şekil 1.2. N-Sübstitüe imidazol halkalarında numaralandırma

1.1.2. İmidazol halka sisteminin kimyasal ve fiziksel özellikleri

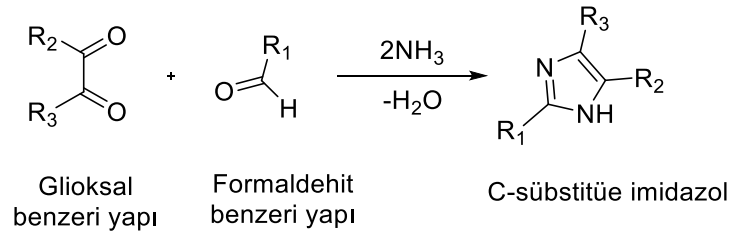
İmidazol, asidik ortamda kristal tuz oluşturma kabiliyetine sahip monoasidik bir bazdır. İmidazollerin temel doğası, piridin tipi azotun bir protonu kabul etme yani hidrojen donörü olma kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya elektron sunucu özelliklerinden dolayı metil grubunun sübstitüsyonu piridin tipi azotun etrafındaki elektron yoğunluğunu artırarak bazik karakteri güçlendirir. Özellikle de ikinci konumun metil grubu ile sübstitüsyonu bazik karakteri artırır. Dördüncü veya beşinci konuma ikame edilen metil grubu sonucunda baziklik gücünde daha az belirgin bir artış görülür. Elektron çeken grupların imidazol halkasına ikamesinde ise baziklik karakter azalır. İmidazol halkası aynı zamanda zayıf asidik özelliklere de sahiptir. Bu tür yapılara psödoasidik bileşikler denir. Ancak zayıf asidik karakterini sergilemesi için sekonder azotun üzerindeki hidrojenin serbest olması gerekir (Hofmann, 1953). Tersiyer azot ise genellikle enzimlerde aktif yörede bulunan metal iyonlarıyla etkileşime girerek metalik bağları oluşturmaktadır (Anderson ve Long, 2010).

Bir yapının tartışılabilmesi için kimyasal özellikleri kadar fiziksel özellikleri de önemlidir. İmidazol halkasının kaynama noktası 256 °C ve birinci pozisyona bir metil

grubunun süstitüsüyle ilgili şekilde düşer. Ancak dördüncü veya beşinci konuma bir metil grubunun süstitüe edilmesi kaynama noktasını önemli ölçüde değıştirmez. Bu da imidazol halkasındaki pirol tipi azot atomunun üzerindeki hidrojenin yüksek kaynama noktasından sorumlu olduğunu gösterir. Bu siklik yapının çözünlük özellikleri incelendiğinde ise; polar çözücülerde yüksek ve apolar çözücülerde de düşük çözünlüğe sahip olduğu görülmüştür. *N*-süstitüe imidazollerin ise apolar çözücülerde serbest hidrojen atomu içeren imidazollere oranla daha iyi çözünlük özellikleri sergiledikleri bilinmektedir. Victor Meyer'in basınç-yoğunluğu metoduna göre 306 °C'de teorik olarak moleköl ağırlığı 68 g olarak saptanmıştır (Hofmann, 1953).

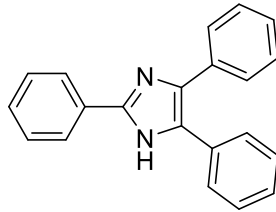
1.1.3. İmidazol halka sisteminin sentezleri

İmidazol halkası ilk defa Debus tarafından formaldehit benzeri ve glioksal benzeri yapılar ile amonyak varlığında sentezlenmiştir (Debus, 1858). Bu sebeple bu siklik yapı önceleri glioksalin olarak isimlendirilmiştir. İmidazol ismi ise ilk defa Hantzsch tarafından kullanılmıştır (Hantzsch, 1888).



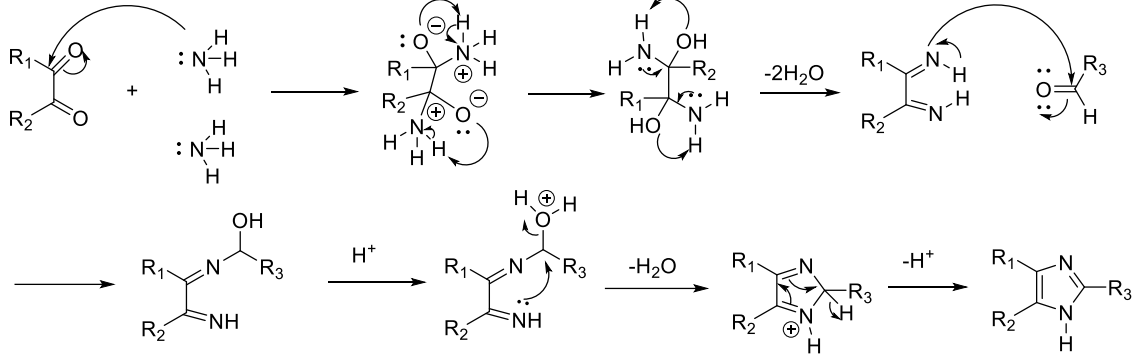
Şekil 1.3. Debus imidazol sentezi

Bununla birlikte bir imidazol türevi olan lofin (2,4,5-trifenilimidazol) Debus sentezinden önce 1845 yılında Laurent tarafından sentezlenmiştir (Brown, 1998).



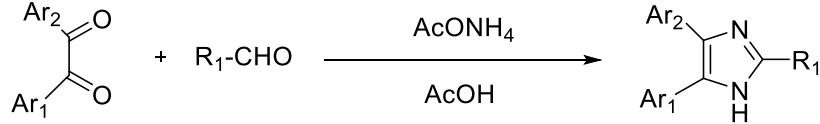
Şekil 1.4. 2,4,5-Trifenilimidazol (Lofin) yapısı

1882'de Radziszewski, 1,2-diketonların amonyak varlığında farklı aldehit türevleriyle reaksiyonu sonucunda imidazollerin ilk sentezini bildirmiştir (Siddarth vd., 2021; Radziszewski, 1882).



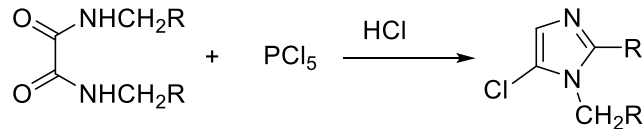
Şekil 1.5. Radziszewski'nin sentez şeması

1937'de Radziszewski imidazol sentezinin Davidson modifikasyonu ile 2-alkil-4,5-diaril-1H-imidazol türevleri sentezlenmiştir. Bu metoda göre bir α-diketon yapısı, bir aldehit ile amonyum asetatın fazlasıyla asetik asit varlığında reaksiyon sokulmaktadır (Davidson vd., 1937).



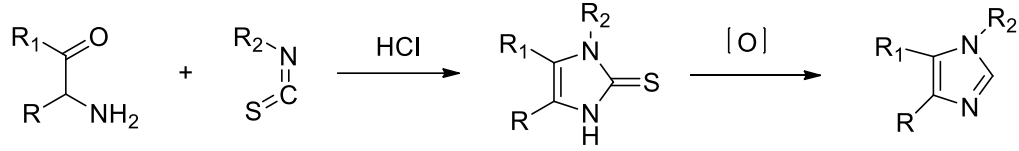
Şekil 1.6. Davidson modifikasyonu sentez şeması

N,N'-Disübstitüe oksamidin, fosfor pentaklorür varlığında fosfor oksiklorür ile reaksiyonunu takiben, redüksiyon sonucunda 1. konumundan sübstitüe ve klor içeren imidazol türevleri elde edilmiştir (Bhatnagar vd., 2011).



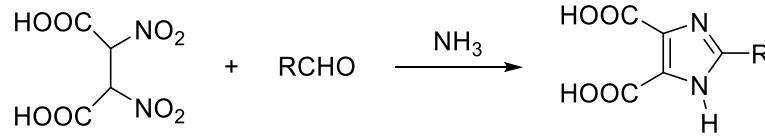
Şekil 1.7. Wallach sentez şeması

α -Aminoketonlar ile siyanatlar, izosiyanatlar ve tiyosiyanatların reaksiyonu sonucunda elde edilen merkaptimidazollerin oksidasyonu sonucunda çeşitli imidazol türevleri elde edilmiştir (Bhatnagar vd., 2011).



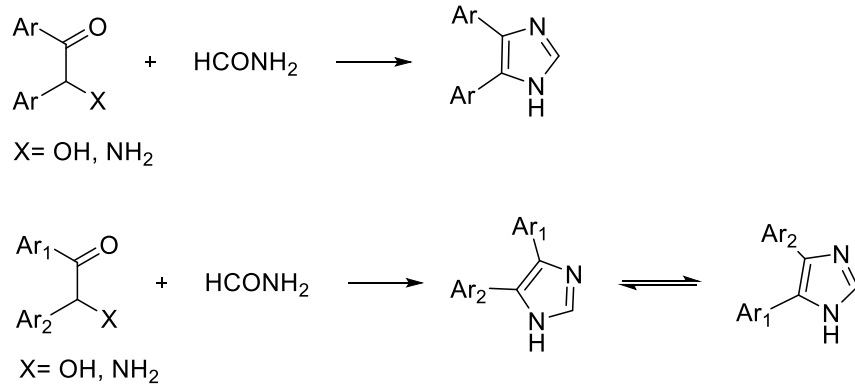
Şekil 1.8. Markwald sentez şeması

Başlangıçta 2,3-dinitrosüksinik asitten imidazol-4,5-dikarboksilik asitler yapmak için tasarlanan eski bir method olan Maquenne imidazol sentezi nadiren kullanılmaktadır (Pailer ve Gutwillinger, 1977).



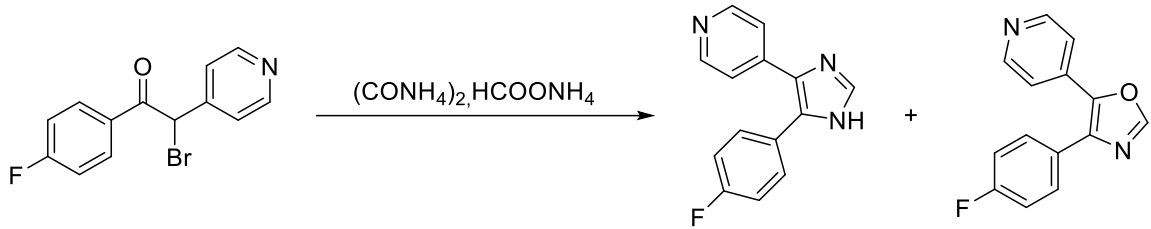
Şekil 1.9. Maquenne sentez şeması

1953'te Brederick ve Theilig (Brederick vd., 1964) tarafından 4,5-diaril-1H-imidazol türevleri için bir sentez şeması oluşturulmuştur. Bu yöntemle göre; sırasıyla simetrik ve simetrik olmayan 4,5-diaril-1H-imidazollerinin, formamidin aşırısıyla uygun benzoinler (Hischer vd., 2005) ile veya 2-amino-1,2-diariletanon yapılarının reaksiyonuyla 70°C'de sentezlenebileceğini bildirmiştir (Laufer vd., 2003). Simetrik olmayan 4,5-diarilimidazol türevlerinin reaksiyon verimlerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (Brederick vd., 1964).



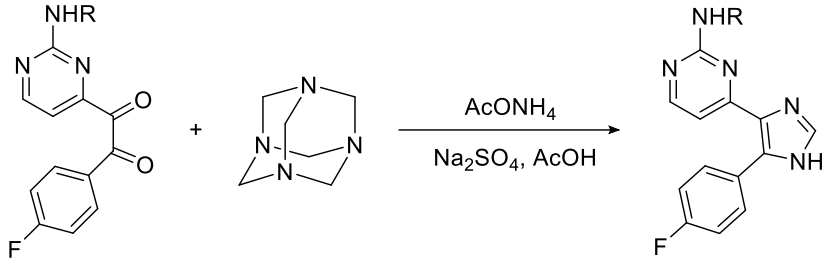
Şekil 1.10. *Bredereck ve Theilig sentezi*

2000’li yıllarda ise Bredereck ve Theilig’in geliştirdiği sentez yöntemi Novartis tarafından modifiye edilmiş ve α -bromoketon türevi ile amonyum oksalat ve amonyum format kullanılmıştır. Bu modifikasyon sonucunda reaksiyon sonucunda 4,5-diarilimidazol türevlerinin yanında 4,5-diariloksazol türevlerinin de oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu sebeple reaksiyon verimi (%26) oldukça düşük çıkmıştır (Revesz vd., 2000).



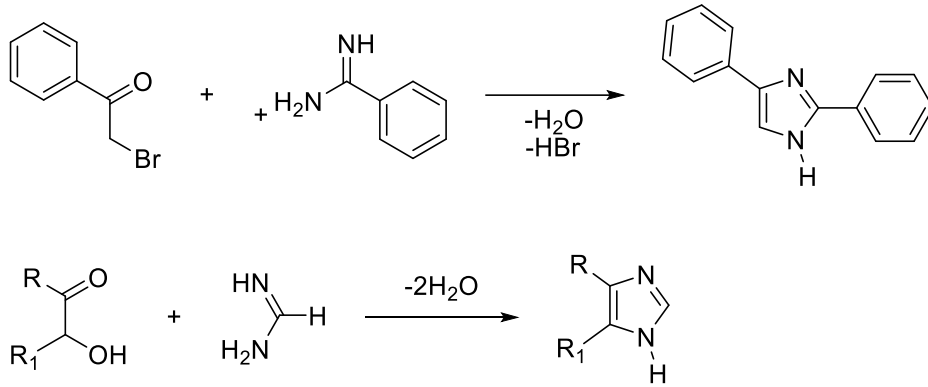
Şekil 1.11. *Novartis modifikasyonu*

Başka bir modifikasyonda ise; 1,2-diketon türevleri heksametilentetramin (ürotropin) ve amonyum asetatla asetik asit içinde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonunda değişik 4,5-diarilimidazol türevleri elde edilmiştir (Deng ve Mani, 2006).



Şekil 1.12. İmidazol türevlerinin ürotropin ile sentez şeması

α -Haloketonlar ve iminlerden hareketle bir su molekülü ve halojen çıkışı sonucunda 2,4-disüstitüe imidazol türevleri elde edilmiştir (Bhatnagar vd., 2011).



Şekil 1.13. Alfa haloketondan hareketle 4,5-diarilimidazol türevlerinin sentez şeması

1.1.4. 4,5-Diaril-1H-imidazolil-2-tiyon halka sisteminin sentezi

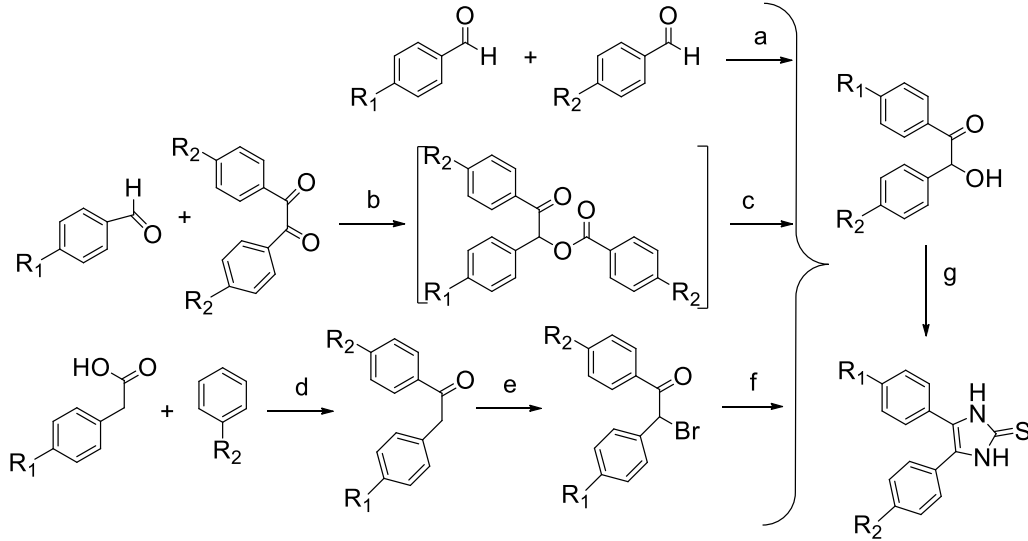
Assadieskandar ve diğerleri yaptığı bir çalışmada çeşitli 4,5-diaril-1H-imidazolil-2-tiyon türevleri sentezlenmiştir. Sentez için 3 farklı yöntem kullanılmıştır.

İlk yöntem siyanür katalizörlüğünde farklı aromatik aldehit türevlerinden hareketle kondenzasyon reaksiyonu ile simetrik benzoin türevleri elde edilmiştir.

İkinci ve üçüncü yöntem simetrik olmayan benzoin türevlerini elde etmek için kullanılmıştır. İkinci yöntemde siyanür katalizörlüğünde benzil türevlerinin parçalanması ve farklı aromatik aldehitler ile reaksiyonu sonucunda oluşan açıl ara ürünlerinin hidrolizi ile elde simetrik olmayan benzoin türevleri elde edilmiştir.

Üçüncü yöntemde ise aromatik hidrokarbonların fenilasetik asit ile reaksiyonu sonucunda oluşan ürünün bromlanmasıyla elde edilen α -bromodezoksibenzoinin sodyum metoksitle reaksiyonuyla simetrik olmayan benzoin türevleri elde edilmiştir.

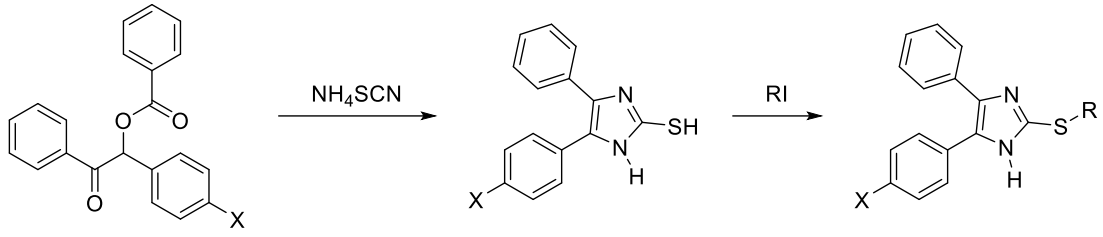
Üç farklı yöntemle elde edilen bu benzoin türevleri 10 ekivalan amonyum tiyosiyanat ile bütanol solvanında reaksiyona sokularak 4,5-diaril-1H-imidazolil-2-tiyon türevleri elde edilmiş ve sonrasında metil iyodür ile alkilasyonu yapılmıştır. Aşağıdaki şemada bu çalışmaya ait sentez şeması gösterilmiştir (Assadieskandar vd., 2012).



Reaktifler ve koşullar: (a) KCN, CH₃OH/H₂O, kaynatma; (b) KCN, DMF, oda sıcaklığı; (c) NaOH, CH₃CN, oda sıcaklığı;
 (d) H₃PO₄, (CF₃CO)₂O, 25 °C; (e) Br₂, glasiyel AcOH, oda sıcaklığı; (f) CH₃ONa, CH₃OH, kaynatma, %10 HCl;
 (g) NH₄SCN, n-bütanol, kaynatma.

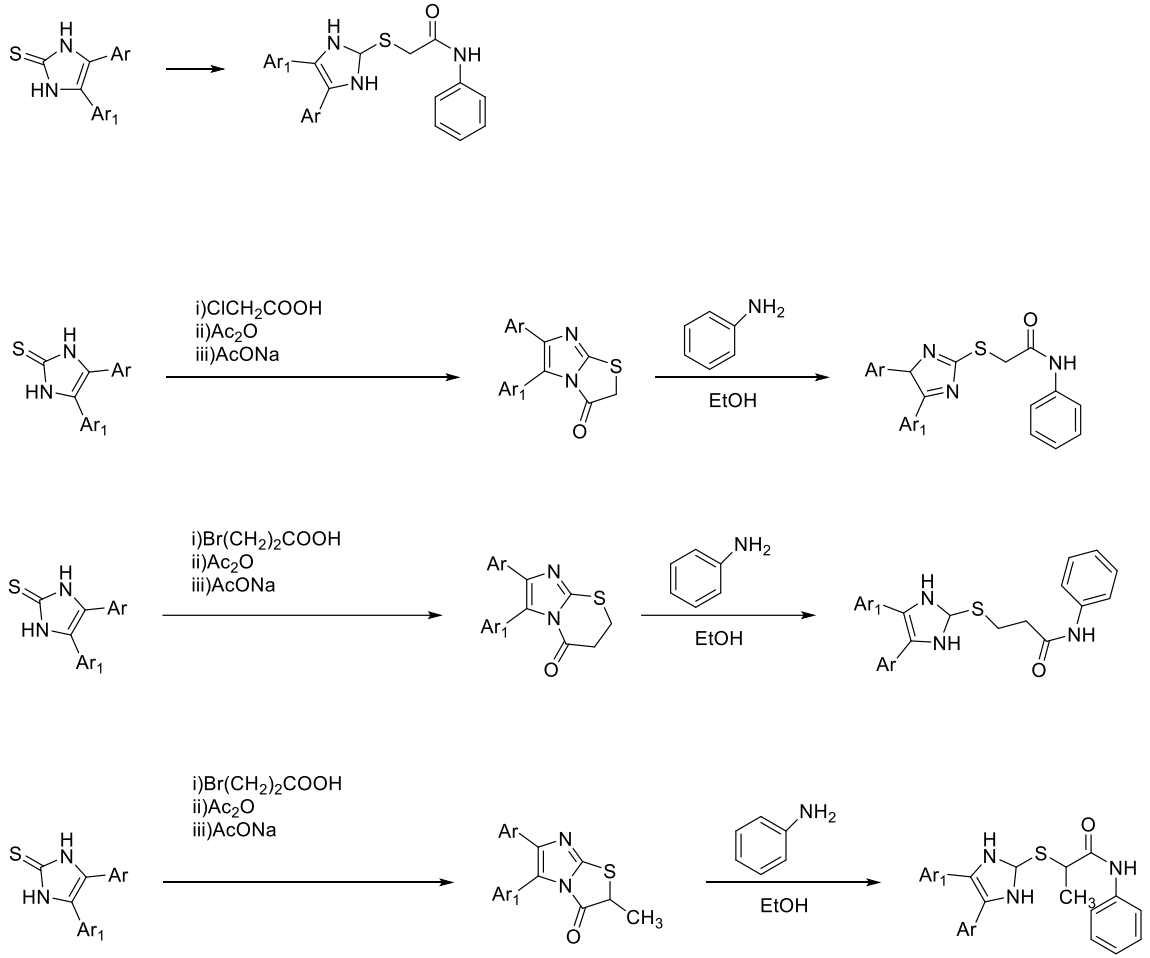
Şekil 1.14. Assadieskandar ve diğerleri tarafından oluşturulan 4,5-diaril-1H-imidazolil-2-tiyon türevlerine ait sentez şeması

Salimi ve diğerleri tarafından benzoil asiloinden amonyum tiyosiyanat ile amil alkol varlığında 150-160°C'de kaynatma sonucu imidazolil-2-tiyon türevleri elde edilmiştir. Sonrasında alkil iyodür ile trietilamin varlığında (pH>10) metanol çözücülüğünde alkilasyon yapılmış ve 2-alkiltiyo-4,5-diarilimidazol türevleri sentezlenmiştir (Salimi vd., 2005).



Şekil 1.15. Salimi ark. tarafından oluşturulan 4,5-diaril-1H-imidazolil-2-tiyon türevlerine ait sentez şeması

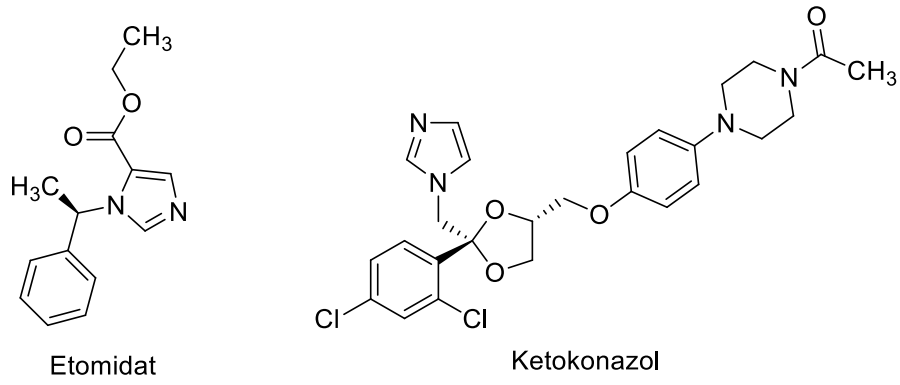
Simetrik olmayan benzoin türevleri ile yapılan reaksiyonda 4,5-diarilimidazol-2-tiyon türevleri tiyoüre kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen merkapt türevi kloroasetik asit, 3-bromopropiyonik asit ve 2-bromopropiyonik asit ile siklize edilmiştir. Sentezlenen imidazotiyazol ve tiyazinoimidazol türevleri primer aromatik aminlerle reaksiyona sokulduğunda amit içeren imidazotiyoterler elde edilmiştir (Salama ve Almotabacani, 2004).



Şekil 1.16. Salama ve diğerleri tarafından oluşturulan 4,5-diaril-1H-imidazolil-2-tyon türevlerine ait sentez şeması

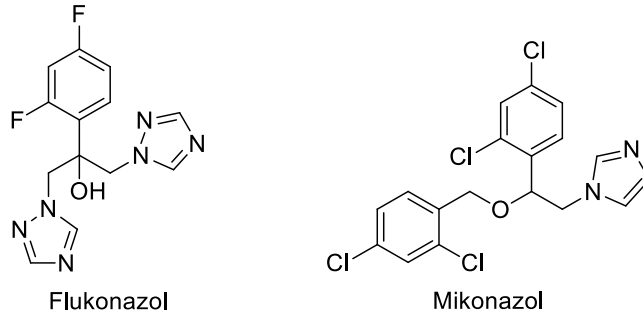
1.1.5. İmidazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri

Yapılan literatür çalışmalarında; imidazol halkası içeren bileşikler, antibakteriyel (Brogden vd., 1978), antikriptokok, sitotoksik, antifungal (di Santo vd., 2005) ve antiülseratif (Brimblecombe vd., 1975; de Luca, 2006) etkileri sergiledikleri görülmüştür. Ayrıca; 5-lipoksijenaz (Mano vd., 2004) ile nitrik oksit sentaz inhibitörü (Sennequier vd., 1999) ve Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptörü I/ II (Kiselyov vd., 2006), nöropeptid Y (Blum vd., 2004) antagonisti olarak çalışılmıştır. Ayrıca günümüzde kullanılmakta olan p38 MAP (mitojen ile aktive edilmiş protein) kinaz inhibitörleri olan; etomidat ve ketokonazolün yapısında bulunmaktadırlar (Rodrigues ve de Castro, 2002).



Şekil 1.17. *p38 MAP kinaz inhibitörlerinin kimyasal yapıları*

Azol yapısı taşıyan antifungal ilaçlar oral yolla etkili olmaları, yavaş metabolizasyona uğramaları, etki spektrumlarının geniş olması gibi özellikleri nedeniyle tedavide daha üstündür. Azol grubu taşıyan moleküllerin içerisinde antifungal aktivitesi en yüksek olan gruplar imidazol (mikonazol) ve triazol (flukonazol) halkalarını taşıyan bileşikler olduğu bildirilmiştir (Odds vd., 1986).

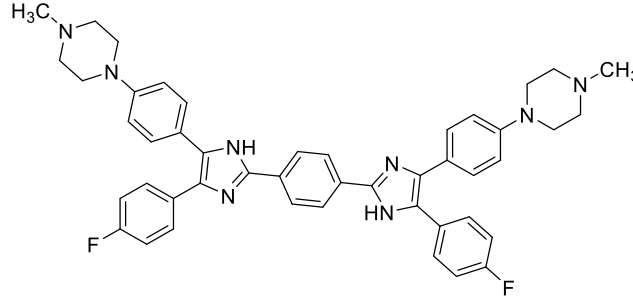


Şekil 1.18. *İmidazol halkası taşıyan antifungal ilaçların kimyasal yapıları*

1.1.6. 4,5-Disübstitüe imidazol halka sistemi içeren bazı bileşiklerin farmakolojik etkileri

Ming-Hao Hu ve diğerlerinin telomeraz inhibitörlerinin etkisiz kaldığı ALT (Alternatif Telomer Uzatma) tipi kanser türlerinin (Cesare ve Reddel, 2010) tedavisi için tasarladıkları çalışmada; dimerik aril sübstitüeli imidazol türevleri telomeraz enziminin telomere ulaşmasını önleyen multimerik G4(G-dörtlü)'ü (Walker, 2010) hedef alan seçici ligandlar (Chambers vd., 2015) olarak tasarlanmıştır. Çalışmada tasarlanan dimerik aril sübstitüeli imidazol türevi olan 1-(4-(5-(4-florofenil))-2-(4-

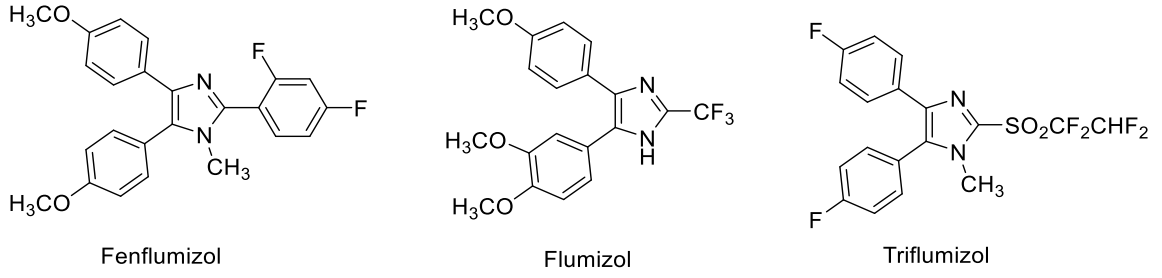
(4-florofenil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)-4-metilpiperazin (Şekil 1.20) tümör hücrelerine seçici olarak; hücre döngüsünü durdurduğu, apoptozu indüklediği ve ALT tümörlerinde profilerasyonu inhibe ettiği bulunmuştur (Hu vd., 2020).



Şekil 1.19. *Hu ve diğerlerinin sentezlediği ALT tümörlerinde etkili olan bileşik*

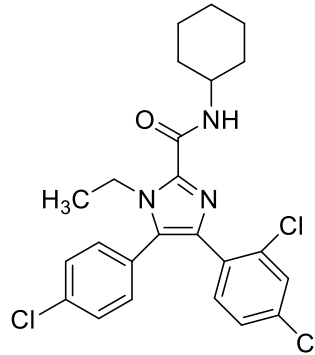
MAP kinazlar, intrasellüler sinyal transdüksiyonuna aracılık eden, hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozu gibi fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde rol alan bir enzim ailesidir (Ono ve Han, 2000). Bu aileye mensup üyelerden birisi de interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokinlerce veya hücre hasarı sonucunda aktiveşen p38a kinazdır. Bazı imidazol halkası taşıyan grupların monositlerde üretilen IL-1 ve TNF- α 'nın sentezini inhibe ettiği ve bu yolla p38a kinaz aktivitesini de inhibe ettiği bulunmuştur (Lee vd., 1994). Bu etkiyi özellikle 4,5-diaril-1*H*-imidazol türevi bileşiklerden 4-florofenil ve piridin halka sistemlerini taşıyanların gösterdiği bildirilmiştir (Newton ve Holden, 2006).

Klasik NSAİİ (Non-steroidal antienflamatuvar ilaç)'ler gastrointestinal sistem ve böbrekler dahil olmak üzere çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilen siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimi tarafından üretilen fizyolojik olarak gastroprotektif özellikte olan prostaglandinlerin (PG) oluşumunu da azaltan ve non-selektif COX inhibitörleridir. Bu non-selektif inhibitörlere örnek olarak; 4,5-diaril-1*H*-imidazol halkası taşıyan flumizol, fenflumizol ve triflumizol verilebilir (Bellina vd., 2007).



Şekil 1.20. İmidazol halkası taşıyan bazı non-selektif COX inhibitörleri

Ayrıca 4,5-difenilimidazollerin selektif COX-2 inhibisyonu sağlayarak antienflamatuvar etki sergiledikleri bildirilmiştir (Barta vd., 1998; Sharpe vd., 1985). Plummer ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ikinci konumdan süstitüe edilmiş 4,5-diarilimidazol türevlerinin selektif COX-2 inhibisyonu yaptığı ve CB1 (Kannabinoid tip 1 reseptör) reseptörleri için agonistik aktivite gösterebileceği bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda en yüksek aktiviteyi gösteren bileşik 5-(4-klorofenil)-N-sikloheksil-4-(2,4-diklorofenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-karboksamid olmuştur. Bu 4,5-diarilimidazol türevinin aril gruplarının üzerinde elektron sunucu olarak klor gruplarının bulunması ve imidazol halkasının birinci konumunda azot atomu üzerine konumlandırılmış etil süstitüentinin aktiviteyi arttırdığı görülmüştür (Plummer vd., 2005).

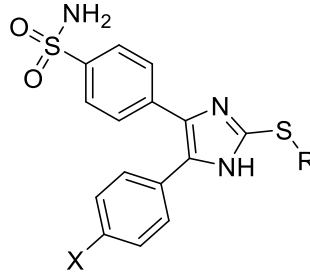


Şekil 1.21. Plummer ve diğerlerinin sentezledikleri selektif COX-2 inhibitörü

Che ve diğerlerinin 1,5-diarilimidazol türevlerinin selektif COX-2 inhibisyonunu değerlendirmek için yaptığı başka bir çalışmada ise aril gruplarının üzerine halojen veya 4-metilsülfonil gruplarının süstitüsüyonu ile aktivitenin arttığı gözlemlenmiştir. Literatürde bildirilen yapı aktivite çalışmalarına göre selektif COX-

2 inhibisyonu için diaril heterosiklik halka sistemlerine 4-metilsülfonilfenil veya 4-sülfonamidofenil gruplarının eklenmesi aktiviteyi ve seçiciliği arttırdığı bilinmektedir. Ancak çalışmada her iki aril grubu üzerine de eklenen 4-metilsülfonil grubunun aktiviteyi %99'dan %13'e düşürdüğünü göstermektedir. Yine aynı çalışmada fenil halkasının üzerine süstitüe edilen halojenlerin konumlarından etkilenmeksizin aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir (Che vd., 2010).

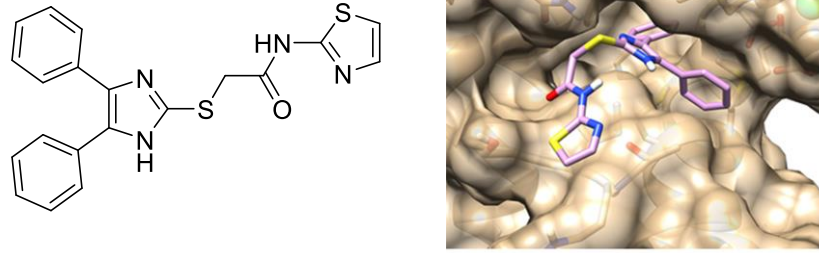
2007'de yapılan bir çalışmada selektif COX-2 inhibisyonu için bazı modifikasyon çalışmaları yapılmıştır. Çalışmada fenil halkalarından birisinin para pozisyonuna bir sülfonamid yapısı süstitüe edilmiştir. Diğer fenil halkasının para pozisyonun (X) F, Cl, CH₃ ve OCH₃ grupları süstitüe edilirken; tiyol grubu (R) üzerinden de metil ve etil süstitüsyonları denenmiştir. Elde edilen verilere göre X yerine elektron çekici grupların süstitüsyonu COX-2 selektif inhibisyon oranını arttırmıştır. Ayrıca tiyol grubu üzerinden yapılan süstitüsyonlarda karbon sayısı arttıkça COX-2 inhibisyon potensi de artmıştır (Salimi vd., 2007).



Şekil 1.22. Salimi ve diğerlerinin tasarladıkları farmakofofor iskelet

2012 yılında yapılan bir çalışmada 15-lipoksijenaz enzim (15-LOX) yolağını inhibe etmek için 4,5-diaril-1*H*-imidazolil-2-tiyon türevleri demir şelatörleri olarak tasarlanmıştır. 15-LOX, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonuna neden olarak ateroskleroz patogenezinden sorumludur. Ayrıca çeşitli karsinom türlerinde aşırı 15-LOX ekspresyonu gözlemlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin hepsi 15-LOX inhibisyonu yapmıştır. Ancak simetrik benzoin türevlerinden sentezlenen bileşikler için elektron çekici grupların süstitüsyonunun 15-LOX inhibisyon gücünü zayıflattığı sonucuna varılmış ve simetrik olmayan türevlerde ise fenil halkalarının para konumları için metoksi ve klor süstitüsyonlarının aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir (Assadieskandar vd. 2012).

Kalp yetmezliğinde, kalp debisi vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için yetersizdir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde, kalp debisi regüle edilemez (Gaba ve Mohan 2016). Yeni bir ilaç sınıfı olan kalsiyum duyarlaştırıcıların çoğunun kalp kasının kontraksiyonundan sorumlu olan kardiyak troponin C (cTnC)'nin N alanı (cNTnC) üzerinde etkili olduğu düşünülür. cTnC'nin kalsiyuma olan afinitesi kardiyak miyositlerdeki kalsiyum seviyesine göre artar veya azalır (Davidson vd., 1937). Kalsiyumun bağlanması kardiyak kası kontraksiyona uğratar (Laufer vd., 2003). Bu bağlamda yeni bir ilaç sınıfı olan Ca^{+2} duyarlaştırıcı moleküllerin geliştirilmiştir. Böylece tasarlanan ligandlar cTnC'ye bağlanarak, cTnC'nin kalsiyuma afinitesini arttırması amaçlanmıştır. Çalışmada en etkili bileşik olarak 2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit bileşiği gösterilmiştir (Colderen vd., 2020).



Şekil 1.23. Colderen ve diğerlerinin etkili buldukları Ca^{+2} duyarlaştırıcı bileşik ve bileşiğin modellemesi

Ingle ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada 4,5-diarilimidazol türevlerinin *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Escherichia coli* (*E. coli*) üzerinde güçlü antibakteriyal etkilerinin olduğu bulunmuştur (Liu vd., 2012; Ingle vd., 2014).

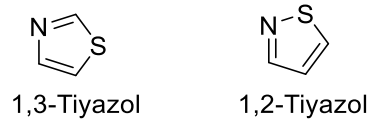
Zhao ve diğerleri tarafından yeni antifungal etkili bir bileşik bulmak amacıyla mantar enfeksiyonlardan en çok sorumlu tutulan *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus spp.* fungusları üzerine yapılan bir çalışmada özellikle bifenil imidazol türevlerinin güçlü antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır (Zhao vd., 2017).

1.2. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi

Tiyazoller bir azot ve bir kükürt atomu içeren bileşiklerdir. Tiyazol kükürt atomunun eşleşmemiş elektronlarının halka sistemi içinde delokalize olabildiği aromatik bir bileşiktir (Ganapati vd., 1952).

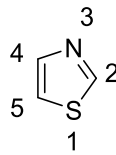
1.2.1. Tiyazol halka sisteminin numaralandırılması

Günümüzde tiyazol halkası yalnızca 1,3-tiyazol olarak ifade edilmektedir. Ayrıca 1,3-tiyazol halka sistemine mezo-tiyazol de denilmektedir. Bununla birlikte izomeri olan 1,2-tiyazol halkası daha çok izotiyazol olarak bilinmektedir.



Şekil 1.24. 1,3-Tiyazol ve 1,2-tiyazol bileşiklerinin yapısı

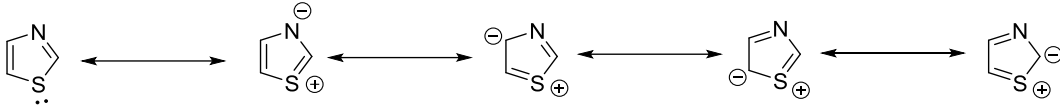
Tiyazol halkası eşleşmemiş elektron çiftini halkaya sunan kükürt atomuna 1 numara ve azot atomuna ise bu koşullarda olabilecek en küçük numara verilerek yapılır. Buna göre azot atomu 2 olarak numaralandırılıyorsa izotiyazol; 3 olarak numaralandırılıyorsa tiyazol olarak adlandırılmaktadır (Grünwald, 1960; Moss, 1998).



Şekil 1.25. Tiyazol halkasının numaralandırılması

1.2.2. Tiyazol halka sisteminin kimyasal ve fiziksel özellikleri

Tiyazol halka sisteminde bulunan azot atomu hem elektron donörü hem de akseptörü olarak rol almaktadır. Bu sebeple 1887 yılında ilk kez Hantzsch ile Weber tarafından tiyofen serisinin piridin benzeri olarak tanımlanmıştır (Hantzsch ve Weber, 1887).

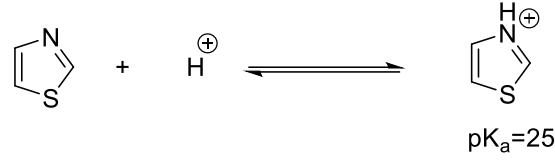


Şekil 1.26. Tiyazol halkasının rezonans formları

Halkanın π -elektron yoğunluğu ölçüm sonuçlarına göre tiyazol halkasının iki formu bulunmaktadır. Birinci grup tiyazol halkalarında azot atomu elektron akseptörü olarak rol oynar bu durumda $N=CH_2-S$ sisteminde bulunan C-2 atomu katyonik özellik kazanmakta fakat kükürt atomunun sahip olduğu eşleşmemiş elektron çifti bu elektron eksikliğini tamamlayarak kısmen C-2 karbonunu nötralize etmektedir. Sonuç olarak C-2 karbonu elektrofilik ataklara karşı deaktif hale gelmektedir. İkinci grup tiyazol halkalarında ise azot atomu elektron donörü olarak davranmakta ve C-5 pozisyonundaki karbonun elektron yoğunluğunu arttırmaktadır. Bu durumda da C-5 konumu elektrofilik ataklara açık hale gelmektedir. İkinci grup tiyazoller birinci gruba göre çok daha reaktif ve daha az kararlıdır. Bu yüzden 2-aminotiyazoller kolayca dekompoze olur ayrıca 2-hidroksitiyazoller de kolayca polimerleşmektedirler (Ganapati vd., 1952).

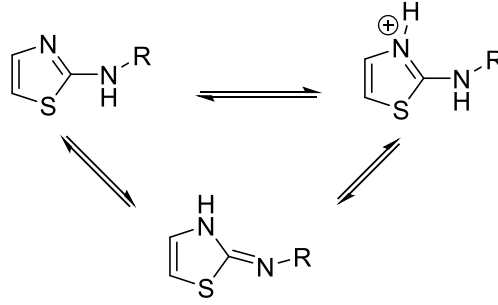
Amino - 1,3 - azoller, amino tautomerleri olarak mevcuttur. 2 - Amino - 1,3 - azoller, diğer izomerlerden daha kararlı olma eğilimindedir. Tüm amino - 1,3 - azoller azot halkası üzerinde protonlanmaktadır. 2 - Aminotiyazol ve 2 - aminoimidazol halkalarının sahip olduğu azota bağlı hidrojenlerin pK_a değerleri sırasıyla 8.46 ve 5.39'dur. Tiyazol, tiyofen, furan, oksazol, imidazol ve pirol gibi bileşiklerin tümü 5 üyeli aromatik halka sistemleri olmasına rağmen; tiyazol halkası kaynama noktası, çözünürlük, baziklik ve koku gibi fiziksel özellikler bakımından oldukça farklıdır (Ganapati vd., 1952). Tiyazol parlak sarı renkli, sıvı formda ve kaynama noktası $117^\circ C$ 'dir. Yoğunluğu 1.2 g/cm^3 'tür. Suda daha az olmakla birlikte, alkol ve eterde iyi çözünmektedir (Joule ve Mills, 2010). 2, 4 ve 5. konumlarına aromatik halkaya elektron veren gruplar bağlandığında beklendiği üzere bazik özellik artmaktadır. Bununla birlikte elektron sunucu grupların konumuna göre etkisi değişmektedir. İki heteroatom arasındaki C-2 pozisyonuna bu grupların süstitüsyonunda etkinin şiddeti en yüksek olmaktadır. Aynı durum elektron çekici olan gruplar için de geçerlidir. Bu durumda C-2 pozisyonunda nitro grubunun süstitüsyonu sonucu elde edilen 2-

nitrotiyazol bileşiğinin bazik özelliği oldukça düşecektir (Güray vd., 2007). Bu sebeple asidik koşullarda azot atomu üzerinden protonize olmaktadır (Joule ve Mills, 2010).



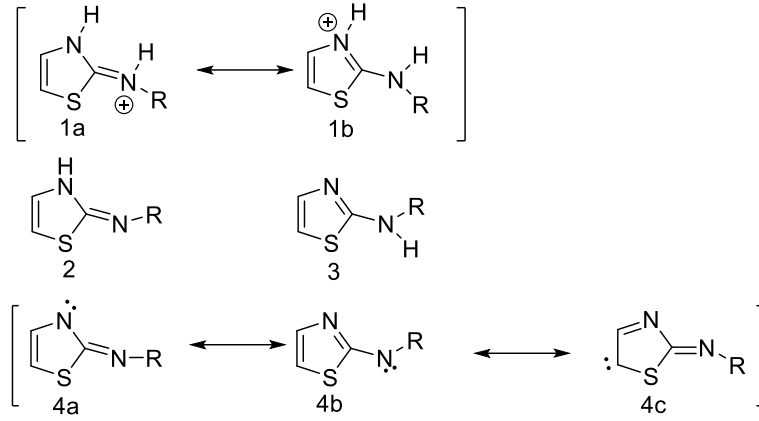
Şekil 1.27. Tiyazol halkasının protonlanması

2-Aminotiyazol ($\text{pK}_a = 5.28$), tiyazol halkasına ($\text{pK}_a = 2.52$) göre daha baziktir. 2-Aminotiyazol halkasının 4 ve 5 konumlarında yapılan alkilik süstitüsyonlar yapının bazikliğini arttırmaktadır. 2-Aminotiyazoller tautomerik özelliklerinden dolayı amino tautomerik yapısı daha baskın olmakla birlikte imino tautomerisi de göstermektedirler. Amino ve imino tautomerlerinin arasında bir denge mevcuttur (Metzger, 1979).



Şekil 1.28. 2-Aminotiyazol halkasının tautomerik yapısı

2-Aminotiyazol ortamın pH'sına göre farklı formlarda bulunur. Bu durumda reaksiyona girdiklerinde farklı mekanizmalar etkili olacaktır. Asidik ortamda Şekil 1.30'da gösterildiği gibi 1a ve 1b protomerik formlarında bulunmaktadır. Nükleofilik reaksiyonlara açıktır. Nötral ortamda ise 2 ve 3 formlarında ve son olarak bazik ortamda ise 4a, 4b ve 4c formları baskın olarak bulunur. Bazik ortamda daha nükleofilik azot merkezleri olduğu için elektrofilik reaksiyonlara açıktır (Metzger, 1979).



Şekil 1.29. 2-Aminotiyazol halkasının elektron hareketliliği

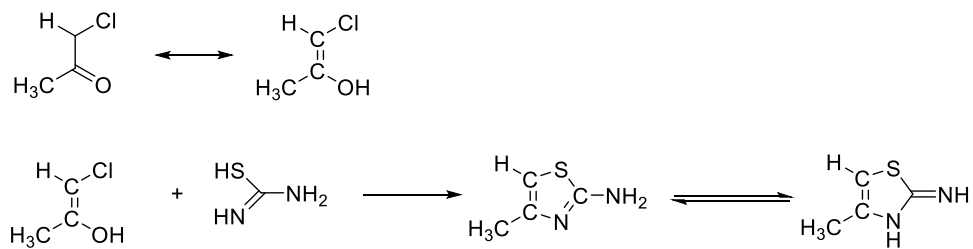
1.2.3. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri

2-Aminotiyazol halkası içeren ilk bileşik olan 2-fenilamino-*N*-feniltiyazolin 1881 yılında 1,2-dibromoetan ile *N,N*-difeniltiyouörenin reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir.



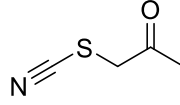
Şekil 1.30. Tiyazol halkasının ilk sentez şeması

1887'de Tcherniac ve Norton tiyüöre ile kloroaseton reaksiyonu sonucu α -tiyosiyanoaseton imin (Rhodanpropimin) yapısını elde etmiştir (Bogert ve Chertcoff, 1924).



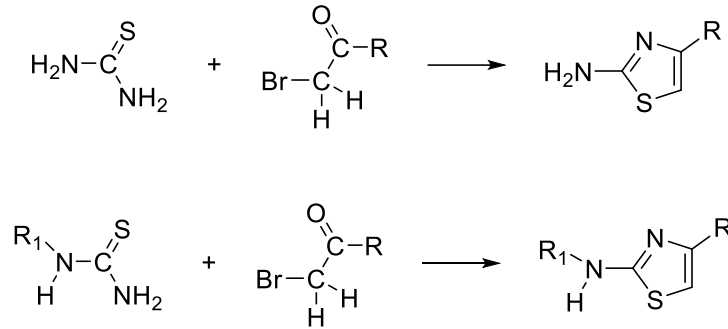
Şekil 1.32. Tcherniac ve Norton'un tiyazol sentez şeması

Tcherniac ve Norton'dan sonra, Tcherniac and Hellon tarafından ilk defa sentezlenen α -tiyosiyanoaseton ile amonyum tiyosiyanatın reaksiyonu sonucu tekrar α -tiyosiyanoaseton imin yapısı elde edilmiştir (Metzger, 1979).



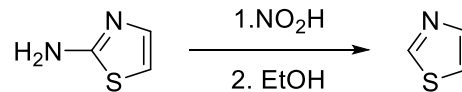
Şekil 1.31. α -Tiyosiyanoaseton imin bileşiğinin yapısı

Hantzsch ve Weber bu yapıları incelediğinde ise bileşiklerin aslında uçlarının serbest olmayıp halkalı bir yapı olduğunu keşfetmişlerdir. Günümüzde bu bileşik 2-aminotiyazol olarak adlandırılmaktadır (Hantzsch, 1888). 1888'de Hantzsch ve Traumann α -halokarbonil türevleri ve tiyoürenin veya monoalkiltiyoüre kondenzasyonu sonucunda 2-aminotiyazol türevlerini sentezlemiştir (Traumann, 1888).



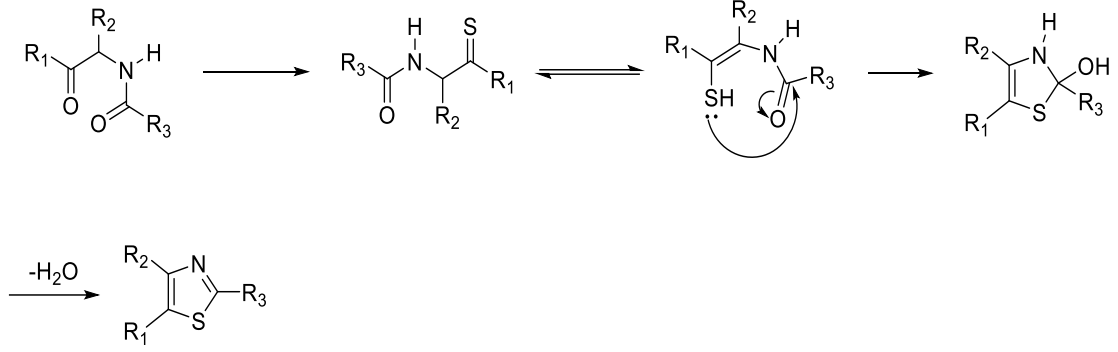
Şekil 1.32. Hantzsch ve Traumann'ın tiyazol sentez şeması

1889'da Popp, 2-aminotiyazol halkası üzerindeki mezokarbona bağlı amin grubu üzerinden diazonyum tuzu oluşturup redükte ederek tiyazol halkasını elde etmiştir (Hantssch, 1888).



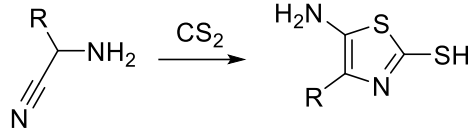
Şekil 1.33. Popp tiyazol sentez şeması

1890 yılında Gabriel ve Lauer; 2. veya 5. konum ya da her iki konumunda da aril, alkil ya da alkoksi taşıyan tiyazol halkaları sentezlemek için kullanılan yöntemde α -açilamino ketonlar P_2S_5 ile reaksiyona girerek tiyazol halkası taşıyan türevler meydana gelmektedir (Gabriel ve Lauer, 1890).



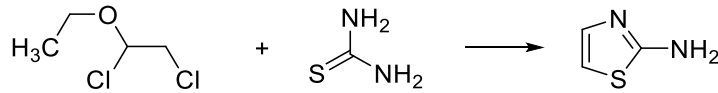
Şekil 1.34. Gabriel ve Lauer'in tiyazol sentez şeması

1949 yılında Cook ve Heilbron isimli iki bilim insanı karbon disülfür ile aminonitril türevini reaksiyona sokarak 2,4-disübstitüe 5-aminotiyazol türevi sentezlemişlerdir (Cook vd., 1949). Bu sentez literatüre Cook-Heilbron tiyazol sentezi olarak geçmiştir.



Şekil 1.35. Cook- Heilbron tiyazol sentez şeması

Tiyöre ve 1,2-dikloro-1-etoksietan bileşikleri tepkimeye sokularak 2-aminotiyazol türevleri sentezlenmiştir (Petrou vd., 2021).

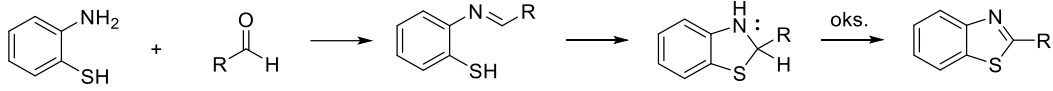


Şekil 1.36. 2-Aminotiyazol halkası sentez şeması

1.2.4. Benzotiyazollerin genel sentez yöntemleri

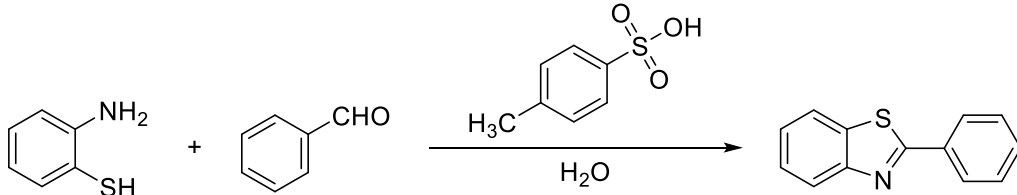
1.2.4.1. Aldehitlerden hareketle

o-Aminotiyofenoller ile aldehitlerin reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı üzerinden siklize olan yapı oksidasyona uğratarak benzotiyazol türevleri elde edilmiştir. Oluşturulan bu genel sentez yöntemi son basamakta kullanılan Ru(III)klorür, FeCl₃ ve Pt/Al₂O₃ gibi çeşitli metal katalizörlerle çeşitlendirilmiştir (Liu ve Dong, 2020).



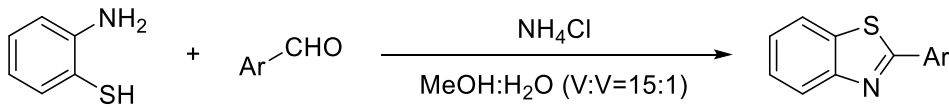
Şekil 1.37. Liu ve Dong'un benzotiyazol sentez şeması

Azizi ve diğerleri suda %60-97 verimle 2-sübstitüe benzotiyazoller oluşturmak için katalitik miktarda p-toluen sülfonik asit (PTSA) kullanmıştır (Azizi vd., 2009).



Şekil 1.38. Azizi ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması

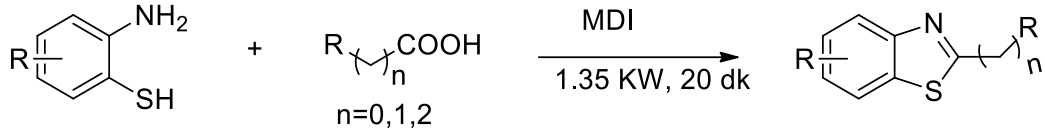
Maleki ve diğerleri 2-aminotiyofenol ve aromatik aldehitler ile amonyum klorür varlığında metanol/su solvan sistemi ile oda sıcaklığında 2-aril sübstitüe benzotiyazol türevleri elde etmişlerdir (Maleki ve Salehabadi, 2010).



Şekil 1.39. Maleki ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması

1.2.4.2. Karboksilik asit türevlerinden hareketle

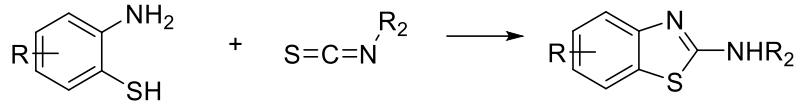
Chakraborti ve diğerleri 2-aminotiyofenol türevleri ve karboksilli asit türevlerinden hareketle çözücü veya katalizör kullanmadan mikrodalga ışıma yöntemi ile 2-alkilbenzotiyazol türevleri sentezlemişlerdir (Chakraborti vd., 2004).



Şekil 1.40. Chakraborti ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması

1.2.4.3. İzotiyosiyanalardan hareketle

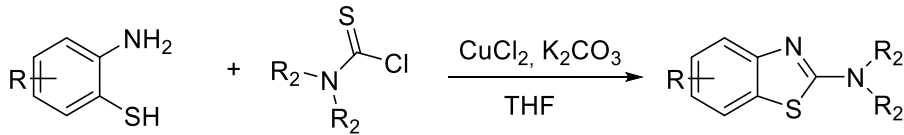
Zhang ve diğerleri katalizörsüz su çözücülüğünde 2-aminotiyofenoller ve izotiyosiyanaları reaksiyona sokarak çeşitli 2-aminobenzotiyazol bileşikleri sentezlemişlerdir (Zhang vd., 2011) .



Şekil 1.41. Zhang ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması

1.2.4.4. Tiyokarbomoil klorürden hareketle

2-Aminobenzotiyazol türevleri, bakır (II) klorür katalizörlüğünde 2-aminotiyofenol türevleri ve tiyokarbomoil klorürün reaksiyonuyla elde edilmiştir (Xu vd., 2017).

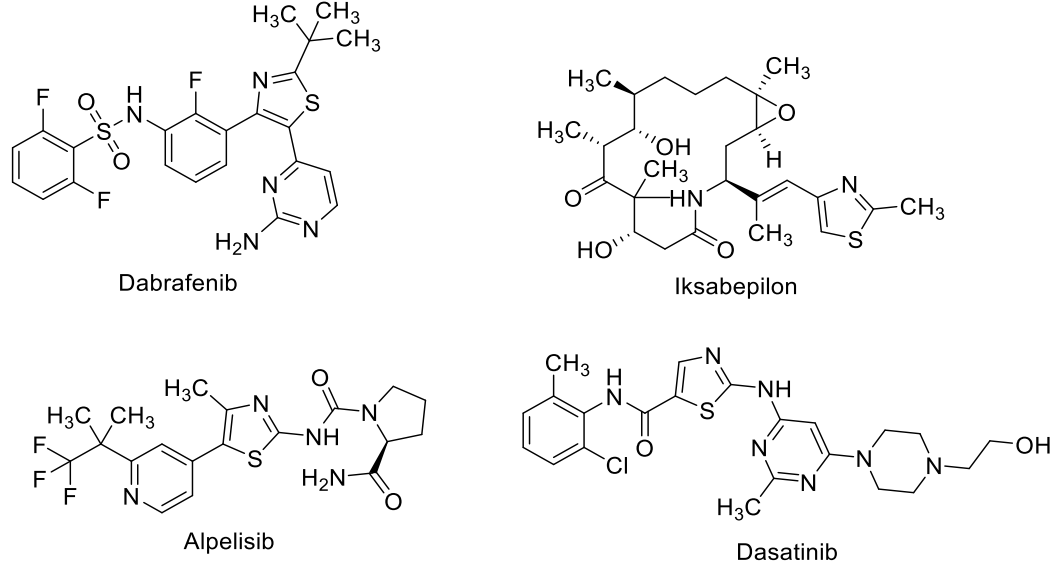


Şekil 1.42. Xu ve diğerlerinin benzotiyazol sentez şeması

1.2.5. Tiyazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri

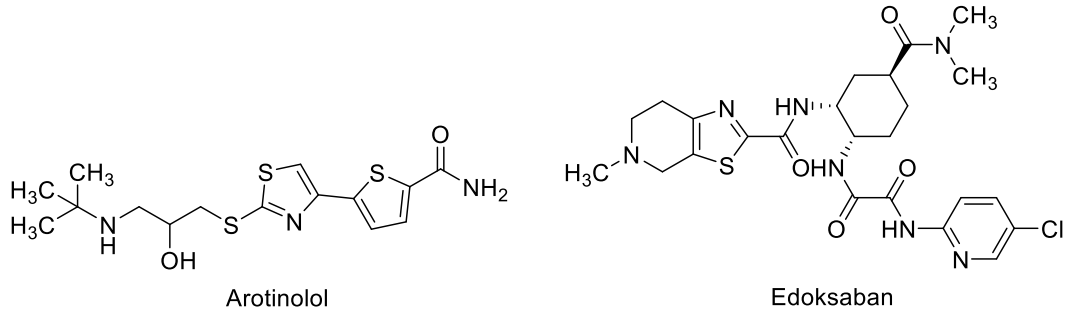
Tiyazol halkası taşıyan bileşikler, antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antimalarial, antikanser, anti-HIV, analjezik, antipsikotik, diüretik, hipnotik, nöroleptik, antihipertansif, antienflamatuvar gibi farklı farmakolojik aktivitelerden sorumlu tutulmuştur (Niu vd., 2023; Rouf ve Tanyeli, 2015). FDA (Food and Drug Administration) onaylı ilaçlar incelendiğinde tiyazol halkası taşıyan bileşiklerin genellikle antimikrobiyal ajanların iskeletinde bulunduğu görülmektedir. Ayrıca FDA onaylı sinir sistemi ilaçlarının, anjiyokardiyopatik ilaçların, gastrointestinal sisteminde etkili ilaçların ve onkoloji ilaçlarının iskeletlerinde de tiyazol halkası taşıyan birçok ilaç bulunmaktadır.

Bugüne kadar FDA tarafından onaylanmış antikanser etkili tiyazol halkası taşıyan bazı bileşikler Şekil 1.45'te verilmiştir (Niu vd., 2023).



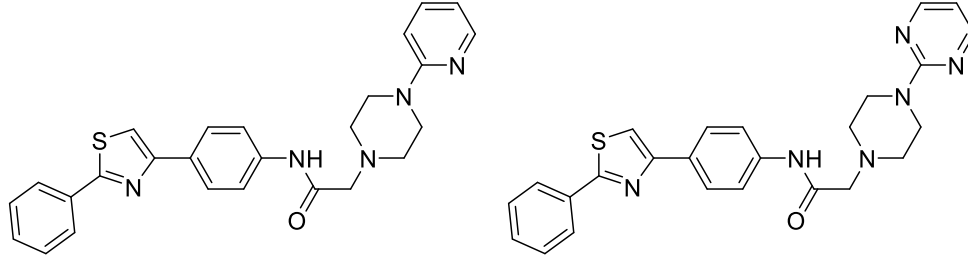
Şekil 1.43. FDA tarafından onaylanmış antikanser etkili tiyazol halkası taşıyan bazı bileşikler

Bugüne kadar FDA tarafından onaylanmış anjiyokardiyopatik etkili tiyazol halkası taşıyan bazı bileşikler Şekil 1.46.'da verilmiştir (Niu vd., 2023).



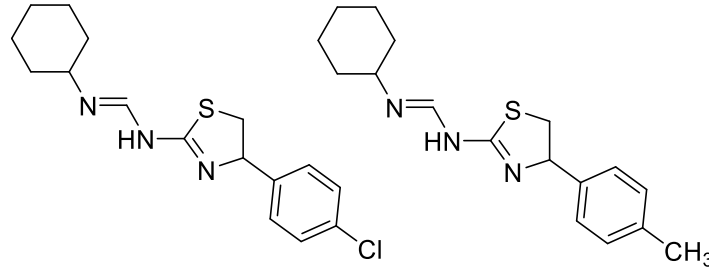
Şekil 1.44. FDA tarafından onaylanmış anjiyokardiyopatik etkili tiyazol halkası taşıyan bazı bileşikler

Yurttaş ve diğerleri sentezledikleri bazı *N*-(4-(2-feniltiyazol-4-il)fenil)-2-(piperazin-1-il)asetamit türevlerinin kloramfenikole kıyasla düşük düzeyde antibakteriyel aktivitelerinin olduğunu göstermiştir (Yurttaş vd., 2015).



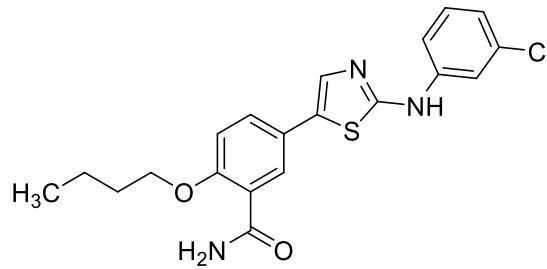
Şekil 1.45. Düşük antibakteriyel etkili tiyazol türevleri

2016 yılında tiyazol halkası taşıyan bazı bileşiklerin siprofloksasinden daha yüksek antibakteriyel aktivite sergilediği gösterilmiştir (Łączkowski vd., 2016).



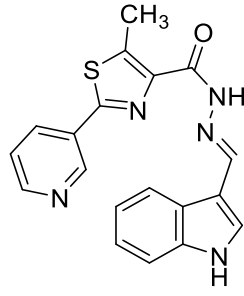
Şekil 1.46. Antibakteriyel etkili tiyazol türevleri

Narayana ve diğerlerinin yaptığı çalışmada bir dizi tiyazol halkası taşıyan bileşik sentezlenmiştir. En yüksek antifungal aktivite aşağıda gösterilen bileşikte görülmüştür (Narayana vd., 2004).



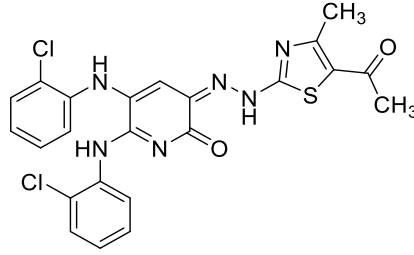
Şekil 1.47. Antifungal etkili tiyazol türevi

2020 yılında Kamat ve diğerlerinin sentezledikleri farklı tiyazol türevlerinden Şekil 1.50'de gösterilen bileşik nistatine göre daha yüksek antifungal aktivite sergilemiştir (Kamat vd., 2020).



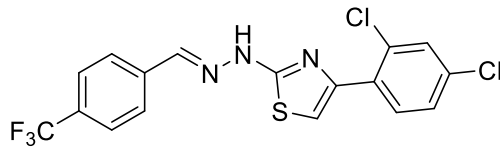
Şekil 1.48. Nistatinden daha etkili bulunan tiyazol türevi

Xie ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada Şekil 1.51’de gösterilen bileşik MGC803 ve HCT116 hücre hatlarının 5-florourasile göre daha güçlü antikanser aktivite göstermiştir (Xie vd., 2018).



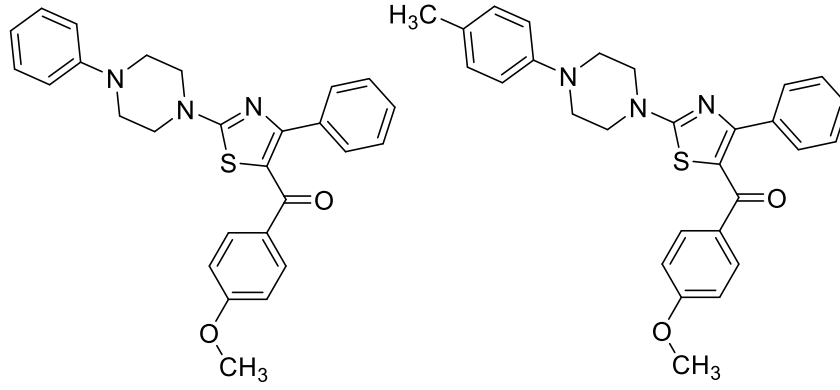
Şekil 1.49. HCT116 ve MGC803 hücre hattında aktif bulunan 2-aminotiyazol türevi

Santana ve diğerlerinin yaptığı sentez ve aktivite çalışmasında yeni tiyazol türevlerinden en etkili olanı Şekil 1.52’de gösterilmiştir (de Santana vd., 2018).



Şekil 1.50. Antikanser etkili 2-aminotiyazol türevi

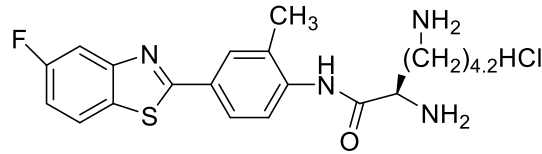
Şahin ve diğerleri tiyazol ve piperazin halka sistemlerini içeren bazı yeni bileşikleri asetilkolinesteraz inhibitörü olarak tasarlamışlardır. Şekil 1.53’te gösterilen 2 bileşik sentezlenen maddeler içinde en aktifleri olarak gösterilmiştir (Şahin vd., 2020).



Şekil 1.51. Asetilkolinesteraz inhibisyonu yapan tiyazol türevleri

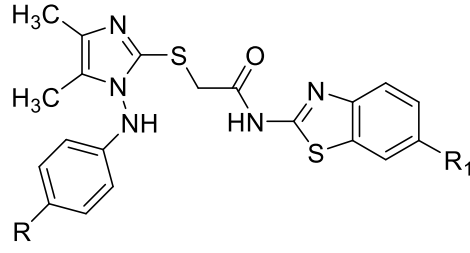
1.3.6. Benzotiyazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri

Nottingham Üniversitesi'nde Cancer Research UK Group araştırmacısı olan Dr. Malcolm Stevens, benzotiyazol ve ilgili bileşiklerin antikanser ajanlar olarak etkili olduğunu göstermiştir. Phortress (NSC 710305) bu çalışmada önde gelen bileşik olarak seçilmiştir. Bu öncü bileşik, östrojen reseptör durumundan bağımsız olarak göğüs tümörlerine ve akciğer, yumurtalık, kolon ve böbrek kanseri hücrelerine karşı aktivite göstermiştir (Brantley, vd., 2006).



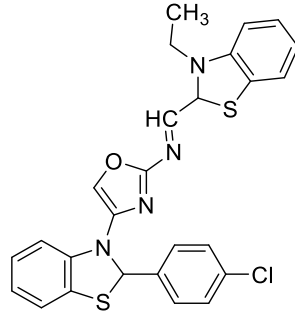
Şekil 1.52. Phortress (NSC 710305) bileşiği

Yurттаş ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmaya göre, *N*-(6-sübstitüe-benzotiyazol-2-il)-2-[[4,5-dimetil-1-((p-tolil/4-nitrofenil)amino)-1*H*-imidazol-2 il]tiyo]asetamit türevleri sentezlenmiş ve sitotoksitesi, C6 (sıçan gliomu) ve HepG2 (insan karaciğeri) hücre hatlarına karşı MTT (3-(4,5-Dimetiltiyazolil)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) tahlili ile belirlenmiştir. Etkili türevler sırasıyla R grubunda metil, H ve R₁ grubunda F, NO₂ grupları taşıyan bileşiklerin olduğu bulunmuştur. Sisplatinden bile etkili olan bileşik ise R grubunda metil ve R₁ grubunda NO₂ grubu taşıyan bileşik olarak belirlenmiştir (Yurттаş vd., 2017).



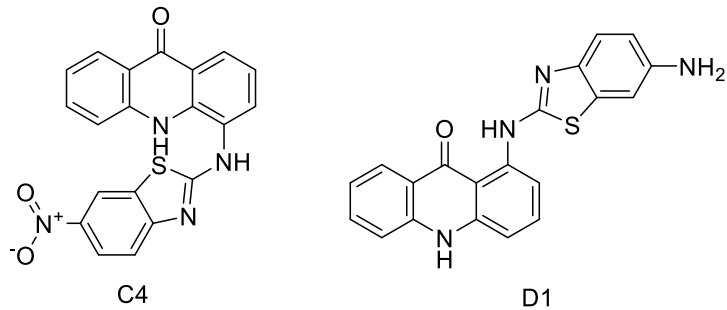
Şekil 1.53. Yurttaş ve diğerlerinin sentezlediği C6 ve HepG2 hücre hatlarında etkili bileşik

2021 yılında Kumar ve Singh'in yaptığı çalışmada bir NSAİ ilaç olan fenilbütazona göre sentezledikleri Şekil 1.56'da gösterilen benzotiyazol halkası içeren bileşik daha etkili bulunmuştur (Kumar ve Singh, 2021).



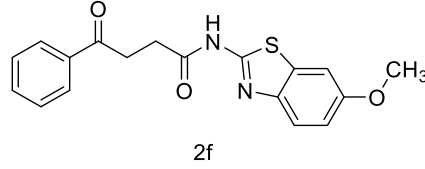
Şekil 1.54. Kumar ve Singh'in sentezlediği benzotiyazol türevi etkili bileşik

2004 yılında Delmas ve diğerlerinin yaptığı çalışmada 2-aminobenzotiyazol halka sisteminin açık bir şekilde anti-leishmaniyel aktivite için selektiviteyi sağladığı gösterilmiştir. 2-Aminobenzotiyazol halka sisteminin 6. konumu üzerine nitro veya amino gruplarının eklenmesi ise ökaryot hücrelerinde sitotoksisiteyi azalttığı bulunmuştur (Delmas vd., 2004).



Şekil 1.55. Delmas ve diğerlerinin sentezlediği anti-leishmaniyel aktiviteye sahip benzotiyazol türevi bileşik

2012 yılında Hassan ve diğerlerinin yaptığı çalışmada bir dizi *N*-(süstitüe benzotiyazol-2-il)amit türevi sentezlenmiş ve antikonvülsan etkileri araştırılmıştır. Çalışmada sentezlenen 2f bileşiğinin gama aminobütirik asit (GABA) seviyesini önemli ölçüde arttırdığı ve akrilamidin neden olduğu nörotoksisitenin ilerlemesini azalttığı gözlemlenmiştir (Hassan vd., 2012).



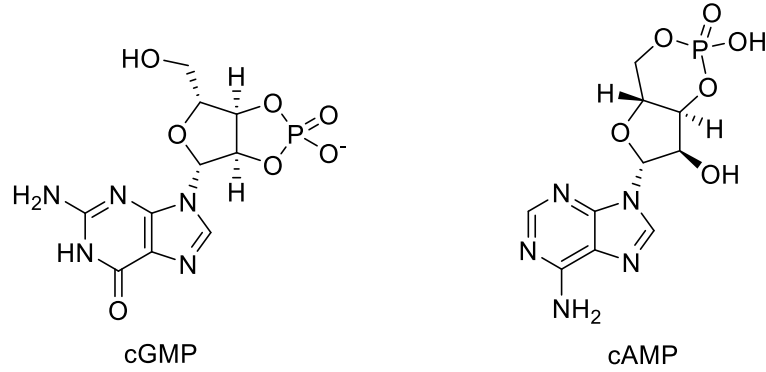
Şekil 1.56. Hassan ve diğerlerinin sentezlediği antikonvülsan etkili benzotiyazol türevi bileşik

1.3. Fosfodiesteraz Enzim Ailesi Hakkında Genel Bilgi

Fosfodiesteraz (PDE) enzimleri; beyin, karaciğer, kalp, yumuşak kas dokuları, akciğer endotelial hücreleri (Marko vd., 2000), monositler, lenfositler (Ekholm vd., 1999) ve fibroblastlarda (Froehlich ve Rachmeler, 1972) eksprese edilen büyük bir enzim ailesidir. PDE enzimlerinin; kardiyovasküler ve kronik obstrüktif pulmoner hastalıklarda, psöriyaziste, alerjik rinitte, otoimmün ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, kanserde, (Li vd., 2023), depresyon (O'Donnell ve Zhang, 2004) ve şizofreni gibi santral sinir sistemi hastalıklarında rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (Bolger vd., 1993).

1.3.1. PDE enzim ailesinin sınıflandırılması

PDE enzim ailesi 3 büyük sınıfa ayrılmaktadır. Sınıf-I memelilerde bulunan PDE'leri içerir ve C-terminalinde histidin-aspartat (HD) alanını içeren bu sınıf, siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) olarak bilinen intraselüler sekonder mesajcılara yüksek afinite göstermektedir (Pagès vd., 2009; Schudt vd., 1996; Omori ve Kotera, 2007). Sınıf-I'e ait PDE'ler sahip olduğu aminoasit sekans varyasyonlarına göre 11 alt sınıftan oluşmaktadır. Bunlardan PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 ve PDE11 enzimleri GAF alanı içerdikleri için substratları hem cAMP hem de cGMP; PDE4, PDE7 ve PDE8 enzimleri GAF alanı içermedikleri için substratları sadece cAMP ve PDE5, PDE6 ve PDE9 ise yalnızca cGMP'dir (Jansen vd., 2016) .



Şekil 1.57. Sekonder mesajcı nükleotidlerin yapısı

PDE1, Ca^{2+} /kalmmodulin (CaM) bağlama alanı, PDE3, bir transmembran alanına, PDE4, akıştan korunmuş bölgelere (UCR'ler) ve PDE8, bir yanıt düzenleyici alıcı alanına (REC) sahiptir. Bununla birlikte PDE7 ve PDE9 katalitik aktivite dışında özel bir bağlanma bölgesine sahip değildir (Omori ve Kotera, 2007).

1.3.2. PDE enzim ailesinin yapı ve işlevi

PDE enzimlerinin temel işlevi, birçok yolda sekonder mesajcı olarak intraselüler sinyalleri taşıyan cAMP ve cGMP nükleotitlerinde bulunan fosfodiester bağının hidrolizidir (Fertig ve Baillie, 2018). PDE enzimleri cAMP'nin intrasellüler ortamdaki konsantrasyonunu regüle eden iki enzimden biridir. Diğer bir enzim ise; adenozin trifosfatın (ATP) cAMP'a dönüşümünü indükleyerek cAMP'nin hücre içi konsantrasyonunun artmasını uyaran adenil siklaz (AC) enzimidir. PDE enzimi AC ile zıt etkili olup, cAMP nükleotidini hidroliz ederek 5'-AMP'ye dönüşümünü katalizlemektedir (Butcher ve Sutherland, 1962). İntrasellüler ortamda genelde PDE konsantrasyonu, AC konsantrasyonuna göre daha yüksektir (Weiss ve Costa, 1968). cAMP'ın intrasellüler konsantrasyonunun artması ile cAMP-bağımlı protein kinaz (cAMP-PKA) aktivasyonunu takiben intrasellüler protein fosforilasyonu gerçekleşmektedir.

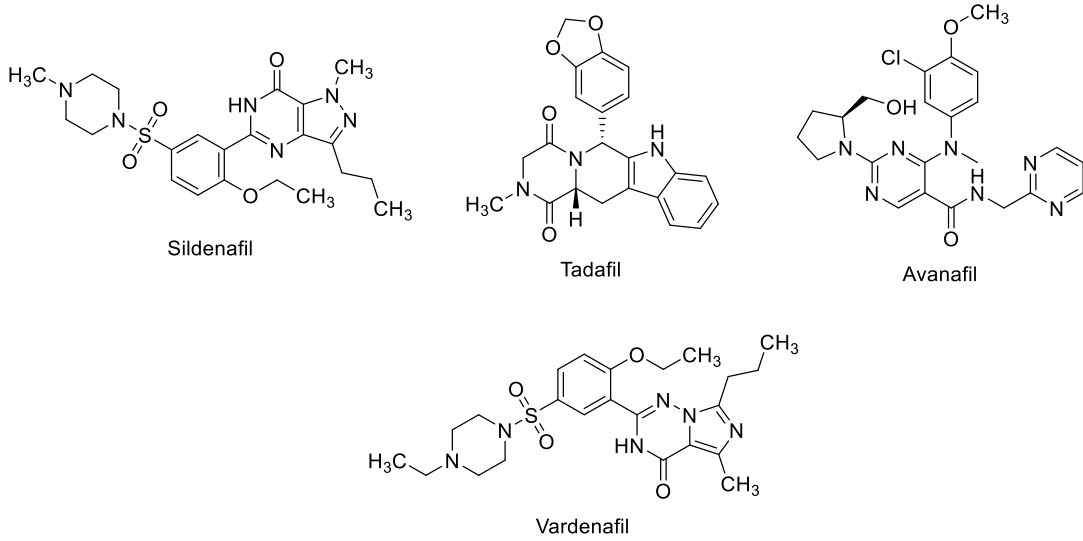
Siklik nükleotidlerin hidrolizi PDE enzimlerinin N-teminalinde bulunan katalitik alt ünitesindeki substrat bağlayıcı cepte gerçekleşir. Hidrolizi metal bağlayıcı bölgede bulunan iki metal iyonu olan Zn^{+2} ve Mg^{+2} katalizler. Bu iyonlar cGMP ve cAMP nükleotidlerinin fosfat gruplarıyla iyonik bağ yaparak substratın katalitik bölgeye

yerleşmesine yardımcı olur. Substrat bağlayıcı bölgede glutamin rezidüleri ve fenilalanin, lösin, izölösün ve alifatik valin rezidülerinden oluşan bir hidrofobik alan bulunur. PDE enzimlerinin bazılarında N-terminalinde aktiviteden sorumlu katalitik bölge dışında fosforilasyondan sorumlu protein kinaz (PKA) bağlanma bölgesi ve lipid modifikasyon bölgeleri de bulunabilmektedir (Omori ve Kotera, 2007).

1.3.3. FDA onaylı genel PDE inhibitörleri

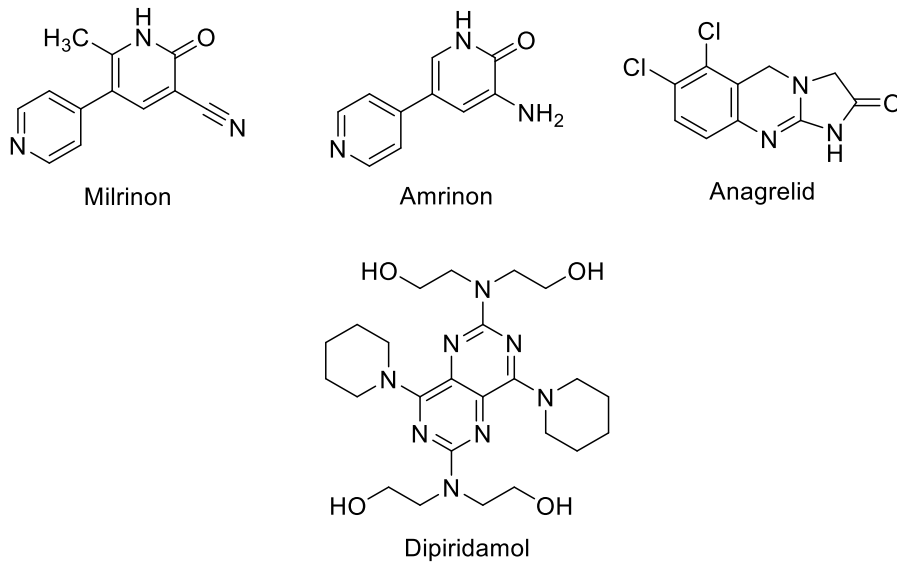
FDA onaylı PDE enzim inhibitörleri; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (roflumilast, teofilin), erektil disfonksiyon (sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil) pulmoner arteriyel hipertansiyon (sildenafil, tadalafil), sedef hastalığı (apremilast), psoriatik artrit(apremilast), atopik dermatit(crisaborole), periferel arteriyel hastalıklar (cilostazol, pentoksifilin), dekompanse kardiyak yetmezlik (milrinon, amrinon) tedavisi ve postoperatif tromboembolik profilaksisi (dipridamol) için kullanılmaktadır (Giembycz, 2005; Zebda ve Paller, 2018).

Sildenafil, PDE-5 üzerinde etkili olan en bilinen PDE inhibitörüdür. Erektel disfonksiyon için 1998'de FDA tarafından onaylanmıştır (Görge vd., 2003). Ayrıca pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) tedavi etmek için 2005 yılında FDA onayı almıştır (Bhagal vd., 2019). Vardenafil ve avanafil, erektil disfonksiyon tedavisi için onaylanmış diğer PDE-5 inhibitörleridir. Tadalafil, iyi huylu prostat hiperplazisini ve erektil disfonksiyonu tedavi etmek için onaylanmış bir PDE-5 inhibitörü olarak kullanılmaktadır (Mónica ve De Nucci, 2019).



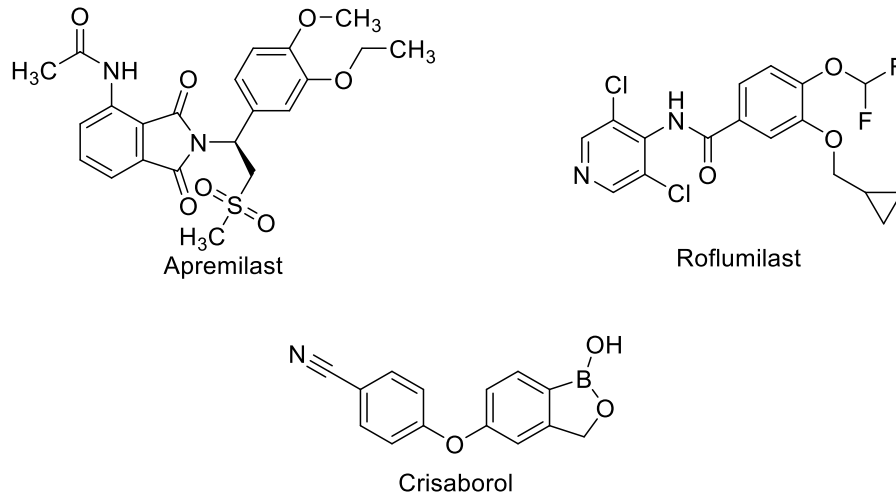
Şekil 1.58. FDA onaylı PDE5 inhibitörlerinin yapıları

Silostazol, trombosit agregasyonunu inhibe eden seçici PDE-3 inhibitörüdür ve periferik arter hastalığında tedavi için kullanılmaktadır. Milrinon ve amrinon miyokardiyumdaki cAMP'yi artırarak pozitif inotropik etkiden sorumlu olan PDE-3 inhibitörleridir. Yan etkileri olan ventriküler aritmi nedeniyle, her iki ajan da kısa süreli kullanım için uygun bulunmuştur. Anagrelid, miyeloproliferatif bozuklukların neden olduğu trombositeminin tedavisi için onaylanmış bir PDE-3 inhibitörüdür. Diğer bir PDE-3 inhibitörü olan dipiridamol ise postoperatif tromboz profilaksisi için kullanılmaktadır (Mokra vd., 2012).



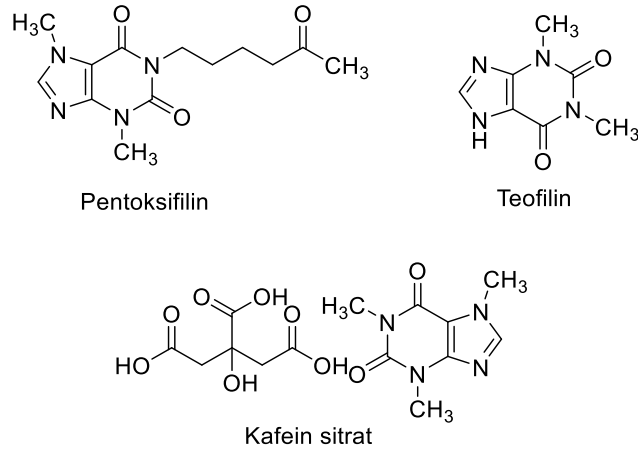
Şekil 1.59. FDA onaylı PDE3 inhibitörlerinin yapıları

PDE-4 inhibitörleri genel olarak; proenflamatuvar mediyatörlerin üretimini baskılamakta ve cAMP'nin degradasyonunu inhibe ederek bronkodilatasyona neden olmaktadır. Bir PDE-4 inhibitörü olan roflumilast, akciğer hücrelerini hedef alarak kronik tıkayıcı akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmelerini azaltmak için kullanılmaktadır (Lea vd., 2019). Apremilast ve crisaborol ise proenflamatuvar kemokinleri azalttıkları için sedef hastalığı, psoriatik artrit ve atopik dermatit tedavisi için kullanılan PDE-4 inhibitörleridir (Campos ve Carrascosa, 2020).



Şekil 1.60. FDA onaylı PDE4 inhibitörlerinin yapıları

Seçici olmayan bir PDE inhibitörü olan teofilin ise fosfodiesteraz enzimleri üzerinde zayıf bir etkiye sahip olmasına rağmen KOAH semptomatik rahatlama için kullanılmaktadır (Hendeles vd., 1985). Pentoksifilin bir ksantin yapısına sahip diğer seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür, kronik periferik arter hastalıklarında görülen kas ağrısı için 1984 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (El-Haggar vd., 2022). İbudilast, FDA tarafından onaylanmamasına rağmen 1989'dan beri Japonya'da bronkodilatasyon için kullanılan seçici olmayan bir PDE inhibitörüdür (Schwenkgrub vd., 2016). Kafein sitrat, 22 ve 33. haftalar arasında yenidoğanlarda prematüre apnesini tedavi etmek için 1999'dan beri kullanımda olan seçici olmayan başka bir PDE inhibitörüdür (Puia-Dumitrescu vd., 2019).



Şekil 1.61. FDA onaylı selektif olmayan PDE inhibitörlerinin yapıları

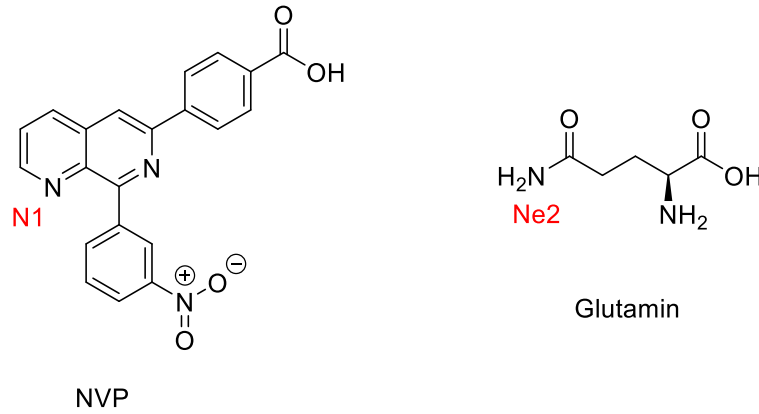
1.3.4. PDE4 enzimi hakkında genel bilgi

PDE4 enzimi ilk keşfedilen ve en büyük PDE enzim ailelerinden biri olup kodlandığı gene göre kendi içinde PDE4A, PDE4B, PDE4C ve PDE4D olmak üzere tümü aynı katlama ve sekonder yapıya sahip 4 alt tipe ayrılmaktadır (Xu vd., 2000). PDE4 enzimlerinin majör ekspresyon yeri ubikitinlerdir (Omori ve Kotera, 2007). PDE4 enzimi cAMP'ye yüksek affinite gösterse de cGMP'nin hidrolizini de gerçekleştirir. Bu durum PDE enzim yapılarının genel olarak alt tipleri arasındaki benzerlikten kaynaklanmaktadır (Butcher ve Sutherland, 1962).

Tüm aile alt tipleri kristalografik yapıları incelendiğinde katalitik domainlerin 16 α -heliks yapısına sahip olduğu görülmektedir (Xu vd., 2000). Katalitik alanlar, 325 rezidüden 254'ünün (%78) aynı olduğu yüksek derecede amino asit korumasına sahiptir. Sadece N-terminallerindeki eklentiler sebebiyle farklılık gösterdikleri düşünülmektedir. N-terminalinde UCR domaini içerip içermemesine göre 3 farklı formu oluşturmaktadır. Uzun formu UCR1, linker1 (L1), UCR2, L2 ve katalitik domainden oluşmaktadır. Kısa formu LR1-UCR2-LR2 domain ve bağlantılarından oluşmaktadır. Son olarak süper kısa form ise UCR2-LR2 bölgelerinden oluşmaktadır. UCR1'in UCR2'den farkı PKA bağlanma bölgesini de içermesidir (Omori ve Kotera, 2007). PDE4C diğer aile alt tipleriyle kıyaslandığında H lobunun H8 ve H9 heliksleri ve H14 heliksini uzantısında bulunan 6 rezidürlük kısmı ve H15 heliksini 4 rezidüsü daha az elektron yoğunluğuna sahiptir. Katalitik cep, metal ve substrat bağlayıcı cep olmak üzere ikiye bölünmüş haldedir. PDE4 aile alt tiplerinin katalitik domainlerindeki bu farklılıklarının substrat bağlama üzerine etkisini değerlendirmek

için yapılan bir çalışmada PDE4 selektif inhibitörü olarak NVP bileşiği seçilmiştir. Bileşik PDE4C alt tipi dışındaki üyelere aynı konfigürasyonda bağlanmıştır.

Docking sonuçları daha ayrıntılı incelendiğinde PDE alt tiplerinin hepsinin katalitik bölgesinde bulunan glutamin rezidüsünün N2 azotu ve NVP bileşiğinin N1'i arasında bir tane hidrojen bağı kurulduğu ve naftridin halka sistemi katalitik cebe tümüyle gömüldüğü görülmüştür.



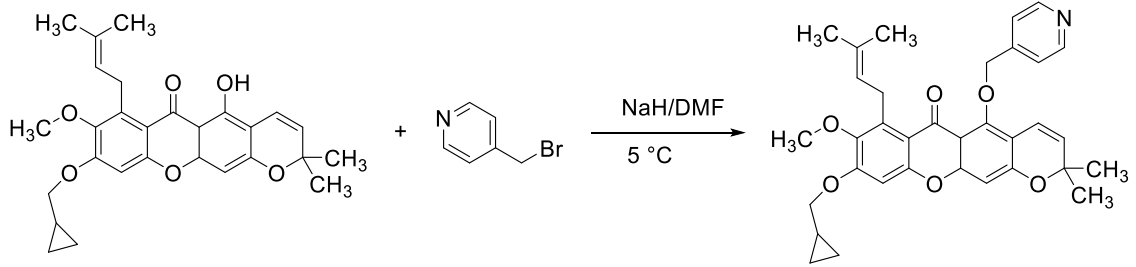
Şekil 1.62. NVP kodlu PDE4 selektif inhibitörü ve PDE4 enziminde bulunan glutamin rezidüsü arasındaki etkileşim yerleri

NVP bileşiğinin karboksifenil grubu metal bağlayıcı cebe doğru uzandığı ve yörede bulunan 5 su molekülü ile hidrojen bağı yaptığı açık bir şekilde izlenmiştir. Ayrıca nitrofenil grubunun PDE4B'nin aktif cebindeki bir su molekülü ile hidrojen bağı yaptığı diğer aile alt tiplerindeki su moleküllerine bağlanmadığı ve PDE inhibitörü olarak tasarlanan bileşiklerin içerdikleri aromatik halkaların aktif yörede bulunan korunmuş Phe372 (Fenilalanin 372) rezidüsüne paralel bir şekilde konumlandığı gösterilmiştir. Son olarak; NVP, PDE4D'de Tyr 159 (Tirozin 159), Met273 (Metiyonin 273), Asn321 (Asparajin 321), Ile336 (İzolösin 336), Phe340, Met357 ve Ser368 (Serin 368) ile van der Waals etkileşimlerini oluşturduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, PDE4C'nin katalitik bölgesinin diğer PDE4 alt ailelerine göre farklı olduğu ancak PDE4B'nin Met451'i ve PDE4D'de ona karşılık gelen Met357 arasındaki konformasyonel değişiklikler dışında PDE4B ve PDE4D'nin benzer kabul edilebileceği bu yüzden PDE4C-seçici inhibitörleri geliştirmenin nispeten daha kolay olabileceğini, bununla birlikte özellikle PDE4B ve PDE4D seçici

inhibitörlerin tasarımının daha zor olabileceğini sonucuna varılmıştır (Wang vd., 2007)

1.3.5. PDE4 enzim inhibitörleri

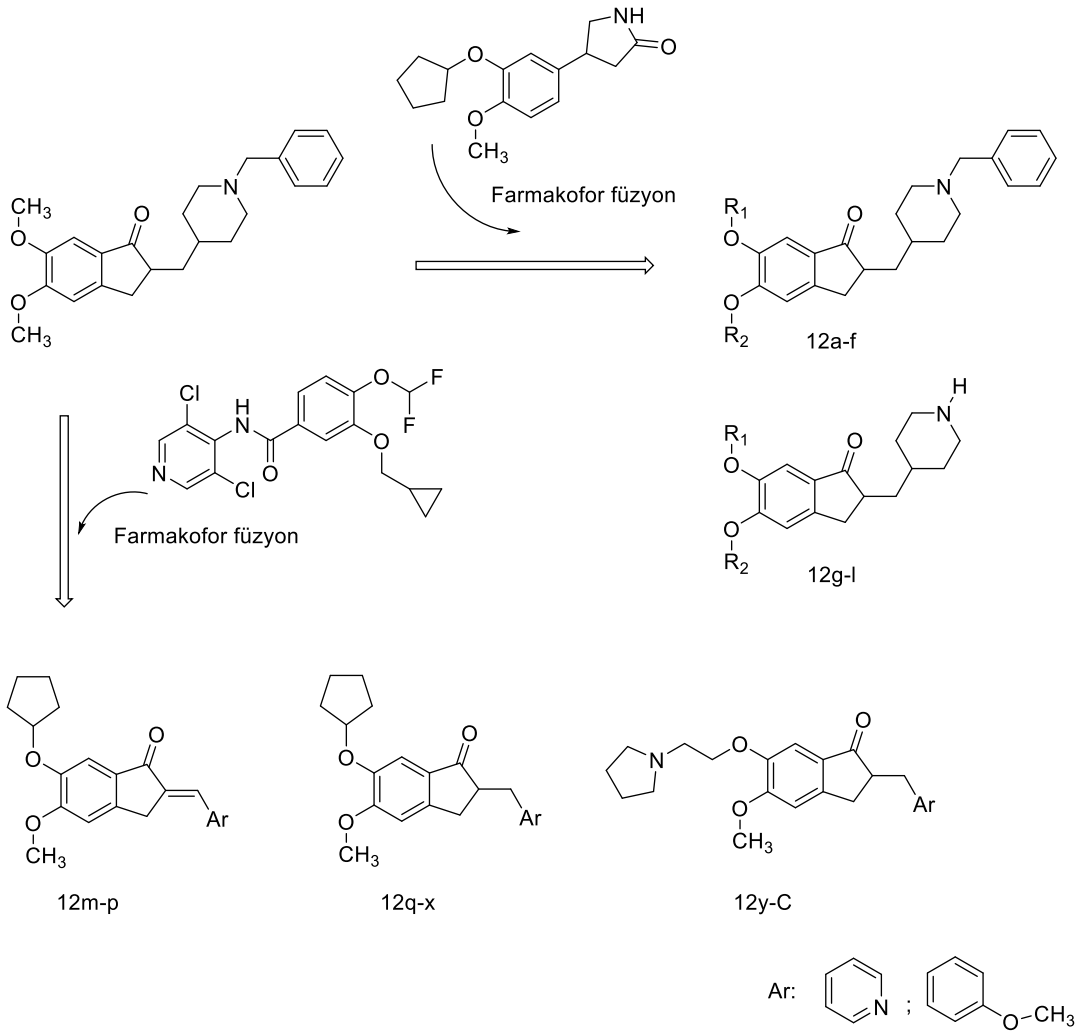
PDE4 enzimi enflamatuvar hücrelerde baskın olarak bulunmakta ve cAMP seviyesinin azalmasına neden olarak enflamasyon kaskadında önemli bir rol üstlenmektedir. Bu sebeple PDE4 inhibitörleri, çeşitli enflamatuvar bozuklukların tedavisi için çalışmalara sıklıkla konu olmuştur. Liu ve diğerlerinin yaptığı bir sentez ve PDE4 inhibisyon aktivitesi çalışmasında mangostanın türevlerinin 4-(bromometil)piridin ve sodyum hidrür ile reaksiyonu sonucunda çeşitli bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden en iyi aktivite gösteren bileşiğin 22d olduğu rapor edilmiştir. 22d'nin docking sonuçları incelendiğinde yapısında bulunan piridin halka sisteminin PDE4 enziminin M cebine doğru uzandığı burada bulunan metal iyonları ile etkileştiği ve su molekülleriyle hidrojen bağı yaptığı gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca siklopropil halkasının Met357, Tyr375, Lys367 ve Ser368 ile etkileştiği bulunmuştur. Aktivite çalışmalarında ise PDE4D inhibisyonu için IC₅₀ değeri 3.5 ± 0.6 nM olarak hesaplanmıştır (Liu vd., 2022).



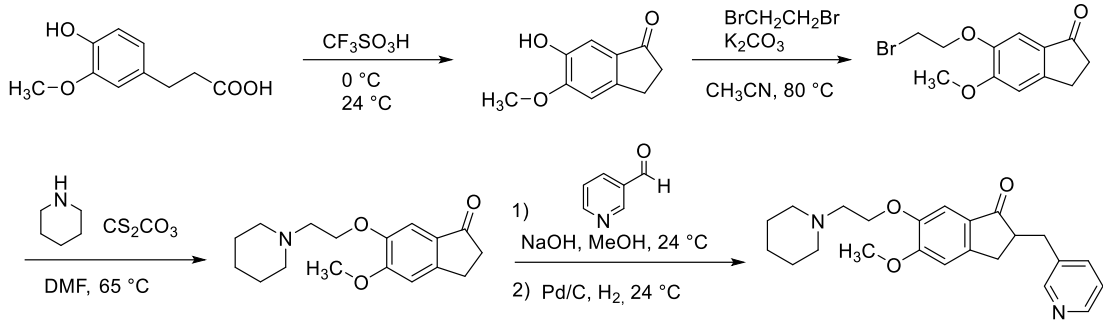
Şekil 1.63. 22d'nin mangostanın türevi üzerinden sentezi

FDA onaylı donepezil, takrin, rivastigmin ve galantamin gibi asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri kognitif fonksiyonu geliştirebilirler bile Alzheimer hastalığının ilerleyişini durduramadıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastaların beyin dokularında PDE4 enzim izoformlarının ekspresyonlarının anormal derecede arttığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Gurney vd., 2015). Liu ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada dual etkili AChE ve PDE4D enzim inhibitörü olarak yeni bir dizi bileşik sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapısı Şekil 1.66'da gösterilen şema üzerinden, donepezil, rolipram ve roflumilast bileşiklerinin farmakofor füzyonu ile tasarlanmıştır. En etkili bulunan 12C bileşiğinin sentezi Şekil 1.67'de verilmiştir. PDE4D

(PDB: 3G4L) için docking skorları 12C için S konfigürasyonunda -8.456 ve R konfigürasyonunda -8.186 hesaplanmıştır. Buna karşılık PDE4D spesifik roflumilast için bu değer -9.078 olduğu görülmüştür. Docking sonuçlarına göre roflumilastta ve 12C bileşiğinin 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on halkasındaki kateşol yapısının aromatik halkasının Phe 538 ile $\pi - \pi$ etkileşimine girdiği ve oksijenler üzerinden de Gln 535 (Glutamin 535) ile hidrojen bağı oluşturdukları görülmüştür. Ayrıca 12C bileşiğinin piridin azotu vasıtasıyla aktif yöredeki su molekülü üzerinden Mg^{+2} metal iyonu ile etkileştiği bildirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmalarının sonucunda AChE inhibisyonu için IC_{50} değerleri 0.28 μM ve PDE4 için 1.88 μM olarak bulunmuştur (J. Liu vd., 2022).

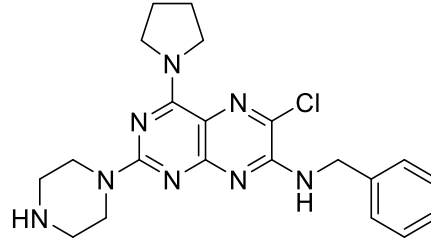


Şekil 1.64. Liu ve diğerlerinin sentezledikleri yeni bileşiklerin tasarım şeması



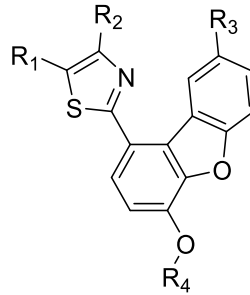
Şekil 1.65. 12C bileşiğinin sentez şeması

PDE enzim alt tiplerinin normal hücrelerde ve tümör hücrelerinde ekspresyonunu kıyaslayan bir polimeraz zincir tepkimesi (PCR) çalışmasında; son dönem iğ hücreli karsinom hücre hattında (CarB hücreleri) PDE enzim düzeyinde anlamlı bir artış izlenmiş ve cAMP konsantrasyonunda da anlamlı bir azalma rapor edilmiştir. Çalışmada artan PDE aktivitesinin inhibisyonu için bir PDE4 inhibitörü olarak yapısı Şekil 1.68’de gösterilen 7-(benzilamino)-6-kloro-2-piperazino-4-pirolidinopterin (DC-TA-46) bileşiği G1/G0 fazında 24 saat boyunca uygulanmış ve $\geq 4 \mu\text{M}$ konsantrasyonda bileşiğin apoptozu indüklediği sonucu gözlemlenmiş ve intrasellüler PDE aktivitesinin inhibe olmasıyla cAMP seviyesinde kalıcı bir artış izlenmiştir. Çalışmanın devamında; büyük (LXFL529L ve LXFL1072L) ve küçük (LCLS DMS237, LCLS DMS114 ve LXFS650L) hücreli akciğer karsinomu, akciğer adenokarsinomu (LXFA526L) ve meme karsinoması (MCF-7) için hücre hatlarında çeşitli fazlarda (G0/G1, S, G2/M ve sub-G1) DC-TA-46 bileşiği inhibitör olarak denenmiştir. LXFL529L hücre hattında zaman ve doza bağlı olarak sellüler cAMP konsantrasyonunu arttırarak PKA aktivasyonu dolaylı yoldan uyardığı ve bu yolla PKA katalitik alt ünitesinin nükleusa transloke olduğu, nükleusta bulunan mitojen aktive edici protein kinazlardan Raf-1’i fosforile ederek inhibe ettiği düşünülmektedir. Ayrıca bu yolağın Raf-1’in substratı ve bir transkripsiyon faktörü olan Elk-1’in Raf-1’e bağlanamaması ve nükleusta gerçekleşen DNA transkripsiyonun sekteye uğramasına neden olarak apoptozu tetiklediği düşünülmektedir. Çalışmanın sonucuna göre, DC-TA-46 bileşiğinin hem sitoplazmada hem de dolaylı olarak nükleusta PKA aracılığı ile MAP kaskadı üzerinden hücre apoptozunu destekleyebileceği gösterilmiştir (Marko vd., 2000).



Şekil 1.66. DC-TA-46 bileşiğinin yapısı

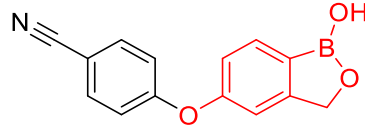
Balasubramanian ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada daha önce sentezlenmiş PDE4 inhibitörleri yapılarından hareketle Şekil 1.69’da gösterilmekte olan farmakofor grubu tasarlanmıştır. Çalışma kapsamında yeni sentezlenen bileşiklerin periferik kan mononükleer hücrelerindeki TNF- α ve PDE4 enzim aktivitesi üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Çalışmada dibenzofurana bağlı olan tiyazol halkasının üzerinde bulunan R₂ yerine çeşitli heteroatom içeren aril grupları süstitüe edilmiştir. Bu durumda PDE4 inhibisyonu ölçülmüştür. Aril grupları yerine etil esteri ve karboksilik asit grupları veya alisiklik gruplar getirildiğinde % PDE4 inhibisyonunun arttığı ve en çok artışın alisiklik gruplarda olduğu görülmüştür. Karboksilik asit uçları ile amin türevlerinin reaksiyonu sonucunda elde edilen amin türevlerinden R₂ yerine getirilen oglemilast ve roflumilastta da bulunan bir yan zincir olan *N*-(3,5-dikloropiridin-4-il)asetamit modifikasyonu ile inhibitör etkililiğın %70’e çıktığı ve amit grubu ile tiyazol halkası arasındaki bir karbonluk uzaklığın direkt süstitüsyona göre üç kat daha güçlü inhibisyonla sonuçlandığı görülmüştür. Ayrıca çalışmada PDE4 enzimi ve TNF- α inhibisyonu arasında doğru orantı görülmüştür (Balasubramanian vd., 2016).



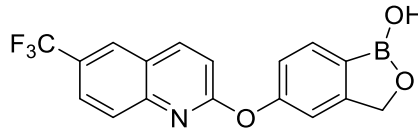
Şekil 1.67. Balasubramanian ve diğerlerinin PDE4 inhibisyonu için tasarladıkları farmakofor yapısı

PDE4 inhibisyonuyla cAMP seviyesi hücre içinde artmakta ve bu durum fosforilasyon yollarında bir uyarıcı sinyal oluşumuna neden olmaktadır. Böylece TNF- α enflamatuvar belirtecin seviyesi düşmektedir (Beltejar vd., 2017). Bu yolak

özellikle enflamasyon süreçlerinin rol oynadığı psöriyazis için PDE4'ü hedef haline getirmektedir. Chu ve diğerlerinin yaptığı çalışmada proinflatuvar mediatörlerin ve nötrofilin regülasyonunda özellikle daha baskın bir şekilde yolakta yer alan PDE4B enzimi hedef olarak seçilmiştir. TNF- α , IL-2, IL-5 ve interferon- γ dahil olmak üzere enflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayabilen, nonsteroid topikal bir anti-atopik dermatit ajanı olan crisaborol çalışmada farmakofor grubun oluşturulmasında kullanılmıştır. 5-metoksibenzo[c][1,2]oksoborol-1(3H)-ol iskeleti üzerinden bisiklik halka sistemleriyle türevlendirmeler yapılmıştır. Elde edilen en aktif inhibitör Şekil 1.71'de gösterilen 72 (IC₅₀, 0.42 nM) bileşiğidir. Docking sonuçlarında benzoksaborol, Mg⁺² ve Zn⁺² iyonları ile metal koordinasyon ve His234 (Histidin 234) ile H-bağı etkileşimi ve ayrıca Met 347 ile hidrofobik bağ yaptığı görülmüştür. Daha da önemlisi, kinolin süstitüentinin aktif yörede bulunan derin hidrofobik cebin girişindeki Phe 414 ve Phe 285 rezidülerinin aromatik halkası ile 72 bileşiğinin bisiklik süstitüenti arasında kurulan π - π etkileşimi inhibitör gücü arttırdığı sonucuna varılmıştır (Chu vd., 2021).



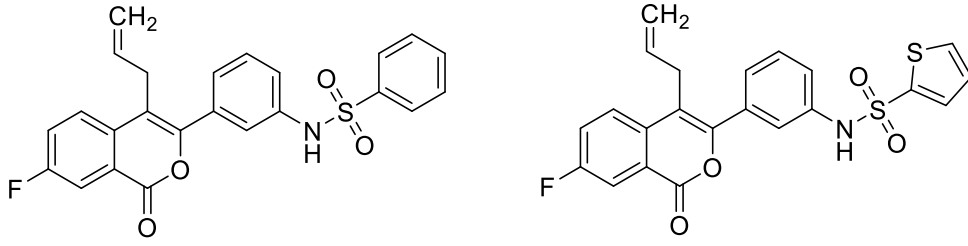
Şekil 1.68. Crisaborol bileşiğinin yapısı ve farmakofor grup olarak seçilen kısmın renkli gösterimi



Şekil 1.69. 72 Kodlu bileşiğin yapısı

Thirupataiah ve diğerlerinin yaptığı çalışmada antienflamatuvar ajanlar olarak bilinen izokumarinlerin PDE4B ve PDE4D enzimi üzerindeki inhibisyonu incelenmiştir. Sentezlenen yeni izokumarin türevleri PDE4B üzerinde bir inhibisyon gerçekleştirmezken C-3 pozisyonunda bulunan benzen halkasına bir aminosülfonil grubunun eklenmesi, aktivite çalışmalarında bileşiklerin inhibisyon gücünü anlamlı şekilde arttırdığı gözlemlenmiştir. İnhibisyon gücündeki bu artışın nedeni olarak; docking sonuçlarında (PDB ID: 4MYQ) sülfonil grubunda bulunan oksijen atomunun aktif yörede bulunan His450 ve Tyr405 rezidüleri ile birer hidrojen bağı oluşturması ve sülfonil grubu

üzerinde bulunan aromatik halkaların Phe586 ile π - π etkileşimine katılması olarak gösterilmiştir. PDE4B inhibisyon aktivite çalışmaları sonucunda 3q ($IC_{50} = 0.43 \pm 0.11\mu M$) ve 3u ($IC_{50} = 0.54 \pm 0.19\mu M$) bileşiklerine yoğunlaşmıştır. Bu bileşiklerden 3u bileşiği; Ile582, Tyr575, Leu674, Met519, Pro568, Phe678, Asn567, Ser406 ve Thr579 rezidüleri ile de van der Waals etkileşimlerine katıldığı gösterilmiştir. Bu etkileşimlerin selektivite üzerinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. 3u bileşiği diğer PDE izoformları ile karşılaştırıldığında PDE4B'ye karşı 2 kat selektivite gösterdiği görülmüştür (Thirupataiah vd., 2021).



Şekil 1.70. 3q ve 3u bileşiklerinin yapısı

2. MATERYAL

2.1. Kullanılan Kimyasallar

4-Metoksibenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Aminobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-6-klorobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-6-metoksibenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-6-metilbenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Aminotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-4,5-dimetiltiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Kloroasetil klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Benzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetilformamit (DMF)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol (%70)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol (Absolü)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Tiyamin HCl	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hekzan	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum siyanür (NaCN)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat (K ₂ CO ₃)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikon yağı	: ZAG kimya
Potasyum siyanür (KCN)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silika jel kaplı alüminyum İTK plağı	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silika jel kolon kromatografisi için	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dötero dimetil sülfoksit (DMSO- <i>d</i> ₆)	: Merck, Almanya

2.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

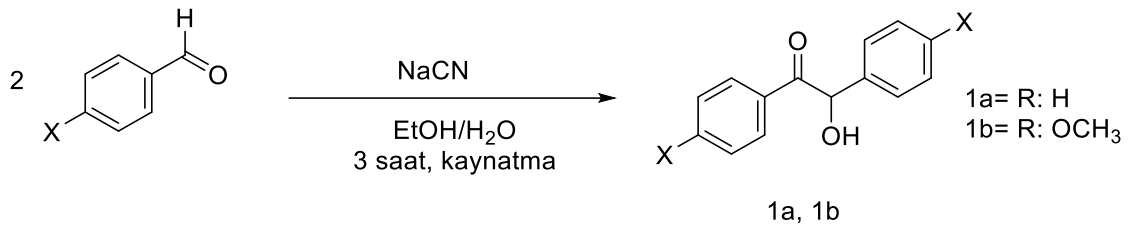
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker AV, 400MHz, ABD
Ultrasonik su banyosu	: Elma S 60H Elmasonic, Almanya
Buzdolabı	: Electrolux, İsveç
Vorteks	: VWR International, ABD
Çeker ocak	: TOLKİM, Türkiye
Etüv	: JSR, Japonya
Vakumlu Etüv	: BİNDER VD., 53, Almanya
Rotari evaporator	: Heidolph Hei-Vap G3, Almanya
Manyetik tabanlı ısıtıcı-karıştırıcı	: Heidolph MR Hei-Standard, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu ATX224, Japonya
Ultraviyole lambası	: Günsa Elektronik, Türkiye
Ultraviyole lamba kabini	: CAMAG UV, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Stuart, melting point, SMP30, Çin
İnfrared spektrofotometresi	: Perkin Elmer UATR Two, ABD
Kütle spektrofotometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Buz makinesi	: Uğur, Türkiye
PDE aktivite kiti	: Abcam, Ab139460, Çin

3. METOT

3.1. Sentetik Metot

3.1.1. Benzoin türevlerinin sentezlenmesi (Metot A)

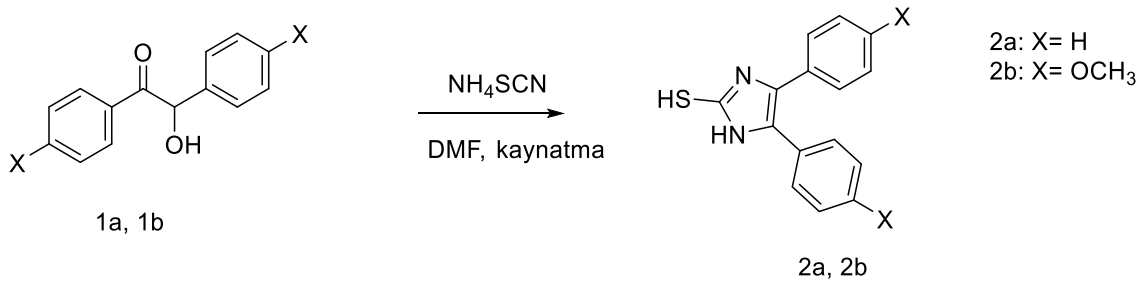
Etanolde çözülmüş 2 ekivalan benzaldehit türevi ve suda çözündürülmüş 1 ekivalan NaCN balona aktarılır. Reaksiyon karışımı silikon yağı banyosunda 3 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyonunun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile kontrol edildikten sonra reaksiyon ortamı oda sıcaklığına getirilir. Çöken madde süzülür, su ile yıkanır ve etanolden kristallendirilir.



Şekil 3.1. Metot A'ya ait reaksiyon şeması

3.1.2. 4,5-Diaril-1H-imidazol-2-tiyol türevlerinin sentezlenmesi (Metot B)

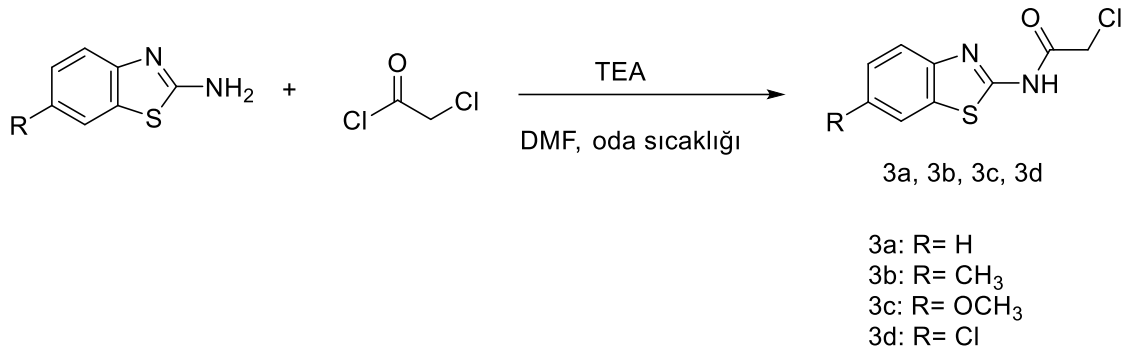
Balona aktarılan 1 ekivalan benzoin türevi ile 2 ekivalan NH_4SCN dimetilformamit (DMF) içinde çözündürülür. Balon, geri çeviren soğutucuya takılarak 24 saat boyunca kaynatılır. Reaksiyonunun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra, reaksiyon distile su içine dökülür ve 1 ml asetik asit ilave edilir. Elde edilen katı madde süzüldükten sonra etanolden kristallendirilir.



Şekil 3.2. Metot B'ye ait reaksiyon şeması

3.1.3. N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit türevlerinin sentezlenmesi (Metot C1)

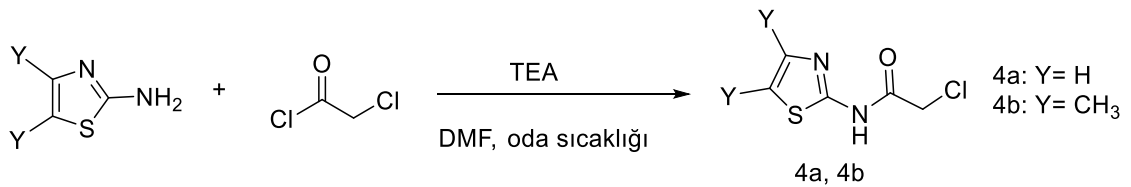
Bir balonda 1 ekivalan kloroasetil klorür DMF içinde çözündürülür ve damlatma hunisine alınır. Başka bir balonda da 2-aminobenzotiyazol türevleri ve trietilamin DMF içinde çözündürülür. 2 saat boyunca oda sıcaklığında, DMF içinde çözündürülmüş kloroasetil klorür damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Reaksiyonunun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon ortamı buz dolu bir behere dökülür. Oluşan çökelek süzülür, distile su ile yıkanır ve etanolden kristallendirilir.



Şekil 3.3. Metot C1'e ait reaksiyon şeması

3.1.4. Tiyazol-2-il-2-kloroasetamit türevlerinin sentezlenmesi (Metot C2)

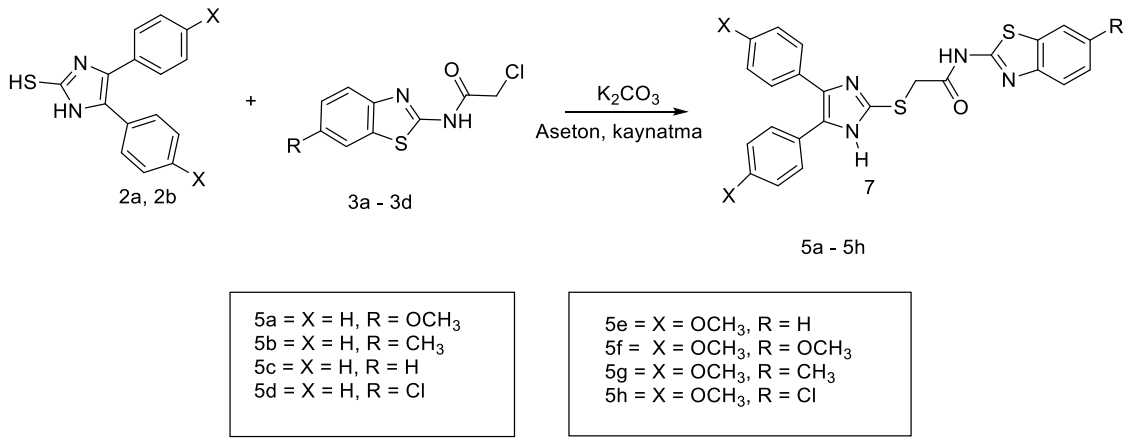
Bir balonda 1 ekivalan kloroasetil klorür DMF içinde çözündürülür ve damlatma hunisine alınır. Başka bir balonda da 2-aminotiyazol türevleri ve trietilamin DMF içinde çözündürülür. 2 saat boyunca oda sıcaklığında, DMF içinde çözündürülmüş kloroasetil klorür damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Reaksiyonunun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon ortamı buz dolu bir behere dökülür. Oluşan çökelek süzülür, distile su ile yıkanır ve etanolden kristallendirilir.



Şekil 3.4. Metot C2'ye ait reaksiyon şeması

3.1.5. *N*-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetamit Türevlerinin Sentezlenmesi (Metot D1)

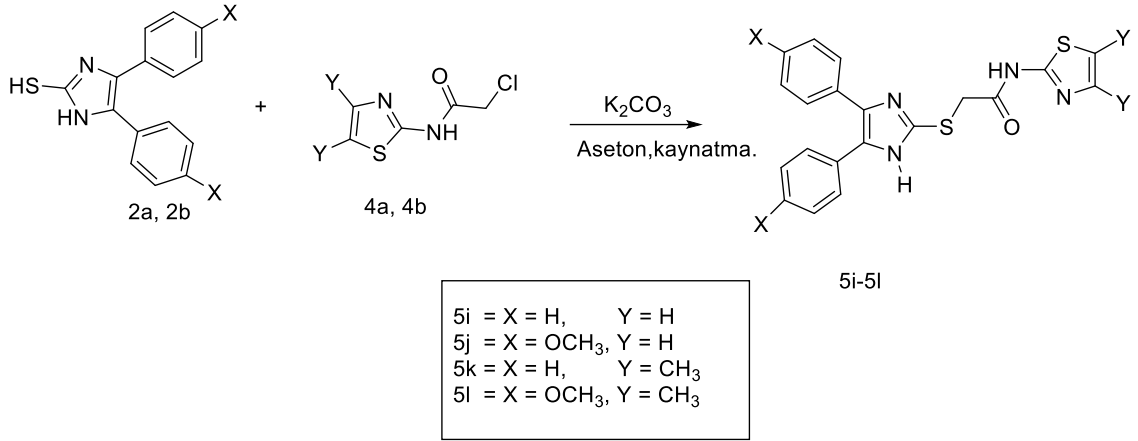
Sentezlenen 4,5-diaril-1*H*-imidazol-2-tiyol türevleri, *N*-(benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit türevlerinden 1 ekivalan ve 1 ekivalan K₂CO₃ aseton içerisinde 6 saat boyunca kaynatılır. Reaksiyonunun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon oda sıcaklığına getirilir ve reaksiyon ortamı buz dolu bir behere dökülür. Oluşan çökelek süzülür, distile su ile yıkanır ve etanolden kristallendirilir.



Şekil 3.5. Metot D1'e ait reaksiyon şeması

3.1.6. 2-((4,5-Difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit türevlerinin sentezlenmesi (Metot D2)

Sentezlenen 4,5-diaril-1*H*-imidazol-2-tiyol türevlerinden 1 ekivalan, *N*-(benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit türevlerinden 1 ekivalan ve 1 ekivalan K₂CO₃ aseton içerisinde 6 saat boyunca kaynatılır. Reaksiyonunun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon oda sıcaklığına getirilir ve reaksiyon ortamı buz dolu bir behere dökülür. Oluşan çökelek süzülür, distile su ile yıkanır ve etanolden kristallendirilir.



Şekil 3.6. Metot D2'ye ait reaksiyon şeması

3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

3.2.1. İnce tabaka kromatografisi analizleri

Sentezlenen tüm bileşiklerin ince tabaka kromatografik analizleri etil asetat ve hekzanın çeşitli oranlarını (1:4, 1:3, 1:1, 2:1) içeren mobil fazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan sabit faz silika jel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum tabakalardır. Kapiller tüp aracılığıyla maddelerin konsantre çözeltileri plağa spot olarak uygulanmış, elde edilen sonuçlar 254 nm ve 366 nm dalga boyunda ultraviyole (UV) ışık kullanılarak gözlemlenebilmiştir.

3.2.2. Erime noktası tayini

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

3.2.3. Infra-red (IR) spektrumlarının eldesi

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

3.2.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumlarının (HRMS) eldesi

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

3.2.5. Hidrojen nükleer manyetik rezonans (¹H-NMR) spektrumlarının eldesi

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

3.2.6. Karbon-13 nükleer manyetik rezonans (¹³C-NMR) spektrumlarının eldesi

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

3.2.7. Fosfodiesteraz inhibisyonu üzerindeki aktivitesi

Çalışmada PDE4 aktivitesinin test edilmesi amacıyla kalorimetrik PDE4 aktivite kiti (ab139460) kullanılmıştır. Kitteki prosedür şeması çalışma boyunca takip edilmiştir. Referans inhibitör olarak 3-izobütil-1-metilksantin (IBMX) bileşiği seçilmiştir. Aktivite çalışmasında referans olarak standart lineer bir eğri oluşturmak için 3, 2, 1.5, 0.75, 0.5, 0.25 ve 0.125 nM konsantrasyonlarında 5'AMP içeren kuyucuklar hazırlanmıştır. Kuyucuklara 10 µM 5'nükleotidaz enzimi ilave edildikten sonra, kuyucuklar 30°C'de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında, her bir kuyucuğa 100 µM sonlandırıcı ajan ilavesi yapılmış 30 dk oda sıcaklığında bekletilmiştir. Mikro plaka okuyucuda 620 nm'de okunan değerler ile standart eğri (R² = 0.9812) oluşturulmuştur.

Aktivite çalışmasının ikinci basamağı için pozitif (3',5'-cAMP, IBMX, 5'nükleotidaz ve PDE4 enzimi ve negatif kontrol (3',5'-cAMP, 5'nükleotidaz ve PDE4 enzimi) kuyucukları hazırlanmıştır. Nihai bileşiklerin kitte belirtilen prosedüre uygun olarak; 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60 ve 90. dakikalarda mikro plaka okuyucuda absorbans değerleri ölçülmüştür.

3.2.8. Moleküler modelleme işlemleri

Moleküler modelleme simülasyonları elde edilmiş nihai tüm bileşikler ve rolipram ile IBMX bileşikleri için gerçekleştirilmiş ve elde edilen bağlanma pozları, skorlar *in-silico* Schrödinger Maestro arayüzü ile incelenmiştir ve Schrödinger Release 2021-2: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021 programı kullanılmıştır.

Rolipram bileşiğinin PDE4B enzimi ile etkileşiminin elektron mikroskobu ile aydınlatılmış hali olan 1xmy kodlu dosya The Protein Data Bank sunucusundan (www.rcsb.org) indirilmiştir. Protein yapısının hazırlanmasında B zinciri ve bu zincire ait metal iyonları yapıdan çıkartılmıştır. HOH 1008 dışında kalan su molekülleri silinmiştir. Ayrıca tüm su moleküllerinin silinmesi ile ikinci bir docking işlemi yapılmıştır. Schrödinger Release 2021-2: Protein Preparation Wizard; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021; Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021 programı kullanılarak amino asit zincirinin eksik kısımları, loop kısımları düzenlenmiş, hidrojenler yapıya eklenmiş, hidrojen bağları optimize edilmiş, tüm sistem ağır atomlar dahil olmak üzere RMSD (root-mean-square-deviation) değeri 0.30 Å olacak şekilde minimize edilmiştir. Schrödinger Release 2021-2: LigPrep, S., LLC, New York, NY, 2021 programı kullanılarak nihai bileşiklerin ve referans bileşiklerin OPLS4 güç alanı ile pH 7,0 ± 2.0 değerinde tautomerleri sistem için hazırlanmıştır.

Schrödinger Release 2021-2: Glide, S., LLC, New York, NY, 2021 programının grid sekmesi aracılığı ile PDE4B enziminin aktif yöresini oluşturan cepte bulunan rolipram bileşiği merkez olarak alınarak grid oluşturulmuştur. Oluşturulan grid dosyası temel alınarak Glide programının Ligand Moleküler modelleme sekmesi aracılığıyla extra-precision (XP) yapılmış, molekül başına çıktı olarak alınacak poz sayısı 100'e ayarlanmıştır, diğer ayarlamalar değiştirilmemiştir. Her bir bileşikte elde edilen en iyi dock edilmiş pozun 5 Å çevresindeki tüm amino asitler ile olan etkileşimler değerlendirilmiş, skorlamalar incelenmiştir.

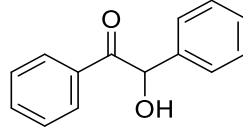
4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Bileşiklerin Sentezi

4.1.1 Başlangıç bileşiklerinin sentezi

4.1.1.1. 2-Hidroksi-1,2-difeniletan-1-on (1a)

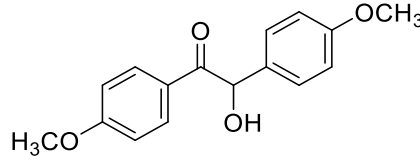
Metot A'ya göre benzaldehitten NaCN katalizörlüğünde %65 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 130-131°C, literatür erime noktası: 133-134°C (Hammond, 1979).



Şekil 4.1. 2-Hidroksi-1,2-difeniletan-1-on molekülü (1a)

4.1.1.2. 2-Hidroksi-1,2-bis(4-metoksifenil)etan-1-on (1b)

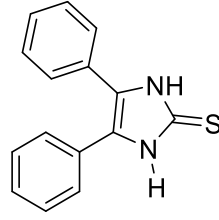
Metot A'ya göre 4-metoksibenzaldehitten NaCN katalizörlüğünde %45 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: sarı toz. Deneysel erime noktası: 114 °C, literatür erime noktası: 108-111°C (Buck ve Jenkins, 1929).



Şekil 4.2. 2-Hidroksi-1,2-bis(4-metoksifenil)etan-1-on molekülü (1b)

4.1.1.3. 4,5-Difenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiyon (2a)

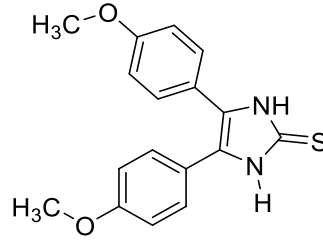
1a bileşiği ile NH₄SCN molekülünün Metot B'ye göre reaksiyona sokulması sonucu %60 verim ile elde edilmiştir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 304°C, literatür erime noktası: 305°C (Hmamou vd., 2012).



Şekil 4.3. 4,5-Difenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiyon molekülü (2a)

4.1.1.4. 4,5-Bis(4-metoksifenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiyon (2b)

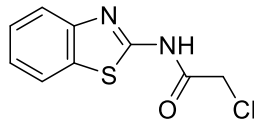
2b bileşiği ile NH₄SCN molekülünün Metot B'ye göre reaksiyona sokulması sonucu %45 verim ile elde edilir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 300°C.



Şekil 4.4. 4,5-Bis(4-metoksifenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiyon molekülü (2b)

4.1.1.5. N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit (3a)

Metot C1'e göre 2-aminobenzotiyazol bileşiğinin 2. konumunda bulunan amino grubunun kloroasetik asit ile asetil klorürlenerek sentezlenmiştir. Verim: %75. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 140°C, literatür erime noktası: 141-143°C (Soni vd., 2011).

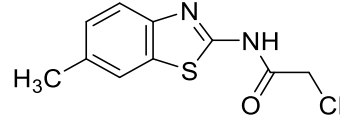


Şekil 4.5. N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit molekülü (3a)

4.1.1.6. 2-Kloro-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (3b)

Metot C1'e göre 2-amino-6-metilbenzotiyazol bileşiğinin 2. konumunda bulunan amino grubu kloroasetik asit ile reaksiyona sokularak elde edilmiştir. Verim:

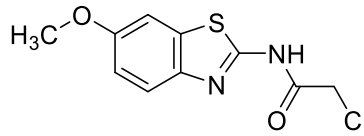
%75.6. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 187°C , literatür erime noktası:188°C (Bhargava ve Ram, 1965).



Şekil 4.6. 2-Kloro-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit molekülü (3b)

4.1.1.7. 2-Kloro-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (3c)

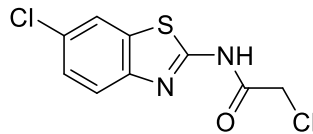
Metot C1'e göre 2-amino-6-metoksibenzotiyazol bileşiğinin 2. konumunda bulunan amino grubu kloroasetik asit ile reaksiyona sokularak elde edilmiştir. Verim: %66.4. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 197°C, literatür erime noktası: 197°C (Bhargava ve Ram, 1965).



Şekil 4.7. 2-Kloro-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit molekülü (3c)

4.1.1.8. 2-Kloro-N-(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (3d)

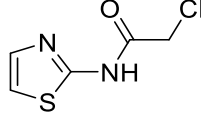
Metot C1'e göre 2-amino-6-klorobenzotiyazol bileşiğinin 2. konumunda bulunan amino grubu kloroasetik asit ile reaksiyona sokularak elde edilmiştir. Verim: %67.1. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 200°C, literatür erime noktası:202°C (Bhargava ve Ram, 1965).



Şekil 4.8. 2-Kloro-N-(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit molekülü (3d)

4.1.1.9. 2-Kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid (4a)

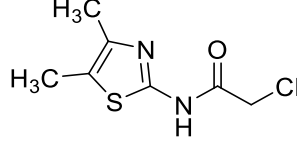
Metot C2'ye göre 2-aminotiyazol bileşiğinin 2. konumunda bulunan amino grubunun kloroasetik asit ile asetil klorürlenerek sentezlenmiştir. Verim: %58.7. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 169°C, literatür erime noktası: 170-170.5°C (Geronikakil ve Theophilidis2, 1992).



Şekil 4.9. 2-Kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid molekülü (4a)

4.1.1.10. 2-Kloro-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamid (4b)

Metot C2'ye göre 2-amino-4,5-dimetiltiyazol bileşiğinin 2. konumunda bulunan amino grubu kloroasetik asit ile reaksiyona sokularak elde edilmiştir. Verim: %50.6. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 182°C.

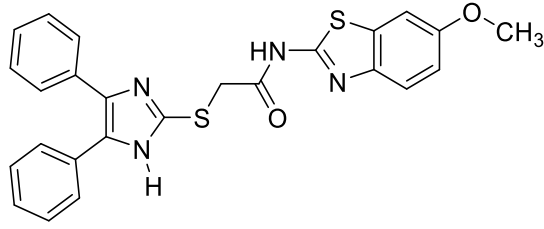


Şekil 4.10. 2-Kloro-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamid molekülü (4b)

4.1.2. Nihai bileşiklerin sentezleri

4.1.2.1. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamid (5a)

Metot D1'e göre (2a) ve (3a) bileşikleriyle %72 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Erime noktası: 214 °C



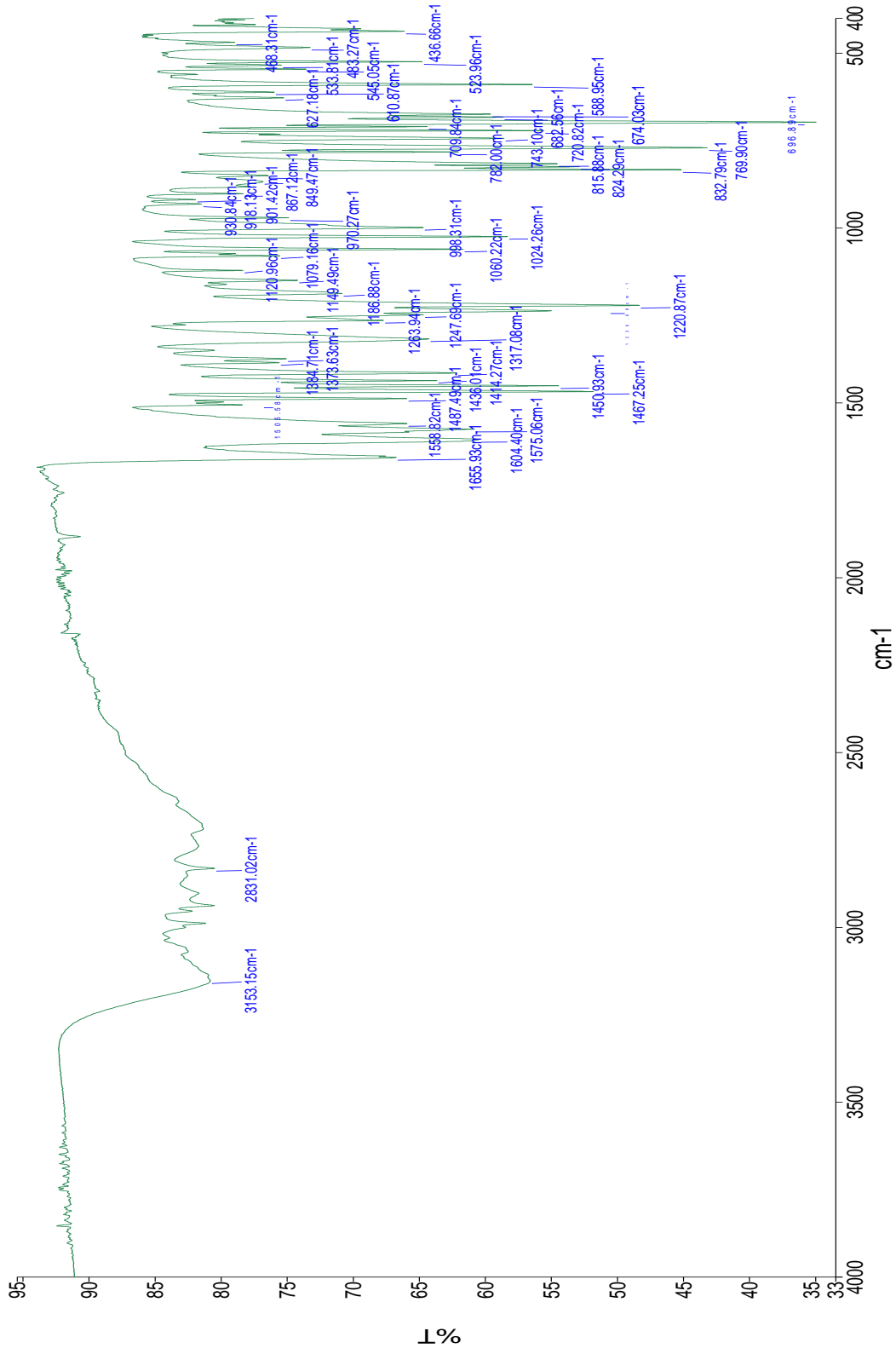
Şekil 4.11. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (**5a**) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3200-3153 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3160-3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3100-3000 (sp^2 C-H gerilmeleri), 2900-2800 (sp^3 C-H gerilmeleri), 1665.93 (amide ait C=O gerilmesi), 1467 (amit C-N gerilmesi), 1220 (C-O gerilmesi), 696 ve 769 (monosüstitüe aromatik halka).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.82 (s, 2H, aromatik N-H ve amidik N-H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Bty 5-CH), 7.57 (s, 1H, Bty 8-CH), 7.49-7.31 (t, 6H, Fenil 2-CH, 4-CH, 6-CH), 7.31 (t, 4H, Fenil 3-CH, 5-CH), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, Bty 6-CH), 4.17 (s, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, O- CH_3).

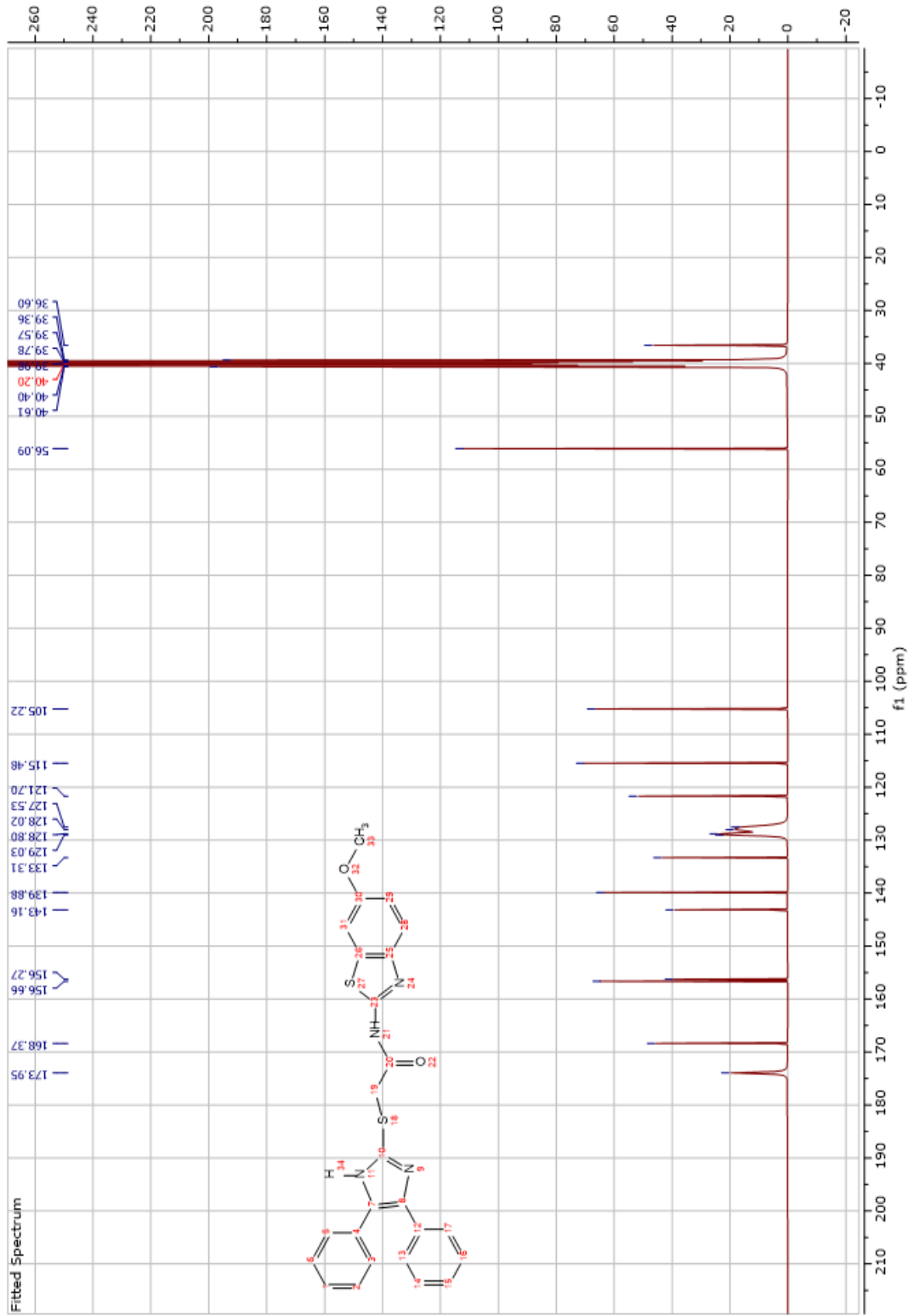
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 173.95 (Karbonil), 168.37 (Bty 2-C), 156.66, 156.27, 143.16 (İmidazol 2-C), 139.88, 133.31, 129.03-127.53, 121.70, 115.48, 105.22, 56.09 (O- CH_3), 36.60 (CH_2).

HRMS (ESI) (m/z) [$M + 1$] $^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, hesaplanan: 473.1100, bulunan: 473.1113.



Name Description
 medchem 829 Sample 829 By medchem Date Tuesday, February 21 2023

Şekil 4.12. 5a bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.14. 5a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Asaf\SDK-1_399.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 23.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

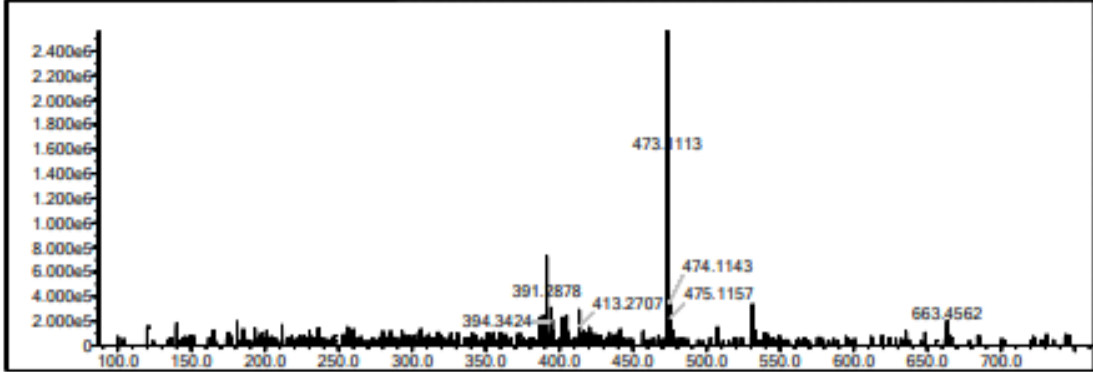
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

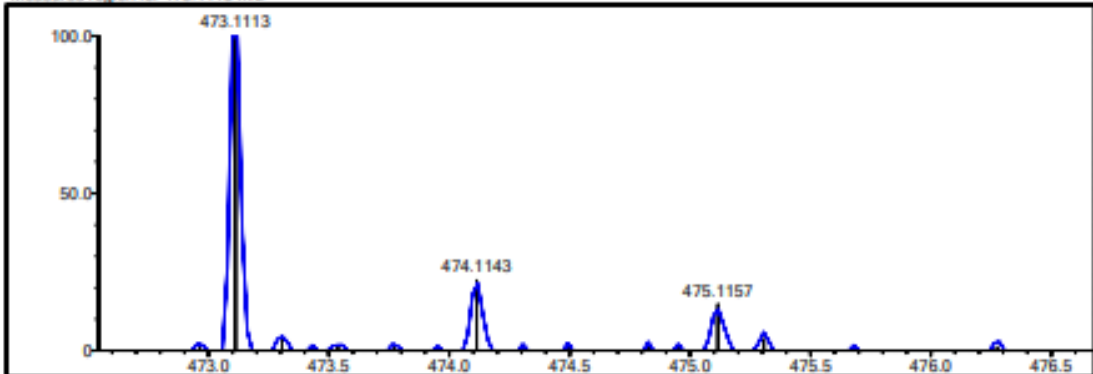
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

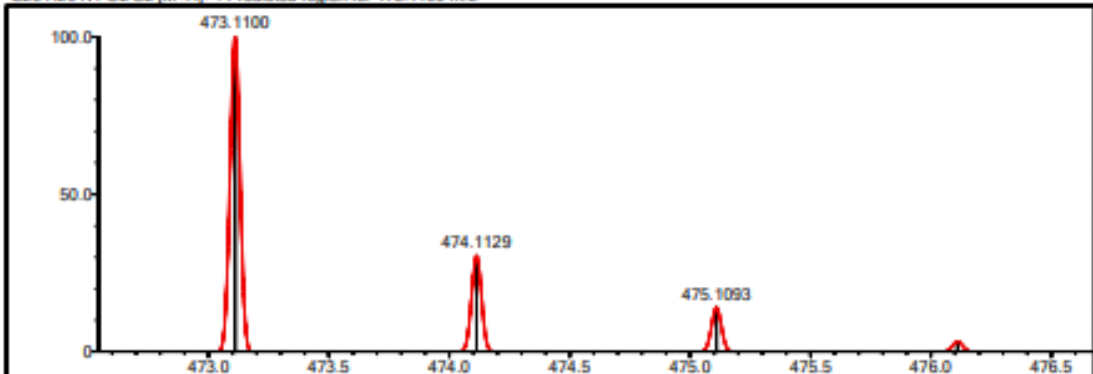
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 9.107 Scan#: 1367



Measured region for 473.1113 m/z



C25 H20 N4 O2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 473.1100 m/z

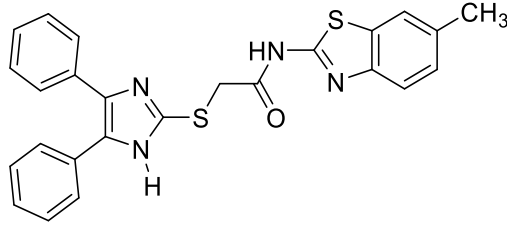


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	DI. (mDa)	DI. (ppm)	Isot	DBE
1	64.65	C25 H20 N4 O2 S2	[M+H] ⁺	473.1113	473.1100	1.3	2.75	67.61	18.0

Şekil 4.15. 5a bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.2. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (5b)

Metot D1'e göre **2a** ve **3b** bileşikleri ile %71 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Erime noktası: 206 °C.



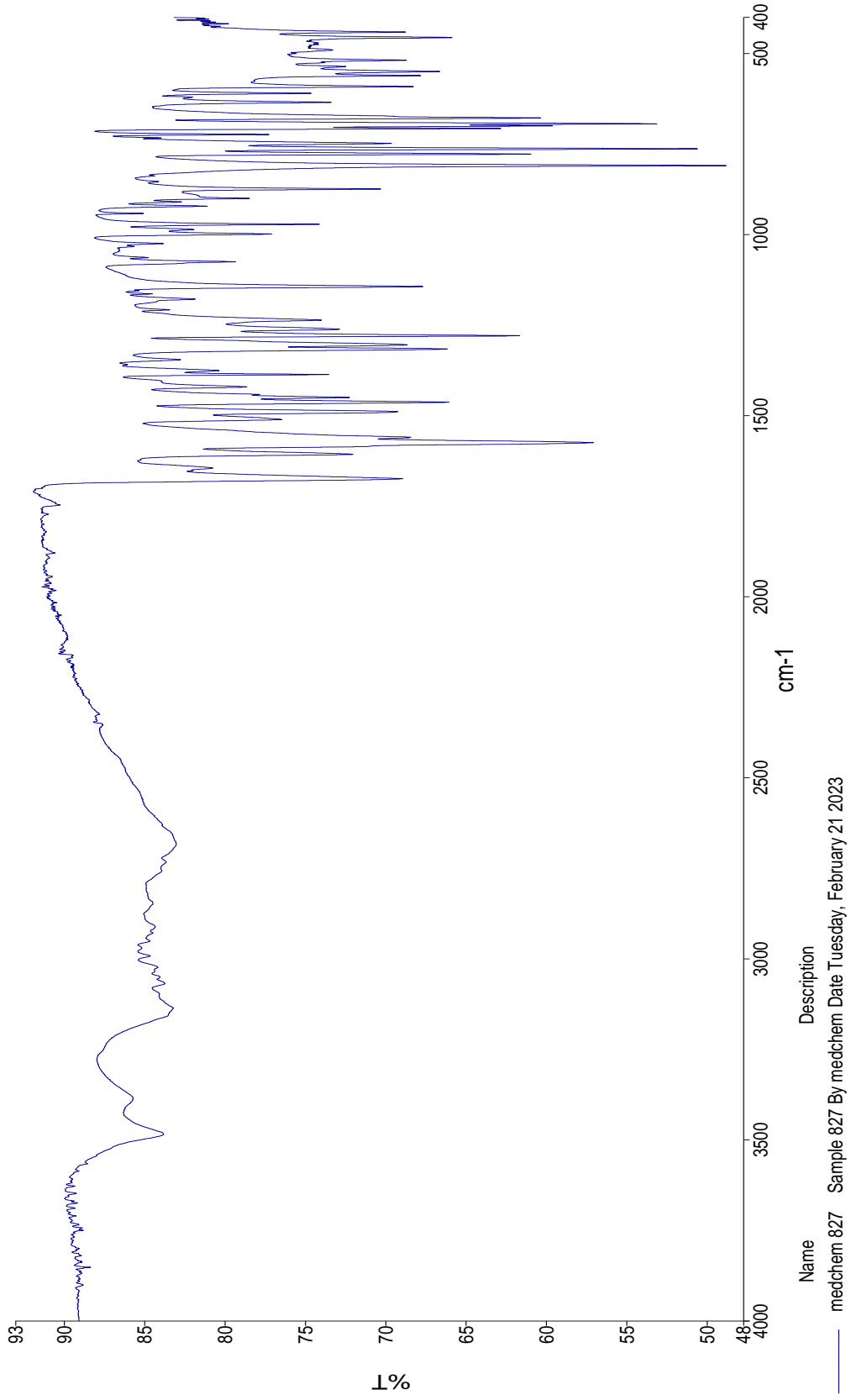
Şekil 4.16. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (**5b**) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3550-3500 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3260-3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3100-3000 (sp^2 C-H gerilmeleri), 2900-2800 (sp^3 C-H gerilmeleri), 1663 (amide ait C=O gerilmesi), 1467 (amit C-N gerilmesi), 696 ve 769 (monosüstitüe aromatik halka)

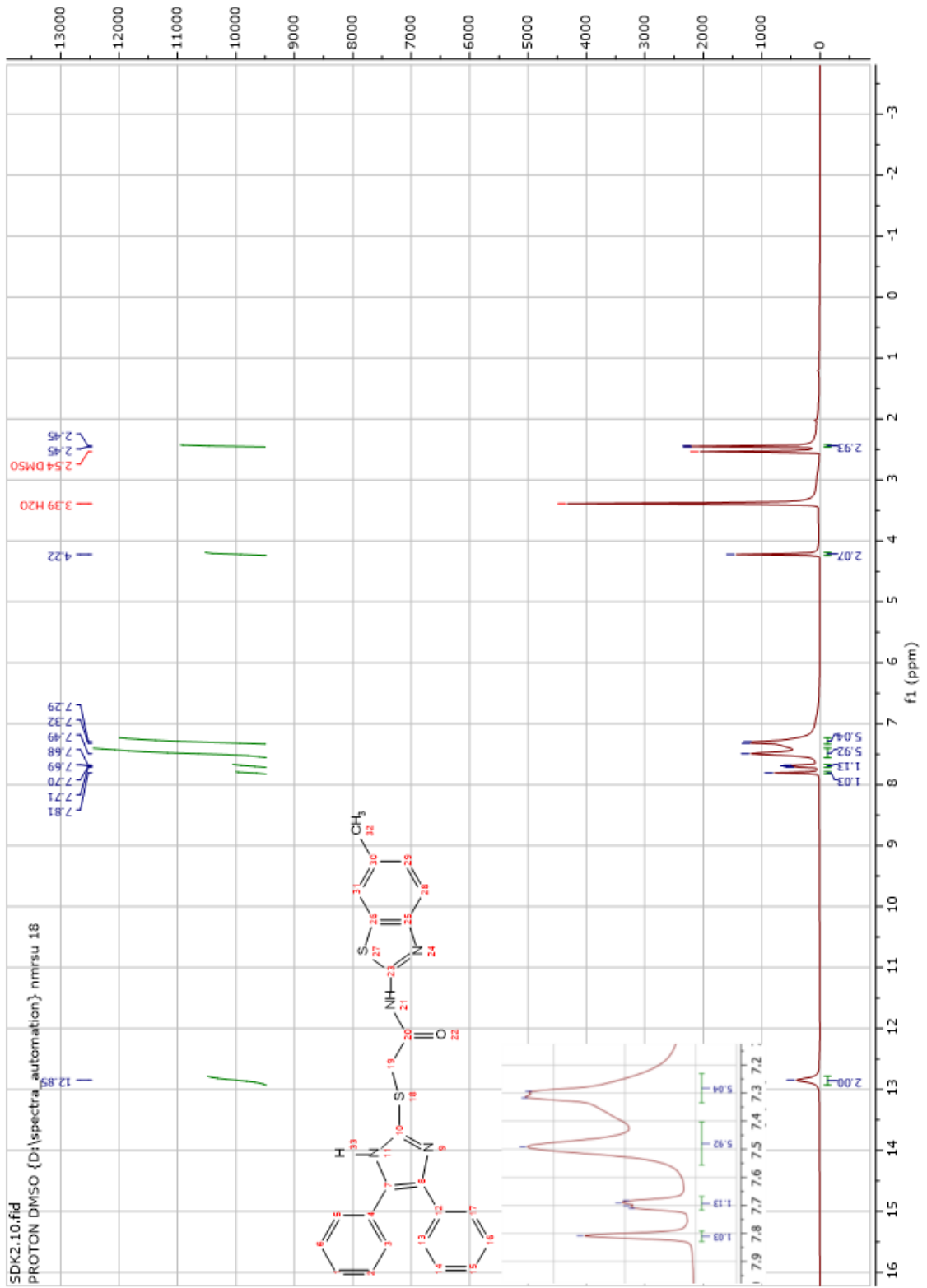
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.85 (s, 2H, aromatik N-H ve amidik N-H), 7.81 (s, 1H, Bty 5-CH), 7.70 (s, 1H, Bty 8-CH), 7.49 (t, 6H, Fenil 2-CH, 4-CH, 6-CH), 7.33 – 7.23 (t, 5H, Fenil 3-CH, 5-CH, Bty 6-CH), 4.22 (s, 2H, CH_2), 2.45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 174.14 (Karbonil), 168.54 (Bty 2-C), 152.15, 147.06 (İmidazol 2-C), 139.88, 133.57, 132.19, 128.9, 127.98, 124.89, 121.83, 36.68 (CH_2), 21.46 (CH_3)

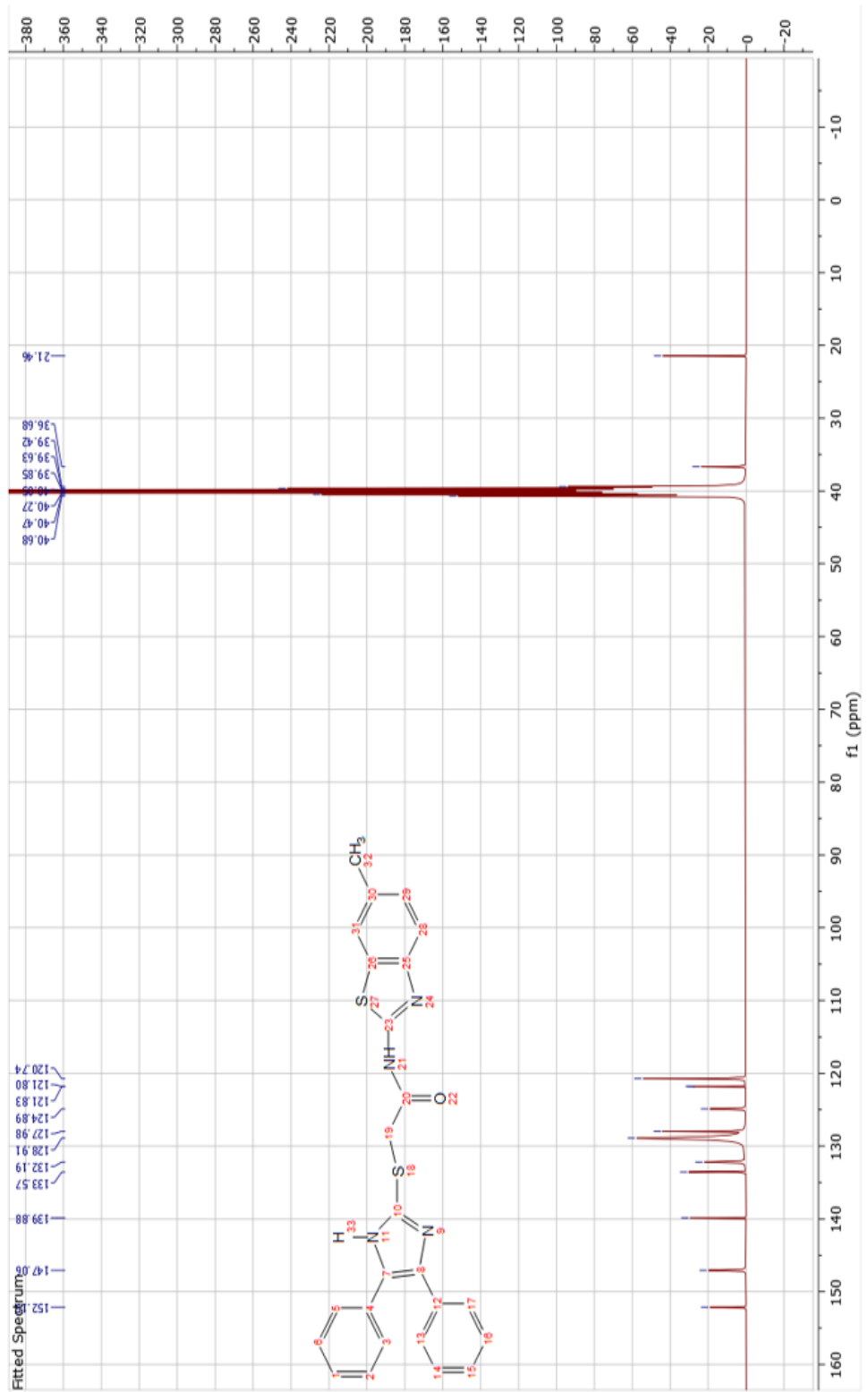
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$, hesaplanan: 457.1151, bulunan: 457.1152



Şekil 4.17. 5b bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.18. **5b** bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



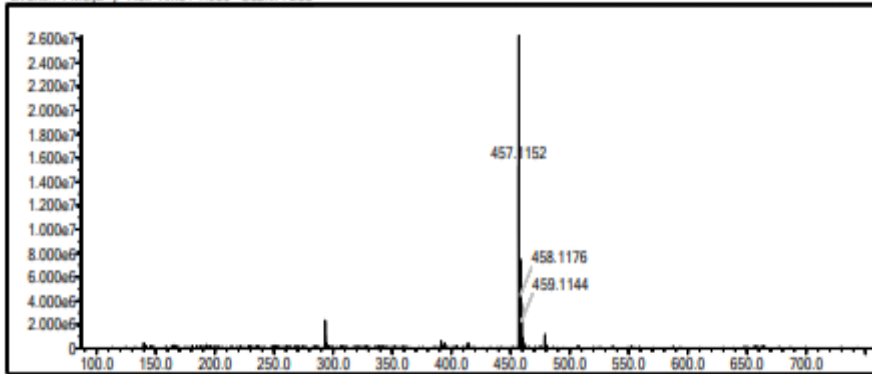
Şekil 4.19. **5b** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Asaf\SDK-3_405.lcd

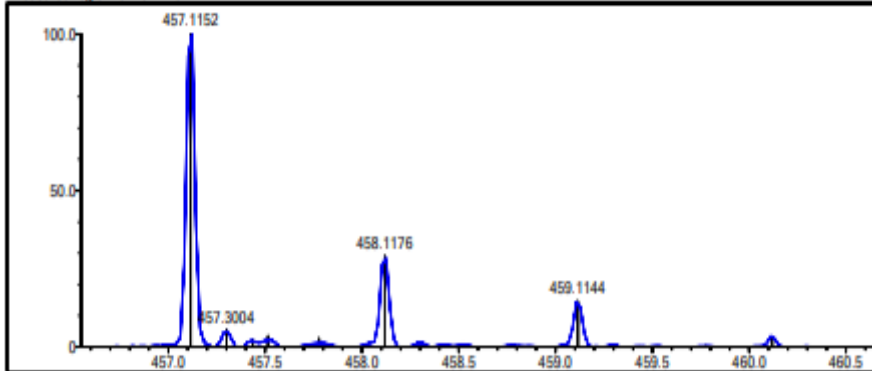
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 0.0 - 23.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 50

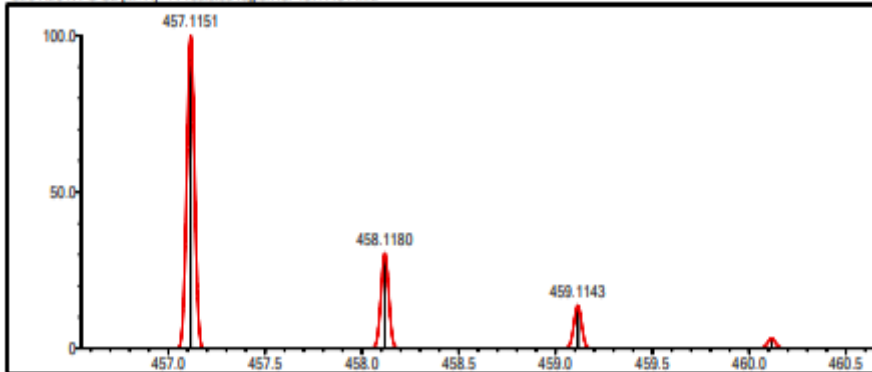
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.680 Scan#: 253



Measured region for 457.1152 m/z



C25 H20 N4 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 457.1151 m/z

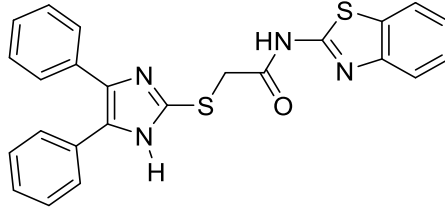


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isot	DBE
1	100.00	C25 H20 N4 O S2	[M+H]+	457.1152	457.1151	0.1	0.22	100.00	18.0

Şekil 4.20. 5b bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.3. *N*-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamid (5c)

Metot D1'e göre (2a) ve (3c) bileşiklerinden %70 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz renkli toz. Erime noktası: 214°C.



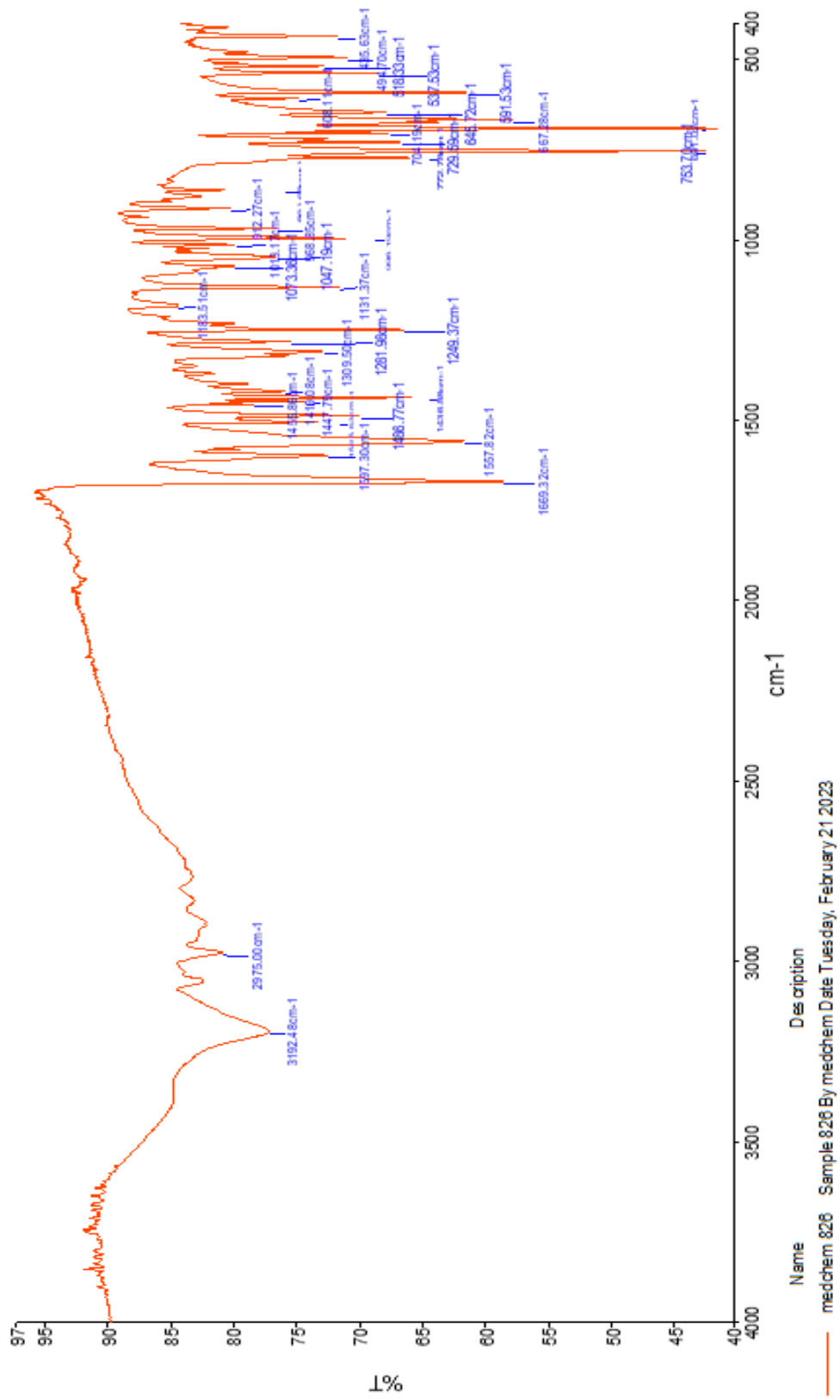
Şekil 4.21. *N*-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamid (5c) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3550-3500 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3102 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3100-3000 (sp^2 C-H gerilmeleri), 1662 (amide ait C=O gerilmesi), 753 ve 691 (monosüstitüe aromatik halka)

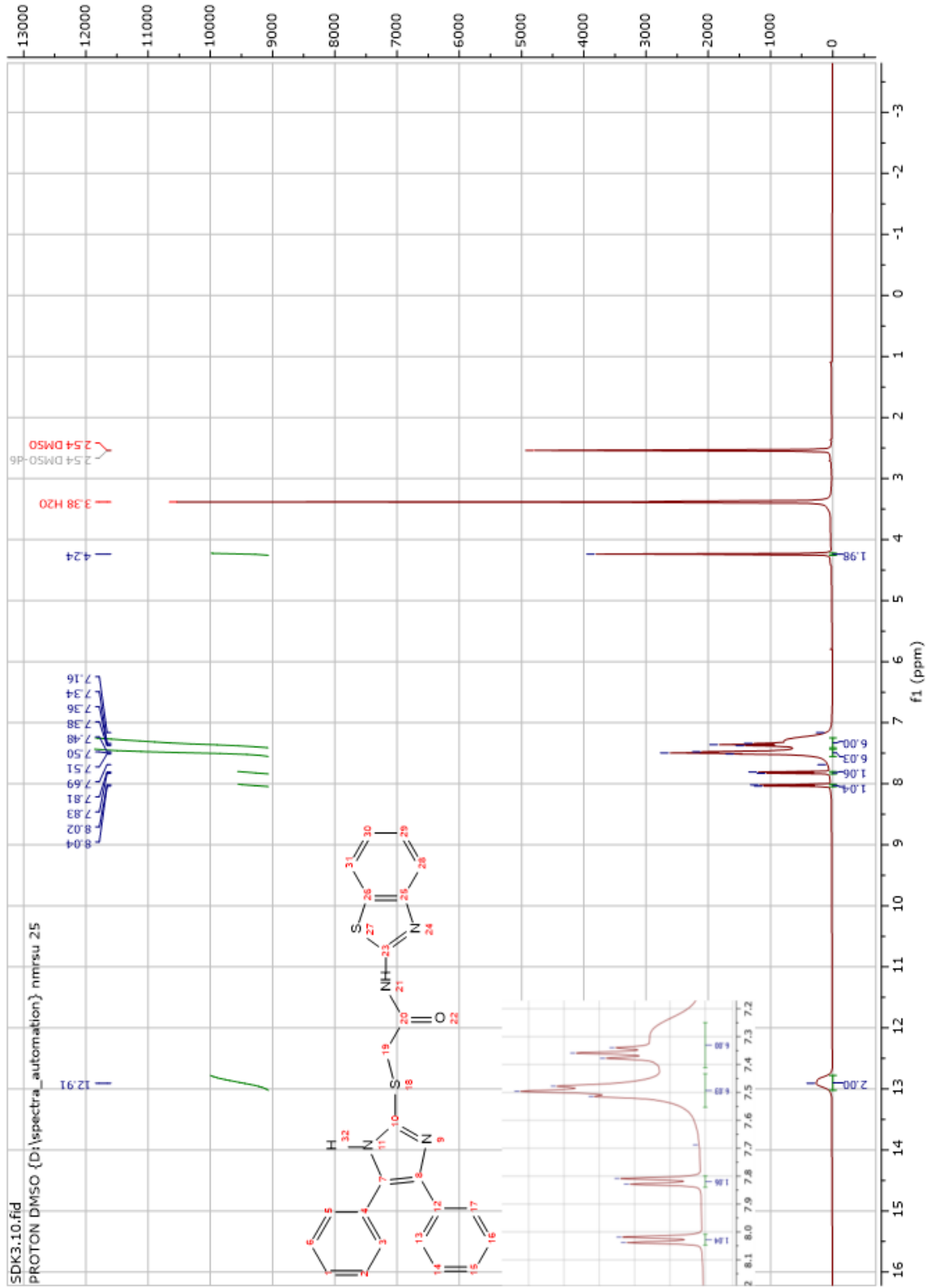
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.91 (s, 2H, aromatik N-H ve amidik N-H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Bty 5-CH), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Bty 8-CH), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H, Fenil 2-C, 4-C, 6-C), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H, Fenil 3-CH, 5-CH, Bty 6-C, 7-C), 4.24 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 182.11 (Karbonil), 168.70 (Bty 2-C), 159.35 (İmidazol 2-C), 149.09, 147.60, 139.84, 131.99, 128.90, 128.17, 126.66, 124.09, 122.24, 121.10, 36.65 (CH_2).

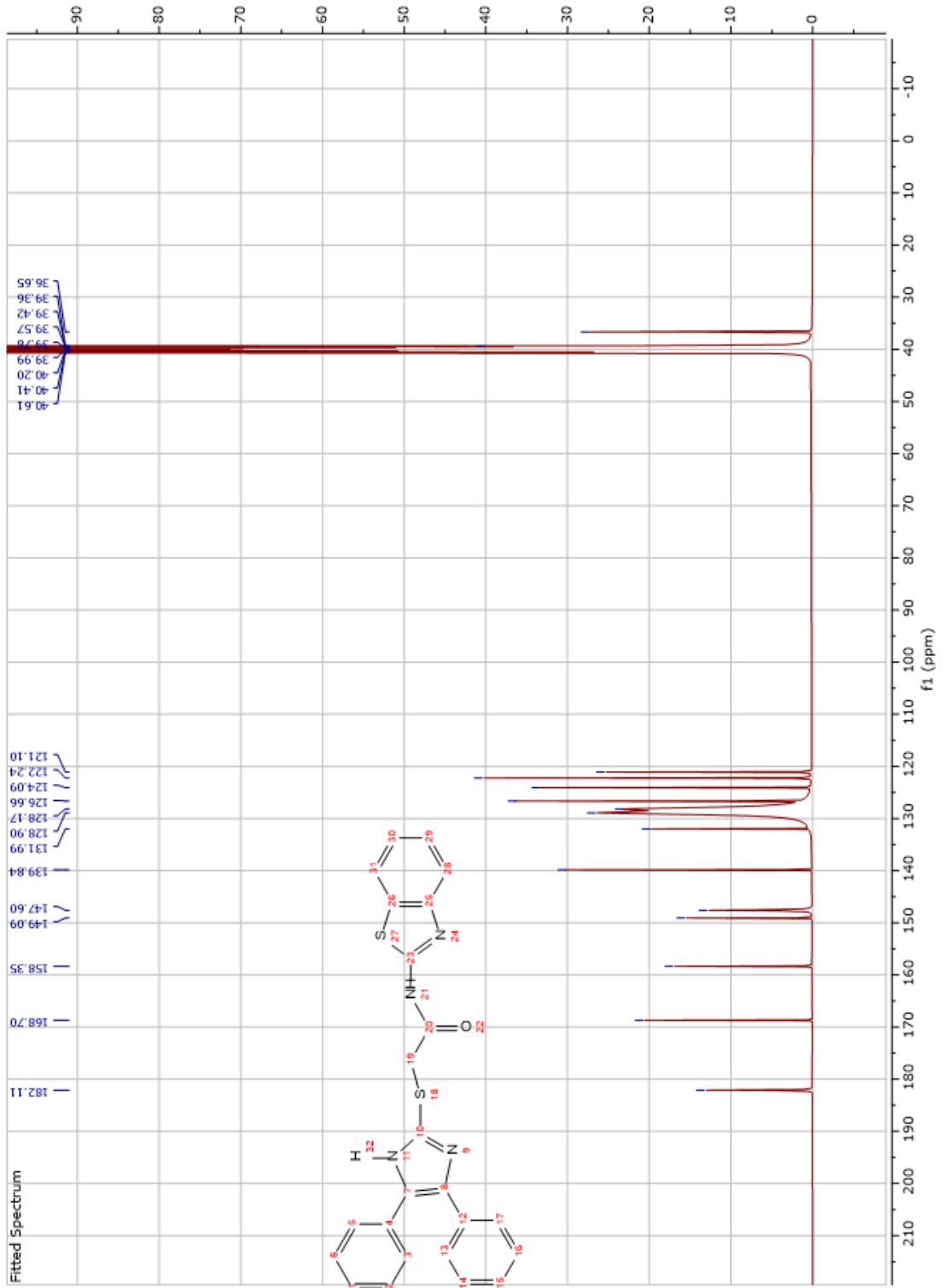
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$, hesaplanan: 443.0995, bulunan: 443.0992.



Şekil 4.22. 5c bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.23. 5c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



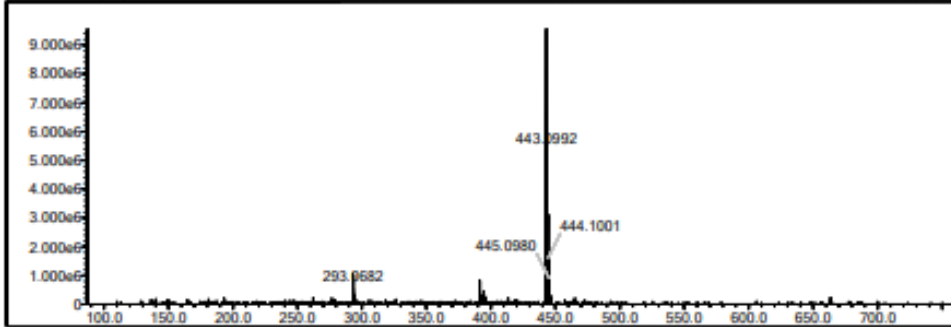
Şekil 4.24. 5c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asa\SDK-4_406.lcd

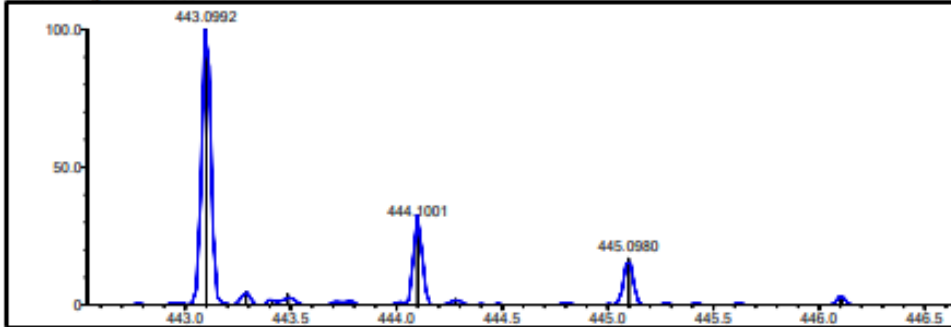
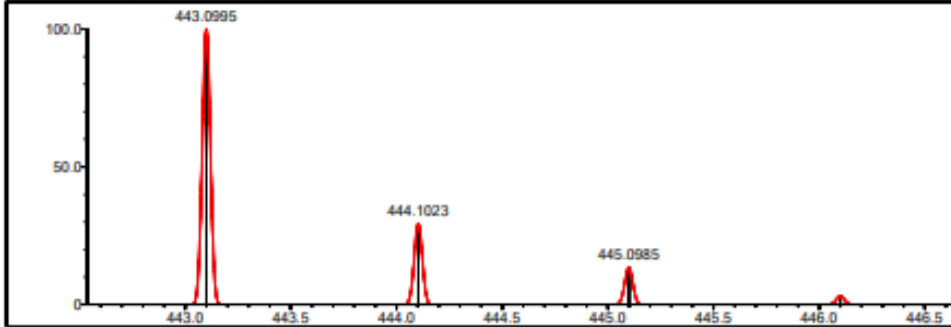
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 0.0 - 23.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.000 Scan#: 151



Measured region for 443.0992 m/z

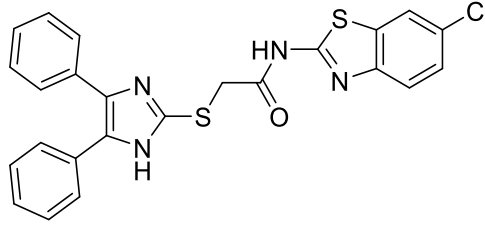
C24H18N4O S2 [M+H]⁺: Predicted region for 443.0995 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Isot	DBE
1	94.54	C24H18N4O S2	[M+H] ⁺	443.0992	443.0995	-0.3	-0.68	94.54	18.0

Şekil 4.25. 5c bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.4. N-(6-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5d)

Metot D1'e göre (2a) ve (3d) bileşiklerinden %68 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Erime noktası: 208°C.



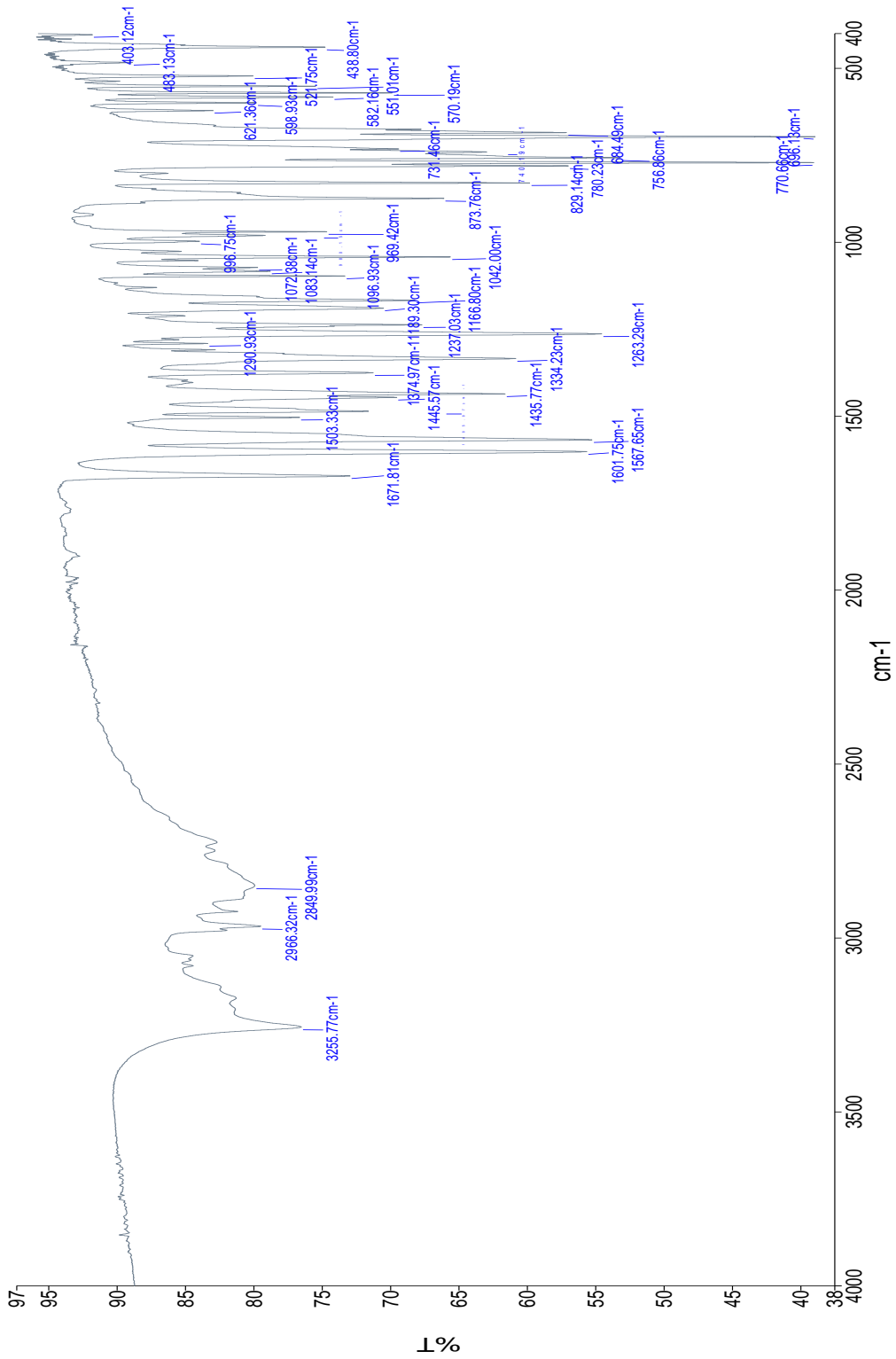
Şekil 4.26. N-(6-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5d) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3255 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3155-3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3100-3000 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2950-2880 (CH_2 gerilmeleri) 1671 (amide ait C=O gerilmesi), 770 ve 696 (monosübstitüe aromatik halka)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 13.19 (s, 1H, aromatik N-H), 12.64 (s, 2H, amidik N-H), 8.18 (s, 1H, Bty 8-C), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Bty 5-C), 7.55 – 7.22 (m, 11H, Fenil 2-C, 3-C, 4-C, 5-C, 6-C, Bty 6-C), 4.23 (s, 2H, CH_2).

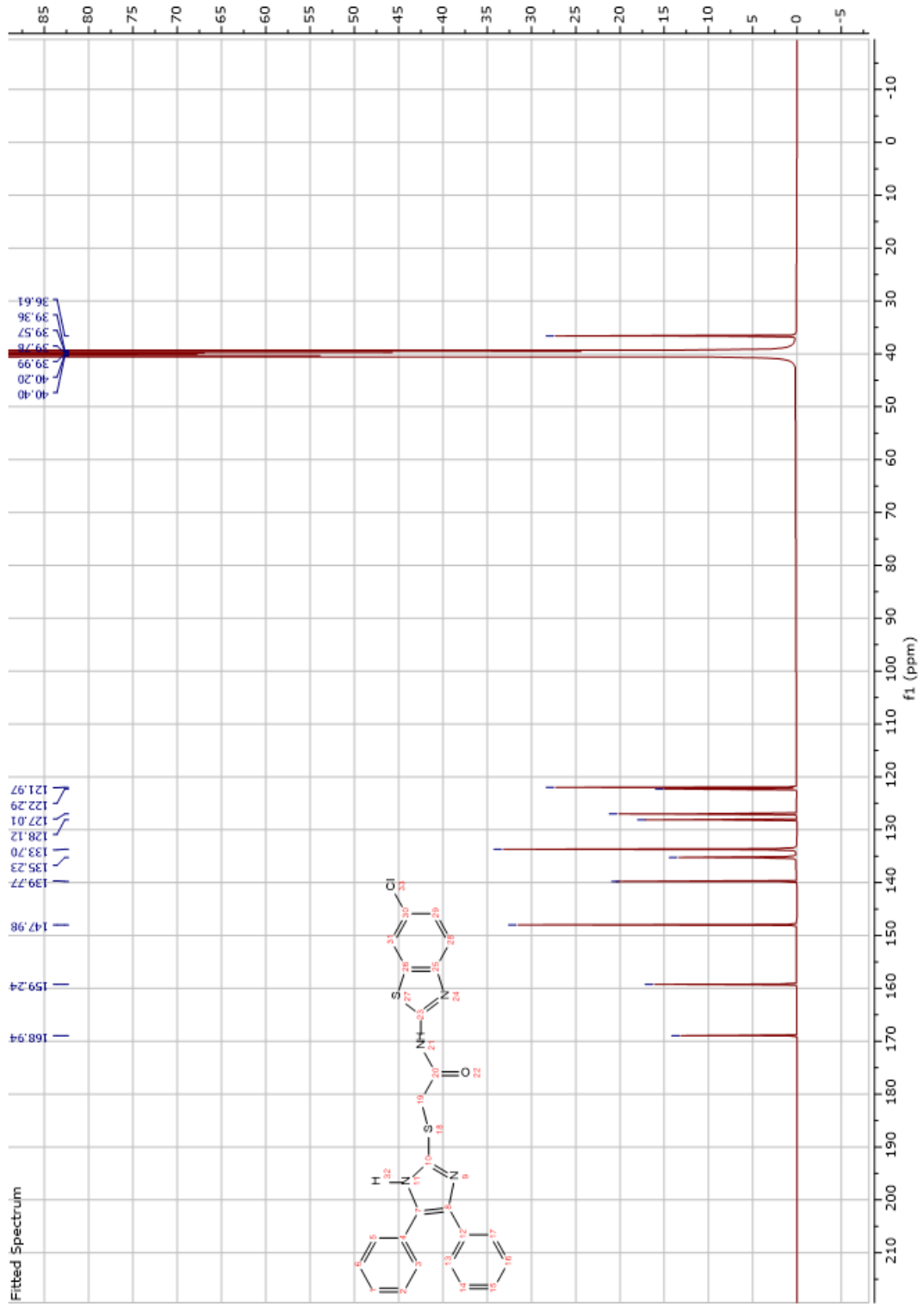
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168.94 (Karbonil) 159.24 (Bty 2-C), 147.98 (İmidazol 2-C), 139.77, 135.23, 133.70, 128.12, 127.01, 122.29, 121.97, 36.61 (CH_2).

HRMS (ESI) (m/z) [$M + 1$] $^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}_2$, hesaplanan: 477.0605, bulunan: 477.0606



Name Description
 medchem 825 Sample 825 By medchem Date Tuesday, February 21 2023

Şekil 4.27. 5d bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.29. 5d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-5_407.lcd

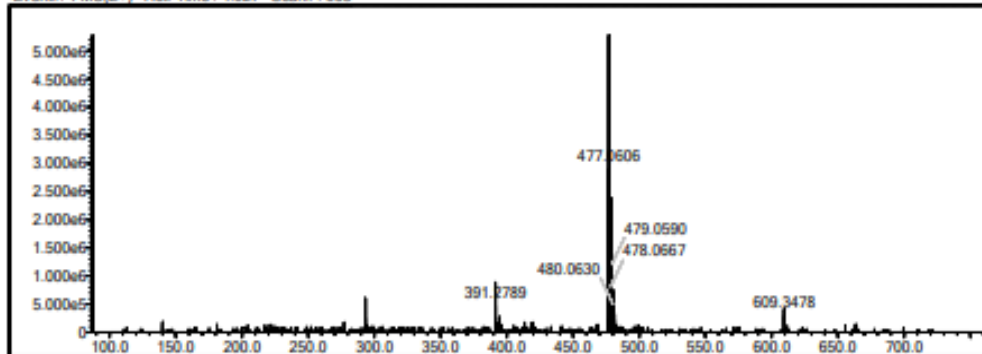
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

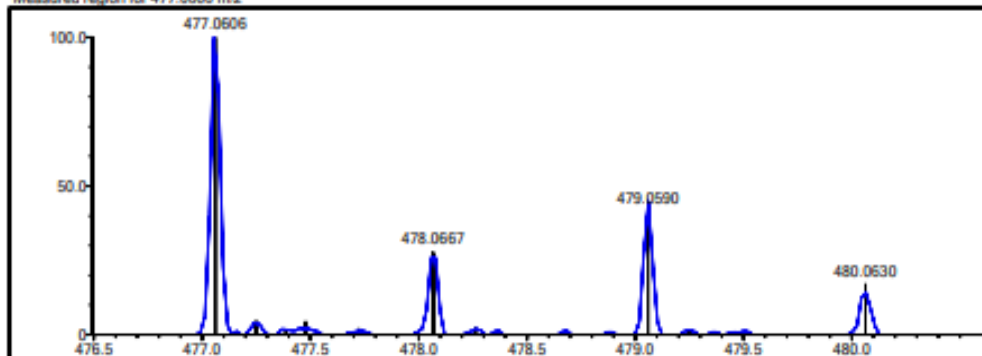
DBE Range: 0.0 - 23.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

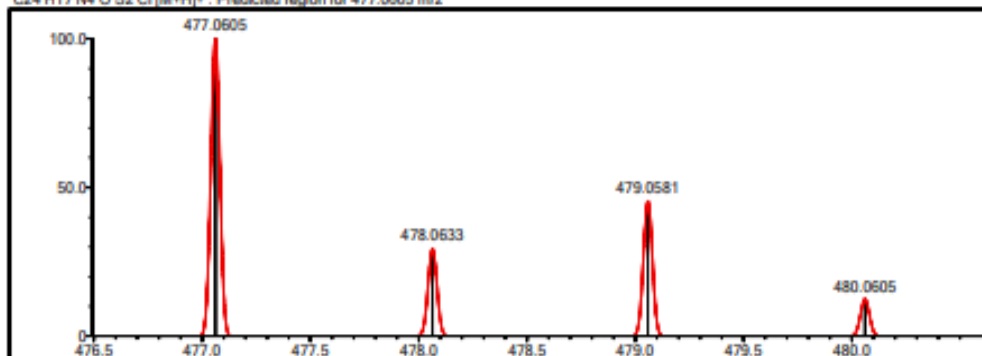
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.627 Scan#: 695



Measured region for 477.0605 m/z



C24 H17 N4 O S2 Cl (M+H)+ : Predicted region for 477.0605 m/z

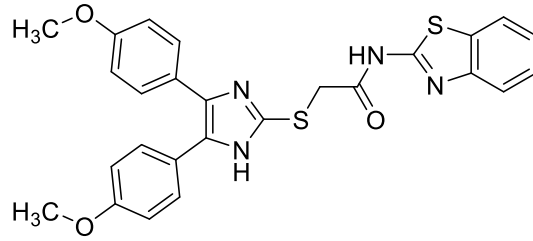


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	87.09	C24 H17 N4 O S2 Cl	[M+H] ⁺	477.0606	477.0605	0.1	0.21	87.09	18.0

Şekil 4.30. 5d bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.5. *N*-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-bis(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5e)

Metot D1'e göre (2b) ve (4c) bileşikleriyle %40 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Erime derecesi: 203-204°C.



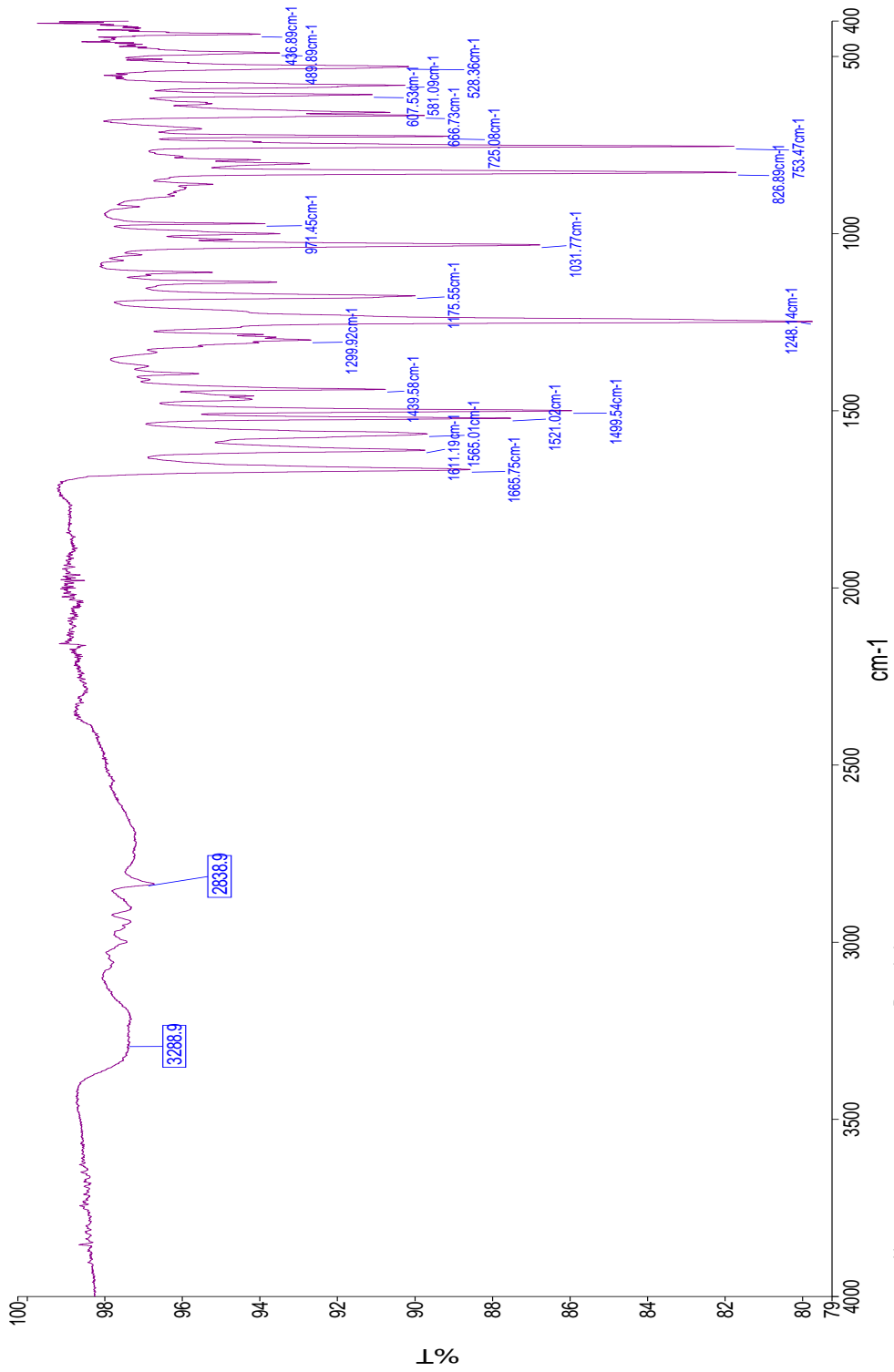
Şekil 4.31. *N*-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-bis(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetamit (5e) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3288 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3200-3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3100-3000 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2950-2880 (CH_2 gerilmeleri), 2000-1650 (aromatik overtonlar), 1665 (amide ait C=O gerilmesi), 1248 (C-O gerilimi), 853-826 (disübstitüe aromatik halka)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 13.01(s, 1H, Aromatik N-H), 12.64 (s, 1H, Amidik N-H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Bty 5-C), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Bty 8-C), 7.54 – 7.32 (m, 6H, Fenil 2-C, 6-C, Bty 6-C, 7-C), 7.08 – 6.78 (m, 4H, Fenil 3-C, 5-C), 4.19 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 6H, O- CH_3).

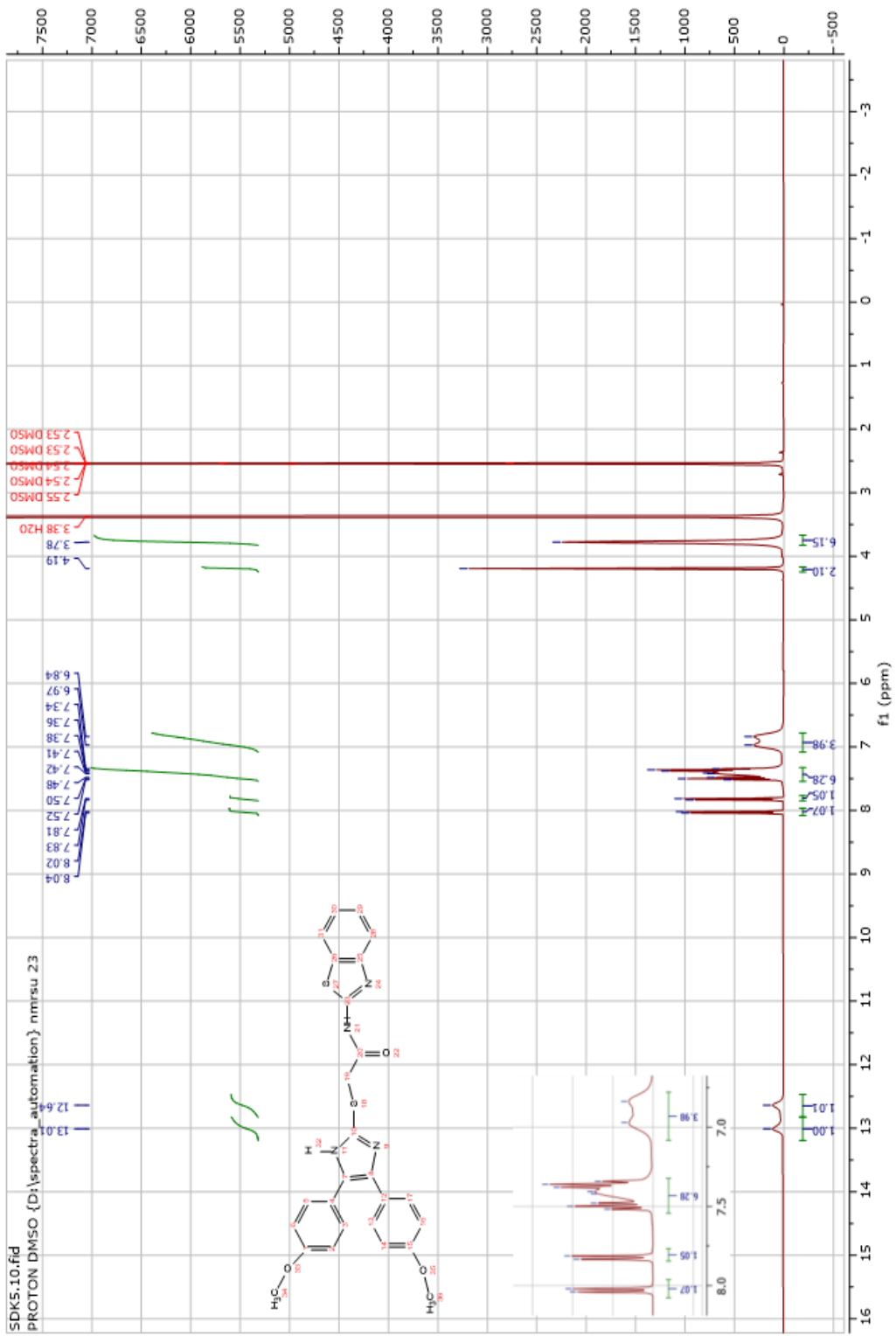
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) δ (ppm): 171.84 (Karbonil), 160.35 (Bty 2-C), 151.30 (Bty 4-C), 139.79 (İmidazol 2-C), 129.99, 126.66, 124.08, 122.24, 121.10, 116.62, 55.55-55.52 (O- CH_3), 36.77 (CH_2).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, hesaplanan: 503.1206, bulunan: 503.1217

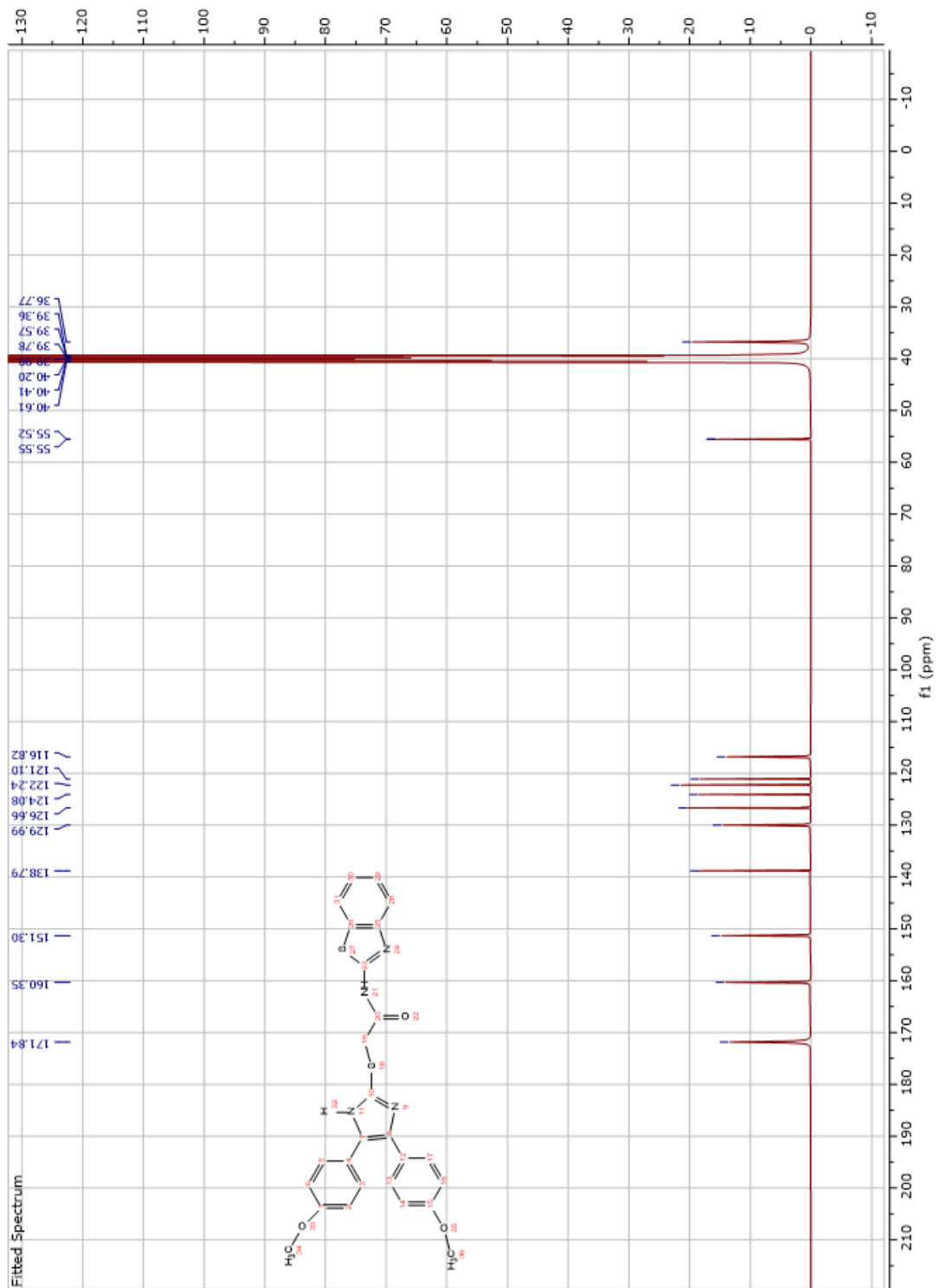


Name: medchem 824
 Description: Sample 824 By medchem Date Tuesday, February 21 2023

Şekil 4.32. 5e bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.33. 5e bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



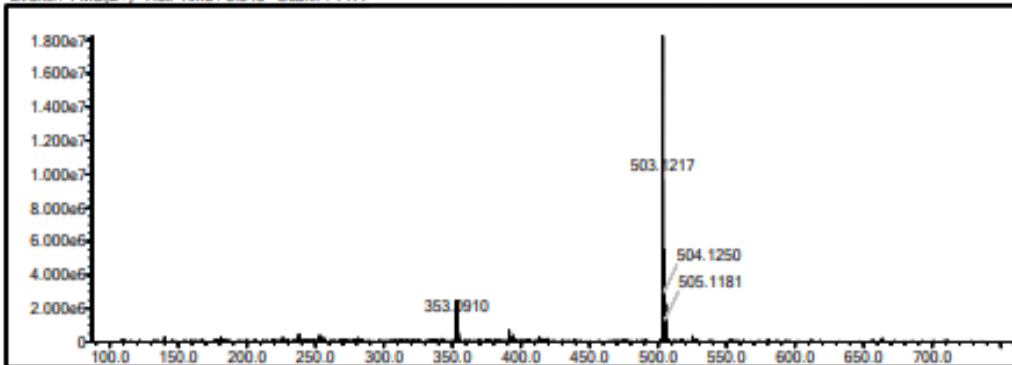
Şekil 4.34. 5e bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-5_407.lcd

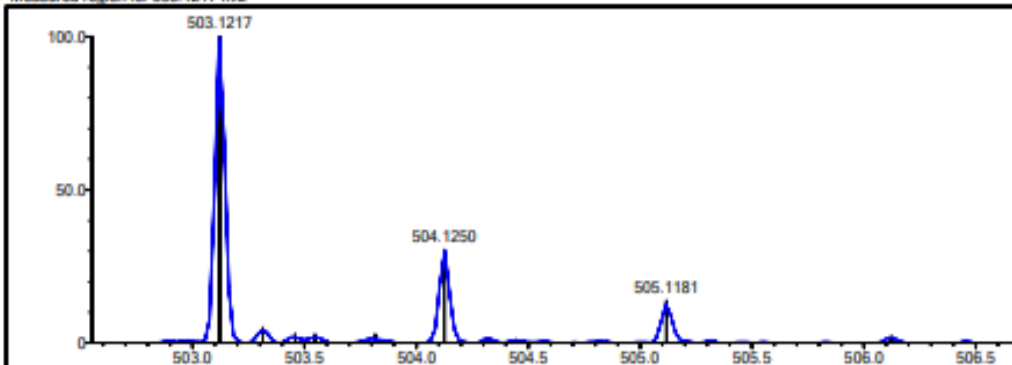
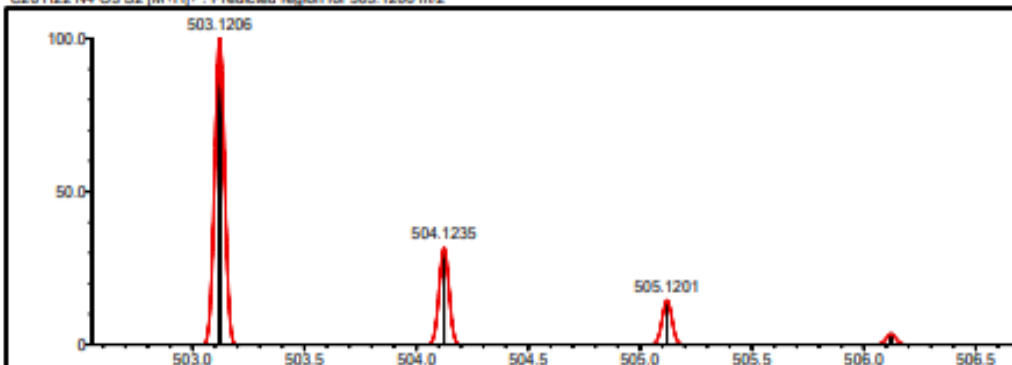
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 0.0 - 23.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 9.840 Scan#: 1477



Measured region for 503.1217 m/z

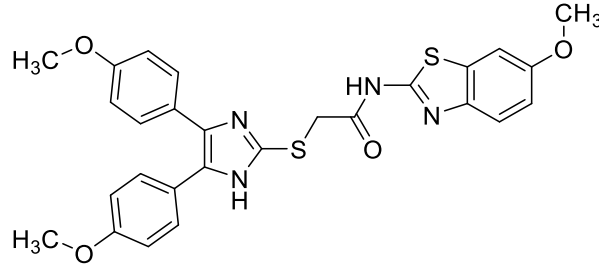
C26 H22 N4 O3 S2 [M+H]⁺: Predicted region for 503.1206 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isot	DBE
1	88.41	C26 H22 N4 O3 S2	[M+H] ⁺	503.1217	503.1206	1.1	2.19	91.12	18.0

Şekil 4.35. 5e bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.6. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzof[d]tiyazol-2-il)asetamit (5f)

Metot D1'e göre (2b) ve (3a) bileşikleriyle %52 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Erime derecesi: 199-200°C.



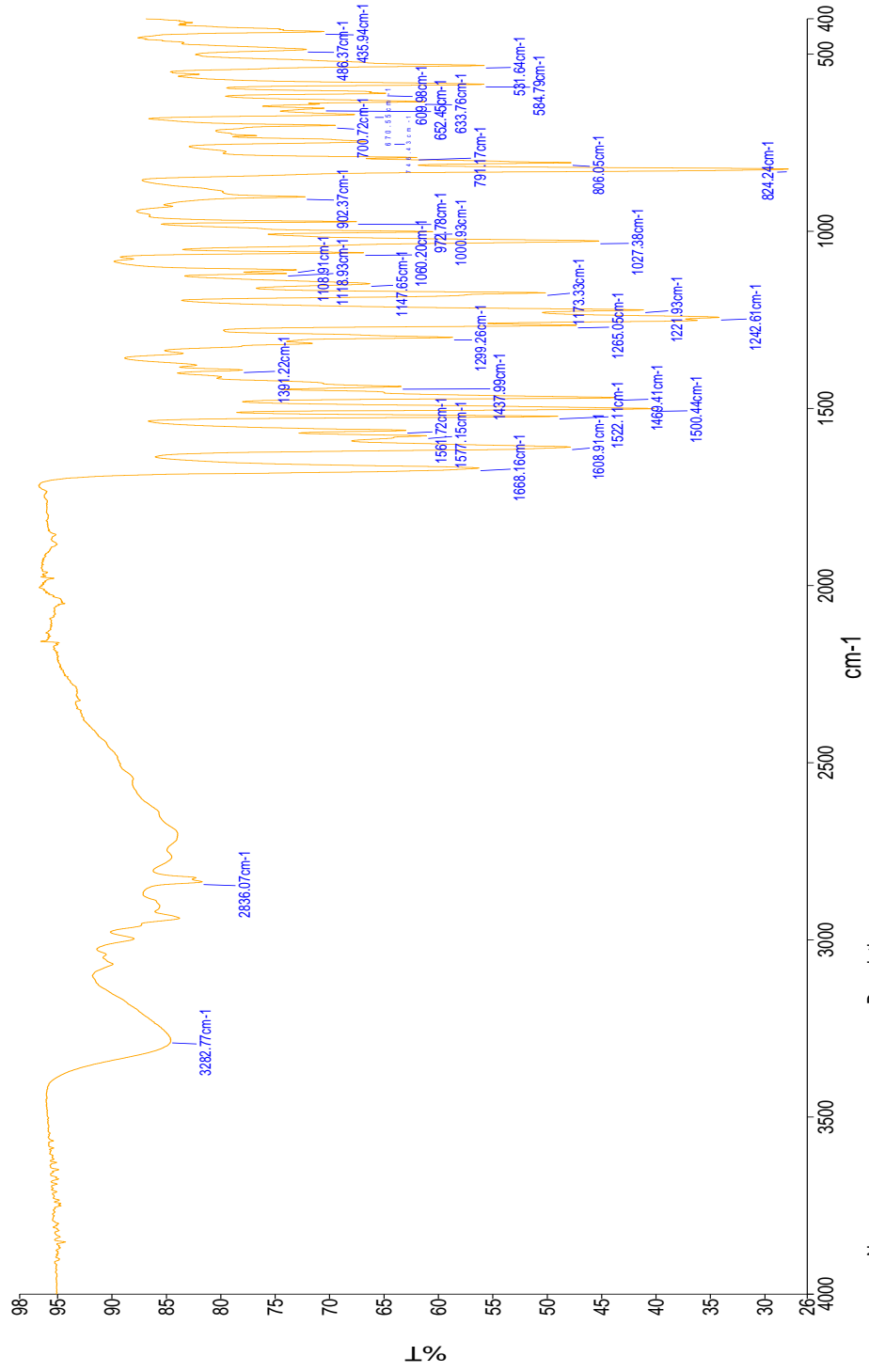
Şekil 4.36. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzof[d]tiyazol-2-il)asetamit (5f) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3282 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3200-3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3100-3000 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2950-2880 (CH_2 gerilmeleri), 2000-1650 (aromatik overtonlar), 1668 (amide ait C=O gerilmesi), 1242 (C-O gerilimi), 824-806 (disübstitüe aromatik halka)

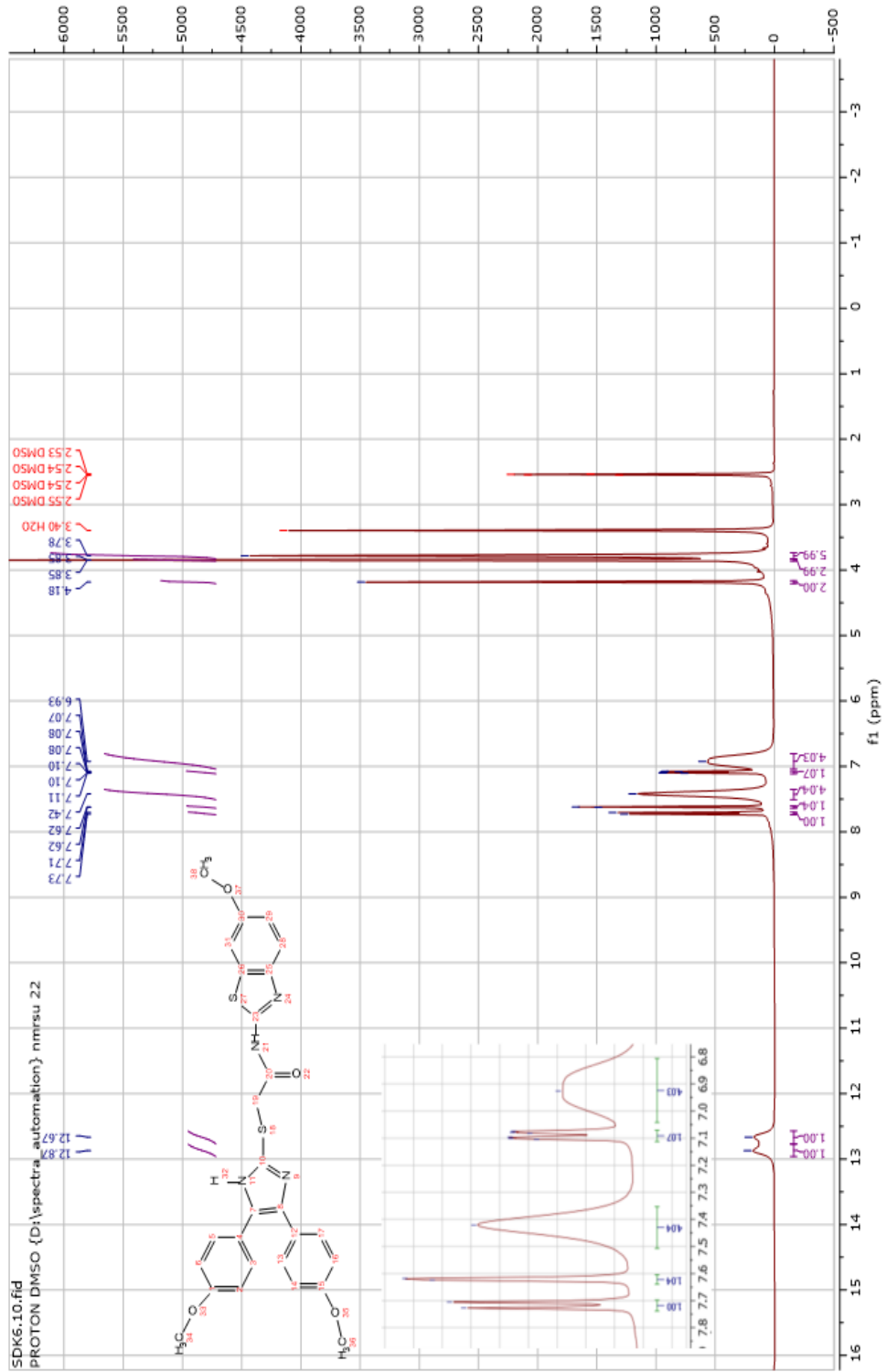
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.87 (s, 1H, aromatik N-H), 12.67 (s, 1H, amidik N-H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Bty 5-C), 7.62 (s, 1H, Bty 8-C), 7.42 (m, 4H, Fenil 2-C, 6-C), 7.11 – 7.07 (dd, 1H, Bty 6-C), 6.93 (m, 4H, Fenil 3-C, 5-C), 4.18 (s, 2H, CH_2), 3.86 – 3.84 (m, 3H, Bty halkasının üzerindeki O- CH_3), 3.78 (s, 6H, Fenil halkasının üzerindeki O- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168.48 (Karbonil), 156.66 (Bty 2-C), 156.30 (İmidazol 2-C), 154.73, 143.17, 138.84, 133.32, 128.93, 124.53, 121.71, 115.47, 114.33, 56.09 (O- CH_3), 55.53 (O- CH_3), 36.74 (CH_2).

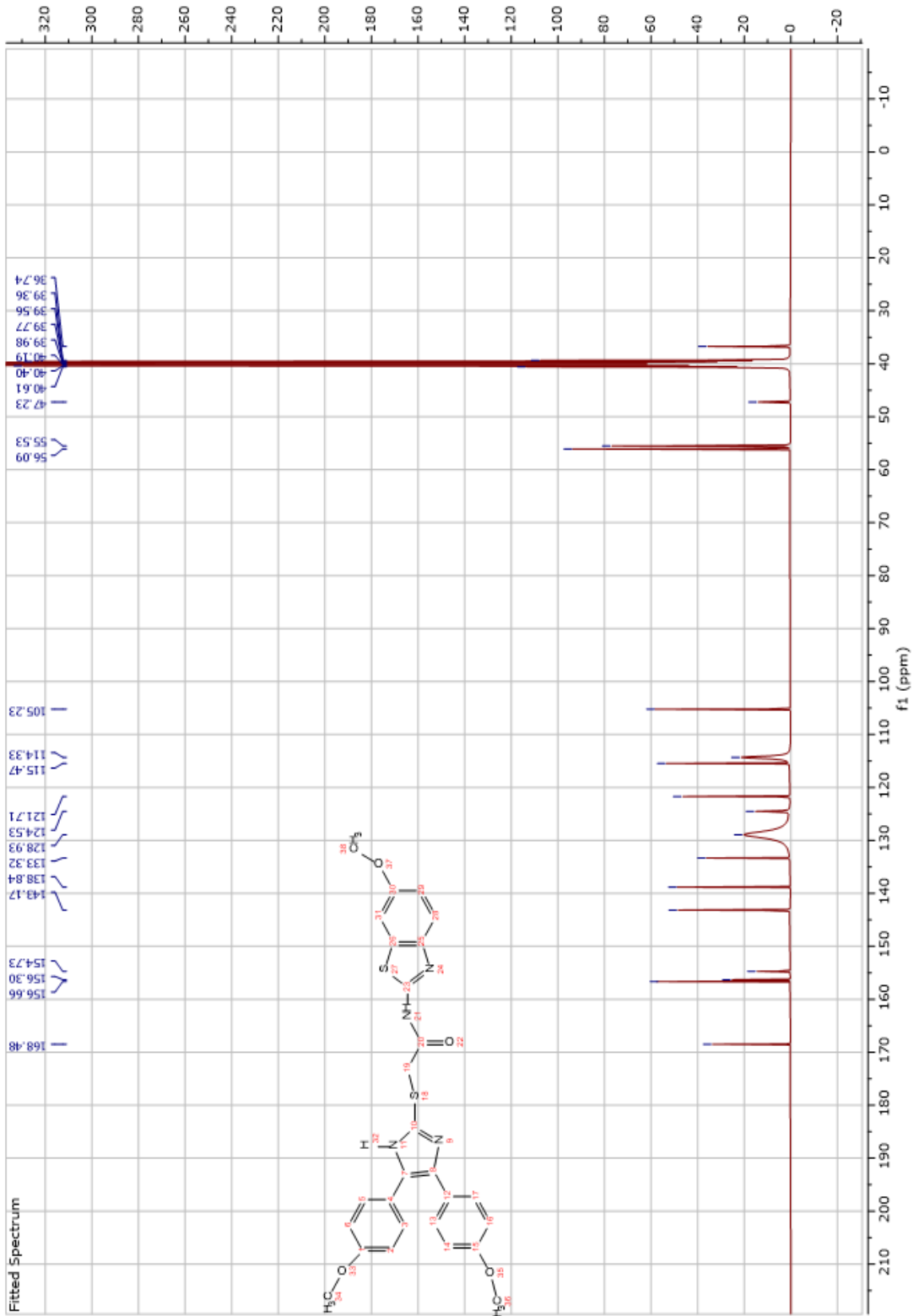
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, hesaplanan: 533.1312, bulunan: 533.1332.



Şekil 4.37. 5f bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.38. 5f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.39. 5f bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-6_408.lcd

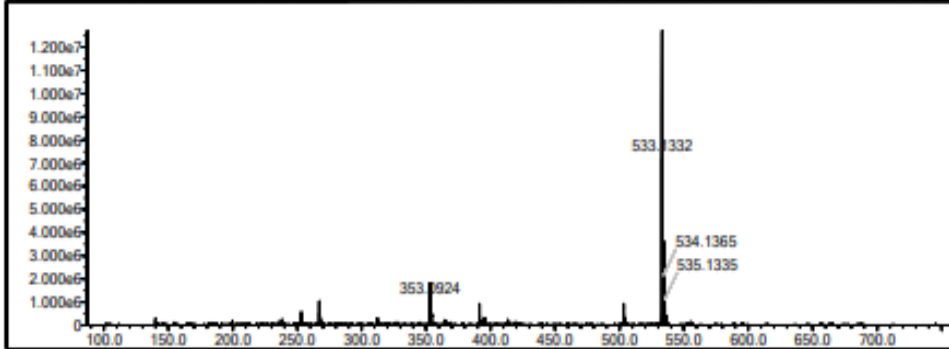
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

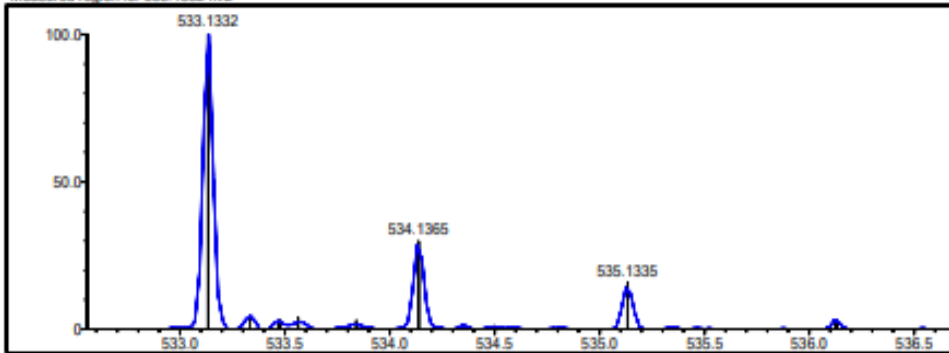
DBE Range: 0.0 - 23.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

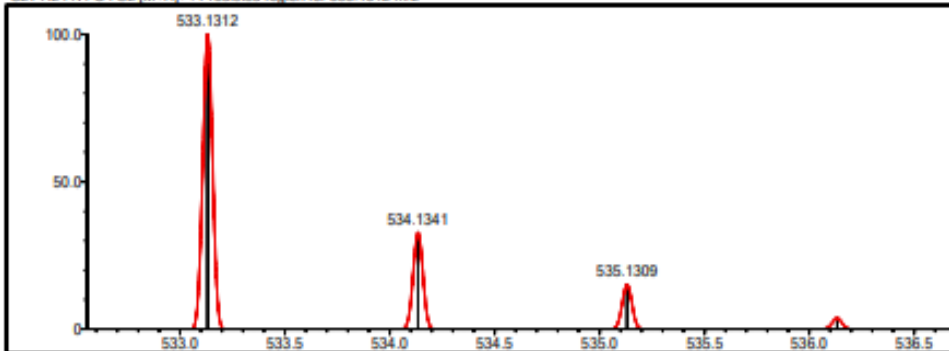
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 9.280 Scan#: 1393



Measured region for 533.1332 m/z



C27H24N4O4S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 533.1312 m/z

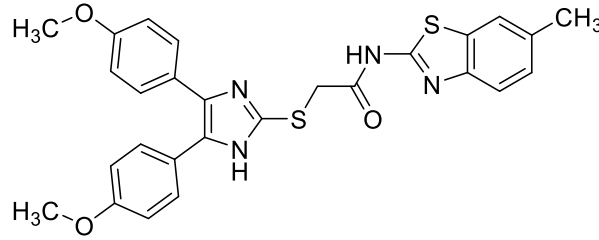


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	71.24	C27H24N4O4S2	[M+H] ⁺	533.1332	533.1312	2.0	3.75	76.50	18.0

Şekil 4.40. 5f bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.7. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-klorofenil)tiyazol (5g)

Metot D1'e göre (2b) ve (3b) bileşikleriyle %58 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Erime derecesi: 215-216°C.



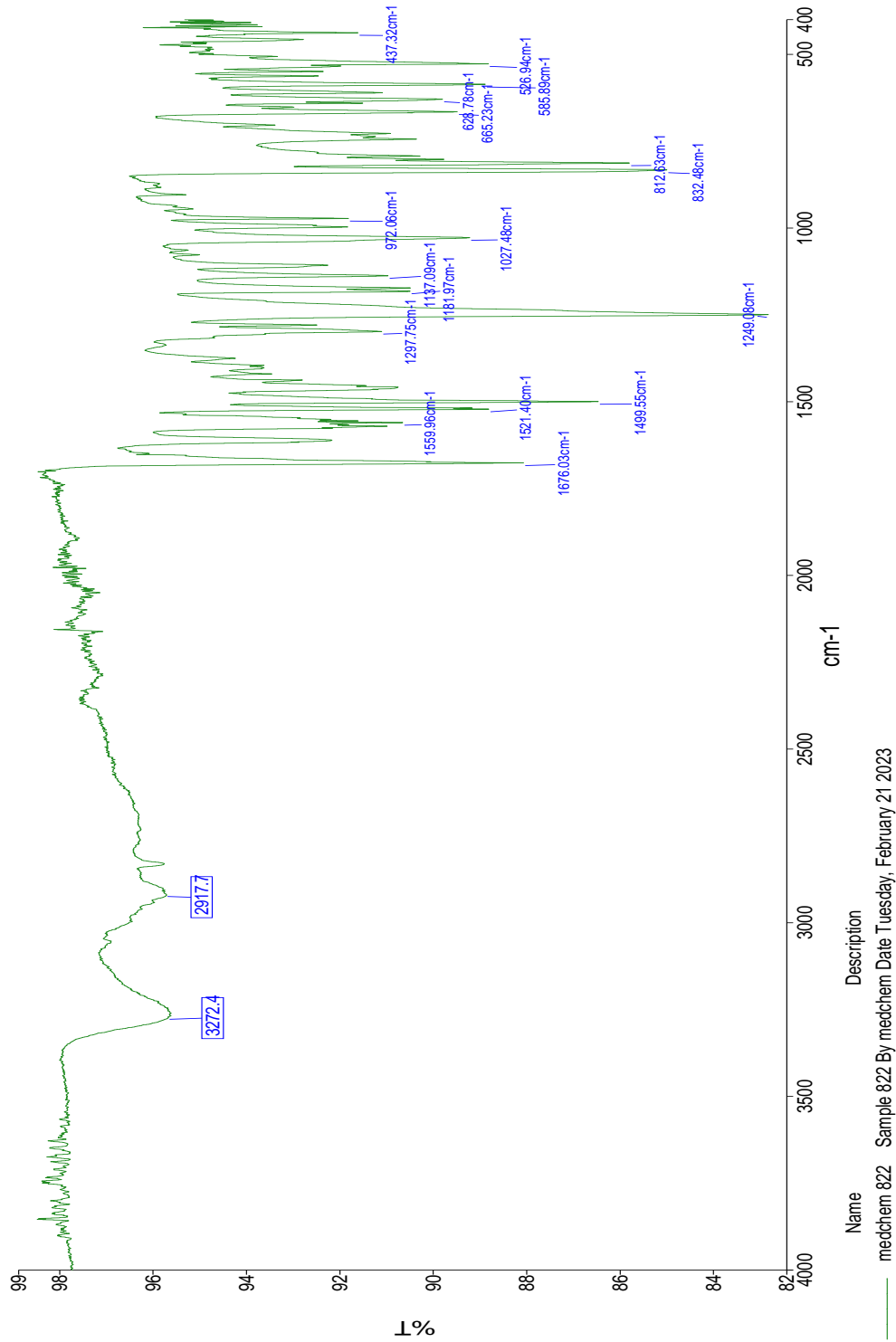
Şekil 4.41. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamid (5g) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3272 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3150-3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3000-2900 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2900-2800 (CH_2 gerilmeleri), 2000-1650 (aromatik overtonlar), 1676 (amide ait C=O gerilmesi), 1249 (C-O gerilimi), 832 - 812 (disübstitüe aromatik halka)

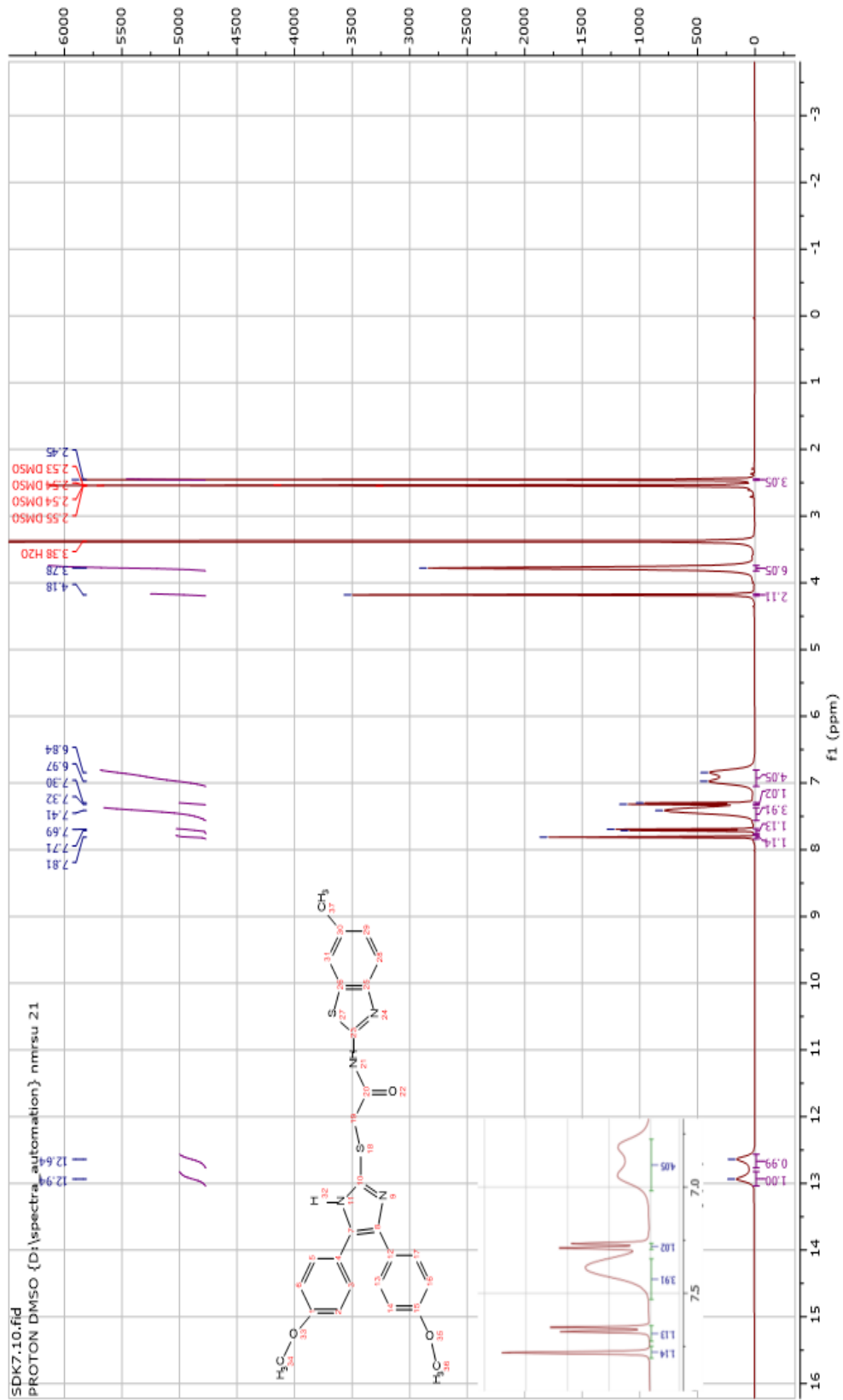
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.94 (s, 1H, Aromatik N-H), 12.64 (s, 1H, Amidik N-H), 7.81 (s, 1H, Bty 8-C), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Bty 5-C), 7.41 (m, 4H, Fenil 2-C, 6-C), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Bty 6-C), 7.05 – 6.81 (m, 4H, Fenil 3-C, 5-C), 4.18 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 6H, O- CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168.64 (Karbonil), 157.47 (Bty 2-C), 147.06 (İmidazol 2C), 138.81, 133.55, 132.14, 128.72, 127.93 121.82, 120.75, 114.41, 56.88 (O- CH_3), 55.53 (O- CH_3), 36.75 (CH_2), 21.46 (CH_3).

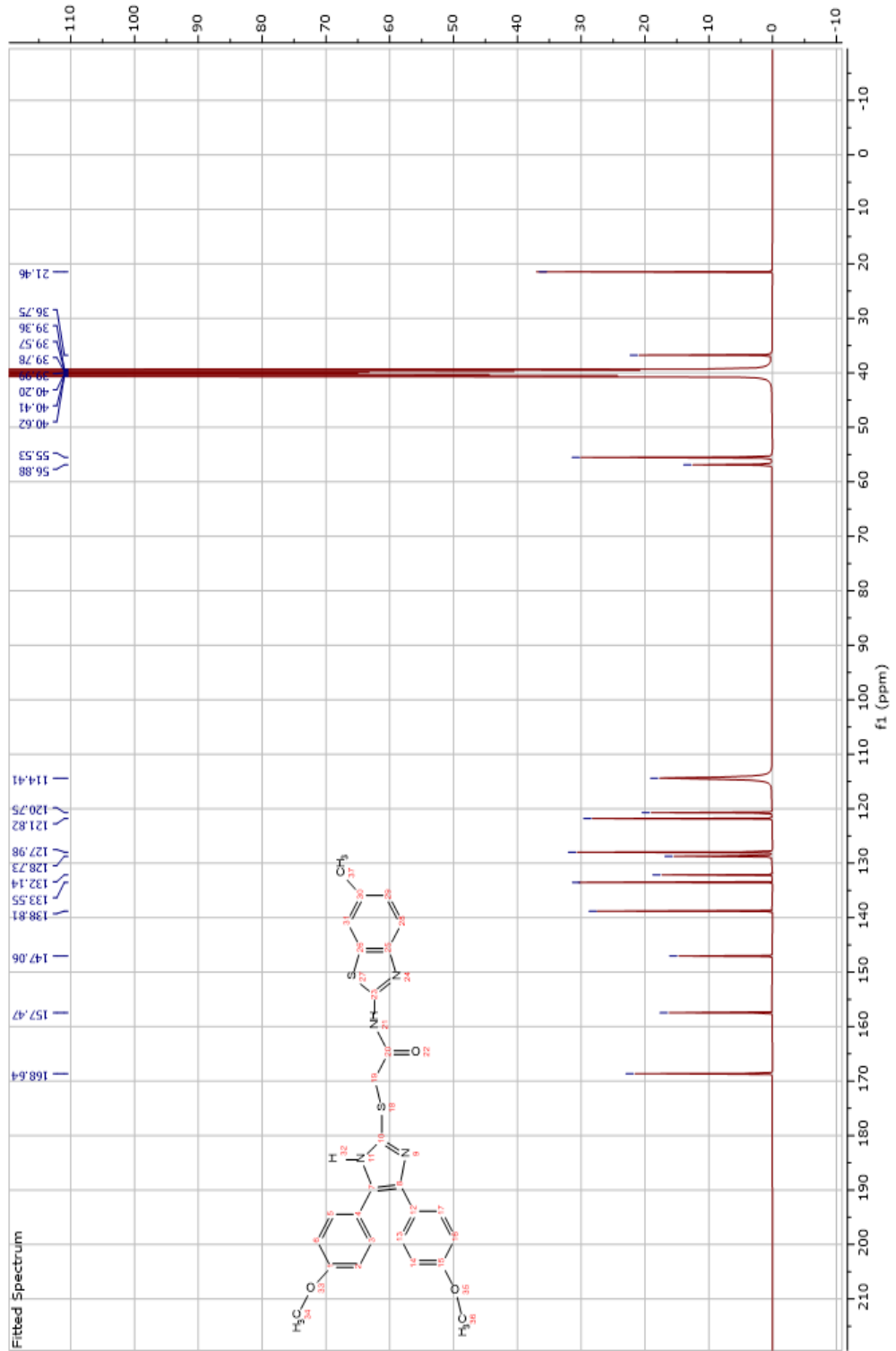
HRMS (ESI) (m/z) [M + 1]: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, hesaplanan: 517.1363, bulunan: 517.1386.



Şekil 4.42. 5g bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.43. 5g bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.44. 5g bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-7_409.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 23.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

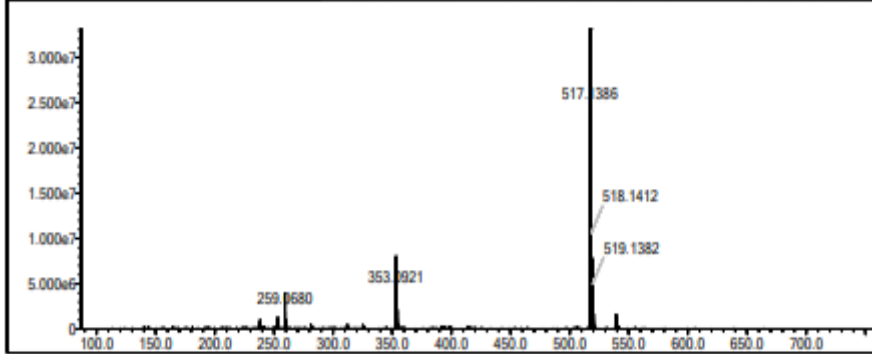
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

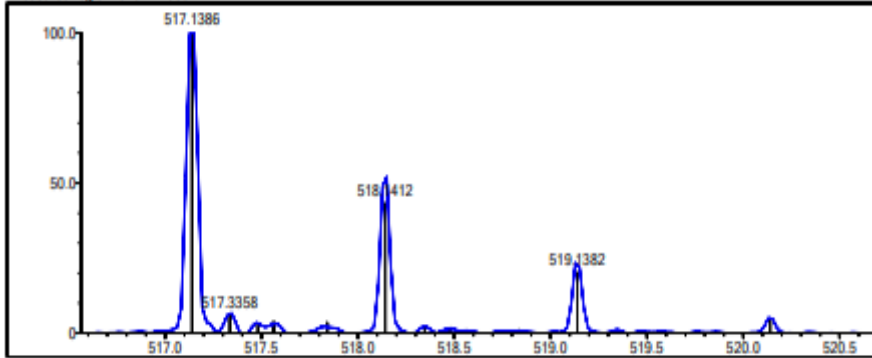
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

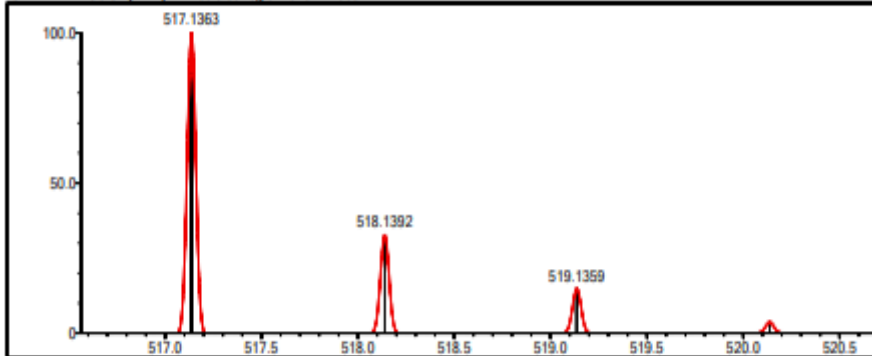
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.973 Scan#: 1497



Measured region for 517.1386 m/z



C27H24N4O3S2 [M+H]+ : Predicted region for 517.1363 m/z



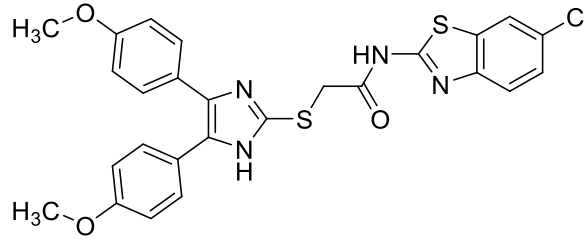
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	60.58	C27H24N4O3S2	[M+H] ⁺	517.1386	517.1363	2.3	4.45	66.30	18.0

Şekil 4.45. 5g bileşiğin HRMS spektrumu

4.1.2.8. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-klorobenzof[d]tiyazol-2-il)asetamit (5h)

Metot D1'e göre (2b) ve (3d) bileşikleriyle % 62 verim ile sentezlenmiştir.

Fiziksel görünüm: beyaz toz. Erime derecesi: 208-210 °C.



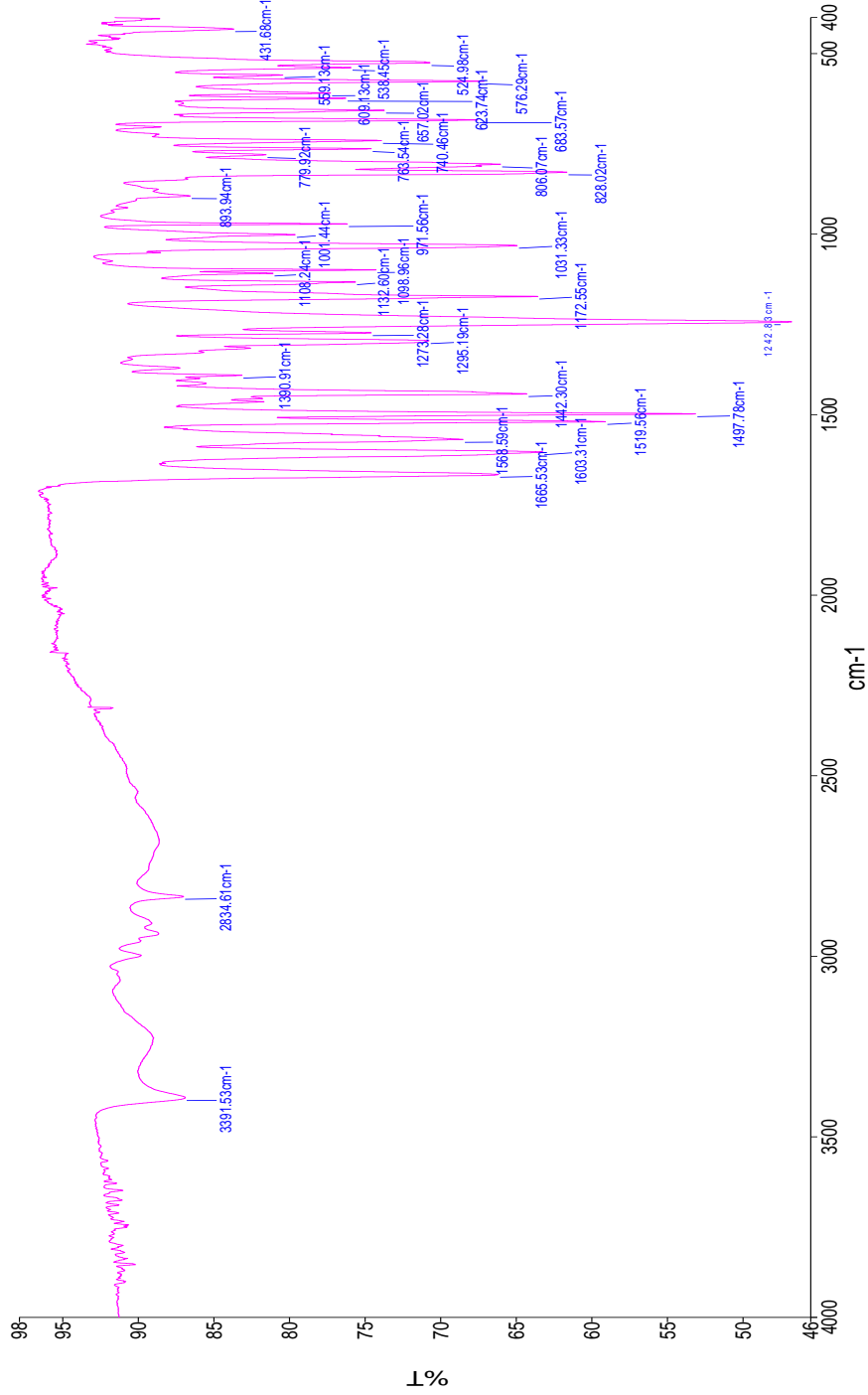
Şekil 4.46. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(6-klorobenzof[d]tiyazol-2-il)asetamit (5h) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3391 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3250-3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3000-2900 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2900-2800 (CH_2 gerilmeleri), 2000-1650 (Aromatik overtonlar), 1665 (Amide ait C=O gerilmesi), 1242 (C-O gerilimi), 828-806 (Disüstitüe aromatik halka)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 13.09 (s, 1H, Aromatik N-H), 12.67 (s, 1H, Amidik N-H), 8.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Bty 5-C), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Bty 8-C), 7.52 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, Bty 6-C), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, Fenil 2-C, 6-C), 6.90 (s, 4H, Fenil 3-C, 5-C), 4.19 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 6H, O- CH_3).

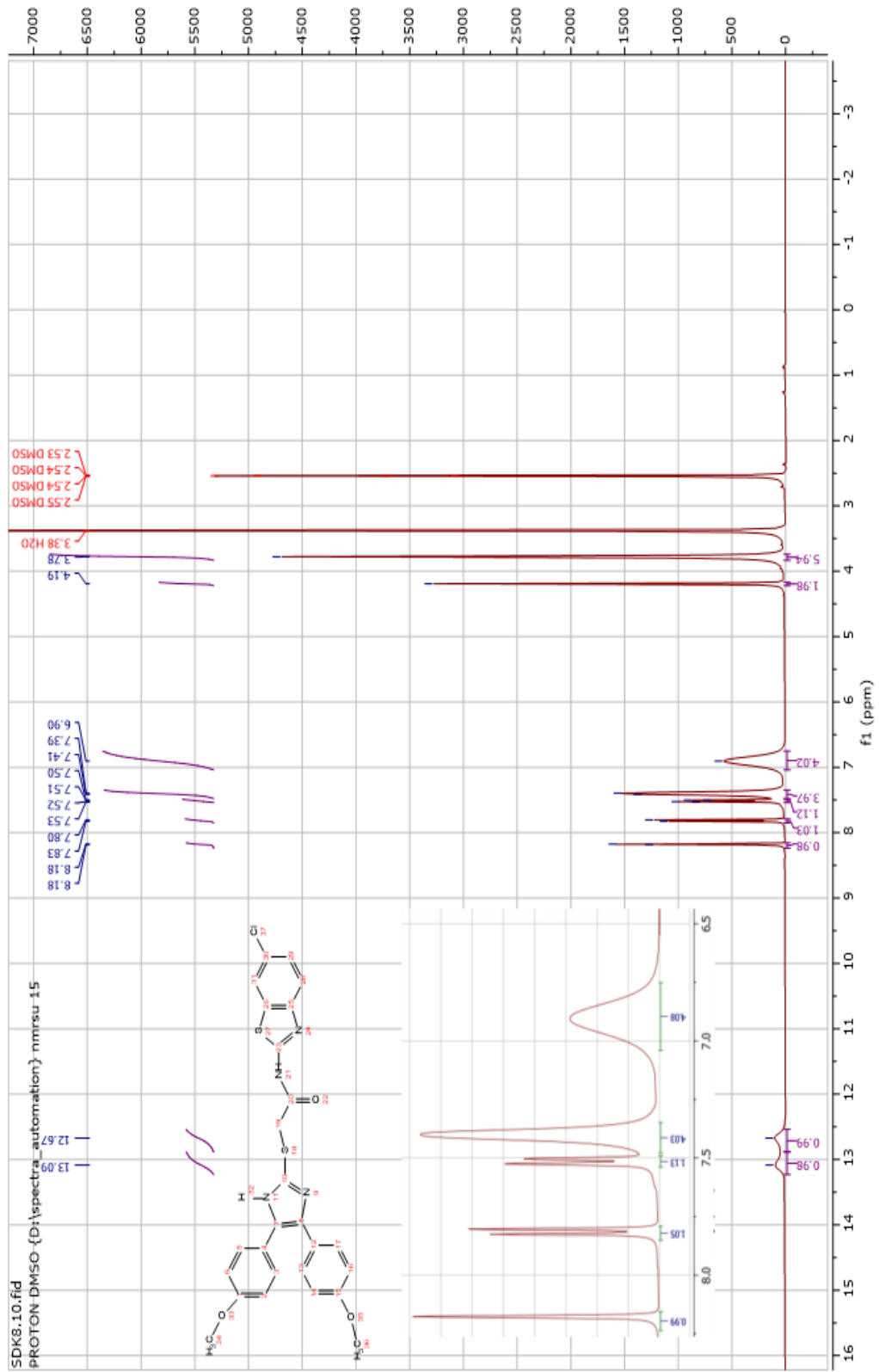
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 169.05 (Karbonil), 159.26 (Bty 2-C), 153.79 (İmidazol 2-C), 147.98, 138.71, 133.17, 128.12, 127.00, 123.80, 121.97, 117.87, 114.35, 103.45, 55.53 (O- CH_3), 36.74 (CH_2).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}$, hesaplanan: 537.0816, bulunan: 537.0839.

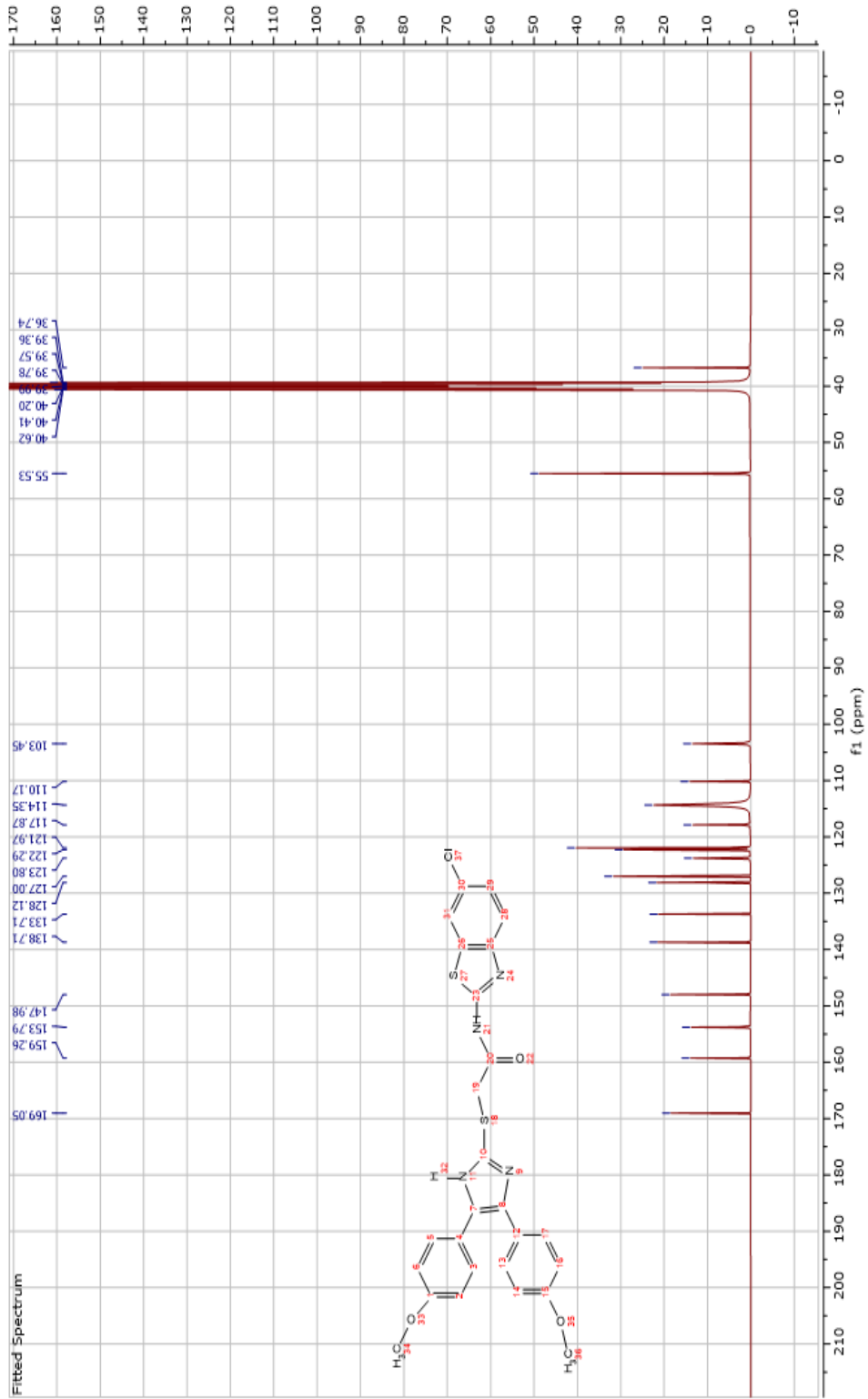


Name: medchem 821
 Description: Sample 821 By medchem Date Tuesday, February 21 2023

Şekil 4.47. 5h bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.48. **5h** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.49. 5h bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-9_411.lcd

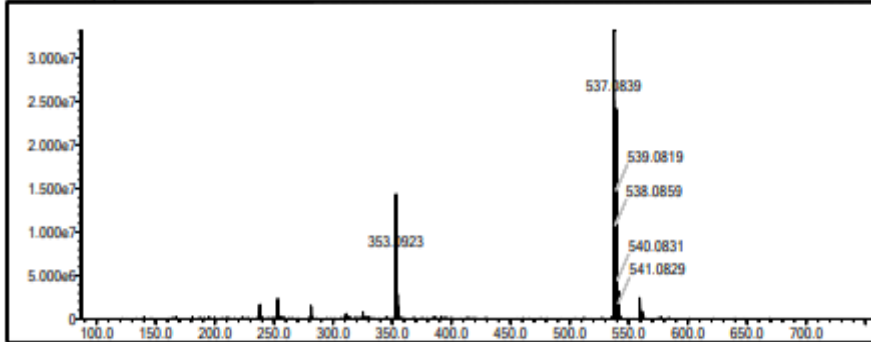
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	3	6	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	4	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

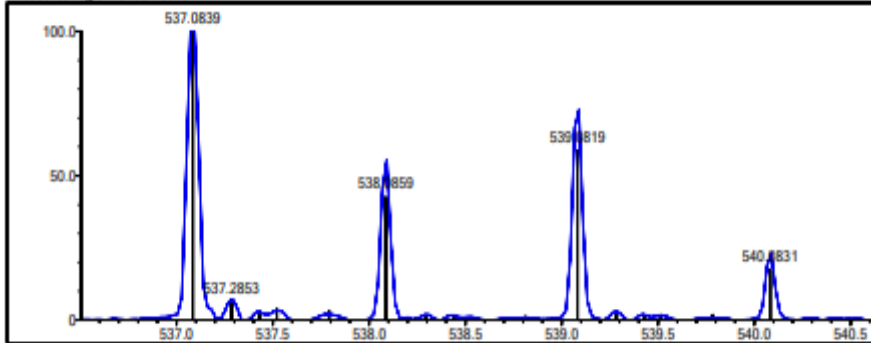
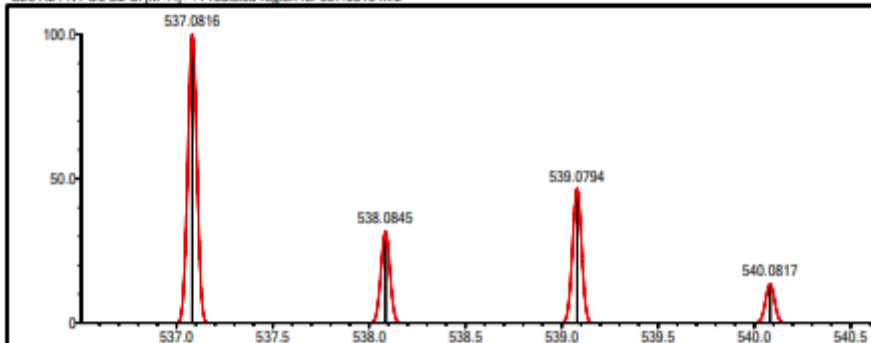
DBE Range: 11.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.827 Scan#: 275



Measured region for 537.0839 m/z

C26 H21 N4 O3 S2 Cl [M+H]⁺: Predicted region for 537.0816 m/z

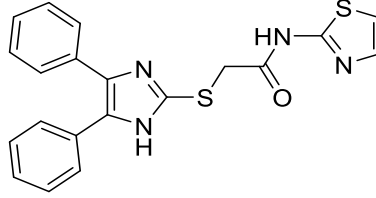
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	49.06	C26 H21 N4 O3 S2 Cl	[M+H] ⁺	537.0839	537.0816	2.3	4.28	53.43	18.0

Şekil 4.50. 5h bileşiminin HRMS spektrumu

4.1.2.9. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (5i)

Metot D2'ye göre (2a) ve (4a) bileşikleriyle %59 verimle sentezlenmiştir.

Fiziksel görünüş: beyaz toz. Erime derecesi: 218-219°C.



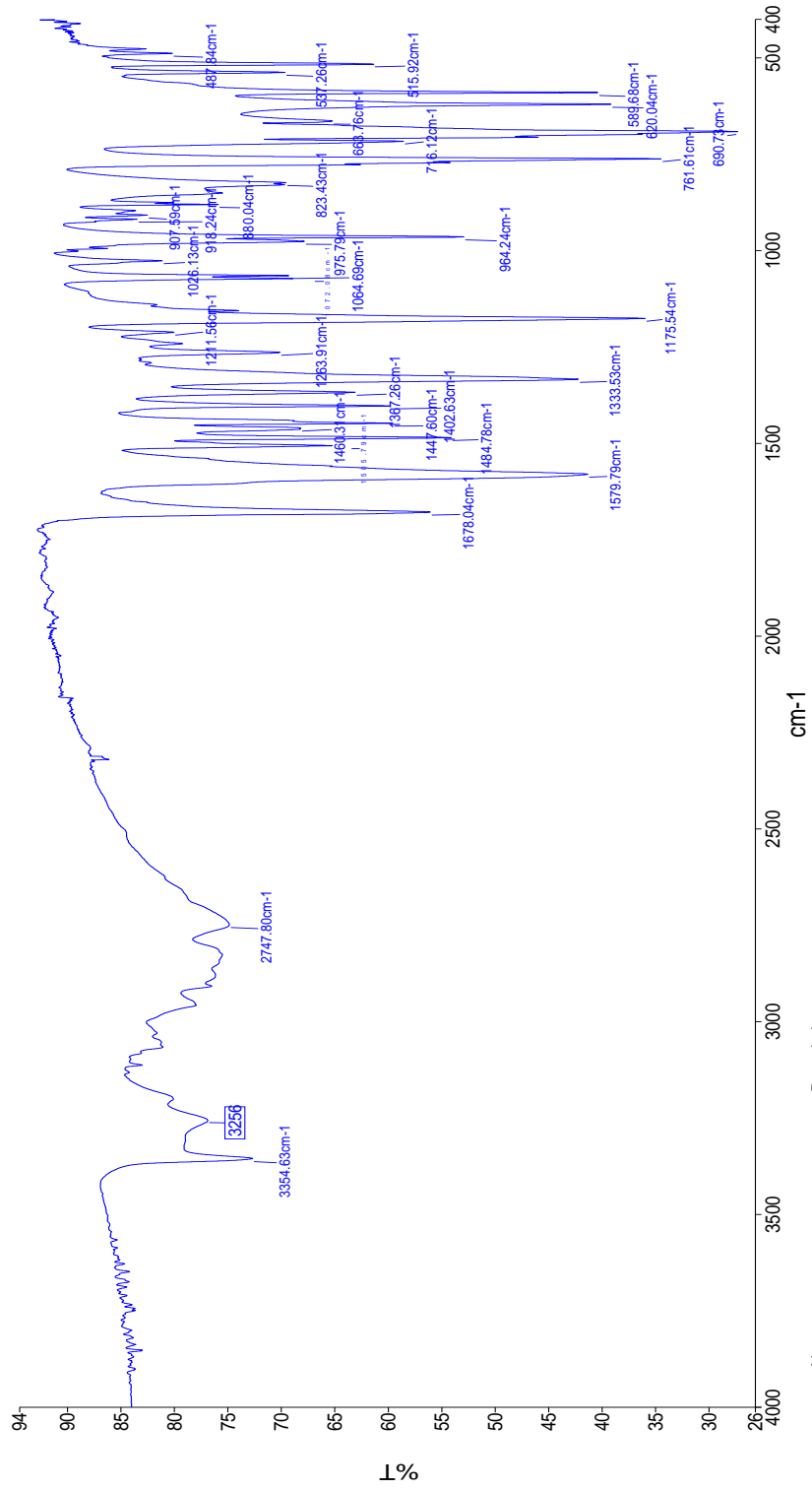
Şekil 4.51. 2-((4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (5i) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3354-3280 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3256-3200 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3000-2900 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2900-2800 (CH_2 gerilmeleri), 2000-1650 (Aromatik overtonlar), 1678 (Amide ait C=O gerilmesi), 761 ve 690 (Monosüstitüe aromatik halka).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.70 (s, 2H, Amidik ve aromatik N-H), 7.54 (d, 2H, Tiyazol 4-C), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H, Fenil 3-C, 5-C) 7.35 (m, 4H, Fenil 2-C, 4-C, 6-C), 7.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, Tiyazol 5-C), 4.18 (s, 2H, CH_2).

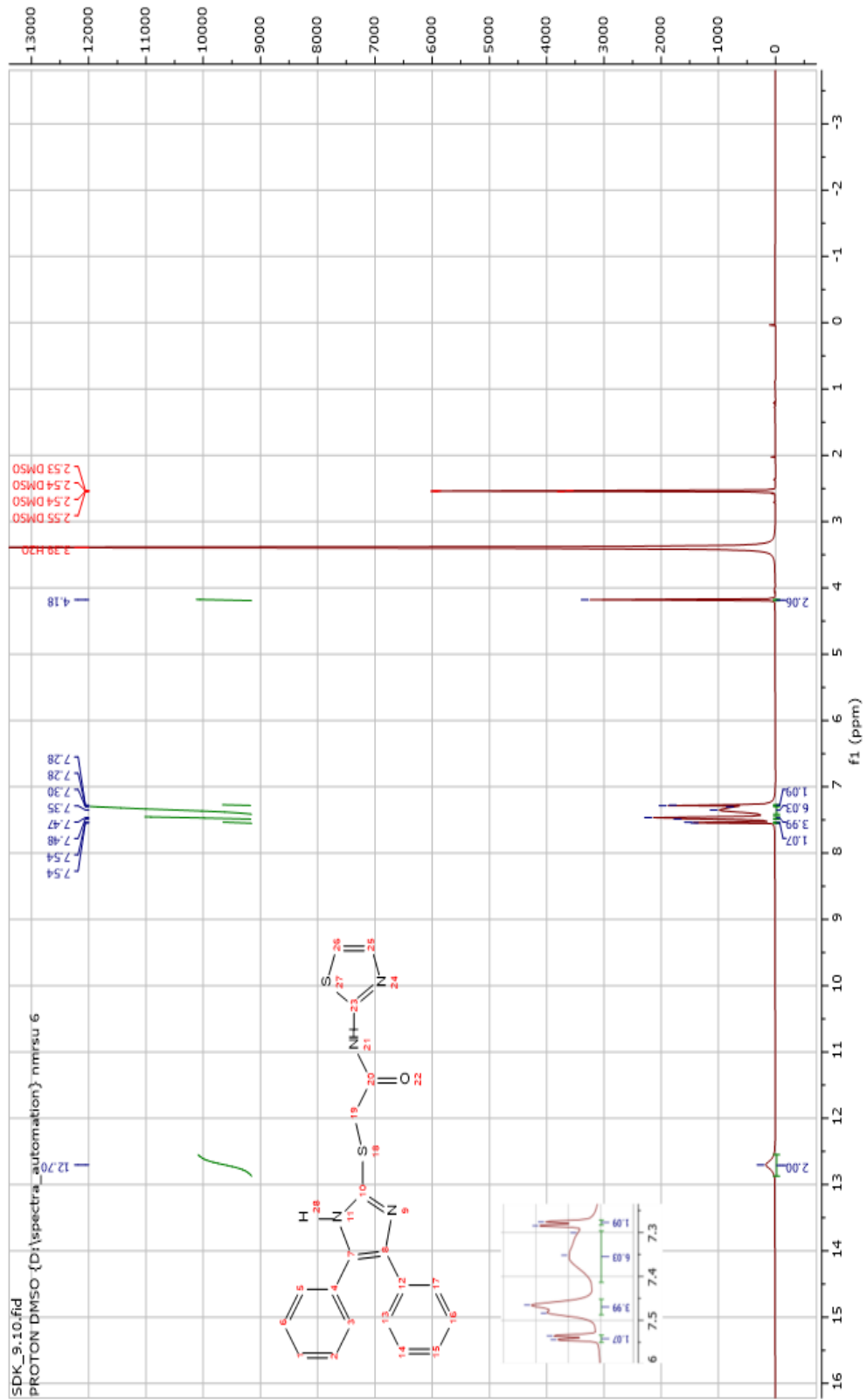
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 167.57 (Karbonil), 159.36 (Tiyazol 2-C), 157.61 (İmidazol 2-C), 149.36 (İmidazol 4-C, 5-C), 139.90, 138.26, 128.92, 127.96, 114.16 (Tiyazol 5-C), 103.33, 36.42 (CH_2).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$, hesaplanan: 393.0838, bulunan: 393.0854.

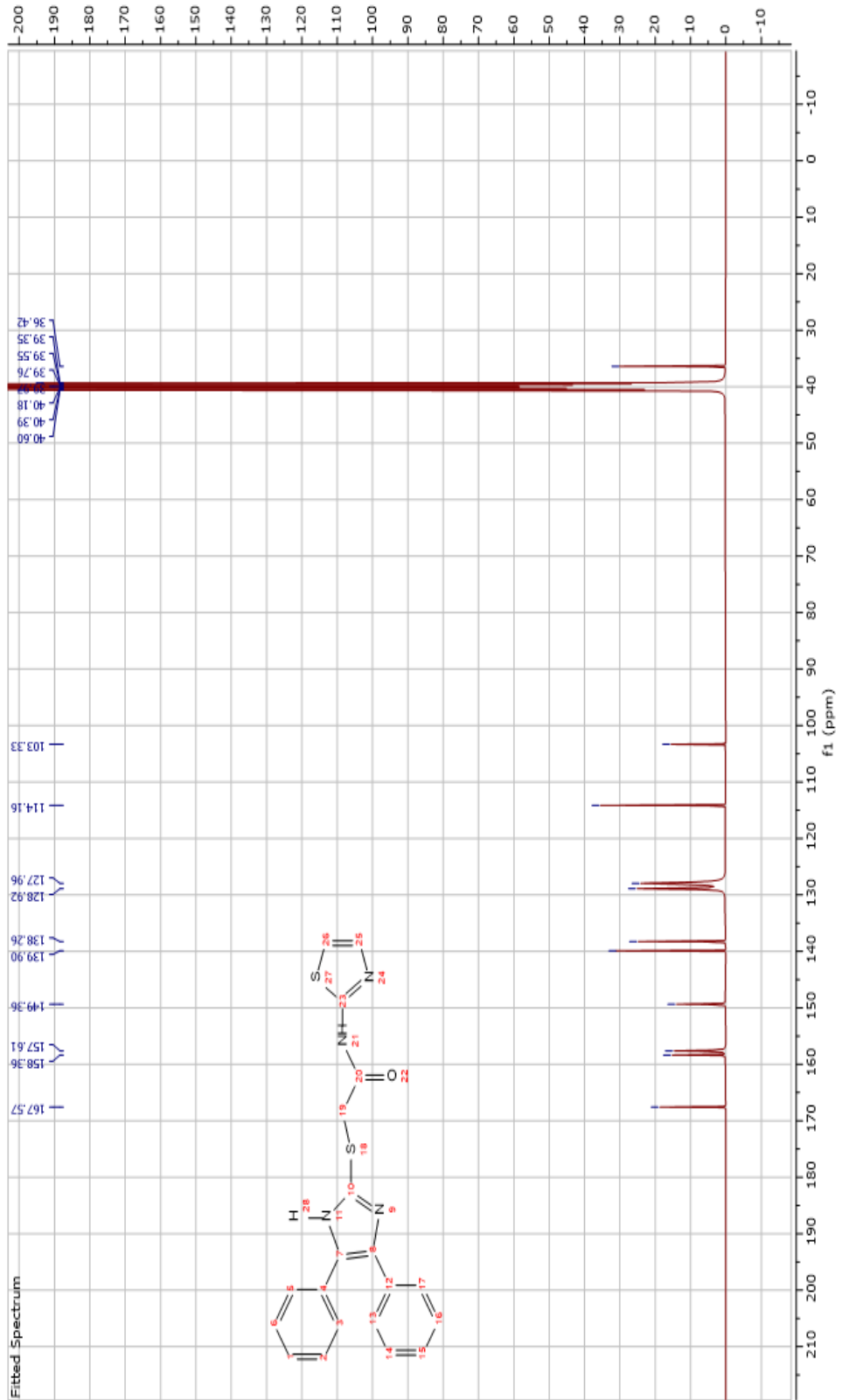


Name: medchem 820
 Description: Sample 820 By medchem Date Tuesday, February 21 2023

Şekil 4.52. 5i bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.53. 5i bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.54. 5i bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-10_412.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	6	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 11.0 - 30.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

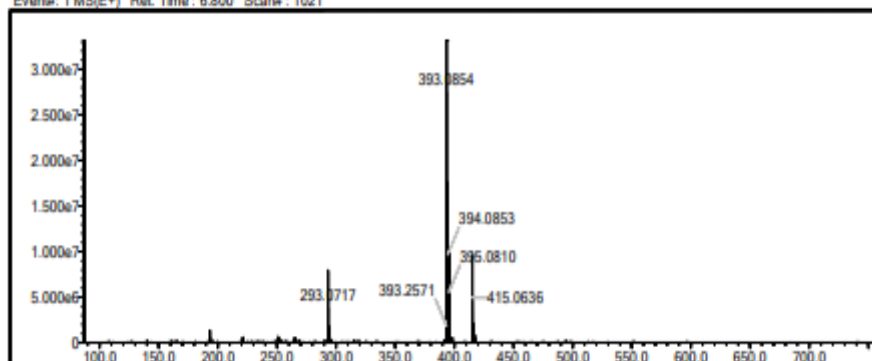
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

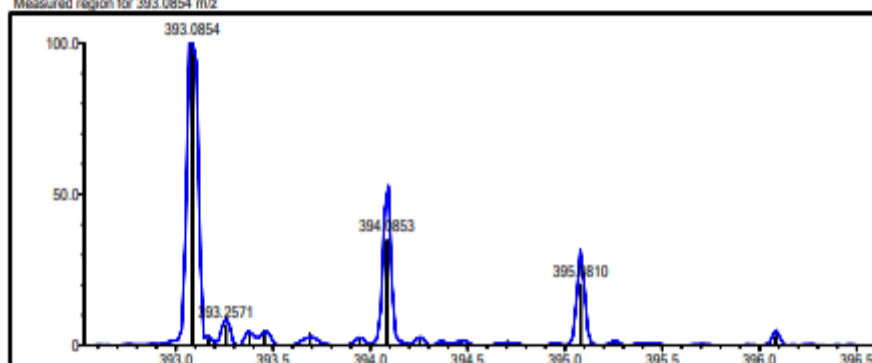
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

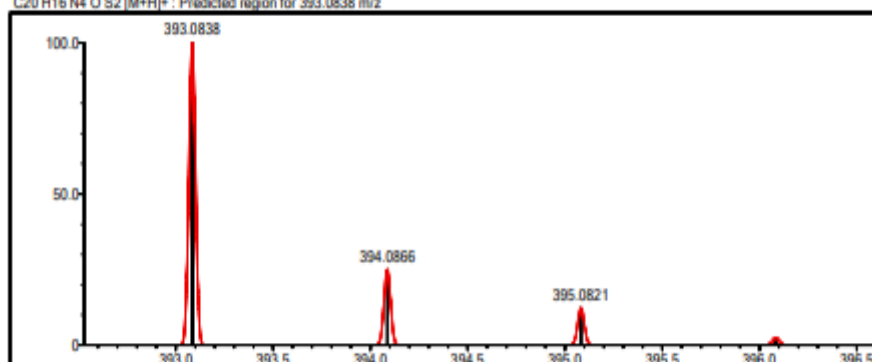
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.800 Scan#: 1021



Measured region for 393.0854 m/z



C20 H16 N4 O S2 (M+H)+ : Predicted region for 393.0838 m/z



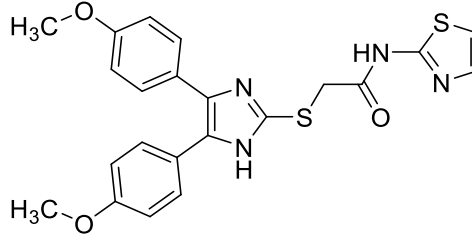
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	DI. (mDa)	DI. (ppm)	Iso	DBE
1	51.98	C20 H16 N4 O S2	(M+H)+	393.0854	393.0838	1.6	4.07	56.30	15.0

Şekil 4.55. Si bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.10. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamid (5j)

Metot D2'ye göre (2b) ve (4a) bileşikleriyle % 48 verimle sentezlenmiştir.

Fiziksel görünüş: beyaz toz. Erime derecesi: 222-223°C.



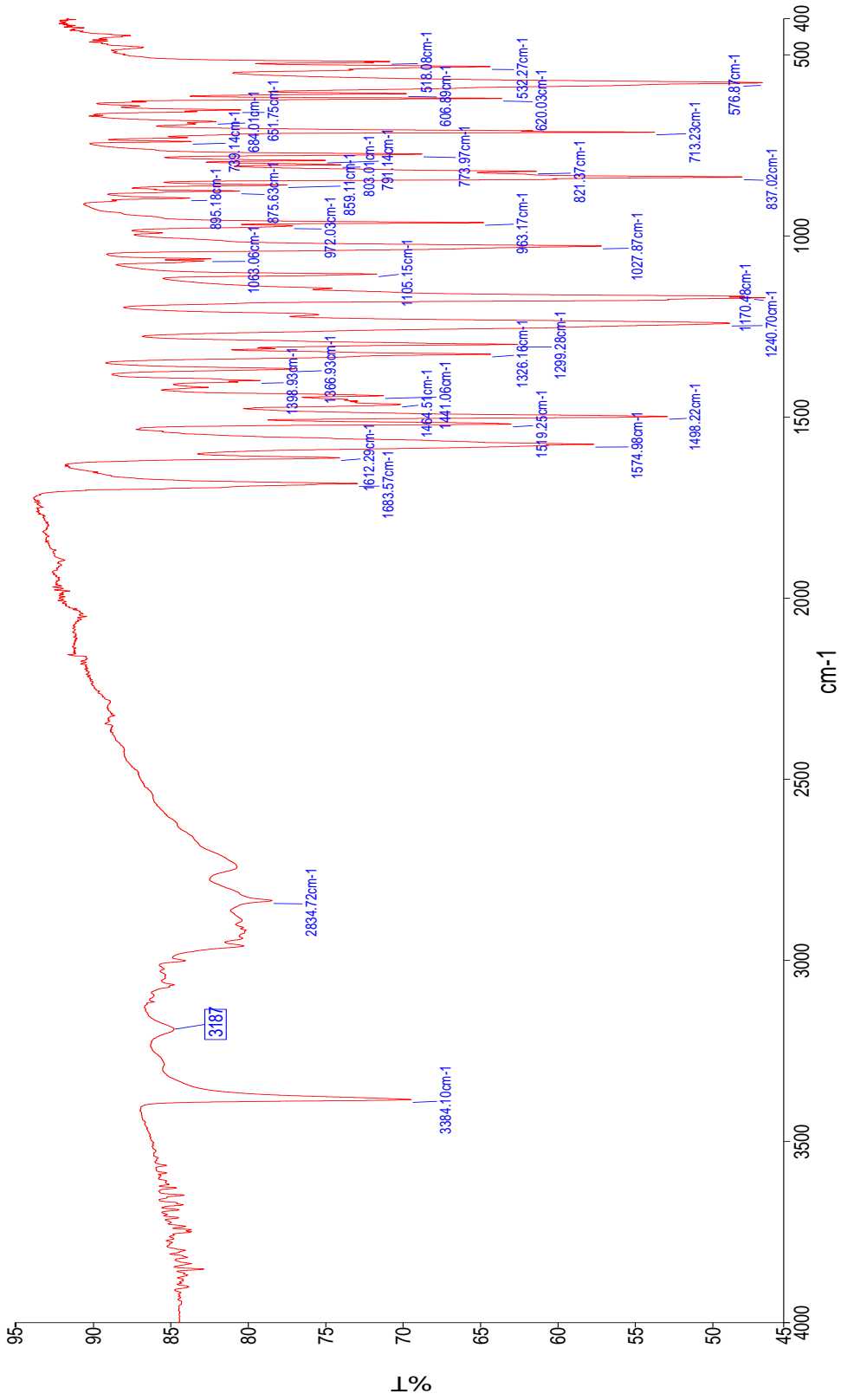
Şekil 4.56. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamid (5j) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3384 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3187 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3000-2900 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2900-2800 (CH_2 ve CH_3 gerilmeleri), 2000-1650 (Aromatik overtonlar), 1574 (Amide ait C=O gerilmesi), 1240 (C-O gerilmesi), 837-821 (Disüstitüe aromatik halka).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.65 (s, 2H, Amidik N-H ve aromatik N-H), 7.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, Tiyazol 4-C), 7.47 – 7.35 (m, 4H, Fenil 2-C, 6-C), 7.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, Tiyazol 5-C), 6.93 (s, 4H, Fenil 3-C, 5-C), 4.14 (s, 2H, CH_2), 3.79 (s, 6H, O- CH_3).

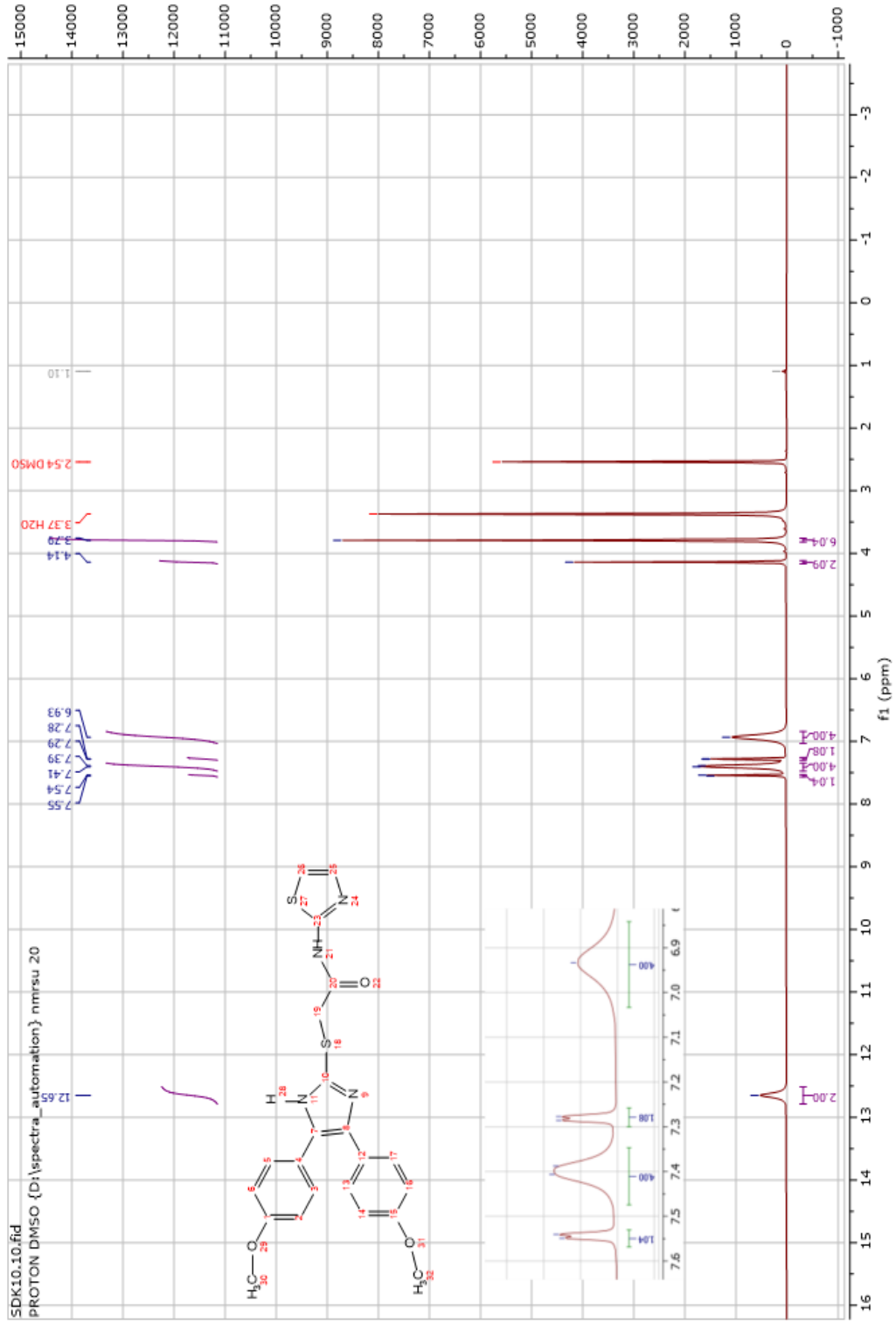
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 167.66 (Karbonil), 158.35 (Tiyazol 2-C), 153.24 (İmidazol 2-C), 148.12, 144.85 (İmidazol 4-C, 5-C), 138.85, 138.28, 114.16 (Tiyazol 5-C), 55.55 (O- CH_3), 36.56 (CH_2).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, hesaplanan: 453.1054, bulunan: 453.1092.

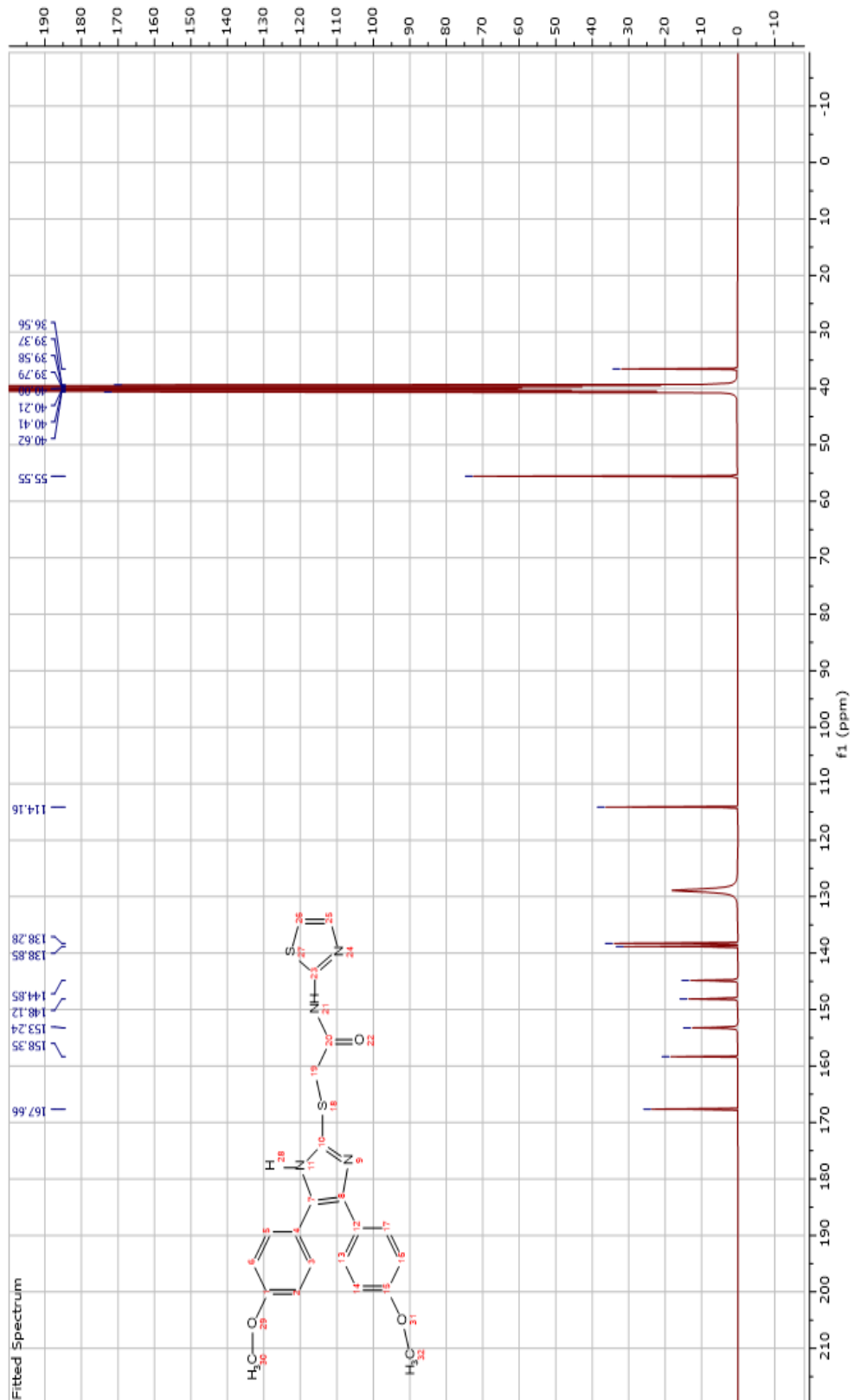


Name: medchem 819
 Description: Sample 819 By medchem Date Tuesday, February 21 2023

Şekil 4.57. 5j bileşiminin IR spektrumu



Şekil 4.58. 5j bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.59. 5j bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\10_1.lcd

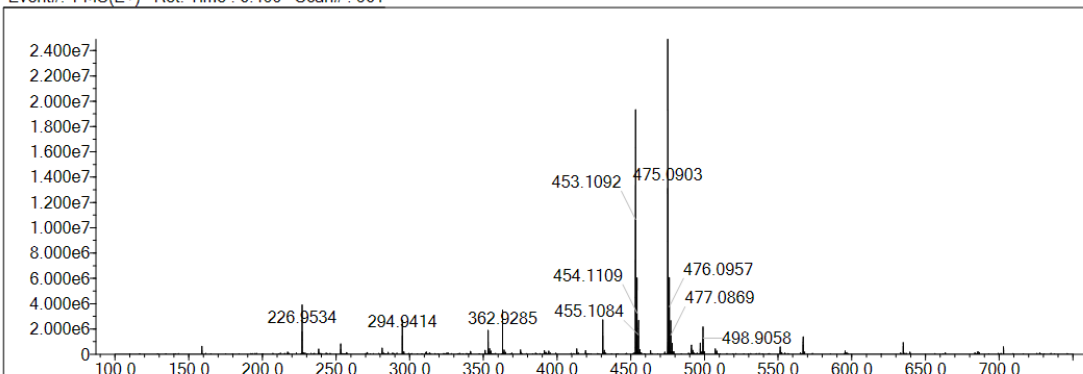
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

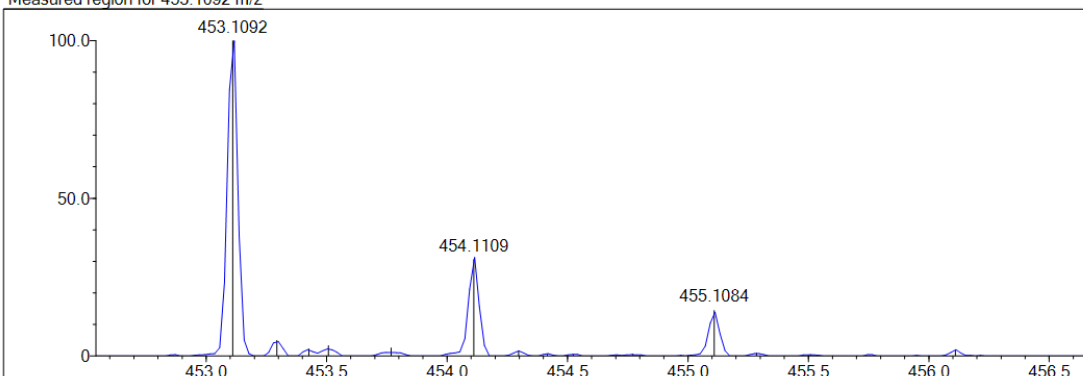
DBE Range: 0.0 - 40.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

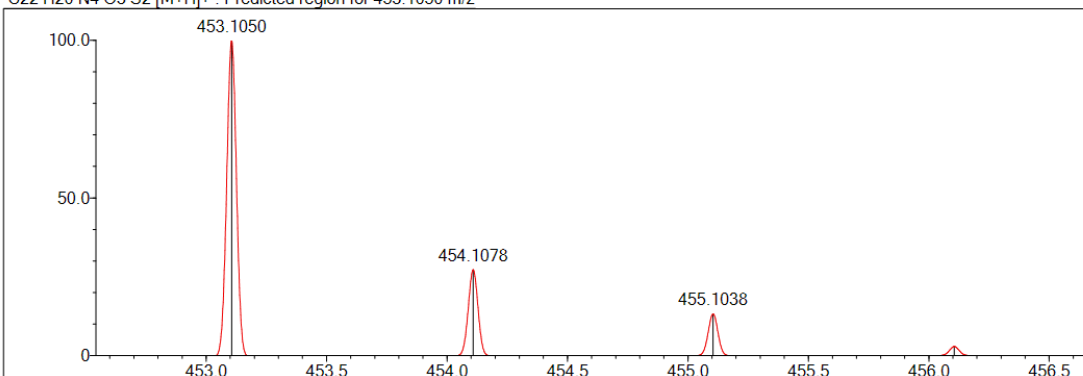
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.400 Scan#: 961



Measured region for 453.1092 m/z



C22 H20 N4 O3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 453.1050 m/z

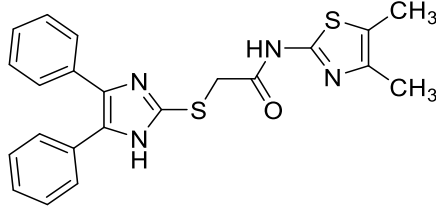


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
8	35.01	C22 H20 N4 O3 S2	[M+H] ⁺	453.1092	453.1050	4.2	9.27	74.02	15.0

Şekil 4.60. 5j bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.11. *N*-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetamid (5k)

Metot D2'ye göre (2a) ve (4b) bileşikleriyle % 48 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Erime derecesi: 173°C.



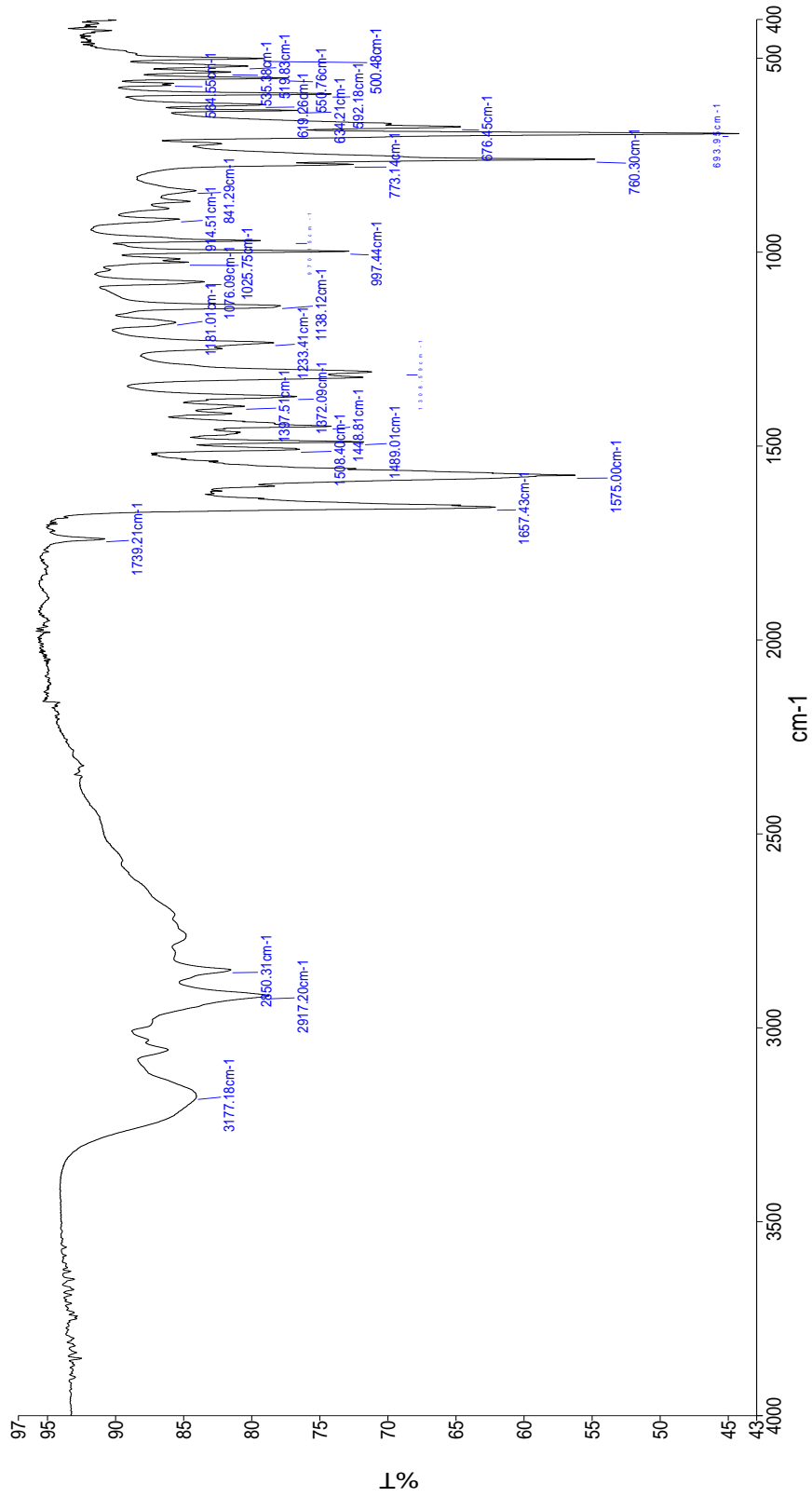
Şekil 4.61. *N*-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetamid (5k) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3300-3150 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3100 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3000-2900 (C=C-H Aromatik gerilmeleri), 2900-2800 (CH_2 ve CH_3 gerilmeleri), 2000-1650 (Aromatik overtonlar), 1657 (Amide ait C=O gerilmesi), 760 ve 693 (Monosüstitüe aromatik halka).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.75 (s, 1H, İmidazole ait N-H), 12.46 (s, 1H, Amide ait N-H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fenil 4-C), 7.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H, Fenil 2-C, 6-C), 7.30 (q, $J = 4.4$ Hz, 4H, Fenil 3-C, 5-C), 4.12 (s, 2H, CH_2), 2.28 (s, 3H, Tiyazolün 4. konumundaki CH_3), 2.21 (s, 3H, Tiyazolün 5. konumundaki CH_3).

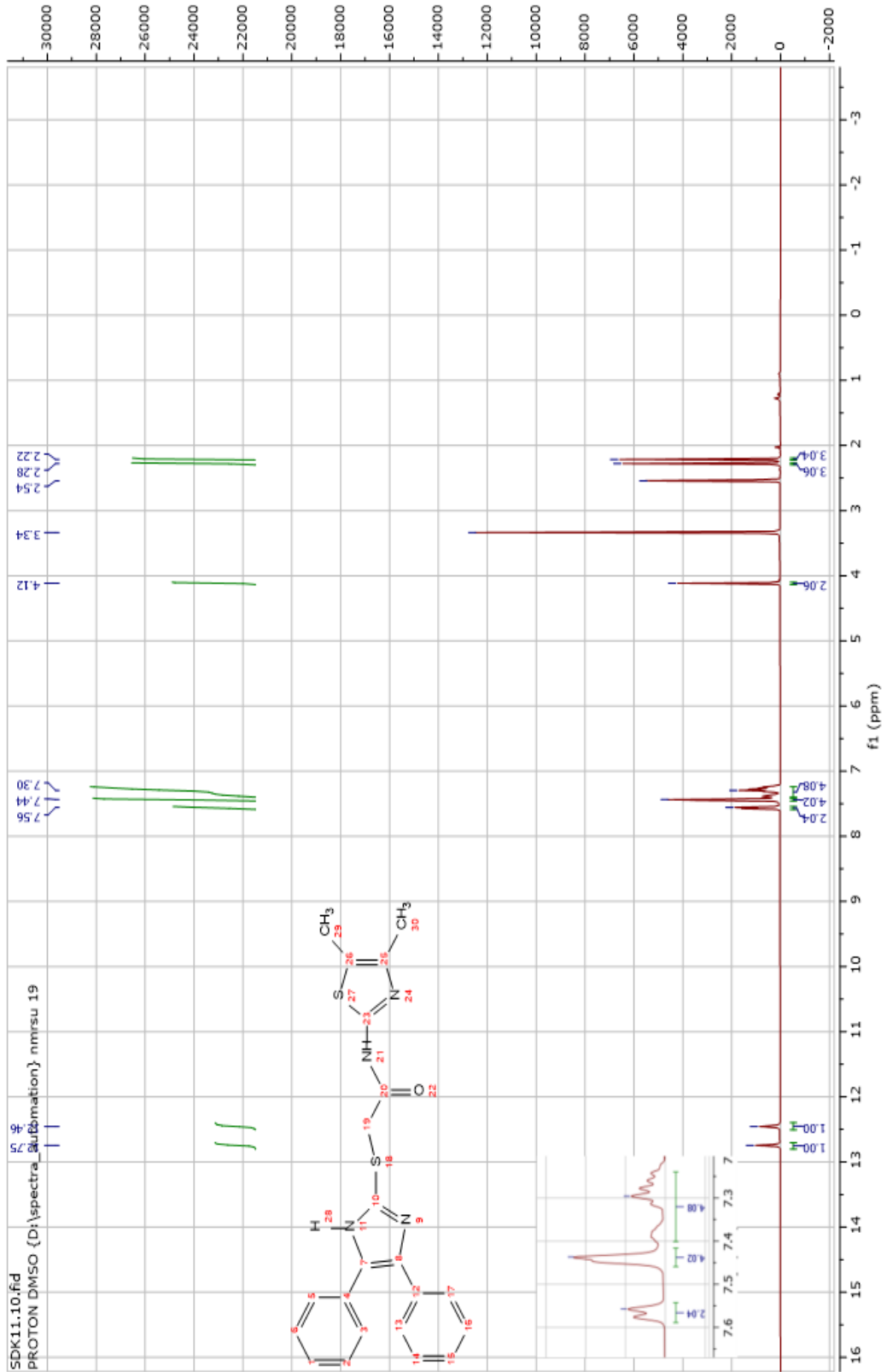
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168.52 (Karbonil), 153.91 (Tiyazol 2-C), 139.96 (İmidazol 2-C), 137.96 (İmidazol 4-C, 5-C), 134.97, 131.08, 129.20, 129.13, 128.60, 128.32 (Tiyazol 5-C), 36.65 (CH_2), 14.78 (Tiyazol 4. konuma bağlı CH_3), 10.83 (Tiyazol 5.konuma bağlı CH_3)

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$, hesaplanan: 421.1151, bulunan: 421.1145.

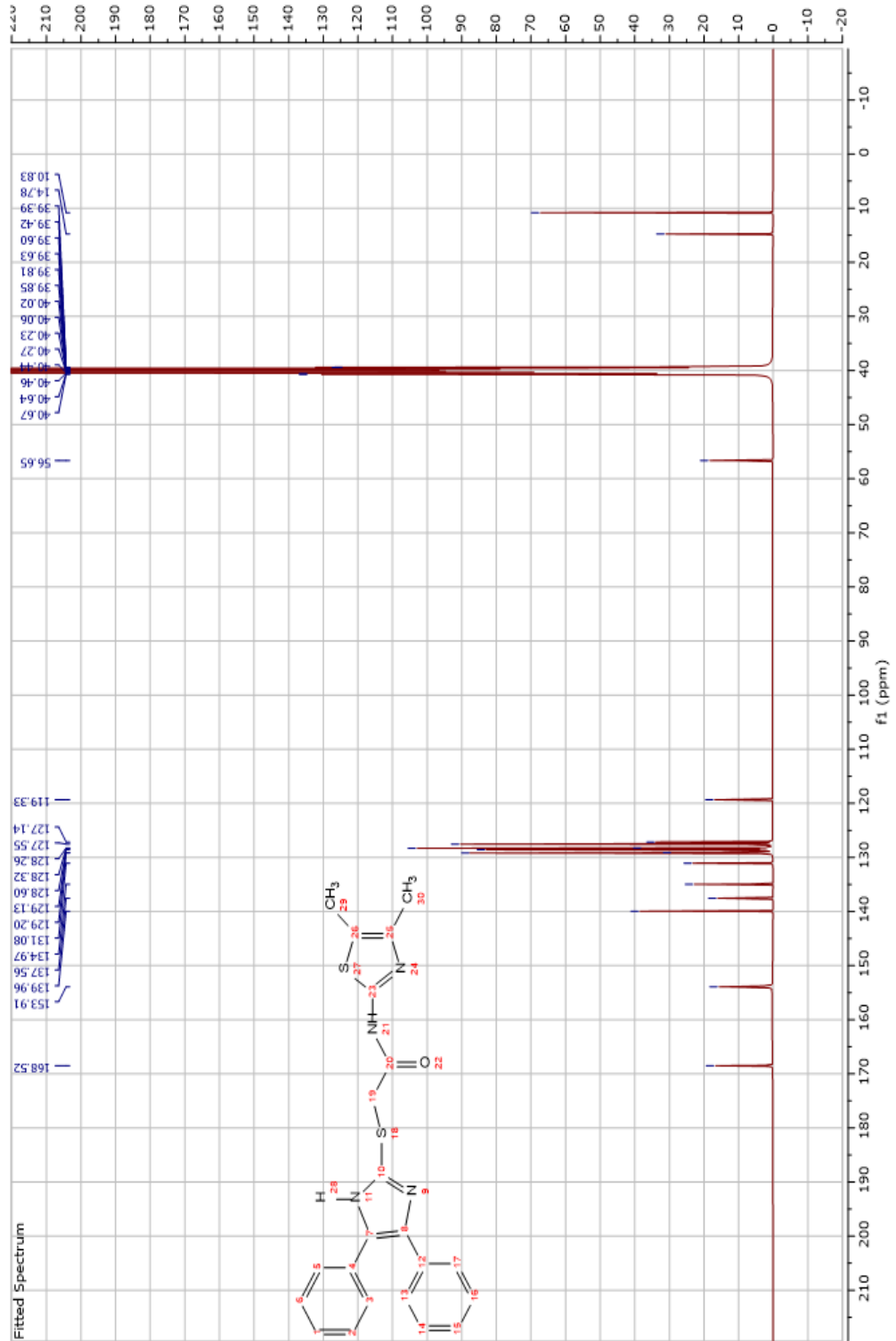


Name Description
 medchem 818 Sample 818 By medchem Date Tuesday, February 21 2023

Şekil 4.62. 5k bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.63. 5k bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.64. 5k bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-11_413.lcd

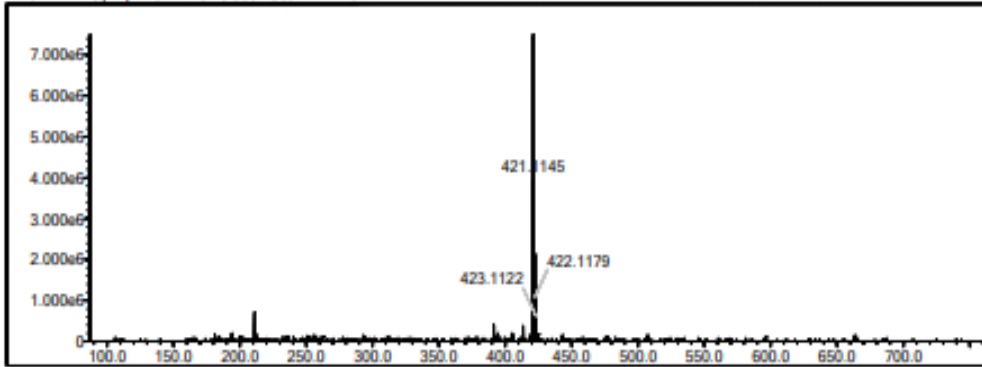
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

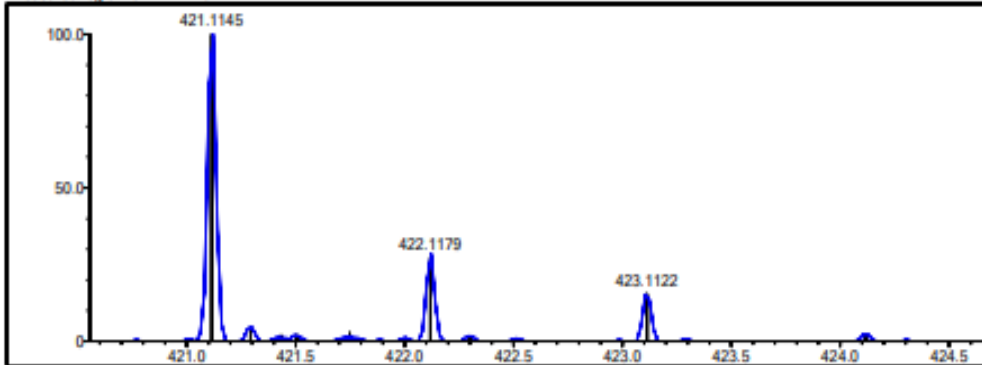
DBE Range: 0.0 - 23.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

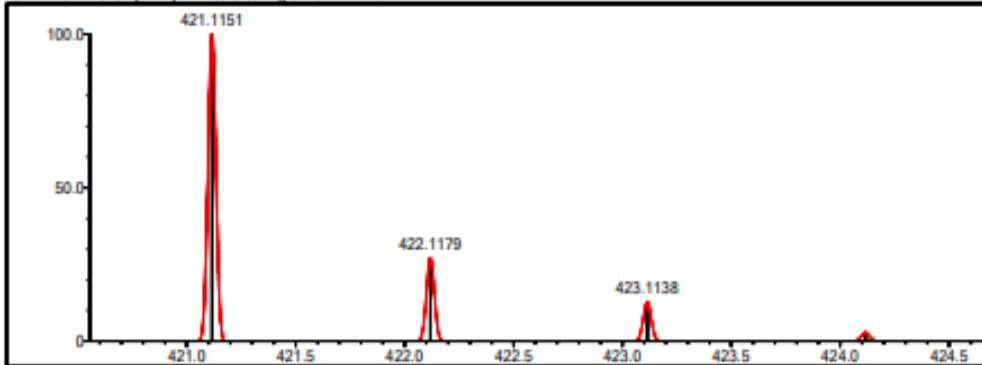
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 8.080 Scan#: 1213



Measured region for 421.1145 m/z



C22 H20 N4 O S2 (M+H)+ : Predicted region for 421.1151 m/z



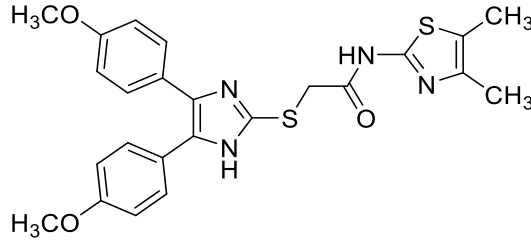
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isot	DBE
1	92.73	C22 H20 N4 O S2	[M+H] ⁺	421.1145	421.1151	-0.6	-1.42	93.72	15.0

Şekil 4.65. 5k bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.12. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (5I)

Metot D2'ye göre (2b) ve (4b) bileşikleriyle % 35 verimle sentezlenmiştir.

Fiziksel görünüş: beyaz toz. Erime derecesi: 207°C.



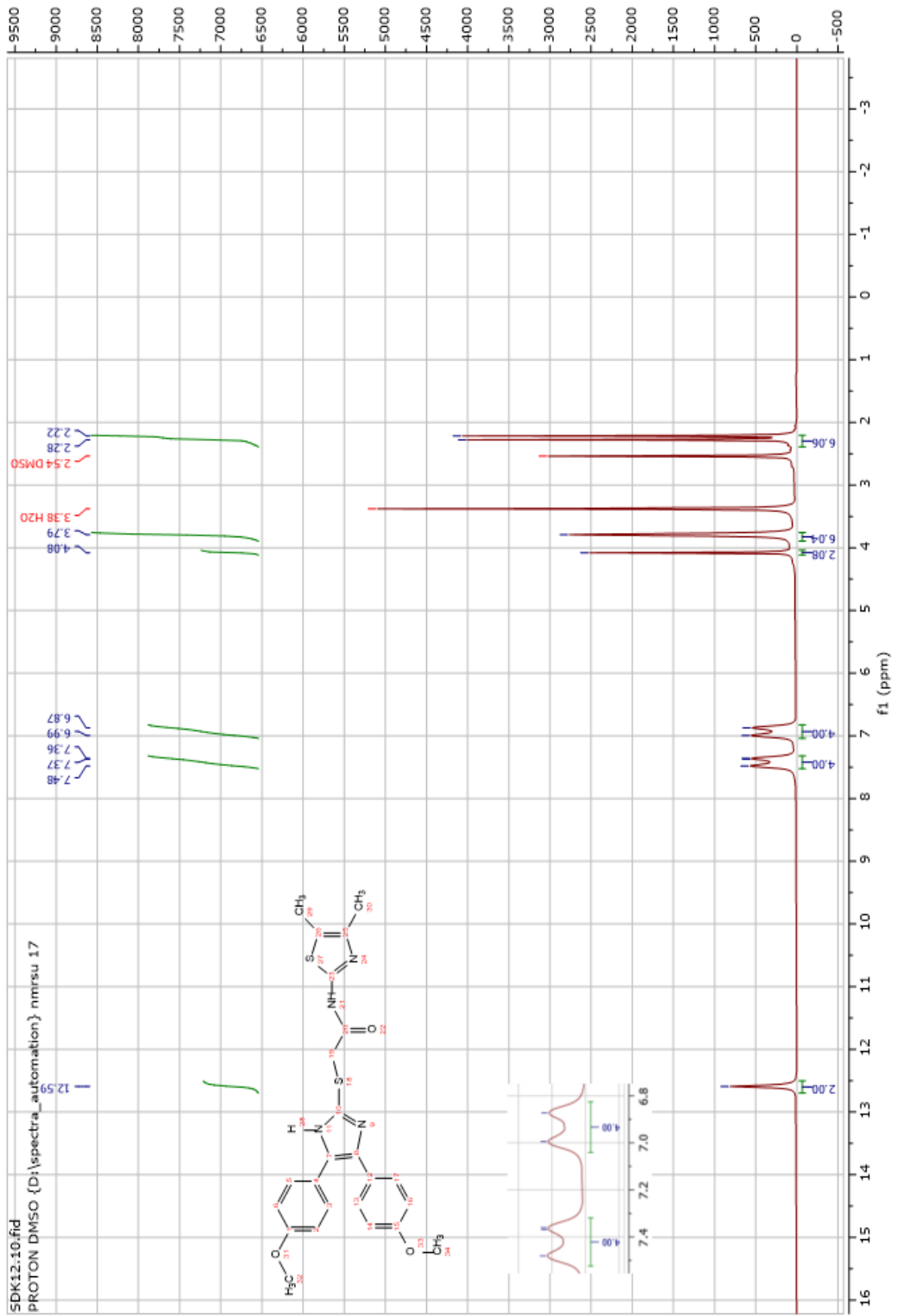
Şekil 4.66. 2-((4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (5I) bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3200-3100 (Sekonder amin N-H gerilmesi), 3100-3000 (Sekonder amit N-H gerilmesi), 3000-2900 (C=C-H aromatik gerilmeleri), 2900-2800 (CH_2 ve CH_3 gerilmeleri), 2000-1650 (Aromatik overtonlar), 1652 (Amide ait C=O gerilmesi), 1242 (C-O gerilmesi), 829 (Disübstitüe aromatik halka).

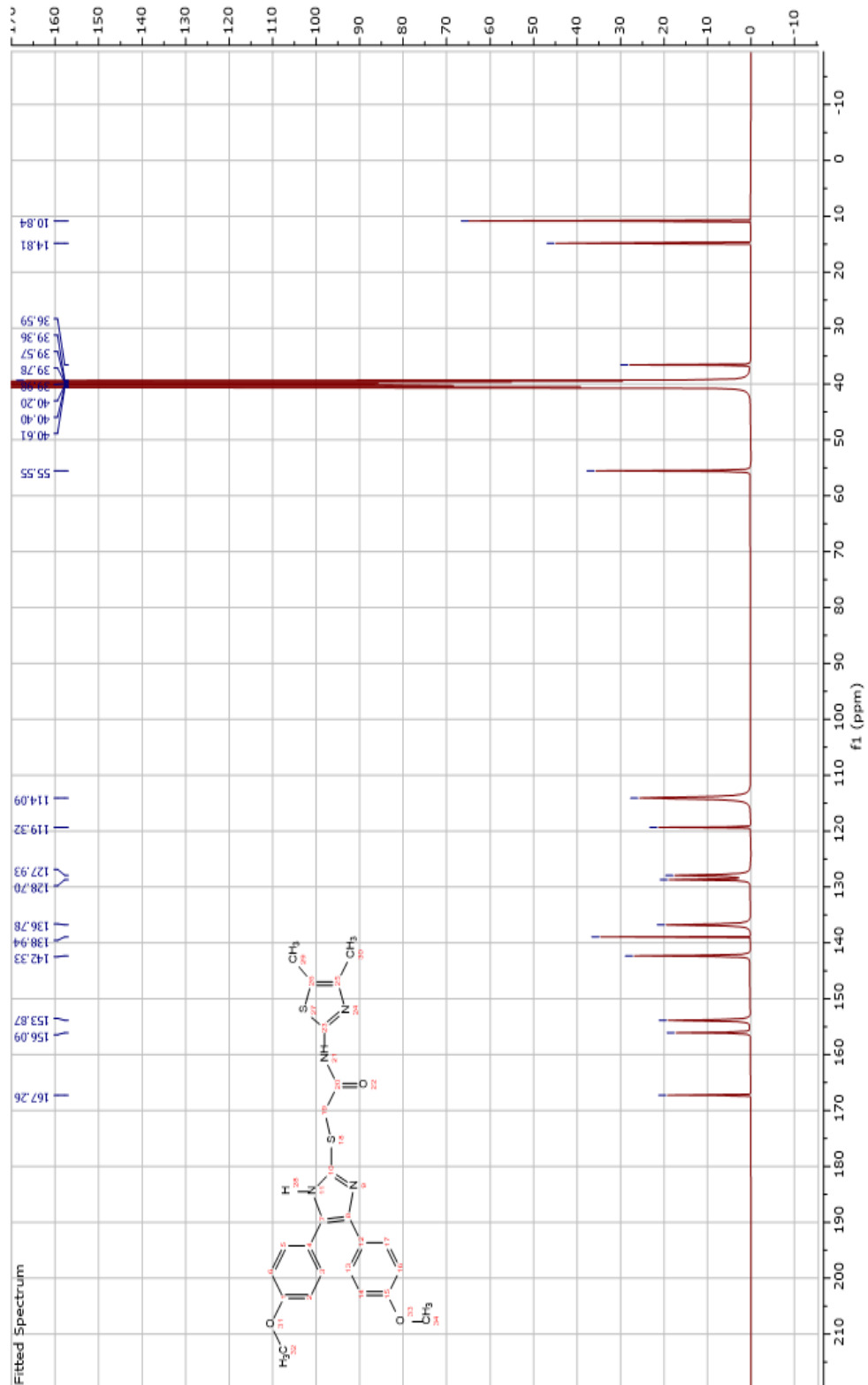
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.59 (s, 2H, Aromatik N-H ve amidik N-H), 7.54 – 7.30 (m, 4H, Fenil 3-C, 5-C), 7.06 – 6.81 (m, 4H, Fenil 2-C, 6-C), 3.79 (s, 6H, O- CH_3), 2.33 – 2.17 (m, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 167.26 (Karbonil), 156.09 (Tiyazol 2-C), 153.87 (İmidazol 2-C) 142.33, 138.94 (İmidazol 4-C, 5-C), 136.78, 128.70, 127.93, 119, 32, 114.09 (Tiyazol 5-C), 55.55 (O- CH_3), 36.59 (CH_2), 14.81 (Tiyazol 4. konumdaki CH_3), 10.84 (Tiyazol 5. konumdaki CH_3).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, hesaplanan: 481.1363, bulunan: 481.1374.



Şekil 4.68. 51 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



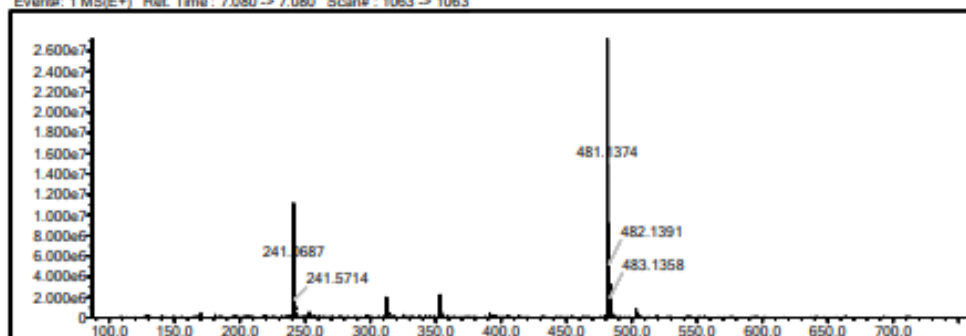
Şekil 4.69. 5I bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\SDK-12_414.tcd

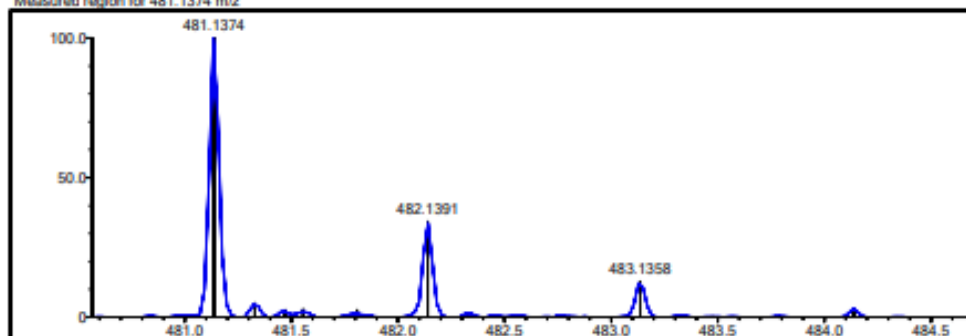
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	46	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	8	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 DBE Range: 0.0 - 23.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 50

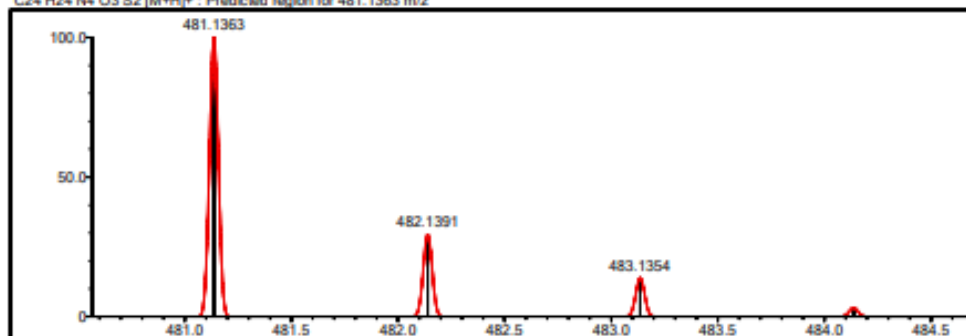
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.080 -> 7.080 Scan#: 1063 -> 1063



Measured region for 481.1374 m/z



C24 H24 N4 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 481.1363 m/z

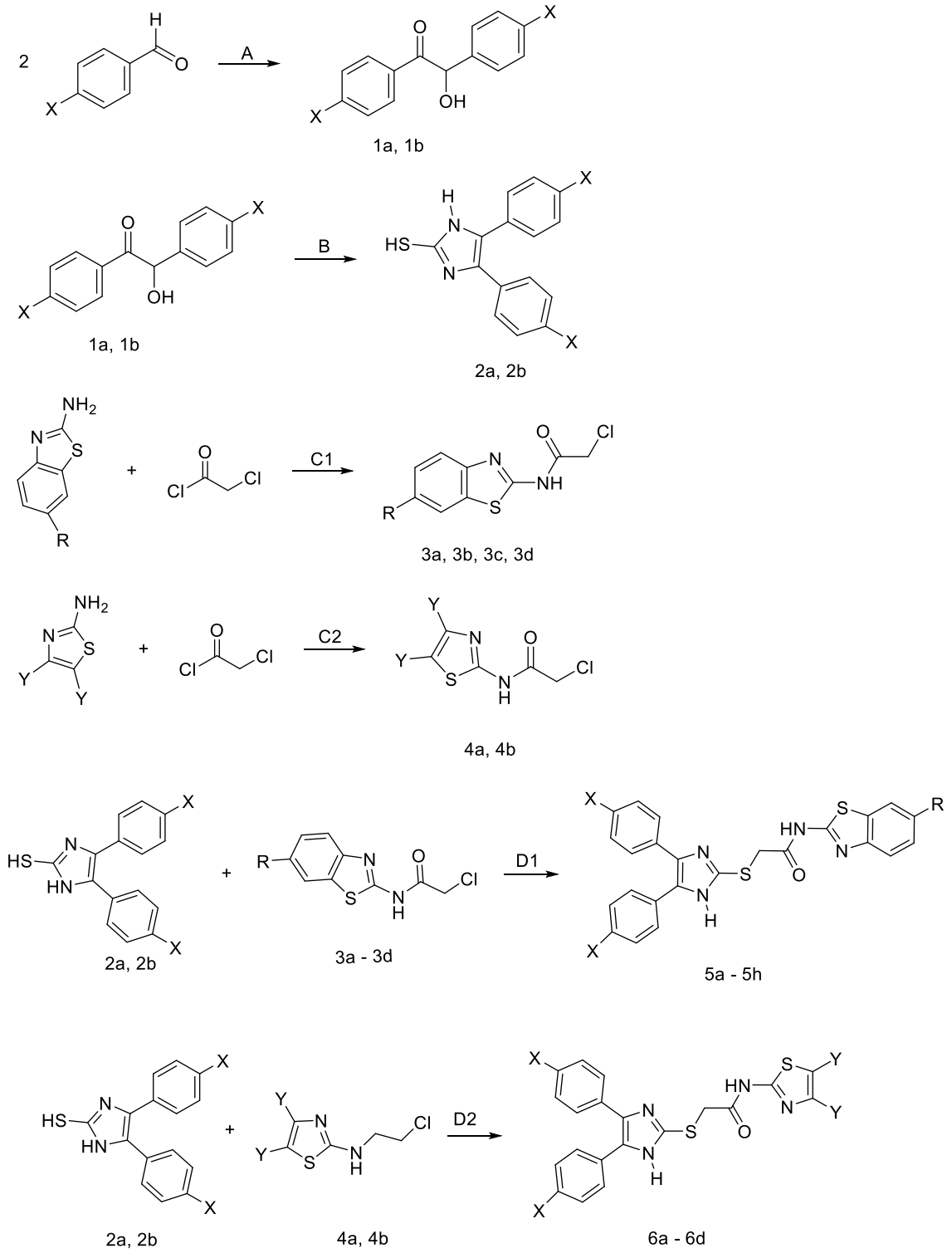


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isr	DBE
1	90.43	C24 H24 N4 O3 S2	[M+H] ⁺	481.1374	481.1363	1.1	2.29	93.44	15.0

Şekil 4.70. 5I bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.3. Sentez yöntemlerinin değerlendirilmesi

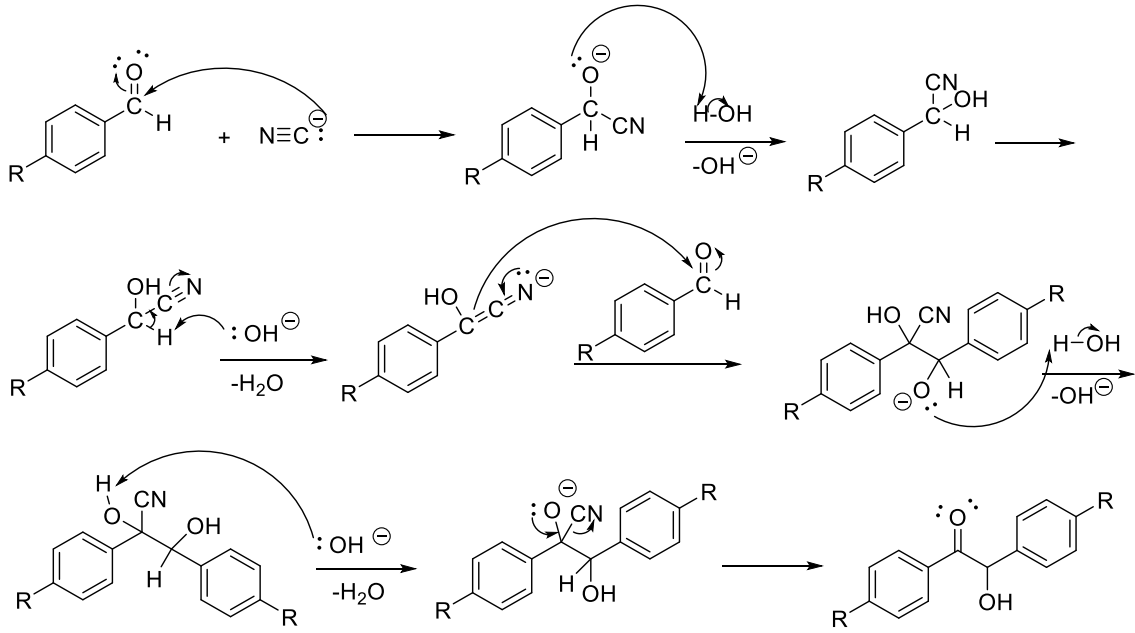
Nihai bileşikler 4 basamaklı sentez aşamalarıyla sentezlenmiştir.



Şekil 4.71. Bileşiklerin sentezleri

İlk basamakta (Metot A), aldehit türevlerinin (4-metoksibenzaldehit ve benzaldehit) NaCN katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu ile benzoin türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon zamanı 4-5 saat aralığında değişmiş olup katalizör olarak KCN kullanıldığı zaman süre biraz azalmıştır. Stetter yöntemi ile tiyamin katalizörlüğünde reaksiyon denendiğinde reaksiyonun verimi oldukça düşmüştür. Bunun nedeni tiyaminin CN⁻'e oranla daha zayıf bir nükleofil olması ve seçtiğim benzaldehit türevlerinde süstitüe olarak metoksi grubu veya süstitüent bulunmaması gösterilebilir. Bu reaksiyonda önemli olan aldehit yapısında olan karbonun hem donör hem de akseptör pozisyonunda bulunabilmesidir.

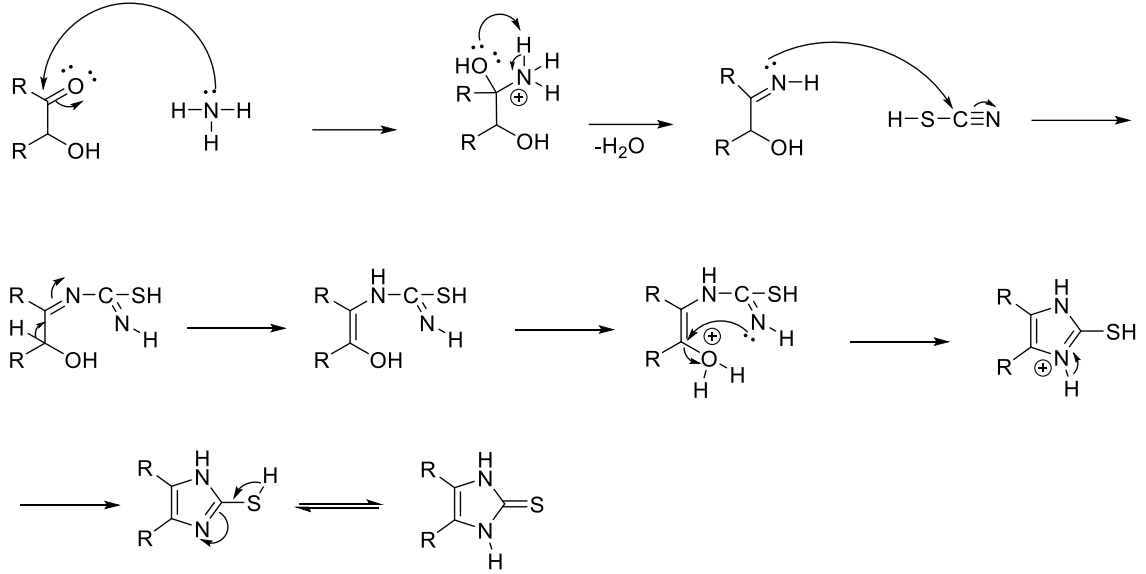
Aldehit türevleri reaksiyon öncesinde vakumlu su buharı distilasyonu ile karboksilik asit türevlerinden temizlenmiştir. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %65.7-83.1 aralığında olup bu reaksiyonun mekanizması Şekil 4.72'de verilmiştir.



Şekil 4.72. Metot A'da gerçekleşen sentez mekanizması

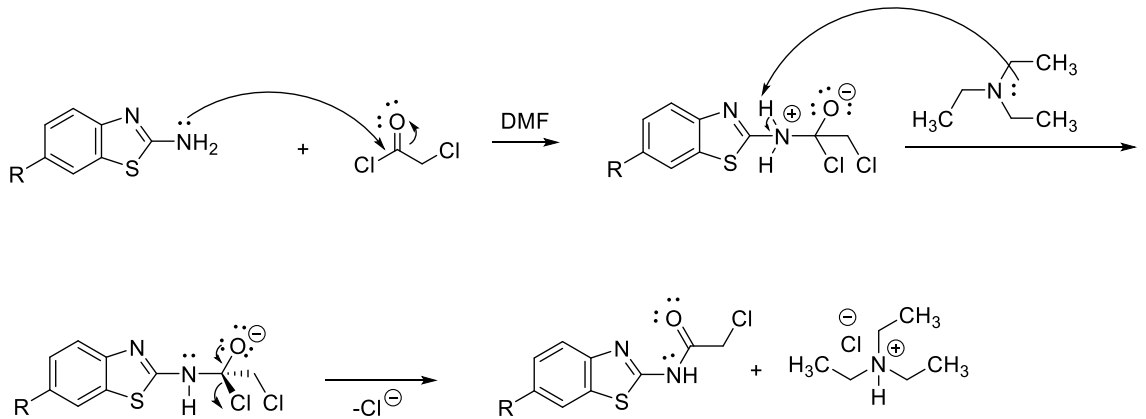
İkinci basamakta (Metot B) ilk basamak sonucu elde edilen bileşikler NH₄SCN ile reaksiyona sokulmuş ve imidazol halkası kapatılmıştır. Reaksiyon DMF ortamında yapılmış 24 saat kaynatılmıştır. Bu durum verimin düşmesine yol açmıştır. Benzoin ve türevleri yaklaşık 150°C ve üzerinde aldehitlere parçalanabilmektedir. Gerçekleşen bu

reaksiyonların verimleri %30-36.1 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.73’de verilmiştir.



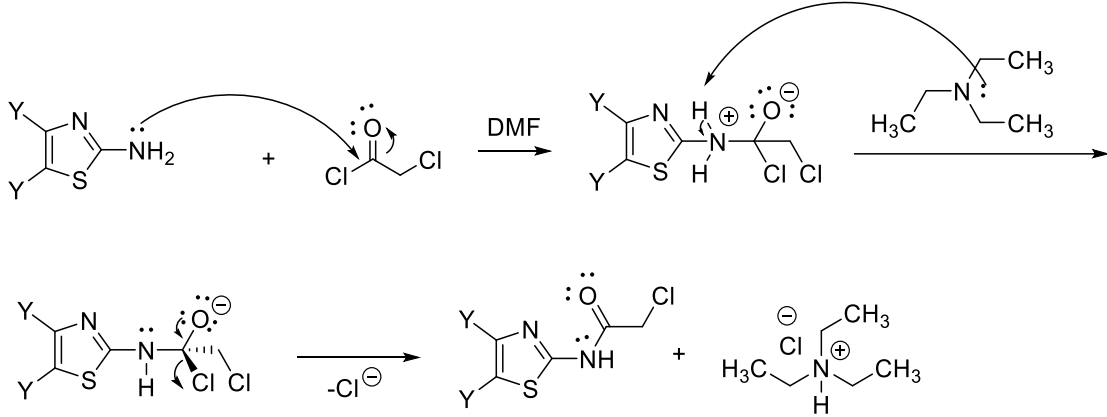
Şekil 4.73. Metot B’de gerçekleşen sentez mekanizması

Üçüncü basamakta (Metot C1) 2-aminobenzotiyazol ve türevleri (2-amino-6-metilbenzotiyazol, 2-amino-6-klorobenzotiyazol, 2-amino-6-metoksibenzotiyazol) ile kloroasetil klorür bazik ortamda (TEA) reaksiyona sokulmuş ve 2.konumunda bulunan amino grubu üzerinden benzotiyazol ve türevleri nükleofilik açil sübstitüsyonu ile asetil klorürlenmişlerdir. Bu reaksiyonda bazik ortam, amino grubunun hidrojenlerinden birini koparmak için gereklidir. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %58.7-75.3 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.74’te verilmiştir.



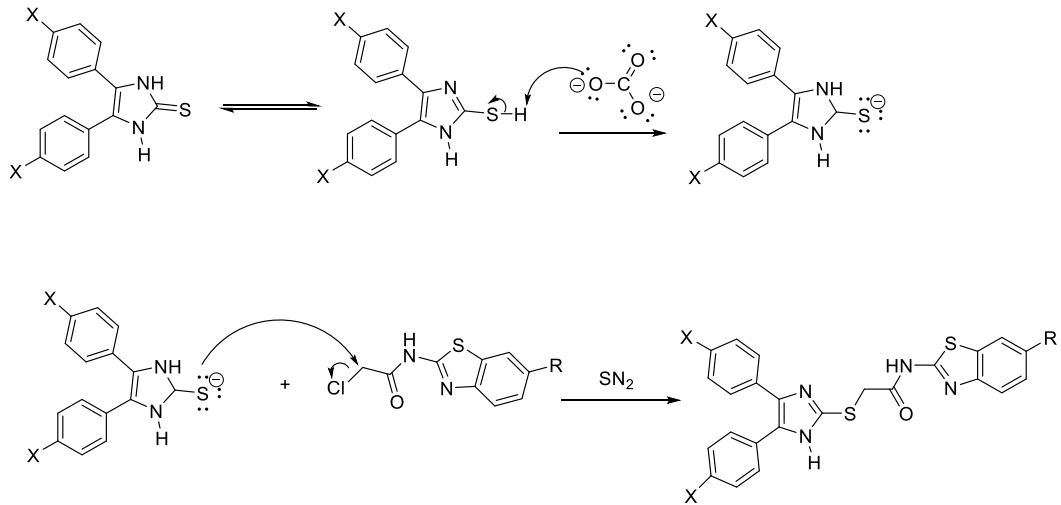
Şekil 4.74. Metot C1’de gerçekleşen sentez mekanizması

Dördüncü basamakta (Metot C2) 2-aminotiyazol ve 1-amino-4,5-dimetiltiyazol ile kloroasetil klorür bazik ortamda (TEA) reaksiyona sokulmuş ve 2.konumunda bulunan amino grubu üzerinden tiyazol ve türevi nükleofilik açıl sübtütüsyonu ile asetil klorürleşmişlerdir. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %60-71.3 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.75'te verilmiştir.



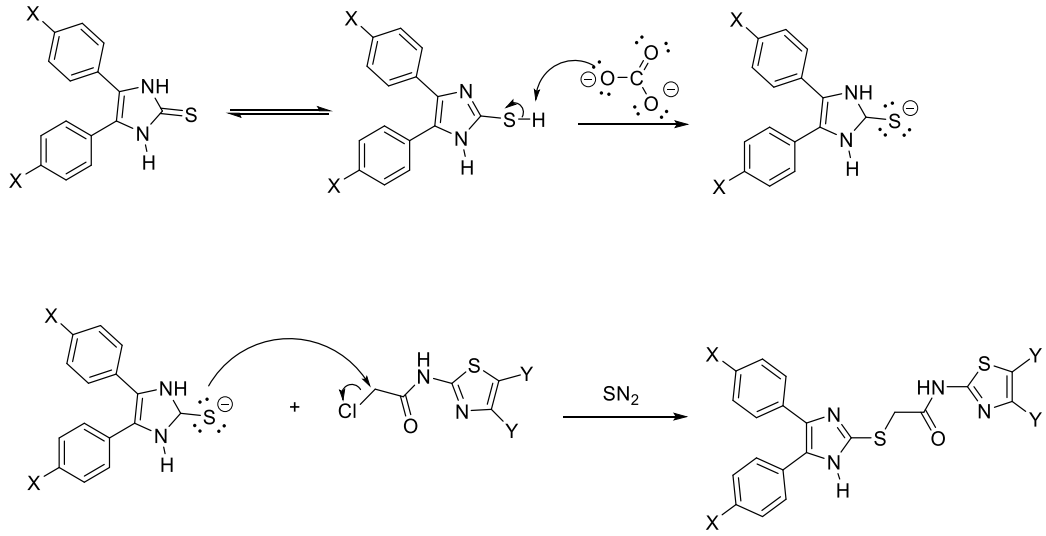
Şekil 4.75. Metot C2'de gerçekleşen sentez mekanizması

Beşinci basamakta ise, ilk iki basamak sonucu elde edilen 4,5-diarilimidazol-2-tiyon türevi bileşikleri ile üçüncü basamak sonucu elde edilen benzotiyazol-2-il-2-kloroasetamit türevleri K₂CO₃ varlığında aseton çözücülüğünde reaksiyona sokularak D1 metoduyla nihai bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri % 30-34.5 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.76'da verilmiştir.



Şekil 4.76. Metot D1'de gerçekleşen sentez mekanizması

Altıncı basamakta ise, ilk iki basamak sonucu elde edilen 4,5-diarilimidazol-2-tiyon türevi bileşikleri ile dördüncü basamak sonucu elde edilen tiyazol-2-il-2-kloroasetamit türevleri K_2CO_3 varlığında aseton çözücülüğünde reaksiyona sokularak D2 metoduyla nihai bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri % 32-40 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.77’de verilmiştir.



Şekil 4.77. Metot D2’de gerçekleşen sentez mekanizması

4.1.4. Nihai bileşiklerin spektrum verilerinin değerlendirilmesi

4.1.4.1. IR spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşiklerde yapılan IR spektrum analiz sonuçlarına göre $3200-3000\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında sekonder amine ait ve sekonder amide ait N-H gerilmeleri görülmektedir. Bu iki gerilim bantları iç içe geçmiş vaziyettedir. Aynı bölgede $3100-3000\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında ise aromatik halkalara ait C=C-H gerilim bantları görülmektedir. Bölgede bu bantların olduğunu destekler nitelikte $2000-1650\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında aromatik halkaya ait overton bantları yer almaktadır. Aynı şekilde parmak izi bölgesinde yer alan kalabalık bantlar bu olguyu desteklemektedir. $3000-2850\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında ise sp^3 C-H gerilim bantları bulunmaktadır. $1678-1650\text{ cm}^{-1}$ değerlerinde tüm bileşiklerde amide ait C=O gerilmesi gözlemlenmiştir. **5a**, **5j**, **5l**, **5h**, **5g**, **5f** ve **5e** bileşiklerinde $1249-1220\text{ cm}^{-1}$ değerlerinde metoksi gruplarına ait

C-O gerilmeleri gözlemlenmiştir. **5e, 5f, 5g, 5h, 5i, 5j** bileşikleri için 853-806 cm⁻¹ değerleri arasında 1,4-disübstitüe benzen halkasına ait keskin bantlar izlenmiştir.

4.1.4.2. ¹H-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşiklerde yapılan ¹H-NMR spektrum analizleri sonucunda piklerin beklendiği gibi ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. İmidazol halkasında bulunan azota bağlı proton 13.09-12.59 ppm değerleri arasında yayvan bir pik olarak görülmüştür (Slassi vd., 2023). Bununla birlikte amidik yapıda yer alan azota bağlı proton ise 12.91-12.46 ppm (Nasab vd., 2023) değerlerinde gözlemlenmiş olup sentezlenen bileşiklerin altısında (**5a, 5b, 5c, 5i, 5j, 5k**) bu iki pik üst üste konumlanmıştır. Aromatik N-H pikleri amidik N-H piklerine göre spektrumda daha solda gelmektedir (Yurttaş vd., 2017). Benzotiyazol halkasının beşinci konumunda bulunan proton 8.18-7.70 ppm, sekizinci konumda bulunan proton 8.18-7.57 ppm, altıncı konumda bulunan 7.54-7.03 ppm değerleri arasında görülmüştür. Fenil halkasının protonları 7.55-6.90 ppm değerleri arasında gözlemlenmiştir. Tiyazol halkasının dördüncü konumunda bulunan proton azota daha yakın olduğu için 7.54 ppm'de beşinci konumdaki proton azota uzak kökürde yakın olduğu için 7.28 ppm'de izlenmiştir. Benzotiyazol halkası üzerindeki metil grubuna ait protonların piki 2.45 ppm'de gözlemlenirken tiyazol halkası üzerindeki metil grubuna ait protonlar 2.28 ve 2.21 ppm'de singlet olarak izlenmiştir. Metoksi gruplarına ait protonlar ise oksijenin etkisiyle gölgelenemediği için spektrumda metil gruplarına göre sola kaymış ve 3.84-3.78 ppm aralığında singlet olarak görülmüştür. Aromatik piklerin bir kısmında aromatik hidrojen piklerinin çakışmasından ötürü ayırım sağlanamamıştır. Spektrumlarda ayrıca çözücü pikleri gözlemlenmiştir. Amit yapısı ve imidazol-2-iltiyon halkasının arasında bulunan metilen grubu ise çevresinde sahip olduğu elektrofil grupların indüktif etkisi ile gölgelenememiş ve spektrumda sola kayarak 4.33-3.79 ppm aralığında singlet vermiştir.

4.1.4.3. ¹³C-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşiklerin ¹³C-NMR spektrum verileri elde edilmiş olup inceleme sonucunda piklerin beklendiği şekilde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Amit karboniline ait karbon piki 176.85-168.48 ppm değerleri arasında gelmiştir. Benzotiyazol halkasının ikinci konumundaki karbona ait pik 168.70-156.55 ppm

aralığında gözlemlenmiştir. Tiyazol halkasının ikinci konumundaki karbona ait pik 159.36-153.91 ppm ve beşinci konumundaki karbona ait pik ise 114.16-114.09 ppm arasında görülmüştür. Çoşkun ve diğerlerinin benzer bileşikler üzerinde yaptığı çalışmada benzotiyazol halkasının ikinci konumunda bulunan karbona ait pikler 169.1-166.0 ppm değerleri arasında gelmiş olup, karbonil karbonuna ait pikler ise 171.4-166.5 ppm değerleri arasında gelmiştir. Aynı çalışmada tiyazol halkasının ikinci konumunda bulunan karbona ait pikler 165.9-158.4 ppm, beşinci konumunda bulunan karbona ait pikler 112.39-108.4 ppm ve amit karbonil karbonuna ait pikler ise; 171.1-167.3 ppm değerleri arasında gözlemlendiği bildirilmiştir (Çoşkun vd., 2023). Aromatik halkalarda bulunan diğer karbonlara ait pikler 159.35-103.33 ppm değerleri arasında izlenmiştir. Amit yapısına komşu olan metilen grubuna ait pik bileşiklerde ortak olup 36.77-36.42 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Benzotiyazol halkasına süstitüe olan metoksi gruplarına ait karbon pikleri 56.09 ppm’de izlenirken fenil halkasına süstitüe olanlar 55.55-55.53 ppm arasında gözlemlenmiştir. Benzotiyazol halkasına süstitüe olan metil gruplarına ait karbon pikleri 21.46 ppm’de izlenirken; tiyazol halkasına 4. konumdan süstitüe olanlar 14.81-14.78 ppm ve 5. konumdan süstitüe olanlar 10.84-10.83 ppm değerleri arasında görülmüştür.

4.1.4.4. HRMS spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Tüm nihai bileşiklerin HRMS spektrum verileri değerlendirilmiş, gözlemlenen ile beklenen M+1 pik sonuçlarının uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte sentezlenen bileşikler amit yapısı içerdikleri için HRMS’te parçalanmıştır ve analiz sonucunda moleküler iyon piklerinin yanında bu parçalanmaya ait pikler de bulunmaktadır.

4.2. Nihai Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen maddelerin ve standart inhibitör olarak kullanılan IBMX (14.31 μ M)’in PDE4 enzim aktivitesi üzerinden IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Nihai bileşikler arasında en düşük IC₅₀ değerine sahip maddeler **5i** (4.50 μ M) ve **5d** (10.09 μ M) olup bu maddelerin IC₅₀ değerleri IBMX ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür. **5i** ve **5d** nihai bileşiklerinin kimyasal yapıları incelendiğinde 4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il halkası üzerinde herhangi bir süstitüsyon olmadığı dikkat çekmektedir. Tüm bileşiklerin IC₅₀

değerleri karşılaştırıldığında aynı şekilde 4,5-difenil-1*H* imidazol-2-il halkası üzerinde herhangi bir süstitüsyon olmayan nihai bileşiklerin daha düşük IC₅₀ değerine sahip olduğu görülmektedir. Tüm değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (en az p<0.05). Nihai bileşiklerin ve IBMX'in IC₅₀ değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Nihai bileşiklerin ve IBMX'in PDE4B'deki IC₅₀ (ortalama ± SD) değerleri

Nihai Bileşikler	IC ₅₀ (µM)
5a	45.08 ± 0.45
5b	36.78 ± 0.22
5c	32.98 ± 0.13
5d	10.09 ± 0.40
5e	48.08 ± 0.35
5f	54.72 ± 0.05
5g	52.66 ± 0.02
5h	60.29 ± 0.02
5i	4.50 ± 0.35
5j	69.17 ± 0.02
5k	17.80 ± 0.02
5l	57.42 ± 0.02
IBMX	14.31 ± 0.02

4.3. Nihai Bileşiklerin Moleküler Modelleme Çalışması Verilerinin Değerlendirilmesi

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

Elde edilen nihai bileşiklerle beraber rolipram ve IBMX bileşikleri üzerinden de Glide program aracılığıyla moleküler modelleme işlemi gerçekleştirilmiş, HOH 1008 molekülünün silinmediği docking işleminden elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore verileri Tablo 4.2'de verilmiştir. Tüm su moleküllerinin silindiği docking işleminden elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore verileri Tablo 4.3'de verilmiştir. Tablo 4.2'ye göre rolipram ve IBMX bileşiklerinin en iyi GlideScore değerleri sırasıyla sahip olduğu -7.86 ve -5.25 kcal/mol'dür. Tablo 4.2'ye göre nihai bileşikler arasından en iyi skorun **5i** bileşiğine (-11.34 kcal/mol) ait olduğu görülmüştür. Tablo 4.3'e göre rolipram ve IBMX bileşiklerinin en iyi GlideScore değerleri sırasıyla sahip olduğu -7.09 ve -5.00 kcal/mol dür. Tablo 4.3'e göre nihai bileşikler arasından en iyi skorun **5d** bileşiğine (-8.66 kcal/mol) ait olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Moleküler modelleme çalışması sonucu elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore sonuçları (HOH 1008)

Molekül Adı	Emodel(kcal/mol)	E(kcal/mol)	Eint(kcal/mol)	GlideScore(kcal/mol)
IBMX	-36.43	-26.75	0.00	-5.25
Rolipram	-47.93	-29.34	4.82	-7.86
5a	-75.36	-51.90	6.76	-5.95
5b	-75.82	-48.88	1.38	-9.14
5c	-75.56	-48.86	16.10	-7.29
5d	-74.46	-47.12	0.76	-9.11
5e	-77.19	-54.54	8.22	-8.70
5f	-83.91	-53.22	6.00	-8.04
5g	-81.36	-50.66	6.33	-9.30
5h	-83.24	-52.99	10.66	-9.12
5i	-76.74	-48.76	4.48	-11.34
5j	-82.08	-53.47	2.53	-7.45
5k	-79.44	-53.82	2.43	-9.07
5l	-82.38	-58.34	6.23	-9.13

Tablo 4.3. Moleküler modelleme çalışması sonucu elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore sonuçları (HOH 1008 silinmiş)

Molekül Adı	Emodel(kcal/mol)	E(kcal/mol)	Eint(kcal/mol)	GlideScore(kcal/mol)
IBMX	-40.92	-29.25	0.68	-5.00
Rolipram	-46.34	-31.25	4.87	-7.09
5a	-54.74	-36.61	3.91	-5.64
5b	-61.07	-40.21	4.31	-8.31
5c	-62.38	-34.91	3.25	-7.14
5d	-54.78	-35.21	3.32	-8.66
5e	-54.80	-44.81	11.35	-8.29
5f	-53.70	-35.31	6.33	-5.16
5g	-61.09	-40.80	5.96	-7.04
5h	-69.09	-50.62	15.36	-7.83
5i	-58.82	-42.81	3.84	-6.76
5j	-62.43	-41.29	6.80	-6.70
5k	-61.41	-39.91	2.05	-8.09
5l	-62.32	-40.55	1.89	-6.32

4.3.1. PDE4B enziminin aktif yöresinin docking ile aydınlatılması

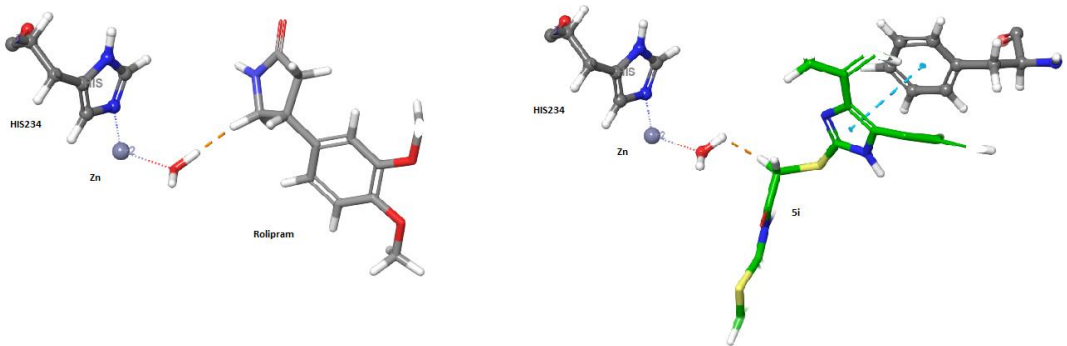
PDE enzimlerinin genel olarak aktif yöresi üç alt üniteden oluşmaktadır. Bunlar; metal bağlama cebi (M), pürin-selektif karşılıklı iki glutamin rezidüsü içeren hidrofobik dar bir koridor alanı (Q) ve su moleküllerinin yoğunlaştığı solvent cebi (S) üniteleridir. Bu ünitelerin kesişim noktasında derin bir cep bölgesi vardır ve bu gizli cep amino asit rezidüleri ile çevrelenmiş oldukça korunaklı bir bölgeyi temsil etmektedir. Aktif bölge yaklaşık 15 Å derinliğinde ve yaklaşık 20 Å x 10 Å açıklığa sahip bir bölgedir. Aktif yörenin genişlediği alanda Mg⁺² ve Zn⁺² olmak üzere iki tane metal iyonu bulunmaktadır.

Her iki metal iyonu da idealde oktahedral koordinasyon geometrisini benimsemekle birlikte trigonal koordinasyon geometrisinde de bulunabilmektedir. PDE4B izoformunda çinko metali tüm PDE enzim ailesinde olduğu gibi iki aspartat (Asp392, Asp275) ve iki histidin (His238, His274) aminoasit rezidüleri ile koordine haldedir. Ayrıca HOH1008 ile de etkileşim halinde bulunmaktadır. Magnezyum metali ise HOH1003, HOH1004, HOH1006, HOH1007 ve HOH1008 ile etkileşim halinde bulunmaktadır. Ayrıca Asp275 ile de koordine halde bulunmaktadır. Bu durum metal iyonlarının çevresinin aslında kapalı olduğunu göstermektedir.

4.3.2. Nihai bileşiklerin HOH 1008 molekülü varlığında moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi

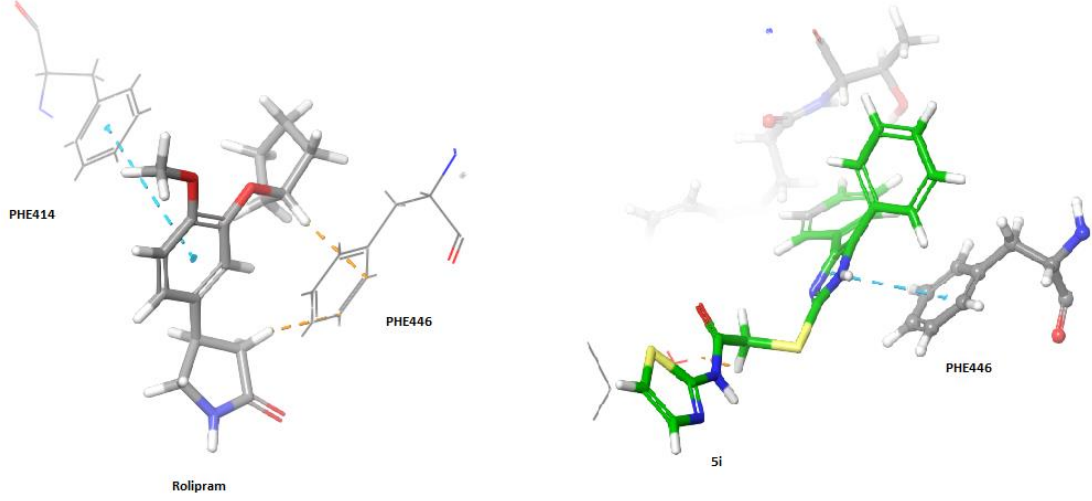
4.3.2.1. *5i* ve rolipram bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin karşılaştırılması

Rolipramın en iyi glide skoruna sahip pozunu incelendiğinde yapıda bulunan piperidin-2-on halkasının azota komşu karbonuna bağlı hidrojenlerinin HOH 1008 molekülü üzerinden Zn metali ve His234 ile etkileşime girdiği görülmektedir. Aynı etkileşim sentezlenen *5i* bileşiğinin yapısında bulunan kükürt ve karbonil grubunun arasında kalan metilen hidrojenleri üzerinden de gerçekleştiği Şekil 4.77’de açık bir şekilde görülmektedir. Etkileşime giren iki hidrojenin de heteroatoma komşu karbonların hidrojenleri olduğu göz önüne alındığında benzer elektron yoğunluğuna sahip oldukları düşünülmektedir.



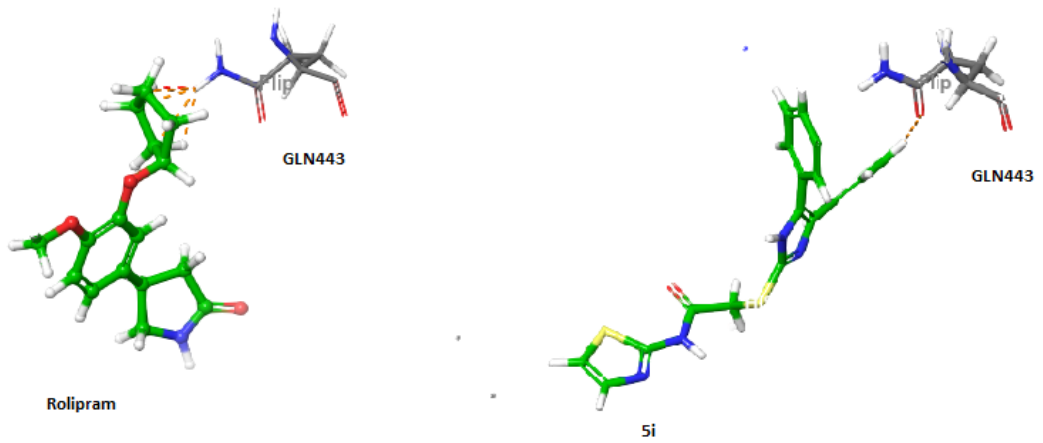
Şekil 4.78. Rolipram (solda) ve *5i* (sağda) bileşiklerinin HOH1008 ile etkileşimini gösteren pozlar

5i bileşiğinin PDE4B aktif yoresi ile yaptığı etkileşimler incelendiğinde Q cebinde bulunan Phe446 rezidüsü ile π - π etkileşimi oluşturduğu görülmektedir. Rolipramda bu etkileşim zayıf olmakla birlikte π - π etkileşimi S cebindeki PHE414 ile yaptığı Şekil 4.78’de görülmektedir.



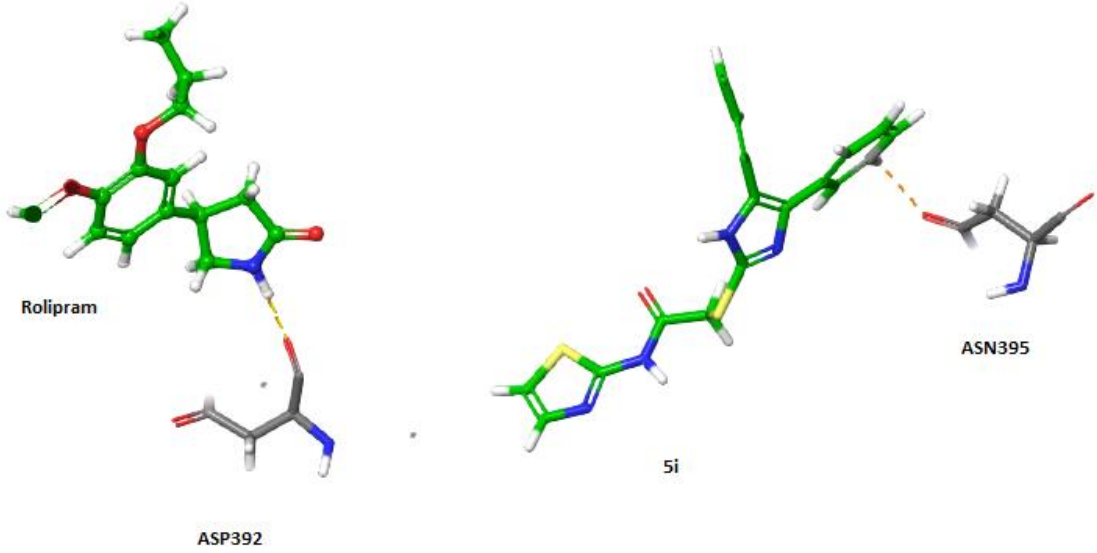
Şekil 4.79. Rolipram (solda) ve **5i** (sağda) bileşiklerinin PHE446 ile etkileşimini gösteren pozlar

PDE4B’nin Q cebinde bulunan Gln443 rezidüsünün oksijen atomu ile **5i** bileşiğine ait imidazol halkasının 4. konumunda bulunan fenil halkası arasında zayıf bir etkileşim görülmüştür. Aynı etkileşim Şekil 4.79’da da görüldüğü gibi roliprama ait siklopentan halkası arasında da izlenmiştir.



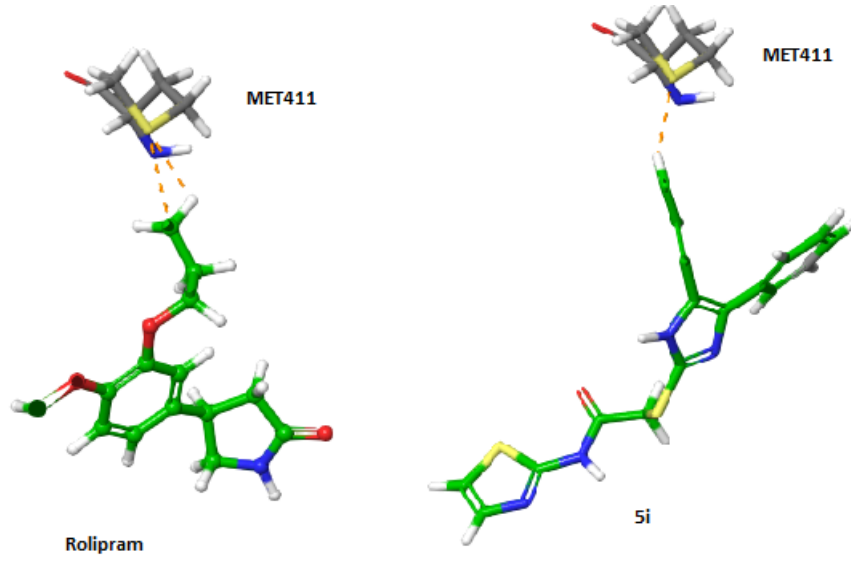
Şekil 4.80. Rolipram (solda) ve **5i** (sağda) bileşiklerinin GLN443 ile etkileşimlerini gösteren pozlar

Şekil 4.80’de rolipramın yapısında bulunan pirolidin-2-on halkasında konumlanmış azota bağlı hidrojenin Asp392 rezidüsünün karbonil grubuna ait oksijen ile zayıf hidrojen bağı yaptığı buna karşılık **5i** bileşiğinin ise Asn395 rezidüsünün karbonilinde bulunan oksijen ile imidazol halkasının 4. konumunda bulunan fenil halkasının etkileşime girdiği gösterilmektedir.



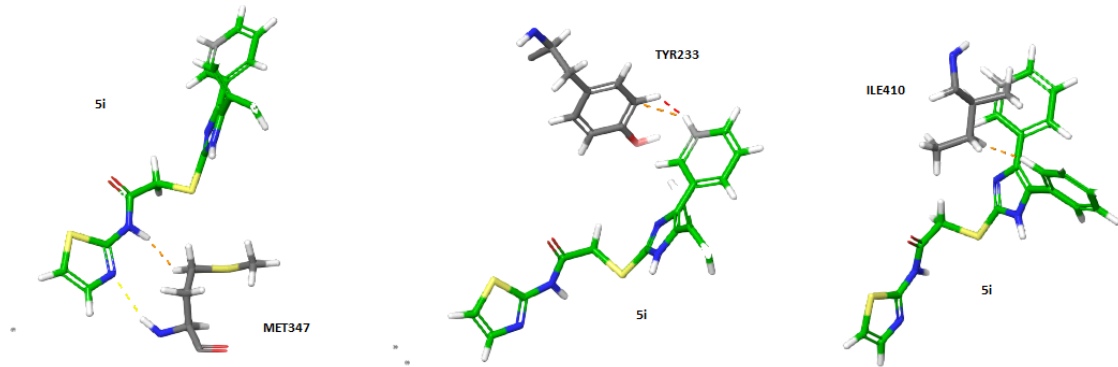
Şekil 4.81. Rolipram (solda) ile Asp392 ve 5i (sağda) ile Asn395 rezidüleri arasındaki etkileşimleri gösteren pozlar

Şekil 4.81’de rolipramın yapısında bulunan siklopentan halkası ile Met411 rezidüsünde bulunan kükürt atomu arasındaki zayıf etkileşim gösterilmektedir. Buna karşılık **5i** bileşiğinde imidazolün 5. konumunda bulunan fenil halkası arasındaki etkileşim görülmektedir.



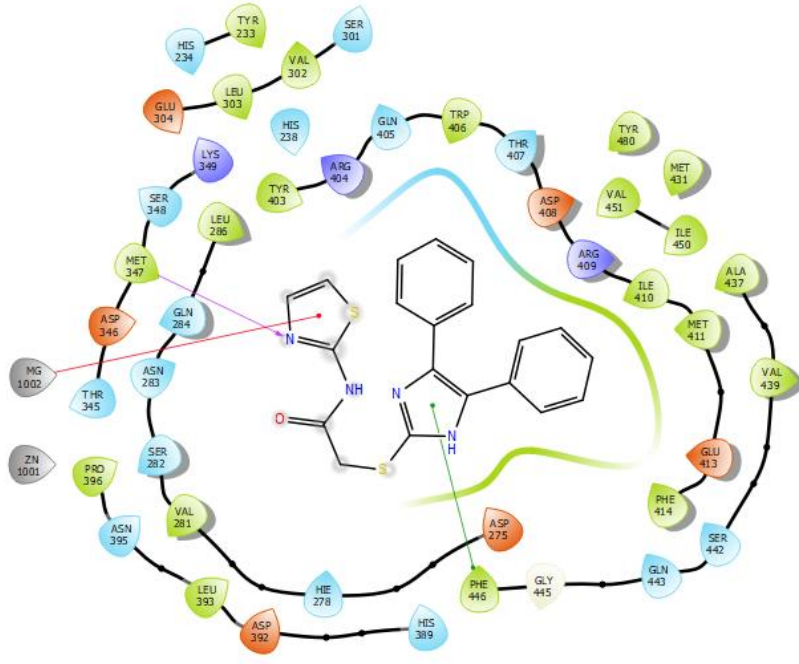
Şekil 4.82. Rolipram (solda) ve 5i (sağda) bileşiklerinin Met411 ile etkileşimlerini gösteren pozlar

Yukarıda verilen etkileşimlerle birlikte 5i bileşiği rolipramdan farklı olarak PDE4B aktif yöresinin M cebinde bulunan Met347 rezidüsü ile hidrojen bağı, Tyr233 ve Q cebinde bulunan Ile410 rezidüleriyle de zayıf etkileşimlere sahip olduğu Şekil 4.82'de gösterilmiştir.

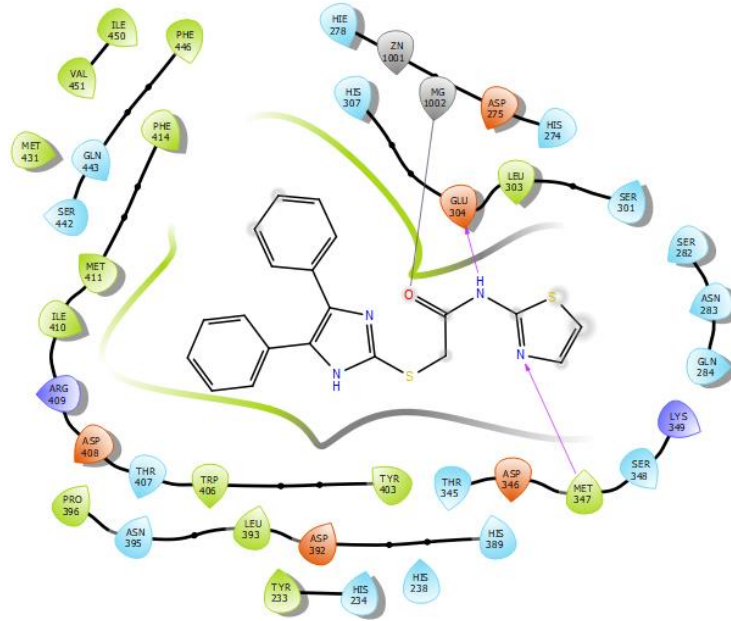


Şekil 4.83. 5i bileşiğinin Met347, Tyr233 ve Ile410 rezidüleriyle etkileşimini gösteren pozlar

5i bileşiği yukarıda bahsi geçen etkileşimlerin haricinde Şekil 4.83'te gösterildiği üzere Mg^{+2} metal iyonu ile π -kasyon etkileşiminde bulunmaktadır. Bununla birlikte HOH 1008 molekülü olmaksızın yapılan docking işleminin sonucunda ise π -kasyon etkileşimi veya π - π etkileşimlerini yapamadığı için glide skoru kötüleşmiştir.



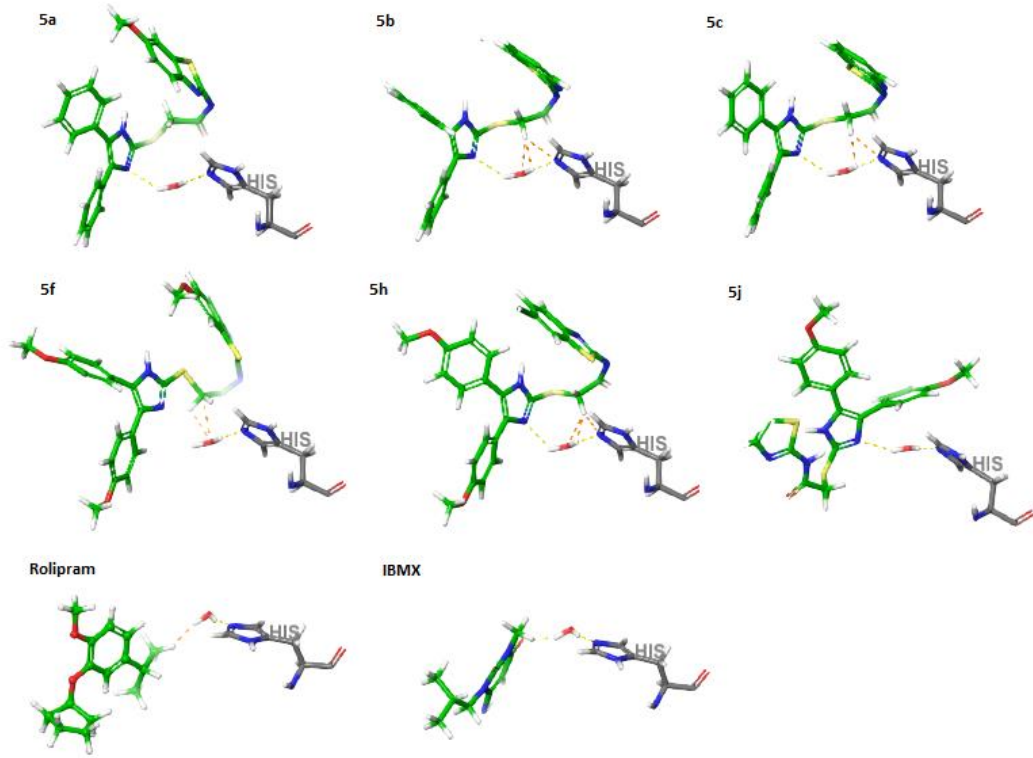
Şekil 4.84. 5i bileşiğinin PDE4B enziminin aktif yoresiyle yaptığı güçlü etkileşimlerin şematik gösterimi (HOH 1008 silinmemiş gride)



Şekil 4.85. 5i bileşiğinin PDE4B enziminin aktif yoresiyle yaptığı güçlü etkileşimlerin şematik gösterimi (HOH 1008 silinmiş gride)

4.3.2.2. 5i dışındaki bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi

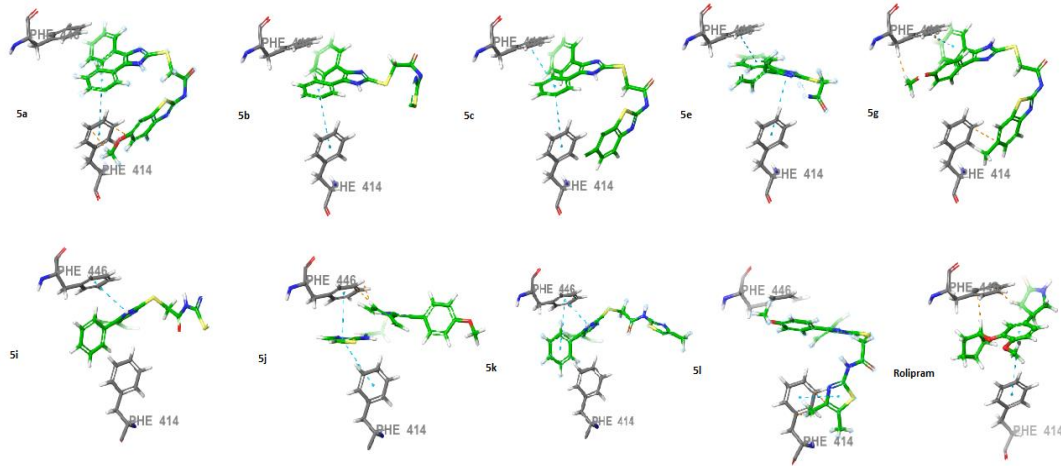
Tüm bileşiklerin ligand etkileşim sonuçları incelendiğinde; **5a**, **5b**, **5c**, **5f**, **5h** ve **5j** bileşiklerinin imidazol halkalarında bulunan imin tipi azotları ile HOH 1008 molekülü üzerinden His234 ile hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Aynı etkileşim rolipram ve IBMX’te de gözlemlenmiştir. PDE4B enziminin aktif yöresinde bulunan iki metal iyonu ile de koordine halde bulunan HOH 1008 ligand-aktif yöre etkileşimde hidrojen bağının oluşumu için anahtar görevi görmüştür.



Şekil 4.86. **5a**, **5b**, **5c**, **5f**, **5h**, **5j**, Rolipram ve IBMX bileşiklerinin HOH 1008 ile etkileşimlerine ait pozlar

Ayrıca **5a**, **5c**, **5f**, **5g**, **5h** ve **5l** bileşikleri HIE278 ile de hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. **5a**, **5c** ve **5f** bileşikleri bu hidrojen bağını amit yapısında bulunan iyonize azot üzerinden yaparken; **5l** bileşiği karbonil grubu üzerinden ve diğer bileşikler ise imidazol halkası üzerinde bulunan amino tipi azot üzerinden yapmıştır. **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5f** ve **5g** bileşikleri Mg^{+2} metal iyonu ile amit yapısında bulunan iyonize formdaki azot üzerinden tuz köprüsü oluşturduğu gözlemlenmiştir. **5e** dışındaki tüm bileşikler metal koordine bağ oluşumuna katılmıştır. π - π etkileşimleri **5a**, **5b**, **5c**, **5e** ve **5g** bileşiklerinin imidazol halkası üzerinde

5. konumda bulunan fenil halkası üzerinden Phe446 ve Phe414 rezidüleriyle ve **5i**, **5j** ile **5l** bileşiklerinde tiyazol halkası üzerinden olduğu Şekil 4.86’da görülmektedir.



Şekil 4.87. 5a, 5b, 5c, 5e, 5g, 5i, 5j, 5l, rolipram bileşiklerinin PHE414 ve PHE446 rezidüleri ile etkileşimlerine ait pozlar

Halojen bağına katılan tek bileşik **5d** olmuştur. Met347 ile hidrojen bağı yapan ve Mg^{+2} metali ile π -kationik etkileşime katılan tek bileşik **5i** bileşiği olarak rapor edilmiştir. Yukarıda anlatılan tüm etkileşimlerin özeti Tablo 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4. 4. HOH 1008 silinmeden yapılan docking sonuçlarına göre; nihai bileşikler ve rolipram ile IBMX bileşiklerinin etkileştiği amino asitler, etkileşme türü ve etkileşim mesafeleri (Å)

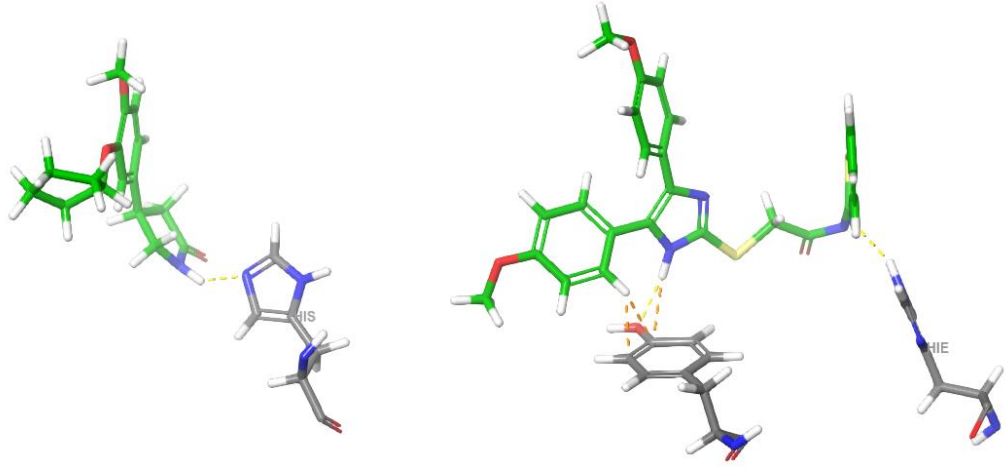
Bileşik	Hidrojen Bağı (Etkileşim Mesafesi (Å))	Tuz Köprüsü (Etkileşim Mesafesi (Å))	π - π Etkileşimi (Etkileşim Mesafesi (Å))	Metal Koordinasyon (Etkileşim Mesafesi (Å))	Halojen Bağı (Etkileşim Mesafesi (Å))	π -Kation Etkileşimi (Etkileşim Mesafesi (Å))
5a	HOH 1008 (2.05)	Mg^{+2} (4.19)	Phe414 (5.27)	Mg^{+2} (1.91)	-	-
5b	HOH 1008 (2.50)	Mg^{+2} (1.97) Zn^{+2} (4.55)	Phe414 (5.16)	Mg^{+2} (2.10) Mg^{+2} (1.97)	-	-
5c	HOH 1008 (2.23) HIE278 (1.97)	Mg^{+2} (4.07)	Phe446 (4.39) Phe414 (5.19)	-	-	-
5d	-	Zn^{+2} (4.52) Mg^{+2} (2.05)	-	Mg^{+2} (2.05) Zn^{+2} (2.31) Mg^{+2} (2.11)	Gln417 (3.47)	-
5e	-	-	Phe446 (4.20) Phe414 (5.26)	-	-	-
5f	HOH 1008 (2.28) HIE278(2.26)	Mg^{+2} (3.94)	-	Mg^{+2} (1.92)	-	-

5g	HIE278(2.10)	Mg ⁺² (3.86)	Phe446 (4.41)	Mg ⁺² (2.03)	-	-
5h	HOH 1008 (2.27) HIE278 (1.91)	-	-	Mg ⁺² (1.98)	-	-
5i	Met347 (2.45)	-	Phe446 (4.08)	-	-	Mg ⁺² (4.41)
5j	HOH1008 (2.22)	-	Phe446 (4.06) Phe414 (5.43)	Mg ⁺² (1.97)	-	-
5k	-	-	Phe446 (5.06) Phe446 (3.86)	Mg ⁺² (2.34)	-	-
5l	HIE278 (2.08)	-	Phe414 (4.23)	-	-	-
IBMX	HOH 1008 (1.93) Asp392 (2.10)	-	-	-	-	-
Rolipram	HOH 1008 (1.84) Gln443 (2.28)	-	Phe414 (5.18) Phe446 (3.83)	-	-	-

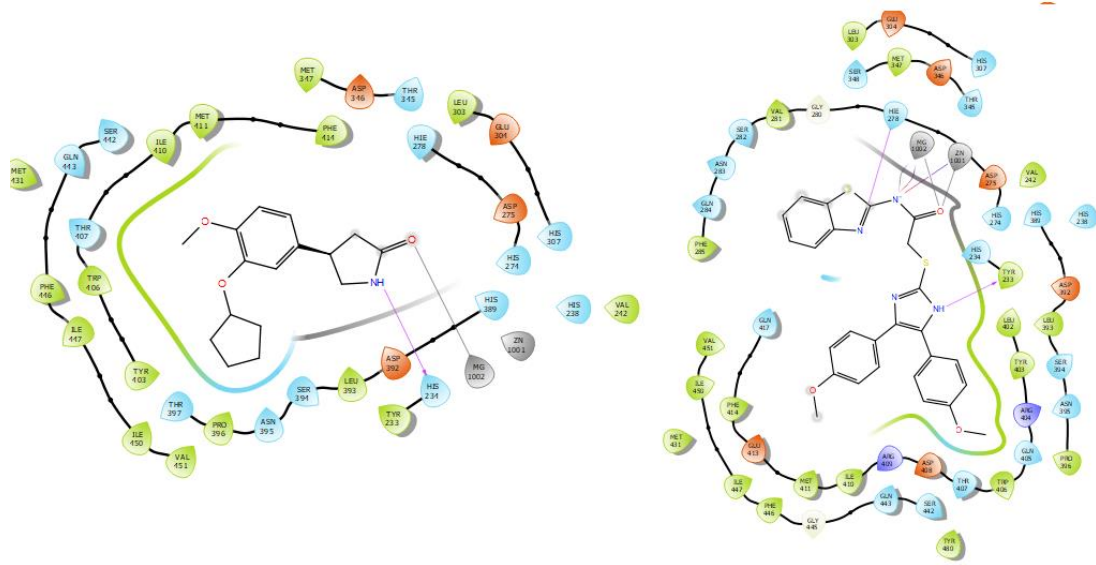
4.3.3. Nihai bileşiklerin HOH 1008 molekülü olmaksızın moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi

4.3.3.1. 5d ve rolipram bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin karşılaştırılması

Sentezlenen nihai bileşiklerden **5d** bileşiğinin docking sonuçları incelendiğinde **5d** bileşiğinin taşıdığı amit yapısındaki azot eksi yüklenmiş olup aktif yörede M cebinde bulunan metal iyonları ile tuz köprüsü ve metal koordinasyon etkileşimleri meydana getirdiği görülmektedir. Ayrıca yine amit yapısında bulunan karbonil oksijeni ile her iki metal iyonu da metal koordinasyon etkileşiminde bulunmaktadır. **5d** bileşiği iskeletinde bulunan benzotiyazol halka sisteminin 2C konumu üzerinden HIE278 rezidüsüyle ve imidazol halkasının amino tipi azotu üzerinden de Tyr233 rezidüsü ile hidrojen bağı yaptığı Şekil 4.88’de gösterilmiştir. Rolipram bileşiğinin docking sonuçları incelendiğinde ise yapısında bulunan karbonil oksijeni üzerinden yalnızca Mg⁺² iyonu ile bir metal koordinasyon etkileşimi ve piroldin-2-on halkasında bulunan azot üzerinden His234 rezidüsü ile bir hidrojen bağı oluşumu Şekil 4.88’de gösterilmiştir. Rolipram ve **5d** bileşiğinin aktif yöre ile yaptığı etkileşimlerin özeti Şekil 4.89’da verilmiştir.



Şekil 4.88. Rolipram (solda) ve **5d** (sağda) bileşiğinin aktif yöredeki His234 ile yaptıkları hidrojen bağları

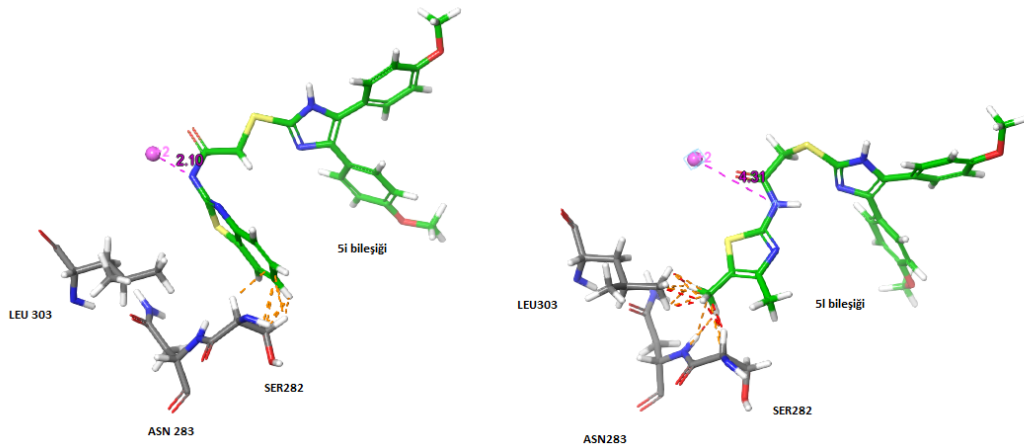


Şekil 4.89. Rolipram (solda) ve **5d** (sağda) bileşiğinin aktif yöre-ligand etkileşimlerinin şematik karşılaştırılması

4.3.3.2. **5d** dışındaki bileşiklerinin moleküler modelleme çalışması verilerinin değerlendirilmesi

Sentezlenen nihai bileşiklerden benzotiyazol halka sistemi taşıyanlar (**5a-5h**) amit yapısındaki negatif yüklü azot üzerinden aktif yörede bulunan her iki metal iyonu ile de tuz köprüsü oluşturmuştur. Benzotiyazol halkası yerine tiyazol halkası taşıyan bileşikler (**5i-5l**) negatif yüklü azota sahip olsalar da tuz köprüsü için metal iyonlarına yeterince yaklaşamadıkları görülmüştür. Her ne kadar zayıf hidrofobik etkileşimler olsalar da

tiyazol halka sistemi ile Ser282, Leu303, Asn283 rezidüleri etkileşirken benzotiyazol halka sistemiyle yalnız Ser282 rezidüsü etkileşime girmiştir. Kurulan bu van der Waals etkileşimleri negatif yüklü azot ve Mg^{+2} arasındaki mesafenin artmasına neden olarak tuz köprüsü oluşumlarını etkilediği Şekil 4.90'da görülmüştür. Benzotiyazol halkası taşıyan bileşiklerden **5c** ve **5h** bileşikler dışındakiler HIE278 ve Tyr233 rezidüleriyle sırasıyla benzotiyazol halkasının 2C konumundan ve imidazol halkasının amino tipi azotu ile hidrojen bağı oluşturduğu izlenmiştir. **5f** bileşiği benzotiyazol halkası taşıyıp Phe446 rezidüsü ile π - π etkileşimine giren tek bileşik olmuştur. π - π etkileşimlerinin az olmasının nedeni tuz köprülerinin oluşması ve fenilalanin rezidülerinin oluşturduğu aktif yörenin dar cebine bileşiklerin yerleşmesinde pozisyon değişikliği yaratması olarak gösterilebilir. Aktif yöre ile tuz köprüsü oluşturmayan tiyazol halkası taşıyan nihai bileşiklerin tiyazol halkası üzerinden HIE278, Phe414 ve His234 ile π - π etkileşimine girdiği Tablo 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.90. **5d** ve **5l** bileşiklerinin Ser282, Leu303, Asn283 rezidüleri ile etkileşimlerine ait şematik gösterimi

Tablo 4. 5. HOH 1008 silinerek yapılan docking sonuçlarına göre; nihai bileşikler ve rolipram ile IBMX bileşiklerinin etkileştiği amino asitler, etkileşme türü ve etkileşim mesafeleri (Å)

Bileşik	Hidrojen Bağı (Etkileşim Mesafesi (Å))	Tuz Köprüsü (Etkileşim Mesafesi (Å))	π - π Etkileşimi (Etkileşim Mesafesi (Å))	Metal Koordinasyon (Etkileşim Mesafesi (Å))
5a	Tyr233 (1.99) HIE278 (2.08)	Zn^{+2} (4.24) Mg^{+2} (2.11)	-	Zn^{+2} (2.37) Mg^{+2} (2.11)
5b	Tyr233 (1.96) HIE278 (2.18)	Zn^{+2} (4.32) Mg^{+2} (2.10)	-	Zn^{+2} (2.34) Mg^{+2} (2.13) Mg^{+2} (2.10)
5c	HIE278 (2.15)	Zn^{+2} (4.19) Mg^{+2} (2.12)	-	Zn^{+2} (2.35) Mg^{+2} (2.17) Mg^{+2} (2.12)

5d	Tyr233 (1.97) HIE278 (2.03)	Zn ⁺² (4.32) Mg ⁺² (2.10)	-	Zn ⁺² (2.35) Mg ⁺² (2.15) Mg ⁺² (2.10)
5e	Tyr233 (2.05) HIE278 (2.07)	Zn ⁺² (4.32) Mg ⁺² (2.10)	-	Zn ⁺² (2.35) Mg ⁺² (2.15) Mg ⁺² (2.10)
5f	Tyr233 (1.87) HIE278 (2.08)	Zn ⁺² (4.26) Mg ⁺² (2.10)	Phe446 (4.85) Phe446 (3.54)	Zn ⁺² (2.40) Mg ⁺² (2.13) Mg ⁺² (2.10)
5g	Tyr233 (2.01) HIE278 (2.06)	Zn ⁺² (2.10) Mg ⁺² (2.10)	-	Zn ⁺² (2.34) Mg ⁺² (2.13) Mg ⁺² (2.10)
5h	HIE278 (2.15)	Zn ⁺² (4.22) Mg ⁺² (2.11)	-	Zn ⁺² (2.36) Mg ⁺² (2.17) Mg ⁺² (2.11)
5i	Met347 (2.03) Glu304 (2.33)	-	-	Mg ⁺² (1.95)
5j	Tyr 233 (2.05) HIE278 (2.07)	-	HIE278 (4.67) Phe414 (4.56)	Zn ⁺² (2.35) Mg ⁺² (2.49) Mg ⁺² (2.13)
5k	Tyr233 (2.05) HIE278 (2.07)	-	HIE278 (4.87) His234 (4.48)	Mg ⁺² (2.14)
5l	Tyr233 (2.05) HIE278 (2.07)	-	HIE 278 (4.87) His234 (4.66)	Mg ⁺² (2.07)
IBMX	Gln443 (1.94) Gln443 (1.93)	-	Phe446 (3.77) Phe446 (4.0)	-
Rolipram	His234 (2.08)	-	-	Mg ⁺² (1.99)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşikler 5 basamaklı bir sentez prosedürü sonucu elde edilmiştir. Benzaldehit ve 4-metoksibenzaldehit bileşiklerinin kondenzasyonu ile benzoin ve türevi elde edilmiş (**1a,1b**), daha sonra amonyum tiyosiyanatla imidazol-2-tiyon halkası kapatılmıştır (**2a,2b**). Diğer yandan 2-aminobenzotiyazol ve türevleri kloroasetil klorür ile amino konumlarından asetilklorür bağlanmıştır (**3a-3d**). Çeşitliliği arttırmak ve aktivitedeki farkı değerlendirmek adına aynı reaksiyon 2-aminotiyazol ve türeviyle de gerçekleştirilmiştir (**4a,4b**). Elde edilen asetamit türevleri (**3a-3d,4a,4b**) ve 1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-tiyon türevlerinin (**2a,2b**) reaksiyonu sonucu 1*H*-imidazol-2-iltiyon-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamit türevi (**5a-5h**) ve 1*H*-imidazol-2-iltiyon-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit türevi (**5i-5l**) bileşikler sentezlenmiştir.

Sentezlenmiş nihai bileşiklerin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları elde edilmiş ve HRMS analizleri gerçekleştirilmiştir. Nihai bileşiklerin spektrumlarının yapılar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Antibiyotiklerin ve tiyaminin yapısında bulunan tiyazol halka sistemi; antikanser, analjezik, antiallerjik, antenflamatuvar, antibakteriyel, antihipertansif, antimalaryal, diüretik, antifungal, hipnotik, nöroprotektif ve antioksidan etkiler göstermektedir. Histamin, histidin ve nükleik asit gibi doğal bileşiklerde ve birçok FDA onaylı ilaçta bulunan imidazol halkası; anti-kanser, anti-HIV, anti-protozoal, anti-mikobakteriyel, anti-inflamatuvar, analjezik, anksiyolitik ve anti-diyabetik aktiviteden sorumlu tutulmaktadır. Benzer şekilde benzotiyazol halkası da antidiyabetik, anti-inflamatuvar, antikonvülsan, antikanser, antiviral, antibakteriyel, antitüberküloz ve antioksidan aktiviteler göstermektedir (Diab vd., 2023). Farmakoforik özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla geniş aktivite yelpazesine sahip olan imidazol, tiyazol ve benzotiyazol aromatik halka sistemlerini asetamit ile birleştirerek sentezlenen nihai bileşiklerin PDE4B enzimi üzerindeki inhibisyon gücü modelleme ve aktivite deneyleri yardımıyla tartışılmıştır.

Rolipram ve IBMX bileşikleri sırasıyla PDE-4B enzimine karşı 130 nM (Mackenzie ve Houslay, 2000) ve 31 µM'lık (Huai vd., 2004) IC₅₀ değerlerine sahiptir. Rolipram PDE4 selektif inhibitör bileşiktir. Sentezlenmiş nihai bileşiklerin de rolipram ve IBMX bileşiklerine benzer şekilde aktif yöreye katlanarak sandviç şeklinde oturduğu docking sonuçları ile gösterilmiştir. Nihai bileşiklerin sahip olduğu; rolipram ve IBMX'te benzer şekilde bulunan amit yapısı ve hidrofobik yöreler bu bileşiklerin PDE-4 enzimine karşı etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. Nihai bileşikler arasında, en düşük IC₅₀

değerine sahip olanlar **5i** ($4.50 \pm 0.35 \mu\text{M}$) ve **5d** ($10.09 \pm 0.40 \mu\text{M}$) bileşikleridir. **5i** ve **5d** bileşikleri IBMX ile karşılaştırıldığında daha düşük IC_{50} değerine sahip oldukları görülmüştür. Nihai bileşiklerde ayrıca moleküler docking işlemi gerçekleştirilmiş olup bu işlem sonucunda elde edilen skorlar ve bağlanma pozları değerlendirilmiş olup bileşiklerin aktif yöre amino asitleri ile ağırlıklı olarak π - π etkileşimi, hidrojen bağları, tuz köprüleri ve metal koordinasyon etkileşimleri meydana getirdikleri gözlemlenmiştir. IC_{50} sonucu en düşük olan **5i** ve **5d** bileşiklerinin moleküler modellemede elde edilen glide skorları IBMX'e göre daha düşük çıktığı görülmüştür. Ayrıca **5i** ve **5d** bileşiklerinin ligand-reseptör etkileşimi incelendiğinde nihai bileşikler arasında sadece **5i** bileşiğinin enzim aktif yöresi ile π -katyon etkileşimi ve sadece **5d** bileşiğinin enzim aktif yöresi ile halojen bağına katıldığı görülmektedir. Aktivite ve docking sonuçlarını birbirini destekler nitelikte olup, aktivite çalışmasının MTT sitotoksosite testi ile koordine bir şekilde yapılması gerekmektedir.

İleriki çalışmalarda bu çalışmada elde edilen bileşiklerin tüm PDE4 izoformları üzerinden docking ve aktivite çalışmalarının yapıp farklı PDE izoformlarına seçiciliklerinin karşılaştırılması planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Amir, A., Amini, M., Salehi, M., Sadeghian, H., Alimardani, M., Sakhteman, A., Nadri, H. & Shafiee, A. (2012). Synthesis and sar study of 4,5-diaryl-1*H*-imidazole-2(3*H*)-thione derivatives, as potent 15-lipoxygenase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24), 7160–66.
- Anderson, E. B., & Timothy E. L. (2010). Imidazole- and imidazolium-containing polymers for biology and material science applications. *Polymer*, 51(12), 2447–2454.
- Balasubramanian, G., Narayanan, S., Andiappan, L., Sappanimuthu, T., Thirunavukkarasu, S., Sundaram, S., Natarajan, S., Sivaraman, N., Rajagopal, S., Nazumudeen, F. A. A., Saxena, S., Vishwakarma, S. L., Narayanan, S., Sharma, G.V.R., Srinivasan, C. V. & Kilambi, N. (2016) In vivo effective dibenzo[b,d]furan-1-yl-thiazoles as novel PDE-4 inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(22), 5702–16.
- Barta, T. E., Stealey, M. A., Collins, P. W. & Weier, R. M. (1998). Antiinflammatory 4,5-diarylimidazoles as selective cyclooxygenase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 8(24), 3443-8.
- Behrooz, M., & Salehabadi, H. (2010). “Ammonium chloride; as a mild and efficient catalyst for the synthesis of some 2-arylbenzothiazoles and bisbenzothiazole derivatives.” *European Journal of Chemistry* 1(4):377–80. doi: 10.5155/eurjchem.1.4.377-380.165.
- Bellina, F., Cauteruccio, S. & Rossi, R. (2007). Synthesis and biological activity of vicinal diaryl-substituted 1*H*-imidazoles. *Tetrahedron*, 63(22), 4571–4624.
- Beltejar, M. C. G., Lau, T. H., Golkowski, M. G., Ong, S. E. & Beavo, J. A. (2017). Analyses of pde-regulated phosphoproteomes reveal unique and specific camp-signaling modules in T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(30), E6240–49. doi: 10.1073/pnas.1703939114.
- Benhmamou, D., Aouad, M. R., Salghi, R. Zarrouk, A., Assouag, M., Benali, O., Messali, M., Zarrok, H. & Hammouti, B. (2012). Inhibition of c38 steel corrosion in hydrochloric acid solution by 4,5-diphenyl-1*H*-imidazole-2-thiol: gravimetric and temperature effects treatments. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* , 2012(7), 3498–3504.
- Bhargava, P. N., & Ram, P. (1965). The Synthesis of Local Anaesthetics. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 38(3), 339-341. <https://doi.org/10.1246/bcsj.38.339>.
- Bhatnagar A., Sharma P. K., & Kumar N. (2011). A review on ‘imidazoles’: their chemistry and pharmacological potentials. *International Journal of PharmTech Research*, 3(1), 268–82.

- Bhogal, S., Khraisha, O., Madani, M. A., Treece, J., Baumrucker, S. J. & Paul, T. K. (2019). Sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Therapeutics*, 26, 520–26.
- Blum, C. A., Xiaozhang Z., & De Lombaert, S. (2004). Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 2-cyclohexyl-4-phenyl-1*H*-imidazoles: potent and selective neuropeptide Y5-receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(9), 2318–25.
- Bogert, M. T., & Chertcoff, M. (1924). Researches on thiazoles a new group of dyes as intermediates the preparation of thiazole dyes of doebner violet type. *Journal of the American Chemical Society*, 46(12), 2864–71.
- Bolger, G., Michaeli, T., Martins, T., John, S., Steiner, B., Rodgers, L., Riggs, M., Wigler, M. & Ferguson, K. (1993). A family of human phosphodiesterases homologous to the dunce learning and memory gene product of drosophila melanogaster are potential targets for antidepressant drugs. *Journal of Molecular Cell Biology*, 13(10), 6558–6571.
- Brantley, E., Antony, S., Kohlhagen, G., Meng, L., Agama, K., Stinson, S. F., Sausville, E. A., & Pommier, Y. (2006). Anti-tumor drug candidate 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole induces single-strand breaks and DNA-protein cross-links in sensitive MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, 58(1), 62–72.
- Bredereck H., Gompper R., Schuh H. G. V. & Theilig G. (1964). Syntheses with acid amides, particularly formamide. *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, 241–300.
- Brimblecombe, R. W., Duncan, W. A. M., Durant, G. J., Emmett, J. C., Ganellin, C. R. & Parsons, M. E. (1975). Cimetidine a non-thiourea H₂-receptor antagonist. *The Journal of International Medical Research*, 975(3), 86–92.
- Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., Avery, G. S. & Chow, A. W. (1978). Evaluations on new drugs metronidazole in anaerobic infections: a review of its activity, *Pharmacokinetics and Therapeutic Use*, 16(5), 387-417.
- Brown, E. G. (1998). *Ring nitrogen and key biomolecules*. Springer, Netherlands.
- Buck, J. S., & Jenkins, S. S. (1929). Catalytic reduction of alpha-diketones and their derivatives, *Department of chemistry, Duke university*, 2163-2167.
- Butcher, R. W. & Sutherland E. W. (1962). Adenosine 3',5'-phosphate in biological materials: I. purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3',5'-phosphate in human urine. *Journal of Biological Chemistry*, 237(4), 1244–50.

- Cesare, A. J., & Roger R. R. (2010). Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications. *Nature Reviews Genetics*, 11(5), 319–30.
- Chambers, V. S., Marsico, G., Boutell, J. M., Antonio, M. D., Smith, G. P. & Balasubramanian, S. (2015). High-throughput sequencing of dna g-quadruplex structures in the human genome. *Nature Biotechnology*, 33(8), 877–81.
- Chu, Z., Xu, O., Zhu, O., Ma, X., Mo, J., Lin, G., Zhao, Y., Gu, Y., Bian, L., Shao, L., Guo, J., Ye, W., Li, J., He, G. & Xu, Y. (2021). Design, synthesis and biological evaluation of novel benzoxaborole derivatives as potent pde4 inhibitors for topical treatment of atopic dermatitis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 213, 1-10.
- Coldren, W. H., Tikunova, S. B., Davis, J. P., & Lindert, S. (2020). Discovery of Novel Small-Molecule Calcium Sensitizers for Cardiac Troponin C: A Combined Virtual and Experimental Screening Approach. *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 60(7), 3648–3661.
- Cook, A. H., MacDonald, S.F., Heilbron, I. & Mahadevan, A. P. (1949). Synthesis and cytotoxicity evaluation of thiazole derivatives obtained from 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene- 3-carbonitrile. *Journal of Chemical Society*, 67, 1064–68.
- Çoşkun, G. P., Şahin, Z., Erdoğan, Ö., Çevik, Ö., Biltekin, S. N., Yurttaş, L., Berk, B., Ülgen, M. & Demirayak, Ş. (2023). Discovery of novel potent human chondrosarcoma (SW1353) inhibitors: 4-(2/3/4-pyridyl)thiazole 2-acetamide derivatives. *Journal of Molecular Structure*.
- Davidson, D., Weiss, M. & Jelling, M. (1937). The action of ammonia on benzil. *Organic Chemistry*, 2, 319–27.
- De Luca L. (2006). Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities. *Current Medicinal Chemistry*, 13(1), 1–23.
- Debus, H. (1858). Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 197, 199–208.
- Delmas, F., Avellaneda, A., Giorgio, C. D., Robin, M., Clercq, E. D., Timon-David, P. & Galy, J. P. (2004). Synthesis and antileishmanial activity of (1,3-benzothiazol-2-yl) amino-9-(10H)-acridinone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(8), 685–90.
- Deng, X., & Mani, N. S. (2006). An efficient route to 4-aryl-5-pyrimidinylimidazoles via sequential functionalization of 2,4-dichloropyrimidine. *Organic Letters*, 8(2), 269–72.

- de Santana, T. I., Barbosa, M. O., Gomes, P. A. T. M., da Cruz, A. C. N., da Silva, T. G., & Leite, A. C. L. (2018). Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 144, 874–886.
- Diab, H. M., Mohamed, D. M., Darweesh, A. F., Abdelhamid, I. A. & Elwahy, A. H. M. (2023). Synthesis of novel thiazole, imidazole, benzimidazole, and benzothiazole derivatives incorporating 2-phenoxy-*N*-arylacetamide unit as novel hybrid molecules. *Journal of Heterocyclic Chemistry*.
- Di Santo, R., Tafi, A., Costi, R., Botta, M., Artico, M., Corelli, F., Forte, M., Caporuscio, F., Angiolella, L., & Palamara, A. T. (2005). Antifungal agents. 11. N-substituted derivatives of 1-[(aryl)(4-aryl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-1*H*-imidazole: synthesis, anti-*Candida* activity, and QSAR studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(16), 5140–5153.
- El-Haggag, S. M., Hegazy, S. K., Abd-Elsalam, S. M. & Bahaa, M. M. (2022). Pentoxifylline, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, in adjunctive therapy in patients with irritable bowel syndrome treated with mebeverine. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 145, 112399.
- Fertig, B. A. & Baillie, G. S. (2018). PDE4-Mediated CAMP signalling. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 5(1), 8.
- Froehlich, J. E. & Rachmeler M. (1972). Effect of adenosine 3'-5'-cyclic monophosphate on cell proliferation. *Journal of Cell Biology*, 55(1), 19–31.
- Gaba, M., & Mohan, C. (2016). Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions. *Medicinal Chemistry Research*, 25(2), 173–210.
- Gabriel, S. & Lauer, W. E. (1890). Zur kenntniss des propylamins. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 23(1), 87–95.
- Ganapati, K. & Kulkarni, K.D. (1952). Chemistry of the thiazoles part v. fine structure and orientation. *Proceedings of the Indian Academy of Sciences*, 38, 45–57.
- Geronikakil, A., & Theophilidis G. (1992). Synthesis of 2-(aminoacetyl-amino)thiazole derivatives and comparison of their local anaesthetic activity by the method of action potential. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 27(7), 709-716.
- Giembycz, M. A. (2005). Phosphodiesterase-4: selective and dual-specificity inhibitors for the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2(4), 326-33.

- Grimmett, M. R. (1996). "Imidazoles." A. R. Katritzky, C. V. Rees, & E. F. V., Scriven (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. içinde (77-220) Oxford: Pergamon Press.
- Grünewald, H. (1960). The Ring Index. A list of ring Systems used in organic, von A. M. Patterson, L. T. Capell und D. F. Walker. American Society, Washington, D. C. *Angewandte Chemie*, 72(21), 793–94.
- Gurney, M. E., D'Amato, E. C. & Burgin, A. B. (2015). Phosphodiesterase-4 (PDE4) molecular pharmacology and Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 12(1), 49–56.
- Günter, G., Flüchter, S., Kirstein, M. & Kunz, T. (2003). Sex, erectile dysfunction, and the heart: a growing problem. *Herz*. 28(4), 284–90.
- Güray, T., Açıkkalp, E., Öğretir, C. & Yarlğan, S. (2007). Quantum chemical studies on protonation of some substituted thiazole derivatives. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26(1), 154–65.
- Haiyan, C., Tuyen, T. N., Kim, H. P. & Park, H. (2010). 1,5-Diarylimidazoles with strong inhibitory activity against COX-2 catalyzed PGE 2 production from LPS-induced RAW 264.7 cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(14), 4035–37.
- Hammond, C. R. (1979). 4. Elements. R. C. Weast. Boca Raton, Handbook of Chemistry and Physics içinde (120-121). Florida: CRC Press Inc.
- Hantzsch, A. (1888). Allgemeine bemerkungen über azole. *Annalen Der Chemie*, 249, 1–6.
- Hantzsch, A., & Weber, J. H. (1887). Ueber verbindungen des thiazols (Pyridins Der Thiophenreihe). *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20(2), 3118–32.
- Hassan, M. Z., Khan, S. A. & Amir, M. (2012). Design, synthesis and evaluation of N-(substituted benzothiazol-2-yl)amides as anticonvulsant and neuroprotective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 206–13.
- Hendeles, L., Massanari, M. & Weinberger, M. (1985). Update on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of theophylline. *Chest*, 88(2), 103S-111S.
- Hischer, T., Gocke, D., Fernández, M., Hoyos, P., Alcántara, A. R., Sinisterra, J. V., Hartmeier, W. & Ansorge-Schumacher, M. V. (2005). Stereoselective synthesis of novel benzoin catalysed by benzaldehyde lyase in a gel-stabilised two-phase system. *Tetrahedron* 61(31):7378–83.
- Hofmann, K. (1953). Imidazole and its derivatives part 1. A. Weissberger (Ed.) *The chemistry of heterocyclic compounds* içinde (3-26) London: Interscience Publishers Ltd.

- Hu, M. H., Lin, X. T., Liu, B. & Tan, J. H. (2020). Dimeric aryl-substituted imidazoles may inhibit alt cancer by targeting the multimeric g-quadruplex in telomere. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 186.
- Huai, Q., Liu, Y., Francis, S. H., Corbin, J. D. & Ke, H. (2004). Crystal structures of phosphodiesterases 4 and 5 in complex with inhibitor 3-isobutyl-1-methylxanthine suggest a conformation determinant of inhibitor selectivity. *Journal of Biological Chemistry*, 279(13), 13095–101.
- Ingle, A., Sinha, N., Wate, S. P. & Bhusari, K. P. (2014). Synthesis and antimicrobial activity study of some piprazino methyl imidazole derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Science and Practice*, 3(1), 13-18.
- Jansen, C., Kooistra, A. J., Kanev, G. K., Leurs, R., de Esch, I. J. P. & de Graaf, C. (2016). PDEStrIAN: A phosphodiesterase structure and ligand interaction annotated database as a tool for structure-based drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(15), 7029–65.
- Joule, J. A. & Mills, K. (2010). 1,3 - Azoles: imidazoles, thiazoles and oxazoles: reactions and synthesis. K. M. J. A. Joule (Ed.), *Heterocyclic chemistry içinde* (461–90) Manchester: A John Wiley & Sons, Ltd.
- Kamat, V., Santosh, R., Poojary, B., Nayak, S. P., Kumar, B. K., Faheem, S., Khanapure, S., Barretto, D. A. & Vootla, S. K. (2020). Pyridine- and thiazole-based hydrazides with promising anti-inflammatory and antimicrobial activities along with their in silico studies. *ACS Omega*, 5(39), 25228–39.
- Kiselyov, A. S., Semenova, M. & Semenov, V. V. (2006). Hetaryl imidazoles: a novel dual inhibitors of vegf receptors 1 and 11. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(5), 1440–44.
- Kumar, G., & Singh, N. P. (2021). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic evaluation of thiazole/oxazole substituted benzothiazole derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 107(23), 104608.
- Łączkowski, K. Z., Motylewska, K., Baranowska-Łączkowska, A., Biernasiuk, A., Misiura, K., Malm, A. & Fernández, B. (2016). Synthesis, antimicrobial evaluation and theoretical prediction of nmr chemical shifts of thiazole and selenazole derivatives with high antifungal activity against candida spp. *Journal of Molecular Structure*, 1108, 427–37.
- Laufer, S. A., Wagner, G. K., Kotschenreuther, D. A. & Albrecht, W. (2003). Novel substituted pyridinyl imidazoles as potent anticytokine agents with low activity against hepatic cytochrome p450 enzymes. *Journal of Medicinal Chemistry* 46(15), 3230–44.

- Lea, S., Metryka, A., Li, J., Higham, A., Bridgewood, C., Villetti, G., Civelli, M., Facchinetti, F. & Singh, D. (2019). The modulatory effects of the pde4 inhibitors chf6001 and roflumilast in alveolar macrophages and lung tissue from COPD patients. *Cytokine*, 123, 154739.
- Lee, J. C., Laydon, J. T., McDonnell, P. C., Gallagher, T. F., Kumar, S. & Green, D. (1994). A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, 372, 739–46.
- Li, G., He, D., Cai, X., Guan, W., Zhang, Y., Wu, J. Q. & Yao, H. (2023). Advances in the development of phosphodiesterase-4 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 15(250), 115195.
- Liu, H., Wang, Q., Huang, Y., Deng, J., Xie, X., Zhu, J., Yuan, Y., He, Y. M., Huang, Y. Y., Luo, H. B., & He, X. (2022). Discovery of novel PDE4 inhibitors targeting the M-pocket from natural mangostanin with improved safety for the treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 242, 114631.
- Liu, J., Liu, L., Zheng, L., Feng, K. W., Wang, H. T., Xu, J. P., & Zhou, Z. Z. (2022). Discovery of novel 2,3-dihydro-1H-inden-1-ones as dual PDE4/AChE inhibitors with more potency against neuroinflammation for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 238, 114503.
- Liu, W., Chen, X., & Gust, R. (2012). Synthesis, antitumor, and antibacterial activity of bis[4,5-diarylimidazol-2-ylidene]methane derivatives. *Archiv der Pharmazie*, 345(7), 557–564. <https://doi.org/10.1002/ardp.201100474>.
- Liu, X., & Dong, Z. B. (2020). “A review on domino condensation/cyclization reactions for the synthesis of 2-substituted 1,3-benzothiazole derivatives.” *European Journal of Organic Chemistry*, 4,408–19.
- Loughney K., & Ferguson K. (1996). Identification and quantification of pde isoenzymes and subtypes by molecular biological methods. C. Schudt, G. Dent, & K. F. Rabe (Ed.), *Phosphodiesterase inhibitors*. London: Academic press.
- MacKenzie, S. J., & Houslay, M. D. (2000). Action of rolipram on specific PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms and on the phosphorylation of cAMP-response-element-binding protein (CREB) and p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase in U937 monocytic cells. *The Biochemical Journal*, 347(Pt 2), 571–578.
- Mano, T., Okumura, Y., Sakakibara, M., Okumura, T., Tamura, T., Miyamoto, K., & Stevens, R. W. (2004). 4-[5-Fluoro-3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzyloxy]phenyl]-3,4,5,6-

- tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, an orally active inhibitor of 5-lipoxygenase with improved pharmacokinetic and toxicology characteristics. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 47(3), 720–725.
- Marko, D., Pahlke, G., Merz, K. H., & Eisenbrand, G. (2000). Cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterases: potential targets for anticancer therapy. *Chemical Research in Toxicology*, 13, 944-948.
- Metzger, J. V. (1979). Thiazole its derivatives. A. Weissberger & E. C. Taylor (Ed.) *The chemistry of heterocyclic compounds* içinde (28–31). Canada: Wiley.
- Mokra, D., Drgova, A., Pullmann, R., Sr, & Calkovska, A. (2012). Selective phosphodiesterase 3 inhibitor olprinone attenuates meconium-induced oxidative lung injury. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 25(3), 216–222.
- Mónica, F. Z., & De Nucci, G. (2019). Tadalafil for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(8), 929–937.
- Moss, G. P. (1998). International union of pure and applied chemistry organic chemistry division commission on nomenclature of organic chemistry (111.1) nomenclature of fused and bridged fused ring systems. *Pure & Applied Chemistry*, 70(1):143–216.
- Munera-Campos, M., & Carrascosa, J. M. (2020). Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. Actas Dermo-Sifiliograficas*, 111(3), 205–221.
- Najmedin, A., Amiri, A. K., Baghi, R., Bolourtchian, M. & Hashemi, M.M. (2009). PTSA catalyzed simple and green synthesis of benzothiazole derivatives in water. *Monatshefte Fur Chemie*, 140(12), 1471–73.
- Narayana, B., Vijaya Raj, K. K., Ashalatha, B. V., Kumari, N. S., & Sarojini, B. K. (2004). Synthesis of some new 5-(2-substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 39(10), 867–872.
- Nasab, N. H., Raza, H., Eom, Y. S., Hassan, M., Klockowski, A. & Kim S. A. (2023). Design and synthesis of thiadiazole-oxadiazole-acetamide derivatives: Elastase inhibition, cytotoxicity, kinetic mechanism, and computational studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.
- Newton, R., & Holden, N. S. (2006). New aspects of p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) biology in lung inflammation. *Drug discovery today. Disease Mechanisms*, 3(1), 53–61.

- Niu, Z. X., Wang, Y. T., Zhang, S. N., Li, Y., Chen, X. B., Wang, S. Q., & Liu, H. M. (2023). Application and synthesis of thiazole ring in clinically approved drugs. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 250, 115172.
- Odds, F. C., Cheesman, S. L., & Abbott, A. B. (1986). Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 18(4), 473–478.
- O'Donnell, J. M., & Zhang, H. T. (2004). Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends in pharmacological sciences*, 25(3), 158–163.
- Omori, K., & Kotera, J. (2007). Overview of PDEs and their regulation. *Circulation research*, 100(3), 309–327.
- Ono, K., & Han, J. (2000). The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cellular signalling*, 12(1), 1–13.
- Pagès, L., Gavaldà, A., & Lehner, M. D. (2009). PDE4 inhibitors: a review of current developments (2005 - 2009). *Expert opinion on therapeutic patents*, 19(11), 1501–1519.
- Pailer, M., & Gutwillinger, H. (1977). Synthese der rac. 1-[3-hydroxy-1-(e)-octenyl]-2-imidazol-heptansäure, über die synthese von prostaglandinanalogen imidazolen, 1. mitt. *Monatshefte Für Chemie*, 108, 653-664.
- Petrou, A., Fesatidou, M., & Geronikaki, A. (2021). Thiazole Ring-A Biologically Active Scaffold. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(11), 3166.
- Plummer, C. W., Finke, P. E., Mills, S. G., Wang, J., Tong, X., Doss, G. A., Fong, T. M., Lao, J. Z., Schaeffer, M. T., Chen, J., Shen, C. P., Stribling, D. S., Shearman, L. P., Strack, A. M., & Van der Ploeg, L. H. (2005). Synthesis and activity of 4,5-diarylimidazoles as human CB1 receptor inverse agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(5), 1441–1446.
- Pratap, U. R., Mali, J. R., Jawale, D. R. & Mane, R. A. (2009). Bakers' yeast catalyzed synthesis of benzothiazoles in an organic medium. *Tetrahedron Letters* 50(12), 1352–54.
- Puia-Dumitrescu, M., Smith, P. B., Zhao, J., Soriano, A., Payne, E. H., Harper, B., Bendel-Stenzel, E., Moya, F., Chhabra, R., Ku, L., Laughon, M., Wade, K. C., & Best Pharmaceuticals for Children Act–Pediatric Trials Network Steering Committee (2019). Dosing and Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*, 211, 27–32.e1.
- Radziszewski, B. (1882). Ueber Die Constitution Des Lophins Und Verwandter Verbindungen. *Berichte Der Deutschenchemischen Gesellschaft*, 15:1493–96.

- Revesz, L., Di Padova, F. E., Buhl, T., Feifel, R., Gram, H., Hiestand, P., Manning, U., & Zimmerlin, A. G. (2000). SAR of 4-hydroxypiperidine and hydroxyalkyl substituted heterocycles as novel p38 map kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10(11), 1261–1264.
- Rodrigues Coura, J., & de Castro, S. L. (2002). A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(1), 3–24.
- Rouf, A., & Tanyeli, C. (2015). Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 97, 911–927.
- Sahin, Z., Biltekin, S. N., Bülbül, E. F., Yurttas, L., Berk, B., & Demirayak, Ş. (2020). Design and synthesis of new donepezil analogs derived from arylpiperazine scaffold as acetylcholinesterase inhibitors. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 196(3):283–93.
- Salama, M. A., & Almotabacani, L. A. (2004). Synthesis and Chemistry of Some New 2-Mercaptoimidazole Derivatives of Possible Antimicrobial Activity. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 179(2), 305–19.
- Salimi, M., Amini, M., & Shafiee, A. (2005). Syntheses of 2-alkylthio-(4,5-diaryl)imidazoles. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 180(7), 1587–92.
- Salimi, M., Ghahremani, M. H., Naderi, N., Amini, M., Salimi, E., Amanlou, M., Abdi, K., Salehi, R., & Shafiee, A. (2007). Design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-[2-alkylthio-5(4)-(4-substitutedphenyl)imidazole-4(5)yl]benzenesulfonamides as selective cox-2 inhibitors. *Acta Pharmacologica Sinica* 28(8), 1254–60.
- Schwenkgrub, J., Zaremba, M., Mirowska-Guzel, D., & Kurkowska-Jastrzębska, I. (2017). Ibudilast: a non-selective phosphodiesterase inhibitor in brain disorders. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej* (Online), 71(0), 137–148.
- Sennequier, N., Wolan, D., & Stuehr, D. J. (1999). Antifungal imidazoles block assembly of inducible NO synthase into an active dimer. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(2), 930–938.
- Sharpe, T. R., Cherkofsky, S C., Hewes, W. E., Smith, D. H., Gregory, W. A., Haber, S. B., Leadbetter, M. R., Whitney, J. G., & Hester J. B. (1985). Preparation and antiarthritic and analgesic activity of 4,5-diaryl-2-(substituted thio)-1*H*-imidazoles and their sulfoxides and sulfones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28(9), 1188–1194.

- Siddarth H. S., Visagaperumal, D., & Chandy, V. (2021). A convenient approach in the synthesis of imidazole derivatives using Debus Radziszewski reaction. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 6:431.
- Slassi, S., Aarjane, M., Amine A. (2023). Novel triazole derivatives possessing imidazole: Synthesis, spectroscopic characterization (FT-IR, NMR, UV-Vis), DFT studies and antibacterial in vitro evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1276, 1-11.
- Smith, J. S., & Johnson, F. B. (2010). Isolation of G-quadruplex DNA using NMM-sepharose affinity chromatography. *Methods In Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 608, 207–221.
- Soni, B., Bhandari, A., Ranawat, M. S., Sharma, P., Singh, R., Sharma, S., & Prajapat, R. M. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of some 2-substituted benzothiazoles containing azomethine linkage. *Pharmacophore an International Research Journal*, 2 (1), 24-33.
- Thirupataiah, B., Mounika, G., Reddy, G. S., Kumar, J. S., Hossain, K. A., Medishetti, R., Samarpita, S., Rasool, M., Mudgal, J., Mathew, J. E., Shenoy, G. G., Rao, C. M., Chatti, K., Parsa, K. V. L., & Pal, M. (2021). PdCl₂-catalyzed synthesis of a new class of isocoumarin derivatives containing aminosulfonyl / aminocarboxamide moiety: First identification of a isocoumarin based PDE4 inhibitor. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 221, 113514.
- Traumann, V. (1888). "Ueber Amidothiazole Und Isomere Derselben." *Justus Liebigs Annalen Der Chemie* 249(1), 31–53.
- Wang, H., Peng, M. S., Chen, Y., Geng, J., Robinson, H., Houslay, M. D., Cai, J., & Ke, H. (2007). Structures of the four subfamilies of phosphodiesterase-4 provide insight into the selectivity of their inhibitors. *The Biochemical Journal*, 408(2), 193–201.
- Weiss, B., & Costa, E. (1968). Regional and subcellular distribution of adenylyl cyclase and 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase in brain and pineal gland. *Biochemical Pharmacology*, 17(10), 2107–2116.
- Xie, W., Wu, Y., Zhang, J., Mei, Q., Zhang, Y., Zhu, N., Liu, R., & Zhang, H. (2018). Design, synthesis and biological evaluations of novel pyridone-thiazole hybrid molecules as antitumor agents. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 145, 35–40.
- Xu, R. X., Hassell, A. M., Holmes, W. D., Luther, M. A., Rocque, W. J., Milburn, M. V., Zhao, Y., Ke, H., & Nolte R. T. (2000). Atomic structure of pdek insights into phosphodiesterase mechanism and specificity. *Science*, 288(5472), 1822-1825.

- Xu, W., Zeng, M. T., Liu, S. S., Li, Y. S., & Dong, Z. B. (2017). Copper catalyzed synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles via tandem manner. *Tetrahedron Letters*, 58(45), 4289–92.
- von A. Hantssch. (1888). Untersuchungen über azole. *Annalen Der Chemie*, 250, 257–73.
- Yurttas, L., Özkay, Y., Karaca Gençer, H., & Acar, U. (2015). Synthesis of Some New Thiazole Derivatives and Their Biological Activity Evaluation. *Journal of Chemistry*.
- Yurttas, L., Ertas, M., Akalin Çiftçi, G., Temel, H. E. ve Demirayak, Ş. (2017). Novel benzothiazole based imidazole derivatives as new cytotoxic agents against glioma (C6) and liver (HepG2) cancer cell lines. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 55(1), 39-47.
- Zebda, R., & Paller, A. S. (2018). Phosphodiesterase 4 inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(3), S43–52.
- Zhang, X., Jia, X., Wang, J., & Fan, X. (2011). An economically and environmentally sustainable synthesis of 2-aminobenzothiazoles and 2-aminobenzoxazoles promoted by water. *Green Chemistry*, 13(2), 413–18.
- Zhao, D., Zhao, S., Zhao, L., Zhang, X., Wei, P., Liu, C., Hao, C., Sun, B., Su, X., & Cheng, M. (2017). Discovery of biphenyl imidazole derivatives as potent antifungal agents: Design, synthesis, and structure-activity relationship studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(2), 750–758.